

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

TESIS DOCTORAL

---

# **Procesos de transferencia de protón y electrón acoplados en estado basal y en estado excitado**

---

**Lic. Leandro Daniel Mena**

**Directora:** Dra. María T. Baumgartner

Instituto de Investigaciones en Físicoquímica de Córdoba

Departamento de Química Orgánica

Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Nacional de Córdoba



*El presente trabajo de tesis fue realizado en el*  
Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba  
Departamento de Química Orgánica  
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba,  
*bajo la dirección de la Dra. María Teresa Baumgartner,*  
*y se presenta a consideración de dicha Facultad para optar por el grado de*  
DOCTOR EN QUÍMICA

Febrero de 2020







**Directora de tesis**

Dra. María Teresa Baumgartner

**Comisión evaluadora**

Dra. María Gabriela Ortega

Dra. E. Laura Moyano

Dr. Gustavo A. Pino

**Evaluadora externa**

Dra. Silvina C. Pellegrinet







## Resumen

En esta tesis se aborda el estudio de un conjunto de reacciones químicas que operan bajo el mecanismo conocido como *transferencia de protón y electrón acoplados* o PCET, del inglés *Proton-Coupled Electron Transfer*. Este mecanismo implica la migración conjunta de un protón y un electrón, como entidades separadas que viajan hacia distintos destinos. A pesar de la simpleza de esta definición, las reacciones de tipo PCET a menudo se encuentran involucradas en procesos químicos y biológicos sumamente complejos. La fotosíntesis y la respiración celular son dos de los ejemplos más prominentes, en los cuales los eventos de PCET juegan un rol fundamental en la conversión de la energía solar en combustibles químicos. Debido a que el aprovechamiento de las energías renovables por parte del hombre ha adquirido una relevancia notable en nuestro tiempo, el estudio de las reacciones de PCET y su uso en la creación de sistemas inspirados naturaleza se encuentran hoy en su punto más elevado.

La mayoría de las reacciones de PCET documentadas en la literatura proceden en el estado electrónico fundamental, aunque existen algunos ejemplos que lo hacen en el estado excitado. En este trabajo se estudian ambos, con la intención de diagnosticar las diferencias y semejanzas entre ellos empleando las mismas herramientas de trabajo: una combinación de técnicas experimentales y computacionales.

En la primera parte de esta tesis se hace foco en la química del estado basal. Para eso, se estudia una reacción típica entre un alcohol aromático y un radical libre, como ejemplo característico del mecanismo de acción de los compuestos que se comportan como antioxidantes *secuestrantes de radicales*. Además de la introducción de una nueva familia de agentes antirradicalarios derivados de un alcohol aromático no convencional, lo interesante de esta parte es que detalla el descubrimiento de un nuevo mecanismo de PCET bastante inusual y diferente al que opera en las reacciones de los fenoles (los antioxidantes por excelencia) con radicales libres en solución.

Por otro lado, la segunda mitad de este trabajo se centra en el estudio de un grupo de procesos conocidos como ESIPT (por su acrónimo en inglés, *Excited State Intramolecular Proton Transfer*). La ESIPT puede ser entendida como un tipo de PCET que transcurre en estado excitado, y que es esencialmente una fototautomerización (usualmente *enol*  $\rightarrow$  *ceto*). El tautómero *ceto* emite fluorescencia típicamente corrida al rojo, una característica que ha sido aprovechada para el diseño de distintos materiales funcionales. Dada la importancia de este fenómeno, resulta necesario ampliar los límites de conocimiento actuales y dirigirlos hacia el desarrollo de estructuras nuevas y más eficientes. En este trabajo se analizan algunos aspectos centrales que hacen a la eficiencia del proceso de transferencia de protón en distintos sistemas moleculares.

Los resultados obtenidos en esta tesis dan cuenta de que procesos tan disímiles como los que caracterizan la química de un antioxidante y la de un fluoróforo basado en ESIPT proceden, en esencia, de un modo similar, aunque en distintos estados electrónicos. Esta particularidad hace que, aun tratándose de campos de estudio radicalmente diferentes, sea posible estudiarlos empleando las mismas herramientas, y dan una idea de la versatilidad de los alcoholes aromáticos a la hora de experimentar procesos de tipo PCET.



## Agradecimientos

A mi Directora, María Teresa Baumgartner, por haber sido una de las personas que más confió en mí a lo largo de mi vida.

A Tomás Tempesti, de la mano de quien entré por primera vez, hace casi 10 años, a un laboratorio de Investigación que sería, luego, el mismo donde realicé esta tesis.

A los integrantes de mi Comisión Evaluadora, por el compromiso y los consejos recibidos.

A mis compañeras tesisistas: Mariana y Dafne, que soportaron estoicamente trabajar al lado mío durante 5 años.

A Liliana, por su calidad humana y fotoquímica.

A mis compañeros calculeros Marcelo, Patricia y Noe, con quienes compartimos el gusto por ver la química a través de un monitor.

A Mariano Vera, por la generosidad con la que comparte su conocimiento, y por poner humor donde antes sólo había funciones de onda.

A los *4 del Monte*, por mantener vivas nuestras tradiciones.

A mis compañeros del Departamento en general, por quienes estoy orgulloso de ser químico orgánico.

A mis alumnos de Química Orgánica II, porque sus inquietudes catalizaron muchas de las mías durante mi trabajo de investigación.

A la Facultad de Ciencias Químicas y a la Universidad Nacional de Córdoba, por formarme como investigador.

Al CONICET, por el soporte económico.

A mis padres, Marita y Claudio, porque su esfuerzo me depositó donde hoy estoy.

A Cris, mi sostén.

A Mauro, quien me enseñó a recibirme de papá antes que de doctor.





# Contenidos

Listado de abreviaturas

xi

## I Conceptos generales

<b>1</b>	<b>Introducción</b>	<b>3</b>
1.1	Transferencia de protón y electrón acoplados	3
1.1.1	Consideraciones mecánicas	6
1.1.2	Propuesta de investigación y estructura de la tesis	7
	Referencias	8

## II Transferencia de protón y electrón acoplados en estado basal

<b>2</b>	<b>Introducción a la primera parte</b>	<b>13</b>
2.1	Los fenoles como antioxidantes	13
2.1.1	Estructura y actividad	15
2.1.2	Estrategias para maximizar la actividad: estado del arte	16
	Propuesta de investigación	19
	Referencias	20
<b>3</b>	<b>Actividad antirradicalaria de arilsulfuros derivados de 4-hidroxicumarina</b>	<b>23</b>
3.1	¿Por qué 4-hidroxicumarina?	23
3.1.1	Antecedentes pertinentes	25
3.2	Resultados y discusión	26
3.2.1	Síntesis	26
3.2.2	Actividad secuestrante de radicales DPPH	28
3.2.3	Determinación de la actividad antirradicalaria de derivados de 2,6-di- <i>tert</i> -butilfenol	34
3.2.4	Estudio computacional	36
3.2.4.1	Cálculo de la entalpía de enlace, BDE	37
3.2.4.2	Caracterización del puente-H intramolecular O—H—S	40
3.2.4.3	Modelado de la reacción con el DPPH	42
3.2.4.3.1	Perfil de la reacción en fase gaseosa y en metanol	42
3.2.4.3.2	Análisis de los orbitales frontera	49
3.2.4.3.3	Estructura y características del radical formado	51
3.2.4.4	Análisis de los orbitales intrínsecos de enlace	55
3.2.4.5	Semejanza con otros ejemplos de literatura	64

3.2.4.6	PCET en sistemas OH/S en la literatura	69
3.3	Conclusiones	73
3.4	Protocolos experimentales y computacionales	74
3.4.1	Procedimiento general para la síntesis de los compuestos estudiados	74
3.4.2	Test del DPPH	75
3.4.3	Procedimiento computacional	76
	Apéndice: Reacciones de S <sub>RN</sub> 1	77
	Referencias	80

### III Transferencia de protón y electrón acoplados en estado excitado

<b>4</b>	<b>Introducción a la segunda parte</b>	<b>85</b>
4.1	Transferencia de protón intramolecular en estado excitado	85
4.2	Absorción de un fotón y excitación electrónica	86
4.3	Relajación y emisión de fluorescencia	87
4.4	El proceso de ESIPT	98
4.5	Propuesta de investigación	91
	Referencias	92
<b>5</b>	<b>Transferencia de protón intramolecular en estado excitado hacia un átomo de carbono</b>	<b>95</b>
5.1	Introducción	95
5.1.1	Los fenoles y la fotoacidez	95
5.1.2	Transferencia de protón intermolecular en estado excitado	97
5.1.2.1	El ciclo de Förster	97
5.1.2.2	Fotoacidez asistida por el solvente	99
5.1.3	Transferencia de protón intramolecular en estado excitado (ESIPT)	100
5.1.3.1	ESIPT hacia un átomo de carbono	100
5.2	Caso de estudio: ESIPT en 2-fenilfenoles	103
5.3	Resultados y discusión	103
5.3.1	Síntesis	103
5.3.2	Fotólisis de los compuestos sintetizados	104
5.3.3	Acidez y fotoacidez de los 2-fenilfenoles: hipótesis	105
5.3.4	Espectroscopía de fluorescencia estacionaria	106
5.3.5	Espectroscopía de fluorescencia resuelta en el tiempo	108
5.3.6	Determinación experimental del p <i>K</i> <sub>a</sub> y p <i>K</i> <sub>a</sub> <sup>*</sup>	110

5.3.7	Modelado computacional	111
5.3.7.1	Determinación teórica del $pK_a$ y $pK_a^*$	112
5.3.7.1.1	Cálculo del $pK_a$	112
5.3.7.1.2	Cálculo del $pK_a^*$	114
5.3.7.2	Modelado de la reacción de ESIPT	114
5.3.7.2.1	Análisis de la SEP en los estados $S_0$ y $S_1$	115
5.3.7.2.2	Identificación de la interacción $OH\cdots\pi$ en los estados $S_0$ y $S_1$	121
5.3.7.2.3	Transferencia de carga en estado excitado	124
5.3.7.2.4	Manejo de la fotobasicidad del C acceptor	126
5.3.8	Influencia de la distribución de rotámeros en la eficiencia de la reacción	130
5.4	Conclusiones	132
5.5	Procedimientos experimentales y computacionales	132
5.5.1	Generalidades	132
5.5.2	Instrumentación	133
5.5.3	Fotólisis en estado estacionario	133
5.5.4	Detalles computacionales	133
5.5.5	Síntesis y caracterización de los compuestos	134
5.5.5.1	Análisis por espectrometría de masas de los compuestos irradiados 1, 2, 5 y 6	138
5.5.5.2	Espectros de absorción UV-visible y fluorescencia	139
5.5.5.2.1	Espectros de absorbancia a diferente pH	139
5.5.5.2.2	Determinación espectroscópica del $pK_a$ por espectrofotometría UV-vis	140
5.5.5.2.3	Emisión de fluorescencia a diferentes valores de pH	141
5.5.6	Procedimientos computacionales	142
5.5.6.1	Cálculo del $pK_a$	142
5.5.6.2	Cálculo del $pK_a^*$	144
5.5.6.3	Puntos estacionarios optimizados	145
	Referencias	148
<b>6</b>	<b>Transferencia de protón intramolecular en estado excitado hacia un átomo de nitrógeno</b>	<b>153</b>
6.1	Introducción	153
6.1.1.	ESIPT hacia N: un sistema clásico	153
6.1.2	La extensión de la conjugación como estrategia para lograr corrimientos batocrómicos	155
6.2	Caso de estudio: extensión de la conjugación del 2-hidroxifenil-benzoxazol y su impacto en el proceso de ESIPT	156

6.3	Resultados y discusión	158
6.3.1	Síntesis	158
6.3.2	Propiedades espectroscópicas	158
6.3.2.1	Absorción UV-visible	159
6.3.2.2	Emisión de fluorescencia	160
6.3.3	Efecto de la benzanulación en el carácter de la excitación $S_0 \rightarrow S_1$	163
6.3.4	Impacto de la benzanulación sobre la fuerza del enlace puente-H	164
6.3.5	Impacto de la extensión de la conjugación sobre el perfil energético del proceso de ESIPT	168
6.3.6	Racionalización de los resultados: el modelo del plano nodal y la regla de Baird	169
6.3.6.1	El modelo del plano nodal	169
6.3.6.2	La regla de Baird	171
6.4	Conclusiones	175
6.5	Procedimientos experimentales y computacionales	175
6.5.1	Generalidades	175
6.5.2.	Síntesis	176
6.5.3	Cálculos computacionales	176
	Referencias	176

## IV Comentarios finales

<b>7</b>	<b>Conclusiones y perspectivas</b>	<b>181</b>
	Anexo	184

## Listado de abreviaturas

ATP	adenosín trifosfato
PCET	<i>proton-coupled electron transfer</i>
D <sub>p</sub>	donador de protones
A <sub>p</sub>	aceptor de protones
D <sub>e</sub>	donador de electrones
A <sub>e</sub>	aceptor de electrones
Tyr	tirosina (aminoácido)
His	histidina (aminoácido)
punte-H	interacción de tipo puente hidrógeno
TP	transferencia de protón
TE	transferencia de electrón
k <sub>B</sub>	constante de Boltzmann
T	temperatura
HAT	<i>Hydrogen Atom Transfer</i>
GPx	enzimas glutatión peroxidasas
BDE	<i>Bond Dissociation Enthalpy</i>
IP	potencial de ionización
BHA	butil-hidroxianisol
4HC	4-hidroxicumarina
DPPH	radical 2,2-difenil-1-picrilhidracilo
NADPH	Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido-Fosfato
EC50	concentración efectiva media
S <sub>RN</sub> 1	sustitución nucleofílica radicalaria unimolecular
DMSO	dimetilsulfóxido
Br-4HC	3-bromo-4-hidroxicumarina
Ar	grupo arilo
UV	ultravioleta
BHT	butilhidroxitolueno
GDE	grupo donador de electrones
ArOH	alcohol aromático
DTB	2,4-di- <i>tert</i> -butilfenol
SPLET	<i>Sequential Proton Loss-Electron Transfer</i>
ET-PT	<i>Electron Transfer-Proton Transfer</i>
PA	afinidad protónica
ETE	entalpía de transferencia de electrón
PDE	energía de disociación del protón
pH	potencial de hidrógeno
K <sub>a</sub>	constante de disociación ácida
pK <sub>a</sub>	-logK <sub>a</sub>
DFT	Teoría del Funcional de la Densidad
B3LYP	funcional híbrido <i>Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr</i>
PCM	<i>Polarizable Continuum Model</i>
NCI	<i>(Non-covalent interactions)</i>

AIM	teoría de <i>Atoms In Molecules</i>
QTAIM	<i>Quantum Theory of Atoms in Molecules</i>
BCP	punto crítico de enlace ( <i>Bond Critical Point</i> )
OMe	grupo metoxi
RC	complejo de reactantes
TS	estado de transición
PC	complejo de productos
IRC	coordenada intrínseca de reacción ( <i>Intrinsic Reaction Coordinate</i> )
ArO <sup>•</sup>	radical ariloxilo
SOMO	<i>Singly Occupied Molecular Orbital</i>
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
IBO	<i>Intrinsic Bond Orbitals</i>
NBO	<i>Natural Bond Orbitals</i>
SA-CASSCF	método de cálculo <i>State-Averaged Complete Active Space Self-Consistent Field</i>
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potasio
RMN	resonancia magnética nuclear
ESIPT	<i>Excited State Intramolecular Proton Transfer</i>
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
ESPT	<i>Excited State Proton Transfer</i>
FEG	energía de Förster ( <i>Förster Energy Gap</i> )
LFP	<i>Laser Flash Photolysis</i>
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución ( <i>High-Resolution Mass Spectrometry</i> )
TDDFT	Teoría del Funcional de la Densidad Dependiente del Tiempo
SMD	<i>Solvation Model based on Density</i>
CAM	<i>Coulomb-Attenuating Method</i>
HF	Hartree-Fock
SEP	superficie de energía potencial
CI	intersección cónica
CASPT2	<i>Complete Active-Space Second-Order Perturbation Theory</i>
RI-CC2	<i>Resolution-of-Identity Second-Order Approximate Coupled-Cluster</i>
RDG	gradiente reducido de la densidad
SEAr	sustitución electrofílica aromática
CG/GC	cromatografía gaseosa
CG-EM/GC-MS	cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas
LR	<i>linear response</i>
DMF	dimetilformamida
TLC	cromatografía en placa delgada ( <i>Thin Layer Chromatography</i> )
OLEDs	<i>Organic Light-Emitting Diodes</i>
HBO	2-(2'-hidroxifenil)-benzoxazol
HBT	2-(2'-hidroxifenil)-benzotiazol
HPO	2-(2'-hidroxifenil)-oxazol
HNO	2-(2'-hidroxifenil)-naftoxazol
APP	ácido polifosfórico

KS	Kohn-Sham
GGA	<i>Generalized Gradient Approximation</i>
IR	infrarrojo
GIAO	<i>Gauge-Independent Atomic Orbital</i>





*A Mauro y Javier*



I

## Conceptos generales

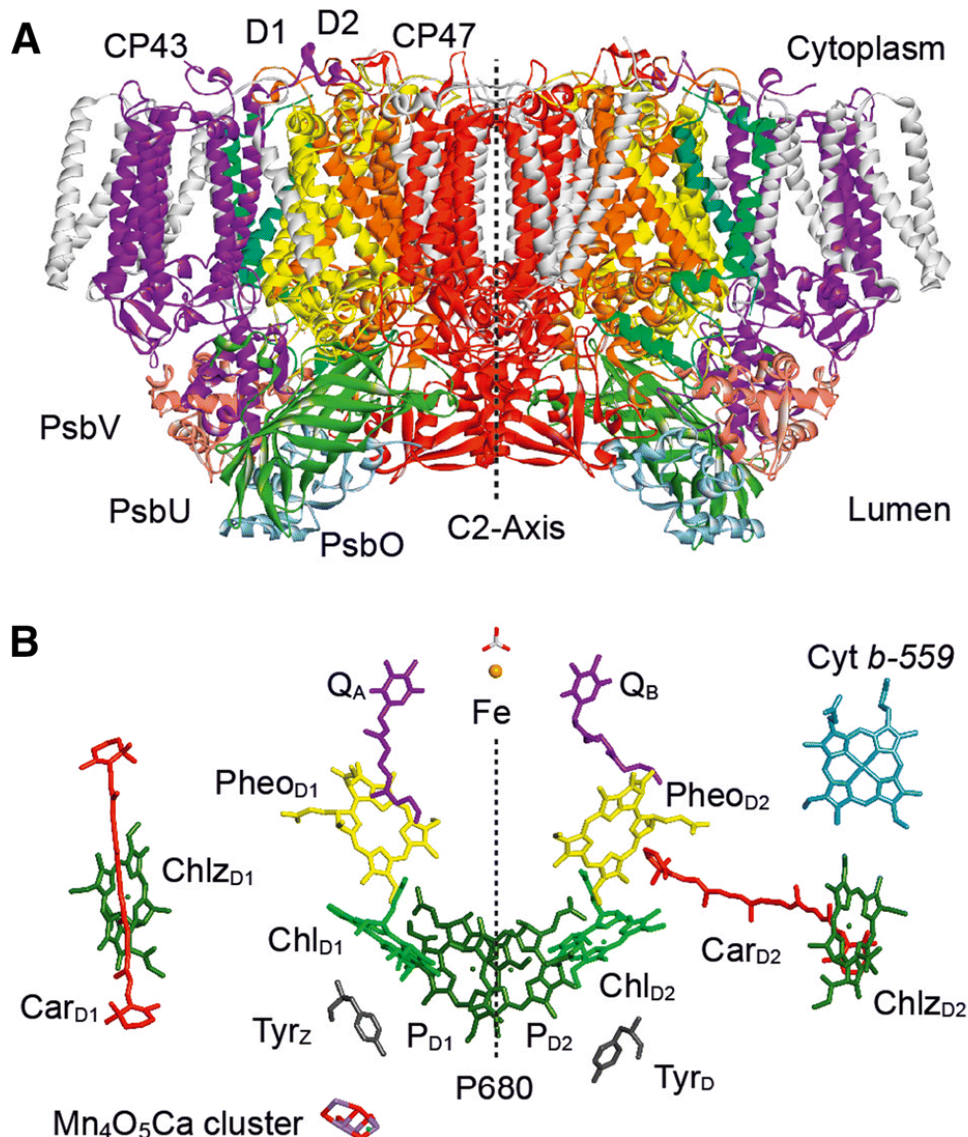


# 1 Introducción

## 1.1 Transferencia de protón y electrón acoplados

Tanto la transferencia de un protón como la de un electrón constituyen unos de los procesos más simples y ubicuos de la naturaleza. Sin embargo, pese a su simpleza, estos procesos se encuentran usualmente involucrados en mecanismos sumamente complejos, a menudo cumpliendo roles transcendentales. La respiración celular, por ejemplo, involucra una cascada de transferencias de protones y electrones que culmina en la formación de adenosín trifosfato (ATP), la moneda energética de los organismos vivos [1]. Del mismo modo, la fotosíntesis -el proceso mediante el cual las plantas (y algunas bacterias) convierten la luz en combustibles químicos- requiere de un eficiente transporte de protones y electrones entre distintos dominios celulares [2]. Estos ilustres ejemplos, junto con muchos otros, han sido el mero fruto de la optimización evolutiva de los procesos más importantes que tienen lugar en los organismos vivos, muchos de los cuales son en la actualidad tomados como modelos por el hombre para su aplicación en diversas áreas.

En la mayoría de los procesos biológicos que destacamos, el éxito o la capacidad catalítica de las enzimas involucradas se debe a la consecución de un evento clave, que implica una *transferencia acoplada de un protón y de un electrón* en un paso simple de reacción. Este evento se conoce en la literatura como *proton-coupled electron transfer* (PCET, de ahora en adelante) y, a grandes rasgos, puede ser definido como la transferencia coordinada de un protón, desde un grupo donador ( $D_p$ ) hacia uno aceptor ( $A_p$ ), que ocurre de manera conjunta con una transferencia de electrón que cursa, a su vez, desde un sitio capaz de donar ese electrón ( $D_e$ ) hacia un sitio capaz de aceptarlo ( $A_e$ ) [3]. Una de las características sobresalientes del proceso de PCET es que, por lo general, los sitios aceptores  $A_p$  y  $A_e$  se encuentran localizados en diferentes regiones dentro de un sistema molecular dado, lo que significa que el protón puede trasladarse hacia un sitio y el electrón hacia otro. Estas transferencias pueden ocurrir de manera intermolecular (como sucede en las enzimas de los sistemas biológicos) o intramolecular, si tanto los



**Figura 1.1** Estructura cristalográfica de rayos X del FS II de *T. vulcanus*. **A** Vista de la proteína dimérica, donde los dos monómeros están relacionados por un eje C2. En CP43 y CP47 están localizados los pigmentos antena; D1 y D2 reúnen los pigmentos y los cofactores del centro reactivo, y las subunidades PsbV, PsbU y PsbO estabilizan la unidad donde se oxida el agua. **B** Arreglo de pigmentos en el FS II: P680 (P<sub>D1</sub>, P<sub>D2</sub>, Chl<sub>D1</sub>, Chl<sub>D2</sub>), las dos feofitinas (Pheo<sub>D1</sub>, Pheo<sub>D2</sub>), las dos plastoquinonas (Q<sub>A</sub>, Q<sub>B</sub>) y el hierro. Además, se muestran las clorofilas (Chl) y los carotenoides (Car), el par redox *Tyr-Hys* y el *cluster* metálico Mn<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Ca. (Extraído de la ref.4)

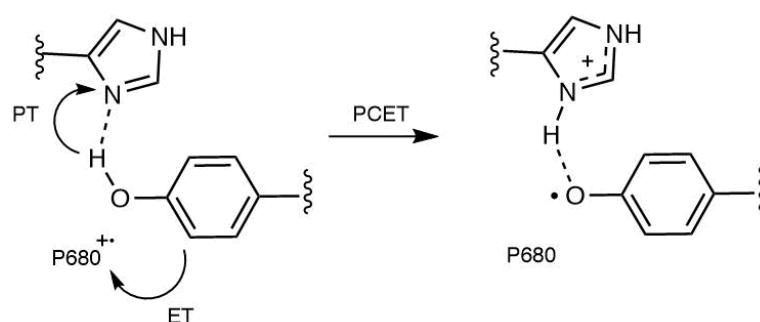
grupos donadores como los aceptores se encuentran en estrecha cercanía, formando parte de un mismo esqueleto molecular.

La gran ventaja energética de las reacciones de PCET es que permiten la consecución de procesos rápidos evitando la formación de intermediarios de alta energía, un escenario posible si las transferencias del protón y del electrón ocurriesen separadas y en etapas. El mecanismo de PCET supone un “atajo” energético, necesario para el funcionamiento eficiente de muchos sistemas, como por ejemplo el de la maquinaria enzimática de la fotosíntesis.

El proceso de fotosíntesis comienza cuando la energía de la luz solar es captada en el Fotosistema II (FS II, Fig. 1.1) [4] y propagada a un centro reactivo, P680, a través de un arreglo de compuestos *antena*. Un electrón del centro P680 es excitado, y luego se desencadena una cascada de transferencias electrónicas. Este *donador primario*

oxidado,  $P680^{+}$ , es reducido por un par *Tyr-Hys*, que a su vez es reducido por un *cluster* de  $Mn_4CaO_5$  presente en el *complejo de evolución de oxígeno*, una enzima que se encarga de oxidar el agua para dar protones y oxígeno molecular, también a través de un mecanismo de PCET [5].

Dentro del FS II, la interfaz entre los rápidos pasos de fotoiniciación y el lento proceso catalítico de oxidación de agua es el par redox de aminoácidos *Tyr-Hys* (Fig. 1.2) [6]. Este par funciona como un mediador entre el donador de electrón ( $P680^{+}$ ) y el complejo de evolución de oxígeno, acoplando la transferencia de protón y electrón entre los dos sitios, separados a una distancia de 10 Å. La maquinaria de FS II permite a la célula almacenar energía a través del proceso de oxidación del agua, y emplearla luego.

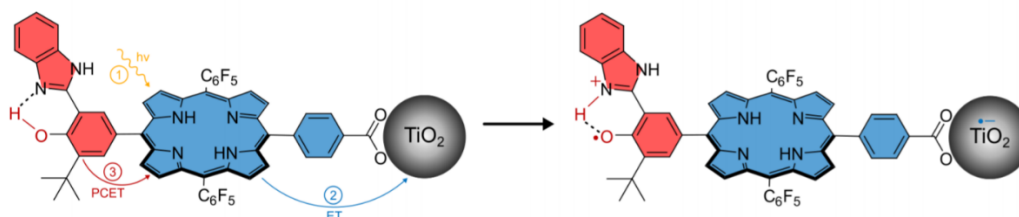


**Figura 1.2** El par redox *Tyr-His* en el fotosistema II, donde se ilustra la transferencia de un electrón del fenol al aceptor oxidado  $P680^{+}$  y la transferencia del protón fenólico hacia el nitrógeno básico de *Tyr*, lo que conduce a la formación de un radical fenoxilo.

Debido a que la captación de energía a partir de fuentes renovables y su almacenamiento son asuntos sumamente prioritarios en la agenda internacional, cada vez más esfuerzos están siendo dedicados hoy a emular la manera en la que trabajan las plantas, dando origen a sistemas de *fotosíntesis artificial* [7]. En este sentido, muchas de las investigaciones de este campo están dedicadas a entender y reproducir el rol que cumplen las reacciones de PCET en la fotosíntesis.

Los sistemas artificiales inspirados en la naturaleza buscan imitar los distintos elementos de los sistemas naturales, identificando las partes más importantes e intentando reunirlos en un mismo arreglo molecular [8,9]. Por ejemplo, el grupo de Thomas y Ana Moore, en la Universidad de Arizona, ha diseñado estructuras en las que una porfirina se encuentra enlazada a una unidad bencimidazol-fenol, sobre la superficie de una nanopartícula de  $TiO_2$  (Fig. 1.3) [10,11]. En esta construcción, el bencimidazol-fenol imita la cupla *Tyr-Hys* (Fig. 1.2), la porfirina emula a la clorofila de  $P680$ , y la nanopartícula hace las veces de feofitina, el aceptor de electrones del FS II. La irradiación de la porfirina conduce a una transferencia electrónica desde el pigmento en estado excitado hacia la banda de conducción del  $TiO_2$ , formando un estado inicial con separación de cargas. Esta separación promueve la reacción de PCET, en la que un electrón del fenol se trasfiere hacia la porfirina mientras que el protón viaja a un átomo de N del bencimidazol, lo que resulta en un radical fenoxilo estabilizado por puente-H. Este sencillo modelo dio lugar a las primeras aplicaciones

en celdas de fotosíntesis artificial para oxidar agua, un tema que todavía se encuentra en auge [12,13].



**Figura 1.3** Sistema inspirado en la naturaleza que busca imitar los procesos elementales que ocurren en el FS II.

Con el tiempo, las reacciones de PCET han ganado un lugar protagónico dentro de un amplio abanico de procesos químicos y bioquímicos, que incluyen el funcionamiento de distintas enzimas [14,15], la catálisis metálica y su uso en la oxidación de agua [16,17], la electroquímica [18], la síntesis orgánica [19] e incluso las reacciones redox entre moléculas orgánicas simples [20]. Pese a tratarse de procesos elementales, se encuentran lejos de ser considerados simples; en la actualidad, el centro del debate gira en torno a *cómo procede el mecanismo* de la PCET en los distintos sistemas.

## 1.1.1

### Consideraciones mecánísticas

Las reacciones de PCET abarcan una serie de “submecanismos” según los cuales tienen lugar la transferencia del protón (en adelante, TP) y del electrón (TE). Básicamente, estas reacciones pueden ocurrir en etapas (primero se transfiere el protón y luego el electrón, y viceversa) o de manera concertada, sin intermediarios, e involucrando un único estado de transición [21]. La direccionalidad del proceso depende de la naturaleza de los aceptores  $A_p$  y  $A_e$ , y se divide en unidireccional (colinear) y bidireccional (ortogonal). Estas distinciones no pueden ser definidas de manera totalmente rigurosa, ya que tanto el protón como el electrón se comportan cuánticamente, y por lo tanto no pueden estar localizados en un punto del espacio en un determinado tiempo; por lo general, al hablar de PCET se habla de un marco que unifica estos mecanismos.

Históricamente, el tratamiento teórico de la reacción de PCET [22] surgió a partir de la teoría de Marcus para TE [23,24], como una expansión natural. Uno de los aspectos modernos se basa en que el protón puede ser tratado de una manera cuántica en vez de clásica, por lo que las reacciones de PCET pueden ser descritas en términos de un subsistema protón-electrón (tratado cuánticamente) y de un sistema que abarca el resto de los núcleos (comúnmente tratados de manera clásica) [25]. El subsistema protón-electrón es representado por estados mixtos vibrónicos de protón y electrón, en lugar de hacerlo considerando sólo estados puramente electrónicos; los estados vibrónicamente adiabáticos puede ser calculados resolviendo una ecuación de Schrödinger mixta para protón y electrón. Si la diferencia de energía entre el estado



basal vibrónico de protón/electrón y el primer estado vibrónico excitado es superior a la energía térmica del sistema ( $k_B T$ ), la reacción es *vibrónicamente adiabática*, y ocurre en el estado basal; de lo contrario, es *vibrónicamente no adiabática*, y se involucran estados excitados.

Para las reacciones de PCET concertadas, el límite vibrónicamente adiabático se corresponde con el límite de Born-Oppenheimer.\* En ese régimen, los electrones responden instantáneamente al movimiento del protón que se transfiere, y el protón también responde igual al movimiento de los otros núcleos. Como se puede imaginar, este caso no es el más usual; lo corriente para este tipo de reacciones es que sean vibrónicamente no adiabáticas. En ese régimen, la TP puede ser *electrónicamente adiabática* o *electrónicamente no adiabática*: en el primer caso, el tiempo que tarda el protón en experimentar efecto túnel es mucho más largo que el de la TE, y lo opuesto para el segundo. Hammes-Schiffer ha propuesto que el grado de no-adiabaticidad permite diagnosticar si una reacción ocurre como transferencia de átomo de hidrógeno o HAT (del inglés *Hydrogen Atom Transfer*) o como una PCET concertada [26]; volveremos a este punto en el siguiente capítulo.

Naturalmente, el desarrollo teórico también se adapta al estado excitado, en donde las reacciones de PCET juegan un rol importante en muchos procesos fotoquímicos. Típicamente, en los sistemas que experimentan estas reacciones, los grupos  $D_e$  y  $A_e$  se encuentran separados espacialmente por un cromóforo (por ejemplo, un anillo aromático), y la TE es nombrada usualmente *transferencia de carga* o *charge transfer* [27], que no es otra cosa que la redistribución de la densidad electrónica luego de la excitación. Del mismo modo que mencionábamos más arriba, la transferencia de carga puede ocurrir antes o después que la TP en el estado excitado, o incluso concomitantemente. Que la reacción ocurra de manera secuencial o concertada dependerá del grado de acoplamiento entre los estados vibrónicos de los reactantes y de los productos. Generalmente, en la mayoría de los sistemas moleculares que presentan PCET en estado excitado, la TE ocurre antes que la TP [28,29] En algunos casos, la TE puede ser considerada como adiabática o incluso *vertical* [30], dándose durante la excitación en la región de Franck-Condon.

## 1.1.2.

### Propuesta de investigación y estructura de la tesis

En esta tesis nos abocaremos al estudio de algunos sistemas experimentales simples que experimentan *-a priori-* reacciones de PCET en estado basal y en estado excitado. Entre el profuso abanico de opciones disponibles, hemos optado por aquellos que revisten un interés particular, un “valor agregado” más allá de la reacción en sí. De hecho, el fin quizá más pragmático de este trabajo está relacionado con la lógica de *entender el proceso, para poder mejorar su desempeño*. A estos fines, intentaremos a lo largo de este texto establecer un equilibrio entre la interpretación de las observaciones

---

\* En mecánica cuántica, la aproximación de Born-Oppenheimer supone que el movimiento de los núcleos atómicos y el de los electrones en una molécula pueden ser tratados de manera separada, en base a la gran diferencia que existe entre sus masas.

experimentales y su racionalización, aunque sin hacer foco en complejos abordajes teóricos. Esta propuesta se encuentra a caballo entre un estudio experimental y uno teórico, y su naturaleza dual acaso resulte un adecuado balance para introducirnos en un campo que, todavía hoy, tiene mucho para revelar.

Este manuscrito está dividido en dos partes. La primera de ellas corresponde al estudio de reacciones de PCET en estado basal que involucran alcoholes aromáticos. La lógica de esa sección no está basada en dirigir el estudio inicialmente hacia la PCET en sí, sino más bien en *descubrir* el mecanismo operante en una reacción sencilla. En particular, se encontró que la PCET era el actor clave detrás del funcionamiento de una familia de agentes antirradicalarios, contribuyendo al conocimiento que se tiene sobre el tema. Además de revelarse como el mecanismo que permite explicar la reactividad del sistema, el tipo de PCET observado en particular se trata de un ejemplo sumamente inusual, del que poco se sabe en la literatura. En consecuencia, este estudio responde algunas inquietudes, pero deja abierta otras, pendientes de exploración en un futuro mediato.

La segunda parte del trabajo involucra reacciones de PCET en estado excitado. Más allá de ser un tópico extensamente estudiado -fundamentalmente en los últimos veinte años, gracias al advenimiento de tecnologías cada vez más sofisticadas y métodos de cálculo más eficientes-, todavía se encuentra arraigado el concepto de *transferencia de protón en estado excitado*, que deja a un lado el papel del electrón en procesos que ocurren, a todas luces, vía PCET. En los capítulos 5 y 6 se intenta retomar modelos de la literatura reivindicando el rol de la TE, y poniendo en evidencia su relevancia. A ese fin, se estudian dos sistemas (uno poco convencional y uno clásico) desde una óptica más completa, persiguiendo el objetivo final de mejorar su reactividad a través del diseño molecular.

Si bien a simple vista los ejemplos estudiados en esta tesis parecen no guardar una estrecha relación, lo interesante es ver cómo la manera en que se comportan puede ser explicada del mismo modo, a través de una misma lógica, y empleando las mismas herramientas. Como veremos al pasar estas páginas, lo aprendido para un caso puede servirnos para interpretar el otro (y viceversa), haciendo una combinación balanceada de dos sistemas que, pese a ser disímiles, comparten su esencia.

## Referencias

- 
- [1] I. N. Watt, M. G. Montgomery, M. J. Runswick, A. G. W. Leslie, J. E. Walker, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2010, 107, 16823-16827.
  - [2] S. J. Mora, E. Odella, G. F. Moore, D. Gust, T. A. Moore, A. L. Moore, Acc. Chem. Res., 2018, **51**, 445-453.
  - [3] S. Hammes-Schiffer, A. A. Stuchebrukhov, Chem. Rev., 2010, **110**, 6939-6960
  - [4] W. Lubitz, M. Chrysin, N. Cox, Photosynth. Res., 2019, **142**, 105-125.
  - [5] C. W. Hoganson, G. T. Babcock, Science, 1997, **277**, 1953-1956.
  - [6] J. M. Keough, D. L. Jenson, A. N. Zuniga, B. A. Barry, J. Am. Chem. Soc. 2011, **133** 11084-11087.
  - [7] D. A. Nocera, Acc. Chem. Res., 2012, **45**, 767-776.

- [8] R. Lomoth, A. Magnuson, M. Sjödin, P. Huang, S. Styring, L. Hammarström, *Photosynth. Res.*, 2006, **87**, 25-40.
- [9] F. Lachaud, A. Quaranta, Y. Pellegrin, P. Dorlet, M. F. Charlot, S. Un, W. Leibl, A. Aukauloo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 1536-1540.
- [10] J. D. Megiatto Jr., D. D. Méndez-Hernández, M. E. Tejada-Ferrari, A.-L. Teillout, M. J. Llansola Portoles, G. Kodis, O. G. Poluektov, T. Rajh, V. Mujica, T. L. Groy, D. Gust, T. A. Moore, A. L. Moore, *Nature Chem.*, 2014, **6**, 423-428.
- [11] G. F. Moore, M. Hambourger, M. Gervaldo, O. G. Poluektov, T. Rajh, D. Gust, T. A. Moore, A. L. Moore, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 10466-10467.
- [12] W. J. Youngblood, S.-H. A. Lee, Y. Kobayashi, E. A. Hernandez-Pagan, P. G. Hoertz, T. A. Moore, A. L. Moore, D. Gust, T. E. Mallouk, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 926-927.
- [13] J. R. Swierk, T. E. Mallouk, *Chem. Soc. Rev.*, 2013, **42**, 2357-2387.
- [14] J. L. Dempsey, J. R. Winkler, H. B. Gray, *Chem. Rev.* 2010, **110**, 7024-7039.
- [15] S. J. Benkovic, S. Hammes-Schiffer, *Science*, 2003, **301**, 1196-1202.
- [16] P. Garrido-Barros, C. Gimbert-Suriñach, R. Matheu, X. Sala, A. Llobet, *Chem. Soc. Rev.*, 2017, **46**, 6088-6098.
- [17] F. Bozoglian, S. Romain, M. Z. Ertem, T. K. Todorova, C. Sens, J. Mola, M. Rodríguez, I. Romero, J. Benet-Buchholz, X. Fontrodona, C. J. Cramer, Laura Gagliardi, A. Llobet, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 15176-15187.
- [18] J. M. Savéant, *Energy Environ. Sci.*, 2012, **5**, 7718-7731.
- [19] E. C. Gentry, R. R. Knowles, *Acc. Chem. Res.* 2016, **49**, 8, 1546-1556.
- [20] N. Song, C. J. Gagliardi, R. A. Binstead, M.-T. Zhang, H. Thorp, T. J. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 18538-18541.
- [21] R. I. Cukier, D. G. Nocera, *Annu. Rev. Phys. Chem.* 1998, **49**, 337-369.
- [22] S. Hammes-Schiffer, *Acc. Chem. Res.* 2009, **42**, 1881-1889.
- [23] R. A. Marcus, *Annu. Rev. Phys. Chem.* 1964, **15**, 155.
- [24] R. A. Marcus, N. Sutin, *Biochim. Biophys. Acta* 1985, **811**, 265.
- [25] S. Hammes-Schiffer, A. V. Soudackov, *J. Phys. Chem. B*, 2008, **112**, 14108-14123.
- [26] A. Sirjoosingh, S. Hammes-Schiffer, *J. Phys. Chem. A*, 2011, **115**, 2367-2377.
- [27] *Pure and Applied Chemistry*, Volume 68, Issue 12, Pages 2223-2286, ISSN (Online) 1365-3075, ISSN (Print) 0033-4545.
- [28] P.T. Chou, C.-H. Huang, S.-C. Pu, Y.-M. Cheng, Y.-H. Liu, Y. Wang, C.-T. Chen, *J. Phys. Chem. A* 2004, **108**, 6452-6454.
- [29] P.T. Chou, Huang, S.-C. Pu, Pu, Y.-M. Cheng, W.-S. Yu, Y.-C. Yu, F.-T. Hung, W.-P. Hu, *J. Phys. Chem. A* 2005, **109**, 3777-3787.
- [30] K. W. Penfield, J. R. Miller, M. N. Paddon-Row, E. Cotsaris, A. M. Oliver, N. S. Hush, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, **109**, 5061-5065.



**II**

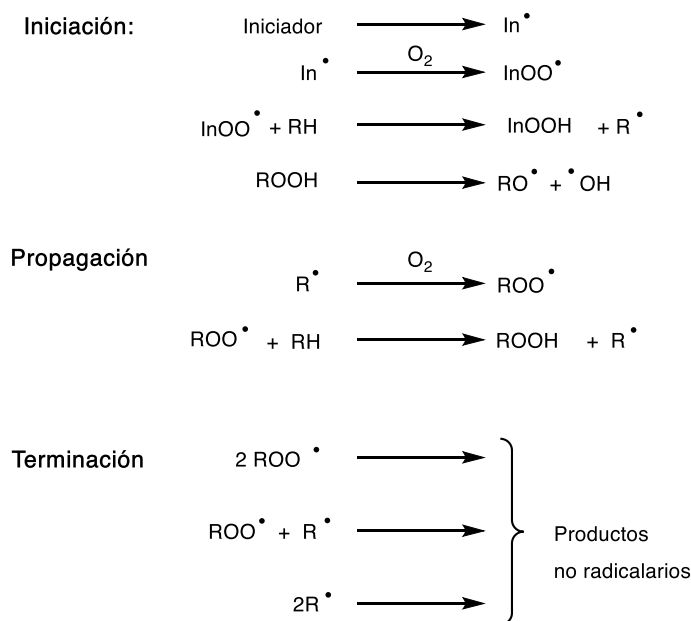
**Transferencia de protón y electrón acoplados en estado basal**



## 2 Introducción a la primera parte

### 2.1 Los fenoles como antioxidantes

En presencia de aire, la materia orgánica, tanto natural como sintética, puede experimentar un proceso de oxidación conocido como autooxidación o peroxidación, en el cual los enlaces C-H son convertidos a enlaces C-OOH como resultado de la incorporación de O<sub>2</sub> en la estructura carbonada (Esquema 2.1) [1,2]. Este proceso degradativo generalmente es considerado como dañino, sobre todo en humanos, debido a que se encuentra implicado en el desarrollo de un amplio número de enfermedades degenerativas, entre ellas mal de Alzheimer, aterosclerosis, artritis, problemas vasculares, cáncer e incluso el envejecimiento [3].

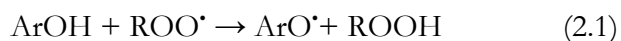


Esquema 2.1. Reacciones involucradas en el proceso de autooxidación

Existen muchas sustancias que son capaces de reducir la velocidad del proceso de autooxidación o incluso inhibirlo completamente, actuando como *antioxidantes*. Semejante tarea puede ser llevada a cabo de diferentes maneras, por lo que podemos esbozar una distinción principal en dos clases de antioxidantes: los *preventivos* y los *interruptores de cadena* [4]. Los primeros son aquellos compuestos que reducen la tasa de iniciación del ciclo oxidativo eliminando la fuente de radicales iniciales, evitando la formación de nuevas especies reactivas; ejemplo de esto son los compuestos que destruyen hidroperóxidos o que son capaces de desactivar oxígeno singlete ( $^1\text{O}_2$ ).

En organismos vivos, varias enzimas actúan como antioxidantes preventivos. La enzima superóxido dismutasa [5] produce  $\text{H}_2\text{O}_2$  como resultado del proceso de remoción de  $\text{O}_2^{\cdot-}$ ; este peróxido formado es luego consumido por acción de enzimas como catalasas, glutatión peroxidasa (GPx) y peroxirredoxinas [3]. Por otro lado, en la industria también existen ejemplos de antioxidantes que cumplen funciones similares. Los alquil- y arilfosfitos, ampliamente usados en la industria plástica como reductores estequiométricos de hidroperóxidos, son un ejemplo de esto [6].

Los antioxidantes interruptores de cadena funcionan, a diferencia de los anteriores, “neutralizando” las especies radicalarias que son las encargadas de propagar el ciclo oxidativo, disminuyendo así el número de moléculas de sustrato que son oxidadas. Los típicos ejemplos de este tipo incluyen compuestos aromáticos capaces de donar un átomo de hidrógeno (fenoles, tiofenoles y aminas) a una especie radicalaria, a través del mecanismo conocido como HAT (por *Hydrogen Atom Transfer*), que se ejemplifica en la Ecuación 1 para la reacción entre un fenol y un radical peroxilo, uno de los más comunes en procesos de autooxidación:



Este proceso fue descrito por primera vez por Bolland y Have en el año 1947, para explicar el efecto inhibitorio que causaba el fenol en la autooxidación térmica del linoleato de etilo [7]. Desde entonces, este tipo de reacciones ha sido extensamente estudiado principalmente en fenoles, los antioxidantes interruptores de cadena por excelencia.

En los últimos años se ha arraigado cada vez más la hipótesis de que el proceso formal de HAT en fenoles puede en realidad involucrar un mecanismo más complejo, correspondiente a una reacción de tipo PCET [8]. Este mecanismo implica la formación de una interacción de tipo puente hidrógeno entre el OH fenólico y el centro radicalario (por ejemplo, un radical peroxilo). El átomo de hidrógeno es transferido como un protón, que viaja desde el átomo de O del fenol hacia el átomo de O del radical peroxilo, y un electrón, que se mueve simultáneamente desde el orbital 2p del O fenólico hacia el orbital que contiene el electrón desapareado en el radical peroxilo (Fig. 2.1).



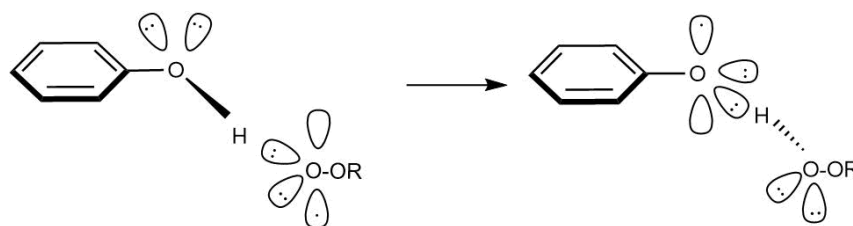
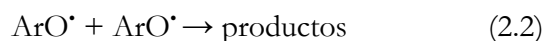


Figura 2.1 PCET entre fenol y un radical peroxilo

El radical fenoxilo formado ( $\text{ArO}^\bullet$ ) se encuentra estabilizado por resonancia, y es en consecuencia mucho menos reactivo que los radicales peroxilo, por lo que no es capaz de continuar (idealmente) con la oxidación del sustrato. Este radical se consume a través de la homorreacción bimolecular correspondiente, o reaccionando con otro radical peroxilo  $\text{ROO}^\bullet$ , para dar un aducto de capa cerrada. Generalmente, los fenoles son capaces de inhibir entre 1 y 2 cadenas oxidativas, lo que significa que reaccionan con los  $\text{ROO}^\bullet$  a través de procesos estequiométricos simples, como se puede advertir al interpretar las ecuaciones 2.2 y 2.3:



## 2.1.1

### Estructura y actividad

En 1963, Howard e Ingold [9] descubrieron que la inhibición de la autooxidación del estireno por parte de fenoles *meta* y *para*-sustituídos,  $\text{X-C}_6\text{H}_4\text{OH}$ , presentaba una excelente correlación de Hammett empleando los parámetros  $\sigma^+(\text{X})$  introducidos por Brown y Okamoto [10].\* La actividad de los fenoles aumentaba conforme lo hacía el carácter donador de electrones de los sustituyentes, incrementando la velocidad de la reacción 2.1 por un factor de 3,2 y 16,4 al pasar de H a  $\text{CH}_3$  y a  $\text{OCH}_3$ , respectivamente. Más tarde se demostró que la velocidad de la reacción entre fenoles radicales peroxilo (ecuación 2.1) se correlaciona con la entalpía de disociación del enlace (BDE, por *Bond Dissociation Enthalpy*) O-H de los fenoles [11], es decir que la “fuerza” del enlace O-H determina la facilidad con la que el átomo de hidrógeno puede ser transferido, y eso afecta la velocidad de la reacción. Este razonamiento constituyó el inicio de una etapa en la que se comenzó a investigar la relación estructura-actividad de los antioxidantes fenólicos como agentes capturadores de radicales, a fin de mejorar su desempeño. Los conocimientos adquiridos sobre fenoles también permitieron, lógicamente, acelerar el

\* Las constantes  $\sigma^+$  fueron determinadas para la reacción de solvólisis de cloruros de cumilo sustituidos en mezclas de acetona/agua al 90% a 25°C (referencia 10). El producto de dicha solvólisis es un carbocatión terciario con un grupo  $\text{C}^+\text{CH}_3$ , fuertemente tomador de electrones. En el caso de la reacción de los fenoles con radicales libres, la correlación con  $\sigma^+$  surge porque el producto de la reacción (un radical  $\text{ArO}^\bullet$ ) presenta también un centro fuertemente tomador de densidad electrónica (el O<sup>•</sup>).

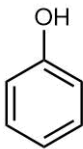
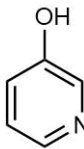
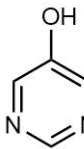
descubrimiento de otros antioxidantes que funcionan según los mismos principios, como son las aminas aromáticas o algunos compuestos azufrados.

## 2.1.2

### Estrategias para maximizar la actividad: estado del arte

Un antioxidante que funcione donando un átomo de H y atrapando radicales debería cumplir ciertos requisitos para encaminarse hacia la perfección, a saber: a) ser un compuesto que reaccione con el primer radical de interés que encuentre (p. ej. ROO<sup>•</sup>), es decir, que reaccione en condiciones de control difusional; b) que el radical fenoxilo ArO<sup>•</sup> que se forma luego de la transferencia de H no continúe con la cadena oxidativa, sino que capture un segundo radical (con una estequiometría  $n=2$ ) o incluso más, si es capaz de entrar en un ciclo catalítico y ser regenerado (en tal caso,  $n>2$ ); c) poseer una entalpía de disociación de enlace del grupo OH considerablemente menor a la del compuesto hidrogenado derivado del radical (p. ej. ROO-H) [12]. Si bien este último requerimiento es necesario para que ocurra una reacción rápida, no es una condición suficiente. Con respecto a este último punto, conviene notar que la velocidad de la reacción no depende sólo de la BDE del enlace O-H. Por ejemplo, la velocidad de la reacción de abstracción de H por parte de ROO<sup>•</sup> a 30°C es 4 órdenes de magnitud mayor para fenol [9] que para tolueno [13], aunque ambos compuestos presentan casi el mismo valor de BDE [11]. La diferencia de reactividad estriba en que la abstracción de H ocurre por diferentes mecanismos para cada compuesto, y en la existencia (o en la ausencia) de interacciones de tipo puente-H entre el sustrato y el radical. Todo esto pone de manifiesto que, a la hora de elaborar predicciones en cuanto a la reactividad de un nuevo agente antioxidante de este tipo, es necesario tener en cuenta los factores que afectan la cinética de las reacciones, y no solamente un parámetro termodinámico distinguido; esto aplica fundamentalmente para los estudios que son puramente teóricos.

Para lograr que la velocidad de la reacción 1 se acerque al límite difusional, es necesario reducir la BDE del O-H fenólico, pero sin disminuir el potencial de ionización (IP) de la molécula al punto de que ésta sea capaz de reaccionar directamente con el O<sub>2</sub> del aire a través de una transferencia de electrón. El problema principal radica en que, al introducir grupos fuertemente donadores de electrones para disminuir la BDE, disminuye también el IP, lo cual es un efecto indeseado. Esta limitación fue superada a partir de 2001, cuando se demostró que al reemplazar el átomo de carbono de la posición 3 del fenol por un átomo de nitrógeno el IP aumentaba por encima de las 10 kcal/mol, mientras que la BDE O-H lo hacía solamente en 1,1 kcal/mol [14]. La introducción de un segundo átomo de nitrógeno en la posición 5 del fenol elevaba aún más el IP, en 15 kcal/mol, con un aumento en la BDE de sólo 1,4 kcal/mol (Fig. 2.2).

			
OH BDE	87,1	88,2	89,6
IP	195,4	206,4	219,7

**Figura 2.2** Entalpías de disociación de enlace y potenciales de ionización para fenol y sus derivados nitrogenados, en kcal/mol

A partir de estos descubrimientos, comenzó una fructífera etapa en el diseño de nuevos análogos fenólicos heterocíclicos de tipo piridinol [15] y pirimidinol [16], para mejorar el desempeño de los ya conocidos fenoles clásicos. Así, entre otros, se crearon análogos nitrogenados del  $\alpha$ -tocoferol que sobrepasaban la reactividad de éste como agente interruptor de cadena, emulando la estructura diseñada por la naturaleza [17]. También se aplicó el mismo concepto a la síntesis de diarilaminas [18], otra clase de antioxidantes ampliamente empleada en la inhibición de la autooxidación en sustratos de origen industrial, como aceites y lubricantes.

Inspirados en los modelos de la naturaleza, Engman y sus colaboradores se centraron en crear sistemas basados en la combinación de las dos mayores familias de antioxidantes, los capturadores de radicales y los preventivos. La idea principal de Engman fue la de unir en una misma molécula un fenol, capaz de actuar como secuestrante de radicales, con un grupo capaz de imitar la actividad de las enzimas GPx, para dar lugar a un antioxidante híbrido o *multifuncional* [19,20,21].

La mayoría de las enzimas GPx contienen selenio en su estructura, por lo que, en la práctica, el diseño de moléculas capaces de imitar la reactividad de esas enzimas se basa (entre otras cosas) en incorporar un átomo de selenio o telurio en su estructura. Siguiendo este enfoque, Engman y colaboradores publicaron los primeros resultados del estudio de fenoles sustituidos con alquil-calcógenos (conteniendo O, S, Se y Te) en 2001 [22]. En 2008, y aprovechando lo conocido acerca de los alcoholes heterocíclicos mencionados anteriormente, fueron publicados los primeros resultados exitosos sobre una familia de piridinoles sustituidos con calcógenos. En presencia de N-acetilcisteína (un agente reductor de sacrificio), estos compuestos actuaban como secuestrantes de radicales con mayor eficiencia que  $\alpha$ -tocoferol, en un sistema bifásico de agua y clorobenceno [23]. En ese reporte, y en algunos posteriores, se llegó a una importante conclusión: los piridinoles que contaban con un sustituyente en la posición *orto* al grupo OH eran más activos como agentes secuestrantes que sus isómeros sustituidos en la posición *para*. Tiempo más tarde se demostraría que el mismo principio rige para los fenoles, gracias a lo cual fue posible obtener, por ejemplo, un análogo del BHA (butil-hidroxianisol, un antioxidante comercial<sup>†</sup>) que tenía la facultad de ser incluso *regenerable* (Fig. 2.3) [20].

<sup>†</sup> En realidad, el antioxidante BHA se emplea como una mezcla de los isómeros 3-tert-butil-4-hidroxianisol (85%, mostrado en la Fig. 2.3, izq.) y 2-tert-butil-4-hidroxianisol (15%).

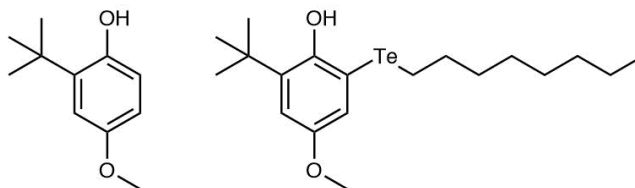
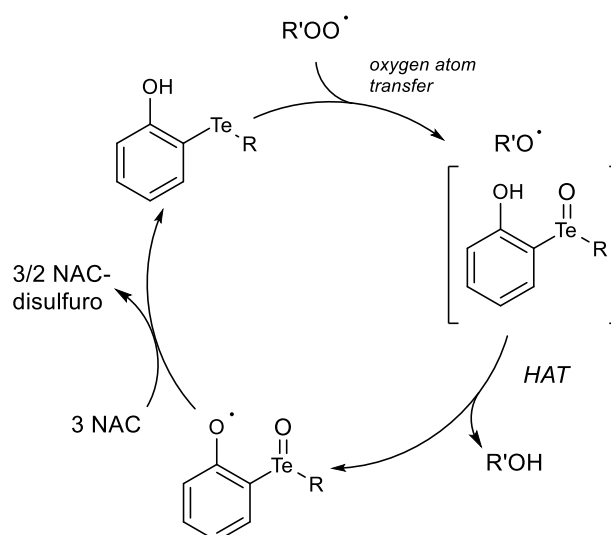


Figura 2.3. BHA (izquierda), y su análogo telurado (derecha).

De acuerdo con las observaciones realizadas por Engman y colaboradores, la disposición del átomo de telurio en los antioxidantes fenólicos organotelurados, en posición *orto* con respecto al grupo OH, resulta crucial tanto para la actividad captadora de radicales como para la regenerabilidad. Para explicar este hecho, los autores propusieron un mecanismo un tanto particular (Esquema 2.2), que difiere de los mecanismos típicos de HAT o PCET [24].

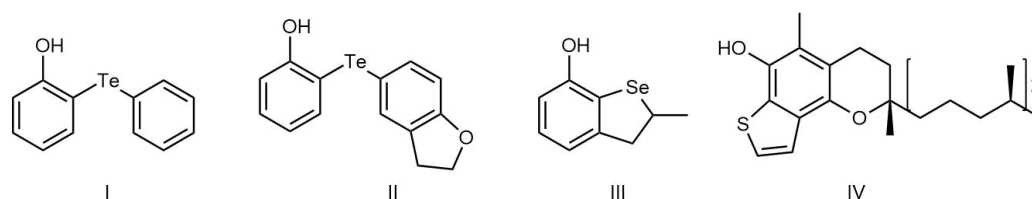


Esquema 2.2. Mecanismo propuesto para explicar la reactividad de los fenoles organotelurados

En primer lugar, ocurre una transferencia de átomo de oxígeno desde un radical peroxilo hacia el átomo de Te del antioxidante, seguida instantáneamente por una reacción de HAT desde éste hacia el radical RO formado. El antioxidante es regenerado a partir del radical fenoxilo/teluróxido, por acción de la N-acetilcisteína en la fase acuosa. Como resultado del proceso, los radicales peroxilo son reducidos a alcohol y agua. Este mecanismo permite explicar el hecho de que los derivados sustituidos en *orto* son más activos que los sustituidos en *para*, a pesar de que la presencia de un calcógeno en posición *orto* al OH puede permitir la formación de un puente-H entre ambos sitios, lo que aumentaría la BDE del O-H.

Las últimas investigaciones de Engman y colaboradores se enfocaron en la construcción de ariltelurofenoles y dehidrobenzoselenofenos, compuestos también inspirados en el  $\alpha$ -tocoferol (I-IV, Fig. 2.4). Por ejemplo, en un sistema bifásico de agua y clorobenceno, en presencia de N-acetilcisteína, el compuesto II resultó ser 83 veces más eficiente que  $\alpha$ -tocoferol como inhibidor de la peroxidación [25]. En el

mismo sentido, y tomando lo desarrollado anteriormente, Menichetti *et al.* diseñaron un derivado azufrado de  $\alpha$ -tocoferol (IV), al que denominaron “súper antioxidante” [26].



**Figura 2.4** Estructuras estudiadas por Engman, Amorati *et al.*

Si se observa la estructura del compuesto IV, podría plantearse la posibilidad de que exista una interacción de tipo puente-H entre el átomo de S y el grupo OH, que disminuiría la reactividad de éste. Sin embargo, Menichetti *et al.* señalan que no existe tal interacción, ya que el O-H se encuentra ubicado en dirección contraria al átomo de S y, por lo tanto, se encuentra ampliamente disponible para reaccionar. Una fuerte interacción puente-H puede darse solamente si el grupo -SR (o cualquier calcógeno en lugar de S) se encuentra de forma perpendicular al plano, lo que permitiría que se forme un puente-H estereoespecífico con un par solitario de electrones del átomo de S [27,28]. Por otro lado, si el grupo -SR se encuentra ubicado en el plano molecular (como en el caso del compuesto IV) y no presenta libre rotación, una eventual interacción puente-H sería muy débil, ya que el solapamiento entre orbitales es mínimo. En ese caso, el grupo OH no se encuentra impedido para reaccionar, lo que explica la decisión de diseñar calcofenoles de estructura plana por parte de Menichetti *et al.*

## 2.2

### Propuesta de investigación

En base a los antecedentes señalados, y considerando el exhaustivo conocimiento que se tiene acerca de la reactividad de los fenoles como antioxidantes, resulta interesante (y desafiante a la vez) proyectar la expansión de dicho conocimiento hacia estructuras no convencionales. En este sentido, en la primera parte de esta tesis se explora la actividad de una serie de nuevos agentes secuestrantes de radicales derivados de 4-hidroxicumarina (4HC). El núcleo de 4HC (del que se conocen algunos -escasos- antecedentes como agente antirradicalario) actúa como un donador de átomo de H que no es estrictamente fenólico, lo que lo hace sumamente particular.

El principal objetivo de esta parte es obtener derivados de 4HC que sean capaces de actuar como potenciales antioxidantes, y analizar su mecanismo de acción mediante el uso de herramientas teóricas. Teniendo en cuenta que el estudio de antioxidantes organocalcogenados es un campo de acción muy activo, y que en nuestro grupo de investigación las técnicas sintéticas para la formación de enlaces C-S en condiciones

suaves de reacción se encuentran considerablemente afianzadas, la propuesta involucra la obtención de arilsulfuros derivados de 4HC con un átomo de S en posición *orto* al grupo OH. Dada la diversidad de estudios y de enfoques que se pueden aplicar, este trabajo se encuentra circunscrito al estudio de la reacción entre los compuestos de interés y una especie radicalaria en particular (el radical 2,2-difenil-1-picrilhidracilo o DPPH), poniendo el foco en el mecanismo mediante el cual las cumarinas reaccionan con el radical libre. En consecuencia, el análisis presentado aquí se centra en evaluar el desempeño de los derivados obtenidos y entender el impacto que causa la presencia de un calcógeno en la molécula de 4HC; nótese que no es la intención de este trabajo profundizar en la inhibición de la autooxidación de un sustrato en particular, sino más bien indagar en el paso previo, en los rudimentos, en los detalles que se dan a nivel molecular, desde una óptica casi netamente teórica. Por este motivo, el lector podrá advertir que, en adelante, no nos referiremos a nuestros compuestos como *antioxidantes*, ya que esta denominación es tan amplia que no resultaría rigurosa, sino como agentes *secuestrantes de radicales* o, si se quiere, agentes *antirradicalarios*.

En el siguiente capítulo se detallan los resultados experimentales obtenidos, junto con el estudio teórico llevado a cabo empleando cálculos computacionales. Por último, al final del capítulo se informan los detalles experimentales del trabajo realizado, mientras que la caracterización de los compuestos de interés se informa en el Apéndice.

## Referencias

- [1] L. Bateman, *Q. Rev., Chem. Soc.* 1954, **8**, 147.
- [2] N. A. Porter, *J. Org. Chem.* 2013, **78**, 3511–3524.
- [3] B. Halliwell, J. Gutteridge, *Free Radicals in Biology and Medicine*, 4th ed.; Oxford University Press: Oxford, 2007.
- [4] K. U. Ingold, *Chem. Rev.* 1961, **61**, 563.
- [5] I. A. Abreu, D. E. Cabelli, *Biochim. Biophys. Acta* 2010, **1804**, 263-274.
- [6] K. Schwetlick, *Mechanisms of Antioxidant Action of Phosphite and Phosphonite Esters En Mechanisms of Polymer Degradation and Stabilisation*, Springer, Dordrecht, 1990.
- [7] J. L. Bolland, P. Ten Have, *Trans. Faraday Soc.*, 1947,**43**, 201-210.
- [8] J. M. Mayer, D. A. Hrovat, J. L. Thomas, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 11142–11147.
- [9] J. A. Howard, K. U. Ingold, *Can. J. Chem.* 1963, **41**, 1744.
- [10] H. C. Brown, Y. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 1958, **80**, 4979.
- [11] D. A. Pratt, G. A. DiLabio, P. Mulder, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.* 2004, **37**, 334.
- [12] K. U. Ingold, D. A. Pratt, *Chem. Rev.* 2014, **114**, 9022–9046.
- [13] J. A. Howard, K. U. Ingold, *Can. J. Chem.* 1967, **45**, 793.
- [14] D. A. Pratt, G. A. DiLabio, G. Brigati, G. F. Pedulli, L. Valgimigli, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, **123**, 4625.
- [15] M. Wijtmans, D. A. Pratt, J. Brinkhorst, R. Serwa, L. Valgimigli, G. F. Pedulli, N. A. Porter, *J. Org. Chem.* 2004, **69**, 9215.
- [16] L. Valgimigli, G. Brigati, G. F. Pedulli, G. A. DiLabio, M. Mastragostino, C. Arbizzani, D. A. Pratt, *Chem. Eur. J.* 2003, **9**, 4997.

- [17] T.-G. Nam, C. L. Rector, H.-Y. Kim, A. F. P. Sonnen, R. Meyer, W. M. Nau, J. Atkinson, J. Rintoul, D. A. Pratt, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, **129**, 10211.
- [18] J. J. Hanthorn, L. Valgimigli, D. A. Pratt, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, **134**, 8306.
- [19] S. Kumar, L. Engman, L. Valgimigli, R. Amorati, M. G. Fumo, G. F. Pedulli, *J. Org. Chem.* 2007, **72**, 6046.
- [20] H. Johansson, D. Shanks, L. Engman, R. Amorati, G. F. Pedulli, L. Valgimigli, *J. Org. Chem.* 2010, **75**, 7535-7541.
- [21] J.-F. Poon, V. P. Singh, L. Engman, *J. Org. Chem.* 2013, **78**, 6008-6015.
- [22] J. Malmström, M. Jonsson, I. A. Cotgreave, L. Hammarström, M. Sjödin, L. Engman, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, **123**, 3434.
- [23] S. Kumar, H. Johansson, T. Kanda, L. Engman, T. Müller, M. Jonsson, G. F. Pedulli, S. Petrucci, L. Valgimigli, *Org. Lett.* 2008, **10**, 4895.
- [24] R. Amorati, L. Valgimigli, P. Dinér, K. Bakhtiari, M. Saeedi, L. Engman, *Chem. Eur. J.* 2013, **19**, 7510-7522.
- [25] J.-F. Poon, J. Yan, K. Jorner, H. Ottosson, C. Donau, V. P. Singh, P. J. Gates, L. Engman, *Chem. Eur. J.* 2018, **24**, 3520 – 3527.
- [26] S. Menichetti, R. Amorati, V. Meoni, L. Tofani, G. Caminati, C. Viglianisi, *Org. Lett.* 2016, **18**, 5464–5467.
- [27] R. Amorati, M. G. Fumo, S. Menichetti, V. Mugnaini, G. F. Pedulli, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 6325-6332.
- [28] R. Amorati, F. Catarzi, S. Menichetti, G. F. Pedulli, C. Viglianisi *J. Am. Chem. Soc.* 2008, **130**, 237-244.





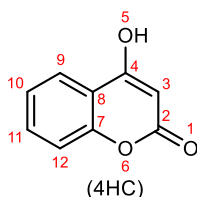
### 3

## Actividad antirradicalaria de arilsulfuros derivados de 4-hidroxicumarina

### 3.1

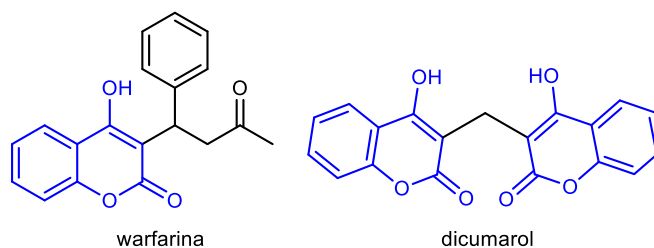
#### ¿Por qué 4-hidroxicumarina?

Las cumarinas (1-2-benzopironas) son una fascinante familia de compuestos ampliamente distribuidos en la naturaleza [1]. Desde su descubrimiento, hace casi 200 años [2], las cumarinas han sido uno de los grupos moleculares más estudiados en química, debido a sus singulares características y a su increíble versatilidad. Como prueba de esto, el ubicuo núcleo de 4-hidroxicumarina (4HC, Figura 3.1) puede ser encontrado como protagonista en una vasta cantidad de aplicaciones, desde drogas de uso farmacéutico hasta colorantes láser, pasando por sondas fluorescentes, agentes de contraste en resonancia magnética nuclear de tejidos, entre otras [3].



**Figura 3.1** Estructura de la 4-hidroxicumarina

Quizás el derivado de cumarina que ha gozado de mayor popularidad en el último siglo haya sido la Warfarina (Fig. 3.2), un medicamento anticoagulante que integra actualmente la Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud [4]. La Warfarina es un derivado del dicumarol, un producto natural con actividad anticoagulante [5] (Fig. 3.2) descubierto durante la primera mitad del siglo pasado.



**Figura 3.2** Anticoagulantes derivados de **4HC**. El núcleo de **4HC** se muestra resaltado en azul.

A comienzos de la década de 1920, una curiosa enfermedad hemorrágica diezmoó repentinamente el ganado vacuno del norte de Estados Unidos y Canadá. Con el tiempo, se supo que la razón por la cual las vacas sufrían las hemorragias masivas que les causaban la muerte estaba relacionada con el consumo de fardos de trébol de olor (*Melilotus officinalis*) en descomposición. En 1940, gracias al trabajo de Karl Link [6], se conoció que el compuesto responsable de desencadenar las hemorragias era el dicumarol, una especie de dímero de **4HC** formado a partir de ésta y formaldehído en el forraje mohoso. A partir de ese descubrimiento, Link continuó perseverando y desarrolló un potente anticoagulante que comenzó a ser empleado como rodenticida en el manejo de plagas de roedores.\* En 1941, la *Wisconsin Alumni Research Foundation* (a la cual Link había cedido la licencia) patentó esa droga con el nombre de Warfarina, en honor al nombre de la fundación. Con el tiempo, la droga se probó en humanos, y fue finalmente introducida para su uso clínico en 1955 [7].

Además de ser un conocido antagonista de la vitamina K, el dicumarol es un inhibidor extremadamente versátil de varias enzimas relacionadas con distintas patologías [8]. Por ejemplo, es el inhibidor natural más potente de la enzima NADPH quinona-oxidoreductasa, una flavoenzima que se encuentra sobreexpresada en células cancerosas [9]. De hecho, la estructura cristalográfica de esa enzima puede ser encontrada en las bases de datos en su forma co-cristalizada junto al dicumarol como su inhibidor modelo. La relevancia biológica del dicumarol pone de manifiesto el rol de la **4HC** como una estructura privilegiada dentro de la química medicinal [10].

Dentro del número considerable de aplicaciones biológicas que existen para la **4HC** [11], la capacidad antioxidante aparece como una de las actividades más interesantes y, al mismo tiempo, una de las menos exploradas [12]. El núcleo de **4HC** en sí mismo presenta modesta actividad antioxidante [13], por lo que la mayoría de los reportes científicos que existen sobre el tema están basados en derivados sintéticos [14].

Aunque se trata de un área bastante inexplorada, existen ejemplos en la literatura reciente que ilustran la capacidad de algunas **4HCs** para actuar como antioxidantes. Rodríguez *et al.* estudiaron una serie de biarenos derivados de **4HC**, en un intento por explorar el potencial del grupo OH de la posición 4 (un grupo vinílico, no fenólico) [15]. Los autores analizaron el efecto que causa la incorporación de un anillo de fenilo en la posición 3 de la **4HC** sobre la capacidad antioxidante, encontrando que

\* En la actualidad, muchos de los rodenticidas de venta libre contienen compuestos anticoagulantes *superwarfarínicos* como ingrediente activo.

la presencia de un grupo donador de electrones en el nuevo anillo permitía lograr una mejora sustancial en la performance antirradicalaria.

Otros ejemplos en la literatura describen derivados de **4HC** que contienen grupos nitrogenados, algunos de ellos con significativa actividad como antioxidantes [16]. Sin embargo, no existe garantía de que en esos casos la actividad reportada se deba solamente a la presencia del grupo hidroxilo de la posición 4, pues algunos centros nitrogenados pueden tener un rol no del todo inocente en el proceso de reducción de los radicales libres [17]. En general, no se encuentran reportes que propongan un tratamiento profundo de la relación estructura-actividad antirradicalaria de las **4HCs** que permita establecer estrategias para mejorar la actividad, sino que los antecedentes documentados parecen seguir un criterio más bien aleatorio a la hora de proponer modificaciones estructurales en la molécula.

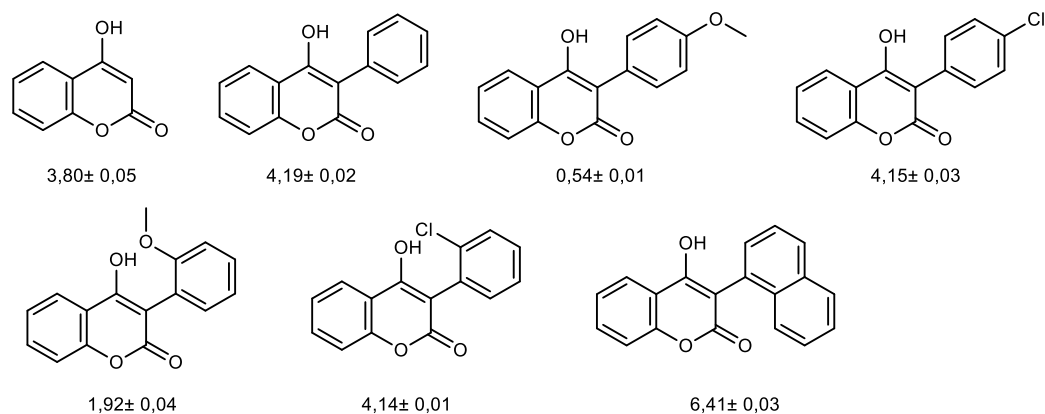
Por otro lado, en la sección 2.4.4.1 del capítulo anterior se describió el extenso trabajo que se ha desarrollado en los últimos años en el campo de los antioxidantes organocalcogenados. Sin embargo, la mayoría de los ejemplos reportados sólo describen antioxidantes fenólicos, y por lo tanto se conoce relativamente poco acerca de la actividad de otras estructuras calcogenadas no fenólicas. Naturalmente, las cumarinas no son una excepción de esto.

Considerando la baja atención que se le ha brindado al núcleo de **4HC** en cuanto a su capacidad para actuar como agente antirradicalario, y teniendo en cuenta el estado del arte en el campo de los antioxidantes organocalcogenados, motiva la investigación que se presenta en este capítulo la intención de explorar la actividad antirradicalaria de una serie de **4HCs** azufradas, con el objetivo de desarrollar ejemplos nuevos de antioxidantes no fenólicos.

### 3.1.1

#### Antecedentes pertinentes

En 2011, Rodríguez y Baumgartner reportaron la actividad antioxidante de una serie de biarenos derivados de **4HC** (Fig. 3.3), algunos de ellos con una potencia superior a la del producto natural [15]. Los estudios experimentales, en combinación con cálculos computacionales, llevaron a los autores a señalar que los compuestos que exhibían un desempeño superior eran aquellos que contaban con grupos donadores de electrones en su estructura. En la Figura 3.3 se muestran los compuestos estudiados, junto con los resultados de las mediciones de actividad secuestrante de radicales DPPH, expresados como EC50 (concentración efectiva media, definida como la concentración del compuesto necesaria para reaccionar con el 50% de un analito problema en un determinado tiempo). Un menor valor de EC50 es indicativo de una mayor actividad; en este sentido, puede verse que sólo aquellos derivados que contienen grupos  $-OCH_3$  son más activos que **4HC** sin sustituyentes.



**Figura 3.3** Biarenos derivados de 4HC estudiados por Rodríguez *et al.* Debajo de cada estructura se informa el valor de EC50 de cada compuesto como secuestrantes de radicales DPPH.

Si bien podría pensarse que la presencia del anillo de fenilo de la posición 3 (un grupo rico en electrones) podría aumentar la densidad electrónica del centro reactivo de la molécula (el grupo OH) y, por lo tanto, la reactividad de los compuestos de la serie, esto no es lo que se observa. En un estudio posterior, los autores señalan que la cercanía del anillo aromático al grupo OH puede causar cierto grado de impedimento estérico que dificultaría la formación del complejo de encuentro con un radical, especialmente con uno voluminoso como el DPPH [18].

Tomando como base este antecedente, en la presente investigación se plantea la introducción de un átomo de azufre entre los dos dominios aromáticos de la serie anterior como una alternativa atractiva para, por un lado, aliviar el impedimento estérico en la reacción con el radical DPPH, y por otro, para aumentar la densidad electrónica en la zona cercana al grupo OH. A lo largo del texto se trazarán paralelismos entre los grupos de moléculas que contienen o no azufre en su estructura, a fin de establecer los factores más relevantes a nivel molecular a la hora de racionalizar la actividad experimental observada.

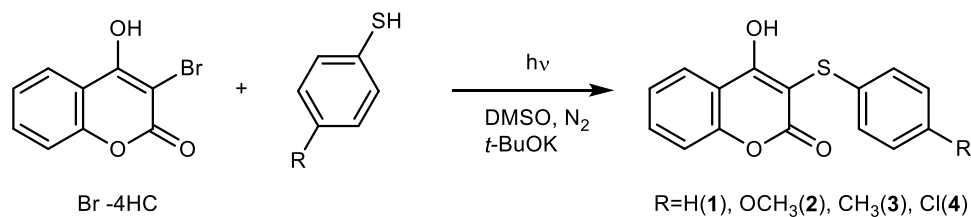
## 3.2

### Resultados y discusión

#### 3.2.1

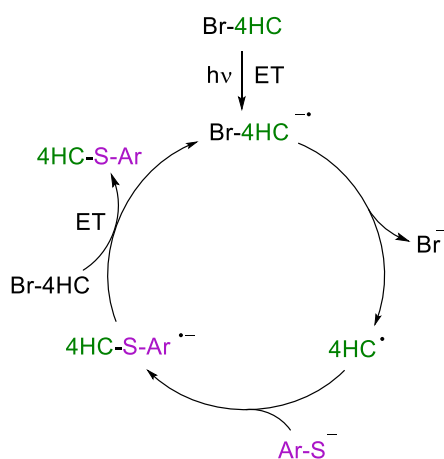
##### Síntesis

Los compuestos 1-4 fueron obtenidos a través de reacciones de sustitución nucleofílica radicalaria unimolecular ( $S_{RN}1$ ) fotoinducidas, en medio básico y bajo atmósfera de nitrógeno, empleando dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente (Fig. 3.4).



**Figura 3.4** Estrategia sintética empleada para la derivatización de **4HC**.

El mecanismo de esta reacción (Esquema 3.1) implica una transferencia de electrón inicial hacia el sustrato 3-bromo-4-hidroxicumarina (Br-4HC), para formar el radical anión Br-4-HC<sup>•-</sup>. Luego, el enlace C-Br de esta especie se fragmenta, dando lugar al radical 4-HC<sup>•</sup>, que finalmente sufre un ataque nucleofílico por parte del anión bencenotiolato. Como resultado, se forma el radical anión del producto de acoplamiento, que puede experimentar luego una transferencia de electrón intermolecular para dar el correspondiente producto de capa cerrada. El ciclo continúa hasta que se consume totalmente el sustrato, o hasta que la reacción es frenada por un agente externo.<sup>†</sup>



**Esquema 3.1.** Ciclo de la reacción de  $S_{RN}1$  empleada.

Las reacciones de tipo  $S_{RN}1$  han sido empleadas ampliamente para la formación de enlaces C-C y C-S en varios sistemas, y han demostrado ser una alternativa útil frente a las reacciones típicas catalizadas por metales transición que se utilizan de manera corriente para la síntesis de biarenos [19]. Una de las características de las  $S_{RN}1$  es que no requieren de catalizadores de ningún tipo [20],<sup>‡</sup> lo que constituye una ventaja fundamentalmente económica.

La metodología empleada permitió obtener los compuestos 1-4 en rendimientos moderados (32%-58%, Tabla 1). Los principales subproductos observados en los crudos de reacción fueron los correspondientes disulfuros derivados del homocoplamiento del nucleófilo, y restos de **4HC**.

<sup>†</sup> A primera vista, este mecanismo puede resultar poco amigable. Para tranquilidad del lector, al final del capítulo puede encontrar un resumen acerca de las reacciones de  $S_{RN}1$ , en el que se explica el tema con mayor detalle.

<sup>‡</sup> En la visión de Studer y Curran, el electrón es el catalizador en las reacciones de  $S_{RN}1$  (ref. 20).

**Tabla 1** Reacciones fotoestimuladas entre 3-Br-4HC y diferentes aniones bencenotiolato para dar los productos 1-4 <sup>a</sup>

Comp.	Nucleófilo	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> S <sup>-</sup>	58
2	4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S <sup>-</sup>	47
3	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S <sup>-</sup>	28
4	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> S <sup>-</sup>	32

<sup>a</sup> Reacciones fotoestimuladas en DMSO. Tiempo de irradiación= 3 h. [Br-4HC]=50 mM, [Nu]=250 mM. <sup>b</sup> Determinado por cromatografía gaseosa, empleando el método del estándar interno.

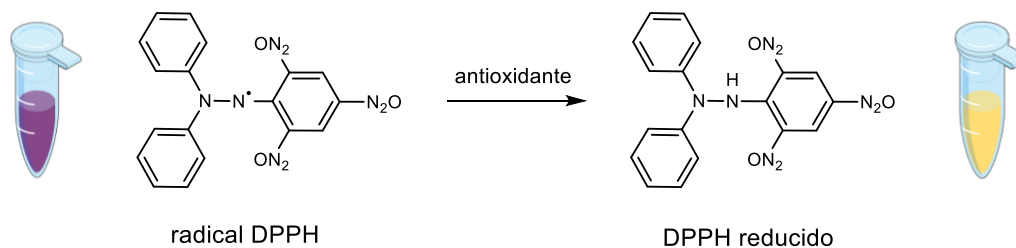
En el primer paso de la reacción, la escisión del enlace C-Br del sustrato origina radicales **4HC** y iones bromuro; si los radicales formados reaccionan con el nucleófilo se forma el producto deseado, pero si abstraen un átomo de H desde el solvente pueden dar lugar a **4HC**, algo que es totalmente factible en DMSO. La eficiencia de la iniciación puede estimarse mediante la determinación de la cantidad total de iones Br<sup>-</sup> producidos durante la reacción, lo que se hace usualmente efectuando la titulación potenciométrica de los bromuros en solución con AgNO<sub>3</sub>. En todas las reacciones estudiadas, el porcentaje de deshalogenación fue superior al 90%, lo que indica que la iniciación fue buena, y que casi todo el sustrato reaccionó. Aunque no nos extenderemos sobre ello, cabe mencionar que los resultados informados corresponden a las reacciones realizadas en condiciones *optimizadas*, es decir, en las mejores condiciones experimentales encontradas, para lo cual se llevaron a cabo múltiples experimentos modificando variables como las concentraciones relativas de cada reactivo, el tiempo de irradiación, la naturaleza de la base, el solvente, etc.

Durante el transcurso de esta tesis han sido publicados otros protocolos sintéticos para la obtención de los mismos derivados, algunos de ellos con excelentes rendimientos [21]. Comparadas con las otras metodologías, la reacciones de S<sub>RN</sub>1 proceden con menor rendimiento. Sin embargo, el uso de luz visible y la ausencia de catalizadores hace de estas reacciones un ejemplo interesante de formación de enlaces C-S.

## 3.2.2

### Actividad secuestrante de radicales DPPH

El ensayo del DPPH es uno de los métodos más populares que existen para evaluar la capacidad que tiene un compuesto o extracto vegetal de reaccionar con un radical libre [22] El radical DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidracilo, Fig. 3.5) es un radical excepcionalmente estable e intensamente coloreado en solución, dos razones que propiciaron su uso de manera masiva, especialmente para determinar la capacidad antioxidante de un compuesto. Esta utilidad fue reportada por primera vez por Blois en 1958 [23], y a partir de entonces explotada en un extenso número de investigaciones.



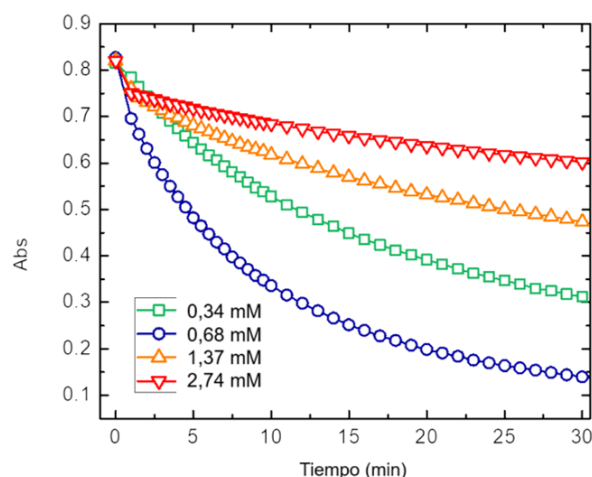
**Figura 3.5** Radical DPPH, y su reducción para formar la correspondiente hidracina mediada por un antioxidante.

La estabilidad del DPPH se debe a que, por un lado, es un radical voluminoso, estéricamente congestionado, y, en menor medida, a un efecto de tipo *push-pull* o captodativo causado por el grupo difenilamino (un fuerte donador de electrones) y el grupo picrilo (un fuerte tomador) sobre el nitrógeno divalente. Esta estabilidad, junto con una característica banda de absorción a 515-517 nm en solución (correspondiente a una transición electrónica de tipo  $\pi-\pi^*$ ), hizo del DPPH un candidato ideal para el estudio de posibles antioxidantes.

El radical DPPH presenta un intenso color violeta en solución, que se vuelve amarillento cuando el radical es reducido a la correspondiente hidracina por reacción con un donante de átomo de hidrógeno (por ejemplo, un compuesto antioxidante). Esta singular característica permite que la reacción pueda ser monitoreada empleando espectrofotometría UV-visible, que es como se lleva a cabo el test del DPPH en la práctica para determinar capacidad antirradicalaria. Los fenoles, lógicamente, han sido sustratos típicos para este estudio [24].

En este trabajo se empleó el test del DPPH para analizar la capacidad secuestrante de radicales de la serie de compuestos sintetizados **1-4**, llevando a cabo la reacción entre los derivados de **4HC** y el radical DPPH en metanol. Los resultados experimentales fueron luego contrastados con datos computacionales, con el objeto de clarificar la vía mecanística preferida de estas reacciones.

En primer lugar, se llevó a cabo un estudio preliminar para determinar el tiempo adecuado para la reacción entre los compuestos y el DPPH. Debido a su estabilidad, los radicales DPPH reaccionan más lento que otras especies radicalarias; para llevar a cabo el test, entonces, resulta conveniente elegir un tiempo prudencial, lo suficientemente largo como para que la reacción ocurra (aunque no necesariamente de forma completa) y pueda ser monitoreada empleando espectrofotometría UV-Vis. Para eso, se llevó a cabo un seguimiento del perfil cinético del consumo de radicales DPPH en solución luego de agregar distintas concentraciones del compuesto de interés, tomando al derivado **1** como ejemplo (Fig. 3.6). De acuerdo con lo observado, a los 30 minutos puede considerarse que la reacción alcanza un *plateau*, por lo que ese límite fue escogido como el tiempo adecuado para efectuar las mediciones posteriores.



**Figura 3.6** Perfil cinético del consumo de radicales DPPH frente a distintas concentraciones del compuesto **1**, monitoreada a 517 nm.

El procedimiento para realizar el ensayo del DPPH consistió en agregar concentraciones crecientes de los compuestos de interés a una solución madre de DPPH en metanol (con una absorbancia cercana a 1, leída a 517 nm), y registrar la variación en la absorbancia de la solución a los 30 minutos, por triplicado.

En la Tabla 2 se informan los valores de capacidad secuestrante de radicales DPPH determinados para cada compuesto, expresados como EC50. Los resultados obtenidos muestran claramente un aumento significativo en la capacidad antirradicalaria de los derivados sintetizados con respecto a la actividad de **4HC**. Todos los compuestos de la serie son más activos que **4HC** sin sustituir, lo que demuestra que la instalación de la unidad de S-arilo en la molécula conduce a una mejor performance.

**Tabla 2** Actividad secuestrante de radicales DPPH expresada como EC50 (mM) <sup>a</sup>

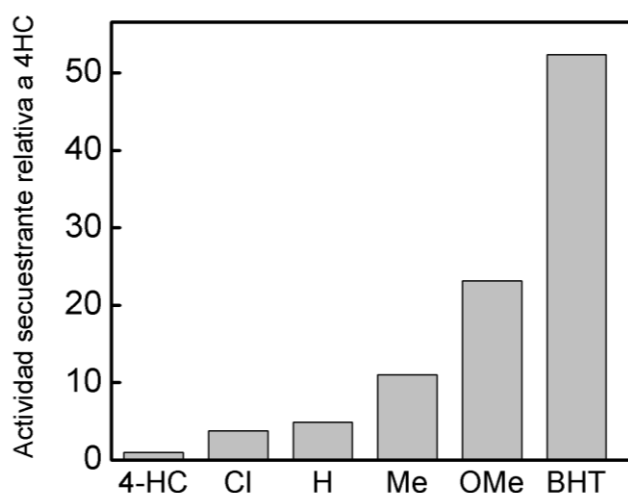
Compuesto	EC50
<b>1</b>	0.92±0.02
<b>2</b>	0.19±0.02
<b>3</b>	0.398±0.001
<b>4</b>	1.17±0.09
<b>4-HC</b>	4.40±0.07
<b>BHT</b>	0.084±0.005

<sup>a</sup> EC50: concentración inhibitoria del 50% (media ± SEM)

El gráfico de barras de la Figura 3.7 muestra los resultados presentados como actividad antirradicalaria relativa para cada compuesto, con respecto a la actividad de **4HC**, según la ecuación 3.1:

$$\text{Actividad relativa: } EC50_{4HC}/EC50_{\text{compuesto}} \quad (3.1)$$



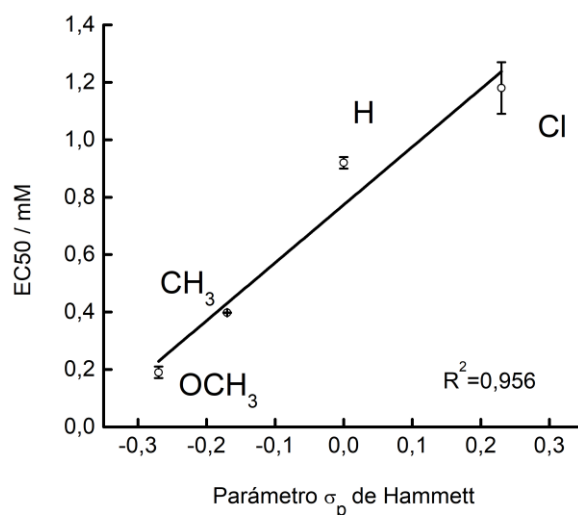


**Figura 3.7** Actividad secuestrante de los compuestos estudiados relativa a la actividad de **4HC**. Los valores están ordenados de acuerdo al carácter electrónico de los sustituyentes, e incluyen la actividad secuestrante del antioxidante comercial BHT como referencia.

El compuesto menos activo de la serie (**4**, R=Cl) es aproximadamente 3,7 veces más activo que **4HC**, mientras que el derivado sustituido con un grupo OCH<sub>3</sub> (**2**) es el compuesto más activo, siendo casi 23 veces más eficiente que **4HC**. Esto nos dice, en una interpretación inicial, que el solo hecho de añadir un átomo de S como puente entre los dos dominios aromáticos de la estructura molecular conlleva un aumento significativo en la capacidad de reaccionar con el DPPH.

En conjunto, toda la serie es menos activa que el antioxidante comercial butilhidroxitolueno (BHT), que es tomado como referencia de un antioxidante estándar con buen desempeño [25]. Sin embargo, el compuesto **2** es sólo 2,3 veces menos eficaz que BHT. Si se tiene en cuenta que el BHT es un antioxidante muy potente, el rendimiento de **2** sugiere que, incluso partiendo de un núcleo modestamente activo como el de **4HC**, una simple modificación puede llevarlo a un desempeño no muy lejano al de un antioxidante de uso comercial. En este sentido, el compuesto **2** podría tener potencial para actuar como un compuesto antioxidante en sistemas más complejos.

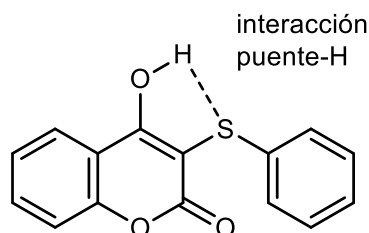
Los resultados obtenidos del test del DPPH sugieren que existe una relación directa entre la naturaleza electrónica del sustituyente R y la capacidad antirradicalaria. Dentro de la serie, los compuestos que contienen un grupo donador de electrones (GDE) mostraron la mayor actividad. La gráfica del parámetro  $\sigma_p$  de Hammett frente a los valores de EC50 señala una tendencia lineal (Fig. 3.8), que indica que la capacidad secuestrante de radicales DPPH exhibe un carácter dependiente del sustituyente. Dado que la reacción que ocurre implica la transferencia de un protón y un electrón desde el hidroxiareno ArOH al radical (independientemente del mecanismo operante), la presencia de un GDE en la molécula favorece la transferencia del electrón, lo que nos permite entender la tendencia observada.



**Figura 3.8** Parámetro  $\sigma_p$  de Hammett vs EC50. Las barras de error son iguales o más pequeñas que los símbolos, excepto para R=Cl.

Como fue planteado en la sección 3.1.2 para el caso de los derivados de **4HC** con un anillo de fenilo en la posición 3, sólo dos de los derivados estudiados por Rodríguez *et al.* (con un grupo OCH<sub>3</sub> en las posiciones *orto* y *para* del fenilo [15]) presentaron una actividad antirradicalaria más alta que la de **4HC**. Los resultados de ese estudio sugieren que la mejora de la actividad es causada por efectos electrónicos debido a la presencia de grupos GDE, y no por la sola existencia del anillo de fenilo. En este sentido, el sistema azufrado estudiado en este capítulo se comporta de una manera diferente, ya que la mera presencia del átomo de S es suficiente para incrementar la actividad antirradicalaria.

Si nos detenemos un momento en la estructura de los derivados sintetizados, hay un detalle que salta a la vista: como el átomo de S se encuentra en la posición 3 de la cumarina (en posición *orto* al grupo OH que transfiere su H al reaccionar con el DPPH), cabe la posibilidad de que exista una interacción de tipo puente-H intramolecular entre el grupo OH y el átomo de S (Fig. 3.9). Debido a que el enlace C<sub>3</sub>-S tiene libre rotación, es probable que, en la geometría de la molécula en solución, el grupo S-arilo se encuentre casi ortogonal al plano de la cumarina, como ha sido documentado para fenoles azufrados [26]. En tal caso, la disposición de los orbitales que contienen los pares de electrones libres del S favorecería la formación del puente-H.

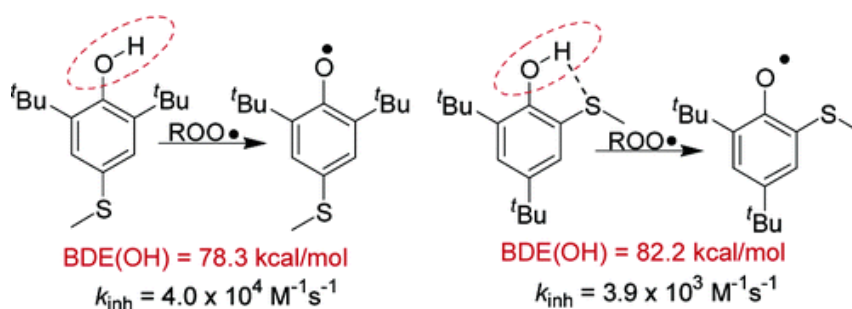


**Figura 3.9** Posible interacción entre el grupo OH y el S que estabilizaría el enlace O—H

Ahora bien, si ese es el panorama, podemos razonar que el puente-H haría que el átomo de H se encuentre menos disponible para reaccionar y ser transferido hacia el DPPH, lo que aumentaría la estabilidad del enlace O-H y *debería verse reflejado en la actividad de los compuestos de la serie*. Teniendo en cuenta sólo este factor, sería esperable que estos compuestos fueran secuestrantes más pobres que los biarenos estudiados por Rodríguez *et al.* [15], o incluso que **4HC** sin sustituir. Sin embargo, los experimentos señalan lo contrario. Todo indica que existen otros factores de mayor peso (por ejemplo, de origen electrónico) que inclinan la balanza en favor de los compuestos que cuentan con un átomo de S en su estructura conectando las dos mitades aromáticas, haciendo que la interacción puente-H (de confirmarse su existencia) pase a un segundo plano.

En este punto, surgen algunos interrogantes: ¿este aumento de la actividad antirradicalaria debido a la presencia de un S en *orto* al grupo OH es ocasionado puramente por las características de ese patrón estructural, o es propio solamente de nuestras hidroxicumarinas? Si es válido lo primero, los resultados deberían ser extrapolables a otros compuestos que compartan ese motivo estructural, por ejemplo, a fenoles con un átomo de S en *orto* al OH. Si no es así, ¿a qué se debe el comportamiento especial de las hidroxicumarinas?

En la literatura podemos recoger ejemplos de fenoles que cumplen con las características descritas, y que han sido analizados en virtud de su potencial como agentes secuestrantes de radicales; algunos de ellos ya han sido mencionados en el capítulo precedente. Acaso el caso más relevante sea el de Amorati *et al.*, quienes reportaron que la presencia de un grupo S-CH<sub>3</sub> en posición *orto* al grupo OH (Fig. 3.10) hace del 2,4 di-*tert*-butilfenol un secuestrante de radicales más pobre, con una constante de velocidad casi un orden de magnitud menor [26]. Incluso, comprobaron que la incorporación del mismo sustituyente en la posición *para* del anillo lograba revertir ese efecto, a causa de la ausencia del puente-H entre el grupo OH y el átomo de S que se daba en el derivado *orto*-sustituido.



**Figura 3.10** Derivados de 2,6 di-*tert*-butilfenol azufrados en las posiciones *orto* y *para* estudiados por Amorati *et al.* [26]. Extraída del original.

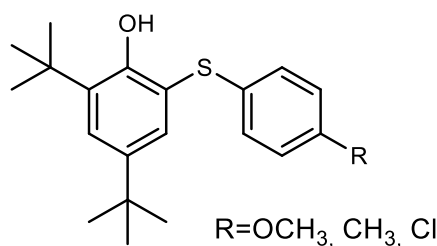
Si bien este ejemplo es bastante claro, las condiciones de trabajo reportadas no son las mismas que las ensayadas en este trabajo de tesis para los derivados de **4HC** (por empezar, la especie radicalaria involucrada no es el DPPH, sino un radical ROO<sup>•</sup>), por lo que no sería prudente extrapolar conclusiones contando solamente con esta información.

Para aclarar esta cuestión, se resolvió sintetizar algunos nuevos arilsulfuros fenólicos que contengan el motivo estructural necesario para efectuar la comparación. Para ello, se eligió el 2,4-di-*tert*-butilfenol como la estructura de partida, de la misma manera que lo hicieron Amorati *et al.* [26].

### 3.2.3

#### Determinación de la actividad antirradicalaria de derivados de 2,4-di-*tert*-butilfenol

Se sintetizó una pequeña familia de derivados de 2,4-di-*tert*-butilfenol (**DTB**) con un grupo S-arilo en *orto* al grupo OH del fenol (Fig. 3.11), no ya a través de reacciones de  $S_{RN}1$ , sino mediante de la adaptación de un procedimiento sintético reportado en literatura [21].



**Figura 3.11** Derivados de 2,4 di-*tert*-butilfenol azufrados sintetizados

Los resultados del test del DPPH para los nuevos compuestos se muestran en la Tabla 3. Como puede verse, en todos los casos la actividad de los derivados es menor que la del compuesto original. La capacidad antirradicalaria muestra un comportamiento dependiente del sustituyente, pero aún en el caso del derivado sustituido con un fuerte donador de densidad electrónica (OCH<sub>3</sub>), la performance antirradicalaria no logra igualar aquella del **DTB**.

**Tabla 3** Actividad secuestrante de radicales DPPH expresada como EC50 (mM) <sup>a</sup>

Compuesto	EC50
<b>DTB</b>	0,28±0.02
<b>4'-OCH<sub>3</sub>-DTB</b>	0,895±0.02
<b>4'-CH<sub>3</sub>-DTB</b>	1,49±0.001
<b>4'-Cl-DTB</b>	2,68±0.09

<sup>a</sup> EC50: concentración inhibitoria del 50% (media ± SEM)

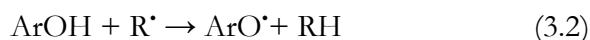
Por un lado, los resultados observados están en línea con los informados por Amorati *et al.* Teniendo en cuenta esto, es esperable que nuestros derivados de **DTB** presenten una geometría similar a los compuestos reportados en literatura, con la

unidad S-arilo orientada de manera casi perpendicular al plano del anillo fenólico, facilitando la interacción entre el H y un par de electrones libres del S. Este punto será elucidado luego, haciendo uso del modelado molecular.

Por otra parte, es notorio el hecho de que *toda la serie* de los arilsulfuros derivados de **DTB** es menos reactiva hacia el DPPH que el mismo **DTB**, exhibiendo un comportamiento radicalmente diferente al observado para la serie de los derivados azufrados de **4HC**. Esto nos habla, sin lugar a duda, de que los dos grupos de arilsulfuros exhiben una reactividad marcadamente distinta, lo que probablemente sea una consecuencia de las diferencias estructurales que existen entre ambos: por empezar, unos cuentan con anillos de benceno y otros con anillos de benzopirona.

En resumen: la actividad antirradicalaria de los arilsulfuros derivados de **4HC** es bastante inusual, y esto no se debe solamente a la presencia del patrón “átomo de S en *orto* al OH”, sino que es propio -al parecer- de esa clase de compuestos. Sin embargo, todavía restan conocer las razones a nivel molecular que hacen que los derivados azufrados de **4HC** sean buenos capturadores de radicales, para lo cual debemos adentrarnos en el modelado computacional, una herramienta que nos permitirá investigar con mayor profundidad la reactividad de nuestro sistema.

Antes de comenzar con las consideraciones teóricas, resulta conveniente mencionar algunas distinciones entre los posibles mecanismos que existen para las reacciones que nos competen. En general, se conoce que la reacción entre un fenol y un radical libre (ya sea ROO•, DPPH u otro, ecuación 3.2),



puede proceder al menos mediante cuatro mecanismos diferentes [27]:

- a) transferencia de átomo de hidrógeno o HAT
- b) transferencia de protón y electrón acoplados o PCET
- c) pérdida de protón-transferencia de electrón secuenciales (SPLET, *Sequential Proton Loss-Electron Transfer*)
- d) transferencia de electrón seguida de transferencia de protón (ET-PT, *Electron Transfer-Proton Transfer*)

Los mecanismos a) y b) resultan favorecidos en solventes apolares, mientras que c) y d) ocurren en solventes capaces de soportar la ionización (comúnmente agua o metanol). Cada mecanismo puede ser asociado con un descriptor termodinámico adecuado: HAT y PCET con la entalpía de disociación de enlace (BDE), SPLET con la afinidad protónica (PA) y con la entalpía de transferencia de electrón (ETE), y ET-PT con el potencial de ionización (IP) y la energía de disociación del protón (PDE).

a, b) *HAT/PCET*:

$$\text{BDE} = \Delta H_f \text{ArO}^{\bullet} + \Delta H_f \text{H}^{\bullet} - \Delta H_f \text{ArOH} \quad (3.3)$$

c) *SPLET*:

$$PA = \Delta H_f \text{ArO}^\cdot + \Delta H_f \text{H}^+ - \Delta H_f \text{ArOH} \quad (3.4)$$

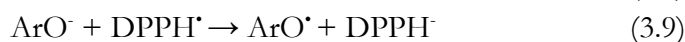
$$ETE = \Delta H_f \text{ArO}^\cdot + \Delta H_f \text{e}^- - \Delta H_f \text{ArO}^\cdot \quad (3.5)$$

d) *ET-PT*:

$$IP = \Delta H_f \text{ArOH}^{+\cdot} + \Delta H_f \text{e}^- - \Delta H_f \text{ArOH} \quad (3.6)$$

$$PDE = \Delta H_f \text{ArO}^\cdot + \Delta H_f \text{H}^+ - \Delta H_f \text{ArOH}^{+\cdot} \quad (3.7)$$

Se conoce que **4HC** y sus derivados reaccionan con radicales libres a través de mecanismos de HAT o PCET en solución metanólica [18]; sin embargo, el mecanismo de SPLET podría desempeñar un papel no del todo trivial en este solvente, ya que una deprotonación inicial de **4HC**, originando el anión correspondiente (ecuación 3.8), sería perfectamente plausible. Una vez formado el anión, podría tener lugar una transferencia de electrón hacia el DPPH (ecuación 3.9):



Por esta razón, se replicó la prueba del DPPH para cada compuesto estudiado en presencia de una cantidad considerable de ácido acético en solución (100 mM), con el fin de evaluar la contribución del mecanismo SPLET a nuestros resultados experimentales. Debido a que el paso inicial del mecanismo SPLET involucra un equilibrio ácido-base (ec. 3.8), la pérdida del protón del sustrato se encuentra desfavorecida en medio ácido ( $\text{pH} < 2$ ;  $\text{p}K_a$  de **4HC**=4.1), y por lo tanto la actividad del compuesto de interés debería disminuir si la reacción ocurriese a través de este mecanismo.

En todos los casos, la actividad permaneció inalterada luego de la adición de ácido acético, lo que permite descartar a SPLET como un mecanismo capaz de competir frente a HAT o PCET en metanol.

## 3.2.4

### Estudio computacional

Con el objetivo de indagar acerca del mecanismo de acción y de la reactividad de los compuestos sintetizados frente al radical DPPH, se emplearon cálculos computacionales basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). En primer lugar, se analizó el impacto que ejerce la unidad S-arilo con sus distintos sustituyentes en la BDE del grupo O-H de la posición 4, a fin de caracterizar los compuestos estudiados. En un enfoque posterior, se modeló la reacción de los compuestos frente al radical DPPH en fase gaseosa y en solución, prestando especial atención a los cambios geométricos que ocurren a lo largo de la coordenada de reacción. Por último, se inspeccionaron los orbitales moleculares de los compuestos en diferentes puntos estacionarios de la superficie de energía potencial, en un intento por echar luz sobre

el mecanismo operante. A lo largo del estudio se realizan comparaciones con el sistema de biarenos derivados de **4HC** investigado por Rodríguez *et al.* [15,18], con el fin de demostrar la relevancia que tiene la presencia de un átomo de S en la reactividad de los compuestos frente al radical DPPH.

### 3.2.4.1

#### Cálculo de la entalpía de disociación de enlace, BDE

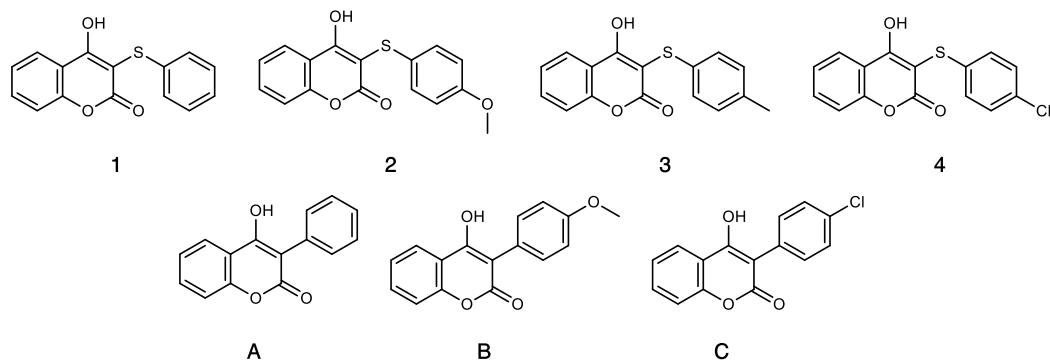
Tanto el mecanismo de HAT como el de PCET están relacionados con la entalpía de disociación del enlace O-H, que puede ser interpretada como un indicador de la fuerza de ese enlace. En el mecanismo de HAT, el protón se transfiere junto con un electrón de enlace hacia la especie radicalaria, mientras que el mecanismo PCET implica la translocación acoplada de un protón y un electrón a distintos orbitales de la molécula aceptora. De cualquier modo, la BDE es un parámetro termodinámico adecuado para establecer una correlación con la actividad antirradicalaria experimental, sin importar si la reacción ocurre mediante HAT o PCET. En este punto, es importante recordar que la distinción entre ambos mecanismos resulta indistinguible desde el punto de vista experimental.

La entalpía de disociación de enlace puede ser calculada como la entalpía liberada en la ecuación 3.9:



para la cual deben ser tenidos en cuenta los valores de las entalpías del radical  $\text{ArO}^{\bullet}$ , del  $\text{H}^{\bullet}$  y de la especie sin disociar a 298 K en solución [28]. Para determinar las entalpías del alcohol y del radical alcoxilo, las geometrías de cada uno de ellos fueron optimizadas completamente empleando el funcional híbrido (U)B3LYP en conjunto con el set de bases 6-31G(d), simulando un continuo de solvente implícito con la constante dieléctrica del metanol a través del modelo PCM [29]. Los puntos estacionarios fueron caracterizados mediante la diagonalización de la matriz hessiana; el posterior análisis de las frecuencias armónicas permitió obtener las correcciones de punto cero para las energías, entalpías y energías libres.

Los valores de BDE computados mediante los cálculos de DFT para los compuestos **1-4** se muestran en la Tabla 3, junto con algunos resultados correspondientes al trabajo de Rodríguez y Baumgartner (Fig. 3.12) [18].



**Figura 3.12** Series de derivados de **4HC** comparados. Arriba, los compuestos sintetizados en este estudio (1-4). Abajo, los compuestos estudiados por Rodríguez *et al.* (A-C) [15].

**Tabla 3** BDE (kcal/mol) calculada con UB3LYP/6-31G(d) en metanol <sup>a</sup>

Comp.	BDE
<b>1</b>	76,21
<b>2</b>	75,60
<b>3</b>	75,97
<b>4</b>	76,67
<b>4HC</b>	89,37 <sup>b</sup>
<b>A</b>	79,51 <sup>b</sup>
<b>B</b>	76,10 <sup>b</sup>
<b>C</b>	79,73 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> BDE= H(ArO<sup>•</sup>) + (-312.73 kcal/mol) -H(ArOH). <sup>b</sup> Extraído de la ref. 18.

Si se comparan los valores de BDE obtenidos para los arilsulfuros **1-4** con el valor correspondiente a **4HC** (obtenido de bibliografía, calculado con el mismo nivel de teoría), puede verse que el enlace de esta última es considerablemente más fuerte, lo que coincide con las observaciones experimentales en cuanto a actividad antirradicalaria. En general, los compuestos **1-4** presentan una BDE para el enlace O-H en torno a los 75-76 kcal/mol, lo cual es un valor razonable si se lo compara con los valores reportados para otros compuestos derivados de **4HC**.

Al comparar los resultados de nuestra serie (**1-4**) con los de la serie de biarenos (**A-C**, Fig. 3.12), relacionando los valores de BDE calculados con los de EC50 obtenidos en el test del DPPH, se hace evidente la existencia de una correlación lineal ( $r^2=0.993$ , Fig. 3.13). A primera vista, esta relación indica que, si bien se trata de dos familias de compuestos radicalmente distintas (biarenos y arilsulfuros), el análisis comparativo resulta válido, ya que existe una dependencia marcada entre la estructura molecular y la actividad antirradicalaria.

Una inspección más minuciosa de los resultados revela algunos detalles interesantes. Por ejemplo, que el conjunto de datos correspondiente a la serie 1-4 es relativamente compacto, ya que todos los compuestos presentan actividades similares, con una dispersión baja: la diferencia entre el compuesto más activo (**2**) y el menos activo (**4**) de la serie es de sólo 0,98 mM (expresado como EC50).



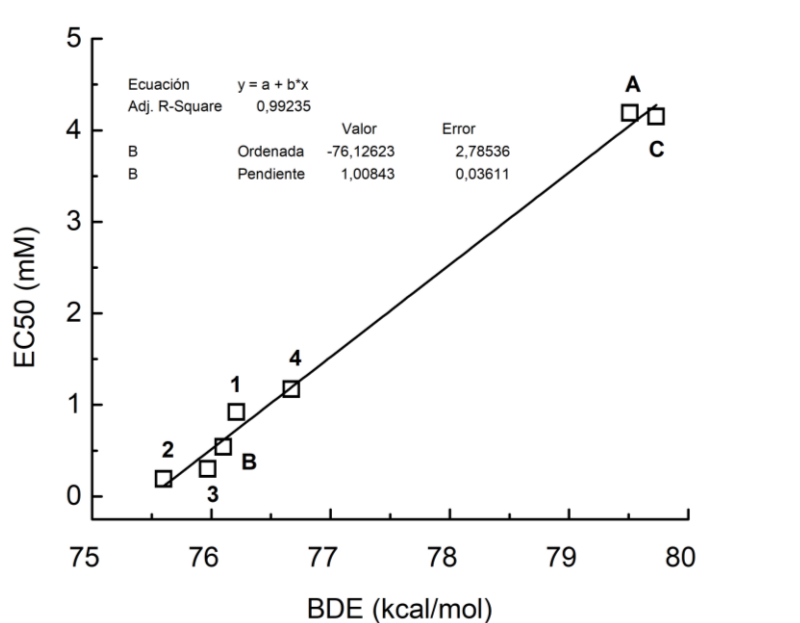


Figura 3.13 EC50 en función del parámetro BDE para las dos series de derivados. En rojo, el ajuste lineal de los datos.

Por otro lado, en la serie **A-C** la diferencia entre la actividad del compuesto más activo (**B**, con un EC50 de 0,54 mM) y la del menos activo (**C**) es de 3,61 mM, lo que indica que el cambio del sustituyente, al pasar de uno fuertemente donador a uno tomador de electrones, tiene un gran impacto en la actividad de los compuestos.

Si se analiza la actividad relativa, podemos notar que el compuesto **2** (R=OCH<sub>3</sub>) es 6,2 veces más activo que **4** (R=Cl), y que, a su vez, **B** (R= OCH<sub>3</sub>) es 7,7 veces más activo que **C** (R=Cl), por lo que el hecho de reemplazar OCH<sub>3</sub> por Cl es similar en términos relativos dentro de cada serie, lo cual tiene lógica desde el punto de vista de los efectos electrónicos propios de los grupos sustituyentes. Sin embargo, en términos absolutos, y considerando el panorama global, el efecto que se logra al disminuir el poder donador de electrones de los grupos R es mucho más suave en la serie **1-4** que en la **A-C**. Además de hacer la molécula más reactiva, la introducción del átomo de S consigue “amortiguar” de cierta manera el efecto de los sustituyentes sobre la fuerza del enlace O-H. Esto puede explicarse teniendo en cuenta algunos efectos aditivos: por un lado, en los biarenos de la serie **A-C**, el grupo O-H se encuentra orientado directamente hacia el anillo de fenilo, por lo que la interacción entre el H y el sistema  $\pi$  hace que el enlace O-H se polarice; este efecto se intensifica con la presencia de grupos donadores de densidad electrónica en el anillo aromático. Por otra parte, la presencia del átomo de S en la serie **1-4** ejerce un *efecto pantalla*, mediante el cual los pares de electrones libres del S atenúan la influencia donadora de electrones de los grupos ubicados en la posición 4' del anillo; este efecto ha sido reportado recientemente para otros arilsulfuros [30]. Por último, el hecho de que el átomo de S actúe como espaciador, elongando la molécula, también tiene cierta influencia espacial en la atenuación del efecto de los sustituyentes. Como consecuencia, es lógico que los valores de BDE obtenidos para la familia **1-4** sean muy cercanos entre sí.

No obstante, aunque presentan valores de BDE similares, el compuesto **2** es casi 6 veces más activo que el compuesto **4**, como señalamos anteriormente. Aquí cabe

recordar que la actividad secuestrante de radicales no depende únicamente de la BDE; por esta razón, nos inclinamos a pensar que la actividad medida de manera experimental podría estar ligada a otros factores adicionales, también dependientes del sustituyente. En base a esto, se decidió estudiar en detalle la reacción entre los compuestos **1**, **2** y **4** y el DPPH, empleando cálculos de DFT.

### 3.2.4.2

#### Caracterización del puente-H intramolecular O---H---S

Antes de comenzar con el modelado de la reacción en sí, es conveniente corroborar la existencia de la interacción de puente-H intramolecular entre el grupo O-H y el átomo de S de los compuestos, sobre la cual se hipotetizó en la sección anterior. Con este fin, se emplearon herramientas computacionales diseñadas específicamente para estimar de este tipo de interacciones.

Entre las distintas metodologías existentes para el análisis de las interacciones no covalentes (NCI) se destacan los métodos de análisis topológicos de la densidad electrónica basados en la teoría de *Atoms In Molecules* (AIM), propuesta por Bader [31]. Los métodos de cálculo que emplean este tipo de análisis son relativamente poco costosos computacionalmente, y proveen una buena aproximación cuantitativa para el cálculo de los parámetros de interés.

De acuerdo con el enfoque de AIM, el análisis de la topología de la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$  puede ser empleado para caracterizar enlaces químicos. Una molécula puede ser dividida en un conjunto de volúmenes atómicos (de ahí el nombre de la teoría); dos átomos conectados entre sí comparten una superficie interatómica común. En particular, una interacción enlazante se asocia con la existencia de un *punto crítico de enlace* (BCP, por *Bond Critical Point*, también conocido como punto [3,-1]), que es un punto en una trayectoria que une dos átomos sobre su superficie interatómica en la que el valor de  $\rho(\mathbf{r})$  alcanza un mínimo, y es al mismo tiempo un máximo en la dirección perpendicular. En otras palabras, un BCP es un punto de ensilladura de primer orden del campo de  $\rho(\mathbf{r})$ .

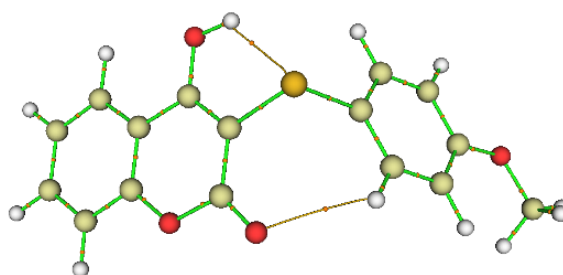
Comúnmente, los programas diseñados para llevar a cabo los análisis basados en AIM trabajan sobre resultados de cálculos cuánticos obtenidos con otros tipos de software, a partir de los cuales interpretan la densidad electrónica. En este trabajo se empleó el software Multiwfn, trabajando sobre resultados calculados previamente con Gaussian 09.

Para caracterizar la existencia de la interacción puente-H entre el grupo OH y el átomo de S en los compuestos estudiados, se llevó a cabo el correspondiente análisis topológico de  $\rho(\mathbf{r})$  [32]. En particular, se analizó la presencia de un punto crítico 3,-1, y se calculó el valor de la densidad  $\rho(\mathbf{r})$  y su Laplaciano,  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ , en ese punto crítico. Por otro lado, el cálculo de la densidad de energía potencial,  $V(\mathbf{r})$ , permitió estimar la energía del puente-H, a través de la ecuación propuesta por Espinosa *et al.* [33]:

$$E_{\text{HB}}=V(r)/2$$

Para efectuar el análisis se trabajó con los resultados de los cálculos de optimización de geometrías llevados a cabo para calcular el parámetro BDE (sección 3.2.4.1). Cabe destacar que, previo a la optimización estructural, se realizó el correspondiente análisis conformacional, teniendo en cuenta los diferentes grados de libertad de las moléculas en cuestión.

El análisis topológico de la densidad electrónica para el confórmero de menor energía del compuesto **2** (tomado como ejemplo) reveló la existencia de un punto crítico 3,-1 (punto crítico de enlace, Fig. 3.14) entre el O-H y el átomo de S, tal como se esperaba.



**Figura 3.14** Estructura del compuesto **2** en la que se observan los puntos críticos de enlace (3,-1).

Los resultados del análisis del punto crítico encontrado revelan que el puente-H no es muy fuerte (Tabla 4). El valor de  $\rho(r)$  en ese punto fue de 0,022 u. a.; por lo general, un puente-H puede ser catalogado como *fuerte* si  $\rho(r) > 0,03$ . El valor de la energía del puente-H, estimado a partir de  $V(r)$ , resultó ser de 5,2 kcal/mol, lo que corrobora la observación de que la interacción es más bien moderada.

**Tabla 4** Parámetros seleccionados del punto crítico correspondiente al puente-H OH---S en el compuesto **1**

R H—S, Å	$\rho(r)$ , u.a.	$\nabla^2\rho(r)$ , u.a.	$V(r)$ , u.u.	Energía H-N, kcal/mol
2,361	0,0224	0,0633	-0,0166	5,21

En suma, se detectó la existencia de una interacción no covalente de tipo puente-H intramolecular entre el grupo OH y el átomo de S de fuerza moderada, por lo que es esperable que su impacto sobre la BDE del enlace O-H en la serie de compuestos 1-4 no sea demasiado significativo.

### 3.2.4.3

## Modelado de la reacción con el DPPH

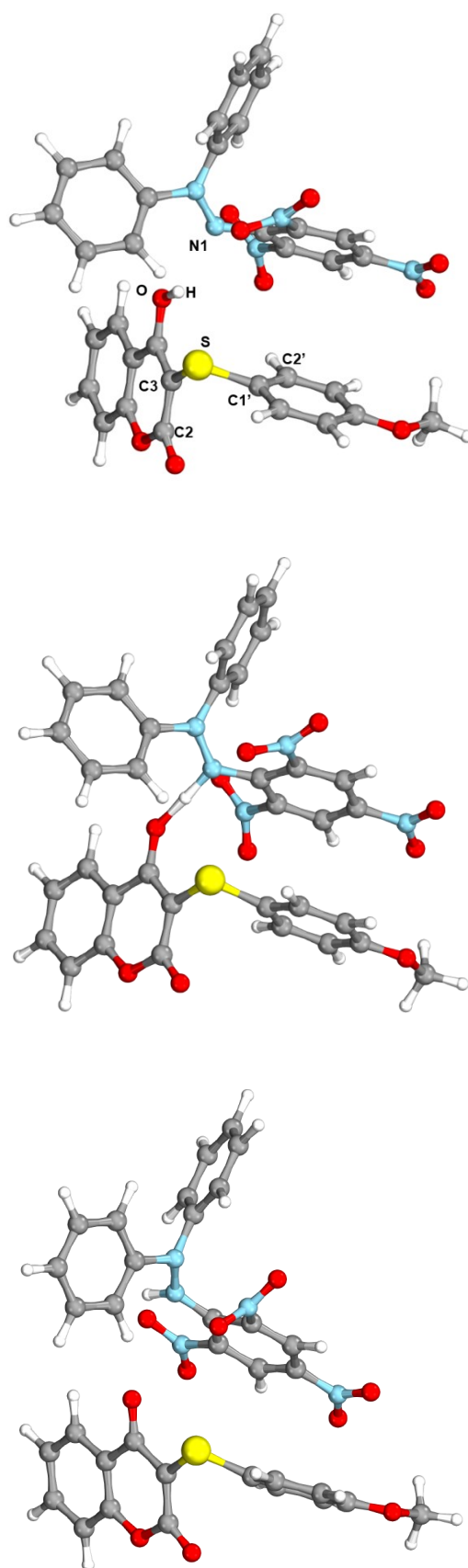
### 3.2.4.3.1

## Perfil de la reacción en fase gaseosa y en metanol

En un primer enfoque, la reacción de los compuestos estudiados en la sección anterior fue modelada en fase gaseosa, tomando como ejemplo los compuestos **1**, **2** y **4**, para incluir en el análisis compuestos que tuvieran un grupo tomador (Cl), uno neutro (H), y uno donador de electrones (OMe).

El procedimiento general consistió en la optimización de las geometrías de los complejos entre los compuestos estudiados y el radical DPPH en los distintos puntos estacionarios de la superficie de energía potencial, permitiendo una relajación completa, sin ningún tipo de restricciones, al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d). La geometría del radical DPPH fue extraída de las coordenadas cartesianas disponibles en literatura [18], y fue reoptimizada. En cada caso, la energía de los reactantes separados fue computada como la suma de las energías del compuesto de interés (**1**, **2** o **4**) y del radical DPPH, y se procedió de igual manera para la obtención de la energía de los productos separados, contabilizando la energía del radical alcóxido y de la hidracina DPPH-H.

Al igual que en otros casos similares reportados previamente [18][34], la reacción transcurre a través de la formación de un complejo de reactantes (RC), seguido por un estado de transición (TS) y un complejo de productos (PC), antes de originar los productos separados. Las geometrías de los puntos estacionarios para la reacción entre el compuesto **2** (tomado como ejemplo) y el DPPH, optimizadas con UB3LYP/6-31G(d), se muestran en la Fig. 3.15.



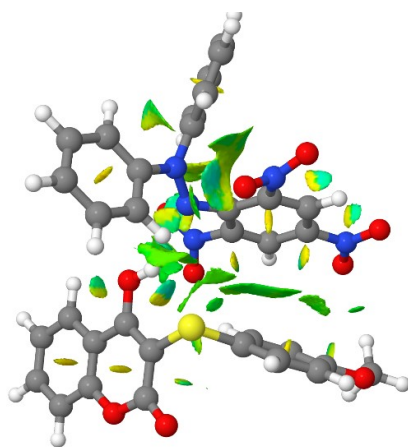
**Figura 3.15** Geometrías del complejo de reactantes (arriba), estado de transición (medio) y complejo de productos (abajo) para la reacción entre el compuesto 2 y el radical DPPH, optimizado al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d) en fase gaseosa.

**Tabla 5** Parámetros seleccionados del complejo entre el radical DPPH y los compuestos estudiados en los distintos puntos estacionarios de la superficie de energía potencial, calculados con UB3LYP/6-31G(d) en fase gaseosa

Parámetro	Compuesto		
	1 (H)	2 (OMe)	4 (Cl)
<i>Complejo de reactantes (RC)</i>			
Distancia O-H (Å)	0,983	0,984	0,983
Distancia N1-H (Å)	2,185	2,282	2,267
Distancia S-H (Å)	2,557	2,521	2,543
Ángulo diedro H-O-C4-C3	1,6°	0,8°	1,3°
Ángulo O-H-N1	137,6°	133,2°	131,1°
Ángulo diedro C2-C3-S-C1'	71,4°	69,4°	69,7°
Ángulo diedro C2-C3-C1'-C2'	78,6°	94,1°	95,0°
<i>Estado de transición (TS)</i>			
Distancia O-H (Å)	1,388	1,313	1,380
Distancia N1-H (Å)	1,134	1,180	1,138
Distancia S-H (Å)	2,953	2,936	2,948
Ángulo diedro H-O-C4-C3	-1,0°	2,1°	-6,8°
Ángulo O-H-N1	172,1°	171,5°	172,0°
Ángulo diedro C2-C3-S-C1'	67,1°	61,5°	65,2°
Ángulo diedro C2-C3-C1'-C2'	72,0°	74,4°	75,1°
<i>Complejo de productos (PC)</i>			
Distancia O-H (Å)	3,169	3,057	2,078
Distancia N1-H (Å)	1,018	1,018	1,023
Distancia S-H (Å)	5,282	5,099	3,443
Ángulo diedro H-O-C4-C3	125,6°	106,6°	55,5°
Ángulo O-H-N1	91,2°	94,9°	140,3°
Ángulo diedro C2-C3-S-C1'	28,8°	42,1°	33,1°
Ángulo diedro C2-C3-C1'-C2'	74,7°	65,8°	80,0°

La formación del RC se encuentra favorecida energéticamente con respecto a los reactivos por separado, a causa de la formación de una interacción puente hidrógeno entre el grupo OH del compuesto **2** y el átomo de nitrógeno N<sub>1</sub> del DPPH (Fig. 3.15, arriba). Además, la geometría del RC sugiere la existencia de un puente-H adicional entre el hidrógeno del grupo OH y el átomo de azufre (distancia del enlace S-H=2,521 Å, Tabla 5), el mismo puente-H que había sido caracterizado previamente para el compuesto **2** por separado. La disposición espacial de **2** en el RC implica un arreglo pseudo ortogonal entre los planos del anillo de cumarina y la unidad S-arilo, con un ángulo diedro C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-S-C<sub>1</sub>' de 69,4° (Tabla 5). Esta geometría asegura una buena interacción entre el átomo de hidrógeno del grupo OH y un orbital del átomo de S con un par solitario de electrones, favoreciendo la formación del puente-H, tal como fue observado en el compuesto **2** aislado. La existencia de dicha interacción fue confirmada de manera cualitativa a través del análisis de interacciones no covalentes realizado con una aplicación escrita en lenguaje Java (derivada del programa NCIplot), disponible en Internet (Fig. 3.16) [35]. En la Fig. 3.16 puede verse la isosuperficie obtenida, según la cual existe una interacción no covalente de tipo enlazante entre el grupo OH y el átomo de S. Naturalmente, el hecho de que el enlace O-H sea

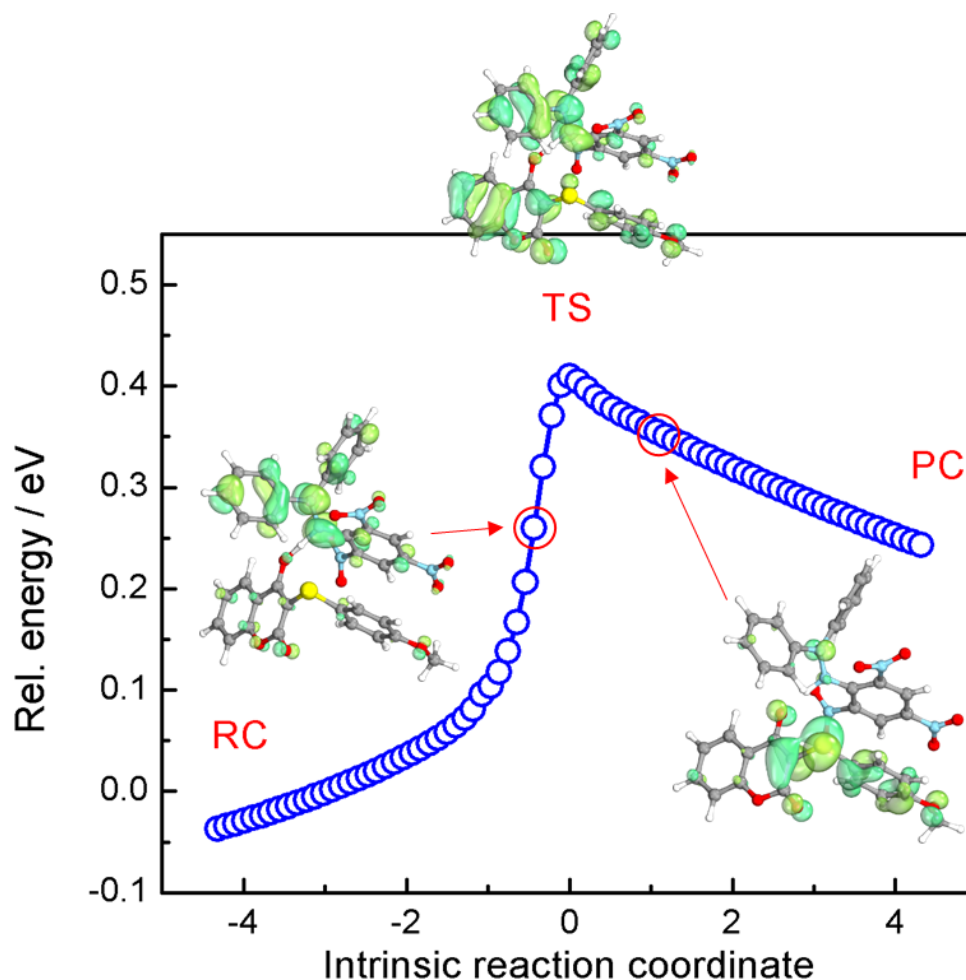
estabilizado por el átomo de S vecino hace que la transferencia de ese H se vea algo desfavorecida en esa geometría, aunque este efecto (como demostramos en la sección anterior) no es demasiado marcado.



**Figura 3.16** Isosuperficie obtenida del análisis NCI para el RC. La interacción de tipo puente-H entre el O-H y el S se observa en verde/azul. Según el código de colores, una zona azul implica una interacción más fuerte.

El RC experimenta una reorganización geométrica hasta alcanzar las cercanías del estado de transición, en el cual la distancia S-H se alarga por 0,41 Å, el ángulo O-H-N<sub>1</sub> aumenta su linealidad (desde 133,2° hasta 171,5°), y el ángulo diedro C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-S-C<sub>1</sub>' disminuye hasta 61,5° (Tabla 5). Aunque a simple vista parece existir un considerable impedimento estérico para la reacción entre **2** y el radical DPPH, ambas moléculas se acomodan de manera tal que el enlace O---H---N<sub>1</sub> quede relativamente compacto en el estado de transición (2,48 Å), similar a lo que sucede con la distancia O---H---O en el TS para el complejo fenol-radical fenoxilo (2,40 Å), un ejemplo prototípico de reacción que ocurre vía PCET [36]. Además, el ángulo diedro H-O-C<sub>4</sub>-C<sub>3</sub> permanece prácticamente inalterado (de 0,8° en el RC a 2,1° en el TS), manteniéndose cercano al valor óptimo para una reacción de PCET en estos casos (0° para PCET, 90° para HAT) [36].

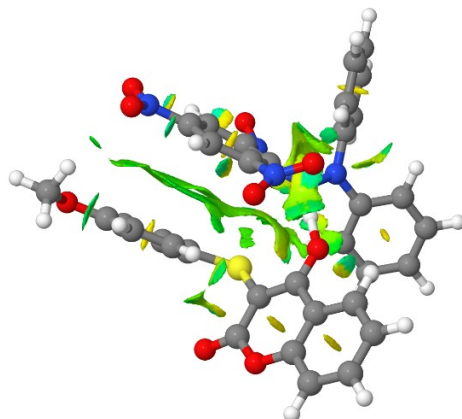
El análisis de los modos normales de vibración reveló una única frecuencia imaginaria (-1082,59 cm<sup>-1</sup>, correspondiente al estiramiento O-H) para la geometría del TS, lo que confirma su naturaleza como estado de transición. El posterior cálculo de la coordenada intrínseca de reacción (IRC, del inglés *Intrinsic Reaction Coordinate*) confirma que este punto estacionario yace en el camino de mínima energía que conecta el RC con el PC (Fig. 3.17), completando el panorama de nuestra superficie de energía potencial.



**Figura 3.17** Curva correspondiente al camino de mínima energía para la reacción entre el compuesto **2** y el DPPH. Inserto: distribución del SOMO en distintos puntos de la trayectoria.

Interesantemente, se descubrió una interacción de tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking* entre el anillo de picrilo del DPPH y la unidad S-arilo del compuesto **2** en el estado de transición, como lo demuestra la isosuperficie obtenida del análisis NCI (Fig. 3.18). En la conformación del TS, ambos anillos interactúan con una disposición de forma paralela-desplazada, con una distancia de 3,84 Å entre los centroides de cada anillo. Esta interacción entre el anillo de picrilo, deficiente en electrones, y el anillo aromático del grupo tioéter es una característica llamativa de esta reacción, que podría tener alguna influencia en la singular actividad antirradicalaria de este sistema.





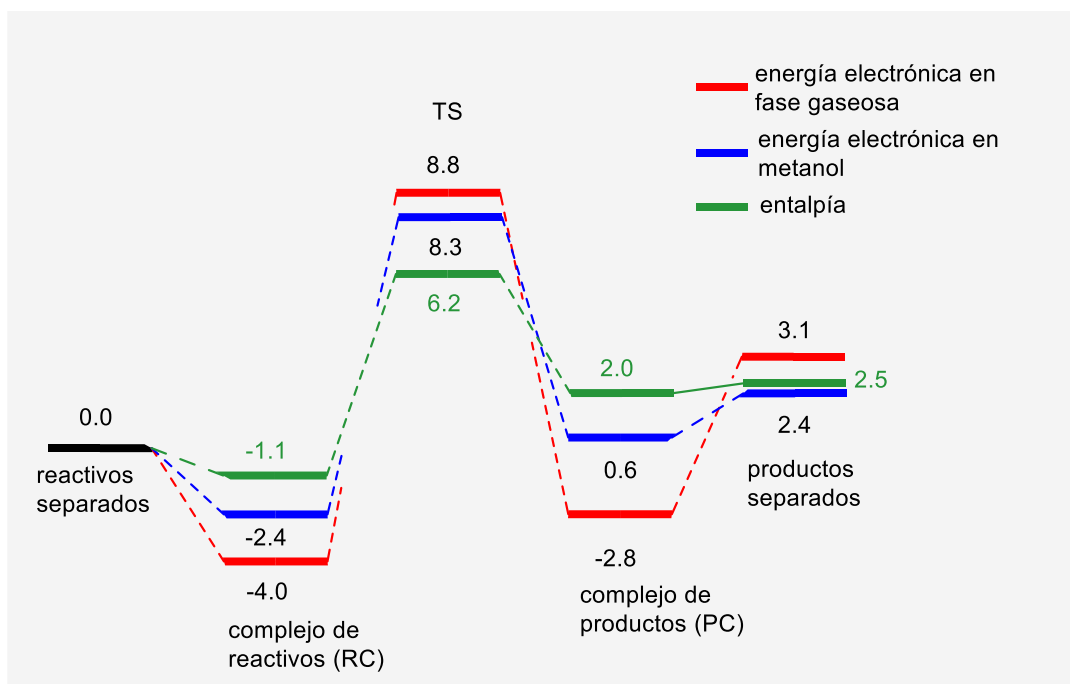
**Figura 3.18** Isosuperficie obtenida del análisis NCI para el TS. La interacción de tipo  $\pi$ - $\pi$  stacking entre los anillos se ilustra en verde.

Una vez que se hubo formado el complejo de productos, PC, la interacción  $\pi$ - $\pi$  *stacking* se desvanece, y la distancia O-H aumenta a 3,06 Å (Tabla 5). Por su parte, el ángulo diedro C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-S-C<sub>1</sub>' disminuye hasta 42,1°, cercano a los 23,5° que mide el mismo ángulo en la geometría del radical ArO' del compuesto **2** aislado. Este mismo análisis puede ser extendido a las reacciones que incluyen los compuestos **1** y **4** con el radical DPPH.

Los perfiles energéticos obtenidos para la reacción entre **2** y DPPH en fase gaseosa y en metanol se muestran en la Fig. 3.19. Los puntos estacionarios relevantes fueron optimizados al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d) en fase gaseosa, y luego se llevaron a cabo cálculos de *single-point* para determinar las energías en metanol, empleando el modelo de solvente PCM.

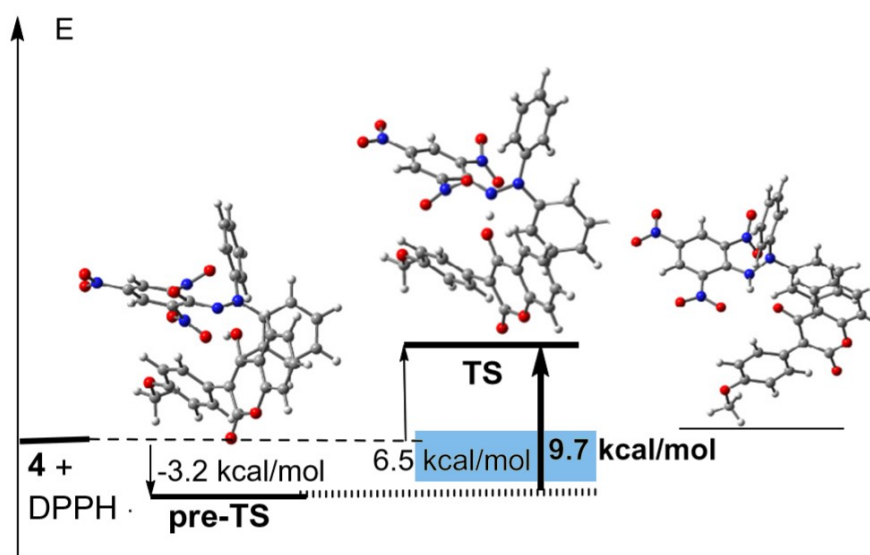
El RC se encuentra 4,0 kcal/mol por debajo de la energía de los reactivos separados en fase gaseosa, lo cual se debe a la estabilización provista por la interacción puente-H. La barrera energética para alcanzar el TS a partir del RC es de 12,8 kcal/mol en fase gaseosa, mientras en metanol se obtuvo un valor de 10,7 kcal/mol, similar a los 9,7 kcal/mol reportados por Rodríguez *et al.* para la reacción entre DPPH y el más activo de sus compuestos (compuesto B, Fig. 3.12) en el mismo solvente [18]. La reacción es levemente endotérmica en ambos medios, siendo la diferencia de energía total de 1,2 y 3,0 kcal/mol, respectivamente. La barrera energética en fase gaseosa y en metanol para la reacción entre **2** y DPPH es similar a las obtenidas para las reacciones que involucran los compuestos **1** y **4** en fase gaseosa (13,1 kcal/mol y 13,2 kcal/mol, respectivamente) y en metanol (9,6 kcal/mol y 9,4 kcal/mol, respectivamente).

El perfil de la entalpía en metanol (Fig. 3.19, líneas verdes) exhibe una barrera similar, aunque algo más baja, si se la compara con el perfil de la energía electrónica (en azul) (7,4 kcal/mol vs 10,7 kcal/mol, respectivamente), y también predice una reacción endotérmica.



**Figura 3.19** Perfiles energéticos (energías electrónicas, en kcal/mol) para la reacción entre 2 y el radical DPPH radical en gas y en metanol (azul) calculada al nivel UB3LYP/6-31G(d). En verde, perfil de entalpías en metanol, calculado con el mismo nivel de teoría.

En resumen, el perfil de la reacción acusa un proceso endotérmico, de la misma manera que proceden otras reacciones reportadas en bibliografía [18,34], con una energía de activación moderada, cercana a las 10 kcal/mol en metanol. En este punto, cabe destacar que similares resultados han sido publicados por Rodríguez y col. para la reacción entre el compuesto B y el DPPH (Fig. 3.20).

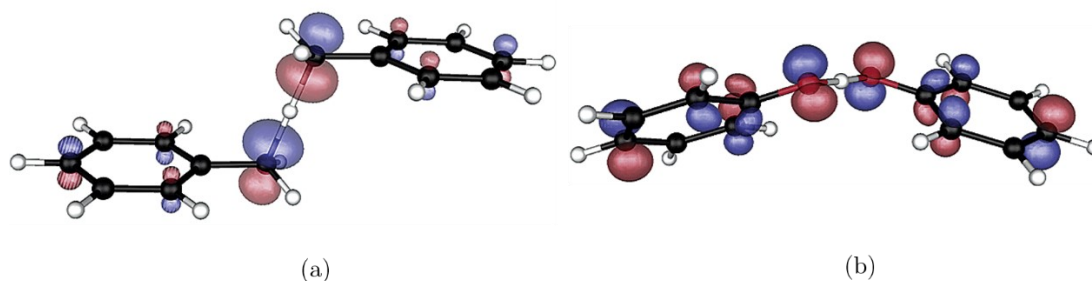


**Figura 3.20** Perfiles energéticos (energías electrónicas, en kcal/mol) para la reacción entre el compuesto B y el radical DPPH radical en fase gaseosa calculada por Rodríguez *et al* con UB3LYP/6-31G(d) (extraída de la ref. 18).

### 3.2.4.3.2

#### Análisis de los orbitales de frontera

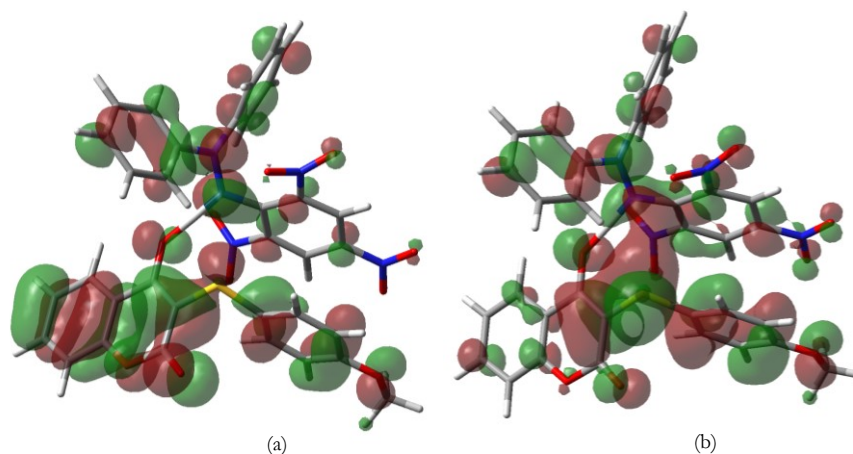
En la literatura, el análisis de los orbitales moleculares de frontera ha sido empleado como una herramienta para establecer diferencias entre los mecanismos de HAT y PCET [36]. La inspección de la distribución del orbital ocupado por un solo electrón (SOMO, *Singly Occupied Molecular Orbital*) en el estado de transición de la reacción permite distinguir los dos mecanismos: en HAT, el SOMO se distribuye sobre los átomos involucrados en el puente-H (por ejemplo, el enlace C---H---C en la cupla radical bencilo/tolueno, Fig. 3.21 (a)), mientras que en PCET se localiza sobre las partes donadora y aceptora (por ejemplo, en la cupla radical fenoxilo/fenol, Fig. 3.21(b)).



**Figura 3.21** Distribución del SOMO en el estado de transición para las cuplas (a) radical bencilo/tolueno y (b) radical fenoxilo/fenol reportadas por Mayer et al. (extraída del original) [36].

En nuestro sistema, el SOMO se encuentra altamente deslocalizado tanto sobre el donador **2** como sobre el aceptor DPPH (Fig. 3.22(a)) en el TS, lo que sugiere que la reacción exhibe carácter de PCET. Esta observación concuerda con las consideraciones geométricas discutidas en la sección anterior acerca de los ángulos, los ángulos diedros y las distancias de enlace en la estructura del TS, que son también indicadores del carácter de PCET de la reacción o que, mejor dicho, evidencian un arreglo molecular favorable a este mecanismo de reacción.

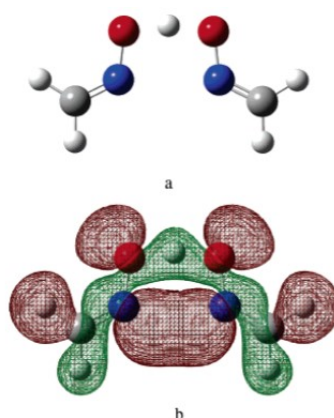
En la Fig. 3.22 (b) se puede ver que el HOMO doblemente ocupado se encuentra mayormente distribuido sobre el átomo de S y sobre el anillo de fenilo del compuesto **2**, y en mucha menor medida sobre el átomo de oxígeno del grupo OH de la cumarina. Lo más llamativo de esta distribución es que el HOMO presenta un solapamiento enlazante entre el átomo de S y el N<sub>1</sub>, que surge de la interacción entre un par solitario del S y un orbital del radical DPPH. Este traslape estabiliza el estado de transición, y es la razón por la cual la unidad S-arilo y el anillo de picrilo adoptan la conformación apilada, perfectamente paralela. La estabilización del estado de transición influye, lógicamente, en la energía de activación de la reacción; si no se diera la interacción mencionada (por ejemplo, si los anillos de S-fenilo y de picrilo no adoptaran una conformación *cisoides*, sino *transoides*), es probable que la barrera energética fuera considerablemente más alta.



**Figura 3.22** Orbitales moleculares (a) SOMO y (b) HOMO en el estado de transición, calculados con B3LYP/6-31G(d) en fase gaseosa

De acuerdo con el mecanismo de PCET, el electrón que se transfiere hacia el radical es el que se encuentra en el orbital doblemente ocupado de más alta energía (H(D)OMO, o simplemente HOMO) con spin opuesto al del electrón desapareado en el SOMO del radical. Según esto, la distribución del HOMO observada en el estado de transición de la reacción sugiere que el átomo de S estaría desempeñando un papel fundamental, incluso más que el oxígeno hidroxílico, lo cual es particularmente inusual.

Existen en literatura algunos -pocos- reportes que documentan interacciones similares a la observada en sistemas que experimentan procesos de PCET. DiLabio y Johnson sugirieron que las interacciones de tipo *par solitario-sistema  $\pi$*  y *sistema  $\pi$ -sistema  $\pi$*  juegan un rol importante en las reacciones de PCET en sistemas que adquieren geometrías en las cuales tales interacciones se encuentran favorecidas [37]. Como ejemplo, podemos mencionar la reacción de auto-intercambio entre el radical iminoxilo y su oxima, que ocurre enmarcada en un ciclo de 5 miembros (Fig. 3.23) [38].



**Figura 3.23** (a) Estructura del complejo iminoxilo/oxima en el estado de transición de la reacción de PCET; (b) Distribución del HOMO en el TS, en la que se puede apreciar la interacción enlazante entre los átomos de N. (Extraída de la ref. 37).

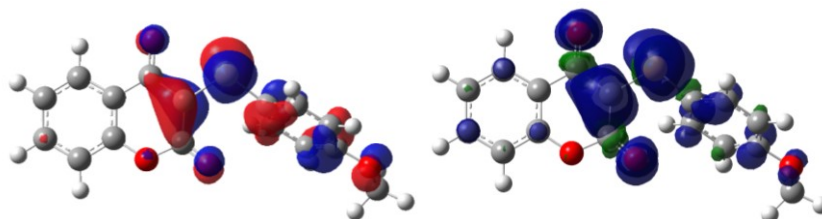
En la Fig. 3.23, extraída de la referencia 37, puede verse la estructura del complejo en el estado de transición, junto con la distribución del HOMO en ese punto. Todos los heteroátomos se encuentran coplanares, en un arreglo *cisoides* que presenta un solapamiento significativo entre los orbitales de los pares de electrones libres de ambos átomos de nitrógeno. Como este solapamiento es parcialmente enlazante, el electrón que será transferido hacia el radical iminoxilo ya se encuentra en cierto grado localizado sobre el átomo de N de ese radical, como consecuencia de la interacción entre los heteroátomos. Por lo tanto, la reacción de PCET ocurre como una transferencia de protón entre los átomos de O, que se da de manera simultánea con la transferencia de electrón entre los átomos de N. Los autores destacan que el arreglo *cisoides* se encuentra favorecido energéticamente frente al *transoides*, a causa de lo observado.

Así como en el caso de la cupla oxima/iminoxilo, las interacciones enlazantes entre orbitales juegan un papel fundamental en la reacción de PCET de otros sistemas tales como la cupla fenol/fenoxilo (apilados mediante interacciones  $\pi$ - $\pi$  *stacking*) [39], fenol/*tert*-butoxilo y tirosina/tirosilo [37]. En el caso de las reacciones entre hidroxycumarinas y DPPH, este tipo de interacciones podrían facilitar la transferencia de electrón que tiene lugar en la PCET. Dada la relevancia de este punto, volveremos a él más adelante.

### 3.2.4.3.3

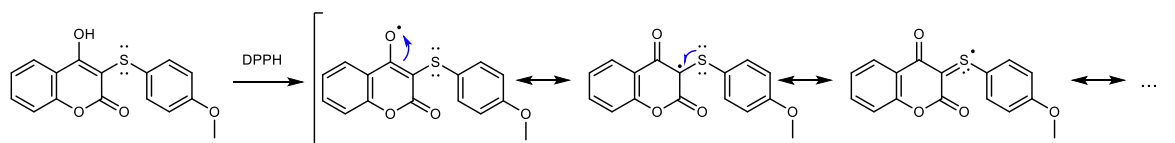
#### Estructura y características del radical formado

Una vez que ocurre la reacción entre el compuesto **2** y el DPPH, uno de los productos de la reacción es el radical arilo derivado de **2**. Si se analiza la distribución de este radical (Fig 3.24), es posible notar que presenta carácter  $\pi$  y que se encuentra deslocalizado en cierto grado sobre el sistema  $\beta$ -cetoéster-S-arilo, pero fundamentalmente sobre el átomo de azufre.



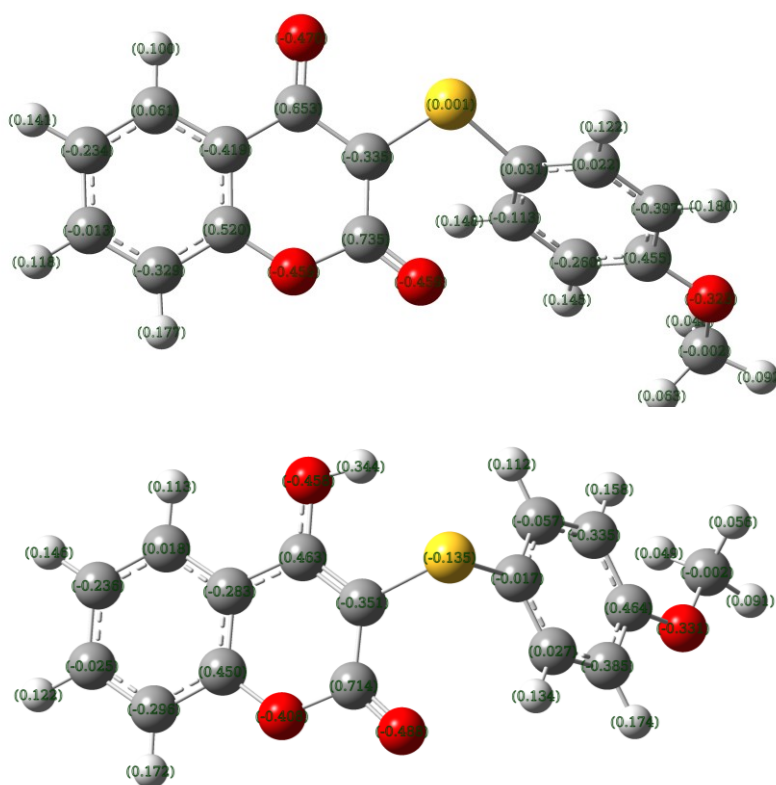
**Figura 3.24** Distribución del SOMO (izquierda), y densidad de spin desapareado (derecha) para el radical del compuesto **2**, al nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d). Isovalor=0.0018 u.a.

Según esta distribución, el átomo de S estabilizaría al radical formado, al punto de hacerlo casi un *radical centrado en azufre* más que centrado en oxígeno, de acuerdo con la tercera de las estructuras canónicas representadas en la Fig. 3.25:



**Figura 3.25** Estabilización por resonancia del radical formado en la reacción entre **2** y DPPH, asumiendo que se forma sobre el O hidroxílico en primera instancia, como lo haría un compuesto fenólico.

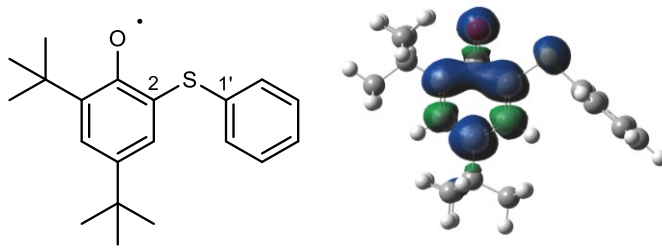
Lógicamente, existen más formas resonantes que las ilustradas en la Figura 3.25, en las que el radical puede deslocalizarse sobre el otro oxígeno lactónico, o incluso sobre el anillo aromático de la unidad S-arilo. De acuerdo con nuestro planteo, el átomo de S quedaría ligeramente electropositivo, lo que tiene sentido si se considera que este átomo, al ser menos electronegativo que el átomo de O, puede soportar mejor una deficiencia de densidad electrónica. La inspección comparativa de las cargas atómicas en el compuesto **2** y en su radical (Fig. 3.26), calculadas según el modelo de Merz-Singh-Kollman [40], revela que en el compuesto **2** el átomo de S cuenta con una carga de -0,135 u.a., mientras que en la especie radicalaria la carga sobre dicho heteroátomo es de sólo 0,001 u.a., lo que valida el planteo esbozado.



**Figura 3.26** Estructuras del compuesto **2** (abajo) y de su radical (arriba) con las cargas de Merz-Kollman explicitadas.

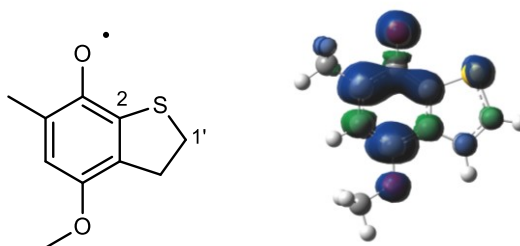
Lo señalado anteriormente no es un hecho menor, pues da la idea de que el átomo de S cumple un rol auténticamente importante en la deslocalización del electrón desapareado. Ahora bien, ¿es este rol propio de las 4-hidroxycumarinas, o se encuentra presente en otros sistemas, como, por ejemplo, en fenoles?

En la Fig. 3.27 se muestra la densidad de spin desapareado del radical  $\pi$  del compuesto 4'-H-DTB (de la familia de los estudiados experimentalmente), calculada con UB3LYP/6-31G(d). La distribución de spin se expande mayoritariamente sobre el átomo de O y sobre el anillo aromático, y en menor medida sobre el átomo de S. Hasta aquí, podemos ver que hay una diferencia notoria con la distribución observada para las hidroxycumarinas, ya que el S no cumple un rol tan preponderante en la deslocalización del electrón desapareado.



**Figura 3.27** Estructura del radical del derivado 4'-H-DTB (izquierda), junto con la distribución de spin desapareado (derecha), calculada a nivel UB3LYP/6-31G(d).

Por otro lado, Menichetti *et al.*, en su trabajo sobre “súper” tocoferoles [41], estudiaron un compuesto fenólico similar, aunque *plano* (Fig. 3.28):

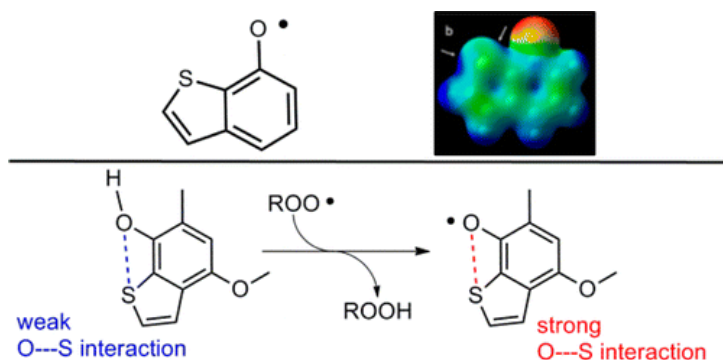


**Figura 3.28** Estructura del radical del compuesto estudiado por Menichetti *et al.* [41] (izquierda), junto con la distribución de spin desapareado (derecha), calculada con UB3LYP/6-31G(d).

Como puede verse, la distribución de spin del compuesto 4'-H-DTB y la del compuesto estudiado por Menichetti *et al.* [41] son marcadamente similares. Los autores reportaron que la actividad antirradicalaria observada para ese compuesto se debía a que, una vez que formado el radical, éste era estabilizado por el átomo de S adyacente, a través de una interacción electrostática denominada *hueco*  $\sigma$  (Fig. 3.29).<sup>§</sup> De acuerdo con lo que plantean los autores, el radical en cuestión es de tipo fenoxilo, es decir, que no se encuentra centrado en S.

<sup>§</sup> De hecho, el título del artículo en español es “Rol de las interacciones no covalentes azufre-oxígeno en la estabilización del radical fenoxilo: síntesis de súper antioxidantes tipo tocoferol”, lo que pone de manifiesto el rol del átomo de S en el descubrimiento de los autores.

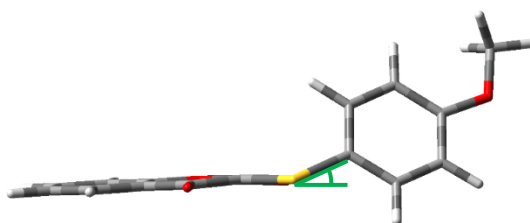




**Figura 3.29** Estabilización del radical fenoxilo por parte del S adyacente. Inserto: Mapa de potencial electrostático, en el que se pueden ver los huecos  $\sigma$  a ambos lados del átomo de S, como zonas azules. Según el código de colores, las zonas con mayor densidad de carga se representan en rojo, y las zonas con menor densidad en azul. (Extraída de la ref.41).

La similitud observada en la distribución de spin de 4'-H-DTB y del compuesto estudiado por Menichetti *et al.* [41] es consecuencia de la geometría que adoptan ambos radicales, en la cual la unidad sulfuro ( $C_2-S-C_{1'}$ ) se encuentra en el plano del anillo de fenol. Esa disposición obliga a que los orbitales que contienen los pares de electrones libres del átomo de S se encuentren situados a ambos lados del plano molecular, lo que deja lógicamente una zona de baja densidad electrónica en la dirección del plano sobre el S, y da origen al hueco  $\sigma$  planteado por Menichetti *et al* [41].

Por otro lado, el radical del compuesto **2** no adopta una configuración tan plana, sino que presenta un ángulo diedro de  $23,5^\circ$  (Fig. 3.30), lo que constituye otra diferencia entre las 4-hidroxycumarinas y los fenoles azufrados. En suma, las disparidades encontradas entre los dos sistemas dan indicios de que en las hidroxycumarinas el rol del átomo de S parece ser mucho más importante que en los fenoles azufrados.



**Figura 3.30** Estructura del radical del compuesto **2** calculada con UB3LYP/6-31G(d). En verde, el ángulo diedro C2-C3-S-C1' de  $23,5^\circ$ .

### 3.2.4.4

#### Análisis de los orbitales intrínsecos de enlace

Hasta aquí hemos observado que la principal diferencia entre las hidroxycumarinas y los fenoles que contienen un azufre en *orto* al grupo OH radica en la participación de dicho S en la deslocalización del electrón desapareado en la especie radicalaria formada una vez que estos compuestos han reaccionado con un radical. En este punto, cabe preguntarnos: ¿es esta diferencia suficiente para justificar la reactividad incrementada de las hidroxycumarinas azufradas, que fue detectada experimentalmente? ¿Influye en el proceso la interacción enlazante observada entre el



par solitario de electrones del átomo de S y el DPPH? Para responder estas inquietudes es necesario investigar con mayor profundidad lo que sucede durante la reacción entre nuestras hidroxycumarinas y el DPPH, teniendo en cuenta lo que sabemos hasta este punto.

Anteriormente se encontró que, dadas las condiciones geométricas y la distribución del SOMO en el estado de transición, la reacción entre el compuesto **2** y el radical DPPH podía interpretarse como un proceso de tipo PCET. Esta apreciación, si bien es válida, está basada en el análisis de un solo punto estacionario de la superficie de energía potencial. Para echar más luz sobre el mecanismo operante es menester determinar lo que sucede en otros puntos estacionarios, a fin de tener un panorama más completo.

Además del análisis de los orbitales de frontera propuesto por Mayer *et al.* [36], existen otros métodos que permiten discernir si una reacción procede a través de los mecanismos de HAT o PCET, algunos más complejos que otros [42]. Teniendo en cuenta el tamaño de nuestro sistema de estudio (el complejo entre el compuesto **2** y el radical DPPH cuenta con 74 átomos y 359 electrones), es casi obligatorio hacer uso de una herramienta de cálculo que no demande un elevado costo computacional.

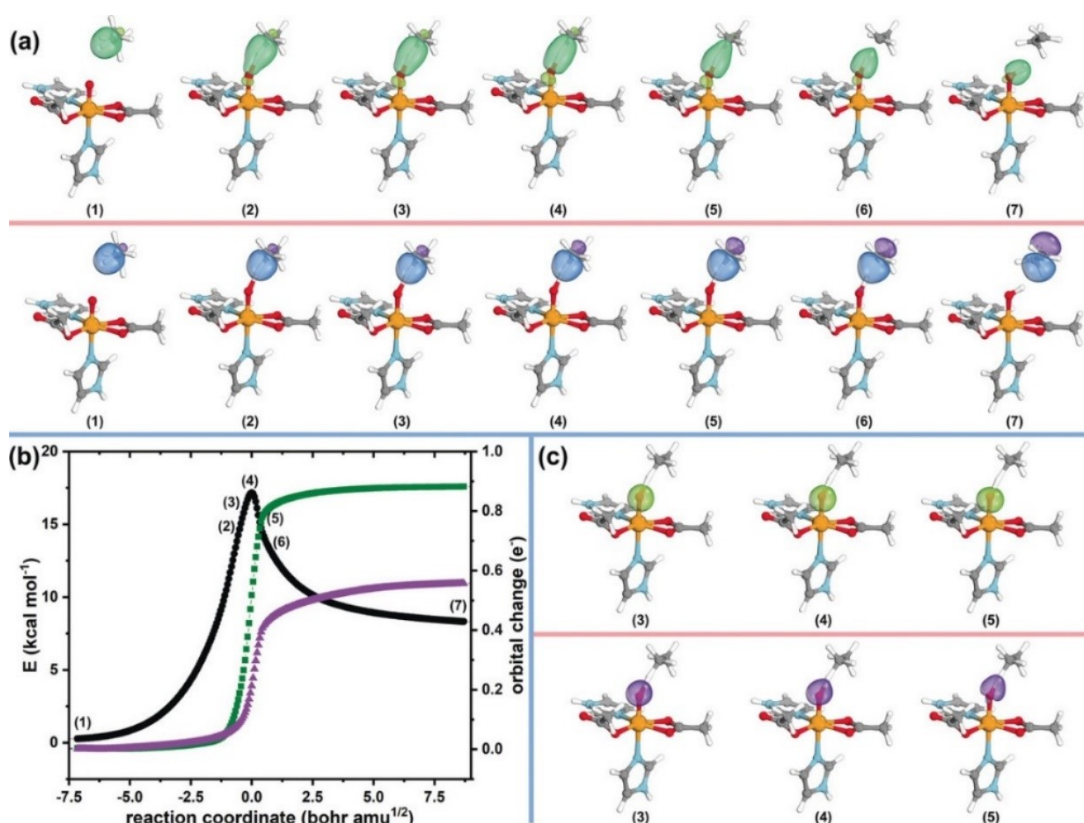
Recientemente, Knizia *et al.* presentaron un método que permite diferenciar entre HAT y PCET, no a través de la construcción de complicados modelos cuantitativos, sino mediante el análisis directo de las funciones de onda de los electrones de un sistema dado a lo largo de la coordenada intrínseca de la reacción (IRC) a través de la formación de orbitales moleculares localizados [43]. Esta original idea está fundamentada por el hecho de que la función de onda N-electrónica de un sistema de N-electrones contiene toda la información físicamente observable acerca de ese sistema, de modo que un monitoreo adecuado podría revelar cómo se comporta el flujo de electrones en una transformación como, por ejemplo, una reacción de tipo PCET.

Lógicamente, el éxito del método ideado por Knizia *et al.* depende de la correcta simulación de las funciones de onda electrónicas. En la actualidad esto no reviste un problema, ya que con los programas de cálculo modernos es absolutamente posible determinar funciones de onda electrónicas *aproximadas*, pero *cualitativamente correctas* (funciones de Kohn-Sham) para muchos sistemas, y a partir de ahí obtener los caminos intrínsecos de reacción correspondientes para modelar los eventos de interés y sus barreras energéticas.

El aporte significativo de Knizia y colaboradores fue el de desarrollar el método analítico para la creación de orbitales intrínsecos de enlace localizados (IBO, de *Intrinsic Bond Orbitals*), que provee una representación exacta de cualquier función de onda de Kohn-Sham obtenida a través de un cálculo de DFT. La principal diferencia entre los análisis IBO y NBO (*Natural Bond Orbital*), uno de los métodos más empleados en la actualidad, es que en este último se asume que para una molécula *existe* un único patrón de conectividad que se corresponde con una estructura de Lewis, que debe ser encontrado comparando la función de onda con los patrones de Lewis posibles, mientras que en el caso de los IBOs la estructura de Lewis emerge naturalmente, como resultado del tratamiento. En este sentido, la aplicación de la idea en la que se basa el análisis de NBO impide realizar el seguimiento de los orbitales a lo largo de la

coordenada de reacción en una transformación química, ya que las estructuras de Lewis de los reactantes pueden ser, lógicamente, distintas a las de los productos. El análisis de IBO, en cambio, permite detectar los cambios en la estructura electrónica de un sistema durante una reacción, en términos absolutamente intuitivos, sin necesidad de invocar estructuras de Lewis.

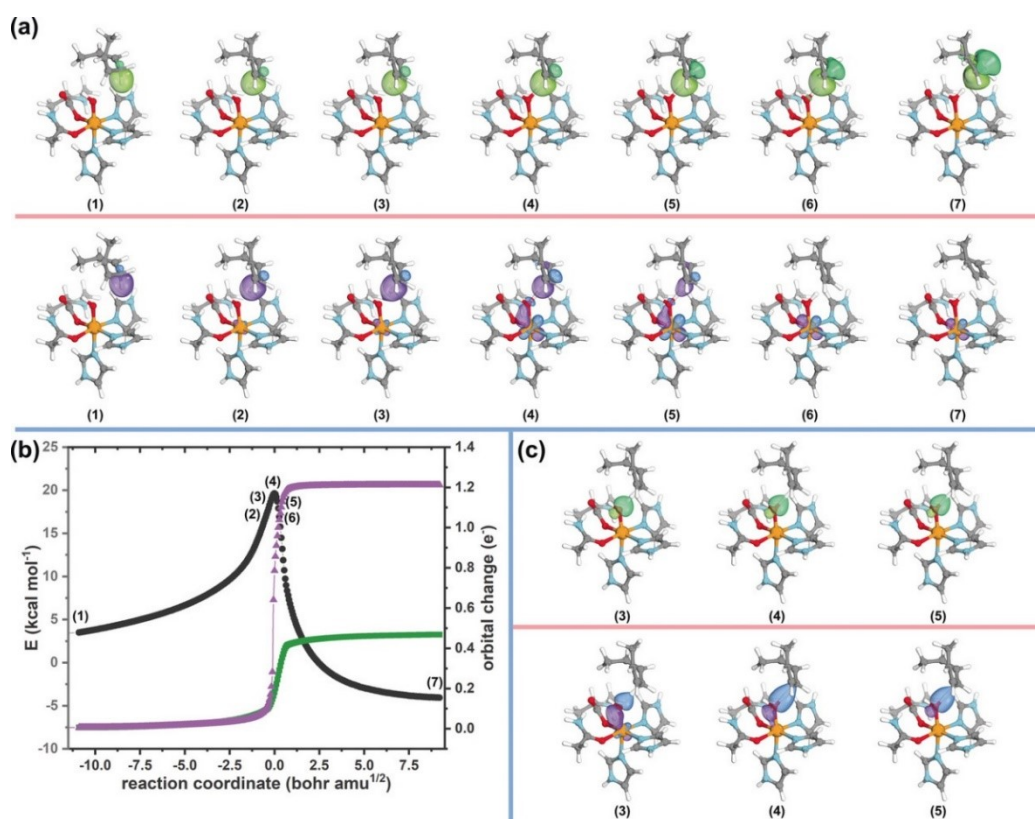
Knizia *et al* [43] demostraron que el análisis de los cambios que sufren los IBOs a lo largo de un camino de reacción posibilita entender los mecanismos de formación y ruptura de enlaces en sistemas de capa cerrada, haciendo tangible el concepto teórico de la “flecha curvada” con el que se representa tradicionalmente el movimiento de un par de electrones [44]. Yendo más allá, y como se mencionó anteriormente, los autores extendieron esta herramienta hacia sistemas de capa abierta, monitoreando el flujo de electrones en reacciones de tipo HAT y PCET en sistemas bioorgánicos típicos [43]. El resultado es asombroso, ya que demuestra que es posible diferenciar ambos mecanismos de una manera sencilla y hasta *visualmente* intuitiva, con sólo observar los IBOs. En el reporte citado [43], los autores estudiaron la reacción de un modelo simplificado de una enzima llamada taurina dioxigenasa con el sustrato taurina (un caso típico de HAT [45]), y la reacción entre un modelo de la lipoxigenasa de soja y el ácido araquidónico (un conocido caso de PCET [46]).



**Figura 3.31** Evolución de los IBOs del enlace C-H para el sistema taurina/taurina dioxigenasa. (a) electrón  $\alpha$  (verde, arriba), y electrón  $\beta$  (azul, abajo). (b) Energía vs. coordenada intrínseca de la reacción, mostrando el cambio de los IBOs del C-H para el set  $\alpha$  (verde) y  $\beta$  (violeta). (c) IBOs correspondientes al par solitario del átomo de O, que dona un electrón para formar un nuevo enlace O-H. (Extraída de la referencia 43).

En la Fig. 3.31, extraída de la referencia 43, se muestran los IBOs generados para los sets de electrones con spin  $\alpha$  y  $\beta$  del sistema de taurina/taurina dioxigenasa. En primer lugar, se localizaron los IBOs correspondientes al enlace C-H  $\sigma$  que se activa en la taurina, y luego se siguieron los cambios en los orbitales a lo largo de la coordenada de reacción. Si la reacción ocurriese vía HAT, sería esperable que uno de los IBOs localizados se transformase, de un enlace C-H  $\sigma$ , en parte del enlace O-H  $\sigma$  que se forma, y eso es exactamente lo que los autores observaron. El IBO correspondiente al set  $\alpha$  (Fig. 3.31, en verde) se vuelve parte del nuevo enlace O-H, mientras que el IBO del set  $\beta$  (en azul) permanece en el átomo de C del sustrato. En pocas palabras, se constata que el par de electrones del enlace C-H se separa homolíticamente, según lo cual un electrón viaja junto con el protón saliente (componiendo lo que sería formalmente un átomo de H), y el otro queda atrás, en el radical del sustrato.

Por otro lado, la reacción entre la lipoxigenasa y el ácido araquidónico (ambas entidades simplificadas, por economía computacional) exhibe un comportamiento claramente diferente (Fig. 3.32) El electrón  $\alpha$  permanece en el sustrato a lo largo de todo el camino de reacción, a la vez que el  $\beta$  se transloca hacia el centró metálico (un átomo de Fe), independiente del destino del protón. De hecho, podemos ver en la Fig. 3.32 (c, abajo) que el nuevo enlace O-H se forma con el protón y el par de electrones solitario del átomo de O, de manera contraria a lo analizado en el caso anterior, lo que demuestra que la reacción procede vía PCET.

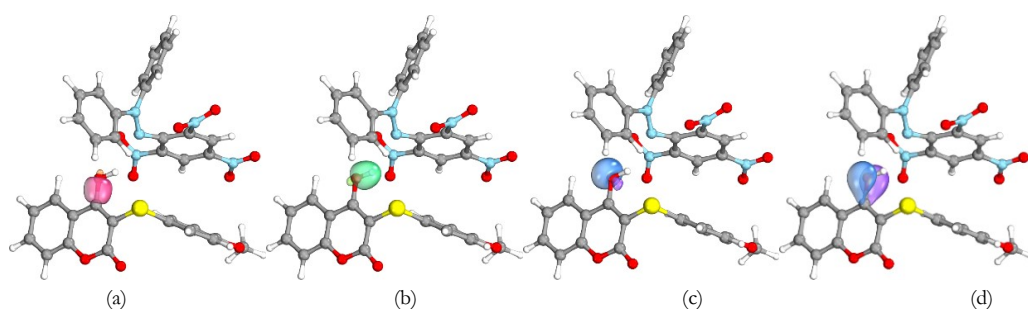


**Figura 3.32** Evolución de los IBOs del enlace C-H para el sistema lipoxigenasa/ácido araquidónico. (a) electrón  $\alpha$  (verde, arriba), y electrón  $\beta$  (azul, abajo). (b) Energía vs. coordenada intrínseca de la reacción, mostrando el cambio de los IBOs del C-H para el set  $\alpha$  (verde) y  $\beta$  (violeta). (c) IBOs correspondientes al par solitario del átomo de O (arriba) e IBOs del enlace O-H formado con el protón transferido. (Extraída de la referencia 43).

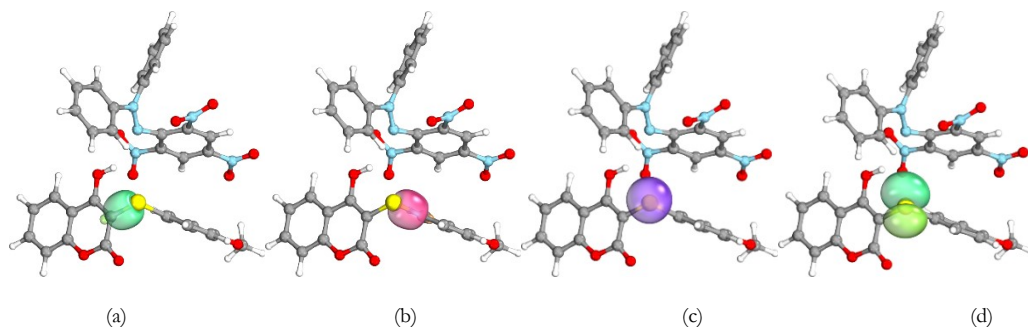
Teniendo en cuenta estos antecedentes, nos propusimos aplicar el análisis de los IBOs sobre nuestro sistema de estudio. Para eso, se tomaron puntos representativos del camino de mínima energía calculado anteriormente (IRC) para la reacción entre el compuesto **2** y el DPPH, y se calcularon las funciones de onda de Kohn-Sham empleando el funcional híbrido UB3LYP, esta vez con una base de valencia tipo triple  $\zeta$  (triple zeta, def2-TZVP)\*\*. La transformación para obtener los IBOs se efectuó empleando el software IBOView, desarrollado por Gerald Knizia [47].

Para comenzar con el análisis, conviene describir los IBOs localizados del complejo de reactivos RC, cuando la distancia O-H...N es todavía grande, y la densidad de spin desapareado se ubica mayormente sobre el DPPH. Los centros de interés son, naturalmente, el grupo O-H, ambos nitrógenos del DPPH y el átomo de S que, según nuestras hipótesis, podría llegar a jugar un papel relevante en la reacción.

En la Fig. 3.33 se ilustran los distintos IBOs localizados en el átomo de O del hidroxilo, generados para el set  $\alpha$ . En la Fig. 3.33 (a) y (b) se representan los IBOs correspondientes a los enlaces  $\sigma$  O-C y O-H, con su forma característica; en la parte (c) se ve el IBO correspondiente a uno de los pares de electrones libres del O, y en la (d) el del otro par solitario, que se encuentra comprometido con el átomo de C adyacente, en concordancia con el carácter donador de electrones por resonancia de un átomo de O posado en un anillo aromático.



**Fig. 3.33.** IBOs del set  $\alpha$  para el átomo de O del grupo O-H. (a) enlace  $\sigma$  C-O; (b) enlace  $\sigma$  O-H; (c) par solitario 1 y (d) par solitario 2. Por simplicidad, los IBOs del set  $\beta$  (idénticos a los del  $\alpha$ ) no se muestran.

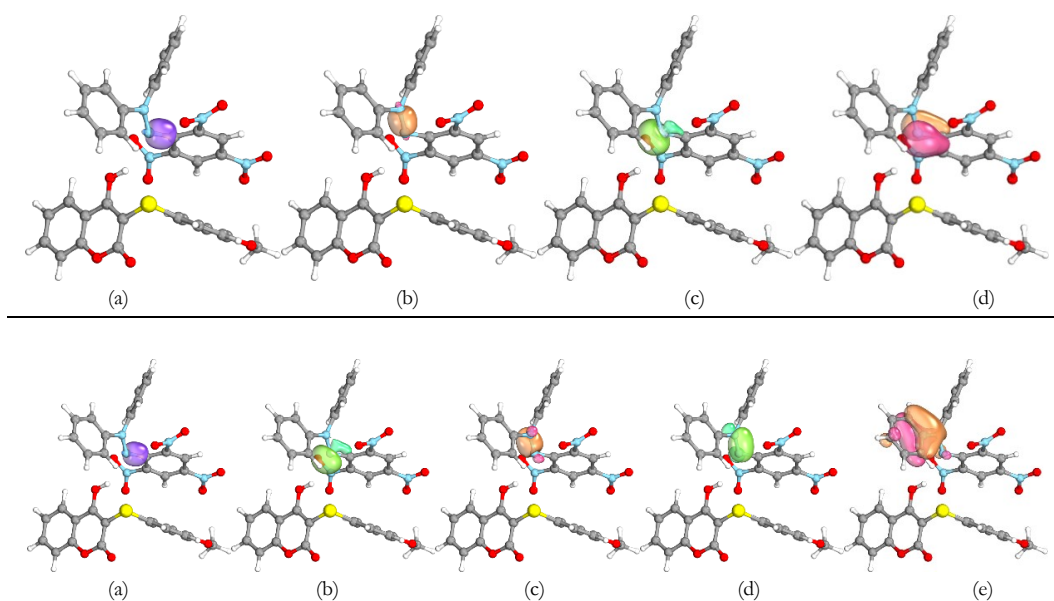


**Fig. 3.34.** IBOs del set  $\alpha$  para el átomo de S. (a) enlace  $\sigma$  C<sub>3</sub>-S; (b) enlace  $\sigma$  S-C<sub>1</sub>; (c) par solitario 1 y (d) par solitario 2.

\*\* IBOView no soporta los sets de bases de Pople, como 6-31G(d), que usan capas “*sp*” que comparten exponentes para las funciones *s* y *p*.

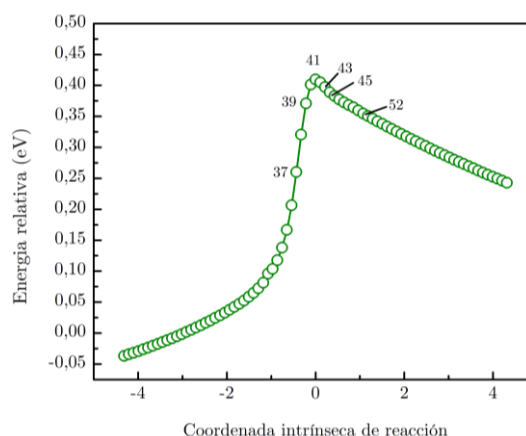
Los IBOs correspondientes al set  $\beta$  son *exactamente* idénticos a los ilustrados para el  $\alpha$ , por lo que no se muestran en la Figura 3.33. Una similar lectura puede hacerse para los IBOs del átomo de S, que también cuenta con dos orbitales localizados correspondientes a enlaces  $\sigma$ , y con otros dos pertenecientes a los pares de electrones libres (Fig. 3.34).

El análisis se vuelve interesante y un poco más complejo para el DPPH, en particular cuando se consideran los átomos de nitrógeno del grupo hidracilo. El  $N_1$ , unido al anillo de picrilo, presenta dos enlaces  $\sigma$ , uno con el C del anillo y otro con el  $N_2$  (Fig. 3.35). Los IBOs del set  $\alpha$  muestran también un orbital localizado con la forma típica de uno correspondiente a un par de electrones libres, y otro un poco más difuso.



**Fig. 3.35** Arriba: IBOs del set  $\alpha$  para el átomo de  $N_1$ . (a) enlace  $\sigma$   $N_1$ -C; (b) enlace  $\sigma$   $N_1$ - $N_2$ ; (c) par solitario 1 y (d) par solitario 2. Abajo: IBOs del set  $\beta$  equivalentes a los del set de arriba. Como se puede ver, el IBO del enlace  $\sigma$   $N_1$ - $N_2$  se desdobra en los orbitales (c) y (d), y aparece incluso la contribución de uno de los anillos de fenilo del DPPH para estabilizar el electrón desapareado (e).

Ahora bien; si consideramos los IBOs del set  $\beta$  (Fig. 3.35) podemos notar que existen algunas diferencias con los del set  $\alpha$ . Uno de los orbitales  $\sigma$  no cambia, y tampoco lo hace el orbital de la Fig. 3.35 (c), lo cual corrobora que pertenece al par de electrones solitario del  $N_1$ . Sin embargo, hay un cambio en el orbital  $\sigma$   $N_1$ - $N_2$  observado previamente para el set  $\alpha$  y en el orbital ligeramente deslocalizado entre  $N_1$  y el C del anillo, y en su lugar vemos dos orbitales nuevos en el set  $\beta$  que involucran a ambos nitrógenos, e incluso un orbital más lejano, distribuido sobre uno de los anillos de fenilo. Esta información puede traducirse, simplemente, en lo

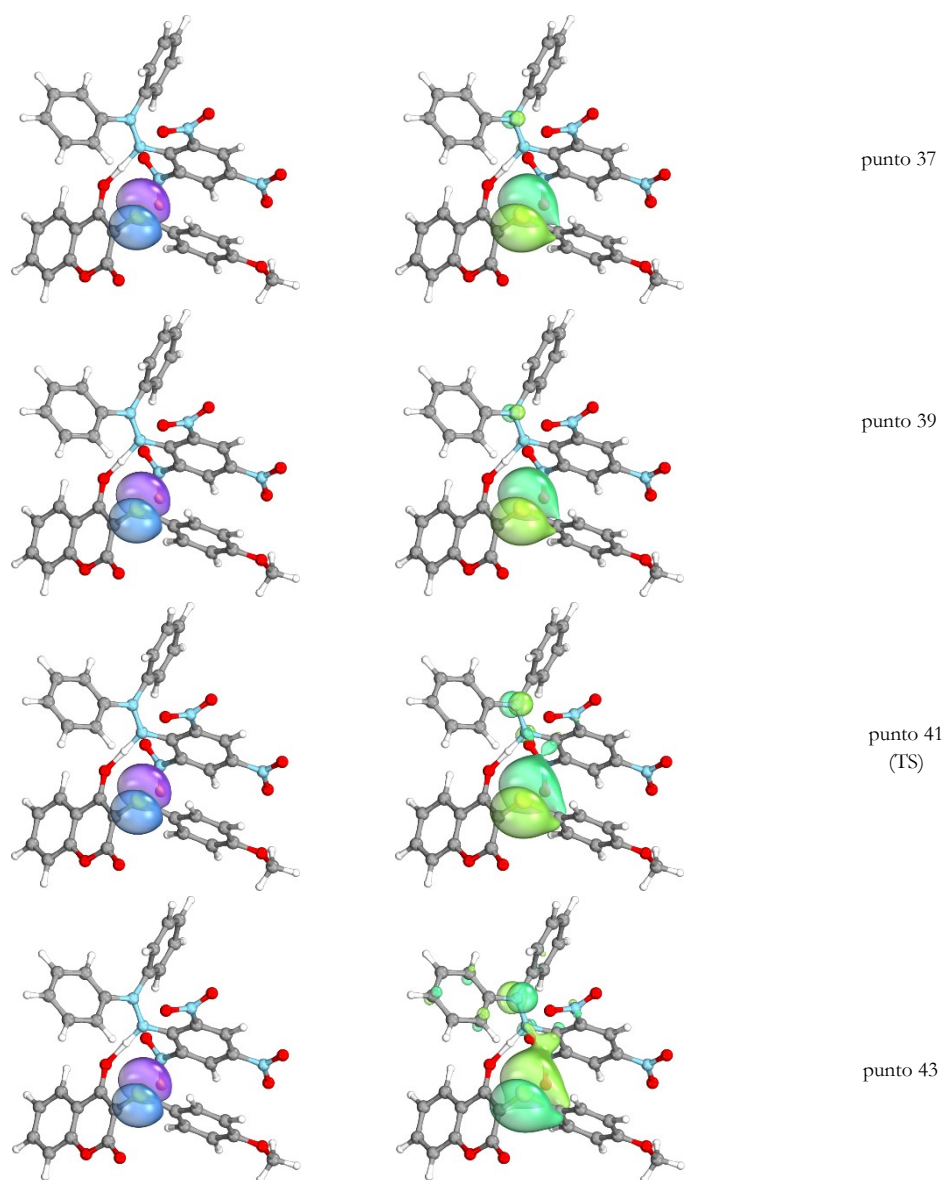


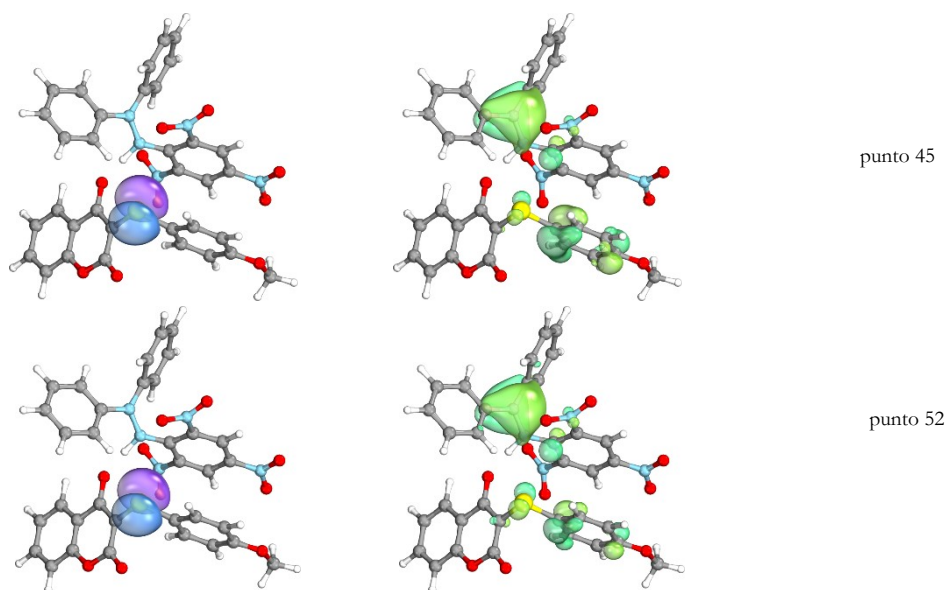
**Fig. 3.36** Perfil energético en función de la coordenada intrínseca de reacción que representa el camino de mínima energía para conectar reactantes con productos. Inserto: puntos en los cuales se analizaron los IBOs.



siguiente: el spin desapareado se encuentra deslocalizado sobre los dos nitrógenos centrales del DPPH, e incluso puede hacerlo sobre los anillos adyacentes, lo cual no es algo nuevo y concuerda exactamente con lo descrito en literatura [48]. El análisis llevado a cabo al hacer la transformación necesaria para generar los IBOs permite estimar el valor de la densidad de spin desapareado sobre cada átomo de N, siendo de 0,355 para el N<sub>1</sub> y 0,325 para el N<sub>2</sub>.

Una vez identificados los IBOs de interés, el desafío consiste en monitorear su transformación durante el curso de la reacción. Para ello, se analizaron los IBOs del set  $\alpha$  y  $\beta$  en distintos puntos representativos del camino de reacción que conecta el complejo de reactantes con el de productos (Fig. 3.36).





**Fig. 3.37** Evolución de los IBOs  $\alpha$  (izquierda) y  $\beta$  (derecha) correspondientes a uno de los pares solitarios del S, en distintos puntos del camino de reacción.

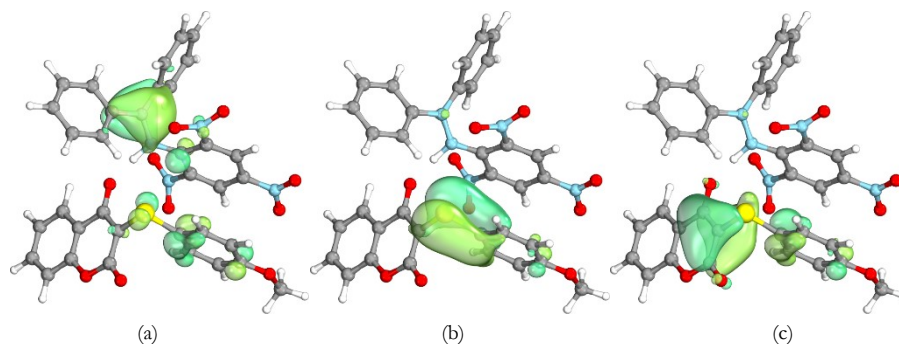
En el punto 37 del camino de comienzan a aparecer los primeros detalles. Lo más llamativo es que en ese punto los IBOs  $\alpha$  y  $\beta$  de uno de los pares solitarios del átomo de S comienzan a diferenciarse entre sí: mientras que el  $\alpha$  se mantiene tal como estaba en el RC, el  $\beta$  se expande ligeramente, mostrando una componente sobre el átomo N<sub>2</sub> del DPPH (Fig. 3.37). Los cambios se intensifican gradualmente en las proximidades del TS, en los puntos 39 y 40 del camino. La Fig. 3.37 muestra que en el estado de transición (punto 41) la distribución del electrón  $\beta$  del par solitario del azufre se expande, haciendo notar aún más su presencia sobre el N<sub>2</sub>.

Después del TS, la transferencia del electrón desde el átomo de S hacia el N<sub>2</sub> se vuelve cada vez más evidente. En el punto 43, el IBO correspondiente al electrón  $\beta$  (en verde) se esparce más sobre el N<sub>2</sub>, y comienza a proyectarse sobre los anillos aromáticos del DPPH. El análisis de la composición de cargas total revela que en ese punto de la trayectoria el átomo de S posee una carga puntual de 0,306 u.a. y una composición de densidad de spin desapareado de 0,185, lo que indica una pérdida gradual de densidad electrónica, en línea con lo esperado.

La explicación más natural para estas observaciones se basa en que, simultánea a la migración del protón, ocurre una transferencia de densidad electrónica desde el átomo de S hacia el DPPH (principalmente hacia el N<sub>2</sub>), facilitada por la presencia de un grupo rico en electrones como lo es el anillo de fenilo con un grupo OCH<sub>3</sub>. Nótese, además, que el IBO  $\alpha$  se mantiene inalterado a lo largo de toda la reacción (Fig. 3.37, izquierda).

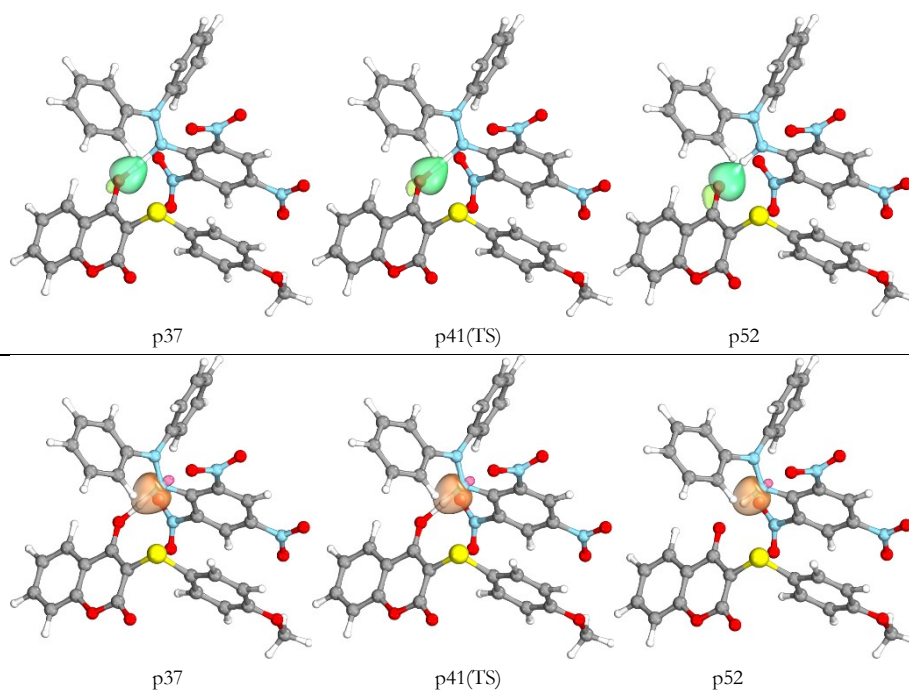
La transferencia de spin desapareado se completa a medida que nos alejamos del TS, de manera concertada con la protonación del N<sub>1</sub>. En consecuencia, el electrón  $\beta$  se aleja del átomo de S y se deslocaliza mayormente sobre el N<sub>2</sub>. En el punto 52, donde el protón ya fue transferido casi completamente, la composición del IBO  $\beta$  sobre el S es de sólo 3%, y de 69% sobre el N<sub>2</sub>. Se corrobora que, finalmente, el núcleo de H ha sido transferido como un protón, dejando el electrón de enlace en el átomo de O; este exceso de electrones (que puede apreciarse en la carga puntual del O, de 0,536 u.a.)

será luego distribuido sobre el resto de la molécula, principalmente sobre el sistema  $\beta$ -cetoéster. La densidad de spin desapareado que queda sobre el S se deslocaliza sobre el anillo de fenilo y el sistema  $\beta$ -cetoéster de la cumarina, como señalan los correspondientes IBOs del set  $\beta$  (Fig. 3.38).



**Fig. 3.38** IBOs del set  $\beta$  que involucran al átomo de S, en el punto 52 de la trayectoria. (a) IBO correspondiente al electrón transferido durante la reacción; (b) y (c) IBOs correspondientes al radical centrado en S que se forma al final de la reacción. Ambos IBOs ilustran la deslocalización de ese radical en la molécula.

Es importante destacar que ni el átomo de O del grupo O-H ni el N<sub>1</sub> del DPPH participan en la transferencia del electrón. A medida que avanza la reacción, el IBO del enlace  $\sigma$  O-H (tanto en el set  $\alpha$  como en el  $\beta$ ) toma la forma propia de un orbital que alberga un par solitario de electrones (Fig 3.39), de acuerdo con un mecanismo en el cual el protón viaja hacia el N<sub>1</sub> dejando atrás el electrón del enlace. Este hecho supone una diferencia clara con el comportamiento de los fenoles en este tipo de reacciones, para los cuales la PCET implica la transferencia del electrón desde el O hidroxílico.



**Fig. 3.39** Evolución de los IBOs del set  $\alpha$  correspondientes al enlace O-H que se rompe (arriba, en verde) y al enlace N-H que se forma (abajo, en naranja). Los IBOs del set  $\beta$  son idénticos a los del  $\alpha$ , por lo que no se muestran en esta figura.



En resumen, el monitoreo del flujo de electrones a lo largo de la coordenada de reacción a través del análisis de los IBOs confirma los dos rasgos centrales de nuestra hipótesis: por un lado, que el mecanismo operante se corresponde con el de una reacción de PCET concertada, en la cual el protón viaja entre el átomo de O hidroxílico y el N<sub>1</sub> del DPPH y el electrón lo hace desde el átomo de S (con ayuda del anillo fenilo adyacente) hacia el N<sub>2</sub> del radical, y, por otra parte, que el átomo de S se constituye en un partícipe necesario de ese proceso, cumpliendo un papel central, *lo que permite explicar la reactividad observada experimentalmente*. En función de esto, tiene sentido que la presencia de sustituyentes en el anillo cercano al puente S tenga un impacto directo en la performance antirradicalaria de los compuestos estudiados, en concordancia con los datos experimentales.

Al conectar los puntos, estamos en condiciones de construir el panorama global: el átomo de S de las 4-hidroxycumarinas estudiadas no ejerce un trabajo secundario, como estabilizador del radical que se forma durante la reacción con el DPPH, sino principal, ya que es el que dona el electrón. A diferencia de otros alcoholes aromáticos, los compuestos estudiados no dan lugar a un *radical ariloxilo* al final de la reacción, sino a uno de tipo *ariltiilo*, más estable en este caso en particular. Por este motivo, la **4HC** ve incrementada su actividad antirradicalaria de manera sustancial al contar con una unidad S-arilo adyacente al grupo OH.

En contraposición con las hidroxycumarinas, en los fenoles azufrados la transferencia de electrón surge desde el O fenólico, y da lugar a un radical ariloxilo estabilizado por resonancia; en ese caso, la presencia de un átomo de S en la posición *orto* al O cumple -ahora sí- un rol secundario, contribuyendo a deslocalizar el electrón desapareado (tal como señalan Menichetti *et al.* [41]). Como la distribución energéticamente más estable del radical implica la deslocalización del spin sobre el átomo de O y sobre el anillo aromático (y no sobre el S, como sucede en las cumarinas), en los fenoles se encuentra favorecida la transferencia de electrón desde el átomo de O, lo que explica el hecho de que la presencia de la unidad S-arilo en las moléculas estudiadas (p. ej. en los derivados de **DTB**) no sea suficiente para impulsar una mejora significativa en la performance antirradicalaria de esos compuestos.

Hasta donde sabemos, este ejemplo es un atípico caso de PCET en alcoholes aromáticos, en el que un átomo de S actúa como donador del electrón, y el protón viaja desde un hidroxilo adyacente. En este punto surge la necesidad de contrastar nuestros resultados con la literatura, y -especialmente- de determinar si se conocen sistemas que involucren al S cumpliendo un rol similar.

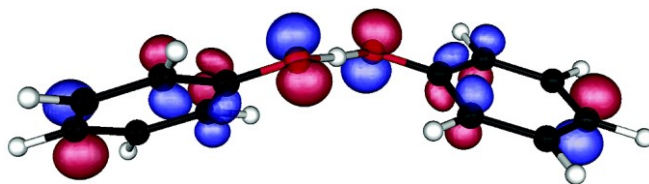
A modo de cierre, estableceremos algunas comparaciones con casos de la literatura, explorándolos con algunas de las herramientas que hemos usado hasta aquí.

### 3.2.4.5

#### Semejanza con otros ejemplos de literatura

La reacción de PCET entre la cupla fenol-radical fenoxilo, como se mencionó en otra sección, fue descrita como tal por Mayer *et al.* gracias a la inspección de la distribución del SOMO en el estado de transición [36]. En el sistema descrito, la disposición en el

estado de transición es casi plana (Fig. 3.40). El protón que se transfiere se encuentra en el plano, mientras que la transferencia del electrón ocurre en el sistema  $\pi$ , ortogonal a la dirección de transferencia de protón.



**Fig. 3.40.** Distribución del SOMO en el estado de transición de la reacción de PCET entre fenol y radical fenoxilo. (Extraída de la ref.36.)

Además del análisis de los orbitales moleculares, otros autores han sugerido que el monitoreo de otras propiedades, como la evolución de las cargas atómicas, la densidad de spin o el momento dipolar a lo largo de la coordenada intrínseca de reacción, podría constituir una herramienta útil para la distinción entre los mecanismos de HAT y PCET. Por ejemplo, en la cupla tolueno/radical bencilo (modelo de HAT), la carga sobre el núcleo que se transfiere es mínima, pero no su densidad de spin. En consecuencia, la reacción de HAT está asociada a un cambio pequeño en la redistribución de carga, ya que lo que se mueve es un átomo de H completo. Por otro lado, en la cupla fenol/radical fenoxilo, el H presenta un spin casi despreciable, pero una significativa carga positiva a lo largo del camino de reacción, con lo cual la redistribución de cargas se vuelve importante. Los cambios en la densidad de spin y en las cargas entre el donador y el aceptor son graduales en HAT y bruscos en PCET, lo que se debe a la ausencia -o a la presencia- de efectos no adiabáticos, respectivamente.

En el año 2011, Inagaki *et al.* propusieron (basados en el original aporte de DiLabio y Johnson [37]) una interesante idea, según la cual el mecanismo de la reacción entre fenol y radical fenoxilo puede cambiar de PCET a HAT cuando se dan interacciones de tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking* entre los anillos de fenilo [39]. Esta conclusión está sustentada en que en la reacción del complejo que presenta  $\pi$ - $\pi$  *stacking* el cambio de la densidad de spin es gradual, y no se observan efectos no adiabáticos. Sin embargo, Harshan *et al.* aseguraron luego que en el estado de transición la reacción entre fenol y radical fenoxilo apilados exhibe un carácter híbrido adiabático/no adiabático, por lo que la reacción no puede ser caratulada puramente como HAT o PCET considerando solo ese criterio [49].

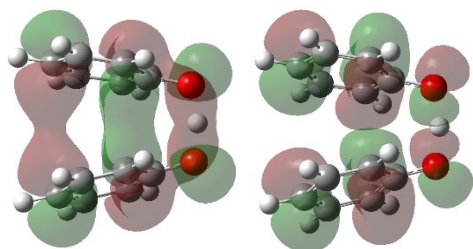
Recientemente, Muñoz-Rugeles *et al.* sugirieron que la presencia de interacciones no covalentes de tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking* entre los sistemas dador y aceptor no necesariamente conduce a un cambio en el mecanismo de la reacción [50]. Esta propuesta sostiene que la existencia de interacciones enlazantes entre los sistemas apilados posibilita la apertura de canales de transferencia electrónica de un anillo al otro, tal como fue predicho por DiLabio y Johnson tiempo atrás [37]. Además, los autores señalan un hecho relevante observado en la reacción del sistema fenol/fenoxilo: la carga atómica sobre el H que se transfiere es de aproximadamente  $0,55 q_e$ , tanto para el modelo apilado como para el no apilado, mientras que la densidad de spin sobre ese núcleo en ambos modelos es menos del 20% de lo que correspondería para un mecanismo de

HAT. El cambio en la redistribución de carga a lo largo de la reacción es gradual y no presenta saltos abruptos en el modelo apilado (a diferencia de lo que sucede en el otro modelo), lo que permitiría confundir al proceso con una HAT; sin embargo, los autores sostienen que la suavización se debe a la apertura temprana de un canal de transferencia de electrones entre anillos en el que la deslocalización es más efectiva que en el modelo no apilado, lo que da lugar a una evolución más sutil.

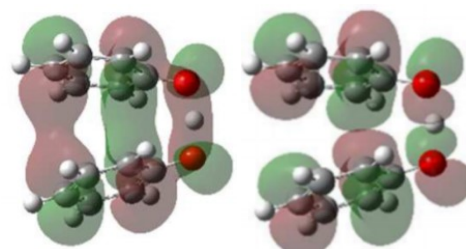
Teniendo en cuenta la relevancia que el entendimiento del modelo fenol/fenoxilo tiene en general, y el impacto que podría tener en la racionalización de algunos de los resultados observados en esta tesis en particular, nos pareció que podía resultar valioso abordar -de manera muy breve- el tema usando el mismo enfoque con el que estudiamos las hidroxycumarinas, a fin de analizar posibles semejanzas y diferencias entre los modelos.

Partiendo de las geometrías informadas por Muñoz-Rugeles *et al.*, la estructura del complejo fenol/radical fenoxilo apilado fue optimizada al nivel UB3LYP/6-31G(d,p) en fase gaseosa, y posteriormente fue llevado a cabo el cálculo correspondiente de IRC para obtener el camino de mínima energía de la reacción. A continuación, y tal como se hizo en el estudio de las hidroxycumarinas, se escogieron puntos relevantes del camino, y se realizaron las transformaciones de los orbitales de Kohn-Sham obtenidos a partir de cálculos de *single point* a nivel UB3LYP/def2TZVP, para obtener los orbitales localizados intrínsecos.

En la Fig. 3.41 se muestra la distribución de los orbitales HOMO y SOMO calculada por nosotros para el complejo fenol/fenoxilo en el estado de transición (izquierda), junto con los resultados que se encuentran disponibles en literatura (Fig. 3.42).



**Fig. 3.41.** Distribución del HOMO (izquierda) y del SOMO (derecha) para fenol/fenoxilo apilados, obtenida a nivel UB3LYP/6-31G(d,p).

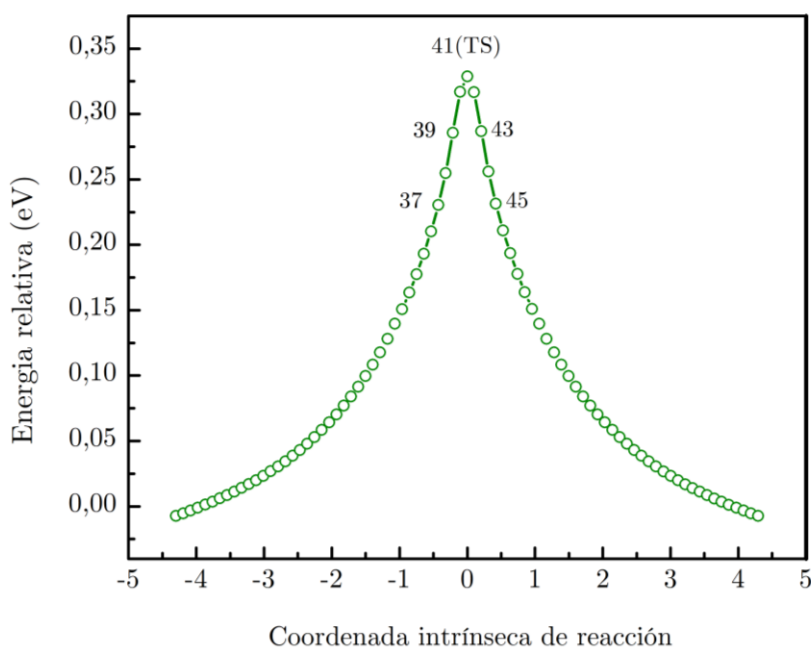


**Fig. 3.42.** Distribución del HOMO (izquierda) y del SOMO (derecha) para fenol/fenoxilo apilados, obtenida a nivel M05-2X/6-31+G(d,p). (Extraída de la ref.50).

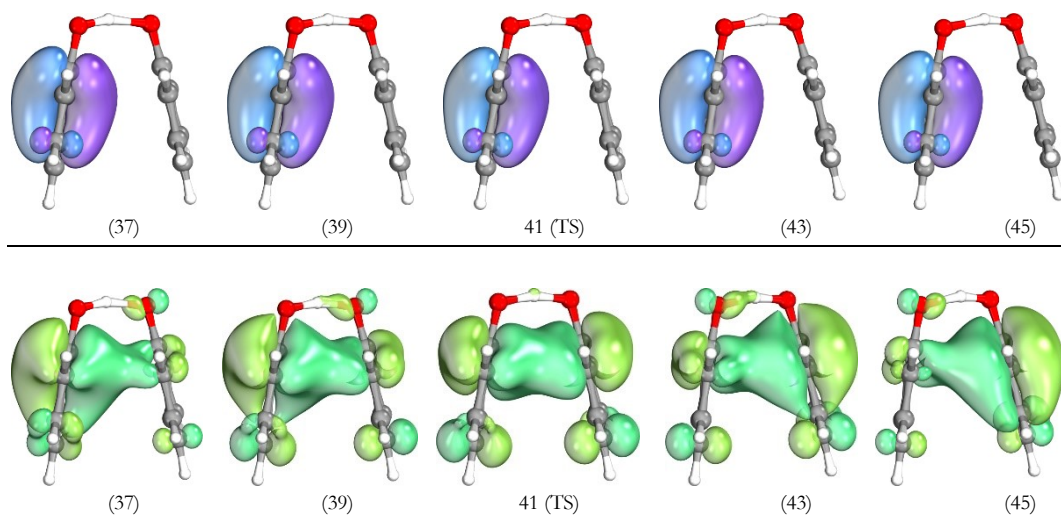
Las figuras 3.41 y 3.42 nos permiten no sólo apreciar la distribución de los orbitales, sino también observar que los resultados que se obtienen con el funcional B3LYP son cualitativamente idénticos a los obtenidos con M05-2X, un funcional que generalmente se considera más apropiado para la estimación de las interacciones no covalentes. En cualquiera de los dos casos, el HOMO exhibe una interacción enlazante, de tipo  $\pi$ - $\pi$  *stacking*, entre los átomos de C del sistema aromático, que posibilita la apertura del ya mencionado canal de transferencia electrónica.

En la Figura 3.43 se muestra el diagrama de energía en función de la coordenada intrínseca de reacción calculado con UB3LYP/6-31G(d), con sus puntos representativos. En la Figura 3.44 puede observarse la evolución de los IBOs  $\alpha$  y  $\beta$  correspondientes al sistema  $\pi$  del fenol a lo largo de la reacción. En las cercanías (antes y después) del TS, el carácter de PCET de la reacción se hace evidente: el electrón  $\alpha$  permanece en el fenol durante el curso completo de la reacción, mientras que el  $\beta$  viaja de un anillo a otro, de acuerdo con las predicciones de Muñoz-Rugeles *et al* [50]. En el TS, la distribución del electrón  $\beta$  ocupa ambos anillos debido a la alta simetría del sistema, propia de un proceso de auto-intercambio.

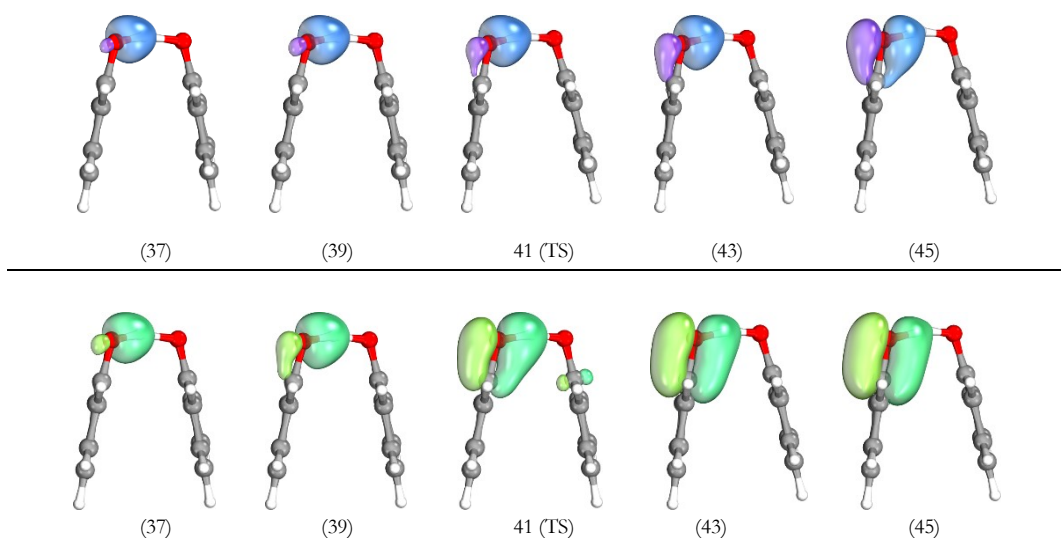
Notablemente, los átomos de O de los compuestos no cumplen rol alguno en la transferencia del electrón, sino que el proceso ocurre entre los sistemas aromáticos, gracias a la cercanía favorable que existe entre ellos. Los IBOs del enlace  $\sigma$  O-H (tanto  $\alpha$  como  $\beta$ ) sugieren que el núcleo de H se transloca como un protón, dejando su electrón en el sustrato, como indica la Figura 3.45, en la que se ilustra la evolución de los IBOs  $\alpha$  y  $\beta$  a lo largo del camino de menor energía propuesto para la reacción de PCET.



**Fig. 3.43** Perfil energético en función de la coordenada intrínseca de reacción que representa el camino de mínima energía para conectar reactantes con productos en el sistema fenol/radical fenoxilo apilados. Inserto: puntos en los cuales se analizaron los IBOs.



**Fig. 3.44** Evolución de los IBOs  $\alpha$  (arriba) y  $\beta$  (abajo) correspondientes al sistema aromático, en los puntos seleccionados del camino de reacción.



**Fig. 3.45** Cambios en los IBOs  $\alpha$  (arriba) y  $\beta$  (abajo) del enlace O-H en diferentes puntos de la coordenada de reacción. Al finalizar el proceso, el electrón permanece en el sustrato.

El monitoreo de la evolución del flujo electrónico en la reacción entre fenol y el radical fenoxilo no sólo resulta útil para confirmar la hipótesis planteada por los autores citados, sino también para validar la nuestra propia (que fue esbozada para interpretar la reactividad de nuestro sistema de estudio), según la cual es necesario invocar una transferencia de electrón que cursa *lateralmente* e involucra a actores no convencionales (en el caso de la cupla fenol/fenoxilo, los anillos aromáticos; en la cupla hidroxycumarina/DPPH, la unidad S-arilo y el átomo N<sub>2</sub> del DPPH). Si bien se trata de dos sistemas completamente diferentes en cuanto a estructura, reactividad, simetría y extensión, resulta innegable que el modo en el que reaccionan responde a la misma lógica. En este sentido, el hecho de poder observar en un sistema modelo un comportamiento similar al que describimos en este capítulo para las hidroxycumarinas (el cual, a primera vista, resulta sumamente inusual) constituye un respaldo invaluable

para la interpretación de nuestros resultados, más allá de las diferencias lógicas. No obstante, es necesario hacer una advertencia: según Muñoz-Rugeles *et al.*, las interacciones no covalentes entre los sistemas  $\pi$  de fenol y fenoxilo *anulan* los efectos no adiabáticos, por lo que se considera que la reacción procede como un proceso adiabático, un hecho que ha sido demostrado por los autores mediante cálculos de SA-CASSCF. Lamentablemente, la extensión de nuestro sistema imposibilita la concreción de estudios de ese tipo, pues tal tarea implicaría un costo computacional irracionalmente elevado. Considerando las similitudes observadas entre el proceso de PCET que se estudió en este capítulo con el de la cupla fenol/fenoxilo, es altamente probable que en nuestro caso la reacción transcurra también de manera adiabática en el estado basal. La presencia de efectos no adiabáticos (en caso de que existan) en la transferencia de protón podría implicar un panorama algo diferente, aunque la identificación de tales efectos yace más allá del alcance de este texto.

Hasta aquí, hemos demostrado que el inusual mecanismo de PCET descrito para la reacción de las hidroxycumarinas estudiadas y el DPPH se asemeja al de una reacción modelo de la literatura. Antes de concluir este capítulo, sería conveniente abordar una pregunta específica: ¿existe en literatura algún antecedente que describa un proceso de PCET en el que el dador del protón sea un grupo O-H y el del electrón sea *un átomo de azufre adyacente a él*?

### 3.2.4.6

#### PCET en sistemas OH/S en la literatura

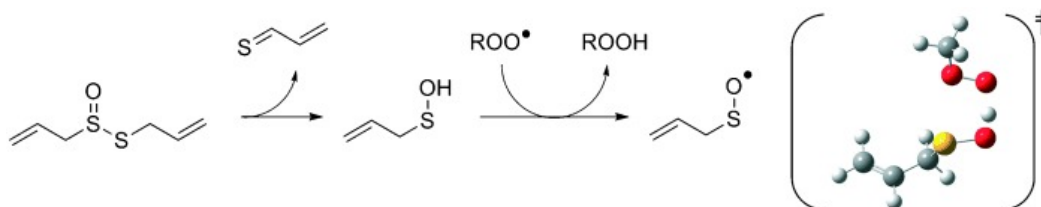
Estudiando la fase de propagación de la peroxidación lipídica, Hu y Pratt<sup>††</sup> notaron en el estado de transición de algunas reacciones entre radicales peroxilo y sustratos orgánicos insaturados ciertas interacciones entre el sistema  $\pi$  de los sustratos y uno de los átomos de O del radical [51]. Los autores las llamaron “interacciones secundarias entre orbitales”, y señalaron que su existencia (que ocurría sólo cuando la disposición entre el dador de H y el aceptor era *syn* o apilada) permitía que las reacciones de abstracción de H ocurriesen a través de un mecanismo más favorable energéticamente. Lo observado por estos investigadores no era otra cosa que las interacciones enlazantes par solitario-sistema  $\pi$  que facilitan los procesos de PCET, de las que ya hemos hablado.

En 2009, el grupo de Pratt incursionó en el estudio de un grupo de compuestos azufrados llamados ácidos sulfénicos (Fig. 3.46), que serían los responsables de las propiedades antioxidantes que se le atribuyen al ajo [52]. Según se sabe, la alicina (el compuesto responsable del olor y sabor característicos del ajo) se descompone fácilmente a temperatura ambiente a través de una eliminación de Cope, generando ácido sulfénico, el cual es capaz de actuar como agente secuestrante de radicales con inusitada efectividad. Al estudiar el mecanismo de acción de estas especies frente a

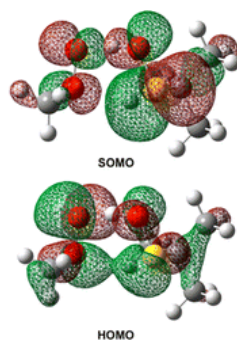
---

<sup>††</sup> Derek Pratt fue discípulo de Keith Ingold, quien es considerado una eminencia en el mundo de los antioxidantes. Actualmente, Pratt dirige un grupo de investigación de vanguardia en Ottawa, Canadá, y ha trabajado activamente en colaboración con investigadores como L. Engman, R. Amorati y S. Menichetti, que han sido nombrados oportunamente a lo largo de este capítulo.

radicales peroxilo mediante métodos computacionales, los investigadores dieron nuevamente con la existencia de las ya conocidas interacciones secundarias (Fig. 3.47), que implicaban en ese caso al átomo de azufre. Si bien se propuso un mecanismo operante de tipo PCET para la reacción (invocando los resultados de DiLabio y Jonhson [37]), el proceso no fue estudiado en profundidad en esos sistemas.



**Fig. 3.46** Generación de ácido sulfénico a partir de alicina mediante una eliminación de Cope, y posterior actuación del ácido como agente secuestrante de radicales. A la derecha, la estructura del estado de transición para la reacción de un ácido sulfénico con el radical peroxilo, generada computacionalmente. (Extraída de la ref.52).



**Fig. 3.47** Distribución del SOMO (arriba) y del HOMO (abajo) para la cupla ácido sulfénico/radical peroxilo. (Extraída de la ref. 52).

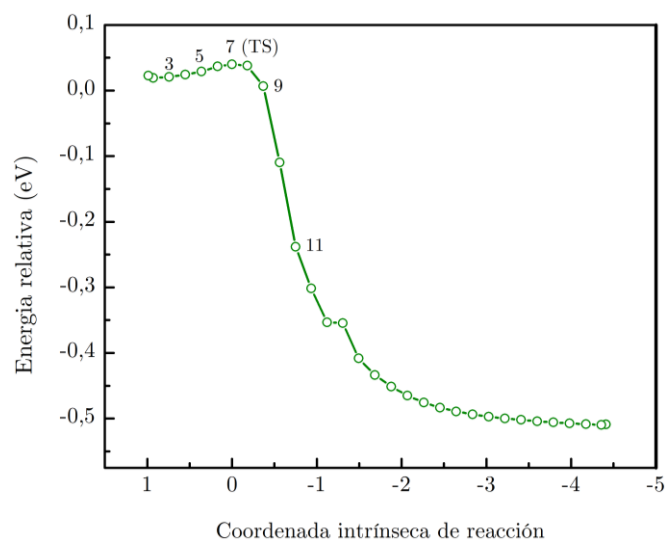
Teniendo en cuenta lo que sabemos hasta aquí, y considerando el rol de las interacciones secundarias entre orbitales, es posible plantear la hipótesis de que el átomo de S vecino al grupo O-H en el ácido sulfénico cumpla un rol protagónico como dador del electrón similar al observado en el caso de las hidroxycumarinas con el DPPH. Para comprobar esto podemos, nuevamente, emplear el modelado molecular para seguir el flujo de electrones durante el transcurso de la reacción.

Tomando como modelo la reacción entre el ácido *tert*-butilsulfénico y el radical metilperoxilo, propuesta por Chauvin *et al.* como una simplificación de un sistema más complejo [53], se llevó a cabo el procedimiento habitual: optimización de geometrías, cálculo de IRC (Fig. 3.48) y obtención de los IBOs para los puntos de interés del camino de reacción (Fig. 3.49). El análisis de esta reacción puede interpretarse como un término intermedio entre los ejemplos que fueron estudiados hasta aquí: carece de la simpleza y la simetría de la cupla fenol/fenoxilo, pues incluye distintos heteroátomos, pero es mucho menos complejo estructuralmente que el sistema hidroxycumarina/DPPH.

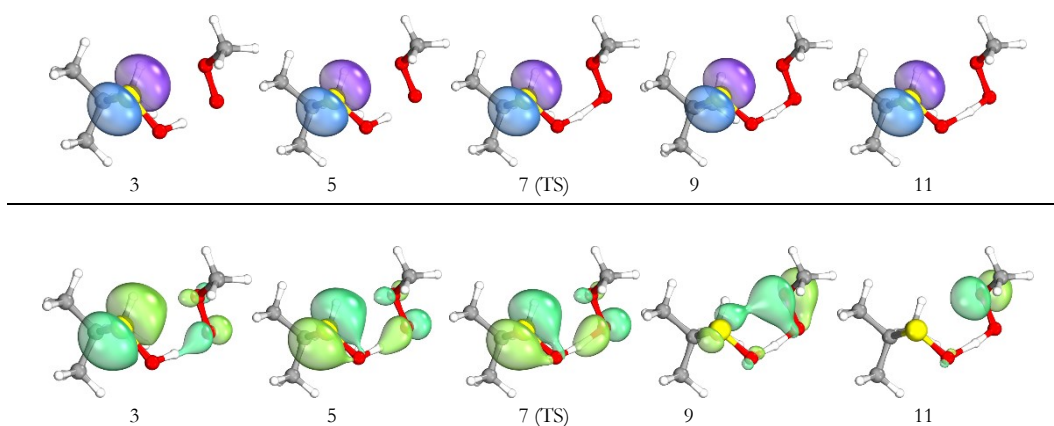
En la Fig. 3.49 se muestran los IBOs  $\alpha$  y  $\beta$  correspondientes a uno de los pares de electrones solitarios del átomo de S a lo largo del camino de reacción. Al igual que lo observado para las hidroxycumarinas, el ácido sulfénico dona un electrón de ese par



del S al radical peroxilo (IBO  $\beta$ , abajo), mientras que el otro electrón permanece en el sustrato (IBO  $\alpha$ , arriba).



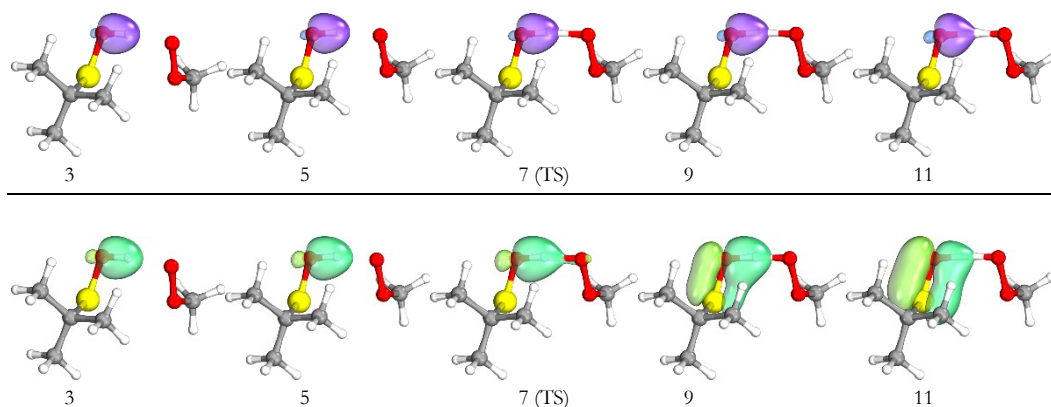
**Fig. 3.48** Perfil energético en función de la coordenada intrínseca de reacción que representa el camino de mínima energía para conectar reactantes con productos en el sistema fenol/radical fenoxilo apilados. Inserto: puntos en los cuales se analizaron los IBOs.



**Fig. 3.49** Evolución de los IBOs del par solitario del azufre ( $\alpha$  arriba,  $\beta$  abajo) a lo largo de la coordenada de reacción.

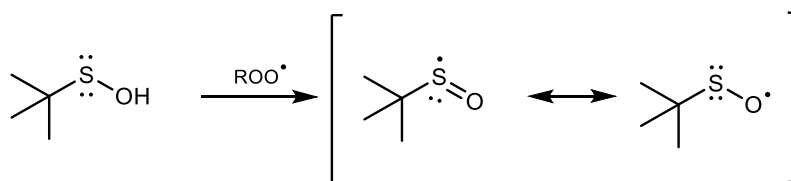
El electrón  $\beta$  viaja hacia el sistema O-O del radical peroxilo mientras que, por su parte, el protón viaja solo, dejando atrás el electrón de enlace (Fig. 3.50). El análisis de los IBOs, por la naturaleza localizada de los orbitales transformados, hace más sencillo el seguimiento del flujo de densidad electrónica, pero siempre es necesario tener presente que su reordenamiento afecta a distintos orbitales moleculares.





**Fig. 3.50** Evolución de los IBOs del enlace O-H ( $\alpha$  arriba,  $\beta$  abajo) en distintos puntos de la coordenada de reacción.

En este sentido, es posible plantear estructuras resonantes para explicar cómo se deslocaliza la densidad de spin en el radical formado luego de la reacción (Fig. 3.51), aunque lo más certero sería considerar el aporte de varias de esas formas en un *híbrido* de resonancia, en un enfoque más cercano al que puede hacerse con la observación de los IBOs.



**Fig. 3.51** Formación del radical del ácido sulfénico a través de la reacción con un radical peróxido, y estabilización por resonancia de la especie así formada.

Así, sería esperable que el electrón desapareado se deslocalizara principalmente sobre ambos heteroátomos, y no solamente sobre el átomo de S (al igual que lo que sucede en las hidroxicumarinas azufradas). En efecto, esto es lo que se observa en el seguimiento de los IBOs, según los cuales, al final de la reacción, el electrón desapareado se mantiene en un orbital localizado entre el átomo de O y el de S. Todo forma parte de un proceso concertado, en el que los electrones del O (que pierde un protón, pero retiene los electrones del enlace) compensan el déficit de densidad electrónica que comienza a aparecer sobre el átomo de S a medida que este dona uno de sus electrones no enlazantes.

En resumen, el análisis de los IBOs revela que la reacción entre el ácido sulfénico y el radical peróxido transcurre mediante un mecanismo de PCET concertado, en el que el átomo de S actúa como dador del electrón, de la misma manera que sucede con las hidroxicumarinas azufradas. Además de permitir una clasificación inequívoca del mecanismo de reacción, el análisis fue útil para interpretar un antecedente en la literatura que respalda las observaciones plasmadas en este capítulo, consolidando al proceso de PCET en sistemas OH/S como el fenómeno que sustenta la actividad antirradicalaria de distintos compuestos organoazufrados.

## 3.3

### Conclusiones

En este capítulo se presentó la síntesis de una serie de derivados de 4-hidroxicumarina con una unidad S-arilo en la posición 3, y la determinación de su actividad como agentes antirradicalarios contra el radical DPPH. La instalación de la unidad S-arilo en el núcleo de 4-hidroxicumarina conduce a un aumento significativo de la actividad secuestrante de radicales DPPH, siendo los compuestos sustituidos con grupos donadores de electrones los derivados más activos. Existe además una correlación lineal entre el carácter donador/aceptor de electrones de los grupos situados en la posición *para* del anillo de fenilo y la actividad antirradicalaria. Se encontró que el derivado OMe-sustituido fue 23 veces más eficiente que **4HC** como secuestrante de DPPH, y sólo 2 veces menos activo que el antioxidante comercial BHT, lo que lo convierte en un compuesto con un interesante potencial como antioxidante.

Los cálculos de DFT indicaron que la reacción entre los compuestos estudiados y el DPPH exhibe un marcado carácter de PCET. A diferencia de lo que ocurre en otros casos, en este sistema el átomo de azufre puede jugar un rol protagónico en la transferencia de spin desapareado hacia el DPPH, lo que permite explicar la incrementada actividad secuestrante de radicales. Según nuestros cálculos, es el S el que dona el electrón al DPPH, y no el O del grupo hidroxilo, lo que resulta sumamente llamativo, pues constituye un fenómeno esencialmente diferente a lo que sucede en el caso de los fenoles. Esta singularidad permite explicar el comportamiento inusual de las cumarinas estudiadas, y también por qué los fenoles azufrados *no* reaccionan de la misma manera.

El monitoreo del flujo de electrones a lo largo del camino de reacción mediante el análisis de los orbitales intrínsecos de enlace es una herramienta de sumo valor, que en este caso nos permitió seguir en primer plano el destino del electrón que se transfiere en la reacción de PCET. Comparando con otros modelos de literatura, podemos concluir que las 4-hidroxicumarinas azufradas de este estudio reaccionan con el DPPH a través de un proceso de PCET no convencional, que se ve facilitado por la presencia de interacciones enlazantes entre un par solitario de electrones del azufre y un orbital del DPPH.

Finalmente, se encontró que el mecanismo presentado en este capítulo se encuentra detrás de la reactividad que otros grupos de compuestos exhiben como agentes secuestrantes de radicales. En particular, se determinó que los ácidos sulfénicos operan mediante este mismo mecanismo, un hecho que no había sido esclarecido en literatura. En este sentido, se esperaría que compuestos similares (por ejemplo, los ácidos selenénicos análogos [54] y los hidropersulfuros [53]) actúen de la misma manera. Los resultados de esta parte del trabajo suponen un puntapié inicial para el estudio de otros sistemas que operen con la misma lógica, y proveen además una mirada que puede ser tenida en cuenta en el diseño de futuros agentes antirradicalarios.

## 3.4

### Protocolos experimentales y computacionales

Los reactivos 4-hidroxicumarina, bencenotiol, 4-metoxibencenotiol, 4-metilbenzenotiol, 4-clorobenzenotiol y *tert*-butóxido de potasio se encuentran disponibles comercialmente, y se utilizaron como tal como fueron adquiridos. El DMSO (secado bajo tamices moleculares) utilizado como solvente para las reacciones fotoinducidas fue provisto por Carlo Erba. La 3-bromo-4-hidroxicumarina fue sintetizada según un procedimiento previamente reportado [55]. El radical 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH) fue comprado a Sigma-Aldrich (Buenos Aires, Argentina). El metanol y el ácido acético fueron suministrados por Cicarelli Laboratorios (Buenos Aires, Argentina).

#### 3.4.1

### Procedimiento general para la síntesis de los compuestos estudiados (1-4 y derivados de DTB)

Las reacciones para sintetizar los compuestos **1-4** se llevaron a cabo en un matraz de fondo redondo de 25 mL con tres cuellos, equipado con una entrada de nitrógeno y un agitador magnético. A 5 mL de DMSO seco y desgasificado se añadieron 168 mg (1,5 mmol) de *t*-BuOK bajo corriente de nitrógeno, y la mezcla se agitó hasta que el *t*-BuOK se hubo disuelto por completo; luego se añadieron 60 mg (0,25 mmol) de 3-bromo-4-hidroxicumarina y 128  $\mu$ L (1,25 mmol) de bencenotiol. La mezcla de reacción fue irradiada durante 3 horas con luz visible ( $\lambda_{\text{max}}$  aprox.=540/590 nm) en un reactor equipado con dos lámparas de mercurio de alta presión (Philips HPI-T 400W) refrigeradas con agua. Al cabo de ese lapso, se frenó la reacción mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  y agua desionizada. El crudo de reacción fue sometido a una extracción líquido-líquido empleando diclorometano y agua acidificada (3x15 mL). El extracto fue lavado varias veces con agua para eliminar los restos de DMSO, y luego secado con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrado y concentrado bajo presión reducida. El rendimiento de reacción se determinó a través de una cuantificación por cromatografía gaseosa sobre el extracto crudo, empleando el método del estándar interno. La purificación se llevó a cabo utilizando cromatografía en columna, con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 80:20 a 50:50 como eluyente.

La síntesis de los compuestos derivados de **DTB** se realizó en base a los antecedentes disponibles en la literatura [21]. En un balón de una boca con agitación magnética se mezclaron 210 mg (1 equiv., 1 mmol) de di-*tert*-butilfenol con 150  $\mu$ L del tiofenol correspondiente (1,5 equiv., 1,5 mmoles), 11 mg de iodo metálico y 0,2 mL de DMSO. La mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas, y luego se dejó enfriar, para someter el crudo a una extracción empleando diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con una solución de tiosulfato de sodio saturada, y luego se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Luego de ser analizada por CG y CG-MS, la fase orgánica fue sometida a una

recristalización desde acetato de etilo, para dar los productos correspondientes como sólidos blancos en rendimientos superiores al 80%.

**4-hidroxi-3-(feniltio)-2H-cromen-2-ona (1).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta$  7.85 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 7.47 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.16 (m, 4H), 6.97 (m, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN(101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta$  168.6 (C), 161.3 (C), 154.6 (C), 136.4 (C), 134.6 (CH), 129.9 (CH), 128.1 (CH), 126.9 (CH), 125.2 (CH), 125.1 (CH), 117.4 (CH), 116.0 (C), 96.83 (C) ppm.

**4-hidroxi-3-((4-metoxifenil)tio)-2H-cromen-2-ona (2).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta$  7.97 (dd,  $J$  = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.78 – 7.62 (m, 1H), 7.48 – 7.28 (m, 4H), 6.87 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN(101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta$  167.5 (C), 161.3 (C), 160.2 (C), 154.4 (C), 134.4 (CH), 132.2 (CH), 126.2 (C), 125.2 (CH), 125.0 (CH), 117.4 (CH), 116.0 (C), 115.6 (CH), 99.18 (C), 55.7 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**4-hidroxi-3-((4-tolil)tio)-2H-cromen-2-ona (3).**  $^1\text{H}$  RMN(400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta$  7.98 (dd,  $J$  = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.23 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN(101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta$  168.2 (C), 161.2 (C), 154.6 (C), 137.1 (C), 134.5 (C), 132.6 (C), 130.6 (CH), 128.9 (CH), 125.2 (CH), 125.0 (CH), 117.4 (CH), 116.0 (C), 97.6 (C), 20.9 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**3-((4-clorofenil)tio)-4-hidroxi-2H-cromen-2-ona (4).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta$  8.00 (dd,  $J$  = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.80 – 7.68 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN(101 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta$  168.8 (C), 161.2 (C), 154.7 (C), 135.5 (C), 134.7 (CH), 132.4 (C), 129.9 (CH), 129.8 (CH), 125.3 (CH), 125.1 (CH), 117.5 (CH), 116.1 (C), 96.51 (C) ppm.

**2,4-di-*tert*-butil-6-(4-metoxifeniltio)fenol (OCH<sub>3</sub>-DTB).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39 (dd,  $J$  = 12,5, 2,3 Hz, 2H), 7,14 – 7,02 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,86 – 6,74 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,29 (s, 9H) ppm.

**2,4-di-*tert*-butil-6-(4-clorofeniltio)fenol (Cl-DTB).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41 (dd,  $J$  = 19,9, 2,3 Hz, 2H), 7,23 – 7,14 (m, 2H), 7,03 – 6,91 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 1,42 (s, 10H), 1,30 (s, 10H) ppm.

**2,4-di-*tert*-butil-6-(*p*-toliltio)fenol (CH<sub>3</sub>-DTB).**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 (s, 2H), 7,01 (dd,  $J$  = 29,9, 8,1 Hz, 4H), 6,88 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,30 (s, 9H) ppm.

## 3.4.2

### Test del DPPH

La determinación de la actividad secuestrante de radicales DPPH fue adaptada del protocolo publicado por Burda y Oleszek [56]. Se añadieron 100  $\mu\text{L}$  de una solución metanólica del compuesto a analizar ([10-50 mM]) a 900  $\mu\text{L}$  de una solución metanólica de DPPH (0,05 mM), alcanzando un volumen final de 1 mL. Se determinó la absorbancia de las muestras a 517 nm (empleando la solución madre de DPPH como blanco) después de 30 minutos, en un espectrofotómetro Shimadzu UV-1800, a 25°C. En las condiciones ensayadas, se considera que la reacción alcanza una meseta

después de los 30 minutos (ver Fig. 3.5). El porcentaje de inhibición de DPPH se calculó empleando la siguiente expresión:

$$\%I=(1-A/A_0)\times 100$$

donde A es la absorbancia de la solución DPPH con el compuesto analizado, y A<sub>0</sub> es la absorbancia inicial de la solución de DPPH. La concentración eficiente media máxima (EC50) se calculó a partir de la curva obtenida trazando los porcentajes de inhibición frente a los diferentes valores finales de concentración del compuesto de interés.

### 3.4.3

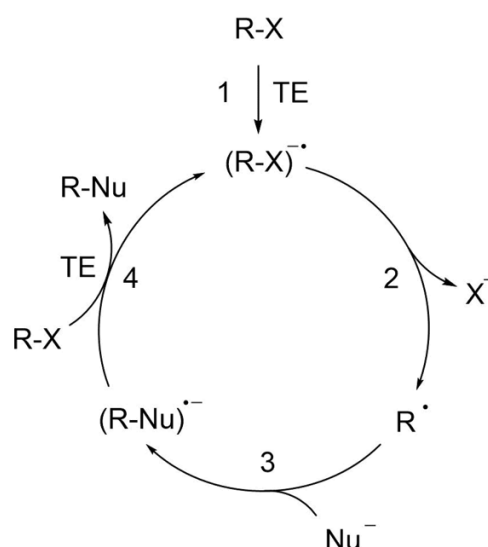
#### Procedimiento computacional

Todos los cálculos de DFT se realizaron empleando el paquete Gaussian 09 [57]. Los puntos estacionarios fueron completamente optimizados utilizando el funcional híbrido B3LYP [58] con la base 6-31G(d) en fase gaseosa y en metanol, empleando en este último caso el modelo del continuo polarizable (PCM) desarrollado por Tomasi y colaboradores [29]. Después del refinamiento, los puntos estacionarios fueron caracterizados mediante la diagonalización de la matriz hessiana y el posterior análisis de la frecuencia armónica para obtener las correcciones de punto cero y térmicas para las energías electrónicas, entalpías y energías libres. La visualización y la representación gráfica de los resultados se llevaron a cabo con los programas GaussView 5.0.8 e IboView; este último se utilizó también para el modelado de los orbitales intrínsecos de enlace. Para el análisis de las interacciones no covalentes, se utilizó el software Multiwfn [59] y una applet web [35].

## Apéndice: Reacciones de $S_{RN}1$

Las reacciones de sustitución nucleofílica aromática unimolecular ( $S_{RN}1$ ) comprenden procesos de sustitución nucleofílica sobre sustratos aromáticos o alifáticos que no reaccionan (o lo hacen muy lentamente) a través de los habituales mecanismos polares [19]. La característica distintiva de este tipo de reacciones es que implican procesos de transferencia de electrones, con la intermediación de especies como radicales o radicales iones. Además, las reacciones de  $S_{RN}1$  tienen un vasto alcance, y toleran sustituyentes como OR, O-Ar<sup>#</sup>, S-Ar, CF<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>R, NH<sub>2</sub>, NHCOR, NHBoc, SO<sub>2</sub>R, CN, COAr, NR<sub>2</sub> y F [60]. Mediante este tipo de procesos es posible efectuar la formación de enlaces C-C empleando una amplia variedad de carbaniones como nucleófilos; por otro lado, los nucleófilos de tipo ArO<sup>-</sup> y las aminas aromáticas también permiten obtener enlaces C-C en lugar de C-O o C-N cuando reaccionan con sustratos aromáticos, lo que es, acaso, la característica sobresaliente de este método de síntesis, que lo hace especialmente valioso frente a los métodos polares. Otros nucleófilos que contienen Sn, P, As, Sb, S, Se, y Te reaccionan a través del heteroátomo, para dar productos de acople C-heteroátomo.

El Esquema 3.2 muestra el mecanismo de una reacción de  $S_{RN}1$ :



**Esquema 3.2** Mecanismo de una reacción de  $S_{RN}1$ .

El primer evento es una transferencia electrónica (TE) desde una fuente de electrones adecuada hacia el sustrato, que es -por lo general- un haloareno (paso 1). Una vez formado el radical anión del sustrato, éste puede experimentar una TE intramolecular, que deriva en la escisión del enlace C-halógeno para dar el radical arilo y el ion halogenuro correspondiente (2). El ataque nucleofílico ocurre sobre este radical arilo electrófilo, y genera el radical anión del producto de acople (paso 3). Finalmente, el radical anión puede transferir un electrón a otra especie (como una

<sup>#</sup> (Ar=sustituyente arilo).

molécula de haloareno, paso 4), para dar lugar al producto de interés y recomenzar el ciclo.

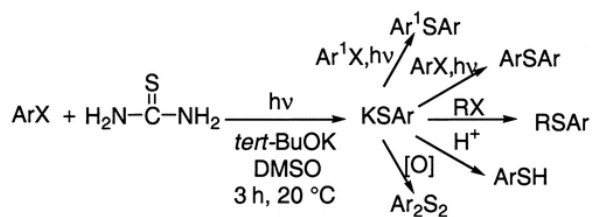
La etapa 1, que involucra la primera transferencia de electrón, puede ocurrir de distintas maneras. Algunas (pocas) reacciones pueden ser iniciadas térmicamente, de manera espontánea; sin embargo, el método más empleado es la fotoiniciación. En condiciones de irradiación, está aceptado que la iniciación puede suceder como consecuencia de una transferencia de electrón en un complejo de transferencia de carga, o bien gracias a una transferencia electrónica desde el nucleófilo hacia el sustrato en estado excitado. Esta última vía es quizá la más común, ya que la mayoría de los reactivos empleados absorben en la zona del espectro electromagnético UV-visible.

La disociación del radical anión del sustrato (etapa 2) tiene lugar mediante una TE intramolecular desde el aceptor  $\pi$  de la molécula hacia el enlace  $\sigma$  C-halógeno. El radical anión, inicialmente de tipo  $\pi$ , transfiere el electrón hacia el sistema  $\sigma$  (adyacente y ortogonal) de manera concomitante con la elongación y/o torsión fuera del plano molecular del enlace C-X [61]. Como resultado, se obtiene un ion halogenuro y un radical  $\sigma$  arilo; por esto, la cuantificación de la cantidad de ion halogenuro formado es útil para estimar la eficacia del comienzo de la propagación del ciclo de reacción.

En la primera parte de este trabajo se emplearon reacciones de  $S_{RN}1$  como una herramienta sintética aplicada a la construcción de nuevos compuestos aromáticos hidroxílicos, aprovechando la capacidad que estas reacciones presentan para formar enlaces C-heteroátomo en condiciones suaves de reacción y poniendo el foco en la obtención de compuestos producidos mediante acoples C-S, empleando iones arenotiolato como nucleófilos y haloalcoholes aromáticos como sustratos. Los productos obtenidos son *diarilsulfuros* hidroxilados, un interesante grupo de compuestos orgánicos bifuncionales.

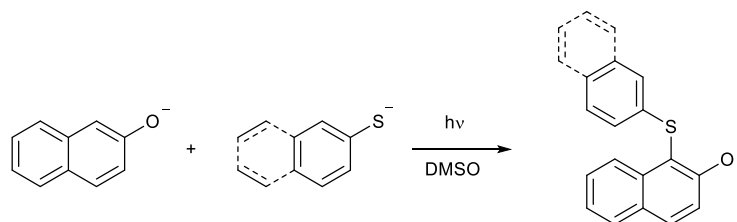
La técnica empleada es una estrategia sintética ya consolidada, aunque continúa siendo relativamente poco explorada en la actualidad. En la literatura existen varios ejemplos acerca de la utilización de aniones centrados en azufre como nucleófilos en reacciones de  $S_{RN}1$ . Los iones arenotiolato generalmente dan buenos rendimientos de reacción, a diferencia de los alquiltiolatos, que dan lugar a mezclas complejas de productos, en un proceso poco atractivo desde el punto de vista sintético [62]. Los iones tioacetato y tiobenzoato pueden reaccionar con tetrafluoroboratos de arenodiazonio para dar los correspondientes tioésteres; el anión disulfuro también ha sido estudiado como nucleófilo en este tipo de reacciones [63]. Argüello *et al.* estudiaron la reactividad del anión de la tiourea con diferentes sustratos para formar ariltioles, alquil-arilsulfuros y diarilsulfuros, tanto simétricos como disimétricos, en procedimientos de tipo *one pot*<sup>§§</sup> (Fig. 3.52) [64]. Más tarde, expandieron el estudio hacia nuevas reacciones fotoinducidas empleando  $S^{2-}$  y  $^{-}SCN$  como nucleófilos, y 1-bromonaftaleno como sustrato [65].

<sup>§§</sup> Un método *one pot* se refiere a una síntesis en la que un reactivo es sometido a sucesivas reacciones químicas en un solo reactor, sin instancias intermedias de separación y purificación.



**Fig. 3.52** Posibilidades sintéticas que ofrece la tiourea a través de reacciones de  $S_{RN}1$ . Ar=arilo. (Extraída de la ref. 64).

Por otro lado, Blanco y Baumgartner fueron capaces de sintetizar 1-feniltio-2-naftol y 1-(2-naftiltio)-2-naftol con buenos rendimientos, empleando como sustrato el anión 2-naftóxido (sin un grupo saliente), en una novedosa propuesta [66] (Fig. 3.53).



**Fig. 3.53** Reacción de acople entre 2-naftóxido y benceno(naftaleno)tiolato a través de un mecanismo de  $S_{RN}1$  [66].

Durante el curso de su trabajo de tesis doctoral [67], Rodríguez prosiguió con el estudio de la formación de diarilsulfuros derivados de 1-bromo-2-naftol en reacciones de  $S_{RN}1$  con un objetivo peculiar: usar agua como solvente de reacción, en lugar de los solventes típicos (amoníaco líquido y DMSO). En particular, el amoníaco líquido es un muy buen solvente para las reacciones de  $S_{RN}1$ ,<sup>\*\*\*</sup> pero su manejo es complicado y en cierto punto riesgoso; en este sentido, el uso de agua es sideralmente más seguro y conveniente. Resulta evidente, además, que el agua es una opción atractiva por muchas otras razones, como su bajo costo, su nula toxicidad e inflamabilidad, su rango de temperaturas de trabajo, entre otras. Todos estos motivos pueden resumirse en una simple idea: el agua es el solvente más benigno con el ambiente que existe, dentro de los que se emplean en síntesis orgánica en la actualidad.

El estudio iniciado por Rodríguez se centró, entonces, en la construcción de arilsulfuros derivados de 1-bromo-2-naftol en agua, empleando reacciones fotoinducidas. Antes de comenzar con el presente trabajo, el autor de esta tesis participó en la etapa final de la investigación mencionada, durante la cual pudo adquirir los conocimientos experimentales que luego serían volcados en la preparación de los compuestos presentados en este capítulo. Los frutos de ese trabajo en colaboración fueron oportunamente publicados en el año 2016; el lector interesado puede dirigirse a la referencia 68 para tener una visión más acabada.

<sup>\*\*\*</sup> Cuando se disuelven metales alcalinos en amoníaco líquido (a  $-33^{\circ}\text{C}$ ) se forman los llamados *electrones solvatados*, es decir, electrones libres en solución. La solución adquiere un típico color azul oscuro si está diluida, o cobrizo si la concentración es alta. Como las reacciones de  $S_{RN}1$  involucran procesos de TE, el amoníaco líquido es un medio propicio para este tipo de procesos.



## Referencias

- [1] R. O’Kennedy, R. D. Thornes, *Coumarins: Biology, Applications and Mode of Actions*; John Wiley and Sons: Chichester, 1997.
- [2] A. Vogel, *Ann. Phys.*, 1820, **64**, 161–166.
- [3] F. J. Duarte, L. W. Hillman, *Dye Laser Principles*. New York: Academic Press Inc, 1990; R. Trenor, A. R. Shultz, B. J. Love, T. E. Long, *Chem. Rev.* 2004, **104**, 3059–3077; K. Hara, T. Sato, R. Katoh, A. Furube, Y. Ohga, A. Shinpo, S. Suga, K. Sayama, H. Sugihara, H. Arakawa, *J. Phys. Chem. B* 2003, **107**, 597-606; I. Kostova, *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents*, 2005, **5**, 29-46; P. Anand, B. Singh, N. Singh, *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, **20**, 1175-1180; X. Li, X. Gao, W. Shi, H. Ma, *Chem. Rev.* 2014, **114**, 590–659; Stefanachi, F. Leonetti, L. Pisani, M. Catto, A. Carotti, *Molecules*, 2018, **23**, 250.
- [4] World Health Organization, WHO model list of essential medicines, 20th list, 2017. Disponible en <http://www.who.int/iris/handle/10665/273826>.
- [5] N. Kresge, R. D. Simoni, R. L. Hill, *J. Biol. Chem.*, 2005, **280**:e5
- [6] D. Wardrop, D. Keeling, *British Journal of Haematology*, 2008, **141**, 757–763.
- [7] B. M. Duxbury, L. Poller, *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2001, **7**, 269–275.
- [8] A. A. Mironov, A. Colanzi, R. S. Polishchuk, G. V. Beznoussenko, A. A. Mironov Jr., A. Fusella, G. DiTullio, M. G. Silletta, D. Corda, M. A. De Matteis, A. Luini, *Eur. J. Cell Biol.*, 2004, **83**, 263-279; K. Abdelmohsen, D. Stuhlmann, F. Daubrawa, L.-O. Klotz, *Arch. Biochem. Biophys.*, 2005, **434**, 241–247; C.-G. Zhang, J.-C. Huang, T. Liu, X.-Y. Li, *JBUON*, 2015, **20**, 1592-1600; D. He, F. Gu, J. Wu, X.-T. Gu, C.-X. Lu, A. Mao, G. Zhang, Z. Ding, J. Wang, J. Hao, L. Fu, X. Ma, *Clin. Sci.* 2016, **130**, 2267–2276; J. Oldenburg, M. Watzka, S. Rost, C. R. Müller, *J. Thromb. Haemost.*, 2007, **5**, 1-6.
- [9] S. Chen, K. Wu, D. Zhang, M. Sherman, R. Knox, C.S. Yang, *Mol. Pharmacol.*, 1999, **56**, 272-278; J. Cullen, M. Hinkhouse, M. Grady, A. Gaut, J. Liu, Y. P. Zhang, C. J. Darby Weydert, F. Domann, L. W. Oberley, *Cancer Res.*, 2003, **63**, 5513–5520
- [10] M.E. Riveiro, N. De Kimpe, A. Moglioni, R. Vázquez, F. Monczor, C. Shayo, C. Davio, *Curr. Med. Chem.*, 2010, **17**, 1325-1338; J.-C. Jung, O.-S. Park, *Molecules*, 2009, **14**, 4790-4803.
- [11] A. Maxwell, *Mol. Microbiol.*, 1993, **9**, 681-686; M. A. Velasco-Velazquez, J. Agramonte-Hevia, D. Barrera, A. Jimenez-Orozco, M. J. Garcia-Mondragon, N. Mendoza-Patino, A. Landa, J. Mandoki, *Cancer Lett.*, 2003, **198**, 179-86; G. Le Bras, C. Radanyi, J. F. Peyrat, J. D. Brion, M. Alami, V. Marsaud, B. Stella, J. M. Renoir, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 6189-200; N. A. Abdel Latif, R. Z. Batran, M. A. Khedr, M. M. Abdalla, *Bioorg. Chem.*, 2016, **67**, 116-129.
- [12] S. Stanchev, V. Hadjimitova, T. Traykov, T. Boyanov, I. Manolov, *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, **44**, 3077–3082; M. Mladenović, M. Mihailović, D. Bogojević, S. Matić, N. Nićiforović, V. Mihailović, N. Vuković, S. Sukdolak, S. Solujić *Int. J. Mol. Sci.*, 2011, **12**, 2822-2841; F. Pérez-Cruz, S. Serra, G. Delogu, M. Lapier, J. D. Maya, C. Olea- Azar, L. Santana, E. Uriarte, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 5569-5573.
- [13] M. Foti, M. Piatelli, M. T. Baratta, G. Roberto, *J. Agric. Food Chem.*, 1996, **44**, 497-501; F. Šeršeň, M. Lácová, *Acta Fac. Pharm. Univ. Comen.*, 2015, **62**, 41-45.
- [14] V.D. Kancheva, P. V. Boranova, J. T. Nechev, I. I. Manolov, *Biochimie*, 2010, **92**, 1138-1146; A. A. H. Kadhum, A. A. Al-Amiery, A. Y. Musa, A. B. Mohamad, *Int. J. Mol. Sci.*, 2011, **12**, 5747-5761; M. Govindhan, K. Subramanian, K. Chennakesava Rao, K. Easwaramoorthi, P. Senthilkumar, P. T. Perumal, *Med. Chem. Res.*, 2015, **24**, 4181-4190; A. A. Al-Amiery, Y. K. Al-Majedy, A. A. H. Kadhum, A. B. Mohamad, *Sci. Rep.*, 2015, **5**, 11825; A. Kotali, D. A.

- Nasiopoulou, C. A. Tsoleridis, P. A. Harris, C. A. Kontogiorgis, D. J. Hadjipavlou-Litina, *Molecules*, 2016, **21**, 138; A. S. Al-Ayed, *Molecules*, 2011, **16**, 10292-10302.
- [15] S. Rodríguez, M. A. Nazareno, M. T. Baumgartner, *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, **19**, 6233–6238.
- [16] N. Vukovic, S. Sukdolak, S. Solujic, N. Niciforovic, *Food. Chem.*, 2010, **120**, 1011-1018; Z. Zaheer, F. A. Kalam Khan, J. N. Sangshetti, R. H. Patil, *Chin. Chem. Lett.*, 2016, **27**, 287–294.
- [17] I. T. Brownlie, K. U. Ingold, *Can. J. Chem.* 1966, **44**, 861.
- [18] S. Rodríguez, M. T. Baumgartner, *Chem. Phys. Lett.*, 2014, **601**, 116–123.
- [19] R. A. Rossi, A. B. Pierini, A.B. Peñeñory, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 71-168.
- [20] A. Studer, D. Curran, *Nat. Chem.*, 2014, **6**, 765–773.
- [21] S. K. R. Parumala, R. K. Peddinti, *Green Chem.*, 2015, **17**, 4068-4072; Saima, D. Equbal, A. G. Lavekar, A. K. Sinha, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, **14**, 6111-6118.
- [22] M. C. Foti, *J. Agric. Food Chem.*, 2015, **63**, 8765–8776.
- [23] M.S. Blois, *Nature*, 1958, **181**, 1199–1200.
- [24] M. C. Foti, *J. Pharm. Pharmacol.* 2007, **59**, 1673-1685.
- [25] W. Yehye, N. Rahman, A. Ariffin, S. B. Abd Hamid, A. Alhadi, F. Kadir, M. Yaeghoobi, *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, **101**, 295–312.
- [26] R. Amorati, M. G. Fumo, S. Menichetti, V. Mugnaini, G. F. Pedulli, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 6325-6332.
- [27] G. Litwinienko, K. U. Ingold, *Acc. Chem. Res.*, 2007, **40**, 222-230
- [28] J. S. Wright, E. R. Johnson, G. A. DiLabio, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 1173–1183.
- [29] Miertus, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. *Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117.
- [30] C. Climent, M. Barbatti, M. O. Wolf, C. J. Bardeen and D. Casanova, *Chem. Sci.*, 2017, **8**, 4941-4950.
- [31] R. F. W. Bader, *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 893–928.; R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*; International Series of Monographs on Chemistry 22; Oxford University Press: Oxford, U.K., 1990.
- [32] I. Mata, I. Alkorta, E. Molins, E. Espinosa, *Chem. Eur. J.*, 2010, **16**, 2442–2452.
- [33] E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte, *Chem. Phys. Lett.* 1998, **285**, 170–173.
- [34] T. Inagaki, T. Yamamoto, *J. Phys. Chem. B*, 2014, **118**, 937-950.
- [35] Disponible en <http://www.ch.ic.ac.uk/rzepa/cub2nci/>.
- [36] J. M. Mayer, D. A. Hrovat, J. L. Thomas, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 11142–11147.
- [37] G. A. DiLabio, E. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, **129**, 6199-6203.
- [38] G. A. DiLabio, K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, **127**, 6693-6699.
- [39] T. Inagaki, T. Yamamoto and S. Kato, *J. Comput. Chem.*, 2011, **32**, 3081–3091.
- [40] U. C. Singh, P. A. Kollman, *J. Comp. Chem.* **1984**, *5*, 129 – 145.
- [41] S. Menichetti, R. Amorati, V. Meoni, L. Tofani, G. Caminati, C. Viglianisi, *Org. Lett.* 2016, **18**, 5464–5467.
- [42] S. Hammes-Schiffer, *J. Am. Chem. Soc.* 2015, **137**, 8860–8871; D.R. Weinberg, C.J. Gagliardi, J. F. Hull, C. F. Murphy, C.A. Kent, B. C. Westlake, A. Paul, D. H. Ess, D.G. McCafferty, T.J. Meyer, *Chem. Rev.* 2012, **112**, 4016–4093; J. J. Warren, T. A. Tronic, J. M. Mayer, *Chem. Rev.* 2010, **110**, 6961–7001; M. H. V. Huynh, T. J. Meyer, *Chem. Rev.* 2007, **107**, 5004–5064; J. M. Mayer, *Annu. Rev. Phys. Chem.* 2004, **55**, 363–390.
- [43] J. E. M. N. Klein, G. Knizia, *Angew. Chem.*, 2018, **57**, 11913–11917.
- [44] G. Knizia, J. E. M. N. Klein, *Angew. Chem.*, 2015, **54**, 1–6.
- [45] C. Krebs, D. Galonic Fujimori, C. T. Walsh, J. M. Bollinger, Jr., *Acc. Chem. Res.* 2007, **40**, 484–492; S.K al, L. Que, Jr., *J. Biol. Inorg. Chem.* 2017, **22**, 339–365; RSC Metallobiology Series

No.3,2-Oxoglutarate-Dependent Oxygenases, 1st ed. (Eds.: C. Schofield, R. Hausinger), Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2015; J. C. Price, E. W. Barr, T. E. Glass, C. Krebs, J. M. Bollinger, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 13008–13009; J. M. Bollinger, C. Krebs, *J. Inorg. Biochem.*, 2006, **100**, 586–605.

[46] M. J. Knapp, K. Rickert, J. P. Klinman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 3865–3874.

[47] G. Knizia, *J. Chem. Theory Comput.* 2013, **9**, 11, 4834–4843.

[48] M. C. Foti, C. Daquino, I. D. Mackie, G. A. DiLabio, K. U. Ingold, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 9270–9282.

[49] A. K. Harshan, T. Yu, A. V. Soudackov and S. Hammes-Schiffer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 13545–13555.

[50] L. Muñoz-Rugeles, A. Galano, J. R. Alvarez-Idaboy, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2017, **19**, 6969–6972.

[51] D. Hu, D. Pratt, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 3711–3713.

[52] V. Vaidya, K. U. Ingold, D. Pratt, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 157–160.

[53] J. P. Chauvin, M. Griesser, D. Pratt, *J. Am. Chem. Soc.* 2017, **139**, 18, 6484–6493

[54] Z. Zielinski, N. Presseau, R. Amorati, L. Valgimigli, D. Pratt, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 1570–1578.

[55] B. Das, K. Venkateswarlu, A. Majhi, V. Siddaiah, K. R. Reddy, *J. Mol. Catal. A Chem.*, 2007, **267**, 30–33.

[56] S. Burda, W. Oleszek, *J. Agric. Food Chem.*, 2001, **49**, 2774–2779.

[57] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian 09, Revision E.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

[58] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648–5652.

[59] T. Lu, F. Chen, *J. Comput. Chem.*, 2012, **33**, 580–592.

[60] J. Bardagi, V. Vaillard, R. A. Rossi, *The SRN1 reaction*, 2012. Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials, John Wiley & Sons, Ltd.

[61] A. B. Pierini and D. M. A. Vera, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 9191–9199.

[62] R. A. Rossi, S. Palacios, *J. Org. Chem.* 1981, **46**, 5300–5304.

[63] G. Petrillo, M. Novi, G. Garbarino, M. Filiberti, *Tetrahedron*, 1989, **45**, 7411–7420.

[64] J. E. Argüello, L. Schmidt, A. Peñéñory, *Arkivoc*, 2003, 411–419.

[65] J. E. Argüello, L. Schmidt, A. Peñéñory, *Org. Lett.* 2003, **5**, 22, 4133–4136.

[66] G. Blanco, M. T. Baumgartner, *New J. Chem.*, 2010, **34**, 2306–2310.

[67] S. A. Rodríguez es doctor en Ciencias Químicas por la Universidad Nacional de Córdoba, y realizó sus estudios de doctorado bajo la dirección de la Dra. María T. Baumgartner, en el grupo de investigación en el que se realizó la presente tesis doctoral.

[68] S. Rodríguez, L. D. Mena, M. T. Baumgartner, *Aust. J. Chem.* 2016, **69**, 919–924



**III**

**Transferencia de protón y electrón acoplados en estado excitado**



## 4 Introducción a la segunda parte

### 4.1 Transferencia de protón intramolecular en estado excitado

Hasta aquí hemos visto procesos de PCET que ocurren en estado basal, haciendo foco en las reacciones radicalarias que se dan entre algunos alcoholes aromáticos y radicales libres. Sin embargo, las reacciones de PCET no se encuentran restringidas a una sola superficie de energía potencial, sino que también pueden ocurrir en estados electrónicamente excitados. La principal diferencia entre las reacciones en estado excitado y su contraparte en estado basal yace en que las primeras pueden involucrar más de una superficie de energía potencial. En este sentido, las reacciones pueden ocurrir de manera adiabática o no adiabática, y usualmente están limitadas por el tiempo de vida de los estados excitados involucrados.

Dentro del grupo de reacciones de PCET en estado excitado, los procesos de transferencia de protón intramolecular en estado excitado (ESIPT, por *Excited State Intramolecular Proton Transfer*)\* son unos de los más comunes [1,2]. En este tipo de reacciones, la excitación de un cromóforo promueve una redistribución de la densidad electrónica que facilita la transferencia del protón hacia un aceptor ubicado dentro de la misma molécula. Nótese que, al hablar de estos procesos, comúnmente se explicita la transferencia del protón, pero no se hace lo mismo con el electrón. Esto se debe en parte a que, por tratarse en esencia de una tautomerización, históricamente se ha prestado más atención al movimiento del núcleo que al del electrón, pero no hay que perder de vista que ambas entidades se translocan por igual. Para discutir el mecanismo de estas reacciones con mayor detalle y poder familiarizarnos con la jerga propia de la fotoquímica, conviene recordar algunos fenómenos esenciales como el proceso de excitación electrónica, la absorción de fotones, la relajación y el proceso de emisión de fluorescencia.

---

\* En adelante, emplearemos este acrónimo para referirnos a este tipo de procesos, y no tanto la expresión “PCET intramolecular en estado excitado”, que sería más adecuada, por el hecho de que es la forma más común en la literatura.

## 4.2

### Absorción de un fotón y excitación electrónica

Todo proceso fotoquímico comienza con la absorción de un fotón por parte de una molécula. Este evento implica la transferencia de la energía del fotón hacia la entidad aceptora, que termina siendo promovida hacia un *estado electrónicamente excitado*. De acuerdo con la mecánica cuántica, la absorción del fotón sólo se produce si su energía es igual a la diferencia de energía entre los estados inicial y final involucrados en la excitación,  $\Delta E$ :

$$\Delta E = E_f - E_i = h\nu = hc/\lambda$$

donde  $E_f$  y  $E_i$  son las energías de los estados final e inicial, respectivamente,  $\nu$  es la frecuencia del fotón,  $h$  la constante de Planck y  $c$  la velocidad de la luz [3, p. 955].

La excitación producida por la absorción del fotón puede desencadenar distintos fenómenos de carácter químico o físico, dependiendo de si hay o no formación y ruptura de enlaces. Del primer campo se encarga la *fotoquímica*, y del segundo, la *fotofísica*; sin embargo, a menudo ambas ramas aparecen juntas.

El proceso de excitación es, fundamentalmente, una transición entre dos estados electrónicos de la molécula absorbente. Según la Teoría de Orbitales Moleculares, esta transición puede ser interpretada como el pasaje de un electrón de un orbital molecular en el estado fundamental a otro orbital molecular más alto en energía. La transición de menor energía se da desde el orbital ocupado de más alta energía (HOMO, por su acrónimo en inglés) hacia el orbital molecular desocupado más bajo en energía (LUMO, por su acrónimo en inglés) [4].

Los orbitales HOMO y LUMO pueden ser de distinto tipo:  $n$ ,  $\sigma$  o  $\pi$ . Los orbitales  $\sigma$  se forman por la combinación de dos orbitales atómicos  $s$ , o un  $s$  y un  $p$ , o dos  $p$  con simetría lineal; los de tipo  $\pi$  son el resultado del solapamiento lateral de orbitales  $p$  puros. Cada uno de estos orbitales se desdobra en un set de orbitales enlazantes ( $\sigma$ ,  $\pi$ ) y en otro de orbitales antienlazantes ( $\sigma^*$ ,  $\pi^*$ ); los orbitales  $n$ , como son orbitales atómicos de átomos con pares de electrones libres (O, N, etc.) no tienen carácter enlazante ni antienlazante [4]. Como consecuencia, las transiciones electrónicas pueden ser  $\sigma\text{-}\pi^*$ ,  $\sigma\text{-}\sigma^*$ ,  $\pi\text{-}\pi^*$ ,  $\pi\text{-}\sigma^*$ ,  $n\text{-}\pi^*$  o  $n\text{-}\sigma^*$ , y la energía implicada en cada una depende de la configuración electrónica de la molécula. En esta primera aproximación no estamos teniendo en cuenta, por simplicidad, los distintos niveles vibracionales dentro de cada nivel electrónico.

En todas las transiciones que hemos mencionado, la orientación del spin del electrón se mantiene, es decir, no se invierte al pasar de un estado a otro, lo que significa que el spin total de la molécula no cambia. El número cuántico de spin total (S) está relacionado con la suma ( $M_s$ ) de los spines de los electrones individuales,  $m_s$ , que puede tomar dos valores = +1/2 o -1/2. Las moléculas con electrones apareados tienen, naturalmente, un spin total S=0. Las transiciones en este tipo de moléculas involucran estados únicos, conocidos como *singletes*: S<sub>0</sub> (basal), S<sub>1</sub> (primer estado excitado), S<sub>2</sub>, etc [3, 4].



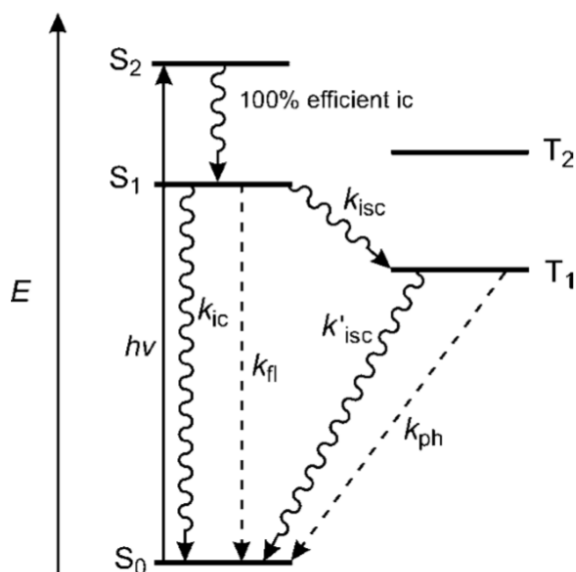
En el caso de las moléculas con electrones desapareados, un mismo número cuántico  $S=1$  puede corresponder a tres valores de  $M_s$ : -1, 0 y 1. En consecuencia, esos tres estados degenerados se denominan *tripletes* ( $T_1$ ,  $T_2$ , etc.). Según las reglas de selección de la mecánica cuántica, las transiciones electrónicas entre estados singletes y estados tripletes están prohibidas. En la práctica, se observa un cierto grado de probabilidad para estas transiciones, fundamentalmente a través de lo que se conoce como *cruce entre sistemas*.

Debido a que los electrones son mucho menos masivos que los núcleos atómicos, pueden moverse con mayor rapidez. Según la aproximación de Born-Oppenheimer, cuando ocurre una excitación, los núcleos no tienen tiempo suficiente para moverse mientras los electrones son promovidos a un nivel superior, y quedan “estáticos”. Este desacoplamiento permite simplificar el análisis teórico de las excitaciones, suponiendo que la configuración de los núcleos se mantiene inalterada en la excitación, y, por lo tanto, se trata de una transición *vertical* (principio de Franck-Condon) [4]. En los sistemas moleculares, estas transiciones raramente son 0-0 (desde el nivel vibracional más bajo del estado basal hacia el nivel vibracional de menor energía del estado excitado), porque las geometrías de mínima energía son algo distintas en un estado y en otro. Por lo tanto, generalmente involucran transiciones hacia niveles vibracionales altos en el estado excitado correspondiente.

## 4.3

### Relajación y emisión de fluorescencia

Como los estados excitados son altos en energía, el electrón eventualmente regresa al estado fundamental, lo que se conoce como *relajación*. Dependiendo del sistema y del entorno, la relajación puede efectuarse a través de distintos mecanismos. A grandes rasgos, éstos se dividen en *decaimientos radiantes* (si incluyen emisión de fotones) o *no radiantes*. Dentro de los primeros podemos incluir la emisión de fluorescencia ( $S_n-S_0$ ) y fosforescencia ( $T_n-S_0$ ); por otro lado, los procesos no radiantes usualmente son la conversión interna (IC), el cruce entre sistemas (ISC), los procesos disociativos, entre otros. En la Figura 4.1 se muestran los distintos mecanismos posibles para una molécula arbitraria, en lo que se conoce como *diagrama de Jablonski* [5].



**Figura 4.1.** Diagrama de Jablonski representando los niveles de energía y los procesos posibles para una molécula. Extraído de la ref. 5b.

La conversión interna implica una transición no radiante entre dos estados de la misma multiplicidad (por ejemplo,  $S_2 \rightarrow S_1$ ), seguida usualmente de una relajación vibracional hacia el nivel más bajo del estado de llegada. La velocidad de la IC está dada por la diferencia energética entre los dos estados. La *regla de Kasha* [6] (una de las más conocidas en fotoquímica) establece que, en la mayoría de los sistemas moleculares, la velocidad de IC  $S_n \rightarrow S_1$  es muy alta, por lo que puede presumirse que los eventos fotoquímicos relevantes (más lentos) ocurrirán en el primer estado singlete.

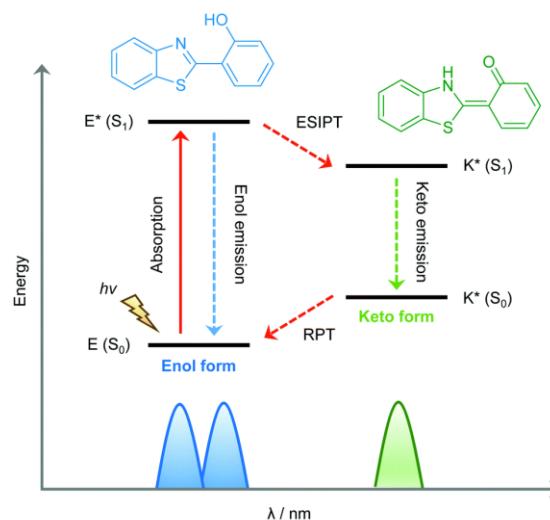
La fluorescencia es uno de los mecanismos de relajación más importantes en los sistemas orgánicos, e implica la transición radiante desde un estado excitado (en la mayoría de los casos desde el nivel vibracional más bajo de  $S_1$ , según la regla de Kasha) hacia uno de los niveles vibracionales del estado basal. A causa de los procesos de relajación vibracional en el estado inicial, la energía del fotón que se emite en la fluorescencia es menor a la del fotón absorbido (ley de Stokes) [5,7]. La diferencia entre la longitud de onda del máximo de emisión de fluorescencia y el máximo del espectro de absorción se denomina *corrimiento de Stokes*, y se mide en nm o número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ). Un corrimiento de Stokes habitual es de 10 nm; sin embargo, algunas moléculas pueden presentar desplazamientos de 100 nm o más.

## 4.4

### El proceso de ESIPT

La reacción de ESIPT es un fotociclo de cuatro niveles, que puede ser entendido como una tautomerización en estado excitado [1]. En el estado basal, la molécula se

encuentra en su forma “normal”, como el tautómero *enol*.<sup>†</sup> Cuando es excitada (generalmente hacia el estado  $S_1$ ), la forma *enol* puede relajarse rápidamente (en el orden de los femtosegundos) hacia otro mínimo en la superficie de energía potencial de ese estado, transfiriendo un protón. Como resultado, se forma el tautómero *ceto* en  $S_1$ , que luego decae hacia el  $S_0$ . La tautomerización inversa en el estado basal restaura el *enol* inicial, y el ciclo vuelve a comenzar. En la Fig. 4.2 se ilustra este proceso para el caso particular del 2-(2'-hidroxifenil)benzotiazol, uno de los compuestos típicos que presentan ESIPT.

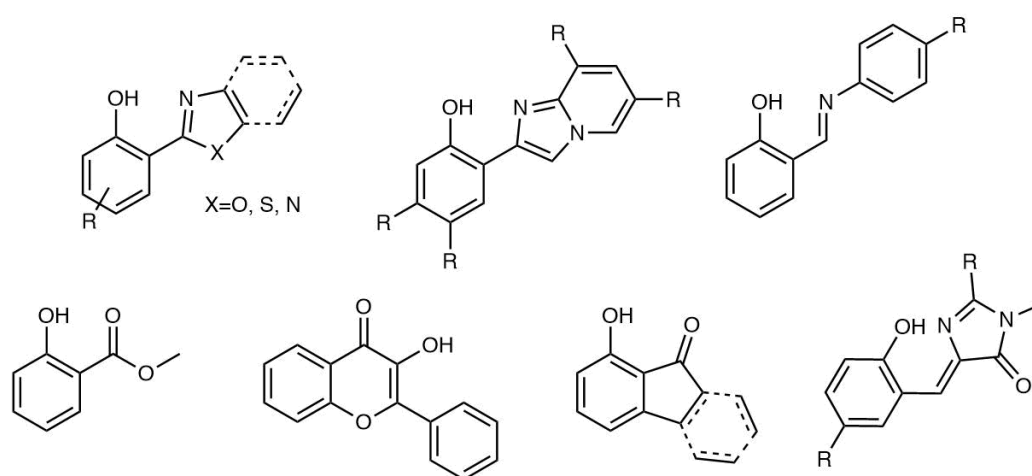


**Figura 4.2** Diagrama de Jablonski del proceso de ESIPT ilustrado para el fluoróforo 2-(2'-hidroxifenil)benzotiazol. (Extraído de la ref. 1)

En la mayoría de los sistemas que experimentan ESIPT (aunque no en todos, como veremos en esta tesis), la relajación  $S_1 \rightarrow S_0$  ocurre con una emisión de fluorescencia característica, que es el rasgo más distintivo de estos sistemas. Tanto la forma *enol* como la *ceto* pueden fluorescer, lo que da lugar a perfiles de emisión normal, de emisión del tautómero *ceto*, o dual, que dependerá de la termodinámica de la reacción. Como la estructura del tautómero *ceto* es bastante diferente de la del *enol* inicial, su emisión presenta corrimientos batocrómicos inusualmente altos ( $\sim 200$  nm), otra cualidad peculiar del proceso. Tanto la emisión dual [8] como la emisión corrida al rojo del espectro [9,10] son características deseables en un fluoróforo, puesto que disminuyen la probabilidad de que ocurra autoabsorción de luz por parte del mismo compuesto, lo que representaría un problema a la hora de diseñar materiales funcionales. Por esto, las últimas dos décadas han sido testigo de una verdadera explosión en el número de publicaciones enfocadas en el diseño y la aplicación de sistemas basados en ESIPT [11-31].

<sup>†</sup> En la gran mayoría de los sistemas estudiados que experimentan ESIPT hay tautomería *enol-ceto*, por lo que a lo largo del texto ese caso será tomado como el ejemplo típico. Sin embargo, también existen numerosos casos que presentan tautomería *amina-imina*; mucho menos usuales son los casos *amida-imida* o *lactama-lactima*.

La presencia de una interacción de tipo puente hidrógeno entre los sitios donador y aceptor del protón es un requisito crucial para la consecución de la reacción de ESIPT. Por lo general, los donadores son grupos hidroxilo o amino, y los aceptores grupos carbonilos o nitrógenos heterocíclicos. El puente-H entre los dos sitios permite la apertura de un canal que facilita la transferencia del protón. En la Figura 4.3 se ilustran algunos de los fluoróforos basados en ESIPT que más han sido descritos en la literatura, como parte de una lista más extensa que incluye reportes sobre ácido salicílico [11,12], salicilato de metilo [13,14], saliciliden-anilina [15,16], hidroxiacetofenonas [17,18], hidroxindanona [19], hidroxiflavonas [20,21], (piridil)-pirroles [22], hidroxifeniloxazol [23], hidroxifenilbenzoxazol (HBO) [24,25,26], hidroxifenilbenzotiazol [27,28,29] e hidroxifenilbencimidazoles [30,31].



**Figura 4.3** Motivos estructurales típicos de fluoróforos basados en ESIPT. En todos ellos existe una interacción puente-H entre el donador de protón y su aceptor.

Una vez que la forma *enol* ha sido fotoexcitada y se encuentra en el estado  $S_1$ , el proceso de ESIPT supone la concreción de la translocación del protón y el electrón; ambos eventos pueden ocurrir de manera concertada o secuencial. Si la velocidad de transferencia del electrón es lo suficientemente alta, ésta puede preceder al movimiento del protón, y una vez que ha ocurrido, el protón es relocalizado. Este proceso (de tipo *transferencia de electrón acoplada a protón*) es el que ocurre en la mayoría de los sistemas [32]. La otra posibilidad contempla una transferencia de protón inicial más rápida que la del electrón, aunque este caso es poco usual.

Como señalamos anteriormente, no debe interpretarse la ESIPT como una reacción en la que se transfiere sólo un protón, pues el electrón acompaña esa transferencia. En vista de esto, hay quienes interpretan al fenómeno como una transferencia formal de átomo de H; nosotros preferimos hacerlo como un caso de PCET en estado excitado. La redistribución de la densidad electrónica que acompaña a la transferencia del protón es demasiado rápida como para ser medida experimentalmente; más adelante veremos que puede ser estudiada de manera teórica, con herramientas computacionales. Los métodos de cálculo que se emplean en esta tesis (DFT y TDDFT) permiten monitorear la reorganización electrónica en

determinados puntos de la superficie de energía potencial siguiendo un modelo *adiabático* estático. Para seguir la evolución del sistema a lo largo del tiempo de la reacción de una manera más precisa sería necesario emplear simulaciones de dinámica molecular e incluir efectos no adiabáticos (es decir, cuando no se cumple la aproximación de Born-Oppenheimer, y el núcleo debe ser tratado cuánticamente). El uso de estos métodos se encuentra más allá del interés que persigue este trabajo, que apunta principalmente al empleo de las herramientas computacionales como una manera de racionalizar las observaciones experimentales y lograr una descripción general del proceso que, aunque aproximada, resulte útil y tenga sentido físico. Para obtener una visión general de funcionamiento de TDDFT como método para explorar los estados excitados, véase la ref. [33].

## 4.5

### Propuesta de investigación

En esta parte del manuscrito se estudian procesos de PCET en estado excitado. Este tópico es apasionante de por sí, ya que en el estado excitado las propiedades que dominan la reactividad cambian drásticamente (incluso, algunas hasta se invierten, como veremos en el capítulo 6). Dentro de este campo, se pueden investigar procesos *inter o intramoleculares*; en este trabajo se hará foco principalmente en estos últimos, aunque discutiremos en algunos casos particulares la competencia entre ambos. En los capítulos 5 y 6 estudiaremos la transferencia de protón intramolecular en estado excitado hacia un átomo de carbono y hacia uno de nitrógeno, respectivamente. El primer caso se trata de un sistema bastante poco convencional, mientras que el segundo es uno de los más clásicos. La ES IPT hacia un átomo de C es un tópico sumamente interesante y raro a la vez, puesto que el C no es -según la lógica del estado basal- un sitio básico como para aceptar el protón. Sin embargo, en estado excitado la reorganización de la densidad electrónica hace que un átomo de C aromático en el 2-fenilfenol se convierta en una base lo suficientemente buena como para captar al protón. En el capítulo 5 se estudia este sistema con sumo detalle, buscando realizar modificaciones moleculares que permitan mejorar el rendimiento del proceso. El eje de ese capítulo gira en torno a la competencia entre la transferencia de protón *intramolecular* y la *intermolecular*; en particular, analizaremos cómo la deprotonación de los sustratos puede afectar el rendimiento de la ES IPT.

En el capítulo 6 se revisita un sistema típico que es, sin lugar a dudas, uno de los más estudiados hasta hoy. Asumiendo el riesgo que implica intentar innovar en campos ya muy explorados, se propuso un enfoque que no había sido descrito hasta ahora, basado en el entendimiento de la importancia que tiene la transferencia electrónica en la reacción de ES IPT. Al ahondar en estos sistemas clásicos se clarificó el hecho de que, por más de que existen cientos de artículos sobre ellos en la literatura, todavía quedan algunas cuestiones por aclarar en materia de diseño molecular y su relación con la eficiencia de la reacción. En resumen, la segunda parte es una mirada fresca sobre un tópico que está, a decir verdad, algo trillado en la literatura.

Por último, al final de cada capítulo se informan los detalles experimentales del trabajo realizado, mientras que la caracterización de los compuestos de interés se informa en el Anexo.

## Referencias

- [1] A. C. Sedgwick, L. Wu, H.-H. Han, S. D. Bull, X.-P. He, T. D. James, J. L. Sessler, B. Z. Tang, H. Tian and J. Yoon, *Chem. Soc. Rev.*, 2018, **47**, 8842–8880.
- [2] V. S. Padalkar, S. Seki, *Chem. Soc. Rev.*, 2016, **45**, 169–202.
- [3] T. Engel, P. Reid. *Physical Chemistry*. Benjamin Cummings, San Francisco, 2006.
- [4] B. Valeur. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*. Wiley-VHC Verlag GmbH. Weinheim, 2001.
- [5] (a) J. R. Lacowicz. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. Springer Science Business Media, New York, 3<sup>o</sup> edición, 2011. (b) V. Balzani, A. Credi, M. Venturi, *Molecular devices and machines*. Wiley-VHC Verlag GmbH. Weinheim, 2008.
- [6] M. Kasha, *Discussions of the Faraday Society*, 1950, **9**, 14–19.
- [7] G. G. Stokes, *Phil. Trans. Royal Soc. London*, 1852, **142**, 463–562.
- [8] Z. Zhang, Y. A. Chen, W. Y. Hung, W. F. Tang, Y. H. Hsu, C. L. Chen, F. Y. Meng, P. T. Chou, *Chem. Mater.* 2016, **28**, 8815.
- [9] J. O. Escobedo, O. Rusin, S. Lim, R. M. Strongin, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2010, **14**, 64 – 70.
- [10] Z. Guo, S. Park, J. Yoon, I. Shin, *Chem. Soc. Rev.* 2014, **43**, 16 – 29.
- [11] P. B. Bisht, H. Petek, K. Yoshihara, U. Nagashima, *J. Chem. Phys.*, 1995, **103**, 5290–5307.
- [12] A. J. A. Aquino, H. Lischka and C. Hattig, *J. Phys. Chem. A*, 2005, **109**, 3201–3208
- [13] L. Heimbrock, J. E. Kenny, B. E. Kohler, G. W. Scott, *J. Phys. Chem.*, 1983, **87**, 280–289.
- [14] F. Ling, D. Liu, S. Li, W. Li, B. Zhang, P. Wang, *J. Chem. Phys.* 2019, **151**, 094302.
- [15] C. Randino, M. Ziolk, R. Gelabert, J. A. Organero, M. Gil, M. Moreno, J. M. Lluch, A. Douhal, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2011, **13**, 14960– 14972.
- [16] J. Jankowska, M. F. Rode, J. Sadlej, A. L. Sobolewski, *ChemPhysChem*, 2014, **15**, 1643–1652.
- [17] A. Douhal, F. Lahmani, A. H. Zewail, *Chem. Phys.*, 1996, **207**, 477– 498.
- [18] C. Su, J.-Y. Lin, R.-M. R. Hsieh, P.-Y. Cheng, *J. Phys. Chem. A*, 2002, **106**, 11997–12001.
- [19] Z.-Y. Liu, J.-W. Hu, C.-L. Chen, Y.-A. Chen, K.-Y. Chen, P.-T. Chou, *J. Phys. Chem. C*, 2018, **122**, 21833–21840.
- [20] P. K. Sengupta and M. Kasha, *Chem. Phys. Lett.*, 1979, **68**, 382–385.
- [21] A. N. Bader, V. G. Pivovarenko, A. P. Demchenko, F. Ariese, C. Gooijer, *J. Phys. Chem. B*, 2004, **108**, 10589–10595.
- [22] W.-S. Yu, C.-C. Cheng, Y.-M. Cheng, P.-C. Wu, Y.-H. Song, Y. Chi, P.-T. Chou, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 10800–10801.
- [23] A. Douhal, F. Lahmani, A. H. Zewail, *Chem. Phys.*, 1996, **207**, 477– 498.
- [24] M. D. Cohen, S. Flavian, *J. Chem. Soc. B*, 1967, 317–321.
- [25] W. Al-Souffi, K. H. Grellmann, B. Nickel, *J. Phys. Chem.*, 1991, **95**, 10503–10509.
- [26] F. S. Rodembusch, F. P. Leusin, L. B. Bordignon, M. R. Gallas, V. Stefani, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, 2005, **173**, 81–92.
- [27] S. Lochbrunner, A. J. Wurzer, E. Riedle, *J. Phys. Chem. A*, 2003, **107**, 10580–10590.
- [28] F. A. S. Chipem and G. Krishnamoorthy, *J. Phys. Chem. B*, 2013, **117**, 14079–14088.
- [29] S. Lubber, K. Adamczyk, E. T. J. Nibbering, V. S. Batista, *J. Phys. Chem. A*, 2013, **117**, 5269–5279.

- [30] S. R. Vázquez, M. C. R. Rodríguez, M. Mosquera, F. Rodríguez Prieto, *J. Phys. Chem. A*, 2008, **112**, 376–387.
- [31] K. Benelhadj, J. Massue, P. Retailleau, G. Ulrich R. Ziesel, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 2918–2921.
- [32] C. C. Hsieh, C. M. Jiang, P. T. Chou, *Acc Chem Res*, 2010, **19**, 1364–1374.
- [33] D. Escudero, A. D. Laurent, D. Jacquemin, *Time-Dependent Density Functional Theory: A Tool to Explore Excited States*. En: Handbook of Computational Chemistry. Springer, Dordrecht, 2015.





## 5

# Transferencia de protón intramolecular en estado excitado hacia un átomo de carbono

## 5.1

### Introducción

#### 5.1.1

#### Los fenoles y la fotoacidez

El concepto de acidez (o, mejor dicho, *los* conceptos [1]) constituyen uno de los tópicos que más han sido estudiados por el hombre a lo largo de la historia de la química. La típica reacción de disociación en la que un ácido prótico (según la clasificación de Arrhenius) entrega un protón a otra especie en estado fundamental está profundamente arraigada en el imaginario químico colectivo, a tal punto que forma una parte inamovible del temario de cualquier curso introductorio de Química General. No obstante, el conocimiento actual que se tiene sobre la misma reacción en estado excitado es comparativamente mucho menor, y, naturalmente, se encuentra menos diseminado entre la comunidad científica en general.

Las propiedades ácido-base de los compuestos orgánicos en estado excitado son radicalmente diferentes a aquellas en estado basal, a causa de los cambios que ocurren en la estructura electrónica al pasar de un estado al otro. Tanto la acidez como la basicidad aumentan vertiginosamente en estado excitado, por lo que surgen los conceptos de *fotoacidez* y *fotobasicidad*, que serán los ejes de este capítulo [2].

La fotoacidez puede ser entendida como una tendencia a donar protones que ciertos compuestos orgánicos exhiben una vez que han sido fotoexcitados. Al absorber energía y pasar a un estado electrónicamente excitado, los típicos fotoácidos se vuelven más ácidos que en su estado basal, lo que resulta en una disminución del  $pK_a$  [3]. Así, el  $pK_a$  en estado excitado ( $pK_a^*$ ) puede alcanzar valores ligeramente superiores a 0 (en el caso de los fotoácidos denominados “normales”), o incluso valores negativos (como en el caso de los “super” fotoácidos) [4]. Dentro de esta clase de compuestos, los fenoles, naftoles, e hidroxipirenos constituyen los ejemplos más

prominentes [5], de los cuales el más famoso acaso sea el del 1-naftol, cuyo  $pK_a^*$  es de 0,4, mucho más bajo que el  $pK_a$  correspondiente al estado basal, de 9,2 [6]. La singularidad de este comportamiento, junto con sus potenciales aplicaciones, hizo que los fotoácidos fueran el foco de numerosos estudios en las últimas décadas.

Debido a que el tiempo de vida de los estados excitados es, en general, muy corto, la relajación de un fotoácido excitado hacia el estado basal ocurre rápidamente, por lo que el salto de pH generado con la excitación tiene una naturaleza intrínsecamente *reversible*. En otras palabras, estos fotoácidos *transientes* exhiben una caída abrupta de su  $pK_a$  en estado excitado, que se revierte al valor original de  $pK_a$  una vez que la fuente de excitación es removida.

El origen de la fotoacidez de los hidroxiarenos (y de otros fotoácidos en general) se encuentra relacionado con las diferencias que existen a nivel cuántico entre el primer estado excitado de tipo singlete y el estado basal, y por lo tanto puede ser racionalizado a través de distintos enfoques teóricos que tengan en cuenta la estructura electrónica de ambos estados. Un enfoque que ha influido mucho en el estudio teórico de hidroxiarenos fotoácidos es el modelo del electrón libre, desarrollado mayormente por Platt [7] y sus colegas de la Universidad de Chicago. Este modelo fue aplicado en moléculas aromáticas *catacondensadas* -que formaran una periferia o perímetro simple- y sirvió fundamentalmente para explicar las regularidades espectrales observadas en esos hidrocarburos. Platt llamó  $^1L_b$ ,  $^1L_a$ ,  $^1B_b$  y  $^1B_a$  a los cuatro niveles electrónicos más bajos de todos los hidrocarburos catacondensados (Fig. 5.2). De acuerdo con esta nomenclatura, el subíndice “a” denota los niveles electrónicos que tienen mayor densidad electrónica sobre los átomos y presentan nodos sobre los enlaces; mientras que “b” indica un nivel con la densidad electrónica sobre los enlaces (*bonds*, en inglés), y los puntos nodales sobre los núcleos. Los momentos dipolares de los estados  $^1L_b$  y  $^1L_a$  son generalmente ortogonales entre sí, encontrándose el  $^1L_b$  alineado con el eje de simetría más largo de la molécula, y el  $^1L_a$  con el eje corto.

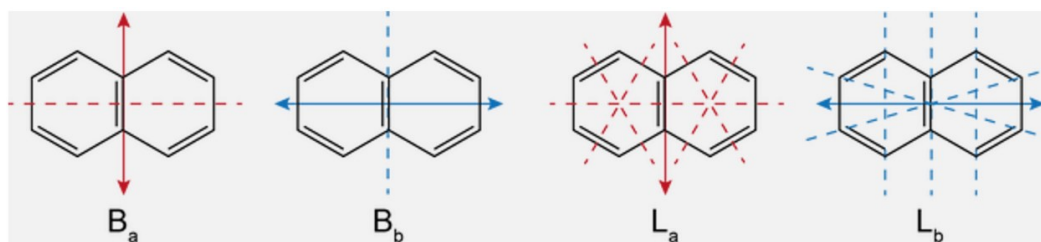


Fig. 5.2 Simetría de los cuatro niveles electrónicos más bajos del naftaleno. Fuente: <https://thelocalizedchemist.com/>

Los niveles  $^1L_b$  y  $^1L_a$  del naftaleno se encuentran casi degenerados, siendo el  $^1L_b$  un poco más bajo en energía. Si se coloca un grupo OH en la posición 1 del naftaleno, este grupo quedará alineado con el eje más corto de la molécula, lo que resultará en la estabilización del nivel  $^1L_a$  con respecto al  $^1L_b$ ; lo opuesto ocurre cuando el hidroxilo es colocado en la posición 2. El nivel  $^1L_a$  de los naftoles se encuentra más polarizado que el  $^1L_b$ , debido a que presenta un mayor carácter de transferencia de carga desde el átomo de O. Como el primer estado excitado de tipo singlete del 1-naftol es  $^1L_a$ , y el

del 2-naftol es  ${}^1L_b$ , es esperable que el primero presente una mayor fotoacidez, lo cual se ve reflejado en sus valores de  $pK_a^*$ , de 0,4 y 2,8, respectivamente.

Por otro lado, en el estado  ${}^1L_a$  la densidad electrónica se encuentra mayormente localizada en las posiciones 5 y 8 de los naftoles, que son los sitios que se vuelven *más básicos* en estado excitado. Haciendo uso de esto, Tolbert *et al.* sintetizaron naftoles con grupos fuertemente tomadores de electrones en esas posiciones, con el objetivo de obtener compuestos que sean mejores fotoácidos [8]. Tales compuestos demostraron ser, efectivamente, mucho más ácidos que sus precursores, llegando incluso a deprotonarse en un medio no acuoso como el DMSO.

## 5.1.2

### Transferencia de protón intermolecular en estado excitado

La disociación fotoinducida de un fotoácido en estado excitado generalmente ocurre como un evento intermolecular, conocido como Transferencia de Protón en Estado Excitado o ESPT (del inglés *Excited State Proton Transfer*), donde el aceptor del protón puede ser una molécula del solvente o cualquier molécula que sea lo suficientemente básica como para abstraer un protón [9]. La primera evidencia acerca de este fenómeno fue aportada en el año 1931, por Weber, quien detectó un comportamiento anómalo en las propiedades espectroscópicas de la 4-sulfo-1-naftilamina: a diferencia de la absorbancia, el espectro de emisión dependía marcadamente del pH [10]. Más tarde, Weller y Förster expandieron la investigación hacia otros casos, sentando las bases para el estudio de los procesos de ESPT [11]. En 1949, Förster fue capaz de explicar el fenómeno de emisión dual que exhibía el 2-naftol, invocando la existencia de un proceso de ESPT que daba origen a la emisión fluorescente desde las especies disociada y sin disociar [11a]. A partir de entonces, el conocimiento sobre los fotoácidos se expandió considerablemente, incluyendo nuevas familias de compuestos; naturalmente, la mayoría de los estudios disponibles en la literatura sobre fotoácidos están realizados en solución acuosa [12], pero existen casos reportados (sobre todo de súperfotoácidos) en los que la ESPT tiene lugar en ambientes no acuosos [13].

### 5.1.2.1

#### El ciclo de Förster

El ciclo de Förster es un método indirecto empleado para la estimación de la acidez de un compuesto en estado excitado, basado en la termodinámica del estado basal y en las energías de las transiciones electrónicas entre estados [11b]. El  $pK_a^*$  de un fotoácido puede ser determinado empleando este ciclo, en combinación con el  $pK_a$  en estado fundamental (que debe ser medido previamente). Sin embargo, más allá de permitir una cuantificación absoluta de la fotoacidez -si se conoce anteriormente la acidez de un compuesto-, el ciclo de Förster provee una manera de estimar el cambio *relativo* en la acidez que tiene lugar una vez que la molécula ha sido excitada ( $\Delta pK_a^*$ ), lo

que algunos llaman la *fotoacidez de Förster*. La principal distinción recae en que, si bien la fotoacidez absoluta puede estar atada tanto a factores internos (propios de la molécula en sí) como externos (por ejemplo, el reordenamiento del solvente), la fotoacidez de Förster sólo depende de los rearrreglos intramoleculares que tengan lugar en la distribución de la densidad electrónica del ácido y de su base conjugada una vez que ha ocurrido la fotoexcitación.

El ciclo de Förster permite hallar el valor de  $\Delta pK_a^*$  a través de la siguiente expresión:

$$\Delta pK_a^* = pK_a - pK_a^* = N (\Delta G_{\text{FEG}} - \Delta G'_{\text{FEG}}) / (\log RT) \quad (5.1)$$

donde  $N$  es la constante de Avogadro y  $\Delta G_{\text{FEG}}$  y  $\Delta G'_{\text{FEG}}$  son las diferencias de energía de Förster (o *Förster energy gap*), es decir los saltos en energía libre que separan los estados electrónicos termodinámicamente estables del ácido y de su base conjugada, respectivamente, en estado basal y excitado (Fig. 5.3) [3b]. La principal aproximación de este método consiste en asumir que el cambio de entropía en la reacción ( $\Delta S$ ) es aproximadamente el mismo en el estado basal y en el excitado, por lo cual puede plantearse la paridad entre los cambios de entalpías y energías libres

$$\Delta H^* - \Delta H \approx \Delta G^* - \Delta G \quad (5.2)$$

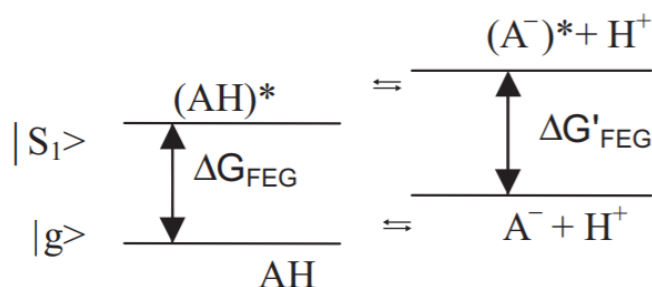


Figura 5.3 Ciclo de Förster en fase gaseosa

Lógicamente, el ciclo de Förster tiene sentido si aceptamos que el proceso de ESPT es intrínsecamente reversible, y que por lo tanto el fotoácido y su base conjugada, en sus niveles de energía termodinámicamente estables en estado excitado, pueden estar en equilibrio durante el tiempo de vida de ese estado excitado. En este sentido, el ciclo termodinámico es válido, y sólo debe ser tomado como una manera de estimar el cambio en la acidez de los compuestos al ser excitados, asumiendo que el equilibrio ácido-base se desplaza al cambiar de un estado a otro.

Lo discutido hasta aquí corresponde a un planteo para la disociación de un fotoácido en fase gaseosa; en solución, naturalmente, la situación se complejiza. A diferencia de aquel caso, en solución las excitaciones verticales están acompañadas de procesos de relajación intramolecular y de relajación del solvente que está en torno al ácido y a su base conjugada, por lo que la ubicación de los niveles de Förster con

respecto a los del estado basal sólo pueden ser estimados a partir de las energías de las transiciones verticales. Estas energías son comúnmente extraídas de los picos de absorbancia y emisión del fotoácido y su fotobase conjugada; el promedio de las energías de transición ópticas se considera equivalente a la energía de Förster (FEG) [14]. Al promediar la energía de absorción con la de emisión para cada una de las especies se minimizan los efectos de la relajación del solvente en la ubicación del nivel energético relajado de cada una de ellas. Así, el  $\Delta pK_a^*$  puede ser finalmente estimado empleando la siguiente expresión:

$$\Delta pK_a^* = [(h\nu_{\text{Abs}} + h\nu_{\text{Em}})/2 - (h\nu'_{\text{Abs}} + h\nu'_{\text{Em}})/2] / (2,3RT) \quad (5.3)$$

donde  $h\nu_{\text{Abs}}$  y  $h\nu_{\text{Em}}$  son las energías de absorbancia y emisión de fluorescencia de la especie ácida, y  $h\nu'_{\text{Abs}}$  y  $h\nu'_{\text{Em}}$  las correspondientes a la base conjugada.

### 5.1.2.2

#### Fotoacidez asistida por el solvente

Si se la compara con la acidez en estado basal, la fotoacidez en solución está claramente fundamentada sobre una importante componente intrínsecamente intramolecular, que obedece a los cambios en la estructura electrónica que tienen lugar con la excitación. Sin embargo, como se trata de un proceso ácido-base, también depende de las propiedades físicas y químicas del solvente. La fotoacidez de Förster permite, como mencionamos arriba, estimar el cambio *relativo* en la acidez; sin embargo, hay que tener presente que la fotoacidez absoluta recae en la acidez en el estado basal, que es una propiedad dependiente del solvente. En este sentido, un compuesto puede exhibir una baja fotoacidez absoluta, incluso presentando una fotoacidez de Förster relativamente alta.

El agua es, naturalmente, uno de los mejores solventes para estabilizar los iones que se producen en la disociación de un fotoácido. Al cambiar de medio, la estabilización de cada especie puede variar, incluso de una manera no simétrica entre los distintos estados electrónicos. Como consecuencia, al pasar de agua a un medio menos polar, la acidez en el estado basal de los fotoácidos neutros disminuye considerablemente (mucho más que su fotoacidez), lo que los hace menos fuertes. Otros efectos más sutiles, como la paradoja  ${}^1L_a$ ,  ${}^1L_b$  y el efecto de los sustituyentes son también importantes para entender el comportamiento de los distintos fotoácidos. (Para un texto más detallado, véase la referencia 3b).

Finalmente, un interesante caso surge si consideramos el comportamiento de un fotoácido no en solución, sino en una *microsolvatación* en fase gaseosa. Sobolewski *et al.* estudiaron, por ejemplo, la dinámica en estado excitado de un *cluster* de fenol y moléculas discretas de amoníaco en fase gaseosa [15]. Los resultados apuntaron a que el cruce entre los niveles  $\pi\pi^*$  y  $\pi\sigma^*$  favorece la transferencia de electrón desde el fotoácido hacia las moléculas de solvente, seguida de la transferencia del protón; el resultado neto comúnmente se interpreta como *transferencia de átomo de hidrógeno*. Tanner *et al.* extendieron el estudio hacia un caso en el cual los sitios donador y aceptor se

encontraban dentro de la misma molécula, conectados por un arreglo de moléculas de amoníaco [16]. En ese caso, la transferencia se completaba con un retorno al estado basal mediado por una intersección cónica entre los estados  $\pi\sigma^*$  y  $S_0$ . Naturalmente, estos mecanismos son muy diferentes a los que cursan la mayoría de fotoácidos en solución, que se comportan como ácidos de Brønsted, transfiriendo el protón hacia el solvente, pero reteniendo el electrón.

### 5.1.3

#### Transferencia de protón intramolecular en estado excitado (ESIPT)

Además de los procesos intermoleculares mencionados, la transferencia del protón en estado excitado puede darse a través del mecanismo conocido como ESIPT, del que ya hemos hablado brevemente. Al igual que ocurre con la acidez, la basicidad también se incrementa en estado excitado [17], por lo que algunos grupos que en estado basal son débilmente básicos pueden recibir fácilmente un protón una vez que la molécula ha sido irradiada. Como vimos en el capítulo precedente, casi la totalidad de los ejemplos incluyen grupos hidroxilos o aminas como donadores de protón, y oxígenos carbonílicos o nitrógenos heterocíclicos como aceptores. En esos casos, la transferencia de protón ocurre entre heteroátomos, dando lugar a la formación del tautómero correspondiente en estado excitado. Sin embargo, existen sistemas atípicos, en los que el aceptor del protón puede ser un núcleo menos básico que un heteroátomo, como por ejemplo un átomo de carbono. En este capítulo nos enfocaremos particularmente en este tipo de procesos, centrando la investigación en la ESIPT hacia un átomo de carbono como aceptor.

#### 5.1.3.1

##### ESIPT hacia un átomo de carbono

Los procesos de ESIPT en los que el protón es translocado hacia un átomo de carbono se encuentran escasamente estudiados en literatura, principalmente por el hecho de que un átomo de C es una base relativamente pobre, y por lo tanto no puede formar parte de una interacción de tipo puente-H. Ya hemos visto que este tipo de interacciones no covalentes son fundamentales para la consecución de la fototautomerización, ya que proveen una conexión entre las zonas de partida y llegada del protón. Si bien en los sistemas en los que el aceptor es un átomo de C estas interacciones no pueden darse, y se trata en general de sistemas débilmente acoplados, existen en esos casos otros tipos de interacciones atractivas que facilitan el proceso. Como consecuencia, las reacciones de ESIPT hacia un átomo de C pueden ocurrir normalmente en ciertos sistemas, aunque se distinguen de las convencionales por presentar una serie de características particulares, como la ausencia de emisión de fluorescencia desde el tautómero *ceto*, los cortos tiempos de vida, y, fundamentalmente, el hecho de que -por lo general- los intermediarios formados no se revierten al material

de partida, sino que experimentan reacciones secundarias, formando distintas clases de subproductos.

El primer reporte documentado de ESIPT hacia un átomo de C se trató del primer paso de la reacción de fotohidratación del *o*-hidroxifenilacetileno, para dar *o*-hidroxiacetofenona, que, sin embargo, no fue descrito como tal en ese entonces (Fig. 5.4) [18].

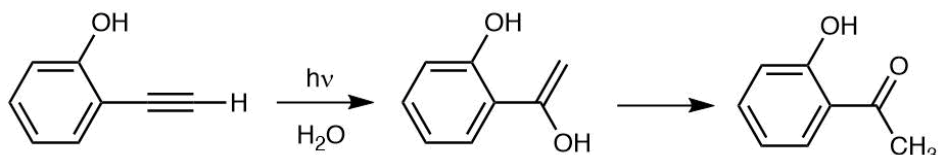


Figura 5.4 Fotohidratación del *o*-hidroxifenilacetileno.

Más tarde, Yates *et al.* incluyeron ese ejemplo, junto con el de la fotohidratación del *o*-hidroxiestireno (Fig. 5.5), en un estudio más detallado [19], y sugirieron por primera vez que el mecanismo de esas reacciones involucraba necesariamente un paso de ESIPT desde el grupo OH hacia el carbono  $\beta$  del etino en el primer caso (o del doble enlace vinílico en el segundo), que daba lugar a la formación de una *orto*-metiluro quinona, la cual en última instancia experimentaba un ataque nucleofílico por parte del agua del medio para dar los productos hidratados.

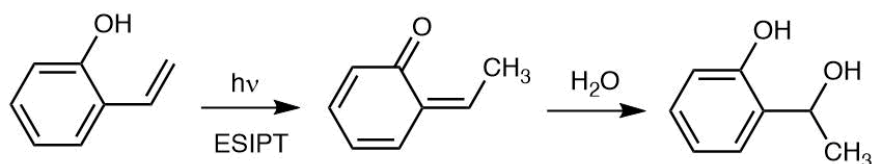


Figura 5.5 ESIPT en el *o*-hidroxiestireno.

Foster y colegas confirmaron experimentalmente la existencia de estos intermediarios quinoides en las reacciones de fotohidratación, a través de estudios de fotólisis de destello láser (o *Laser Flash Photolysis, LFP*) [20]. Los autores observaron la aparición de una especie transiente en acetonitrilo, y la asignaron a la *o*-metiluro quinona que se muestra en la Figura 5.6, que es estructuralmente similar a las propuestas por Yates *et al* [19].

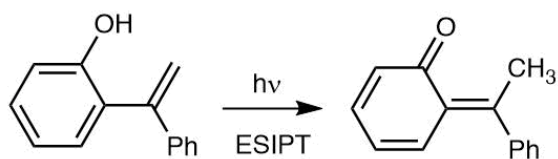


Figura 5.6 ESIPT reportada por Foster (ref. 20)

Los primeros ejemplos de ESIPT hacia un átomo de C *aromático* fueron aportados por el grupo de investigación dirigido por Peter Wan, en la Universidad de Victoria, Canadá, a comienzos de la década del 2000. En su original trabajo, Wan y colaboradores describieron la reacción de ESIPT en el 2-fenilfenol (Fig. 5.7), en la cual el protón hidroxílico se transfiere hacia un C aromático del anillo de fenilo adyacente, para dar la correspondiente *o*-metiluro quinona [21].

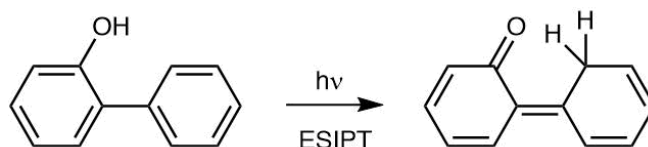


Figura 5.7 ESIPT en el 2-fenilfenol

A partir de entonces, se descubrieron numerosos sistemas similares [22], que nacieron desde el grupo de Wan gracias a la aplicación de una expansión lógica que implicaba variar las estructuras de las unidades donadora y aceptora del electrón, pero siempre respetando dos variables: que el grupo donador del protón fuera un grupo OH, y que el sistema aceptor fuera un anillo aromático. En consecuencia, hoy existe un número interesante de ejemplos de ESIPT hacia un C aromático, pero que se ubican entre esas cotas.

El caso más eficiente de ESIPT hacia un átomo de C que se conoce es el del 2-fenil-1-naftol (Fig. 5.8), reportado por Basaric *et al.* en 2012 [23], en el cual el rendimiento cuántico de incorporación de D (una medida indirecta de la eficiencia de ESIPT que explicaremos más abajo) era de 0,73, muy superior al 0,041 del 2-fenilfenol. Si bien se propusieron algunas explicaciones para racionalizar esta diferencia, nunca se cuestionaron en profundidad las razones de la ineficiencia de ESIPT en el 2-fenilfenol, ni se llevó a cabo un estudio metodológico, modificando la molécula para mejorar el rendimiento.

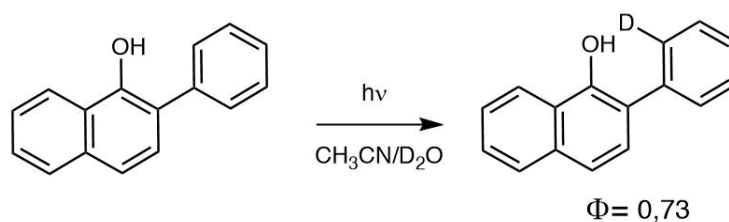


Figura 5.8 ESIPT en el 2-fenil-1-naftol, el sistema más eficiente que se conoce



## 5.2

### Caso de estudio: ESIPT en 2-fenilfenoles

En vista de los antecedentes que existen en la literatura, y tomando como ejemplo el sistema modelo del 2-fenilfenol (a partir del cual surgieron los demás), es que llegamos a preguntarnos: ¿cabe la posibilidad de *mejorar* la performance del 2-fenilfenol en cuanto al proceso de ESIPT? ¿Por qué funciona mejor el 2-fenil-1-naftol? ¿Qué rol juega la fotoacidez en la eficiencia del proceso? ¿Es posible modular el rendimiento de la reacción mediante el agregado de sustituyentes? Todos estos interrogantes dieron paso al trabajo de investigación que se presenta en este capítulo, que, si bien no es la última palabra sobre el tema -ni pretende serlo-, representó un paso más hacia un entendimiento más profundo de un sistema que es tan interesante como poco convencional.

Hasta donde sabemos, el único reporte que trata con derivados sustituidos del 2-fenilfenol es un trabajo de Wan y colaboradores que data del 2009, en el que analizan la ESIPT en bifenilos que cuentan con algunos sustituyentes *sólo en el anillo de fenilo* [24]. En vista de esto, consideramos que resulta necesario llevar a cabo una investigación acerca de cómo los sustituyentes en el *anillo de fenol* del 2-fenilfenol pueden modificar la eficiencia de la ESIPT, y del papel que juega la fotoacidez en el proceso general. En este capítulo presentamos el estudio experimental y teórico de una serie de derivados de 2-fenilfenol con sustituyentes donores y aceptores de electrones, reproduciendo las técnicas experimentales desarrolladas por Wan *et al.* [21], y sumando nuestra propia mirada desde un enfoque teórico/computacional. La parte experimental de esta investigación fue desarrollada en estrecha colaboración con la Dra. Liliana B. Jiménez, del Instituto de Investigaciones en Físicoquímica en la Universidad Nacional de Córdoba, mientras que la parte computacional fue llevada a cabo en colaboración con el Dr. D. Mariano A. Vera, del QUIAMM-INBIOTEC, en la Universidad Nacional de Mar del Plata.

## 5.3

### Resultados y discusión

#### 5.3.1

##### Síntesis

Los compuestos 1-5 (Fig. 5.9) fueron obtenidos a partir de reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki\* [25] en rendimientos de moderados a buenos, y purificados por cromatografía en columna. Todos los compuestos originales fueron debidamente caracterizados por espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  y de

---

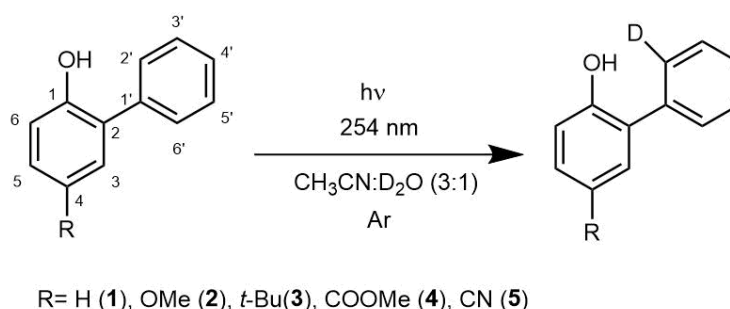
\* La reacción de Suzuki es uno de los métodos más empleados para obtener enlaces C-C entre unidades aromáticas. El acople (catalizado por paladio (II)) ocurre entre un electrófilo (generalmente de tipo haloareno) y un ácido o éster borónico que actúe como nucleófilo.

$^{13}\text{C}$ , y por espectrometría de masas de alta resolución (HRMS). La introducción de los grupos sustituyentes (R) se llevó a cabo exclusivamente en la posición *para* al grupo OH, con el fin de analizar el impacto de los sustituyentes sólo como una medida de su naturaleza electrónica, evitando, por ejemplo, posibles efectos estéricos.

## 5.3.2

### Fotólisis de los compuestos sintetizados

Como la ESIPT en el 2-fenilfenol es un proceso que transcurre en el orden de los femtosegundos, Wan y sus discípulos diseñaron una estrategia de detección indirecta que consiste en irradiar el compuesto en un solvente prótico deuterado [21]. En ese ambiente, el hidrógeno del grupo OH se intercambia por deuterio, y una vez que la molécula ha sido excitada, tiene lugar la transferencia de un *deuterón* a la posición 2' del anillo de fenilo. Cuando el tautómero formado se relaja al estado fundamental ocurre la transferencia en sentido inverso, para restaurar el material inicial. Como la salida de H se encuentra cinéticamente favorecida antes que la de D, luego de la transferencia reversa de protón el 2-fenilfenol queda marcado isotópicamente en la posición 2', lo que permite cuantificar por  $^1\text{H}$  RMN la cantidad de D que ingresó en esa posición.



**Figura 5.9** Fotólisis de los derivados 1-5.

Con ese método, irradiando una solución del compuesto 1 en una mezcla de acetonitrilo: agua 3:1 con luz ultravioleta de 254 nm durante 1 hora, Lukeman y Wan obtuvieron un 55% de incorporación de D en la posición 2' del anillo de fenilo. Para poder establecer comparaciones, reproducimos fielmente la técnica en nuestro laboratorio, obteniendo una incorporación de D del 41%. La discrepancia entre nuestro resultado y el valor publicado puede deberse a detalles del *setup* experimental (como puede ser una diferencia en la potencia de las lámparas empleadas en uno y otro caso). Sin embargo, era un buen punto de partida, que resultaba útil como control para las mediciones posteriores.

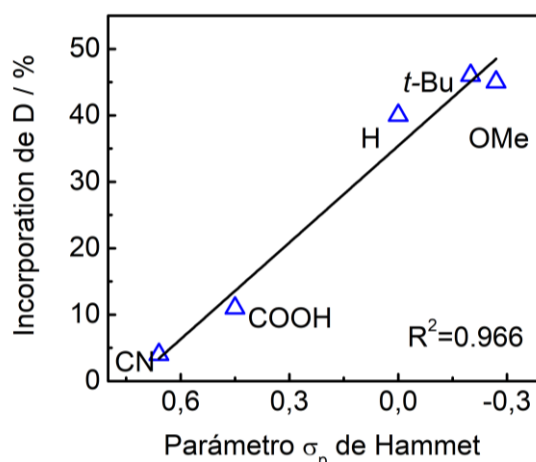
En la Tabla 5.1 pueden verse los resultados obtenidos en las fotólisis de los derivados 1-5. El rendimiento de ESIPT decrece conforme aumenta el carácter tomador de electrones del sustituyente R, hasta hacerse casi nulo cuando R es un grupo CN. Si se grafica el porcentaje de incorporación de D en función del parámetro  $\sigma$  de Hammett (Fig 5.10), se obtiene un ajuste lineal, lo que indica la existencia de una

estrecha relación entre la naturaleza del sustituyente y el rendimiento del proceso. Esta tendencia puede ser racionalizada de dos maneras: o bien el grupo R modifica algunas cualidades de la molécula intrínsecamente ligadas con la ES IPT (como p. ej. el grado de transferencia de carga en estado excitado), o influye en la facilidad con la que el compuesto puede experimentar alguna vía alternativa; para empezar, nos focalizaremos en esta última hipótesis en primera instancia.

**Tabla 5.1.** Incorporación de Deuterio en la fotólisis de los compuestos 1-5

Compuesto	Incorporación de D (%) <sup>[a]</sup>
1	40
2	45
3	46
4 <sup>[b]</sup>	11
5	4

<sup>[a]</sup> Porcentaje de intercambio de deuterio en la posición 2' de los derivados de 2-fenilfenol luego de la fotólisis en una mezcla 3:1 de CH<sub>3</sub>CN/D<sub>2</sub>O, medida por <sup>1</sup>H NMR (400 MHz).  
<sup>[b]</sup> Para evitar la fotodegradación del compuesto 4, se utilizó el correspondiente ácido carboxílico en su lugar.



**Figura 5.10** Gráfico de la incorporación de D en función del parámetro  $\sigma$  de Hammett

### 5.3.3

#### Acidez y fotoacidez de los 2-fenilfenoles: hipótesis

Los fenoles pueden aumentar tanto su acidez como su fotoacidez al incorporar grupos tomadores de densidad electrónica en las posiciones *orto* y *para* al grupo OH [26]. Por ejemplo, el 4-cianofenol tiene un  $pK_a^*$  de 3.2 en agua, casi una unidad menor que el  $pK_a^*$  de 4.6 del fenol. Una de las explicaciones que surgieron para esto tiene en cuenta que los sustituyentes atractores de electrones estabilizan más la carga negativa del anión fenóxido formado luego de la deprotonación, y asegura que este efecto es la *driving force* del proceso. Por lo tanto, el  $pK_a$  (y, del mismo modo, el  $pK_a^*$ ) de un fenol

puede ser ajustado finamente mediante la introducción de distintos grupos R en la estructura, que es justamente lo que sucede en nuestro caso.

Aunque a la fecha en la que fue realizado este estudio no existía ningún reporte disponible acerca del  $pK_a$  y  $pK_a^*$  de la mayoría de estos compuestos (sólo había una referencia -difícil de rastrear, por cierto- sobre el  $pK_a^*$  del 2-fenilfenol [27]), no había razón para pensar en que esta familia de 2-fenilfenoles se comportara de manera distinta al resto de los fenoles en general. Eso nos llevó a pensar que la acidez (mejor dicho, la fotoacidez) de los 2-fenilfenoles jugaba un papel importante en nuestro sistema. Si bien un aumento en la fotoacidez implica que el protón puede ser liberado más fácilmente, eso no necesariamente se traduce en una mayor eficiencia de ESIPT, ya que la ESPT intermolecular hacia otro aceptor puede consolidarse como una importante vía competitiva, sobre todo en ambientes acuosos. Los ejemplos en los que un aumento de la fotoacidez del donador de protón se traduce en un incremento de la ESIPT generalmente se tratan de sistemas con interacciones de puente-H, que han sido estudiados mayormente en solventes orgánicos apróticos.

### 5.3.4

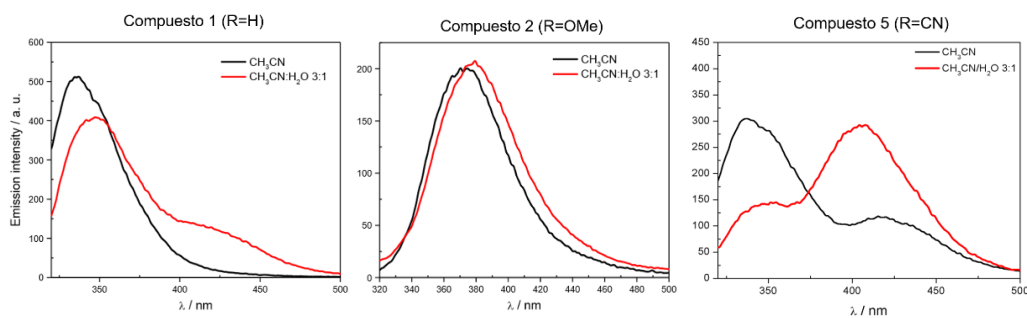
#### Espectroscopía de fluorescencia estacionaria

De acuerdo con la hipótesis planteada, los rendimientos de reacción observados deberían guardar alguna relación con la (foto)acidez de los compuestos. Con la intención de indagar acerca del efecto del equilibrio ácido-base en la reacción, se llevó a cabo la irradiación del compuesto 1 en una mezcla acetonitrilo/agua 3:1 a pH 1 (ajustado con DCl concentrado), y se obtuvo un 50% de incorporación de deuterio. Este incremento del 10% (comparado con el 40% obtenido a pH 7) obtenido al bajar el pH del medio señala claramente que el hecho de desplazar el equilibrio hacia el fenilfenol no disociado aumenta las posibilidades de que una mayor cantidad de moléculas sean capaces de experimentar ESIPT.

Cuando el mismo experimento se realizó con el derivado 5 (R=CN), no se obtuvo ningún cambio en el porcentaje de incorporación de D con respecto al medido a pH 7, lo que indica que el  $pK_a^*$  de este compuesto es bastante menor que 1. Esta afirmación se basa en el siguiente razonamiento: al pasar de pH 7 a pH 1, lo que estamos haciendo es aumentar la concentración de protones, por lo que el equilibrio ácido-base entre fenol y anión fenóxido en el estado basal se desplaza hacia reactantes, de acuerdo con el principio de Le Châtelier. En ese punto, existe una mayor cantidad de moléculas sin disociar, que pueden ser capaces de excitarse y experimentar procesos de ESIPT o de ESPT. La nueva distribución en estado fundamental a pH 1 aumenta, entonces, las probabilidades de que ocurra la ESIPT, simplemente por el hecho de que hay mayor cantidad de reactantes en solución; si esto fuera lo único que sucede, entonces debería haberse observado un aumento en el rendimiento de la reacción *tanto para el compuesto 1 como para el 5*, ya que sus valores de  $pK_a$  son bastante superiores a 1. Sin embargo, la eficiencia de la reacción sólo mejora en el primer caso, y eso se debe a un hecho que no fue considerado hasta ahora en esta discusión: el aumento de la concentración de protones reprime la disociación de los fenilfenoles tanto en estado

basal *como en estado excitado*, dado que se trata de dos equilibrios idénticos en esencia. Esta observación estriba en que al considerar la disociación de un fotoácido en estado excitado estamos suponiendo (tal como lo hizo Förster) que el tiempo de vida de ese estado es suficientemente largo como para que pueda establecerse el equilibrio ácido-base lo cual, lógicamente, depende del pH del medio. Si el pH que alcanza la solución durante el evento de fotoexcitación es mucho menor al inicial en estado basal, la concentración inicial de protones se vuelve casi insignificante, y por lo tanto no habrá desplazamiento alguno del equilibrio ácido-base en el estado excitado. Por ejemplo, si un fotoácido tiene un  $pK_a^*$  de 1, eso indica que a pH 1 (en estado excitado) habría una distribución equimolar de la especie ácida y de su base conjugada; por lo tanto, si se quisiera desplazar ese equilibrio ácido-base en estado excitado, debería partirse de una solución en estado basal con un pH cercano a 1, como mínimo. Tal caso se corresponde con el del compuesto 5: en el experimento se partió de una solución de pH 1, y no se logró mejorar el rendimiento de la reacción de ES IPT, lo cual indica que la concentración de protones inicial no fue suficiente como para desplazar el equilibrio en el estado  $S_1$  y aumentar la cantidad de moléculas no disociadas, en línea con el comportamiento que exhibiría un fotoácido con un  $pK_a^*$  menor que 1. Por otro lado, en el caso del compuesto 1 sí se observó un cambio en la eficiencia de la reacción, lo que da cuenta de que dicho compuesto es un fotoácido con un  $pK_a^*$  que es, necesariamente, algo mayor que 1. En resumen, los resultados fortalecen la idea de que la transferencia de protón hacia el solvente va en detrimento de la ES IPT, y que aumenta al ser mejor el fotoácido.

Las mediciones de fluorescencia estacionaria para el compuesto 1 (Fig. 5.11) en acetonitrilo muestran sólo la banda de emisión correspondiente al fenilfenol, mientras que en la mezcla acetonitrilo: agua 3:1 puede verse la aparición de un hombro a 420 nm, correspondiente a la emisión del anión fenóxido [28]. Claramente, la inclusión de un solvente polar prótico favorece el proceso de ESPT. Por otro lado, los espectros de emisión de 5 sugieren que la banda del anión fenóxido está presente incluso en acetonitrilo, lo que avala el carácter de *superfotoácido* que presenta este derivado, capaz de disociarse en un medio aprótico. En el otro extremo, el compuesto 2 (R=OMe), que es considerablemente menos fotoácido que los anteriores (gracias a la naturaleza electrónica de su grupo R), exhibe solamente la emisión de la especie no disociada tanto en acetonitrilo puro como en la mezcla 3:1 acetonitrilo/agua.



**Figura 5.11** Espectros de emisión de fluorescencia de los compuestos 1, 2 y 5 a pH 7

### 5.3.5

#### Espectroscopía de fluorescencia resuelta en el tiempo

A continuación, se decidió emplear mediciones de fluorescencia resuelta en el tiempo, con el fin de caracterizar los tiempos de vida de las especies observadas. En la Tabla 5.2 se informan los tiempos de vida de fluorescencia de las especies ácidas y de sus bases conjugadas, para los compuestos 1, 2 y 5 en agua, excitando a 267 nm.

En primer lugar, los tiempos de vida de las especies deprotonadas en solución acuosa fueron determinados a pH 13 para los tres compuestos. En esas condiciones predominan las formas aniónicas de cada uno de ellos, lo que permite determinar sus tiempos de vida sin ambigüedades, a través de un ajuste monoexponencial de las curvas de decaimiento de fluorescencia. Una vez hecho eso, se obtuvieron las curvas de decaimiento a pH 7 (para el compuesto 1) y a pH 1 para los tres compuestos, y se ajustaron a una función biexponencial en cada caso mediante retroconvolución del pulso, obteniendo dos componentes correspondientes a las especies sin disociar y disociadas (Fig. 5.12).

**Tabla 5.2.** Tiempos de vida de fluorescencia de las especies ácidas y básicas de los compuestos 1, 2 y 5, excitando a 267 nm.

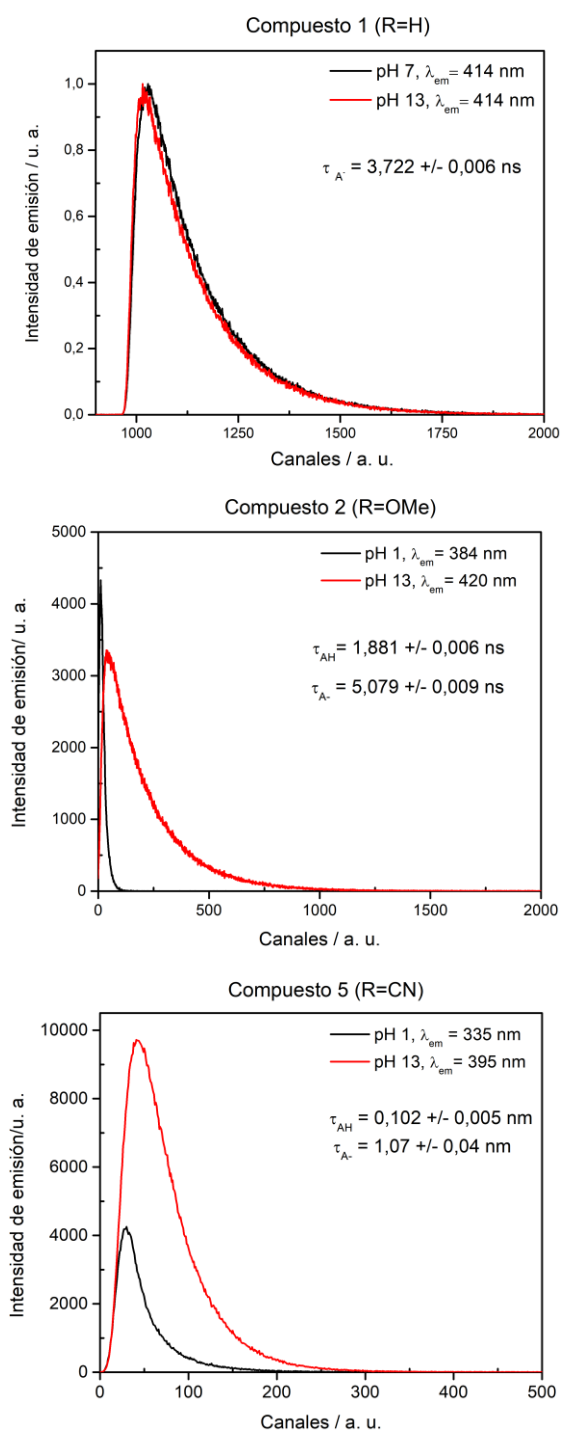
R	$\tau$ (AH) <sup>a</sup> /ns	$\tau$ (A) <sup>b</sup> /ns
H (1)	0,256 ± 0,003 0,313 <sup>c</sup> ± 0,005 ns	3,722 ± 0,006 3,73 <sup>c</sup> ± 0,01 ns
OCH <sub>3</sub> (2)	1,881 ± 0,006	5,079 ± 0,009
CN (5)	0,102 ± 0,005	1,07 ± 0,04 1,12 <sup>a</sup> ± 0,01

<sup>a</sup> Tiempos de vida de fluorescencia medidos a pH=1. <sup>b</sup> Tiempos de vida de fluorescencia medidos a pH =13. <sup>c</sup> Tiempos de vida de fluorescencia medidos a pH =7.

En todos los casos, el tiempo de vida de la especie aniónica es superior al de su ácido conjugado. Si observamos los tiempos de vida de la especie no disociada del compuesto 1, determinados a pH 1 (0,256 ns) y a pH 7 (0,313), podemos notar una ligera discrepancia entre los valores, que surge del hecho de que el valor a pH 7 fue obtenido mediante un ajuste biexponencial de una curva de decaimiento de fluorescencia en la que la mayor componente correspondía a la especie aniónica (nótese además que, en línea con esto, el error entre los tiempos de vida del anión de 1 determinados a pH 7 y a pH 13 es ínfimo). En cambio, el valor medido a pH 1 fue extraído de la curva ajustada con una función monoexponencial, que representaba lógicamente el comportamiento de una sola especie.

Los tiempos de vida de fluorescencia de las formas neutra y deprotonada en solución acuosa disminuyen a medida que aumenta el carácter tomador de electrones de los sustituyentes, lo que puede deberse a efectos electrónicos de los grupos tomadores. Sin embargo, esta tendencia es más marcada para las especies no deprotonadas, lo cual puede estar relacionado con el hecho de que la ESPT hacia el

solvente (que, como sugerimos antes, es una vía de desactivación relevante desde el estado  $S_1$ , junto con la ESIPT) se encuentra favorecida en el caso de los compuestos sustituidos con grupos tomadores de electrones.



**Figura 5.12** Curvas de decaimiento de la emisión de fluorescencia para los compuestos 1 (arriba), 2 (medio) y 5 (abajo).

Hasta aquí se ha confirmado indirectamente que los fenilfenoles 1-5 se comportan como fotoácidos, e incluso algunos de ellos como superfotoácidos. Antes de seguir investigando la influencia de esta fotoacidez sobre el proceso de ESIPT bajo estudio,

es necesario recurrir a un enfoque algo más cuantitativo, que resulte útil para discernir *cuán* fotoácidos son estos compuestos.

### 5.3.6

#### Determinación experimental del $pK_a$ y $pK_a^*$

Para cuantificar la acidez en la serie de 2-fenilfenoles, se determinaron los valores de  $pK_a$  y  $pK_a^*$  de los compuestos 1, 2, 4 y 5 en agua (el derivado 3 no pudo ser estudiado por su pobre solubilidad en agua). Si bien las fotólisis iniciales de los compuestos (sección 5.3.2) fueron realizadas en una mezcla de acetonitrilo/agua 3:1, nos pareció mucho más pertinente llevar a cabo las mediciones del  $pK_a$  y  $pK_a^*$  en agua, ya que estos datos podrían resultar de utilidad para otros investigadores en el futuro y, de ser necesario, los resultados podrían ser extrapolados a mezclas binarias de solventes sin dificultad [29].

Para la determinación del  $pK_a$  se empleó espectrofotometría UV-vis, registrando los espectros de absorbancia de cada compuesto en un intervalo de pH entre 4 y 13 y graficando la absorbancia a una longitud de onda dada en función del pH, para obtener el  $pK_a$  a partir del punto de inflexión. Por otro lado, el  $pK_a^*$  fue calculado empleando el ciclo de Förster, para lo cual se registraron los máximos de absorbancia y fluorescencia para el fotoácido y su base conjugada, a pH 1, 4, 7 y 10. (Para mayores detalles, ver la sección “Procedimientos experimentales”).

Cabe mencionar que, aunque la determinación experimental del  $pK_a$  es un método ya consolidado y que produce resultados confiables, la del  $pK_a^*$  es mucho más controversial por naturaleza, y en bibliografía se pueden encontrar distintos valores para un mismo compuesto, dependiendo del método utilizado [30]. Aquí empleamos el ciclo de Förster, uno de los más usados, porque es un método relativamente sencillo, independiente de los fotoprocesos alternativos que puede sufrir la molécula en estado excitado, y que puede contrastarse luego con simulaciones computacionales.

En la Tabla 5.3 se muestran los valores de  $pK_a$  y  $pK_a^*$  obtenidos para los distintos derivados. Claramente se puede corroborar que la acidez en estado basal y excitado aumenta al introducir grupos tomadores de electrones en la molécula, como se había teorizado más arriba. Además de los fenilfenoles, la Tabla 5.3 incluye información acerca de la acidez y fotoacidez de los fenoles sustituidos simples, es decir, sin el anillo de fenilo en la posición 2, a fines de comparar ambas familias de compuestos [31].

**Tabla 5.3.** Valores experimentales de  $pK_a$  y  $pK_a^*$  para los derivados (1-5), junto con los valores de literatura para los análogos fenólicos simples *p*-sustituidos (sin el grupo fenilo).

R	2-fenilfenoles		Fenoles	
	$pK_a$	$pK_a^*$	$pK_a$ [a]	$pK_a^*$ [b]
H (1)	10,04±0.03	1,59± 0.09	9,99	4,0
OMe (2)	10,36± 0.04	2,96± 0.03	10,27	5,6
<i>t</i> -Bu (3)	-	-	10,30	-
COOMe (4)	8,13± 0.06	-1,57± 0.03	8,47	-
CN (5)	7,88± 0.03	-1,62± 0.03	7,96	3,3

[a] Ref. 31. [b] Ref. 2.



Los valores de  $pK_a^*$  oscilan entre 2,96 y -1,62, lo que indica que la serie abarca fotoácidos normales y dos superfotoácidos (4 y 5). El valor de  $pK_a^*$  de 1 concuerda con el análisis que fue previamente desarrollado en la sección 5.3.4, según el cual el valor debía ser algo mayor que 1. Del mismo modo, el bajo  $pK_a^*$  del compuesto 5 permite explicar las observaciones experimentales expuestas en esa sección.

Interesantemente, si se comparan los valores de  $pK_a$  y  $pK_a^*$  de la serie en estudio con los de la serie de fenoles simples (sin el anillo de fenilo), se puede ver que, aunque no hay diferencias grandes en la acidez en estado basal de ambas familias, en estado excitado los 2-fenifenoles son bastante más ácidos que sus análogos más simples. Esto puede deberse a la existencia de una interacción OH— $\pi$  que debilite la fuerza del enlace O-H, y que se haga más intensa en estado excitado. Esta interacción podría ser la misma que se necesita como prerequisite para que la ESIPT ocurra en este tipo de sistemas, en analogía al puente-H de los sistemas convencionales.

Por último, cabe destacar que el valor de  $pK_a^*$  obtenido para el compuesto 1 (1,62) es similar al único valor reportado en bibliografía (1,15) [28]. El resto de los valores determinados para la familia de los 2-fenilfenoles (tanto en estado fundamental como excitado) son nuevos, hasta donde se sabe.

## 5.3.7

### Modelado computacional

Con el objetivo de lograr un entendimiento más profundo de la performance de ESIPT en la familia estudiada, se llevaron a cabo cálculos computacionales de DFT y TDDFT. Aunque los estudios previos sobre el tema (que, por cierto, se reducen a dos ejemplos) involucraron mayormente métodos de cálculos multireferenciales como CASSCF o incluso *coupled cluster* [32,23], se ha demostrado que TDDFT (un método mucho menos costoso computacionalmente) conduce a resultados confiables para procesos de transferencia de protón en el estado  $\pi\pi^*$ , a pesar del carácter de *single-reference* del método [33]. El objetivo de esta parte fue intentar llevar a cabo el modelo computacional del proceso estudiado tratando de sacar el máximo provecho del método, priorizando el equilibrio entre precisión teórica y costo computacional. Antes de comenzar con el modelado en sí, se llevó a cabo el cálculo teórico de los valores de  $pK_a$  y  $pK_a^*$  de la serie, para contrastar con los datos experimentales y evaluar la performance del método computacional elegido. A continuación, nos adentramos en la caracterización del fenómeno de ESIPT en esta familia, esencialmente a partir de la exploración de la superficie de energía potencial (SEP).

### 5.3.7.1

#### Determinación teórica del $pK_a^*$ y $pK_a$

##### 5.3.7.1.1

##### Cálculo del $pK_a$

A diferencia de la determinación experimental del  $pK_a$  (una tarea relativamente sencilla), la estimación teórica de este valor reviste cierta complejidad, y es considerada un desafío aún en la actualidad. La mayor parte de esta complejidad reside en que, para calcular las energías libres en solución, es necesario incluir *de manera precisa* los efectos del solvente sobre las especies neutra y aniónica que forman parte del equilibrio, lo cual está muy lejos de ser una tarea trivial, sobre todo en agua [34]. El uso de un modelo de solvatación con moléculas de solventes explícitas puede aportar una descripción teórica bastante precisa de las interacciones que se dan entre soluto y solvente, aunque nada cuesta imaginar que el empleo de esta herramienta resulta privativo a la hora de modelar sistemas de interés o de *la vida real*, por el altísimo costo computacional que implica. Frente a esto, los métodos de solvente continuo (en los cuales el efecto del solvente es modelado con un medio dieléctrico) han surgido como una alternativa mucho menos costosa y relativamente efectiva a la hora de realizar cálculos de  $pK_a$ . La gran desventaja de estos métodos es que carecen, lógicamente, de la capacidad de incorporar interacciones específicas entre soluto y solvente, como por ejemplo interacciones de puente hidrógeno, que juegan un papel muy relevante en los procesos ácido-base [35].

En la literatura pueden encontrarse decenas de propuestas diferentes para la determinación del  $pK_a$  de un ácido, que emplean distintos modelos de solvatación implícita (COSMO, PCM, SMD, etc.), ciclos termodinámicos, combinaciones de solvente implícito/explicito, métodos de QM/MM, etc. En general, los métodos reportados son probados sobre *familias* de compuestos, y es difícil -o casi imposible- extrapolar los resultados a familias diferentes sin perder la precisión del cálculo. Los errores de cada método surgen, en su mayoría, de la diferente exactitud con la que predicen las energías de las especies neutras y deprotonadas, por lo que se vuelven sistemáticos dentro de una misma clase de compuestos. Un enfoque muy difundido a la hora de minimizar estos errores propios de los métodos de solvente implícito ha sido el uso de ajustes lineales de los valores calculados para las energías de disociación de grandes grupos de compuestos, frente a los datos de sus  $pK_a$  experimentales [36]. Las ecuaciones obtenidas de la regresión lineal permiten *predecir* valores de  $pK_a$  desconocidos, siempre y cuando el compuesto pertenezca a la familia estudiada. Esta es, acaso, la principal desventaja de esos métodos: se necesita un ajuste lineal para cada familia de compuestos con grupos funcionales diferentes, lo que acota significativamente el margen de utilidad; además, los valores computacionales obtenidos son altamente dependiente del método de cálculo elegido, y no siempre pueden ser contrastados con datos experimentales.

Resumiendo: dependiendo del tipo de compuesto con el que se trabaje, es el método de cálculo que se podrá elegir entre los disponibles en literatura. Para este trabajo hemos seleccionado el método reportado por Thapa *et al.* [37], quienes demostraron que los errores sistemáticos relacionados con los métodos de solvatación implícita pueden ser revertidos mediante la incorporación de moléculas de solvente explícitas, sin emplear ajustes lineales ni ciclos termodinámicos. Esto último es una principal ventaja, porque significa que la determinación del  $pK_a$  puede hacerse directamente, a partir de las energías de deprotonación calculadas. En particular, para este trabajo se empleó el funcional de DFT B3LYP con el set de bases 6-

311++G(d,p), y el modelo SMD de solvente continuo junto con tres moléculas de agua explícitas. (Para mayores detalles acerca de los procedimientos, consultar la sección “Procedimientos computacionales”).

En la Tabla 5.4 se informan los valores de  $pK_a$  calculados para los derivados 1-5 empleando el método de Thapa *et al.*

**Tabla 5.4** Cálculo del  $pK_a$  de los derivados **1-5** en agua, empleando el modelo SMD y moléculas de agua explícitas

Compuesto	Sustituyente	$pK_a$ teórico	$pK_a$ experimental	MSE <sup>[a]</sup>	Desv. est. <sup>[b]</sup>
<b>1</b>	H	9,59	10,04		
<b>2</b>	OMe	9,18	10,36		
<b>3</b>	<i>t</i> -Bu	9,68	-	1,32	0,68
<b>4</b>	COOMe	6,50	8,13		
<b>5</b>	CN	5,85	7,88		

<sup>[a]</sup> Error medio considerando el signo. <sup>[b]</sup> Desviación estándar.

Los valores de  $pK_a$  calculados teóricamente concuerdan con los resultados experimentales obtenidos previamente. Un MSE (*medium signed error*, error medio considerando el signo, con respecto a los valores experimentales) de 1,32 unidades ilustra la precisión del método empleado. Si bien parece un error grande, no lo es en términos relativos (comparando con otros métodos reportados). Sin ir más lejos, el mismo cálculo realizado sin incluir moléculas de agua explícitas arroja errores por encima de las 6 unidades de  $pK_a$  [37].

En resumen, la adaptación de la técnica computacional dio resultados satisfactorios, sobre todo por tratarse de una primera aproximación al sistema. Naturalmente, existen variables que podrían ser ajustadas de manera más fina para pulir el método, aunque en este punto consideramos que semejante tarea (junto con la discusión de sus pormenores), aunque interesante, complicaría innecesariamente el desarrollo de esta parte.

### 5.3.7.1.2

#### Cálculo del $pK_a^*$

El cálculo teórico del  $pK_a^*$  se llevó a cabo empleando el ciclo de Förster, tal como se hizo de manera experimental. Para ese fin, se determinaron las energías correspondientes a las transiciones verticales de absorción y fluorescencia de las especies no disociadas y disociadas, empleando en este caso el modelo de solvente continuo PCM con el valor de la constante dieléctrica del agua. Para el cómputo de las energías de absorción y emisión de los compuestos con grupos H, OMe y *t*-Bu se empleó el funcional B3LYP con la base 6-31+G(d), mientras que se usó CAM-B3LYP con la misma base para el cálculo de las energías correspondientes para los compuestos con grupos COOMe y CN. En el caso de las especies deprotonadas, se usó el funcional CAM-B3LYP con el set de bases 6-31+G(d) para todos los derivados.

Los valores de  $pK_a^*$  obtenidos se muestran en la Tabla 5. Como puede verse, se obtuvo un excelente acuerdo con los datos experimentales, con un MSE de 0,39

unidades, que representa uno de los errores más bajos de la literatura para este tipo de predicciones. Dado que el ciclo de Förster requiere la determinación de las longitudes de onda de los máximos de absorbancia y fluorescencia, el éxito de su predicción teórica recae en la eficiencia del método elegido para reproducir la información espectroscópica experimental. En este caso, los máximos de los espectros de absorbancia y fluorescencia pudieron ser determinados computacionalmente con errores de unos pocos nanómetros con respecto a los experimentales, lo que se traduce en un bajo error en el cálculo de la fotoacidez de Förster.

**Tabla 5.5** Valores de  $pK_a^*$  simulados teóricamente para los compuestos 1-5.

Sustituyente	$pK_a^*$ (teórico)	$pK_a^*$ (experimental)	MSE	Desv. est.
H	0,82	1,59		
OMe	2,23	2,96		
<i>t</i> -Bu	1,42	-	0,39	0,42
COOMe	-1,51	-1,57		
CN	-1,73	-1,62		

### 5.3.7.2

#### Modelado de la reacción de ESIPT

En la literatura existe un gran número de reportes que abordan el modelado molecular de las reacciones de ESIPT en sistemas típicos. Entre ellos, sin lugar a dudas, los métodos de DFT y TDDFT son los más empleados, por su correcto desempeño y su adecuado balance costo-beneficio [38]. En este trabajo se decidió llevar a cabo la simulación computacional del proceso de ESIPT empleando el nivel de teoría de TDDFT CAM-B3LYP/6-31+G(d), con un modelo de solvente continuo para acetonitrilo.

El funcional híbrido de intercambio-correlación CAM-B3LYP fue introducido en el año 2004 por Yanai y colegas, como una corrección coulombica (de ahí su nombre, CAM, por *Coulomb-attenuating method*) al funcional híbrido B3LYP [39]. Este último funcional es quizás el más popular entre los métodos de DFT, a juzgar por el número de reportes que lo han aplicado desde su aparición. Sin embargo, presenta algunas limitaciones a la hora de predecir distintos comportamientos, entre los cuales se destacan las excitaciones que involucran transferencia de carga. Esto puede ser entendido si se considera que, a largo alcance, el potencial de intercambio se comporta según  $-0,2r^{-1}$ , en lugar del valor exacto de  $-r^{-1}$ . En otras palabras, B3LYP comienza a fallar cuando intenta modelar excitaciones que involucran una distancia  $r$  considerable, un escenario típico de las excitaciones de *charge transfer*. CAM-B3LYP intenta subsanar esta desventaja modificando de manera gradual la componente de DFT y de Hartree-Fock (HF) del funcional híbrido en función de la distancia, partiendo de un 19% de HF más un 81% de DFT (en concreto, el funcional de intercambio Becke 1988 o B88) a corto alcance, y llegando a un 65% de HF y 35% de B88 a largo alcance. De esa

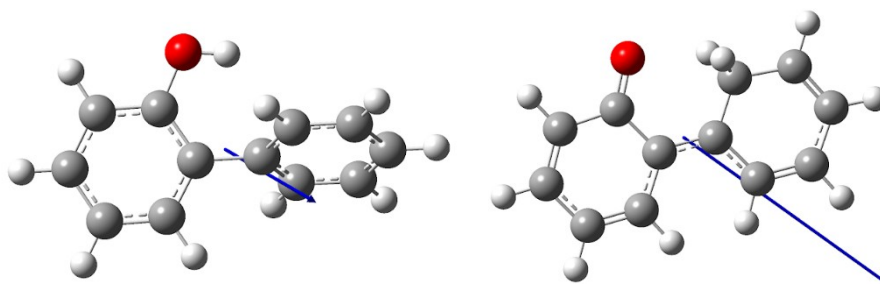
manera, los autores señalan que es posible obtener una mayor precisión en el cálculo de las excitaciones de *charge transfer*, con un costo similar al requerido por B3LYP.

A lo largo de esta sección estudiaremos el proceso de transferencia de protón para los derivados 1, 2 y 5, a fin de establecer comparaciones según la naturaleza electrónica de los sustituyentes y su influencia en el comportamiento molecular. La idea general consiste en modelar teóricamente las superficies de energía potencial en estado basal y en el primer estado singlete electrónicamente excitado, analizando las características sobresalientes e intentando racionalizar los resultados experimentales.

### 5.3.7.2.1

#### Análisis de la superficie de energía potencial (SEP) en los estados $S_0$ y $S_1$

En primer lugar, se optimizaron las geometrías de los tautómeros *enol* y *ceto* en estado basal (Fig 5.13). (Nota: los detalles aquí presentados corresponden al modelado computacional del 2-fenilfenol; el mismo procedimiento fue aplicado para los compuestos 2 y 5. Las energías de los mínimos *enol* y *ceto*, junto con las energías correspondientes a las transiciones verticales y los principales parámetros geométricos se informan en la Tabla 5.6).



**Figura 5.13** Estructuras optimizadas para el compuesto 1 en el estado basal. (a) Forma *enol*. (b) forma *ceto*.

La geometría del *enol* en el estado  $S_0$  muestra un ángulo diedro entre anillos de  $58,2^\circ$ , similar al valor reportado previamente ( $54^\circ$ ) obtenido mediante un cálculo computacional de AM1 [28]. Por otro lado, la forma *ceto* es totalmente plana ( $\varphi=0^\circ$ ), y representa indudablemente la estructura de una *o*-metiluro quinona, con un doble enlace entre los anillos que se encuentra conjugado con el grupo carbonilo.

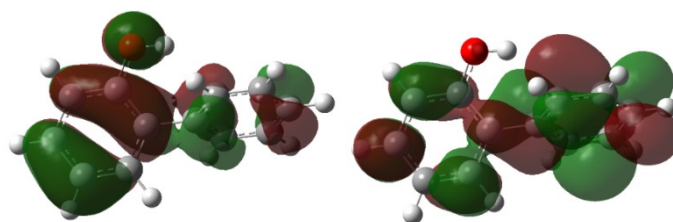
En la Fig. 5.14 se ilustra la distribución de los orbitales HOMO y LUMO para la forma enólica en el estado basal. En el HOMO, la distribución electrónica se localiza en la parte fenólica, mientras que en el LUMO lo hace mayormente sobre el grupo fenilo. Debido a que la excitación  $S_0 \rightarrow S_1$  es predominantemente HOMO  $\rightarrow$  LUMO, presenta un importante carácter de *charge transfer*, lo que sienta una base para el subsecuente proceso de transferencia del protón.

**Tabla 5.6.** Parámetros seleccionados para los compuestos 1, 2 y 5 calculados con CAM-B3LYP/6-31+G(d) en acetonitrilo

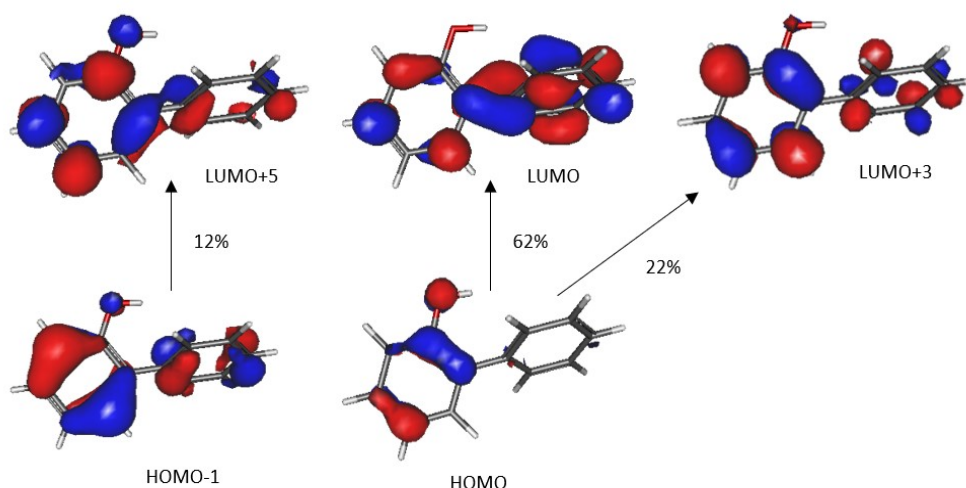
	Compuesto					
	1 (H)		2 (OMe)		5 (CN)	
<i>Parámetros geométricos</i>	S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>
C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>1'</sub> -C <sub>2'</sub> φ <i>enol</i>	58,2	21,5	57,3	29,4	59,2	19,4
C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>1'</sub> -C <sub>2'</sub> φ <i>ceto</i>	0,0	82,6	0,1	84,3	0,0	74,2
R O <sub>22</sub> -H <sub>23</sub> (Å) <i>enol</i> <sup>[a]</sup>	0,97	0,98	0,97	0,98	0,97	0,98
R C <sub>12</sub> -H <sub>23</sub> (Å) <i>enol</i> <sup>[b]</sup>	2,44	2,16	2,44	2,13	2,44	2,24
<i>Parámetros energéticos</i>	S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>	S <sub>0</sub>	S <sub>1</sub>
Energía relativa adiabática <i>enol</i> (eV) <sup>[c]</sup>	0,00	4,29	0,00	4,07	0,00	4,36
Energía relativa adiabática <i>ceto</i> (eV) <sup>[c]</sup>	1,55	3,43	1,61	3,17	1,53	3,58
Energía de excitación vertical (eV)	4,94		4,52		4,94	

<sup>[a]</sup> O<sub>22</sub> y H<sub>23</sub> son los átomos del grupo OH fenólico, de acuerdo a la numeración del programa G09. <sup>[b]</sup> C<sub>12</sub>=carbono aceptor.

<sup>[c]</sup> Energías relativas a la forma *enol* en el estado S<sub>0</sub> para cada compuesto. <sup>[d]</sup> Energías de relajación de las especies *ceto* excitadas, junto con la fuerza del oscilador expresada entre paréntesis.

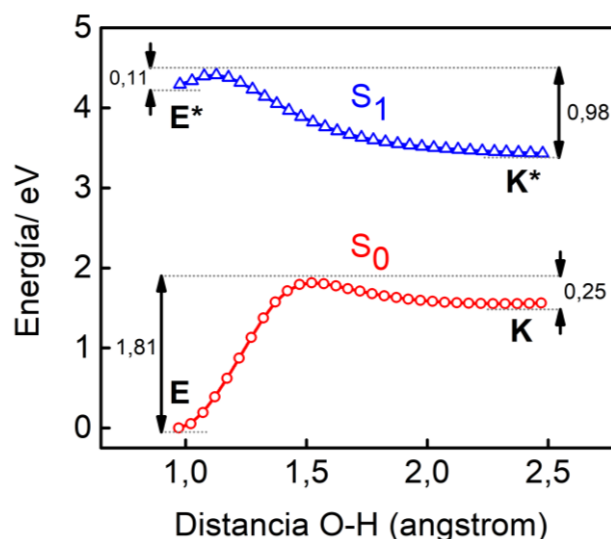
**Figura 5.14** Distribución de los orbitales HOMO y LUMO en el compuesto 1. Isovalue: 0.02.

Además de la transición HOMO→LUMO, el cálculo de la excitación vertical revela un aporte menor de las transiciones HOMO→LUMO(+3) y HOMO(-1)→LUMO(+5) (Fig. 5.15).



**Figura 5.15** Orbitales moleculares involucrados en la transición vertical al estado  $S_1$  del compuesto 1, sobre la geometría del estado basal.

En la Fig. 5.16 se muestran las superficies de energía potencial (SEP) en el estado basal y en el primer estado singlete excitado para el compuesto 1. El mínimo *enol* en  $S_1$  (4,29 eV, Tabla 5.6) yace 0,64 eV por debajo de la energía de Franck-Condon (4,94 eV, Tabla 5.6), en concordancia con lo reportado por Xia *et al.* [32a]. El ángulo diedro entre los dos anillos se reduce de  $58,2^\circ$  (en  $S_0$ ) a  $21,5^\circ$  (en  $S_1$ ) luego de la fotoexcitación, lo que resulta en un acortamiento de la distancia  $C_{\text{acceptor}} - H$ , desde  $2,44 \text{ \AA}$  ( $S_0$ ) hasta  $2,16 \text{ \AA}$  ( $S_1$ ).

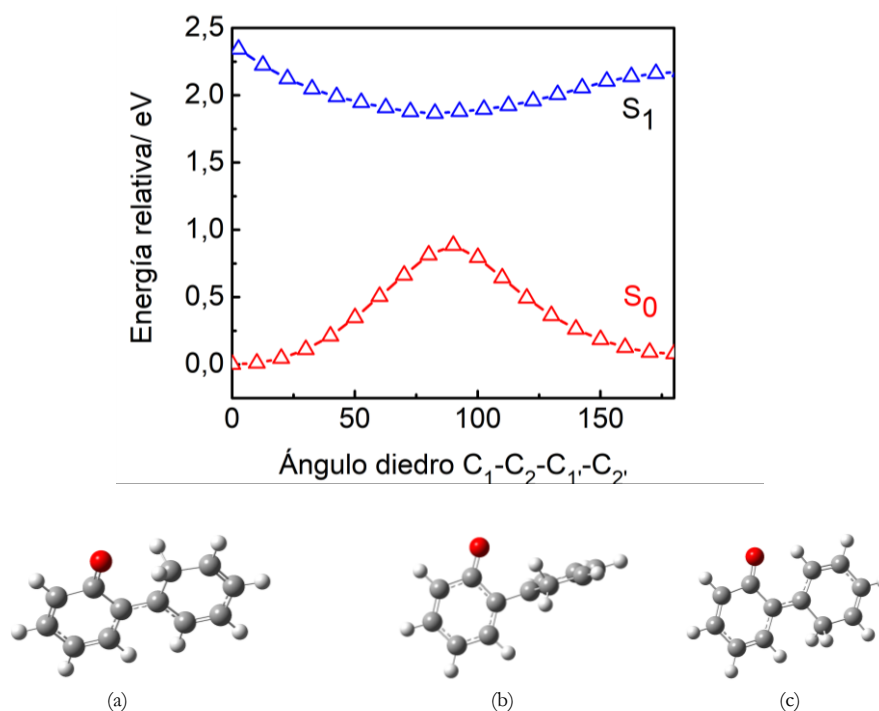


**Figura 5.16** Curvas adiabáticas de energía potencial para los estados  $S_0$  y  $S_1$  del compuesto 1 en acetonitrilo. Se indican las barreras energéticas para la TP, junto con el  $\Delta E$  para la forma *ceto*.

La transferencia de proton intramolecular en estado basal exhibe una barrera energética de 1,8 eV (Fig. 5.16), demasiado alta para permitir una transferencia de proton activada térmicamente. En el estado  $S_1$ , el proceso de ES IPT ocurre casi sin

barrera (0,11 eV), lo que lleva a la formación del tautómero *ceto* de una manera altamente exergónica. El método de TDDFT describe a la forma *ceto* como un mínimo verdadero en la SEP de  $S_1$ , pero dado que en esa geometría los estados  $S_1$  y  $S_0$  se encuentran separados por sólo 0,8 eV, hay una alta probabilidad de que se produzca un decaimiento no radiante  $S_1 \rightarrow S_0$  en esa región de la SEP. De hecho, Xia *et al.* informaron la existencia de una intersección cónica (CI) en esa zona, a través de la cual ocurre el cruce entre estados [32a]. La caracterización de este punto crítico se encuentra más allá del alcance del presente trabajo, e implicaría el uso de herramientas como CASSCF y CASPT2; sin embargo, vale la pena señalar que TDDFT es un método capaz de dar resultados razonables, a pesar de su principal debilidad: el conocido colapso en la vecindad de una CI [40].

En varios de sus reportes, Wan y sus colegas hicieron énfasis en que la ES IPT hacia un átomo de C aromático da lugar a una *orto*-metiluro quinona *plana* en estado excitado [22]. Los resultados computacionales obtenidos hasta aquí nos obligan a disentir con semejante afirmación, dado que durante la exploración de la SEP a nivel TDDFT en el estado  $S_1$  no fue posible ubicar ninguna forma *ceto* plana. De hecho, a medida que el ángulo diedro entre los anillos se acerca a  $0^\circ$ , la superficie de energía potencial del estado  $S_1$  no exhibe un mínimo, sino más bien lo contrario (Fig. 5.17).



**Figura 5.17** Curvas adiabáticas de energía potencial para la torsión del compuesto 1 en la región de la forma *ceto* en los estados  $S_0$  y  $S_1$ . Abajo: estructura del tautómero *ceto* cuando el ángulo diedro entre anillos es (a)  $0^\circ$ , (b)  $90^\circ$ , (c)  $180^\circ$ .

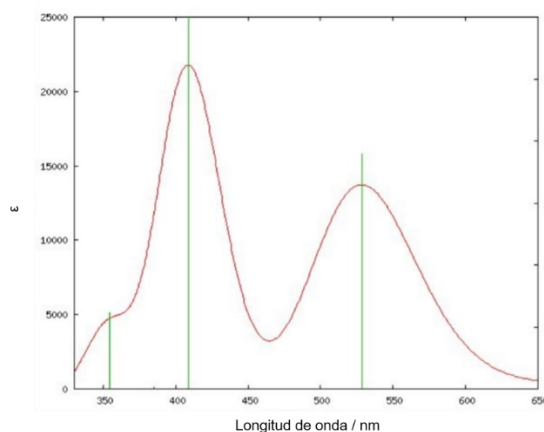
Se observó una torsión en el ángulo diedro entre los anillos que se produce de forma concomitante con la translocación del protón a la posición de 2' del grupo fenilo en el estado  $S_1$  (Fig. 5.17). Estos cambios de geometría concuerdan con el carácter de transferencia de carga creciente a lo largo de la coordenada O-H, tal como observaron



Basaric *et al.* para el 2-fenil-1-naftol, empleando el nivel de teoría RI-CC2 [23]. Esta relajación torsional del tautómero *ceto* a un estado torcido también ha sido descrita previamente para otros sistemas típicos de ESIPT, como un canal de decaimiento no radiante que compite con las transiciones emisivas y conduce al *quenching* de la fluorescencia [41]. A diferencia de esos sistemas, en los que la forma *ceto* en estado excitado existe como un mínimo plano en  $S_1$ , responsable de la característica emisión ESIPT, el 2-fenifenol no muestra ninguna emisión de este tipo, lo que sugiere la ausencia de un tautómero *ceto* plano lo suficientemente estable como para emitir fluorescencia, de acuerdo con los resultados presentados en este documento. Por lo general, el cambio de momento dipolar que acompaña a la transición  $S_1 \rightarrow S_0$  es realmente notorio, pasando de un momento casi nulo a uno muy grande. Para explicar el momento dipolar más pequeño de la forma *ceto* en estado excitado con respecto al del mismo tautómero en  $S_0$ , algunos autores sugirieron que las conformaciones torsionadas en  $S_1$  poseen naturaleza *birradicaloide* [41].

Una vez que la forma *ceto torsionada* decae a  $S_0$ , la estructura se relaja hasta alcanzar la planaridad en la forma *ceto-syn* (ángulo diedro entre anillos= $0^\circ$ ) o *ceto-anti* (ángulo diedro de  $180^\circ$ ). Hasta aquí, podemos concluir que la formación de la *orto*-metiluro quinona plana no tiene lugar en  $S_1$ , sino que ocurre después de la relajación a  $S_0$ .

La primera (y la única) evidencia experimental acerca de la existencia de las *orto*-metiluro quinonas en los procesos de ESIPT hacia un átomo de C fue aportada por Ma *et al.* en el año 2015 [42]. Mediante estudios de absorbancia de transiente resuelta en femtosegundos, los autores probaron que la reacción de ESIPT en el 2-fenilfenol da lugar a la formación de una especie transiente que absorbe a 520 nm, que fue asignada a la correspondiente *o*-metiluro quinona generada por la transferencia del protón, es decir, la forma *ceto*. Los investigadores se apoyaron en cálculos teóricos para asignar la identidad de esta especie, mediante la simulación del espectro de absorbancia. Según consta en el artículo, los cálculos de TDDFT a nivel BPW91/6-311G(d,p) reproduce fielmente los máximos experimentales a 400 y 525 nm, como se ve en la Figura 5.18.



**Figura 5.18** Espectro de absorción de la *o*-metiluro del compuesto 1 quinona simulado al nivel BPW91/6-311G(d,p) por Ma *et al.* [42]

Sin embargo, nuestros cálculos empleando CAM-B3LYP no concordaban con lo reportado, ya que predecían una absorbancia mucho menor, de 465 nm. Por este

motivo, se realizó un testeo rápido de la respuesta de distintos funcionales de DFT para el mismo cálculo (Tabla 5.7). Entre los siete funcionales sometidos a prueba, el único que predijo un valor de absorbancia superior a los 500 nm fue BPW91, casualmente el que fue empleado por Ma *et al.* Llamativamente, el resto de funcionales arroja resultados que apuntan en otro sentido: por un lado, las energías de la transición son algo mayores (entre 442 y 496 nm), y en todos los casos (excepto con BPW91) implican el primer estado excitado (estado 1 en la tabla). BPW91 predice un primer estado oscuro (fuerza de oscilador= 0), correspondiente a una transición prohibida; recién el segundo nivel es el que representa la transición de interés. Si bien este comportamiento no es del todo atípico en la simulación de procesos fotoquímicos, resulta extraño que la asignación de las bandas de absorbancia de la especie *ceto* transiente se haya basado en la comparación con los resultados de un funcional que se desempeña marcadamente diferente a los otros. En este punto, existen dos posibilidades: que el funcional BPW91 reproduzca casualmente las longitudes de absorción del espectro experimental,<sup>†</sup> o bien que la asignación de la especie no sea del todo correcta. Contemplando este último escenario, la opción más plausible es que, después de todo, la especie transiente observada no se trate de la forma *ceto-syn* plana, sino del conformero *anti*. Los cálculos de DFT a nivel B3LYP y CAM-B3LYP con la base 6-31+G(d) sobre este isómero arrojaron valores de absorbancia de 390-535-nm y de 341-499 nm, respectivamente. Estos nuevos valores son más cercanos a los experimentales (400-525 nm), por lo que no puede descartarse la posibilidad de que una de las especies detectadas haya sido, en realidad, el isómero *anti*.

**Tabla 5.7** Comparación del desempeño de distintos funcionales para la predicción de la absorbancia del tautómero *ceto* plano

Funcional	Propiedades de las excitaciones				Transiciones
	Estado	E(eV)	$\lambda$ (nm)	fuerza oscilador	
CAM-B3LYP	1	2,66	465	0,6210	45->46
	2	3,21	386	0,0001	43->46, 43->47, 43->51
	3	3,78	328	0,2019	44->46
BPW91	1	1,94	641	0,0000	44->46
	2	2,32	533	0,3236	43->46, 45->46
	3	3,00	412	0,3071	43->46, 45->46, 45->47
B3LYP	1	2,50	496	0,4939	45->46
	2	2,71	458	0,0001	44->46
	3	3,32	374	0,2323	43->46, 45->47
M06-2X	1	2,63	471	0,6033	45->46
	2	3,14	395	0,0001	43->46, 43->47, 43->51
	3	3,78	328	0,1977	44->46
WB97XD	1	2,66	465	0,6272	45->46

<sup>†</sup> Consultado al respecto, Víctor Batista, profesor en la Universidad de Yale, afirmó que “es posible que el método reproduzca correctamente las energías de transición, pero no por virtudes propias, sino por un efecto de *cancelación de errores*”.

	2	3,15	393	0,0001	43->46, 43->47, 43->49
	3	3,81	325	0,2071	44->46, 45->47
LC-BLYP	1	2,80	442	0,6844	44->46, 45->46
	2	3,68	337	0,0001	43->46, 43->47, 43->53
	3	4,16	298	0,2492	44->46, 45->47
PBEPBE	1	2,55	486	0,5527	45->46
	2	2,79	444	0,0001	44->46
	3	3,43	360	0,2214	43->46, 45->47

### 5.3.7.2.2

#### Identificación de la interacción OH--- $\pi$ en los estados $S_0$ y $S_1$

Uno de los prerequisites para que ocurra la reacción de ESIP<sup>T</sup> es la existencia de una interacción de tipo puente-H (o similar) entre las unidades donadora y aceptora del protón. En los sistemas convencionales, donde ambas unidades incluyen heteroátomos, es fácil comprender que esa condición se cumple naturalmente. Sin embargo, en el caso del 2-fenilfenol, el C aceptor es incapaz de formar un puente-H. Entonces, ¿existe alguna interacción enlazante que oriente la migración del protón una vez que la molécula es fotoexcitada? De ser así, ¿qué tipo de interacción es?

Para responder estos interrogantes, se evaluó el sistema empleando el análisis de las interacciones no covalentes (NCI), una herramienta que se mencionó en el capítulo 3 y que es altamente útil en casos donde existen enlaces de puente-H. Este análisis reveló la existencia de una interacción no covalente entre el OH fenólico y el sistema  $\pi$  en el estado basal, que se vuelve más fuerte en el estado  $S_1$  (Fig. 5.19).

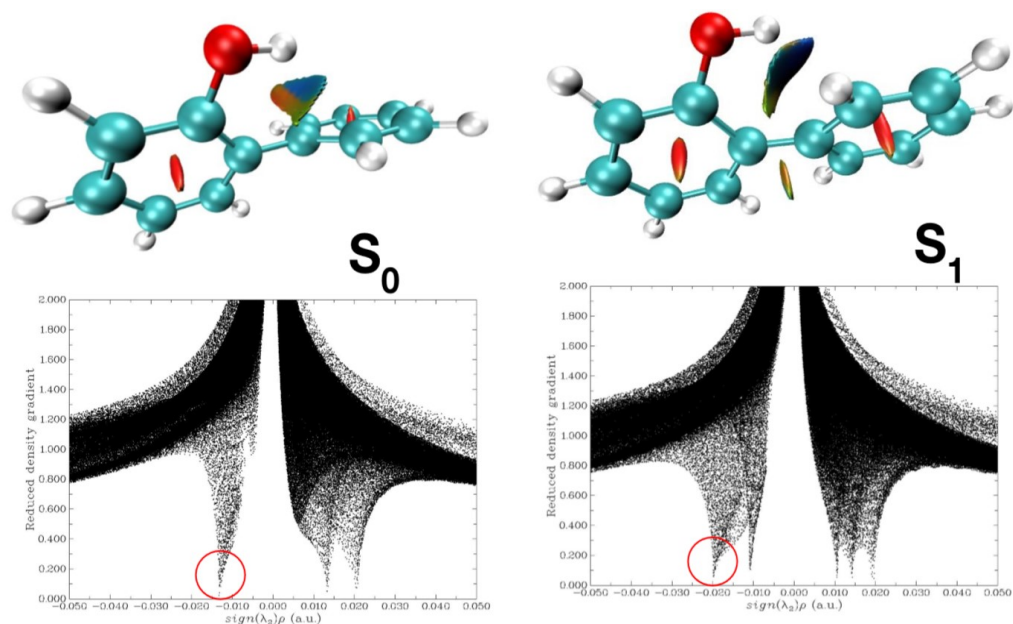
Para analizar la interacción OH-- $\pi$  se empleó la función RDG:

$$RDG(r) = \frac{1}{2(3\pi^2)^{1/3}} \frac{|\nabla\rho(r)|}{\rho(r)^{4/3}} \quad (5.4)$$

donde  $\rho(r)$  es la densidad electrónica total y RDG ( $r$ ) es el gradiente reducido de la densidad. De acuerdo con la teoría de *Atoms in Molecules* (AIM) [43], la naturaleza de una interacción depende tanto del autovalor  $\lambda_2$  como de la densidad electrónica:

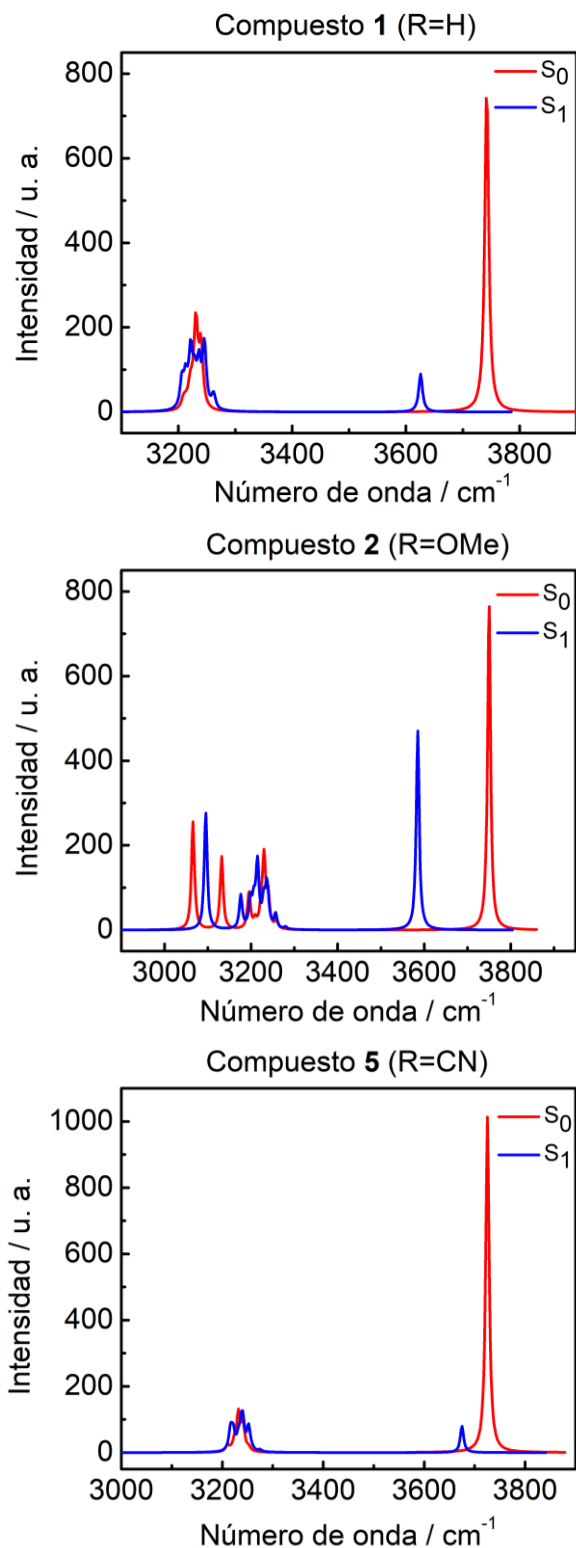
$$\Omega(r) = \text{sgn}(\lambda_2(r)) \rho(r) \quad (5.5)$$

donde  $\lambda_2 > 0$  para una interacción enlazante, y lo contrario si  $\lambda_2 < 0$ . En la Fig. 5.19 (arriba) el diagrama visual de la isosuperficie RDG (isovalor=0,6) muestra la existencia de una interacción enlazante débil entre el grupo OH y el sistema aromático tanto en  $S_0$  como en  $S_1$ . En la Fig. 5.19 (abajo) puede verse el gráfico de dispersión de la función RDG vs. la función  $\Omega(r)$  para el compuesto 1 en los estados  $S_0$  y  $S_1$ . El desplazamiento de la espiga izquierda (marcada en rojo) hacia valores más negativos de la función representada en el eje de las abscisas indica el fortalecimiento de la interacción en el estado excitado.



**Figura 5.19** Arriba: superficie coloreada a la geometría de equilibrio de 1 (isovalor: 0,6; código de colores: azul=atracción fuerte, verde=interacciones de vdW, rojo=fuerte repulsión). Abajo: Diagrama de dispersión RDG (isovalor: 0,6). La espiga izquierda corresponde a la interacción atractiva OH--- $\pi$ .

Los cambios geométricos que sufre el 2-fenilfenol al ser excitado permiten que la interacción OH--- $\pi$  se vuelva más fuerte en el estado  $S_1$ , tal como fue sugerido por Lukeman *et al.* [28] y confirmado con el análisis de NCI. Otra manera de corroborar este comportamiento consiste en analizar los espectros de infrarrojo de la molécula en los estados  $S_0$  y  $S_1$ . Según los cálculos, la frecuencia vibracional del estiramiento O-H para el tautómero *enol* del compuesto 1 disminuye de  $3742\text{ cm}^{-1}$  en el estado  $S_0$  a  $3625\text{ cm}^{-1}$  para el mínimo  $S_1$  *enol*, lo que indica un considerable fortalecimiento de la interacción OH--- $\pi$  tras la excitación. La misma tendencia fue encontrada para los derivados 2 y 5, tal como se esperaba (Fig. 5.20).



**Figura 5.20** Espectros de IR de la forma *enol* de los compuestos 1, 2 y 5 que señalan el corrimiento batocrómico en el modo vibracional de estiramiento O-H al pasar del estado basal al estado excitado

Por otro lado, un vistazo rápido de los espectros de IR mostrados para los tres compuestos revela un detalle interesante: el cambio en valor absoluto en la frecuencia de *stretching* del enlace O-H no es igual en todos los casos. Para el derivado 2 (R=OMe), el cambio al pasar del S<sub>0</sub> al S<sub>1</sub> es de 165 cm<sup>-1</sup>; para el compuesto 1 (R=H), de 117 cm<sup>-1</sup>

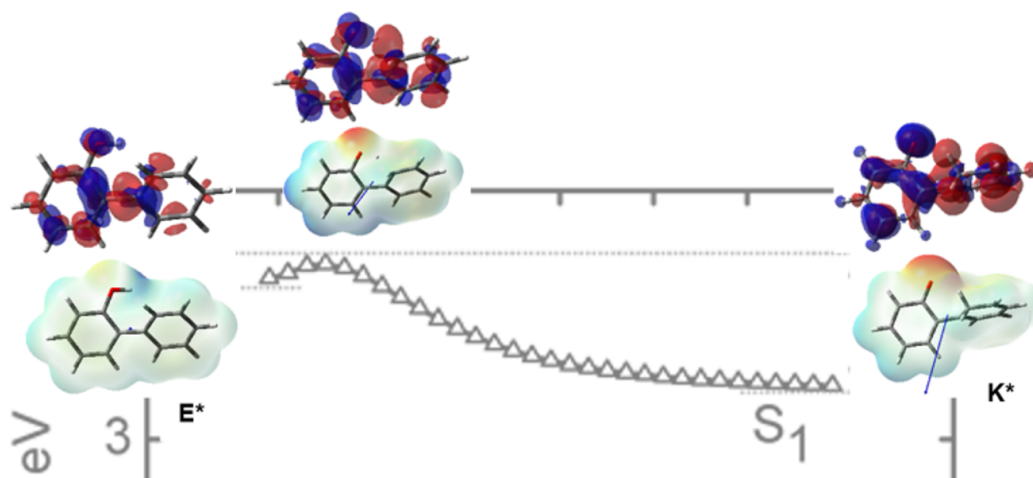
<sup>1</sup>, y de sólo  $50\text{ cm}^{-1}$  para el compuesto 5 ( $R=CN$ ). Notablemente, a medida que aumenta el carácter tomador de electrones también decrece la intensidad de la señal correspondiente a esa vibración de estiramiento en el estado  $S_1$ . La causa de este comportamiento radica en que el fortalecimiento de la interacción no covalente en cuestión es una consecuencia del aumento de la densidad electrónica del sistema  $\pi$  del grupo fenilo en el estado  $S_1$ , que se produce como resultado del proceso de redistribución de la densidad electrónica o *charge transfer*. Este proceso de transferencia de carga involucra un reordenamiento desde el fenol hacia el grupo fenilo; si en el lado del fenol se encuentra presente un grupo tomador de electrones, esta reorganización no será tan marcada, y por lo tanto el sistema fenilo no verá tan enriquecida su densidad de carga en el  $S_1$ , lo que debilitará la interacción  $\text{OH}\cdots\pi$  de ese compuesto.

Para corroborar el razonamiento esbozado es necesario caracterizar el proceso de transferencia de carga en estado excitado para los distintos derivados, ya sea de manera cualitativa y/o cuantitativa, para lo cual conviene indagar más profundamente en los resultados de los cálculos de TDDFT.

### 5.3.7.2.3

#### Transferencia de carga en estado excitado

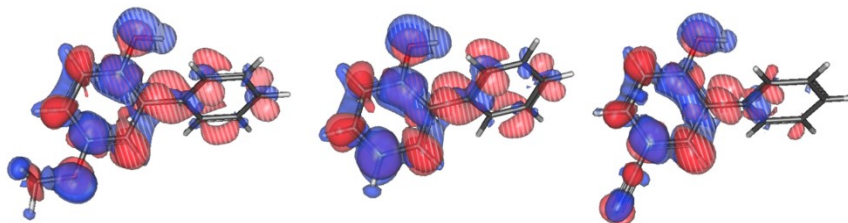
Para que ocurra la tautomerización en estado excitado es necesario que ocurra una redistribución significativa de la densidad electrónica, que haga que el anillo de fenilo se vuelva lo suficientemente básico como para recibir el protón entrante. Dicha relocalización de densidad electrónica está ausente en el estado basal, lo que explica la gran barrera energética encontrada en el modelado de la superficie de energía potencial. Para monitorear el sentido y el alcance del proceso de transferencia de carga en el estado  $S_1$  se analizaron los cambios que ocurren en la distribución de densidad electrónica en algunos puntos representativos de la SEP.



**Figura 5.21** Gráficos de diferencia de densidad y mapas de potencial electrostático en puntos críticos de la SEP del  $S_1$ . Los gráficos están proyectados sobre la curva de la Fig. 5.16.

La Fig. 5.22 muestra los mapas de potencial electrostático (abajo) y los gráficos de la diferencia de densidad entre los estados  $S_0$  y  $S_1$  (arriba) a lo largo del camino de reacción en la SEP del estado  $S_1$ . Mirando los gráficos de diferencia de densidad, la característica sobresaliente es que la ganancia de densidad electrónica (en rojo) sobre el anillo de fenilo aumenta conforme se completa la transferencia del protón. Como puede verse en los mapas de potencial electrostático, el momento dipolar de la forma *enol* en  $S_1$  es casi nulo, pero se vuelve relativamente grande para el tautómero *ceto*, lo que confirma la naturaleza de *charge transfer* de ese estado.

A medida que aumenta el carácter tomador de electrones de los sustituyentes R, este aumento de densidad en el grupo fenilo se hace menor, volviéndose casi insignificante cuando  $R=CN$ . La instalación de un grupo fuertemente tomador en la molécula afecta en gran medida el proceso de transferencia de carga, disminuyendo la cantidad de densidad electrónica transferida al anillo de fenilo. Para hacerse una idea del alcance del efecto, basta con ver la Fig. 5.22, que ilustra la diferencia de densidad entre  $S_0$  y  $S_1$  para la transición vertical de los compuestos 1, 2 y 5.



**Figura 5.22** Gráficos de diferencia de densidad (isovalor=0,0009 u. a.). Las zonas rojas/azules indican un aumento/disminución de la densidad electrónica luego de la excitación al  $S_1$  para los compuestos 2 (izquierda), 1 (centro) y 5 (derecha).

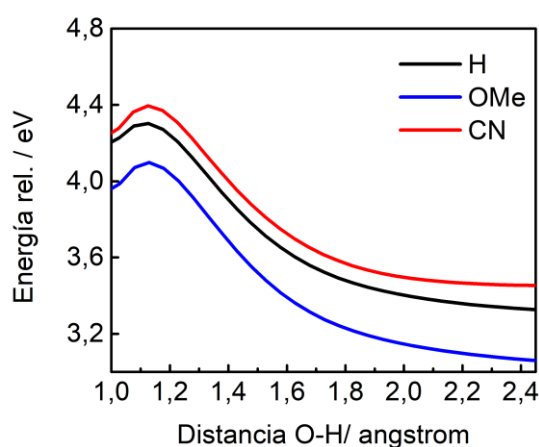
La magnitud de la transferencia de carga ( $\Delta$ ) [44] fue determinada a través del cálculo de la integral de solapamiento entre los coeficientes de Slater de las principales transiciones que contribuyen a la excitación vertical  $S_0 \rightarrow S_1$  para los tres compuestos (Tabla 5.8). Esta cuantificación confirma la reducción en el grado de transferencia de carga que ocurre a medida que el carácter tomador de electrones del sustituyente R aumenta. La presencia de un grupo tomador reprime la transferencia de carga hacia la zona del aceptor de protón, haciéndolo menos básico, y, por lo tanto, dificultando el proceso de ESIPT. En este sentido, no es sorprendente el hecho de que la SEP correspondiente al compuesto 5 se encuentre energéticamente más alta que las otras (Fig. 5.23). Como consecuencia, la forma *ceto* del compuesto 5 en  $S_1$  es la que se encuentra más separada energéticamente de  $S_0$  (1.28 eV), lo que podría resultar en un pasaje menos eficiente a través de una intersección cónica para retornar al estado basal.



**Tabla 5.8.** Magnitud de los momentos dipolares y factor de excitación a largo alcance para los compuestos 1, 2 y 5 en acetonitrilo, calculados con el nivel de teoría CAM-B3LYP/6-31+G(d).<sup>[a]</sup>

	Compuestos		
	1 (H)	2 (OMe)	5 (CN)
$\mu S_0$ <i>enol</i> (D)	2,4	4,7	7,0
$\mu S_1$ <i>enol</i> (D)	0,3	0,9	7,2
$\mu S_0$ <i>ceto</i> (D)	6,2	4,1	9,4
$\mu S_1$ <i>ceto</i> (D)	5,3	7,6	1,7
Factor de largo alcance $\Lambda$ (a.u.)	0,698	0,624	0,705

<sup>[a]</sup> Las geometrías moleculares y los vectores del momento dipolar se muestran en la sección "Procedimientos computacionales".

**Figura 5.23** SEP para los compuestos 1, 2 y 5 en el estado  $S_1$ 

Resumiendo: junto con los resultados mencionados anteriormente sobre la fotoacidez de los compuestos de la serie, los hallazgos computacionales sugieren fuertemente que la unión de un grupo tomador de electrones en la posición 4 del 2-fenilfenol disminuye el rendimiento de ESIPT como resultado de un doble efecto: por un lado, mejorando parcialmente la ESPT adiabática hacia el solvente *bulk*, agotando el número de moléculas excitadas capaces de experimentar ESIPT, y por otro, disminuyendo el carácter de transferencia de carga de la excitación  $S_0 \rightarrow S_1$ , lo que vuelve menos básico al átomo de C aceptor y dificulta el desarrollo intrínseco de la transferencia de protón.

### 5.3.7.2.4

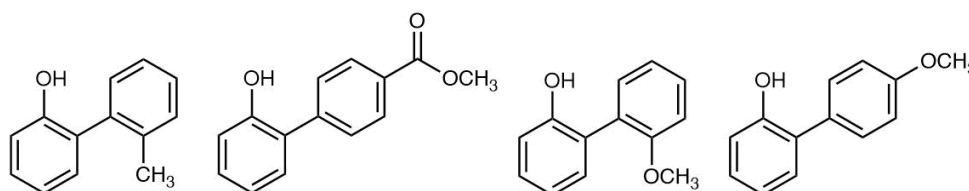
#### Manejo de la fotobasicidad del C aceptor

Hasta aquí se ha comprobado que la presencia de sustituyentes en el anillo fenólico afecta en cierto modo la basicidad del grupo fenilo en estado excitado. Dado que ese grupo es el que va a cumplir el rol de aceptor del protón una vez que ocurra la fotoexcitación, es deseable que sea lo más básico posible en  $S_1$ . La pregunta inevitable es ¿cómo se puede aumentar la fotobasicidad de un anillo aromático?



La realidad es que, a diferencia de la fotoacidez, que puede ser fácilmente modulada mediante el agregado de grupos de distinta naturaleza electrónica, la fotobasicidad es mucho más difícil de ajustar. En general, para aumentar la basicidad de un grupo químico se busca incrementar de alguna manera la densidad electrónica sobre ese grupo. Por ejemplo, en una reacción de sustitución electrofílica aromática (SEAr), el benceno aumenta su reactividad si incluye en su estructura grupos que donen densidad electrónica al anillo, debido a que la formación del intermediario de la reacción (un catión arenio) implica la introducción de una deficiencia electrónica en el sistema [45]. Como una reacción de ESIPT comparte, en cierto modo, algunos rasgos con una SEAr, ya que involucra la entrada de un protón (un electrófilo) en un anillo aromático, se podría pensar en aumentar la reactividad de ese anillo colocando grupos donadores de electrones en él.

El único reporte que existe acerca de la reacción de ESIPT en 2-fenilfenoles sustituidos en el grupo fenilo data del año 2009 [2424]. En ese artículo, Behin Aein y Wan determinaron la eficiencia de la reacción para una pequeña familia de compuestos (Fig. 5.24) que contenían grupos OMe, Me y COOMe.

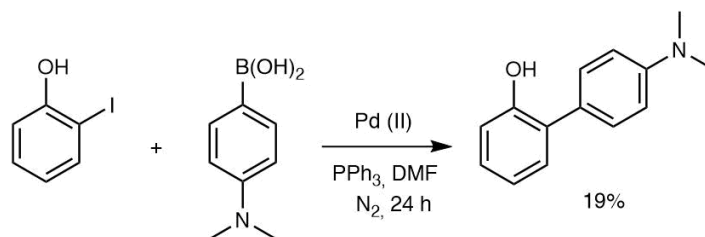


**Figura 5.24** Compuestos estudiados por Behin Aein y Wan [24].

Los autores informaron un aumento en la eficiencia de la reacción para aquellos compuestos OMe-sustituidos, siendo el compuesto *p*-sustituido el más reactivo. El derivado que contenía un grupo éster no mostró incorporación de deuterio al cabo del tiempo de reacción; por otro lado, el compuesto metilado exhibió un desempeño bastante más pobre que el del 2-fenilfenol modelo.

Los resultados del estudio citado tienen lógica, ya que la presencia de un grupo OMe en el grupo fenilo debería aumentar su basicidad [46]. En el caso del derivado metilado esto no se observa, ya que el grupo metilo es un donador de electrones por efecto inductivo y por lo tanto su contribución al aumento de la basicidad del C acepto resulta casi nula, por estar situado a tres posiciones de distancia.

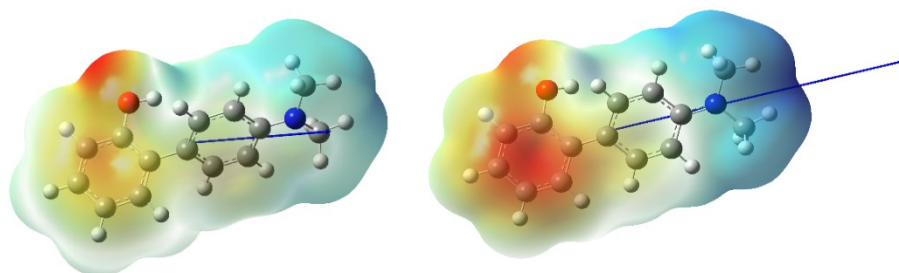
En vista de estos antecedentes, decidimos profundizar en la prueba de concepto, colocando un grupo fuertemente donador de electrones en la posición 4' del anillo de fenilo (Compuesto 6). La síntesis, como en los casos anteriores, se efectuó a través de una reacción de Suzuki (Fig. 5.25).



**Figura 5.25** Síntesis del derivado aminado 6.

La fotólisis del nuevo compuesto en las condiciones típicas ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$  3:1, atmósfera de argón, luz de 254 nm, 1 h) dio un 41% de incorporación de D en la posición 2', lo que representa esencialmente *el mismo rendimiento que el 2-fenilfenol*. Para entender este resultado, marcadamente distinto al que podría esperarse considerando los aportes previos de Wan, es necesario recurrir al modelado computacional.

Los cálculos teóricos a nivel CAM-B3LYP/6-32+G(d)/PCM en acetonitrilo demostraron que una vez que ocurre la excitación tiene lugar una importante transferencia de carga en el estado  $S_1$ , que cursa desde el grupo amino hacia el anillo de fenol (Fig. 5.26). El momento dipolar cambia de 5,1 D a 11,3 D con la transición vertical, lo que da cuenta del cambio abrupto que sufre la distribución de densidad electrónica.

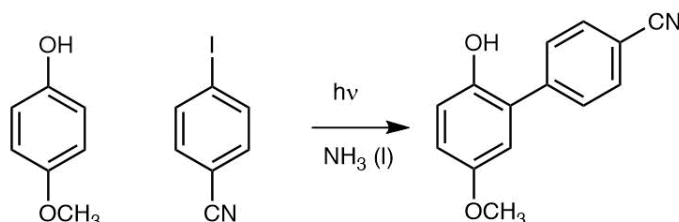


**Figura 5.26** Mapas de potencial electrostático del derivado aminado en los estados  $S_0$  (izquierda) y  $S_1$  (derecha)

En vista de esto, podemos razonar que el resultado de la fotólisis que indica que la reactividad del compuesto aminado es igual a la del compuesto sin sustituir es el reflejo de dos efectos contrapuestos: por un lado, la colocación de un grupo fuertemente donador de electrones en la molécula aumenta la densidad electrónica que se deslocaliza por *toda la molécula*, lo que resulta benéfico para la ES IPT, pero al mismo tiempo promueve la transferencia de carga en estado excitado en sentido inverso al deseado, incrementando la densidad sobre el fenol y no sobre el anillo de fenilo. Como resultado, ambos efectos se cancelan. La diferencia con el caso de Wan [24], comparando, por ejemplo, con el derivado con un grupo OMe en 4', radica en que este grupo no tiene la facilidad que posee un grupo amino para dar transferencia de carga. El átomo de N, al ser menos electronegativo que el O, es una mejor base de Lewis, y lo es aún más en estado excitado. En este sentido, es esperable que el carácter de *charge transfer* de la excitación del derivado con  $\text{R}=\text{OMe}$  sea mucho menor que en el caso del compuesto 6, con lo que el balance de los efectos mencionados arriba pueda

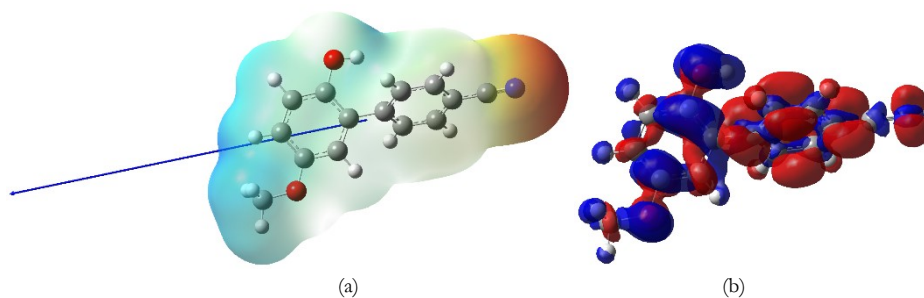
verse desplazado en favor del aumento de la densidad electrónica sobre el grupo fenilo, aunque de manera moderada.

Siguiendo con el razonamiento, uno podría pensar que el direccionamiento de la transferencia de carga hacia el grupo aceptor (es decir, en el sentido favorable para la ESIPT) y su magnificación podrían resultar beneficiosos para el proceso. Así, la construcción de una estructura de tipo *push-pull* podría facilitar la maximización de ese efecto. Para indagar sobre este punto, se sintetizó un derivado de 2-fenilfenol con un sustituyente donador de electrones sobre el fenol, y uno tomador en el grupo fenilo (Fig. 5.26, Compuesto 7).



**Figura 5.27** Síntesis del derivado de tipo *push-pull*(7).

Después de una hora de irradiar el compuesto 7 en las condiciones típicas de fotólisis, se recuperó el material de partida, sin incorporación de D en ninguna posición. El fracaso de esta estrategia puede ser, nuevamente, justificado de manera teórica: si bien la transferencia de carga en  $S_1$  se orienta en la dirección deseada (Fig 5.27), la presencia de un grupo fuertemente tomador como el CN en el anillo disminuye drásticamente la densidad electrónica sobre el C aceptor, anulando casi totalmente su capacidad de recibir el protón. Nótese que este nuevo compuesto es similar al compuesto 2 (que daba un 44% de rendimiento de ESIPT), pero con un grupo CN en la posición 4'. Pensándolo así, el resultado se hace más gráfico: el grupo tomador hace que la eficiencia decaiga de 44% a 0%.



**Figura 5.28** (a) Mapa de potencial electrostático del derivado *push-pull* en el estado  $S_1$  y (b) gráfico de diferencia de densidad. En azul, se indica un decremento de la densidad electrónica al pasar de  $S_0$  a  $S_1$ , mientras que en rojo se indica un aumento de la misma.

En resumen: la mejor estrategia para aumentar la basicidad del aceptor en la ESIPT hacia C consiste en mantener el sentido favorable de la transferencia de carga, pero evitando la colocación de grupos fuertemente tomadores o donadores de densidad electrónica sobre el anillo.

### 5.3.8

#### Influencia de la distribución de rotámeros en la eficiencia de la reacción

A diferencia de otros sistemas en los que la transferencia de protón intramolecular en el estado  $S_1$  procede con una alta eficiencia (por ejemplo, el 2-fenil-1-naftol, para el cual el rendimiento cuántico de intercambio de D es de 0,73 [23]), la ESIPT en el 2-fenilfenol es un proceso intrínsecamente ineficiente, con un bajo rendimiento cuántico de reacción (0,041) [21]. En este capítulo hemos propuesto a la deprotonación adiabática como una de las principales causas que contribuyen al bajo rendimiento de ESIPT, pero existen otros factores que también deben ser tenidos en cuenta.

En trabajos anteriores, la distribución conformacional desfavorable en el estado basal ha sido señalada como la explicación más adecuada para el bajo rendimiento ESIPT del 2-fenilfenol [23,28]. Este compuesto puede encontrarse en su forma *syn* (con el grupo OH orientado hacia el anillo de fenilo) o en su forma *anti*; en estado basal predomina esta última, que por la disposición del OH no es capaz de experimentar ESIPT (Fig. 5.29)

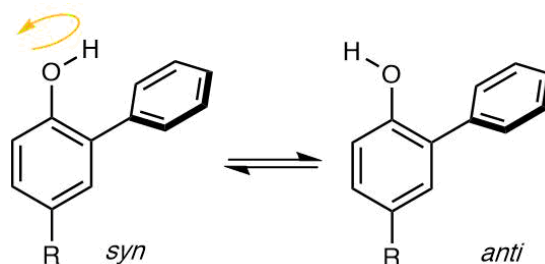


Figura 5.29 Rotámeros *syn* y *anti* del 2-fenilfenol

Basaric *et al.* demostraron, empleando cálculos de RI-CC2, que el conformero *anti* del compuesto 1 con una molécula de agua explícita (1-W) en  $S_0$  era más estable que el conformero *syn* por 1,46 kcal/mol [23]. Nuestros cálculos a nivel DFT/B3LYP/6-31+G(d,p) arrojaron una diferencia de energía similar para 1-W en acetonitrilo (1,16 kcal/mol), cercana al resultado obtenido con el método de *coupled cluster*.

La diferencia de energía entre los conformeros *syn* y *anti* en el estado basal para 2-W y 5-W (los compuestos 2 y 5 con una molécula de agua explícita) fue de 0,53 kcal/mol y 1,44 kcal/mol, respectivamente. La población de Boltzmann del conformero *syn* en cada caso (29% para 2-W, 12% para 1-W y 8% para 5-W) indica claramente que la presencia de un grupo tomador de electrones en la molécula inclina el equilibrio en favor del conformero *anti*. Por lo tanto, la conformación desfavorable en el estado basal constituye otro factor que contribuye a la baja eficiencia de ESIPT del derivado 5.

Sin embargo, la prevalencia del conformero *anti* en  $S_0$  parece ser una limitación intrínseca del sistema 2-fenilfenol, ciertamente ausente para el 2-fenil-1-naftol. En ese compuesto, el H de la posición 8 evita la colocación del grupo OH alejándose de la unidad de fenilo, haciendo el isómero *anti* menos estable. Dado que la distribución en

$S_0$  favorece al tautómero que puede experimentar ESIPT, el 2-fenil-1-naftol exhibe una eficiencia superior a la del 2-fenilfenol.

Para superar esta limitación, se decidió diseñar un nuevo derivado de 2-fenilfenol (compuesto 8, Fig. 5.30) en el cual la orientación del grupo OH hacia el anillo de fenilo se encontrase forzada. Así, se sintetizó un nuevo derivado de 2-fenilfenol con grupos *t*-butilo en las posiciones 4 y 6 del anillo de fenol, con el fin de cumplir un doble objetivo: por un lado, minimizar los efectos de deprotonación adiabática, gracias a los grupos donadores de electrones, y por otro controlar la distribución de conformémeros, favoreciendo al isómero *syn*.

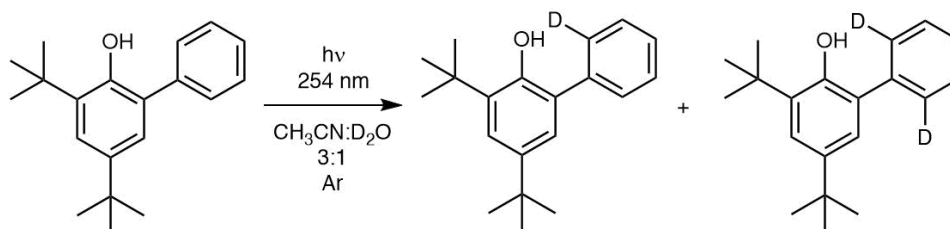


Figura 5.30 Fotólisis del compuesto 8

La fotólisis del compuesto 8 en una mezcla 3:1 de  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$  con luz de 254 nm produjo un  $>99\%$  de incorporación de D (determinado por RMN  $^1\text{H}$ ) en la posición *orto* del anillo de fenilo, después de una hora. El análisis de los espectros de masa concuerda con estos resultados, indicando la presencia de especies dideuteradas como el producto principal (83 %, ver sección 5.5.5.1). Lo observado sugiere que el papel de la distribución conformacional en el estado basal es decididamente relevante; con sólo restringir la formación del isómero no deseado, el rendimiento de la reacción aumentó casi en un 50%.

Los cálculos teóricos en estado basal en acetonitrilo a nivel B3LYP/6-31+G(d,p) demuestran que el conformémero *syn* del compuesto 8 es, de hecho, más estable que el *anti* por casi 3,0 kcal/mol, tal como se esperaba.

Estos resultados corroboran firmemente la hipótesis esbozada, y representan el primer ejemplo de mejora sustancial de la ESIPT hacia un átomo de carbono mediante el uso del impedimento estérico como una herramienta para controlar la distribución de conformémeros en el estado basal. Además, constituye una prueba valiosa de que el 2-fenilfenol no necesariamente es un sistema intrínsecamente ineficiente, sino más bien poco explorado.

## 5.4 Conclusiones

En resumen, se reveló la competencia existente entre la transferencia de protón en el estado excitado hacia el solvente (ESPT) y la ESIPT, mediante el ajuste de la fotoacidez de una serie de 2-fenilfenoles. La instalación de un grupo tomador de

densidad electrónica en la molécula hace del 2-fenilfenol un *superfotoácido*, favoreciendo la deprotonación adiabática en estado excitado y dificultando la ESIPT.

Por otro lado, los cálculos teóricos demostraron que los grupos tomadores también disminuyen el carácter de transferencia de carga de la excitación vertical al estado singlete  $S_1$ , lo que tiene un impacto considerable en la basicidad de los átomos de C del anillo de fenilo. Este hecho, junto con lo mencionado anteriormente, sugiere que la pérdida observada en la eficiencia de la reacción de ESIPT es el resultado de - al menos- dos factores diferentes, uno relacionado con la ESPT al solvente y otro con la reactividad intrínseca de la ESIPT.

Por último, la distribución conformacional desfavorable en estado basal que conduce a una población importante del isómero *anti* se postuló como otra causa importante de la baja eficiencia de ESIPT en el 2-fenilfenol. Afortunadamente, se logró evitar esta limitación mediante la fijación de grupos voluminosos donadores de electrones en las posiciones *orto* y *para* del anillo de fenol, minimizando tanto la prevalencia de la forma *anti* como los efectos de deprotonación adiabática. El notable rendimiento de ESIPT alcanzado por dicho compuesto demuestra claramente que, además de la fotoacidez, se deben considerar otros factores para desarrollar una visión acabada del comportamiento del sistema estudiado.

En conclusión, la eficiencia de ESIPT hacia un átomo de C en un sistema típico puede ser mejorada a través de un diseño molecular cuidadoso. A pesar de tratarse de un sistema desafiante por su atipicidad, el estudio del 2-fenilfenol permitió obtener conocimientos que pueden ser aplicados sin dificultad en otros sistemas más simples, buscando la manera de mejorar el rendimiento de la reacción de ESIPT o de diagnosticar los factores más importantes que van en detrimento de él.

## 5.5

### Procedimientos experimentales y computacionales

#### 5.5.1

##### Generalidades

Todos los materiales fueron adquiridos desde Sigma-Aldrich y usados como fueron recibidos. El acetonitrilo empleado en las irradiaciones fue secado, destilado y almacenado con tamices moleculares (4 Å) y en atmósfera de  $N_2$  previo a su uso. El agua deuterada fue donada por la Central Nuclear Embalse de Río Tercero (Córdoba, Argentina), y usada tal como fue recibida.

#### 5.5.2

##### Instrumentación

Los análisis de cromatografía gaseosa fueron llevados a cabo en un cromatógrafo Varian GC con un detector de ionización de llama, equipado con una columna VF-5 ms, de 30 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu$ m de espesor de film. Los espectros de RMN  $^1H$ ,  $^{13}C$  y 2D fueron tomados en un espectrómetro de resonancia magnética nuclear Bruker FT-400.

Para las mediciones de los espectros de absorbancia UV-vis y de emisión de fluorescencia se emplearon solventes de calidad espectroscópica. Los espectros de UV-vis fueron tomados en un espectrofotómetro Shimadzu UV-1800 a 298 K. La emisión de fluorescencia de las muestras fue medida en un espectrofotómetro de fluorescencia Agilent Cary Eclipse, a una temperatura de 298 K regulada por una celda de peltier. Las medidas de fluorescencia resuelta en el tiempo fueron tomadas en un espectrofluorímetro Deltaflex Horiba usando un láser de diodo ( $\lambda = 267$  nm) para la excitación de las muestras, y una solución de LUDOX como *scatter*. Los espectros de masas de alta resolución fueron tomados en un equipo Bruker MicroTOF QII, operado con una fuente de ionización por electrospray, usando  $N_2$  como gas nebulizante y desecante y una solución de formiato de sodio 10 mM como estándar interno. Los análisis de cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masa se efectuaron en un espectrómetro Shimadzu GC-MS QP 5050 equipado con una columna VF-5 ms de 30 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu$ m de espesor de film.

### 5.5.3

#### Fotólisis en estado estacionario

Las soluciones de los compuestos **1-7** (de concentración aproximada 2,20 mM) en acetoneitrilo:agua deuterada (3:1) fueron irradiadas bajo atmósfera de argón durante 1 hora. La irradiación se llevó a cabo en un fotoreactor Luzchem multilámpara modelo ORG, equipado con 10 lámparas de mercurio de baja presión ( $\lambda_{\text{máx}} = 254$  nm). Al cabo del tiempo de reacción, el acetoneitrilo fue evaporado a presión reducida, y el resto fue sometido a una extracción líquido-líquido empleando diclorometano y agua. La fase orgánica fue secada sobre  $MgSO_4$ , evaporada a sequedad en un evaporador rotatorio, y secada bajo presión reducida. Finalmente, el crudo seco obtenido fue analizado por espectroscopía RMN y CG-EM.

### 5.5.4

#### Detalles computacionales

Todos los cálculos de DFT y TDDFT fueron llevados a cabo con el software Gaussian 09 [47]. Los puntos estacionarios de importancia fueron optimizados completamente usando el funcional separado por rango CAM-B3LYP [39] junto con el set de bases 6-31+G(d). Las estructuradas optimizadas fueron caracterizadas mediante la diagonalización la matriz hessiana y el posterior análisis de la frecuencia armónica para obtener las correcciones de punto cero y térmicas para las energías electrónicas, entalpías y energías libres. Los efectos de solvatación fueron simulados con el modelo del solvente continuo (PCM), empleando la constante dieléctrica del acetoneitrilo. Los escaneos de la SEP fueron calculados permitiendo que todos los grados de libertad internos se relajaran, a excepción de la coordenada correspondiente a la distancia O-H (largo de paso=0.05 Å). Las excitaciones verticales y las energías de emisión de fluorescencia fueron computadas dentro del formalismo de *linear response* (LR-PCM).

Para el cálculo de los valores de  $pK_a$  se empleó el nivel de teoría B3LYP/6-311+G(d,p)/SMD en agua. Para la determinación de los valores de  $pK_a^*$  se calcularon

las energías de las transiciones verticales de absorción y emisión de las especies ácidas con el método B3LYP/6-31+G(d) y CAM- B3LYP/6-31+G(d), mientras que para las bases conjugadas se empleó sólo este último. Las longitudes de onda calculadas se informan en la Tabla 5.10.

El análisis de NCI se realizó trabajando con el programa Multiwfn [48]. Por otro lado, el parámetro  $\Lambda$  correspondiente a las excitaciones de largo alcance (una medida del grado de transferencia de carga), fue definido de la manera usual:

$$\Lambda = \frac{\sum_{i,a} \kappa_{ia}^2 \int |\varphi_i(r)| |\varphi_a(r)| dr}{\sum_{i,a} \kappa_{ia}^2}$$

donde  $\kappa_{ia}$  son los coeficientes de cada transición  $\varphi_i \rightarrow \varphi_a$  entre orbitales moleculares, con  $0 < \Lambda < 1$  ( $\Lambda=1$  para una transición totalmente local; valores menores que 1 indican mayor carácter de *charge transfer*) [44]. Las integrales necesarias para este cálculo fueron computadas con el programa Gabedit 2.4.8, junto con la herramienta *acubman* de Gaussian 09 [49]. La visualización de los resultados se efectuó con los programas GaussView 5.0.8 [50], Gabedit 2.4.8 y VMD 1.9.3 [51].

En la Tabla 5.12 se informan las energías electrónicas en hartrees, junto con las energías de punto cero y las correcciones térmicas correspondientes para los distintos compuestos.

## 5.5.5

### Síntesis y caracterización de los compuestos

**[1,1'-bifenil]-2-ol (2-fenilfenol) (1)** [52]. Se colocaron los reactivos 2-iodofenol (1 equiv, 1 mmol) y ácido fenilborónico (1 equiv, 1 mmol) en un tubo de Schlenk junto con 10 mL de agua destilada. A continuación, se agregó  $K_2CO_3$  (4 equiv, 4 mmol) y Pd/C (2% mol, 21 mg) a la mezcla, y se comenzó a agitar; por último, el sistema fue calentado a 80 °C durante 16 h. Una vez concluido el tiempo, se procedió con el proceso de extracción, empleando éter etílico (3 x 10 mL) y agua acidificada. La fase orgánica obtenida fue secada con  $Na_2SO_4$ , y luego filtrada y evaporada bajo presión reducida. Los productos de la reacción fueron identificados por GC y GC-MS sobre el crudo de reacción. Finalmente, el compuesto de interés fue aislado del crudo empleando una separación por cromatografía en columna, con una mezcla de pentano/diclorometano (90:10) como fase móvil. El producto se obtuvo con un 40% de rendimiento, 70 mg.  $^1H$  RMN (400 MHz,  $(CD_3)_2CO$ , 25 °C):  $\delta$ = 8,27 (s, 1H, OH); 7,59 (d,  $^1J(H,H)$ = 7,9 Hz, 2H); 7,39 (t,  $^1J(H,H)$ = 7,9 Hz, 2H); 7,31-7,28 (m, 2H); 7,18 (dt,  $^1J(H,H)$ = 8,1 Hz,  $^2J(H,H)$ = 1,4 Hz, 1H); 6,99 (d,  $^1J(H,H)$ = 8,1 Hz, 1H); 6,93 (t,  $^1J(H,H)$ = 7,6 Hz, 1H). MS (EI): m/z: 170 (100%), 169 (74%), 141 (39%), 115 (33%), 63 (6%).



**5-Metoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol (2).** [53] Para esta síntesis se siguió el procedimiento reportado por Camargo Solórzano *et al.*, con algunas pequeñas modificaciones [54]. Se colocaron los reactivos 2-bromo-4-metoxifenol (1 equiv, 0,67 mmol) y ácido fenilborónico (1,3 equiv, 0,9 mmol) en un tubo de Schlenk junto con 5 mL de una mezcla dioxano/agua (4:1) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. A continuación, se agregó K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (3 equiv, 2 mmol), PPh<sub>3</sub> (10% mol) y Pd(dba)<sub>2</sub> (5% mol, 19 mg) a la mezcla, y se agitó a 90°C por 24 hs. La extracción se llevó a cabo con éter etílico (3 x 10 mL) y agua acidificada. La fase orgánica obtenida fue secada con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y luego filtrada y evaporada bajo presión reducida. Los productos de la reacción fueron identificados por GC y GC-MS sobre el crudo de reacción. Finalmente, el compuesto de interés fue aislado empleando una separación por cromatografía en columna, con una mezcla de hexano/diclorometano (9.5:0.5) como fase móvil, seguida de una cromatografía preparativa en placa delgada con hexano/diclorometano (8:2) como eluyente. El producto fue obtenido como un aceite pardo amarillento, en un 18% de rendimiento (24 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 25 °C): δ= 7,83 (s, 1H, OH); 7,60 (d, <sup>1</sup>J(H,H)= 7,7 Hz, 2H); 7,39 (t, <sup>1</sup>J(H,H)= 7,8 Hz, 2H); 7,29 (t, <sup>1</sup>J(H,H)= 7,5 Hz, 1H); 6,91 (d, <sup>1</sup>J(H,H)= 8,7 Hz, 1H); 6,86 (ds, <sup>2</sup>J(H,H)= 3,0 Hz, 1H); 6,77 (dd, <sup>1</sup>J(H,H)= 8,7 Hz, <sup>2</sup>J(H,H)= 3,0 Hz, 1H); 3,77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). MS (EI): m/z: 200 (100%), 185 (83%), 157 (34%), 128 (34%), 129 (18%), 115 (10%), 102 (8%), 77 (8%).

**5-(tert-butil)-[1,1'-bifenil]-2-ol (3).** [55] Se siguió el procedimiento reportado por Camargo Solórzano *et al.*, con algunas pequeñas modificaciones [54]. Se colocaron los reactivos 2-bromo-4-*tert*-butilfenol (1 equiv, 0,5 mmol) y ácido fenilborónico (1,1 equiv, 0,55 mmol) en un tubo de Schlenk junto con 5 mL de agua desionizada. A continuación, se agregó (*n*-Bu)<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Br<sup>-</sup> (3% equiv), CsF (4 equiv, 4 mmol) y Pd/C (2% mol, 10 mg) a la mezcla, y se agitó a 80°C por 2.5 h. La extracción se llevó a cabo con éter etílico (3 x 10 mL) y agua acidificada. La fase orgánica obtenida fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, luego filtrada y evaporada bajo presión reducida. Los productos de la reacción fueron identificados por GC y GC-MS sobre el crudo de reacción. El compuesto de interés fue aislado por cromatografía en columna, empleando un gradiente lineal de fase móvil compuesta por pentano y diclorometano, desde una proporción 9:1 hasta 7:3. El producto fue obtenido como un aceite levemente amarillento, con un 36% de rendimiento (41 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 25 °C): δ= 8,06 (s, 1H, OH); 7,59 (d, <sup>1</sup>J(H,H)= 7,8 Hz, 2H); 7,40 (t, <sup>1</sup>J(H,H)= 7,8 Hz, 2H); 7,32-7,27 (m, 2H); 7,23 (dd, <sup>1</sup>J(H,H)= 8,5 Hz, <sup>2</sup>J(H,H)= 2,2 Hz, 1H); 6,91 (d, <sup>1</sup>J(H,H)= 8,5 Hz, 1H); 1,32 (s, 9H, 3 x CH<sub>3</sub>). MS (EI): m/z: 226 (24%), 211 (100%), 183 (12%), 165 (8%), 152 (8%), 91 (21%).

**Ácido 6-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico y 6-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (4).** [56] Se disolvió ácido 3-bromo-4-hidroxibenzoico (1 eq, 1,16 mmol), ácido fenilborónico (1,16 mmol, 1 eq.), acetato de Pd (II) (0,03 eq., 0,035 mmol) y carbonato de cesio 1,5 M (acuoso, 2,3 mL) en 5 mL de DMF a temperatura ambiente bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, y luego se calentó la mezcla a 45° C por 24 horas. En el *work up* se agregaron 10 mL de agua, y se ajustó a pH=3 con HCl 1N. Posteriormente, esta solución se sometió a extracción 3 veces, con acetato de etilo, combinando las fases orgánicas y luego lavándolas 3 veces con agua (10 mL). La fase

de acetato de etilo fue luego secada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , después de lo cual el solvente fue evaporado a presión reducida. El aceite resultante fue purificado mediante una cromatografía en columna, usando una mezcla de hexano/acetato de etilo 1:1. El producto fue obtenido como un aceite, con un rendimiento del 50%. Una tercera parte de este ácido fue usada para la fotólisis a 254 nm en  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 25 °C):  $\delta =$  9,24 (s, 1H, OH); 8,00 (ds,  $^2J(\text{H,H}) = 2,2$  Hz, 1H); 7,90 (dd,  $^1J(\text{H,H}) = 8,4$  Hz,  $^2J(\text{H,H}) = 2,2$  Hz, 1H); 7,62 (d,  $^1J(\text{H,H}) = 8,5$  Hz, 2H); 7,44 (t,  $^1J(\text{H,H}) = 7,7$  Hz, 2H); 7,34 (t,  $^1J(\text{H,H}) = 7,6$  Hz, 1H); 7,09 (d,  $^1J(\text{H,H}) = 8,5$  Hz, 1H). Cuando se usa  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  como solvente, la señal del protón ácido del grupo COOH es detectada a  $\delta$  12,47 ppm. MS (EI):  $m/z$ : 214 (100%), 197 (34%), 169 (18%), 141 (28%), 115 (24%), 98 (10%).

El resto del producto obtenido se disolvió en 10 mL de metanol, y fue colocado en un balón, junto con 50 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado. La reacción se calentó a reflujo durante toda una noche. El crudo obtenido fue purificado con sílica gel en una columna, usando un gradiente de eluyente (pentano/acetato de etilo), comenzando con 100% de pentano. El producto se obtuvo como un sólido blanco, con un 50% de rendimiento (44 mg).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta =$  9,26 (s, 1H, OH); 7,965 (ds,  $^2J(\text{H,H}) = 2,3$  Hz, 1H); 7,86 (dd,  $^1J(\text{H,H}) = 8,4$  Hz,  $^2J(\text{H,H}) = 2,3$  Hz, 1H); 7,61-7,59 (m, 2H); 7,44 (t,  $^1J(\text{H,H}) = 7,4$  Hz, 2H); 7,34 (t,  $^1J(\text{H,H}) = 7,4$  Hz, 1H); 7,08 (d,  $^1J(\text{H,H}) = 8,4$  Hz, 1H); 3,85 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )  $\delta =$  167,1 (q, C=O); 159,5 (q,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-OH}$ ); 138,7 (q,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 133,2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ ); 131,1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ ); 130,1 (2  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ ); 129,4 (q,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 128,9 (2  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ ); 128,0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ ); 122,9 (q,  $\text{C}_{\text{Ar}}$ ); 116,9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ ); 51,9 ( $\text{CH}_3$ ). MS (EI):  $m/z$ : 228 (61%), 197 (100%), 141 (21%), 115 (22%), 98 (21%), 70 (16%). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  Calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}$ : 251,0679; encontrada: 251,0660.

**6-Hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo (5).** Para esta síntesis se siguió el procedimiento reportado por Zhao *et al.*, con algunas pequeñas modificaciones [57]. Se colocaron los reactivos 2-bromo-4-metoxifenol (1 equiv, 0,67 mmol) y ácido fenilborónico (1,3 equiv, 0,9 mmol) en un tubo de Schlenk junto con 5 mL de una mezcla dioxano/agua (4:1) bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . A continuación, se agregó  $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (3 equiv, 2 mmol),  $\text{PPh}_3$  (10% mol) y  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (5% mol, 19 mg) a la mezcla, y se agitó a 90°C por 24 hs. La extracción se llevó a cabo con éter etílico (3 x 10 mL) y agua acidificada. La fase orgánica obtenida fue secada con  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ , y luego filtrada y evaporada bajo presión reducida. Los productos de la reacción fueron identificados por GC y GC-MS sobre el crudo de reacción. Finalmente, el compuesto de interés fue aislado empleando una separación por cromatografía en columna, con una mezcla de hexano/diclorometano (9.5:0.5) como fase móvil, seguida de una cromatografía preparativa en placa delgada con hexano/diclorometano (8:2) como eluyente. El producto fue obtenido como un aceite pardo amarillento, en un 18% de rendimiento (24 mg).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 25 °C):  $\delta =$  9,51 (s, 1H, OH); 7,675 (ds,  $^2J(\text{H,H}) = 1,9$  Hz, 1H); 7,62-7,58 (m, 3H); 7,44 (t,  $^1J(\text{H,H}) = 7,3$  Hz, 2H); 7,37 (t,  $^1J(\text{H,H}) = 7,3$  Hz, 1H); 7,16 (d,  $^1J(\text{H,H}) = 8,4$  Hz, 1H). MS (EI):  $m/z$ : 195 (100%), 194 (82%), 167 (13%), 166 (25%), 140 (20%), 139 (16%), 115 (6%), 84 (8%).

**4'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-ol (6).** Se colocaron los reactivos 2-iodofenol (1 equiv, 0,5 mmol) y ácido 4-dimetilaminofenilborónico (1,1 equiv, 0,6 mmol) en un tubo de Schlenk junto con 1,5 mL de agua desionizada y 1,5 mL de DMF bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. A continuación, se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 equiv, 1,5 mmoles), y Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,04 equiv., 0,02 mmoles) a la mezcla, y se agitó a temperatura ambiente por 24 hs. La extracción se llevó a cabo con éter etílico (3 x 10 mL) y agua. La fase orgánica obtenida fue secada con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y luego filtrada y evaporada bajo presión reducida. Los productos de la reacción fueron identificados por GC y GC-MS sobre el crudo de reacción. Finalmente, el compuesto de interés fue aislado empleando una separación por cromatografía en columna, con una mezcla de hexano/acetato de etilo (9:1) como fase móvil. El producto fue obtenido como un aceite pardo, en un 48% de rendimiento (52 mg). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 25 °C): δ=7,98 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (dd, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 11,3, 4,0 Hz, 1H), 6,96 – 6,84 (m, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 2,96 (s, 6H).

**2'-hidroxi-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (7).** [58] En un balón de tres bocas Pyrex equipado con un condensador tipo Dewar cargado con etanol, una entrada de N<sub>2</sub> y una barra de agitación magnética, previamente secado, se destilaron 100 mL de NH<sub>3</sub> líquido (previamente secado sobre sodio metálico). Durante la destilación (y para mantener el volumen de solvente durante el tiempo de reacción) se utilizó nitrógeno líquido como refrigerante. Se agregaron a continuación 390 mg de 4-metoxifenol (3 equiv. 3 mmoles), junto con 348 mg de *t*-BuOK. Luego de 15 minutos, se agregó el sustrato 4-bromo-benzonitrilo (182 mg, 1 equiv., 1 mmol), y se irradió la mezcla durante 2 horas en un fotorreactor equipado con lámparas de mercurio de alta presión. Al cabo de ese tiempo, se frenó la reacción mediante el agregado de NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>, y se realizaron 3 extracciones con diclorometano, de 15 mL cada una. El crudo de reacción se analizó por CG y por TLC, y luego purificado sobre sílica gel en una columna, usando un gradiente de eluyente (pentano/diclorometano), comenzando con una proporción 60:40, respectivamente. El producto se obtuvo como un sólido blanco, con un 27% de rendimiento (52 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ 8,25 (s, 1H), 7,82 (ddd, *J* = 20,5, 5,2, 1,3 Hz, 4H), 6,95 (dd, *J* = 8,7, 5,9 Hz, 2H), 6,85 (dd, *J* = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H).

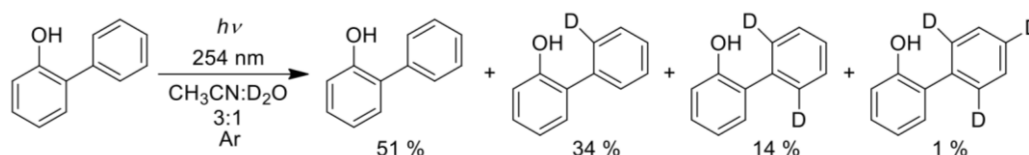
**3,5-di-*tert*-butil-[1,1'-bifenil]-2-ol (8).** A un tubo de Schlenk se agregaron 2,4-di-*tert*-butilfenol (1 equiv, 1 mmol) y ácido fenilborónico (1,2 equiv, 0,55 mmol), junto con 5 mL de agua destilada. A continuación, se agregó (*n*-Bu)<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Br<sup>-</sup> (3% equiv), CsF (4 equiv, 4 mmol) y Pd/C (2% mol, 20 mg) a la mezcla. El procedimiento seguido es el mismo que el empleado en la síntesis del compuesto **3**, hasta obtener el producto puro con un 16% de rendimiento, 44 mg. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 25 °C): δ= 7,45 (d, *J*(H,H)= 4,4 Hz, 4H); 7,37-7,33 (m, 2H); 7,06 (ds, <sup>2</sup>*J*(H,H)= 2,4 Hz, 1H); 6,69 (s, 1H, OH); 1,47 (s, 9H, 3 CH<sub>3</sub>); 1,32 (s, 9H, 3 CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO) δ= 150,3 (q, C<sub>Ar</sub>-OH); 142,6 (q, C<sub>Ar</sub>); 139,8 (q, C<sub>Ar</sub>); 136,9 (q, C<sub>Ar</sub>); 130,5 (2 C<sub>Ar</sub>-H); 130,1 (q, C<sub>Ar</sub>); 129,7 (2 C<sub>Ar</sub>-H); 128,1 (C<sub>Ar</sub>-H); 125,8 (C<sub>Ar</sub>-H); 123,9 (C<sub>Ar</sub>-H); 35,8 (q, CCH<sub>3</sub>); 34,8 (q, CCH<sub>3</sub>); 31,9 (3 CH<sub>3</sub>); 30,2 (3 CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>ONa: 305,1876; Encontrada: 305,1867.

### 5.5.5.1

#### Análisis por espectrometría de masas de los compuestos irradiados 1, 2, 5 y 8

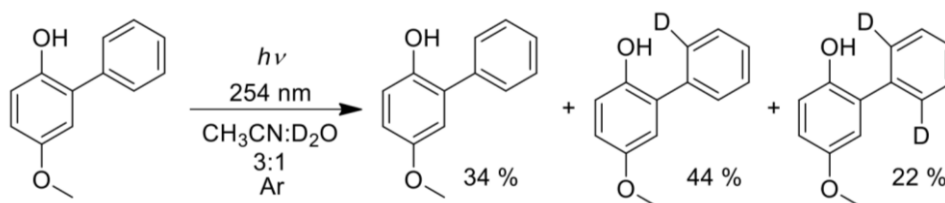
##### [1,1'-bifenil]-2-ol (1) después de la fotólisis en CH<sub>3</sub>CN:D<sub>2</sub>O (3:1)

Una muestra de 15,2 mg de 1 en 40 mL de una mezcla CH<sub>3</sub>CN:D<sub>2</sub>O (3:1) fue irradiada durante 60 min. El análisis de RMN <sup>1</sup>H mostró un intercambio global del 27 % sobre las posiciones posibles (2' y 4'), con una incorporación de deuterio del 40% en la posición 2' (no se detectó la incorporación de deuterio en la posición 4'). El espectro de masas (después de la corrección de <sup>13</sup>C) indicó un intercambio global del 22%. Distribución relativa de productos obtenida: 1 (51%), 1-D (34%), 1-D<sub>2</sub> (14%) y 1-D<sub>3</sub> (1%).



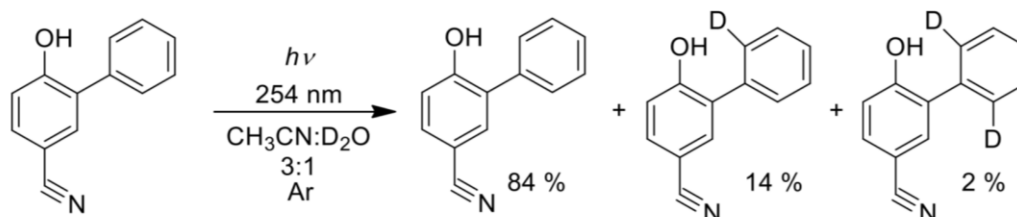
##### 5-Metoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol (2) después de la fotólisis en CH<sub>3</sub>CN:D<sub>2</sub>O (3:1)

Una muestra de 12 mg de 2 en 27 mL de CH<sub>3</sub>CN:D<sub>2</sub>O (3:1) fue irradiada durante 60 min. El análisis de RMN <sup>1</sup>H indicó un intercambio global de D del 29 % sobre las posiciones posibles (2' y 4'), con una incorporación de deuterio del 44% en la posición 2' (no se detectó la incorporación de deuterio en la posición 4'). El espectro de masas (después de la corrección de <sup>13</sup>C) indicó un intercambio global del 29%. Distribución relativa de productos obtenida: 2 (34%), 2-D (44%), 2-D<sub>2</sub> (22%).



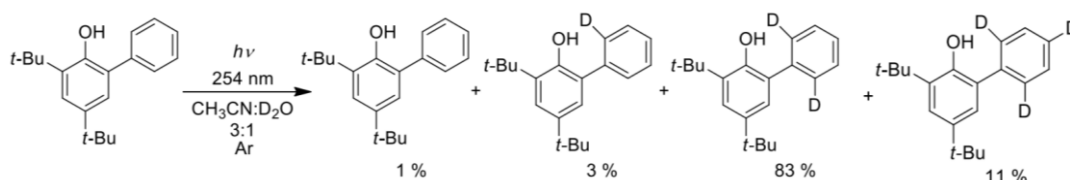
##### 6-Hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo (5) después de la fotólisis en CH<sub>3</sub>CN:D<sub>2</sub>O (3:1)

Una muestra de 20 mg de 5 en 46,4 mL de CH<sub>3</sub>CN:D<sub>2</sub>O (3:1) fue irradiada durante 60 min. El análisis de RMN <sup>1</sup>H indicó un intercambio global de D del 3% sobre las posiciones posibles (2' y 4'), con una incorporación de deuterio del 4% en la posición 2' (no se detectó la incorporación de deuterio en la posición 4'). El espectro de masas (después de la corrección de <sup>13</sup>C) indicó un intercambio global del 5%. Distribución relativa de productos obtenida: 5 (84%), 5-D (14%), 5-D<sub>2</sub> (2%).



### 3,5-di-tert-butil-[1,1'-bifenil]-2-ol (8) después de la fotólisis en CH<sub>3</sub>CN:D<sub>2</sub>O (3:1)

Una muestra de 15 mg de 8 en 24 mL de CH<sub>3</sub>CN:D<sub>2</sub>O (3:1) fue irradiada durante 60 min. El análisis de RMN <sup>1</sup>H indicó un intercambio global de D del 67% sobre las posiciones posibles (2' y 4'), con una incorporación de deuterio del 100%. El espectro de masas (después de la corrección de <sup>13</sup>C) indicó un intercambio global del 67%. La distribución relativa de productos obtenida fue: 6 (1%), 6-D (3%), 6-D<sub>2</sub> (83%) y 6-D<sub>3</sub> (11%).



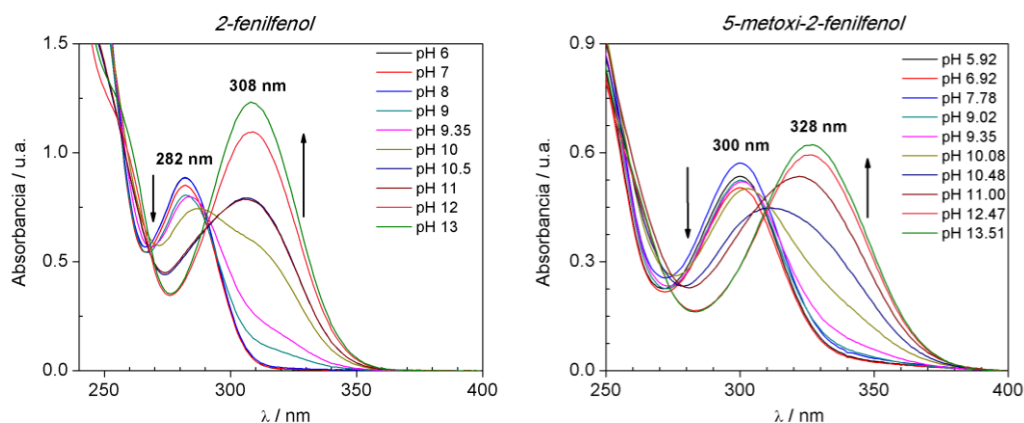
## 5.5.5.2

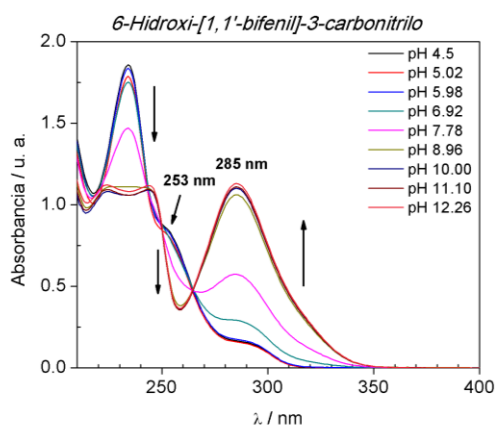
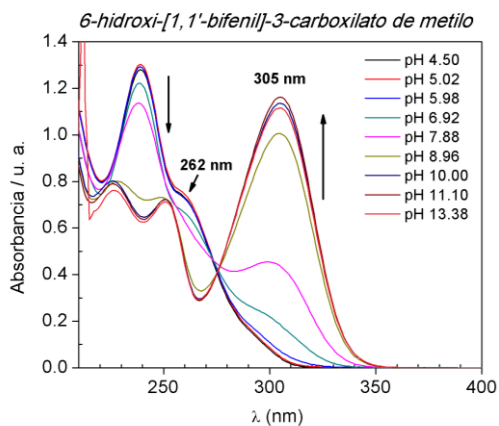
### Espectros de absorción UV-visible y fluorescencia

#### 5.5.5.2.1

#### Espectros de absorbancia a diferente pH

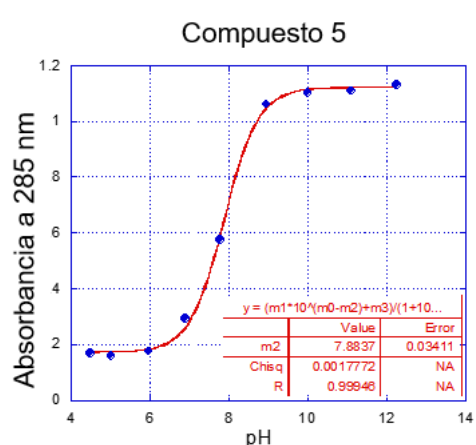
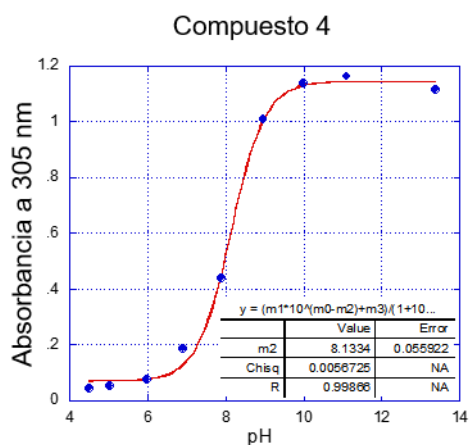
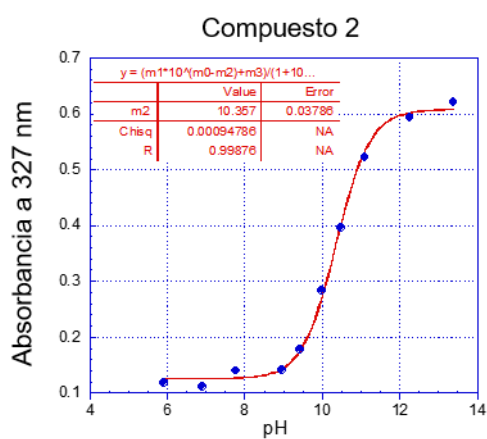
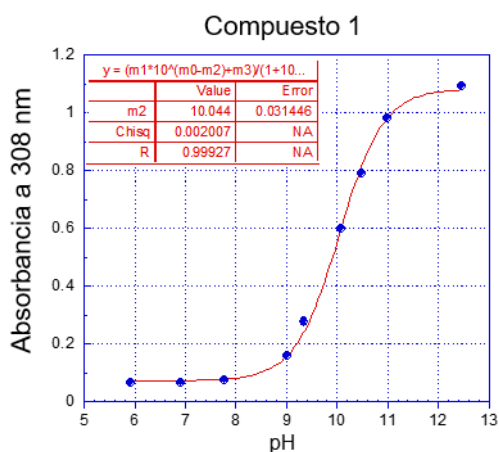
El pH de las soluciones fue ajustado usando diferentes soluciones buffer de concentración  $\approx 0,05\text{M}$ .





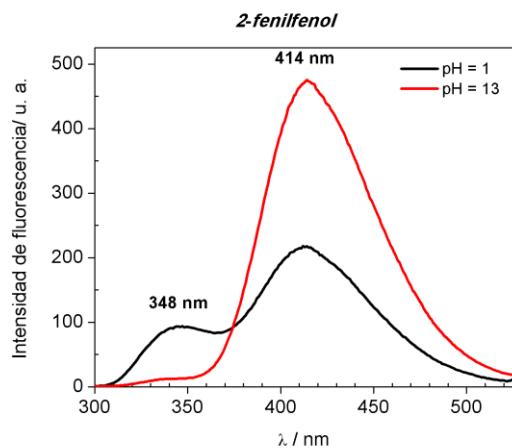
### 5.5.5.2.2

#### Determinación espectroscópica del $pK_a$ por espectrofotometría UV-vis



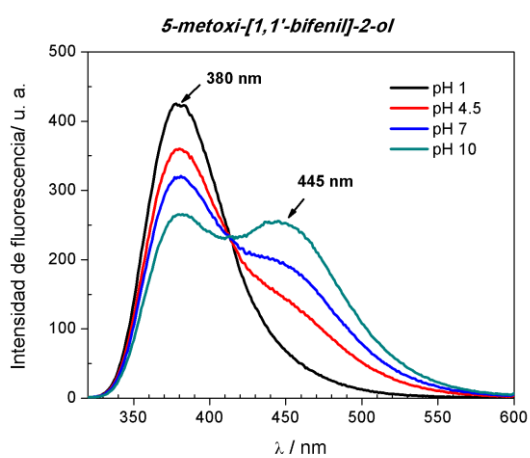
### 5.5.5.2.3

#### Emisión de fluorescencia a diferentes valores de pH



$\lambda_{exc}$  (pH=1) = 283 nm; Abs (283 nm) = 0,141.

$\lambda_{exc}$  (pH=13) = 283 nm; Abs (283 nm) = 0,141.

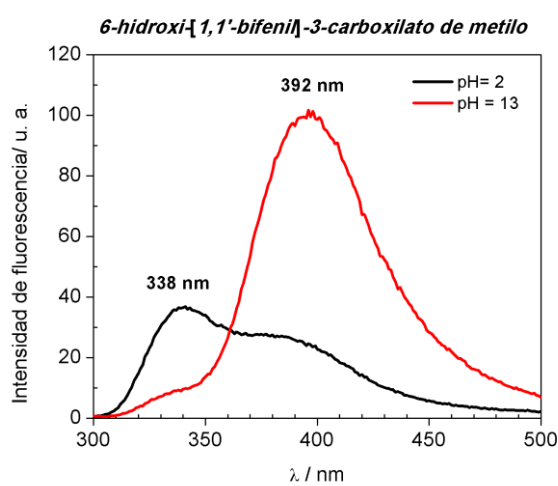


$\lambda_{exc}$  (pH=1) = 300 nm; Abs (300 nm) = 0,327.

$\lambda_{exc}$  (pH=4.5) = 300 nm; Abs (300 nm) = 0,141.

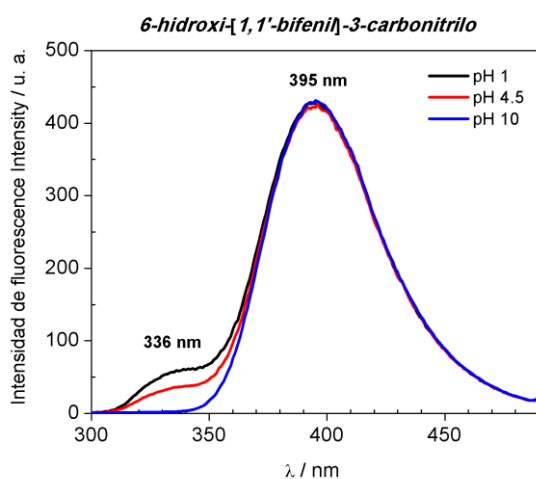
$\lambda_{exc}$  (pH=7) = 300 nm; Abs (300 nm) = 0,214.

$\lambda_{exc}$  (pH=10) = 327 nm; Abs (327 nm) = 0,376.



$\lambda_{exc}$  (pH=2) = 267 nm; Abs (267 nm) = 0,094.

$\lambda_{exc}$  (pH=13) = 305 nm; Abs (305 nm) = 0,133.



$\lambda_{exc}$  (pH=1) = 267 nm; Abs (267 nm) = 0,364.

$\lambda_{exc}$  (pH=4.5) = 267 nm; Abs (267 nm) = 0,301.

$\lambda_{exc}$  (pH=10) = 267 nm; Abs (267 nm) = 0,285.

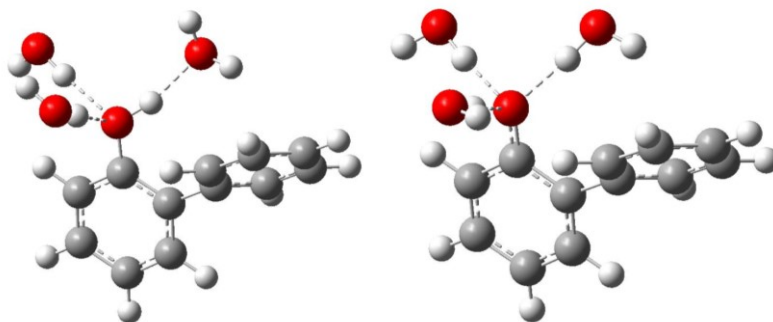
## 5.5.6

### Procedimientos computacionales

#### 5.5.6.1

#### Cálculo del $pK_a$

Para el cálculo del  $pK_a$  se siguió el método reportado por Thapa *et al.* [37]. Las geometrías de los compuestos 1-5 fueron totalmente optimizadas en agua (modelo SMD) al nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p). Las frecuencias armónicas fueron calculadas con el fin de confirmar que las estructuras fueran mínimos estacionarios en la SEP del estado basal, y para obtener las correcciones térmicas para las energías libres. De acuerdo con el procedimiento reportado, se incluyeron tres moléculas de agua explícitas directamente unidas mediante interacciones puente-H al sitio protonado o deprotonado:



El  $pK_a$  para la reacción en cuestión está dado por



$$pK_a = \frac{\Delta G_{aq}^*}{2,303 RT} = \frac{G_{aq,RO^-}^* + G_{aq,H^+}^* - G_{aq,ROH}^*}{2,303 RT}$$

donde  $G_{aq,ROH}^*$  y  $G_{aq,RO^-}^*$  son las energías libres estándar de los fenoles no disociados y disociados en solución acuosa, respectivamente. La energía libre de un proton en solución acuosa se calcula como

$$G_{aq,H^+}^* = G_{H^+,g}^0 + \Delta G_{H^+,aq}^* + \Delta G^{1atm \rightarrow 1M}$$

donde  $G_{g,H^+}^0 = H_{g,H^+}^0 - TS_{g,H^+}^0$  es la energía libre en fase gaseosa del protón a 298,15 K (de  $H_{g,H^+}^0 = 5RT/2 = 1,48 \text{ kcal/mol}$  y  $S_{g,H^+}^0 = 26,05 \text{ cal/(mol K)}$ );  $\Delta G_{aq,H^+}^0 = -265,9 \text{ kcal/mol}$  es la energía libre de solvatación en fase acuosa del protón y  $\Delta G^{1atm \rightarrow 1M} = RT \log(24,4) = 1,89 \text{ kcal/mol}$  es el término necesario para corregir el cambio en el estado estándar de 1 atm a 1 mol/L.

Dado que el  $pK_a$  del derivado 3 (R=*t*-Bu) no pudo ser determinado experimentalmente debido a la baja solubilidad del compuesto en agua, la estimación teórica del  $pK_a$  se tornó absolutamente necesaria, especialmente para el cálculo posterior del  $pK_a^*$ . Por esta razón, se empleó el método propuesto por Ugur *et al.* [59] para la predicción del  $pK_a$  de este compuesto, ya que el procedimiento permite obtener resultados precisos y rápidos. Sin embargo, para la aplicación de este método es necesario contar con un conjunto confiable de valores de  $pK_a$  determinados experimentalmente. En nuestro caso, determinamos la relación lineal entre las cargas atómicas y los  $pK_a$ s experimentales para un *training set* que incluía los otros derivados, 1, 2, 4 y 5. La carga atómica NPA (*Natural Population Analysis*) del átomo de O de las especies aniónicas fue asociada con el  $pK_a$  experimental de cada molécula (tal como se propone en la referencia) con el fin de establecer un ajuste lineal (Fig. 5.31). La ecuación obtenida mediante el ajuste de cuadrados mínimos se utilizó entonces para la predicción del  $pK_a$  del derivado 3.

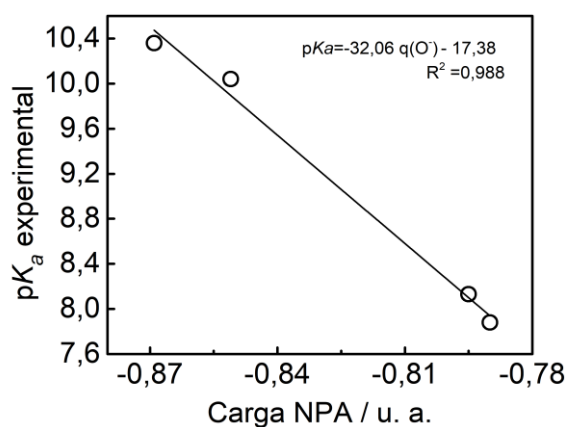


Figura 5.31  $pK_a$ s experimentales vs. cargas atómicas NPA

Tabla 5.9. Cargas NPA y valores predichos de  $pK_a$

Compuesto	Carga NPA del O <sup>-</sup> (u. a.)	p <i>K<sub>a</sub></i> (pred.)
1	-0,851	9,89
2	-0,869	10,47
<b>3</b>	<b>-0,859</b>	<b>10,15</b>
4	-0,795	8,10
5	-0,790	7,94

Si se compara esta metodología con la descrita anteriormente para el cálculo del p*K<sub>a</sub>* del compuesto 3 (sección 5.3.7.1.1), es evidente que le nueva arroja un resultado más razonable (al menos más alto que el obtenido para el compuesto 1, algo que no pasaba con el otro método), como se esperaría para un fenol sustituido con un grupo donador de densidad electrónica.

## 5.5.6.2

### Cálculo del p*K<sub>a</sub>*\*

Dado que la determinación experimental del p*K<sub>a</sub>*\* se llevó a cabo mediante el uso del ciclo de Förster, se aplicó el mismo método para la determinación teórica. Para ello, las energías de la transición vertical  $\pi\pi^*$  de absorción y fluorescencia de las especies sin deprotonar y deprotonadas se calcularon utilizando el modelo de solvatación PCM (en agua) con el esquema de respuesta lineal (LR). Para la simulación de la absorción vertical y las energías de emisión de los derivados que con grupos H, OMe y *t*-Bu se empleó el funcional híbrido de intercambio-correlación B3LYP con el set de bases 6-31+G(d), mientras que el funcional CAM-B3LYP fue escogido para el cálculo de las energías de la transición vertical de los derivados que contienen grupos COOMe y CN empleando el mismo conjunto de bases. Las energías de absorción y emisión de las formas aniónicas de todos los compuestos se simularon utilizando CAM-B3LYP/6-31+G(d). Los resultados de los cálculos se muestran en la Tabla 5.10.

**Tabla 5.10** Longitudes de onda de absorbancia y emisión calculadas teóricamente

	Abs fenol (nm)		Emisión fenol (nm)		Abs fenóxido (nm)		Emisión fenóxido (nm)	
	Exp	Teo	Exp	Teo	Exp	Teo	Exp	Teo
H	282	271 <sup>[a]</sup>	348	357 <sup>[a]</sup>	308	331 <sup>[b]</sup>	414	398 <sup>[b]</sup>
OMe	300	302 <sup>[a]</sup>	380	382 <sup>[a]</sup>	328	357 <sup>[b]</sup>	445	432 <sup>[b]</sup>
<i>t</i> -Bu	-	282 <sup>[a]</sup>	-	357 <sup>[a]</sup>	-	335 <sup>[b]</sup>	-	403 <sup>[b]</sup>
COOMe	262	276 <sup>[b]</sup>	338	334 <sup>[b]</sup>	305	307 <sup>[b]</sup>	392	380 <sup>[b]</sup>
CN	253	267 <sup>[b]</sup>	336	344 <sup>[b]</sup>	285	308 <sup>[b]</sup>	395	380 <sup>[b]</sup>

<sup>[a]</sup> Calculada con B3LYP/6-31+G(d). <sup>[b]</sup> Calculada con CAM-B3LYP/6-31+G(d).

El  $pK_a^*$  puede ser obtenido a partir de la siguiente expresión, de la misma manera que en la determinación experimental:

$$\Delta pK_a^* = pK_a - pK_a^* = \frac{0,625 (vArOH - vArO^-)}{T}$$

**Tabla 5.11.** Valores de  $pK_a^*$  simulados teóricamente para los compuestos 1-5.

Sustituyente	$\lambda$ promedio fenol [a]	$\lambda$ promedio fenóxido [a]	$\Delta E$ (cm <sup>-1</sup> ) <sup>[b]</sup>	$pK_a^*$ (Teo) [c]	$pK_a^*$ (Exp)	MSE	Desv. est.
H	314	364,5	-4412,292	0,82	1,59	0,39	0,42
OMe	342	394,5	-3891,224	2,23	2,96		
<i>t</i> -Bu	319,5	369	-4198,633	1,42	-		
COOMe	296,5	343,5	-4614,731	-1,51	-1,57		
CN	297	344	-4600,266	-1,73	-1,62		

[a]  $\lambda_{\text{promedio}} = (\lambda_{\text{Abs}} + \lambda_{\text{Em}}) / 2$  [b]  $\lambda_{\text{promedio fenóxido}} - \lambda_{\text{promedio fenol}}$  [c]  $pK_a^* = pK_a + (\Delta E * 0.00209)$

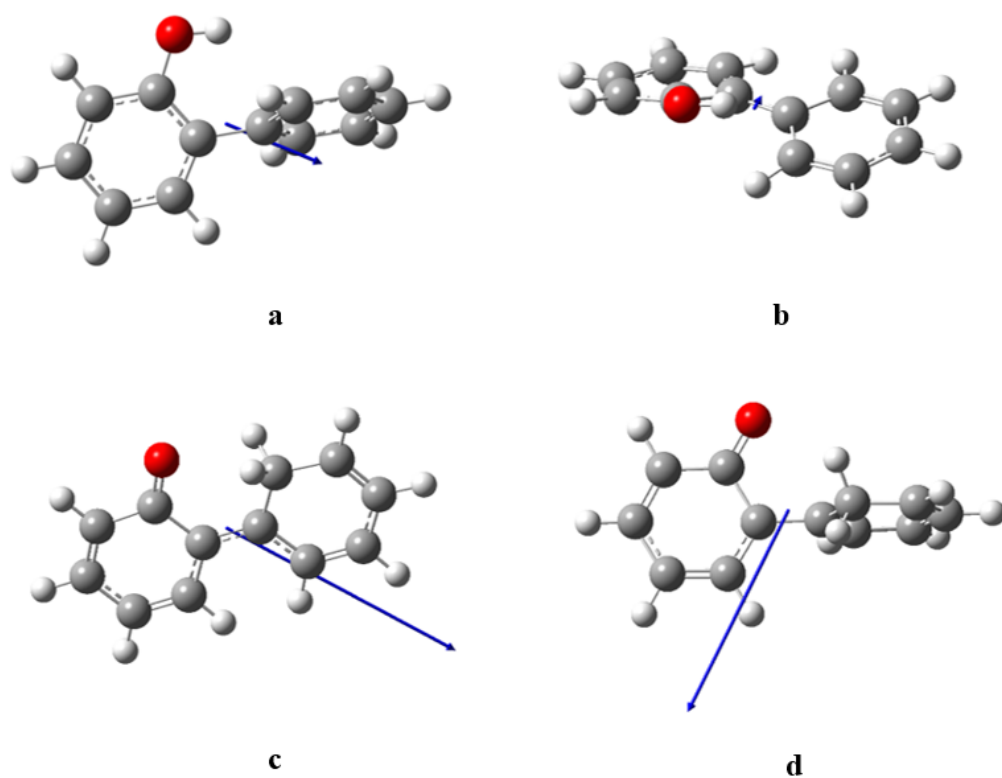
### 5.5.6.3

#### Puntos estacionarios optimizados

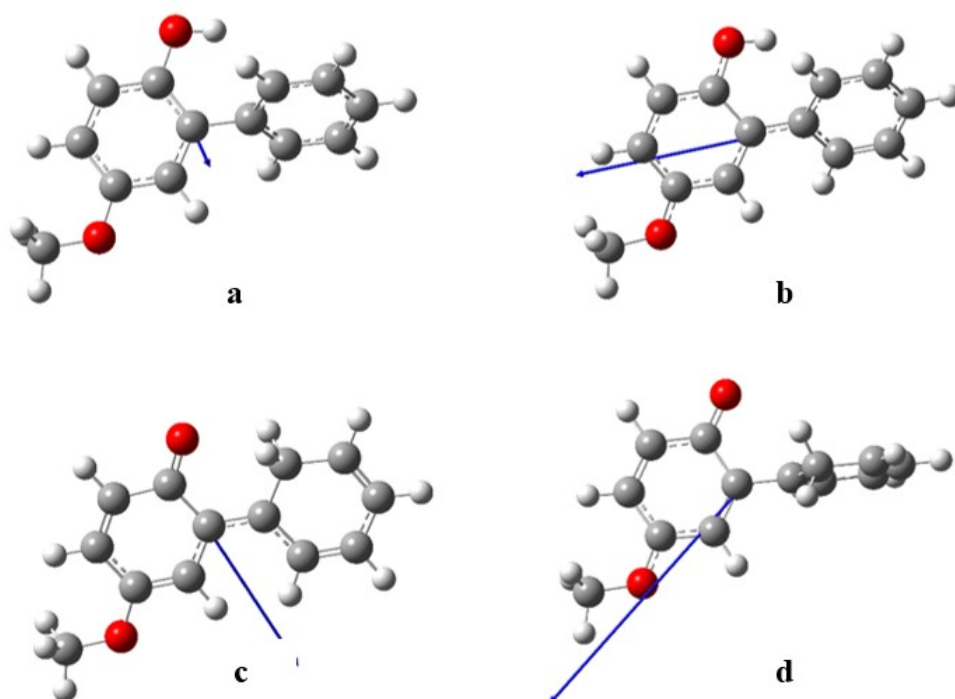
**Tabla 5.12.** Energías totales,<sup>(a)</sup> de punto cero y correcciones para la energía libre en unidades atómicas

Estructuras	$E_{\text{el}}^b$	ZPE <sup>c</sup>	$E_{\text{el}} + \text{ZPE}$	$G^\circ$
1 <i>enol</i> S <sub>0</sub>	-538,25269	0,18786	-538,06483	-538,10093
1 <i>enol</i> S <sub>1</sub>	-538,09489	0,18420	-537,91069	-537,94686
1 <i>ceto</i> S <sub>0</sub>	-538,19565	0,18630	-538,00935	-538,04579
1 <i>ceto</i> S <sub>1</sub>	-538,12712	0,18513	-537,94198	-537,97839
2 <i>enol</i> S <sub>0</sub>	-652,73354	0,22069	-652,51284	-652,55249
2 <i>enol</i> S <sub>1</sub>	-652,58385	0,21751	-652,36633	-652,40552
2 <i>ceto</i> S <sub>0</sub>	-652,67429	0,21913	-652,45516	-652,49549
2 <i>ceto</i> S <sub>1</sub>	-652,61713	0,21928	-652,39784	-652,43700
5 <i>enol</i> S <sub>0</sub>	-630,46447	0,18673	-630,27774	-630,31638
5 <i>enol</i> S <sub>1</sub>	-630,30438	0,18304	-630,12134	-630,16000
5 <i>ceto</i> S <sub>0</sub>	-630,40826	0,18490	-630,22336	-630,26250
5 <i>ceto</i> S <sub>1</sub>	-630,33300	0,18315	-630,14985	-630,18950

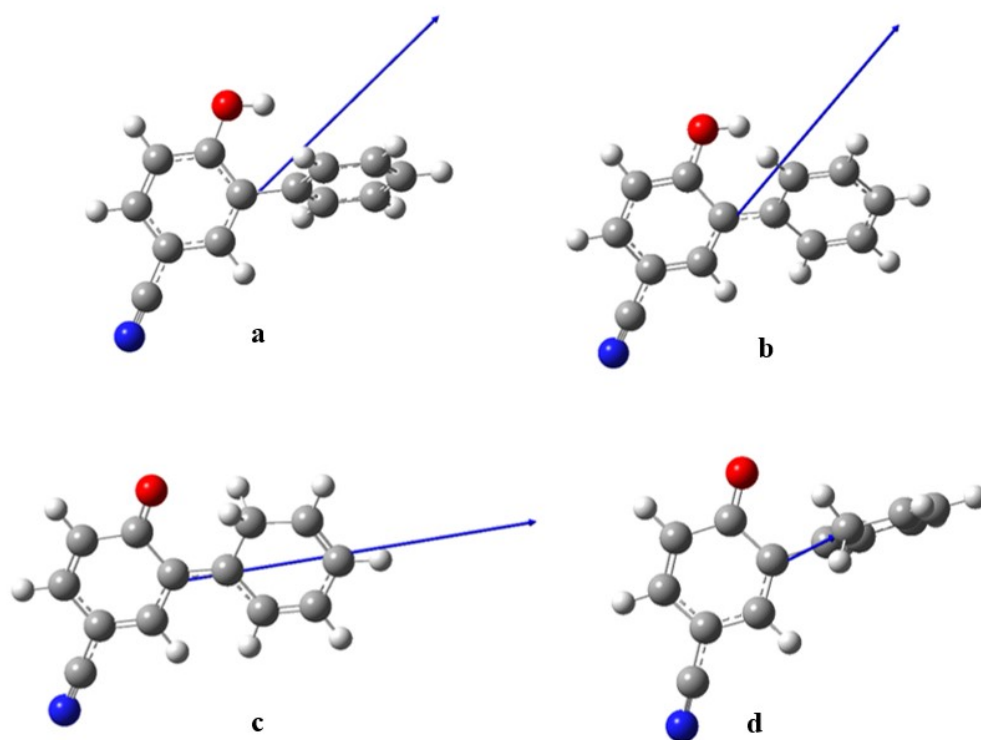
<sup>a</sup> Energías in Hartrees. <sup>b</sup> Energías electrónicas totales. <sup>c</sup> Correcciones de punto cero.



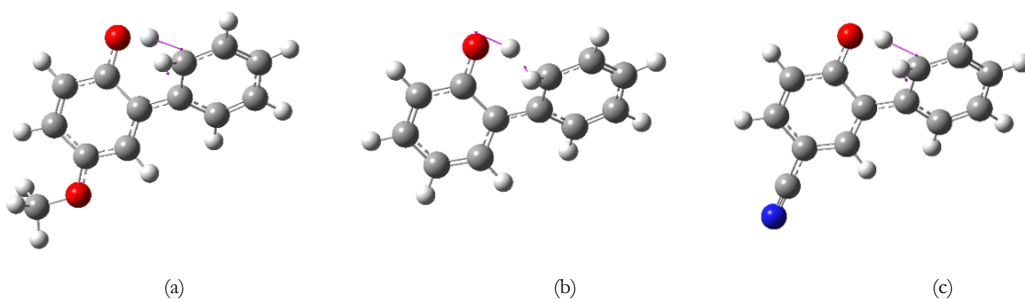
**Figura 5.32** Estructuras optimizadas y vector momento dipolar de las formas *enol* y *keto* en los estados S<sub>0</sub> y S<sub>1</sub> para el compuesto 1. a) *Enol* S<sub>0</sub>; b) *enol* S<sub>1</sub>; c) *keto* S<sub>0</sub>; d) *keto* S<sub>1</sub>.



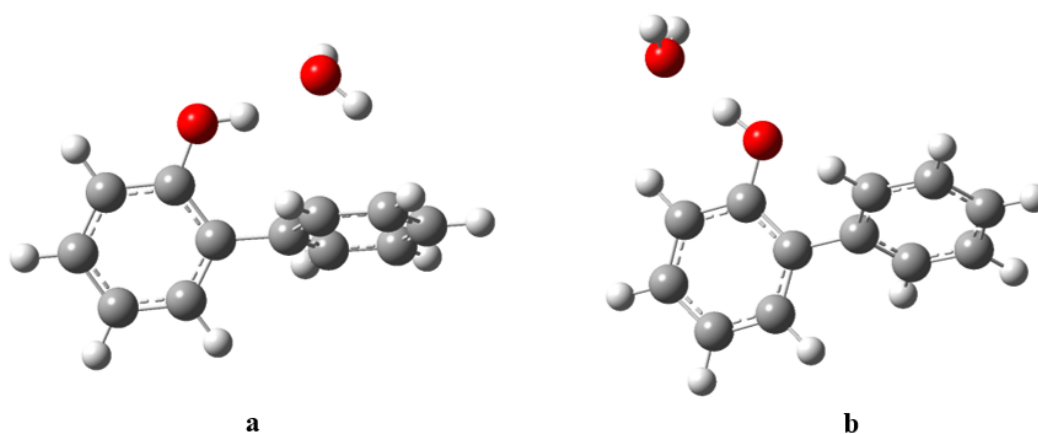
**Figura 5.33** Estructuras optimizadas y vector momento dipolar de las formas *enol* y *keto* en los estados S<sub>0</sub> y S<sub>1</sub> para el compuesto 2. a) *Enol* S<sub>0</sub>; b) *enol* S<sub>1</sub>; c) *keto* S<sub>0</sub>; d) *keto* S<sub>1</sub>.



**Figura 5.34** Estructuras optimizadas y vector momento dipolar de las formas *enol* y *keto* en los estados  $S_0$  y  $S_1$  para el compuesto 5. a) *Enol*/ $S_0$ ; b) *enol*/ $S_1$ ; c) *keto*/ $S_0$ ; d) *keto*/ $S_1$ .



**Figura 5.35** Estructuras optimizadas para los estados de transición en el estado  $S_1$  para los compuestos 2 (a), 1 (b) y 5 (c), junto con el vector desplazamiento correspondiente al modo de vibración de frecuencia imaginaria.



**Figura 5.36** Estructuras de los conformeros *syn* 1-W y *anti* 1-W.

## Referencias

- [1] S.- H. Paik, *J. Chem. Educ.* 2015, **92**, 9, 1484-1489.
- [2] E. Pines, (2003). *UV-Visible Spectra and Photoacidity of Phenols, Naphthols and Pyrenols*. En *The Chemistry of Phenols* (editor: Z. Rappoport).
- [3] (a) V. Balzani, P. Ceroni, A. Juris, in *Photochemistry and Photophysics. Concepts, Research, Applications*, Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2014, ch. 4; (b) D. Pines and E. Pines, in *Handbook of Hydrogen Transfer*, editor: R. L. Schowen, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2006, ch. 12; (c) J. F. Ireland, P. A. H. Wyatt, *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1976, **12**, 131-221.
- [4] K. M. Solntsev, D. Huppert, N. Agmon, L. M. Tolbert, *J. Phys. Chem. A.*, 2000, **104**, 4658-4669.
- [5] (a) S. Kaneko, S. Yotoriyama, H. Koda, S. Tobita, *J. Phys. Chem. A.*, 2009, **113**, 3021-3028; (b) D. Huppert, L. M. Tolbert, S. Linares-Samaniego, *J. Phys. Chem. A.*, 1997, **101**, 4602-4605; (c) N. Agmon, D. Huppert, A. Masad, E. Pines, *J. Phys. Chem.*, 1991, **95**, 10407-10413.
- [6] S. P. Webb, L. A. Philips, S. W. Yeh, L. M. Tolbert, J. H. Clark, *J. Phys. Chem.*, 1986, **90**, 5154-5164.
- [7] J. R. Platt, *Systematics of the Electronic Spectra of Conjugated Molecules: A Source Book*, John Wiley & Sons, Chicago, 1964.
- [8] (a) L. M. Tolbert, J. E. Haubrich, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, **112**, 8 163. (b) L. M. Tolbert, J. E. Haubrich, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, **116**, 10593
- [9] P. Zhou, K. Han, *Acc. Chem. Res.*, 2018, **51**, 1681-1690.
- [10] K. Weber, *Z. Phys. Chem.*, B15 1931, **18**.
- [11] (a) T. Förster, *Naturwissenschaften* 1949, **36**, 186. (b) T. Förster, *Elektrochemie* 1950, **54**, 43. (c) T. Förster, *Pure Appl. Chem. Int. Ed. Engl.* 1964, **3**, 1. (d) A. Weller, *Naturwissenschaften* 1955, **42**, 175 (e) A. Weller, *Electrochemistry* 1952, **56**, 662. (f) A. Weller *Prog React. Kinet.* 1961, **1**, 187.
- [12] G. W. Robinson, *J. Phys. Chem.*, 1991, **95**, 10386-10391.
- [13] (a) D. Maus, A. Grandjean, G. Jung, *J. Phys. Chem. A.*, 2018, **122**, 9025-9030; (b) O. Gajst, L. P. d. Silva, J. C. G. E. d. Silva, D. Huppert, *J. Phys. Chem. A.*, 2018, **122**, 6166-6175; (c) B. Finkler, C. Spies, M. Vester, F. Walte, K. Omlor, I. Riemann, M. Zimmer, F. Stracke, M.

- Gerhards, G. Jung, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2014, **13**, 548-552; (d) C. Spies, B. Finkler, N. Acarb, G. Jung, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2013, **15**, 19893-19905.
- [14] (a) Z. R. Grabowski, A. Grabowska, *Z. Phys. Chem.*, 1976, **101**, 197. (b) W. H. Mulder, *J. Photochem. Photobiol. A*, 2003, **161**, 21.
- [15] A. L. Sobolewski, W. Domcke, C. Dedonder-Lardeux, C. Jouvet, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2002, **4**, 1093
- [16] C. Tanner, C. Manca, S. Leutwyler, *Science* 2003, **302**, 1736.
- [17] R. Pollard, S. Wu, G. Zhang, P. Wan, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 2605-2613.
- [18] J. P. Ferris, F. R. Antonucci, *J. Am. Chem. Soc.* 1974, **96**, 2010.
- [19] M. Isaks, K. Yates, P. Kalanderopoulis, *J. Am. Chem. Soc.* 1984, **106**, 2728.
- [20] K. L. Foster, S. Baker, D. W. Brousmiche, P. Wan, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 1999, **129**, 157.
- [21] M. Lukeman, P. Wan, *Chem. Commun.* 2001, **0**, 1004-1005.
- [22] (a) Y.-H. Wang, P. Wan, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2013, **12**, 1571-1588; (b) Y.-H. Wang, P. Wan, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2011, **10**, 1934-1944; (c) M. Lukeman, M.-D. Burns, P. Wan, *Can. J. Chem.*, 2011, **89**, 433-440; (d) N. Basarić, P. Wan, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2006, **5**, 656-664.
- [23] N. Basarić, N. Došlić, J. Ivković, Y.-H. Wang, M. Mališ, P. Wan, *Chem. Eur. J.*, 2012, **18**, 10617-10624.
- [24] N.B. Aein, P. Wan, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 2009, **208**, 42-49.
- [25] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tet. Lett.* 1979, **20**, 3437-3440.
- [26] G. Granucci, J. T. Hynes, P. Millié, T.-H. Tran-Thi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 12243-12253.
- [27] R. Townsend, S. G. Schulman, *Chim. Oggi* 1992, **10**, 49.
- [28] M. Lukeman, P. Wan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 9458-9464.
- [29] X. Subirats, M. Rosés, E. Bosch, *Separation & Purification Reviews*, 2007, **36**, 231-255.
- [30] Y. Houari, D. Jacquemin, A. D. Laurent, *Chem. Phys. Lett.* 2013, **583**, 218-221.
- [31] (a) J. Jover, R. Bosque, J. Sales, *QSAR Comb. Sci.*, 2007, **26**, 385-397; (b) A. Albert, E. P. Serjeant, *The Determination of Ionization Constants. A Laboratory Manual.*, 3rd ed., Chapman and Hall, New York, 1984.
- [32] (a) S.-H. Xia, B.-B. Xie, Q. Fang, G. Cui, W. Thiel, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2015, **17**, 9687-9697; (b) N. Basarić, N. Došlić, J. Ivković, Y. H. Wang, J. Veljković, K. Mlinarić-Majerski, P. Wan, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 1811-1823.
- [33] C. Schriever, M. Barbatti, K. Stock, A. J. A. Aquino, D. Tunega, S. Lochbrunner, E. Riedle, R. d. Vivie-Riedle, H. Lischka, *Chem. Phys.*, 2008, **347**, 446-461.
- [34] (a) P. G. Seybold, G. C. Shields, *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2015, **5**, 290-297. (b) K. S. Alongi, G. C. Shields, *Annu. Rep. Comput. Chem.* 2010, **6**, 113-138.
- [35] J. Ho, M. L. Coote, *Theor. Chem. Acc.* 2010, **125**, 3-21.
- [36] J. T.; Muckerman, J. H.; Skone, M.; Ning, Y., Wasada-Tsutsui, *Biochim. Biophys. Acta* 2013, **1827**, 882-91.
- [37] B. Thapa, H. B Schlegel, *J. Phys. Chem. A* 2017, **121**, 4698-4706.
- [38] C. Azarias, S. Budzak, A. D. Laurent, G. Ulrich, D. Jacquemin, *Chem. Sci.*, 2016, **7**, 3763-3774.
- [39] T. Yanai, D. P. Tew, N. C. Handy, *Chem. Phys. Lett.*, 2004, **393**, 51-57.
- [40] B. G. Levine, C. Ko, J. Quenneville, T. J. Martinez, *Mol. Phys.*, 2006, **104**, 1039-1051.
- [41] (a) F. A. S. Chipem, G. Krishnamoorthy, *J. Phys. Chem. A*, 2009, **113**, 12063-12070; (b) M. Barbatti, A. J. A. Aquino, H. Lischka, C. Schriever, S. Lochbrunner, E. Riedle, *Phys. Chem.*

- Chem. Phys.*, 2009, **11**, 1406-1415; (c) D. LeGourriérec, V. Kharlanov, R. G. Brown, W. Rettig, *J. Photochem. Photobiol. A*, 2000, **130**, 101-111.
- [42] J. Ma, X. Zhang, N. Basarić, P. Wan, D. L. Phillips, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2015, **17**, 9205-9211.
- [43] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*; International Series of Monographs on Chemistry 22; Oxford University Press: Oxford, U.K., 1990.
- [44] M. J. G. Peach, P. Benfield, T. Helgaker, D. J. Tozer, *J. Chem. Phys.*, 2008, **128**, 044118: 1-8.
- [45] P. Y. Bruice, *Organic Chemistry*. Upper Saddle River, NJ: Pearson/Prentice Hall, 2004.
- [46] G. Zhang, Y. Shi, R. Mosi, T. Ho, P. Wan, *Can. J. Chem.* 1994, **72**, 2388.
- [47] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian 09, Revision E.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [48] T. Lu, F. Chen, *J. Comput. Chem.*, 2012, **33**, 580-592.
- [49] A.-R. Allouche, *J. Comput. Chem.*, 2011, **32**, 174-182.
- [50] GaussView, Version 5, Roy Dennington, Todd Keith, and John Millam, Semichem Inc., Shawnee, Mission, KS, 2009.
- [51] Visual Molecular Dynamics (VMD), version 1.8.9, <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd>.
- [52] B. Xiao, T. J. Gong, Z. J. Liu, J. H. Liu, D. F. Luo, J. Xu, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 9250-9253.
- [53] (a) N. Haga, H. Takayanagi, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 735-745; (b) R. Beugelmans, M. Bois-Choussy, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 1289-1292.
- [54] P. C. Solórzano, F. Brigante, A. B. Pierini, L. B. Jimenez, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 7867-7877.
- [55] B. Xiao, Y. Fu, J. Xu, T.-J. Gong, J.-J. Dai, J. Yi, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 468-470.
- [56] P. H. Carter, R. J. Cherney, D. G. Batt, J. V. Duncia, D. S. Gardner, S. S. Ko, A. S. Srivastava, M. G. Yang, *Vol. 7,829,571 B2*, US, 2010, p. 147.
- [57] J. Zhao, Y. Wang, Y. He, L. Liu, Q. Zhu, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 1078-1081.
- [58] R. Beugelmans, M. Bois-Choussy, *Tet. Lett.* 1988, **29**, 1289-1292.
- [59] I. Ugur, A. Marion, S. Parant, J. H. Jensen, G. Monard, *J. Chem. Inf. Model.* 2014, **54**, 8, 2200-2213







## 6

# Transferencia de protón intramolecular en estado excitado hacia un átomo de nitrógeno

## 6.1 Introducción

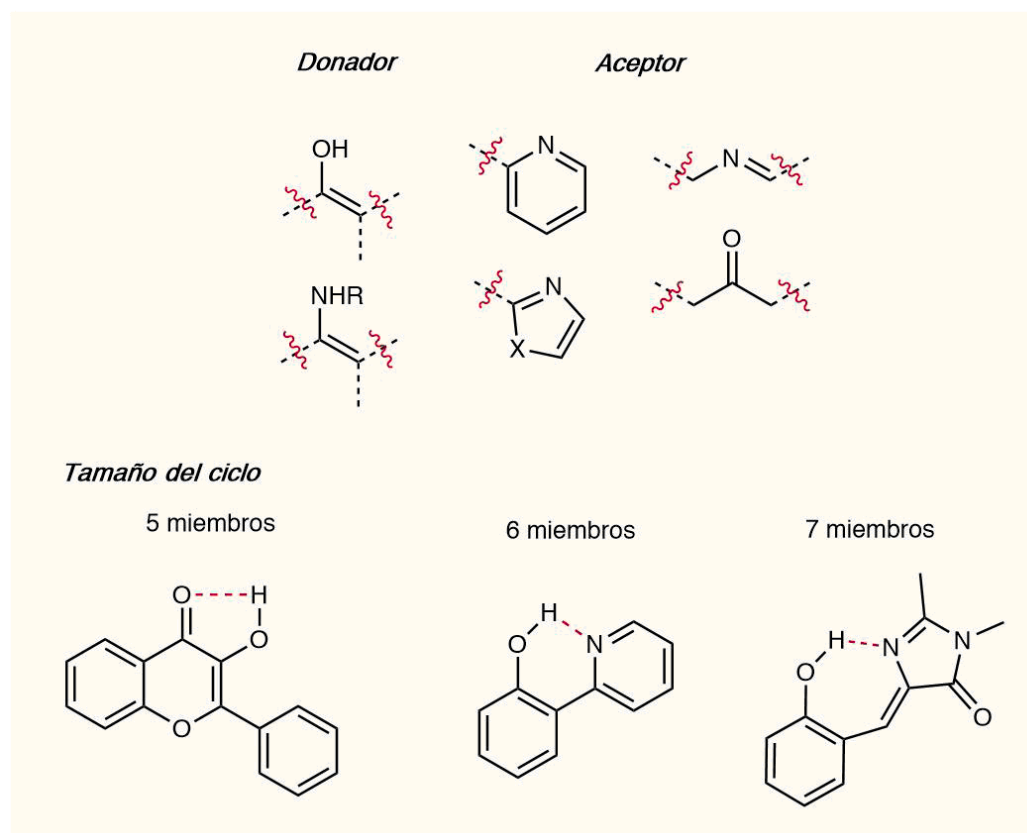
### 6.1.1

#### ESIPT hacia un átomo de N: un sistema clásico

En el capítulo anterior estudiamos la transferencia de protón en estado excitado hacia un aceptor poco convencional como lo es el carbono, una base relativamente pobre e incapaz de presentar uniones de puente-H, como ocurre en los sistemas tradicionales. La presencia de un heteroátomo como aceptor posibilita la formación de dichas interacciones, que marcan el camino que seguirá la transferencia del protón intramolecular una vez que tenga lugar la excitación electrónica.

En este sentido, las diferentes estrategias que han sido abordadas para la creación de motivos estructurales que sean capaces de experimentar ESIPT se basaron siempre en la preservación del patrón *donador-aceptor heteroatómicos*. Así, los donadores más empleados han sido los grupos OH o NHR, y los aceptores, N de anillos heterocíclicos o de bases de Schiff, o el átomo de O de un grupo carbonilo. La cercanía entre los dos sitios involucrados también es variable, por lo que es posible encontrar ejemplos de sistemas que presenten un puente-H formando ciclos de 5, 6 o incluso 7 miembros (Fig 6.1). Por último, tanto el donador como el aceptor pueden estar inscriptos en sistemas aromáticos o en sistemas acíclicos conjugados (como las bases de Schiff), dado que la transferencia del protón debe ocurrir dentro de un sistema  $\pi$  deslocalizado como condición *sine qua non*. Por este motivo, no es posible plantear una ESIPT en un sistema en el que la nube de electrones  $\pi$  se encuentre ininterrumpida, como por ejemplo en una estructura mediada por carbonos con hibridación  $sp^3$ . En la Fig. 6.1

se muestran los diferentes patrones estructurales empleados a lo largo de la historia como base de sistemas capaces de presentar ESIPT [1].



**Figura 6.1** Estructuras privilegiadas en el desarrollo de fluoróforos basados en ESIPT.

Aunque la presencia de estos patrones estructurales en la molécula puede entenderse como un requisito fundamental para la consecución del fenómeno de ESIPT, no es el único factor importante. Existen detalles adicionales (como la disposición de los sustituyentes, la dirección de la conjugación en los sistemas condensados, el patrón de alternancia de enlaces, etc.) que deben ser tenidos en cuenta en el diseño molecular. Desafortunadamente, aunque la ESIPT se conoce hace varias décadas, la lógica de construcción de compuestos nuevos se ha mantenido igual a lo largo de los años, respetando los patrones tradicionales, sin proponer modificaciones de base. Así, la mayoría de las moléculas reportadas incluye la combinación de un donador y un aceptor típico, con ligeras variaciones que no afectan a la reactividad: el agregado de cadenas carbonadas largas (para brindar lipofilidad) [2], la unión a un grupo fácilmente removible por acción de un estímulo (para crear sondas fluorescentes) [3], la combinación de distintas unidades en una misma molécula (para lograr la emisión de luz blanca) [4], entre muchas otras. Sin embargo, no existen trabajos de revisión orientados a desentrañar el funcionamiento del proceso desde el nivel intrínsecamente molecular, yendo más allá de los modelos. En este sentido, no cuesta mucho imaginar que, desde su descubrimiento, la ESIPT hacia un átomo de C

que se estudió en el capítulo anterior haya sido considerada como un ejemplo sumamente inusual y hasta en cierto grado poco intuitivo.

El objetivo de este capítulo es abordar un sistema típico de ESIPT hacia un átomo de N, haciendo foco en una modificación estructural típica (la extensión de la conjugación) que habitualmente es usada para lograr corrimientos batocrómicos en la absorbancia y en la emisión de los cromóforos. La idea principal es generar un cambio estructural sobre una estructura conocida, y demostrar que una alteración tan simple como el alargamiento del sistema  $\pi$  conjugado de una molécula puede tener consecuencias drásticas en el proceso de ESIPT, que resultan, además, contraintuitivas. Es importante destacar que, aún hablando de una de las familias más estudiadas de la historia, no está todo dicho acerca de la relación estructura actividad de los *hidroxifenil-oxazoles* [5]. Naturalmente, los resultados de este estudio pueden ser aplicados en cualquier otra familia de fluoróforos basados en ESIPT.

## 6.1.2

### La extensión de la conjugación como estrategia para lograr corrimientos batocrómicos

A lo largo de los últimos años, el diseño de fluoróforos orgánicos con un sistema  $\pi$ -conjugado se ha consolidado como una parte fundamental en el desarrollo de distintos materiales funcionales, tales como dispositivos fotovoltaicos [6], sondas fluorescentes [7], OLEDs [8], etc. Para muchos de estos usos es altamente deseable lograr una emisión de fluorescencia desplazada al rojo del espectro visible, con el objeto de minimizar la reabsorción de los fotones emitidos, o de incrementar la relación señal-ruido para las aplicaciones relacionadas con las bioimágenes [9]. En este contexto, los emisores basados en ESIPT cumplen perfectamente con los criterios esbozados, ya que su emisión típicamente se da con corrimientos batocrómicos inusualmente grandes ( $6000-12000\text{ cm}^{-1}$ ), motivo por el cual se los considera una de las clases de fluoróforos más atractivas.

Históricamente, una de las estrategias más empleadas para lograr corrimientos batocrómicos en los máximos de absorción (y/o fluorescencia) de los compuestos orgánicos ha sido la de expandir la conjugación de los sistemas  $\pi$  [10]. Este enfoque nace a partir del extenso conocimiento que se tiene acerca del comportamiento de las moléculas coloreadas y los cromóforos naturales que cuentan con sistemas  $\pi$  altamente conjugados, como en el caso del  $\beta$ -caroteno (Fig. 6.2).

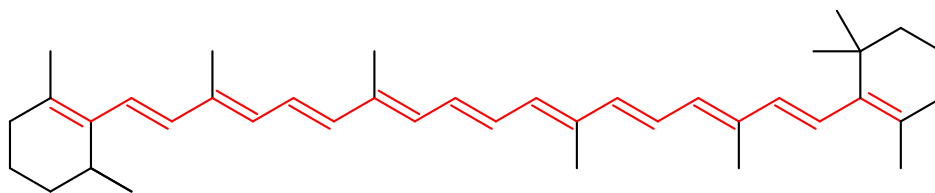


Figura 6.2 Representación ilustrativa del sistema conjugado del  $\beta$ -caroteno

En una aproximación clásica, podemos recordar del capítulo 4 que cuando una molécula orgánica absorbe un fotón, un electrón ubicado en el orbital molecular de mayor energía puede trasladarse a un orbital desocupado de energía más alta, en una transición de tipo HOMO→LUMO. Para que esa transición ocurra, el compuesto debe absorber un fotón con una energía que coincida con la diferencia de energía entre los orbitales HOMO y LUMO, conocida como *gap HOMO-LUMO* o, simplemente,  $\Delta E$ . Si el fotón absorbido se encuentra dentro del espectro visible, la molécula será coloreada, y el color que veremos será el *complementario* del color correspondiente a la longitud de onda del fotón absorbido.

Por lo general, la expansión de la conjugación del sistema  $\pi$  conlleva una disminución del  $\Delta E$ , como consecuencia de una modificación en las energías de los orbitales moleculares frontera, con lo cual los cromóforos pueden absorber fotones de más baja energía. La implementación de esta idea en síntesis orgánica ha sido usada como una herramienta eficiente para obtener energías de excitación cada vez menores en sistemas bien estudiados, como las cianinas [11] o los rilenos [12], entre otros. Normalmente, la emisión de fluorescencia también puede ser manipulada empleando la misma estrategia. Sin embargo, esto no siempre se cumple para aquellas moléculas que experimentan una modificación significativa de su estructura en el estado excitado. Una de las excepciones típicas son los compuestos capaces de experimentar ESIPT, cuyo comportamiento será estudiado a continuación.

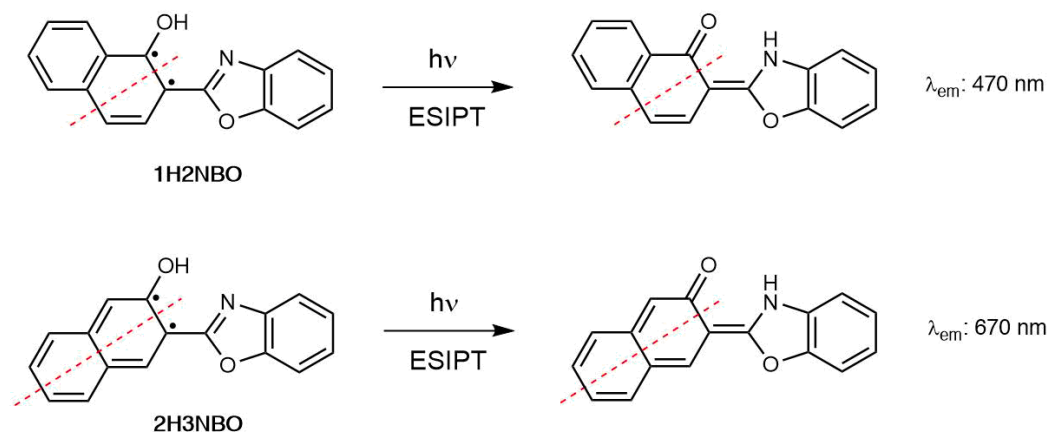
## 6.2

### Caso de estudio: extensión de la conjugación del 2-hidroxifenil-benzoxazol y su impacto en el proceso de ESIPT

Como ya tuvimos oportunidad de remarcar, uno de los motivos estructurales más populares que experimentan ESIPT es el 2-(2'-hidroxifenil)-benzoxazol (**HBO**), el cual, al igual que el 2-(2'-hidroxifenil)-benzotiazol (HBT), ha sido extensamente estudiado durante los últimos 40 años, y empleado en numerosas aplicaciones [5]. A pesar de que existe un conocimiento muy acabado acerca de este tipo de estructuras como emisores basados en ESIPT, existen pocos estudios que traten con propiedad el impacto que la extensión de la conjugación ejerce sobre las propiedades emisivas de este sistema.

Nagaoka *et al.* fueron los primeros en plantear que la emisión de ESIPT depende de la extensión de la conjugación del sistema fenólico del **HBO** [13]. En esa original propuesta, los autores interpretaron resultados experimentales basándose en el *modelo del plano nodal* propuesto por ellos mismos [14], del que hablaremos con más detalle más adelante. De acuerdo con ese modelo, la estabilización de la transferencia de protón en estado excitado puede ser explicada si se considera el plano nodal de la función de onda en ese estado. Bastante tiempo después, Ijima *et al.* estudiaron el proceso de ESIPT en sistemas naftólicos de tipo 2-(2'-hidroxiaril)-benzazoles concluyendo que, en comparación con el **HBO**, esos derivados mostraban bandas de absorción a mayores longitudes de onda, pero *bandas de emisión de las especies ceto a*

longitudes de onda más cortas [15]. Recientemente, estas observaciones experimentales han sido revisadas a la luz de la regla de Baird [16] (a la cual también dedicaremos unas palabras en las siguientes páginas), proveyendo una explicación para el “comportamiento anómalo” de los derivados de **HBO** estudiados por Ijima *et al.*



**Fig. 6.3** ES IPT en los derivados de **HBO** benzanulados, **1H2NBO** y **2H3NBO** estudiados por Nagaoka *et al.* [13]. Las líneas rojas indican el plano nodal, ortogonal al plano molecular. Los puntos representan los electrones  $\pi$  solitarios.

Todos los aportes mencionados se enfocaron solamente en la extensión del sistema  $\pi$  del fenol, mientras que la elongación de la otra parte de la molécula de **HBO** aún continúa sin ser explorada. Por este motivo, decidimos expandir el análisis considerando la mitad heterocíclica, es decir, el sistema oxazol, a fin de indagar no sólo en el comportamiento frente a la radiación electromagnética, sino también la reactividad del proceso de ES IPT.

En este capítulo demostramos que la expansión de la conjugación a lo largo del eje más largo de la estructura del benzoxazol no conduce necesariamente a un desplazamiento hacia el rojo en la emisión. Los cálculos de DFT y TDDFT nos permitieron ahondar en la indagación propuesta, y elaborar una explicación plausible del comportamiento observado. Los resultados de nuestro trabajo pueden ser también racionalizados invocando la regla de Baird y el modelo del plano nodal, tal como se ha hecho en otros estudios, lo que demuestra la complementariedad que existe entre estos enfoques.

## 6.3

### Resultados y discusión

El objetivo de este estudio es establecer una comparación entre el comportamiento frente a la ES IPT de tres hidroxifenil-azoles con sistemas heterocíclicos de distinto tamaño: 2-(2'-hidroxifenil)-oxazol (**HPO**), 2-(2'-hidroxifenil)-benzoxazol (**HBO**) y 2-(2'-hidroxifenil)-naftoxazol (**HNO**). A lo largo del texto se trazarán paralelismos entre los tres sistemas.

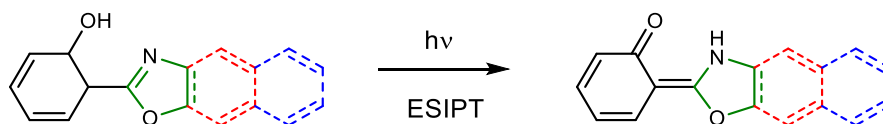


Figura 6.4 ESIPT en la familia de los hidroxifenil-oxazoles.

### 6.3.1

#### Síntesis

El compuesto **HNO** fue sintetizado de acuerdo con un protocolo extraído de la literatura [17] (ver detalles en la sección “Procedimientos experimentales”).

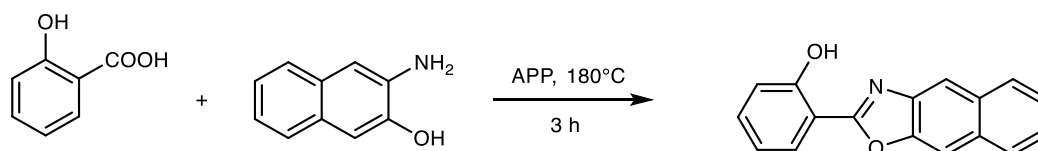


Figura 6.5 Síntesis de HNO

### 6.3.2

#### Propiedades espectroscópicas

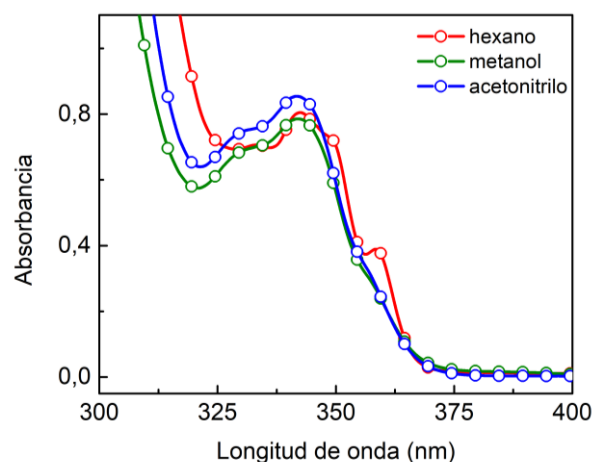
En primer lugar, se analizan las propiedades espectroscópicas de los tres compuestos como punto de partida. A lo largo del capítulo se comparará la información experimental recabada en este trabajo sobre el **HNO** con la documentada en bibliografía acerca de **HBO** y **HPO**. Los datos computacionales correspondientes a los tres compuestos fueron producidos por nosotros en su totalidad.

#### 6.3.2.1

##### Absorción UV-visible

El espectro de absorción de **HPO** informado en la literatura presenta una transición  $S_0 \rightarrow S_1$  de tipo  $\pi\pi^*$ , con un máximo alrededor de 306-310 nm en distintos solventes [18], mientras que el máximo de absorción reportado para la misma transición en el compuesto **HBO** se encuentra situado en 330-334 nm [5d]. Este máximo está levemente corrido al rojo (a 342-343 nm) en el caso del compuesto **HNO** (Fig. 6.5). Claramente, la extensión de la conjugación conlleva un corrimiento batocrómico, sin importar el solvente empleado.




**Figura 6.6** Espectros de absorción de HNO en distintos solventes.

El modelado computacional de la transición vertical  $S_0 \rightarrow S_1$  para los tres compuestos empleando cálculos de TDDFT al nivel B3LYP/6-31+G(d) en acetonitrilo (modelo PCM) predice energías de 4,04 eV (308 nm), 3,77 eV (329 nm) y 3,43 eV (363 nm), respectivamente. Como se puede notar, la concordancia que existe entre los datos experimentales y los calculados es muy buena; los cálculos realizados empleando otros funcionales arrojaron resultados más alejados de los valores experimentales (Tabla 6.1).

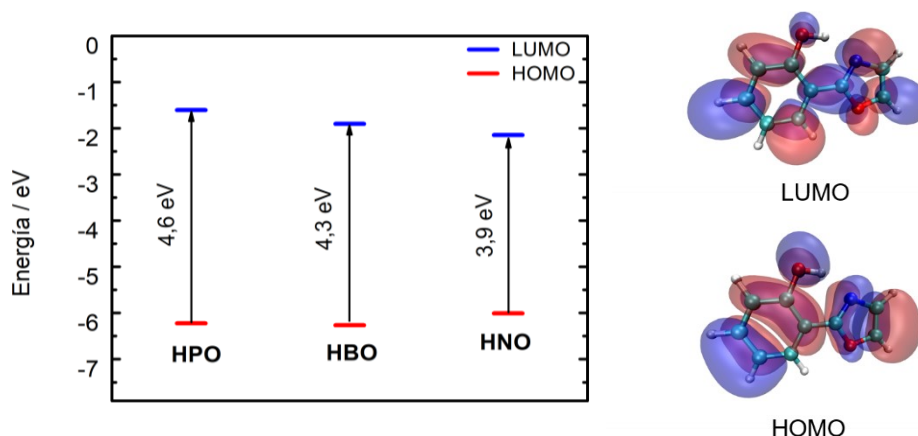
**Tabla 6.1** Longitudes de onda de absorción experimentales y teóricas para cada compuesto

Compuesto	$\lambda_{\text{absorción}}$ (experimental, nm) <sup>a</sup>	$\lambda_{\text{absorción}}$ (teórica, nm) <sup>b</sup>				
		B3LYP	CAM- B3LYP	M06-2X	PBE0	wB97XD
<b>HPO</b>	306, <sup>a</sup> 306, <sup>b</sup> 309 <sup>c</sup>	308	288	283	301	287
<b>HBO</b>	330, <sup>d</sup> 334, <sup>c</sup> 333 <sup>e</sup>	329	303	299	321	301
<b>HNO</b>	343, <sup>f</sup> 342, <sup>c</sup> 342 <sup>d</sup>	363	322	320	351	312

<sup>a</sup> Etanol, <sup>b</sup> acetonitrilo, <sup>c</sup> hexano, <sup>d</sup> metanol, <sup>e</sup> diclorometano, <sup>f</sup> ciclohexano. \* Datos extraídos de las referencias 18 (para **HPO**) y 5d (para **HBO**).

De acuerdo con los cálculos de DFT, la transición vertical hacia el primer estado excitado es HOMO  $\rightarrow$  LUMO en todos los casos. La elongación del sistema  $\pi$  produce una disminución del *gap* energético HOMO-LUMO, y es notable que la extensión de la conjugación ejerce un impacto más grande en la energía del LUMO con relación a la del HOMO.

El análisis cualitativo de la distribución HOMO-LUMO (Fig. 6.7) revela que la excitación  $S_0 \rightarrow S_1$  tiene carácter parcial de transferencia de carga. Ya tendremos oportunidad de observar que, interesantemente, este carácter parece disminuir a medida que crece el tamaño del sistema  $\pi$ .

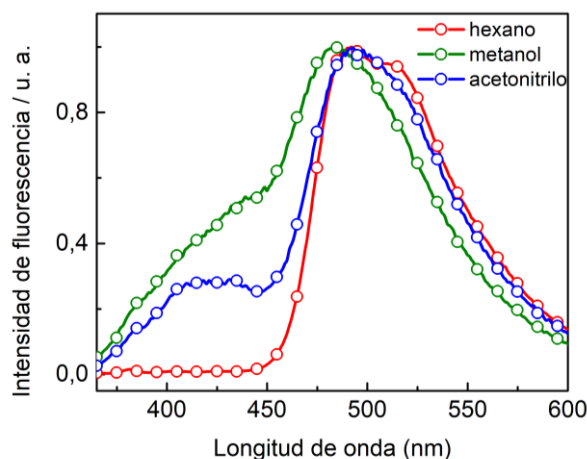


**Figura 6.7** Niveles de energía HOMO-LUMO para los tres compuestos (izquierda); distribución del HOMO (derecha, abajo) y del LUMO (derecha, arriba) para **HPO**.

### 6.3.2.2

#### Emisión de fluorescencia

Los espectros de fluorescencia de **HPO** y **HBO** reportados en literatura muestran una emisión dominante del tautómero *ceto* en solventes apolares, y emisión dual proveniente de las formas *enol* y *ceto* en solventes polares, como metanol o acetonitrilo (Tabla 6.2). La fluorescencia estacionaria a temperatura ambiente del compuesto **HNO** también presenta emisión dual en metanol y acetonitrilo, y emisión solamente del *ceto* en hexano (Fig. 6.7). La emisión normal (es decir, la correspondiente al tautómero *enol*) de **HNO** está centrada en 415 nm, considerablemente desplazada hacia el rojo con respecto a la emisión normal de **HBO** y **HPO**. La emisión de la forma *ceto* de **HNO** exhibe un máximo a 493 nm en ciclohexano, que no se sufre un corrimiento espectral significativo al pasar de ese hidrocarburo a otros solventes más polares. A diferencia de este comportamiento casi independiente de la polaridad del solvente, la emisión de longitud de onda más corta presenta un desplazamiento solvatocrómico positivo, desde 381 nm en hexano (casi imperceptible en el espectro de la Fig. 6.8) a 415 nm en acetonitrilo y a 430 nm en metanol. Este comportamiento concuerda con una forma *enólica* con una alta separación de carga en el estado  $S_1$ , y con una forma *ceto* en la que esa polarización se ve compensada con la translocación del protón. En los compuestos **HPO** y **HBO** este efecto es, lógicamente, menos pronunciado, ya que la polarización del tautómero *enol* una vez que ocurre la fotoexcitación es menos abrupta.


**Figura 6.8** Espectros de emisión de HNO en distintos solventes

Notablemente, la longitud de onda de la emisión que nace del proceso de ESIPT permanece casi inalterada al pasar de **HPO** (480 nm en metilciclohexano [18]) a **HBO** (493 nm en 3-metilpentano [19]) y a **HNO** (493 en hexano) en solventes de baja polaridad. En contraposición a lo observado previamente por Nagaoka [13], Ijima [15] y otros para derivados naftalénicos y antracénicos de **HBO**, en nuestro caso la benzanulación ejerce un efecto casi nulo en la energía de la emisión de tipo *proton-transfer*.

**Tabla 6.2.** Máximos de emisión de fluorescencia experimentales.

Compuesto	$\lambda_{N^*}$ (nm)	$\lambda_{K^*}$ (nm)	Solvente
<b>HPO</b> <sup>a</sup>	340	480	metilciclohexano
	345	460	etanol
	345	465	acetonitrilo
<b>HBO</b> <sup>b</sup>	362	500	hexano
	365	474	metanol
	370	463	DMSO
<b>HNO</b> <sup>c</sup>	-	493	hexano
	430	483	metanol
	415	493	acetonitrilo

<sup>a</sup> Ref. 18. <sup>b</sup> Ref. 5d. <sup>c</sup> Este trabajo.

Del mismo modo que con la absorción, los cálculos teóricos reprodujeron correctamente las longitudes de onda de emisión de los tautómeros *enol* y *ceto* para los tres compuestos. Cabe destacar que el modelado de la emisión de fluorescencia es una tarea mucho más compleja que la simulación de la absorbancia UV-visible. Esto, brevemente, se debe a que para el cálculo de la longitud de onda de absorción es necesario determinar la energía de la transición vertical  $S_0-S_1$  (o a cualquier estado electrónicamente excitado de interés), de acuerdo con el principio de Franck-Condon, por lo que no es necesario simular ningún proceso de relajación en el estado excitado. Por otro lado, para computar la energía de fluorescencia sí es menester que la molécula se *relaje* hacia un mínimo en  $S_1$  (en nuestro caso), para determinar la diferencia de energía que existe entre ese punto estacionario y el estado basal. Dada la naturaleza de

este cálculo, y la implementación actual de 'TDDFT' para modelar los estados excitados, resulta mucho más costoso computacionalmente realizar una optimización estructural en estado excitado en el estado fundamental; de ahí la dificultad del método y, sobre todo, el mayor margen de error del cálculo.

Los cálculos teóricos a nivel B3LYP/6-31+G(d) en diclorometano arrojaron los valores de emisión que se muestran en la Tabla 3. Como puede verse, el acuerdo con los datos experimentales mostrados más arriba es muy bueno.

**Tabla 6.3** Máximos de emisión teóricos

Compuesto	$\lambda_{\text{emisión}}$ (teórica, nm)	
	enol S1	ceto S1
<b>HPO</b>	349,9	443,0
<b>HBO</b>	383,7	463,8
<b>HNO</b>	428,8	484,6

Al igual que vimos para la absorbancia, los valores más cercanos a los experimentales se obtienen con el funcional B3LYP, mientras que otros funcionales comúnmente usados en literatura presentan errores considerables. Para demostrar esta observación se realizó un pequeño cotejo entre el desempeño de distintos funcionales para reproducir la emisión del compuesto **HNO**, en diferentes solventes (Tabla 6.4).

**Tabla 6.4** Evaluación de distintos funcionales para reproducir las energías de emisión

Tautómero	Solvente	$\lambda_{\text{emisión}}$ (teórica, nm)				
		B3LYP	CAM-B3LYP	M06-2X	PBE0	wB97XD
<i>enol</i> S <sub>1</sub>	Ciclohexano	418,5	361,7	360,4	396,9	355,7
	Diclorometano	428,8	378,5	376,8	409,4	372,1
	Acetonitrilo	433,4	383,3	381,6	413,7	376,7
	Metanol	433,3	383,2	381,4	413,6	376,6
<i>ceto</i> S <sub>1</sub>	Ciclohexano	497,4	424,5	429,2	470,7	420,9
	Diclorometano	484,6	429,2	434,4	463,8	426,7
	Acetonitrilo	483,2	431,0	436,4	463,1	428,6
	Metanol	483,2	430,9	436,3	463,2	428,5

En general, todos los funcionales probados predicen emisiones más energéticas que B3LYP, tanto para la forma *enol* como para la *ceto*. Los funcionales híbridos (B3LYP y PBE0) son los que arrojan valores más cercanos a los experimentales. Curiosamente, el funcional meta-híbrido GGA, M06-2X, y los funcionales separados por rango CAM-B3LYP y wB97XD muestran emisiones corridas al azul, con valores similares entre sí. Este comportamiento es típico de estos funcionales, y ya ha sido observado en otros sistemas que experimentan ESIPT [20].

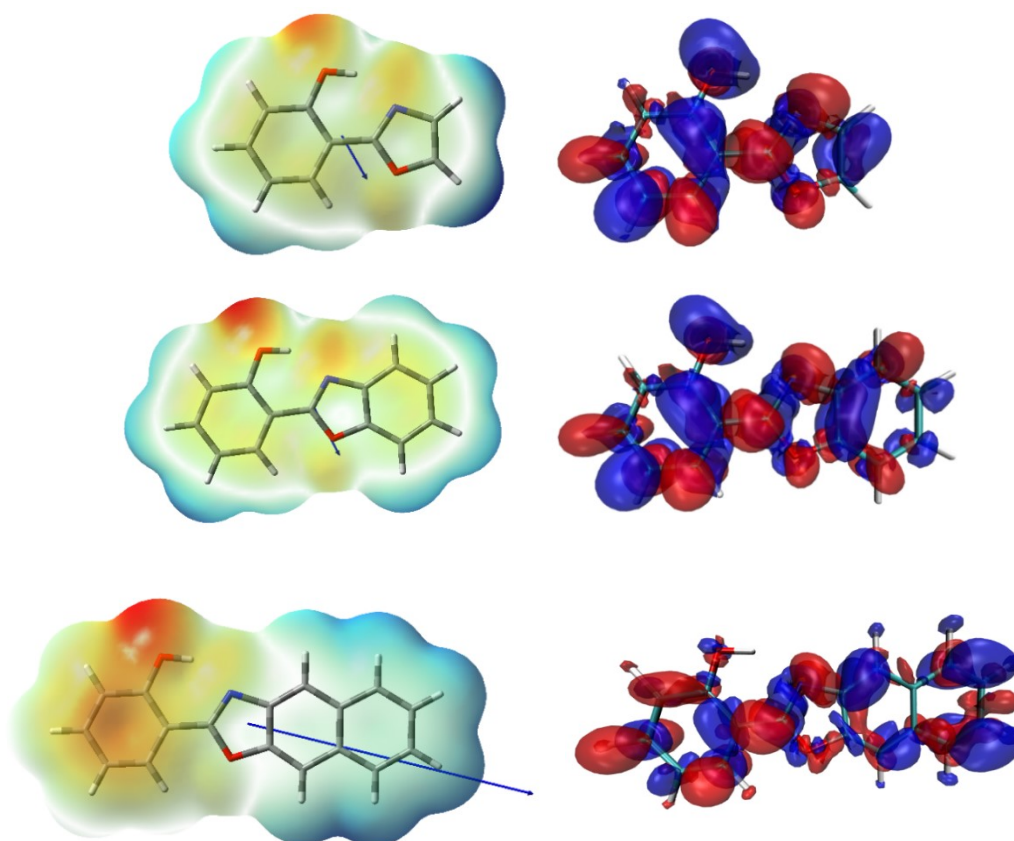
### 6.3.3

#### Efecto de la benzanulación en el carácter de la excitación $S_0 \rightarrow S_1$

Como hemos anticipado, la transición HOMO $\rightarrow$ LUMO en los fluoróforos estudiados tiene cierto carácter de transferencia de carga, algo que es habitual en los cromóforos que experimentan ESIPT, y que hemos estudiado en el capítulo anterior. Para analizar el efecto que ejerce añadir anillos aromáticos a la unidad heterocíclica sobre el proceso de transferencia electrónica, se determinó cualitativa y cuantitativamente el alcance de dicho proceso para cada uno de los compuestos en estado excitado empleando cálculos de TDDFT, como se hizo hasta ahora.

La Fig. 6.9 (derecha, página siguiente) muestra el cambio de la densidad electrónica que tiene lugar después de la excitación. En **HPO**, el cambio de la densidad sobre el grupo hidroxilo es grande (lóbulo azul), lo que tiene su contraparte en la ganancia de densidad electrónica sobre el átomo de N. Este comportamiento ha sido relacionado en reportes previos con la estabilización del tautómero *ceto* que se formará luego en  $S_1$ . Para **HBO**, la redistribución de la densidad electrónica una vez que la molécula ha sido excitada es similar a la de **HPO**, aunque puede percibirse un cambio algo menor en la densidad electrónica sobre el hidroxilo y el átomo de N. Sin embargo, la situación se revierte en el caso de **HNO**, dado que la transición  $S_0 \rightarrow S_1$  da lugar a una redistribución diferente, en la que la densidad electrónica se traslada fundamentalmente desde la unidad de naftoxazol hacia la parte fenólica de la molécula. Esta inversión de la dirección de transferencia de carga es una consecuencia directa de la extensión del sistema heterocíclico fusionado, por el hecho de haber incorporado un anillo rico en electrones a la estructura.

En la Fig. 6.9 se muestran los mapas de potencial electrostático en el primer singlete excitado para los tres compuestos, junto con la magnitud de los momentos dipolares. El gran momento dipolar del **HNO** en  $S_1$  está relacionado con la polarización que sufre una vez que se hubo producido la transición vertical. Debido a la gran transferencia de carga que tiene lugar, la reacción de ESIPT podría experimentar cierta barrera energética, esencialmente inducida por la polaridad del solvente, separando las formas *enol* y *ceto* a lo largo de la coordenada de reacción. En el caso de **HBO** y **HPO** este efecto es menos esperable, ya que los momentos dipolares en el estado excitado de la forma *enol* son sensiblemente menores. En suma, el comportamiento distintivo de **HNO** frente a sus análogos puede llegar a tener una fuerte influencia en la reactividad del proceso ESIPT, como se discutirá más abajo.



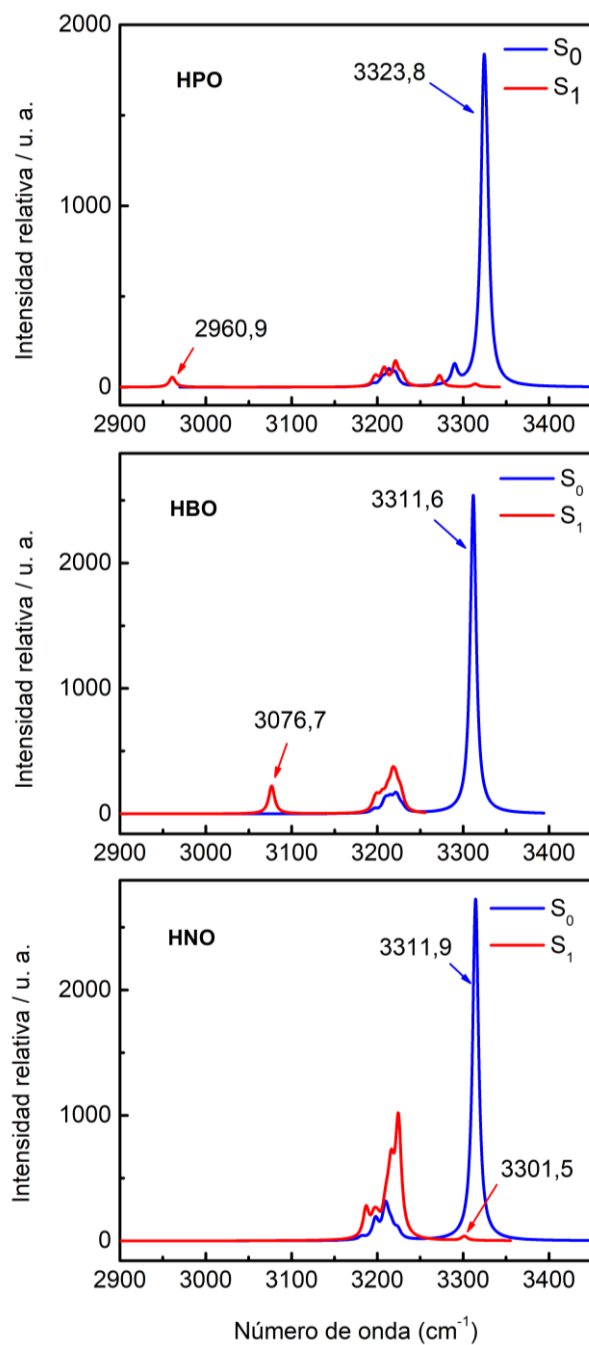
**Figura 6.9** Mapas de potencial electrostático y momento dipolar (izquierda) para los tres compuestos: **HPO** (arriba), **HBO** (medio) y **HNO** (abajo). Derecha: gráficos de diferencia de densidad ( $S_1-S_0$ ). Las zonas rojas/azules marcan un incremento/decremento de densidad electrónica.

### 6.3.4

#### Impacto de la benzanulación sobre la fuerza del enlace puente-H

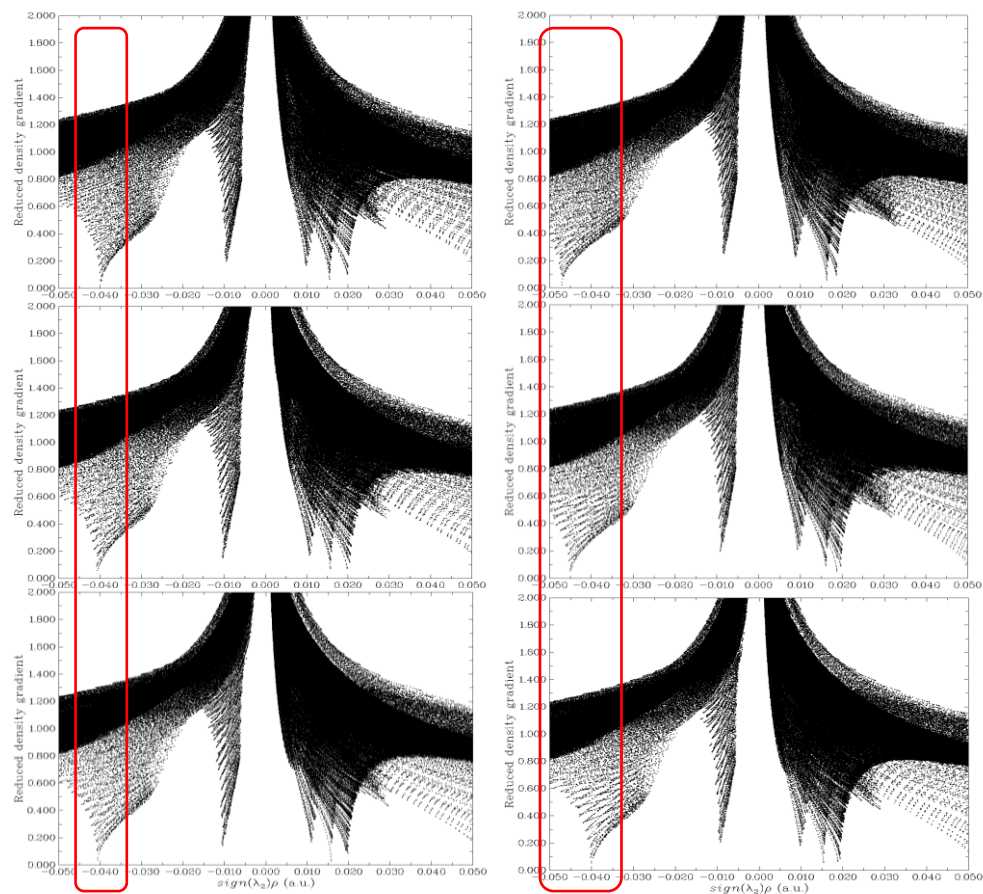
Como ya hemos discutido anteriormente, la existencia de un puente-H entre el donador del protón y su aceptor es un prerequisite para que se produzca la ESIP<sup>T</sup>. Para la mayoría de los sistemas ESIP<sup>T</sup> es bien sabido que dicha interacción se hace más fuerte una vez se produce la fotoexcitación, lo que da lugar a un proceso espontáneo, casi sin barrera de activación. La fuerza de la interacción puente-H puede ser estimada - como también hemos desarrollado previamente- mediante el cálculo de los modos de vibración en el infrarrojo correspondientes al enlace OH en los estados fundamental y excitado.

Los resultados del análisis de las frecuencias IR para **HPO**, **HBO** y **HNO** sugieren diferentes comportamientos entre ellos (Fig. 6.10). En **HPO**, el modo vibracional correspondiente al estiramiento del enlace O-H presenta un desplazamiento hacia el rojo en  $363,8\text{ cm}^{-1}$  tras la excitación, pasando de  $3323,8\text{ cm}^{-1}$  en  $S_0$  a  $2960,9\text{ cm}^{-1}$  en  $S_1$ , lo que proporciona evidencia de que el enlace O-H---N se hace más fuerte en  $S_1$ . En el caso de **HBO**, este efecto es ligeramente más pequeño, con un desplazamiento al rojo de  $234,9\text{ cm}^{-1}$ .



**Figura 6.10** Espectros IR simulados para los tres compuestos, donde se muestra el corrimiento al rojo del modo de estiramiento O-H.

Curiosamente, para **HNO** el fortalecimiento de la interacción de puente-H en el estado S<sub>1</sub> parece ser casi insignificante, ya que el cambio en la frecuencia vibracional del O-H al ir desde S<sub>0</sub> a S<sub>1</sub> es sólo de 10,4 cm<sup>-1</sup>. Este resultado nos llevó a buscar más información sobre la naturaleza de estas interacciones, empleando otros métodos. Para ello, se emplearon los análisis NCI (de interacciones no covalentes) y QTAIM (*Quantum Theory of Atoms in Molecules*) para caracterizar la fuerza del puente-H en los estados basal y excitado para cada compuesto de manera cualitativa y cuantitativa.



**Figura 6.11** Gráficos de dispersión RDG obtenidos del análisis de NCI para **HPO** (arriba), **HBO** (medio) y **HNO** (abajo). A la izquierda, estado basal; a la derecha, estado excitado. La espiga de la izquierda en cada gráfico corresponde al puente-H entre O y N. Nótese como se desplaza a la izquierda al pasar de  $S_0$  a  $S_1$ , excepto para **HNO**.

El análisis cualitativo de NCI reveló la existencia de una fuerte interacción de enlace-H para **HPO** y **HBO** en  $S_0$ , que se hace más fuerte en  $S_1$  (Fig. 6.11). Por otro lado, en el caso de **HNO**, el puente-**HNO** se hace más fuerte tras la excitación; en realidad, parece permanecer sin cambios, o incluso ligeramente debilitado.

El análisis topológico de la densidad electrónica basado en QTAIM permite caracterizar la existencia de una interacción de tipo puente-H en una manera más cuantitativa, mediante la identificación de los puntos críticos de enlace (BCP) y la posterior evaluación de algunos parámetros clave como la densidad electrónica  $\rho(r)$ , su Laplaciano  $\nabla^2\rho(r)$ , la densidad de energía potencial  $V(r)$ , etc. En el capítulo 3 hemos visto cómo este último parámetro permite estimar la fuerza del enlace-H, que es exactamente la mitad de ese valor.

Aplicado a nuestros fluoróforos, el análisis topológico confirmó la presencia de un puente-H fuerte\* para todos los compuestos tanto en estado basal como excitado. Se encontraron excelentes correlaciones entre la distancia H-N y  $\rho(r)$ ,  $\nabla^2\rho(r)$ , la densidad de energía total electrónica  $H(r)$  y la energía del puente-H para los tres compuestos en estado basal y excitado, lo que da cuenta de la capacidad del método

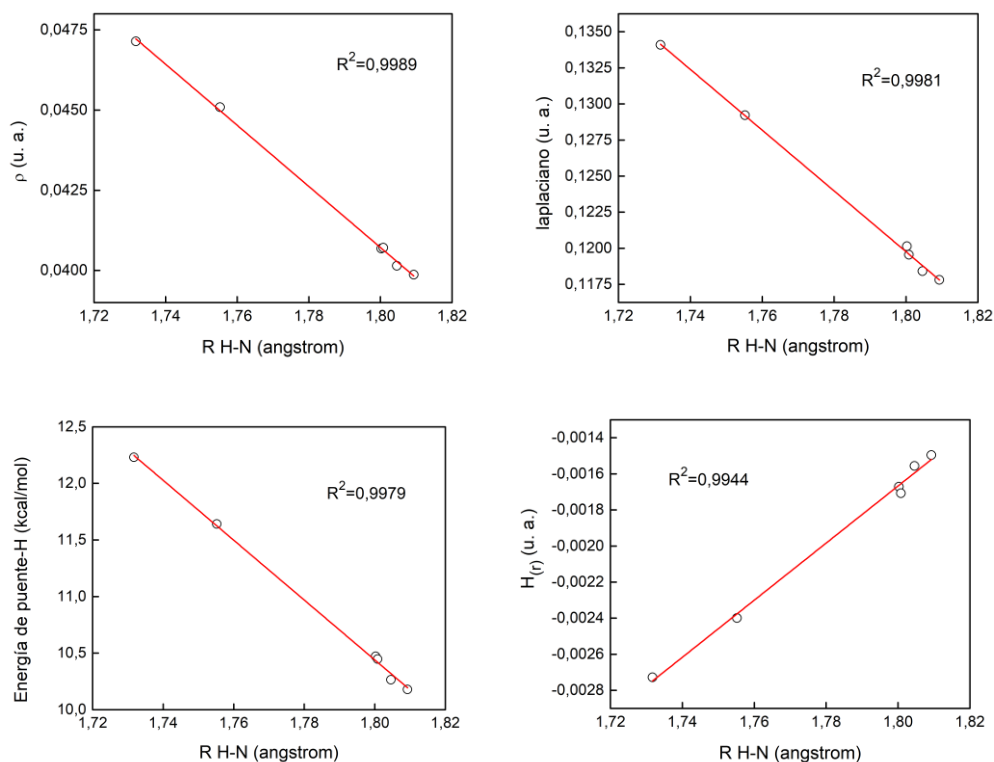
\* Un enlace de puente-H se considera como “fuerte” si  $\rho(r) \geq 0,03$ .



para relacionar los cambios estructurales con la fuerza de la interacción, plasmada en cada uno de los descriptores mencionados (Fig. 6.12).

**Tabla 6.5** Parámetros distinguidos obtenidos del análisis QTAIM

Compuesto	RH-N, Å	$\rho(r)$ , u. a.	$\nabla^2\rho(r)$ , u.a.	$V(r)$ , u. a.	Energía puente-H, kcal/mol	$\Delta E$ puente-H $S_0 \rightarrow S_1$ , kcal/mol
<b>HPO</b> $S_0$	1,8093	0,0399	0,1178	-0,0324	10,1795	2,0512
<b>HBO</b> $S_0$	1,8003	0,0407	0,1201	-0,0334	10,4723	1,1689
<b>HNO</b> $S_0$	1,8008	0,0407	0,1195	-0,0333	10,4479	-0,1834
<b>HPO</b> $S_1$	1,7317	0,0471	0,1341	-0,0389	12,2307	
<b>HBO</b> $S_1$	1,7552	0,0451	0,1292	-0,0371	11,6412	
<b>HNO</b> $S_1$	1,8046	0,0401	0,1184	-0,0327	10,2645	



**Figura 6.12** Correlaciones entre la distancia H-N y los distintos parámetros obtenidos del análisis.

De acuerdo a los resultados del análisis QTAIM (Tabla 6.5), el puente-H en **HPO** resulta considerablemente fortalecido en  $S_1$ , por aproximadamente 2,05 kcal/mol, mientras que para **HBO** este incremento en la energía del enlace es de 1,17 kcal/mol. A diferencia de lo que sucede en esos casos, la fotoexcitación *debilita* el enlace de puente-H del compuesto **HNO** en 0,18 kcal/mol, lo que concuerda con lo observado en las simulaciones de los espectros IR y en el análisis NCI.

Los resultados observados pueden explicarse teniendo en cuenta la redistribución de la densidad electrónica que se produce tras la excitación. La razón por la cual el puente H en **HPO**, **HBO** y muchos otros sistemas se hace más fuerte en el estado  $S_1$

se debe al hecho de que la densidad electrónica sobre el átomo N es mayor (como consecuencia de la transferencia de carga parcial), por lo que es más básico en el estado  $S_1$ . En **HNO** esto no sucede, ya que la densidad electrónica se aleja del átomo N, debido a la relocalización inversa de electrones que tiene lugar. Por lo tanto, en  $S_1$  el N aceptor del compuesto **HNO** es tanto o menos básico que en  $S_0$ , lo que debería resultar en una reactividad en estado excitado *similar a la reactividad en estado basal*. Para confirmar esta hipótesis es necesario modelar el perfil de la reacción en ambos estados electrónicos.

### 6.3.5

#### Impacto de la extensión de la conjugación sobre el perfil energético del proceso de ES IPT

El modelado computacional del proceso de transferencia de protón en los estados basal y excitado arrojó resultados sumamente interesantes. En estado basal, la barrera energética para la tautomerización es bastante alta en todos los casos (cerca de los 0,5 eV), lo que excluye potencialmente la presencia del tautómero *ceto* como una de las entidades químicas capaces de absorber luz en  $S_0$ , a 298 K. La SEP del estado  $S_0$  de **HNO** yace ligeramente a energías más bajas que las de **HBO** y **HPO** (Fig. 6.13 (a)), lo que indica que dicha forma *ceto* en  $S_0$  es un poco más estable que las demás. Dado que existe una gran diferencia energética entre los tautómeros *enol* y *ceto* en estado basal, la *back-proton transfer* (el proceso inverso) casi no presenta barrera.

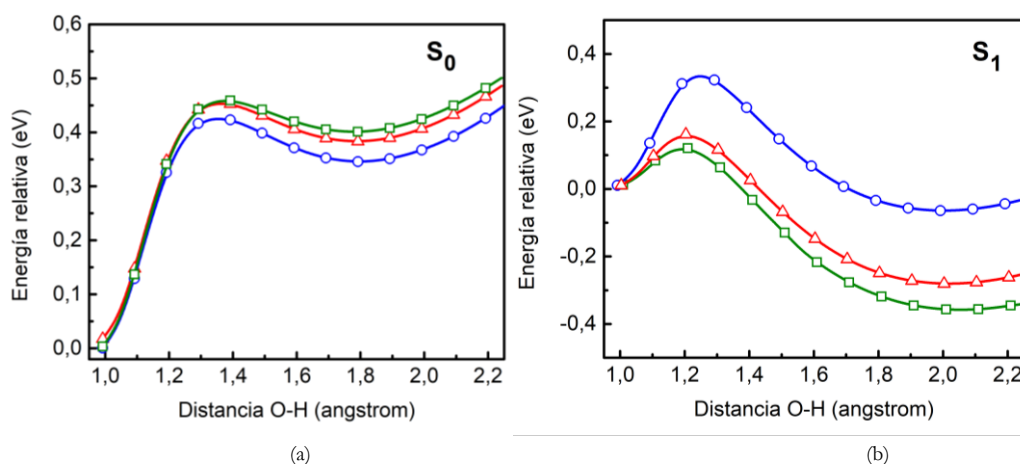


Figura 6.13 SEP modeladas para los HPO (verde), HBO (rojo) y HNO (azul) en los estados basal (a) y excitado (b).

La excitación vertical en la región de Franck-Condon del estado  $S_1$  de la forma *enol* de los tres fluoróforos se encuentra entre 3,43 eV-4,04 eV según los experimentos y entre 3,86-4,62 eV según los cálculos. Una vez alcanzado el mínimo adiabático de la forma *enol* en  $S_1$ , la gran diferencia entre los perfiles de reacción de los tres compuestos reside en la barrera energética del proceso de transferencia de protón. Para **HPO**, la

barrera es de 0,12 eV (aprox. 2,8 kcal/mol); para **HBO**, de 0,17 eV (3,8 kcal/mol), y de 0,34 eV (8,0 kcal/mol) para **HNO** (Fig. 6.13 (b)).

A medida que aumenta el tamaño del sistema oxazólico incrementa la energía de activación del proceso, lo que tiene consecuencias directas en el perfil espectroscópico de los compuestos: mientras más alta sea la barrera, mayor proporción de emisión *normal* habrá en relación a la emisión del tautómero *ceto*. En la Figura 6.13 (b) puede verse además que el aumento de la conjugación tiene un efecto negativo en la estabilización del tautómero *ceto*, por lo que la energía de la forma *ceto* del derivado **HNO** tiene casi la misma energía que la forma enólica. Esto, sumado a la mayor barrera energética para la transferencia, conduce a un favorecimiento del tautómero *enol*, lo que se ve reflejado en la emisión dual del compuesto.

En vista de esto, se puede concluir que el alargamiento del sistema heterocíclico va en detrimento de la transferencia de protón en el estado  $S_1$ , y que por lo tanto la emisión del *enol* se hace competitiva con la del *ceto*. En las mismas condiciones es esperable obtener una mayor emisión dual para el **HNO** que para **HBO** y **HPO**, en ese orden. Este comportamiento corrobora la hipótesis formulada más arriba: teniendo en cuenta la redistribución de la densidad electrónica que ocurre luego de la fotoexcitación: mientras más rico en electrones sea el sistema aceptor heterocíclico en estado basal, más pronunciado va a ser el efecto del transporte de carga hacia el fenol (en el sentido opuesto al buscado para la ESIPT) en estado excitado, lo que explica las barreras energéticas observadas y la energía relativa de los tautómeros.

Se podría sugerir, además, que se esperarían resultados similares a los observados para **HNO** en el caso de un derivado de **HBO** que, en lugar de tener un anillo aromático adicional, tuviera un grupo  $\text{NH}_2$  unido al heterociclo, por lo que sería esperable obtener una marcada emisión dual para ese sistema. Tal hipótesis ya ha sido confirmada recientemente, y se ha observado un comportamiento en el cual la transferencia de carga desde el heterociclo hacia el fenol es tan pronunciada que domina a la ESIPT [21].

## 6.3.6

### Racionalización de los resultados: el modelo del plano nodal y la regla de Baird

Hasta aquí hemos observado que la benzanulación del sistema heterocíclico del **HBO** no conduce a un corrimiento significativo hacia el rojo de la emisión de fluorescencia, a diferencia de lo que ocurre en otros sistemas. Para comparar nuestros resultados con los ejemplos de la literatura, conviene introducir dos enfoques teóricos interesantes: el modelo del plano nodal y la regla de Baird.

#### 6.3.6.1

##### El modelo del plano nodal

A principios de la década de 1990, Nagaoka *et al.* demostraron que la reactividad fotoquímica de un gran número de sistemas puede ser explicada teniendo en cuenta el

plano nodal de la función de onda de los compuestos en el estado excitado [14]. Los autores comenzaron estudiando la transferencia de protón en el estado excitado en el *o*-hidroxibenzaldehído, y elaboraron el germen de su teoría para ese sistema analizando la disposición del plano nodal del patrón del sistema  $\pi$  en estado excitado. En el estado  ${}^1L_a$  del benceno, este plano es secante a dos de los enlaces C-C, por lo que uno de los “enlaces dobles” del benceno se divide virtualmente en dos electrones  $\pi$  separados, uno en el  $C_1$  y otro en el  $C_2$  (Fig. 6.14). Si se sustituyen los átomos de H unidos a esos carbonos por un grupo CHO y uno OH, el benceno se transforma en *o*-hidroxibenzaldehído. Ahora bien, si ocurre la fototautomerización en estado excitado, los dos electrones pueden deslocalizarse a ambos lados del plano nodal, gracias a la formación de los enlaces C=O y C=C en el tautómero *ceto*. Esta deslocalización estabiliza el nivel  ${}^1L_a$  del compuesto, por lo que se produce una inversión en el orden de los niveles  ${}^1L_a$  y  ${}^1L_b$ . El comportamiento descrito muestra cómo el modelo del plano nodal es capaz de explicar la estabilización del tautómero *ceto* en el estado excitado, una característica típica del proceso de ES IPT.

Más tarde, los autores expandieron el estudio hacia otros sistemas, incluido el del **HBO**, como se mencionó al comienzo de este capítulo [13]. En el artículo en cuestión se presenta un análisis del comportamiento emisivo de algunos derivados de **HBO** benzanulados en distintas posiciones, a la luz del modelo del plano nodal, llegando a una interesante conclusión: si la benzanulación es realizada a lo largo del plano nodal, la emisión del tautómero *ceto* se verá corrida al rojo del espectro, pero si la elongación del sistema conjugado sigue otra dirección no sólo no habrá corrimiento batocrómico alguno, sino que puede observarse lo contrario (Fig 6.15). Si se realizan dos benzanulaciones sucesivas en la dirección del plano nodal, la estabilización del estado  $S_1$  es tan grande que se observa la emisión *anti-Kasha* desde el nivel  $S_2$ , posibilitada por la considerable diferencia energética que existe entre ambos estados, lo que causa que la conversión interna sea relativamente más lenta que en la mayoría de los sistemas.

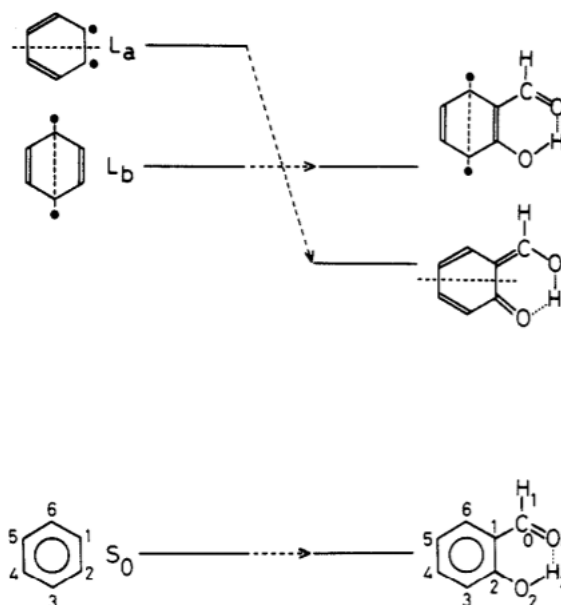
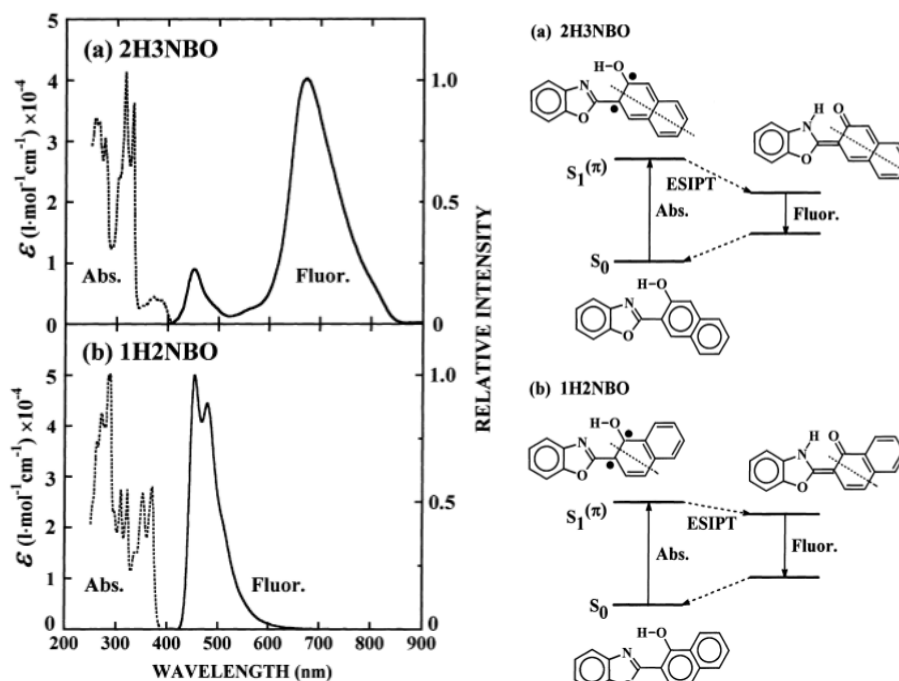
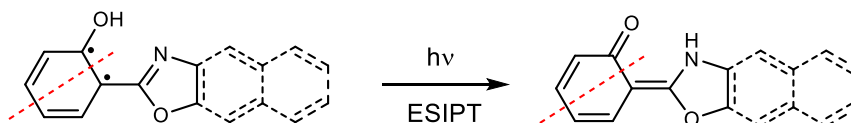


Figura 6.14 Representación esquemática del modelo del plano nodal. (extraída de la ref.14).



**Figura 6.15** Emisión de fluorescencia de los distintos derivados benzanulados, explicada mediante el modelo del plano nodal. (Extraída de la ref. 13).

Si realizamos el análisis según el modelo del plano nodal para el compuesto **HNO**, encontramos rápidamente que la benzanulación no debería tener efecto alguno en la longitud de onda de la emisión de fluorescencia, dado que tiene lugar en un sitio de la molécula alejado del cromóforo y que no tiene injerencia sobre el plano nodal. Esta observación concuerda totalmente con las observaciones experimentales, según las cuales el máximo de emisión de **HNO** no se desplaza significativamente con respecto al de **HBO**.



**Figura 6.16** ES IPT en la familia en estudio, racionalizada a través del modelo del plano nodal.

### 6.3.6.2

#### La regla de Baird

La aromaticidad es, sin lugar a dudas, uno de los conceptos más importantes de la química orgánica, y constituye uno de los ejes fundamentales dentro del conocimiento que se tiene sobre muchos de los fenómenos que ocurren en el estado basal, a pesar de que no es una propiedad fácilmente cuantificable. En 1972, Baird expandió este

concepto (y su contraparte, la *antiaromaticidad*) al estado excitado, analizando el comportamiento de estructuras caracterizadas como mínimos de la superficie de energía potencial en ese estado [22]. El resultado de sus investigaciones permitió a Baird deducir que aquellos anulenos con un número de electrones  $\pi$  igual a  $4n+2$  (aromáticos en estado fundamental, de acuerdo con la regla de Hückel) eran antiaromáticos en estado excitado ( $S_1$  o  $T_1$ ), y viceversa. Este enunciado sería, con el tiempo, bautizado como *regla de Baird*, un análogo de la regla de Hückel para estados excitados. Como se puede imaginar, el cambio en la aromaticidad al pasar de un estado al otro trae aparejado consecuencias importantes. La pérdida o la ganancia de aromaticidad en el primer estado electrónicamente excitado puede alterar el *gap* HOMO-LUMO, las energías de los distintos niveles, las propiedades magnéticas y la polarización de las moléculas, e incluso la fotoacidez y la fotobasicidad. En otras palabras: la regla de Baird permite explicar los cambios que tienen lugar en cuanto a la *reactividad* de los compuestos aromáticos al ser excitados y, naturalmente, puede ser aplicada en el estudio de una amplia variedad de sistemas [23].

Uno de los procesos fotoquímicos que pueden ser racionalizados a través de este principio es, justamente, la ESIPT. Un anillo aromático de una molécula capaz de absorber luz se volverá antiaromático en estado excitado; una vez que eso ocurra, la molécula intentará “deshacerse” de esa antiaromaticidad, para lo cual experimentará las diferentes vías reactivas que estén a su disposición para hacerlo.

En el caso de la ESIPT, la formación del tautómero *ceto* es una forma de estabilizar el sistema en  $S_1$ , a través de la pérdida de la antiaromaticidad de sus sistemas de  $4n+2$  electrones  $\pi$ . Por ejemplo, en el 2-fenilfenol, ambos sistemas cíclicos se liberan de su carácter antiaromático en  $S_1$  al ocurrir la transferencia de protón intramolecular (Fig. 6.17).

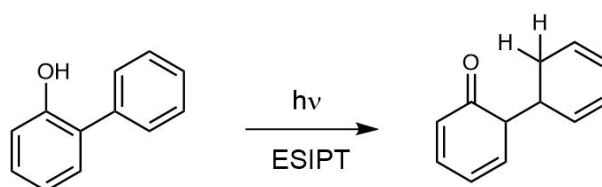


Figura 6.17 ESIPT en el 2-fenilfenol

Nótese que en estado basal la entrada del H en la posición 2' del 2-fenilfenol conllevaría la pérdida de la aromaticidad, por lo que tal proceso se encuentra altamente desfavorecido. En contrapartida, el mismo proceso puede ocurrir fácilmente en estado excitado, porque en ese caso implica la pérdida de la antiaromaticidad, con la correspondiente estabilización energética.

A pesar de haber sido sugerida en 2015, la aplicación de la regla de Baird a los procesos de ESIPT recién fue reportada por primera vez en 2019.<sup>†</sup> En abril de ese

<sup>†</sup> En este punto cabe destacar que nuestros esfuerzos para aplicar la regla de Baird a los sistemas de ESIPT comenzaron antes, en el año 2018. Las conclusiones de nuestros estudios y las de los reportes citados, afortunadamente, coinciden.

año, Lampkin *et al.* [16a] elaboraron una propuesta para racionalizar los resultados observados por Ijima en 2010 [15]. Los autores abordan el comportamiento emisivo de los compuestos **HBO** y **NHBO** (Fig. 6.18), intentando explicar la causa del corrimiento al azul en la emisión de **NHBO** mediante la regla de Baird. Para ello, computaron a través de cálculos de CASSCF/GIAO los apantallamientos isotrópicos de los anillos de benceno y naftaleno en los estados electrónicos  $S_0$  y  $S_1$ , encontrando que (como se esperaba) el benceno es más aromático que el naftaleno en  $S_0$ , y más antiaromático en  $S_1$ , de acuerdo con la regla de Baird. Este comportamiento fue usado para justificar la diferencia en los niveles energéticos del proceso de ESIPT para ambas **HBO** y **NHBO**. Sin embargo, en el trabajo se extrapolan las conclusiones obtenidas sobre benceno y naftaleno a fenol y naftol, lo que puede resultar en una aproximación no del todo correcta. Por otro lado, y más importante aún, la teorización elaborada presenta, a nuestro entender, dos imprecisiones importantes: en primer lugar, se analiza el impacto de la benzanulación sobre la ESIPT, pero nada se dice acerca de la posición en la que se sitúa el nuevo anillo (lo cual, como habíamos visto en la sección anterior, resulta fundamental). En segundo lugar, la explicación propuesta por los autores sólo tiene en cuenta al tautómero *enol*, y no indaga en lo que sucede con la aromaticidad del tautómero *ceto*.

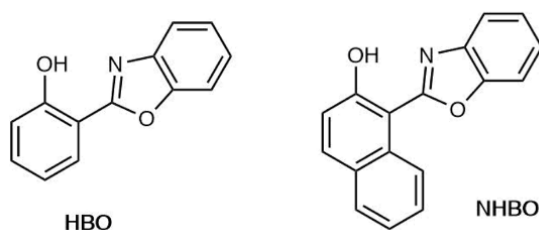
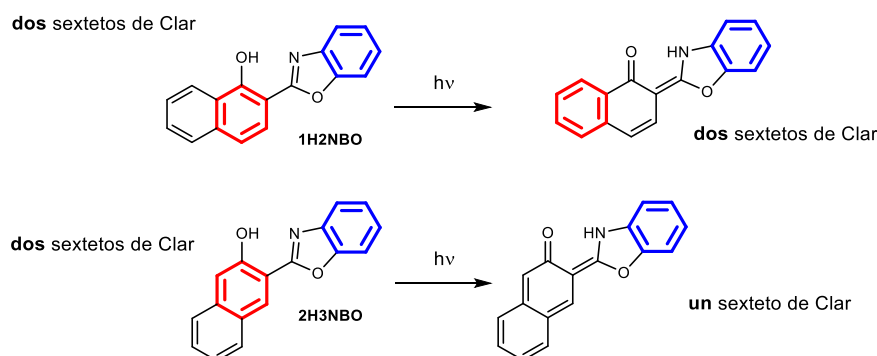


Figura 6.18 Estructura de **HBO** y su derivado benzanulado, **NHBO**.

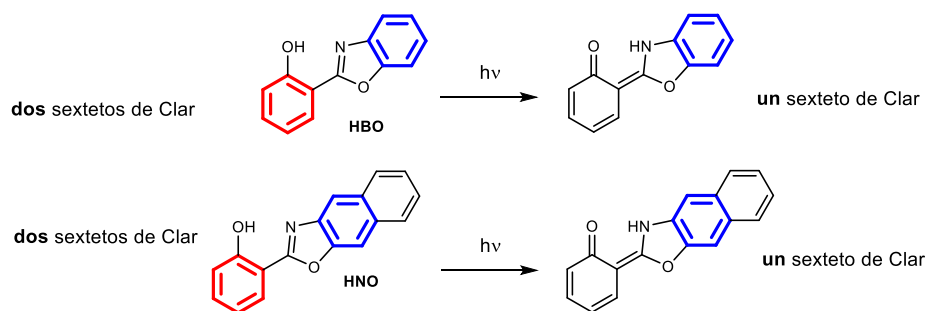
En septiembre del mismo año, Wu *et al.* retomaron el problema empleando un análisis computacional similar al propuesto antes por Lampkin *et al.*, logrando no sólo interpretar correctamente el fenómeno, sino también conceptualizarlo de una manera sencilla e intuitiva [16b]. Los autores analizaron los compuestos 2H3NBO y 1H2NBO (previamente estudiados por Nagaoka *et al.* [13]) combinando la regla de Baird con la de Clar, según la cual la estructura de resonancia de Kekulé es aquella que presenta el mayor número de sextetos aromáticos intactos. Así, identificaron los sextetos de Clar en ambos compuestos en estado basal y en estado excitado, y plantearon lo siguiente: dado que los sextetos Clar son aromáticos en estado basal, pero se vuelven antiaromáticos en estado excitado, la *driving force* de la ESIPT es, por lo tanto, el alivio de la antiaromaticidad, para lo cual las moléculas se someten a la ya conocida tautomerización. Este reordenamiento implica *perder* un sexteto de Clar al formar la especie *ceto*. En el caso de 2H3NBO la formación del tautómero *ceto* implica un alivio de antiaromaticidad mayor (al perder un sexteto) que el que ocurre en 1H2NBO, para el cual el efecto estabilizante es mucho menos pronunciado (Fig. 6.19). Esta racionalización permitió a los investigadores explicar la emisión corrida

batocrómicamente de 2H3NBO como consecuencia del carácter menos antiaromático y más estable de la molécula en el estado  $S_1$ .



**Figura 6.19** Análisis de la ES IPT en HBO y NHBO según la regla de Baird y los sextetos de Clar

Si aplicamos el mismo análisis sobre **HNO**, el resultado es similar a aquél obtenido para **HBO** (Fig 6.20). El anillo fusionado adicional no forma un sexteto de Clar, por lo que el número de unidades antiaromáticas en el estado  $S_1$  es el mismo para ambas moléculas, lo que resulta en energéticas similares en el estado excitado. En consecuencia, la emisión de **HNO** debería ser similar a la de **HBO** (que, de hecho, es lo que se observa). Este razonamiento está en línea con nuestras observaciones experimentales y teóricas y provee un soporte adicional para las hipótesis planteadas en este capítulo.



**Figura. 6.20** Aplicación de la regla de Baird y de Clar para la ES IPT en HBO y HNO.

En resumen: es notable el hecho de que la benzanulación de la unidad fenólica puede dar lugar a un cambio hipsocrómico o batocrómico en el máximo de emisión dependiendo del sitio en el que tenga lugar, mientras que el efecto de la extensión de la conjugación del oxazol es prácticamente insignificante, independientemente del sitio. Como corolario, podemos concluir que el modelo de plano nodal de Nagaoka y la regla de Baird son interpretaciones diferentes del mismo fenómeno, y como tales ambas son útiles para explicar los resultados experimentales.



## 6.4 Conclusiones

En este capítulo se analizó críticamente la influencia que ejerce el tamaño del sistema conjugado sobre la reactividad del proceso de transferencia de protón en estado excitado en una familia típica de fluoróforos como lo es la del 2-(2'-hidroxifenil)-oxazol. Para ello, se sintetizó una molécula nueva, con una unidad de tipo naftoxazol, acerca de la cual no existe ningún estudio de ESIPT hasta hoy. Los resultados obtenidos demostraron que la extensión de la conjugación del sistema heterocíclico no conduce a un cambio significativo en la energía de la emisión de fluorescencia debida a ESIPT, pero sí contribuye a una desestabilización del tautómero *ceto* con respecto al *enol*, y a un aumento en la energía de activación del proceso, lo que resulta en una favorecida emisión dual. El **HNO** experimenta una transferencia de carga parcial en el estado excitado, en la cual la densidad electrónica se redistribuye hacia el anillo de fenol, de modo contrario a lo que se busca en los compuestos típicos ESIPT. Esto conduce a una disminución de la densidad electrónica del átomo de N (aceptor del protón) en conjunto con una disminución de la acidez del OH, lo que ocasiona una interacción de tipo puente hidrógeno entre el OH y el N relativamente débil, similar a la que existe en el estado basal. Por esto, la energía de activación del proceso en estado basal y excitado es casi idéntica. Todo esto contribuye a la reactividad encontrada para el proceso de transferencia de protón en estado excitado. En resumen, la elongación del sistema en este caso no modifica la longitud de onda de emisión, pero sí permite modifica la distribución *enol/ceto*. Los resultados han sido contrastados con otros de bibliografía, a la luz de dos modelos teóricos complementarios.

## 6.5 Procedimientos experimentales y computacionales

### 6.5.1 Generalidades

Todos los materiales fueron adquiridos de Sigma-Aldrich y usados tal como fueron recibidos. Para las mediciones de los espectros de absorbancia UV-vis y de emisión de fluorescencia se emplearon solventes de calidad espectroscópica. Los espectros de UV-vis fueron tomados en un espectrofotómetro Shimadzu UV-1800. La emisión de fluorescencia de las muestras fue medida en un espectrofotómetro de fluorescencia Agilent Cary Eclipse, a una temperatura de 25°C regulada por una celda de peltier. Los espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y 2D RMN fueron tomados en un espectrómetro de resonancia magnética nuclear Bruker de 400 MHz.

## 6.5.2

### Síntesis

**2-(nafto[2,3-d]oxazol-2-il)fenol (HNO).** El compuesto **HNO** fue sintetizado de acuerdo con un protocolo extraído de la literatura [17], mediante la reacción de 355 mg (2,2 mmoles) de 3-amino-2-naftol con 370 mg (2,68 mmoles) de ácido salicílico en 10 mL (20,9 g) de ácido polifosfórico. La mezcla de reacción fue calentada a 180°C durante 3 horas, y luego volcada sobre agua con hielo y neutralizada con NaHCO<sub>3</sub>. El sólido fue filtrado, lavado con agua y sometido a purificación por columna cromatográfica empleando hexano/acetato de etilo 90:10 como eluyente. El producto **HNO** se obtuvo como un sólido blanco en forma de agujas, en un 28% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, (CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ 11,58 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,94-8,04 (m, 3H), 7,56 – 7,45 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 7.5 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,1; 159,6; 148,2; 140,0; 134,3; 131,9; 131,8; 128,6; 128,1; 127,8; 125,9; 125,2; 119,8; 117,7; 116,7; 110,5; 106,7 ppm.

## 6.5.3

### Cálculos computacionales

Todos los cálculos de DFT se realizaron con el paquete Gaussian 09. Los puntos estacionarios relevantes fueron completamente optimizados utilizando los funcionales B3LYP, CAM-B3LYP, M06-2X y PBE0 con la base 6-31+G(d). Los efectos de solvatación fueron simulados con el modelo del solvente continuo (PCM), empleando la constante dieléctrica del diclorometano. Los escaneos de la superficie de energía potencial fueron calculados permitiendo que todos los grados de libertad internos se relajaran, a excepción de la coordenada correspondiente a la distancia O-H (largo de paso=0,05 Å). Las excitaciones verticales y las energías de emisión de fluorescencia fueron computadas dentro del formalismo de *linear response* (LR-PCM). Para el análisis de las interacciones no covalentes se empleó el programa Multiwfn. La visualización y el renderizado de los gráficos fueron realizados con GaussView 5.0.8, VMD 1.9.3 y Gabedit 2.4.8.

## Referencias

- 
- [1] (a) A. C. Sedgwick, L. Wu, H.-H. Han, S. D. Bull, X.-P. He, T. D. James, J. L. Sessler, B. Z. Tang, H. Tian and J. Yoon, *Chem. Soc. Rev.*, 2018, **47**, 8842–8880. (b) V. S. Padalkar, S. Seki, *Chem. Soc. Rev.*, 2016, **45**, 169-202.
- [2] (a) F. Lange Coelho, F. S. Rodembusch, L. Franciscato Campo, *Dyes and Pigments*, 2014, **110**, 134-142. (b) A. Felouat, M. Curtil, J. Massue, G. Ulrich, *New J. Chem.*, 2019, **43**, 9162-9169.

- [3] (a) B. Chen, J. Huang, H. Geng, L. Xuan, T. Xu, X. Lib, Y. Han, *New J. Chem.*, 2017, **41**, 1119-1123. (b) X. Li, H. Ma, J. Qian, T. Cao, Z. Teng, K. Iqbal, W. Qin, H. Guo, *Talanta*, 2019, **194**, 717-722. (c) W. Luo, J. Li, W. Liu, *Org. Biomol. Chem.*, 2017, **15**, 5846-5850
- [4] Z. Zhang, Y. A. Chen, W. Y. Hung, W. F. Tang, Y. H. Hsu, C. L. Chen, F. Y. Meng, P. T. Chou, *Chem. Mater.* 2016, **28**, 8815.
- [5] (a) L. Lavtchieva, V. Enchev, and Z. Smedarchina, *J. Phys. Chem.* 1993, **97**, 306-310. (b) O. K. Aboud-Zied, *Chem. Phys.* 2007, **337**, 1–10. (c) A. Fernández-Ramos, J. Rodríguez-Otero, M.A. Ríos, J. Soto, *J. Mol. Struct. (Theochem)* 1999, **489**, 255–262. (d) O. K. Abou-Zied, R. Jimenez, E. H. Z. Thompson, D. P. Millar, F. E. Romesberg, *J. Phys. Chem. A* 2002, **106**, 3665-3672. (e) T. Arthen-Engeland, T. Bultmann, N.P. Ernsting, M. A. Rodríguez, W. Thiel, *Chem. Phys.* 1992, **163**, 43-53. (f) M. Krishnamurthy, S. Dogra, *J. Photochem.* 1986, **32**, 235-242. (g) V. S. Padalkar, P. Ramasami, N. Sekar, *J. Luminisc.* 2014, **146**, 527–538. (h) S. Lochbrunner, K. Stock, E. Riedle, *J. Mol. Struct.* 2004, **700**, 13–18.
- [6] C. Yang, J. Zhang, W. Peng, *Sci. Rep.* 2018, **8**, 16359.
- [7] (a) T. Chen, Z. Chen, R. Liu, S. Zheng, *Org. Biomol. Chem.*, 2019, **17**, 6398-6403. (b) X. Kong, L. Di, Y. Fan, Z. Zhou, X. Feng, L. Gai, J. Tian, H. Lu, *Chem. Commun.* 2019, **55**, 11567-11570
- [8] C.-T. Chen, *Chem. Mater.* 2004, **16**, 4389-4400.
- [9] J. P. Celli, B. Q. Spring, I. Rizvi, C. L. Evans, K. S. Samkoe, S. Verma, B. W. Pogue, T. Hasan, *Chem. Rev.* 2010, **110**, 2795–2838.
- [10] H. Zollinger, *Color Chemistry*, 3rd ed.; Wiley-VCH: Zurich, 2001; p 550.
- [11] J. Autschbach, *J. Chem. Ed.* 2007, **84**, 1840.
- [12] M. Adachi, Y. Nagao, *Chem. Mater.* 2001, **13**, 662-669.
- [13] S.-I. Nagaoka, J. Kusunoki, T. Fujibuchi, S. Hatakenaka, K. Mukai, U. Nagashima, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 1999, **122**, 151-159.
- [14] S.-I. Nagaoka, U. Nagashima, *J. Phys. Chem.* 1990, **94**, 1425-1431
- [15] T. Iijima, A. Momotake, Y. Shinohara, T. Sato, Y. Nishimura, T. Arai, *J. Phys. Chem. A* 2010, **114**, 1603-1609.
- [16] (a) B. J. Lampkin, Y. H. Nguyen, P. B. Karadakov, B. VanVeller, *Phys. Chem. Chem Phys.* 2019, **21**, 11608-11614. (b) C.-H. Wu, L. J. Karas, H. Ottosson, J. I.-C. Wu, *PNAS* 2019, **116**, 20303-20308.
- [17] N. A. Padilla, M. T. Rea, M. Foy, S. P. Upadhyay, K. A. Desrochers, T. Derus, K. A. Knapper, N. H. Hunter, S. Wood, D. A. Hinton, A. C. Cavell, A. G. Masias, R. H. Goldsmith, *ACS Sens.* 2017, **2**, 903-908.
- [18] D. LeGourriérec, V. Kharlanov, R. G. Brown, W. Rettig, *J. Photochem. Photobiol. A*, 2000, **130**, 101-111.
- [19] M. Itoh, Y. Fujiwara, *J. Am. Chem. Soc.* 1985, **107**, 1561-1565
- [20] (a) D. Jacquemin, A. Planchat, C. Adamo, B. Mennucci, *J. Chem. Theory Comput.*, 2012, **8**, 2359–2372. (b) C. Azarias, Š. Budzák, A. D. Laurent, G. Ulrich, D. Jacquemin, *Chem. Sci.*, 2016, **7**, 3763-3774.
- [21] N. Alarcos, M. Gutierrez, M. Liras, F. Sánchez, A. Douhal, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2015, **17**, 6257-16269.
- [22] N. C. Baird, *J. Am. Chem. Soc.* 1972, **94**, 4941.
- [23] M. Rosenberg, C. Dahlstrand, K. Kilsa, H. Ottosson, *Chem. Rev.* 2014, **114**, 5379–5425.



**IV**

**Comentarios finales**



## 7 Conclusiones y perspectivas

A lo largo de este trabajo hemos abordado el estudio de diferentes sistemas, abarcando desde química radicalaria hasta fotoquímica. Naturalmente, cada uno de esos campos guarda su lógica y esencia propias; desentrañarlas y hacerlas confluir en un mismo trabajo supuso un desafío verdaderamente estimulante. El mecanismo de PCET se fue revelando como el hilo conductor a la hora de analizar y entender la reactividad de cada sistema. Hoy podemos afirmar que la química de los alcoholes aromáticos que actúan como antioxidantes y la de las estructuras privilegiadas que experimentan fototautomerización en estado excitado comparten un origen y, por lo tanto, pueden ser estudiadas empleando enfoques similares. En este trabajo hemos intentado hacerlo valiéndonos tanto de métodos experimentales como teóricos; acaso el mayor acierto de esta iniciativa no hayan sido los resultados en sí, sino la virtud del proceso, que nos permitió cruzar distintas puertas y pensar en distintas direcciones.

En la primera parte los esfuerzos estuvieron dedicados a entender el funcionamiento de un agente antirradicalario que *a priori* presentaba una actividad modesta. Mediante un adecuado diseño molecular logramos mejorar el desempeño de este agente, pero luego el reto consistió en determinar *por qué* y *cómo* eso era posible. Los cálculos computacionales se erigieron como aliados naturales en esa instancia, revelando detalles sumamente particulares del sistema de estudio. En resumen, se determinó que las 4-hidroxycumarinas sustituidas con un grupo S-arilo en posición *orto* al grupo OH mejoran su actividad secuestrante de radicales como consecuencia de un mecanismo de PCET en el que el azufre juega un rol fundamental. Este mecanismo -sumamente inusual- no se observa en fenoles igualmente sustituidos, aunque parece ser el más favorable en ciertos sistemas azufrados, como los ácidos sulfénicos y los hidropersulfuros. Más allá de que se logró dar una respuesta satisfactoria a los interrogantes planteados, el descubrimiento del mecanismo mencionado no hace más que abrir nuevas posibilidades y disparar inquietudes. En este sentido, una extensión natural de este trabajo podría contemplar nuevas familias de cumarinas calcogenadas (con átomos de Se y Te), a fin de aterrizar en el mundo de los antioxidantes preventivos y estudiar el potencial de esos sistemas; también sería buena idea incluir éteres para completar la serie. Lo observado para la reacción con DPPH es ciertamente

prometedor; un estudio posterior debería evaluar la acción ante otros tipos de radicales libres (peróxidos y otros). Finalmente, lo más interesante quizás sea explorar nuevos sistemas -distintos de cumarina y fenol- que operen mediante el principio descrito, buscando nuevas estructuras y funcionalidades. El mundo de los ácidos sulfénicos y moléculas afines posiblemente sea un buen punto de partida para ese derrotero.

Los resultados presentados en esta parte se encuentran en vías de ser publicados, condensados en el artículo:

- L. D. Mena, M. T. Baumgartner, Uncovering an unusual PCET mechanism behind the antiradical activity of organosulfur compounds: sulfur atom does the trick (En redacción).

Es importante destacar, además, que previo a obtener los compuestos estudiados en esta parte fue necesario poner a punto la estrategia sintética (reacciones de  $S_{RN}1$  fotoinducidas). Los esfuerzos llevados a cabo para tal fin fueron publicados durante los albores de esta tesis, en el siguiente artículo:

- S. Rodríguez, L. D. Mena, M. T. Baumgartner. Photoinitiated synthesis of sulfides in water, *Aust. J. Chem.* 2016, **69**, 919-924

En la segunda parte de esta tesis la lógica del estado excitado dominó la escena. Además, fue necesario pasar de un régimen *obligadamente* intermolecular con las cumarinas, a uno netamente *intramolecular*. A diferencia de lo estudiado al comienzo, en el estado excitado no es tan sencillo monitorear el movimiento de los electrones, y la interpretación del mecanismo no es trivial. Poniendo la atención en dos sistemas representativos de un campo tan amplio como es la ESIPT, se logró obtener una comprensión cabal de cada uno, identificando los factores de más peso que pueden actuar en detrimento del proceso.

En el primer sistema (ESIPT hacia un átomo de C) se determinó que el aumento indiscriminado de la fotoacidez de un compuesto modelo (2-fenilfenol) puede ocasionar que la deprotonación adiabática se erija como una importante vía competitiva frente a la ESIPT, socavando su eficiencia (Capítulo 5). También se demostró que la incorrecta disposición espacial del grupo donador de H y una transferencia de carga deficiente en el estado excitado son dos de los principales inconvenientes que deben ser evitados para mejorar el rendimiento de un sistema basado en ESIPT. En base a eso, se diseñó un compuesto capaz de desempeñarse con una eficiencia muy superior al compuesto modelo, gracias a una combinación de efectos electrónicos y geométricos. Las conclusiones de este trabajo suponen un paso importante hacia el diseño racional de compuestos capaces de experimentar ESIPT, que pueden ser aplicadas en cualquier tipo de sistemas. Los resultados de esta parte de la tesis se encuentran plasmados en la siguiente publicación internacional:

- L. D. Mena, D. M. A. Vera, M. T. Baumgartner, L. B. Jiménez, Adiabatic deprotonation as an important competing pathway to ESIPT in



photoacidic 2-phenylphenols, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2019, **21**, 12231-12240.

En el Capítulo 6 se eligió una de las familias de fluoróforos más populares de todos los tiempos como tema de estudio: la de los hidroxifenilazoles. Más allá de que mucho se sabe acerca del comportamiento de este tipo de estructuras, se demostró aquí que existen temas fundamentales que continúan estando poco explorados. En este sentido, el aporte principal del capítulo estuvo basado en la observación de que existe una dependencia entre la extensión del sistema aromático conjugado y la energética del proceso de ESIPT. A diferencia de lo que se cree normalmente, la elongación de la conjugación no siempre conlleva un desplazamiento significativo de la emisión de fluorescencia al rojo del espectro electromagnético. En el caso particular estudiado, aumentar el número de anillos aromáticos conjugados tiene un efecto negativo para la ESIPT, pues conduce a un reordenamiento poco conveniente de la densidad electrónica. Los resultados computacionales obtenidos se contrastaron con modelos teóricos, siendo la regla de Baird uno de los más vigentes. La concordancia obtenida demuestra que, más allá de haber sido útiles para racionalizar los resultados obtenidos, la combinación de teorías y visiones ensayada exhibe un gran potencial predictivo.

Los resultados del capítulo 6 están siendo redactados en la siguiente publicación:

- L. D. Mena, M. T. Baumgartner. Impact of benzannulation on ESIPT in 2-(2'-hydroxyphenyl)-oxazoles: a unified perspective in terms of excited-state aromaticity and intramolecular charge transfer, *Phys. Chem. Chem. Phys.* (En redacción)

Los avances obtenidos en esta parte de la tesis permiten pensar en la expansión y aplicación de los principios estudiados a muchos otros sistemas. En particular, uno de los sistemas que no han sido cubiertos en este manuscrito (el de la ESIPT hacia un átomo de oxígeno) representa un terreno fértil para la continuación de la investigación teórica que desarrollamos aquí. Actualmente existen muchos casos interesantes, y resultados experimentales que no han sido todavía explicados; creemos firmemente que con el tipo de análisis se ha llevado a cabo en esta tesis -e idealmente con algunos métodos de cálculo más avanzados- sería posible encaminarnos hacia la obtención de respuestas convincentes.

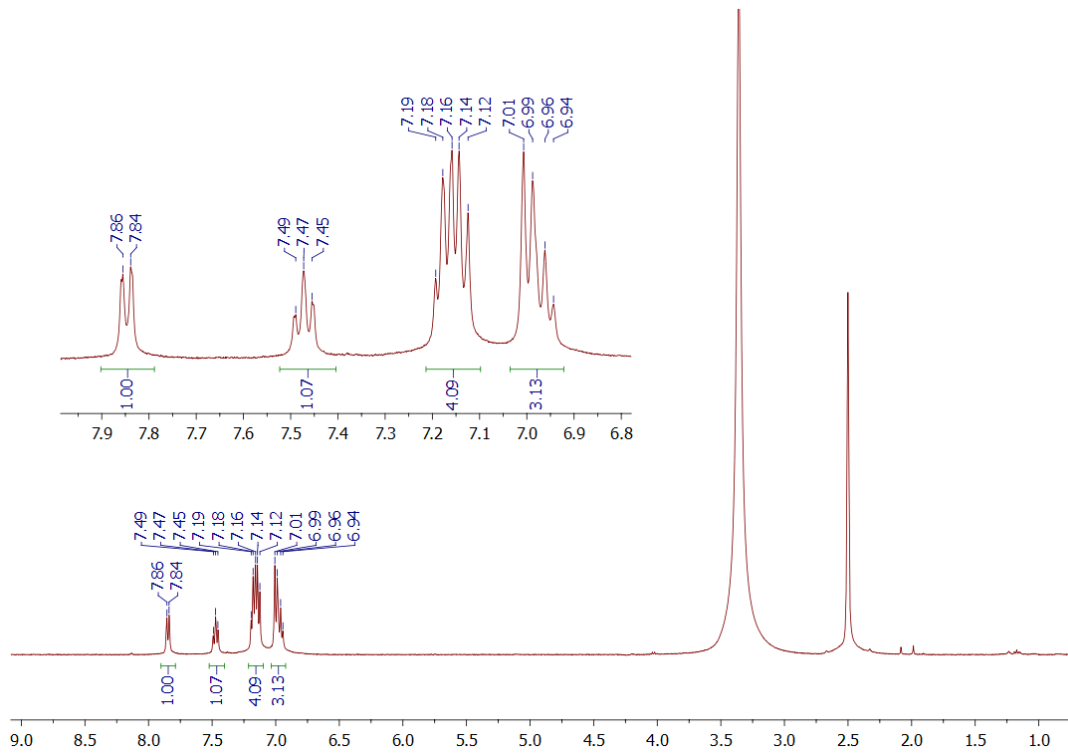
## **Anexo**

### **Espectros de RMN de los compuestos sintetizados**

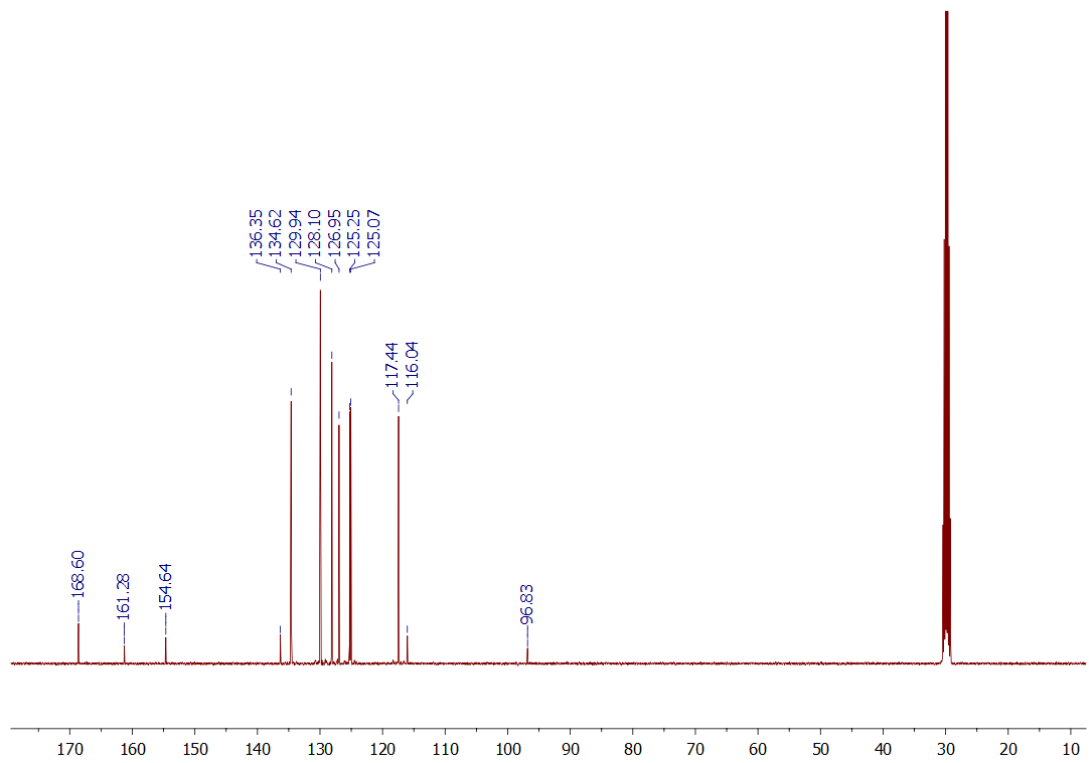
### Capítulo 3

#### 4-hidroxi-3-(feniltio)-2H-cromen-2-ona (1)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )

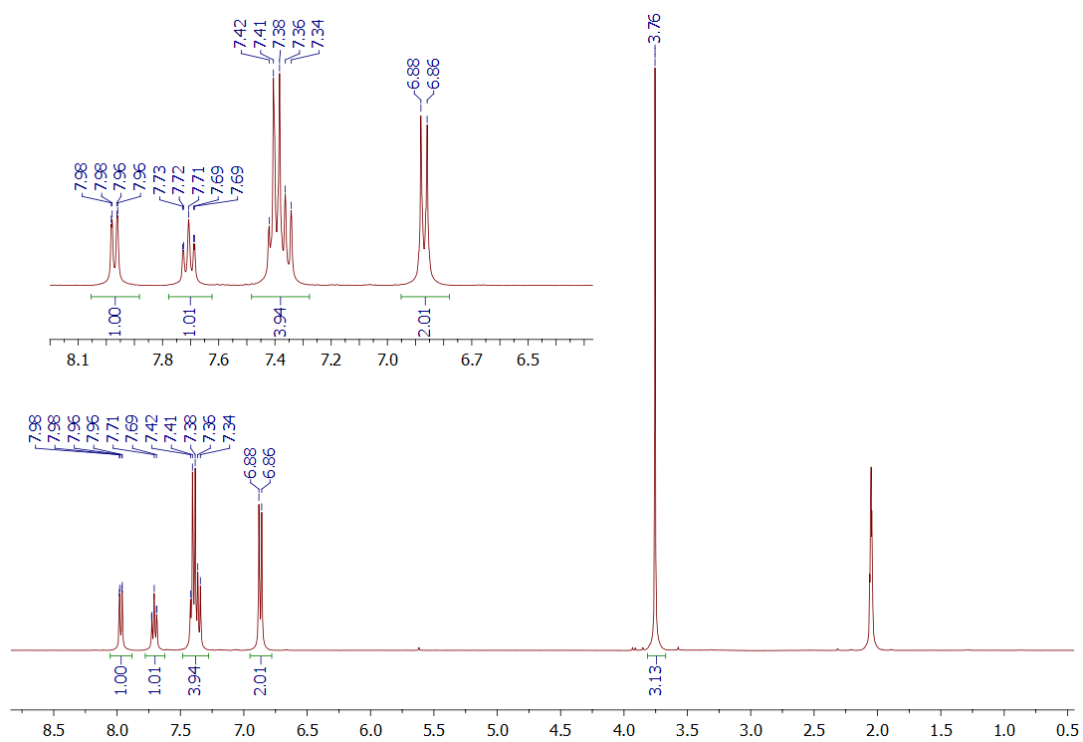


$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )

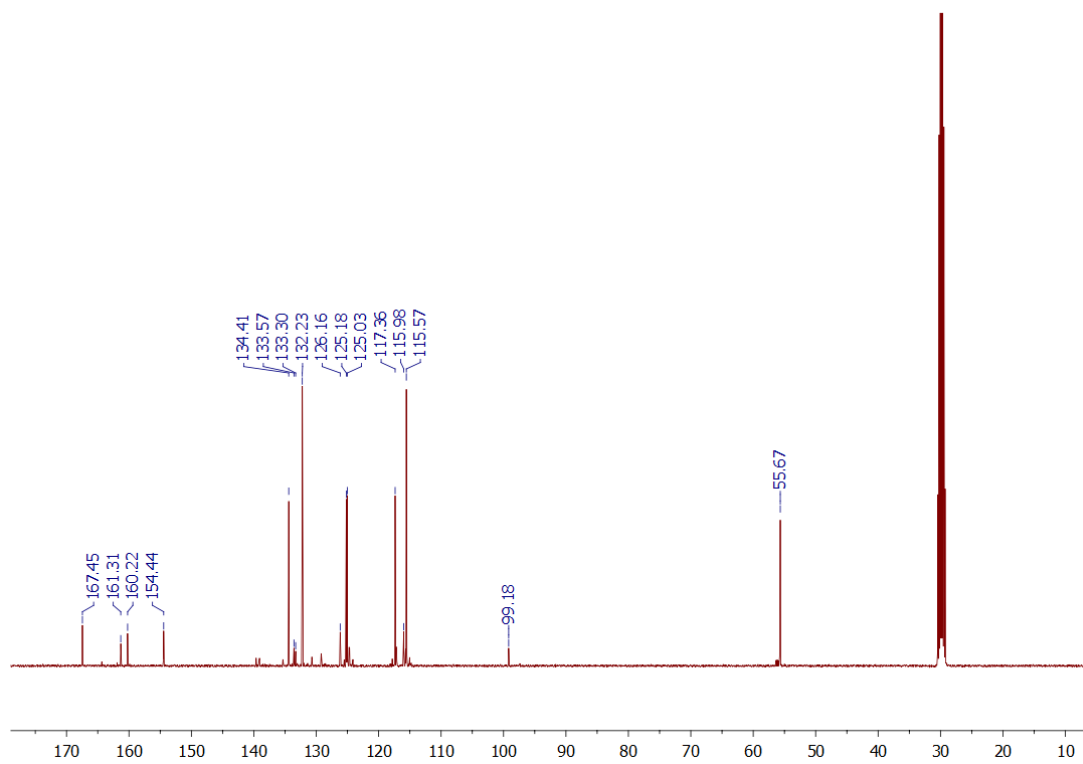


### 4-hidroxi-3-(metoxifenilto)-2H-cromen-2-ona (2)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )

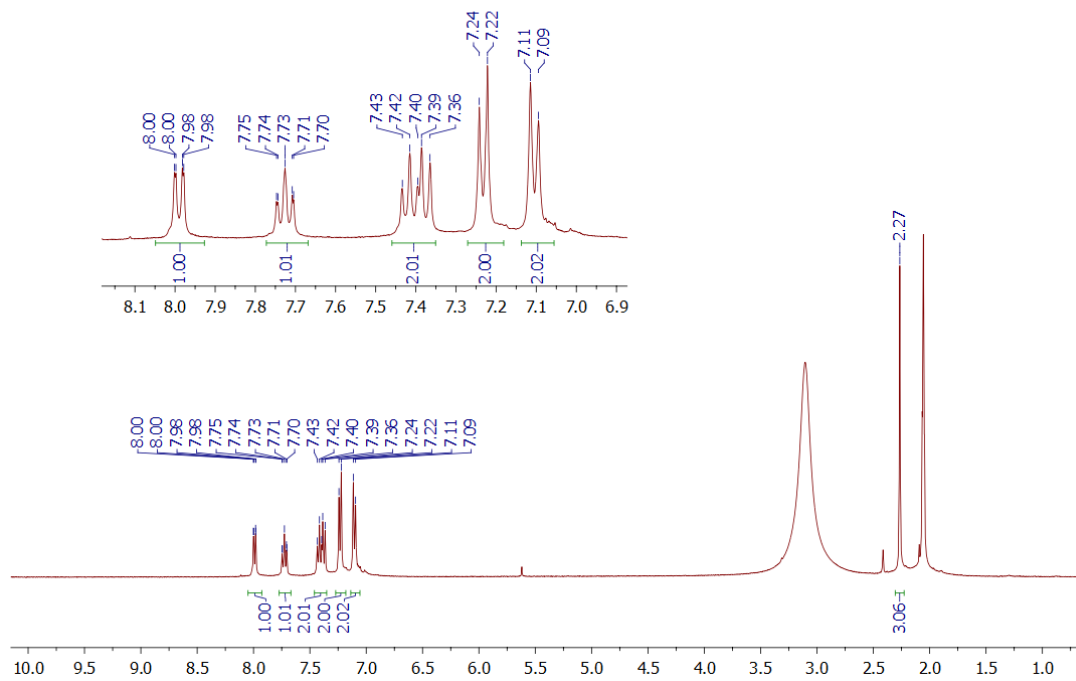


$^{13}\text{C}$  RMN(100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )

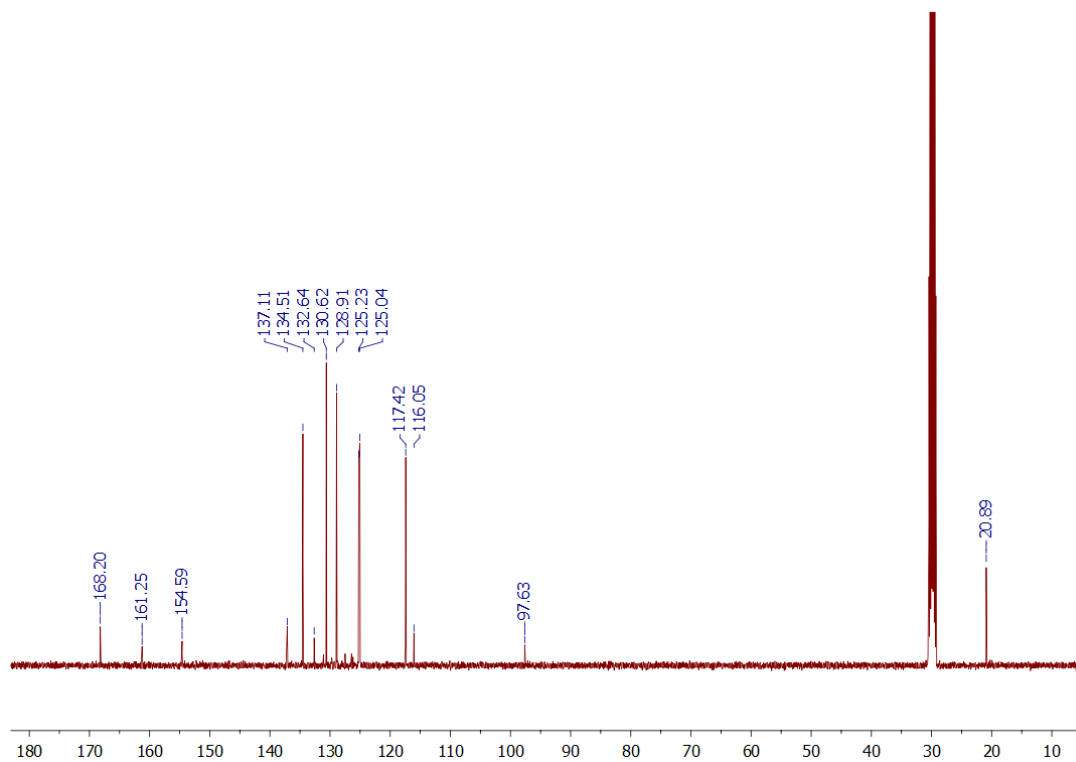


**4-hidroxi-3-(*p*-tolilitio)-2H-cromen-2-ona (3)**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )

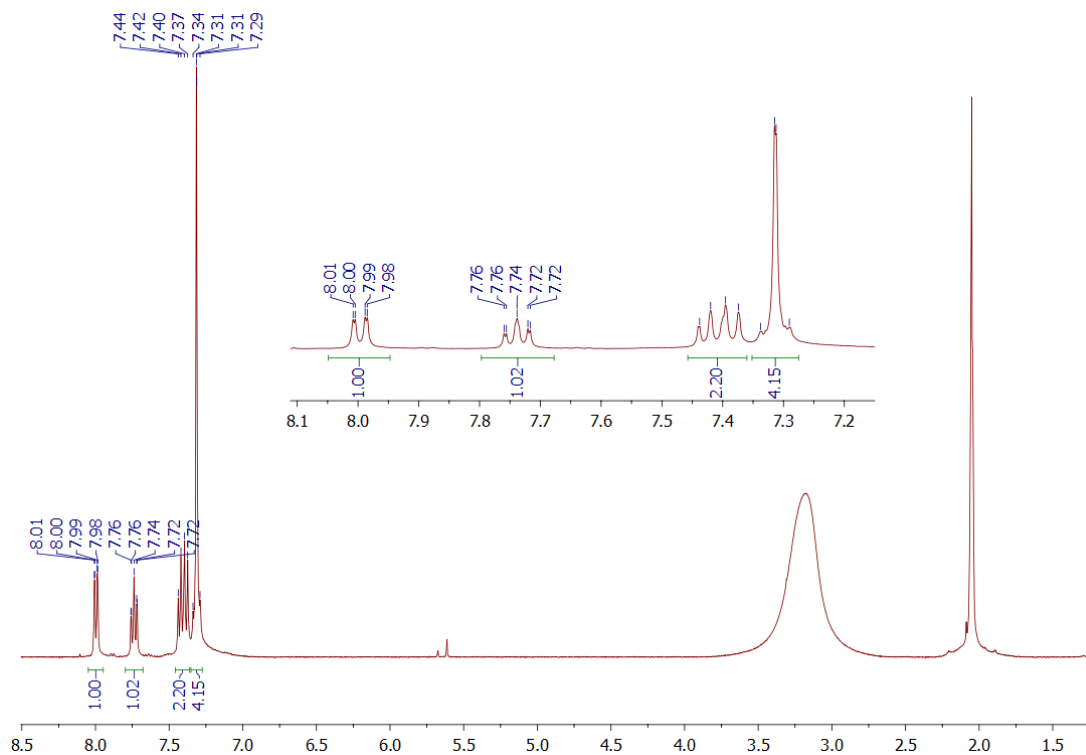


$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )

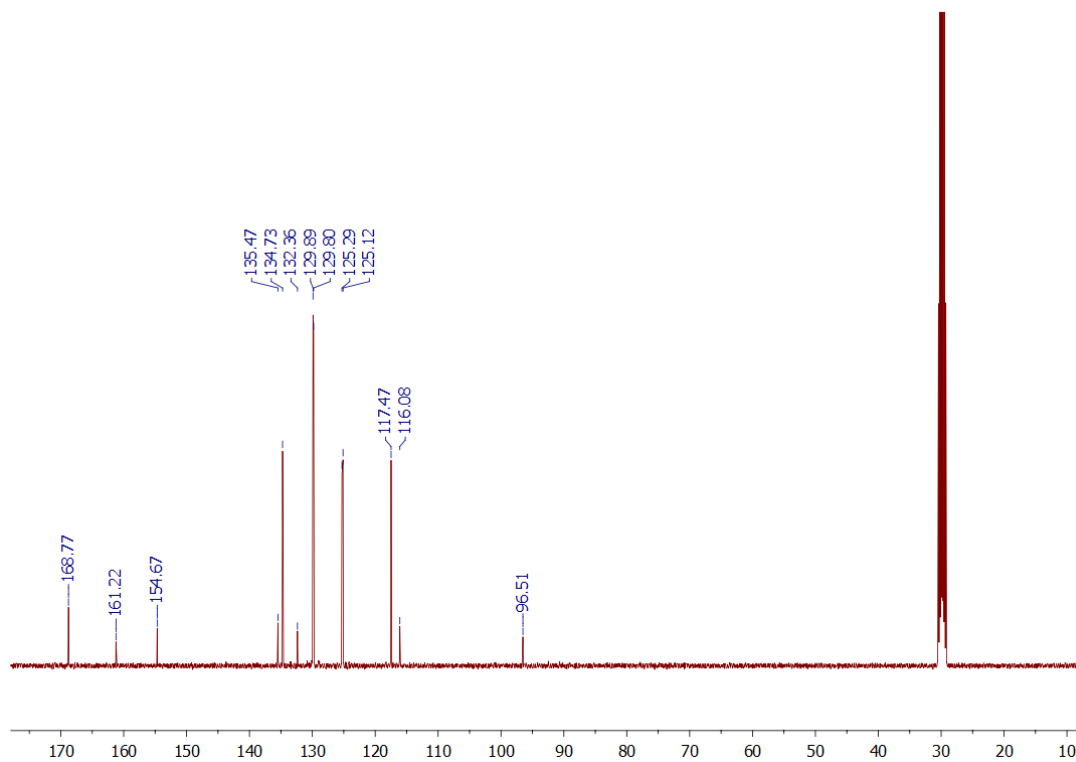


### 3-((4-clorofenil)tio)-4-hidroxi-2H-cromen-2-ona (4)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )

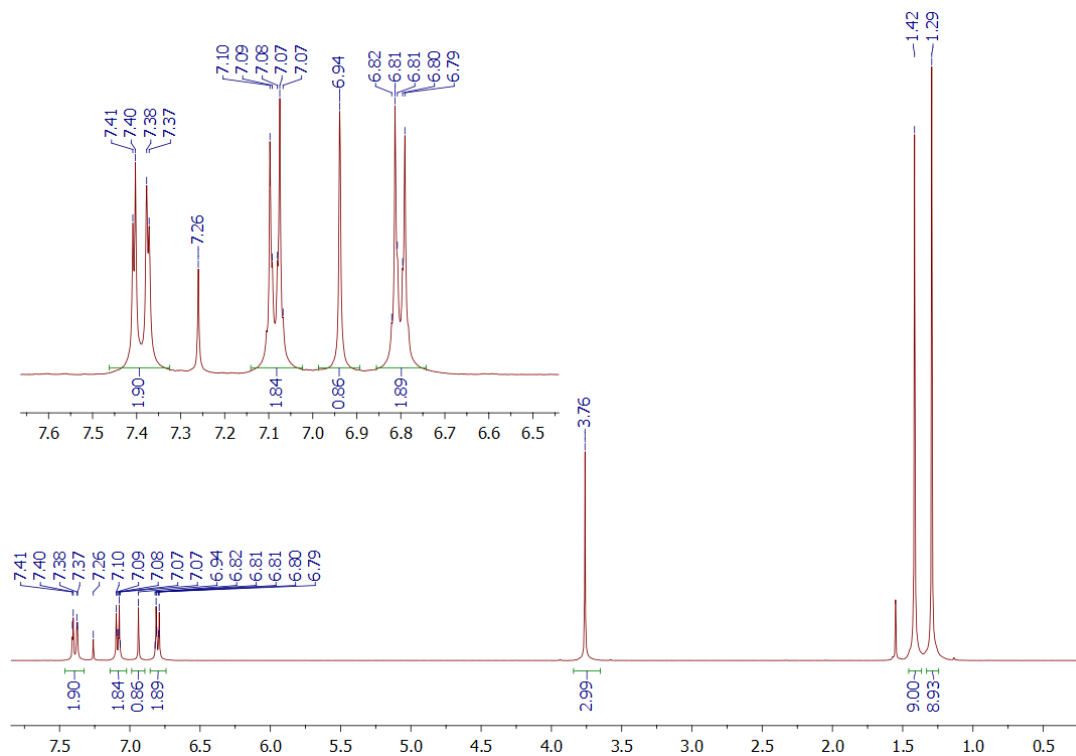


$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )



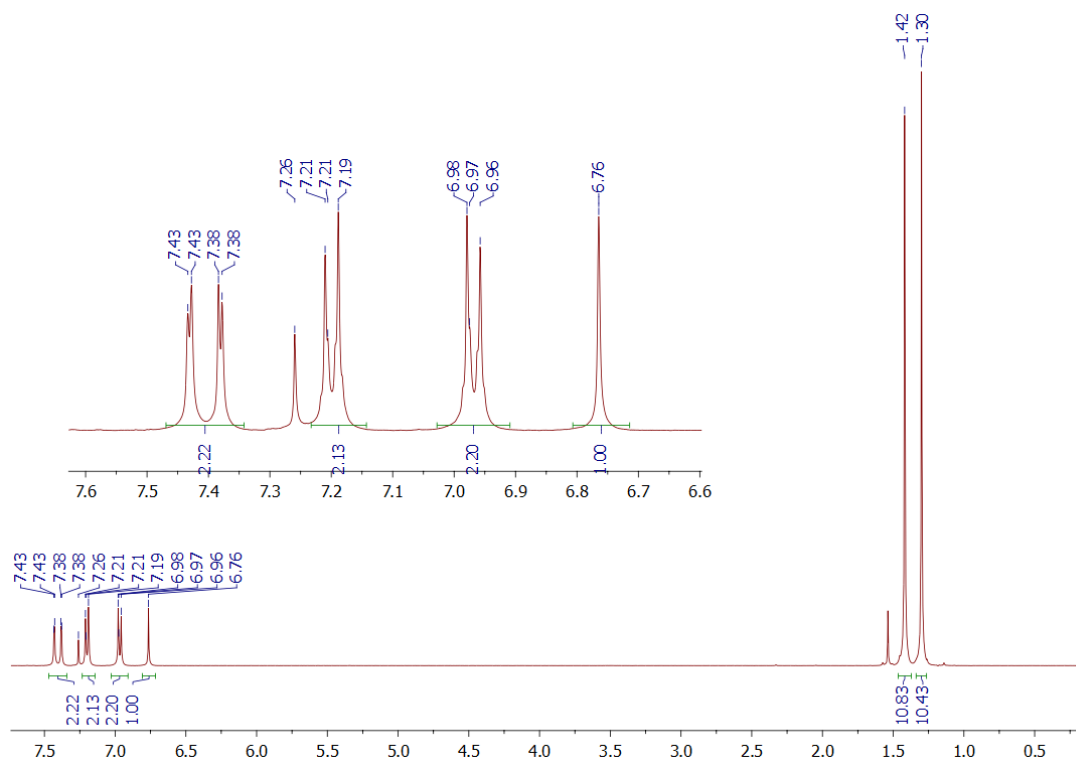
### 2,4-di-*tert*-butil-6-(4-metoxifeniltilio)fenol (OCH3-DTB)

<sup>1</sup>H RMN(400 MHz, (Cl<sub>3</sub>CD)



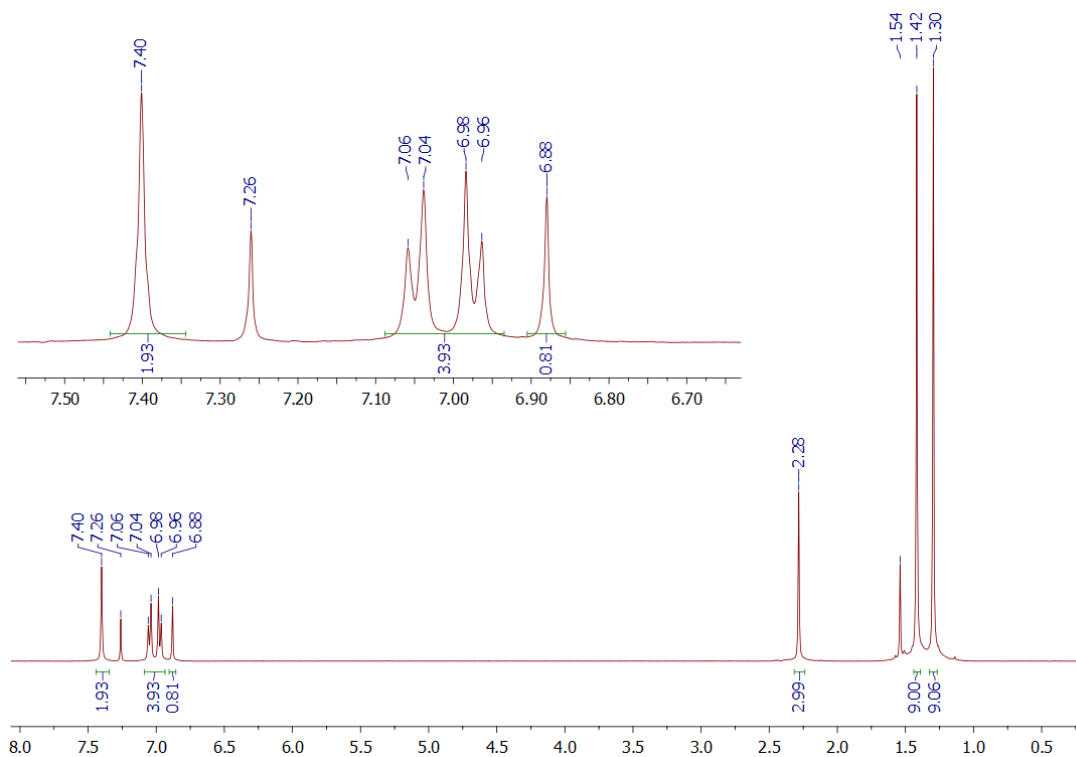
### 2,4-di-*tert*-butil-6-(4-clorofeniltilio)fenol (Cl-DTB)

<sup>1</sup>H RMN(400 MHz, (Cl<sub>3</sub>CD)



## 2,4-di-*tert*-butil-6-(*p*-tolilitio)fenol (CH3-DTB).

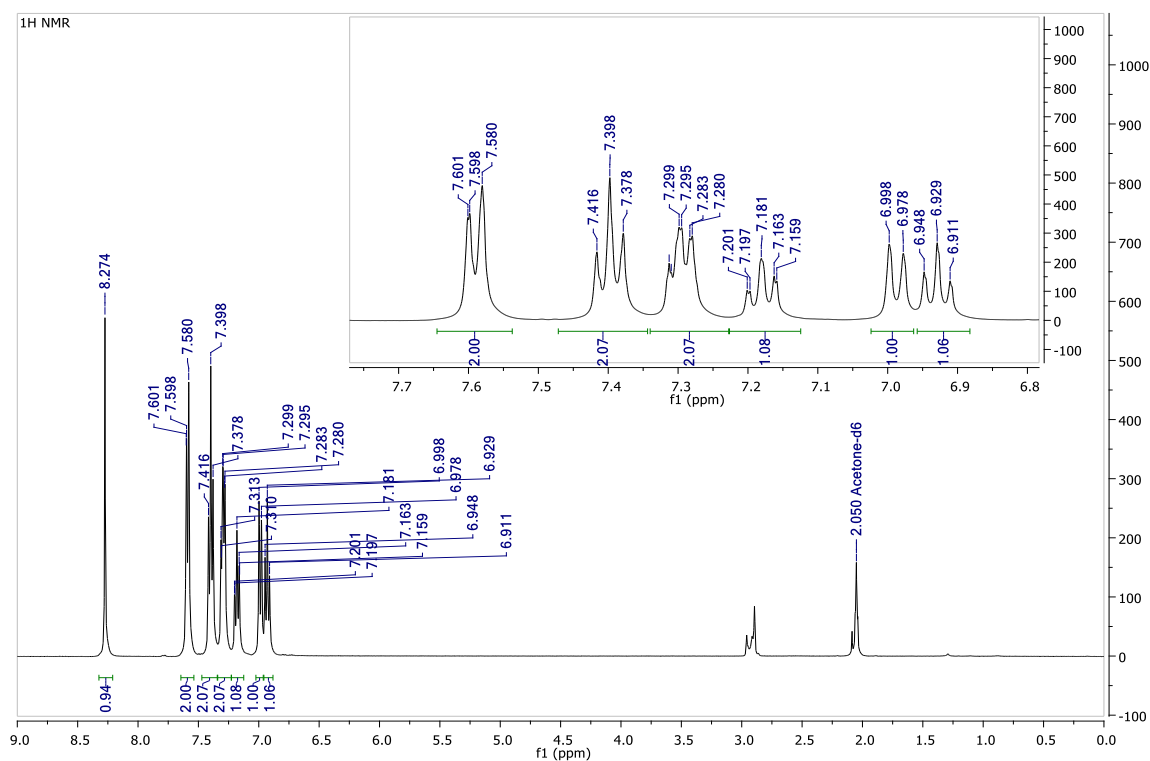
$^1\text{H}$  RMN(400 MHz, ( $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$ ))



## Capítulo 5

### [1,1'-bifenil]-2-ol (1)

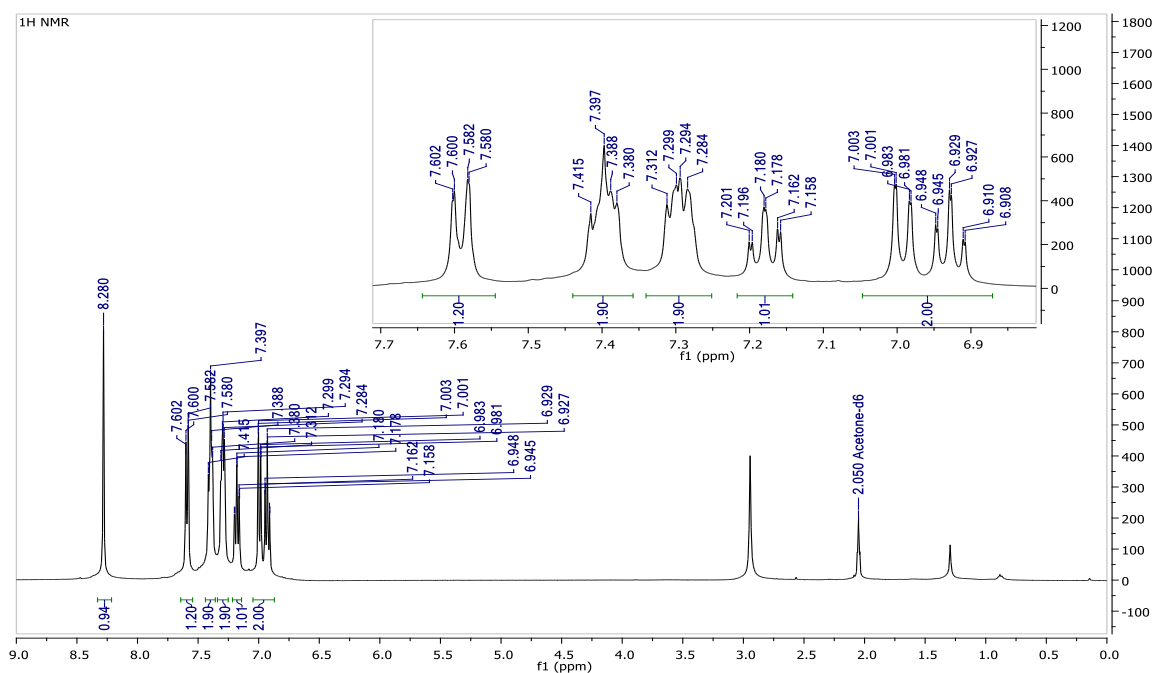
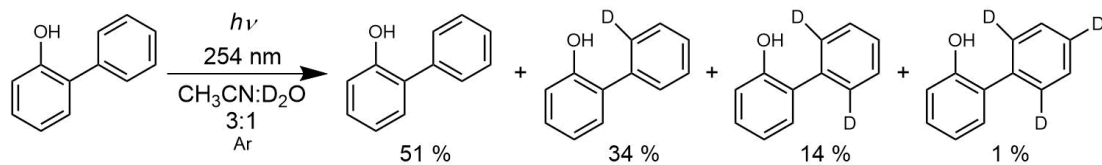
$^1\text{H}$  RMN(400 MHz, ( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{CO}$ )





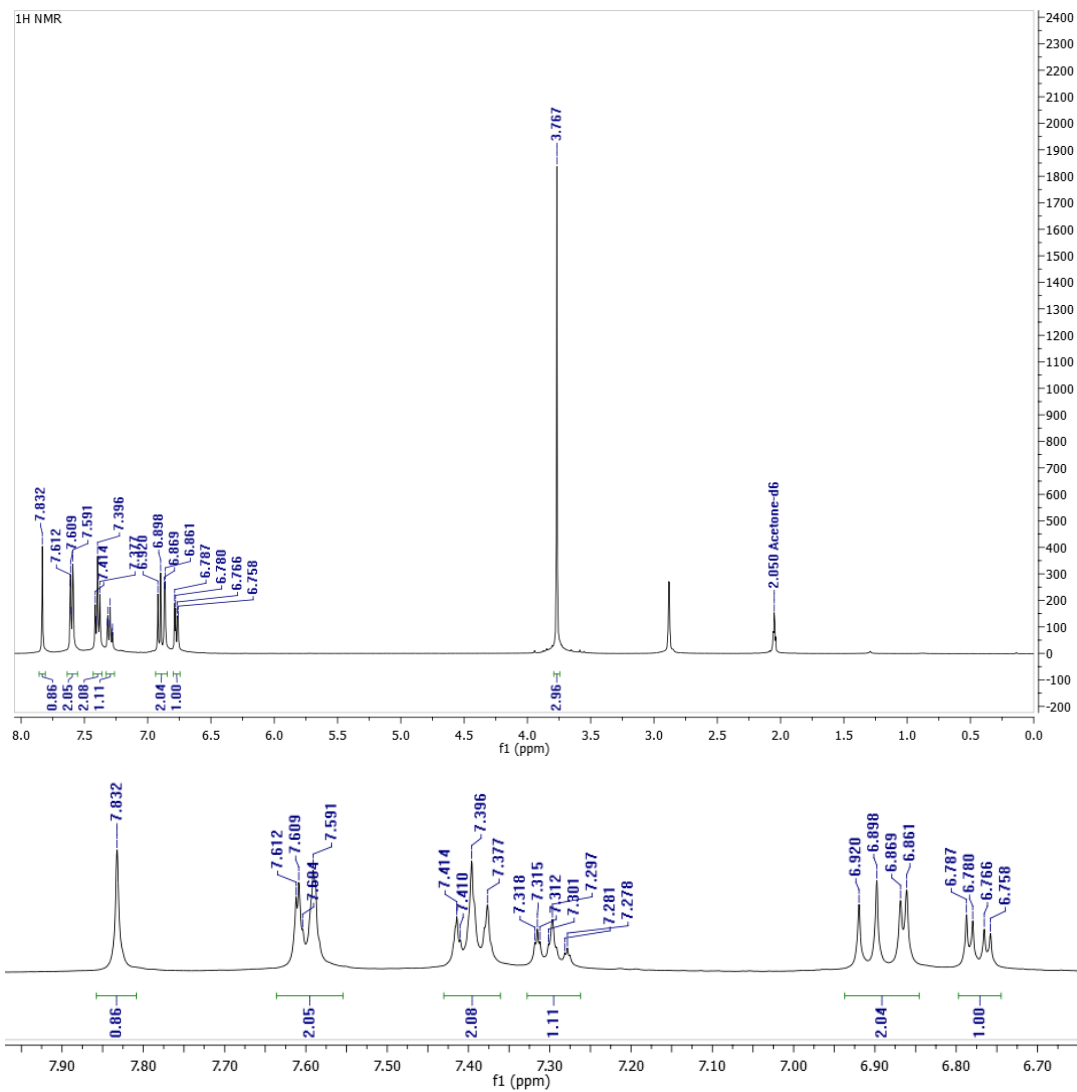
[1,1'-bifenil]-2-ol (1) luego de la fotólisis en CH<sub>3</sub>CN:D<sub>2</sub>O (3:1)

<sup>1</sup>H RMN(400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)

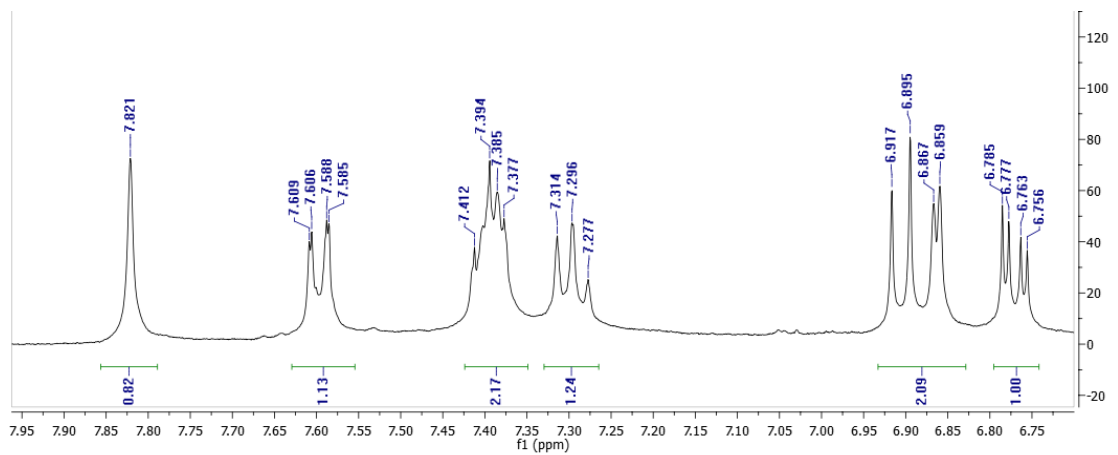
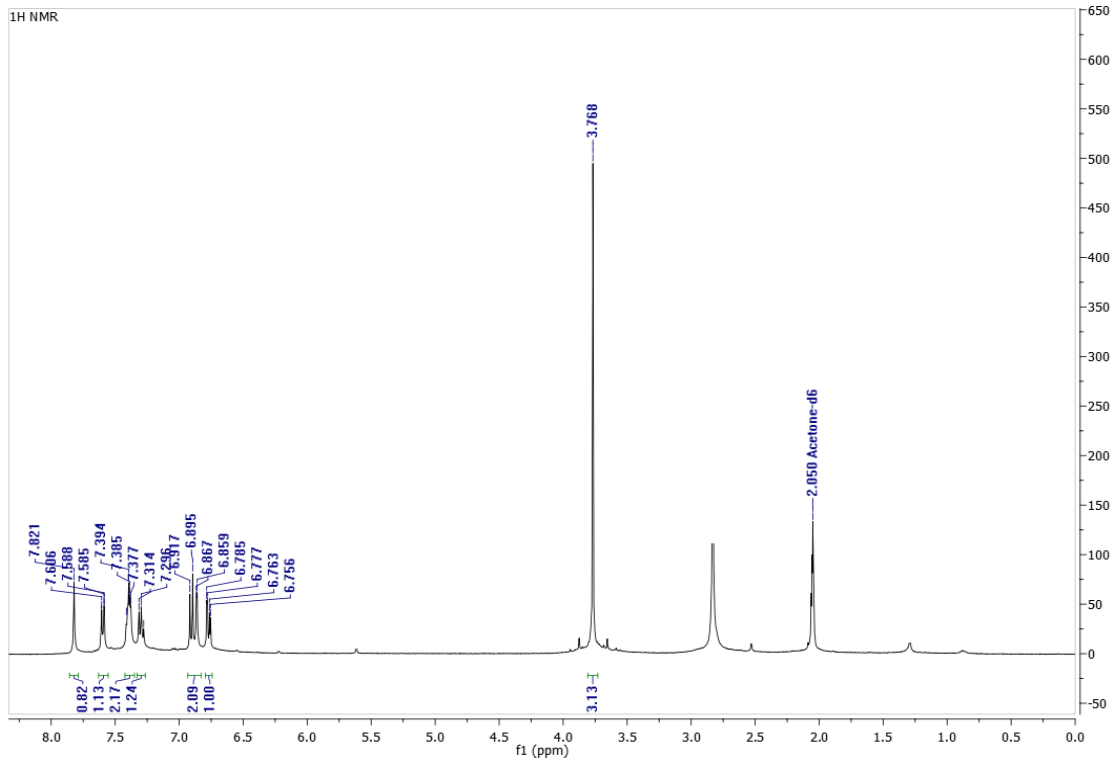
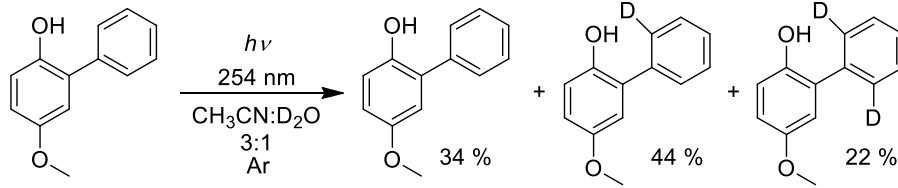


# 5-Metoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol (2)

$^1\text{H}$  RMN(400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )

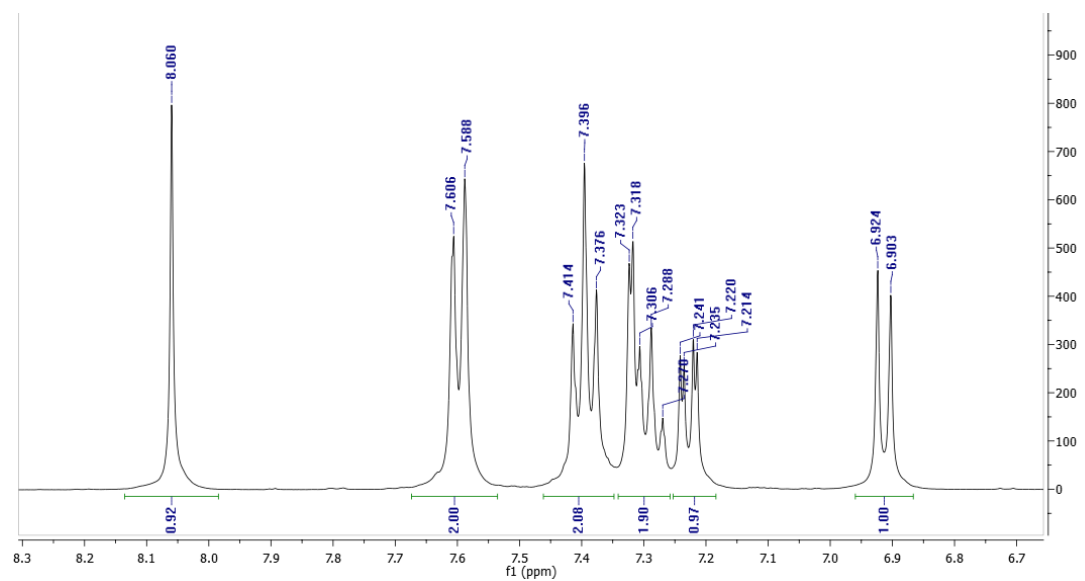
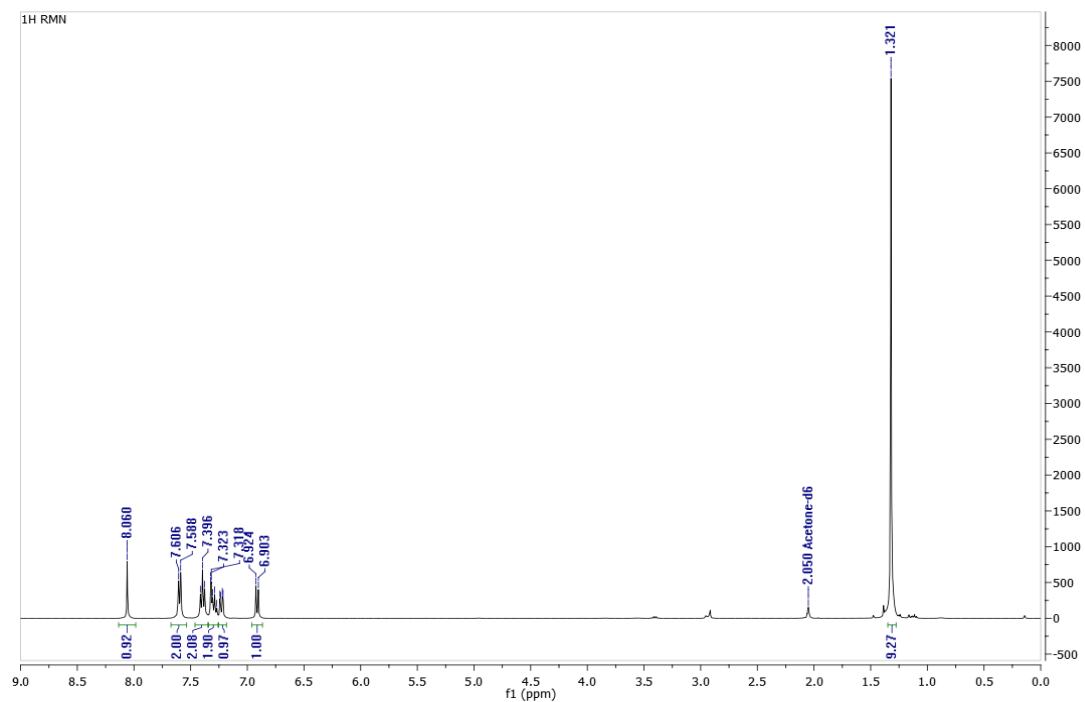


**5-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-ol (2) luego de la fotólisis en CH<sub>3</sub>CN:D<sub>2</sub>O (3:1)**  
<sup>1</sup>H RMN(400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)

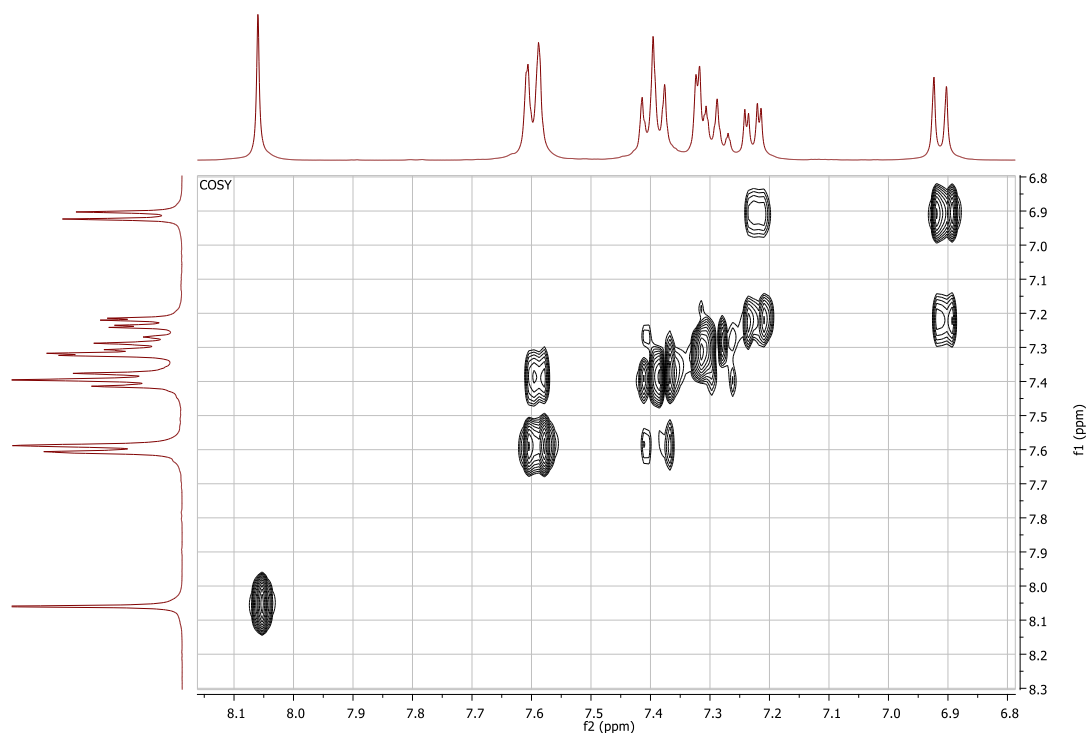


# 5-(*tert*-butyl)-[1,1'-bifenil]-2-ol (3)

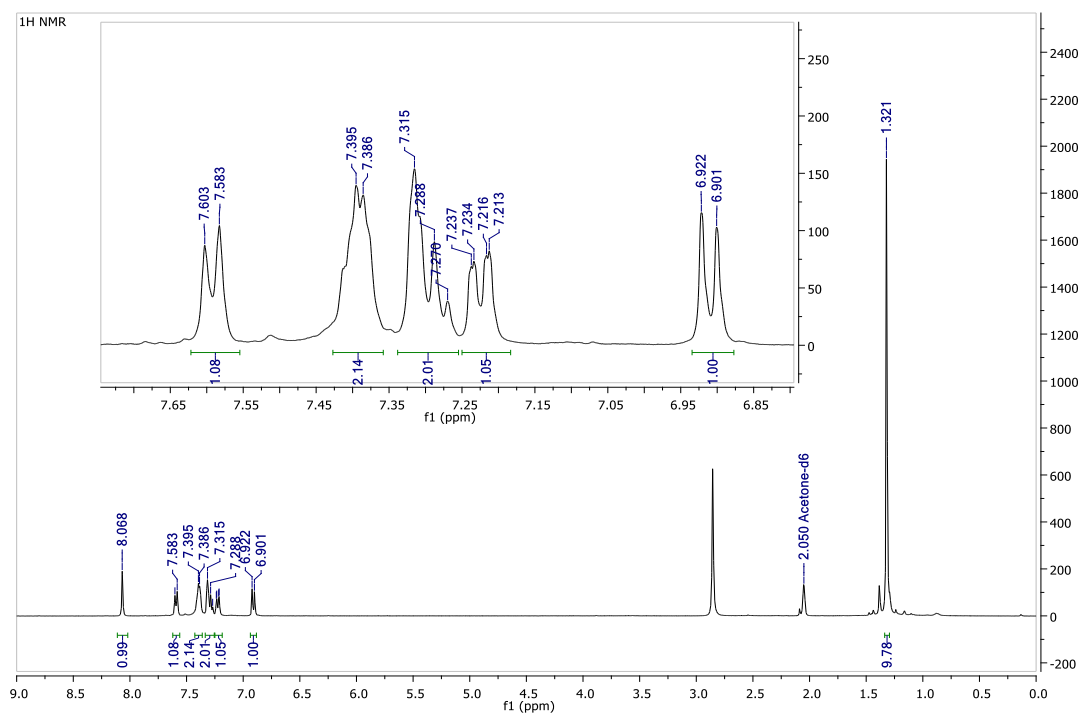
<sup>1</sup>H RMN(400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)



COSY ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)

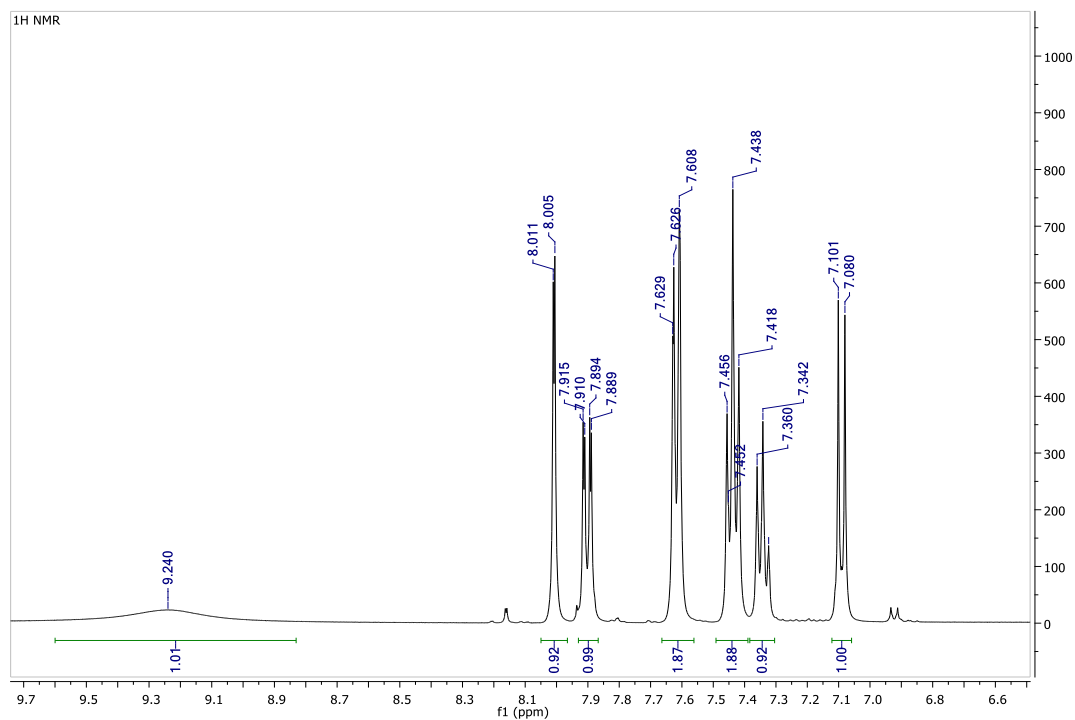


5-(*tert*-butyl)-[1,1'-bifenil]-2-ol (3) luego de la fotólisis en CH<sub>3</sub>CN:D<sub>2</sub>O (3:1)  
<sup>1</sup>H RMN(400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)

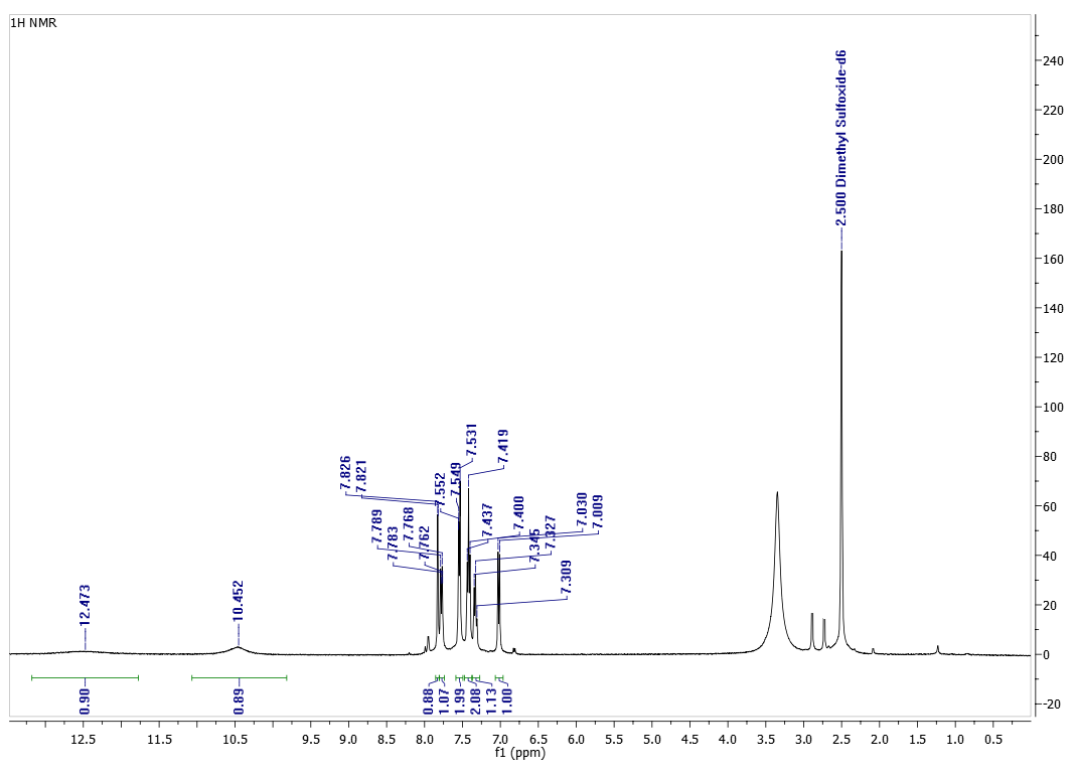


# Ácido 6-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico

$^1\text{H}$  RMN(400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )

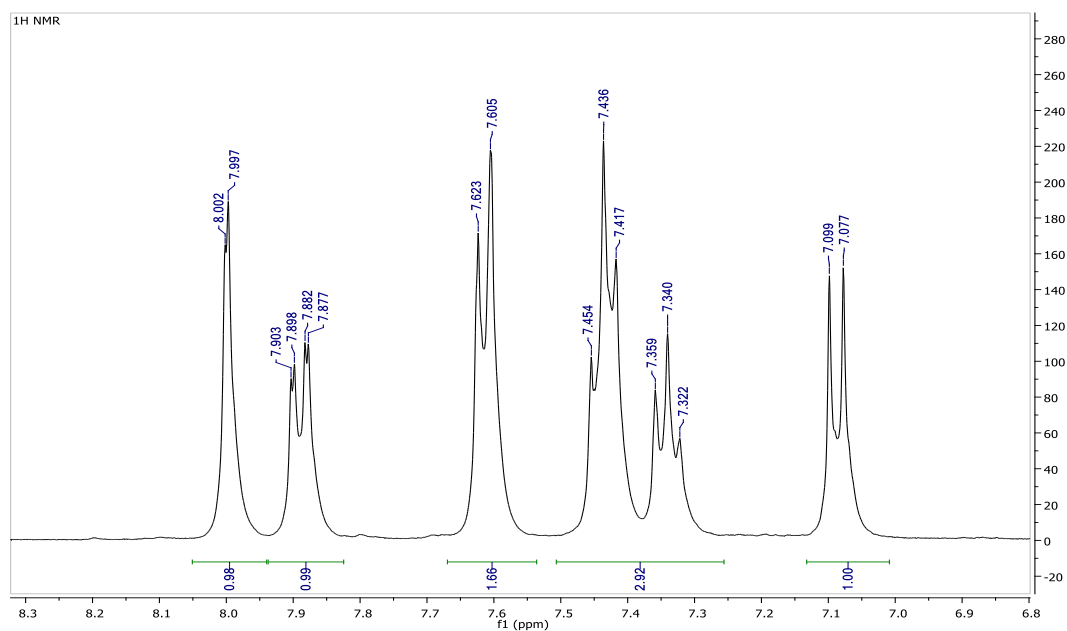


$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )



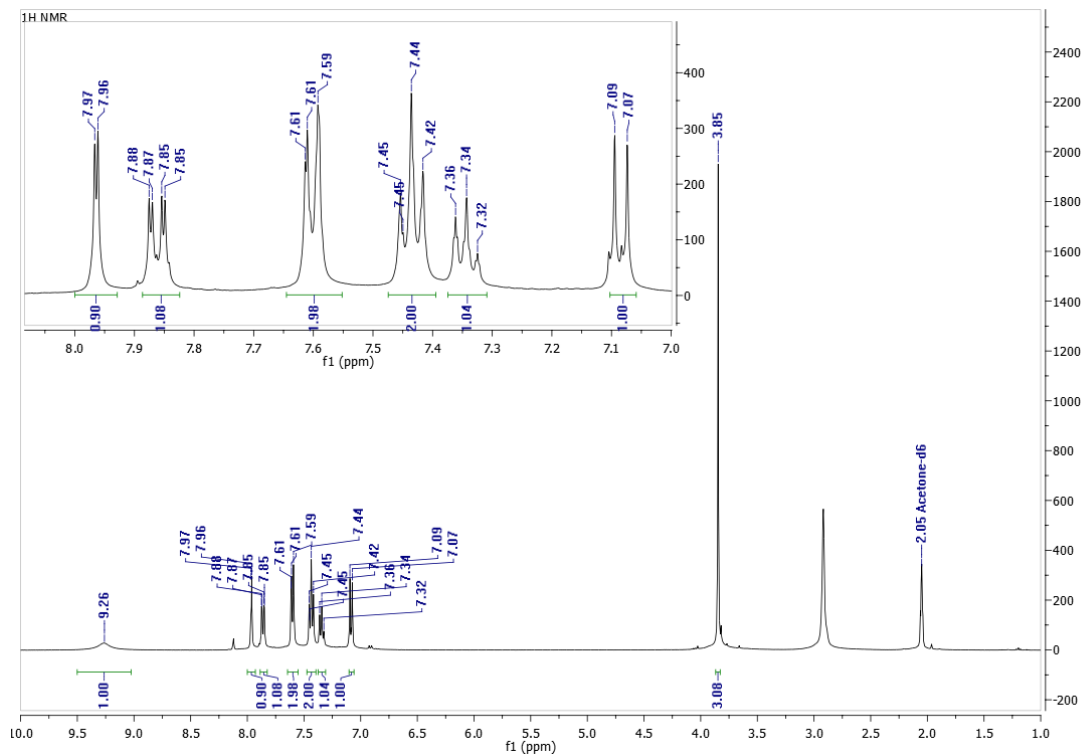
# Ácido 6-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico luego de la fotólisis en CH<sub>3</sub>CN:D<sub>2</sub>O (3:1)

<sup>1</sup>H RMN(400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)



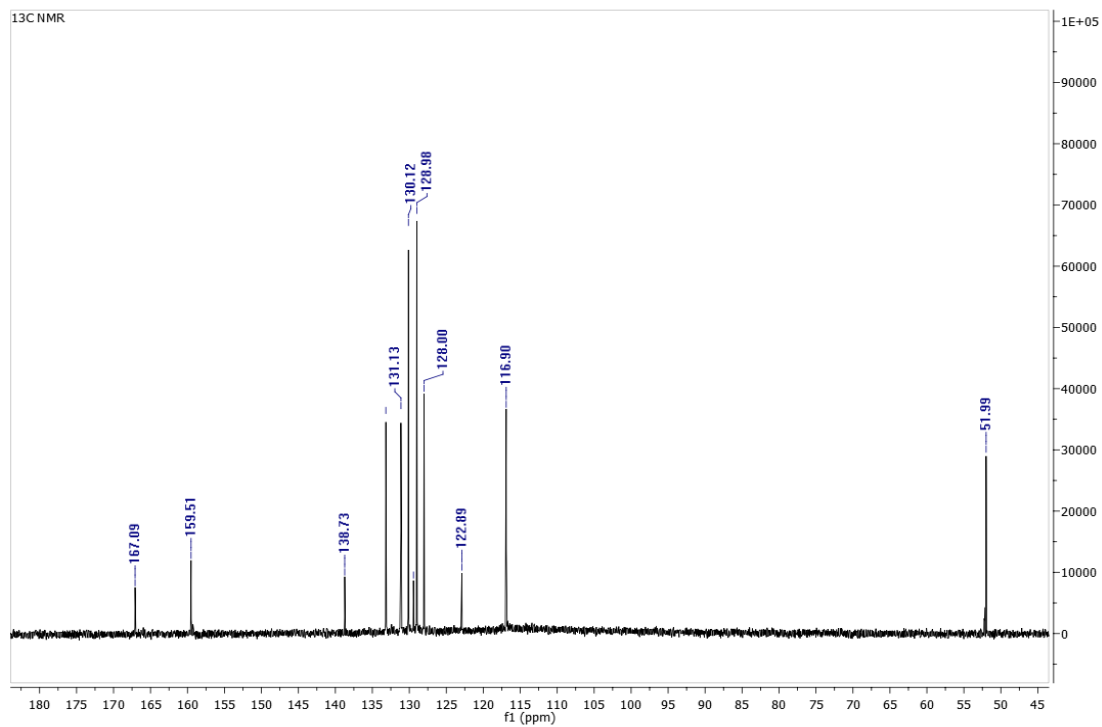
# 6-hidroxy-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (4)

<sup>1</sup>H RMN(400 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO)

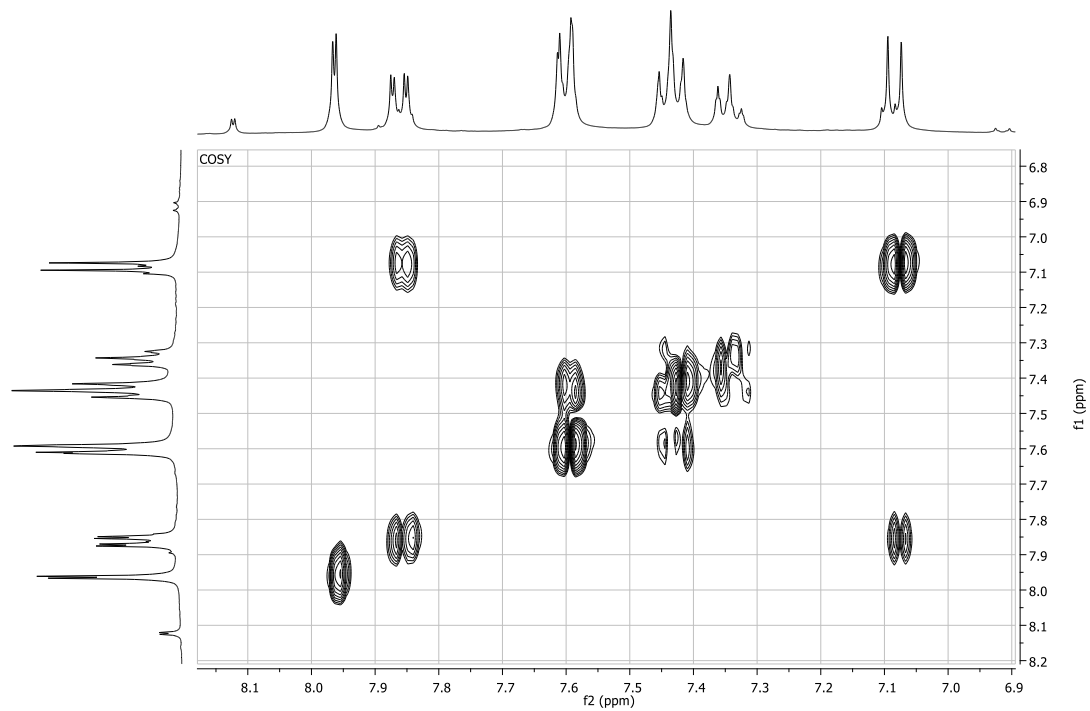


# 6-hidroxy-[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (4)

$^{13}\text{C}$  RMN(100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )

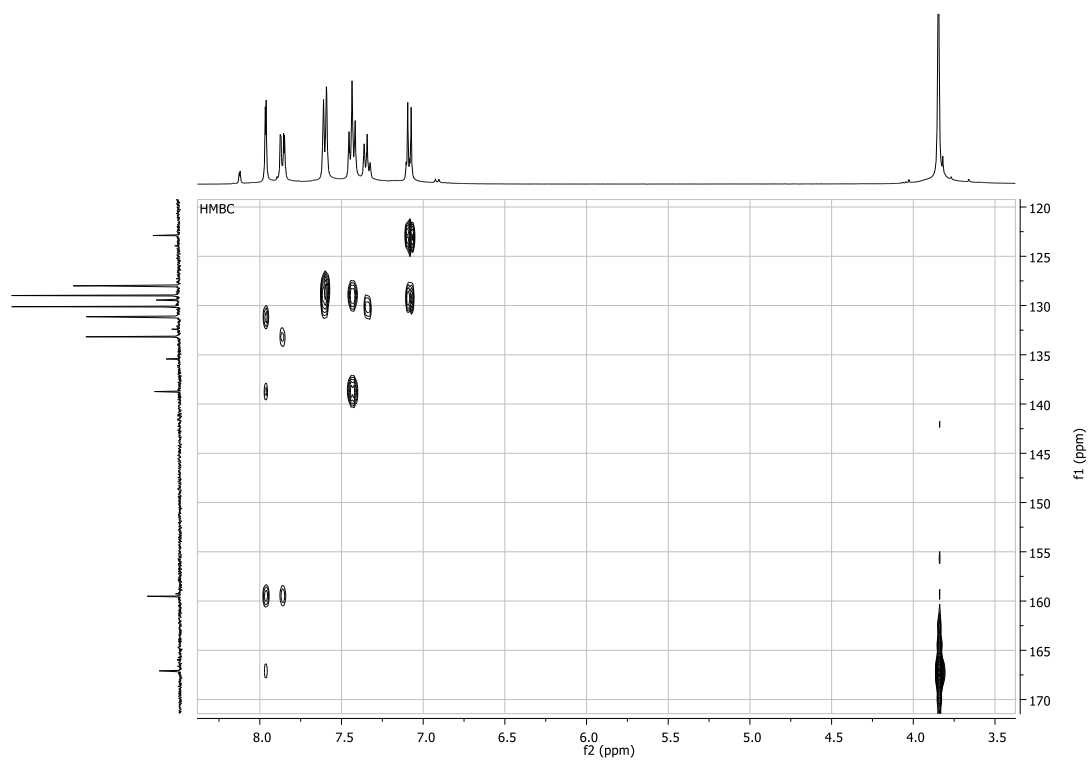


COSY

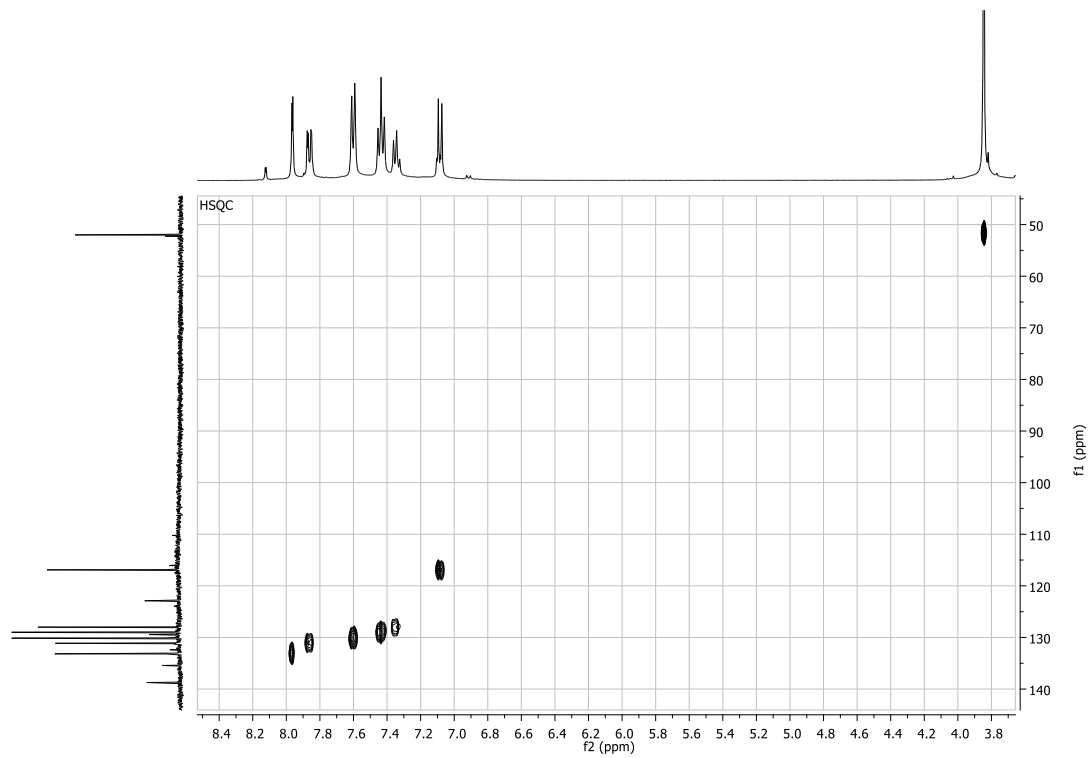




# HMBC

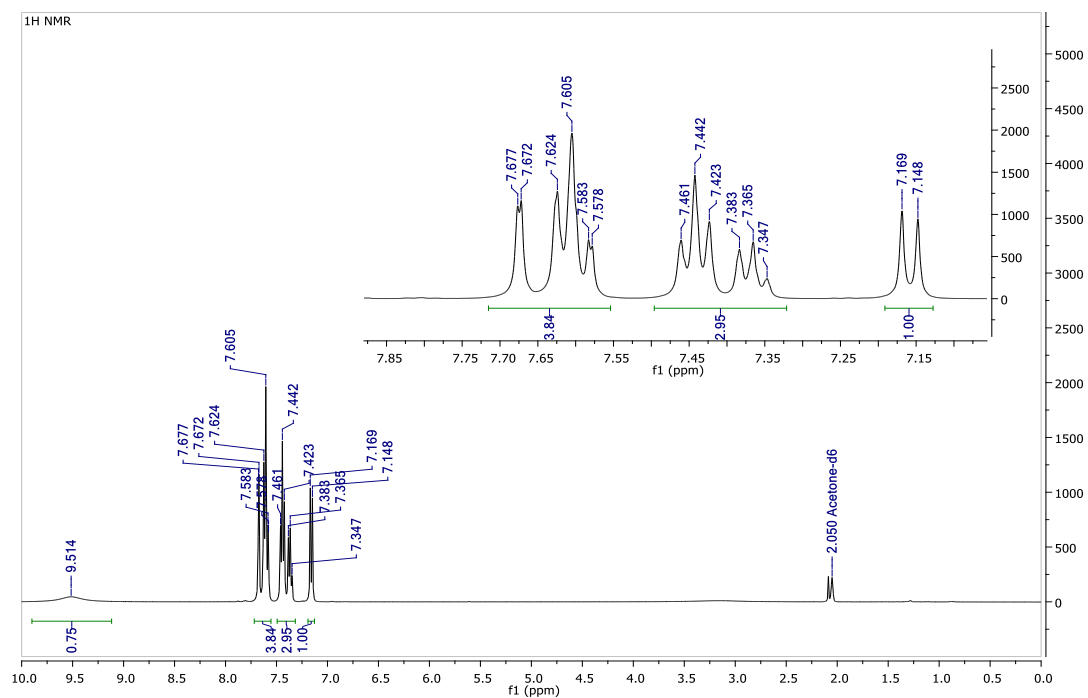


# HSQC



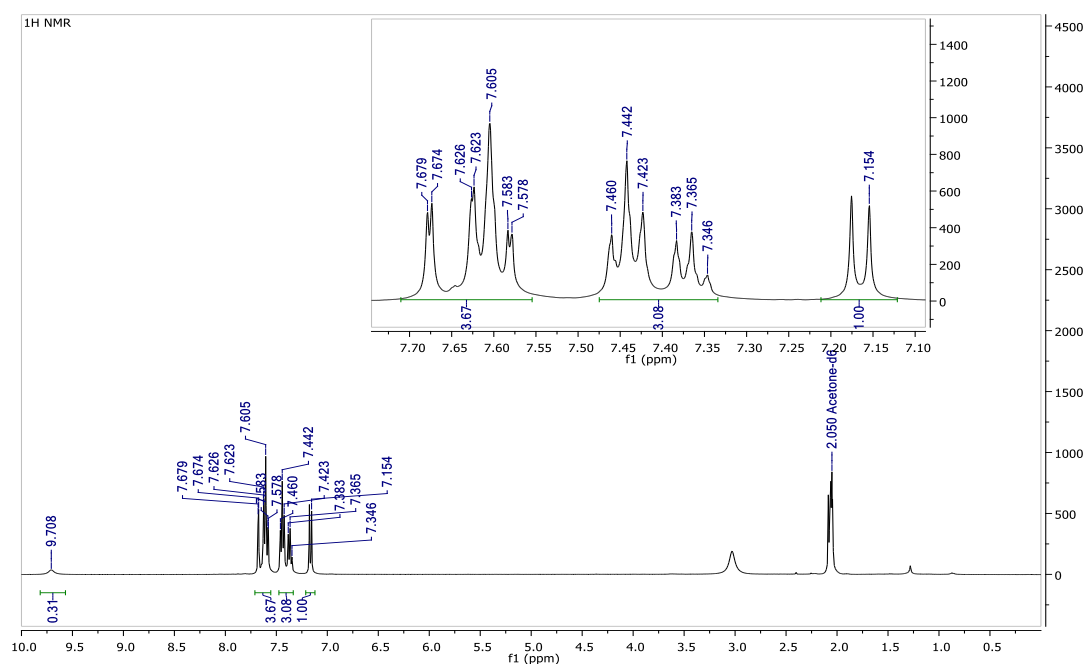
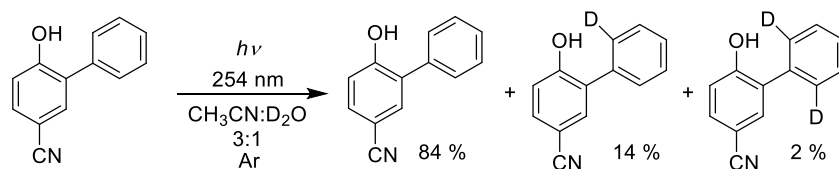
### 6-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo (5)

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )



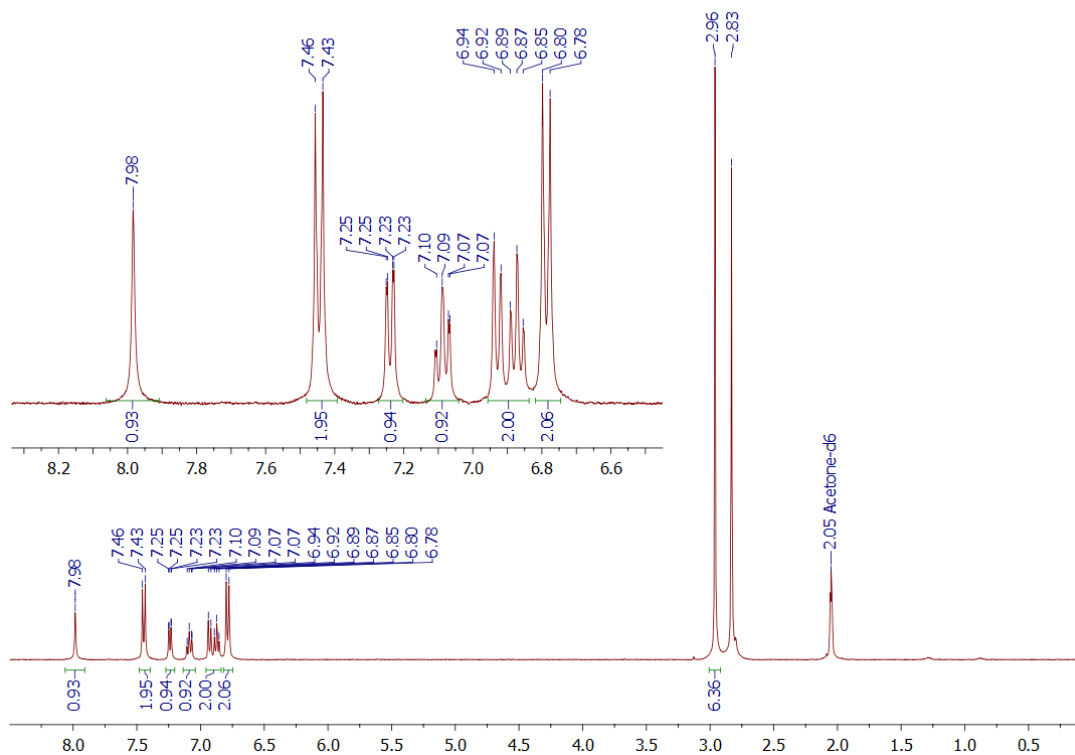
### 6-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo (5) luego de la fotólisis en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{D}_2\text{O}$ (3:1)

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )

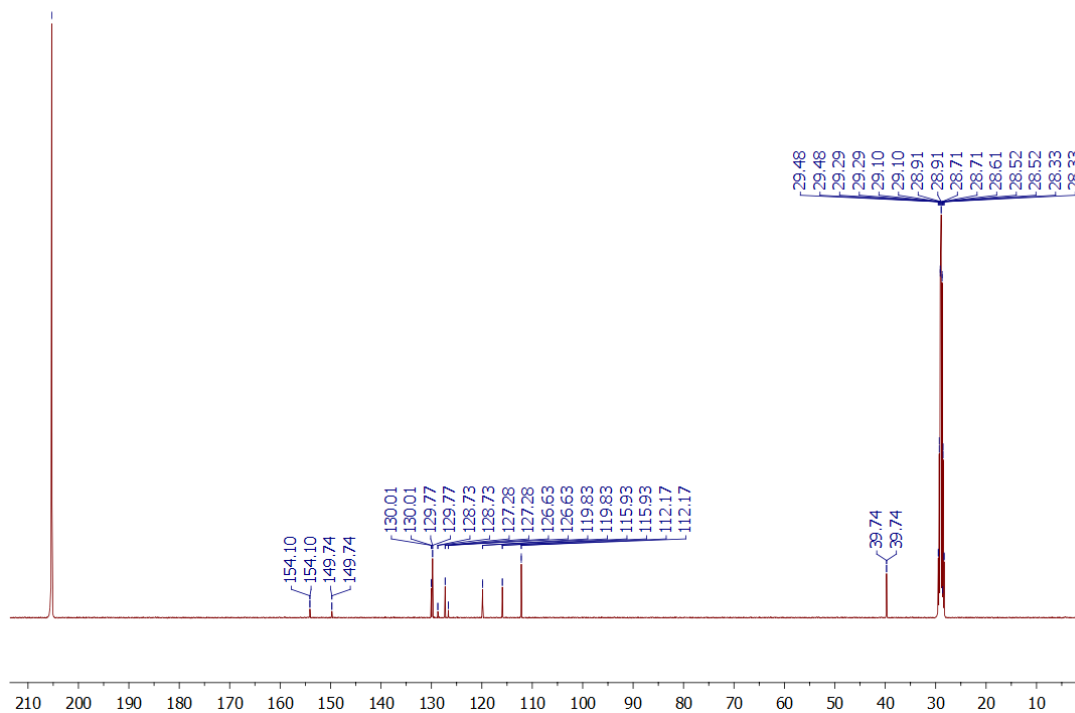


# 4'-(dimetilamino)-[1,1'-bifenil]-2-ol (6)

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )

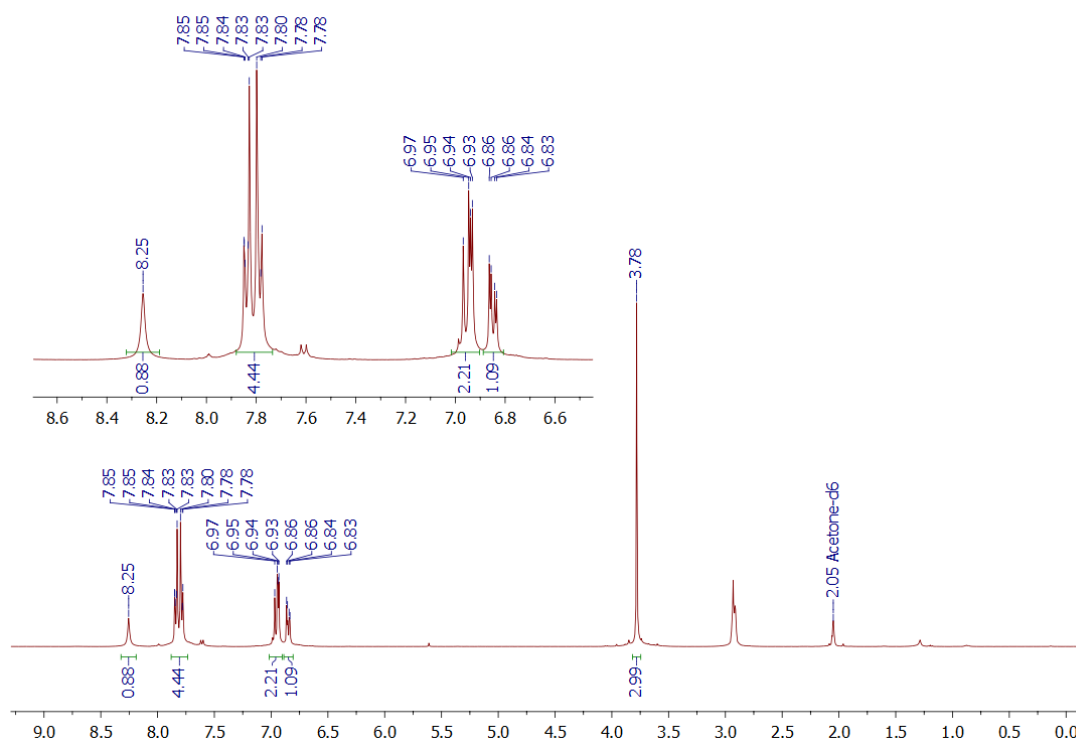


$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )

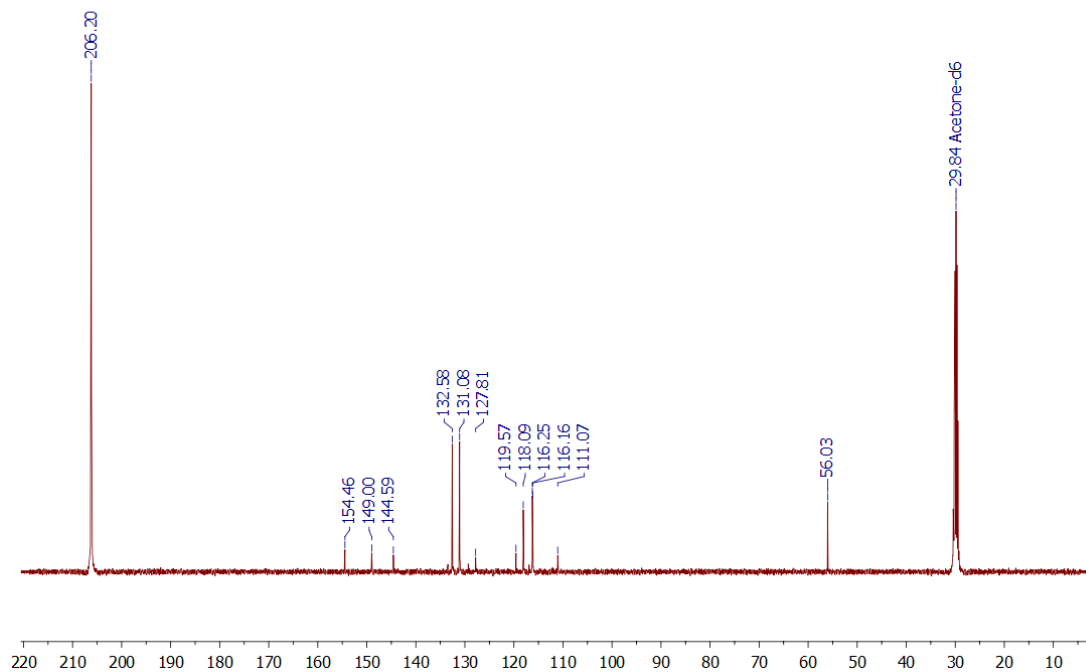


### 2'-hidroxi-5'-metoksi-[1,1'-bifenil]-4-carbonitrilo (7)

$^1\text{H}$  RMN(400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )

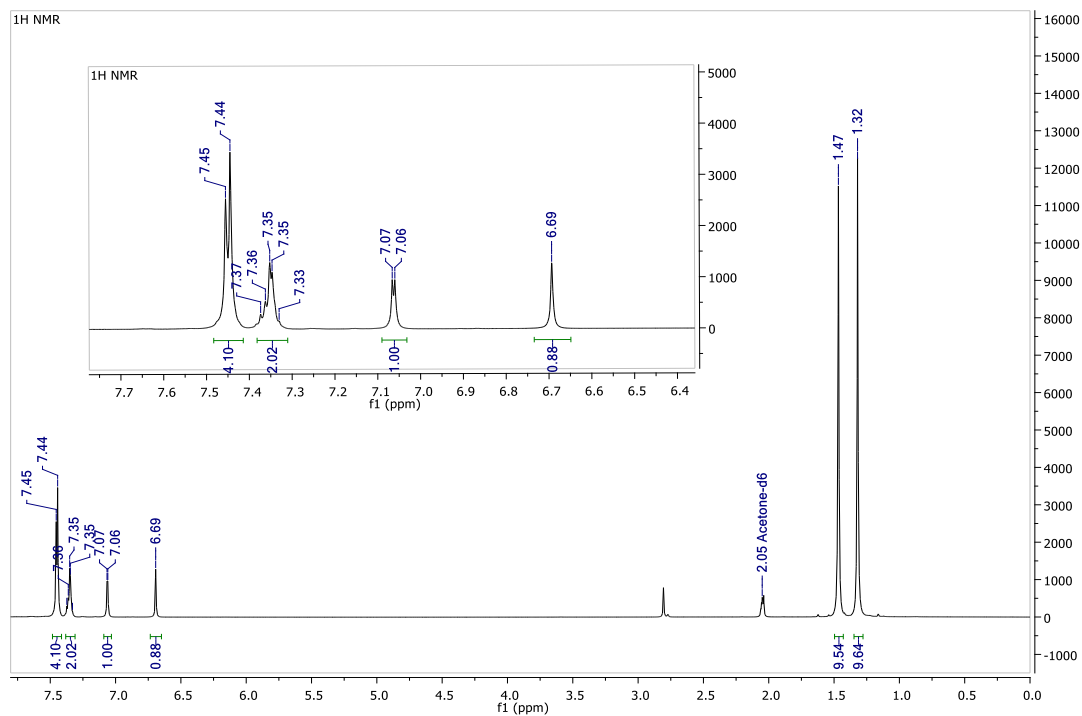


$^{13}\text{C}$  RMN(100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )

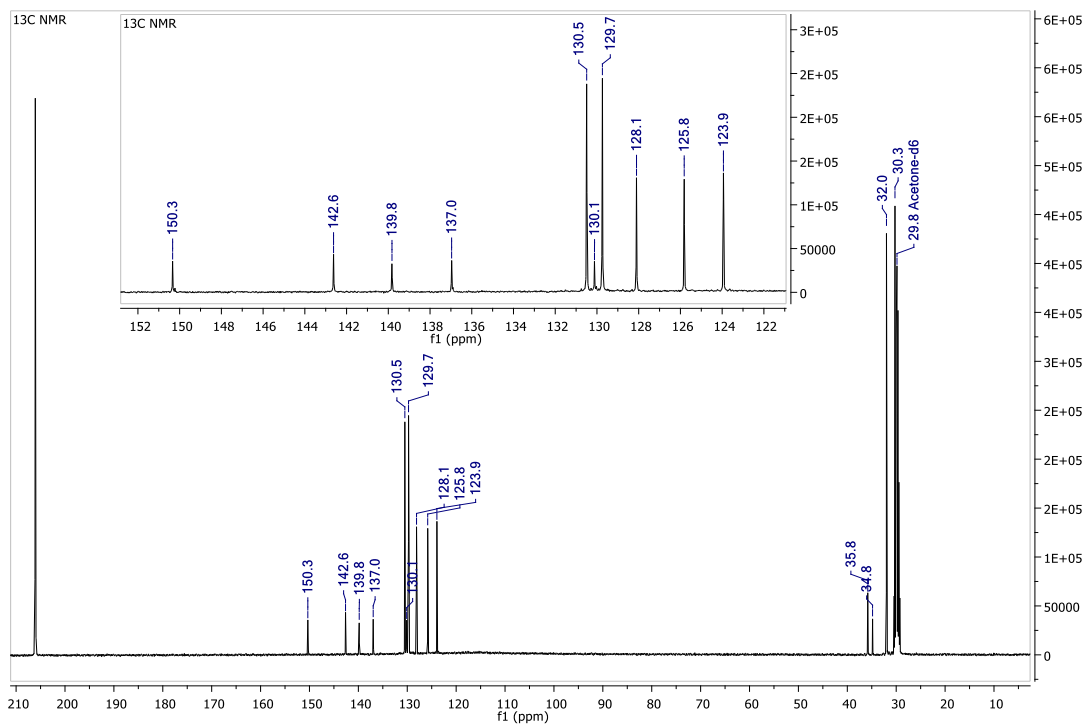


### 3,5-di-*tert*-butyl-[1,1'-bifenil]-2-ol (8)

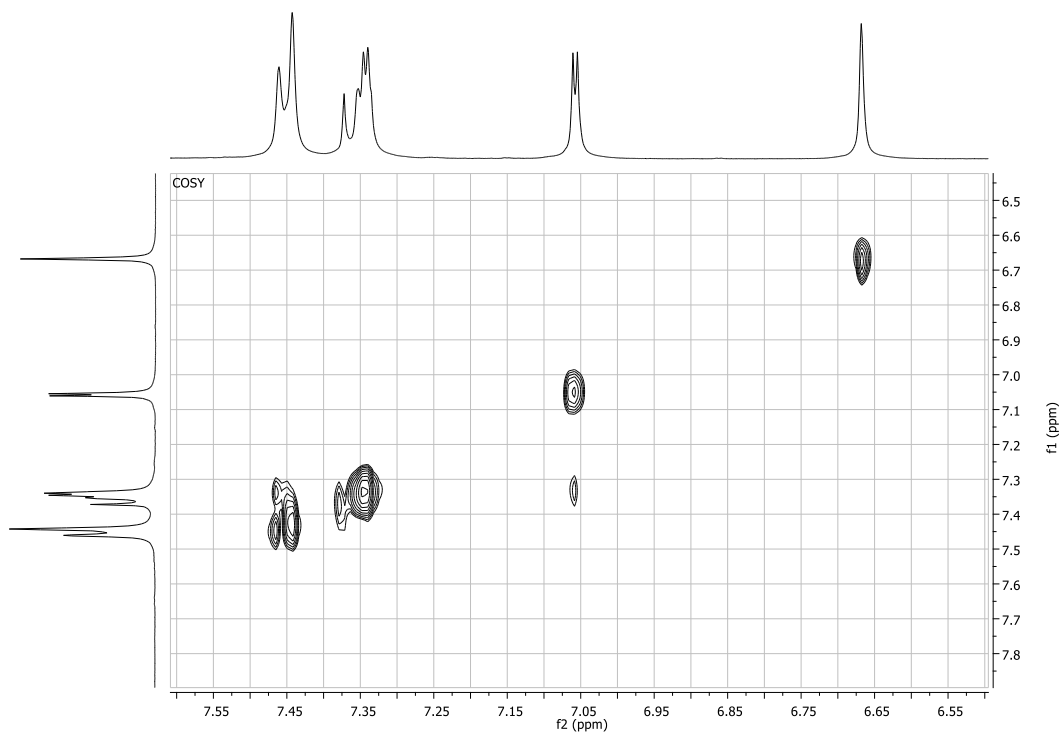
$^1\text{H}$  RMN(400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )



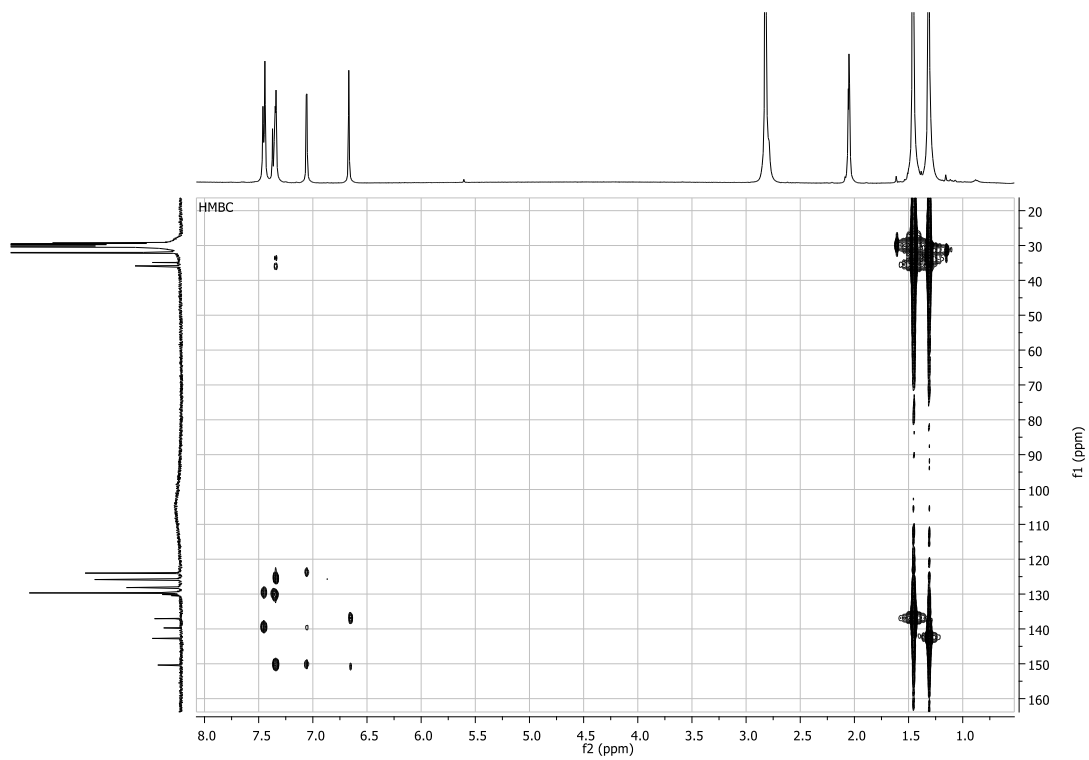
$^{13}\text{C}$  RMN(100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )



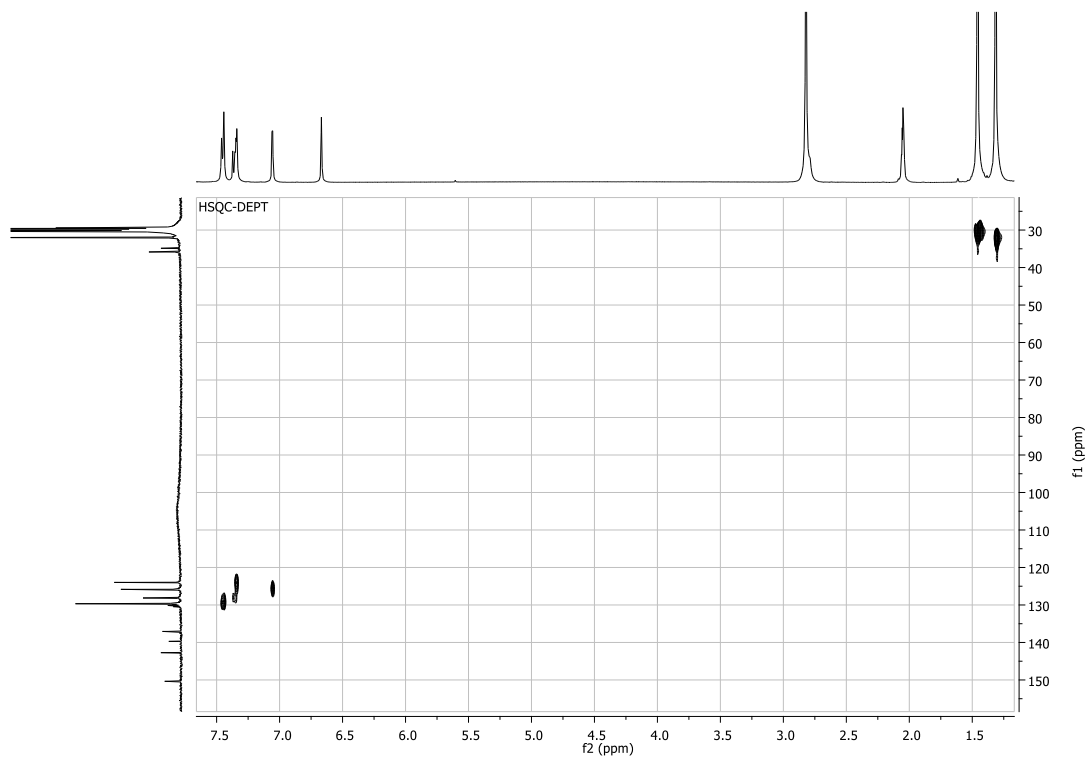
# COSY



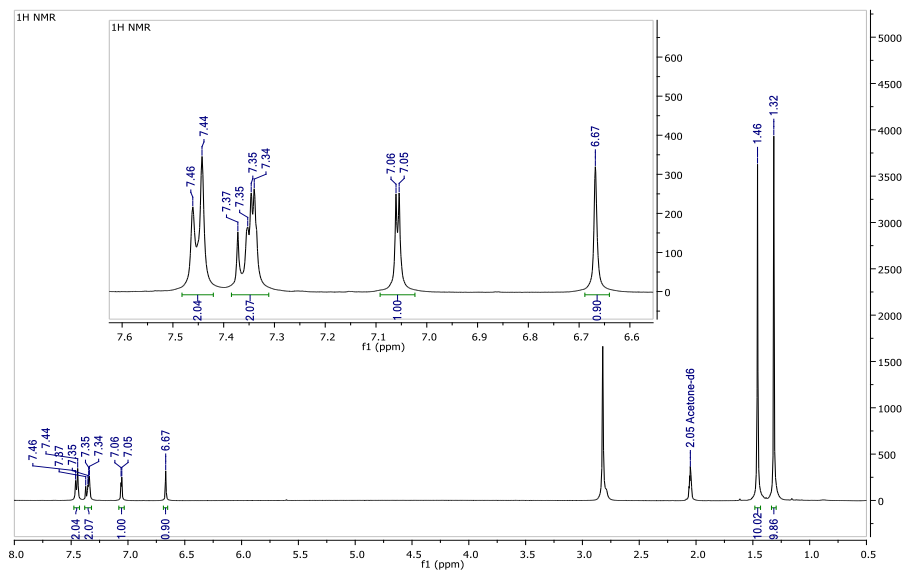
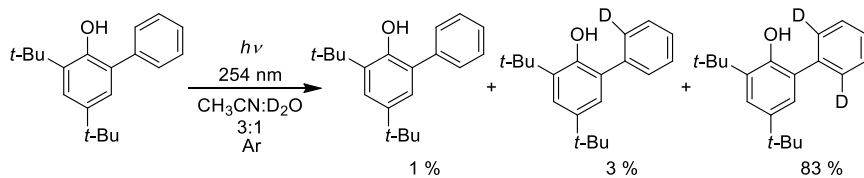
# HMBC



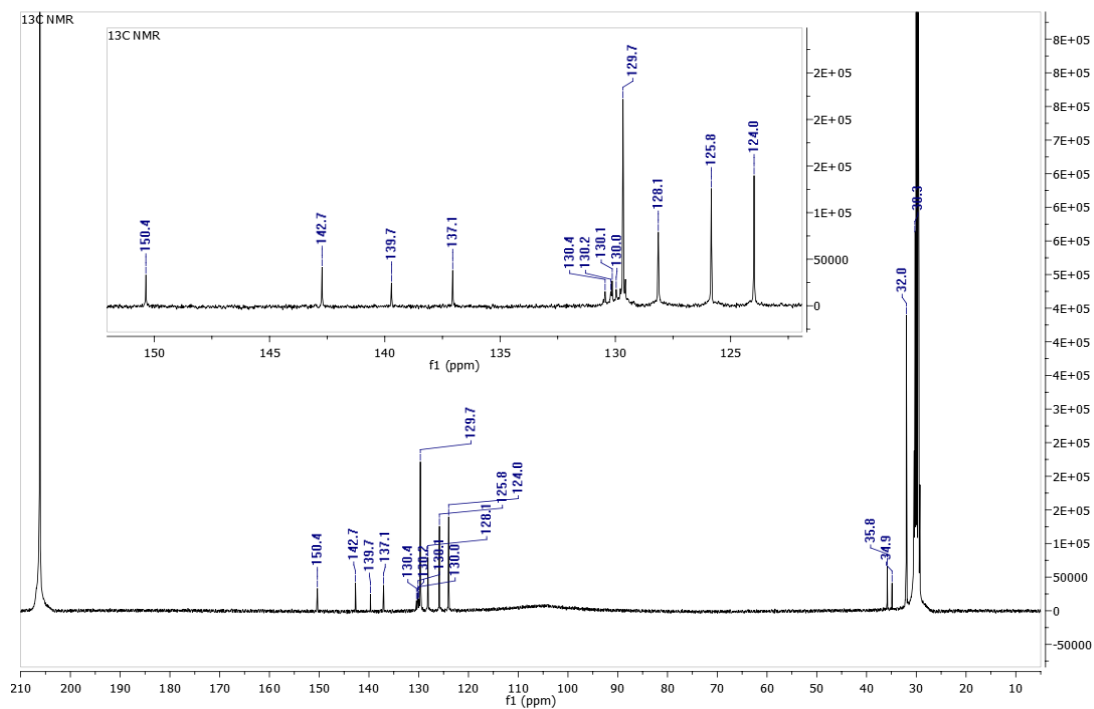
HSQC



3,5-di-*tert*-butyl-[1,1'-bifenil]-2-ol (8) luego de la fotólisis en  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{D}_2\text{O}$  (3:1)  
 $^1\text{H}$  RMN(400 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )



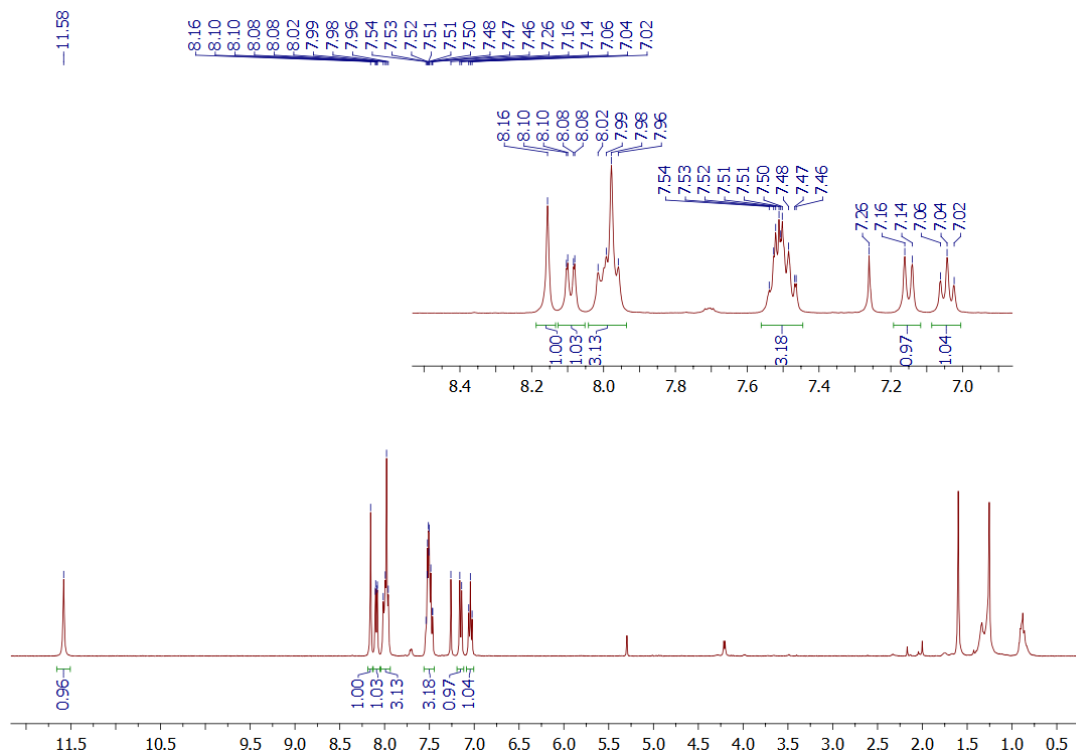
$^{13}\text{C}$  RMN(100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ )



## Capítulo 6

### 2-(nafto[2,3-d]oxazol-2-il)fenol (HNO)

$^1\text{H}$  RMN(400 MHz,  $(\text{Cl}_3\text{CD})$ )





$^{13}\text{C}$  RMN(100 MHz,  $\text{Cl}_3\text{CD}$ )

