

Nuevos análogos de bases de Tröger.

Un detallado Estudio de la Síntesis y las Propiedades Fotofísicas

Tesis para optar por el grado de Doctor en Ciencias Químicas



Licenciado en Biotecnología

Diego Dusso



Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas,
Universidad Nacional de Córdoba. Instituto de Investigaciones en Físico-
Química de Córdoba, Argentina.

Nuevos análogos de bases de Tröger.

Un detallado Estudio de la Síntesis y las Propiedades Fotofísicas

Director de Tesis:

Prof. Dr. Carlos Chesta

Directora de Tesis:

Prof. Dra. E. Laura Moyano

Comisión Asesora de Tesis:

Prof. Dra. María Teresa Baumgartner

Prof. Dr. Rodrigo Iglesias

Prof. Dr. Cristián Sanchez



AGRADECIMIENTOS

Durante estos cinco años fueron muchos los caminos transitados, como también muchas las personas que me acompañaron y tendieron su mano en este proceso por lo que voy a correr el riesgo de olvidarme de alguien.

En primer lugar me gustaría agradecer a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba y a la Facultad de Ciencias Exactas, Físicoquímicas y Naturales de la Universidad Nacional de Río Cuarto por haberme permitido formar parte de tan maravillosas instituciones, las cuales me brindaron todo lo que necesité de manera gratuita y con mucha calidad humana y científica. A FONCyT y CONICET, porque gracias a su apoyo y financiamiento pude realizar la presente tesis. Al "Dpto. de Orgánica" por haberme abierto las puertas desde el primer momento. Al INFIQC, por haber aceptado que pueda realizar la tesis en dicho instituto.

Gracias a mis dos directores y maestros, por habérsela jugado por mi sin conocerme y mas aún viniendo de una rama de la ciencia totalmente distinta a lo abordado en esta tesis. Realmente me llevo a dos grandes personas con una humanidad envidiable. Quiero agradecerles nuevamente, y decirles que los volvería a elegir cada vez que tenga que hacerlo.

Tampoco puedo dejar de agradecer a mis amigos del laboratorio 001, a los que están hoy presentes, Luz, Jhoan, Hugo (te contamos como propio) y a los que han pasado, Roxy, Luri, Ivi, quienes siempre me recibieron con una sonrisa, palabras de aliento y total predisposición para ayudar en lo que necesite. Realmente mejores compañeros y amigos no podría haber encontrado. Gracias, gracias y ma sgracias.

Gracias Cris y Ale de la FCEFyN de la UNMdP, los cuales me hicieron sentir siempre como en casa cuando fui a trabajar allá. Mariano, que más puedo que agradecerte, por la predisposición de abrirme las puertas de tu laboratorio y de tu casa, y siempre preocuparte por que las cosas salgan de manera correcta. Y a vos Pri, que puedo decirte que no te haya dicho antes?. Mi hermana académica, quien sufrió como nadie mi incursión en cálculos. Gracias, gracias y gracias por enseñarme, por nunca enojarte cuando te pregunté miles de veces lo mismo y por esa paciencia enorme que me tuviste y vas a seguir teniéndome.

A mi "vieja" y a mi "kikito" quienes siempre confiaron en mí, desde el día que me fui a estudiar Biotecnología hasta ahora, el día que finalizo la etapa doctoral. Los quiero con todo mi corazón, y siempre van a estar conmigo acompañándome en todo, como yo voy a estar acompañándolos a ustedes.

A vos Heli, mi compañera, quién se lleva la peor parte, la que me aguantó en los momentos más críticos, esos donde los nervios, las frustraciones e incertidumbres afloran.

Realmente este proceso se me hubiera hecho muy cuesta arriba si vos no estabas a mi lado. Te amo, y voy a agradecerte toda la vida.

Y gracias a todos los que de una u otra manera ayudaron a que esta etapa concluya de la mejor manera posible. Los quiero a todos.

GRACIAS!!!

Diego.

Resumen de contenidos

Parte I. Introducción y objetivos generales

Capítulo 1: Introducción al mundo de las bases de Tröger	1
Capítulo 2: Objetivos generales	15

Parte II. Síntesis de análogos de bases de Tröger y estudio del mecanismo de formación.

Capítulo 3: Síntesis de análogos de bases de Tröger	19
Capítulo 4: Mecanismos de formación de bases de Tröger	55

Parte III: Estudio fotofísico de los compuestos sintetizados

Capítulo 5: Fotofísica de las bases de Tröger	85
---	-----------

Parte IV: Conclusiones generales y proyecciones

Capítulo 6: Conclusiones generales y proyecciones	121
---	------------

Anexos

Anexo i	xv
Anexo ii	xxxv

Índice de contenidos

Resumen.	vii
<i>Abstract.</i>	ix
Abreviaturas, signos y acrónimos.	xi

Parte I: Introducción y objetivos generales.

Capítulo 1: Introducción al mundo de las bases de Tröger.

1.1	Introducción.	3
1.1.1	Bases de Tröger.	3
1.1.2	Aplicaciones de las bases de Tröger.	4
1.1.2.1	Usos Biológicos.	4
1.1.2.1.1	Receptores por formación de puente hidrógeno	4
1.1.2.1.2	Moléculas de unión al ADN	5
1.1.2.1.3	Inhibidores del crecimiento celular	6
1.1.2.2	Usos en síntesis orgánica	8
1.1.2.2.1	Como catalizadores quirales	8
1.1.2.3	Usos en optoelectrónica	9
1.1.2.3.1	Propiedades electrónicas de las bases de Tröger	9
1.2	Referencias bibliográficas	13

Capítulo 2: Objetivos generales.

2.1	Objetivos generales	17
-----	---------------------	----

Parte II: Síntesis de análogos de bases de Tröger y estudio del mecanismo de formación.

Capítulo 3: Síntesis de análogos de bases de Tröger

3.1	Introducción	21
3.1.1	Antecedentes de síntesis de bases de Tröger	21
3.1.2	Metodologías para la síntesis de bases de Tröger	21
3.1.2.1	Síntesis por condensación	21

3.1.2.2 Síntesis alternativa	22
3.1.2.3 Funcionalización del anillo aromático	23
3.1.3 Irradiación de microondas como alternativa sintética	24
3.1.3.1 Fundamentos de la irradiación por microondas	24
3.1.3.2 Calentamiento convencional vs calentamiento por irradiación de MO	27
3.1.3.3 Equipamientos y métodos disponibles	28
3.2 Objetivos específicos	31
3.3 Resultados y discusión	33
3.3.1 Síntesis de análogos de 2,8-dimetil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[<i>b,f</i>][5,11]diazocina. Derivados bencénicos 2a-e, k-l y derivados pirazólicos 2j, m-n	33
3.3.2 Síntesis de 4-metil- 6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[<i>b,f</i>][5,11]diazocina-2-carbonitrilo. Derivados 3a-e	37
3.3.3 Síntesis de 4-metil- 6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[<i>b,f</i>][5,11]diazocina-2-carbaldehído. Derivados 4a-d	38
3.3.4 Síntesis de 2-((4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[<i>b,f</i>][1,5]diazocin-2-il)metilen)malononitrilo. Derivados 5a-d	39
3.4 Sección experimental	41
3.4.1 Materiales y métodos generales	41
3.4.2 Procedimiento general para la síntesis de 2a-i, 2c' y 2e'	41
3.4.3 Procedimiento general para la síntesis de 2j	43
3.4.4 Procedimiento general para la síntesis de 2k, 2l, 2m y 2n	44
3.4.5 Procedimiento general para la síntesis de 3a-e	45
3.4.6 Procedimiento general para la síntesis de 4a-d	47
3.4.7 Procedimiento general para la síntesis de 5a-d	49
3.5 Conclusiones	51
3.6 Referencias bibliográficas	53

Capítulo 4: Mecanismo de formación de bases de Tröger

4.1 Introducción	57
4.1.1 Métodos computacionales para el estudio de mecanismos	57
4.1.1.1 Teoría del funcional de la densidad: DFT	58
4.2 Objetivos específicos	61
4.3 Resultados y discusión	63
4.3.1 Consideraciones generales	63

4.3.2	Resultados experimentales de las reacciones modelo	63
4.3.3	Reacción $1e+1e \rightarrow 2e$. Mecanismo general	65
4.3.4	Comparación de la síntesis simétrica y asimétrica	72
4.3.5	Efecto de la sustitución por metilo en posición <i>orto</i>	74
4.3.6	Subproductos e intermediarios identificados	76
4.4	Sección experimental	79
4.4.1	Programas para la aplicación de métodos de DFT	79
4.4.2	Programas de construcción y visualización	79
4.4.3	Procedimiento computacional	80
4.5	Conclusiones	81
4.6	Referencias bibliográficas	83

Parte III: Estudio fotofísico de los compuestos sintetizados

Capítulo 5: Fotofísica de las bases de Tröger

5.1	Introducción	87
5.1.1	Conceptos generales	87
5.1.2	Efectos generales del solventes	89
5.1.2.1	Efecto del solvente sobre el espectro de absorción	90
5.1.2.2	Efecto del solvente sobre el espectro de emisión de fluorescencia	91
5.1.2.3	Cambio del momento dipolar. Ecuación de Lippert	91
5.1.3	Fotofísica de bases de Tröger	93
5.1.4	Equipamiento para el estudio de la fotofísica	93
5.1.4.1	Espectro de absorción y espectrofotómetro UV/visible	93
5.1.4.2	Espectro de fluorescencia. Excitación y emisión. Espectrofluorímetro	95
5.1.4.3	Tiempo de vida del estado excitado. TCSPC	97
5.2	Objetivos específicos	99
5.3	Resultados y discusión	101
5.3.1	Espectros de absorción y ley de Lambert-Beer	101
5.3.2	Espectros de emisión y rendimiento cuánticos	105
5.3.3	Tiempo de vida del estado excitado	108

5.3.4	Cambio del momento dipolar. Tratamiento de Lippert	110
5.3.5	Comparación entre resultados experimentales y teóricos	111
5.4	Sección Experimental	115
5.4.1	Materiales y métodos generales	115
5.4.2	Procedimiento para la obtención de los espectros de absorción y emisión	115
5.4.3	Procedimiento para el cálculo del rendimiento cuántico de emisión	116
5.4.4	Procedimiento para la estimación de los tiempos de vida de fluorescencia	116
5.5	Conclusiones	117
5.6	Referencias bibliográficas	119

Parte IV: Conclusiones generales y proyecciones

Capítulo 6: Conclusiones generales y proyecciones

6.1	Conclusiones generales	123
6.2	Proyecciones	127

Anexos

Anexo i.	Caracterización estructural de los compuestos sintetizados	xv
Anexo ii.	Vías secundarias y tablas de energías de los intermediarios calculados	xxxv

Resumen

En este trabajo de Tesis Doctoral se abordó el estudio teórico-experimental de análogos de 2,8-dimetil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[*b,f*][5,11]diazocina o bases de Tröger.

En una primera instancia, a partir de anilinas se sintetizaron derivados de bases de Tröger asimétricos conteniendo bromo en uno de los anillos aromáticos y distintos grupos dadores de electrones en el otro anillo bencénico, aplicando metodologías de síntesis convencionales. EL rendimiento y tiempo de reacción fue mejorado por el uso de una *p*-bromo anilina con sustitución de un metilo en posición *orto*. Por otro lado se sintetizaron derivados pirazólicos de las bases de Tröger a partir de aminopirazoles durante la síntesis en lugar de las diferentes anilinas.

Los derivados bromados sirvieron como material de partida de bases de Tröger funcionalizadas. Se obtuvieron derivados carbonitrilos utilizando la reacción de Rosemund-Von Braun, con la asistencia de la irradiación de microondas. Por otro lado, los bases de Tröger bromadas fueron convertidas a derivados carboxi por reacción con *n*-butil Litio (BuLi) y di-metil formamida (DMF) obteniéndose rendimientos buenos.

En una última instancia, los carboxi-derivados se hicieron reaccionar con malononitrilo en una condensación de Knoevenagel utilizando condiciones suaves, permitiendo obtener diciano-vinil derivados con rendimientos muy buenos a excelentes.

Para comprender la reactividad de las anilinas y los rendimientos obtenidos de las bases de Tröger, se realizó un estudio computacional del mecanismo de formación de los anilloos a partir de anilinas y formaldehído en medio ácido. Para esto se utilizó análisis por DFT (*Density Funtional Theory*) con un nivel de teoría CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) y se intentó comprobar los resultados obtenidos experimentalmente en la presente tesis como así también los resultados de la bibliografía consultada.

A partir de los derivados carbonitrilos y diciano-vinil de las bases de Tröger, se realizaron estudios fotofísicos a fin de evaluar la capacidad de transferencia interna de carga. Para esto se registraron los espectros de absorción y emisión de fluorescencia estacionaria en solventes apróticos de distinta polaridad. También se evaluaron los tiempos de vida del estado excitado, los rendimientos cuánticos de emisión y el cálculo del cambio del momento dipolar en todos los solventes empleados a partir de la ecuación de Lippert. Por último, todos los datos obtenidos experimentalmente fueron contrastados con los datos obtenidos por estudios computacionales utilizando

Resumen

un funcional de TD-DFT (*Time Depended-Density Funtional Theory*) con un nivel de teoría CAM-B3LYP/6-31+G(d).

Abstract

In this PhD thesis the theoretical-experimental study of 2,8-dimethyl-6,12-dihydro-5,11-methanodibenzo[*b, f*][5,11]diazocin analogues or Tröger bases was approached.

In the first instance, asymmetric Tröger base derivatives containing bromine in one of the aromatic rings and different electron donor groups in the other benzene ring were synthesized from anilines, applying conventional synthesis methodologies. The yield and reaction time was improved by the use of a *p*-bromo aniline with substitution of a methyl in *ortho* position. On the other hand, pyrazolic derivatives of Tröger bases were synthesized from aminopyrazoles during synthesis instead of the different anilines.

The brominated derivatives served as the starting material of functionalized Tröger bases. Carbonitrile derivatives were obtained using the Rosemund-Von Braun reaction, with the assistance of microwave irradiation. On the other hand, brominated Tröger bases were converted to carboxy derivatives by reaction with *n*-butyl Lithium (BuLi) and di-methyl formamide (DMF) obtaining good yields.

In a last instance, the carboxy derivatives were reacted with malononitrile in a Knoevenagel condensation using mild conditions, allowing to obtain dicyano-vinyl derivatives with very good to excellent yields.

To understand the reactivity of the anilines and the yields obtained from the Tröger bases, a computational study of the mechanism of ring formation from anilines and formaldehyde in acid medium was performed. For this, DFT (Density Functional Theory) analysis was used with a level of theory CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) and an attempt was made to verify the results obtained experimentally in this thesis as well as the results of the consulted bibliography.

From the carbonitrile and dicyano-vinyl derivatives of the Tröger bases, photophysical studies were carried out in order to evaluate the internal load transfer capacity. For this, the absorption and emission spectra of stationary fluorescence in aprotic solvents of different polarity were recorded. The lifetime of the excited state, the quantum emission yields and the calculation of the dipole momentum change in all solvents used from the Lippert equation were also evaluated. Finally, all the experimentally obtained data were contrasted with the data obtained by computational studies using a TD-DFT (Time Depended-Density Functional Theory) functional with a theory level CAM-B3LYP/6-31+G(d).

Abreviaturas, signos y acrónimos

$^1\text{HRMN}$	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
$^{13}\text{CRMN}$	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
<i>a</i>	Radio de Onsager de la cavidad del solvente
a-BT	Base de Tröger asimétrica
A	Grupo aceptor de electrones
ADC	<i>Analog Digital Converter</i>
ADN	Ácido DesoxirriboNucleico
BT	Base de Tröger
CAM-B3LYP	Funcional de cálculo híbrido, del funcional de Becke (B3) y el de correlación de Lee-Yang-Parr (LYP) con las correcciones de largo alcance de Tawada y colaboradores (CAM).
CBQ	6-cianobenzquinuclidina
CCSD(T)	Funcional de cálculo <i>Coupled Cluster Single Doble and Triple</i>
CDCl_3	Cloroformo deuterado
CFD	<i>Constant Function Discriminator</i>
CI	Conversión Interna
CIS	Cruce Inter Sistemas
CH_2O	Formaldehído
CT	<i>Charge Transfer</i>
D	Grupo Dador de electrones
DCB	Dicloro butano
DCM	Diclorometano
DFT	<i>Density Funtional Theory</i>
DM	Dinámica Molecular
DMABN	4-(N,N-dimetilamino)benzonitrilo
DMF	Dimetil formamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
<i>ee</i>	exceso enantiomérico
EPR	<i>Electronic Paramagnetic Resonance</i>
ESI	<i>Electrospray Ionization</i>
eV	electron Volt
FT	<i>Fourier Transform</i>

Abreviaturas signos y acrónimos

GGA	<i>Generalized Gradient Approximations</i>
HAC	Ácido acético
HF	Hartree y Fock
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
Hz	Hertz
IRC	<i>Intrinsic Reaction Coordinate</i>
K	Kelvin
Kcal	Kilo caloría
k_R	Constante de procesos fluorescentes
k_{NR}	Constante de desactivación por procesos no radiativos
LDA	<i>Local Density Approximation</i>
LE	<i>Local Excited</i>
M	Molaridad
MAOS	<i>Microwave Assited Organics Synthesis</i>
MHz	Mega Hertz
MM	Mecánica Molecular
MO	Irradiación de Microondas
NIR	<i>Near InfraRed</i>
nm	nanometro
OLED	<i>Organic Light Emission Diode</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
pf	Punto de fusión
PGA	<i>Programmable Gain Amplifier</i>
QM	Métodos cuánticos
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s-BT	Base de Tröger simétrica
SCRf	<i>Self-Consistent Reaction Field</i>
SS	<i>State Specific</i>
TA	Temperatura ambiente
TAC	<i>Time-Amplitude Converter</i>
$\tan \delta$	Tangente de pérdida dieléctrica
TCSPC	<i>Time Correlated Single Photon Counting</i>
TD-DFT	<i>Time Dependent Density Funtional Theory</i>

TFA	<i>Trifluoroacetic acid</i>
THF	Tetrahidrofurano
TICT	<i>Twisted Internal Charge Transfer</i>
TRES	<i>Time Resolved Emission Spectra</i>
TS	<i>Transition State</i>
ua	Unidades atómicas
UV	Ultravioleta
WD	<i>Window Discriminator</i>
$\Delta G^{\circ}_{\text{rel}}$	Energía Libre relativa
Δf	Reorientación de la polarización
α	Coefficiente de absortividad molar
δ	Desplazamiento Químico
ϵ	Constante dieléctrica
n	Índice de refracción
λ	Longitud de onda
μ_1	Momento dipolar del estado excitado
μ_0	Momento dipolar del estado fundamental
ν_A	Frecuencia de la absorción
ν_E	Frecuencia de emisión
σ_T	Puente alifático de la base de Tröger
ϕ_F	Rendimiento cuántico de la Fluorescencia

Parte I: Introducción y objetivos generales.

Capítulo 1: Introducción al mundo de las bases de Tröger.

1.1 Introducción

1.1.1 Bases de Tröger

La base de Tröger o 2,8-dimetil-6*H*,12*H*-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocina (1) fue sintetizada por primera vez por Julius Tröger (de aquí su nombre) en el año 1887 a partir de la condensación de *p*-toluidina con formaldehído en ácido clorhídrico, la cual fue llamada “base C₁₇H₁₈N₂”.¹ Actualmente, se conoce que la estructura de dicho compuesto adquiere un plegamiento en forma de V, con un puente metileno entre los 2 nitrógenos que forman el anillo heterocíclico de la diazocina. Este plegamiento de la estructura, permite la existencia de quiralidad sobre dichos nitrógenos al no permitir la libre rotación a través de los enlaces simples. Debido a esta propiedad, las bases de Tröger han sido utilizadas para demostrar que no solo los átomos de carbono, sino también los de nitrógeno, son capaces de formar centros quirales en una molécula. Durante su síntesis, se genera una mezcla racémica de los dos enantiómeros posibles, *R,R* y *S,S*, (véase Figura 1.1).²

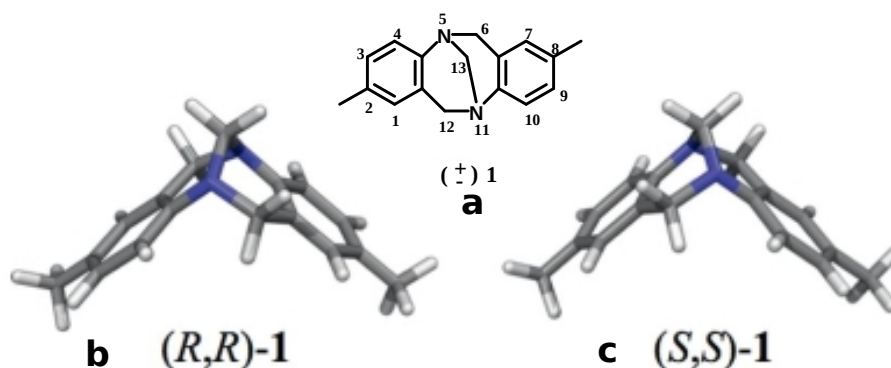


Figura 1.1. Estructura plegada en forma de V de la base de Tröger. El puente metileno entre los 2 nitrógenos limita la rotación alrededor de enlaces simples proporcionando quiralidad. a)- Estructura planar de la base de Tröger, b)- Enantiómero *R,R*, c)- Enantiómero *S,S*.

Si bien hoy en día se conoce perfectamente la estructura de la BT (base de Tröger), tuvieron que pasar 48 años luego de su síntesis para que en 1935 Spielman estableciera la correcta conectividad entre los átomos, luego de un detallado y cuidadoso estudio de la reactividad de la sustancia.³ Fue recién en 1986 que la estructura propuesta por Spielman fue confirmada por Wilcox a partir del estudio por difracción de Rayos X de monocristal a 163 K.⁴

Como se mencionó anteriormente, durante la síntesis reportada a partir de *p*-toluidina y formaldehído en medio ácido, se forma una mezcla racémica de los dos enantiómeros posibles, los cuales fueron resueltos por primera vez por Prelog y Wieland a partir de la separación cromatográfica con hidrato de (+)- α -lactosa,

haciendo de la BT una de las primeras moléculas en ser resueltas sobre una fase estacionaria enantiopura.⁵

El rasgo estructural único de las bases de Tröger, las convierte en compuestos muy atractivos para su aplicación en química supramolecular y reconocimiento molecular.^{6,7} Por tal razón, se sintetizaron análogos de la BT original, con varios grupos funcionales capaces de formar puentes de hidrógeno en las extremidades de la molécula en forma de V para crear receptores sintéticos para el reconocimiento de adenina, imidina, derivados de biotina⁸ y de ácidos dicarboxílicos.⁹ También se han utilizado este tipo de compuestos en el reconocimiento de ADN (Ácido Desoxirribonucleico),¹⁰ como inhibidor de células cancerígenas,¹¹ como plantilla para la síntesis de fullerenos funcionales con una geometría muy precisa,^{12,13} como catalizadores orgánicos en reacciones asimétricas,¹⁴ como auxiliar quiral en síntesis estereoselectiva¹⁵ y en aplicaciones ópticas y optoelectrónicas.¹⁶

1.1.2 Aplicaciones de las bases de Tröger

1.1.2.1 Usos biológicos

1.1.2.1.1 Receptores por formación de puente hidrógeno

En el año 1989, Wilcox y Adrian sintetizaron análogos de BT con grupos ácidos carboxílicos en sus extremos (Figura 1.2) diseñados para la formación de cuatro puentes de hidrógeno simultáneos con derivados de urea y adenina.⁸ Estos investigadores utilizaron las técnicas de RMN (Resonancia Magnética Nuclear) y espectroscopía UV (Ultravioleta)/Fluorescencia a fin de estudiar el proceso de unión en solventes de distinta polaridad y con distintas capacidades de formar puente de hidrógeno.

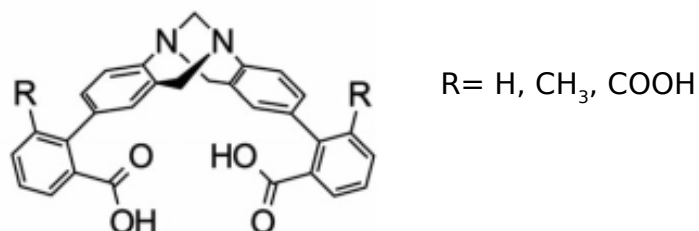


Figura 1.2. Análogos de BT con la presencia de dos grupos ácido carboxílicos capaces de formar hasta cuatro puentes de hidrógeno.

En el año 2000, Goswami y colaboradores, sintetizaron análogos de la BT capaces de funcionar como receptores de ácidos dicarboxílicos (Figura 1.3).⁹ Estudios de complejación para el reconocimiento de ácidos dicarboxílicos de diferente longitud, evidenciaron que el compuesto mostrado en la figura 1.3, es selectivo para el ácido

subérico en presencia de otros α,ω -diácidos, capacidad que posteriormente fue utilizada para la separación de la mezcla racémica de las BT utilizando ácido (+)-alcanfórico como ácido dicarboxílico quiral.

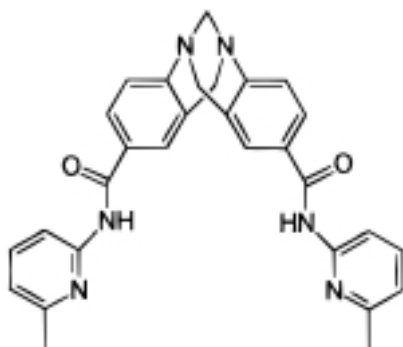


Figura 1.3. Receptor análogo de base de Tröger selectivo para ácido subérico.

Hansson y colaboradores, investigaron el uso del análogo mostrado en la Figura 1.4 para estudios de reconocimiento quiral y aquiral de sales de bisamonio primarias. Experimentos realizados sobre sales de cloruro de amonio de α,ω -diaminoalcanos (butano, pentano, ..., octano) mostraron una alta afinidad de unión para sales de bisamonio, siendo mayor para los aminoalcanos con $n=6-8$ ($K_a > 10^6$).¹⁷ Por otro lado, el mismo receptor mostró enantioselectividad para la L-cistina.

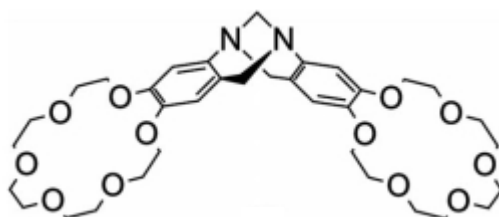


Figura 1.4. Receptor enantioselectivo para sales de bisamonio.

1.1.2.1.2 Moléculas de unión al ADN

Los análogos de BT conteniendo anillos aromáticos heterocíclicos, tiene gran capacidad para interactuar con el ADN, siendo posible de esta manera, ser utilizado como inhibidor del crecimiento celular. Yashima y colaboradores sintetizaron un análogo de BT conteniendo el anillo de fenantrolina que exhibe una mayor afinidad para con el ADN que la 1,10-fenantrolina¹⁸ (véase figura 1.5a). Por su parte, análogos de BT con proflavina se unen específicamente a las secuencias 5'-GTT·AAC y 5'-ATGA·TCAT (ver figura 1.5b). Un ensayo involucrando al derivado de BT no simétrico proflavina-fenantrolina (figura 1.5c) reveló que el anillo de acridina se intercala entre

las bases apareadas del ADN mientras que el anillo de fenantrolina interactúa con un surco de la macromolécula.¹⁹

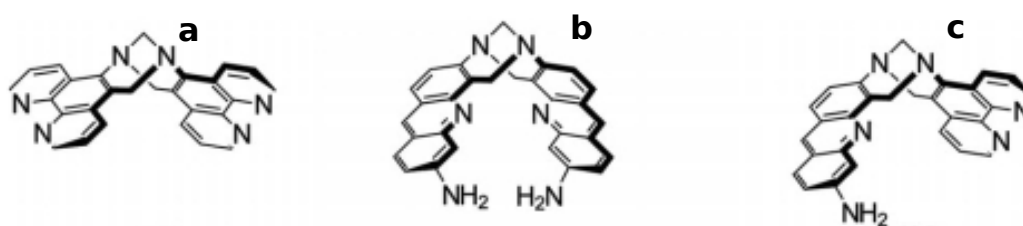


Figura 1.5. Análogos de bases de Tröger simétricos a)- fenantrolina, b)- proflavina y el derivado asimétrico c)- proflavina-fenantrolina.

Ricci y Netz, realizaron estudios de *docking* de los compuestos de la figura 1.5 b y c, encontrando que es poco probable la unión de estos derivados al surco menor del ADN (ver figura 1.6). Este estudio de simulación, sugirió que el modo de interacción preferencial consiste en la intercalación entre las bases nitrogenadas de uno de los sustituyentes de BT, en concordancia con la evidencia bioquímica encontrada por Baldeyrou y colaboradores.^{19,20}

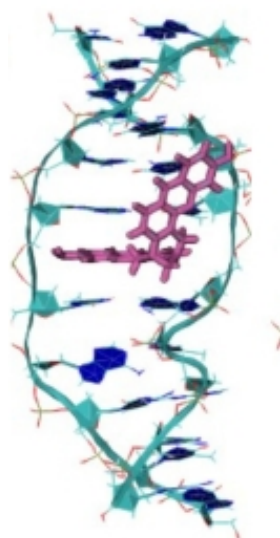


Figura 1.6. Unión del análogo asimétrico de BT proflavina-fenantrolina al ADN mediante un mecanismo de intercalación entre las bases. Extraído de la referencia 20.

1.1.2.1.3 Inhibidores del crecimiento celular

En un trabajo realizado por Thirunarayanan, se estudió la acción de 50 análogos sencillos de BT simétricos como inhibidores de crecimiento sobre distintas cepas bacterianas (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aureaginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* y *Enterococcus faecalis*) y sobre cepas fúngicas y levaduras (*Candida albicans*, *Penicillium* spp. y *Aspergillus niger*). Por otro

lado, también se evaluó la actividad antialimenticia sobre insectos de estos derivados de BT. Los resultados obtenidos demostraron que ciertos derivados son activos como antibacterianos comparado con los antibióticos controles Ampicilina y Estreptomicina. Además se encontró que existe actividad antifúngica en ciertos derivados de BT al compararlo con griseofulvina y gentamicina como estándares. Los derivados halogenados por su parte, demostraron inhibir el proceso de alimentación sobre ciertos tipos de insectos. Los resultados obtenidos permiten inferir un futuro y potencial uso de ciertos derivados de BT para el control de plagas y como potencial antibacteriano y antifúngico en el control de infecciones intrahospitalarias.²¹

En el año 2012, Ananya y colaboradores encontraron que el derivado dibencimidazol de BT de la figura 1.7 tiene actividad antitelomerasa. La inhibición de esa enzima permite la muerte de células cancerígenas, debido a la sobre expresión de la misma en las células malignas, mientras que la actividad telomerasa en células normales es indetectable (excepto en células germinales), por lo tanto la inhibición enzimática de la telomerasa es la base para tratar ciertos tipos de cáncer.²²

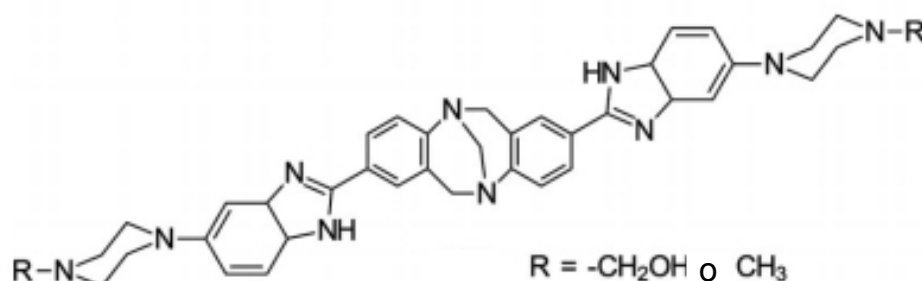


Figura 1.7. Derivado bencimidazol de la BT con actividad antitelomerasa, pudiendo ser un potencial inhibidor del crecimiento de células cancerígenas.

Manda y colaboradores, realizaron la síntesis de una serie de 30 derivados de BT a fin de evaluar la actividad anti cancerígena de los compuestos sintetizados. Estos compuestos fueron divididos en dos grandes familias: La primer familia consiste en derivados con distintos sustituyentes en posición 2 y 8, mientras que la segunda familia consiste en análogos sustituidos en posición 2 y 8 más una sustitución en el metileno del puente entre los dos nitrógenos del anillo de diazocina (ver figura 1.8 a y b respectivamente).¹¹ Se encontró que todos los compuestos fueron activos contra las líneas celulares A549, MDAMB-231 y SK-N-SH, llegando en algunos casos a ser mas efectivos que la droga de uso clínico doxorubicina.

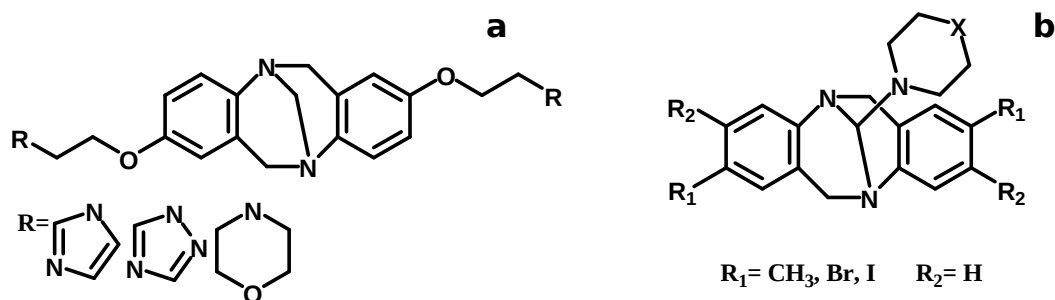


Figura 1.8. Derivados de BT sintetizados a fin de evaluar su actividad anticancerígena.

1.1.2.2 Usos en síntesis orgánica

1.1.2.2.1 Como catalizadores quirales

La estructura rígida y quiral de BT y la presencia de un sitio de unión para metales de transición (átomos de nitrógeno) hacen de este compuesto y sus análogos, buenos candidatos para funcionar como ligandos en catálisis asimétrica. Una de las primeras reacciones catalizadas por BT usada como ligando fue la hidrosililación de alquinos terminales llevada a cabo por Goldberg y Alper, utilizando el complejo BT·2MCl₃ (M=Rh e Ir, ver figura 1.9). El empleo de este catalizador para llevar a cabo la reacción bajo estudio, dio lugar al producto *cis* con una selectividad mayor al 95%.²³

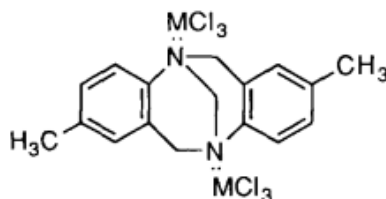


Figura 1.9. Complejo BT·2MCl₃ utilizado para la hidrosililación de alquinos terminales.

El complejo dimérico de dipaladio, basado en la arquitectura de un derivado pirazol de BT (Figura 1.10), fue utilizado como catalizador en la reacción de acoplamiento C-C de Mizoroki-Heck. Este compuesto demostró tener alta actividad catalítica y una selectividad considerable hacia la formación de *trans*-estilbenos con un 89-93 % de conversión.²⁴

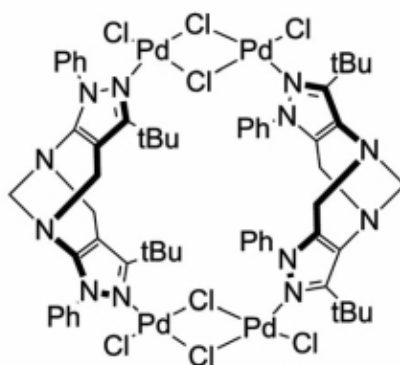


Figura 1.10. Complejo macrocíclico dimérico del derivado pirazol de BT con di-paladio, utilizado como catalizador de la reacción de Mizoroki-Heck.

1.1.2.3 Usos en optoelectrónica

1.1.2.3.1 Propiedades electrónicas de las bases de Tröger

Recientemente se demostró que las bases de Tröger, las cuales poseen un puente alifático (σ_T), pueden servir como transportadores unidireccionales de huecos electrónicos, pero no así para electrones (Figura 1.11).^{25,26}

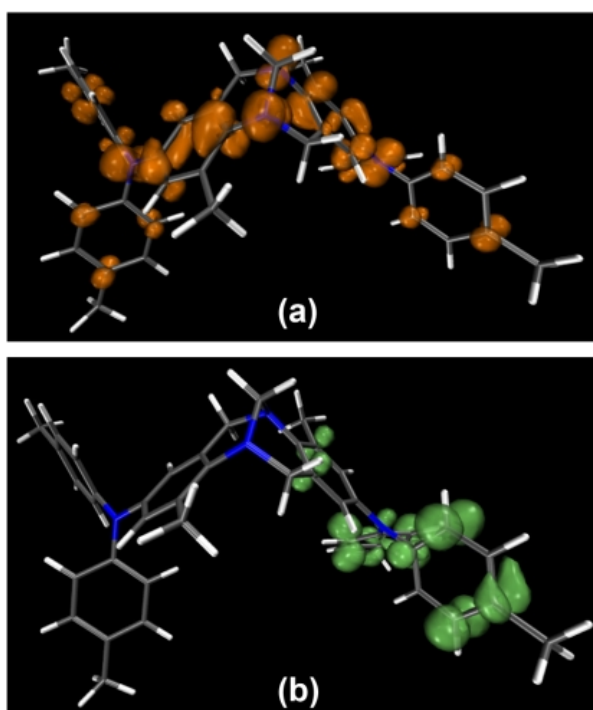


Figura 1.11. Densidad de espín para (a) el catión radical del análogo de base de Tröger estudiado y (b) anión radical del mismo compuesto.

Sin embargo, poco interés se ha prestado a las propiedades espectroscópicas de estos compuestos y menos aún, a las propiedades fotofísicas/fotoquímicas de los mismos. En el año 2014 surgieron varias publicaciones insinuando su uso en la

fabricación de OLEDs (*Organic Light Emitting Diodes*).²⁷ Así, las propiedades de emisión de algunas bases de Tröger fueron reportadas, tanto en solución como en estado sólido.²⁸ El dispositivo, sin embargo, nunca fue experimentado.

En una serie de artículos publicados por Ghiggino y colaboradores²⁹ se utiliza un análogo de BT para construir una tríada de porfirinas (P) del tipo: ZnP- σ_T -FbP- π -AuP⁺ (ver figura 1.12). Estos autores demuestran que el proceso completo involucra la transferencia de un electrón desde el Zn(II) hasta el Au(III). En principio, estos trabajos demuestran la posibilidad de transportar cargas a través del puente σ_T que une los fragmentos ZnP y AuP.

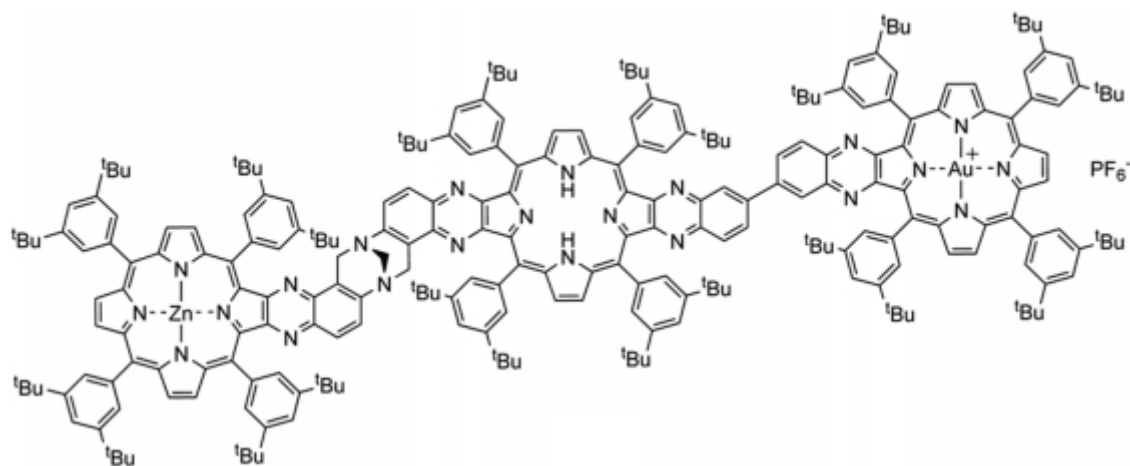


Figura 1.12. Análogo de BT utilizado para demostrar la transferencia de un hueco electrónico a través del puente alifático σ_T .

La propiedad de transportar carga selectivamente del puente es realmente inesperada para un ciclo alifático. Para entender en detalle los factores que permiten dicho comportamiento se llevaron a cabo estudios básicos, partiendo de sistemas sencillos y simétricos y combinando técnicas de electroquímica, EPR (*Electronic Paramagnetic Resonance*), espectroscopía UV-visible, espectroscopía NIR (*Near InfraRed*) y cálculos de primeros principios. Como puede observarse en la Figura 1.13a, el radical catión del compuesto modelo (4,10-dimetil- N^2,N^2,N^6,N^6 -tetra-*p*-tolil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocin-2,8-diamina) se comporta como un sistema típico de intervalencia altamente acoplado.³⁰ La distribución de espín calculada teóricamente, demuestra que el hueco electrónico puede deslocalizarse en toda la molécula aunque se encuentren separados por el puente σ_T . Este comportamiento se observó aún a la temperatura más baja de trabajo del VT-EPR (*Variable Temperature EPR*) (-100 °C), tal como se observa en el espectro de la figura 1.13a. Por otro lado, también se muestra la curva de Marcus-Hush para una

transferencia electrónica entre los dos sistemas fuertemente acoplados, similar a lo obtenido para puentes π cortos y eficientes. En cambio cuando se genera el radical anión (evaluación de la capacidad para transportar electrones, en lugar de huecos) se observa el comportamiento típico (inerte, aislante) que se esperaría para un puente alifático, en fuerte contraste con lo obtenido en condiciones de transporte de huecos (Figura 1.13b). Tanto los datos experimentales como el estudio computacional demuestran que la transferencia de un electrón de un centro a otro involucra cruces de estados no adiabáticos y además con energías de activación considerables.

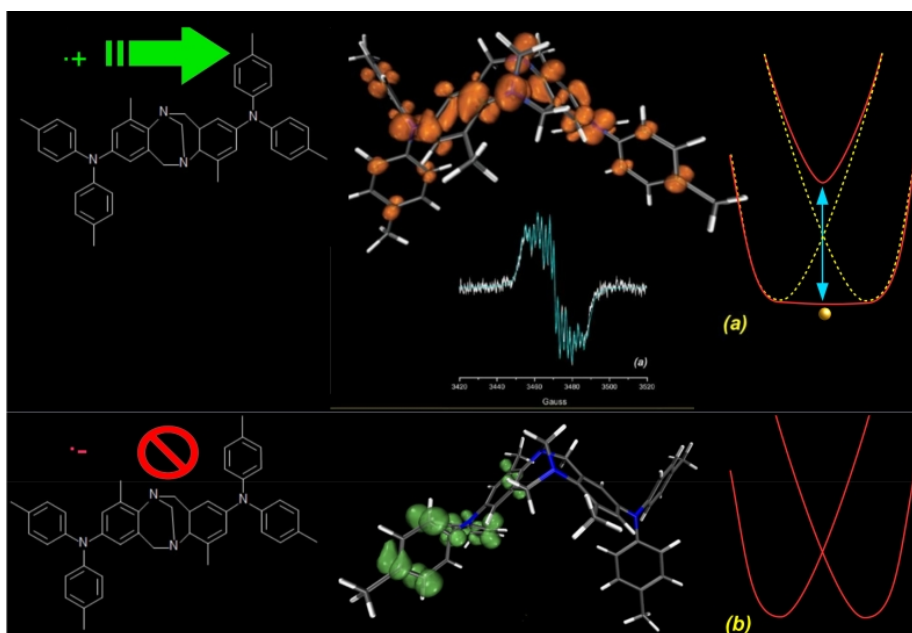


Figura 1.13 a)- Se muestra los espectros de EPR experimental y simulado para el compuesto 4,10-dimetil- N^p, N^p, N^q, N^q -tetra-*p*-tolil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[*b, f*][1,5]diazocin-2,8-diamina, junto con la distribución de espín calculada de forma teórica correspondiente al hueco (isosuperficie de 0.005 u.a.) que se puede deslocalizar la carga a través del puente σ . Experimentos de VT-EPR permiten determinar que el fácil intercambio es posible aún a muy bajas temperaturas. A la derecha la representación esquemática de las curvas de Marcus-Hush para una transferencia electrónica entre los dos sistemas fuertemente acoplados, similar a lo obtenido para puentes π cortos y eficientes. b) *Idem* para el mismo compuesto en condiciones de transporte de electrones, el puente no permite dicho acoplamiento. Se muestra la especie aniónica (densidad de espín para el electrón en verde, a 0.005 u.a.) junto con la representación esquemática (no adiabática) esperable de un sistema alifático.

En resumen, la hibridación intermedia de los N del puente y su distancia, producto de la tensión del biciclo, la rigidez estructural y el ángulo entre los orbitales no enlazantes de dichos nitrógenos, y el sistema π al que están conectados permite la existencia de un orbital que acopla fuertemente a los dos sistemas aromáticos, el cuál puede ser utilizado en diversas aplicaciones optoelectrónicas.

1.2 Referencias bibliográficas

- 1 Tröger, J. J. *Prakt. Chem.* **1887**, 36, 225–245.
- 2 Rúnarsson, Ö. V.; Artacho, J.; Wärnmark, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 7015–7041.
- 3 Spielman, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 57, 583–585.
- 4 Larson, S. B.; Wilcox, C. S. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1986**, 42, 224–227.
- 5 Prelog, V.; Wieland, P. *Helv. Chim. Acta.* **1944**, 27, 1127.
- 6 Valík, M.; Strongin, R. M.; Král, V. *Supramol. Chem.* **2005**, 17, 347–367.
- 7 Dolensky, B.; Elguero, J.; Král, V.; Pardo, C.; Valík, M. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2007**, 93, 1–56.
- 8 Adrian, J. C., Jr.; Wilcox, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8055–8057.
- 9 Goswami, S.; Ghosh, K.; Dasgupta, S. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1907–1914.
- 10 Classens, N.; Perard, F.; Bresson, C.; Moucheron, C.; Mesmaeker, A. K. D. *J. Inorg. Biochem.* **2007**, 101, 987.
- 11 Manda, B. R.; Alla, M.; Ganji, R. J.; Addlagatta, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 86, 39–47.
- 12 Sergeev, S.; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 1738–1740.
- 13 Sergeev, S.; Schär, M.; Seiler, P.; Lukyanova, O.; Echegoyen, L.; Diederich, F. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 2284–2294.
- 14 Wu, H.; Chen, X. C.; Wan, Y.; Ye, L.; Xin, H.; Xu, H.; Yue, C.; Pang, L.; Ma, R.; Shi, D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1062.
- 15 Sigman, M. S.; Jensen, D. R. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 221.
- 16 Yuan, R.; Li, M.; Xu, J.; Huang, S.; Zhou, S.; Zhang, P.; Liu, J.; Wu, H. *Tetrahedron* **2016**, 72, 4081.
- 17 Hansson, A. P.; Norrby, P. O.; Wärnmark, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4565–4568.
- 18 Yashima, E.; Akashi, M.; Miyauchi, N. *Chem. Lett.* **1991**, 1017–1020.
- 19 Baldeyrou, B.; Tardy, C.; Bailly, C.; Colson, P.; Houssier, C.; Charmantray, F.; Demeunynck, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 315–322.
- 20 Ricci C. G.; Netz, P. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, 23, 1334–1346.
- 21 Thirunarayanan, G. *Arab. J. Chem.* **2017**, 10, S636–S643.
- 22 Paul, A.; Maji, B.; Misra, S. K.; Jain, A. K.; Muniyappa, K.; Bhattacharya, S. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 7460–7471.
- 23 Goldberg, Y.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 369–372.
- 24 Cuenú, F.; Abonia, R.; Bolaños, A.; Cabrera, A. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 1834–1839.

25 Ramírez, C.; Procaccini, R.; Chesta, C.; Parise, A.; Vera, M. *Org. Electron.* **2013**, 14, 2564-2572.

26 Ramirez, C.; Trupp, L.; Bruttomesso, A.; Amorebieta, V. T.; Vera D. M.; Parise, A. *Phys. Chem.* **2011**, 13, 2076-2080.

27 Neogi, I.; Jhulki, S.; Ghosh, A.; Chow, T. J.; Moorthy, J. *Org. Electron.* **2014**, 15, 3766-3772.

28 Chu, Y.; Wan, Y.; Liu, Z.; Han, X.; Wu, H. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 7046-7052.

29 a) Hutchison, J. A.; Santic, P. J.; Brotherhood, P. R.; Scholes, C.; Blake, I. M.; K. Ghiggino, K. P.; Crossley, M. J. *J. Phys. Chem.* **2009**, 113, 11796-11804; b) Fukuzumi, S.; Ohkubo, K.; Wenbo, E.; Ou, Z.; Shao, J.; Kadish, K.M.; Hutchison, J. A.; Ghiggino, K. P.; Santic, P. J.; Crossley, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14984-14985.

30 Low, P. J.; Paterson, M. A. J.; Goeta, A. E.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Cherryman, J. C.; Tackley, D. R.; Brown, B. *J. Mater. Chem.* **2004**, 14, 2516-2523.

Parte I: *Introducción y objetivos generales.*

Capítulo 2: *Objetivos generales.*

2.1 Objetivos generales

En base a lo expuesto a lo largo del capítulo 1, y considerando las interesantes propiedades de transporte de huecos electrónicos que poseen las bases de Tröger, se planteo como objetivo general de esta Tesis Doctoral la obtención de análogos de bases de Tröger asimétricas y su posterior estudio fotofísico.

A partir de este objetivo, se diseñó este trabajo de Tesis enfocado en dos ejes principales:

- Realizar la síntesis de análogos de bases de Tröger conteniendo un grupo dador y un aceptor de electrones intramolecular, y estudiar el mecanismo completo de formación de estos derivados.

- Estudiar exhaustivamente la fotofísica de los compuestos sintetizados a fin de corroborar su posible aplicación en optoelectrónica. Obtener los espectros de absorción y emisión, rendimientos cuánticos de emisión y tiempos de vida del estado excitado.

Para lograr estos objetivos, a lo largo de la parte II de este trabajo de Tesis, se describe la síntesis de una serie de bases de Tröger asimétricas, conteniendo anillos bencénicos y pirazólicos, las cuales luego serán utilizadas como precursores para obtener los derivados de interés (los cuales tienen un grupo ciano (CN) o di-ciano-vinil como aceptores de electrones). Por otro lado, se muestra un detallado estudio computacional del mecanismo de formación de estos compuestos, utilizando una gran cantidad de combinaciones de reactivos a fin de explicar todas las observaciones experimentales obtenidas.

El desarrollo de la parte III se centró en el estudio fotofísico de los compuestos sintetizados en la parte II. Para ésto se especifican los espectros de absorción y emisión obtenidos en diferentes solventes, como así también los valores de rendimiento cuántico de emisión, tiempo de vida del estado excitado y cambio del momento dipolar obtenidos. Cabe mencionar, que todos los parámetros fotofísicos medidos experimentalmente, fueron contrastados con los valores obtenidos computacionalmente en un trabajo realizado por el grupo de investigación del Dr. Mariano Vera de la UNMdP.

Parte II: Síntesis de análogos de bases de Tröger y estudio del mecanismo de formación.

Capítulo 3: Síntesis de análogos de bases de Tröger

3.1 Introducción

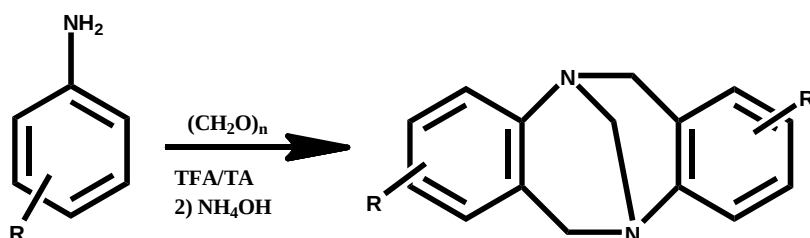
3.1.1 Antecedentes de síntesis de bases de Tröger

La síntesis de bases de Tröger ha sido estudiada durante muchos años debido a las distintas utilidades que presentan estos derivados. Si bien la mayor parte de los antecedentes se centra en la obtención de anillos simétricos^{1,2,3}, en algunos estudios se ha abordado la síntesis de compuestos asimétricos.⁴ Los protocolos son diversos, y en éstos se evalúa el cambio del solvente, catalizador y la fuente de los grupos metilenos que van a formar parte de la estructura del biciclo (Ver sección 3.1.2).

3.1.2 Metodologías para la síntesis de bases de Tröger

3.1.2.1 Síntesis por condensación

La metodología de condensación para la síntesis de bases de Tröger consiste en la reacción de anilinas con una fuente de grupos metileno en medio ácido, y posterior precipitación por agregado de una base tal como se observa en el esquema 3.1. Esta metodología es la más utilizada en la actualidad para la obtención de bases de Tröger simétricas,^{2,5} pudiendo adaptarse la misma para la síntesis de los compuestos asimétricos a partir de anilina halogenadas.



Esquema 3.1. Síntesis de BT por condensación.

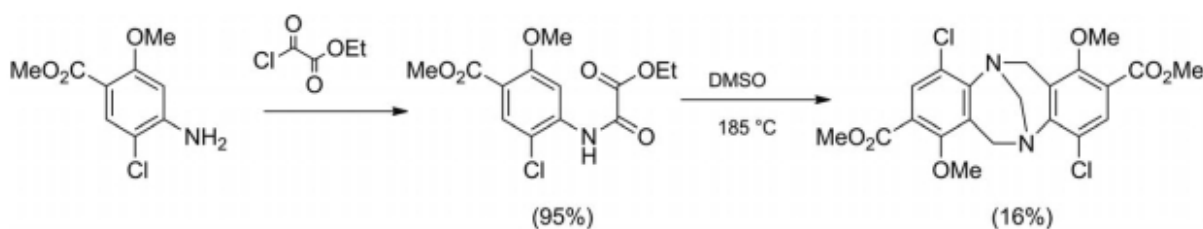
En esta metodología, el TFA (Ácido tri-fluoroacético) actúa tanto como solvente para los reactivos y catalizador de la reacción, mientras que el *p*-formaldehído es la fuente de grupos metilenos. El uso de NH₄OH en una etapa posterior, permite neutralizar el producto formado en primera instancia como sal, y recuperar la diazocina libre. El rendimiento de esta reacción, al igual que el de muchas otras, es muy dependiente tanto de la naturaleza de los sustituyentes, como de su posición en el anillo de las anilinas de partida.⁶

Como se mencionó en el capítulo 1, la BT fue sintetizada inicialmente utilizando HCl acuoso como solvente.⁷ En años posteriores, el HCl fue sustituido por otros solventes como TFA, ácido acético o ácido metanosulfónico.^{5,8} Satishkumar y colaboradores comenzaron a explorar el uso de catalizadores sólidos para la síntesis

de bases de Tröger, para lo cual utilizaron diclorometano como solvente, y TiCl_4 , ZnCl_2 y AlCl_3 como ácidos de Lewis para catalizar la reacción obteniendo buenos rendimientos (73 % para el AlCl_3) en 12 hs de reacción.^{3,9} En un intento por dilucidar el mecanismo de formación de la BT, Wan y colaboradores realizaron la síntesis de un análogo de BT en líquidos iónicos (1-butilpiridinio tetrafluoroborato) en presencia de cloruro de 1-metil-3-[2-(sulfoxi)etil]-1*H*-imidazol-3-io como catalizador, luego de calentar a 150 °C durante 48 hs, obteniendo un rendimiento de 33%.¹⁰ Por otro lado, intentos por mejorar las condiciones de síntesis consistieron en el uso de distintas fuentes de grupos metilenos. En la actualidad el *p*-formaldehído, un polímero de formaldehído, es el aportante de grupos metilenos más utilizado en esta síntesis, pero también se han desarrollado protocolos utilizando DMSO (dimetilsulfóxido)¹¹ y urotropina.¹²

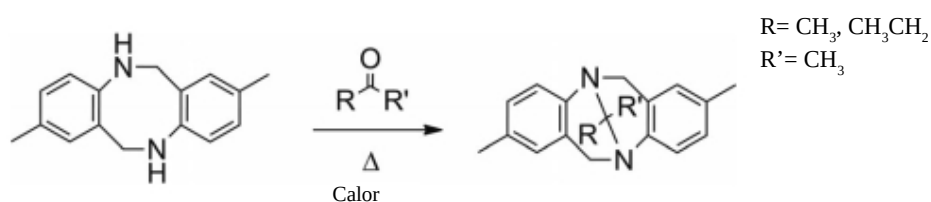
3.1.2.2 Síntesis alternativa

En muchas ocasiones, la condensación de dos anilinas con formaldehído en medio ácido para obtener la BT no puede aplicarse, fundamentalmente cuando el material de partida tiene grupos atractores de electrones en su estructura. Es por este motivo, que numerosos protocolos de síntesis han sido desarrollados a fin de evitar estos inconvenientes. Becker y colaboradores, sintetizaron un análogo de BT por tratamiento de un derivado de anilina con cloruro de etiloxalilo seguido de la dimerización a alta temperatura del producto obtenido en DMSO (Ver Esquema 3.2).¹¹



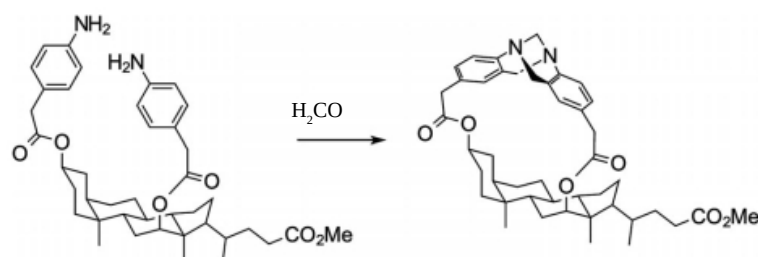
Esquema 3.2. Ruta sintética seguida por Becker para la síntesis de análogos de BT.

Otros anillos de BT han sido sintetizados por la inserción directa del puente 5,11-metileno en la estructura tetrahidrodi-benzo[*b,f*][1,5]diazocina. Esta síntesis se lleva a cabo con buen rendimiento utilizando formaldehído (ver esquema 3.3). Esta metodología presenta la ventaja de que puede generarse un puente metileno entre los dos nitrógenos con distintos sustituyentes al utilizar aldehídos y cetonas en lugar de formaldehído.¹³



Esquema 3.3. Síntesis de análogos de BT por adición directa del puente 5,11-metileno a la estructura de diazocina.

Maitra y colaboradores reportaron la síntesis de un derivado de BT asimétrico con aproximadamente un 40% *ee* (exceso enantiomérico) por medio de la inducción quiral con un molde de ácido 7-desoxicólico, tal como se muestra en el esquema 3.4.¹⁴



Esquema 3.4. Síntesis asimétrica de análogo de BT utilizando una plantilla aquiral de ácido 7-desoxicólico.

3.1.2.3 Funcionalización del anillo aromático

Como se mencionó anteriormente, las BT que contienen un átomo de halógeno en los anillos fenilos, pueden servir como punto de partida para la obtención de los derivados deseados por sustitución del halógeno. Para la síntesis de éstos, se utiliza una halo-anilina para obtener el compuesto simétrico dihalogenado que luego por sustitución de uno de los átomos de halógeno, puede convertirse en un derivado de BT asimétrico. Otra metodología posible consiste en mezclar directamente la halo-anilina con una anilina *p*-sustituida y sintetizar de manera directa el compuesto asimétrico. Dicha síntesis, si bien es sencilla metodológicamente, suele requerirse entre 6 y 7 días para completarse.¹⁵

En la presente tesis, se prepararon BT conteniendo halógenos, los cuales se sustituyeron por diferentes grupos: amino utilizando la reacción de Buchwald-Hartwig;^{16,17} nitrilo a partir de la reacción de Rosenmund-von Braun^{18,19} asistida por irradiación de microondas; por un formilo utilizando *n*-BuLi (*n*-butillitio) y DMF (*N,N*-dimetilformamida); y por el grupo di-CN-vinil a partir de la condensación de Knoevenagel²⁰ partiendo del derivado formilo, para obtener de este modo una variada familia de análogos de BT. Estos derivados se eligieron a fin de poder generar los

aceptores de electrones CN y di-CN-vinil, mientras que los distintos dadores de electrones H, CH₃, OCH₃ y N(CH₃)₂ provienen como sustitución de las anilinas utilizadas.

3.1.3 Irradiación de microondas como alternativa sintética

La Síntesis Orgánica Asistida por Microondas (*Microwave Assisted Organic Synthesis*, MAOS por sus siglas en inglés), consiste en emplear MO (irradiación de microondas) como una fuente de energía alternativa. De esta manera, se busca reemplazar el calentamiento convencional por MO para intentar lograr una síntesis más efectiva, mejorar los rendimientos y la pureza de los productos obtenidos, lo cual permite en última instancia realizar una síntesis de menor impacto ambiental.²¹

La MAOS ha influenciado en la síntesis de compuestos heterocíclicos, generalmente, aumentando los rendimientos de los productos deseados y reduciendo la presencia de subproductos. Además, utilizando radiación de MO se han logrado optimizar síntesis *one-pot* y multi-componentes para la obtención de heterocíclcos complejos, y disminuir sustancialmente los tiempos de reacción.^{22,23}

3.1.3.1 Fundamentos de la irradiación por microondas

La MAOS fue utilizada por primera vez por los investigadores Gedye y Giguere.^{24,25} Esta técnica consiste en emplear la irradiación de MO como fuente de energía alternativa para que ocurra una reacción química.

Las MO son ondas electromagnéticas que se encuentran en el rango de frecuencias de 0,3 a 300 GHz. En el espectro electromagnético, las MO se ubican entre las radiaciones infrarrojas y las radiofrecuencias. Generalmente, un equipo de MO trabaja a 2.45 GHz, lo que corresponde a una longitud de onda de 12,25 cm (Figura 3.1). La energía de un fotón a dicha frecuencia es de aproximadamente 1×10^{-5} eV (electronvolt), es decir, demasiado pequeña como para producir una ruptura de enlace^{1,26} Es por esto que la química de MO se basa en los efectos del calentamiento dieléctrico, ya que las reacciones no son producidas por la absorción directa de la radiación electromagnética.^{27,28,29,30}

1 La energía de enlace C-C es de $2,166 \times 10^{27}$ eV y para el doble enlace C=C es de $3,814 \times 10^{27}$ eV. La energía de enlace C-Br es de 1.505×10^{24} eV.

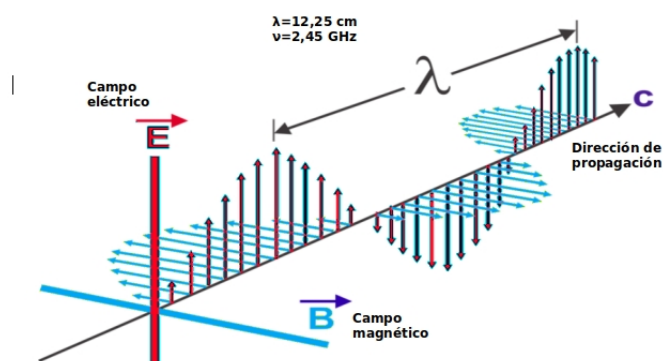


Figura 3.1. Componente eléctrica y magnética de una microonda.

La componente eléctrica de la MO puede producir calentamiento mediante dos mecanismos: polarización dipolar y conductividad iónica (Figura 3.2, ejemplificado para una molécula de agua).^{27,28,31} Para que ocurra lo primero, es necesario que las moléculas involucradas tengan un momento dipolar para absorber las MO. Cuando la muestra es irradiada, los dipolos tienden a alinearse con el campo eléctrico de la onda. Como este es oscilante, se producen alineaciones y re-alineaciones de los dipolos, lo que genera fricción y pérdida dieléctrica, que se traduce en energía liberada en forma de calor. La cantidad, dependerá tanto de la capacidad de las moléculas para alinearse, como de la frecuencia de oscilación de la onda. Si la radiación es de alta frecuencia, el dipolo no tendrá tiempo de alinearse nuevamente. En cambio, si es de baja frecuencia, el dipolo retornará a su orientación inicial antes de que oscile el campo eléctrico. En ambos casos, no se produce agitación térmica y por ende el calentamiento de la muestra.^{27,28}

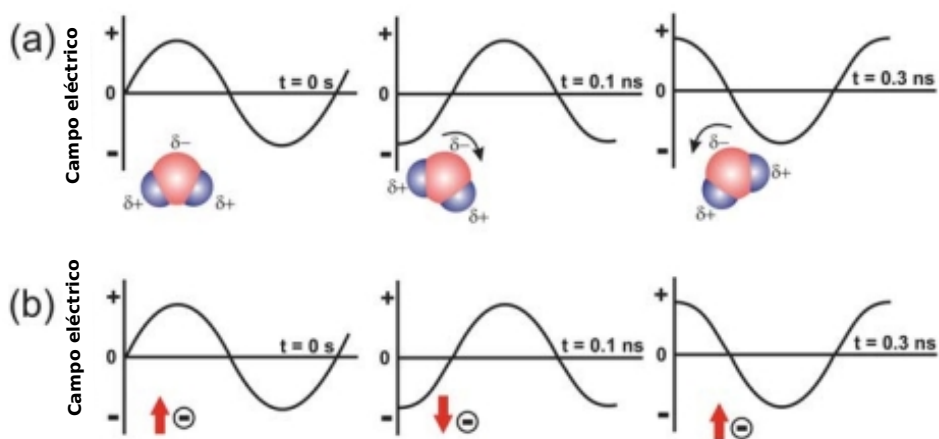


Figura 3.2. Mecanismo de polarización dipolar (a) y de conductividad iónica (b) para el agua.

Por otra parte, el mecanismo de conductividad iónica depende de la presencia de iones en la matriz, que oscilan debido al campo eléctrico de la onda, ya que son partículas cargadas. Esto provoca colisiones con las moléculas y átomos vecinos que causan movimiento (calor), aunque la cantidad liberada en este caso es menor a la que se produce por polarización dipolar, por lo que se lo considera un proceso secundario.^{29,30}

Considerando lo expuesto anteriormente, se puede concluir que el factor principal involucrado en el calentamiento por MO son las propiedades dieléctricas del material irradiado. Estas propiedades dependen de su capacidad para convertir la energía electromagnética en energía térmica, y esta dada por la tangente de pérdida dieléctrica ($\tan \delta$), que se define como:

$$\tan \delta = \frac{\epsilon''}{\epsilon'} \quad (\text{Ecuación 3.1})$$

donde ϵ'' es la pérdida dieléctrica de la sustancia y ϵ' es la constante dieléctrica del material.^{29,30}

La pérdida dieléctrica de la sustancia (ϵ'') indica la eficiencia con la cual la radiación es convertida en calor. En cambio la constante dieléctrica del material (ϵ'), describe la polarizabilidad de las moléculas en el campo eléctrico. Para que ocurra la absorción eficiente de MO y, por lo tanto, un rápido calentamiento, es necesario que $\tan \delta$ tenga valores superiores a 0,5. Los valores de $\tan \delta$ para algunos solventes comunes se muestran en la Tabla 3.1. En general, los solventes pueden clasificarse como de absorción alta ($\tan \delta > 0,5$), de absorción media ($0,1 < \tan \delta < 0,5$) o de absorción baja ($\tan \delta < 0,1$).³⁰

Tabla 3.1 Valores de $\tan \delta$ para algunos solventes

Absorción de MO	Solvente	$\tan \delta$
ALTA	Etilenglicol	1.35
	Etanol	0.941
	DMSO	0.825
	Metanol	0.659
MEDIA	2-Butanol	0.447
	Ácido Acético	0.174
	DMF	0.161
	Agua	0.123
BAJA	Cloroformo	0.091
	THF	0.047
	Diclorometano	0.042
	Hexano	0.02

El valor de $\tan \delta$ es independiente de la temperatura y la frecuencia de trabajo. Además, es importante tener en cuenta que todas las sustancias en la mezcla de reacción, y no solo el solvente, son responsables de la absorción de las MO. Es por eso que, en algunas ocasiones, se puede lograr un calentamiento eficiente en presencia de solventes de muy baja absorción o incluso en ausencia de solvente.³⁰

3.1.3.2 Calentamiento convencional vs. calentamiento por irradiación con MO

En la síntesis orgánica por calentamiento convencional, se calienta el recipiente conteniendo la muestra utilizando un baño de aceite o un manto calefactor. De esta manera, la energía térmica es transmitida dentro de la mezcla de reacción mediante corrientes de convección y depende de la conductividad térmica de la muestra. Este proceso suele ser lento y, normalmente, las temperaturas de las paredes del recipiente son superiores a las del seno de reacción (Figura 3.3a).³²

En cambio, la irradiación por MO produce un calentamiento interno eficiente (calentamiento volumétrico desde el seno de la reacción) debido al acoplamiento directo de las MO con las moléculas. De esta manera, las paredes del recipiente se mantienen a menores temperaturas que la mezcla, generando gradientes inversos a los del calentamiento convencional (Figura 3.3b).³²

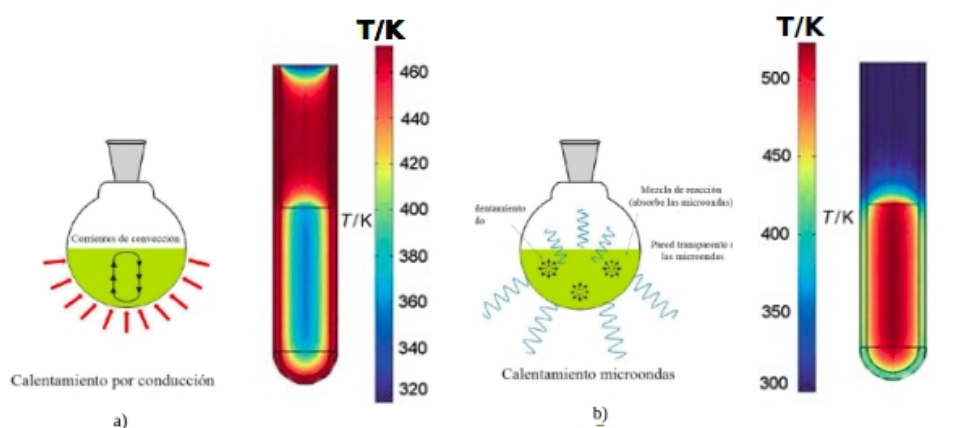


Figura 3.3. Comparación entre (a) calentamiento convencional y (b) calentamiento por irradiación de MO.

Generalmente, la MAOS reduce los tiempos de reacción. Esto se debe al calentamiento rápido y eficiente, sumado a las altas temperaturas localizadas e instantáneas generadas en el seno de la mezcla.^{32,33,34,35}

Los efectos observados en reacciones asistidas por MO son el resultado de un fenómeno puramente térmico o cinético. Éste depende exclusivamente de la

capacidad de la mezcla de reacción para absorber eficientemente la energía de las MO, a través del calentamiento dieléctrico. Mientras mas eficaz sea este proceso, más rápido será el aumento de temperatura de la mezcla, que se verá reflejado en la reducción del tiempo de reacción. Las condiciones tales como el uso de reactores cerrados y pequeños, alta potencia de irradiación y solventes con alta absorción de MO, también contribuyen al rápido aumento de la temperatura.^{32,33,34,35}

Además, cabe destacar que en las reacciones asistidas por MO se obtienen perfiles de calentamiento diferentes a los convencionales. Por esto, cuando se trabaja con reacciones que poseen distribuciones de productos dependientes de perfiles cinéticos complejos, se encuentra selectividad hacia alguno de ellos y menor cantidad de productos secundarios.³⁶

3.1.3.3 Equipamientos y métodos disponibles

Actualmente, existen dos tipos de equipos diseñados específicamente para reacciones por MO. Estos se clasifican de acuerdo a la forma en que las MO inciden en la muestra y se conocen como reactores microondas multimodo y monomodo. El primero está relacionado conceptualmente a los equipos de microondas domésticos, ya que el campo generado es homogéneo en todas su direcciones. Las MO ingresan a una cavidad reflejándose en las paredes y siendo absorbidas por el/los reactores dentro (Figura 3.4a). Estos se ubican en rotores que aseguran la absorción de las MO de la manera mas homogénea posible. Los microondas multimodo presentan la ventaja de poder ser utilizados para trabajar a escala preparativa, ya que se pueden construir cavidades de gran tamaño.^{29,30}

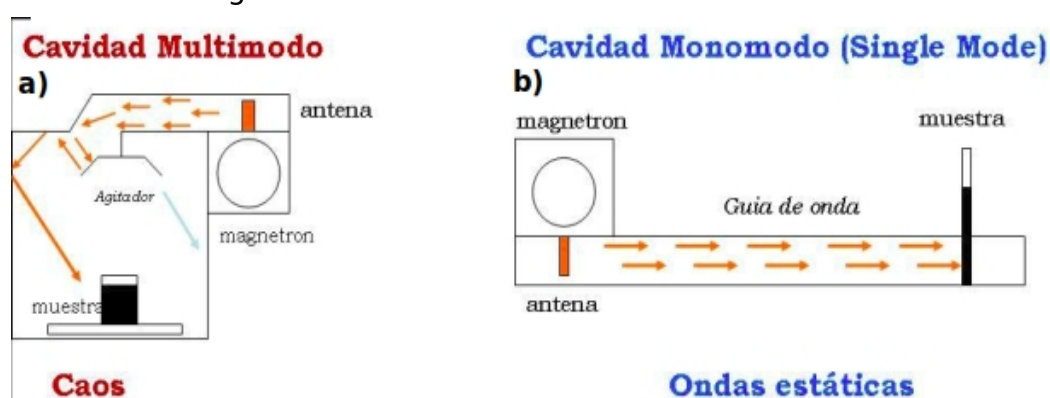


Figura 3.4. Diagrama de funcionamiento de un equipo de microondas (a) multimodo y (b) monomodo.

En cambio, el reactor de microondas monomodo se caracteriza por trabajar con una MO estacionaria. En estos equipos, las ondas electromagnéticas son conducidas desde la fuente hacia la cavidad con alta precisión, lo que genera un calentamiento

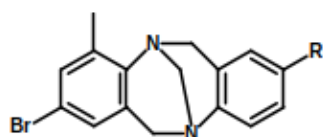
eficiente y direccionado hacia el centro del reactor (Figura 3.4b). Las cavidades de los monomodo son de menor tamaño y solo son aptas para reacciones en escala pequeña.^{29,30}

El empleo de equipos de MO permite aplicar diferentes metodologías para la síntesis orgánica. De esta manera, se puede trabajar en un sistema abierto o cerrado, y controlar la presión, temperatura y potencia aplicada. Además, se pueden emplear métodos dinámicos, donde la potencia varía en función de la temperatura; métodos de potencia fija, en los que el usuario fija el valor máximo y un rango de temperatura de trabajo; métodos combinados, los cuales permiten realizar varias etapas consecutivas modificando todas las variables en cada paso.

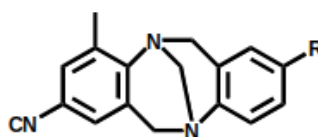
3.2 Objetivos específicos

Con el objetivo de obtener bases de Tröger asimétricas conteniendo distintos grupos dadores y aceptores intramolecular de electrones, para ser evaluados posteriormente en su actividad fotofísica y posibilidad de uso en dispositivos optoelectrónicos, se plantearon una serie de objetivos específicos para esta parte del trabajo, los cuales se detallan a continuación:

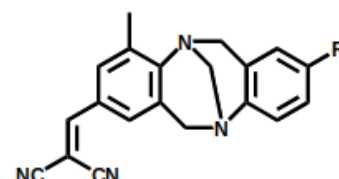
- 1) Sintetizar 2-bromo-5,11-metadibenzo[*b,f*][1,5]diazocinas asimétricas (serie 2) a partir de 4-bromo-2-metilanilina y anilinas *p*-sustituidas, con el fin de generar posteriormente los grupos ciano (serie 3) y diciano-vinil (serie 5) como aceptores intramolecular de electrones. Se evaluará el uso de la irradiación de MO a fin de maximizar los rendimientos.



Serie 2

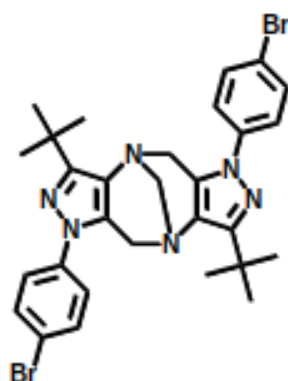


Serie 3



Serie 5

- 2) Preparar bases de Tröger fusionadas a anillos de pirazol (serie 2), a partir de amino-pirazoles.

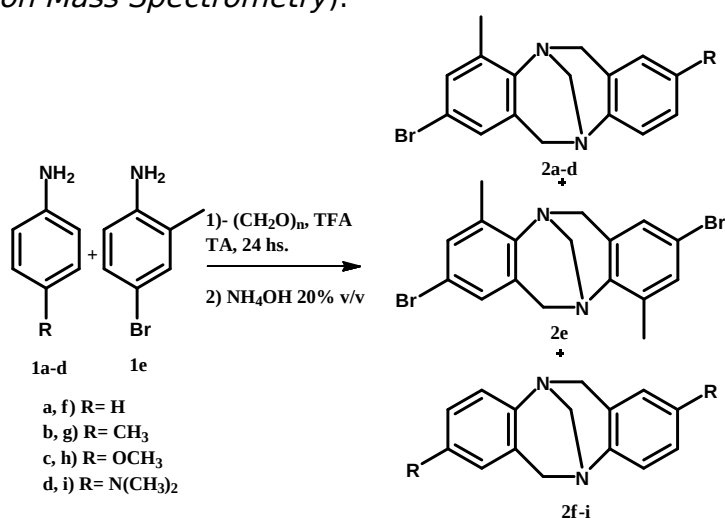


Serie 3

3.3 Resultados y discusión

3.3.1 Síntesis de análogos de 2,8-dimetil-6*H*,12*H*-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocina. Derivados bencénicos 2*a-e*, *k-l* y derivados pirazólicos 2*j*, *m-n*.²

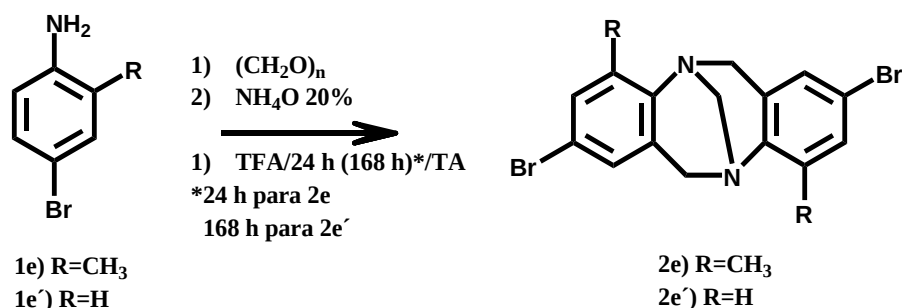
En primer lugar se llevó a cabo la síntesis de las bases de Tröger conteniendo bromo en posición 2, metilo en posición 4 y distintos sustituyentes en posición 8 (H, CH₃, OCH₃, N(CH₃)₂) para dar los compuestos asimétricos (**2a-d**). Para esto, se utilizó la metodología de condensación,² haciendo reaccionar 4-bromo-2-metil-anilina (**1e**), una anilina *p*-sustituida (**1a-d**) con el grupo dador de electrones de interés y *p*-formaldehído en TFA durante 24 h a temperatura ambiente. Posteriormente la reacción se adicionó gota a gota sobre NH₄OH 20 % v/v neutralizándose la misma (Para una descripción detallada del procedimiento ver sección 3.4.2). El uso de dos anilinas distintas, permite obtener una mezcla de tres compuestos (Esquema 3.5): 1)- el compuesto dibromado (**2e**) por reacción de la bromo anilina consigo misma, 2)- el producto asimétrico de interés (**2a-d**) por reacción cruzada de las anilinas y 3)- el producto simétrico obtenido por reacción de la *p*-anilina consigo misma (**2f-i**). Estas bases de Tröger simétricas, **2f-i**, no fueron separadas, pero las mismas fueron identificadas y cuantificadas de manera relativa a partir del ¹HRMN del extracto crudo de reacción en base a los corrimientos, multiplicidad e integración de ¹H de los puentes metilenos, no pudiéndose identificar los ¹H aromáticos. Las BT asimétricas (**2a-d**) fueron purificados por cromatografía en columna para su posterior caracterización por diferentes técnicas: RMN (Resonancia magnética nuclear) y HRMS (*High Resolution Mass Spectrometry*).



Esquema 3.5. Vía sintética utilizada para la obtención de las bases de Tröger conteniendo bromo.

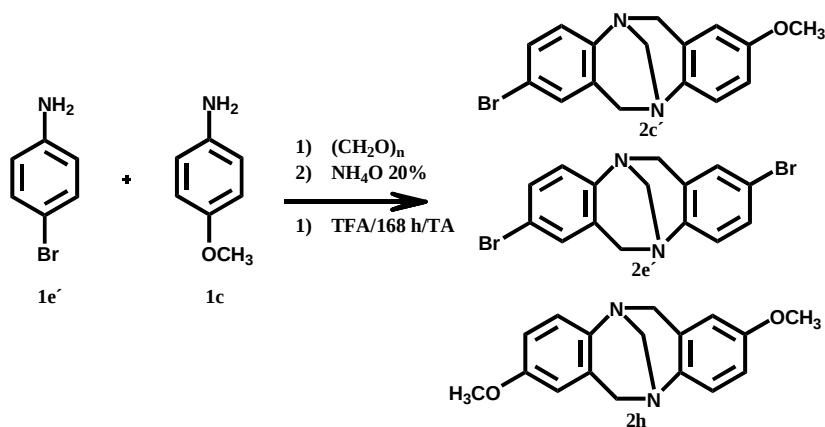
² Todos los precursores se numeran como **1** seguido de letras correlativas desde la **a**, según la secuencia de aparición en el texto.

Por otra parte, se obtuvieron compuestos simétricos conteniendo bromo en las posiciones 2 y 8 (**2e** y **2e'**), tal como se detalla en el Esquema 3.6. Estos compuestos fueron sintetizados en las mismas condiciones que las detalladas anteriormente, pero utilizando únicamente 4-bromo-2-metil-anilina para **2e** y/o 4-bromoanilina para **2e'** (el tiempo de reacción para obtener **2e'** fue de 168 hs). En ambos casos, los productos fueron obtenidos con rendimientos excelentes (**2e**) y buenos (**2e'**).



Esquema 3.6. Síntesis de las bases de Tröger simétricas **2e** y **2e'**.

En base a los resultados obtenidos para la síntesis de **2e** y **2e'**, se evaluó la síntesis del compuesto **2c'** a fin de dilucidar si existe un efecto del metilo en la posición *orto* de la bromoanilina de partida. Esta síntesis se llevó a cabo en las mismas condiciones que la síntesis de **2c**, solo que en lugar de 24 hs, la reacción necesitó de 168 hs para completarse, indicando que la presencia del metilo en la bromoanilina tiene efecto sobre la cinética de la reacción (ver Esquema 3.7). Como en los casos anteriores de síntesis de BT asimétricas, se obtuvo una mezcla de tres productos: el compuesto simétrico **2e'** el cual fue obtenido en ~30 %, el compuesto asimétrico de interés **2c'** y el compuesto simétrico **2h** con ~32 % de rendimiento.



Esquema 3.7. Síntesis de las bases de Tröger asimétricas **2c'**.

En la Tabla 3.2 se resumen los resultados de los rendimientos obtenidos para la síntesis de todos los compuestos de la serie **2** fusionados con anillos bencénicos.

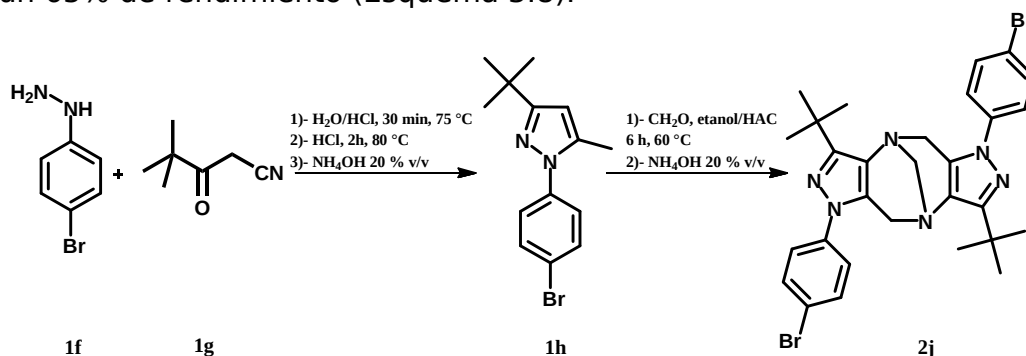
Tabla 3.2. Rendimientos obtenidos en la síntesis de los compuestos de la serie **2**.^a

Compuesto	R	Rendimiento (%)
2a	H	32^b
2b	CH ₃	33^b
2c	OCH ₃	47^b
2d	N(CH ₃) ₂	42^b
2e	-	96^c
2e'	-	60^b
2f	H	31^d
2g	CH ₃	32^d
2h	OCH ₃	25 (32)^{d,e}
2i	N(CH ₃) ₂	28^d
2c'	OCH ₃	32^b

^a Condiciones de reacción: TFA, 24 h (168 h para **2c'** y **2e'**), TA. ^b Producto purificado en columna. ^c Producto puro.

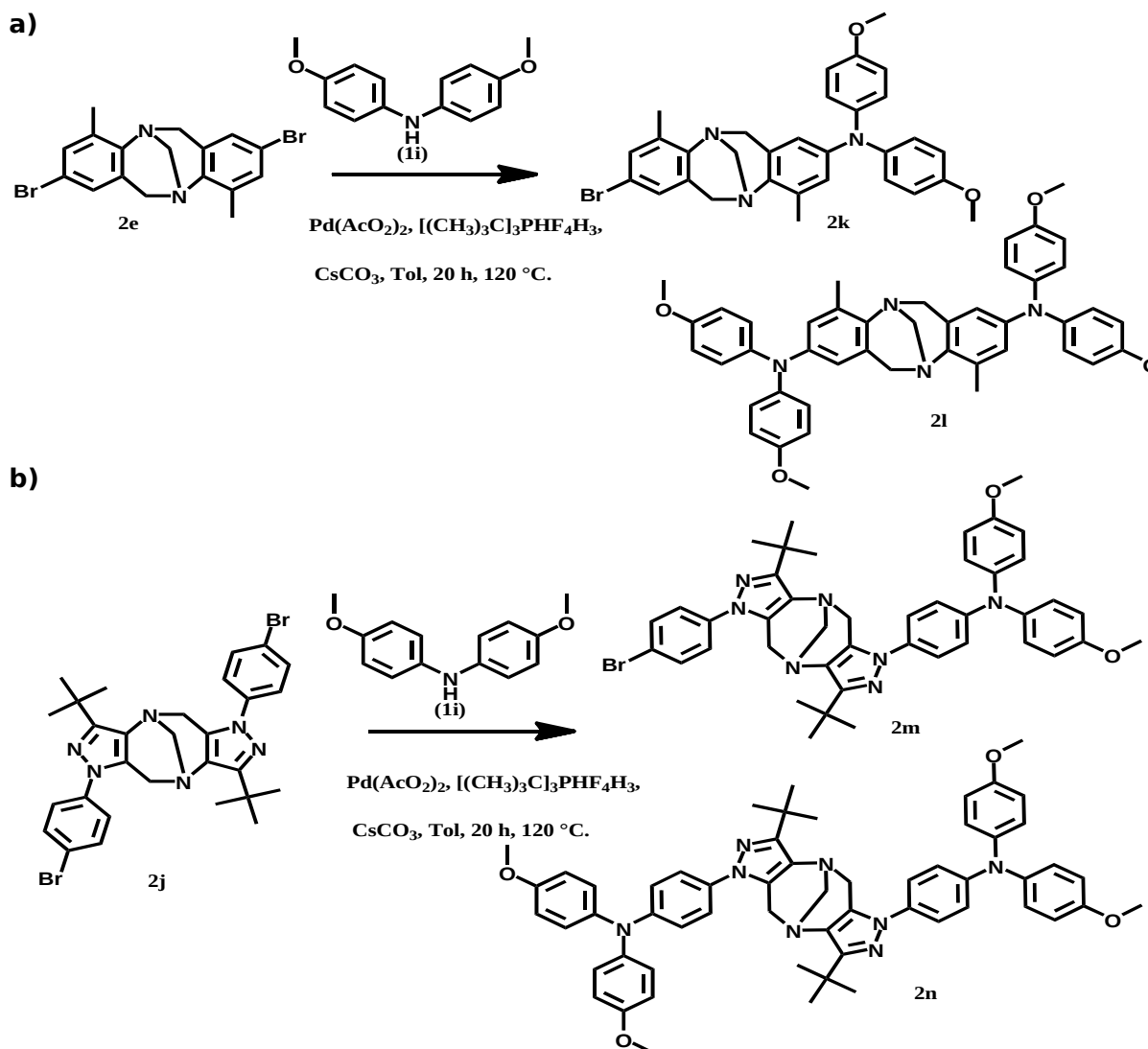
^d Cuantificado a partir de la señal de RMN de los ¹H del puente metileno. ^e Entre paréntesis se indica el rendimiento obtenido en la síntesis de **2c'**.

Por otro lado, se realizó la síntesis de un análogo dibromado de BT fusionada a un anillo pirazólico (**2j**). Para obtener dicha base de Tröger, se sintetizó en primer lugar el precursor 1-(4-bromofenil)-3-(*tert*-butil)-1*H*-pirazol-5-amina (**1h**) a partir de clorhidrato de (4-bromofenil)-hidrazina (**1f**) y 4,4-dimetil-3-oxo-pentanitrilo (**1g**) en medio ácido,³⁷ dando un 90 % de rendimiento del producto puro. El aminopirazol (**1h**) posteriormente se utilizó para la síntesis del derivado (**2j**), haciéndolo reaccionar con formaldehído 37% en una mezcla 2/1 de etanol/ácido acético como solvente a 60 °C durante 6 h. La reacción se neutralizó con NH₄OH 20% v/v obteniéndose un precipitado que luego se purificó por cromatografía en columna utilizando gradiente de Hexano/Acetato de etilo como fase móvil, lo que permitió recuperar el producto puro en un 65% de rendimiento (Esquema 3.8).³⁸



Esquema 3.8. Síntesis de **2j** a partir de la hidrazina y nitrilo precursor.

En una etapa posterior, la reacción entre los compuestos di-bromados **2e** y **2j** con bis(4-metoxifenil)amina (**1i**) permitió obtener los productos mono- **2k** y **2m**, y di-sustituídos **2l** y **2n**, en una típica reacción de Buchwald-Hartwig^{16,17}, usando acetato de paladio como catalizador y tri-*tert*-butil-fosfonio tetra-fluoroborato como ligando (Esquema 3.9a y b). Estos derivados fueron purificados por cromatografía en columna usando gradiente de Hexano/Acetato de etilo como fase móvil. Los rendimientos para la obtención de **2k-l** y **2m-n** se detallan en la Tabla 3.3.



Esquema 3.9. a) Reacción de acoplamiento de bis(4-metoxifenil)amina (**1i**) con **2e** para dar **2k** y **2l**. b) La misma reacción de **2j** para dar **2m** y **2n**. En ambas reacciones quedan **2e** y **2j** sin reaccionar.

Tabla 3.3. Rendimientos de la reacción de Buchwald-Hartwig para dar **2k-2l** y **2m-2n** respectivamente.

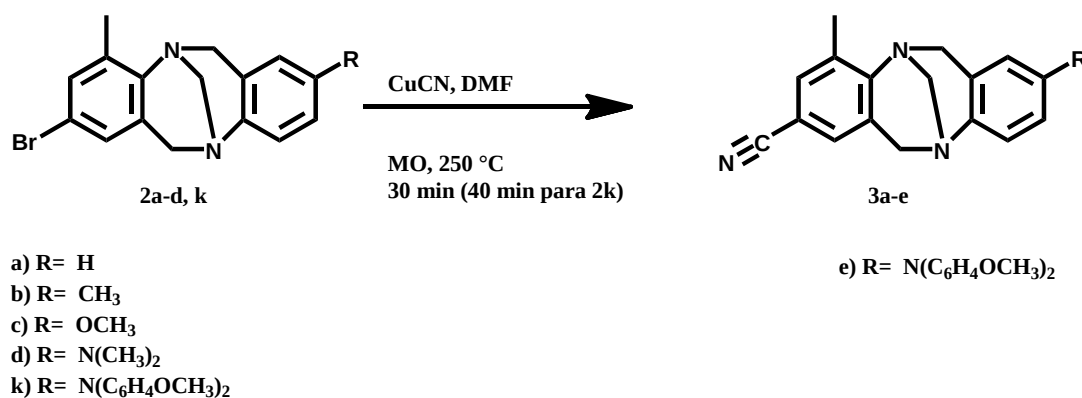
Compuesto	Rendimiento (%) ^a
2k	30
2l	25
2m	32
2n	20

^a Producto purificado en columna

Todos los compuestos obtenidos fueron caracterizados por espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón (¹H), de carbono (¹³C), *Heteronuclear Single Quantum Correlation* (HSQC) y *Heteronuclear Multiple Bond Correlation* (HMBC). Los desplazamientos químicos de ¹H y ¹³C para los compuesto **2a-n** se detallan en las secciones 3.4.2 a 3.4.4, mientras que los espectros se encuentran en el Anexo i.

3.3.2 Síntesis de 4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocina-2-carbonitrilo. Derivados **3a-e**.

Una vez que se obtuvieron todos los derivados *2-bromo-4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocina* (**2a-d, k**), se llevó a cabo la reacción de Rosenmund-von Braun^{18,19} para obtener los ciano-compuestos. Dicha síntesis se realizó utilizando irradiación de MO como fuente de calentamiento para hacer reaccionar CuCN con los precursores bromados usando DMF como solvente. La temperatura de la reacción fue de 250 °C, la cual había sido optimizada previamente en el grupo y el tiempo fue de 30 minutos para la obtención de **3a-d** y 40 minutos para obtener **3e** (véase Esquema 3.10).



Esquema 3.10. Reacción de Rosenmund-von Braun para la obtención de **3a-e** utilizando irradiación de MO.

La optimización de la síntesis, se llevó a cabo modificando la cantidad de CuCN utilizado, la cual varió entre 2 y 4 equivalentes por mol de material de partida. Cabe

aclarar, que la elección de 4 equivalentes se debió a que en dicha reacción, el producto se obtuvo de manera mas limpia luego de realizar una extracción con agua y acetato de etilo, no requiriéndose de purificación posterior. Los rendimientos obtenidos para la reacción fueron de muy buenos a excelentes, tal como se puede observar en la Tabla 3.4. Por otro lado, una vez optimizada la síntesis, se procedió al escalado de la misma, aumentando hasta 3 veces la cantidad del compuesto (**2d**) utilizado, obteniéndose el producto deseado con el mismo rendimiento y la misma pureza.

Tabla 3.4. Rendimientos obtenidos para la reacción de Rosemund-von Braun.

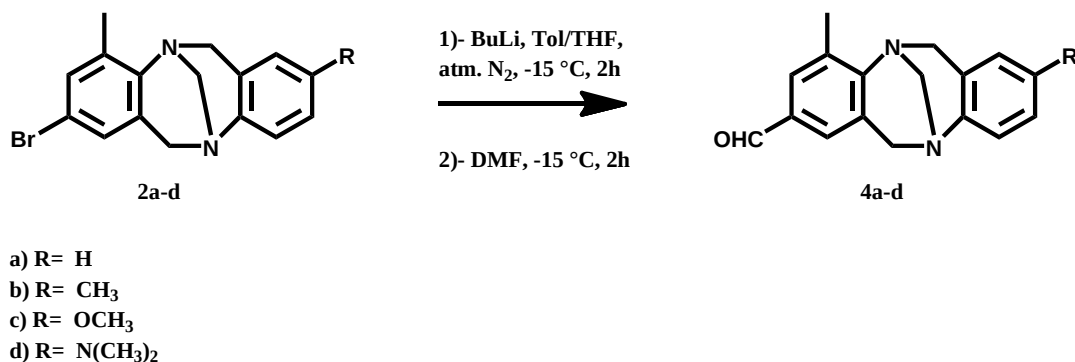
Compuesto	R	Rendimiento (%) ^a
3a	H	77 ^b
3b	CH₃	99 ^b
3c	OCH₃	99 ^b
3d	N(CH₃)₂	99 ^b
3e	N(C₆H₄OCH₃)₂	96 ^c

^a Producto puro. ^b Tiempo= 30 minutos. ^c Tiempo= 40 minutos.

Todos los compuestos obtenidos fueron caracterizados por espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón (¹H), de carbono (¹³C), HSQC y HMBC. Los desplazamientos químicos de ¹H y ¹³C para los compuesto **3a-e** se detallan en la sección 3.4.5, mientras que los espectros se encuentran en el Anexo i.

3.3.3 Síntesis de 4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocina-2-carbaldehído. Derivados **4a-d**

La síntesis de los derivados carbaldehídos **4a-d** de las BT se realizó a partir de los compuestos bromados **2a-d**. Para llevar adelante esta transformación, se utilizó BuLi para desplazar el átomo de bromo del material de partida, una mezcla 30/1 de tolueno/THF anhidros como solvente, atmósfera de nitrógeno y una temperatura de -15 °C durante 2 horas. Pasado este tiempo, se agrego DMF al balón (impidiendo la entrada de humedad), el cual aporta el grupo carbonilo, y se dejó durante 2 h más a -15 °C, tal como se muestra en el Esquema 3.11. Transcurridas las 2 h desde el agregado de la DMF, la reacción se detuvo con la incorporación de agua destilada para descomponer el exceso de BuLi. El producto se recuperó por extracción con acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose los rendimientos detallados en la Tabla 3.5.


 Esquema 3.11. Vía de síntesis de los derivados carbaldehído a partir de BT bromadas **2a-d**.

Debido a la sensibilidad del BuLi a la presencia de agua, es indispensable que tanto el solvente utilizado como el nitrógeno burbujeado, estén secos. Para esto, los solventes fueron destilados y recuperados sobre tamices moleculares activados por calentamiento a 300 °C durante 3 h a presión reducida, y al nitrógeno se lo hace pasar por una trampa con sílica activada para retener la humedad que pueda contener el gas.

Tabla 3.5. Rendimientos obtenidos en la reacción de formilación de las Bromo-bases de Tröger

Compuesto	R	Rendimiento (%) ^a
4a	H	30
4b	CH₃	34
4c	OCH₃	34
4d	N(CH₃)₂	30

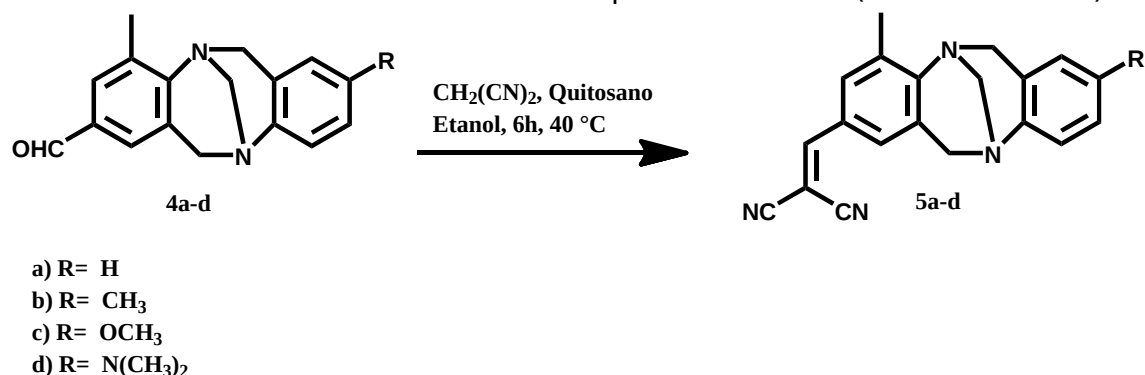
^a Producto aislado por cromatografía en columna

La caracterización de los compuestos se realizó por espectroscopia de RMN de protón (¹H), de carbono (¹³C), HSQC y HMBC. Los desplazamientos químicos de ¹H y ¹³C para los compuesto **4a-d** se detallan en la sección 3.4.6, mientras que los espectros se encuentran en el Anexo i.

3.3.4 Síntesis de 2-((4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocin-2-il)metilen)malononitrilo. Derivados **5a-d**

Para obtener los di-cianovinil-derivados de la bases de Tröger, se utilizó la condensación de Knoevenagel²⁰ entre los derivados **4a-d** y malononitrilo, usando condiciones suaves y sustentables. La síntesis se llevó a cabo a partir de un equivalente de malononitrilo por mol del derivado carbaldehído, utilizando quitosano

como catalizador, etanol como solvente y dejando reaccionar durante 6 h a 40 °C,³⁹ tal como se describe en el Esquema 3.12. Una vez transcurrido dicho tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró a presión atmosférica para eliminar el quitosano y el producto fue recuperado puro luego de evaporar el solvente a presión reducida, obteniéndose excelentes rendimientos del compuesto deseado (véase Tabla 3.6).



Esquema 3.12. Obtención de los derivados di-cianovinil-Tröger **5a-d**.

La reacción de Knoevenagel utilizada en esta tesis, tiene numerosas ventajas, entre las que podemos mencionar: el uso de un catalizador biopolimérico y reutilizable como el quitosano, el uso de un solvente amigable con el ambiente, tiempo de reacción corto, temperatura de trabajo baja y rendimientos altos, haciendo que esta síntesis pueda considerarse como *Green*.

Tabla 3.6. Rendimientos obtenidos para la síntesis de los di-cinovinil derivados.

Compuesto	R	Rendimiento (%) ^a
5a	H	90
5b	CH₃	90
5c	OCH₃	93
5d	N(CH₃)₂	80

^a Compuesto puro

La caracterización de los compuestos, se realizó por espectroscopia RMN de protón (¹H), de carbono (¹³C), HSQC y HMBC. Los desplazamientos químicos de ¹H y ¹³C para los compuesto **5a-d** se detallan en la sección 3.4.7, mientras que los espectros se encuentran en el Anexo i.

3.4 Sección experimental

3.4.1 Materiales y métodos generales

Los experimentos de microondas, fueron llevado a cabo utilizando un equipo Anton Paar Monowave 300.

Los puntos de fusión fueron medidos con un aparato de medición de punto de fusión electrotérmico y no se corrigieron.

Los espectros de masa de alta resolución fueron obtenidos usando la técnica de ESI (*ElectroSpray Ionization*) y detección Q-TOF.

Los espectros de RMN de los compuestos **2a-e**, **k** y **3a-e**, fueron obtenidos a 25 °C con un espectrómetro Varian INOVA 600 MHz. Los espectros de RMN del resto de los análogos de bases de Tröger sintetizados, fueron analizados con un equipo Bruker Avance II FT-400 MHz (*Fourier Transform*) a temperatura ambiente. Las soluciones fueron preparadas en CDCl₃. Los datos de ¹HRMN están informados indicando el desplazamiento químico (δ), la multiplicidad (s, singlete, d, doblete, t, triplete, m, multiplete, dd, doble doblete, etc), la constante de acoplamiento (*J*) en Hz y la integración (por ejemplo 1H, 2H, etc). Los espectros de los compuestos seleccionados se encuentran en el Anexo i.

La cromatografía en columna fue realizada usando sílica gel (grado 60) adquirida en SIGMA-ALDRICH. Todos los solventes y materiales fueron grado reactivo y purificados cuando fue necesario.

3.4.2 Procedimiento general para la síntesis de 2a-i, 2c' y 2e'²

La obtención de los derivados de bases de Tröger conteniendo bromo, se realizo a partir de 2,5 mmoles de 2-metil-4-bromoanilina (2,5 mmoles de 4-bromoanilina para **2c'**) 2,5 mmoles de anilina *para*-sustituida (**1a**, **1b**, **1c** y **1d**) (unicamente 5 mmoles de 2-metil-4-bromoanilina para **2e** y 5 mmoles de 4-bromoanilina para **2e'**), y 10 mmoles de *p*-formaldehído (mezcla de polímeros de formaldehído de distinto peso molecular) en 10 ml de TFA. La reacción se dejó durante 24 h a temperatura ambiente en un balón cerrado (168 h para **2c'** y **2e'**). Transcurrido este tiempo, se neutralizó a la misma adicionándola gota a gota sobre 20 ml de NH₄OH al 20% v/v con agitación constante, obteniéndose un precipitado, el cual se filtró al vacío y posteriormente se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gradiente de Hexano/Acetato de etilo (95/5 a 70/30 %) obteniéndose **2a-d**, **2c'** y **2e'** puros (**2e** se obtuvo puro y **2f-i** no fueron purificados).

2-bromo-4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina (2a) fue obtenida como un sólido amarillo claro con un 32% de rendimiento, p.f. (punto de fusión) 135.0 - 136.5 °C. ¹HRMN (600 MHz, CDCl₃): δ= 7.19 - 7.16 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.00 (dt, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.64 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 12.7, 1.7 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 12.7, 1.7 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H) ppm. ¹³CRMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 147.85, 145.01, 135.28, 131.75, 129.96, 127.84, 127.07, 126.92, 125.13, 124.16, 116.58, 67.05, 58.41, 54.85, 16.88 ppm. HRMS (*High Resolution Mass Spectrometry*) (ESI⁺): calculado para C₁₆H₁₅BrN₂⁺ 314.04; experimental: 314.0473.

2-bromo-4,8-dimetil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina (2b) fue obtenida como un sólido blanco con un 33 % de rendimiento, p.f. 125.0 - 126.0 °C. ¹HRMN (600 MHz, CDCl₃): δ= 7.16 (m, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 12.6, 1.4 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 12.6, 1.7 Hz, 1H), 4.11(d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) ppm. ¹³CRMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 145.17, 145.04, 135.21, 133.72, 131.71, 130.01, 128.25, 127.45, 127.21, 127.21, 124.88, 116.56, 67.21, 58.41, 54.85, 20.85, 16.88 ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₇H₁₇BrN₂⁺ 328.06; experimental: 328.0673.

2-bromo-8-metoxi-4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina (2c) se obtuvo como un sólido amarillo con un 47 % de rendimiento, p.f. 127.0 - 128.0 °C. ¹HRMN (600 MHz, CDCl₃): δ= 7.17 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 12.7, 1.5 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 12.7, 1.7 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.37 (s, 3H) ppm. ¹³CRMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 156.17, 145.00, 140.67, 135.19, 131.71, 129.99, 128.55, 127.13, 126.06, 116.63, 114.07, 110.82, 67.28, 58.36, 55.38, 55.10, 16.87 ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₇H₁₇BrN₂O⁺ 344.05; experimental 344.0561.

8-bromo-N,N,10-trimetil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocin-2-amina (2d) se obtuvo como un sólido verde-amarillento con un 42 % de rendimiento, p.f. 153.0 - 154.0 °C. ¹HRMN (600 MHz, CDCl₃): δ= 7.16 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.64 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 16.7

Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 12.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 12.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.37 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{CRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 147.85, 145.21, 145.21, 135.13, 131.57, 130.26, 128.08, 127.19, 125.60, 116.51, 113.05, 109.99, 67.45, 58.32, 55.28, 40.94, 16.87$ ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrN}_3^+$ 357.08; experimental 357.0755.

2,8-dibromo-4,10-dimetil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina (2e) se obtuvo como un sólido blanco en un 96 % de rendimiento, p.f. 192-192.6 °C. $^1\text{HRMN}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.18$ (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 4.51 (d, $J = 16.9$ Hz, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 16.9$ Hz, 2H), 2.36 (s, 6H) ppm. $^{13}\text{CRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.82, 144.82, 135.34, 135.34, 131.78, 131.78, 129.89, 129.89, 127.08, 127.08, 116.81, 116.81, 67.27, 54.53, 54.53, 16.79$ ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2^+$ 405.97; experimental 405.9682.

2-bromo-8-metoxi-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina (2c') fue obtenida como un sólido blanco con un 32 % de rendimiento, p.f. 124 - 126 °C. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.26$ (dd, 1H, $J = 6.4, 2.3$ Hz) 7.06 - 7.02 (m, 3H), 6.75 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 6.42 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 4.66 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 4.62 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz), 4.30 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz), 4.25 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz), 4.11 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 4.06 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz), 3.71 (s, 3H). $^{13}\text{CRMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.19, 147.20, 140.50, 130.39, 130.08, 129.79, 128.25, 126.73, 125.98, 121.73, 116.59, 114.16, 110.87, 66.96, 58.94, 58.32, 55.39$ ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}^+$ 330.04; experimental 330.0453.

2,8-dibromo-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina (2e') fue obtenido como un sólido amarillo con un 60 % de rendimiento, p.f. 190-191 °C. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.27$ (dd, 2H, $J = 8.5, 2.3$ Hz), 7.05 (d, 2H, $J = 2.2$ Hz), 7.00 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 4.64 (d, 2H, $J = 16.8$ Hz), 4.25 (s, 2H), 4.09 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz) ppm. $^{13}\text{CRMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 146.83, 130.62, 129.71, 129.68, 126.73, 116.79, 66.66, 58.34$ ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}_2^+$ 377.94; experimental 377.9432.

3.4.3 Procedimiento general para la síntesis de 2j.^{37,38}

El primer paso para obtener bases de Tröger fusionadas a anillo de pirazol (**2j**), fue realizar la síntesis del amino pirazol correspondiente. Para esto, se colocaron 2,5 mmol de (4-bromofenil)hidrazina (**1f**) con 2,5 mmol de 4,4-dimetil-3-oxo-

pentanonitrilo (**1g**) en 7 ml de H₂O destilada y 1,5 ml de HCl concentrado y se llevó a 75 °C durante 30 minutos en agitación hasta disolución completa de los reactivos. Transcurrido este tiempo se adicionó otra porción de 1.5 ml de HCl concentrado y se dejó reaccionar durante 2h a 80 °C. Luego de que la reacción se completó, se agregó NH₄OH concentrado hasta alcanzar un pH=9, obteniendo un precipitado de 1-(4-bromofenil)-3-(*tert*-butil)-1*H*-pirazol-5-amina (**1h**) de manera pura con un 90 % de rendimiento.

Una vez obtenido el pirazol (**1h**), 2,5 mmol de este se hizo reaccionar con 10 mmol de formaldehído en una mezcla de 4 ml de etanol y 2 ml de ácido acético como solvente, durante 6 h a 60 °C. Luego de este tiempo, se adicionaron 8 ml de NH₄OH al 20 % v/v precipitando el producto que luego fue purificado por cromatografía en columna usando gradiente de Hexano/Acetato de etilo como fase móvil (95/5 a 70/30 %) y silica grado 60 como fase estacionaria, obteniéndose el derivado (**2j**) con un 65 % de rendimiento.

1,6-bis(4-bromofenil)-3,8-di-tert-butil-1,4,6,9-tetrahidro-5,10-metanodipirazolo[3,4-b:3',4'-f][1,5]diazocina. (**2j**) se obtuvo como un sólido blanco con un 65 % de rendimiento. ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 4.28 (d, *J* = 15.7 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.81 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H), 1.16 (s, 18H) ppm. ¹³CRMN (101 MHz, CDCl₃): δ= 157.46, 145.29, 138.83, 132.20, 118.87, 102.66, 67.90, 49.62, 33.28, 29.31

3.4.4 Procedimiento general para la síntesis de **2k**, **2l**, **2m** y **2n**.⁴⁰

Los derivados **2k-l** y/o **2m-n** fueron sintetizados en la misma reacción a partir de 1 mmol del compuesto **2e** y/o **2j**, 0,8 mmoles de (*bis*-4-metoxifenil)amina (**1i**), 10% de acetato de paladio como catalizador, 10% de tri-*tert*-butil fosfonio tetrafluoroborato y 1,4 mmoles de carbonato de cesio como base en 3ml de tolueno a 120 °C durante 20 h en sistema cerrado. Los productos fueron recuperados mediante purificación por cromatografía en columna usando gradiente de Hexano/Acetato de etilo como fase móvil (95/5 a 70/30 %).

8-bromo-N,N-bis(4-metoxifenil)-4,10-dimetil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocin-2-amina (**2k**) se obtuvo como un sólido blanco en un 30 % de rendimiento, p.f. 178 - 180 °C. ¹HRMN (600 MHz, CDCl₃): δ= 7.17 (m, 1H), 6.96 (m, 2H, AA' parte del sistema de spin AA'BB'), 6.93 (m, 1H), 6.78 (m, 2H, AA' parte del sistema

de spin AA'BB'), 6.67 (m, 1H), 6.31(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 12.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 12.6, 1.5$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). ppm. $^{13}\text{CRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.38, 145.41, 144.71, 141.37, 139.19, 135.42, 133.48, 131.49, 130.59, 128.07, 127.13, 126.03, 122.48, 116.75, 116.44, 114.54, 67.63, 55.46, 54.78, 54.78, 16.79$ ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{BrN}_3\text{O}_2^+$ 555.15; encontrado 555.1519.

N,N-bis(4-metoxifenil)-4,10-dimetil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocin-2,8-diamina (**2l**) se obtuvo como un sólido marrón claro en un 25 % de rendimiento. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.98$ (d, 8H, $J = 8.9$ Hz), 6.79 (d, 8H, $J = 8.9$ Hz), 6.67 (d, 2H, $J = 1.7$ Hz), 6.35 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 4.41 (d, 2H, $J = 17.0$ Hz), 4.27 (s, 2H), 3.78 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz), 3.78(s, 12H), 2.23 (s, 6H) ppm. $^{13}\text{CRMN}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.42, 144.48, 141.45, 139.84, 133.57, 128.68, 126.06, 122.20, 118.80, 114.59, 67.79, 55.47, 55.13, 17.08$ ppm.

4-(6-(4-bromofenil)-3,8-di-*tert*-butil-5,10-metanodipirazolo[3,4-*b*:3',4'-*f*][1,5]diazocin-1(4H,6H,9H)il)-*N,N*-bis(4-metoxifenil)anilina. (**2m**) se obtuvo con un sólido blanco con un 32 % de rendimiento. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.94$ (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H), 4.25 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.21 (m, 3H), 3.88 (d, $J = 15.7$, 1H), 3.82 (m, 3H), 3.81 (s, 6H), 1.20 (s, 9 H), 1.14 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{CRMN}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.52, 156.50, 155.85, 149.97, 145.37, 145.12, 141.01, 139.18, 132.64, 129.10, 126.36, 125.79, 122.92, 121.28, 121.26, 114.73, 114.56, 102.42, 68.17, 55.51, 49.72, 49.60, 33.23, 33.15, 29.42, 29.39$ ppm.

4,4'-(3,8-di-*tert*-butil-5,10-metanodipirazolo[3,4-*b*:3',4'-*f*][1,5]diazocina-1,6(4H,9H)-diil)bis(*N,N*-bis(4-metoxifenil)anilina). (**2n**) se obtuvo con un sólido marrón muy claro con un 20 % de rendimiento. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.61$ (d, $J = 8.9$ Hz, 4H), 7.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 8H), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 8H), 4.21 (d, $J = 15.7$ Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.87 (d, $J = 15.7$ Hz, 4H), 3.81 (s, 12H), 1.19 (s, 18H) ppm. $^{13}\text{CRMN}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.44, 155.85, 146.97, 145.17, 141.01, 132.59, 126.35, 122.95, 121.25, 114.73, 101.78, 68.26, 55.51, 49.68, 33.19, 29.47$.

3.4.5 Procedimiento general para la síntesis de 3a-e. ^{41,42}

Los derivados nitrilos, se obtuvieron a partir de la reacción de 0,1 mmol de los precursores **2a-d** con 0,4 mmol de CuCN, en 2 ml de DMF como solvente utilizando irradiación de MO como fuente de calentamiento (850 W de pulso inicial) a 250 °C durante 30 minutos (40 minutos para obtener **3e**) en sistema cerrado. Una vez finalizada la reacción, el compuesto fue recuperado luego de una extracción con H₂O y acetato de etilo (4x20 ml). No fue necesaria purificación posterior.

4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2-carbonitrilo (**3a**) fue obtenido como un compuesto gris claro en un 77 % de rendimiento, p.f. 158.0 - 160.0 °C. ¹HRMN (600 MHz, CDCl₃): δ= 7.31 (m, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.01 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 12.8, 1.5 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 12.8, 1.6 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H) ppm. ¹³CRMN (101 MHz, CDCl₃): δ= 150.78, 147.49, 134.33, 132.38, 129.17, 128.68, 127.66, 127.49, 126.89, 125.21, 124.40, 119.04, 106.88, 67.01, 58.21, 54.84, 17.11 ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₇H₁₅N₃⁺: 261.14; encontrado: 261.1406.

4,8-dimetil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2-carbonitrilo (**3b**) se obtuvo como un sólido gris en un 99 % de rendimiento, p.f. 158.0 - 159.0 °C. ¹HNMR (600 MHz, CDCl₃): δ= 7.30 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.64 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 12.7, 1.4 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 12.7, 1.4 Hz, 1H), 4.15(d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H) ppm. ¹³CRMN (101 MHz, CDCl₃): δ= 150.81, 144.74, 134.25, 134.00, 132.32, 129.21, 128.71, 128.50, 127.14, 127.09, 124.94, 119.06, 106.88, 67.01, 58.21, 54.84, 20.85, 17.09 ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₈H₁₇N₃⁺: 275.14; encontrado: 275.1504.

8-metoxi-4-methi-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2-carbonitrilo (**3c**) se obtuvo como un sólido gris en un 99 % de rendimiento, p.f. 138.0 - 140.0 °C. ¹HRMN (600 MHz, CDCl₃): δ= 7.31 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.77 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.41 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ= 156.55, 150.99, 134.43, 132.51, 129.52, 128.90, 128.38, 128.20, 126.33, 114.44, 114.30, 111.05,

107.21, 67.31, 58.61, 55.56, 55.28, 17.22 ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₈H₁₇N₃O⁺: 291.14; encontrado: 291.1508.

8-(dimetilamino)-4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2-carbonitrilo (3d) fue sintetizado como un sólido verde-amarillento con un rendimiento de 99 %, p.f. 124.5 - 125.0 °C. ¹HNMR (600 MHz, CDCl₃): δ= 7.30 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 12.7, 1.3 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 12.7, 1.3 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.40 (s, 3H) ppm. ¹³CRMN (101 MHz, CDCl₃): δ= 151.04, 147.93, 137.05, 134.18, 132.23, 129.47, 128.80, 127.76, 125.69, 119.45, 113.27, 109.72, 106.81, 67.31, 58.14, 55.28, 40.86, 17.10 ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₉H₂₀N₄⁺: 304.17; encontrado: 304.1762.

8-(bis(4-metoxifenil)amino)-4,10-dimetil-6,12-dihidro-5,11-methanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2-carbonitrilo (3e) se obtuvo como un sólido marrón claro con un 96 % de rendimiento, p.f. 138.0 - 140.0 °C ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ= 7.32 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.95 (m, 2H, AA' parte del sistema de spin AA'BB'), 6.78 (m, 2H, AA' parte del sistema de spin AA'BB'), 6.68 (m, 1H), 6.30(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 12.7, 1.7 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 12.7, 1.5 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ= 155.50, 151.18, 144.92, 141.19, 138.61, 133.62, 132.11, 129.70, 128.79, 126.15, 122.35, 119.17, 116.29, 116.29, 114.92, 114.57, 106.79, 67.36, 55.45, 55.02, 54.65, 17.09, 16.99 ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para C₃₂H₃₀N₄O₂⁺: 502.24; encontrado: 502.2362.

3.4.6 Procedimiento general para la síntesis de 4a-d. ⁴³

La obtención de los derivados aldehídos de las bases de Tröger (**4a-d**), se realizó haciendo reaccionar 1 mmol de los compuestos **2a-d** con 2 mmol de BuLi (2M en hexano) usando 10 ml de una mezcla de tolueno/THF (30/1) seco como solvente en atmósfera de nitrógeno durante 2 h a -15 °C. Transcurrido este tiempo, 2 mmol de DMF fue adicionado utilizando jeringa y aguja para no permitir la entrada de humedad al balón, y la reacción prosiguió durante 2 h más en las mismas condiciones detalladas anteriormente. Posteriormente, la reacción fue detenida por el agregado de 10 ml de agua destilada fría para degradar el exceso de BuLi, y el producto fue recuperado por

extracción con acetato de etilo (5x20 ml). La fase orgánica fue secada con MgSO₄ y el solvente evaporado a presión reducida. La purificación se realizó por cromatografía en columna usando un gradiente de Hexano/Acetato de etilo como fase móvil (95/5 a 70/30 %).

4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2-carbaldehido. **4a** fue obtenido como un sólido amarillo claro en un 30 % de rendimiento. ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 9.81 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22-7.11 (m, 2H), 7.00 (t, J=6.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H) ppm. ¹³CRMN (101 MHz, CDCl₃): δ= 191.6, 152.37, 147.65, 133.79, 132.25, 131.8, 130.18, 128.46, 126.80, 127.40, 126.74, 125.66, 124.20, 66.99, 58.32, 54.68, 16.89 ppm.

4,8-dimetil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2-carbaldehido. **4b** se obtuvo como un sólido amarillo claro en un 34 % de rendimiento. ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 9.80 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.71 (d, J= 16.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (s, 3H) ppm. ¹³CRMN (101 MHz, CDCl₃): δ= 191.48, 152.55, 145.04, 133.85, 133.75, 131.94, 130.15, 128.58, 128.42, 127.32, 127.15, 126.84, 124.96, 67.16, 58.59, 54.91, 20.83, 17.28 ppm.

8-metoxi-4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2-carbaldehido. **4c** se obtuvo como un sólido naranja amarillento con un 34 % de rendimiento. ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 9.81 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 34.0, 16.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.46 (s, 3H) ppm. ¹³CRMN (101 MHz, CDCl₃): δ= 191.52, 156.26, 152.48, 140.50, 133.73, 131.98, 130.16, 128.56, 128.43, 126.88, 126.16, 114.21, 110.82, 67.25, 58.54, 55.40, 55.14, 17.30 ppm.

8-(dimetilamino)-4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2-carbaldehido. **4d** se obtuvo como un compuesto rojo anaranjado con un 30 % de rendimiento. ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 9.81 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.05

(d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 4.17 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.46 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{CRMN}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 191.55, 152.77, 147.91, 137.31, 133.69, 131.90, 130.00, 128.80, 127.99, 127.01, 125.70, 113.14, 109.84, 67.42, 58.48, 55.33, 40.90, 17.29$ ppm.

3.4.7 Procedimiento general para la síntesis de 5a-d.³⁹

Se hizo reaccionar una mezcla de 0,15 mmol de los derivados aldehídos **4a-d** con 0,15 mmol de malononitrilo y 10 mg de quitosano como catalizador en 6 ml de etanol como solvente durante 6 h a 40 °C. Pasado este tiempo, se dejó enfriar la reacción y se filtró a presión atmosférica para remover el catalizador. El solvente se evaporó a presión reducida y se obtuvo el producto sin necesidad de purificación posterior.

2-((4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocin-2-il)metilen)malononitrilo. 5a fue sintetizado como un sólido amarillo con un 90 % de rendimiento. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58$ (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24-7.13 (m, 2H), 7.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{CRMN}$ (101MHz, CDCl_3): $\delta = 159.05, 153.38, 147.42, 134.44, 134.42, 131.84, 129.31, 127.76, 127.66, 127.56, 126.88, 126.37, 125.28, 124.42, 114.22, 113.04, 66.99, 58.45, 55.06, 17.32$ ppm.

2-((4,8-dimethyl-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocin-2-il)metilen)malononitrilo. 5b fue obtenido como un sólido amarillo con un 90 % de rendimiento. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57$ (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.69 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.24 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{CRMN}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.09, 153.47, 144.74, 144.65, 134.38, 134.05, 131.80, 129.37, 128.61, 127.74, 127.18, 127.13, 126.32, 125.01, 114.25, 113.06, 67.13, 58.43, 55.05, 20.84, 17.32$ ppm.

2-((8-metoxi-4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocin-2-il)metilen) malononitrilo. **5c** fue sintetizado como un sólido naranja oscuro con un 93 % de rendimiento. ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H), 4.63 (d, *J* = 17.1 Hz, 2H), 4.34 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.44 (s, 3H) ppm. ¹³CRMN (101 MHz, CDCl₃): δ= 159.12, 156.37, 153.39, 140.20, 134.37, 131.80, 129.36, 128.29, 127.77, 126.39, 126.21, 114.33, 114.25, 113.07, 110.85, 79.88, 67.23, 58.39, 55.41, 55.26, 17.32 ppm.

2-((8-(dimetilamino)-4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocin-2-il)metilen) malononitrilo. **5d** fue sintetizado como un sólido marrón oscuro con un 80 % de rendimiento. ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 7.58 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H) ppm. ¹³CRMN (101 MHz, CDCl₃): δ= 159.13, 153.73, 147.97, 136.93, 134.34, 134.31, 131.66, 129.63, 127.89, 127.86, 126.29, 125.75, 114.30, 113.19, 113.09, 109.67, 67.42, 58.33, 55.49, 40.83, 17.30 ppm.

3.5 Conclusiones

Con el fin de obtener análogos de bases de Tröger con interesantes propiedades fotofísicas, se sintetizaron una gran variedad de compuestos con distintos grupos dadores [H, CH₃, OCH₃, N(CH₃)₂, *N*-bis(4-metoxifenil)] y aceptores de electrones (ciano y di-cianovinil). Los anillos diazocina de las bases de Tröger pueden estar fusionados a anillos de tipo bencénicos y/o pirazólicos. Los rendimientos obtenidos en las síntesis de los distintos derivados bromados fueron desde un máximo de 47% a un mínimo de 32%, lo cual pueden considerarse de excelentes a muy buenos a raíz de la metodología de síntesis utilizada.

El simple cambio de un hidrógeno de la 4-bromoanilina por un metilo en posición *orto* (2-metil-4-bromoanilina) permitió mejorar notablemente los rendimientos de los productos obtenidos, como así también permitió disminuir de manera notable el tiempo de reacción necesario.

Por otra parte, se pudo optimizar la reacción de Rosenmund-Von Braun de los compuestos bromados (**2a-e**) utilizando irradiación de MO, lo que permitió obtener compuestos puros con excelentes rendimientos, en tiempos de reacción cortos y sin necesidad de purificación posterior. La reacción de Buchwald-Hartwig también fue probada utilizando irradiación de MO no logrando obtener resultados satisfactorios.

Por último, se pudo aplicar un protocolo de química verde para la síntesis de los derivados malononitrilo (**5a-d**) a partir de la condensación de Knoevenagel usando un solvente amigable con el ambiente como el etanol, un catalizador biopolimérico que puede recuperarse por filtración y volver a reutilizarse y condiciones suaves de reacción.

3.6 Referencias bibliográficas

- 1 Malik, Q. M; Ijaz, S.; Craig, D. C.; Try, A. C. *Tetrahedron* **2011**, 67, 5798-5805.
- 2 Didier, D.; Sergeyeve, S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3864-3869.
- 3 Satishkumar, S.; Periasamy, M. *Tetrahedron: Asymm.* **2006**, 17, 1116-1119.
- 4 Webb, T. H.; Wilcox, C. S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 363-365.
- 5 Rúnarsson, Ö. V.; Artacho, J.; Wärnmark, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 7015-7041.
- 6 Didier, D.; Tylleman, B.; Lambert, N.; Vande Velde, C. M. L.; Blockhuys, F.; Collas, A.; Sergeyeve, S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6252-6262.
- 7 Tröger, J. *Prakt. Chem.* **1887**, 36, 225-245.
- 8 a)- Wilcox, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5749-5752. b)- Valík, M.; Strongin, R. M.; Král, V. *Supramol. Chem.* **2005**, 17, 347-367. c)- Hansson, A.; Jensen, J.; Wendt, O. F.; Wärnmark, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3179-3188. d)- Sergeyeve, S. *Helv. Chim. Acta* . **2009**, 92, 415-444. e)- Miller, T. R.; Wagner, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 832-836. f)- Jensen, J.; Wärnmark, K. *Synthesis*. **2001**, 1873-1877.
- 9 Satishkumar, S.; Periasamy, M. *Tetrahedron: Asymm.* **2009**, 20, 2257-2262.
- 10 Wan, Y.; Yuan, R.; Zhang, W. C.; Shi, Y. H.; Lin, W.; Yin, W.; Bo, R. C.; Shi, J. J.; Wu, H. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 3405-3409.
- 11 Becker, D. P.; Finnegan, P. M.; Collins, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1889-1892.
- 12 Abella, C. A. M.; Benassi, M.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4048-4054.
- 13 Cooper, F. C.; Partridge, M. W. *J. Chem. Soc. (resumed)*. **1955**, 991-994.
- 14 Maitra, U.; Bag, B. G. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6979-6981.
- 15 Yuan, R.; Li, M.; Xu, J.; Huang, S.; Zhou, S.; Zhang, P.; Liu, J.; Wu, H. *Tetrahedron* **2016**, 72, 4081-4084.
- 16 Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5969-5970.
- 17 Guram, A. S.; Buchwald, S. L. *Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7901-7902.
- 18 Rosenmund, K. W.; Struck, E. *Chemische Berichte*. **1919**, 52, 1749.
- 19 von Braun, J.; Manz, G. *Liebigs Annalen der Chemie*. **1931**, 488, 111-126.
- 20 Knoevenagel, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 2596-2619.
- 21 Moseley, J. D.; Kappe, C. O. *Green Chem.* **2011**, 13, 794-806.
- 22 Sadler, S.; Moeller, A. R.; Jones, G. B. *Expert Opin. Drug Discov.* **2012**, 7, 1107-1128.
- 23 Wathey, B.; Tierney, J.; Lidström, P.; Westman, J. *Drug Discov Today*. **2002**, 7, 373-380.

-
- 24 Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Labrege, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279-282.
- 25 Giguere, R. J.; Bray, T. L., Duncan, S. M.; Majtich, G. *tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945-4948.
- 26 Brown, W. H.; Foote, C. S.; Iverson, B. L.; Anslyn, E. V. *Org. Chem.* Brooks/Cole Cengage Learning, Belmont. **2012**.
- 27 Loupy, A. *Microwaves in Organic Chemistry.* Wiley-VCH, Darmstadt. **2002**.
- 28 Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists: Strategies, Instruments, and Protocols.* Wiley-VCH, Weinheim. **2009**.
- 29 Mingos, D. M. P.; Baghurst, D.R. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, 20, 1-47.
- 30 Gabriel, C.; Gabriel, S.; grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 213-223.
- 31 Bilecka, I.; Niederberger, M. *Nanoscale.* **2010**, 2, 1358.
- 32 Kappe, C. O. *Angew. Chemie.* **2004**, 43, 6250-6284.
- 33 Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 9199-9223.
- 34 Cvengros, J.; Toma, S.; Marque, S.; Loupy, A. *Can. J. Chem.* **2004**, 82, 1365-1371.
- 35 Loupy, A.; Murel, F.; Sabatié-Gogová, A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1683-1691.
- 36 Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1088-1094.
- 37 Grandberg, I. I.; Ting, W. P.; Kost, A. N. *Zhur. Obshch. Khim.* **1961**, 31, 2311.
- 38 Moreno-Fuquen, R.; Abonia, R.; Valderrama-Naranjo, J.; Albornoz, A.; Mariezcurrena, R. A. *Acta Cryst.* **2001**, 57, 281-283.
- 39 Sakthivel, B.; Dhakshinamoorthy, A. *J.Colloid Interf. Sci.* **2017**, 485, 75-80.
- 40 Cai, L.; Qian, X.; Song, W.; Liu, T.; Tao, X.; Li, W.; Xie, X. *Tetrahedron* **2017**, 70, 4754-4759.
- 41 Wen, Q.; Jin, J.; Zhang, L.; Luo Y.; Lu, P.; Wang,Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1271-1280.
- 42 Cai, L.; Tao, X.; She, D. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 1215-1221.
- 43 Suresh, S.; Periasamy, M. *Tetrahedron: Asymm.* **2015**, 26, 203-208.

Parte II: Síntesis de análogos de bases de Tröger y estudio del mecanismo de formación.

Capítulo 4: Mecanismo de formación de bases de Tröger

4.1 Introducción

Los químicos orgánicos siempre hemos estado fascinados por conocer la manera por la cual los reactivos se combinan para formar los productos de una determinada síntesis. En el caso de las bases de Tröger, existen algunos antecedentes en la literatura sobre el mecanismo de formación, los cuales fueron propuestos a partir de unos pocos intermediarios aislados, utilizando condiciones de síntesis diferentes a las usadas en esta tesis y metodologías de detección de intermediarios basados en el peso molecular, lo cual poco contribuye al esclarecimiento del mismo.^{1,2,3}

En la actualidad, las metodologías de estudios computacionales están comenzando a ganar terreno en el análisis de sistemas químicos, entre lo que se incluye la dilucidación del mecanismo de reacción. En la presente tesis, el estudio del mecanismo de reacción se llevó a cabo con un nivel de teoría CAM-B3LYP/6-311+G(d,p) en solvente IEPFCM (SCRF), explorando todos los intermediarios, incluyendo todas las posibles vías de acoplamiento entre las anilinas sustituidas iniciales y las adiciones de metilenos por el formaldehído catalizada por ácido. En la realización del presente trabajo se tuvieron en cuenta a los compuestos aislados previamente por otros autores.

4.1.1 Métodos computacionales para el estudio de mecanismos

La química computacional es la rama de la química que utiliza simulaciones computacionales para resolver problemas químicos, ya sea complementando la información obtenida experimentalmente o, en algunos casos, para predecir fenómenos aún no observados.

Todos los métodos de la química computacional implican en su formulación algún grado de aproximación a fin de resolver la ecuación de Schrodinger. Es importante destacar que el tiempo de cálculo aumenta rápidamente a medida que el tamaño del sistema estudiado crece. Los métodos empleados para estudiar la estructura pueden clasificarse en una primera gran división en métodos clásicos o de mecánica molecular (MM) y métodos cuánticos (QM). En tanto los primeros llegan solamente hasta el detalle atómico, los segundos lo hacen hasta el nivel de detalle electrónico. Dentro de los métodos cuánticos, se pueden distinguir los llamados métodos *ab initio* (no incluyen ningún parámetro empírico o semi-empírico en sus ecuaciones, siendo derivadas directamente de principios teóricos) y los métodos semi-empíricos, que están basados en el formalismo de Hartree-Fock, pero hacen muchas aproximaciones y obtienen algunos parámetros de datos empíricos para su

formulación. Existen también los métodos basados en la **teoría del funcional de la densidad**, mas comúnmente conocidos como **DFT** por sus siglas en inglés: *Density Functional Theory*. Estos últimos son a menudo considerados métodos *ab initio*, aunque muchos de sus funcionales usan parámetros derivados de los datos empíricos, por lo que deberían ser llamados como semi-empíricos, por lo que es mejor tratarlos como una clase individual.

A continuación se describe brevemente el método utilizado en este capítulo para el estudio del mecanismo de formación en solvente de análogos de bases de Tröger previamente sintetizados.

4.1.1.1 Teoría del funcional de la densidad: DFT

Los métodos basados en la teoría del funcional de la densidad pertenecen a los métodos cuánticos, los cuales intentan aportar soluciones a la ecuación de Schrödinger, la ecuación fundamental de la mecánica cuántica que describe cualquier sistema químico. Los aportes más relevantes de esta teoría se originan a partir del trabajo de Hartree y Fock (HF), cuyo método asume que la función de onda exacta de un sistema de N cuerpos puede ser aproximada por un solo determinante de Slater de N orbitales de espín. Al invocar el principio variacional se puede derivar un conjunto de N ecuaciones para N orbitales de espín y, resolviendo estas ecuaciones se obtiene la función de onda de HF y la energía del sistema. La principal limitación del método de HF es que trata a los electrones como si se movieran independientemente uno del otro, es decir, no tiene en cuenta la correlación electrónica. Por lo tanto, HF (*ab initio*) es principalmente utilizado como punto de partida para aproximaciones cuánticas más elaboradas de tipo “post-HF”.⁴

Los métodos DFT permiten calcular la energía de un sistema incluyendo la correlación electrónica, pero mediante un procedimiento alternativo. La base de esta teoría se fundamenta en el teorema de Hohenberg-Kohn, el cual afirma que la energía del estado electrónico fundamental de un sistema puede determinarse si se conoce su densidad electrónica (ρ). Es decir, la energía es un funcional de la densidad electrónica y se expresa de la siguiente forma:

$$E(\rho) = T(\rho) + E_{\text{en}}(\rho) + E_{\text{ee}}(\rho) \quad \text{Ecuación 4.1.}$$

donde $T(\rho)$ representa la energía cinética, $E_{\text{en}}(\rho)$ la energía de interacción electrón-núcleo, y $E_{\text{ee}}(\rho)$ la interacción electrón - electrón. Sin embargo, el teorema no dice cuál es la forma exacta del funcional. El gran paso que permitió aplicar este formalismo a

la química cuántica fue dado por Kohn y Sham al considerar un sistema de $2N$ electrones sin interaccionar descrito por orbitales ψ_i , de forma que la densidad electrónica de este sistema (ρ_s) coincida con la del sistema real (ρ), en el que sí hay interacciones. Así la ecuación 4.1 puede reescribirse de la siguiente manera:

$$E(\rho) = T_s(\rho) + E_{en}(\rho) + J(\rho) + E_{xc}(\rho) \quad \text{Ecuación 4.2}$$

donde $T_s(\rho)$ es una aproximación a la energía cinética real ($T(\rho)$) ya que corresponde a la de un sistema de N electrones sin interaccionar, $J(\rho)$ es la energía de interacción de Coulomb electrón-electrón clásica y $E_{xc}(\rho)$ es el denominado término de correlación e intercambio. Puede observarse que $E_{xc}(\rho)$ engloba el resto de la energía cinética, que no se tenía en cuenta en $T_s(\rho)$ por asumir un sistema de partículas independientes, además de la energía de interacción no clásica electrón-electrón. La principal dificultad en la teoría DFT reside en encontrar expresiones adecuadas para $E_{xc}(\rho)$, pero asumiendo que se conoce dicho funcional el problema a resolver es muy parecido al método de HF. Es decir, se deben resolver las ecuaciones de Kohn-Sham, determinando el conjunto de orbitales ψ_i que minimicen la energía. Si se conociera exactamente $E_{xc}(\rho)$, la resolución de estas ecuaciones daría la energía exacta del estado fundamental de un sistema, incluyendo, por lo tanto, toda la correlación electrónica.^{4,5}

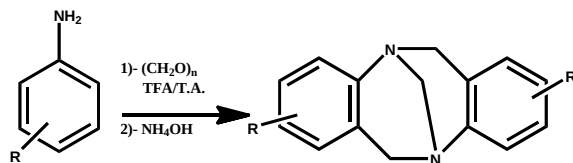
Se han desarrollado distintos tipos de funcionales que permiten calcular las propiedades moleculares con diferentes niveles de exactitud. El funcional más simple es la aproximación de la densidad local (LDA, por sus siglas en inglés: *Local Density Approximation*), en la cual se asume que el funcional solo depende de la densidad, tratada como la de un gas uniforme de electrones. Una mejora a la aproximación LDA se obtiene haciendo que las energías de correlación e intercambio dependan no solo de ρ , sino también del módulo del gradiente de la densidad ($|\nabla\rho|$). Esto da lugar a los llamados métodos de gradiente generalizado (GGA, por sus siglas en inglés: *Generalized Gradient Approximations*). En general, estos métodos parten del funcional LDA añadiendo términos de corrección de gradiente.^{4,5} Para el intercambio, cabe destacar el funcional propuesto por Becke (B) en el año 1988,⁶ y para el funcional de correlación el de Perdew y Wang (PW91) del año 1991.⁷ Otro funcional de correlación popular es el desarrollado por Lee, Yang y Parr (LYP).⁸

El mayor desarrollo en la teoría de DFT, fue la introducción de funcionales híbridos, los cuales combinan métodos GGA con el intercambio exacto de HF. El más utilizado es el propuesto por Becke (B3), combinado con el funcional de correlación

LYP, con lo que toma el nombre de B3LYP. Este método ha demostrado ser adecuado para el cálculo de una gran variedad de sistemas químicos y ha sido ampliamente utilizado para predecir y/o elucidar mecanismos de reacción en química orgánica.^{8,9} Sin embargo, se han identificado algunas limitaciones específicas como ser: la polarizabilidad de cadenas largas, los cálculos de ciertos estados excitados (principalmente aquellos que involucran transferencia de carga) y reacciones de transferencia de cargas entre sistemas isoenergéticos o simétricos. Es por ello que surgió un nuevo funcional híbrido de correlación e intercambio que combina las cualidades de B3LYP y la corrección de largo alcance presentada por Tawada y colaboradores,¹⁰ denominado CAM-B3LYP.¹¹ Finalmente, cabe destacar que los métodos DFT son una valiosa herramienta para la investigación ya que permiten validar conclusiones propuestas mediante el trabajo experimental, para discernir entre dos o más hipótesis, o bien para predecir comportamientos aún no estudiados. Los cálculos de propiedades moleculares a nivel DFT, como geometría, estructura electrónica y propiedades espectroscópicas entre otras, permiten una buena conexión entre la teoría y los resultados experimentales.

4.2 Objetivos específicos

Debido a la diversidad de factores que influyen en el tiempo de reacción y en los rendimientos obtenidos en la síntesis de análogos de bases de Tröger



se propuso estudiar el mecanismo de dicha síntesis a fin de explicar los resultados obtenidos experimentalmente, para lo cual se plantearon una serie de objetivos específicos:

- 1) Desarrollar vías lógicas que conduzcan a la formación de los anillos de BT a partir de la reacción de anilinas con formaldehído en TFA.
- 2) Estudiar todas las vías propuestas de formación de las bases de Tröger mediante cálculos computacionales utilizando la metodología de DFT.
- 3) Encontrar todos los estados de transición involucrados en dicho mecanismo.
- 4) Explicar los resultados experimentales obtenidos.

4.3 Resultados y discusión

4.3.1 Consideraciones generales

Como se mencionó en las secciones anteriores, todos los cálculos, tanto de intermediarios como de estados de transición (TS), fueron realizados con el funcional CAM-B3LYP y una base amplia, 6-311+G(d,p), y simulados con solvente implícito (ácido acético).

Se espera que el nivel de teoría utilizado sea satisfactorio, debido a que ya fue empleado por el grupo exitosamente para otros estudios de reacciones de condensación para síntesis de heterociclos complejos y se obtuvieron energías libres comparables a las obtenidas con MP4(DQ)¹² y CCSD(T)¹³, la metodología *ab initio* pura (no extrapolativa) mas exacta disponible en términos prácticos para sistemas orgánicos de tamaño medios.¹⁴ En particular se demostró que las máximas desviaciones en estados de transición estuvieron por debajo de 2.5 kcal/mol respecto del nivel CCSD(T)/6-311+G(d,p).^{15,16}

Se tomó en cada caso al cero de referencia como la energía de los reactivos, a partir de los cuales se trazó el perfil energético de las vías para su comparación. El balance de carga y de masa se realizó con TFA/TFA⁻ (ácido trifluoroacético, solvente empleado experimentalmente), las tres moléculas de formaldehído aportantes de los grupos metilenos y las dos moléculas de aminas aromáticas reaccionantes. Se incluyen todas las vías posibles para alcanzar el producto. También se calculó cada uno de los tautómeros posibles de los intermediarios (no mostrados en las figuras pero contemplados en cuanto a sus energías). Asimismo, se incluyeron los intermediarios aislados en estudios descritos en la literatura.

4.3.2 Resultados experimentales de las reacciones modelos

Dada la complejidad y diversidad de resultados obtenidos en las reacciones estudiadas, se propuso estudiar el mecanismo de formación de los compuestos simétricos (**1e+1e** y **1e'+1e'**) y de los asimétricos (**1e+c**, **1c+1e'** y **1e+1a**), para intentar explicar la variedad de rendimientos encontrados, los distintos tiempos requeridos para la síntesis y el efecto de los distintos sustituyentes presentes en el material de partida tal como se muestra en la Figura 4.1.

Reacción		Tiempo (h)	Rendimiento (%)
	TFA $3\text{H}_2\text{CO}$ $-3\text{H}_2\text{O}$	24	96
	TFA $3\text{H}_2\text{CO}$ $-3\text{H}_2\text{O}$	24	47
	TFA $3\text{H}_2\text{CO}$ $-3\text{H}_2\text{O}$	168	60
	TFA $3\text{H}_2\text{CO}$ $-3\text{H}_2\text{O}$	24	32
	TFA $3\text{H}_2\text{CO}$ $-3\text{H}_2\text{O}$	168	32

Figura 4.1. Resultados experimentales obtenidos para la síntesis de distintas bases de Tröger simétricas y asimétricas.

Durante la síntesis asimétrica de las BT **2a**, **2c** y **2c'** se detecta también la formación de compuestos simétricos. Por ejemplo, la reacción de **1e** y **1c** permite obtener **2c** (**1e-1c**) pero también **1e-1e** y **1c-1c** de acuerdo a la siguiente proporción:



donde x e y representan los coeficientes estequiométricos de la reacción resultante de combinar un mol de cada anilina. Los rendimientos relativos de las BT asimétricas (a-BT) y simétricas (s-BT) dependen de factores estadísticos y cinéticos. Si las velocidades específicas de formación de las distintas BT son idénticas los factores estadísticos prevalecen y los coeficientes estequiométricos de la Ecuación 4.3 serán: $x = 0.25$ e $y = 0.5$. En otras palabras, el rendimiento máximo de a-BT es 50%. Esto se debe a que la probabilidad de encuentro entre una molécula de **1e** con **1c** es el doble a la probabilidad de encuentro entre dos moléculas de **1e** o dos de **1c**. En contraste, si la formación de una de estas s-BT está cinéticamente favorecida, el rendimiento de ambas s-BT crece a expensa de una reducción de a-BT. Implicaciones teóricas y

prácticas de este tipo de reacciones competitivas se han discutido en relación a la combinación de radicales libres en medio homogéneo y heterogéneo.¹⁷ Por esta razón el rendimiento reportado en la Figura 4.1 (compuestos **2c**, **2a** y **2c'**) deben analizarse dentro del marco conceptual discutido anteriormente. El compuesto simétrico **2e** fue obtenido con un ~96% de rendimiento sobre un máximo posible de 100%, mientras que el compuesto **2c** (a-BT) se obtuvo con ~46% junto con las correspondientes s-BT, ambas con ~25% de rendimiento. En este contexto, el rendimiento de **2c** (~92% respecto del máximo posible) es tan bueno como el de **2e** (~96% del máximo posible). De todas maneras, en el caso de las síntesis de **2a** y **2c'**, las a-BT y s-BT se obtuvieron con un rendimiento similar de ~32% cada una. Por último, **2e'** (s-BT) se obtuvo con un rendimiento pobre de ~60% junto con productos secundarios que no fueron identificados.

A priori, se puede afirmar que el reemplazo de un grupo atrayente de electrones como el Br por uno fuertemente donador como el OMe tiene apenas efecto, lo que plantea la primera peculiaridad. Por otra parte, resultó particularmente intrigante por qué la reacción $\mathbf{1e'+1e' \rightarrow 2e'}$ resultaba lenta (7 días), con menor rendimiento y aparición de un producto de mayor peso molecular que **2e'** y otros subproductos, en comparación con la reacción casi pura y con excelente rendimiento de $\mathbf{1e+1e}$ (96% producto aislado en 24 hs), siendo que **1e** y **1e'** sólo difieren por la sustitución de un CH₃ por un H en la posición 2 de la anilina. Se compararon las diferentes vías entre $\mathbf{1e+1e}$ y $\mathbf{1e'+1e'}$ en la sección 4.3.5.

El estudio de las superficies de energía libre de todas estas vías sirvió no sólo para aclarar las cuestiones aquí planteadas sino que también brindó una descripción detallada de todo el mecanismo de reacción y los principales determinantes de la reactividad.

4.3.3 Reacción ($\mathbf{1e+1e \rightarrow 2e}$). Mecanismo general

Para la formación de la base de Tröger a partir de anilinas y de formaldehído, se propusieron una serie de vías y reacciones a fin de dilucidar los intermediarios formados y la manera en la que se incorporan los diferentes reactivos. En el Esquema 4.1 se resume la vía completa de $\mathbf{1e+1e}$ para dar **2e**, junto con las energías obtenidas para todos los intermediarios y estados de transición expresados en kcal/mol.

El primer paso, luego de la protonación del grupo amino de la anilina, es la entrada de la primer molécula de formaldehído. Si bien se ha propuesto que la reacción se da por medio de un ataque nucleofílico del nitrógeno de la anilina,^{1,2} se

encontró que la forma energéticamente más favorable es mediante una reacción de sustitución electrofílica aromática del formaldehído sobre el carbono en posición *orto* de la anilina. Cuando se analizó la función de Fukui, f^+ , de la amina de partida, se observó que la posición más nucleofílica está sobre el carbono 6 u *orto*, siendo esta posición la preferida para la reacción con el formaldehído (ver Figura 4.2)

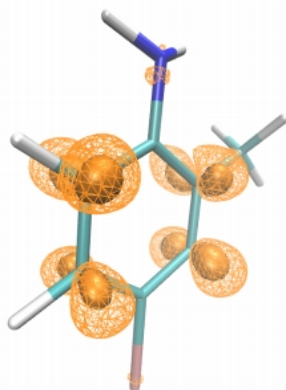


Figura 4.2. Función de Fukui, f^+ . Los globos amarillos muestran las zonas de mayor nucleofilicidad sobre la anilina. La superficie sólida corresponde a una isodensidad de 0.05 e y el esqueleto presenta una isodensidad de 0.01 e.

Como era de esperar, la sustitución electrofílica sobre el anillo, **2e[TS-b-cc]**, conduce a un estado de transición 11 kcal/mol menor que la entrada del formaldehído sobre el grupo aminor de la anilina, **2e[TS-b-c]**. De aquí se deduce que la vía I (azul) es la cinética- y termodinámicamente preferida **2e[b-cc-dd-ee]** en lugar de la vía II (verde) **2e[b-c-d-e]** (Ver Esquema 4.1).

Para la obtención del intermediario **2e(cc)** se analizaron 2 posibles estados de transición. En ambos, el grupo aminor de la anilina va a protonar al oxígeno del formaldehído y en forma concertada se produce la sustitución electrofílica aromática. El primer estado de transición posible, **2e[TS-b-cc-1]**, consiste en la protonación del formaldehído por parte de un aminorio, y su acercamiento al carbono en posición *orto* del anillo de otra anilina no protonada, la cual es escasa en medio ácido (Ver Figura A2 parte 1 en el Anexo ii). El **2e[TS-b-cc-2]**, describe el mecanismo de transferencia de protón por parte de la misma anilina protonada que sufre la sustitución electrofílica aromática: a medida que el protón de la amina se aleja del N de la anilina y se acerca al O del carbonilo, el C carbonílico comienza a ganar carácter de carbocatión, atacando al anillo y rompiendo su aromaticidad. Es la formación de este intermediario desaromatizado el estado de transición de más alta energía libre de todo el proceso. Si bien en ciertas vías el **2e[TS-b-cc-1]** es de menor energía que **2e[TS-b-cc-2]**, el solo requerimiento de una anilina no protonada hace que **2e[TS-b-cc-2]** sea el estado de

transición mas probable para la reacción. En la Figura 4.3 se ilustra **2c[TS-b-cc-2]** a modo de ejemplo.

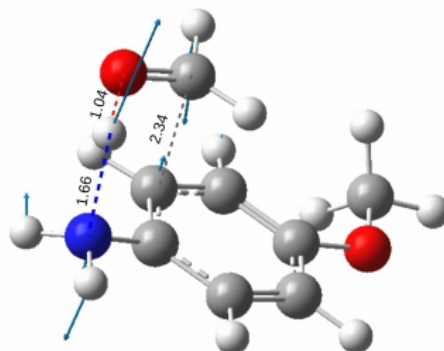
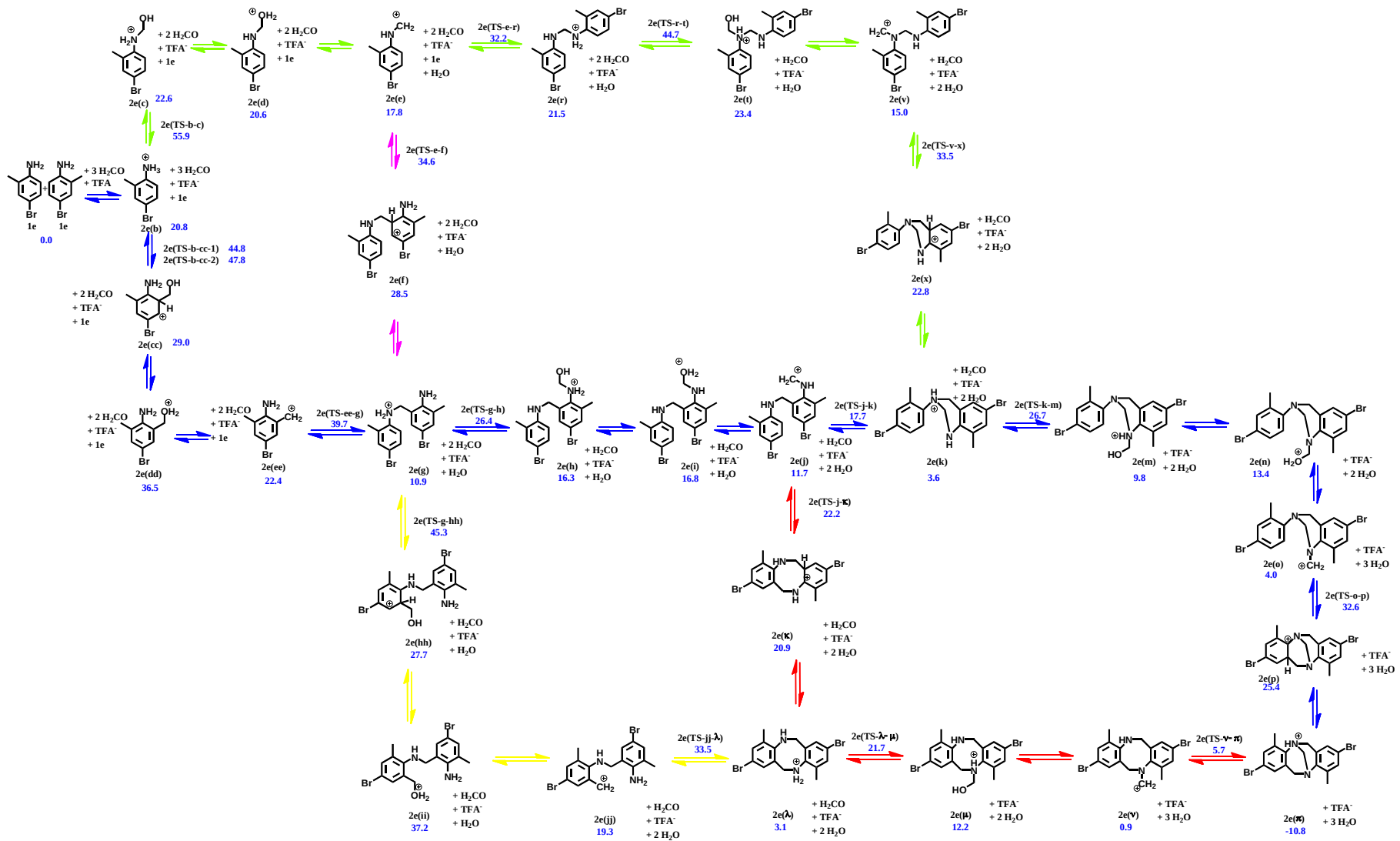


Figura 4.3. Geometría del estado de transición **2c[TS-b-cc-2]** para la entrada del primer formaldehído. Los vectores en celeste indican los desplazamientos correspondientes a la coordenada de reacción con la frecuencia imaginaria de 308 i cm^{-1} y las distancias están expresadas en Ångstroms.

Considerando que la Vía I (flechas azules en el Esquema 4.1) es la proseguida, el intermediario del tipo Meisenheimer **cc**, tautomeriza rápidamente a **dd**, el cual mediante la pérdida de una molécula de agua forma el carbocatión aromático **ee**. En adelante, todos los equilibrios tautoméricos fueron considerados como equilibrios rápidos asistidos por el solvente prótico, de ahí que los estados de transición entre tautomerizaciones no son reportados (al igual que las pérdidas de moléculas de agua). Este procedimiento fue completamente justificado en un mecanismo similar, aún cuando el solvente no era tan buen donador de protones como en este caso.¹⁶

Continuando por la vía I, el carbocatión **2e(ee)** va a reaccionar con una anilina pasando a través de **2e[TS-ee-g]** de 40 kcal/mol (Esquema 4.1, vía azul) para formar el intermediario **2e(g)**, el cual es el primer intermediario de alguna estabilidad del que existe evidencia experimental y se conoce además que es clave, debido a que en ciertos trabajos, obtienen bases de Tröger en condiciones similares a las estudiadas en este mecanismo comenzando la vía desde un análogo de **g** (ver mas adelante). Este intermediario, también podría haberse formado a través de las trayectorias de las flechas verdes o púrpuras en el Esquema 4.1 (vías II y III respectivamente), pero como se mencionó anteriormente, estas vías tienen muy baja probabilidad debido a que provienen de superar un estado de transición extremadamente alto (**2e[TS-b-c]**, 55.9 kcal/mol). Los perfiles de energía libre de las diferentes vías para **1e + 1e → 2e** están superpuestas en la Figura 4.4 con los mismos colores del Esquema 4.1. Estas consideraciones quedarán más claras al comparar los perfiles en azul con el verde y el púrpura desde los reactivos hasta **2e(g)**.



Esquema 4.1. Vías de mecanismo estudiadas para los reactivos **<1e+1e>** para la síntesis de la BT simétrica **2e**. Los colores de las flechas corresponden a **Via I**, **Via II**, **Via III** **Via IV** y **Via V**.

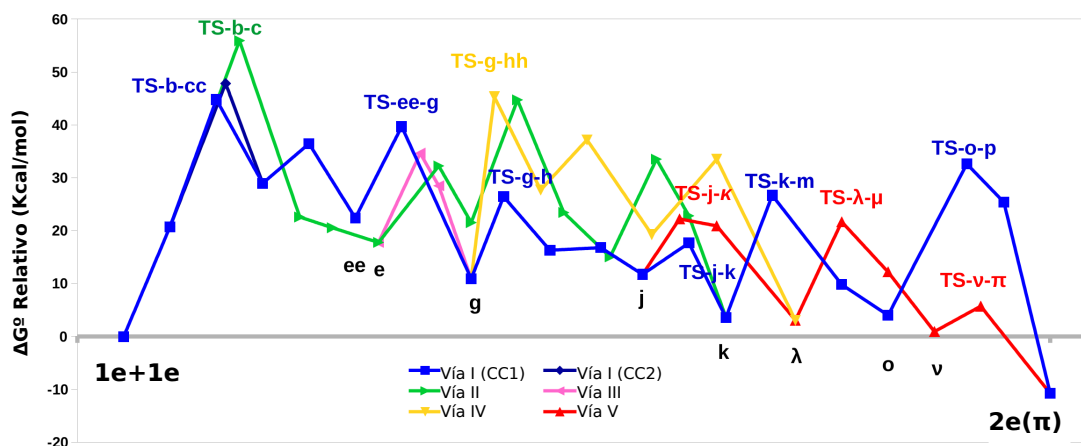


Figura 4.4. Perfiles de energía libre relativa para ($1e+1e \rightarrow 2e$). Todos los caminos posibles se superponen a un avance de reacción simbólico con los mismos colores que en el Esquema 4.1.

Una vez formado $2e(g)$, se va a promover la entrada del segundo grupo metileno a partir de una molécula de formaldehído y posterior pérdida de agua. En este punto, el formaldehído podría incorporarse de 2 maneras sobre g . Una posibilidad es la incorporación sobre el carbono en posición *orto* no bloqueado de $2e(g)$ para dar el intermediario hh luego de pasar por una barrera de 45 kcal/mol correspondiente al $2e[TS-g-hh]$, tal como se muestra en la vía IV (amarilla/naranja en el Esquema 4.1). Por otro lado, el formaldehído puede incorporarse en el nitrógeno no protonado sobre $2e(g)$ para dar el intermediario h - que posteriormente por tautomerización y pérdida de agua da el intermediario j - tal como se muestra en la vía I, pasando por un estado de transición de 26 kcal/mol ($2e[TS-g-h]$). Al comparar estas 2 posibilidades de incorporación de formaldehído, se observa que la vía I es aproximadamente 20 kcal/mol menos energética que la vía IV, por lo tanto, se descartó la entrada del nitrógeno sobre el carbono *orto* y se aceptó la entrada sobre el nitrógeno. El hecho de que la entrada del metileno se produzca sobre el nitrógeno así como la menor energía de activación para este paso en comparación con la primera entrada de formaldehído, puede explicarse en virtud de la fuerte estabilización electrostática y por puente de hidrógeno que se dan en $2e[TS-g-h]$. Como se muestra en la Figura 4.5, uno de los nitrógenos actúa como donador del protón que activa al formaldehído el cual queda perfectamente orientado para el ataque nucleofílico por parte del otro nitrógeno.

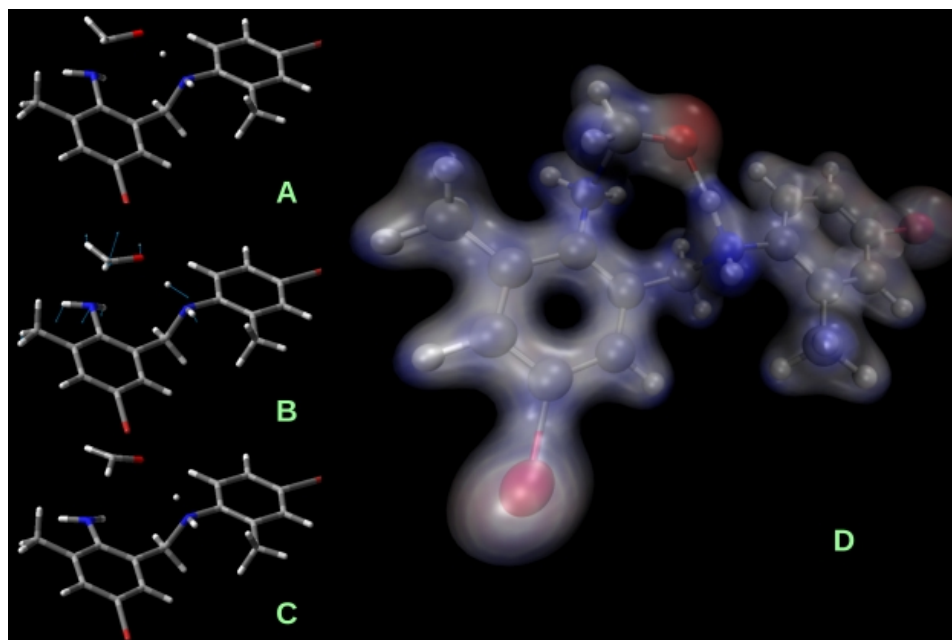


Figura 4.5. Estado de transición **2e[TS-g-h]** para la entrada del segundo formaldehído a través de la Vía I. A) Estructura sobre la coordenada intrínseca de reacción (IRC) 0.5 u.a. antes del TS. B) Estructura del TS, los vectores celestes corresponden al modo normal con la frecuencia imaginaria 268 i cm^{-4} . C) Estructura sobre la IRC 0.82 u.a. pasado el TS. D) Isosuperficie de densidad electrónica 0.05 e, coloreada de acuerdo al potencial electrostático molecular, de (-) rojo a (+) azul (-0.01 a +0.05 u.a.).

El intermediario **2e(j)** así obtenido tiene un centro electrofílico activo, el cual podría sufrir el ataque nucleofílico del nitrógeno y cerrar el ciclo alifático de 6 miembro dando **2e(k)** continuando por la vía I (azul) o sufrir una sustitución electrofílica aromática con el carbono *orto* del anillo aromático y cerrar el ciclo de 8 miembros para formar **2e(k)** y proseguir por la vía V (rojo). La preferencia entre los dos caminos se encuentra a nivel de los TSs correspondientes, cuya diferencia de energía es menor a 5 kcal/mol entre **2e[TS-j-k]**, en azul, y **2e[TS-j-κ]** en rojo. La diferencia que favorece la continuación de la vía I es mucho menor que las diferencias discutidas anteriormente y las dos vías están conectadas por pasos reversibles y tautomerizaciones rápidas; por otro lado, la diferencia es aún menor para otras síntesis de modelos, por lo que la posibilidad de continuar a través del camino V no debe descartarse totalmente y deberá ser considerada.

Continuando por la vía I, el intermediario **2e(k)** promueve la tercera y última adición de metileno luego de atravesar **2e[TS-k-m]** (ver Esquema 4.1 y Figura 4.4). Nuevamente la molécula de formaldehído entra de manera similar al **2e[TS-g-h]**, representado en la Figura 4.5, con el formaldehído orientado entre un amonio que va

protonando al oxígeno del carbonilo, a medida que el otro amino desprotonado ataca nucleofílicamente al carbono carbonílico. Como tendencia general, que se verá también en las síntesis del resto de las BT, las entradas del segundo y tercer metileno en estas conformaciones tendrán energías de activación menores que para la entrada del primer metileno (25 contra 45 kcal/mol respectivamente).

Una vez adicionado el formaldehído, siguen pasos de tautomerización y pérdida de agua generando un intermediario relativamente estable, **2e(o)**. El paso final para completar el biciclo alifático del puente Tröger es el ataque intramolecular del carbocatión de **2e(o)** al anillo aromático formando el último enlace C-C (Figura 4.6). Este paso involucra el estado de transición muy energético **2e[TS-o-p]** (energía relativa 32.6 kcal/mol, activación de 28.6 kcal/mol, perfil azul en la Figura 4.4), que forma un intermediario tipo Meisenheimer **2e(p)**, que rápidamente tautomeriza para dar **2e(π)** recuperando la aromaticidad.

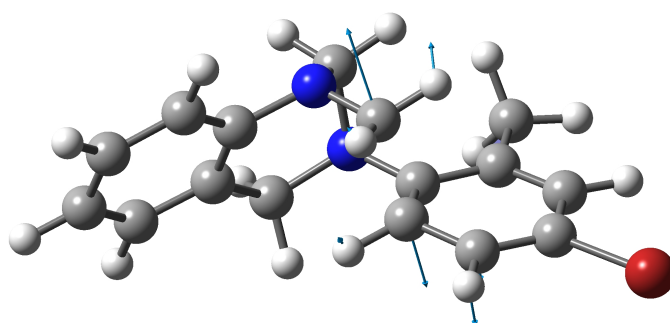


Figura 4.6. Estado de transición para el cierre final del puente Tröger. Por simplicidad se muestra para **2e'(TS-o-p)** (ver mas adelante). Los vectores azules corresponden al modo normal de vibración con la frecuencia imaginaria de $175 i \text{ cm}^{-1}$.

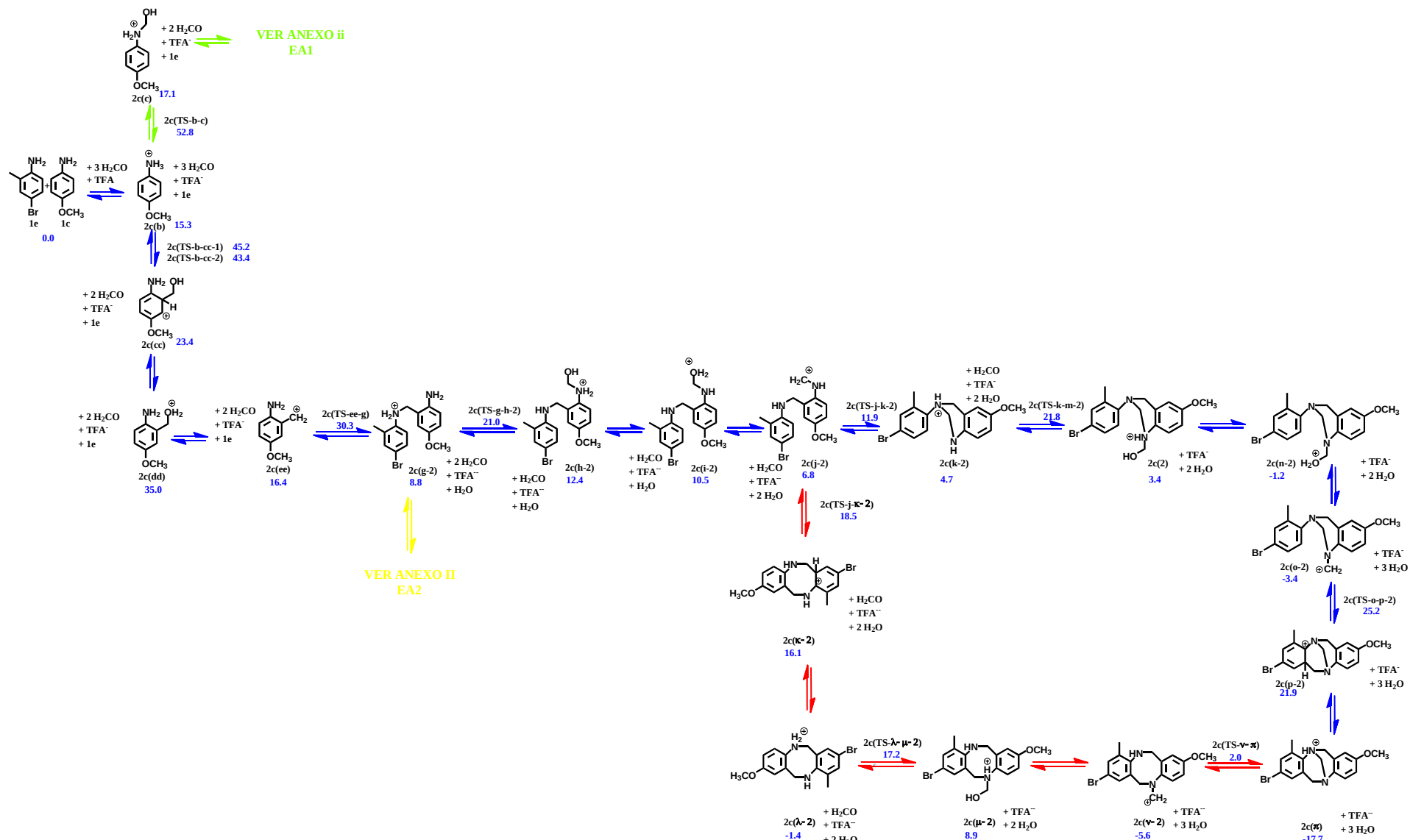
El catión aromático **2e(π)** (-10.8 kcal/mol) es finalmente el ácido conjugado del producto buscado **2e**, que se obtiene al neutralizar la reacción con hidróxido de amonio. El estado de transición **2e[TS-o-p]**, puede tener una cierta participación en el control de la cinética por esta vía. Si bien el TS más alto es **2e[TS-b-cc]** para la primera entrada de formaldehído, la formación irreversible de un intermediario estable como **2e(o)** (que es aun más estable en otras síntesis, como las de **2c**, **2e'** y **2c'**, incluso más que el material de partida $\Delta G_{\text{rel}}^0 < 0$), viene inmediatamente antes de un estado de transición alto. Este escenario se racionalizaría en términos de dos regiones determinantes de la velocidad [una de (**reactivos** $\rightarrow \dots \rightarrow \mathbf{o}$) y otra de (**o** $\rightarrow \mathbf{TS-o-p} \rightarrow \dots \rightarrow \mathbf{producto}$)] en lugar de una única etapa determinante. Este análisis de regiones o estados determinantes,¹⁸ resulta más riguroso que la localización de la etapa determinante (TS más alto) y se discute en detalle en las referencias 15 y 17. Desde

este punto de vista, aunque no parece ser el caso de $1e+1e \rightarrow 2e$, no se descarta que, jugando con diferentes sustituyentes, la vía V, en rojo, pueda tener una cierta injerencia en el control de la velocidad global, dado que no pasa por este estado de transición de alta energía, **TS-o-p**. Aunque la vía I es más probable que la vía V a nivel de la ramificación correspondiente a **TS-j-k** contra **TS-j-κ**, ambas vías son similares en varios aspectos. Una vez formado uno de los ciclos alifáticos del biciclo del puente Tröger ($2e(j) > 2e[TS-j-κ] > 2e(κ) > \text{tautomeriza a } \lambda$), se adiciona el último formaldehído y se elimina agua ($2e(\lambda) > 2e[TS-\lambda-\mu] > 2e(\mu) > 2e(v)$) y se forma un catión $2e(v)$ que debe cerrar finalmente el biciclo. Este último paso ($2e(v) > 2e[TS-v-\pi] > 2e(\pi)$) requeriría pasar una barrera de activación menor (4.8 kcal/mol) que en el caso de $2e[TS-o-p]$, dado que no involucra la pérdida de aromaticidad de un anillo.

4.3.4 Comparación de la síntesis simétrica y asimétrica

Las síntesis asimétricas se exploraron con el mismo nivel de detalle, sin embargo, solo $1e+1c \rightarrow 2c$ se analizará como representativa y la obtención de $2c'$ y $2d$ se compararán cuando sea relevante y todos los detalles se difieren como información en el Anexo ii. En este caso hay una disminución trivial de la proporción de producto deseado por la posibilidad de que se den las reacciones $1e+1e$ y $1c+1c$, además de la reacción $1e+1c$. Aún enfocando sólo todas las posibles vías razonables para $1e+1c$ aparecerán más complejidades, por lo que se discutirá sólo los caminos de menor energía libre dejando la demostración (es decir la consideración de otras posibles vías como las II, III y IV discutidas en detalle en la sección anterior) como información suplementaria en el anexo ii. En el Esquema 4.2 se presenta de manera simplificada las vías más probables para la formación de $2c$.

La vía I fué similar a la obtenida en el caso simétrico (se verificó que la menor energía libre involucra comenzar con el ataque a la anilina más nucleofílica, $1c$), con un primer estado de transición (de mayor relevancia cinética) sólo ligeramente inferior al caso de $1e+1e$. Luego se siguen una serie de pasos de acople de anilinas y entrada del segundo formaldehído hasta llegar a $2c(j-2)$ (otra posible $2c(j)$ es con la carga positiva formal sobre el esqueleto que proviene de seguir la vía II, detalles en el Anexo ii). Luego, se abren las mismas dos posibilidades que en el caso simétrico, con 6.5 kcal/mol a favor del TS que cierra el ciclo alifático de 6 en lugar del de 8 miembros ($2c[TS-j-k-2]$ vs. $2c[TS-j-κ-2]$. Esquema 4.2). Continuando por la vía I (azul), ingresa el segundo y el tercer formaldehído, llegando al intermediario estable $2c(o)$ ($\Delta G_{rel}^0 = -3.4$ kcal/mol).



Esquema 4.2. Principales pasos de la síntesis de **1e**+**1c**> **2c**. Los colores de las flechas corresponden a **Via I**, **Via II**, **Via III**, **Via IV** y **Via V**.

La principal diferencia con respecto al caso de **2e(o)**, es que la energía relativa del **2c[TS-o-p-2]** para el cierre del puente Tröger es ahora menor (27.2 vs. 32.6 kcal/mol en el caso de la Tröger simétrica). Para TSs similares, en el caso de **2a[TS-o-p]** y **2c'[TS-o-p]**, también se obtienen energías relativas más bajas (24.7 y 24.5 Kcal/mol respectivamente) en comparación con las vías simétricas. La comparación de los perfiles de energía libre relativa por esta vía para (**1e+1e→2e**) y (**1e+1c→2c**) se muestra en la Figura 4.7. (La comparación de las diferentes vías para alcanzar son comparadas en el anexo ii EA1 y EA2; el esquema completo para la obtención de las BT asimétricas **2a** y **2c'** también se encuentran disponibles como Esquema EA4 y EA5 y EA6 y EA7 respectivamente en el anexo ii). No se observaron diferencias significativas en las regiones cinéticamente determinantes de los perfiles energéticos, lo que está en consonancia con la reactividad y distribución de productos observadas experimentalmente.

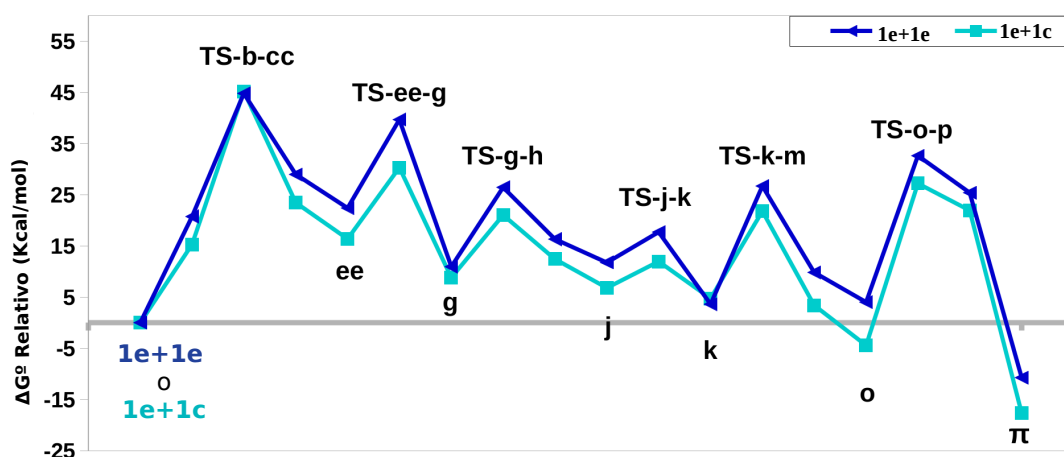


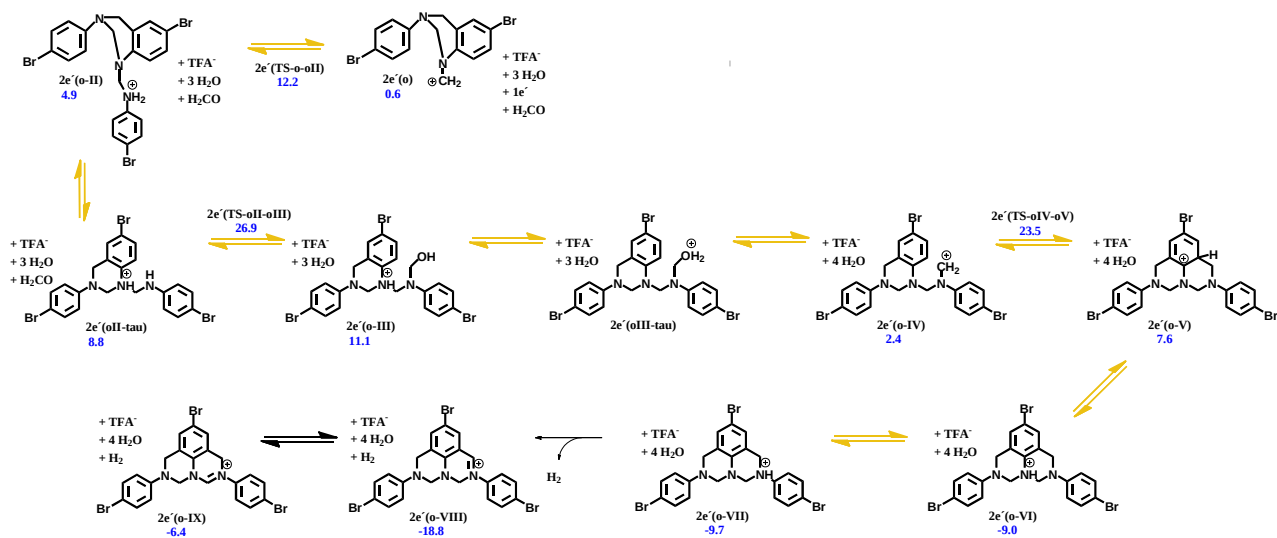
Figura 4.7. Perfiles de energía para las vías **1e+1e→2e** y **1e+1c→2c**.

4.3.5 Efecto de la sustitución por metilo en posición *orto*

En relación con las observaciones experimentales (Figura 4.1), la notable disminución en la reactividad entre la anilina **1e** y su contraparte con la posición *orto* libre sigue siendo intrigante. Por otra parte, el relativamente bajo rendimiento de **1e'+1e'→2e'** (60%) se encuentra en el rango de los rendimientos obtenidos por otros autores (55-65%).² Una visión más profunda del proceso **1e'+1e'→2e'** arrojaría luz sobre este hecho. También explicaría la aparición de los subproductos observados por varios autores (ver sección 4.3.6).

El esquema completo para la obtención de **2e'** comenzando de **1e'+1e'** para alcanzar el intermedio **2e'(o)** se encuentra en el Anexo ii como esquema EA3. Las

energías y propiedades de todos los intermediarios y TSs son muy similares para los intermediarios obtenidos en $1e+1e \rightarrow 2e$. La principal diferencia respecto de la otra síntesis simétrica (y también respecto de $1e+1c$) es la mayor energía de activación del último cierre del bicyclo de Tröger, el $2e'$ [TS-o-p], con una energía relativa de 33.1 Kcal/mol. Esta energía de activación tan elevada, permite que el intermediario estable $2e'$ (o) pueda vivir lo suficiente para reaccionar con una tercera molécula de anilina y posteriormente adicionar una cuarta molécula de formaldehído, tal como se muestra en la vía alternativa VI (marrón) del Esquema 4.3. Esta vía finalmente conduce al aducto de mayor peso molecular $2e'$ (o-VII), que es termodinámicamente casi tan estable como el producto buscado $2e'$ (π) (Esquemas 4.3, Esquema EA3 y perfiles de energía en la Figura 4.8). De hecho, su base conjugada ($2e'$ (o-VII) desprotonado) está caracterizada^{19,20} y conocida por su nombre trivial diazajulolidina. También sus derivados $2e'$ (o-VIII) y $2e'$ (o-IX) fueron identificados por espectrometría de masa usando electrospray como inyección de muestra y en líquidos iónicos respectivamente.^{1,3}



Esquema 4.3. Vía lateral de $1e'+1e'$ a partir del intermediario $2e'$ (o) para dar la diazajulolidina $2e'$ (o-VII).

En la Figura 4.8 se puede observar que para que se formen estos aductos es necesario atravesar un estado de transición, siendo la energía relativa mas alta de esta vía menor que la de $2e'$ [TS-o-p] - vía azul - que conduce al producto buscado $2e'$ (π). El grado real en que esta vía compite con la formación de $2e'$ (π) no se pudo abordar de manera directa, ya que el encuentro bimolecular de $2e'$ (o) con una tercera amina no protonada (muy escasa en este punto) es necesario para seguir esta vía lateral, mientras que el $2e'$ [TS-o-p], aunque más alto, implica un proceso intramolecular, siendo esto último la razón por la cual la formación de $2e'$ (π) está

favorecida por sobre **2e'(o-VII)**. En el caso de la reacción **1e+1c**, este **TS-o-oll**, está a mayor energía que su respectivo **TS-o-p**. En el caso de la reacción **1e+1e**, la vía en sí misma no está disponible, dado que la posición que debería ser atacada electrofílicamente en el anillo para formar el subproducto estable está sustituida con el metilo bloqueándola.

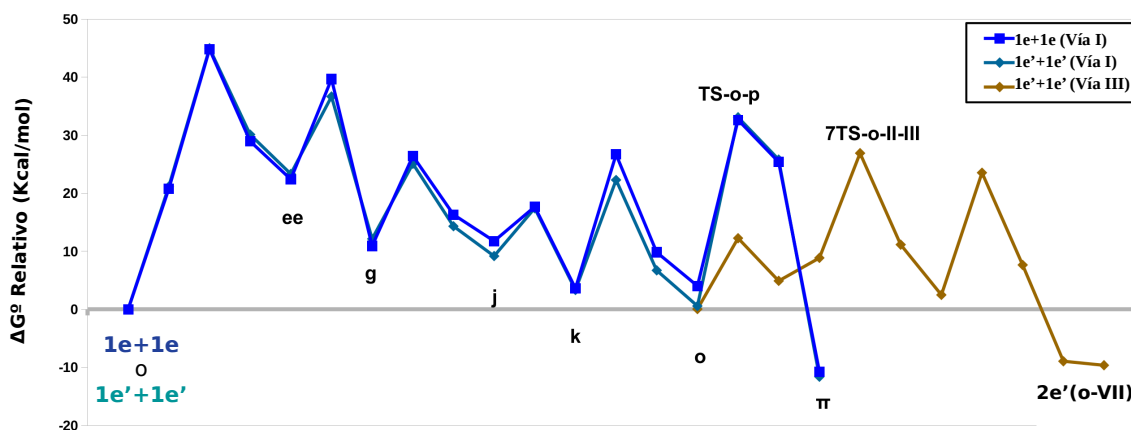


Figura 4.8. Comparación de los perfiles de energía libre relativa para las síntesis **1e+1e** (anilinas con metilo en *orto*) a través de la Vía I (azul) versus el perfil para la síntesis **1e'+1e'** (anilina sin metilo en *orto*) en turquesa. Una vez formado el intermediario estable **2e'(o)**, éste puede continuar por el camino en marrón, conduciendo a la formación del aducto **2e'(o-VII)**, solo en la reacción de **1e'+1e'**.

Por otra parte, si bien **2e'(o-VIII)** y **2e'(o-IX)** fueron agregados al Esquema 4.3 debido a su aislamiento y postulación por otros autores, la formación de estos productos a partir de **2e'(o-VII)** implicaría la eliminación de H₂, lo que no ocurre en las condiciones ensayadas en este estudio.

4.3.6 Subproductos e intermediarios identificados

En el trabajo de Didier y colaboradores,² se obtuvo la estructura de rayos X de un análogo del intermediario **k**, más precisamente de su base conjugada, la cual fue llamada **l** en este trabajo, usando una anilina similar a **1e**, la 2-4-dibromoanilina (ver Figura 4.9). El compuesto **l** fue calculado (no mostrado en los esquemas), y tiene ΔG°_{rel} de -10.8, -12.9, -11.9 y -10.4 Kcal/mol para las vías que conducen a **2e**, **2c**, **2e'** y **2c'** respectivamente. Por otro lado, Wilcox y colaboradores partieron de un análogo del intermediario **g**, pudiendo obtener la BT correspondiente, lo que demuestra que este es un intermediario de la vía de síntesis.²¹

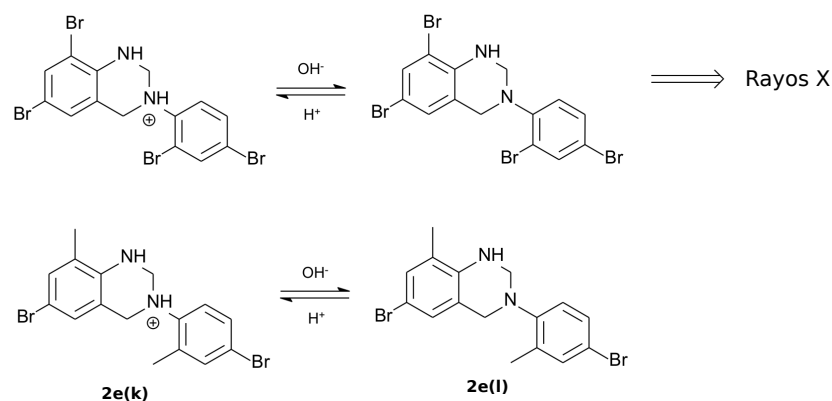


Figura 4.9. Comparación entre el intermediario aislado e identificado en la referencia 2 y el intermediario propuesto **2e(k)** y su base conjugada **2e(l)**.

Recientemente, fueron aislados e identificados dos subproductos o intermediarios más por parte de Wan y *col.*¹ que corresponden a intermediarios estables generados a partir del intermediario **o**. Los compuestos en cuestión, fueron aislados como sales de tetrafluoroborato para determinar sus estructuras de rayos X (Figura 4.10):

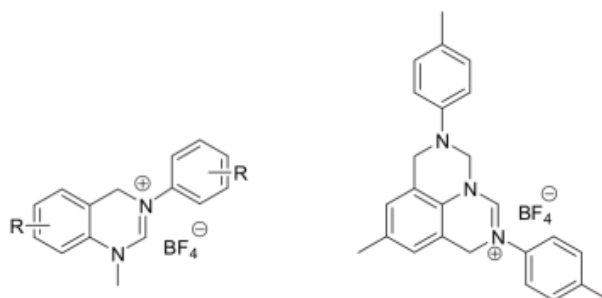


Figura 4.10. Intermediarios aislados como subproductos en la síntesis de bases de Tröger usando líquidos iónicos.

El intermediario de menor peso molecular es explicado por los autores como proveniente de la isomerización de **o** bajo las condiciones de líquidos iónicos en las que realizan esta reacción. El de mayor peso es precisamente la sal de **2e'(o-VIII)**, indicado como derivado de **2e'(o-VII)**. Abella y *col.*,³ por su parte, directamente aislaron y caracterizaron **2e'(o-VII)** desprotonado (diazajulolidina). Tanto Wan y *col.*¹ como Abella y *col.*³ sintetizaron BT simétricas y encontraron **2e'(o-VII)**, lo que genera un problema que disminuye el rendimiento al utilizar anilinas con las dos posiciones *orto* libre. En efecto, todas las reacciones llevadas a cabo por estos dos grupos utilizan anilinas con las posiciones *orto* libres (Wan por ejemplo utilizó anilinas 4-Me-, 4-F-, 4-Cl-, 4-Br-, 3-Cl-4-F- y 3-Cl-4-Me- sustituidas, pero ninguna 2- sustituida). Por el contrario, los autores mencionados anteriormente no reportaron **2e'(o-VII)** ni sus

derivados relacionados con esta vía al trabajar con anilinas sustituidas en la posición 2.

Todas estas observaciones, como así también los rendimientos y distribución de productos obtenidos en la presente tesis están en excelente concordancia con los mecanismos propuestos para las síntesis simétricas y asimétricas de los derivados de bases de Tröger. La única aparente contradicción que podría mencionarse es la propuesta de un intermediario \mathbf{e}^3 (vía II, verde, Esquema 4.1) descartado en nuestros cálculos. Pero en contraste con los intermediarios identificados discutidos hasta aquí que fueron aislados, purificados y caracterizados por rayos X, la propuesta del intermediario \mathbf{e} está basada en bibliografía previa y en las masas obtenidas por ESI-MS. Pero claramente los compuestos \mathbf{e} y \mathbf{ee} tienen la misma masa porque son isómeros, pero con una diferencia de más de 10 Kcal/mol en el estado de transición más alto del sistema que conducen a estos intermediarios (Fig 4.4, perfiles azul vs. verde); tal diferencia estaría muy por encima de los errores esperados para este nivel de teoría, si consideramos las pequeñas discrepancias obtenidas en un sistema similar con CCSD(T)/6-311+G(d,p).¹⁵

4.4 Sección experimental

4.4.1 Programas para aplicación de métodos de DFT

Gaussian 09: es un programa de uso muy común en química cuántica. Permite realizar cálculos de la energía de las moléculas a multitud de niveles de cálculo de los métodos semiempíricos AM1 y PM3 a cálculos *ab initio* al nivel Hartree-Fock o introduciendo la correlación tanto a nivel perturbativo como con métodos variacionales o de coupled-cluster (CC). También permite realizar cálculos a nivel DFT con diversas metodologías. En cuanto a optimizaciones de geometría es, posiblemente, el programa que permite más opciones tanto para localizar mínimos como estados de transición. También permite el cálculo de coordenadas intrínsecas de reacción (IRC) y de estados de transición (TS). Se requiere de memoria y capacidad de disco para correr el programa. El paquete Gaussian09²² incluye herramientas como Cubegen y Cubman, que permiten operar con los resultados calculados.

4.4.2 Programas de construcción y visualización

Existe multitud de programas que permiten el dibujo de moléculas a partir de sus

coordenadas (internas o cartesianas). También pueden representar diversas propiedades resultantes del cálculo químico-cuántico como orbitales, modos normales de vibración, potencial electrostático, etc. Los siguientes fueron los más utilizados:

-**MOLDEN:** programa de dibujo de moléculas y de su función de onda (mapas de densidad electrónica de orbitales moleculares). Funciona en un entorno X-Windows. Permite visualizar una serie de geometrías en forma animada así como el análisis del movimiento de una vibración. Lee ficheros de salida de la mayoría de programas de cálculo como Gaussian.

-**VMD (Visual Molecular Dynamics):** programa diseñado para modelar, visualizar y analizar desde pequeñas moléculas hasta sistemas biológicos como proteínas, ácidos nucleicos, ensamblajes de bicapa lipídica, etc. Puede utilizarse para ver moléculas más generales, ya que VMD puede leer archivos estándar de PDB (*Protein Data Bank*) y descargarlos y mostrarlos. Proporciona una amplia variedad de métodos para renderizar y colorear una molécula y se puede usar para animar y analizar la trayectoria de una simulación de dinámica molecular (DM). Posee varias extensiones de análisis de datos.

4.4.3 Procedimiento computacional

La exploración de la superficie de energía potencial se realizó utilizando el paquete Gaussian09 para los cálculos de DFT. Todas las estructuras de reactivos, TS, intermediarios y productos se optimizaron con el modelo de solvente SCRF-IEFPCM²³ (ácido acético) al nivel de la teoría CAM-B3LYP/6-311+G(d,p).

Los puntos estacionarios se caracterizaron por su matriz hessiana diagonal para obtener las frecuencias armónicas y luego las correcciones del punto cero a la energía, la entalpía y la energía libre. La energía libre relativa utilizada en las discusiones se define como la energía libre estándar de la especie en cuestión menos la energía libre estándar de los reactivos de partida, tomada como referencia ($\Delta G^0_r=0$). En los casos relevantes, se realizó un IRC utilizando un paso ponderado en masa de 0.018 unidades atómicas y recalculando la Hessiana cada 20 o 30 pasos.²⁴

Ocasionalmente, para localizar más fácilmente a los complejos de encuentro, se utilizaron las funciones de Fukui definidas a partir de la aproximación de discontinuidad como indicadores de reactividad/regioselectividad.^{25,26} Cuando estos complejos se representaron gráficamente, se utilizaron las densidades totales (multielectrónicas) en lugar de sus formas aproximadas basadas en los orbitales HOMO y LUMO de Kohn-Sham (densidades de un electrón),²⁷ ya que de esta manera se aprovecha al máximo la precisión de la función para describir las especies de capa abierta, sin los problemas del enfoque de Koopmans.²⁸

Los datos numéricos de las funciones de Fukui se calcularon utilizando las densidades finales manipuladas con la utilidad cubman de Gaussian 09; también se usó su utilidad cubegen para preparar los archivos cúbicos para representar los potenciales electrostáticos moleculares. Las visualizaciones y los gráficos se prepararon con Gabedit 2.4.8 y VMD 1.8.9.

4.5 Conclusiones

Se llevó a cabo el estudio del mecanismo de reacción de los análogos de bases de Tröger a partir de anilinas sustituidas, con formaldehído como fuente de metilenos y en ácido acético como solvente, mediante cálculos computacionales a nivel de teoría CAM-B3LYP/6-311+G(d,p). Se logró comprender diversos aspectos de su síntesis, explicar los rendimientos experimentales y obtener información útil para optimizar la obtención de estos compuestos.

Se propusieron los mecanismos que conducen a la formación del producto deseado mediante diversas vías. También se analizó el efecto de los sustituyentes en la anilina de partida y se discriminó de acuerdo con el papel que jugaron en cada paso del mecanismo completo. Se estudiaron todos los destinos razonables considerando las tautomerizaciones posibles de las especies.

Los cálculos revelaron que las vías analizadas muestran coordenadas de reacción con particularidades en común. El primer TS, involucrando la entrada del primer formaldehído corresponde al paso cinéticamente más costoso. Éste sería un TS que podría controlar la velocidad de reacción, al menos parcialmente. La posibilidad de una zona de control de velocidad hasta **o** y otra partiendo del **TS-o-p** también fue discutida. En algunos casos, un intermediario estable como **g** puede hacer que tenga alguna participación la vía V junto con la I, lo que no afectaría en general la predominancia del producto deseado. No obstante, para las síntesis de los compuestos simétricos, desde el intermediario **o** puede seguirse una vía alternativa involucrando una región donde hay un TS de menor energía que **TS-o-p** que puede habilitar la producción del compuesto de mayor peso molecular **o-VII**. Esta complicación estaría afectando en parte a la síntesis **1e'+1c** y marcadamente a la **1e'+1e'**, como se observó experimentalmente. Este problema se solucionaría fácilmente bloqueando la posición *orto* de la anilina. En efecto, la aparición de **o-VII** y/o sus derivados se encuentra experimentalmente utilizando anilinas con las dos posiciones orto libres. Otros intermediarios de energías relativas bajas precediendo estados de transición altos, están respaldados por la evidencia cristalográfica de los mismos o sus sales o derivados reportados en literatura.

El mapeo de estas superficies de energía potencial permitirá elegir racionalmente anilinas que faciliten mayores rendimientos. Los límites de la versatilidad del formaldehído como fuente de metilenos y la colección de puntos estacionarios caracterizados permitirían hacer cálculos sencillos en las regiones de la

superficie más críticas a fin de considerar diferentes posibilidades sintéticas (diferente fuente de metileno, catalizador, sustituyentes en las anilinas entre otras condiciones).

Más allá del interés práctico en el marco del proyecto de díadas, que permitirá al grupo generar con mayor facilidad una variedad de derivados con interesantes aplicaciones, se remarca que este es, hasta donde sabemos, el primer estudio mecanístico que describe de forma detallada y completa el mecanismo para la síntesis de bases de Tröger tanto simétricas como asimétricas a partir de anilinas.

4.6 Referencias bibliográficas

- 1 Wan, Y.; Yuan, R.; Zhang, W.; Shi, Y.; Lin, W.; Yin, W.; Bo, C.; Shi, J.; Wu, H. *Tetrahedron* **2010**, 66, 3405-3409.
- 2 Didier, D.; Tylleman, B.; Lambert, N.; Vande Velde, C. M. L.; Blockhuys, F.; Collas, A.; Sergejev, S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6252-6262.
- 3 Abella, C. A. M.; Benassi, M.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4048-4054.
- 4 Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*, 2nd edition.; Wiley: Chichester, England ; Hoboken, NJ, **2007**.
- 5 Orio, M.; Pantazis, D. A.; Neese, F. *Photosynth. Res.* **2009**, 102, 443-453.
- 6 Becke, A. D. *Phys. Rev. A.* **1988**, 38, 3098-3100.
- 7 Perdew, J. P.; Burke, K.; Wang, Y. *Phys. Rev. B.* **1996**, 54, 16533-16539.
- 8 Siegbahn, P. E. M. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2006**, 11, 695-701.
- 9 Parthiban, S.; de Oliveira, G.; Martin, J. M. L. *J. Phys. Chem. A.* **2001**, 105, 895-904.
- 10 Tawada, Y.; Tsuneda, T.; Yanagisawa, S.; Yanai, T.; Hirao, K. *J. Chem. Phys.* **2004**, 120, 8425-8433.
- 11 Yanai, T.; Tew, D. P.; Handy, N. C. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, 393, 51-57.
- 12 Raghavachari, K.; Frisch, M. J.; Pople, J. *J. Chem. Phys.* **1980**, 72, 4244-4245.
- 13 Pople, J.; Head-Gordon, M.; Raghavachari, K. *J. Chem. Phys.* **1987**, 87, 5968.
- 14 Scuseria, G.; Janssen, C.; Schaefer, H. *J. Chem. Phys.* **1988**, 89, 7382.
- 15 Malvacio, I.; Moyano, E. L.; Vera, D. M. A. *RSC Adv.* **2016**, 6, 83973-88981.
- 16 Colomer, J. P.; Sciú, M. L.; Ramirez, C. L.; Vera, D. M. A.; Moyano, E. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 13, 1514-1524.
- 17 Chesta, C. A.; Mohanty, J.; Nau, W. M.; Bhattacharjee, U.; Weiss, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5012-5022.
- 18 Kozuch, S.; Martin, J. *ChemPhysChem.* **2011**, 12, 1413-1418.
- 19 Farrar, W. V. *J. Appl. Chem.* **1964**, 14, 389-399.
- 20 Johnson, R. A.; Gorman, R. R.; Wnuk, R. J.; Crittenden, N. J.; Aiken, J. W. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3202-3206.
- 21 Webb, T. H.; Wilcox, C. S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 363-365.
- 22 Gaussian 09, Revision A.01. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; B. Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery Jr., J. A.;

Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian Inc., Wallingford CT, **2009**.

23 Scalmani, G.; Frisch, M. J. *J. Chem. Phys.* **2010**, 132, 114110–114115.

24 Hratchian, H. P.; Schlegel, H. B. *Elsevier, Amsterdam.* **2005**, 195-249.

25 Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1793.

26 La función de Fukui se define dentro de la aproximación:

$$\left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N}\right)_{v_{ext}}^+ \approx \left(\frac{\Delta \rho(r)}{\Delta N}\right)_{v_{ext}}^+ \approx \frac{\rho_{N+1}(r) - \rho_N(r)}{(N+1) - N} = \rho_{N+1}(r) - \rho_N(r) \equiv f^+(r)$$

$$\left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N}\right)_{v_{ext}}^- \approx \left(\frac{\Delta \rho(r)}{\Delta N}\right)_{v_{ext}}^- \approx \frac{\rho_N(r) - \rho_{N-1}(r)}{N - (N-1)} = \rho_N(r) - \rho_{N-1}(r) \equiv f^-(r)$$

Donde $\rho_N(r)$ es la densidad de la especie en cuestión, $\rho_{N+1}(r)$ es la densidad electrónica del radical anión sobre las coordenadas de equilibrio de la molécula neutra (porque v_{ext} , el potencial del núcleo es constante), $\rho_{N-1}(r)$ es la densidad del radical catión, y el valor de f^+ y f^- dan una idea de la zona espacial preferencial para el ataque de un electrófilo o un nucleófilo respectivamente (Ver referencia 25).

27 Sablom, N.; De Proft, F. *J. Chem. Phys.* **2007**, 126, 224108.

28 Borioni, J. L.; Puiatti, M.; Vera, D. M. A.; Pierini, A. B. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, 19, 9189-9198.

Parte III: Estudio fotofísico de los compuestos sintetizados

Capítulo 5: Fotofísica de las bases de Träger

5.1 Introducción

5.1.1 Conceptos generales

La fotofísica se basa en el estudio de la interacción de la radiación UV/visible con la materia que da lugar a efectos físicos tales como la emisión de fluorescencia o fosforescencia, entre otros, permaneciendo la integridad estructural del compuesto inalterada luego de la absorción del fotón. En el espectro electromagnético, la radiación UV corresponde a la porción que va desde 200 a 400 nm, mientras que la zona visible corresponde a la radiación que va desde aproximadamente 400 a 700 nm tal como se muestra en la figura 5.1.

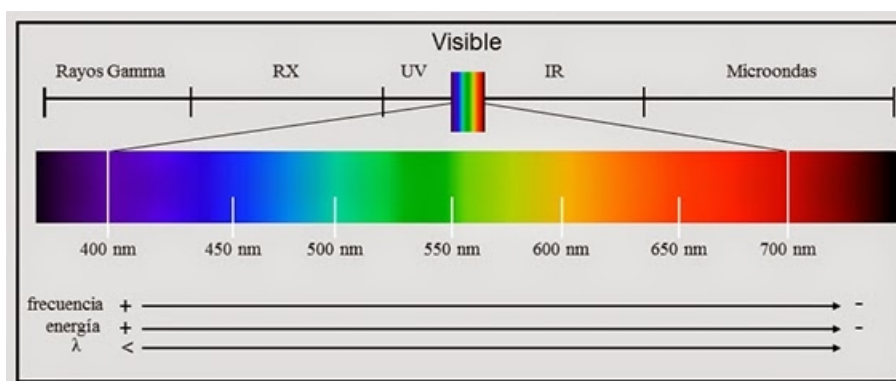


Figura 5.1. Espectro electromagnético completo. La región UV-Visible corresponde solo a una pequeña porción del espectro total.

En principio, y de manera muy simplificada, podemos considerar seis mecanismos principales que pueden ocurrir luego de la absorción de un fotón: a)- excitación de un electrón a un nivel electrónico de alta energía, b)- relajación vibracional, c)- conversión interna, d)- emisión de un fotón por fluorescencia, e)- cruce entre sistemas y f)- emisión de un fotón por fosforescencia,¹ tal como se puede observar en el diagrama de Jablonsky de la Figura 5.2.

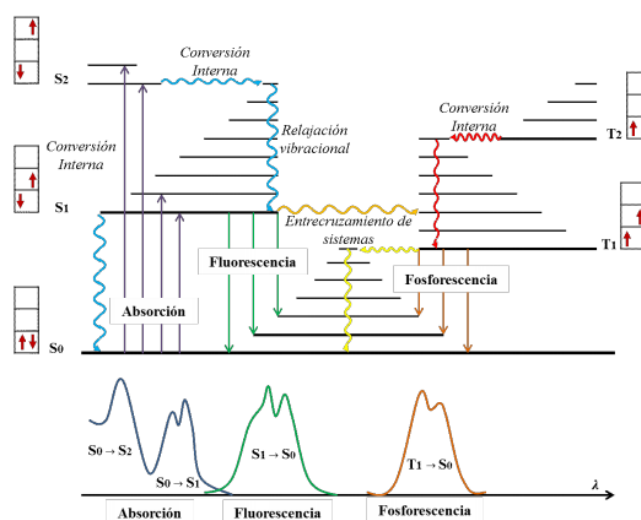


Figura 5.2. Diagrama de Jablonsky donde se representan los principales mecanismos involucrados en el proceso de interacción de la materia con la radiación: a)- Absorción, b)- Relajación vibracional, c)- Conversión interna, d)- Fluorescencia, e)- Cruce entre sistema y f)- Fosforescencia. En la parte inferior, se muestran los distintos espectros en posiciones relativas.

De manera muy resumida, se puede describir que durante el proceso de absorción de un fotón por parte de un fluoróforo, se promueve a un electrón que se encuentra en un nivel electrónico fundamental S_0 , a un nivel electrónico excitado de mayor energía S_1, S_2, \dots, S_n , pudiendo ocupar niveles vibracionales excitados del correspondiente singlete. En dicha transición, el electrón conserva su espín, por lo que se dice que la transición es singlete-singlete (la transición $S_0 \rightarrow T_n$ involucra cambio de espín, por lo que se encuentra prohibida por espín, teniendo en consecuencia muy baja probabilidad de ocurrencia). Esta transición es rápida ($\sim 10^{-15}$ segundos), y se da sin la posibilidad de movimientos nucleares, tal como lo establece el principio de Franck-Condon.²

En presencia de solvente, parte del exceso de energía del cromóforo se libera como calor debido a los choques entre éste y el solvente, retornando el primero al nivel vibracional basal de S_1 , en un proceso conocido como relajación vibracional y que se da en $\sim 10^{-12}$ segundos. Una vez alcanzado el nivel vibracional basal de S_1 , pueden suceder tres procesos:

a)- Se puede emitir un fotón, proceso conocido como fluorescencia. Debido a que el tiempo de vida de la fluorescencia es de $\sim 10^{-9}$ segundos, el proceso de relajación vibracional se termina antes de la emisión de un fotón (*reglas de Kasha*), por lo tanto, el fotón emitido tiene menor energía que el absorbido, y esta diferencia entre la longitud de onda del fotón absorbido y del emitido se llama corrimiento de Stokes.³

b)- En el proceso de CI (conversión interna), el electrón que se encuentra en el nivel vibracional basal del estado S_1 pasa a un nivel vibracional excitado del estado electrónico fundamental S_0 en un paso isoenergético en el cual se mantiene su espín, (Figura 5.2).

c)- En el tercer proceso, el electrón en el nivel vibracional basal de S_1 , pasa a un nivel vibracional excitado del estado T_1 - que tiene menor energía que S_1 - en un paso isoenergético pero que involucra un cambio de espín electrónico (al ser un proceso prohibido por espín, tiene baja probabilidad de ocurrencia), lo que se conoce como CIS (cruce inter sistemas).

Por último, si el electrón se encuentra en el estado vibracional basal del estado excitado T_1 , puede emitir un fotón por fosforescencia para regresar al nivel fundamental. Como en el caso de la fluorescencia, la fosforescencia también se emite a una mayor longitud de onda que la absorbida. Este proceso, se produce con cambio de espín electrónico, lo cual lo vuelve prohibido, por lo que suele ser lento con un tiempo de vida que va de los microsegundos a los segundos.⁴

La magnitud de todos estos procesos, depende en gran medida, de la estructura electrónica del fluoróforo como así también del entorno, es decir, del solvente donde se encuentra disuelto. Por otro lado, el efecto del solvente sobre la fotofísica de los compuestos, puede dividirse en efectos generales y específicos, siendo los primero en los cuales nos vamos a enfocar en la presente tesis.

5.1.2 Efectos generales del solvente

El efecto que tiene el solvente sobre las propiedades fotofísicas de los compuestos suele ser complejo. En general, puede decirse que los corrimientos en las longitudes de ondas de absorción y emisión, se debe a la interacción de los dipolos del fluoróforo con el medio. Por otro lado, ciertos corrimientos en los espectros, pueden deberse a la interacción específica fluoróforo-solvente o a la separación de cargas en el estado excitado.⁵

5.1.2.1 Efecto del solvente sobre el espectro de absorción

Cuando un fluoróforo absorbe luz, este pasa de un estado electrónico fundamental a un estado electrónico excitado. Como ya se mencionó, la absorción de un fotón se da en $\sim 10^{-15}$ segundos, un tiempo demasiado corto como para permitir el movimiento nuclear de los átomos en solvente o en el cromóforo. Sin embargo, durante la transición se produce la polarización electrónica del solvente. Esto se pone de manifiesto al observar la ecuación 5.1

$$\nu_A \cong [(\mu_1 + \mu_0)(\mu_1 - \mu_0) / hca^3] f(n^2) + [\mu_0(\mu_1 - \mu_0) / hca^3] f(\epsilon, n^2) + C_A \quad \text{Ecuación 5.1}$$

donde $f(\epsilon, n^2)$ representa el parámetro de Lippert y es igual a $[(\epsilon - 1) / (2\epsilon + 1)] - [(n^2 - 1) / (2n^2 + 1)]$, $f(n^2)$ es la dependencia de la absorción con la polarización del solvente y es igual a $(n^2 - 1) / (2n^2 + 1)$, μ_0 es el momento dipolar del estado fundamental, μ_1 es el momento dipolar del estado excitado, h es la constante de Planck (6.6256×10^{-27} erg), c es la velocidad de la luz (2.9979×10^{10} cm/s) y a es el radio de Onsager de la cavidad donde se encuentra el dipolo y C_A es una constante de absorción para un determinado cromóforo. El primer término, demuestra la dependencia de la absorción con el movimiento de los electrones del solvente durante la absorción. El valor de ese $f(n^2)$ es similar para todos los solventes, por lo tanto, el primer término es similar para todos los solventes. El segundo término está multiplicado por μ_0 , el cual es pequeño, por lo tanto el segundo término es pequeño, no generando demasiada variabilidad entre los distintos solventes, mientras que el tercer término es constante, como resultado de esto, el espectro de absorción se muestra poco sensible a los cambios de polaridad del solvente, debido a que tanto en el estado basal y excitado, el cromóforo está expuesto al mismo ambiente local, por lo tanto no hay cambio en los niveles de energía de los estados basales y fundamentales, tal como se observa en la Figura 5.3.⁶

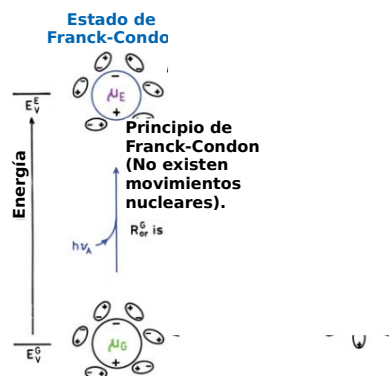


Figura 5.3. Se observa que durante el proceso de absorción, los dipolos del solvente, permanecen con la misma orientación en el estado basal y excitado. Durante la transición se produce únicamente la polarización electrónica del solvente. μ_G = momento dipolar del estado fundamental, μ_E = Momento dipolar del estado excitado.

5.1.2.2 Efecto del solvente sobre el espectro de emisión de fluorescencia

La emisión de fluorescencia tiene un tiempo de vida del estado excitado de $\sim 10^{-9}$ segundos, un tiempo lo suficientemente largo como para que se produzca la reorientación del solvente alrededor del fluoróforo ($\sim 10^{-12}$ segundos). Por lo general, los fluoróforos tienen un momento dipolar del estado excitado (μ_E) mayor que el momento dipolar del estado fundamental (μ_G). Luego de la absorción, los dipolos del solvente pueden reorientarse de manera tal de disminuir la energía del estado excitado. Esta estabilización se incrementa a medida que la polaridad del solvente aumenta, por lo tanto, la emisión se da cada vez a menores energías o a mayores longitudes de onda. Este efecto, por otro lado, se hace mas notorio en fluoróforos polares, teniendo poco efecto en moléculas apolares.⁶ En la figura 5.4 se observa un Diagrama de Jablonsky teniendo en cuenta la estabilización por solvente.

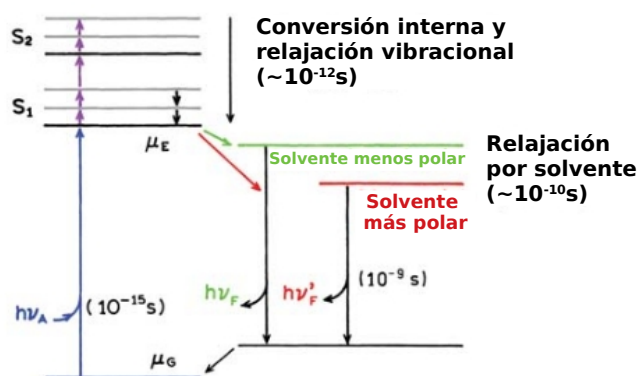


Figura 5.4. Diagrama de Jablonsky para un fluoróforo estabilizado por solvente. Obsérvese la diferencia entre la estabilización por un solvente poco polar y uno muy polar.

Este proceso de estabilización por solvente del estado excitado, básicamente lo que produce es disminuir el momento dipolar del estado excitado (μ_1), por lo tanto ese cambio puede cuantificarse usando distintas ecuaciones, siendo una de las más conocidas la ecuación de Lippert.

5.1.2.3 Cambio del momento dipolar. Ecuación de Lippert

Como se mencionó en la sección anterior, la interacción entre el dipolo del fluoróforo y el solvente, disminuye la energía del estado excitado. Esta estabilización es una propiedad de la constante dieléctrica (ϵ) y del índice de refracción (n) del solvente, y puede describirse por la ecuación de Lippert (Ecuación 5.2):

$$\nu_F^{\max} \cong [\mu_1^*(\mu_0^* - \mu_1^*)/hca^3]f(\epsilon, n^2) + C_F \quad \text{Ecuación 5.2}$$

$$f(\epsilon, n^2) = [(\epsilon - 1)/(2\epsilon + 1)] - [(n^2 - 1)/(2n^2 + 1)]$$

donde C_F es una constante para un determinado fluoróforo y ν_F^{\max} es la frecuencia de la emisión.

Examinando la Ecuación 5.2, se reflejan los efectos opuestos de la constante dieléctrica y del índice de refracción. Si ϵ aumenta, ν_F^{\max} se incrementa, mientras que si lo que se incrementa es n , ν_F^{\max} disminuye.

El efecto del índice de refracción se debe al movimiento de los electrones dentro de la molécula de solvente, lo que ocurre de manera prácticamente instantánea, aún en la absorción. En cambio, el efecto de la constante dieléctrica depende tanto del movimiento de los electrones como de la reorganización de la molécula del solvente alrededor del estado excitado.⁶ En definitiva, ambos efectos se combinan para disminuir la energía de los estados basal y excitado, como se muestra en la Figura 5.5.

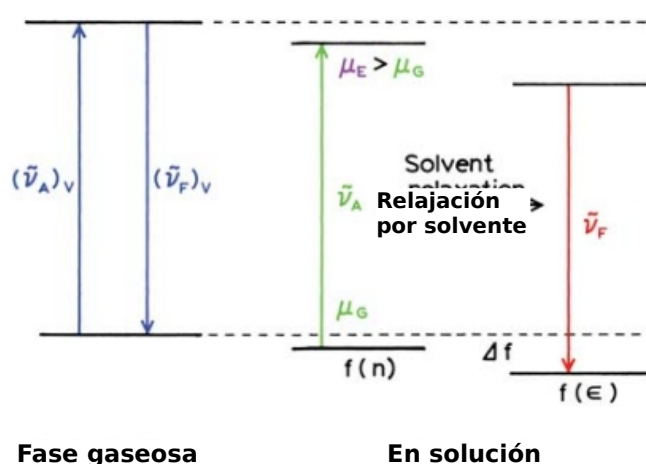


Figura 5.5. Estabilización de los estados fundamental y excitado por efecto del índice de refracción y constante dieléctrica del solvente.

El término $f(\epsilon, n^2)$ de la Ecuación 5.2 se llama orientación de la polarización (Δf), y depende de la reorientación de las moléculas del solvente alrededor del dipolo del estado excitado. Según este modelo, solo el movimiento de solvente tiene un efecto sustancial en el corrimiento de Stoke. En la tabla 5.1 se listan los valores de ϵ y n para una serie de solventes comunes.

Tabla 5.1. Listado de valores de ϵ y n para solventes de uso común.

Solvente	ϵ	n
c-Hexano	2.02	1.426
Di-butileter	3.1	1.399
Acetato de Etilo	6.09	1.372
Diclorometano	8.93	1.424
Acetonitrilo	37.5	1.344
N-Propanol	21.65	1.385
Metanol	33.1	1.326

Es preciso recordar, que la Ecuación 5.2 es solo una aproximación, y contiene muchas suposiciones, como por ejemplo considerar que el fluoróforo es esférico, que el solvente es un continuo y que la orientación del dipolo no cambia entre el estado basal y excitado, es por esto que muchas otras ecuaciones han sido desarrolladas, las cuales no serán abordadas en el transcurso de esta tesis.

Basados en la Ecuación 5.2, un gráfico de ν_F^{\max} vs Δf para varios solventes, permite calcular de manera simple el cambio de momento dipolar ($\mu_0 - \mu_1$) a partir de la pendiente de la recta obtenida, lo cual nos va a permitir estimar distintas propiedades del fluoróforo, como por ejemplo la transferencia interna de carga.

5.1.3 Fotofísica de bases de Tröger

Las bases de Tröger presentan propiedades de transporte unidireccional de huecos electrónicos desde un grupo dador a uno aceptor de electrones, tal como se discutió en la sección 1.1.3.^{7,8} Debido a esta interesante particularidad es que comenzaron a aparecer los primeros trabajos estudiando la fotofísica de fotosensibilizadores basados en bases de Tröger, tanto simétricas como asimétricas.^{9,10} En estos trabajos se evaluaron propiedades de emisión tanto en solución como en estado sólido, se estudió su uso en la fabricación de OLEDs y se realizaron estudios teóricos a nivel de DFT de las estructuras sintetizadas, obteniendo resultados prometedores en todos los casos.

Un completo estudio fotofísico, es aquel que contemple si existe un efecto del solvente sobre las propiedades de absorción, el efecto del solvente sobre la emisión, el tiempo de vida del estado excitado, el rendimiento cuántico de emisión, los cambios de momento dipolar, propiedades de transferencia de carga interna y un detallado estudio computacional de los distintos estados excitados. Todos estos análisis realizados en conjunto, permiten obtener un detallado conocimiento del proceso de transferencia de carga intramolecular y la energía de los distintos orbitales del fluoróforo, entre otras propiedades.

5.1.4 Equipamiento para el estudio de la fotofísica

5.1.4.1 Espectro de absorción y Espectrofotómetro UV/Visible

El espectro de absorción es una representación de la longitud de onda versus la intensidad de esa absorción. Para obtener dicho espectro, se utiliza un espectrofotómetro, cuyo funcionamiento y aparatología describiremos mas adelante en esta sección.

Como se muestra en el diagrama de Jablonsky de la figura 5.2, la absorción de un fotón por parte de un cromóforo, permite pasar un electrón de un nivel electrónico basal a un nivel electrónico excitado de mayor energía, por lo tanto, para que esa transición se de, el fotón absorbido debe tener la misma energía que la diferencia energética entre los 2 niveles electrónicos involucrados en esa transición. En la práctica, en el espectro de absorción no se grafica energía, sino que se acostumbra a representar la longitud de onda, donde ambas magnitudes pueden relacionarse con la fórmula $E=h.c/\lambda$ donde h es la constante de planck, c es la velocidad de la luz y λ es la longitud de onda del fotón absorbido.

Si bien el fotón que absorbido debe tener la misma energía que la transición involucrada para esa absorción, no todos los fotones emitidos por un espectrofotómetro van a ser absorbidos por los cromóforos.¹¹ La intensidad de dicha absorción va a depender de distintos parámetros, los cuales se relacionan mediante la ecuación de la conocida como Ley de Lambert-Beer (ecuación 5.3):

$$Abs = \alpha b C \tag{Ecuación 5.3}$$

donde α es un parámetro que depende de la naturaleza del cromóforo y se llama Coeficiente de Absortividad Molar ($cm^{-1}M^{-1}$), b es el paso óptico que debe atravesar la luz, el cual generalmente es 1 cm y C es la concentración de la muestra que contiene el cromóforo absorbente expresada en molaridad (M).

Para poder cuantificar este proceso de absorción, se utiliza, tal como se indicó anteriormente, un aparato llamado espectrofotómetro. Las partes mas importante de este equipo se detallan en la Figura 5.6.

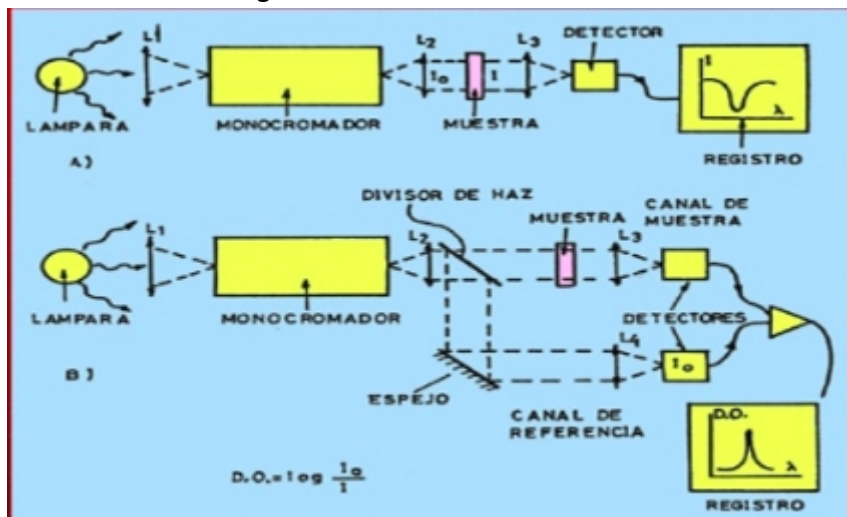


Figura 5.6. Esquema de cajas de un espectrofotómetro de A) simple haz y b) doble haz.

En el espectrofotómetro, la lámpara va a ser la encargada de emitir los fotones que van a ser absorbidos por el cromóforo. Para poder seleccionar una longitud de onda específica de la luz proveniente de la lámpara, se usa un monocromador, que puede ser una rejilla de difracción, un prisma, etc). Una vez obtenida luz monocromática, esta pasa por la celda conteniendo el cromóforo bajo estudio, donde parte de los fotones emitidos por la lámpara van a ser absorbidos por la muestra y parte van a pasar a través de esta. La luz transmitida es registrada por el detector, y posteriormente un registrador va a graficar el espectro de absorción. El espectrofotómetro de doble haz, además de los componentes descritos para el espectrofotómetro de simple haz, posee espejos que permiten dividir la luz proveniente de la lámpara en dos haces, uno de los cuales va a incidir sobre la muestra, mientras que el otro va a ser desviado hacia un canal de referencia y detectado sin sufrir ninguna disminución de intensidad. Este proceso de división de haz permite corregir el efecto de cambio de fluctuaciones de intensidad de la lámpara durante el experimento.

5.1.4.2 Espectro de fluorescencia. Excitación y Emisión.

Espectrofluorímetro

Un espectro de emisión de fluorescencia es una representación de la intensidad de la fluorescencia emitida versus la longitud de onda del fotón emitido por un fluoróforo (previamente excitado por absorción de un fotón). Para la realización de este espectro, se mantiene fija la longitud de onda utilizada para excitar al fluoróforo, y realizando un barrido en las longitudes de onda de emisión. Por otro lado, un espectro de excitación es la representación de la intensidad de fluorescencia versus la longitud de onda utilizada para excitar al fluoróforo. En este espectro, se mantiene fija la longitud de onda de emisión mientras se varía la longitud de onda de excitación.

Como se explicó en la sección 5.1.1, existen, además la emisión de un fotón, mecanismos no radiativos para el retorno desde el estado excitado al estado fundamental. Debido a los procesos no radiativos de eliminación de energía, no todo fotón absorbido va a generar la emisión de un fotón por fluorescencia, por lo que se produce una disminución de la intensidad de la misma.⁶ La magnitud de esta disminución en la emisión de fluorescencia puede expresarse matemáticamente mediante la fórmula de la Ecuación 5.4, la cual se conoce como rendimiento cuántico de fluorescencia (ϕ_f), y puede expresarse como:

$$\phi_f = \frac{\text{fotones emitidos}}{\text{fotones absorbidos}} \quad \text{Ecuación 5.4}$$

la cual puede reescribirse teniendo en cuenta las constantes de emisión de fluorescencia y la velocidad total de desactivación del estado excitado de la siguiente manera (ecuación 5.5):

$$\varphi_f = k_f / (k_f + k_{nr}) \quad \text{Ecuación 5.5}$$

donde k_f es la constante de emisión de fluorescencia y k_{nr} es la constante de desactivación del estado excitado por procesos no radiativos.

De manera experimental, la medición del rendimiento cuántico de fluorescencia se puede realizar utilizando compuestos de referencia, llamados actinómetros, los cuales tienen un rendimiento cuántico conocido.⁶ Para este cálculo se utiliza la siguiente fórmula (ecuación 5.6):

$$\varphi_f = \varphi_R \left(\frac{I}{I_R} \right) \left(\frac{A_R}{A} \right) \left(\frac{n^2}{n_R^2} \right) \quad \text{Ecuación 5.6}$$

donde φ_R es el rendimiento cuántico de la referencia, I es la integral del espectro de emisión reducido, I_R es la integral del espectro de emisión reducido de la referencia, A es la absorbancia de la muestra, A_R es la absorbancia de la referencia, n es el índice de refracción del solvente donde se disuelve la muestra y n_R es el índice de refracción del solvente donde se disuelve la referencia.

Para llevar a cabo la obtención del espectro de fluorescencia, se utiliza un espectrofluorímetro, cuyas partes más importantes se detallan en la Figura 5.7.

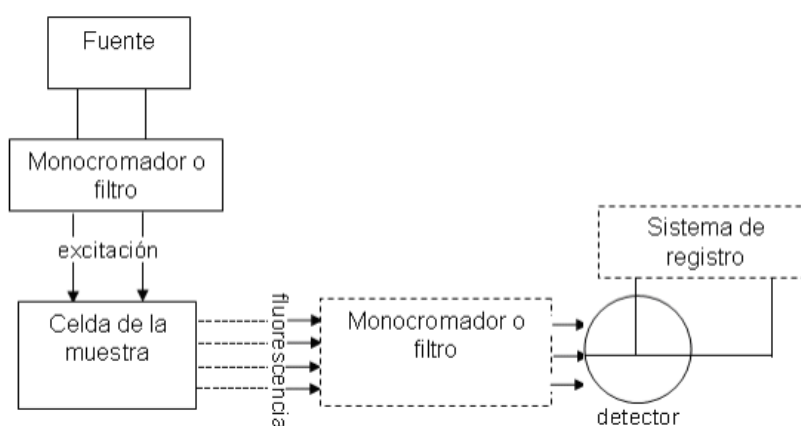


Figura 5.7. Esquema simplificado de los componentes de un espectrofluorímetro.

La fuente o lámpara, será quién emita los fotones que permitirán excitar a los fluoróforos que posteriormente emitirán la fluorescencia. Las lámparas utilizadas suelen ser de arco de xenón, permitiendo barrer longitudes de onda en el rango de 400 a 700 nm y de deuterio, permitiendo trabajar en el rango que va desde 180 a 370

nm. Por lo general, los espectrofluorímetros trabajan con los dos tipos de lámparas, permitiendo barrer el espectro completo desde 180 a 700 nm. Este equipo posee dos monocromadores: uno de excitación, que permite seleccionar una única longitud de onda con la cual se va a excitar a la muestra, y uno de emisión, que permite seleccionar una sola longitud de onda de fluorescencia. En fluorescencia, la celda en donde se coloca la muestra es de cuarzo, debido a que este material no absorbe la radiación UV. El espectrofluorímetro posee también un detector capaz de sensar los fotones proveniente de la emisión de fluorescencia, el cual posteriormente envía la señal detectada al sistema de registro que va a permitir visualizar el espectro obtenido. En este equipo, es de suma importancia que la lámpara y el detector se encuentren a 90° uno de otro, a fin de evitar que este último detecte los fotones proveniente de la fuente luminosa.

5.1.4.3 Tiempo de vida del estado excitado. TCSPC (*Time Correlated Single Photon Counting*)

Una vez que el fluoróforo absorbe un fotón y este se excita, puede retornar al estado basal emitiendo un nuevo fotón de menor energía que el absorbido, tal como se mencionó anteriormente. El tiempo transcurrido en el estado excitado, se llama tiempo de vida, y el valor medio puede conocerse utilizando una técnica conocida como conteo de fotón único correlacionado en el tiempo o TCSPC por sus siglas en inglés. En la actualidad, este tipo de equipos puede medir tiempo de vida del estado excitado del orden de los sub-nanosegundos.

Básicamente, el equipo de TCSPC, es un espectrofluorímetro capaz de detectar el tiempo transcurrido entre la excitación y emisión de un fluoróforo. En la figura 5.8 se muestra un diagrama de bloque del equipo de TCSPC. El experimento comienza con un pulso luminoso, capaz de excitar a la muestra, y enviar una señal a la electrónica. Esta señal es enviada al CFD (*Constant Function Discriminator*) de excitación que mide precisamente el tiempo de llegada del pulso. La señal pasa luego al TAC (*Time Amplitude Converter*), el cual genera una rampa del voltaje, que aumenta de manera lineal en una escala de tiempo de nanosegundos. Un segundo canal detecta la señal de un solo fotón. El tiempo de arribo de este único fotón es detectado por el CFD de emisión, que envía la señal al TAC, deteniendo la rampa de voltaje generada por la excitación. En este momento el TAC tiene la información de una rampa de voltaje proporcional al tiempo transcurrido entre la excitación y la emisión del fotón único. Este voltaje es amplificado por un PGA (*Programmable Gain Amplifier*) y convertido a

un valor numérico por un ADC (*Analog Digital Converter*). A fin de minimizar falsas lecturas, la señal se restringe a un determinado rango de voltajes. Si la señal de voltaje no se encuentra dentro de ese rango, el evento es anulado por un WD (*Window Discriminator*). El voltaje se convierte a un valor digital que se almacena como un evento único con el retardo de tiempo medido. Se construye un histograma repitiendo este proceso varias veces.¹²

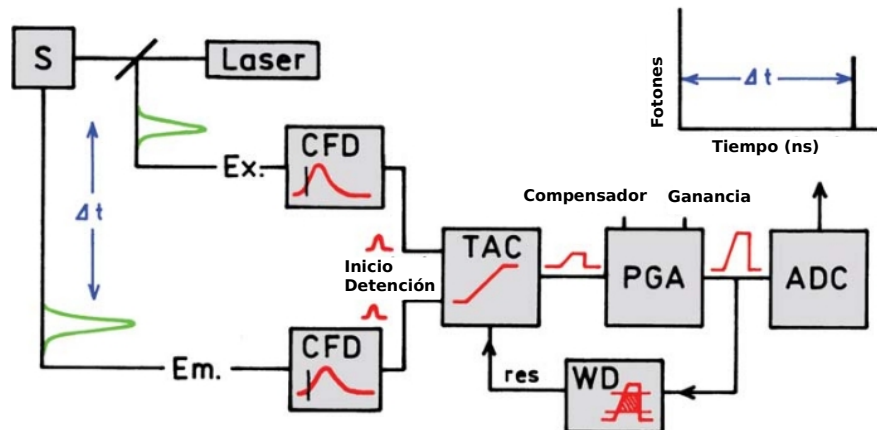


Figura 5.8. Diagrama de bloque de un equipo de TCSPC.

Las condiciones de un experimento de TCSPC se ajustan de manera tal de que menos de un fotón se detecte por pulso luminoso. En realidad, la tasa de detección es de menos de un fotón por cada cien pulsos de excitación. El tiempo medido entre el pulso de excitación y la detección del fotón se almacena en un histograma, donde el eje X es la diferencia de tiempo medido, y el eje Y es el número de fotones medidos para esa diferencia de tiempo. Antes de comenzar la medida de tiempo de vida del estado excitado, es necesario realizar el perfil de excitación de la lámpara, para lo cual se utiliza una solución dispersante de luz. Por lo general, la solución que se utiliza se llama LUDOX y consiste en sílica coloidal dispersa en agua destilada. Este decaimiento, representa el menor tiempo que puede ser medido por el instrumento.⁶ Por último, partiendo del perfil de decaimiento de la lámpara y de la muestra a su respectivo máximo de emisión, se realiza el procedimiento de ajuste, a partir de funciones de decaimiento mono o biexponencial, utilizando la función χ^2 y residuos ponderados (R_i) como criterios de ajuste. Este proceso es el que en última instancia, permite conocer el valor de τ_F .

5.2 Objetivos específicos

Debido a los antecedentes en la literatura de la fotofísica de ciertos derivados de BT, se propuso evaluar las propiedades de transporte de carga intramolecular de análogos de BT asimétricos, sustituidos por un grupo aceptor y uno dador de electrones, para lo cual se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- 1) Registrar los espectros de absorción de todos los compuestos sintetizados y su dependencia con la polaridad del solvente. Medir el coeficiente de absorción molar a partir de la ley de Lambert-Beer a fin de evaluar la capacidad de absorción de luz por parte de los compuestos,
- 2) Realizar estudios de solvatocromismo en la emisión de fluorescencia estacionaria en función de la polaridad del solvente.
- 3) Medir los rendimientos cuánticos de emisión utilizando técnicas actinométricas convencionales.
- 4) Estudiar la cinética de decaimiento del estado excitado a partir de la medición del tiempo de vida de la fluorescencia por TCSPC.
- 5) Calcular todas las constantes involucradas en los procesos de absorción y emisión de fluorescencia.
- 6) Calcular el cambio de momento dipolar de los compuestos a partir de la ecuación de Lippert.
- 7) Comparar todos los valores obtenidos experimentalmente con los encontrados por cálculos computacionales utilizando TD-DFT.

5.3 Resultados y discusión

5.3.1 Espectros de absorción y ley de Lambert-Beer

Los espectros de absorción de los derivados **3a-d** y **5a-d** (ver Esquemas 3.8 y 3.11) fueron registrados en distintos solventes apróticos de polaridad creciente (c-hexano < dibutileter < acetato de etilo < diclorometano < acetonitrilo). Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 5.3. Los compuestos **3a** y **3b** presentan dos bandas de absorción a ~ 250 nm y ~ 290 nm, mientras que el espectro de **3c**, está ligeramente corrido al rojo y muestra un aumento del coeficiente de absorción molar. Para el compuesto **3d**, el espectro de absorción es marcadamente diferente comparado al resto de los compuestos de la serie 3. El espectro de absorción de **3d** se encuentra claramente corrido a energías menores ~ 270 nm y ~ 320 nm, y además aparece una nueva banda de absorción muy débil a ~ 370 nm (Ver Figura 5.9 a). Es destacable que todos los espectros de absorción son prácticamente insensibles a la polaridad del solvente (ver Figura 5.9 b y Tabla 5.3).

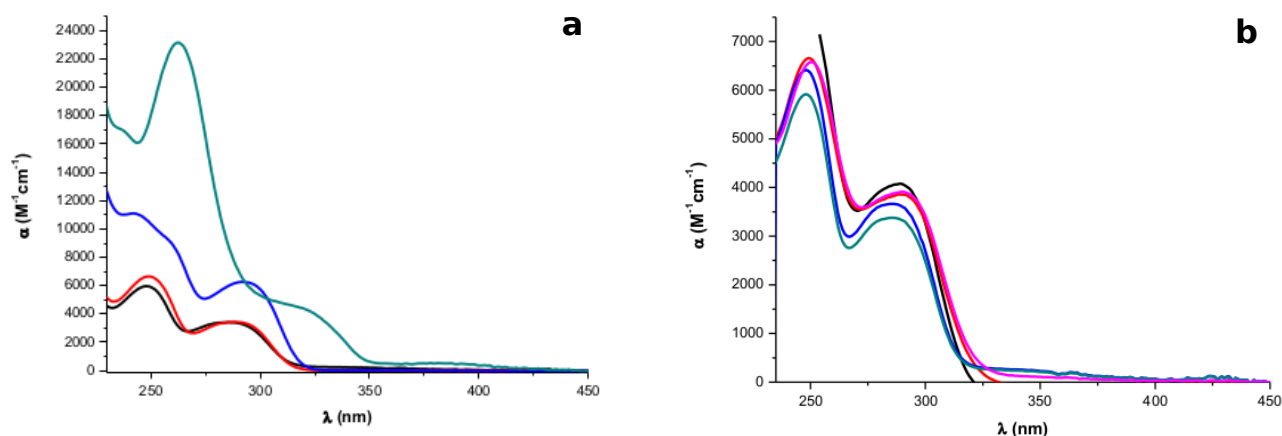


Figura 5.9. Espectro de absorción de los análogos de BT serie 3

en a)- c-hexano: **3a** (negro), **3b** (rojo), **3c** (azul) y **3d** (verde azulado). b) Espectro de absorción de **3a** en c-Hexano (verde azulado), di-butileter (azul), acetato de etilo (negro), diclorometano (rosa) y acetonitrilo (rojo).

Los compuestos de la serie 5 presentan bandas de absorción corridas a menores energías que los respectivos compuestos de la serie 3. Los derivados **5a-c**, presentan dos bandas de absorción entre 300-450 nm, las cuales se corren al rojo y disminuye en intensidad cuando el poder del grupo dador de electrones se incrementa. Nuevamente, el derivado *N,N*-dimetil-amina, **5d**, se comporta de manera diferente. Ambas bandas entre 300-450 nm se corren hipsocrómicamente y se observa un ensanchamiento hacia los ~ 450 nm, tal como se muestra en la figura 5.10 a. En la Figura 5.10b, se observa la independencia del espectro de absorción de los compuestos de la serie 5 respecto de la polaridad del solvente.

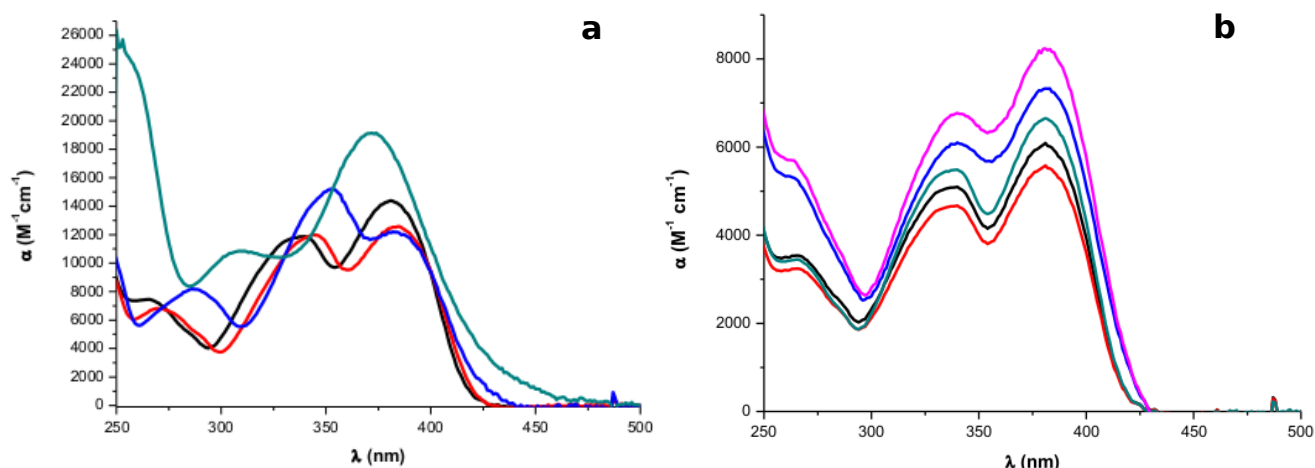


Figura 5.10. a)- Espectro de absorción de las BT serie 5: **5a** (negro), **5b** (rojo), **5c** (azul) y **5d** (verde azulado). b) Espectro de absorción de **5a** en distintos solventes: c-hexano (verde azulado), di-butileter (azul), acetato de etilo (negro), diclorometano (rosa), acetonitrilo (rojo).

En la Figura 5.11 a se puede observar la tendencia en el corrimiento de las bandas de absorción hacia menores energía o longitudes de onda mayores al aumentar el poder dador de electrones para los compuestos de la serie 3 en c-hexano. En la Figura 5.11b se observa la misma tendencia en el desplazamiento de la absorción para los compuestos de la serie 5.

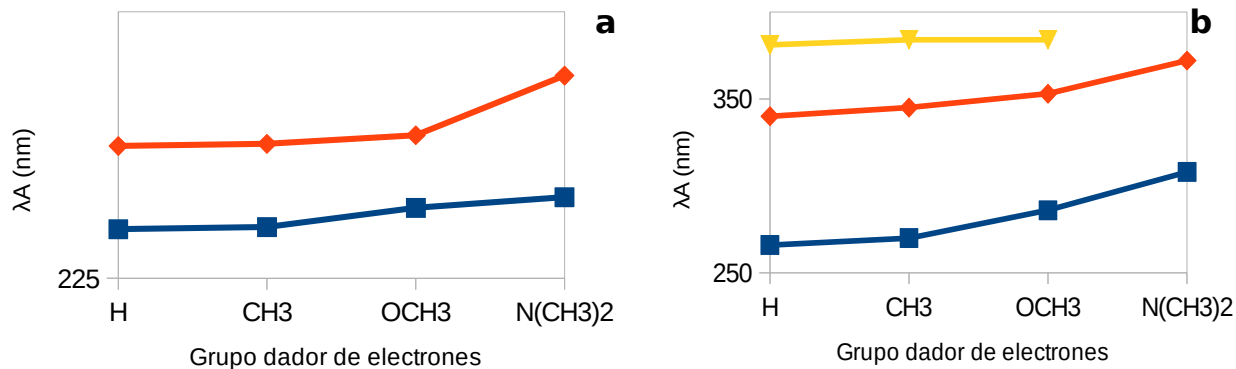


Figura 5.11. **a**)- Corrimiento de las bandas de absorción de los compuestos de la serie 3 en c-hexano con el aumento del poder dador de electrones. Línea azul: Banda de absorción de mayor energía. Línea naranja: Banda de absorción de menor energía. **b**)- Corrimiento de las bandas de absorción de los compuestos de la serie 5 en c-hexano con el aumento del poder dador de electrones. Línea azul: Banda de absorción de mayor energía. Línea naranja: Banda de absorción de energía intermedia. Línea amarilla: Banda de absorción de menor energía.

La obtención de valores del coeficiente de absorción molar (α) de los compuestos estudiados (**3a-d** y **5a-d**) se realizó a partir de la ley de Lambert-Beer. Para esto, se prepararon soluciones stock de cada uno de los compuestos en DCM (diclorometano) con una concentración de ~ 2 y 2.5 mM. A partir de esta solución

patrón, se realizaron diluciones seriadas en DCM con un rango de concentraciones de entre $\sim 10^{-6}$ hasta $\sim 10^{-5}$ M y la absorción fue medida para cada concentración a 290 nm para los compuestos **3a-c**, a 320 nm para **3d**, y a 380 nm para toda la **serie 5**. Una vez obtenidos los valores de absorbancia para todas las concentraciones, el valor de α se calculó a partir de la pendiente de la recta construida al graficar Abs vs concentración (ver Ecuación 5.3 y Figura 5.12). Posteriormente, los valores de α en los distintos solventes fueron calculados relativos al valor en DCM. Si bien el cálculo de los valores de α esta manera conlleva a cometer ciertos errores, la metodología se justifica en la poca disponibilidad de material de partida para realizar la solución en todos los solventes empleados. En la Tabla 5.2 se resumen todos los valores del coeficiente de absorptividad molar obtenidos para todos los compuestos de la serie 3 y 5 en los distintos solventes utilizados.

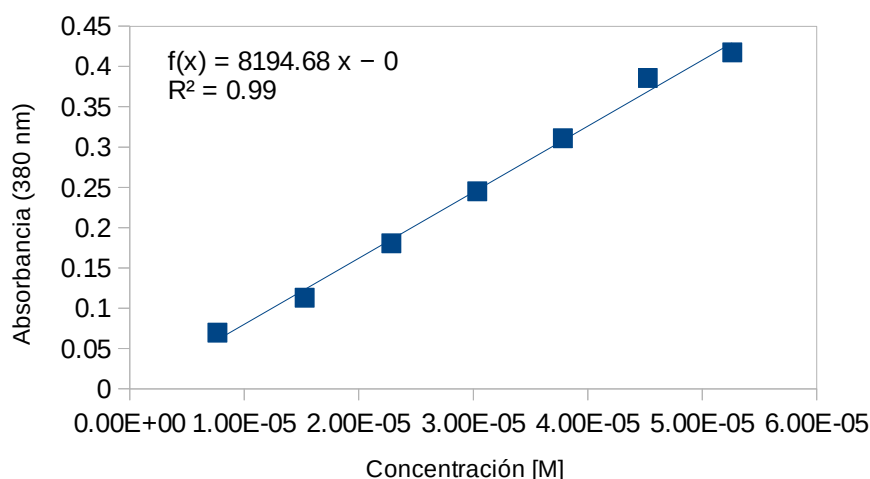


Figura 5.12. Gráfico obtenido a partir de la Ley de Lambert-Beer para el compuesto **5a** en DCM. De la pendiente fue calculado el valor de α a 380 nm.

Tabla 5.2. Coeficientes de absorptividad molar obtenidos en distintos solventes usando la Ley de Lambert-Beer.

Compuesto	Solvente				
	c-hexano ^a	Butileter ^a	Acetato de etilo ^a	DCM	Acetonitrilo ^a
	α [$M^{-1}cm^{-1}$]	α [$M^{-1}cm^{-1}$]	α [$M^{-1}cm^{-1}$]	α [$M^{-1}cm^{-1}$]	α [$M^{-1}cm^{-1}$]
3a ¹	3300	3600	3900	3800	3800
3b ¹	3400	3900	4000	3700	3500
3c ¹	6200	5700	5400	5400	5400
3d ²	4400	4500	3700	3900	4000
5a ³	12400	7300	6100	8200	5500
5b ³	14300	7700	9200	9100	9100
5c ³	12200	11500	11000	11500	12900
5d ³	18200	20000	17000	11700	19100

¹ Obtenido a 290 nm. ² Obtenido a 320 nm. ³ Obtenido a 380 nm. ^a Calculados en referencia a DCM.

Tabla 5.3. Resumen de todos los resultados experimentales obtenidos en las medidas fotofísicas de las BT serie 3 y 5.

Comp.	Solvente	λ_A (nm)	λ_F (nm)	ϕ_F	τ_F (ns)	$k_R / 10^7 \text{ s}^{-1}$	$k_{NR} / 10^7 \text{ s}^{-1}$
3a	c-hexano	248, 287	375	0.035	1.58	2.20	61
	Butil eter	248, 286	386	0.044	1.83	2.40	74
	A. de etilo	289	415	0.059	2.39	2.50	39
	DCM	250, 290	425	0.074	3.27	2.30	28
	Acetonitrilo	250, 290	441	0.061	3.56	1.70	26
3b	c-hexano	249, 288	374	0.040	0.96	4.20	100
	Butil eter	248, 285	385	0.031	1.31	2.30	74
	A. de etilo	291 ^a	417	0.033	1.61	2.00	60
	DCM	251, 293	429	0.035	2.47	1.40	39
	Acetonitrilo	251, 293	445	0.033	2.91	1.10	33
3c	c-hexano	242 ^b , 258 ^b , 292	371	0.013	0.50	2.60	197
	Butil eter	258, 294	383	0.010	0.58	1.80	171
	A. de etilo	294	421	0.012	1.12	1.00	83
	DCM	256, 296	440	0.018	1.74	1.10	56
	Acetonitrilo	241 ^b , 260 ^b , 294	456	0.019	2.95	0.60	33
3d	c-hexano	263, 320, 370	383	0.010	0.41 (0.62), 3.72 (0.38) ^c	60	584
	Butil eter	262, 320, 370	440	0.014	0.60 (0.41), 2.18 (0.59) ^c	91	644
	A. de etilo	264, 322, 370	490	0.012	4.20	0.30	23
	DCM	267, 325, 370	515	0.016	5.60	0.30	18
	Acetonitrilo	263, 324, 370	547	0.001	-	0.00	-
5a	c-hexano	266, 340, 381	439	0.008	0.14	5.40	709
	Butil eter	263, 340, 381	521	0.001	0.20	0.50	499
	A. de etilo	267, 339, 381	586	0.002	0.32	0.70	312
	DCM	264, 340, 382	598	0.002	0.40	0.50	250
	Acetonitrilo	264, 339, 382	-	-	-	-	-
5b	c-hexano	270, 345, 384	463	0.004	0.20	1.90	50
	Butil eter	271, 347, 382	528	< 0.001	-	-	-
	A. de etilo	269, 349, 381	600	< 0.001	-	-	-
	DCM	274, 351, 390	624	< 0.001	-	-	-
	Acetonitrilo	273 ^b , 346, 383	-	-	-	-	-
5c	c-hexano	286, 353, 384	482	0.002	0.35 (0.67), 1.74 (0.32) ^c	0.30	129
	Butil eter	291, 354, 385	547	< 0.001	-	-	-
	A. de etilo	288, 354, 387	624	< 0.001	-	-	-
	DCM	292, 359, 392 ^b	-	-	-	-	-
	Acetonitrilo	290, 366	-	-	-	-	-
5d	c-hexano	308, 372	562	0.001	0.50 (0.14), 1.94 (0.86) ^c	11	57
	Butil eter	308, 372	-	-	-	-	-
	A. de etilo	310, 370	-	-	-	-	-
	DCM	309, 371	-	-	-	-	-
	Acetonitrilo	305, 371	-	-	-	-	-

^a Valores aproximados debido a la interferencia del solvente

^b La transición aparece como un hombro en el espectro de absorción

^c La emisión sigue una función de decaimiento bi-exponencial. Valores reportados entre paréntesis corresponden a la amplitud de la señal de emisión (a_i) que corresponde al tiempo de decaimiento (τ_i). En estos casos, los valores de k_R y k_{NR} fueron calculados utilizando el promedio del tiempo de vida estimado de acuerdo a:

$$\bar{\tau} = \frac{\sum a_i \tau_i}{\sum a_i}$$

5.3.2 Espectros de emisión y rendimientos cuánticos

Aunque ciertos análogos de BT sintetizados muestran una emisión de fluorescencia significativa en estado sólido, la emisión observada en medio fluido por lo general es pobre.¹⁰ Los rendimientos cuánticos (ϕ_f) obtenidos para los compuestos de la serie 3 (triptófano en agua usado como estándar de fluorescencia, $\phi_f = 0.13$) estuvieron en el rango de 0.07-0.001, mientras que para los de la serie 5 (4-aminofalimida en agua usado como estándar de fluorescencia, $\phi_f = 0.01$) los valores de ϕ_f estuvieron entre 0.008-0. Las longitudes de onda de excitación utilizadas fueron de 280 nm para la serie 3 y 380 nm para la serie 5 para poder utilizar los estándares de fluorescencia antes mencionados. Los valores de ϕ_f fueron calculados utilizando la ecuación 5.5. En general el valor de ϕ_f disminuye con incremento de la diferencia entre la capacidad dadora y aceptora de electrones de los grupos D-A (ver Figura 5.13 a). Por otro lado, la variación del rendimiento cuántico con el aumento de la polaridad del solvente no sigue un patrón determinado, tal como se observa en la Figura 5.13 b. Dentro de una misma serie, las eficiencias de emisión siguen el siguiente orden: a~b>c>d; si se comparan las distintas series de BT, las de la serie 3 siempre emiten más que la correspondiente BT de la serie 5 (Ver Tabla 5.3 y Figura 5.13 a y b).

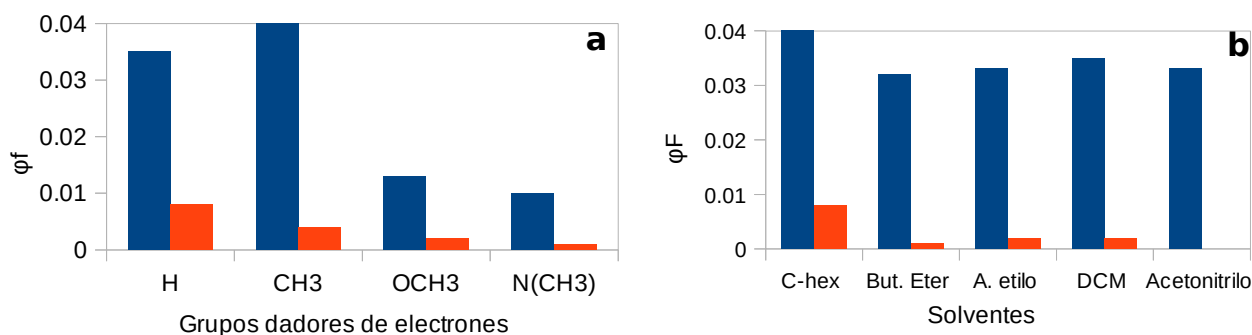


Figura 5.13. a)- Variación de los rendimientos cuánticos en función de aumento del poder dador de electrones. Barras azules: Serie 3 en c-hexano. Barras naranjas: serie 5 en c-hexano. b)- Variación del rendimiento cuántico en función del solvente utilizado. La polaridad aumenta de izquierda a derecha. Barras azules: compuesto 3b. Barras naranjas: compuesto 5a.

En la Figura 5.14 a, puede observarse el efecto del solvente sobre el espectro de emisión normalizado de 3a. A medida que la polaridad del solvente se incrementa, la emisión se corre a menores energías, o mayores longitudes de onda, sugiriendo que el estado excitado de este compuesto es muy polar. De la misma manera, se observa que a medida que aumenta la diferencia entre la capacidad dadora del grupo D y la capacidad aceptora del grupo A, es decir al variar dentro de la misma serie 3, la emisión se corre a menores energías al mantener constante la polaridad del solvente,

tal como se observa en la Figura 5.14 b. Es interesante notar que **3a** posee algunos rasgos estructurales similares a 4-(*N,N*-dimetilamino)benzonitrilo (DMABN) (ver Esquema 5.1 a). Este compuesto ha sido extensivamente estudiado debido a su fluorescencia dual que proviene de estados localmente excitados (LE por sus siglas en inglés) del tipo (π - π^*) y de transferencia de carga interna rotada [(T)ICT por sus siglas en inglés].¹³ En el estado (T)ICT el grupo π -donor cede un electrón al grupo π -aceptor produciéndose un desacoplamiento de las dos subunidades y una separación de cargas, quedando el grupo dador con carga positiva y el aceptor con carga negativa, y la geometría del grupo dador es perpendicular al anillo aromático. De cualquier manera, ninguna de las BT estudiadas mostró emisión dual, probablemente debido a la rigidez estructural de estos compuestos, lo que hace imposible la libre rotación del nitrógeno (en posición *para*- respecto del grupo CN). De hecho, el comportamiento fotofísico de **3a** es similar al de 6-cianobenzquinuclidina, también llamado CBQ (tanto **3a** como **CBQ** no poseen fluorescencia dual).¹⁴ En la CBQ y otros derivados DMABN (ver Esquema 5.1 a, b y c) el par solitario del N es perpendicular al sistema π (como en BT) y por lo tanto la emisión ocurre exclusivamente del estado (T)ICT. De esta manera, los valores de ϕ_f (<0.08), τ_f (~ 1.09) determinado para CBQ en *c*-hexano y su momento dipolar del estado excitado [(T)ICT] (~ 13 - 15 D) están en concordancia con lo calculado para **3a** (ver Tabla 5.3).

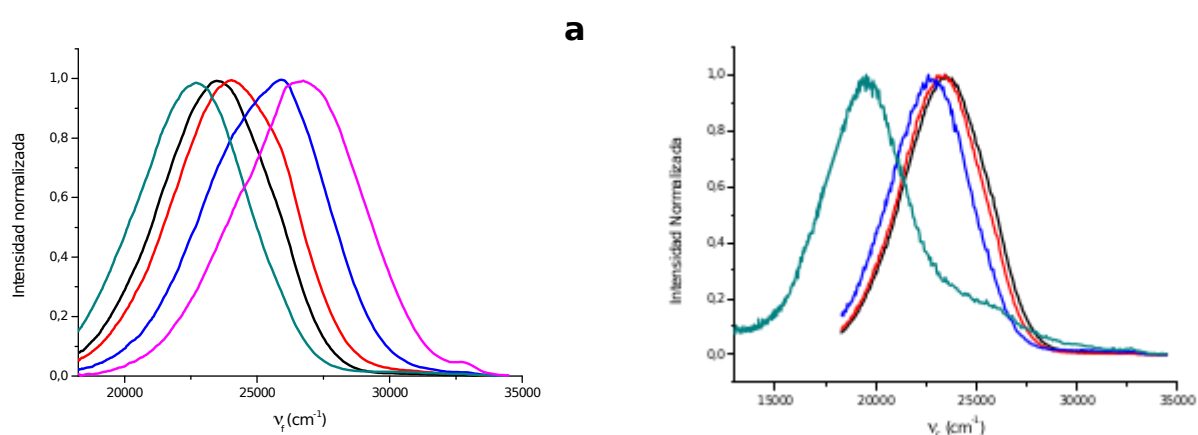


Figura 5.14. a)- Espectro de emisión normalizado de **3a** obtenido en solventes apróticos a 298 K. De derecha a izquierda. *c*-hexano, butileter, acetato de etilo, diclorometano, acetonitrilo. b)- Espectros de emisión de la serie 3 en DCM. **3a** (negro), **3b** (rojo), **3c** (azul), **3d** (verdoso). Longitud de onda de excitación: 280 nm.

El efecto del solvente sobre el espectro de emisión de los compuestos de la serie 3, y el efecto del aumento del poder dador de electrones sobre el espectro de emisión se observa claramente en la Figura 5.15 a y b respectivamente. En la Figura 5.15 a se representa la longitud de onda de emisión en función de la polaridad, y

puede notarse como aumenta el valor de λ_F con el aumento de la polaridad. En la Figura 5.15 b se representa la longitud de onda de emisión en función del poder dador de electrones del grupo D, y se puede observar la misma tendencia de desplazamiento de λ_F que con el aumento de la polaridad del solvente.

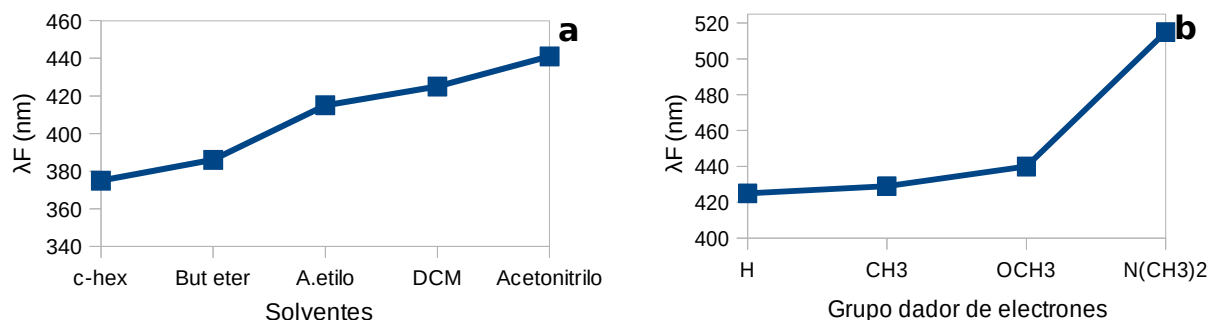


Figura 5.15. **a)**- Efecto del solvente sobre el espectro de emisión de **3a**. La polaridad del solvente aumenta de izquierda a derecha (ver valores de ϵ y n en la Tabla 5.1). **b)**- Efecto del aumento del poder dador de electrones sobre el espectro de emisión. Serie 3 en DCM a 298 K.

En la Figura 5.16 a, se muestra el espectro de fluorescencia normalizado del compuesto **5a** en solventes apróticos de distinta polaridad, y en la Figura 5.16 b, se observa el espectro de emisión de fluorescencia de la serie 5 obtenido en c-hexano. Se puede observar que para un mismo análogo de BT, la emisión se corre a menores energía (o mayor longitud de onda) al aumentar la polaridad del solvente, tal como se muestra claramente en la Figura 5.17a para el compuesto **5a**. La misma tendencia (desplazamiento de la emisión a mayores longitudes de onda) se observa cuando el poder dador de electrones del grupo D se incrementa (ver Figura 5.17 b).

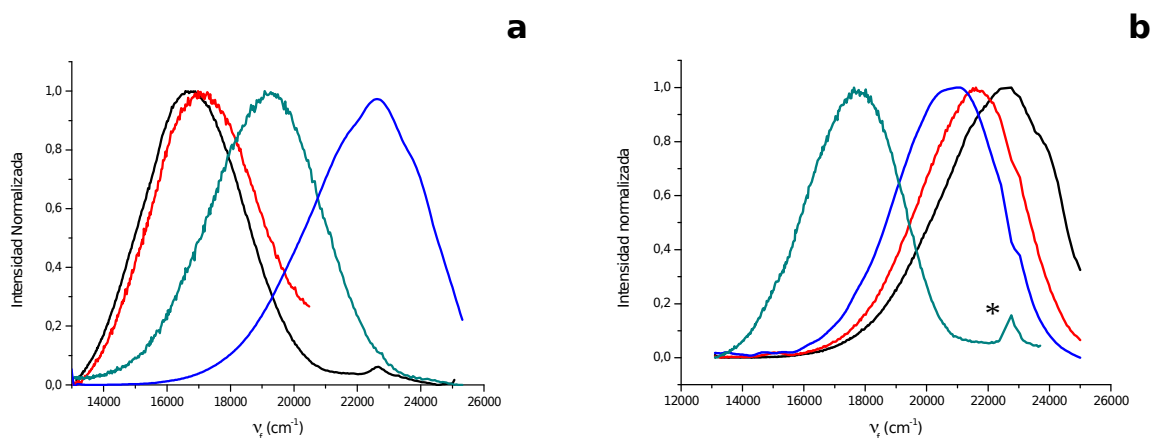


Figura 5.16. **a)**- Espectro de emisión normalizado de **5a** en una serie de solventes apróticos a 298 K. De derecha a izquierda: c-hexano, butileter, acetato de etilo, DCM. **b)**- Espectro de emisión normalizado de la serie 5 obtenido en c-hexano a 298 K: **5a** (negro), **5b** (rojo), **5c** (azul) y **5d** (verde). Los picos denotados por * corresponden a la dispersión Raman del solvente. Longitud de onda de excitación: 380 nm.

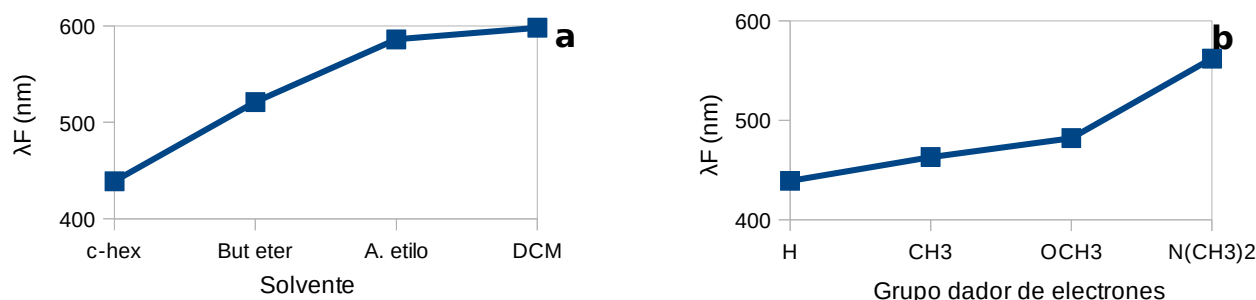
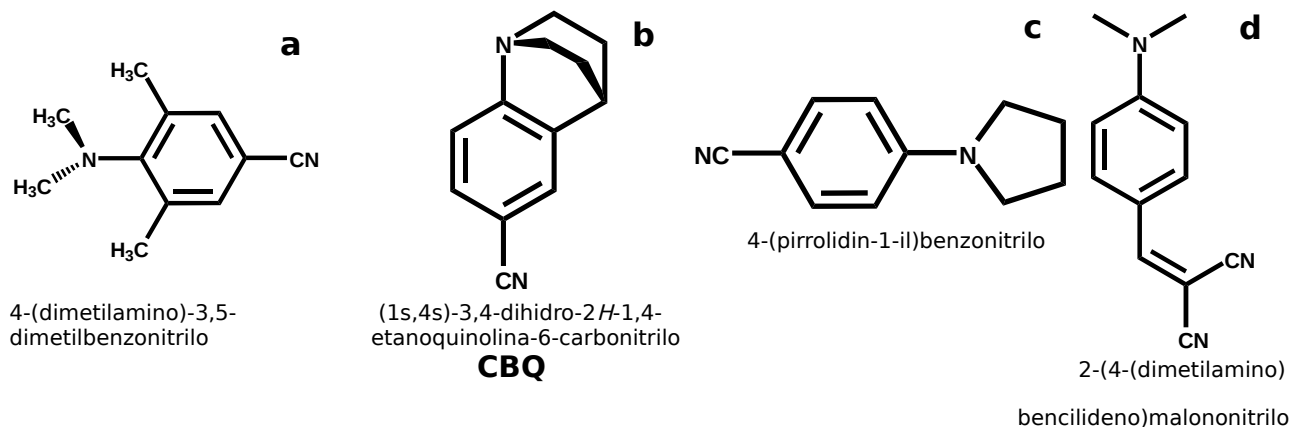


Figura 5.17. **a**)- Efecto del solvente sobre el espectro de emisión de **5a**. La polaridad del solvente aumenta de izquierda a derecha (ver valores de ϵ y n en la Tabla 5.1). **b**)- Efecto del aumento del poder dador de electrones sobre el espectro de emisión. Serie 5 en c-hexano a 298 K.

El pequeño valor de ϕ_f observado para la serie 5 se debe al eficiente proceso de desactivación no radiativo que afecta a estas BT (ver Tabla 5.3). Es interesante notar que el compuesto 2-[4-(dimetilamino)benzilideno]malononitrilo, el cual está relacionado estructuralmente a **5a**, tal como se observa en el Esquema 5.1d, muestra un comportamiento similar.¹⁵ El gran valor de k_{NR} observado para estos compuestos aparentemente se debe a que el grupo aceptor dicianovinil provee estados vibracionales que favorecen la transición horizontal no radiativa.



Esquema 5.1. Derivados de DMABN que muestran emisión de fluorescencia principalmente desde (T)ICS.

5.3.3 Tiempo de vida del estado excitado

Los tiempos de vida del estado excitado de los diferentes sistemas BT/solvente, cuyo $\phi_f > 10^{-3}$, fueron medidos por la técnica de TCSPC, y los resultados se resumen en la Tabla 5.3. En la mayoría de los casos, los perfiles de emisión pudieron ser ajustados con una función de decaimiento monoexponencial. Las excepciones a esto fueron los compuestos **3d**, **5c** y **5d** en c-hexano y **3d** en butil eter, los cuales mostraron una función de decaimiento biexponencial. Este comportamiento se pone en evidencia al observar el perfil de decaimiento, tal como se observa en la Figura 5.18.

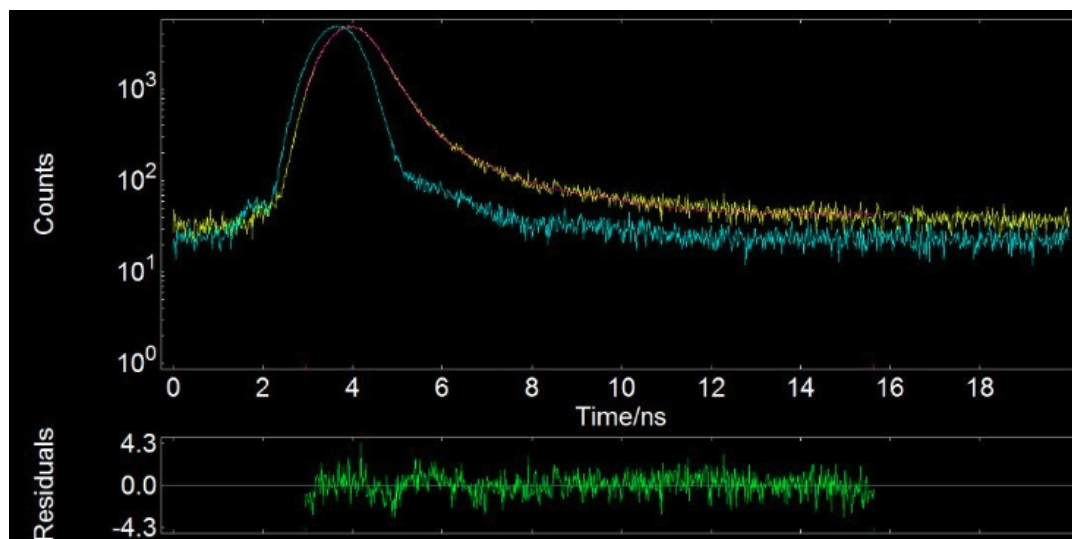


Figura 5.18. Gráfico de cuentas en función del tiempo para **5c** en c-hexano (línea amarilla) y perfil de la lámpara (línea azul). Notar que la escala de cuentas se representa en escala logarítmica. La gráfica deja apreciar un decaimiento biexponencial, lo cual se corrobora por el buen ajuste a ese modelo (línea roja) y el buen valor de χ^2 obtenido (0.998).

Debido a los bajos ϕ_f observados para estos compuestos, hace que sea técnicamente imposible realizar el experimento de espectro de emisión resuelto en el tiempo (TRES por sus siglas en inglés: *Time Resolved Emission Spectra*) a fin de explicar este comportamiento.

A partir de los datos resumidos en la Tabla 5.3, puede encontrarse una tendencia clara de τ_F , y de las constantes de decaimiento radiativo ($k_R = \phi_f / \tau_F$) y no radiativo ($k_{NR} = 1 / \tau_F - k_R$). Para ambas series de BT, el valor de τ_F se incrementa con el aumento de la polaridad del solvente (ver Figura 5.19 a), mientras que el valor de k_R y k_{NR} disminuye (Figura 5.19 b y c respectivamente). Este comportamiento es típico de estados excitados que presentan un importante grado de transferencia de carga.

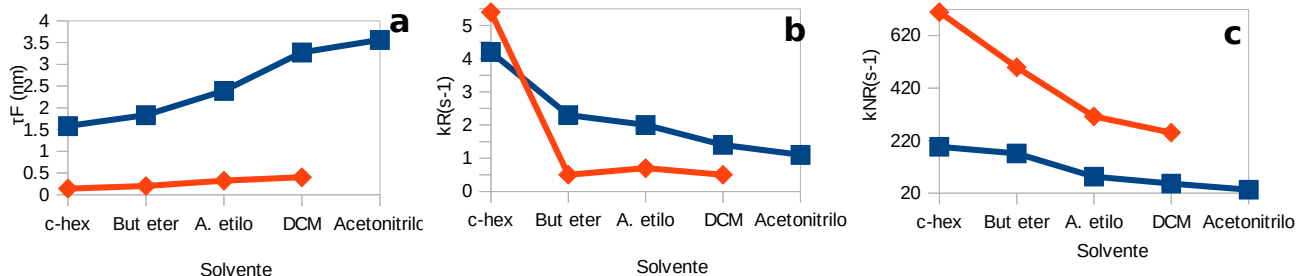


Figura 5.19. **a)**- Gráfico de tiempo de vida en función de la polaridad del solvente para **3a** (azul) y **5a** (naranja) donde se observa el aumento del tiempo de vida al aumentar la polaridad del medio. **b)**- Gráfico de k_R en función de la polaridad del solvente para **3b** (azul) y **5a** (naranja), en el cual puede observarse una disminución de la k_R al aumentar la polaridad del medio. **c)**- Gráfico de k_{NR} en función de la polaridad del solvente para **3c** (azul) y **5a** (naranja), en el cual puede observarse una disminución de la k_{NR} al aumentar la polaridad del medio. La polaridad aumenta de izquierda a derecha (ver valores de ϵ y n en la Tabla 5.1).

5.3.4 Cambio del momento dipolar. Tratamiento de Lippert

En la Figura 5.20 se graficaron los valores de ν_F^{\max} de acuerdo al modelo solvatocrómico de Lippert. Para cromóforos del tipo *pull-push*¹ la dependencia de ν_F^{\max} con el solvente se interpretó de manera conveniente como: $\nu_F^{\max} \cong [\mu_1^*(\mu_0^* - \mu_1^*)/hca^3]f(\epsilon, n^2) + C_F$,¹⁶ donde μ_1^* y μ_0^* son los módulos de los vectores del momento dipolar del estado singlete excitado (S_1^*) y del estado basal no relajado (S_0^*) respectivamente, a representa el radio de Onsager de la cavidad de solvente, C_F es una constante para un determinado fluoróforo y $f(\epsilon, n^2)$ representa el parámetro de Lippert $[(\epsilon-1)/(2\epsilon+1)] - [(n^2-1)/(2n^2+1)]$. Por lo tanto, de la pendiente de la recta de la figura 5.20 se podría estimar μ_1^* si a y μ_0^* son conocidos.

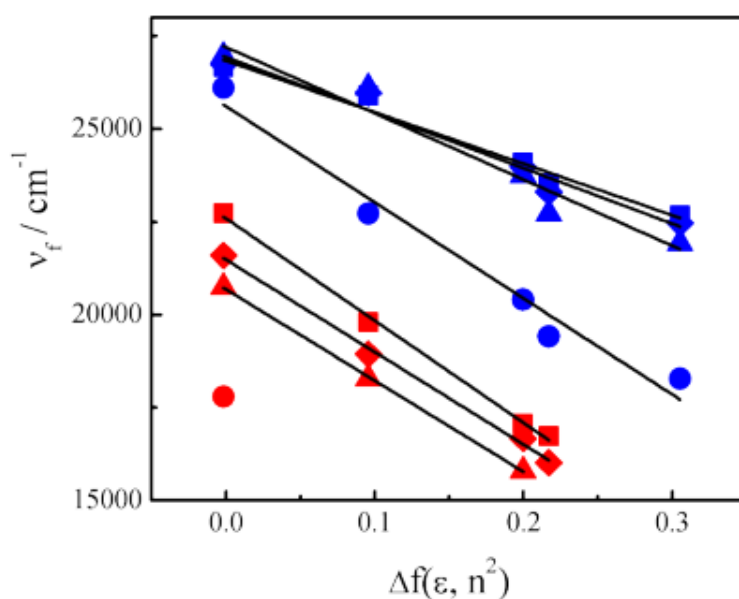


Figura 5.20. Gráfico de Lippert para las BT serie 3 (azul) y 5 (rojo): **a** (cuadrados), **b** (diamantes), **c** (triángulos) y **d** (círculos).

Como se muestra en la Figura 5.20, la pendiente del gráfico de Lippert para **3a-3c** son similares (ver valores en la Tabla 5.4). Usando para a y μ_0^* (considerado paralelo a μ_1^*) los mismos valores asumidos para CBQ;¹⁴ es decir: $\sim 0.4-0.5$ nm y ~ 4.05 D respectivamente, el valor de μ_1^* calculado para **3a-3c** fue de $\sim 15-17$ D. Debido a que este valor calculado concuerda muy bien con el valor reportado de CBQ, es razonable proponer para **3a-3c** que el CT (*Charge Transfer*) en el estado excitado solo involucra el primer N del puente diazocina, es decir, el N en el mismo anillo fenilo del grupo CN (Ver Tabla 5.5 en la sección 5.3.5).

¹ Un sistema push-pull es un sistema orgánicos con conjugación π -extendida que contienen en su estructura un grupo dador (D) y un grupo aceptor (A) de electrones unidos entre sí por un espaciador π -conjugado (D- π -A)

Tabla 5.4. Pendientes obtenidas para el gráfico de ν_r^{\max} a partir de la ecuación de solvatocromismo de Lippert.

Compuesto	Pendiente (cm ⁻¹)
3a	14000 ± 1300
3b	14500 ± 1500
3c	17800 ± 2200
3d	26000 ± 2300
5a	27500 ± 800
5b	24800 ± 500
5c	24600 ± 400
5d	-

De manera interesante, para las BT con una gran diferencia del potencial D/A (**3d** y **5a-5c**), las pendientes del gráfico de Lippert son similares, pero considerablemente mayores que para el caso de **3a-3c** (ver valores en la Tabla 5.4). Por lo tanto, teniendo en cuenta que en los estados excitados de **3a-3c** (como en el caso de CBQ, DMABN, etc.) ya se logra una separación de carga casi completa (es decir: $\mu_1^* \propto r |q|$ con $|q| \sim 1$ carga electrónica en unidades atómicas), la única manera de explicar el incremento en la pendiente del gráfico de Lippert observado para **3d** y **5a-5c** es que la separación (r) entre las densidades de carga opuesta crezca considerablemente. En consecuencia, se propone que la excitación de **3d** y **5a-5c** permite un estado de CT que se extiende a través de estructura molecular entera e involucra ambos anillos fenilos de las BT. Si bien una estimación aproximada de a para estos sistemas sería factible de realizar usando modelos moleculares, si el CT ocurre entre los dos anillos aromáticos de la BT, podría ser que μ_0^* y μ_1^* no sean paralelos, haciendo que la estimación de $\mu_1^*(\mu_0^* - \mu_1^*)$ no sea realista, por lo tanto estos valores fueron obtenidos mediante cálculos por TDDFT y no de manera experimental, tal como se detalla en la sección siguiente.

5.3.5 Comparación entre resultados experimentales y teóricos

Los cálculos computacionales relacionados a la fotofísica de éstos derivados fueron obtenidos en un trabajo en colaboración con el grupo del Dr. Mariano Vera de la UNMdP. Estos cálculos fueron realizados como parte del trabajo de Tesis de la Dra. Priscila Lanza Castronuovo, por lo que no se va a realizar un extensivo comentario sobre los mismos.¹⁷

Los cálculos fueron realizados por TDDFT usando el funcional CAMB3LYP con la base 6-31+G(d), utilizando el modelo refinado SS (*State Specific*).¹⁸ De manera preliminar, los cálculos concuerdan de manera muy precisa en los valores predichos en la longitud de onda de absorción y de emisión de los compuestos estudiados (Ver Tabla 5.5). Los orbitales involucrados en la transición $S_0^* \rightarrow S_1^*$ corresponden a

determinantes de Slater con un 69% de HOMO → LUMO, una contribución secundaria del 14 % de HOMO-1 → LUMO y otras contribuciones por debajo de 10%. Estos orbitales moleculares involucran el sistema π y parte del anillo de diazocina alifático, por lo que la simetría ($n\pi^*$ o $\pi\pi^*$), es mixta; no existe un carácter "n" claro atribuido al par solitario de nitrógeno, ya que está retorcido y acoplado al sistema π aromático. La hibridación inusual del átomo de N y la simetría del HOMO y LUMO surgen de la tensión y la geometría del heterociclo. Como se observa en la Figura 5.21, el orbital HOMO se encuentra localizado sobre la parte dadora, mientras que el LUMO se encuentra sobre la mitad aceptora, lo que refuerza aún más la hipótesis del CT involucrando a los grupos D y A en ambos extremos de la BT.

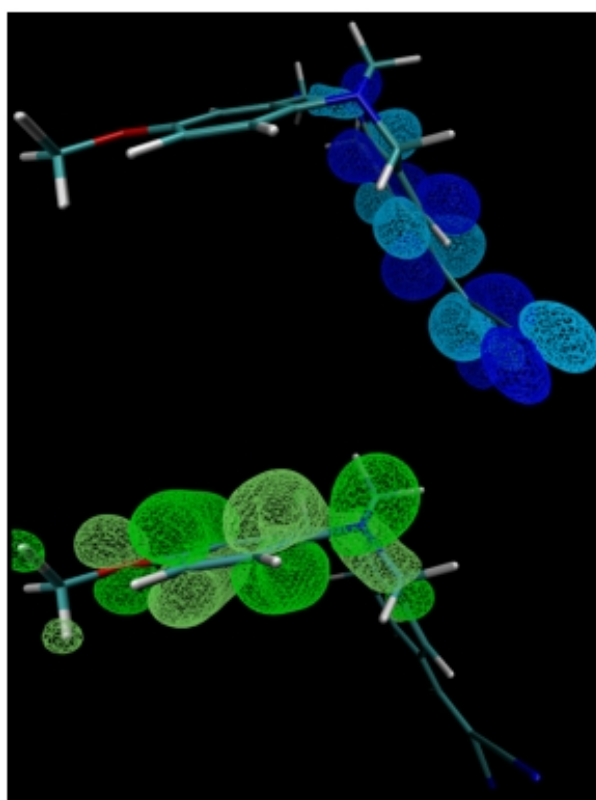


Figura 5.21. Orbitales involucrados en la transición $S_0^* \rightarrow S_1^*$ para **5c** en acetato de etilo: HOMO (inferior) y LUMO (superior), isodensidades a 0.03 u.a. La transición está compuesta principalmente por determinante de Slater con un 69% de HOMO → LUMO.

Por otro lado, los cálculos también soportan la interpretación y predicción realizada para μ_1^* de **3a-3c** de 15-17 D y valores de 24-35 para **3d** y **5a-5c** (ver Tabla 5.5). En la Figura 5.22 se puede observar la densidad calculada para la transición S_1^* , μ_0^* y μ_1^* de **5c** en acetato de etilo. Es interesante remarcar que estos compuestos

contienen centros D y A en anillos aromáticos conectados entre sí por un puente alifático, haciendo de esta manera que el CT de largo alcance sea inusual.

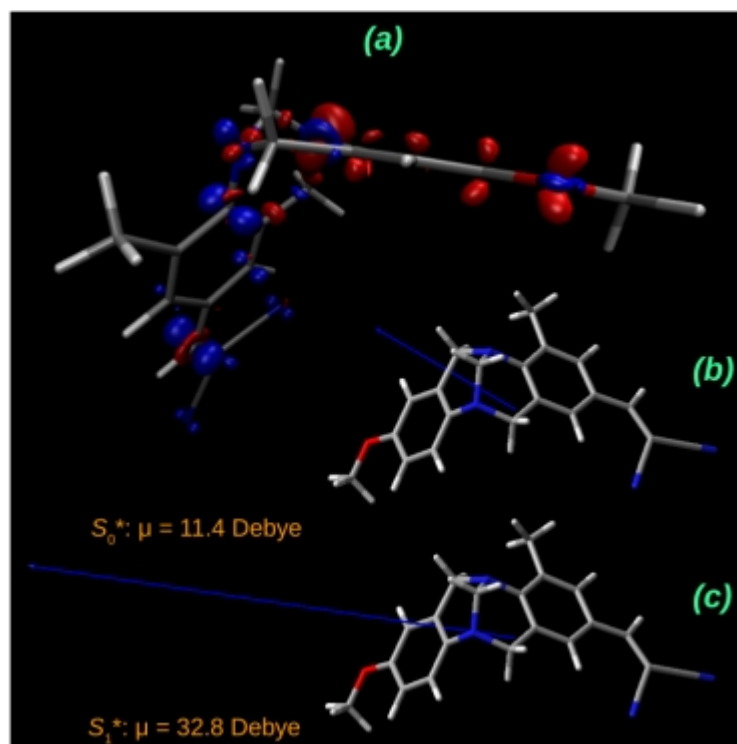


Figura 5.22. a)- Densidad de transición calculada para el estado de CT de emisión (S_1^*) de **5c** en acetato de etilo como solvente modelo. Escala de isosuperficie, Rojo= $-0.008 e$, Azul= $+0.008 e$. b-c)- Vectores del momento dipolar calculado para los estados S_0^* y S_1^* respectivamente (escala de 0.51 para ambos).

Tabla 5.5. Comparación entre los resultados experimentales y los obtenidos a partir de cálculos por TDDFT con un nivel de teoría CAMB3LYP y la base 6-31G(d).

Comp.	Solvente	λ_A (nm) Exp.	λ_A (nm) Calc.	λ_F (nm) Exp.	λ_F (nm) Calc.	μ_1^* (D) Exp.	μ_1^* (D) Calc.
3a	c-hexano	248, 287	246, 255, 282	375	408	15 ^a	15
	A. de etilo	289	246, 255, 286	415	-		
	DCM	250, 290	245, 255, 286	425	473		
	Acetonitrilo	250, 290	245, 255, 288	441	487		
3b	c-hexano	249, 288	248, 256, 285	374	-	15 ^a	16
	A. de etilo	291	248, 254, 290	417	-		
	DCM	251, 293	248, 256, 294	429	-		
	Acetonitrilo	251, 293	248, 256, 291	445	-		
3c	c-hexano	242, 258, 292	254, 262, 292	371	408	17 ^a	18
	A. de etilo	294	254, 261, 295	421	-		
	DCM	256, 296	254, 261, 301	440	475		
	Acetonitrilo	241, 260, 294	254, 260, 296	456	507		
3d	c-hexano	263, 320, 370	265, 350	383	450	- ^b	26
	A. de etilo	264, 322, 370	275, 354	490	-		
	DCM	267, 325, 370	278, 370	515	619		
	Acetonitrilo	263, 324, 370	277, 354	547	-		
5a	c-hexano	266, 340, 381	306, 339, 383	439	431	- ^b	25
	A. de etilo	267, 339, 381	314, 342, 383	586	-		
	DCM	264, 340, 382	317, 345, 390	598	584		
	Acetonitrilo	264, 339, 382	317, 341, 380	-	-		
5b	c-hexano	270, 345, 384	307, 344, 400	463	-	- ^b	27
	A. de etilo	269, 349, 381	315, 348, 396	600	-		
	DCM	274, 351, 390	318, 351, 405	624	-		
	Acetonitrilo	273, 346, 383	318, 347, 390	-	-		
5c	c-hexano	286, 353, 384	308, 349, 450	482	446	- ^b	33
	A. de etilo	288, 354, 387	-	624	570		
	DCM	292, 359, 392	-	-	-		
	Acetonitrilo	290, 366	-	-	-		
5d	c-hexano	308, 372	310, 359	562	526	- ^b	35
	A. de etilo	310, 370	317, 363	-	-		
	DCM	309, 371	320, 367	-	-		
	Acetonitrilo	305, 371	320, 364	-	-		

^a Calculados en referencia a los valores de a y μ_0^* de CBQ.

^b No calculados por no poseer referencia de valores de a y μ_0^* para estos compuestos. Tampoco se puede asegurar que μ_0^* y μ_1^* sean paralelos.

Los valores no informados, se deben a que no fueron calculados.

5.4 Sección experimental

5.4.1 Materiales y métodos generales

Los solventes utilizados fueron grado espectroscópico o HPLC Sintorgan, y se utilizaron como se recibieron.

Los espectros de absorción se obtuvieron con un espectrofotómetro Shimadzu UV-2401. Los espectros de fluorescencia en estado estacionario se obtuvieron con un espectrofluorímetro Fluoromax Spex. La medición del tiempo de vida de fluorescencia se realizó utilizando un fluorímetro de TCSPC Edinmurgh TC-SPC900. Todos los espectros se obtuvieron a 298 K.

5.4.2 Procedimiento para la obtención de los espectros de absorción y emisión

Antes de comenzar con la obtención de los distintos espectros, todos los compuestos fueron disueltos en DCM y purificados por cromatografía en capa delgada. Una vez purificados se preparó una solución stock de 2-2.5 mM en DCM (para cada uno de los compuestos de la serie 3 y serie 5). A partir de dichos stocks se tomaron alícuotas de 25 μ l y se diluyeron en 3 ml de DCM a fin de realizar un espectro de absorción para evaluar la longitud de onda de absorción de los distintos compuestos. Una vez determinada la longitud de onda de trabajo, se realizaron diluciones seriadas del stock ($\sim 10^{-6}$ hasta $\sim 10^{-5}$ M) a fin de obtener los distintos valores de absorción a cada concentración y posteriormente se calculó el coeficiente de absorción molar utilizando la ley de Lambert-Beer (valores mostrados en la Tabla 5.3).

A partir de los valores de absorción obtenidos en la determinación del ϵ , se seleccionó el volumen de solución stock a tomar para cada BT a fin de obtener una absorción de 0.1, se midió dicho volumen, se colocó en una celda de cuarzo para fluorescencia y el solvente se evaporó por burbujeo de Argón. Una vez seca la muestra, se agregó 3 ml de cada uno de los distintos solventes bajo estudio y se realizaron los distintos espectros de absorción. Seguidamente, y sin descartar la muestra, se realizó la medida de fluorescencia en estado estacionario en cada uno de los solventes analizados. Los compuestos de la serie 3 fueron excitados a 280 nm, mientras que los de la serie 5 fueron excitados a 380 nm. Los resultados obtenidos se detallan en las Figuras 5.9 a 5.12 y en Tabla 5.2.

5.4.3 Procedimiento para el cálculo del rendimiento cuántico de emisión

Para evaluar los rendimientos cuánticos de fluorescencia, se utilizaron dos estándares de fluorescencia distintos: Triptófano en agua para la serie 3 (longitud de onda de excitación a 280 nm y rendimiento cuántico de emisión igual a 0.13) y 4-aminoftalimida en agua para la serie 5 (longitud de onda de excitación a 380 nm y rendimiento cuántico de emisión igual a 0.01). En ambos casos, la absorción de las referencias se ajustó a 0.1. Con todos los parámetros medidos, el ϕ_F se determinó a partir de la siguiente fórmula:

$$\phi = \phi_R (I/I_R)(Abs_R/Abs)(n^2/n_R^2)$$

donde:

ϕ_R = Rendimiento cuántico de la referencia, I =Integral del espectro de emisión reducido, n =Índice de refracción del solvente.

Los resultados obtenidos, se detallan en la Tabla 5.2.

5.4.4 Procedimiento para la estimación de los tiempos de vida de fluorescencia

Los tiempos de vida de fluorescencia se midieron luego de obtener los espectros de absorción y emisión con la misma muestra sin descartarla. Para la medición de la serie 3 se utilizó una lámpara de H para excitar a 280 nm, mientras que para la serie 5 se utilizó un diodo PicoQuant PLS378 para excitar a 378 nm. El perfil de decaimiento de las BT en diferentes solvente fue integrado hasta 5000 cuentas y posteriormente ajustados con una función de decaimiento mono- o biexponencial utilizando para esto el perfil de decaimiento de la lámpara obtenido por irradiación sobre una solución de LUDOX. El criterio utilizado para constatar un buen ajuste fue el análisis por χ^2 y residuos ponderados.

5.5 Conclusiones

Todas las BT estudiadas mostraron un claro comportamiento *pull-push*. Los compuestos sintetizados, resultaron ser insensibles a la polaridad del solvente con respecto del espectro de absorción, mientras que los espectro de emisión presentaron dependencia hacia el solvente, desplazándose todas las emisiones a menor energía con el aumento de la polaridad del medio. Este mismo comportamiento (corrimiento al rojo en el espectro de emisión) se observó al cambiar de la serie 3 a serie 5, o al aumentar el poder dador de electrones dentro de una misma serie, es decir, el corrimiento al rojo se observó al aumentar la diferencia redox entre los grupos D-A. Los rendimientos cuánticos de todos los derivados sintetizados demostraron ser muy bajos al calcularlos usando estándares de fluorescencia (Tryptófano en agua para la serie 3 y 4-aminoftalimida en agua para la serie 5). En general también puede concluirse que el rendimiento cuántico de emisión decae a mayor diferencia de potencial redox entre los grupos D-A, y cuando la polaridad del solvente aumenta. Los tiempos de vida del estado excitado van disminuyendo al aumentar la separación redox entre D y A, pero para un mismo compuesto, τ_f aumenta al aumentar la polaridad del solvente.

Por otro lado, en base a los cálculos computacionales realizados utilizando TDDFT, se pudieron obtener excelentes estimaciones de las longitudes de onda de absorción (4-5 nm máximo de diferencia) y muy buena concordancia en la longitud de onda de emisión (40 nm como peor aproximación). También fue posible conocer los orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas y la distribución de estos sobre la estructura de las BT. Los cálculos también demostraron que los compuestos **3a-c** separan carga desde el puente de diazocina hasta el grupo aceptor, mientras que los compuestos **3d** y **5a-d** separan carga desde el grupo dador hasta el aceptor pasando por el puente diazocina de la base de Tröger.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos experimentalmente y mediante cálculos computacionales, se puede concluir que los compuestos con una pequeña separación redox entre los grupos D/A (**3a-c**) separan carga desde el grupo N de la diazocina al grupo aceptor CN y se asemeja de alguna manera a los derivados DMABN. Por el contrario, para las BT con una gran diferencia redox (**3d**, **5a-d**), el CT involucra a la molécula entera, es decir, separa carga de punta a punta, lo que permite generar un gran momento dipolar en el estado excitado. En estos casos, las BT se comportan como compuestos donde los grupos D y A están electrónicamente acoplados a través de un puente π . Esta propiedad, combinada con su forma molecular y rigidez, puede

ser útil en el diseño de nuevas BT con propiedades adecuadas para varias aplicaciones, particularmente como materiales optoelectrónicos.

5.6 Referencias bibliográficas

- 1 Saavedra Moncada, A. Tesis Doctoral. Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. **2018**.
- 2 Atkins, P. W. Química Física. Sexta Edición. *Ediciones Omega*. **1998**. ISBN-84-282-1181-7.
- 3 Gordillo Chueca, P. Trabajo de fin de carrera. Departamento de Ciencias e ingeniería de los materiales e ingeniería química. Universidad Carlos III de Madrid. **2014**.
- 4 Turro, N. J. Modern molecular Photochemistry. *University Science Books*. **1991**. ISBN-978-0-935702-7-12.
- 5 Bujosa Larez, I. G. Trabajo especial de grado. Universidad Simón Bolívar. **2011**.
- 6 Lakowicz, J. R. Principles of Fluorescence Spectroscopy. Third Edition. *Springer*. **2006**. ISBN-10: 0-387-31278-1.
- 7 Ramírez, C.; Procaccini, R.; Chesta, C.; Parise, A.; Vera, M. *Org. Electron*. **2013**, 14, 2564–2572.
- 8 Ramirez, C.; Trupp, L.; Bruttomesso, A.; Amorebieta, V. T.; Vera D. M.; Parise, A. *Phys. Chem*. **2011**, 13, 2076-2080.
- 9 Neogi, I.; Jhulki, S.; Ghosh, A.; Chow, T. J.; Narasimha Moorthy, J. *Org. Electron*. **2014**, 15, 3766–3772.
- 10 Chu, Y.; Wan, Y.; Liu, Z.; Han, X.; Wu, H. *Tetrahedron Lett*. **2015**, 56, 7046–7052.
- 11 Castellan, G. W. Fisicoquímica. Segunda Edición. *Addison Wesley*. **1987**. ISBN-968-444-316-1.
- 12 Wahl, M. Technical Note. PicoQuant GmbH, Rudower Chaussee 29, 12489 Berlin, Germany.
- 13 Lipiński, J.; Chojnacki, H.; Grabowski, Z. R.; Rotkiewicz, K. *Chem. Phys. Lett*. **1980**, 70, 449-453.
- 14 a) Rotkiewicz, K. *Chemical Physics Letters*. **1980**, 70, 444-448; b) Köhler, G.; Rechthaler, K.; Grabner, G.; Luboradzki, R.; Suwińska, K.; Rotkiewicz, K. *J. Phys. Chem. A*. 1997, 101, 8518-8525.
- 15 Jin, H.; Liang, M.; Arzhantsev, S.; Li, X.; Maroncelli, M. *J. Phys. Chem. B*. **2010**, 114, 7565-7578.
- 16 Jara, G. E.; Solis, C. A.; Gsponer, N.S.; Torres, J. J.; Glusko, C. A.; Previtali, C.M.; Pierini, A. B.; Vera, D. M. A.; Chesta, C. A.; Montejano, H. A. *Dyes and Pigments*. **2015**, 112, 341-351 y referencias aquí citadas.
- 17 Lanza, P. Tesis Doctoral. Modelado, diseño racional y desarrollo de compuestos de interés tecnológico y farmacológico. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales.

Departamento de Química. Universidad Nacional de Mar del Plata. **2019.**

18 Improta, J.; Barone, V.; Scalmani, G.; Frisch, M. J. *J. Chem. Phys.* **2006**, 125, 05410.

Parte IV: Conclusiones generales y proyecciones

Capítulo 6: Conclusiones generales y proyecciones

6.1 Conclusiones generales

Durante el transcurso de la presente Tesis Doctoral se pudieron sintetizar diferentes análogos de bases de Tröger simétricos y asimétricos, conteniendo diferentes grupos dadores y aceptores de electrones intramoleculares.

La síntesis de las dibenzodiazocinas conteniendo un sustituyente bromo sobre el anillo bencénico, se pudo optimizar reduciendo considerablemente los tiempos de reacción y aumentando notablemente los rendimientos obtenidos al cambiar la *p*-bromoanilina de partida por la 4-bromo-2-metil-anilina, lo cual permitió obtener de manera mas eficientes los compuestos buscados. Uno de los grandes logros sintéticos de la tesis, fue la obtención de ciano-derivados a partir de los precursores bromados por medio de la reacción de Rosemund-Von Braun. Dicha reacción fue optimizada utilizando irradiación de microondas, permitiendo obtener los productos deseados con un excelente rendimiento (> 90%) y alta pureza, evitando la utilización de solventes para purificar los compuestos obtenidos. Otro aspecto sintético destacable, fue la posibilidad de aplicación de la condensación de Knoevenagel para la obtención de análogos con un grupo diciano-vinil en condiciones suaves, rápidas y sustentables, utilizando un catalizador biopolimérico, etanol como solvente, baja temperatura y tiempos de reacción cortos, pudiéndose recuperar el producto con óptima pureza y excelentes rendimientos.

También fue posible la obtención de bases de Tröger di-bromadas fusionadas a anillos pirazólicos. La síntesis de estos análogos pudo lograrse de manera eficiente en condiciones suaves y tiempos cortos de reacción. A su vez, estos compuestos posteriormente pudieron modificarse por sustitución de uno o los dos halógenos con di-aril-aminas, generando una nueva familia de compuestos.

Debido a las complejidades sintéticas que presentó la obtención de las bases de Tröger, se estudió el mecanismo de reacción a partir de cálculos termodinámicos utilizando DFT. A partir de los cálculos realizados, se encontró que contrariamente a lo que podría suponerse, la primera molécula de formaldehído no es añadida por sustitución nucleofílica sobre el nitrógeno de la anilina, sino que se incorpora al carbono en posición *orto* del anillo aromático de la anilina mediante una sustitución electrofílica aromática. La caracterización de este estado de transición inesperado, puede considerarse uno de los mayores logros obtenidos durante el estudio del mecanismo de formación de las bases de Tröger, ya que no existe ningún antecedente previo que haya reportado la existencia de dicho TS. Por otro lado, se pudo caracterizar termodinámicamente a todos los intermediarios involucrados en la

síntesis como así también la formación de subproductos descritos anteriormente por otros autores, siendo capaces de explicar los resultados obtenidos experimentalmente. Otras de las conclusiones a las que se arribaron, consisten en explicar la participación del sustituyente metilo en posición *orto* de la anilina respecto al aumento en los rendimientos experimentales obtenidos y la disminución del tiempo de reacción. Básicamente, dicho grupo metilo imposibilita la formación de subproductos, aumentando de esta manera la selectividad y cinética de la reacción.

Por último, a ciertos compuestos sintetizados se le estudiaron las propiedades fotofísicas de manera experimental y teórica. De manera resumida se puede decir que todos los compuestos estudiados presentaron espectros de absorción insensibles a la polaridad del medio donde se encontraban, mientras que presentaron dependencia del solvente en sus espectros de emisión, corriéndose a menores energías al aumentar la polaridad del medio. Este mismo comportamiento (corrimiento al rojo en el espectro de emisión) se observó al sustituir el grupo aceptor nitrilo por diciano-vinil (cambio de serie 3 a serie 5), o al aumentar el poder dador de electrones dentro de una misma serie, es decir, el corrimiento al rojo se observó al aumentar la diferencia redox entre los grupos D-A. Como regla general, también puede concluirse que el rendimiento cuántico de emisión decae a mayor diferencia de potencial redox entre los grupos D-A, y cuando la polaridad del solvente aumenta. Con respecto a los tiempos de vida del estado excitado, estos van disminuyendo al aumentar la separación redox entre D y A, pero para un mismo compuesto, τ aumenta al aumentar la polaridad del solvente. Por último puede destacarse que si bien los derivados **3a-c** solo presentaron la capacidad de transportar carga desde el N del puente de diazocina hasta el grupo CN, el resto de los compuestos pueden realizar un CT desde el grupo D hacia A, es decir de punta a punta, estando estos grupos acoplados electrónicamente a través del puente σ_{τ} . Cabe mencionar, que todos los resultados obtenidos experimentalmente concuerdan de gran manera con los resultados obtenidos mediante cálculos computacionales utilizando TDDFT.

Estos resultados, *a priori* resultan promisorios con el fin de poder darle a estos compuestos alguna utilización en el campo de la optoelectrónica, sea por fabricación de OLEDs, celdas solares de colorantes orgánicos o cualquier otro dispositivo donde las propiedades de las BT sean de utilidad. Por último es destacable la utilización de un método de cálculo basado en TDDFT que es capaz de predecir de gran manera el comportamiento que presentarán los compuestos a sintetizar, pudiendo de esta

manera diseñar el dispositivo con las características buscadas antes de embarcarse en la síntesis de un gran número de moléculas a ciegas.

6.2 Proyecciones

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos durante el transcurso de la presente tesis, surgen proyecciones tanto a nivel sintético, tanto en la preparación de nuevos análogos de bases de Tröger como del estudio de diferentes metodologías de síntesis, y a nivel del estudio fotofísico, en la evaluación de las propiedades de los compuestos sintetizados con la posibilidad de su aplicación en el campo de la optoelectrónica.

Considerando la metodología propuesta para la síntesis del derivado pirazólico de BT **2j**, es posible proyectar la síntesis de derivados similares a partir de calentamiento por irradiación de microondas, a fin de disminuir los tiempos de reacción, pero sobre todo evaluar la posibilidad de aumentar el rendimiento del compuesto obtenido. Por otro lado, sería de gran relevancia obtener los derivados CN y di-ciano-vinil de los compuestos pirazólicos a fin de poder comparar el proceso de separación de carga respecto a los derivados bencénicos sintetizados y caracterizados en la presente tesis.

Otra cuestión importante que podría proyectarse a futuro, es la comparación de las propiedades fotofísicas de BT simétricas y asimétricas, lo cual podría permitir encontrar usos diferentes a los propuestos, para los compuestos sintetizados.

Diseñar análogos de BT utilizando cálculo de TDDFT, conteniendo un cromóforo capaz de absorber luz en el rango visible, conectado a la estructura de la BT por un puente π a fin de generar una estructura del tipo: cromóforo - π - A - σ T - D, con propiedades utilizables en la fabricación de celdas solares y/o dispositivos optoelectrónicos.

Por último, y teniendo en cuenta las diferentes aplicaciones que se le encontraron a los derivados de BT, sería relevante realizar un estudio del potencial inhibición de líneas celulares cancerígenas y/o inhibición del crecimiento de diferentes patógenos, a fin de incursionar en el campo de aplicación de la química farmacéutica.

**Caracterización estructural de
los compuestos sintetizados.**

1. Serie 2, Bromo derivados

2-bromo-4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina (2a) fue obtenida como un sólido amarillo claro con un 32% de rendimiento, p.f. (punto de fusión) 135.0 - 136.5 °C. ¹HRMN (600 MHz, CDCl₃): δ= 7.19 - 7.16 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.00 (dt, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.64 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 12.7, 1.7 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 12.7, 1.7 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H) ppm. ¹³CRMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 147.85, 145.01, 135.28, 131.75, 129.96, 127.84, 127.07, 126.92, 125.13, 124.16, 116.58, 67.05, 58.41, 54.85, 16.88 ppm. HRMS (*High Resolution Mass Spectrometry*) (ESI⁺): calculado para C₁₆H₁₅BrN₂⁺ 314.04; experimental: 314.0473.

2-bromo-4,8-dimetil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina (2b) fue obtenida como un sólido blanco con un 33 % de rendimiento, p.f. 125.0 - 126.0 °C. ¹HRMN (600 MHz, CDCl₃): δ= 7.16 (m, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 12.6, 1.4 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 12.6, 1.7 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) ppm. ¹³CRMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 145.17, 145.04, 135.21, 133.72, 131.71, 130.01, 128.25, 127.45, 127.21, 127.21, 124.88, 116.56, 67.21, 58.41, 54.85, 20.85, 16.88 ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₇H₁₇BrN₂⁺ 328.06; experimental: 328.0673.

2-bromo-8-metoxi-4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina (2c) se obtuvo como un sólido amarillo con un 45 % de rendimiento, m.p. 127.0 - 128.0 °C. ¹HRMN (600 MHz, CDCl₃): δ= 7.17 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 12.7, 1.5 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 12.7, 1.7 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.37 (s, 3H) ppm. ¹³CRMN (400 MHz, CDCl₃): δ= 156.17, 145.00, 140.67, 135.19, 131.71, 129.99, 128.55, 127.13, 126.06, 116.63, 114.07, 110.82, 67.28, 58.36, 55.38, 55.10, 16.87 ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₇H₁₇BrN₂O⁺ 344.05; experimental 344.0561.

8-bromo-N,N,10-trimetil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocin-2-amina (2d) se obtuvo como un sólido verde-amarillento con un 42 % de rendimiento, p.f. 153.0 - 154.0 °C. ¹HRMN (600 MHz, CDCl₃): δ= 7.16 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H),

6.89 (m, 1H), 6.64 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 12.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 12.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.37 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{CRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 147.85, 145.21, 145.21, 135.13, 131.57, 130.26, 128.08, 127.19, 125.60, 116.51, 113.05, 109.99, 67.45, 58.32, 55.28, 40.94, 16.87$ ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrN}_3^+$ 357.08; experimental 357.0755.

2,8-dibromo-4,10-dimetil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina (2e) se obtuvo como un sólido blanco en un 96 % de rendimiento, p.f. 192-192.6 °C. $^1\text{HRMN}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.18$ (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 4.51 (d, $J = 16.9$ Hz, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 16.9$ Hz, 2H), 2.36 (s, 6H) ppm. $^{13}\text{CRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.82, 144.82, 135.34, 135.34, 131.78, 131.78, 129.89, 129.89, 127.08, 127.08, 116.81, 116.81, 67.27, 54.53, 54.53, 16.79$ ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{N}_2^+$ 405.97; experimental 405.9682.

2-bromo-8-metoxi-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina (2c') fue obtenida como un sólido blanco con un 32 % de rendimiento, p.f. 124 - 126 °C. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.26$ (dd, 1H, $J = 6.4, 2.3$ Hz) 7.06 - 7.02 (m, 3H), 6.75 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 6.42 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 4.66 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 4.62 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz), 4.30 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz), 4.25 (d, 1H, $J = 12.9$ Hz), 4.11 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 4.06 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz), 3.71 (s, 3H). $^{13}\text{CRMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.19, 147.20, 140.50, 130.39, 130.08, 129.79, 128.25, 126.73, 125.98, 121.73, 116.59, 114.16, 110.87, 66.96, 58.94, 58.32, 55.39$ ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}^+$ 330.04; experimental 330.0453.

2,8-dibromo-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina (2e') fue obtenido como un sólido amarillo con un 60 % de rendimiento, p.f. 190-191 °C. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.27$ (dd, 2H, $J = 8.5, 2.3$ Hz), 7.05 (d, 2H, $J = 2.2$ Hz), 7.00 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 4.64 (d, 2H, $J = 16.8$ Hz), 4.25 (s, 2H), 4.09 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz) ppm. $^{13}\text{CRMN}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 146.83, 130.62, 129.71, 129.68, 126.73, 116.79, 66.66, 58.34$ ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{N}_2^+$ 377.94; experimental 377.9432.

1,6-bis(4-bromofenil)-3,8-di-tert-butil-1,4,6,9-tetrahidro-5,10-metanodipirazolo[3,4-b:3',4'-f][1,5]diazocina. (2j) se obtuvo como un sólido blanco con un 65 % de rendimiento. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.90$ (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.55 (d, $J = 8.7$ Hz,

4H), 4.28 (d, $J = 15.7$ Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.81 (d, $J = 15.8$ Hz, 2H), 1.16 (s, 18H) ppm. $^{13}\text{CRMN}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.46, 145.29, 138.83, 132.20, 118.87, 102.66, 67.90, 49.62, 33.28, 29.31$

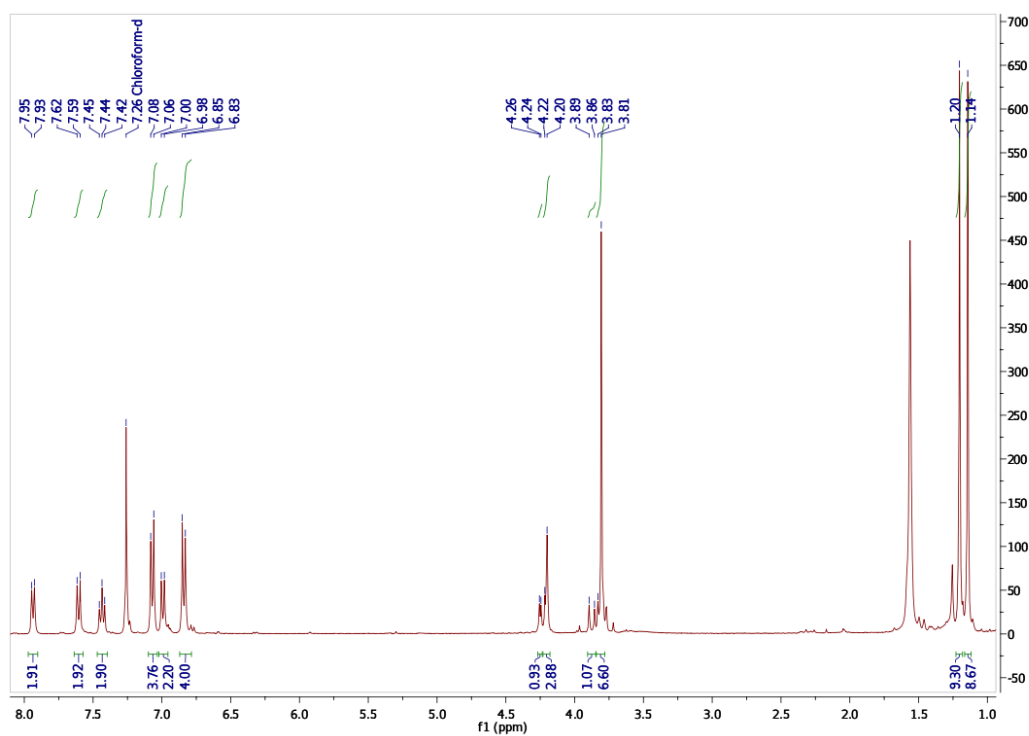
8-bromo-N,N-bis(4-metoxifenil)-4,10-dimetil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocin-2-amina (2k) se obtuvo como un sólido blanco en un 30 % de rendimiento, p.f. 178 - 180 °C. $^1\text{HRMN}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.17$ (m, 1H), 6.96 (m, 2H, AA' parte del sistema de spin AA'BB'), 6.93 (m, 1H), 6.78 (m, 2H, AA' parte del sistema de spin AA'BB'), 6.67 (m, 1H), 6.31 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 12.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 12.6, 1.5$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). ppm. $^{13}\text{CRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.38, 145.41, 144.71, 141.37, 139.19, 135.42, 133.48, 131.49, 130.59, 128.07, 127.13, 126.03, 122.48, 116.75, 116.44, 114.54, 67.63, 55.46, 54.78, 54.78, 16.79$ ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{BrN}_3\text{O}_2^+$ 555.15; encontrado 555.1519.

N,N-bis(4-metoxifenil)-4,10-dimetil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocin-2,8-diamina (2l) se obtuvo como un sólido marrón claro en un 25 % de rendimiento. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.98$ (d, 8H, $J = 8.9$ Hz), 6.79 (d, 8H, $J = 8.9$ Hz), 6.67 (d, 2H, $J = 1.7$ Hz), 6.35 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 4.41 (d, 2H, $J = 17.0$ Hz), 4.27 (s, 2H), 3.78 (d, 2H, $J = 16.9$ Hz), 3.78 (s, 12H), 2.23 (s, 6H) ppm. $^{13}\text{CRMN}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.42, 144.48, 141.45, 139.84, 133.57, 128.68, 126.06, 122.20, 118.80, 114.59, 67.79, 55.47, 55.13, 17.08$ ppm.

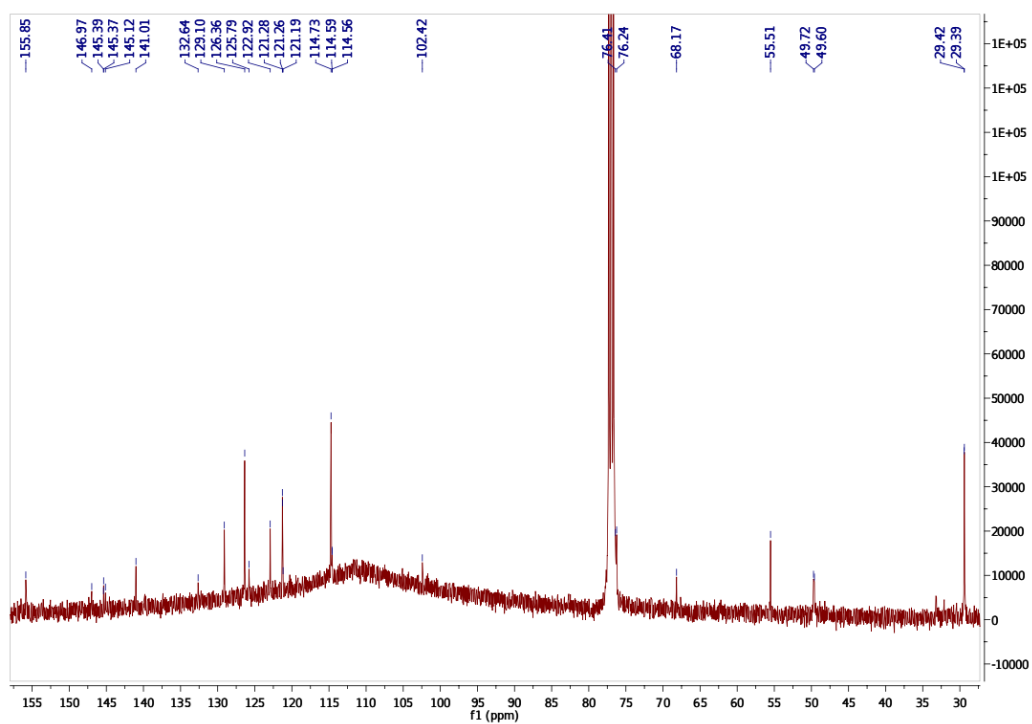
4-(6-(4-bromofenil)-3,8-di-tert-butil-5,10-metanodipirazolo[3,4-b:3',4'-f][1,5]diazocin-1(4H,6H,9H)il)-N,N-bis(4-metoxifenil)anilina. (2m) se obtuvo con un sólido blanco con un 32 % de rendimiento. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.94$ (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H), 4.25 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.21 (m, 3H), 3.88 (d, $J = 15.7$, 1H), 3.82 (m, 3H), 3.81 (s, 6H), 1.20 (s, 9 H), 1.14 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{CRMN}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.52, 156.50, 155.85, 149.97, 145.37, 145.12, 141.01, 139.18, 132.64, 129.10, 126.36, 125.79, 122.92, 121.28, 121.26, 114.73, 114.56, 102.42, 68.17, 55.51, 49.72, 49.60, 33.23, 33.15, 29.42, 29.39$ ppm.

4,4'-(3,8-di-tert-butil-5,10-metanodipirazolo[3,4-b:3',4'-f][1,5]diazocina-1,6(4H,9H)dil) bis(N,N-bis(4-metoxifenil)anilina). (**2n**) se obtuvo con un sólido marrón muy claro con un 20 % de rendimiento. $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.61$ (d, $J = 8.9$ Hz, 4H), 7.07 (d, $J = 8.9$ Hz, 8H), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 8H), 4.21 (d, $J = 15.7$ Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.87 (d, $J = 15.7$ Hz, 4H), 3.81 (s, 12H), 1.19 (s, 18H) ppm. $^{13}\text{CRMN}$ (101 MHz, CDCl_3): = 156.44, 155.85, 146.97, 145.17, 141.01, 132.59, 126.35, 122.95, 121.25, 114.73, 101.78, 68.26, 55.51, 49.68, 33.19, 29.47.

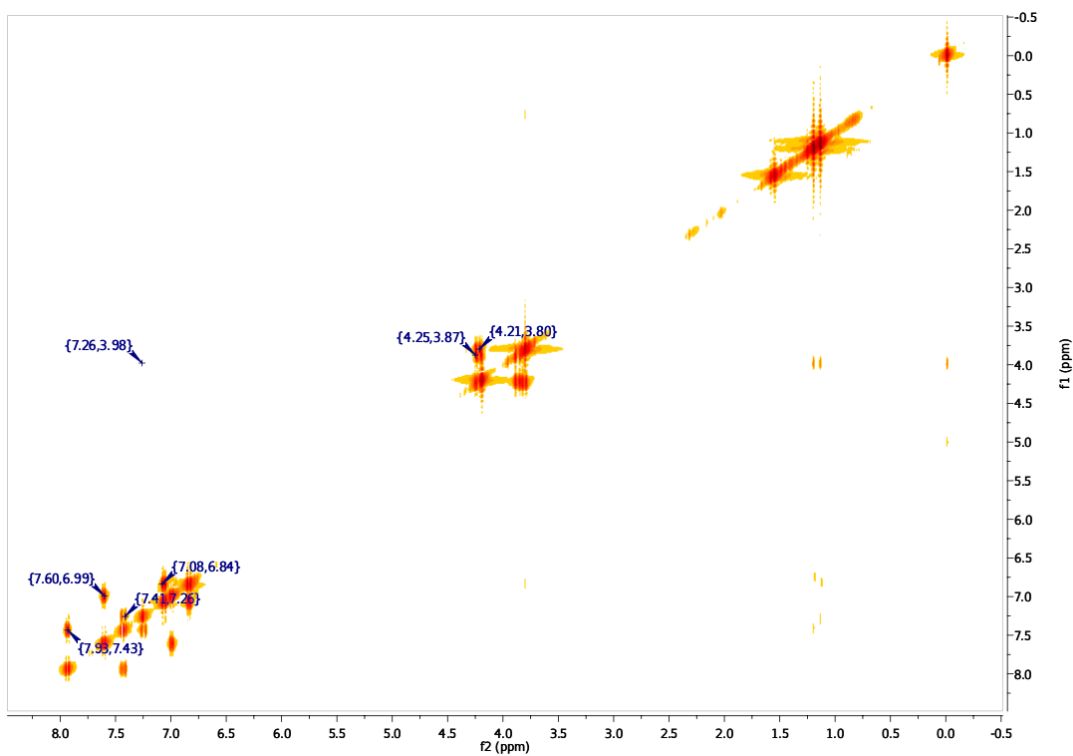
- Espectro $^1\text{HRMN}$ de **2m**:



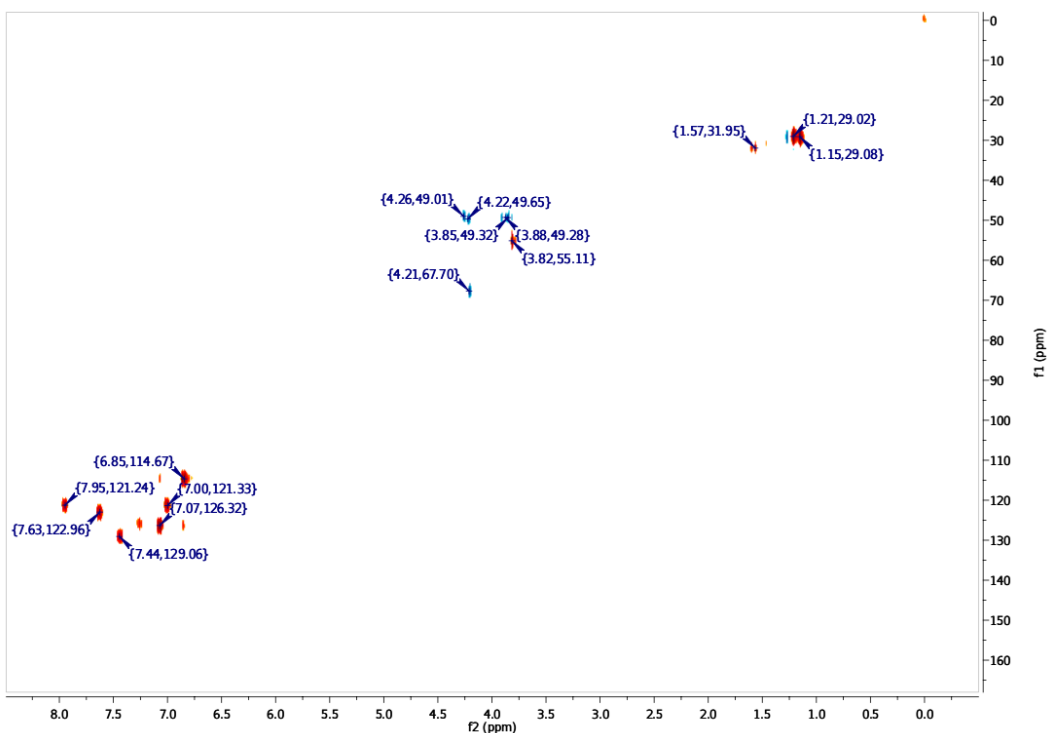
- Espectro ^{13}C RMN de **2m**:



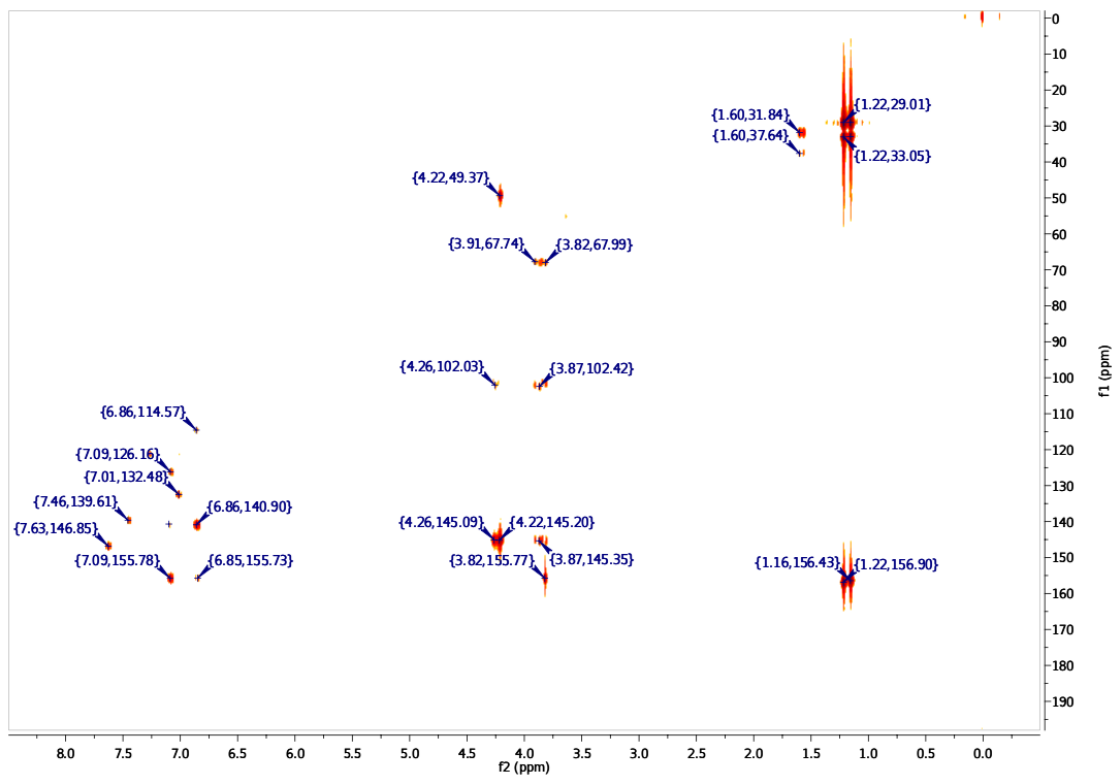
- Espectro H-H COSY de **2m**:



- Espectro HSQC-DEPT de **2m**:



-Espectro HMBC de **2m**:



2. Serie 3, Ciano derivados

4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2-carbonitrilo (3a) fue obtenido como un compuesto gris claro en un 77 % de rendimiento, p.f. 158.0 - 160.0 °C. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ= 7.31 (m, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.01 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 12.8, 1.5 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 12.8, 1.6 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ= 150.78, 147.49, 134.33, 132.38, 129.17, 128.68, 127.66, 127.49, 126.89, 125.21, 124.40, 119.04, 106.88, 67.01, 58.21, 54.84, 17.11 ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₇H₁₅N₃⁺: 261.14; encontrado: 261.1406.

4,8-dimetil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2-carbonitrilo (3b) se obtuvo como un sólido gris en un 99 % de rendimiento, p.f. 158.0 - 159.0 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ= 7.30 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.64 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 12.7, 1.4 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 12.7, 1.4 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ= 150.81, 144.74, 134.25, 134.00, 132.32, 129.21, 128.71, 128.50, 127.14, 127.09, 124.94, 119.06, 106.88, 67.01, 58.21, 54.84, 20.85, 17.09 ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₈H₁₇N₃⁺: 275.14; encontrado: 275.1504.

8-metoxi-4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2-carbonitrilo (3c) se obtuvo como un sólido gris en un 99 % de rendimiento, p.f. 138.0 - 140.0 °C. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ= 7.31 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.77 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.41 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ= 156.55, 150.99, 134.43, 132.51, 129.52, 128.90, 128.38, 128.20, 126.33, 114.44, 114.30, 111.05, 107.21, 67.31, 58.61, 55.56, 55.28, 17.22 ppm. HRMS (ESI⁺): calculado para C₁₈H₁₇N₃O⁺: 291.14; encontrado: 291.1508.

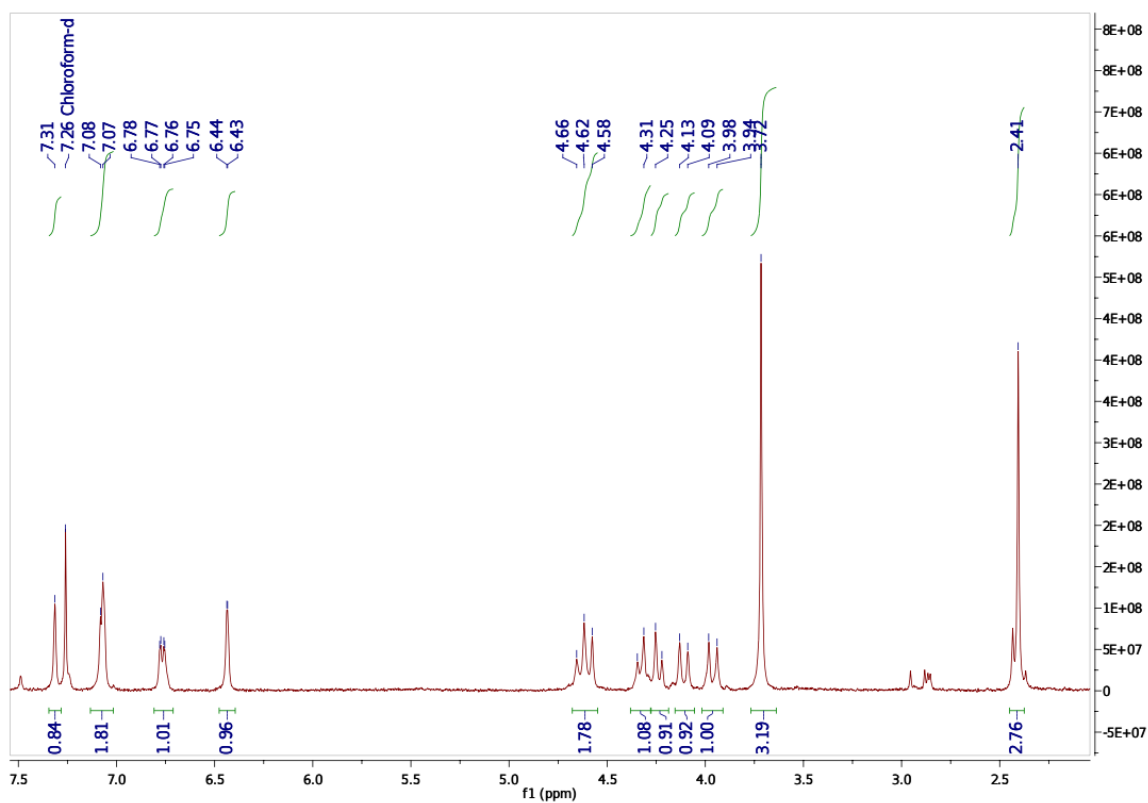
8-(dimetilamino)-4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2-carbonitrilo (3d) fue sintetizado como un sólido verde-amarillento con un rendimiento

de 99 %, p.f. 124.5 - 125.0 °C. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.30 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 12.7, 1.3 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 12.7, 1.3 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.40 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ = 151.04, 147.93, 137.05, 134.18, 132.23, 129.47, 128.80, 127.76, 125.69, 119.45, 113.27, 109.72, 106.81, 67.31, 58.14, 55.28, 40.86, 17.10 ppm. HRMS (ESI^+): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4^+$: 304.17; encontrado: 304.1762.

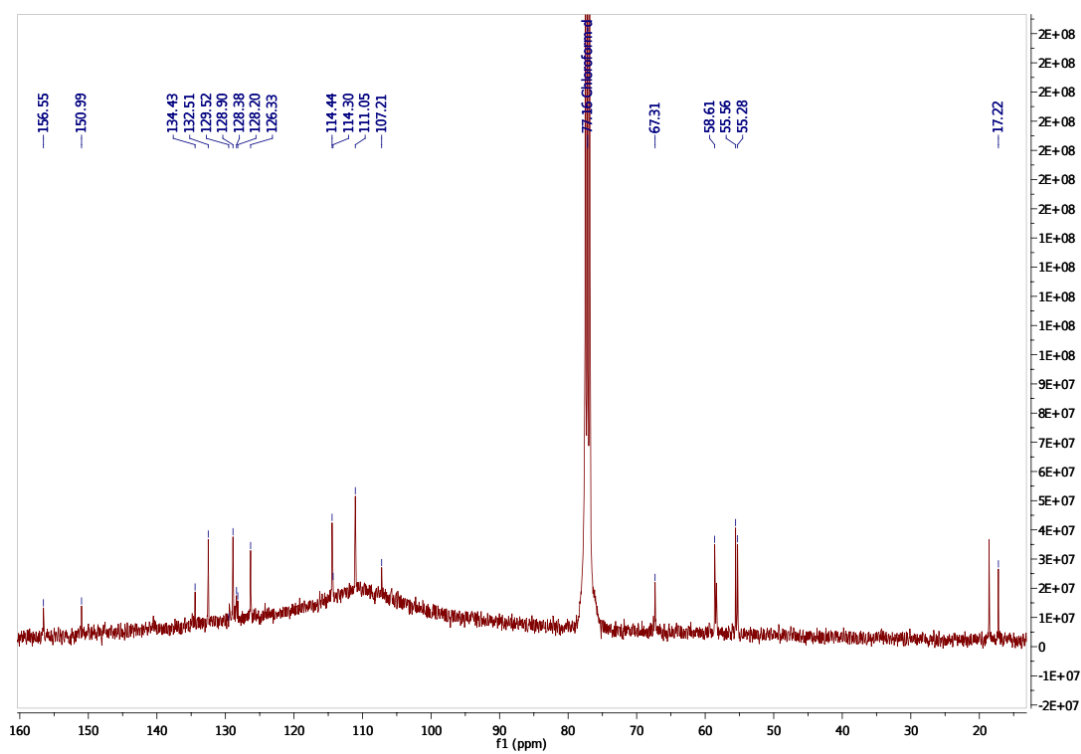
8-(bis(4-metoxifenil)amino)-4,10-dimetil-6,12-dihidro-5,11-methanodibenzo[b,f]

[1,5]diazocina-2-carbonitrilo (3e) se obtuvo como un sólido marrón claro con un 96 % de rendimiento, p.f. 138.0 - 140.0 °C. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ = 7.32 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.95 (m, 2H, AA' parte del sistema de spin AA'BB'), 6.78 (m, 2H, AA' parte del sistema de spin AA'BB'), 6.68 (m, 1H), 6.30(d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 12.7, 1.7 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 12.7, 1.5 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ = 155.50, 151.18, 144.92, 141.19, 138.61, 133.62, 132.11, 129.70, 128.79, 126.15, 122.35, 119.17, 116.29, 116.29, 114.92, 114.57, 106.79, 67.36, 55.45, 55.02, 54.65, 17.09, 16.99 ppm. HRMS (ESI^+): calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2^+$: 502.24; encontrado: 502.2362.

- Espectro $^1\text{HMRN}$ de **3c**:

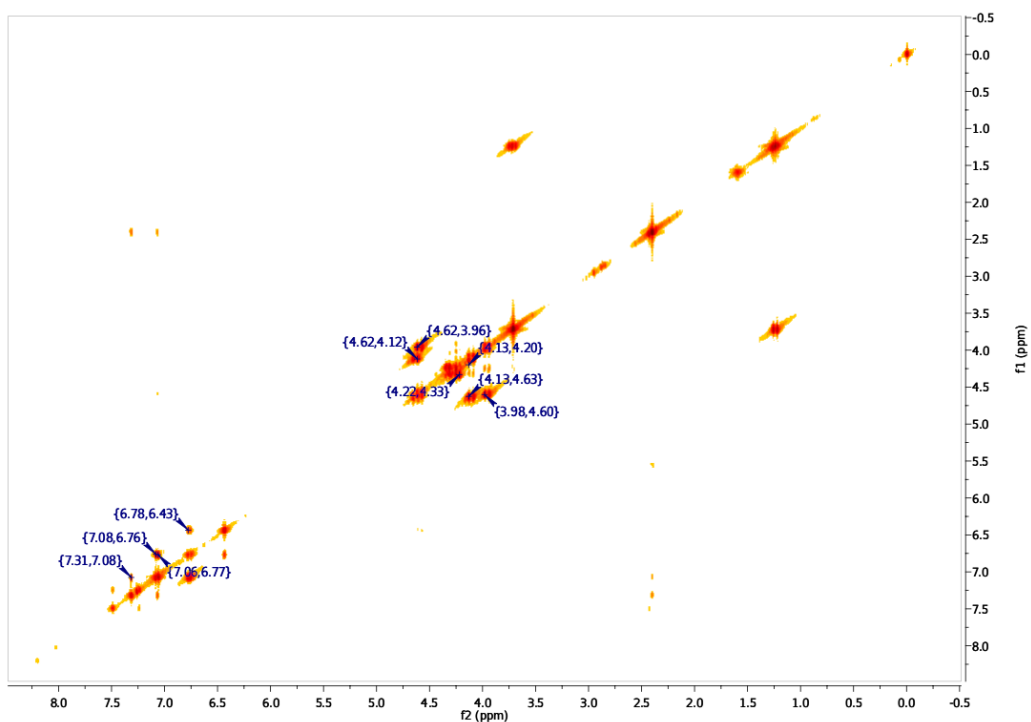


- Espectro $^{13}\text{CRMN}$ de **3c**:

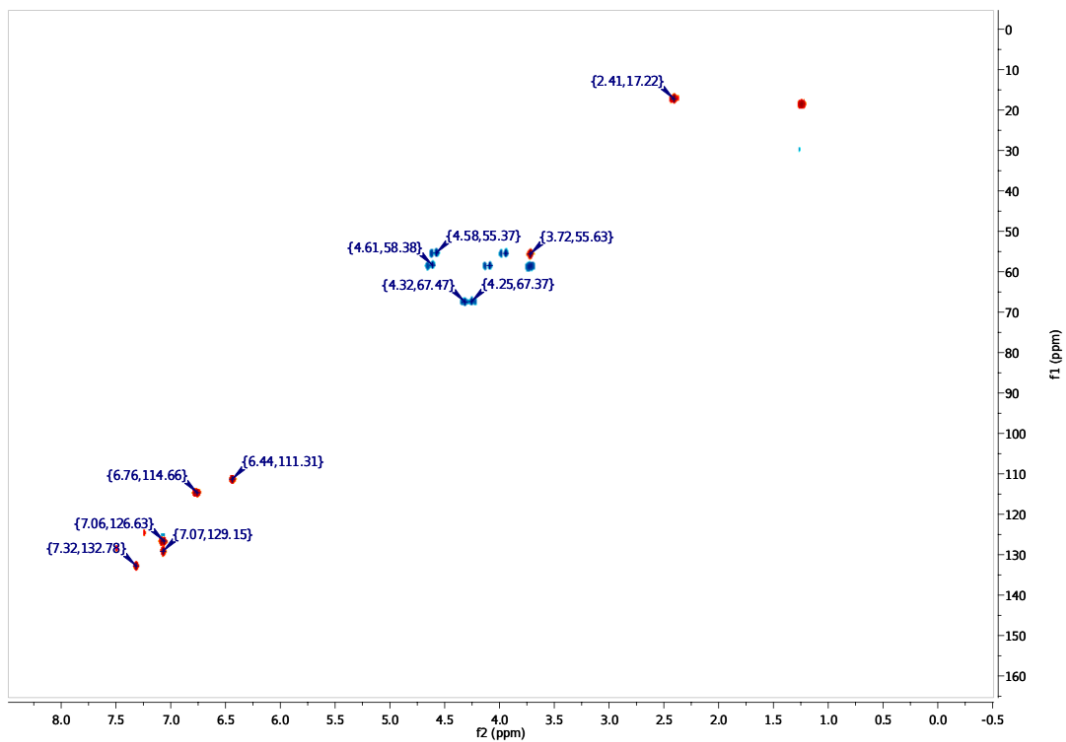


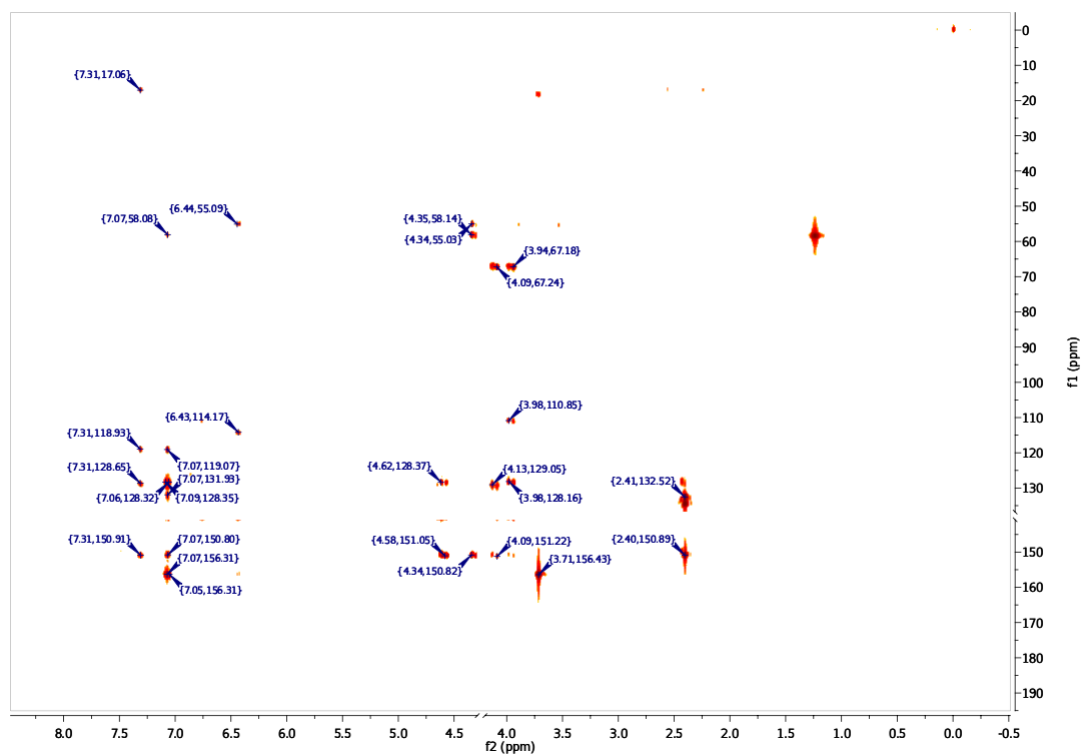
Caracterización estructural de los compuestos sintetizados

- Espectro H-H COSY de **3c**:



- Espectro HSQC-DEPT de **3c**:



- Espectro HMBC de **3c**:**3. Serie 4, Carboxi derivados.**

4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2-carbaldehido. **4a** fue obtenido como un sólido amarillo claro en un 30 % de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.81 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22-7.11 (m, 2H), 7.00 (t, J =6.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ = 191.6, 152.37, 147.65, 133.79, 132.25, 131.8, 130.18, 128.46, 126.80, 127.40, 126.74, 125.66, 124.20, 66.99, 58.32, 54.68, 16.89 ppm.

4,8-dimetil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2-carbaldehido. **4b** se obtuvo como un sólido amarillo claro en un 34 % de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.80 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.71 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.22 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ = 191.48, 152.55,

145.04, 133.85, 133.75, 131.94, 130.15, 128.58, 128.42, 127.32, 127.15, 126.84, 124.96, 67.16, 58.59, 54.91, 20.83, 17.28 ppm.

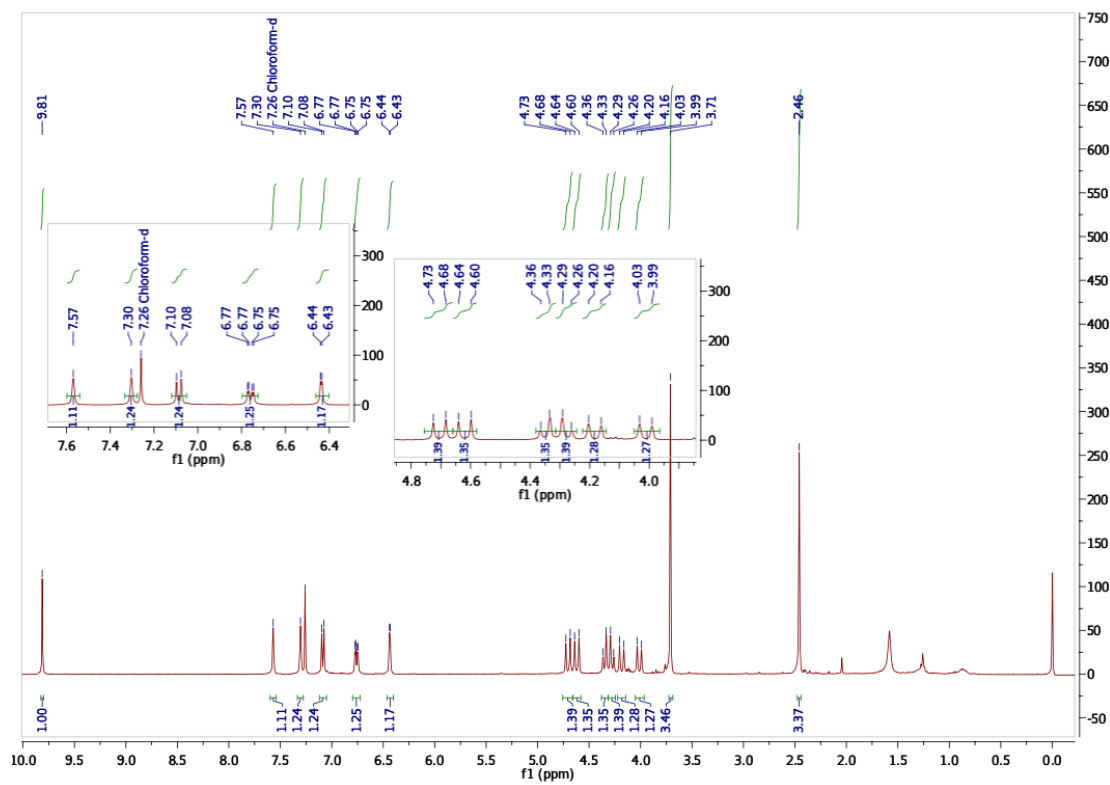
8-metoxi-4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2-carbaldehido.

4c se obtuvo como un sólido naranja amarillento con un 34 % de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.81 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 34.0, 16.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.46 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ = 191.52, 156.26, 152.48, 140.50, 133.73, 131.98, 130.16, 128.56, 128.43, 126.88, 126.16, 114.21, 110.82, 67.25, 58.54, 55.40, 55.14, 17.30 ppm.

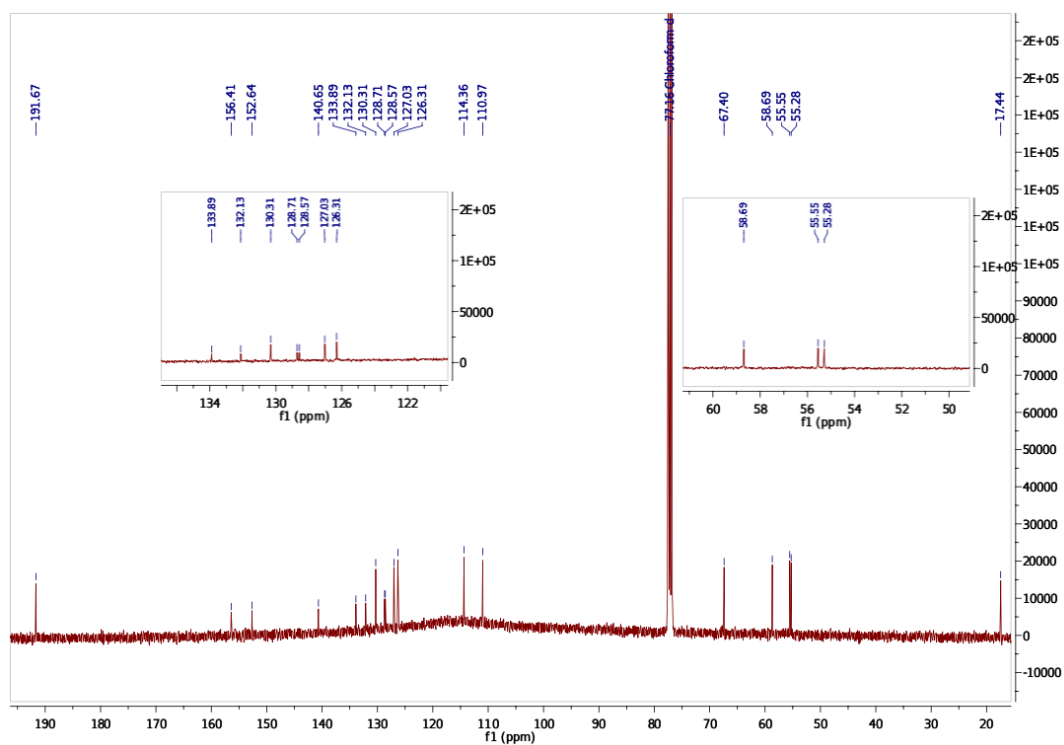
8-(dimetilamino)-4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2-

carbaldehido. **4d** se obtuvo como un compuesto rojo anaranjado con un 30 % de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.81 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.46 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ = 191.55, 152.77, 147.91, 137.31, 133.69, 131.90, 130.00, 128.80, 127.99, 127.01, 125.70, 113.14, 109.84, 67.42, 58.48, 55.33, 40.90, 17.29 ppm.

- Espectro de $^1\text{HMRN}$ de **4c**:

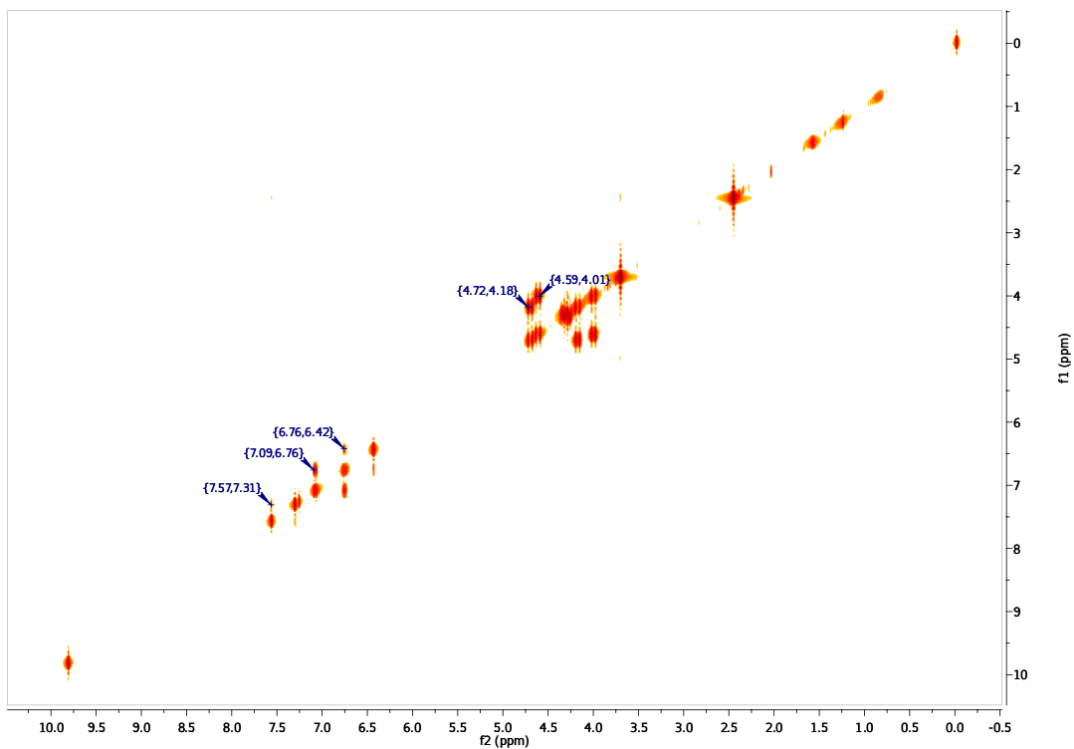


- Espectro $^{13}\text{CRMN}$ de **4c**:

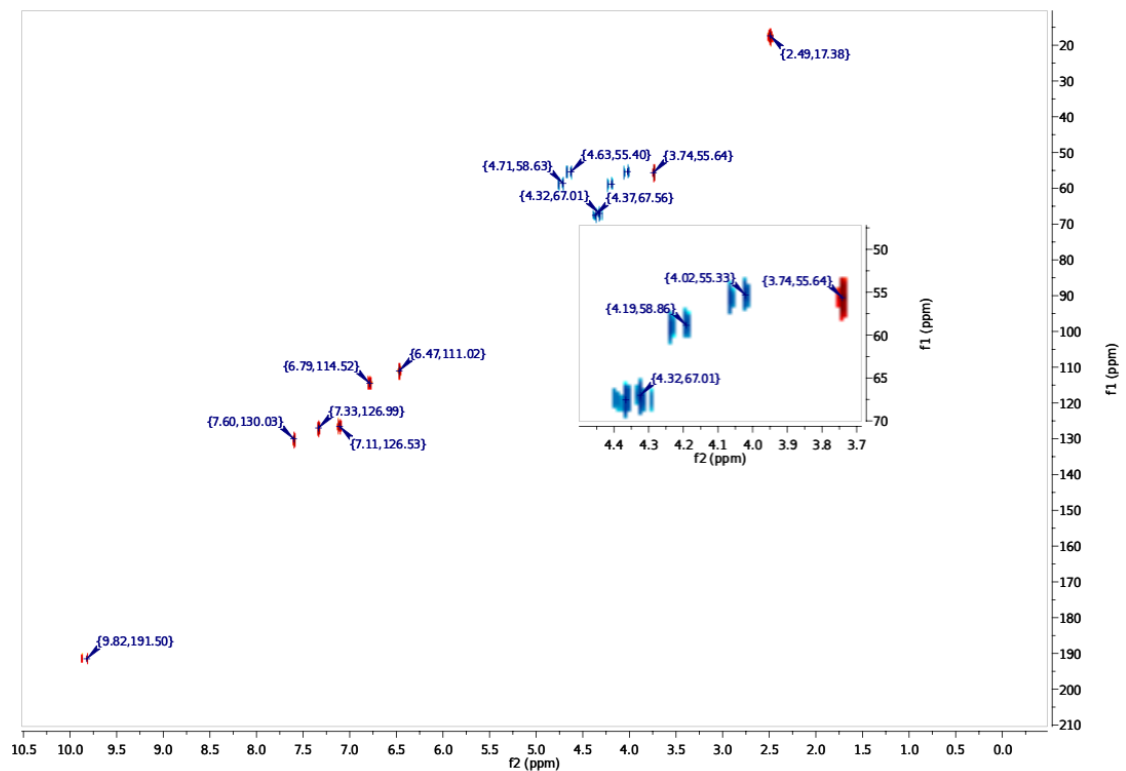


Caracterización estructural de los compuestos sintetizados

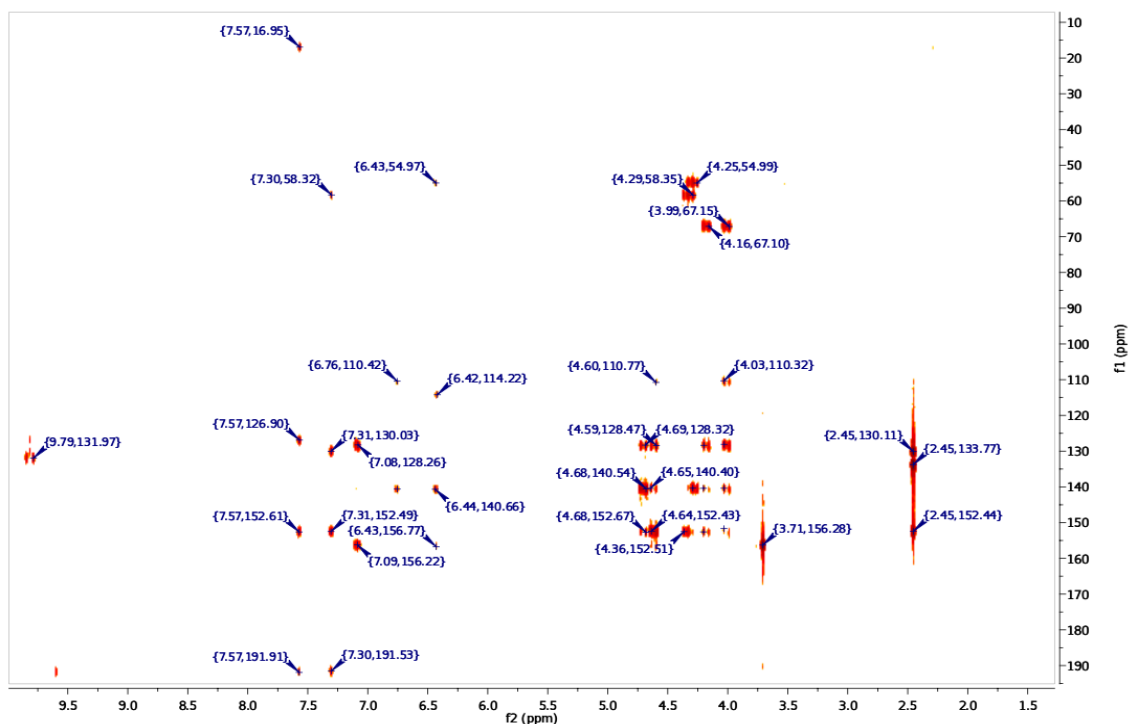
- Espectro H-H COSY de **4c**:



- Espectro HSQC-DEPT de **4c**:



- Espectro HMBC de **4c**:



4. Serie 5, di-CN-vinil derivados.

2-((4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocin-2-

il)metilen)malononitrilo. 5a fue sintetizado como un sólido amarillo con un 90 % de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24-7.13 (m, 2H), 7.02 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (101MHz, CDCl_3): δ = 159.05, 153.38, 147.42, 134.44, 134.42, 131.84, 129.31, 127.76, 127.66, 127.56, 126.88, 126.37, 125.28, 124.42, 114.22, 113.04, 66.99, 58.45, 55.06, 17.32 ppm.

2-((4,8-dimetil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocin-2-il)metilen)

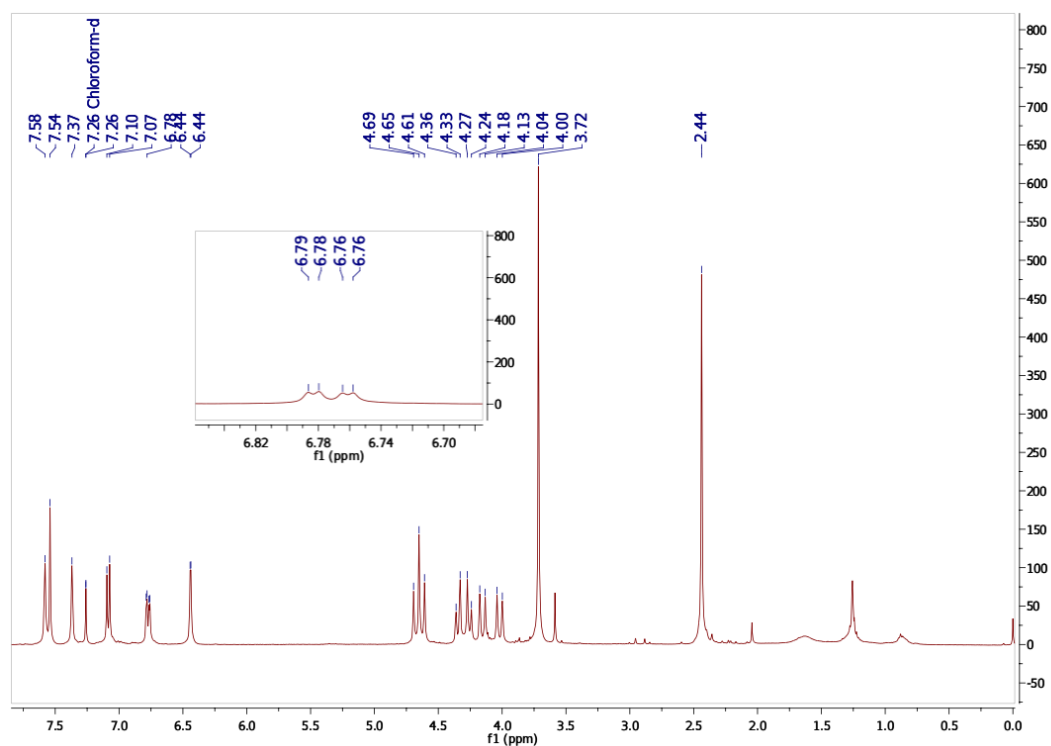
malononitrilo. 5b fue obtenido como un sólido amarillo con un 90 % de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.57 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.69 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.24 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ = 159.09, 153.47, 144.74, 144.65, 134.38, 134.05, 131.80, 129.37, 128.61,

127.74, 127.18, 127.13, 126.32, 125.01, 114.25, 113.06, 67.13, 58.43, 55.05, 20.84, 17.32 ppm.

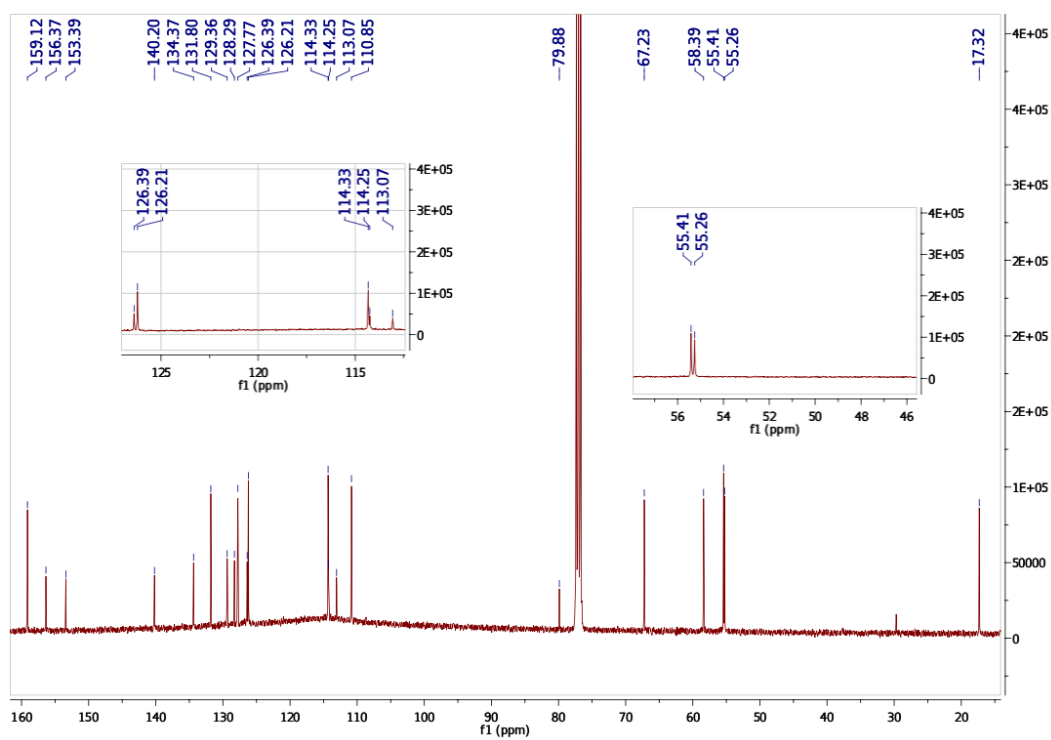
2-((8-metoxi-4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocin-2-il)metilen) malononitrilo. 5c fue sintetizado como un sólido naranja oscuro con un 93 % de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 17.1 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.44 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ = 159.12, 156.37, 153.39, 140.20, 134.37, 131.80, 129.36, 128.29, 127.77, 126.39, 126.21, 114.33, 114.25, 113.07, 110.85, 79.88, 67.23, 58.39, 55.41, 55.26, 17.32 ppm.

2-((8-(dimetilamino)-4-metil-6,12-dihidro-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocin-2-il)metilen)malononitrilo. 5d fue sintetizado como un sólido marrón oscuro con un 80 % de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.58 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ = 159.13, 153.73, 147.97, 136.93, 134.34, 134.31, 131.66, 129.63, 127.89, 127.86, 126.29, 125.75, 114.30, 113.19, 113.09, 109.67, 67.42, 58.33, 55.49, 40.83, 17.30 ppm.

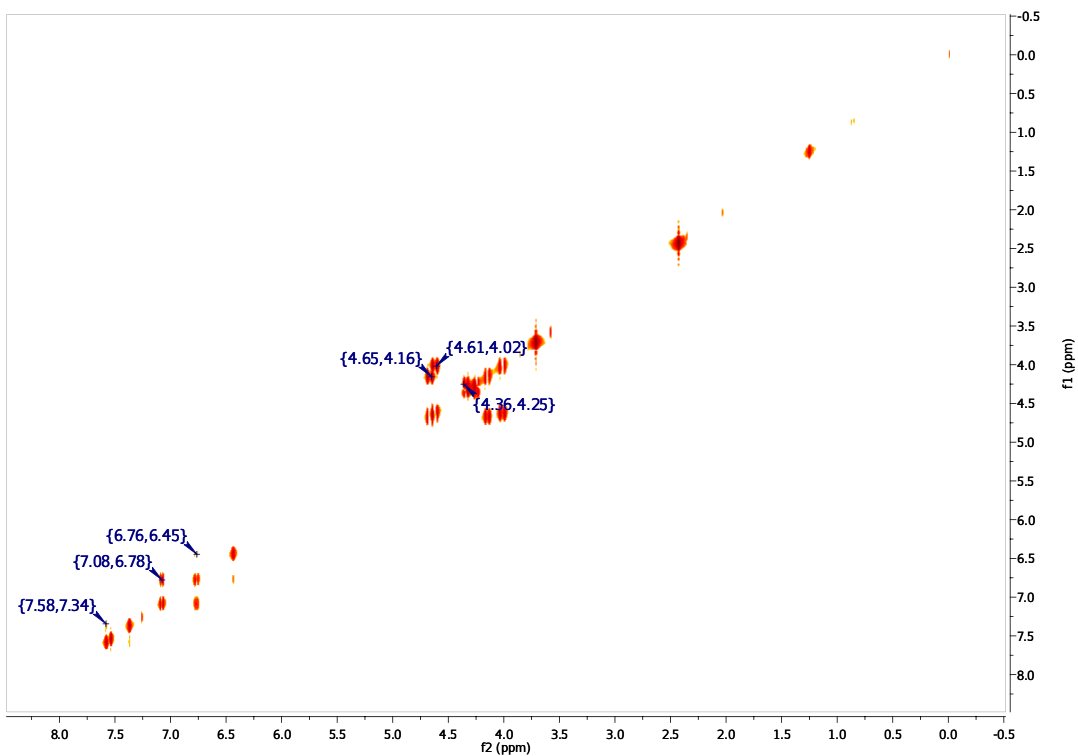
-Espectro $^1\text{HRMN}$ de **5c**:



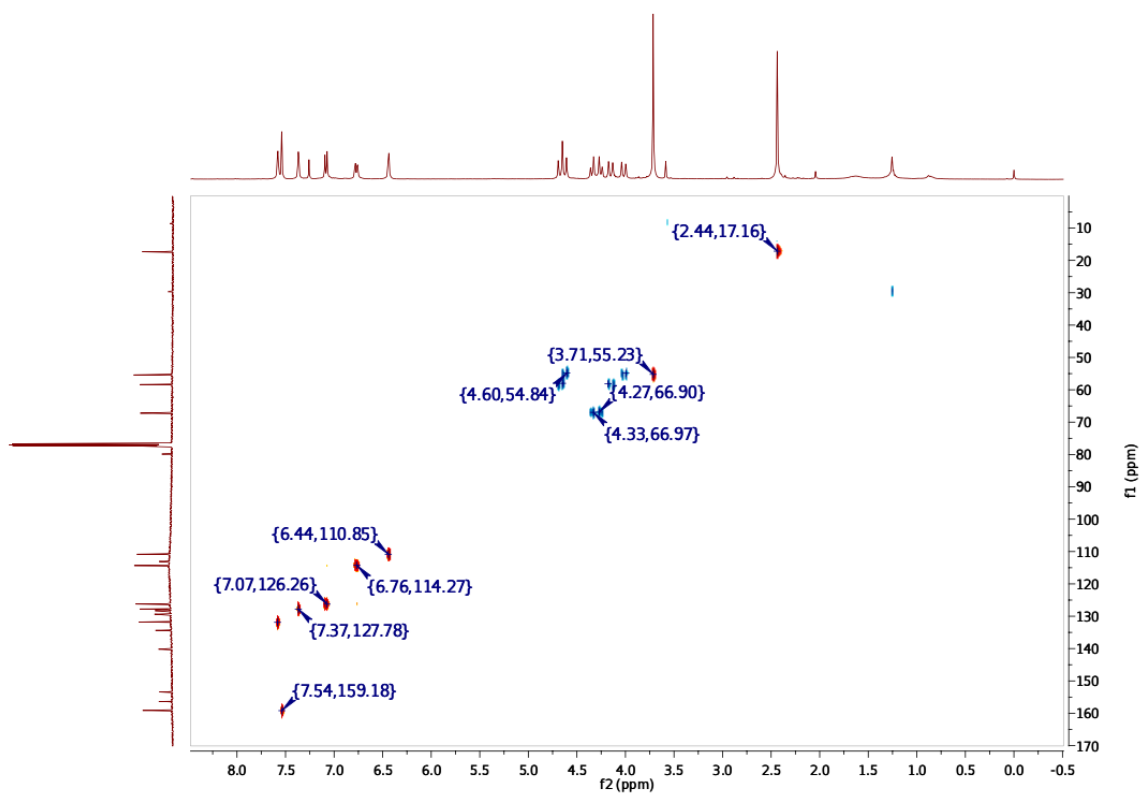
- Espectro $^{13}\text{CRMN}$ de **5c**:



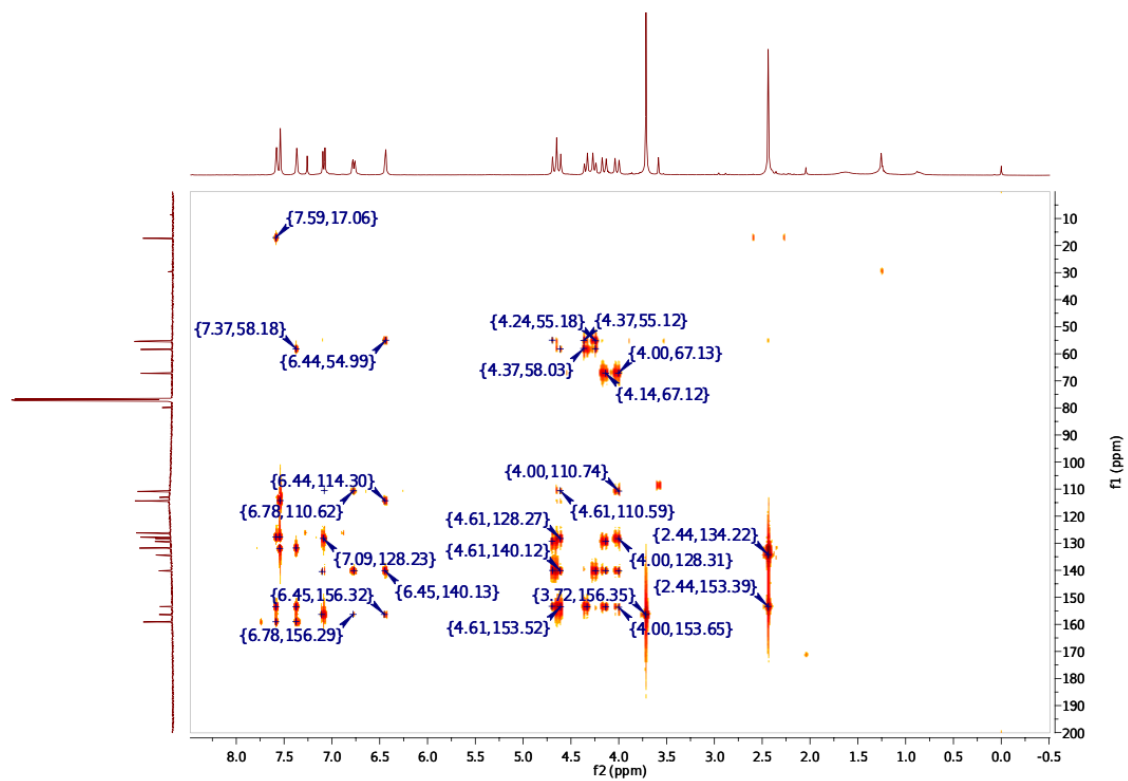
- Espectro H-H COSY de **5c**:



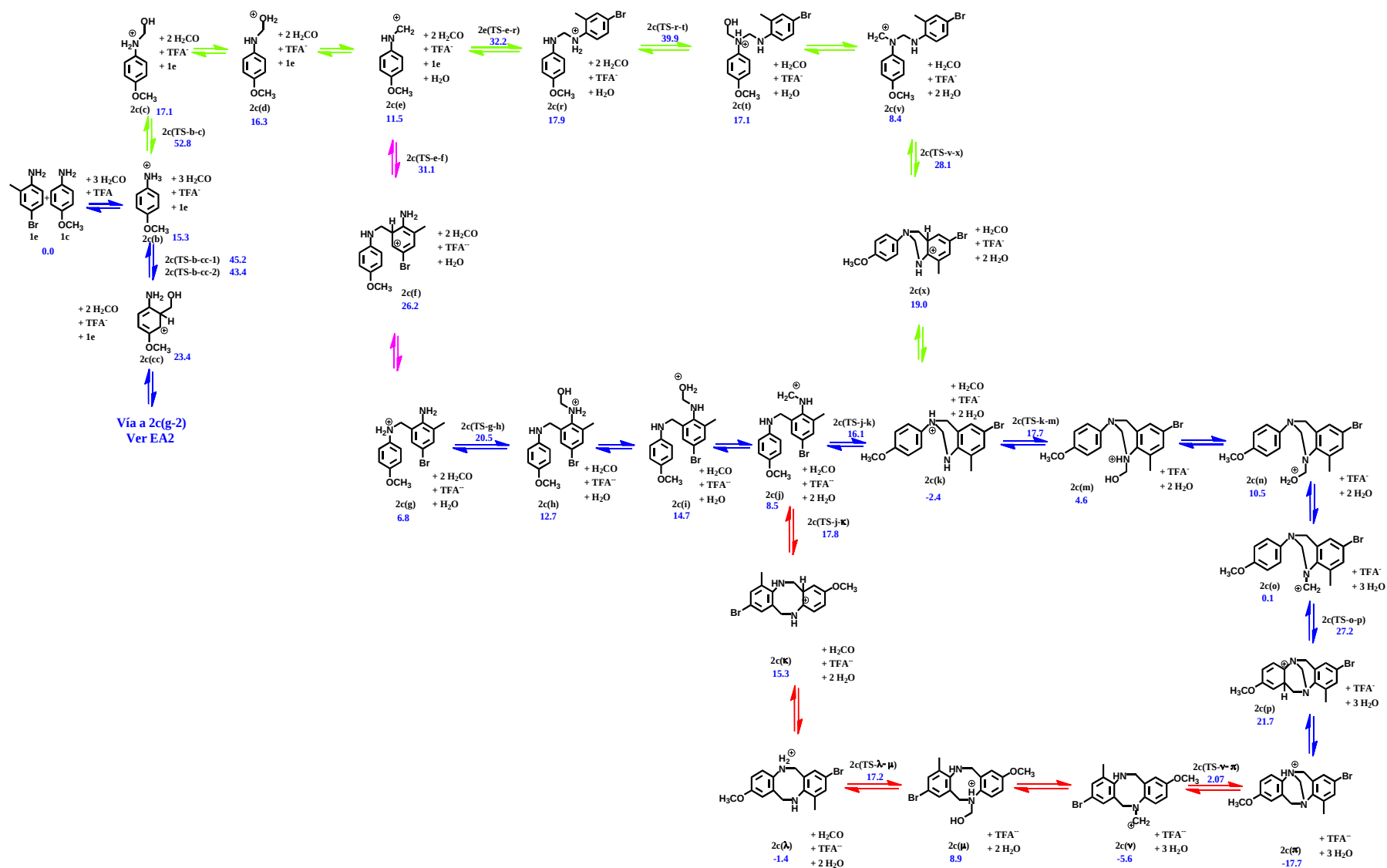
- Espectro HSQC-DEPT de **5c**:



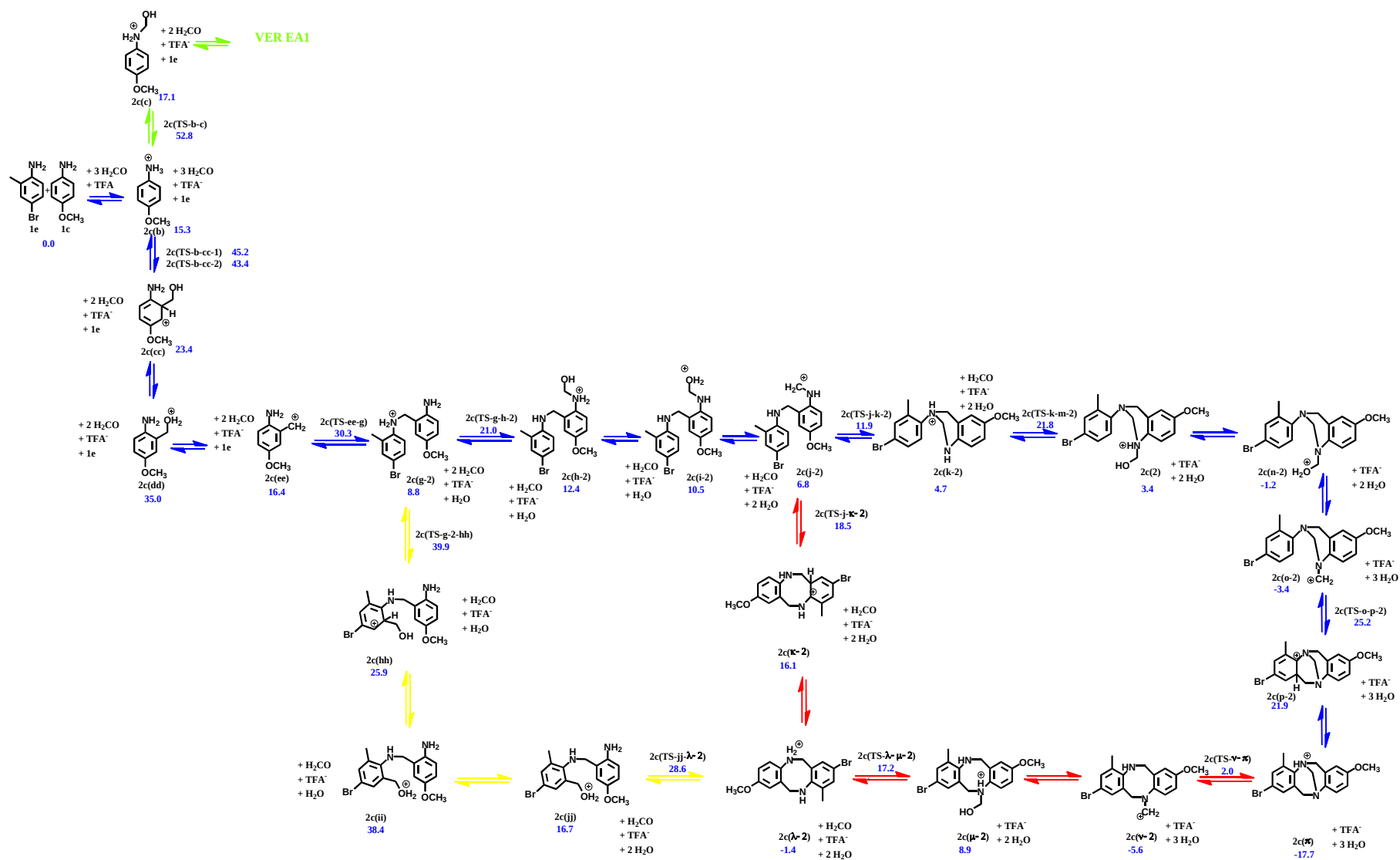
- Espectro HMBC de **5c**:



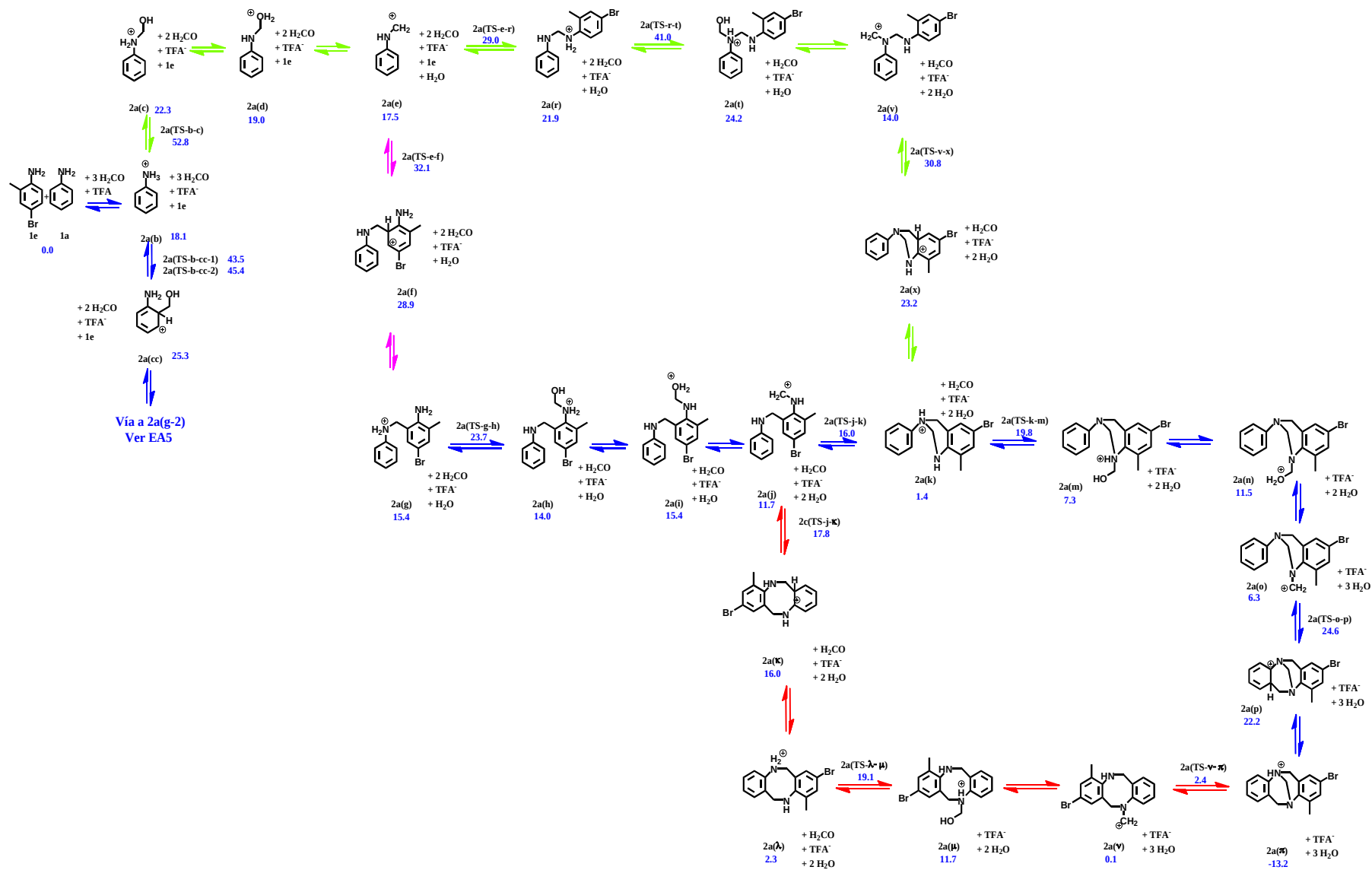
Vías secundarias y tablas de energías de los intermediarios calculados



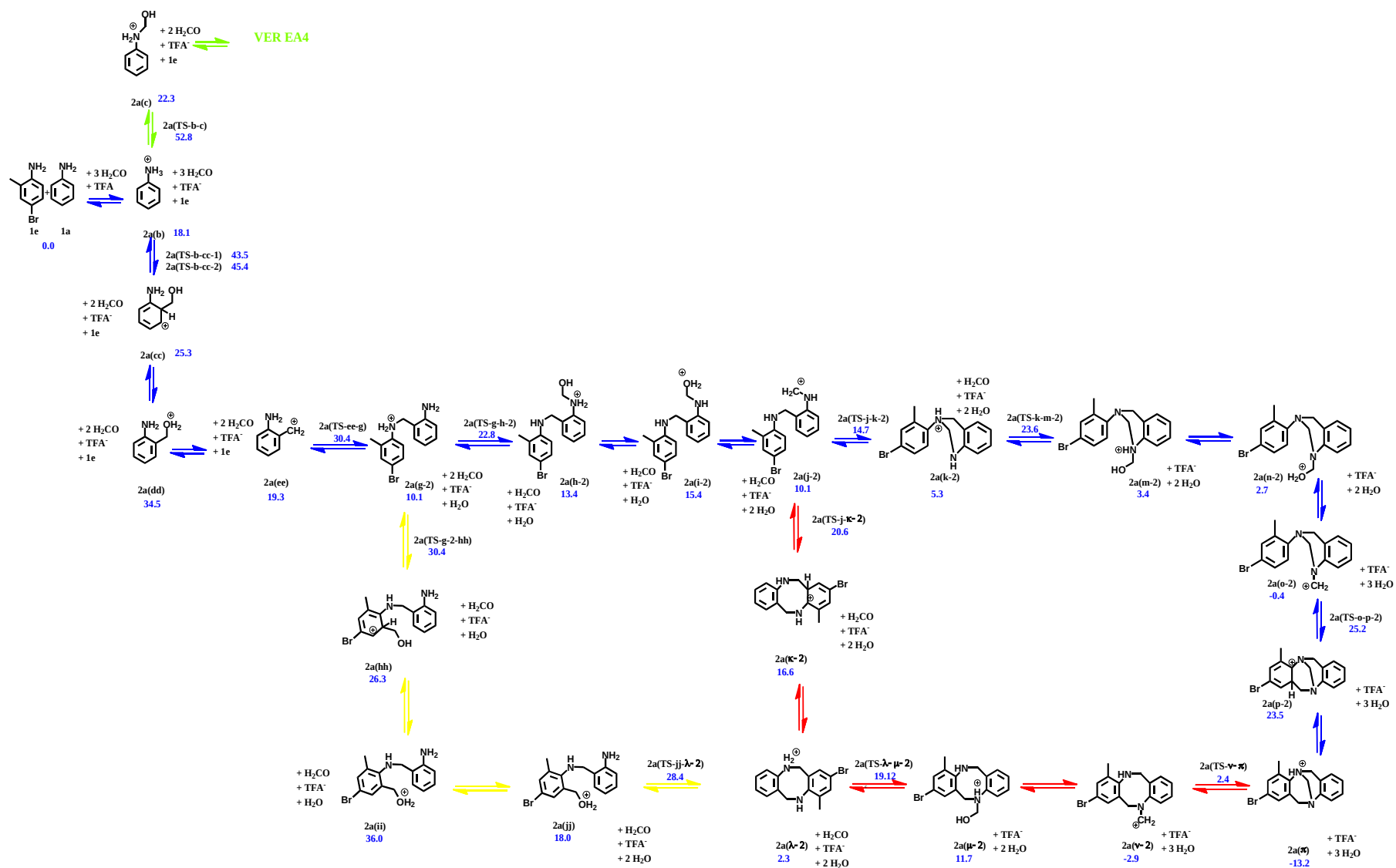
EA1. Ruta mecánica de 1e+1c→2c. Energías relativas y colores como en el Esquema 4.1 del capítulo 4. Los colores de las flechas corresponden a **Via I**, **Via II**, **Via III**, **Via IV** y **Via V**.



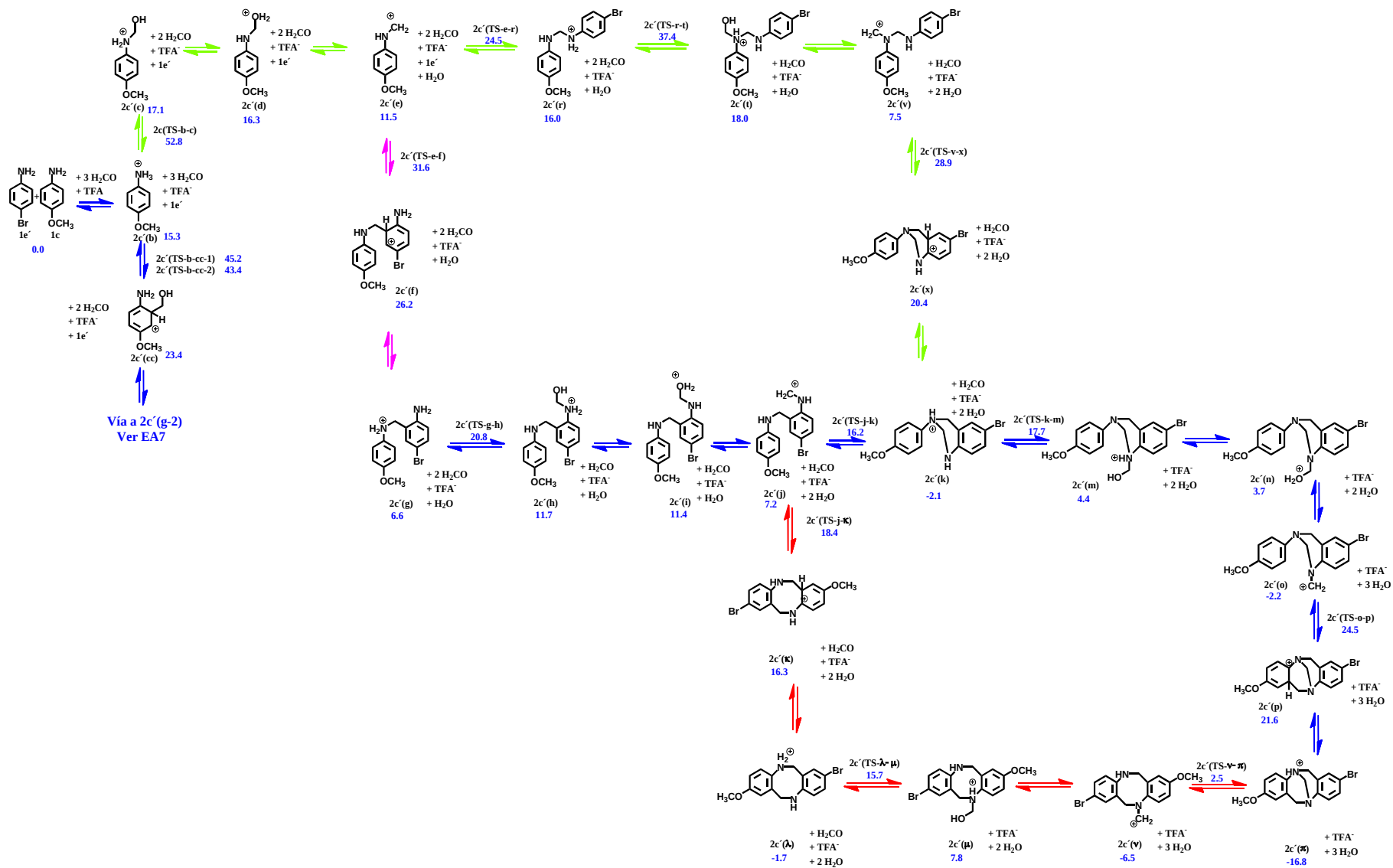
EA2. Ruta mecánica de 1e+1c→2c. Energías relativas y colores como en el Esquema 4.1 del capítulo 4. Los colores de las flechas corresponden a **Via I**, **Via II**, **Via III**, **Via IV** y **Via V**.



EA4. Ruta mecánica de 1e+1a→2a. Energías relativas y colores como en el Esquema 4.1 del capítulo 4. Los colores de las flechas corresponden a Via I, Via II, Via III, Via IV y Via V.

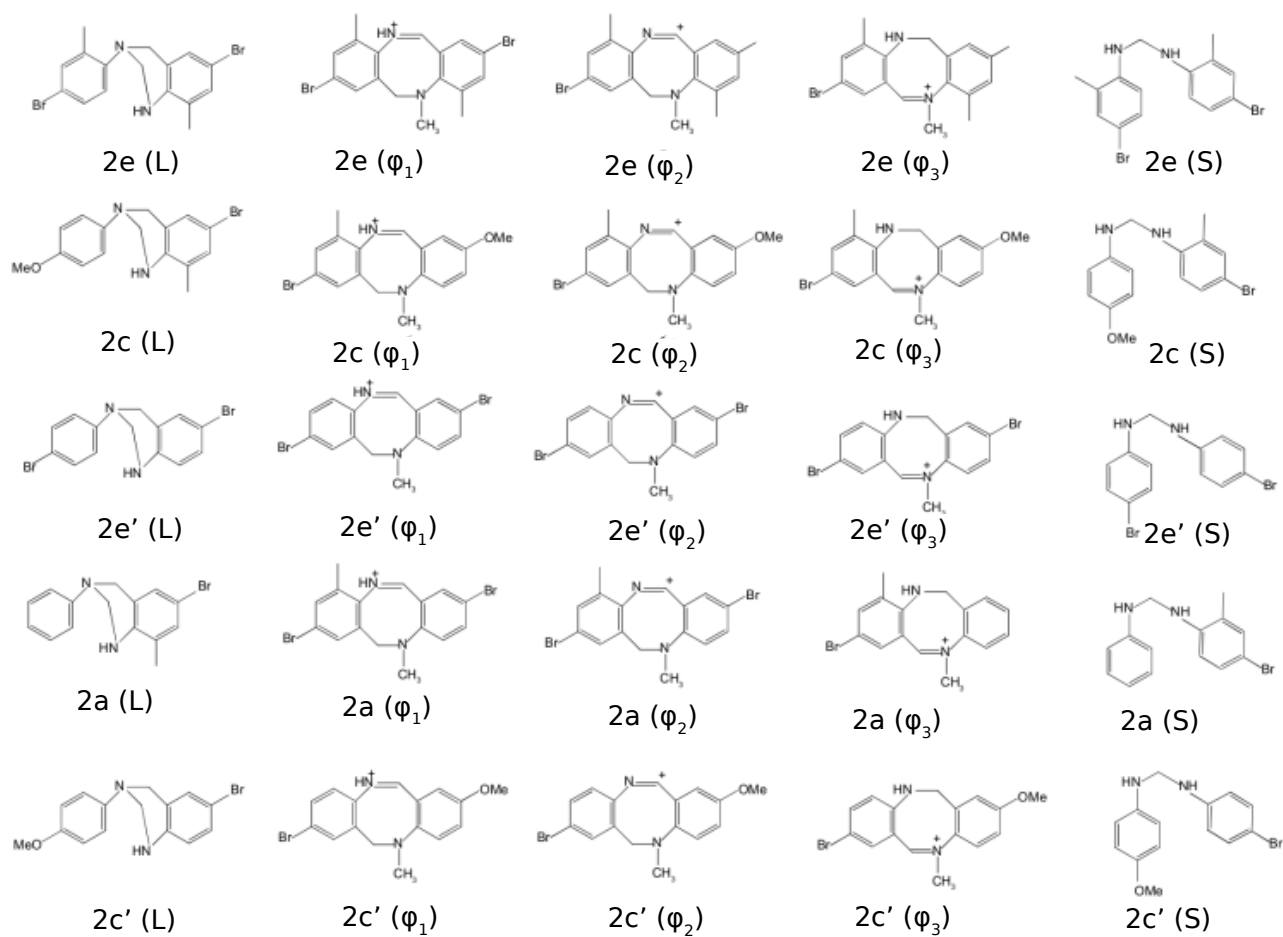


EA5. Ruta mecánica de 1e+1a→2a. Energías relativas y colores como en el Esquema 4.1 del capítulo 4. Los colores de las flechas corresponden a **Via I, **Via II**, **Via III**, **Via IV** y **Via V**.**



EA6. Ruta mecánica de $1e'$ + $1c$ → $2c'$. Energías relativas y colores como en el Esquema 4.1 del capítulo 4. Los colores de las flechas corresponden a **Via I**, **Via II**, **Via III**, **Via IV** y **Via V**.

Vías secundarias y tablas de energías de los compuestos analizados



FA1. Estructuras calculadas y no incluidas en los esquemas principales ni en la descripción del mecanismo.

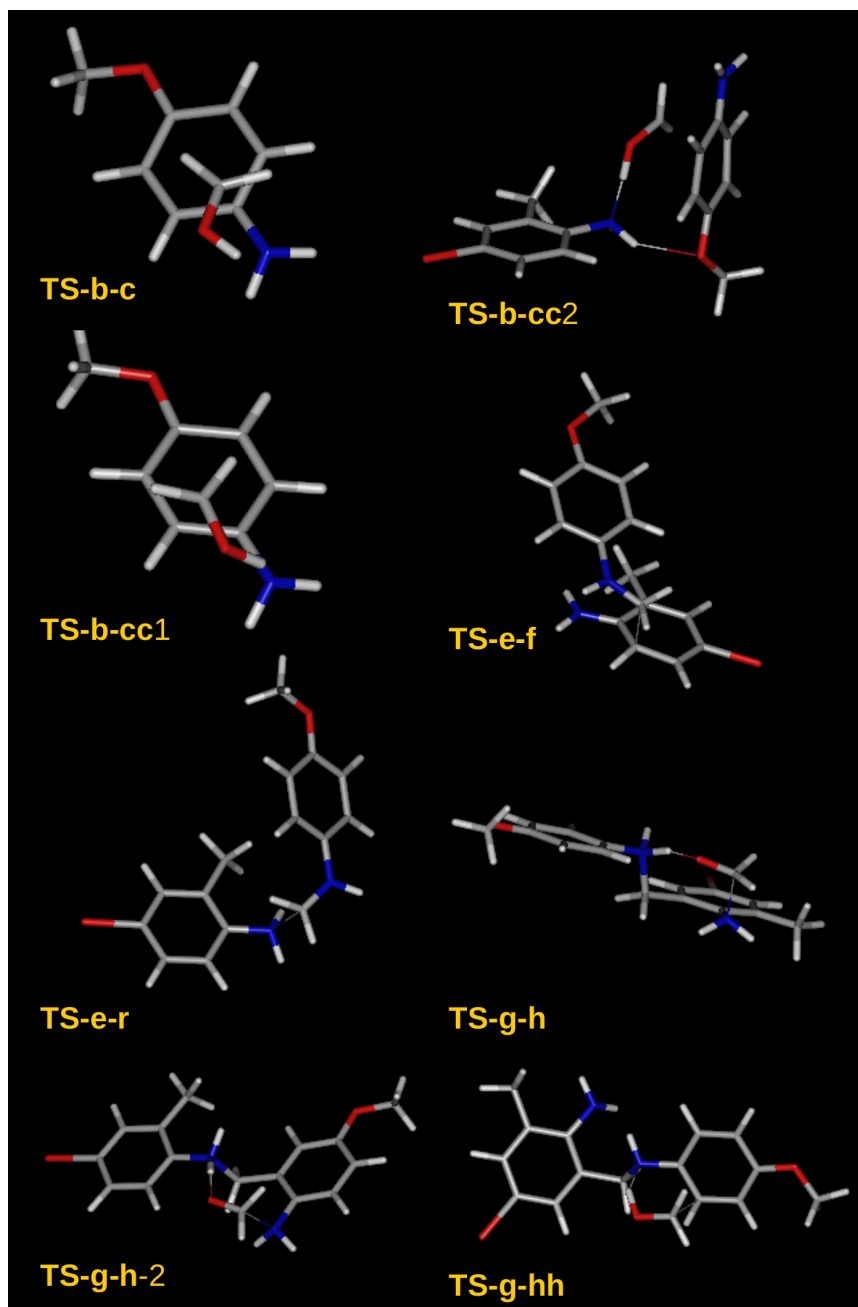


Figura A2. Estructuras de los principales TSs para la obtención de $1e + 1c \rightarrow 2c$. Parte 1.

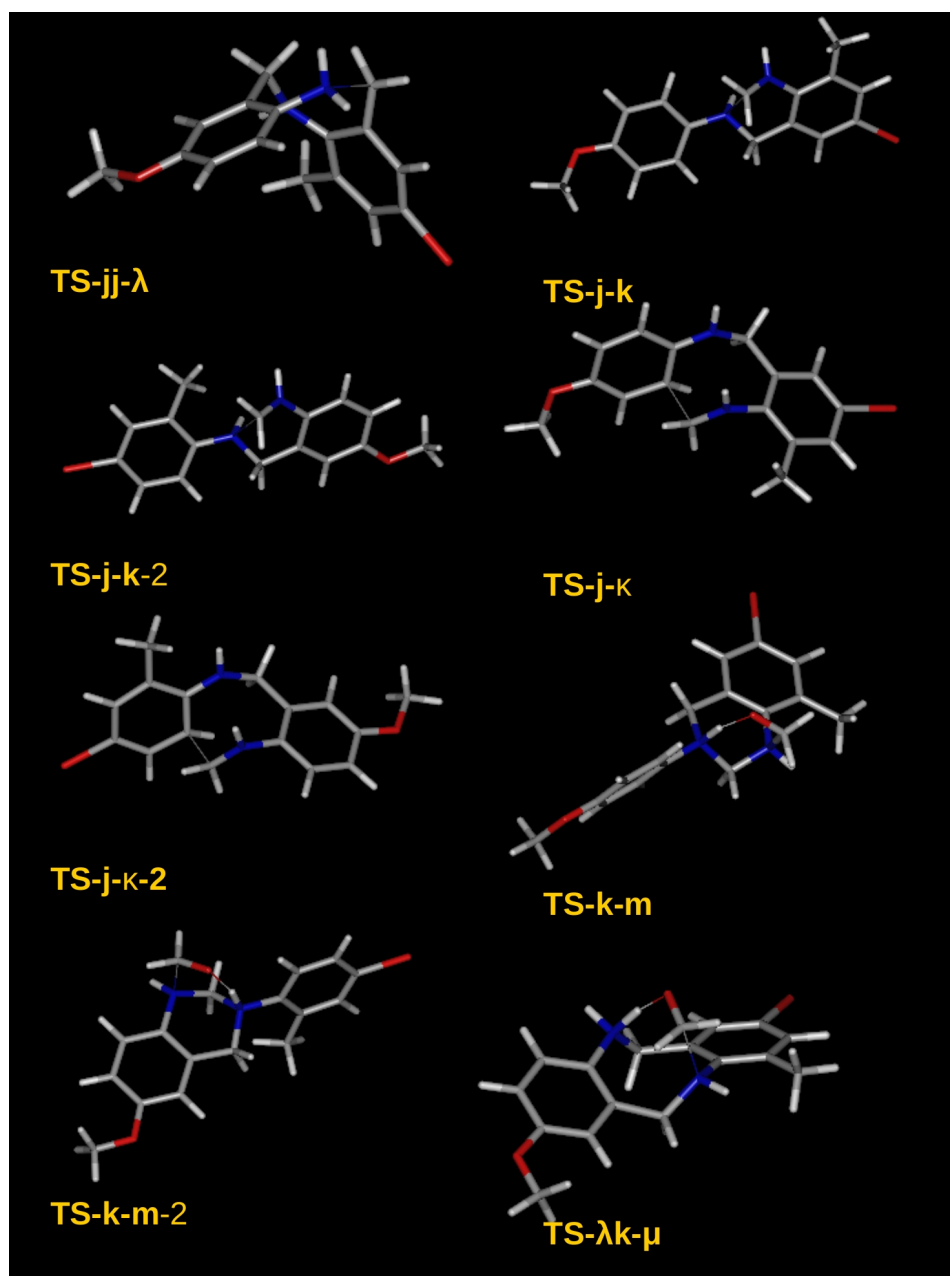
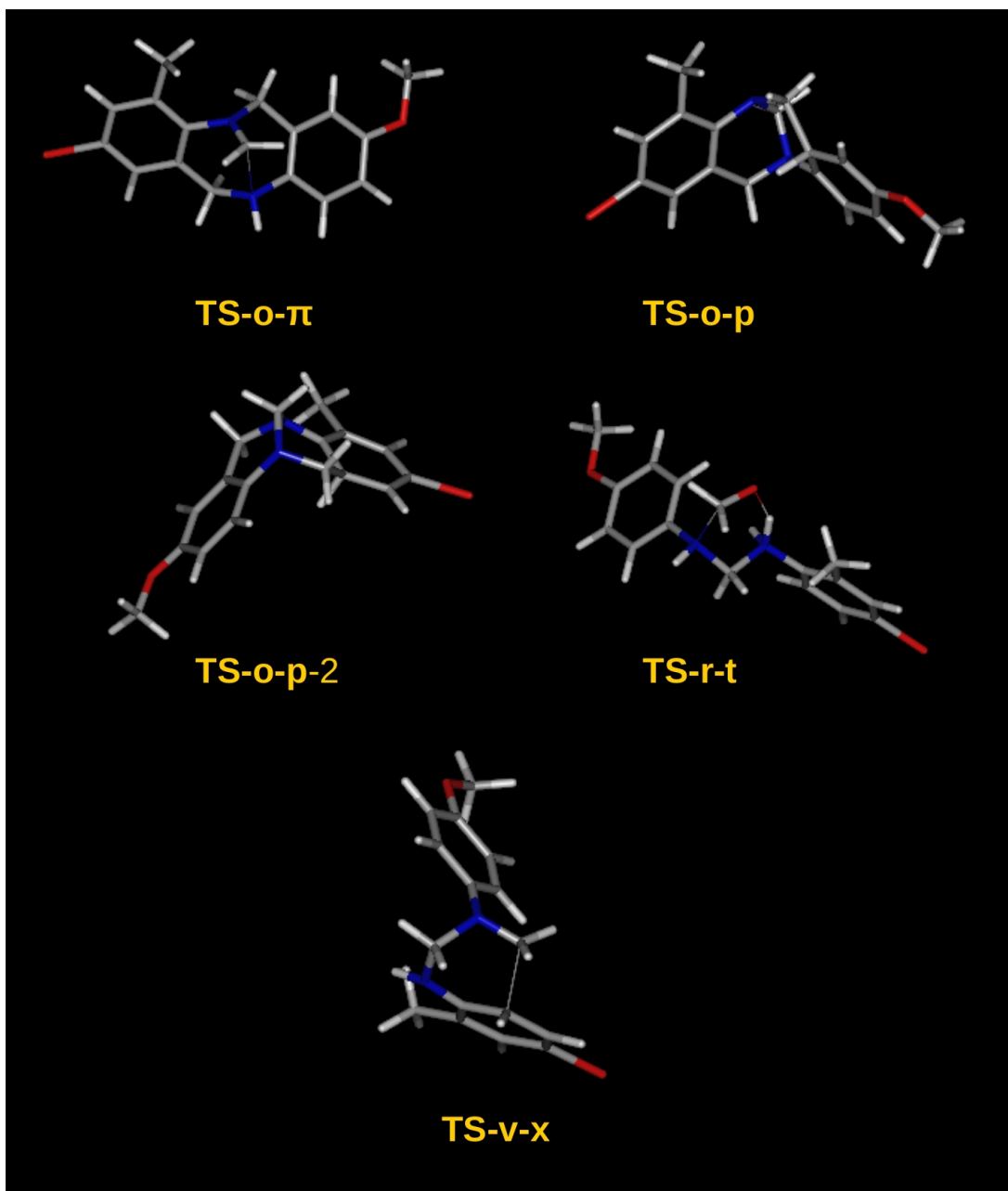


Figura A3. Estructuras de los principales TSs para la obtención de **1e+1c→2c**. Parte 2.

Figura A4. Estructuras de los principales TSs para la obtención de **1e+1c** \rightarrow **2c**. Parte 3.

TA1. Energía libre total de todos los puntos estacionarios calculados.

Reacción 1e+1e→2e			
Compuesto	G°(Hartree)	Compuesto	G°(Hartree)
H ₂ O	-76.4330	l	-5876.8769
TFA·	-526.3845	TS-k-m	-5991.7398
TFAH	-526.8171	n	-5991.7609
H ₂ CO	-114.4900	o	-5915.3430
H ₃ CO ⁺	-114.8454	q	-5915.3814
1e	-2900.3729	TS-o-p	-5915.2974
b	-2900.7724	p tau. 0	-5915.3090
TS-b-c	-3015.2063	p tau. 1	-5915.3665
TS-b-cc2	-3015.2192	p tau. 2	-5915.3665
TS-b-cc1	-5915.5970	TS-e-r	-5839.1840
cc	-3015.2493	r	-5839.2011
dd	-3015.2373	TS-r-t	-5953.6541
ee	-2938.8268	s	-5838.8014
TS-ee-g	-5839.1722	t	-5953.6880
TS-g-hh	-5953.6532	u	-5953.6904
hh	-5953.6812	TS-u-v	-5953.6721
ii	-5953.6661	v	-5877.2685
jj	-5877.2617	TS-v-x	-5877.2390
TS-jj-λ	-5877.2379	x	-5877.2560
c	-3015.2595	TS-j-κ	-5877.2570
d	-3015.2627	κ	-5991.7667
e	-2938.8342	λ	-5877.2875
TS-e-f	-5839.1802	TS-λ-μ	-5991.7478
f	-5839.1900	μ	-5991.7629
g	-5839.2180	ν	-5915.3479
TS-g-h	-5953.6832	φ1	-5915.3297
h	-5953.6994	φ2	-5915.2787
i	-5953.6986	φ3	-5915.3495
j	-5877.2737	TS-ν-π	-5915.3403
TS-j-k	-5877.2642	π	-5915.3665
k	-5877.2867		

TA2. Energía libre total de todos los puntos estacionarios calculados.

Reacción 1e+1c→2c					
Compuesto	G°(Hartree)	Compuestp	G°(Hartree)	Compuesto	G°(Hartree)
H ₂ O	-76.4330	q-2	-3416.9473	p tau. 0	-3416.8611
TFA·	-526.3845	TS-o-p-2	-3416.8556	p tau. 1	-3416.9190
TFAH	-526.8171	p-2	-3416.8608	p tau.2	-3416.9230
H ₂ CO	-114.4900	TS-g-hh	-3455.2081	TS-e-r	-3340.7493
H ₃ CO ⁺	-114.8454	hh	-3455.2305	r	-3340.7532
1e	-2900.3729	ii	-3455.2106	TS-r-t	-3455.2081
1c	-401.9193	jj	-3378.8122	s	-3340.3481
b	-402.3275	TS-jj-λ	-3378.7931	t	-3455.2444
TS-b-cc2	-516.7726	c	-516.8145	u	-3455.2451
TS-b-c	-516.7577	d	-516.8159	TS-u-v	-3455.2249
TS-b-cc1	-3417.1427	e	-440.3905	v	-3378.8254
cc	-516.8045	TS-e-f	-3340.7322	TS-v-x	-3378.7939
dd	-516.9460	f	-3340.7401	x	-3378.8085
ee	-440.3828	g	-3340.7710	TS-j-κ	-3378.8103
TS-ee-g	-3340.7335	TS-g-h	-3455.2391	κ	-3378.8143
g-2	-3340.7677	h	-3455.2515	λ	-3378.4245
TS-g-h-2	-3455.2382	i	-3455.2484	λ1	-3378.8381
h-2	-3455.2519	j	-3378.8253	λ2	-3378.8411
i-2	-3455.2550	TS-j-k	-3378.8131	TS-λ-μ	-3493.3013
j-2	-3378.8280	k	-3378.8426	μ	-3493.3145
TS-j-k-2	-3378.8197	l	-3378.4268	ν	-3416.9047
TS-j-κ-2	-3378.8093	TS-k-m	-3493.3006	ν tau. 2	-3416.8924
κ-2	-3378.8131	m	-3493.3214	TS-ν-π	-3416.8926
k-2	-3378.8312	n	-3493.3120	π	-3416.9239
TS-k-m-2	-3493.2940	o	-3416.8957	φ1	-3416.8393
m-2	-3493.3234	q	-3416.9354	φ2	-3416.8887
n-2	-3493.3306	TS-o-p	-3416.8524	φ3	-3416.8942
o-2	-3416.9028				

TA3. Energía libre total de todos los puntos estacionarios calculados.

Reacción $1e'+1e'\rightarrow 2e'$					
Compuesto	G°(Hartree)	Compuesto	G°(Hartree)	Compuesto	G°(Hartree)
H ₂ O	-76.4330	g	-5760.6626	TS-v-x	-5798.6865
TFA ⁻	-526.3845	TS-g-h	-5875.1319	x	-5798.7039
TFAH	-526.8171	h	-5875.1491	TS-j-κ	-5798.7026
H ₂ CO	-114.4900	i	-5875.1507	κ	-5798.7041
H ₃ CO ⁺	-114.8454	j	-5798.7243	λ	-5798.7340
H ₂	-1.1727	TS-j-k	-5798.7111	TS-λ-μ	-5913.1971
1e'	-2861.0962	k	-5798.7336	μ	-5913.2138
b	-2861.4950	l	-5798.3252	v	-5836.7971
TS-b-c	-2975.9310	TS-k-m	-5913.1933	φ1	-5836.7288
TS-b-cc2	-2975.9415	m	-5913.2182	φ2	-5836.7807
TS-b-cc1	-5837.0432	n	-5913.2223	φ3	-5836.7863
cc	-2975.9707	o	-5836.7950	TS-v-π	-5836.7864
dd	-2975.9603	q	-5836.8388	π	-5836.8144
ee	-2899.5486	TS-o-p	-5836.7432	TS-o-oii	-8697.8717
TS-ee-g	-5760.6235	p tau. 0	-5836.7548	o-ii	-8697.8834
TS-g-hh	-5875.1000	p tau. 1	-5836.8144	o-ii-tau	-8697.8771
hh	-5875.1259	p tau. 2	-5836.8144	TS-ii-iii	-8812.3383
ii	-5875.1131	TS-e-r	-5760.6314	o-iii	-8812.3635
jj	-5798.7083	r	-5760.6509	o-iv	-8735.9443
TS-jj-λ	-5798.6885	TS-r-t	-5875.1035	TS-iv-v	-8735.9107
c	-2975.9838	s	-5760.2493	o-v	-8735.9361
d	-2975.9842	t	-5875.1355	o-vi	-8735.9625
e	-2899.5574	u	-5875.1414	o-vii	-8735.9636
TS-e-f	-5760.6264	TS-u-v	-5875.1203	o-viii	-8734.8054
f	-5760.6338	v	-5798.7174	o-ix	-8734.7857

TA4. Energía libre total de todos los puntos estacionarios calculados.

Reacción 1e+1a→2a					
Compuesto	G°(Hartree)	Compuesto	G°(Hartree)	Compuesto	G°(Hartree)
H ₂ O	-76.4330	o	-3302.4045	ii	-3340.7331
TFA ⁻	-526.3845	q	-3302.4459	jj	-3264.3289
TFAH	-526.8171	TS-o-p	-3302.3751	TS-jj-λ	-3264.3122
H ₂ CO	-114.4900	p tau. 0	-3302.3791	TS-j-κ	-3264.3270
H ₃ CO ⁺	-114.8454	p tau. 1	-3302.4354	κ	-3378.8131
1e	-2900.3729	p tau. 2	-3302.4356	λ	-3263.9396
1a	-287.4380	g-2	-3226.2844	λ1	-3264.3554
b	-287.8417	TS-g-h-2	-3340.7541	λ2	-3264.3539
TS-b-c	-402.2755	h-2	-3340.7691	TS-λ-μ	-3378.8170
TS-b-cc2	-402.2883	i-2	-3340.7660	μ	-3378.8288
TS-b-cc1	-3302.6642	j-2	-3264.3413	v	-3302.4191
c	-402.3250	TS-j-k-2	-3264.3340	φ1	-3302.3557
d	-402.3303	TS-j-κ-2	-3264.3247	φ2	-3302.4068
e	-325.8997	κ-2	-3264.3310	φ3	-3302.4090
TS-e-f	-3226.2494	k-2	-3264.3490	TS-v-π	-3302.4107
f	-3226.2545	TS-k-m-2	-3378.8099	π	-3302.4356
g	-3226.2760	m-2	-3378.8371	TS-e-r	-3226.2543
TS-g-h	-3340.7527	n-2	-3378.8433	r	-3226.2656
h	-3340.7681	o-2	-3302.4152	TS-r-t	-3340.7252
i	-3340.7660	q-2	-3302.4625	s	-3225.8634
j	-3264.3389	p-2	-3302.3771	t	-3340.7519
TS-j-k	-3264.3320	cc	-402.3203	u	-3340.7616
k	-3264.3553	dd	-402.3056	TS-u-v	-3340.7399
l	-3263.9414	ee	-325.8969	v	-3264.3353
TS-k-m	-3378.8159	TS-ee-g	-3226.2520	TS-v-x	-3264.3084
m	-3378.8359	TS-g-hh	-3340.7238	x	-3264.3206
n	-3378.8291	hh	-3340.7486		

TA5. Energía libre total de todos los puntos estacionarios calculados.

Reacción 1e'+1c→2c'					
Compuesto	G°(Hartree)	Compuesto	G°(Hartree)	Compuesto	G°(Hartree)
H ₂ O	-76.4330	o	-3377.6225	ii	-3415.9389
TFA ⁻	-526.3845	q	-3377.6701	jj	-3339.5225
TFAH	-526.8171	TS-o-p	-3377.5799	TS-jj-λ	-3339.5160
H ₂ CO	-114.4900	p tau. 0	-3377.5846	TS-j-κ	-3339.5327
H ₃ CO ⁺	-114.8454	p tau. 1	-3377.6435	κ	-3339.5361
1e'	-2861.0962	p tau. 2	-3377.6459	λ	-3339.1492
1c	-401.9193	g-2	-3301.4926	λ1	-3339.5621
b	-402.3275	TS-g-h-2	-3415.9623	λ2	-3339.5647
TS-b-cc1	-3377.8689	h-2	-3415.9782	TS-λ-μ	-3454.0269
TS-b-cc2	-516.7726	i-2	-3415.9831	μ	-3454.0396
TS-b-c	-516.7577	j-2	-3339.5559	ν	-3377.6293
c	-516.8156	TS-j-k-2	-3339.5442	φ1	-3377.5593
d	-516.8159	TS-j-κ-2	-3339.5324	φ2	-3377.6106
e	-440.3905	κ-2	-3339.5356	φ3	-3377.6175
TS-e-f	-3301.4546	k-2	-3339.5606	TS-ν-π	-3377.6150
f	-3301.4626	TS-k-m-2	-3454.0229	π	-3377.6458
g	-3301.4944	m-2	-3454.0487	TS-e-r	-3301.4612
TS-g-h	-3415.9618	n-2	-3454.0530	r	-3301.4796
h	-3415.9763	o-2	-3377.6270	TS-r-t	-3415.9353
i	-3415.9767	q-2	-3377.6707	s	-3301.0720
j	-3339.5506	p-2	-3377.5826	t	-3415.9664
TS-j-k	-3339.5361	cc	-516.9659	u	-3415.9708
k	-3339.5653	dd	-516.9460	TS-u-v	-3415.9489
l	-3339.1500	ee	-440.3828	v	-3339.5501
TS-k-m	-3454.0238	TS-g-hh	-3415.9323	TS-v-x	-3339.5159
m	-3454.0449	hh	-3415.9510	x	-3339.5296
n	-3454.0460				