

Universidad Nacional de Córdoba

Facultad de Ciencias Químicas

Departamento de Química Orgánica

Laboratorio de Síntesis Orgánica Asistida por Modelado
Molecular

Instituto de Investigaciones en Físico-Química de Córdoba
(INFIQC – CONICET)

Derivados de resorcinarenos:

Síntesis mediante metodologías no
convencionales, estudio del mecanismo de
reacción y reconocimiento de interconversión
estructural por resonancia magnética nuclear.

TESIS DOCTORAL

Dafne Saporito

Córdoba

~ 2020 ~

TESIS DE DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

DIRECTORA

Dra. M. Teresa Baumgartner
(FCQ - UNC)

COMISIÓN EVALUADORA

Dr. Tomás C. Tempesti
(FCQ - UNC)

Dra. Susana Núñez Montoya
(FCQ - UNC)

Dr. Fabio Malanca
(FCQ - UNC)

EVALUADOR EXTERNO

Dr. Juan Manuel Lázaro Martínez
(FFyB - UBA)



¡Muchas gracias!

“No es la conciencia de los hombres la que determina su existencia, sino, al contrario, es su existencia social la que determina su conciencia” (K. M.). Somos seres sociales. La individualidad es un concepto útil, pero que poco aplica al desarrollo de la ciencia, la educación y la extensión. Por eso te agradezco (por algo lees estas palabras). Incluso, de no habernos conocido, estás resignificando y valorando los datos obtenidos y sistematizados a lo largo de esta tesis doctoral. Así que a vos, muchas gracias.

Además, quiero mencionar a quienes de manera más directa se involucraron en el desarrollo de esta tesis.

A las personas que habitan y construyen las instituciones que me otorgaron la posibilidad de acceder a este grado de estudios, de manera gratuita e incluso financiada: CONICET, Facultad de Ciencias Químicas, SECyT, FONCYT, INFIQC.

A la comisión evaluadora. Quienes amablemente aceptaron ser parte de esta tesis desde mucho antes de comenzar (Tere y Tomi), desde los inicios (Dr. Fabio Malanca y Dra. Susana Nuñez Montoya) y en su momento cúlmine (Dr. Juan Manuel Lázaro Martínez).

¡A grandes colaboradores! Dra. Gabriela Borosky, Dra. Manuela E. García y Dr. Marcelo Puiatti. Paciencia es un término que les queda ínfimo.

A cada ser del departamento de orgánica y del grupo de investigación; quienes hicieron posible el *aprendizaje...* desde el manejo de equipos a la participación en asambleas y comisiones de gestión (del aprendizaje, mas no del agradecimiento, quedan excluidos Kike, Gloria y Julio que jamás me vieron hacer bien los papeles).

Un particular agradecimiento a Alexandra Elbakyan, la Robin Hood de la ciencia, por romper las barreras que impiden el libre acceso a la literatura científica con su proyecto “Sci-Hub”.

A cada uno de quienes luchan diariamente por mantener una educación laica, pública y gratuita y un sistema científico de calidad; desde las aulas hasta las calles. Especial mención a la agrupación 15 de junio, por ser un espacio lleno de ideales, trabajo y amor. Gracias por permitirme ser parte de la generación del CUETP y allanar un poquito el camino de los estudiantes trabajadores y/o con personas a cargo. Y por el resto de proyectos que no vimos aprobarse en su momento, pero que ahora corren vigentes =). También gracias a la Asamblea CyT Córdoba y Adiuc; fueron hermosas marchas, navidades y luchas juntas.

A cada olímpica y olímpico con quien compartí Puerto Madryn, Corrientes, Córdoba, Tucumán... y cada minuto entremedio. Fundamentalmente, a les que se animaron a seguirme en exitosos y descabellados espacios artísticos. Serán por siempre mi Aleph.

A cada integrante de los equipos de cheerleading: Cotorros, Blue birds y Fire. Especialmente a Valeria Ruffinato, quien además de transmitir conocimientos desde la explicación y el ejemplo, nos hizo desarrollar valores y comprender el sentido del *equipo*.

A les constantes comidistas (pero sobretodo a LaCalor).

A las incondicionales Coti, Ale, Bere, Yeyi, Bel... y Vitto.

A May, Consu y Meli; los pilares a lo largo de los años.

A Nani, mi diseñadora gráfica y compañera de recitales, militancia, clases y after office.

A les estudiantes y ayudantes con quienes compartimos cada aula, laboratorio y clase pública. Responsables desde 2012 de los llantos de alegría. Gracias por sus rótulos para el guardapolvo, cartas, mails, audios, mensajes, comidas, listas de canciones y frases como la del “estante de oro”.

Por un momento, creí que yo les enseñaba a ustedes.

..Y a mi clon en el mundo, Vic, a quien va dirigida esta tesis doctoral..

A Vic..

Resumen

Los resorcinarenos son macrociclos orgánicos formados por cuatro unidades de resorcinol y un aldehído de interés, cuya estructura mantiene una cavidad con la capacidad de complejar diferentes especies. Esta cavidad puede hacerse más rígida alquilando los oxhidrilos superiores libres del resorcinol, generando lo que se conoce como cavitandos.

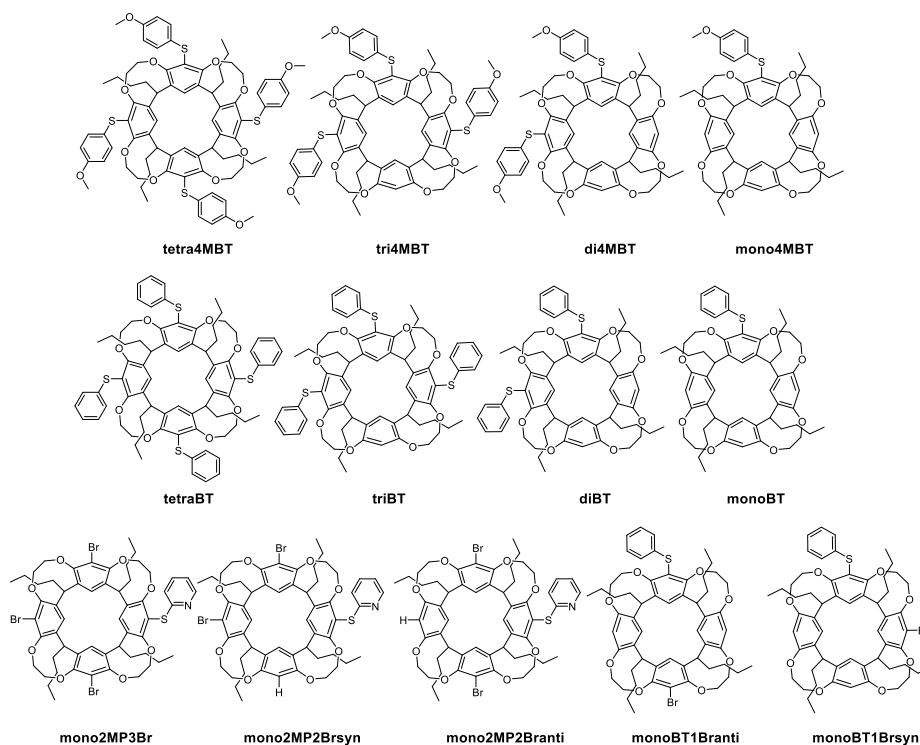
Debido a las vastas aplicaciones de resorcinarenos y cavitandos (fases estacionarias quirales, sensores específicos de metales, antioxidantes, antibacteriales, receptores de huéspedes biológicamente relevantes, materiales fotorefractivos o fluorescentes para diagnóstico por imágenes y su capacidad de generar autoensamblados, entre otras), es que se eligieron estas moléculas como objeto de estudio de esta tesis doctoral.

El objetivo fue sintetizar nuevos resorcinarenos funcionalizados, particularmente en la posición de carbono 2 (C_2), mediante reacciones de sustitución nucleofílica radicalaria fotoinducida. Esto se propone como alternativa a las actuales metodologías, las cuales implican el uso de catalizadores, ligandos, altas temperaturas o reactivos específicos. De esta manera, se buscó obtener macrociclos con un aumento en las dimensiones de la cavidad (tanto en diámetro como en altura) y un agregado de grupos funcionales en su periferia. Para lograrlo, se plantearon dos alternativas: la modificación directa de resorcinarenos y la derivatización del resorcinol (su precursor) con la posterior formación del macrociclo.

Por otra parte, se planificó utilizar cálculos teóricos para proponer un mecanismo de reacción y elucidar características estructurales de los macrociclos. Por último, se buscó medir las interacciones sustrato-receptor de los nuevos macrociclos para estimar su posible aplicación como moléculas receptoras.

Entre los resultados de esta tesis doctoral, se logró la obtención de trece resorcinarenos no reportados en bibliografía (Esquema 1), utilizando la metodología propuesta, a partir de un resorcinareno tetra-bromado. Este sustrato fue derivatizado en la posición de C_2 con los aniones de 4-metoxibencenotiol, bencenotiol y 2-mercaptopiridina, a partir de reactivos comerciales y sin el uso de metales de transición. Los productos aislados fueron identificados mediante resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas de alta resolución y espectroscopía de fotoemisión de rayos X. Se determinó la

cantidad y posición de los sustituyentes y se verificó la presencia o ausencia de átomos de bromo y azufre en los macrociclos.



Esquema 1. Productos obtenidos a partir del cavitando tetra-bromado.

Al trabajar con aniones de bencenotiol y 4-metoxibencenotiol se modificaron las condiciones de reacción con la intención de obtener mayoritariamente producto tetra-sustituido (o mono-sustituido). Sin embargo, la metodología utilizada mostró ser poco selectiva para una sustitución dirigida.

Los cálculos teóricos, complementados a las evidencias experimentales, permitieron el planteo del mecanismo por el cual ocurren estas reacciones. De esta manera, se pudo proponer que la iniciación de estas reacciones de sustitución nucleofílica radicalaria fotoinducida, transcurre mediante una transferencia de electrón intermolecular desde el anión del nucleófilo en estado excitado.

La retención de halógenos, observada en los productos de las reacciones con 2-mercaptopiridina, se pudo explicar a partir del tipo de radical anión que se forma en la mono-sustitución, de la distribución electrónica en estos radicales aniones y del perfil de energía potencial de la segunda fragmentación de los átomos de C-Br.

Se analizó, además, el perfil termodinámico del mecanismo de reacción, demostrando que la formación de los productos de sustitución está termodinámicamente favorecida.

En cuanto a la caracterización de los productos aislados, se obtuvieron los espectros, las longitudes de onda máximas y los coeficientes de absorptividad molar de los cavitandos, y se estudió la fluorescencia de los productos, observando que ésta es baja.

Nuevamente con el apoyo de cálculos computacionales, una total asignación de las señales presentes en los espectros de resonancia magnética nuclear fue posible. Se concluyó que cada señal correspondiente a los protones del puente etilénico superior del cavitando es en realidad el resultado de dos señales colapsadas, debido a una interconversión de la molécula que ocurre en la escala de tiempo de adquisición del espectro de ^1H -RMN. Esta conversión es posible para todos los macrociclos, sin embargo, con la predicción de espectros de RMN se logró evidenciar que en el caso de los cavitandos no simétricos (mono- y tri-sustituidos), los isómeros conformacionales más estables son los que predominan en solución.

Respecto a la derivatización de los precursores de resorcinarenos, no se logró sustituir ni a resorcinol ni a su metil derivado, en agua como solvente (ni en dimetilsulfóxido), aun con diferentes sustratos y en distintas condiciones de reacción.

Sin embargo, se logró demostrar que distintos hidroxiarilos fueron efectivos nucleófilos en agua, capaces de ser sustituidos y formar productos no reportados. Incluso heterociclos provenientes de cierres de anillo intramoleculares fueron obtenidos en condiciones eficientes de iniciación y cambiando la fuente de irradiación por una lámpara LED.

Por último, pudo analizarse el comportamiento como receptor del cavitando tetra-bromado, tanto en solución como en fase gaseosa, mediante espectroscopía UV-Vis, resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C y espectrometría de masas. Las interacciones observadas fueron con el catión NH_4^+ , tetracloroetileno y distintas aminas aromáticas utilizadas. Sin embargo, fueron evidenciadas por un leve aumento de la absorbancia de **19** y sutiles diferencias en los corrimientos químicos por ^1H -RMN, por lo cual no pueden asegurarse que exista la formación de un complejo entre el huésped y el cavitando receptor. Mediante espectrometría de masas de alta resolución se podría inferir que existe complejamiento entre los cavitandos sintetizados no-bromados y moléculas de metanol.

Índice de abreviaturas

^1H -RMN	Resonancia magnética nuclear de protones
^{13}C -RMN	Resonancia magnética nuclear de carbonos
Abs	Absorbancia
ACN	Acetonitrilo
ArX	Sustrato aromático
C _{cav}	Carbono aromático del cavitando
C _E	Carbono alquílico del puente inferior entre anillos aromáticos de resorcinarenos
CG-MS	Cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas
CIS	En inglés: <i>Complexation induced shifts</i> - Corrimientos químicos inducidos
COSY	En inglés: <i>Correlation spectroscopy</i>
C _{sust}	Carbono aromático del sustituyente
DFT	Teoría del Funcional de la Densidad
DM	Dinámica Molecular
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DSD	Densidad de spin desapareado
Ec.	Ecuación
Ee	Energía de enlace
<i>Entrainment</i>	Molécula donora de electrones, permite la iniciación de la cadena radicalaria
EM	Espectrometría de masas
ESI	Ionización por electrospray
FTMA	Fluoruro de tetrametilamonio
GIAO	En inglés: <i>Gauge independent atomic orbital</i>
HA	Hidrógeno hacia arriba
HAi	Hidrógeno hacia arriba que interconvierte con HO
HAo	Hidrógeno hacia arriba que interconvierte con HI
HI	Hidrógeno interno o hacia dentro de la cavidad
HI _H	Hidrógeno interno ubicado lejos del sustituyente

HI _M	Hidrógeno interno ubicados “al medio” de la estructura rectangular
HMBC	En inglés: <i>Heteronuclear multiple bond correlation</i>
HE	Hidrógeno externo o hacia fuera de la cavidad
HE _{BT}	Hidrógeno externo ubicado cerca del sustituyente
HE _H	Hidrógeno externo ubicado lejos del sustituyente
HE _M	Hidrógeno externo ubicados “al medio” de la estructura rectangular
HOMO	En inglés: <i>Highest occupied molecular orbital</i> - Orbital molecular doblemente ocupado de mayor energía
HP	Hidrógenos del puente superior
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia
HPLC-MS	Cromatografía líquida de alta eficiencia acoplada a espectrometría de masa
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
HSQC	En inglés: <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
IFMA	Ioduro de feniltrimetilamonio
J	Constante de acoplamiento escalar
KO ^t Bu	<i>Tert</i> -butóxido de potasio
<i>m</i> -DNB	1,3-dinitrobenceno
LED	Diodo emisor de luz
LUMO	En inglés: <i>Lowest unoccupied molecular orbital</i> - Orbital molecular no ocupado de menor energía
NOE	En inglés: <i>Nuclear Overhauser effect</i>
Nu	Nucleófilo
Nu ⁻	Anión del nucleófilo
R	Sustituyente
RA	Radical anión
RA _σ	Radical anión con electrón extra en orbital molecular tipo σ (C-X)
RA _π	Radical anión con electrón extra en orbital molecular tipo π (Aromático)
reac.	Reacción

R_F	Relación de frentes (distancia recorrida de la señal de interés/distancia recorrida por la fase móvil)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMSD	Raíz de la desviación cuadrática media
SOMO	En inglés: <i>Singly occupied molecular orbital</i> - Orbital molecular simplemente ocupado
TCE	Tetracloroetileno
TE	Transferencia de electrón
TEi	Transferencia de electrón intramolecular
TEinter	Transferencia de electrón intermolecular
TLC	En inglés: <i>Thin layer chromatography</i> - cromatografía en placa delgada
TS	Estado de transición
u.a.	Unidades arbitrarias
UV-Vis	Ultravioleta - visible
X	Halogeno
X ⁻	Halogenuro
XPS	Espectroscopía de fotoemisión de rayos X
δ	Corrimiento químico de ¹ H o ¹³ C-RMN relativo al TMS
ΔG	Energía libre de Gibbs
ϵ	Coefficiente de absortividad molar
λ_{\max}	Longitud de onda máxima

1	1-bromo-2-naftol
2	2-naftol
3	BINOL
4	resorcinol
5	2-iodo- <i>N</i> -metilbenzamida
6	3-metoxifenol
7	4-iodoanisol
8	2-iodobenzamida
9	4-hidroxicumarina
10	9-fenantrol
11	<i>N</i> -(2-iodofenil)-acetamida
12	<i>N</i> -(2-(2-hidroxi-naftalen-1-il)fenil)acetamida
13	<i>N</i> -(2-iodofenil)-benzamida
14	5H-dibenzo[c,f]cromen-5-ona
15	6H-tribenzo[c,f,h]cromen-6-ona
16	benzamida
17	1-iodo-2-naftol
18	4-hidroxi-3-(2-hidroxi-naftalen-1-il)-2H-cromen-2-ona
19	cavitando tetra-bromado
20	4MBT, 4-metoxibencenotiol
21	BT, SPh, bencenotiol
22	2MP, SPir, 2-mercaptopiridina
23	4-mercaptopiridina
24	4-bromoanisol
25	4-hidroxitiofenol
26	4-aminotiofenol
27	2-aminotiofenol

Índice general

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	1
1.1. Introducción a los macrociclos seleccionados	2
1.1.1. Resorcinarenos	2
1.1.2. Cavitandos	4
1.1.3. Funcionalización de resorcinarenos	5
1.1.4. Aplicaciones de resorcinarenos y cavitandos derivatizados	9
1.2. Reacciones de sustitución nucleofílica radicalaria fotoinducidas	10
1.2.2. Mecanismo general	11
1.2.3. Consideraciones particulares sobre las etapas.....	13
1.3. Objetivos.....	17
1.3.1. Objetivo general	17
1.3.2. Objetivos específicos	17
1.4. Referencias	18
2. DERIVATIZACIÓN DE PRECURSORES DE RESORCINARENOS Y OTROS HIDROXIARILOS MEDIANTE REACCIONES FOTOINDUCIDAS EN AGUA	21
2.1. Introducción.....	22
2.1.1. Estrategias sintéticas para la formación de enlaces carbono-carbono	22
2.2. Objetivos.....	25
2.3. Derivatización de resorcinol	26
2.4. Derivatización de 3-metoxifenol.....	29
2.5. Extensión de la metodología a otros nucleófilos de hidroxiarilos en agua	33
2.5.1. Reacciones fotoinducidas en agua con 2-naftol como nucleófilo	34
2.5.2. Síntesis de cumarinas π -extendidas a partir de 2-naftol	36
2.5.4. Reacciones fotoinducidas en agua con 2-naftol con otra fuente de iniciación.....	39
2.5.1. Reacciones fotoinducidas en agua con 4-hidroxycumarina como nucleófilo.....	40
2.6. Conclusiones	41
2.7. Sección experimental	42
2.7.1. Instrumental de Análisis	42
2.7.2. Métodos de cuantificación	44
2.7.3. Métodos computacionales.....	44
2.7.4. Materiales generales y reactivos	44
2.7.5. Métodos sintéticos generales	45

2.7.6. Caracterización de productos	47
2.8. Referencias	50

3. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE CAVITANDOS MEDIANTE REACCIONES FOTOESTIMULADAS

3.1. Introducción.....	54
3.1.1. Cavitando tetra-halogenado como sustrato.....	55
3.2. Objetivo.....	56
3.3. Reacciones con nucleófilos derivados de ariltioles.....	57
3.3.1. Reacciones fotoinducidas de 19 con el anión de 4-metoxibencenotiol como nucleófilo.....	57
3.3.2. Reacciones fotoinducidas de 19 con el anión de bencenotiol como nucleófilo	63
3.3.3. Reacciones fotoinducidas de 19 con nucleófilos derivados de mercaptopiridina	65
3.3.4. Reacciones fotoinducidas de 4-bromoanisol con nucleófilos derivados del bencenotiol.....	67
3.3.5. Reacciones fotoinducidas de 19 con nucleófilos derivados de bencenotiol.....	69
3.4. Reacciones con nucleófilos derivados de arilcetonas.....	70
3.5. Identificación de productos.....	71
3.5.1. Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	71
3.5.2. Espectroscopía de fotoemisión de rayos X (XPS).....	75
3.6. Resorcinareno como nucleófilo	79
3.7. Conclusiones.....	79
3.8. Sección experimental	80
3.8.1. Instrumental de Análisis	80
3.8.2. Materiales generales y reactivos	81
3.8.3. Métodos sintéticos generales	82
3.8.4. Caracterización de productos	83
3.9. Referencias	88

4. DIFERENCIAS MECANÍSTICAS DE LAS REACCIONES DEL CAVITANDO TETRA-BROMADO CON DIFERENTES NUCLEÓFILOS TIOLADOS.....

4.1. Introducción.....	90
4.2. Objetivos.....	92
4.3. Resultados.....	92
4.3.1. Optimización de estructuras.....	92
4.3.3. Iniciación - Etapa “A”	97
4.3.4. Acople - Etapa “C”	99
4.3.5. Transferencia de electrón intramolecular (etapa “E”) vs intermolecular (etapa “D”) ..	100
4.3.2. Termodinámica del mecanismo	107

4.4. Conclusiones	108
4.5. Sección experimental	109
4.5.1. Cálculo computacional	109
4.5.2. Espectros UV-VIS	109
4.6. Referencias	110

5. CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA DE LAS MOLÉCULAS AISLADAS.....111

5.1. Introducción.....	112
5.2. Objetivos.....	112
5.3. Caracterización por espectroscopía óptica UV-Vis.....	112
5.4. Caracterización por espectroscopía de fluorescencia	115
5.5. Caracterización de los protones del puente etilénico por RMN.....	117
5.5.1. Propuesta generada a partir de resultados de RMN.....	117
5.5.2. Inconsistencias en la propuesta generada	122
5.5.3. RMN en dos dimensiones, efecto nuclear overhauser y cálculo computacional	123
5.5.4. Hipótesis	126
5.5.5. Dinámicas moleculares.....	127
5.5.6. Predicción de espectros de ^1H y ^{13}C -RMN mediante cálculo computacional.....	131
5.6. Conclusiones.....	142
5.7. Sección experimental	143
5.7.1. Metodologías generales	143
5.7.2. Métodos computacionales.....	143
5.8. Referencias	144

6. ANÁLISIS DE INTERACCIONES EN SOLUCIÓN ENTRE MOLÉCULAS HUÉSPED Y CAVITANDOS..... 145

6.1. Introducción.....	146
6.1.1 Metodologías para la determinación de interacciones	147
6.2. Objetivos.....	148
6.3. Resultados.....	149
6.3.1. Experimento con cationes mediante espectroscopía UV-Vis y RMN.....	149
6.3.2. Experimento con pinacolona y 4-nitroacetofenona mediante espectroscopía UV-Vis	157
6.3.3. Experimento con aminas cuaternarias mediante espectroscopía UV-Vis.....	159
6.3.4. Experimento con tetracloroetileno mediante espectroscopía UV-Vis, RMN y ESI-MS	162
6.3.5. Análisis de interacción de cavitandos sintetizados con metanol.....	168
6.4. Conclusiones.....	170
6.5. Sección experimental	171

6.5.1. Espectros UV-VIS.....	171
6.5.2. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear	171
6.5.3. Espectrometría de masas de alta resolución.....	171
6.6. Referencias	172
7. CONCLUSIONES.....	173

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1.1. Introducción a los macrociclos seleccionados	2
1.1.1. Resorcinarenos.....	2
1.1.2. Cavitandos	4
1.1.3. Funcionalización de resorcinarenos	5
1.1.4. Aplicaciones de resorcinarenos y cavitandos derivatizados	9
1.2. Reacciones de sustitución nucleofílica radicalaria fotoinducidas	10
1.2.2. Mecanismo general	11
1.2.3. Consideraciones particulares sobre las etapas	13
1.3. Objetivos	17
1.3.1. Objetivo general.....	17
1.3.2. Objetivos específicos	17
1.4. Referencias	18

1.1. Introducción a los macrociclos seleccionados

Entre la diversidad de moléculas orgánicas capaces de unirse con otras especies para producir complejos del tipo “receptor-huésped”, se encuentran los cavitandos (con una cavidad intramolecular permanente) y los clatrandos (que forman una cavidad extramolecular).^[1] Algunos ejemplos de cavitandos son las ciclodextrinas, los calixarenos y los resorcinarenos. Entre estos, los resorcinarenos se destacan por formar una única estructura, con exactamente cuatro unidades de 3-hidroxifenol (resorcinol).

1.1.1. Resorcinarenos

Los resorcinarenos^[2] son moléculas orgánicas formadas a partir de la condensación de un aldehído con resorcinol. Esta estructura presenta cuatro anillos aromáticos unidos por un puente metilénico en su borde inferior y siendo el aldehído utilizado el que determina la naturaleza de la cadena inferior “R” (Fig. 1.1).

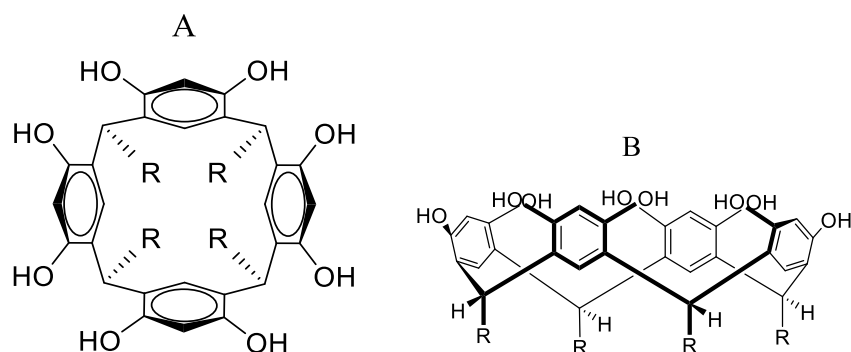
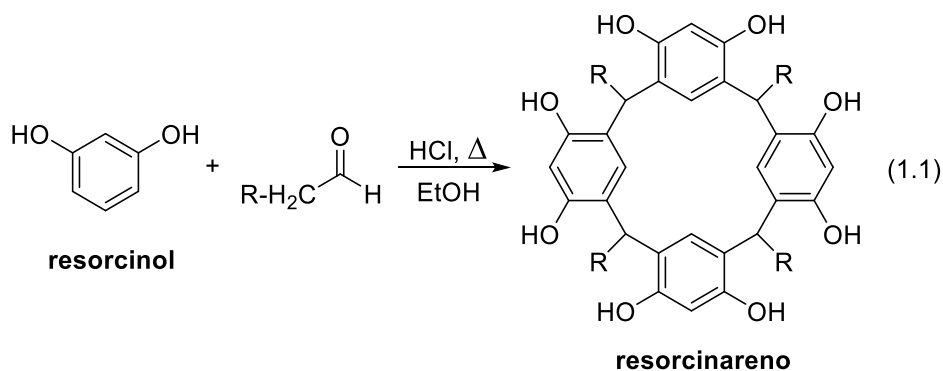


Fig. 1.1. Estructura del resorcinareno desde arriba (a) y desde frente (b).

Estos macrociclos se obtienen con excelentes rendimientos (90 a 99%) luego de 48 h de reflujo en etanol y catálisis ácida (Ec. 1.1).^[3] No obstante, existen diferentes estrategias sintéticas que permiten obtener este producto en solo minutos de reacción.^[4,5]



Estas reacciones *one-pot* (una sola etapa de síntesis) no requieren la utilización de *templates* o técnicas de alta dilución que favorezcan el ciclado frente a una polimerización lineal, las cuales son estrategias comúnmente utilizadas en la preparación de otros macrociclos.^[1]

Como ya se mencionó, la única estructura obtenida de esta reacción es el tetrámero (4 unidades de resorcinol). En los únicos casos en los que se observaron problemas en la su formación es cuando el resorcinol está sustituido por grupos tomadores de electrones (NO_2 o Br) en el carbono 2 (C_2)^[6] o cuando el aldehído es formaldehído. La rápida ciclación del tetrámero está relacionada con su conformación, ya que esta estructura se pliega debido a la capacidad de formar uniones puente hidrógeno entre los grupos oxhidrilo de unidades de resorcinol contiguas.

Los resorcinarenos no son moléculas planas, por ende, existen diferentes isómeros conformacionales. Se han identificado diferentes configuraciones (mediante técnicas como ^1H -RMN, rayos X y dicroísmo circular)^[6,7,8] y sus nombres y simetrías se presentan a continuación: corona (C_{4v}), bote (C_{2v}), silla (C_{2h}), diamante (C_s) y ensilladura (D_{2d}) (Fig. 1.2).

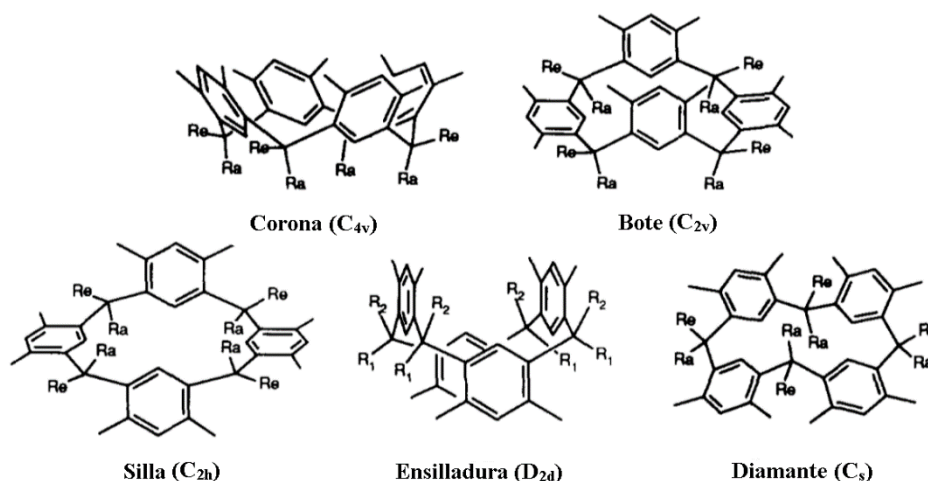


Fig. 1.2. Conformaciones de resorcinarenos.

Sin embargo, las simetrías más importantes son C_{4v} y C_{2v} . Si se utilizan aldehídos alifáticos en la síntesis de resorcinarenos sólo se identifican productos con simetría C_{4v} , mientras que si se emplean aldehídos aromáticos la relación varía.^[6] Esta

estereoselectividad es atribuida a la alta estabilidad del tetrámero formado y a la baja solubilidad en el medio ácido de síntesis.

Los resorcinarenos presentan un pK_{a4} cercano a 9,4 en acetona-agua deuterada, valor menor al pK_a del resorcinol prácticamente en dos unidades.^[9,10] Los últimos cuatro oxhidrilos no pueden desprotonarse, siquiera utilizando bases fuertes como $NaOCH_3$, debido a la alta estabilidad del tetrafenolato debido a la presencia de cuatro puentes hidrógeno intramoleculares en su molécula (Fig. 1.3). Estas propiedades le confieren a estos macrociclos gran solubilidad en soluciones acuosas básicas.

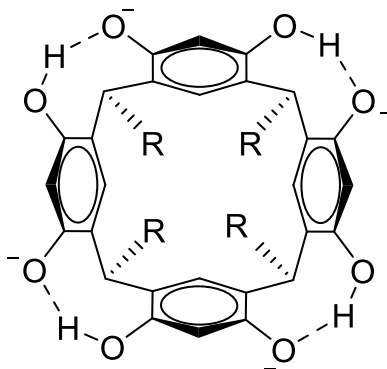


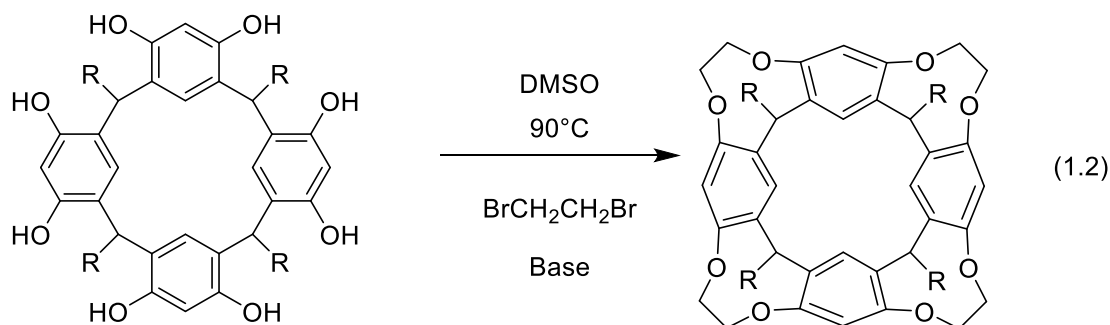
Fig. 1.3. Estructura del resorcinareno tetra-anión.

1.1.2. Cavitandos

Las moléculas que poseen una cavidad intrínseca presente tanto en estado sólido como en solución se denominan cavitandos. Estos funcionan como recipientes moleculares con una superficie cóncava forzada y generalmente abierta en un extremo.^[1] Los resorcinarenos pueden transformarse en cavitandos al eterificar los oxhidrilos del borde superior.^[11,12] A diferencia de los resorcinarenos, estas estructuras son rígidas y poco solubles en medio acuoso, sin embargo, la variedad de posibilidades de eterificación de dichos oxhidrilos (con arilos funcionalizados, éteres corona, heterociclos, puentes de silicio, de fósforo, especies cargadas, sustituciones diferenciales, etc.) le brinda versátiles aplicaciones.^[13,14, 15,16,17]

La manera de generar cavitandos con puentes alquílicos es mediante la reacción del resorcinareno con un alcano di-halogenado en sus extremos y calentamiento (Ec.

1.2).^[18] Existen cavitandos con puentes metilénicos, etilénicos y propilénicos,^[19] no obstante, los más estudiados han sido los metilénicos.



1.1.3. Funcionalización de resorcinarenos

Los resorcinarenos pueden ser derivatizados principalmente en tres posiciones; en los oxhidrilos del borde superior, en los puentes metilénicos inferiores (provenientes del aldehído utilizado en la síntesis) o en la posición C₂ (Fig. 1.4).

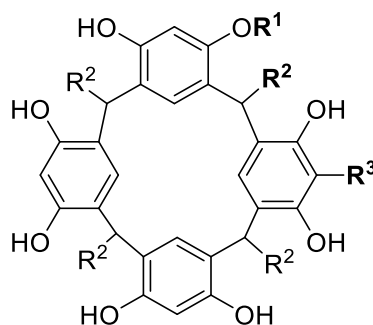


Fig. 1.4. Posiciones de funcionalización de resorcinarenos.

R¹ = oxhidrilos superiores, R² = cadenas inferiores, R³ = C₂.

1.1.3.1. Posiciones de derivatización

No solo “cavitandos” se obtienen desde la funcionalización de los oxhidrilos (R¹), sino también derivados acilados, los cuales proveen una distribución muy particular de productos.^[20] Grupos tosilo y arilcarbonilos también son utilizados para obtener mejor capacidad complejante de cationes (Fig. 1.5).^[21]

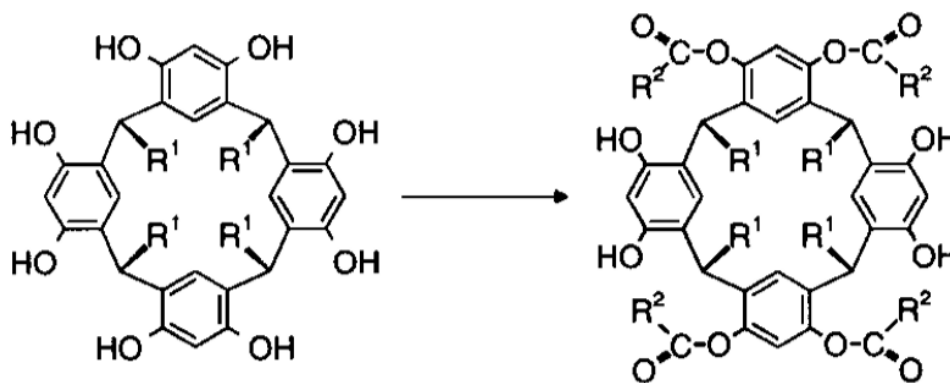


Fig. 1.5. Sustitución desde oxhidrilo superior.^[20]

Existen incluso funcionalizaciones híbridas, donde los sustituyentes se incorporan al oxhidrilo fenólico y al C₂ al mismo tiempo (Fig. 1.6).^[22]

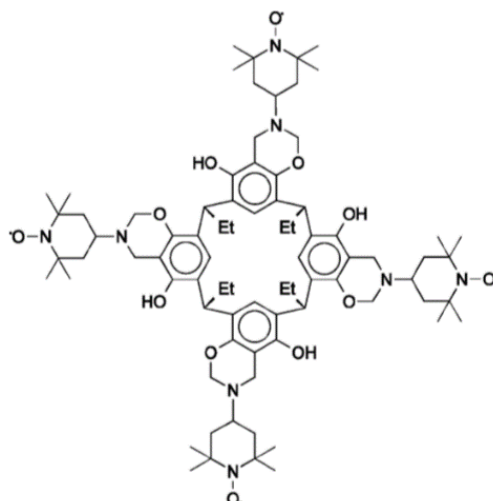


Fig. 1.6. Sustitución híbrida entre oxhidrilo y C₂.^[22]

El grupo metilénico inferior (R²) puede sulfonarse para conseguir compuestos solubles en soluciones acuosas.^[23] También puede funcionalizarse con éteres corona como transportadores de cationes^[14] o derivatizarse con grupos de potencial actividad biológica.^[24] Desde esta posición pueden diseñarse macrociclos con diferentes flexibilidad, selectividad conformacional y solubilidades simplemente utilizando un aldehído sustituido o modificando el resorcinareno (Fig. 1.7).

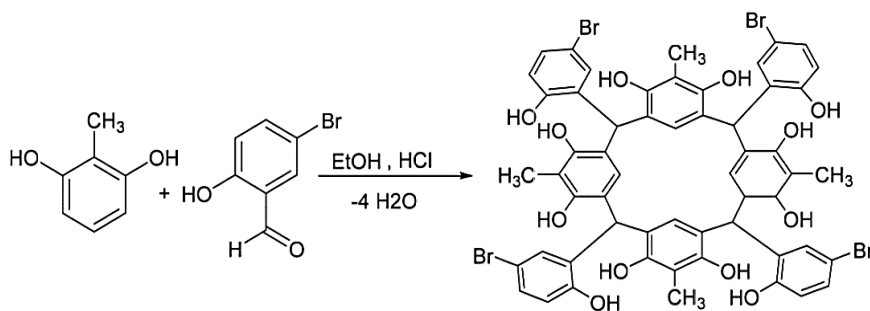


Fig. 1.7. Sustitución desde cadena inferior.^[24]

Adicionalmente, existen reportes de resorcinarenos “macrobiciclos” que forman una cavidad desde el grupo metilénico inferior (Fig. 1.8). La síntesis implica el agregado de grupos OH en el extremo de las cadenas para su consiguiente eterificación. Para que las alquilaciones sean selectivas al borde inferior de la molécula es necesaria la previa metilación de los grupos OH del extremo superior.^[25]

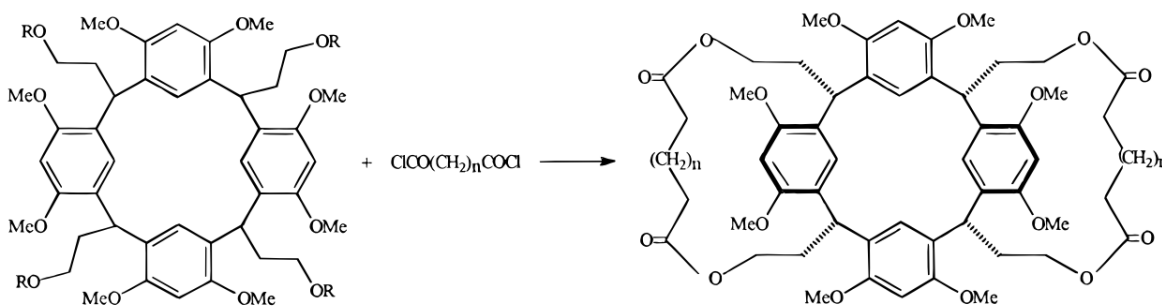


Fig. 1.8. Sustitución desde cadena inferior y generación de macrobiciclos.^[25]

1.1.3.2. Metodologías utilizadas en la derivatización de resorcinarenos o cavitandos en C_2

Se conoce que esta posición puede ser sustituida por diversos grupos como sulfuros alquílicos,^[26,27] carbonilos,^[28] oxhidrilos, cadenas alquílicas,^[29] cadenas nitrogenadas,^[30] e incluso porfirinas^[31] o derivados de imidazol.^[32]

La sustitución electrofílica aromática está favorecida en esta posición debido a la presencia de dos grupos oxhidrilo en cada anillo aromático, lo que permite obtener fácilmente resorcinarenos tetra-halogenados. La tetra-bromación es lograda al reaccionar el resorcinareno con N-bromosuccinimida (NBS) en 2-butanona,^[19] mientras que la tetra-

iodación se lleva a cabo utilizando iodo en presencia de NaHCO_3 (Fig. 1.9).^[33] Resorcinarenos tetra-clorados también han sido reportados.^[34]

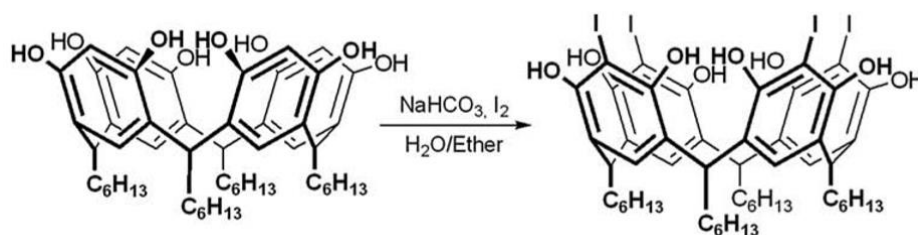


Fig. 1.9. Tetra-iodación de resorcinarenos.^[33]

Incluso una combinación entre diferentes halógenos es posible, lo que permite sustituciones diferenciales ya que el comportamiento como grupos salientes de los distintos halógenos no es el mismo.^[35]

Las reacciones más utilizadas para la derivatización de los resorcinarenos halogenados son las de acoplamiento cruzado. Entre ellas se encuentran las reacciones de Suzuki-Miyaura, en presencia de base, calentamiento, ligandos, paladio (como catalizador) y un ácido borónico (Fig. 1.10).^[36]

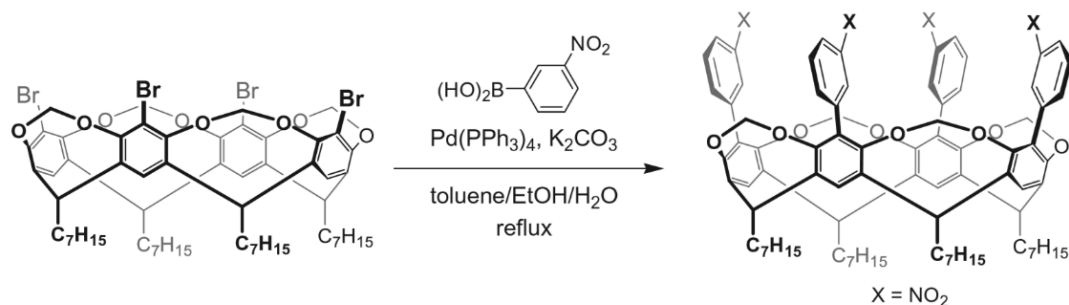


Fig. 1.10. Reacción de acoplamiento cruzado (Suzuki-Miyaura) entre un cavitando tetra-halogenado y un ácido borónico.^[36]

El ácido borónico puede encontrarse en el sustituyente o en el mismo resorcinareno (Fig. 1.11).^[37,38] Hay reportes donde los productos generados por esta metodología permiten la formación de autoensamblados supramoleculares.^[39]

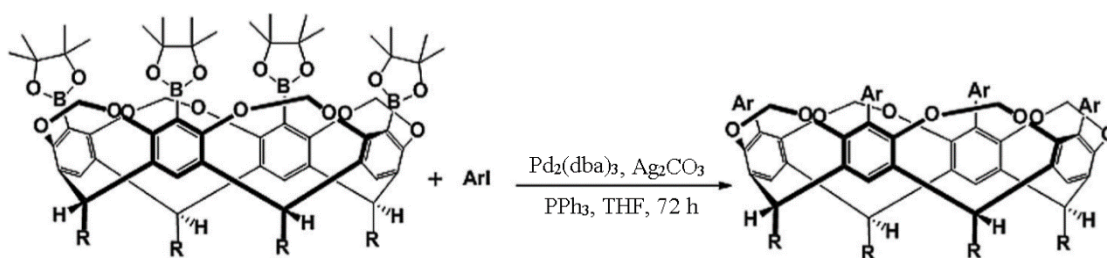


Fig. 1.11. Reacción de acoplamiento cruzado (Suzuki-Miyaura) desde el ácido borónico de un cavitando.^[38]

Otras metodologías incluyen las reacciones de Sonogashira, las cuales nuevamente implican metales de transición, condiciones fuertes y restricciones en los reactivos: el sustrato debe estar halogenado y el reactivo poseer un triple enlace terminal (Fig. 1.12).^[33]

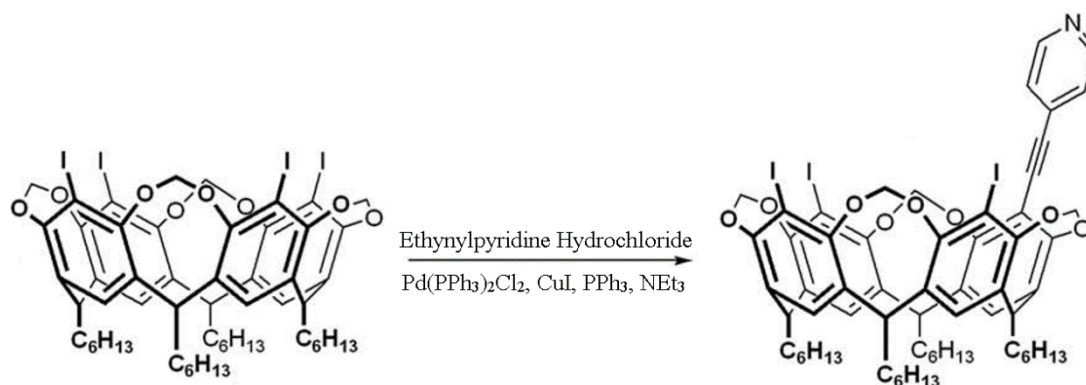


Fig. 1.12. Reacción de acoplamiento cruzado (Sonogashira).^[33]

Otras estrategias reportadas son las de intercambio halógeno-litio, donde se generan productos fosforados,^[40] azufrados,^[28] éterificados^[41] e incluso con sustituciones parciales. También existen reportes de sustituciones vía acoplamiento de Ullmann,^[42] reacciones tipo *click* (catalizadas por cobre, una vez reemplazados los halógenos por NaN_3)^[43] y sustituciones con aminas sustituidas en presencia de formaldehído.^[44]

1.1.4. Aplicaciones de resorcinarenos y cavitandos derivatizados

La capacidad de los resorcinarenos como receptores fue demostrada por primera vez por Schneider en 1986.^[45] Desde ese momento se trabajó en el estudio y funcionalización de estas estructuras para elaborar sitios activos más específicos, modificar sus propiedades electrónicas, espectroscópicas y bioactivas y diseñar macrociclos que permitan generar autoensamblados.

Entre los resorcinarenos con utilidades biológicas se encuentran derivados antioxidantes,^[46] antibacteriales^[47] y otros capaces de complejar huéspedes biológicamente relevantes.^[48, 49,50]

A partir de la derivatización se han generado nuevos materiales: fotorefractivos,^[51] fluorescentes para diagnóstico por imágenes,^[52] fases estacionarias quirales para separación enantiomérica en cromatografía^[53,54] y sensores específicos de metales de transición.^[55]

Los autoensamblados (Fig. 1.13)^[56,57] permiten el aislamiento de moléculas huésped en diferentes entornos químicos, lo que posibilita aislar intermediarios de reacción,^[58] almacenar esteroides^[59] e incluso acomplejar fullerenos.^[60]

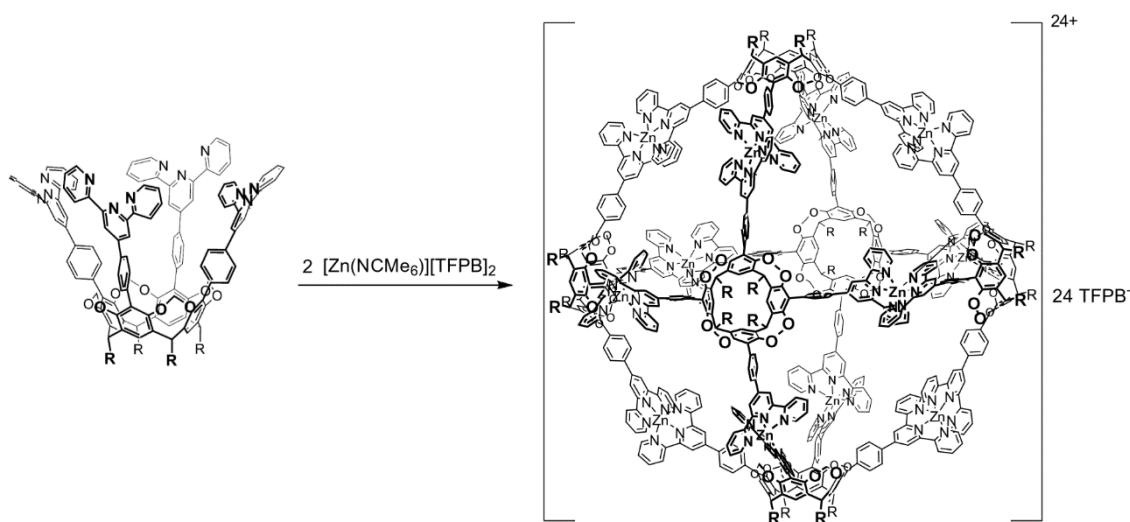


Fig. 1.13. Ejemplos de autoensamblados.^[39]

1.2. Reacciones de sustitución nucleofílica radicalaria fotoinducidas

Las modificaciones de un sustrato aromático pueden realizarse mediante sustituciones nucleofílicas aromáticas (S_NAr),^[61] reacciones con intermediario bencino,^[62] sustituciones nucleofílicas unimoleculares (vía sales de diazonio)^[63] y sustituciones nucleofílicas radicalarias fotoinducidas.^[64]

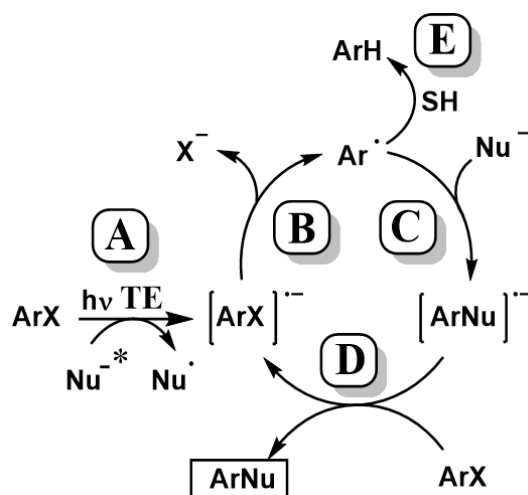
Entre las últimas, se destacan las reacciones de sustitución nucleofílica radicalarias^[65] ya que reaccionan por este mecanismo los sustratos que no lo hacen por métodos polares clásicos (o aquellos cuyas reacciones son muy lentas por tener barreras de activación considerablemente altas).^[64]

En cuanto a las características generales de los sustratos, existe una gran correlación entre el potencial de reducción y la reactividad en reacciones de transferencia de electrón.^[66] Esto implica que pueden seleccionarse sustratos que sean buenos aceptores de electrones comparando sus potenciales estándar de reducción (de ser conocidos). Los sustratos aromáticos utilizados serán del tipo “ArX”, donde X es un halógeno.

Entre los nucleófilos (Nu⁻) más utilizados para la formación de enlaces C-C se encuentran los aniones de carbaniones de hidrocarburos, nitrilos, nitroalcanos, cetonas, ésteres, *N,N*-dialquil acetamidas y tioamidas. Un caso particular corresponde a los aniones de alcoholes aromáticos (fenoles y naftoles) que reaccionan generando uniones C-C en las posiciones *orto* y/o *para* respecto a la posición del OH.^[67] Los aniones de estaño, fósforo, arsénico, antimonio, azufre, selenio y telurio reaccionan a través del heteroátomo para formar un nuevo enlace C-heteroátomo, e incluso NH₂⁻, aniones de aminas aromáticas, pirrol, diazoles y triazoles también reaccionan por esta vía.^[64]

1.2.2. Mecanismo general

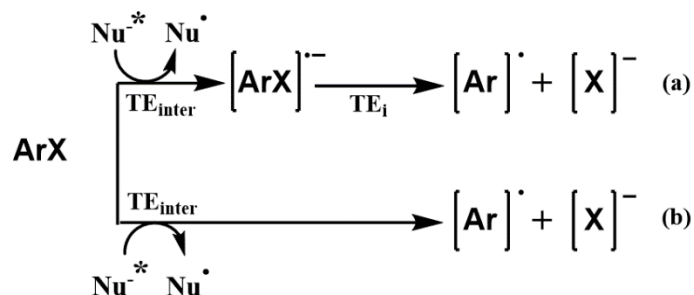
El mecanismo de estas reacciones consta de una transferencia de electrón (TE) inicial desde un donador adecuado al sustrato, etapas de propagación de la cadena radicalaria y etapas de terminación (Esquema 1.1).



Esquema 1.1. Mecanismo de reacción de las sustituciones nucleofílicas radicalarias fotoinducidas.

La etapa de iniciación puede ser fotoestimulada, electroquímica o térmica (reacción espontánea). En las reacciones fotoinducidas, los fotones emitidos por la fuente de irradiación pueden generar los radicales a través de una ruptura homolítica del sustrato o mediante la fotoexcitación de los reactivos. En la etapa de fotoiniciación ocurre una TE al sustrato por distintos procesos, por ejemplo, a través de la fotoexcitación de un complejo de transferencia de carga [Nu⁻-sustrato]^[68] o desde el Nu⁻ excitado.^[69]

Existen dos posibles mecanismos para la transferencia del electrón: un proceso por etapas con TE consecutivas, que involucra la formación del radical anión del sustrato como intermediario (Esquema 1.2, proceso “a”) o un proceso concertado con una TE disociativa, que genera de manera directa el radical del sustrato (Esquema 1.2, proceso “b”).^[70]



Esquema 1.2. Proceso de TE por etapas (a) o concertado (b).

El proceso disociativo sucede fundamentalmente con sustratos alquílicos, mientras que el mecanismo por etapas (Esquema 1.1, etapa A) es identificado en la mayoría de las reacciones que involucran sustratos aromáticos. Este proceso se encuentra desarrollado en la sección 1.2.3.2.

Luego de la formación del radical anión intermediario sucede la fragmentación del enlace C-X (Esquema 1.1, etapa B) que genera el radical del sustrato ($\text{Ar}\cdot$) y el anión del grupo saliente (X^-).

En la etapa C del esquema 1.1 se presenta el acople con el nucleófilo, lo cual genera un radical anión del producto de sustitución ($\text{ArNu}\cdot^-$) que luego de una TE forma el producto de la reacción (Esquema 1.1, etapa D).^[68] Esta TE depende de la capacidad del $\text{ArNu}\cdot^-$ para donar su electrón extra, por lo que se relaciona con su potencial estándar de reducción.

1.2.3. Consideraciones particulares sobre las etapas

1.2.3.1 Iniciación

En la selección de nucleófilos, si la TE al sustrato ocurre desde el anión excitado del nucleófilo, es fundamental verificar en qué longitudes de onda absorbe el $\text{Nu}\cdot^-$ para decidir la fuente de irradiación a utilizar. Por otro lado, los espectros de absorbancia pueden variar según el solvente y el pH, lo que implica que la reactividad de los reactantes puede ser modificada con las condiciones de reacción, brindándole gran versatilidad a esta metodología.

1.2.3.2 Formación y fragmentación del radical anión del sustrato

Una manera gráfica de observar la TE hacia un sustrato es observar sus perfiles de energía (Fig. 1.14).^[71]

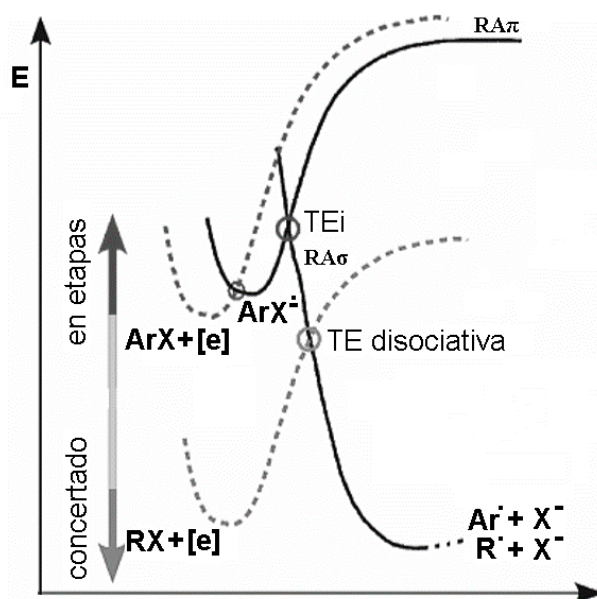
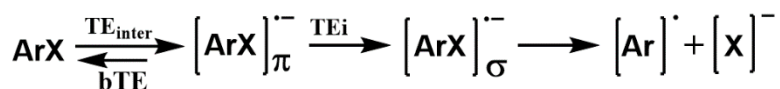


Fig. 1.14. Perfiles de energía de TE en etapas o disociativa.

Para que ocurra un mecanismo en etapas es necesario que los mínimos de energía del sustrato y del radical anión se encuentren cerca (Fig. 1.14). Si bien la mayoría de los sustratos aromáticos reaccionan por este mecanismo, ya que el electrón extra puede localizarse en un orbital molecular tipo π , no se sucede en la totalidad de los casos. Por ejemplo, iodobenceno es una de las excepciones y presenta un mecanismo de iniciación disociativo.^[72]

Además, la iniciación a través de un mecanismo en etapas, tiene más probabilidad de desactivarse por una TE reversible conocida como “*back electron transfer*” (Esquema 1.3: bTE).^[73] Sin embargo, la presencia de radicales aniones como intermediarios se ha establecido claramente en muchas reacciones orgánicas.^[64]



Esquema 1.3. Transferencias de electrón consecutivas de un sustrato aromático.

Cuando se identifica un mecanismo en etapas se dice que el proceso está controlado por el LUMO, dado que es el orbital donde se ubica el electrón extra;^[74] a diferencia de un proceso disociativo, en donde el electrón aceptado se dirige directamente al enlace C-X (lo que impulsa la fragmentación).

En el esquema 1.3 se muestra el mecanismo para el proceso en etapas, donde se plantea una segunda TE denominada TE_i, también presentada en la figura 1.14. Se trata de una TE intramolecular desde el RA π al enlace C-X, originando un RA σ localizado en dicho enlace. Esto deriva en la fragmentación del enlace y la formación de un radical centrado en carbono y pérdida de halogenuro.

En el caso de los haluros aromáticos el aceptor π puede estar ortogonal y adyacente al enlace C-X, lo que supone que estos orbitales están electrónicamente desacoplados por razones de simetría.^[71] Esto implica que los principales impulsores de la TE_i son la elongación del enlace C-X y su torsión (*bending*) con respecto al plano del anillo aromático.^[75]

Una manera de cuantificar la fragmentación del radical anión intermediario es mediante titulaciones potenciométricas. El porcentaje de halogenuros (X⁻) liberados en el medio de reacción indica si hubo o no iniciación y, por consiguiente, la eficiencia de la formación del radical del sustrato (iniciación/propagación).

1.2.3.3 Acople del radical con el nucleófilo

Una vez formado el radical centrado en el carbono, este se acopla al anión del nucleófilo. Siguiendo la teoría del “orbital molecular frontera” la interacción más importante en esta etapa se produce entre el SOMO del radical y el HOMO del anión del nucleófilo, los cuales pasarían a formar el orbital molecular σ - σ^* del nuevo enlace C-Nu. Dado que la diferencia entre la energía del HOMO del nucleófilo y el SOMO del radical es constante para un mismo par [nucleófilo-radical], la posición de acople favorecida puede estimarse determinando cuál átomo posee un mayor coeficiente de HOMO.^[76] De esta manera puede estimarse si la sustitución de un determinado nucleófilo será regioselectiva.^[77]

1.2.3.4 Obtención del producto de sustitución

Si la transferencia del electrón del ArNu⁻ se realiza a una molécula de sustrato, se dan las condiciones necesarias para continuar el ciclo de propagación (Esquema 1.1, etapas B, C y D). Se sabe que, incluso cuando la formación del radical es eficiente

(Esquema 1.1, etapas A y B), el acople y la transferencia desde ArNu^- al sustrato deben ser buenas, sino la cadena de propagación es corta o no existe.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

El objetivo de esta tesis doctoral es sintetizar nuevos resorcinarenos funcionalizados en carbono 2 (C₂), mediante reacciones de sustitución nucleofílica radicalaria fotoinducida, como alternativa a las actuales metodologías, las cuales implican el uso de catalizadores, ligandos, altas temperaturas o reactivos específicos. El fin es obtener, mediante la modificación directa de los resorcinarenos o de sus precursores, macrociclos con un aumento en las dimensiones de la cavidad (tanto en diámetro como en altura) y con el agregado de grupos funcionales, a fin de mejorar sus propiedades como cavitandos receptores.

1.3.2. Objetivos específicos

- Sintetizar en condiciones sustentables derivados de resorcinol y cavitandos.
- Aislar, purificar, identificar y caracterizar los productos obtenidos mediante diferentes técnicas. Debido a la complejidad estructural de los distintos derivados, en los casos necesarios, se complementarán los estudios experimentales con cálculos teóricos.
- Medir las interacciones sustrato-receptor de los nuevos macrociclos para estimar su posible aplicación como moléculas complejantes.

1.4. Referencias

-
- [1] J. W. Steed, J. L. Atwood, **2009**, “*Supramolecular Chemistry*”, England, John Wiley & Sons Ltd.
- [2] U. Schneider, H. J. Schneider, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2455-2469.
- [3] P. Timmerman, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8, 2663-2704.
- [4] B. A. Roberts, G. W. V. Cave, C. L. Ratson, J. L. Scott, *Green Chem.* **2001**, *3*, 280-284.
- [5] M. Hedidi, S. M. Hamdi, T. Mazari, B. Boutemour, C. Rabia, F. Chemat, M. Hamdi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5652-5655.
- [6] L. M. Tunstad, J. A. Tucker, E. Dalcanale, J. Weiser, J. A. Bryant, J. C. Sherman, R. C. Helgeson, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1305-1312.
- [7] M. J. McIldowie, M. Mocerino, B. W. Skelton, A. H. White, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 24, 3869-3871.
- [8] C. Schiel, G. A. Hembury, V. V. Borovkov, M. Klaes, C. Agena, T. Wada, S. Grimme, Y. Inoue, J. Mattay, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 976-982.
- [9] S. D. Salas, M. T. Baumgartner, A. V. Veglia, *J. Mol. Liq.* **2019**, *277*, 769-775.
- [10] H. J. Schneider, D. Güttes, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6449-6454.
- [11] E. E. Dueno, K. S. Bisht, *Chem. Commun.* **2004**, 954-955.
- [12] D. J. Cram, *Science* **1983**, *219*, 1177-1183.
- [13] B. C. Gibb, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5180-5187.
- [14] T. T. Tero, M. Nissinen, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1111-1123.
- [15] M. Pietraszkiewicz, O. Pietraszkiewicz, E. Uzig, P. Prus, Z. Brzózka, K. Woźniak, R. Bilewicz, T. Borowiak, M. Mączyński, *Chem. Comp. Sim. Butlerov Comm.* **2000**, *3*, 55-66.
- [16] D. J. Cram, K. D. Stewart, I. Goldberg, K. N. Trueblood, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2574-2575.
- [17] B. W. Purse, S. M. Butterfield, P. Ballester, A. Shivanyuk, J. Jr. Rebek, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6480-6488.
- [18] E. Román, C. Peinador, S. Mendoza, A. E. Kaifer, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2577-2578.
- [19] D. J. Cram, S. Karbach, H. E. Kim, C. B. Knobler, E. F. Maverick, J. L. Ericson, R. C. Helgeson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2229-2237.
- [20] A. Shivanyuk, E. F. Paulus, V. Böhmer, W. Vogt, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6448-6449.
- [21] A. Shivanyuk, E. F. Paulus, K. Rissanen, E. Kolehmainen, V. Böhmer, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 9, 1944-1951.
- [22] L. Kröck, A. Shivanyuk, D. B. Goodinb, J. Jr. Rebek, *Chem. Commun.* **2004**, 272-273.
- [23] A. Malagón, L. F. Velásquez, D. M. Galindres, A. C. F. Ribeiro, A. J. M. Valente, L. M. P. Verissimo, M. A. Estes, *J. Mol. Liq.* **2019**, *276*, 897-910.
- [24] H. M. Abosadiya, S. A. Hasbullah, M. M. Mackeen, S. C. Low, N. Ibrahim, M. Koketsu, B. M. Yamin, *Molecules* **2013**, *18*, 13369-13384.
- [25] B. Botta, G. Delle Monache, M. C. De Rosa, C. Seri, E. Benedetti, R. Iacovino, M. Botta, F. Corelli, V. Masignani, A. Tafi, E. Gacs-Baitz, A. Santini, D. Misiti, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6, 1788-1794.
- [26] A. F. Danil de Namor, J. K. Chaaban, *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 2070-2077.
- [27] D. J. Kleinmans, G. E. Arnott, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 5780-5782.

-
- [28] L. Ngodwana, D. J. Kleinhans, A. J. Smuts, W. A. L. van Otterlo, G. E. Arnott, *RCS Adv.* **2013**, *3*, 3873-3876.
- [29] M. M. Reinoso Garcia, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, E. Malinowska, M. Pietrzak, D. Wojciechowska, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11299-11306.
- [30] G. Arena, R. P. Bonomo, L. I. Vagliasindia, V. Zitob, J. D. Lambc, R. G. Harrison, *Supramol. Chem.* **2013**, *25*, *3*, 158-165.
- [31] T. F. Al-Azemi, M. Vinodh, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2585-2590.
- [32] L. Louis, V. Alexander, D. S. Kumar, S. A. Senthana, A. A. Viveke, *Inorg. Chim. Acta* **2019**, *486*, 245-251.
- [33] F. Gruppi, F. Boccini, L. Elviri, E. Dalcanale, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7289-7295.
- [34] N. K. Beyeh, M. Göth, L. Kaufmann, C. A. Schalley, K. Rissanen, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 80-85.
- [35] C. B. Aakeröy, A. Rajbanshi, J. Desper, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11411-11413.
- [36] Y. S. Park, S. Seo, K. Paek, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5176-5179.
- [37] M. Pietraszkiewicz, P. Prus, O. Pietraszkiewicz, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10747-10752.
- [38] C. B. Aakeröy, P. D. Chopade, N. Schultheiss, J. Desper, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6789-6793.
- [39] T. Schröder, R. Brodbeck, J. M. C. Letzel, A. Mix, B. Schnatwinkel, M. Tonigold, D. Volkmer, J. Mattay, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5939-5942.
- [40] L. Monnereau, H. E. Moll, D. Sémeril, D. Matt, L. Toupet, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 1364-1372.
- [41] I. Elidrisi, S. Negin, P. V. Bhatt, T. Govender, H. G. Kruger, G. W. Gokel, G. E. M. Maguire, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4498-4506.
- [42] N. Sahin, D. Sémeril, E. Brenner, D. Matt, I. Özdemir, C. Kaya, L. Toupet, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4443-4449.
- [43] M. Wehbie, G. Arrachart, I. Karamé, L. Ghannam, S. Pellet-Rostaing, *Sep. Purif. Technol.* **2016**, *169*, 17-24.
- [44] C. M. O'Farrell, J. M. Chudomel, J. M. Collins, C. F. Dignam, T. J. Wenzel, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7, 2843-2851.
- [45] H. J. Schneider, D. Güttles, U. Schneider, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *7*, 647-649.
- [46] C. B. S. Oliveira, Y. S. R. Meurer, M. G. Oliveira, W. M. T. Q. Medeiros, F. O. N. Silva, A. C. F. Brito, D. de L. Pontes, V. F. Andrade-Neto, *Molecules*, **2014**, *19*, 5898-5912.
- [47] A. Mouradzadegan, S. Elahi, F. Abadast, H. Motamedi, *Res. Chem. Intermediat.* **2016**, *42*, *3*, 1583-1591.
- [48] T. V. Nguyen, M. S. Sherburn, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14991-14995.
- [49] R. Pinalli, G. Brancatelli, A. Pedrini, D. Menozzi, D. Hernández, P. Ballester, S. Geremia, E. Dalcanale, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, *27*, 8569-8580.
- [50] K. Kobayashi, Y. Asakawa, Y. Kato, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 26, 10307-10313.
- [51] S. Xu, C. Fang, Y. Wu, W. Wu, Q. Guo, J. Zeng, X. Wang, Y. Liu, S. Cao, *Dyes Pigments* **2017**, *142*, 8-16.
- [52] K. Mahadevan, V. S. Patthipati, S. Han, R. J. Swanson, E. C. Whelan, C. Osgood, R. Balasubramanian, *Nanotechnology* **2016**, *27*, *33*, 335101-334112.
- [53] E. Bartó, I. Prauda, F. Kilár, I. Kiss, A. Felinger, *J. Chromatogr. A* **2016**, *1456*, 152-161.

-
- [54] T. J. Wenzel, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2014**, 78, 1-14.
- [55] M. Rezayi, M. Gholami, N. R. Said, Y. Alias. *Sensor Actuat. B-Chem.* **2016**, 224, 805-813.
- [56] H. Jude, D. J. Sinclair, N. Das, M. S. Sherburn, P. J. Stang, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4155-4163.
- [57] D. Ajami, T. Iwasawa, J. Jr. Rebek, *PNAS* **2006**, 103, 24, 8934-8926.
- [58] R. Warmuth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 12, 1347-1350.
- [59] C. L. Gibb, B. C. Gibb, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11408-11409.
- [60] O. D. Fox, J. Cookson, E. J. S. Wilkinson, M. G. B. Drew, E. J. MacLean, S. J. Teat, P. D. Beer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6990-7002.
- [61] N. A. Isley, R. T. H. Linstadt, S. M. Kelly, F. Gallou, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2015**, 17, 19, 4734-4737.
- [62] X. Huang, W. Zhao, D. L. Chen, Y. Zhan, T. Zeng, H. Jina, B. Peng, *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 2070-2073.
- [63] M. R. Heinrich, O. Blank, S. Wölfel, *Org. Lett.* **2006**, 8, 15, 3323-3325.
- [64] R. A. Rossi, A. B. Pierini, A. B. Peñeñory, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 71-168.
- [65] C. Chatgililoglu, A. Studer, **2012**, "Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials"; John Wiley & Sons Ltd.
- [66] C. P. Andrieux, J. M. Saveant, K. B. Su, *J. Phys. Chem.* **1986**, 90, 3815-3823.
- [67] M. T. Baumgartner, T. C. Tempesti, A. B. Pierini, *Arkivoc* **2003**, part (X) 420-433.
- [68] M. A. Fox, J. Younathan, G. E. Fryxell, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3109-3112.
- [69] C. Cheng, L. M. Stock, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2436-2443.
- [70] C. Costentin, M. Robert, J. M. Savéant, *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 7492-7501.
- [71] A. B. Pierini, M. A. Vera, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9191-9199.
- [72] L. Pause, M. Robert, J. M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7158-7159.
- [73] J. M. Savéant, *Adv. Phys. Org. Chem.* **2000**, 35, 117-192.
- [74] J. E. Argüello, A. B. Peñeñory, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2362-2368.
- [75] A. B. Pierini, J. S. Jr. Duca, D. M. A. Vera, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 1003-1010.
- [76] M. T. Baumgartner, G. A. Blanco, A. B. Pierini, *New J. Chem.* **2008**, 32, 464-471.
- [77] A. B. Pierini, M. T. Baumgartner, R. A. Rossi, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 580-586.

CAPÍTULO 2

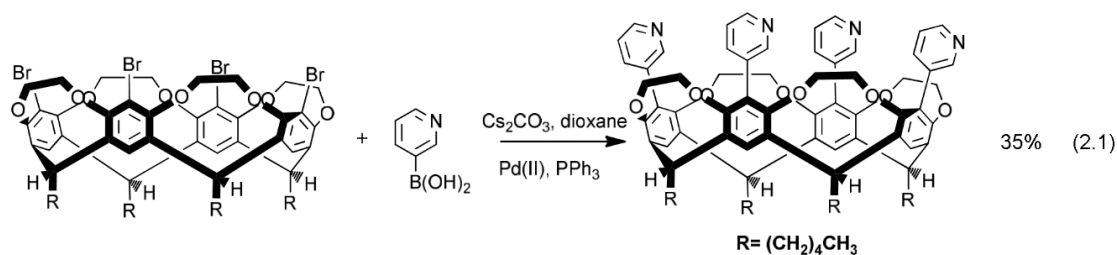
Derivatización de precursores de resorcinarenos y otros hidroxiarilos mediante reacciones fotoinducidas en agua

2.1. Introducción	22
2.1.1. Estrategias sintéticas para la formación de enlaces carbono-carbono	22
2.2. Objetivos	25
2.3. Derivatización de resorcinol	26
2.4. Derivatización de 3-metoxifenol	29
2.5. Extensión de la metodología a otros nucleófilos de hidroxiarilos en agua	33
2.5.1. Reacciones fotoinducidas en agua con 2-naftol como nucleófilo	34
2.5.2. Síntesis de cumarinas π -extendidas a partir de 2-naftol	36
2.5.4. Reacciones fotoinducidas en agua con 2-naftol con otra fuente de iniciación.....	39
2.5.1. Reacciones fotoinducidas en agua con 4-hidroxycumarina como nucleófilo	40
2.6. Conclusiones	42
2.7. Sección experimental	42
2.7.1. Instrumental de Análisis	42
2.7.2. Métodos de cuantificación	44
2.7.3. Métodos computacionales.....	44
2.7.4. Materiales generales y reactivos.....	44
2.7.5. Métodos sintéticos generales	45
2.7.6. Caracterización de productos	47
2.8. Referencias	50

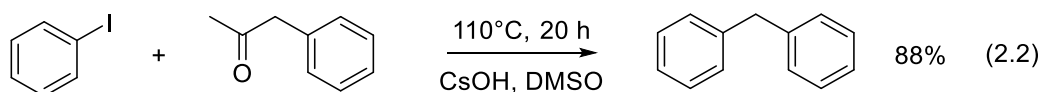
2.1. Introducción

2.1.1. Estrategias sintéticas para la formación de enlaces carbono-carbono

La formación de enlaces carbono-carbono (C-C) en condiciones sustentables representa uno de los mayores desafíos que enfrenta la química orgánica sintética. Actualmente, las reacciones de acoplamiento cruzado, catalizadas por metales de transición, son los métodos más utilizados para producir enlaces C-C, debido a la versatilidad y el amplio alcance que ofrecen estas reacciones.^[1,2,3,4] Los avances más importantes en la formación de enlaces C-C (sp^2 - sp^2 y sp^2 - sp^3) fueron las reacciones de Suzuki-Miyaura,^[5] Heck, Sonogashira, Ullmann y Stille, promovidas mayoritariamente por complejos o sales de paladio;^[6] (Ec. 2.1) si bien se han desarrollado otras metodologías con diferentes catalizadores, como la bencilación directa,^[7] la activación C-H^[8] y la debenzoilación.^[9]

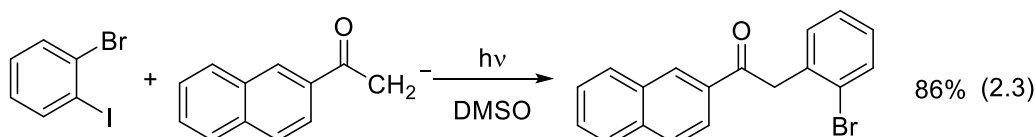


El desafío de crear nuevas rutas sintéticas no sólo busca proponer metodologías libres de metales de transición, sino además lograr una mayor sustentabilidad en los procesos. Se entiende por desarrollo sustentable: “aquel que satisface las necesidades presentes sin comprometer la capacidad de las futuras generaciones para satisfacer las suyas”. Una manera de lograrlo es diseñando síntesis donde los tiempos de reacción, la toxicidad de las sustancias y los desechos disminuyan, mientras que la economía atómica (uso mínimo de reactantes), los rendimientos y el uso de materias primas renovables aumenten. En ese sentido, hay reportes de propuestas superadoras a las reacciones de acoplamiento cruzado.^[10] En la ecuación 2.2 se presenta la formación de enlaces C-C a partir de haloarilos y aril cetonas en DMSO.

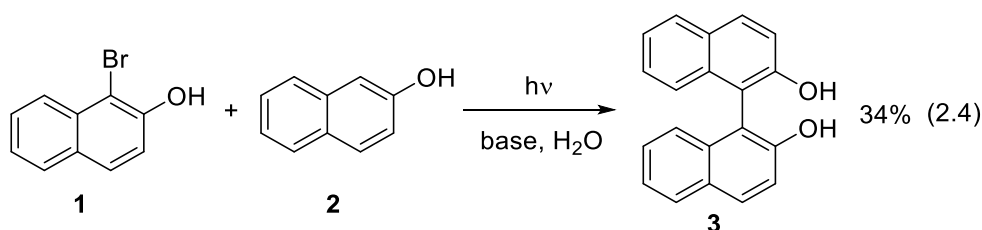


Si bien la sustentabilidad de un proceso no puede ser “cuantificada”, si puede ser evaluada al compararse con otras metodologías a través de parámetros como: condiciones de reacción, economía atómica, toxicidad de reactantes, rendimiento y estrategias de purificación.^[11]

Al observar estos criterios puede advertirse que las reacciones que requieren enfriamiento son las más “penalizadas”, las reacciones térmicas un poco menos y las realizadas a temperatura ambiente las más aconsejadas. Respecto a esto, la formación de especies reactivas mediante fotoinducción surgen como una alternativa atractiva.^[12,13] Ejemplos de la formación de radicales centrados en carbono mediante fotoinducción son la ruptura homolítica de un precursor adecuado,^[14] la ruptura de un enlace C-H,^[15,16,17] o a través de radicales cargados.^[18,19] Entre ellas, las reacciones de sustitución nucleofílica radicalaria fotoinducidas^[20] poseen vastas aplicaciones en la síntesis de moléculas orgánicas complejas, proporcionando una ruta eficaz para la formación de enlaces C-C (Ec. 2.3).^[21] Estas reacciones han demostrado también ser una estrategia sintética importante en la síntesis de heterociclos,^[22,23] donde se las utiliza, por ejemplo, para obtener dibenzosultamas,^[24] carbazoles,^[25] fenantridinas^[26] y carbolinas.^[27]



Un reporte previo muestra la formación de un enlace C-C entre 1-bromo-2-naftol (**1**) y 2-naftol (**2**) mediante irradiación con luz visible (Ec. 2.4).^[28]



Esta reacción, además de presentar buena economía atómica y ser realizada a temperatura ambiente y sin catalizadores, presenta la excelente cualidad de ser llevada a cabo en agua como solvente. Este es el solvente de reacción más seguro, de menor costo y de mayor abundancia relativa, lo cual lo vuelve el más recomendado en términos de

sustentabilidad. Sin embargo, aunque numerosos productos han sido diseñados para ser sintetizados en agua o sobre agua (para el caso de reactantes insolubles),^[29] en el análisis del impacto ambiental de un proceso deben tenerse en cuenta otros factores como la concentración residual de los compuestos orgánicos, catalizadores metálicos que permanecen en los desechos acuosos y los costos de su limpieza o eliminación.

Otra característica interesante en la reacción entre **1** y **2** es la regioselectividad, ya que se encuentra un único producto de C-sustitución. El acople entre el radical del sustrato y el anión del nucleófilo se da en la posición orto al oxhidrilo de **2** (C₁), lo cual coincide con la posición con mayor coeficiente en el HOMO del 2-naftóxido (Fig. 2.1).

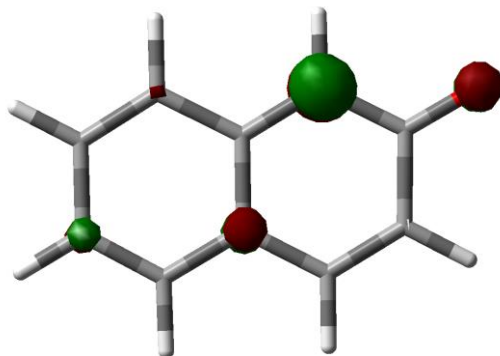
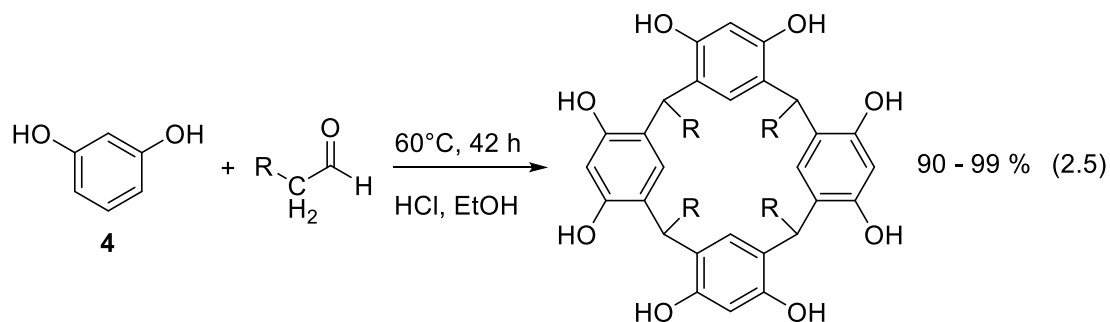
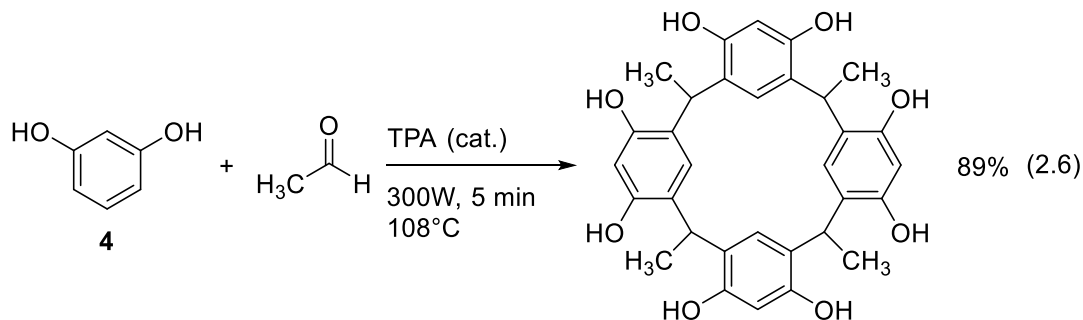


Fig. 2.1. HOMO del 2-naftóxido.

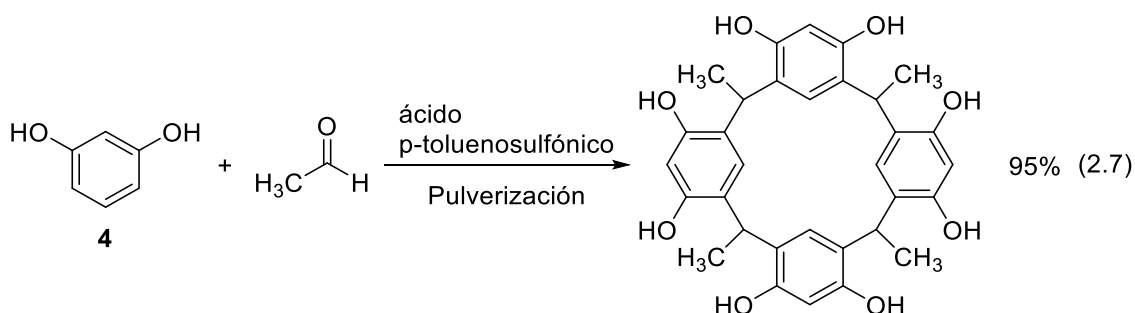
Como se mencionó en el capítulo anterior, el resorcinol (**4**) es el hidroxiarilo precursor de resorcinarenos (Ec. 2.5). La reacción tradicional que se lleva a cabo con calentamiento y durante un tiempo prolongado.^[30]



Sin embargo, existen otras alternativas más sustentables para la síntesis de resorcinarenos al reemplazar el calentamiento convencional por calentamiento con microondas (Ec. 2.6), obteniendo gran diversidad de productos con excelentes rendimientos.^[31]

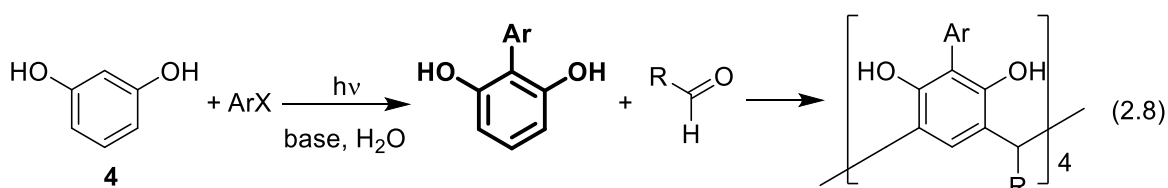


La sustitución de solventes tradicionales por otros más seguros, más fáciles de remover y más baratos siempre es conveniente, sin embargo, la meta consiste en no utilizar solvente en absoluto. En este sentido, existen reportes de la síntesis de resorcinarenos catalizados por ácido *p*-toluenosulfónico mediante pulverización de los reactantes,^[32] donde los rendimientos son excelentes (>95%) y la reacción se lleva a cabo en minutos (Ec. 2.7).



2.2. Objetivos

Obtener derivados de resorcinol sustituidos en C₂ utilizando condiciones sustentables: agua como solvente (ya que desprotona en medio básico, solubilizándose)^[33] y reacciones fotoinducidas de sustitución nucleofílica. Una vez sintetizados y aislados los precursores modificados, se procederá a la formación del resorcinareno con un aldehído de interés (Ec. 2.8).



2.3. Derivatización de resorcinol

Los derivados de resorcinol a sintetizar son del tipo biarilos sustituidos, con el fin de obtener como producto final un resorcinareno tetra-sustituido con grupos carbonilos, fenilos o aminos, tendientes a cambiar las propiedades electrónicas del borde superior de los macrociclos (Fig. 2.2). Estos resorcinarenos derivatizados serán flexibles dado que los oxhidrilos del borde superior permanecen libres. Si bien esta característica no es la más recomendada al diseñar moléculas hospedadoras o hosts (ya que la flexibilidad disminuye la efectividad del complejamiento),^[34] los grupos oxhidrilos le confieren solubilidad a la molécula en medio básico.^[35] Por otra parte, las posibles configuraciones del sustituyente respecto a la cavidad se ven restringidas debido a la unión arilo-arilo, disminuyendo las probabilidades de obtener distintos conformeros.

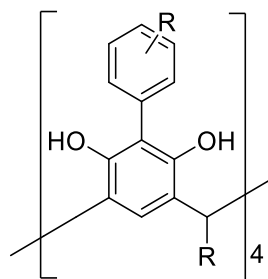


Fig. 2.2.

Se llevó a cabo la reacción fotoinducida entre resorcinol (**4**) y 1-bromo-2-naftol (**1**), sustrato que reacciona con otros nucleófilos en agua,^[28] con exceso de base (Ec. 2.9).

El resultado fue un alto porcentaje de deshalogenación ($\text{Br}^- = 82\%$), lo que implica una buena iniciación de la cadena radicalaria. Sin embargo, no se observó producto de acople (Tabla 2.1, reac. 1) y solo se obtuvo 2-naftol proveniente de la deshalogenación de **1**.

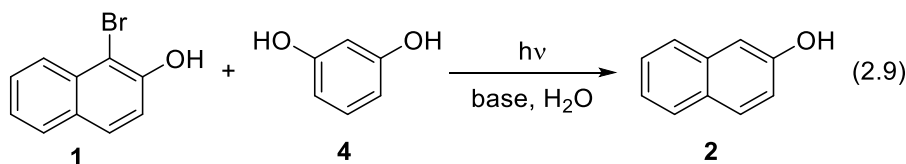


Tabla 2.1. Reacciones fotoestimuladas del anión de **4**, en agua.

Reac.	[4]/mM	Sustrato, [Sustrato]/mM	pH ^a	X ⁻ /%
1	517	1 , 53	13,7	82
2	520	1 , 53	10,2	<5
3 ^b	524	5 , 12	13,0	<5
4 ^c	870	5 , 32	13,8	<5

Las reacciones fueron llevadas a cabo bajo corriente de N₂. Tiempo de reacción de 360 min. Base: KO^tBu.

^a Calculado a partir de la concentración de la base.

^b Tiempo de reacción: 240 min.

^c Base: KOH.

Para comprender la alta deshalogenación sin presencia de producto de acople, pueden analizarse las condiciones de reacción utilizadas (similares a las descritas en bibliografía para la reacción de **2** con **1**).^[28] Sabiendo que el pH se encuentra entre 13 y 13,5 y conociendo los pKa del resorcinol (pKa₁=9,2 y pKa₂=10,9)^[33] puede calcularse el porcentaje de especies presente en el medio de reacción. Utilizando la ecuación 2.10 se confirma que en la reacción a pH 13,7 (Tabla 2.1, reac. 1) el 99% del resorcinol se encuentra en su forma di-aniónica (A⁻²), lo que implica que ambos oxhidrilos están desprotonados.

$$[A^{-2}] = \frac{K_{a2}}{[H^+] + K_{a2}} \quad (2.10)$$

Los resultados obtenidos indican que el di-anión del resorcinol inicia la reacción, sin embargo, no se observa producto de sustitución. La alta densidad de carga negativa podría explicar que el acople no esté favorecido, ya que el sustrato también está desprotonado en el medio de reacción (pKa=7,89).^[36]

En pos de que disminuya la repulsión de cargas en el acople se repitió la reacción cambiando la concentración de la base para que predomine la especie mono-aniónica del resorcinol (A⁻) (Tabla 2.1, reac. 2). En estas condiciones el pH fue 10 y el porcentaje de

resorcinol mono-anión calculado con la ecuación 2.11 fue 74%. Sin embargo, el resultado fue una deshalogenación menor al 5%, lo que indica una nula iniciación.

Se recurrió al análisis de los espectros de UV del nucleófilo en búsqueda de una

$$[A^-] = \frac{Ka_1}{[H^+] + Ka_1} - A^{-2} \quad (2.11)$$

explicación para la ineficiencia detectada en la etapa de iniciación (Gráfico 2.1).^[33]

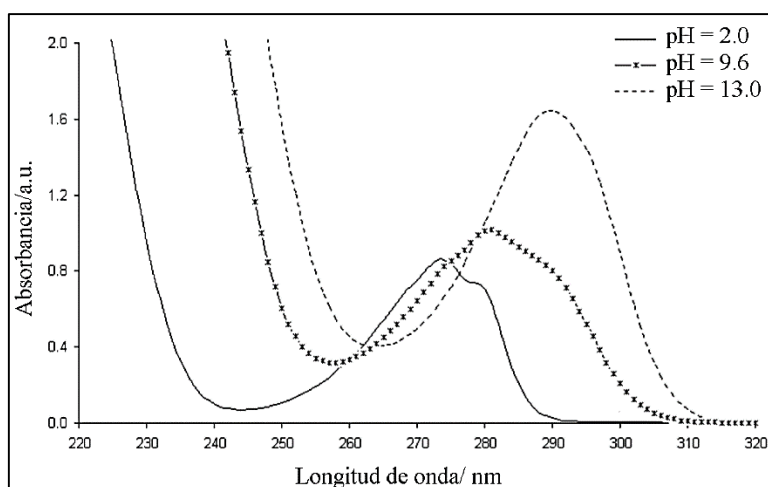


Gráfico 2.1. Espectros de absorción UV de resorcinol a diferentes pH.^[33]

Puede observarse que a medida que el pH disminuye la λ_{\max} de absorción del nucleófilo se desplaza a menores longitudes de onda ($\lambda_{\max}A^{-2} > \lambda_{\max}A^- > \lambda_{\max}AH$). Esto explicaría por qué el di-anión del resorcinol sería el único capaz iniciar la reacción, ya que en general, es el nucleófilo en estado excitado quien transfiere el electrón al sustrato para iniciar la cadena radicalaria. A medida que las especies absorban cerca o dentro del rango de irradiación de la lámpara ($\lambda > 310$ nm, Fig. 2.3) la posibilidad de iniciación aumenta.

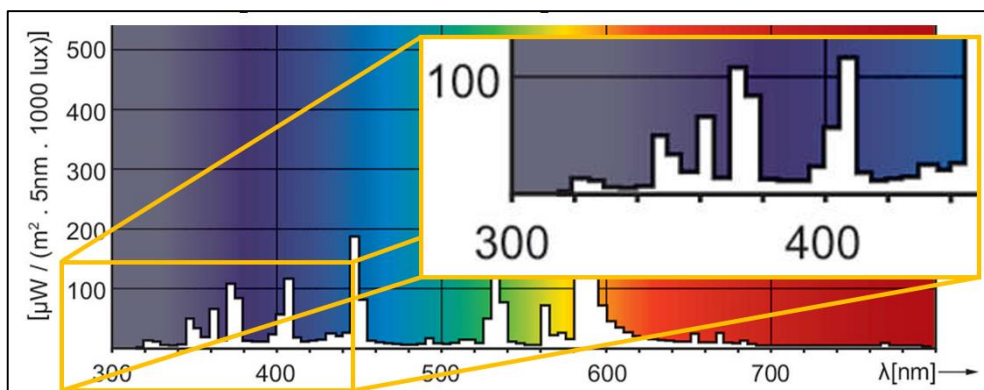
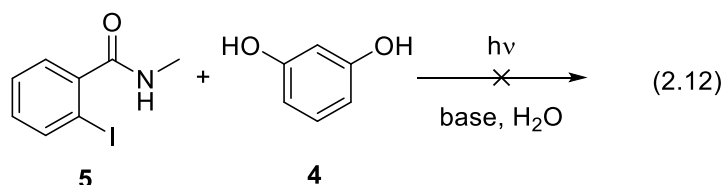


Fig. 2.3. Espectro de emisión de la lámpara Philips HPI-T.

En conclusión, la estrategia seleccionada para reducir la repulsión de cargas y fomentar el acople, no funcionó ya que el mono-anión no inició la reacción.

Como alternativa, para disminuir la repulsión por cargas y poder trabajar en condiciones de pH = 13, se utilizó 2-iodo-*N*-metilbenzamida (**5**) como sustrato, ya que no se desprotona en el medio de reacción (pKa *N*-metilbenzamida: 21,5 en DMSO)^[37] (Tabla 2.1, reac. 3 y 4). Sin embargo, no hubo iniciación con este sustrato (Ec. 2.12).



Estos resultados sugieren que utilizar los aniones de **4** como nucleófilos no es una estrategia sintética viable, por lo que se propuso trabajar con un derivado del resorcinol.

2.4. Derivatización de 3-metoxifenol

El 3-metoxifenol (**6**) es un resorcinol con un oxhidrilo metilado, por lo que en las condiciones de reacción se encontraría como un mono-anión. En este caso, si el paso de iniciación es exitoso, la etapa de acople sería similar a la reportada para la obtención de BINOL.^[28]

Esta estrategia es factible para la posterior formación de resorcinarenos, ya que existen precedentes de resorcinarenos tetra-metilados generados desde el 3-metoxifenol.^[38]

El producto final sería un resorcinareno tetra-metilado, tetra-sustituido, simétrico y con alta probabilidad de ser soluble en medio básico (Fig. 2.4).

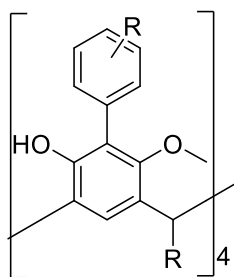


Fig. 2.4.

Se llevó a cabo la reacción entre el anión de **6** y **1** (Ec. 2.13) y se obtuvo un 99% de deshalogenación (Tabla 2.2, reac. 1).

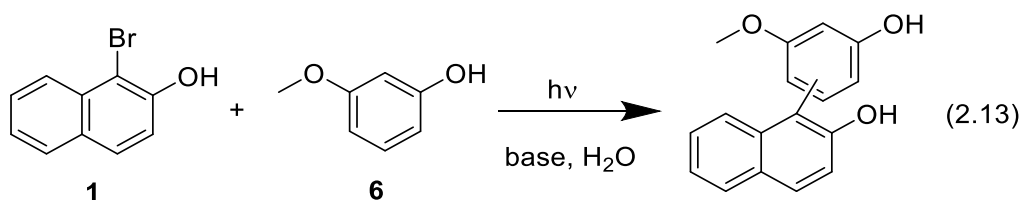


Tabla 2.2. Reacciones fotoestimuladas del anión de **6**.^a

Reac.	[6]/mM	Sustrato, [Sustrato]/mM	X ⁻ /%
1	511	1, 54	99
2	490	7, 53	<5
3 ^b	502	7, 72	66
4	502	8, 57	<5

^a Todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo corriente de N₂ con un tiempo total de reacción de 360 min. Base: KO^tBu, pH = 13,7.

^b Solvente: DMSO.

El análisis del crudo de reacción por cromatografía gaseosa acoplada a masas (CG-MS) revela la presencia de 3 picos, todos con un ion molecular de 266 u.m.a., correspondientes al peso molecular del producto de sustitución, lo que indica la presencia de tres productos con el sustituyente en diferentes posiciones (Fig. 2.5).

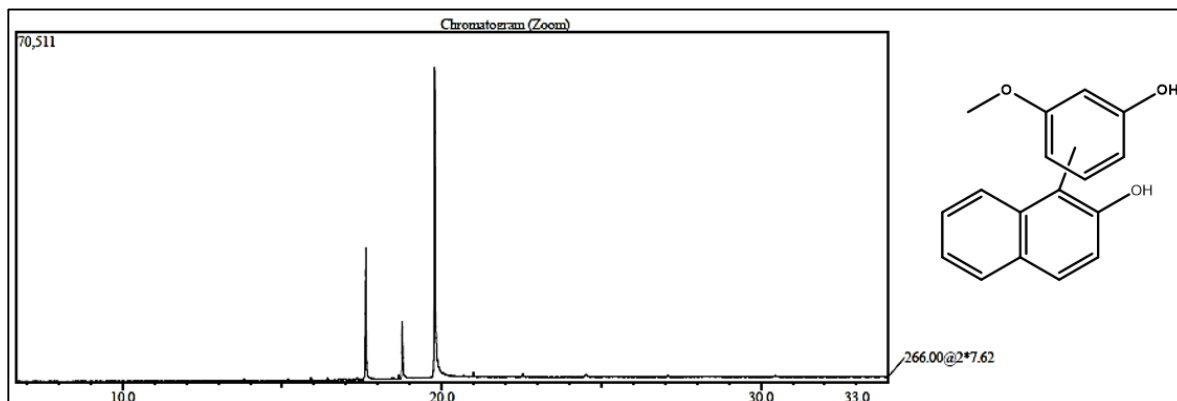


Fig. 2.5. Cromatograma del crudo de reacción 1, tabla 2.2.

Como se mencionó en la sección 1.2.3.4, al analizar el HOMO del anión del nucleófilo pueden conocerse las posiciones con mayor probabilidad de acople. En la figura. 2.6 puede observarse que las posiciones más favorecidas para el 3-metoxifenol son la 2, 4 y 6.

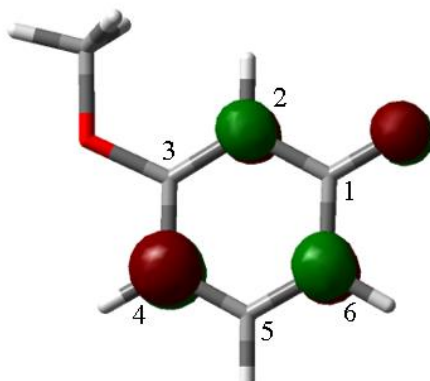


Fig. 2.6. HOMO de 3-metoxifenóxido.

Aunque el producto de sustitución en C₂ fue sintetizado, es el que se encuentra en menor proporción respecto a las sustituciones en C₄ y C₆, lo cual puede ser atribuido al impedimento estérico. En este caso, la vía sintética propuesta es efectiva, pero poco selectiva.

En base a los resultados de la reacción 1 (Tabla 2.2) y en pos de aumentar la selectividad en la sustitución en C₂ disminuyendo el impedimento estérico, se utilizó 4-iodoanisol (**7**) como sustrato. Este sustrato es muy poco soluble en agua pero se lo seleccionó en base a reportes que evidencian que ciertos reactivos insolubles tienden a

encontrarse, incluso más fácilmente, en medio acuoso.^[29] Sin embargo, la titulación potenciométrica de halogenuros demostró que al finalizar la reacción no hubo una deshalogenación apreciable (Tabla 2.2, reac. 2).

Para verificar que el problema fuese la solubilidad del sustrato, se realizó la reacción en DMSO (Ec. 2.14) y se observó un 66% de deshalogenación (Tabla 2.2, reac. 3). En este solvente, el análisis del crudo de reacción por CG-MS muestra un perfil idéntico al observado en la reacción entre 3-metoxifenol y 1-bromo-2-naftol en agua; se obtienen 3 picos con un ion molecular de 230 u.m.a. y similar patrón de fragmentación, correspondientes a tres productos con el sustituyente en diferentes posiciones (Fig. 2.7).

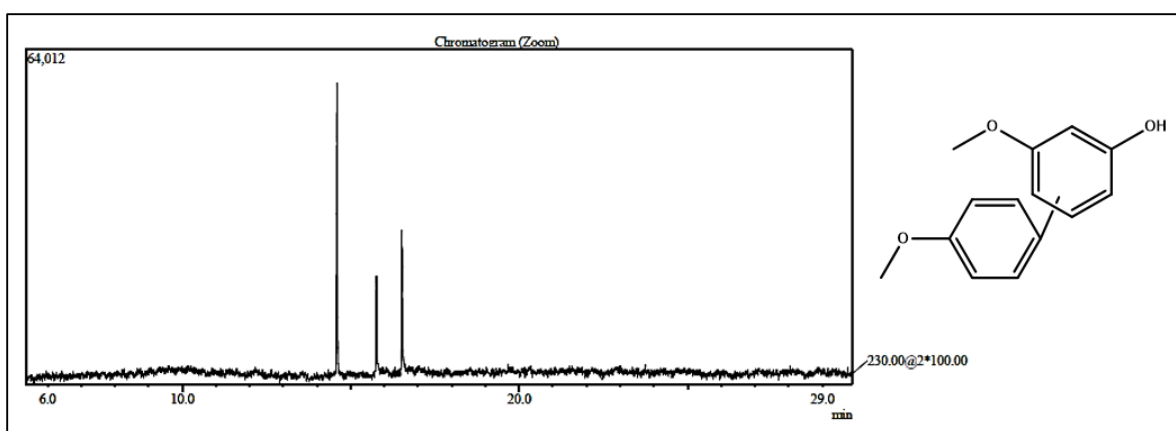
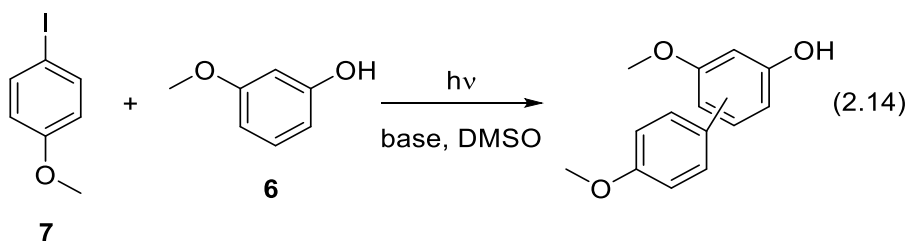
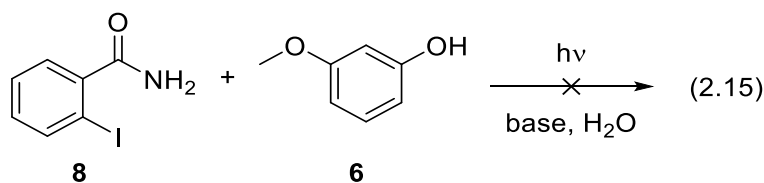


Fig. 2.7. Cromatograma del crudo de reacción de reacción 3, tabla 2.2.

Se realizó la reacción entre 3-metoxifenol (**6**) y 2-iodobenzamida (**8**) (Tabla 2.2, reac. 4). La deshalogenación fue menor al 5%, similar a lo observado en la reacción 3 de la tabla 2.1. Esto indica que las reacciones de haloarilamidas no son iniciadas por estos nucleófilos (Ec. 2.15).



Para determinar las diferencias entre los nucleófilos en cuanto a su capacidad de iniciación en las reacciones fotoestimuladas, se compararon los espectros UV en agua de **4** y **6**. En los espectros del gráfico 2.2 puede observarse que el ϵ de **6** es aproximadamente el doble que el del di-anión de **4**, ya que se encuentran todas las especies en la misma concentración ($1,4 \times 10^{-4}$ M).

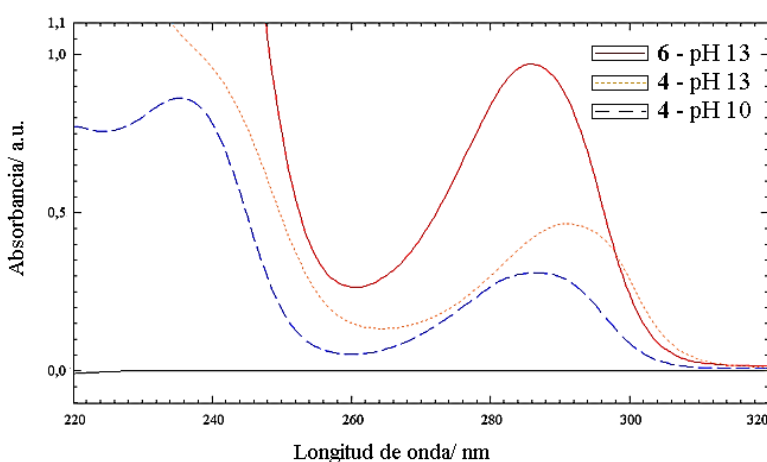
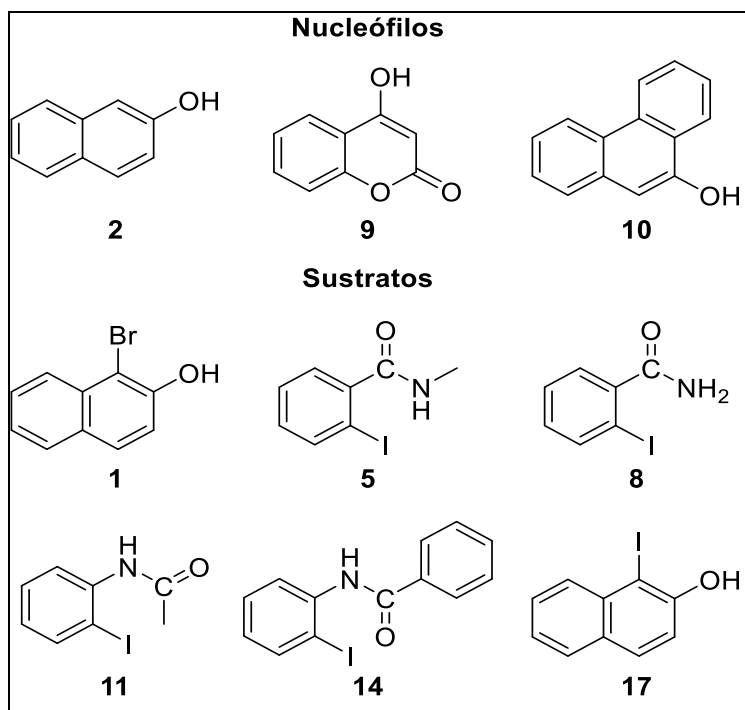


Gráfico 2.2. Espectros de absorción UV en agua de **4** y **6** ($1,4 \times 10^{-4}$ M).

2.5. Extensión de la metodología a otros nucleófilos de hidroxiarilos en agua

Teniendo en cuenta que el 2-naftol (**2**) es un hidroxiarilo que reacciona para formar un conocido agente quirral como el BINOL,^[28] se decidió extender el estudio de éste y otros nucleófilos derivados de hidroxiarilos que reaccionan en DMSO, para evaluar el alcance de la metodología propuesta, utilizando agua como solvente. Entre los nucleófilos utilizados se encuentran la 4-hidroxicumarina (**9**), un hidroxiarilo no aromático reconocido por ser un intermediario útil en la síntesis de fármacos, y el 9-fenantrol (**10**), un hidroxiarilo aromático de importante fluorescencia.^[39] En el esquema 2.1 se presentan las moléculas seleccionadas para este estudio.



Esquema 2.1.

2.5.1. Reacciones fotoinducidas en agua con 2-naftol como nucleófilo

Conociendo que el anión del 2-naftol es capaz de reaccionar en agua con 1-halo-2-naftol para generar el producto de sustitución, se decidió utilizarlo como nucleófilo frente a distintos sustratos solubles, desprotonables o no desprotonables e insolubles. Entre los sustratos, se trabajó con *o*-haloarilbenzamidias y *o*-haloarilacetamidias.

La particularidad de estos sustratos es que no son desprotonables en agua, lo cual queda demostrado por los pKa superiores a 14 de estructuras similares^[40,37] y puede corroborarse con su espectro UV (Gráfico 2.3), el cual no presenta contribuciones de especies desprotonadas con la variación del pH.

Tabla 2.3. Reacciones fotoestimuladas del anión de **2** en agua.^a

Reac.	[2]/mM	Sustrato, [Sustrato]/mM	Producto	X ⁻ /%	Rendimiento/% ^b
1	59	11 , 22	12	77	55
2 ^c	40	11 , 22	12	66	41
3 ^d	39	13 , 20	-	<5	-
4 ^e	74	13 , 21	13 sin I	59	-

^a Todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo corriente de N₂ con un tiempo total de reacción de 180 min. Base: KOtBu, pH = 13,7.

^b Rendimiento determinado mediante cuantificación por estándar interno.

^c Base: KOH.

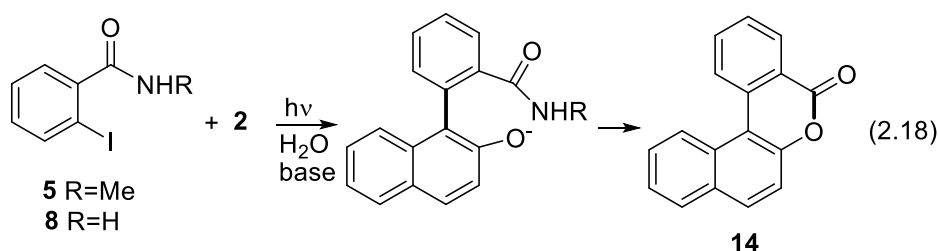
^d Tiempo total: 360 min.

^e Solvente: DMSO.

2.5.2. Síntesis de cumarinas π -extendidas a partir de 2-naftol

Observando que **2** actúa como un buen nucleófilo en agua, se propuso trabajar con sustratos que posean un halógeno en posición β a un grupo electrofílico (como el carbono carbonílico), para que exista la posibilidad de una reacción intramolecular polar entre este grupo y el hidroxilo del nucleófilo, luego de la reacción de acople. Esto permitiría la generación de un producto de cierre de anillo.

En la reacción entre **5** y **2** durante 6 h en agua se obtuvo una cromenona (**14**), previamente reportada,^[41] con un 78% de rendimiento (Ec. 2.18).



Las cromenonas son una estructuras de gran interés ya que muestran una amplia gama de funciones biológicas importantes, como actividad antimicrobiana,^[42] además de estar presentes en numerosos productos naturales.

Utilizando al sustrato **8** (derivado de **5**, sin el *N*-metilo) se obtuvo el mismo producto de acople que en la reacción con **5** (Tabla 2.4, reac. 1 y 2), lo cual evidencia que

la presencia del grupo metilo en el sustrato no influye en la reacción de cierre de anillo intramolecular.

Al cambiar el solvente por DMSO (Tabla 2.4, reac. 3) puede observarse el mismo producto de acople con rendimientos altos.

Tabla 2.4. Reacciones fotoestimuladas de hidroxiarilos en agua.^a

Reac.	Nucleófilo, [Nucleófilo]/mM	Sustrato, [Sustrato]/mM	Producto	X ⁻ /%	Rendimiento/% ^b
1 ^c	2, 503	5, 52	14	72	78
2 ^c	2, 497	8, 57	14	70	58
3 ^{d,e}	2, 59	8, 22	14	87	92
4 ^e	10, 145	8, 32	15	99	99
5 ^f	2, 1020	8, 130	-	<5	-

^a Todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo corriente de N₂ con un tiempo total de reacción de 180 min. Base: KOH, pH = 13.

^b Rendimiento determinado mediante cuantificación por estándar interno.

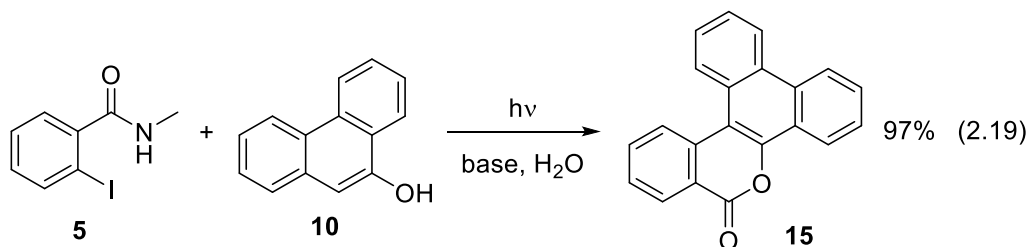
^c Tiempo total: 360 min.

^d Solvente: DMSO. Base: KO^tBu, 83 mM.

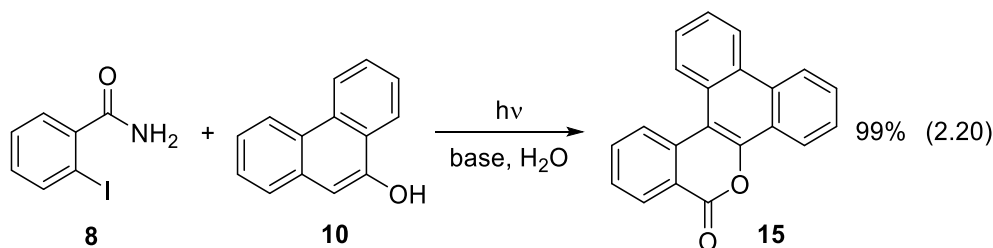
^e Base: KO^tBu, pH = 13,7.

^f Reacción a oscuras.

El sustrato **5** reacciona con el anión de 9-fenantrol (**10**) para generar el producto **15** con un rendimiento del 97%, en las condiciones de reacción utilizadas (Ec. 2.19).^[43]

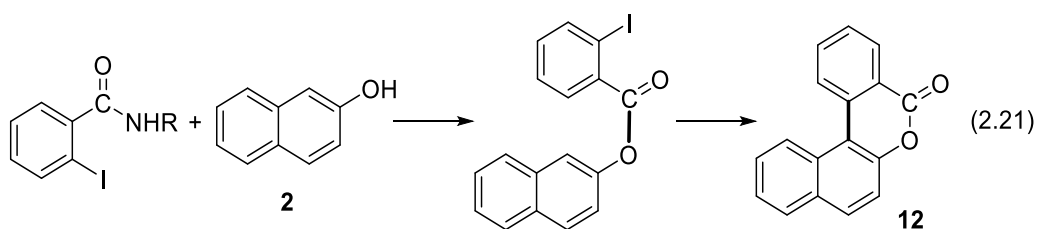


Mientras que utilizando el sustrato **8** luego de 6 h de irradiación en agua, se obtuvo un rendimiento del 99% de **15** (Ec. 2.20) (Tabla 2.4, reac. 4).



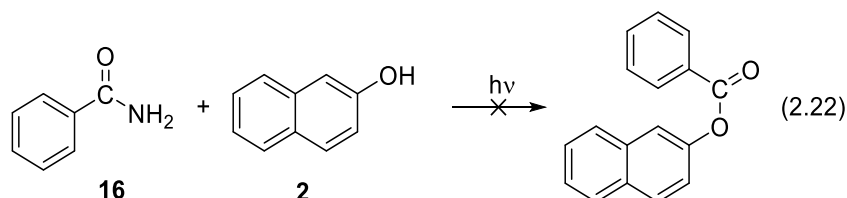
Por último, se realizó la reacción entre **2** y **8** a oscuras, para probar que la irradiación es condición necesaria para la iniciación. En la reacción 5 (Tabla 2.4, reac. 5) se observa un porcentaje de deshalogenación menor al 5 %.

El mecanismo propuesto es que en primer lugar sucede un acople radical-nucleófilo y posteriormente un cierre de anillo intramolecular, como se plantea en la ecuación 2.21.



A fin de corroborarlo, frente a la alternativa de que suceda una reacción de sustitución nucleófila convencional previa a la sustitución radicalaria, se sintetizó un sustrato sin grupo saliente: benzamida (**16**).

Se hizo reaccionar **16** con **2** en presencia de KO^tBu durante 6 h en agua (Ec. 2.22). El análisis del crudo de reacción por CG-MS demostró que no se había formado ningún producto de sustitución, lo cual corrobora que el primer paso en la formación de **14** sería la sustitución nucleofílica radicalaria fotoinducida.



2.5.4. Reacciones fotoinducidas en agua con 2-naftol con otra fuente de iniciación

Se decidió cambiar la fuente de irradiación por un diodo emisor de luz (LED) cuyo espectro de irradiación es más acotado, su eficiencia energética es mayor y su intensidad de irradiación potente.

Se realizaron las reacciones fotoinducidas con luz LED de los sustratos **1**, 1-iodo-2-naftol (**17**), **11** y **8**, utilizando en todos los casos como nucleófilo el anión de **2**. Los resultados se presentan en la tabla 2.5.

Tabla 2.5. Reacciones fotoestimuladas con LED del anión de **2**, en agua ^a

Reac.	[2]/ mM	Sustrato, [Sustrato]/ mM	Producto	X ⁻ /%	Rendimiento LED/% ^b	Rendimiento Hg/% ^b
1	460	1 , 109	3	37	17	n.c. ^c
2 ^d	834	1 , 80	3	43	16	17
3	140	17 , 36	3	58	43	40
4 ^e	60	11 , 20	12	63	49	55
5	59	8 , 21	-	<5	-	58

^a Todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo corriente de N₂ con un tiempo total de reacción de 360 min. Base: KO^tBu, pH = 13,7.

^b Rendimiento determinado mediante cuantificación por estándar interno.

^c n.r.: no cuantificado.

^d Base: KOH, pH = 13.

^e Tiempo total: 180 min.

En las entradas 1-3 de la tabla 2.5 se demuestra que **3** se obtiene con similares rendimientos, aun cambiando la fuente de irradiación. Lo mismo se observa en la entrada 4, donde se formó el producto de sustitución esperado (**12**).

En definitiva, salvo para el sustrato **8** (Tabla 2.5, reac. 5), la metodología propuesta es compatible con distintas fuentes de irradiación, y los resultados de trabajar con una lámpara más eficiente y accesible como la LED fueron similares a los reportados previamente.

2.5.1. Reacciones fotoinducidas en agua con 4-hidroxicumarina como nucleófilo

La 4-hidroxicumarina (**9**) fue seleccionada ya que sus derivados presentan diversas propiedades antioxidantes, inhibidoras enzimáticas e incluso como intercalantes del ADN.^[44]

Estas estructuras son muy estudiadas, principalmente por sus propiedades ópticas, cuyas aplicaciones van desde sondas fluorescentes hasta fotoencapsulamiento o materiales bioactivos entre otras.^[45] Además, hay antecedentes de que se puede realizar una síntesis regioselectiva de 3-aryl-4-hidroxicumarinas a través de reacciones fotoinducidas en DMSO,^[46] demostrando que el anión de **9** puede actuar como nucleófilo. Sin embargo, esto es únicamente posible cuando existe un reactivo iniciador en el medio de reacción, ya que el anión de **9** no inicia la reacción. Los reactivos de *entrainment*^[47] son reactantes que inician la reacción transfiriendo un electrón al sustrato (Esquema 1.1, etapa A, capítulo 1), ya que son buenos donores de electrones. No obstante, es importante que estas moléculas no compitan con el nucleófilo en la etapa de acople (Esquema 1.1, etapa C) ya que generarían otros productos además de los esperados.^[48]

Un ejemplo de esto es la reacción entre **9** y **1** llevada a cabo en DMSO. En este solvente, aún en presencia de acetona como reactivo de *entrainment*, no se observa producto de acople al finalizar la reacción.^[49] El único producto de la reacción fue 2-naftol, proveniente de la deshalogenación del sustrato y posterior reacción del radical con el solvente. Eso demuestra que el nucleófilo no puede competir con la abstracción de hidrógeno del DMSO (reconocido solvente donador de hidrógeno).^[50]

En cuanto a la selección de reactivos de *entrainment*, los aniones de acetona o pinacolona son los más utilizados, sin embargo, no se desprotonan en agua,^[51] motivo por el cual se utiliza acetilacetona para este solvente (pKa = 8,79).^[52]

Se irradió al sustrato **1** en agua, en presencia de base y de acetilacetona (**aa**) durante 6 h, determinándose un porcentaje de deshalogenación del 67 % (Tabla 2.6, reac. 1), lo que demuestra que el anión de **aa** funciona como iniciador. La reacción fotoinducida de **1** y **9** en presencia de **aa** en agua, permite la obtención del producto de sustitución con buenos rendimientos (Ec. 2.23). Mientras que el porcentaje de deshalogenación en dicha

reacción es menor al 5% en ausencia de **aa**. Estos resultados, sumados a la presencia del producto proveniente de abstracción de hidrógeno del solvente en DMSO, excluyen posibles mecanismos polares de sustitución e indican que la reacción en agua es fotoinducida con formación de radicales intermediarios.

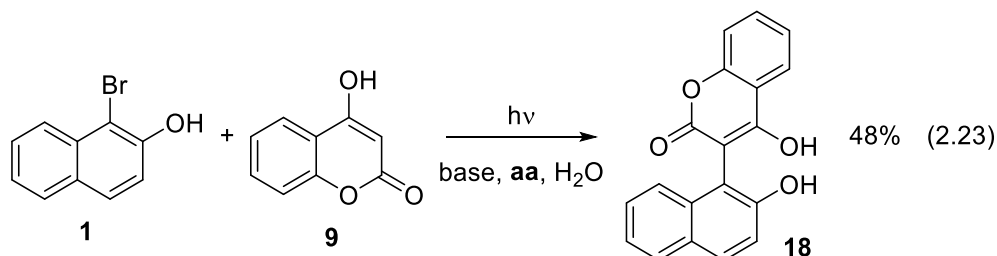


Tabla 2.6. Reacciones fotoestimuladas del anión de **9**, en agua.^a

Reac.	[9]/mM	Sustrato, [Sustrato]/mM	Iniciador, [Iniciador]/mM	Producto	X ⁻ /%
1	-	1 , 58	aa , 250	-	67
2	158	1 , 52	aa , 260	18	48 ^c
3 ^b	249	1 , 49	aa , 251	-	<5
4	257	5 , 51	aa , 253	-	<5
5	250	8 , 51	aa , 255	-	<5
6	279	11 , 50	aa , 288	-	<5
7	498	5 , 53	2 , 96	14	34
8	261	11 , 47	2 , 103	12	38

^a Todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo corriente de N₂ con un tiempo total de reacción de 360 min. Base: KO^tBu, pH = 13,7.

^b Reacción a oscuras.

^c Rendimiento aislado.

Las entradas 4, 5 y 6 de la tabla 2.6 demuestran que ni aun en presencia del reactivo de *entrainment* se logró iniciar las reacciones cuando los sustratos fueron *o*-haloarilamidas. Las reacciones fueron repetidas utilizando 3 veces más reactivo de *entrainment*, obteniendo los mismos resultados.

Teniendo en cuenta que el 2-naftol (**2**) se conoce como un buen nucleófilo y buen iniciador,^[28] se planteó utilizarlo como reactivo de *entrainment*, en menor cantidad que

el nucleófilo para evitar la competencia en el acople. En las reacciones 7 y 8 (Tabla 2.6) puede observarse que efectivamente hubo iniciación, pero a pesar de ello, los únicos productos detectados por CG-MS provienen del acople del sustrato con **2**, los cuales fueron descritos en la sección 2.5.1 y 2.5.2.

2.6. Conclusiones

Se demostró que distintos hidroxiarilos fueron efectivos nucleófilos en agua, capaces de ser sustituidos y formar productos no reportados, incluso con cierres intramoleculares y en condiciones eficientes de iniciación, como cambiando la fuente de irradiación por una lámpara LED.^[53]

Se realizó una prueba mecanística que demostró que los productos **14** y **15** pasan por una primera etapa de sustitución nucleofílica radicalaria fotoinducida entre el sustrato y el nucleófilo, para dar lugar luego al cierre de anillo por una ciclación intramolecular. Esta prueba se realizó sintetizando benzamida previamente, con un excelente rendimiento.

Por último, la estrategia sintética de derivatización del precursor del macrociclo no fue exitosa dado que no se logró sustituir ni a resorcinol ni a su derivado en la posición deseada, ya sea utilizando agua o DMSO, aun cambiando sustratos y condiciones de reacción.

2.7. Sección experimental

2.7.1. Instrumental de Análisis

2.7.1.1 Reactor Fotoquímico

Las reacciones fotoestimuladas se realizaron utilizando dos fuentes de irradiación diferentes. Una de las fuentes fue el reactor equipado con dos lámparas de mercurio y halógeno de alta presión (modelo Philips HPI-T) de 400 W, con un amplio rango de emisión (el espectro de emisión de la lámpara se encuentra en la figura 2.3) y refrigeradas con agua.

La otra fuente consta de una lámpara LED Lustrous color Xnes ($\lambda_{\text{max}} = 400 \pm 20$ nm, 9,4 V, 1050 mA). En ambos casos el balón de reacción se colocó a menos de 20 cm de las fuentes de irradiación para mantener esa variable fija.

2.7.1.2 Cromatografía gaseosa (CG)

Para el análisis y cuantificación de las reacciones se utilizaron dos cromatógrafos: Varian 3900 y Shimadzu CG-2014, equipados con detector de ionización de llama (FID) y con una columna capilar HP-5 (30 m de largo x 0,25 mm de diámetro interno, con fase estacionaria compuesta por 5% fenil y 95% de metilpolisiloxano, y 0,25 µm de espesor de film).

Las muestras se solubilizaron en acetato de etilo y los programas fueron:

Análítico: desde 100 °C (1 minuto) con rampa de 10 °C por minuto hasta 280 °C (5 minutos).

Cuantificación: desde 200 °C (4 minutos) con rampa de 10 °C por minuto hasta 280 °C (20 minutos).

2.7.1.3 Cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas (CG-MS)

Los espectros de masa de baja resolución fueron realizados en dos equipos de cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masa:

- Shimadzu GC-MS QP 5050, con una fuente de ionización de impacto electrónico (EI) de 70 eV, analizador cuadrupolar, equipado con una columna capilar DB-5 MS de 30 m de largo x 0,25 mm de diámetro interior, con un film de 0,25 µm de espesor y una fase estacionaria compuesta por 5% de fenil y 95% de metilpolisiloxano.
- Shimadzu CG- 2010 Plus acoplado a Shimadzu CG-MS QP 2020, con una fuente de ionización electrónica (EI) de 70 eV, analizador cuadrupolar, equipado con una columna capilar Mega-5 MS de 30 m de largo x 0,25 mm de diámetro interior, con un film de 0,25 µm de espesor y una fase estacionaria compuesta por 5% de fenil y 95% de dimetilpolisiloxano. Programa: CG-MS solution versión 4.44, y librerías: NIST14 y Wiley9.

2.7.1.4 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de ¹HNMR (400 MHz) y ¹³CNMR (100.6 MHz) fueron obtenidos en un espectrómetro Bruker Avance II utilizando CDCl₃ y CD₃COCD₃ como solvente. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en ppm tomando como cero la señal de tetrametilsilano (TMS) y empleando la señal residual del solvente como referencia.

CDCl_3 : $\delta\text{H} = 7,26$ ppm y $\delta\text{C} = 77,16$ ppm. CD_3COCD_3 : $\delta\text{H} = 2,05$ ppm y $\delta\text{C} = 29,84$ ppm. Las constantes de acoplamiento (J) se expresaron en Hz.

2.7.1.5 Espectrometría de masas de alta resolución

Los espectros de masa de alta resolución se realizaron en un equipo Bruker Daltonics MicroTOF QII, con ionización por electrospray (ESI).

2.7.1.6 Titulaciones

La concentración de halogenuros se midió por una titulación potenciométrica con un electrodo de Ag/Ag^+ , midiendo voltajes con un pHmetro modelo 'Orion' 420 A.

2.7.2. Métodos de cuantificación

Para los análisis cuantitativos por cromatografía de gases se utilizó el método del estándar interno. Se empleó docosano adquirido comercialmente para la determinación de los factores de respuesta. Los compuestos que no se cuantificaron por este método fueron aislados para determinar su rendimiento.

2.7.3. Métodos computacionales

Los cálculos de HOMO de los nucleófilos se llevaron a cabo optimizando las geometrías con el programa Gaussian09 - Rev E.01, utilizando el funcional M06^[54] y la base def2svp.^[55]

2.7.4. Materiales generales y reactivos

Los siguientes reactivos fueron obtenidos comercialmente y utilizados sin tratamiento previo: $\text{KO}t\text{Bu}$ (Sigma-Aldrich grado de pureza 95%), resorcinol (Sigma-Aldrich, 99%), 3-metoxifenol (Sigma-Aldrich, 96%), 4-hidroxycumarina (Sigma-Aldrich, 98%), 4-iodoanisol (Sigma-Aldrich, 98%). 1-bromo-2-naftol (Sigma-Aldrich, $\geq 97\%$) y 2-naftol (Sigma-Aldrich, 98%) fueron purificados por Kugelrohr previo a su uso.

Como solventes de reacción se utilizó DMSO (comercial secado con tamices moleculares de 4Å) y agua milli Q.

Para las purificaciones por cromatografía en columna se utilizó una columna de vidrio de 40 cm x 2 cm de diámetro y sílica gel (70 - 230 mesh ASTM).

Los solventes orgánicos (pentano, acetato de etilo, acetona) fueron purificados por destilación fraccionada. Se utilizó agua milli Q y acetato de etilo en todas las extracciones.

Las fases orgánicas fueron secadas con sulfato de sodio anhidro comercial.

2.7.5. Métodos sintéticos generales

2.7.5.1 Reacciones fotoestimuladas en agua (descripción general)

Se trabajó en un balón de tres bocas de 50 mL, equipado con entrada y salida de nitrógeno y agitación magnética, a temperatura ambiente. Una vez agregada el agua milli Q (5 mL), en presencia de corriente de N₂ (g) se desgasificó tres veces. Se colocó la base (KO^tBu o KOH), y luego de la completa disolución de la misma se adicionó el nucleófilo.

Se agregó sustrato y se llevó el sistema a un reactor donde se irradió con agitación continua entre 3 a 6 h. Al finalizar la reacción se agregó exceso de NH₄NO₃ y 10 mL de agua.

Se realizó una extracción del crudo de reacción en una ampolla de decantación con 20 mL de agua y tres volúmenes de 20 mL de acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó y se realizó una segunda extracción de las mismas características. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtraron y concentraron en rotavapor.

La fase acuosa se enrasó en un matraz de 100 mL para su posterior titulación. La fase orgánica fue analizada por TLC, CG y CG-MS.

Se juntaron las fases orgánicas y los productos fueron aislados por cromatografía en columna. La fase móvil inicial fue una mezcla de solventes 90/10 pentano/acetato de etilo y se avanzó con polaridad creciente.

2.7.5.2 Reacciones fotoestimuladas en DMSO (descripción general)

Se llevaron a cabo en similares condiciones que las descritas en sección 2.7.5.1 los siguientes agregados:

Se secó el equipo tres veces con pistola de calor para eliminar agua presente. Para secar y desgasificar se utilizó una bomba de vacío. Luego de la extracción, a la fase orgánica se le realizaron 3 lavados con agua milli Q para desplazar el DMSO remanente soluble.

2.7.5.3 Síntesis de N-(2-iodofenil)-acetamida (II)^[56]

Se disolvió *o*-iodoanilina (7,16 mmol; 1,57 g) en 10 mL de tetrahidrofurano anhidro en atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió a 0-5°C usando un baño de hielo. Se añadió cloruro de acetilo (22,42 mmol; 1,76 g) gota a gota durante 30 min. Luego se retiró el baño de hielo y se dejó agitar la mezcla durante toda la noche, a temperatura ambiente. Se formó un precipitado marrón - violeta. El solvente fue eliminado. El crudo se disolvió con acetato de etilo y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio al 5% (tres repeticiones), luego con cloruro de sodio saturado y finalmente con agua destilada. Los cristales obtenidos se destilaron a presión reducida en un equipo Kügelrohr.

2.7.5.4 Síntesis de *N*-(2-iodofenil)-benzamida (**13**)^[57]

Se repitió el procedimiento descrito en la sección 2.7.5.3 con los siguientes reactivos: *o*-iodoanilina (7,23 mmol; 1,58 g) y cloruro de benzoilo (12,91 mmol; 0,91mL). El crudo se disolvió con acetato de etilo y se lavó con una solución de bicarbonato de sodio al 5% (tres repeticiones), luego con cloruro de sodio saturado y finalmente con agua bidestilada. El producto se purificó por recristalización con etanol.

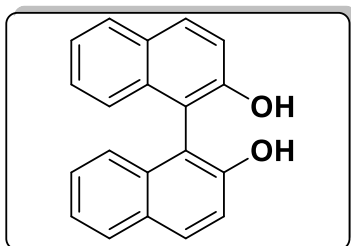
2.7.5.5 Síntesis de benzamida (**16**)^[58]

Se trabajó en un balón de dos bocas de 25 mL con agitación magnética a temperatura ambiente. Se colocó el cloruro de benzoilo (0,01 mol; 1,16 mL) y luego se agregaron 2 mL de NH₄OH gota a gota. El precipitado obtenido se filtró y lavó con agua milli Q para eliminar la base remanente. Se realizó una recristalización del sólido en un erlenmeyer con 15 mL de etanol y tres volúmenes de agua a 60°C, luego los cristales fueron filtrados al vacío y lavados con agua a 5°C. El sólido aislado fue analizado por TLC, CG y CG-MS.

2.7.5.6 Titulaciones

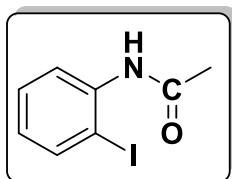
Alícuotas de 20 mL de la solución acuosa se titularon con una solución estandarizada de nitrato de plata (0,096±0,004) M. Todas se realizaron por duplicado. El punto final de las titulaciones se obtuvo potenciométricamente.

2.7.6. Caracterización de productos



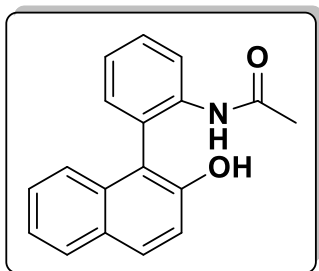
BINOL (3)^[28]

¹H RMN (CD₃COCD₃, 400 MHz): δ 7,90 (4H, m); 7,26 (6H, m); 7,06 (2H, m). ¹³C RMN (CD₃COCD₃, 100,6 MHz): δ 154,5; 135,5; 130,6; 130,0; 128,9; 127,1; 125,4; 123,7; 119,5; 115,0.



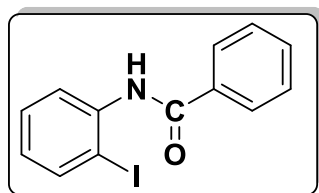
N-(2-iodofenil)-acetamida (**11**)^[56]

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,21 (1H, d, *J* = 8.4 Hz); 7,78 (1H, d, *J* = 7.8 Hz); 7,35 (1H, t, *J* = 8.5, 7.1 Hz); 6,85 (1H, t, *J* = 7.8, 7.1 Hz); 2,24 (3H, s). MS (m/e, %): 63 (14), 65 (30), 91 (16), 92 (47), 134 (100), 219 (51), 261 (10).



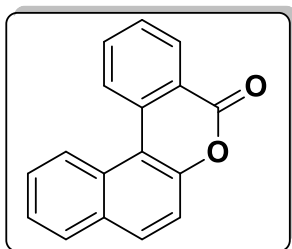
N-(2-(2-hidroxinaftalen-1-il)fenil)acetamida (**12**)

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,42 (1H, d, *J* = 7,9 Hz); 7,86 (2H, m); 7,54, (1H, m); 7,38 (2H, m); 7,32 (3H, m); 7,23 (1H, m); 6,80 (1H, s); 5,34 (1H, s); 1,81 (3H, s). ¹³C RMN (CDCl₃, 100,6 MHz): δ 151,5; 137,4; 133,0; 132,0; 130,9; 130,2; 129,3; 128,5; 127,5; 125,5; 124,2; 124,0; 122,6; 118,0; 29,4. MS (m/e, %): 63 (3), 77 (4), 89 (3), 115 (4), 139 (5), 163 (5), 189 (25), 190 (8), 217 (100), 235 (67), 259 (7), 277 (35). HMRS (ESI): cálculo para C₁₈H₁₅NO₂⁺ [M+H⁺]: 278,1176; encontrado: 278,1162



N-(2-iodofenil)-benzamida (**13**)^[57]

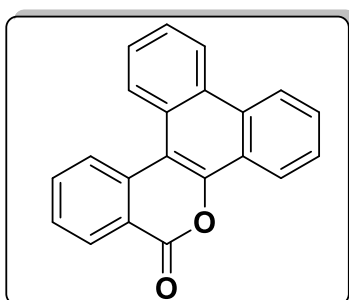
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,45 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz); 8,29 (1H, s); 7,98 (2H, m); 7,83 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz); 7,59 (1H, m); 7,53 (2H, m); 7,41 (1H, t, *J* = 7.8 Hz); 6,89 (1H, dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz). MS (m/e, %): 51 (16), 77 (65), 105 (100), 196 (89), 323 (5).



5H-dibenzo[c,f]cromen-5-ona (14)^[59]

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,78 (1H, d, J = 8,7 Hz); 8,67 (1H, d, J = 8,3 Hz); 8,51 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz); 7,91 (3H, m); 7,66 (2H, m); 7,56 (1H, m); 7,50 (1H, d, J = 8,9 Hz). ¹³C RMN (CDCl₃, 100,6 MHz): δ 161,5; 150,5; 135,6; 134,5;

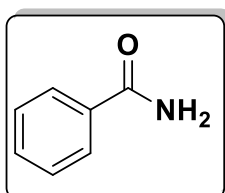
131,8; 131,7; 130,9; 129,7; 129,5; 128,4; 128,0; 126,6; 125,6; 125,2; 122,5; 117,8; 112,8. MS (m/e, %): 81(8), 94(41), 109(10), 163(8), 187(10), 188(8), 189(48), 190(12), 218(38), 245(22), 246(100), 247(17).



6H-tribenzo[c,f,h]cromen-6-ona (15)

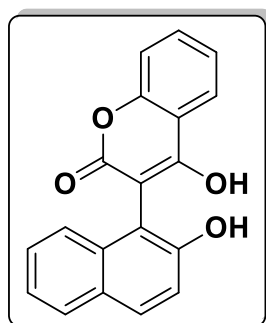
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,73 (2H, m); 8,67 (2H, dd, J = 8,3, 1,3 Hz); 8,59 (1H, d, J = 8,3 Hz); 8,53 (1H, dd, J = 7,9, 1,2 Hz); 7,89 (1H, m); 7,71 (5H, m). ¹³C RMN (CDCl₃, 100,6 MHz): δ 161,3; 146,9; 135,7; 134,4; 131,5; 130,7; 129,1; 128,2; 127,8; 127,7; 127,3; 126,7; 126,3; 126,2;

123,8; 123,3; 122,7; 110,3. MS (m/e, %): 119 (44), 134 (12), 237 (23), 239 (54), 240 (14), 268 (15), 295 (15), 296 (100), 297 (17). HMRS (ESI): cálculo para C₂₁H₁₂O₂⁺ [M+H⁺]: 319,0730; encontrado: 319,0719.



Benzamida (16)^[60]

MS (m/e, %): 65 (5), 92 (3), 107 (10), 77 (100), 105 (70), 121 (40).



4-hidroxi-3-(2-hidroxinaftalen-1-il)-2H-cromen-2-ona (18)

¹H RMN (CD₃COCD₃, 400 MHz): δ 7,89 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz); 7,84 (1H, s); 7,82 (1H, m); 7,64 (1H, ddd, J = 8,4, 7,4, 1,6 Hz); 7,57 (1H, d, J = 8,5 Hz); 7,38 (1H, dd, J = 8,0, 1,1 Hz); 7,31 (3H, m); 7,23 (1H, d, J = 8,9). ¹³C RMN (CD₃COCD₃, 100,6 MHz): δ 165,8; 163,0; 155,4; 154,6; 135,2; 133,1; 131,4; 129,8; 128,9; 127,4; 124,7; 124,6; 123,8; 119,5; 117,3; 117,2; 117,1;

109,3; 100,5. MS (m/e, %): 56 (23), 63 (13), 71 (11), 87 (10), 97 (19), 113 (46), 114 (21),

192 (18), 193 (13), 194 (18), 195 (13), 300 (50), 302 (100), 303 (8), 304 (49). HMRS (EI): cálculo para $C_{19}H_{12}O_4$ $[M + H^+]$: 304,0736; encontrado: 304,0742.

2.8. Referencias

-
- [1] H. Li, A. Sasmal, X. Shi, J-F. Soulé, H. Doucet, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4399-4423.
- [2] T. Besson, C. Fruit, *Synthesis* **2016**, *48*, 3879-3889.
- [3] R. Rossi, M. Lessi, C. Manzinia, G. Marianetti, *Synthesis* **2016**, *48*, 3821-3862.
- [4] A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737.
- [5] C. B. Aakeröy, P. D. Chopade, C. F. Quinn, J. Desper, *Cryst. Eng. Comm.* **2014**, *16*, 3796-3801.
- [6] A. Dhakshinamoorthy, A. M. Asiri, H. Garcia, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1922-1947.
- [7] B. Li, S-L. Fang, D-Y. Huang, B-F. Shi, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3950-3953.
- [8] W. Zhang, P. Chen, G.Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7709-7712.
- [9] J. R. Schmink, N. E. Leadbeater, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2575-2578.
- [10] M. P. Drapeau, A. Tlili, Y. Zaid, D. Toummi, F. O. Chahdi, J-M. Sotiropoulos, T. Ollevier, M. Taillefer, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 17449-17453.
- [11] K. V. Aken, L. Streckowski, L. Patiny, *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2*:3.
- [12] A. Albini, M. Fagnoni, **2013**, "Photochemically-generated intermediates in synthesis"; New York, John Wiley & Sons.
- [13] D. Ravelli, S. Protti, M. Fagnoni, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9850-9913.
- [14] M. F. Saraiva, M. R. C. Couri, M. Le Hyaric, M. V. de Almeida, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3563-3572.
- [15] N. Hoffmann, *J. Phys. Org. Chem.* **2015**, *28*, 121-136.
- [16] S. Protti, M. Fagnoni, D. Ravelli, *Chem. Cat. Chem.* **2015**, *7*, 1516-1523.
- [17] D. Ravelli, M. Fagnoni, A. Albini, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 97-113.
- [18] N. Hoffmann, *J. Photochem. Photobiol. C* **2008**, *9*, 43-60.
- [19] M. A. Ischay, T. P. Yoon, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 3359-3372.
- [20] R. A. Rossi, A. B. Pierini, A. B. Peñeñory, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 71-168.
- [21] A. B. Peñeñory, J. E. Arguello, **2010**, "Aromatic and heteroaromatic substitution by SRNI and SNI reactions" in Handbook of Synthetic Photochemistry, ch. 10, pp. 319-346, Weinheim, Wiley-VCH, ed. A. Albini and M. Fagnoni.
- [22] R. A. Rossi, M. T. Baumgartner, **1999**, "Synthesis of Heterocycles by the SRNI mechanism", vol. 3, Roma, Società Chimica Italiana.
- [23] J. I. Bardagí, M. E. Budén, R. A. Rossi, **2016**, "Recent developments in the synthesis of aromatic heterocycles by SRNI and related mechanisms" in Targets in heterocyclic systems, vol. 20, pp. 247-282, Roma, Società Chimica Italiana.
- [24] W. Guerra, R. A. Rossi, A. B. Pierini, S. M. Barolo, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4965-4973.
- [25] W. Guerra, R. A. Rossi, A. B. Pierini, S. M. Barolo, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 928-941.
- [26] M. E. Buden, V. B. Dorn, M. Gamba, A. B. Pierini, R. A. Rossi, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2206-2218.
- [27] J. K. Laha, S. M. Barolo, R. A. Rossi, G. D. Cuny, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6421-6425.
- [28] M. T. Baumgartner, T. C. Tempesti, A. B. Pierini, *Arkivoc* **2003**, part (X) 420-433.

-
- [29] A. Chanda, V. V. Fokin, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 725-748.
- [30] P. Timmerman, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2663-2704.
- [31] M. Hedidi, S. M. Hamdi, T. Mazari, B. Boutemour, C. Rabia, F. Chemat, M. Hamdi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5652-5655.
- [32] G. W. V. Cave, C. L. Ratson, J. L. Scott, *Chem. Commun.* **2001**, 2159-2169.
- [33] S. E. Blanco, M. C. Almandoz, F. H. Ferretti, *Spectrochim. Acta A* **2005**, *61*, 93-102.
- [34] S. Kunsági-Máté, Z. Csók, K. Iwata, E. Szász, L. Kollár, *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 3339-3343.
- [35] E. K. H. Kazakova, A. U. Ziganshina, L. A. Muslinkina, J. E. Morozova, N. A. Makarova, A. R. Mustafina, W. D. Habicher, *J. Incl. Phenom. Macro.* **2002**, *43*, 65-69.
- [36] N. Pappayee, A. K. Mishra, *Indian J. Chem.* **2000**, *39A*, 964-973.
- [37] L. M. Huffman, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9196-9197
- [38] M. J. McIldowie, M. Mocerino, B. W. Skelton, A. H. White, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 24, 3869-3871.
- [39] L. Wang, H. Li, Y. Ynag, D. Zhang, M. Wu, B. Pan, B. Xing, *Water res.* **2017**, *122*, 337-344.
- [40] N. Busschaert, J. Jaramillo-Garcia, M. E. Light, J. Herniman, G. J. Langley, P. A. Gale, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 5389-5393.
- [41] Y. He, X. Zhang, L. Cui, J. Wang, X. Fan, *Green Chem.* **2012**, *14*, 3429-3435.
- [42] M. S. A. El-Gaby, M. A. Zahran, M. M. F. Ismail, Y. A. Ammar, *Il Farmaco*, **2000**, *55*, 227-232.
- [43] P. Dieli Crimi, Practicanato profesional de Licenciatura en Química. Facultad de Ciencias Químicas, **2012**.
- [44] L. D. Via, S. M. Magno, *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1405-1418.
- [45] M. Tasior, D. Kim, S. Singha, M. Krzeszewski, K. H. Ahn, D. T. J. Gryko, *Mater. Chem. C*, **2015**, *3*, 1421-1446.
- [46] S. A. Rodríguez, M. T. Baumgartner, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5322-5324.
- [47] S. E. Braslavsky, Glossary of terms used in photochemistry, 3rd edition (IUPAC Recommendations 2006). *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 293-465.
- [48] M. T. Baumgartner, M. H. Gallego, A. B. Pierini, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6394-6397.
- [49] S. A. Rodríguez, Tesis Doctoral. Facultad de Ciencias Químicas, **2010**.
- [50] T. C. Tempesti, A. B. Pierini, M. T. Baumgartner, *New J. Chem.* **2009**, *33*, 1523-1528.
- [51] Y. Chiang, A. J. Kresge, Y. S. Tang, Wirz, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 460-462.
- [52] J. W. Bunting, J. P. Kanter, R. Nelander, Z. Wu, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1305-1311.
- [53] D. Saporito, S. A. Rodriguez, M. T. Baumgartner, *Aust. J. Chem.* **2019**, *72*, 978-982.
- [54] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215-241.
- [55] F. Weigend, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 1057-1065.
- [56] C. Hui Kee, A. A. K. Awang, K. Takeya, H. Morita, S. I. Hussain, K. M. Chan, P. J. Wood, M. D. Threadgill, C. G. Lim, S-W. Ng, J. F. F. Weber, N. F. Thomas, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5646-5660.
- [57] P. Saha, M. A. Ali, T. Punniyamurthy, *Org. Synth.* **2011**, *88*, 398-405.
- [58] Y. Weicheng, Q. Qingrui, L. Weixia, L. Meihua, L. Yong, *J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 145-148.
- [59] Y. Li, Y-J. Ding, J-Y. Wang, Y-M. Su, X-S. Wang, *Org. Lett.* **2013**, *11*, 2574-2577.
- [60] K. B. Wiberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3961-3963.

CAPÍTULO 3

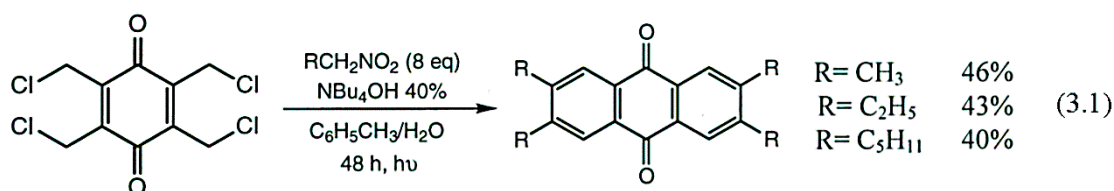
SÍNTESIS DE DERIVADOS DE CAVITANDOS MEDIANTE REACCIONES FOTOESTIMULADAS

3.1. Introducción	54
3.1.1. Cavitando tetra-halogenado como sustrato.....	55
3.2. Objetivo	56
3.3. Reacciones con nucleófilos derivados de ariltioles	57
3.3.1. Reacciones fotoinducidas de 19 con el anión de 4-metoxibencenotiol como nucleófilo ...	57
3.3.2. Reacciones fotoinducidas de 19 con el anión de bencenotiol como nucleófilo	62
3.3.3. Reacciones fotoinducidas de 19 con nucleófilos derivados de mercaptopiridina.....	65
3.3.4. Reacciones fotoinducidas de 4-bromoanisol con nucleófilos derivados del bencenotiol..	67
3.3.5. Reacciones fotoinducidas de 19 con nucleófilos derivados de bencenotiol	69
3.4. Reacciones con nucleófilos derivados de arilcetonas	70
3.5. Identificación de productos	71
3.5.1. Resonancia Magnética Nuclear (RMN).....	71
3.5.2. Espectroscopía de fotoemisión de rayos X (XPS)	75
3.6. Resorcinareno como nucleófilo	79
3.7. Conclusiones	79
3.8. Sección experimental	80
3.8.1. Instrumental de Análisis	80
3.8.2. Materiales generales y reactivos.....	81
3.8.3. Métodos sintéticos generales	82
3.8.4. Caracterización de productos.....	83
3.9. Referencias	88

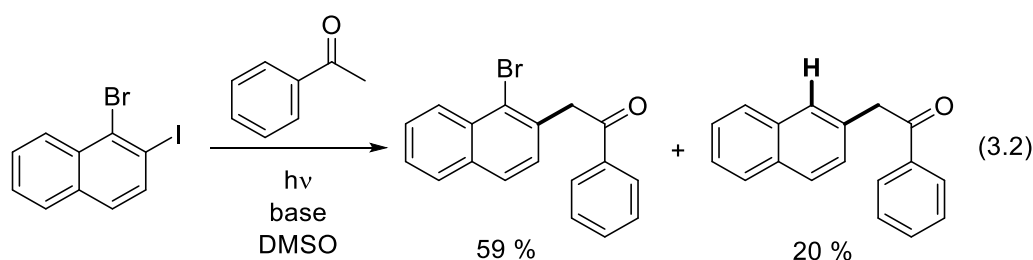
3.1. Introducción

En el capítulo 1 se mencionó el mecanismo básico de la sustitución nucleofílica radicalaria fotoinducida para sustratos mono-halogenados (Esquema 1.1). Sin embargo, los sustratos pueden ser precursores de productos multi-sustituídos dependiendo de la cantidad de grupos salientes que posean y de la naturaleza de los mismos.^[1]

Existen ejemplos de di-sustituciones^[2] e incluso de productos tetra-sustituídos por reacciones fotoestimuladas (Ec. 3.1).^[3]



Cuando el sustrato di-halogenado recibe un electrón, el enlace C-X más lábil será el que se fragmente para generar un radical; el cual por acople al nucleófilo formará el radical anión de la mono-sustitución (Mecanismo desarrollado en capítulo 4, esquema 4.1). Si este radical anión realiza una TE intermolecular dará lugar al producto mono-sustituído (con retención del segundo halógeno). Si en cambio realiza una TEi al otro enlace C-X, este se fragmentará generando un nuevo radical que puede conducir a la formación del producto de di-sustitución (Ec. 3.2). Esto significa que la distribución de productos, para una reacción con un sustrato de múltiples grupos salientes, dependerá de la naturaleza del sustrato, del nucleófilo, concentración de los reactantes, solvente, temperatura y tiempo de reacción.^[4]

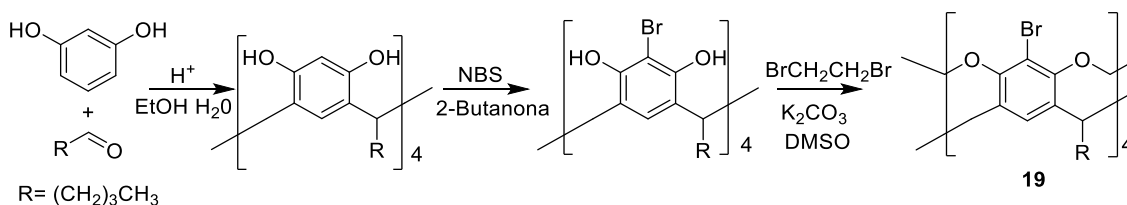


En el capítulo 1 se presentaron además las metodologías de halogenación de resorcinarenos en C₂, mediante sustitución electrofílica aromática (sección 1.1.3.2), lo que da origen a un macrociclo tetra-halogenado capaz de reaccionar como sustrato con múltiples grupos salientes en una sustitución nucleofílica radicalaria.

3.1.1. Cavitando tetra-halogenado como sustrato

Es conveniente alquilar los oxhidrilos, es decir, generar cavitandos, para prevenir las desprotonaciones (pK_{a4} cercano a 9,4).^[5,6] Esto es debido a que las condiciones de reacción implican un medio fuertemente básico, y tener un sustrato tetra-aniónico podría disminuir la eficiencia de la iniciación (transferencia del electrón al sustrato) o la del acople (por repulsión de cargas con el nucleófilo).

Previamente en el grupo de trabajo, se sintetizó un cavitando tetra-halogenado, el cual posteriormente se utilizó como sustrato en reacciones fotoinducidas de sustitución radicalaria (Esquema 3.1). Se obtuvo el resorcinareno desde valeraldehído y resorcinol mediante reflujo en etanol,^[7] con un 90 % de rendimiento. La posterior halogenación se realizó con *N*-bromosuccinimida en 2-butanona con un 91 % de rendimiento.^[8] Por último, se formó el cavitando utilizando 1,2-dibromoetano en DMSO.^[9] De esta manera se generó el sustrato con un 76 % de rendimiento (62 % de rendimiento global).



Esquema 3.1. Síntesis del cavitando tetra-bromado (**19**).

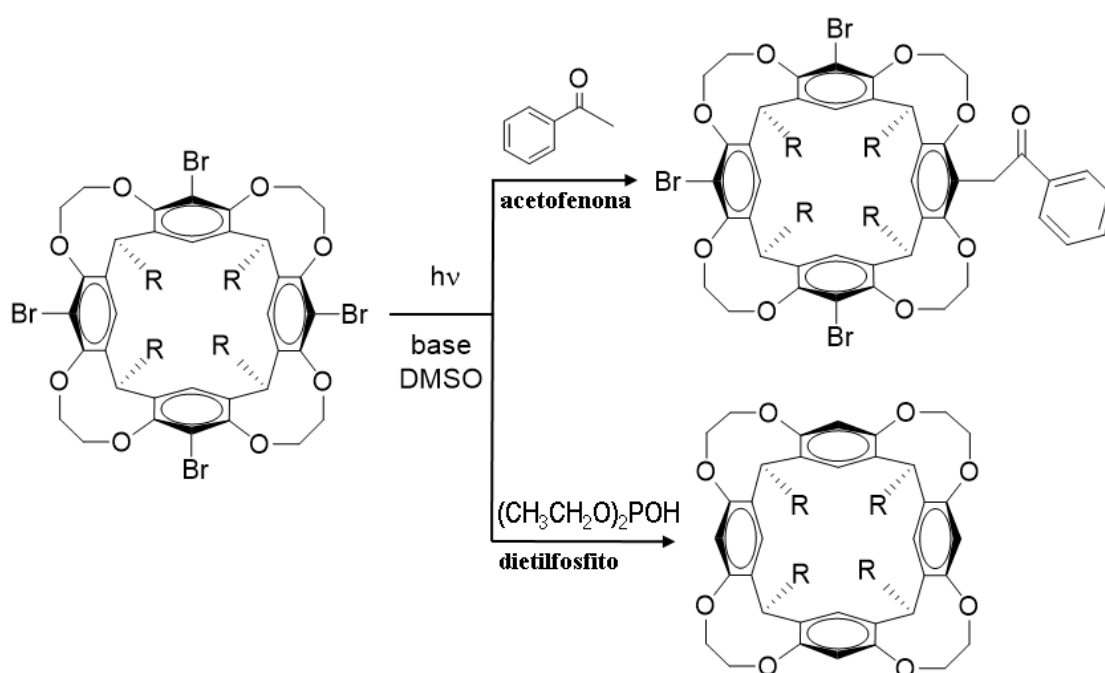
La idea de que los oxhidrilos fueran alquilados por un puente de dos carbonos (etilénico) se basó en los pocos estudios con puentes de esta longitud (las cadenas más reportadas son las metilénicas),^[10,11, 12, 13] el aumento en el tamaño del borde superior y la baja flexibilidad que presentan con respecto a cadenas de longitud mayor (por ejemplo: propilénicas).^[8]

Una vez obtenido el sustrato se le realizaron las correspondientes pruebas de fotoestabilidad. Luego de la irradiación de **19** en DMSO durante 6 h se recuperó el sustrato, lo que implica que esta molécula no se descompone en presencia de luz en este solvente. Luego se realizaron las pruebas en presencia de base (KO^tBu y K₂CO₃) con irradiación y en oscuridad, también recuperando el sustrato en todas las condiciones. Esto demuestra que el cavitando **19** no se descompone en las condiciones de reacción y que el

anión dimsilo (conocida especie donora de electrón, generada por DMSO y KO t Bu)^[14] no es capaz de iniciarlo, ya que el porcentaje de deshalogenación es menor al 5 %.

En estudios preliminares del grupo de investigación también se utilizó acetofenona y dietilfosfito como nucleófilos y los resultados fueron muy interesantes.

La reacción con acetofenona, nucleófilo carbaniónico, originó un único producto de mono-sustitución con retención de halógenos (Esquema 3.2). Por otro lado, al utilizar dietilfosfito, un excelente iniciador de reacciones radicalarias,^[15] se obtuvo como producto el cavitando tetra-hidrogenado (**tetraH**).



Esquema 3.2. Productos de sustitución de **19** con los aniones de acetofenona y dietilfosfito.

3.2. Objetivo

Obtener productos de sustitución en el C₂ del cavitando sintetizado mediante sustitución nucleofílica radicalaria fotoinducida.

Generar resorcinarenos tetra-sustituidos con grupos fenilos, piridinas, aminos e hidroxilos, a fin de aumentar el tamaño y cambiar las propiedades electrónicas del borde superior de los macrociclos (Fig. 3.1).

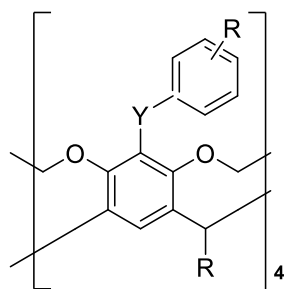
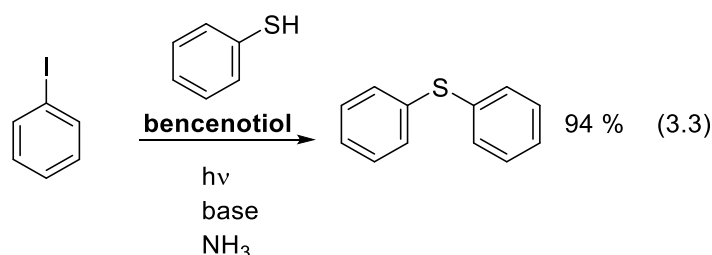


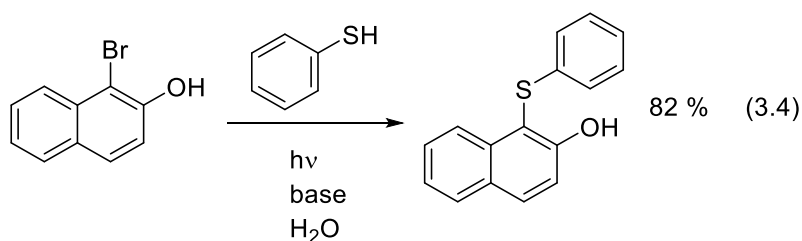
Fig. 3.1.

3.3. Reacciones con nucleófilos derivados de ariltioles

Entre los nucleófilos que reaccionan con sustratos del tipo ArX en reacciones fotoestimuladas se encuentran los tioles. En los primeros reportes, se encuentra la reacción entre iodobenceno con el anión de bencenotiol en amoníaco líquido e irradiación durante 70 min y una fuente de luz con $\lambda > 350$ nm (Ec. 3.3).^[16]



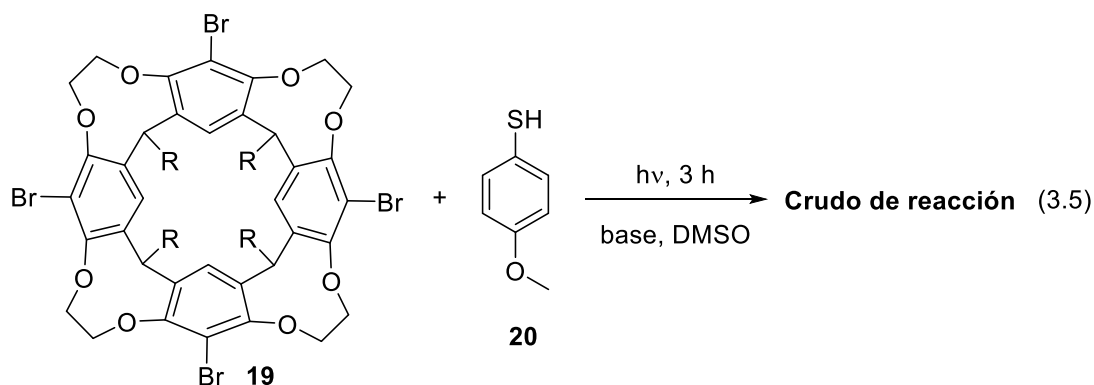
También existen antecedentes de estudios de bencenotiol reaccionando con 4-halo-acetofenonas en DMSO, DMF y ACN,^[17] e inclusive generando productos de sustitución en agua como solvente (Ec. 3.4).^[18]



3.3.1. Reacciones fotoinducidas de **19** con el anión de 4-metoxibencenotiol como nucleófilo

Se realizó la reacción fotoestimulada entre el cavitando tetra-bromado (**19**) y el anión de 4-metoxibencenotiol (**20**) en DMSO, con base (KO t Bu), en una relación sustrato-nucleófilo-base de 1:41:43 (Ec. 3.5). El motivo de utilizar esta importante cantidad de nucleófilo es dirigir la reacción hacia la formación del producto tetra-

sustituido. Luego de 3 h de irradiación se obtuvo una deshalogenación del 83%, considerando al 100% como la pérdida de los cuatro halógenos de la molécula (Tabla 3.1, reac. 1).



Se analizó el crudo de reacción por TLC, observándose una señal con una relación de frente (R_F) muy diferente a las demás señales (no coincidente con testigo de nucleófilo), y las demás con un R_F cercano al testigo de sustrato. Al realizar una cromatografía en columna logró separarse el compuesto de mayor R_F que resultó ser el dímero de **20** (Fig. 3.2), producto del gran exceso de nucleófilo utilizado.

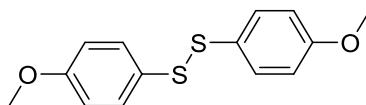


Fig. 3.2.

Luego de una remoción significativa del dímero, se desarrolló un método para analizar el crudo de reacción remanente mediante HPLC analítico (Fig. 3.3). Este método fue escalado para realizar la separación de dichos productos por HPLC semipreparativo. Cada fracción obtenida fue corrida nuevamente en el HPLC analítico para verificar su pureza y posteriormente analizada por RMN. La elucidación de las estructuras se detalla en la sección 3.5.

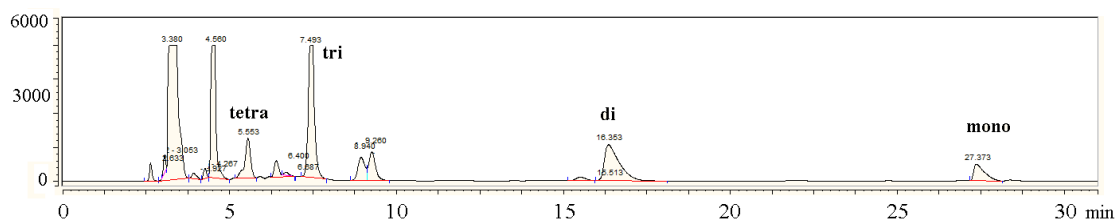
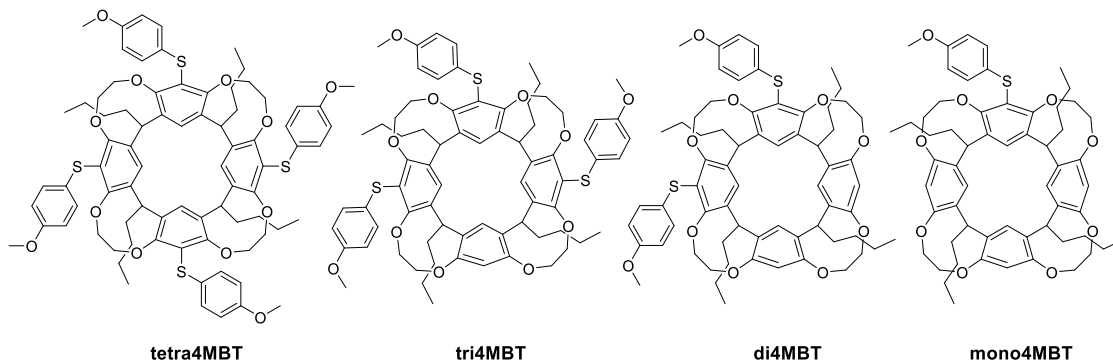


Fig. 3.3. Cromatograma del crudo de la reacción de **19** con **20**.

En conclusión, se obtuvieron cuatro productos de sustitución: tetra-, tri-, di- y mono-sustitución del cavitando con 4-metoxibencenotiol (**tetra4MBT**, **tri4MBT**, **di4MBT** y **mono4MBT**, respectivamente). Es interesante remarcar que los productos obtenidos no presentan retención de halógeno (Esquema 3.3).



Esquema 3.3. Productos de sustitución de **19** con **20**.

Esta distribución de productos demuestra que aun en exceso de nucleófilo (relación 10:1 de nucleófilo por cada bromo del sustrato) no se obtiene únicamente el producto **tetra4MBT**. El rendimiento aislado de los productos de sustitución es 10, 22, 16 y 3% para los productos tetra-, tri-, di- y mono-sustituidos, respectivamente.

Tabla 3.1. Reacciones fotoestimuladas del anión de **20** con **19**.^a

Reac.	[20]/mM	[Base]/mM	X ⁻ /%	Tetra-	Tri-	Di-	Mono-
1	410	430	84	10	22	16	3
2	80	100	88	1	12	36	31
3	200	220	86	5	20	29	12
4 ^b	200	200	<5	-	-	-	-
5 ^c	80	110	30	-	-	-	-
6 ^d	200	210	91	-	-	-	-
7 ^e	200	220	<5	-	-	-	-

^a Todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo corriente de N₂. Tiempo de reacción: 180 min, en DMSO. Base: KO^tBu. [**19**] = 10 mM.

^b Reacción a oscuras.

^c Base: K₂CO₃.

^d En presencia de m-DNB (10 mM).

^e En presencia de m-DNB (50 mM).

Se decidió cambiar la relación sustrato:nucleófilo (**19:20**), para estudiar si existe una dependencia en la distribución de productos respecto de la relación entre reactantes; esperando encontrar condiciones donde se pudieran enriquecer la obtención de cada producto. Se comenzó tratando de favorecer la formación de producto mono-sustituido. Para ello, se disminuyó 5 veces la cantidad de nucleófilo, dejando una relación 8:1 de nucleófilo: sustrato (una relación 2:1 de nucleófilo por *cada* bromo del sustrato, Tabla 3.1, reac. 2). Como resultado de la reacción se obtuvieron nuevamente los cuatro productos de sustitución, sin embargo, el rendimiento fue mayor para los productos **mono4MBT** y **di4MBT** (31 y 36 %, respectivamente), comparado con el bajo rendimiento de **tri4MBT** y **tetra4MBT** (12 y 1 %). Esto demuestra que la obtención de un único producto no es posible, pero si se puede favorecer su formación.

Al realizar la reacción con una relación 1:20 (**19:20**) (Tabla 3.1, reac. 3) se obtienen como productos mayoritarios los di- y tri-sustituidos, confirmando lo observado previamente. En el gráfico 3.1 se presentan los rendimientos aislados de los productos de sustitución en función de las relaciones utilizadas.

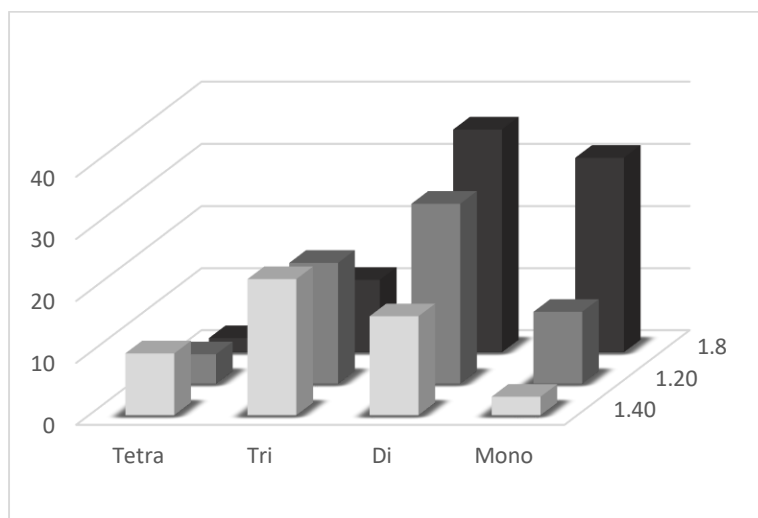


Gráfico 3.1. Distribución de productos en función de la relación molar entre **19** y **20**.

Tabla 3.1, reacción 1= relación 1.40; 3 = 1.20 y 2 = 1.8.

En base al gráfico, puede concluirse que existe una relación entre la cantidad de nucleófilo y el tipo de producto generado, a cantidad de sustrato constante. Mientras más nucleófilo esté presente, más **tetra4MBT** se forma y mientras menos nucleófilo, más **mono4MBT**.

Habiendo obtenido, aislado e identificado 4 resorcinarenos no reportados previamente, se realizó una serie de reacciones para estudiar el mecanismo de reacción. La reacción a oscuras (Tabla 3.1, reac. 4) demostró que la fotoinducción es condición necesaria para la iniciación de la reacción, ya que se observó menos de un 5 % de deshalogenación. El cambio de base de KO^tBu por K₂CO₃ (Tabla 3.1, reac. 5), utilizando una relación 1:8, conduce a una menor deshalogenación (88 vs 30 %, respectivamente), lo que sugiere que alguna etapa de la cadena radicalaria puede estar impulsada por el anión ⁻O^tBu o por el dimsilo,^[14] ya que el anión dimsilo no se genera con una base débil como K₂CO₃.

Las reacciones 6 y 7 (Tabla 3.1) se realizaron en presencia de 1,3-dinitrobenceno (*m*-DNB). Esta molécula reacciona con los radicales aniones,^[1] por lo tanto si se agrega con los reactantes y el rendimiento de la reacción disminuye, significa que se está cortando la cadena de propagación. De esta manera se demuestra si los radicales aniones participan del mecanismo de reacción.

Según el mecanismo de las reacciones de sustitución nucleofílica radicalaria fotoinducida presentado en el capítulo 1, la generación del radical anión del sustrato es condición necesaria para una posterior deshalogenación y, además, el radical anión del producto de acople es quien transfiere un electrón para formar el producto de reacción. Por ello, para asegurar que las reacciones van por esta vía, la presencia de radicales aniones debe ser demostrada.

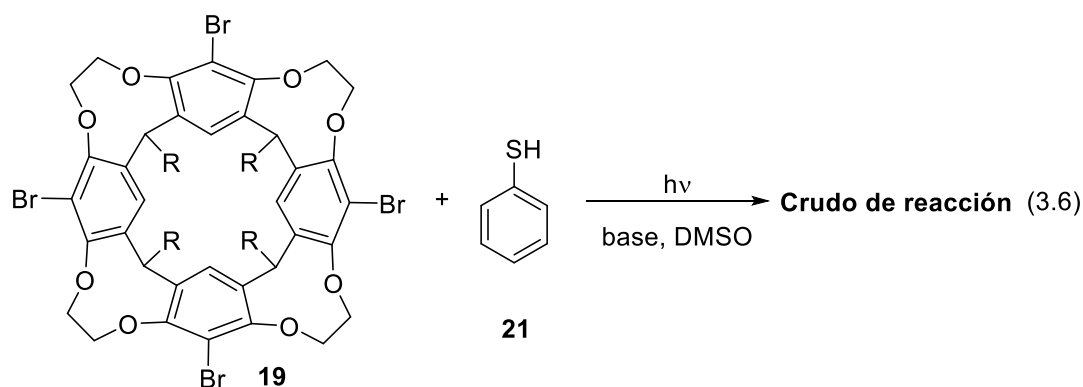
Cuando la cantidad de *m*-DNB que se utiliza es 5 % respecto al nucleófilo (relación 1:20 sustrato:nucleófilo, Tabla 3.1, reac. 6), se observa que la deshalogenación permanece alta. Posiblemente debido a que frente a la elevada cantidad de nucleófilo la iniciación sigue siendo muy importante. Sin embargo, al colocar un 25% de *m*-DNB respecto al nucleófilo (Tabla 3.1, reac. 7) se inhibe la reacción y no se observa deshalogenación. Este resultado demuestra que en el mecanismo de la reacción hay presentes especies del tipo radical-anión.

Por último, se analizó el sistema a través de HPLC-MS para identificar los sub-productos presentes en el crudo de reacción, que podrían dar un indicio de los

intermediarios presentes. Sin embargo, aunque se lograron reproducir las condiciones utilizadas en el HPLC analítico, las moléculas no ionizaron (fuente de ionización = ESI) debido a que los solventes utilizados para las corridas cromatográficas (acetato de etilo/pentano) permiten solubilizar el crudo de reacción, pero no ionizar a las moléculas. Las medidas de HRMS (sección 3.5) fueron realizadas en metanol, donde la solubilidad era muy escasa, condición poco propicia para realizar HPLC. Por todo lo descrito, esta estrategia no fue óptima para recopilar más datos experimentales que ayuden a demostrar el mecanismo.

3.3.2. Reacciones fotoinducidas de **19** con el anión de bencenotiol como nucleófilo

Se realizó la reacción fotoestimulada entre el anión de bencenotiol (**21**) y **19** en DMSO, con KO^tBu, en una relación 1:8:10 de **19**:**21**:KO^tBu, respectivamente (Ec. 3.6). Luego de 3 h de irradiación se observó una deshalogenación del 75% (Tabla 3.2, reac. 1).



Se realizó el mismo protocolo de limpieza de dímero del nucleófilo y posterior purificación de productos que en la sección 3.3.1 y se obtuvieron cuatro productos de sustitución (Esquema 3.4), cuyos rendimientos aislados se presentan en la tabla 3.2, reacción 1, siendo los productos principales los de di- y mono-sustitución (47 y 32 %, respectivamente).

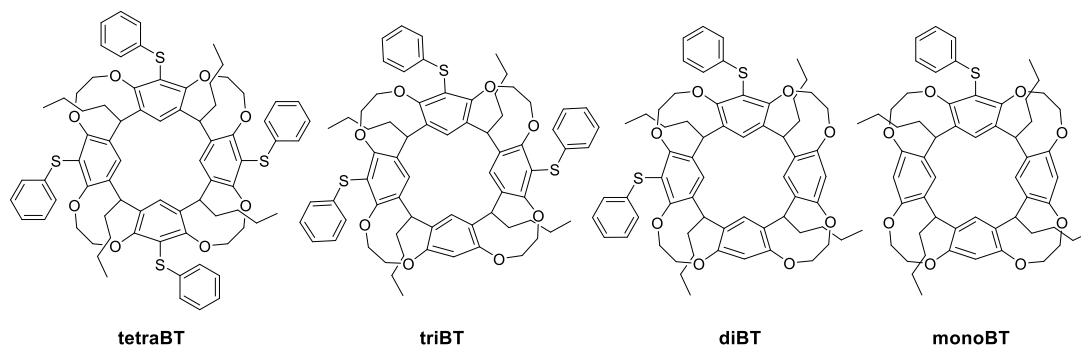

Esquema 3.4. Productos de sustitución de **19** con **21**.

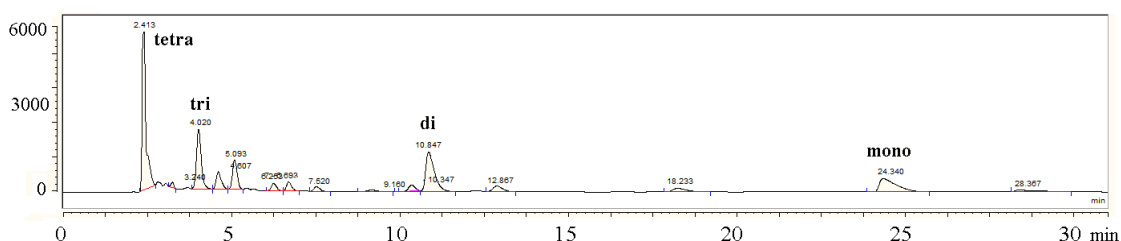
Tabla 3.2. Reacciones fotoestimuladas del anión de **21** con **19**.^a

Reac.	[21]/mM	[KO ^t Bu]/mM	Tetra-	Tri-	Di-	Mono-
1	80	110	1	12	47	32
2	400	440	11	20	16	2
3 ^b	80	100	4	15	32	12

^a Todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo corriente de N₂. Tiempo de reacción: 180 min, en DMSO. [**19**] = 10 mM.

^b Tiempo de reacción: 60 min.

Pudo observarse que los tiempos de retención, en el HPLC, de los productos de acople con **21** fueron menores que para los productos con **20**, a pesar de su gran semejanza estructural (Fig. 3.4).


Fig. 3.4. Cromatograma del crudo de la reacción de **19** con **21**.

Para analizar si la distribución de productos mantiene la misma tendencia que al trabajar con el anión de **20**, se realizó la reacción con una relación 1:40 de **19:21** (Tabla 3.2, reac. 2). En esta reacción aumentó el porcentaje de los compuestos más sustituidos respecto del di- y mono-sustituido, demostrando que al aumentar la concentración de

nucleófilo se favorece la formación del producto tetra-sustituido. Además, se observó que para **21** también existe una dependencia entre la distribución de productos y la cantidad de nucleófilo presente en la reacción.

Se decidió evaluar la formación de los productos de reacción en el tiempo y para ello se repitió la reacción en las condiciones correspondientes a la reacción 1, tabla 3.2, con solo 60 min de irradiación. En comparación a la reacción 1, se observó una disminución de los productos di- y mono-sustituidos, y similares porcentajes de los tetra- y tri-sustituidos.

En el gráfico 3.2 se presentan los diferentes porcentajes de producto aislado en función de las distintas relaciones **19:21** y los tiempos de reacción.

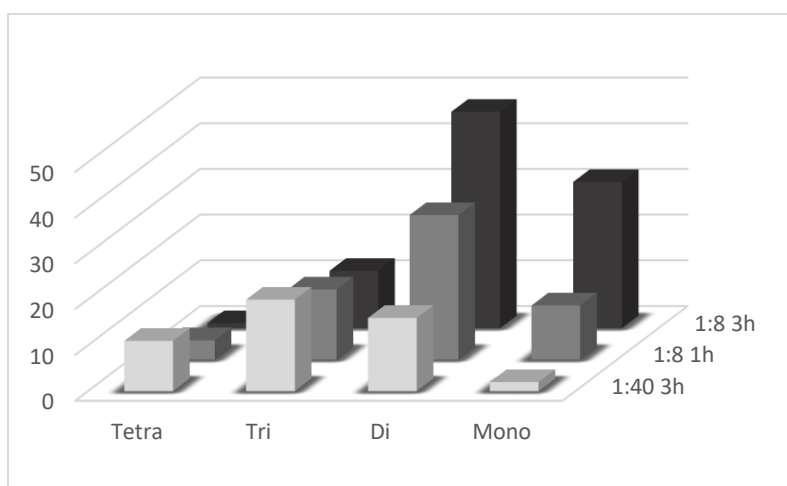
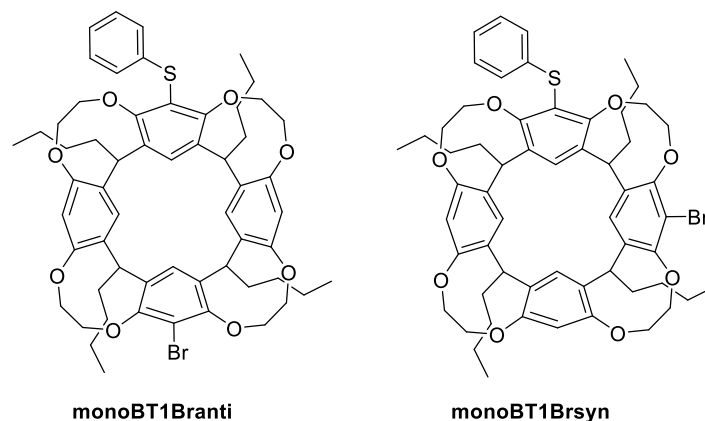


Gráfico 3.2. Distribución de productos en función de la relación molar entre **19** y **21**.

Además, se aislaron otros dos productos (Esquema 3.5), los cuales presentan retención de un halógeno.



Esquema 3.5. Productos con retención de halógeno de la sustitución de **19** con **21**.

Por otra parte, puede observarse en el gráfico 3.3 que la cantidad de producto aislado con retención de halógeno disminuye al aumentar la concentración de nucleófilo en el medio de reacción (Tabla 3.2, reac 2) o al aumentar el tiempo de irradiación (Tabla 3.2, reac. 1 vs reac. 3). Esto permite inferir que los compuestos identificados son intermediarios en la reacción, que generarían producto de di- o mono-sustitución (dependiendo de la cantidad de nucleófilo presente) al reaccionar durante más tiempo.

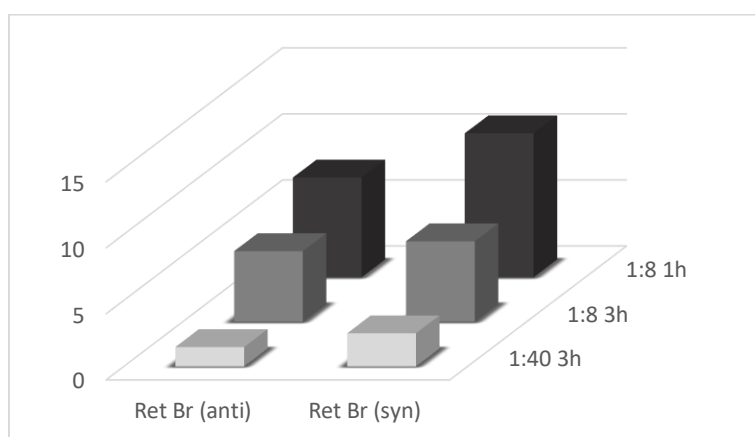
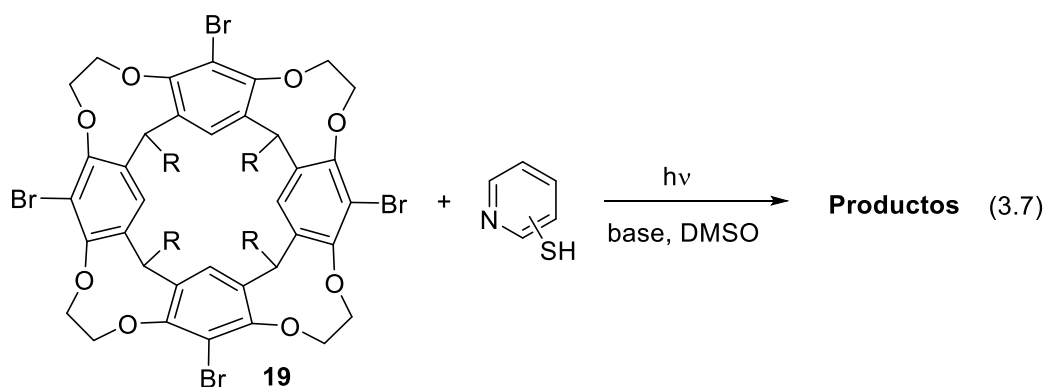


Gráfico 3.3. Distribución de productos con retención de halógeno de la reacción entre **19** y **21**.

3.3.3. Reacciones fotoinducidas de **19** con nucleófilos derivados de mercaptopiridina

Se propuso trabajar con nucleófilos del tipo mercaptopiridinas, en pos de obtener productos con diferentes características electrónicas en el borde superior (Ec. 3.7).



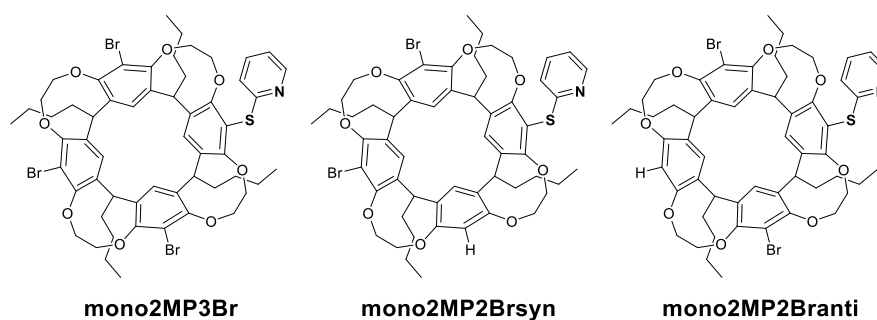
Se realizó la reacción fotoestimulada entre **19** y el anión de 2-mercaptopiridina (**22**) en DMSO, en una relación 1:41:45 de **19:22:base**, durante 3 h. Al frenar y realizar el procedimiento de extracción de la reacción se observó un comportamiento diferente al de las reacciones de **19** con **20** o **21**.

Una diferencia respecto a dichas reacciones fue la coloración de la fase acuosa luego de la extracción. En las demás reacciones esta solución era incolora, mientras que en este caso fue amarilla. Otra diferencia se encontró durante el análisis de las TLC de la fase orgánica. En este caso, se observó que el R_F de una de las señales coincidía con el R_F del nucleófilo, mientras que no se encontraron evidencias de la formación del dímero. Con el objetivo de favorecer la formación de éste se agitó el crudo de reacción en medio básico durante 48 h, sin embargo, no fue posible.

Al realizar la titulación potenciométrica de la fase acuosa se notó que el volumen utilizado de nitrato de plata superaba el calculado para llegar al 100% de deshalogenación. Esto se debe a que el anión piridintiolato reacciona con el catión plata, por lo que el agente titulante no solo es consumido por los iones halogenuros sino también por el exceso de nucleófilo. Para solucionar este problema se realizó una precipitación selectiva del anión del nucleófilo previo a titular, agregando $Pb(OAc)_2$ (sólido negro). La fase acuosa amarilla se tornó transparente durante la agitación y apareció un precipitado. Luego se filtró el precipitado al vacío, y las aguas fueron tituladas, determinándose un porcentaje de deshalogenación del 38%.

En las reacciones con **20** y **21**, el exceso de nucleófilo en la fase orgánica era fácilmente removido como dímero del crudo de reacción mediante una cromatografía en columna, ya que este poseía un R_F mayor que el de los productos. En la reacción con **22**,

como el tiol no dimeriza se retiene en la sílica, eluyendo durante varias fracciones. Esto presentó un problema a la hora de analizar los crudos de reacción por HPLC, por lo cual no hay perfiles completos del crudo de reacción. Una vez removido el nucleófilo de las fracciones, se pasaron por el HPLC y se lograron aislar puros tres productos de sustitución (Esquema 3.6).



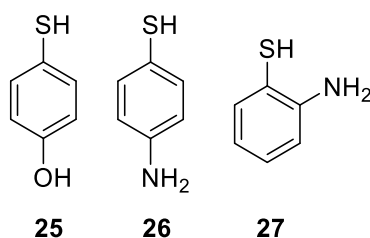
Esquema 3.6. Productos de sustitución de **19** con **22**.

La baja deshalogenación determinada (38 %) se corresponde perfectamente con la alta retención de halógeno que presentan los productos aislados. Este resultado es muy interesante, ya que las moléculas formadas son susceptibles de reaccionar nuevamente mediante sustitución nucleofílica radicalaria con otro nucleófilo y obtener una sustitución diferencial.

Al utilizar 4-mercaptopiridina (**23**) como nucleófilo, cambiando el tiol desde la posición *orto* a la posición *para*, el porcentaje de deshalogenación fue 53 %. Sin embargo, luego del proceso de purificación, no se pudo obtener ningún producto de sustitución.

3.3.4. Reacciones fotoinducidas de 4-bromoanisol con nucleófilos derivados del bencenotiol

Con la intención de evaluar nuevos nucleófilos, se resolvió utilizar un sustrato modelo: 4-bromoanisol (**24**). Esta molécula puede conseguirse comercialmente y 6 veces más liviana que el cavitando (186 u.m.a.), lo que permite su inyección en equipos de cromatografía gaseosa para estudiar el avance de las reacciones (a diferencia de **19** y sus derivados que exceden el límite de peso molar molecular). Para este estudio se trabajó con los siguientes nucleófilos: 4-hidroxitiofenol (**25**), 4-aminotiofenol (**26**) y 2-aminotiofenol (**27**) (esquema 3.7).



Esquema 3.7. Ariltioles utilizados en el estudio de nuevos nucleófilos.

Se comenzó analizando el comportamiento de **25** en la reacción fotoinducida con **24** (Tabla 3.3, reac. 1), en una relación 1:2,4:3,4, **24:25:KO^tBu**. Como no se observó deshalogenación se repitió la reacción en defecto de base (1:3,2:2,8). La deshalogenación fue del 82% (Tabla 3.3, reac. 2). El análisis por CG-MS del crudo de reacción demuestra que se obtiene el producto de acople (Fig. 3.5).

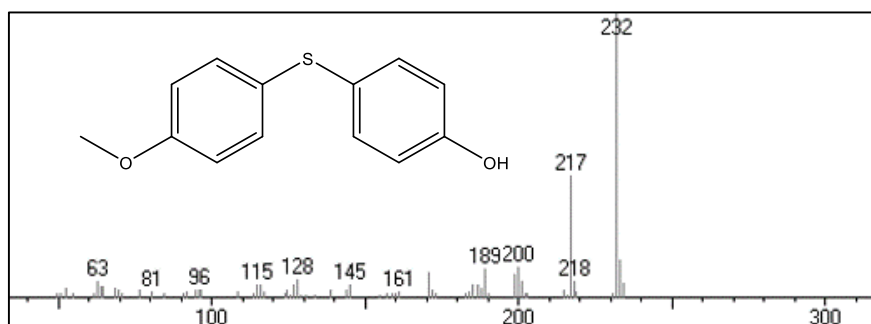


Fig. 3.5. Patrón de fragmentación del producto de acople entre **24** y **25**.

Tabla 3.3. Reacciones fotoestimuladas de aniones derivados de tiofenol con **24**.^a

Reac.	Nu	[Nu]/mM	[KO ^t Bu]/mM	X ⁻ /%	Producto
1	25	120	170	<5	Sustrato
2	25	160	140	82	Acople
3	26	140	130	61	Acople
4	27	150	140	62	Ruptura Nu
5	27	150	150	85	Ruptura Nu

^a Todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo corriente de N₂. Tiempo de reacción: 180 min, en DMSO. [**24**] = 50 mM.

Cuando se usó **26** como nucleófilo (Tabla 3.3, reac. 3), en las mismas condiciones que la reacción 2 (base en defecto), se observó una buena deshalogenación y producto de acople por CG-MS (Fig. 3.6).

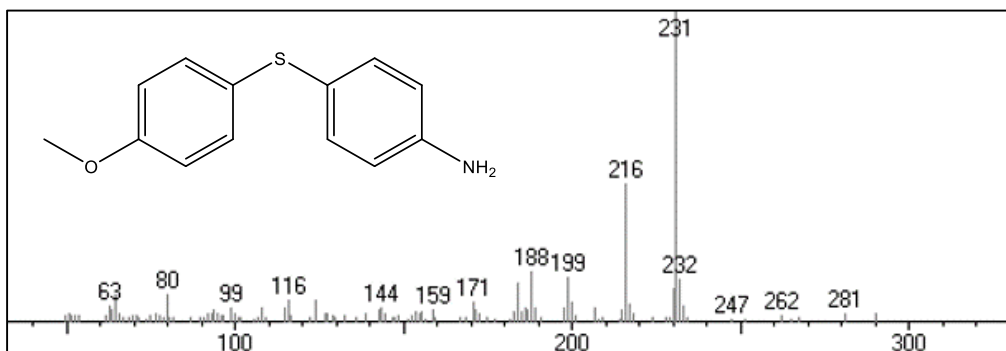


Fig. 3.6. Patrón de fragmentación del producto de acople entre **24** y **26**.

Por último, se utilizó **27** como nucleófilo. La reacción en las mismas condiciones que las reacciones previas mostró una buena deshalogenación (Tabla 3.3). Sin embargo, al analizar los resultados por CG-MS se observó que además de sustrato deshalogenado (anisol) se observaba anilina (ruptura del nucleófilo), sin presencia del producto de acople. Se repitió la reacción incrementando la concentración de base, pero se obtuvieron los mismos resultados (Tabla 3.3, reac. 5). En base a estos resultados, se decidió utilizar a **25** y **26** en las reacciones con **19**, en las condiciones optimizadas de base en defecto.

3.3.5. Reacciones fotoinducidas de **19** con nucleófilos derivados de bencenotiol

En la tabla 3.4 se presentan los resultados de las reacciones de **19** con **26** (reac. 1, $X^- = 38\%$) y **27** (reac. 2, $X^- = 27\%$). Si bien los valores de deshalogenación fueron bajos, se buscaron productos con retención de halógeno, similar a lo observado en las reacciones con **22**. Sin embargo, no se logró aislar ningún producto de sustitución.

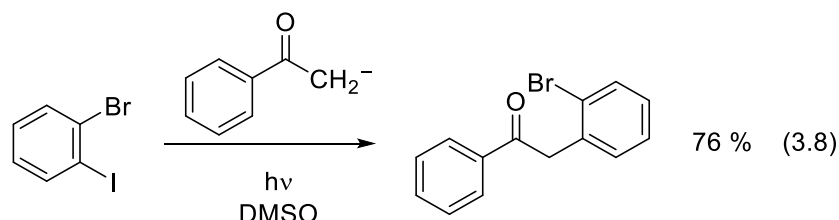
Tabla 3.4. Reacciones fotoestimuladas de aniones con **19**.^a

Reac.	Nu	[Nu]/mM	[KO ^t Bu]/mM	X ⁻ /%
1	26	160	140	38
2	27	200	170	27

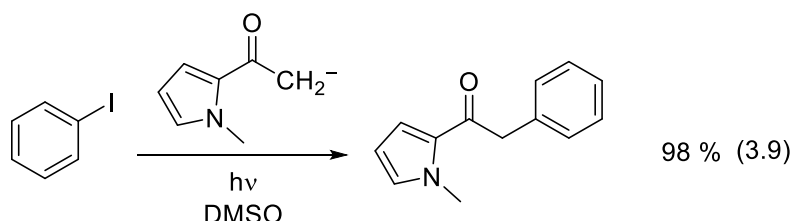
^a Todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo corriente de N₂. Tiempo de reacción: 180 min, en DMSO. Base: KO^tBu. [**19**] = 10 mM.

3.4. Reacciones con nucleófilos derivados de arilcetonas

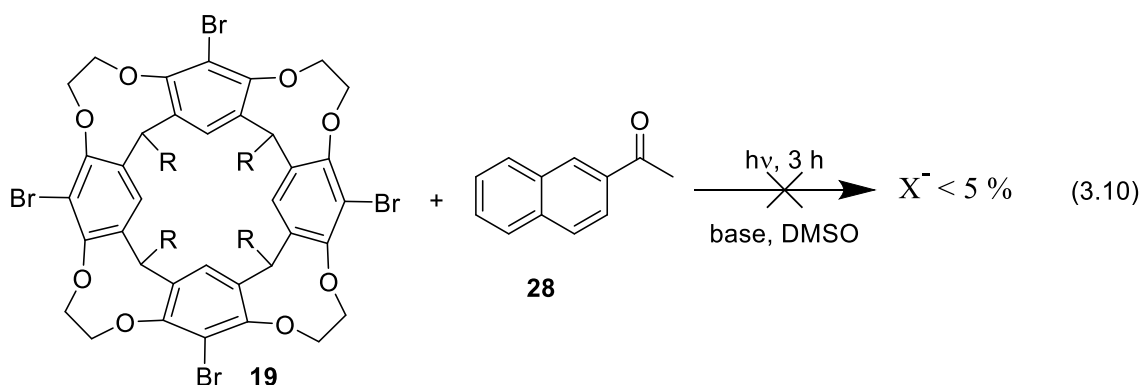
Los haloarenos, haloheteroarenos y haluros de alquilo reaccionan con enolatos de cetonas aromáticas en DMSO bajo irradiación, originando los correspondientes productos de sustitución con buenos a excelentes rendimientos; siendo la acetofenona uno de los nucleófilos de mayor reactividad (Ec. 3.8).^[4,19]



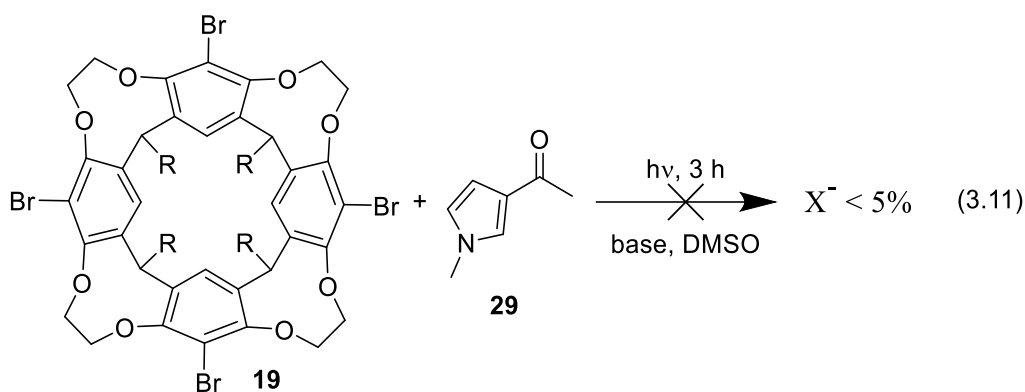
Algunos derivados del pirrol poseen una reactividad relativa similar o superior a la de acetofenona, como por ejemplo el 2-acetil-1-metilpirrol (Ec. 3.9).^[20]



A partir de los resultados obtenidos al utilizar acetofenona, se decidió realizar las reacciones de **19** con nucleófilos de carbaniones. Se realizó la reacción entre **19** y 1-(2-naftil)etanona (**28**) (Ec. 3.10), sin embargo el porcentaje de deshalogenación fue menor al 5 %.



Al utilizar el carbanión derivado de pirrol, 3-acetil-1-metilpirrol (**29**), se observó una iniciación nula (Ec. 3.11). Estos resultados indican que los carbaniones utilizados no lograron iniciar la reacción del sustrato **19**.



3.5. Identificación de productos

3.5.1. Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

En esta sección se describe en detalle la identificación de los productos sintetizados al reaccionar **19** con el anión de **20**. Los demás productos aislados son reportados en la sección 3.8.5, mientras que los espectros de ^1H -RMN y de ^{13}C -RMN de todos los productos se encuentran en el anexo de esta tesis doctoral.

En la identificación de los productos se asignó un corrimiento químico para cada núcleo activo en RMN en base a comparación con datos tabulados^[21] y predicción de espectros en el programa informático Mnova (Mestrelab).^[22] En la figura 3.7 se muestran los espectros superpuestos de ^1H -RMN de los cuatro productos aislados, en cloroformo deuterado.

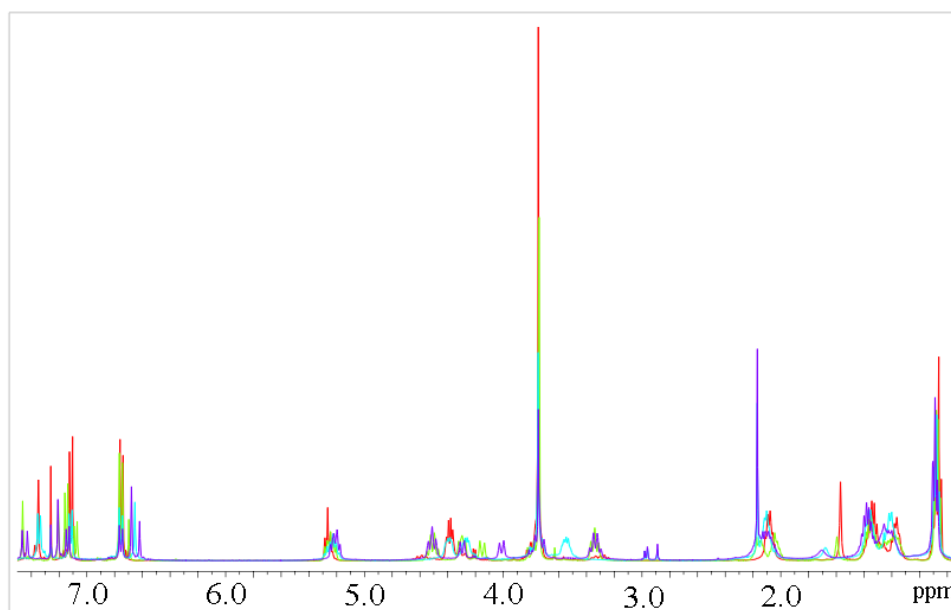


Fig. 3.7. Espectros superpuestos de ^1H -RMN de **tetra4MBT** (rojo), **tri4MBT** (verde), **di4MBT** (celeste) y **mono4MBT** (violeta) en CDCl_3 .

En la figura 3.8 se amplía la región de protones aromáticos:

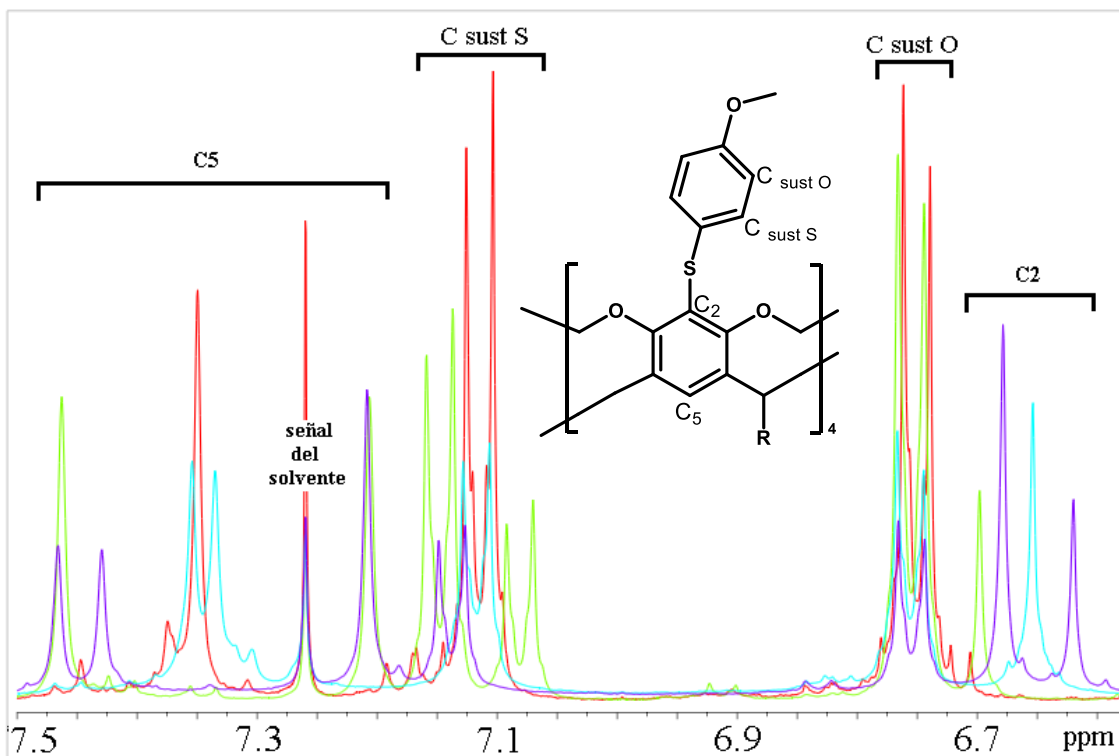
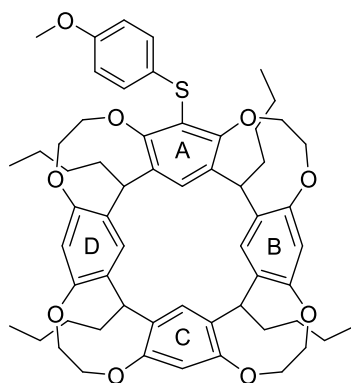


Fig. 3.8. Espectros superpuestos de ^1H -RMN de **tetra4MBT** (rojo), **tri4MBT** (verde), **di4MBT** (celeste) y **mono4MBT** (violeta) entre 7,5 y 6,5 ppm, en CDCl_3 .

Los dobletes a 6,75 ppm ($\text{C}_{\text{sust O}}$, figura 3.8) corresponden a los protones del anillo aromático del sustituyente, cercanos al O-Me. Esta señal se tomó como referencia para calcular la cantidad de sustituyentes ya que su integración es proporcional a los mismos y el corrimiento químico se mantuvo fijo para todos los productos.

Los singletes entre 6,70 y 6,60 ppm corresponden a los protones unidos a C_2 . La presencia de estas señales indica que los átomos de Br fueron reemplazados por H. Esto demuestra que ocurre una abstracción de hidrógeno del solvente por el radical intermediario. El espectro rojo (**tetra4MBT**) no presenta señales porque todas las posiciones están ocupadas por el nucleófilo, el verde (**tri4MBT**) integra para un H, el celeste (**di4MBT**) para dos H (equivalentes), y el violeta, dos señales, para tres H (dos de ellos equivalentes (**mono4MBT**)).

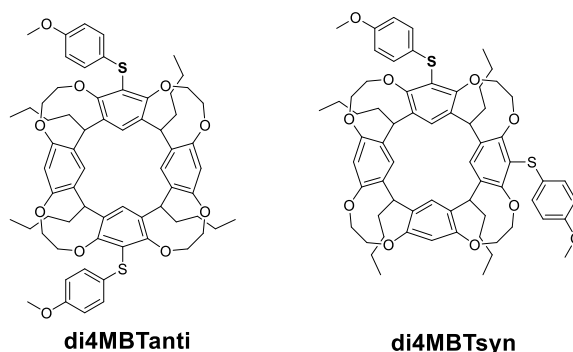
Las señales entre 7,50 y 7,20 ppm corresponden a los protones unidos a C₅. Estos picos fueron de utilidad para determinar la simetría de las moléculas. Puede observarse que, para el producto tetra-sustituido, existe una sola señal a 7,35 ppm (rojo) demostrando que todos los anillos son equivalentes; mientras que para el di-sustituido hay dos señales (celeste), indicando que los anillos que poseen sustituyente son diferenciables de los que no. El caso del mono-sustituido es más complejo, dado que presenta tres picos (violeta), donde se diferencia el anillo “A” (sustituido) de los anillos “B” y “D” (no sustituidos) del anillo “C”, demostrando que los corrimientos químicos son diferentes si los anillos vecinos no están igualmente sustituidos, para esta molécula (Esquema 3.8).



mono4MBT

Esquema 3.8. Estructura del **mono4MBT**.

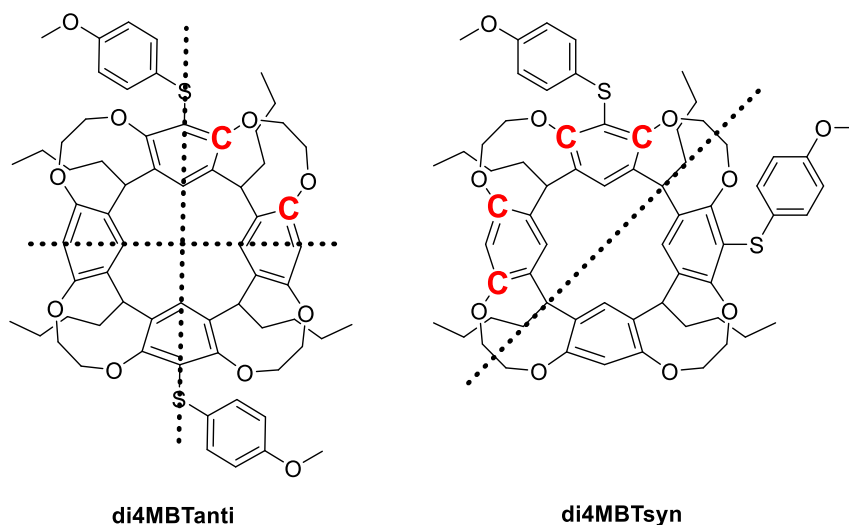
El producto di-sustituido es el único que puede presentar dos configuraciones: sustituyentes en posición *anti* o *syn* (Esquema 3.9).



Esquema 3.9. Posibles isómeros del producto de di-sustitución.

Para elucidar la configuración correcta se analizaron los C₁ de los productos y sus planos de simetría (Esquema 3.10). Según los 2 planos de simetría de **di4MBTanti** se

esperarían dos señales de C_1 en el espectro de ^{13}C -RMN, mientras que para **di4MBTsyn** que presenta un único plano de simetría se esperan cuatro señales.



Esquema 3.10. Planos de simetría de los posibles isómeros del producto de disustitución y C_1 no equivalentes destacados.

Se compararon los picos de C_1 (entre 154 - 156 ppm) de los espectros de ^{13}C -RMN de la molécula aislada y del producto **tetra4MBT** (donde todos los carbonos poseen el mismo corrimiento debido a la simetría de la molécula), advirtiendo que el espectro experimental presenta cuatro señales de C_1 , por lo que el producto es el *syn* (Fig. 3.9).

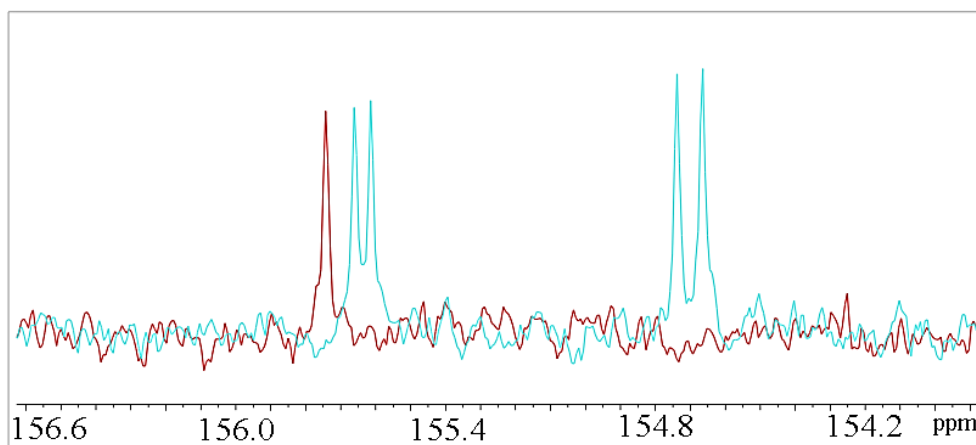


Fig. 3.9. Espectros superpuestos de ^{13}C -RMN de **tetra4MBT** (rojo) y **di4MBT** (celeste) en $CDCl_3$.

Por último, con las adquisiciones de RMN en dos dimensiones se logró asignar un corrimiento químico a cada carbono e hidrógeno presente en las moléculas estudiadas,

con excepción de los hidrógenos presentes en el puente etilénico del borde superior de los macrociclos; los que serán motivo de análisis en el capítulo 5.5.

3.5.2. Espectroscopía de fotoemisión de rayos X (XPS)

La espectroscopía de fotoemisión de rayos X (XPS) se utilizó para identificar núcleos que no pudieron ser determinados de manera directa por las demás técnicas, como azufre y bromo. Las moléculas elegidas para este estudio fueron el sustrato (**19**), el cavitando **tetraH** (obtenido en la reacción con dietilfosfito) y los productos **mono4MBT** y **di4MBT**.

Esta técnica se basa en la remoción de electrones del core de los átomos presentes en la muestra mediante irradiación con rayos X. Al tratarse de electrones del core los átomos de hidrógeno y helio quedan excluidos del alcance de la técnica. De acuerdo con la ecuación 3.12, la energía de enlace (E_e) de los electrones removidos del átomo puede obtenerse a partir de la energía de rayos X irradiada, la energía cinética detectada y los datos tabulados sobre las bandas de conducción de los elementos (W).

$$\begin{aligned}
 hv &= E_e + W + E_{\text{cinética}} \\
 E_e &= hv - W - E_{\text{cinética}}
 \end{aligned}
 \tag{Ec. 3.12}$$

El resultado de un barrido a distintas λ (o *survey*) de irradiación es un gráfico de cuentas vs energía de enlace (E_e). La E_e a la que se encuentra cada pico y su forma permiten identificar a los elementos químicos presentes en la muestra, debido a que cada orbital de cada elemento tiene una E_e específica, y la multiplicidad de los picos experimentales correlaciona con el tipo de orbital (“s” son singletes, “p” dobles, etc.). Además, la E_e presenta corrimientos según el entorno químico, lo cual sugiere que puede inferirse los grupos de átomos a los que están unidos los átomos irradiados y el tipo de enlace. Por otra parte, las cuentas detectadas son proporcionales a la cantidad de átomos en el sector (*spot*) de irradiación. Esto indica que pueden realizarse medidas semi-cuantitativas mediante XPS, siempre y cuando los elementos a comparar se encuentren a la misma distancia de la superficie. Esto se debe a que la energía cinética detectada varía según la profundidad respecto a la superficie a la que se encuentre el átomo, ya que el haz penetra la muestra hasta 10 nm.

Los cavitandos sustituidos han sido caracterizados mediante esta técnica^[23] e incluso las propiedades de complejamiento de resorcinarenos y cavitandos han sido evaluadas.^[24]

El resultado del *survey* de **19** se presenta en la figura 3.10. Debido a la Ee a la que se encuentra cada pico, se confirmó la presencia de átomos de carbono, oxígeno y bromo.

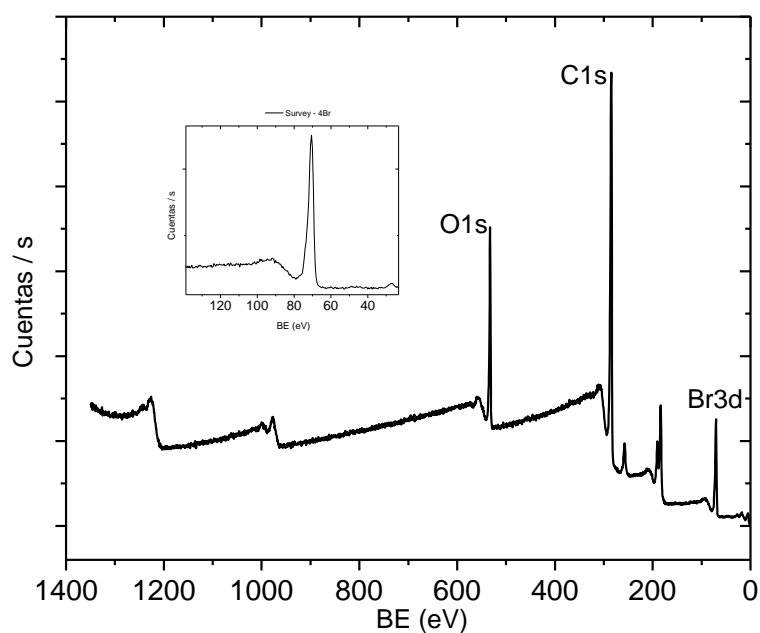


Fig. 3.10. *Survey* de **19**.

Los mismos *surveys* se obtuvieron para los demás macrociclos analizados (gráficos en el Anexo), identificando solo carbono y oxígeno para **tetraH**, y ausencia de bromo y presencia de azufre en los productos de sustitución.

A partir de los elementos identificados en los *surveys*, se realizan barridos específicos o *scans* a determinados eV para obtener un gráfico con mejor adquisición de cada orbital atómico. El orbital 1s de un átomo de carbono debiera ser un singlete, sin embargo, en la figura 3.11 puede observarse un multiplete en el *scan* de carbono de **19**.

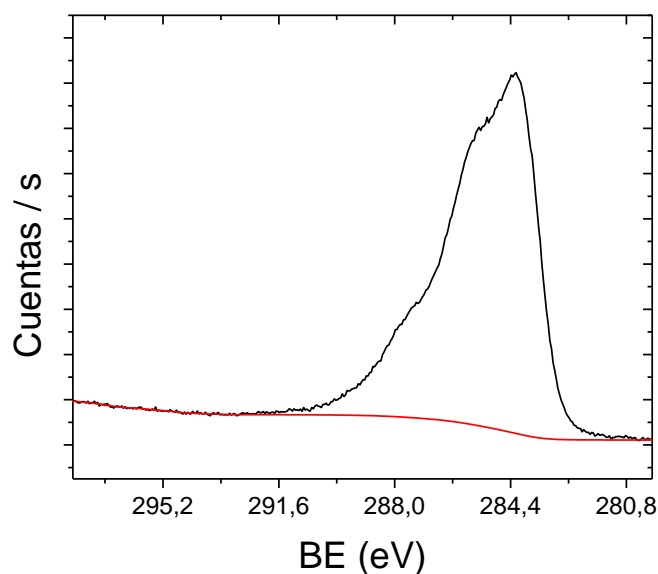


Fig. 3.11. Scan de **19** entre 290 y 280 eV.

Como se mencionó previamente, las Ee son susceptibles al entorno del átomo irradiado. Esto posibilita a que diferentes tipos de carbono puedan presentar señales desplazadas de 284 eV (valor tabulado para átomos de carbono). La molécula **19** posee 7 tipos diferentes de átomos carbono (aromáticos unidos a halógeno, aromáticos unidos a hidrógeno, cuaternarios, alifáticos, etc.), remarcados en la figura 3.12.

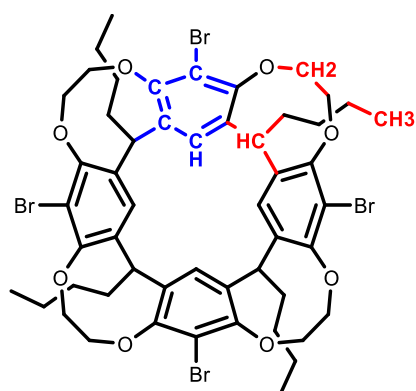


Fig. 3.12. Tipos de C en **19**: Aromáticos (azul) y alifáticos (rojo).

La figura 3.13 muestra una deconvolución analítica de la señal de **19** entre 280 y 290 eV, realizada con el software con el que se adquirieron los espectros. Se observa que efectivamente existen 7 señales superpuestas, donde la curva envolvente de esta propuesta se ajusta muy bien a la señal experimental.

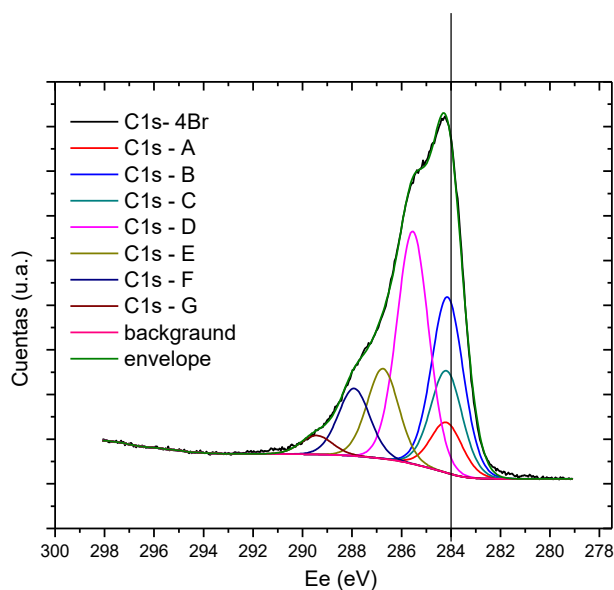


Fig. 3.13. Deconvolución del *scan* a 284 eV de **19**.

Generalmente, las muestras orgánicas en estado sólido no se encuentran perfectamente ordenadas en una superficie, lo cual complica los cálculos cuantitativos mediante ésta técnica. Sin embargo, al analizar los macrociclos **mono4MBT** y **di4MBT** puede asumirse que el promedio de la distribución del azufre del/los sustituyente/s es similar, ya que la probabilidad de posición de cada cavitando no varía debido al grado de sustitución. Teniendo esto en cuenta, se cuantificaron las áreas de los dobletes de los orbitales 2p del azufre para cada producto, obteniendo un porcentaje de azufre para **mono4MBT** de 3,4 % y de 7 % para **di4MBT**, lo que ratifica que la di-sustitución presenta aproximadamente el doble de azufre que la mono-sustitución (Fig. 3.14).

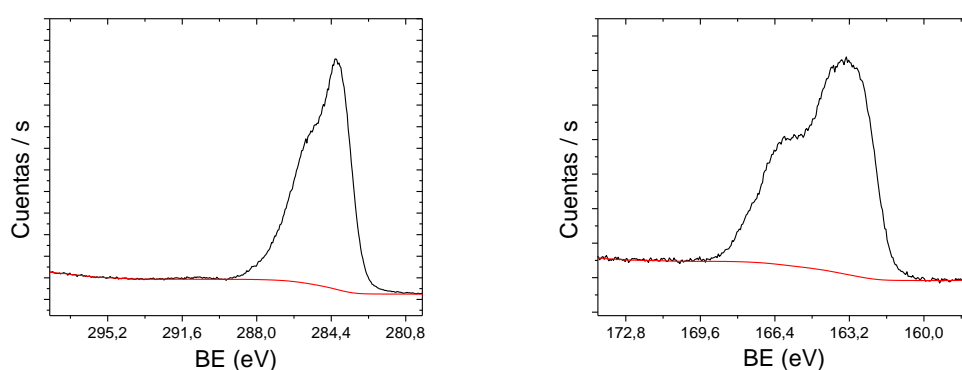


Fig. 3.14. *Scan* entre 170 y 160 eV para **mono4MBT** (izquierda) y **di4MBT** (derecha).

Todos los *surveys* y *scans* para bromo, carbono, oxígeno y azufre para las moléculas analizadas por XPS se encuentran en el anexo.

3.6. Resorcinareno como nucleófilo

Recordando que los resorcinarenos tiene 8 oxhidrilos en su borde superior, y que cada par está en posición orto al C₂, esta estructura se asemeja a los nucleófilos hidroxiarilos presentados en el capítulo 2. Se probó utilizarlos como nucleófilos en pos de que sea sustituido regioselectivamente en la posición adyacente al oxhidrilo; sin embargo, ningún producto de sustitución fue encontrado.

3.7. Conclusiones

Se obtuvieron cavitandos sustituidos en la posición de C₂ mediante una técnica que no requiere el uso de metales de transición, altas temperaturas, ligandos ni reactivos específicos. Se obtuvieron, además, trece moléculas nuevas empleando al cavitando como sustrato, mediante sustitución nucleofílica radicalaria fotoinducida con los aniones de 4-metoxibencenotiol (**20**), bencenotiol (**21**) y 2-mercaptopiridina (**22**). Algunos de los macrociclos sintetizados presentan retención de halógenos y otros demuestran ser productos de la abstracción de H del solvente. Las moléculas sintetizadas poseen un borde superior ampliado y diferentes características electrónicas respecto del sustrato de partida. Los rendimientos fueron de buenos a bajos, y la técnica mostró ser poco selectiva como una sustitución dirigida (obtención enriquecida en tetra- o mono-sustitución).

Se calculó el porcentaje de deshalogenación para cada reacción, incluso en las que el nucleófilo interfería en la medida del punto final, mediante precipitación selectiva del anión.

Por último, se estudiaron a los aniones de 4-mercaptopiridina (**23**), 1-(2-naftil)etanona (**28**), 3-acetil-1-metilpirrol (**29**), 4-hidroxibencenotiol (**25**) y 4-aminobencenotiol (**26**) como nucleófilos en el sistema de interés, sin obtener productos de sustitución.

Los productos aislados fueron identificados mediante RMN, HRMS y XPS. Se determinó la cantidad y posición de los sustituyentes, y se verificó la presencia o ausencia de átomos de bromo y azufre en los macrociclos.

3.8. Sección experimental

3.8.1. Instrumental de Análisis

3.8.1.1. Reactor Fotoquímico

Reactor equipado con dos lámparas de mercurio y halógeno de alta presión (modelo Philips HPI-T), descrito en capítulo 2.

3.8.1.2. HPLC analítico y semipreparativo

Las fracciones de la cromatografía en columna fueron analizadas por HPLC con una columna analítica Agilent Zorbax Rx-Sil (4.6×150 mm, $5 \mu\text{m}$), una mezcla de solventes 72/28 pentano/acetato de etilo, un flujo de $0,8$ mL/min y una longitud de onda de detección de 286 nm en dos HPLC:

- HPLC Waters 1525 Binary HPLC Pump conectado a un detector de matriz de fotodiodos 2998.
- HPLC Dionex UltiMate 3000 Series, conectado a un detector de longitudes de onda variables VWD-3100, con celda analítica de $11 \mu\text{l}$.

Los productos fueron aislados con una columna semipreparativa Agilent Zorbax Rx-Sil (9.4×250 mm, $5 \mu\text{m}$), en similares condiciones que las corridas analíticas, con un flujo de 3 mL/min.

3.8.1.3. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros fueron adquiridos en un espectrómetro Bruker Avance II descrito en capítulo 2.

3.8.1.4. Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS)

Los espectros de masa de alta resolución se realizaron en un equipo Bruker Daltonics MicrOTOF QII, con ionización por electrospray (ESI).

3.8.1.5. XPS

Survey: 5 scans, 400 μm , CAE 150, 0,50 eV.

C: 13 scans, 400 μm , CAE 20, 0,05 eV.

O: 12 scans, 400 μm , CAE 50, 0,05 eV.

N: 4 scans, 400 μm , CAE 50, 0,10 eV.

Br: 3 scans, 400 μm , CAE 50, 0,05 eV.

S: 3 scans, 400 μm , CAE 50, 0,05 eV.

3.8.1.6. *Titulaciones*

La concentración de halogenuros se midió con un pHmetro modelo ‘Orion’ descrito en capítulo 2.

3.8.2. *Materiales generales y reactivos*

Como solventes de reacción se utilizó DMSO comercial secado con tamices moleculares de 4Å. Metanol, isopropanol y acetato de etilo fueron grado HPLC. El pentano fue filtrado y desgacificado previo a su uso en HPLC. Para las medidas en HRMS se utilizó metanol grado HPLC.

Los demás solventes orgánicos (pentano, acetato de etilo, acetona) fueron purificados por destilación fraccionada. Se utilizó agua milli Q y acetato de etilo en todas las extracciones. Los solventes para RMN fueron acetona deuterada (Sigma-Aldrich grado de deuteración 99,9%) y cloroformo deuterado (MagniSolv grado de deuteración 99,8%).

Para las purificaciones por cromatografía en columna se utilizó una precolumna de vidrio de 15 cm x 2 cm de diámetro y sílica gel (70 - 230 mesh ASTM).

Las fases orgánicas fueron secadas con sulfato de sodio anhidro comercial. Los siguientes reactivos fueron obtenidos comercialmente y utilizados sin tratamiento previo: KO t Bu (Sigma-Aldrich grado de pureza 95%), 4-aminobenzenotiol (Alfa aesar grado de pureza 97%), 2-aminobenzenotiol (Sigma-Aldrich grado de pureza 99%), 4-hidroxibenzenotiol (Sigma-Aldrich grado de pureza 90%), benzenotiol (Sigma-Aldrich grado de pureza 97%), 4-metoxibenzenotiol (Sigma-Aldrich grado de pureza 97%),

acetato de plomo (II) (Analar grado de pureza 99%), 2-mercaptopiridina (Sigma-Aldrich grado de pureza 99%) y 4-mercaptopiridina (Sigma-Aldrich grado de pureza 95%).

3.8.3. Métodos sintéticos generales

3.8.3.1. Reacciones fotoestimuladas en DMSO (descripción general)

Se trabajó en un balón de tres bocas de 50 mL, equipado con entrada y salida de nitrógeno y agitación magnética, a temperatura ambiente. En primer lugar, se secó el equipo, con pistola de calor y bomba de vacío de aceite para retirar el agua remanente del material. Una vez agregado el DMSO (5 mL), en presencia de corriente de N₂ (g) se desgasificó tres veces con bomba de vacío. Se colocó la base (KO^tBu o K₂CO₃), y luego de la completa disolución de la misma se adicionó el nucleófilo. Se agregó sustrato y se llevó el sistema a un reactor donde se irradió con agitación continua 3 h. Para frenar la reacción se agregó exceso de NH₄NO₃ y 10 mL de agua.

Se realizó una extracción del crudo de reacción en una ampolla de decantación con 20 mL de agua y tres volúmenes de 20 mL de acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó y se realizó una segunda extracción de las mismas características. A ambas fracciones orgánicas se le realizaron 3 lavados con agua milli Q para desplazar el DMSO remanente. Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y concentraron en rotavapor.

La fase acuosa se enrasó en un matraz de 100 mL para su posterior titulación. La fase orgánica fue analizada por TLC.

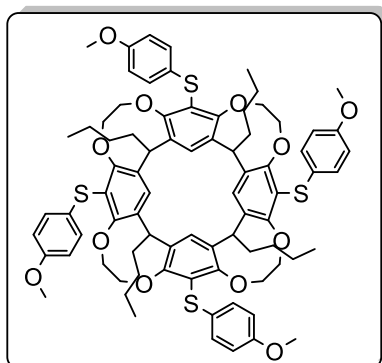
A la fase orgánica se le realizó una precolumna para retirar el nucleófilo o el dímero del nucleófilo en exceso, con una fase móvil inicial pentano-acetato de etilo (90:10), avanzando con polaridad creciente.

Las fracciones recogidas de la precolumna fueron analizadas por HPLC analítico y los productos aislados por HPLC semipreparativo. Se verificó la pureza de los productos aislados mediante otra inyección en el HPLC analítico y posterior estudio por RMN.

3.8.3.2. Titulaciones

El procedimiento es el descrito en capítulo 2, a excepción de las reacciones que involucran nucleófilos de piridina. Para solucionar el error por exceso causado por la formación de complejos Ag^+RS^- , se realizó una precipitación selectiva del anión del nucleófilo, agregando exceso de $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ (sólido negro). La fase acuosa (amarilla) se tornó transparente durante la agitación. Luego se filtró el precipitado al vacío, y la fase acuosa transparente fue titulada.

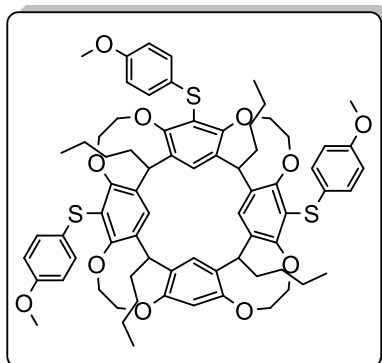
3.8.4. Caracterización de productos



tetra4MBT

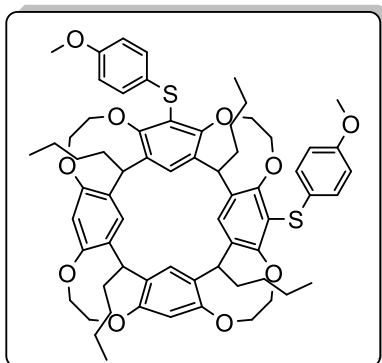
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,35 (s, 4H); 7,11 (d, $J = 8,9$ Hz, 8H); 6,75 (d, $J = 8,9$ Hz, 8H); 5,26 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H); 4,39 (m, 8H); 3,76 (m, 20H); 2,08 (m, 8H); 1,26 (m, 16H); 0,88 (m, 12H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 158,4; 155,7; 136,9; 130,1; 127,6; 125,3; 122,7; 114,6; 71,8; 55,4; 34,7; 34,0; 30,1; 22,7; 14,4.

HMRS (ESI): cálculo para $\text{C}_{80}\text{H}_{88}\text{O}_{12}\text{S}_4$ $[\text{M} + \text{Na}^+]$: 1391,5051; encontrado: 1391,5115.



tri4MBT

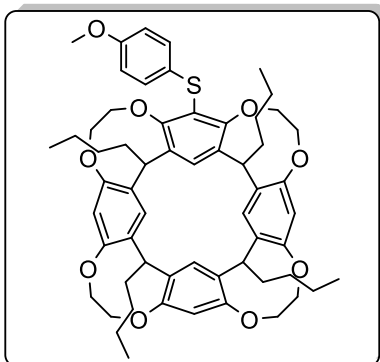
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,46 (s, 2H); 7,21 (s, 2H); 7,15 (d, $J = 8,78$, 4H); 7,08 (d, $J = 8,78$, 2H); 6,76 (d, $J = 8,78$, 6H); 6,70 (s, 1H); 5,25 (m, 4H); 4,51 (m, 4H); 4,30 (m, 4H); 4,15 (m, 2H); 3,74 (s, 11H); 3,34 (m, 4H); 2,10 (m, 8H); 1,27 (m, 16H); 0,87 (m, 12H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100,6 MHz): δ 158,5; 158,3; 157,2; 157,1; 154,2; 153,4; 137,2; 137,0; 136,6; 135,7; 130,4; 129,6; 127,8; 127,4; 126,4; 125,2; 124,3; 122,8; 122,4; 115,3; 114,6; 73,3; 72,2; 71,3; 70,9; 55,4; 34,7; 34,0; 34,0; 33,7; 30,1; 22,8; 22,7; 14,4; 14,3. HMRS (ESI): cálculo para $\text{C}_{73}\text{H}_{82}\text{O}_{11}\text{S}_3$ $[\text{M} + \text{Na}^+]$: 1253,4911; encontrado: 1253,4946.



di4MBT

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,35 (s, 2H); 7,33 (s, 2H); 7,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H); 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H); 6,65 (s, 2H); 5,23 (m, 4H); 4,39 (m, 4H); 4,25 (m, 4H); 3,77 (s, 10H); 3,55 (m, 4H); 2,09 (m, 8H); 1,36 (m, 8H); 1,24 (m, 8H); 0,88 (m, 12H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100,6 MHz) δ 158,4; 155,7; 155,6; 154,7; 154,7; 137,3; 136,9; 136,0; 135,6; 130,0; 127,6; 125,4; 124,4; 122,5; 115,5;

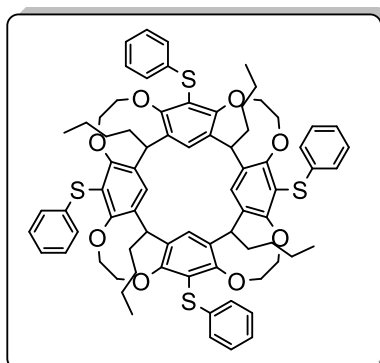
114,6; 72,9; 72,8; 71,8; 71,5; 55,4; 34,7; 34,0; 33,9; 33,8; 33,7; 33,4; 30,2; 22,9; 22,8; 22,7; 14,4; 14,3; 14,3. HMRS (ESI): cálculo para $\text{C}_{66}\text{H}_{76}\text{O}_{10}\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 1115,4772; encontrado: 1115,4820.



mono4MBT

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,47 (s, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,21 (s, 2H); 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,68 (s, 2H); 6,62 (s, 1H); 5,21 (m, 4H); 4,51 (m, 4H); 4,30 (d, 2H); 4,01 (d, 2H); 3,75 (m, 7H); 3,34 (m, 4H); 2,12 (m, 8H); 1,32 (m, 16H); 0,89 (m, 12H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100,6 MHz) δ 158,5; 157,1; 156,0; 153,4;

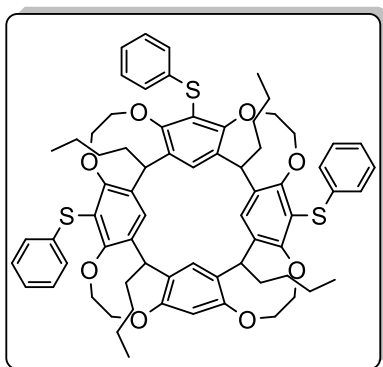
153,3; 137,0; 136,1; 135,9; 135,7; 130,3; 127,4; 125,3; 124,5; 123,5; 122,6; 115,8; 115,1; 114,6; 73,4; 73,2; 72,1; 70,9; 55,4; 34,1; 33,6; 33,4; 30,2; 30,1; 22,8; 22,8; 14,2; 14,2. HMRS (ESI): cálculo para $\text{C}_{59}\text{H}_{70}\text{O}_9\text{S}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 977,4633; encontrado: 977,4674.



tetraBT

^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400 MHz): δ 8,05 (s, 4H); 7,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 8H); 7,10 (t, $J = 7,3$ Hz, 4H); 7,03 (d, $J = 8,5$ Hz, 8H); 5,37 (t, $J = 8,2$, 4H); 4,36 (m, 8H); 3,83 (m, 8H); 2,31 (m, 8H); 1,32 (m, 8H); 1,20 (m, 8H); 0,85 (t, $J = 7,3$ Hz, 12H). ^{13}C RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 100,6 MHz): δ 157,3; 138,8; 138,0; 129,6; 128,3; 127,5; 126,1; 121,7;

72,8; 35,8; 34,2; 31,1; 23,2; 14,7. HMRS (ESI): cálculo para $\text{C}_{76}\text{H}_{80}\text{O}_8\text{S}_4$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: “1271,46282”; encontrado: 1271,4629.

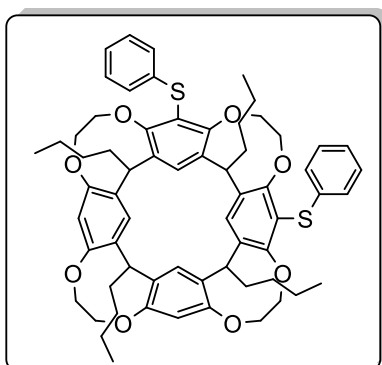


triBT

^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400 MHz): δ 8,11 (s, 2H); 7,89 (s, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,19 (t, $J = 7,8$ Hz, 6H); 7,10 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 7,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 4H); 7,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,86 (s, 1H); 5,34 (m, 4H); 4,40 (m, 4H); 4,28 (m, 4H); 4,17 (m, 2H); 3,87 (m, 2H); 3,45 (m, 4H); 2,40 (m, 4H); 2,18 (m, 4H); 1,27 (m, 16H); 0,85 (m, 12H).

^{13}C RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 100,6 MHz): δ 158,5; 158,3; 156,1; 154,7; 139,1; 138,6; 138,3; 138,1; 137,8; 136,4; 129,6; 129,1; 127,8; 127,5; 127,1; 126,9; 126,2; 126,0; 121,8; 121,4; 116,5; 73,5; 73,1; 72,4; 72,1; 35,8; 35,0; 34,2; 33,9; 31,1; 23,3; 23,2; 14,7; 14,5.

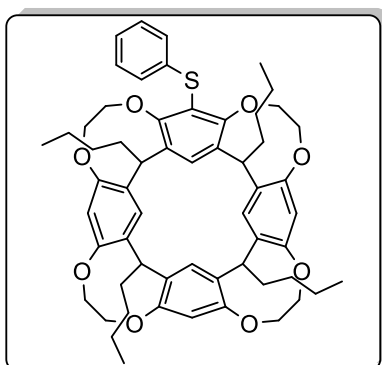
HMRS (ESI): cálculo para $\text{C}_{70}\text{H}_{76}\text{O}_8\text{S}_3$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 1163,4595; encontrado: 1163,4809.



diBT

^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400 MHz): δ 7,98 (s, 2H); 7,87 (s, 2H); 7,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 4H); 7,10 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H); 6,76 (s, 2H); 5,31 (m, 4H); 4,34 (m, 4H); 4,23 (m, 4H); 3,79 (m, 4H); 3,63 (m, 4H); 2,27 (m, 8H); 1,28 (m, 16H); 0,86 (t, $J = 7,3$ Hz, 12H). ^{13}C RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 100,6 MHz): δ 157,4; 157,1; 156,0;

155,7; 138,9; 138,5; 137,9; 136,9; 136,4; 129,6; 128,3; 127,6; 126,3; 126,1; 121,7; 116,5; 73,3; 73,3; 72,8; 72,7; 35,8; 35,1; 34,3; 34,1; 34,1; 33,9; 33,0; 32,1; 31,1; 23,3; 23,3; 23,2; 14,7; 14,6; 14,5. HMRS (ESI): cálculo para $\text{C}_{64}\text{H}_{72}\text{O}_8\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 1055,4561; encontrado: 1055,4608.

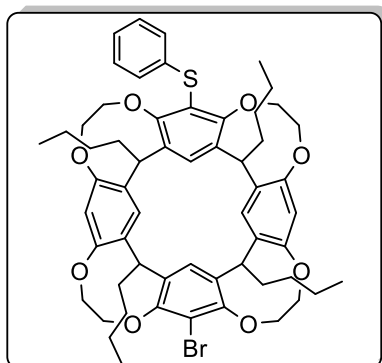


monoBT

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,52 (s, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,22 (s, 2H); 7,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,04 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 6,67 (s, 2H); 6,62 (s, 1H); 5,22 (m, 4H); 4,50 (m, 4H); 4,26 (d, 2H); 4,02 (d, 2H); 3,73 (m, 4H); 3,34 (m, 4H); 2,13 (m, 8H); 1,30 (m, 16H); 0,89 (m, 12H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100,6 MHz) δ 157,2;

155,8; 153,3; 153,2; 137,0; 136,0; 135,7; 135,5; 128,7; 126,9; 125,4; 125,2; 124,9; 123,4;

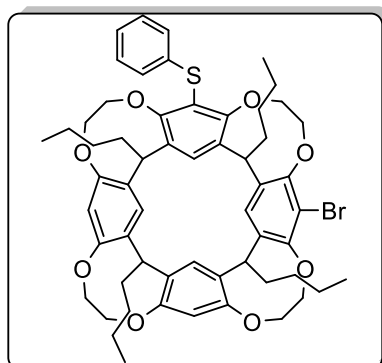
120,8; 115,7; 115,0; 73,2; 73,0; 72,0; 70,9; 33,9; 33,4; 33,2; 30,9; 30,1; 30,0; 22,7; 22,7; 14,1; 14,1. HMRS (ESI): cálculo para $C_{58}H_{68}O_8S$ $[M + Na^+]$: 947,4527; encontrado: 947,4557.



monoBT1Branti

1H RMN ($(CD_3)_2CO$, 400 MHz): δ 8,04 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,66 (s, 2H); 7,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,09 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,01 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 6,91 (s, 2H); 5,29 (m, 4H); 4,56 (m, 2H); 4,46 (m, 2H); 4,24 (m, 4H); 3,99 (m, 4H); 3,20 (m, 4H); 2,23 (m, 8H); 1,26 (m, 16H); 0,89 (m, 12H). ^{13}C RMN ($(CD_3)_2CO$, 100,6 MHz): δ 158,2;

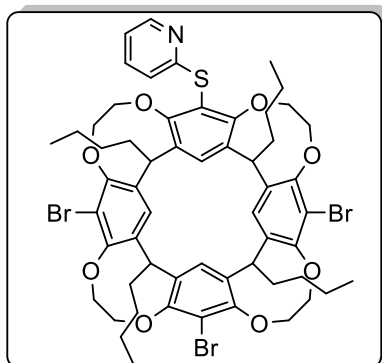
153,7; 153,1; 152,8; 137,6; 136,7; 136,1; 135,5; 135,4; 129,4; 127,9; 127,2; 127,0; 126,0; 124,0; 121,0; 116,2; 113,5; 73,5; 73,1; 71,4; 71,1; 34,8; 33,8; 33,4; 30,7; 23,0; 14,2. HMRS (ESI): cálculo para $C_{58}H_{67}BrO_8S$ $[M + Na^+]$: 1025,3632; encontrado: 1025,3645.



monoBT1Brsyn

1H RMN ($(CD_3)_2CO$, 400 MHz): δ 7,92 (s, 1H); 7,89 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,21 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 7,11 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,03 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H); 6,81 (s, 1H); 6,71 (s, 1H); 5,30 (m, 4H); 4,35 (m, 6H); 4,16 (m, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 3,64 (m, 6H); 2,29 (m, 8H); 1,28 (m, 16H); 0,89 (m, 12H). ^{13}C RMN

($(CD_3)_2CO$, 100,6 MHz): δ 156,0; 155,8; 155,7; 155,7; 154,7; 152,6; 138,4; 137,6; 136,6; 136,4; 136,0; 136,0; 135,1; 128,7; 127,8; 126,7; 125,8; 125,1; 125,2; 124,5; 120,7; 115,7; 115,4; 113,4; 72,3; 72,2; 72,1; 72,0; 71,6; 70,6; 70,5; 36,0; 35,6; 34,7; 34,4; 34,2; 34,0; 33,1; 32,9; 29,9; 29,1; 22,2; 13,3. HMRS (ESI): cálculo para $C_{58}H_{67}BrO_8S$ $[M + Na^+]$: 1025,3632; encontrado: 1025,3662.

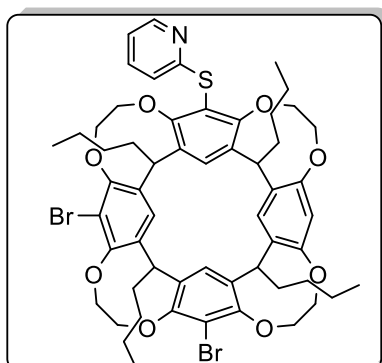


mono2MP3Br

^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400 MHz): δ 8,34 (d, $J = 3,86$, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,93 (s, 2H); 7,84 (s, 1H); 7,59 (t, $J = 6,78$ y 7,38, 1H); 7,13 (t, $J = 5,04$ y 6,80, 1H); 6,71 (d, $J = 7,99$, 1H); 5,32 (m, 4H); 4,39 (m, 8H); 4,00 (m, 4H); 3,65 (m, 4H); 2,28 (m, 8H); 1,25 (m, 16H); 0,86 (m, 12H).

^{13}C RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 100,6 MHz): δ 162,8; 156,6;

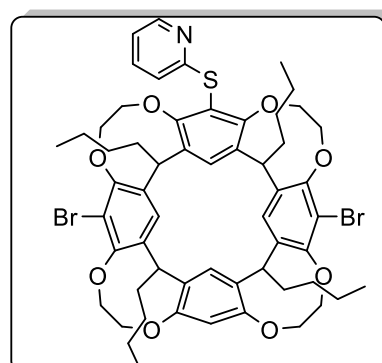
153,4; 153,3; 151,9; 149,2; 138,3; 138,2; 138,1; 138,1; 137,9; 129,4; 125,8; 125,0; 120,9; 120,8; 118,9; 112,5; 114,1; 72,9; 71,6; 71,5; 71,4; 36,1; 35,9; 34,2; 34,2; 31,0; 30,9; 23,2; 23,2; 14,6; 14,4. HMRS (ESI): cálculo para $\text{C}_{57}\text{H}_{64}\text{Br}_3\text{NO}_8\text{S}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 1182,1795; encontrado: 1182,1781.



mono2MP2Brsyn

^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400 MHz): δ 8,30 (d, $J = 3,66$, 1H); 8,12 (s, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,52 (t, $J = 6,97$ y 7,71, 1H); 7,06 (t, $J = 4,72$ y 7,27, 1H); 6,88 (s, 1H); 6,66 (d, $J = 8,24$, 1H); 5,31 (m, 4H); 4,45(m, 2H); 4,29 (m, 9H); 3,87 (m, 2H); 3,41(m, 3H); 2,31 (m, 8H); 1,28 (m, 16H); 0,88 (m, 12H). ^{13}C RMN

($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 100,6 MHz): δ 160,8; 157,6; 154,1; 152,5; 150,3; 149,0; 137,5; 136,6; 136,6; 135,6; 135,3; 127,2; 125,9; 125,5; 123,8; 119,8; 119,5; 119,1; 115,6; 113,4; 112,7; 72,3; 72,4; 71,3; 70,9; 70,5; 34,8; 34,1; 33,1; 30,0; 22,2; 13,4. HMRS (ESI): cálculo para $\text{C}_{57}\text{H}_{65}\text{Br}_2\text{NO}_8\text{S}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 1104,2690; encontrado: 1104,2703.



mono2MP2Branti

^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400 MHz): δ 8,31 (d, $J = 3,08$, 1H); 7,98 (s, 2H); 7,86 (s, 1H); 7,75 (s, 1H); 7,52 (t, $J = 8,57$ y 6,98, 1H); 7,07 (t, $J = 5,15$ y 6,52, 1H); 6,93 (s, $J = 8,07$, 1H); 6,67 (d, $J =$, 1H); 5,32 (m, 4H); 4,52 (m, 4H); 4,28 (m, 6H); 4,06 (m, 2H); 3,31 (m, 4H); 2,24 (m, 8H); 1,24 (m, 16H); 0,86 (t, $J =$, 12H). ^{13}C RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 100,6 MHz): δ 163,3; 154,9; 153,6; 153,0; 153,0; 148,6;

137,4; 137,2; 136,3; 135,7; 135,5; 128,9; 126,2; 123,6; 123,3; 119,7; 119,6; 115,1; 113,6; 113,3; 72,9; 72,8; 71,1; 70,9; 35,3; 33,5; 28,9; 12,4. HMRS (ESI): cálculo para $\text{C}_{57}\text{H}_{65}\text{Br}_2\text{NO}_8\text{S}$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 1104,2690; encontrado: 1104,2699.

3.9. Referencias

-
- [1] R. A. Rossi, A. B. Pierini, A. B. Peñéñory, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 71-168.
- [2] E. F. Córscico, R. A. Rossi, *Synlett* **2000**, *2*, 227-229.
- [3] P. Vanelle, T. Terme, M. P. Crozet, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6383-6385.
- [4] M. T. Baumgartner, L. B. Jiménez, A. B. Pierini, R. A. Rossi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2002**, *2*, 1092-1097.
- [5] S. D. Salas, M. T. Baumgartner, A. V. Veglia, *J. Mol. Liq.* **2019**, *277*, 769-775.
- [6] H. J. Schneider, D. Güttes, U. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6449-6454.
- [7] P. Timmerman, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2663-2704.
- [8] D. J. Cram, S. Karbach, H. E. Kim, C. B. Knobler, E. F. Maverick, J. L. Ericson, R. C. Helgeson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2229-2237.
- [9] E. Román, C. Peinador, S. Mendoza, A. E. Kaifer, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2577-2578.
- [10] N. Natarajan, M. C. Pierrelvelcin, D. Sémeril, C. Bauder, D. Matt, R. Ramesh, *Catal. Commun.* **2019**, *118*, 70-75.
- [11] R. Zappacosta, M. Aschi, A. Ammazalorso, P. Di Profio, A. Fontana, G. Siani, *Biomembrane* **2019**, *1861*, 1252-1259.
- [12] Z. Nagymihály, Z. Csók, L. Kollár, *Molecular Catalysis* **2018**, *444*, 70-75.
- [13] Y. S. Park, J. W. Kim, K. Paek, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3366-3369.
- [14] M.E. Buden, J.I. Bardagí, M. Puiatti, R.A. Rossi, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8325-8394.
- [15] C. Galli, P. Gentili, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1993**, 1135-1140.
- [16] J. F. Bunnett, X. Creary, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 21, 3173-3174.
- [17] M. Julliard, M. Chanon, *J. Photochem.* **1986**, *34*, 231-243.
- [18] S. A. Rodriguez, L. D. Mena, M. T. Baumgartner, *Austr. J. Chem.* **2016**, *69*, 919-924.
- [19] M. T. Baumgartner, M. H. Gallego, A. B. Pierini, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6394-6397.
- [20] M. T. Baumgartner, A. B. Pierini, R. A. Rossi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6487 -6489.
- [21] E. Pretsch, P. Bühlmann, M. Badertscher, **2009**, *Structure Determination of Organic Compounds*, Heidelberg, Alemania, Springer.
- [22] H. Friebolin, **2010**, "Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy", Wiley-VCH.
- [23] M. Giannetto, A. Pedrini, S. Fortunati, D. Brando, S. Milano, C. Massera, R. Tatti, R. Verucchi, M. Careria, E. Dalcanale, R. Pinalli, *Sensor Actuat. B* **2018**, *276*, 340-348.
- [24] Y. Zhou, J. Ma, D. Gao, L. Jia, K. Guo, H. Ren, *Int. J. Biol. Macromol.* **2018**, *116*, 1004-1010.

CAPÍTULO 4

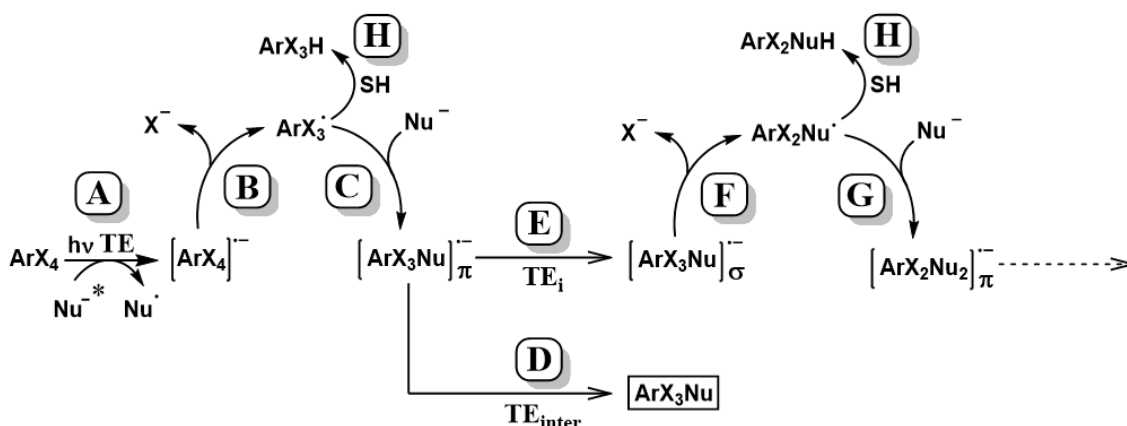
Diferencias mecanísticas de Las reacciones del cavitando tetra-bromado con diferentes nucleófilos

4.1. Introducción	90
4.2. Objetivos	92
4.3. Resultados	92
4.3.1. Optimización de estructuras	92
4.3.3. Iniciación - Etapa "A"	97
4.3.4. Acople - Etapa "C"	99
4.3.5. Transferencia de electrón intramolecular (etapa "E") vs intermolecular (etapa "D") ..	100
4.3.2. Termodinámica del mecanismo	107
4.4. Conclusiones	108
4.5. Sección experimental	109
4.5.1. Cálculo computacional	109
4.5.2. Espectros UV-VIS	109
4.6. Referencias	110

4.1. Introducción

En el capítulo 1 se mencionó que las condiciones de reacción, los potenciales de reducción de los sustratos, la capacidad donora de los nucleófilos y las estructuras resultantes de acople entre reactantes son factores que influyen en la distribución de productos de reacción.^[1] Los resultados presentados en el capítulo 3 demostraron que esta afirmación es coherente, ya que las reacciones del cavitando tetra-bromado con aniones del tipo tioarilo poseen diferencias relevantes con las realizadas utilizando tiopiridina; notando diferencias en la distribución de productos y en los porcentajes de deshalogenación obtenidos. En vista de estas diferencias, existe la posibilidad de generar una propuesta del mecanismo de reacción.

Para generar una propuesta mecanística de las reacciones con el cavitando tetra-bromado, es necesario distinguir el mecanismo general de sustituciones nucleofílicas radicalarias fotoinducidas presentado en el capítulo 1 (Esquema 1.1) de un mecanismo que involucra sustratos multi-halogenados (Esquema 4.1).



Esquema 4.1. Mecanismo de reacción de una sustitución nucleofílica radicalaria fotoinducida para un sustrato tetra-halogenado.

La principal diferencia es la aparición de la etapa “E”, donde una transferencia de electrón intramolecular (TEi) del radical anión permite la fragmentación de un segundo enlace C-Br. Esta ruptura genera un radical centrado en carbono que continúa con la cadena radicalaria. La flecha punteada implica la repetición de los pasos “E, F y G” hasta

la obtención del producto tetra-sustituido. La etapa “E” posibilita la obtención de productos di, tri y tetra-sustituidos (ArX_2Nu_2 , ArXNu_3 y ArNu_4 , respectivamente).^[2] Como se mencionó en el capítulo 1, esta TEi suele darse desde el $\text{RA}\pi$ al $\text{RA}\sigma$ correspondiente al enlace C-Br.^[3]

Considerando que existe la posibilidad que la cadena radicalaria continúe hasta la pérdida del último grupo saliente, la etapa “H” (abstracción de hidrogeno del solvente) puede competir con el acople del nucleófilo cada vez que un radical sea generado (ej: $\text{ArX}_3\cdot$, $\text{ArX}_2\text{Nu}\cdot$, etc.). Este proceso se ve fundamentalmente influenciado por el solvente de reacción. Hay reportes de reacciones de di-sustitución en amoníaco líquido,^[4] las cuales al ser repetidas en solventes considerados mejores donores de hidrógeno (DMSO, DMF, ACN) presentaron mono-sustitución con retención de halógeno o abstracción de hidrógeno del solvente.^[5]

Otra diferencia respecto al mecanismo presentado en el capítulo 1, es la etapa “D”. Antes la TE desde el radical anión ($\text{RA}\pi$) del producto de sustitución a alguna de las especiesceptoras presentes en el medio de reacción (ArX_4 , ArX_3Nu , ArX_2NuH) representaba la TE final para la obtención del producto. Ahora esta TE compite con la TEi, y es la etapa que permite la obtención de productos con retención de halógenos. La etapa “D” depende de varios factores, como la diferencia de afinidades electrónicas entre posibles aceptores externos y el enlace C-X, la conjugación de la molécula, la concentración de especiesceptoras en el medio de reacción, la naturaleza del segundo grupo saliente y la posición relativa del enlace C-X.^[6]

Sabiendo que todas las reacciones a analizar comparten el sustrato de partida (**19**), el estudio se restringe a las etapas en donde la naturaleza del nucleófilo es determinante: la iniciación (etapa “A”), el acople (etapa “C”) y la competencia entre las etapas “D” y “E”.

Para poder estudiar estas etapas es necesario complementar los resultados experimentales con cálculos computacionales, los cuales permiten comparar cualitativa y cuantitativamente diferentes propiedades (algunas imposibles de medir experimentalmente), como la localización de estados de transición,^[7] o barreras de

activación,^[8] que se pueden obtener a partir del cálculo de superficies de energía potencial correspondientes a los posibles mecanismos de reacción. Además, se puede determinar la densidad de carga o de electrón desapareado sobre un átomo en particular para analizar reactividades o posiciones de reacción.^[9]

Existen antecedentes de estudios teóricos y experimentales de TEi desde el RA π hacia el enlace carbono-halógeno (RA σ) en un radical anión. Estos han sido realizados tanto para sustratos mono-halogenados^[10] como para di-halogenados,^[11] evidenciando para un mismo sustrato cuál es el mejor grupo saliente. También se han estudiado, las intersecciones entre las superficies de energía potencial de los RA π y RA σ .^[12,13,14]

En este estudio se eligió trabajar con métodos de la teoría funcional de densidad (en inglés: DFT) que han sido empleados anteriormente para estudiar reacciones que ocurren por el mismo mecanismo propuesto.^[15] Ésta teoría está formulada en términos de la distribución electrónica de la densidad, y es vastamente utilizada cuando el número de átomos involucrados es grande y una precisión más modesta que la obtenida por métodos tradicionales (como *ab initio*, expresados en términos de la función de onda de los electrones) es aceptable.^[16,17]

4.2. Objetivos

Elucidar las diferencias mecanísticas que propone el uso de distintos nucleófilos en las sustituciones nucleofílicas fotoinducidas con un mismo sustrato.

Comparar los resultados de las reacciones y titulaciones realizadas con información proveniente del cálculo computacional.

4.3. Resultados

4.3.1. Optimización de estructuras

Los cálculos computacionales fueron realizados en colaboración con el Dr. Marcelo Puiatti, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Para realizar los cálculos necesarios se precisan las estructuras optimizadas (geometrías de mínima energía) de las moléculas a analizar. Para ello, se determinó la geometría de equilibrio del sustrato **19**, utilizando el funcional M062x, la base def2svp y solvente implícito (DMSO),^[15] encontrándose un mínimo de energía para una estructura rectangular (Fig. 4.1).

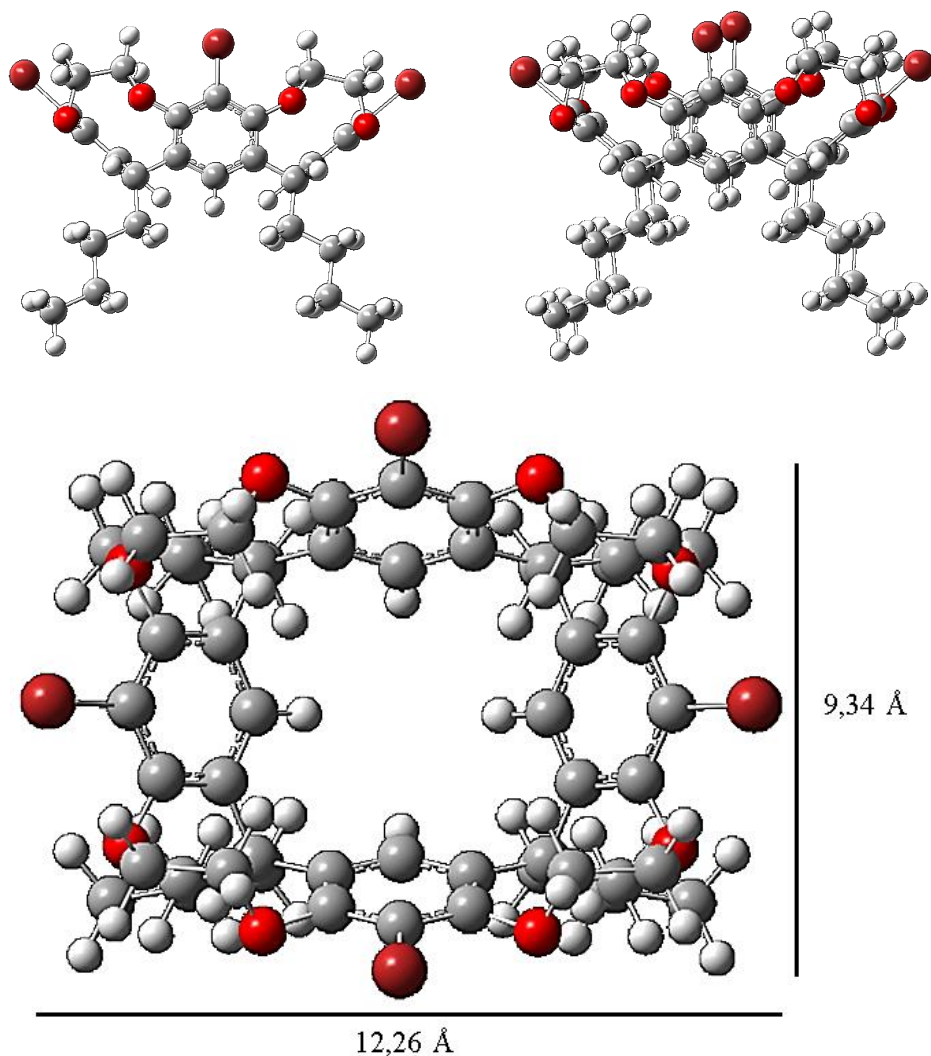


Fig. 4.1. Geometría de equilibrio para el sustrato **19**.

Estos resultados coinciden con una estructura similar previamente reportada a partir de datos de rayos X.^[18] Se determinó también la estructura del cavitando sin considerar las cadenas inferiores (Fig. 4.2) obteniendo una geometría muy similar a la anterior (Fig. 4.3) Con estos resultados, se decidió proseguir el análisis omitiendo las cadenas inferiores, debido a que esto implica un menor tiempo de cálculo. En el presente capítulo se hace alusión a dicha estructura como sustrato (**19**). Una estrategia similar se utilizó para la determinación de los productos de sustitución.

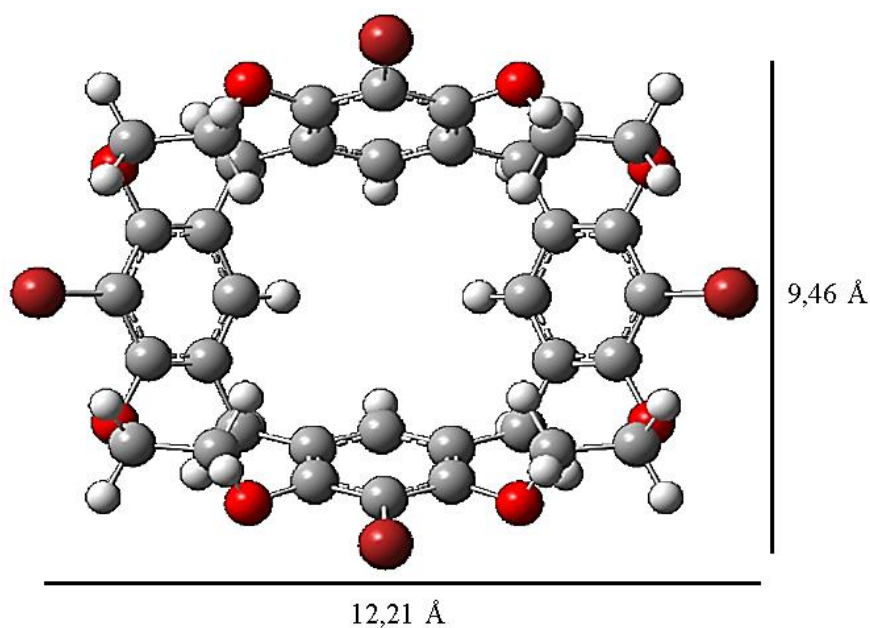


Fig. 4.2. Geometría de equilibrio para el sustrato **19** sin cadenas inferiores.

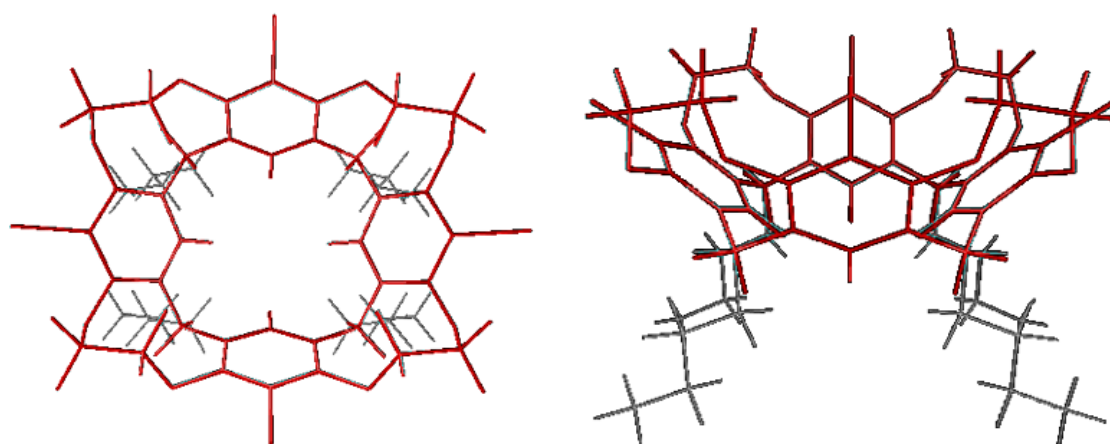


Fig. 4.3. Superposición de geometrías de equilibrio del sustrato **19**, con y sin cadenas inferiores.

Teniendo en cuenta que se propone un mecanismo en etapas (Esquema 1.2, capítulo 1), y habiendo demostrado la presencia de radicales aniones mediante en la reacción realizada con m-DNB, se continuó el estudio teórico. Se realizó la optimización de geometría del radical anión del sustrato (**RA19**) y se calculó la densidad de spin desapareado (DSD), la cual demuestra estar homogéneamente repartida en los anillos aromáticos (Fig. 4.4)

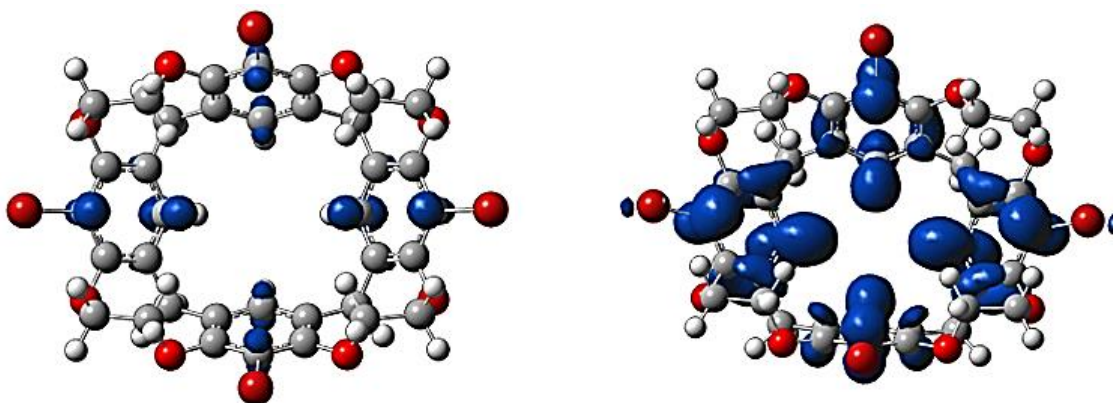


Fig. 4.4. Densidad de spin desapareado del **RA19** para un valor de isodensidad de 0,0004 (izquierda) y 0,004 (derecha).

A partir de esta estructura, la nomenclatura de los macrociclos será del tipo “cavBr_xNu_xH_x” indicando la cantidad de bromos e hidrógenos presentes y el tipo y cantidad de sustituyentes (SPh = bencenotiol, SPyr = 2-mercaptopiridina).

Se calculó el radical centrado en carbono proveniente de la fragmentación de un enlace C-Br (**cavBr₃[•]**), tanto en el lado corto (9,46 Å) como en el lado largo (12,21 Å) de la molécula (Fig. 4.5).

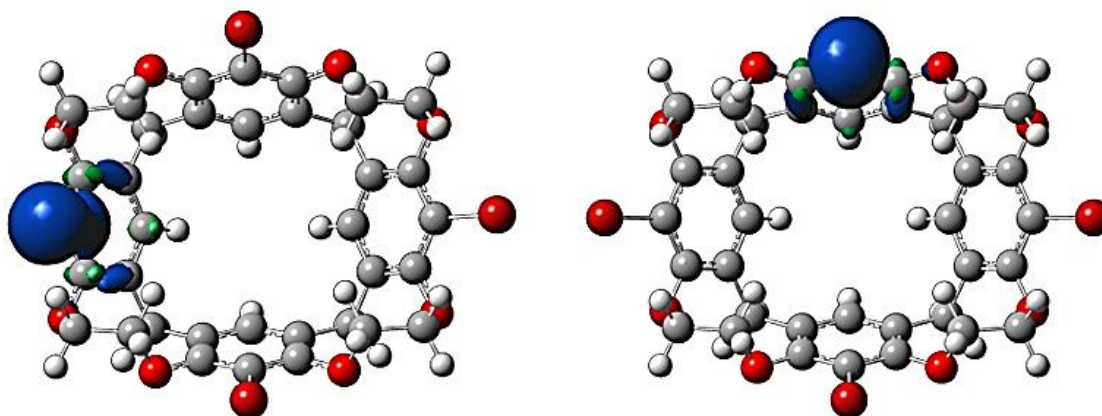


Fig. 4.5. Densidad de spin desapareado de los radicales **cavBr₃[•]**, en el lado corto (izquierda) y largo (derecha).

Si bien el radical más estable es el ubicado en el lado corto (1,8 kcal/mol), resultados obtenidos por dinámica molecular nos permiten desestimar esta estabilidad

relativa ya que estos macrociclos son capaces de realizar una interconversión entre ambas estructuras rectangulares. Estos resultados son desarrollados en el capítulo 5 de esta tesis doctoral.

Luego, se calcularon los radicales aniones del producto de acople entre el radical del sustrato con el anión del bencenotiol (**RAcavBr₃SPh**) teniendo en cuenta que el sustituyente puede ubicarse hacia dentro o hacia fuera de la cavidad, tanto en el lado largo como en el lado corto. Partiendo desde esas cuatro estructuras iniciales, las geometrías optimizadas brindaron cuatro mínimos con sus energías resumidas en la Tabla 4.1, según su orden de estabilidad relativa.

Debido a que el sustrato posee halógenos, también se realizaron las optimizaciones utilizando un pseudopotencial con la base MWB28 para los átomos de bromo y def2svp para carbonos, hidrógenos y oxígenos.^[19] Sin embargo, no se obtuvo una disminución considerable en el tiempo de cálculo ni diferencias relativas de energía con este método, por lo que decidimos usar la base completa para todos los elementos. En la tabla 4.1 se presentan las energías relativas calculadas con los dos *sets* de bases utilizados.

Tabla 4.1. Energías relativas de los distintos isómeros de **RAcavBr₃SPh**.

RA	SPh en lado	ubicación del SPh	ΔE (kcal/mol) ^a	ΔE (kcal/mol) ^b
1	largo	dentro	0	0
2	corto	fuera	1,29	0,91
3	corto	dentro	2,11	1,74
4	largo	fuera	4,25	4,07

^a base= def2svp

^b base: C, H, O = def2svp; Br = MWB28

Posteriormente, se optimizaron los radicales generados en la segunda fragmentación (**cavBr₂SPh^{*}**) tanto en posición *syn* al sustituyente (anillo aromático contiguo) como en *anti* (anillo aromático enfrentado).

Tabla 4.2. Energías relativas de los distintos isómeros del radical **cavBr₂SPh[•]**.

Radical	Posición	ΔE (kcal/mol)
1	<i>syn</i>	0
2	<i>anti</i>	2,78

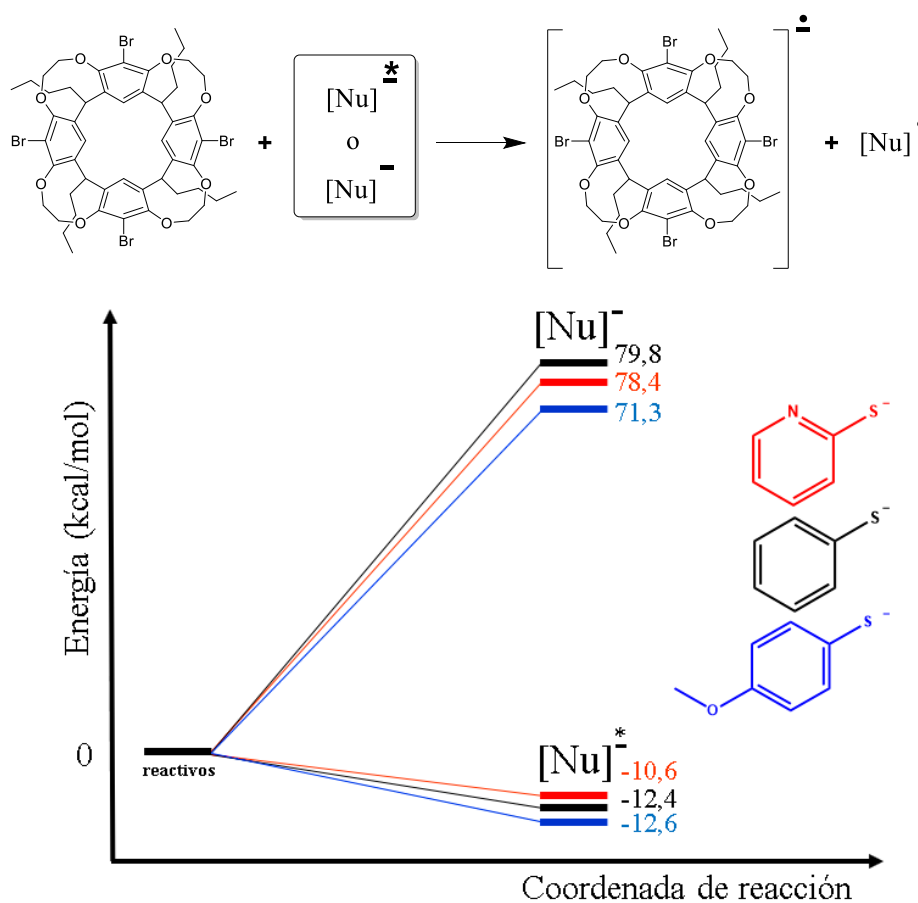
A partir de los resultados presentados en las tablas 4.1 y 4.2, se decidió realizar los cálculos del mecanismo limitándolo a las moléculas con sustituyentes ubicados hacia dentro de la cavidad y cuya segunda fragmentación C-Br sea en posición *syn* al sustituyente (lo cual además se corresponde con la estructura identificada por RMN para el producto di-sustituido, sección 3.5.1).

4.3.3. Iniciación - Etapa "A"

En los resultados presentados en las secciones 3.3.1, 3.3.2, y 3.3.3 se demuestra que la presencia de luz es condición necesaria para la iniciación, ya que en las reacciones a oscuras no se observa deshalogenación del sustrato cuantificable.

Por otro lado, el anión dimsilo (formado por la reacción de deprotonación del DMSO con KO^tBu) ha probado ser buen donador de electrones en reacciones térmicas y fotoinducidas, lo que demuestra que es capaz de iniciar la cadena radicalaria.^[20,21] Al hacer los ensayos de fotoestabilidad del sustrato **19**, en presencia de dimsilo (sección 3.1.1) no se encontraron productos de deshalogenación o porcentajes apreciables en la titulación potenciométrica de halogenuros, lo que implica que el sustrato recibiría el electrón desde el anión del nucleófilo.

Para estudiar si la especie involucrada en la TE es el anión del nucleófilo en estado basal o en estado excitado, se analizó la diferencia de energías en la etapa de iniciación a partir de ambas especies. Los resultados se encuentran en el esquema 4.2.



Esquema 4.2. Energías relativas de la TEinter hacia el sustrato según la especie donadora.

La TE hacia el sustrato demuestra ser termodinámicamente favorable si el donador es la especie excitada del anión del nucleófilo ($Nu^{*\bullet}$).

Teniendo en cuenta estos resultados y sabiendo que los nucleófilos utilizados absorben luz en el medio de reacción (Gráfico 4.1), se concluye que el anión excitado del nucleófilo realiza la TE hacia el sustrato para comenzar la reacción.

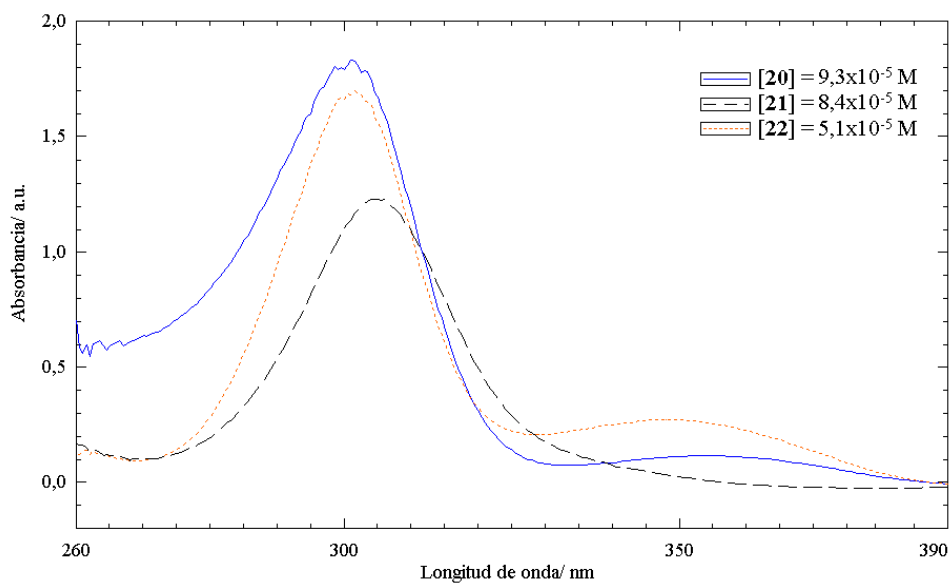


Gráfico 4.1. Espectros UV-VIS para los aniones de 4-metoxibenzenotiol (**20**), benzenotiol (**21**) y 2-mercaptopiridina (**22**), en DMSO. $9,3 \times 10^{-5}$ M

4.3.4. Acople - Etapa "C"

Como se mencionó previamente, el acople está regido por el SOMO del radical (en este caso el radical cavBr_3^\bullet , idéntico en todas las reacciones) y el HOMO del nucleófilo.^[22] En consecuencia, la posición preferida para el acople será la que presente el mayor coeficiente en el HOMO. En las reacciones a comparar, todos los aniones de los nucleófilos presentan mayor coeficiente de HOMO en el átomo de azufre (Fig. 4.6). Esto indica que se formará en todos los casos un enlace $\text{C}_2\text{-S}$, lo cual se corresponde con la posición de acople de los productos caracterizados.

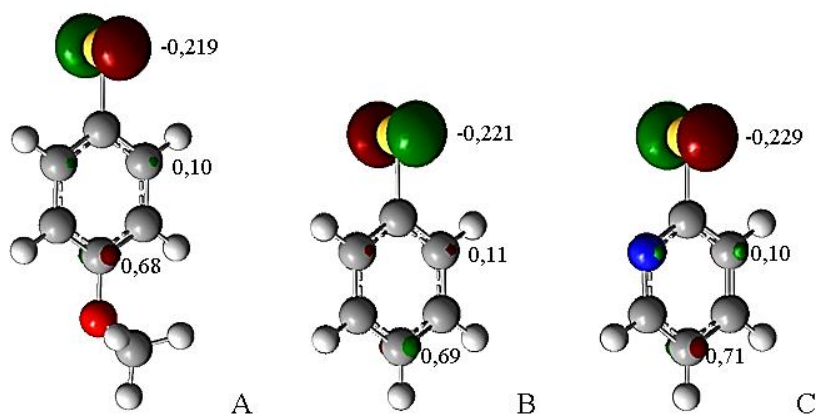


Fig. 4.6. Coeficientes del HOMO de los aniones de **20** (A), **21** (B) y **22** (C).

4.3.5. Transferencia de electrón intramolecular (etapa “E”) vs intermolecular (etapa “D”)

Existen 2 sub-sistemas que pueden actuar como aceptores de la TE en los compuestos aromáticos halogenados (el anillo aromático y el enlace C-Br). Tradicionalmente se propone que el aceptor primario es aquel de naturaleza π , que genera un $RA\pi$.^[6]

Cuando el nucleófilo se acopla con el primer radical centrado en carbono, se forma un radical anión mono-sustituido tri-halogenado ($cavBr_3Nu$). En la figura 4.7, se presentan las densidades de spin desapareado calculadas de estos radicales aniones, sustituidos con diferentes nucleófilos. En estas representaciones puede observarse en qué sector de la molécula se ubicaría el electrón desapareado. En todos los casos, los radicales aniones ubican al electrón desapareado en el aromático. La diferencia radica en que los productos derivados de tioarilos (Fig. 4.7 estructuras “A” y “B”) presentan al electrón desapareado en los anillos aromáticos del ciclo, mientras que en los radicales aniones del producto sustituido con acetofenona (Fig. 4.7 estructura “C”) y 2-mercaptopiridina (Fig. 4.7 estructura “D”) éste se encuentra en el anillo aromático del sustituyente.

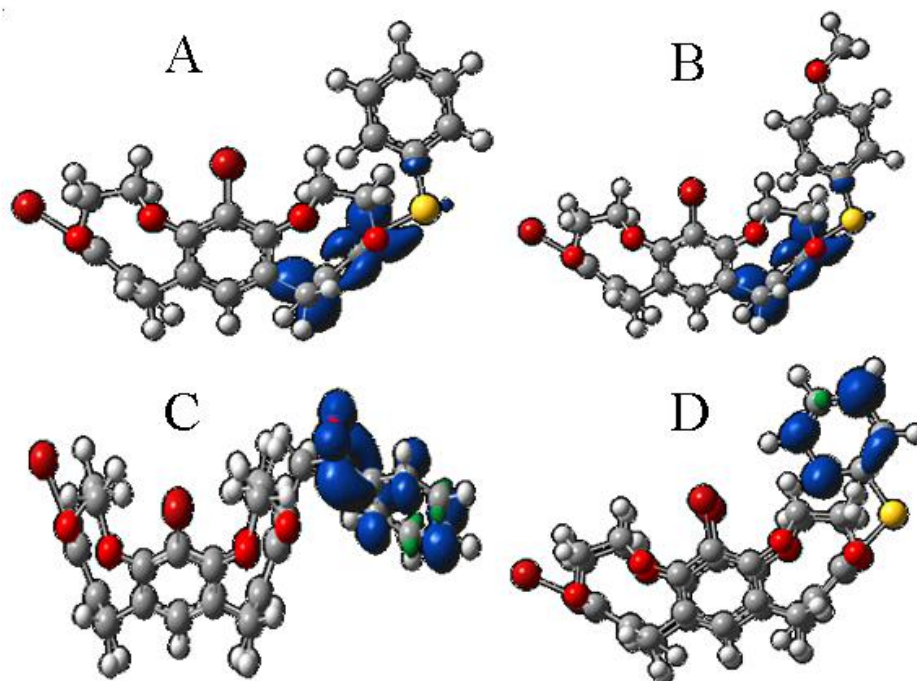


Fig. 4.7. Densidad de spin desapareado para $cavBr_3Nu$. Nu = benzenotiol (A), 4-metoxibenzenotiol (B), acetofenona (C), 2-mercaptopiridina (D).

Para obtener un producto de di-sustitución, es necesario que el electrón extra se ubique en un enlace C-Br. En la figura 4.7 se observa que ninguna estructura presenta su electrón desapareado en esa posición, entonces, para que exista la formación de un producto di-sustituido, debe haber una TEi del electrón.

La probabilidad de esa transferencia disminuye al aumentar la afinidad electrónica del nucleófilo por el electrón desapareado. Esto refuerza la idea de que la generación de productos mono-sustituidos y/o con retención de halógeno está favorecida en el caso de acetofenona y 2-mercaptopiridina, donde el electrón extra se ubica en el sustituyente.

Los perfiles de densidad de spin desapareado presentados se corresponden con los porcentajes de deshalogenación observados en las reacciones (de 86 % para bencenotiol y 38 % para 2-mercaptopiridina) y con los productos obtenidos (sin y con retención de halógeno respectivamente). Esto indica que la fragmentación del enlace C-Br se encuentra favorecida en las reacciones donde el nucleófilo es bencenotiol o 4-metoxibencenotiol con respecto a las reacciones llevadas a cabo con 2-mercaptopiridina o acetofenona.

Cabe recordar además que la TEi hacia el enlace C-X ($RA\sigma$) para una segunda fragmentación C-Br (etapa “E”) posee una baja probabilidad a causa de la ortogonalidad (o cuasi ortogonalidad) de los sistemas involucrados, debido a la simetría. Si esta simetría no es respetada aumentará la probabilidad del cruce prohibido de estados. Para analizar el camino por el cual ocurre esta transferencia, se graficó la energía de los estados electrónicos en función de las dos coordenadas más relevantes en la TEi: la longitud de enlace C-Br que se fragmenta (r_{C-Br}) y el ángulo diedro de salida del plano del halógeno respecto al anillo aromático (conocido como “*bending*”).^[3]

Hay dos indicadores utilizados para monitorear la región de cruce de la TEi: la densidad de spin sobre el carbono donde se dé la ruptura o la densidad de carga negativa sobre el halógeno. Esto se debe a que un $RA\sigma$ posee una elevada densidad de spin en el carbono y una localización de la carga negativa sobre el halogenuro, mientras que en el $RA\pi$ se observa una deslocalización de la densidad de spin y de la carga sobre el sistema aromático.^[14]

La búsqueda de la TEi para **21** se realizó haciendo un camino de disociación del enlace C-Br, aumentando la distancia del enlace y graficando para cada punto de la búsqueda la densidad de spin desapareado del radical anión resultante. De esta manera, se obtuvo un perfil de energías del radical anión del producto mono-sustituido a diferentes distancias de enlace, para un ángulo diedro de 175° (Gráfico 4.2).

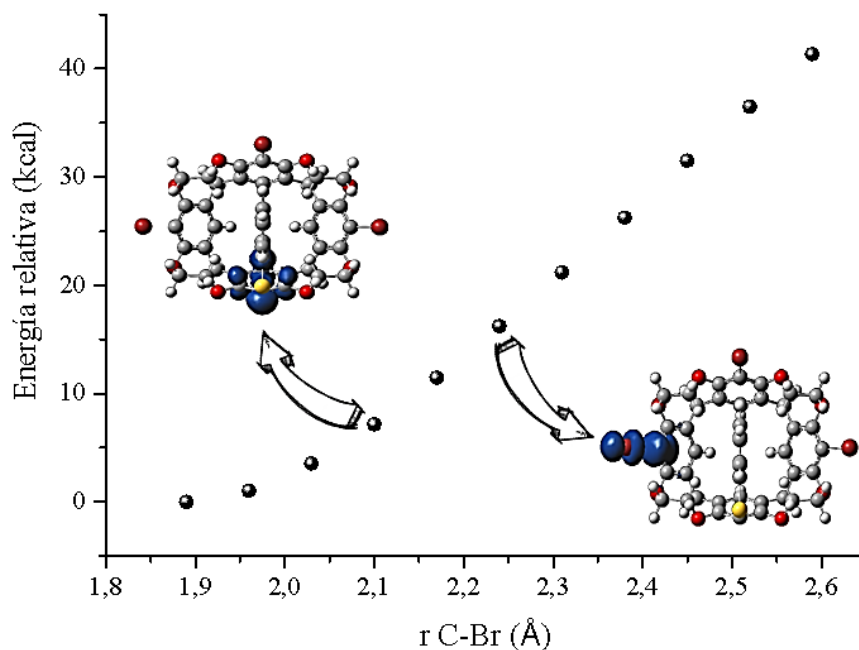


Gráfico 4.2. Perfil de energía del **RAcavBr₃SPh** en función de la distancia de enlace C-Br.

Para obtener una superficie de energía potencial, se sumó la variable del ángulo diedro del enlace C-Br a fragmentar. Se realizó el mismo camino que en el gráfico 4.2, para diferentes ángulos diedros de salida del plano del halógeno (respecto al plano del anillo aromático). Los ángulos explorados fueron: 175°, 160°, 150°, 145°, 140° y 135°.

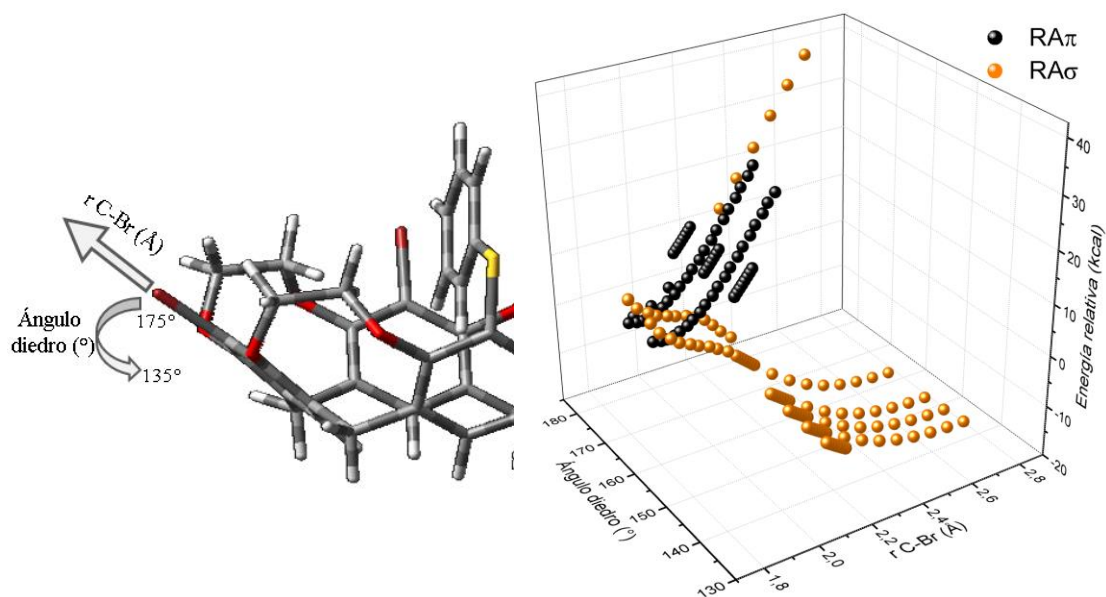


Gráfico 4.3. Perfiles de energía del **RAcavBr₃SPh** en función de la distancia de enlace C-Br y el ángulo diedro del halógeno respecto al plano del anillo.

Como puede observarse en el gráfico 4.3 existen dos superficies correspondientes al $RA\sigma$: una de mayor energía, que se obtiene al estirar el enlace C-Br con un ángulo diedro de 175° , y otra de menor energía, observada al modificar dicho ángulo (Fig. 4.8).

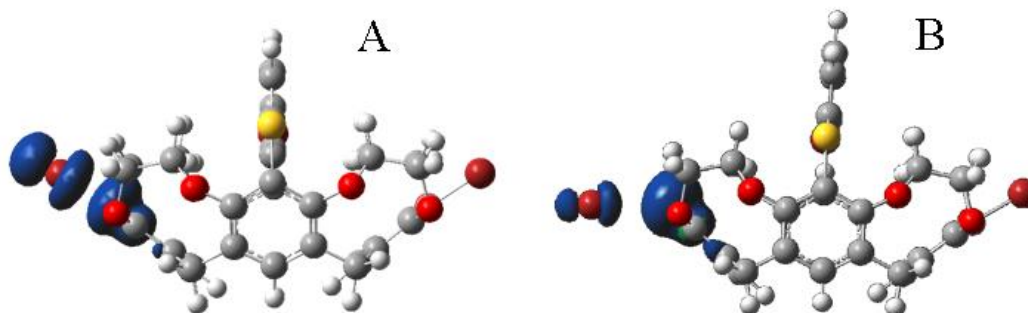


Fig. 4.8. Representación de la densidad de spin desapareado de los $RA\sigma$ de mayor energía (A) y de menor energía (B).

En el gráfico 4.3 pueden distinguirse las superficies correspondientes al $RA\pi$ (negro) y al $RA\sigma$ (naranja). Claramente, la salida del plano por parte del halógeno (ángulo diedro C-Br) es la coordenada que asiste a la ruptura, ya que al modificar esa variable (disminuyendo el ángulo) se conecta la superficie del $RA\pi$ con la del $RA\sigma$ más estable. Con estos datos se generó una superficie que contempla los mínimos de los $RA\pi$, $RA\sigma$ y se localizó el estado de transición (Gráfico 4.4).

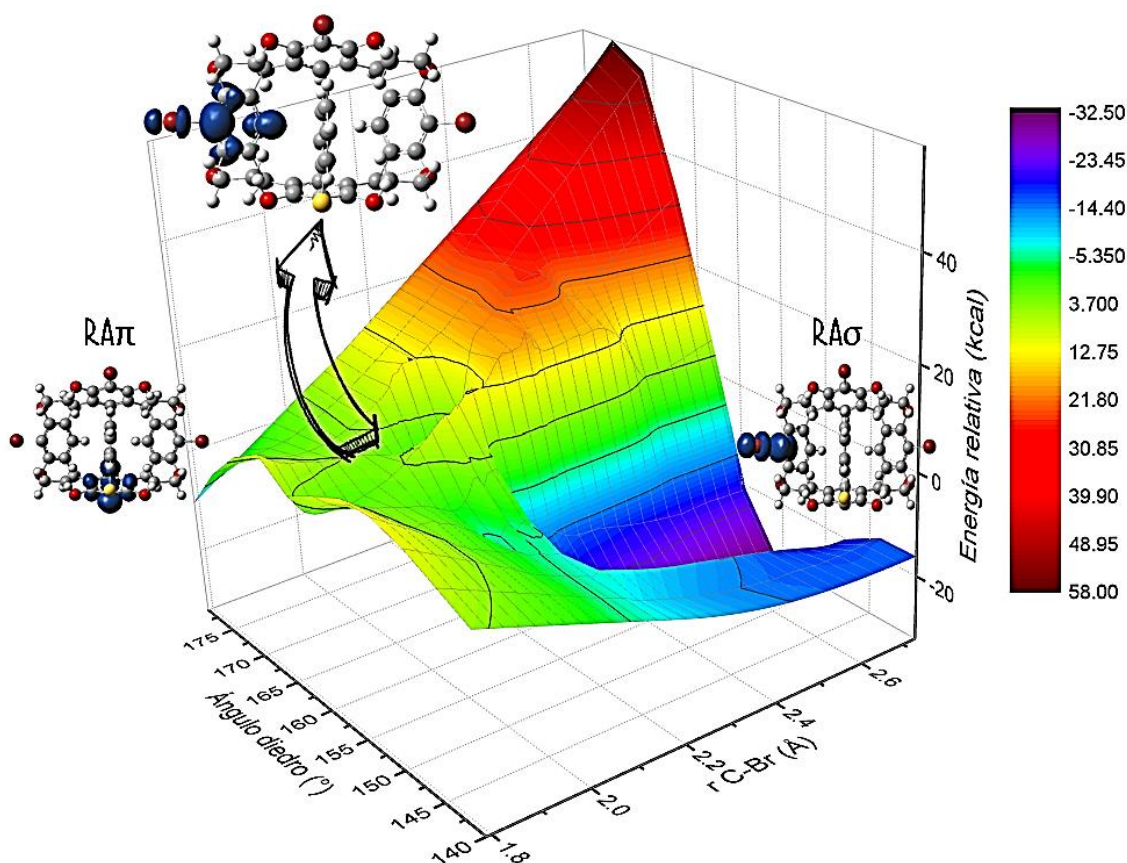


Gráfico 4.4. Superficie de energía del **RAcavBr₃SPh** en función de la distancia de enlace C-Br y el ángulo diedro del halógeno respecto al plano del anillo.

El estado de transición es la estructura optimizada del máximo local de la superficie que conecta los dos mínimos, en este caso, de los radicales aniones del tipo π y σ .

El estado de transición (TS) hallado presenta una estructura cuyo enlace C-Br mide 1,997 Å, con un ángulo diedro del bromo a 162° y su energía relativa (respecto al radical anión π optimizado) es de 0,79 kcal/mol. La densidad de carga sobre el átomo de bromo es -0,29 mientras que la densidad de spin sobre el carbono es 0,44.

El mismo análisis se realizó para el radical anión del producto mono-sustituido con el nucleófilo de 2-mercaptopiridina y los perfiles hallados se presentan en los gráficos 4.5, 4.6 y 4.7.

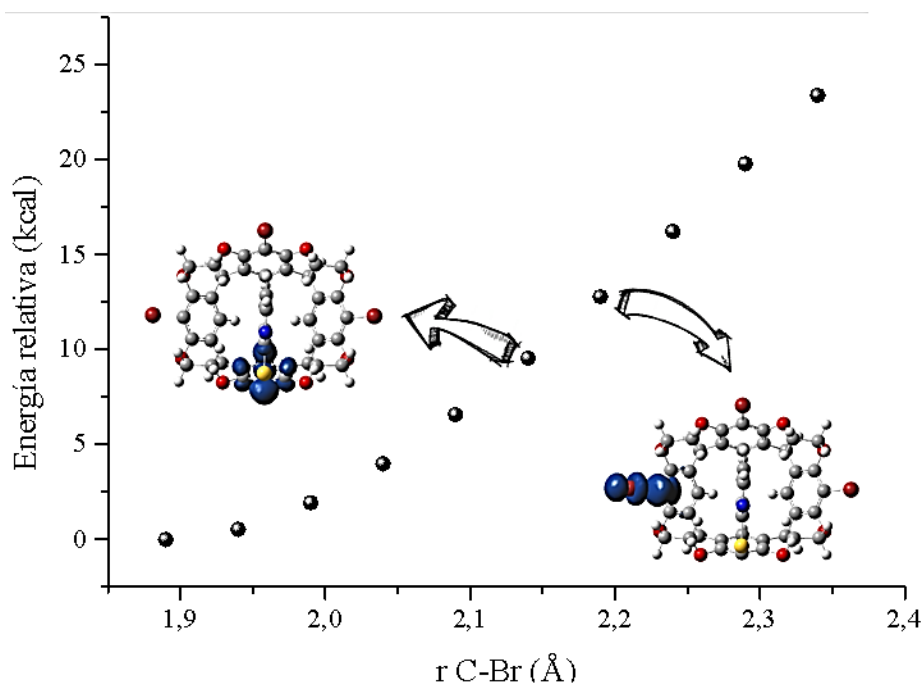


Gráfico 4.5. Perfil de energía del **RAc_vBr₃SPir** en función de la distancia de enlace C-Br.

Como puede observarse, para un mismo ángulo diedro de salida del plano (175°) la transición entre el $RA\pi$ y el $RA\sigma$ se encuentra a una mayor longitud de enlace respecto a lo observado con el nucleófilo de bencenotiol.

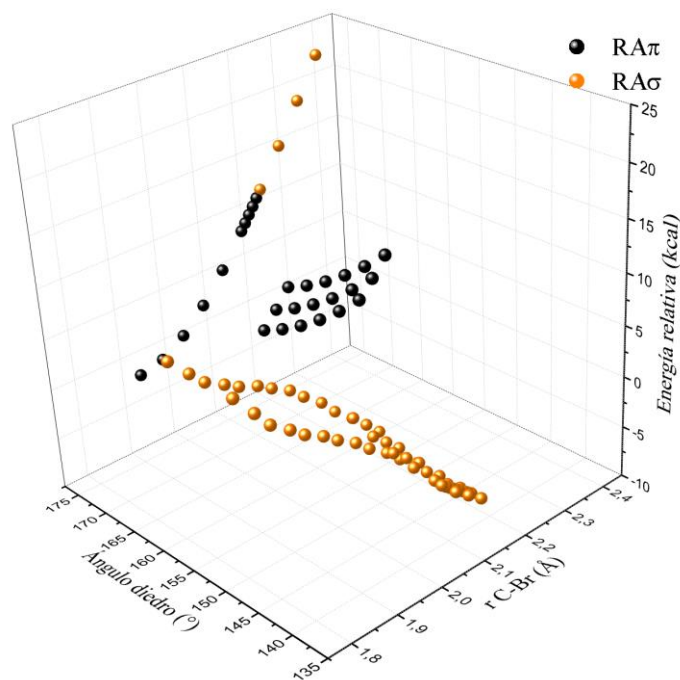


Gráfico 4.6. Perfiles de energía del **RAc_vBr₃SPir** en función de la distancia de enlace C-Br y el ángulo diedro del halógeno respecto al plano del anillo.

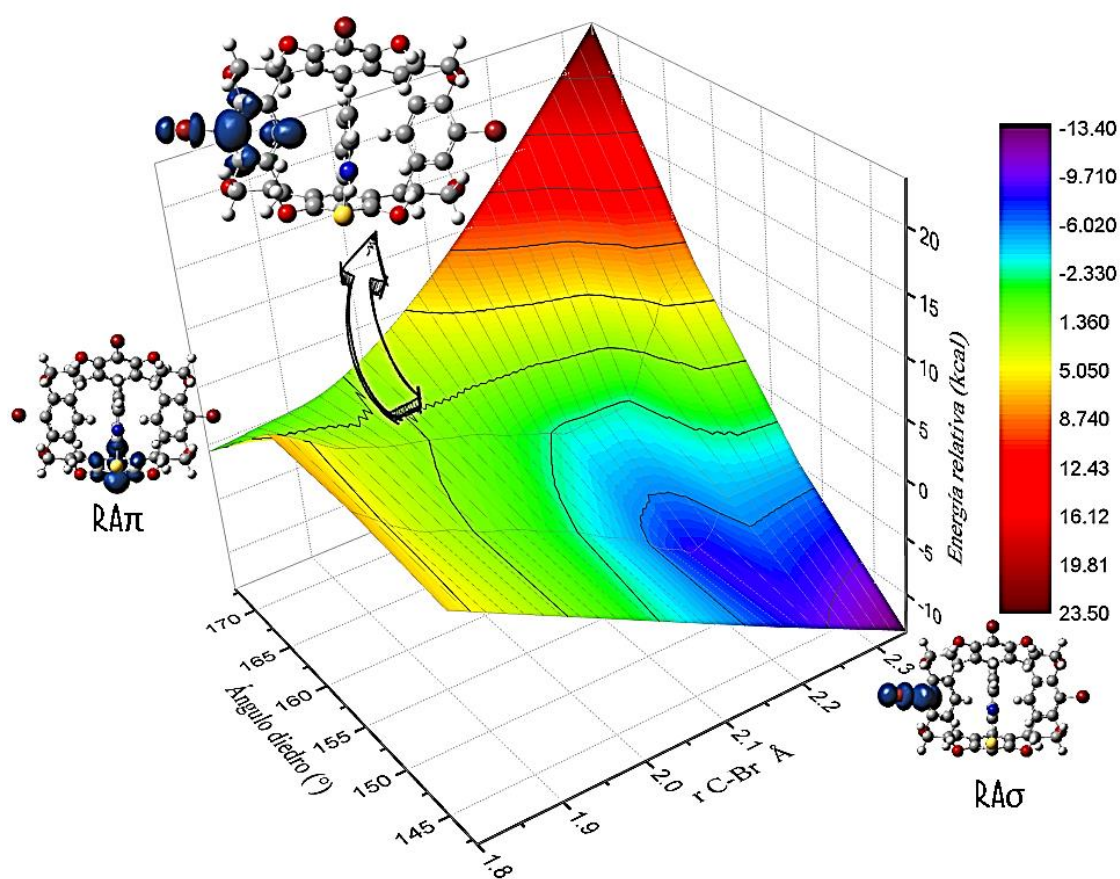


Gráfico 4.7. Superficie de energía del **RAcavBr₃SPir** en función de la distancia de enlace C-Br y el ángulo diedro del halógeno respecto al plano del anillo.

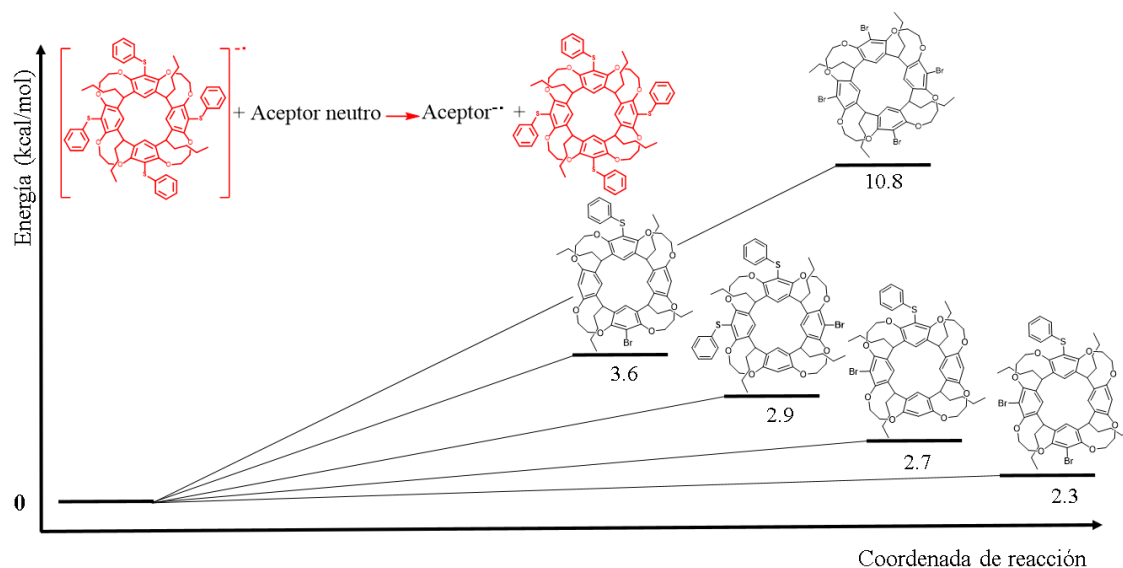
El TS encontrado posee un enlace C-Br de 1,99 Å, con un ángulo diedro del bromo a 155° y su energía relativa (respecto al RA π optimizado) es de 1,04 kcal/mol. La densidad de carga sobre el átomo de bromo es -0,32 mientras que la densidad de spin sobre el carbono es 0,48.

En base a las diferencias entre los estados de transición encontrados para los radicales aniones se generó la tabla 4.3.

Tabla 4.3. Distancias de enlace y diferencias de energía entre los RA π y los TS.

RA	r _{C-Br} (Å)		ΔE (kcal/mol)
	RA π	RA _{TS}	RA _{TS} - π
cavBr₃SPh	1,89	1,997	0,79
cavBr₃SPir	1,89	2,061	1,04

sustituido (para generar el producto **tetraBT**). La termodinámica de la formación del producto tetra-sustituido, presentada en el esquema 4.3, fue calculada a partir de una TE desde el radical anión de esa estructura hacia una molécula de sustrato, lo cual no demuestra ser termodinámicamente favorable. Sin embargo, existen otros intermediarios halogenados neutros capaces de aceptar ese electrón. Analizando las TEinter hacia esos otros aceptores se encontró que, si bien las energías siguen siendo positivas, son menores en valor absoluto; lo que indica que son transferencias más favorables (Esquema 4.4).



Esquema 4.4. Energías relativas de la TE intermolecular del **RAcavSPh₄** según la molécula aceptora del electrón.

4.4. Conclusiones

Se logró corroborar mediante cálculos computacionales que la iniciación de las reacciones de sustitución nucleofílica radicalaria fotoinducida transcurre mediante la TEinter desde los aniones de los nucleófilos en estado excitado.

Se observó que la distribución electrónica en los radicales aniones de cavitandos mono-sustituidos depende del tipo de nucleófilo utilizado, lo cual se relaciona directamente con la facilidad de realizar una TEi que permita la segunda deshalogenación. Para nucleófilos que, según su distribución electrónica, estabilizan al electrón desapareado (acetofenona y 2-mercaptopiridina), se observan productos con retención de halógeno y fundamentalmente mono-sustitución, a diferencia de nucleófilos como bencenotiol y 4-metoxibencenotiol.

Este perfil se corresponde además con la deshalogenación hallada en las reacciones de dichos nucleófilos y con las energías de los estados de transición encontradas para los radicales aniones involucrados en la segunda fragmentación C-Br.

Se analizó el perfil termodinámico del mecanismo de reacción para la obtención de cada uno de los compuestos aislados en las reacciones para el nucleófilo de benzenotiol, demostrando que la formación de los productos de sustitución está termodinámicamente favorecida.

Se concluyó que la última TEinter para la obtención del producto tetra-sustituido es más favorable cuando el aceptor del electrón es un intermediario neutro de la reacción en vez del sustrato tetra-halogenado. Si bien eso podría impactar negativamente en la iniciación, impulsa a la formación de productos di- y mono- sustituidos, brindando evidencias del complejo mecanismo propuesto.

4.5. Sección experimental

4.5.1. Cálculo computacional

Los cálculos de DFT se realizaron con el programa Gaussian09 - Rev E.01, utilizando el funcional M062x^[23] y la base def2svp.^[24] En los cálculos se llevó a cabo la optimización completa de geometrías, y en todos los casos se incluyó el efecto del solvente a través del modelo del continuo polarizado de Tomasi (PCM)^[25] implementado en Gaussian09.

Se empleó DMSO como modelo de solvente. Los TS e intermediarios fueron localizados mediante el barrido de la coordenada distinguida de reacción. Luego del refinamiento, la caracterización de los puntos estacionarios se llevó a cabo mediante el cálculo de la matriz Hessiana, con todos los autovalores positivos para los mínimos y solo uno negativo para los TS. La energía informada para cada especie incluye la corrección de punto cero. Las densidades de spin desapareados se graficaron en Gaussview.

4.5.2. Espectros UV-VIS

Los espectros de UV-VIS de los nucleófilos fueron obtenidos en un Shimadzu UV-1800, en DMSO y presencia de KO^tBu (condiciones de reacción).

4.6. Referencias

-
- [1] C. P. Andrieux, J. M. Saveant, K. B. Su, *J. Phys. Chem.* **1986**, *90*, 3815-3823.
- [2] R. A. Rossi, A. B. Pierini, A. B. Peñeñory, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 71-168.
- [3] A. B. Pierini, J. S. Jr. Duca, D. M. A. Vera, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 1003-1010.
- [4] J. F. Bunnet, P. Singth, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5022-5025.
- [5] S. M. Soria-Castro, D. A. Caminos, A. B. Peñeñory, *RCS Adv.* **2014**, *4*, 17490-17497.
- [6] B. Janhsen, C. G. Daniliuc, A. Studer, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 23, 5655-5665.
- [7] S. Armaković, S. J. Armaković, J. P. Šetrajčić, I. J. Šetrajčić, *Chem. Phys. Lett.* **2013**, *578*, 156-161.
- [8] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1, 210-216.
- [9] B. K. Paul, N. Guchhait, *J. Lumin.* **2011**, *131*, 1918-1926.
- [10] T. C. Tempesti, A. B. Pierini, M. T. Baumgartner, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6508-6511.
- [11] M. T. Baumgartner, L. B. Jiménez, A. B. Pierini, R. A. Rossi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, *2*, 1092-1097.
- [12] A. B. Pierini, J. S. Duca Jr., M. T. Baumgartner, *J. Mol. Struct-Theochem* **1994**, *311*, 343-352.
- [13] A. B. Pierini, J. S. Duca Jr., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 1821-1828.
- [14] A. B. Pierini, M. A. Vera, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9191-9199.
- [15] L. B. Jimenez, M. Puiatti, D. M. Andrada, F. Brigante, K. F. Crespo Andrada, R. A. Rossi, R. Priefer, A. B. Pierini, *RSC Adv.* **2018**, *8*, 39222-39230.
- [16] W. Kohn, A. D. Becke, R. G. Parr, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974-12980.
- [17] N. O. Winter, N. K. Graf, S. Leutwyler, C. Hättig, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *18*, 6623-6630.
- [18] D. J. Cram, S. Karbach, H. E. Kim, C. B. Knobler, E. F. Maverick, J. L. Ericson, R. C. Helgeson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2229-2237.
- [19] A. Bergner, M. Dolg, W. Kuechle, H. Stoll, H. Preuss, *Mol. Phys.* **1993**, *80*, 1431-141.
- [20] M.E. Buden, J.I. Bardagí, M. Puiatti, R.A. Rossi, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8325-8394.
- [21] D. A. Caminos, M. Puiatti, J. I. Bardagí, A. B. Peñeñory, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 31148-31157.
- [22] M. T. Baumgartner, G. A. Blanco, A. B. Pierini, *New J. Chem.* **2008**, *32*, 464-471.
- [23] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215-241.
- [24] F. Weigend, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 1057-1065.
- [25] J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999-3093.

CAPÍTULO 5

Caracterización espectroscópica de las moléculas aisladas

5.1. Introducción	112
5.2. Objetivos	112
5.3. Caracterización por espectroscopía UV-Vis	112
5.4. Caracterización por espectroscopía de fluorescencia	115
5.5. Caracterización de los protones del puente etilénico por RMN	117
5.5.1. Propuesta generada a partir de resultados de RMN	117
5.5.2. Inconsistencias en la propuesta generada	122
5.5.3. RMN en dos dimensiones, efecto nuclear overhauser y cálculo computacional	123
5.5.4. Hipótesis.....	126
5.5.5. Dinámicas moleculares.....	127
5.5.6. Predicción de espectros de ^1H y ^{13}C -RMN mediante cálculo computacional	131
5.6. Conclusiones	142
5.7. Sección experimental	143
5.7.1. Metodologías generales	143
5.7.2. Métodos computacionales	143
5.8. Referencias	144

5.1. Introducción

Dado que los macrociclos sintetizados no han sido reportados previamente, es de interés caracterizarlos espectroscópicamente. Las propiedades fotofísicas de los cavitandos son vastamente estudiadas,^[1,2] ya que determinan su capacidad como sensores químicos,^[3,4] receptores específicos,^[5,6] e incluso, como agentes de liberación controlada por procesos como fotoisomerización.^[7,8]

En particular, la total asignación de las señales en los espectros de RMN es de importancia ya que los corrimientos químicos de las señales o el desdoblamiento de los picos se utilizan para detectar interacciones con moléculas que se alojan en la cavidad o para elucidar características estructurales del sistema.^[9,10,11,12] En el capítulo 3 se presentó la asignación de las señales de ¹H-RMN de los productos, discriminando por su complejidad a los protones del puente (HP) etilénico del borde superior. Estos hidrógenos no son de menor interés, ya que existen reportes donde justamente los desplazamientos de sus señales son la evidencia del complejamiento.^[13] La dificultad del análisis de los HP se debe a la discrepancia entre la geometría reportada en bibliografía (estructura rectangular de simetría C_{2v})^[14] y la propuesta en base a los resultados experimentales obtenidos (C_{4v}).

5.2. Objetivos

Caracterizar espectroscópicamente los nuevos macrociclos sintetizados y no reportados previamente, mediante espectroscopía UV-Vis y fluorescencia.

Comprender la multiplicidad de las señales de los protones del puente etilénico del borde superior de los cavitandos, mediante espectroscopía de RMN.

5.3. Caracterización por espectroscopía UV-Vis

Se seleccionó acetonitrilo (ACN) como solvente para realizar los espectros de absorbancia de los productos. Se optó por este solvente ya que permite solubilizar a los cavitandos sintetizados y su rango de absorción se encuentra alejado de las longitudes de onda máxima (λ_{\max}) de los productos. En la tabla 5.1 se presentan los valores obtenidos

de λ_{\max} y ϵ para el cavitando tetra-bromado (**19**), los productos de sustitución con 4-metoxibencenotiol (**tetra4MBT**, **tri4MBT**, **di4MBT**, **mono4MBT**), bencenotiol (**tetraBT**, **triBT**, **diBT**, **monoBT**, **monoBT1Branti**, **monoBT1Brsyn**) y para el producto mono-sustituido con 2-mercaptopiridina (**mono2MP3Br**).

Tabla 5.1. Valores de absorptividad molar a las longitudes de onda máxima en ACN.

Compuesto	λ/ nm	$\epsilon/ \text{mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$	λ/ nm	$\epsilon/ \text{mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$
19	278	$3,51 \pm 0,01$	-	-
tetra4MBT	286	$19,26 \pm 0,07$	249	$56,8 \pm 0,7$
tri4MBT	285	$19,6 \pm 0,2$	249	$57,8 \pm 0,5$
di4MBT	281	$13,04 \pm 0,06$	-	-
mono4MBT	279	$8,54 \pm 0,04$	-	-
tetraBT	285	$14,94 \pm 0,08$	248	$51,4 \pm 0,2$
triBT	283	$17,22 \pm 0,04$	246	$54,8 \pm 0,4$
diBT	281	$7,4 \pm 0,3$	-	-
monoBT	279	$3,59 \pm 0,07$	-	-
monoBT1Branti	279	$5,48 \pm 0,09$	-	-
monoBT1Brsyn	279	$4,1 \pm 0,1$	-	-
mono2MP3Br	284	$10,06 \pm 0,09$	-	-

La obtención de los ϵ se realizó graficando las absorbancias en función de la concentración de los cavitandos y utilizando la ecuación de Lambert & Beer (Ec. 5.1).

El ajuste de la recta que permite el cálculo de la pendiente (ϵ) se realizó mediante el método de cuadrados mínimos. En la figura 5.1 se presentan los espectros de **tetra4MBT** a diferentes concentraciones y el gráfico 5.1 muestra el cálculo del ϵ .

$$A = b \times C \times \epsilon \quad (5.1)$$

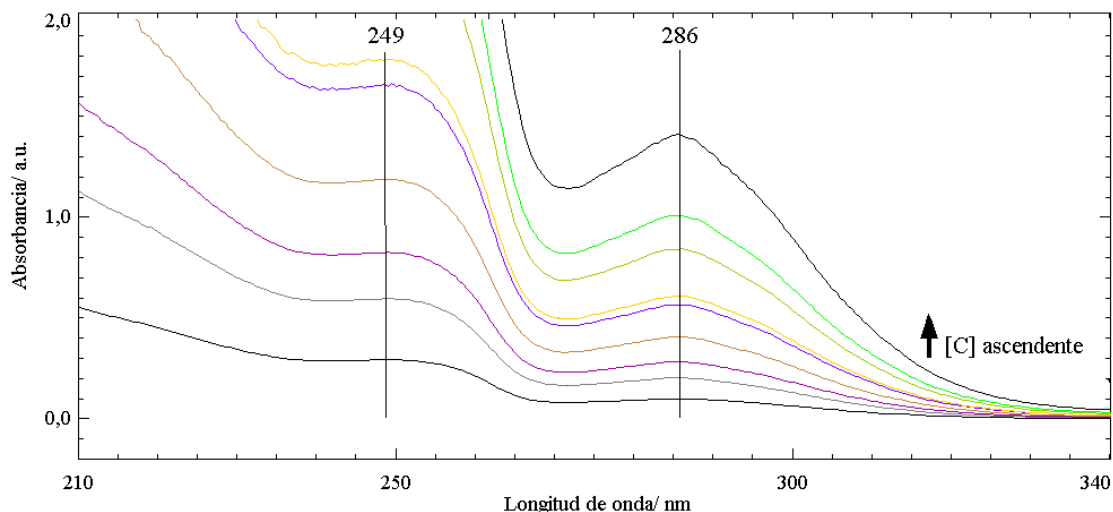


Fig. 5.1. Espectros UV-Vis de **tetra4MBT** ($5,2 \times 10^{-6}$ M a $1,5 \times 10^{-5}$ M).

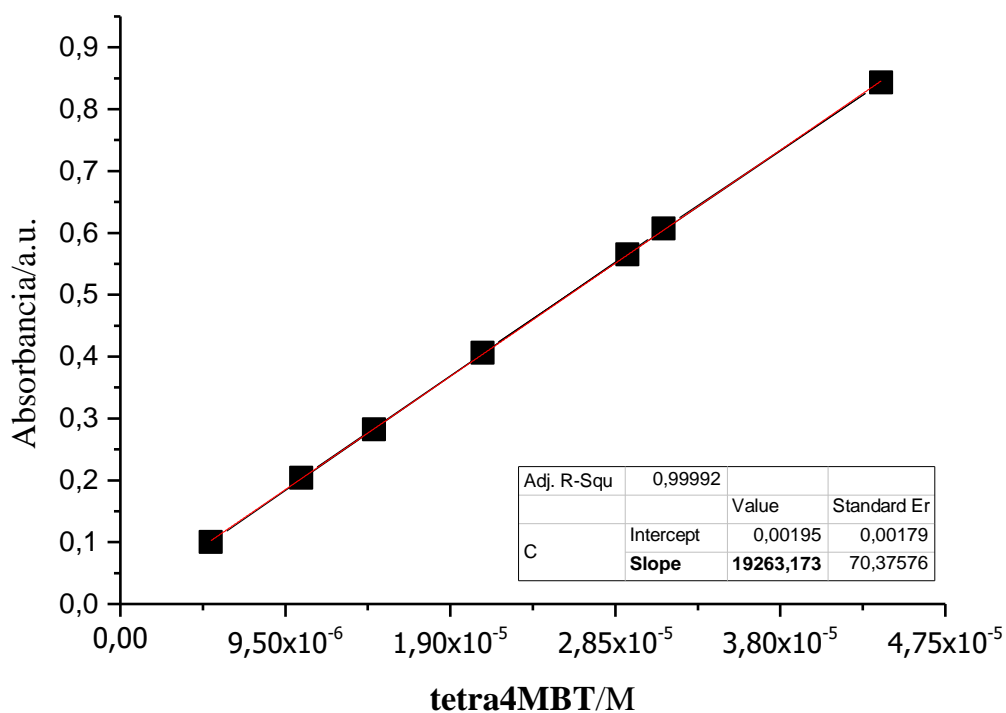


Gráfico 5.1. Absorbancia a 286 nm de **tetra4MBT** en función de la concentración.

Puede observarse que las moléculas que poseen bromo presentan un ϵ considerablemente menor, con excepción del producto mono-sustituido con 2-mercaptopiridina que aún con 3 halógenos posee un ϵ elevado, (ϵ_{251} piridina = $2000 \text{ M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ y ϵ_{255} benceno = $180 \text{ M}^{-1} \text{cm}^{-1}$). Por otro lado, los macrociclos más voluminosos

(tetra-, tri- y di-sustituidos) presentan una absorbancia apreciable cerca de 250 nm, a diferencia de los mono-sustituidos o el sustrato tetra-halogenado. También cabe destacar, que los cavitandos tetra- y tri-sustituidos presentan ϵ mayores a los calculados para di- y mono-sustituidos.

5.4. Caracterización por espectroscopía de fluorescencia

Se tomaron los espectros de emisión de fluorescencia de los productos sustituidos con 4-metoxibencenotiol, según los parámetros descritos en la sección experimental. En el gráfico 5.2 se presentan los espectros de emisión superpuestos de los cuatro productos en acetonitrilo.

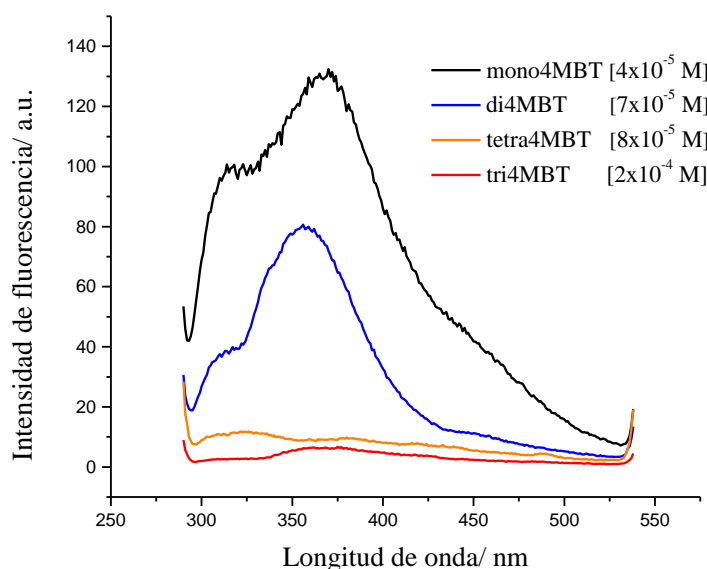


Gráfico 5.2. Espectros de emisión de fluorescencia de **mono4MBT**, **di4MBT**, **tri4MBT** y **tetra4MBT** en ACN.

En la sección experimental se menciona que la elección de concentraciones se realiza a partir de los espectros UV-Vis, y corresponden a una absorbancia de 0,1 a. u. Sin embargo, al trabajar con esas concentraciones, los productos tetra- y tri-sustituidos no presentaron emisión alguna. Es por ello que finalmente se trabajó con las concentraciones mencionadas en el gráfico 5.2.

Se observa que la emisión de fluorescencia es escasa para todos los productos. Sin embargo, en comparación, puede observarse que los productos mono- y di-sustituidos

presentan mayores valores de fluorescencia que los cavitandos tri- y tetra-sustituidos. El mismo estudio se realizó para los productos derivatizados con bencenotiol y el resultado observado fue la misma tendencia.

Sabiendo que la intensidad de fluorescencia depende fuertemente del solvente utilizado,^[15] se decidió repetir el experimento en diclorometano y metanol para evaluar los perfiles de emisión. Debido a la escasa solubilidad de los macrociclos en estos solventes, alícuotas de la solución madre en ACN fueron colocadas en la cubeta de fluorescencia y, posteriormente, se enrasó con el solvente de interés. De esta manera, las concentraciones entre experimentos se mantuvieron constantes, siendo despreciable el volumen final de ACN utilizado. El único inconveniente de esta metodología fue la incompatibilidad con solventes apolares hidrocarbonados de cadenas largas (como pentano o hexano) dado que son inmiscibles con ACN.

En el gráfico 5.3 se presentan, a modo de ejemplo, los espectros de emisión de fluorescencia del producto mono-sustituido en metanol, ACN y diclorometano.

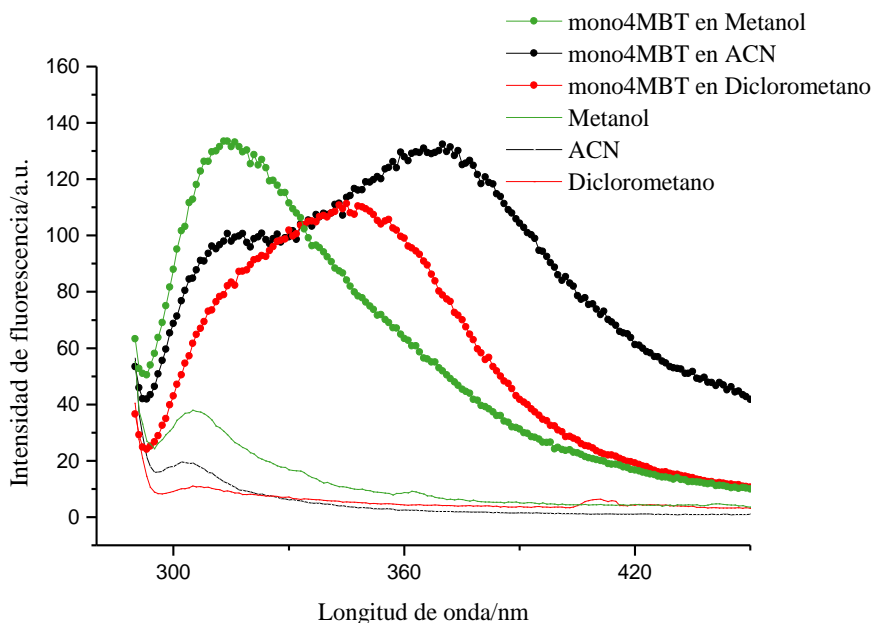


Gráfico 5.3. Espectros de emisión de fluorescencia de **mono4MBT** (4×10^{-5} M) en distintos solventes.

El análisis de los experimentos permitió concluir que la fluorescencia de los cavitandos sintetizados es muy baja, en especial para productos tetra- y tri-sustituidos.

5.5. Caracterización de los protones del puente etilénico por RMN

5.5.1. Propuesta generada a partir de resultados de RMN

Así como los protones de los anillos aromáticos se encuentran desapantallados por efecto de la anisotropía diamagnética, los hidrógenos que se encuentran encima o dentro de un anillo (como en el caso de un anuleno) presentan señales a campos más altos en el ^1H -RMN.^[16]

Este efecto también influye en los protones de los puentes metilénicos de diferentes cavitando reportados,^[13] generando que ambos protones no presenten los mismos corrimientos químicos dado que no son magnéticamente equivalentes. En las descripciones de los espectros, los autores los discriminan entre hidrógenos “dentro de la cavidad” y “fuera de la cavidad”.

Debido a esto, cabe esperar que para los puentes etilénicos utilizados en esta tesis doctoral también existan dos señales correspondientes a los HP: los hidrógenos internos “HI”, apuntando hacia el centro de la cavidad, e hidrógenos externos “HE”, con un corrimiento químico mayor que los HI (Fig. 5.2).

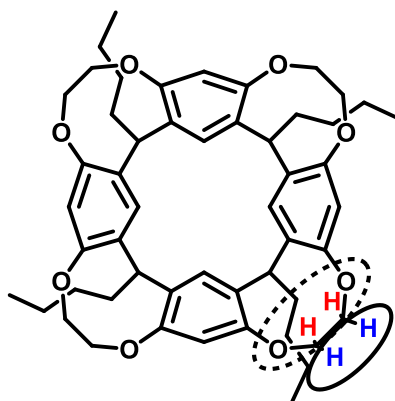


Fig. 5.2. Estructura del cavitando **19**. En círculo punteado los protones internos (HI) y círculo completo los protones externos (HE).

Además, dado que los macrociclos derivatizados poseen 4 puentes etilénicos, se esperaría que cada señal integre para 8 protones.

El espectro experimental de ^1H -RMN del cavitando tetra-bromado (**19**) en cloroformo deuterado, presenta efectivamente dos señales (Fig. 5.3). Una señal se encuentra a 4,47 y otra a 3,79 ppm, y ambas integran para 8 H.

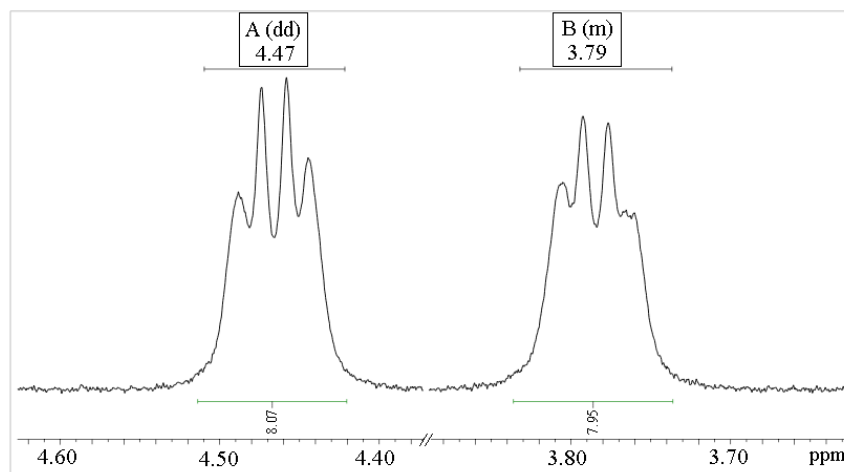


Fig. 5.3. Región de los HP del espectro de ^1H -RMN del cavitando **19** en cloroformo deuterado.

Esto no sólo se corresponde con el perfil esperado, sino también con los corrimientos reportados en bibliografía para una molécula similar.^[17] Según estos antecedentes, las señales de los HP de un cavitando como **19** (con un carbono más en su cadena alquílica inferior), se encuentran a 3,60-3,80 (HI) y 4,26-4,48 ppm (HE). Estos resultados permiten, además, concluir que la variación en la longitud de la cadena alquílica inferior, proveniente del aldehído utilizado, no posee influencias relevantes sobre los corrimientos químicos de los HP.

Como puede observarse en la figura 5.4, el mismo perfil se mantiene para otro cavitando: el tetra-hidrogenado (**tetraH**). Debido a que este macrociclo es uno de los menos derivatizados, es la molécula modelo para el análisis de los HP por RMN a lo largo del capítulo.

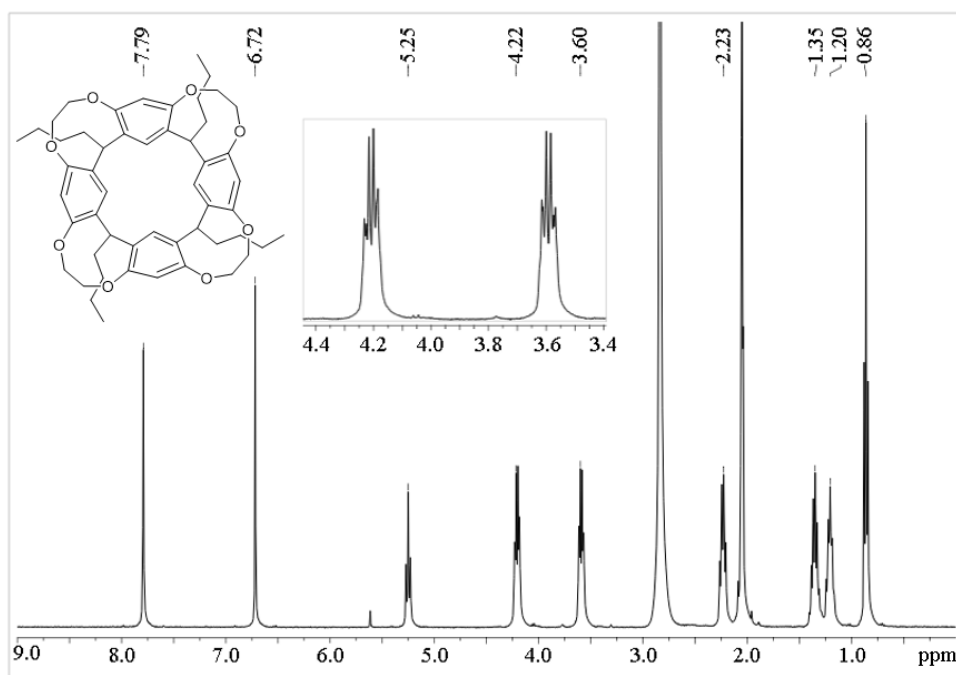


Fig. 5.4. Espectro de ^1H -RMN de **tetraH** en acetona deuterada.

A su vez, el espectro de ^{13}C -RMN de esta molécula presenta una única señal para los 8 carbonos del puente (Fig. 5.5). Estos resultados se corresponden con una molécula de simetría C_{4v} .

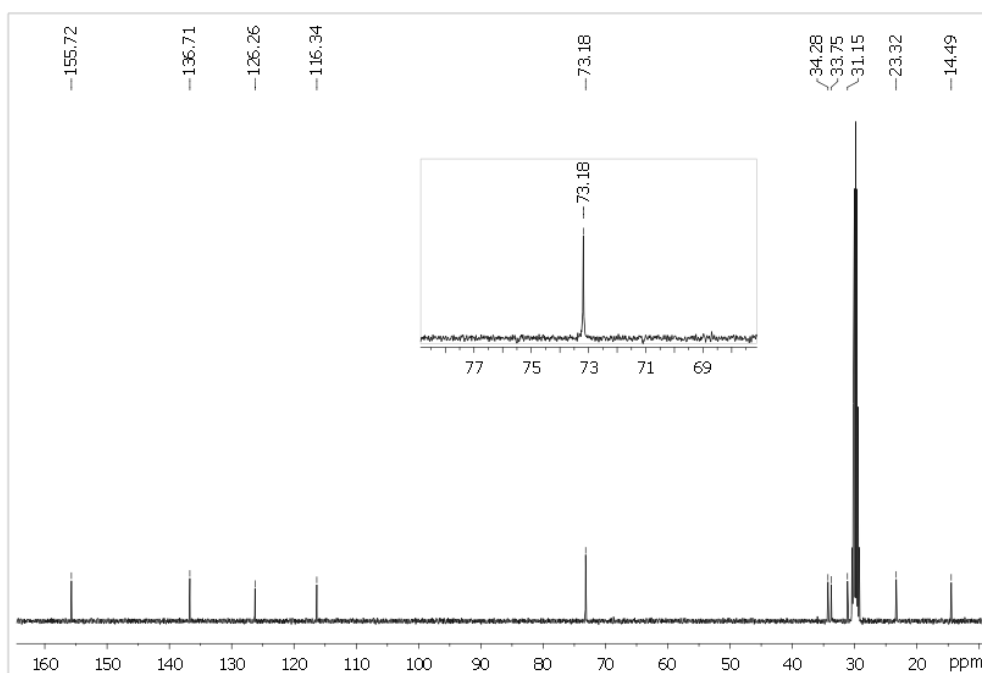


Fig. 5.5. Espectro de ^{13}C -RMN de **tetraH** en acetona deuterada.

A partir de este análisis, pareció prudente concluir que los 8 HI serían magnéticamente equivalentes (y lo mismo para los 8 HE). Si este es el caso, la geometría del cavitando **tetraH** sería la que se presenta en la figura 5.6, lo cual corresponde a una molécula con dos planos de simetría y cuadrada.

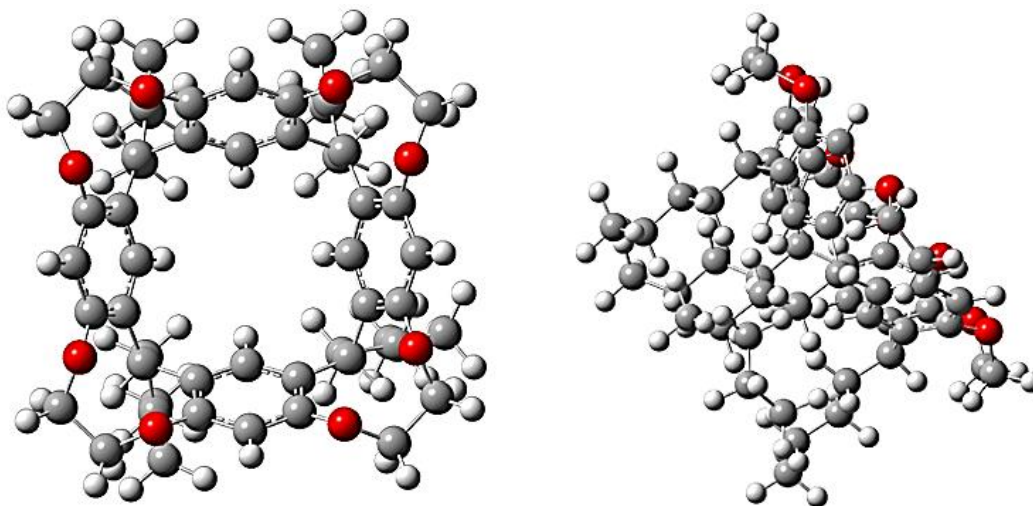
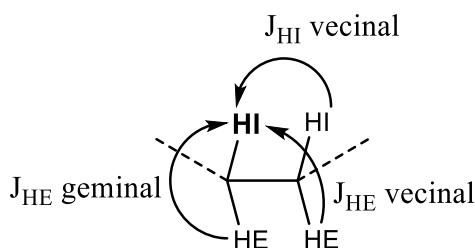


Fig. 5.6. Geometría cuadrada del cavitando **tetraH**.

Para evaluar si la multiplicidad de las señales observadas se corresponde con la estructura propuesta se realizó un estudio de las constantes de acoplamiento escalares entre los HP. Los acoplamientos homonucleares pueden darse a 2 enlaces (geminales), a tres enlaces (vecinales) o a larga distancia.^[18]

Para este análisis se tomó como referencia el hidrógeno interno señalado en **negrita** (Esquema 5.1). En los puentes etilénicos analizados, cada HI interaccionaría magnéticamente con un hidrógeno externo geminal (unidos al mismo carbono), un hidrógeno externo vecino y el otro hidrógeno interno vecino. Por ende, este sistema de *spines* presentaría tres constantes de acoplamiento (J): $J_{\text{HE geminal}}$, $J_{\text{HI vecinal}}$ y $J_{\text{HE vecinal}}$.



Esquema 5.1. Acoplamientos escalares de un hidrógeno interno

El desdoblamiento de señales debido al acoplamiento geminal se percibe en los espectros únicamente cuando los protones no son químicamente equivalentes (como en el caso de los protones HE y HI).^[19]

Los valores teóricos de las constantes de acoplamiento geminales varían entre -15 y -10 Hz para protones unidos a átomos de carbono de hibridación sp^3 , valor que aumenta si el carbono está unido a un átomo electronegativo (como al oxígeno en los cavitandos). Teniendo esto en cuenta, un valor aproximado de $J_{HE \text{ geminal}}$ estaría entre -10 y -5 Hz.^[18]

Los valores de las constantes de acoplamiento vecinal son muy útiles, ya que existe una relación entre su valor y el ángulo diedro que forman los protones.^[18] En este caso, como los protones internos son magnéticamente equivalentes, el ángulo diedro que forman es aproximadamente 0° ($J_{HI \text{ vecinal}} = 8$ a 12 Hz). El ángulo diedro entre HI y HE sería aproximadamente 100° , lo que brinda una constante teórica $J_{HE \text{ vecinal}} = 2$ a 5 Hz. Los ángulos mencionados se muestran en la figura 5.7.

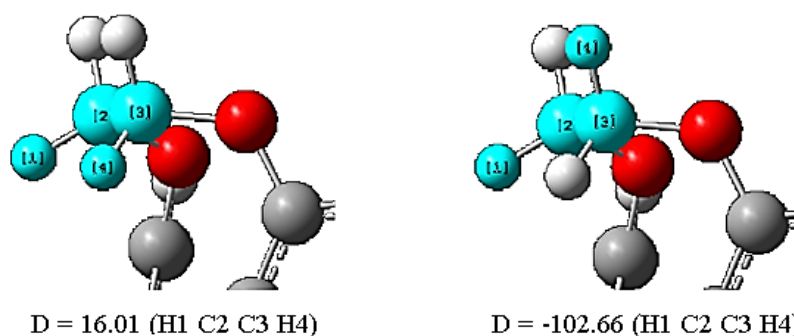


Fig. 5.7. Ángulos diedros entre los HI (A) y entre HI y HE vecinal (B).

Teniendo en cuenta la cantidad de constantes de acoplamiento escalar mencionadas para los protones internos, la multiplicidad esperada de esta señal debiera ser un “doble doble doblete” (ddd). En la figura 5.8 puede observarse el ajuste de la señal del espectro experimental con la multiplicidad propuesta, en el rango de valores teóricos mencionado ($J_{HE \text{ geminal}} = 6$ Hz, $J_{HI \text{ vecinal}} = 8$ Hz y $J_{HE \text{ vecinal}} = 3$ Hz).

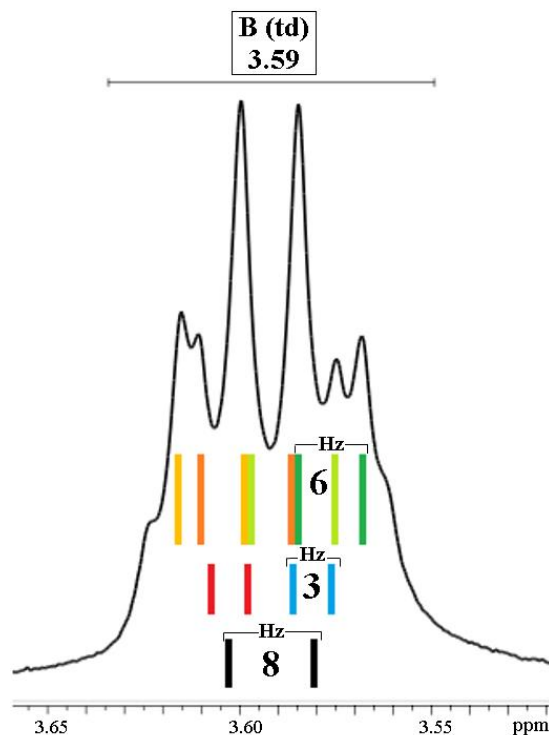


Fig. 5.8. Análisis de la multiplicidad de la señal de HI.

En conclusión, los corrimientos químicos, la presencia de una única señal en ^{13}C y el análisis de la multiplicidad de las señales de los HP, fueron consistentes para sustentar la propuesta de una estructura cuadrada de los macrociclos.

5.5.2. Inconsistencias en la propuesta generada

Si bien logró encontrarse un ajuste entre la multiplicidad de la señal y las constantes de acoplamiento teóricas para una estructura cuadrada, al optimizar la molécula se obtiene una geometría rectangular, presentada en el capítulo 4. Este resultado es lógico, ya que los HP se encuentran eclipsados en la forma cuadrada y alternados en el cavitando rectangular.

Además, los reportes de estudios de rayos X de cavitandos con un puente etilénico demuestran que el macrociclo adopta una forma rectangular en estado sólido (Fig. 5.9).^[14]

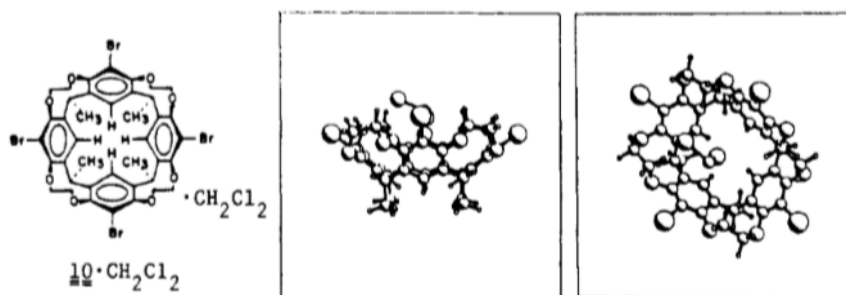


Fig. 5.9. Estructura cristalina del solvato de cavitando tetra-bromado con diclorometano.

5.5.3. RMN en dos dimensiones, efecto nuclear overhauser y cálculo computacional

En búsqueda de una propuesta que logre explicar los corrimientos químicos en ^1H y ^{13}C y la multiplicidad observada sin contradicciones con la geometría reportada en bibliografía y la optimizada por cálculos computacionales, se analizaron los espectros en dos dimensiones del cavitando **tetraH**.

Del conjunto de espectros realizados, el HSQC presentó un dato significativo. En la figura 5.10 pueden identificarse cuatro señales correspondientes a los HP, colapsadas de a pares.

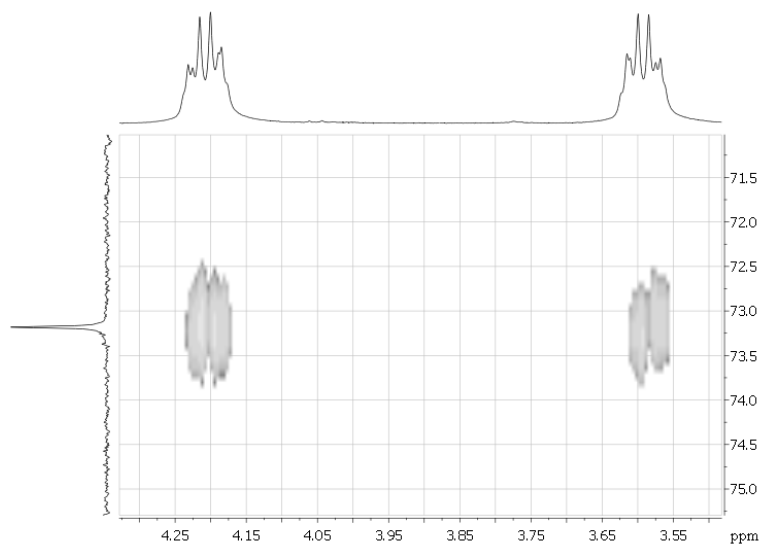


Fig. 5.10. Ampliación del espectro HSQC de **tetraH** en acetona deuterada.

En búsqueda de más información sobre estas señales, se decidió realizar experimentos de doble resonancia por efecto nuclear overhauser (NOE). Esto permite establecer relaciones estéricas (proximidad) al detectar una variación en la intensidad de

resonancia de una señal mediante la perturbación de otra. De esta manera, al irradiar cada señal de protones de la molécula, pueden identificarse otras señales con la que estas poseen una interacción magnética a través del espacio.

Se esperaba que el protón unido al carbono alquílico ubicado entre los anillos aromáticos (C_E) presente interacción con los HP, dado que está ubicado justo debajo de ellos en la estructura tridimensional. Sin embargo, en la figura 5.11 puede observarse que la interacción es muy leve y ambos grupos de señales reaccionan igual.

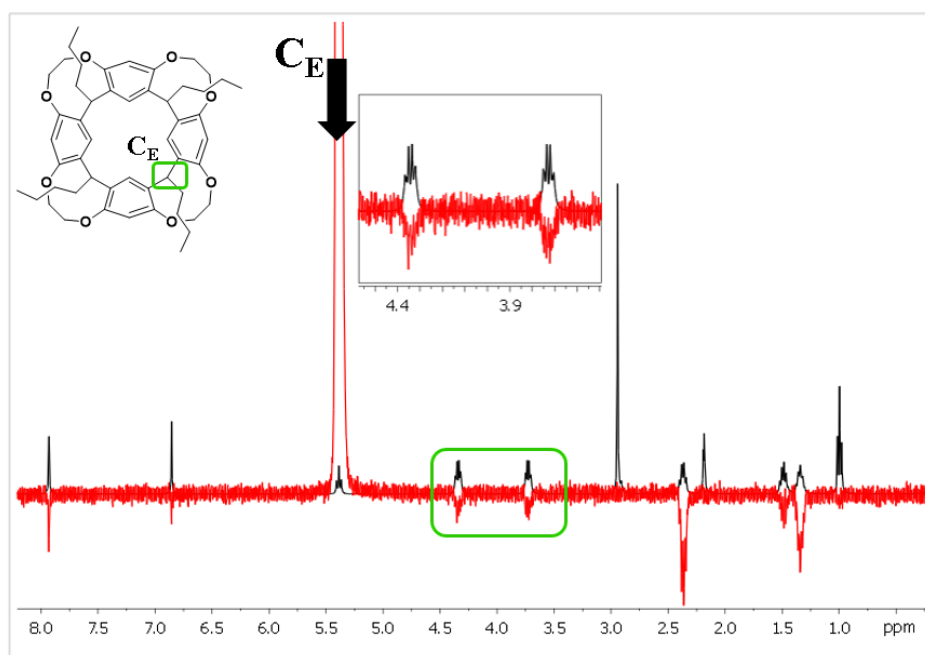


Fig. 5.11. NOE de **tetraH** irradiando el protón unido a C_E en acetona deuterada.

Al irradiar el protón unido al C_5 ninguna de las señales de HP presenta perturbaciones (figura 5.12). Lo mismo sucede al irradiar todas las señales provenientes de la cadena alquílica del borde inferior.

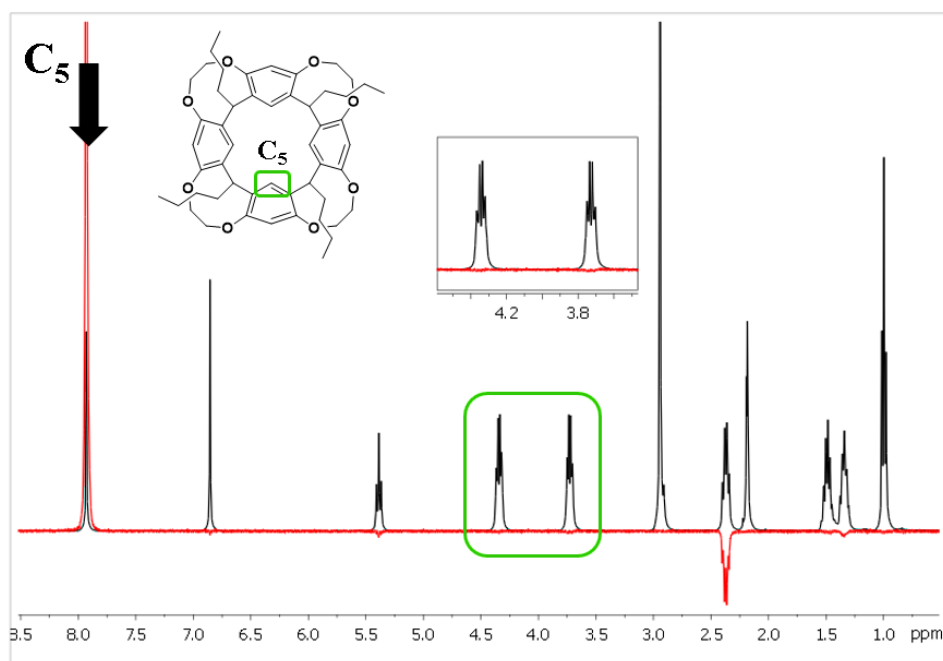


Fig. 5.12. NOE de **tetraH** irradiando el protón unido a C₅ en acetona deuterada.

En cambio, al irradiar el protón unido al C₂, se observó una diferencia entre las señales de los HP. En la figura 5.13 se evidencia que el grupo de protones más apantallado interactúa magnéticamente con los hidrógenos unidos a C₂ (es decir que están próximos en el espacio). Si bien este resultado no brinda información que permita distinguir las señales colapsadas, refuerza el hecho de que los 8 hidrógenos que se comportan de manera similar, y su distancia con los protones unidos a C₂ no superan los 5 Å.

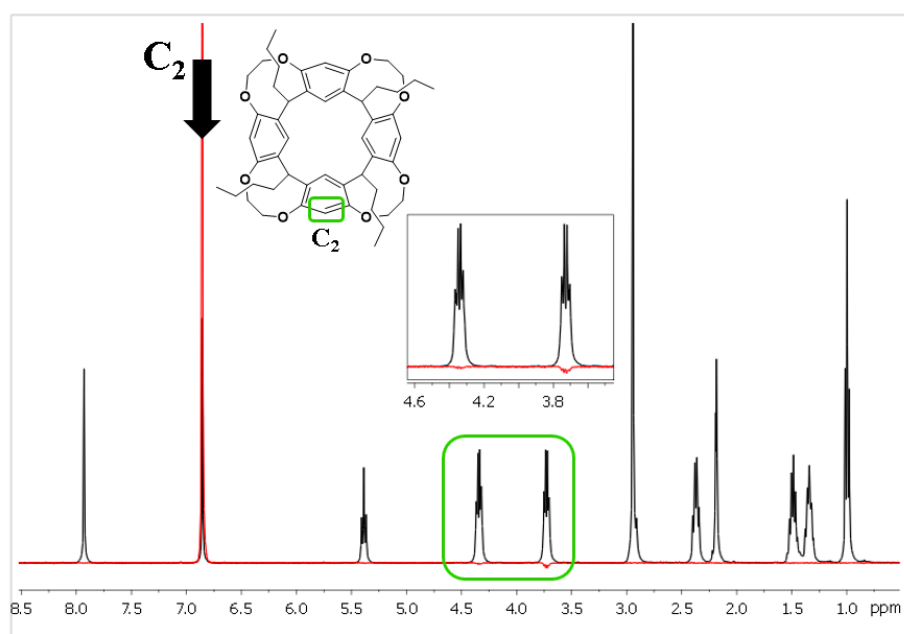


Fig. 5.13. NOE de **tetraH** irradiando el protón unido a C₂ en acetona deuterada.

Por último, se analizó la geometría rectangular optimizada del cavitando **tetraH** (Fig. 5.14). Esta estructura presenta 4 hidrógenos dentro de la cavidad (HI), 8 hacia arriba (HA) y 4 hacia afuera (HE), lo que implicaría un espectro de ^1H -RMN con al menos 3 señales claramente distinguibles para los HP.

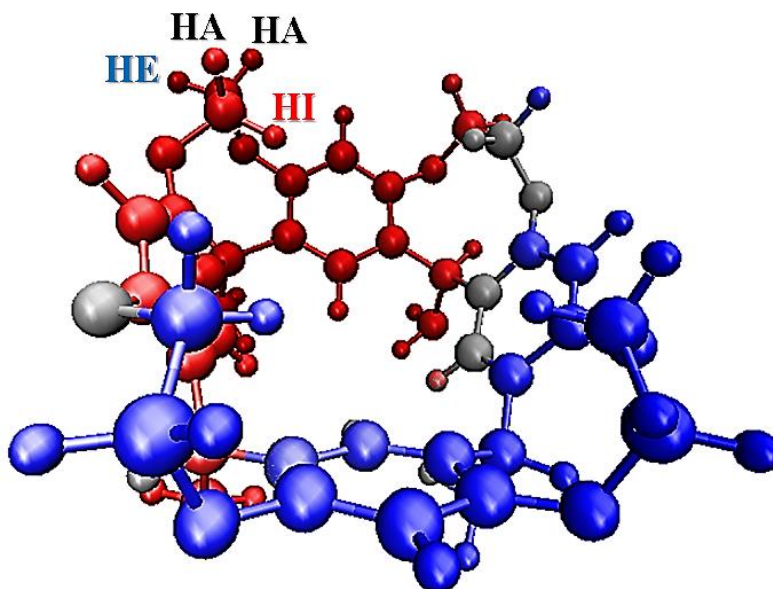


Fig. 5.14. Estructura rectangular optimizada del cavitando **tetraH** sin cadenas alquílicas inferiores.

5.5.4. Hipótesis

Asumiendo que la geometría molecular correcta del macrociclo es la presentada en la figura 5.13 y que todos los hidrógenos del puente etilénico son distinguibles, se obtendrían las 4 señales que se identifican en el espectro HSQC.

Teniendo en cuenta que la distancia entre los 8 protones apantallados y los hidrógenos unidos a C_2 debe ser la misma (según los resultados del NOE) y que eso no coincide con la geometría optimizada mediante cálculo computacional, se propone que ocurre una transformación conformacional en solución que convierte a la estructura rectangular “A” en la estructura rectangular “B” (Fig. 5.15).

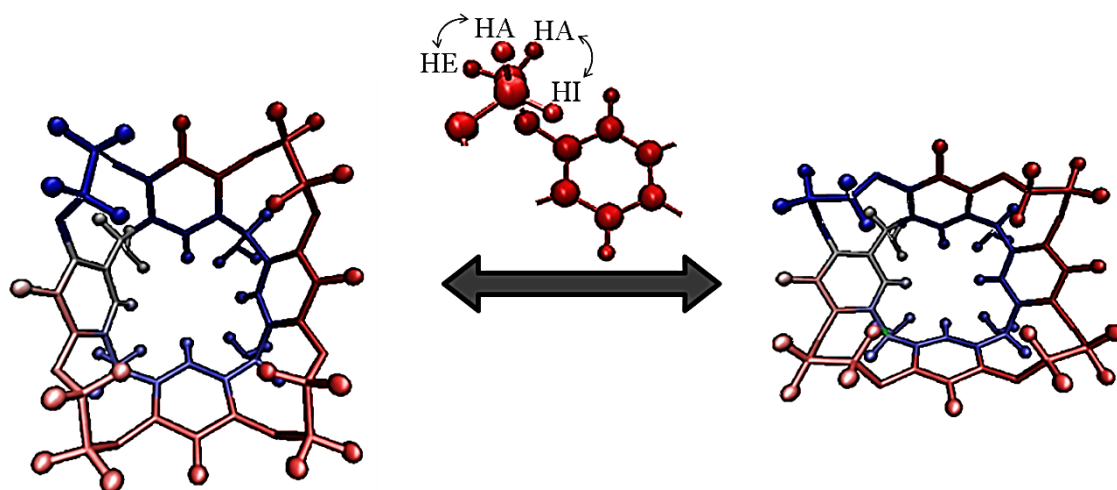


Fig. 5.15. Estructuras de interconversión del cavitando **tetraH**.

En la figura 5.15 se muestra también como este cambio conformacional convertiría a los hidrógenos que apuntan hacia el centro de la cavidad (HI) en los que se ubican hacia arriba (HAi), y a los que están hacia afuera (HE) en los restantes protones que se ven hacia arriba (HAo).

Este equilibrio, si sucede en los tiempos de adquisición del espectro, generaría que los grupos de protones que se interconvierten resulten equivalentes; lo cual justifica la presencia de las cuatro señales observadas en el HSQC, el colapso entre las mismas y las distancias detectadas en el NOE.

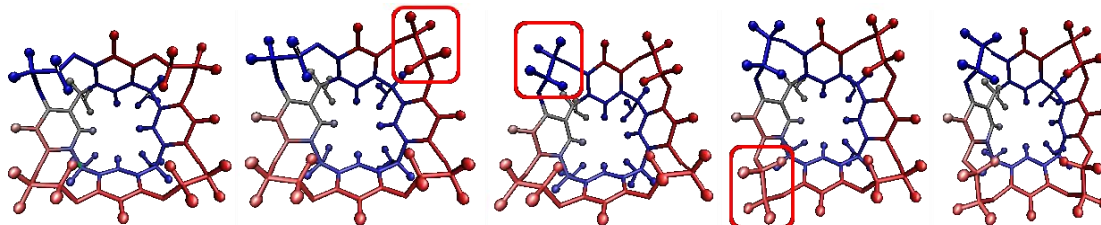
Estas transformaciones no son improbables, ya que existen cavitandos que presentan conversiones en solución,^[20] y que distintos procesos moleculares dinámicos, como las rotaciones restringidas, inversiones de anillo, tautomerismo, etc. han sido estudiados por RMN, debido a la dependencia de los espectros con la geometría molecular.^[21]

5.5.5. Dinámicas moleculares

Para demostrar si la interconversión propuesta es viable en solución, se propuso hacer simulaciones de dinámica molecular (DM) a 350 y 300 K, con la metodología detallada en la sección experimental. Este estudio se realizó en conjunto con el Dr. Marcelo Puiatti, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

5.5.5.1. Dinámica molecular del cavitando *tetraH*

Como puede observarse en el esquema 5.2, efectivamente sucede la interconversión propuesta, incluso a 300 K. Esta transformación no es concertada, sino que demanda la rotación de cada puente etilénico:



Esquema 5.2. Estructuras presentes durante la interconversión en la DM.

El link para visualizar la dinámica molecular y el código QR (que permite acceder al mismo link al apuntarlo con la cámara de un dispositivo móvil y siguiendo la página web que éste le sugiere) son los siguientes:



<https://tinyurl.com/DMtetraH>

Se analizaron diferentes parámetros en función del avance de la simulación para evaluar la interconversión. Uno de ellos fue la distancia entre los hidrógenos unidos a C_2 . En la estructura rectangular inicial estas distancias son 7,4 y 9,7 Å y en el gráfico 5.4 se graficaron estas distancias en el tiempo, demostrando que existe la interconversión propuesta.

La evolución en el tiempo de la raíz de la desviación cuadrática media (RMSD) de las posiciones de los átomos del macrociclo también permite distinguir cambios conformacionales. En el gráfico 5.5 se muestra como la molécula adopta una conformación diferente de la inicial (1) y como estos cambios en la estructura se corresponden con las interconversiones presentadas en el gráfico 5.4.

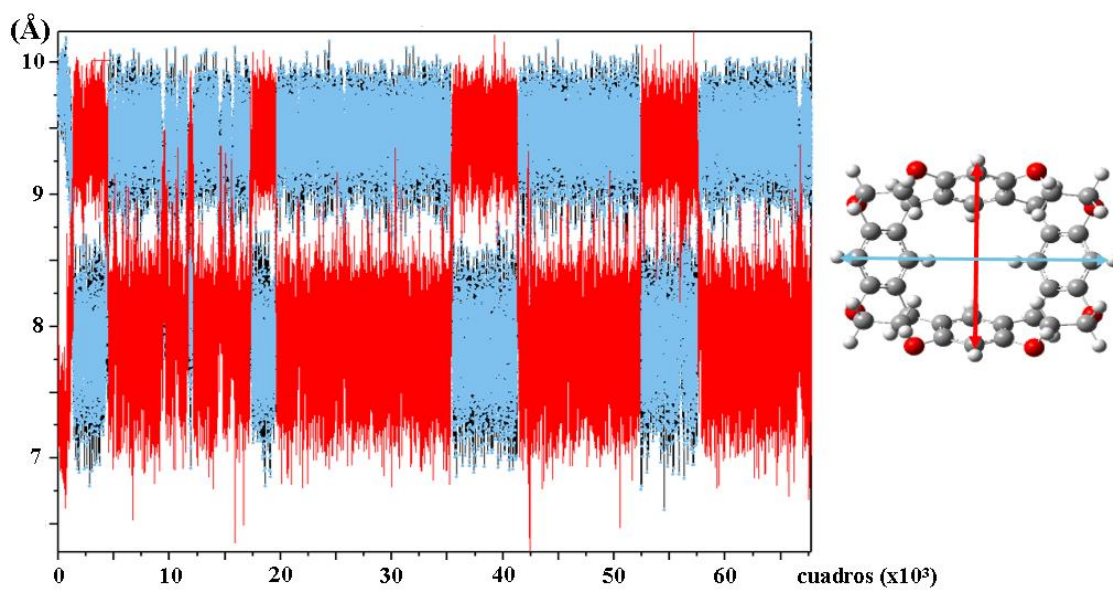


Gráfico 5.4. Distancias entre H de anillos enfrentados, durante la DM del tetraH.

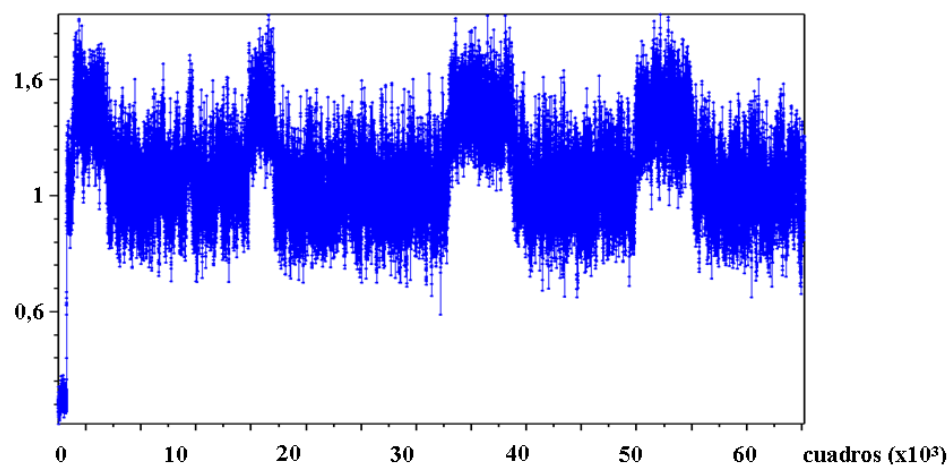


Gráfico 5.5. RMSD de la DM del tetraH.

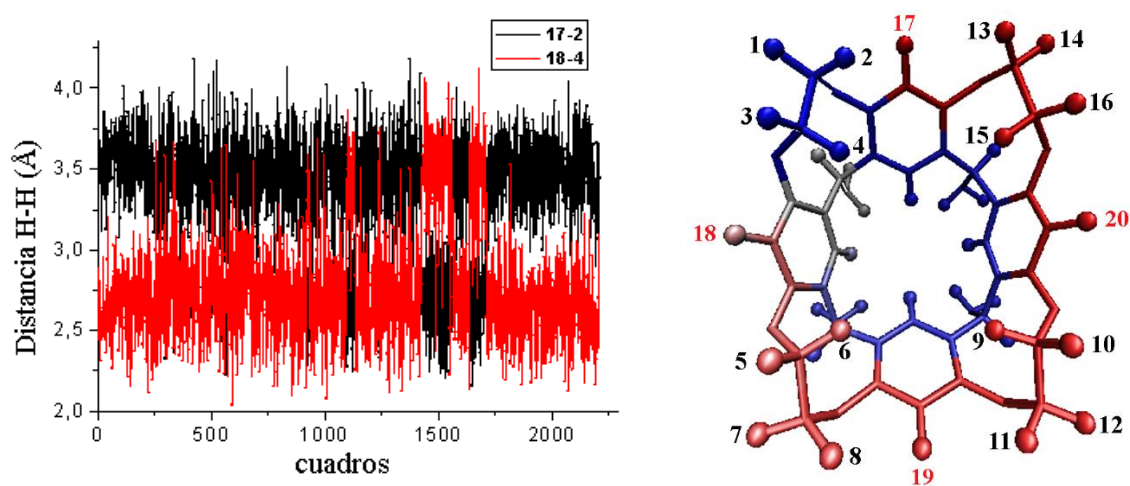


Gráfico 5.6. Distancias entre hidrógenos 17 y 2 y 18 y 4, durante la DM del tetraH.

A partir de un análisis de las distancias entre los hidrógenos unidos a C₂ (17 y 18) y los hidrógenos que se interconvierten (2 y 4) se identificaron cuáles hidrógenos del puente etilénico resultan equivalentes (Gráfico 5.6)

En la tabla 5.2 se presentan los pares de hidrógenos que poseen el mismo entorno químico en la conformación inicial y los grupos que resultan equivalentes a lo largo de la dinámica molecular.

Tabla 5.2. Hidrógenos magnéticamente equivalentes^a

Equivalentes	Conformación A	Conformación B
1=7=12=14	HE	HAo
3=5=10=16	HAo	HE
2=8=11=13	HAi	HI
4=6=9=15	HI	HAi

^a Conformación A: Fig. 5.15

A partir de este análisis se concluye que existe una interconversión entre las estructuras rectangulares del cavitando y que ésta se produce en tiempos cercanos a los de adquisición del espectro, lo que causa el colapso entre las señales de los hidrógenos del puente etilénico. El mismo análisis se extendió a los demás macrociclos sustituidos.

5.5.5.2. Dinámica molecular del cavitando **monoBT**

Se realizó la dinámica molecular del producto de mono-sustitución con bencenotiol (**monoBT**), el cual posee el sustituyente ubicado hacia dentro de la cavidad (resultado presentado en capítulo 4).

Durante el avance de la dinámica molecular se observa que el sustituyente permanece dentro de la cavidad en los primeros nanosegundos y luego es desplazado por una molécula de solvente. La primera conformación adoptada es con el sustituyente hacia arriba, y finalmente, hacia fuera de la cavidad. Durante todo este proceso, se observan continuas interconversiones entre ambas estructuras rectangulares, posicionando al sustituyente tanto en el lado corto como en el largo.

Por otra parte, pudo observarse que el anillo aromático del sustituyente, al estar ubicado fuera de la cavidad del macrociclo, está en continua rotación y movimiento. Esto justifica que las señales de los protones aromáticos del sustituyente sean químicamente equivalentes.

5.5.5.3. *Dinámicas moleculares de los productos de sustitución*

El resto de las DM se realizaron partiendo desde el macrociclo con el sustituyente ubicado dentro y fuera de la cavidad.

En todos los casos (**diBT**, **triBT** y **tetraBT**) se observaron los mismos resultados: el sustituyente salió hacia fuera de la cavidad y las moléculas presentan una interconversión de las estructuras rectangulares calculadas; tanto a 350 K como a 300 K, independientemente de la cantidad de sustituyentes.

Para ampliar el estudio, se realizaron dinámicas moleculares de un producto sustituido con 2-mercaptopiridina: **mono2MP3Br**. Se partió de las conformaciones con el sustituyente fuera y dentro del ciclo, del lado largo y corto de la molécula y teniendo en cuenta la orientación del nitrógeno del anillo del sustituyente (hacia arriba o abajo). El 50 % de las dinámicas moleculares realizadas demuestran que las estructuras cuyos sustituyentes se encuentran fuera de la cavidad presentan interconversión. En las restantes dinámicas se observó una estabilización en la misma estructura: con el sustituyente en el lado corto, no completamente incluido en la cavidad, apuntando hacia el centro y con el nitrógeno hacia abajo.

5.5.6. *Predicción de espectros de ^1H y ^{13}C -RMN mediante cálculo computacional*

A raíz de los resultados obtenidos en las simulaciones de DM, se decidió comparar los espectros experimentales obtenidos con un cálculo de los corrimientos químicos de las estructuras rectangulares de los cavitandos. El cálculo de los espectros de RMN con métodos DFT se realizó en colaboración con la Dra. Gabriela L. Borosky (Departamento de Química Teórica y Computacional, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba), mediante metodologías previamente reportadas y detalladas en la sección experimental.^[22,23,24] Para los productos sustituidos se trabajó desde las geometrías que poseen el sustituyente fuera de la cavidad.

5.5.6.1. Predicción del espectro de ^1H -RMN del cavitando **tetraH**

Se hizo el cálculo del espectro de ^1H -RMN para un cavitando tetra-hidrogenado sin cadenas alquílicas en el borde inferior (Fig. 5.16).

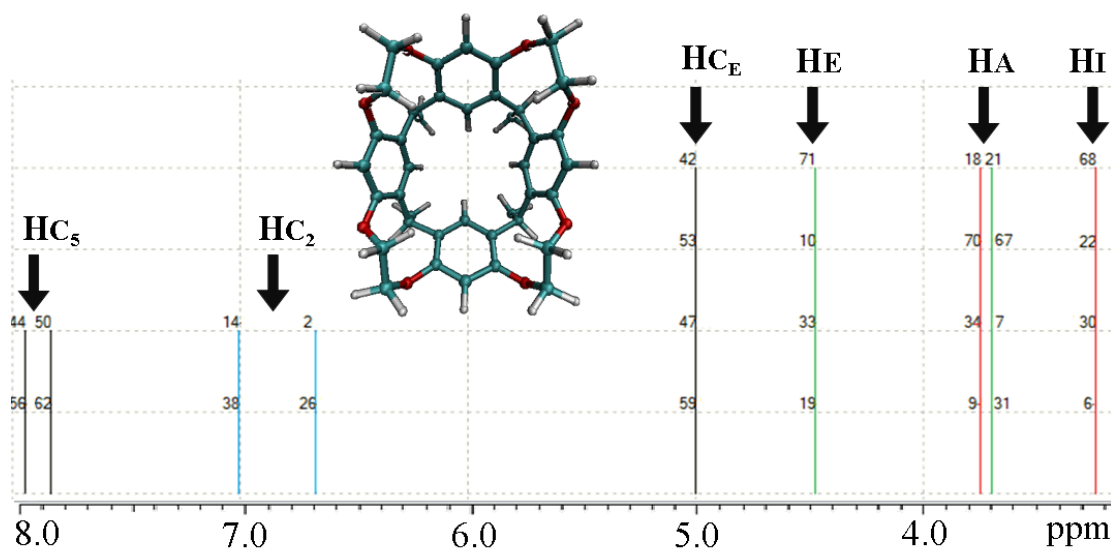


Fig. 5.16. Espectro calculado de ^1H -RMN de **tetraH** en acetona.

Puede observarse que los protones unidos a C_5 o a C_2 presentan dos señales y no una como en el espectro experimental. Esto es debido a que los corrimientos químicos no son los mismos al estar ubicados en el lado largo y en el lado corto de la molécula. Las señales de los HP son cuatro: 4,48 ppm (HE), 3,75 ppm (HAi), 3,70 (HAo) y 3,25 ppm (HI). El hecho de no presentar cadenas alquílicas inferiores genera que la señal correspondiente al H unido al C_E esté ubicada a 5 ppm y exista una señal de otro hidrógeno a 3,26 ppm.

Si la interconversión entre las estructuras sucede en la escala de tiempo del experimento, el corrimiento químico experimental de los protones equivalentes será un promedio entre los corrimientos teóricos de cada protón. En la figura 5.17 se presenta la superposición del espectro calculado y el espectro experimental.

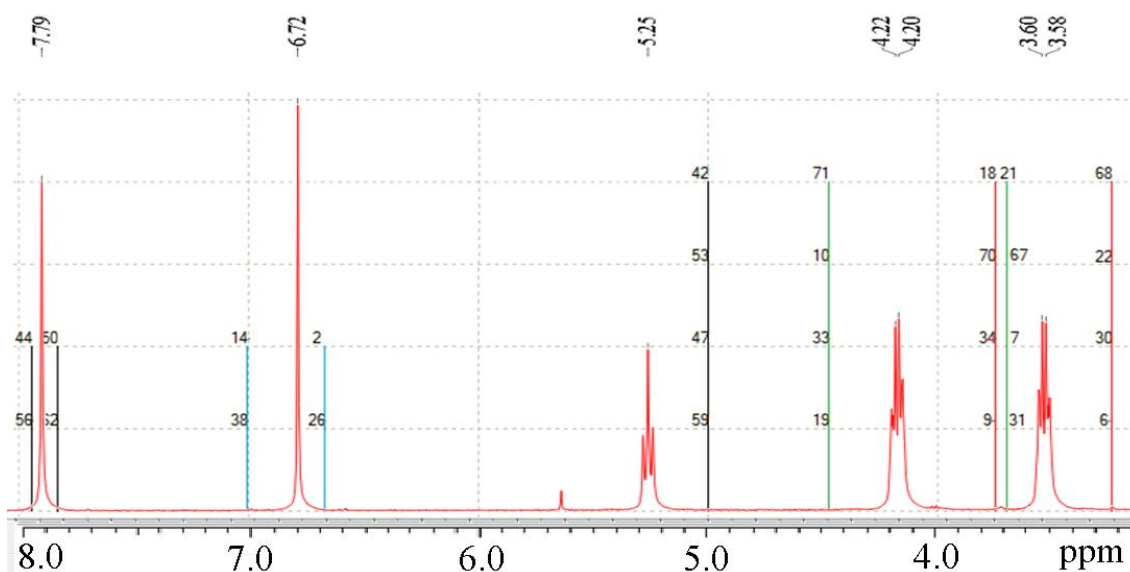


Fig. 5.17. Espectro calculado de ^1H -RMN de **tetraH** en acetona superpuesto al experimental.

Puede apreciarse que las señales experimentales se encuentran al medio de las calculadas. Esto demuestra que la interconversión observada en la dinámica molecular es la responsable de que el espectro experimental sea un promedio de las señales correspondientes al cavitando rectangular.

La única desviación presente es en la señal del H unido al C_E (5,25 ppm) debido a la ausencia de cadenas alquílicas del borde inferior en el cálculo. Las diferencias entre el promedio de las señales calculadas y las señales experimentales se presentan en la tabla 5.3; demostrando que hay un excelente ajuste entre el espectro experimental y el promedio de las señales teóricas debido a la interconversión.

Tabla 5.3. Comparación de los corrimientos químicos experimentales y el promedio de los valores calculados de **tetraH**.

H	Experimental/ppm	Calculado/ppm	Diferencia/ppm
C_5	7,79	7,89	-0,10
C_2	6,72	6,84	-0,12
HE	4,21	4,09	0,12
HI	3,59	3,50	0,09

5.5.6.2. Predicción de espectros de ^1H y ^{13}C -RMN de macrociclos sustituidos y con dos planos de simetría (**tetraBT** y **diBT**)

El espectro calculado del cavitando **tetraBT** presentó el mismo perfil que el de **tetraH**, aunque con valores de corrimientos químicos mayores para los HP (Tabla 5.4). También se calculó el espectro de ^{13}C -RMN, el cual brindó dos señales que al ser promediadas proveen un valor muy similar al corrimiento químico experimental. Esto demuestra que la interconversión es la responsable de que los 8 carbonos sean magnéticamente equivalentes.

Tabla 5.4. Comparación de los corrimientos químicos experimentales y el promedio de los valores calculados de **tetraBT**.

H	Experimental/ppm	Calculado /ppm	Diferencia/ppm
HE	4,34	4,38	-0,04
HI	3,84	4,07	-0,23
C	Experimental/ppm	Calculado /ppm	Diferencia/ppm
1	72,8	75,0	-2,2

La presencia de sustituyentes en la posición C_2 es el motivo del desplazamiento del corrimiento químico observado. Existen reportes donde el análisis de ^1H -RMN de un cavitando di-sustituido permite evidenciar la influencia de los sustituyentes en las señales de los hidrógenos del puente metilénico, fundamentalmente de los HE (Fig. 5.18).^[25]

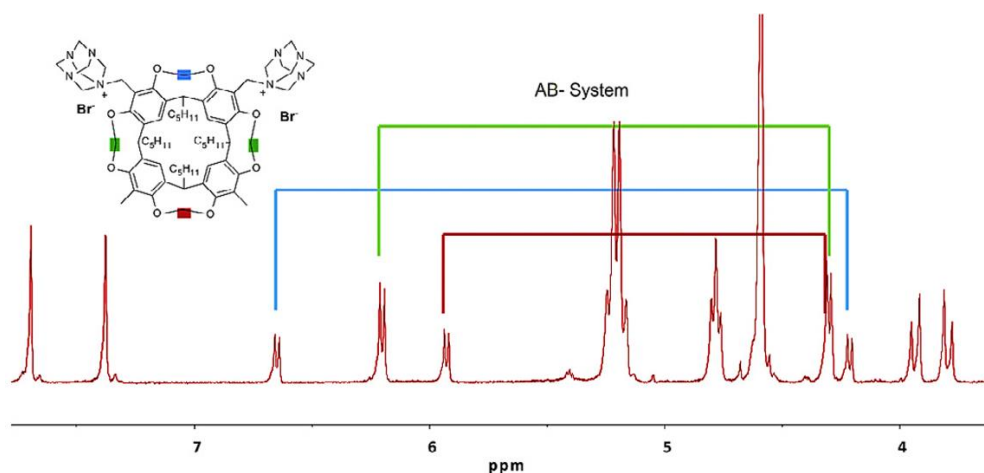


Fig. 5.18. Espectro ampliado de ^1H -RMN con HP destacados de cavitando di-sustituido.^[25]

En los cavitandos con puente etilénico derivatizados en esta tesis doctoral, también se identificó una dependencia en el corrimiento químico de los HP con la naturaleza de los sustituyentes. Semejante al espectro reportado en bibliografía (Fig. 5.18), el efecto es más notorio en los protones que quedan fuera de la cavidad. En la figura 5.19 se presentan los espectros de ^1H -RMN superpuestos de tres cavitandos tetra-sustituidos.

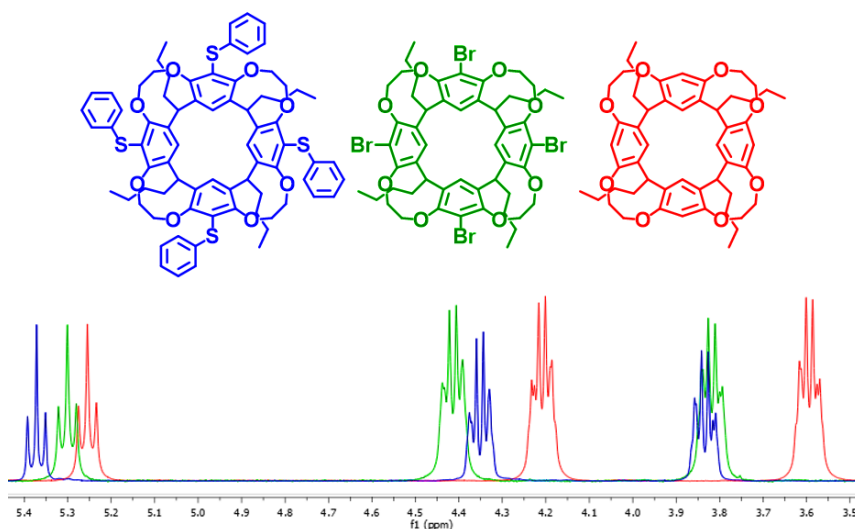


Fig. 5.19. Espectros superpuestos de cavitandos **tetraBT** (azul), **19** (verde) y **tetraH** (rojo), en acetona deuterada.

Esta dependencia del corrimiento químico de los HP con la naturaleza de los sustituyentes, genera que las señales del cavitando **diBT** sean más numerosas. Para la correcta asignación de los corrimientos fue necesario comparar los espectros de **diBT** con los de **tetraBT** y **tetraH** (Fig. 5.20).

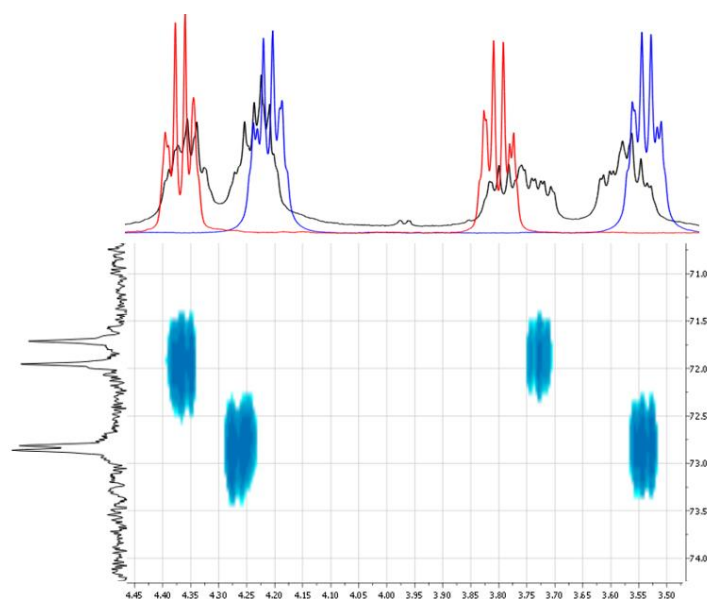
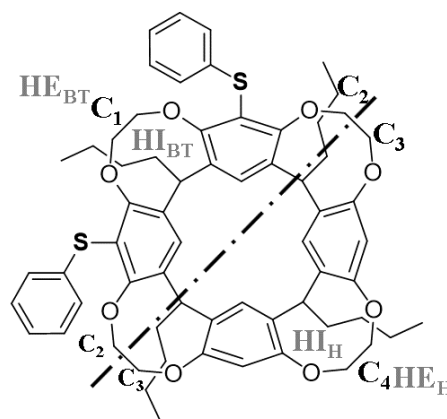


Fig. 5.20. Ampliación del HSQC de **diBT** en acetona deuterada. ^1H -RMN superpuestos: **diBT** (negro), **tetraBT** (rojo), **tetraH** (azul).

Una vez analizados los datos experimentales y los espectros calculados, se pudo concluir que el comportamiento espectroscópico de esta molécula es semejante a los demás cavitandos, donde las señales de los protones que se interconvierten se colapsan, si bien en este caso se dividen según la cercanía al sustituyente (tabla 5.5).

Tabla 5.5. Comparación de los corrimientos químicos experimentales y el promedio de los valores calculados de **diBT**.

H	Experimental /ppm	Calculado /ppm	Diferencia /ppm
HE_{BT}	4,34	4,41	-0,07
HE_{H}	4,23	4,18	0,05
HI_{BT}	3,79	3,97	-0,18
HI_{H}	3,63	3,64	-0,01
C	Experimental /ppm	Calculado /ppm	Diferencia /ppm
1	71,7	74,4	-2,7
2	72,0	75,1	-3,1
3	72,8	76,0	-3,2
4	72,9	75,1	-2,2



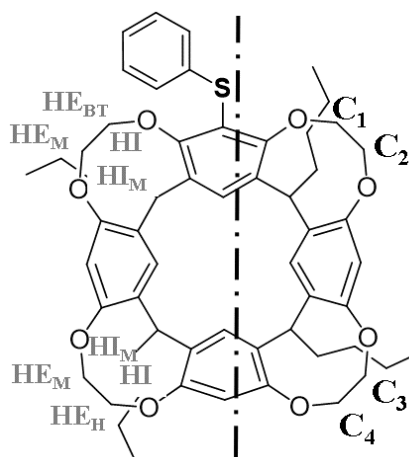
5.5.6.3. Predicción de espectros de ^1H y ^{13}C -RMN de macrociclos sustituidos y con un plano de simetría (*monoBT* y *triBT*)

Si bien la interconversión de estas moléculas en solución fue observada en las DM, no fue posible ajustar los valores promedio de las señales teóricas calculadas del RMN con los corrimientos químicos experimentales. Esto se atribuye a que las conformaciones optimizadas correspondientes a las estructuras rectangulares “A” y “B” no poseen la misma energía. Por ejemplo, para el cavitando **monoBT** la conformación con el sustituyente ubicado en el lado largo es 1,15 kcal/mol más estable. Mientras que para el macrociclo **triBT** la estructura más favorable es con dos sustituyentes en el lado largo (por 0,99 kcal/mol).

Es por esto, que se utilizaron para el estudio las estructuras más estables. Los resultados se presentan en las tablas 5.6, 5.7 y 5.8, donde puede observarse la excelente correspondencia entre los valores teóricos y experimentales.

Tabla 5.6. Comparación de los corrimientos químicos experimentales y valores calculados del conformero más estable de **monoBT**.

H	Experimental /ppm	Calculado /ppm	Diferencia /ppm
HE _M	4,50	4,50	0
HE _{BT}	4,26	4,33	-0,07
HE _H	4,02	3,88	0,14
HI _M	3,73	3,96	-0,23
HI	3,34	3,29	0,05
C	Experimental /ppm	Calculado /ppm	Diferencia /ppm
1	70,9	73,8	-2,9
2	72,0	76,9	-4,9
3	73,0	76,5	-3,5
4	73,2	74,6	-1,4



Puede notarse que en esta estructura los HP ubicados “al medio” ($HE_M = 4,50$ y $HI_M = 3,96$) se ven menos influenciados por la presencia o ausencia de sustituyentes, y poseen los mismos corrimientos químicos. Los HE se ven desdoblados por la cercanía con el sustituyente, presentando dos señales (HE_{BT} y HE_H), mientras que los HI de los extremos permanecen con el mismo corrimiento. Esta asignación se realizó teniendo en cuenta el espectro de 1H -RMN, los espectros de dos dimensiones y los cálculos teóricos realizados. En la figura 5.21 se muestra el HSQC con las señales experimentales y los valores calculados presentados en la tabla 5.6.

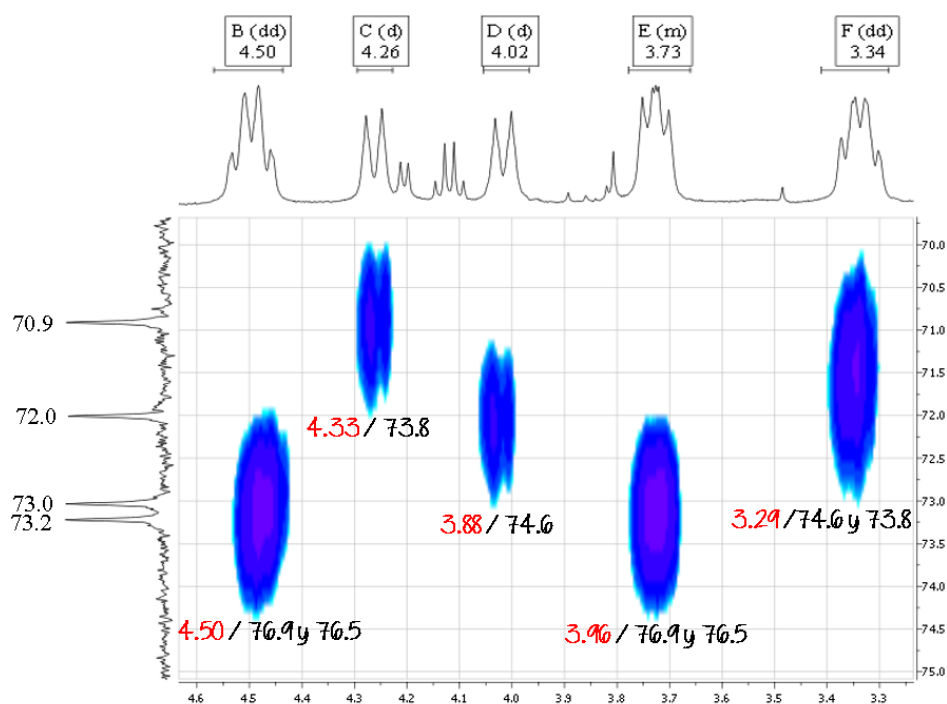
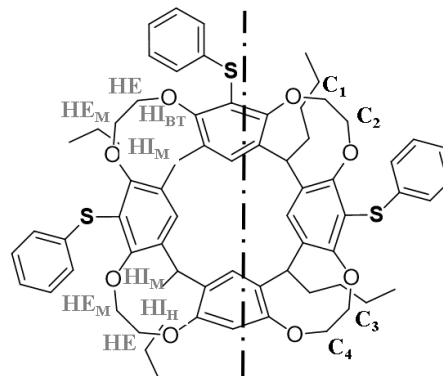


Fig. 5.21. Espectro de HSQC de **monoBT** en acetona deuterada.

Tabla 5.7. Comparación de los corrimientos químicos experimentales y valores calculados del conformero más estable de **triBT**.

H	Experimental	Calculado	Diferencia
	/ppm	/ppm	/ppm
HI _{BT}	4,40	4,63	-0,23
HE	4,17	4,44	-0,27
HE _M	4,28	4,36	-0,08
HI _H	3,87	4,04	-0,17
HI _M	3,45	3,34	0,11
C	Experimental	Calculado	Diferencia
	/ppm	/ppm	/ppm
1	73,1	76,9	-3,8
2	72,1	74,1	-2,0
3	72,4	74,3	-1,9
4	73,5	77,5	-4,0



Para esta molécula se observa la misma tendencia que para **monoBT** respecto a los HE_M y HI_M, sin embargo, la presencia de los sustituyentes influye en las señales de hidrógenos internos (HI_{BT} e HI_H) en vez de externos (como sucede para **monoBT**). En la figura 5.22 se muestra el HSQC con las señales experimentales y los valores calculados presentados en la tabla 5.7.

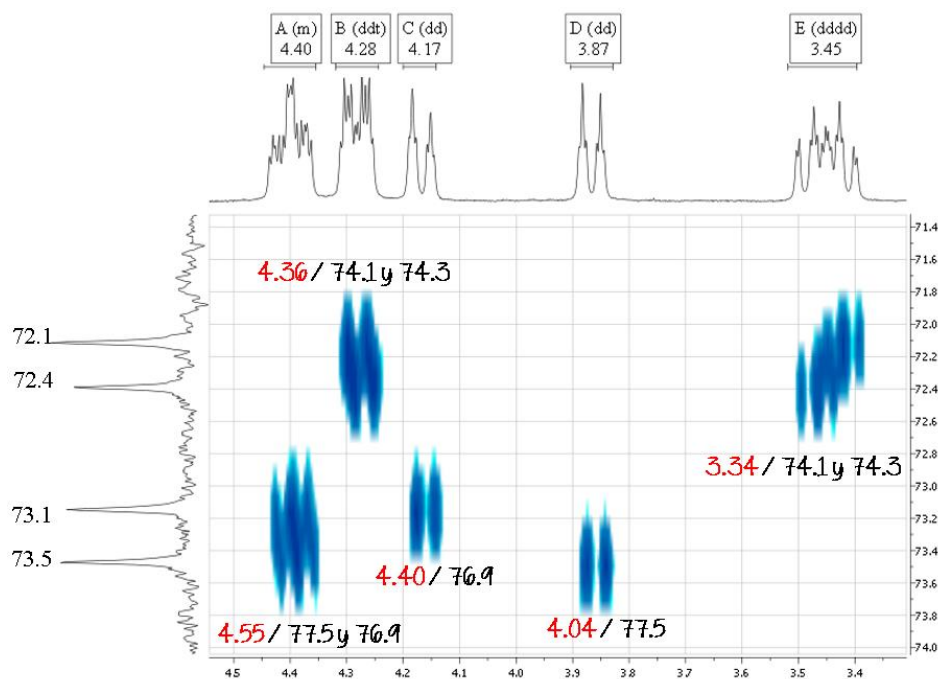


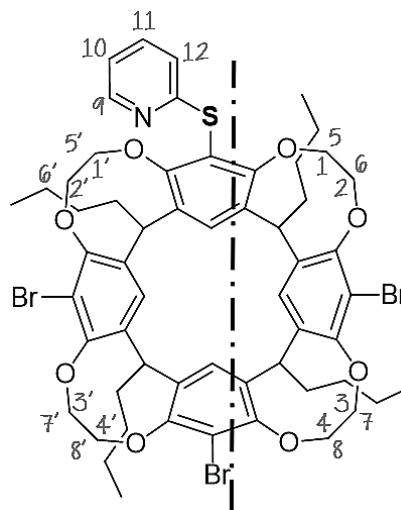
Fig. 5.22. Espectro de HSQC de **triBT** en acetona deuterada.

5.5.6.4. Predicción de espectros de ^1H -RMN de **mono2MP3Br**

El mejor ajuste entre las señales experimentales y las calculadas se encontró al promediar las cuatro estructuras con el sustituyente fuera de la cavidad, es decir, teniendo en cuenta la interconversión (energías relativas de las estructuras: 0; 1,21; 2,38 y 2,45 kcal/mol). Sin embargo, las estructuras que presentan el nitrógeno del heterociclo hacia arriba son las más estables (0 y 1,21 kcal/mol) y al restringir el análisis a estas conformaciones, el ajuste mejora aún más. Los valores obtenidos al promediar las estructuras más estables son presentados en la tabla 5.8.

Tabla 5.8. Comparación de los corrimientos químicos experimentales y valores calculados de los conformeros más estables (sustituyente hacia fuera, nitrógeno del heterociclo hacia arriba) de **mono2MP3Br**.

H	Experimental /ppm	Calculado /ppm	Diferencia /ppm
2,2', 3 y 3'	3,65	3,89	-0,24
1 y 1'	4,00	3,97	0,03
4 y 4'	4,00	3,91	0,09
6, 6', 7, 7', 8 y 8'	4,39	4,37	0,02
5 y 5'	4,39	4,43	-0,04
9	8,34	8,68	-0,34
10	7,13	7,02	0,11
11	7,59	7,74	-0,15
12	6,71	6,70	0,01



En la figura 5.23 se muestra el HSQC con las señales experimentales y los valores calculados presentados en la tabla 5.8.

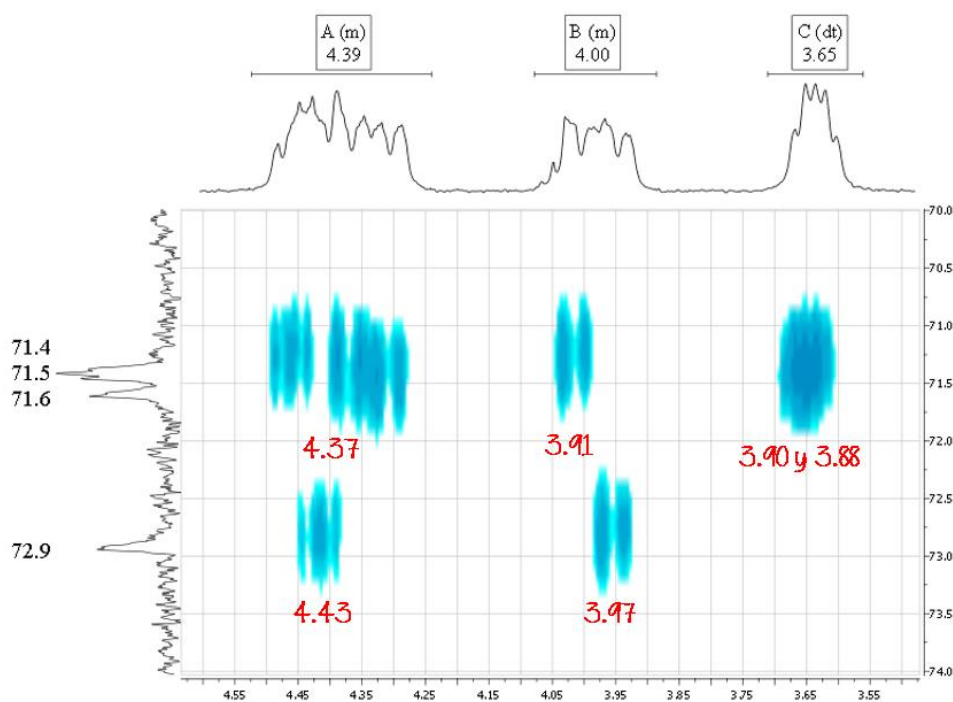


Fig. 5.23. Espectro de HSQC de **mono2MP3Br** en acetona deuterada.

5.6. Conclusiones

Se obtuvieron los espectros UV-Vis, λ_{\max} y $\epsilon_{(\lambda_{\max})}$ para los cavitandos sintetizados.

Los espectros de emisión de los cavitandos sintetizados demostraron que la fluorescencia de los productos es baja, en especial para productos tetra- y tri-sustituídos. Al modificar la naturaleza de los solventes utilizados los espectros no presentaron cambios significativos.

Se obtuvo un gran ajuste entre los espectros experimentales y los calculados, lo que permitió una asignación completa de las señales de los espectros de RMN. Se demostró que las señales del puente etilénico son en realidad dos señales colapsadas, debido a la interconversión de la molécula que debe ocurrir en la escala de tiempo de la adquisición del espectro de ^1H -RMN. Esta conversión es posible para todos los macrociclos, sustituidos y no sustituidos. Sin embargo, con la predicción de espectros de RMN, se logró evidenciar que, en el caso de los cavitandos con un solo plano de simetría, sólo los isómeros conformacionales más estables son los que predominan en solución.

5.7. Sección experimental

5.7.1. Metodologías generales

5.7.1.1. Determinaciones de λ_{max} y ϵ

Los espectros UV-Visible se realizaron en un equipo Shimadzu UV-1800, en cubetas de volumen reducido (0,7 mL), con un paso óptimo de 1 cm, en ACN como solvente, con 7 concentraciones diferentes y por duplicado. El ajuste de la curva de concentración vs absorbancia registrada se realizó en el programa OriginPro 8, brindando en todos los casos un $R > 0,9997$.

5.7.1.2. Mediciones de fluorescencia

Los espectros de fluorescencia se obtuvieron en un espectrofotómetro Cary Eclipsefluorescence (Agilent) con un control de temperature de Peltier seteado a 25 °C. Se buscó una concentración de los productos para la cual el valor de absorbancia en el UV-Vis estuviera comprendido entre “0,08 – 0,1”. Esa misma concentración en ACN se colocó en una cubeta de fluorescencia y se obtuvo el espectro de emisión excitando con el λ_{max} de absorción ($\lambda = 279$ nm); se barrió la emisión de fluorescencia desde 290 a 538 nm, con una potencia de 600, slit de 10 y a 25°C. Luego se repitió el procedimiento utilizando CH_2Cl_2 y CH_3OH . Las medidas se realizaron a partir de una solución madre de $7,3 \times 10^{-4}$ M en ACN de todos los productos. Los solventes utilizados en espectroscopía UV-Vis y fluorescencia fueron ACN, CH_3OH y CH_2Cl_2 de grado HPLC.

5.7.2. Métodos computacionales

5.7.2.1. Dinámicas moleculares

Las dinámicas moleculares se realizaron utilizando un campo de fuerzas: GAFF (General Amber Force Field), con solvente explícito (cloroformo y DMSO). Las dinámicas moleculares se realizaron por triplicado a 300 y 350 K, con paso de integración de 1.5 fs y un tiempo total de 200 ns.

5.7.2.2. Predicción de espectros de ^1H y ^{13}C -RMN

Se optimizaron las moléculas con cálculos de DFT, utilizando el funcional wB97XD^[26] y la base def2tzvp-PCM,^[27] empleando cloroformo y acetona como modelo de solvente. Los cálculos de corrimientos químicos se realizaron mediante el método GIAO-DFT.^[28]

5.8. Referencias

-
- [1] T. Tero, K. Salorinne, H. Lehtivuori, J. A. Ihalainen, M. Nissinen, *Chem. Asian. J.* **2014**, *9*, 1860-1867.
- [2] T. F. Al-Azemi, M. Vinodh, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2585-2590.
- [3] O. B. Berryman, A. C. Sather, J. Jr. Rebek, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 19, 5232-5235.
- [4] M. Rezayi, M. Gholami, N. R. Said, Y. Alias, *Sensor Actuat B-Chem.* **2016**, *224*, 805-813.
- [5] B. Schnatwinkel, M. V. Rekharsky, V. V. Borovkov, Y. Inoue, J. Mattay, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1374-1376.
- [6] K. Mahadevan, V. S. Patthipati, S. Han, R. J. Swanson, E. C. Whelan, C. Osgood, R. Balasubramanian, *Nanotechnology* **2016**, *27*, 335101-335112.
- [7] S. Bringmann, R. Brodbeck, R. Hartmann, C. Schäfer, J. Mattay, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7491-7499.
- [8] O. B. Berryman, A. C. Sather, A. Lledó, J. Jr. Rebek, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9400-9403.
- [9] I. Elidrissi, P. V. Bhatt, T. Govender, H. G. Kruger, G. E. M. Maguire, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7057-7066.
- [10] U. Panchal, K. Modi, S. Dey, U. Prajapati, C. Patel, V. K. Jain, *J. Lumin.* **2017**, *184*, 74-82.
- [11] M. P. Schramm, P. Restorp, F. Zelder, J. Jr. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2450-2451.
- [12] K. Kobayashi, M. Yamanaka, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 449-466.
- [13] K. Kobayashi, R. Kitagawa, Y. Yamada, M. Yamanaka, T. Suematsu, Y. Sei, K. Yamaguchi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3242-3246.
- [14] D. J. Cram, S. Karbach, H. Kim, C. B. Knobler, E. F. Maverick, J. L. Ericson, R. C. Helgeson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2229-2237.
- [15] S. Zhao, J. Yang, Y. Liu, J. Ma, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 2261-2273.
- [16] R. M. Silverstein, F. X. Webster, D. J. Kiemle, **2005**, "Spectrometric Identification of Organic Compounds"; John Wiley & Sons.
- [17] R. C. Helgeson, K. Paek, C. B. Knobler, E. F. Maverick, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 24, 5590-5604.
- [18] E. Pretsch, P. Bühlmann, M. Badertscher, "Structure Determination of Organic Compounds" Springer, Berlin, **2009**.
- [19] H. Friebolin, **2010**, "Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy", Wiley-VCH.
- [20] L. D. Shirtcliff, H. Xu, F. Diederich, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 846-855.
- [21] T. D. W. Claridge, **2016**, "High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry"; London, Elsevier Ltd.
- [22] K. K. Laali, A. Jamalian, G. L. Borosky, *J. Phys. Org. Chem.* **2016**, *29*, 346-351.
- [23] G. Aridos, C. Zhao, G. L. Borosky, K. K. Laali, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4152-4155.
- [24] G. L. Borosky, T. Okazaki, K. K. Laali, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1771-1775.
- [25] A. Aniol, B. Mallick, M. Winter, M. Feigel, *J. Mol. Struct.* **2017**, *1144*, 451-456.
- [26] J.-D. Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615-6620.
- [27] F. Weigend, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 1057-1065.
- [28] K. Wolinski, F. Hinton, P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8251-8260.

CAPÍTULO 6

ANÁLISIS DE INTERACCIONES EN SOLUCIÓN ENTRE MOLÉCULAS HUÉSPED Y CAVITANDOS

6.1. Introducción	146
6.1.1 Metodologías para la determinación de interacciones	147
6.2. Objetivos	148
6.3. Resultados	149
6.3.1. Experimento con cationes mediante espectroscopía UV-Vis y RMN	149
6.3.2. Experimento con pinacolona y 4-nitroacetofenona mediante espectroscopía UV-Vis ...	157
6.3.3. Experimento con aminas cuaternarias mediante espectroscopía UV-Vis	159
6.3.4. Experimento con tetracloroetileno mediante espectroscopía UV-Vis, RMN y ESI-MS ..	162
6.3.5. Análisis de interacción de cavitandos sintetizados con metanol	168
6.4. Conclusiones	170
6.5. Sección experimental	171
6.5.1. Espectros UV-VIS	171
6.5.2. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear	171
6.5.3. Espectrometría de masas de alta resolución	171
6.6. Referencias	172

6.1. Introducción

La química supramolecular es la disciplina que estudia las interacciones intermoleculares y los factores termodinámicos y cinéticos que intervienen en la formación de los complejos entre las moléculas.^[1] El descubrimiento de las interacciones no covalentes en estructuras moleculares de importancia biológica fomentó la síntesis y caracterización de macromoléculas capaces de simular esos entornos. Diversas aplicaciones y el desarrollo de nuevas disciplinas se generaron a partir de estos estudios, como el transporte y liberación de drogas, el diseño de sensores moleculares, la extracción de metales contaminantes, nuevos materiales para separaciones analíticas o máquinas moleculares, entre otras.^[2,3,4]

Las moléculas huésped son aquellas capaces de complementarse a una cavidad o receptor para formar un complejo. Dicho complejo implica la unión de dos o más moléculas diferentes que permanecen juntas por fuerzas no covalentes, en una relación estructural definida.^[5]

Las interacciones no covalentes son débiles y reversibles, y las esperadas para éste tipo de moléculas receptoras son enlaces hidrógeno (importantes por su dirección, ya que permiten controlar la geometría del complejo al diseñar los receptores) y otras interacciones a partir de los sistemas π (con cationes, dipolos y otros sistemas π).^[2] Los resorcinarenos son conocidos como receptores de cationes a través de interacciones catión- π por su cavidad cóncava rica en electrones.^[6] Además, con modificaciones en su borde superior, pueden favorecerse reconocimientos específicos de especies cargadas y de moléculas orgánicas de interés.^[7]

Existen reportes en donde se compara la capacidad de complejamiento entre cavitandos y resorcinarenos (oxhidrilos del borde superior libres). Utilizando fenol como molécula huésped, los resultados de las pruebas en solución demuestran que existe una mayor interacción cuando el receptor es un cavitando. La fundamental diferencia radica en que el puente alquílico en el borde superior del macrociclo provee un esqueleto más rígido, es decir, disminuye la flexibilidad.^[8] Esto se debe a que, si bien las interacciones superficiales son significativas, la preorganización tridimensional del receptor conlleva a un sustancial aumento de la afinidad. Las moléculas huésped experimentan interacciones

mayores al encontrarse en una cavidad cilíndrica que en una superficie y aún más intensas al complejarse en una cavidad esférica que las contenga. Esto implica que la síntesis de cavidades más profundas no sólo permite un mejor aislamiento del huésped del entorno, sino además un aumento en las interacciones huésped/receptor.^[9]

También se han comparado cavitandos con diferentes longitudes de cadena alquílica entre los oxhidrilos del borde superior. En un estudio en fase sólida, los cristales de cavitandos con puentes etilénicos han demostrado poseer un volumen interno de cavidad mayor que los de puentes metilénicos. Esto permite que las moléculas de solvente (por ejemplo, acetona y DMSO) se alojen dentro de la cavidad del macrociclo.^[10]

6.1.1 Metodologías para la determinación de interacciones

La espectroscopía se destaca entre las técnicas para detectar complejamiento debido a su sensibilidad. Particularmente, la espectroscopía UV-VIS ha sido utilizada para detectar interacciones receptor-huésped, por su bajo costo y fácil manipulación.^[11] La espectroscopía de fluorescencia también es muy utilizada para detectar complejamiento; sin embargo, esta técnica requiere que el receptor o el huésped posean un rendimiento cuántico de fluorescencia apreciable.^[8,12]

La resonancia magnética nuclear permite evaluar las interacciones e incluso la orientación de las moléculas huésped dentro de los receptores. La metodología consiste en realizar las experiencias en un solvente que no compita con el huésped por la cavidad y observar si existen corrimientos químicos en los espectros de RMN del receptor o del huésped. Estos corrimientos químicos inducidos (“CIS”, por sus siglas en inglés) se dan en los protones de las moléculas huéspedes, ya que las señales se corren a campos más altos debido a la anisotropía diamagnética por estar dentro de la cavidad.^[9] Midiendo los CIS a partir de agregados de mayor concentración de molécula huésped a la solución del receptor, pueden calcularse las constantes de equilibrio para el complejamiento.^[13,14]

En el caso de que la molécula huésped (o el fragmento acomplejado) no posean hidrógenos, pueden analizarse cambios en los corrimientos químicos de los protones del receptor. Los hidrógenos del puente alquílico de los cavitandos se encuentran

generalmente muy cerca de las moléculas huésped, lo que genera cambios en el entorno químico que se ven reflejados en los corrimientos químicos de las señales.^[15]

De no observarse corrimientos químicos apreciables, un indicador viable es el desdoblamiento de señales. Esto se utilizó en un reporte donde distintos esteroides interaccionan con los macrociclos, y los protones enantiotópicos de la molécula receptora se hacen distinguibles al interaccionar con una molécula huésped quiral.^[16]

Otra metodología para detectar complejamiento es la espectrometría de masas (EM). La fuente de ionización utilizada es el *electrospray* (ESI), ya que al ser una fuente de ionización suave, permite determinar estructuras y analizar las especies acomplejadas en fase gaseosa.^[17]

El primer reporte sobre la interacción entre un ion y un solvente no polar fue realizado en fase gaseosa (entre K^+ y benceno).^[18] Esta metodología fue utilizada para detectar complejamiento entre resorcinarenos y distintos cationes,^[17] interacciones anión- π ^[19] y la influencia de las moléculas huésped en la formación de dímeros de resorcinarenos.^[20]

En otros reportes, la EM se utiliza como soporte para los resultados observados por difracción de rayos X y titulaciones de RMN. Los complejos [huésped@receptor]⁺ son generalmente las especies mayoritarias en los espectros de masas.^[13] Esta técnica demostró ser complementaria a los experimentos en solución ya que hay casos en donde las constantes de equilibrio del complejamiento invierten su tendencia según cual sea la metodología utilizada.^[6]

6.2. Objetivos

Analizar las interacciones del cavitando tetra-bromado (**19**) con distintas moléculas mediante espectroscopía UV-Vis, RMN y EM, a fin de establecer su potencialidad como receptor.

6.3. Resultados

Para seleccionar a las mejores moléculas huésped en solución y estudiarlas en profundidad, se decidió utilizar al cavitando tetra-bromado en las pruebas. Este cavitando presenta un puente etilénico en su borde superior, lo que le confiere más flexibilidad que sus análogos metilénicos reportados en bibliografía, y además presenta la interconversión estructural analizada en el capítulo 5.

La decisión de utilizar a **19** en las pruebas está basada en la disponibilidad de muestra (se posee mayor cantidad). Por otra parte, el sustrato tetra-bromado es una molécula menos flexible que los derivados sintetizados (debido al movimiento de los sustituyentes unidos por el heteroátomo), y se conoce que las moléculas más rígidas presentan mayores capacidades de complejamiento.^[8]

Se seleccionó ACN como solvente en la espectroscopía UV-Vis, ya que solubiliza a **19** y su rango de absorción no interfiere con las longitudes de onda máxima del macrociclo (278 nm).

6.3.1. Experimento con cationes mediante espectroscopía UV-Vis y RMN

Los cationes han sido vastamente estudiados en complejamiento con cavitandos, tanto en solución,^[11] como en fase gaseosa^[17] o cálculo computacional.^[21] Para la selección de los cationes se tuvieron en cuenta los antecedentes que reportaron complejamiento entre resorcinarenos modificados con cationes de valencia “+2”, medidos por espectroscopía UV-Vis.^[11] Entre los cationes utilizados se encuentran plomo (II), cadmio (II), cobre (II) y zinc (II). También se seleccionaron cationes monovalentes como litio y amonio para evaluar la influencia del volumen y del nitrógeno en la cavidad. Se utilizaron sales de acetato para que todos los cationes seleccionados posean el mismo contraión.

Las pruebas se realizaron tomando los espectros del cavitando tetra-bromado (**[19]** = $2,2 \times 10^{-4}$ M) y de cada una de las sales ([huéspedes] entre $1,5 \times 10^{-4}$ a $5,5 \times 10^{-3}$ M), en ACN a temperatura ambiente. Las soluciones de moléculas huésped utilizadas fueron 12 veces más concentradas que la solución de receptor, en pos de que la estequiometría del complejamiento no interfiera en la detección de interacciones. Se colocó a **19** y al huésped

en dichas concentraciones en la misma cubeta, se homogeneizó y luego de un minuto se tomaron los espectros.

En las figuras 6.1 y 6.2 se presentan los espectros de las sales de acetato de plomo (II) y de litio. Si bien no se observaba turbidez en las soluciones, se observó en los espectros que no estaban completamente solubles, demostrado en el aumento de la línea de base.

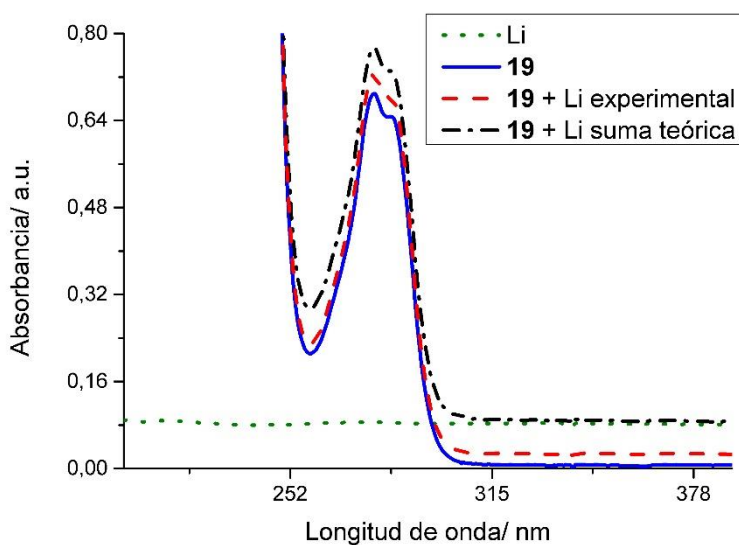


Fig. 6.1. Espectro UV-Vis de acetato de litio ($3,6 \times 10^{-3}$ M), **19** ($2,2 \times 10^{-4}$ M) y la suma experimental y teórica de ambas especies.

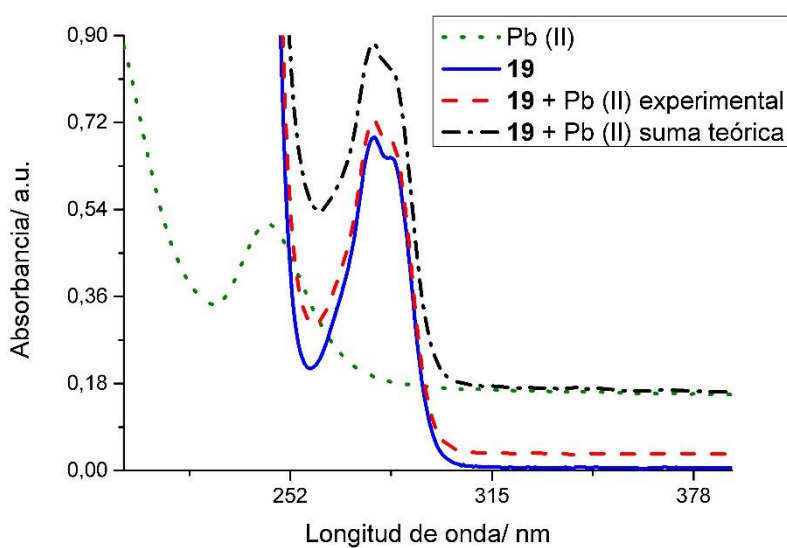


Fig. 6.2. Espectro UV-Vis de acetato de plomo (II) ($2,8 \times 10^{-3}$ M), **19** ($2,2 \times 10^{-4}$ M) y la suma experimental y teórica de ambas especies.

El espectro de **19** en presencia de las sales de cobre (II) y zinc (II) presentó un leve aumento de la absorbancia a 278 nm respecto a lo esperado (suma teórica de las absorbancias de **19** y las sales por separado (Fig. 6.3 y 6.4)). Sin embargo, las diferencias entre los espectros experimentales y la suma teórica son de 0,024 y 0,045 u.a., lo cual es menor al 10 % de la absorbancia del espectro de cavitando y no implica un cambio significativo. En el caso de la sal de cadmio (II), el efecto sobre el espectro de **19** fue nulo (Fig. 6.5).

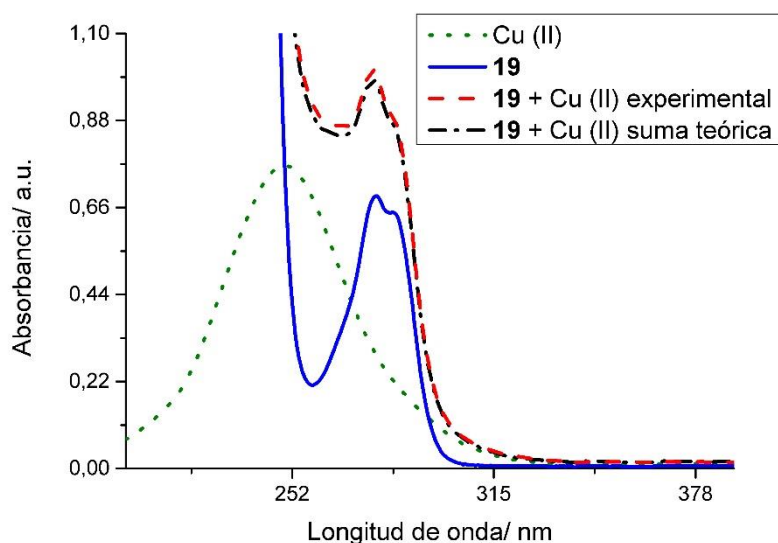


Fig. 6.3. Espectro UV-Vis de acetato de cobre (II), **19** ($2,2 \times 10^{-4}$ M) y la suma experimental y teórica de ambas especies.

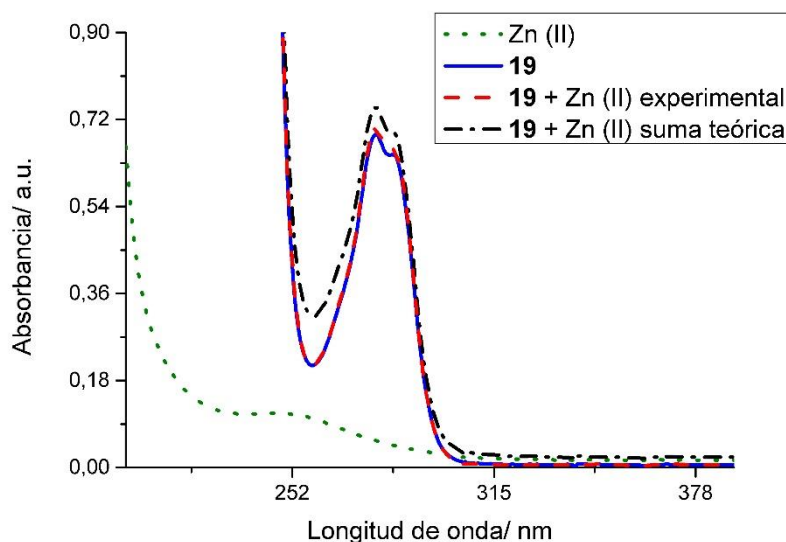


Fig. 6.4. Espectro UV-Vis de acetato de zinc (II), **19** ($2,2 \times 10^{-4}$ M) y la suma experimental y teórica de ambas especies.

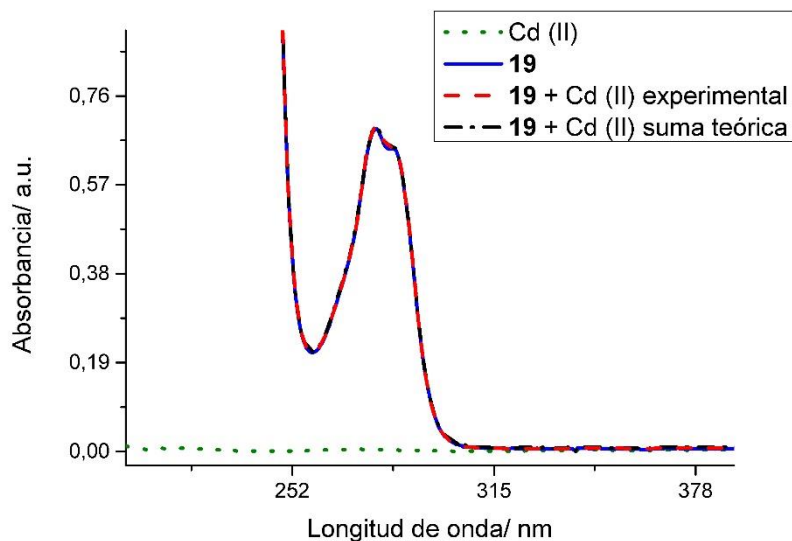


Fig. 6.5. Espectro UV-Vis de acetato de cadmio (II), **19** ($2,2 \times 10^{-4}$ M) y la suma experimental y teórica de ambas especies.

El experimento con acetato de amonio demostró un aumento significativo entre el espectro experimental y la suma teórica de absorbancias, donde la diferencia entre ambas fue de 0,075 u.a., lo que corresponde a un 11 % del espectro de **19** (Fig. 6.6).

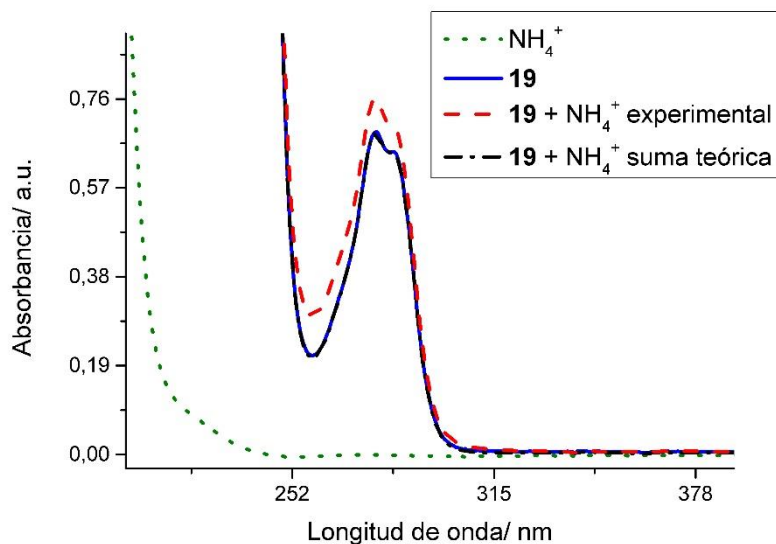


Fig. 6.6. Espectro UV-Vis de acetato de amonio ($5,5 \times 10^{-3}$ M), **19** ($2,2 \times 10^{-4}$ M) y la suma experimental y teórica de ambas especies.

Al observar esta diferencia se propuso analizar diferentes condiciones para constatarla. En primer lugar, se realizó un experimento manteniendo constante la concentración de la molécula huésped. En la figura 6.7 se presentan 5 espectros de **19** a diferentes concentraciones, superpuestos con 5 espectros de la mezcla de **19** y una concentración constante de acetato de amonio ($5,0 \times 10^{-4}$ M). El blanco se realizó con acetato de amonio $5,0 \times 10^{-4}$ M.

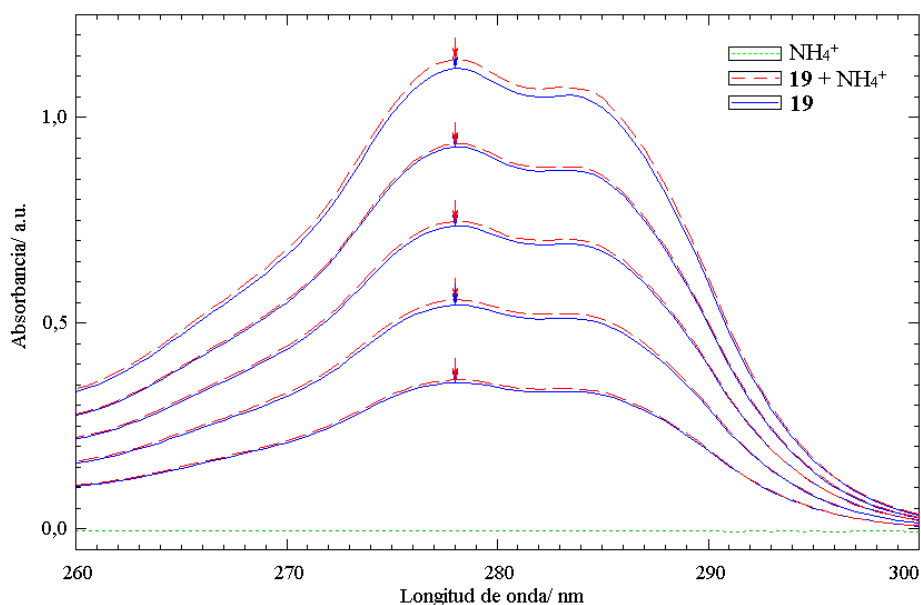


Fig. 6.7. Espectros UV-Vis de **19** (línea sólida; $9,5 \times 10^{-5}$ a $2,9 \times 10^{-4}$ M) y **19** con acetato de amonio (línea punteada), a concentración de huésped constante ($5,0 \times 10^{-4}$ M).

Los valores de absorbancia a 278 nm del cavitando **19** y la variación frente a la presencia de la molécula huésped se presenta en la tabla 6.1.

Tabla 6.1. Absorbancia de **19** en presencia de acetato de amonio ($5,0 \times 10^{-4}$ M) a 278 nm.

Entrada [19]/mM	Abs. 19/a.u.	Abs. 19+NH ₄ ⁺ /a.u.	Diferencia de abs./a.u.	Relación [NH ₄ ⁺]/[19]
1	0,095	0,357	0,364	5,2
2	0,145	0,545	0,558	3,5
3	0,150	0,737	0,748	3,3
4	0,245	0,929	0,938	2,0
5	0,29	1,112	1,141	1,7

El segundo experimento se realizó manteniendo constante la concentración del cavitando ($1,9 \times 10^{-4}$ M) y adquiriendo los espectros UV-Vis con diferentes concentraciones de molécula huésped. En la figura 6.8 se presenta el espectro de **19** y los espectros en presencia de la sal de amonio. El blanco se realizó con acetato de amonio $1,8 \times 10^{-3}$ M (la mayor concentración utilizada) para demostrar que el huésped no presenta absorbancia a la longitud de onda de trabajo.

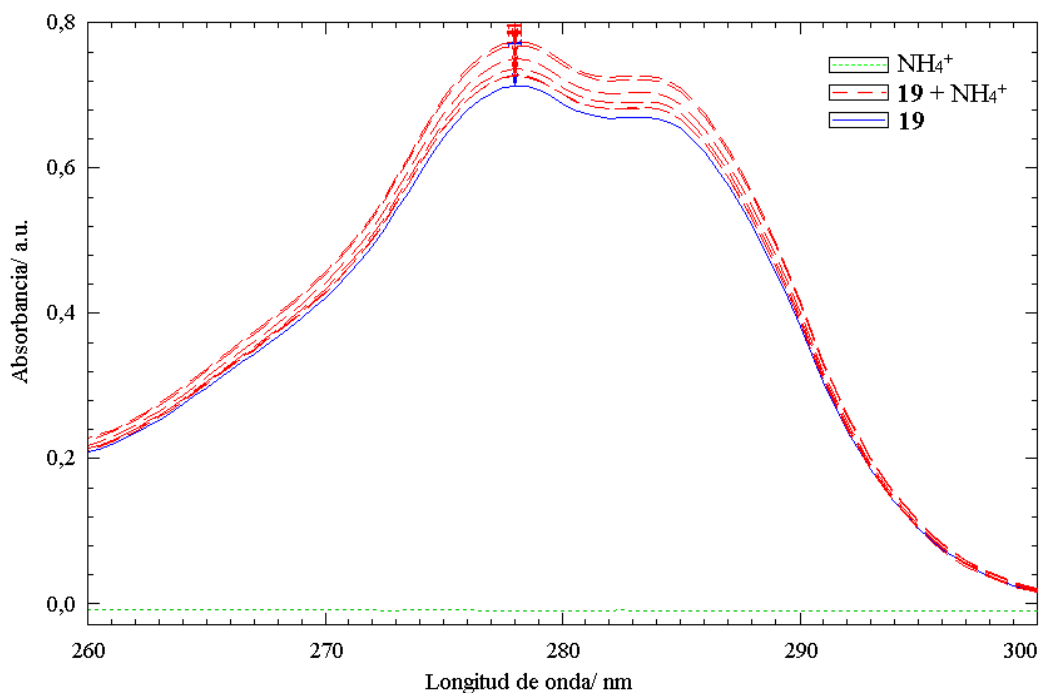


Fig. 6.8. Espectros UV-Vis de **19** (línea sólida) y **19** con acetato de amonio (línea punteada; $2,0 \times 10^{-5}$ a $1,8 \times 10^{-3}$ M), a concentración de **19** constante ($1,9 \times 10^{-4}$ M).

Los valores de absorbancia a 278 nm del cavitando **19** y la variación frente a distintas concentraciones de molécula huésped se presenta en la tabla 6.2. Los valores de “diferencia” presentados se calculan restandole a las absorbancias registradas el valor de absorbancia de la entrada 1.

Tabla 6.2. Absorbancias de los espectros de **19** ($1,9 \times 10^{-4}$ M) en presencia de concentraciones crecientes de acetato de amonio, a 278 nm.

Entrada	$[\text{NH}_4^+]/\text{mM}$	Abs. 19 + NH_4^+ /a.u.	Diferencia de abs./a.u.	Relación $[\text{NH}_4^+]/[\text{19}]$
1	0	0,713	-	0
2	0,02	0,727	0,01	0,1
3	0,09	0,736	0,02	0,5
4	0,20	0,75	0,04	1,0
5	0,91	0,768	0,06	4,7
6	1,80	0,774	0,06	9,3

Si bien al mantener constante la concentración de acetato de amonio no se presentan diferencias considerables en los espectros de absorbancia (Tabla 6.1), puede observarse que el incremento en la molécula huésped genera un cambio en los espectros UV-Vis cuando la concentración de cavitando permanece constante (Tabla 6.2). Por cuestiones de solubilidad de la sal y del cavitando en ACN no pudieron realizarse estos experimentos en un rango más amplio de concentraciones, sin embargo, el intervalo de absorbancia presentado en la tabla 6.2 se mantiene dentro del rango de linealidad de Lambert & Beer y la diferencia llega a un valor constante entre el agregado de 5 y 10 equivalentes de huésped respecto a **19** (Gráfico 6.1). Esto da una idea de que podría existir un complejamiento y que en ese rango de concentraciones podrían haberse saturado los sitios de unión con el receptor (entre cadenas inferiores, borde superior, dentro de la cavidad, etc.).

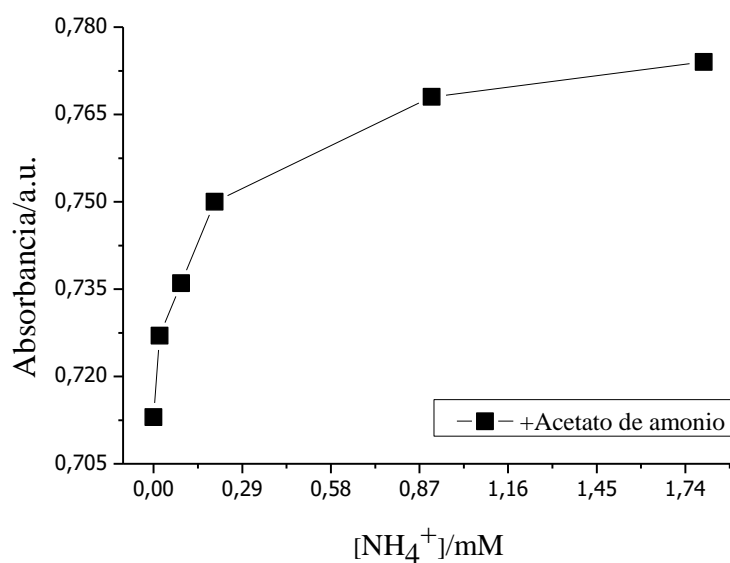


Gráfico 6.1. Absorbancia de **19** ($1,9 \times 10^{-4}$ M) en presencia de acetato de amonio en función de la concentración de la molécula huésped ($2,0 \times 10^{-5}$ a $1,8 \times 10^{-3}$ M).

Para estudiar este sistema con otra metodología se decidió analizar la mezcla por RMN (Fig. 6.9).

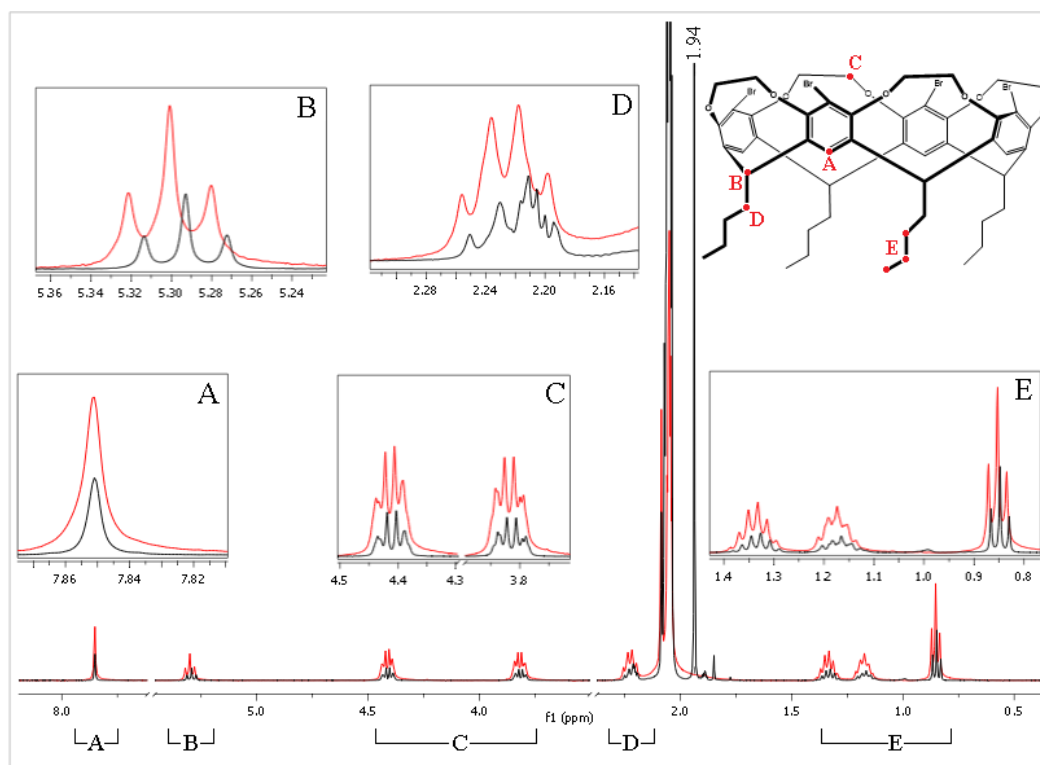


Fig. 6.9. Espectros de ¹H-RMN superpuestos: **19** (espectro alto) y **19** con acetato de amonio (espectro bajo) en acetona deuterada.

En la figura 6.9 se observa el espectro del cavitando **19** superpuesto a la mezcla **19**@acetato de amonio. Si bien los grupos de señales “A” y “C” no presentan cambios significativos en los corrimientos químicos, las señales de los hidrógenos “B”, “D” y “E” presentan un desplazamiento de 0,01 ppm (Tabla 6.3).

Por otra parte, la señal de los protones del acetato se encuentra a 1,94 ppm cuando en acetona deberían estar entre 2,5 y 2,3 ppm. Además, el singlete correspondiente a los protones del amonio no se observan en el espectro adquirido (hasta -1 ppm), lo que da una idea de que se encuentra a campos mayores. Estos resultados dan indicios de que puede existir una interacción entre el cavitando tetra-bromado y el acetato de amonio. Sin embargo, para confirmarlo sería necesario analizarlo mediante difracción de rayos X, dado que las diferencias entre señales (tanto en UV-Vis como RMN) no son tan significativas como para asegurarlo.

Tabla 6.3 Corrimientos químicos de los protones de **19** en ausencia y presencia de acetato de amonio en exceso.

Entrada	19 /ppm	19 +NH ₄ ⁺ /ppm	Diferencia/ppm
A	7,851	7,851	0
B	5,301	5,293	0,01
C _{HO}	4,406	4,402	0
C _{HI}	3,811	3,806	0
D	2,218	2,211	0,01
E	1,332	1,326	0,01
E ₁	1,174	1,165	0,01
E ₂	0,853	0,848	0,01

6.3.2. Experimento con pinacolona y 4-nitroacetofenona mediante espectroscopía UV-Vis

A partir de reportes donde se destaca la afinidad de los oxígenos de grupos carbonilos con los protones del puente alquílico de los cavitandos (por la polarización de los hidrógenos, δ^+), se decidió utilizar cetonas como moléculas huésped.^[22] Los protones del carbono alfa al carbonilo interaccionan con los anillos aromáticos de los cavitandos.

Esto se ve respaldado por reportes previos que demuestran el grado de interacción C-H...Ph.^[23]

Por ello, se decidió utilizar cetonas que posean un grupo metilo en alfa al carbonilo, como 3,3-dimetil-2-butanona (pinacolona) y 1-(4-nitrofenil)etanona (4-nitroacetofenona).

En la figura 6.10 se presentan los espectros de **19**, pinacolona y **19** en presencia de pinacolona, con una relación huésped/receptor = 40.

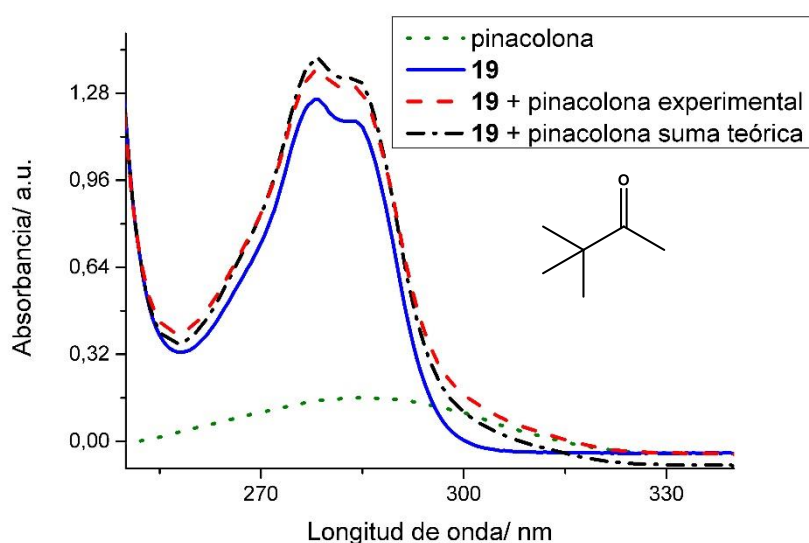


Fig. 6.10. Espectro UV-Vis de pinacolona ($4,9 \times 10^{-3}$ M), **19** ($7,1 \times 10^{-4}$ M) y la suma experimental y teórica de ambas especies.

La diferencia entre la suma de las absorbancias de los espectros individuales y la absorbancia del espectro de la mezcla es de 0,044. Este no representa un cambio significativo, y es menor al 5 % de la absorbancia del cavitando en este experimento (1,258).

En la figura 6.11 se presentan los espectros de **19**, 4-nitroacetofenona y **19** en presencia de 4-nitroacetofenona, con una relación huésped/receptor = 10.

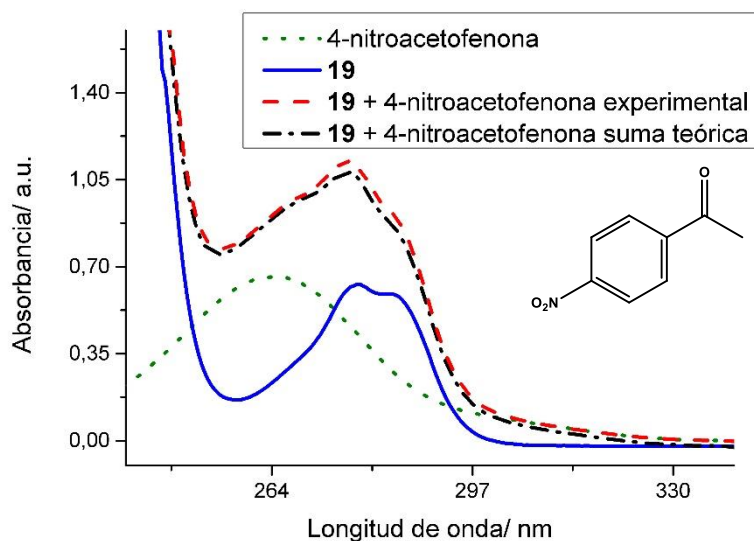


Fig. 6.11. Espectros UV-Vis de 4-nitroacetofenona ($3,4 \times 10^{-5}$ M), **19** ($2,2 \times 10^{-4}$ M) y la suma experimental y teórica de ambas especies

La diferencia entre la suma de las absorbancias de los espectros individuales y la absorbancia del espectro de la mezcla es de 0,049. Este no representa un cambio significativo, y es menor al 10 % de la absorbancia del cavitando en este experimento (0,629).

Analizando estos resultados, no se obtuvieron valores que indiquen interacción entre las cetonas seleccionadas y el cavitando tetra-bromado.

6.3.3. Experimento con aminas cuaternarias mediante espectroscopía UV-Vis

Los resorcinarenos y cavitandos han sido vastamente estudiados como receptores de aminas cuaternarias. Además de las interacciones catión- π o $C-H \cdots \pi$, los resorcinarenos pueden encontrarse desprotonados y favorecer el complejamiento por atracción electrostática. Hay reportes de inclusión de cationes de aminas tetraalquiladas quirales, estudiada en estado sólido, en solución y en fase gaseosa,^[13] y de comparaciones entre cationes de tetrametil amonio y de tetraetil amonio como moléculas huésped.^[20]

Se eligió para este estudio el fluoruro de tetrametilamonio (desde ahora: FTMA) y el yoduro de feniltrimetilamonio (desde ahora: IFMA).

A partir de los resultados obtenidos con el catión amonio, se decidió realizar los espectros de absorbancia manteniendo constante la concentración del receptor **19**. En las figuras 6.12 y 6.13 se presentan los espectros de **19** en ausencia y presencia de diferentes concentraciones de moléculas huésped, y en las tablas 6.4 y 6.5 los valores de absorbancias halladas.

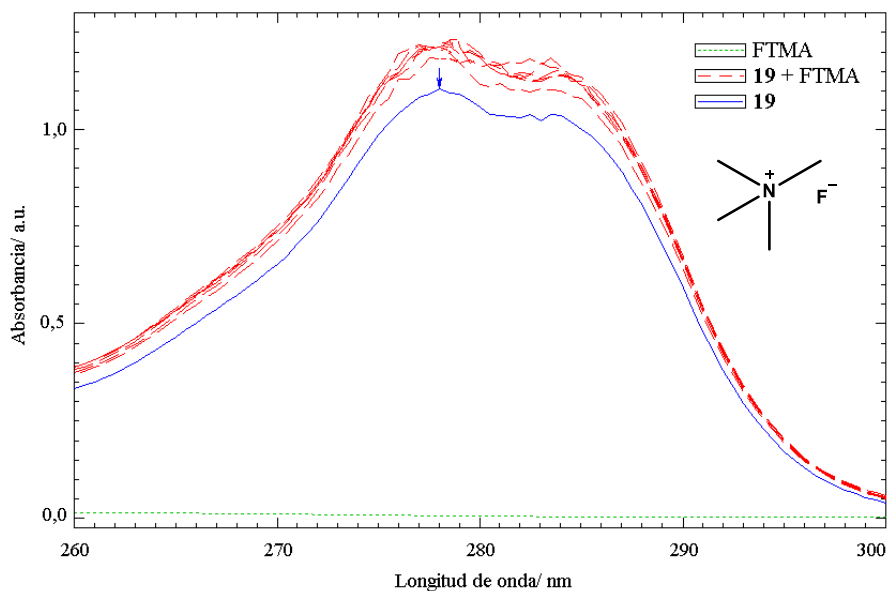


Fig. 6.12. Espectros UV-Vis de **19** (línea sólida) y **19** con FTMA (línea punteada; $3,2 \times 10^{-5}$ a $3,2 \times 10^{-4}$ M), a concentración de **19** constante ($3,2 \times 10^{-4}$ M).

Tabla 6.4. Absorbancias de los espectros de **19** ($3,2 \times 10^{-4}$ M) en presencia de concentraciones crecientes de FTMA, a 278 nm.

Entrada	[FTMA]/mM	Abs. 19+ FTMA/a.u.	Diferencia de abs./a.u.	Relación FTMA/19
1	0	1,105		0
2	0,03	1,212	0,11	0,1
3	0,07	1,224	0,12	0,2
4	0,16	1,196	0,09	0,5
5	0,24	1,224	0,12	0,8
6	0,33	1,213	0,11	1

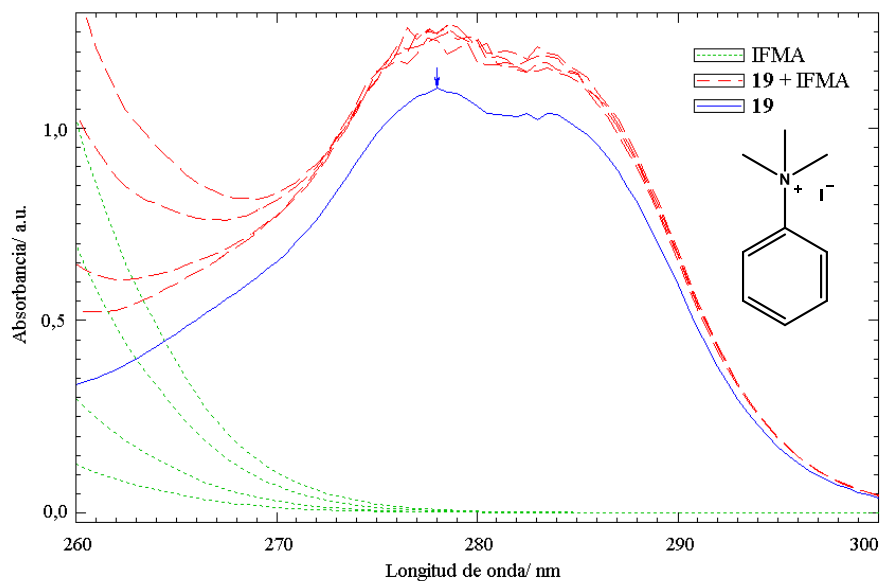


Fig. 6.13. Espectros UV-Vis de **19** (línea sólida) y **19** con IFMA (línea punteada; $3,2 \times 10^{-5}$ a $2,4 \times 10^{-4}$ M), a concentración de **19** constante ($3,2 \times 10^{-4}$ M).

Tabla 6.5. Absorbancias de los espectros de **19** ($3,2 \times 10^{-4}$ M) en presencia de concentraciones crecientes de IFMA, a 278 nm.

Entrada [IFMA]/mM	Abs. 19+ IFMA/a.u.	Diferencia de abs./a.u.	Relación IFMA/19
1	0	1,105	0
2	0,04	1,269	0,1
3	0,07	1,247	0,2
4	0,16	1,260	0,5
5	0,24	1,235	0,8

Puede observarse que ninguno de los experimentos presentó un comportamiento similar a la sal de acetato de amonio, donde a determinada concentración de la molécula huésped se mantuvo una absorbancia constante del receptor (gráfico 6.1). Solo puede confirmarse que, frente al agregado de aminas cuaternarias, existe un incremento en la absorbancia del cavitando **19** (gráfico 6.2).

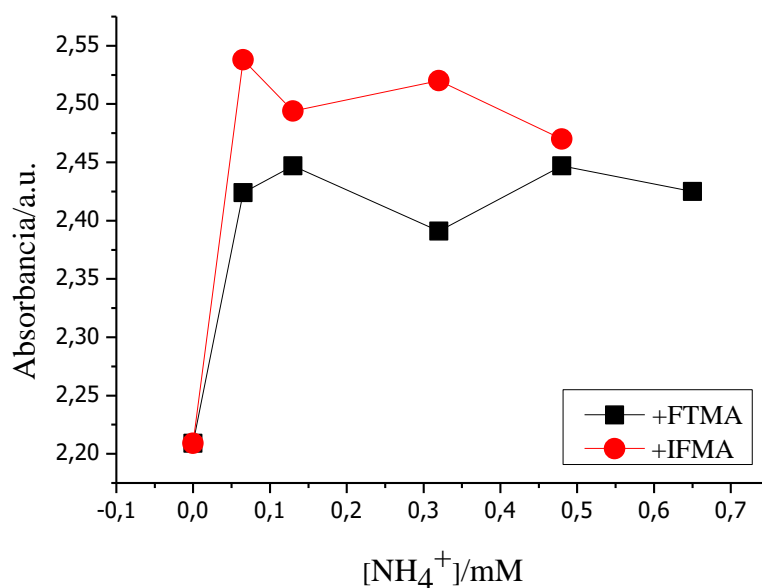


Gráfico 6.2. Absorbancia de **19** ($6,4 \times 10^{-4}$ M) en presencia de aminas cuaternarias en función de la concentración de la molécula huésped.

6.3.4. Experimento con tetracloroetileno mediante espectroscopía UV-Vis, RMN y ESI-MS

Existen variados reportes de moléculas halogenadas que presentan acomplejamiento con la cavidad de resorcinarenos y justamente es el halógeno el responsable de la interacción con los hidrógenos del puente superior.^[22,24,25]

El número de enlaces hidrógeno-halógeno formados se aumenta con el volumen del halógeno, por lo que el yodo se destaca por la cantidad de enlaces simultáneos que puede generar.^[26]

Sin embargo, existen reportes donde se identifica una interacción entre cavitandos bromados y huéspedes clorados, justamente por atracción entre el dipolo del C-Br que se alinea de manera invertida con el dipolo del C-Cl.^[27]

Teniendo en cuenta estos antecedentes y un reporte donde se identifica por XPS el complejamiento de tetracloroetileno (TCE) en un cavitando tetrahidrogenado,^[28] se decidió utilizar a esta molécula huésped.

Se realizó un experimento manteniendo constante la concentración de la molécula huésped. En la figura 6.14 se presenta el espectro de **19** con 5 concentraciones diferentes (línea sólida). Las mismas concentraciones de cavitando, más el agregado de TCE ($3,5 \times 10^{-4}$ M) se graficaron en línea punteada. El blanco (línea punteada inferior) se realizó con TCE $1,8 \times 10^{-3}$ M.

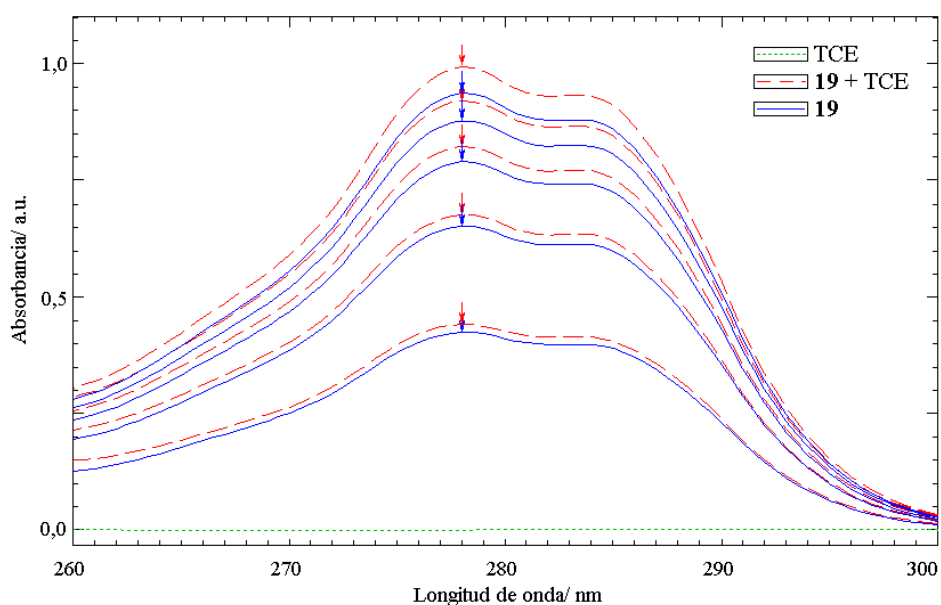


Fig. 6.14. Espectros UV-Vis de **19** (línea sólida; $1,7 \times 10^{-4}$ a $2,5 \times 10^{-4}$ M) y **19** con TCE (línea punteada), a concentración de huésped constante ($3,5 \times 10^{-4}$ M).

Los valores de absorbancia a 278 nm del cavitando **19** y la variación frente a la presencia de la molécula huésped se presenta en la tabla 6.6 y en el gráfico 6.3.

Tabla 6.6. Absorbancias de los espectros de **19** y **19** en presencia de TCE ($3,5 \times 10^{-4}$ M), a 278 nm.

Entrada	[19]/mM	Abs. 19/a.u.	Abs. 19+TCE/a.u.	Diferencia de abs./a.u.	Relación TCE/19
1	0,10	0,422	0,502	0,08	3,5
2	0,17	0,659	0,759	0,10	2,0
3	0,21	0,805	0,925	0,12	1,7
4	0,23	0,905	1,025	0,12	1,5
5	0,25	0,980	1,110	0,13	1,4

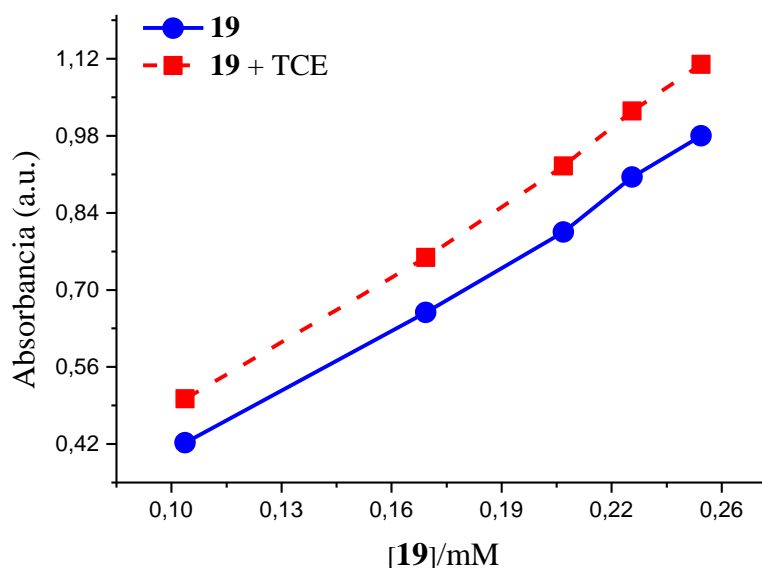


Gráfico 6.3. Absorbancia de **19** en ausencia (línea sólida) y presencia (línea punteada) de TCE ($7,0 \times 10^{-4}$ M).

El segundo experimento fue realizado con concentración constante de cavitando ($3,4 \times 10^{-4}$ M) y aumentando las concentraciones de molécula huésped. En la figura 6.15 se presenta el espectro de **19** en ausencia y presencia creciente de TCE. El blanco se realizó en ACN, con la mayor concentración de TCE utilizada ($3,4 \times 10^{-3}$ M) para demostrar que no presenta absorción a la longitud de onda de trabajo.

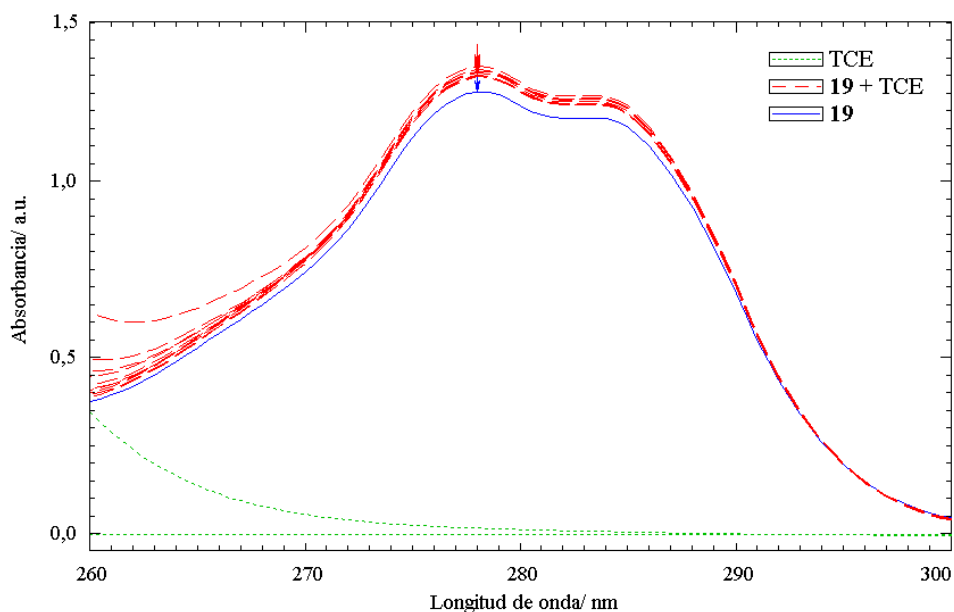


Fig. 6.15. Espectros UV-Vis de **19** (línea sólida) y **19** con TCE (línea punteada; $5,0 \times 10^{-5}$ a $3,5 \times 10^{-3}$ M), a concentración de **19** constante ($3,4 \times 10^{-4}$ M).

Los valores de absorbancia a 278 nm del cavitando **19** y la variación frente a distintas concentraciones de molécula huésped se presenta en la tabla 6.7. Los valores de “diferencia” presentados se calculan restándole a las absorbancias registradas el valor de absorbancia de la entrada 1.

Tabla 6.7. Absorbancias de los espectros de **19** ($3,4 \times 10^{-4}$ M) en presencia de concentraciones crecientes de TCE, a 278 nm.

Entrada	[TCE]/mM	Abs. 19 +TCE/a.u.	Diferencia de abs./a.u.	Relación TCE/ 19
1	0	1,252		0
2	0,05	1,294	0,042	0,1
3	0,10	1,294	0,042	0,3
4	0,15	1,310	0,058	0,4
5	0,20	1,314	0,062	0,6
6	0,30	1,298	0,046	0,9
7	0,47	1,305	0,053	1,4
8	0,78	1,313	0,061	2,3
9	1,10	1,296	0,044	3,3
10	1,60	1,297	0,045	4,7
11	3,50	1,324	0,072	10,3

Como puede observarse en el gráfico 6.4 no existe una tendencia clara que indique una relación entre la absorbancia y la concentración de la molécula huésped.

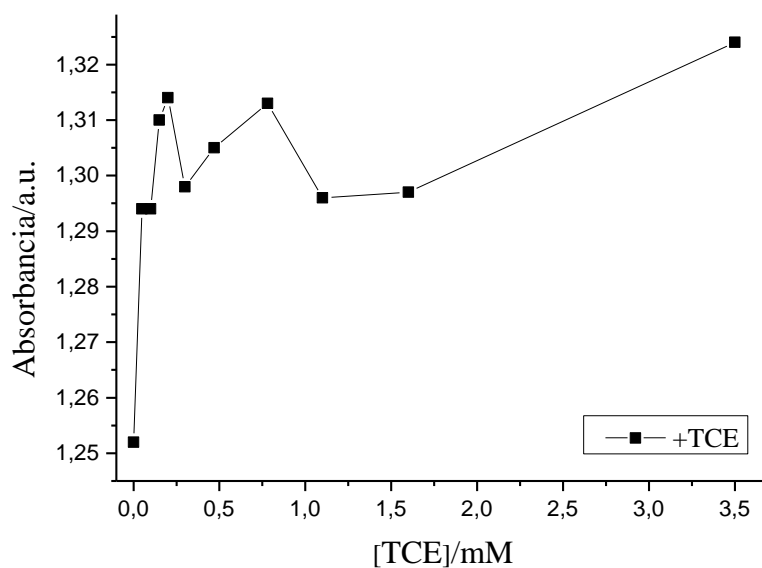


Gráfico 6.4. Absorbancia de **19** ($3,4 \times 10^{-4}$ M) en presencia de TCE en función de la concentración de la molécula huésped ($5,0 \times 10^{-5}$ a $3,5 \times 10^{-3}$ M).

Debido a que no se observa una tendencia definida y no se puede explicar lo observado en el gráfico 6.3, se decidió utilizar RMN para detectar interacciones entre **19** y tetracloroetileno.

En la tabla 6.8 se presentan los valores de corrimientos químicos en acetona deuterada de los espectros de **19** y **19** con tetracloroetileno en exceso.

Tabla 6.8. Corrimientos químicos en acetona deuterada de los protones de **19** en ausencia y presencia de TCE en exceso.

Entrada	19 /ppm	19 +tetracloroetileno/ppm	Diferencia/ppm
A	7,851	7,848	0
B	5,301	5,295	0,01
C _{HO}	4,406	4,403	0
C _{HI}	3,811	3,807	0
D	1,332	1,327	0,01
D ₁	1,174	1,168	0,01
D ₂	0,853	0,849	0

Los desplazamientos en las señales “B”, “D” y “D₁” son comparables a los observados en el experimento con acetato de amonio. Sin embargo, se esperaban mayores desplazamientos teniendo en cuenta que los experimentos de UV-Vis con concentración de huésped constante presentaron cambios significativos con tetracloroetileno. Debido a esto, se decidió repetir el experimento en acetonitrilo deuterado. Esto permite mantener el mismo solvente que se utilizó en las pruebas de espectroscopía UV-Vis, ya que la acetona podría estar desplazando al tetracloroetileno en el experimento de ¹H-RMN.

En la figura 6.16 se presenta el espectro del cavitando **19** superpuesto a la mezcla **19**@tetracloroetileno en acetonitrilo deuterado.

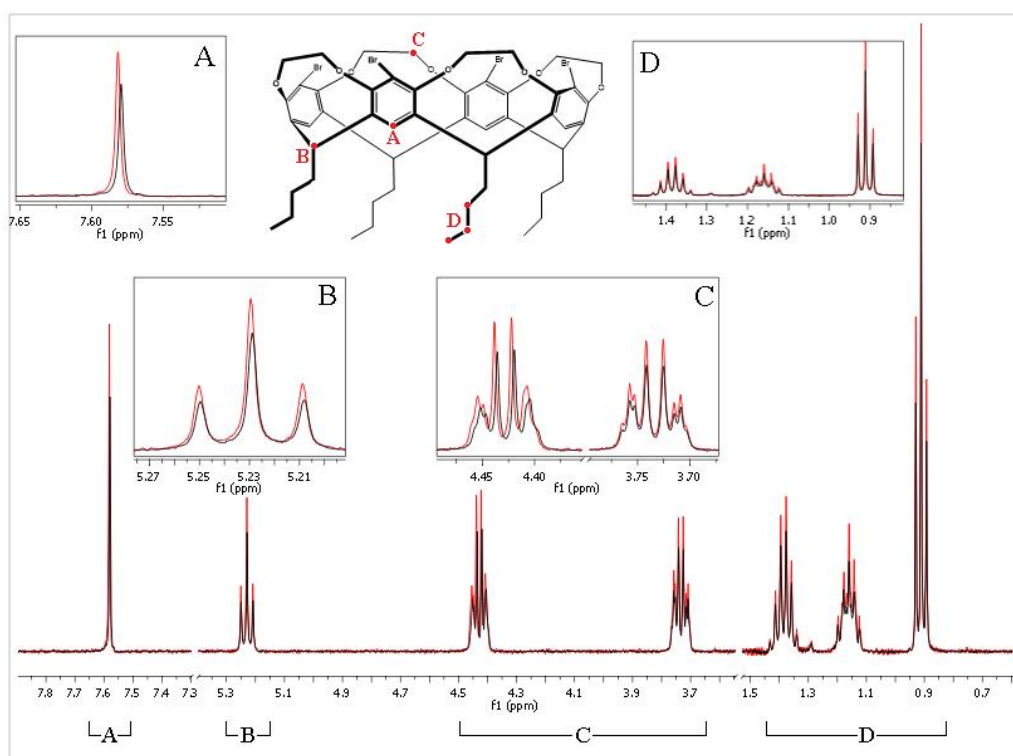


Fig. 6.16. Espectros de ¹H-RMN superpuestos: **19** (espectro alto) y **19** con TCE (espectro bajo) en acetonitrilo deuterado.

Debido a que el tetracloroetileno no tiene hidrógenos, se realizó un espectro de ¹³C-RMN para verificar la señal del carbono del TCE. Sin embargo, ésta se mantuvo a 121 ppm en solución de acetona deuterada con y sin **19**.

Por último, se intentó verificar por HRMS si la solución de **19** y tetracloroetileno en exceso presentaba interacciones. En el gráfico 6.5 se presenta el espectro de masas de la solución mezcla, donde se observa únicamente el ion molecular del cavitando $19+\text{Na}^+$. A través del software se buscaron señales correspondientes a $19+\text{C}_2\text{Cl}_4$ y $19+\text{C}_2\text{Cl}_4+\text{Na}^+$ sin poder hallarlas.

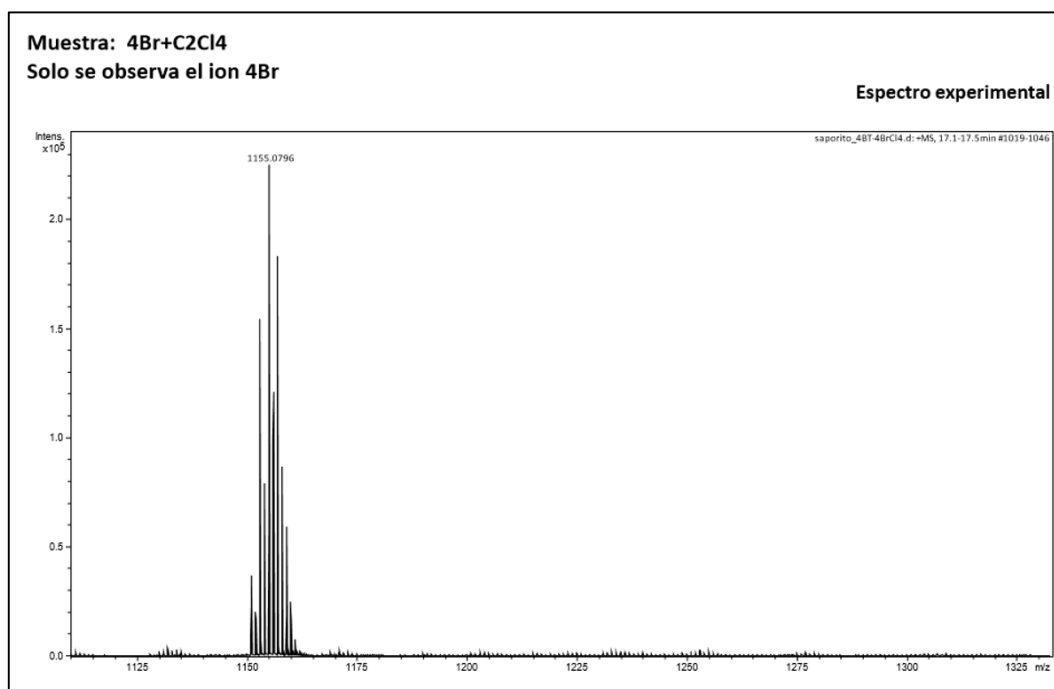


Gráfico 6.5. Espectro de masas de **19** en presencia de TCE en exceso.

Debido a los resultados presentados por RMN se concluyó que estas metodologías resultaron insuficientes para determinar si hay complejamiento.

6.3.5. Análisis de interacción de cavitandos sintetizados con metanol

Conociendo que las moléculas de solvente se incluyen en la cavidad de los resorcinarenos, lo cual fue demostrado por estudios cristalográficos de cavitandos con puentes etilénicos y metilénicos en su borde superior,^[29] y que la EM es una técnica factible para determinar complejamientos, se analizaron los espectros de masas de alta resolución realizados a los productos sintetizados presentados en el capítulo 3.

Aunque la mayoría de los macrociclos sintetizados presentó baja solubilidad en metanol, este fue el solvente utilizado en el estudio por espectrometría de masas, dado que en ACN no se observó ionización.

Al analizar los espectros de masas, se observó en algunos casos luego del ion molecular un pico cuya diferencia es de 32 u.m.a. (Tabla 6.9). Sabiendo que ese es el peso molecular correspondiente a la molécula de metanol,^[30] se infiere que posiblemente se trate de un complejamiento cavitando@metanol que se mantiene en fase gaseosa. Lo curioso del sistema, es que solo se observa para moléculas que no poseen bromos en su estructura.

Tabla 6.9. Valores presentes en los espectros de masas de los cavitandos sintetizados.

Molécula	Masa molécula (+Na⁺)/u.m.a.	Masa pico siguiente/u.m.a.	Diferencia/u.m.a.	Cantidad de bromos
tetra4MBT	1391,5	1423,5	31,961	0
tri4MBT	1253,5	1285,5	31,963	0
di4MBT	1115,5	1147,5	31,971	0
mono4MBT	977,5	1009,4	31,974	0
tetraBT	1271,5	1303,4	31,900	0
triBT	1163,5	1195,4	31,963	0
diBT	1055,5	1087,5	32,001	0
monoBT	947,5	979,4	31,971	0
monoBT1Branti	1025,4	x	x	1
monoBT1Brsyn	1025,4	x	x	1
mono2MP2Brsyn	1104,3	x	x	2
mono2MP3Br	1182,2	x	x	3
19	1151,1	x	x	4

Los espectros de masas de todos los productos se encuentran en el anexo de esta tesis doctoral.

6.4. Conclusiones

Mediante espectroscopía UV-Vis, RMN de ^1H y ^{13}C y EM pudo analizarse el comportamiento en solución y en fase gaseosa del cavitando tetra-bromado **19**, en presencia de potenciales moléculas huésped.

Particularmente en cuanto a cationes, las únicas interacciones observadas fueron con NH_4^+ . Éstas, fueron evidenciadas tanto por un leve aumento de la absorbancia de **19** en los experimentos de concentración constante de huésped y de receptor, lo que permitió observar que una relación 1:5 podría saturar las posiciones de complejamiento (**19**: NH_4^+). También se detectó un sutil corrimiento químico en el espectro de ^1H -RMN.

La mezcla **19**@tetracloroetileno presenta intensos cambios en la absorbancia en los experimentos a concentración constante de molécula huésped, si bien al mantener la concentración de **19** no pudo inferirse una relación de complejamiento receptor/huésped. Sin embargo, debido a la ausencia de cambios de corrimientos químicos por ^1H -RMN y ^{13}C -RMN en diferentes solventes deuterados, no puede asegurarse que existan interacciones entre el huésped y el receptor.

El mismo análisis vale para las aminas cuaternarias (fluoruro de tetrametilamonio y yoduro de feniltrimetilamonio). No pudo inferirse una relación de complejamiento receptor/huésped, pero la mera presencia de las moléculas genera un aumento de la absorbancia.

Posiblemente la inclusión con las cetonas no se percibe o no existe en solución debido a la interconversión que presenta el cavitando **19**. El hecho de que el puente etilénico lo vuelva más flexible que sus análogos de puente metilénico puede ser la razón por la que no demuestra las propiedades reportadas para éstos últimos (interacción del receptor con cetonas α -metiladas mediante los anillos aromáticos y los hidrógenos del puente metilénico).

Mediante HRMS se podría inferir que existe complejamiento entre los cavitandos sintetizados no-bromados y moléculas de metanol, el cual se mantiene aún en fase gaseosa.

Sin embargo, dadas las leves perturbaciones de los espectros, para corroborar todas las interacciones propuestas, sería necesario utilizar otra metodología como podría ser la difracción de rayos X.

6.5. Sección experimental

6.5.1. Espectros UV-VIS

Los espectros de UV-VIS de las moléculas huésped en presencia de **19** fueron obtenidos en un Shimadzu UV-1800, en ACN de grado HPLC. Las adquisiciones se llevaron a cabo en modo “very slow”, con un intervalo de 0,5 nm y entre 200 a 390 nm. La cubeta utilizada fue de volumen reducido (0,7 mL) y las soluciones preparadas en matraces de 10 mL con pipetas automáticas.

6.5.2. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de ^1H NMR (400 MHz) fueron obtenidos en un espectrómetro Bruker Avance II utilizando CD_3COCD_3 y CD_3CN como solvente. Los desplazamientos químicos (δ) están expresados en ppm tomando como cero la señal de tetrametilsilano (TMS) y empleando la señal residual del solvente como referencia. CD_3COCD_3 : $\delta\text{H} = 2,05$ ppm; CD_3CN : $\delta\text{H} = 1,96$.

6.5.3. Espectrometría de masas de alta resolución

Los espectros de HRMS se realizaron en un equipo Bruker Daltonics MicrOTOF QII, mediante inyección directa con ionización por electrospray (ESI).

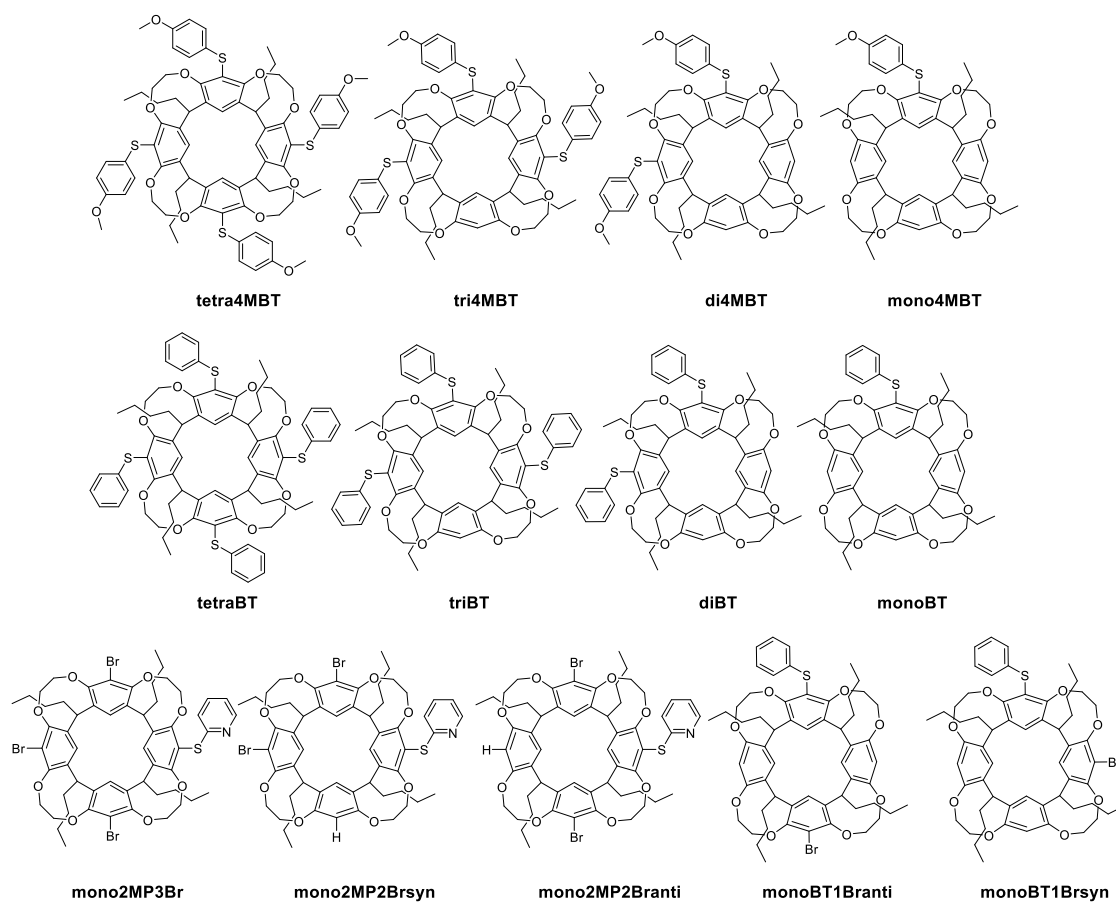
6.6. Referencias

-
- [1] J. Zukerman-Schpector, I. Haiduc, E. R. T. Tiekink, *Adv. Organomet. Chem.* **2012**, *60*, 49-92.
- [2] J. L. Casas-Hinestroza, M. Bueno, E. Ibáñez, A. Cifuentes, *Anal. Chim. Acta* **2019**, *1081*, 32-50.
- [3] E. Bartó, I. Prauda, F. Kilár, I. Kiss, A. Felinger, *J. Chromatogr. A* **2016**, *1456*, 152-161.
- [4] M. Rezayi, M. Gholami, N. R. Said, Y. Alias. *Sensor Actuat B-Chem.* **2016**, *224*, 805-813.
- [5] D. J. Cram, *Science* **1983**, *219*, 4589, 1177-1183.
- [6] N. K. Beyeh, M. Göth, L. Kaufmann, C. A. Schalley, K. Rissanen, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 80-85.
- [7] E. Biavardi, C. Tudisco, F. Maffei, A. Motta, C. Massera, G. G. Condorelli, E. Dalcanale, *PNAS* **2012**, *109*, 7, 2263-2268.
- [8] S. Kunsági-Máté, Z. Csók, K. Iwata, E. Szász, L. Kollár. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 3339-3343.
- [9] J. W. Steed, J. L. Atwood, "Supramolecular Chemistry" 2nd ed. John Wiley & Sons Ltd, England, **2009**.
- [10] L. Turunen, F. Pan, N. K. Beyeh, M. Cetina, J. F. Trant, R. H. A. Ras. K. Rissanen, *Cryst. Eng. Comm.* **2017**, *19*, 5223-5229.
- [11] J. Sun, L. Zhang, Y. Yao, C. Yan, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2014**, *79*, 485-494.
- [12] D. Guo, V. D. Uzunova, X. Su, Y. Liu, W. M. Nau. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1722-1734.
- [13] N. K. Beyeh, K. Rissanen, *Supramol. Chem.* **2013**, 1-7.
- [14] L. D. Shirtcliff, H. Xu, F. Diederich, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 846-855.
- [15] J. A. Brynt, M. T. Blanda, M. Vincenti, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6, 2167-2172.
- [16] C. L. D. Gibb, B. C. Gibb, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11408 -11409.
- [17] M. C. Letzel, C. Agena, J. Mattay, *J. Mass Spectrom.* **2002**, *37*, 63-68.
- [18] J. Sunner, K. Nishizawa, P. Kebarle, *J. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 13, 1814-1820.
- [19] R. E. Dawson, A. Hennig, D. P. Weimann, D. Emery, V. Ravikumar, J. Montenegro, T. Takeuchi, S. Gabutti, M. Mayor, J. Mareda, C. A. Schalley, S. Matile, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 533-538.
- [20] H. D. F. Winkler, E. V. Dzyuba, J. A. W. Sklorz, N. K. Beyeh, K. Rissanen, C. A. Schalley, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 615-624.
- [21] A. B. Rozhenko, W. W. Schoeller, M. C. Letzel, B. Decker, C. Agena, J. Mattay, *J. Mol. Struct-Teochem* **2005**, *732*, 7-20.
- [22] K. Kobayashi, M. Yamanaka, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 449-466.
- [23] G. R. Desiraju, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 565-573.
- [24] Z. R. Laughrey, C. L. D. Gibb, T. Senechal, B. C. Gibb, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1, 130-139.
- [25] Z. R. Laughrey, T. G. Upton, B. C. Gibb, *Chem. Commun.* **2006**, 970-972.
- [26] C. L. D. Gibb, E. D. Stevens, B. C. Gibb, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5849-5850.
- [27] P. Timmerman, W. Verboom, D. N. Reinhoudt, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8, 2663-2704.
- [28] K. D. Schierbaum, T. Weiss, E. U. Thoden van Velzen, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, W. Göpel, *Science* **1994**, *265*, 1413-1415.
- [29] D. J. Cram, S. Karbach, H. E. Kim, C. B. Knobler, E. F. Maverick, J. L. Ericson, R. C. Helgeson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2229-2237.
- [30] K. L. Nixon, W. A. D. Pires, R. F. C. Neves, H. V. Duque, D. B. Jones, M. J. Brunger, M. C. A. Lopes, *Int. J. Mass Spectrom.* **2016**, *404*, 48-59.

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES

En este trabajo de tesis se logró la obtención de derivados de cavitandos, formados a partir de un resorcinareno. Se obtuvieron 13 moléculas no reportadas en bibliografía (Esquema 7.1) a partir de la sustitución de la posición C₂ del cavitando tetra-bromado mediante sustitución nucleofílica radicalaria fotoinducida. Las moléculas derivatizadas con los aniones de 4-metoxibencenotiol, bencenotiol y 2-mercaptopiridina poseen un borde superior ampliado y diferentes características electrónicas respecto del sustrato de partida.



Esquema 7.1. Productos obtenidos a partir del cavitando tetra-bromado.

Si bien la metodología utilizada mostró ser poco selectiva como una sustitución dirigida (obtención enriquecida en tetra- o mono-sustitución), se obtuvieron los macrociclos a partir de reactivos comerciales y sin el uso de metales de transición, altas temperaturas, ligandos o reactivos específicos, lo cual representa un cambio sustancial frente a las actuales metodologías de derivatización de estos macrociclos.

Los productos aislados fueron identificados mediante RMN, HRMS y XPS. Se determinó la cantidad y posición de los sustituyentes, y se verificó la presencia o ausencia de átomos de bromo y azufre en los macrociclos.

Los cálculos teóricos, complementados a las evidencias experimentales, permitieron el planteo del mecanismo por el cual ocurren estas reacciones. De esta manera, se pudo proponer que la iniciación de las reacciones de sustitución nucleofílica radicalaria fotoinducida, transcurre mediante la TE intermolecular desde los aniones de los nucleófilos en estado excitado.

La retención de halógenos observada en los productos de las reacciones con 2-mercaptopiridina y acetofenona, se pudo explicar a partir del tipo de radical anión (π o σ) de mono-sustitución que se forma, de la distribución electrónica en los RA y del perfil de energía de la segunda fragmentación C-Br.

Se analizó, además, el perfil termodinámico del mecanismo de reacción, demostrando que la formación de los productos de sustitución está termodinámicamente favorecida.

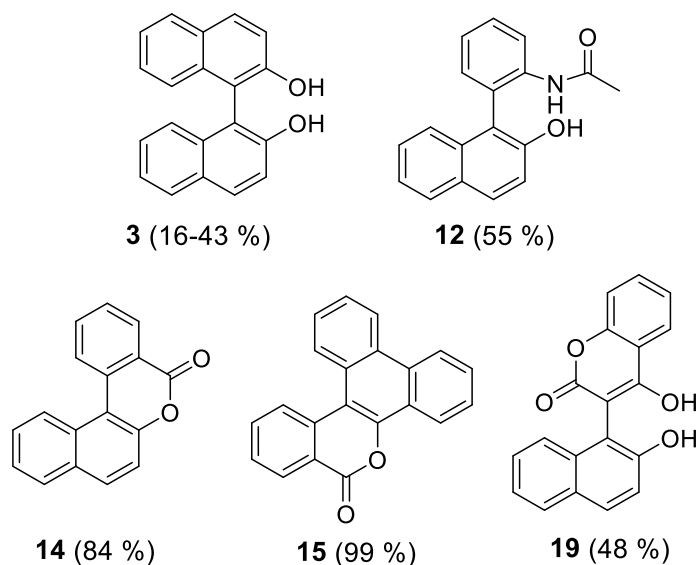
Se obtuvieron todas las λ_{\max} y los $\epsilon_{(\lambda_{\max})}$ de los cavitandos sintetizados y se estudió la fluorescencia de los productos, observando que ésta es baja.

Se logró, con el apoyo de cálculos computacionales, una total asignación de las señales presentes en los espectros de resonancia magnética nuclear, concluyendo que las señales del puente etilénico son en realidad dos señales colapsadas, debido a una interconversión de la molécula que ocurre en la escala de tiempo de adquisición del

espectro de ^1H -RMN. Esta conversión es posible para todos los macrociclos, sustituidos y no sustituidos, sin embargo, con la predicción de espectros de RMN se logró evidenciar que en el caso de los cavitandos no simétricos, solo el isómero conformacional más estable es el que predomina en solución.

Respecto a la síntesis a partir de los precursores de resorcinarenos, no se logró sustituir ni a resorcinol ni a su metil derivado, utilizando como solvente agua o DMSO, aun utilizando diferentes sustratos y modificando las condiciones de reacción.

Por otro lado, se demostró la efectividad como nucleófilos en agua de distintos hidroxiarilos. Estos fueron capaces de ser sustituidos y formar productos no reportados. Se obtuvieron, además, heterociclos provenientes de cierres de anillo intramoleculares (Esquema 7.2) en condiciones eficientes de iniciación e incluso al cambiar la fuente de irradiación por una lámpara LED.^[1]



Esquema 7.2. Productos obtenidos en agua utilizando hidroxiarilos como nucleófilos.

Por último, pudo analizarse el comportamiento en solución y en fase gaseosa del cavitando tetra-bromado como receptor mediante espectroscopía UV-Vis, RMN de ^1H y ^{13}C y EM.

En solución, el cavitando tetra-bromado presentó leves aumentos de absorbancia y sutiles diferencias en los corrimientos químicos en el espectro de ^1H -RMN al interactuar con el catión NH_4^+ , tetracloroetileno y distintas aminas aromáticas. Sin

embargo, al no ser significativas no puede asegurarse que exista la formación de un complejo entre las especies huésped y el cavitando receptor.

Mediante HRMS se podría inferir que existe complejamiento entre los cavitados sintetizados no-bromados y moléculas de metanol.

[1] D. Saporito, S. A. Rodriguez, M. T. Baumgartner, *Aust. J. Chem.* **2019**, 72, 978-982.

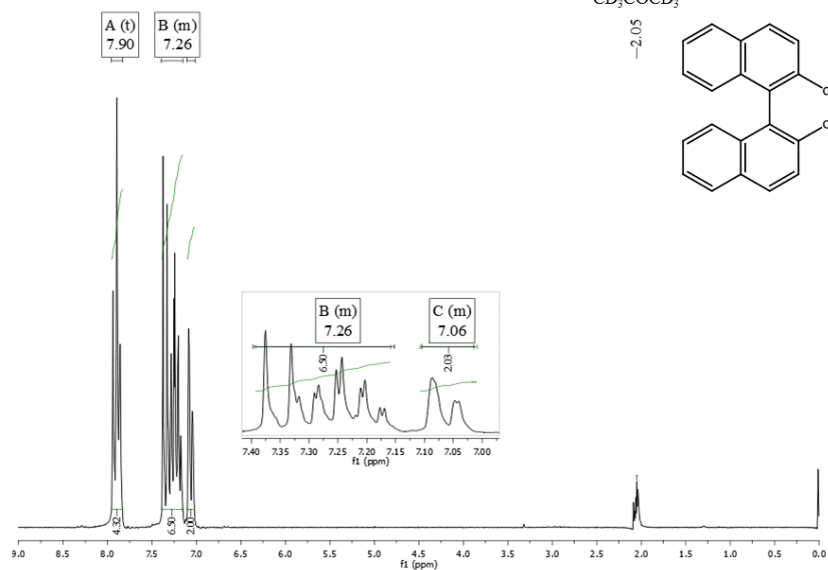
ANEXO

A.1. Espectros de resonancia magnética nuclear:

BINOL (3)

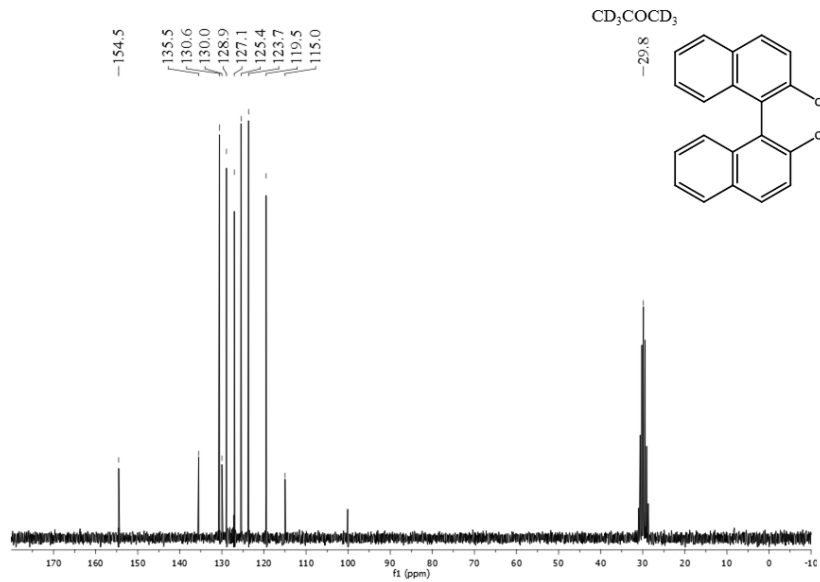
^1H NMR:

^1H NMR (400 MHz, CD_3COCD_3)



^{13}C NMR:

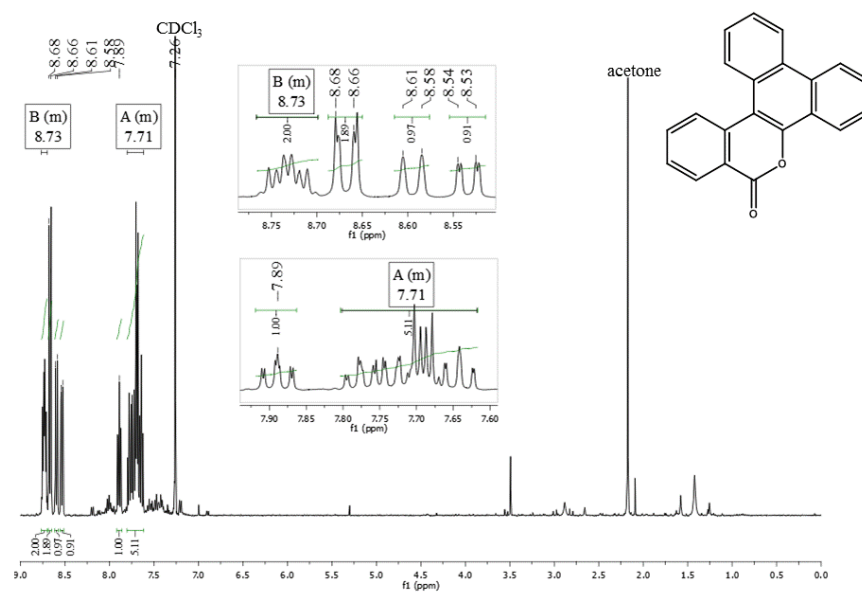
^{13}C NMR (101 MHz, CD_3COCD_3)



6H-tribenzo[c,f,h]cromen-6-ona (15)

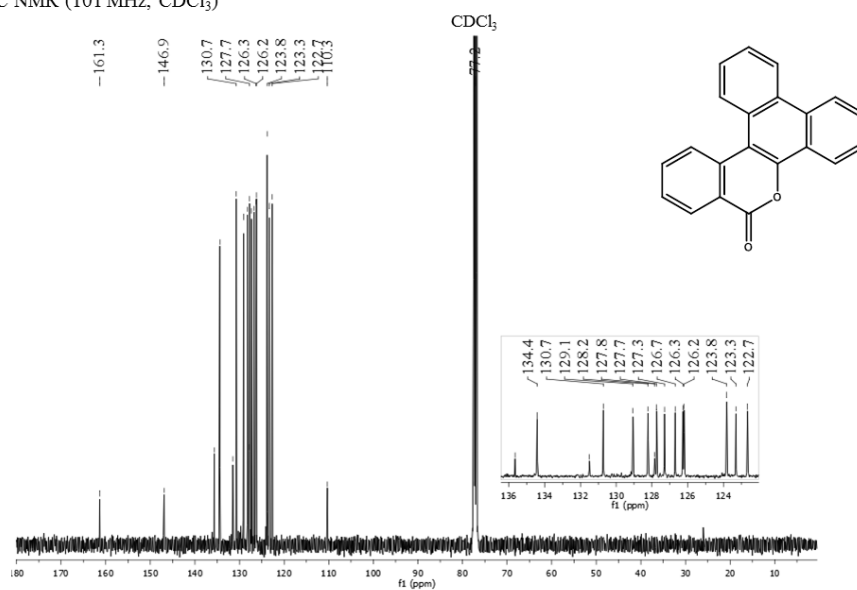
^1H NMR:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR:

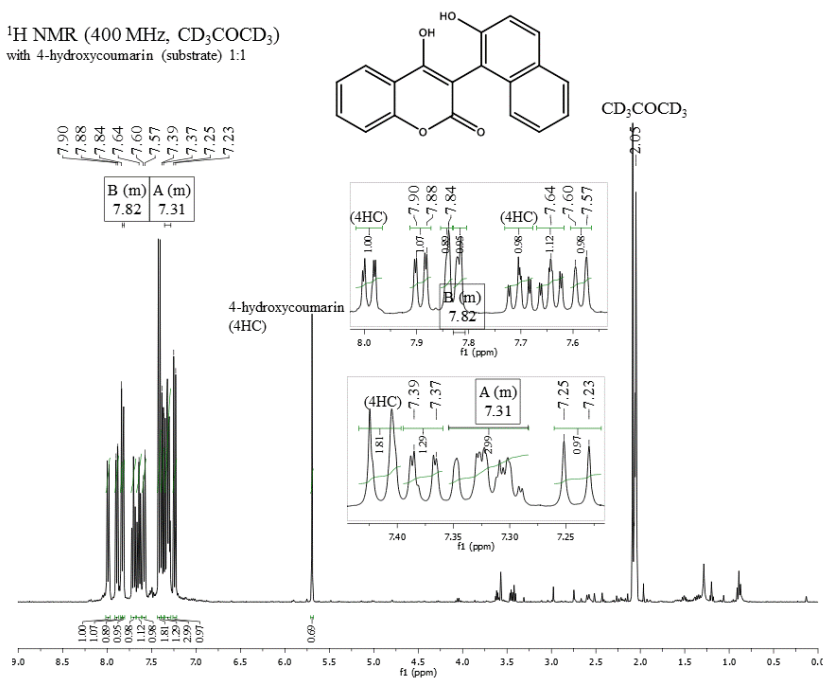
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3)



4-hidroxi-3-(2-hidroxi-naftalen-1-il)-2H-cromen-2-ona (19)

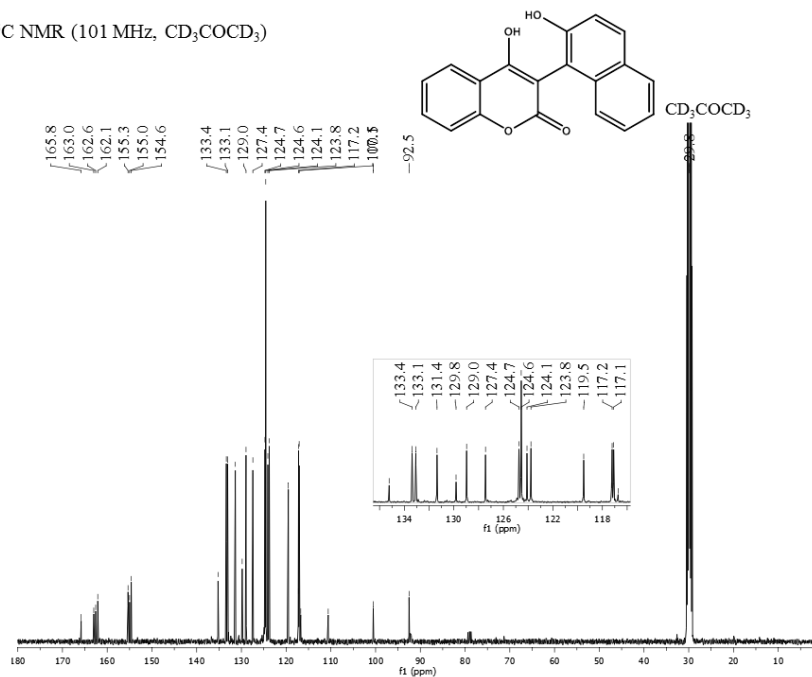
¹H NMR:

¹H NMR (400 MHz, CD₃COCD₃)
with 4-hydroxycoumarin (substrate) 1:1



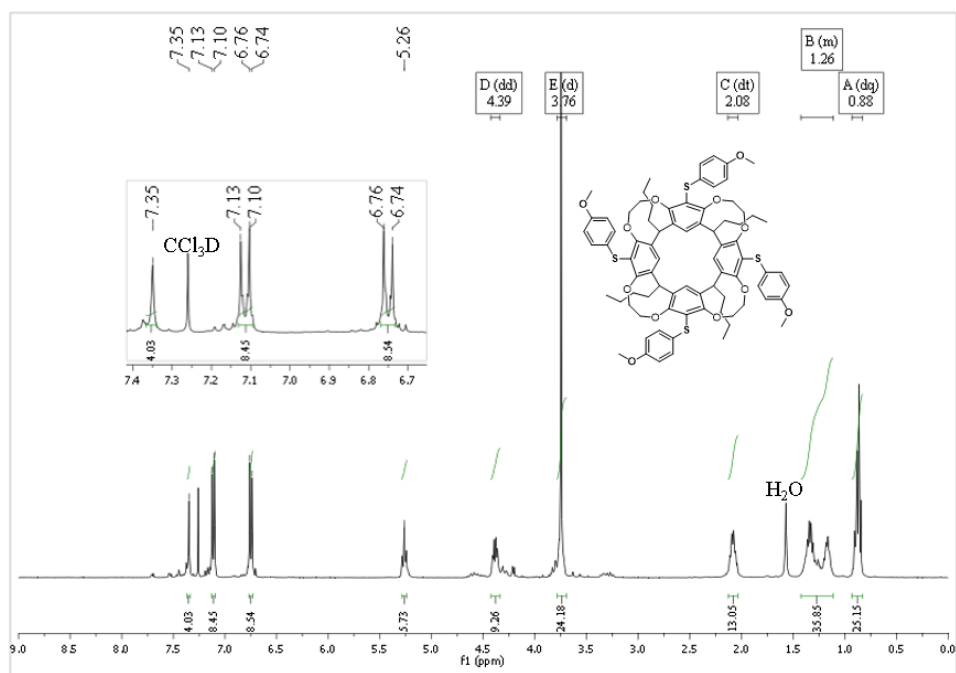
¹³C NMR:

¹³C NMR (101 MHz, CD₃COCD₃)

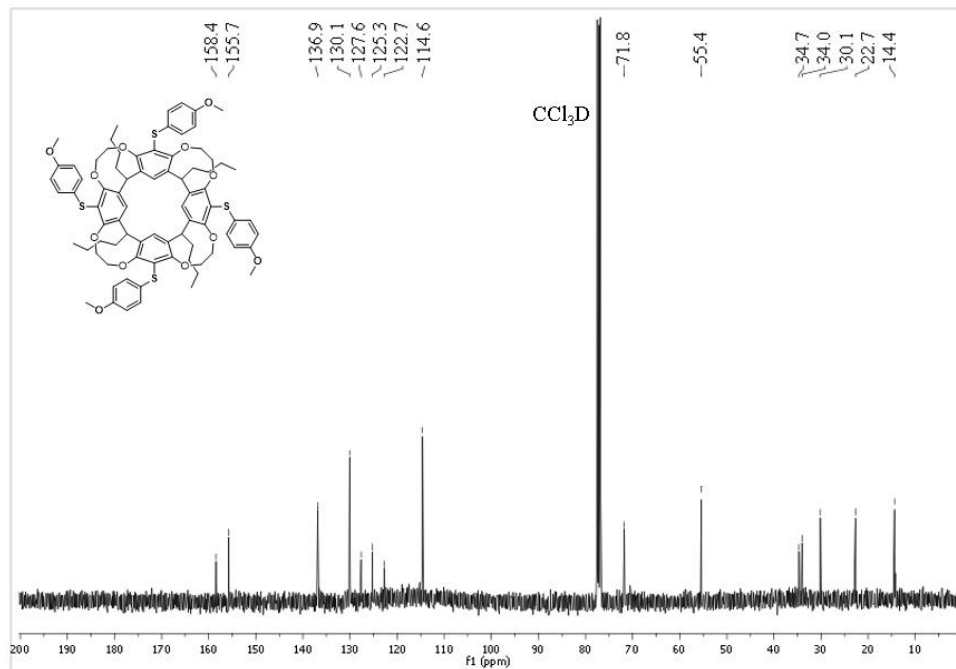


tetra4MBT

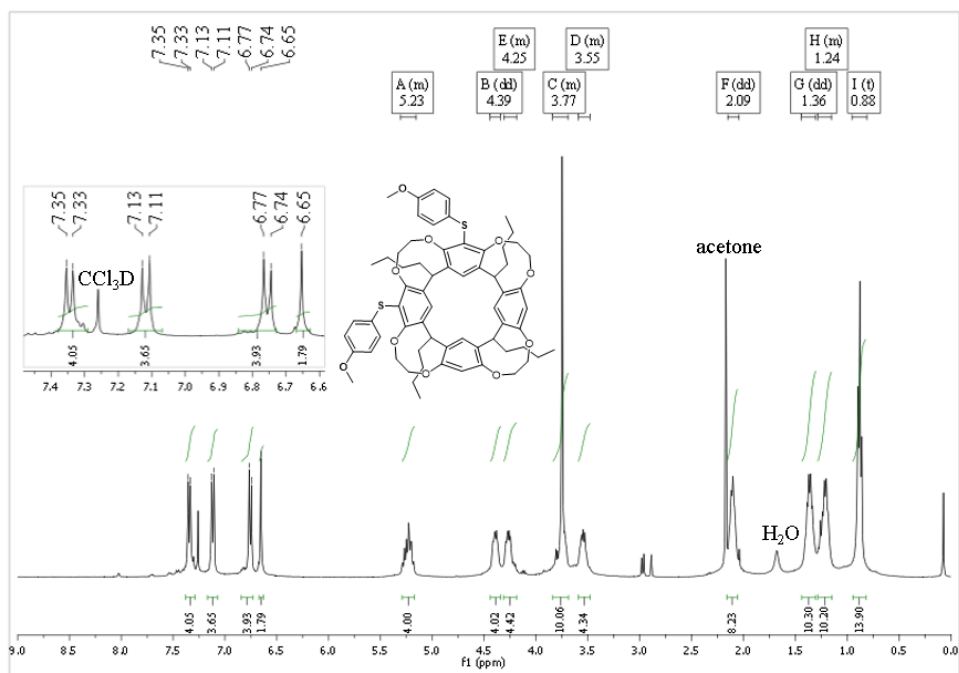
^1H NMR:



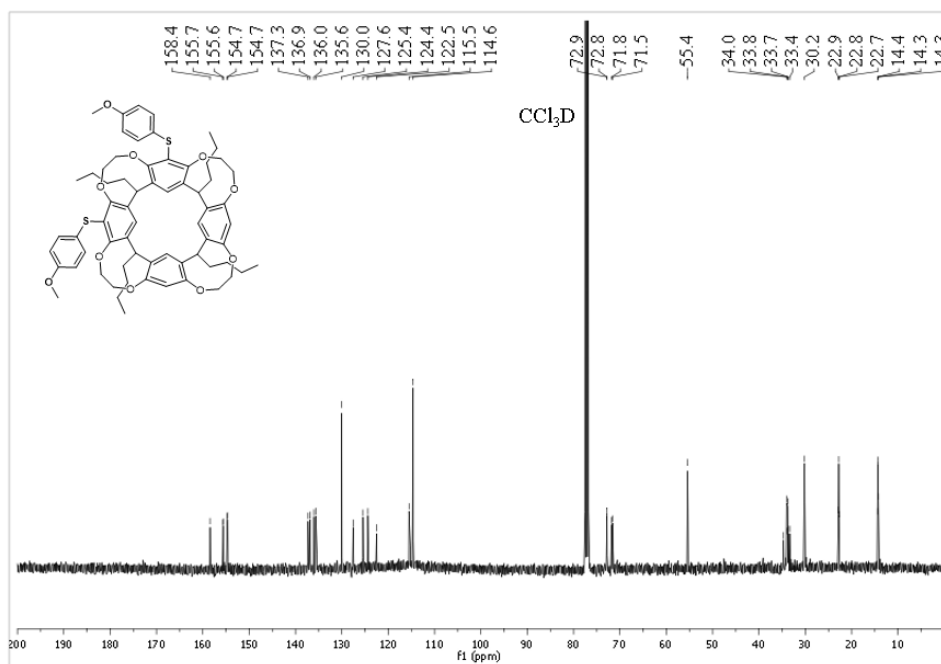
^{13}C NMR:



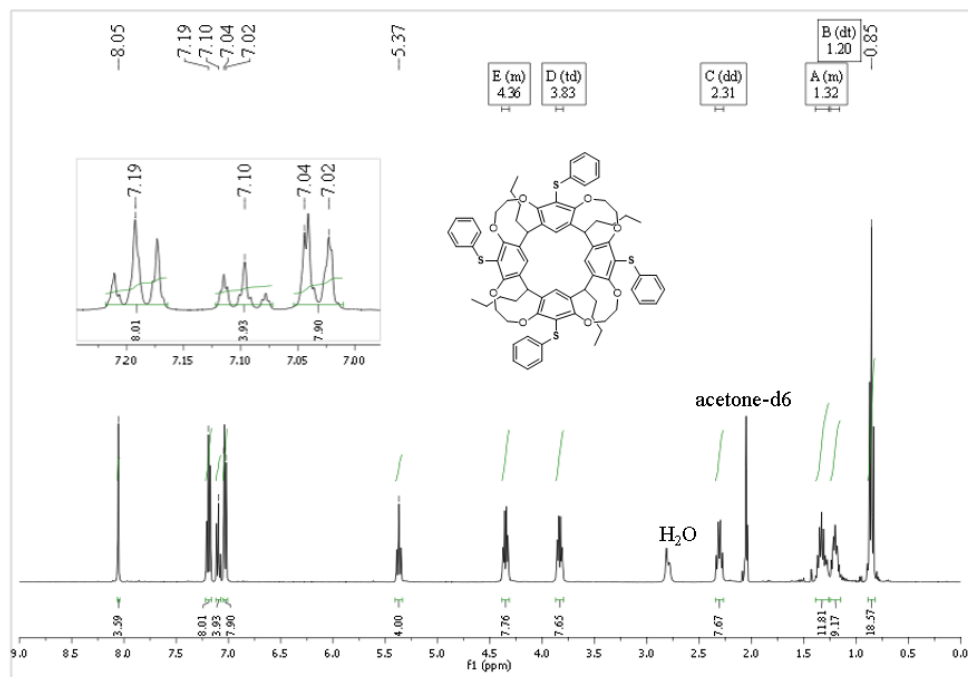
di4MBT
¹H NMR:



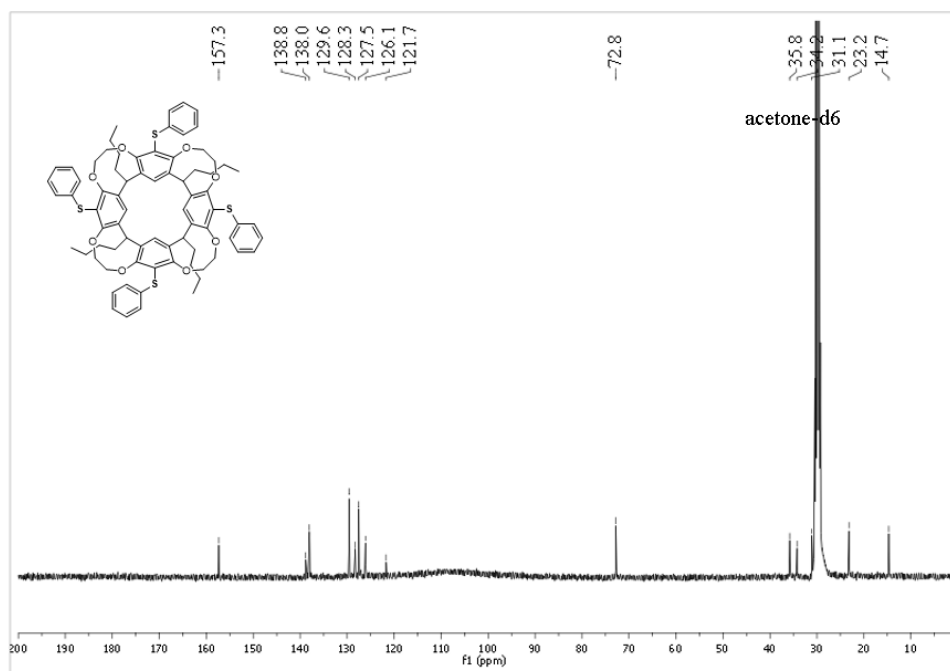
¹³C NMR:



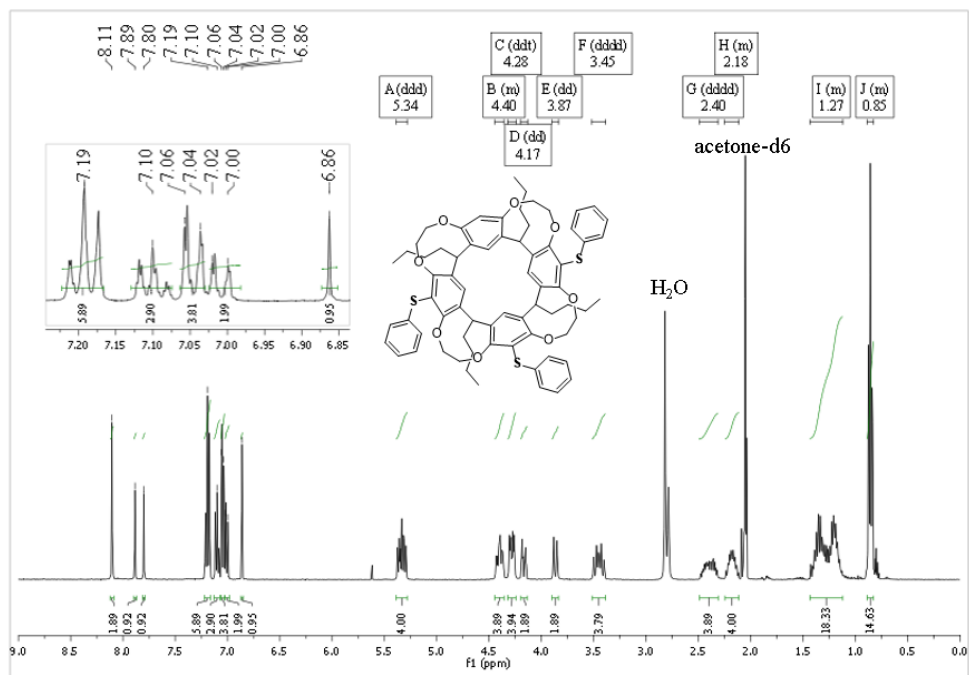
tetraBT
¹H NMR:



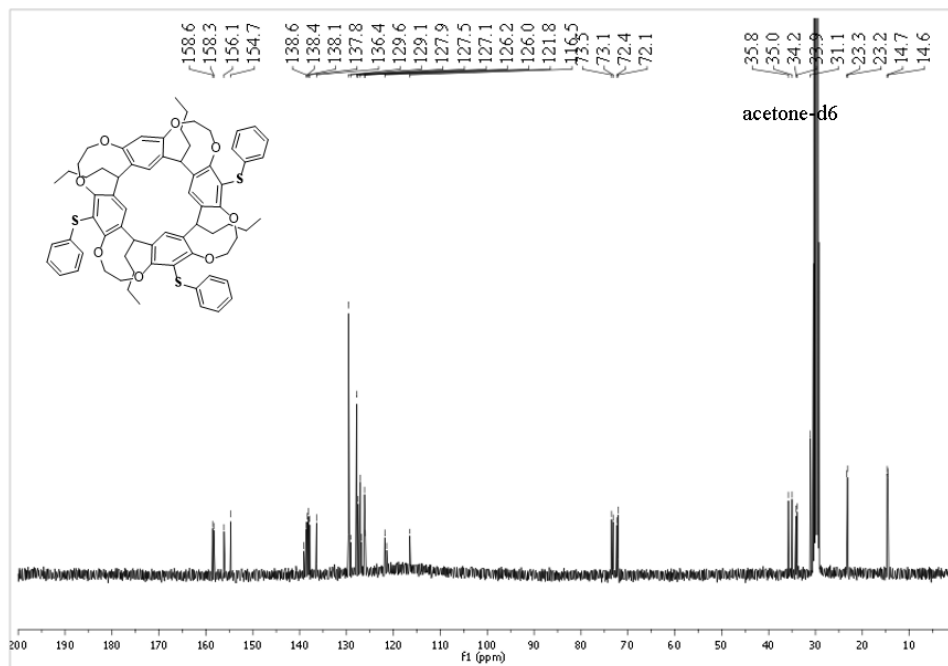
¹³C NMR:



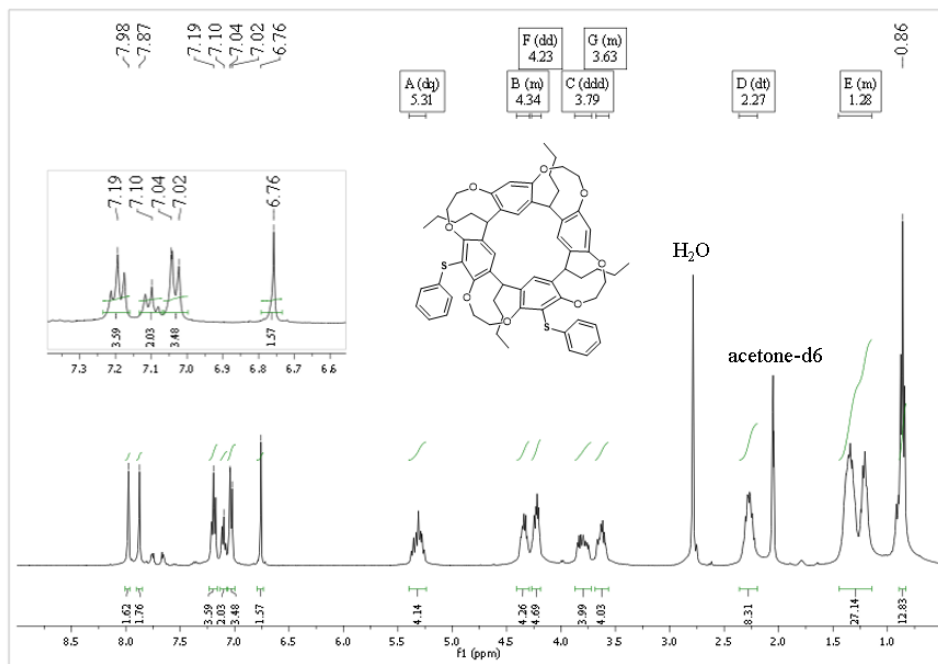
triBT
¹H NMR:



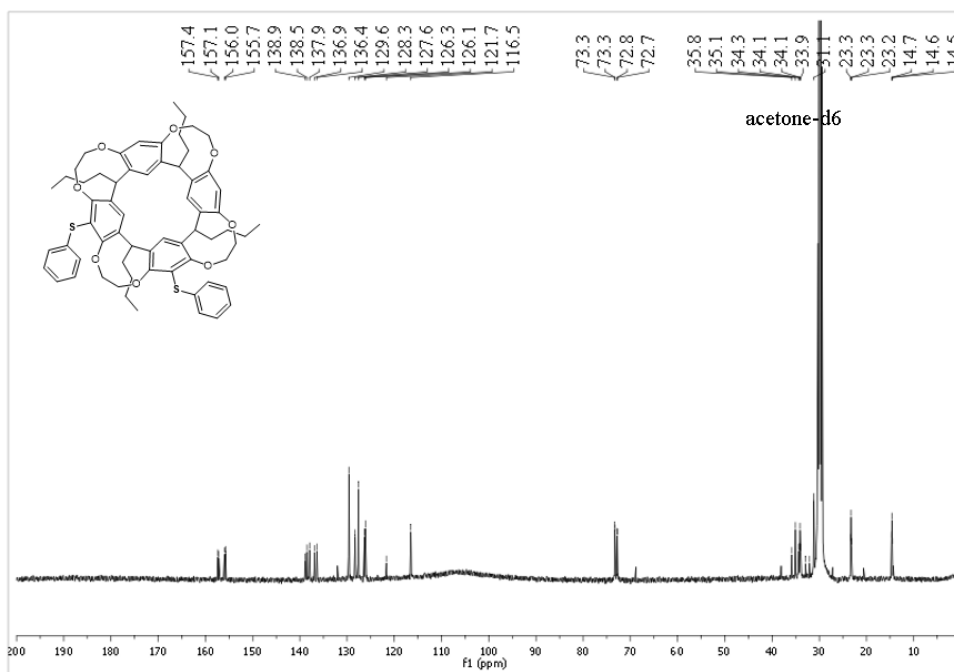
¹³C NMR:



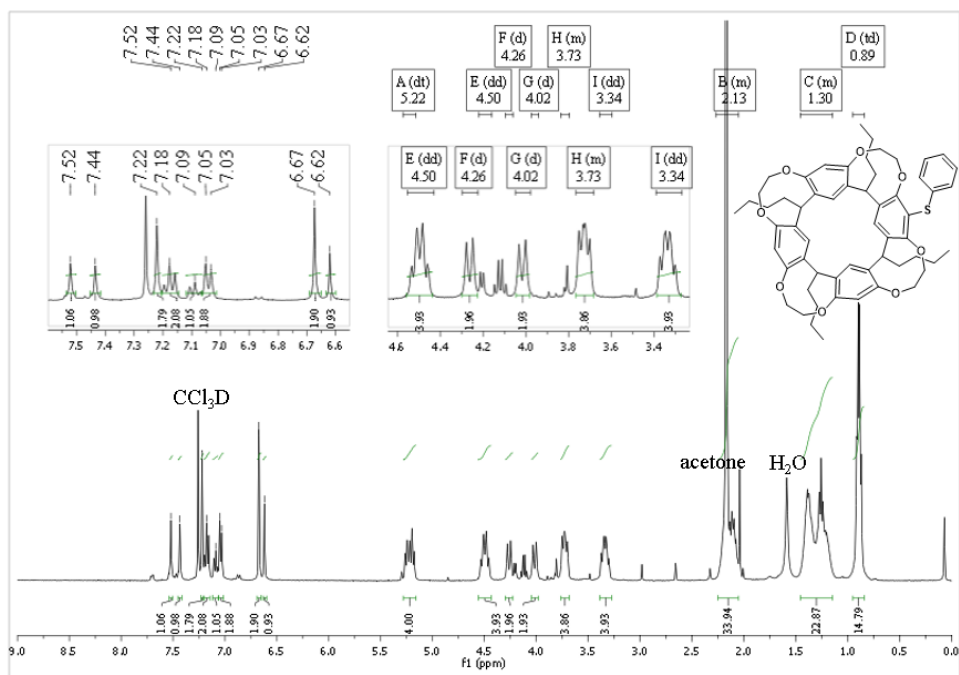
diBT
¹H NMR:



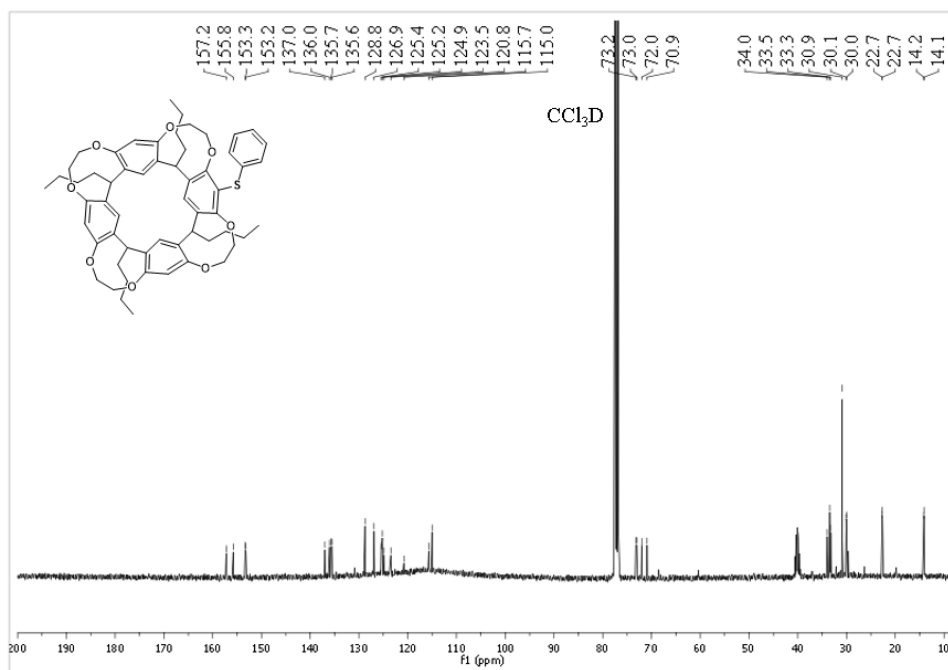
¹³C NMR:



monoBT
¹H NMR:

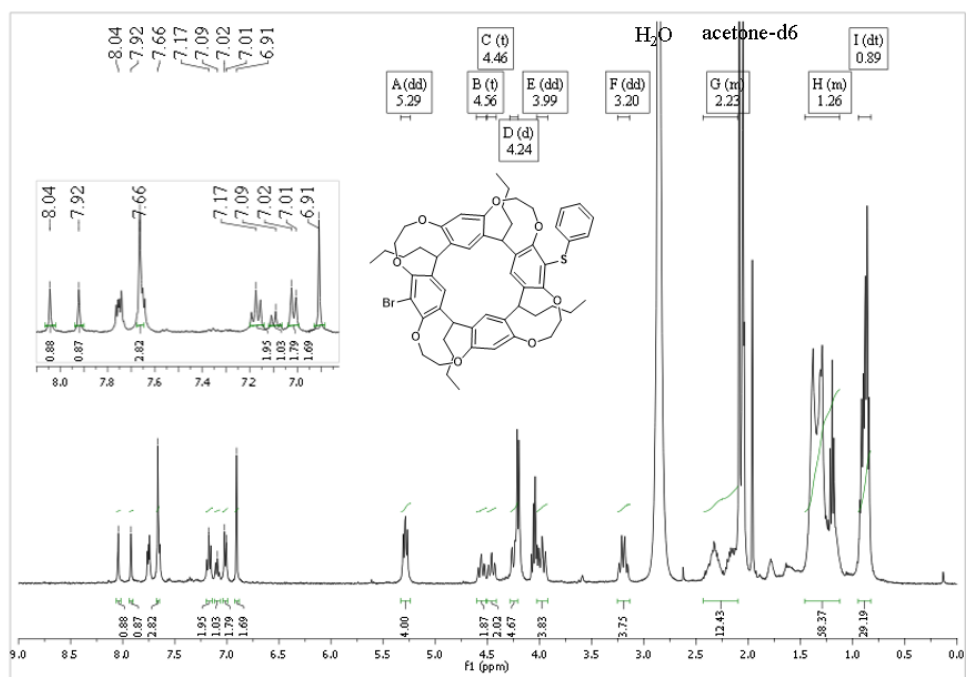


¹³C NMR:

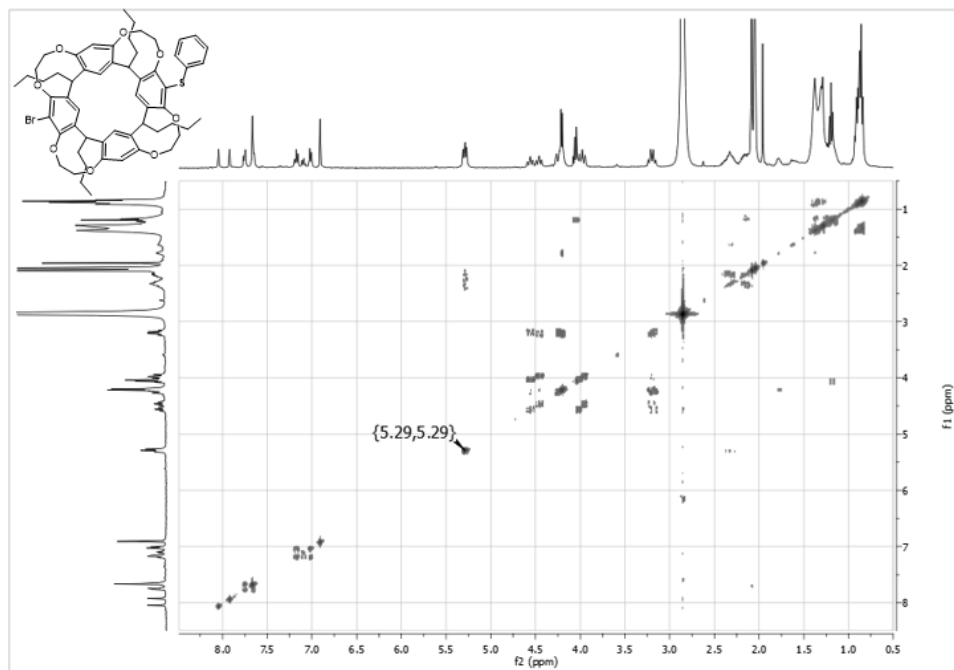


monoBT1Branti

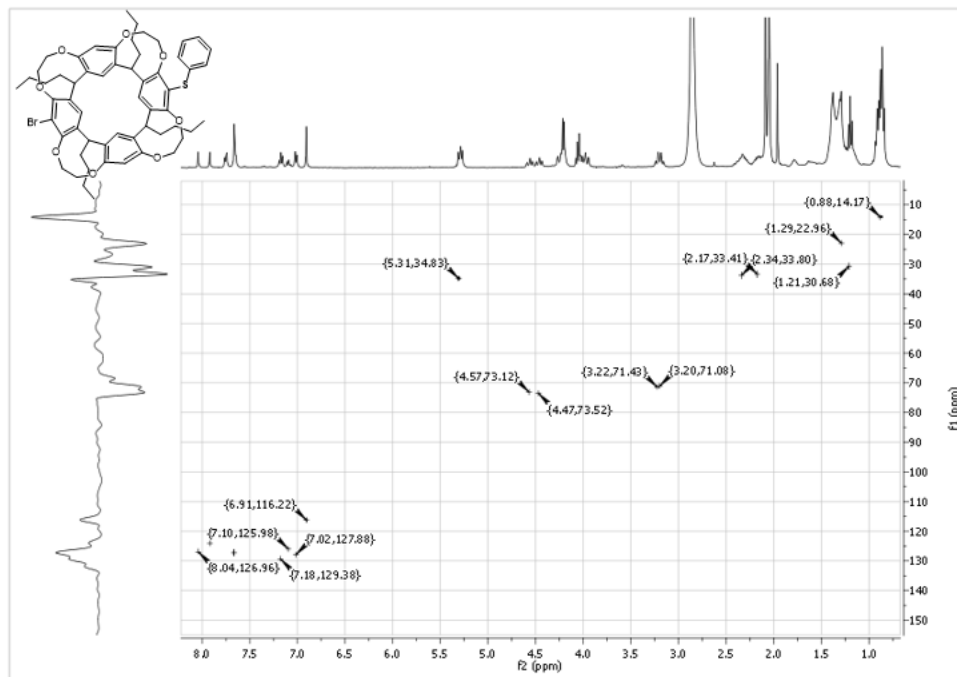
¹H NMR:



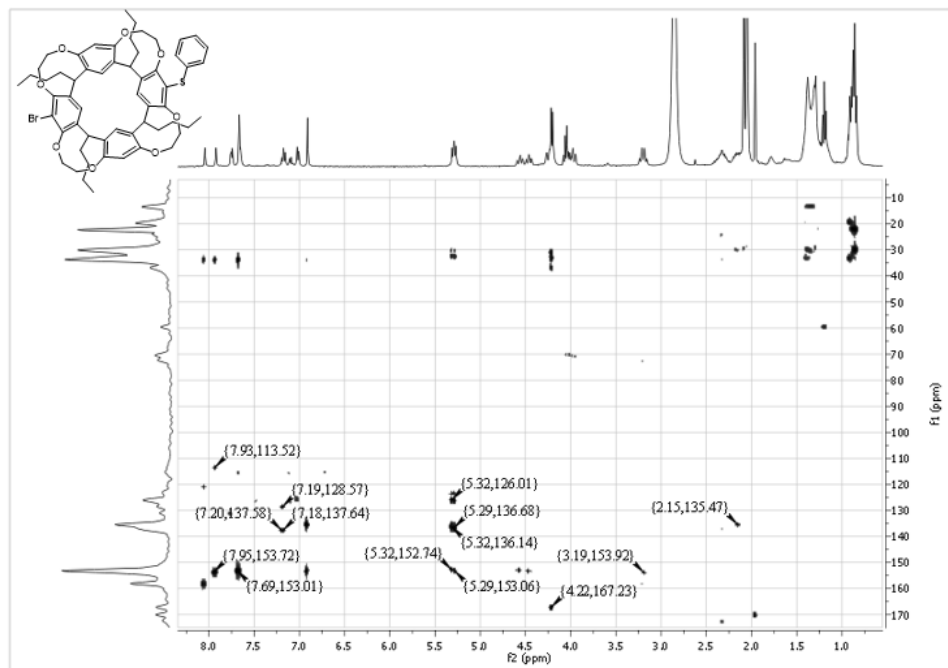
COSY:



HSQC:

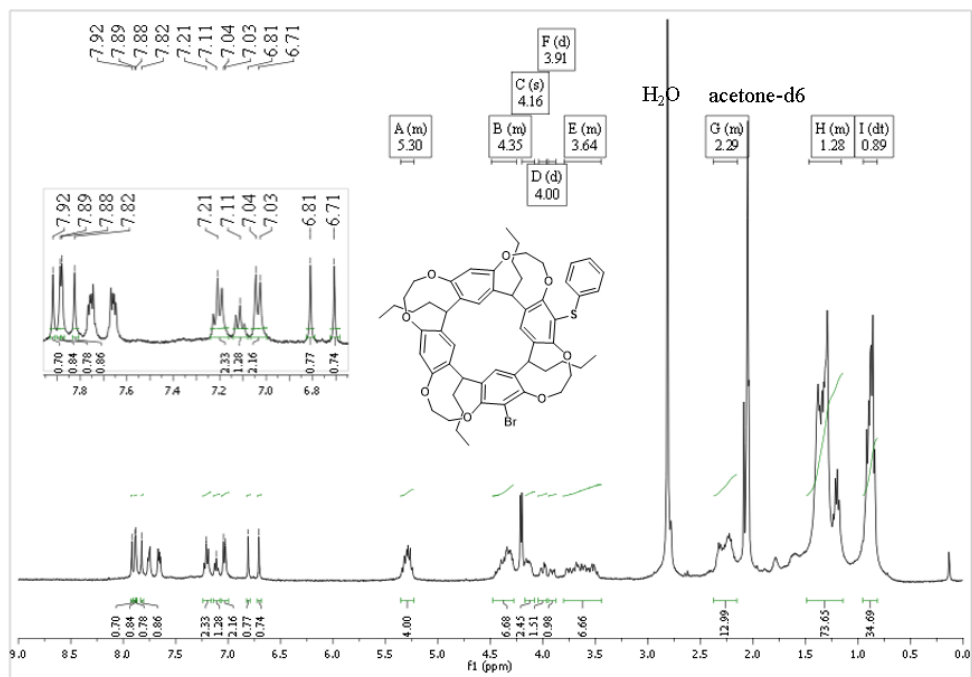


HMBC:

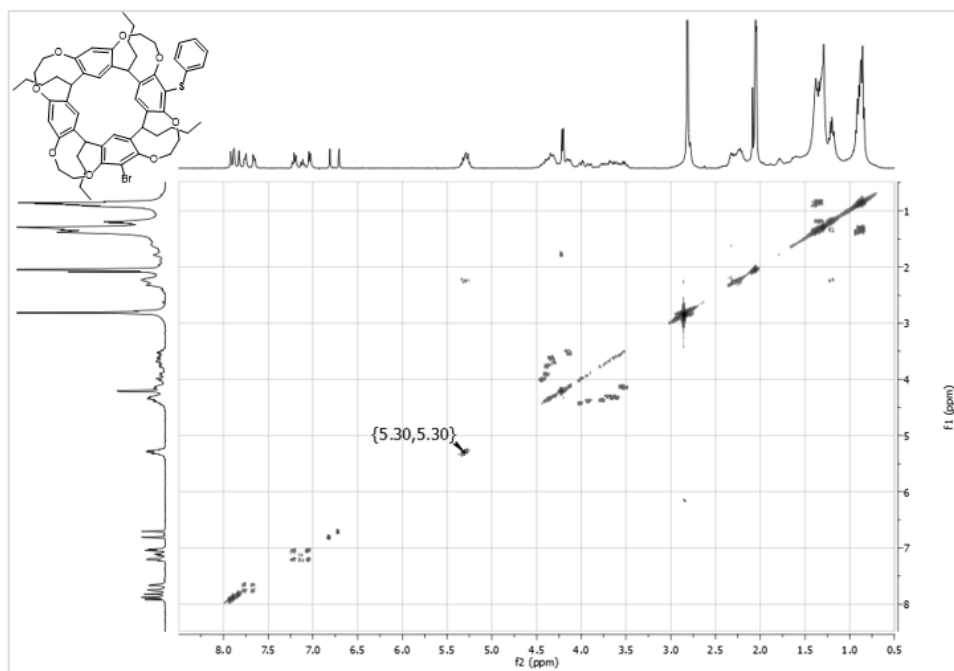


monoBT1Brsyn

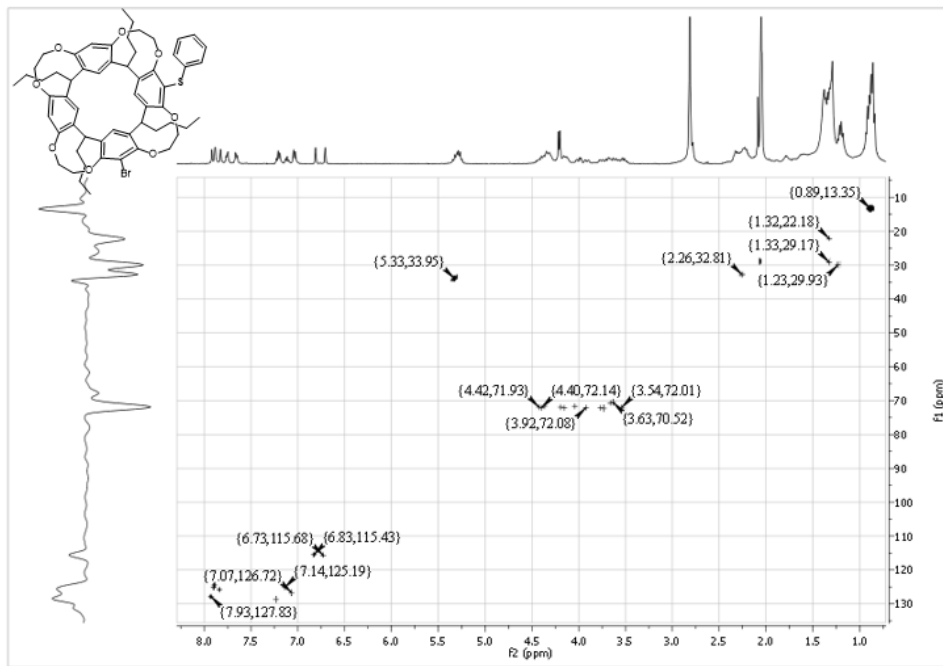
^1H NMR:



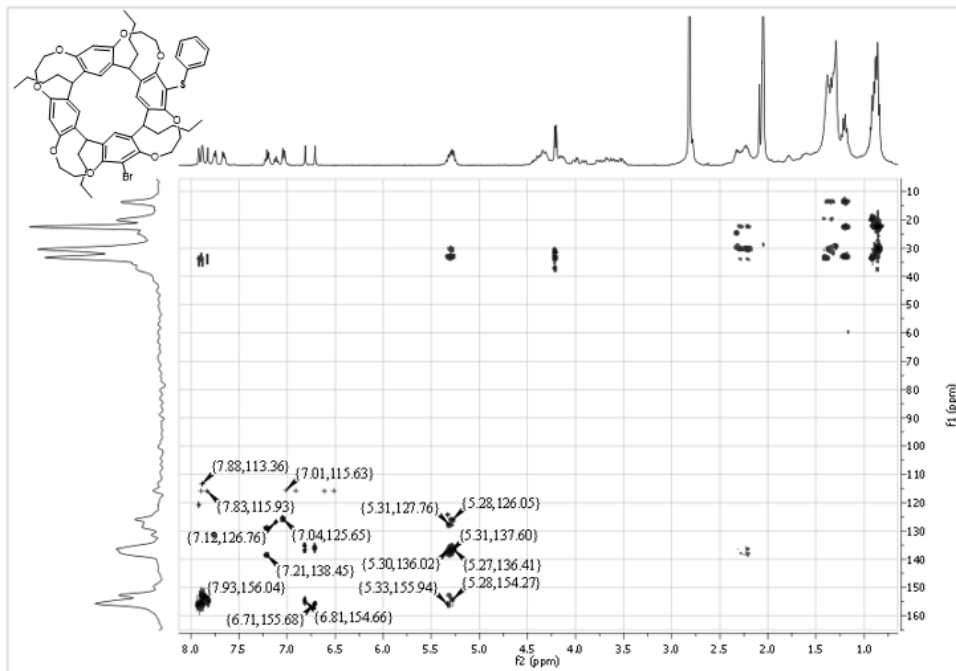
COSY:



HSQC:

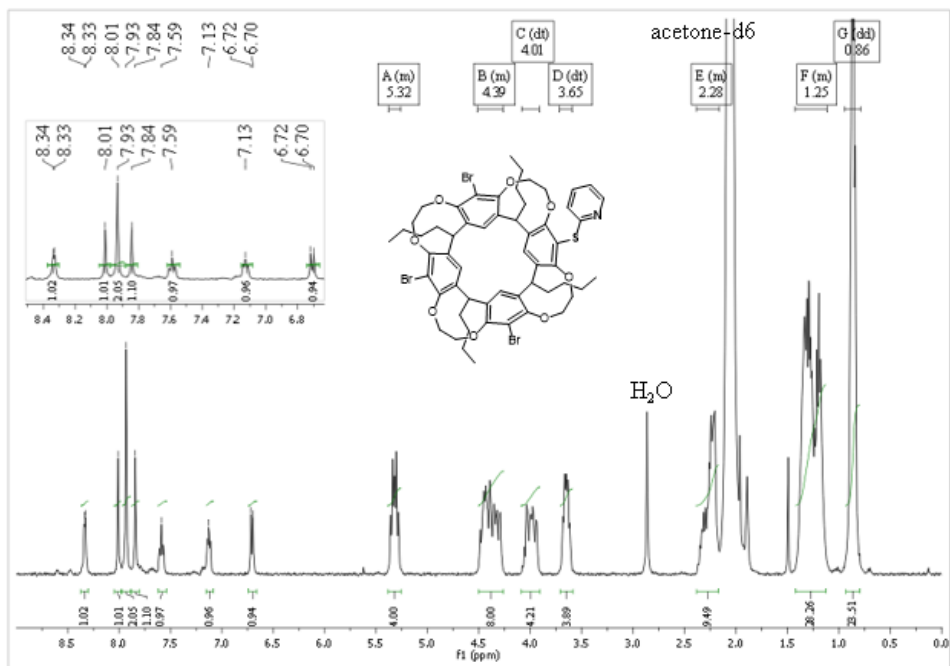


HMBC:

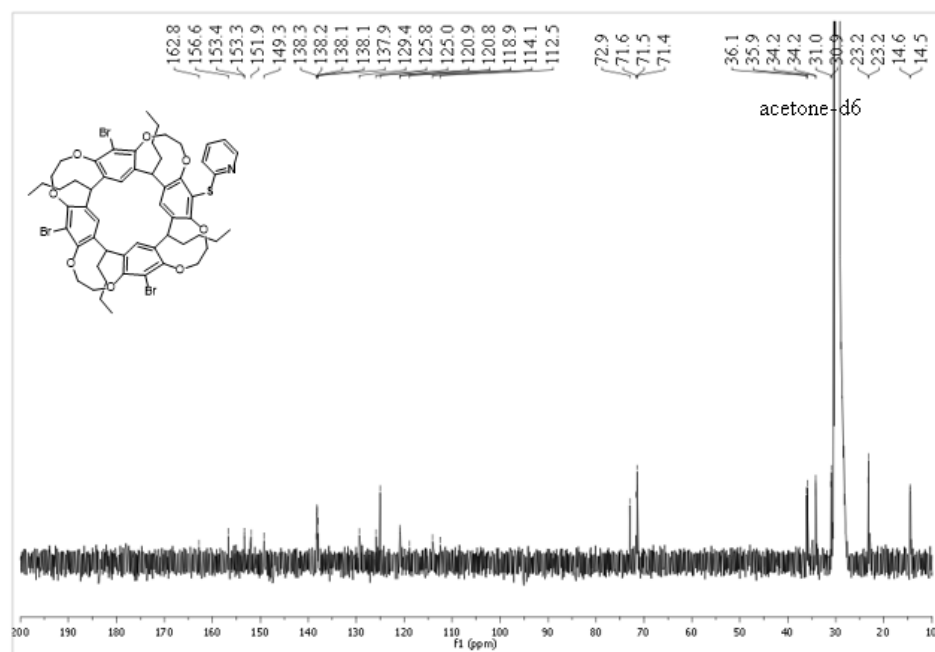


mono2MP3Br

^1H NMR:

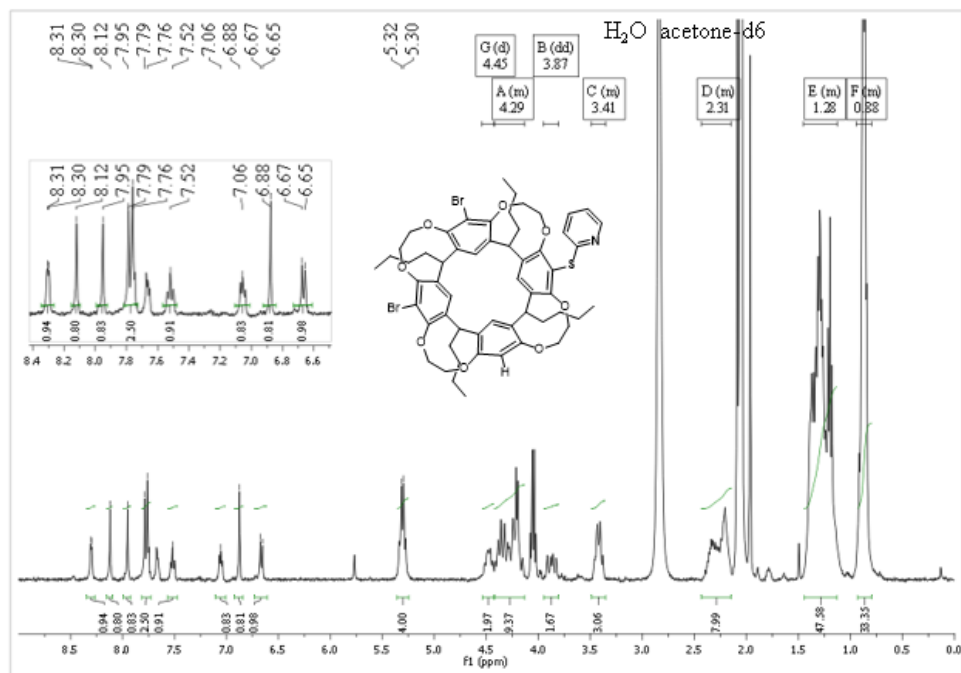


^{13}C NMR:

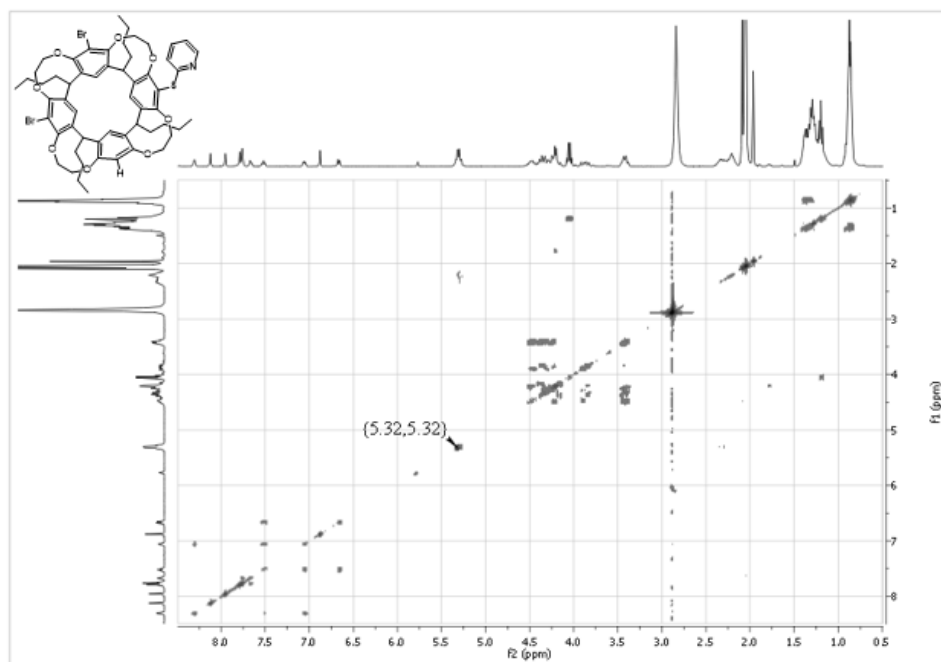


mono2MP2Brsyn

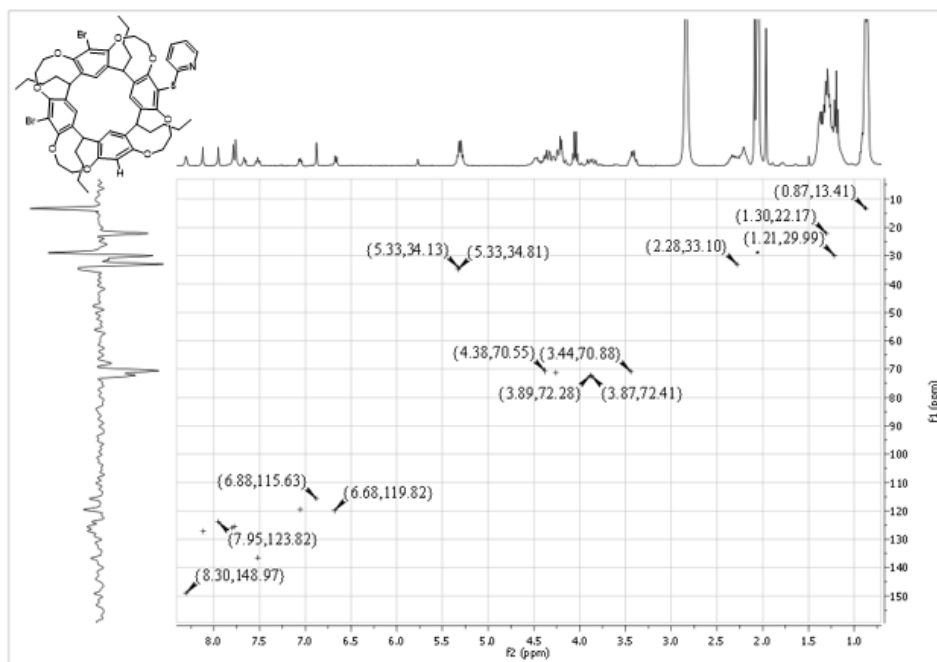
¹H NMR:



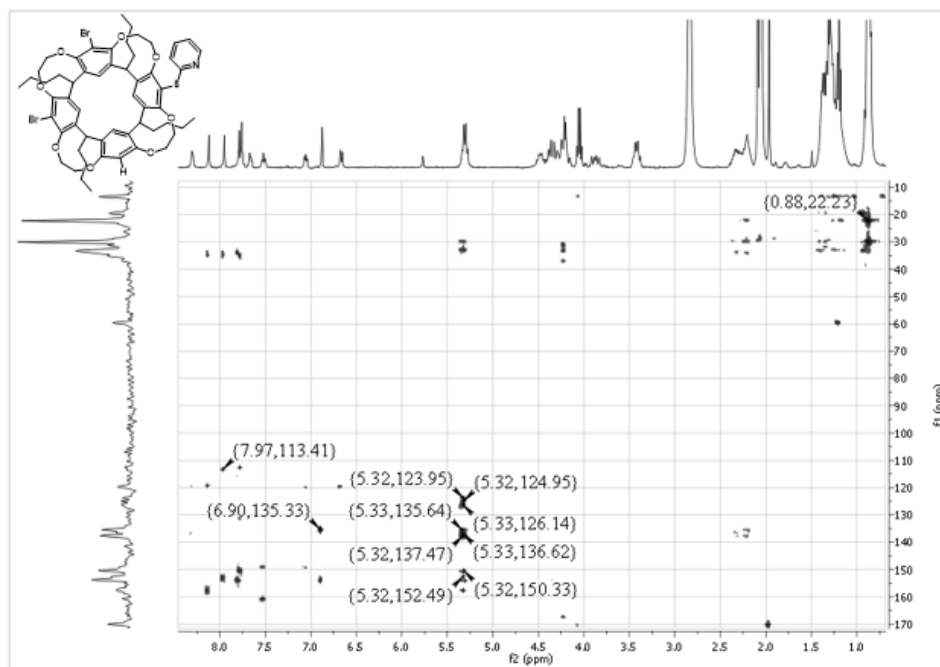
COSY:



HSQC:

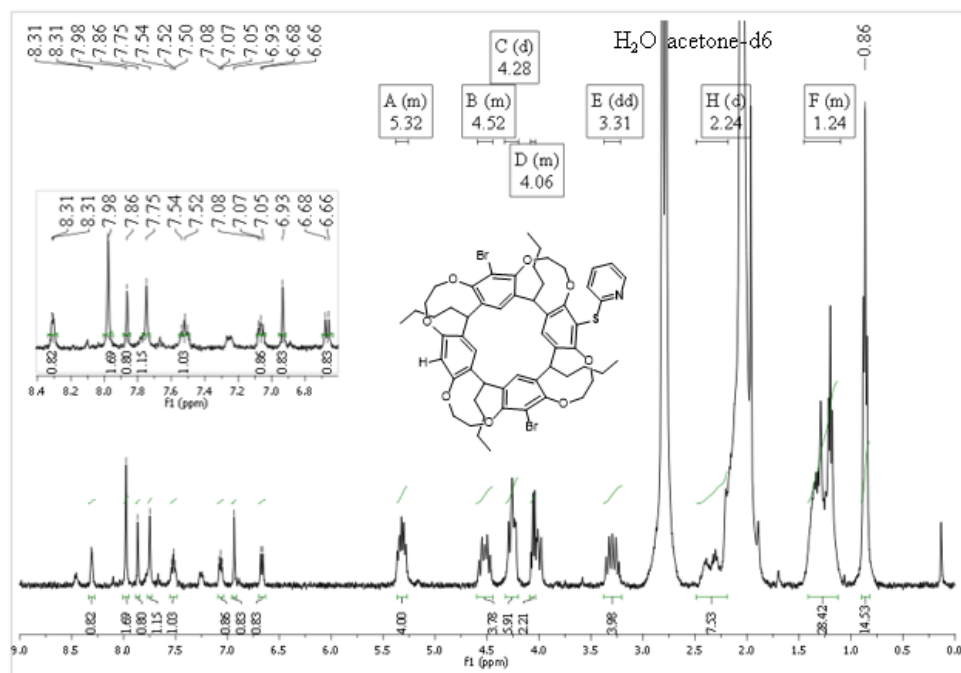


HMBC:

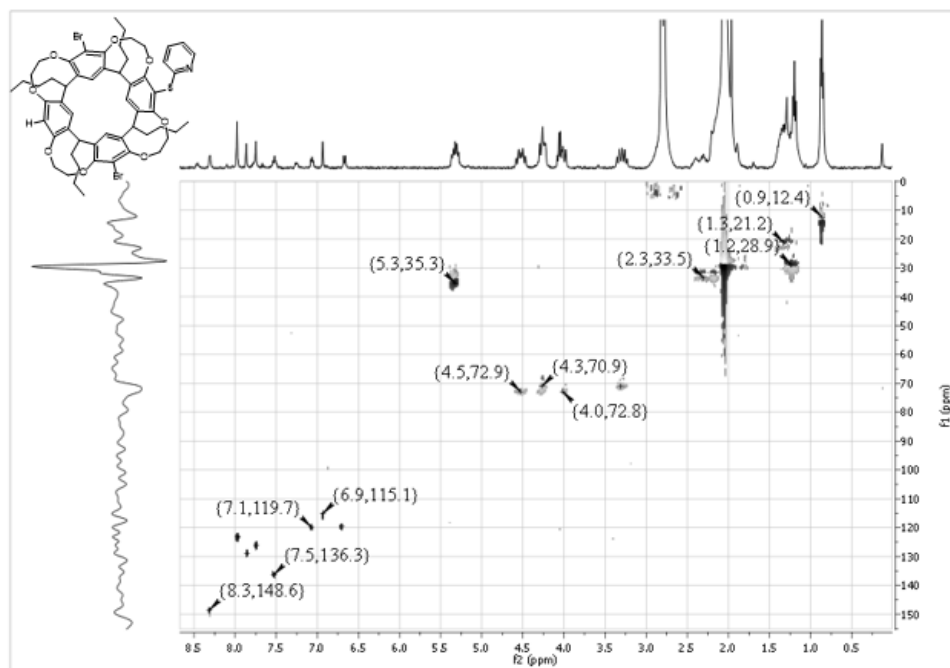


mono2MP2Branti

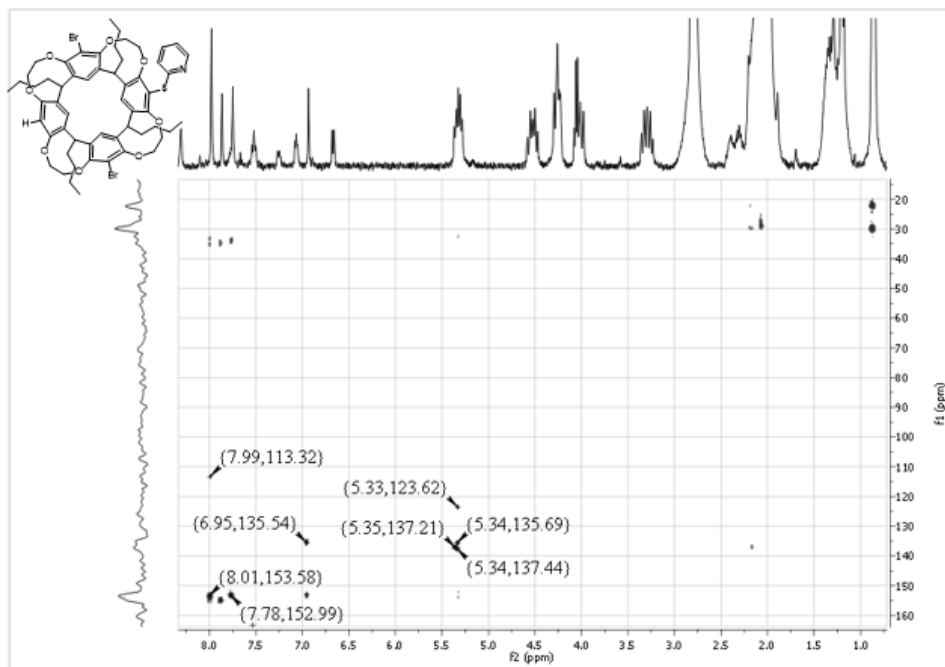
^1H NMR:



HSQC:

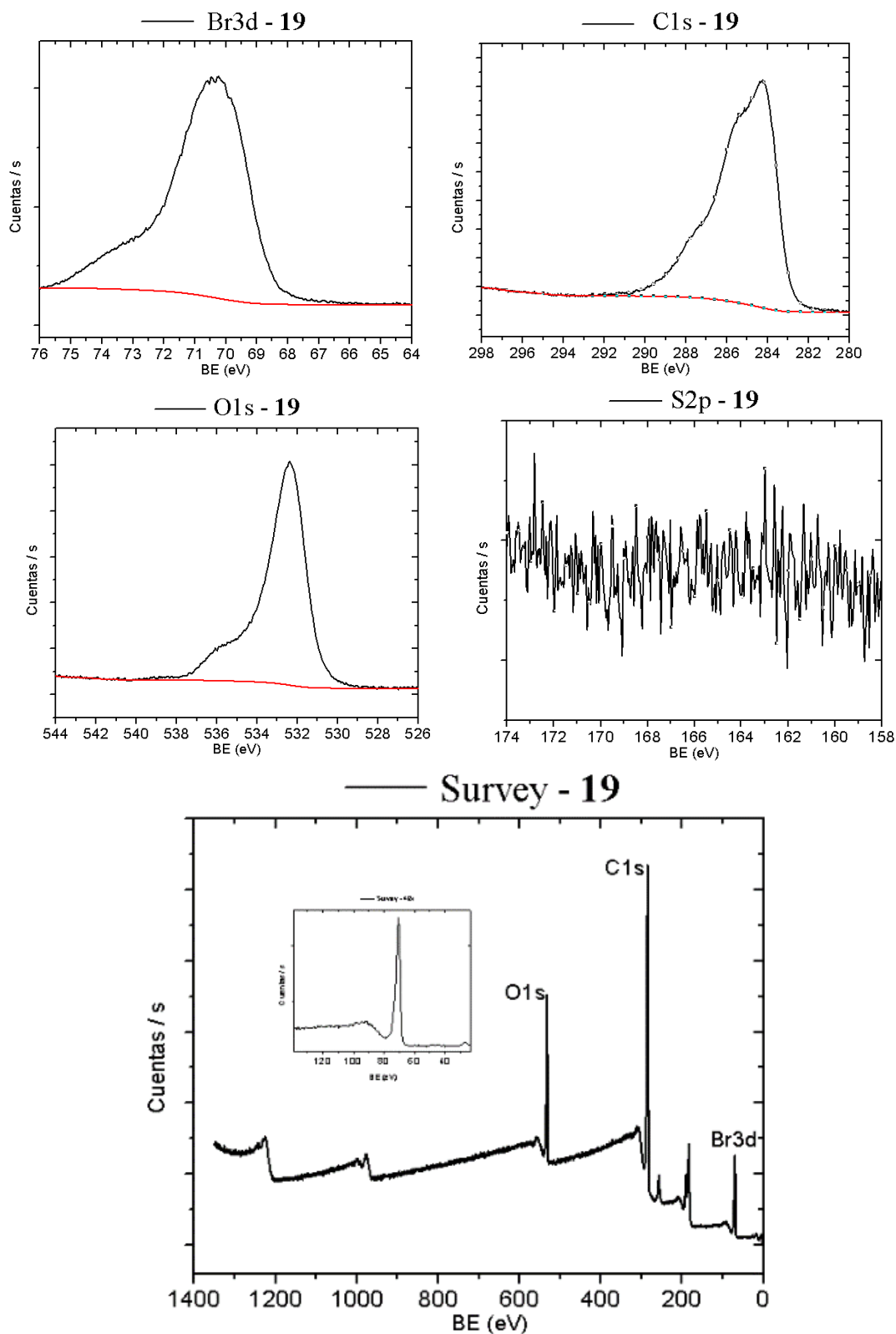


HMBC:

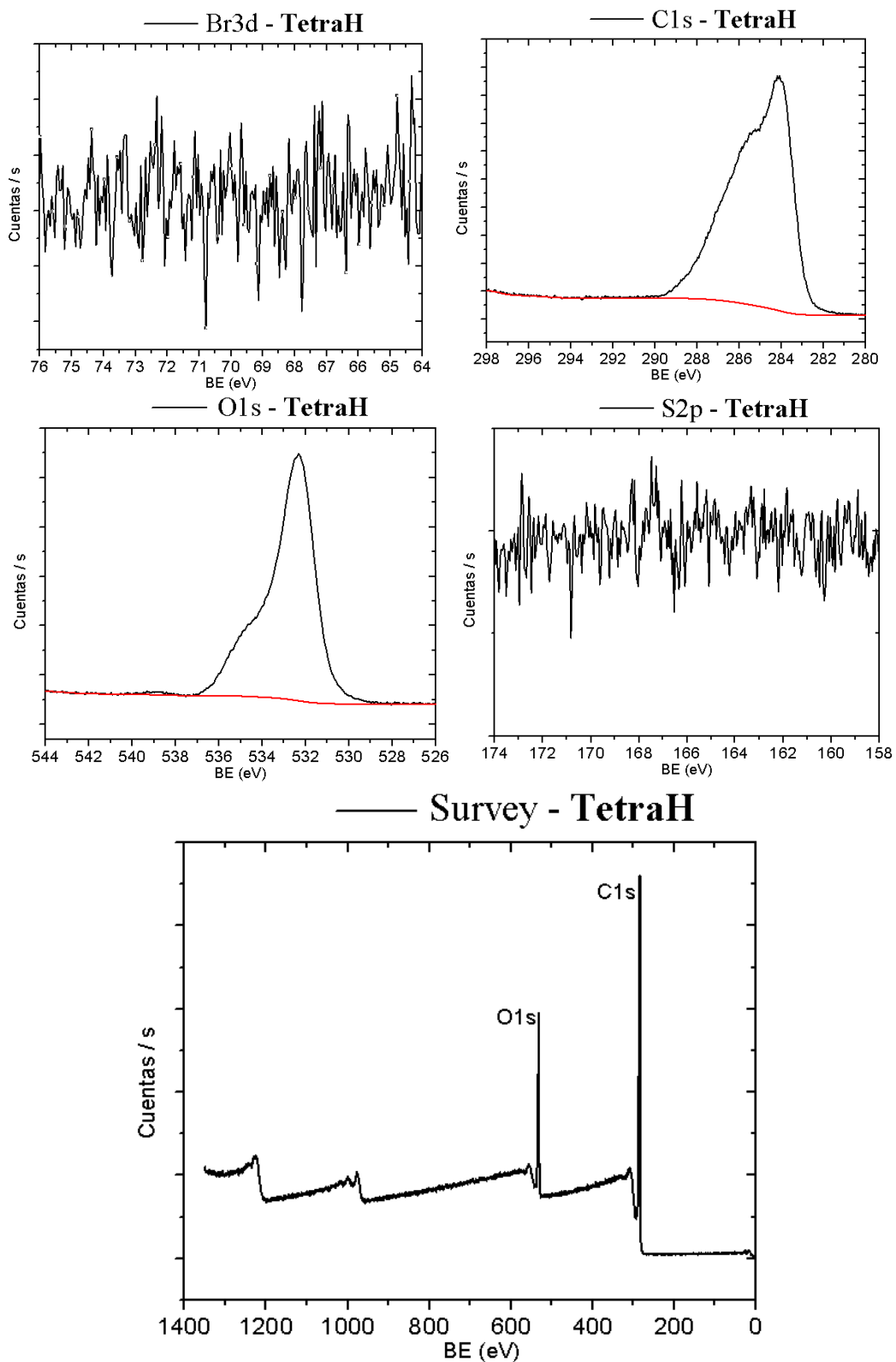


A.2. Espectros de fotoemisión de rayos X (XPS):

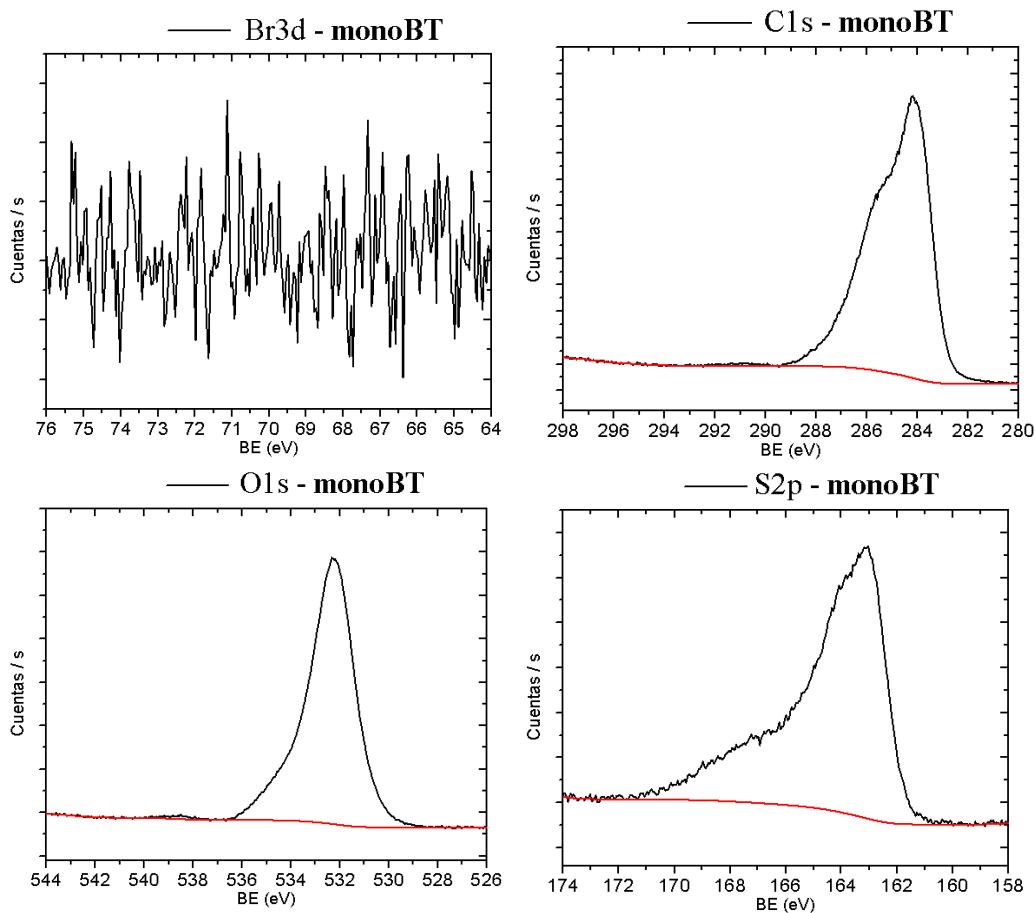
19:



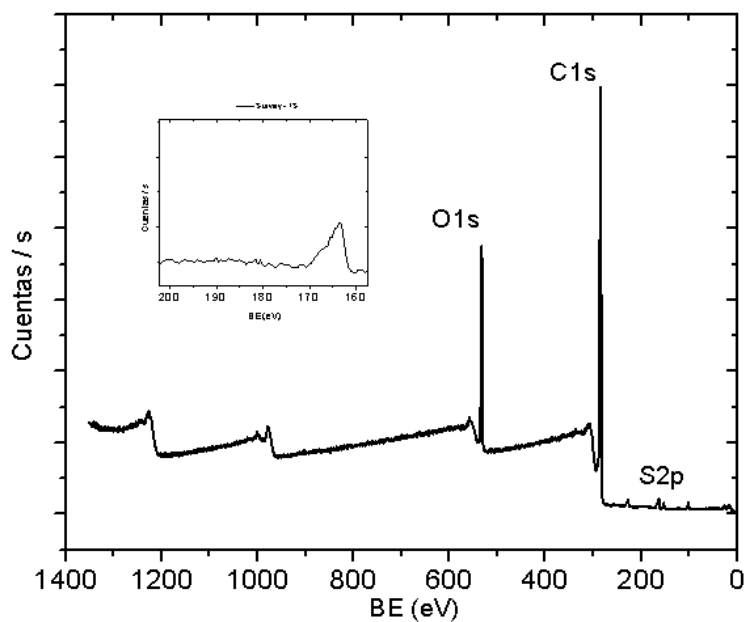
tetraH:



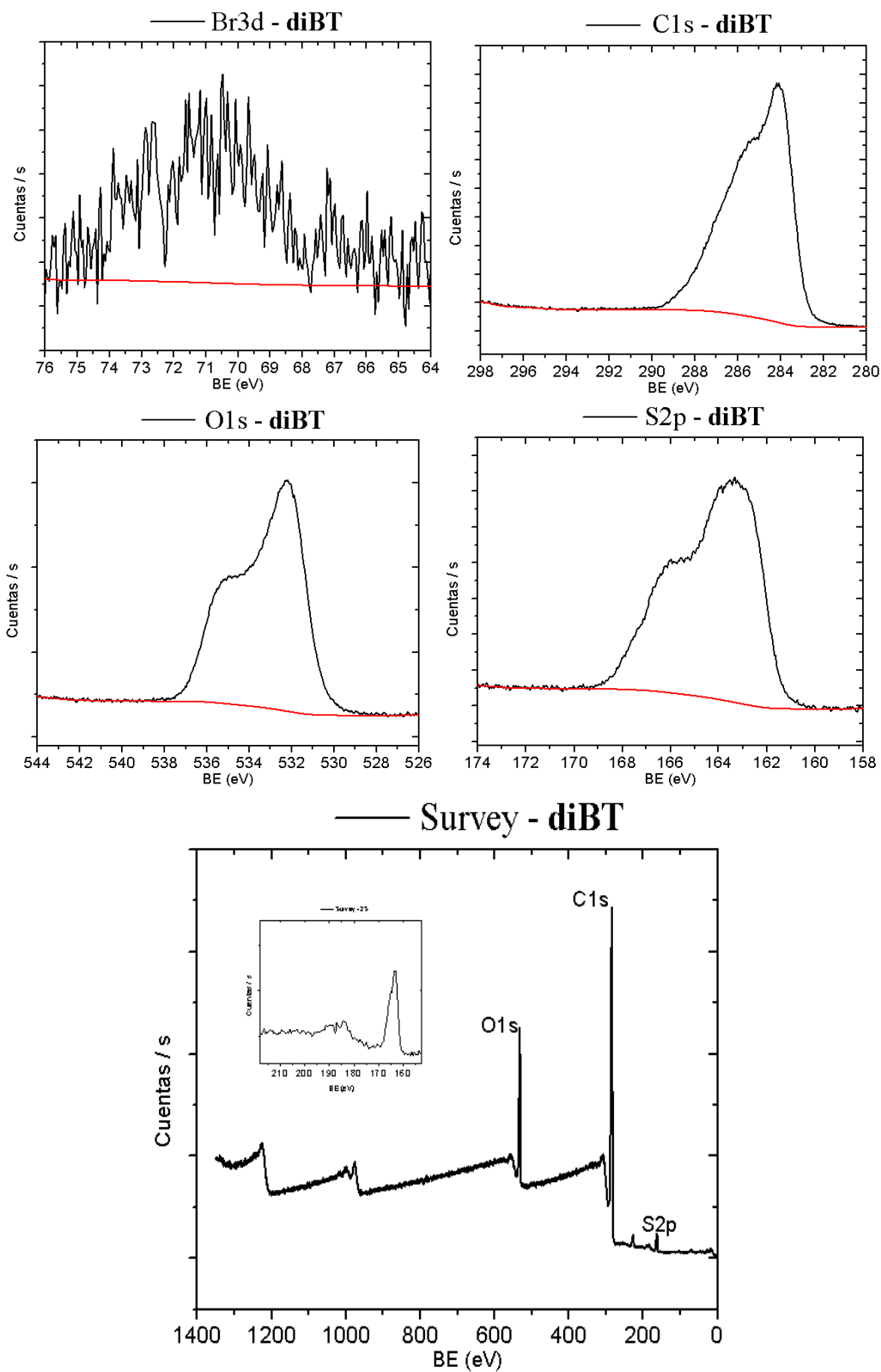
mono4MBT:



Survey - monoBT



di4MBT:



A.3. Termodinámica en la obtención de productos derivados de bencenotiol:

