



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**AZO-PIRROLES DE CONJUGACIÓN EXTENDIDA: SÍNTESIS Y ESTUDIOS DE  
SOLVATOCROMISMO**

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTORA EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. JENNY ALEJANDRA BALAM VILLARREAL

DRA. MARÍA DEL CARMEN VIRGINIA ORTEGA ALFARO  
INSTITUTO DE CIENCIAS NUCLEARES

CIUDAD DE MEXICO, MAYO, 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Precursores Organometálicos del Departamento de Química de Radiaciones en el Instituto de Ciencias Nucleares de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la asesoría de la Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro.

Los resultados obtenidos en este trabajo fueron presentados en los siguientes eventos:

- *31° Congreso Latinoamericano de Química*, que se llevó a cabo en Lima, Perú, del 14 al 17 de octubre de 2014, con el póster: “Síntesis de azopirroles como precursores para materiales moleculares”. Autores: J. A. Balam-Villarreal, M. C. Ortega-Alfaro, M. P. Carreón-Castro, J. G. López-Cortés.
- *QUIMIUNAM 2015*, que se llevó a cabo en la Ciudad de México, del 22 al 24 de abril de 2015, con el póster: “Síntesis de azopirroles como precursores para materiales moleculares”. Autores: J. A. Balam-Villarreal, M. C. Ortega-Alfaro.

Durante el desarrollo de este trabajo de investigación, se generó la siguiente publicación:

- J. A. Balam-Villarreal, C. I. Sandoval-Sánchez, F. Ortega-Jiménez, R. A. Toscano, M. P. Carreón-Castro, J. G. López-Cortés, M. C. Ortega-Alfaro. “Infrared irradiation or microwave assisted cross-coupling reactions using sulfur-containing ferrocenyl-palladacycles”. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *818*, 7-14.

## H. Jurado

Presidente	Dr. José Norberto Farfán García	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dra. María del Pilar Carreón Castro	Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM
Vocal	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	FES-Cuautitlán, UNAM
Vocal	Dra. Susana Porcel García	Instituto de Química
Secretario	Dr. Fernando Ortega Jiménez	FES-Cuautitlán, UNAM

*A mi hijo y a mi esposo, por ser mi motor,  
por sus sonrisas, por estar ahí... siempre.*

## **AGRADECIMIENTOS**

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**.

Al **Instituto de Ciencias Nucleares**.

Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT)** por la beca otorgada para la realización de mis estudios de posgrado y por la beca mixta otorgada para la realización de la estancia de investigación en el Institut National Polytechnique de Toulouse, Francia. (Número de becario: 240047)

A los proyectos **DGAPA IN208117** y **CONACyT 129855** por los fondos otorgados.

Al **Posgrado en Ciencias Químicas**, por el apoyo que me brindó durante el tiempo que pertenezco a su Programa.

A los miembros del **H. Jurado** por sus aportaciones para mejorar este escrito.

A la **Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro** por invitarme a formar parte de su grupo de investigación desde el principio, por su asesoramiento, por su infinita paciencia y por sobre todas las cosas, le agradezco por su invaluable amistad.

Al **Dr. José Guillermo Penieres Carrillo** y al **Dr. Alejandro Cordero Vargas**, miembros de mi comité tutor, por las observaciones y aportaciones que ayudaron a enriquecer este trabajo, así como por el tiempo y la disposición que me brindaron a lo largo de estos años.

A la **Dra. Maryse Gouygou**, por permitirme formar parte de su grupo de trabajo durante la estancia de investigación y por todo el apoyo que me brindó durante dicha estancia.

Al **Dr. José Guadalupe López Cortés** y a la **Dra. María del Pilar Carreón Castro** por su ayuda, los consejos, el apoyo que nunca faltó para la realización de este trabajo y su valiosa amistad.

Al **I. Q. Luis Velazco** y al **Dr. Javier Pérez del Instituto de Química de la UNAM** por su ayuda en la realización de las técnicas de espectrometría de masas.

Al **Dr. Vladimir Basiuk** y al **Sr. Martín Villafañe Cruz del Instituto de Ciencias Nucleares de la UNAM** por el asesoramiento en la realización de los cálculos computacionales y el soporte técnico, respectivamente.

A mi esposo, **Emmanuel Aztatzi Santillán**, y a mi hijo, **Itzaé Alejandro Aztatzi Balam**, por iluminar mis días con su amor y cariño. ¡Los amo!

A mis padres, **Genny Leticia Villarreal Martínez** y **Luis Ernesto Balam Calderón**, y mis hermanas **Ana Margarita Balam Villarreal** y **Wendy Leticia Balam Villarreal** por el cariño, el apoyo incondicional que siempre me han brindado y por ayudarme a ser siempre una mejor persona. ¡Los quiero mucho!

A la **Familia Aztatzi Rubio**, especialmente al Sr. **Emmanuel Aztatzi Henández**, por todo el apoyo y cariño que siempre me ha dado. ¡Mil gracias!

**A mis compañeros del Laboratorio de Precursores Organometálicos del Instituto de Ciencias Nucleares de la UNAM** me llevo de ustedes las enseñanzas, los consejos y los momentos inolvidables; gracias por hacer siempre más llevadera la vida de laboratorio. Agradezco especialmente a Vianney González, Byron López, Diego Reséndiz y Alfredo Rosas por su amistad incondicional.

**A mis amigos del laboratorio de Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM** por su apoyo y amistad; agradezco especialmente a Isabel Alvarado, Jesús Suárez, Frank Hochberger, Alejandro Rivera, Alejandro Gutiérrez, Ricardo Corona, Antonio Ramírez y Elvia Sánchez.

**A mis amigos de siempre**, Nancy Ojeda, Michael Zepeda, Selene Carrera, Violeta Chávez, Lizeth González, Juan Pablo Castillo, César Martínez y Leonardo González, porque nuestra amistad no sólo ha sobrevivido a los años y la distancia, sino que se ha fortalecido.

# ÍNDICE

Resumen	i
Abstract	iii
Abreviaturas y símbolos	v
Lista de compuestos sintetizados	vii
Introducción	1
Antecedentes	3
• Azocompuestos	3
• Isomerización del grupo azo	4
• Clasificación de los azocompuestos	9
• Heterociclos de 5 miembros en azocompuestos	13
• Síntesis de azocompuestos	19
Hipótesis	22
Objetivos	23
Resultados y discusión	24
• Cálculos teóricos	25
• Estrategia de síntesis	28
• Síntesis del paladaciclo	35
• Estandarización de la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura	37
• Síntesis de los azocromóforos: diazotización	42
• Síntesis de los azocromóforos: acoplamiento Suzuki-Miyaura	45
• Estudios de respuesta óptica: UV-VIS	49

• Azocromóforos análogos: pirrol sustituido en posición 3	61
• Estudios de respuesta óptica: UV-VIS, familias 55 y 56	70
• Azocromóforos análogos: modificación del grupo espaciador	75
• Estudios de respuesta óptica: UV-VIS: referencia comercial y band gap óptico	86
• Estudios teóricos	91
Conclusiones	94
Metodología experimental	96
• Reactivos y disolventes	96
• Equipo	96
• Metodología general	99
▪ Síntesis del paladaciclo	99
▪ Acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura	100
▪ Síntesis de los azopirroles	101
▪ Síntesis de los bifenilazopirroles	104
▪ Acoplamiento C-C Mizoroki-Heck	109
▪ Síntesis de 57b	109
▪ Acoplamiento C-C Sonogashira. Síntesis de 58b	110

---

---

## RESUMEN

Se desarrolló una metodología para la síntesis de nuevos colorantes azoicos de conjugación extendida que presentan un sistema tipo *push-pull*. Esta metodología incluye una reacción de diazotización para formar el sustrato y una reacción de acoplamiento C-C mediada por Pd para extender la conjugación  $\pi$  y completar el sistema *push-pull*. La versatilidad de esta estrategia radica en su capacidad para introducir de manera sencilla diferentes motivos estructurales en el esqueleto del cromóforo principal a partir de un sintón común, permitiendo de esta forma modular fácilmente las propiedades ópticas.

El diseño estructural de las moléculas sintetizadas en este proyecto comprende un anillo pirrol como fragmento electrodonador en un extremo y un grupo electroattractor adecuado que completa el sistema *push-pull*, en el otro extremo de la molécula. Estos grupos se encuentran unidos por un sistema conjugado de electrones  $\pi$  que, a su vez, se conforma por un grupo azo y dos anillos fenilo que pueden tener o no un grupo espaciador entre ellos, lo que aumentaría el grado de conjugación en el cromóforo.

La primera familia de moléculas en ser abordada fue aquella sin grupo espaciador entre los fenilos y donde el grupo azo se encuentra en la posición 2 del pirrol, para la cual se utilizó la reacción de Suzuki-Miyaura. El primer paso para esta síntesis consistió en la estandarización de la reacción de acoplamiento, buscando las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción en presencia de sustratos azoicos. Para lograr este propósito, se diseñó un nuevo ferrocenil paladaciclo como precursor catalítico. Posteriormente, mediante una reacción de diazotización se sintetizó una familia de azocompuestos sencillos, entre los cuales se encontraba el compuesto sustituido por yodo en la posición 4 del fenilo, que serviría de sustrato para la reacción de acoplamiento. Utilizando este sustrato y la reacción de Suzuki previamente estandarizada, se logró sintetizar exitosamente la familia de azocompuestos con fragmentos bifenilo.

Posteriormente, se realizaron estudios de respuesta óptica, solvatocromismo y agregación, empleando los azocompuestos sintetizados. Los resultados obtenidos mostraron que los coeficientes de absortividad molar ( $\epsilon$ ) aumentan al extender la conjugación del sistema y se encontró que las moléculas sustituidas por los grupos  $\text{NO}_2$  y  $\text{CF}_3$  presentan valores mayores de  $\epsilon$ . Asimismo, se concluyó que las propiedades ópticas de los azocompuestos muestran solvatocromismo que aumenta con la polaridad de los disolventes y que tienden a formar agregados tipo J.

Al analizar las estructuras resonantes del pirrol, se observa que los efectos de la transferencia electrónica en el anillo podrían ser más efectivos cuando éste se encuentra sustituido en la posición 3, por esto, se decidió sintetizar familias análogas a las primeras, en las cuales el grupo azo se encontrará en esta posición del pirrol. El sustrato para la reacción de acoplamiento fue sintetizado mediante una reacción de diazotización entre el 1,2,5-trimetilpirrol y la 4-yodoanilina, posteriormente se utilizó la reacción de Suzuki previamente estandarizada. Las comparaciones en su comportamiento óptico muestran que la banda de absorción correspondiente a la transición electrónica  $\pi$ - $\pi^*$  presenta un desplazamiento hipsocrómico (comparadas contra las familias donde el pirrol se encuentra sustituido en 2).

Finalmente, como los estudios de UV-Vis demostraron que al aumentar la conjugación del sistema se incrementan los valores de respuesta óptica, se decidió sintetizar moléculas en donde se extendiera aún más el puente de electrones  $\pi$ , al unir los anillos aromáticos externos mediante un grupo espaciador adicional como un doble o un triple enlace, haciendo uso de dos diferentes reacciones de acoplamiento C-C: la reacción de Heck y la reacción de Sonogashira. Los estudios de las propiedades ópticas de estos nuevos análogos indican que cuando el azocompuesto incluye en la estructura un doble enlace adicional como espaciador, aumenta de forma considerable el valor de  $\epsilon$  en comparación con sus análogos menos conjugados.

## ABSTRACT

A methodology for the synthesis of new azo dyes of extended  $\pi$ -conjugation containing a *push-pull* system was developed. This methodology includes a diazo coupling reaction to form the substrate and a Pd-mediated C-C coupling reaction to extend the  $\pi$ -conjugation and complete the *push-pull* system. The versatility of this strategy lies to the easy introduction of different structural motifs in the chromophore backbone using a common synthon, thus allowing to easily modulate the optical properties.

The structural design of the molecules synthesized in this project comprises a pyrrole ring as electron releasing fragment and a suitable electron withdrawing group that completes the *push-pull* system. These groups are joined by a  $\pi$ -conjugated system formed by an azo group and different spacer groups, which can increase the degree of  $\pi$ - delocalization in the chromophore.

The first family of azo-compounds includes a biphenyl group as spacer, which was built by a Suzuki-Miyaura C-C coupling reaction. Thus, the first step of synthesis consisted in the coupling reaction standardization, looking for the optimal conditions to carry out the reaction in the presence of azo substrates. To achieve this purpose, a new ferrocenyl palladacycle was designed as the catalytic precursor. Subsequently, a family of simple azocompounds, including the appropriate substrate for the next C-C coupling reaction, was synthesized by means of a diazo-coupling reaction. Using this substrate and the previously standardized Suzuki reaction, a new family of azo compounds with biphenyl fragments was successfully synthesized.

Subsequently, studies of optical response, solvatochromism and aggregation were performed using the synthesized azocompounds. The results obtained showed that the coefficient of molar absorptivity ( $\epsilon$ ) increases when the  $\pi$ -conjugation of the system is extended. Likewise, the azo-compounds containing  $\text{NO}_2$  and  $\text{CF}_3$  groups exhibit greater  $\epsilon$  values. On the other hand, the optical properties of

these azocompounds show solvatochromic behavior, and tend to form J-type aggregates.

Analyzing the mesomeric structures of pyrrole, we observed that electron-transfer effects on the ring are more effective when pyrrole is substituted in 3-position. For this reason, we decided to synthesize a new family of 3-azo-pyrroles. The corresponding substrate for the coupling reaction was synthesized by a diazo coupling reaction between 1,2,5-trimethylpyrrole and 4-iodoaniline. This substrate was then used as precursor in the previously standardized Suzuki reaction. A comparison of the optical behavior of these two families of azo-compounds show that  $\pi$ - $\pi^*$  absorption band exhibits an hypsochromic shift.

Finally, UV-Vis studies revealed that optical response values increase with a longer  $\pi$ -conjugated system, so we decided to synthesize new azo-compounds, where the  $\pi$ -electron bridge was further extended including an additional spacer group as a double or a triple bond, between both phenyl rings. Heck and Sonogashira reaction was chosen as C-C coupling reactions to synthesize these new azo-compounds. The study of the optical properties of these novel analogues indicates that when the azocompound includes an additional double bond as a spacer, the  $\epsilon$  value increases considerably compared to their less conjugated analogues.

**ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS**

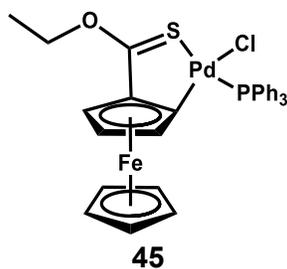
°	Grados	E <sup>+</sup>	Electrófilo
°C	Grados Celsius	E <sub>gap</sub>	Energía de banda gap
<i>a</i>	Constante de absortividad	EM	Espectrometría de masas
A	Absorbancia	EM-AR	Espectrometría de masas de alta resolución
Å	Angstrom	Et	Etilo
abs	Absorbancia	eV	Electronvoltio
ac.	Solución acuosa	FAB <sup>+</sup>	Bombardeo con Átomos Rápidos (Fast Atom Bombardment)
AcOH	Ácido acético	g	Gramos
Ar	Arilo	GEA	Grupo electroattractor
atm	Atmósferas	GED	Grupo electrodonador
ATR	Reflexión Total Atenuada (Attenuated Total Reflection)	GGA	Aproximación de gradiente generalizado (Generalized Gradient Approximation)
Bu	Butilo	<i>h</i>	Constante de Plank
<i>c</i>	Concentración	h	Horas
ccf	cromatografía en capa fina	HETCOR	Correlación Heteronuclear (Heteronuclear Correlation)
cm	Centímetros	HOMO	Orbital Molecular Ocupado de mayor energía (Highest Occupied Molecular Orbital)
COSY	Espetroscopía de Correlaciones (Correlation Spectroscopy)	Hz	Hertz
Cp	Ciclopentadienilo	<i>I</i>	Intensidad de luz transmitida
Δ	Calentamiento térmico	<i>I</i> <sub>0</sub>	Intensidad de luz incidente
d	Señal doble	IE <sup>+</sup>	Impacto electrónico
D	Debyes	IR	Infrarrojo
DART	Análisis Directo en Tiempo Real (Direct Analysis in Real Time)	IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (International Union of Pure and Applied Chemistry)
DCNP	Dietilcianofosfonato		
DCP	Dietilclorofosfonato		
desc.	Descomposición		
DFP	Diisopropilfluorofosfato		
DFT	Teoría de funcionales de la densidad (Density Functional Theory)		
DMF	Dimetilformamida		
ε	Constante de absortividad molar		

## ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

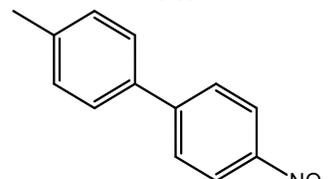
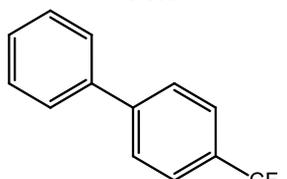
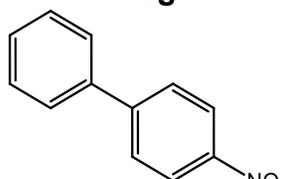
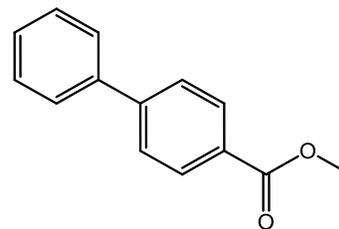
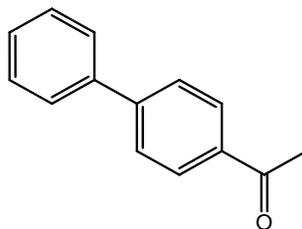
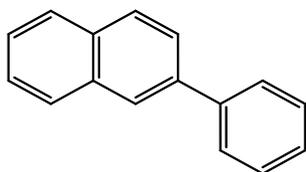
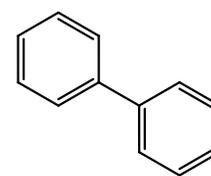
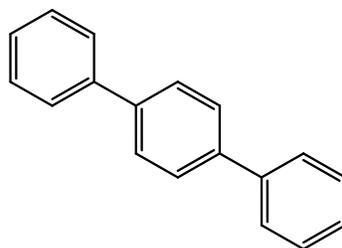
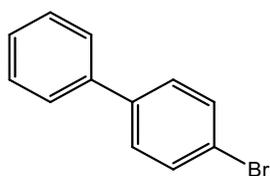
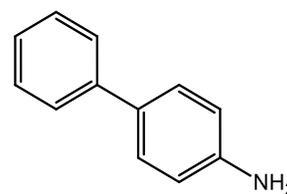
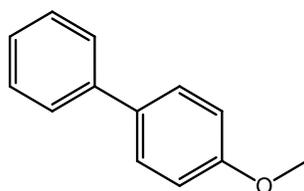
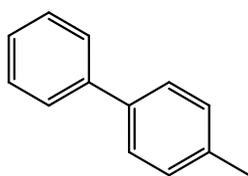
J	Joule	PBE	Correlación de Perdew-Burke-Ernzerhof
K	Kelvin (grados)	[Pd]	Catalizador de paladio
KHz	Kilohertz	P. f.	Punto de Fusión
$\lambda$	Longitud de onda	PM	Peso Molecular
$\lambda_{\max}$	Longitud de onda de máxima absorción	ppm	Partes por millón
$l$	Longitud de paso óptico	Py	Piridina
L	Litro	R	Sustituyente
log	logaritmo base 10	R <sup>2</sup>	Constante de correlación lineal
LUMO	Orbital Molecular Descupado de menor energía (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)	RMN <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
m	Señal múltiple	RMN <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
M	Concentración Molar	s	Señal simple
$\mu\text{o}$	Microondas	t	Señal triple
$m/z$	Unidades de masa carga	t.a.	Temperatura ambiente
Me	Metilo	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Butilo
mg	Miligramo	THF	Tetrahidrofurano
min	Minuto	TIPS	Triisopropilsililo
mL	Mililitro	TMS	Trimetilsililo
mmol	Milimol	TOF	Frecuencia de conversión (Turnover Frequency)
$\nu$	Frecuencia	TON	Número de conversiones (Turnover Number)
NaOAc	Acetato de sodio	TTF	Tetratiofulvaleno
NEt <sub>3</sub>	Trietilamina	UV	Ultravioleta
nm	Nanómetro	V	Voltios
ns	Nanosegundo	VIS	Visible
OFET	Transistores de efecto campo (Organic Field-Effect Transistor)	W	Watts
OLED	Diodo Orgánico de Emisión de Luz (Organic Light-Emitting Diode)	X	Halógeno
ONL	Óptica No Lineal		
OPV	Dispositivos Orgánicos Fotovoltáicos (Organic Photovoltaics Devices)		
ORTEP	Gráfico de Elipsoides Térmicos de Oak Ridge (Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot)		
OTf	Triflato		

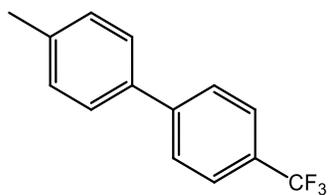
LISTA DE COMPUESTOS SINTETIZADOS

PALADACICLO 45

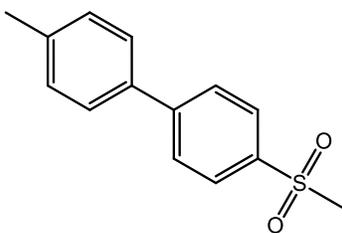


BIFENILOS

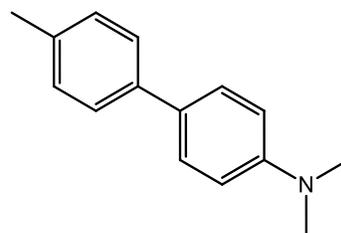




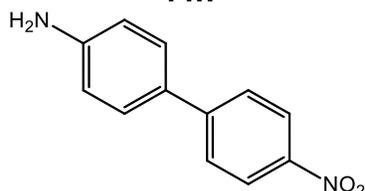
44m



44n

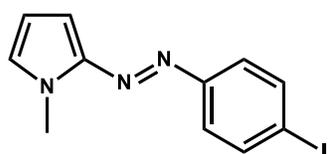


44o

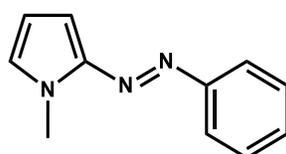


44p

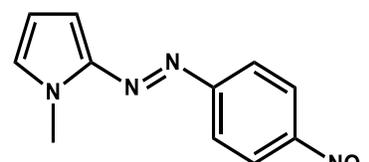
### 2-AZOPIRROLES



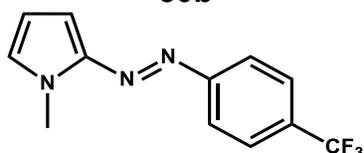
50a



50b

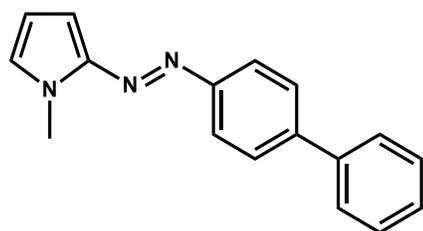


50c

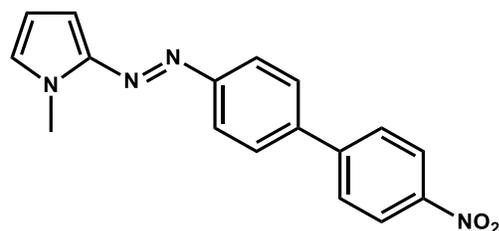


50d

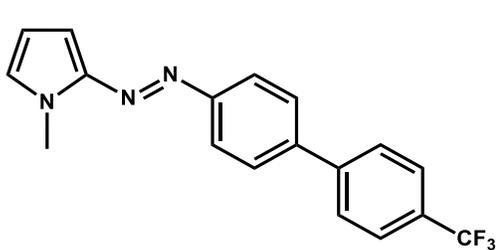
### 2-BIFENILAZOPIRROLES



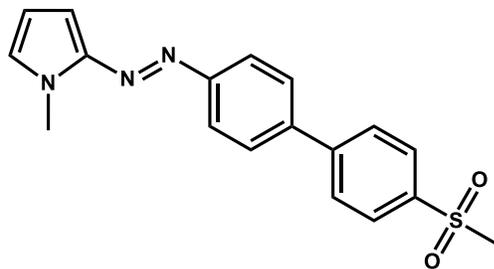
51b



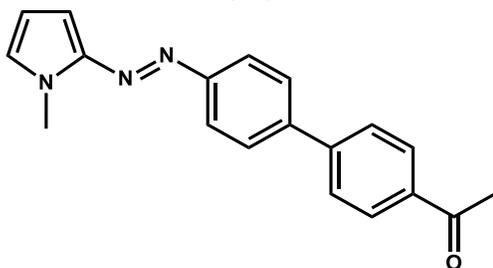
51c



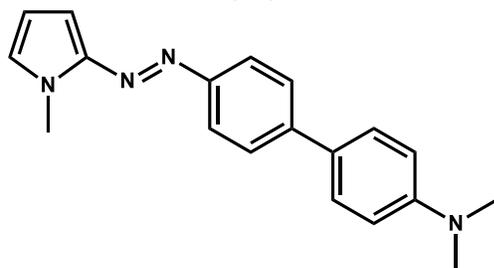
51d



51e

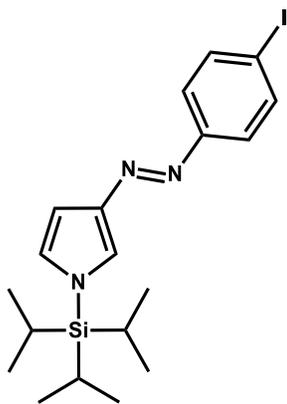


51f

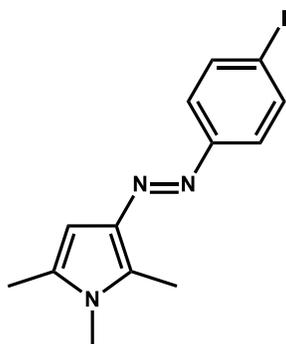


51g

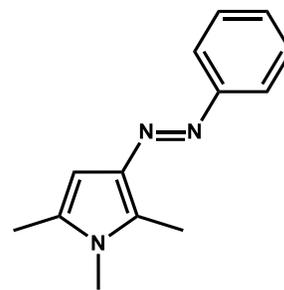
3-AZOPIRROLES



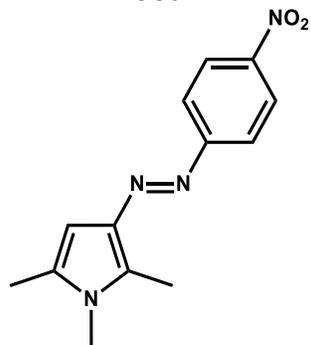
53



55a

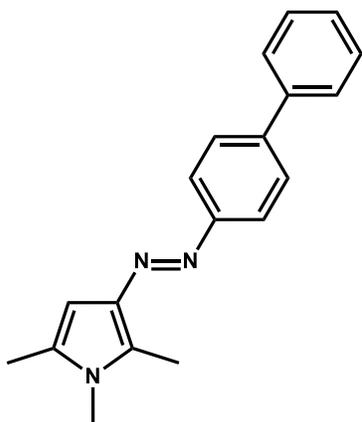


55b

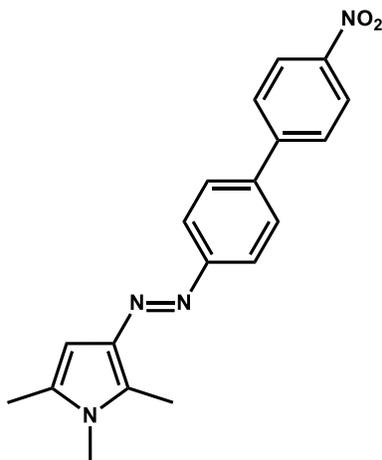


55c

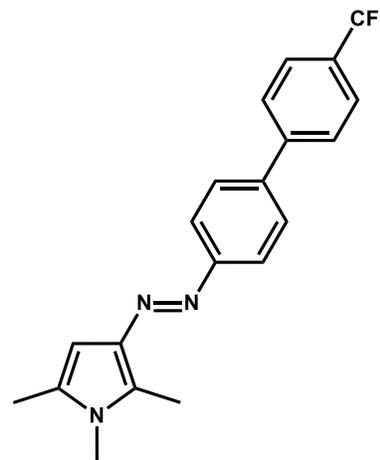
**3-BIFENILAZOPIRROLES**



**56b**

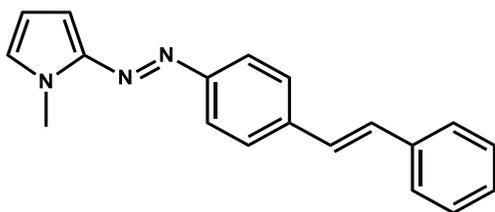


**56c**

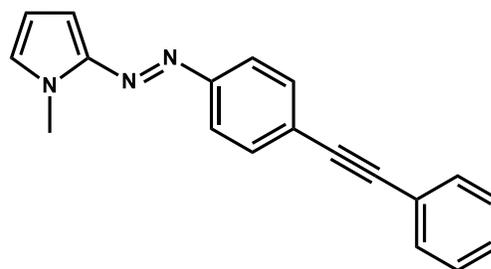


**56d**

**AZOPIRROLES DE CONJUGACIÓN EXTENDIDA**



**57b**



**58b**

---

---

## INTRODUCCIÓN

Los azocompuestos aromáticos son ampliamente utilizados en diversas áreas de la ciencia. El uso principal a lo largo de su historia ha sido como colorantes y pigmentos, mientras que, en décadas recientes, su empleo se ha extendido en el área alimenticia como aditivos, en la práctica de la química como indicadores ácido-base e iniciadores de reacciones radicalarias. Debido al fotocromismo que presentan los azocompuestos y a su fotoisomerización reversible y eficiente, recientemente, se han desarrollado aplicaciones en el área tecnológica, en donde se han explotado como medios ópticos de almacenamiento de datos, interruptores moleculares fotoquímicos y en dispositivos electrónicos.

Se han establecido diversas metodologías para la síntesis de azobencenos y sus derivados, tales como el acoplamiento entre sales de diazonio y compuestos aromáticos, la reacción de Mills y la reducción de compuestos NO<sub>2</sub>-sustituidos, entre otros. Sin embargo, no existen metodologías generales que permitan extender la conjugación  $\pi$  en estos sistemas para sintetizar moléculas que podrían ser candidatos de mayor interés en el campo de la ciencia de los materiales, con aplicaciones en optoelectrónica. Una de las estrategias que podrían utilizarse para extender el esqueleto  $\pi$  de este tipo de moléculas, es mediante el uso de reacciones de acoplamiento C-C mediadas por Pd. Sin embargo, los sustratos azoicos poseen un fuerte carácter coordinante del grupo azo hacia la fuente de Pd (II), lo que reduciría de forma considerable la cantidad de la especie activa de paladio responsable de promover la reacción de acoplamiento cruzado.

Por otro lado, la polarización molecular de dichos sistemas tiene implicaciones importantes en la respuesta óptica a nivel molecular. En este sentido, la optimización de los puentes  $\pi$ -conjugados, así como las características electrónicas de los sustituyentes, son importantes para obtener los valores de respuesta más altos posibles. Durante la década pasada, estudios experimentales demostraron que reemplazar el anillo bencénico del cromóforo por un heterociclo de 5 miembros rico en electrones (tal como el pirrol, el tiofeno y el tiazol)

incrementan los valores de hiperpolarizabilidad molecular con respecto a sus análogos arilo, por lo que el diseño y síntesis de compuestos heterocíclicos aromáticos con sustituyentes donador-aceptor (sistemas *push-pull*) han atraído un extenso interés. Estos cromóforos heterocíclicos tienen un gran potencial para su uso en materiales con respuesta óptica para aplicaciones tecnológicas y en su mayoría se encuentran formados a partir de moléculas que incluyen al tiofeno en su estructura y los ejemplos encontrados donde el heterociclo donador es el pirrol son pocos.

Las rutas sintéticas disponibles para preparar azocompuestos no simétricos altamente conjugados presentan numerosas etapas de síntesis, condiciones fuertes de reacción y bajos rendimientos globales. De ahí que, el lograr la funcionalización de azocompuestos de manera sencilla y versátil que permita el acceso hacia sistemas más complejos, constituiría una estrategia prometedora de síntesis para obtener nuevos sistemas azocromóforos. En este contexto, durante este proyecto se desarrolló una metodología de síntesis modular para la obtención eficiente de nuevos colorantes azoicos que presenten un sistema tipo *push-pull*, en donde el fragmento electrodonador en un extremo sea un anillo pirrólico y en el otro extremo un grupo electroattractor adecuado. Esta metodología, basada en reacciones de acoplamiento mediadas por Pd, permitiría realizar modificaciones estructurales importantes al esqueleto del azocromóforo partiendo de un sintón común.

---

---

## ANTECEDENTES

### AZOCOMPUESTOS

El *grupo azo* es un grupo funcional que contiene dos átomos de nitrógeno unidos por un doble enlace; los compuestos que contienen este grupo funcional son llamados *azocompuestos* o *compuestos azóicos*. El primer azocompuesto reportado, el azobenceno, fue descrito por primera vez en 1834 por Mitscherlich;<sup>1</sup> algún tiempo después, en 1858, el trabajo de Griess sobre diazocompuestos sentó los fundamentos de la química actual de los derivados azóicos<sup>2</sup> y casi un siglo después, en 1937, Hartley publicó un estudio sobre la influencia de la luz en la configuración del doble enlace N=N.<sup>3</sup>

A lo largo de más de un siglo, el uso principal que se ha dado a los azocompuestos en la industria ha sido como colorantes debido a que son moléculas químicamente estables que muestran bandas intensas de absorción cuya posición puede ser adaptada para caer en cualquier lugar del espectro electromagnético, entre el UV y el IR cercano, utilizando los sustituyentes arilo adecuados,<sup>4</sup> es decir, que son compuestos de colores fuertes que pueden adoptar distintas tonalidades de color dependiendo de su estructura. Originalmente se utilizaron derivados del azobenceno, con los cuales se obtenían coloraciones que iban desde el amarillo hasta el rojo intenso,<sup>5</sup> posteriormente, numerosos estudios fueron realizados sobre colorantes azóicos con componentes heterocíclicos para producir colores brillantes y fuertes en un rango de colores que va desde el rojo hasta el azul verdoso. Los resultados de estos estudios, llevaron al desarrollo de productos comerciales que eventualmente fueron reemplazando a los colorantes convencionales derivados del azobenceno.<sup>6</sup>

---

<sup>1</sup> E. Mitscherlich. *Ann. Pharm.* **1834**, *12*, 311.

<sup>2</sup> P. Griess. *Annalen der Chemie und Pharmacie*, **1858**, *106*, 123.

<sup>3</sup> G. S. Hartley. *Nature*, **1937**, *140*, 281.

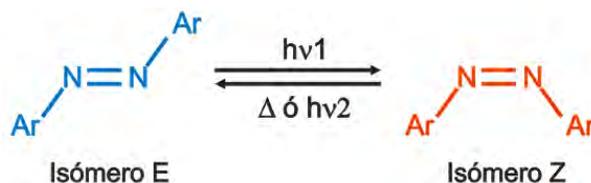
<sup>4</sup> H. Zollinger, *Color Chemistry*. VCH Publishers: Nueva York, **1991**, capítulo 7.

<sup>5</sup> N. L. Allinger, M. P. Cava, D. C. De Jongh, C. R. Johnson, N. A. Lebel, C. L. Stevens. *Química Orgánica*. Editorial Reverté, España, **1978**, capítulo 20.

<sup>6</sup> A. D. Towns. *Dyes Pigm.* **1999**, *42*, 3.

## ISOMERIZACIÓN DEL GRUPO AZO

Más recientemente, los azocompuestos fueron elegidos como blanco de investigaciones que buscan aplicaciones en áreas como la óptica no lineal (ONL), medios ópticos de almacenamiento de datos,<sup>7</sup> interruptores moleculares fotoquímicos<sup>8</sup> y en dispositivos electrónicos,<sup>9</sup> todo esto debido al fotocromismo que presentan y muy especialmente a un comportamiento común a todos los azocompuestos: su fotoisomerización reversible, eficiente y fácilmente inducible (Esquema 1). Al igual que los enlaces C=C, los azocompuestos presentan dos isómeros geométricos (*E/Z*) alrededor del doble enlace N=N, de los cuales el más estable es el isómero *trans* (*E*).<sup>10</sup> El descubrimiento del isómero *cis* (*Z*) fue posible al exponer a la luz, una solución de azobenceno en acetona<sup>3</sup> y este descubrimiento fue el punto de partida para el desarrollo de uno de los interruptores moleculares mejor estudiados.



Esquema 1

La isomerización del grupo azo es completamente reversible, libre de reacciones laterales y una de las fotorreacciones más limpias que se conocen, sin embargo, el mecanismo de interconversión entre los isómeros *E-Z* permanece poco claro y al parecer no hay un mecanismo general, sino una competencia entre el mecanismo rotacional sobre el doble enlace  $-N=N-$ , y el mecanismo de inversión que se lleva a cabo a través de un estado de transición donde uno de los átomos

<sup>7</sup> T. Ikeda, O. Tsutsumi, *Science*, **1995**, 268, 1873.

<sup>8</sup> B. L. Feringa, R. A. Van Delen, N. Koumura, E. M. Geertsema, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 1789.

<sup>9</sup> (a) W. M. F. Fabian, L. Antonov, D. Nedeltcheva, F. S. Kamounah, P. J. Taylor, *J. Phys. Chem. A.*, **2004**, 108, 7603; (b) S. K. Tripathy, L. Li, J. Kumar, *Pure Appl. Chem.*, **1998**, 70, 1267; (c) T. Yukata, I. Mori, M. Kurihara, J. Mizutani, K. Kubo, S. Furusho, K. Muatrumara, N. Tamai, H. Nishihara, *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 4986; (d) S. Pieraccini, G. Gottarelli, R. Labruto, S. Masiero, O. Pandoli, G. Spada, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 5632; (e) F. R. Van der Zee, F. J. Cervantes, *Biotechnol. Adv.*, **2009**, 27, 256; (f) Y. G. Hong, J. D. Gu, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2010**, 88, 637.

<sup>10</sup> H. Rau. *Angew. Chem. Int Ed. Engl.* **1973**, 12, 224.



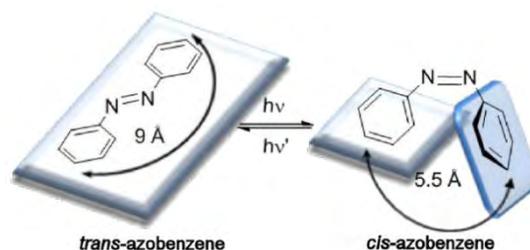


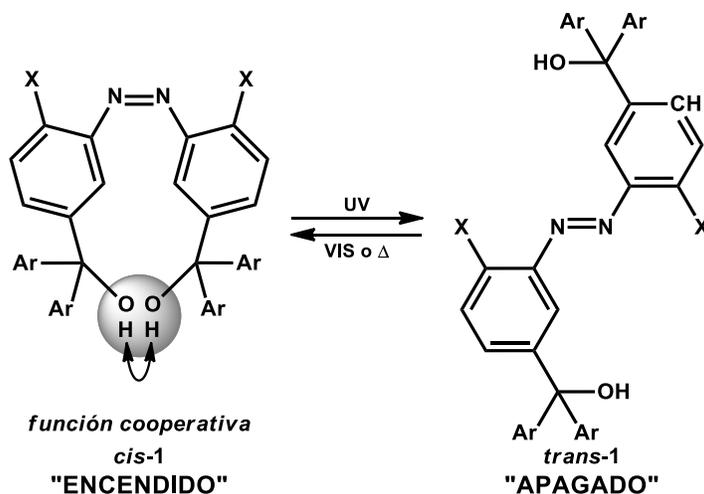
Figura 2. Proceso de isomerización del azobenceno.

El cambio estructural reversible es un proceso que demanda espacio y proporciona modificaciones reversibles importantes, no solo en las propiedades fisicoquímicas de la molécula, sino también a la tolerancia de una variedad de matrices compatibles en las que pueden ser incorporadas, tales como soluciones, cristales líquidos, sistemas sol-gel, películas de monocapa o polímeros; esto abre un amplio campo de potenciales aplicaciones para sistemas que incorporen azocromóforos, permitiendo que estos sistemas sean empleados como fotointerruptores.<sup>13</sup>

Como ejemplo, en el trabajo de Tatsushi Imahori y colaboradores,<sup>14</sup> se desarrolla el catalizador ácido cooperativo fotoactivable **1** para la reacción de Morita-Baylis-Hillman, en el cual, la luz provee un estímulo no invasivo que permite controlar de forma precisa la reactividad del catalizador. Al encontrarse en su forma *trans*, las unidades de alcohol tritílico se encuentran separadas y el catalizador se encuentra inactivo, mientras que al isomerizarse a la forma *cis*, el catalizador acomoda sus dos unidades de alcohol tritílico ácidas próximas una a la otra, de tal forma que se evita el impedimento estérico de los sustituyentes X. La función cooperativa se induce por el puente de hidrógeno intramolecular que se forma entre los dos grupos hidroxilo, lo que aumenta la acidez de una de las unidades alcohol tritílico (esquema 2).

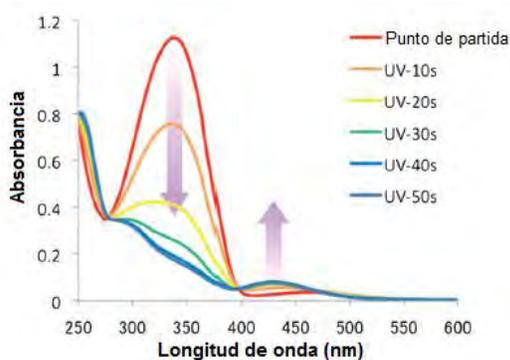
<sup>13</sup> P. J. Coelho, L. M. Carvalho, A. M. C. Fonseca, M. M. M. Raposo. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3711.

<sup>14</sup> T. Imahori, R. Yamaguchi, S. Kurihara. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10802.

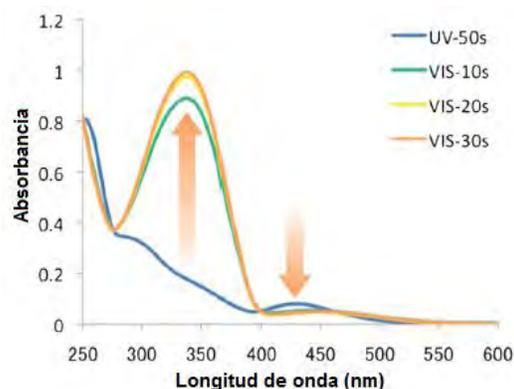


Esquema 2. Catalizador ácido cooperativo 1.

La evaluación espectroscópica de los cambios estructurales fotoinducidos en el catalizador 1 muestra los cambios producidos en el espectro de absorción UV-Vis tras la fotoirradiación. En estas gráficas se puede observar claramente que la isomerización del núcleo de azobenceno en el catalizador es reversible (espectros 1 y 2).



Espectro 1. Irradiación con luz UV del catalizador 1 en cloroformo.



Espectro 2. Irradiación con luz visible del catalizador 1 en cloroformo.

Otro ejemplo interesante del uso de los azocompuestos gracias a su fotoisomerización, se encuentra en el desarrollo de herramientas sintéticas que permiten el control de apertura y cierre en poros de membranas celulares, el cual es un mecanismo esencial para el transporte de iones. En la figura 3 se muestra el

trabajo de Trauner, Kramer y colaboradores sobre el control en los canales de potasio de células neuronales.<sup>15</sup>

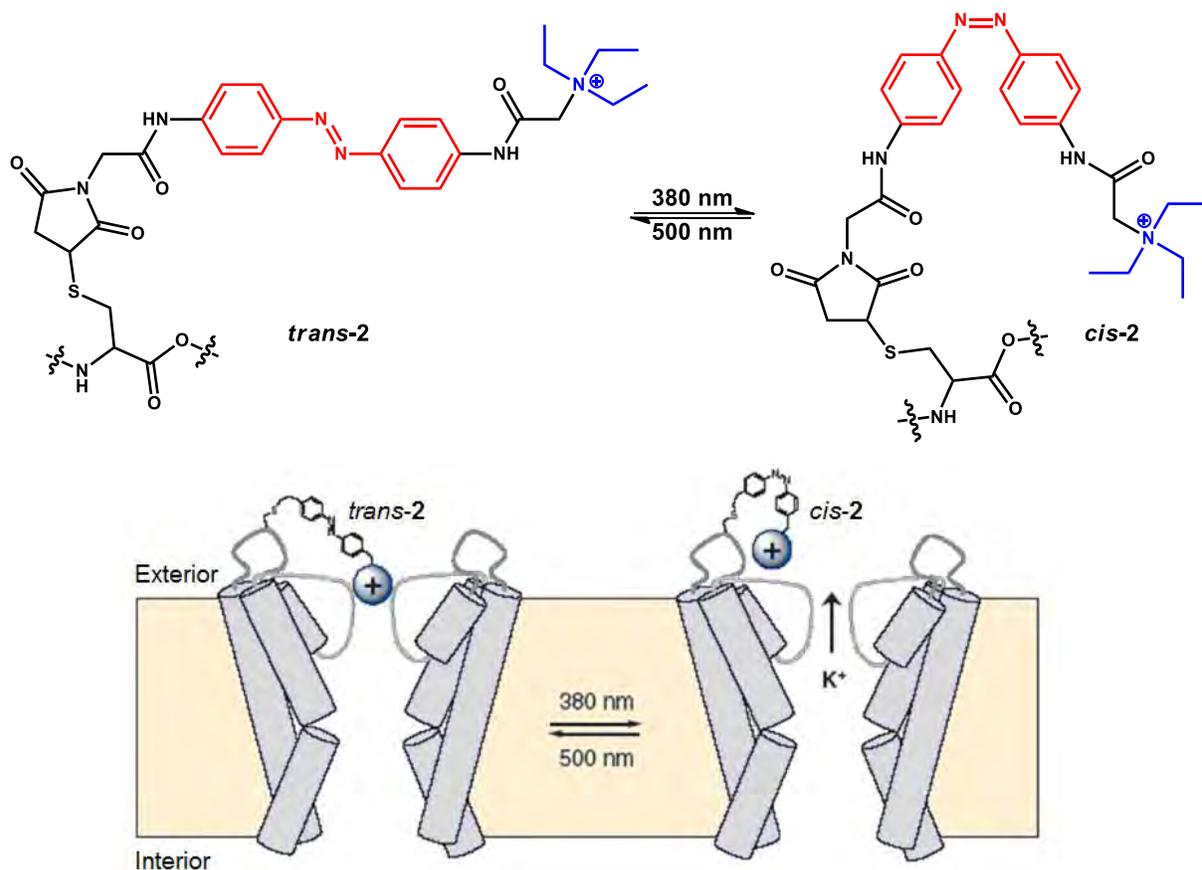


Figura 3. Representación del fotocontrol en canales  $K^+$  de membranas celulares basado en la isomerización de un azocompuesto.

En este trabajo utilizan un fragmento de tipo azobenceno en **2** que incluye en su estructura una sal de amonio cuaternaria, que al adoptar una configuración *trans* bloquea el flujo de los iones  $K^+$ . La irradiación con luz UV de  $\lambda=380$  nm induce la isomerización del fragmento azobenceno, el cual, al estar en su forma *cis* acerca el anillo aromático externo, acortando la distancia entre ambos anillos aromáticos y abriendo, por lo tanto, el paso de los iones  $K^+$ ; una posterior irradiación con luz visible de  $\lambda=500$  nm permite que el azobenceno regrese a su conformación *trans*, bloqueando nuevamente el paso de iones. El desarrollo de este tipo de sistemas,

<sup>15</sup> M. Banghart, K. Borges, E. Isacoff, D. Trauner, R. H. Kramer. *Nat. Neurosci.* **2004**, 7, 1381.

capaces de fotorregular la actividad de los canales iónicos es de extrema importancia en neurobiología.

### CLASIFICACIÓN DE LOS AZOCOMPUESTOS

Típicamente, los azocompuestos aromáticos son clasificados en tres tipos, con base en sus características espectroscópicas, mismas que a su vez dependen de la naturaleza electrónica de los anillos aromáticos que los conforman (figura 4):<sup>16</sup>

- a) **Tipo azobenceno.** La naturaleza electrónica de los anillos aromáticos es muy similar al azobenceno sin sustituir (Ph-N=N-Ph). En su espectro de absorción puede observarse que la banda correspondiente a la transición  $\pi-\pi^*$  es muy intensa en la región UV, mientras que la banda de absorción  $n-\pi^*$  es débil y se encuentra en la región del espectro visible.
  
- b) **Tipo aminobenceno.** Uno de los anillos del azocompuesto está sustituido por un grupo electrodonador en posición *orto* o *para* con respecto al grupo azo. En su espectro electromagnético, las bandas de absorción  $\pi-\pi^*$  y  $n-\pi^*$  están muy cercanas o traslapadas en la región UV-Vis.
  
- c) **Tipo pseudoestilbeno.** El azocompuesto se encuentra sustituido en las posiciones 4 y 4' por un grupo electrodonador y un grupo electroceptor, respectivamente (sistema *push-pull*). En su espectro de absorción, la banda correspondiente a la transición  $\pi-\pi^*$  se desplaza hacia el rojo, cambiando el orden de aparición con respecto a la banda  $n-\pi^*$ .

---

<sup>16</sup> H. Rau en *Photochemistry and Photophysics*; J. F. Rabek, Ed; CRC Press: Boca Raton, Florida, USA, **1990**, 2, capítulo 4.

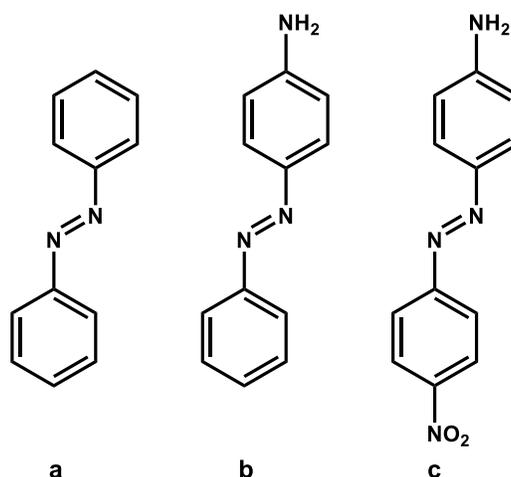


Figura 4. Tipos de azocompuestos según la clasificación de Rau.

Históricamente, la mayoría de los científicos interesados en los colorantes azóicos no estudiaron los posibles eventos de isomerización: el fotocromismo puede ser una característica indeseable en un colorante donde la solidez del color es muy apreciada. La forma isomérica *cis* de los azocompuestos de tipo pseudoestilbena presenta tiempos muy cortos de vida y, como resultado de esto, la fotoisomerización no es fácilmente observable sin el uso de equipos especializados de fotólisis por láser.<sup>17</sup> El grupo de Velasco<sup>18</sup> ha estudiado a detalle el comportamiento de relajación térmica de sistemas azóicos tipo *push-pull*, y ha descrito colorantes que muestran tiempos de relajación térmica tan rápidos como 40 ns,<sup>19</sup> hecho que conlleva a que estas estructuras no sean fácilmente adaptadas como componentes de fotointerruptores.

Pese a esto, los azocompuestos de tipo pseudoestilbena son particularmente interesantes. Entre sus propiedades se pueden destacar que este tipo de sistemas suelen presentar absorciones a longitudes de onda larga,<sup>17</sup> por su parte, la distribución electrónica altamente asimétrica permite la existencia de un gran momento dipolo y de propiedades de óptica no lineal. La polarización molecular tiene implicaciones clave en la respuesta óptica que presentan estos sistemas y, en

<sup>17</sup> M. Dong, A. Babalhavaeji, S. Samanta, A. A. Beharry, G. A. Woolley. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2662.

<sup>18</sup> J. Garcia-Amoros, D. Velasco. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1003.

<sup>19</sup> J. Garcia-Amoros, M. Diaz-Lobo, S. Nonell, D. Velasco. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12820.

este sentido, la optimización de los puentes  $\pi$ -conjugados entre los sustituyentes donador y aceptor, así como las características electrónicas de los mismos, son importantes para obtener los mejores valores de respuesta óptica posibles.

El posible uso de armas químicas en ataques terroristas (entre los cuales, los agentes nerviosos son especialmente peligrosos) ha llevado al desarrollo de métodos precisos y confiables para la detección de estos compuestos letales. Entre los imitadores de gases que afectan al sistema nervioso central se encuentran el dietilcianofosfonato (DCNP), el dietilclorofosfato (DCP) y el diisopropilfluorofosfato (DFP), los cuales son normalmente utilizados para desarrollar metodologías de detección (figura 5), gracias a que muestran la misma reactividad que los agentes nerviosos, como el Sarin, Soman y Tabún, pero sin su fuerte toxicidad. La determinación de la identidad del agente nervioso, por medio de un método rápido podría ser de vital importancia para el personal médico en caso de una liberación, sin embargo, las reacciones empleadas para su detección no son específicas, mientras que las pruebas basadas en colorimetría presentan usualmente la misma respuesta óptica para todos los gases nerviosos, por lo que no es posible determinar la identidad específica del agente.

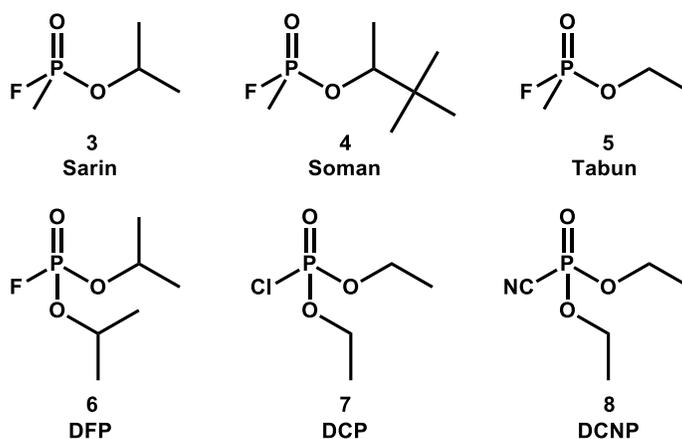
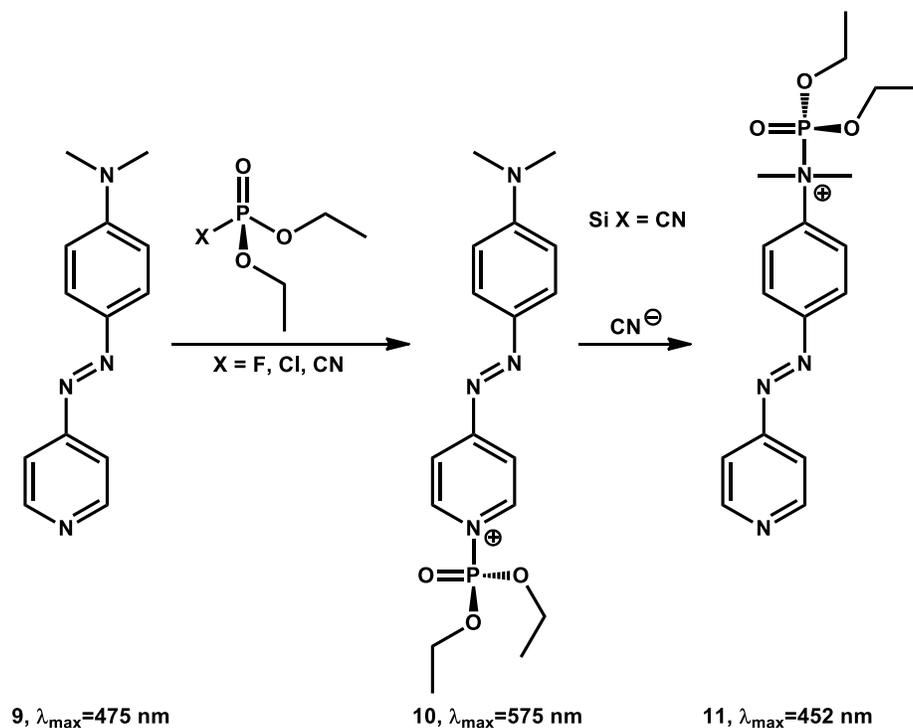


Figura 5

Entre las aplicaciones de los azocompuestos de tipo pseudoestilbeno, el grupo del profesor Martínez Máñez desarrolló un sistema capaz de responder colorimétricamente a la presencia de imitadores de agentes nerviosos, el cual

permite discriminar el dietilcianofosfonato (DCNP, imitador del Tabun) de otros imitadores de gases nerviosos.<sup>20</sup>

El azocompuesto **9** que utilizan en este estudio, presenta una *N,N*-dimetilanilina como grupo donador y una piridina como grupo electroceptor. Los resultados sugieren que cuando se adiciona DCNP, DCP o DFP a una solución acuosa de **9** (solución naranja), toma lugar la fosforilación de la piridina (solución magenta); posteriormente, cuando la muestra es DCNP, el anión cianuro generado por la fosforilación de la piridina cataliza la migración del fosfato de la piridina hacia la anilina (solución amarilla, esquema 3).



Esquema 3

<sup>20</sup> S. Royo, A. M. Costero, M. Parra, S. Gil, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6931.

**HETEROCICLOS DE 5 MIEMBROS EN AZOCOMPUESTOS. <sup>21</sup>**

Los heterociclos aromáticos de 5 miembros son anillos ricos en electrones, también conocidos como  $\pi$ -excesivos, que contienen por lo menos un heteroátomo en su estructura y 6 electrones  $\pi$  deslocalizados sobre el anillo. En el caso de los heterociclos de 5 miembros con 1 heteroátomo, la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) decidió numerar los sistemas de la siguiente forma:

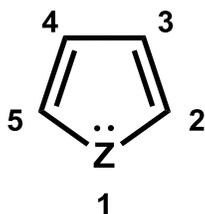
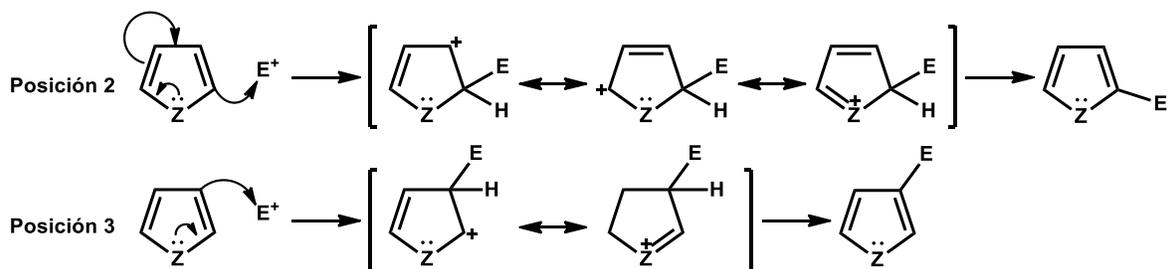


Figura 6

Debido a su riqueza electrónica, suelen ser compuestos muy reactivos frente a agentes electrófilos y sufren la sustitución electrofílica mucho más rápido que el benceno; las posiciones 2 y 5 son las más susceptibles al ataque debido a que, al ser asimétrica la distribución de carga en el anillo, los átomos de carbono cercanos al heteroátomo presentan una mayor carga negativa; por otro lado, al comparar el número de estructuras resonantes de baja energía para los intermediarios formados en un ataque electrofílico hacia las posiciones 2 y 3, se puede comprobar que la deslocalización electrónica es mayor en el intermediario formado por el ataque en posición 2 (esquema 4).

<sup>21</sup> J. A. Joule, K. Mills. *Heterocyclic Chemistry*. 4a ed. Blackwell Science Ltd: Oxford, **2000**, capítulo 13.

Ataque electrofílico en:



Esquema 4. Estructuras resonantes de los intermediarios en un ataque electrofílico.

Cuando los anillos heterocíclicos de 5 miembros se encuentran sustituidos, es posible observar efectos directores por parte de los sustituyentes: los grupos electrodonadores (GED) dirigen el ataque hacia las posiciones 2 y 5, mientras que los grupos electroattractores (GEA), dependiendo de dónde se encuentren ubicados, producirán una mezcla de productos, ya que el ataque se verá favorecido de igual forma hacia los átomos de carbono 2 y 5 (figura 7).<sup>22</sup>

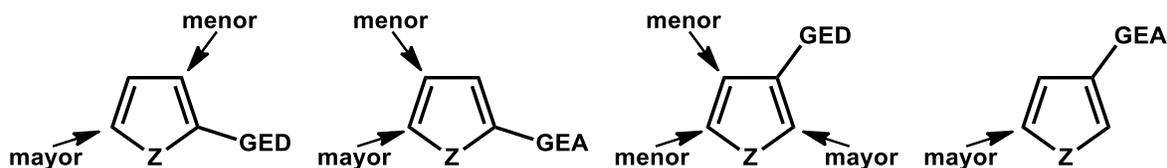


Figura 7

Entre el pirrol, furano y tiofeno, el primero de estos es, por mucho, el más susceptible al ataque electrofílico; esta reactividad viene marcada por la facilidad del nitrógeno trivalente neutro para donar sus electrones, y la gran estabilidad de la carga positiva sobre el nitrógeno tetravalente. Aunado a esto, la amplia química existente alrededor de los pirroles, su fácil modificación y el relativo control que se tiene sobre su reactividad ante algunos ataques electrofílicos, ha motivado el uso de este heterociclo como base estructural para las moléculas que se proponen en este proyecto.

<sup>22</sup> L. A. Paquette. *Fundamentos de Química Orgánica Heterocíclica*. 5ª ed. Limusa: México, 1999. Páginas 125-136.

Durante la década pasada, estudios experimentales demostraron que reemplazar el anillo bencénico de un cromóforo *push-pull* por un heterociclo de 5 miembros rico en electrones incrementan los valores de hiperpolarizabilidad molecular con respecto a sus análogos arilo,<sup>23</sup> por lo que el diseño y síntesis de compuestos heterocíclicos aromáticos con sustituyentes donador-aceptor (sistemas *push-pull*) ha atraído un extenso interés. Estos cromóforos heterocíclicos tienen un gran potencial para su uso en comunicación óptica, procesamiento de información<sup>24</sup> y se han obtenido resultados prometedores en materiales que los incluyen en diodos orgánicos emisores de luz (OLED), dispositivos fotovoltaicos orgánicos (OPV) y transistores orgánicos de efecto campo (OFET). En su mayoría, dichos materiales se encuentran formados a partir de moléculas que incluyen al tiofeno en su estructura, posiblemente debido al gran carácter donador que este heterociclo posee, no obstante, los ejemplos encontrados donde el heterociclo donador es el pirrol son pocos.<sup>25</sup>

En el caso particular de los azocompuestos, con la introducción de anillos heterocíclicos de 5 miembros en la estructura del cromóforo principal se han conseguido diferentes efectos. Heterociclos como el tiazol, el tiofeno, el pirrol y el furano son importantes debido al pronunciado efecto batocrómico que producen al ser incorporados al azocromóforo, provocando un desplazamiento de las bandas de

---

<sup>23</sup> (a) C. W. Dirk, H. E. Katz, M. L. Schilling, L. A. King, *Chem. Mater.* **1990**, *2*, 700; (b) V. P. Rao, A. K. Y. Jen, K. Y. Wong, K. J. Drost, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1747; (c) A. K. Y. Jen, V. P. Rao, K. Y. Wong, K. J. Drost, *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 90; (d) V. P. Rao, A. K. Y. Jen, K. Y. Wong, K. J. Drost, *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1118; (e) R. D. Miller, V. Y. Lee, C. R. Moylan, *Chem. Mat.* **1994**, *6*, 1023; (f) A. Abbotto, S. Bradamante, G. A. Pagani, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1761; (g) S. S. P. Chou, D. J. Sun, H. C. Lin, P. K. Yang, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7279; (h) C. F. Shu, W. J. Tsai, J. Y. Chen, A. K. Y. Jen, Y. Zhang, T. A. Chen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1996**, 2279; (i) C. F. Shu, Y. K. Wang, *J. Mater. Chem.* **1998**, *8*, 833; (j) Y. K. Wang, C. F. Sgu, E. M. Breitung, R. J. McMahon, *J. Mater. Chem.* **1999**, *9*, 1449; (k) A. Facchetti, A. Abbotto, L. Beverina, M. E. van der Boom, P. Dutta, G. Evmenenko, T. J. Marks, G. A. Pagani, *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 4996; (l) A. Facchetti, A. Abbotto, L. Beverina, M. E. van der Boom, P. Dutta, G. Evmenenko, G. A. Pagani, T. J. Marks, *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 1064; (m) P. Audebert, K. Kamada, K. Matsunaga, K. Ohta, *Chem. Phys. Lett.* **2003**, *367*, 62; (n) A. Facchetti, L. Beverina, M. E. van der Boom, P. Dutta, G. Evmenenko, A. D. Shukla, C. E. Stern, G. A. Pagani, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2142; (o) J. A. Davies, A. Elangovan, P. A. Sullivan, B. C. Olbright, D. H. Bale, T. R. Ewy, C. M. Isborn, B. E. Eichinger, B. H. Robinson, P. J. Reid, X. Li, Larry R. Dalton, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10565; (p) A. Abbotto, L. Beverina, N. Manfredi, G. A. Pagani, G. Archetti, H. G. Kuball, C. Wittenburg, J. Heck, J. Holtmann, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6175.

<sup>24</sup> M. M. M. Raposo, A. M. F. P. Ferreira, M. Belsley, J. C. V. P. Moura. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5878.

<sup>25</sup> Y. Shirota, H. Kageyama. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 953.

absorción hacia el infrarrojo cercano;<sup>26</sup> estos sistemas han atraído un creciente interés debido a sus posibles aplicaciones tecnológicas como transportadores ópticos de datos,<sup>27</sup> medios de grabación por transferencia térmica,<sup>28</sup> tóner electrofotográfico<sup>29</sup> y semiconductores láser.<sup>30</sup> Los azocolorantes que absorben en el infrarrojo cercano, basados en heterociclos de 5 miembros se han sintetizado de forma efectiva a través de tres métodos:<sup>31</sup>

- 1) Introduciendo grupos donadores o aceptores de electrones al anillo aromático unido al grupo *azo* para incrementar la polarización molecular.
- 2) Expandiendo el anillo aromático unido al grupo *azo* de benceno a naftaleno y de tiazol a benzotiazol.
- 3) Extendiendo el enlace conjugado N=N de los colorantes de monoazo a bisazo, para mejorar los efectos de la resonancia  $\pi$  molecular.

El equipo de Santos preparó una familia de azocolorantes derivados de benzotiazol, benzoselenazol, indol y quinolina que presentan una fuerte absorción alrededor de 700-800 nm. La síntesis de estos azocompuestos incluye la condensación de Knoevenagel de un intermediario azóico que incluye un fragmento 4-cloro-5-formiltiazol con carbaniones obtenidos a través de compuestos activados generados *in situ* a partir de sales de benzoazolio y quinolinio (esquema 5).<sup>32</sup>

---

<sup>26</sup> (a) M. A. Weaver, L. Shuttleworth. *Dyes Pigm.* **1982**, 3, 81; (b) N.Sekar. *Colourage*, **1994**, 41, 38; (c) A. D. Towns, *Dyes Pigm.* **1999**, 42, 3; (d) I. Ledoux, J. Zyss, E. Barni, C. Barolo, N. Diulgheroff, P. Quagliotto, G. Viscardi. *Synth. Met.* **2000**, 115, 213; (e) Z. Li, Y. Zhao, J. Zhou, Y. Shen. *Eur. Polym. J.* **2000**, 36, 2417; (f) J. B. Dickey, E. B. Towne, M. S. Bloom, W. H. Moore, H. M. Hill, H. Heynemann. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 187.

<sup>27</sup> (a) T. Nishimoto, T. Misawa, K. Sugimoto, T. Tsuda, H. Umehara, H. Takuma. *JP 09040659*, **1997**, CAN 126:218690; (b) H. Berneth, F.-K. Bruder, W. Haese, R. Hagen, K. Hassenrueck, S. Kostromine, P. Landenberger, R. Oser, T. Sommermann, J.-W. Stawitz, T. Bieringer. WO 2002080152, 2002, CAN 137:286559; (c) H. Umehara, M. Yanagimachi, Y. Taniguchi, S. Hirose, T. Misawa, H. Takuma. JP 08108625, 1996, CAN 125:127897.

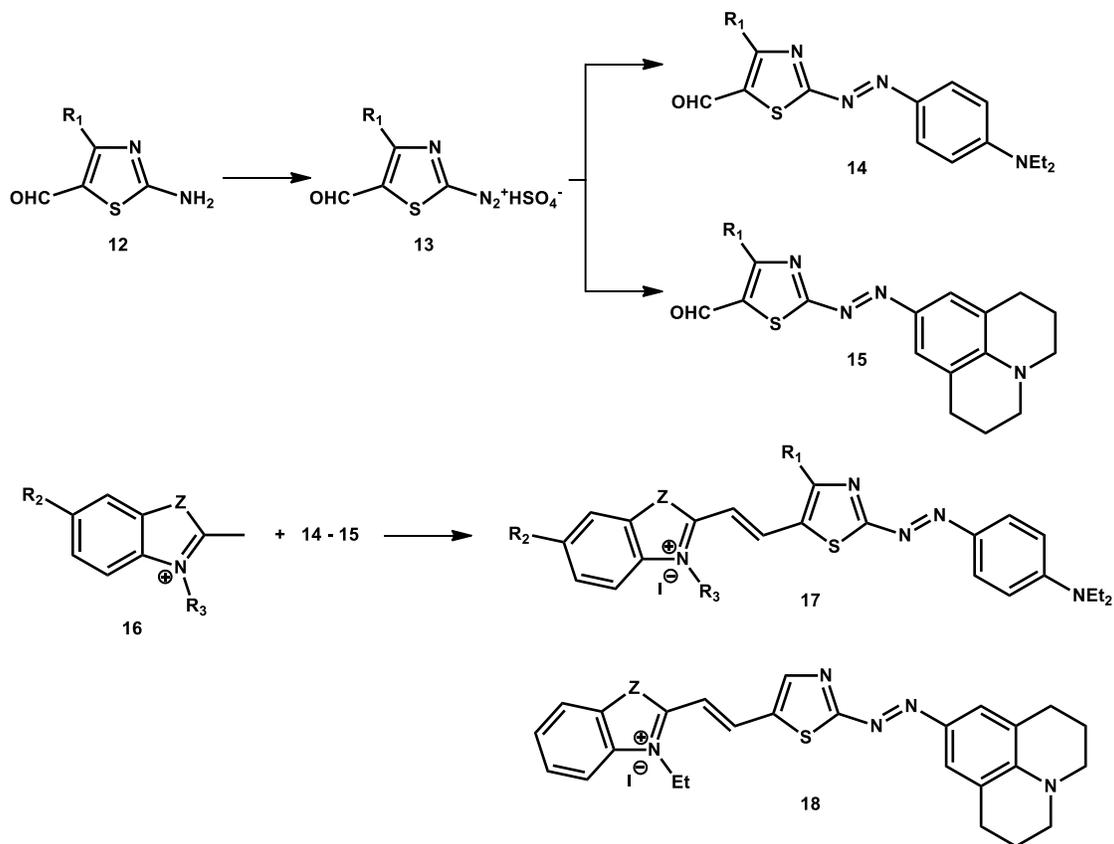
<sup>28</sup> (a) JP 07214928, 1995, CAN 124:18488; (b) N. Nakayama, T. Komamura, T. Tanaka. *JP 05005969*, **1993**, CAN 119:37592; (c) S. Kawakami, A. Nakajima, K. Maejima, T. Komamura. *JP 07172059*, **1995**, CAN 123:343738; (d) A. T. Slark, J. E. Fox. *Polymer*, **1997**, 38, 2989.

<sup>29</sup> (a) T. Takiguchi. *JP 63029761*, **1988**, CAN109:83367; (b) S. Maeda, K. Mito. *JP 08029993*, **1996**, CAN 124:356154; (c) S. Yoshida, Y. Nakamura, S. Takesawa. *JP 2005099419*, **2005**, CAN 142:400497.

<sup>30</sup> (a) A. Emandi, I. Serban, R. Bandula. *Dyes Pigm.* **1999**, 41, 63; (b) R Hattori. *JP 11119415*, **1999**, CAN 130:345070.

<sup>31</sup> Y. Li, B. O. Patrick, D. Dolphin. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5237.

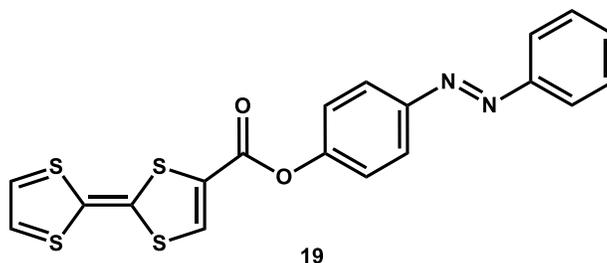
<sup>32</sup> M. A. Salvador, P. Almeida, L.V. Reis, P.F. Santos. *Dyes and Pigm.* **2009**, 82, 118.



Esquema 5

En otra aproximación, también se ha aprovechado la excelente conductividad de algunos derivados del tetratiofulvaleno (TTF) para añadir fragmentos azóicos en su estructura (esquema 6), de tal forma que al formar películas de Langmuir-Blodgett puedan formarse materiales de transferencia de carga, en los cuales, puede modularse dicha conductividad a través del control de la isomerización del grupo azo.<sup>33</sup>

<sup>33</sup> L. M. Goldenberg, M. R. Bryce, S. Wegener, M. C. Petty, J. P. Cresswell, I. K. Lednev, R. E. Hester, J. N. Moore. *J. Mater. Chem.* **1997**, 7, 2033.



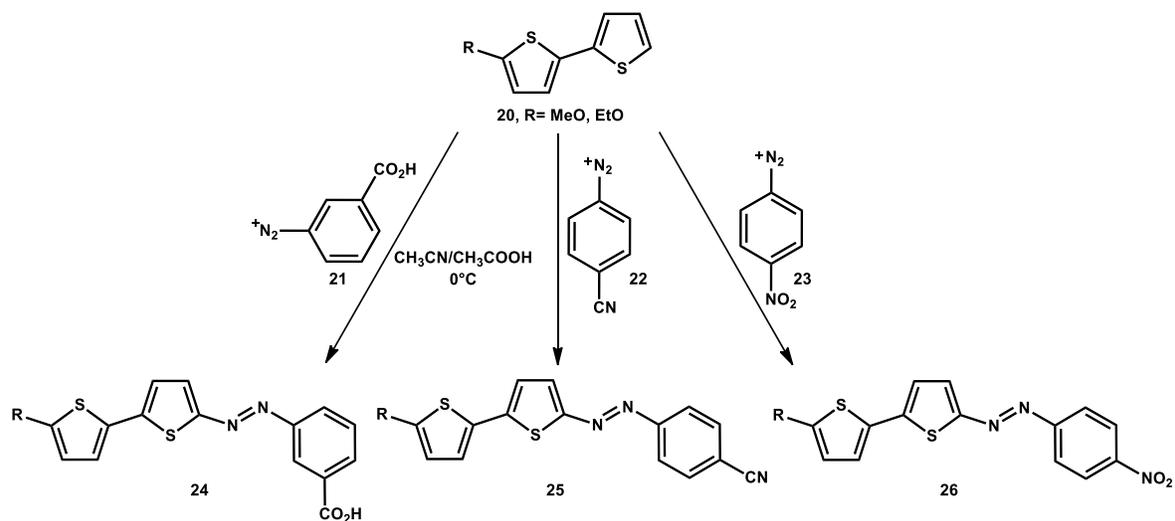
Esquema 6

Al ser un segmento eficiente con electrones conjugados  $\pi$ , el enlace N=N ha sido ampliamente utilizado para el diseño de cromóforos con respuesta ONL. En este campo de estudio, los azocompuestos con heterociclos de 5 miembros han sido utilizados para aplicaciones en materiales orgánicos ONL de segundo orden.<sup>34</sup> Se han descrito materiales formados con azocromóforos que incluyen anillos tiofeno, pirrol y tiazol como espaciadores dentro de su estructura; estos materiales exhiben alta estabilidad térmica, así como excelentes propiedades solvatocrómicas y ONL;<sup>35</sup> entre ellos Raposo y colaboradores publicaron en 2008 una familia de 5- arilazo-2,2'-bitiofenos, los cuales incluyen los grupos *m*-CO<sub>2</sub>H o *p*-CN y *p*-NO<sub>2</sub> como

<sup>34</sup> (a) A. D. Towns. *Dyes Pigm.* **1999**, 42, 3; (b) S. K. Yesodha, C. K. S. Pillai, N. Tsutsumi. *Prog. Polym. Sci.* **2004**, 29, 45; (c) P.-O. Åstrand, P. Sommer-Larsen, S. Hvilsted, P. S. Ramanujam, K. L. Bak, S. P. A. Sauer. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 325, 115; (d) Y. Wang, J. Ma, Y. Jiang. *J. Phys. Chem. A*, **2005**, 109, 7197.

<sup>35</sup> (a) G. Hallas, A. D. Towns. *Dyes Pigm.* **1997**, 33, 319; (b) G. Hallas, A. D. Towns. *Dyes Pigm.* **1997**, 35, 219; (c) G. Hallas, J.-H. Choi. *Dyes Pigm.* **1999**, 42, 249; (d) S. Yuquan, Z. Yuxia, L. Zao, W. Jianghong, Q. Ling, L. Shixiong, Z. Jianfeng, Z. Jiayun. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3691; (e) H. Hartmann, I. Zug. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 4316; (f) I. Ledoux, J. Zyss, E. Barni, C. Barolo, N. Diulgheroff, P. Quagliotto, G. Viscardi. *Synth. Met.* **2000**, 115, 213; (g) Z. Yuxia, L. Zhao, Q. Ling, Z. Jianfen, Z. Jiayun, S. Yuquan, X. Gang, Y. Peixian. *Eur. Polym. J.* **2001**, 37, 445; (h) C. Della-Casa, P. Costa-Bizzarri, M. Lanzi, L. Paganin, F. Bertinelli, R. Pizzoferrato, F. Sarcinelli, M. Casalboni. *Synth. Met.* **2003**, 138, 409; (i) M. Wang, K. Funabiki, M. Matsui. *Dyes Pigm.* **2003**, 57, 77; (j) M. Lanzi, L. Paganin, P. Costa-Bizzarri. *Eur. Polym. J.* **2004**, 40, 2117; (k) C. R. Moylan, B. J. McNelis, L. C. Nathan, M. A. Marques, E. L. Hermstad, B. A. Brichler. *Org. Chem.* **2004**, 69, 8239; (l) L. Qiu, Y. Shen, J. Hao, J. Zhai, F. Zu, T. Zhang, Y. Zhao, K. Clays, A. J. Persoons. *J. Mater. Sci.* **2004**, 39, 2335; (m) C. Della-Casa, A. Fraleoni-Morgera, M. Lanzi, P. Costa-Bizzarri, L. Paganin, F. Bertinelli, L. Schenetti, A. Mucci, M. Casalboni, F. Sarcinelli, A. Quatela. *Eur. Polym. J.* **2005**, 41, 2360; (n) B. A. Trofimov, E. Y. Schmidt, A. I. Mikhaleva, A. M. Vasiltsov, A. B. Zaitsev, N. S. Smolyanina, E. Y. Senotrusova, A. V. Afonin, I. A. Ushakov, K. B. Petrushenko, O. N. Kazheva, O. A. Dyachenko, V. V. Smirnov, A. F. Schmidt, M. V. Markova, L. Morozova. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4021; (o) I. Zadrozna, E. Kaczorowska. *Dyes Pigm.* **2006**, 71, 207; (p) U. Caruso, R. Diana, A. Fort, B. Panunzi, A. Roviello. *Macromol. Symp.* **2006**, 234, 87; (q) L. Chen, Y. Cui, G. Quian, M. Wang. *Dyes Pigm.* **2007**, 73, 338; (r) K. Guo, J. Hao, T. Zhang, F. Zu, J. Zhai, L. Qiu, Z. Zhen, Z. Liu, Y. Shen. *Dyes Pigm.* **2008**, 77, 657; (s) J. Hao, M.-J. Han, K. Guo, Y. Zao, L. Qiu, Y. Shen, X. Meng. *Mater. Lett.* **2008**, 62, 973; (t) A. Matharu, P. Huddleston, S. Jeeva, M. Wood, D. Chambers-Asman. *Dyes Pigm.* **2008**, 78, 89.

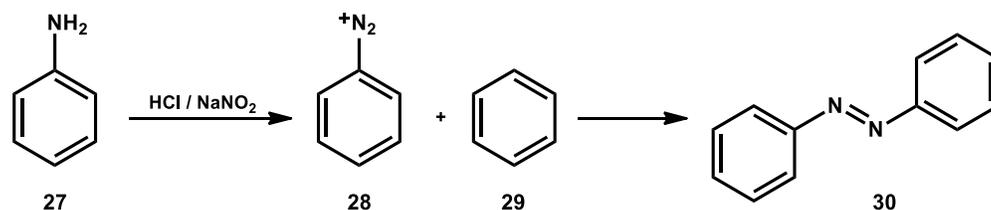
grupos electrodonadores en el fragmento fenilazo y el 5-alcoxi-2,2'-bis-tiofeno conjugado como fragmento electrodonador fuerte (esquema 7).<sup>36</sup>



Esquema 7

## SÍNTESIS DE AZOCOMPUESTOS

En su mayoría, los azocompuestos son sintetizados mediante la reacción de diazotización o acoplamiento diazo. Esta reacción permite generalmente obtener buenos rendimientos y los tiempos de reacción son usualmente cortos. Esta metodología fue descrita por Peter Griess en 1858<sup>37</sup> y está basada en la formación de una sal de diazonio a partir de una amina primaria aromática (anilina) y ácido nitroso a baja temperatura, que se hace reaccionar con un nucleófilo aromático rico en electrones (esquema 8).

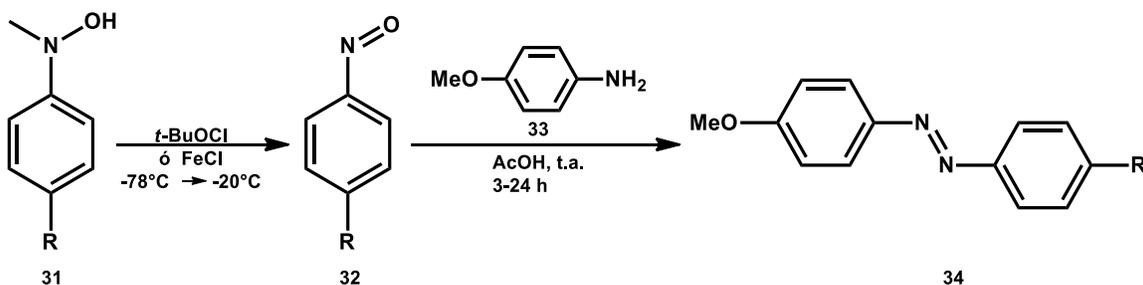


Esquema 8. Acoplamiento diazo.

<sup>36</sup> M. M. M. Raposo, A. M.F.P. Ferreira, M. Belsley, J. C.V.P. Moura. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 5878.

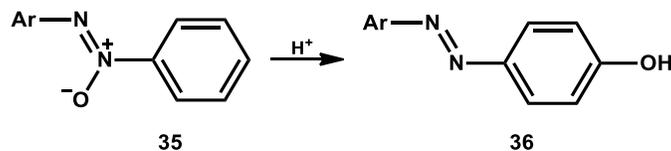
<sup>37</sup> P. Griess. *Annalen der Chemie und Pharmacie*, **1858**, *106*, 123.

Otro método clásico, también muy utilizado para la síntesis de derivados azóicos es la reacción de Mills,<sup>38</sup> en la cual se hace reaccionar un derivado nitroso-aromático con una anilina en ácido acético glacial a temperatura ambiente. El derivado nitroso-aromático puede ser preparado por oxidación de hidroxilaminas aromáticas (esquema 9).



Esquema 9. Reacción de Mills.

Finalmente, otra de las síntesis clásicas para azocompuestos es la reacción de Wallach;<sup>39</sup> en ésta se lleva a cabo la conversión de azoxicompuestos en *p*-hidroxiazocompuestos por tratamiento ácido (esquema 10).



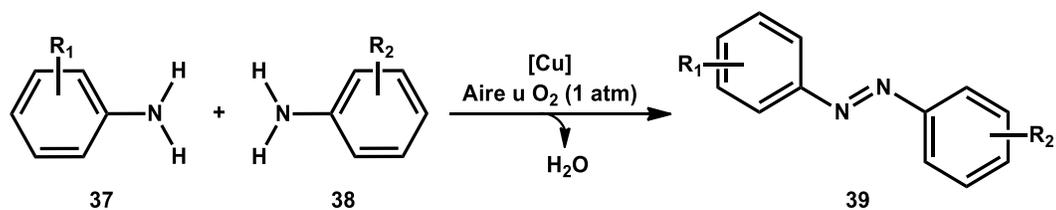
Esquema 10. Reacción de Wallach.

Con el paso del tiempo han sido desarrolladas metodologías alternativas a las síntesis clásicas, un ejemplo de ellas publicada en el 2010, se basa en el uso de un catalizador de cobre y aire (O<sub>2</sub>) como oxidante; para esta reacción utilizan condiciones suaves de reacción y parten de anilinas comerciales (esquema 11).<sup>40</sup>

<sup>38</sup> H. H. Davey, R. D. Lee, T. J. Marks, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4976.

<sup>39</sup> O. Wallach y E. Belli, *Chem. Ber.* **1880**, *13*, 525.

<sup>40</sup> C. Zhang y N. Jiao. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6174.



Esquema 11

En este proyecto se ha propuesto el desarrollo de una metodología para la síntesis de nuevos colorantes azoicos que presenten un sistema tipo *push-pull* y una conjugación extendida de electrones  $\pi$ , en donde el fragmento electrodonador en un extremo sea un anillo pirrólico y en el otro extremo un grupo electrotractor adecuado. Dicha metodología, que se retomará más adelante, comprende: una reacción de diazotización para formar el sustrato y una reacción de acoplamiento C-C mediada por Pd para extender la conjugación  $\pi$  y completar el sistema *push-pull*.

## HIPÓTESIS

Si se sigue una estrategia de síntesis modular con una secuencia diazotización-acoplamiento C-C, entonces podrían sintetizarse una variedad de nuevos *azo*-compuestos no simétricos que incluyan una diversidad estructural de grupos funcionales y espaciadores en buenos rendimientos. Los nuevos *azo*-compuestos presentarían un alto grado de conjugación y un sistema *push-pull*. Además, las modificaciones estructurales permitirían la modulación de su posible respuesta óptica.

## OBJETIVOS

### General.

Desarrollar estrategias sintéticas para la obtención de nuevos colorantes azoicos heterocíclicos de tipo *push-pull*, formados por un anillo pirrol sustituido como fragmento electrodonador y un grupo electroatractor adecuado, unidos por diferentes conectores  $\pi$ -conjugados, que permitan modular las propiedades ópticas del colorante azoico.

### Particulares

- ❖ Predecir mediante cálculos teóricos los valores de band gap y el momento dipolar de los azo-compuestos propuestos en este proyecto.
- ❖ Desarrollar una metodología catalítica eficiente que permita emplear precursores azoicos en reacciones de acoplamiento cruzado C-C, catalizadas por complejos de paladio.
- ❖ Sintetizar una nueva familia de azo-compuestos que incluya un anillo pirrol 2-sustituido como grupo donador y diferentes sustituyentes electroattractores en el anillo aromático externo.
- ❖ Evaluar las propiedades ópticas de los precursores azoicos sintetizados mediante estudios de solvatocromismo y agregación a través de espectrofotometría de UV-Visible, con el propósito de escoger los sustratos cuyos grupos electroattractores presenten los mejores resultados.
- ❖ Cambiar la posición del grupo azo en el precursor pirrol, con el propósito de comparar este cambio estructural en las propiedades ópticas de sus análogos.
- ❖ Modificar la naturaleza del grupo espaciador empleando como estrategia sintética, diferentes reacciones de acoplamiento C-C.

---

---

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se describió anteriormente, los azocompuestos presentan características que permiten su uso en diversas aplicaciones tecnológicas, particularmente las propiedades ópticas que presentan los azocompuestos de tipo pseudoestilbeno, derivadas del momento dipolo producido por la introducción de un sistema *push-pull*, que permiten su empleo en la fabricación de materiales orgánicos ONL.<sup>17, 41</sup> Una extensa deslocalización de electrones provoca que estos materiales presenten conductividad eléctrica, misma que depende en gran medida de la extensión del traslape orbital entre las unidades moleculares que los integran, a la planaridad de los mismos, a la polarización electrónica y a las vibraciones intra e intermoleculares. En la actualidad se ha generado un creciente interés por materiales de este tipo, debido a que exhiben propiedades eléctricas diversas, tales como aislantes, semiconductores, conductores y superconductores, además pueden ser utilizados en diodos, transistores, celdas solares e interruptores electrónicos, entre otras aplicaciones.<sup>42</sup>

Una ventaja importante que tienen esta clase de precursores orgánicos, es la posibilidad de modular sus propiedades físicas mediante el diseño molecular apropiado, es decir, si se logra racionalizar la relación entre la estructura y la respuesta óptica, se pueden construir moléculas “a la medida”, de ahí que, uno de los objetivos principales de este proyecto se orientó al desarrollo de una metodología modular que permitiera realizar modificaciones apropiadas en la estructura de nuevos colorantes azóicos que presenten un sistema tipo *push-pull*, una conjugación extendida de electrones  $\pi$  y un heterociclo de 5 miembros, de forma que se puedan integrar diferentes fragmentos y obtener familias de compuestos con características estructurales distintas a partir de un mismo sintón.

---

<sup>41</sup> S. Di Bella, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 355.

<sup>42</sup> M. E. Sánchez Vergara, M. A. Ruiz Farfán, A. Ortíz, M. Rivera, C. Álvarez Toledano. *Rev. Mex. Fis.* **2005**, *51*, 535.

De forma general, la estructura propuesta para estos compuestos contiene los siguientes elementos (figura 8): un anillo de pirrol que forma parte del sistema *push-pull* de la molécula al ser un buen grupo donador de electrones; un sistema conjugado de electrones  $\pi$  que, a su vez, se conforma por un grupo azo y dos anillos fenilo que pueden tener o no un grupo espaciador entre ellos que aumentaría el grado de conjugación en el cromóforo; y finalmente, un grupo electroattractor que, al igual que el pirrol, forma parte del sistema *push-pull*.

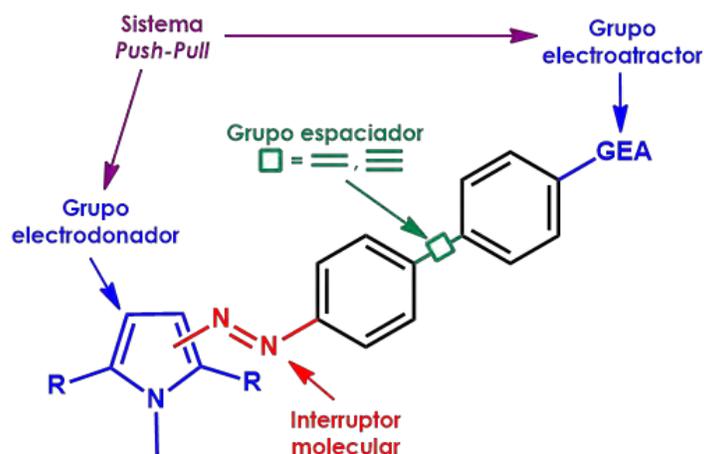


Figura 8

### CÁLCULOS TEÓRICOS

La aplicación de materiales orgánicos en dispositivos optoelectrónicos, es un área de investigación que crece rápidamente. Este nuevo tipo de materiales combina las propiedades electrónicas clásicas de los metales con las ventajas de los materiales orgánicos, tales como blandura, ligereza, manufactura sencilla, buena solubilidad y alta flexibilidad estructural; además, la versatilidad en la elección de la estructura molecular brinda posibilidades aparentemente ilimitadas para la síntesis de nuevos materiales. Las propiedades funcionales de estos materiales incluyen su empleo en diodos orgánicos emisores de luz (OLEDs), dispositivos fotovoltaicos (OPVs), transistores de efecto campo (OFETs), máquinas artificiales y sensores químicos.

En la búsqueda de nuevos precursores orgánicos para el desarrollo de materiales moleculares funcionales para aplicaciones en optoelectrónica, se ha

recurrido al cálculo y modelado de diferentes parámetros estructurales que pueden dar información importante de las propiedades fisicoquímicas de un compuesto orgánico. Uno de estos parámetros está relacionado con el valor energético de la banda gap.<sup>43</sup>

De acuerdo con la teoría de bandas en sólidos, se considera que cuando se une un gran número de átomos, como en las estructuras sólidas, el número de orbitales de valencia (los niveles de energía más altos) es tan grande y la diferencia de energía entre cada uno de ellos tan pequeña que se puede considerar como si los niveles de energía conjunta formaran bandas de energía continuas más que niveles de energía como ocurre en los átomos aislados. La banda ocupada por los orbitales moleculares con los electrones de valencia se conoce como banda de valencia, mientras que la banda formada por los orbitales moleculares vacíos se denomina banda de conducción.

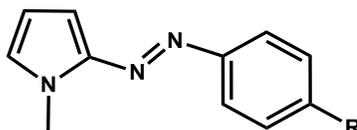
Para que un material sea buen conductor de la corriente eléctrica debe haber poca o ninguna separación entre estas bandas, de manera que los electrones puedan saltar entre ellas. En ocasiones, la separación entre bandas permite el salto solo de algunos electrones entre las mismas y, en estos casos, el material se comportará como un semiconductor. Entre mayor sea la separación entre las bandas, el material tenderá a comportarse como un aislante. La zona que existe entre la banda de valencia y la de banda de conducción, en la cual no pueden encontrarse los electrones, es lo que se conoce como banda gap.

Haciendo una analogía a esta teoría, para el caso de los materiales orgánicos, podríamos considerar al orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) como el equivalente a la banda de valencia, mientras que el orbital molecular desocupado de menor energía (LUMO) podría considerarse el equivalente a la banda de conducción. La diferencia en energía entre el orbital HOMO y el orbital LUMO, correspondería a la energía de la banda gap.

---

<sup>43</sup> T. J. Chow. *Organic Structure Design. Applications in optical and electronic devices*. Pan Stanford Publishing:USA, **2015**, capítulo 1.

A partir del diseño estructural para los compuestos propuestos en este trabajo, se decidió obtener algunos datos estructurales mediante cálculos teóricos empleando DFT, con el módulo DMol<sup>3</sup> de software *Materials Studio*, utilizando un conjunto base PBE/DNP, esto con el propósito de comprobar que el diseño estructural de estos compuestos fuera el adecuado antes de abordar su síntesis. Inicialmente, se realizaron cálculos computacionales para obtener los valores de energía asociados a los orbitales frontera HOMO y LUMO para las moléculas más sencillas (sin espaciador entre los anillos aromáticos).



**Tabla 1. Resultados teóricos. Valores de band gap y momento dipolar.**

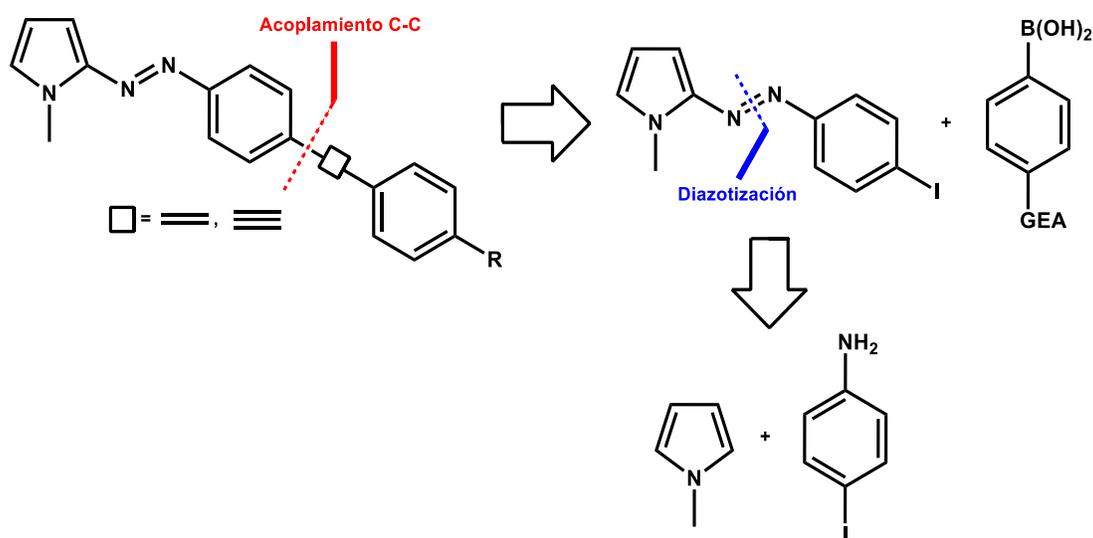
R	Medio	E <sub>gap</sub> (eV)	Momento Dipolo (D)
H	Vacío	2.128	2.5571
H	CHCl <sub>3</sub>	2.117	3.4889
NO <sub>2</sub>	Vacío	1.846	8.5168
NO <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	1.745	11.2806
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Vacío	2.021	2.5103
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CHCl <sub>3</sub>	1.985	3.3916
4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )NO <sub>2</sub>	Vacío	1.766	8.5266
4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )NO <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub>	1.602	10.7009
4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )CF <sub>3</sub>	Vacío	2.014	5.8369
4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )CF <sub>3</sub>	CHCl <sub>3</sub>	1.976	6.9781

Los resultados obtenidos (tabla 1) mostraron que los valores en la energía de la banda gap disminuyen considerablemente al incorporar un sistema *push-pull* en la molécula e incrementar la conjugación, además, los valores más pequeños se encontraron en los compuestos sustituidos por un grupo electroatractor fuerte como R= NO<sub>2</sub>, el cual también presentan un mayor momento dipolo, lo que indica que posiblemente éstas serían las moléculas con mejores propiedades semiconductoras.

De forma general, los datos teóricos corroboraron que la modificación estructural de las moléculas, repercute en el valor de la energía de la banda gap y en su momento dipolo, lo que lleva a pensar que, de igual forma, se tendrían importantes repercusiones sobre las propiedades ópticas de las mismas.

ESTRATEGIA DE SÍNTESIS

Después de comprobar el correcto diseño gracias a los cálculos computacionales, se procedió a la planeación de la síntesis de los azo-cromóforos propuestos. Un análisis retrosintético de las moléculas diseñadas (esquema 12) mostró que el enlace encontrado entre los anillos fenilo podría formarse mediante un acoplamiento C-C a partir de un precursor yodado adecuado y, a su vez, este precursor podría ser sintetizado vía una reacción de diazotización entre la 4-yodoanilina y el *N*-metilpirrol.



Esquema 12. Análisis retrosintético

La química organometálica nos ha equipado con métodos importantes para llevar a cabo la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo, estos métodos son denominados “reacciones de acoplamiento” y fueron desarrollados a partir de los trabajos de Tsuji y Trost.<sup>44</sup> Las reacciones de acoplamiento se han convertido en una poderosa herramienta sintética en la química actual y su desarrollo ha llegado a niveles que permiten combinar eficientemente una amplia variedad de sustratos. La aparición de estas reacciones como método popular de síntesis, surge principalmente de la diversidad de reactivos organometálicos que

<sup>44</sup> R. H. Crabtree. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. 4<sup>a</sup> ed. Wiley-VCH: Hoboken, New Jersey, USA, **2005**, página 263.

pueden ser empleados y del amplio intervalo de grupos funcionales que pueden ser incorporados a esos reactivos.<sup>45</sup>

Como se mencionó anteriormente, al diseñar cromóforos *push-pull* la optimización de los puentes  $\pi$ -conjugados entre los sustituyentes donador y aceptor es de vital importancia y justamente, entre los métodos que permiten extender el esqueleto  $\pi$  de las moléculas encontramos a las reacciones de acoplamiento C-C. Dentro de las reacciones más empleadas, se encuentran la reacción de Suzuki que permite la formación de bifenilos, la reacción de Heck que permite la introducción de dobles enlaces y la reacción de Sonogashira que permite la adición de triples enlaces.

Al realizar una revisión bibliográfica sobre las metodologías empleadas en reacciones de acoplamiento carbono-carbono catalizadas por paladio, se observó que el uso de sustratos de tipo azoico es escaso y esto puede deberse al fuerte carácter coordinante del grupo azo hacia la fuente de Pd (II),<sup>46</sup> el cual reduce de forma considerable la cantidad de la especie activa de paladio responsable de promover la reacción de acoplamiento cruzado.

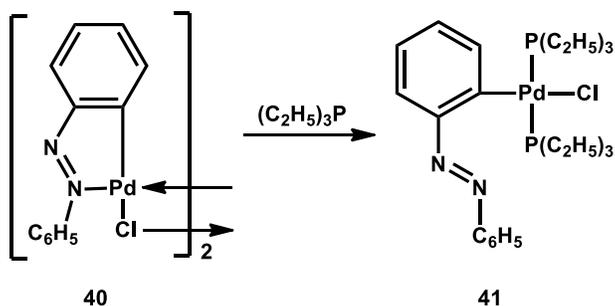
El azobenceno reacciona con el paladio divalente para dar productos diméricos de *orto*-metalación (esquema 13); la reacción de *orto*-paladación ocurre en la mayoría de los azobencenos simétricamente sustituidos, sin embargo, algunos de los resultados más interesantes han sido encontrados al utilizar azobencenos con únicamente uno de los dos anillos aromáticos sustituido en posición *para*. Por otro lado, existen estudios que demuestran que el tratamiento de azocompuestos aromáticos con cantidades estequiométricas de paladio derivan en la formación de

---

<sup>45</sup> R. Jana, T. P. Pathak, M. S. Sigman. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.

<sup>46</sup> (a) A. C. Cope, R. W. Siekman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272; (b) A. C. Cope, E. C. Friedrich, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 909; (c) G. W. Parshall, *Acc. Chem. Res.*, **1970**, *3*, 139; (d) S. H. Li, C. W. Yu, J. G. Xu, *Chem. Commun.* **2005**, 450; (e) A. Y. Lebedev, A. S. Khartulyari, A. Z. Voskoboynikov, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 596; (f) M. Ghedini, D. Pucci, G. Calogero, F. Barigelletti, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *267*, 341; (g) I. Aiello, M. Ghedini, M. La Deda. *J. Luminescence*, **2002**, *96*, 249; (h) M. La Deda, M. Ghedini, I. Aiello, T. Pugliese, F. Barigelletti, G. Accorsi, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 857.

enlaces carbono-paladio que, posteriormente, pueden ser convertidos en enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo.<sup>46a, 47</sup>



Esquema 13

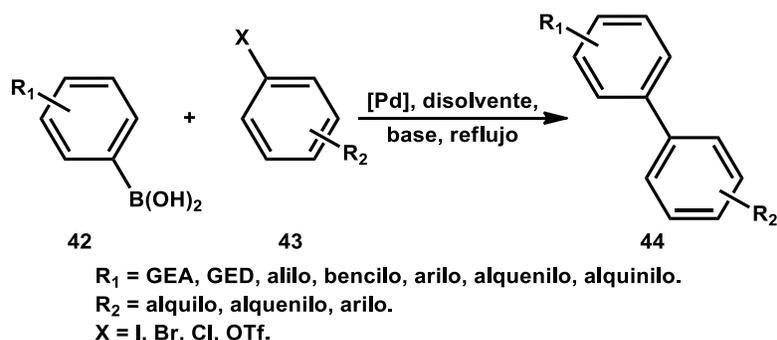
Debido al carácter coordinante que presenta el grupo azo hacia el paladio y con el propósito de obtener el mejor rendimiento posible, fue importante poner a punto las reacciones de acoplamiento a ser utilizadas, antes de llevar a cabo la síntesis de los azocompuestos deseados. La primera reacción en ser abordada para su estandarización fue la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura, una reacción extraordinariamente útil en la formación de enlaces C-C, que involucra el acoplamiento mediado por paladio de electrófilos orgánicos, como halogenuros de arilo o alquenilo, con compuestos organobóricos en presencia de una base.

La reacción de Suzuki-Miyaura se ha convertido en uno de los métodos más populares y poderosos para la unión de “mitades” arilo-arilo y arilo-heteroarilo.<sup>48</sup> Por otra parte, esta metodología ha encontrado numerosas aplicaciones debido a su compatibilidad con una gran variedad de grupos funcionales, a las condiciones suaves de reacción, al fácil manejo de las mezclas de reacción producidas y a la estabilidad y disponibilidad comercial de los compuestos organobóricos que además, son ambientalmente más seguros que otros reactivos

<sup>47</sup> (a) D. R. Fahey, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 417; (b) S. I. Murahashi, Y. Tamba, M. Yamamura, N. Yoshimura, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4099; (c) G. Wu, A. L. Rheingold, R. F. Heck, *Organometallics* **1987**, *6*, 2386; (d) C. Bartolomé, P. Espinet, L. Vicente, F. Villafañe, *Organometallics* **2002**, *21*, 3536; (e) A. R. Dick, M. S. Remy, J. W. Kampf, M. S. Sanford, *Organometallics* **2007**, *26*, 1365; (f) N. Taccardi, R. Paolillo, V. Gallo, P. Mastroianni, C. F. Nobile, M. Räisänen, T. Repo, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4645.

<sup>48</sup> J. Hassan, C. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz y M. Lemaire. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.

organometálicos.<sup>49,50</sup> En la reacción típica para la preparación de biarilos, el ácido fenilborónico es acoplado con un halogenuro de arilo en presencia de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso como base en benceno o tolueno (esquema 14).<sup>51</sup>



Esquema 14

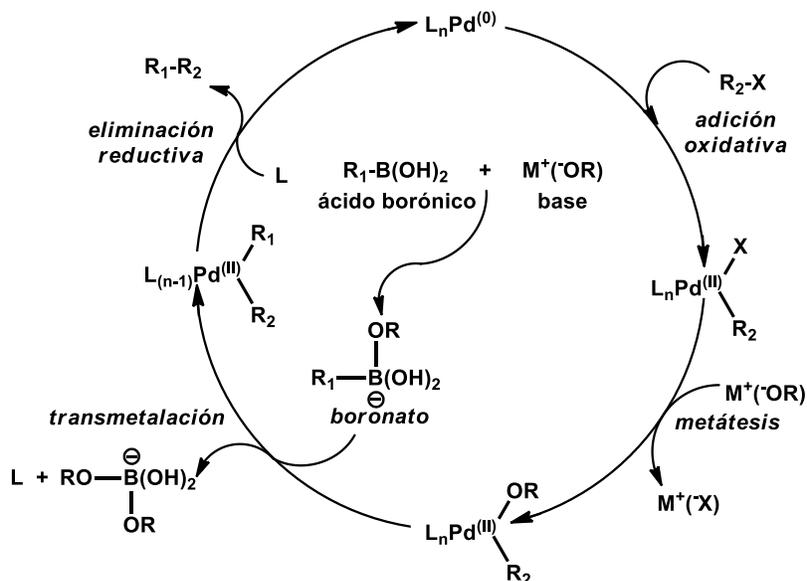
Descrito de la manera más simple, el ciclo catalítico (esquema 15) comienza con la formación de la especie activa de Pd (0), seguida de una adición oxidativa, una transmetalación en la que se da el intercambio X/Ar<sup>2</sup> y una eliminación reductiva que completa el ciclo; paralelamente, hay una preactivación del ácido borónico por la base y el producto de esta reacción es el que posteriormente participa durante la transmetalación.<sup>52</sup>

<sup>49</sup> N. Miyaura, A. Suzuki. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

<sup>50</sup> S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633.

<sup>51</sup> F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3047.

<sup>52</sup> C. Elschenbroich. *Organometallics*, 5<sup>a</sup> ed. Wiley-VCH: Alemania, **2011**. Pp:646 y 647.



Esquema 15. Ciclo catalítico de la reacción de Suzuki-Miyaura

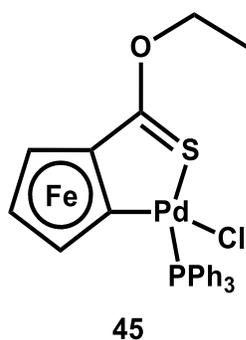
Esta reacción puede ser llevada a cabo utilizando diferentes catalizadores, bases y disolventes, y la combinación empleada afectará significativamente el rendimiento y la selectividad de los productos.<sup>53</sup> Además, recordando el fuerte carácter coordinante del grupo azo, la elección del catalizador se vuelve un tema de vital importancia. Al buscar algún un tipo de catalizador que fuera eficiente en la reacción de Suzuki-Miyaura y activo en presencia de azocompuestos encontramos los paladacilos. Desde el primer reporte en 1995 sobre la síntesis y aplicaciones del paladacilo de Herrmann-Beller en reacciones de acoplamiento C-C,<sup>54</sup> los paladacilos, con un amplio intervalo de arreglos estructurales y accesibilidad sintética, han atraído gran interés como precursores catalíticos.<sup>55</sup>

<sup>53</sup> A. de Meijere, F. Diederich. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. 2ª ed. Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, **2004**. Capítulo 2.

<sup>54</sup> (a) W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Ofele, C. -P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844; (b) M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Ofele, C. Brossmer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1848.

<sup>55</sup> (a) J. Dupont, M. Pfeffer. *Palladacycles: Synthesis, Characterization and Applications*, Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, **2008**; (b) W. A. Herrmann, V. P. W. Bohm, C.-P. Reisinger, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23; (c) J. Dupont, M. Pfeffer, J. Spencer. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1917; (d) V. Farina. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1553; (e) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4055; (f) J. Dupont, C.S. Consorti, J. Spencer. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527; (g) E. Alacid, D. A. Alonso, L. Botella, C. Najera, M. C. Pacheco. *Chem. Rec.* **2006**, *6*, 117; (h) M. Catellani, E. Motti, N. Della Ca'. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1512; (i) D. A. Alonso, C. Najera, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2891; (j) V. V. Dunina, O. N. Gorunova, P. A. Zykov, K. A. Kochetkov, *Russ.*

Dentro de nuestro grupo de trabajo, una de las principales líneas de investigación se encuentra dedicada al diseño y desarrollo de nuevos catalizadores de paladio que sean activos en reacciones de acoplamiento C-C. En un trabajo previo se demostró el uso de una nueva familia de paladaciclos con fragmentos ferrocénicos y azufrados como catalizadores eficaces para la reacción de Heck,<sup>56</sup> a manera de ejemplo, se muestran los resultados de la actividad catalítica para el complejo más simple, que presenta como sustituyente sobre el átomo de paladio a la trifenilfosfina, que es la fosfina empleada por excelencia en los métodos catalíticos (figura 9).



**Sustratos:** *p*-yodotolueno y acrilato de metilo  
**Carga de catalizador:** 0.05%  
**Base:** K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>  
**Disolvente:** DMF  
**Tiempo:** 2 h  
**TON:** 1940  
**TOF:** 970

Figura 9

En 1974, Alper describió el primer ejemplo de un paladaciclo utilizando un derivado de ferroceno como precursor y tetracloropaladato de sodio,<sup>57</sup> y a partir de entonces se han publicado diversos ejemplos derivados de compuestos ferrocénicos.<sup>58</sup> Por otra parte, los ligantes organosulfurados son precursores

*Chem. Rev.* **2011**, *80*, 51; (k) K. Chen, Y. Li, S. A. Pullarkat, P. -H. Leung, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 83; (l) S. Sabater, J. A. Mata, E. Peris, *Organometallics* **2013**, *32*, 1112.

<sup>56</sup> (a) C. I. Sandoval Chávez. *Ferroceniltioderivados: ciclopaladación y su aplicación en reacción de acoplamiento tipo Heck*. Tesis Doctorado, UNAM, **2010**; (b) J. A. Balam-Villarreal, C. I. Sandoval-Chávez, F. Ortega-Jiménez, R. A. Toscano, M. P. Carreón-Castro, J. G. López-Cortés, M. C Ortega-Alfaro.

<sup>57</sup> H. Alper, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *80*, C29.

<sup>58</sup> (a) C. López, S. Pérez, X. Solans, M. Font-Bardía, A. Roig, E. Molins, P. W. N. M. van Leeuwen, G. P. F. van Strijdonck. *Organometallics* **2007**, *26*, 571; (b) D. Pou, C. López, S. Pérez, X. Solans, M. Font-Bardía, P. W. N. M. van Leeuwen, G. P. F. van Strijdonck. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 1642; (c) S. Iyer, A. Jayanthi, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7877; (d) I. R. Butler. *Organometallics* **1992**, *11*, 74; (e) C. Xu, Z. -Q. Wang, Y. -P. Zhang, X. -M. Dong, X. -Q. Hao, W. -J. Fu, B. -M. Ji, M. -P. Song. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 4878; (f) M. E. Weiss, D. F. Fischer, Z. -Q. Xin, S. Jautze, W. B. Schweizer, R. Peters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5694; (g) S. Jautze, R. Peters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9284; (h) D. F. Fischer, A. Barakat, Z. -Q. Xin, M. E. Weiss, R. Peters. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8722; (i) M. Weber, W. Frey, R. Peters. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1443;

comúnmente utilizados en la síntesis de paladaciclos muy estables e incluyen diferentes estructuras como ligantes tipo pinza, tioéteres, ligantes basados en tiourea, tiosemicarbazoles y bases de Schiff sulfatadas.<sup>59</sup> El esqueleto de estos ligantes organosulfurados se basa principalmente en la introducción de brazos arilo y/o N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S. No obstante, el uso de ferroceno en combinación con ligantes organosulfurados está limitado sólo a unos pocos ejemplos, en los cuales el átomo de azufre está presente como grupo sulfuro en combinación con otros átomos donadores como fósforo<sup>60</sup> y nitrógeno,<sup>61</sup> y el comportamiento de estos ligantes quedó restringido a su coordinación como ligantes bidentados.

La justificación para las potenciales aplicaciones catalíticas de estos complejos en reacciones de acoplamiento C-C es que su estructura incluye tres fragmentos que pueden contribuir en diferentes formas a proveer las características apropiadas para que presente una buena actividad catalítica (figura 10):

1. Un esqueleto de ferroceno, que aporta una rigidez adecuada y al que la carga parcial negativa de los anillos ciclopentadienilo (Cp) da su carácter donador. Esta última característica podría favorecer el paso de

---

(j) M. Weber, W. Frey, R. Peters. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8342; (k) C. E. Anderson, Y. Donde, C. J. Douglas, L. E. Overman. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 648.

<sup>59</sup> (a) A. Kumar, G. Kumar-Rao, S. Kumar, A. K. Singh, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2013**, *42*, 5200; (b) G. K. Rao, A. Kumar, F. Saleem, M. P. Singh, S. Kumar, B. Kumar, G. Mukherjee, A. K. Singh, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2015**, *44*, 6600; (c) J. Dupont, N. Beydoun, M. Pfeffer, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1989**, 1715; (d) G. E. Tyson, K. Tokmic, C. S. Oian, D. Rabinovich, H. U. Valle, T. K. Hollis, J. T. Kelly, K. A. Cuellar, L. E. McNamara, N. I. Hammer, C. E. Webster, A. G. Oliver, M. Zhang, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2015**, *44*, 14475; (e) J. Kuwabara, G. Munezawa, K. Okamoto, T. Kanbara, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2010**, *39*, 6255.

<sup>60</sup> (a) N. J. Long, J. Martin, G. Oproholla, A. J. P. White, D. J. Williams, P. Zanello, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 1981. (b) V. C. Gibson, N. J. Long, A. J. P. White, C. K. Williams, D. J. Williams, M. Fontani, P. Zanello, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2002**, 3280. (c) O. García Mancheño, J. Priego, S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, T. Llamas, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 3679; (d) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3944; (e) L. Routaboul, S. Vincendeau, J.-C. Daran, E. Manoury, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2685; (f) E. M. Kozinets, O. Koniev, O. A. Filippov, J.-C. Daran, R. Poli, E. S. Shubina, N. V. Belkova, E. Manoury, *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 11849.

<sup>61</sup> (a) R. V. Honeychuck, M. O. Okoroafor, L.-H. Shen, C. H. Brubaker Jr. *Organometallics*, **1986**, *5*, 482; (b) M. O. Okoroafor, L.-H. Shen, R. V. Honeychuck, C. H. Brubaker Jr. *Organometallics*, **1988**, *7*, 1297; (c) R. Corona-Sánchez, R. A. Toscano, M. C. Ortega-Alfaro, C. Sandoval-Chávez, J. G. López-Cortés, *Dalton Trans.*, **2013**, *42*, 11992.

adición oxidativa involucrada en el ciclo catalítico de las reacciones de acoplamiento.

2. Un ligante fosfina, que contribuye modular los requerimientos electrónicos y estéricos, favoreciendo los pasos de adición oxidativa y eliminación reductiva.
3. Un átomo de azufre, que mejora la estabilidad del complejo a la humedad, permitiendo las aplicaciones catalíticas de estos compuestos bajo condiciones aeróbicas.

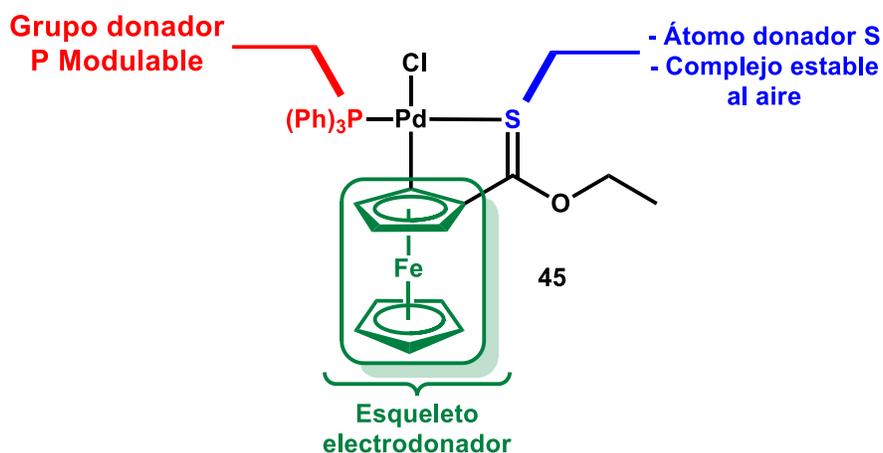


Figura 10. Características estructurales del paladaciclo elegido como catalizador.

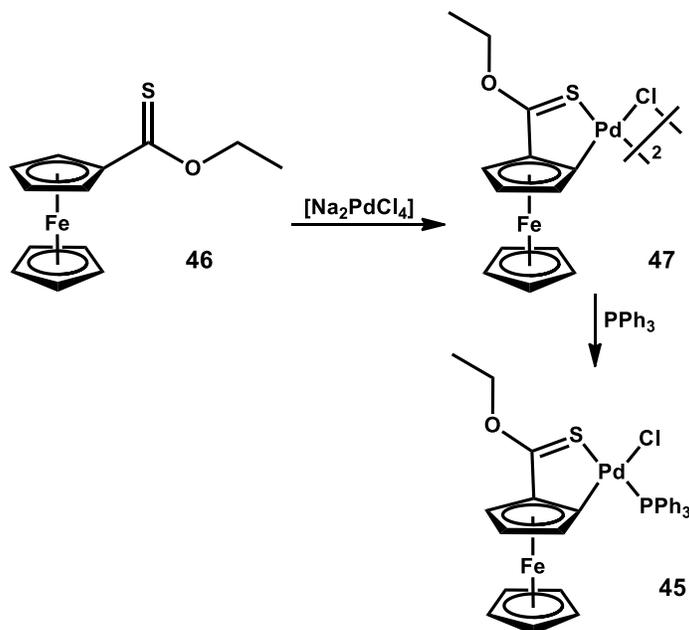
De acuerdo lo anterior y en vista de que este complejo mostró buenos resultados como catalizador en la reacción de Heck, para nosotros fue lógico pensar que el siguiente paso fuera evaluarlo como catalizador en la reacción de Suzuki.

## SÍNTESIS DEL PALADACICLO

Para comenzar, el ferroceniltionato de O-etilo **46** fue preparado por una reacción de desmetalación sulfurativa en buenos rendimientos a partir de un ferroceniletocarbeno de cromo,<sup>62</sup> siguiendo el protocolo anteriormente

<sup>62</sup> (a) J. G. López-Cortés, L. F. Contreras de la Cruz, M. C. Ortega-Alfaro, R. A. Toscano, C. Álvarez-Toledano, H. Rudler. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2229; (b) J. G. López-Cortés, A. Sámano-Galindo, M. C. Ortega-Alfaro, A. Toscano, H. Rudler, A. Parlier, C. Álvarez-Toledano. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 3664

desarrollado por nuestro grupo.<sup>63</sup> El paladaciclo **45** fue preparado por la ciclopaladación directa de **46** con  $[\text{Na}_2\text{PdCl}_4]$  generado *in situ*, en metanol a temperatura ambiente, obteniendo un sólido morado oscuro, insoluble en disolventes clorados. La espectrometría de masas  $\text{FAB}^+$  mostró el ion molecular a  $830\ m/z$  asignado a la especie dimérica  $[\text{Pd}_2\text{L}_2\text{Cl}_2]$ , la cual se sugiere como el complejo dimérico con puente de cloro **47**. Este complejo reacciona inmediatamente con la trifenilfosfina, rompiendo el dímero (esquema 16). El paladaciclo fue obtenido en buen rendimiento y mostró una excelente estabilidad al aire y a la humedad.



Esquema 16. Síntesis del catalizador

El complejo **45** fue totalmente caracterizado por los métodos espectroscópicos convencionales y análisis elemental. El espectro de masas muestra el ion molecular en  $677\ m/z$ . En el espectro de infrarrojo se observa una banda media asignada al grupo  $\text{C}=\text{S}$ , alrededor de  $1256\ \text{cm}^{-1}$ , ligeramente desplazada a longitudes de onda mayores en comparación con el ferroceniltionioato de O-etilo **46** ( $1232\ \text{cm}^{-1}$ ),<sup>63</sup> lo que revela la coordinación del átomo de azufre del grupo tiocarbonilo al átomo de paladio. Como se esperaba, el espectro de RMN  $^{31}\text{P}$

<sup>63</sup> C. Sandoval-Chávez, J. G. López-Cortés, A. I. Gutiérrez-Hernández, M. C. Ortega-Alfaro, A. Toscano, C. Álvarez-Toledano, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3692.

muestra que las señales de la fosfina coordinada se desplazan a frecuencias altas comparadas con las señales correspondientes a la fosfina libre, debido a la coordinación del paladio, evidenciando la ruptura del dímero **47**. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  muestra dos señales múltiples a 7.76 y 7.42 ppm asignadas a los hidrógenos de la trifenilfosfina; una señal múltiple se observa a 4.65 ppm, correspondiente a un grupo metileno y un CH del anillo Cp disustituido; dos señales múltiples a 4.37 (1H) y 3.88 (6H) ppm que incluyen a los otros hidrógenos restantes del Cp disustituido y los hidrógenos del anillo Cp no-sustituido; y finalmente, un triplete a 1.54 ppm que es asignado al grupo metilo del compuesto. El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  muestra las señales representativas a 89.5, 95.5 y 224.2 para los carbonos cuaternarios del Cp y el fragmento C(S)OEt, la última desplazada a campo bajo (comparada con la equivalente en **46**,  $\delta=216.5$  ppm),<sup>63</sup> lo que confirma la coordinación del grupo tionoéster al átomo de paladio.<sup>64</sup>

### ESTANDARIZACIÓN DE LA REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO SUZUKI-MIYAURA.

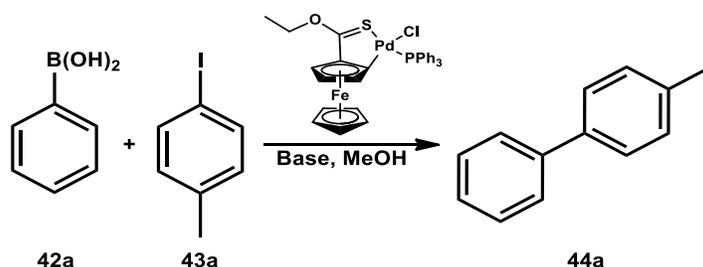
Habiendo sintetizado el paladaciclo **45**, empezamos a explorar sus propiedades como catalizador en la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura; para asegurarnos de que el paso de adición oxidativa fuera eficiente, elegimos utilizar yoduros de arilo como materiales de partida.

La reacción de acoplamiento entre el 4-yodotolueno y el ácido fenilborónico fue seleccionada como reacción modelo (esquema 17). En un primer intento, se utilizó una carga de catalizador del 0.1% mol, metanol como disolvente y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base, en condiciones de reflujo bajo calentamiento convencional, obteniendo un rendimiento casi cuantitativo del producto de acoplamiento en 240 minutos (tabla 2, entrada 1). La misma reacción llevada a cabo a temperatura ambiente produce únicamente el 74% de rendimiento en 360 minutos (tabla 2, entrada 2). Interesados en explorar otras metodologías alternativas para promover esta reacción, se decidió

---

<sup>64</sup> F. Shaheen, A. Badshah, M. Gielen, M. Dusek, K. Fejfarova, D. de Vos, B. Mirza, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 3019.

utilizar el ultrasonido a temperatura ambiente; bajo estas condiciones la reacción no se completó (tabla 2, entrada 3), pero cuando incrementamos ligeramente la temperatura a 40°C, los sustratos se consumen totalmente, dejando un rendimiento del 99% del producto de acoplamiento en sólo 2 horas (tabla 2, entrada 4). Animados por este resultado, realizamos la misma reacción utilizando IR (tabla 2, entrada 5), obteniendo un buen rendimiento del producto de acoplamiento en 25 minutos. Finalmente, decidimos comparar la efectividad de la irradiación por microondas, obteniendo un excelente rendimiento del producto de acoplamiento en sólo 6 minutos (tabla 2, entrada 6). Buscando mejorar este resultado, también se llevaron a cabo diferentes pruebas catalíticas, modificando la carga del catalizador (tabla 2, entradas 6-8), encontrando que el mejor rendimiento se obtiene cuando el complejo **45**, es utilizado en 0.1% mol (tabla 2, entrada 6). Por último, se probaron diferentes bases (tabla 2, entradas 6, 9 y 10), los resultados obtenidos indican que el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> es la mejor base (tabla 2, entrada 6). Analizando este resultado, consideramos que un calentamiento repentino promovido por una fuente de energía eficiente, como el microondas o la irradiación infrarroja, favorece esta reacción de acoplamiento. Entonces, las condiciones optimizadas para esta reacción involucran el uso de 0.1% mol del catalizador **45**, 90°C y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base, calentando con microondas.



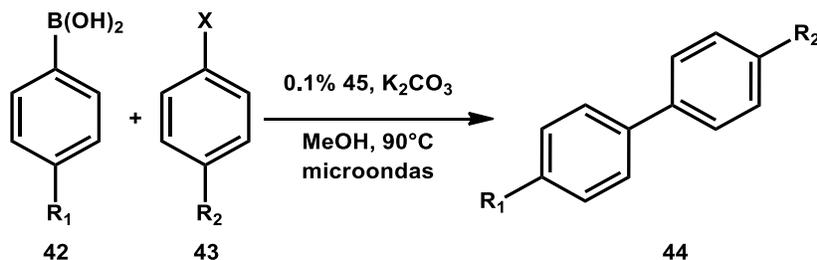
**Esquema 17. Reacción modelo para la estandarización del acoplamiento Suzuki-Miyaura con el complejo 45.**

**Tabla 2. Acoplamiento Suzuki-Miyaura entre el 4-yodotolueno y el ácido fenilborónico, usando el complejo 45 como catalizador bajo diferentes condiciones de reacción.<sup>a</sup>**

Entrada	%[Pd]	Temperatura (°C)	Fuente de energía	Tiempo (min) <sup>c</sup>	Base	%R <sup>d</sup>	TON <sup>e</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>f</sup>
1	0.1	65	Térmico <sup>b</sup>	240	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	99	990	248
2	0.1	20	-	390	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	74	740	114
3	0.1	20	Ultrasonido	110	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	48	480	262
4	0.1	40	Ultrasonido	120	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	99	990	495
5	0.1	65	Infrarrojo	25	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	92	920	2208
6	<b>0.1</b>	<b>90</b>	<b>Microondas</b>	<b>6</b>	<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	<b>98</b>	<b>980</b>	<b>9800</b>
7	0.5	90	Microondas	5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	94	188	2256
8	0.05	90	Microondas	10	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	59	1180	7080
9	0.1	90	Microondas	17	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	88	880	3106
10	0.1	90	Microondas	6	Ba(OH) <sub>2</sub>	88	880	8800

<sup>a</sup> Todas las reacciones fueron realizadas utilizando 1 mmol de 4-yodotolueno, 1.2 mmol del ácido fenilborónico, MeOH (5 mL) y 1.2 mmol de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. <sup>b</sup> Calentamiento convencional. <sup>c</sup> Tiempo de reacción basado en el consumo total del 4-yodotolueno, determinado por cromatografía de capa fina. <sup>d</sup> Rendimiento después de purificación con cromatografía en columna de gel sílice. <sup>e</sup> TON = relación entre moles de producto formado entre moles de catalizador utilizado. <sup>f</sup> TOF = TON / tiempo (h<sup>-1</sup>)

Posteriormente, procedimos a evaluar el alcance de esta reacción estudiando diferentes yoduros de arilo y ácidos borónicos (esquema 18, tabla 3). En todos los casos, los sustratos fueron limpiamente convertidos al bifenilo correspondiente con rendimientos, después de purificación, arriba del 75%.



**Esquema 18. Reacción general para la estandarización del acoplamiento Suzuki con el complejo 45**

**Tabla 3. Alcance de la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura entre halogenuros de arilo y ácidos borónicos bajo irradiación de microondas.<sup>a</sup>**

Entrada	R <sub>1</sub>	X	R <sub>2</sub>	Tiempo (min) <sup>b</sup>	%R <sup>c</sup>	TON <sup>h</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>i</sup>
1	MeO	I	H	8	94	940	7050
2	NH <sub>2</sub>	I	H	10	95	950	5700
3	Br	I	H	13	37 <sup>c</sup>	370	1708
4	Me	I	H	6	98	980	9800
5	Me <sup>e</sup>	Br	H	20	73	730	2190
6	Me <sup>e, f</sup>	Br	H	4320	84	840	12
7	Me <sup>e</sup>	Cl	H	35	23	230	394
8	H	I	H	7	94	940	8057
9	H <sup>e, g</sup>	Br	H	20	92	920	2760
10	COMe	I	H	11	93	930	5072
11	COOMe	I	H	21	94	940	2685
12	NO <sub>2</sub>	I	H	10	99.9	999	5994
13	CF <sub>3</sub>	I	H	10	94	940	5640
14	Me	I	NO <sub>2</sub>	30	91	910	1820
15	Me	I	CF <sub>3</sub>	10	95	950	5700
16	Me	I	SO <sub>2</sub> Me	10	75	750	4500
17	Me	I	NMe <sub>2</sub>	6	88	880	8800
18	NH <sub>2</sub>	I	NO <sub>2</sub>	35	90	900	1543

<sup>a</sup> Todas las reacciones fueron realizadas con 1 mmol del halogenuro de arilo, 1.2 mmol del ácido borónico, MeOH (5 mL), 1.2 mmol de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.1% mol de **3** a 90°C. <sup>b</sup> Tiempo de reacción basado en el consumo total del halogenuro de arilo, determinado por cromatografía de capa fina. <sup>c</sup> Rendimiento después de purificación con cromatografía en columna de gel sílice. <sup>d</sup> El rendimiento de 37% corresponde al bifenilo, más un 32% que corresponde al *p*-terfenilo debido a la doble activación (C-I y C-Br). <sup>e</sup> 20% de TBAB fue utilizado como aditivo. <sup>f</sup> Calentamiento convencional. <sup>g</sup> 1-Bromonaftaleno fue utilizado como materia prima. <sup>h</sup> TON = relación entre moles de producto formado entre moles de catalizador utilizado. <sup>i</sup> TOF = TON / tiempo (h<sup>-1</sup>)

Los resultados muestran que el rendimiento y el tiempo de reacción dependen muy poco de la naturaleza del sustituyente sobre el halogenuro de arilo; yoduros de arilo ricos en electrones, que se podrían considerar sustratos más difíciles para la reacción de Suzuki que sus análogos deficientes de electrones se han acoplado en menor tiempo, mostrando así que el complejo **45** es activo y tolera un amplio intervalo de sustituyentes. La entrada 3 es un resultado interesante, nos muestra que el paladaciclo **45** activa no sólo el enlace C-I sino también el enlace C-Br, produciendo una mezcla entre el bifenilo correspondiente y el *p*-terfenilo, producto del doble acoplamiento C-C sobre el sustrato. Este resultado nos llevó a evaluar la efectividad del sistema catalítico utilizando otros bromuros de arilo como materias primas tales como el 4-bromotolueno y el 1-bromonaftaleno (tabla 3, entradas 5, 6 y 9); los buenos rendimientos obtenidos en estos experimentos demostraron el desempeño catalítico del complejo **45**. Se decidió probar entonces la reactividad del 4-clorotolueno en las mismas condiciones de reacción (tabla 3,

entrada 7) y el resultado obtenido muestra que este sistema catalítico sí promueve la activación del enlace C-Cl, pero es menos eficiente que al emplearse con otros halogenuros de arilo.

Del mismo modo, evaluamos la forma en que afecta la naturaleza del ácido borónico a esta reacción de acoplamiento (tabla 3, entradas 14-18). Se encontró que los ácidos borónicos deficientes en electrones reaccionan más lentamente que sus análogos ricos en electrones, debido a que un grupo electroattractor fuerte provoca la disminución de la nucleofilia en el ácido borónico por un efecto de campo al encontrarse en posición *para* en el anillo bencénico con respecto a éste, por lo que durante el ciclo catalítico, el paso de la transmetalación se vuelve más lento, lo que trae como consecuencia un aumento en el tiempo de la reacción.<sup>65</sup>

Finalmente, se decidió realizar un último experimento para poner a prueba el alcance de este sistema catalítico sintetizando un bifenilo *push-pull*, donde  $R_1 = \text{NH}_2$  y  $R_2 = \text{NO}_2$ , mismo que puede presentar interesantes aplicaciones en óptica. A pesar de que este bifenilo ya ha sido descrito en la literatura,<sup>66</sup> las metodologías actuales utilizan condiciones drásticas de reacción o protocolos de múltiples pasos, ambas metodologías con pobre rendimientos globales. Utilizando la reacción de Suzuki, promovida por el complejo **45** logramos obtener el bifenilo *push-pull* con un alto rendimiento, utilizando reacciones suaves de reacción y un solo paso de reacción (tabla 3, entrada 18).

Todos los productos de acoplamiento fueron caracterizados mediante las técnicas espectroscópicas convencionales y los resultados concuerdan con los descritos en la literatura.<sup>67</sup>

---

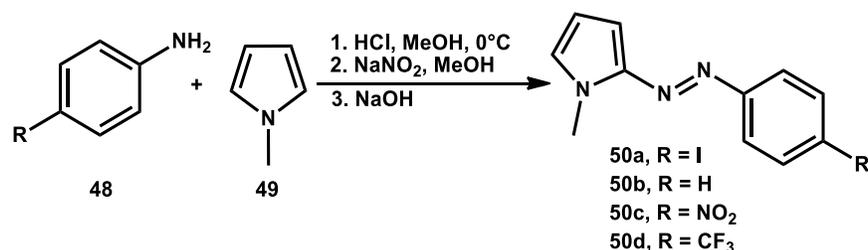
<sup>65</sup> T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *127*, 4685

<sup>66</sup> (a) V. P. Sivcev, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, V. I. Anikeev. *J. Flow. Chem.* **2014**, *4*, 113; (b) J. Rotzler, D. Vonlanthen, A. Barsella, A. Boeglin, A. Fort, M. Mayor, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1096.

<sup>67</sup> Para los datos espectroscópicos de los 4-R-bifenilos, ver: (a)  $R_1 = \text{CH}_3$ , H,  $\text{COCH}_3$ ,  $\text{NO}_2$ : B. Mu, T. Li, W. Xu, G. Zeng, P. Liu, Y. Wu, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11475; (b)  $R_1 = \text{OCH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ : Z. Xiong, N. Wang, M. Dai, A. Li, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3337; (c)  $R_1 = \text{NH}_2$ : G. Manolikakes, C. Muñoz-Hernandez, M.A. Schade, A. Metzger, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8422; (d)  $R_1 = \text{Br}$ , Ph: J. Yan, W. Hu, G. Rao, *Synthesis* **2006**, *6*, 943; (e)  $R_1 = \text{COOCH}_3$ : S. Riggleman, P. De Shong, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8106; (f)  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ : J. Tang, A. Biafora, L.J. Goossen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13130; (g)  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$ : H. Ke, X. Chen,

SÍNTESIS DE LOS AZOCROMÓFOROS: DIAZOTIZACIÓN

Con las condiciones óptimas para la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura, procedimos a abordar la síntesis de los sistemas azóicos que se diseñaron. La primera parte de nuestra estrategia sintética consistía en la preparación del azopirrol que posteriormente sería empleado como sustrato en la reacción de acoplamiento y para esto, fue utilizada una reacción de diazotización entre la 4-yodoanilina y el *N*-metilpirrol (esquema 19, compuesto **50a**). A su vez, pensando en realizar un estudio comparativo más completo y estudiar el efecto de extender el puente de electrones  $\pi$  conjugados sobre las propiedades ópticas, se sintetizaron también otros tres azopirroles: uno sin sustituyentes en el anillo fenilo (esquema 19, compuesto **50b**) y dos más sustituidos por un grupo electroattractor en la posición 4 del anillo bencénico (esquema 19, compuestos **50c** y **50d**).



Esquema 19. Síntesis de azopirroles.

Tabla 4. Reacción de diazotización entre el *N*-metilpirrol y diferentes anilinas.<sup>a</sup>

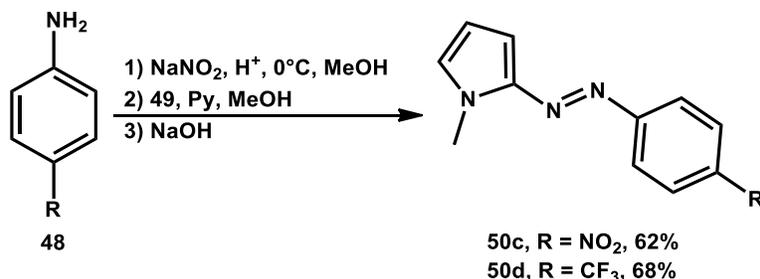
Entrada	Compuesto	R	%R <sup>b</sup>
1	50a	I	83
2	50b	H	79
3	50c	NO <sub>2</sub>	0
4	50d	CF <sub>3</sub>	0

<sup>a</sup> Todas las reacciones fueron realizadas a 0°C, utilizando 11.2 mmol de la anilina correspondiente, 11.2 mmol del *N*-metilpirrol, HCl 1 M (10 mL), MeOH (6 mL), 13.4 mmol de NaNO<sub>2</sub> y NaOH 1M. <sup>b</sup> Rendimiento después de purificación con cromatografía en columna de alúmina.

Las moléculas **50a** y **50b** fueron sintetizadas en buenos rendimientos, sin embargo, las moléculas **50c** y **50d** no pudieron obtenerse de forma satisfactoria, por lo que se modificó la reacción de diazotización agregando piridina al momento de

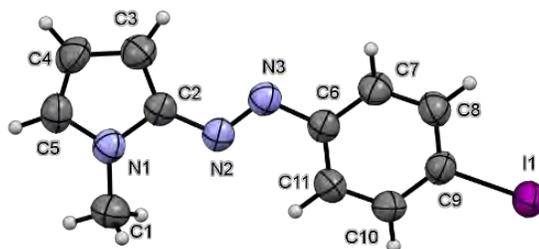
G. Zou, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7132; (h) R<sub>1</sub> = NH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = NO<sub>2</sub>; V.P. Siveev, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, V.I. Anikeev, *J. Flow. Chem.* **2014**, *4*, 113.

adicionar el *N*-metilpirrol (esquema 20)<sup>68</sup> para favorecer la estabilidad de la sal de diazonio en el medio de reacción, con lo cual fue posible acceder a estas moléculas con rendimientos moderados.



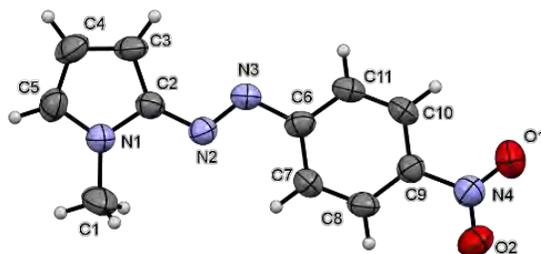
**Esquema 20. Síntesis de azopirroles 1c y 1d.**

Nuevamente estas moléculas fueron caracterizadas mediante las técnicas espectroscópicas convencionales; además, para los compuestos **50a** y **50c** fue posible obtener un monocristal adecuado para su estudio por difracción de rayos X (Figura 11, Figura 12), donde la estructura molecular revela la planaridad del sistema y la isomería *E* del grupo azo.



**Figura 11. Difracción de rayos X de 50a. Vista ORTEP de 1a con elipsoides térmicos a un nivel de 30% de probabilidad.** Longitudes de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) selectos: I(1)-C(9) 2.09(3); N(1)-C(1) 1.459(5); N(2)-N(3) 1.268(4); N(2)-C(2) 1.375(4); N(3)-C(6) 1.430(4); C(5)-N(1)-C(2) 108.5(3), C(5)-N(1)-C(1) 125.4(3); C(2)-N(1)-C(1) 126.1(3), N(3)-N(2)-C(2) 115.2(3); N(2)-N(3)-C(6) 112.8(3), C(10)-C(9)-I(1) 119.4(3), C(8)-C(9)-I(1) 120.2(3).

<sup>68</sup> J. A. Mikroyannidis, D. V. Tsagkournos, S. S. Sharma, A. Kumar, Y. K. Vijay, G. D. Sharma. *Sol. Energy Mater. Sol. Cells* **2010**, 94, 2318.



**Figura 12.** Difracción de rayos X de 50c. Vista ORTEP de 1a con elipsoides térmicas a un nivel de 30% de probabilidad. Longitudes de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) selectos: C(1)-N(1) 1.467(8), N(2)-N(3) 1.269 (6), C(2)-N(2) 1.358 (5), C(6)-N(3) 1.408 (5), C(9)-N(4) 1.449 (5), N(4)-O(1) 1.222 (6), N(4)-O(2) 1.215 (6); C(1)-N(1)-C(5) 125.2 (4), C(1)-N(1)-C(2) 124.8 (4), C(2)-N(1)-C(5) 110.0 (4), C(2)-N(2)-N(3) 114.6 (3), C(6)-N(3)-N(2) 113.5 (3), C(8)-C(9)-N(4) 120.2 (3), C(10)-C(9)-N(4) 118.9 (3), O(1)-N(4)-O(2) 122.8 (4).

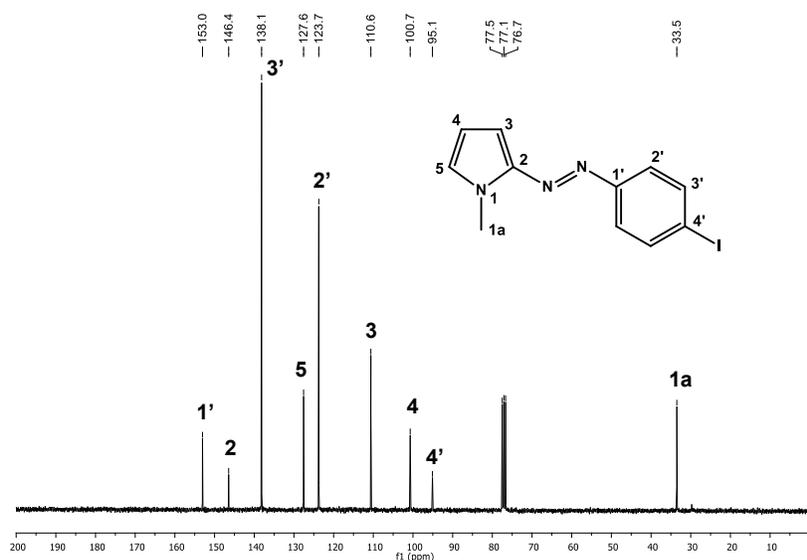
A manera de ejemplo se describe a continuación la caracterización para el compuesto **50a**. El espectro de masas muestra en 311  $m/z$  el ion molecular, que concuerda con la masa molecular y que también corresponde al pico base.

En la resonancia magnética nuclear de protón (espectro 3), se observa en 3.93 ppm una señal intensa que integra para 3 protones, ésta es asignada a los hidrógenos del metilo unido al nitrógeno en el pirrol; a campo más bajo, se encuentran señales múltiples en 6.29, 6.72 y 6.94 ppm, cada una de las cuales integra para 1 protón y corresponden a los hidrógenos 3, 4 y 5 del pirrol, respectivamente. Finalmente, en 7.54 y 7.76 ppm se encuentra el sistema AA'BB' correspondiente a los hidrógenos 2' y 3' del anillo bencénico, con  $J = 8.7$  Hz.



**Espectro 3.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 50a.

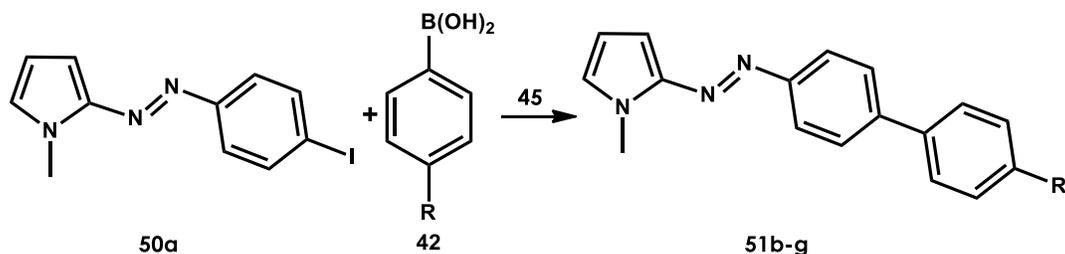
En lo que respecta al espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (espectro 4), a campo alto aparece una señal en 33.5 ppm que corresponde al carbono del grupo metilo unido al pirrol, hacia campos bajos se encuentra en 95.1 ppm, el C4' *ipso* al yodo, seguido de los carbonos C4 y C3 del pirrol en 100.7 y 110.6 ppm, respectivamente, el C2' en la posición *orto* aparece en 123.7 ppm, en 127.6 ppm se observa el C5 del pirrol, en 138.1 ppm el C3' y para finalizar, las señales de los carbonos cuaternarios C2 y C1', aparecen en 146.4 y 153.0, respectivamente.



La correcta asignación de los átomos de hidrógeno y carbono en los espectros de RMN fue corroborada mediante los experimentos de dos dimensiones HETCOR y COSY.

### SÍNTESIS DE LOS AZOCROMÓFOROS: ACOPLAMIENTO SUZUKI-MIYAUURA

En la segunda parte de la estrategia sintética se utilizó la reacción de acoplamiento Suzuki, previamente estandarizada, para extender el esqueleto  $\pi$  del sistema. Esta reacción se llevó a cabo entre el compuesto **50a** y diferentes ácidos fenilborónicos (esquema 21, tabla 5).



Esquema 21. Reacción de Suzuki-Miyaura entre el compuesto **50a** y diferentes ácidos fenilborónicos.

Tabla 5. Reacción de Suzuki-Miyaura entre el compuesto **50a** y diferentes ácidos fenilborónicos.<sup>a</sup>

Entrada	Compuesto	R	Tiempo (min) <sup>b</sup>	%R <sup>c</sup>	%R <sub>global</sub>
1	51b	H	11	98	81
2	51c	NO <sub>2</sub>	40	94	78
3	51d	CF <sub>3</sub>	21	97	81
4	51e	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	20	89	74
5	51f	COCH <sub>3</sub>	12	98	81
6	51g	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	6	96	80

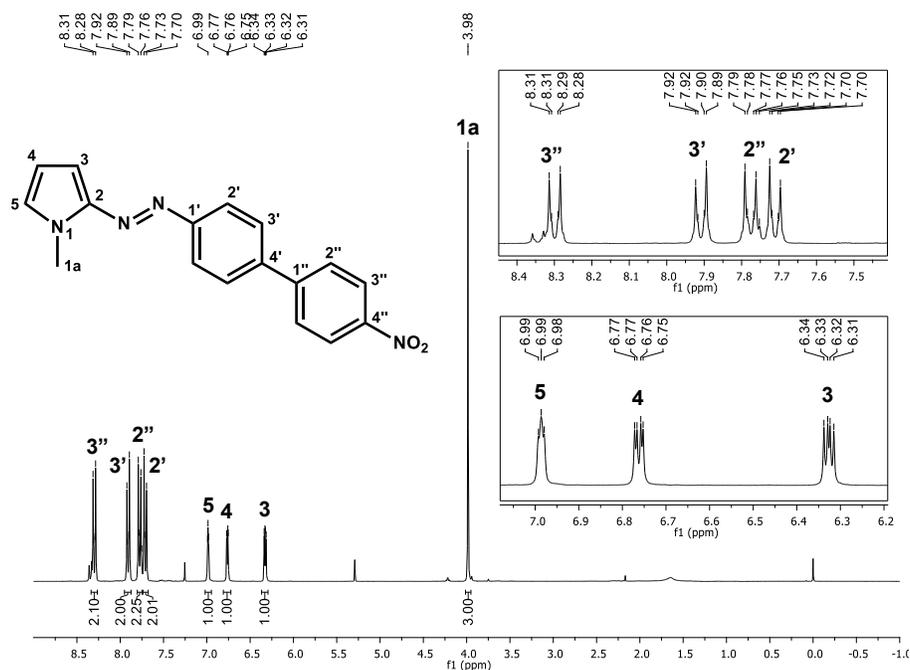
<sup>a</sup> Todas las reacciones fueron realizadas con 1 mmol de **50a**, 1.2 mmol del ácido borónico correspondiente, MeOH (5mL), 1.2 mmol de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.1% mol de **45** a 90°C. <sup>b</sup> Tiempo de reacción basado en el consumo total del precursor **50a**, determinado por cromatografía de capa fina. <sup>c</sup> Rendimiento después de purificación con cromatografía en columna de gel sílice.

De manera general, el sistema catalítico que se desarrolló demostró ser robusto y eficiente para ser utilizado sobre sustratos azoicos, permitiéndonos obtener rendimientos superiores al 89%, en tiempos cortos de reacción y sin presencia de subproductos; de igual manera, podemos asegurar que la estrategia de síntesis que se diseñó es buena, ya que los rendimientos globales de todas las reacciones, partiendo desde el *N*-metilpirrol, son superiores al 70%. Finalmente, para tener una comparativa más completa sintetizamos el compuesto **51g**, donde el sustituyente en el anillo aromático externo es un grupo electrodonador que completa un sistema del tipo *pull-pull* y podría inducir importantes cambios en la respuesta óptica de la molécula (tabla 5, entrada 6).

Las estructuras de los nuevos azopirroles sintetizados fueron confirmadas por sus datos espectroscópicos; en este caso se discutirá la espectroscopia de **51c**, debido a que este compuesto cumple con todos los requisitos que se establecieron en el diseño: un alto grado de conjugación, un heterociclo de 5 miembros rico en densidad electrónica, un grupo azo que puede funcionar como modulador de la actividad óptica y un grupo electroattractor (NO<sub>2</sub>) que completa el sistema *push-pull* del cromóforo. El espectro de masas muestra el ion molecular en 306 *m/z*,

coincidiendo nuevamente con el pico base, que corresponde a la masa esperada para esta molécula.

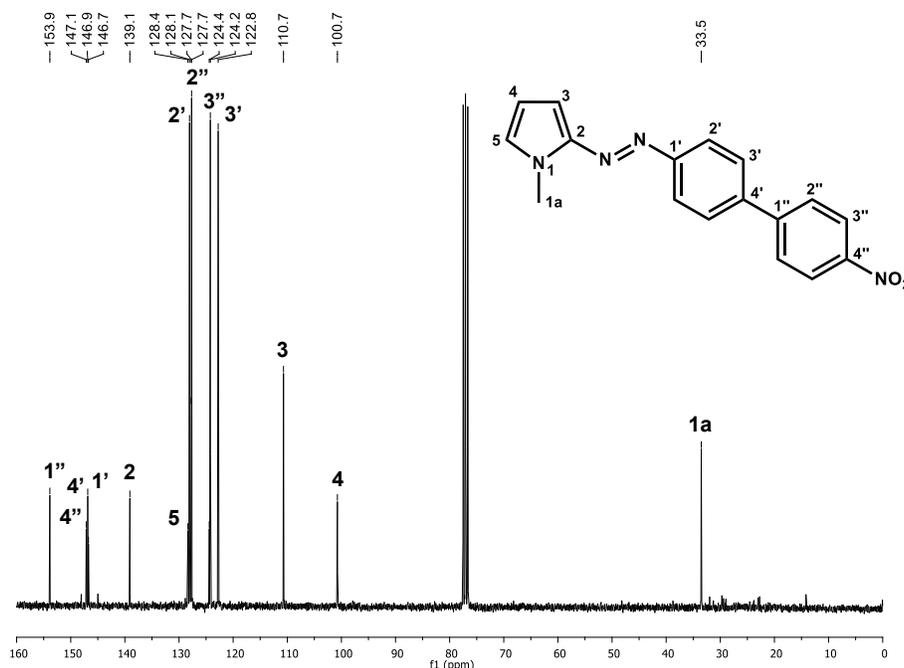
En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón (espectro 5), a campo alto en 3.98 ppm, e integrando para 3 protones, aparece una señal simple que se asigna a los hidrógenos del grupo metilo que se encuentra en el pirrol; hacia campo bajo se pueden observar las señales de los hidrógenos H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> y H<sub>5</sub> del pirrol, como señales múltiples, con una integración de 1 hidrógeno cada una, en 6.32, 6.76 y 6.98 ppm, respectivamente; posteriormente se encuentran las señales correspondientes a los sistemas AA'BB' de los dos anillos bencénicos, teniendo al H<sub>2'</sub> en 7.71 ppm, al H<sub>2''</sub> en 7.77 ppm, al H<sub>3'</sub> en 7.90 ppm y finalmente al H<sub>3''</sub> en 8.29 ppm, ambos sistemas con una  $J = 8.7$  Hz.



**Espectro 5. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 51c.**

En la resonancia magnética nuclear de carbono 13 (espectro 6), se tiene a campo alto en 33.5 ppm, al carbono del grupo metilo unido a la posición 1 del pirrol; a campos más bajos, se encuentra al C<sub>4</sub> y al C<sub>3</sub> del pirrol en 100.7 y 110.7 ppm, seguidos por los carbonos C<sub>3'</sub>, C<sub>3''</sub>, C<sub>2''</sub> y C<sub>2'</sub> de los anillos bencénicos en 122.8, 124.2, 127.7 y 128.1 ppm respectivamente; después de estos aparecen los átomos C<sub>5</sub> y C<sub>2</sub> del pirrol en 128.4 y 139.1 ppm, los átomos de carbono C<sub>1'</sub> y C<sub>4'</sub> del anillo

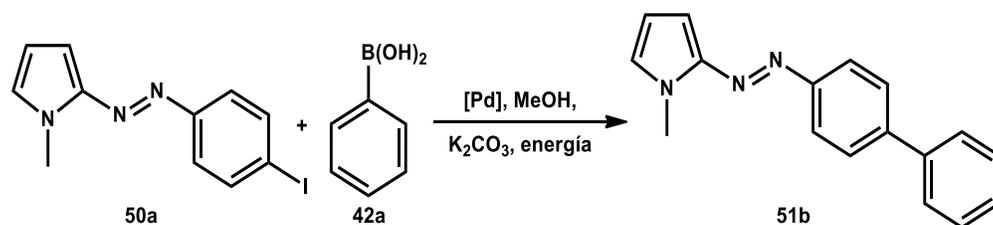
bencénico unido al grupo azo, se ubican en 146.7 y 146.8 ppm y finalmente se encuentran los carbonos C<sub>4''</sub> y C<sub>1''</sub> del segundo anillo bencénico en 147.2 y 153.8 ppm, respectivamente.



**Espectro 6. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 51c.**

Finalmente, se realizaron los experimentos de dos dimensiones HETCOR y COSY, con los cuales se comprobó la correcta asignación de las señales en los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C.

Como se mencionó anteriormente, el uso de sistemas catalíticos comerciales basados en combinaciones Pd(AcO)<sub>2</sub> / PPh<sub>3</sub>, es una de las opciones más empleadas en la reacción de Suzuki, sin embargo, esta alternativa presenta serias desventajas cuando se utilizan sustratos muy coordinantes o afines al paladio. Para hacer evidente este comportamiento, se decidió comparar la eficiencia del catalizador que empleamos contra un catalizador comercial y para lograrlo, se decidió repetir la reacción de síntesis de la molécula **51b** (esquema 22) con algunas modificaciones: en el primer experimento se empleó un catalizador comercial en lugar del complejo **45** (tabla 6, entrada 1) y en el segundo se utilizó irradiación infrarroja como fuente energética para promover la reacción (tabla 6, entrada 2).



Esquema 22. Reacción de Suzuki-Miyaura entre el compuesto 50a y el ácido fenilborónico.

Tabla 6. Reacción de Suzuki-Miyaura entre el compuesto 50a y el ácido fenilborónico.<sup>a</sup>

Entrada	Fuente de energía	Temperatura (°C)	[Pd]	Tiempo (min) <sup>b</sup>	%R <sup>c</sup>	%R global
1	Microondas	90	Pd(AcO) <sub>2</sub>	30	28	23
2	Infrarrojo	65	Complejo 45	120	96	80

<sup>a</sup> Todas las reacciones fueron realizadas con 1 mmol de **50a**, 1.2 mmol de ácido fenil borónico, MeOH (5mL), 1.2 mmol de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.1% mol de **45**. <sup>b</sup> Tiempo de reacción basado en el consumo total de **50a**, determinado por cromatografía de capa fina. <sup>c</sup> Rendimiento después de purificación con cromatografía en columna de gel sílice.

Como se puede observar en los resultados en ambos casos se obtuvo el producto de acoplamiento deseado **51b**, sin embargo, en el primer experimento se obtuvo en muy bajo rendimiento (28%) y se observó la aparición de numerosos subproductos al seguir el avance de la reacción por cromatografía de capa fina, mientras que, en el segundo experimento, si bien el rendimiento del producto de acoplamiento es casi cuantitativo (96%), el tiempo de reacción requerido aumenta de 11 minutos en microondas a 120 minutos en infrarrojo.

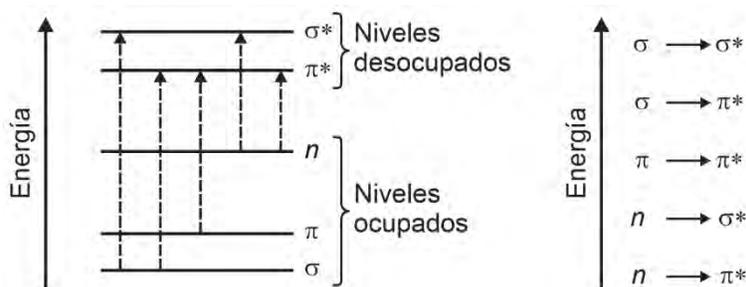
### ESTUDIOS DE RESPUESTA ÓPTICA: UV-VIS.<sup>69</sup>

Cuando la radiación electromagnética continua pasa a través de un material transparente, una porción de esa radiación puede ser absorbida, asimismo, si la radiación residual pasa a través de un prisma deja un espectro con bandas en él, llamado espectro de absorción. Como resultado de esta absorción de energía, los átomos o moléculas pasan de un estado de baja energía (denominado estado inicial o basal) a un estado de alta energía (denominado estado excitado). La radiación electromagnética que ha sido absorbida tiene una energía exactamente igual a la diferencia de energías entre los estados excitado y basal.

<sup>69</sup> D. L. Pavia, G. M. Lampman, G. S. Kris, J. R. Vyvyan. *Introduction to Spectroscopy*. 4<sup>a</sup> ed. BROOKS/COLE CENGAGE Learning: Estados Unidos de América, 2009. Capítulo 7

En el caso de la espectroscopia ultravioleta y visible las transiciones que resultan de la absorción de radiación electromagnética en esta región del espectro son transiciones entre niveles de energía electrónica. Cuando una molécula absorbe energía, un electrón es promovido de un orbital ocupado a un orbital desocupado de mayor energía potencial; generalmente, la transición más probable se da del orbital molecular ocupado de energía más alta (HOMO, por sus siglas en inglés) al orbital molecular desocupado de energía más baja (LUMO, por sus siglas en inglés). Para la mayoría de las moléculas, los orbitales moleculares de menor energía son los orbitales  $\sigma$ , en niveles de energía un poco más altos se encuentran los orbitales  $\pi$ , en niveles energéticos aún mayores se encuentran los orbitales que sostienen los pares de electrones desapareados u orbitales de no enlace ( $n$ ), y los orbitales de mayor energía son los orbitales moleculares desocupados u orbitales de antienlace ( $\pi^*$  y  $\sigma^*$ ). Cabe señalar que en moléculas aromáticas los niveles energéticos suelen ser más complicados que los descritos aquí.

En todos los compuestos diferentes de los alcanos, los electrones pueden llevar a cabo diversas transiciones de diferentes energías; algunas de las más importantes se muestran en la Figura 13. Para muchos propósitos, la transición más importante es la de menor energía, que suele ser la energía requerida para que se lleve a cabo una transición en el estado basal desde el orbital HOMO hacia el orbital LUMO. La energía necesaria para pasar del orbital HOMO al orbital LUMO es conocida como energía de banda prohibida o de band gap.



**Figura 13. Niveles de energía y transiciones electrónicas.**

La absorbancia es un concepto que permite medir la cantidad de energía absorbida por una molécula; se define como la relación (logarítmica) entre la

intensidad de la luz que incide sobre una muestra ( $I_0$ ) y la intensidad de esa misma luz que es transmitida a través de esa muestra ( $I$ ) (ecuación 1). Si la muestra absorbe a una longitud de onda ( $\lambda$ ) determinada, el haz de luz transmitido será menos intenso que el haz incidente ( $I < I_0$ ), por lo que la relación  $I_0/I$  será mayor que 1 y la absorbancia será mayor a cero. Cuando la intensidad incidente y transmitida son iguales ( $I_0=I$ ) la relación  $I_0/I$  es igual a 1, esto indica que la muestra no absorbe a una determinada  $\lambda$  y la absorbancia ( $A$ ) será igual a cero. Un espectro de UV-Visible es un gráfico de  $A$  en función de  $\lambda$ .

$$A = \log \frac{I_0}{I}$$

**Ecuación 1. Ecuación de absorbancia.**

Existe también una relación empírica formulada a partir de la idea que, a mayor número de moléculas capaces de absorber luz en una determinada longitud de onda, mayor será el grado de absorción de luz. Esta expresión, conocida como la ley de Lambert-Beer (ecuación 2), que relaciona la absorbancia de una muestra con su concentración, dice que la absorbancia ( $A$ ) es directamente proporcional a la concentración ( $c$ ) de la especie absorbente y a la longitud del paso óptico ( $l$ ) a través del medio.

$$A = acl = \epsilon cl$$

**Ecuación 2. Ley de Lambert-Beer.**

En esta relación,  $a$  es una constante de proporcionalidad denominada absorptividad; la magnitud de  $a$  claramente dependerá de las unidades empleadas para  $c$  y  $l$ . Con frecuencia, para disoluciones de una especie absorbente  $l$  se da en centímetros y  $c$  en gramos por litro, en ese caso las unidades de  $a$  son  $L g^{-1} cm^{-1}$ ; sin embargo, cuando la concentración  $c$  se expresa en moles por litro y la longitud del paso óptico  $l$  en centímetros, la absorptividad se denomina coeficiente de absorptividad molar y se representa por el símbolo  $\epsilon$ , que tiene las unidades  $L mol^{-1} cm^{-1}$ . El coeficiente de absorptividad molar es una propiedad de la molécula que sufre la transición electrónica y no está en función de los parámetros variables envueltos

en la preparación de la muestra. El tamaño del sistema absorbente y la probabilidad de que ocurra la transición electrónica controlan la absorptividad, que oscila entre 0 y  $10^6$ . Valores por encima de  $10^4$  son absorciones de alta intensidad, mientras que valores por debajo de  $10^3$  se consideran absorciones de baja intensidad.

A pesar de que la absorción de la radiación ultravioleta resulta de la excitación de electrones de su estado basal a un estado excitado, la energía característica de una transición y la longitud de onda a la que absorbe son propiedades de un grupo de átomos más que de los electrones en sí mismos. Los núcleos atómicos que los electrones mantienen unidos en enlaces determinan la fuerza con la que están enlazados los electrones y por tanto influyen en la distancia energética que existe entre los estados basal y excitado. Por esto, el grupo de átomos que produce dicha absorción es lo que conocemos como cromóforo y cuando éste presenta un cambio estructural, se espera que la energía exacta y la intensidad de la absorción cambien de acuerdo a esta modificación. Muy a menudo, es extremadamente difícil de predecir cómo se verá afectada la absorción a partir de un cambio estructural en el cromóforo y es necesario aplicar guías de trabajo empírico para predecir dichas relaciones.

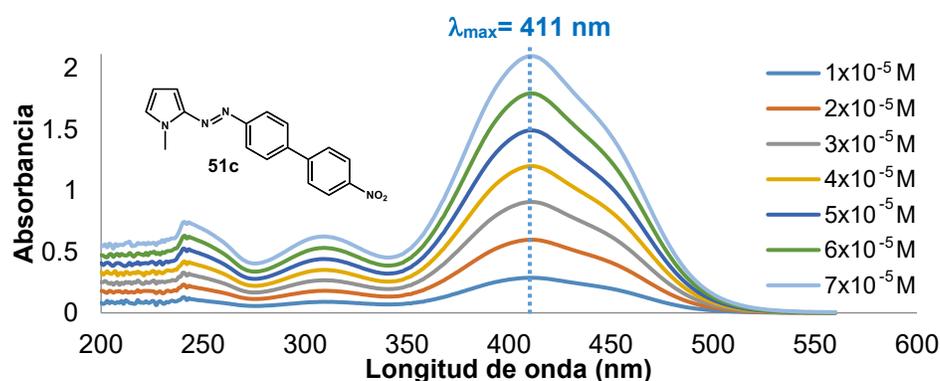
Añadir grupos sustituyentes en lugar de un hidrógeno en la estructura básica de un cromóforo cambia la posición e intensidad de las bandas de absorción en el espectro de UV-visible de éste. El grupo sustituyente puede no absorber radiación ultravioleta por sí mismo, pero su presencia sí modifica la absorción del cromóforo principal. Los sustituyentes pueden presentar cuatro tipos diferentes de efectos sobre la absorción del cromóforo:

- 1) *Desplazamiento batocrómico (desplazamiento hacia el rojo)*. Es un desplazamiento de la banda de absorción hacia energías menores o longitudes de onda mayores.
- 2) *Desplazamiento hipsocrómico (desplazamiento hacia el azul)*. Es un desplazamiento de la banda de absorción hacia energías mayores o longitudes de onda menores.

3) *Desplazamiento hipercrómico*. Se refiere a un aumento en la intensidad.

4) *Desplazamiento hipocrómico*. Se refiere a una disminución en la intensidad.

Conociendo esto, se decidió hacer un estudio comparativo de las moléculas obtenidas por espectrofotometría UV-Vis, con el propósito de estudiar el efecto de la introducción del sistema push-pull y la extensión del puente de electrones  $\pi$  sobre sus características ópticas; a manera de ejemplo, se muestra el manejo de datos para el compuesto **51c**. Primero, se obtuvieron los espectros de absorción en cloroformo a diferentes concentraciones (espectro 7).

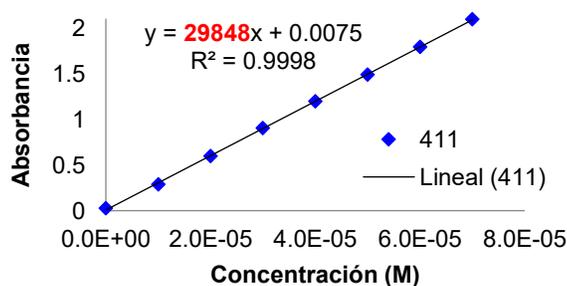


**Espectro 7.** Espectros de absorción UV-Vis de 51c en cloroformo a diferentes concentraciones.

Después, se procedió a calcular las constantes de absortividad molar ( $\epsilon$ ) haciendo uso de la Ley de Lambert-Beer: para cada nanómetro se graficó la concentración de la muestra contra la absorbancia obtenida (en el ejemplo  $\lambda = 411 \text{ nm}$ , gráfica 1, tabla 7) y mediante mínimos cuadrados se determinó el coeficiente de absortividad molar ( $\epsilon = 29848 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ ).

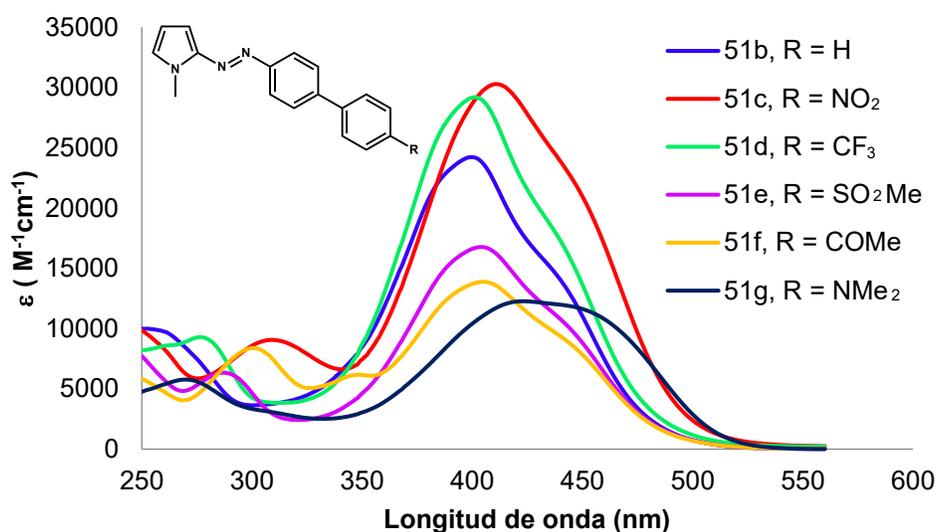
**Tabla 7.** Absorbancias a 411 nm de 51c en cloroformo.

Concentración	Absorbancia
0	0.02584335
$1 \times 10^{-5} \text{ M}$	0.28724226
$2 \times 10^{-5} \text{ M}$	0.59921759
$3 \times 10^{-5} \text{ M}$	0.90845472
$4 \times 10^{-5} \text{ M}$	1.2016387
$5 \times 10^{-5} \text{ M}$	1.49416733
$6 \times 10^{-5} \text{ M}$	1.79784095
$7 \times 10^{-5} \text{ M}$	2.10321975



**Gráfica 1.** Determinación de  $\epsilon$  para  $\lambda = 411 \text{ nm}$  del compuesto 51c.

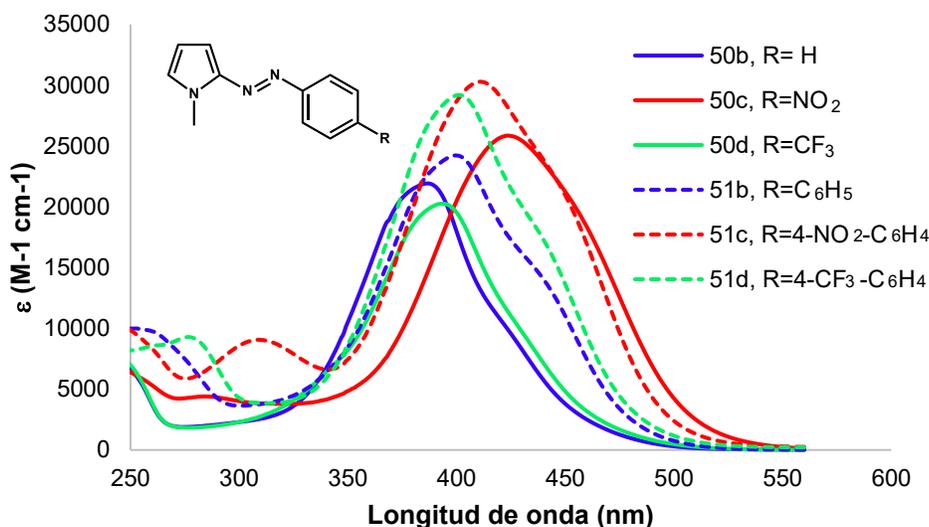
El espectro electrónico de los compuestos **51b-g** (espectro 8g) presentó una banda de absorción intensa ( $\epsilon > 10^4$ ) en la región de la luz visible alrededor de 400 nm. La intensidad de esta banda se vio influenciada de manera importante por el sustituyente en el anillo aromático externo. Como se puede observar en la gráfica, las moléculas con grupos electroattractores fuertes presentaron los valores más altos de  $\epsilon$  (**51c** y **51d**), mientras que la molécula con el grupo electrodonador presentó el valor más bajo (**51g**). Por otro lado, no se aprecia un cambio significativo en la posición de  $\lambda_{\max}$  de absorción por efecto del sustituyente.



**Espectro 8. Espectros de absorción UV-Vis de 51b-g en cloroformo. Comparación de sustituyentes.**

Al analizar con cuidado los datos obtenidos para la familia de compuestos **50b-d**, se observa que la posición de la banda asociada a esta transición y que corresponde a  $\lambda_{\max}$ , se afecta con la incorporación de grupos electroattractores en la posición *para* del grupo fenilo, observándose fundamentalmente un desplazamiento batocrómico para esta transición, lo cual indicaría que, al volverse menos energética, es más favorable que ésta ocurra. Este comportamiento se observa también en la serie de compuestos **51b-d**, en donde hay un ligero desplazamiento batocrómico con respecto a sus análogos menos conjugados y aumenta la intensidad de esta banda de absorción. (espectro 9). Un caso especial es el compuesto **51d**, pues si bien la tendencia observada en estos compuestos

indicaría que a mayor carácter electroattractor del grupo sustituyente, mayor efecto batocrómico, se observa que un efecto contrario y esta banda se desplaza hacia el azul. Esto llevaría a sugerir que el grupo NO<sub>2</sub> ejerce un efecto electroattractor más eficiente cuando se encuentra directamente unido al anillo fenilo que está unido al grupo azo, y el esqueleto bifenilo no alcanza a ser completamente coplanar para favorecer la comunicación electrónica con el grupo azo.



**Espectro 9.** Espectros de absorción UV-Vis de 50b-d y 51b-d en cloroformo. Comparación de la extensión del sistema conjugado de electrones  $\pi$ .

Existen otros factores que pueden modificar el espectro de absorción produciendo desplazamientos en las bandas, de igual forma que un cambio estructural en el cromóforo, uno de esos factores es el disolvente. La elección del disolvente a ser utilizado en un estudio en espectroscopia UV-Vis es de suma importancia y el primer criterio para elegir un buen disolvente es que éste no debe absorber en la misma región del espectro electromagnético que el sustrato cuyo espectro va a ser determinado. El segundo criterio para la elección de un buen disolvente es su efecto sobre la estructura fina de una banda de absorción: un disolvente aprótico no forma puentes de hidrógeno con el soluto, por lo que el espectro obtenido se aproxima bastante al espectro que debería producirse en estado gaseoso, mientras que en un disolvente prótico los puentes de hidrógeno forman un complejo soluto-disolvente que puede modificar las bandas en el espectro

de absorción. Finalmente, el tercer criterio a tomar en cuenta es la habilidad del disolvente para influenciar la longitud de onda que será absorbida por la estabilización de alguno de los estados de la molécula (el basal o el excitado): en algunos casos los disolventes polares próticos no forman puentes de hidrógeno tan fácilmente con los estados excitados, por lo que estos disolventes incrementan la energía de las transiciones electrónicas en las moléculas; en algunos otros casos, los estados excitados pueden formar puentes de hidrógeno más fuertes que aquellos formados con los correspondientes estados basales, provocando así que la banda de absorción se desplace hacia longitudes de onda mayores debido a que la energía de esa transición electrónica disminuye. A este fenómeno, en el que se observan cambios en el espectro electrónico de un colorante por efecto de un cambio en la polaridad del medio circundante se llama solvatochromismo; particularmente, los colorantes *push-pull* responden a los cambios en la polaridad del medio, debido a la posibilidad que tienen las moléculas de adoptar diferentes distribuciones electrónicas dependiendo de la naturaleza polar del disolvente.

De acuerdo con esto, se decidió llevar a cabo un estudio de solvatochromismo con los compuestos previamente sintetizados. Se evaluaron 5 disolventes con diferentes características (tabla 8) para ver de qué manera se podría modificar el espectro de absorción por efecto del medio circundante.

**Tabla 8. Características de los disolventes empleados.**

Disolvente	Tipo	Momento dipolo (D)	Constante dieléctrica	Cut off (nm)
<b>Benceno</b>	No polar	0	2.3	280
<b>1,4-Dioxano</b>	No Polar	0.45	2.3	215
<b>Cloroformo</b>	No polar	1.15	4.8	245
<b>Metanol</b>	Polar prótico	1.7	33	205
<b>Tetrahidrofurano</b>	Polar aprótico	1.75	7.5	220

Los resultados obtenidos se encuentran compilados en la tabla 9, en ellos se observa que los espectros de absorción no mostraron una variación regular de acuerdo con la polaridad de los disolventes. Pese a esto, los cambios que se aprecian en los valores de  $\epsilon$  para cada molécula son significativos; estos cambios pueden ser atribuidos a interacciones de tipo electrostática entre las moléculas del

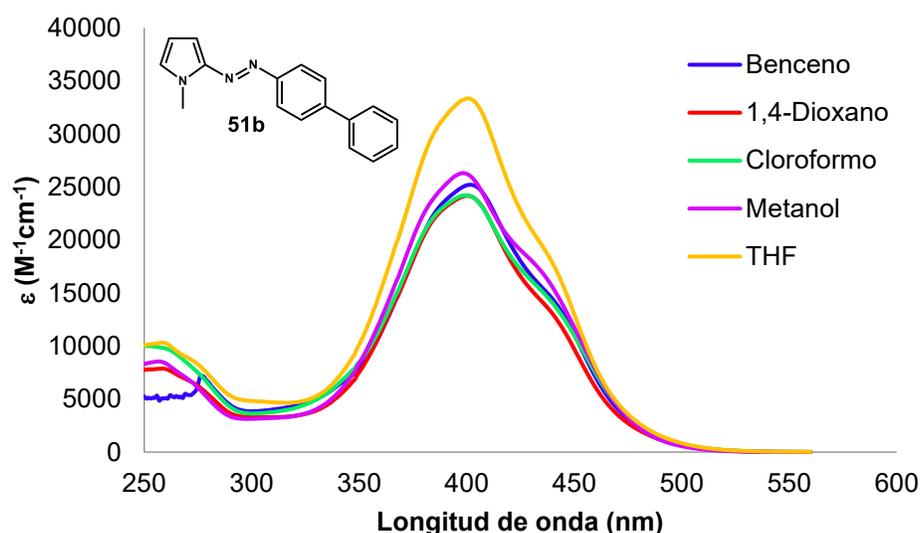
soluto y las moléculas del disolvente, como ejemplo se muestra el estudio de solvatochromismo para las moléculas **51b** y **51c**.

Tabla 9. Valores de  $\lambda_{\max}$  y  $\epsilon$  para los compuestos 50b-d y 51b-g en diferentes disolventes.

Entrada	Comp.	Benceno		1,4-Dioxano		Cloroformo		Metanol		THF	
		$\lambda_{\max}^a$	$\epsilon^b$								
1	<b>50b</b>	389	28545	386	23067	388	5107	386	10565	422	26476
2	<b>50c</b>	422	34488	419	26052	424	25845	420	30157	387	36121
3	<b>50d</b>	396	22731	394	21965	394	20248	393	25812	395	27714
4	<b>51b</b>	401	25193	400	24165	400	24216	398	26304	400	33341
5	<b>51c</b>	413	21888	410	23410	411	29848	409	34780	411	38857
6	<b>51d</b>	404	21511	402	30689	401	28761	400	21982	402	38857
7	<b>51e</b>	405	32757	403	26758	404	16768	402	18991	403	31005
8	<b>51f</b>	406	23999	405	31005	405	13881	403	24714	405	28597
9	<b>51g</b>	423	34150	421	28748	423	12267	425	28005	421	27145

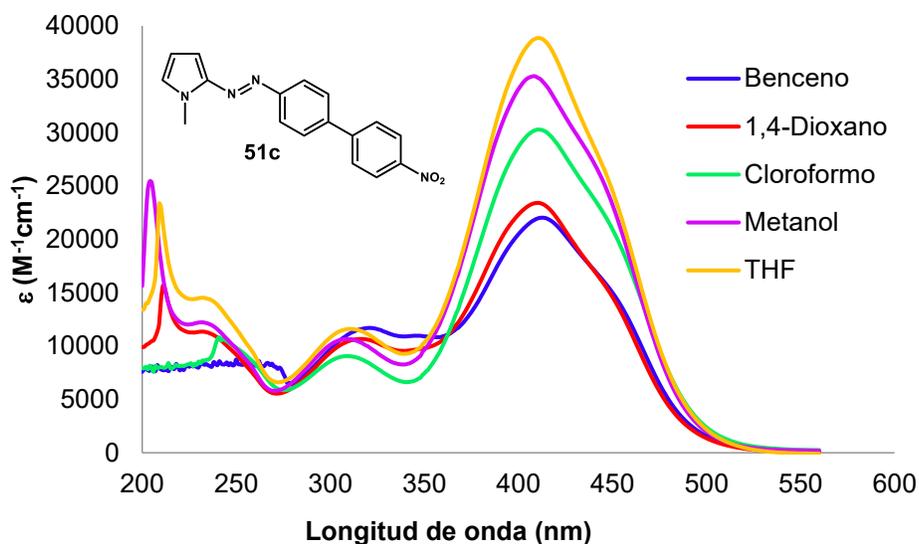
<sup>a</sup>  $\lambda_{\max}$  (nm), <sup>b</sup>  $\epsilon$  ( $M^{-1} cm^{-1}$ )

En el estudio realizado para el compuesto **51b** se aprecia un comportamiento donde, en su mayoría, la polaridad del disolvente no afecta de forma significativa el valor de absorptividad molar de la banda de absorción máxima. No obstante, el comportamiento en THF es distinto, observándose un marcado efecto hipercrómico, lo cual indicaría que esta transición es más favorable, posiblemente debido a una mejor interacción del estado excitado con el THF (espectro 10).



Espectro 10. Estudio de solvatochromismo para la molécula **51b**.

En el caso del compuesto **51c**, se observa que su coeficiente de absorptividad molar ( $\epsilon$ ) aumenta conforme aumenta la polaridad del disolvente utilizado (espectro 11). Este resultado podría deberse a que una mayor permisividad electrónica en el medio aumenta las interacciones entre soluto y disolvente,<sup>70</sup> hecho que se ve reflejado en un marcado efecto hipercrómico.



**Espectro 11. Estudio de solvatocromismo para la molécula 51c.**

Siguiendo con el comportamiento de los colorantes en diferentes disolventes, también es conocido que los azocompuestos suelen formar agregados en diferentes medios de solvatación, este efecto es aprovechado para conocer la forma en que se ordenan las estructuras moleculares cuando se depositan sobre matrices sólidas.<sup>71</sup> Existen dos tipos principales de agregados (figura 14):<sup>72</sup>

1. *Agregados H.* Las moléculas están apareadas de forma cara a cara (cabeza-cabeza o cola-cola) y se observa que la banda de absorción presenta un desplazamiento hipsocrómico. En ocasiones no se observa un corrimiento completo de la banda, sino que ésta adquiere una forma asimétrica,

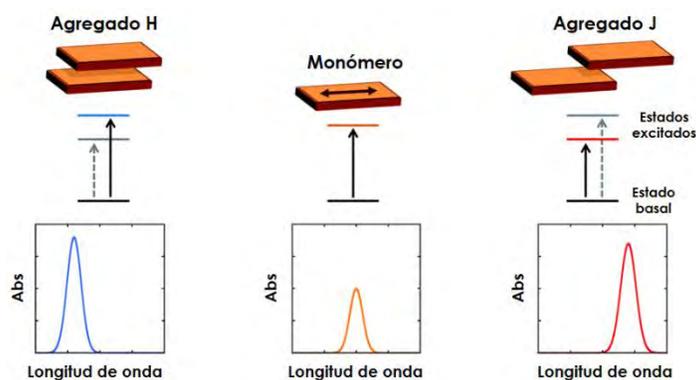
<sup>70</sup> L. Jiang-Ping, W. V. Wilding, N. F. Giles, R. L. Rowley. *J. Chem. Eng. Data.* **2010**, *55*, 41.

<sup>71</sup> E. Rivera, M. P. Carreón-Castro, L. Rodríguez, G. Cedillo, S. Fomine, O. G. Morales-Saavedra. *Dyes Pigm.* **2007**, *74*, 396.

<sup>72</sup> M. Kasha. *Rad. Res.* **1963**, *20*, 55.

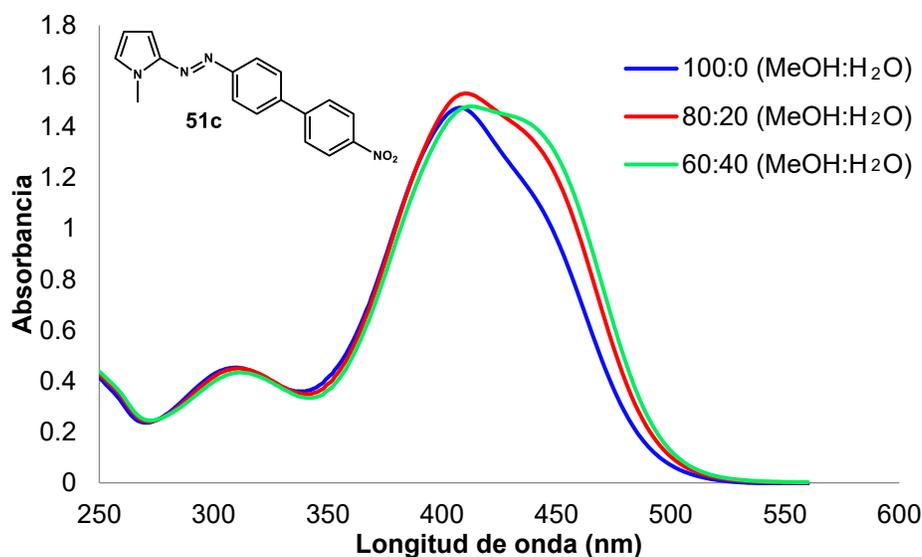
apareciendo una inflexión hacia la izquierda de la  $\lambda_{\max}$ , a menor longitud de onda.

2. *Agregados J*: Las moléculas están acopladas en una distribución cabeza-cola, observándose un desplazamiento batocrómico de la banda de absorción. En este caso, cuando el desplazamiento no es completo, la inflexión que aparece sobre la banda de absorción se encuentra hacia la derecha de la  $\lambda_{\max}$ , a una longitud de onda mayor.

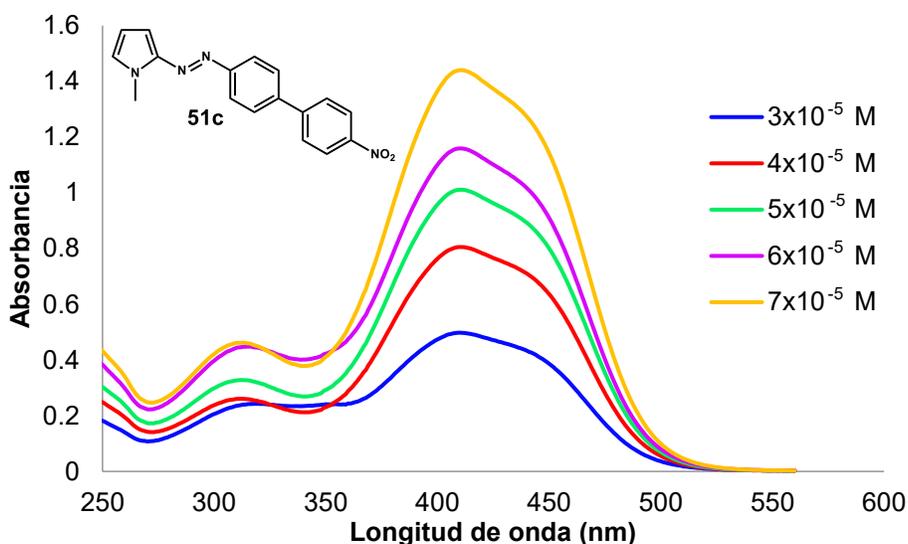


**Figura 14. Tipos de agregación: agregados H y J.**

Con el objetivo de descubrir qué tipo de agregados podrían formar estos nuevos compuestos, se realizó un estudio de agregación, implementándose dos experimentos. Considerando que los compuestos **50** y **51** no son solubles en agua, en el primer experimento se utilizaron diferentes mezclas metanol:agua buscando forzar la agregación de las moléculas, mientras se mantenía la misma concentración en las muestras; el segundo experimento se realizó invirtiendo las variables, modificando la concentración de las diferentes muestras, mientras se mantiene una misma proporción de metanol:agua. El comportamiento de todas las moléculas fue similar, por lo que, a manera de ejemplo se muestran los espectros de absorción obtenidos para **51c**.



**Espectro 12.** Estudio de agregación para 51c a una concentración de  $5 \times 10^{-5}$  M y diferentes proporciones de metanol:agua.



**Espectro 13.** Estudio de agregación para 51c a una proporción de 80:20 (metanol:agua) y diferentes concentraciones.

En el primer experimento (espectro 12), puede observarse que, al aumentar la proporción de agua, la banda de absorción que se encuentra en la región del espectro visible (409 nm) adquiere una forma asimétrica, al aparecer una inflexión alrededor de 438 nm, lo que sugiere la formación de agregados tipo J. Este tipo de ordenamiento puede corroborarse al analizar la celda cristalina del compuesto **50a** (figura 15), donde puede apreciarse el acomodo “cabeza-cola” que adoptan las moléculas en el estado sólido.

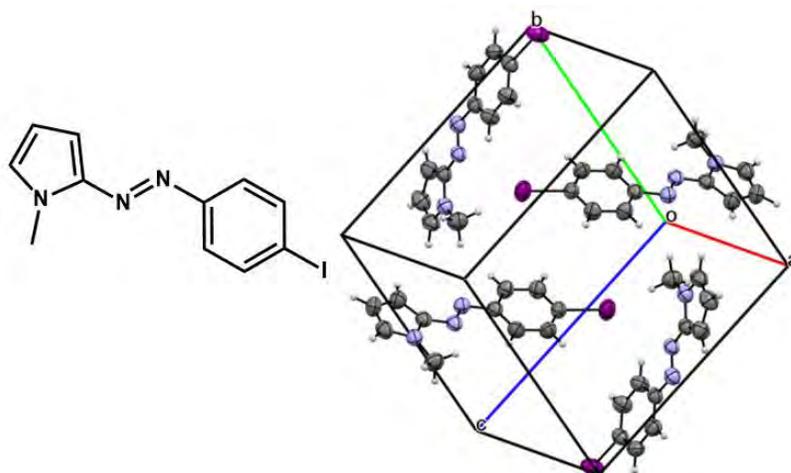


Figura 15. Celda cristalina del compuesto 50a, obtenida por difracción de rayos X.

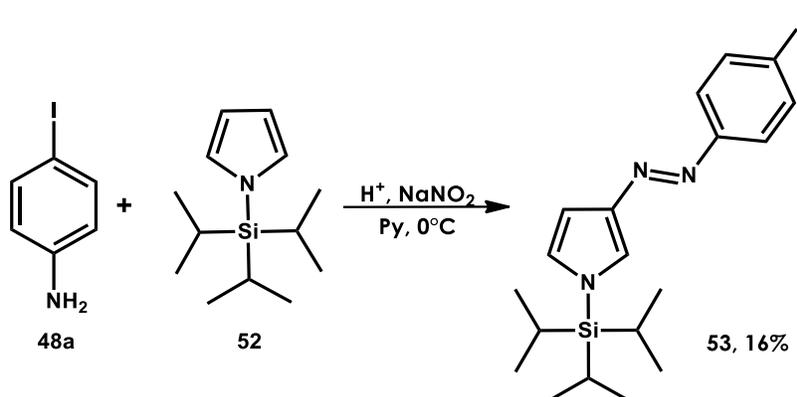
En el segundo experimento (espectro 13) se mantuvo la proporción de metanol:agua en 80:20, y al incrementar la concentración de la muestra no se observan cambios significativos, este resultado nos indica que la cantidad de interacciones intermoleculares no aumenta lo suficiente para favorecer la agregación molecular.

### AZOCROMÓFOROS ANÁLOGOS: PIRROL SUSTITUIDO EN POSICIÓN 3.

Al analizar las estructuras resonantes del pirrol se observa que los efectos de la transferencia de electrones en el anillo podrían ser más efectivos cuando éste se encuentra sustituido en la posición 3, por esto, se decidió sintetizar una familia análoga a **51**, en la cual el grupo azo se encontrará en esta posición del pirrol. Esta modificación estructural en el cromóforo permitiría posteriormente estudiar el cambio producido en la respuesta óptica. Para completar el sistema *push-pull* de estos análogos, se eligieron únicamente los sustituyentes NO<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>, debido a que fueron los sistemas que presentaron los valores más altos de  $\epsilon$ .

La síntesis de estos *azo*-pirroles siguió la misma estrategia que la familia **51**: una diazotización para sintetizar el precursor halogenado seguida de un acoplamiento Suzuki para formar el fragmento bifenilo. Como primera aproximación para sintetizar el precursor halogenado, se propuso proteger por efecto estérico las

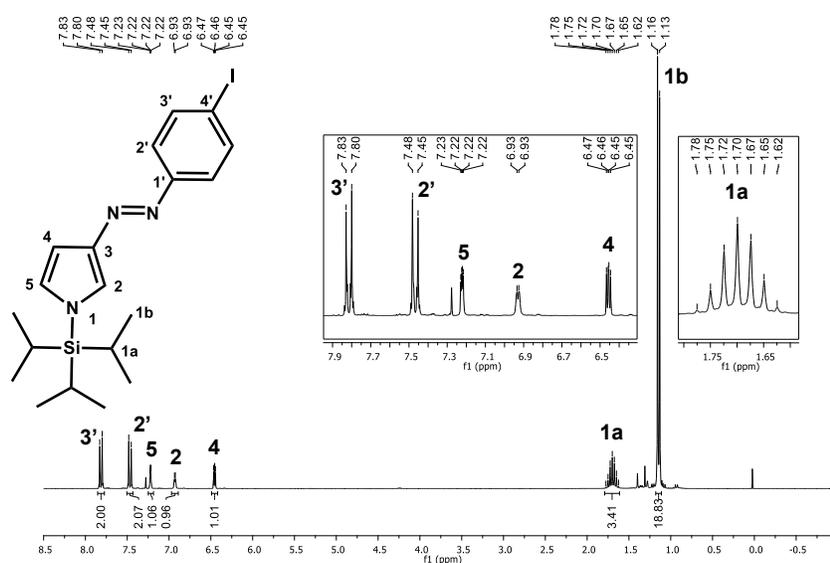
posiciones 2 y 5 del pirrol, utilizando el grupo triisopropilsililo (TIPS) como sustituyente en la posición 1; asimismo, para evitar la liberación del grupo protector debida a las condiciones ácidas de la reacción, se añadieron 3 equivalentes de piridina (esquema 23).



**Esquema 23. Síntesis de azopirroles 3**

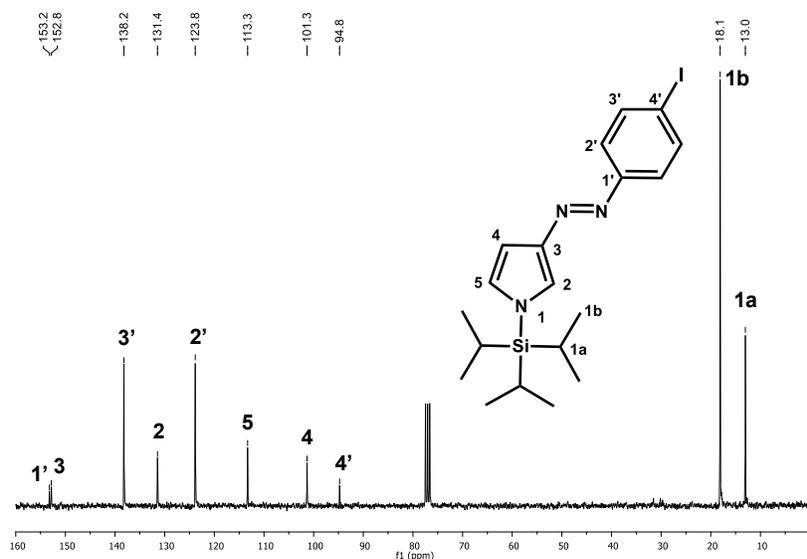
Se obtuvo el compuesto **53** con un rendimiento del 16% y fue caracterizado mediante las técnicas espectroscópicas convencionales. En el espectro de masas se encuentra, en 454  $m/z$ , el ion molecular que concuerda con la masa molecular esperada.

En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón (espectro 14), a campo alto, en 1.15 ppm e integrando para 18 protones, se encuentra una señal doble asignada a los hidrógenos de los grupos metilo y en 1.70 ppm, integrando para 3 protones, aparece una señal séptuple que se asigna a los metinos del isopropilo; hacia campo bajo se pueden observar las señales de los hidrógenos H<sub>4</sub>, H<sub>2</sub> y H<sub>5</sub> del pirrol, como señales múltiples, con una integración de 1 hidrógeno cada una, en 6.46, 6.93 y 7.22 ppm, respectivamente; finalmente, se encuentran las señales correspondientes al sistemas AA'BB' del fenilo, teniendo al H<sub>2'</sub> en 7.47 ppm, y al H<sub>3'</sub> en 7.82 ppm, con  $J = 9$  Hz.



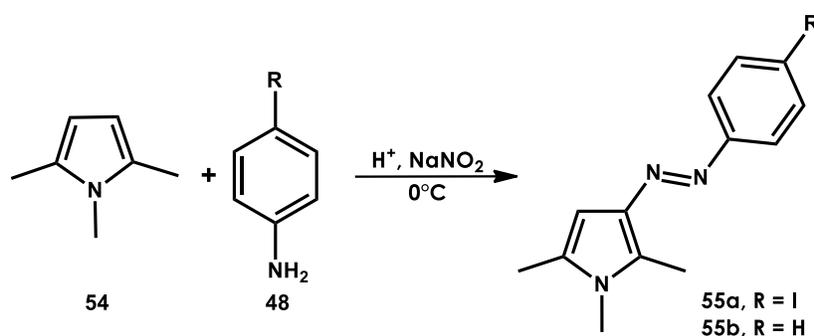
**Espectro 14. Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 53.**

En la resonancia magnética nuclear de carbono 13 (espectro 15), se tiene nuevamente a campo alto en 13.0 ppm, una señal correspondiente a los carbonos de los metinos en el isopropilo y en 18.1 ppm la señal correspondiente a los grupos metilo del mismo; a campo bajo encontramos al C<sub>4'</sub> del anillo fenilo en 94.8 ppm, al C<sub>4</sub> y C<sub>5</sub> del pirrol en 101.3 y 113.3 ppm, seguidos por el carbono C<sub>2'</sub> del fenilo en 123.8 ppm, el C<sub>2</sub> del pirrol en 131.4 y el C<sub>3'</sub> del fenilo en 138.2; finalmente en 152.8 y 153.2 ppm aparecen los carbonos C<sub>3</sub> y C<sub>1'</sub>, respectivamente.



**Espectro 15. Espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto 53.**

Pese a que se obtuvo el compuesto **53**, el rendimiento que presentó fue muy bajo, por lo que no fue posible considerar esta opción como vía de síntesis para la materia prima de una segunda reacción (acoplamiento C-C). Se propuso entonces una segunda aproximación, en la cual, las posiciones 2 y 5 del pirrol son bloqueadas con sustituyentes metilo para dirigir el ataque electrofílico en la reacción de diazotización hacia la posición 3 (esquema 24). Se obtuvo el compuesto **55a** y, con fines comparativos, también se sintetizaron los compuestos sustituidos por H, NO<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub>. Para sintetizar los compuestos **55c** (R=NO<sub>2</sub>) y **55d** (R=CF<sub>3</sub>) se utilizó la metodología empleada para **50c** y **50d** (esquema 20).



Esquema 24. Síntesis de azopirroles **55**.

Tabla 10. Reacción de diazotización entre el 1,2,5-trimetilpirrol y diferentes anilinas.<sup>a</sup>

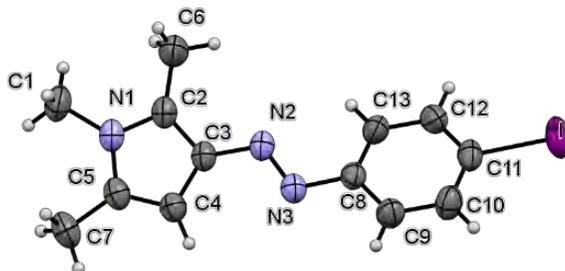
Entrada	Compuesto	R	%R <sup>b</sup>
1	55a	I	60
2	55b	H	95
3 <sup>c</sup>	55c	NO <sub>2</sub>	62
4 <sup>c</sup>	55d	CF <sub>3</sub>	0

<sup>a</sup> Todas las reacciones fueron realizadas a 0°C, utilizando 11.2 mmol de la anilina correspondiente, 11.2 mmol del N-metilpirrol, HCl 1 M (10 mL), MeOH (6 mL), 13.4 mmol de NaNO<sub>2</sub> y NaOH 1M. <sup>b</sup> Se adicionaron 33.6 mmol de trietilamina. <sup>c</sup> Rendimiento después de purificación con cromatografía en columna de alúmina.

Se obtuvieron los compuestos **55a-c** con buenos rendimientos, sin embargo, la reacción para obtener **55d**, no fue exitosa. De igual forma que se hizo anteriormente, el compuesto **55a** fue sintetizado como precursor para la reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura.

Las estructuras de los nuevos azopirroles se confirmaron nuevamente por las técnicas espectroscópicas convencionales, para el compuesto **55a** fue posible obtener un monocristal adecuado para su estudio por difracción de rayos X (figura

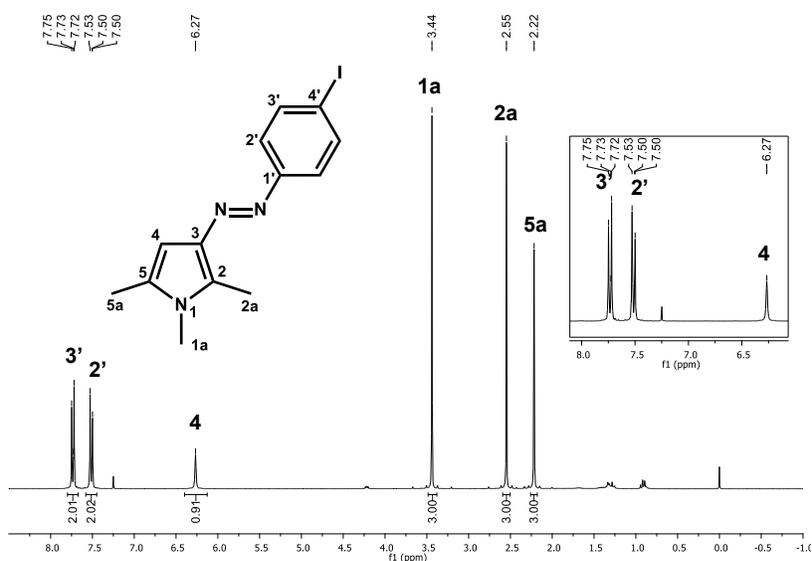
16), donde la estructura molecular revela la planaridad del sistema y la isomería *E* del grupo azo.



**Figura 16.** Difracción de rayos X de **55a**. Vista ORTEP de 1a con elipsoides térmicas a un nivel de 30% de probabilidad. Longitudes de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) selectos: I(1)-C(11) 2.099(2); N(1)-C(1) 1.457(3); N(2)-N(3) 1.262(3); N(2)-C(3) 1.386(3); N(3)-C(8) 1.427(3); N(3)-N(2)-C(3) 114.3(2); N(2)-N(3)-C(8) 113.1(2), C(10)-C(11)-I(1) 120.1(2), C(11)-C(12)-I(1) 119.2(2).

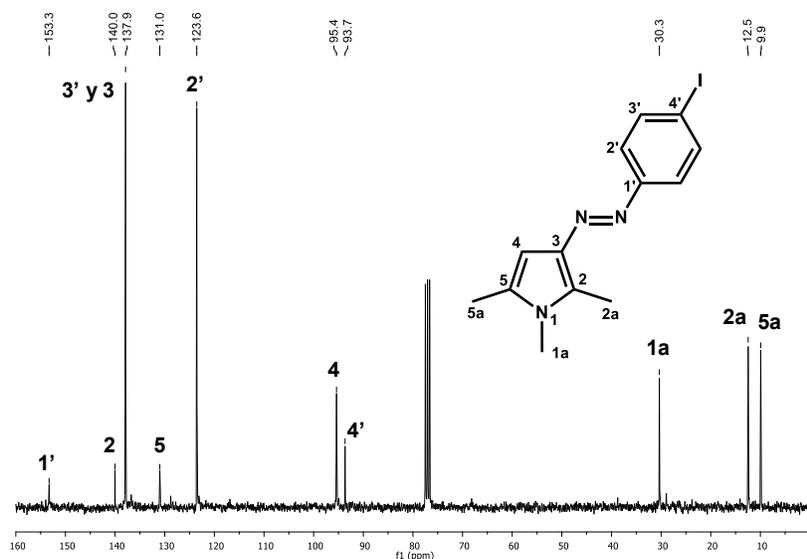
A modo de ejemplo, se discutirá la espectroscopía de **55a** (R = I). En el espectro de masas, se encuentra en 340 *m/z* el ion molecular que concuerda con la masa molecular esperada.

En la de resonancia magnética nuclear de protón (espectro 16), se encuentran a campo alto tres señales, que integran cada una para 1H en 2.22, 2.55 y 3.44 ppm que corresponden respectivamente a los hidrógenos H<sub>5a</sub>, H<sub>2a</sub> y H<sub>1a</sub> de los grupos metilo en el pirrol; a campo bajo se observa una señal simple en 6.27 ppm que integra para 1 H asignada al H<sub>4</sub> del pirrol y finalmente, en 7.51 y 7.73 ppm, se encuentran las señales correspondientes a los hidrógenos H<sub>2'</sub> y H<sub>3'</sub> del sistemas AA'BB' del fenilo, con *J*= 9 Hz.



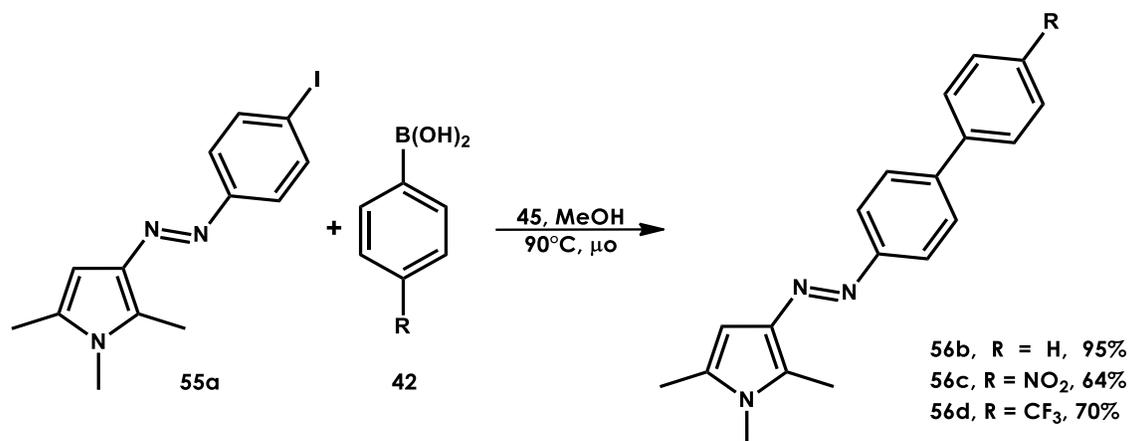
**Espectro 16. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 55a.**

En el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (espectro 17), aparecen a campo alto, en 9.9, 12.5 y 30.3 ppm, las tres señales correspondientes a los carbonos  $\text{C}_{5a}$ ,  $\text{C}_{2a}$  y  $\text{C}_{1a}$  de los metilos en el pirrol; mientras que a campo bajo podemos encontrar el  $\text{C}_{4'}$  del fenilo en 93.7 ppm, el  $\text{C}_4$  del pirrol en 95.4 ppm, el carbono  $\text{C}_{2'}$  del fenilo en 123.6 ppm, el  $\text{C}_5$  del pirrol en 131.0 ppm, el  $\text{C}_{3'}$  del fenilo y el  $\text{C}_3$  del pirrol se encuentran traslapados en la señal ubicada en 137.9 ppm, el  $\text{C}_2$  del pirrol en 140.0 ppm y finalmente, en 153.3 ppm aparece el carbono  $\text{C}_{1'}$ .



**Espectro 17. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 55a.**

Con los compuestos ya caracterizados se procedió a realizar el acoplamiento Suzuki-Miyaura utilizando el precursor **55a** y diferentes ácidos borónicos (esquema 25). Nuevamente, los sustituyentes empleados se limitaron a NO<sub>2</sub> y CF<sub>3</sub> al ser los sistemas que presentaron mejores resultados en la actividad óptica, además de H por fines comparativos.



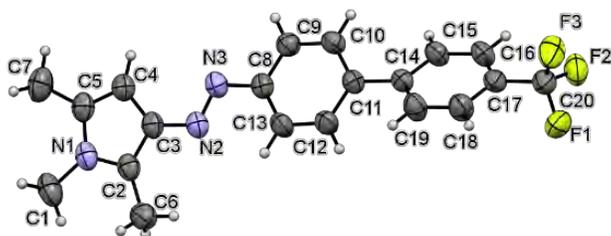
**Esquema 25.** Reacción de Suzuki-Miyaura entre el compuesto **55a** y diferentes ácidos fenilborónicos.

**Tabla 11.** Reacción de Suzuki-Miyaura entre el compuesto **55a** y diferentes ácidos fenilborónicos.<sup>a</sup>

Entrada	Compuesto	R	Tiempo (min)	%R <sup>b</sup>	%R <sub>global</sub>
1	56b	H	6	95	57
2	56c	NO <sub>2</sub>	120	64	38
3	56d	CF <sub>3</sub>	60	70	42

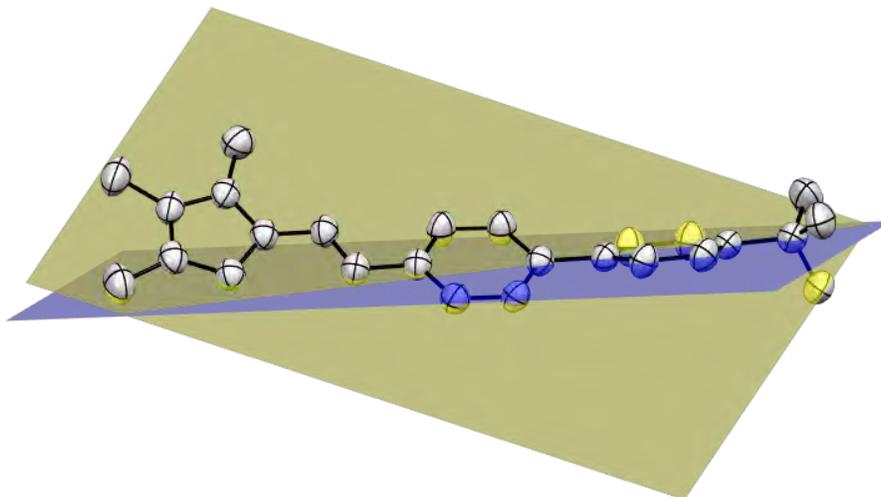
<sup>a</sup> Todas las reacciones fueron realizadas con 1 mmol de **55a**, 1.2 mmol del ácido borónico correspondiente, MeOH (5mL), 1.2 mmol de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.1% mol de **45** a 90°C. <sup>b</sup> Tiempo de reacción basado en el consumo total del precursor **55a**, determinado por cromatografía de capa fina <sup>c</sup> Rendimiento después de purificación con cromatografía en columna de gel sílice.

Como puede observarse en la tabla 11, el sistema catalítico demostró ser efectivo para las reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura con estos sustratos, permitiendo obtener de forma exitosa los compuestos **56b-d** con rendimientos globales de moderados a buenos. La caracterización de estos nuevos azocompuestos se realizó mediante las técnicas espectroscópicas convencionales, además, para el compuesto **56d** fue posible obtener un monocristal adecuado para su análisis por difracción de rayos X (figura 17).



**Figura 17.** Vista ORTEP de **56d** con elipsoides térmicas a un nivel de 30% de probabilidad. Longitudes de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) selectos: N(1)-C(1) 1.455(3); C(2)-C(6) 1.481(3); C(5)-C(7) 1.489(4); N(2)-N(3) 1.263(2); N(2)-C(3) 1.385(3); N(3)-C(8) 1.428(3); C(17)-C(20) 1.489(3); C(11)-C(14) 1.485(3); C(20)-F(1) 1.324(5); C(20)-F(2) 1.357(5); C(20)-F(3) 1.322(5); N(3)-N(2)-C(3) 114.7(1); N(2)-N(3)-C(8) 113.1(1), C(16)-C(17)-C(20) 121.0(2), C(18)-C(17)-C(20) 119.3(2). Ángulo de torsión (°): C(10)-C(11)-C(14)-C(15) 33.4.

Además de observarse la isomería *E* del grupo azo en la estructura de rayos X, también es posible comprobar que la molécula no es totalmente plana, hecho que puede influir en el traslape de los orbitales  $\pi$  haciendo menos efectiva la conjugación del sistema (figura 18). El ángulo de torsión entre los fenilos es de 33.4°.

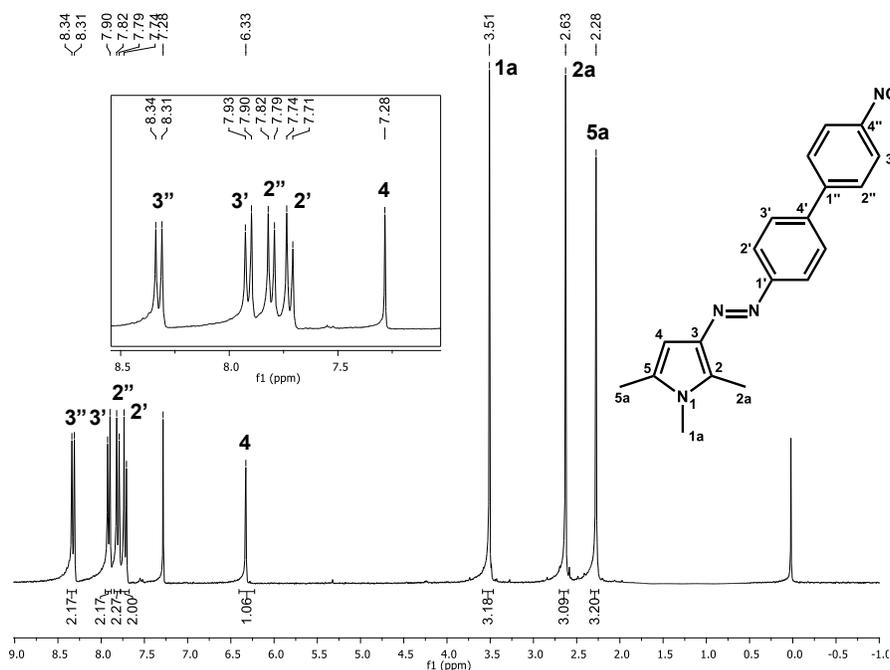


**Figura 18.** Vista ORTEP de **56d** con elipsoides térmicas a un nivel de 30% de probabilidad. Planos encontrados en la molécula entre los átomos C8-C9-C10-C11-C12 -C13 y C14-C15-C16-C17-C18-C19.

Como ejemplo de caracterización, se presentan los espectros obtenidos para el compuesto **56c**. En el espectro de masas se observa en 335 *m/z* el ion molecular que concuerda con la masa molecular esperada.

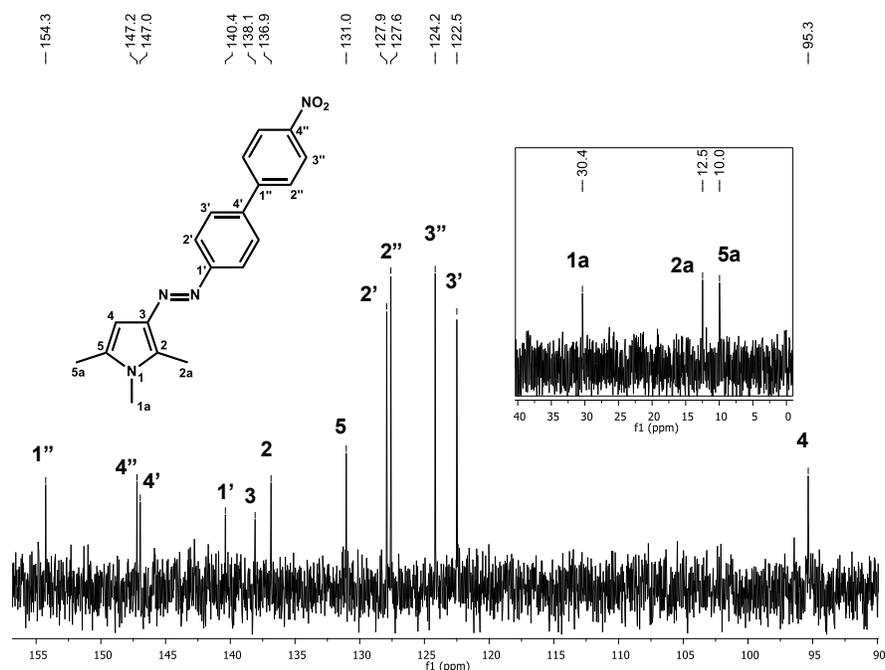
En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón (espectro 18), aparecen a campo alto tres señales en 2.28, 2.63 y 3.51 ppm, cada una integrando

para 3H, que corresponden a los hidrógenos H<sub>5a</sub>, H<sub>2a</sub> y H<sub>1a</sub> encontrados en los grupos metilo del pirrol; hacia campo bajo se encuentra la señal correspondiente al H<sub>4</sub> del pirrol en 6.33 ppm, seguida de las señales pertenecientes a los sistemas AA'BB' de los anillos fenilo en 7.72, 7.80, 7.92 y 8.33 ppm, correspondientes a los hidrógenos H<sub>2'</sub>, H<sub>2''</sub>, H<sub>3'</sub> y H<sub>3''</sub>, respectivamente, ambos sistemas con  $J = 9$  Hz.



**Espectro 18. Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 56c.**

En la resonancia magnética nuclear de <sup>13</sup>C (espectro 19) las señales se aprecian pequeñas debido a que el compuesto **5c** fue poco soluble en cloroformo, sin embargo, fue posible su asignación. Nuevamente se observan a campo alto los carbonos C<sub>5a</sub>, C<sub>2a</sub> y C<sub>1a</sub> correspondientes a los metilos del pirrol en 10.0, 12.47 y 30.37 ppm, respectivamente, a campo bajo aparece la señal del C<sub>4</sub> del pirrol en 95.3 ppm, seguida por los C<sub>3'</sub>, C<sub>3''</sub>, C<sub>2''</sub> y C<sub>2'</sub> de los anillos bencénicos en 122.5, 124.2, 127.6 y 127.9 ppm, respectivamente; después aparecen los carbonos C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub> y C<sub>3</sub> del pirrol en 131.0, 136.9 y 138.1 ppm; los átomos de carbono C<sub>1'</sub> y C<sub>4'</sub> del anillo bencénico unido al grupo azo se ubican en 140.4 y 147.0 ppm y finalmente los carbonos C<sub>4''</sub> y C<sub>1''</sub> del segundo anillo bencénico se localizan en 147.2 y 154.3 ppm, respectivamente.

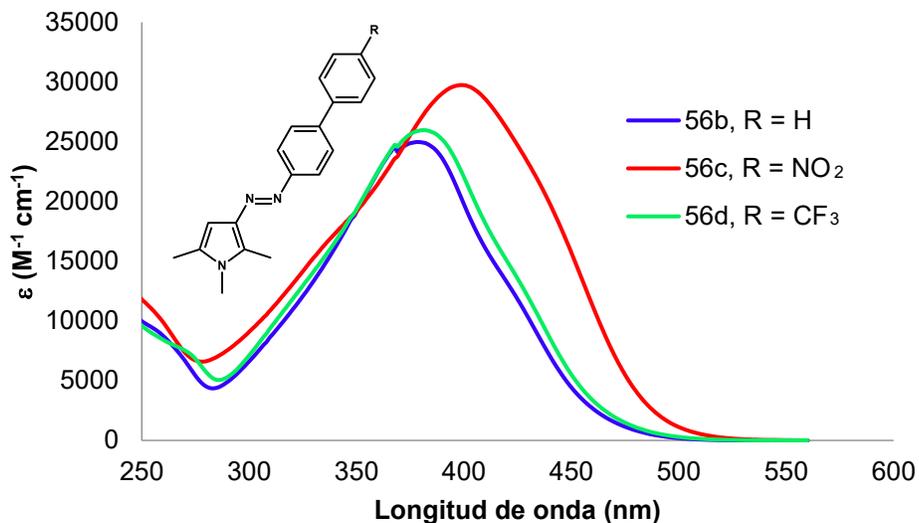


Espectro 19. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 5c.

### ESTUDIOS DE RESPUESTA ÓPTICA: UV-VIS, FAMILIAS 55 Y 56.

Se realizó el estudio comparativo por espectrofotometría UV-Vis de las moléculas previamente sintetizadas; con el propósito de estudiar el efecto sobre la respuesta óptica del cambio estructural que se hizo en el cromóforo al cambiar el grupo *azo* en el pirrol de posición 2 a posición 3. El manejo de los datos obtenidos se realizó de igual manera que para los compuestos **50b-d** y **51b-g**.

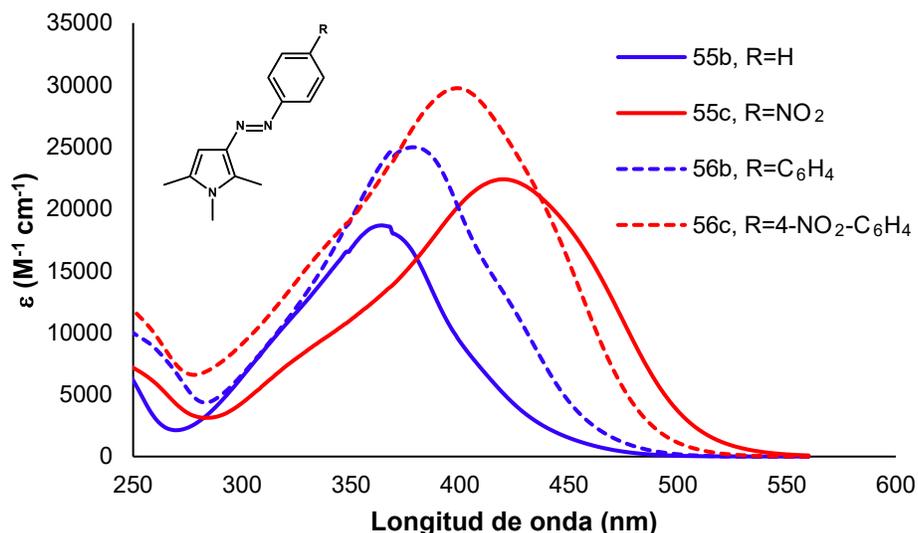
El espectro de absorción de los compuestos **56b-d** (espectro 20) presenta una banda de absorción intensa ( $\epsilon > 10^4$ ) entre 380 y 400 nm. Al comparar con **56b** (R= H) con **56c** (R=NO<sub>2</sub>) se observa un desplazamiento batocrómico en la  $\lambda_{\text{max}}$  de absorción de 20 nm y un aumento considerable en el valor de  $\epsilon$  (desplazamiento hiperocrómico). Por el contrario, en el caso de **56d**, no se observan cambios significativos.



**Espectro 20.** Espectros de absorción UV-Vis de **56b-d** en cloroformo. Comparación de sustituyentes.

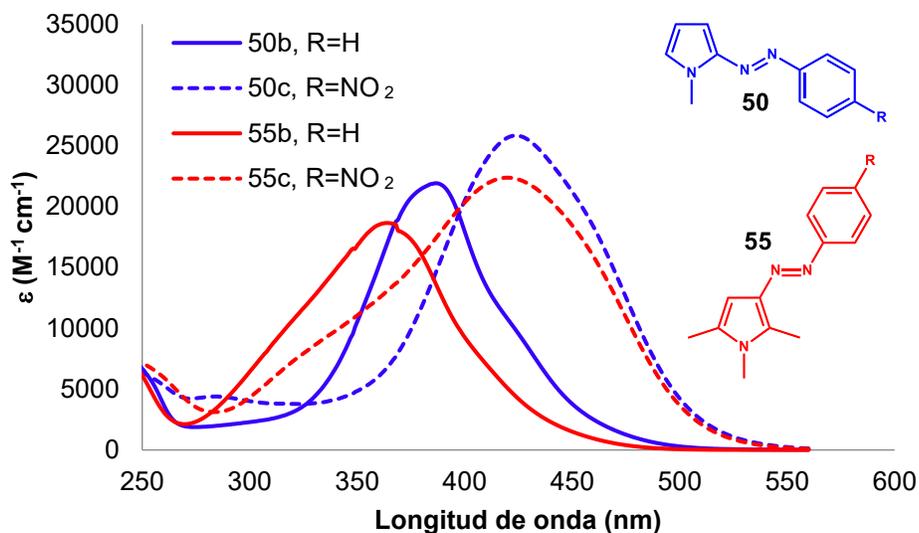
De manera similar a lo antes observado para la serie de compuestos **50** y **51**, al comparar los espectros de absorción electrónica de los compuestos **55** y **56** (espectro 21), se observa que cuando aumenta la conjugación del sistema, se produce un desplazamiento hipercrómico en la banda de absorción correspondiente a la transición electrónica  $\pi$ - $\pi^*$  ubicada alrededor de 400 nm.

Como se discutió anteriormente, al comparar los espectros de los compuestos **55b** y **55c**, se observa que la presencia del grupo  $\text{NO}_2$  provoca un desplazamiento de la  $\lambda_{\text{max}}$  hacia el rojo. No obstante, en el caso de la serie de compuestos **56**, se observa un comportamiento opuesto. Pareciera que no es posible establecer una tendencia, sin embargo, nuevamente se puede argumentar que la transmisión de los efectos electrónicos solo será efectiva cuando se tenga un sistema coplanar, y como se observa en la estructura de rayos X del análogo **56d** (figura 18), hay un ángulo de torsión importante entre los anillos aromáticos que dificulta esta condición.



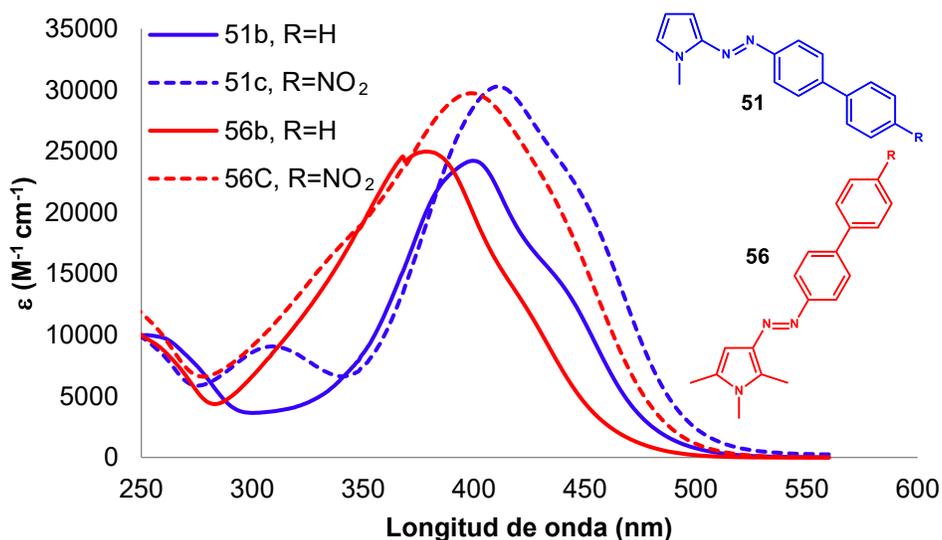
**Espectro 21. Espectros de absorción UV-Vis de 55b-c y 56b-c en cloroformo. Comparación de la extensión del sistema conjugado de electrones  $\pi$ .**

El efecto en la respuesta óptica producido por el cambio en la posición del grupo azo sobre el pirrol puede observarse en el espectro 22 para las moléculas menos conjugadas (**50** y **55**) y en el espectro 23 para los sistemas más conjugados (**51** y **56**). La primera comparación muestra que, en los sistemas más sencillos, este cambio estructural produce un ensanchamiento y una disminución en los valores de  $\epsilon$  para la banda de absorción que se encuentra en la región del espectro visible (desplazamiento hipocrómico). En el caso de los compuestos **50b** y **55b** (R=H) también se aprecia un desplazamiento hipsocrómico que indica que la transición electrónica correspondiente a esta banda ( $\pi$ - $\pi^*$ ) se vuelve más energética.



**Espectro 22.** Espectros de absorción UV-Vis de 50b-c y 55b-c en cloroformo. Comparación de la posición del grupo azo en el pirrol.

Para las moléculas más conjugadas, la comparación de sus espectros de absorción (espectro 23) muestra, en la banda que se encuentra alrededor de los 400 nm correspondiente a la transición electrónica  $\pi-\pi^*$ , un desplazamiento hipsocrómico y un ensanchamiento que puede ser atribuido a un traslape de dos bandas de absorción (como puede verse en **51c**).



**Espectro 23.** Espectros de absorción UV-Vis de 51b-c y 56b-c en cloroformo. Comparación de la posición del grupo azo en el pirrol

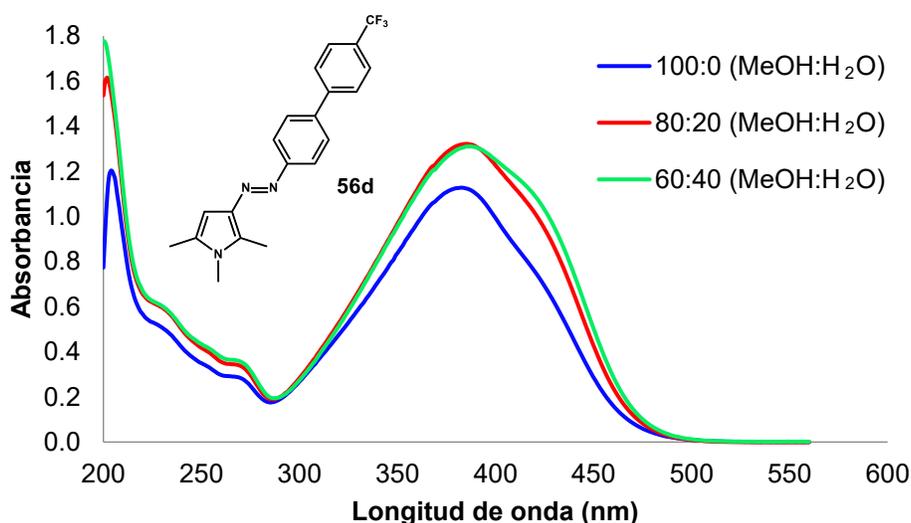
De igual manera, se realizó el estudio de solvatocromismo en los mismos cinco disolventes utilizados anteriormente: cloroformo, metanol, benceno, 1,4-dioxano y tetrahidrofurano (THF). Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 12, donde se observa que los espectros de absorción no mostraron cambios significativos con la variación en polaridad de los disolventes.

**Tabla 12. Valores de  $\lambda_{\max}$  y  $\epsilon$  para los compuestos 55-d y 56b-d en diferentes disolventes.**

Entrada	Compuesto	Cloroformo		Metanol		Benceno		1,4-Dioxano		THF	
		$\lambda_{\max}^a$	$\epsilon^b$	$\lambda_{\max}^a$	$\epsilon^b$	$\lambda_{\max}^a$	$\epsilon^b$	$\lambda_{\max}^a$	$\epsilon^b$	$\lambda_{\max}^a$	$\epsilon^b$
1	55b	364	18660	364	21662	363	21521	362	19484	363	19124
2	55c	420	22380	419	21551	414	20099	411	22337	418	23285
3	56b	378	24971	380	28595	378	29739	377	29604	378	30619
4	56c	398	29736	- <sup>c</sup>	- <sup>c</sup>	399	27135	396	29593	400	28463
5	56d	381	25964	382	29088	381	28032	380	27353	383	27683

<sup>a</sup>  $\lambda_{\max}$  (nm), <sup>b</sup>  $\epsilon$  ( $M^{-1} cm^{-1}$ ), <sup>c</sup> no soluble.

Finalmente, se llevó a cabo el estudio de agregación para conocer la forma en que se ordenan estas estructuras moleculares. Para esto, únicamente se realizó el experimento donde se mantiene la concentración de las muestras y se utilizan diferentes mezclas metanol:agua. El compuesto **56c** fue totalmente insoluble en metanol, por lo que no fue posible realizar el estudio a este compuesto; el resto de las moléculas presentaron un comportamiento similar; a modo de ejemplo, se muestran los resultados obtenidos para el compuesto **56d** (espectro 24).



**Espectro 24. Estudio de agregación para 56d a una concentración de  $5 \times 10^{-5}$  M y diferentes proporciones de metanol:agua.**

De igual forma que **50** y **51**, puede observarse que, al aumentar la proporción de agua, aparece una inflexión hacia longitudes de onda mayores en la banda de absorción que se encuentra en la región del espectro visible (382 nm), lo que sugiere la formación de agregados tipo J. Este resultado puede corroborarse mediante el análisis de la celda cristalina del compuesto **55a** (figura 19), donde se observa que las moléculas en el estado sólido adoptan un acomodo “cabeza-cola”.

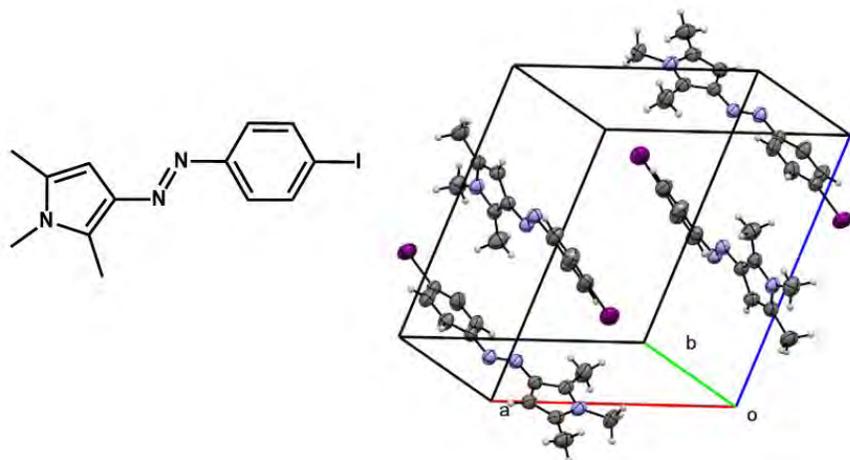


Figura 19. Celda cristalina del compuesto **55a**, obtenida por difracción de rayos X.

### AZOCROMÓFOROS ANÁLOGOS: MODIFICACIÓN DEL GRUPO ESPACIADOR.

Los estudios de UV-Vis demostraron que al aumentar la conjugación del sistema también se incrementan los valores de respuesta óptica; por otro lado, también mostraron que las moléculas cuya estructura tiene el grupo azo en la posición 2 del pirrol presentan un coeficiente de absorción molar ligeramente mayor a aquellas moléculas que lo tienen en posición 3. Estas razones dieron pie al diseño de un nuevo sistema (figura 20) donde:

- 1) Se incorpora un puente de electrones  $\pi$  más largo, al unir los anillos aromáticos externos mediante un grupo espaciador que puede ser un doble o un triple enlace.
- 2) El grupo azo se encuentra unido al anillo pirrol en posición 2.

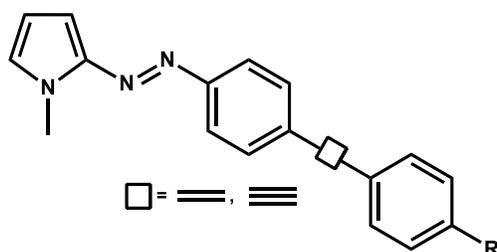
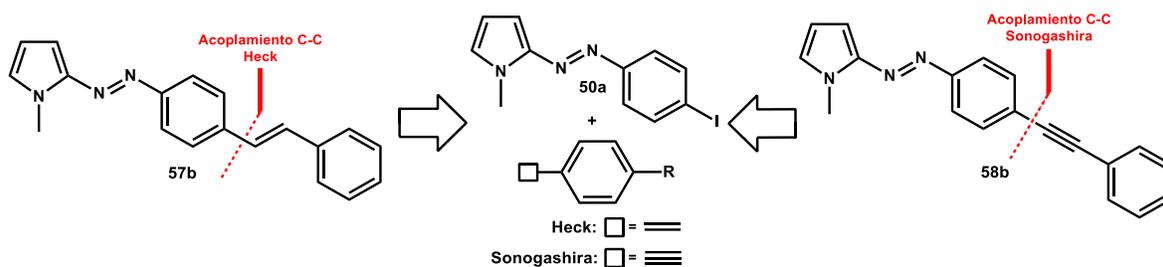


Figura 20. Diseño de análogos con un grupo espaciador entre los anillos aromáticos externos.

Se decidió sintetizar únicamente los sistemas más sencillos ( $R=H$ ) con fines comparativos, de esta forma se podría, eventualmente, dirigir la síntesis hacia la familia de compuestos que presentara los mejores resultados en respuesta óptica. El análisis retrosintético (esquema 26) muestra que los compuestos **57b** y **58b** pueden ser sintetizados por medio de un acoplamiento C-C utilizando el compuesto **50a** como sustrato; dependiendo del grupo espaciador que se desee será la reacción de acoplamiento a utilizar.

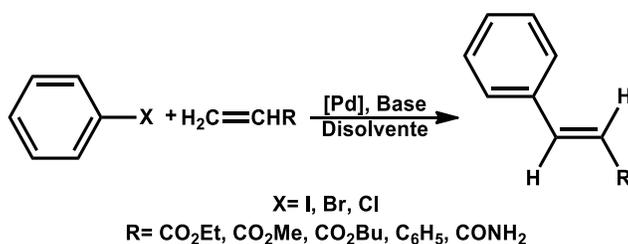


Esquema 26. Análisis retrosintético

Una de las reacciones de acoplamiento más importantes es la olefinación de halogenuros de arilo o vinilo, mejor conocida como reacción de Heck<sup>73</sup> (esquema 27). Esta versátil transformación, desarrollada en 1971, ha adquirido un valor especial en la investigación tanto industrial como académica, debido a su excelente tolerancia a distintos grupos funcionales que permite su uso en la síntesis de principios activos farmacéuticos, químicos finos y productos naturales.<sup>74</sup>

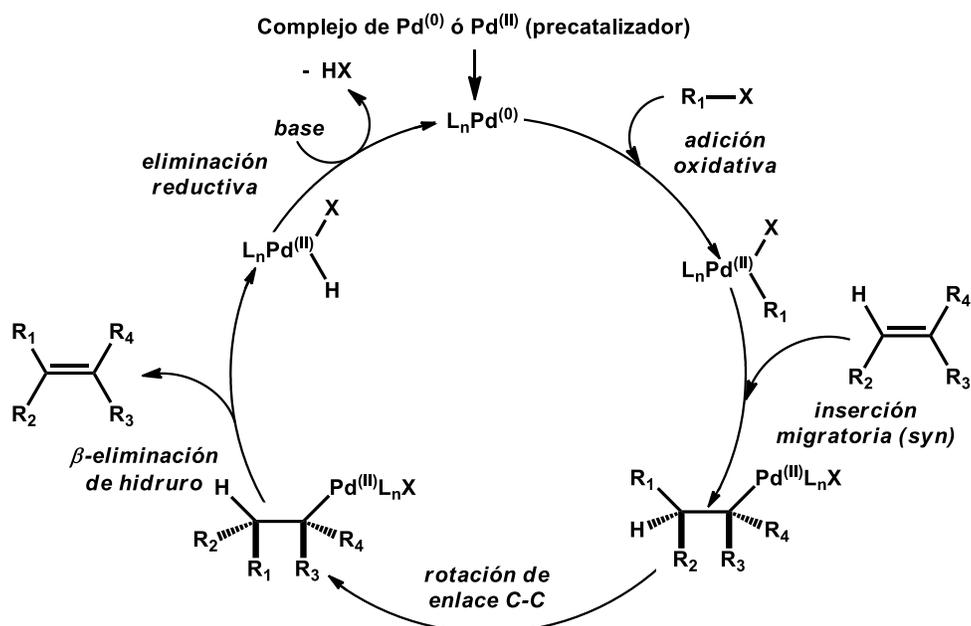
<sup>73</sup> R. F. Heck, J. P. Jr. Nolley. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

<sup>74</sup> T. Noël, S. L. Buchwald. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5010.



Esquema 27. Reacción de Heck

De una manera simplificada, el ciclo catalítico de la reacción de Heck (esquema 28) comprende la formación de la especie activa de Pd (0), seguido de una adición oxidativa, posteriormente la inserción migratoria del alqueno a la especie de Pd, y finalmente una  $\beta$ -eliminación de hidruro para dar el producto. Una base, como NaOAc, es necesaria para regenerar la especie catalítica de Pd (0) en el último paso.<sup>75</sup>

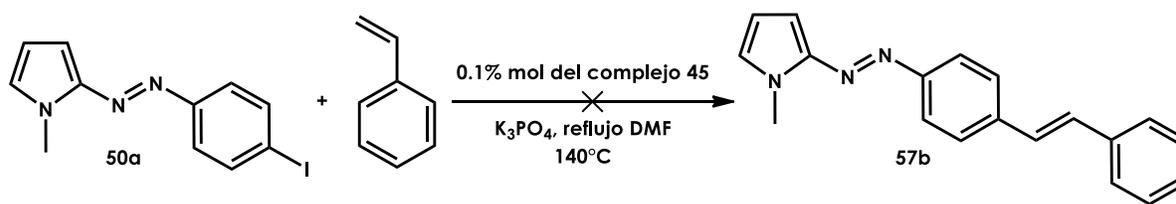


Esquema 28. Ciclo catalítico de la reacción de Heck.

Generalmente son utilizados dos sistemas catalíticos: en el primero se emplean sales de paladio como acetato o cloruro de paladio (II) en combinación con

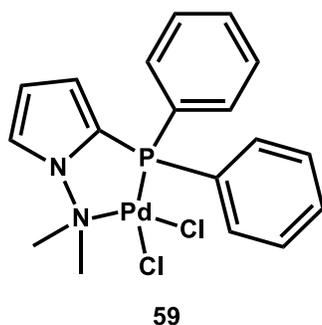
<sup>75</sup> G. T. Crisp, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 26, 427.

fosfinas aromáticas o alifáticas como ligantes;<sup>76</sup> el segundo, involucra el uso de complejos ciclopaladados que presentan diferentes fosfinas en su estructura.<sup>77</sup> Como se mencionó anteriormente, en estudios previos el complejo **45** mostró buenos resultados como catalizador en la reacción de Heck,<sup>56</sup> por esto, se decidió utilizarlo nuevamente como catalizador, sin embargo, la reacción de Heck entre el compuesto **50a** y el estireno sin sustituyentes utilizando este sistema catalítico (esquema 29) no fue exitosa.



**Esquema 29. Síntesis del compuesto 6b.**

Se realizó una nueva búsqueda entre los catalizadores desarrollados recientemente por nuestro grupo de investigación y se eligió un complejo basado en un ligante pirrólico (figura 21), que demostró ser robusto y muy eficiente en la reacción de Heck, permitiendo inclusive la síntesis total de un producto natural.<sup>78</sup>



**Temperatura:** 140°C  
**Carga de catalizador:** 0.01%  
**Base:** NEt<sub>3</sub>  
**Disolvente:** DMF  
**Tiempo:** 2 h

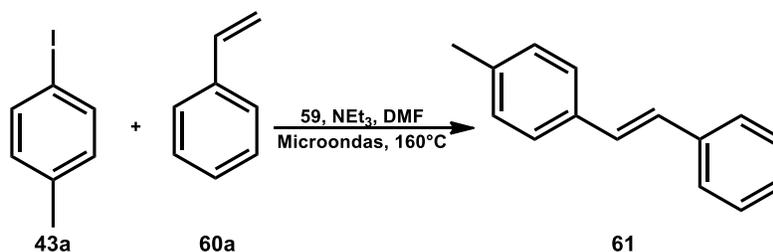
**Figura 21.**

Antes de utilizarlo con el sustrato **50a**, se decidió realizar algunas pruebas de su efectividad en la síntesis de estilbenos. La reacción de acoplamiento entre el 4-yodotolueno y el estireno fue elegida como reacción modelo (esquema 30).

<sup>76</sup> A. L. Boyes, I. R. Butler, S. C. Quayle. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7763.

<sup>77</sup> J. Dupont, C. S. Consorti, J. Spencer. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527.

<sup>78</sup> J. V. Suárez-Meneses, E. Bonilla-Reyes, E. A. Blé-González, M. C. Ortega-Alfaro, R. A. Toscano, A. Cordero-Vargas, J. G. López-Cortés. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 1422.



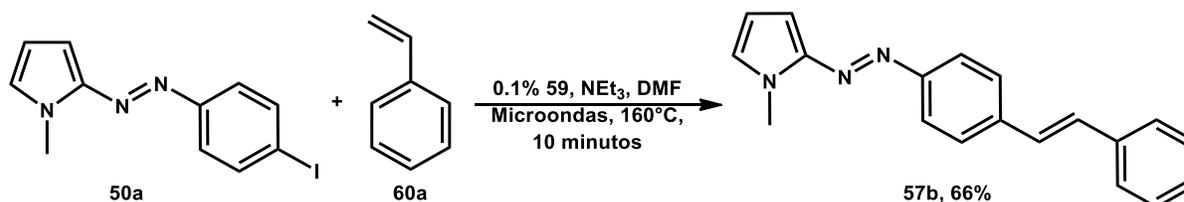
Esquema 30. Síntesis del 4-metilestilbeno vía reacción de Heck.

Tabla 13. Síntesis del 4-metilestilbeno vía reacción de Heck utilizando diferentes condiciones de reacción.<sup>a</sup>

Entrada	%[Pd]	Tiempo (min)	%R <sup>c</sup>
1	0.1	10	66
2	0.2	1	57
3 <sup>b</sup>	0.1	70	Trazas

<sup>a</sup> Todas las reacciones fueron realizadas utilizando 1 mmol de 4-yodotolueno, 1.2 mmol de estireno, DMF (5 mL) y 1.1 mmol de NEt<sub>3</sub>. <sup>b</sup> Se adicionó 1mmol de TBAB. <sup>c</sup> Tiempo de reacción basado en el consumo total del 4-yodotolueno, determinado por cromatografía de capa fina. <sup>d</sup> Rendimiento después de purificación con cromatografía en columna de gel sílice.

Como puede verse en los resultados (tabla 13) las mejores condiciones encontradas para la síntesis de estilbenos fue emplear una carga de 0.1% del complejo **59**. Se procedió a realizar el acoplamiento entre el precursor **50a** y el estireno con estas condiciones (esquema 31).

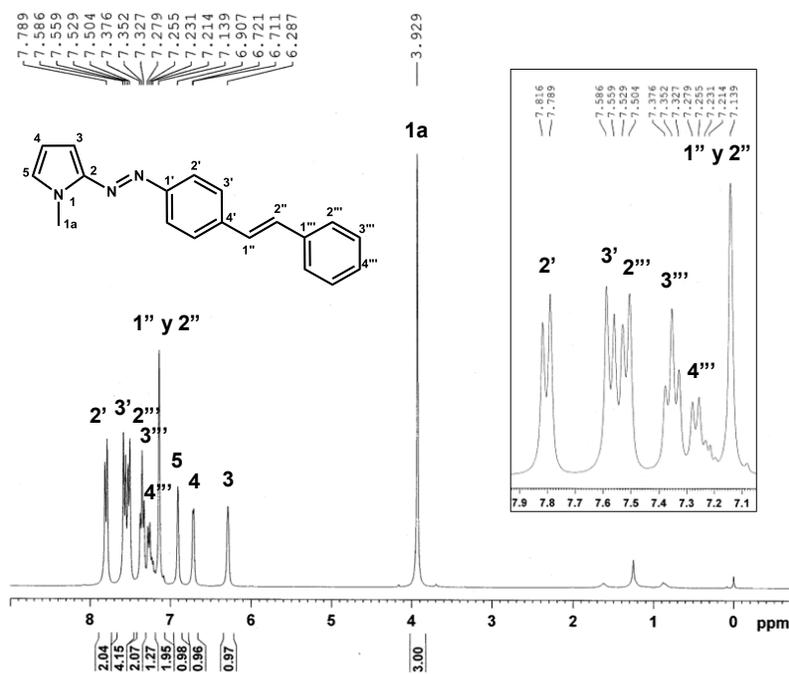


Esquema 31. Síntesis del compuesto **6b**.

Se obtuvo el compuesto **57b** con un rendimiento global de 53% y fue caracterizado por las técnicas espectroscópicas convencionales. En el espectro de masas aparece en 288 *m/z* el ion molecular, que corresponde a la masa molecular esperada.

En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón (espectro 25) aparece a campo alto, en 3.93 ppm una señal que integra para 3H correspondiente a los hidrógenos H<sub>1a</sub> en el pirrol, a campo bajo aparecen las señales de los hidrógenos H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> y H<sub>5</sub> del pirrol, cada una integrando para 1H en 6.29, 6.72 y 6.91 ppm, respectivamente, seguidas de una señal intensa en 7.14 ppm que integra para

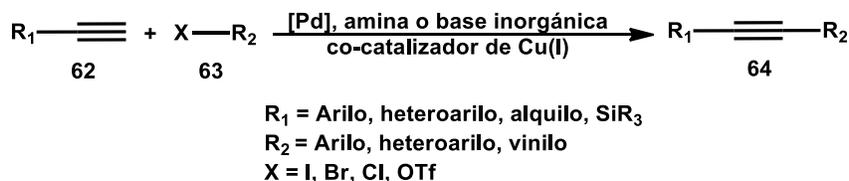
dos H y corresponde a los hidrógenos H<sub>1''</sub> y H<sub>2''</sub> del doble enlace; finalmente se encuentran las señales de los hidrógenos pertenecientes a los anillos fenilo, teniendo al H<sub>4'''</sub> en 7.22 ppm, al H<sub>3'''</sub> en 7.34 ppm, al H<sub>2'''</sub> en 7.52 ppm, al H<sub>3'</sub> en 7.57 ppm y finalmente al H<sub>2'</sub> en 7.80 ppm. La asignación espectroscópica de cada señal fue corroborada mediante experimentos bidimensionales tipo COSY y NOESY.



**Espectro 25. Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 57b.**

El espectro de resonancia magnética nuclear de <sup>13</sup>C (espectro 26) muestra a campo alto una señal en 33.5 ppm que corresponde al carbono C<sub>1a</sub> del grupo metilo unido al nitrógeno del pirrol; a campo más bajo se encuentran los carbonos C<sub>4</sub> y C<sub>3</sub> del anillo pirrol en 100.1 y 110.4 ppm, los carbonos C<sub>2'</sub> y C<sub>2'''</sub> de los fenilos en 122.6 y 126.6 ppm, el C<sub>5</sub> del pirrol en 127.1 ppm, seguidos del C<sub>3'</sub> del anillo fenilo unido al grupo azo en 127.2 ppm, el C<sub>4'''</sub> del anillo aromático externo en 127.9 ppm, el C<sub>2''</sub> del doble enlace en 128.2, el C<sub>3'''</sub> de fenilo externo en 128.8 ppm, el C<sub>1''</sub> del doble enlace en 129.5 ppm, el C<sub>1'''</sub> del anillo aromático externo en 137.3 ppm, el C<sub>4'</sub> del fenilo interno en 138.4 ppm y finalmente aparecen el C<sub>2</sub> del pirrol y el C<sub>1'</sub> del anillo bencénico unido al grupo azo en 146.8 y 153.0 ppm, respectivamente. Asimismo,

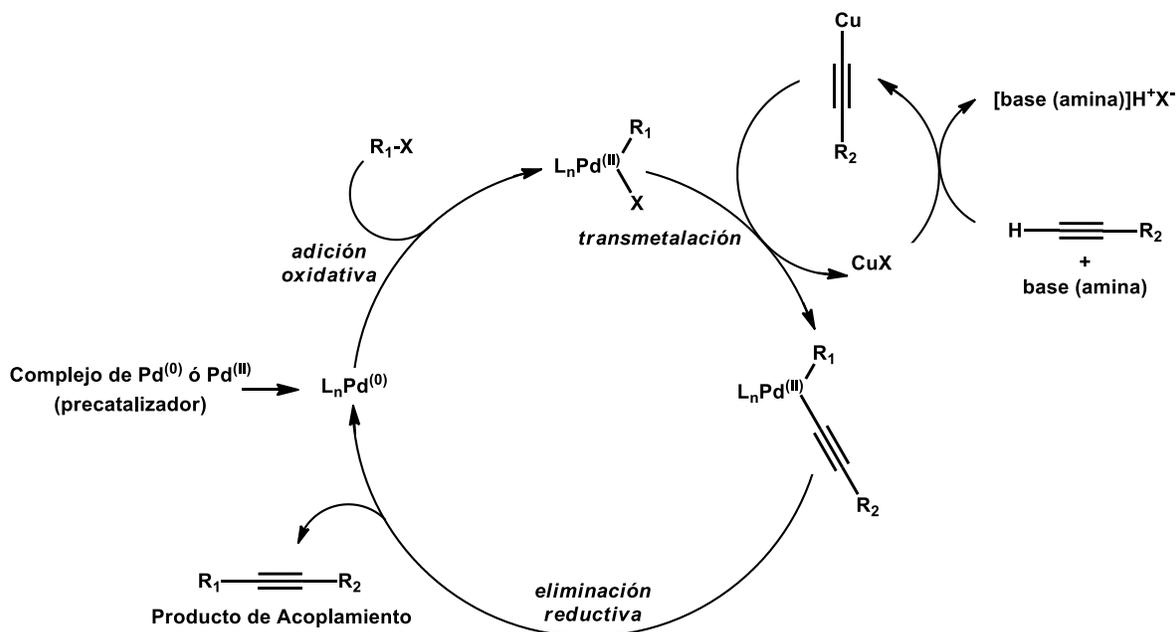




**Esquema 32. Reacción de Sonogashira.**

El mecanismo exacto de la reacción de Sonogashira aún no ha sido completamente esclarecido, aunque se cree que toma lugar a través de dos ciclos catalíticos independientes (esquema 33). El mecanismo sigue la ruta esperada de adición oxidativa - eliminación reductiva, sin embargo, la estructura de la especie catalíticamente activa y el rol preciso del co-catalizador CuI es desconocido. El ciclo catalítico generalmente aceptado para el catalizador del paladio comienza con la generación de una especie coordinativamente insaturada de Pd (0) y sigue con una usualmente rápida adición oxidativa de R<sub>1</sub>-X a la especie de Pd (0). El siguiente paso, que es la transmetalación, se conecta con el segundo ciclo donde se genera el acetiluro de cobre (I), la especie que se transmetalala. Finalmente, la eliminación reductiva permite la formación del producto de acoplamiento y la regeneración del catalizador completa el ciclo catalítico. El segundo ciclo aún es pobremente comprendido; se piensa que la base, generalmente una amina, abstrae el protón acetilénico del alquino terminal y de esta manera se forma un acetiluro de cobre en presencia de la sal de cobre (I). Cabe resaltar que generalmente las aminas empleadas no son lo suficientemente básicas para desprotonar un alquino en orden de generar el nucleófilo aniónico que debería formar el acetiluro de cobre.<sup>81</sup>

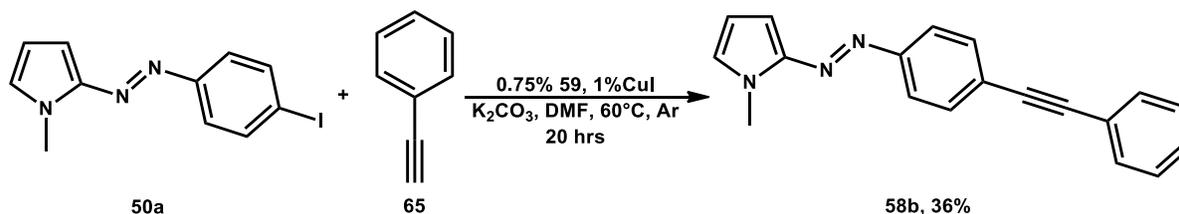
<sup>81</sup> R. Chinchilla, C. Nájera. *Chemical Reviews*, **2007**, 107, 877.



Esquema 33. Ciclo catalítico de la reacción de Sonogashira.

La mayoría de los procesos de acoplamiento proceden gentilmente utilizando los catalizadores estándar  $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$  ó  $[Pd(PPh_3)_4]$ . Usualmente existen pequeñas diferencias en la reactividad de estos dos catalizadores, aunque en experiencia de algunos autores el  $[Pd(PPh_3)_4]$  recientemente preparado muestra modestas mejoras en los rendimientos y acorta los tiempos de reacción, comparado con el  $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ .<sup>82</sup>

Teniendo en consideración estos antecedentes, se decidió llevar a cabo la reacción de Sonogashira entre el compuesto **50a** y el acetileno, utilizando el complejo **59** como catalizador, el cual ya había resultado eficaz en la reacción de Heck (esquema 34).

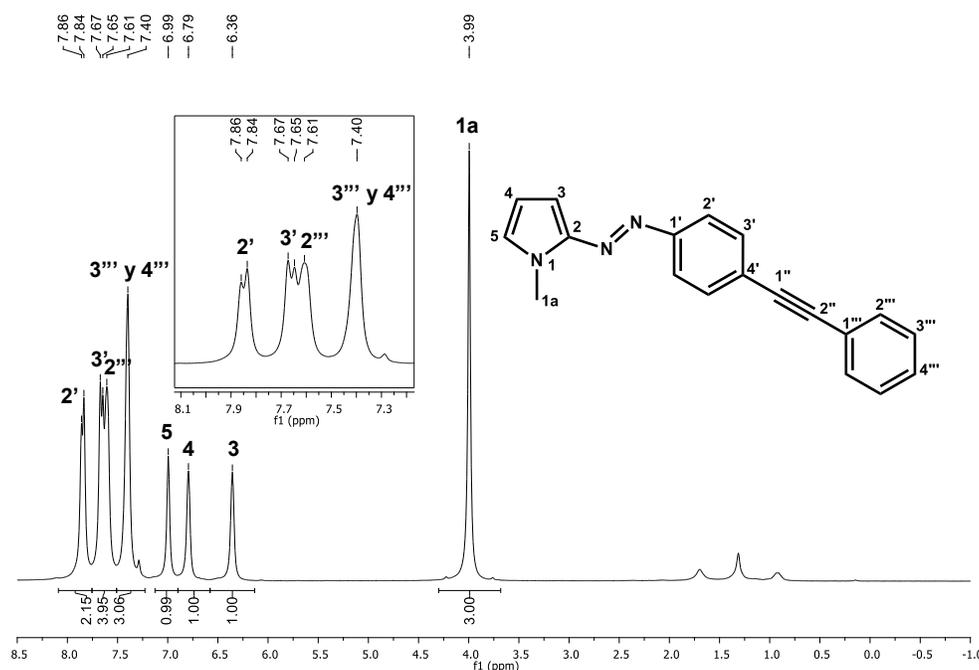


Esquema 34. Síntesis del compuesto 58b.

<sup>82</sup> A. de Meijere, F. Diederich. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions.*, 2ª ed. Wiley-VCH: Weinheim, Alemania, 2004. Capítulo 6.

Se obtuvo el producto de acoplamiento **58b** en 20 horas de reacción, con un 36% de rendimiento y se caracterizó mediante las técnicas espectroscópicas convencionales. En el espectro de masas se encuentra el ion molecular en 285  $m/z$ , que corresponde a la masa esperada para el compuesto **58b**; este ion también corresponde al pico base.

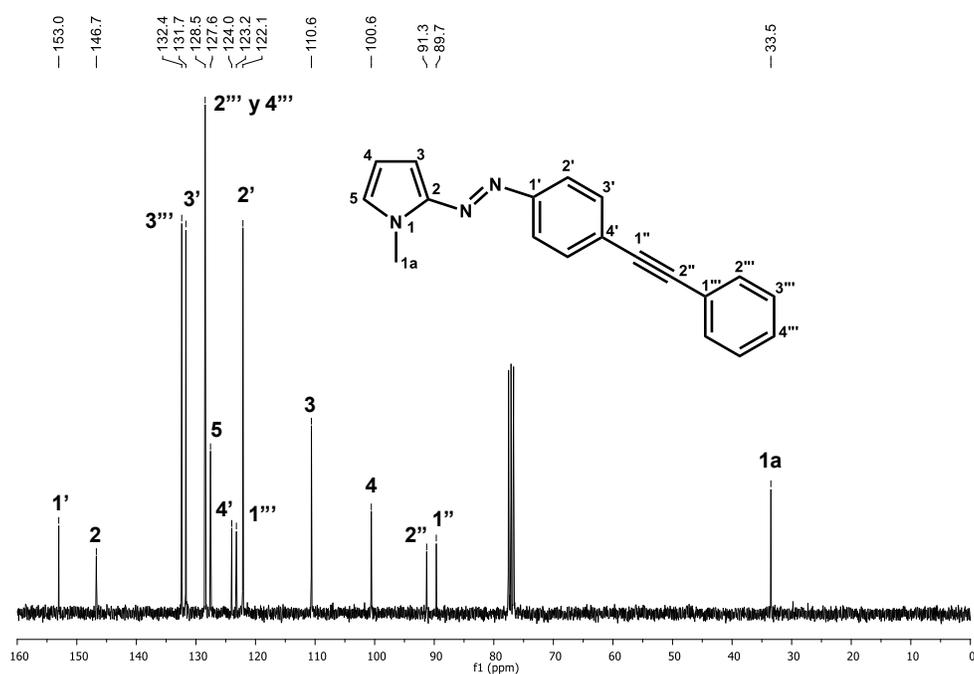
En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón (espectro 27) se observa a campo alto, en 3.99 ppm la señal que corresponde al hidrógeno H<sub>1a</sub> que integra para 3H, a campo bajo se observan en 6.36, 6.79 y 6.99 ppm las señales correspondientes a los hidrógenos H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> y H<sub>5</sub> del pirrol, mismas que integran para 1H cada una, seguidos de una señal intensa en 7.40 ppm que integra para 3H y está asignada a los hidrógenos H<sub>3'''</sub> y H<sub>4'''</sub> del anillo aromático externo; finalmente, en 7.61, 7.66 y 7.85 ppm se encuentran las señales correspondientes a los hidrógenos H<sub>2'''</sub>, H<sub>3'</sub> y H<sub>2'</sub>, respectivamente.



**Espectro 27. Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 58b.**

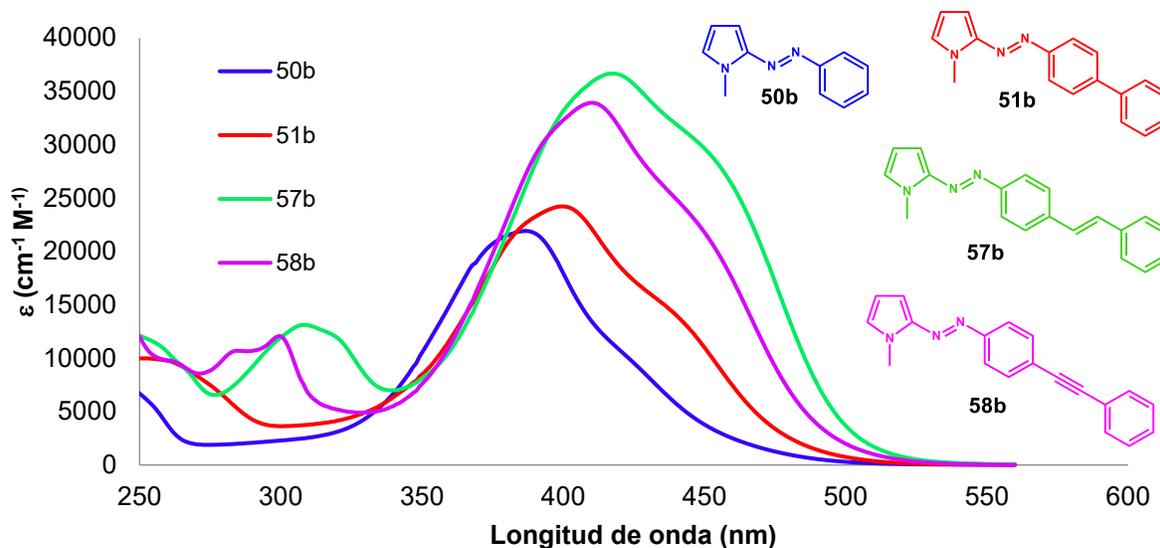
La resonancia magnética nuclear de <sup>13</sup>C (espectro 28) muestra a campo alto, en 33.5 ppm la señal correspondiente al carbono C<sub>1a</sub> del metilo unido al pirrol; posteriormente, a campo bajo aparecen las señales de los carbonos C<sub>1''</sub> y C<sub>2''</sub> del

triple enlace en 89.7 y 91.3 ppm, seguidos de los carbonos C<sub>4</sub> y C<sub>3</sub> del pirrol en 100.6 y 110.6 ppm, el C<sub>2'</sub> del anillo aromático unido al grupo azo en 122.1 ppm, el C<sub>1'''</sub> del anillo aromático externo en 123.2 ppm, el C<sub>4'</sub> del anillo aromático interno en 124.0 ppm, el C<sub>5</sub> del pirrol en 127.6 ppm, los carbonos C<sub>2'''</sub> y C<sub>4'''</sub> del anillo aromático externo aparecen en 128.5 ppm, el C<sub>3'</sub> del fenilo unido al grupo azo en 131.7 ppm, el C<sub>3'''</sub> del fenilo externo en 132.4 ppm y finalmente, en 146.7 y 153.0 ppm se encuentran los carbonos C<sub>2</sub> y C<sub>1'</sub> del pirrol y del fenilo unido al grupo azo, respectivamente.



**Espectro 28. Espectro de RMN 13C del compuesto 58b.**

Con los compuestos **57b** y **58b** caracterizados, se procedió a realizar la comparación por espectroscopia UV-Vis (espectro 29), en donde se confirma que el valor del coeficiente de absorptividad molar incrementa a medida que aumenta la conjugación en el sistema.



**Espectro 29.** Espectros de absorción UV-Vis de 50b, 51b, 57b y 58b en cloroformo. Comparación de la extensión del sistema conjugado de electrones  $\pi$ .

En cuanto al grupo espaciador entre los anillos aromáticos, se observa que la molécula con el doble enlace presenta un valor de coeficiente de absorptividad molar  $\epsilon$  mayor que su análogo con el triple enlace, debido quizás a la planaridad de este sistema, que permite un traslape más eficiente de los orbitales  $\pi$  y, por tanto, una conjugación más efectiva.

#### ESTUDIOS DE RESPUESTA ÓPTICA UV-VIS: REFERENCIA COMERCIAL Y BAND GAP ÓPTICO.

Siguiendo con los estudios de UV-Vis, y con el propósito de tener un punto de comparación con los resultados ópticos que se han obtenido en este trabajo, se eligió el naranja disperso 3 como referencia, el cual es un colorante azoico comercial que en su estructura presenta un sistema push-pull (figura 22).

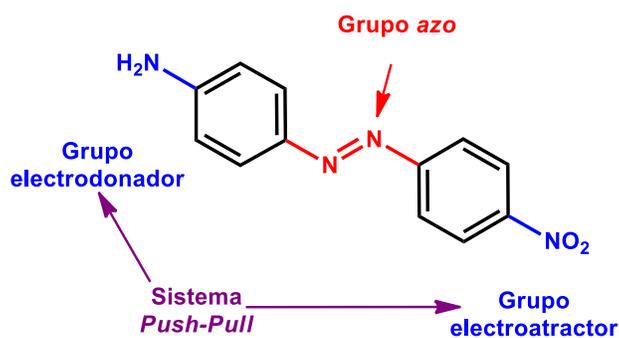
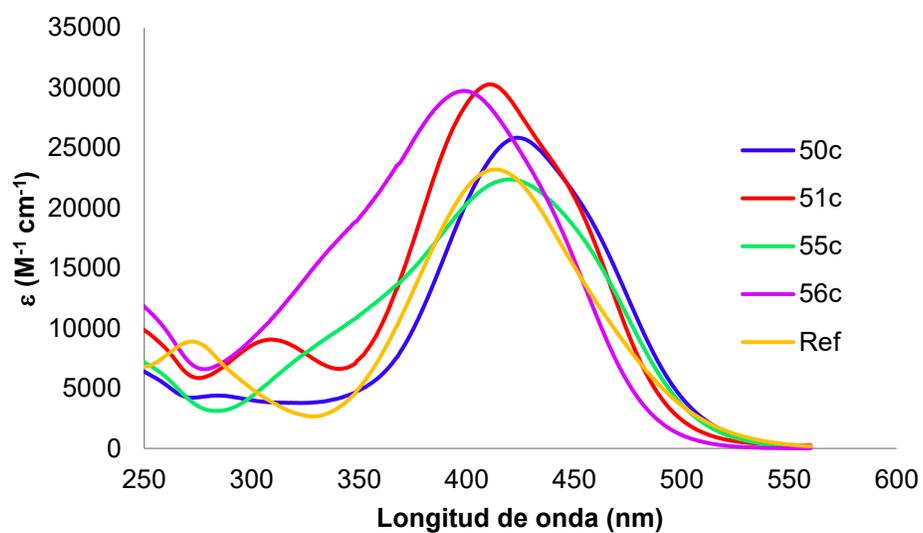
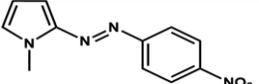
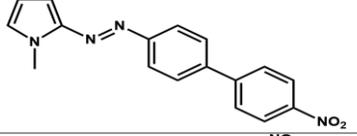
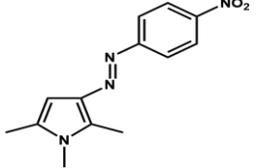
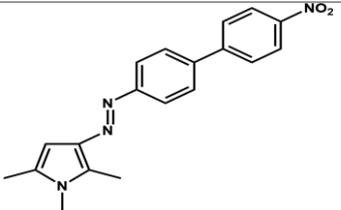
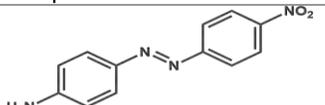


Figura 22. Naranja Disperso 3



**Espectro 30.** Espectros de absorción de los compuestos **50c**, **51c**, **55c** y **56c**. Comparación con la referencia comercial **Naranja Disperso 3**.

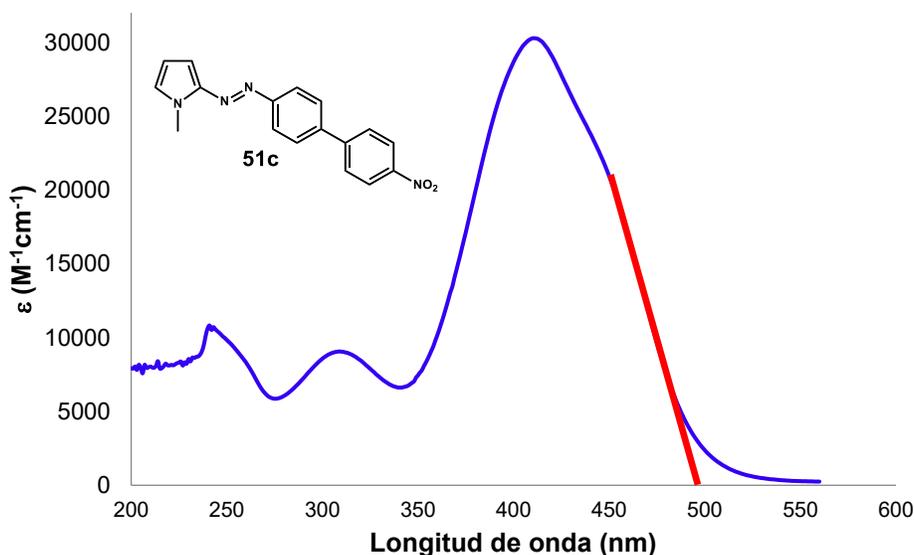
**Tabla 14.** Valores de  $\lambda_{\max}$  y  $\epsilon$  para los compuestos **50c**, **51c**, **55c** y **56c**. Comparación con la referencia comercial **Naranja Disperso 3**.

Molécula	Estructura	$\lambda_{\max}$ (nm)	$\epsilon$ (cm <sup>-1</sup> M <sup>-1</sup> )
<b>50c</b>		424	25845
<b>51c</b>		411	29848
<b>55c</b>		420	22380
<b>56c</b>		398	29736
<b>Ref</b>		413	23203

La comparación demuestra que los compuestos sintetizados efectivamente presentan el comportamiento esperado para un sistema azóico *push-pull* (espectro 30), además, se observa que los valores del coeficiente de absortividad molar son mayores al obtenido para el compuesto de referencia.

Finalmente, para concluir los estudios por espectrofotometría UV-Vis, se realizó el cálculo de band gap óptico para cada compuesto. Como se mencionó anteriormente, cuando una molécula absorbe energía, un electrón es promovido de un orbital ocupado a un orbital desocupado de mayor energía potencial y generalmente, la transición más probable se da del orbital HOMO al orbital LUMO; la energía asociada a esta transición es conocida como energía de banda prohibida o de band gap y según la literatura es posible calcular esta energía a partir del

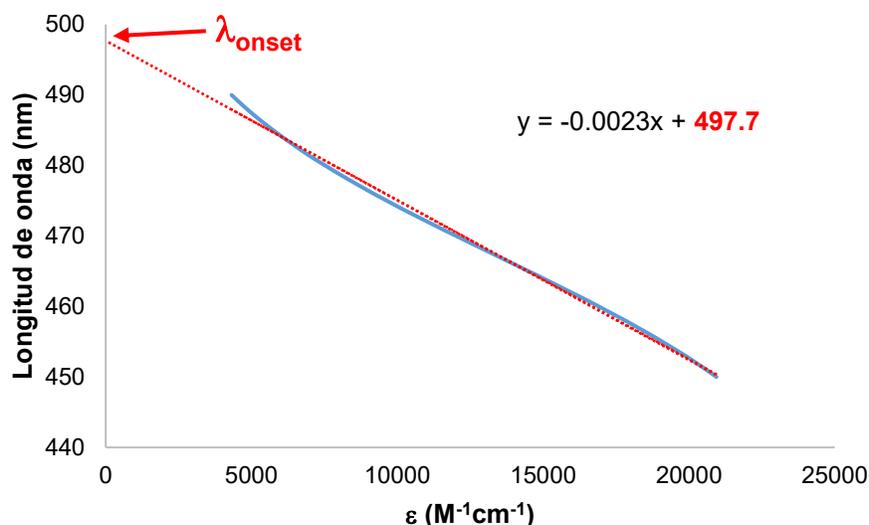
espectro de UV-Vis.<sup>83</sup> Para realizar este cálculo es necesario conocer la longitud de onda a la cual empieza a absorber el compuesto muestra ( $\lambda_{\text{onset}}$ ); una aproximación para obtener esta longitud de onda se realiza ubicando la banda de absorción menos energética (aquella que se encuentre en longitudes de onda más grandes) y trazando una tangente en la zona donde aumenta la absorbancia (espectro 31).



**Espectro 31. Espectro de absorción en cloroformo del compuesto 51c.**

Posteriormente se hace una gráfica de longitud de onda contra  $\epsilon$  donde, mediante mínimos cuadrados, es posible conocer la ordenada al origen, que sería el valor de  $\lambda_{\text{onset}}$  (gráfica 2).

<sup>83</sup> M.- M. Duvenhage, M. Ntwaeaborwa, H. G. Visser, P. J. Swarts, J. C. Swarts, H. C. Swart. *Opt. Mater.* **2015**, *42*, 193.



Gráfica 2. Cálculo de  $\lambda_{\text{onset}}$ .

Finalmente, se utiliza la ecuación que correlaciona la energía con la constante de Plank y la longitud de onda (ecuación 3) para calcular la energía de band gap. Hay que considerar que, mediante este método, el valor de band gap óptico se obtiene en joules, por lo que para expresar el resultado en electronvoltios es necesario utilizar un factor de equivalencia.

$$E = \frac{hc}{\lambda}$$

Ecuación 3. Relación de Plank

Dónde:

$$h = 6.62606876 \times 10^{-34} \text{ J s}$$

$$c = 3 \times 10^8 \text{ ms}^{-1}$$

$$\lambda = 497.7 \text{ m}$$

$$\text{Equivalencia: } 1 \text{ J} = 6.241509 \times 10^{18} \text{ eV}$$

Los valores que se obtuvieron de band gap óptico se muestran en la tabla 15. Los valores resaltados indican el valor de band gap óptico más bajo por cada familia de compuestos; en todos los casos, este valor corresponde a los compuestos sustituidos por el grupo NO<sub>2</sub>.

Tabla 15. Valores de band gap óptico en cloroformo.

Compuesto	E <sub>gap</sub> óptico (eV)
50b	2.6744
<b>50c</b>	<b>2.4421</b>
50d	2.6531
51b	2.5335
<b>51c</b>	<b>2.4929</b>
51d	2.5568
51e	2.5341
51f	2.5458
51g	2.4176
55b	2.8971
<b>55c</b>	<b>2.4340</b>
56b	2.6759
<b>56c</b>	<b>2.5422</b>
56d	2.6642

## ESTUDIOS TEÓRICOS

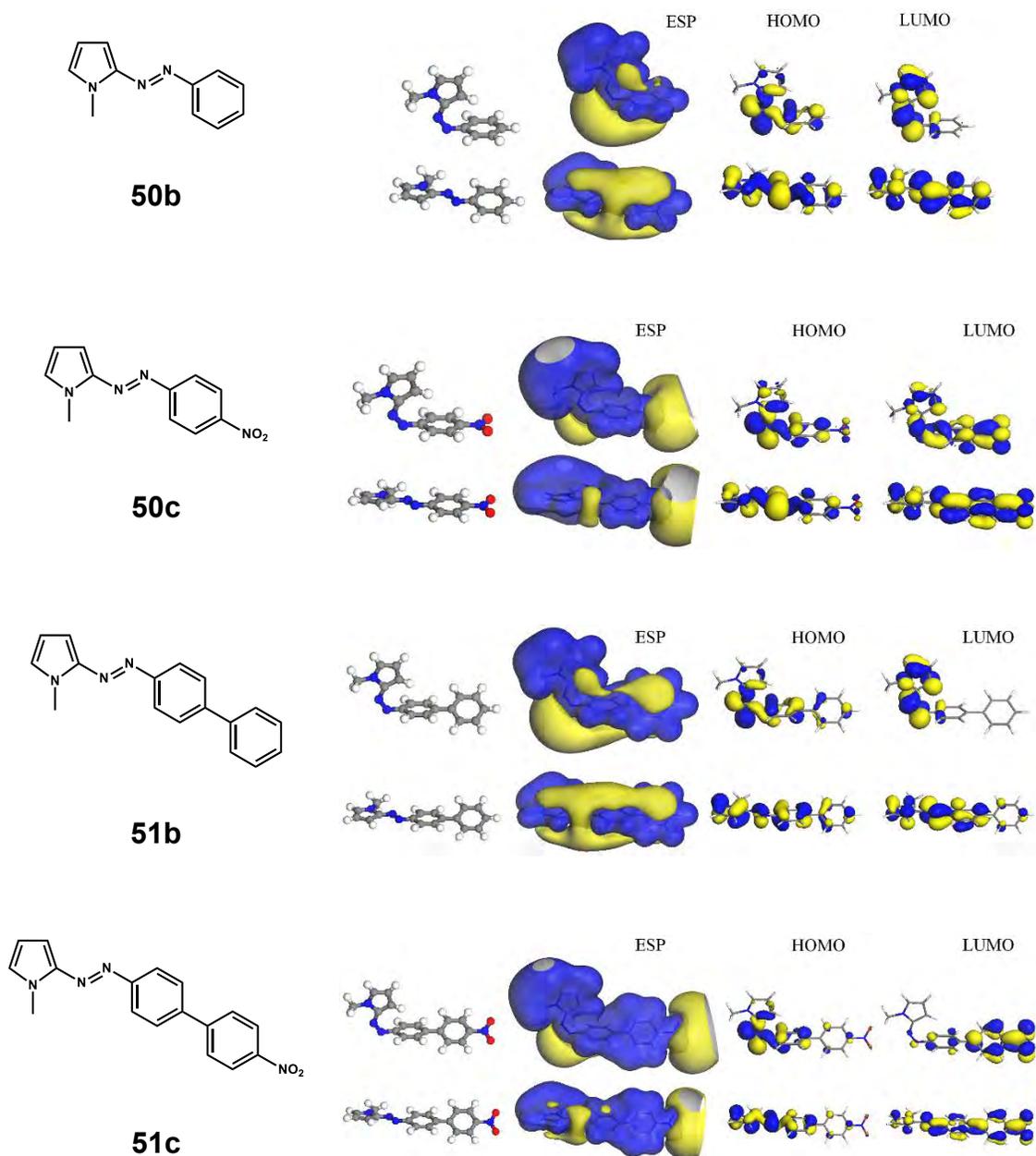
Con el propósito de profundizar más en el conocimiento de las propiedades moleculares de los compuestos sintetizados a lo largo de este trabajo, se completaron los cálculos computacionales para calcular el band gap, el momento dipolar y los gráficos moleculares de las moléculas sintetizadas. Los resultados obtenidos de band gap teórico y de momento dipolar se presentan en la tabla 16, los valores mostrados se refieren al isómero *trans* de las moléculas en cloroformo.

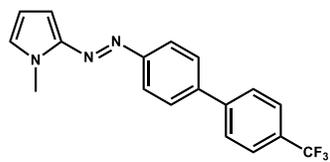
Tabla 16. Valores de band gap y momento dipolo obtenidos mediante cálculos computacionales.

Entrada	Compuesto	Sustituyente	E <sub>gap</sub> teórico (eV)	Momento Dipolo (D)
1	50b	H	2.12	3.4889
2	<b>50c</b>	<b>NO<sub>2</sub></b>	<b>1.75</b>	<b>11.2806</b>
3	50d	CF <sub>3</sub>	2.09	7.3526
4	51b	H	1.99	3.3916
5	<b>51c</b>	<b>NO<sub>2</sub></b>	<b>1.60</b>	<b>10.7009</b>
6	51d	CF <sub>3</sub>	1.98	6.9781
7	55b	H	2.27	6.3079
8	<b>55c</b>	<b>NO<sub>2</sub></b>	<b>1.70</b>	<b>15.4082</b>
9	56b	H	2.15	6.2653
10	<b>56c</b>	<b>NO<sub>2</sub></b>	<b>1.52</b>	<b>15.1214</b>
11	56d	CF <sub>3</sub>	2.09	11.0404
12	57b	H	1.728	3.1968

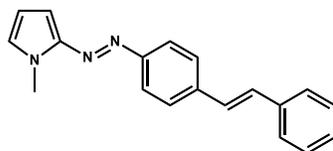
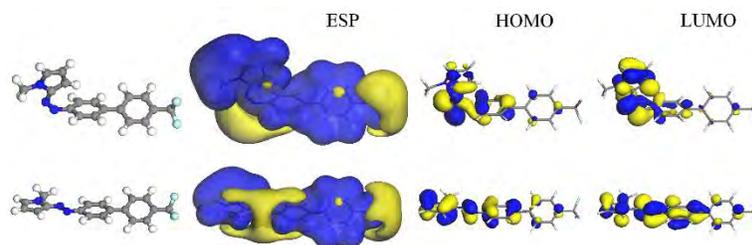
Los valores resaltados muestran los valores más bajos de band gap teórico y los valores más elevados de momento dipolar, de igual forma que sucede con el band gap óptico, corresponden a las moléculas cuyo sistema *push-pull* se completa con un sustituyente NO<sub>2</sub>.

De forma general, en las gráficas moleculares se observa que los compuestos que incluyen un sistema *push-pull* en su estructura, el orbital HOMO se encuentra mayormente sobre el anillo pirrol y el grupo azo, mientras que el orbital LUMO se encuentra principalmente sobre el fragmento bifenilo que contiene al grupo electroattractor; con esto se puede deducir una relativa eficiencia en la transferencia de carga, aun cuando las moléculas no son totalmente planas.

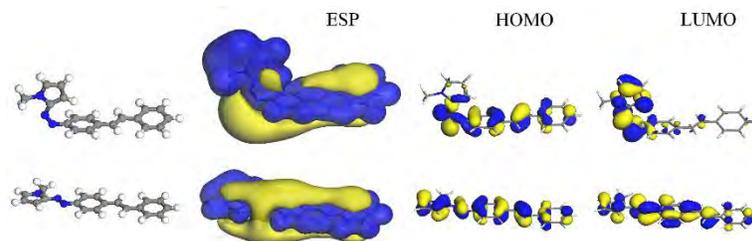




**51d**



**57b**



---

---

## CONCLUSIONES

- ❖ La estrategia de síntesis empleadas para las familias de compuestos **51(b-g)** es exitosa, lográndose obtener estos compuestos en rendimientos globales buenos, a través de una secuencia de diazotización-acoplamiento tipo Suzuki.
- ❖ La extensión en la conjugación del sistema provoca un aumento en el coeficiente de absorción molar de los compuestos.
- ❖ Los compuestos con un valor calculado mayor de momento dipolar ( $R=NO_2$ ) mediante cálculo teóricos, fueron los mismos que presentaron mayores valores de coeficiente de absorción molar, pudiendo comprobar de esta forma que, la introducción de un grupo electroattractor más fuerte en el sistema *push-pull*, favorece una mayor polarización y en consecuencia se incrementa la respuesta óptica de los compuestos.
- ❖ La introducción del sistema *push-pull* incrementa los coeficientes de absorción molar, además de provocar un desplazamiento batocrómico de la banda de absorción correspondiente a la transición electrónica  $\pi-\pi^*$ .
- ❖ La síntesis de azocompuestos con el grupo *azo* en la posición 3 del pirrol no se ve favorecida al emplear durante la reacción de diazotización el pirrol sustituido en la posición 1 con el grupo protector TIPS, debido probablemente a la poca estabilidad que éste presenta al encontrarse en condiciones ácidas; sin embargo, empleando un pirrol con las posiciones 2 y 5 bloqueadas con grupos metilo, es posible sintetizar exitosamente estas moléculas con buenos rendimientos.
- ❖ La banda de absorción correspondiente a la transición electrónica  $\pi-\pi^*$  en el espectro de absorción de los compuestos sintetizados en este trabajo presentan un desplazamiento hipsocrómico, al cambiar el grupo *azo* de la posición 2 a la posición 3 en el pirrol.

- ❖ La estrategia de síntesis empleada para el compuesto **57b** a través de una secuencia de diazotización-acoplamiento tipo Heck fue exitosa, sin embargo, no fue posible completar esta familia (compuestos **57c-d**) mediante la misma estrategia, posiblemente debido a la poca estabilidad del grupo azo a las condiciones de temperatura necesarias para la reacción de acoplamiento C-C tipo Heck.
- ❖ Los compuestos sintetizados en este trabajo presentan el comportamiento óptico esperado para azocompuestos de tipo pseudoestilbeno y presentan un incremento en su coeficiente de absorptividad molar en comparación con un azobenceno *push-pull* comercial.
- ❖ De manera general, se observa que el coeficiente de absorptividad molar ( $\epsilon$ ) de las moléculas estudiadas muestra una variación regular al incrementar la polaridad del disolvente empleado.
- ❖ De acuerdo a los estudios de agregación llevados a cabo, los azocompuestos sintetizados presentan la formación de agregados tipo J, donde las moléculas se encuentran apiladas “cabeza-cola”.
- ❖ De acuerdo a los resultados teóricos, las moléculas que presentan los mejores resultados ópticos son los compuestos **50c**, **51c** y **57c**.

---

---

## METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

Todas las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de aluminio Alugram Sil G/UV<sub>254</sub> de 0.25 mm como fase estacionaria y sistemas de hexano-acetato de etilo como fase móvil, en distintas proporciones, según la naturaleza del compuesto de interés; se emplearon como reveladores una lámpara de luz ultravioleta a una longitud de onda de 254 nm y vapores de I<sub>2</sub>.

La purificación de los productos se hizo mediante cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice (malla 70-230) o Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (activada, neutra, Brockmann I), empleando como fase móvil diferentes gradientes de hexano-acetato de etilo o hexano-diclorometano, según la polaridad de los compuestos. En algunos casos se utilizó cromatografía en placa preparativa con gel de sílice MN-Silica Gel/UV<sub>254</sub>.

### Reactivos y disolventes

Para la síntesis de los compuestos, se utilizaron reactivos marca Aldrich-Chemical Company. Los disolventes empleados se adquirieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin ningún tratamiento previo.

### Equipo

Los experimentos de irradiación por microondas se llevaron a cabo en un reactor de microondas Monowave 300 monomodal. La temperatura de reacción fue monitoreada por una sonda de temperatura (termómetro de rubí) de fibra óptica interna, protegida por borosilicato para su inmersión e insertada directamente en la mezcla de reacción. El tiempo de reacción se refiere al tiempo de espera a la temperatura marcada y no al tiempo total de irradiación. La medición de la presión, se realizó mediante un sensor hidráulico integrado en la cubierta giratoria del instrumento. Los viales Pyrex reusables se sellaron con los tapones de presión y septas de silicón con recubrimiento estándar de PTFE. El enfriamiento de la

reacción se realizó por compresión automática de aire al término del tiempo de calentamiento. La presión requerida de 6-8 bar también se utilizó para sellar neumáticamente los viales, los cuales resisten hasta 30 bar, así como para asegurar la suave liberación de la presión remanente antes de que la cubierta sea abierta.

El equipo utilizado para irradiación con energía IR se creó empleando un recipiente metálico cilíndrico en el cual se insertó una lámpara Osram (modelo de bombilla Thera-Therm, 250W, 125 V). Esta lámpara es una lámpara especial de IR de onda corta para uso en aplicaciones de cuidado corporal, con una radiación máxima a una longitud de onda de aproximadamente 1100 nm. La lámpara emite instantáneamente una salida térmica completa tan pronto es encendida. Para controlar la temperatura, se utilizó un controlador de potencia de tiempo variable Digi-Sense. Todas las reacciones se realizaron en atmósfera abierta.

Las reacciones conducidas bajo condiciones ultrasónicas fueron realizadas en un matraz, suspendido en un baño ultrasónico (Bransonic 2510R-MTH) a una frecuencia de 42 KHz y 550 W de potencia. Un controlador de potencia de tiempo variable Digi-Sense fue utilizado para controlar la temperatura.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Stuart Melting Point SMP10 y no están corregidos.

Los aparatos empleados para la obtención de los espectros de infrarrojo (IR) fueron un Perkin-Elmer 283 B ó 1420 utilizando la técnica de pastilla y un Perkin-Elmer Spectrum 100 FT-IR equipado con un accesorio de polarización ATR, donde las muestras fueron leídas en estado sólido. Las frecuencias de las bandas se reportan en  $\text{cm}^{-1}$  y los espectros se registraron en el intervalo de 4000 a  $600 \text{ cm}^{-1}$ .

Los espectros de masas se obtuvieron en dos equipos: JEOL SX 102A mediante las técnicas de impacto electrónico ( $\text{IE}^+$ ) y bombardeo rápido de átomos ( $\text{FAB}^+$ ) a un potencial de ionización de 70 eV, y AccuTOF JMS-T100LC para el análisis directo en tiempo real (DART). Los valores de las señales están expresados en unidades de masa/carga ( $m/z$ ). El análisis elemental para los átomos de carbono,

hidrógeno, nitrógeno y azufre fue obtenido en un analizador elemental Perkin Elmer 2400-35.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fueron adquiridos en un equipo Bruker Avance 300 operando a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ , se utilizó como disolvente  $\text{CDCl}_3$ ; los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm) respecto al tetrametilsilano (TMS) utilizado como referencia interna.

El análisis por difracción de rayos X se llevó a cabo en un difractómetro Brüker SMART APEX CCD, equipado con un detector de área de radiación monocromática de  $\text{K}\alpha$  (071070 Å). Las ausencias sistemáticas y estadísticas de intensidad fueron utilizadas en las determinaciones de los grupos espaciales. La resolución estructural de los compuestos se realizó por métodos directos<sup>84</sup> mediante el programa SHELXTL v6.10<sup>85</sup> y fue refinado por el método de mínimos cuadrados (Full Matrix Least-Squares F2). Las distancias interatómicas se expresan en (Å) y los ángulos en ( $^\circ$ ).

Los cálculos computacionales fueron obtenidos usando el módulo DMol3 implementado en el software *Materials Studio* 6.0 de *Accelrys Inc.*, empleando los funcionales DFT, GGA y PBE,<sup>86</sup> con corrección de Grimme con el conjunto base DNP. Los cálculos incluyen: la optimización geométrica de los isómeros *cis* y *trans* en el vacío y en cloroformo como medios, las energías de los orbitales frontera (HOMO y LUMO), la energía de banda gap obtenida de la diferencia entre las energías de los orbitales HOMO y LUMO y, finalmente, el momento dipolar. PBE es una aproximación DFT híbrida aceptable para ser utilizada en cálculos de geometría molecular y propiedades electrónicas con un pequeño bias positivo,<sup>87</sup> además usando el DNP, la exactitud usualmente se incrementa.

---

<sup>84</sup> G. Altomare, C. Cascarano, A. Giacobazzo, M. C. Burla, G. Polidori, M. Canalli. *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, 27, 435.

<sup>85</sup> M. G. Sheldrick. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, 64, 112.

<sup>86</sup> J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys Rev Lett.*, **1996**, 77, 3865.

<sup>87</sup> (a) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Account*, **2008**, 120, 215; (b) X. Xu, W. A. Goddard III, *J. Chem. Phys.*, **2004**, 121.

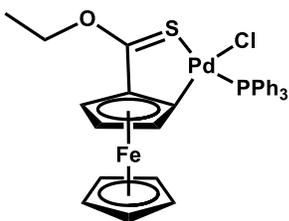
Los espectros de absorción UV-Vis fueron obtenidos a 298 K en un espectrofotómetro Varian Cary 100 UV-Vis, utilizando disolventes grado HPLC o espectrofotométrico, adquiridos en Sigma-Aldrich Co. sin tratamiento previo, y una celda de cuarzo de 1 cm. El estudio solvatocrómico se realizó usando soluciones del azocompuesto con concentraciones entre  $10^{-5}\text{M}$  y  $10^{-4}\text{M}$  en diferentes disolventes A temperatura ambiente. Los estudios de agregación se llevaron a cabo utilizando soluciones  $5 \times 10^{-5}\text{M}$  del azocompuesto a diferentes proporciones metanol:agua, de 100:0 a 20:80 a temperatura ambiente.

## METODOLOGÍA GENERAL

### Síntesis del paladaciclo 45.

El etoxiferrocenilcarbeno de partida y el subsiguiente ferrocencarbotiolato de O-etilo fueron preparados mediante las metodologías descritas en la literatura.<sup>88, 108</sup> Posteriormente, en un matraz bola se colocaron 17.2 mg de LiCl (0.40 mmol) con 65.4 mg de PdCl<sub>2</sub> (0.37 mmol) en 20 mL de MeOH; la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas hasta observar una solución homogénea de color café. Una vez formado el tetracloropaladato de litio (mezcla anterior), se adicionó éste a 100 mg del ferrocencarbotiolato de O-etilo (0.37 mmol) disuelto previamente en diclorometano y se dejó en agitación a temperatura ambiente por 3 horas hasta la formación de un precipitado color morado. Después se adicionó una solución de 106.4 mg de la trifenilfosfina en diclorometano (0.405 mmol) y se dejó en agitación por 2 horas hasta observar la aparición del complejo ciclopaladado por cromatografía en capa fina. Se filtró la mezcla sobre celita, se evaporó el disolvente y se purificó el crudo de reacción por cromatografía en columna, empleando como fase estacionaria alúmina neutra y como eluyente mezclas de hexano-diclorometano.

<sup>88</sup> López-Cortés, J. G.; Contreras de la Cruz, L. F.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, R. A.; Álvarez Toledano, C.; Rudler, H. J. *Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2229.

**1-Cloro-3-etoxi-1-trifenilfosfinoferroceno [1,2-c] [1,2] tiapaladol.**

90%, P. F. 162-164°C (dec). IR<sub>vmax</sub> (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3074, 2965, 2925 (C-H), 1475 (C=S). EM-FAB<sup>+</sup> *m/z* (rel. intensity %): 677 [M<sup>+</sup>] (5), 642 [M<sup>+</sup>-Cl] (26), 523 [M<sup>+</sup>-(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>]. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 1.54 [t, 3H, *J*= 7.2 Hz, H<sub>9</sub>], 3.88 [s, 6H, H<sub>4</sub> and H<sub>6</sub>], RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 14.3 [C<sub>9</sub>], 67.0 [C<sub>3</sub>], 70.9 [C<sub>8</sub>], 72.4 [C<sub>2</sub>]

72.9 [C<sub>6</sub>], 81.2 [C<sub>4</sub>], 89.5 [C<sub>1</sub>], 95.5 [C<sub>5</sub>], 128.3 [*J* = 10.4 Hz, C<sub>13</sub>], 130.7 [C<sub>14</sub>], 134.9 [*J* = 47.39 Hz, C<sub>11</sub>], 135.2 [*J* = 12.72, C<sub>12</sub>]. 224.2 [C<sub>7</sub>]. <sup>31</sup>P RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 35.6. Análisis elemental (%) para C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>ClFeOPdPS: calculado C 54.94, H 4.16, S 4.73; encontrado C 53.89, H 3.96, S 4.71.

**Acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura.**

En un vial de vidrio para microondas de 10 mL, se mezclaron con el yoduro de arilo (1 mmol), ácido fenilborónico (1.2 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 mmol), 5 mL de disolvente y **45** (0.1% mol). Los viales Pyrex reusables se sellaron con los tapones de presión PEEK y septas de silicón con recubrimiento estándar de PTFE. La mezcla de reacción se irradió en el equipo de microondas a diferentes tiempos, siguiendo la reacción por cromatografía de capa fina hasta la desaparición del halogenuro de arilo. Al completarse la reacción, la mezcla se extrajo con éter etílico y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida y finalmente se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando mezclas hexano-acetato de etilo en diferentes proporciones como fase móvil. La base, la cantidad de catalizador empleado, el ácido borónico y/o el yoduro de arilo pueden cambiar de acuerdo al experimento que se realice. Los productos purificados fueron identificados por medio del punto de fusión y la determinación de sus espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, los datos obtenidos son consistentes con los reportados en la literatura.<sup>67</sup>

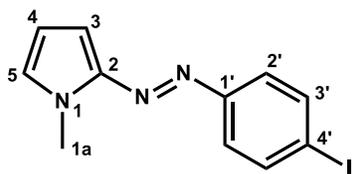
NOTA. Todos los viales y matraces utilizados en cada reacción de acoplamiento fueron meticulosamente limpiados con agua regia para evitar la presencia de residuos del catalizador de paladio.

### Síntesis de los azopirroles.

**Método A)** En un matraz bola de 100 mL se mezclaron *N*-Metilpirrol (11.2 mmol), 4-yodoanilina (11.2 mmol), HCl [1M] (10 mL, 0.01 mol) y 6 mL de metanol en agitación constante a 0°C; posteriormente, una solución acuosa de nitrito de sodio (13.4 mmol en la mínima cantidad de agua) fue adicionada gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 10 minutos a 0°C y después 10 minutos más a temperatura ambiente; se llevó a pH 10 mediante la adición de solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y posteriormente la mezcla de reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica obtenida se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, para lo cual se utilizó n-hexano como fase móvil. Dependiendo del experimento, la 4-yodoanilina y/o el *N*-metilpirrol pueden cambiar.

**Método B)** En un matraz bola de 100 mL se mezclaron 4-yodoanilina (11.2 mmol) y HCl [1M] (10 mL, 0.01 mol) a 0°C, posteriormente, una solución acuosa de nitrito de sodio (13.4 mmol en la mínima cantidad de agua) fue adicionada gota a gota. Después de 10 minutos en agitación constante a 0°C, se agregó rápidamente una mezcla de *N*-Metilpirrol (11.2 mmol), piridina (33.6 mmol) y 5 mL de metanol, se dejó reaccionar por 30 a 0°C y después 30 minutos más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se llevó a pH 10 mediante la adición de solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y posteriormente se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica obtenida se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, para lo cual se utilizó n-hexano como fase móvil. Dependiendo del experimento, la 4-yodoanilina y/o el *N*-metilpirrol pueden cambiar.

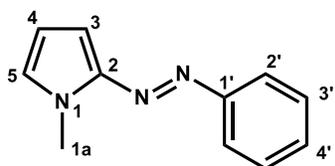
### *N*-Metil-2-(4'-yodofenilazo)-pirrol



80%, P.f. 97°C. IR<sub>vmax</sub> (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2923, 2851, 2693, 2551, 2390 (C-H), 1343 (C=C). EM-EI *m/z*: 311[M<sup>+</sup>], 232 [M<sup>+</sup>- CH<sub>3</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>], 203 [M<sup>+</sup>- CH<sub>3</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>], 108 [M<sup>+</sup>- C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>I], 93 [M<sup>+</sup>- NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>I], 80 [M<sup>+</sup>- N<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>I]. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm):

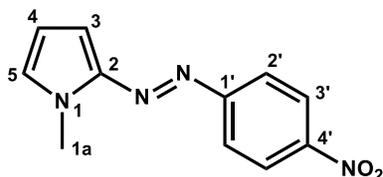
$\delta$  3.93 [s, 3H, H<sub>1</sub>], 6.29 [m, 1H, H<sub>3</sub>], 6.72 [m, 1H, H<sub>4</sub>], 6.94 [m, 1H, H<sub>5</sub>], 7.65 [dd, 4H,  $J=8.7$ Hz, H<sub>7</sub> and H<sub>8</sub>]. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  33.5 [C<sub>1</sub>], 95.1 [C<sub>9</sub>], 100.7 [C<sub>4</sub>], 110.6 [C<sub>3</sub>], 123.7 [C<sub>7</sub>], 127.6 [C<sub>5</sub>], 138.1 [C<sub>8</sub>], 146.4 [C<sub>2</sub>], 153.0 [C<sub>6</sub>]. EM-AR (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>: calculado 310.9919, encontrado 310.9923, error (ppm) +1.1.

## 2-(Fenilazo)-*N*-metilpirrol



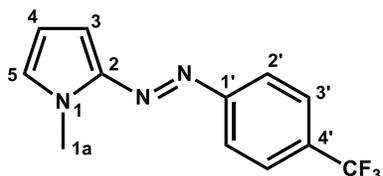
87%, líquido a temperatura ambiente. La espectroscopía concuerda con lo descrito en la literatura.<sup>89</sup>

## *N*-Metil-2-(4'-nitrofenilazo)-pirrol



62%, P.f. 142°C (Lit. 124 - 125°C). La espectroscopía concuerda con lo descrito en la literatura.<sup>90</sup>

## *N*-Metil-2-(4'-trifluorofenilazo)-pirrol

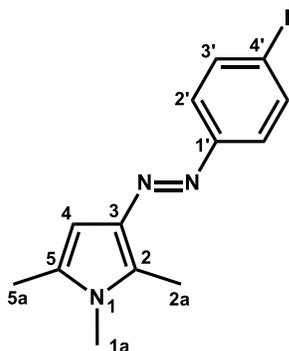


68%, PF 57°C. IR<sub>vmax</sub> (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3144, 3126, 2920, 2626 (C-H), 1608 (C=C), 1094 (C-F). EM-DART  $m/z$ : 254 [M + 1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  3.97 [s, 3H, H<sub>1</sub>], 6.33 [dd, 1H,  $J=2.7$ Hz, H<sub>3</sub>], 6.77 [dd, 1H,  $J=1.5$ Hz, H<sub>4</sub>],

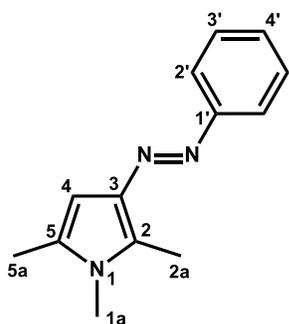
7.00 [s, 1H, H<sub>5</sub>], 7.78 [dd, 4H,  $J=8.4$ Hz, H<sub>7</sub> and H<sub>8</sub>]. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  33.6 [C<sub>1</sub>], 101.3 [C<sub>4</sub>], 110.9 [C<sub>3</sub>], 122.1 [C<sub>7</sub>], 124.2 [q,  $J_{C-F}=270$ Hz, C<sub>10</sub>], 126.2 [q,  $J_{C-F}=3.75$ Hz, C<sub>8</sub>], 128.3 [C<sub>5</sub>], 130.4 [q,  $J_{C-F}=32.25$ Hz, C<sub>9</sub>], 146.6 [C<sub>2</sub>], 155.7 [C<sub>6</sub>]. EM-AR (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>: calculado 254.09051, encontrado 254.08993.

<sup>89</sup> H. Rapoport, M. Look, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4605.

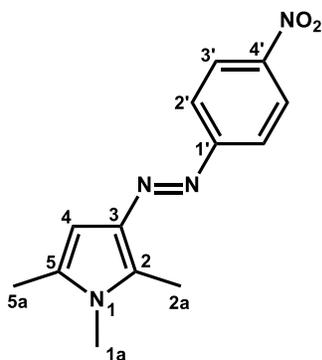
<sup>90</sup> A. Quilico, *Atti della Accademia Nazionale dei Lincei, Classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali*, Rendicoti 1931, **V13**, 377.

**1,2,5-trimetil-3-(4'-Yodofenilazo)-pirrol**

60%, PF 123°C. IR<sub>vmax</sub> (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3117, 3062, 3044, 2934, 2913 (C-H), 1727, 1664, 1581, 1531 (C=C). EM-DART *m/z*: 340 [M + 1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 2.22 [s, 3H, H<sub>7</sub>], 2.55 [s, 3H, H<sub>6</sub>], 3.44 [s, 3H, H<sub>1</sub>], 6.27 [s, 1H, H<sub>4</sub>], 7.63 [dd, 4H, *J*=9Hz, H<sub>9</sub> and H<sub>10</sub>]. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 9.9 [C<sub>7</sub>], 12.5 [C<sub>6</sub>], 30.4 [C<sub>1</sub>], 93.7 [C<sub>11</sub>], 95.4 [C<sub>4</sub>], 123.6 [C<sub>9</sub>], 131.0 [C<sub>5</sub>], 137.9 [C<sub>10</sub>], 140.0 [C<sub>2</sub>], 153.3 [C<sub>8</sub>]. EM-AR (ESI<sup>+</sup>) *m/z* para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>I<sub>1</sub>N<sub>3</sub>: calculado 340.03106, encontrado 340.03116.

**3-(Fenilazo)-1,2,5-trimetilpirrol**

95%, PF 95°C. IR<sub>vmax</sub> (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3070, 3033, 2979, 2936, 2912, 2851 (C-H), 1531 (C=C). EM-DART *m/z*: 214 [M + 1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 2.26 [s, 3H, H<sub>7</sub>], 2.61 [s, 3H, H<sub>6</sub>], 3.48 [s, 3H, H<sub>1</sub>], 6.31 [s, 1H, H<sub>4</sub>], 7.31-7.35 [m, 1H, H<sub>11</sub>], 7.43-7.82 [m, 4H, H<sub>9</sub> and H<sub>10</sub>]. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 9.9 [C<sub>7</sub>], 12.5 [C<sub>6</sub>], 30.3 [C<sub>1</sub>], 95.2 [C<sub>4</sub>], 121.7 [C<sub>9</sub>], 128.3 [C<sub>11</sub>], 128.8 [C<sub>10</sub>], 130.5 [C<sub>5</sub>], 135.9 [C<sub>2</sub>], 140.0 [C<sub>3</sub>], 154.0 [C<sub>8</sub>]. EM-AR (ESI<sup>+</sup>) *m/z* for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>: calculado 214.13442, encontrado 214.13388.

**3-(4'-Nitrofenilazo)-1,2,5-trimetilpirrol**

16%, PF 163°C (dec). IR<sub>vmax</sub> (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3098, 2936, 2916, 2850 (C-H), 1601, 1585 (C=C), 1507 (NO<sub>2</sub>). EM-DART *m/z*: 259 [M + 1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 2.24 [s, 3H, H<sub>7</sub>], 2.59 [s, 3H, H<sub>6</sub>], 3.48 [s, 3H, H<sub>1</sub>], 6.28 [s, 1H, H<sub>4</sub>], 8.05 [dd, 4H, *J*=9Hz, H<sub>9</sub> and H<sub>10</sub>]. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 10.0 [C<sub>7</sub>], 12.4 [C<sub>6</sub>], 30.5 [C<sub>1</sub>], 95.6 [C<sub>4</sub>], 122.1 [C<sub>9</sub>], 124.6 [C<sub>10</sub>], 131.9 [C<sub>8</sub>], 139.2 [C<sub>5</sub>], 141.1 [C<sub>2</sub>], 146.7 [C<sub>3</sub>], 157.9

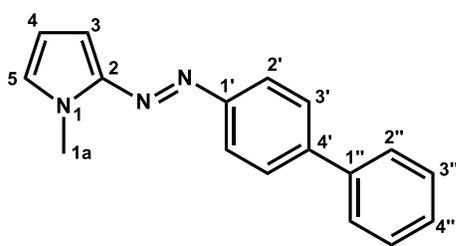
[C<sub>11</sub>]. EM-AR (ESI<sup>+</sup>) *m/z* para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>: calculado 259.11950, encontrado 259.11862.

### Síntesis de los bifenilazopirroles.

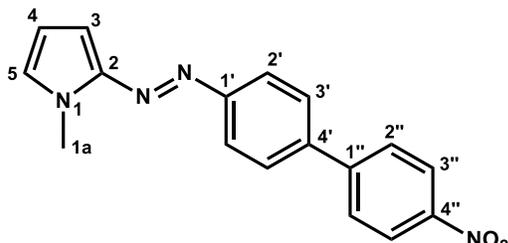
En un vial de vidrio para microondas de 10 mL, se mezclaron **50a** (1mmol), ácido fenilborónico (1.2 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 mmol), 5 mL de metanol como disolvente y **45** (0.1% mol). Los viales Pyrex reusables se sellaron con los tapones de presión PEEK y septas de silicón con recubrimiento estándar de PTFE. La mezcla de reacción se irradió en el equipo de microondas a diferentes tiempos, siguiendo la reacción por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de **50a**. Al completarse la reacción, la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida y finalmente se purificó por cromatografía en columna flash de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, empleando una mezcla hexano-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 90:10 como fase móvil. Dependiendo del experimento, **50a** y/o el ácido borónico pueden cambiar.

NOTA. Todos los viales y matraces utilizados en cada reacción de acoplamiento fueron meticulosamente limpiados con agua regia para evitar la presencia de residuos del catalizador de paladio.

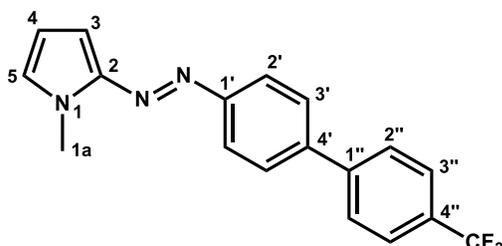
### 2-(4'-Bifenilazo)-N-metilpirrol



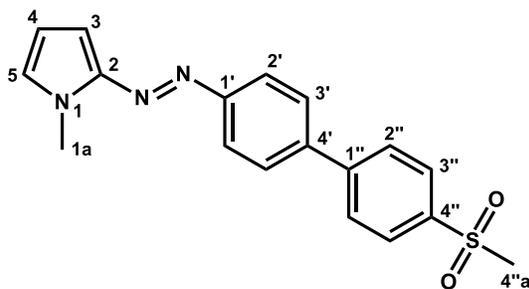
98%, PF 92°C. IR<sub>vmax</sub> (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3054, 3031, 2951 (C-H), 1496 (C=C). EM-EI *m/z*: 261 [M<sup>+</sup>], 181 [M<sup>+</sup>- CH<sub>3</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>], 152 [M<sup>+</sup>- CH<sub>3</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>], 108 [M<sup>+</sup>- (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>], 80 [M<sup>+</sup>- N<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>]. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 3.97 [s, 3H, H<sub>1</sub>], 6.30 [dd, 1H, *J*=2.6Hz, H<sub>3</sub>], 6.73 [dd, 1H, *J*= 1.5Hz, H<sub>4</sub>], 6.93-6.95 [m, 1H, H<sub>5</sub>], 7.36-7.38 [m 1H, H<sub>13</sub>], 7.43-7.48 [m, 2H, H<sub>12</sub>], 7.62-7.68 [m, 4H, H<sub>8</sub> and H<sub>11</sub>], 7.87-7.90 [m, 2H, H<sub>7</sub>]. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 33.5 [C<sub>1</sub>], 100.0 [C<sub>4</sub>], 110.3 [C<sub>3</sub>], 122.5 [C<sub>5</sub>], 127.1 [C<sub>8</sub> and C<sub>11</sub>], 127.7 [C<sub>13</sub>], 128.9 [C<sub>7</sub> and C<sub>12</sub>], 140.5 [C<sub>10</sub>], 142.0 [C<sub>9</sub>], 146.7 [C<sub>5</sub>], 152.8 [C<sub>6</sub>]. EM-AR (ESI<sup>+</sup>) *m/z* para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>: calculado 262.13442, encontrado 262.13408.

**2-(4'-(4''-Nitro)-bifenilazo)-N-metilpirrol**

94%, PF 136°C. IR<sub>vmax</sub> (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3112, 3076, 2923, 2851 (C-H), 1591 (C=C), 1506 (NO<sub>2</sub>). EM-EI *m/z*: 306[M<sup>+</sup>], 227[M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>], 152 [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>], 108 [M<sup>+</sup>- (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>], 80 [M<sup>+</sup>- N<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>]. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 3.99 [s, 3H, H<sub>1</sub>], 6.33 [dd, 1H, *J* = 2.7Hz, H<sub>3</sub>], 6.76 [dd, 1H, *J* = 1.8Hz, H<sub>4</sub>], 6.98-6.99 [m, 1H, H<sub>5</sub>], 7.81 [dd, 4H, *J* = 8.7Hz, H<sub>7</sub> and H<sub>8</sub>], 8.04 [dd, 4H, *J* = 8.7Hz, H<sub>11</sub> and H<sub>12</sub>]. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 33.5 [C<sub>1</sub>], 100.7 [C<sub>4</sub>], 110.7 [C<sub>3</sub>], 122.8 [C<sub>7</sub>], 124.2 [C<sub>12</sub>], 127.7 [C<sub>11</sub>], 128.1 [C<sub>8</sub>], 128.4 [C<sub>2</sub>], 139.1 [C<sub>5</sub>], 146.7 [C<sub>6</sub>], 146.8 [C<sub>9</sub>], 147.2 [C<sub>13</sub>], 153.9 [C<sub>10</sub>]. EM-AR (FAB<sup>+</sup>) *m/z* para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>: calculado 306.1117, encontrado 306.1115, error (ppm) -0.6.

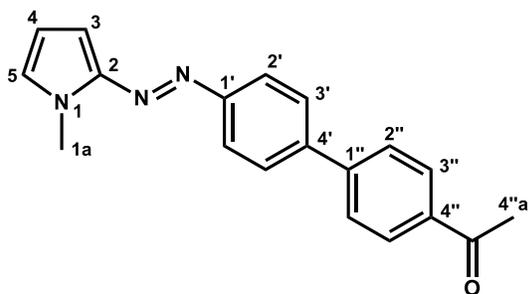
**2-(4'-(4''-Trifluoro)-bifenilazo)-N-metilpirrol**

96%, PF 123°C. IR<sub>vmax</sub> (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3116, 2956, 2926, 2858 (C-H), 1727, 1612, 1493 (C=C), 1110 (C-F). EM-EI *m/z*: 329 [M<sup>+</sup>], 250 [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>], 236 [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N], 221 [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>], 108 [M<sup>+</sup>- (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>], 80 [M<sup>+</sup>- N<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>]. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 3.98 [s, 3H, H<sub>1</sub>], 6.32 [s, 1H, H<sub>3</sub>], 6.75 [d, 1H, 6.75Hz, H<sub>4</sub>], 6.96 [s, 1H, H<sub>5</sub>], 7.67-7.91 [m, 8H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>11</sub> and H<sub>12</sub>]. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 33.5 [C<sub>1</sub>], 100.4 [C<sub>4</sub>], 110.5 [C<sub>3</sub>], 122.7 [C<sub>7</sub>], 124.3 [q, *J*<sub>C-F</sub> = 270Hz, C<sub>14</sub>], 125.8 [q, *J*<sub>C-F</sub> = 3.75Hz, C<sub>12</sub>], 127.3 [C<sub>5</sub>], 127.4 [C<sub>11</sub>], 127.9 [C<sub>8</sub>], 129.5 [q, *J*<sub>C-F</sub> = 32.25Hz, C<sub>13</sub>], 140.3 [C<sub>2</sub>], 144.0 [C<sub>6</sub>], 146.7 [C<sub>9</sub>], 153.4 [C<sub>10</sub>]. EM-AR (ESI<sup>+</sup>) *m/z* para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>: calculado 330.12181, encontrado 330.12167.

**2-(4'-(4''-Metansulfonil)-bifenilazo)-N-metilpirrol**

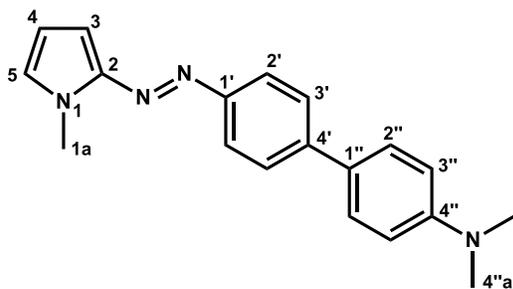
96%, PF 153°C. IR<sub>vmax</sub> (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3123, 3062, 3025, 3005, 2956, 2923, 2851 (C-H), 1727, 1592, 1498 (C=C), 1325, 1299, 1148 (RSO<sub>2</sub>R'). EM-EI *m/z*: 339 [M<sup>+</sup>], 260 [M<sup>+</sup>- CH<sub>3</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>], 231[M<sup>+</sup>- CH<sub>3</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>], 142 [M<sup>+</sup>-

CH<sub>3</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>], 108 [M<sup>+</sup>- (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], 80 [M<sup>+</sup>- N<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub> SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 3.11 [s, 3H, H<sub>14</sub>], 3.99 [s, 3H, H<sub>1</sub>], 6.32 [s, 1H, H<sub>3</sub>], 6.75 [d, 1H, *J*= 3.3Hz, H<sub>4</sub>], 6.99 [s, 1H, H<sub>5</sub>], 7.81 [dd, 4H, *J*= 8.1Hz, H<sub>7</sub> and H<sub>8</sub>], 7.92 [dd, 4H, *J*= 8.1Hz, H<sub>11</sub> and H<sub>12</sub>]. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 33.5 [C<sub>1</sub>], 44.7 [C<sub>14</sub>], 100.6 [C<sub>4</sub>], 110.6 [C<sub>3</sub>], 122.7 [C<sub>7</sub>], 127.7 [C<sub>2</sub>], 127.9 [C<sub>12</sub>], 128.0 [C<sub>11</sub>], 128.0 [C<sub>8</sub>], 139.2 [C<sub>5</sub>], 139.4 [C<sub>6</sub>], 145.9 [C<sub>9</sub>], 146.7 [C<sub>13</sub>], 153.7 [C<sub>10</sub>]. EM-AR (ESI<sup>+</sup>) *m/z* para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>1</sub>: calculado 340.11197, encontrado 340.11139.

**2-(4'-(4''-Acetil)-bifenilazo)-N-metilpirrol**

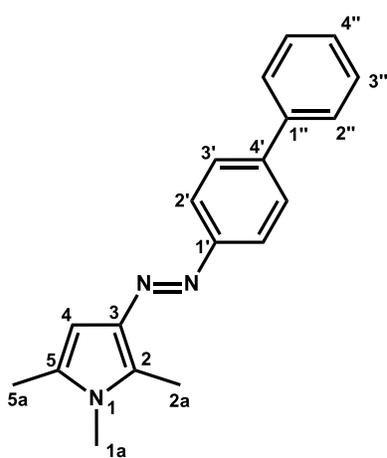
89%, PF 149°C. IR<sub>vmax</sub> (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3334, 3121, 3106, 2995, 2919, 2850 (C-H), 1672 (C=O), 1599 (C=C). EM-EI *m/z*: 303 [M<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 2.55 [s, 3H, H<sub>15</sub>], 3.89 [s, 3H, H<sub>1</sub>], 6.23 [s, 1H, H<sub>3</sub>], 6.67 [s, 1H, H<sub>4</sub>], 6.88 [s, 1H, H<sub>5</sub>],

7.64-7.96 [m, 8H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>11</sub> and H<sub>12</sub>]. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 26.7 [C<sub>15</sub>], 33.5 [C<sub>1</sub>], 100.4 [C<sub>4</sub>], 110.5 [C<sub>3</sub>], 122.6 [C<sub>8</sub>], 127.4 [C<sub>12</sub>], 127.6 [C<sub>5</sub>], 127.9 [C<sub>11</sub>], 129.0 [C<sub>7</sub>], 136.0 [C<sub>2</sub>], 140.4 [C<sub>6</sub>], 145.0 [C<sub>9</sub>], 146.7 [C<sub>13</sub>], 153.5 [C<sub>10</sub>], 197.7 [C<sub>14</sub>]. EM-AR (ESI<sup>+</sup>) *m/z* para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>: calculado 304.14499, encontrado 304.14509.

**2-(4'-(4''-Dimetilamino)-bifenilazo)-N-metilpirrol**

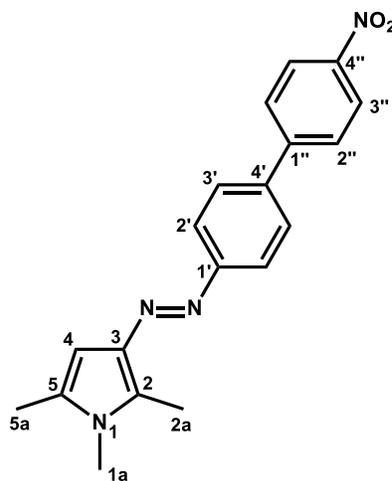
98%, PF 169°C. IR<sub>vmax</sub> (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3121, 2919, 2850, 2803 (C-H), 1734, 1665, 1604, 1588 (C=C), 1349 (ArNR<sub>2</sub>). EM-EI *m/z*: 304 [M<sup>+</sup>], 225 [M<sup>+</sup>- CH<sub>3</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>], 211 [M<sup>+</sup>- CH<sub>3</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N], 196 [M<sup>+</sup>- CH<sub>3</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>], 152 [M<sup>+</sup>-

CH<sub>3</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 108 [M<sup>+</sup>- (C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub> N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 80 [M<sup>+</sup>- N<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub> N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 2.98 [s, 6H, H<sub>14</sub>], 3.94 [s, 3H, H<sub>1</sub>], 6.28 [s, 1H, H<sub>3</sub>], 6.70 [s, 1H, H<sub>4</sub>], 6.90 [s, 1H, H<sub>5</sub>], 7.17 [dd, 4H, *J*= 7.8Hz, H<sub>7</sub> and H<sub>8</sub>], 7.74 [dd, 4H, *J*= 7.5Hz H<sub>11</sub> and H<sub>12</sub>]. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 33.4 [C<sub>1</sub>], 40.6 [C<sub>14</sub>], 99.6 [C<sub>4</sub>], 110.2 [C<sub>3</sub>], 112.8 [C<sub>12</sub>], 122.6 [C<sub>7</sub>], 126.5 [C<sub>11</sub>], 127.7 [C<sub>8</sub>], 128.1 [C<sub>5</sub>], 142.2 [C<sub>10</sub>], 146.7 [C<sub>2</sub>], 150.2 [C<sub>9</sub>], 152.0 [C<sub>13</sub>]. EM-AR (ESI<sup>+</sup>) *m/z* para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>: calculado 305.17662, encontrado 305.17759.

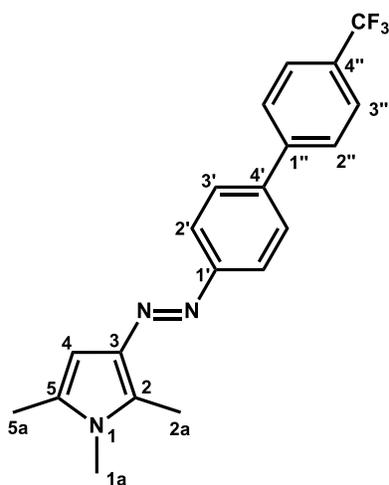
**3-(4'-Bifenilazo)-1,2,5-trimetilpirrol**

95%, PF 178°C. IR<sub>vmax</sub> (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3061, 3032, 2918, 2851 (C-H), 1729 (C=C). EM-DART *m/z*: 290 [M + 1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 2.16 [s, 3H, H<sub>7</sub>], 2.51 [s, 3H, H<sub>6</sub>], 3.36 [s, 3H, H<sub>1</sub>], 6.25 [s, 1H, H<sub>4</sub>], 7.25-7.30 [m, 1H, H<sub>15</sub>], 7.35-7.81 [m, 8H, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>13</sub> and H<sub>14</sub>]. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 9.8 [C<sub>7</sub>], 12.4 [C<sub>6</sub>], 30.2 [C<sub>1</sub>], 95.3 [C<sub>4</sub>], 122.11 [C<sub>13</sub>], 127.0 [C<sub>10</sub>], 127.3 [C<sub>15</sub>], 127.5 [C<sub>14</sub>], 128.7 [C<sub>9</sub>], 130.6 [C<sub>5</sub>], 136.0 [C<sub>2</sub>], 140.1 [C<sub>3</sub>], 140.7 [C<sub>11</sub>], 140.8 [C<sub>12</sub>], 153.1 [C<sub>8</sub>]. EM-AR (ESI<sup>+</sup>) *m/z* para

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>: calculado 290.16572, encontrado 290.16520.

**3-(4'-(4''-Nitro)-bifenilazo)-1,2,5-trimetilpirrol**

64%, PF 197°C (dec). IR<sub>vmax</sub> (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3060, 2920, 2851 (C-H), 1591(C=C), 1509 (NO<sub>2</sub>). EM-DART *m/z*: 335 [M + 1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 2.28 [s, 3H, H<sub>7</sub>], 2.63 [s, 3H, H<sub>6</sub>], 3.51 [s, 3H, H<sub>1</sub>], 6.33 [s, 1H, H<sub>4</sub>], 7.82 [dd, 4H, *J*= 9Hz, H<sub>9</sub> and H<sub>10</sub>], 8.07 [dd, 4H, *J*= 9Hz, H<sub>13</sub> and H<sub>14</sub>]. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 10.0 [C<sub>7</sub>], 12.5 [C<sub>6</sub>], 30.4 [C<sub>1</sub>], 95.4 [C<sub>4</sub>], 122.5 [C<sub>9</sub>], 124.2 [C<sub>14</sub>], 127.6 [C<sub>13</sub>], 127.9 [C<sub>10</sub>], 131.0 [C<sub>5</sub>], 136.9 [C<sub>2</sub>], 138.1 [C<sub>3</sub>], 140.4 [C<sub>6</sub>], 147.0 [C<sub>11</sub>], 147.2 [C<sub>15</sub>], 154.3 [C<sub>12</sub>]. EM-AR (ESI<sup>+</sup>) *m/z* para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: calculado 335.15080, encontrado 335.15009.

**3-(4'-(4''-Trifluoro)-bifenilazo)-1,2,5-trimetilpirrol**

70%, PF 175°C. IR<sub>vmax</sub> (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3075, 3033, 2919, 2851 (C-H), 1733, 1662, 1612, 1534 (C=C), 1108 (C-F). EM-DART *m/z*: 358 [M + 1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 2.23 [s, 3H, H<sub>7</sub>], 2.58 [s, 3H, H<sub>6</sub>], 3.45 [s, 3H, H<sub>1</sub>], 6.31 [s, 1H, H<sub>4</sub>], 7.64-7.88 [m, 8H, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>13</sub> and H<sub>14</sub>]. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 9.8 [C<sub>7</sub>], 12.4 [C<sub>6</sub>], 30.2 [C<sub>1</sub>], 95.4 [C<sub>4</sub>], 122.3 [C<sub>9</sub>], 124.3 [q, *J*<sub>C-F</sub>= 270Hz, C<sub>16</sub>], 125.7 [m, C<sub>14</sub>], 127.2 [C<sub>13</sub>], 127.7 [C<sub>10</sub>], 129.2 [q, *J*<sub>C-F</sub>= 32.25Hz, C<sub>15</sub>], 130.8 [C<sub>5</sub>], 136.4 [C<sub>2</sub>], 139.2 [C<sub>8</sub>], 140.3 [C<sub>3</sub>], 144.3 [C<sub>11</sub>], 153.8 [C<sub>12</sub>]. EM-AR (ESI<sup>+</sup>) *m/z* para C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>: calculado 358.15311, encontrado 358.15252.

### Acoplamiento C-C Mizoroki-Heck.

En un vial de vidrio para microondas de 10 mL, se mezclaron 4-yodotolueno (1mmol), estireno (1.2 mmol), trietilamina (1.2 mmol) y 4 mL de DMF como disolvente, posteriormente, una solución del complejo **59** (0.1%) en 1 mL de DMF fue añadida. Los viales Pyrex reusables se sellaron con los tapones de presión PEEK y septas de silicón con recubrimiento estándar de PTFE. La mezcla de reacción se irradió en el equipo de microondas a diferentes tiempos, siguiendo la reacción por cromatografía de capa fina hasta la desaparición del 4-yodotolueno. Al completarse la reacción, la mezcla se extrajo con éter etílico y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida y finalmente se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando hexano como fase móvil. La cantidad de catalizador empleado puede cambiar de acuerdo al experimento que se realice. El producto purificado fue identificado por medio del punto de fusión y la determinación de sus espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, los datos obtenidos son consistentes con los reportados en la literatura.<sup>91</sup>

NOTA. Todos los viales y matraces utilizados en cada reacción de acoplamiento fueron meticulosamente limpiados con agua regia para evitar la presencia de residuos del catalizador de paladio.

### Síntesis de **57b**.

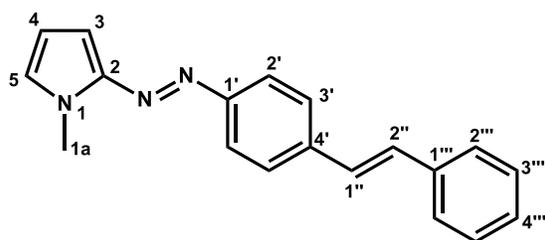
En un vial de vidrio para microondas de 10 mL, se mezclaron **50a** (1mmol), estireno (1.2 mmol), trietilamina (1.2 mmol) y 4 mL de DMF como disolvente; posteriormente, una solución del complejo **59** (0.1%) en 1 mL de DMF fue añadida). Los viales Pyrex reusables se sellaron con los tapones de presión PEEK y septas de silicón con recubrimiento estándar de PTFE. La mezcla de reacción se irradió en el equipo de microondas a diferentes tiempos, siguiendo la reacción por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de **50a**. Al completarse la reacción, la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se eliminó el disolvente de la mezcla de

<sup>91</sup> Y.- M.Liu, Y.-C. Lin, W.-C. Chen, J.-H. Cheng, Y.-L. Chen, G. P. A. Yap, S.-S. Sun, T.-G. Ong, *Dalton Trans.*, 2012, **41**, 7382.

reacción a presión reducida y finalmente se purificó por cromatografía en columna flash de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, empleando una mezcla hexano-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 90:10 como fase móvil.

NOTA. Todos los viales y matraces utilizados en cada reacción de acoplamiento fueron meticulosamente limpiados con agua regia para evitar la presencia de residuos del catalizador de paladio.

### 57b



66%, PF 186 °C. IR<sub>vmax</sub> (ATR, cm<sup>-1</sup>): 2954, 2922, 2852(C-H), 1596 (C=C), 1357 (N=N). EM-DART *m/z*: 288 [M + 1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 3.93 [s, 3H, H<sub>1a</sub>], 6.29 [s, 1H, H<sub>3</sub>], 6.72 [s, 1H, H<sub>4</sub>], 6.91 [s,

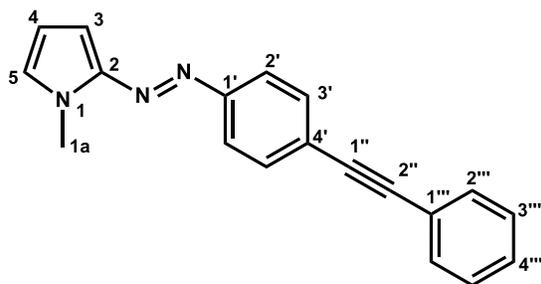
1H, H<sub>5</sub>], 7.14 [s, 2H, H<sub>1''</sub> y H<sub>2''</sub>], 7.22 [m, 1H, H<sub>15</sub>], 7.34 [m, 2H, H<sub>3''</sub>], 7.52 [m, 2H, H<sub>2''</sub>], 7.57 [m, 2H, H<sub>3'</sub>], 7.80 [m, 2H, H<sub>2'</sub>]. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 33.5 [C<sub>1a</sub>], 100.1 [C<sub>4</sub>], 110.4 [C<sub>3</sub>], 122.6 [C<sub>2'</sub>], 126.6 [C<sub>2''</sub>], 127.1 [C<sub>5</sub>], 127.2 [C<sub>3'</sub>], 127.9 [C<sub>4''</sub>], 128.2 [C<sub>2''</sub>], 128.8 [C<sub>3''</sub>], 129.5 [C<sub>1''</sub>], 137.3 [C<sub>1''</sub>], 138.4 [C<sub>4'</sub>], 146.8 [C<sub>2</sub>], 153.0 [C<sub>1'</sub>].

### Acoplamiento C-C Sonogashira. Síntesis de 58b.

En un matraz bola seco de 25 mL, en atmósfera de argón, se mezclaron **50a** (1mmol), acetileno (1.2mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 mmol), CuI (1% mol) y 9 mL de DMF anhidro como disolvente; posteriormente, una solución del complejo **59** (0.1%) en 1 mL de DMF anhidro fue añadida. La mezcla de reacción se llevó a reflujo a 60°C y fue monitoreada por cromatografía de capa fina hasta la desaparición de **50a**. Al completarse la reacción, Se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Nuevamente se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida y finalmente se purificó por cromatografía en columna flash de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, empleando una mezcla hexano-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 90:10 como fase móvil.

NOTA. Todos los viales y matraces utilizados en cada reacción de acoplamiento fueron meticulosamente limpiados con agua regia para evitar la presencia de residuos del catalizador de paladio.

**58b**



36%, PF 177°C. IR<sub>vmax</sub> (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3111, 3100, 3052, 3027, 3014, 2952, 2921 (C-H), 2258 (C≡C), 1595 (C=C), 1333 (N=N). EM-DART *m/z*: 285 [M<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 3.99 [s, 3H, H<sub>1a</sub>], 6.36 [s, 1H, H<sub>3</sub>], 6.79 [s,

1H, H<sub>4</sub>], 6.99 [s, 1H, H<sub>5</sub>], 7.4 [s, 3H, H<sub>3''</sub> y H<sub>4''</sub>], 7.61 [m, 2H, H<sub>2''</sub>], 7.66 [m, 2H, H<sub>3'</sub>], 7.85 [m, 2H, H<sub>2'</sub>]. <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 33.5 [C<sub>1a</sub>], 89.7 [C<sub>1''</sub>], 91.3 [C<sub>2''</sub>], 100.6 [C<sub>4</sub>], 110.6 [C<sub>3</sub>], 122.1 [C<sub>2'</sub>], 123.2 [C<sub>1''</sub>], 124.0 [C<sub>4'</sub>], 127.6 [C<sub>5</sub>], 128.5 [C<sub>2''</sub> y C<sub>4''</sub>], 131.7 [C<sub>3'</sub>], 132.4 [C<sub>3''</sub>], 146.7 [C<sub>2</sub>], 153.0 [C<sub>1'</sub>].