



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS
FACULTAD DE QUÍMICA**

**DISEÑO, SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS
CON PROBABLE ACTIVIDAD ÓPTICA NO LINEAL**

**TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA:

Q. CARLOS MAURICIO MALDONADO DOMÍNGUEZ

**TUTOR: DR. JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM**

MÉXICO, D.F. MAYO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre **Carmen Domínguez**, que me dio todo para convertirme en lo que soy. Gracias, madrecita. Nunca acabaré ni remotamente de agradecerte todo lo que haces por mí ni de expresar lo mucho que te admiro.

A mi esposa **Cindy Téllez**, que al final del día es quien escucha todo lo que tengo por decir, quien está conmigo pase lo que pase y quien me ha enseñado a creer en mí mismo.

A mi tutor, el **Dr. J. Norberto Farfán** por su apoyo incondicional y su infinita paciencia. Mil gracias por entenderme y asesorarme durante todo este trayecto. Ha sido un honor trabajar con usted.

A la maestra **Margarita Romero Ávila** por adoptarme y estar conmigo en las buenas y en las malas y por tener respuestas a todas las preguntas. Mago, no habría logrado esto sin tu apoyo.

Al mismísimo maestro **Blas Flores Pérez** por creer en mí y siempre impulsarme a seguir adelante.

Al maestro **José Manuel Méndez Stivalet**, sin cuyo apoyo no estaría aquí en este momento.

Al profesor **Pascal Lacroix** por abrirme las puertas de la química computacional y facilitar mi estancia en el *Laboratoire de Chimie de Coordination*.

A todos en el laboratorio 201 por hacer de ese lugar algo mágico, donde el tiempo vuela y el trabajo no parece trabajo. Gracias **Rafael Arcos**, **David Love**, **Carlos Jiménez**, **Oscar González**, **Nancy Aguilar**, **Pamela Cruz**, **Cristina Jiménez**, **Alejandro Enríquez** y todo el que se me haya escapado.

Gracias a **Adrián Vázquez** por la hora del almuerzo y las charlas sobre la química y la vida y a **Marco Almaraz** por su apoyo y consejos y su amor por la ciencia.

A la maestra **Josefina Tenopala** por todo el apoyo brindado durante la realización de este proyecto.

A mi familia que siempre ha estado conmigo sin importar nada. Gracias a mis hermanos **Tonatiuh Maldonado** y **Carmen Maldonado**. A su lado crecí y hoy sigo aprendiendo de ustedes.

A mis hermosos sobrinos, que son para mí puro amor y la mayor inspiración posible. Verlos crecer y sonreír ha sido de los regalos más bellos que la vida me ha dado.

A mis abuelos **Rosa Nieto** y **Antonio Domínguez**, que me educaron, me vieron crecer y me dieron todo lo que un hijo podría pedir. Gracias, papás.

A todas las personas que no mencioné pero que han hecho la diferencia en mi vida a lo largo de este viaje. Gracias a todas. Yo sé quiénes son y ustedes lo saben también. Gracias.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** por ser mi *alma mater* y permitirme el orgullo de formar parte ella. En especial a la **Facultad de Química** en cuyas aulas me formé y por ser el recinto en el que he crecido académica y profesionalmente y al **Posgrado en Ciencias Químicas** por haber asegurado la infraestructura para el desarrollo de este proyecto de doctorado.

Agradezco al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT)** por la beca otorgada para realizar mis estudios doctorales (no. de becario **239649**), además de una beca mixta para movilidad en el extranjero.

A la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (**USAI**), en especial a la maestra **Rosa I. del Villar**.

A los miembros integrantes de mi comité tutor, **Dr. Luis Gerardo Zepeda Vallejo** y **Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez**. Gracias por su apoyo constante y sus consejos. Sus comentarios y sugerencias siempre contribuyeron a que este trabajo fuese mejor.

CONTENIDO

1. Introducción	9
Abstract	11
2. Antecedentes	12
Deslocalización electrónica y sistemas π	13
Sistemas <i>push-pull</i>	15
Sistemas multipolares	16
Deslocalización electrónica en sistemas atípicos	18
El grupo amida como puente electrónicamente deslocalizado	19
Métodos para la formación de enlaces amida	20
Óptica no lineal	21
Radiación electromagnética en óptica no lineal.	21
Materiales en óptica no lineal.	22
Materiales moleculares en óptica no lineal.	23
Hiperpolarizabilidad molecular	23
Algunos fenómenos ópticos no lineales y sus aplicaciones	24
Generación del segundo armónico (GSA)	25
Rectificación óptica	26
Generación del tercer armónico (GTA)	26
Absorción de dos fotones	27
Determinación experimental de la respuesta óptica no lineal	29
Generación del segundo armónico inducida por un campo eléctrico	29
Dispersión híper Rayleigh (DHR)	31
Estudios computacionales en óptica no lineal	32
Método de campos finitos	32
Método de suma sobre estados	33
Referencias	34
3. Objetivos	36
4. Resultados y discusión	38
Síntesis y caracterización estructural	39
Síntesis del ácido 7-(dietilamino)cumarin-3-carboxílico	39
Síntesis de las amidas <i>push-pull</i>	40
Estudio de resonancia magnética nuclear	41
Estudio solvatocrómico de absorción en el UV-Vis	42
Estudio computacional	46
Diseño molecular de las amidas <i>push-pull</i> .	46
Optimización geométrica	50
Estudio de difracción de rayos X de monocristal	54
Estudio DFT de orbitales frontera	59

Estudio ZINDO de la polarizabilidad de las amidas <i>push-pull</i>	62
Estudio DFT de la respuesta ONL de segundo orden	63
Referencias	66
5. Conclusiones	67
6. Sección experimental	69
Síntesis de las amidas <i>push-pull</i> .	70
Estudios espectroscópicos	71
Métodos computacionales	72
Caracterización y espectroscopia	73
Figuras, tablas y abreviaturas	78
Anexo 1: Espectroscopía de RMN	81
Anexo 2: Estudio solvato-crómico de UV-Vis	91
Publicación	101

INTRODUCCIÓN

Introducción

Se estudió la transmisión de efectos *push-pull* a través de sistemas π puenteados por enlaces amida, en busca de sistemas altamente polarizables con posible respuesta óptica no lineal (ONL). El diseño de las moléculas se basó en la estructura de los estilbenos *push-pull* análogos, los cuales son compuestos ampliamente estudiados en la literatura. Estos sistemas se analizaron computacionalmente por métodos semiempíricos, así como en el marco de la teoría de funcionales de la densidad (DFT). Los resultados sugieren un incremento en la aportación de las formas canónicas deslocalizadas al aumentar la fuerza del sistema donador-aceptor.

Se sintetizaron nueve amidas *push-pull* modulando la fuerza del sistema donador-aceptor mediante la introducción de diferentes sustituyentes. Las moléculas fueron caracterizadas por resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas, análisis elemental y espectroscopia de infrarrojo, técnicas instrumentales mediante las cuales se confirmó la obtención de los productos buscados. Cuatro de las moléculas produjeron cristales adecuados para estudios de difracción de rayos X.

El análisis espectroscópico de RMN permitió correlacionar el desplazamiento químico de los núcleos estudiados con la fuerza del sistema *push-pull* en cada una de las moléculas, demostrando la comunicación entre los extremos donador y aceptor. Asimismo, un estudio de solvatocromismo de absorción en el UV-Vis refuerza lo anterior, al observarse un efecto batocrómico al incrementar la diferencia entre las constantes de Hammett del sistema donador-aceptor. Las bandas de absorción obtenidas son isomorfas en todas las moléculas y condiciones exploradas, lo que sugiere que el estado excitado alcanzado es topológica y morfológicamente similar. Con estos resultados se aprecia que aunque el enlace amida permite la comunicación entre los extremos del sistema *push-pull*, no garantiza el acceso a un estado excitado longitudinalmente deslocalizado, al menos dentro de las condiciones experimentales probadas.

Para lograr una mayor comprensión de la estructura electrónica de los estados estacionarios involucrados en las excitaciones más importantes en el UV-Vis, se realizó un estudio de funcionales de la densidad dependiente del tiempo (TD-DFT). La predicción señala que la transición dominante se da en el heterociclo de cumarina, el cual representa por sí solo un subsistema *push-pull* dentro de las moléculas sintetizadas. El estudio sugiere, además, que el desplazamiento batocrómico se debe a una creciente aportación de formas deslocalizadas, aumentando su contribución al incrementarse la fuerza del sistema donador-aceptor. La ausencia de nuevas bandas de absorción demuestra que es posible acentuar la polarización de un sistema sin comprometer la transparencia en el UV-Vis.

Moléculas altamente dipolares como las amidas sintetizadas, son de interés en el campo de la óptica no lineal, en particular en fenómenos de segundo orden como la generación del segundo armónico y la rectificación óptica. Como una aproximación para evaluar el posible desempeño de estas amidas y comparar su respuesta óptica cuadrática con sistemas conjugados típicos, se calculó mediante DFT el coeficiente β , el cual es proporcional a dicha respuesta. Se determinó que el valor estimado para las amidas *push-pull* estudiadas es del mismo orden de magnitud que la esperada para compuestos conjugados con grupos alqueno, alquino, azo e imina como puente π . Esto es de interés ya que el grupo amida puede representar una alternativa sintética viable para la obtención de sistemas dipolares en el diseño de moléculas para ONL.

Abstract

The transmission of *push-pull* effects through amide-bridged π systems was studied in this work. Molecules for this purpose were designed based on the structure of *push-pull* stilbenes, a widely studied family of compounds. The molecules were studied computationally under the semiempirical and density functional theoretical frameworks. Results suggest that the different canonical structures contributing to delocalization increase their contribution as strength of the *push-pull* systems becomes larger.

Nine *push-pull* amides were synthesized, modulating the strength of the donor-acceptor system through the introduction of different substituents. Molecules were characterized with typical instrumental techniques such as ^1H and ^{13}C nuclear magnetic resonance, mass spectrometry, elemental analysis and infrared spectroscopy, confirming this way that the products were obtained. Four compounds produced adequate crystals for an X-ray diffraction study.

NMR analysis allowed for a correlation between chemical shift within the nuclei under study and the strength of the *push-pull* system in each molecule, demonstrating this way that both ends of the donor-acceptor system communicate with each other. A solvatochromic UV-Vis absorption study reinforces this hypothesis by displaying a bathochromic shift as the difference of Hammett constants for donor and acceptor groups increases. The observed absorption bands are isomorphic in all the molecules and conditions explored. This result suggests a topologically and morphologically similar excited state. This way we can observe that although the amide bridge allows for communication between both ends of the *push-pull* system, it doesn't necessarily guarantee access to a longitudinally-delocalized excited state, at least within the boundaries of the tested experimental conditions.

To achieve a better understanding of the electronic structure of the stationary states involved in the most important excitations in the UV-Vis spectra, a time-dependent density functional theory (TD-DFT) study was performed. The prediction indicates that the dominant transition occurs in the coumarin heterocycle, which represents by itself a *push-pull* sub-system within the synthesized molecules. The study also suggests that the bathochromic shift is due to an increasing contribution of delocalized forms, which increase their weight as the strength of the donor-acceptor system becomes more pronounced. The absence of new absorption bands with increasing strength of the donor-acceptor system shows that it is possible to accentuate the polarization of a system without compromising transparency in the UV-Vis.

Highly dipolar molecules such as the amides synthesized herein are of interest in the field of nonlinear optics, particularly second-order phenomena including second harmonic generation and optical rectification. As an approach to assess the potential performance of these amides and compare their quadratic optical response with typical conjugated systems, the β coefficient, which is proportional to the response, was calculated by DFT. It was obtained that the expected response for the *push-pull* amides is of the same order of magnitude as that predicted for compounds with conjugated π bridges such as alkene, alkyne, imine and azo. This is of interest in designing molecules for ONL where the amide group may be a viable alternative for the obtaining of dipolar systems.

ANTECEDENTES

DESLOCALIZACIÓN ELECTRÓNICA Y SISTEMAS π

La deslocalización electrónica es un fenómeno presente en, virtualmente, cualquier sistema químico. La fotosíntesis, ¹ probablemente el proceso fotoquímico de mayor interés, es posible gracias a la existencia de pigmentos como las clorofilas en plantas verdes y las ficobilinas en algas rojas (**figura 1**). Estas moléculas presentan una extensa deslocalización π . Diversas propiedades físicas como la conductividad eléctrica de los materiales ² y químicas como la disociación de los ácidos ³ se encuentran relacionadas también con la deslocalización electrónica.

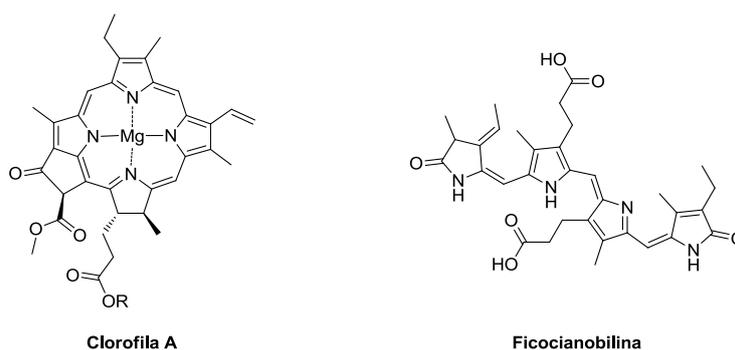


Figura 1. Clorofila A y ficocianobilina, pigmentos presentes en plantas verdes y algas rojas, respectivamente. El sustituyente R en la clorofila es un grupo fitilo ((2*E*,7*R*,11*R*)-3,7,11,15-tetrametil-2-hexadecenilo).

El benceno ha sido estudiado por mucho tiempo, teórica y experimentalmente, debido a su peculiar comportamiento físico y químico (inerte en reacciones de adición, pero susceptible a reacciones de sustitución), que es consecuencia de su *aromaticidad*, una forma particular de deslocalización electrónica. ⁴ En general, una de las razones subyacentes de la reactividad química de un sistema, es la deslocalización electrónica presente en él y la forma en que ésta dicta las cualidades físicas del mismo.

En química orgánica, el término *deslocalización electrónica* se emplea, de manera general, en la descripción de arquitecturas moleculares conteniendo sistemas π , como dobles y triples enlaces, anillos aromáticos y heteroaromáticos, ⁵ aunque se sabe que la densidad electrónica también puede deslocalizarse a través de enlaces σ e incluso a través del espacio.⁶

Una manera sencilla de racionalizar el fenómeno de la deslocalización electrónica y la forma en que ésta contribuye a disminuir la energía de un sistema químico, es mediante la aproximación de la partícula en una caja de potencial unidimensional. La solución de la ecuación de Schrödinger para este sistema ideal arroja los valores propios de energía:

$$E_n = \frac{n^2 h^2}{8ml^2} \quad \rightarrow \quad E \propto \frac{1}{l^2}$$

Donde puede observarse que la energía de la partícula es inversamente proporcional al cuadrado de la longitud de la caja. Si nuestro sistema es una molécula π conjugada, esto significa que es más estable una configuración deslocalizada (incrementando ésta la longitud efectiva del sistema π) sobre una estructura electrónica π localizada. Esta situación se ejemplifica con la comparación entre un ciclohexatrieno hipotético y la molécula de benceno

deslocalizada (**figura 2**). Puede apreciarse que la diferencia en la longitud de ambos sistemas π es de aproximadamente 36 pm. La energía del sistema π , empero, disminuye considerablemente debido a la distribución de la densidad electrónica de éste en un espacio mayor; además de esto, la alta simetría adquirida tras igualar las longitudes de enlace contribuye a la estabilización termodinámica del sistema al aumentar el grado de indistinguibilidad electrónica.

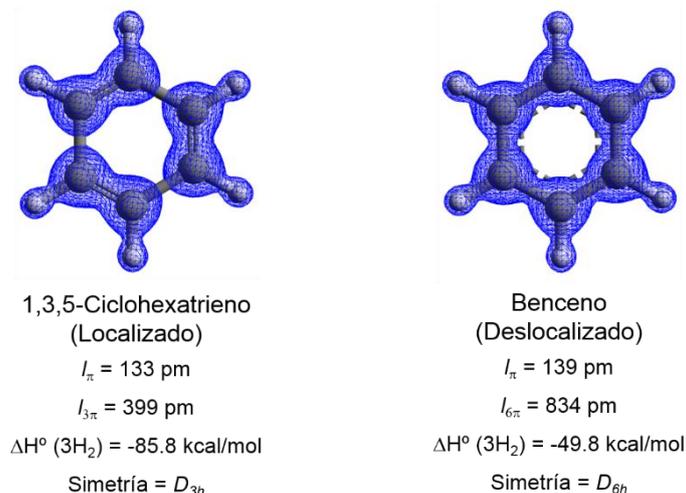
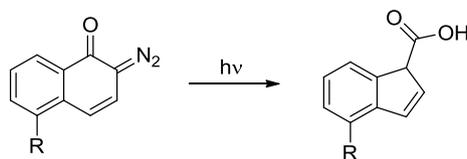


Figura 2. Deslocalización electrónica y entalpía de hidrogenación del benceno, comparada con el sistema π relativamente localizado de un ciclohexatrieno hipotético.

Si bien la deslocalización electrónica ocurre tanto a nivel microscópico (una molécula) como a nivel macroscópico (metales en bulto), también se manifiesta de manera intermolecular (formación de excímeros y complejos de transferencia de carga) e intramolecular (compuestos aromáticos y conjugados). El presente estudio se centrará en la descripción de la deslocalización electrónica de tipo intramolecular (DEIM).

La DEIM se encuentra íntimamente ligada a fenómenos fotofísicos (absorción y emisión de luz,⁷ respuesta óptica no lineal, ONL⁸) y fotoquímicos (reacciones pericíclicas, de transferencia de carga,⁹ isomerizaciones¹⁰ y fotoliberación de moléculas pequeñas¹¹) de interés tanto académico como tecnológico y comercial. La terapia fotodinámica es una técnica cuyo fundamento es conocido desde hace cerca de un siglo¹² y que encuentra aplicación en la fotoliberación controlada de moléculas activas biológicamente (**figura 3**),¹³ así como en la generación de especies reactivas para el tratamiento de distintos padecimientos; el desarrollo del láser ha impulsado fuertemente esta área donde prácticamente todas las moléculas estudiadas presentan esqueletos hidrocarbonados con deslocalización π .



Goodwin, 2005

Figura 3. Una diazoacetona capaz de formar micelas para encapsular un fármaco. La transposición de la misma, activada por un proceso ONL, genera un producto hidrofílico, lo que conlleva a la desintegración micelar y liberación del principio activo.¹³

En la actualidad se conocen, estudian y explotan diversos fenómenos que en conjunto engloban distintas manifestaciones de la deslocalización electrónica: la conjugación de enlaces π dobles y triples, la aromaticidad, el efecto captodativo¹⁴ y la transferencia de carga, así como formas de deslocalización menos estudiadas como la observada a través de enlaces sigma^{5, 15}, la hiperconjugación¹⁶ y la conjugación cruzada. Se ha encontrado, además, que los enlaces de hidrógeno pueden fungir como puentes para la redistribución electrónica tanto a nivel intramolecular como intermolecular.¹⁷

Sistemas *Push-Pull*

Debido a su carácter difuso y, por lo tanto, altamente polarizable, los sistemas conjugados, son comúnmente empleados en el diseño de moléculas para estudios de ONL.

El dipolo permanente en compuestos *push-pull* (**figura 4**) en el estado basal, μ_0 , posee típicamente el mismo sentido que el momento dipolar del estado excitado asociado a la transferencia intramolecular de carga, μ_{TC} , así como de la polarización de la transición electrónica entre ambos estados, μ_{trans} . Estas moléculas se caracterizan por importantes cambios en el momento dipolar al ser fotoexcitadas, además de presentar altas polarizabilidades e hiperpolarizabilidades.

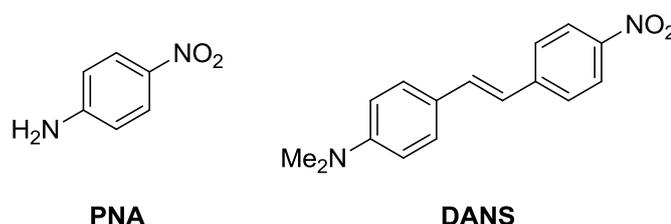


Figura 4. Estructuras de la *p*-nitroanilina (PNA) y el 4-dimetilamino-4'-nitroestilbeno (DANS), dos moléculas arquetípicas en el estudio de los sistemas *push-pull* y su respuesta ONL.

Esta aproximación dipolar al diseño de moléculas polarizables presenta inconvenientes, como baja transparencia en la región del visible. Además, al incrementar el tamaño del sistema conjugado es común observar importantes decrementos en estabilidad térmica y fotoquímica. Otro problema importante aparece al introducir la molécula en un dispositivo dado; para poder observar la respuesta ONL en bulto es necesario que la molécula cristalice de forma no centrosimétrica aunque, debido a la presencia de un dipolo permanente, las moléculas *push-pull* típicamente cristalizan en arreglos centrosimétricos, anulando la susceptibilidad cuadrática macroscópica.

Una técnica desarrollada para superar a este problema son los polímeros orientados (*poled polymers*), donde un cromóforo *push-pull* está disperso en una matriz polimérica (polimetacrilato de metilo, entre otros) y alineado mediante un campo eléctrico externo.¹⁸ La metodología general de obtención consiste en calentar una película de analito disperso en fase polimérica cerca de su temperatura de transición vítrea, aplicando un campo eléctrico externo. Si el campo se mantiene constante durante el enfriamiento, el producto resultante es un material electrónicamente anisotrópico con susceptibilidad cuadrática no nula y con potencial aplicación

en ONL. En este nicho particular, un dipolo estático alto es importante al facilitar la orientación bajo un campo externo.

Aunque se han sintetizado y evaluado intrincadas arquitecturas *push-pull* con importantes respuestas ONL,¹⁹ el desempeño de las moléculas dipolares suele ser bajo al compararse con sistemas multipolares análogos. Sin embargo, el estudio de arreglos donador-aceptor es de suma importancia al representar éstos el bloque de construcción de dichos sistemas.

Sistemas Multipolares

Al incrementar la simetría del sistema bajo estudio, puede darse la desaparición del dipolo permanente en el estado basal, dando lugar a la generación de geometrías no dipolares conocidas, en general, como *arreglos multipolares*. Uno de los casos donde esto ocurre es en moléculas con un centro de inversión o centrosimétricas. Si bien la respuesta óptica cuadrática es nula en estos sistemas, su importancia radica en la manifestación de fenómenos de orden cúbico, como la generación del tercer armónico, la absorción de dos fotones y el efecto Kerr (cambio en el índice de refracción de un material al aplicar un campo eléctrico). Al ser simétricas respecto a la inversión, estas moléculas presentan menos restricciones al momento de implementarse en materiales y dispositivos. Algunas moléculas de este tipo y su esquematización multipolar se muestran en la **figura 5**.

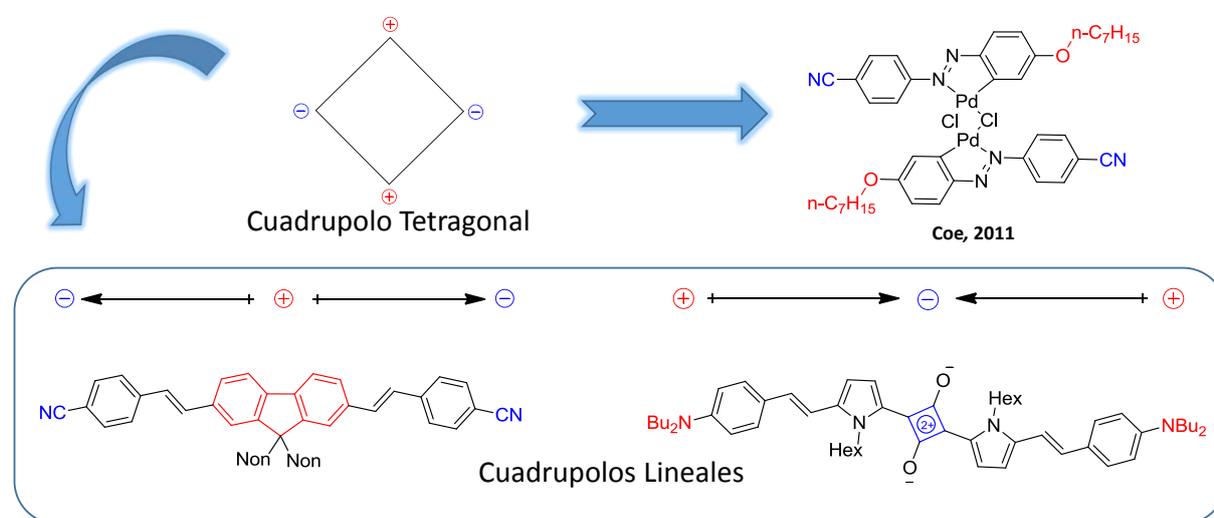


Figura 5. Sistemas cuadrupolares. A pesar de no poseer un momento dipolar permanente en ningún estado estacionario, estas moléculas poseen un momento cuadrupolar no nulo.

Como se observa, ambos sistemas modelo constan de dos dipolos locales con sentido opuesto; al presentar cuatro polos, este tipo de sistema es denominado *cuadrupolar*. Nótese cómo, en los ejemplos empleados, dos polos fueron asimilados por una sola entidad química, i. e., el anillo de fenileno central. Esta estrategia es común en el diseño y síntesis de sistemas cuadrupolares. Estas moléculas, a pesar de no poseer un momento dipolar, presentan un momento cuadrupolar no nulo.

De manera análoga Zyss y colaboradores han desarrollado aproximaciones a la generación de estructuras moleculares con momento octupolar no nulo u octupolares.²⁰ La forma más simple e intuitiva de organizar espacialmente un octupolo es en un arreglo cúbico, como se observa en la **figura 6**:

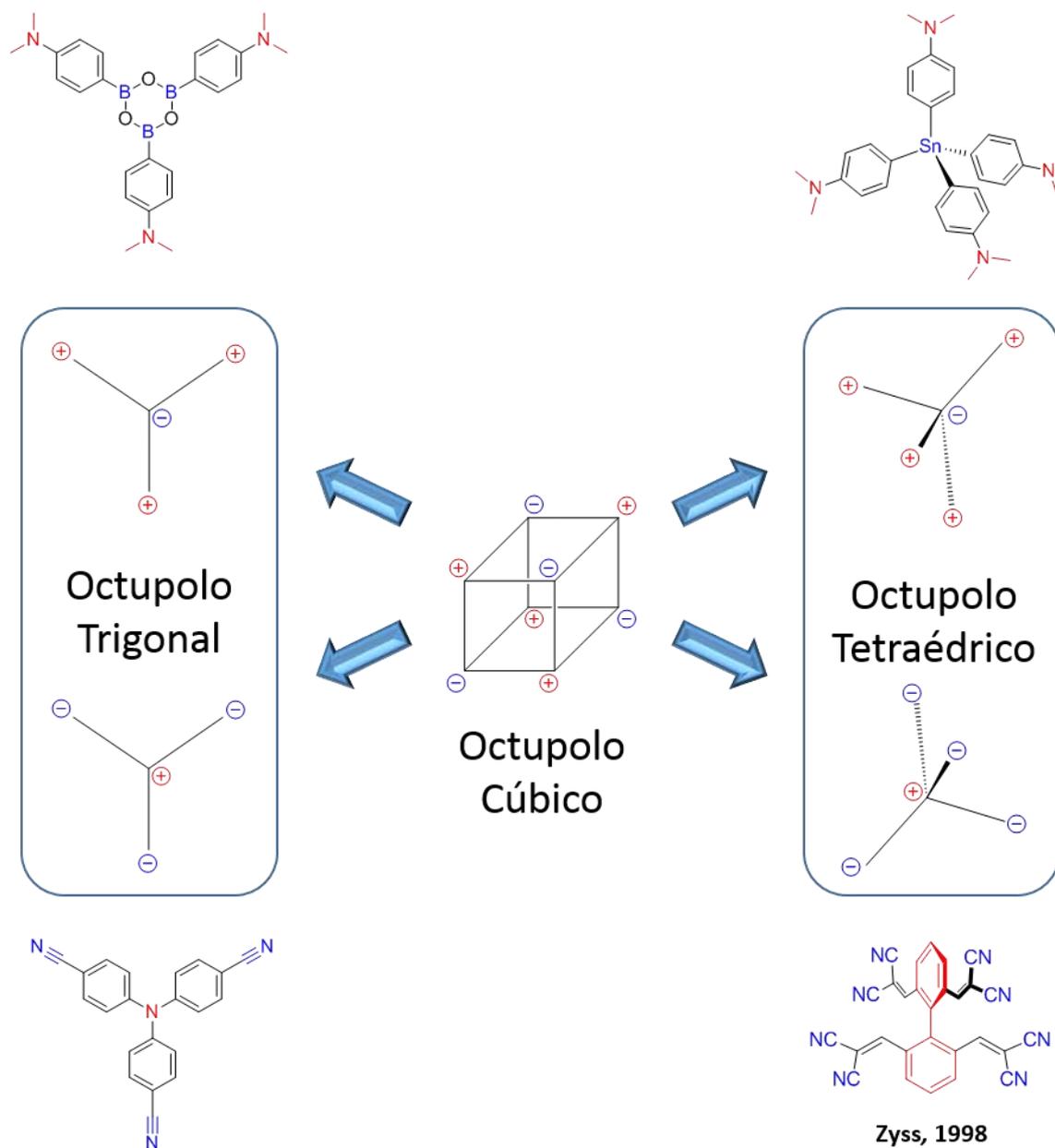


Figura 6. Octupolo cúbico modelo, geometrías derivadas y algunas moléculas octupolares.

Las aproximaciones trigonal y tetraédrica son las técnicas más empleadas para el diseño de moléculas no dipolares con importantes respuestas ópticas cuadráticas. Por su parte, el arreglo cúbico ha sido poco explorado debido a las dificultades sintéticas que implica, existiendo muy contados estudios (principalmente computacionales) enfocados a este tipo de morfología, como el análisis TDDFT de heterocubanos realizado por Milne.²¹

Deslocalización Electrónica en Sistemas Atípicos

Además de manifestarse en moléculas π conjugadas y aromáticas, la deslocalización electrónica se presenta en motivos estructurales y arquitecturas moleculares muy diversas, incluso en ausencia de espaciadores conjugados. En 1965, McKinney y Geske demostraron espectroscópicamente la deslocalización electrónica presente en el catión radical de la trietilendiamina (DABCO).²² Este trabajo es de suma relevancia al evidenciar la deslocalización electrónica a través de enlaces σ . Hoffmann y colaboradores retomaron este trabajo para estudiar la deslocalización de dirradicales a través de esqueletos hidrocarbonados saturados, encontrando una fuerte dependencia entre la deslocalización electrónica y la conformación molecular.⁴

En 1997, Abe y Shirai²³ estudiaron la espiroconjugación²⁴ en sistemas *push-pull* (**Figura 7**). Este estudio muestra la posibilidad de encontrar arquitecturas moleculares alternativas para el diseño de sistemas donador-aceptor, donde la deslocalización electrónica no implique el desplazamiento batocrómico de las transiciones electrónicas, buscando la mayor transparencia en el visible y exista, a su vez, un canal para la transmisión de información electrónica para la generación de una alta respuesta óptica no lineal.



Figura 7. Espiroconjugación, una forma alternativa de deslocalización electrónica que explora el equilibrio entre polarizabilidad y transparencia. Se ilustran las formas enlazante y antienlazante que contribuyen al fenómeno.

El enlace de hidrógeno asistido por resonancia (EHAR),²⁵ es una forma particular de deslocalización electrónica mediada por enlaces de hidrógeno y representa la piedra angular del concepto de *cuasiaromaticidad*. En este fenómeno, la densidad electrónica de un sistema π es deslocalizada a través de un enlace de hidrógeno típicamente intramolecular. El malonaldehído es la estructura más simple presentando este fenómeno y el *o*-nitrofenol es una molécula arquetípica en el estudio de estos sistemas, dada su accesibilidad sintética y sus marcadas propiedades físicas y químicas derivadas de esta forma particular de deslocalización (**figura 8**).

En el 2009, Liu y colaboradores⁶ estudiaron la deslocalización en cadenas peptídicas saturadas, aportando resultados importantes para la comprensión de los mecanismos electrónicos involucrados en la acción reparadora de la enzima MutY sobre el ADN dañado, reforzando la propuesta de que la deslocalización y la transferencia de carga son clave para el mecanismo enzimático implicado.²⁶ En dicho trabajo se aprecia también la importancia de la deslocalización electrónica mediada por enlaces de hidrógeno.

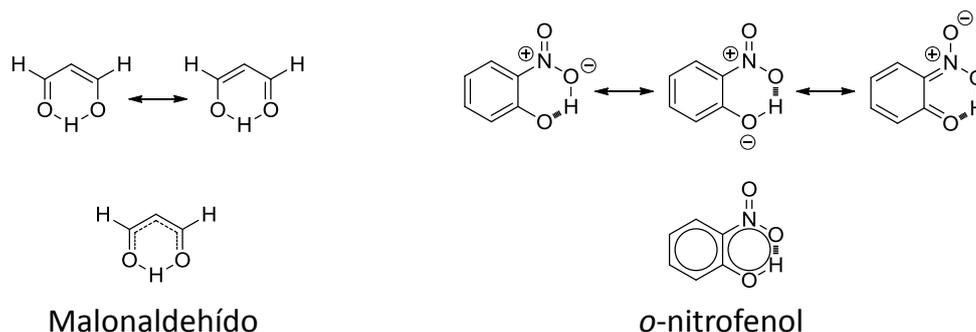


Figura 8. Enlace de hidrógeno asistido por resonancia en el malonaldehído y cuasiaromaticidad en *o*-nitrofenol; dos formas particulares de deslocalización electrónica.

El grupo amida como puente electrónicamente deslocalizado

Debido a su papel como bloque esencial en la estructura de las proteínas, las amidas han sido ampliamente estudiadas, tanto teórica²⁷ como experimentalmente, para la comprensión del enlace peptídico y sus propiedades. El carácter parcial de doble enlace C-N, presente en las amidas, causa una barrera energética rotacional que es de vital importancia al definir la libertad conformacional de proteínas, polipéptidos y diversos polímeros sintéticos.²⁸ Debido a esto, este grupo funcional es de interés no sólo en química sino también en física y biología.

Las amidas suelen considerarse híbridos de resonancia de dos estructuras canónicas (**figura 9**) donde el par electrónico libre del átomo de nitrógeno se encuentra deslocalizado. Estudios a nivel MP3/6-31G(d,p) en la molécula de formamida, mostraron que la barrera rotacional del enlace C-N se debe principalmente al carácter de doble enlace impartido por la interacción entre el par electrónico del átomo de nitrógeno y el carbono carbonílico.²⁹ Esto se refleja en la geometría típicamente plana del grupo amida en la formamida y en amidas sustituidas.³⁰

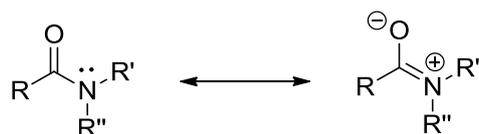


Figura 9. Formas resonantes del enlace amida. El giro restringido alrededor del enlace C-N y la pobre electrofilia del carbonilo amídico son algunas consecuencias de esta forma de deslocalización electrónica.

Las amidas son, además, capaces de formar enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares.³¹ Esta propiedad define la estructura secundaria de las proteínas y puede explotarse para el diseño de arquitecturas moleculares donde desee impartirse rigidez conformacional mediante la formación de pseudociclos (**figura 10**). Como el enlace de hidrógeno es un motivo estructural que contribuye a la deslocalización electrónica, se puede esperar la aportación de éste al incorporar el grupo amida en un sistema polarizable.³²

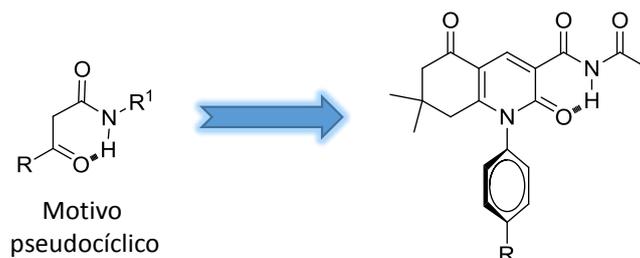


Figura 10. Empleo de pseudociclos intramoleculares en compuestos conteniendo amidas secundarias como donadores y carbonilos como aceptores de enlaces de hidrógeno. En el ejemplo ilustrado, Gorobets y colaboradores estudian la transferencia de efectos electrónicos a través de este enlace.³²

Métodos para la formación de enlaces amida

Debido a la abundancia del grupo amida en sistemas biológicos y en polímeros y al amplio bagaje sintético dedicado a la formación de enlaces amida en distintas condiciones experimentales, compatibles con las más diversas funcionalidades, resulta de interés explotar las propiedades fisicoquímicas de las amidas en el diseño de materiales, llevando el uso de herramientas sintéticas tan desarrolladas hacia campos menos explorados.

Los métodos para la formación de enlaces amida se basan en la condensación entre un ácido carboxílico y una amina con la liberación de una molécula de agua (**figura 11**):

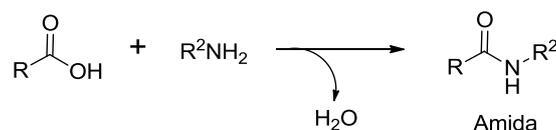


Figura 11. Reacción de condensación entre ácidos carboxílicos y aminas para la generación de amidas.

Aunque la reacción térmica directa entre aminas y ácidos carboxílicos es plausible y se han desarrollado metodologías para la optimización de este proceso,³³ la activación del ácido carboxílico inicial es el paso químico más común para la obtención de amidas. La reacción de Schotten-Baumann es un ejemplo clásico, en el cual se realiza la activación mediante la formación del cloruro de acilo correspondiente.

La activación del carboxilo es la estrategia en la que se basan los agentes de acoplamiento peptídico actuales, como las *N,N'*-dialquilcarbodiimidas, que realizan la formación del enlace amida mediante la formación de una *O*-acilisourea como agente acilante intermedio (**figura 12**). Este tipo de reactivos suelen ser sumamente eficientes, aunque problemas como sensibilización y alergias a este tipo de compuestos, son algunos de los inconvenientes

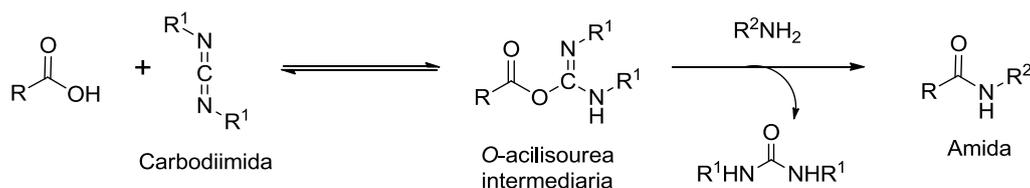


Figura 12: Esquema general de síntesis de amidas mediante acoplamiento con *N,N'*-dialquilcarbodiimidas.

observados. La dicitohexilcarbodiimida, DCC, es probablemente uno de los reactivos de acoplamiento peptídico más empleados hasta la fecha.³⁴

La formación de anhídridos carbónicos mixtos mediante la reacción entre un ácido carboxílico precursor y un cloroformiato de alquilo, en presencia de un equivalente de base (comúnmente trialkilaminas), es otra técnica muy empleada para la generación de enlaces peptídicos (**figura 13**).



Figura 13: Esquema general de síntesis de amidas mediante la formación de anhídridos carbónicos mixtos.

En donde la diferencia en reactividad entre ambos carbonilos está dada por el número de átomos de oxígeno que los flanquean. El carbonilo enlazado a dos átomos donadores de pares libres es menos reactivo frente a un nucleófilo, en comparación con el carbonilo enlazado a uno sólo, debido a efectos de resonancia.

Además de estos métodos, se han desarrollado protocolos catalíticos en busca de reacciones químicas más limpias, con menor generación de subproductos y una fácil purificación. Un ejemplo es la reacción desarrollada por Gernigon y colaboradores, donde un ácido fenilborónico actúa como catalizador en la formación de enlaces peptídicos (**figura 14**).³⁵

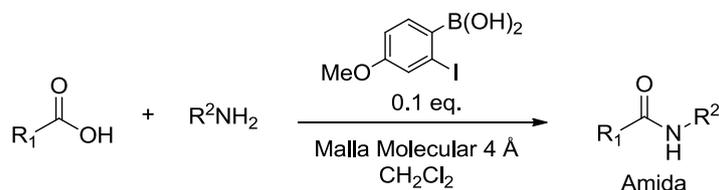


Figura 14: Metodología desarrollada por Gernigon y colaboradores para la síntesis catalítica de amidas a partir de ácidos carboxílicos y aminas.

ÓPTICA NO LINEAL

La interacción entre la materia y la radiación electromagnética da lugar a fenómenos tan diversos como el color, la refracción, etc. La débil interacción entre la materia y los campos ópticos hace imperativo el desarrollo de materiales con una alta susceptibilidad a la componente eléctrica de la radiación incidente, así como el empleo de equipo capaz de producir luz de alta intensidad, como el láser.

Radiación electromagnética en óptica no lineal

La invención del láser a principios de la segunda mitad del siglo XX,³⁶ trajo consigo la aparición de nuevas vertientes dentro del campo de la física y, a su vez, significó el nacimiento de la rama conocida como *optoelectrónica*.

El láser es capaz de proporcionar luz de alta coherencia, altamente focalizable y de intensidades que alcanzan el orden de 10^{14} W/cm². Este tipo de radiación puede presentar una componente eléctrica de magnitud comparable a la presente en los campos eléctricos interatómicos. Cuando esta condición se cumple, la interacción radiación-materia requiere una descripción que considere las perturbaciones ocasionadas por la luz incidente sobre la densidad electrónica del material irradiado. Esta polarización inducida, μ , se puede describir de forma general como una serie de potencias (**ecuación 1**):

$$\mu(E) = \mu_0 + \alpha E + \beta E^2 + \gamma E^3 + \dots \quad (\text{ecuación 1})$$

Donde μ_0 es el momento dipolar en ausencia del campo eléctrico (en el caso general, $\mu_0 \neq 0$), α es conocida como la polarizabilidad molecular, relacionada con los fenómenos ópticos lineales como la absorción de un fotón y la refracción.

A nivel macroscópico, la **ecuación 1** tomaría la forma:

$$P(E) = \chi^{(0)} + \chi^{(1)}E + \chi^{(2)}E^2 + \chi^{(3)}E^3 \dots \quad (\text{ecuación 2})$$

Donde $P(E)$ es la polarización del material, $\chi^{(0)}$, es la polarización en ausencia del campo eléctrico (en general $\chi^{(0)} = 0$), $\chi^{(1)}$ es la susceptibilidad eléctrica de primer orden del material, $\chi^{(2)}$ es la susceptibilidad de segundo orden, etc.

La rama de la óptica encargada del estudio de fenómenos donde términos de orden mayor a uno contribuyen apreciablemente es conocida como *Óptica No Lineal* (ONL). Cada día, la ONL juega un papel más importante dentro del estudio de campos de vanguardia, como la fotónica, cuya premisa es el empleo de fotones (en contraste con la electrónica, que emplea electrones) para la adquisición, el almacenamiento, la transmisión y el procesamiento de información. Algunas de las ventajas de esto sería el acelerar procesos como el almacenamiento de información. Interruptores fotónicos pueden activarse y desactivarse en femtosegundos, implicando un aumento de varios órdenes de magnitud con respecto al proceso análogo en electrónica.³⁷

Materiales en óptica no lineal

En principio, todas las formas de la materia presentan respuesta ONL, indistintamente de su estado de agregación, aunque la intensidad de la luz necesaria para poder observar dicha respuesta puede aumentar o disminuir en varios órdenes de magnitud, dependiendo de la estructura electrónica a nivel molecular o atómico y del arreglo espacial, distribución y simetría a nivel macroscópico.

Típicamente, las cualidades esperadas en un material para aplicaciones en fotónica y con propiedades ONL, son un estado de agregación sólido y una alta resistencia al estrés

derivado de la aplicación (estabilidad térmica y un mínimo de degradación química frente a irradiación luminosa de alta intensidad). Las exigencias para la aplicación de materiales en dispositivos incluyen, además, un grado de control y reproducibilidad en la forma, arreglo supramolecular y presencia de defectos en el material en bulto y la compatibilidad física y química entre el sustrato y diversas entidades químicas con las que ha de coexistir en el dispositivo.

Materiales moleculares en óptica no lineal

En los albores del estudio de la ONL, los materiales explorados fueron de naturaleza enteramente inorgánica. Algunos materiales clásicos con respuesta ONL son el LiNbO_3 , el GaAs y el CdSe. Actualmente, el estudio de moléculas orgánicas se ha vuelto de suma importancia en el diseño y síntesis de materiales con aplicaciones para ONL. La alta variabilidad estructural alcanzable en el campo de la síntesis orgánica y la capacidad de diseñar moléculas con importantes respuestas ONL ha volcado gran parte del estudio de materiales hacia esta área.

Los materiales moleculares consisten en unidades (moléculas) constituidas por una estructura covalente las cuales, en conjunto, se agrupan en el seno de un material mediante interacciones supramoleculares, como fuerzas de Van der Waals. La mayoría de los materiales con esta característica son de origen orgánico. En esta familia de compuestos, la actividad ONL tiene origen en la estructura electrónica de la unidad molecular fundamental que lo conforma. Aunque macroscópicamente esta propiedad se ve influida por el arreglo espacial y simetría de dichas unidades en el sólido, la respuesta ONL de estos materiales puede comprenderse si se conoce la estructura molecular. La rama dedicada al diseño y estudio de materiales moleculares para ONL está en constante crecimiento y requiere de canalizar esfuerzos hacia la comprensión de las relaciones entre la estructura electrónica molecular y la respuesta ONL. En este rubro, la ONL se auxilia de herramientas computacionales para cubrir el mayor espacio químico posible en el desarrollo de nuevas moléculas con propiedades ópticas no lineales.

Dentro de las moléculas con respuesta ONL, los compuestos conteniendo un grupo electrodonador (GED) y un grupo electroatractor (GEA) localizados asimétricamente dentro de una arquitectura molecular dada y mutuamente conjugados, han sido de suma importancia. La alta polarizabilidad de estas moléculas, asociada a su alto momento dipolar y a su deslocalización π , las hace candidatos evidentes cuando se busca una interacción eléctrica importante con un campo eléctrico incidente. Además, los cambios en momento dipolar asociados a transferencias intramoleculares de carga traen consigo altas hiperpolarizabilidades.

Hiperpolarizabilidad molecular

En la suma de potencias expuesta en la ecuación 1, cada uno de los coeficientes que modulan la dependencia no lineal de la respuesta molecular al campo eléctrico (β , γ , δ , etc.) son conocidos como *hiperpolarizabilidades*, siendo β la *primer hiperpolarizabilidad*, γ la segunda,

etc. En el presente texto se tratará exclusivamente con las hiperpolarizabilidades β y γ , al ser la respuesta ONL predominante en sistemas *push-pull* y al describir los fenómenos de generación de segundo y tercer armónicos, así como la absorción de dos fotones.

Al tratarse de un tensor de rango 3, la primer hiperpolarizabilidad de una molécula no es una cantidad cuyas componentes puedan determinarse inequívocamente (esto requeriría aislar la molécula y fijar su posición). En un caso general, dicho tensor contiene la información de los estados moleculares involucrados en la respuesta ONL de segundo orden, donde además del estado basal, puede haber contribución de diversos estados excitados, dependiendo de la estructura electrónica de la especie química bajo estudio. Para simplificar este análisis, existen aproximaciones como el modelo de los dos niveles.

El modelo de los dos niveles asume que el dipolo permanente y el momento dipolar del primer estado excitado son esencialmente paralelos. Esto es aplicable para moléculas lineales dipolares y particularmente para sistemas *push-pull*. En compuestos D- π -A, la existencia de una TIC accesible por fotoexcitación permite simplificar complejos sistemas π en modelos prácticamente unidimensionales, donde una componente del tensor β contribuye mayoritariamente a dicha cantidad. Por convención, el eje sobre el cual es accesible la TIC se define como el eje x molecular. La componente de interés se vuelve entonces β_x , también conocida como β_{TIC} en la literatura.

La respuesta óptica cúbica de una molécula está contenida, principalmente, en su segunda hiperpolarizabilidad, γ . Este coeficiente es un tensor de cuarto orden, con 81 elementos y tanto la evaluación como la interpretación física de éstos representan un problema complejo. A pesar de esto, mediante consideraciones de simetría y transparencia, es posible simplificar el estudio a la determinación experimental de γ a partir de una sola de estas componentes, de manera análoga a la aproximación empleada para estimar el coeficiente β .

Algunos fenómenos ópticos no lineales y sus aplicaciones

Cuando un haz de luz pasa a través de un material, hay una serie de eventos a considerar:

- 1) Si el material es transparente a la radiación empleada, ésta pasará a través del material, disminuyendo en el proceso su velocidad inicial, de acuerdo a la relación:

$$v = \frac{c}{n} \quad (\text{ecuación 3})$$

Donde v es la velocidad de la luz en el medio, c es la velocidad de la luz en el vacío y n es el índice de refracción del medio.

- 2) Si la longitud de onda del haz incidente coincide con alguna transición electrónica dentro del material, puede ocurrir el fenómeno de absorción. En este caso, la intensidad del haz transmitido será menor a la intensidad del haz inicial, de acuerdo a la ley de Lambert-Beer.

Cuando un pulso láser de alta intensidad pasa a través de un material con respuesta ONL pueden darse, además, los siguientes fenómenos (entre muchas otras manifestaciones de la respuesta ONL):

- 1) Armónicos (múltiplos enteros) de la frecuencia fundamental ω del láser empleado pueden ser generados mediante un proceso paramétrico. Si el material es transparente al láser y a los armónicos producidos, esto significa que el haz transmitido estará acompañado de haces secundarios 2ω (segundo armónico), 3ω (tercer armónico), etc. La presencia de éstos dependerá de la intensidad de la luz empleada, así como de las propiedades ONL del material.
- 2) Puede darse la absorción simultánea de dos o más fotones, fenómeno no paramétrico conocido como absorción multifotónica. Cuando esto ocurre, se lleva a cabo una transición electrónica entre niveles con una separación que corresponde a la suma de las energías de los fotones absorbidos.

Generación del Segundo Armónico (GSA)

Si la **ecuación 2** se trunca en la respuesta cuadrática y se introduce un campo oscilatorio $E_0 \cos(\omega t)$ se tiene:

$$P(E) = \chi^{(0)} + \chi^{(1)}(E_0 \cos(\omega t)) + \chi^{(2)}(E_0^2 \cos^2(\omega t)) \quad \text{(ecuación 4)}$$

Asumiendo $\chi^{(0)} = 0$ y desarrollando el $\cos^2(\omega t)$, se llega a la expresión

$$P(E) = \chi^{(1)}(E_0 \cos(\omega t)) + \chi^{(2)} \left(E_0^2 \frac{\cos(2\omega t) + 1}{2} \right) \quad \text{(ecuación 5)}$$

Como se observa, el término $(\chi^{(2)}/2)E_0^2 \cos(2\omega t)$ incluye la frecuencia 2ω que representa al segundo armónico, es decir, a la generación de una componente del doble de frecuencia del haz incidente cuando $\chi^{(2)} \neq 0$. Este fenómeno fue observado por primera vez en 1961 por Franken y colaboradores, al hacer incidir un máser de rubí pulsado en cuarzo cristalino.³⁸

La principal aplicación de este fenómeno es la generación de luz láser de alta frecuencia (cuya producción es costosa) a partir de láseres de frecuencia fundamental en el infrarrojo cercano, relativamente económicos. Gran parte de la investigación en este sentido busca el desarrollo de materiales con respuesta ONL suficientemente eficiente para permitir la duplicación de la frecuencia de un haz proveniente de un láser de diodo, para lo cual se requiere

invertir en el desarrollo de materiales altamente responsivos, con un buen grado de transparencia y resistencia a la degradación fotoquímica y térmica.

Rectificación Óptica

Observando a detalle la **ecuación 5**, se tiene además el término $\chi^{(2)} E_0^2/2$, independiente del tiempo. Esta característica implica que dicha componente eléctrica carece del carácter oscilatorio del haz incidente, es decir, se observa el proceso conocido como *rectificación óptica* (de forma análoga a como un *rectificador eléctrico* a base de diodos es capaz de transformar corriente alterna en directa, al eliminar el carácter oscilatorio de la primera) (**figura 15**).

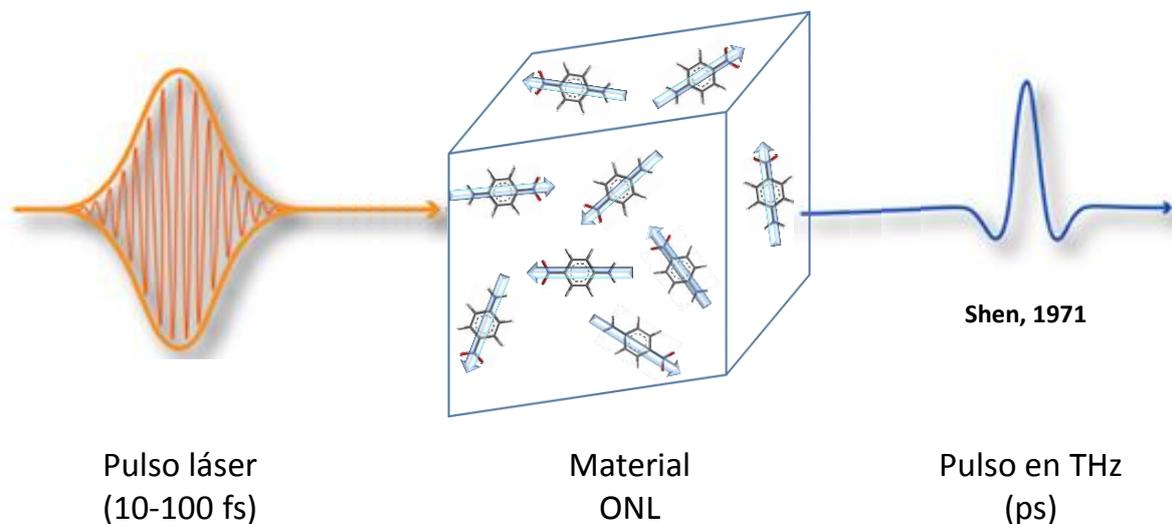


Figura 15. Rectificación electro-óptica. Un pulso láser oscilante es rectificado, obteniéndose un único pulso de salida en una frecuencia determinada por la duración del pulso inicial.

Lo anterior es empleado como fuente de pulsos en el intervalo de los THz,³⁹ fenómeno de sumo interés al presentar aplicación directa en técnicas como la espectroscopia de THz e imagenología. Este tipo de estudios ha permitido desde la observación de la evolución temporal de la formación de excitones en semiconductores⁴⁰ hasta la aplicación en diagnósticos médicos.⁴¹

Generación del Tercer Armónico (GTA)

A pesar de encontrarse virtualmente en la respuesta ONL de cualquier sistema, las propiedades de tercer orden, como la generación del tercer armónico GTA, suelen estudiarse en sistemas centrosimétricos donde la simetría anula las respuestas de potencia par. Las moléculas centrosimétricas, si bien no poseen un momento dipolar permanente, poseen un momento cuadrupolar no nulo cuya polarización en presencia de un campo óptico incidente da lugar a fenómenos ópticos no lineales muy importantes, como la GTA o la absorción de dos fotones, A2F.

Otro aspecto importante es que moléculas asimétricas como los sistemas *push-pull* pueden presentar, a nivel macroscópico, un arreglo centrosimétrico. Es un patrón típico la cristalización antiparalela de sistemas dipolares, resultando en cristales con susceptibilidades ópticas cuadráticas nulas. Esto es relevante dado que la mayoría de los posibles nichos de aplicación de la ONL requiere el material responsivo en el estado sólido. En sistemas centrosimétricos, la respuesta cúbica es indispensable para la caracterización óptica no lineal del modelo estudiado.

De esta manera, asumiendo un material centrosimétrico, la **ecuación 2** toma la forma:

$$P(E) = \chi^{(0)} + \chi^{(1)}(E_0 \cos(\omega t)) + \chi^{(3)}(E_0^3 \cos^3(\omega t)) \quad (\text{ecuación 6})$$

Suponiendo nuevamente $\chi^{(0)} = 0$, desarrollando el $\cos^3(\omega t)$ y agrupando términos semejantes, se llega a la expresión:

$$P(E) = \chi^{(0)} + \left(\chi^{(1)} E_0 + \frac{3\chi^{(3)} E_0^3}{4} \right) \cos(\omega t) + \chi^{(3)} \left(E_0^3 \frac{\cos(3\omega t)}{4} \right) \quad (\text{ecuación 7})$$

Nuevamente se observa la aparición de un múltiplo de la frecuencia fundamental, $\cos(3\omega t)$. Esto corresponde a la generación del tercer armónico, GTH. La medición de esta propiedad es la técnica más común para la determinación experimental de γ . En la **ecuación 7** se observa, además, la susceptibilidad efectiva de primer orden, comprendida por el término lineal más una aportación de orden cúbico.

Absorción de Dos Fotones (A2F)

Otra propiedad ONL dependiente de E^3 es la absorción simultánea de dos fotones de energía $h\nu$ para alcanzar un estado excitado ES_n , con una energía relativa $2h\nu$. En contraste con el fenómeno lineal análogo (la absorción de un fotón), la A2F requiere de la interacción de dos fotones con un sistema cromóforo de manera instantánea. De esto se deriva que la A2F depende del cuadrado de la intensidad luminosa (fenómeno ONL).

Es importante enfatizar que no se trata de un proceso de absorción de algún estado excitado intermedio, (proceso que ocurre con la absorción, en eventos discretos, de dos fotones consecutivos).

Dado que la regla de Laporte prohíbe la transición electrónica entre estados de la misma paridad (G-G y U-U son transiciones prohibidas) cuando la topología molecular es

centrosimétrica, la A2F requiere de la presencia de dos estados excitados lo que lleva a una descripción involucrando tres niveles o estados estacionarios (**figura 16**).

Es importante notar que el estado intermedio, S_i , se encuentra a una energía relativa ΔE_{0-i} distinta a la mitad de la correspondiente a la absorción de dos fotones, es decir, que $\Delta E_{0-i} \neq \frac{\Delta E_{0-2}}{2}$. El estado intermedio (también llamado *virtual*) no corresponde a un estado estacionario, sino a la polarización instantánea causada por el campo del primer fotón. Al representar al S_i como una superposición de estados (basal e intermedio), se tiene una aportación *gerade* y una *ungerade*. Este cambio en la paridad corresponde a una transición permitida para absorción de un fotón. En la práctica, y por la escala temporal a la que ocurre (aproximadamente 5 fs),⁴² se considera que, en general, la A2F es un proceso en un único paso, donde dos fotones excitan simultáneamente una especie química.

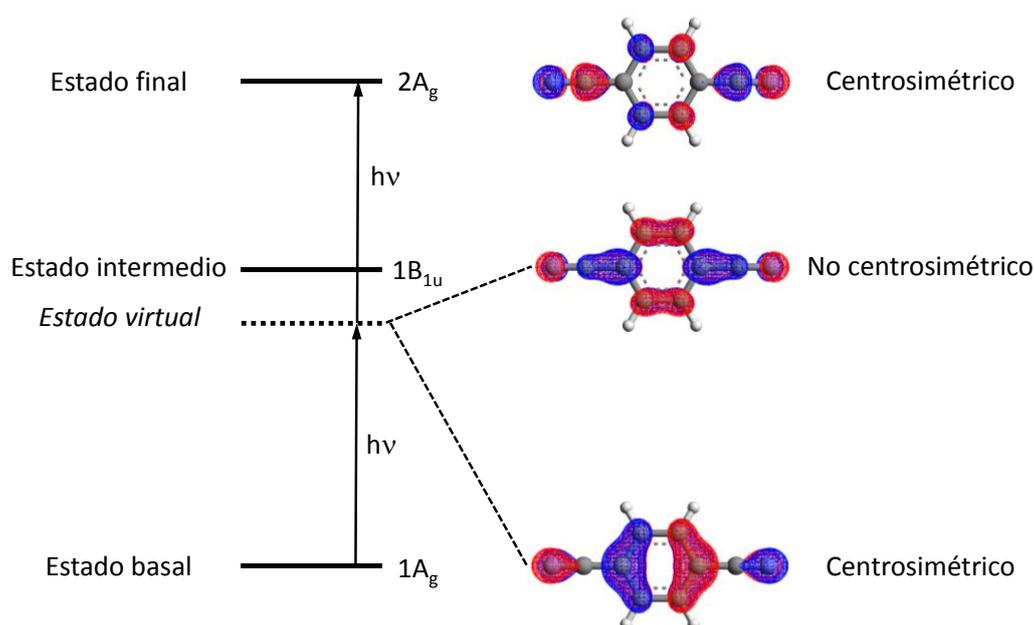


Figura 16. Modelo de los estados esenciales para el proceso de absorción de dos fotones en cromóforos centrosimétricos. Se ilustra el fenómeno con la molécula de 1,4-dicianobenceno. El estado virtual posee una contribución de los estados basal e intermedio, lo que le imprime cierto carácter *ungerade*.

La A2F es un fenómeno de suma importancia, el cual ha encontrado aplicaciones tecnológicas en la microscopía de fluorescencia de dos fotones, M2F. La muestra a analizar es teñida con un pigmento fluorescente de A2F y posteriormente irradiada con un haz láser adecuado. La luz emitida es captada y el proceso se repite en forma de barrido para la construcción de la imagen final.⁴³ En comparación con la microscopía de fluorescencia de un fotón, el volumen de excitación es mucho más pequeño en la M2F, al depender del cuadrado de la intensidad luminosa. Esto se traduce en resoluciones mucho más altas a las obtenidas por fluorescencia por absorción de un fotón.

Otro de los nichos con potencial aplicación de la A2F es la terapia fotodinámica. Actualmente se utilizan en este rubro moléculas como la *Verteporfina* (**figura 17**), que ya es

comercializada por la farmacéutica Novartis bajo el nombre *Visudyne*® y se emplea actualmente para TFD en el tratamiento de problemas ópticos. Su mecanismo de acción consiste en actuar como sensibilizador para la generación de especies reactivas de oxígeno tras la absorción de un fotón.

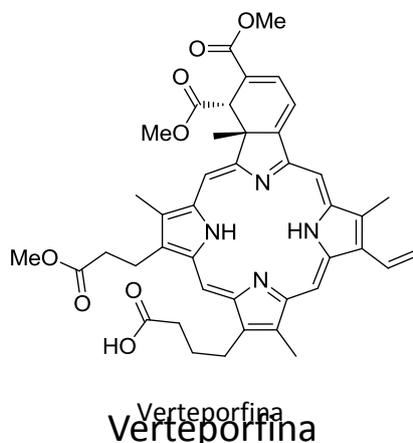


Figura 17. La verteporfina es un cromóforo empleado actualmente en terapia fotodinámica de absorción de un fotón.

El desarrollo de cromóforos con una alta sección transversal de A2F, δ , (*TPA cross-section*, término contenido en γ que representa la absorción no lineal de luz), está en constante crecimiento pues el uso de la A2F permitiría la aplicación de luz láser infrarroja, la cual posee una mayor penetración en tejidos. Esto es de sumo interés en los campos de la oftalmología y la neurología, pues podría permitir el desarrollo de tratamientos no invasivos y altamente localizados.⁴⁴

DETERMINACIÓN EXPERIMENTAL DE LA RESPUESTA ONL

Bajo la aproximación de los dos niveles, el valor β_x puede ser obtenido experimentalmente mediante varias estrategias experimentales, entre ellas los métodos de EFISH y HRS que se describen a continuación. Estas técnicas también permiten la determinación de la segunda hiperpolarizabilidad molecular, γ .

Generación del segundo armónico inducida por un campo eléctrico (EFISH)⁴⁵

Consiste en un estudio en disolución, donde la orientación molecular se homogeniza al alinear los dipolos mediante la imposición de un campo eléctrico externo $E(0)$.

Dicha disolución es irradiada por pulsos de luz láser, midiendo la intensidad del segundo armónico generado a través de la celda de estudio (**figura 18**). Ni la λ del láser ni su segundo armónico ($\lambda/2$) deben superponerse con el espectro de absorción del compuesto bajo estudio, i. e., la disolución debe ser transparente a la luz empleada. Además, debe utilizarse un disolvente que no presente una respuesta significativa de ONL de segundo orden.

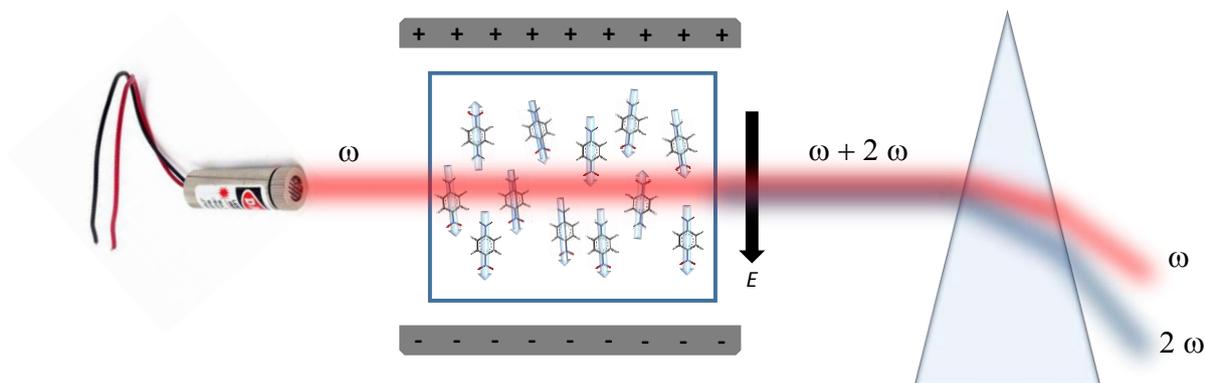


Figura 18. Esquema del experimento EFISH para la determinación de β en moléculas polares.

En presencia de un campo externo $E(0)$, la **ecuación 2** toma la forma:

$$P(E) = \chi^{(1)}(E_0 \cos(\omega t) + E(0)) + \chi^{(2)}\left(E^2 \frac{\cos(2\omega t) + 1}{2} + 2E(0)E_0 \cos(\omega t) + E(0)^2\right)$$

(ecuación 8)

Donde se puede apreciar la componente $2\chi^{(2)}E(0)E_0 \cos(\omega t)$, que representa una aportación no lineal a la frecuencia fundamental del haz incidente. Analizando entonces y agrupando las contribuciones lineales y no lineales, se tiene que en presencia de un campo externo, la *susceptibilidad lineal efectiva* dentro de un material con respuesta ONL es:

$$P(\omega) = \chi^{(1)}(E_0 \cos(\omega t) + E(0)) \quad \text{(ecuación 9)}$$

En el caso de moléculas centrosimétricas, el experimento EFISH produce un haz correspondiente al segundo armónico de la frecuencia fundamental del láser empleado. La aparición de este sobretono se debe a la aportación de la respuesta cúbica del cromóforo empleado, de forma análoga a la contribución cuadrática a la susceptibilidad lineal observada en la **ecuación 8**.

Algunas ventajas de este método son:

- 1) La intensidad de GSH, lo que la convierte en una técnica relativamente sensible, especialmente en compuestos muy dipolares.
- 2) Permite la determinación de γ en moléculas centrosimétricas.

Inconvenientes del método EFISH son:

- 1) Al requerir un campo eléctrico, solo es útil para compuestos covalentes.

- 2) La imposición del campo eléctrico implica una polarización inducida en el medio y el sistema de estudio. Esto altera forzosamente el resultado de la medición.
- 3) Se requiere de equipo especializado para realizar las mediciones.

Dispersión Híper Rayleigh (DHR):

La dispersión de Rayleigh es un fenómeno óptico derivado de la interacción entre luz de longitud de onda λ y partículas de un tamaño menor a λ . El resultado de esto es la deflexión elástica de la radiación incidente, donde la intensidad de la dispersión está dada por:

$$I = I_0 \frac{8\pi^4 N \alpha^2}{\lambda^4 R^2} (1 + \cos^2 \theta) \quad (\text{ecuación 10})$$

Donde puede observarse una dependencia cuadrática de la intensidad con respecto a la polarizabilidad molecular. En materiales con respuesta ONL y con luz de suficiente intensidad, además de la dispersión de Rayleigh, se observa la aparición de una componente de longitud de onda igual a $\lambda/2$. Este fenómeno se conoce como *Dispersión Híper Rayleigh* (DHR) o *Dispersión del Segundo Armónico* (**figura 19**). Esto se debe a fluctuaciones instantáneas y estocásticas, lo cual genera anisotropías locales en un medio que, en promedio, es homogéneo.

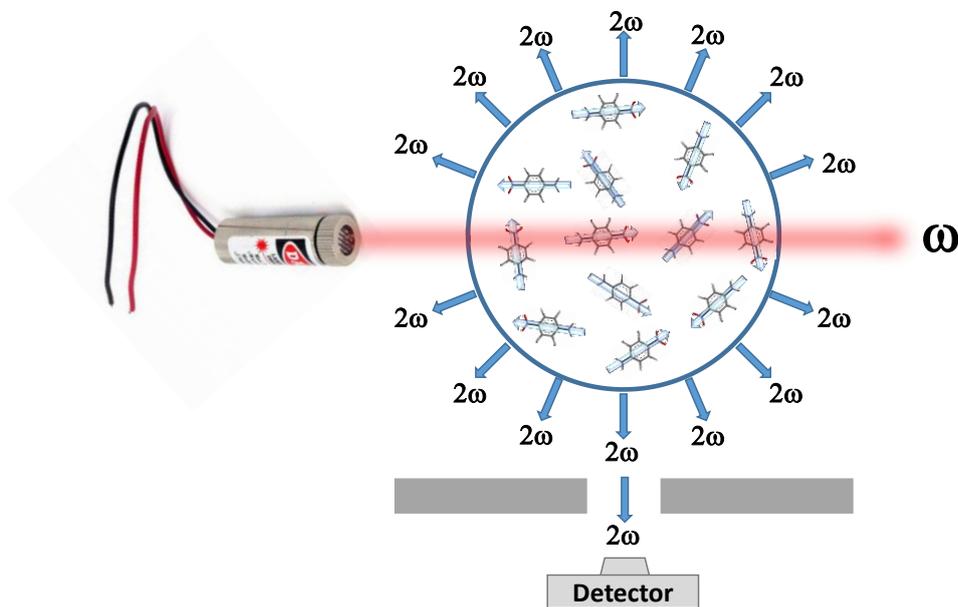


Figura 19. Esquema simplificado de la determinación experimental de la dispersión híper Rayleigh.

En este método, la muestra a estudiar es disuelta en un disolvente apropiado, e irradiada por un láser de alta intensidad. La intensidad de la luz armónica dispersada por la muestra, $I(2\omega)$ se correlaciona con la hiperpolarizabilidad del analito β_a de la manera:

$$I(2\omega) \propto (N_a \beta_a) I^2(\omega) e^{-N_a \alpha_a l} \quad (\text{ecuación 11})$$

Donde N_a es la densidad de moléculas del analito en el medio y el término exponencial describe la atenuación derivada de la absorción de luz por parte de la muestra.⁴⁶

- 1) Al no requerir de un campo eléctrico externo, puede emplearse para estudiar compuestos iónicos.
- 2) Moléculas octupolares, sin dipolo estático, pueden estudiarse por este método.
- 3) Puede emplearse para determinar γ , mediante dispersión del tercer armónico.

ESTUDIOS COMPUTACIONALES EN ÓPTICA NO LINEAL

La química teórica, así como la química computacional, han sido ciencias encargadas de facilitar el estudio de fenómenos cuya descripción requiere de consideraciones mecanocuánticas, así como de la implementación de algoritmos para la realización y análisis de dicha descripción.

Dentro del campo de la química computacional, los estudios de DFT para el análisis de estados basales y TDDFT para estados excitados y transiciones electrónicas, han sido de particular ayuda al permitir incorporar efectos de correlación electrónica con costos computacionales accesibles, en comparación con métodos como la teoría de perturbaciones de Møller-Plesset, basada en la función de onda y cuyo costo computacional es mucho mayor a un estudio DFT con el mismo conjunto de base.⁴⁷

Para el cómputo de hiperpolarizabilidades moleculares existen dos aproximaciones generales conceptualmente distintas: el método de campos finitos y el de suma sobre estados. Idealmente, ambos marcos convergen en el mismo resultado para un sistema dado bajo condiciones idénticas, aunque las diferencias en las aproximaciones numéricas a cada método y el nivel de teoría seleccionado pueden influir fuertemente en los valores calculados (en el presente trabajo se hace uso del método de campos finitos en el marco teórico de DFT, dado que esta aproximación equilibra costos computacionales accesibles con resultados que permiten la comparación cualitativa entre miembros de una familia química).⁴⁸

Método de campos finitos

Estrategia basada en la diferenciación numérica de la energía total de un sistema con respecto a un campo eléctrico incidente E .⁴⁹ Dentro de este esquema, la n -ésima derivada de la energía corresponde a la polarizabilidad de n -ésimo orden: la primer hiperpolarizabilidad, β , es la segunda derivada de la energía con respecto a E dentro de este marco teórico, también conocido como *Método Derivativo*. La estrategia computacional consiste en la optimización geométrica en ausencia del campo E , seguida de la estimación de la energía en presencia de dicho campo.⁵⁰

Método de suma sobre estados

Esta aproximación considera la interacción entre el estado basal del sistema bajo estudio y los estados excitados asociados al mismo. Mediante el cómputo de las polarizaciones asociadas a cada transición electrónica y las frecuencias correspondientes a éstas (típicamente mediante métodos semiempíricos),⁵¹ se puede determinar la polarizabilidad lineal, así como las susceptibilidades eléctricas no lineales. Aunque en principio este método puede producir resultados exactos, esto requiere sumar la aportación de todos los estados posibles. En vista de esto, la suma se trunca incluyendo solo los estados excitados más bajos en energía.

REFERENCIAS

1. Alstrum-Acevedo, J. H.; Brennaman, M. K.; Meyer, T. J.; *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 6802.
2. a) Che, Y.; Datar, A.; Yang, X.; Naddo, T.; Zhao, J.; Zang, L.; *J. Amer. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6354; b) Skákálová, V.; Kaiser, A. B.; Dettlaff-Weglikowska, U.; Hrnčariková, K.; Roth, S.; *J. Phys. Chem. B*, **2005**, *109*, 7174.
3. a) Siggel, M. R. F.; Streitwieser, A.; Thomas, T. D.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8022; b) Hiberty, P. C.; Byrman, C. P.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9875.
4. a) Schleyer, P. v. R.; Jiao, H. *Pure, Appl. Chem.* **1996**, *68*, 209; b) Labarre, J. F.; Crasnier, F. *Top. Curr. Chem.* **1971**, *24*, 33; c) *Chem. Rev.* **2005**, *105*, issue 10; d) Faust, R.; Glendening, E. D.; Streitwieser, A.; Vollhardt, K. P. C.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8263.
5. Dyer, P. W.; Réau, R. en *Functional Organic Materials. Syntheses, Strategies, and Applications*. Editores: Thomas J.J. Müller and Uwe H.F. Bunz, Wiley.
6. Hoffmann, R.; Imamura, A.; Hehre, W. J.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1499.
7. Zhao, G. J.; Chen, R. K.; Sun, M. T.; Li, G. Y.; Liu, J. Y.; Gao, Y. L.; Han, K. L.; Yang, X.; Sun, L.; *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14*, 6935.
8. a) Oudar, J. L.; *J. Chem. Phys.* **1977**, *67*, 446; b) Williams, D. J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 690; c) Mendes, P. J.; Silva, T. J. L.; Garcia, M. H.; Prates-Ramalho, J. P.; Palace-Carvalho, A. J.; *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *52*, 1970; d) Nalwa, H. S.; Miyama, S. *Nonlinear Optics of Organic Molecules and Polymers*, CRC Press, Boca Raton, Florida, USA 1997.
9. Schanze, K. S.; Sauer, K.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1180.
10. a) Akl, J.; Billot, C.; Lacroix, P. G.; Sasaki, I.; Mallet-Ladeira, S.; Malfant, I.; Arcos-Ramos, R.; Romero M.; Farfán, N.; *New. J. Chem.* **2013**, *37*, 3518; b) Yakatan, G. J.; Juneau, R. J.; Schulman, S. G.; *Anal. Chem.* **1972**, *44*, 1044.
11. a) Wagnerová D. M.; Lang, K.; *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2904; b) Fry N. L.; and Mascharak, P. K.; *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 289; c) Schoenfish, M. H.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3731.
12. Moan, J.; Peng, Q.; *Anticancer Res.* **2003**, *23*, 3591.
13. Goodwin, A. P.; Mynar, J. L.; Ma, Y.; Fleming, G. R.; Fréchet, J. M. J.; *J. Amer. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9952.
14. a) Breslow, R.; Kivelevich, D.; Mitchell, M. J.; Fabian, W.; Wendel, K.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5132; b) Shainyan, B. A.; Fettke, A.; Kleinpeter, E.; *J. Phys. Chem. A*, **2008**, *112*, 10895.
15. Klausen, R. S.; Widawski, J. R.; Steigerwald, M. L.; Venkataraman, L.; Nuckolls, C.; *J. Amer. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4541.
16. Feixas, F.; Matito, E.; Poater, J.; Solà, M.; *J. Phys. Chem. A*, **2011**, *115*, 13104.
17. a) Wang, Y.; Yu, Z.; Wu, J.; Liu, C.; *J. Phys. Chem. A*, **2009**, *113*, 10521; b) Sobczyk, L.; Grabowski, S. J.; Krigowski, T. M.; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3513.
18. Meredith, G. R.; Van Dusen, J. G.; Williams, D. J. *Macromolecules*, **1982**, *15*, 1385.
19. a) Makarov, N. S.; Drobizhev, M.; Rebane, A.; *Opt. Express*, **2008**, *16*, 4029; b) Beverina, L.; Fu, J.; Leclercq, A.; Zojer, E.; Pacher, P.; Barlow, S.; Van Stryland, E. W.; Hagan, D. J.; Brédas J. L.; Marder, S. R.; *J. Amer. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7282.
20. Blanchard-Desce, M.; Baudin, J.; Ruel, O.; Jullien, L.; Bresselet, S.; Zyss, J. *Optical Materials*, **1998**, *9*, 276.
21. Milne, B. F.; *Dalton Trans.* **2014**, DOI: 10.1039/c3dt52948g.
22. McKinney, T. M.; Geske, D. H.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3013.
23. Abe, J.; Shirai, Y. *J. Phys. Chem. A*, **1997**, *101*, 1.
24. a) Hoffmann, R.; Imamura, A.; Zeiss, G. D. *J. Amer. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5215; b) Simmons, H. E.; Fukunaga, T. *J. Amer. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5208.
25. Gilli, G.; Belluci, F.; Ferretti, V.; Bertolesi, V.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1023.
26. a) Yavin, E.; Boal, A. K.; Stemp, E. D. A.; Boon, E. M.; Livingston, A. L.; O'Shea, V. L.; David, S. S.; Barton, J. K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 3546; b) Boal, A. K.; Yavin, E.; Lukianova, O. A.; O'Shea, V. L.; David, S. S.; Barton, J. K. *Biochemistry*, **2005**, *44*, 8397; c) Gorodetsky, A. A.; Boal, A. K.; Barton, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12082. d) Yavin, E.; Stemp, E. D. A.; O'Shea, V. L.; David, S. S.; Barton, J. K. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, *103*, 3610.
27. a) Marochkin, I. I.; Dorofeeva, O. V.; *Comp. Theor. Chem.* **2012**, *991*, 182.
28. a) Vassilev, N. G.; Dimitrov, V. S.; *J. Mol. Struc.* **1999**, *484*, 39; b) Fischer, G.; *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 119.
29. a) Wilberg, K. B.; Breneman, K. E.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 831; b) Wilberg, K. B.; Hadad, C. M.; Rablen P. R.; Cioslowski, J.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8644; c) Laidig, K. E.; Cameron, L. M. *J. Amer. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1737.
30. a) Hirota, E.; Sugisaki, R.; Nielsen, R.; Sorensen, C. J.; *J. Mol. Spectrosc.* **1974**, *49*, 251; b) Kitano, M.; Kuchitsu, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 61; c) Kitano, M.; Kuchitsu, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3084; d) Stevens, E. D.; *Acta Cryst. B*, **1978**, *34*, 544.

31. Baudron, S. A.; Mézière, C.; Heuzé, K.; Fourmigué, M.; Batail, P.; Molinié, P.; Auban-Sensier, P.; *J. Solid State Chemistry*, **2002**, *168*, 668.
32. Gorobets, N. Y.; Yermolayev, S. A.; Gurley, T.; Gurinov, A. A.; Tolstoy, P. M.; Shenderovich, I. G.; Leadbeater, N. E.; *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25*, 287.
33. Gooßen, L. J.; Ohlmann, D. M.; Lange, P. P.; *Synthesis*, **2009**, *1*, 160.
34. Joullié, M. M.; Lassen, K. M.; *ARKIVOC*, **2010**, *8*, 189.
35. Gernigon, N.; Al-Zoubi, R. M.; Hall, D. G.; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8386.
36. a) Schawlow, A. L.; Townes, C. H.; *Phys. Rev.* **1958**, *112*, 1940; b) Giordmaine, J. A.; *J. A. Sci. Am.* **1964**, *210*, 38.
37. Prasad, P. N.; Williams, D. J.; *Introduction to nonlinear optical effects in molecules and polymers*, Wiley Interscience. Wiley, 1991
38. Franken, P. A.; Hill, A. E.; Peters, C. W.; Weinreich, G.; *Phys. Rev. Lett.* **1961**, *7*, 118.
39. Nagai, M.; Matsubara, E.; Ashida M.; *Optics Express*, **2012**, *20*, 6509.
40. Kaindl, R. A.; Carnahan, M. A.; Hägele, D.; Lövenich, R.; Chemla, D. S.; *Nature*, **2003**, *423*, 734.
41. Wallace, V. P.; Taday, P. F.; Fitzgerald, A. J.; Woodward, R. M.; Cluff, J.; Pye, R. J.; Arnone, D. D.; *Faraday Discuss.* **2004**, *126*, 255.
42. Birge, R. R.; Pierce, B. M.; *Int. J. Quantum Chem.* **1986**, *29*, 639.
43. Zipfel, W. R.; Williams, R. M.; Webb, W. W.; *Nat. Biotechnol.* **2003**, *21*, 1369.
44. Pawlicki, M.; Collins, H. A.; Denning, R. G.; Anderson, H. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3244.
45. Levine, B. F.; Bethea, C. G.; *J. Chem. Phys.* **1975**, *63*, 2666.
46. Vance, F. W.; Lemon, B. I.; Hupp, J. T. *J. Phy. Chem. B*, **1998**, *102*, 10091.
47. a) Truong, T. N.; Duncan, W. T.; Bell, R. L. *ACS Symp. Ser.* **1996**, *629*, 85; b) Lynch, B. J.; Truhlar, D. G.; *J. Phys. Chem. A*, **2001**, *105*, 2936.
48. Wu, H. Y.; Chaudhari, A.; Lee, S. L. *J. Comp. Chem.* **2005**, *26*, 1543.
49. a) Nakano, M.; Yamaguchi, K.; *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *206*, 285; b) Nakano, M.; Shigemoto, I.; Yamada, S.; Yamaguchi, K.; *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 4175.
50. Govind P. Agrawal, Robert W. Boyd, *Contemporary Nonlinear Optics*, Academic Press, Inc, Londres, **1992**.
51. Garito, A. F.; Wong, K. Y.; Zamani-Khamiri, O.; en *Nonlinear Optics and Electroactive Polymers*, Editores: Prasad, P. N.; Ulrich, D. R.; Plenum Press, New York, **1988**, p. 13.

OBJETIVOS

OBJETIVO

- ❖ Estudiar la comunicación intramolecular en sistemas *push-pull* puenteados por enlaces amida para evaluar la posible aplicación de este motivo estructural en el diseño de cromóforos orgánicos.

Objetivos Particulares

- I. Analizar computacionalmente la estructura electrónica del enlace amida y evaluar la influencia de introducir efectos *push-pull* a través de éste.
- II. Diseñar y sintetizar moléculas que permitan estudiar experimentalmente las propiedades fisicoquímicas del grupo amida como su polarizabilidad, su rigidez conformacional y su capacidad para formar enlaces de hidrógeno intramoleculares.
- III. Caracterizar mediante técnicas espectroscópicas las moléculas sintetizadas. Realizar la comparación de los resultados experimentales con predicciones computacionales en búsqueda de correlaciones entre propiedades fisicoquímicas y electrónicas.
- IV. Estudiar la respuesta óptica no lineal los productos obtenidos mediante metodologías experimentales e *in silico*.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL

Síntesis del ácido 7-(dietilamino)cumarin-3-carboxílico

El primer bloque para la construcción de las amidas *push-pull* es el ácido carboxílico **4**, el cual se obtuvo, inicialmente, mediante la metodología ilustrada en la **figura 20**. Una condensación de Knoevenagel entre malonato de dietilo **2a** y 4-(dietilamino)salicilaldehído **1** en presencia de una cantidad catalítica de piperidina, produce el éster étlico correspondiente **3**, el cual se sometió, sin purificación previa, a hidrólisis catalizada por ácido acético, obteniéndose así el ácido carboxílico **4**, intermediario en la obtención de las amidas *push-pull* a sintetizar.

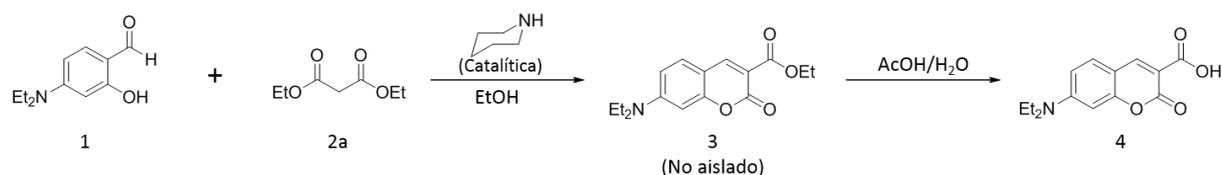


Figura 20: Síntesis del ácido 7-(dietilamino)cumarin-3-carboxílico **4**.

La reacción produce el compuesto buscado en rendimientos globales cercanos al 60%. El paso de hidrólisis presenta el inconveniente de propiciar también la descarboxilación del ácido generado, contribuyendo así a la obtención de subproductos y disminución del rendimiento (**figura 21**). La identificación del subproducto descarboxilado se llevó a cabo mediante $^1\text{H-RMN}$.

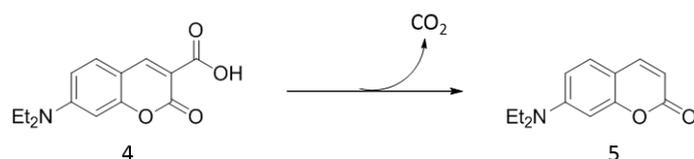


Figura 21: Descarboxilación del ácido 7-(dietilamino)cumarin-3-carboxílico **4**.

En busca de un método más limpio y eficiente, se empleó la técnica descrita por Bardajee et al., empleando el ácido de Meldrüm **2b** como nucleófilo y $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ como catalizador en medio acuoso, reacción promovida por ultrasonido (**figura 22**).⁶² En las cantidades catalíticas descritas en el artículo de referencia, los resultados obtenidos no fueron consistentes con lo reportado. Las reacciones se sometieron a agitación por ultrasonido durante una hora y la suspensión producida se agitó magnéticamente hasta completar el tiempo indicado. Los resultados de este estudio se condensan en la **tabla 1**.

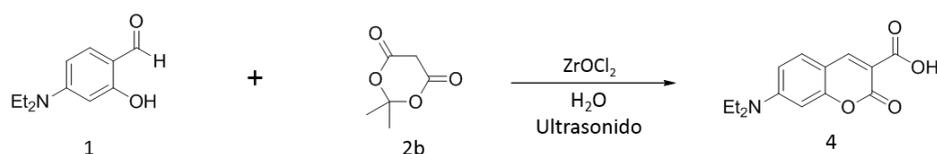


Figura 22. Síntesis del compuesto **4** catalizada por cloruro de zirconilo.

Se probó el empleo subestequiométrico y estequiométrico de cloruro de zirconilo, observándose que el empleo de este promotor en proporción equimolar lleva a excelentes rendimientos, terminando la reacción al transcurrir una hora en agitación ultrasónica.

Tabla 1. Condiciones exploradas para la condensación entre el ácido de Meldrüm y el 4-(dietilamino)salicilaldehído catalizada por $ZrOCl_2$.

Experimento	Tiempo (horas)	% Catalizador	% Rendimiento
1	24	1	82
2	18	10	89
3	18	50	95
4	1	100	98

El compuesto obtenido se filtró al vacío, se lavó con agua y se secó para obtener un sólido amorfo naranja, el cual puede ser recristalizado de tolueno, aunque se encontró que la pureza del sólido obtenido es suficiente para emplearse sin mayor purificación en el siguiente paso de síntesis.

Síntesis de las amidas *push-pull*

Para la formación del enlace amida presente en los productos finales, se llevó a cabo una reacción alternativa para la generación de anhídridos carbónicos mixtos, mediante la reacción entre el ácido carboxílico **4** y *N*-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, EEDQ (**figura 23**).⁶³

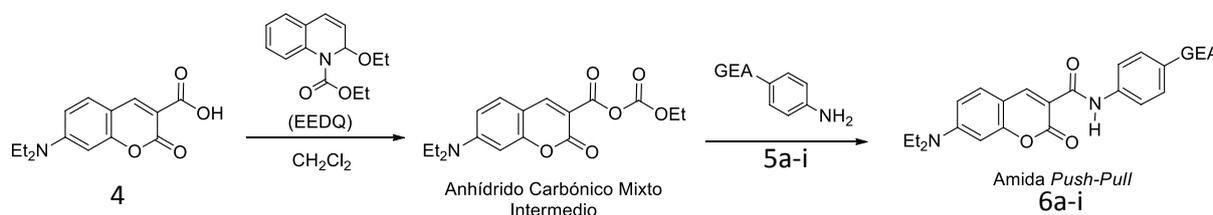


Figura 23. Síntesis de las amidas *push-pull* **6a-i** mediante la generación *in situ* de un anhídrido carbónico mixto, empleando el agente de acoplamiento peptídico EEDQ.

La EEDQ presenta la ventaja de ser un sólido de fácil manejo y almacenamiento, además de no requerir de la adición de una base para la obtención del producto buscado. Los rendimientos obtenidos para la familia de amidas *push-pull* se condensan en la **tabla 2**.

Tabla 2. Rendimientos obtenidos durante la síntesis de las amidas *push-pull*. Estos valores no fueron optimizados.

Clave	GEA	Rendimiento (%)	Clave	GEA	Rendimiento (%)
6a	-H	74	6f	-CO ₂ CH ₃	62
6b	-F	57	6g	-CF ₃	52
6c	-Cl	59	6h	-CN	51
6d	-Br	66	6i	-NO ₂	61
6e	-C≡CH	54			

Estudio de Resonancia Magnética Nuclear

Bajo la hipótesis de que existe comunicación entre los extremos de los compuestos *push-pull* construidos, se eligió a la resonancia magnética nuclear como herramienta para monitorear, de manera indirecta, la influencia del estrés *push-pull* en el sistema.

Lo anterior es posible, en principio, a través del estudio del desplazamiento químico de un elemento fijo que esté sujeto y responda a los cambios de distribución electrónica derivados de la introducción de grupos de influencia electrónica conocida (**figura 24**). La constante σ de Hammett es un dato experimental, cuyo valor se asocia a distintos grupos funcionales; la magnitud y signo de la σ para cada grupo reflejan su comportamiento como electrodonador o electroattractor.

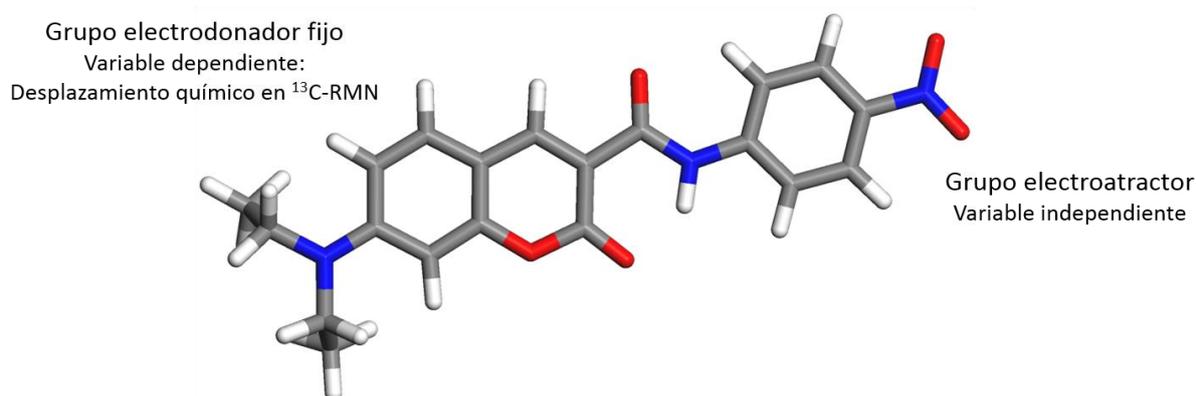


Figura 24. Variables consideradas en el estudio de RMN. El desplazamiento químico exhibido por el grupo electrodonador, como función del valor de σ_{para} del GED, mostraría la comunicación electrónica entre ambos extremos de la molécula *push-pull*.

En el presente estudio se eligió mantener fijo el grupo electrodonador NEt_2 ,

- Por ser un donador con alta constante de Hammett ($\sigma_{para}=0.72$). Esto lo convierte en un grupo fuertemente activante que puede ser suficientemente sensible para responder a los cambios introducidos por el grupo electroattractor, a través del esqueleto hidrocarbonado y el puente amida.
- Este grupo presenta dos grupos alquilo unidos directamente al átomo de nitrógeno que aporta el par de electrones dentro del sistema *push-pull*. Si los efectos electrónicos del sustituyente electroattractor son transmitidos a través del puente amida, es de esperarse un mayor grado de donación por parte del NEt_2 , al aumentar la constante de Hammett del GEA. Estas fluctuaciones de densidad electrónica pueden medirse gracias a dichos grupos alquilo, que servirán como monitores internos del efecto *push-pull*. En otras palabras, un mayor efecto *push-pull* disminuirá la densidad electrónica alrededor del átomo de nitrógeno, trayendo como consecuencia una desprotección del átomo de carbono directamente enlazado a éste, lo que se vería reflejado en un desplazamiento químico dependiente de la fuerza de los distintos GEA explorados, que constituyen la variable independiente del presente estudio.

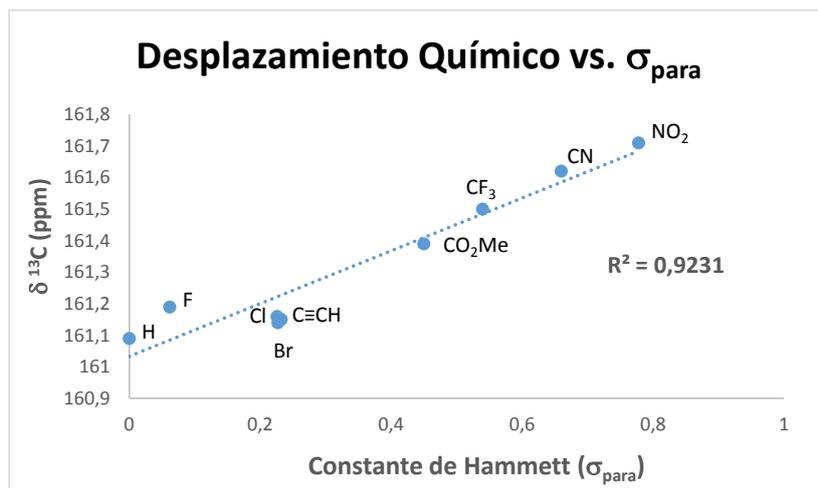


Figura 25. Correlación entre el desplazamiento químicos de los grupos metileno dentro del sustituyente NEt_2 en un estudio de resonancia magnética nuclear de ^{13}C .

Como se observa en la **figura 25**, la correlación entre el desplazamiento químico de los átomos de carbono directamente enlazados al nitrógeno donador del grupo Et_2N muestran un desplazamiento a menor campo, lo que es señal de un grado de donación por parte de este grupo que responde de manera dinámica y lineal dentro del intervalo de constantes σ_{para} estudiado. La correlación encontrada demuestra la existencia de comunicación entre ambos extremos del sistema donador-amida-aceptor en disolución.

Dentro del mismo estudio, es notorio que la correlación sólo se observa en la espectroscopia de ^{13}C -RMN en los fragmentos de CH_2 de los grupos etilo del sustituyente dietilamino. El efecto del grupo electroattractor se nota sumamente diluido en la correspondiente señal en 1H y se pierde por completo en los grupos metilo, separados por un enlace adicional y sujetos por lo tanto a una mayor libertad conformacional y una mayor interacción con el medio circundante.

Estos resultados confirman la comunicación electrónica entre ambos extremos del sistema *push-pull*, siendo la técnica de resonancia magnética nuclear suficientemente sensible para la observación de este fenómeno.

Estudio solvatocrómico de absorción en el UV-Vis

Con la finalidad de evaluar experimentalmente el comportamiento del puente amida dentro de la familia de compuestos *push-pull* sintetizados, se realizó un estudio de solvatocromismo en el UV-Vis. Esta técnica consiste en obtener los espectros de absorción de luz ultravioleta y visible de un compuesto dado en una variedad de disolventes, en busca de una correlación entre la polaridad del medio (variable independiente) y la λ_{max} de absorción del compuesto (variable dependiente).

En disolventes poco polares y no interactuantes, la distribución electrónica intramolecular estará dictada primordialmente por el arreglo nuclear del compuesto estudiado.

Idealmente, el estudio de una especie química dipolar en este medio reflejará el comportamiento intrínseco de su estructura electrónica al interactuar con luz en un proceso resonante.

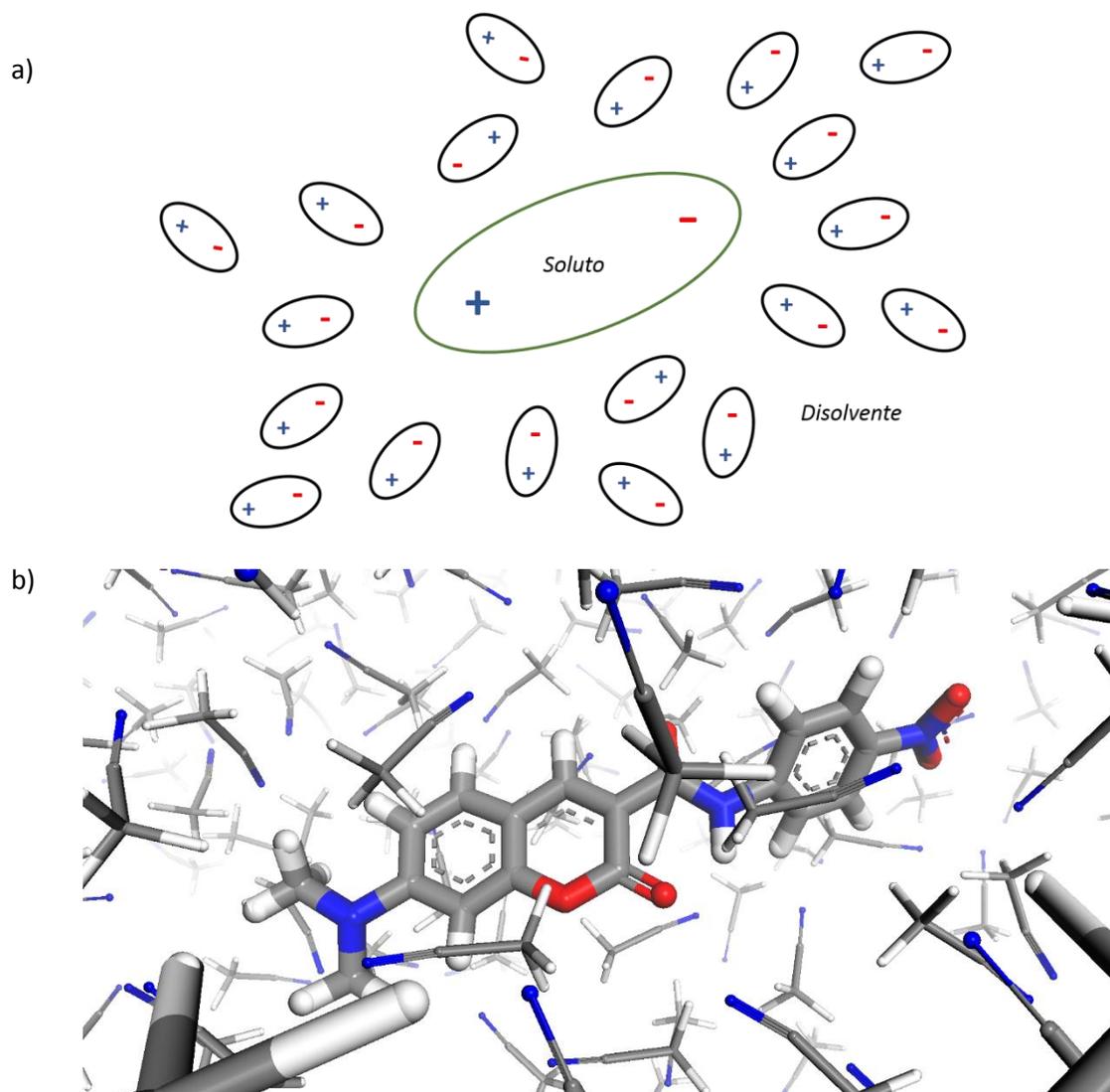


Figura 26. A) Representación de la polarización local producida por una molécula dipolar en un disolvente polar genérico y B) Simulación de la solvatación de una molécula *push-pull* por acetonitrilo.

Un disolvente polar es un medio de alta constante dieléctrica, lo que molecularmente va asociado a la existencia de un dipolo permanente. Al introducir un sistema molecular dipolar, las moléculas de disolvente circundantes se organizarán a su alrededor debido a las interacciones electrostáticas presentes, fenómeno que se ilustra de forma simplificada en la **figura 26**. Una consecuencia de lo anterior es que, debido a la interacción sistema-disolvente, la densidad electrónica de la molécula dipolar puede polarizar a las moléculas de disolvente que la rodean, induciendo un campo local, que a su vez produce una reorganización de los niveles electrónicos del soluto, acentuando el dipolo estático y maximizando las interacciones dipolares.

La primera parte del estudio de solvatocromismo en el UV-Vis consiste en comparar los máximos de absorción para cada molécula en una serie de disolventes, elegidos por cubrir un amplio grado de polaridades. Para ilustrar esto, se observa en la **figura 27** la banda de absorción más intensa en los espectros normalizados para la **molécula 6g** con $GEA = CF_3$.

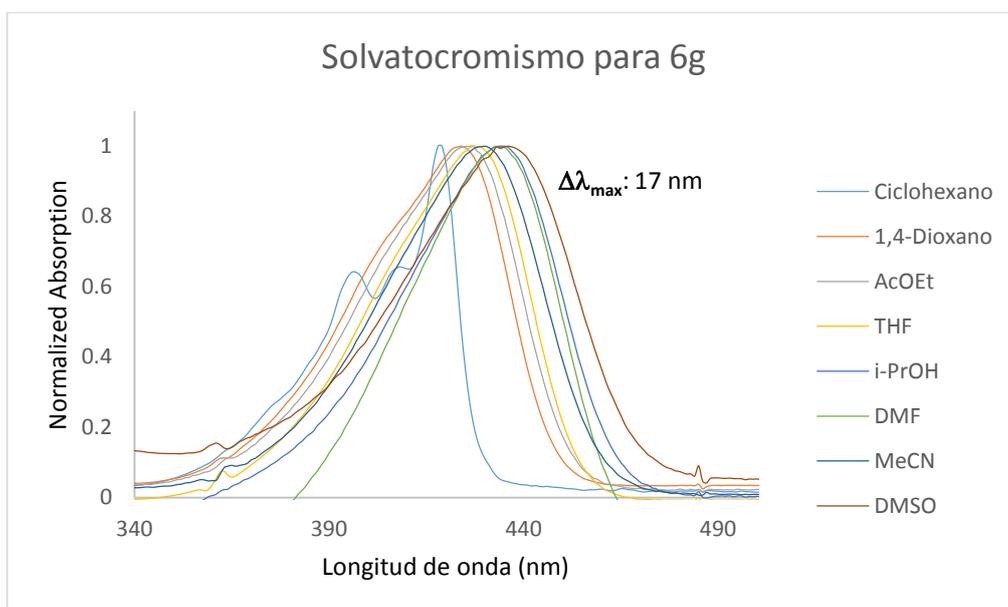


Figura 27. Estudio solvatocrómico para la molécula **6g**, donde GEA = CF₃. Nótese un desplazamiento batocrómico máximo de 17 nm al pasar de ciclohexano a DMSO.

Los disolventes empleados en este estudio, su polaridad (expresada como su constante de Reichardt o índice de polaridad, PI)⁶⁴ y la λ_{\max} correspondiente se condensan en la **tabla 3**.

Tabla 3. Disolventes empleados en el estudio solvatocrómico de absorción en el UV-Vis. La polaridad de éstos se expresa como su constante de Reichardt, denominada también índice de polaridad. La λ_{\max} de absorción para el compuesto **6g**, con GEA = CF₃, se incluye para ilustrar el efecto batocrómico exhibido experimentalmente.

Disolvente	Polaridad	λ_{\max} (nm)
Ciclohexano	0,006	419
1,4-Dioxano	0,164	424
Tetrahidrofurano	0,207	427
Acetato de etilo	0,228	427
Dimetilformamida	0,386	433
Sulfóxido de dimetilo	0,444	436
Acetonitrilo	0,460	430
Isopropanol	0,546	434

Como se aprecia en esta tabla, el acetonitrilo y el isopropanol muestran un comportamiento que no puede explicarse sólo con base en el índice de polaridad, por lo que se asume que en estos sistemas hay interacciones específicas soluto-disolvente. Debido a la marcada desviación de los datos obtenidos en MeCN, estos resultados no se incluyen en el análisis de correlación lineal. Para dicho análisis se graficó la λ_{\max} de absorción contra la polaridad del medio. La **figura 28** muestra dicha correlación.

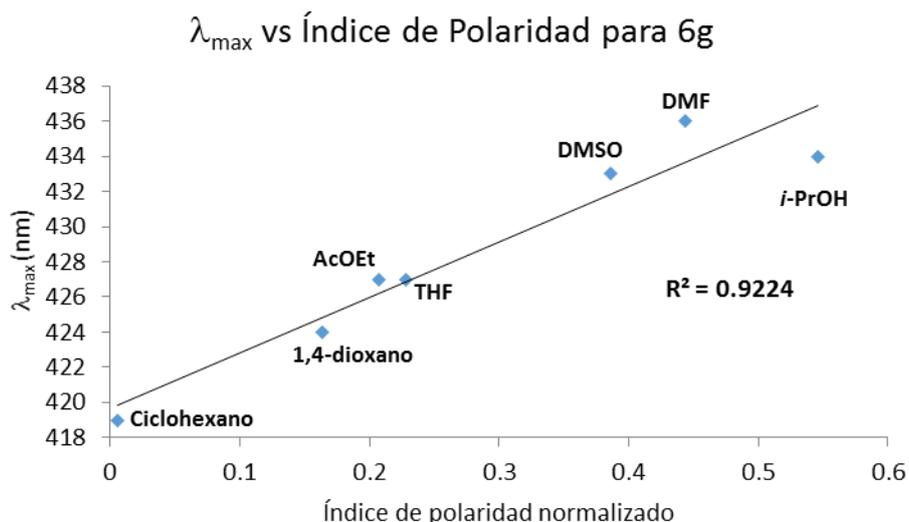


Figura 28. Correlación entre la polaridad del medio y la λ_{\max} de absorción para el compuesto **6g**, con GEA = CF_3

En la segunda parte del análisis se considera como sistema base la molécula **6a**, carente de grupo electroattractor; el GEA se introdujo como una perturbación en el resto de las moléculas y la correlación con la absorción de luz por parte del estado basal de las moléculas estudiadas, se evaluó comparando gráficamente la λ_{\max} de absorción vs. la constante σ_{para} de Hammett del GEA. Como se aprecia, la dependencia entre λ_{\max} y la fuerza del sistema *push-pull*, se comporta linealmente dentro de los intervalos estudiados. En la **tabla 4** se muestra dicha correlación, así como los desplazamientos batocrómicos asociados a la introducción de cada grupo electroattractor estudiado.

Tabla 4. Desplazamientos batocrómicos máximos para la familia de amidas *push-pull* sintetizadas y constantes de Hammett para los grupos electroattractores estudiados.

GEA	σ_{para}	λ_{\max} C ₆ H ₁₂ (nm)	λ_{\max} DMSO (nm)	$\Delta\lambda_{\max}$ (nm)	R ²
H	0.00	414	433	19	0.8749
F	0.06	415	433	18	0.9036
Cl	0.23	417	434	17	0.8836
Br	0.23	418	433	15	0.8991
CCH	0.23	419	437	18	0.8983
CO ₂ Me	0.45	419	438	19	0.9147
CF ₃	0.54	419	436	17	0.9224
CN	0.66	421	440	19	0.8920
NO ₂	0.78	422	445	23	0.8289

El puente amida se comporta, en general, como un puente no conjugado. Esto se refleja en la similitud entre los espectros de absorción UV-Vis de los compuestos estudiados. Sin embargo, la presencia del grupo electroattractor es transmitida a través de cada molécula, mediante un mecanismo que probablemente implique tanto un efecto inductivo del GEA sobre el carbonilo amídico, (acentuando el carácter electroatrayente de éste e incrementando el efecto *push-pull*), como la aportación de estructuras canónicas resonantes.

ESTUDIO COMPUTACIONAL

Diseño molecular de las amidas *push-pull*

Las moléculas a sintetizar fueron diseñadas con base en el esqueleto del *trans*-estilbeno. Este marco molecular permite la funcionalización y sus derivados de tipo *push-pull* se han vuelto sistemas arquetípicos en el estudio de moléculas D- π -A con respuesta óptica no lineal. Su respuesta cuadrática, así como su sección transversal de absorción de dos fotones, son fenómenos que han sido objeto de estudios tanto teóricos⁵² como experimentales⁵³.

Sobre la molécula de estilbeno es posible, además, la sustitución del puente alqueno con diversos espaciadores conjugados (alquino, fenileno, azo⁵⁴) o no conjugados (cadenas saturadas)¹. Este tipo de estudios permiten comprender la influencia de un cambio en la geometría (como en la modificación de un espaciador, mediante el aumento del orden de enlace 2 a 3) y en las características electrónicas (entre alqueno y azo, por ejemplo) del puente sobre las propiedades del sistema *push-pull* de referencia, el compuesto DANS.

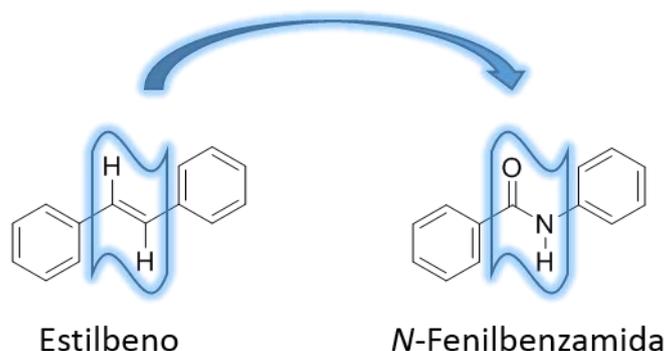


Figura 29. La sustitución del puente alqueno en el estilbeno por un enlace peptídico genera la *N*-fenilbenzamida.

La sustitución del puente alqueno en el estilbeno por un enlace amida genera el esqueleto de la *N*-fenilbenzamida (**figura 29**). Este espaciador posee propiedades físicas y químicas distintas a las exhibidas por las cadenas insaturadas y es, por lo tanto, de interés conocer su desempeño en la transmisión de efectos *push-pull*.

El grupo amida posee un orden de enlace mayor a 1, lo que se refleja en la relativa rigidez del enlace peptídico ante la rotación; el impacto de este fenómeno se manifiesta en la estructura de las proteínas, donde la conformación nativa de una macromolécula adopta arreglos espaciales capaces de llevar a cabo procesos definidos y repetibles, como es el caso de las enzimas. Además, el puente amida es asimétrico, de modo que la sustitución del puente alqueno puede llevarse a cabo de cualquiera de las dos formas ilustradas en la **figura 30**, produciendo moléculas isoméricas con geometrías y estructuras electrónicas distintas. En la misma figura se muestra la superposición de DANS con las *N*-fenilbenzamidinas *push-pull* análogas ilustrando la semejanza entre la geometría de estas estructuras.

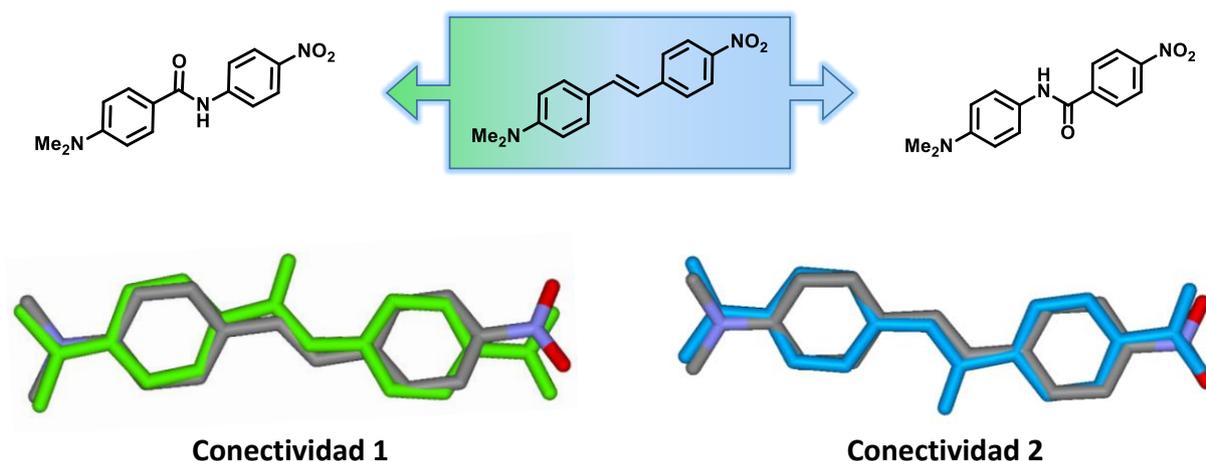


Figura 30: Posibles conectividades del puente amida dentro de un sistema *push-pull* análogo a DANS y superposición de las estructuras resultantes con la molécula DANS. Las *N*-fenilbenzamidias se muestran en color y los átomos de H se omiten por claridad. Las estructuras se optimizaron en el marco DFT wB97X-D/6-31+G(d) al vacío.

En el estudio realizado por Donohue y su equipo en 1970,⁵⁵ se analizó la transmisión de efectos electrónicos en *N*-fenilbenzamidias con la **conectividad 2**, mostrada en color azul en la **figura 30**, mediante la medición del pK_a de fenoles y sales de anilinio. Por su parte, el estudio llevado a cabo por Dewar y Turchi en 1974 constó en la obtención de la ρ de Hammett y su correlación con el pK_a de algunos compuestos *push-pull*; se concluyó que los cambios observados en la acidez de una familia de amidias conducen a que la capacidad de este enlace para comunicar un sistema donador-aceptor en la **conectividad 2** es comparable con la del enlace sencillo puenteando los anillos aromáticos de un sistema de tipo bifenilo *push-pull* (**figura 31**).

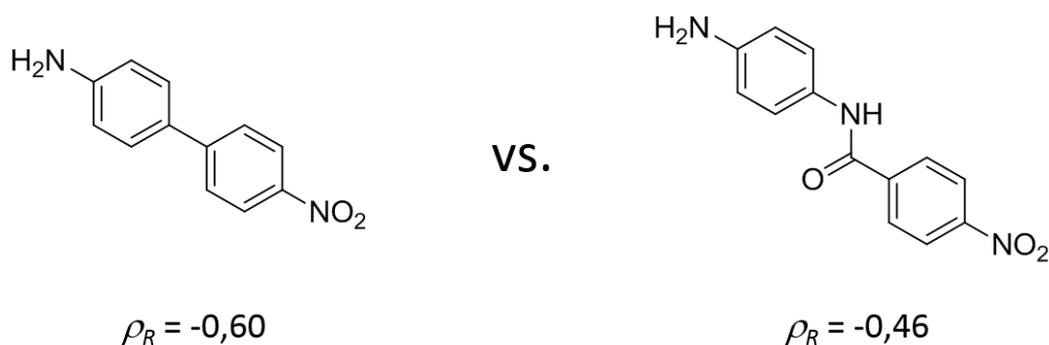


Figura 31. El estudio de Dewar y Turchi mostró que la comunicación electrónica entre extremos de un sistema de tipo *N*-fenilbenzamida *push-pull* es aproximadamente el 80% de la exhibida por el bifenilo análogo.

Con estos antecedentes, en el presente estudio será analizada la **conectividad 1** contenida en la **figura 30** (en color verde), con la intención de evaluar la posible complementariedad entra la polarizabilidad del grupo amida y la polaridad del sistema donador-aceptor.

Descomponiendo cada molécula en dos subsistemas independientes, se tiene que la **conectividad 2** corresponde a un arreglo D- π -D y un arreglo A- π -A (por lo que dicha conectividad será representada como DDAA en el presente trabajo). Como se aprecia, la estructura resonante más relevante para la deslocalización *push-pull* de la molécula es aquella que presenta la resonancia interna del grupo amida (**figura 32**). De esta forma canónica (con una contribución finita a la estructura electrónica de la molécula) se deriva, a su vez y mediante conjugación cruzada, la forma *push-pull* totalmente deslocalizada. Se sabe que la comunicación entre sistemas π a través de esta ruta es sensiblemente menor a la exhibida por sistemas conjugados típicos.⁵⁶

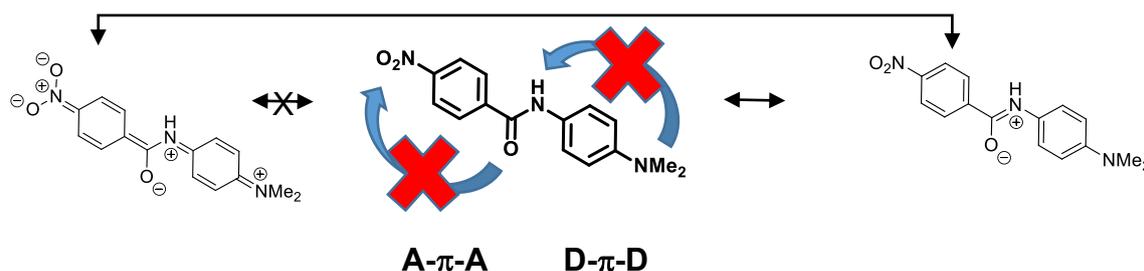


Figura 32. Formas canónicas relevantes para la transmisión de efectos *push-pull* en una amida con la conectividad DDAA. La aportación de la estructura longitudinalmente deslocalizada (izquierda) es dependiente del peso de la forma localmente deslocalizada (derecha) debido al fenómeno de conjugación cruzada.

Por su parte, el arreglo D- π -A-amida-D- π -A en la **conectividad 1** (DADA) puede descomponerse en dos subsistemas *push-pull*, lo que contribuye con un mayor número de formas resonantes a la deslocalización electrónica a través del puente amida como se muestra en la **figura 33**.

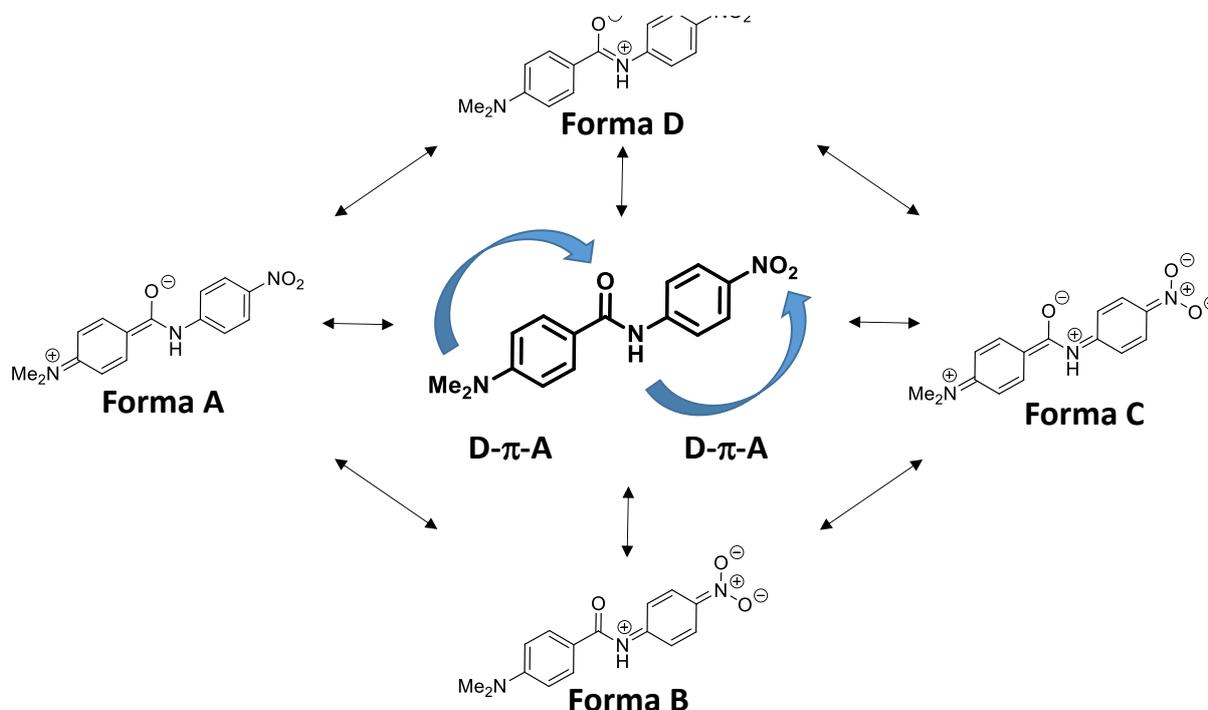


Figura 33: Subsistemas π contenidos en la conectividad DADA del puente amida en un sistema *push-pull* y formas resonantes contribuyendo a la deslocalización electrónica.

En este caso, en contraste, puede esperarse que la conjugación entre los sistemas D- π -A se vea comprometida entre mayor sea el peso de la forma resonante D. Experimentalmente esto puede afinarse mediante la introducción de un par donador-aceptor (controlando la fuerza *push-pull* a la que se encuentra sometido el enlace amida, en oposición a la resonancia típicamente mostrada por éste) tal que el peso de la aportación de las formas resonantes A y B redunden en una mayor presencia de la estructura canónica C, cuya manifestación implicaría una marcada polarización molecular.

Planteado esto, se construyó computacionalmente la *N*-fenilbenzamida y su geometría se optimizó empleando la metodología descrita en la siguiente subsección. Al final de este proceso se observa que la geometría estimada es plana, mientras que la introducción del sistema *push-pull* conduce a que la coplanaridad se pierda debido a cambios en las longitudes de enlace dentro del puente amida (**Figura 34**). De acuerdo con la búsqueda realizada en la base de datos scifinder.cas.org, no se encontraron resultados experimentales de difracción de rayos X de monocristal contra los cuales cotejar los resultados obtenidos. Sin embargo, el método elegido demostró (como se muestra en la sección *Estudio de difracción de rayos X de monocristal*), ofrecer la mejor aproximación dentro de los funcionales estudiados, por lo que las estructuras optimizadas obtenidas se emplearán como referencia para el presente análisis.

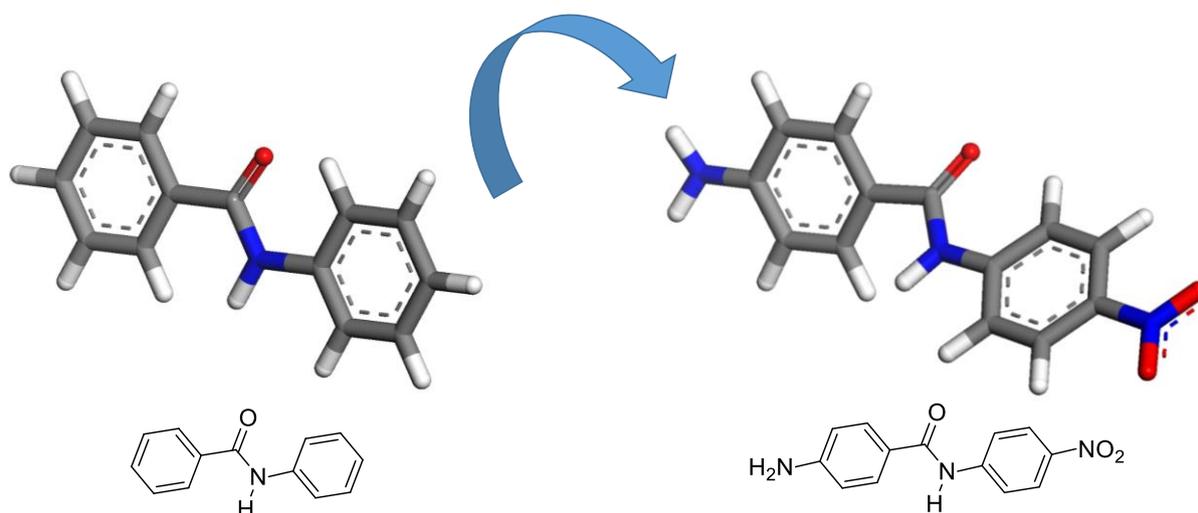


Figura 34. Pérdida de la planaridad (predicha mediante DFT) al introducir el sistema *push-pull* en la *N*-fenilbenzamida.

La posibilidad de formar enlaces de hidrógeno es una característica estructural propia de las amidas, virtualmente ausente en cadenas hidrocarbonadas. Esta cualidad permite el anclaje del grupo amida mediante la formación de un enlace de H intramolecular, auxiliando así la coplanaridad entre sistemas π . El grupo carbonilo es un aceptor de enlaces de hidrógeno, por lo que la sustitución de un anillo de benceno por una piran-2-ona permitiría, en principio, reducir la libertad conformacional y estabilizar el arreglo coplanar de la amida *push-pull* análoga a DANS (**Figura 35**). Como se puede comparar, el enlace de hidrógeno intramolecular establecido es capaz de mantener la planaridad, permitiendo a la vez una redistribución de densidad electrónica a través del espaciador, con cambios asociados de longitud y forma.

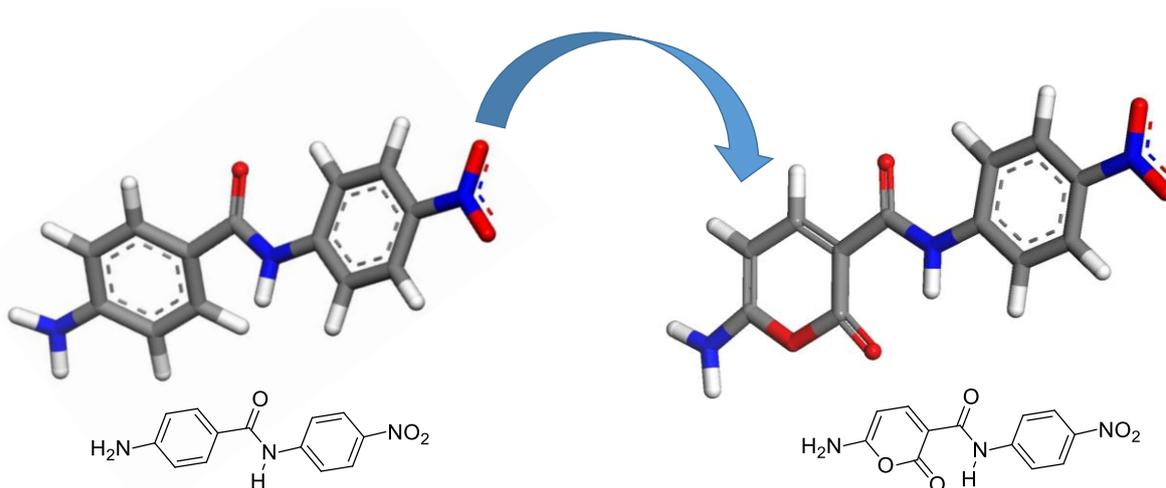


Figura 35. Restricción de la libertad conformacional en el derivado *push-pull* de la *N*-fenilbenzamida mediante la introducción de un anillo derivado de piran-2-ona, capaz de formar un enlace de hidrógeno intramolecular que favorece la planaridad.

Debido a la dificultad sintética para la obtención de piran-2-onas, reflejada en las pocas metodologías descritas en la literatura para su preparación o funcionalización,⁵⁷ se eligió a la cumarina como heterociclo aceptor de enlace de hidrógeno (**figura 36**). Este sistema fusionado, además de ser sintéticamente accesible, puede ser funcionalizado en las posiciones 3 y 7, relevantes para este estudio al ser mutuamente conjugadas.

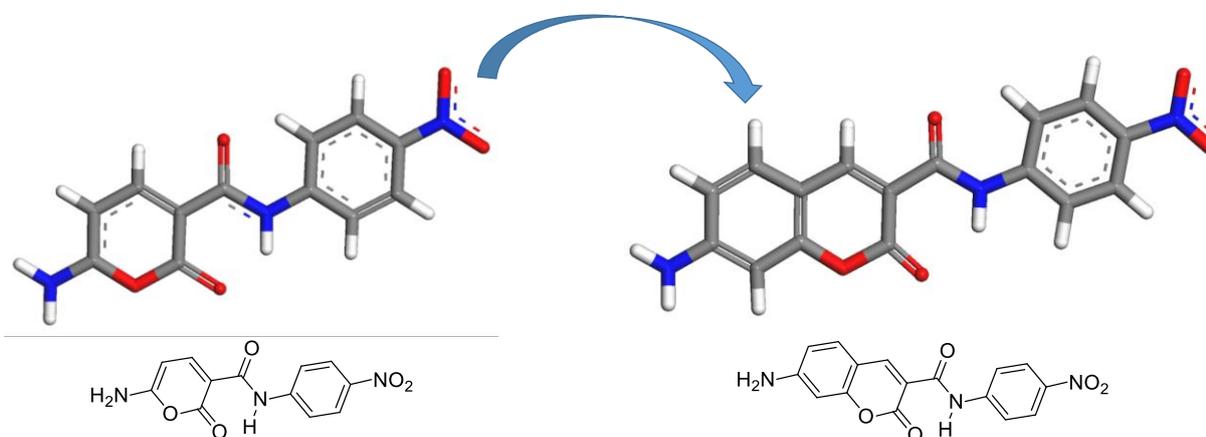


Figura 36. La selección de la cumarina en el modelo optimizado permite conjuntar la planaridad del sistema de piran-2-ona con accesibilidad sintética.

Optimización Geométrica

La herramienta computacional más intuitiva para el estudio cuantitativo de las amidas *push-pull*, es la comparación sistemática de parámetros geométricos. Para esto, una familia de moléculas *push-pull* (**figura 37**) fue construida y optimizada empleando el software Gaussian 09. Las moléculas virtuales se construyeron empleando grupos electroattractores diversos, con

mecanismos de electroatracción tanto resonantes como inductivos, buscando cubrir un amplio espacio de estructura y comportamiento electrónicos.

Para la optimización geométrica se eligió la *Teoría de Funcionales de la Densidad* (DFT, por sus siglas en inglés) al ser una herramienta que provee buenas geometrías para el estado basal de moléculas orgánicas y que equilibra desempeño con costo computacional. Se empleó el funcional híbrido de intercambio y correlación wB97X-D, el cual, al incluir una corrección de larga distancia para modelar efectos de dispersión, ofrece una descripción mejorada de moléculas donde haya interacciones débiles presentes.⁵⁸ Los compuestos estudiados presentan enlaces de hidrógeno intramoleculares, por lo que ésta es una consideración importante. Las coordenadas iniciales para las amidas *push-pull* se construyeron a través de la interfaz gráfica Gauss View y para la refinación geométrica se realizó una pre-optimización a nivel semiempírico AM1; las estructuras resultantes se introdujeron directamente a un proceso de optimización a nivel DFT empleando el funcional wB97X-D y se eligió la base 6-31+G(d).

Como se observa en la familia de moléculas diseñadas, el grupo dietilamino se fijó al ser un donador relativamente fuerte de densidad electrónica, ($\sigma_{para} = -0.72$)⁵⁹. Los grupos electroattractores fueron elegidos con distinto carácter electrotractor, desde débiles, como el F, hasta muy fuertes, como el grupo NO₂. El estudio fue realizado comprobando que las materias primas necesarias para cada molécula fueran comercialmente disponibles o pudieran prepararse de manera sencilla, con miras al potencial escalamiento del proceso de síntesis, en caso de resultar de interés alguna de las moléculas preparadas.

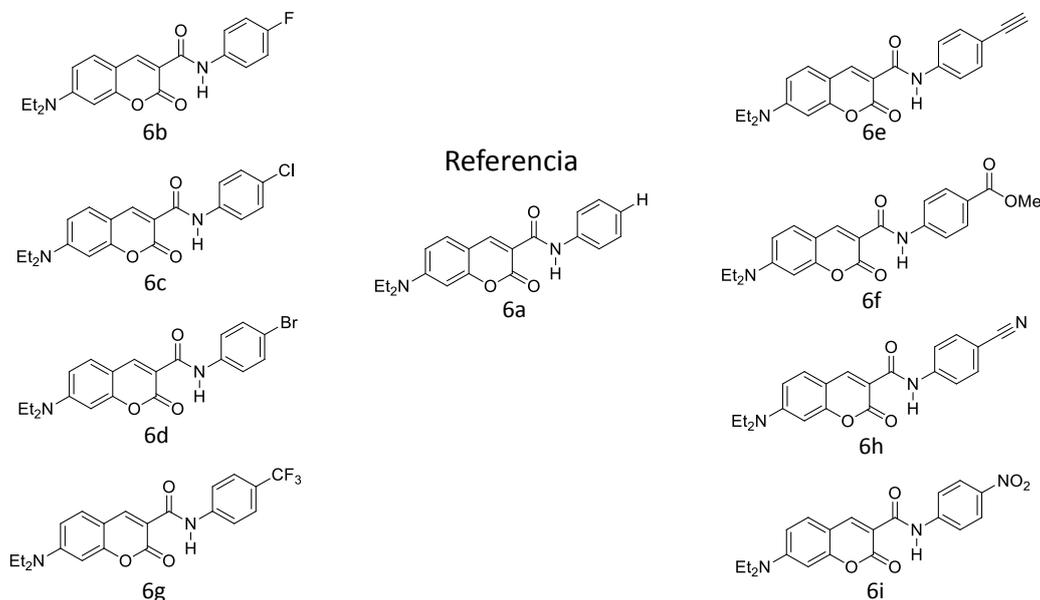


Figura 37. Compuestos construidos para el estudio computacional del comportamiento del puente amida como espaciador en sistemas *push-pull*.

Una vez elegido el esqueleto de *N*-(fenil)cumarin-3-carboxamida se estudió el efecto de la adición del sistema *push-pull*, de manera sistemática, introduciendo los grupos donador y

aceptor de forma individual; esto con el fin de determinar la influencia de la funcionalización en la geometría y, por tanto, en la distribución electrónica (**Figura 38**).

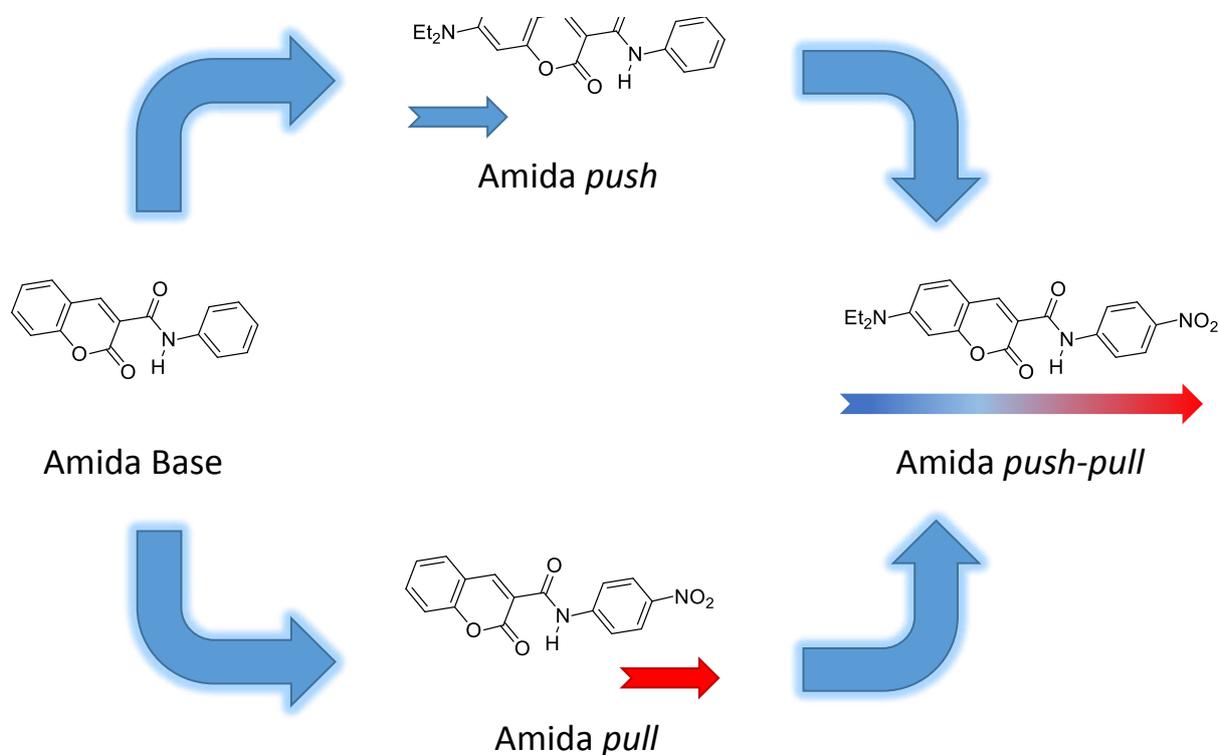
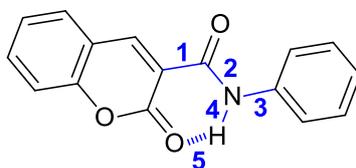


Figura 38. Introducción sistemática de efectos *push-pull* en la molécula de *N*-(fenil)cumarin-3-carboxamida.

Así, se optimizó la geometría de las moléculas contenidas en la **figura 38**, al vacío. Las longitudes de enlace más relevantes y la numeración asignada a éstos se condensan en la **tabla 5**.

Tabla 5. Numeración de enlaces en el puente amida (asignada arbitrariamente) y longitudes de enlace más sobresalientes en el estudio de la introducción de efectos *push-pull*. Todas las longitudes de enlace están dadas en angstroms.



Amida	Enlace 1	Enlace 2	Enlace 3	Enlace 4	Enlace 5
<i>Base</i>	1.513	1.357	1.408	1.017	1.875
<i>Push</i>	1.507	1.360	1.406	1.018	1.874
<i>Pull</i>	1.509	1.364	1.398	1.019	1.858
<i>Push-Pull</i>	1.502	1.368	1.395	1.019	1.855

La tendencia observada es el acortamiento de los enlaces 1, 3 y 5, así como el correspondiente alargamiento del enlace 2. Esto es congruente con la creciente aportación de las formas canónicas A, B y C ilustradas en la **Figura 33**, donde la formación de cada

subsistema *push-pull* va acompañada de una reorganización electrónica. En el sistema donador-amida-aceptor se observa que la diferencia en longitudes de enlace con respecto a la referencia (*amida base*) es prácticamente la suma de los efectos exhibidos después de la introducción de los grupos donador y aceptor por separado (moléculas *push* y *pull*). Esta comparación sugiere que el sistema donador-aceptor en las carboxamidas estudiadas es, estructuralmente, la suma de los subsistemas que lo conforman aunque es capaz de mantener la planaridad aún bajo efecto *push-pull* en contraste con las *N*-fenilbenzamidias correspondientes.

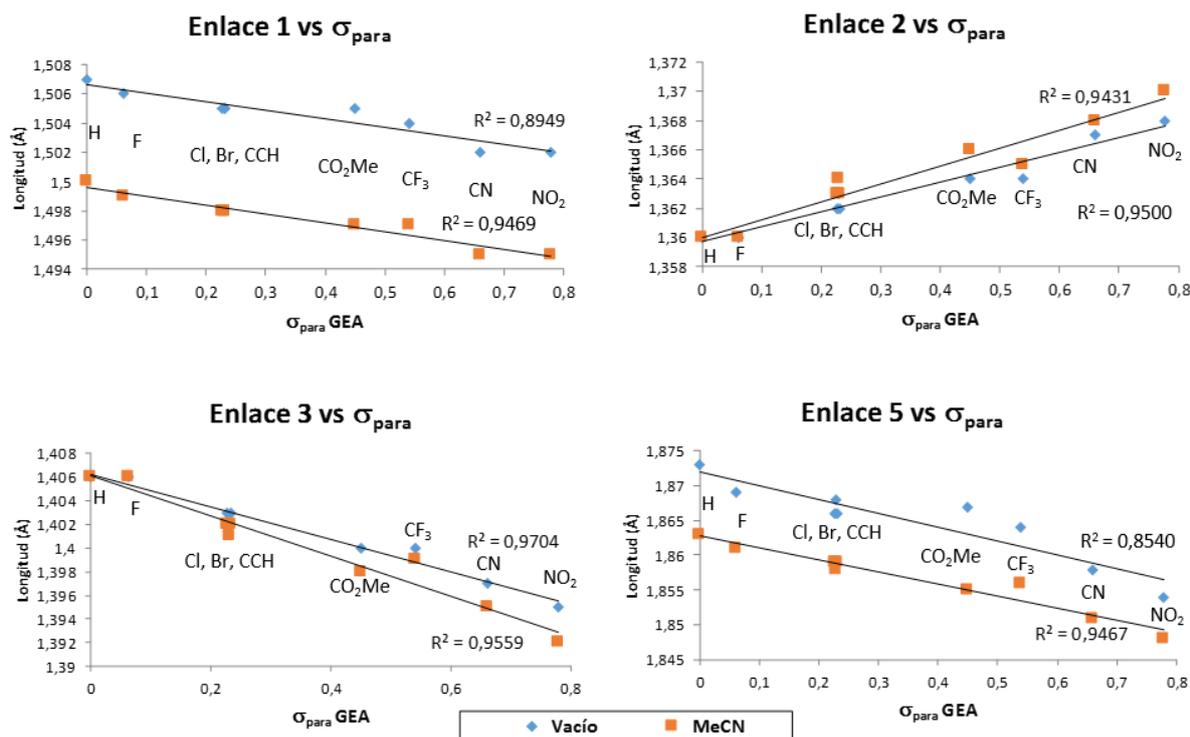


Figura 39. Variación en las longitudes de enlace del puente amida a distintos valores de estrés *push-pull*. La numeración de los enlaces corresponde a la mostrada en la **tabla 5**.

Los resultados de la optimización análoga de la familia de moléculas al vacío muestran una tendencia que se puede apreciar en la **figura 39**. Estos datos estructurales permiten plantear la aportación de distintas formas canónicas que implican la deslocalización dentro del motivo amida, ya sea como electroaceptor, electrodonador o como puente del sistema *push-pull*, con una estructura electrónica dienoide como se observa en la **figura 33** (forma C). Es de interés remarcar que este carácter deslocalizado del grupo amida (que se refleja en una disminución de la resonancia interna típica de dicho grupo), se incrementa al aumentar la diferencia entre las constantes de Hammett de los grupos funcionales que constituyen el sistema donador-aceptor, $\Delta\sigma_{para}$, diferencia que será nombrada *estrés push-pull* en el desarrollo del presente trabajo.

Además de proporcionar estos resultados, la optimización geométrica es un paso indispensable para llevar a cabo análisis computacionales posteriores, al brindar un punto estacionario de referencia, representativo de un mínimo energético local del sistema estudiado. Se corroboró en el archivo de salida que el término de cada cálculo correspondiera con la

localización de un estado estacionario. La naturaleza de dicho estado se analizó mediante un cálculo del espectro de absorción IR y la frecuencia asociada a cada modo vibracional encontrado. La ausencia de frecuencias imaginarias confirmó en todos los casos que el estado estacionario encontrado corresponde a un mínimo local dentro del espacio conformacional de la molécula estudiada. El cómputo de frecuencias en el IR se realizó siempre con el mismo funcional y el mismo conjunto de base empleado para la optimización.

En moléculas dipolares, como las aquí estudiadas, la distribución electrónica suele verse influida por las características eléctricas del medio circundante. Para estudiar este efecto se empleó como punto de partida la estructura previamente optimizada al vacío y se eligió el Modelo del Continuo Polarizable (PCM, por sus siglas en inglés), con el fin de simular un medio de constante dieléctrica conocida. La optimización geométrica y el cómputo de frecuencias en el infrarrojo se realizó bajo condiciones semejantes a las empleadas en los cálculos al vacío, excepto en el uso explícito del PCM.

Los resultados de este estudio computacional sugieren un incremento lineal y directamente proporcional entre la deslocalización electrónica y el estrés *push-pull* del sistema. Además, al imponer un medio polar, se acentúa la deslocalización a través del enlace amida, lo cual se manifiesta mediante la variación de las longitudes de enlace como se observa en la **figura 3.11**. Esto sugiere una mayor aportación de las formas resonantes antes mencionadas, donde la separación de cargas puede ser favorecida por un medio polar. La diferencia en los dipolos estáticos para las moléculas al vacío y en PCM, calculados con el mismo método y contenidos en la **figura 3.12**, refuerzan esta propuesta.

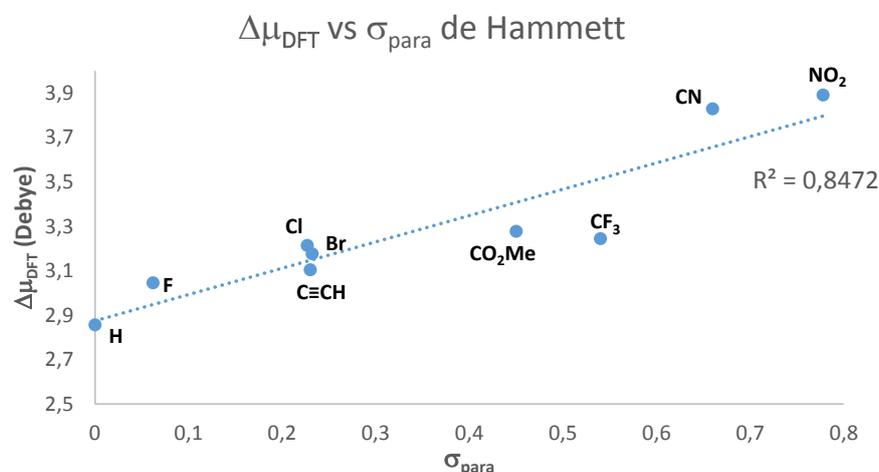


Figura 40. Correlación entre la constante σ_{para} de Hammett del grupo electroattractor y la diferencia entre el momento dipolar al vacío y en MeCN, calculado mediante DFT para la familia de moléculas estudiada.

Estudio de difracción de rayos X de monocristal

Fue posible la obtención de cristales adecuados para difracción de rayos X mediante la evaporación lenta de disoluciones de los compuestos **6b**, **6f**, **6h** y **6i** en diclorometano. Los diagramas de dichos compuestos se ilustran en la **Figura 41**.

Además de confirmar la estructura de las moléculas sintetizadas, el presente estudio demuestra que la elección del grupo amida efectivamente restringe la rotación alrededor del puente conjugado. Sólo el anillo correspondiente a la anilina sustituida posee libertad de giro y, en los compuestos analizados, el ángulo entre este ciclo y el anillo de cumarina oscila entre 0.4° y 12.1° . De esta manera se observa la cuasicoplanaridad del sistema *push-pull*, fenómeno que favorece la deslocalización electrónica intramolecular y la comunicación entre los extremos donador y aceptor.

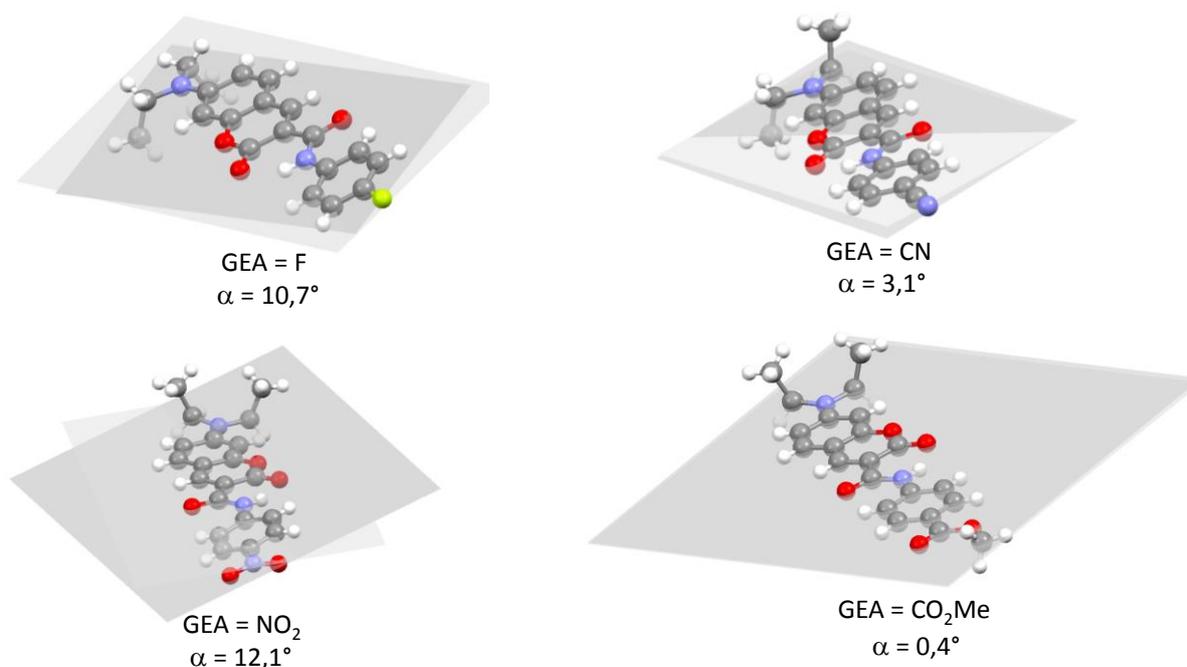


Figura 41. Estructura de los compuestos **6b** (GEA = F), **6f** (GEA = CO₂Me), **6h** (GEA = CN) y **6i** (GEA = NO₂) obtenida por difracción de rayos X de monocristal. Como se observa, el ángulo entre los sistemas aromáticos oscila entre 0.4° y 12.1° , lo que refleja la cuasicoplanaridad en el estado sólido.

Adicionalmente puede apreciarse que el arreglo de las moléculas en cada cristal es centrosimétrico, lo que resulta de interés en el campo de la óptica no lineal, dado que esta arquitectura puede presentar respuesta ONL cúbica, como la generación del tercer armónico. Los contactos más cercanos entre moléculas vecinas con arreglo *push-pull* cuadrupolar son de tipo dispersivo entre los grupos etilo del sustituyente dietilamino, como se observa en la **figura 42**.

En contraste con las arquitecturas supramoleculares arriba mencionadas, la correspondiente al compuesto **6f** es interesante por la presencia de un pseudociclo de 10 átomos entre los grupos carbometoxi de dos moléculas vecinas. Este motivo cristalino está puentado por enlaces de hidrógeno no clásicos de tipo C-H...O (**figura 43**); dicha interacción es de interés al ser una posible fuerza motriz para la formación de este tipo de arreglos, donde el apilamiento π y la cancelación de dipolos se suman para producir la aparición de un arreglo cristalino preferencial.

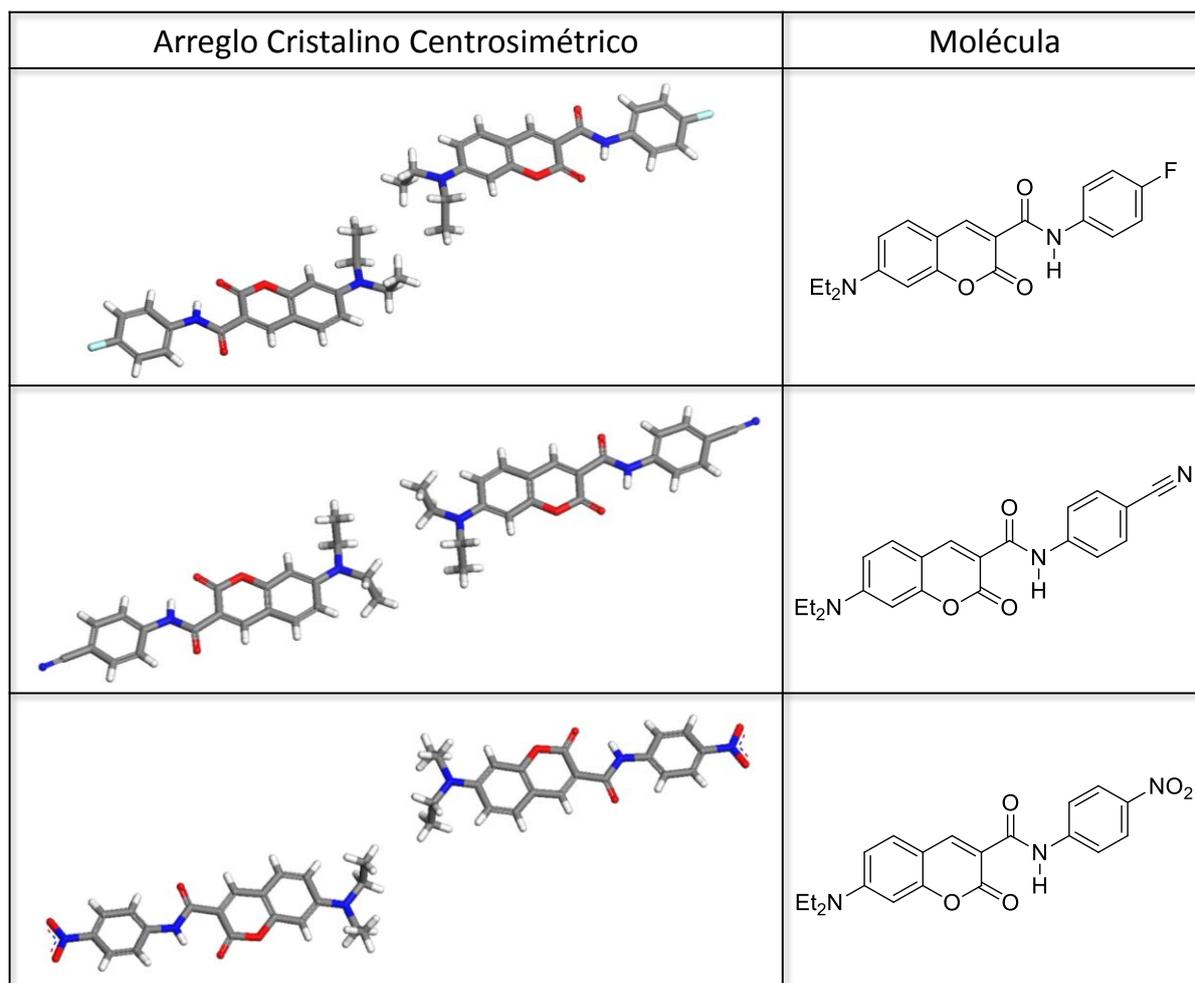


Figura 42. Arreglo centrosimétrico de las moléculas **6b** (GEA = F), **6f** (GEA = CO₂Me) y **6h** (GEA = CN), observado tras el estudio de difracción de rayos X de monocristal.

Este motivo estructural resulta de interés debido a la inusual conectividad que exhibe; lo anterior se ve reflejado al no existir ningún ejemplo semejante en la base cristalográfica de Cambridge.

Se calculó mediante DFT la energía de asociación de dicho dímero para discernir si dicho contacto intramolecular es: 1) un contacto fortuito debido a la predominancia de las interacciones dipolares entre los momentos estáticos de las moléculas involucradas y el apilamiento π (de topología cuadrupolar), o bien 2) un enlace de hidrógeno no clásico que favorece un arreglo supramolecular y puede representar un motivo estructural interesante en el estudio y diseño de sistemas cristalinos centrosimétricos, con posible respuesta óptica no lineal de tercer orden como la generación del tercer armónico.

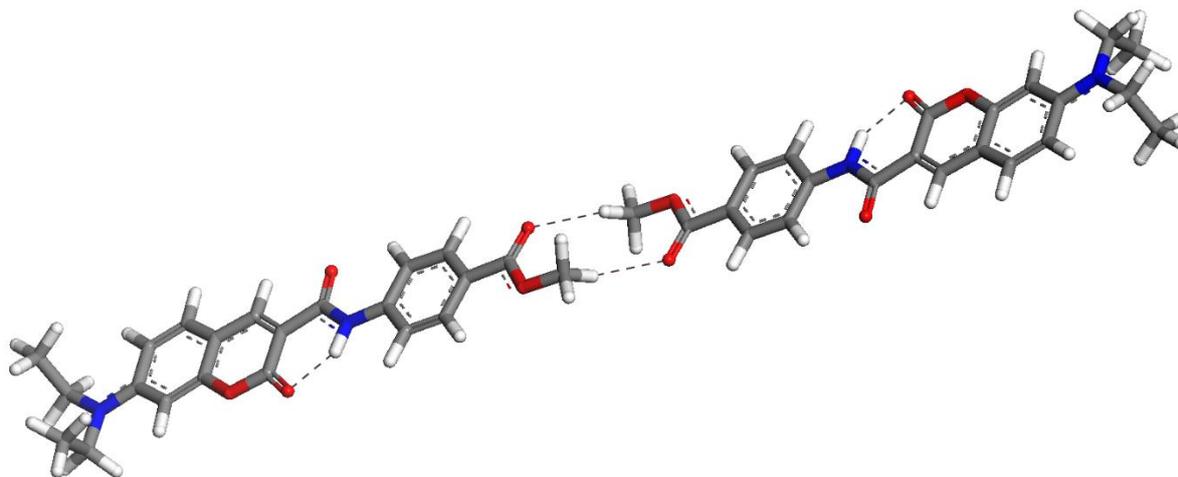


Figura 43. Arreglo cuadrupolar de dos amidas *push-pull* puenteadas por un enlace de hidrógeno no clásico entre dos grupos carbometoxi adyacentes en el compuesto **6f**.

La segunda posibilidad de las arriba mencionadas cuenta con el sustento inmediato de la distancia internuclear en los dos sistemas C-H---O equivalentes por centrosimetría. Las longitudes de enlace dentro del motivo pseudocíclico extraídas directamente de la estructura cristalina, las corregidas mediante una optimización en DFT y las sumas de los radios de Van der Waals para los pares de átomos involucrados, se comparan en la **tabla 6**. Para la corrección geométrica computacional de los átomos de hidrógeno, se fijó el esqueleto de átomos pesados y se optimizaron sus posiciones mediante el método de DFT wB97XD con la base 6-31+G(d).

Tabla 6. Distancias internucleares (L) relevantes en el motivo pseudocíclico encontrado en la estructura cristalina del compuesto **6f**. Todos los valores están dados en angstroms (Å).

Enlace	L _{Cristal}	L _{DFT}	ΣR_{vdw}
C-H	1.091	1.092	2.900
H----O	2.439	2.360	2.720

Se aprecia que en cada caso las distancias de enlace son menores a la suma de radios de Van der Waals, lo que sugiere una interacción no dispersiva, direccional y con una energía asociada, que puede estimarse por métodos computacionales. Para lo anterior se estudió la estructura derivada de la relajación de los átomos de hidrógeno de forma aislada (monómero), así como dentro del arreglo centrosimétrico (*dímero*). Si el ΔH de formación del dímero es menor a dos veces la energía asociada al monómero puede concluirse que dicho contacto es termodinámicamente favorecido y su formación es un proceso exotérmico. El resultado opuesto sugeriría que dicho contacto supramolecular es fortuito y debe su presencia a un arreglo donde la cancelación de dipolos y el apilamiento π gobiernan el empaquetamiento. En la **tabla 7**, la entalpía de formación de estos sistemas se compara con la obtenida mediante la optimización geométrica total, donde se permitió el movimiento libre de todos los núcleos atómicos, hasta obtener un estado estacionario a través de diferentes métodos de DFT.

Para esta optimización se empleó el funcional B3LYP, que es probablemente el más empleado en la literatura para la obtención de geometrías de estados basales en moléculas orgánicas. Se ha encontrado en diversos estudios que dicho funcional híbrido no estima adecuadamente sistemas moleculares donde existan interacciones débiles o a larga distancia, por lo que funcionales corregidos como el CAM-B3LYP⁶⁰ y el wB97X-D⁶¹ han sido estudiados y evaluados y han demostrado un desempeño superior en la predicción de sistemas orgánicos simples e incluso de moléculas electrónicamente complejas, como familias de compuestos organometálicos de rutenio de interés para catálisis en reacciones de metátesis de alquenos. Debido a esto, ambos funcionales se probaron y compararon con la geometría experimental derivada del estudio de difracción de rayos X. Los valores de desviación cuadrática media entre la posición de los átomos pesados en el cristal y en el cálculo con diferentes funcionales, se muestra en la **tabla 7**.

Tabla 7. Desviación media entre las geometrías optimizadas en DFT con distintos funcionales y la observada experimentalmente mediante difracción de rayos X. Como se observa, la desviación en las posiciones relativas de los átomos pesados involucrados en pseudociclo es menor a la exhibida al comparar el sistema completo.

	ΔH_f (kcal/mol)	RMSD _{Cristal} (Å)	RMSD _{Pseudociclo} (Å)
B3LYP 6-31G(d)	-3.6	0.321	0.133
CAMB3LYP 6-31G(d)	-4.5	0.305	0.118
wB97X-D 6-31G(d)	-4.4	0.314	0.109
wB97X-D ccPVDZ	-4.7	0.343	0.126

Estos resultados, calculados en el marco de DTF, muestran que la mejor descripción geométrica está dada por el funcional híbrido wB97X-D de Head-Gordon, al comparar con el dato experimental de difracción de rayos X. Este mismo cálculo muestra que la ΔH_f de formación del arreglo dimérico es energéticamente favorable con un valor de -4.7 kcal/mol, relativo a la energía de la molécula aislada multiplicada por dos. Un posterior refinamiento se realizó tomando la estructura optimizada del cálculo wB97X-D/6-31G(d) y obteniendo su entalpía de formación en un cálculo de tipo *single point*, con la base 6-31+G(d,p), que incluye un conjunto de orbitales p para una mejor descripción de la anisotropía existente en los átomos de H involucrados en el motivo pseudocíclico. Los resultados de nuevo arrojan una interacción termodinámicamente favorable, con un ΔH_f de -3.2 kcal/mol. Cabe mencionar que en esta simulación computacional no se incluye la aportación del apilamiento π y la cancelación de dipolos con otras moléculas vecinas, factores que contribuyen adicionalmente en el empaquetamiento cristalino.

En resumen, este estudio confirmó la conectividad de las moléculas sintetizadas y mostró arreglos centrosimétricos en el estado sólido. Esto es de interés en campos de aplicación en ONL, como la generación del tercer armónico. Uno de los compuestos mostró, además de esto, la formación de un motivo supramolecular no descrito hasta la fecha en la base de datos cristalográficos de Cambridge. El arreglo exhibe enlaces de hidrógeno no clásicos, cuya energía de formación se calculó computacionalmente y mostró que dicho arreglo es termodinámicamente favorecido. Esto muestra la posibilidad de emplear grupos terminales

carbometoxi como motivo donador y aceptor de enlaces de hidrógeno para arreglos supramoleculares.

Estudio DFT de orbitales frontera

Analizando los orbitales frontera de las amidas estudiadas, se confirma la independencia de los sistemas π correspondientes al fragmento de benzanilida y a la cumarina. El análisis de TDDFT para el compuesto de referencia (molécula **6a**, GEA = H, **figura 44**), muestra que la transición más intensa, de tipo $\pi-\pi^*$, involucra una polarización desde el grupo Et₂N- hacia el carbonilo del puente amida. En general, estos sistemas se comportan prácticamente como dos unidades *push-pull* separadas.

Al incrementar la fuerza del grupo electroatractor, la energía del orbital correspondiente a la polarización a través del enlace amida disminuye hasta que, en el compuesto **6f** (GEA = CO₂Me), el estudio de TDDFT predice una aportación del 2% de la transición HOMO \rightarrow LUMO+1 a la excitación electrónica asociada a la absorción más importante en el UV-Vis. Esta transición se intensifica (con una aportación estimada del 4%) en el compuesto **6h** (GEA = CN), donde el efecto *push-pull* es mayor.

Un resultado muy interesante se obtiene al realizar el cómputo en la molécula **6i** (GEA = NO₂). La predicción parece indicar que el efecto *push-pull* es suficiente para que el orbital desocupado asociado a la polarización buscada se convierta en el HOMO y la excitación más importante, de tipo HOMO \rightarrow LUMO (con un peso del 48% según la aproximación de interacción de configuraciones implementada en el método), involucre la deslocalización electrónica a través de toda la longitud del sistema π , incluyendo el puente amida. Existe además una contribución HOMO-1 \rightarrow LUMO que implica la polarización del fragmento derivado del grupo 4-nitroanilino y que aporta un 42% a la transición correspondiente.

En las **figuras 44 y 45**, la energía asociada a cada excitación es la necesaria para que ésta se manifieste a través de un proceso resonante y correlaciona con la energía del fotón involucrado en la transición observada experimentalmente (**figura 46**); estos valores se obtienen directamente del estudio de absorción en el UV-Vis contenido en el presente trabajo.

Estos resultados indican que el puente amida, dentro de los intervalos típicos de efecto *push-pull*, es muy poco polarizable; esto es observable sólo en sistemas D-Amida-A muy marcados, como es el caso de las moléculas **6f** (GEA = CO₂Me), **6g** (GEA = CF₃), **6h** (GEA = CN) y **6i** (GEA = NO₂). Este estudio plantea la posible existencia de transiciones electrónicas análogas a las mostradas por sistemas *push-pull* típicos.

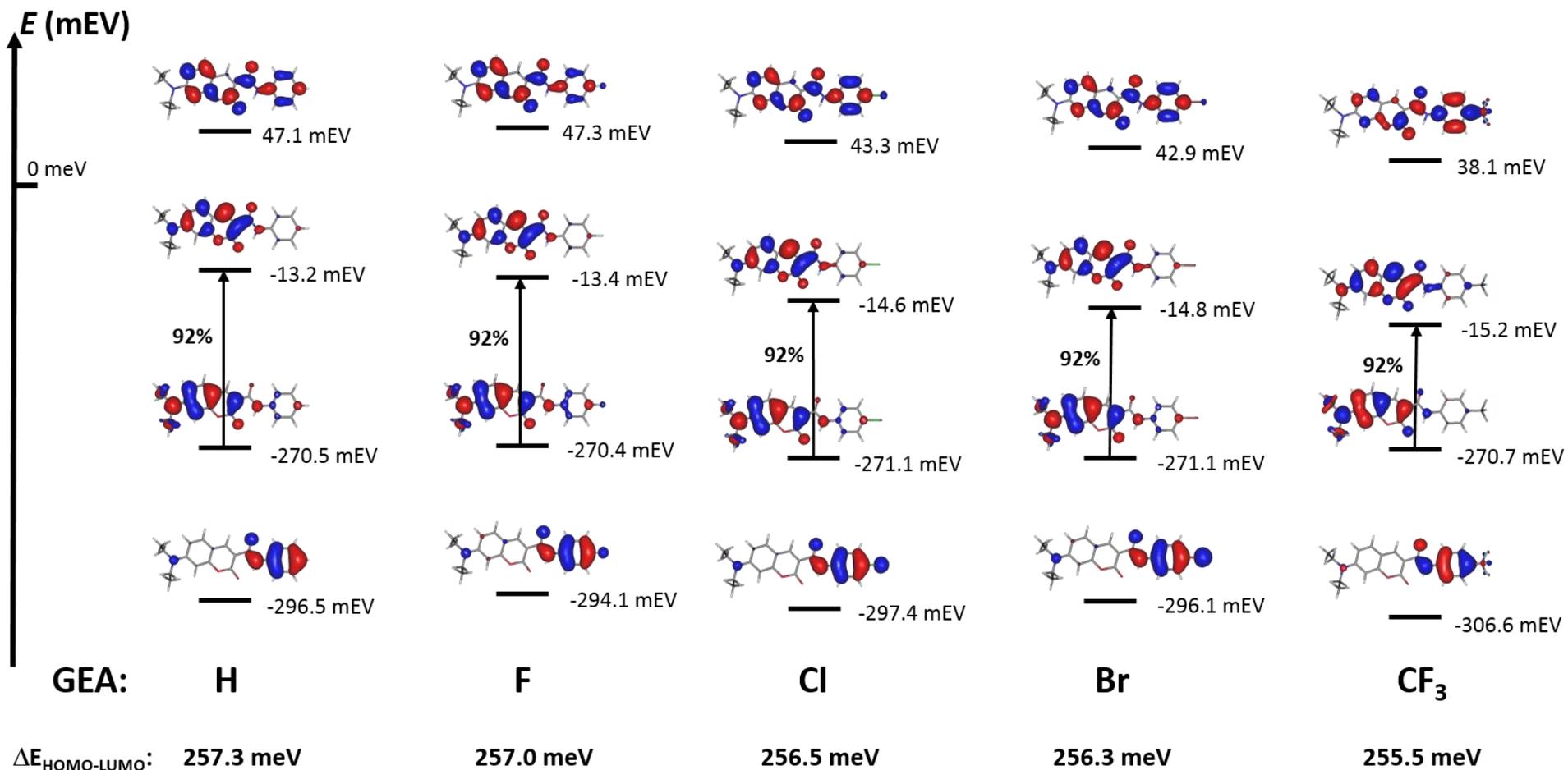


Figura 44. Diagrama de orbitales frontera de los compuestos **6a** (GEA = H), **6b** (GEA = F), **6c** (GEA = Cl), **6d** (GEA = Br) y **6g** (GEA = CF₃) en MeCN, donde el grupo electroattractor es de tipo inductivo. Los porcentajes corresponden a la aportación de la transición mostrada a la excitación más importante en el UV-Vis, de acuerdo al análisis de interacción de configuraciones.

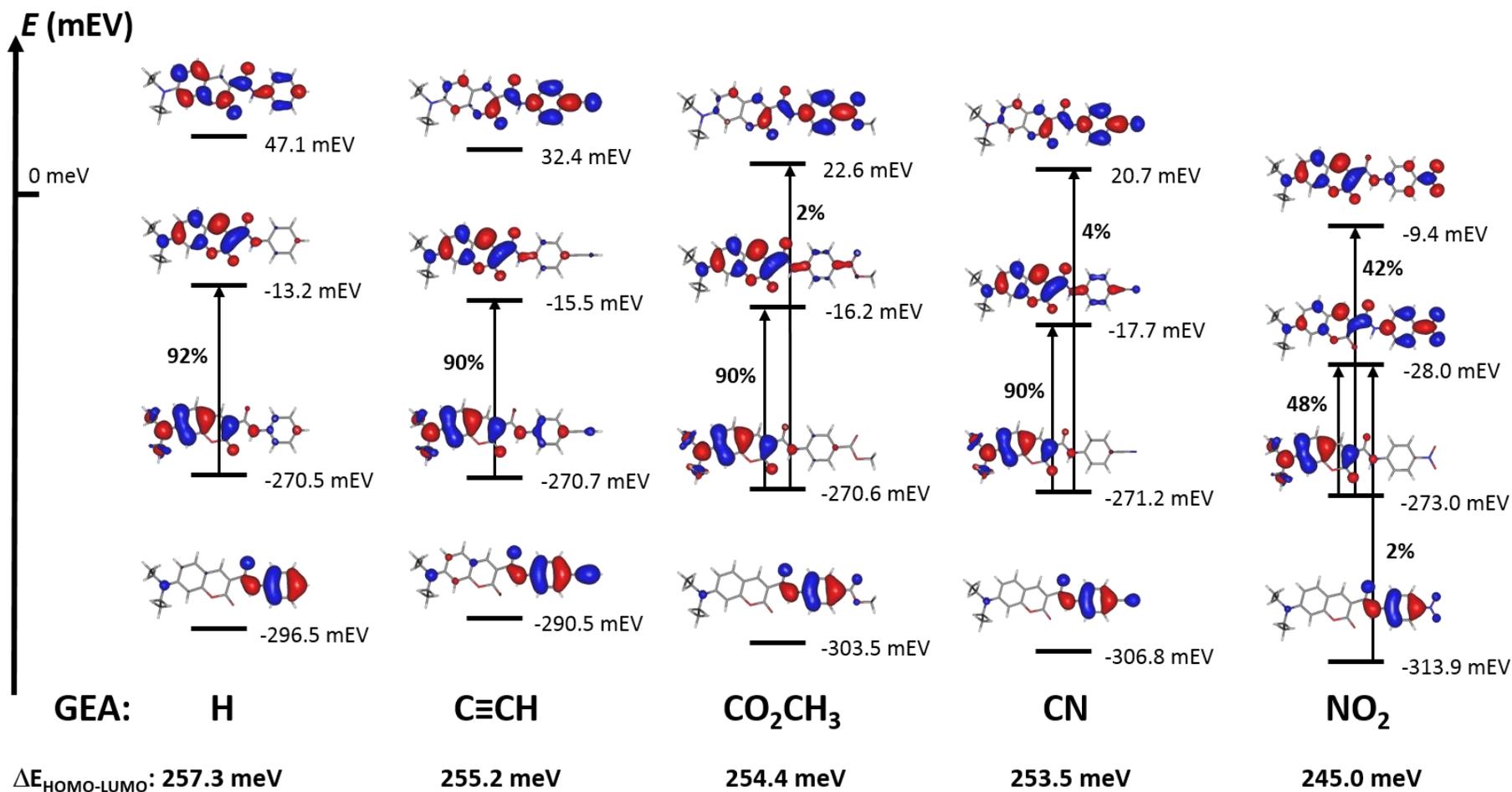


Figura 45. Diagrama de orbitales frontera de los compuestos **6a** (GEA = H), **6e** (GEA = C≡CH), **6f** (GEA = CO₂Me), **6h** (GEA = CN) y **6i** (GEA = NO₂) en MeCN, donde el grupo electroatractor es de tipo resonante. Los porcentajes corresponden a la aportación de la transición mostrada a la excitación más importante en el UV-Vis, de acuerdo al análisis de interacción de configuraciones.

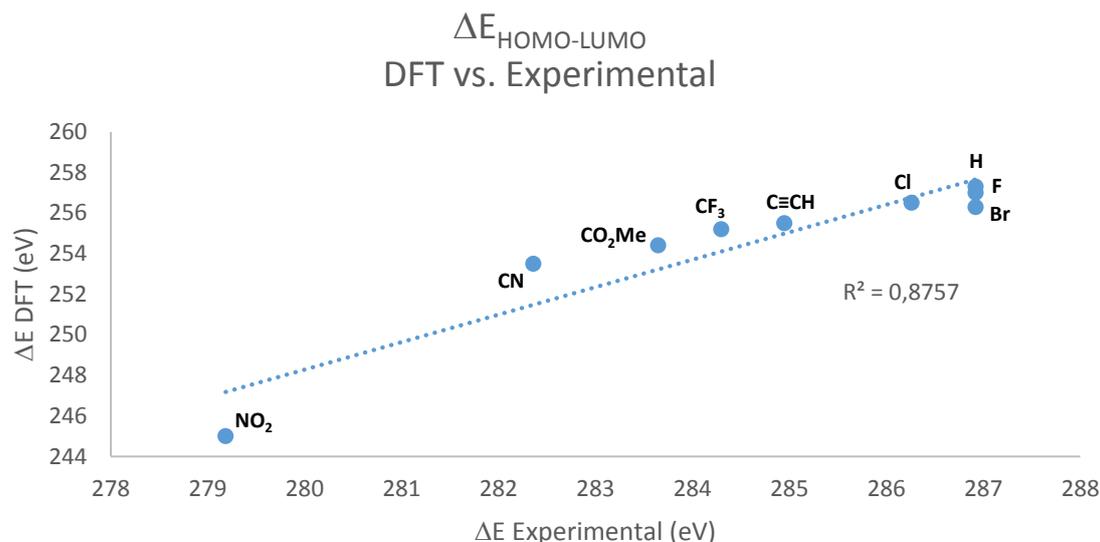


Figura 46. Correlación entre la brecha energética HOMO-LUMO calculada mediante DFT y determinada experimentalmente mediante espectroscopía de absorción en el UV-Vis.

Estudio ZINDO de la Polarizabilidad de las Amidas *Push-Pull*

Para comprender la naturaleza y topología de las transiciones electrónicas asociadas al espectro UV-Vis de las moléculas sintetizadas, se realizó el estudio ZINDO-CI (Zerner Intermediate Neglect of Differential Overlap – Configuration Interaction) correspondiente.

Se observa que el espectro de UV-Vis, para todas las moléculas en el vacío, presenta como principal transición la transferencia de densidad electrónica del grupo -NEt₂ a la zona electrodeficiente del anillo de 2-pirona (**figuras 44 y 45**). Esto se visualiza más claramente mediante el mapeo de la diferencia de potencial electrostático, DPES, entre el estado basal y el estado excitado vertical, correspondiente a la transición en el UV-Vis. La **figura 47** ejemplifica el proceso de polarización asociado a la absorción de un fotón en el proceso resonante con la mayor fuerza del oscilador asociado.

En procesos no resonantes, como la generación del segundo armónico, se da la polarización de la densidad electrónica mediante la interacción de ésta con la componente eléctrica de un haz incidente, típicamente un láser pulsado de Nd:YAG con potencias del orden de 0.1 V/Å. El mapeo de potencial electrostático para la molécula **6i** (GEA = NO₂) simulado en dichas condiciones, se muestra en la **figura 48**. Como se puede observar, la redistribución electrónica es distinta en los procesos estudiados, siendo cualitativamente más intensa en el proceso resonante. En el caso de un campo óptico intenso, en ausencia de procesos de absorción, la polarización esperada es longitudinal y coincide con una deslocalización a través del sistema π , incluyendo al puente amida como espaciador.

Polarización de 6i en un Proceso Resonante

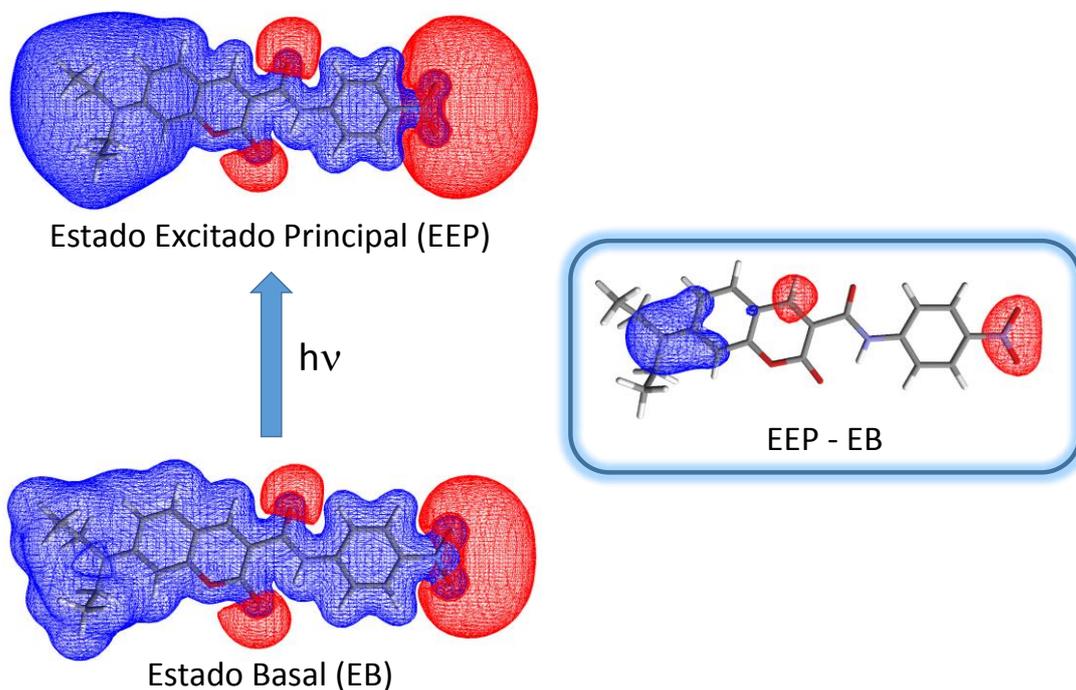


Figura 47. Mapa de potencial electrostático para la transición más importante de la molécula **6i**, obtenido con el método ZINDO-CI. Las zonas en color rojo son aquellas que presentan una mayor densidad de carga negativa y este proceso permite visualizar la polarizabilidad en un proceso resonante.

Este estudio permite esperar una polarización molecular con potencial respuesta en condiciones de ONL no resonante, como en el caso de la generación del segundo armónico.

Estudio DFT de la Respuesta ONL de Segundo Orden

Como primera aproximación, se determinó la hiperpolarizabilidad molecular de los compuestos estudiados mediante un estudio de DFT. En este análisis computacional, se simula la imposición de un campo eléctrico sobre las direcciones i , j y k . Posteriormente se evalúa la energía del sistema, así como sus momentos multipolares. De esta manera se obtienen las componentes del tensor β extrapoladas a una radiación incidente de λ infinita denominada β *estática*. De esta manera se excluye la influencia de procesos resonantes cercanos a la medición, los cuales influyen sobre el valor experimental de β . Esto permite hacer una comparación entre la respuesta óptica cuadrática.

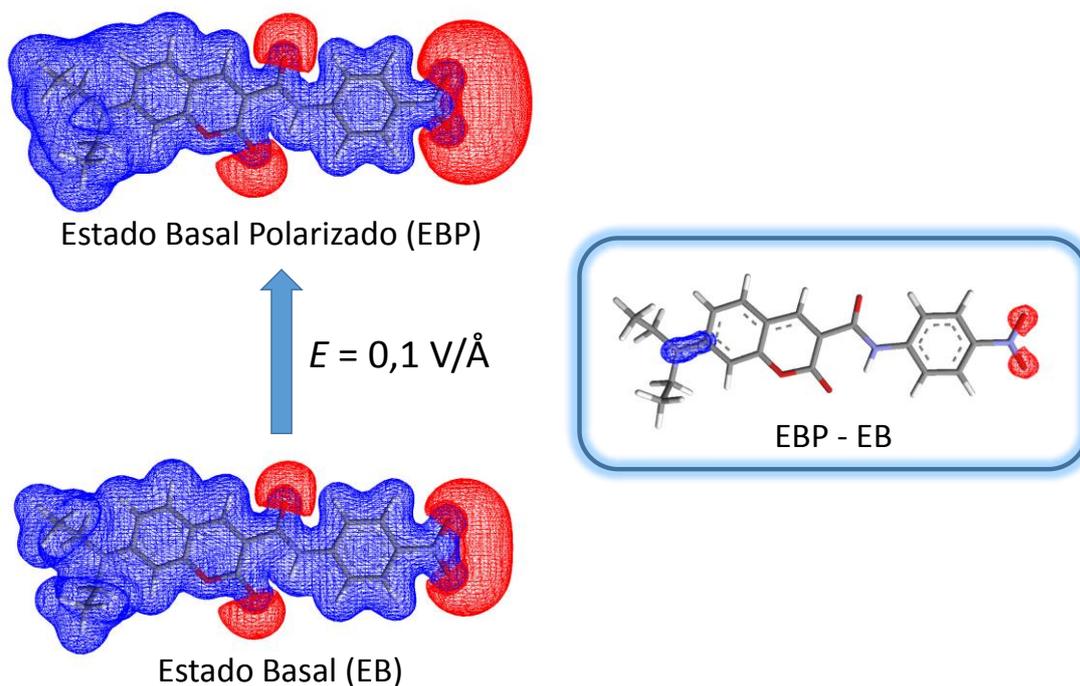
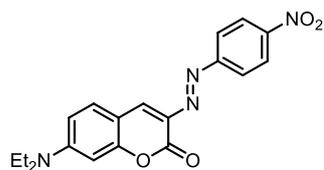
Polarización de **6i** en un Campo Eléctrico $E = 0,1 \text{ V/\AA}$ 

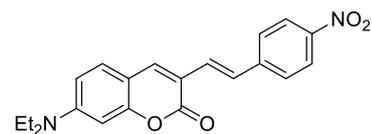
Figura 48. Mapa de potencial electrostático para la polarización de la molécula **6i** inducida por un campo eléctrico externo, calculado con el método ZINDO-CI. Las zonas en color rojo son aquellas que presentan una mayor densidad de carga negativa y este proceso permite visualizar la polarizabilidad en un proceso no resonante.

Para los cálculos de TDDFT se empleó el funcional wB97XD y la base 6-31+G(d), nivel de teoría que ha demostrado ser adecuado para la comparación de distintas moléculas orgánicas. Se construyeron y optimizaron los compuestos ilustrados en la **figura 49**. Estos análogos conjugados se plantearon considerando los espaciadores conjugados más empleados en la síntesis de moléculas *push-pull*: el puente alqueno, alquino, azo e imina. Los resultados del estudio computacional predicen una mayor respuesta ONL para dichos sistemas conjugados sin con respecto al valor de β obtenido para la amida *push-pull*, que es de aproximadamente la mitad del esperado para el resto de los sistemas. Esto implica un compromiso en la respuesta ONL, el cual puede ser una alternativa cuando la funcionalización con otros puentes π resulte sintéticamente menos asequible o requiera un mayor número de reacciones para llevarse a cabo.



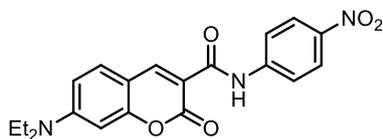
Azo

$$\beta = 63,1 \text{ esu}$$



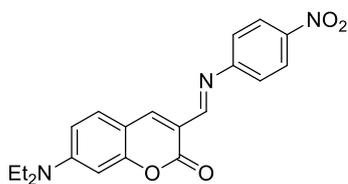
Alqueno

$$\beta = 48,3 \text{ esu}$$



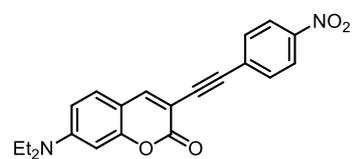
Amida

$$\beta = 27,3 \text{ esu}$$



Imina

$$\beta = 42,1 \text{ esu}$$



Alquino

$$\beta = 51,0 \text{ esu}$$

Figura 49. Valor de β estática (DFT wB97X-D/6-31+G(d)) calculado para la amida *push-pull* **6i**, con GEA = NO₂. La comparación de este valor con el predicho para moléculas análogas puenteadas por diversos espaciadores conjugados, muestra el compromiso en respuesta ONL al elegir el grupo amida como bloque sintético, con una respuesta ONL cercana a la mitad de la esperada para un sistema conjugado típico.

REFERENCIAS

52. Alam, M.; Chattopadyaya, M.; Chakrabarti, S.; *J. Phys. Chem. A*, **2012**, *116*, 11034. B) Beljone, D.; Brédas, J. L.; Chen, G.; Mukamel, S.; *Chem. Phys.* **1996**, *210*, 353.
53. Yitzchaik, S.; Di Bella, S.; Lundquist, P. M.; Wong, G. K.; Maarks, T. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2995.
54. Kleinpeter, E.; Bölke, U.; Kreichberga, J.; *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4503.
55. Donohue, J. A.; Scott, R. M.; Menger, F. M.; *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2035.
56. a) Zhao, Y.; Siulei, S. C.; Tykwinski, R. R.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7721; b) Hopf, Y.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 948.
57. Dombrey, T.; Blanc, A.; Weibel, J.; Pale, P.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5362.
58. Minenkov, Y.; Singstad, Å.; Occhipinti, G.; Jensen, V. R.; *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 5526.
59. Price, C. C.; Belanger, W. J.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2682.
60. Yanai, T.; Tew, D.; Handy, N.; *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51.
61. Chai J.-D.; Head-Gordon, M.; *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2008**, *10*, 6615.
62. Bardajee, G. R.; Jafarpour, F.; Asfari, H. S.; *Centr. Eur. J. Chem.* **2010**, *8*, 370.
63. Nagata, W.; Hirai, S.; Okumura, T.; Kawata, K.; *J. Amer. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1651.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Se sintetizó y caracterizó espectroscópicamente una nueva familia de *N*-(fenil)cumarin-3-carboxamidas *push-pull* para estudiar la capacidad del grupo amida para actuar como un puente en la transmisión de los efectos electrónicos en sistemas moleculares dipolares de tipo donador-aceptor. Estudios de ^{13}C -RMN confirman la existencia de comunicación electrónica entre el grupo donador y el aceptor a través del grupo amida, mientras que un estudio de solvatochromismo de absorción en el UV-Vis muestra un incremento en la polarizabilidad molecular al incrementar la fuerza del sistema donador-aceptor.

Estudios computacionales de DFT arrojan una correlación lineal entre las constantes de Hammett de los grupos electroattractores estudiados y parámetros geométricos, sugiriendo un cambio en la aportación de las formas canónicas que contribuyen a la estructura electrónica e influyen en la geometría molecular; un análisis adicional, de orbitales frontera y transiciones electrónicas mediante TD-DFT, muestra polarizaciones que permiten plantear la contribución de formas resonantes adicionales y longitudinalmente deslocalizadas en los sistemas de *push-pull* con grupos amida como espaciadores.

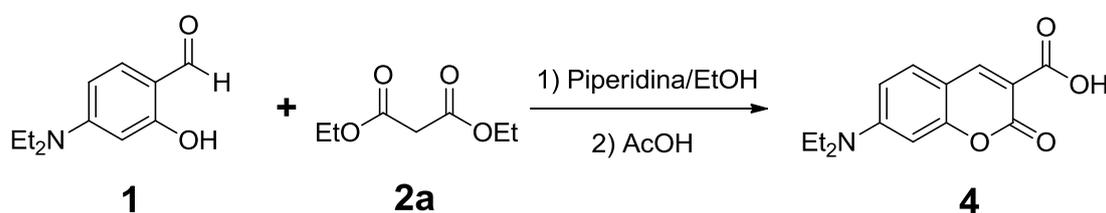
Se realizaron experimentos *in silico*, en los cuales se calculó el coeficiente β_x de las moléculas sintetizadas y se comparó con el calculado para moléculas conjugadas. Se estima así que la respuesta esperada es menor, aunque del mismo orden de magnitud, que la exhibida por compuestos *push-pull* conjugados análogos.

En el contexto de la aplicación potencial de puentes amida en materiales moleculares, hay un compromiso entre la respuesta óptica no lineal (menor que la esperada para compuestos conjugados, pero pudiendo alcanzar el mismo orden de magnitud que éstos) y la accesibilidad sintética, siendo el grupo amida una alternativa interesante a los puentes deslocalizados empleados típicamente para el diseño de cromóforos orgánicos.

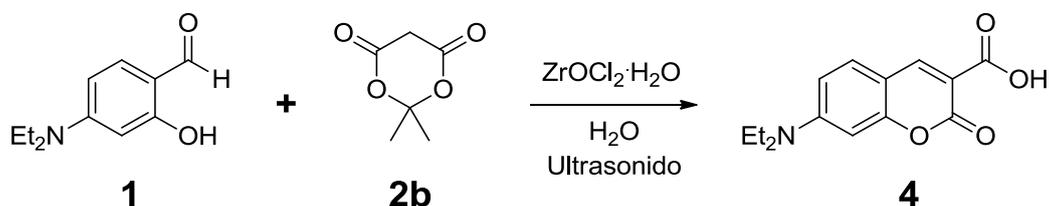
SECCIÓN EXPERIMENTAL

Síntesis de las amidas *push-pull*.

Todos los disolventes se adquirieron de proveedores comerciales y se destilaron previamente a su uso. El 4-(dietilamino)salicilaldehído **1**, al malonato de dietilo **2a**, el ácido de Meldrüm **2b**, el cloruro de zirconilo, la anilina **5a**, la 4-fluoroanilina **5b**, la 4-cloroanilina **5c**, la 4-bromoanilina **5d**, la 4-etinilanilina **5e**, la 4-carbometoxianilina **5f**, la 4-(trifluorometil)anilina **5g**, la 4-cianoanilina **5h** y la 4-nitroanilina **5i**, se adquirieron de Sigma-Aldrich y se usaron sin mayor purificación. La cromatografía en capa delgada se llevó a cabo en placas Macherey-Nägel de SiO₂ soportado en aluminio con indicador fluorescente. Los puntos de fusión se determinaron en un equipo digital marca Electrothermal modelo IA9100 y no están corregidos. Las reacciones que requirieron ultrasonido se llevaron a cabo en un baño ultrasónico marca Cole-Parmer modelo 8890.



Método para la síntesis del ácido 7-dietilaminocumarin-3-carboxílico (4): Se mezclaron 4-dietilamino-2-hidroxibenzaldehído **1** (1 mmol) y malonato de dietilo **2a** (1.1 mmol) en etanol destilado y la mezcla se sometió a agitación magnética. Se adicionaron entonces 50 μ L de piperidina y se calentó a reflujo por 24 horas o hasta no observar cambio por cromatografía en capa delgada. Se evaporó el disolvente al vacío y la masa resultante se redisolvió en ácido acético glacial frío y se calentó a reflujo hasta la desaparición de la materia prima, aproximadamente 5 días. La evaporación del disolvente produce una masa color marrón que se cristalizó de tolueno, produciendo el compuesto **4** como un sólido cristalino naranja.



Método alternativo para la síntesis del ácido 7-dietilaminocumarin-3-carboxílico (4): Se mezclaron 4-dietilamino-2-hidroxibenzaldehído **1** (1 mmol), ácido de Meldrüm **2b** (1.1 mmol) y ZrOCl₂·8H₂O (0.5 mmol) en un matraz bola y se agregaron 50 mL de agua. La suspensión se agitó en baño ultrasónico a temperatura ambiente por una hora. El producto **4**, un sólido amorfo de color naranja, se filtró y secó al vacío obteniendo un rendimiento del 95% y se empleó en el paso siguiente sin mayor purificación.

Métodos computacionales

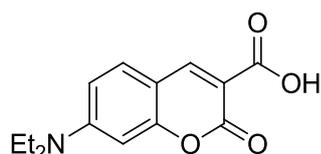
Las simulaciones se llevaron a cabo usando la plataforma Gaussian '09 y las moléculas se construyeron utilizando la interfaz gráfica GaussView. Los cálculos se realizaron en una computadora Asus con procesador Intel Core i5® @ 2.4 GHz y 4 Gb de memoria RAM. Para la simulación de efectos del disolvente (acetonitrilo) se empleó el método del continuo polarizable, con el comando: SCRF=(PCM,solvent=acetonitrile), para simular el efecto de un medio de alta constante dieléctrica.

Para la optimización geométrica de los sistemas cuadrupolares supramoleculares se extrajeron las coordenadas iniciales de los datos de difracción de rayos X y se impuso la condición de centrosimetría utilizando el programa Materials Studio 6. La geometría resultante se optimizó en Gaussian '09 empleando el comando SYMM=LOOSE para mantener el grupo puntual de entrada durante el proceso de optimización.

El cómputo semiempírico de mapas de potencial electrostático, en presencia y ausencia de un campo externo, para estados electrónicos basales y excitados, se realizó con el software Argus Lab; las geometrías iniciales empleadas fueron las previamente optimizadas con Gaussian '09.

CARACTERIZACIÓN Y ESPECTROSCOPIA

Ácido 7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxílico (4).



^1H RMN [CDCl_3 , 300 MHz] (δ , ppm): 1.27 (6H, t, $J=7.2$ Hz); 6.52 (1H, d, $J=2.4$ Hz); 6.72 (1H, dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=2.4$ Hz); 7.45 (1H, d, $J=9.0$ Hz); 8.63 (1H, s); 12.36 (1H, s).

^{13}C RMN [CDCl_3 , 100.5 MHz] (δ , ppm): 12.4, 45.4, 96.8, 105.5, 108.6, 111.0, 132.0, 150.3, 153.8, 158.1, 164.5, 165.6.

AE: Calculado: C, 64.36%; H, 5.79%; N, 5.36%. Experimental: C, 64.32%; H, 5.57%; N, 5.42%.

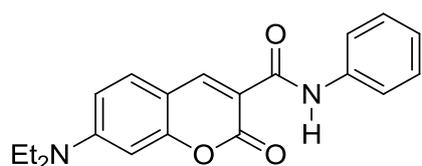
IR (ATR, cm^{-1}): 3474, 3111, 2982, 1737 (grupos carbonilo de cumarina y ácido) 1666, 1609, 1578, 1512, 1403, 1267, 1208, 1130, 804.

HRMS (ESI-TOF): Calculado: 262.1073. Experimental: 262.1074. Error: 0.38 ppm.

TGA: Descomposición térmica a 219.14 °C.

DSC: Inicio de la descomposición térmica a 218.43 °C.

7-(dietilamino)-2-oxo-N-fenil-2H-cromeno-3-carboxamida (6a).



^1H RMN [CDCl_3 , 400 MHz] (δ , ppm): 1.25 (6H, t, $J=7.2$ Hz); 3.47 (4H, q, $J=7.2$ Hz); 6.53 (1H, d, $J=2$ Hz); 6.67 (1H, dd, $J_1=9.2$ Hz, $J_2=2$ Hz); 7.12 (1H, m), 7.35 (2H, m); 7.46 (1H, d, $J=9.2$ Hz); 7.74 (2H, m); 8.79 (1H, s); 10.87 (1H, s).

^{13}C RMN [CDCl_3 , 100.5 MHz] (δ , ppm): 12.4, 45.1, 96.6, 108.6, 110.1, 110.3, 120.4, 124.1, 128.9, 131.3, 138.3, 148.5, 152.8, 157.8, 161.1, 163.1.

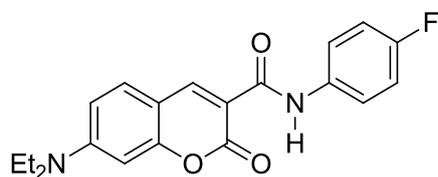
AE: Calculado: C, 71.41%; H, 5.99%; N, 8.33%. Experimental: C, 71.78%; H, 5.68%; N, 8.60%.

IR (ATR, cm^{-1}): 3194, 2972, 2932, 2713, 1686 (grupos carbonilo de cumarina y amida), 1613, 1582, 1541, 1510, 1441, 1206, 751.

HRMS (ESI-TOF): Calculado: 337.1546. Experimental: 337.1547. Error: -0.3228 ppm.

TGA: Descomposición térmica a 201.85 °C.

DSC: Inicio de la descomposición térmica a 200.13 °C.

***N*-(4-fluorofenil)-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxamida (6b).**

¹H RMN [CDCl₃, 400 MHz] (δ, ppm): 10.97 (1H, s), 8.76 (1H, s), 7.71 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.46 (3H, t, J=8.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J₁=9.0, J₂=2.4 Hz), 6.51 (1H, d, J=2.3 Hz), 3.46 (4H, q, J=7.1 Hz), 3.05 (1H, s), 1.25 (6H, t, J=7.1 Hz).

¹³C RMN [CDCl₃, 100.5 MHz] (δ, ppm): 12.4, 45.2, 96.6, 108.6, 110.0, 110.2, 115.4, 115.6, 121.9, 122.0, 131.3, 134.4, 134.4, 148.5, 152.8, 157.8, 159.3 (d, J=242.9 Hz), 161.1, 163.1.

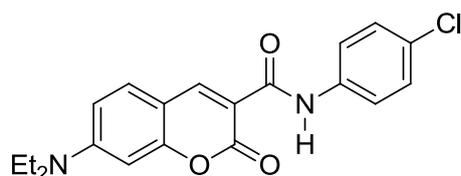
AE: Calculado: C, 67.79%; H, 5.40%; N, 7.91%. Experimental: C, 67.97 %; H, 5.16 %; N, 8.10 %.

IR (ATR, cm⁻¹): 3201, 2974, 2932, 2870, 2713, 1886, 1684 (grupos carbonilo de cumarina y amida), 1617, 1602, 1581, 1546, 1504, 1415, 1354, 1205, 1138, 788.

HRMS (ESI-TOF): Calculado: 355.1452. Experimental: 355.1453. Error: 0.0943 ppm.

TGA: Descomposición térmica a partir de 232.22 °C.

DSC: Inicio de la descomposición térmica a 230.10 °C.

***N*-(4-clorofenil)-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxamida (6c).**

¹H RMN [CDCl₃, 400 MHz] (δ, ppm): 1.25 (6H, t, J=7.2 Hz); 3.46 (4H, q, J=7.2 Hz); 6.52 (1H, d, 2.4 Hz); 6.66 (1H, dd, J₁=8.8 Hz, J₂=2.4 Hz); 7.30 (2H, m); 7.45 (1H, d, J=8.8Hz); 7.69 (2H, m); 8.76 (1H, s); 10.90 (1H, s).

¹³C RMN [CDCl₃, 100.5 MHz] (δ, ppm): 12.4, 45.2, 96.6, 108.6, 109.8, 110.2, 121.5, 128.9, 131.4, 137.0, 148.6, 152.9, 157.8, 161.1, 163.1.

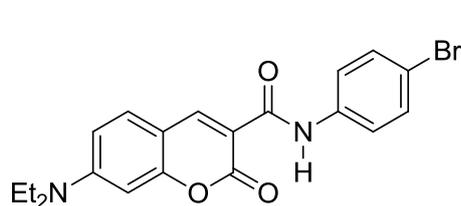
AE: Calculado: C, 64.78%; H, 5.16%; N, 7.55%. Experimental: C, 64.64%; H, 4.89%; N, 7.76%.

IR (ATR, cm⁻¹): 3253, 2977, 2927, 2709, 1694 (grupos carbonilo de cumarina y amida), 1618, 1585, 1535, 1510, 1488, 1415, 1349, 1268, 1208, 1190, 1137, 787.

HRMS (ESI-TOF): Calculado: 371.1156. Experimental: 371.1158. Error: 0.2778 ppm.

TGA: Descomposición térmica a 240.08 °C.

DSC: Inicio de la descomposición térmica a 238.28 °C.

***N*-(4-bromofenil)-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxamida (6d).**

¹H RMN [CDCl₃, 400 MHz] (δ, ppm): 10.90 (1H, s); 8.75 (1H, s); 7.64 (2H, d, J=8.7 Hz); 7.44 (2H, d, J=8.6 Hz); 6.66 (1H, dd, J₁=8.9, J₂=2.2 Hz); 6.51 (1H, d, J=2.1 Hz); 3.46 (4H, q, J=7.1 Hz); 1.25 (6H, t, J=7.1 Hz).

¹³C RMN [CDCl₃, 100.5 MHz] (δ, ppm): 12.4, 45.2, 96.6, 108.6, 109.8, 110.2, 116.5, 121.8, 131.4, 131.8, 137.5, 148.6, 152.9, 157.8, 161.2, 163.1.

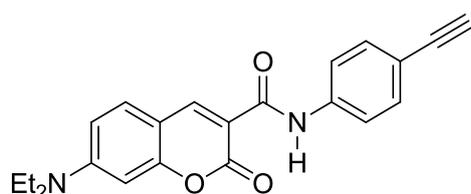
AE: Calculado: C, 57.84%; H, 4.61%; N, 6.75%. Experimental: C, 57.33%; H, 4.37%; N, 6.98%.

IR (ATR, cm⁻¹): 3257, 2972, 2926, 2708, 1689 (grupos carbonilo de cumarina y amida), 1612, 1574, 1523, 1507, 1487, 1412, 1394, 1351, 1263, 1208, 1189, 1133, 787.

HRMS (ESI-TOF): Calculado: 415.0651. Experimental: 415.0646. Error: -1.3377 ppm.

TGA: Descomposición térmica a 250.32 °C.

DSC: Inicio de la descomposición térmica a 247.80 °C.

7-(Dietilamino)-*N*-(4-etinilfenil)-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxamida (6e).

¹H RMN [CDCl₃, 400 MHz] (δ, ppm): 1.25 (6H, t, J=7.2 Hz); 3.05 (1H, s); 3.46 (4H, q, J=7.2 Hz); 6.52 (1H, d, J=2.4 Hz); 6.67 (1H, dd, J₁=8.8 Hz, J₂=2.4 Hz); 7.46 (1H, d); 7.48 (2H, m); 7.71 (2H, m); 8.77 (1H, s); 10.97 (1H, s).

¹³C RMN [CDCl₃, 100.5 MHz] (δ, ppm): 12.4, 45.2, 76.6, 83.7, 96.6, 108.6, 109.8, 110.2, 117.3, 119.9, 131.4, 132.9, 138.9, 148.6, 152.9, 157.8, 161.2, 163.1.

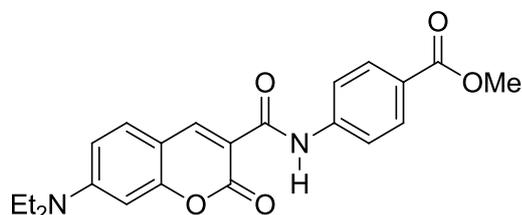
AE: Calculado: C, 73.32%; H, 5.59%; N, 7.77%. Experimental: C, 73.32%; H, 5.42%; N, 7.96%.

IR (ATR, cm⁻¹): 3300, 3234, 2969 (C≡C), 2697 (grupos carbonilo de cumarina y amida), 2106, 1690, 1615, 1571, 1524, 1505, 1415, 1403, 1352, 1262, 1203, 1186, 1133, 784.

HRMS (ESI-TOF): Calculado: 360.1474. Experimental: 360.1471. Error: -0.8330 ppm.

TGA: Descomposición térmica a 239.98 °C.

DSC: Inicio de la descomposición térmica a 237.92 °C.

***N*-(4-carbometoxi)-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxamida (6f).**

¹H RMN [CDCl₃, 400 MHz] (δ, ppm): 1.25 (6H, t, J=7.2 Hz); 3.47 (4H, q, J=7.2 Hz); 3.91 (3H, s); 6.52 (1H, d, J=2.4 Hz); 6.67 (1H, dd, J₁=9.2 Hz, J₂=2.4 Hz); 7.46 (1H, d, J=9.2 Hz); 7.81 (2H, m); 8.03 (2H, m); 8.77 (1H, s); 11.11 (1H, s).

¹³C RMN [CDCl₃, 100.5 MHz] (δ, ppm): 12.4, 45.2, 51.9, 96.6, 108.6, 109.6, 110.3, 119.5, 125.3, 130.8, 131.5, 142.6, 148.8, 153.0, 157.9, 161.4, 163.1, 166.7.

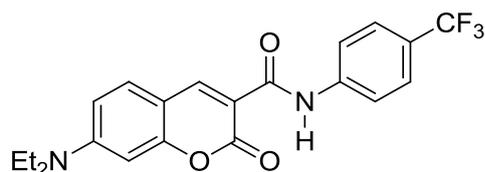
AE: Calculado: C, 66.99%; H, 5.62%; N, 7.10%. **Experimental:** C, 67.02%; H, 5.36%; N, 7.33%.

IR (ATR, cm⁻¹): 3255, 2973, 2711, 2562, 1714 (grupo carbonilo de éster), 1689 (grupos carbonilo de cumarina y amida), 1618, 1579, 1524, 1509, 1416, 1408, 1353, 1279, 1264, 1206, 1191, 1171, 1134, 1103, 788.

HRMS (ESI-TOF): Calculado: 395.1601. Experimental: 395.1603. Error: 0.3832 ppm.

TGA: Descomposición térmica a 248.55 °C.

DSC: Inicio de la descomposición térmica a 246.49 °C.

***N*-(4-(trifluorometil)fenil)-2-oxo-7-(dietilamino)-2*H*-cromeno-3-carboxamida (6g).**

¹H RMN [CDCl₃, 400 MHz] (δ, ppm): 1.26 (6H, t, J=7.2 Hz); 3.48 (4H, q, J=7.2 Hz); 6.54 (1H, d, J=2.4 Hz); 6.69 (1H, dd, J₁= 8.8 Hz, J₂=2.4 Hz); 7.48 (1H, d, J=8.8 Hz); 7.60 (2H, m); 7.86 (2H, m); 8.79 (1H, s); 11.10 (1H, s).

¹³C RMN [CDCl₃, 100.5 MHz] (δ, ppm): 12.4, 45.2, 96.6, 108.6, 109.6, 110.3, 119.9, 126.2 (q, J = 37 ppm), 131.5, 141.4, 148.9, 153.1, 157.9, 161.5, 163.1.

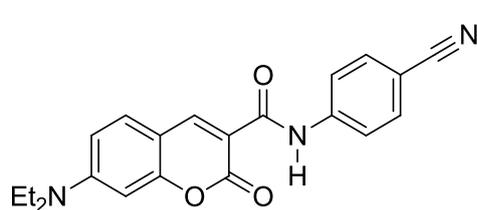
AE: Calculado: C, 62.37%; H, 4.74%; N, 6.93%. **Experimental:** C, 62.23%; H, 4.75%; N, 7.28%.

IR (ATR, cm⁻¹): 3256 (N-H), 2982, 2968, 2632, 1691 (grupos carbonilo de cumarina y amida), 1617, 1582, 1529, 1508, 1408, 1348, 1322, 1273, 1206, 1161, 1134, 1093, 1003, 787.

HRMS (ESI-TOF): Calculado: 405.1420. Experimental: 405.1427. Error: 1.7033 ppm.

TGA: Descomposición térmica a 246.62 °C.

DSC: Inicio de la descomposición térmica a 244.41 °C.

***N*-(4-cianofenil)-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxamida (6h).**

¹H RMN [CDCl₃, 400 MHz] (δ, ppm): 1.27 (6H, t, J=7.2 Hz); 3.49 (4H, q, J=7.2 Hz); 6.54 (1H, d, J=2.4 Hz); 6.69 (1H, dd, J₁=9.2 Hz, J₂=2.4 Hz); 7.48 (1H, d, J=9.2 Hz); 7.63 (2H, m); 7.86 (2H, m); 8.77 (1H, s); 11.19 (1H, s).

¹³C RMN [CDCl₃, 100.5 MHz] (δ, ppm): 12.4, 45.2, 96.6, 106.8, 108.6, 109.2, 110.4, 119.1, 120.2, 131.6, 133.2, 142.4, 149.0, 153.2, 158.0, 161.6, 163.2.

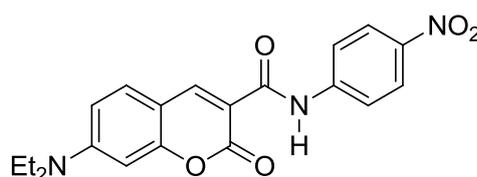
IR (ATR, cm⁻¹): 3240, 2975, 2927, 2216 (nitrilo), 1692 (grupos carbonilo de cumarina y amida), 1618, 1582, 1514, 1408, 1345, 1206, 1132.

AE: Calculado: C, 69.79%; H, 5.30%; N, 11.63%. Experimental: C, 69.45%; H, 5.17%; N, 11.64%.

HRMS (ESI-TOF): Calculado: 362.1499. Experimental: 362.1505. Error: 1.6066 ppm.

TGA: Descomposición térmica a 298.91 °C.

DSC: Inicio de la descomposición térmica a 299.89 °C.

***N*-(4-nitrofenil)-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxamida (6i).**

¹H RMN [CDCl₃, 400 MHz] (δ, ppm): 1.27 (6H, t, J=3.2 Hz); 3.49 (4H, q, J=3.2 Hz); 6.55 (1H, d, J=2.4 Hz); 6.70 (1H, dd, J₁=9.2 Hz, J₂=2.4 Hz); 7.49 (1H, d, J=9.2 Hz); 7.91 (2H, m); 8.25 (2H, m); 8.79 (1H, s); 11.33 (1H, s).

¹³C RMN [CDCl₃, 100.5 MHz] (δ, ppm): 12.4, 45.3, 96.7, 110.5, 119.7, 125.1, 131.6, 131.6, 149.1.

IR (ATR, cm⁻¹): 3205, 2981, 2933, 2433, 1686 (grupos carbonilo de cumarina y amida), 1604, 1577 (grupo nitro), 1531, 1505, 1449, 1417, 1407, 1326, 1201, 1187, 1133, 786.

HRMS (ESI-TOF): Calculado: 382.1402. Experimental: 382.1400. Error: 0.6608 ppm.

AE: Calculado: 62.99%; H, 5.02%; N, 11.02%. Experimental: C, 62.85%; H, 4.98%; N, 11.04%.

TGA: Descomposición térmica a 331.54 °C.

DSC: Inicio de la descomposición térmica a 328.38 °C.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Clorofila A y ficocianobilina, pigmentos presentes en plantas verdes y algas rojas.	12
Figura 2.	Deslocalización electrónica en benceno y ciclohexatrieno.	13
Figura 3.	Una diazocetona capaz de formar micelas para encapsular un fármaco. La transposición de la misma es activada por un proceso ONL.	13
Figura 4.	La <i>p</i> -nitroanilina (PNA) y el 4-dimetilamino-4'-nitroestilbeno (DANS).	14
Figura 5.	Sistemas cuadrupolares.	15
Figura 6.	Octupolo cúbico modelo, geometrías derivadas y algunas moléculas octupolares.	16
Figura 7.	Espiroconjugación como una forma de deslocalización electrónica.	17
Figura 8.	Enlace de hidrógeno asistido por resonancia en el malonaldehído y cuasiaromaticidad en <i>o</i> -nitrofenol.	18
Figura 9.	Formas resonantes del enlace amida	18
Figura 10.	Empleo de pseudociclos intramoleculares en compuestos conteniendo amidas secundarias como donadores y carbonilos como aceptores de enlaces de hidrógeno.	19
Figura 11.	Reacción de condensación entre ácidos carboxílicos y aminas para la generación de amidas.	19
Figura 12:	Síntesis de amidas mediante acoplamiento con <i>N,N'</i> -dialquilcarbodiimidias.	19
Figura 13:	Síntesis de amidas mediante la formación de anhídridos carbónicos mixtos.	20
Figura 14:	Metodología desarrollada por Gernigon y colaboradores para la síntesis catalítica de amidas a partir de ácidos carboxílicos y aminas.	20
Figura 15.	Rectificación electro-óptica. Un pulso láser oscilante es rectificado, obteniéndose un único pulso de salida.	25
Figura 16.	Modelo de los estados esenciales para el proceso de absorción de dos fotones en cromóforos centrosimétricos.	27
Figura 17.	La verteporfina, un cromóforo empleado actualmente en terapia fotodinámica de absorción de un fotón.	28
Figura 18.	Esquema del experimento EFISH para la determinación de β en moléculas polares.	29
Figura 19.	Esquema simplificado de la determinación experimental de la dispersión hiper Rayleigh.	30
Figura 20.	Síntesis del ácido 7-(dietilamino)cumarin-3-carboxílico 4 .	38
Figura 21.	Descarboxilación del ácido 7-(dietilamino)cumarin-3-carboxílico 4 .	38
Figura 22.	Síntesis del compuesto 4 catalizada por cloruro de zirconilo.	38
Figura 23.	Síntesis de las amidas <i>push-pull</i> 6a-i mediante la generación <i>in situ</i> de un anhídrido carbónico mixto, empleando el agente de acoplamiento peptídico EEDQ.	39
Figura 24.	Variables consideradas en el estudio de RMN.	40
Figura 25.	Correlación entre el desplazamiento químicos de los grupos metileno dentro del sustituyente NEt_2 en un estudio de resonancia magnética nuclear de ^{13}C .	41
Figura 26.	Representación de la polarización local producida por una molécula dipolar en un disolvente polar genérico.	42
Figura 27.	Estudio solvatocrómico para la molécula 6g , donde $\text{GEA} = \text{CF}_3$. Nótese un desplazamiento batocrómico máximo de 17 nm al pasar de ciclohexano a DMSO.	43
Figura 28.	Correlación entre la polaridad del medio y la λ_{max} de absorción para el compuesto 6g , con $\text{GEA} = \text{CF}_3$	44
Figura 29.	La sustitución del puente alqueno en el estilbeno por un enlace peptídico genera la <i>N</i> -fenilbenzamida.	45
Figura 30:	Posibles conectividades del puente amida dentro de un sistema <i>push-pull</i> análogo a DANS y superposición de las estructuras resultantes con la molécula DANS.	46
Figura 31.	La comunicación electrónica entre extremos de un sistema de tipo <i>N</i> -fenilbenzamida <i>push-pull</i> es aproximadamente el 80% de la exhibida por el bifenilo análogo.	46
Figura 32.	Formas canónicas relevantes para la transmisión de efectos <i>push-pull</i> en una amida con la conectividad DDAA.	47
Figura 33:	Subsistemas π contenidos en la conectividad DADA del puente amida en un sistema <i>push-pull</i> y formas resonantes contribuyendo a la deslocalización electrónica.	47

Figura 34.	Pérdida de la planaridad (predicha mediante DFT) al introducir el sistema <i>push-pull</i> en la <i>N</i> -fenilbenzamida.	48
Figura 35.	Restricción de la libertad conformacional en el derivado <i>push-pull</i> de la <i>N</i> -fenilbenzamida mediante la introducción de un anillo derivado de piran-2-ona.	49
Figura 36.	La selección de la cumarina en el modelo optimizado permite conjuntar la planaridad del sistema de piran-2-ona con accesibilidad sintética.	49
Figura 37.	Compuestos construidos para el estudio computacional del comportamiento del puente amida como espaciador en sistemas <i>push-pull</i> .	50
Figura 38.	Introducción sistemática de efectos <i>push-pull</i> en la molécula de <i>N</i> -(fenil)cumarin-3-carboxamida.	51
Figura 39.	Variación en las longitudes de enlace del puente amida a distintos valores de estrés <i>push-pull</i> . La numeración de los enlaces corresponde a la mostrada en la tabla 3.1 .	52
Figura 40.	Correlación entre la constante σ_{para} de Hammett del grupo electroattractor y la diferencia entre el momento dipolar al vacío y en MeCN, calculado mediante DFT.	53
Figura 41.	Estructura de los compuestos 6b (GEA = F), 6f (GEA = CO ₂ Me), 6h (GEA = CN) y 6i (GEA = NO ₂) obtenida por difracción de rayos X de monocristal.	54
Figura 42.	Arreglo centrosimétrico de las moléculas 6b (GEA = F), 6f (GEA = CO ₂ Me) y 6h (GEA = CN), observado tras el estudio de difracción de rayos X de monocristal.	55
Figura 43.	Arreglo cuadrupolar en la estructura cristalina del compuesto 6f .	56
Figura 44.	Diagrama de orbitales frontera de los compuestos 6a (GEA = H), 6b (GEA = F), 6c (GEA = Cl), 6d (GEA = Br) y 6g (GEA = CF ₃) en MeCN.	59
Figura 45.	Diagrama de orbitales frontera de los compuestos 6a (GEA = H), 6e (GEA = C≡CH), 6f (GEA = CO ₂ Me), 6h (GEA = CN) y 6i (GEA = NO ₂) en MeCN.	60
Figura 46.	Correlación entre la brecha energética HOMO-LUMO calculada mediante DFT y determinada experimentalmente mediante espectroscopía de absorción en el UV-Vis.	61
Figura 47.	Mapa de potencial electrostático para la transición más importante de la molécula 6i , obtenido con el método ZINDO-CI.	62
Figura 48.	Mapa de potencial electrostático para la polarización de la molécula 6i inducida por un campo eléctrico externo, calculado con el método ZINDO-CI.	63
Figura 49.	Valor de β estática calculado para la amida <i>push-pull</i> 6i , con GEA = NO ₂ .	64

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Condiciones exploradas para la condensación entre el ácido de Meldrum y el 4-(dietilamino)salicilaldehído catalizada por ZrOCl ₂ .	39
Tabla 2.	Rendimientos obtenidos durante la síntesis de las amidas <i>push-pull</i> .	39
Tabla 3.	Disolventes empleados en el estudio solvatocrómico de absorción en el UV-Vis. La polaridad de éstos se expresa como su constante de Reichardt.	43
Tabla 4.	Desplazamientos batocrómicos máximos para la familia de amidas <i>push-pull</i> sintetizadas.	44
Tabla 5.	Numeración de enlaces en el puente amida (asignada arbitrariamente) y longitudes de enlace más sobresalientes en el estudio de la introducción de efectos <i>push-pull</i> .	51
Tabla 6.	Distancias internucleares (L) relevantes en el motivo pseudocíclico encontrado en la estructura cristalina del compuesto 6f .	56
Tabla 7.	Desviación media entre las geometrías optimizadas en DFT con distintos funcionales y la observada experimentalmente mediante difracción de rayos X.	57

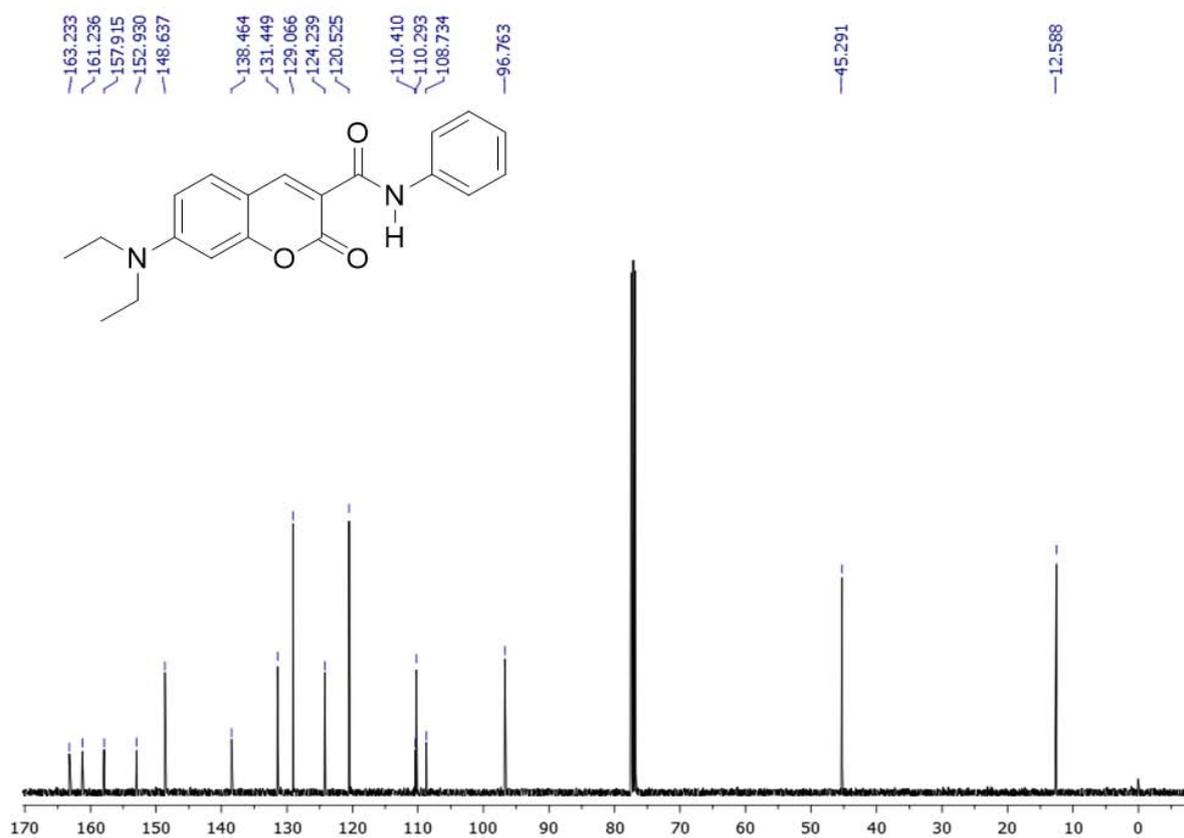
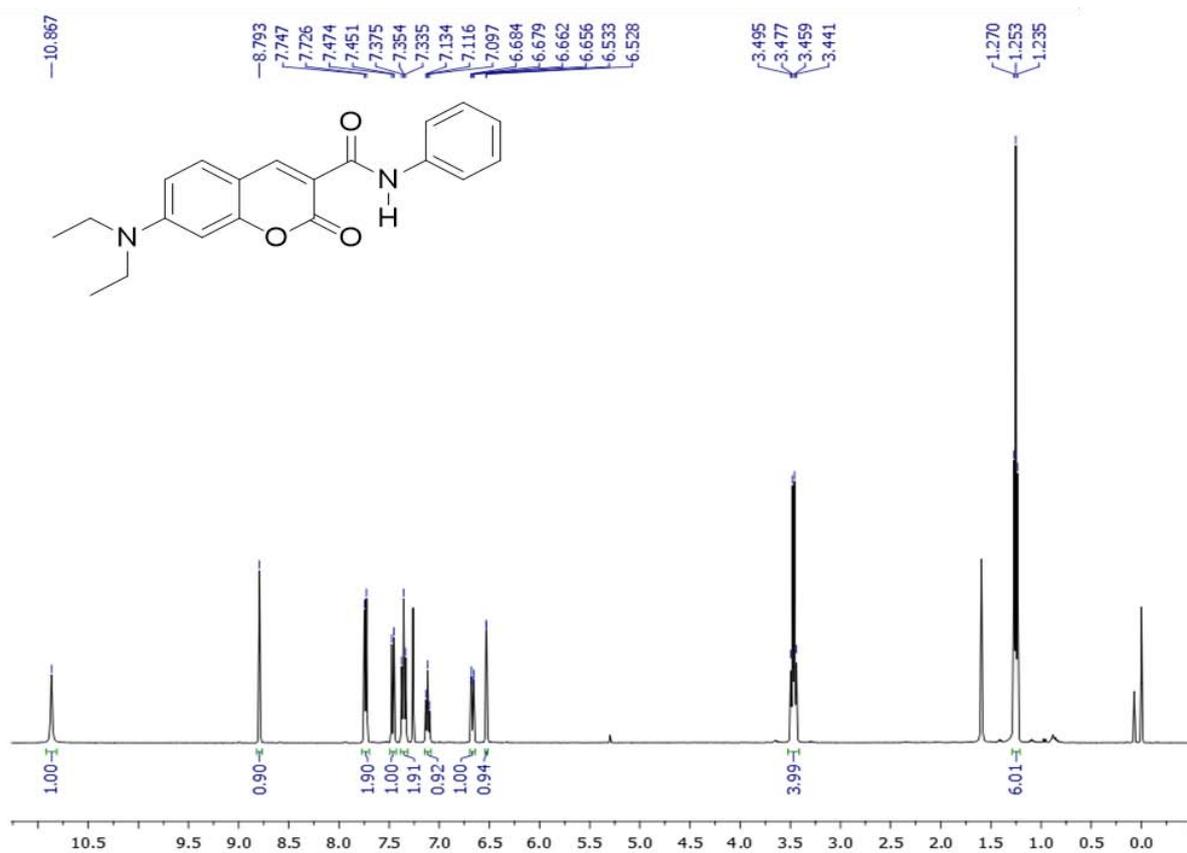
LISTA DE ABREVIATURAS

A2F	Absorción de dos fotones.	GED	Grupo electrodonador.
AcOEt	Acetato de etilo.	GSH	Generación del segundo armónico.
ADN	Ácido desoxirribonucleico.	GTA	Generación del tercer armónico.
ATR	Reflectancia total atenuada.	HOMO	Orbital ocupado de más alta energía.
CI	Interacción de configuraciones.	<i>i</i>-PrOH	Isopropanol.
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.	IR	Infrarrojo.
DADA	Sistema π de tipo Donador-Aceptor Donador-Aceptor.	LUMO	Orbital vacío de menor energía.
DANS	4-(dimetilamino)-4'nitroestilbeno.	M2F	Microscopía de fluorescencia de dos fotones.
DEIM	Deslocalización electrónica intramolecular.	MeCN	Acetonitrilo.
DDAA	Sistema π de tipo Donador-Donador Aceptor-Aceptor.	ONL	Óptica no lineal.
DFT	Teoría de funcionales de la densidad.	PCM	Modelo del continuo polarizable.
DHR	Dispersión Híper Rayleigh.	PNA	<i>para</i> -nitroanilina
DSC	Calorimetría diferencial de barrido.	RMN	Resonancia magnética nuclear.
EEDQ	1-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina.	TDDFT	Teoría de funcionales de la densidad dependiente del tiempo.
EFISH	Generación del segundo armónico asistida por un campo eléctrico.	TGA	Análisis termogravimétrico.
EHAR	Resonancia asistida por enlace de hidrógeno.	THF	Tetrahidrofurano.
ESI	Ionización por electrospray.	TIC	Transferencia intramolecular de carga.
GEA	Grupo electroattractor.	TOF	Detección de iones por tiempo de vuelo.
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida.	UV-Vis	Ultravioleta-visible.
DMSO	Sulfóxido de dimetilo.	ZINDO	Zerner Intermediate Neglect of Differential Overlap.

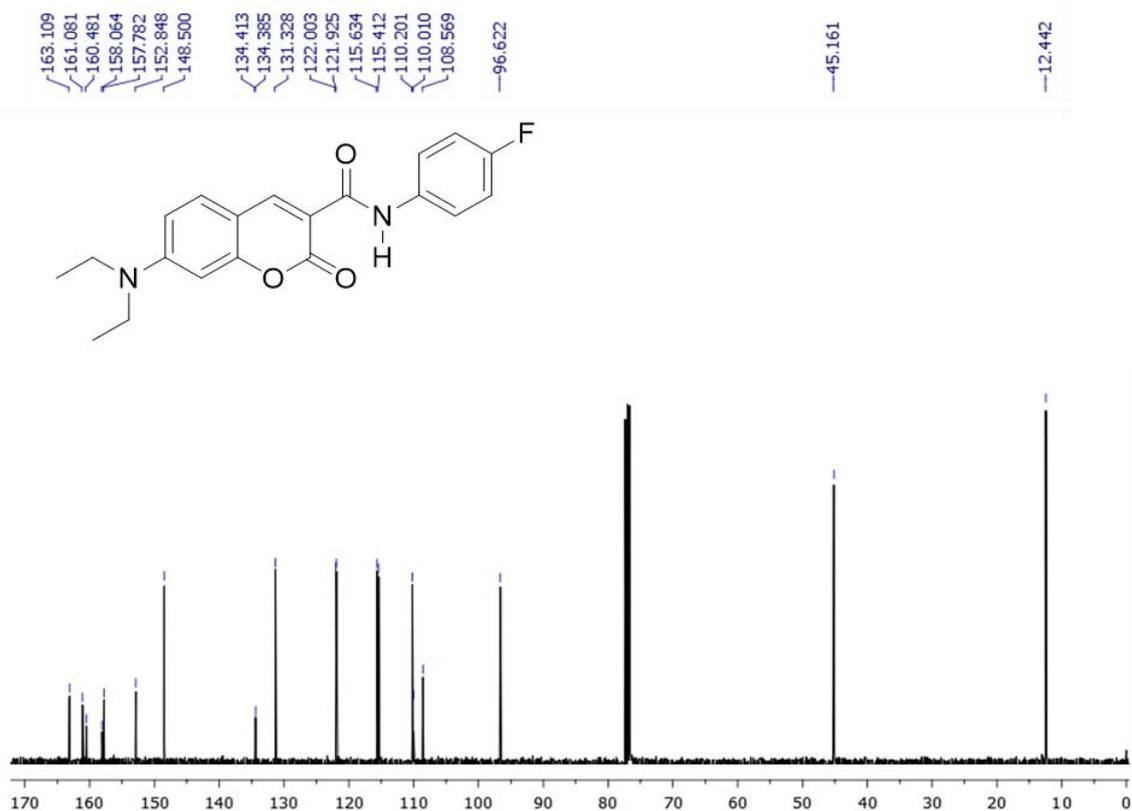
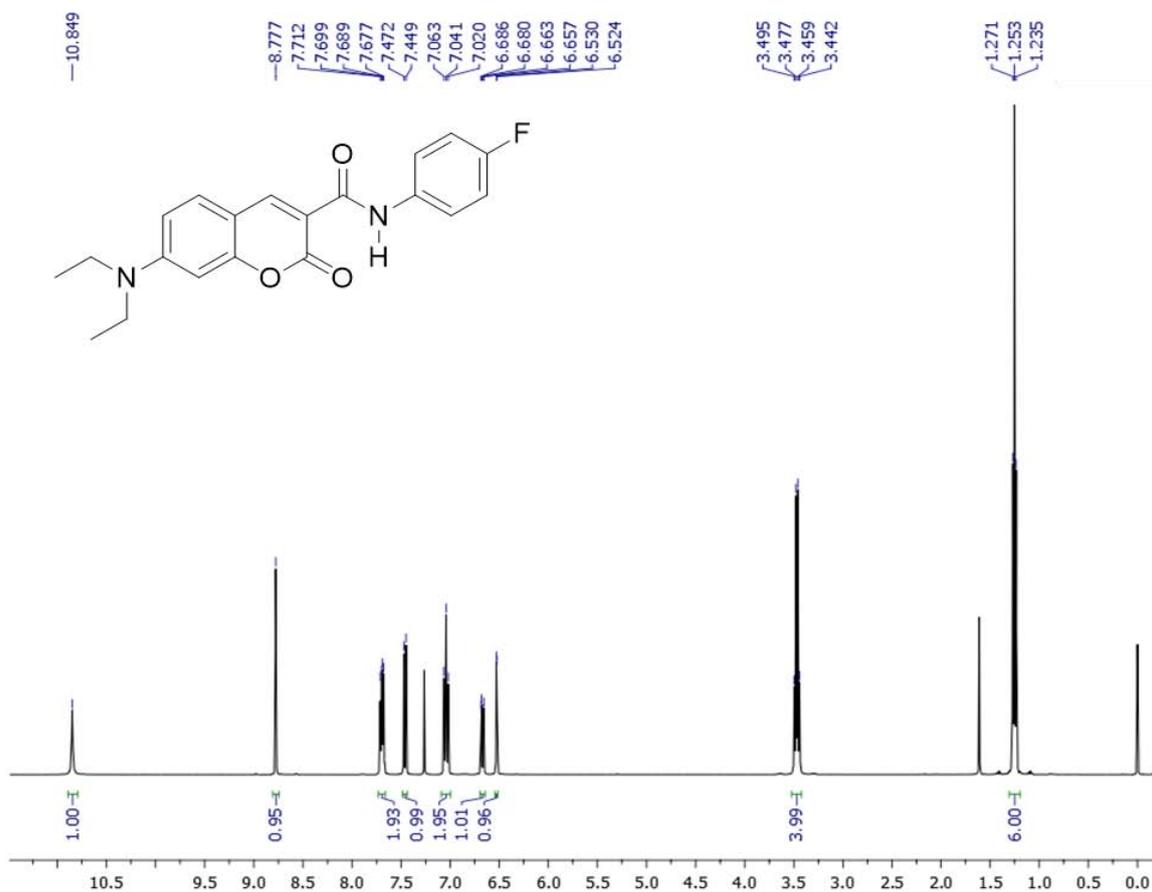
ANEXO 1

**ESPECTROSCOPIA DE
RESONANCIA MAGNÉTICA
NUCLEAR DE ^1H Y ^{13}C .**

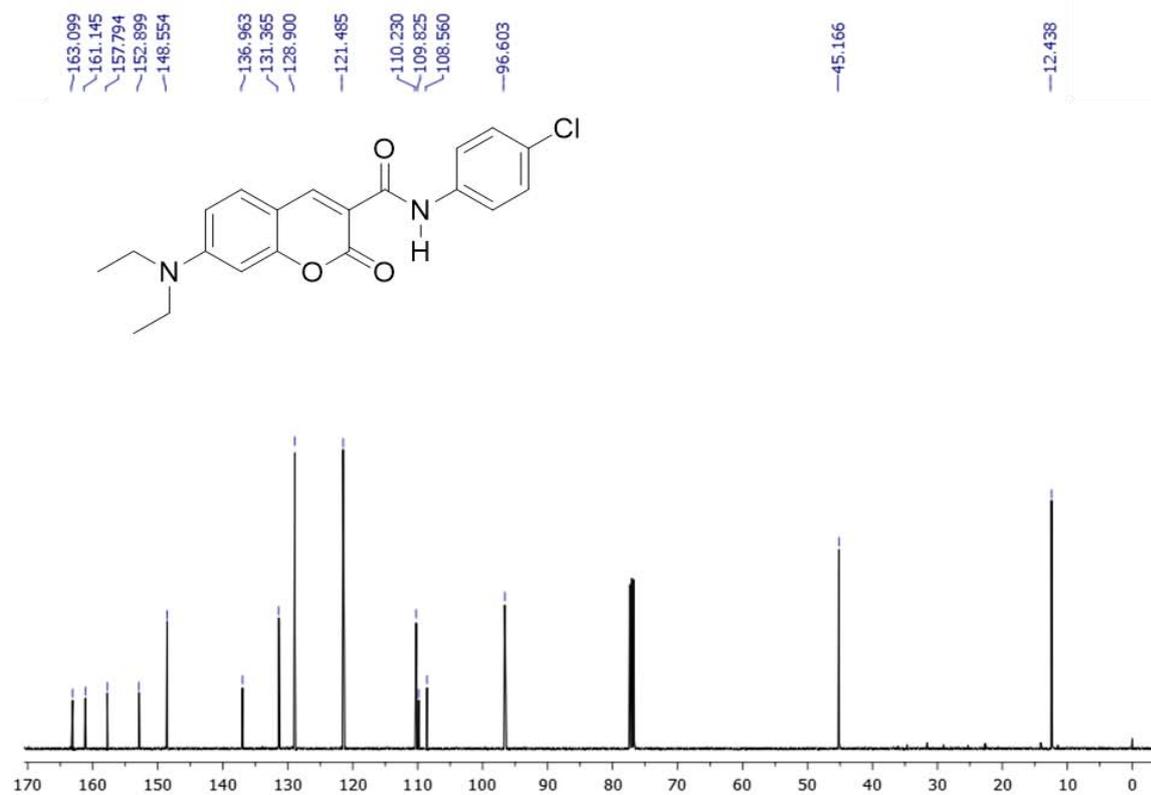
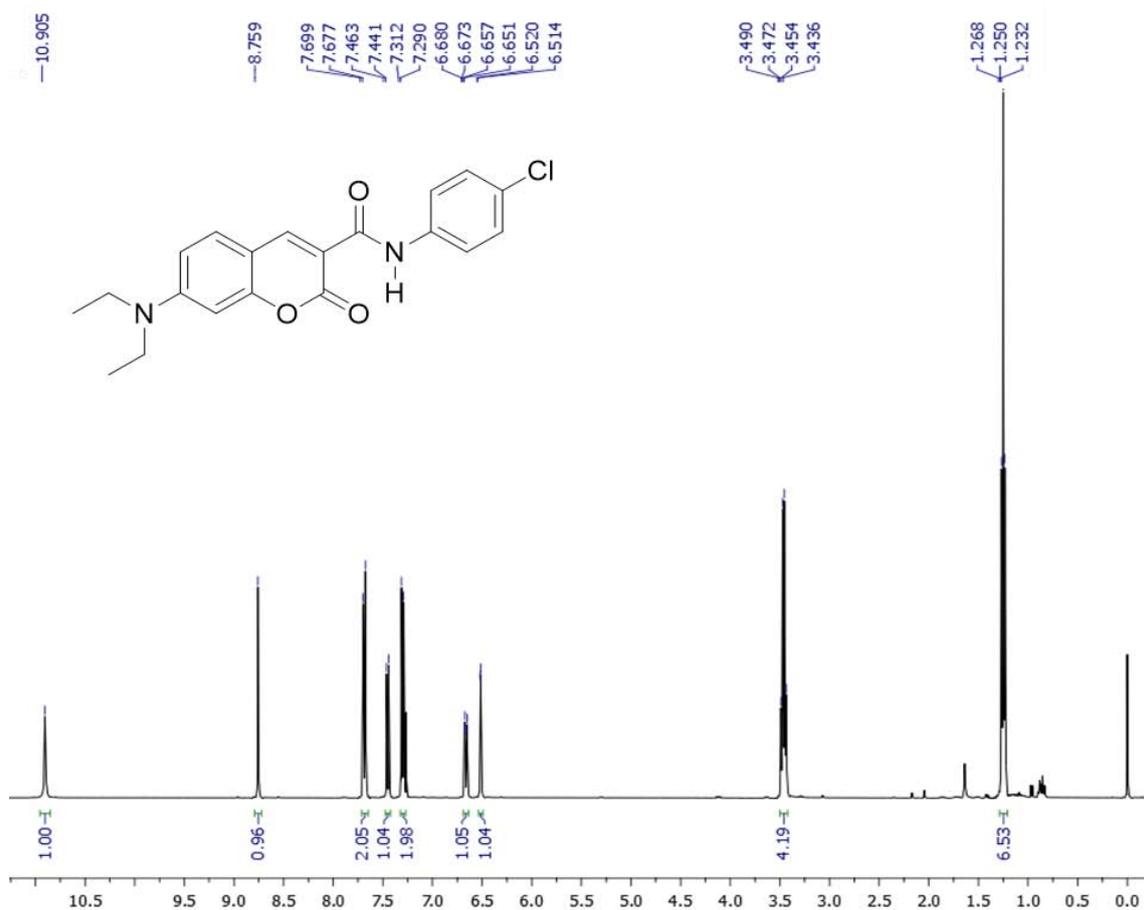
7-(diethylamino)-2-oxo-*N*-fenil-2*H*-cromeno-3-carboxamida (6a).



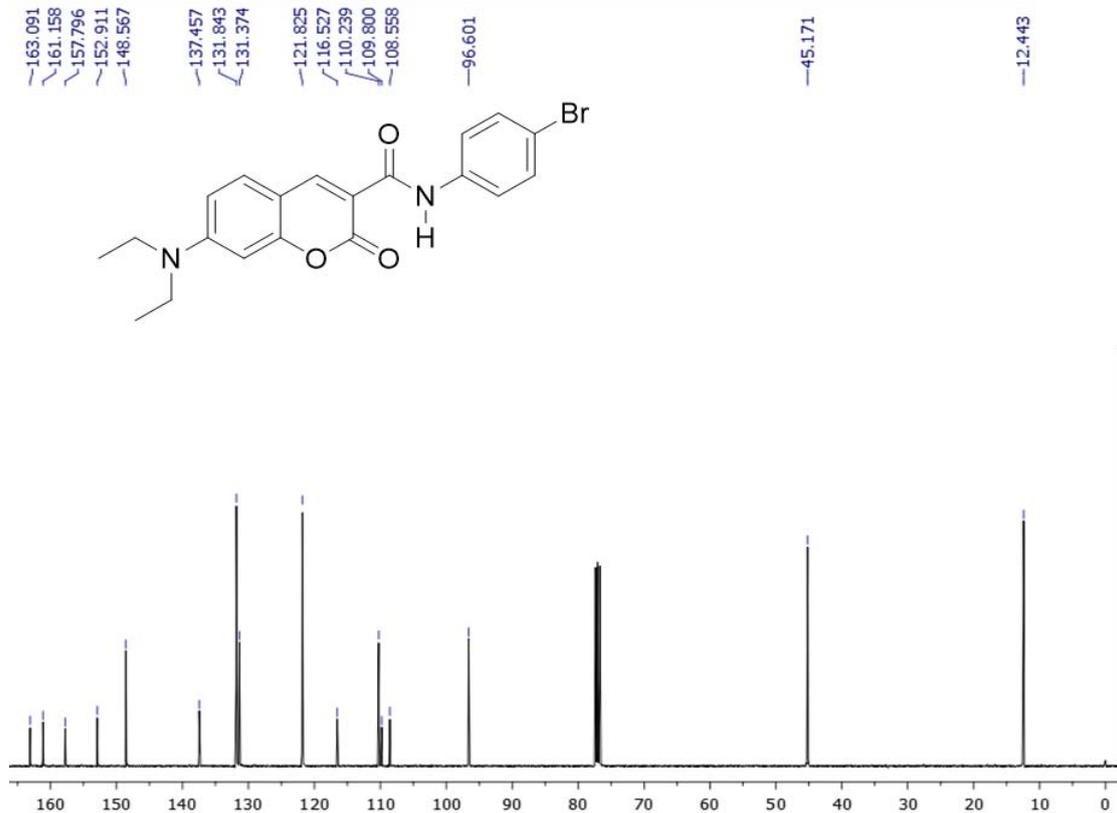
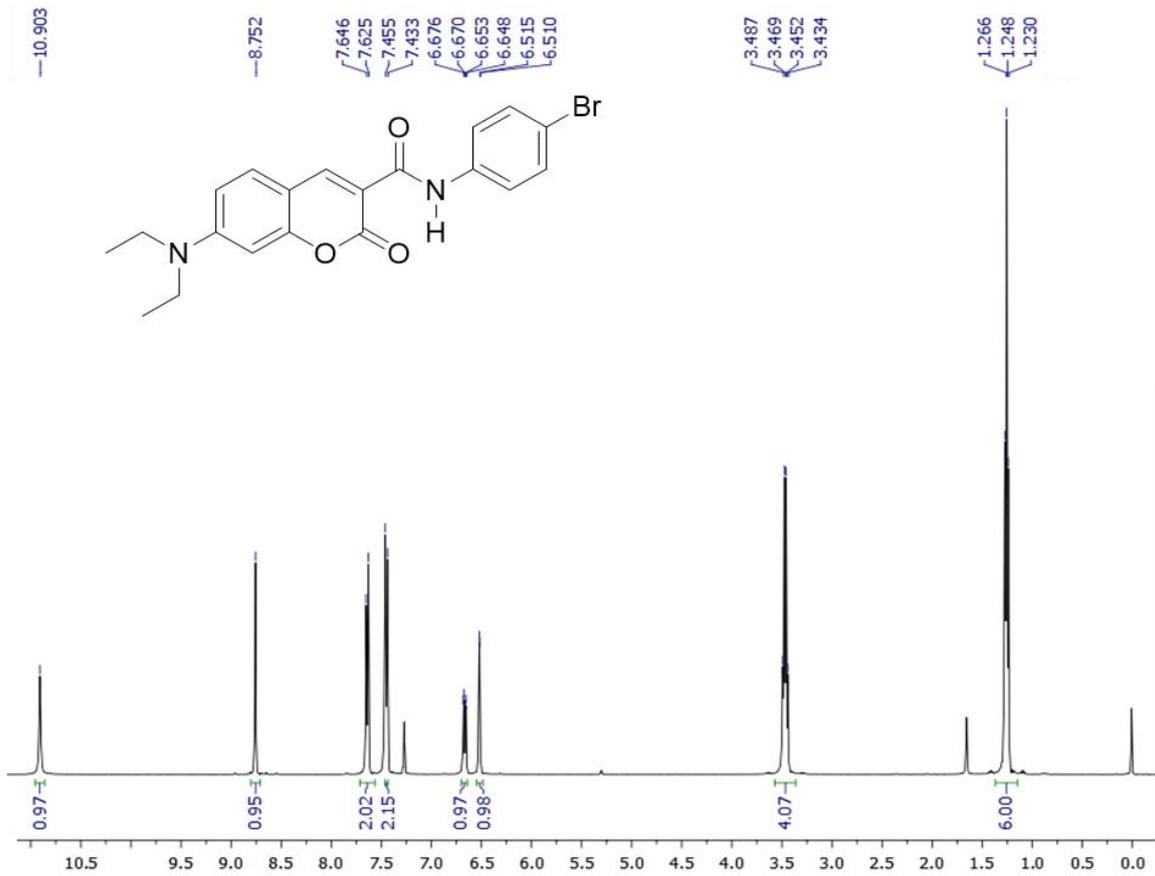
7-(Diethylamino)-N-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida (6b).



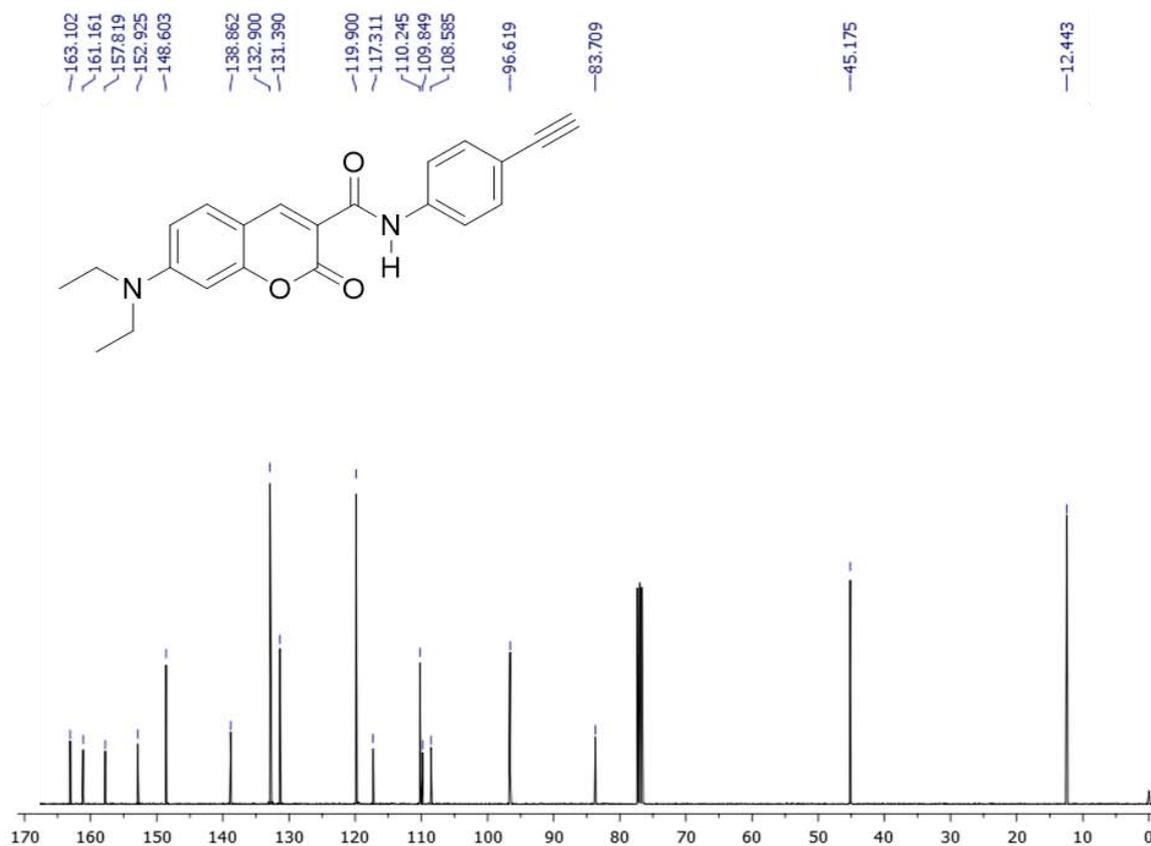
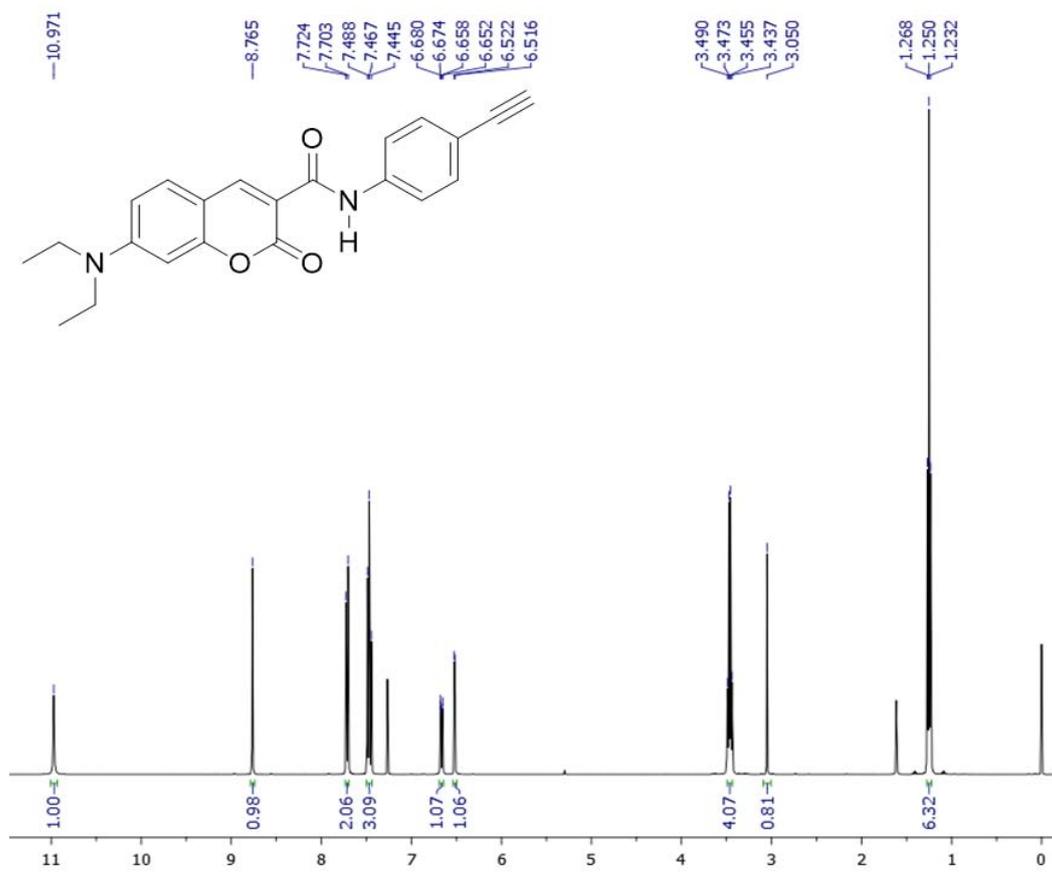
***N*-(4-clorofenil)-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxamida (6c).**



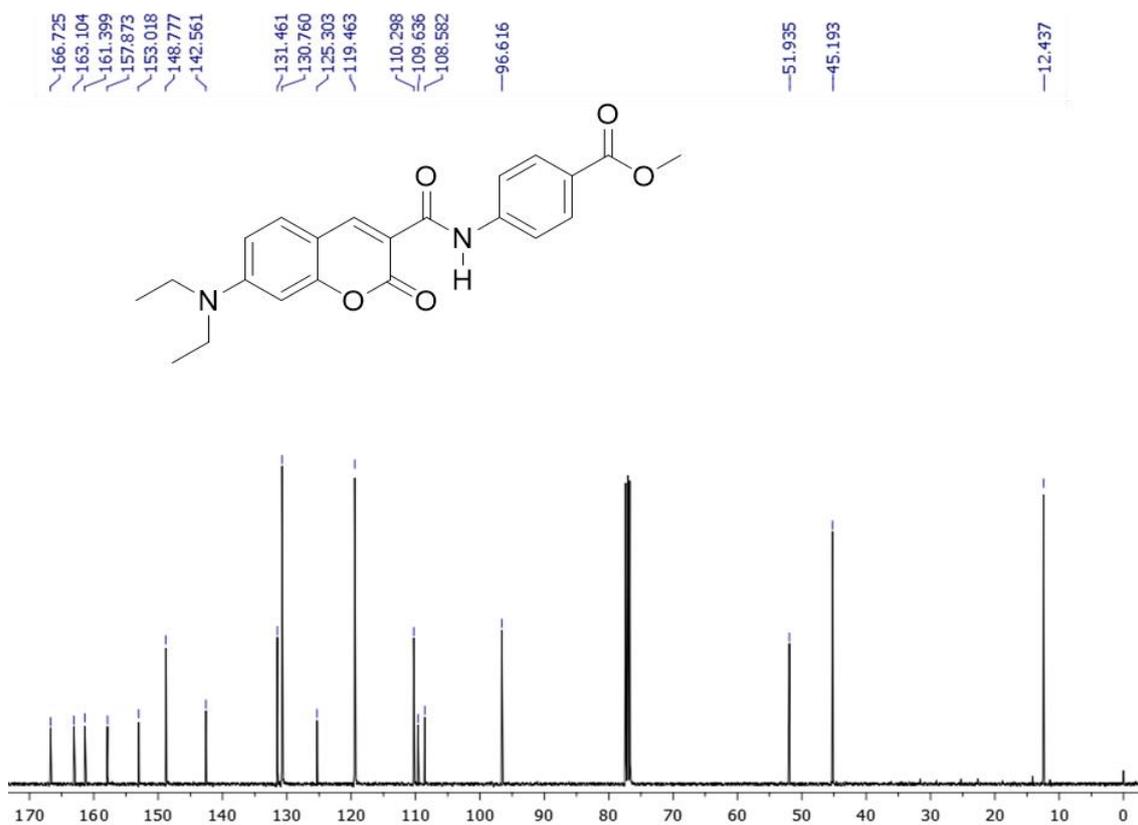
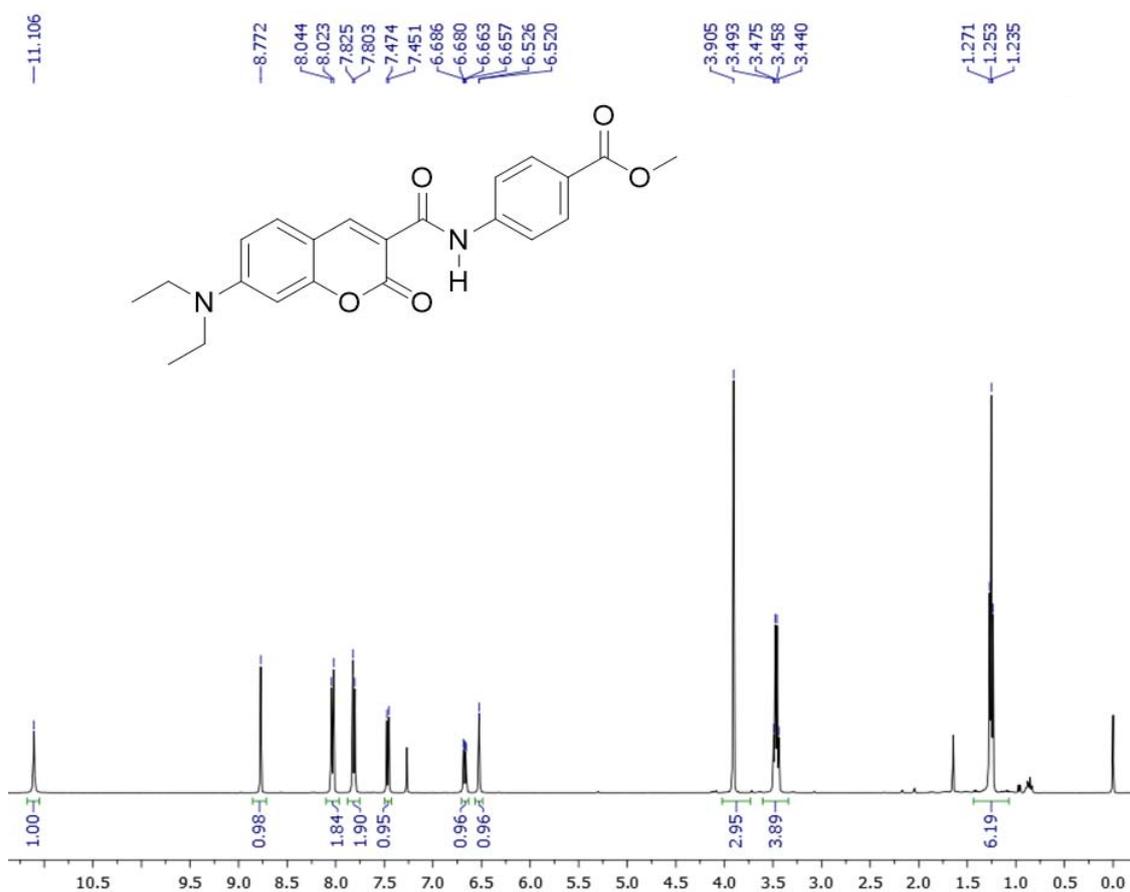
***N*-(4-bromofenil)-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxamida (6d).**



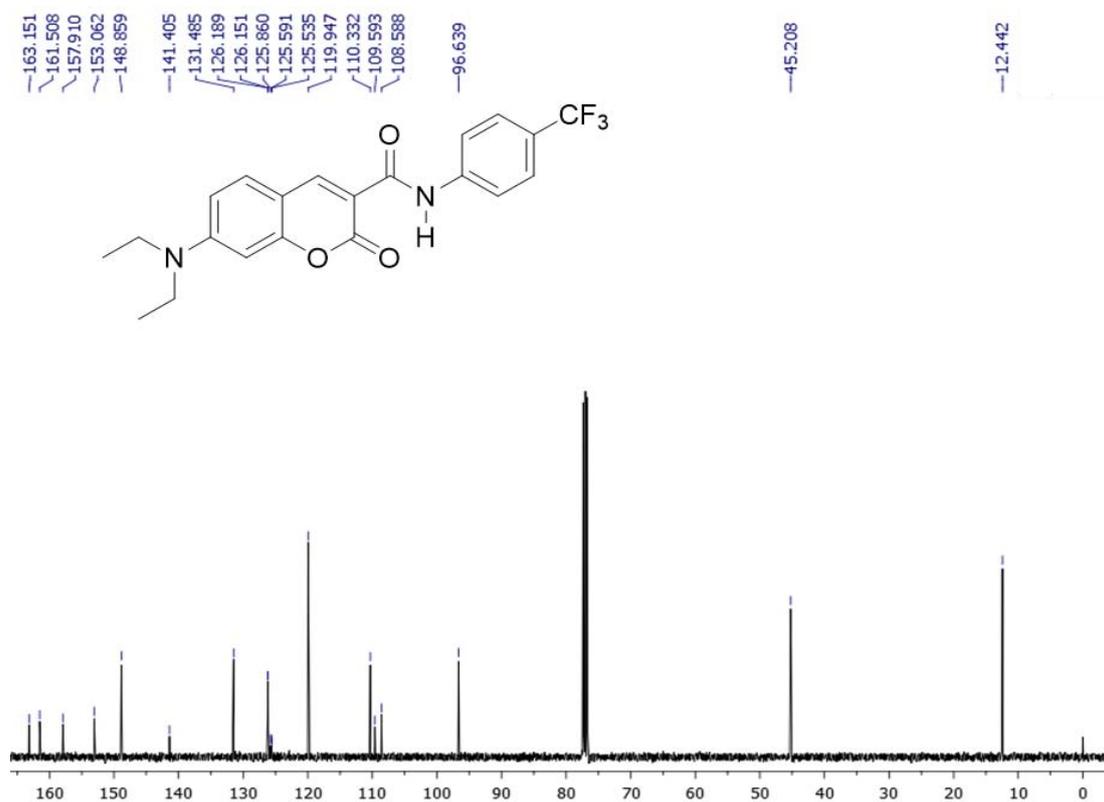
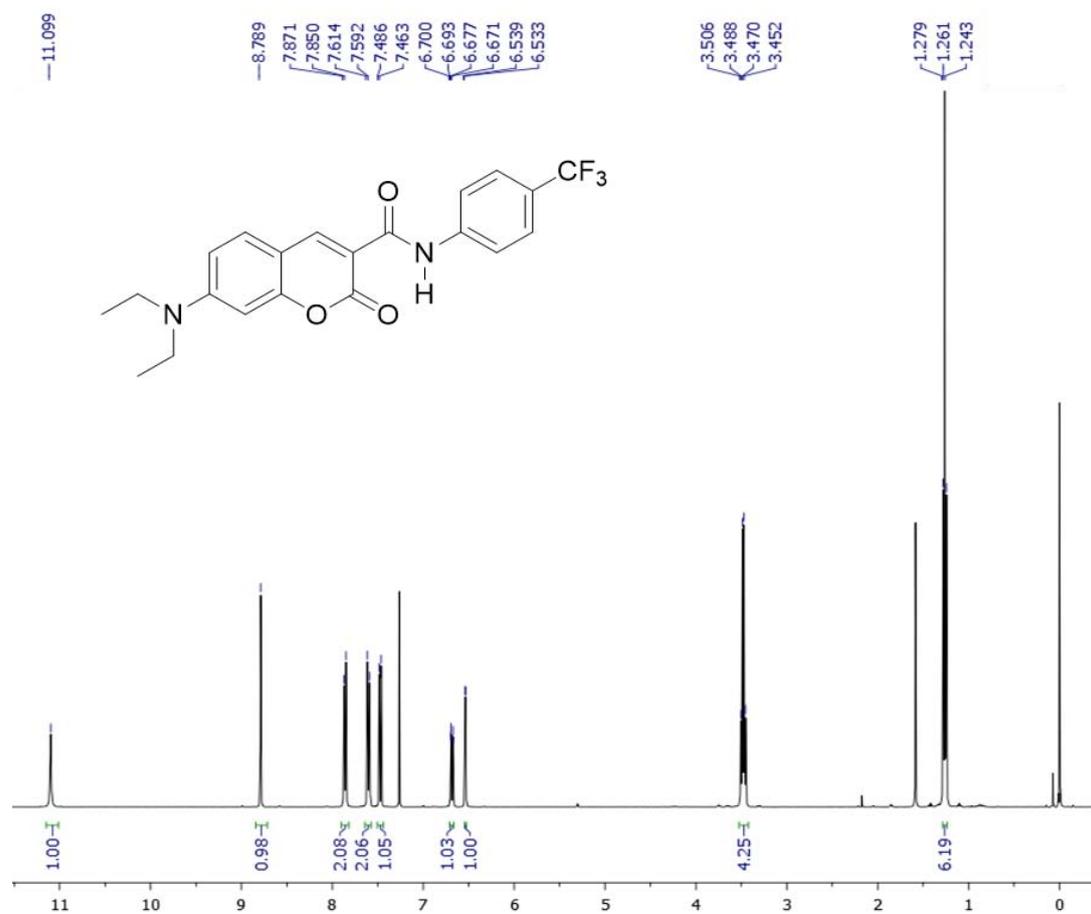
7-(Dietilamino)-N-(4-etinilfenil)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida (6e).



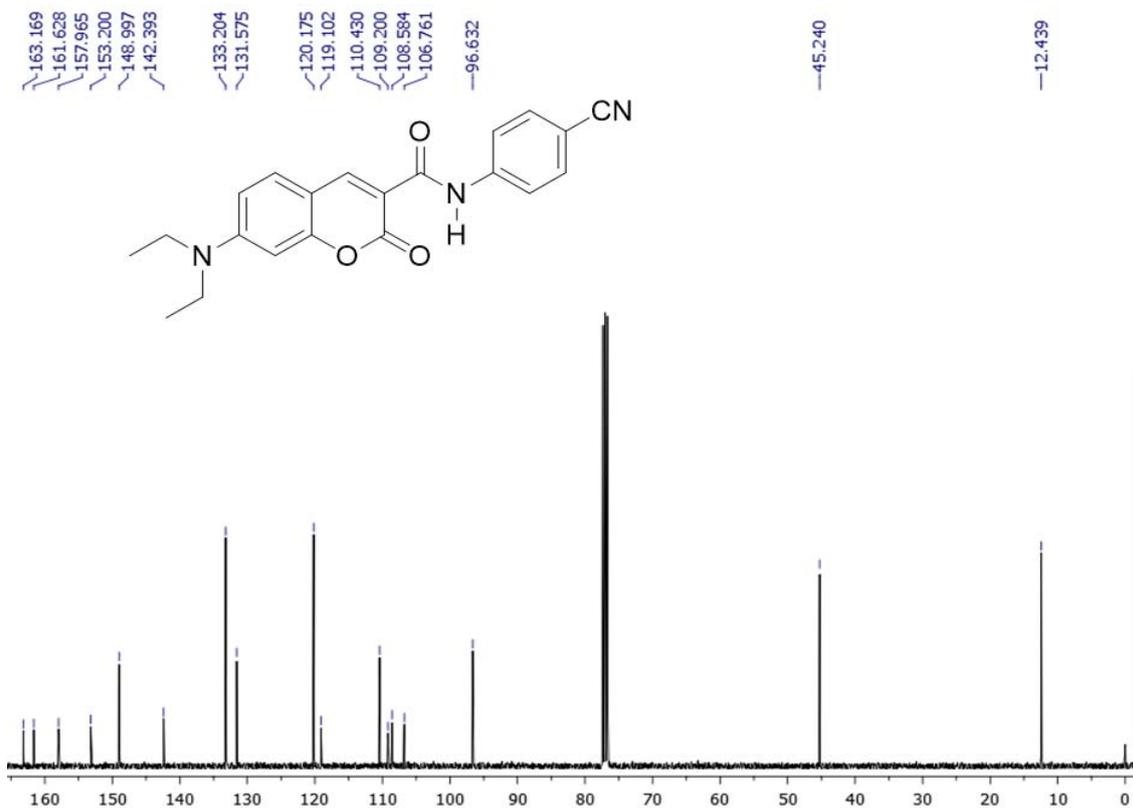
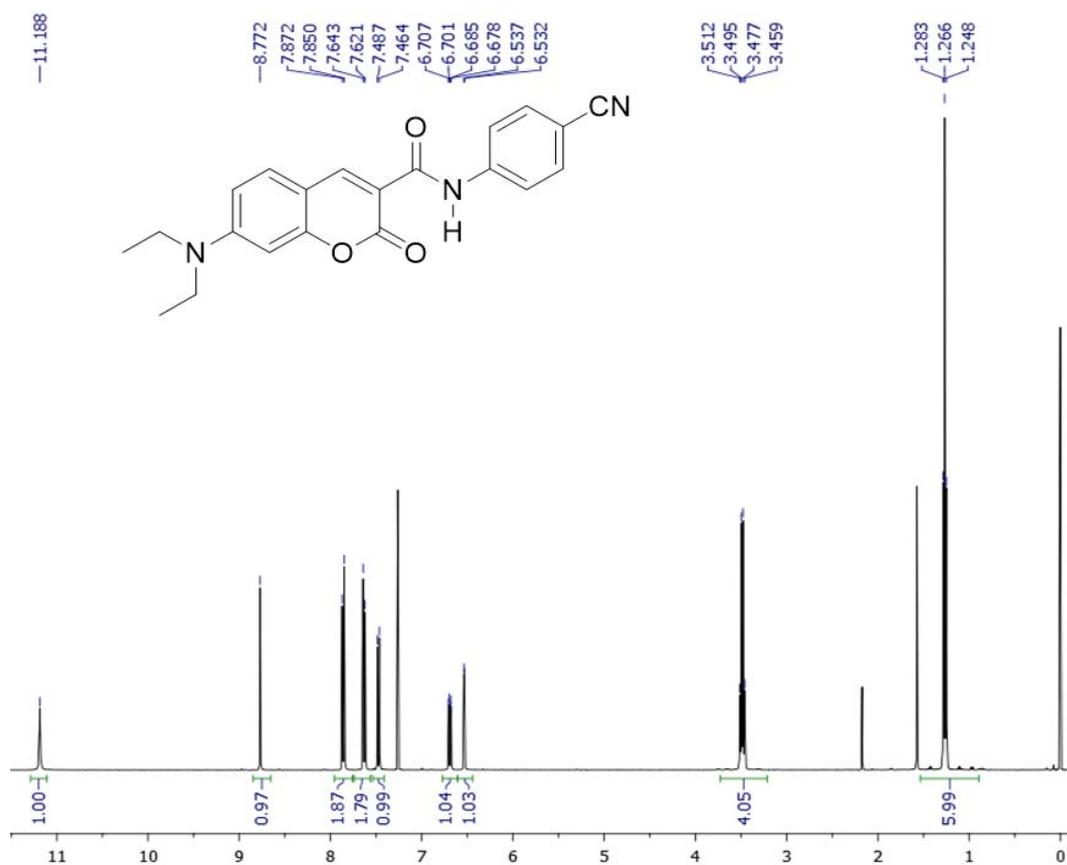
***N*-(4-carbometoxi)-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxamida (6f).**



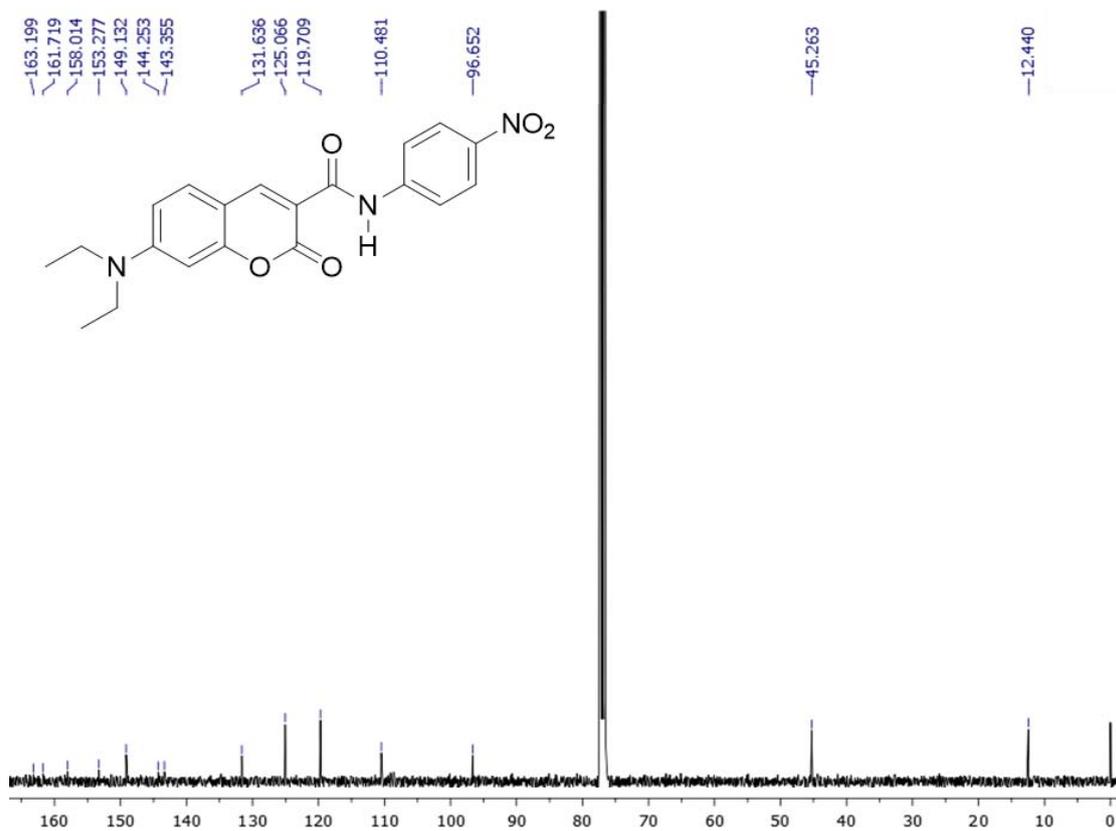
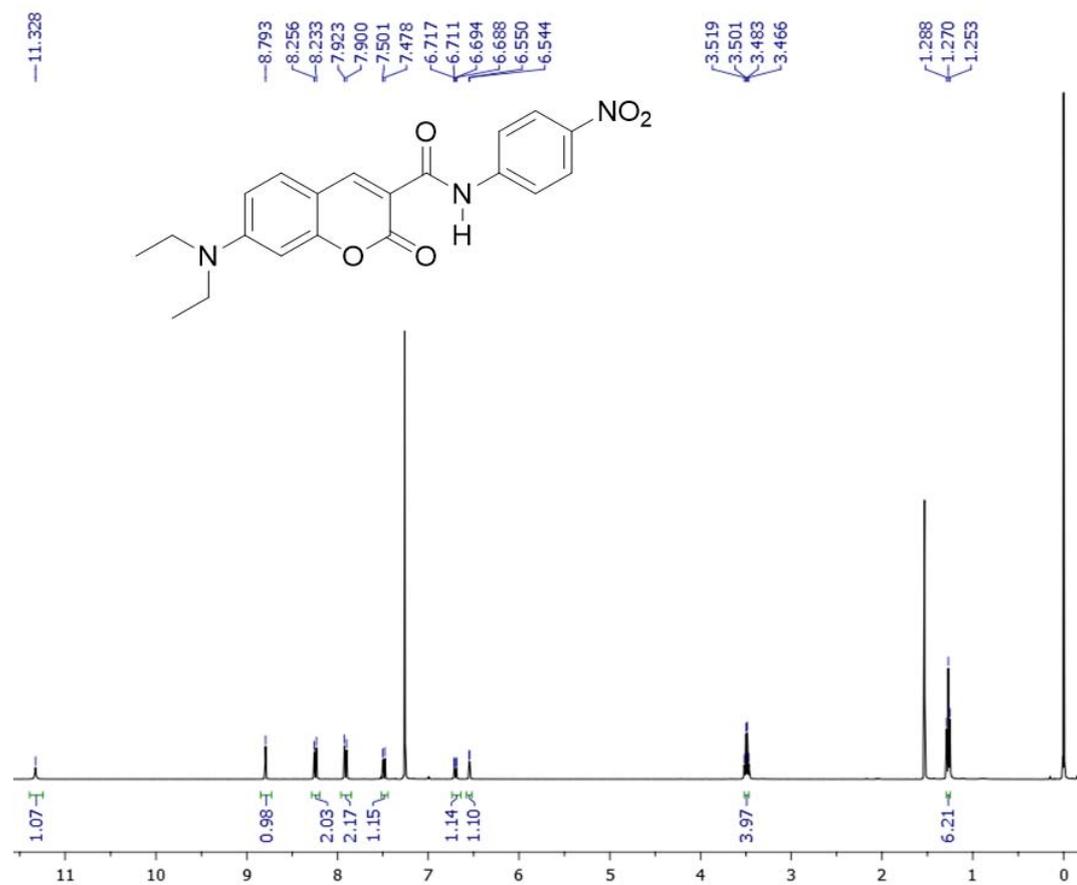
7-(Diethylamino)-2-oxo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-cromeno-3-carboxamida (6g).



***N*-(4-cianofenil)-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxamida (6h).**

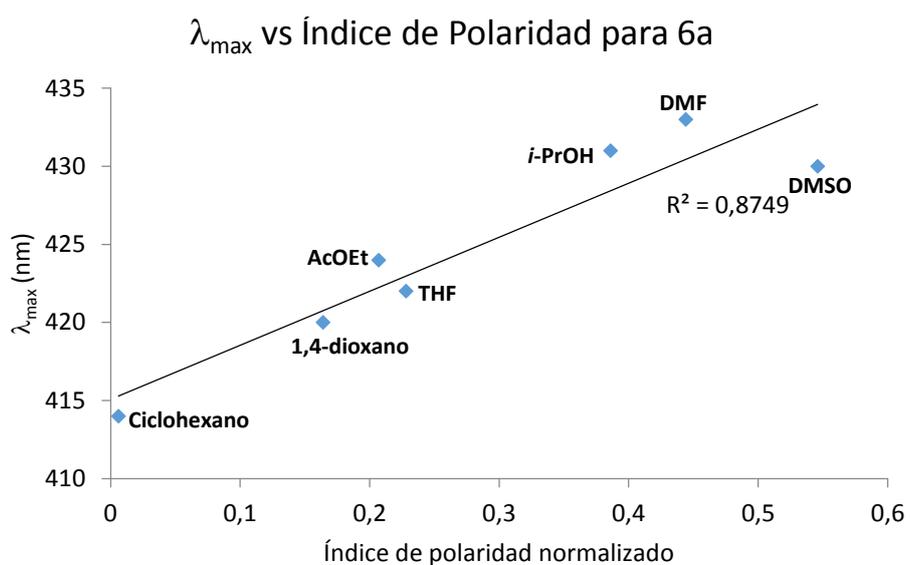
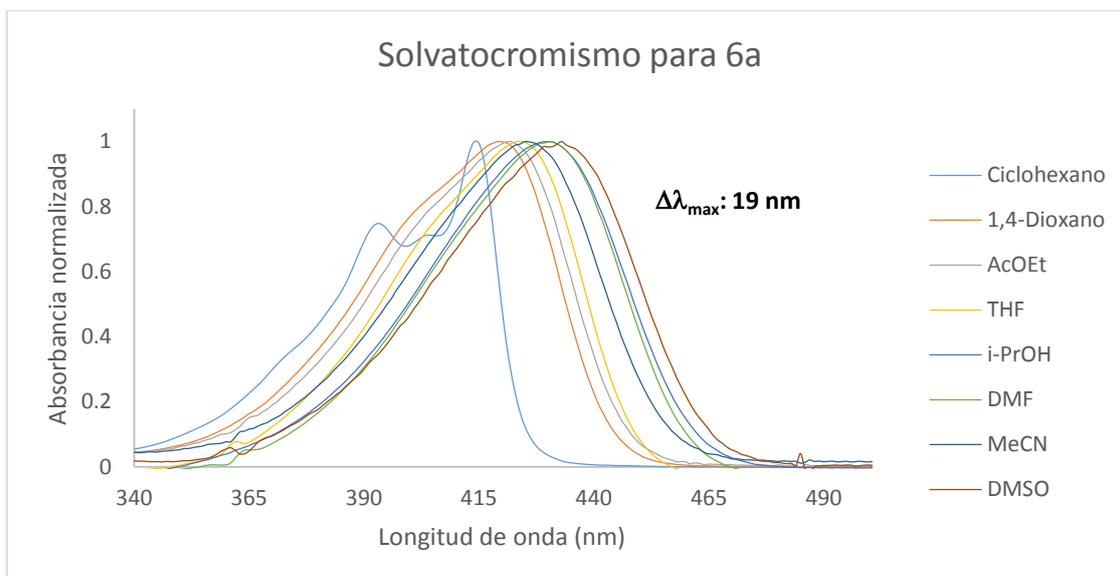


7-(Diethylamino)-N-(4-nitrofenil)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida (6i).



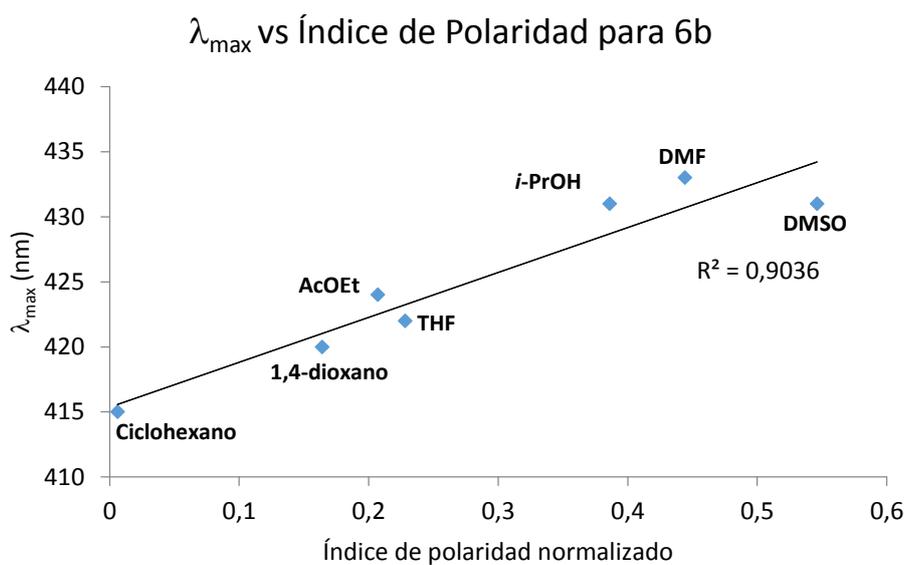
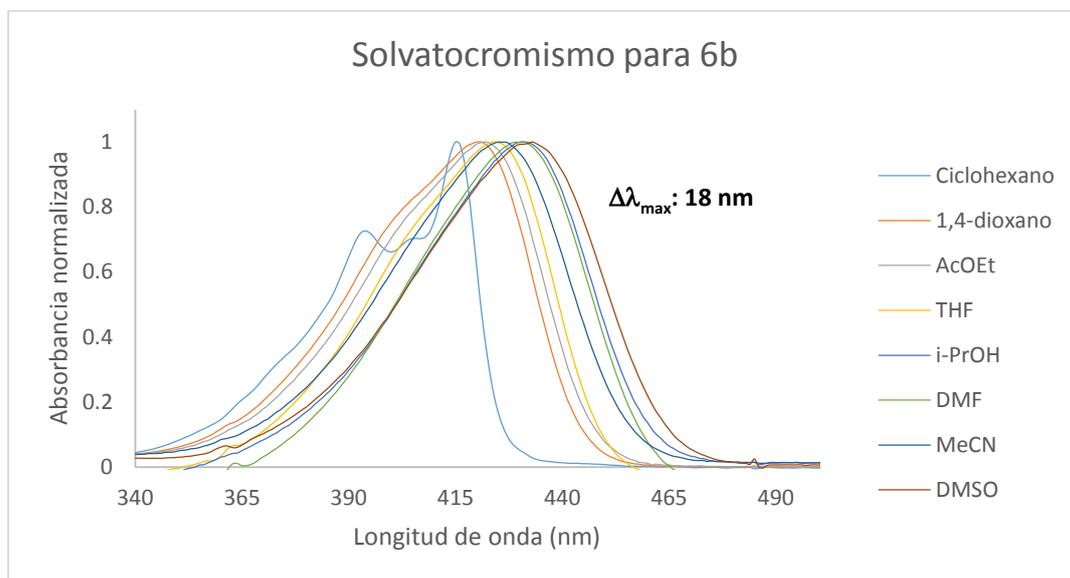
ANEXO 2
ESTUDIO DE SOLVATOCROMISMO
EN EL UV-VIS

7-(Dietilamino)-2-oxo-N-fenil-2H-cromeno-3-carboxamida (6a).



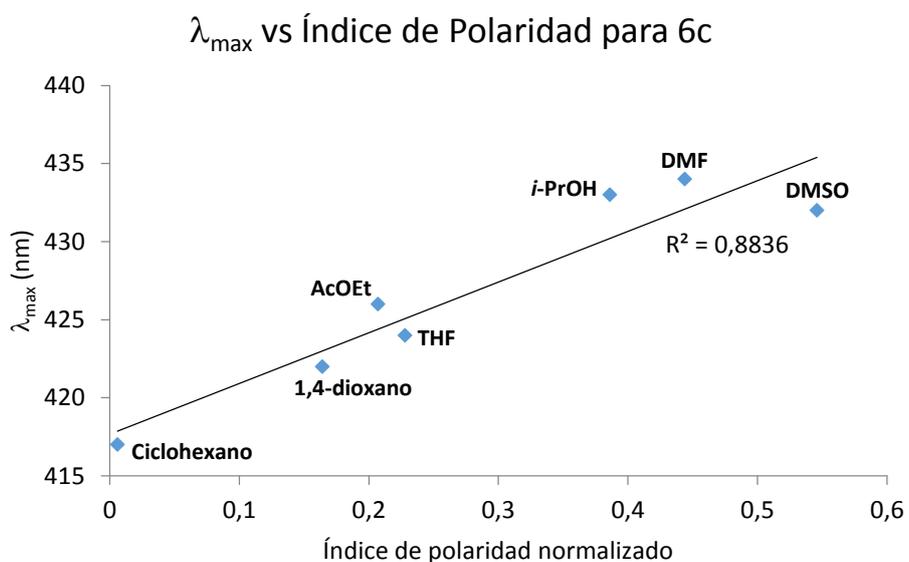
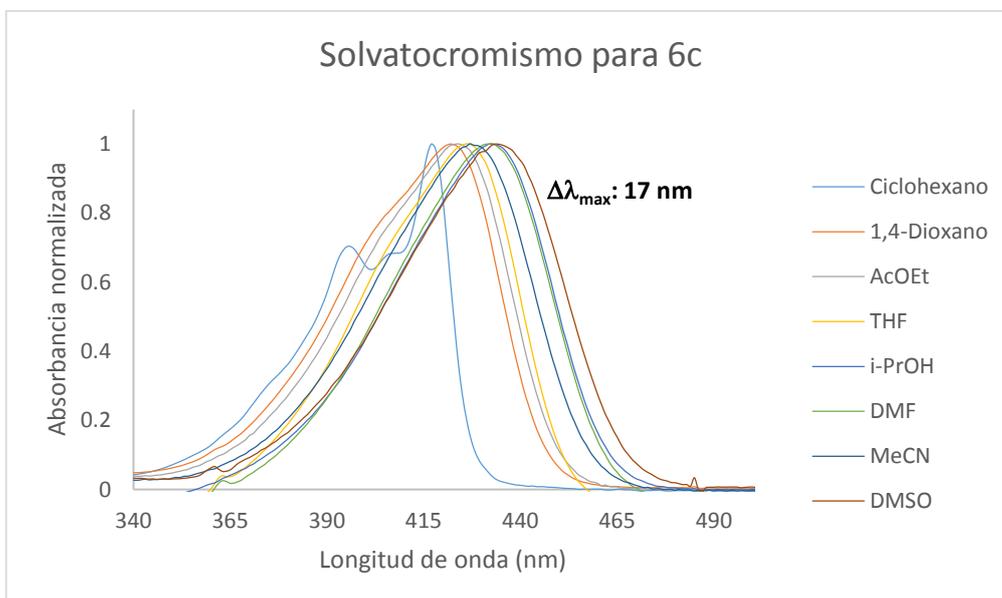
Disolvente	Polaridad	λ _{max} (nm)
Ciclohexano	0,006	414
1,4-Dioxano	0,164	420
Acetato de etilo	0,228	422
Tetrahidrofurano	0,207	424
Isopropanol	0,546	430
Dimetilformamida	0,386	431
Acetonitrilo	0,460	425
Sulfóxido de dimetilo	0,444	433

7-(Dietilamino)-N-(4-fluorofenil)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida (6b).



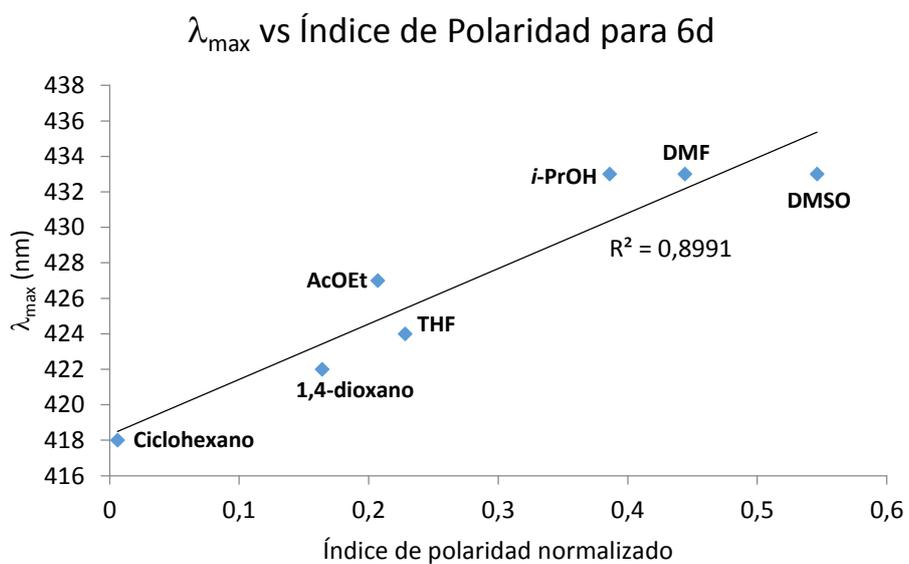
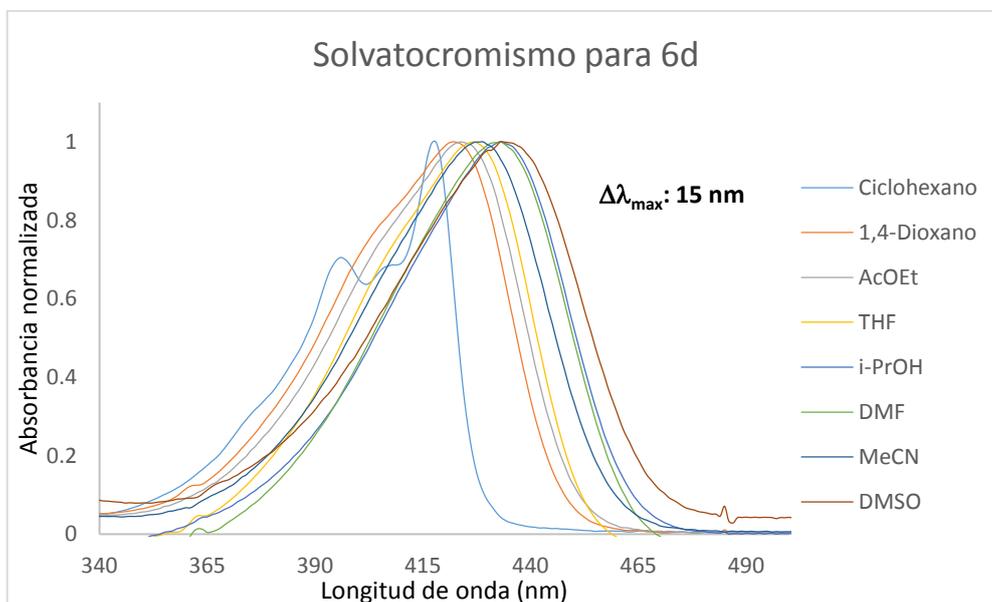
Disolvente	Polaridad	λ_{\max} (nm)
Ciclohexano	0,006	415
1,4-Dioxano	0,164	420
Acetato de etilo	0,228	422
Tetrahydrofurano	0,207	424
Isopropanol	0,546	431
Dimetilformamida	0,386	431
Acetonitrilo	0,460	425
Sulfóxido de dimetilo	0,444	433

***N*-(4-clorofenil)-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxamida (6c).**



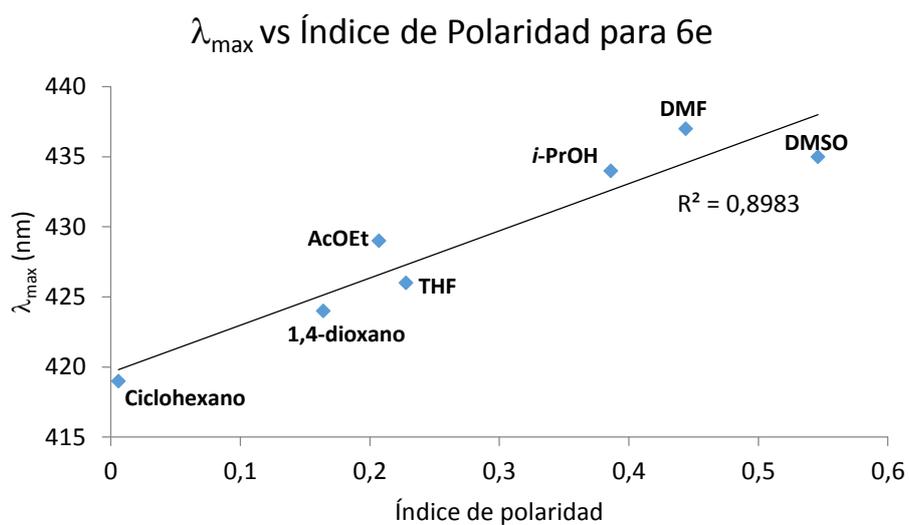
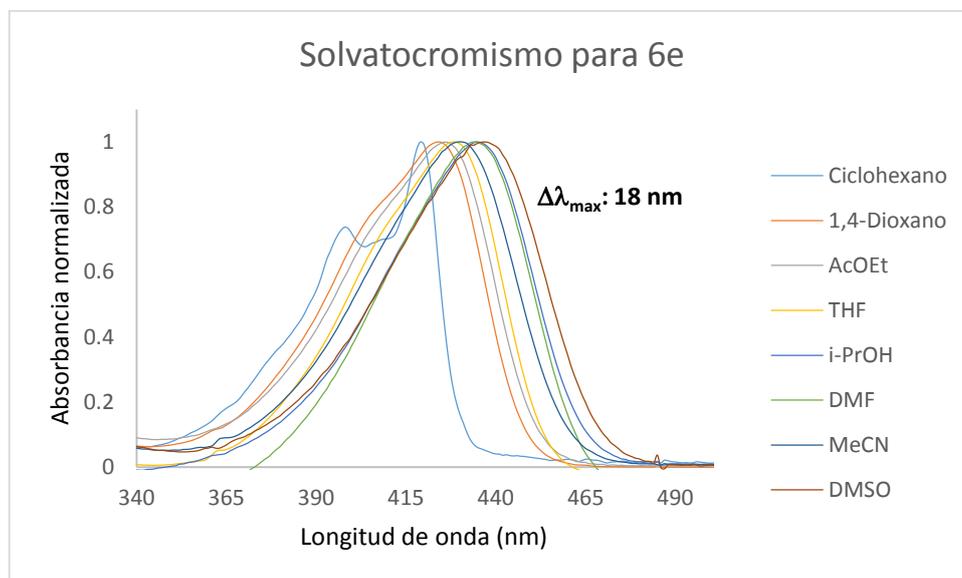
Disolvente	Polaridad	λ _{max} (nm)
Ciclohexano	0,006	417
1,4-Dioxano	0,164	422
Acetato de etilo	0,228	424
Tetrahidrofurano	0,207	426
Isopropanol	0,546	432
Dimetilformamida	0,386	433
Acetonitrilo	0,460	427
Sulfóxido de dimetilo	0,444	434

***N*-(4-bromofenil)-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxamida (6d).**



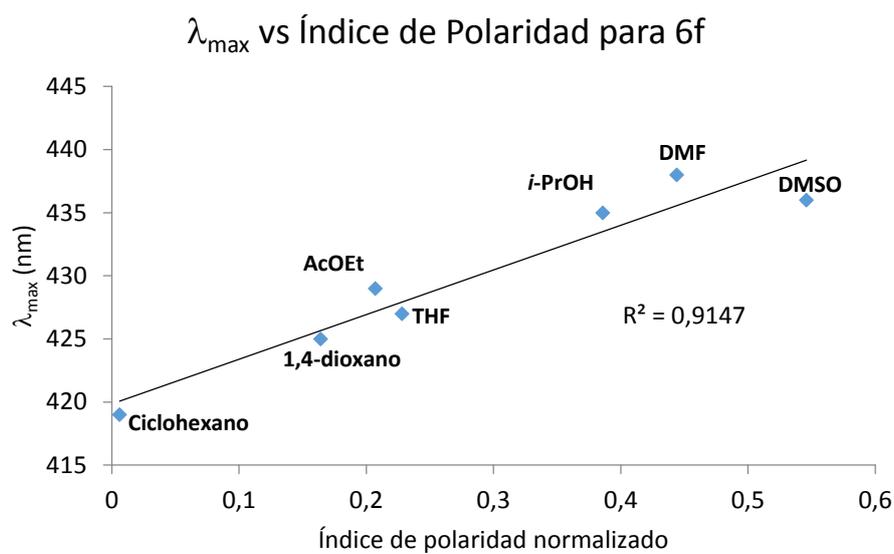
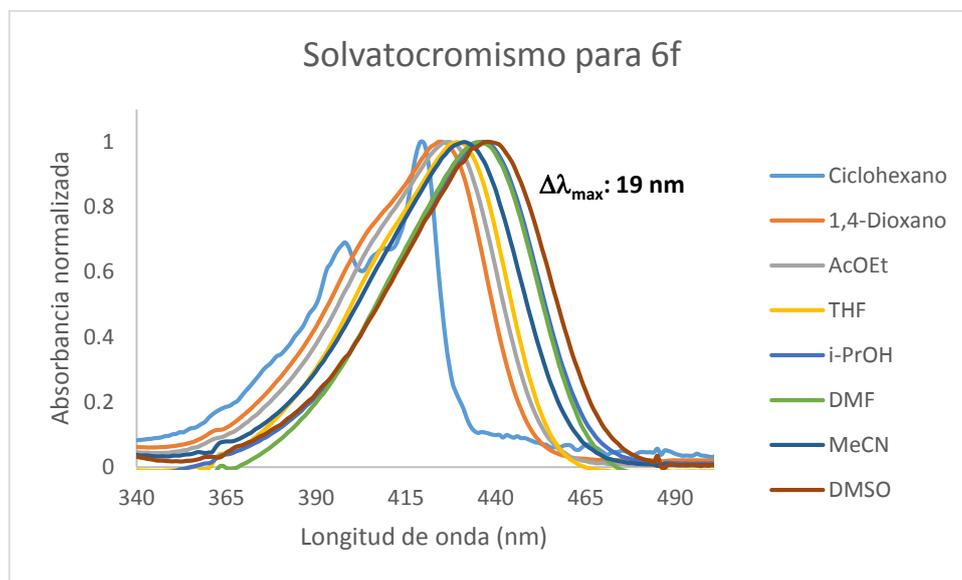
Disolvente	Polaridad	λ _{max} (nm)
Ciclohexano	0,006	418
1,4-Dioxano	0,164	422
Acetato de etilo	0,228	424
Tetrahidrofurano	0,207	427
Isopropanol	0,546	433
Dimetilformamida	0,386	433
Acetonitrilo	0,460	429
Sulfóxido de dimetilo	0,444	433

7-(Dietilamino)-*N*-(4-etilfenil)-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxamida (6e).



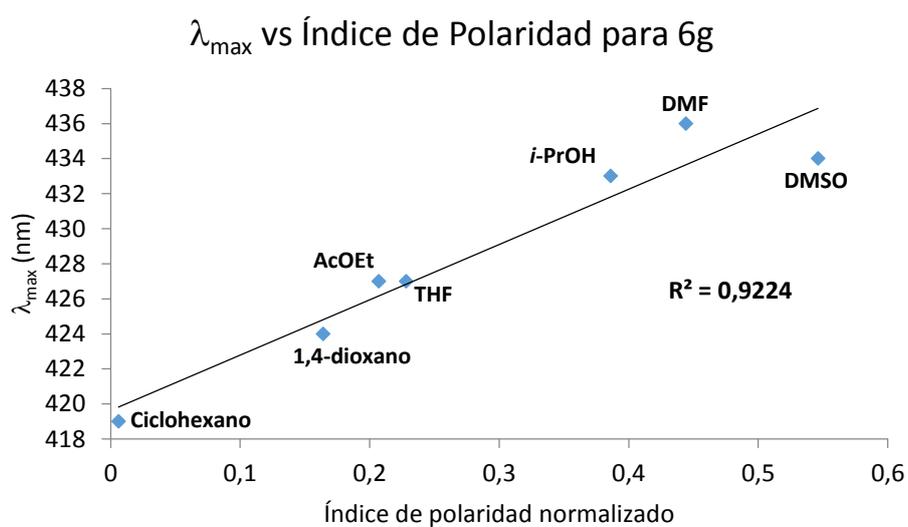
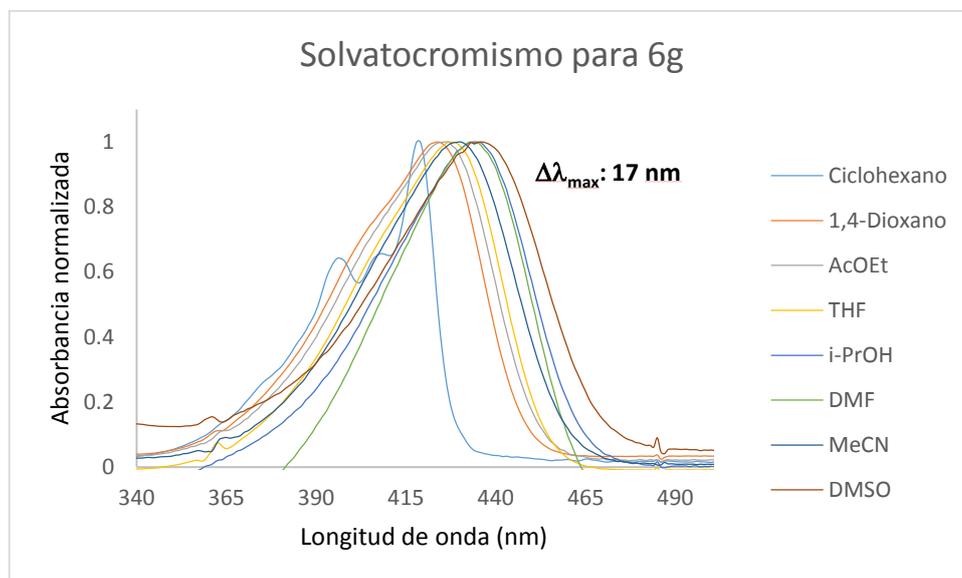
Disolvente	Polaridad	λ_{\max} (nm)
Ciclohexano	0,006	419
1,4-Dioxano	0,164	424
Acetato de etilo	0,228	426
Tetrahidrofurano	0,207	429
Isopropanol	0,546	435
Dimetilformamida	0,386	434
Acetonitrilo	0,460	430
Sulfóxido de dimetilo	0,444	437

***N*-(4-carbometoxi)-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxamida (6f).**



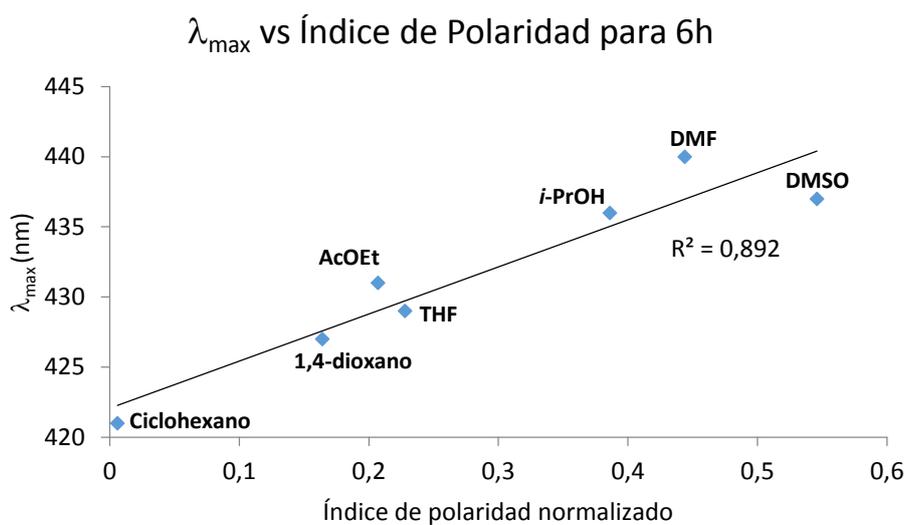
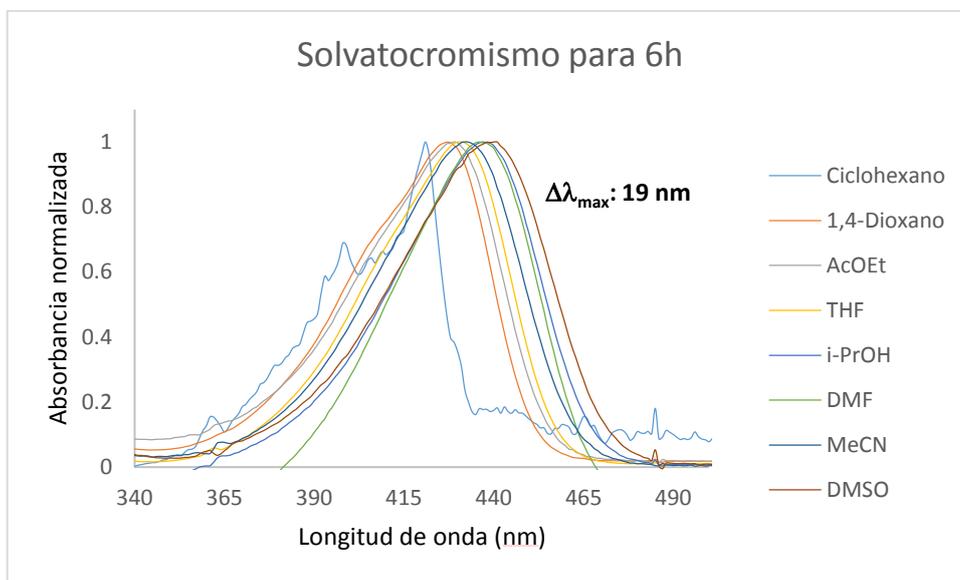
Disolvente	Polaridad	λ_{\max} (nm)
Ciclohexano	0,006	419
1,4-Dioxano	0,164	425
Acetato de etilo	0,228	427
Tetrahidrofurano	0,207	429
Isopropanol	0,546	436
Dimetilformamida	0,386	435
Acetonitrilo	0,460	431
Sulfóxido de dimetilo	0,444	438

7-(Dietilamino)-2-oxo-N-(4-(trifluorometil)fenil)-2H-cromeno-3-carboxamida (6g).



Disolvente	Polaridad	λ_{\max} (nm)
Ciclohexano	0,006	419
1,4-Dioxano	0,164	424
Acetato de etilo	0,228	427
Tetrahidrofurano	0,207	427
Isopropanol	0,546	434
Dimetilformamida	0,386	433
Acetonitrilo	0,460	430
Sulfóxido de dimetilo	0,444	436

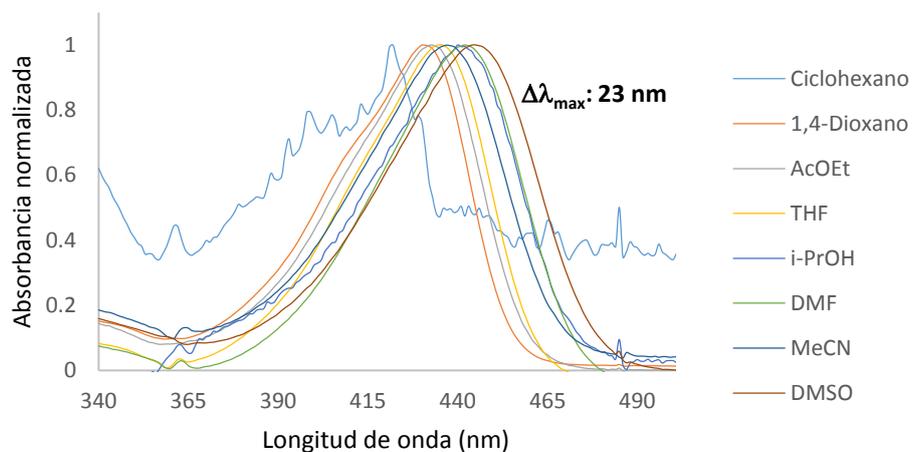
***N*-(4-cianofenil)-7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromeno-3-carboxamida (6h).**



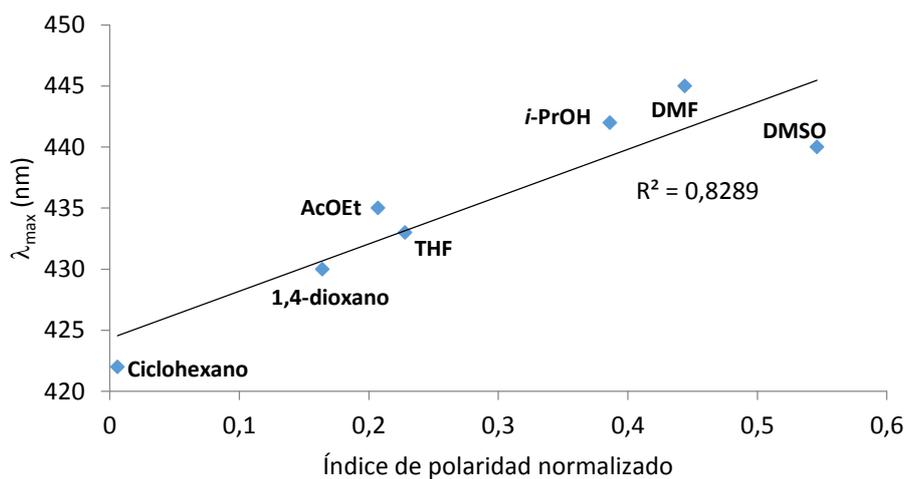
Disolvente	Polaridad	λ _{max} (nm)
Ciclohexano	0,006	421
1,4-Dioxano	0,164	427
Acetato de etilo	0,228	429
Tetrahidrofurano	0,207	431
Isopropanol	0,546	437
Dimetilformamida	0,386	436
Acetonitrilo	0,460	432
Sulfóxido de dimetilo	0,444	440

7-(Dietilamino)-N-(4-nitrofenil)-2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida (6i).

Solvatocromismo para 6i



λ_{\max} vs Índice de Polaridad para 6i



Disolvente	Polaridad	λ_{\max} (nm)
Ciclohexano	0,006	422
1,4-Dioxano	0,164	430
Acetato de etilo	0,228	433
Tetrahidrofurano	0,207	435
Isopropanol	0,546	440
Dimetilformamida	0,386	442
Acetonitrilo	0,460	437
Sulfóxido de dimetilo	0,444	445

PUBLICACIÓN

The amide bridge in donor–acceptor systems: delocalization depends on push–pull stress†

Cite this: *New J. Chem.*, 2014, **38**, 260

Mauricio Maldonado-Domínguez,^a Rafael Arcos-Ramos,^a Margarita Romero,^a Blas Flores-Pérez,^a Norberto Farfán,^{*a} Rosa Santillan,^b Pascal G. Lacroix^c and Isabelle Malfant^c

Transmission of electronic information through amide bonds may be, under appropriate conditions, effectively achieved. In this work, a family of explicitly designed donor–(amide bridge)–acceptor architectures was synthesized. NMR studies and UV-vis absorption solvatochromism support that cross-conjugation leads to measurable polarization across push–pull, amide-bridged molecules. Computational analysis of structural parameters and frontier molecular orbitals shows the contribution of an additional, *dienoid amide* canonical structure to intramolecular electron delocalization, as the electron donor–acceptor strength of the substituents increases. Within the context of nonlinear optics and molecular materials, computational comparison between amide-bridged molecules and those containing typical linkers shows that there is a compromise between nonlinear optical response, ease of synthesis and chemical inertness, making the systems studied herein interesting alternatives for such applications.

Received (in Porto Alegre, Brazil)
27th September 2013,
Accepted 17th October 2013

DOI: 10.1039/c3nj01176c

www.rsc.org/njc

Introduction

Electron delocalization is a ubiquitous phenomenon, present in virtually every physical system we can interact with. It plays a central role in processes as complex and diverse as photosynthesis,¹ electrical conductivity of materials² and dissociation of acids,³ among many others. Chemically, it is a driving force for reactivity to be present or absent;⁴ physically, it has a profound influence on the properties of a system and its interaction with the surrounding medium.

Intramolecular electron delocalization (IED) is intimately involved in photophysical (light absorption and emission,⁵ nonlinear optical (NLO) response⁶) and photochemical (light-driven isomerizations,⁷ photorelease of small molecules,⁸ electron transfer reactions⁹) phenomena of academic, technological and commercial interest. Although π electron delocalization is the most broadly studied and exploited form of IED,¹⁰ electrons are also known to delocalize over σ bonds.¹¹ Today, it is recognized and widely

accepted that IED occurs through a synergistic coupling of phenomena, such as resonance, hyperconjugation,¹² superexchange (SE)¹³ and cross-conjugation mechanisms,¹⁴ the hydrogen-bond-assisted electron delocalization being a very interesting manifestation of SE.¹⁵

In materials science, the study, design and synthesis of molecules exhibiting electron delocalization is an area of great interest, especially in the fields of optoelectronics,¹⁶ nonlinear optics, light harvesting for solar cells,¹⁷ along with more traditional applications, the dye industry being the most representative of them. A subclass of delocalized systems of particular interest is that involving a donor and an acceptor asymmetrically located in a bridging molecule, usually a conjugated one, the so-called “push–pull” systems;¹⁸ these architectures, ushered by important charge transfer (CT) processes and potential NLO capabilities, present efficient IED because π electrons facilitate overlap between the donor and acceptor functions leading to a predetermined, spatially-biased delocalization. Among the features which may be desirable within a molecular push–pull device are rigidity (unless conformational switching properties are sought for), unidirectionality, effective electronic communication between both ends of the molecule and, of course, ease of synthesis. Although many effects (superexchange, hyperconjugation) and non- π -delocalized molecular backbones (oligopeptides,¹⁹ saturated bridges,²⁰ spirolinked polyenes²¹) have proven to be useful for electron delocalization to occur, the study of alternative, readily accessible bridges for IED is a seldom studied topic, classically conjugated compounds being the focus of most of the research done within this field.

^a Facultad de Química, Departamento de Química Orgánica, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 México, D.F., México.
E-mail: norberto.farfán@gmail.com; Fax: +52 55 56223722;
Tel: +52 55 56223899 ext. 44443

^b Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, México, D.F. Apdo. Postal 14-740, 07000, México

^c Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS, 205 Route de Narbonne, F-31077, Toulouse, France

† Electronic supplementary information (ESI) available: DFT studies for computed structures **3a–i** including frontier molecular orbitals, ¹H and ¹³C NMR spectra for compounds **3a–i**, crystal data for compounds **3b**, **3f**, **3h** and **3i**. CCDC 957820–957823. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c3nj01176c

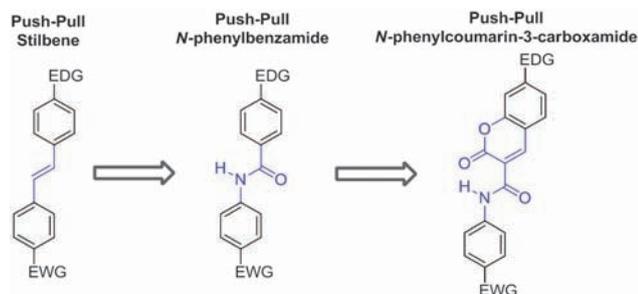
Synthetically, when a molecule with push-pull electron delocalization and large dipole moment is targeted, the first line of strategies for its design and synthesis are arene,⁷ alkene,²² alkyne,²³ azo²⁴ and imine²⁵ bridges even though, sometimes, they imply long and tedious synthetic routes²⁶ and purification procedures. A molecular motif with interesting potential is the amide function. Its low chemical reactivity and restricted rotation account for a robust structural unit, while its electronic properties (C–N bond order greater than 1) render it an interesting channel for the transmission of electronic information *via* cross-conjugation. The amide group is also capable of forming strong intramolecular H-bonds,²⁷ known to behave as active electron-reorganizing bridges.²⁸ The amide moiety is usually invoked when conformational freedom²⁹ or chemical reactivity are to be reduced; it is also relevant for the synthesis of polymers,³⁰ dendrimers³¹ and peptides.³² Up to now, no studies have been carried out for the application of the electronic features of the amide group to molecular materials. Herein we propose a model for the study of the capabilities of the amide function to act as a bridge for electron delocalization in donor-acceptor substituted molecules and its potential application in molecular materials.

Results and discussion

Synthesis of the amide-bridged push-pull systems

Molecules were designed based on the push-pull stilbene scaffold, a well-known and thoroughly studied system constituted by a *trans*-1,2-diphenylethylene unit functionalized with electron-donating and electron-withdrawing groups (EDG and EWG, respectively) at opposite ends of the molecule.³³ Substitution of the alkene bridge by the amide motif affords the *N*-phenylbenzamide backbone. Optimization of this structure to further exploit the amide moiety *via* intramolecular H-bond,³⁴ while keeping the compounds easily accessible, led us to develop the *N*-phenylcoumarin-3-carboxamide as the benchmark structure for our studies (Scheme 1).

The amide-bridged push-pull systems **3a–i** were synthesized from different substituted anilines **2a–i** and 7-diethylamino-coumarin-3-carboxylic acid³⁵ **1** as illustrated in Scheme 2. Compound **1** was obtained by modifying a known method.³⁶ The amide derivatives were purified by crystallization; their structures were confirmed by ¹H and ¹³C NMR spectroscopy,



Scheme 1 Design of the *N*-phenylcoumarin-3-carboxamide scaffold.



Product	R	Yield %	Product	R	Yield %
3a	-H	74	3f	-CO ₂ CH ₃	62
3b	-F	57	3g	-CF ₃	52
3c	-C≡CH	54	3h	-CN	51
3d	-Cl	59	3i	-NO ₂	61
3e	-Br	66			

Scheme 2 Synthesis of the amide-bridged push-pull systems.

High-Resolution Mass Spectrometry (ESI-TOF), reflectance IR and elemental analysis.

The common intermediate **1** was synthesized from the reaction between Meldrum's acid and 4-(diethylamino)-salicylaldehyde with good yields (*ca.* 95%). The amide-bridged push-pull systems were obtained from the reaction between **1** and the respective substituted aniline **2a–i** using EEDQ (*N*-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline) in CH₂Cl₂ with moderate yields (51–74% see ESI† for the general procedure). The FTIR-ATR spectroscopy of all compounds **3a–i** showed the characteristic bands of the amide group, N–H (3350–3100 cm⁻¹ and ~1540 cm⁻¹) and C=O (~1660 cm⁻¹). HRMS (High Resolution Mass Spectrometry) using the Electrospray-Time of Flight technique confirmed the molecular ions. The signals in the ¹H-NMR spectra at *ca.* 8.7, 7.4, 7.1, 6.6 and 6.5 ppm corroborate the presence of the coumarin core for all derivatives. Likewise, the ¹³C-NMR spectra showed the characteristic signals for the same system. The appearance of the signals between 10.8–11.1 ppm and 161.2–161.5 ppm in the ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectra, respectively, confirmed the presence of the amide bridge for all push-pull systems. Subtle changes are to be expected since delocalization through cross-conjugated systems is known to be relatively weak.

X-Ray single crystal studies

Single crystals suitable for X-ray diffraction of compounds **3b**, **3f**, **3h** and **3i** were grown by slow evaporation from methylene chloride solutions; ORTEP diagrams are represented in Fig. 1. See Table S1 (ESI†) for their crystallographic data. The first collection of data for compounds **3b** and **3f** was performed at 298 K but, since the diethylamino group presented a severe disorder in both cases, we tried to model the disorder restricting the atomic ellipsoids using the SIMU and DELU commands unsuccessfully, contrary to that observed for compounds **3h** and **3i**. A second collection at lower temperature afforded the structures for **3b** and **3f** without disorder.

All the compounds crystallized in the triclinic space group *P* $\bar{1}$ with two molecules per unit cell. The amide bond has the *trans* conformation due to the existence of one intramolecular H-bond (N–H···O, see Table S2, ESI†); this interaction provides certain planarity to the system (torsion angles between the

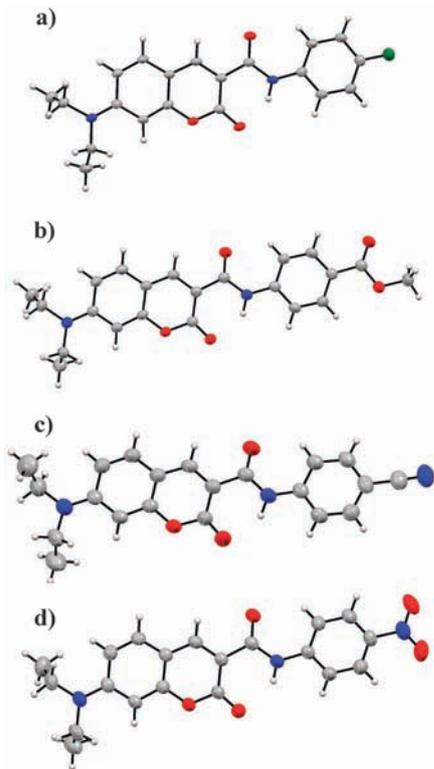


Fig. 1 ORTEP diagram of compounds (a) **3b**, (b) **3f**, (c) **3h** and (d) **3i**; thermal ellipsoids drawn at 50% probability level for all atoms other than H.

averaged mean planes of the aniline ring-amide bridge-coumarin ring: 3.92° for **3b**, 1.44° for **3f**, 0.74° for **3h** and 2.76° for **3i** and interplanar angles between the same rings: 10.29° for **3b**, 0.05° for **3f**, 3.07° for **3h** and 12.75° for **3i** (see Fig. 2)), which is favourable for the effective communication between the donor and acceptor.

Compound **3b** shows intermolecular interactions including π - π stacking (*face to face*) of the coumarin core and the EWG ring (average interplanar distance 3.88 Å), intermolecular hydrogen bond between the EWG ring and the amide carbonyl (C-H...O, 2.663 Å), and intermolecular hydrogen bond between the aromatic fused rings of the coumarin core (C-H...O, 2.715 Å); these interactions produce 1D channels with the diethylamino groups oriented at opposite ends. Compound **3f** shows two bifurcated intermolecular hydrogen bonds, one of them between the coumarin core and amide carbonyl (C-H...O, 2.695 Å), and the other one between the aniline ring and the coumarinic carbonyl (C-H...O, 2.713 Å). An unusual hydrogen bond ring $R^2_2(10)$ between two adjacent methyl esters produce 1D layers with the diethylamino groups embraced at the other end (see Fig. S2, ESI†).

Compound **3h** displays bifurcated hydrogen bonds between coumarins (C-H...O coumarinic carbonyl, 2.543 and 2.697 Å) and hydrogen bonds between the amide group and the aniline ring (C-H...O, 2.636 Å). It is interesting that the different orientation of the ethyl groups produces a bi-layer structural motif; the diethylamino methyls join the layers. Similarly to **3f**, compound **3i** shows intermolecular π - π stacking (*face to face*, interplanar average 3.639 Å), two hydrogen bonds between

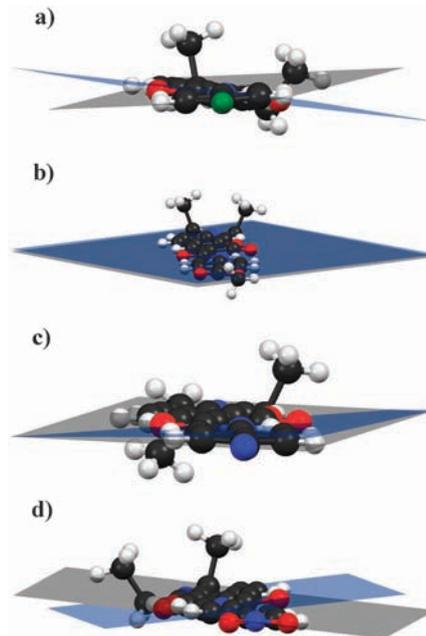


Fig. 2 Interplanar angles for (a) **3b**, (b) **3f**, (c) **3h** and (d) **3i**. The observed quasiplanarity allows effective communication between the donor and the acceptor.

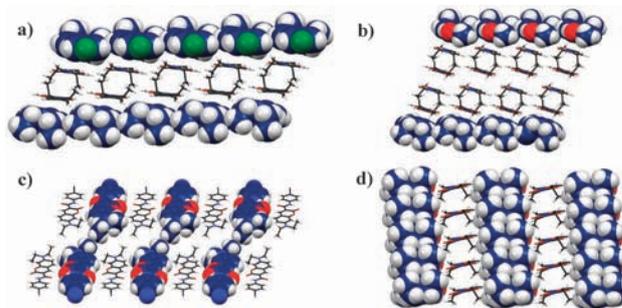


Fig. 3 Representation of crystal packing motifs for (a) **3b**, (b) **3f**, (c) **3h** and (d) **3i**.

coumarins (C-H...O coumarinic carbonyl, 2.632 and 2.658 Å) and a hydrogen bond between the amide group and the aniline ring (C-H...O, 2.676 Å); it is worth noting that the nitro group does not participate in any interaction (Fig. 3).

These results evidence that, in the solid state, the quasiplanarity envisioned for the explored compounds is present, supporting the hypothesis that both ends of the push-pull amides may establish electronic communication.

NMR study of intramolecular electron delocalization

Since changes in electron density distribution within a set of molecules are being studied, NMR was chosen as a facile yet indirect measure of those fluctuations. Chemical shift (see Table 1) gives valuable information about the electronic environment of the nucleus under study; correlation of this experimental parameter with the presence of a given push-pull system would give us insight to conclude if there is actual

Table 1 Selected chemical shifts (in ppm) for the push–pull systems

Compound	Amide group		Diethylamino group	
	¹ H-NMR (NH)	¹³ C-NMR (CO)	¹ H-NMR (CH ₂)	¹³ C-NMR (CH ₂)
3a	10.86	161.09	3.46	45.14
3b	10.90	161.19	3.46	45.17
3c	10.97	161.16	3.46	45.17
3d	10.90	161.14	3.46	45.16
3e	10.90	161.15	3.46	45.17
3f	11.10	161.39	3.46	45.19
3g	11.09	161.50	3.47	45.20
3h	11.18	161.62	3.48	45.24
3i	11.32	161.71	3.49	45.26

communication between both ends of the molecule. Under that train of thought, the diethylamino moiety served our purpose by keeping a constant EDG structural motif among all the studied molecules while, being actively involved in electron donation, it acted as an internal probe (dependent variable) of electronic changes introduced by the different EWG explored (independent variable).

As expected, the chemical shift of carbon and hydrogen atoms within the amide group correlated with the strength of the EWG under analysis. As an important result, the study showed also a good linear correlation between the ¹³C chemical shifts of the methylene units within the diethylamino group and the Hammett constant of the involved EWG (Fig. 4). It is noteworthy that the effect is only evident in the methylene ¹³C chemical shift, being highly diluted in ¹H NMR and practically lost in both nuclei at the methyl termini, most likely because those groups, in addition to being less involved in inductive effects, possess the largest conformational freedom and are far more affected by the surrounding medium. These results evidence the effective communication between both ends of a push–pull system bridged by an amide spacer.

Solvatochromic study

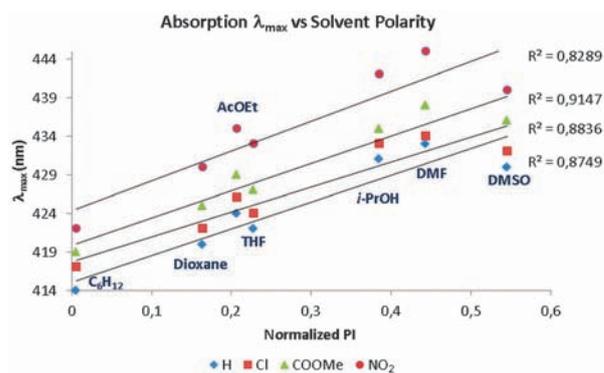
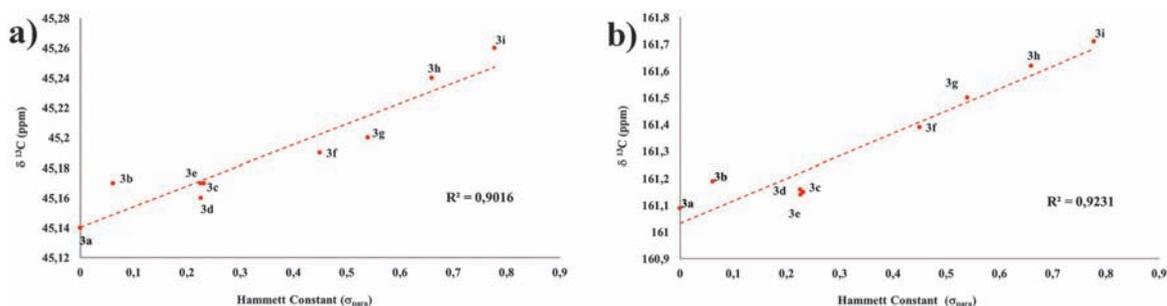
As an experimental means of studying the extended delocalization through the amide-bridged compounds, UV-vis absorption spectroscopy was employed in this work. Since push–pull molecules are usually accompanied by changes in dipole moment upon photoexcitation,³⁷ a solvatochromic study was carried out.

Table 2 Solvatochromic study of molecules 3a–i in selected solvents. λ_{\max} in nm

Compound	R	λ_{\max} <i>c</i> -hexane	λ_{\max} AcOEt	λ_{\max} DMSO
3a	H	414	422	433
3b	F	415	422	433
3c	Cl	417	424	434
3d	Br	418	424	433
3e	C ₂ H	419	426	437
3f	CO ₂ Me	419	427	438
3g	CF ₃	419	427	436
3h	CN	421	429	440
3i	NO ₂	422	433	445

The absorption spectra of the family of compounds 3a–i display clear solvent polarity dependence (Table 2). An increase in the electron affinity of the EWG leads to an important bathochromic effect, with a maximum red shift of 31 nm, when comparing compound 3a in cyclohexane to molecule 3i in DMSO. These results suggest that charge separation is present and it is more important in the excited state compared to the polarization in the ground state; this implies an overall, solvent-dependent, narrowing of the $\pi \rightarrow \pi^*$ excitation energy gap. Such an effect accounts for the observed red shift in absorption.

This dependence is reflected in the linear correlation between λ_{\max} and the normalized polarity index (PI) of the studied solvents (Fig. 5).³⁸ Also, the EWG force linearly correlates with λ_{\max} red shift (Fig. 6), demonstrating that lower-energy absorption occurs due to push–pull-induced delocalization of the

Fig. 5 Correlation between absorption λ_{\max} and solvent polarity index.Fig. 4 Correlation between the Hammett constant (σ_{para}) and ¹³C-NMR chemical shifts for the (a) 7-diethylamino group (methylene) and (b) amide carbonylic carbon.

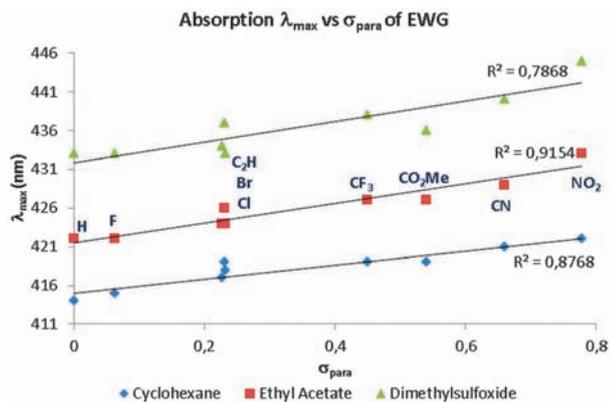


Fig. 6 Correlation between absorption λ_{\max} and Hammett constant σ_{para} .

system, *i.e.*, longer wavelength of the associated unidimensional potential-well, leading to a correspondingly higher degree of charge separation in the excited state as EWG force increases.

Computational studies

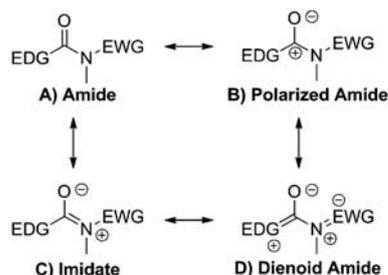
Optimization and study of amides under push-pull stress.

Initial coordinates for geometry optimization were extracted from X-ray diffraction data. Based on these scaffolds, the rest of the structures were built using Avogadro for a full computational analysis of the family of compounds synthesized.³⁹ Optimizations were performed within the framework of the Density Functional Theory (DFT) method as implemented in Gaussian 09.⁴⁰ Due to the presence of an intramolecular H-bond, the dispersion-corrected functional of Head-Gordon and co-workers (wB97X-D) was employed for all the computational tasks.⁴¹

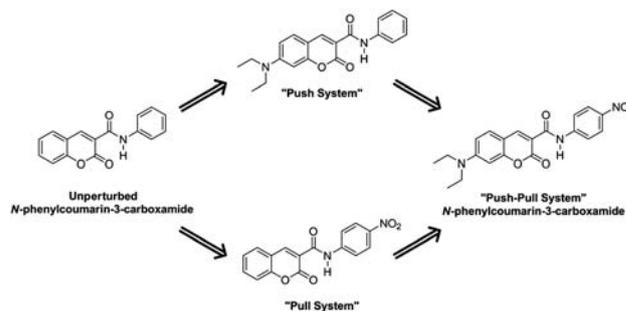
The double-zeta valence 6-31+G* was chosen as the basis set throughout this work. IR vibrational frequencies were computed for all the molecules at the same level of theory. All the frequencies obtained were positive and real, confirming that the stationary points correspond to stable molecular geometries. The analysis of structural parameters was made using Mercury.⁴²

According to Linus Pauling's theory of resonance, amide bonds possess typically three canonical forms (Scheme 3A–C). In a push-pull amide, involvement of this bridge in IED would imply electron reorganization. Describing this with resonant structures leads to the appearance of an additional, dienoid form (Scheme 3D).

Structurally, a shortening of the EDG-C and N-EWG bonds should be appreciated, with the concomitant lengthening of



Scheme 3 Resonance structures of the amide group under the influence of push-pull effects.



Scheme 4 Stepwise introduction of push-pull effects.

the central C–N bond. To confirm this hypothesis, our first studies focused on the unperturbed *N*-phenylcoumarin-3-carboxamide molecule, introducing the push-pull system in a stepwise fashion (Scheme 4). As will be discussed, it is evident that the dienoid form becomes more important as the push-pull effect increases.

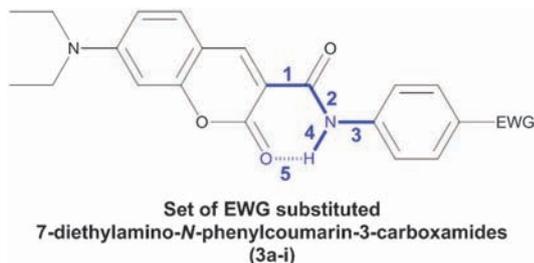
After the addition of a nitro group, the “pull system” is formed. Subtle deviations in bond lengths evidence the contribution of the dienoid canonical form; a similar effect may also be observed with the introduction of the diethylamino group in the “push system”. Communication between both units is clear in the push-pull molecule, where the net influence of the EWG and the EDG is greater than the sum of individual changes produced by each group (Table 3).

To study the IED in detail, the effect of different EWG keeping the EDG constant was evaluated. The optimized structures for our family of compounds exhibit the behaviour condensed in Table S3 (ESI[†]). For bond assignment, see Scheme 5. Furthermore, the variation in bond lengths linearly correlates with the Hammett constant, σ_{para} , of the corresponding EWG (see Tables S3 and S4, ESI[†]).^{43,44}

Assuming that the dienoid resonant form contributes to the net structure, it would imply an important degree of charge separation; thus, the optimized molecules were further refined, imposing a polar medium of a given dielectric constant. The Self-Consistent Reaction Field method (SCRF) with the Polarizable Continuum Model (PCM) was employed as implemented in Gaussian 09, selecting MeCN as a solvent due to its large dielectric constant ($\epsilon = 37.5$).⁴⁵ The results condensed in Fig. 7 contrast *in vacuo* values *vs.* structural parameters in MeCN. It is noteworthy that a highly polar medium does, in fact, favour charge separation leading to a more pronounced dienoid character of the amide bridge. It is also interesting that a linear correlation is, in general, higher in the polar medium, especially for bond 1 ($R^2 = 0.8949$ *in vacuo* *vs.* 0.9469 in MeCN). This observation is

Table 3 Calculated structural effects after stepwise introduction of push-pull effects. Bond lengths given in angstroms (Å)

	Bond 1	Bond 2	Bond 3	Bond 4	Bond 5
Unperturbed	1.513	1.357	1.408	1.017	1.875
Pull system	1.509	1.364	1.398	1.019	1.858
Push system	1.507	1.360	1.406	1.018	1.874
Push-pull	1.502	1.368	1.395	1.019	1.855



Scheme 5 Bond assignment for the study of transmission of push-pull effects through amide bridges.

attributed, as it will be later discussed, to a LUMO/LUMO + 1 stabilization and redistribution as solvent polarity increases.

The simultaneous electron delocalization through H-bond becomes evident when analyzing the N-H...O bond shortening with increasing EWG strength (Fig. 7d). Electron reorganization *via* the SE mechanism through this fragment linearly correlates with the stress exerted by the push-pull system, especially in polar media.

Frontier orbital analysis. Frontier Molecular Orbitals (FMO) and electronic transitions were computed under the (TD)DFT theoretical framework, both in vacuum; in (PCM) MeCN. Scheme 6 makes evident why amides are building blocks seldom applied for delocalized frameworks, even for spatially-biased, strongly polarized architectures. Compound **3a**, with H as a substituent, lacks an electron withdrawing moiety. The electronically ambivalent character of phenyl rings, which may act as a donor or an acceptor, is clearly tilted towards donation to the amide carbonyl group.

It is interesting to observe the frontier molecular orbitals of compound **3f**. The ester group has a well-defined electron accepting character ($\sigma_{\text{para}} = 0.45$), but even under such push-pull stress, the

LUMO does not display the substituted anilide fragment as an important acceptor. Further investigation of higher-energy MOs shows that LUMO + 1 comprises the expected topology. The anilide moiety is, again, part of the principal donor, residing in both HOMO and HOMO - 1. Electron redistribution towards EWG occurs only between HOMO - 1 and LUMO + 1, being a transition of the type $n \rightarrow \pi^*$. In this system, that electron promotion involves only the anilide portion of the molecule. Up to this point, no net electron donation from the Et₂N group to EWG is evident. The amide bond behaves mostly as an isolating bridge for useful electron transmission.

For molecule **3h** where LUMO and LUMO + 1 are relatively low in energy, the envisioned D → (amide bond) → A transmission is finally observable, though rather weak, the IED towards the amidic carbonyl group being more pronounced (see Fig. S21, ESI†).

The most marked push-pull structure studied here, compound **3i**, becomes very interesting in this context. The 4-nitroanilide portion clearly increases its acceptor character to the extent of populating the LUMO. The HOMO involves, principally, the electron-rich coumarin as expected. Furthermore the HOMO, being more localized in polar media, increases its energy thus narrowing even more the HOMO - LUMO gap (261 meV *in vacuo* vs. 245 meV in MeCN).

This analysis shows three interesting results: (1) the dienoid canonical form, although evidently involved in the *a priori* resonance description, is practically nonexistent until the push-pull stress is large enough, *i.e.*, compound **3i** in vacuum; (2) under dissociating conditions, *i.e.*, highly polar medium, the dienoid structure appears as the LUMO + 1 for the full set of molecules, but is energetic enough to be excluded from the principal transition in most cases, except for **3h** and particularly **3i** where its population effectively *migrates* to the LUMO and (3)

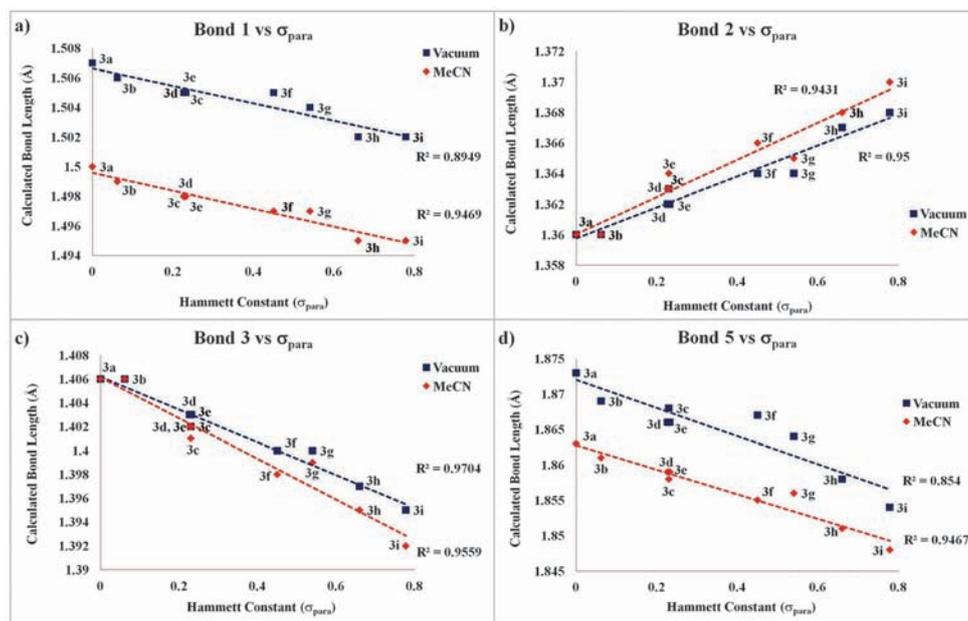
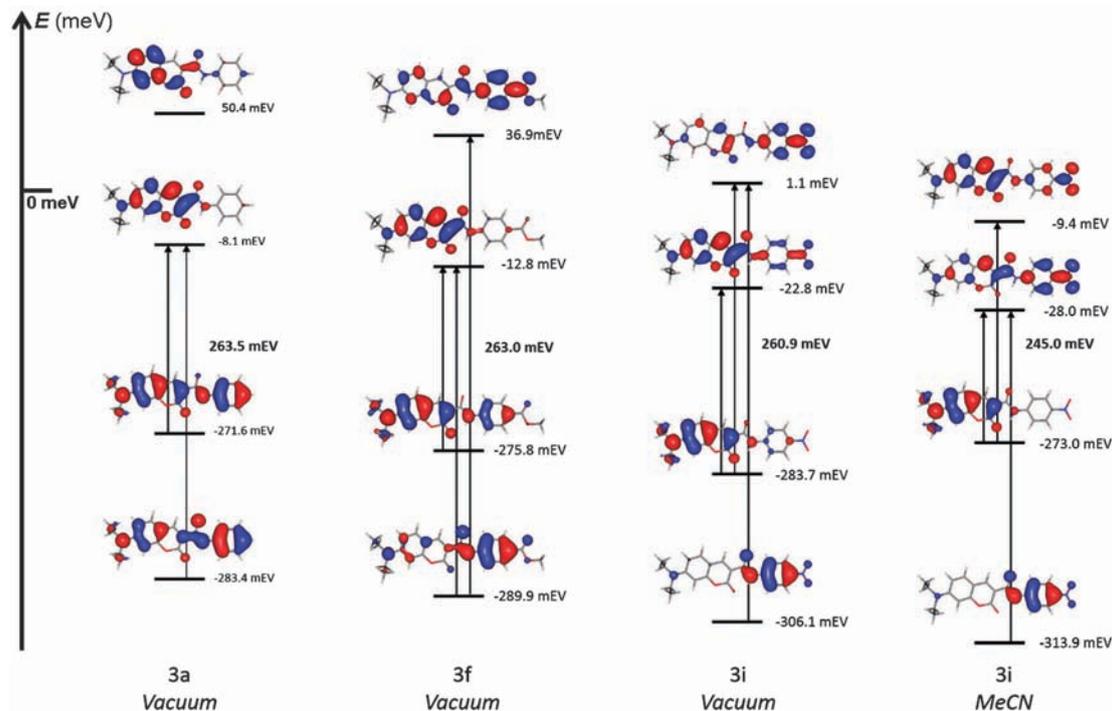


Fig. 7 Correlation graphics between computed structural parameters (*in vacuo* and in MeCN) and the Hammett Constant of EWG for (a) bond length 1, (b) bond length 2, (c) bond length 3 and (d) bond length 5.



Scheme 6 Frontier molecular orbitals of molecules **3a**, **3f**, **3i** (vacuum, MeCN). Arrows represent the transitions involved in the first excited state, according to TDDFT computations. HOMO – LUMO gaps are also depicted.

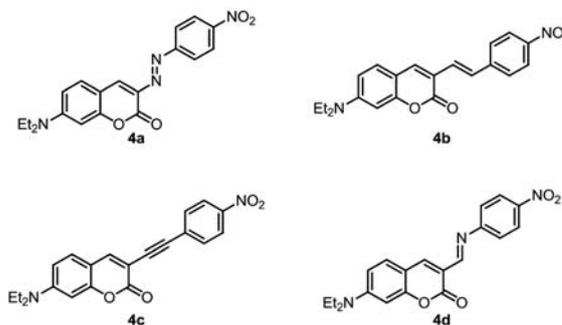
the appearance of such delocalizing, dienoid LUMO + 1 imprints a weak but nonzero EWG-dependent attractive character to the anilide fragment, explaining the higher correlations observed in MeCN vs. vacuum.

Comparison with typical conjugated bridges

Due to the inherent asymmetry in the electronic distribution of donor–acceptor systems and their properties (electronic excitations commonly associated with important changes in dipole moment leading to strong interaction with the electric field of incident light), they are most often employed in the study, design and synthesis of materials with nonlinear optical response.

Since the most common linkers in such molecules are alkene, alkyne, imine and azo bridges, the first hyperpolarizability, β , of compounds analogous to **3i** (Scheme 7, molecules **4a–d**) was computed under the DFT/wB97X-D framework. β , a third-rank tensor, is related to second-order nonlinear phenomena such as the Kerr effect, parametric up and down conversion, among others. These values allow a direct, numerical comparison between **3i** and push–pull molecules bridged by typical conjugated moieties within the context of one of their main applications in materials science.

A comparison of the values of β_{HRS} (ref. 46) obtained for the five compounds under study (Table 4) shows that the response of **3i** is expected to be roughly half of that displayed by molecules bridged by double (alkene, imine, azo) or triple (alkyne) bonds. This represents an interesting result since, in some chemical contexts, it is synthetically simpler to introduce an amide group than another linker, where heavy metal-



Scheme 7 Push–pull systems analogous to **3i**, bridged by common linkers.

Table 4 DFT-computed values of $\beta_{\text{HRS}}(\times 10^{-30} \text{ cm}^5 \text{ esu}^{-1})$ for compounds **3i** and **4a–d**

Compound	β_{HRS}
3i	27.3
4a	63.1
4b	48.3
4c	51.0
4d	42.1

mediated synthesis (compounds **4b** and **4c**, for example)⁴⁷ or handling of unstable intermediates (**4a**) is needed.

Its low chemical reactivity makes an amide, also, a safe alternative to bridges such as the imine double bond, highly susceptible to hydrolysis. Considering this, the amide bridge offers an interesting alternative to common bridges, with the compromise between smaller, yet comparable (within the same

order of magnitude), nonlinear optical response, synthetic feasibility and chemical stability. In large-scale processes or long-term applications, this compromise may tilt towards ease of synthesis and inertness.

Conclusions

A set of 9 new substituted *N*-phenylcoumarin-3-carboxamide derivatives was synthesized to target the capability of the amide fragment to act as an efficient, cross-conjugated bridge for the transmission of electronic effects in push-pull molecular units. NMR analysis confirms communication between the donor and acceptor substituent, comprising a synergistic through-amide (resonant) and H-bond-assisted (superexchange) delocalization.

Computational studies also show the involvement of both structural motifs. Linear correlation with the Hammett constants of the studied EWG supports these results, while frontier orbital analysis shows the contribution of an additional, dienoid, canonical form of the amide-bridged systems as push-pull stress increases. UV-vis positive solvatochromism and DFT computations of polarity-dependent structural parameters suggest that a photoinduced charge-separation process may occur through amide bonds under appropriate conditions.

In the context of the potential application of amide bridges in molecular materials, there is a compromise between nonlinear optical response (smaller, yet significant, for amide bridges) and ease of synthesis and inertness, the amide group being an interesting alternative when considering these aspects.

Acknowledgements

The authors are grateful to UNAM (PAPIIT IN214010) and CONACYT for financial support and granting scholarships to M. Maldonado-Domínguez and R. Arcos-Ramos; they also thank the LIA (Laboratorio Internacional Asociado Franco-Mexicano) and the ECOS-ANUIES program for abroad mobility grants. Thanks to Rosa I. del Villar for NMR measurements.

References

- 1 J. H. Alstrum-Acevedo, M. K. Brennaman and T. J. Meyer, *Inorg. Chem.*, 2005, **44**, 6802.
- 2 (a) Y. Che, A. Datar, X. Yang, T. Naddo, J. Zhao and L. Zang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 6354; (b) V. Skakálová, A. B. Kaiser, U. Dettlaff-Weglikowska, K. Hrnčariková and S. Roth, *J. Phys. Chem. B*, 2005, **109**, 7174.
- 3 P. C. Hiberty and C. P. Byrman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 9875.
- 4 F. Feixas, E. Matito, M. Solà and J. Poater, *J. Phys. Chem. A*, 2008, **112**, 13231.
- 5 G. J. Zhao, R. K. Chen, M. T. Sun, G. Y. Li, J. Y. Liu, Y. L. Gao, K. L. Han, X. Yang and L. Sun, *Chem.-Eur. J.*, 2008, **14**, 6935.
- 6 (a) J. L. Oudar, *J. Chem. Phys.*, 1977, **67**, 446; (b) D. J. Williams, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1984, **23**, 690; (c) P. J. Mendes, T. J. L. Silva, M. H. Garcia, J. P. Prates-Ramalho and A. J. Palace-Carvalho, *J. Chem. Inf. Model.*, 2012, **52**, 1970; (d) H. S. Nalwa and S. Miyama, *Nonlinear Optics of Organic Molecules and Polymers*, CRC Press, Boca Raton, Florida, USA1997.
- 7 (a) J. Akl, C. Billot, P. G. Lacroix, I. Sasaki, S. Mallet-Ladeira, I. Malfant, R. Arcos-Ramos, M. Romero and N. Farfán, *New J. Chem.*, 2013, **37**, 3518; (b) G. J. Yakatan, R. J. Juneau and S. G. Schulman, *Anal. Chem.*, 1972, **44**, 1044.
- 8 (a) D. M. Wagnerová and K. Lang, *Coord. Chem. Rev.*, 2011, **255**, 2904; (b) N. L. Fry and P. K. Mascharak, *Acc. Chem. Res.*, 2011, **44**, 289; (c) M. H. Schoenfish, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 3731.
- 9 K. S. Schanze and K. Sauer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, **110**, 1180.
- 10 (a) D. Southgate and D. Hall, *J. Appl. Phys.*, 1972, **43**, 2765; (b) J. Poater, M. Duran, M. Solà and B. Silvi, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 3911.
- 11 T. M. Krygowski and B. T. Stpień, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 3482.
- 12 (a) F. Feixas, E. Matito, J. Poater and M. Solà, *J. Phys. Chem. A*, 2011, **115**, 13104; (b) G. Frenking and I. Fernandez, *Chem.-Eur. J.*, 2006, **12**, 3617.
- 13 (a) R. Hoffmann, A. Imamura and W. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 1499; (b) N. Turro and J. Barton, *JBIC, J. Biol. Inorg. Chem.*, 1998, **3**, 201.
- 14 (a) Y. Zhao, S. C. Ciulei and R. R. Tykwinski, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 7721; (b) M. Orchin and N. F. Phelan, *J. Chem. Educ.*, 1968, **45**, 633.
- 15 (a) Y. Wang, Z. Yu, J. Wu and C. Liu, *J. Phys. Chem. A*, 2009, **113**, 10521; (b) L. Sobczyk, S. J. Grabowski and T. M. Krygowski, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 3513.
- 16 P. B. Glenn and G. C. Bazan, *Acc. Chem. Res.*, 2001, **34**, 30.
- 17 S. Günes, H. Neugebauer, N. Serdar and N. S. Sariciftci, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 1324.
- 18 (a) M. Fanti, G. Orlandi and F. Zerbetto, *J. Phys. Chem. A*, 1997, **101**, 3015; (b) R. S. Butler, P. Cohn, P. Tenzel, K. A. Abboud and R. K. Castellano, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 623.
- 19 (a) S. Isied and A. Vassilian, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 1732; (b) L. Serrano-Andrés, *J. Phys. Chem. B*, 2001, **105**, 9323; (c) A. S. Serron, W. S. Aldridge III, C. N. Fleming, R. M. Danell, M. H. Baik, M. Sikora, D. M. Dattelbaum and T. J. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 14506; (d) D. R. Striplin, S. Y. Reece, D. G. McCafferty, C. G. Wall, D. A. Friesen, B. W. Erickson and T. J. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 5282.
- 20 M. N. Paddon-Row, *Acc. Chem. Res.*, 1994, **27**, 18.
- 21 J. Abe, Y. Shirai, N. Nemoto and Y. Nagase, *J. Phys. Chem. A*, 1997, **101**, 1.
- 22 (a) M. Blanchard-Desce, I. Ledoux, J. M. Lehn, J. Malthete and J. Zyss, *Chem. Commun.*, 1988, 737; (b) K. D. Singer, J. E. Sohn, L. A. King, H. M. Gordon, H. E. Katz and C. W. Dirk, *J. Opt. Soc. Am. B*, 1989, **6**, 1339.
- 23 M. Jain and J. Chandrasekhar, *J. Phys. Chem.*, 1993, **97**, 4044.
- 24 (a) E. Kleinpeter, U. Bölke and J. Kreicberga, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 4503; (b) O. A. Blackburn and B. J. Coe, *Organometallics*, 2011, **30**, 2212.

- 25 J. M. Rivera, H. Reyes, A. Cortés, R. Santillan, P. G. Lacroix, C. Lepetit, K. Nakatani and N. Farfán, *Chem. Mater.*, 2006, **18**, 1174.
- 26 C. Zhang, L. R. Dalton, M. C. Oh, H. Zhang and W. H. Steier, *Chem. Mater.*, 2001, **13**, 3043.
- 27 N. Y. Gorobets, S. A. Yermolayev, T. Gurley, A. A. Gurinov, P. M. Tolstoy, I. G. Shenderovich and N. E. Leadbeater, *J. Phys. Org. Chem.*, 2012, **25**, 287.
- 28 (a) C. Turro, C. K. Chang, G. E. Leroi, R. I. Cukier and D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 4013; (b) P. J. F. De Rege, S. A. Williams and M. J. Therien, *Science*, 1995, **269**, 1409.
- 29 (a) J. Lamba and J. Tour, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 11723; (b) R. L. Letsinger and T. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 7323.
- 30 (a) M. A. A. El-Ghaffar, D. E. El-Nashar and E. A. M. Youssef, *Polym. Degrad. Stab.*, 2003, **82**, 47; (b) G. F. Nieckarz, J. L. Litty and D. R. Tyler, *J. Organomet. Chem.*, 1998, **554**, 19.
- 31 (a) M. Okazaki, I. Washio, Y. Shibasaki and M. Ueda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 8120; (b) J. Ishida, M. Jikei and M. Kakimoto, *Macromolecules*, 2000, **33**, 3202.
- 32 (a) M. Bodanszky, *Int. J. Protein Res.*, 1985, **25**, 449; (b) S. Plaue, S. Muller, J. P. Briand and M. H. Van Regenmortel, *Biologicals*, 1990, **18**, 147.
- 33 (a) L. Antonov, K. Kamada, K. Ohta and F. Kamounah, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2003, **5**, 1193; (b) P. N. Day, K. A. Nguyen and R. Pachter, *J. Chem. Phys.*, 2006, **125**, 94103.
- 34 Y. Nagasawa, T. Arkadiy, P. Yartsev, K. Tominaga, P. B. Bisht, A. E. Johnson and K. Yoshihara, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 7922.
- 35 (a) S. Miertuš, E. Scrocco and J. Tomasi, *Chem. Phys.*, 1981, **55**, 117; (b) S. Miertuš and J. Tomasi, *Chem. Phys.*, 1982, **65**, 239; (c) J. L. Pascual-Ahuir, E. Silla and I. Tuñón, *J. Comput. Chem.*, 1994, **15**, 1127; (d) E. J. Jun, J. A. Kim, K. M. K. Swamy, S. Park and J. Yoon, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 1051; (e) C. Tablet, I. Matei, E. Pincu, V. Meltzer and M. Hillebrand, *J. Mol. Liq.*, 2012, **168**, 47; (f) O. S. Detistov, V. D. Orlov and I. O. Zhuravel, *J. Heterocycl. Chem.*, 2012, **49**, 883; (g) M. Frizler, M. D. Mertens and M. Gütschow, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 7715; (h) J. Y. Li, X. Q. Zhou, Y. Fang and C. Yao, *Spectrochim. Acta, Part A*, 2013, **102**, 66.
- 36 G. Bardajee, F. Jafarpour and H. Afsari, *Cent. Eur. J. Chem.*, 2010, **8**, 370.
- 37 D. Kosenkov and L. V. Slipchenko, *J. Phys. Chem. A*, 2011, **115**, 392.
- 38 C. Reichardt, *Chem. Rev.*, 1994, **94**, 2319.
- 39 M. Hanwell, D. Curtis, D. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek and G. Hutchison, *J. Cheminf.*, 2012, **4**.
- 40 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, *Gaussian 09, Revision A.1*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.
- 41 J. Chai and M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2008, **10**, 6615.
- 42 C. Macrae, I. Bruno, J. Chisholm, P. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek and P. Wood, *J. Appl. Crystallogr.*, 2008, **41**, 466.
- 43 L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, Cornell University Press, 3rd edn, 1960, p. 183.
- 44 (a) L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, **59**, 96; (b) D. H. McDaniel and H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, 1957, **23**, 420; (c) C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani and E. J. Lien, *J. Med. Chem.*, 1973, **16**, 1207; (d) V. L. Balke, F. A. Walker and J. T. West, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, **107**, 1226; (e) D. Träschel, *Helv. Chim. Acta*, 2003, **86**, 2754.
- 45 G. Bardajee, F. Jafarpour and H. Afsari, *Cent. Eur. J. Chem.*, 2010, **8**, 370.
- 46 V. Rodríguez, J. Grondin, F. Adamietz and Y. Danten, *J. Phys. Chem. B*, 2010, **114**, 15057.
- 47 N. Myung, S. Connelly, B. Kim, S. J. Park, I. A. Wilson, J. W. Kelly and S. Choi, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 9188.