



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SÍNTESIS DE ROTORES MOLECULARES MEDIANTE
UNA SECUENCIA UGI/SONOGASHIRA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

P R E S E N T A :

JORGE ANTONIO ESPINOSA ROCHA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

2021



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.

Jurado asignado

PRESIDENTE	Dr. José Federico del Río Portilla
VOCAL	M. C. Margarita Romero Ávila
SECRETARIO	Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina
1er. Suplente	Dr. Marcos Flores Álamo
2do. Suplente	Dr. José Óscar Humberto Pérez Díaz

LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

Laboratorio 1-6, Edificio A, Instituto de Química, Ciudad Universitaria

ASESOR DEL TEMA

Dr. Braulio Víctor Rodríguez Molina

SUPERVISOR TÉCNICO

Dra. María del Carmen García González

SUSTENTANTE

Jorge Antonio Espinosa Rocha

A Esther

Porque gracias a tu apoyo incondicional y tu esfuerzo esto fue posible

Agradecimientos

A PAPIIT-UNAM por el apoyo otorgado para este proyecto (**IN209119**)

A la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Facultad de Química y al Instituto de Química por abrirme las puertas para acceder a una formación superior.

A el Dr. Braulio Rodríguez Molina, por la oportunidad de formar parte de un gran grupo de investigación, por su apoyo en todos los sentidos y su paciencia.

A mi supervisora técnica la Dra. María del Carmen García González por su guía invaluable tanto dentro como fuera del laboratorio para poder concluir con este proyecto.

A todo el grupo de investigación del laboratorio 1-6, por todo el tiempo juntos, su amistad y el apoyo mutuo que se traduce en un ambiente increíble (Dr. Andrés Aguilar, M. en C. Abraham Colín, M. en C. Lizbeth Rodríguez, Armando, Dazaet, Erick, Ernesto y todos los miembros)

A todo el personal del Instituto de Química (académicos y técnicos). A la Q. María de los Ángeles por la capacitación en el uso del equipo de RMN. De nueva cuenta a Dra. María del Carmen García González por su apoyo y capacitación con el equipo de espectrometría de masas. A la Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya por su asistencia con los experimentos con el equipo de infrarrojo.

A los miembros del jurado por sus aportaciones para mejorar este trabajo.

A mi familia, por su apoyo incondicional en el trascurso de mis estudios de licenciatura.

A mis amigos, por su soporte y los buenos y malos momentos que pasaron en el trayecto para llegar hasta aquí.

Abreviaturas y acrónimos

Å	Amstrong
ACN	Acetonitrilo
ATR	Reflectancia total atenuada
BIBCO	Bis(1,4-yodoetil)biciclo [2.2.2]octano
c	Señal cuádruple
°C	Grado Celcius
¹³ C	Carbono-13
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
cm	Centímetro
cm ⁻¹	Número de onda (cm)
CuI	Yoduro de cobre (I)
δ	Desplazamiento químico
d	Señal doble
dd	Señal doble de doble
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DART	Análisis directo en tiempo real
DCM	Diclorometano
DIPEA	Di-isopropiletilendiamina
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
eq	Equivalente
eV	Electrón-Volt
g	Gramo
h	Hora
¹ H	Hidrógeno
IR	Espectroscopía infrarroja

<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K	Kelvin
KBr	Bromuro de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
m	Señal múltiple
M	Concentración molar
MEOH	Metanol
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
m/v %	Porcentaje masa/volumen
m/z	Relación masa/carga
nm	Nanómetro
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
ϕ	Rendimiento cuántico
PEG	Polietilenglicol
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Señal simple
T	Temperatura
T. amb	Temperatura ambiente

Índice general

<i>Agradecimientos</i>	IV
<i>Abreviaturas y acrónimos</i>	VI
<i>1.. Introducción</i>	2
1.1. Máquinas moleculares	3
1.2. Rotores moleculares	5
1.3. Reacciones multicomponentes (MCRs)	8
1.4. Reacciones multicomponentes basadas en isonitrilos	9
1.5. Acoplamiento cruzado de Sonogashira	16
<i>2.. Hipótesis</i>	19
<i>3.. Objetivos</i>	21
<i>4.. Discusión de resultados</i>	23
4.1. Síntesis de los estatores con la reacción U-4CR	24
4.2. Proceso de eliminación del grupo benzoato de los aductos 4p y 5p	33
4.3. Síntesis de los rotores moleculares mediante la reacción de Sonogashira	36
4.4. Experimentos de emisión inducida por agregación (AIE)	42
<i>5.. Conclusiones</i>	44
<i>6.. Sección experimental</i>	46
6.1. Materiales y métodos	47
6.2. Caracterización	47
6.3. Procedimientos generales de síntesis	49
6.3.1. Procedimiento general para la síntesis de aductos de Ugi	49
6.3.2. Procedimiento general la eliminación por catálisis básica	49

6.3.3. Procedimiento general para la síntesis de rotores moleculares	49
6.4. Síntesis de los aductos de Ugi	51
6.5. Síntesis de los rotores moleculares por el acoplamiento cruzado de Sonogas- hira	58
7.. <i>Anexos</i>	62
7.1. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C en disolución	63
<i>Referencias</i>	73

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Máquinas moleculares

Las dos primeras décadas del siglo XXI han sido marcadas por un desarrollo científico y tecnológico sin precedentes, sobre todo en el ámbito digital. Este desarrollo se traduce en una amalgama sociedad-tecnología que afecta la vida cotidiana de las personas. Según cifras del INEGI, en México 69.6 millones de personas cuentan con un teléfono inteligente y el 93.4% de estos cuentan con acceso a internet.¹ Esta situación modifica la forma en la que nos comunicamos, accedemos a información, entre otras actividades cotidianas.

La investigación en ciencia básica y de manera particular, las ciencias químicas, han contribuido al avance tecnológico gracias a la constante búsqueda de nuevos materiales, propiedades y rutas sintéticas. La información obtenida a través de la investigación se puede utilizar para realizar innovaciones y nuevas aplicaciones en varios campos, que van desde los productos naturales, desarrollo de fármacos, hasta la obtención de materiales y dispositivos que terminan integrándose a nuestra vida diaria.

La búsqueda de estos avances ha promovido la miniaturización de los dispositivos, hasta llegar a la frontera de la escala molecular. Richard Feynman, premio Nobel de Física en 1965, fue un pionero en teorizar el concepto de máquina a niveles de las moléculas e incluso de los mismos átomos.² Lo anterior abrió un campo en la investigación química, el cual cobró importancia con el premio Nobel de Química en 1987 en Química Supramolecular para Donald J. Cram, Jean Marie Lehn y Charles J. Pedersen y de nuevo en 2016 entregado de manera conjunta a Jean P. Sauvage³, Fraser Stoddart⁴ y a Bernard Feringa⁵ por sus trabajos en diseño y síntesis de máquinas moleculares artificiales.

Considerando lo anterior, es necesario definir una máquina molecular *como el ensamble de un número discreto de componentes moleculares diseñado para realizar un movimiento tipo mecánico (salida), como consecuencia de un estímulo externo apropiado (entrada)*.⁶ Se debe entender que a nivel molecular, el movimiento mecánico implica un reordenamiento ya sea de electrones, enlaces, núcleos o componentes moleculares completos, es decir, un cambio. Al igual que sus análogas macroscópicas, las máquinas moleculares tienen ciertas características que son: 1) el tipo de energía suministrada; 2) el tipo de movimiento realizado; 3) la forma de controlar y monitorear su movimiento; 4) la capacidad de repetir la operación; 5) el tiempo para completar un ciclo y 6) la función realizada.⁶



Figura 1.1) (De izquierda a derecha) J. P. Sauvage, F. Stoddart y B. Feringa. (Imagen extraída de www.nobelprize.org)

Un manera de clasificar las máquinas moleculares es por los movimientos que experimentan sus componentes. Por un lado están las máquinas donde sus componentes sufren cambios topológicos u otros procesos geométricos relacionados, que ocurren entre moléculas entrelazadas pero sin estar unidas por un enlace covalente, por ejemplo, catenanos (Figura 1.2, a) y rotaxanos (Figura 1.2, b). En otro grupo se incluirían moléculas que están diseñadas para presentar rotaciones sobre un enlace covalente ó supramolecular, este grupo es el de los rotores que son las máquinas artificiales que se desarrollaron en este proyecto.

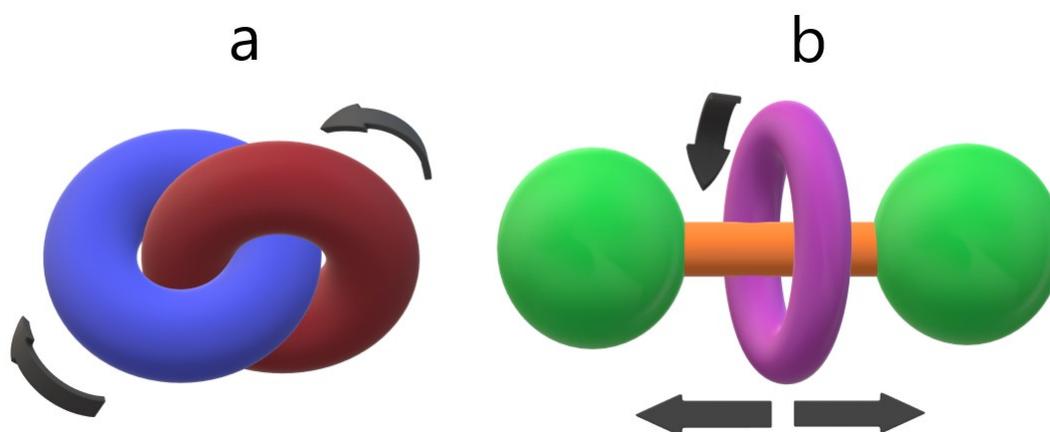


Figura 1.2) a)[2]-catenano, (b) [2]-rotaxano, ambos con una representación de sus procesos dinámicos

1.2. Rotores moleculares

Los rotores moleculares se definen como *moléculas que consisten en dos partes que pueden rotar de manera relativa una respecto a la otra.*⁷ La estructura de los rotores moleculares se divide en dos partes esenciales; un grupo con gran momento de inercia funcionando como la parte estática llamado **estator** y otra parte, con menor momento de inercia y en donde se espera que se desarrolle el movimiento denominado **rotador**. Ambas partes interactúan a través de un eje común, sobre el cuál gira el rotador. Dicho eje puede ser un enlace covalente o ser supramolecular. Cabe mencionar que la naturaleza química del enlace, es importante porque debe facilitar las rotaciones de los rotadores⁸ (Figura 1.3).

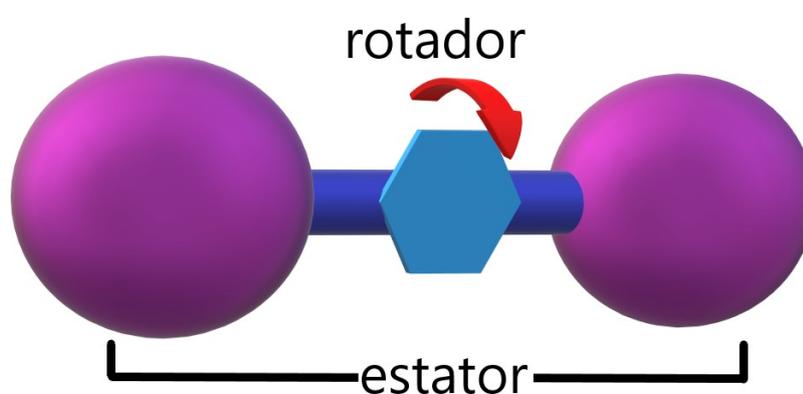


Figura 1.3) Partes de un rotor con arquitectura eje-rueda.

Además, los rotores moleculares también se clasifican si se encuentran de forma libre, tanto en vapor como en disolución, dentro de un sólido o fijos en una superficie.⁷ Una estrategia para lograr incluir un rotor molecular en una estructura cristalina es utilizar un arquitectura eje-rueda en el rotor. Dicha estructura consiste en un pequeño rotador unido, mediante un eje a dos estatores voluminosos que protejan al grupo central, generando a su vez un volumen libre donde el rotador no este impedido.⁹

Un ejemplo de esta clase de sólidos cristalinos formados por rotores es el caso del bis(1,4-yodoetil)biciclo [2.2.2]octano (BIBCO por sus siglas en inglés) (Figura 1.4, a). Este rotor molecular cuenta con el biciclo[2.2.2]octano como grupo rotador. Este grupo se une por sus carbonos cabeza de puente a triples enlaces, que a su vez se enlazan a átomos de yodo, constituyendo los estatores. Un estudio en 2011 concluyó que la molécula de BIBCO presenta dos fases cristalinas dependientes de la temperatura; la monoclinica C_2/c que se presenta a temperatura ambiente y que al descender la temperatura a menos de 110 K

sufre una transición de fase reversible a una estructura triclinica $P\bar{1}$. Las interacciones del yodo con el grupo acetileno dirigen la estructura cristalina (Figura 1.4, b)¹⁰ para el caso de la estructura monoclinica.

Para estudiar la dinámica rotacional del grupo BIBCO en la dicha fase, se llevaron a cabo experimentos de RMN en estado sólido. Se demostró que este fragmento presenta dos velocidades de rotación, ambas en el régimen ultrarrápido (MHz). De esta manera se concluyó que las interacciones de enlace–halógeno y la estructura eje-rueda de los rotores forman sólidos cristalinos con dinámica intramolecular.

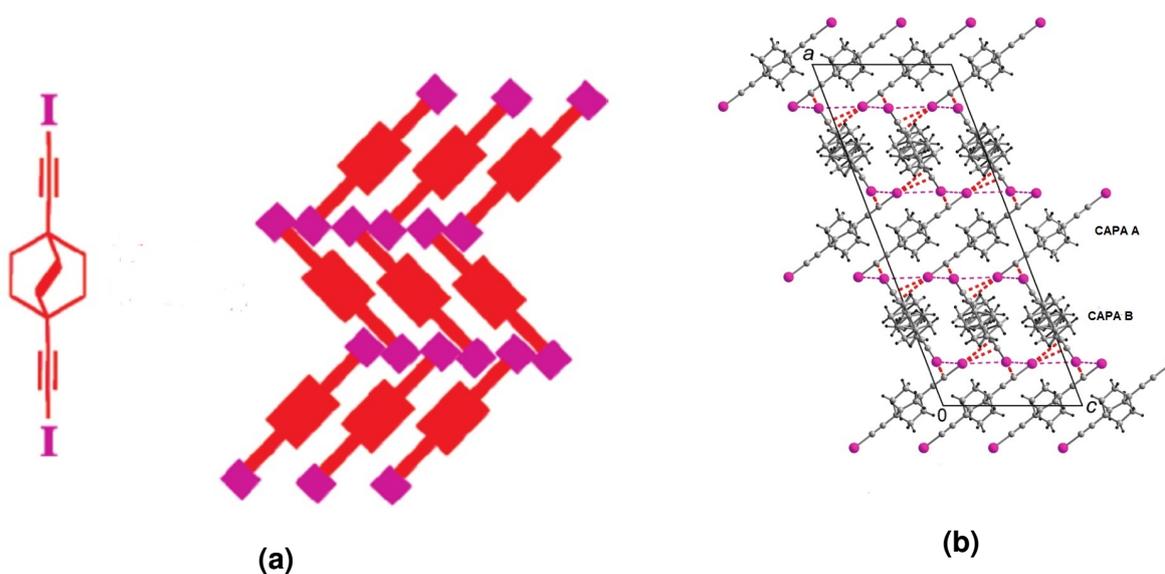


Figura 1.4) (a) Molécula de BIBCO y las interacciones esperadas en el sólido. (b) Estructura cristalina del BIBCO obtenido por difracción de rayos X de monocristal y las capas A y B que presentan diferente dinámica rotacional

Otro caso de rotores moleculares que ilustra su construcción a través de interacciones supramoleculares es la colección de co-cristales reportada por Catalano y colaboradores en 2015.¹¹ La estructura fue formada utilizando 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) como grupo rotador y yodobencenos fluorados con diferente sustitución ($F_n\text{PhI}$) como estatores. El rotor y los posibles estatores se eligieron para formar una interacción supramolecular entre los átomos de nitrógeno del DABCO y el átomo de yodo de los fluorobencenos (enlace de halógeno). Como resultado se reportaron cinco co-cristales con el DABCO como grupo rotador y fluoroyodobencenos con sus estudios de dinámica rotacional, mediante RMN de sólidos (Figura 1.5).

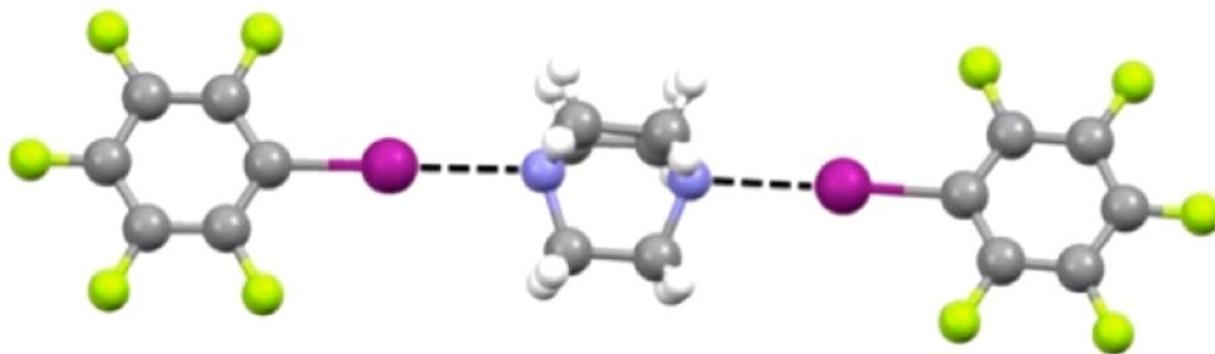


Figura 1.5) Trímero formado por dos moléculas de tetrafluoroyodobenceno y una molécula de DABCO mediante un enlace de halógeno en la estructura cristalina del sólido

Una estrategia alternativa para acceder a rotores moleculares se encuentra en el trabajo de Aguilar-Granda y colaboradores.¹² En este, se reportó una serie de rotores altamente conjugados utilizando moléculas de carbazol y anillos aromáticos como rotadores. De esta estructura se destaca que se utilizó el 1,4-dietinilbenceno como rotador y que gracias a su alta conjugación, este compuesto presentó propiedades emisivas tanto en disolución como en el estado sólido (Figura 1.6).

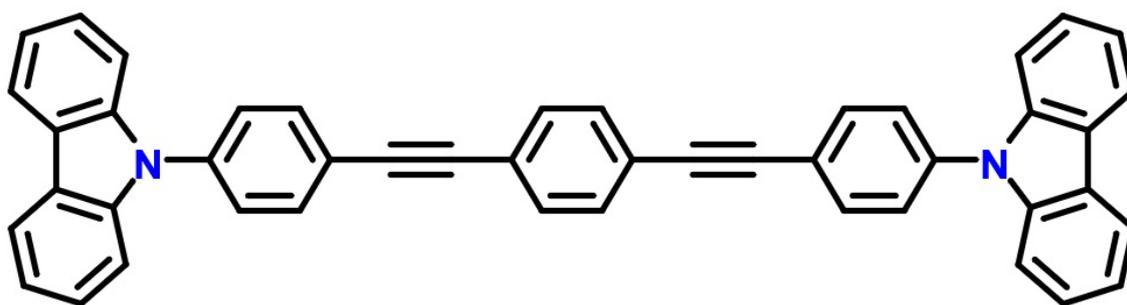


Figura 1.6) 1,4-bis(9H-carbazol-9-il)fenil)etnil)benzene, rotor con propiedades emisivas en el estado sólido

El rotador 1,4-dietinilbenceno tiene muchos atractivos, como la alta conjugación que presenta y por otro lado, que los enlaces π del alquino y el anillo aromático favorecen la rotación.⁷ Sin embargo, construir estatores de gran tamaño representa un gran reto sintético; pues al tratarse de grupos voluminosos involucran diversos pasos de reacción para obtenerlos en el laboratorio.

1.3. Reacciones multicomponentes (MCRs)

La síntesis lineal o tradicional implica que uno o dos sustratos se sometan a un proceso químico para convertirse en un único producto. Esta síntesis lineal resulta eficaz y cómoda cuando se trata de moléculas pequeñas y simples. En contraste con lo anterior, al tratarse de moléculas relativamente grandes y con estructuras más complejas, usar la ruta lineal en la obtención de rotosres moleculares puede convertirse en un gran desafío. Estas rutas suelen tener muchos pasos y en cada uno la respectiva purificación del producto o intermediarios, afectando directamente al rendimiento, incrementando el tiempo invertido y cuando se presentan problemas en los pasos finales, se puede requerir un cambio de la ruta.

Un método alternativo a las rutas lineales es llevar a cabo un protocolo de reacción multicomponente. Una reacción multicomponente (MCRs por sus siglas en inglés) es *un proceso donde tres o mas precursores reaccionan en un solo paso, para formar un solo producto*.¹³ Para cumplir con esta definición, el producto debe contener la mayoría de los átomos de cada precursor.¹⁴ La principal ventaja de las MCRs es la disminución del número de pasos para conseguir una molécula con estructura compleja y por consiguiente, reducir las etapas de purificación correspondientes (Figura 1.7).

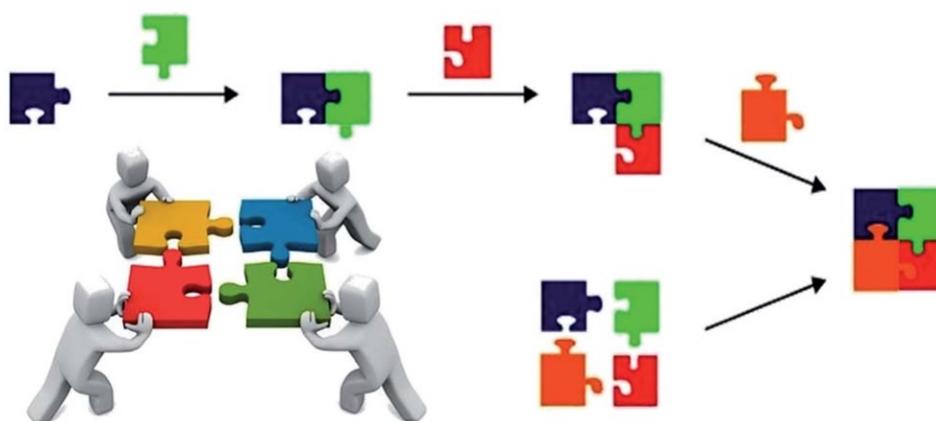
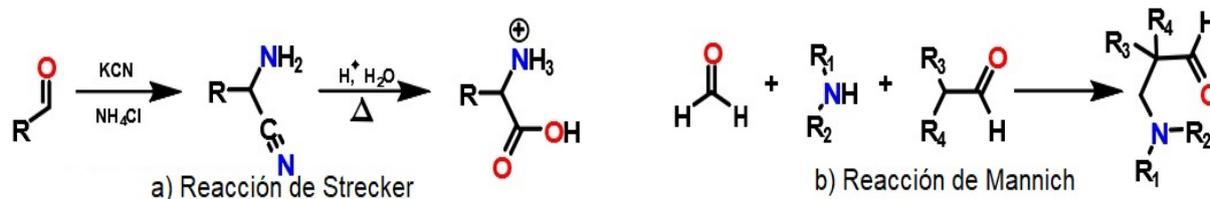


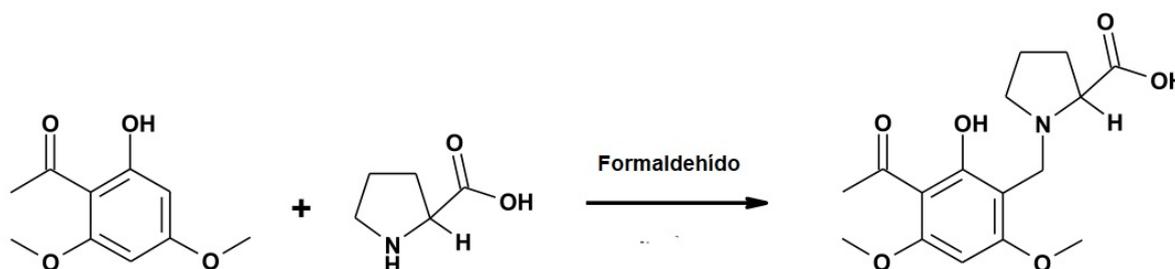
Figura 1.7) Comparación entre un esquema lineal y un enfoque multicomponente

Un ejemplo de esta clase de reacciones es la reacción de Strecker,¹⁵ que se considera como la primera reacción multicomponentes estudiada en química orgánica. La reacción involucra un aldehído, amoníaco y cianuro de hidrógeno para generar α -aminoácidos (Esquema 1.1, a). Otra MCR muy conocida es la reacción de Mannich¹⁶ (M-3CC), en donde una amina, compuesto carbonílico (aldehído o cetona) y formaldehído reaccionan para producir compuestos β -aminocarbonilos; utilizados para la síntesis de alcaloides (Esquema 1.1, b).



Esquema 1.1) Dos ejemplos de MCR

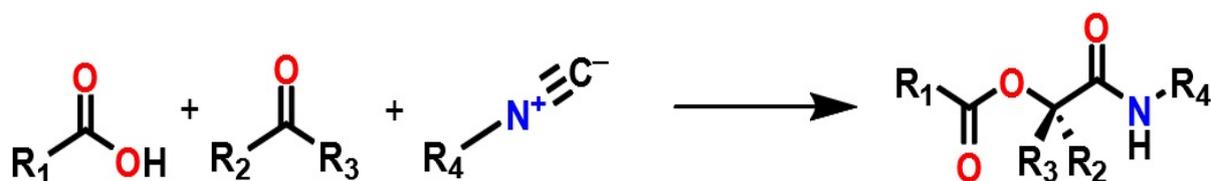
Para ilustrar la relevancia que mantiene la síntesis de Mannich actualmente podemos utilizar un ejemplo reciente de la síntesis de un alcaloide. Un estudio de este año¹⁷ reportó la síntesis de la (-)-Monofilidina, un alcaloide se aísla de la corteza de un arbusto (*Zanthoxylum monophyllum*) del cuál se conoce su uso en medicina tradicional. El producto se obtuvo a partir de (2-hidroxi-4,6-dimetoxiacetofenona), (S)-prolina y formaldehído en un solo paso a través de la M-3CC en un rendimiento de 64 % y con excelente regioselectividad (Esquema 1.2)



Esquema 1.2) Síntesis de la (-)-monofilidina mediante la M-3CC.

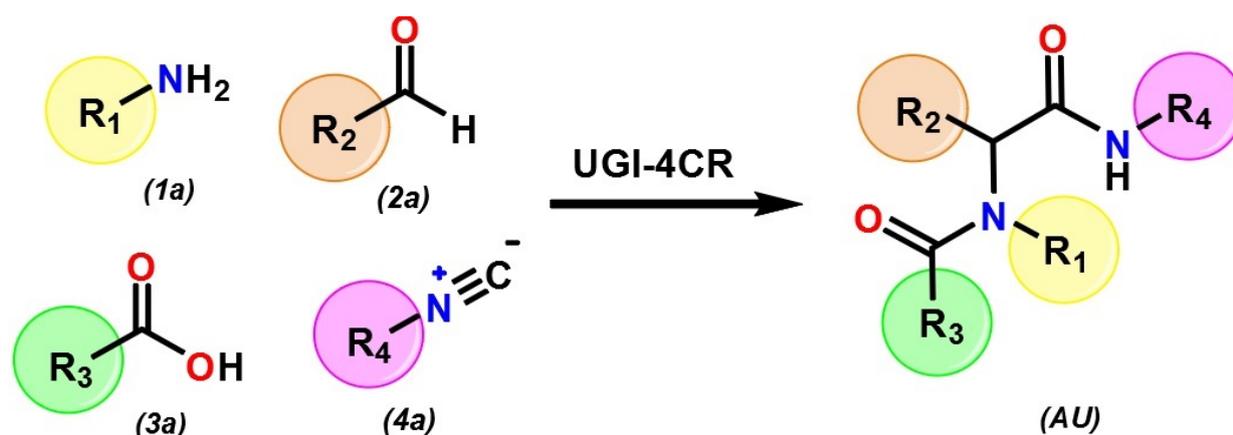
1.4. Reacciones multicomponentes basadas en isonitrilos

Dentro de las MCRs, las reacciones multicomponentes basadas en isonitrilos o IMCRs (por sus siglas en inglés), constituyen un caso privilegiado gracias a la reactividad particular de ese grupo. Esta reactividad proviene de la presencia de un carbono divalente C^{II} que se transforma en un carbono tetravalente C^{IV}.¹⁸ En otras palabras, el rompimiento del enlace del isonitrilo genera un enlace de amida muy estable, por lo general se trata de un paso irreversible y muy exotérmico.¹³ El uso del isonitrilo en síntesis orgánica comenzó con la formación del alilisonitrilo por parte de Lieke¹⁹ en 1859. Para 1921 Passerni²⁰ desarrolló la primer IMCRs conocida como P-3CR al poner a reaccionar un ácido carboxílico, un carbonilo (aldehído o cetona) y un isonitrilo en un solo paso para producir α -aciloxiamidas (Esquema 1.3).



Esquema 1.3) Síntesis de tres componentes de Passerini (P-3CR)

Antes de 1958 los isonitrilos no estaban muy disponibles, solo se conocían doce,²¹ sin embargo ese mismo año se desarrolló un método para preparar isonitrilos a partir de la deshidratación de formilaminas.²² Lo anterior derivó a que en 1959 Ivar Ugi descubriera una IMCRs al investigar la reactividad de los isonitrilos. La reacción de cuatro componentes, mejor conocida como U-4CR (por sus siglas en inglés) involucra la reacción de un carbonilo, una amina, un ácido carboxílico y un isonitrilo para formar α -acetamido-carboxamidas (Esquema 1.4).

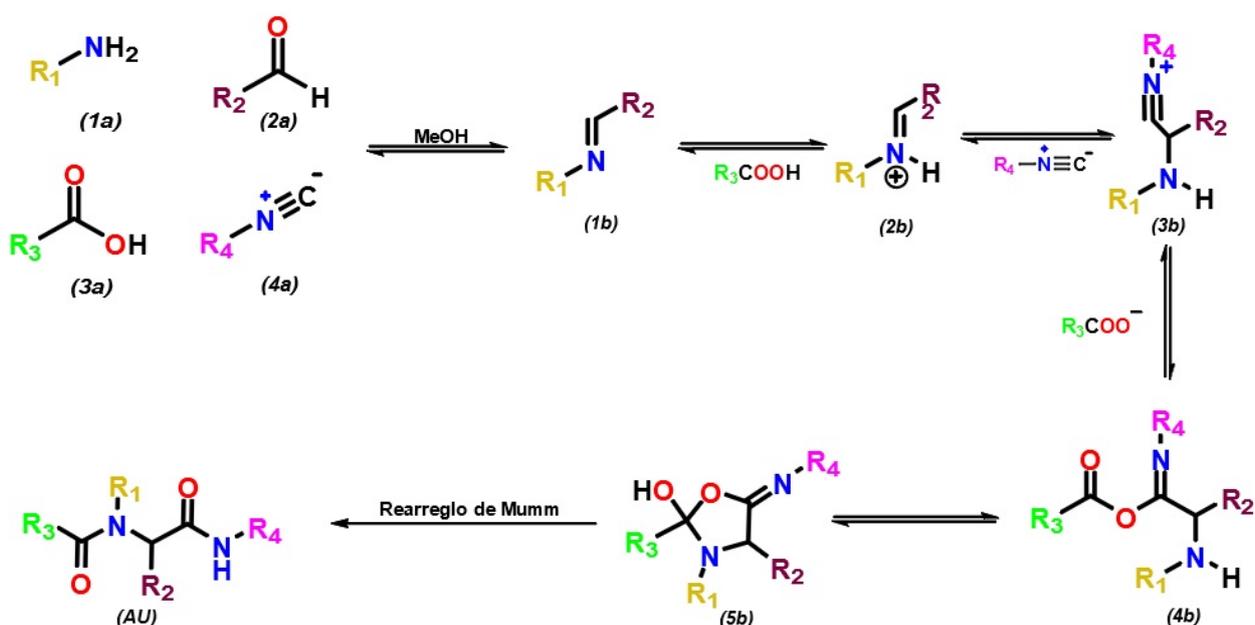


Esquema 1.4) Reacción de cuatro componentes con isonitrilo (U-4CR)

Los productos que se pueden preparar a través de esta reacción no se limitan a simples cambios en los grupos funcionales de un esqueleto común. La estructura final se ve afectada si se cambia el componente amina o ácido carboxílico, los cuáles son los que definen la forma del producto.²¹ Por esta razón, la reacción U-4CR clásica ha sido estudiada y modificada en numerosas ocasiones, dando lugar a cambios en sus precursores amina (hidrazina, amoníaco entre otros) o el componente ácido (tiosulfatos, ácidos tiocarboxílicos entre otros) lo que ha permitido conseguir una variedad estructural muy amplia.²³

Esta capacidad de diversificar los reactivos y los productos es consecuencia de la comprensión del mecanismo de reacción. Gran parte del mecanismo más aceptado fue postulado por el mismo Ugi, el cuál ha sido respaldado por evidencia experimental.²⁴ En la actualidad, el mecanismo aún es cuestionado en algunos de sus puntos, en especial en los pasos donde se define la estereoquímica del producto²⁵ al ser de gran interés el control de los enantiómeros.

La reacción comienza con la condensación de la amina (**1a**) y el aldehído (**2a**) para formar la imina (**1b**); la cuál se protona gracias al ácido carboxílico formando el ión iminio (**2b**). El ión iminio (**2b**) está activado para sufrir un ataque nucleofílico por parte del carbono divalente C^{II} del isonitrilo y da lugar al ión nitrilio (**3b**). El carbono divalente del isonitrilo C^I se transforma en tetravalente C^{IV} al ser atacado por el carboxilato formando el imidato (**4b**). El imidato realiza una ciclación y una migración de protón para formar oxazolinidol (**5b**), finalmente, a través de un rearrreglo de Mumm²⁶ se obtiene el producto conocido como aducto de Ugi (**AU**) (Esquema 1.5).



Esquema 1.5) Mecanismo de reacción de la U-4CR

La comprensión del mecanismo de reacción para predecir las estructuras de los productos, la versatilidad, la capacidad de variar los precursores, las condiciones de reacción y la síntesis en un paso han propiciado la creación de bibliotecas completas de productos complejos.¹⁸ Las bibliotecas son catálogos de moléculas con estructuras similares, producto de las IMCRs al cambiar al menos un precursor. La U-4CR es una IMCR capaz de producir

bibliotecas a partir de la modificación de alguno de sus cuatro materiales de partida. Se ha descrito que a partir de cuarenta reactivos se podrían producir 2,560,000 productos.²¹

En resumen las IMCRs son herramientas que simplifican los protocolos sintéticos, dan acceso a bibliotecas de productos complejos y gracias a la diversidad de los reactivos, se pueden diseñar nuevos objetivos sintéticos. Es por ello que sus aplicaciones principales son en el descubrimiento de nuevos fármacos²⁷ y en la producción de productos naturales,²⁸ gracias a que sus productos son de tipo peptídicos y a su capacidad de obtener enantiómeros.

En la actualidad, las aplicaciones de las IMCRs siguen teniendo vigencia e importancia. Lo anterior se ejemplifica con un trabajo de Jakas (2020) utilizando ambas reacciones (P-3CR y U-4CR) para formar una biblioteca de productos homo- y hetero- glucomiméticos. A partir de derivados de las moléculas de D-fructuosa, L-sorbose, D-galactosa y D-alosa con los grupos funcionales necesarios para realizar una IMCR, se obtuvieron cerca de 48 productos de Passerini–Ugi (Figura 1.8).²⁹

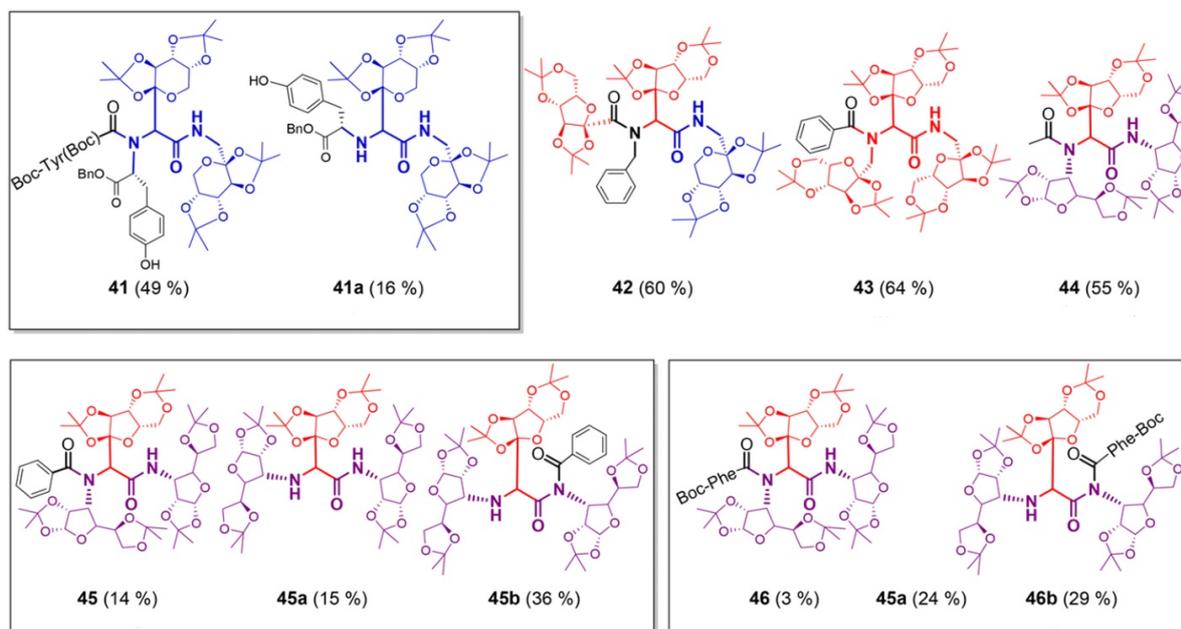
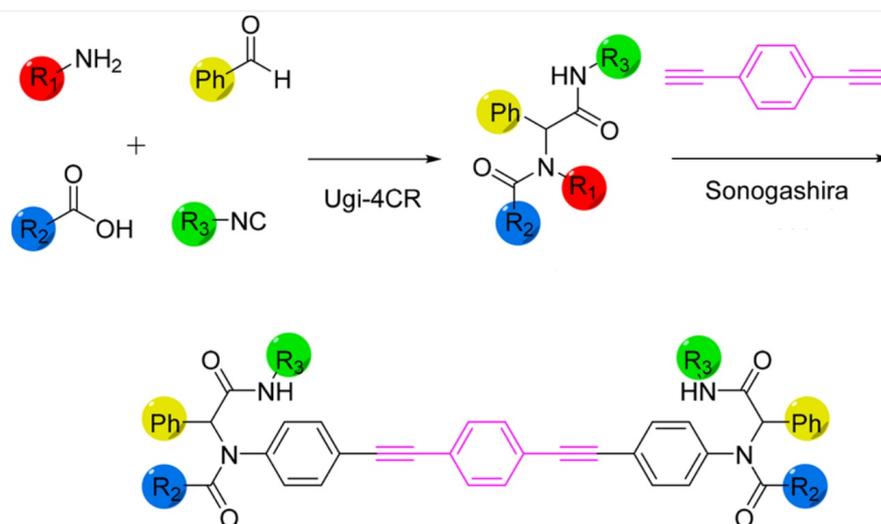


Figura 1.8) Algunos glucomiméticos obtenidos con la reacción U-4CR

Los protocolos de IMCRs no se han limitado a la obtención de fármacos o productos naturales. Estas reacciones fueron utilizadas para crear rotores moleculares. El trabajo de García-González y colaboradores³⁰ recientemente reportó el uso de la U-4CR para acceder a una biblioteca de rotores con arquitectura eje-rueda; esto constituyó una estrategia novedosa para la obtención rápida de este tipo de compuestos. En dicho reporte se planteó la

creación de rotores moleculares utilizando los productos de Ugi como estatores y al grupo 1,4-dietinilbenceno como rotador.

Los productos de la reacción U-4CR, conocidos como aductos de Ugi, generalmente son más grandes que el rotador. En este caso el aducto está cumpliendo la función del estator en el diseño eje-rueda descrito previamente (Esquema 1.6).



Esquema 1.6) Ruta de síntesis de los rotores moleculares utilizada por Garcia-Gonzalez y colaboradores

En estos rotores se buscó un incremento en la conjugación aromática, aumentando la probabilidad de que presenten propiedades emisivas. Después de varios experimentos de optimización, el grupo generó una ruta de reacción que implicaba la formación de los aductos de Ugi con la U-4CR y su posterior acoplamiento con dietinilbenceno con la reacción de Sonogashira.

A través de este procedimiento, se reportaron 15 aductos de Ugi, de los cuales se obtuvieron seis rotores que se purificaron y caracterizaron. Es importante resaltar que aunque todos los rotores son fluorescentes en disolución, solo tres presentaron propiedades emisivas en experimentos de agregación.

Las propiedades de fluorescencia de estos compuestos son de gran interés por sí solas. Los fenómenos y los materiales luminicentes constituyen un campo de investigación con potencial de desarrollo. Estas propiedades derivan del mecanismo de absorción de energía de las moléculas en forma de luz, para después, disipar dicha energía en forma de emisión de radiación electromagnética en la región del espectro visible.

Los luminóforos orgánicos más conocidos son sistemas aromáticos planos, que muestran una fuerte emisión en soluciones diluidas pero al aumentar la concentración, la emisión

puede disminuir e incluso desaparecer. Este fenómeno se conoce como apagamiento provocado por agregación (ACQ por sus siglas en inglés).³¹ Su estudio ha mostrado que en los luminóforos convencionales, este fenómeno es causado por las interacciones $\pi-\pi$ intensas entre anillos aromáticos cercanos, que pueden formar especies que relajan el estado excitado a través de mecanismos no radiativos.³²

El caso contrario fue descubierto por Ben Zhong Tang y sus colaboradores en el 2001.³³ Este fenómeno conocido como emisión inducida por agregación (AIE por sus siglas en inglés) consiste en la débil o nula emisión de los luminógenos en disolución pero un aumento considerable de esta al formar agregados.³² Con el estudio detallado de este fenómeno, se ha concluido que está íntimamente ligado al movimiento intramolecular. A través de mecanismos como la restricción de la rotación intramolecular (RIM) y la restricción de la vibración intramolecular (RIV), las moléculas reducen la relajación de los estados excitados por mecanismos no radiativos pero activan la emisión.³⁴

A estos efectos, se suma la rigidez inducida por conjugación (CIR) que se presenta en moléculas muy torcionadas pero con alta conjugación. Lo anterior provoca que los luminógenos presenten una emisión eficiente tanto en disolución como en el estado sólido.³⁵ En conclusión, estos fenómenos (RIM y CIR) pueden causar que las moléculas presenten emisión en disolución, pero que esta aumente al formar agregados y se presente el fenómeno de AIE. Esto los transforma en potenciales candidatos para aplicaciones como sensores químicos, bioimagen entre otras.³²

Como se mencionó anteriormente, los nuevos rotores moleculares sintetizados son fluorescentes debido a su estructura altamente conjugada. Se realizaron experimentos de AIE para los rotores sintetizados, estos experimentos son muy importantes porque permiten identificar a aquellas moléculas que presentan cambios en sus movimientos intramoleculares al entrar en contacto con el agua.

Los seis rotores se sometieron a experimentos de AIE, en mezclas THF/agua en diferentes proporciones y solo algunos rotores presentaron un aumento de emisión en fracciones de agua (f_w) de hasta el 70 % (Figura 1.9). En conclusión, se demostró que las IMCRs son una alternativa viable a la síntesis lineal y se mostró su versatilidad para formar rotores con propiedades emisivas.

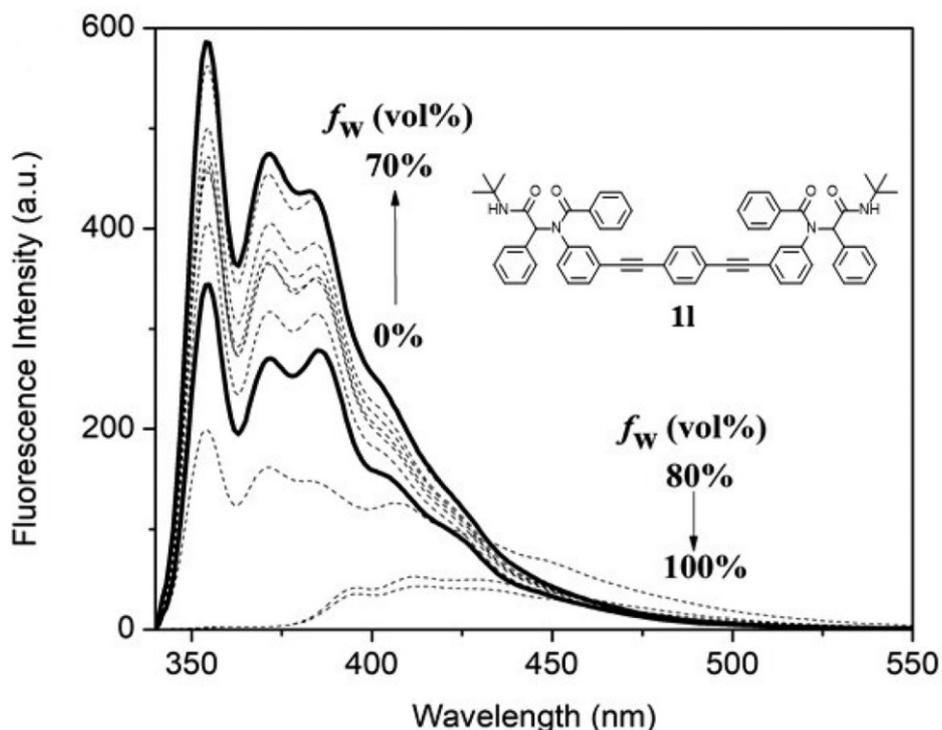


Figura 1.9) Gráfica de los experimentos de AIE para el rotor **11** sintetizado por García-González. La gráfica muestra la longitud de emisión contra la intensidad de la fluorescencia (unidades arbitrarias), para disoluciones del rotor **11** en THF con distintas fracciones de agua (f_w). La gráfica muestra una emisión máxima en (f_w)=70 %

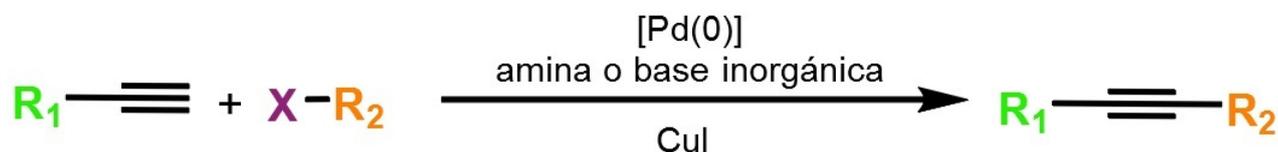
Es importante mencionar que uno de los aspectos a mejorar en esta estrategia es la posibilidad de obtener cristales de los rotores sintetizados, para obtener una relación propiedad-estructura que permita un análisis más profundo acerca de las conformaciones de la molécula y las interacciones supramoleculares que se pueden presentar en estos sistemas.

1.5. Acoplamiento cruzado de Sonogashira

Uno de los pasos importantes en la obtención de rotores en el ejemplo anterior fue la unión de los aductos de Ugi con la molécula 1,4-dietinilbenceno. La metodología utilizada para este propósito fue la reacción de Sonogashira catalizada por paladio.

La reacción de Sonogashira forma parte de grupo de acoplamientos cruzados catalizados por metales de transición, que se han convertido en métodos básicos en la síntesis orgánica abarcando varios campos de aplicación.³⁶ Este método catalizado por paladio (Pd) en presencia de cobre (Cu) es el más utilizado para sintetizar moléculas con acetilenos conjugados al acoplar alquinos terminales de hibridación sp con haluros sp².³⁷

El descubrimiento de este método ocurrió en 1975. En ese mismo año Cassar³⁸ y Heck³⁹ publicaron reacciones similares únicamente catalizadas por Pd, lo que implica el uso de altas temperaturas.⁴⁰ Poco tiempo después Sonogashira y Hagihara⁴¹ reportaron que la adición de yoduro de cobre (CuI) en cantidades catalíticas aceleraba considerablemente la reacción al punto de que esta se podía realizar a temperatura ambiente.³⁶



R_1 = arilo, heteroarilo, alquilo, SiR₃

R_2 = arilo, heteroarilo, vinilo

X = I, Br, Cl, OTf

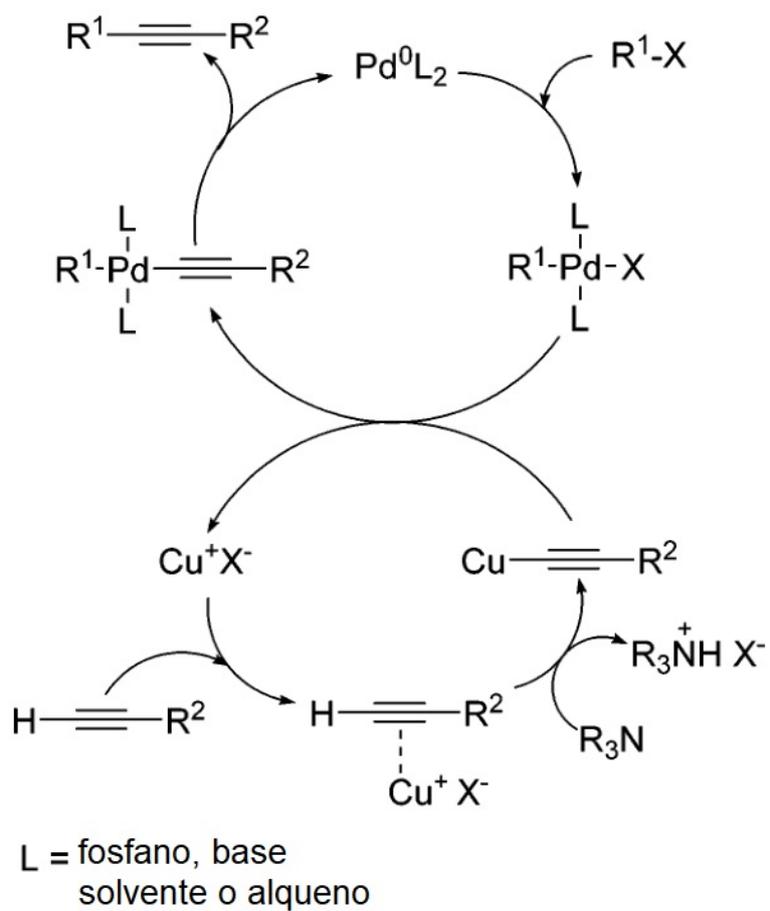
Esquema 1.7) Acoplamiento cruzado de Sonogashira catalizado por paladio y co-catalizado por CuI.

Un problema que se presenta con la adición de CuI es que si hay presencia de oxígeno en el medio de reacción, se lleva a cabo el homoacoplamiento alquino–alquino (reacción de Glaser).⁴² Esto constituye una dificultad porque el producto de homoacoplamiento agota el alquino del medio y reduce el rendimiento del producto deseado. Para minimizar o evitar la formación del producto Glaser, las reacciones se llevan a cabo en una atmósfera inerte, que se logra al burbujear con nitrógeno o argón.

Aunque el mecanismo exacto del ciclo catalítico no es conocido a detalle, a continuación se incluye el ciclo catalítico más aceptado.³⁷

Considerando lo anterior, el presente trabajo se enfocó en incrementar el alcance del protocolo de síntesis multicomponente (IMCRs). Lo anterior, con el fin de construir de una nueva biblioteca de rotores moleculares. Los estatores producidos tendrán variaciones estructurales para producir compuestos con posibles propiedades emisivas y favorecer su cristalización.

Para incluir cambios estructurales en los estatores se aprovecharon las ventajas de la reacción de Ugi de cuatro componentes. Los nuevos estatores con átomos de halógeno en la periferia se incluyeron con un doble propósito. Por un lado, estos átomos pueden incrementar el tamaño de los estatores, lo cual podría favorecer la cristalización. Y además, estos átomos permitirían explorar reacciones posteriores para transformar los rotores obtenidos.



Esquema 1.8) Ciclo catalítico del acoplamiento cruzado de Sonogashira catalizado por Pd y CuI

2. HIPÓTESIS

Es posible acceder a una biblioteca de rotores moleculares empleando estatores sintetizados mediante una reacción de Ugi de cuatro componentes U-4CR y posterior acoplamiento cruzado de Sonogashira. La alta conjugación de los rotores obtenidos les conferirá propiedades emisivas en disolución.

3. OBJETIVOS

Objetivo General

Sintetizar y caracterizar una serie de rotores moleculares fluorescentes a partir de nuevos aductos formados por la reacción U-4CR y un acoplamiento cruzado de Sonogashira con 1,4-dietinilbenceno.

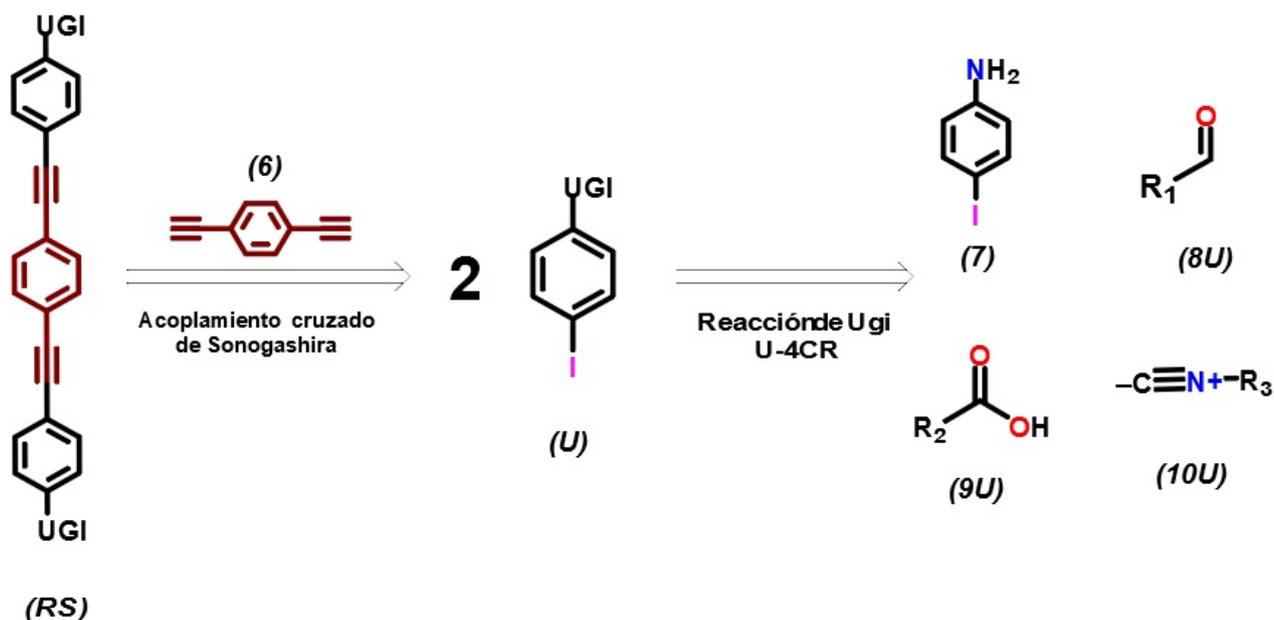
Objetivos específicos

- * Sintetizar una biblioteca de estatores empleando la reacción a U-4CR.
- * Acoplar los estatores con el 1,4-dietinilbenceno empleando la reacción de Sonogashira para obtener los rotores moleculares.
- * Caracterizar las moléculas sintetizadas mediante técnicas espectroscópicas (RMN, IR) y espectrometría de masas de alta resolución (EMAR).
- * Verificar y estudiar las propiedades emisivas de los rotores en disolución a través de experimentos de fluorescencia
- * Evaluar el movimiento intramolecular mediante experimentos de agregación con mezclas THF/agua

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

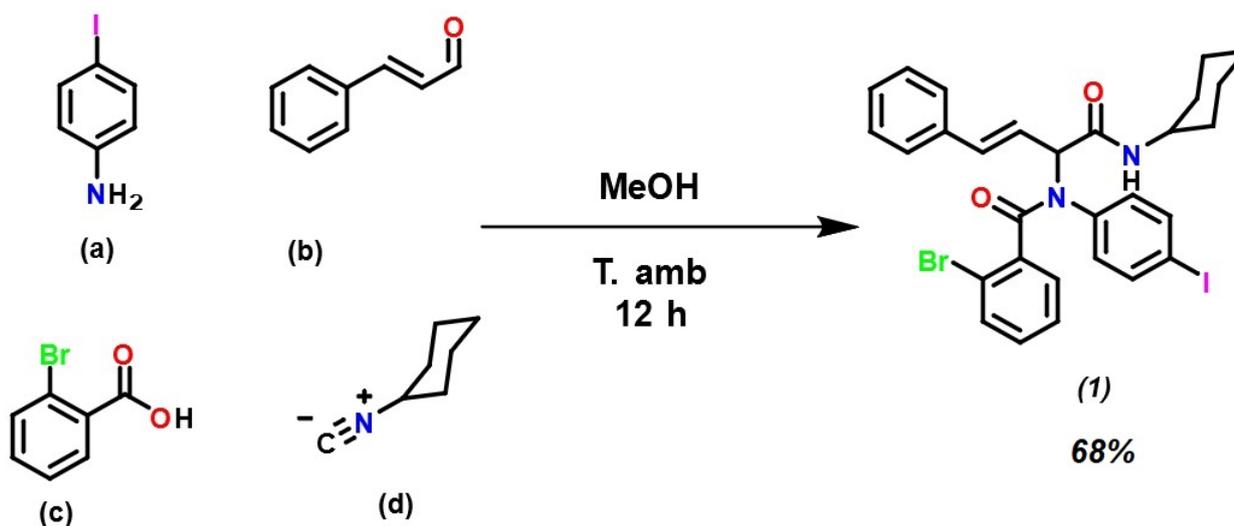
4.1. Síntesis de los estatores con la reacción U-4CR

Como punto de partida, se planteó la síntesis de los rotores moleculares mediante una ruta que comienza con la reacción de cuatro componentes de Ugi (U-4CR) para preparar los estatores. Una vez obtenido el aducto (**U**), se planteó realizar una reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira entre dos equivalentes del aducto de Ugi y el 1,4-dietinilbenceno (**6**) (Esquema 4.1).



Esquema 4.1) Retrosíntesis planteada para la obtención de rotores mediante una secuencia U-4CR, acoplamiento cruzado de Sonogashira

Considerando lo descrito en los antecedentes, se decidió utilizar el reactivo 4-yodoanilina (**7**) como la amina de partida para realizar los aductos propuestos. Sin embargo, se consideró como una buena posibilidad la inclusión de otros grupos funcionales en los precursores para explorar posteriormente una postciclación mediante la reacción de Heck.³⁹ Para ello se decidió incluir un átomo de bromo y una olefina. Gracias a la versatilidad de la reacción U-4CR, se incluyó el átomo de halógeno en el ácido carboxílico (2-bromobenceno (**9**)) y el doble enlace en el aldehído utilizado (trans-cinamaldehído (**8**)). Finalmente se eligió un derivado de isonitrilo que aportara volumen a la estructura final eligiendo el ciclohexilisonitrilo (**10**) como último componente de la reacción (Esquema 4.2).



Esquema 4.2) Reacción de cuatro componentes de Ugi para obtener el aducto **(1)**

Con todos los precursores elegidos, se inició la reacción siguiendo el *Procedimiento general para la síntesis de aductos de Ugi 6.3.1* (Esquema 4.2), la reacción se monitoreó con cromatografía de capa fina (CCF) y una mezcla de 8:2 hexano/acetato de etilo usando vainillina como revelador. El producto apareció transcurridas dos horas de reacción, pero aún había materias primas por lo que se continuó el monitoreo a las ocho, doce y veinticuatro horas. La placa de las ocho horas mostró mayor cantidad de reactivos en comparación con la placa de las doce horas, mientras que en la placa de las veinticuatro horas no se observó un cambio apreciable con respecto a la de doce horas, por lo que el tiempo de reacción se fijó en doce horas. El aducto de Ugi correspondiente **(1)** fue purificado mediante columna cromatográfica. No se realizó ningún procedimiento para separar los enantiómeros.

El aducto **(1)** se obtuvo en rendimientos moderados y fue completamente caracterizado mediante técnicas espectroscópicas y espectrometría de masas. Se identificaron bandas características de grupos funcionales esperados en la molécula final en el espectro de IR: una banda en 3327 cm^{-1} correspondiente al estiramiento N-H de la amida secundaria, bandas entre 3000 y 2800 cm^{-1} del estiramiento $-\text{CH}_2-$ del anillo del ciclohexilo, una banda en 1656 correspondiente al grupo carbonilo de las amidas en la molécula y por último una banda en 1484 para el estiramiento N-C. La técnica de EMAR arrojó un valor de $m/z=643.04794$ para la masa molecular que coincide con el calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{BrIN}_2\text{O}_2$.

Los espectros de RMN tanto de ^1H y ^{13}C brindaron información acerca de la estructura del compuesto. De manera general, los aductos obtenidos presentan varias partes de la estructura original de los reactivos, causando que los espectros de las materias primas guarden grandes similitudes con el espectro del aducto. Para el espectro de ^1H de la molécula (**1**), se observaron dos señales clave que confirman la estructura del producto y tienen un valor de δ de 5.50 y 3.85 ppm. La primera, correspondiente a un hidrógeno del metino -CH- (asignado con 7) donde se ubica el centro estereogénico de la molécula. Su desplazamiento de δ apoya el entorno químico donde se encuentra al estar enlazado a un carbonilo, un nitrógeno y un doble enlace. Por otra la parte, la segunda señal también es de un hidrógeno de un carbono terciario, pero este se encuentra en el anillo alifático del ciclohexilo (asignación 10) (Figura 4.1).

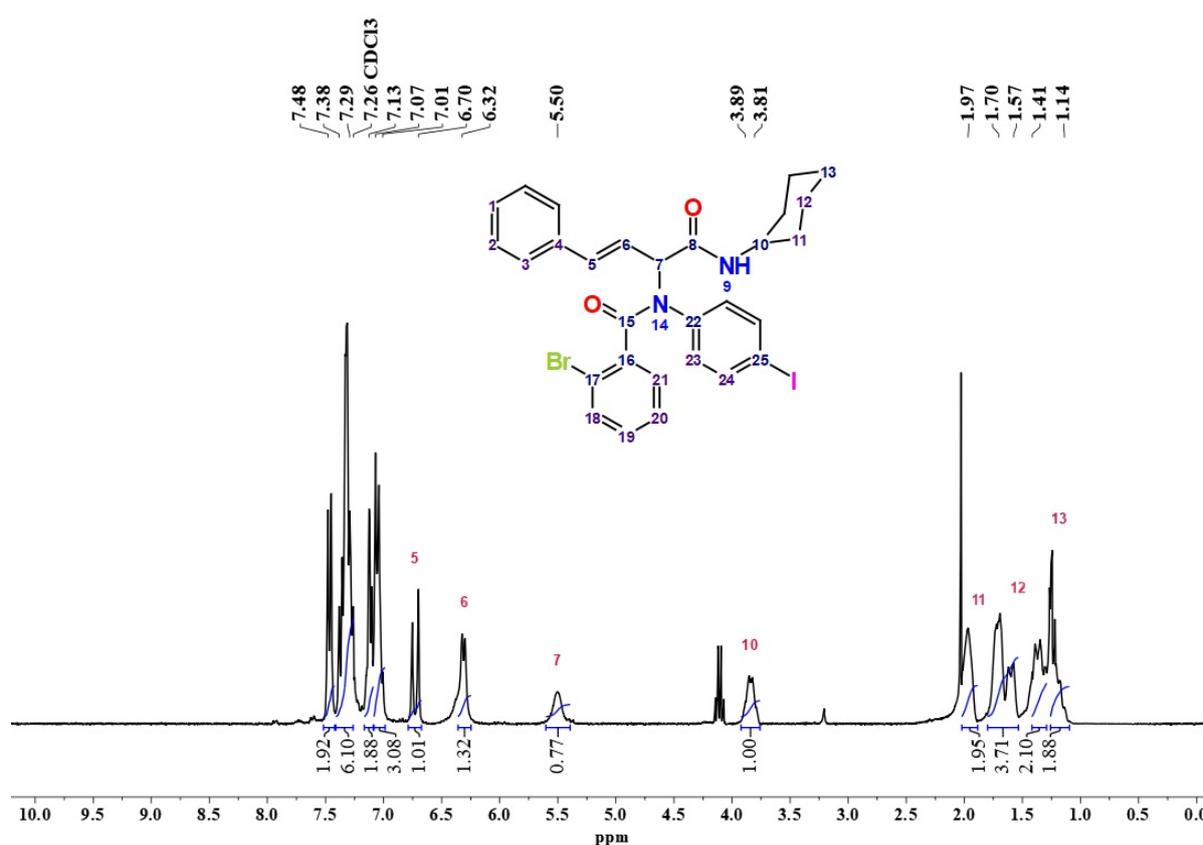


Figura 4.1) Espectro RMN ^1H en CDCl_3 a 300 MHz del compuesto (**1**) con asignación de señales importantes

El espectro de ^{13}C muestra 21 señales de carbono de los 23 carbonos diferentes en la molécula. Se consideró que las dos señales faltantes se encuentran superpuestas por la zona aromática, debido a la gran densidad de señales ahí. Algunas señales importantes aparecen con un desplazamiento de δ de 168.4 y 167.6 ppm indicando dos carbonilos de amida (asignados con 8 y 15), en 93.7 ppm la señal de un carbono sp^2 unido al átomo de

yodo (25), en 63.8 ppm una señal del -CH- centro estereogénico (7) y en 48.61 ppm un carbono terciario del ciclohexilo unido a la amida secundaria (10) (Figura 4.2).

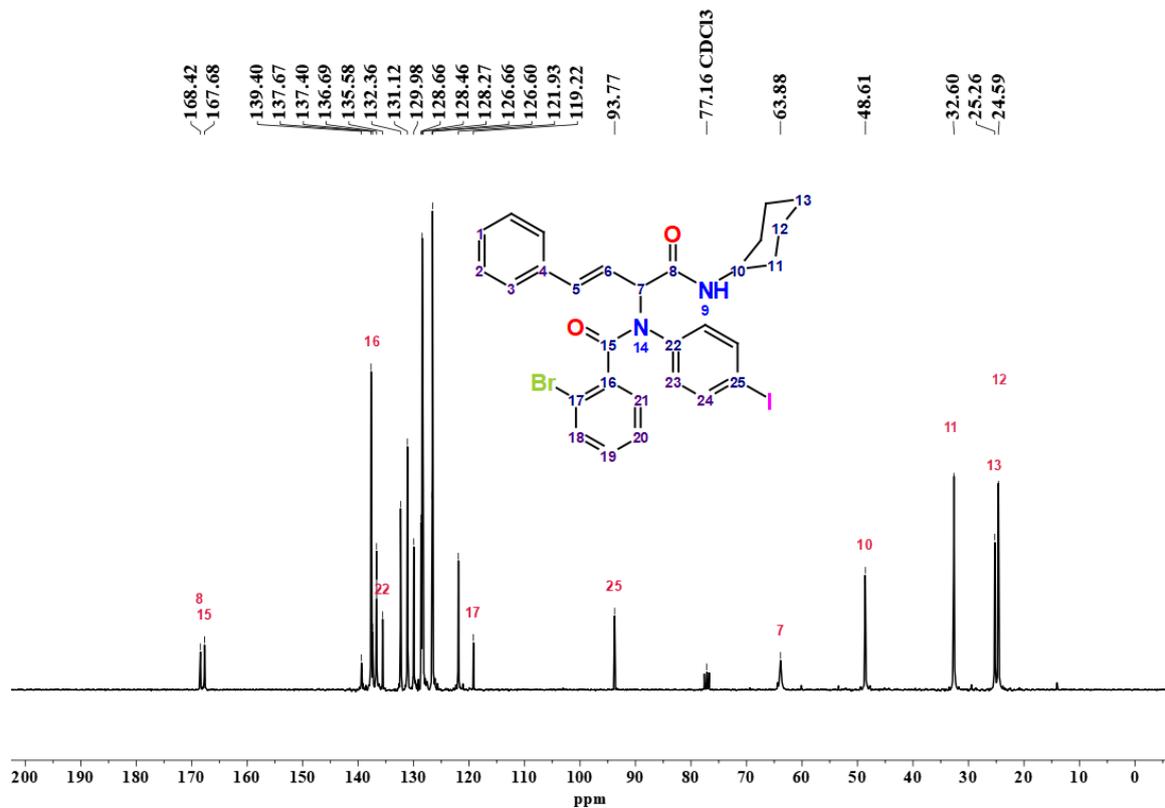


Figura 4.2) Espectro RMN ^{13}C en CDCl_3 a 75 MHz del compuesto (1)

Con el aducto (1) completamente caracterizado, se decidió preparar otros dos aductos similares (2), (3) y realizar el paso del acoplamiento cruzado de Sonogashira (Figura 4.3).

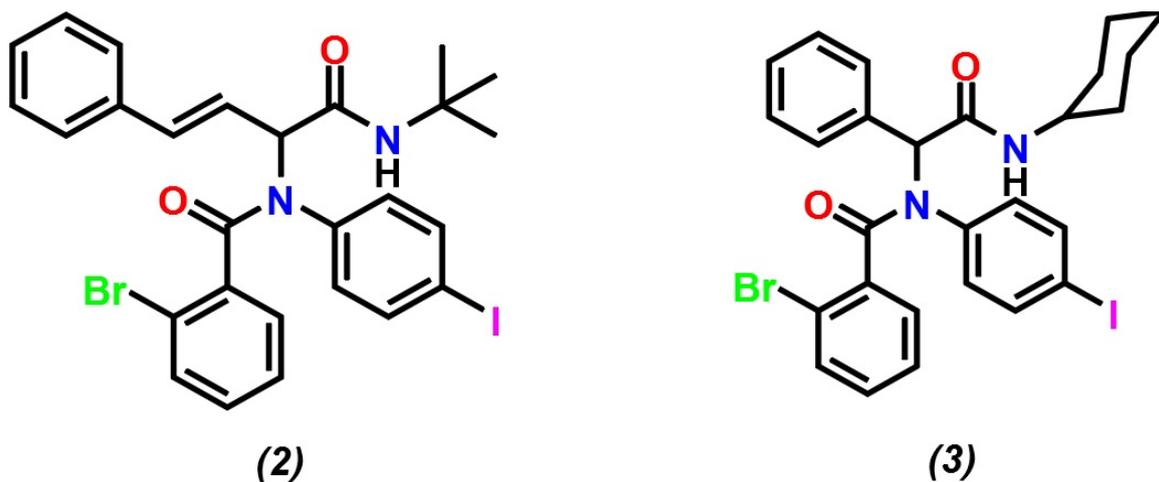
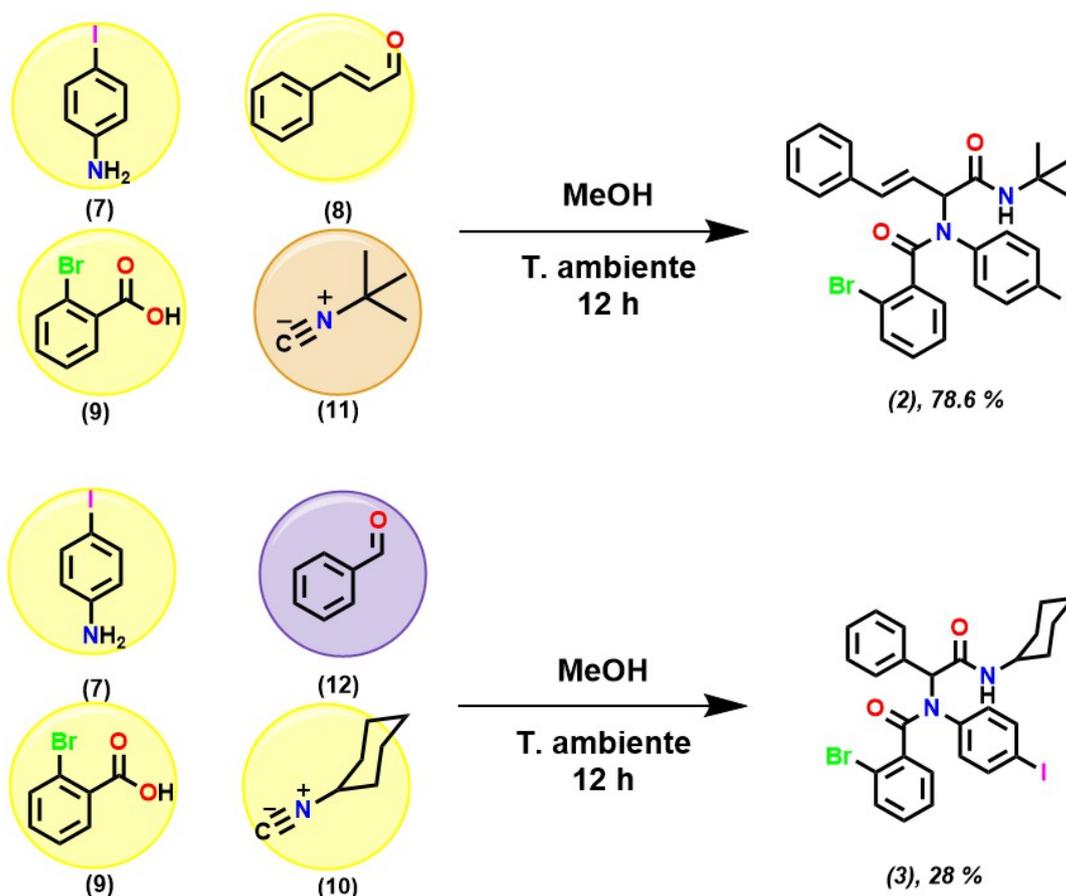


Figura 4.3) Aductos (2) y (3)

Ambos aductos fueron sintetizados siguiendo el *Procedimiento general para la síntesis de aductos de Ugi 6.3.1*, en cada caso solo se cambió un componente de la reacción

U-4CR con la que se obtuvo el primer aducto. El ciclohexilisonitrilo fue sustituido por el *tert*-butilisonitrilo (**11**) en el caso de (**2**) y el *trans*-cinamaldehído por el benzaldehído (**12**) en el caso de (**3**) (Esquema 4.3).



Esquema 4.3) Reacciones y rendimientos de los aductos (**2**) y (**3**)

El segundo aducto fue purificado por columna cromatográfica y el tercero precipitó en el medio de reacción y fue filtrado con vacío, ambos fueron completamente caracterizados por técnicas espectroscópicas y espectrometría de masas. Para EMAR, cabe mencionar que ambas moléculas tienen la misma fórmula molecular así como una masa molar prácticamente igual, dicho esto, el valor de m/z para (**2**) y (**3**) es de 617.03055 y 617.02869 cm^{-1} respectivamente. Finalmente estos productos también comparten el valor de 15 para el número de insaturaciones.

Los espectros IR de este par de aductos muestran un gran parecido al espectro del aducto (**1**), puesto que la estructura de las tres moléculas es similar tanto en grupos funcionales como en conectividad. El análisis de los espectros se resume en que los tres aductos presentan bandas características como la de los carbonilos, la amida, los estiramientos C-N y C-O. De manera particular, para el aducto (**2**) las bandas entre 3000 y 2800 son menos

intensas y de menor número indicando ausencia de de $-\text{CH}_2-$ y para el compuesto **(3)** no hay bandas que indiquen un doble enlace en la molécula.

Un análisis similar al de IR se realizó con los espectros de RMN, aprovechando la similitud de los productos para identificar señales similares y buscar diferencias entre los aductos. Para RMN de ^1H , el aducto **(2)** y las señales notables son prácticamente las mismas que hay en el aducto **(1)**, sin embargo en la zona de alifáticos solo aparece una señal que integra para nueve protones que son los correspondiente al grupo *tert*-butilo. Para el aducto **(3)**, las señales de los protones del doble enlace desaparecen con respecto al primer aducto mientras que el resto de señales son prácticamente las mismas (Figura 4.4).

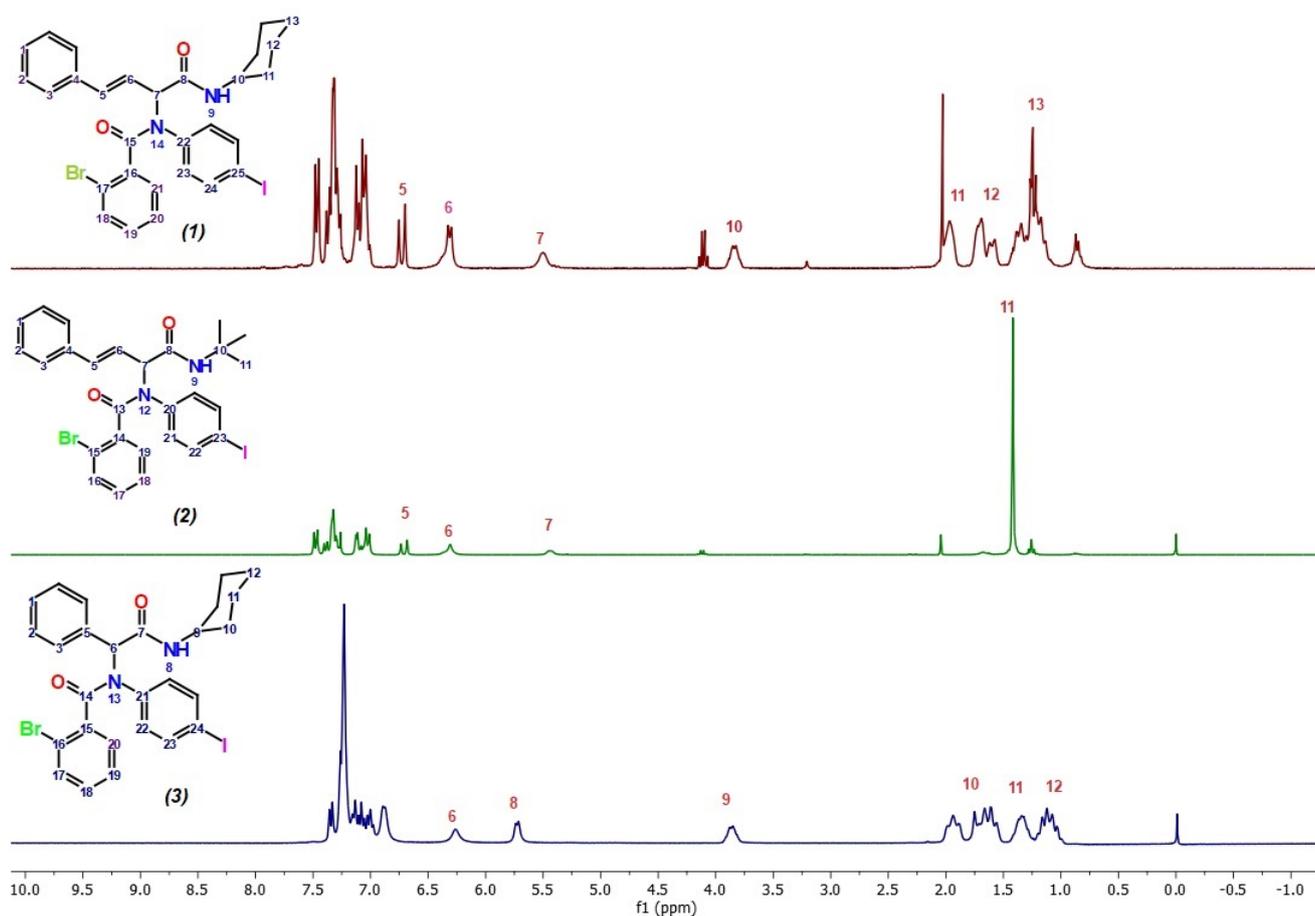


Figura 4.4) Comparación de los espectros de RMN de ^1H en CDCl_3 a 300 MHz de los aductos **(1)**, **(2)**, y **(3)**

Por último, para ^{13}C , de nueva cuenta los espectros son parecidos en cuanto al número de señales y los δ con diferencias sutiles. La elucidación estructural puede resumirse a la señal de los $-\text{CH}_3$ de grupo *tert*-butilo de la zona alifática para el aducto **(2)** debido y a la ausencia de señales de carbonos con doble enlace para **(3)** (Figura 4.5).

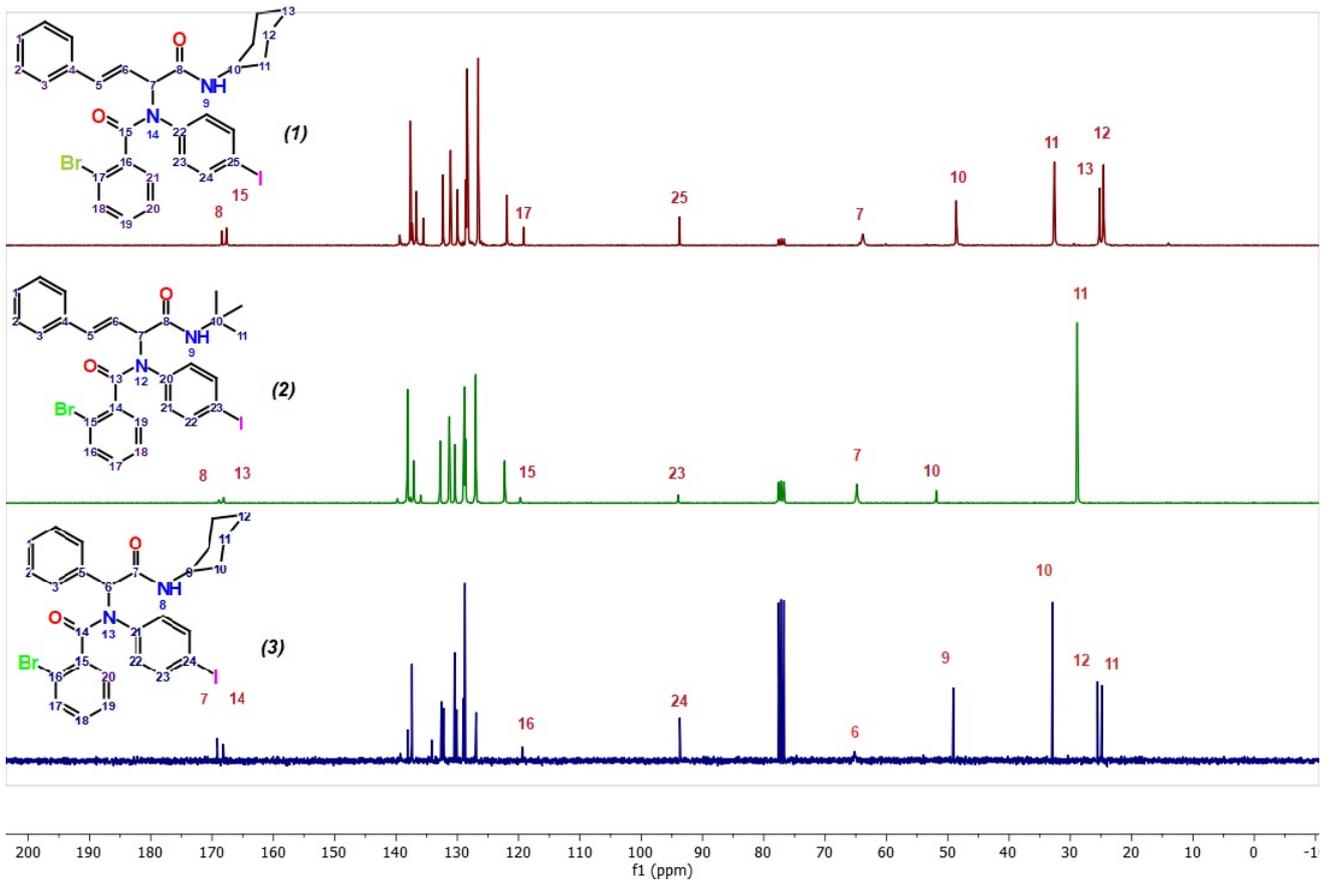
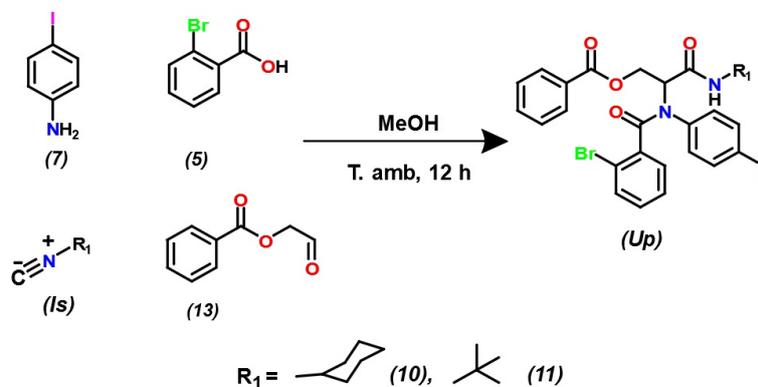


Figura 4.5) Comparación de los espectros de RMN de ¹³C en CDCl₃ a 75 MHz de los aductos (1), (2), y (3)

De manera complementaria se planteó una ruta de preparación adicional para los aductos. Esta ruta inició con la preparación del 2-oxoetilbenzoato (**13**) mediante un protocolo reportado en la literatura.⁴³ Con este aldehído se realizaron otras dos reacciones U-4CR cambiando el isonitrilo para cada una (Esquema 4.4) obteniendo dos nuevos aductos (Figura 4.6).



Esquema 4.4) Reacciones con benzilacetaldehído variando el isonitrilo

Ambos compuestos precipitaron en el medio de reacción y su purificación consistió en filtración al vacío y lavados con hexano. Su caracterización fue similar a la primer serie de aductos. La capacidad de las reacciones de Ugi de variar grupos funcionales manteniendo la estructura similar, nos permitió comparar con los aductos previos y observar las diferencias en las técnicas de caracterización.

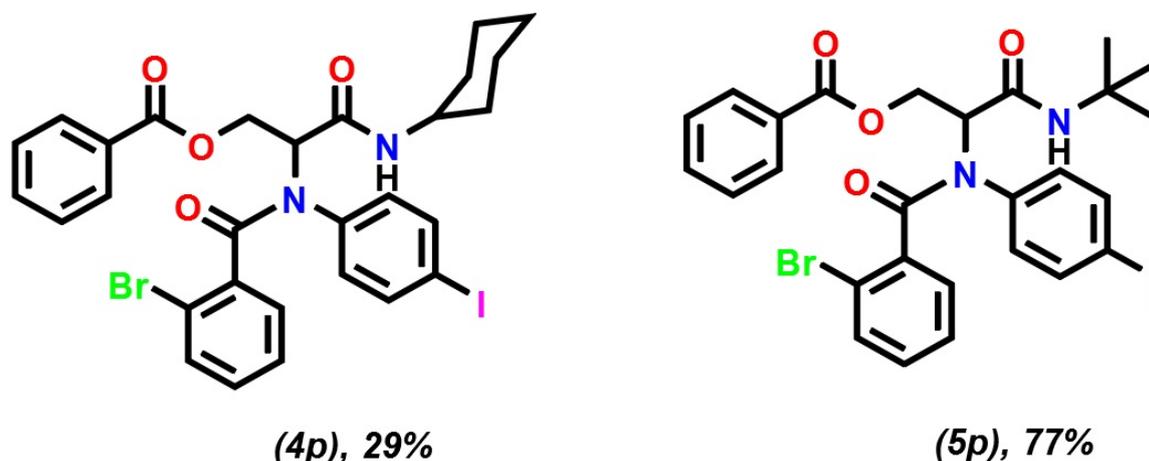


Figura 4.6) Estructura y rendimientos de los **4p** y **5p**

En IR los espectros de ambos compuestos son parecidos entre sí, ya que en ambos aparece una banda alrededor de 3270 cm^{-1} asociada al grupo N-H de la amida. Otras tres bandas que comparten aparecen entre 1600 y 1750 cm^{-1} , asignadas a los tres grupos carbonilo. La siguiente similitud de bandas es entre 2800 y 3050 cm^{-1} para los estiramientos C-H y por último en ambos casos hay una banda alrededor de 1270 cm^{-1} atribuida al estiramiento C-O del éster. Para el caso del aducto **(5p)** en la zona alifática del espectro ($3000\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$) hay menos bandas, lo que indica ausencia de $-\text{CH}_2-$ siendo esta la principal diferencia entre los espectros. En cuanto a masas, el valor de m/z hallado para **(4p)** es de 675.63534 y para **(5p)** de 649.02095 correspondiendo ambas para sus valores calculados de 675.03554 y 649.01989 respectivamente.

En RMN de ^1H para ambas moléculas se observa la aparición de un doblete alrededor de 8.04 ppm asociado a los hidrógenos en la posición orto al grupo benzoato en el anillo de benceno. Existen otras señales comunes para las dos moléculas. Estas aparecen alrededor 4.72 ppm y 4.30 ppm, cada una correspondiente a un hidrógeno del metileno $-\text{CH}_2-$ unido al átomo de oxígeno del éster. Otra señal que aparece en ambos espectros es la correspondiente al metino, aproximadamente en 5.66 ppm para ambas moléculas.

En cuanto a las diferencias entre los espectros, estas se limitan a la zona alifática, debido al distinto tipo de isonitrilo que se utilizó en la reacción. Para **(5p)** existe una única señal en 1.43 ppm adjudicadas a los hidrógenos de los -CH₃ del *tert*-butilo debido a que la integral corresponde con los nueve hidrógenos de este grupo. Mientras que para **(4p)** el número de señales es mayor gracias al ciclohexilo (Figura 4.7).

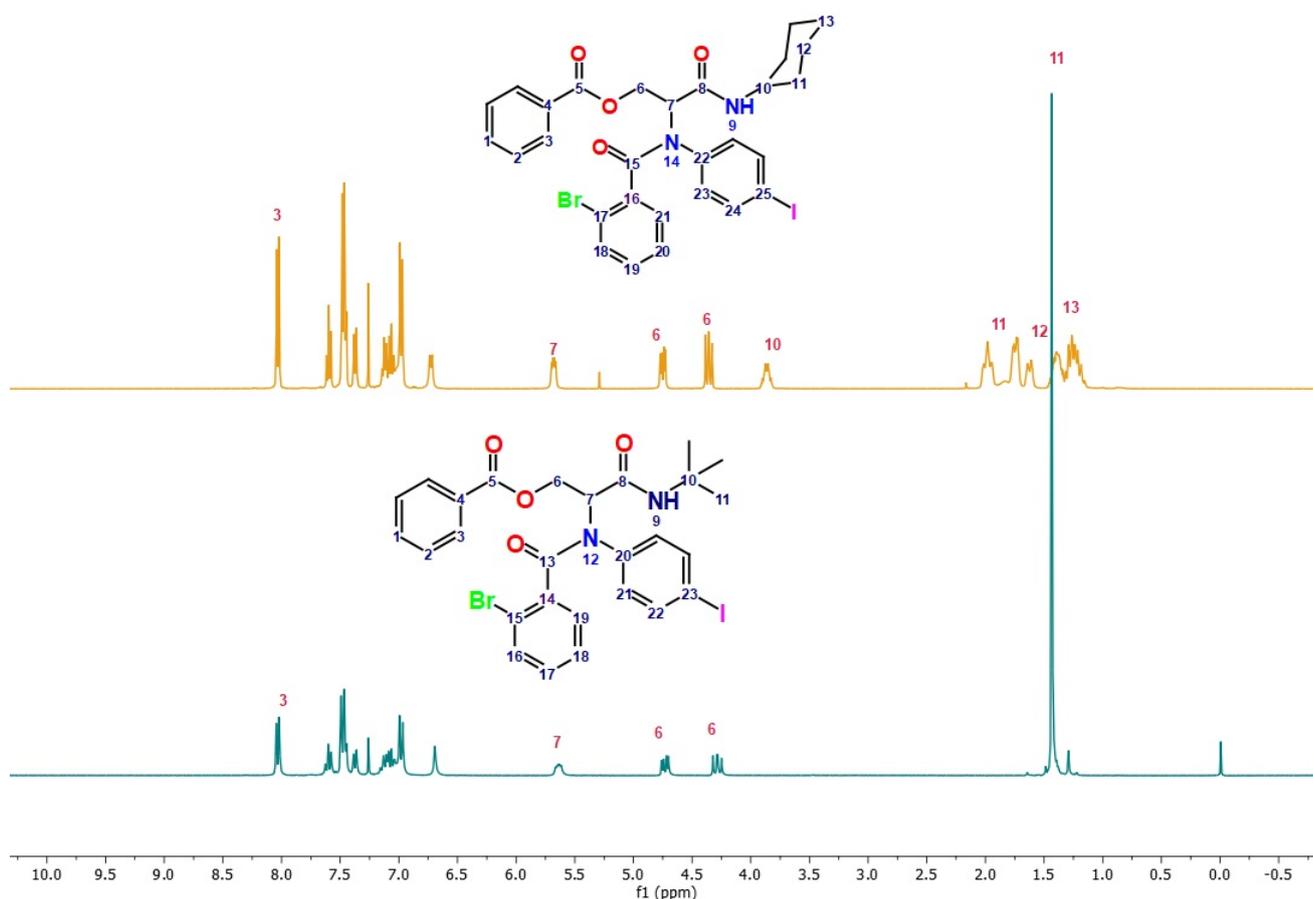


Figura 4.7) Comparación de los espectros de RMN ¹H en CDCl₃, 300 MHz de **(4p)** y **(5p)**

La elucidación estructural de estos dos aductos se reforzó con la RMN para ¹³C. Al igual que sucedió con RMN de ¹H, los espectros son bastante similares, para los dos el número de señales es cercano al esperado. Ambos presentan tres señales alrededor de 170 ppm indicando tres carbonilos. La señal para el carbono unido al yodo es clara para los dos casos (94 ppm), así como la del centro estereogénico (60 ppm) y la del carbono unido al éster (57 ppm). Las diferencias se concentran otra vez en la zona alifática por los precursores para cada uno (Figura 4.8).

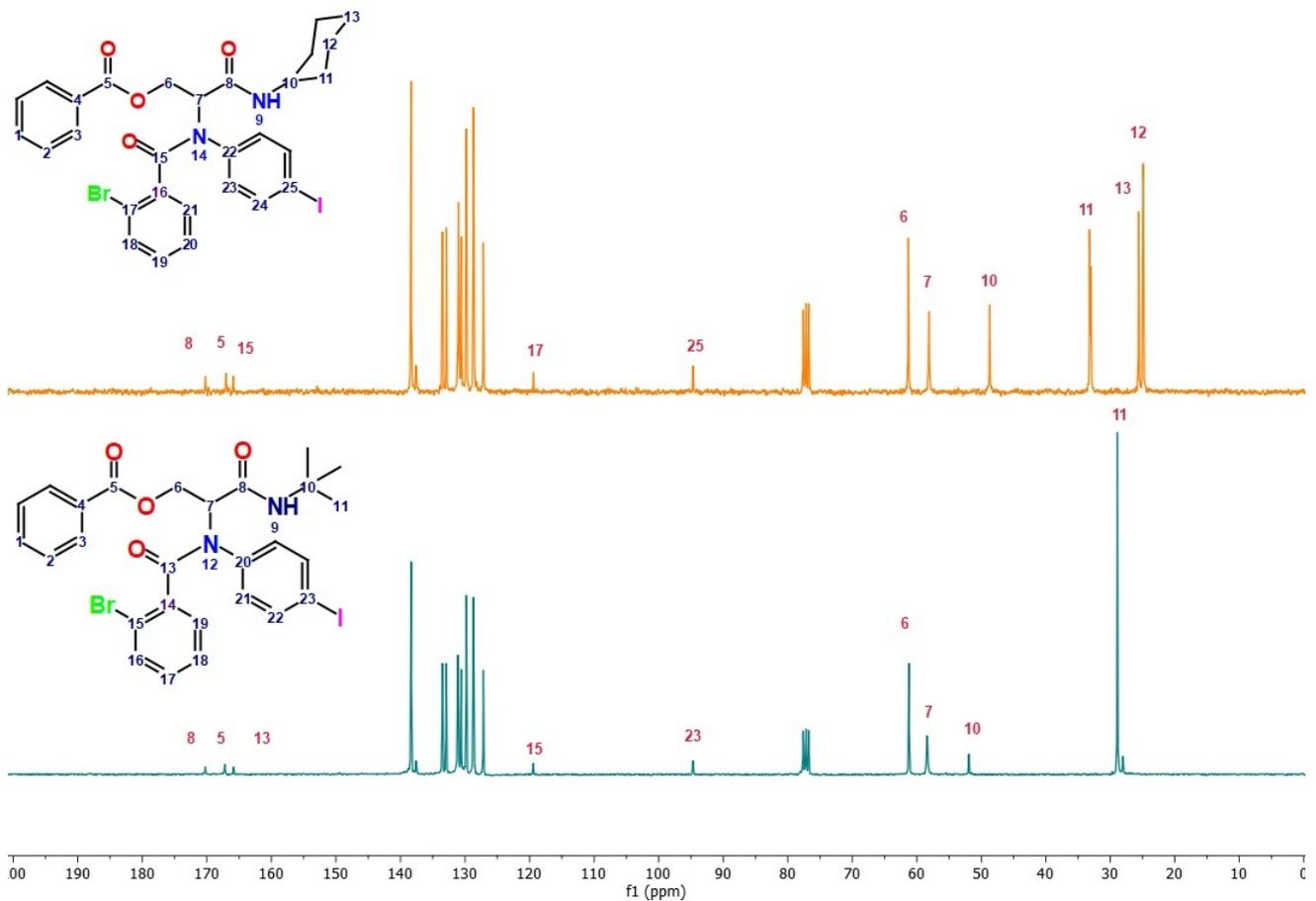
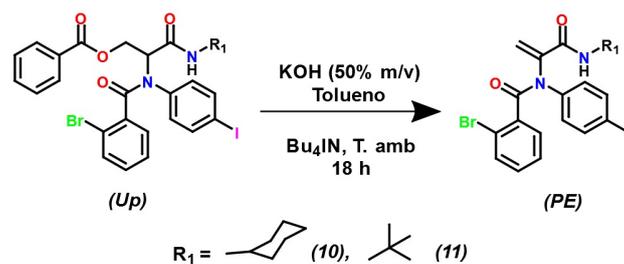


Figura 4.8) Comparación de los espectros de RMN ^{13}C en CDCl_3 , 75 MHz de **(4p)** y **(5p)**

4.2. Proceso de eliminación del grupo benzoato de los aductos **4p** y **5p**

Retomando el final de la sección anterior, se sintetizaron dos aductos utilizando el 2-oxoetilbenzoato (**13**), con el fin de incrementar la diversidad que se puede conseguir por la U-4CR. Por ejemplo con el producto (**Up**) a través de una eliminación por catálisis básica.

Para explorar el paso de eliminación por catálisis básica utilizamos las condiciones de reacción reportadas en la literatura⁴⁴ con los aductos (**4p**) y (**5p**) (Esquema 4.5). Los resultados se muestran en la Tabla 4.1



Esquema 4.5) Reacción de eliminación por catálisis básica para formar una olefina

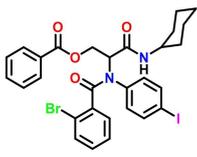
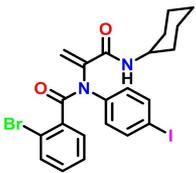
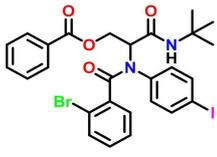
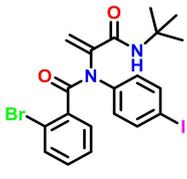
Ugi	Producto de eliminación	Rendimiento
 <p>(4p)</p>	 <p>(4)</p>	30 %
 <p>(5p)</p>	 <p>(5)</p>	50 %

Tabla 4.1 Resultados de las reacción de eliminación para los aductos (4p) y (5p)

Ambos productos de eliminación fueron caracterizados completamente. En EMAR ambos presentaron un valor de ión molecular correspondiente al esperado y que es consistente con la pérdida del grupo benzoato por parte de los materiales de partida (4p) y (5p).

Por otro lado, en RMN ambos productos presentan un espectro muy similar. A modo de ejemplo se discutirá el espectro del producto (4). Lo primero que se nota en el espectro del aducto (4) es que las señales son muy anchas. La anchura de las señales impide un análisis más completo, puesto que la determinación de las multiplicidades y las constantes de acoplamiento no es posible. (Figura 4.9).

Una posible explicación para este fenómeno es la existencia de formas estables de resonancia la presencia de numerosos puentes de hidrógeno. Un primer lugar, el fenómeno de resonancia se sugiere al conocer que la mejor forma de representar la estructura de una amida es mediante un híbrido de resonancia. Este híbrido implica una transferencia de los electrones del doble enlace del carbonilo al oxígeno, este átomo adquiere una carga parcial negativa y deja al carbono al que esta enlazado con una carga positiva. El par libre del nitrógeno ataca al carbono electrófilo formando un doble enlace con el nitrógeno y dejando la carga positiva sobre este último átomo (Figura 4.9). Otra alternativa es que la molécula en disolución tenga distintas conformaciones, dichas conformaciones deben encontrarse en un equilibrio de intercambio rápido a temperatura ambiente.

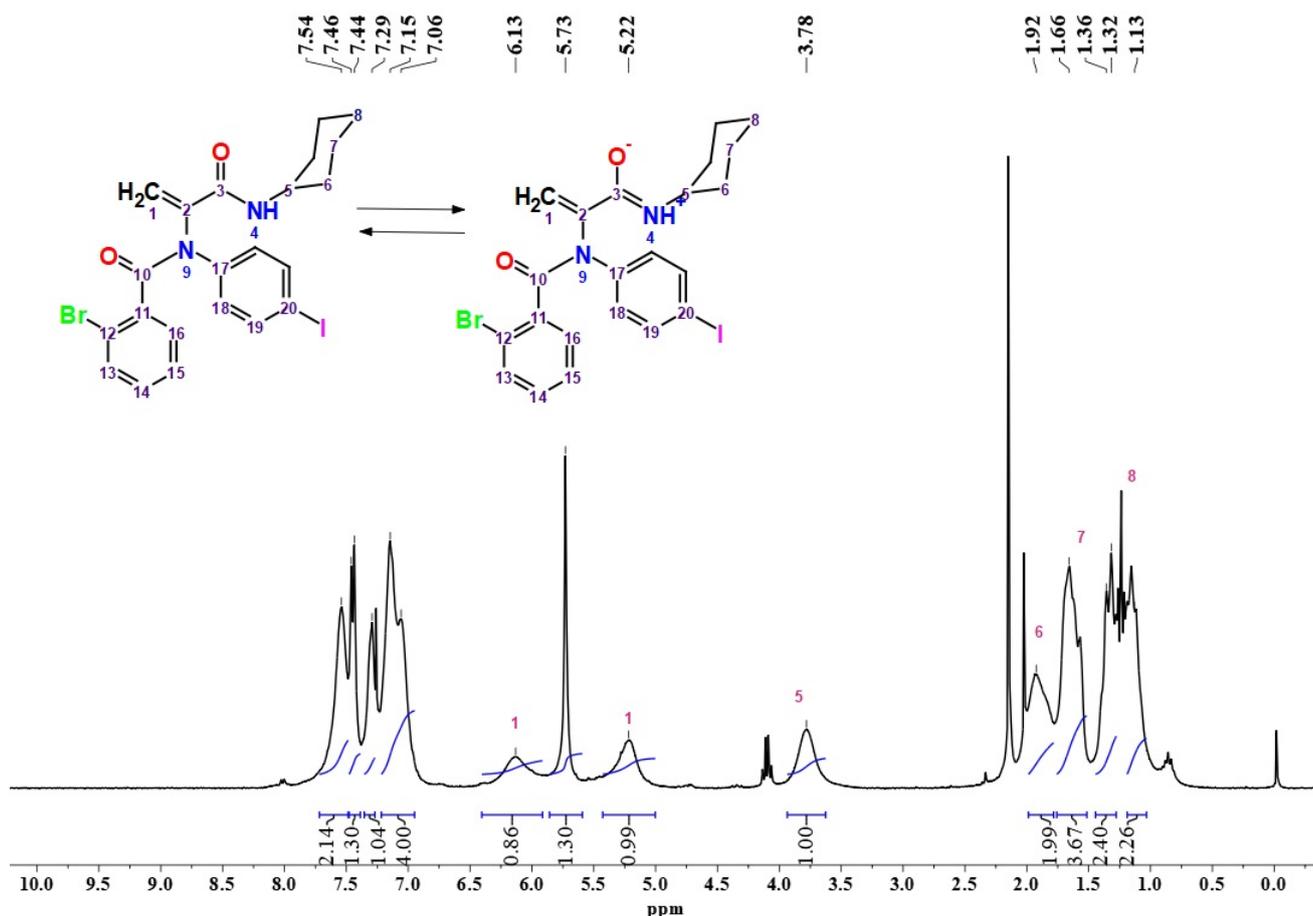


Figura 4.9) Espectro de ^1H para el compuesto (**4**) en CDCl_3 , 400 MHz

Sin embargo, cabe resaltar que se aprecian tres señales entre 5.00 y 6.50 ppm. Dichas señales no aparecen en los espectros de los precursores y son atribuidas a los hidrógenos geminales del doble enlace, formado por la eliminación, ya que se ubican en la zona típica para los protones de olefina.

Para ^{13}C , hay dos señales en la zona de carbonilos que coinciden con lo esperado en esta molécula. Una señal ancha en 115 ppm, probablemente por el mismo fenómeno explicado anteriormente, correspondiente al carbono terminal del doble enlace. Finalmente las señales de carbono unido al yodo por 90 ppm y la del metino del ciclohexil en 49 ppm.

Con todos los aductos preparados y caracterizados, el paso siguiente para cumplir con los objetivos planteados consistió en realizar el acoplamiento cruzado de Sonogashira entre cada uno de los aductos y el 1,4-dietinibenceno para formar los rotores.

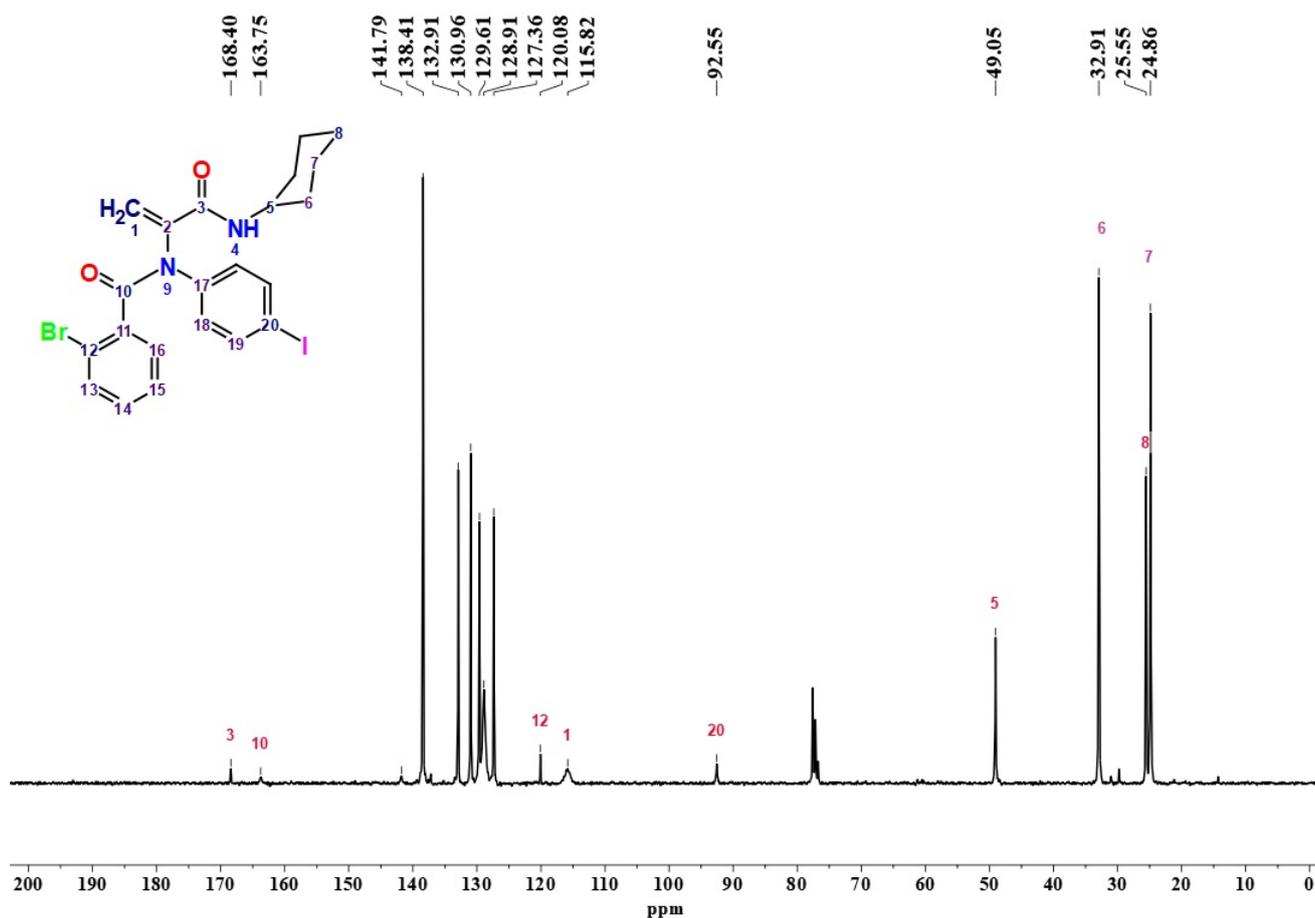
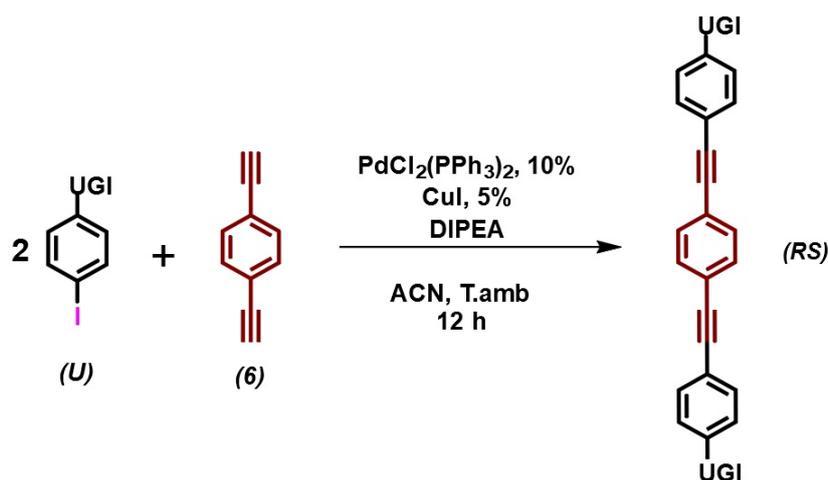


Figura 4.10) Espectro de ^{13}C en CDCl_3 a 75 MHz del producto (4)

4.3. Síntesis de los rotores moleculares mediante la reacción de Sonogashira

El paso siguiente en la construcción de los rotores fue una reacción bastante estudiada y conocida, el acoplamiento cruzado de Sonogashira. La reacción ha sido ampliamente utilizada en otros trabajos similares, por lo que no hubo una gran modificación en las condiciones descritas.³⁰ El enfoque se centra en la capacidad de crear, rotores moleculares tipo eje-rueda utilizando aductos de Ugi sintetizados y un grupo rotador bajo las condiciones mostradas en el (Esquema 4.6)

El aducto (1) fue el primero en ser sometido al acoplamiento con el centro rotador, colocando dos equivalentes de este por uno del 1,4-dietinilbenceno. La reacción fue monitoreada con CCF donde desde las dos horas se observó la aparición de un producto al eluir la placa con una mezcla 7:3 hexano/acetato de etilo. Las placas obtenidas después de las 12 horas no mostraban presencia del rotador, pero aún había aducto.



Esquema 4.6) Condiciones de la reacción de Sonogashira para sintetizar los rotores.

Por lo anterior, los rendimientos resultaron bajos (12 %). Con intención de mejorar el rendimiento se aumentó el número de equivalentes del dietinilbenceno. Se cambió la fuente de paladio y la base, pero estos cambios no incrementaron significativamente el rendimiento. Las mejores condiciones son las expuestas en el Esquema 4.6 y una razón de este bajo rendimiento se adjudica a los acoplamientos de Glaser (alquino-alquino) por alguna filtración de oxígeno en el matraz.

Volviendo al producto obtenido, este presentó emisión sobre la placa cromatográfica bajo la lámpara de UV de onda larga, este comportamiento interesante condujo a la separación del producto mediante columna. Al momento de purificar, las fracciones puras también se observaron bajo la luz UV y de igual forma había emisión en la disolución (Figura 4.11). Las reacciones de los aductos **(2)** y **(3)** se realizaron bajo las mismas condiciones con rendimientos menos satisfactorios pero con la presencia de un producto emisivo (Tabla 4.2). Los rotores obtenidos fueron totalmente caracterizados, en esta parte de la discusión, puede remarcarse el hecho de que la técnica EMAR nos proporciona una evidencia contundente acerca de la naturaleza de los productos obtenidos gracias a la presencia de dos átomos de bromo. Para **(R1)** el valor de la relación masa/carga para el ión molecular fue de 1157.3038.

A su vez, en los espectros de IR de los rotores las señales que se observan son similares con las de sus aductos precursores. Este parecido se debe a que de manera general, la estructura de los aductos permanece; el acoplamiento de Sonogashira solo sustituyó el enlace con el átomo de yodo por un enlace con un alquino. De acuerdo con lo anterior, el espectro de los rotores presentan prácticamente las mismas bandas de los grupos funcionales de



Figura 4.11) Matraz con el producto (**R1**) en DCM bajo lámpara de UV de 254 nm

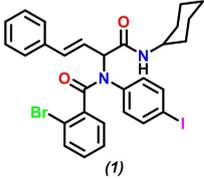
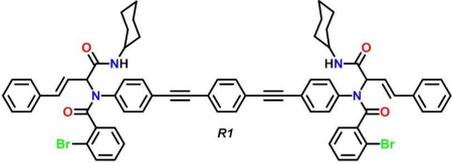
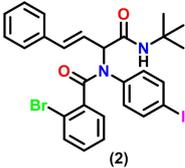
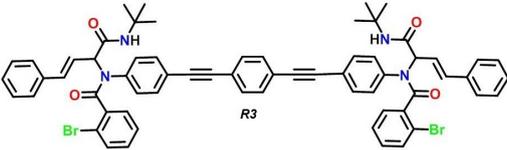
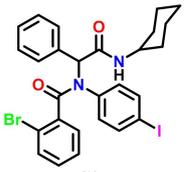
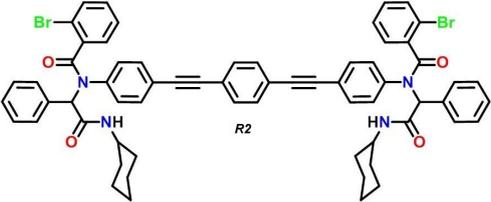
Ugi	Producto de acoplamiento	Rendimiento
 <p>(1)</p>	 <p>R1</p>	40 %
 <p>(2)</p>	 <p>R3</p>	28 %
 <p>(3)</p>	 <p>R2</p>	8 %

Tabla 4.2) Resultados del acoplamiento cruzado de Sonogashira para los primeros tres aductos

los aductos, si bien es cierto que se incluyen alquinos en la estructura, las bandas de estos pueden suprimirse debido a que están en una posición central, por lo que puede aparecer una banda muy débil. Esto se observó para los compuestos (**R1**), (**R2**) y (**R3**).

Algo semejante sucedió con RMN, los espectros de reactivos y productos son parecidos entre sí. A modo de ejemplo se discute el caso del compuesto (**R1**), para ^1H en el rotor final solo se esperaría una señal nueva; la correspondiente a los hidrógenos del fenilo central. Sin embargo, esta señal se apreciaría en la zona de los aromáticos, pero el aducto cuenta con tres anillos aromáticos que saturan la zona con señales y no es posible distinguir que alguna señal corresponda al fenilo central por el traslape severo que existen en esa región (Figura 4.12).

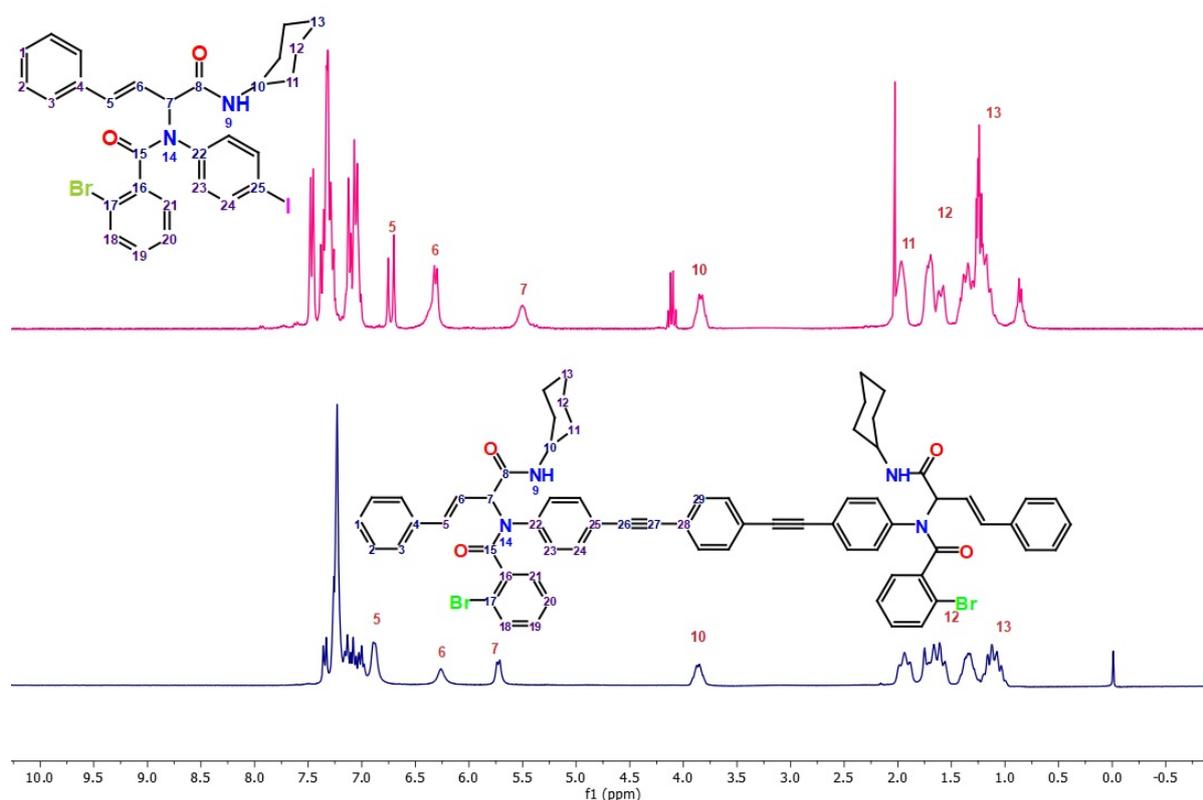


Figura 4.12) Comparación del espectro de ^1H del rotor (**R1**) con el de su aducto precursor (**1**) ambos en CDCl_3 a 400 MHz y 300 MHz respectivamente.

Una diferencia en los espectros de ^1H para este rotor y su aducto que indica que se trata de moléculas diferentes son las integrales, por ejemplo en la zona aromática. La suma de las integrales de las distintas señales en esta zona es de 30, muy cercano a los 31 hidrógenos en los anillos aromáticos en el rotor. Para los mismos hidrógenos existe un leve desplazamiento hacia campo más bajo, por ejemplo, el hidrógeno donde se ubica el centro estereogénico se ubica en 5.50 ppm para el aducto, mientras que para el rotor esta hidrógeno aparece en 5.73 ppm. Sin embargo, se requieren experimentos bidimensionales para completar la asignación de los espectros algunos serían HSQC y HMBC.

En contraste con lo anterior, RMN de ^{13}C resultó ser de mucho mayor utilidad al momento de diferenciar los rotadores de sus respectivos aductos. En primer lugar, la inclusión del centro rotador aporta cuatro carbonos magnéticamente diferentes, lo que se traduce en el aumento de señales en el espectro. Otra diferencia es la aparición de dos señales aproximadamente en 90 ppm, correspondientes a los carbonos del alquino y por último hay que notar que los δ de los carbonos también cambiaron en el rotor respecto a su aducto (Figura 4.13). Los rotadores restantes (**R2**) y (**R3**) presentaron señales similares.

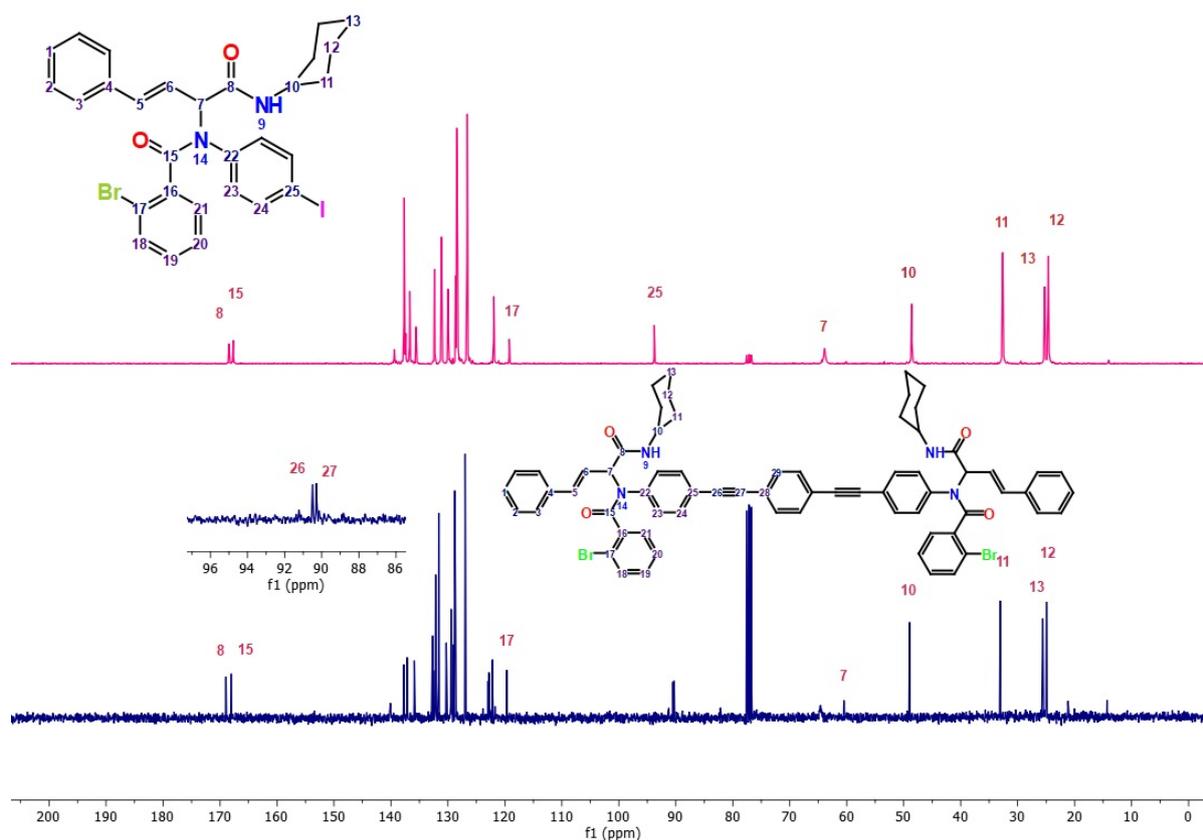
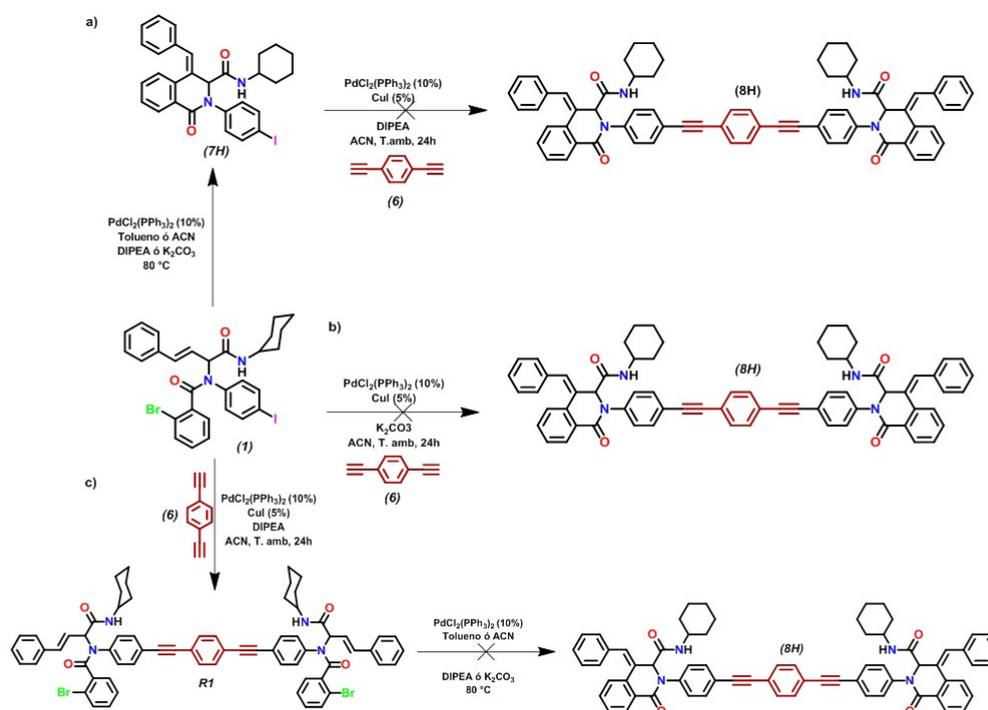


Figura 4.13) Comparación de los espectros de ^{13}C del rotor (**R1**) con el de su aducto precursor (**1**) ambos en CDCl_3 a 100 MHz

Por otro lado, los aductos provenientes de la eliminación (**4** y **5**) también fueron sometidos a la reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira, no obstante sus respectivos rotadores no fueron obtenidos. Al monitorearlos con CCF se observaba la desaparición del 1,4-dietinilbenceno con cierta permanencia del aducto, pero sin algún indicio de un producto.

De manera adicional, se exploró la posibilidad de hacer una post-ciclación mediante una acoplamiento de Heck gracias a que la estructura de los aductos contiene un átomo de bromo y un doble enlace. Se planteó una hipótesis adicional en la que la reacción de Heck

disminuyera los grados de libertad y aumentara la conjugación de los estatores, logrando así tener un rotor más rígido. Se decidió explorar esta posibilidad en tres rutas que se describen a continuación (Esquema 4.7).



Esquema 4.7) Rutas a), b) y c) planteadas para realizar la postciclación con la reacción de Heck.

En la ruta **a)**, el aducto **(1)** se colocó bajo las condiciones de la reacción de Heck para obtener **7H** para después hacer el acoplamiento de Sonogashira y conseguir **8H**, la reacción se monitoreó con CCF la cuál no mostro ningún avance ni aparición de algún producto. La ruta **b)** consistió en colocar dentro del mismo matraz los reactivos para realizar tanto el acoplamiento cruzado de Sonogashira como el de Heck, controlando la secuencia de reacciones por temperatura, el seguimiento por CCF tampoco mostró avance alguno después de una semana. Por último, para la ruta **c)** se comenzó realizando el acoplamiento cruzado de Sonogashira con el 1,4-dietinilbenceno, obteniendo el compuesto **R1** para someterlo a las condiciones de la reacción de Heck, a pesar de que el seguimiento con CCF mostró un posible producto, aún permanecía gran cantidad de precursor y en el proceso de purificación no se pudieron separar estas dos sustancias. Con estos resultados se decidió no continuar explorando una posible post-ciclación.

4.4. Experimentos de emisión inducida por agregación (AIE)

Los rotores de Ugi sintetizados **R1** y **R3** son fluorescentes en disolución, debido a su núcleo de p-dietinilfenileno conjugado, como lo demuestran los experimentos fotofísicos realizados en THF (1×10^{-6} M). Otro de los parámetros obtenidos fue el rendimiento cuántico (Φ), que se define como la relación de un número de eventos definidos que ocurren por fotón absorbido.

En caso de fluorescencia el evento bien definido es la emisión de un fotón, así que en este caso Φ es el número de fotones emitidos por fotón absorbido. Un valor mayor indica que la molécula emite más fotones con respecto a otra con un valor menor. El rendimiento cuántico puede tomar valores entre 0 y 1, que corresponde a un fotón emitido por cada fotón absorbido.

Para evaluar si estos compuestos presentan el fenómeno AIE, se llevaron a cabo experimentos de agregación con la adición gradual de fracciones de agua a la disolución de THF. De forma notable, las pequeñas diferencias estructurales en los estatores causaron cambios significativos en su comportamiento bajo estas condiciones.

El rotor molecular **R1** mostró una emisión moderada (rendimiento cuántico $\Phi_f=0.18$) con un máximo a 393 nm en THF y un hombro ancho cercano a 425 nm. Tras la adición de agua, la fluorescencia aumentó significativamente hasta $f_w=60\%$, sin cambiar la forma del perfil. A $f_w=70\%$, se observaron cambios drásticos en la emisión, mostrando un nuevo máximo a 409 nm. Esto se asoció con la formación de agregados que causan cambios conformacionales en la estructura (Figura 4.14).

Por otro lado el rotor molecular **R3** mostró una emisión mayor que el rotor anterior (rendimiento cuántico $\Phi_f=0.38$) con un máximo a 413 nm en THF y un hombro cercano a 425 nm. Tras la adición de agua, la fluorescencia aumentó un poco hasta $f_w=30\%$ fracción a partir de la cuál la emisión disminuyó por lo que no se incluyen estas graficas en la Figura 4.15. Esto indica que este rotor no presenta un buen comportamiento en este protocolo de AIE.

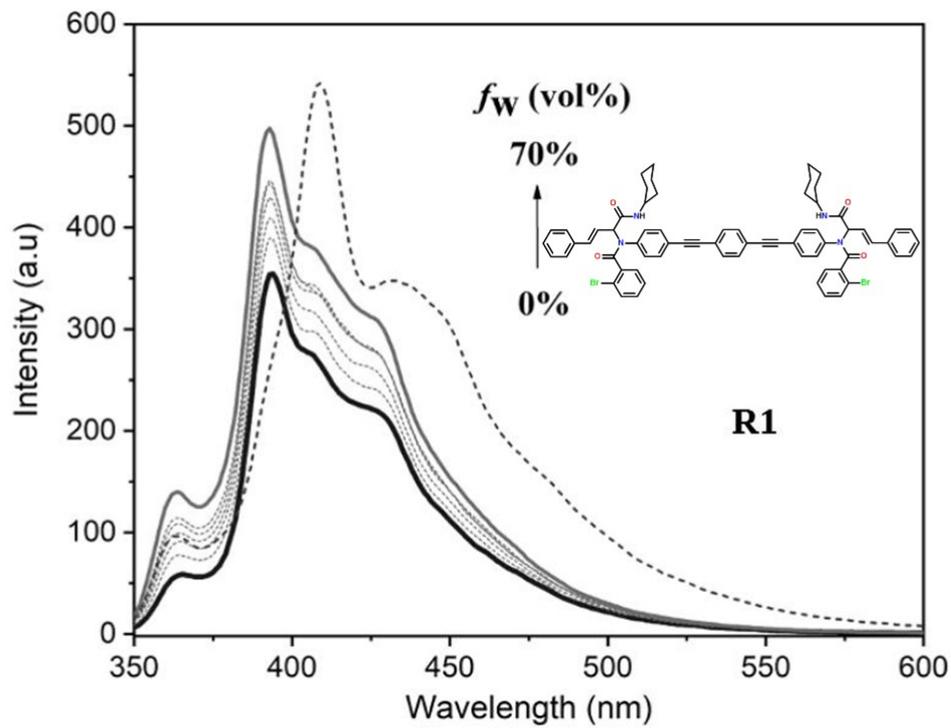


Figura 4.14) Gráfica de los experimentos de AIE para el rotor **R1**. La gráfica muestra la longitud de emisión contra la intensidad de la fluorescencia (unidades arbitrarias), para disoluciones del rotor en THF 1×10^{-6} M con distintas fracciones de agua (f_w). La gráfica muestra una emisión máxima en (f_w)=70 %

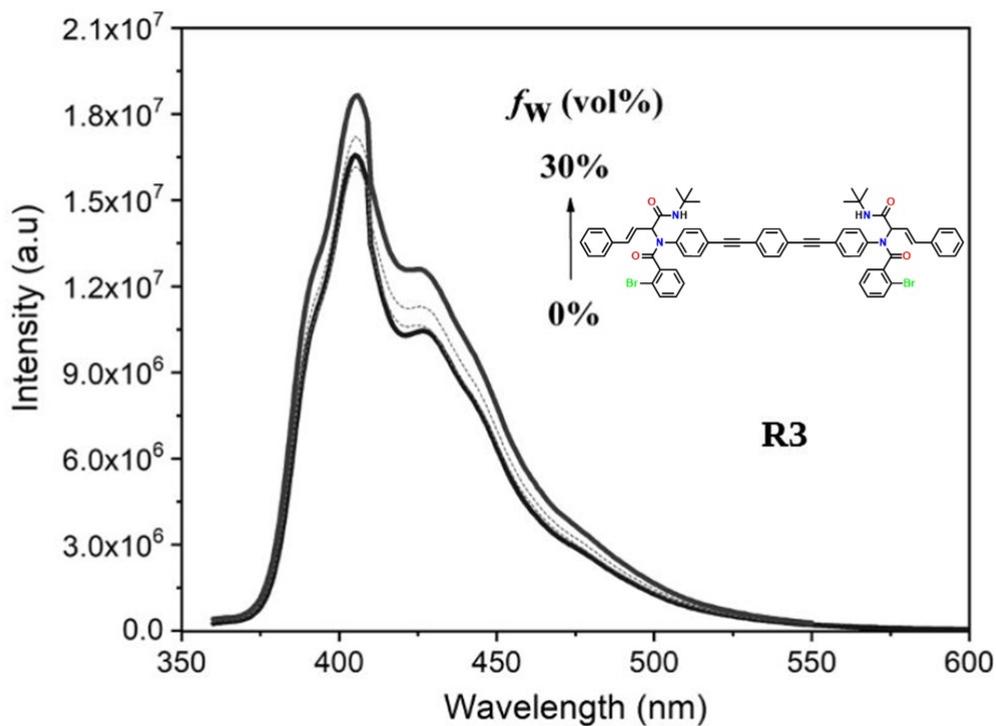


Figura 4.15) Gráfica de los experimentos de AIE para el rotor **R3**. La gráfica muestra la longitud de emisión contra la intensidad de la fluorescencia (unidades arbitrarias), para disoluciones del rotor en THF 1×10^{-6} M con distintas fracciones de agua (f_w). La gráfica muestra una emisión máxima en (f_w)=30 %

5. CONCLUSIONES

En el presente trabajo, fue posible acceder a una serie de tres rotores moleculares construidos con estatores tipo Ugi. Las tres presentaron propiedades de emisión (fluorescencia) en disolución.

De acuerdo con los objetivos planteados y a los resultados presentados en este trabajo podemos concluir lo siguiente:

- * La secuencia U-4CR/Sonogashira permitió acceder a una serie de nuevos estatores y rotores moleculares empleando procedimientos relativamente sencillos y con materias primas comercialmente disponibles.
- * La capacidad de cambiar los materiales de partida de la U-4CR abrió la posibilidad de obtener tres productos ((**1**), (**2**), (**3**)) con estructuras distintas a partir de unos cuantos precursores.
- * Aprovechando la variabilidad estructural de la reacción U-4CR se llevaron a cabo funcionalizaciones sobre los intermediarios (**4p**) y (**5p**) para aumentar la diversidad estructural de los estatores y obtener los productos (**4**) y (**5**).
- * Los rotores (**R1**), (**R2**), y (**R3**) presentaron propiedades emisivas en disolución. Los estudios bajo protocolos de AIE de (**R1**) y (**R3**) demostraron que existe un aumento en su fluorescencia a distintos porcentajes de f_w . Es posible que este aumento en la emisión este asociado a la restricción del movimiento intramolecular por la formación de agregados, aunque más estudios son requeridos para confirmar esta hipótesis.

6. SECCIÓN EXPERIMENTAL

6.1. Materiales y métodos

Los reactivos utilizados fueron proporcionados por la compañía Sigma-Aldrich™ y fueron utilizados sin previa purificación. El avance de las reacciones fue monitoreado por cromatografía de capa fina (TLC), usando placas de aluminio recubiertas de sílica gel que contenía indicador fluorescente (60 GF₂₅₄-Merck) y una lámpara de luz UV (254 y 365 nm). Como revelador auxiliar se utilizó vainillina.

La purificación de los productos se realizó mediante columna cromatográfica usando sílica gel (malla 230-400, poro promedio de 60 Å) como fase estacionaria, mientras que la fase móvil consistió en mezclas de disolventes (hexano/acetato de etilo). El hexano fue previamente filtrado en una columna con sílica gel (malla 70-230).

6.2. Caracterización

Los puntos de fusión de los productos se determinaron con un equipo Fisher-Johns y no se corrigieron posteriormente. Por otro lado, los espectros de infrarrojo se obtuvieron con un espectrómetro FT-IR Bruker Tensor-27, equipado con adaptador para ATR con punta de diamante. Todos los experimentos se llevaron a cabo a 25 °C y en una región comprendida entre 4000 y 300 cm⁻¹.

Los experimentos de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H y ¹³C fueron realizados en los equipos Jeol Eclipse y Bruker Fourier de 300 MHz y 400 MHz respectivamente. Se utilizó CDCl₃ como disolvente para las muestras. Los desplazamientos químicos (δ) son reportados en unidades de partes por millón (ppm) respecto a la señal residual del CDCl₃. Las constantes de acoplamiento (J) son expresadas en Hertz (Hz).

Los espectros de masas baja resolución se obtuvieron con el espectrómetro de masas Jeol The Accu JMS-T100LC mediante la técnica de Análisis Directo en Tiempo Real (DART). Como estándar interno se utilizó polietilenglicol 400 (PEG-600).

Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron con el espectrómetro de masas

JEOL The MStation JMS-700 mediante la técnica de bombardeo de átomos rápidos (FAB por sus siglas en inglés) usando alcohol 3-nitrobencílico (NBA) como matriz en el modo de ion positivo, operado en un voltaje de aceleración de 10 kV usando átomos de Xenon a 6 keV.

6.3. Procedimientos generales de síntesis

6.3.1. Procedimiento general para la síntesis de aductos de Ugi

En un matraz de bola de 50 mL se colocó la 4-yodoanilina y la cantidad de correspondiente del aldehído (*trans*-cinamaldehído ó 2-oxoetilbenzoato). En seguida se agregaron 10 mL de metanol (MeOH) como disolvente, iniciando la agitación con la barra magnética a temperatura ambiente, por último el sistema se cerró y se colocó un globo con nitrógeno. Quince minutos después el sistema se abrió para agregar el ácido 2-bromobenzoico, el sistema se volvió a cerrar y nuevamente se dejaron transcurrir quince minutos tras los cuáles se inyectó el isonitrilo (ciclohexilisonitrilo ó *tert*-butilisonitrilo). La reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente por 12 h. El proceso de purificación varió según el producto, siendo la columna cromatográfica y la filtración al vacío los adecuados para todos los aductos formados.

6.3.2. Procedimiento general la eliminación por catálisis básica

En un matraz de 20 mL de dos bocas se colocó el aducto de Ugi correspondiente seguido de 2.1 mL de disolución de KOH 50 % m/v. Después se añadieron 10 mL de tolueno y yoduro de tetrabutilamonio (Bu_4IN). El sistema se cerró y se colocó un globo con nitrógeno ya se inició la agitación con la barra magnética. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 20 h, al finalizar se realizó una extracción líquido-líquido con $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$ (3×15 mL), las fases orgánicas se juntaron y se secaron con Na_2SO_4 anhidro para posteriormente evaporar el disolvente e impregar la mezcla con sílica gel para realizar una columna cromatográfica.

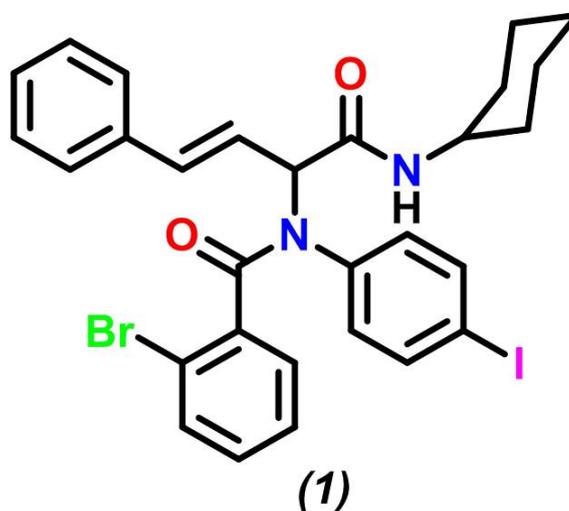
6.3.3. Procedimiento general para la síntesis de rotores moleculares

En un matraz bola de 20 mL de dos bocas se añadieron la cantidad correspondiente del aducto de Ugi junto con el catalizador ($\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$, 10 %), el co-catalizador de cobre (CuI, 5 %) y el 1,4-dietilpiperidino. Posteriormente se agregaron 3 mL de acetonitrilo (ACN) como disolvente; el sistema se cerró y se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Eliminados los gases, se comenzó con la agitación y 15 minutos después se agregó 1 mL de diisopropiletilanilina (DIPEA) para dejar la reacción con agitación a temperatura ambiente

durante 18 horas.

Cuando la reacción concluyó, se realizó una extracción líquido- líquido con disolución saturada de NH_4Cl agregando 10 mL y después realizando adiciones de diclorometano (DCM, 3×5 mL). Las fases orgánicas se juntaron y secaron con Na_2SO_4 anhidro, el disolvente se redujo y se agregó sílica gel para preparar una columna cromatográfica para la purificación. La fase móvil consistió en mezclas de hexano/acetato de etilo.

6.4. Síntesis de los aductos de Ugi



(E)-2-bromo-N-(1-(ciclohexilamino)-1-oxo-4-fenilbut-3-en-2-il)-N-(4-yodofenil)benzamida

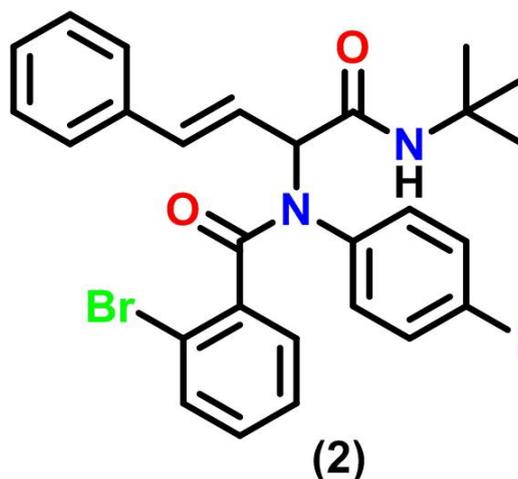
El compuesto **1** se obtuvo utilizando el *Procedimiento general 1.3.1*. Los reactivos y las cantidades utilizadas son las siguientes: 0.3013 g de 4-yodoanilina (1.38mmol, 1 eq), 0.17 mL de *trans*-cinamaldehido (1.35 mmol, 1 eq), 0.3065 g de ácido 2-bromobenzoico (1.52 mmol, 1 eq) y 0.17 mL de ciclohexilisonitrilo (1.38 mmol, 1 eq). El producto se purificó mediante una columna cromatográfica, la proporción de la mezcla de disolventes de las fracciones puras fue 80:20 hexano/acetato de etilo. El sólido obtenido final era de color amarillo paja (0.5938 g, 68.3 %, p.f 100–103 °C).

IR (ATR, cm^{-1}): 3327, 3057, 2929, 2852, 1656, 1484, 1250, 469

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.47 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.38–7.29 (m, 6H), 7.13 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.07–7.01 (m, 3H), 6.70 (d, 1H, $J=15$ Hz), 6.32 (d, 1H, $J=6$ Hz), 5.50 (s, 1H), 3.89–3.81 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.70–1.57 (m, 3H), 1.41–1.29 (m, 3H), 1.23–1.14(m, 3H), 0.86 (m, 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 168.4, 167.6, 139.4, 137.6, 137.4, 136.6, 135.5, 132.3, 131.1, 129.9, 128.6, 128.4, 126.6, 121.9, 119.2, 93.7, 63.8, 48.6, 32.6, 25.2, 24.6

EMAR (DART): m/z $[\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{BrIN}_2\text{O}_2]^+$, calculado 643.04571, encontrado 643.04794 | $\Delta(m/z)$ | (ppm):2.23



(E)-2-bromo-N-(1-(tert-butylamino)-1-oxo-4-fenilbut-3-en-2-il)-N-(4-yodofenil)benzamida

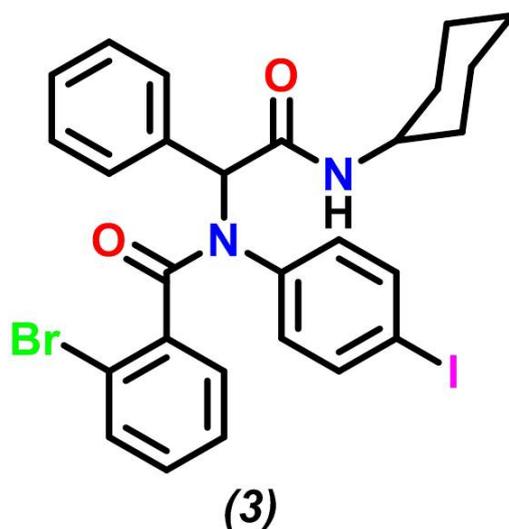
Este producto fue sintetizado siguiendo con el *Procedimiento general 1.3.1* para la formación de aductos de Ugi. Los precursores y cantidades utilizadas son las siguientes: 0.6596 g de 4-yodoanilina (3.01 mmol, 1 eq), 0.4 mL de *trans*-cinamaldehído (3.06, 1 eq), 0.608 g de ácido 2-bromobenzoico (3.03 mmol, 1 eq) y 0.34 mL de *tert*-butilisonitrilo (3.00 mmol, 1 eq). El producto se obtuvo después de 18 horas de reacción, posteriormente se redujo el disolvente y la mezcla se impregnó en silica gel para preparar una columna cromatográfica. El compuesto fue extraído con una mezcla de hexano/acetato de etilo (80:20). Después de eliminar el disolvente el producto resultó en un sólido de color blanco (1.4692 g, 78.6 %, p.f 161-165 °C).

IR (ATR, cm^{-1}): 3368, 3054, 2924, 1678, 1640, 1482, 1322, 737

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.49 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J=6$ Hz) 7.34–7.27 (m, 5H), 7.13 (d, 2H, $J=6$ Hz), 7.08–7.01 (m, 3H), 6.68 (d, 1H, $J=18$ Hz), 6.31 (s, 1H), 5.45 (d, 1H, $J=6$ Hz), 1.42 (s, 9H)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 168.9, 168.1, 139.7, 138.1, 137.6, 137.1, 135.9, 132.8, 131.3, 130.3, 128.9, 128.8, 128.6, 126.9, 122.2, 119.6, 93.9, 64.8, 51.8, 28.8

EMAR (DART): m/z [$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{BrIN}_2\text{O}_2$] $^+$, calculado 617.03006, encontrado 617.03055 | $\Delta(m/z)$ | (ppm):0.80



2-bromo-N-(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-feniletil)-N-(4-yodofenil)benzamida

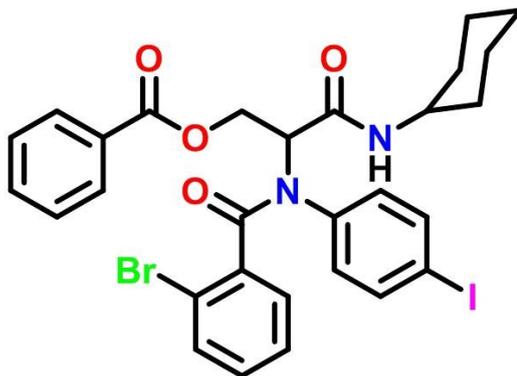
El compuesto **(3)** se sintetizó siguiendo el *Procedimiento general 1.3.1* para la preparación de aductos de Ugi. Los reactivos y las cantidades utilizadas son las siguientes: 0.3095 g de 4-yodoanilina (1.41 mmol, 1 eq), 0.13 mL de benzaldehído (1.29 mmol, 1 eq), 0.2727 g de ácido 2-bromobenzoico (1.36 mmol, 1 eq) y 0.17 mL de ciclohexilisonitrilo (1.38 mmol, 1 eq). En el caso de este producto, la purificación consistió en una filtración directa de la mezcla de reacción al vacío, puesto que dentro del matraz se había formado un sólido. El sólido depositado en el papel filtro se lavó con hexano, y pesado. Este sólido resultó ser el producto y fue de color blanco, el cual fue caracterizado en las técnicas mencionadas en dicha sección (0.2209 g, 28 %, p.f 222-225 °C).

IR (ATR, cm^{-1}): 3268, 3061, 2924, 2851, 1651, 1352, 1254, 729

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (d, 1H, $J=9$ Hz), 7.23 (s, 7H), 7.16–6.98 (m, 4H), 6.90 (d, 2H, $J=9$ Hz), 6.26 (s, 1H), 5.71 (d, 1H, $J=6$ Hz), 3.96–3.80 (s, 1H), 1.94 (t, 2H, $J=15$ Hz), 1.75–1.56 (m, 4H), 1.41–1.24 (m, 2H), 1.20–1.00 (m, 3H)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 169.1, 168.1, 138.1, 137.4, 134.1, 132.6, 132.2, 130.4, 130.1, 129.0, 128.8, 128.7, 126.9, 119.4, 93.7, 49.0, 32.9, 25.5, 24.9, 24.8

EMAR (DART): m/z $[\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{BrIN}_2\text{O}_2]^+$, calculado 617.03006, encontrado 617.02869 | $\Delta(m/z)$ | (ppm): -2.22



(4p)

2-(2-bromo-N-(4-yodofenil)benzamido)-3-(ciclohexilamino)-3-oxopropil benzoato

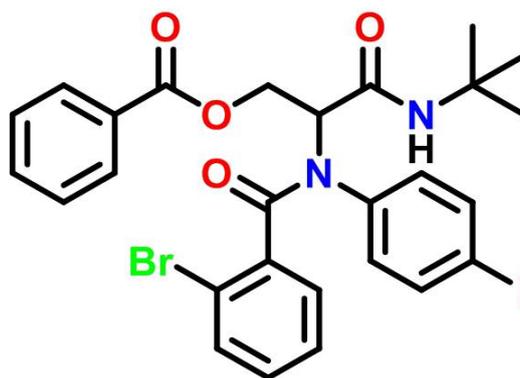
El compuesto (**4p**) se sintetizó siguiendo el *Procedimiento 1.3.1* para la de aductos de Ugi. Los reactivos y sus cantidades son las siguientes: 0.5993 g de 4-yodoanilina (2.77 mmol, 1 eq), 0.5001 g de 2-oxoetilbenzoato (3.33 mmol, 1 eq), 0.5563 g de ácido 2-bromobenzoico (2.78 mmol, 1 eq) y 0.33 mL de ciclohexilisonitrilo (2.65 mmol, 1 eq). El producto se purificó filtrándolo al vacío puesto que en la mezcla de reacción apareció un sólido insoluble, este sólido se lavo con hexano después de ser filtrado, enseguida se procedio a realizar la caracterización mencionada en la parte de materiales y métodos (0.5511 g, 29 %, p.f 190-193 °C).

IR (ATR, cm^{-1}): 3271, 3065, 2930, 2850, 1720, 1673, 1633, 1220, 711

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (d, 2H, $J=6$ Hz), 7.60 (t, 1H, $J=6$ Hz), 7.48–7.45 (m, 4H), 7.36 (d, 1H, $J=6$ Hz), 7.14–7.04 (m, 2H), 6.99 (d, 2H, $J=6$ Hz), 6.73 (d, 1H, $J=6$ Hz), 5.71–5.66 (c, 1H, $J=6$ Hz, 3 Hz), 4.77–4.73 (dd, 1H, $J=6$ Hz, 3Hz), 4.39–4.33 (dd, 1H, $J=9$ Hz, 3 Hz), 3.91–3.82 (m, 1H), 1.98 (t, 2H, $J=12$ Hz), 1.77–1.73 (m, 2H), 1.65–1.60 (m, 1H), 1.46–1.14 (m, 5H)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.2, 167.0, 165.9, 138.3, 137.6, 133.5, 132.8, 131.0, 130.5, 129.8, 128.6, 128.6, 127.1, 119.3, 94.6, 61.2, 58.1, 33.2, 33.0, 25.5, 24.9

EMAR (DART): m/z $[\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{BrIN}_2\text{O}_4]^+1$, calculado 675.03554, encontrado 675.63534 | $\Delta(m/z)$ | (ppm):-0.20

**(5p)**

2-(2-bromo-N-(4-yodofenil)benzamido)-3-(tert-butilamino)-3-oxopropil benzoato

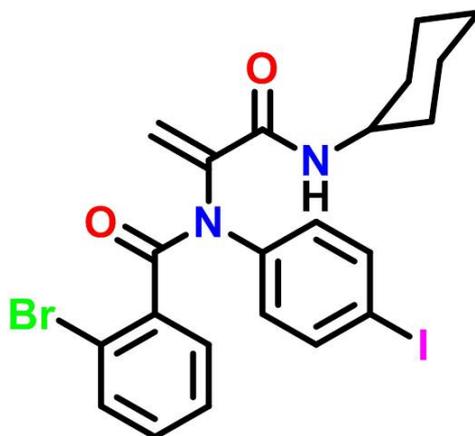
El compuesto **(5p)** se obtuvo utilizando el *Procedimiento 1.3.1* para la síntesis de aductos de Ugi. Las cantidades utilizadas son las siguientes: 1.4937 g de 4-yodoanilina (6.82 mmol, 1 eq), 0.9784 g de 2-oxoetilbenzoato (6.52 mmol, 1 eq), 1.3113 g de ácido 2-bromobenzoico (6.52 mmol, 1 eq) y 0.74 mL de *tert*-butilisonitrilo (6.54 mmol, 1 eq). El producto apareció en forma de precipitado en el matraz de reacción y se purificó realizando una filtración al vacío y después realizando lavados del sólido con hexano. El sólido resultante era color marrón (3.2664 g, 77.2%, p.f 197-199 °C).

IR (ATR, cm^{-1}): 3278, 3061, 2964, 1723, 1673, 1634, 1271, 1220, 711

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (d, 2H, $J=6$ Hz), 7.60 (t, 1H, $J=6$ Hz), 7.46 (dd, 4H, $J=3$ Hz), 7.36 (d, 1H, $J=9$ Hz), 7.16–7.04 (m, 2H), 6.99 (d, 2H, $J=6$ Hz), 6.69 (s, 1H), 5.63 (c, 1H, $J=3$ Hz), 4.72 (dd, 1H, $J=6$ Hz), 4.29 (dd, 1H, $J=3$ Hz, 6 Hz), 1.43 (s, 9H)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 170.2, 167.2, 165.8, 138.3, 137.5, 133.4, 132.9, 131.0, 130.6, 129.7, 128.6, 128.5, 127.1, 119.4, 94.6, 61.2, 58.5, 51.9, 28.9

EMAR (DART): m/z [$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{BrIN}_2\text{O}_4$] $^+$, calculado 649.01989, encontrado 649.02095 | $\Delta(m/z)$ | (ppm):1.60



(4)

2-bromo-N-(3-(ciclohexilamino)-3-oxoprop-1-en-2-il)-N-(4-yodofenil)benzamida

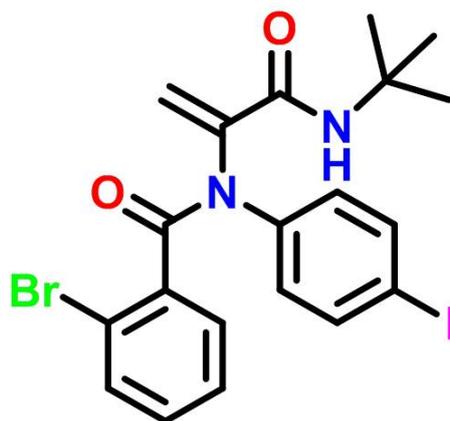
El compuesto (4) fue sintetizado siguiendo el *Procedimiento general 1.3.2* para la eliminación del grupo benzoato por catálisis básica. Las cantidades utilizadas son las siguientes: 0.4985 g del compuesto (4p) preparado previamente (0.74 mmol, 1 eq), 2.1 mL de disolución de KOH al 50 % m/v y 0,084 g de Bu₄IN (0.23 mmol, 0.3 eq). Concluido el tiempo de reacción, se realizó una extracción líquido-líquido (H₂O/DCM, se colectaron las fases orgánicas y se impregnó con silica gel para preparar una columna cromatográfica y purificar el producto. El producto puro se obtuvo con la mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo 75:25. El producto resultó en un sólido de color blanco (0.1255 g, 30 %, p.f 165-167 °C).

IR (ATR, cm⁻¹): 3360, 2926, 2852, 1656, 1614, 1523, 1348, 765

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.88-6.83 (m, 8H), 6.15 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.24 (1H), 3.80 (s, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.01-1.50 (m, 5H), 1.47-1.01 (m, 5H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 170.25, 167.23, 165.89, 138.35, 137.58, 133.49, 132.91, 131.09, 130.60, 129.78, 128.69, 128.59, 127.14, 119.42, 94.66, 61.21, 58.56, 51.92, 28.90

EMAR (DART): *m/z* [C₂₂H₂₂BrIN₂O₂]⁺, calculado 552.99876, encontrado 552.99830 | Δ(*m/z*) | (ppm): -0.83



(5)

2-bromo-N-(3-(tert-butylamino)-3-oxoprop-1-en-2-yl)-N-(4-iodofenil)benzamida

El producto (5) fue sintetizado utilizando el *Procedimiento 1.3.2* para eliminar el grupo benzoato por medio de catálisis básica. Los reactivos y cantidades utilizadas son las siguientes: 0.5102 g del aducto (5p) preparado previamente (0.9 mmol, 1 eq), 2 mL de disolución de KOH al 50 % m/v y 0,076 g de Bu₄IN (0.19 mmol, 0.3 eq). Concluido el tiempo de reacción, se realizó una extracción líquido-líquido (H₂O/DCM, se colectaron las fases orgánicas y se impregnó con silica gel para preparar una columna cromatográfica y purificar el producto. El producto puro se obtuvo con la mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo 75:25. El producto resultó en un sólido de color marrón (0.1932 g, 50 %, p.f 164-160 °C).

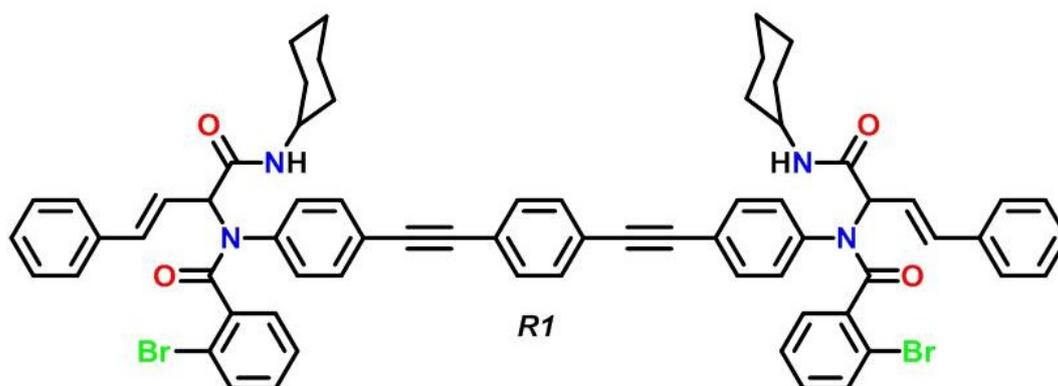
IR (ATR, cm⁻¹): 3268, 2950, 1678, 1632, 1351, 720

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.53–7.44 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.12–6.96 (m, 4H), 6.02 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 1.38 (s, 9H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.3, 164.2, 138.4, 138.3, 137.1, 132.9, 130.9, 129.7, 129.6, 129.0, 127.3, 120.2, 92.6, 51.9, 28.8

EMAR (DART): *m/z* [C₂₀H₂₀BrIN₂O₂]⁺, calculado 526.98311, encontrado 526.98275 | Δ(*m/z*) | (ppm): -0.35

6.5. Síntesis de los rotores moleculares por el acoplamiento cruzado de Sonogashira



El rotor **R1** fue sintetizado con el *Procedimiento general 1.3.3* para la obtención de rotores moleculares con el acoplamiento cruzado de Sonogashira. Los reactivos y cantidades utilizadas son: 0.6063 g del compuesto (**1**) (0.9424 mmol, 2 eq), 0.0968 g de 1,4 dietinilbenceno (0.7673 mmol, 1.5 eq), 0.0328 g de PdCl₂[PPh₃]₂ (0.0467 mmol, 10%), 1 mL de DIPEA y el CuI cuya cantidad no pudo ser pesada por ser muy pequeña y se agregó directamente de la espátula.

Al terminar la reacción se realizó una extracción líquido-líquido (Disolución NH₄ sat.)/DCM, colectando las fases orgánicas para reducir el disolvente e impregnar con silica gel para preparar una columna cromatográfica para purificar el producto. El compuesto fue separado con la mezcla de disolventes hexano/acetato de etilo 60:40, el disolvente se evaporó y se secó para obtener un sólido de color naranja que se caracterizó con las diferentes técnicas antes mencionadas (0.3608 g, 40%, p.f 148-151 °C)

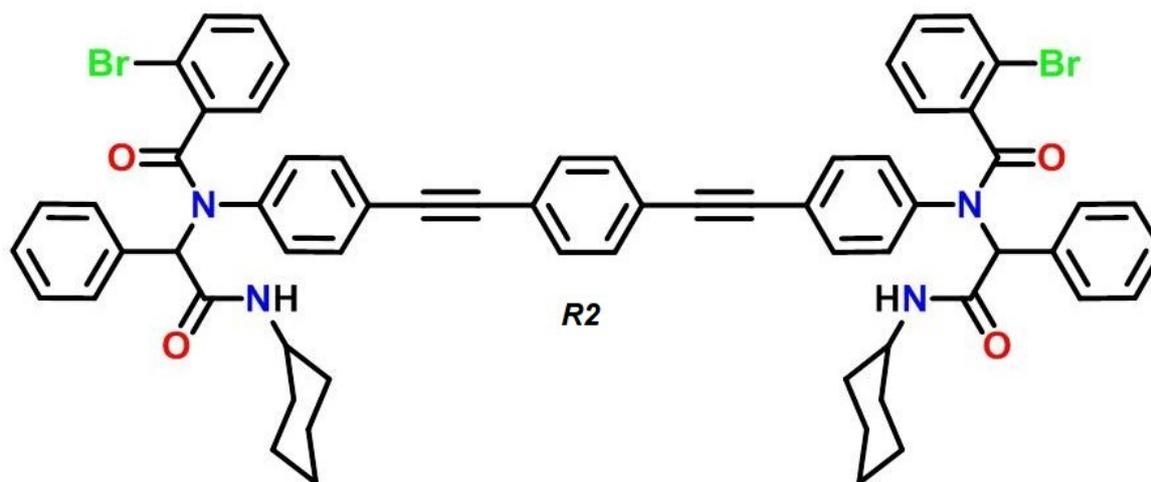
IR (ATR, cm⁻¹): 3517, 3347, 3159, 2928, 2864, 1659, 1626, 1454, 1068, 1030, 734

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.33 (d, 2H, *J*=9 Hz), 7.23 (s, 14H), 7.16–7.08 (m, 5H), 7.05–6.98 (m, 3H), 6.90 (s, 5H), 6.26 (s, 2H), 5.73 (d, 2H, *J*=3 Hz), 3.91–3.82 (m, 2H), 1.94 (t, 5H *J*= 12 Hz), 1.75–1.58 (m, 9H), 1.34 (m, 5H), 1.17–1.04 (m, 7H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.9, 168.0, 137.7, 137.1, 135.9, 132.6, 132.5, 132.1, 131.6, 130.2, 129.4, 129.0, 128.8, 128.6, 126.9, 122.9, 122.8, 122.1, 119.6, 90.4, 90.2, 60.4, 48.9,

33.1, 33.0, 25.5, 24.9, 24.9

EMAR (DART+): m/z $[\text{C}_{68}\text{H}_{60}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4]^+$, calculado 1157.3039, encontrado 1157.3038, $|\Delta m/z|$ (ppm):-0.1



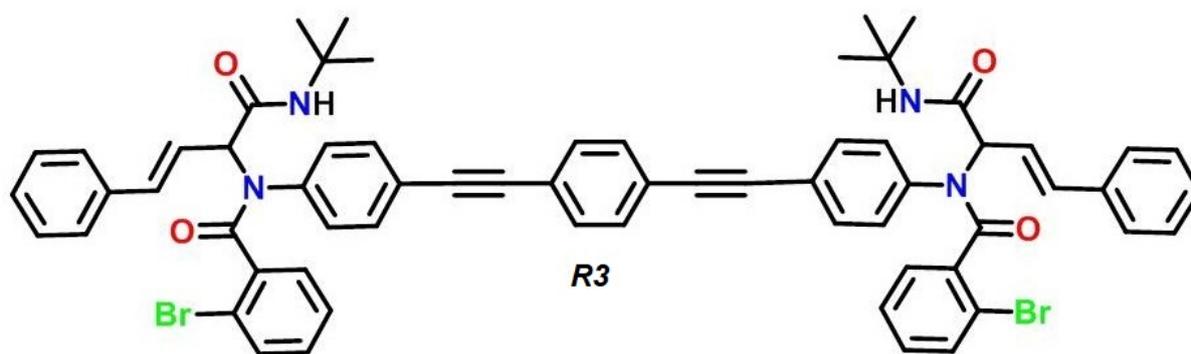
El producto (**R2**) fue sintetizado usando el *Procedimiento general 1.3.3* para la síntesis de rotores con el acoplamiento cruzado de Sonogashira. Las cantidades y reactivos utilizados son las siguientes: 0.1042 g del aducto (**3**) 80.17 mmol, 2 eq), 0.0165 g de 1,4-dietinilbenceno (0.13 mmol, 1.5 eq), 0.0051 g de PdCl₂[PPh₃]₂ (10%), 0.7 mL de DIPEA mientras que el CuI se agragó de manera aproximada al no poder pesarlo en la balanza. Terminada la reacción se realizó la extracción líquido-líquido (Disolución NH₄ sat.)/DCM), posteriormente se juntaron las fases orgánicas para impregnar con sílica gel y preparar una columna cromatográfica para comenzar la purificación. El compuesto puro se obtuvo de la columna con una mezcla de disolventes 60:40 hexano/acetato de etilo, al eliminar el disolvente se obtuvo un sólido color naranja (0.0521 g, 28 %, p.f 137–140 °C)

IR (ATR, cm⁻¹): 3325, 2927, 2852, 1651, 1329, 1224, 698

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.49–7.46 (m, 1H), 7.40–7.37 (m, 7H), 7.28 (s, 3H), 7.18–7.07 (m, 3H), 7.01 (t, 2H *J*=8 Hz), 6.30 (s, 2H), 5.75 (d, 2H, *J*=8 Hz), 3.95 (m, 2H), 2.03–1.94 (m, 5H), 1.74–1.60 (m, 9H), 1.44–1.33 (m, 5H), 1.17–1.09 (m, 7H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.9, 168.0, 140.1, 137.7, 137.1, 135.9, 132.5, 132.1, 131.6, 130.3, 129.4, 129.0, 128.8, 128.6, 126.9, 119.6, 90.5, 90.3, 64.2, 48.9, 33.0, 25.6, 24.9, 24.9

EMAR (DART): *m/z* [C₆₄H₅₆Br₂N₄O₄]⁺, calculado 1102.2668, encontrado 1102.2692, | Δ*m/z* | (ppm): 2.2



El rotor (**3**) fue sintetizado usando el *Procedimiento general 1.3.3* para la síntesis de rotores con el acoplamiento cruzado de Sonogashira. Las cantidades y reactivos utilizados son las siguientes: 0.6418 g del aducto (**2**) (1.03 mmol, 2 eq), 0.069 g de 1,4-dietinilbenceno (0.54 mmol, 1 eq), 0.0438 g de $\text{PdCl}_2[\text{PPh}_3]_2$ (10%), 0.7 mL de DIPEA mientras que el CuI se agregó de manera aproximada al no poder pesarlo en la balanza.

Terminada la reacción se realizó la extracción líquido-líquido (Disolución NH_4 sat.)/DCM), posteriormente se juntaron las fases orgánicas para impregnar con sílica gel y preparar una columna cromatográfica para comenzar la purificación. El compuesto puro se obtuvo de la columna con una mezcla de disolventes 60:40 hexano/acetato de etilo, al eliminar el disolvente se obtuvo un sólido color naranja (0.0491 g, 8%, p.f 144–145 °C)

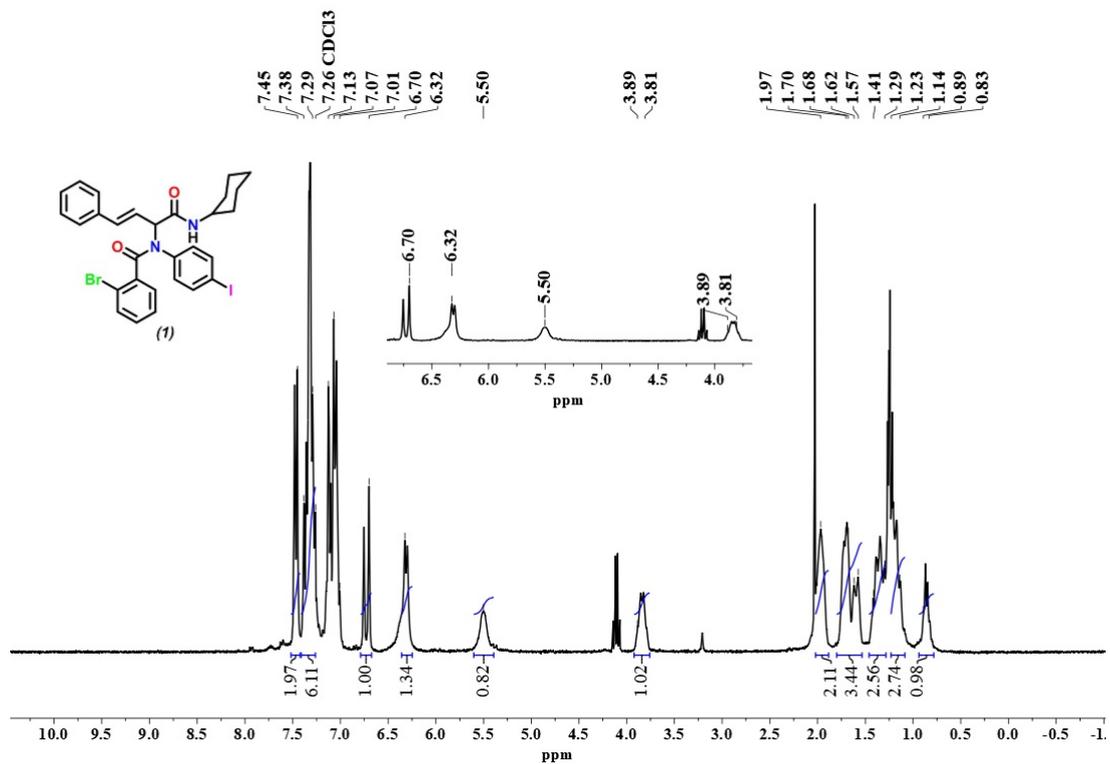
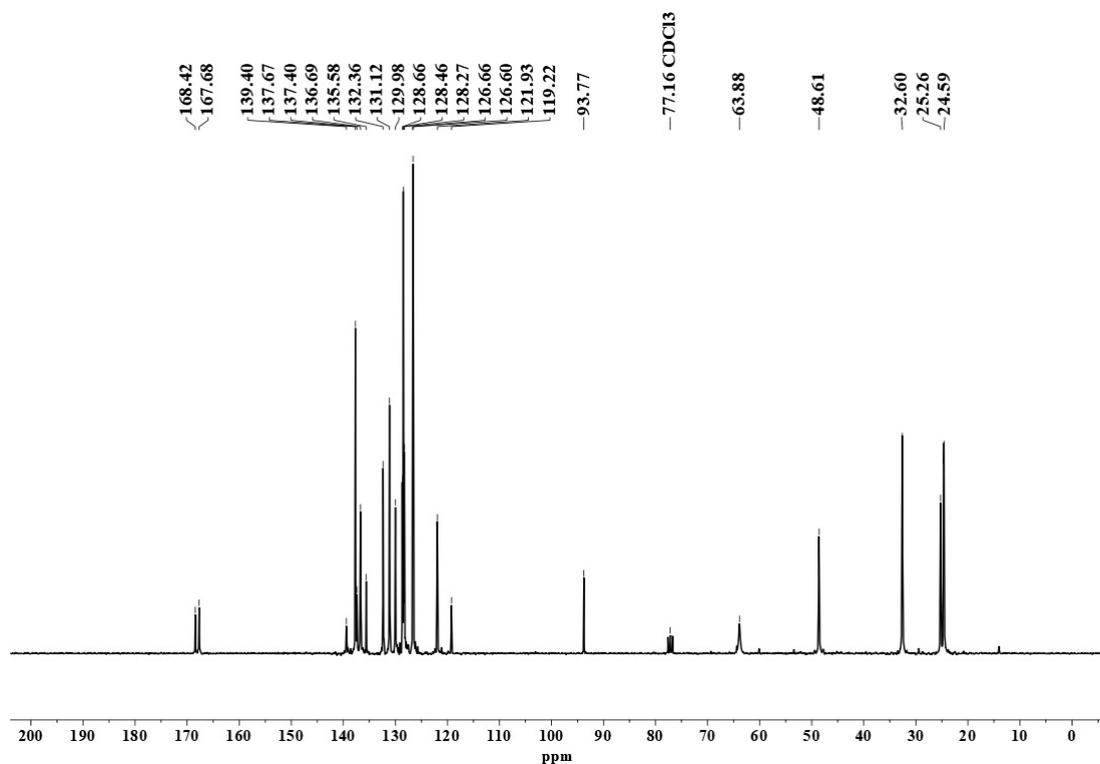
IR (ATR, cm^{-1}): 3331, 3056, 2955, 2923, 2853, 1656, 1546, 1514, 1364, 1220

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.48–7.29 (m, 23H), 7.14–7.02 (m, 5H), 6.72 (d, 2H, $J=15$ Hz), 6.35 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 1.43 (s, 15H)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 168.9, 168.2, 137.7, 137.0, 136.0, 132.7, 132.5, 132.2, 132.1, 131.6, 131.6, 130.3, 129.4, 129.0, 128.8, 128.6, 126.9, 122.3, 119.7, 90.5, 90.3, 64.9, 51.8, 28.8

EMAR (DART): m/z $[\text{C}_{64}\text{H}_{56}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4]^+$, calculado 1104.2648, encontrado 1104.2635, $|\Delta m/z|$ (ppm): -1.2

7. ANEXOS

7.1. Espectros de RMN ^1H y ^{13}C en disoluciónFigura 7.1) Espectro de RMN de ^1H para el compuesto (1) en CDCl_3 , 300 MHzFigura 7.2) Espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto (1) en CDCl_3 , 100 MHz

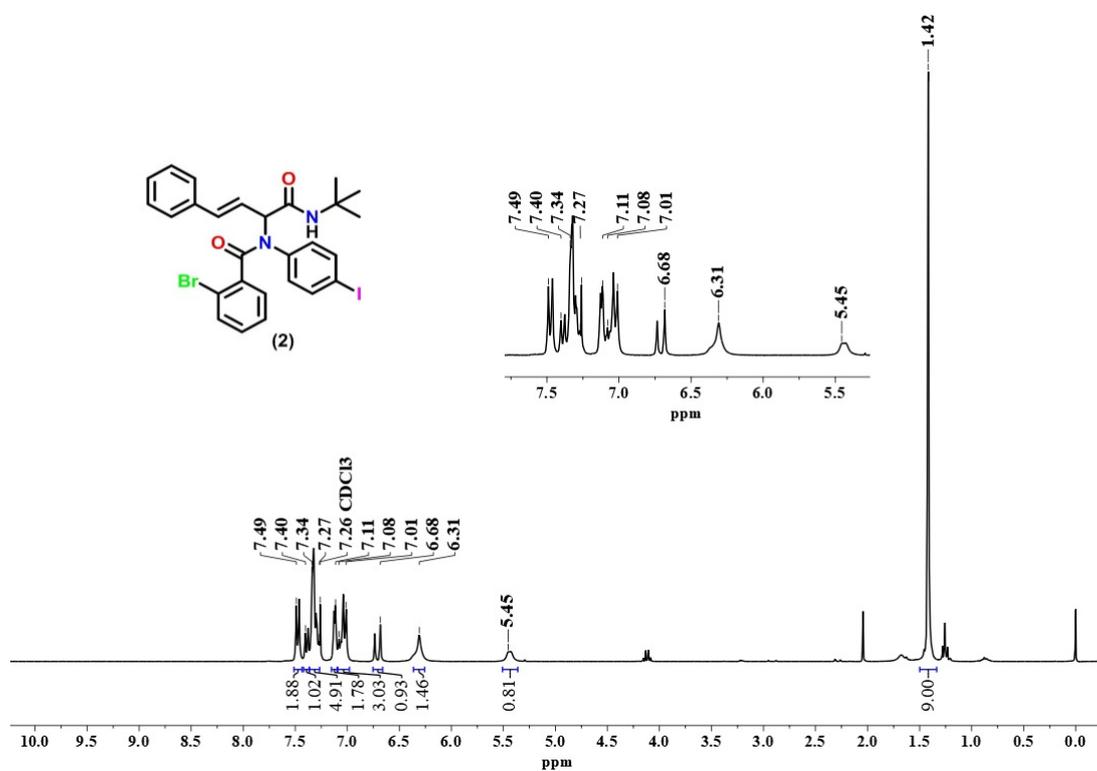


Figura 7.3) Espectro de RMN de ¹H para el compuesto (2) en CDCl₃, 300 MHz

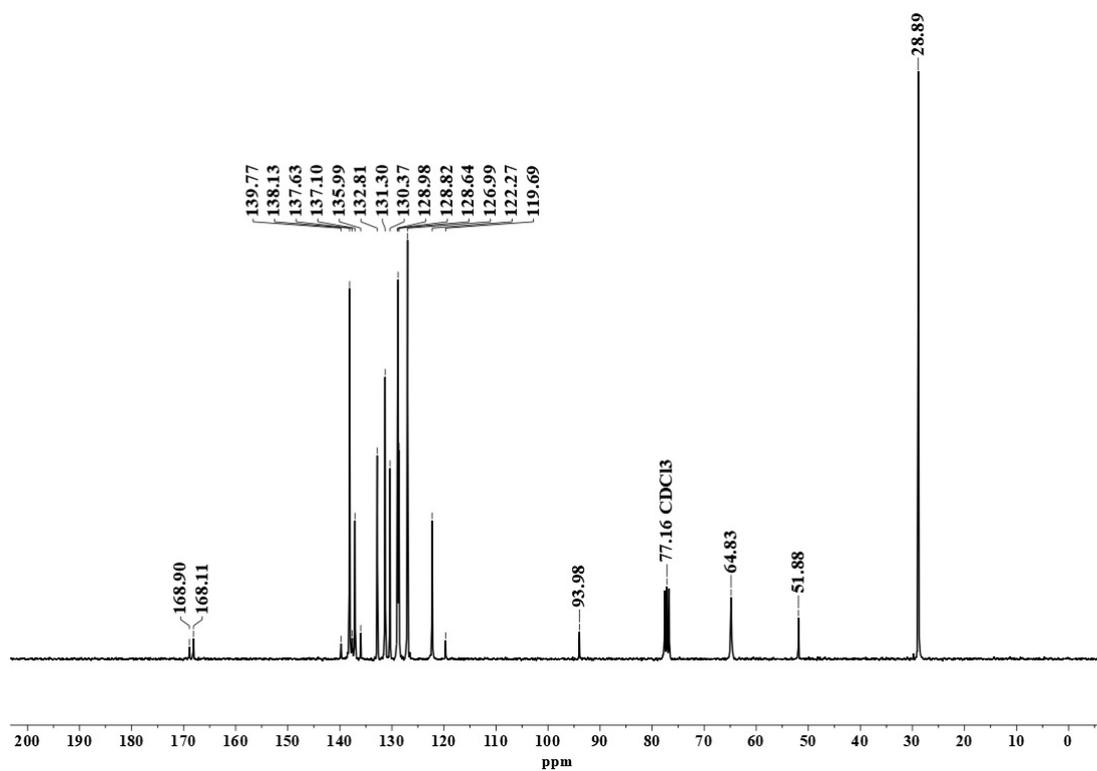


Figura 7.4) Espectro de RMN de ¹³C para el compuesto (2) en CDCl₃, 100 MHz

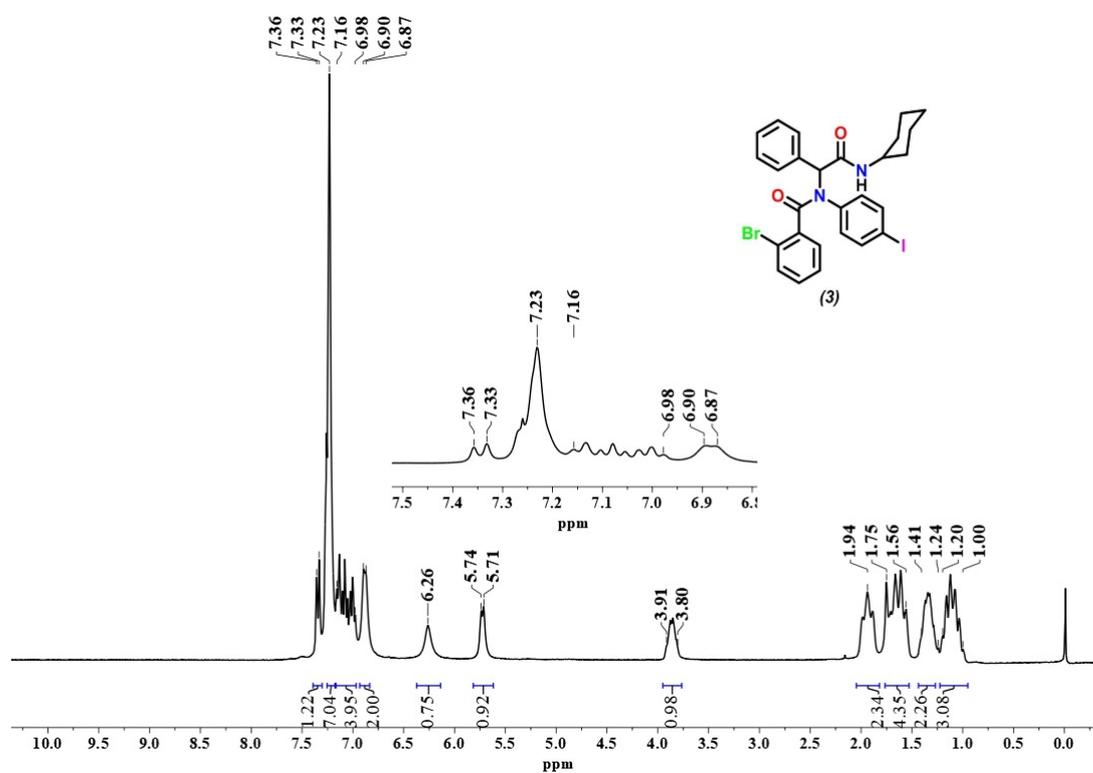


Figura 7.5) Espectro de RMN de ^1H para el compuesto (3) en CDCl_3 , 300 MHz

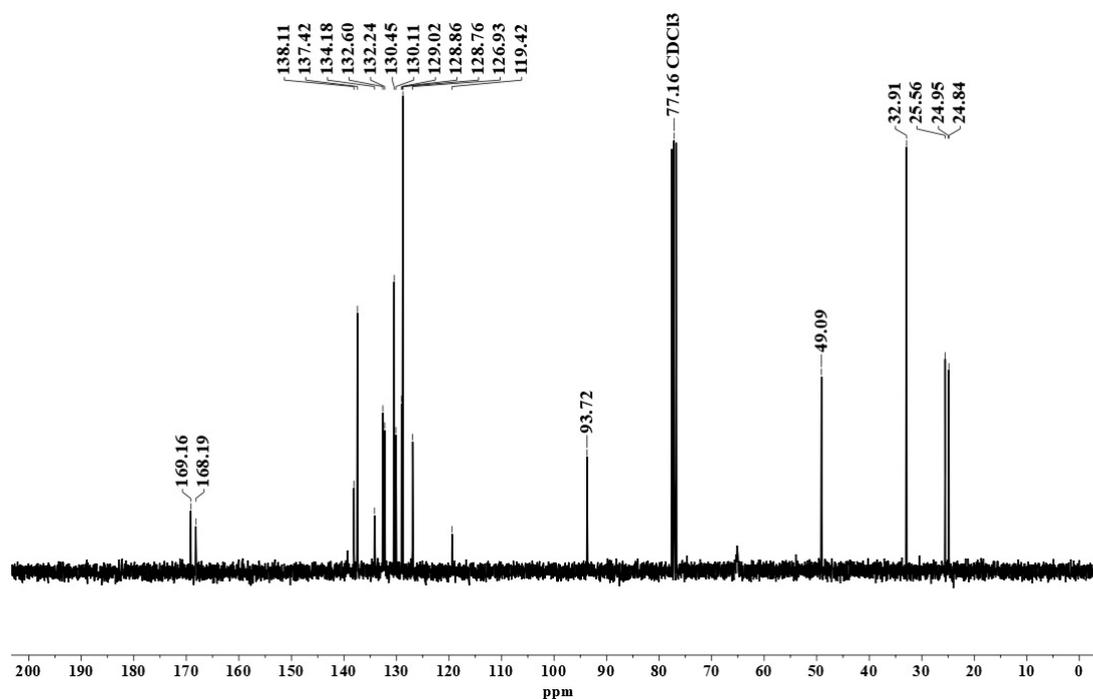


Figura 7.6) Espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto (3) en CDCl_3 , 75 MHz

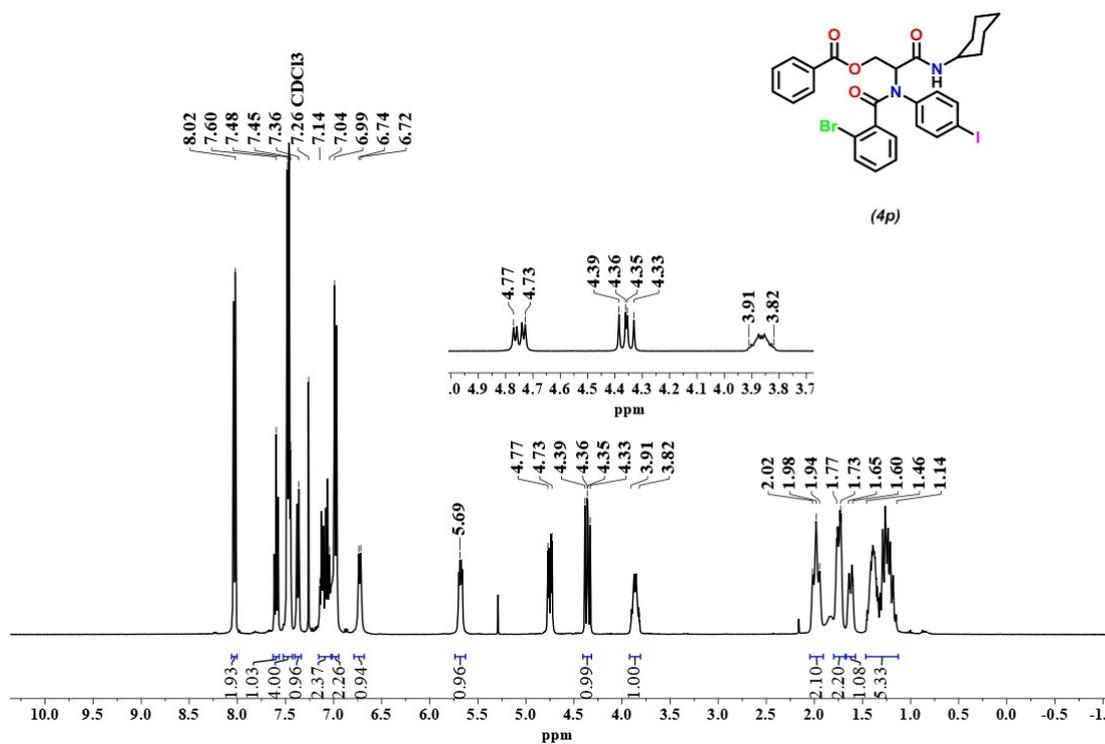


Figura 7.7) Espectro de RMN de ^1H para el compuesto (4p) en CDCl_3 , 300 MHz

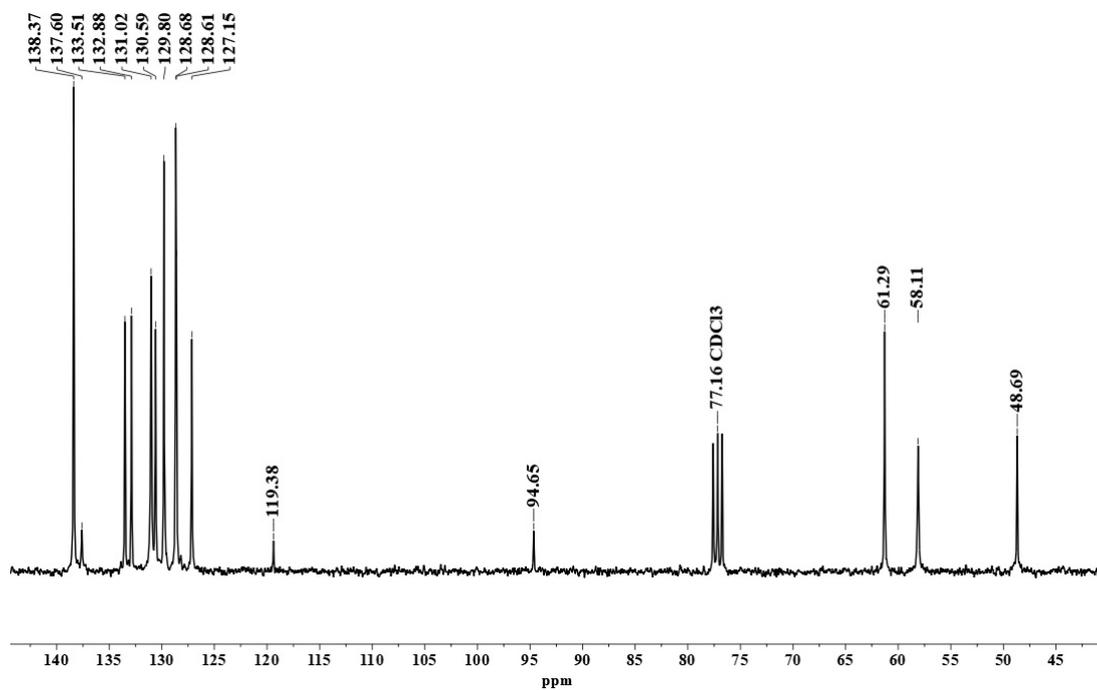


Figura 7.8) Espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto (4p) en CDCl_3 , 75 MHz

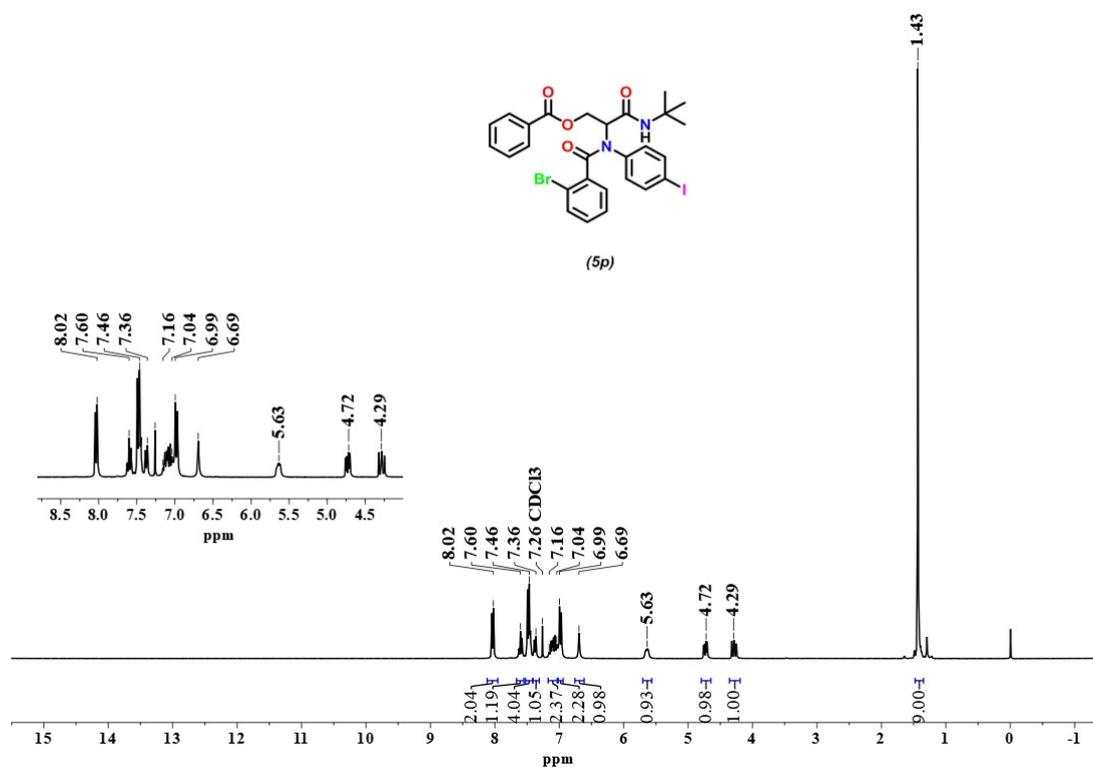


Figura 7.9) Espectro de RMN de ^1H para el compuesto (5p) en CDCl_3 , 300 MHz

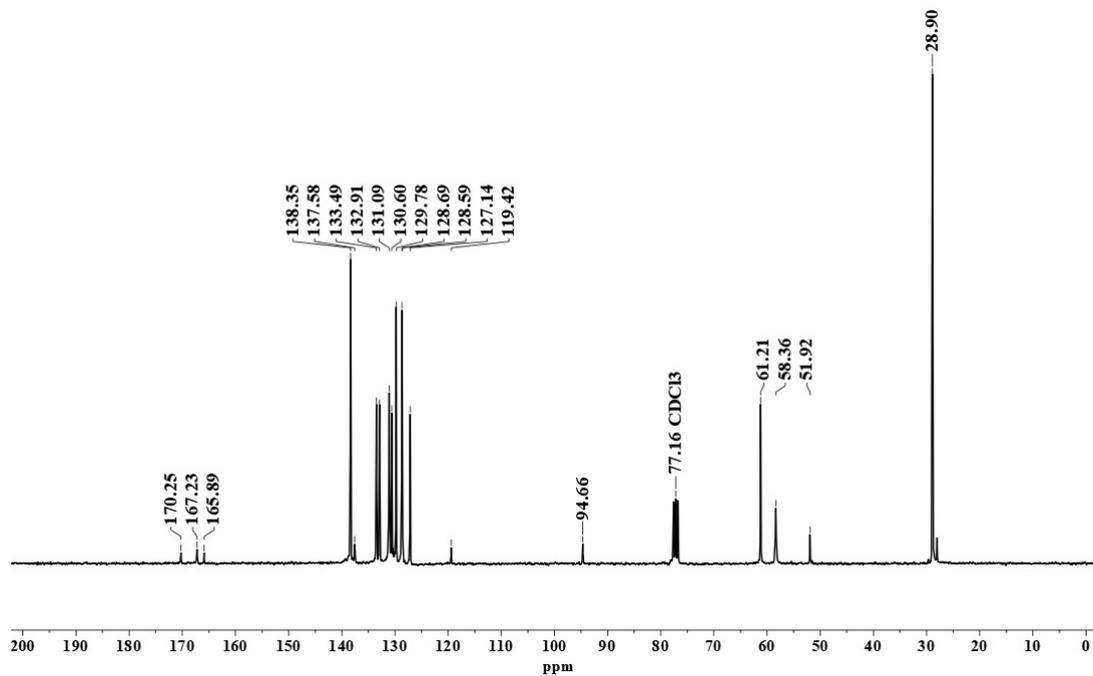


Figura 7.10) Espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto (5p) en CDCl_3 , 100 MHz

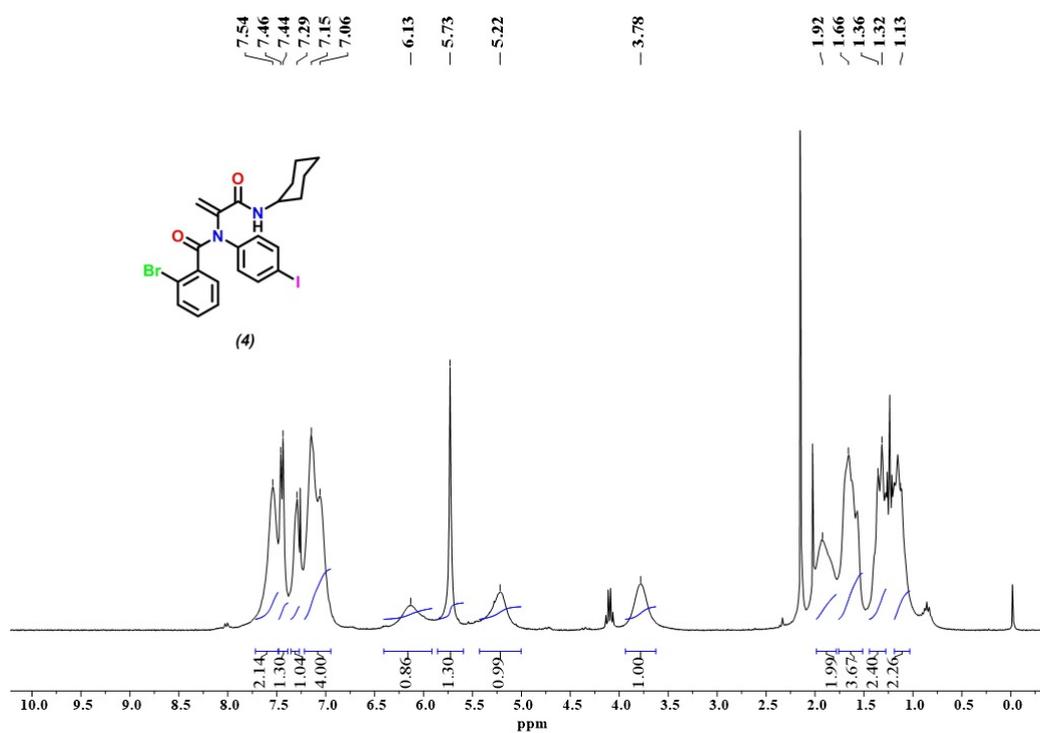


Figura 7.11) Espectro de RMN de ^1H para el compuesto (4) en CDCl_3 , 400 MHz

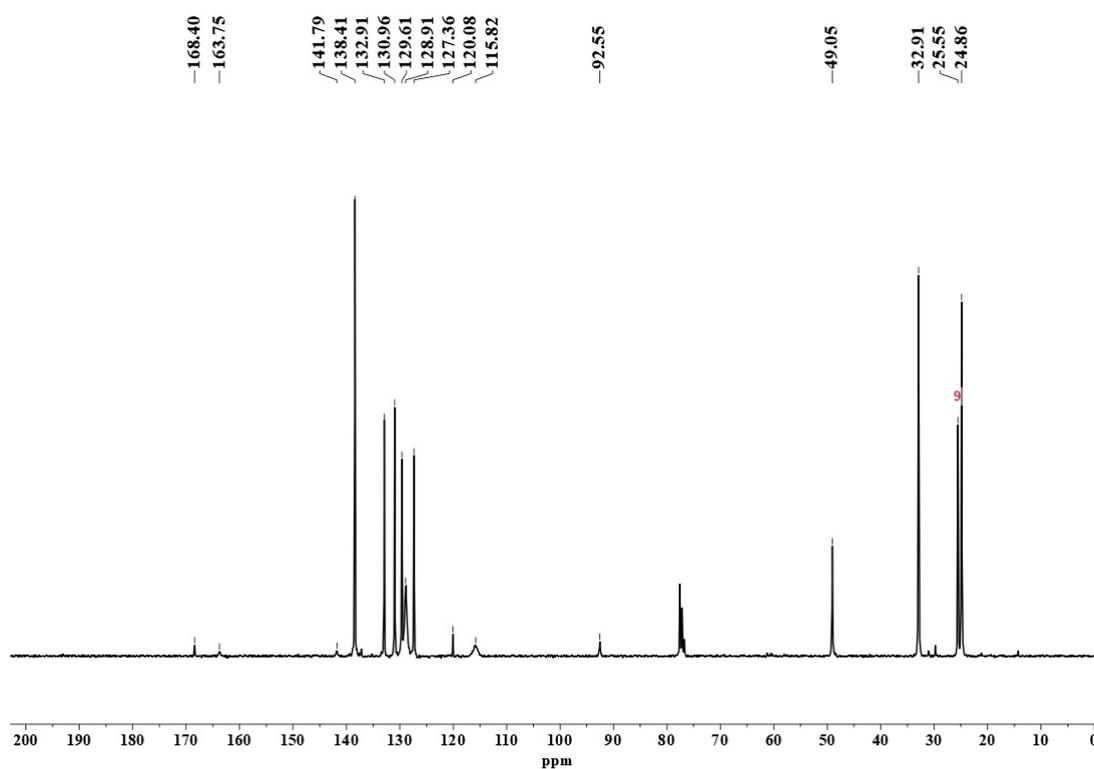


Figura 7.12) Espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto (4) en CDCl_3 , 100 MHz

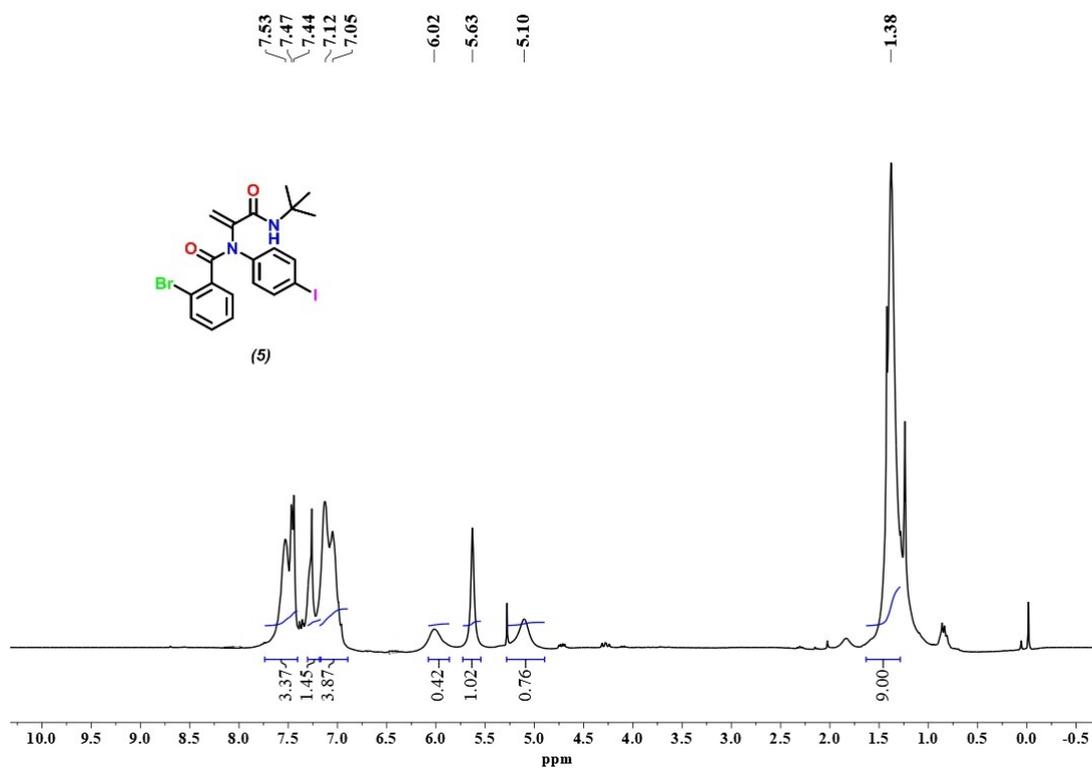


Figura 7.13) Espectro de RMN de ¹H para el compuesto (5) en CDCl₃, 400 MHz

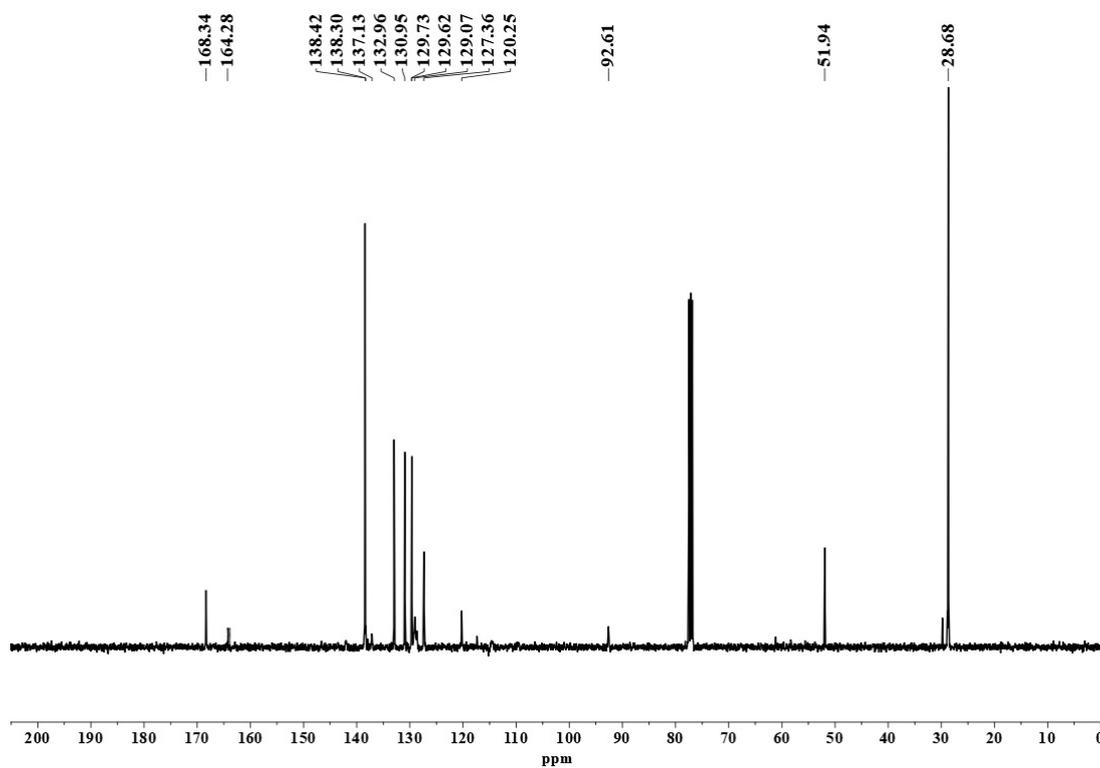


Figura 7.14) Espectro de RMN de ¹³C para el compuesto (5) en CDCl₃, 100 MHz

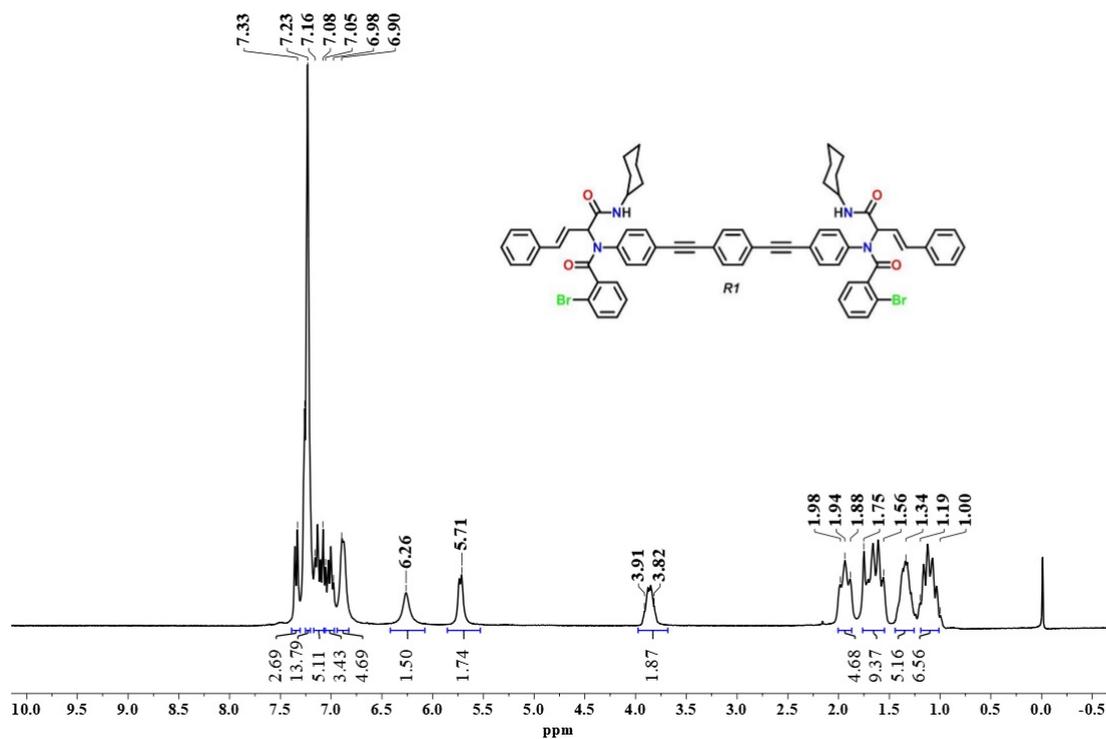


Figura 7.15) Espectro de RMN de ^1H para el compuesto **(R1)** en CDCl_3 , 400 MHz

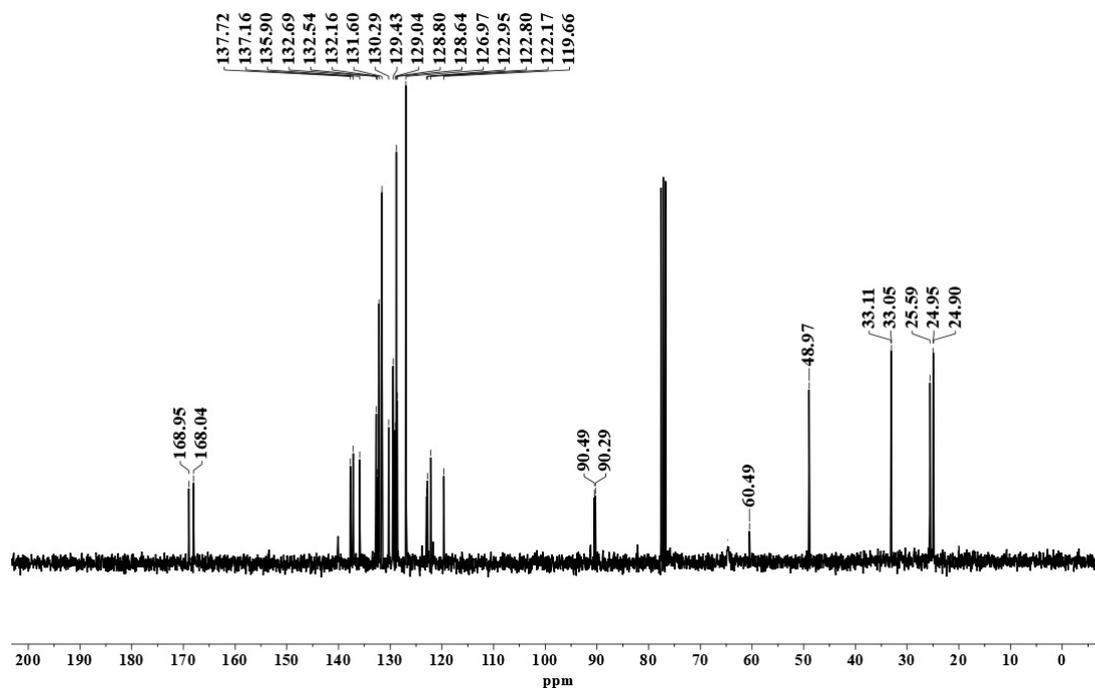


Figura 7.16) Espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto **(R1)** en CDCl_3 , 100 MHz

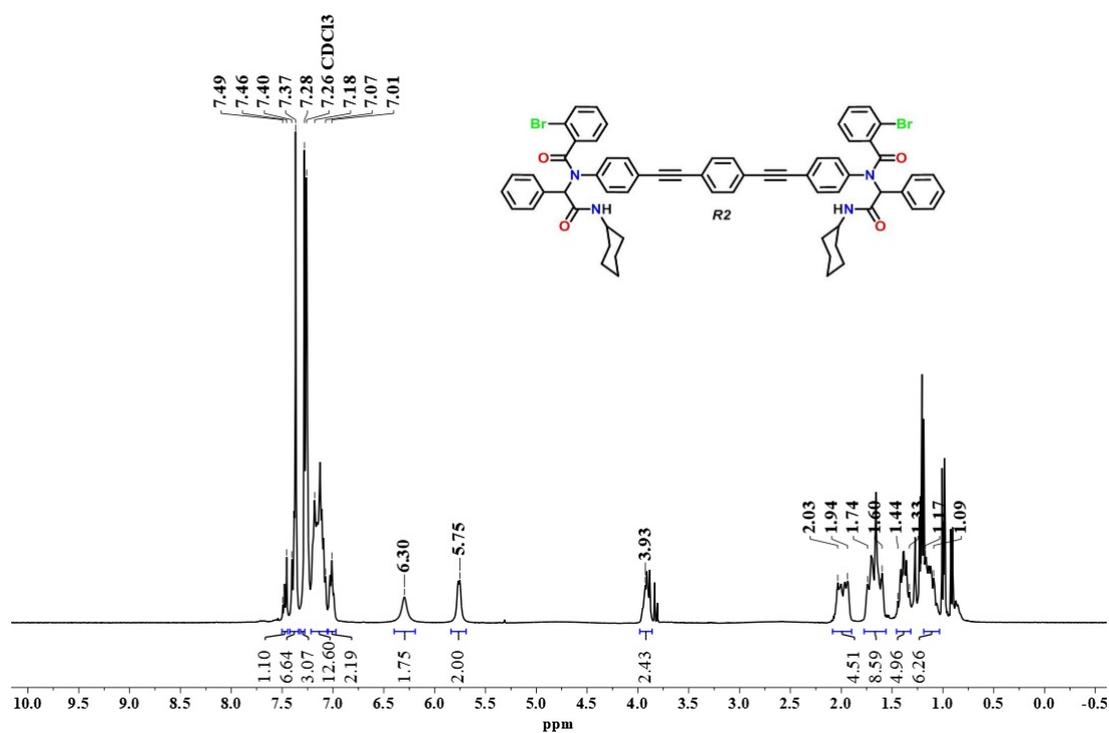


Figura 7.17) Espectro de RMN de ^1H para el compuesto (**R2**) en CDCl_3 , 400 MHz

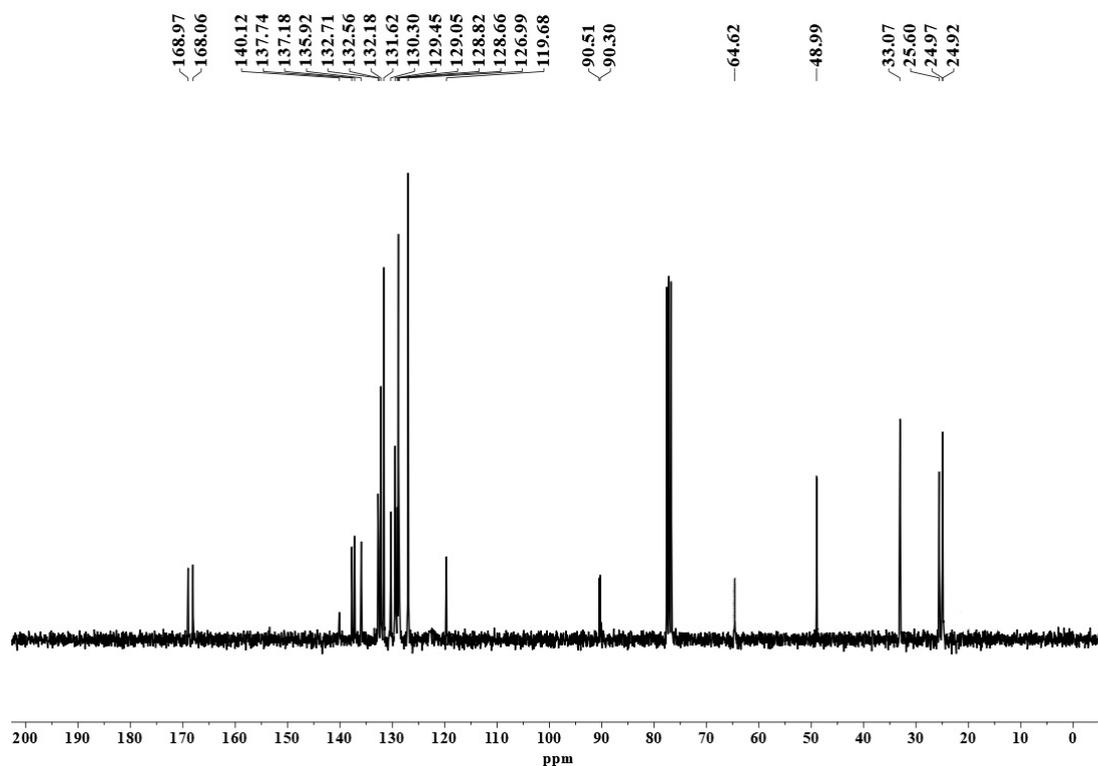


Figura 7.18) Espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto (**R2**) en CDCl_3 , 100 MHz

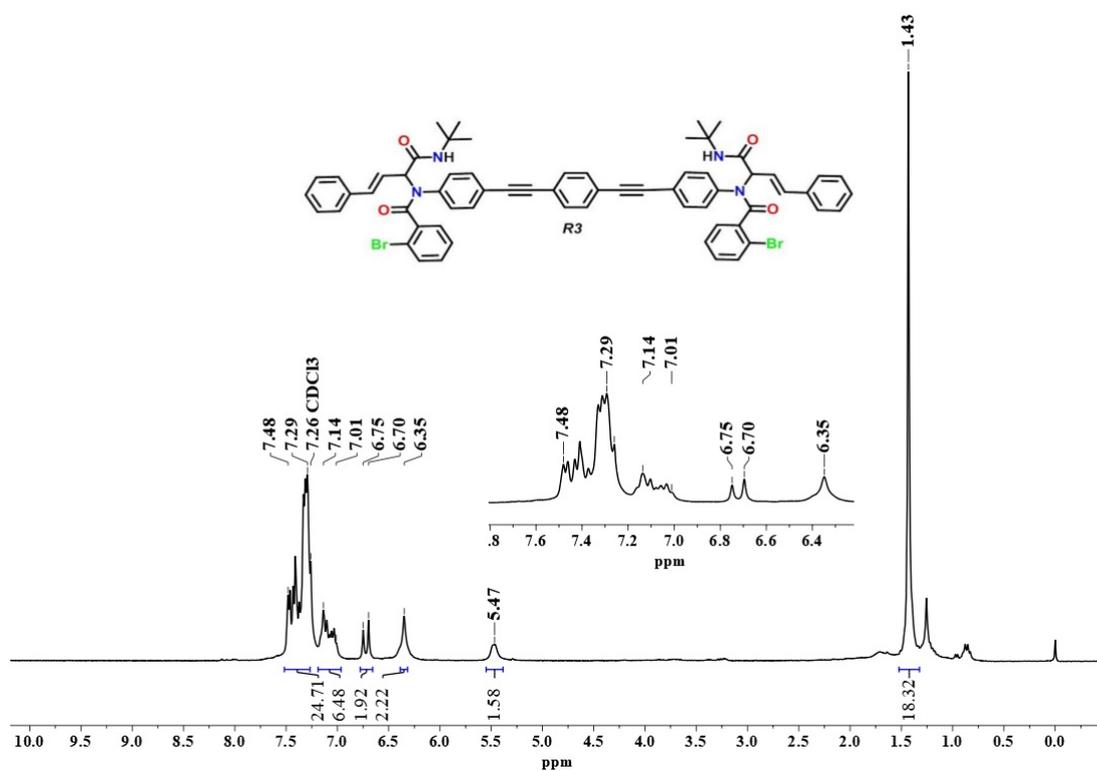


Figura 7.19) Espectro de RMN de ¹H para el compuesto **(R3)** en CDCl₃, 400 MHz

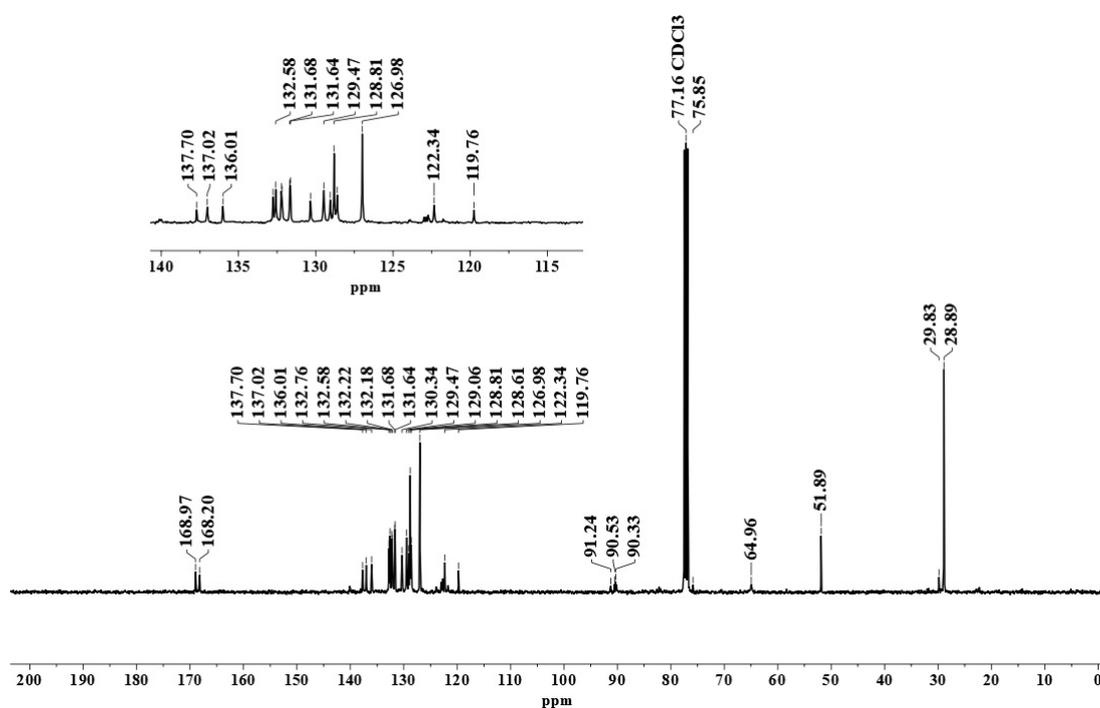


Figura 7.20) Espectro de RMN de ¹³C para el compuesto **(R3)** en CDCl₃, 100 MHz

REFERENCIAS

- (1) Encuesta sobre Disponibilidad y Uso de Tecnologías de la Información y la Comunicación en los Hogares; INEGI, 2019.
- (2) Feynman, R. P. *Journal of Microelectromechanical Systems* **1992**, *1*, 60-66.
- (3) Dietrich-Buchecker, C. O.; Sauvage, J. y Kintzinger, J. *Tetrahedron letters* **1983**, *24*, 5095-5098.
- (4) Anelli, P. L.; Spencer, N. y Stoddart, J. F. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 5131-5133.
- (5) Koumura, N.; Zijlstra, R. W.; van Delden, R. A.; Harada, N. y Feringa, B. L. *Nature* **1999**, *401*, 152-155.
- (6) Ballardini, R.; Balzani, V.; Credi, A.; Gandolfi, M. T. y Venturi, M. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, PMID: 11412081, 445-455.
- (7) Kottas, G. S.; Clarke, L. I.; Horinek, D. y Michl, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, PMID: 15826014, 1281-1376.
- (8) Mammen, M.; Shakhnovich, E. I. y Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3168-3175.
- (9) Escalante-Sánchez, E.; Rodríguez-Molina, B. y Garcia-Garibay, M. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, PMID: 22866873, 7428-7434.
- (10) Lemouchi, C.; Vogelsberg, C. S.; Zorina, L.; Simonov, S.; Batail, P.; Brown, S. y Garcia-Garibay, M. A. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, PMID: 21469644, 6371-6379.
- (11) Catalano, L.; Pérez-Estrada, S.; Terraneo, G.; Pilati, T.; Resnati, G.; Metrangolo, P. y Garcia-Garibay, M. A. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137*, PMID: 26583701, 15386-15389.
- (12) Aguilar-Granda, A.; Pérez-Estrada, S.; Roa, A. E.; Rodríguez-Hernández, J.; Hernández-Ortega, S.; Rodríguez, M. y Rodríguez-Molina, B. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 3435-3442.
- (13) Ugi, I.; Dömling, A. y Hörl, W. *Endeavour* **1994**, *18*, 115 -122.
- (14) Chéron, N.; Ramozzi, R.; Kaïm, L. E.; Grimaud, L. y Fleurat-Lessard, P. *The Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77*, PMID: 22225432, 1361-1366.

- (15) Strecker, A. *Liebigs Annalen der Chemie* **1850**, 75, 27.
- (16) Mannich, C. y Krösche, W. *Archiv der Pharmazie* **1912**, 250, 647-667.
- (17) Dank, C.; Wurzer, R.; Felsinger, S.; Bugl, R.; Kählig, H.; Hela, W.; Roller, A. y Gstach, H. *Molecules* **2020**, 25, 449.
- (18) Ugi, I. *Pure and Applied Chemistry* **2001**, 73, 187 -191.
- (19) Lieke, W. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1859**, 112, 316-321.
- (20) Passerini, M. *Passerini M. Gazz Chem Ital* **1921**, 51, 181-183.
- (21) Ugi, I; Werner, B y Dömling, A *Molecules* **2003**, 8, 53-66.
- (22) Ugi, I y Meyr, R *Angewandte Chemie* **1958**, 70, 702-703.
- (23) Alemán, J.; Cabrera, S. y Alvarado, C. en *Multicomponent Reactions*; John Wiley & Sons, Ltd: 2015; cap. 7, págs. 247-282.
- (24) Faggi, C.; García-Valverde, M.; Marcaccini, S. y Menchi, G. *Organic Letters* **2010**, 12, PMID: 20104888, 788-791.
- (25) Sharifzadeh, E. S. y Shiraz, N. Z. *Journal of Theoretical and Computational Chemistry* **2018**, 17, 1850039.
- (26) Mumm, O.; Hesse, H. y Volquartz, H. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1915**, 48, 379-391.
- (27) Dömling, A. *Chemical Reviews* **2006**, 106, PMID: 16402771, 17-89.
- (28) Wang, Q.; Wang, D.-X.; Wang, M.-X. y Zhu, J. *Accounts of Chemical Research* **2018**, 51, PMID: 29708723, 1290-1300.
- (29) Jakas, A.; Višnjevac, A. y Jerić, I. *The Journal of Organic Chemistry* **2020**, 85, PMID: 32000496, 3766-3787.
- (30) García-González, M. C.; Aguilar-Granda, A.; Zamudio-Medina, A.; Miranda, L. D. y Rodríguez-Molina, B. *The Journal of Organic Chemistry* **2018**, 83, PMID: 29457731, 2570-2581.
- (31) Hong, Y.; Lam, J. W. Y. y Tang, B. Z. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5361-5388.
- (32) Mei, J.; Leung, N. L. C.; Kwok, R. T. K.; Lam, J. W. Y. y Tang, B. Z. *Chemical Reviews* **2015**, 115, PMID: 26492387, 11718-11940.
- (33) Luo, J.; Xie, Z.; Lam, J. W. Y.; Cheng, L.; Chen, H.; Qiu, C.; Kwok, H. S.; Zhan, X.; Liu, Y.; Zhu, D. y Tang, B. Z. *Chem. Commun.* **2001**, 1740-1741.
- (34) Tang, B. Z.; Zhao, Z.; Zhang, H. y Lam, J. W. *Angewandte Chemie* **2020**.
- (35) Chen, G.; Li, W.; Zhou, T.; Peng, Q.; Zhai, D.; Li, H.; Yuan, W. Z.; Zhang, Y. y Tang, B. Z. *Advanced Materials* **2015**, 27, 4496-4501.
- (36) Chinchilla, R. y Nájera, C. *Chemical Reviews* **2007**, 107, PMID: 17305399, 874-922.
- (37) Sonogashira, K. *Journal of Organometallic Chemistry* **2002**, 653, 46 -49.

-
- (38) Cassar, L *Journal of Organometallic Chemistry* **1975**, *93*, 253-257.
- (39) Dieck, H. y Heck, F. *Journal of Organometallic Chemistry* **1975**, *93*, 259 -263.
- (40) Chinchilla, R. y Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084-5121.
- (41) Sonogashira, K.; Tohda, Y. y Hagihara, N. *Tetrahedron letters* **1975**, *16*, 4467-4470.
- (42) Evano, G.; Blanchard, N. y Toumi, M. *Chemical Reviews* **2008**, *108*, PMID: 18698737, 3054-3131.
- (43) Du, J. y Watanabe, K. A. *Synthetic Communications* **2004**, *34*, 1925-1930.
- (44) Pérez-Labrada, K.; Flórez-López, E.; Paz-Morales, E.; Miranda, L. D. y Rivera, D. G. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 1635 -1638.