



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

CAMBIOS EN LA DINÁMICA ROTACIONAL EN UNA ESTRUCTURA METAL
ORGÁNICA MEDIANTE MODIFICACIÓN POSTSINTÉTICA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA
QUÍMICO DAZAET GALICIA BADILLO

DR. BRAULIO RODRÍGUEZ MOLINA
INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2022



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

CAMBIOS EN LA DINÁMICA ROTACIONAL EN UNA ESTRUCTURA METAL
ORGÁNICA MEDIANTE MODIFICACIÓN POSTSINTÉTICA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. DAZAET GALICIA BADILLO

DR. BRAULIO RODRÍGUEZ MOLINA
INSTITUTO DE QUÍMICA



Posgrado
Ciencias
Químicas

Ciudad de México, enero 2022

Jurado Asignado

Presidente	Dr. José Norberto Farfán García	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Heriberto Pfeiffer Perea	Instituto de Inv. en Materiales, UNAM
Vocal	Dr. José Enrique Barquera Lozada	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. Hiram Castillo Beltrán Conde	UAM-Azcapotzalco
Secretario	Dr. Diego Solis Ibarra	Instituto de Inv. en Materiales, UNAM

Lugar donde se desarrolló el proyecto:

Laboratorio 1-6, edificio A, Instituto de Química

Universidad Nacional Autónoma de México

Tutor:

Dr. Braulio Rodríguez Molina

Sustentante:

Dazaet Galicia Badillo



Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México y en particular al Programa de Posgrado en Ciencias Químicas que, a través de su sede, el Instituto de Química, ha sido el lugar ideal para realizar mis estudios de posgrado, así como a toda la gente que hacen funcionar estos espacios.

Al financiamiento recibido de CONACYT en el proyecto de Ciencia Básica A1-S-32820 y a DGAPA PAPIIT IN209119 por el apoyo financiero otorgado para la realización de este proyecto.

Al CONACYT por el apoyo otorgado durante la duración del programa por medio de una beca (CVU:1032700, Número de becario: 763328).

A la DGTIC por el otorgamiento de tiempo de supercómputo MIZTLI proyecto LANCAD-UNAM-DGTIC-392.

Al Dr. Braulio Rodríguez Molina que ha sido el pilar para realizar este trabajo y un modelo a seguir.

Al Dr. Aaron Torres Huerta por su participación dentro de este proyecto mediante su orientación técnica y profesional. Al Dr. José Luis Belmonte por la orientación técnica dentro del laboratorio.

Al Q. Carlos Víctor Guzmán Espinoza y al Dr. José Enrique Barquera Lozada por su orientación en la elaboración de cálculos computacionales.

A los técnicos académicos, Q. María de los Ángeles Peña Ortiz y M. en C. Elizabeth Huerta Salazar por la capacitación en el manejo de equipos de Resonancia Magnética Nuclear y la adquisición de experimentos. A la Dra. María del Carmen García González por la adquisición de experimentos de espectrometría de masas. Al Dr. Joelis Rodríguez Hernández por la adquisición de experimentos de Difracción de rayos-X de polvos. Al M. en C. Armando Navarro Huerta, por la adquisición de experimentos de RMN en el estado sólido.

Al equipo de trabajo y amigos que conforman el laboratorio 1-6, por hacer de este recinto un lugar de excelencia.

Contenido

Jurado Asignado	iii
Agradecimientos	iv
Contenido	v
Abreviaturas y acrónimos	vii
Resumen	viii
1. Antecedentes	1
1.1. Cristales anfidinámicos	2
1.2. Estructuras Metal Orgánicas	5
1.3. Estructuras Metal Orgánicas Anfidinámicas	6
2. Propuesta	8
3. Hipótesis	9
4. Objetivo	9
4.1. Objetivos Particulares	9
5. Resultados y discusión	10
4.2. Síntesis orgánica y solvotérmica	10
4.3. Caracterización de los MOFs	11
4.4. Dinámica Rotacional antes de la modificación postsintética	13
4.4.1. RMN de ^2H en el estado sólido a temperatura variable	13
4.4.2. Estudios Computacionales	16
4.5. Modificación Postsintética (PSM)	18
4.6. Dinámica rotacional después de la modificación postsintética.	21
6. Conclusiones	24
7. Materiales y métodos	27

7.1.	Reactivos y disolventes.	25
7.2.	Reacciones. Monitoreo y purificación	25
7.3.	Espectroscopia Infrarroja	25
7.4.	Espectrometría de Masas	25
7.5.	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear en Disolución. ...	25
7.6.	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear en el Estado Sólido	25
7.7.	Difracción de rayos X de polvos	26
7.8.	Cálculos Computacionales	26
7.9.	Síntesis	26
7.9.1.	Me-L1	26
7.9.2.	Me-L1- d_4	26
7.9.1.	Me-L1- d_8	26
7.9.2.	L1	26
7.9.3.	L1- d_4	27
7.9.1.	L1- d_8	27

Abreviaturas y acrónimos

A	Factor preexponencial
DIPA	Diisopropilamina
DMF	Dimetilformamida
DRXP	Difracción de rayos X de polvos
Ea	Energía de Activación
EMAR	Espectrometría de Masas de Alta Resolución
eq	equivalentes
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
kcal	kilocalorías
krot	Constante rotacional
m/z	Relación entre la masa y la carga del ion ⁷
MIL	Material del Instituto Lavoisier por sus siglas en francés
MMA	Maquinas Moleculares Artificiales
MMB	Maquinas Moleculares Biológicas
MMC	Maquinas Moleculares Cristalinas
MOF	Estructura Metal Orgánica por sus siglas en inglés
ppm	partes por millón
PSM	Modificación Postsintética por sus siglas en inglés
QCC	Constante de Acoplamiento Cuadrupolar por sus siglas en inglés
RMN-es	Resonancia Magnética Nuclear en el estado sólido
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina por sus siglas en inglés
UiO	Universidad de Oslo por sus siglas en noruego
UWDM	Material Dinámico de la Universidad de Windsor por sus siglas en inglés

Resumen

Las Máquinas Moleculares Artificiales (MMAs), son ensamblajes moleculares que presentan una función como respuesta a un estímulo externo. Entre ellas, los rotores son compuestos cristalinos que constan de un fragmento móvil, rotador, unido a través de ejes a un fragmento de mayor momento de inercia, estator. La función que presentan es la rotación, la cual puede estar facilitada por estímulos como cambios de temperatura, cambios de pH, o cambios de fase cristalina. Uno de los requisitos para que el movimiento rotacional sea favorecido es que los fragmentos móviles tengan el espacio suficiente para que el rotador presente desplazamientos angulares de gran amplitud, por lo que el impedimento estérico al interior del cristal juega un papel decisivo en esta función.

Este proyecto se basó en el estudio de la dinámica rotacional de un rotor molecular alojado en una estructura metal orgánica (conocidos como **MOFs**, por sus siglas en inglés).¹ Estos materiales se han usado como plataformas para albergar **MMAs**, debido al gran espacio que se obtiene entre los ligantes orgánicos, lo que permite reducir efectos estéricos que usualmente reducen los movimientos moleculares (Figura 1 arriba).

En este trabajo, se exploraron los cambios estructurales y de dinámica intramolecular que ocurren por la modificación del ligante L1 por la adición postsintética de Br₂. Los resultados de Resonancia Magnética Nuclear de estado sólido (**RMN-es**) muestran como la adición de los átomos de bromo y los cambios de estructura causan la reducción del movimiento rotacional. Los resultados de esta investigación abren la puerta para obtener materiales avanzados con dinámicas rotacionales controladas.

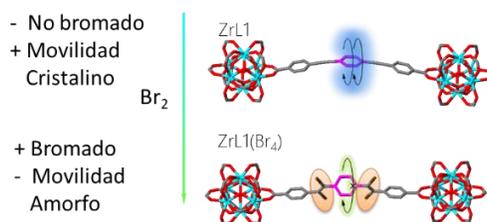


Figura 1. Cambios estructurales y de dinámica del ligante L1 incluido estructuralmente dentro de un MOF de Zr. Después de la adición covalente de Br₂ el material reduce su movilidad y se amorfiza.

¹ Gonzalez-Nelson, A.; Coudert, F.-X.; van der Veen, M. Rotational Dynamics of Linkers in Metal–Organic Frameworks. *Nanomaterials*. **2019**, 9 (3), 330.

1. Antecedentes

La implementación de máquinas moleculares artificiales (MMAs, por sus siglas en inglés) en materiales, ha permitido el desarrollo de sistemas complejos con nuevas propiedades.² Una tecnología que cambió el paradigma de la humanidad fue la creación de transistores. La miniaturización de estos sistemas fue un paso esencial en la obtención de las tecnologías con las que convivimos hoy en día. De esta manera la idea de fabricar máquinas nanométricas se visualizó desde principios de los años 60's.³

Las MMAs no pueden catalogarse como las primeras máquinas de escala nanométrica, pues su desarrollo estuvo inspirado en las Máquinas Moleculares Biológicas (MMBs). Los sistemas extremadamente complejos como la Miosina, la Helicasa o la ATPsintasa, por mencionar algunos, sentaron las bases para las máquinas artificiales. Las MMBs presentan movimientos traslacionales o rotacionales para realizar su función. Una célula puede ser vista como un sistema complejo donde ocurren diferentes procesos gracias a los movimientos moleculares sincronizados, cooperativos y autoorganizados de las MMBs.⁴

El primer paso para la obtención de sistemas complejos creados por el hombre ha sido la creación de MMAs en disolución. Estas máquinas presentan movimiento como respuesta a cambios de pH, de coordinación, potencial eléctrico o temperatura, entre otros.⁵ Dichos trabajos le valieron el nobel a los Químicos Jean Pierre Sauvage, Ben L. Feringa y Fraser Stoddart.

² Moulin, E.; Four, L.; Carmona-Vargas, C. C.; Giuseppina, N. From Molecular Machines to Stimuli-Responsive Materials. *Adv. Mater.* **2020**, 32 (20), 1–26.

³ R. Feynman. There's Plenty of Room at the bottom. *Eng. Sci.* **1960**, 23, 5, 22-36.

⁴ Krause, S.; Feringa, B. L. Towards Artificial Molecular Factories from Framework-Embedded Molecular Machines. *Nat. Rev. Chem.* **2020**, 4 (10), 550–562.

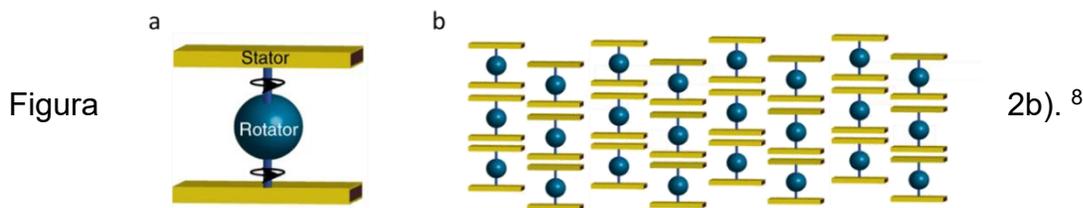
⁵ Balzani, V.; Credi, A. Artificial Molecular-Level Machines. *Chem. Rec.* **2001**, 1 (6), 422–435.

1.1. Cristales anfidinámicos

Los rotores moleculares son un tipo de máquina molecular que consta de tres partes, *rotador*, que es el fragmento móvil que rota sobre un *eje*, eje que lo une a un *estator*, esté último con un gran momento de inercia (

Figura 2a).⁶ Los rotores pueden ser inscritos en disolución, superficies e incluso en el estado sólido cristalino. Esta última opción resulta más desafiante, pues es necesario que fragmentos moleculares desarrollen movimientos rotacionales para poder llevar a cabo su función. La principal dificultad reside en que, al interior de los cristales, las moléculas se encuentran densamente empaquetadas por lo que sus grados de libertad se encuentran reducidos.

Para desarrollar los primeros rotores en el estado sólido, se empleó la ingeniería de cristales, la cual se basa en el estudio sistemático de las interacciones intermoleculares que rigen el empaquetamiento de los cristales. Esto permite diseñar compuestos que se organicen a través de interacciones específicas.⁷ De esta manera, se desarrollaron los rotores cristalinos en el grupo de García-Garibay, las primeras Maquinas Moleculares Cristalinas (MMCs) (



⁶ Kottas, G. S.; Clarke, L. I.; Horinek, D.; Michl, J. Artificial Molecular Rotors. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (4), 1281–1376.

⁷ Desiraju, G. R. Supramolecular Synthons in Crystal Engineering-A New Organic Synthesis. *Angew. Chemie Int. Ed.* **1995**, No. 34, 2311–2327.

⁸ Khuong, T. A. V.; Nunez, J. E.; Godinez, C. E.; Garcia-Garibay, M. A. Crystalline Molecular Machines: A Quest toward Solid-State Dynamics and Function. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39* (6), 413–422.

Figura 2. Representación esquemática de un rotor molecular y un cristal anfídínamico. a) Rotor molecular el cual consta de estatores unidos a través de ejes al rotador. b) Cristal anfídínamico el cual consta de rotores ordenados periódicamente formando un cristal.

Los materiales que poseen fragmentos altamente móviles dentro de redes periódicas (cristales) se describen como *cristales anfídínamicos*. Para entender donde se encuentran inscritos estos materiales, se puede hacer uso de un esquema de materia condensada que consta de dos ejes, uno de los cuales representa el orden de una fase, mientras que el otro representa la movilidad molecular (Figura 3).⁹ Las estructuras desordenadas son propias de sólidos amorfos o el estado líquido, mientras que los cristales tienen la mayor periodicidad. En el eje de movilidad, se puede considerar en un extremo a los líquidos, que tienen libertad rotacional, traslacional y vibracional; y en el extremo opuesto a los cristales, que pueden presentar libertad vibracional. En el origen de este gráfico se encuentra a los sólidos amorfos con orden nulo y baja movilidad. Los líquidos constan de gran movilidad, pero nulo orden, mientras que los cristales están altamente ordenados, pero carecen de movimiento. Finalmente, los cristales anfídínamicos presentan gran orden dentro de los cristales además de gran movilidad interna, lo cual puede lograrse a través del diseño de sus componentes.

⁹ Liepuoniute, I.; Jellen, M. J.; Garcia-Garibay, M. A. Correlated Motion and Mechanical Gearing in Amphidynamic Crystalline Molecular Machines. *Chem. Sci.* 2020, 11 (48), 12994–13007.

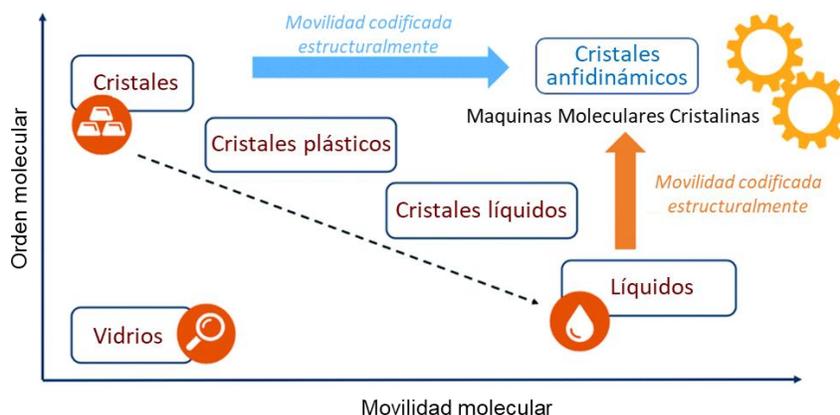


Figura 3. Descripción gráfica de los cristales anfidinámicos. En el eje “y” se representa el orden molecular mientras que en el eje “x” se representa la movilidad molecular.

Si bien las primeras MMCs fueron rotores moleculares, también se han incluido otras máquinas, como catenanos o motores dentro de cristales.^{10,11} Para que este tipo de máquinas puedan llevar a cabo su función dentro de cristales, estas necesitan suficiente volumen libre dentro del sólido. Si bien la estrategia provista por la ingeniería de cristales empleada originalmente en cristales orgánicos proveía de volumen libre alrededor del rotador, este espacio no es suficiente para los catenanos o los rotaxanos. La integración de estas MMA solo pudo llevarse a cabo en sólidos microporosos reticulares como las estructuras Metal Orgánicas (MOFs, por sus siglas en inglés), como se describe brevemente a continuación.

¹⁰ Li, Q.; Sue, C. H.; Basu, S.; Shveyd, A. K.; Zhang, W.; Barin, G.; Fang, L.; Sarjeant, A. A.; Stoddart, J. F.; Yaghi, O. M. A Catenated Strut in a Catenated Metal–Organic Framework. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, *49* (38), 6751–6755.

¹¹ Danowski, W.; van Leeuwen, T.; Abdolazadeh, S.; Roke, D.; Browne, W. R.; Wezenberg, S. J.; Feringa, B. L. Unidirectional Rotary Motion in a Metal–Organic Framework. *Nat. Nanotechnol.* **2019**, *14* (5).

1.2. Estructuras Metal Orgánicas

Las estructuras metal orgánicas, mejor conocidas como MOFs por sus siglas en inglés, son sólidos cristalinos microporosos, sintetizados a partir de la coordinación de ligantes di- o multi-dentados a metales o cúmulos inorgánicos (Figura 4).¹²

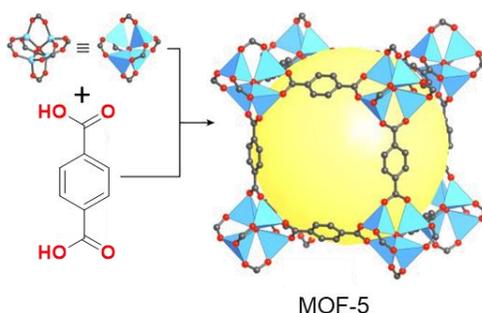


Figura 4. Representación de la formación de un MOF. En este caso se empleó ácido tereftálico el cual junto a Zn dan lugar al MOF-5. En la imagen la esfera amarilla representa espacio vacío.

Estos materiales han tenido un papel muy relevante en el área de materiales pues su uso se extiende a través de una amplia gama de aplicaciones, las cuales van desde captación de agua potable en lugares de baja humedad relativa,¹³ catálisis heterogénea de sitios únicos,¹⁴ captura, almacenamiento y separación de gases,¹⁵

¹² Furukawa, H.; Cordova, K. E.; O’Keeffe, M.; Yaghi, O. M. The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks. *Science*. **2013**, *341* (6149).

¹³ Kim, H.; Rao, S. R.; Kapustin, E. A.; Zhao, L.; Yang, S.; Yaghi, O. M.; Wang, E. N. Adsorption-Based Atmospheric Water Harvesting Device for Arid Climates. *Nat. Commun.* **2018**, *9* (1), 1–8.

¹⁴ Liu, J.; Chen, L.; Cui, H.; Zhang, J.; Zhang, L.; Su, C. Y. Applications of Metal-Organic Frameworks in Heterogeneous Supramolecular Catalysis. *Chemical Society Reviews*. Royal Society of Chemistry August 21, 2014, pp 6011–6061.

¹⁵ Li, J. R.; Kuppler, R. J.; Zhou, H. C. Selective Gas Adsorption and Separation in Metal-Organic Frameworks. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (5), 1477–1504. <https://doi.org/10.1039/b802426j>.

liberación de fármacos,¹⁶ diversas aplicaciones bioquímicas,¹⁷ y como plataforma para la integración de MMAs.¹⁸

La gran cantidad de aplicaciones ha sido posible gracias a las propiedades únicas que ofrecen este tipo de materiales. Entre estas encontramos su gran porosidad, buena estabilidad bajo diferentes condiciones y alta cristalinidad. Además, se puede predefinir su estructura a partir de la elección apropiada de sus bloques de construcción moleculares.

1.3. Estructuras Metal Orgánicas Anfodinámicas

Uno de los primeros ejemplos de MMAs dentro de MOFs fue la demostración del carácter anfodinámico del MOF-5, pues se observó que el fragmento de tereftalato puede rotar cuando el material se calienta a una temperatura de 363 K.¹⁹ A partir de entonces se han obtenido diferentes rotores en MOFs. Es de resaltar que recientemente, se han obtenido rotores de biciclo[1.1.1]pentano, en un MOF de Zr, el cual tiene movimientos rotacionales que ocurren a temperaturas tan bajas como 2 K (Figura 5a).²⁰

Uno de los retos recientes que se han planteado es el control de los procesos dinámicos dentro de estos tipos de MOFs. En este sentido, se han descrito sistemas integrados de un rotor molecular y un catenano dentro del MOF UWDM-9, en el que se encontró que la dinámica de ambas porciones se ven influenciadas entre sí

¹⁶ Lawson, H. D.; Walton, S. P.; Chan, C. Metal-Organic Frameworks for Drug Delivery: A Design Perspective. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, *13* (6), 7004–7020.

¹⁷ Velásquez-Hernández, M. de J.; Linares-Moreau, M.; Atria, E.; Carraro, F.; Alyami, M. Z.; Khashab, N. M.; Sumbly, C. J.; Doonan, C. J.; Falcaro, P. Towards Applications of Bioentities@MOFs in Biomedicine. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *429*.

¹⁸ Martínez-Bullit, P.; Stirk, A. J.; Loeb, S. J. Rotors, Motors, and Machines Inside Metal–Organic Frameworks. *Trends Chem.* **2019**, *1* (6), 588–600.

¹⁹ Gould, S. L.; Tranchemontagne, D.; Yaghi, O. M.; Garcia-Garibay, M. A. Amphidynamic Character of Crystalline MOF-5: Rotational Dynamics of Terephthalate Phenyls in a Free-Volume, Sterically Unhindered Environment. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (11), 3246–3247.

²⁰ Perego, J.; Bracco, S.; Negroni, M.; Bezuidenhout, C. X.; Prando, G.; Carretta, P.; Comotti, A.; Sozzani, P. Fast Motion of Molecular Rotors in Metal–Organic Framework Struts at Very Low Temperatures. *Nat. Chem.* **2020**, *12* (9), 845–851.

rotación a temperatura ambiente (k_{rot}) de 2.10 MHz, mientras que cuando se encuentra rodeado de dos grupos alquino la $k_{\text{rot}} > 10^7$ Hz, a la misma temperatura.

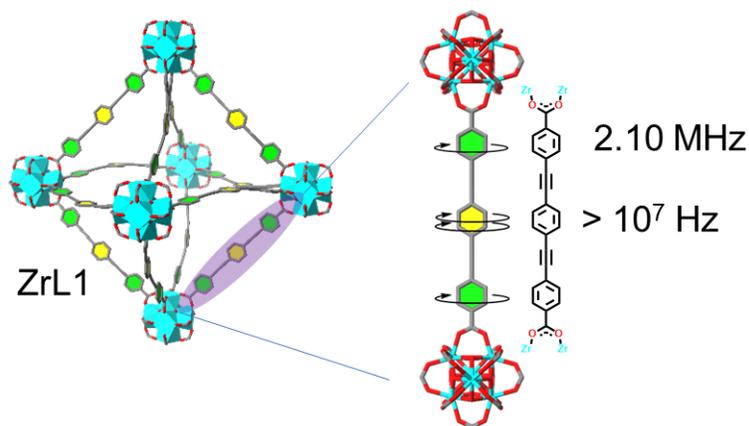


Figura 6. Esquema de un rotor molecular doble dentro del MOF ZrL1 en el que sus fragmentos móviles rotan a diferentes frecuencias.

2. Propuesta

Las modificaciones postsintéticas (PSM, por sus siglas en inglés), son modificaciones covalentes que se realizan una vez que se obtiene el MOF, y pueden tener como objetivo modificar el fragmento orgánico o el clúster metálico, coordinar metales, o intercambiar un ligante por otro.^{24,25} Se propone que las PSM pueden ser empleadas como una vía para el control de la dinámica rotacional de un MOF. Si bien, ya se han realizado estudios de PSM en el **ZrL1**,²⁶ hasta el momento no se han descrito cambios en su dinámica rotacional, por lo que el presente proyecto permitirá detallar los cambios mencionados.

²⁴ Kalaj, M.; Cohen, S. M. Postsynthetic Modification: An Enabling Technology for the Advancement of Metal–Organic Frameworks. *ACS Cent. Sci.* **2020**, *6* (7), 1046–1057.

²⁵ Marshall, R. J.; Forgan, R. S. Postsynthetic Modification of Zirconium Metal–Organic Frameworks. *European Journal of Inorganic Chemistry.* **2016**, 4310–4331.

²⁶ Marshall, R. J.; Griffin, S. L.; Wilson, C.; Forgan, R. S. Stereoselective Halogenation of Integral Unsaturated C–C Bonds in Chemically and Mechanically Robust Zr and Hf MOFs. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22* (14), 4870–4877.

3. Hipótesis

Es posible cambiar la dinámica rotacional del MOF de Zirconio **ZrL1** mediante una modificación postsintética de sus enlaces alquino.

4. Objetivo

Explorar los cambios de la dinámica rotacional de un rotor molecular alojado estructuralmente dentro del MOF ZrL1 mediante modificación postsintética por la adición de Br₂ a los triples enlaces de sus ligantes constituyentes.

4.1. Objetivos Particulares

- Sintetizar y caracterizar un ligante bidentado L1, con ejes de alquino y fenileno, así como sus análogos deuterados L1-*d*₄ y L1-*d*₈
- Sintetizar las estructuras metal orgánicas respectivas y caracterizarlas mediante difracción de rayos X de polvos (DRXP)
- Realizar una modificación postsintética sobre los fragmentos de alquino del rotor molecular y caracterizar el material resultante.
- Caracterizar la dinámica molecular y los cambios asociados a modificación postsintética mediante Resonancia Magnética Nuclear en el estado sólido (RMN-es) de ²H eco de espín

5. Resultados y discusión

A continuación, se describen los resultados más destacados de la investigación. Se inició el proyecto con la síntesis del ligante de interés **L1** y sus diferentes versiones deuteradas **L1-d₄** y **L1-d₈**, los cuales fueron posteriormente empleados en una reacción solvotérmica que permitió la obtención de las estructuras metal orgánicas respectivas (Figura 7). Después se aborda la caracterización del MOF, se determinó su estructura mediante estudios de difracción de rayos X de polvos (DRXP). Se estudió su dinámica mediante RMN-es de ²H y cálculos computacionales. Finalmente, se evaluaron los cambios asociados a la modificación postsintética con las mismas herramientas mencionadas.

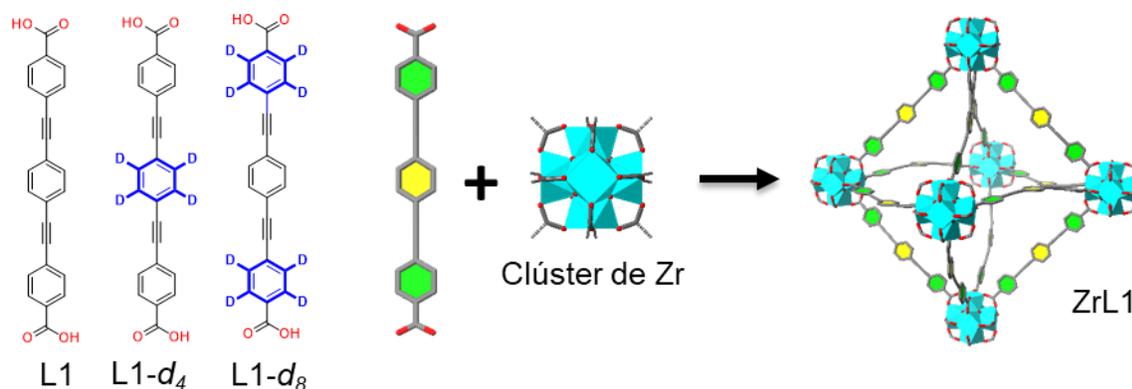


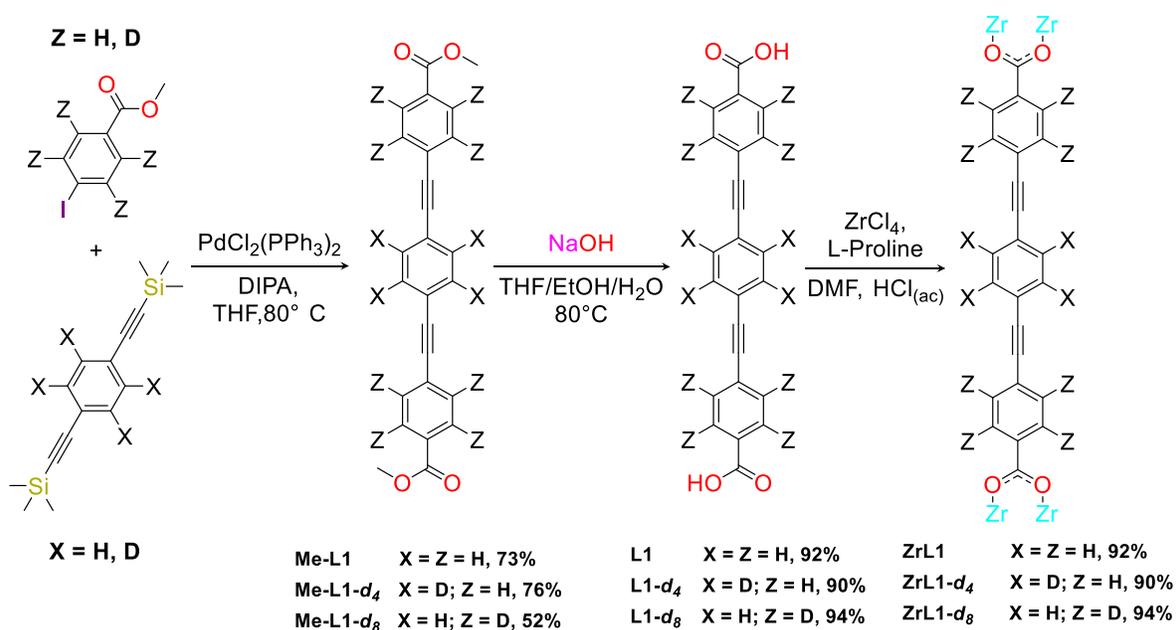
Figura 7. Representación de la obtención del MOF ZrL1, así como sus diferentes versiones deuteradas.

4.2. Síntesis orgánica y solvotérmica

Para la obtención del ligante conjugado, L1, en su forma de éster, se realizó un acoplamiento de Sonogashira entre 1,4-dietinilbenceno y 4-yodobenzoato de metilo, con lo que se obtuvo la molécula **Me-L1** en un 73% de rendimiento. Esta especie fue hidrolizada en medio básico para obtener el ligante **L1**. Utilizando las diferentes versiones deuteradas de los precursores orgánicos se obtuvieron las moléculas **Me-L1-d₄** y **Me-L1-d₈** en rendimientos del 76% y 52% respectivamente (Esquema 1). Estos últimos permitieron obtener los ligantes **L1-d₄** y **L1-d₈** en rendimientos del

90% y 94%, respectivamente. Los ligantes finales y sus intermediarios fueron caracterizados por Resonancia Magnética Nuclear en disolución de ^1H , así como por espectroscopia de IR y espectrometría de masas de alta resolución. El procedimiento experimental detallado, así como la caracterización detallada se encuentran en la sección 7.9 Síntesis.

Una vez obtenidos los ligantes orgánicos estos fueron empleados en una síntesis solvotérmica a 120°C con ZrCl_4 como fuente de Zirconio, DMF como disolvente, L-Prolina y $\text{HCl}_{(\text{ac})}$ como moduladores (Esquema 1).



Esquema 1. Esquema de síntesis de los ligantes orgánicos y sus respectivas estructuras metal orgánicas.

4.3. Caracterización de los MOFs

Una vez realizada la síntesis solvotérmica y la activación de los materiales, se obtuvieron polvos de color amarillo pálido con apariencia cristalina bajo el microscopio. Para comprobar su cristalinidad, se llevaron a cabo experimentos de DRXP, donde los difractogramas obtenidos para los MOFs **ZrL1**, **ZrL1- d_4** y **ZrL1- d_8** , fueron procesados mediante refinamiento de Rietveld. Se empleó como modelo

inicial el reportado en la literatura.²⁶ Se observa que los parámetros refinados coinciden con lo reportado en la literatura (Tabla 1), además de que se obtienen buenos índices de bondad del ajuste para este tipo de materiales.

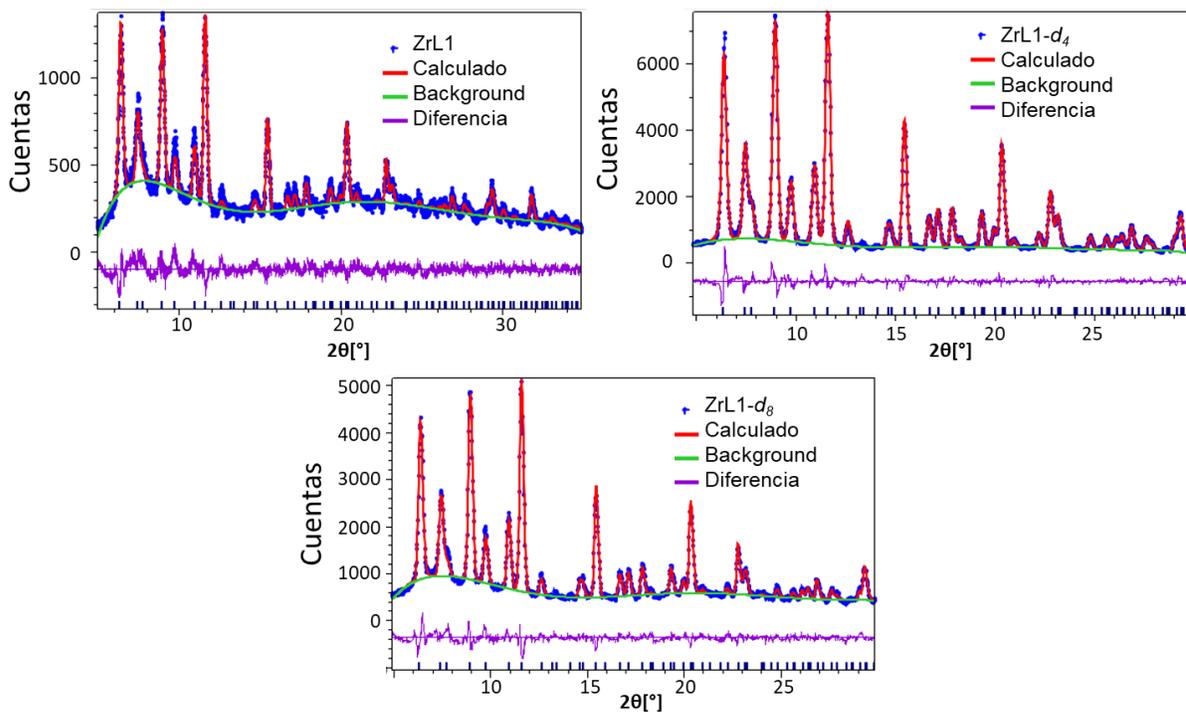


Figura 8. Refinamientos de Rietveld para las muestras a **ZrL1**, b **ZrL1- d_4** y c **ZrL1- d_8** . El modelo inicial para el refinamiento se extrajo del reportado en la literatura.²⁶

Tabla 1. Información cristalográfica obtenida del refinamiento de Rietveld para el MOF ZrL1 y sus diferentes versiones deuteradas. Se incluyen datos cristalográficos obtenidos de la literatura para su comparación.

	ZrL1 ²⁶	ZrL1	ZrL1-d_4	ZrL1-d_8
Temperatura (K)	298	300	300	300
Sistema cristalino	Cúbico	Cúbico	Cúbico	Cúbico
Grupo Espacial	Fd-3m	Fd-3m	Fd-3m	Fd-3m
α (Å)	39.8116	39.8777	39.9923	39.7887
V (Å ³)	63099.9	63414.7	63966.0	62991.0
R_{wp}	-	7.089	6.433	6.914
R_p	-	5.583	5.132	5.595
Bondad del ajuste (GOF)	-	1.658	4.831	4.403

4.4. Dinámica Rotacional antes de la modificación postsintética

Después de confirmar la cristalinidad de los materiales se procedió a estudiar su dinámica rotacional. Es importante mencionar que, aunque las frecuencias rotacionales de este sistema a *temperatura ambiente* ya han sido publicadas por nuestro grupo de investigación,²³ no se reportaron los datos de energía de activación (E_a) y factor preexponencial (A), los cuales permiten una descripción detallada de la dinámica de cada anillo aromático. Para lograr lo anterior, en este proyecto se realizaron experimentos de RMN de ^2H en estado sólido a temperatura variable, los cuales se complementaron con cálculos computacionales por DFT.

4.4.1. RMN de ^2H en el estado sólido a temperatura variable

Esta técnica permite observar la dinámica molecular del núcleo de ^2H en función de la forma de la señal obtenida. Para extraer información del espectro experimental se calcula un espectro con los parámetros del sistema en particular hasta obtener la mejor coincidencia.²⁷ Para obtener información termodinámica del proceso rotacional de los fenilenos laterales, se estudió el material **ZrL1-d δ** a temperaturas de 300, 280, 260, y 240 K (Figura 9, trazas azules). Se observa que conforme la temperatura aumenta, los picos exteriores decrecen, mientras que los picos internos crecen. Este comportamiento es propio de un aumento en la movilidad de los átomos de deuterio.

Para obtener información sobre la dinámica se simuló señales con los parámetros adecuados para el sistema en cuestión, los cuales se encuentran resumidos en la Tabla 2. Los cambios en la forma de la señal fueron ajustados empleando el software NMRWebLab hasta encontrar la mejor correspondencia.²⁸

²⁷ Duer, M. J. Introduction to Solid-State NMR Spectroscopy; Blackwell Science, **2004**.

²⁸ V. Macho, L. Brombacher, H. W. Spiess, Appl. Magn. Reson., **2001**, 20, 3, 405.

Tabla 2. Parametros empleados para simular señales de RMN-es de ^2H

Parámetro	Descripción	Valor empleado
Ángulo de cono	Ángulo formado a partir del enlace C-D respecto al eje de rotación molecular	60°
Amplitud rotacional	Desplazamiento angular de rotación de un anillo de fenileno	180°
Constante de acoplamiento Cuadrupolar	Constante de acoplamiento de deuterios enlazados a carbonos	135 kHz
Frecuencia rotacional	Se emplean diferentes valores de frecuencia rotacional hasta encontrar la mejor correspondencia	10 ³ -10 ⁷ Hz

Se observa que a temperatura ambiente (300 K) los fenilenos exteriores presentan una dinámica rotacional rápida de 10 MHz (Figura 9, traza azul). La cual, como en la mayoría de los casos reportados, al enfriar la muestra la frecuencia rotacional de estos fenilenos disminuye, en este caso hasta 0.85 MHz a una temperatura de 240 K.

De acuerdo con la ecuación de Arrhenius en su forma logarítmica, $\ln k = \ln A - E_a/RT$, es posible obtener la E_a del proceso rotacional al graficar el logaritmo natural de la frecuencia rotacional en función del recíproco de la temperatura. Al ajustar los datos experimentales a una ecuación lineal con los datos obtenidos, se obtuvo una energía de activación de 5.9 kcal/mol (24.7 kJ/mol) y un factor preexponencial A de $2.4 \times 10^{11} \text{ s}^{-1}$ (Figura 10). Este valor es menor al encontrado por H. Jobic y colaboradores, para el fragmento de fenileno en el MOF UiO-66, MOF obtenido a partir del ácido tereftálico y Zr ($E_a = 7.16 \text{ kcal/mol}$).²⁹

²⁹ Kolokolov, D. I.; Stepanov, A. G.; Guillerm, V.; Serre, C.; Frick, B.; Jobic, H. Probing the Dynamics of the Porous Zr Terephthalate UiO-66 Framework Using ^2H NMR and Neutron Scattering. *J. Phys. Chem. C* **2012**, *116* (22), 12131–12136.

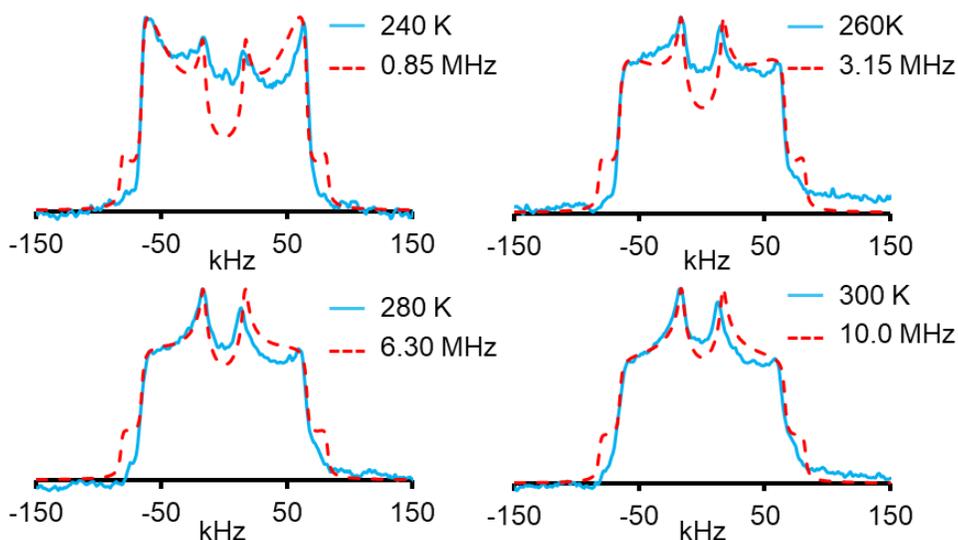


Figura 9. En azul, espectros de ^2H NMR-es obtenidas de la muestra **ZrL1-d₈**. En rojo señales simuladas que mostraron mejor correspondencia a las señales experimentales.

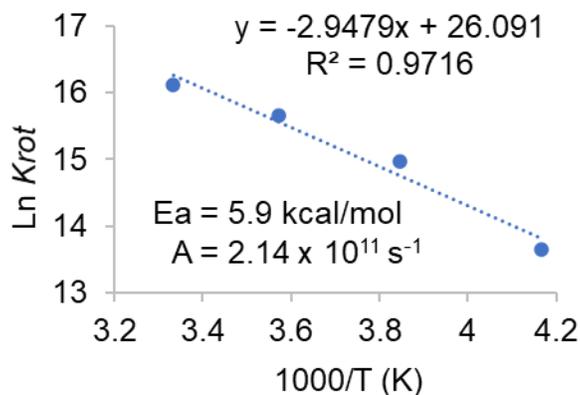


Figura 10. Gráfica del $\text{Ln } k_{\text{rot}}$ de la constante rotacional en función de $1/T$. Se muestra la función ajustada con un buen coeficiente de correlación, donde la pendiente de la curva corresponde al valor logaritmo de la energía de activación, mientras que la ordenada al origen corresponde al factor preexponencial.

Por otro lado, al analizar la muestra **ZrL1-d₄** se encontró que la forma de la señal de ^2H presentó un comportamiento independiente de la temperatura, manteniéndose siempre en el régimen de movimiento rápido (Figura 11), sugiriendo

que la E_a es tan baja que no puede obtenerse la Información termodinámica empleando esta técnica.

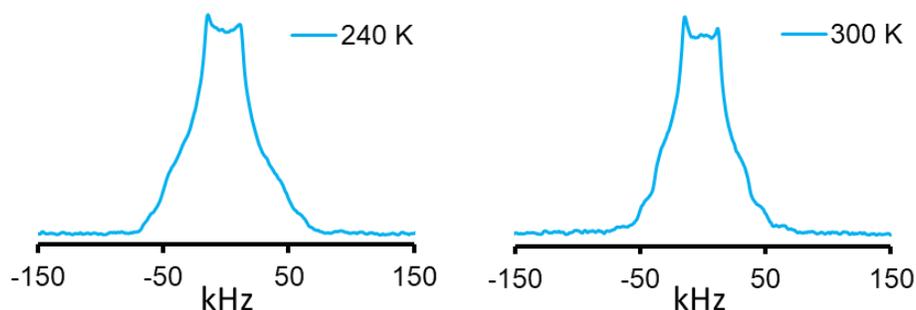


Figura 11. Espectros de RMN-es de ^2H para la muestra **ZrL1-d4** a temperaturas de 240 y 300 K. No se observa cambio significativo en la forma de la señal.

4.4.2. Estudios Computacionales

Para tener una mejor idea de los componentes electrónicos involucrados en el proceso rotacional, así como las barreras rotacionales de las mismas, se realizaron cálculos computacionales basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). El primer paso en esta dirección fue la obtención de un modelo útil para la descripción de nuestro sistema. Para lograrlo, se tomaron las coordenadas cristalográficas de la estructura reportada,³⁰ y a continuación se recuperaron las coordenadas atómicas de una unidad orgánica entre dos cúmulos para obtener un modelo truncado clúster-ligante-clúster, llamado aquí **spepeps**. Este modelo es útil debido a que las unidades orgánicas dentro de la estructura cristalina están lo suficientemente separadas unas de otras, con lo cual se puede despreciar las interacciones estéricas tal como en el modelo **spepeps** (Figura 12).

³⁰ Doan, T. L. H., Nguyen, H. L., Pham, H. Q., Pham-Tran, N. N., Le, T. N., & Cordova, K. E., *Chem. Asian J.*, **2015**, 10, 12, 2660

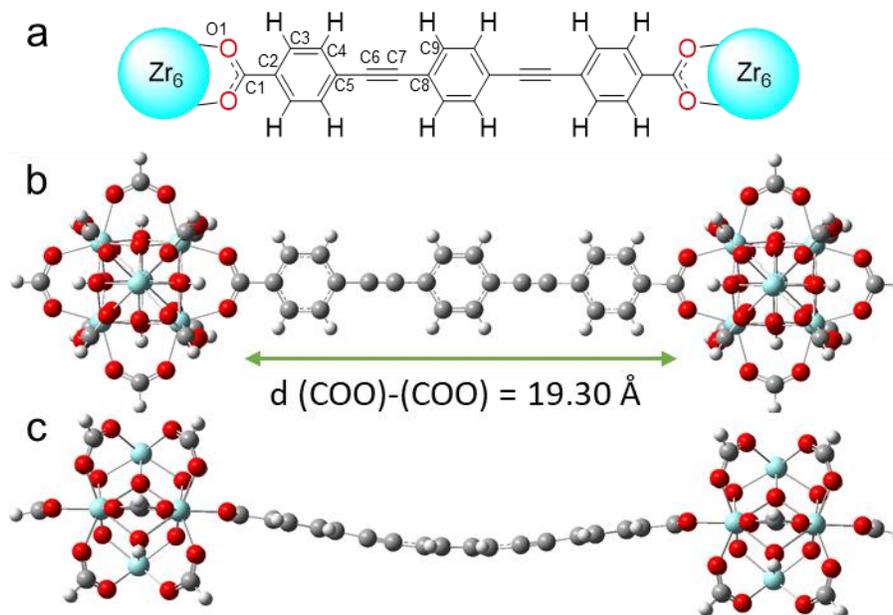


Figura 12. a) Representación esquemática del modelo spepeps. Vista frontal **b)**, y lateral **c)**, para el modelo **spepeps** optimizado. En gris se representan los átomos de carbono, blanco los átomos de hidrógeno, rojo los átomos de oxígeno y azul los átomos de zirconio.

Una vez obtenida la geometría adecuada, se procedió con el cálculo de la barrera rotacional para el modelo **spepeps**. Se calculó la energía potencial en función del cambio del ángulo diedro, de 10° en cada caso. Para los fenilenos laterales se escaneó el ángulo diedro O1-C1-C2-C3, y para el fenileno central se escaneó el ángulo diedro C4-C5-C8-C9 (Figura 12a, Figura 13).

La barrera rotacional para los fenilenos se puede extraer a partir de la diferencia energética entre el valor máximo respecto a la geometría basal. Dicho valor máximo corresponde a un cambio en el ángulo diedro de 90° para ambos fenilenos químicamente diferentes. Para los fenilenos laterales, el valor calculado fue de 9.56 kcal/mol, mientras que para el fenileno central este valor resultó en 2.37 kcal/mol. Estos resultados son importantes por que explican las diferencias experimentales observadas en el ligante. Para el fenileno lateral, romper la conjugación con el grupo

carboxilato incrementa la energía necesaria para que este pueda girar. Esto es muy distinto en el fenileno central, pues al estar rodeado por dos fragmentos alquino, la energía necesaria resulta cuatro veces menor; en concordancia con los datos de RMN de ^2H descritos anteriormente y con los valores reportados de otros rotores dentro de MOFs.^{31,32}

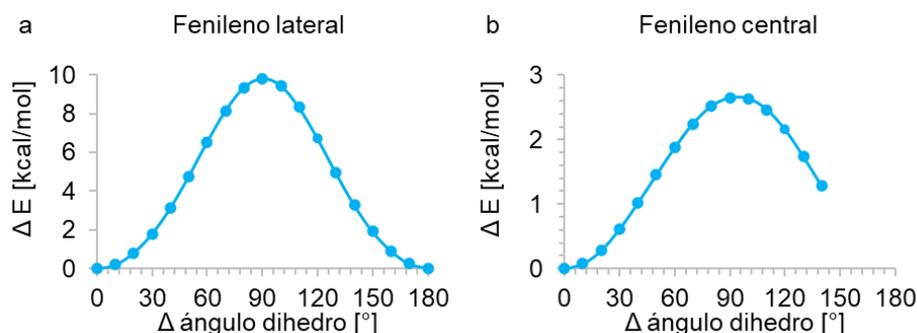


Figura 13. Curvas de energía potencial. Cambios en la energía potencial en función del cambio en el ángulo diedro. a) Curva correspondiente a los fenilenos laterales químicamente equivalentes b) Curva correspondiente al fenileno central.

4.5. Modificación Postsintética (PSM)

La hipótesis de este proyecto plantea que una modificación postsintética modificará la dinámica rotacional de los rotadores. Por lo tanto, la modificación que se propuso explorar es la bromación de los triples enlaces. Los triples enlaces se modifican y se convierten en enlaces dobles sustituidos con átomos de bromo, los cuales pueden implicar un aumento en la barrera rotacional, además del factor estérico impuesto por los átomos de Br. Es importante destacar que a pesar de que esta modificación ya ha sido reportada con anterioridad en un MOF,²⁶ hasta la fecha no se han reportado estudios de dinámica en este material. Por esta razón, se decidió

³¹ Gonzalez-Nelson, A., Coudert, F.-X., & van der Veen, M., *Nanomaterials*, **2019**, 9, 3, 330

³² Liu, Z., Wang, Y., & Garcia-Garibay, M. A., *J. Phys. Chem. Lett.*, **2021**, 12, 24, 5644

realizar la PSM sobre el material **ZrL1-d₄**, el cual presenta una dinámica rápida, con el objetivo de registrar los cambios asociados.

Se procedió a realizar la PSM según el procedimiento reportado por Forgan y colaboradores.²⁶ Se siguió el mismo procedimiento utilizando 0.15, 0.30, 0.45, 0.60, 4.80 y 30.5 eq de Br₂, así como un blanco que se trató igual que las demás muestras. Se utilizaron cantidades menores a un equivalente para obtener fases en las que se obtuvieran MOFs parcialmente bromados.

Para verificar que la PSM sobre el material **ZrL1-d₄** se había realizado exitosamente se analizaron las muestras mediante RMN de ¹H en disolución. Para esto, se realizó un proceso denominado *digestión*, el cual consiste en procesar el MOF que se quiere analizar en medio ácido. En este caso se utilizó cloruro de deuterio DCl(D₂O) concentrado y se obtuvieron los espectros de la Figura 14. Se observa que el grupo de señales marcado como A corresponden a la especie sin bromar. Además, es posible notar que el grupo de señales marcadas como C van en incremento en función de los equivalentes de Br₂ empleados. Estas señales se asociaron a la especie totalmente bromada. Sin embargo, no fue posible hacer una integración de las señales A y C para obtener el porcentaje de bromación, ya que se puede observar un tercer grupo de señales B, las cuales se asociaron a la especie parcialmente bromada y tienen desplazamientos químicos que se superponen con las señales A y C. A pesar de las limitaciones en la cuantificación, se demostró que se llevó a cabo la bromación de forma exitosa.

Con base en estos resultados, es posible plantear que el proceso de bromación de los triples enlaces puede llevarse a cabo a través de una serie de reacciones consecutivas, donde primero se bromo un fragmento de alquino, seguido de una segunda bromación como se representa en la Figura 14 derecha. Es importante mencionar que cuando se emplearon 4.80 eq de Br₂ no se completó la bromación.

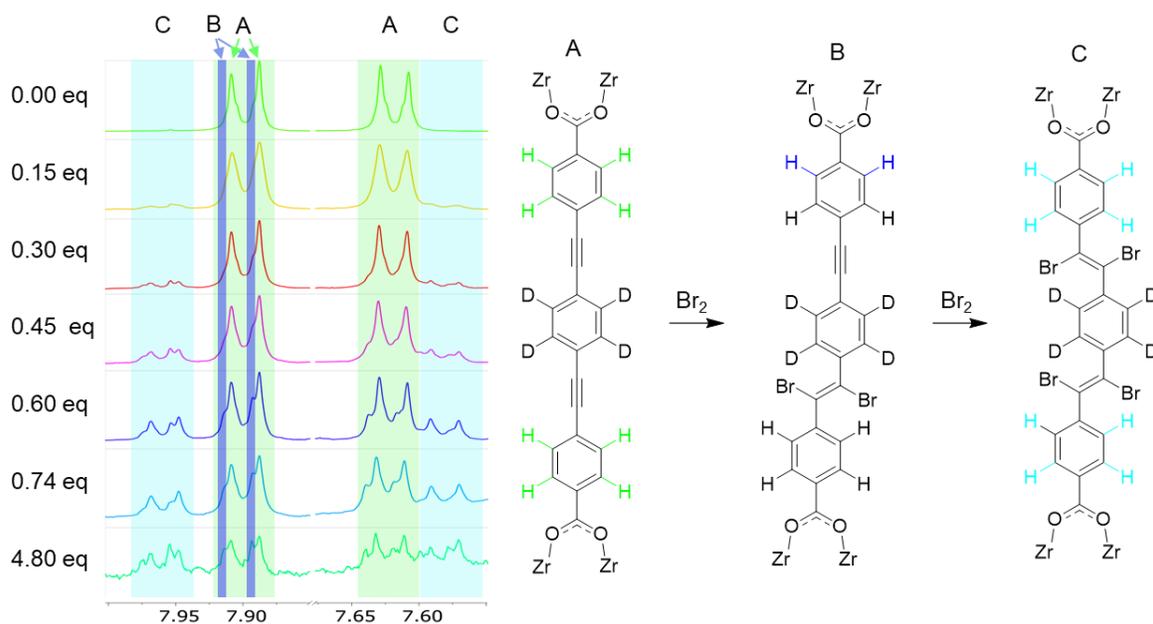


Figura 14. Espectros de RMN de ^1H de las muestras **ZrL1-d₄** modificadas postsintéticamente con diferentes equivalentes de Br_2 en la región aromática (izquierda). A la derecha reacciones sucesivas de bromación sobre un fragmento orgánico dentro del MOF (derecha). A) especie sin bromar B) especie parcialmente bromada y C) especie completamente bromada.

Para verificar la cristalinidad de los materiales obtenidos, se realizó un seguimiento mediante DRXP (Figura 15). Se observa que la muestra donde no se empleó Br_2 mantuvo su cristalinidad (Figura 14, traza naranja), además de que presenta las mismas reflexiones que el MOF reportado en la literatura. En el caso de 0.15 eq, se observa bastante semejante a la muestra blanco, mientras que al usar 0.30 equivalentes de Br_2 se puede notar un incremento en la anchura a media altura de los picos de tal forma que se presentan un par de señales en 16.7 y 26.0 2θ , marcadas como $(h_a k_a l_a)$ y $(h_b k_b l_b)$ respectivamente, las cuales son producto de la reducción del tamaño de partícula o del deterioro cristalino. Estas tres muestras, 0.0, 0.15 y 0.30 eq, muestran claramente las reflexiones para los planos $(1\ 1\ 1)$ y $(2\ 2\ 0)$, en 3.84 y 6.27 2θ respectivamente, señales con la mayor intensidad para el espectro calculado de ZrL1. En el caso de 0.45 eq se observa que el material pierde

crystalinity, sin embargo, se puede observar señales remanentes para los planos (2 2 0), ($h_a k_a l_a$) y ($h_b k_b l_b$) respectivamente. Para el caso de 0.60 eq se observa una total amorfización del material. Por último, en los casos donde se empleó un exceso de los equivalentes de bromo las muestras pierden su crystalinity, sin embargo, se pueden observar una familia de señales con muy baja intensidad entre 22 y 30 2θ , las cuales no coinciden para el patrón calculado de ZrL1 o ZrL1(Br₄); tal como se observó a través de RMN de ¹H en disolución (Figura 14), estas muestras no se bromaron por completo, por lo cual dichas reflexiones podrían estar asociadas a una fase cristalina intermedia.

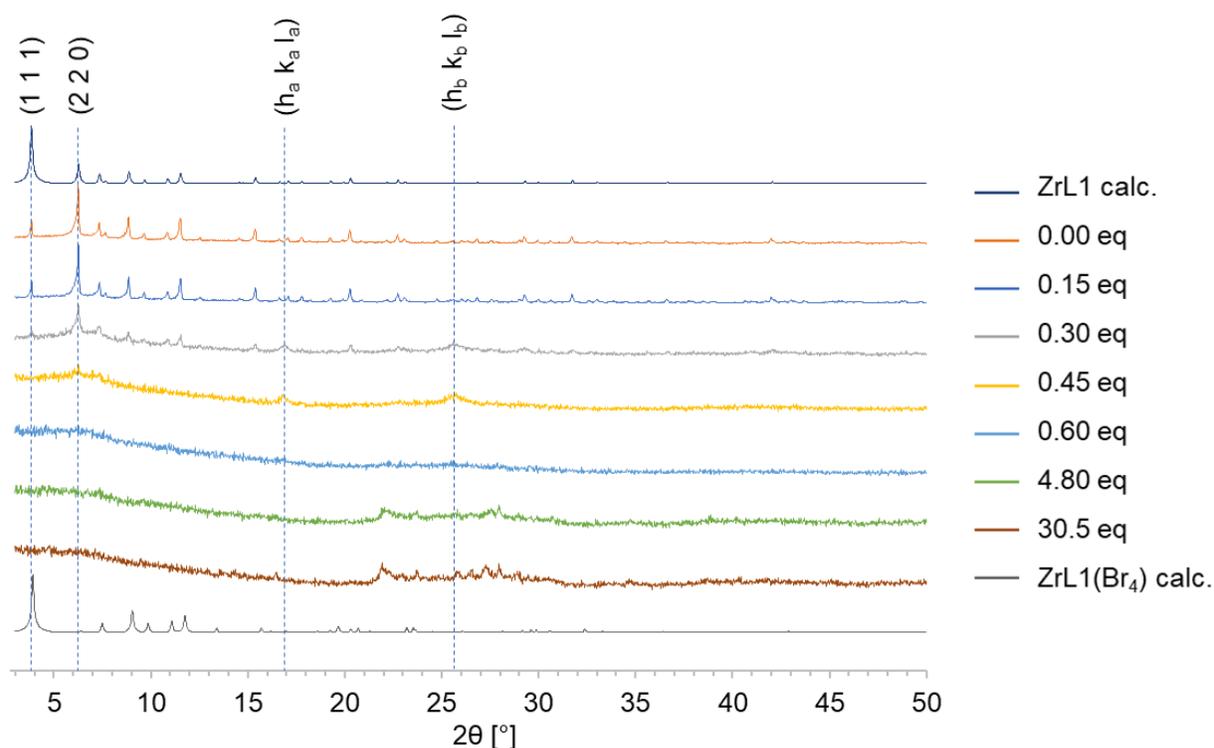


Figura 15. Comparación de los difractogramas de la muestra **ZrL1-d₄** modificada postsintéticamente con diferentes equivalentes de Br₂.

4.6. Dinámica rotacional después de la modificación postsintética.

Si bien la modificación produjo la amorfización de las muestras de **ZrL1-d₄**, se procedió a estudiar las muestras resultantes por RMN de ²H en el estado sólido a

temperatura ambiente, para extraer más información de la dinámica interna. Las señales obtenidas fueron ajustadas empleando los modelos descritos anteriormente en este informe. Como se observa en la Figura 16 (0.00 eq), la muestra de referencia mantuvo la dinámica rápida reportada anteriormente, la cual consiste en saltos de 180° en un régimen de movimiento $>10^7$ Hz.²¹ Esto permitió establecer que la exposición del MOF a diclorometano no afecta ni su cristalinidad ni su dinámica.

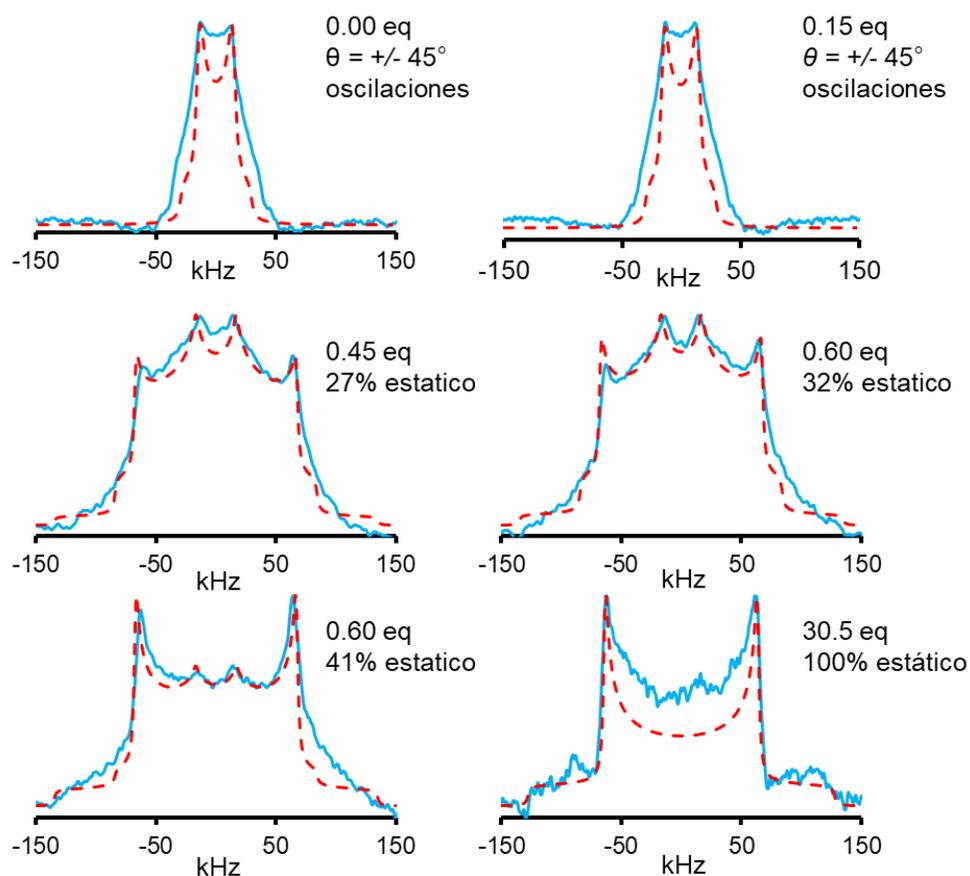


Figura 16. Espectros de RMN de ^2H en el estado sólido de las **ZrL1-d₄** muestras modificadas postsintéticamente. En azul los espectros experimentales y en rojo los espectros calculados.

El ajuste obtenido para los espectros de deuterio de las otras muestras indica que en todas existen porciones de ligante sin bromar, ya que se encontró una contribución de dinámica rápida en todos los sólidos resultantes. De forma notable,

en las muestras donde se usaron de grandes cantidades de Br₂ la señal de deuterio cambia, adoptando una forma que sugiere que la dinámica rotacional del anillo central se ha detenido considerablemente, coincidiendo con la pérdida de la cristalinidad. De esta forma se obtuvieron señales ajustadas considerando diferentes porcentajes de contribución estática, indicando que cuando se emplean 0.60 eq de Br₂, aún se puede observar una rápida movilidad con una contribución estática del 41%.

6. Conclusiones

Se sintetizó el ligante L1, así como sus versiones deuteradas **L1-d₄** y **L1-d₈**, con los que se obtuvieron los MOFs **ZrL1-d₄** y **ZrL1-d₈**. Se determinó que los fenilenos laterales unidos al cúmulo de Zr presentan una E_a rotacional de 5.9 kcal/mol. Complementariamente, se generó un modelo truncado del MOF **ZrL1** por medio de DFT mediante el cual se obtuvo que la E_a del fenileno central es de 2.37 kcal/mol, mientras que los fenilenos laterales tienen una E_a rotacional de 9.56 kcal/mol. Este último valor resulta sobreestimado por más de 3 kcal/mol.

Se logró realizar una modificación postsintética sobre el MOF ZrL1, sin embargo, a pesar de utilizar un exceso de equivalentes no se llevó a cabo una bromación completa, observando ligante sin bromar en todas las muestras sujetas a esta modificación. Además, cuando se utilizaron 0.45 o más equivalentes de Br₂ el material perdió su cristalinidad. Teniendo esto en cuenta es posible concluir que la dinámica de los sólidos obtenidos es resultado de tres factores: i) una contribución de los fragmentos sin bromar los cuales presentan un movimiento en el régimen rápido, ii) un contribuyente resultado de una bromación parcial, y iii) la amorfización de la muestra. Para explicar los resultados observados, se propuso un modelo de dinámica donde se establece que existe movilidad en todas las muestras con un componente estático que se incrementa de forma gradual en función de los equivalentes utilizados para bromar. Es posible que la amorfización pueda causar interacciones estéricas entre los fragmentos móviles y que se reduzca la rotación, para lo cual se requieren más estudios de este comportamiento.

7. Materiales y métodos

7.1. Reactivos y disolventes.

Todos los reactivos se obtuvieron de la compañía Sigma–Aldrich™ o Tecsiquim y fueron utilizados sin purificación previa. El THF se secó en un sistema Na/Benzofenona,³³ y fue depositado sobre malla molecular (10% m/v, 4 Å) en atmósfera de N₂. La diisopropilamina y la trietilamina fueron secadas depositándolas sobre malla molecular (10% m/v, 4 Å) en atmósfera de nitrógeno.

7.2. Reacciones. Monitoreo y purificación

El avance y seguimiento de las reacciones, así como el proceso de purificación fueron monitoreados mediante Cromatografía en Capa Fina (TLC). Se utilizaron placas de gel de sílice con indicador fluorescente 60 GF₂₅₄. Los puntos de aplicación de estas fueron observados bajo luz UV (280 y 365 nm).

En las cromatografías en columna se empleó gel de sílice (malla 230-400, 60 Å) como fase estacionaria y diferentes fases móviles según se indica en cada reacción. Se llevaron a cabo recristalizaciones simples con los disolventes indicados, empleando el volumen mínimo necesario para disolver el compuesto indicado en temperatura alta.

7.3. Espectroscopia Infrarroja

Los espectros de Infrarrojo (IR) se obtuvieron en equipos FT-IR Bruker Tensor 27 y FT-IR NICOLET IS-50; las unidades de las bandas se encuentran expresadas en cm⁻¹ (4000-500).

7.4. Espectrometría de Masas

Los espectros de Masas se obtuvieron mediante dos técnicas. Análisis Directo en Tiempo Real (DART, por sus siglas en inglés) en un espectrómetro Jeol JMS-AccuTOF en el que se empleó polietilenglicol 600 (PEG-600) como estándar interno; y un sistema acoplado de Cromatografía de Líquidos con Espectrometría de Masas por Cuadrupolo Simple y Tiempo de Vuelo (HPLC-EM-SQ-TOF) en un equipo Agilent Tech (Modelo G6530BA).

7.5. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear en Disolución.

Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C fueron adquiridos a temperatura ambiente en uno de tres diferentes equipos Jeol Eclipse 300 MHz, Bruker Fourier 300 MHz, o Bruker Avance III 400 MHz. Se utilizó CDCl₃ o DMSO-d₆ como disolventes deuterados, según se especifica en cada muestra. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertz (Hz).

7.6. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear en el Estado Sólido

Los espectros de RMN de ²H fueron obtenidos en un espectrómetro Bruker, Ascend 500 MHz, operando a una frecuencia de 76.78 MHz, se utilizó una secuencia de pulsos: 90x° - 47μs - 90y° - 47μs - adquisición, y un tiempo de reciclado, d1 de 0.5 s. Los espectros finales se obtuvieron promediando al menos 128k escans, y se procesaron utilizando un apodizado de 2 kHz. Las muestras se colocaron en un rotor de zirconio y se midieron sin giro.

³³ W. L. F. Armarego, C. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2009. Elsevier.

7.7. Difracción de rayos X de polvos

Los patrones de difracción fueron colectados bajo una geometría Bragg-Brentano a temperatura ambiente con una radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54183 \text{ \AA}$) en un difractoro Ultimate IV Rigaku equipado con un detector D/teX. Se colectaron datos de 4 a 35° (2θ) con una velocidad de barrido de $5^\circ/\text{min}$.

7.8. Cálculos Computacionales

Se utilizó Gaussian 16 ejecutado en la supercomputadora Miztli (DGTIC UNAM). Para todos los cálculos se utilizaron 32 cores, y 64 GB de memoria RAM, además, se empleó el funcional B3LYP y la base def2svp. Se realizó un cálculo para la optimización de la geometría del modelo propuesto, seguido de un cálculo de frecuencias. Seguido de esto se realizó un escaneo de la energía potencial en función del cambio de ángulo diedro para cada fenileno, para cada paso se utilizó un cambio del ángulo de 10° .

7.9. Síntesis

7.9.1.Me-L1

En un matraz bola de dos bocas secado al horno se colocaron 4-yodobenzoato de metilo (1.000 g, 3.816 mmol), 1,4-dietinilbenceno (0.240 g, 1.908 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.214 g, 0.305 mmol), diisopropilamina (1 mL) y THF secó, bajo atmosfera de N_2 . La mezcla de reacción se agito a 70° durante 12 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó una disolución saturada de NH_4Cl (50 mL) y se filtró. El sólido resultante se lavó con agua, hexano y diclorometano, después de lo cual se obtuvo un sólido amarillento (550 mg, 73%). Se obtuvo el espectro de RMN ^1H cuyas señales coinciden con lo reportado previamente.²³ **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.94 (s, 6H), 7.53 (s, 4H), 7.59 (d, $^3J = 8.5 \text{ Hz}$, 4H), 8.03 (d, $^3J = 8.5 \text{ Hz}$, 4H). **IR** (ATR) ν_{max} : 3033, 2956, 2837, 1710, 1637, 1575, 1549, 1539, 1533, 1499, 1430, 1410, 1321, 1293, 1229, 1121, 1066, 944, 912, 839, 817, 686, 614, 538 cm^{-1} . **EMAR** (HPLC-EM-SQ-TOF) m/z [$\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{O}_4$]⁺ calculado 395.1283, encontrado 395.1278, $|\Delta m/z|$ (ppm): 1.26.

7.9.2.Me-L1- d_4

El compuesto **Me-L1- d_4** fue obtenido siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **Me-L1** utilizando 1,4-dietinilbenceno- d_4 (0.248 g, 1.908 mmol) en lugar de 1,4-dietinilbenceno (577 mg, 76%). Se obtuvo el espectro de RMN ^1H cuyas señales coinciden con lo reportado previamente.²³ **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.94 (s, 6H), 7.59 (d, $^3J = 8.6 \text{ Hz}$, 4H), 8.03 (d, $^3J = 8.6 \text{ Hz}$, 4H). **IR** (ATR) ν_{max} : 3128, 3021, 2956, 2843, 1712, 1641, 1570, 1547, 1534, 1532, 1499, 1433, 1413, 1397, 1314, 1288, 1257, 1232, 1118, 1108, 1072, 945, 912, 861, 834, 821, 683, 650, 612, 595, 544 cm^{-1} . **EMAR** (HPLC-EM-SQ-TOF) m/z [$\text{C}_{26}\text{H}_{15}\text{D}_4\text{O}_4$]⁺ calculado 399.1534, encontrado 399.1529, $|\Delta m/z|$ (ppm): 1.25.

7.9.1.Me-L1- d_8

El compuesto **Me-L1- d_8** fue obtenido siguiendo el mismo procedimiento descrito para el compuesto **Me-L1** utilizando (0.248 g, 1.908 mmol) en lugar de 1,4-dietinilbenceno (577 mg, 76%). Se obtuvo el espectro de RMN ^1H cuyas señales coinciden con lo reportado previamente.²³ **^1H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.93 (s, 6H), 7.54 (s, 4H). **IR** (ATR) ν_{max} : 3133, 3033, 2965, 1711, 1644, 1572, 1550, 1534, 1438, 1405, 1321, 1291, 1227, 1120, 1072, 1011, 945, 910, 861, 839, 818, 682, 615, 590, 539, cm^{-1} .

7.9.2.L1

En un matraz bola de dos bocas se agregó **Me-L1** (0.500 g, 1.267 mmol), NaOH (0.507 mg, 12.677 mmol) y una mezcla de THF (12 mL), EtOH (6 mL) y H_2O (6 mL). La mezcla se agito a reflujo durante

una noche, después de lo cual la mezcla de reacción se dejó enfriar temperatura ambiente y se agregó H₂O (50 mL). Se agregó una disolución de HCl_(ac) 2 M hasta un pH de 2. El sólido obtenido se filtró y se lavó con agua, acetona y diclorometano. Se obtuvo un sólido amarillento (427 mg, 92%). Se obtuvo el espectro de RMN ¹H cuyas señales coinciden con lo reportado previamente.²³ **¹H RMN** (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.67 (s, 4H), 7.70 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 4H), 7.99 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 4H). **IR** (ATR) ν_{max} : 3411, 3075, 3039, 2966, 2841, 2622, 2545, 1675, 1636, 1555, 1516, 1488, 1375, 1310, 1299, 1271, 1207, 1100, 1066, 952, 899, 859, 827, 809, 768, 686, 646, 606, 547 cm⁻¹. **EMAR** (HPLC-EM-SQ-TOF) *m/z* [C₂₄H₁₃O₄]⁻ calculado 365.0814, encontrado 365.0803, |Δ *m/z*| (ppm): 3.00.

7.9.3.L1-*d*₄

El compuesto **L1-*d*₄** se obtuvo con el mismo procedimiento descrito para PEPEP. Se utilizó **Me-L1-*d*₄** como reactivo en lugar de Me-PEPEP. Se obtuvo un sólido amarillento (418 mg, 90%). Se obtuvo el espectro de RMN ¹H cuyas señales coinciden con lo reportado previamente.²³ **¹H RMN** (300 MHz DMSO-*d*₆) δ: 7.69 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 4H), 7.99 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 4H). **IR** (ATR) ν_{max} : 3070, 3017, 2960, 2839, 2630, 2541, 1677, 1635, 1555, 1516, 1501, 1478, 1375, 1310, 1299, 1262, 1201, 1065, 948, 891, 873, 821, 809, 766, 755, 687, 653, 613 cm⁻¹. **EMAR** (HPLC-EM-SQ-TOF) *m/z* [C₂₄H₉D₄O₄]⁻ calculado 369.1065, encontrado 369.1063, |Δ *m/z*| (ppm): 0.54.

7.9.1.L1-*d*₈

El compuesto **L1-*d*₈** se obtuvo con el mismo procedimiento descrito para **L1**. Se utilizó **Me-L1-*d*₈** como reactivo en lugar de Me-L1. Se obtuvo un sólido amarillento (610 mg, 94%). Se obtuvo el espectro de RMN ¹H cuyas señales coinciden con lo reportado previamente.²³ **¹H RMN** (300 MHz DMSO-*d*₆) δ: 7.67 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 4H). **IR** (ATR) ν_{max} : 3046, 2931, 2853, 2622, 2537, 1679, 1638, 1573, 1530, 1414, 1391, 1326, 1299, 1253, 1218, 1106, 1072, 944, 921, 864, 841, 806, 794, 752, 683, 606, 590, 555, 517 cm⁻¹. **EMAR** (HPLC-EM-SQ-TOF) *m/z* [C₂₄H₉D₈O₄]⁻ calculado 373.1316.1065, encontrado 373.1278.1063, |Δ *m/z*| (ppm): 10.18.