



Universitat Autònoma de Barcelona

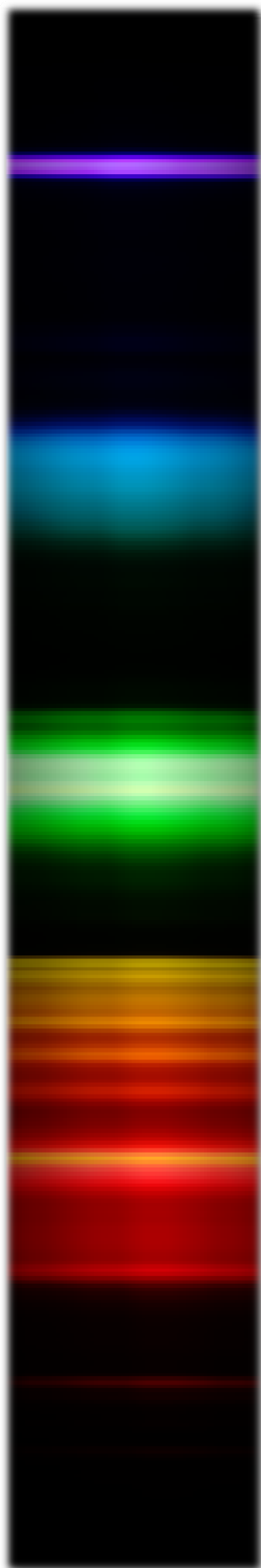
# Estudis dirigits a la síntesi d'interruptors moleculars fluorescents basats en tautòmers de valència

Màster en Experimentació en Química  
Treball de recerca

**Laura Amorín Ferré**

Directors  
Félix Busqué Sánchez  
Jordi Hernando Campos

Departament de Química  
Facultat de Ciències  
Desembre de 2009





Memòria presentada per aspirar al títol de  
*Màster en Experimentació en Química.*

Laura Amorín Ferré

Vist i plau,

Dr. Félix Busqué Sánchez

Dr. Jordi Hernando Campos

Bellaterra, 1 de Desembre de 2009



## AGRAÏMENTS

En primer lloc voldria agrair als Drs. Félix Busqué i Jordi Hernando la seva confiança, el bon humor, la dedicació i els ànims que m'han donat tan en els bons com en els mals moments. Félix, gracias por esos "articulillos" al final de una jornada deprimente "para cambiar la perspectiva" que me han motivado a seguir i que han acabado funcionando tan bien. Jordi, gràcies per escoltar-me cada dia (que sé que de vegades es fa pesat), per qualsevol motiu sigui o no químic.

En segon lloc voldria agrair al grup Electroquímica, Fotoquímica i Reactivitat Orgànica per haver-me acceptat en el seu grup de recerca i al grup Estudis en Química Orgànica i Organometàl·lica el fet d'haver-me proporcionat un espai en un dels seus laboratoris.

Ara ja s'acosta la llista extensiva i gairebé inacabable de molta gent (no puc anomenar a tothom perquè el treball acabaria tenint moltes més pàgines) que han contribuït a la presentació d'aquest treball.

Al grup Font, pel seu genial acolliment i la seva constant companyia dins i fora del laboratori (Javi, gracias por compartir esa vitrina tan especialmente caótica, esos chistes y tu gran amistad; Marta, segueix sent tan summament observadora i cuidadosa; Núria, Gladis! Gràcies per fer-me riure tantes i tantes vegades... Sònia, per tots els viatges compartits i l'exemple de treball que ens demostres cada dia). Els altres, són molts els detalls que tinc al cap de cadascun de vosaltres però és impossible resumir-los aquí. Simplement gràcies per ser-hi cada dia i deixar-me disfrutar de vosaltres dia a dia.

Al grup "Moreno", no tinc paraules. Rafa (que aunque no lo digas yo sé que me echas de menos) gracias por tus consejos, soluciones y risas que nos hemos pegado en el laboratorio), Alex, gracias por estar ahí (porque siempre estás, para lo que sea y cuando sea, siempre con una sonrisa y tu increíble paciencia), Marc (*torete!*) No canviis mai! Enrico, los cafés no hubieran sido lo mismo sin el *guetto* (debo añadir que el único que ha formado parte de todas las "versiones" *guetto* has sido tú), laboratori 423 (el laboratori on es posa la música més alta de tota la planta!), no puc dir altra cosa que gràcies a tot el grup per les bones estones que hem passat junts, les discussions a l'hora de dinar, els pica-pica dels aniversaris...

Si baixo al tercer pis només puc esmentar les bones estones (no només estones, sinó nits i viatges) que hem disfrutat plegats: Joan, Laia, Nacho, Ori, Jordi i Gemma sou genials i no hagués estat el mateix sense vosaltres.

De fora del camp de la química la llista encara és més llarga i cada moment que passa encara em vénen més noms al cap. Uku, Núria, Carlos, Andrés, Labori... al final tot va a parar a vosaltres perquè sense vosaltres no seria qui sóc. Haig de recordar a la Kris, la seva energia i les ganes de viure que ens ha deixat. Josep i Carol gràcies per deixar-me conèixer-vos i passar tantes i tantes estones que fins i tot se'm barregen a la memòria. Suri! Gràcies per ser-hi cada dia, pels vicis a la play que ens fèiem cada nit (jo era més bona i ho saps), per les converses que teníem quan tornàvem del pis fins les tantes, per haver-me deixat compartir els espais, per escoltar-me, per tot un seguit de coses que porto amb mi cada dia.

Al Dani i a la meva família, el meu pare, la Maica, el Lluís, l'Orland, la M<sup>a</sup> Paz i el Joel per la seva confiança, interès, rialles, crits, plors i per aguantar-me el mal humor (que vosaltres sabeu que de bon matí és millor no saludar-me).

I no puc deixar d'agrair a l'Angelina, la meva mare -que ho ha estat tot per mi, que m'ha ensenyat a viure, a disfrutar, a riure i a pensar, que m'ha portat al món i sempre ha cregut en mi i que més de la meitat del meu cor és amb ella-, el seu suport incondicional i la seva saviesa transmesa amb tan d'art que emociona.

*A la meva mare*

*Donaria tot el que sé,  
per la meitat del que ignoro.*  
René Descartes

*Quasi tot el que faci serà insignificant,  
però és realment important que ho faci.*  
Mahatma Gandhi





# ÍNDIX

RESUM.....	III
Abreviatures .....	V
Índex de fórmules .....	VI
<b>1. INTRODUCCIÓ</b> .....	1
1.1. Tautòmers de valència.....	1
1.2. Interruptors moleculars fluorescents.....	4
1.2.1. Transferència d'energia ressonant de fluorescència (FRET) .....	5
1.3. Interruptors moleculars fluorescents basats en tautòmers de valència .....	8
<b>2. OBJECTIUS</b> .....	11
<b>3. RESULTATS I DISCUSSIÓ</b> .....	13
3.1. SÍNTESI DE L'INTERMEDI: 3- <i>tert</i> -butil-4,5-bis(metoximetoxi)benzaldehyd, <b>1</b> ... 13	
3.1.1. Obtenció de 2- <i>tert</i> -butil-4-metil-6-metoxifenol, <b>5</b> .....	13
3.1.2. Obtenció de 3- <i>tert</i> -butil-4-hidroxil-5-metoxibenzaldehyd, <b>4</b> .....	14
3.1.3. Obtenció de 3- <i>tert</i> -butil-4,5-dihidroxibenzaldehyd, <b>6</b> .....	15
3.1.4. Obtenció de 3- <i>tert</i> -butil-4,5-bis(metoximetoxi)benzaldehyd, <b>1</b> .....	16
3.2. SÍNTESI DEL LLIGAND MODEL, <b>2</b> .....	18
3.2.1. Obtenció de ( <i>Z</i> )-1- <i>tert</i> -butil-5-(heptadec-1-enil)-2,3-bis(metoximetoxi)benzè, <b>7</b> .....	18
3.2.2. Obtenció de 1- <i>tert</i> -butil-5-heptadecil-2,3-bis(metoximetoxi)benzè, <b>8</b> ...	20
3.2.3. Obtenció del lligand model 3- <i>tert</i> -butil-5-heptadecilbenzè-1,2-diol, <b>2</b> ...	21
3.3. SÍNTESI DEL LLIGAND FLUORESCENT <b>3</b> .....	23
3.3.1. Funcionalització del catecol en forma d'amina.....	24
3.3.1.1. Reacció de Henry.....	25
3.3.1.2. Condensació aldòlica.....	26
3.3.1.3. Estratègia alternativa per obtenir <b>9b</b> .....	27
3.3.2. Funcionalització del fluoròfor .....	31
3.3.3. Obtenció de <i>N</i> -(3-(3- <i>tert</i> -butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)propil)-2-(3-(9-(diethylamino)-5 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]fenoxazin-5-iliden)ureido)acetamida, <b>3b</b> .....	33
3.4. NOVA ESTRATÈGIA SINTÈTICA PER A LA SÍNTESI DEL LLIGAND FLUORESCENT .....	36
<b>4. CONCLUSIONS</b> .....	42
<b>5. PART EXPERIMENTAL</b> .....	44

5.1. Mètodes de caracterització .....	44
5.2. Síntesi de l'intermedi <b>1</b> .....	45
5.2.1. Síntesi de 2- <i>tert</i> -butil-4-metil-6-metoxifenol, <b>5</b> .....	45
5.2.2. Síntesi de 3- <i>tert</i> -butil-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehyd, <b>4</b> .....	46
5.2.3. Síntesi de 3- <i>tert</i> -butil-4,5-dihidroxibenzaldehyd, <b>6</b> .....	47
5.2.4. Síntesi de 3- <i>tert</i> -butil-4,5-bis(metoximetoxi)benzaldehyd, <b>1</b> .....	47
5.3. Síntesi del lligand model <b>2</b> .....	48
5.3.1. Síntesi de ( <i>Z</i> )-1- <i>tert</i> -butil-5-(heptadec-1-enil)-2,3- bis(metoximetoxi)benzè, <b>7</b> .....	48
5.3.2. Síntesi de 1- <i>tert</i> -butil-5-heptadecil-2,3-bis(metoximetoxi)benzè, <b>8</b> .....	49
5.3.3. Síntesi de 3- <i>tert</i> -butil-5-heptadecilbenzè-1,2-diol, <b>2</b> .....	50
5.4. Síntesi del lligand fluorescent <b>3</b> .....	51
5.4.1. Síntesi de la mescla d'isòmers ( <i>E</i> )- i ( <i>Z</i> )-3-(3- <i>tert</i> -butil-4,5- bis(metoximetoxi)fenil)acrilonitril, ( <b>E</b> )- i ( <b>Z</b> )- <b>12</b> .....	51
5.4.2. Síntesi de 3-(3- <i>tert</i> -butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)propanitril, <b>14</b> .....	52
5.4.3. Síntesi de 3-(3- <i>tert</i> -butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)propan-1-amina, <b>9b</b> .....	53
5.4.4. Síntesi de 2-(3-(9-(dietilamino)-5 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]fenoxazin-5-iliden)ureido) acetat d'etil, <b>10</b> .....	55
5.5. Síntesi del nou lligand fluorescent <b>20</b> .....	56
5.5.1. Síntesi de 1-(3-(3- <i>tert</i> -butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)propil)-3-(9- (dietilamino)-5 <i>H</i> -benzo[ <i>a</i> ]fenoxazin-5-iliden)urea, <b>20</b> .....	56

## ANNEX

Índex de notes .....	i
Apèndix d'espectres .....	iv

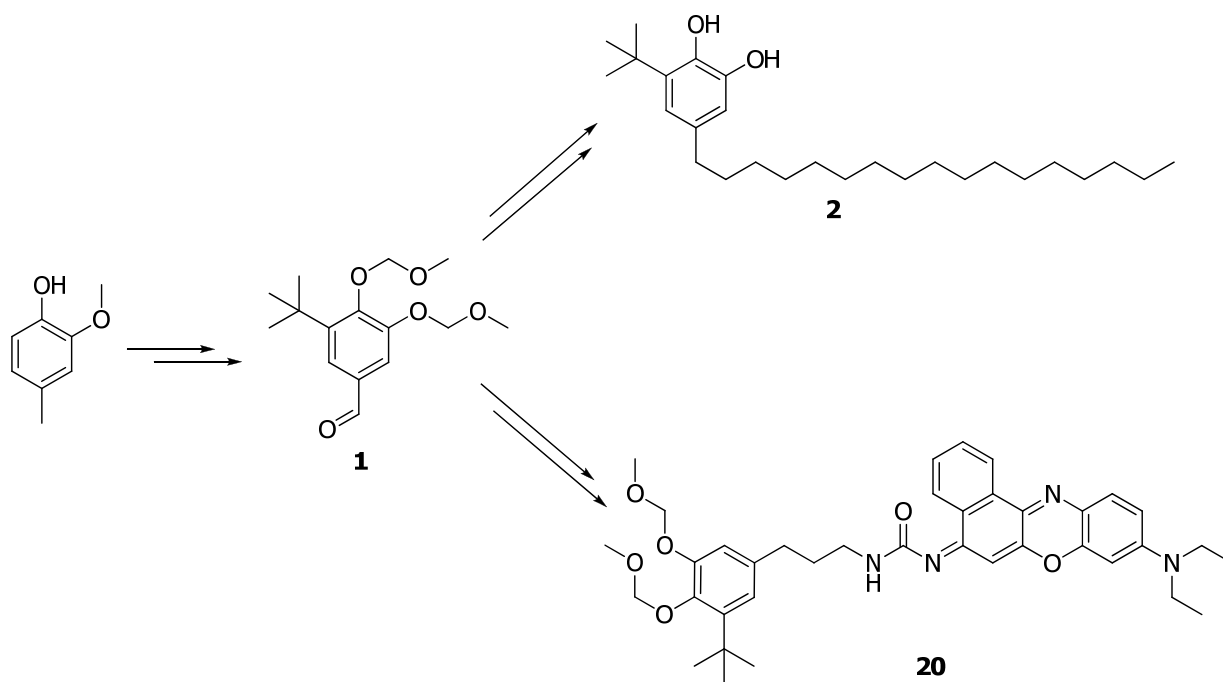
## RESUM

Els interruptors moleculars, que són compostos que poden interconvertir-se entre dos estats amb propietats diferenciades, s'han proposat com a components de futurs dispositius funcionals de mida nanomètrica.

Els compostos de coordinació amb tautomerisme de valència es troben entre els sistemes biestables susceptibles de presentar comportament d'interruptor molecular. Un gran grup d'aquests complexos presenten com a lligand quelatant un esquelet catecolat. En aquests sistemes, la lectura de l'estat en què es troba l'interruptor molecular es realitza mitjançant mesures òptiques d'absorció o magnètiques, de limitada sensibilitat. Una millora d'aquesta situació passaria per realitzar-ne la lectura mitjançant mesures òptiques de fluorescència, és a dir, per operar amb interruptors moleculars fluorescents, pels quals es podria assolir el límit de detecció de molècules individuals.

Aquest treball de recerca està encaminat a la síntesi de lligands tipus catecol fluorescents, els quals, un cop units a un ió metàl·lic adient, podran presentar tautomerisme de valència, i així permetre la síntesi d'interruptors moleculars fluorescents basats en tautòmers de valència.

La síntesi d'aquests lligands parteix del 4-metil-2-metoxifenol com a esquelet catecol que, mitjançant una sèrie de reaccions, ha conduït a l'intermedi **1**, intermedi clau per a la preparació de diferents lligands tipus catecol. A partir d'aquest intermedi **1** s'han sintetitzat dos lligands tipus catecol diferents: el lligand model **2**, que servirà per assajar reaccions de complexació, i un de fluorescent. Després d'explorar diferents rutes sintètiques encaminades a la preparació d'aquest segon tipus de lligand, s'ha obtingut el compost **20** (esquema I). Tot i que el lligand **20** ha de ser desprotegit en una última etapa de reacció per obtenir el lligand catecol desitjat, la seva caracterització ha demostrat que és fluorescent i que presenta les propietats òptiques idònies per ser usat en la preparació de compostos de coordinació amb potencial comportament com interruptors moleculars fluorescents.

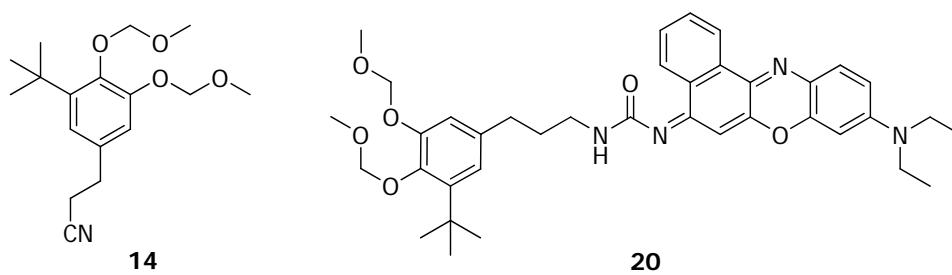
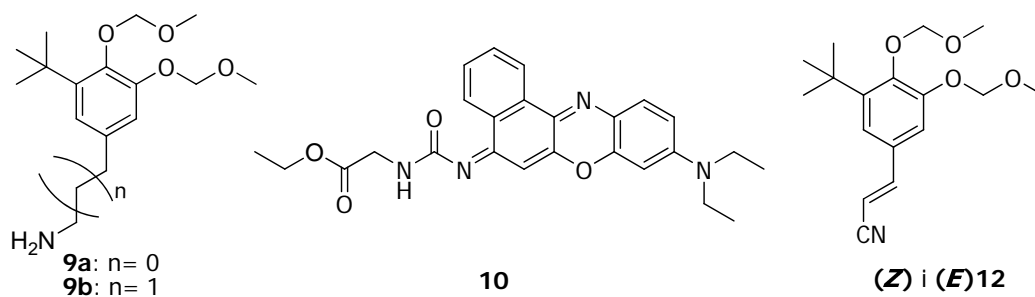
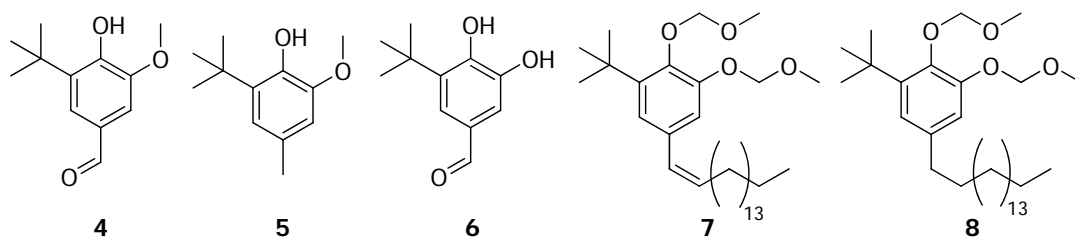
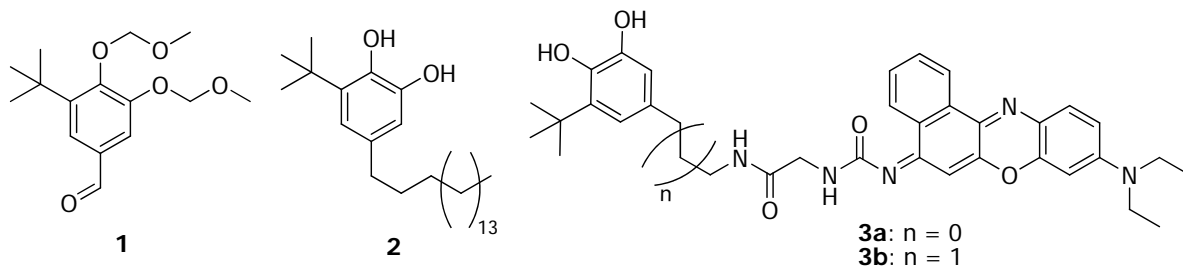


**Esquema I:** Ruta sintètica realitzada en aquest treball.

## Abreviatures

BN	blau de nil
MOMCl	clorur de metoximetilèter
MOMBr	bromur de metoximetilèter
DIPEA	di- <i>iso</i> -propiletilamina
DMAP	dimetilaminopiridina
<i>ls</i>	low spin
<i>hs</i>	high spin
<sup>1</sup> H RMN	Ressonància Magnètica Nuclear de protó
<sup>13</sup> C RMN	Ressonància Magnètica Nuclear de carboni
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
$\delta$	desplaçament químic
DEPT	Distortionless Enhancement Polarization Transfer
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
IR (ATR)	Infrared Spectroscopy in Attenuated Total Reflection
FRET	Transferència d'Energia Ressonant de Fluorescència
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HOBt	hidroxibenzotriazola
$\Phi_f$	Rendiment quàntic de fluorescència
EMAR	Espectroscopia de Masses d'Alta Resolució
st	Vibració de tensió
ESI	Electrospray Ionization

## Índex de fórmules



## 1. INTRODUCCIÓ

La nanociència i la nanotecnologia són disciplines que es proposen l'anàlisi i manipulació de la matèria a escala atòmica i molecular amb l'objectiu de dissenyar i construir màquines, sensors i altres dispositius funcionals de mida nanomètrica. Entre els més senzills d'aquests dispositius es troben els interruptors moleculars, l'estudi dels quals ha experimentat un interès creixent al llarg dels darrers anys.<sup>1</sup>

Els interruptors moleculars són compostos que es caracteritzen per tenir dos o més estats diferenciats i estables entre els quals el sistema pot evolucionar de manera reversible. A aquests estats se'ls denomina estats *On* i *Off*, on el canvi entre ells ve donat per l'aplicació d'un estímul extern.<sup>1</sup> La detecció selectiva de cadascun dels estats es pot dur a terme mitjançant una àmplia varietat de tècniques: elèctriques,<sup>2</sup> magnètiques<sup>3</sup> i òptiques,<sup>4</sup> entre d'altres.

Existeixen molts compostos capaços de funcionar com a interruptors moleculars. Una família susceptible de mostrar aquest comportament són els tautòmers de valència:<sup>5</sup> sistemes moleculars que presenten dos isòmers electrònics amb diferents distribucions de càrrega, els quals mostren diferents propietats físico-químiques. En alguns casos aquests isòmers són capaços d'interconvertir-se entre ells de manera reversible mitjançant un estímul extern, la qual cosa permetria la seva aplicació com a potencials interruptors moleculars.

### 1.1. Tautòmers de valència

Com ja s'ha comentat, els tautòmers de valència són compostos que presenten diversos isòmers electrònics amb diferents propietats magnètiques, elèctriques i òptiques. D'especial interès són els compostos de coordinació que mostren tautomerisme de valència,<sup>5</sup> ja que: (1) són dels pocs sistemes moleculars en què un complex de coordinació mostra dos isòmers electrònics diferenciats, i (2) la

---

<sup>1</sup> Balzani, V.; Venturi, M.; Credi, A. *Molecular Devices and Machines*. VCH: Weinheim, Germany, 2003.

<sup>2</sup> Henzl, J.; Mehlhorn, M.; Gawronski, H.; Rieder, K. H.; Morgenstern, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 603-606.

<sup>3</sup> Murria, M.; Teat, S. J.; Stoeckli-Evans, H.; Gudel, H. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4653-4656.

<sup>4</sup> (a) Irie, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1683-1684. (b) de Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; Gunlaussen, T.; Huxley, A. J. M.; McCoy, C. P.; Rodemacher, J. T.; Rice T. E. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515-1566.

<sup>5</sup> Evangelio, E.; Ruiz-Molina, D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 2957-2971.

interconversió entre aquests estats pot ser induïda mitjançant l'aplicació d'estímuls com ara la pressió,<sup>6</sup> la temperatura<sup>7</sup> i la irradiació de llum,<sup>8</sup> entre d'altres.

Aquests compostos de coordinació estan constituïts per un centre metàl·lic i un o varis lligands electroactius, de manera que transicions electròniques intramoleculares metall-lligand o lligand-lligand donen lloc a l'aparició de les diferents formes tautomèriques. S'ha de destacar que s'han de donar dues condicions per què s'observi tautomerisme de valència:<sup>5</sup>

- 1) El grau de covalència entre l'ió metàl·lic i el lligand electroactiu ha de ser baix, de manera que el solapament orbitalari entre ells sigui el més petit possible. És a dir, els complexos han d'exhibir estructures electròniques localitzades.
- 2) L'energia dels orbitals frontera de l'ió metàl·lic i dels lligands ha de ser similar, per tal que afavoreixi l'existència de transferències electròniques entre ells que portin d'una forma tautomèrica a l'altra.

Fins a l'actualitat, s'han descrit un ampli ventall de tautòmers de valència amb diferents metalls de transició (ferro i manganès,<sup>9</sup> níquel,<sup>10</sup> coure,<sup>11</sup> mercuri,<sup>12</sup> cobalt,<sup>13</sup> entre d'altres) i amb diferents lligands electroactius (èters corona,<sup>12</sup> polianilines i politiofens,<sup>11</sup> catecols,<sup>7,13</sup> entre d'altres).

Un dels primers casos de tautomeria de valència descrits correspon al complex tipus  $[\text{Co}^{\text{III}}(3,5\text{-DTBCat})(3,5\text{-DTBSQ})(\text{N,N})]$ , on (3,5-DTBCat) i (3,5-DTBSQ) corresponen a les formes catecolat ( $\text{Cat}^{2-}$ ) i semiquinonat ( $\text{SQ}^-$ ) de la 3,5-di-*tert*-butil-*o*-quinona, i (N-N) fa referència a un lligand tipus diazina (veure figura 1). Tal i com es mostra en aquesta figura, quan una dissolució del complex  $[\text{Co}^{\text{III}}(3,5\text{-DTBCat})(3,5\text{-DTBSQ})(\text{N,N})]$  en toluè és sotmesa a un canvi de temperatura, aquest compost reorganitza els seus enllaços oxidant-se el lligand catecolat a semiquinonat i reduint-se

<sup>6</sup> (a) Buchanan, R. M.; Pierpont, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4951-4957. (b) Gütllich, P.; Gaspar, B.; Ksenofontov, V.; Garcia, Y. *J. Phys: Condens. Matter.* **2004**, *16*, S1087-S1108.

<sup>7</sup> Ruiz, D.; Yoo, J.; Guzei, I. A.; Rheingold, A. L.; Hendrickson, D. N. *Chem. Commun.* **1998**, 2089-2090.

<sup>8</sup> Sato, O.; Cui, A.; Matsuda, R.; Tao, J.; Hayami, S. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 361-369. (b) Adams, D. M.; Li, B.; Simon, J. D.; Hendrickson, D. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1481-1483. (c) Adams, D. M.; Hendrickson, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11515-11528.

<sup>9</sup> Weiss, R.; Bulach, V.; Gold, A.; Ternner, J.; Trautwein, A. X. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2001**, *6*, 831-845.

<sup>10</sup> Shimazaki, Y.; Tani, F.; Fukui, K.; Naruta, Y.; Yamauchi, O.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10512-10513.

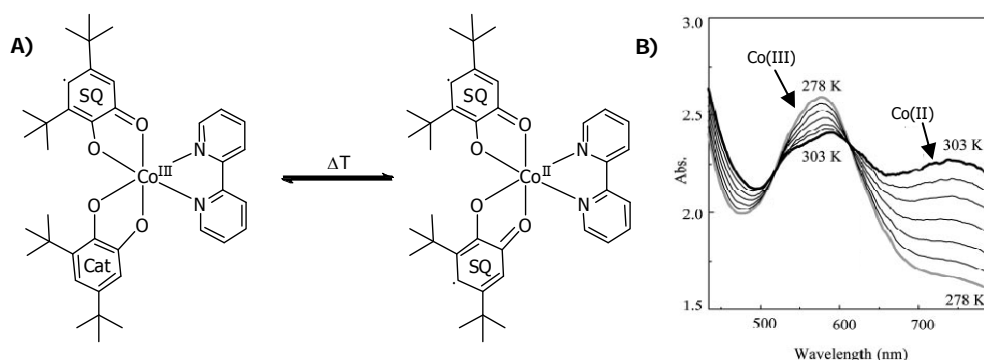
<sup>11</sup> Reddinger, J. L.; Reynolds, J. R. *Macromolecules* **1997**, *30*, 673-675.

<sup>12</sup> Costero, A. M.; Andreu, C.; Martinez-Manez, R.; Soto, J.; Ochando, L. E.; Amigo, J. M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8159-8170.

<sup>13</sup> (a) Adams, D. M.; Dei, A.; Rheingold, A. L.; Hendrickson, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8221-8229. (b) Hearn, N. G. R.; Korcok, J. L.; Paquette, M. M.; Preuss, K. E. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 8817-8819. (c) Imaz, I.; MasPOCH, D.; Rodríguez-Blanco, C.; Pérez-Falcón, J. M.; Campo, J.; Ruiz-Molina, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1857-1860.

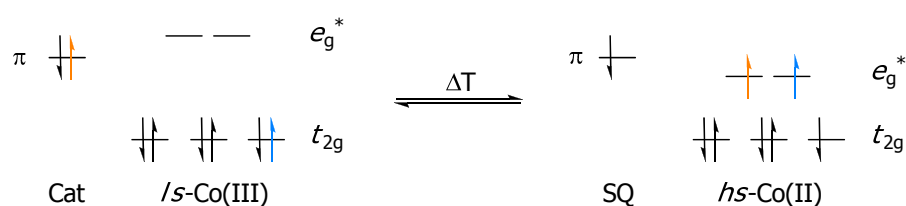


el metall des del seu estat de baix spin (*ls*-Co(III)) al seu estat d'alt spin (*hs*-Co(II)),<sup>7</sup> obtenint, en funció de la temperatura a la que s'estigui operant, espectres d'absorbància (en el visible) diferents per cadascun dels compostos. Així, a temperatures pròximes a 0°C, s'observa una banda d'absorbància al voltant de 600 nm característica del tautòmer amb *ls*-Co(III) (figura 1B). A mida que s'augmenta la temperatura, aquesta banda decreix, observant-se l'aparició d'una de nova al voltant de 750 nm, característica del tautòmer amb *hs*-Co(II).



**Figura 1:** **A)** Equilibri tautomèric entre els complexos de *ls*-Co(III) i de *hs*-Co(II) amb dos lligands tipus catecolat i semiquinonat i un lligand tipus diazina. **B)** Seguiment de la variació de l'equilibri respecte de la temperatura mitjançant mesures de l'espectre d'absorbància d'aquests compostos en toluè.<sup>7</sup>

La interconversió entre aquests dos isòmers electrònics es dona per mitjà de la transferència electrònica intramolecular reversible representada a la figura 2, on el lligand catecol, quan és sotmès a un canvi de temperatura, és capaç de cedir un electró al metall *ls*-Co(III), reduint-lo a *hs*-Co(II) i oxidant-se ell a lligand semiquinonat.<sup>14</sup>



**Figura 2:** Procés de transferència electrònica intramolecular entre els dos tautòmers de valència del compost [Co<sup>III</sup>(3,5-DTBCat)(3,5-DTBSQ)(N,N)].

Aquests tipus de sistemes on el metall en ús és el cobalt i els lligands donadors són del tipus catecolat-semiquinonat, han estat estudiats amb profunditat durant els últims vint anys.<sup>13</sup>

<sup>14</sup> Sato, O.; Tao, J.; Zhang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2152-2187.

Habitualment, el seguiment de l'equilibri entre aquests tipus de tautòmers de valència es duu a terme mitjançant mesures magnètiques<sup>6b</sup> (sempre i quan les dues formes tautomèriques presentin diferents estats d' spin) o bé mitjançant lectures d'absorbància (tal i com s'ha mostrat).<sup>7</sup> En qualsevol dels dos casos, però, els límits de detecció que s'assoleixen no són excessivament bons. Per tal de millorar aquesta situació, caldria monitoritzar la interconversió entre els diversos tautòmers de valència mitjançant mesures de fluorescència, ja que, a més a més de tractar-se d'una tècnica no invasiva (com les anteriors), permet assolir límits de detecció molt baixos. De fet, mitjançant aquest tipus de mesura, és possible fins i tot la detecció de molècules individuals.<sup>15</sup>

El present treball de recerca s'emmarca dins d'aquesta línia de treball, és a dir, en el desenvolupament de compostos de coordinació amb tautomerisme de valència que presentin comportament d'interruptor molecular i que puguin ser caracteritzats a nivell nanomètric mitjançant mesures de fluorescència.

## 1.2. Interruptors moleculars fluorescents

S'entén per fluorescència la radiació emesa per un sistema atòmic o molecular en relaxar-se des d'un estat electrònic excitat al seu estat fonamental sense inversió d' spin. Com ja s'ha comentat amb anterioritat, l'avantatge de treballar amb compostos fluorescents és la gran sensibilitat d'aquesta tècnica, que permet arribar a límits de detecció extremadament baixos.<sup>15</sup>

Els interruptors moleculars fluorescents es caracteritzen per estar dotats de dos estats amb propietats de fluorescència diferents, típicament un estat fluorescent (estat *On*) i un altre de no fluorescent (estat *Off*). Quan l'interruptor és exposat a un estímul extern adient, els dos estats (*On* i *Off*) poden interconvertir-se. Aquesta interconversió es mesura per la variació de l'emissió fluorescent provinent de l'interruptor.

El disseny del sistema per definir-ne els estats *On* i *Off* de l'interruptor molecular es pot dur a terme per dues vies diferents:<sup>16</sup>

- 1) Que l'interruptor estigui constituït exclusivament per un fluoròfor i se'n variï la seva estructura i propietats en aplicar l'estímul extern adient. Malauradament,

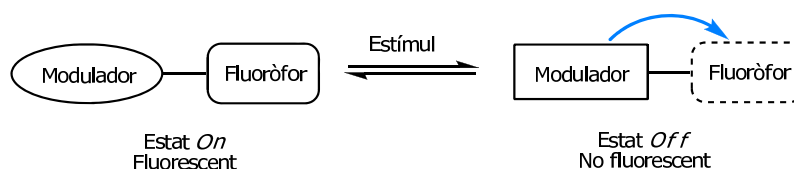
<sup>15</sup> (a) Basché, T.; Moerner, W. E.; Orrit, M.; Wild, U. P. *Single-molecule Optical Detection, Imaging and spectroscopy*, VCH: Berlin, Germany, **1996**. (b) Moerner, W. E.; Orrit, M. *Science*. **1999**, *283*, 1670-1676.

<sup>16</sup> Raymo, F. M; Tomasulo, M. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 327-336.

el nombre de compostos capaços de mostrar aquest doble comportament (fluorescència i resposta a l'estímul) és bastant limitat.

- 2) Que l'interruptor contingui dues unitats estructurals diferenciades: un fluoròfor i un modulador. En aquest cas, l'estímul extern s'aplica sobre el modulador, el qual actua sobre el fluoròfor i en canvia les seves propietats.

En aquest treball de recerca ens centrarem en el desenvolupament d'interruptors moleculars d'aquest segon tipus, ja que ens permet augmentar el ventall de compostos a utilitzar per assolir els objectius. Per tant, el tipus de sistemes a preparar responen a l'esquema mostrat a la figura 3, en què quan el modulador es vegi afectat per un determinat estímul extern, el fluoròfor variarà la seva emissió.



**Figura 3:** Esquema representatiu dels estats *On* i *Off* d'interruptors moleculars fluorescents constituïts per un modulador i un fluoròfor.

En la present memòria, el modulador proposat per preparar potencials interruptors moleculars és un compost de coordinació amb tautomerisme de valència anàleg a l'exemple esmentat en la figura 1A, el qual presenta un ió de cobalt central i lligands de tipus catecolat electroactius. Així, en variar la temperatura, aquest compost serà capaç d'interconvertir-se entre els dos isòmers electrònics amb diferents propietats.

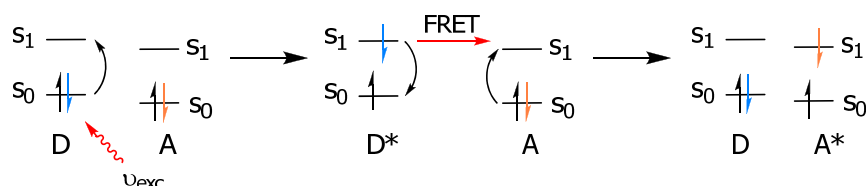
Pel que fa a l'elecció del fluoròfor, aquesta depèn del mecanisme d'actuació del modulador sobre ell. Aquest mecanisme pot ser de diversos tipus, com ara de transferència electrònica, de transferència d'energia i de canvi de polaritat local del medi, entre d'altres.<sup>18</sup>

En aquest treball de recerca, es pretén utilitzar un mecanisme de transferència d'energia ressonant de fluorescència (FRET, Fluorescence Resonance Energy Transfer), del qual se n'explicaran els detalls a continuació.

### 1.2.1. Transferència d'energia ressonant de fluorescència (FRET)

El procés FRET és un fenomen físic descrit per T. Förster l'any 1948 que explica la transferència no radiativa d'energia d'excitació electrònica entre dos sistemes

moleculars mitjançant la interacció entre els seus moments dipolars de transició.<sup>17</sup> A aquests dos sistemes moleculars se'ls denomina donador (D) i acceptor (A). El procés FRET té lloc quan el donador es troba en un estat electrònic excitat (D\*) i l'acceptor en el seu estat fonamental (A), i consisteix en la transferència d'energia ressonant des d'un a l'altre. Com a resultat obtenim la relaxació de D al seu estat fonamental i l'excitació d'A al seu estat excitat A\* (figura 4).<sup>18</sup>



**Figura 4:** Transferència d'energia d'excitació electrònica entre un donador que es troba en un estat excitat D\* i un acceptor A que es troba en el seu estat fonamental A.

En un sistema D-A, el procés FRET ha de competir amb la resta de processos a través dels quals es pot relaxar l'estat excitat D\* (com per exemple l'emissió de fluorescència, la conversió interna a l'estat fonamental o el creuament entre sistemes a l'estat triplet). En concret, l'eficiència del procés FRET ( $E_{\text{FRET}}$ ) es pot expressar mitjançant l'equació 1:<sup>17</sup>

$$E = \frac{R_0^6}{R_0^6 + r^6} \quad (1)$$

En aquesta expressió,  $r$  és la distància entre el donador i l'acceptor i  $R_0$  és un paràmetre que rep el nom de radi de Förster i que depèn del parell donador-acceptor escollit.

De l'equació 1 es pot deduir que:

- (1) L'eficiència del procés FRET decau ràpidament amb la distància entre el donador i l'acceptor.
- (2) Quan aquesta distància és igual a  $R_0$ , el 50% de l'energia absorbida per D és transferida a A. Per tant,  $R_0$  determina el rang de distàncies a les quals es produeix una eficient transferència d'energia entre uns determinats donador i acceptor.  $R_0$  pot determinar-se mitjançant l'equació 2:<sup>17</sup>

$$R_0 = 9.78 \cdot 10^3 \sqrt[6]{\frac{\Phi_{f,D} \cdot k^2 \cdot J}{n^4}} \quad (\text{Å}) \quad (2)$$

En aquesta expressió,  $\Phi_{f,D}$  representa el rendiment quàntic de fluorescència del donador en absència de l'acceptor,  $n$  és l'índex de refracció del medi,  $k^2$  és un factor

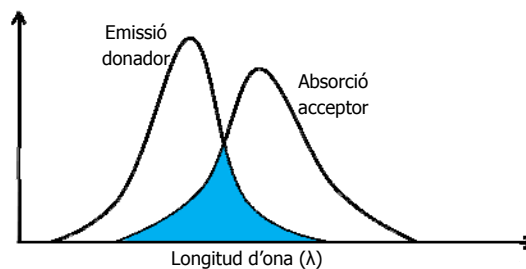
<sup>17</sup> Lakowicz, J. R. *Principles of fluorescence spectroscopy*. Kluwer Academic: New York, 1999.

<sup>18</sup> Saini, S.; Srinivas, G.; Bagchi, B. *J. Phys. Chem. B*. 2009, 113, 1817-1832.

geomètric que depèn de l'orientació entre els dipols de transició de D i A, i  $J$  és la integral de solapament entre l'espectre d'emissió del donador i l'espectre d'absorció de l'acceptor. Per a la majoria de parells donador-acceptor,  $R_0$  pren valors entre 1 i 10 nm.

A partir de les equacions 1 i 2, es poden determinar quins factors són més rellevants per què un procés FRET sigui eficient:

- 1) La distància entre el donador i l'acceptor ha de ser petita. En particular ha de prendre valors per sota del  $R_0$  del sistema.
- 2) Ha d'haver un bon solapament entre l'espectre d'emissió del donador i l'espectre d'absorció de l'acceptor, tal i com s'indica a la figura 5. Aquest solapament reflexa la densitat i probabilitat de transicions electròniques ressonants entre el donador i l'acceptor. Per tant, a major solapament, més probable serà la transferència d'energia i, en conseqüència, més gran  $R_0$ .



**Figura 5:** Representació del solapament (en color) entre l'espectre d'emissió d'un donador D i l'espectre d'absorció d'un acceptor A.

- 3) El rendiment quàntic de fluorescència del donador ha de ser gran ( $0 < \Phi_{fi,D} < 1$ ). Això és degut a que  $\Phi_{fi,D}$  és proporcional al temps de vida de l'estat excitat d'aquesta espècie ( $\tau_D$ ), de manera que a major  $\Phi_{fi,D}$ , de més temps es disposa per tal que tingui lloc la transferència d'energia entre D i A. Per aquest motiu,  $R_0$  augmenta amb  $\Phi_{fi,D}$ .
- 4) Donat que els dipols de transició del donador i de l'acceptor són magnituds vectorials, la interacció entre ells que condueix al procés FRET depèn de la seva orientació relativa, que es descriu mitjançant el paràmetre  $\kappa^2$ . Aquest paràmetre pren valors entre 0 i 4 (quan els dipols de transició són perpendiculars entre ells,  $\kappa^2$  és igual a 0, mentre que quan es disposen en paral·lel,  $\kappa^2$  és igual a 4).

El sistema més complex, fascinant i eficient basat en un mecanisme tipus FRET, el trobem a la natura: les antenes recol·lectores de llum dels complexos fotosintètics.

Aquestes antenes estan constituïdes per molècules de clorofil·la fixades en matrius proteiques que absorbeixen la llum solar i la transfereixen via FRET fins al centre reactiu, on, finalment, l'energia d'excitació electrònica és convertida en energia química.<sup>19</sup>

Per altra banda, aquest mateix mecanisme tipus FRET ha estat aplicat en investigacions en diferents branques científiques, com ara en la determinació de l'estructura i conformació de proteïnes en bioquímica<sup>20</sup> o en la preparació de cables fotònics artificials que mimetitzin el comportament de les antenes recol·lectores abans esmentades en ciència de materials.<sup>21</sup>

En el nostre cas, el procés FRET vol ser explotat per controlar el funcionament d'interruptors moleculars fluorescents.

### 1.3. Interruptors moleculars fluorescents basats en tautòmers de valència

Tal i com s'ha comentat, el plantejament de sintetitzar interruptors moleculars fluorescents com els descrits a l'apartat 1.2 implica decidir abans de tot quin modulador s'utilitzarà, el fluoròfor adient, el mecanisme a través del qual interaccionaran aquestes dues unitats i l'estímul que s'aplicarà per activar i desactivar l'interruptor.

El modulador proposat per realitzar aquest treball d'investigació són complexos de cobalt amb lligands catecolat, ja que tenen la capacitat d'interconvertir-se entre dos estats diferents a partir d'un increment de temperatura com a estímul extern. Com s'ha explicat en l'apartat 1.1, aquests dos estats tenen propietats òptiques diferents: l'espècie amb *ls*-Co(III) té una banda d'absorbància característica al voltant dels 600 nm i l'espècie amb *hs*-Co(II) la presenta al voltant dels 750 nm. En aquest treball es vol explotar aquesta diferència en els espectres d'absorbància de les dues formes tautomèriques del compost de coordinació.

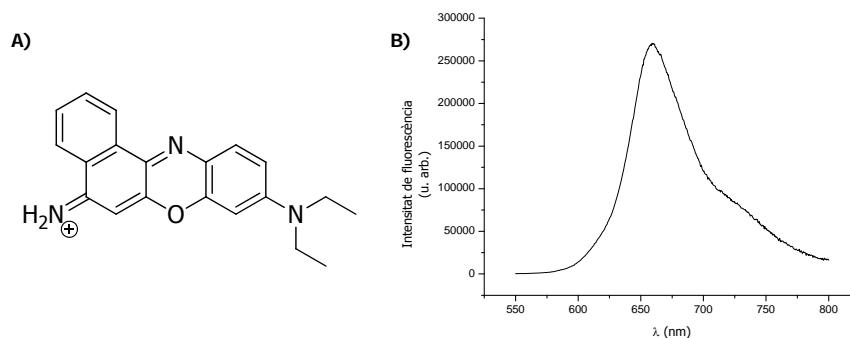
Amb aquest objectiu, d'entre una àmplia varietat de colorants fluorescents comercials, s'ha escollit el blau de nil A (BN) com a fluoròfor per a la síntesi de potencials interruptors moleculars ja que: (1) presenta un elevat rendiment quàntic de

<sup>19</sup> (a) Pullerits, T.; Sundström, V. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 381-389. (b) Hu, X.; Damjanovic, A.; Ritz, T.; Schulten, K. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1998**, *95*, 5935-5941.

<sup>20</sup> Watson, B. S.; Hazlett, T. L.; Eccleston, J.F.; Davis, C.; Jameson, D. M.; Johnson, A. E. *Biochemistry* **1995**, *34*, 7904-7912.

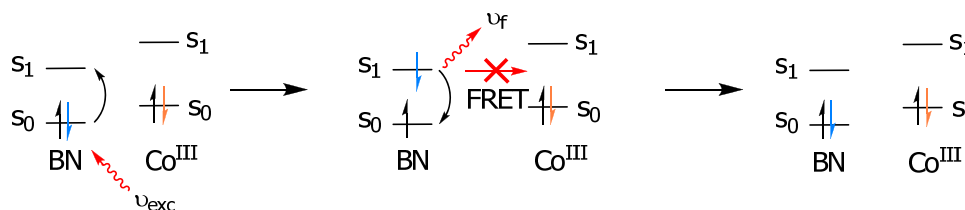
<sup>21</sup> Hernando, J.; de Witte, P. A. J.; van Dijk, E. M. H.P.; Korterik, J.; Nolte, R. J. M.; Rowan, A. E.; García-Pajaró, M. F.; van Hulst, N. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4045-4049.

fluorescència ( $\Phi_{fi, NB} = 0.27$  en metanol)<sup>22</sup> i, (2) el seu espectre d'emissió se situa entre els espectres d'absorbància dels complexos amb *l*s-Co(III) ( $\lambda_{max}^{abs} = 600$  nm en toluè)<sup>7</sup> i *h*s-Co(II) ( $\lambda_{max}^{abs} = 750$  nm en toluè)<sup>7</sup> (veure figura 6).<sup>23</sup> Això fa que aquest fluoròfor sigui capaç de transferir la seva energia d'excitació electrònica via FRET al tautòmer de *h*s-Co(II) i, en canvi, no pugui fer-ho amb el tautòmer de *l*s-Co(III).



**Figura 6:** **A)** Estructura química del blau de nil; **B)** Espectre d'emissió del blau de nil.<sup>22</sup>

Aquest diferent comportament que es pretén que reguli el funcionament dels interruptors moleculars fluorescents a preparar es troba recollit a les figures 7 i 8.



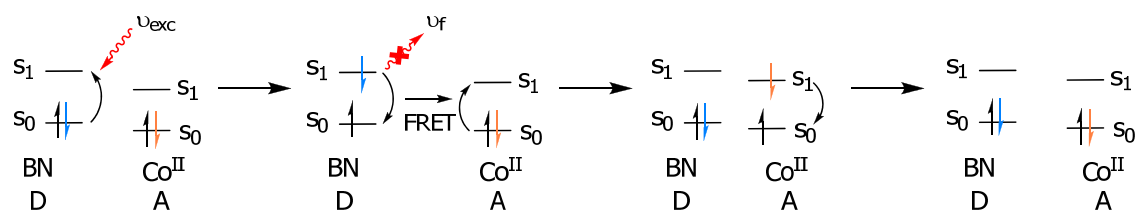
**Figura 7:** Representació dels processos fotofísics a l'estat *On* de l'interruptor.

Mentre l'interruptor es trobi en l'estat *On* (figura 7), el fluoròfor de BN no serà capaç de transferir la seva energia al tautòmer de *l*s-Co(III), ja que l'energia d'emissió del blau de nil correspon a valors més baixos que l'energia d'excitació del compost de coordinació amb *l*s-Co(III). Això es tradueix en el fet que, en no ser possible la transferència d'energia ressonant de tipus FRET, l'estat excitat del fluoròfor retornarà al seu estat fonamental emetent, part de la seva energia, en forma de fluorescència.

En el cas que s'augmenti la temperatura, és d'esperar que el compost de coordinació amb *l*s-Co(III) reorganitzi els seu enllaços i s'obtingui el seu tautòmer de valència, el compost de coordinació amb *h*s-Co(II). La figura 8 pretén esquematitzar el procés que tindrà lloc en aquest cas quan el fluoròfor BN sigui fotoexcitat.

<sup>22</sup> Sens, R.; Drexhage, K. H. *J. Luminesc.* **1981**, *24*, 709-712.

<sup>23</sup> Du, H.; Fuh, R. A.; Li, J.; Corkan, A.; Lindsey, J. S. *Photochem. Photobiol.* **1998**, *68*, 141-142.



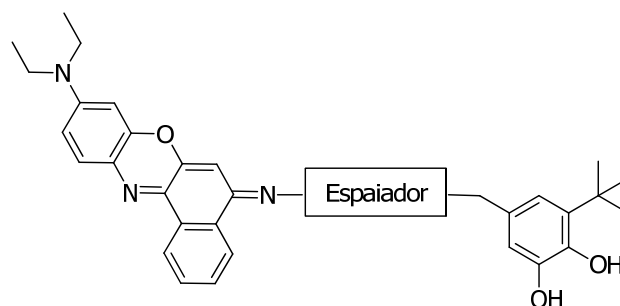
**Figura 8:** Representació dels processos foto físics a l'estat *Off* de l'interruptor.

Així, en el moment que el blau de nil absorbeixi un fotó, ara, el seu estat electrònic excitat disposarà d'un nou canal per relaxar-se fins al seu estat fonamental. Això és degut al fet que el blau de nil presenta energies d'emissió ressonants d'excitació a les del compost de Co(II), la qual cosa permet la transferència d'energia, des del blau de nil (que actua com a donador, D) fins a l'espècie de Co(II) (que actua com a acceptor, A). Això comportarà una disminució en la fluorescència del compost, donant lloc a l'estat *Off* de l'interruptor.

Per tant, els interruptors moleculars que es pretenen dissenyar, es basen en un mecanisme d'actuació del modulador sobre el fluoròfor via FRET. Aquest procés requereix que el donador (el blau de nil) i l'acceptor (el compost de coordinació en el seu estat amb *hs*-Co(II)) es trobin a una distància el més petita possible, és a dir, units covalentment. A la vegada, però, cal que aquesta unió variï al mínim la distribució electrònica al compost de coordinació per dues raons: (1) s'ha de mantenir el seu caràcter com a tautòmer de valència i, (2) les propietats òptiques de les dues formes tautomèriques no han de veure's afectades per la introducció del fluoròfor.

En funció d'aquests requisits s'ha decidit enllaçar covalentment el fluoròfor als lligands catecolat a través d'un grup espaiador adient, que s'ha pensat d'unir a la posició 5 del lligand catecolat del tautòmer de valència sintetitzat per Pierpont *et al.*<sup>6</sup> en substitució del grup *tert*-butil original (veure figura 9).

La síntesi d'aquest lligand és l'objectiu principal d'aquest treball de Màster en Experimentació en Química.



**Figura 9:** Lligand fluorescent dissenyat per preparar compostos de coordinació amb tautomerisme de valència i potencial activitat com interruptors moleculars fluorescents.

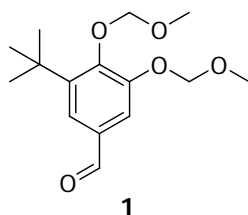


## 2. OBJECTIUS

Com s'ha discutit al llarg de la introducció, en aquest treball de recerca es planteja la síntesi d'un lligand catecolat fluorescent que pugui ser utilitzat en un futur en la preparació de complexos de coordinació amb tautomerisme de valència i com a interruptors moleculars fluorescents. Degut a la dificultat de preparar aquest lligand a gran escala, també s'ha dut a terme la síntesi d'un lligand catecolat model en majors quantitats que serà usat en les proves per la preparació del compost de coordinació. En aquest lligand model, l'impediment estèric provocat pel fluoròfor al lligand fluorescent s'ha simulat mitjançant la introducció d'una cadena alquílica d'elevada longitud.

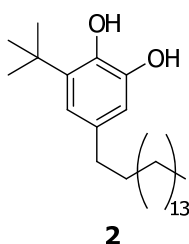
En base a aquest plantejament, els objectius proposats en aquests treball de recerca són:

1. La síntesi i caracterització de l'intermedi **1**, comú a la preparació tant del lligand fluorescent com del lligand model (figura 10).



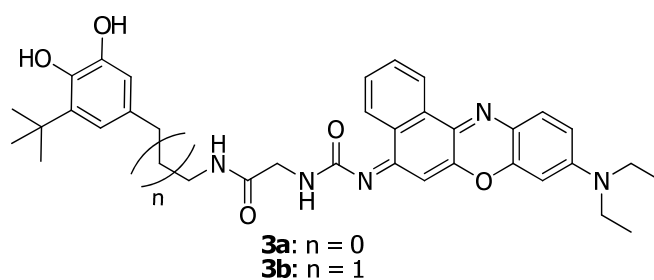
**Figura 10:** Intermedi clau en la síntesi de lligands tipus catecol objectius d'aquest treball d'investigació.

2. La síntesi i caracterització del lligand model **2**, tal i com es mostra en la figura 11.



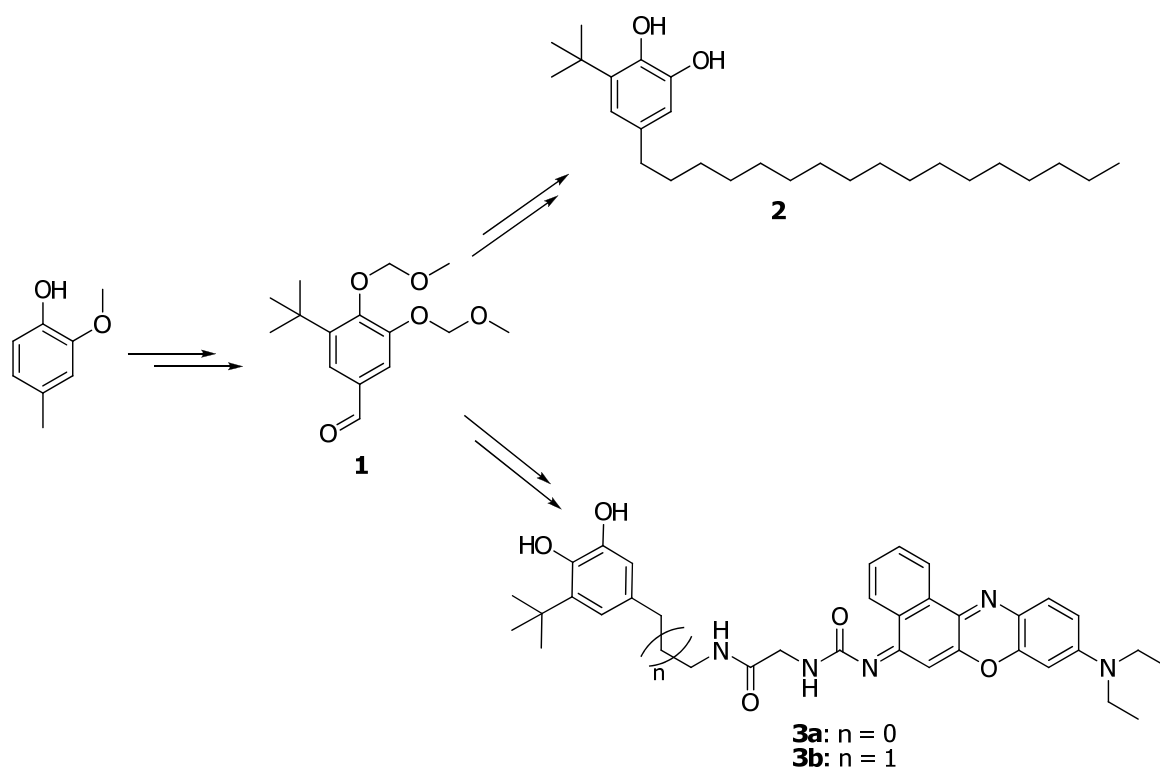
**Figura 11:** Lligand model objectiu.

3. La síntesi i caracterització dels lligands catecolat fluorescents **3a** i **3b** representats en la figura 12.



**Figura 12:** Lligands fluorescents objectiu.

A tall de resum, els objectius proposats per realitzar durant el present treball de recerca queden exposats en l'esquema 1. Així, a partir del producte comercial 4-metil-2-metoxifenol s'obtindrà l'intermedi **1**. A partir d'aquest, i com ja s'ha comentat, s'estudiaran les rutes sintètiques que condueixen als lligands catecol **2** i **3**.

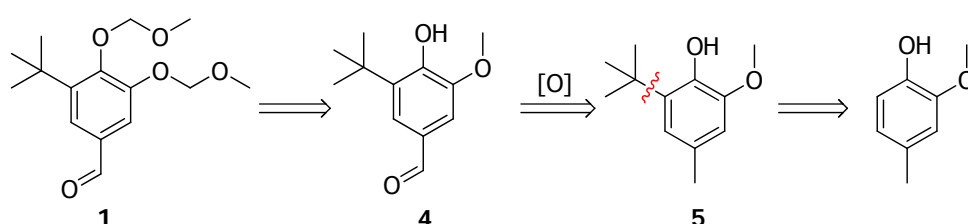


**Esquema 1:** Ruta sintètica proposada per arribar als objectius plantejats.

### 3. RESULTATS I DISCUSSIÓ

#### 3.1. SÍNTESI DE L'INTERMEDI: 3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)benzaldehyd, **1**

Com ja s'ha comentat en l'apartat anterior, les síntesis dels dos lligands objectiu d'aquest treball (el lligand model **2** i el lligand fluorescent **3**) tenen un seguit de passos de reacció comuns que condueixen a l'obtenció de l'intermedi 3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)benzaldehyd (intermedi **1**). La ruta sintètica plantejada per obtenir aquest intermedi es presenta en l'anàlisi retrosintètica mostrada a l'esquema 2.

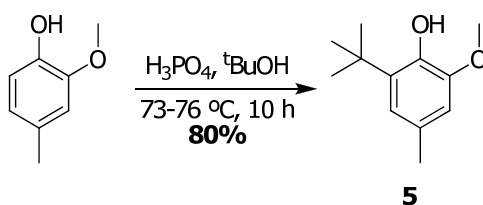


**Esquema 2:** Anàlisi retrosintètica plantejada per obtenir l'intermedi clau **1**.

La síntesi s'inicia a partir del reactiu comercial 4-metil-2-metoxifenol com a esquelet catecol, al qual s'acobra un grup *tert*-butil en posició *orto*- respecte del grup hidroxil obtenint **5**. Antecedents sintètics ja estudiats en el nostre grup de recerca demostren la possibilitat de dur a terme l'oxidació a carbonil del grup metil en posició *para*- respecte del grup hidroxil de **5**. Finalment, mitjançant etapes successives de desprotecció i protecció s'obindrà **1**: el primer objectiu d'aquest treball de recerca.

##### 3.1.1. Obtenció de 2-*tert*-butil-4-metil-6-metoxifenol, **5**

La introducció del grup *tert*-butil en posició *orto*- respecte del grup hidroxil de 4-metil-2-metoxifenol ha estat descrita per Wang *et al.*,<sup>21</sup> que proposen l'ús de <sup>t</sup>BuOH i H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> per generar l'espècie electrofílica precursora del grup *tert*-butil (esquema 3).



**Esquema 3:** *tert*-butilació de 4-metil-2-metoxifenol descrita per Wang *et al.*<sup>21</sup>

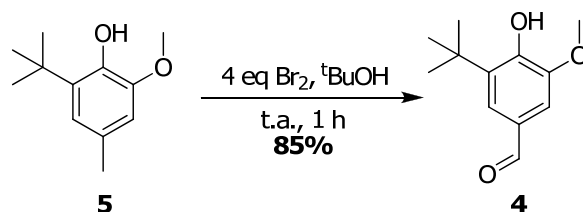
<sup>21</sup> Wang, Q.; Yang, Y.; Yu, W.; Hou, Z. J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6107-6112.

En aquest treball, la reacció s'ha dut a terme en les mateixes condicions descrites en el mencionat precedent. Després del tractament del cru de reacció i la seva purificació mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice, s'ha obtingut 2-*tert*-butil-4-metil-6-metoxifenol amb un rendiment del 76%, molt similar al descrit en la bibliografia. Tot i que es va decidir assajar un augment del temps de reacció per tal de promoure una major conversió del reactiu de partida, no es va observar un augment en el rendiment del producte obtingut. Així que es va decidir continuar amb la metodologia ja descrita per Wang *et al.*

El compost **5** obtingut s'ha caracteritzat per ressonància magnètica nuclear de protó, obtenint-se els mateixos resultats que els descrits a la bibliografia.

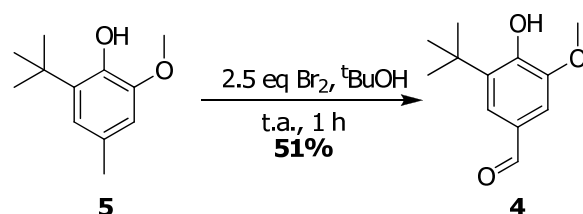
### 3.1.2. Obtenció de 3-*tert*-butil-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehyd, **4**

Una vegada obtingut **5**, es va procedir a l'oxidació de la seva posició benzílica. Wang *et al.* han descrit la realització d'aquest procés utilitzant 4 equivalents de Br<sub>2</sub> com a agent oxidant (esquema 4).<sup>21</sup>



**Esquema 4:** Oxidació de la posició benzílica descrita per Wang *et al.*<sup>21</sup>

Aquesta reacció, però, pot donar lloc a subproductes resultants de la bromació de la posició *orto*- respecte del grup metoxi, com s'ha observat en estudis anteriors realitzats pel llicenciat Javier Saiz al nostre grup de recerca.<sup>22</sup> Aquests estudis conclouen que les millors condicions per dur a terme aquesta reacció corresponen a l'ús de 2.5 equivalents de Br<sub>2</sub> (esquema 5).



**Esquema 5:** Oxidació de la posició benzílica de **5** descrita al nostre grup de recerca.<sup>22</sup>

<sup>22</sup> Saiz, J. *Treball de recerca*. Universitat Autònoma de Barcelona, 2007.

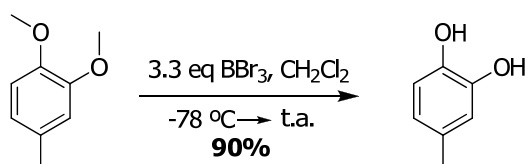
És per aquest motiu que aquesta reacció s'ha dut a terme en aquestes mateixes condicions. La reacció s'ha seguit per cromatografia de capa prima, observant-se la desaparició del substrat de partida al cap de 4 hores. Un cop tractada la mescla de reacció i purificat el cru mitjançant cromatografia de gel de sílice, s'ha obtingut 3-*tert*-butil-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehyd amb un rendiment del 62%, lleugerament superior als precedents descrits al nostre grup de recerca.

La caracterització de **4** s'ha realitzat per ressonància magnètica nuclear de protó, obtenint-se resultats coherents als ja descrits a la bibliografia.

### 3.1.3. Obtenció de 3-*tert*-butil-4,5-dihidroxibenzaldehyd, **6**

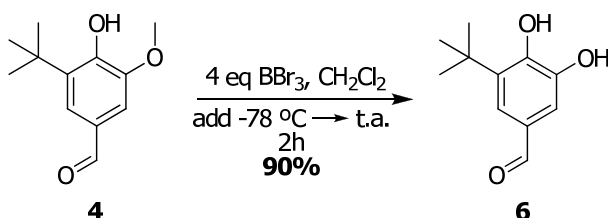
Es coneix una àmplia varietat de reactius per desmetilar mono i polimetil èters. Un exemple d'ells en són l'àcid clorhídric i el bromhídric, que a principis de segle XX es van utilitzar per desprotegir èters metílics de molècules com ara la vanil·lina. Els rendiments obtinguts amb aquests reactius, però, tendeixen a ser força baixos (inferiors al 50%).<sup>23</sup> Actualment, s'han substituït per àcids de Lewis com el triclòrid d'alumini<sup>24</sup> o el tribromur de bor,<sup>25</sup> més reactius i que condueixen a rendiments considerablement més elevats.

Bringmann *et al.* van dur a terme un estudi complet de la desmetilació d'èters precursors de catecols (esquema 6).<sup>25</sup>



**Esquema 6:** Trencament d'èters metílics en catecols descrita per Bringmann *et al.*<sup>25</sup>

En aquest treball, la desprotecció del grup hidroxil de **4** s'ha realitzat en unes condicions molt similars, tal i com es mostra a l'esquema 7.



**Esquema 7:** Trencament de l'èter metílic de **4** amb BBr<sub>3</sub> realitzada en aquest treball.

<sup>23</sup> Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective groups in organic synthesis*. Wiley: New York. 1999.

<sup>24</sup> Lange, R. J. *J. Org. Chem.* 1962, 27, 2037-2039.

<sup>25</sup> Bringmann, G.; Pabst, T.; Henschel, P.; Kraus, J.; Peters, K.; Peters, E.; Rycroft, D. S.; Connolly, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 9127-9133.

La reacció de desprotecció s'ha seguit mitjançant cromatografia de capa prima. Dues hores després de l'addició de l'agent desmetilant, s'ha observat la desaparició del substrat de partida. Amb el posterior tractament i purificació del cru de reacció, s'ha obtingut **6** amb un 90% de rendiment.

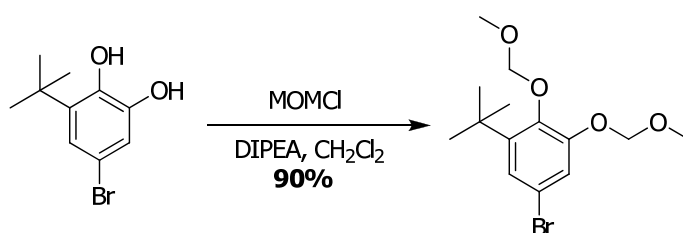
El compost **6** s'ha caracteritzat per ressonància magnètica nuclear de protó, obtenint-se els resultats ja descrits a la bibliografia.

#### 3.1.4. Obtenció de 3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)benzalhid, **1**

La síntesi de l'intermedi **1** culmina amb la protecció dels grups hidroxil del catecol. Aquesta protecció és necessària per tal d'evitar reaccions secundàries en el transcurs de la síntesi dels lligands **2** i **3** a partir d'**1**.

A la bibliografia, s'han descrit un gran nombre de grups protectors d'alcohols, com ara èters silílics, acetals, èters metílics o benzílics,<sup>23</sup> entre d'altres. Molts d'ells poden usar-se per protegir selectivament alcohols primaris, secundaris i terciaris i també presenten selectivitat a l'hora d'eliminar-se. En aquest treball, l'elecció del grup protector s'ha fet en base a la seva facilitat tant d'incorporació com d'eliminació posterior. Per aquest motiu, el grup protector escollit ha estat el metoximetilèter que és un èter fàcil d'introduir, estable en un elevat nombre de condicions diferents i fàcil d'eliminar al final de la síntesi amb només una quantitat catalítica d'àcid.<sup>23</sup>

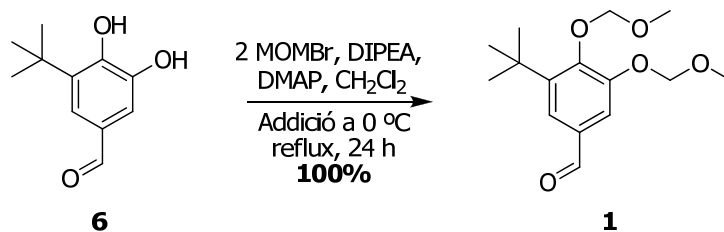
Shultz *et al.* han descrit l'ús d'aquest grup per a la protecció d'hidroxils aromàtics (esquema 8).<sup>26</sup>



**Esquema 8:** Protecció d'hidroxils aromàtics en forma de metoximetilèters descrita per Shultz *et al.*<sup>26</sup>

Així, i seguint la metodologia descrita per Shultz *et al.*, es va procedir a la reacció de protecció dels dos alcohols aromàtics de **6** utilitzant les condicions recollides a l'esquema 9.

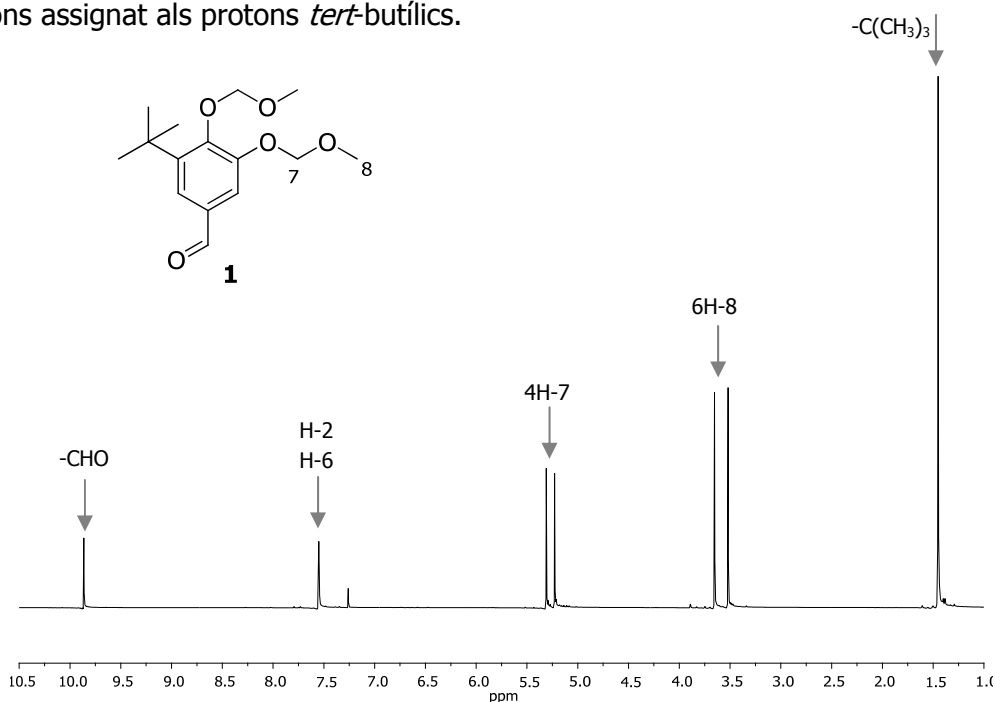
<sup>26</sup> Shultz, D. A.; Hollomon, M. G. *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 580-585.



**Esquema 9:** Protecció dels grups hidroxil de **6** amb bromur de metoximetil realitzada en aquest treball.

L'evolució de la reacció s'ha seguit mitjançant cromatografia de capa prima. Un cop observada la desaparició del compost de partida després de 24 hores de reacció, aquesta s'ha aturat i s'ha procedit al tractament del cru. La seva purificació ha donat com a resultat el catecol protegit **1** amb un 100% de rendiment. El rendiment global obtingut en aquests quatre primers passos comuns en la síntesi dels lligands **2** i **3** és del 42%.

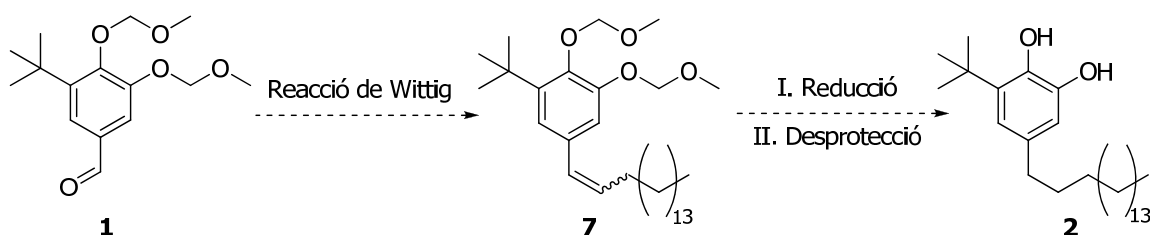
La caracterització d'**1** per ressonància magnètica nuclear de protó mostra l'aparició de quatre nous senyals respecte l'intermedi **6**, tal i com mostra la figura 13. Dos d'ells corresponen als protons metilènics H-7, que donen lloc a dos singlets a 5.31 i 5.23 ppm que integren 2 protons cadascun d'ells, i dos corresponents als protons terminals H-8, que apareixen com a singlets a 3.66 i 3.52 ppm i integren 6 protons en total. La resta de senyals en aquest espectre són: (1) un singlet a 9.87 ppm que integra 1 protó assignat al protó carbonílic (-CHO), (2) un singlet a 7.55 ppm que integra 2 protons assignats als protons aromàtics (H-2 i H-6) i (3) un singlet a 1.45 ppm que integra 9 protons assignats als protons *tert*-butílics.



**Figura 13:** Espectre <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **1**.

### 3.2. SÍNTESI DEL LLIGAND MODEL, 2

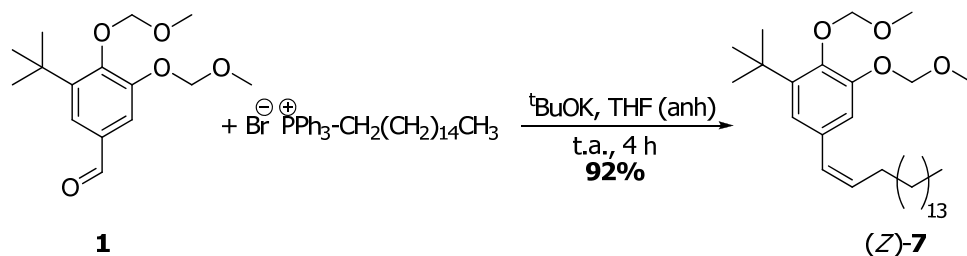
Una vegada obtingut l'intermedi **1**, s'ha començat la síntesi del lligand model **2** que s'ha dut a terme seguint les mateixes condicions ja descrites pel llicenciat Javier Saiz en el seu treball de recerca.<sup>22</sup> La ruta sintètica que condueix a **2** consta de tres passos: el primer correspon a la reacció de Wittig entre l'intermedi **1** i el bromur d'(1-hexadecil)trifenilfosfina; el segon pas és la reducció del doble enllaç format en l'anterior reacció i la tercera etapa és la desprotecció final dels alcohols del catecol (esquema 10).



**Esquema 10:** Ruta sintètica plantejada per a l'obtenció del lligand model **2**.

#### 3.2.1. Obtenció de (Z)-1-*tert*-butil-5-(heptadec-1-enil)-2,3-bis(metoximetoxi)benzè, **7**

Mitjançant una reacció de Wittig, la generació del doble enllaç carboni-carboni de **7** es pot assolir per reacció amb la sal de fosfoni corresponent. En aquest procés, cal generar l'ilur de fòsfor a partir de l'addició d'una base forta. Seguint els precedents existents al nostre grup de recerca,<sup>22</sup> la reacció de Wittig per a obtenir **7** es va realitzar utilitzant el bromur d'(1-hexadecil)trifenilfosfina i *tert*-butòxid potàssic com a base en el si de THF anhidre (esquema 11).



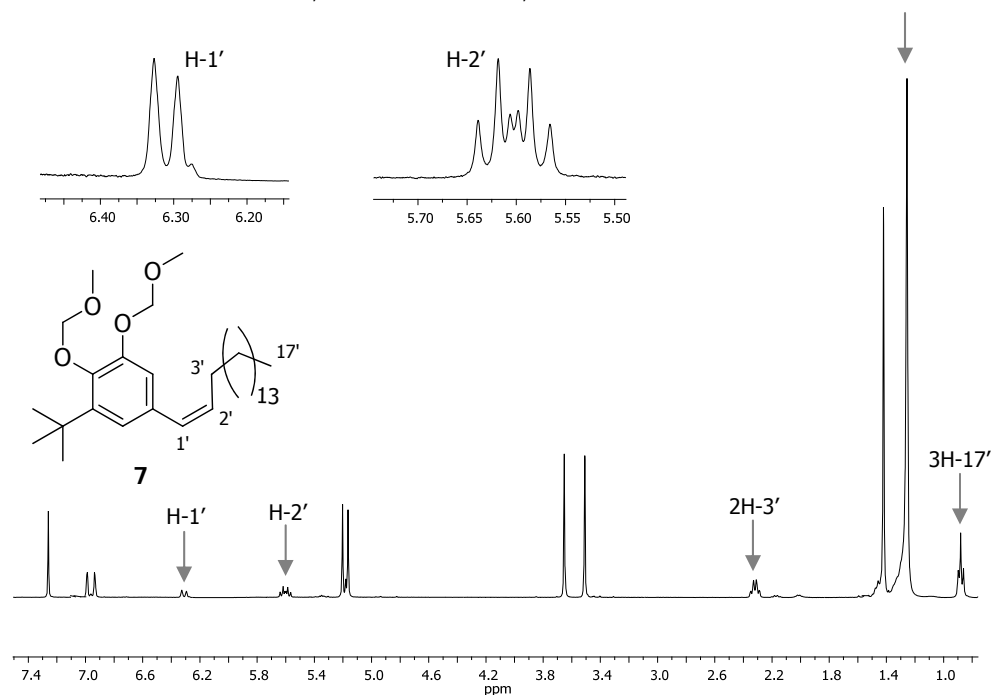
**Esquema 11:** Reacció de Wittig realitzada per l'obtenció de **7**.

Aquesta reacció ha conduït a l'isòmer (Z)-**7** amb un 92% de rendiment.

L'anàlisi del producte obtingut de la reacció per ressonància magnètica nuclear de protó es mostra a la figura 14.

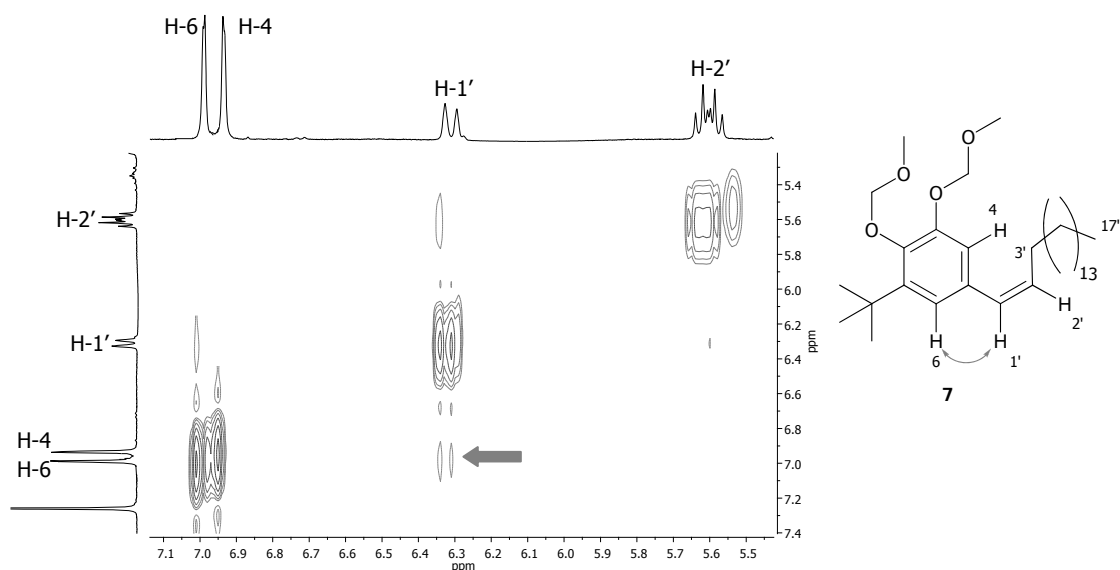


L'espectre mostra la inserció de la cadena alquílica: la desaparició del senyal assignat al protó aldehyd i l'aparició (1) d'un singlet a 1.26 ppm amb una integració de 26 protons, (2) un quadruplet a 2.32 ppm amb una integració de 2 protons corresponents a 2H-3' i (3) un triplet a 0.88 ppm que integra 3 protons i correspon al metil terminal 3H-17' de la cadena alquílica demostren aquesta inserció. També s'ha de destacar l'aparició de dos senyals nous: el primer d'ells és un doblet a 6.31 ppm ( $J_{1',2'} = 11.7$  Hz) que s'assigna al senyal corresponent al protó H-1'; el segon pic es troba a 5.60 ppm, un doble triplet ( $J_{2',1'} = 11.7$  Hz i  $J_{2',3'} = 7.2$  Hz) assignat al protó H-2'.



**Figura 14:** Espectre  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **7**.

L'anàlisi de l'espectre bidimensional NOESY (que mostra la correlació  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  via proximitat en l'espai) suggereix una conformació relativa *cis*- ja que s'observa un pic creuat de H-1' amb els protons aromàtics (figura 15). Aquesta conformació queda en concordança amb el mecanisme de la reacció.<sup>27</sup>

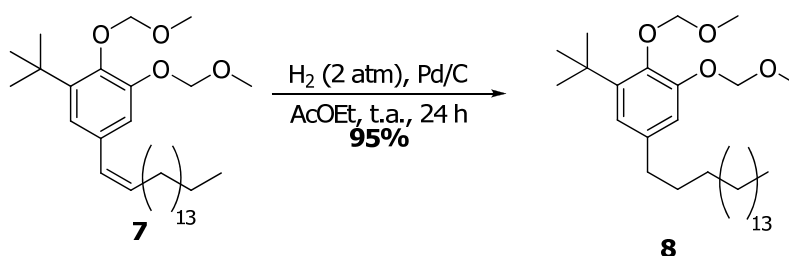


**Figura 15:** Ampliació de l'espectre NOESY (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producte **7**.

### 3.2.2. Obtenció de 1-*tert*-butil-5-heptadecil-2,3-bis(metoximetoxi) benzè, **8**

La hidrogenació de dobles enllaços és una de les reaccions de reducció més conegudes i utilitzades per obtenir enllaços simples carboni-carboni a partir d'insaturacions.<sup>27</sup>

Per tal d'obtenir **8** a partir de l'olefina **7**, i en base a la metodologia descrita per Hu *et al.*,<sup>28</sup> s'ha dut a terme una reacció d'hidrogenació sota pressió d'hidrogen, a dues atmosferes, i amb Pd/C com a catalitzador en el si d'acetat d'etil (esquema 12).



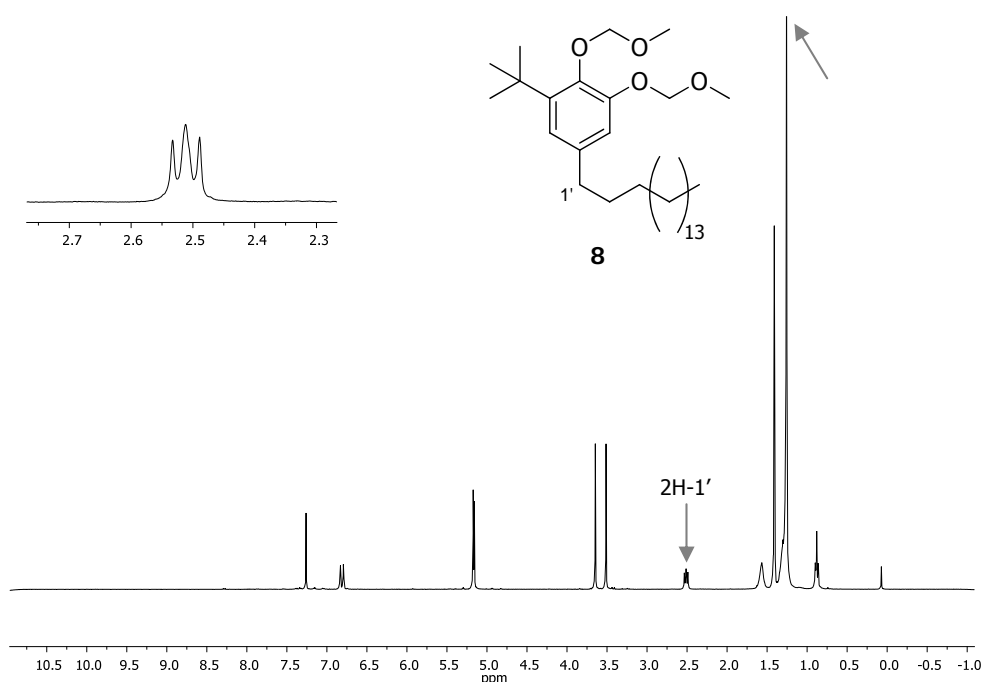
**Esquema 12:** Reacció d'hidrogenació de l'isòmer (*Z*)-**7**.

Després de la corresponent purificació, s'ha obtingut el producte reduït **8** amb un 95% de rendiment.

<sup>27</sup> Clayden, J. *Organic Chemistry*. Oxford University Press: Oxford. 2001.

<sup>28</sup> Hu, L. H.; Zou, H. B.; Gong, J. X.; Li, H. B.; Yang, L. X.; Cheng, W.; Zhou, C. X.; Bai, H.; Guéritte, F.; Zhao, Y. *J. Nat. Prod.* 2005, 68, 342-348.

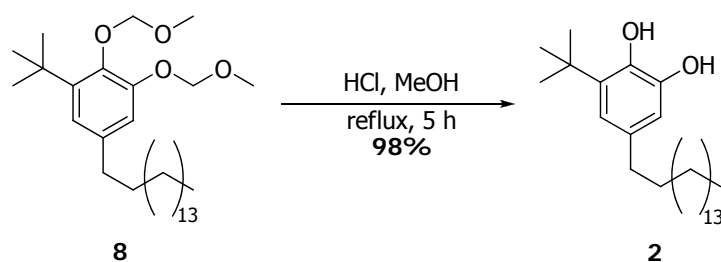
L'espectre de ressonància de protó mostra com els senyals corresponents a la insaturació del compost de partida han desaparegut i, en el seu lloc, s'observa l'aparició d'un triplet ( $\delta = 2.51$ ,  $J_{1,2'} = 6.7$  Hz) que integra 2 protons i que correspon als protons benzílics (2H-1') de la cadena saturada afegida en el primer pas d'aquesta ruta sintètica. També s'ha de destacar que el pic a 1.26 ppm, que correspon a la cadena alquílica, ara ha passat a integrar 30 protons. Aquest senyal ara engloba des dels protons 2H-2' als 2H-16' (figura 16).



**Figura 16:** Espectre <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **8**.

### 3.2.3. Obtenció del lligand model 3-*tert*-butil-5-heptadecilbenzè-1,2-diol, **2**

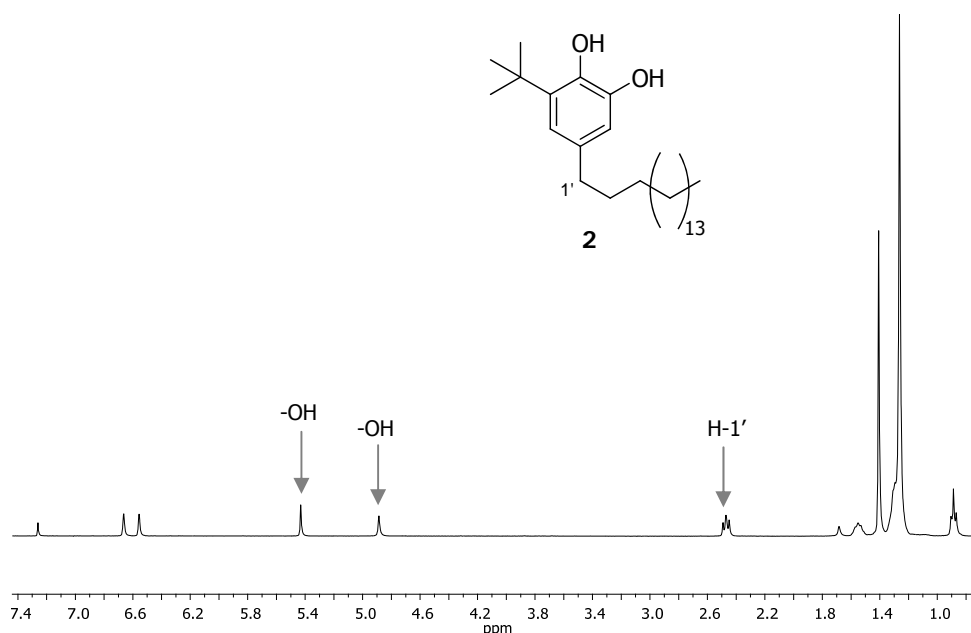
Un cop sintetitzat el producte **8**, finalment s'ha dut a terme la desprotecció dels grups alcohol que es troben en forma de metoximetilèter. El procediment més usat per dur a terme aquest propòsit consisteix en utilitzar àcid clorhídric com a catalitzador en el si de metanol,<sup>26</sup> el qual ha estat aplicat en aquest treball tal i com es mostra a l'esquema 13.



**Esquema 13:** Desprotecció dels grups hidroxil de **8**.

La reacció s'ha seguit mitjançant cromatografia de capa prima fins a observar la desaparició del substrat de partida. La posterior purificació del cru dóna com a resultat un 98% de rendiment. L'obtenció de **2** des de l'intermedi clau **1** s'ha assolit amb un rendiment global del 85%.

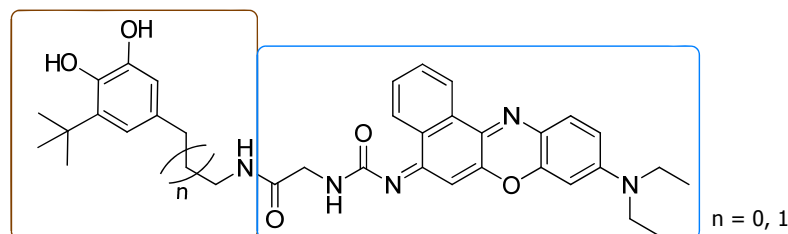
La desaparició dels senyals en la ressonància magnètica nuclear de protó corresponents als protons del grup protector (és a dir, els singlets a 5.17, 5.16, 3.65 i 3.51 ppm), posa en evidència que la reacció de desprotecció ha tingut lloc. Conseqüentment, l'aparició de dos singlets a  $\delta = 5.43$  i 4.89 ppm es poden assignar als senyals dels protons hidroxílics desprotegits (figura 17).



**Figura 17:** Espectre  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **2**.

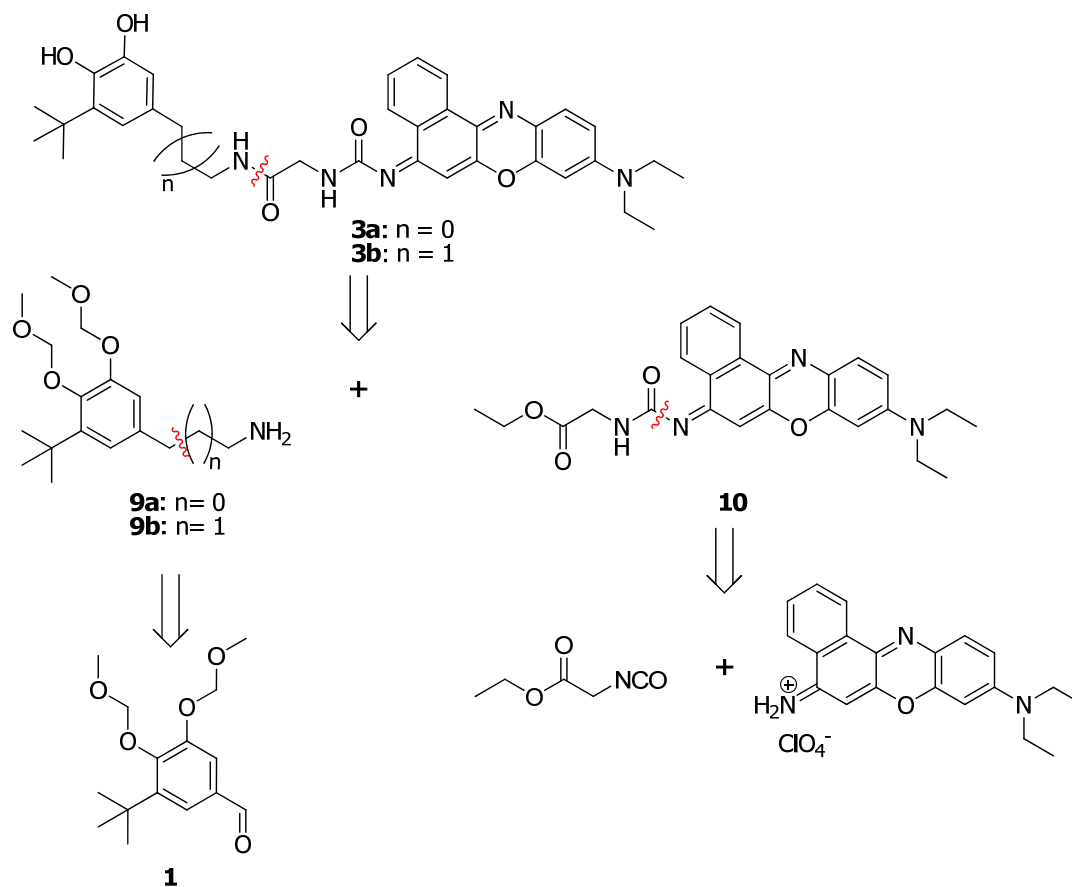
### 3.3. SÍNTESI DEL LLIGAND FLUORESCENT 3

El lligand fluorescent **3**, com queda descrit a la figura 18, es compon de dues parts diferenciades: una unitat de catecol i una altra de fluoròfor, les quals han d'estar unides a una distància suficientment curta per tal que es pugui produir transferència d'energia d'excitació electrònica no radiativa un cop es produeixi la coordinació al voltant de l'ió metàl·lic de cobalt.



**Figura 18:** Estructura química del lligand desitjat.

Aquestes dues unitats se sintetitzaran per separat i la síntesi de **3** es culminarà amb la seva unió mitjançant un enllaç peptídic. L'anàlisi retrosintètica d'aquest procés es mostra a l'esquema 14.



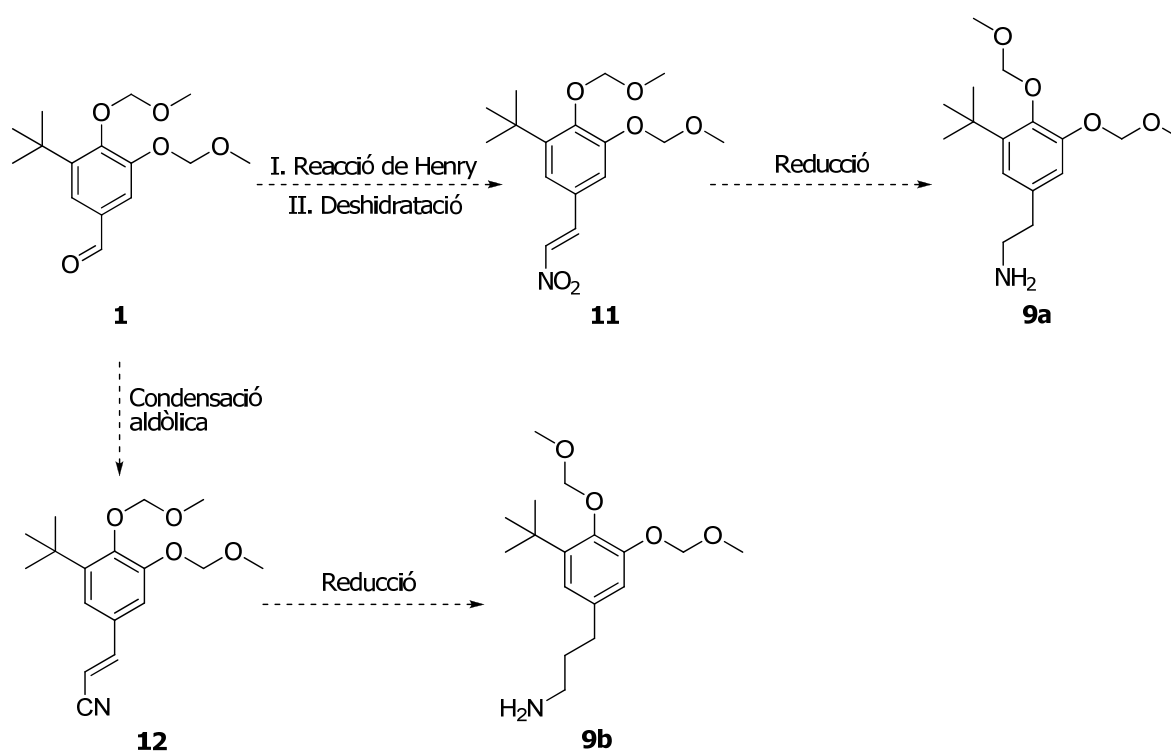
**Esquema 14:** Esquema retrosintètic per a la formació dels lligands desitjats **3a** i **3b**.

Els lligands **3a** i **3b** se sintetitzaran a partir de les amines primàries protegides **9a** i **9b** que provenen de l'intermedi clau **1** i de l'adequada funcionalització del fluoròfor, el qual s'obté de compostos de partida comercials. La desprotecció dels alcohols del catecol serà l'últim pas, un cop ja s'hagin acoblat les dues unitats que formen el lligand, per prevenir possibles subproductes o possibles interaccions no desitjades.

### 3.3.1. Funcionalització del catecol en forma d'amina

Per obtenir les amines **9a** i **9b** representades en l'anàlisi retrosintètica de l'esquema 14 s'han explotat, en primer terme, dues rutes sintètiques diferents, que es troben representades en l'esquema 15. Aquestes dues rutes sintètiques es componen d'un primer pas clau. Les reaccions posteriors de reducció són reaccions ben conegudes i sense gaire dificultat a priori.

Així, la primera ruta plantejada consisteix en la inserció d'un grup nitro a partir de nitrometà i en presència d'una base, mitjançant l'anomenada reacció de Henry, la qual conduirà a la formació de **9a**. La segona ruta plantejada consta de la inserció d'un grup ciano a partir d'acetonitril i amb la presència d'una base, la qual haurà de donar com a resultat la formació de **9b**. Ambdues reaccions han estat escollides per la seva relativa senzillesa i l'assequibilitat dels reactius implicats.



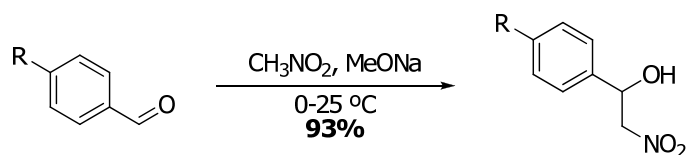
**Esquema 15:** Dues possibles rutes de síntesi per obtenir les amines **9a** i **9b**.

A continuació es presentaran els resultats obtinguts en cadascuna de les dues rutes sintètiques.

### 3.3.1.1. Reacció de Henry

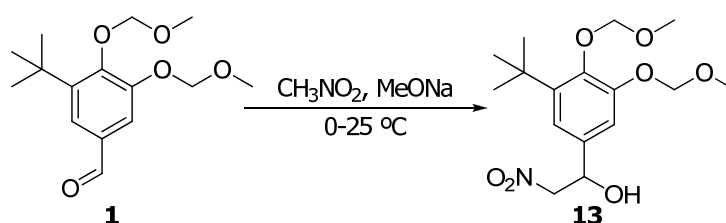
Aquesta reacció va ser descrita per primer cop l'any 1895 per L. Henry, que va descobrir que els nitroalcans es podien combinar amb facilitat amb aldehids i cetones per obtenir  $\beta$ -nitroalcohols en presència d'una base.<sup>29</sup> La reacció de Henry només requereix una quantitat catalítica de base. Tot i la senzillesa de la reacció, les propietats estèriques dels productes hi juguen un paper molt important: les cetones reaccionen més lentament que els aldehids.

Aquest tipus de reacció ha estat aplicada en diverses síntesis.<sup>30</sup> Les condicions de reacció més adients per a la síntesi de l'amina **9a** han estat descrites per Heffner *et al.*, que les van utilitzar en el decurs de la síntesi total de la (-)-Nummularin F.<sup>31</sup> Aquesta reacció es duu a terme en el si de nitrometà, en presència d'una base forta (esquema 16).



**Esquema 16:** Reacció de Henry aplicada a la síntesi total de la (-)-Nummularin F.<sup>31</sup>

Atès que aquesta reacció produeix un molt bon rendiment amb reactius assequibles, es va aplicar al producte **1** en les mateixes condicions descrites a la bibliografia, tal i com es mostra a l'esquema 17.



**Esquema 17:** Aplicació de la reacció de Henry a la molècula **1**.

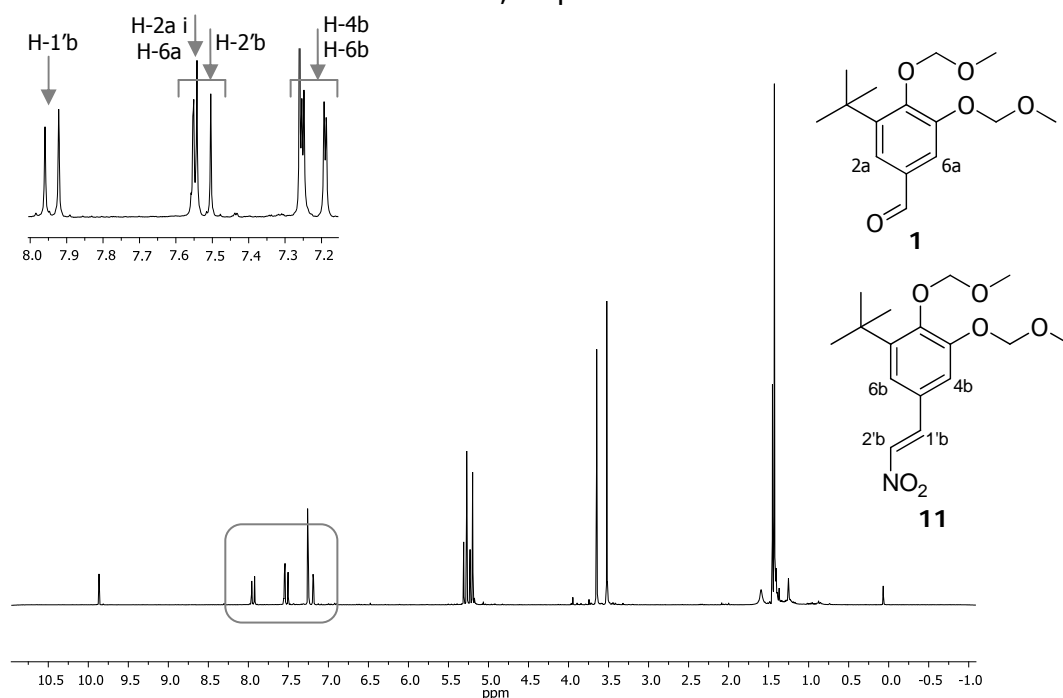
Quan es va seguir la reacció per cromatografia de capa prima, no es va observar avanç de la reacció. Tot i així es va decidir analitzar el cru de la reacció. L'espectre de

<sup>29</sup> Würtli, L.; Crakó, B. *Strategic applications in organic synthesis and named reactions*. Elsevier: **2005**.

<sup>30</sup> (a) Ishikawa, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3879-3882. (b) Sawant, D.; Kumar, R.; Maulik, P. R.; Kundu, B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1525-1528.

<sup>31</sup> Heffner, R. J.; Jiang, J.; Joullié, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10181-10189.

ressonància magnètica nuclear de protó del producte purificat (figura 19) mostra una mescla de productes: el substrat de partida **1** i el compost **11**, resultant del producte de la deshidratació de **13** en una relació 4:6, respectivament.

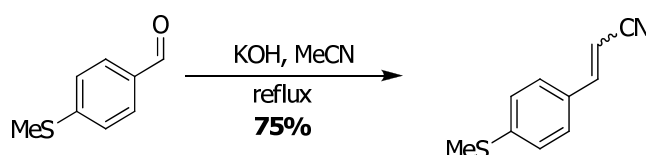


**Figura 19:** Espectre <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de la mescla de productes **1** i **11** obtinguts de la reacció de Henry.

Tot i que en les condicions utilitzades, s'obté directament el producte deshidratat **11** requerit per a les etapes de síntesi posteriors, la impossibilitat de purificar la mescla de productes **1** i **11** comporta descartar aquesta via sintètica.

### 3.3.1.2. Condensació aldòlica

Les bases que regeixen aquesta reacció són la formació d'un enolat nucleòfil aprofitant l'acidesa dels hidrògens en posició  $\alpha$  respecte d'un grup electroatrant, la seva addició sobre un grup carbonil que actua com a electròfil i la deshidratació final de l'alcohol obtingut. Per exemple, Gallardo-Godoy et *al.* han descrit aquesta reacció entre un aldehyd aromàtic i acetonitril (esquema 18).<sup>32</sup>

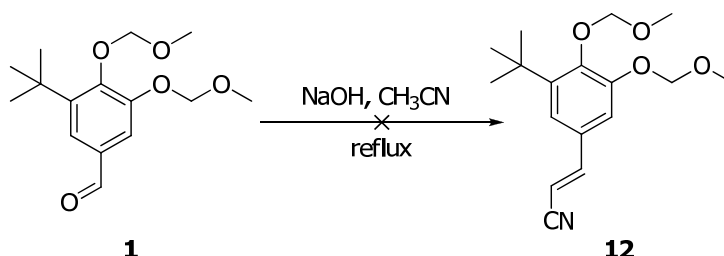


<sup>32</sup> Gallardo-Godoy, A.; Hernandez, M.; Sanz, E.; Unzeta, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 273-279.



**Esquema 18:** Reacció entre un aldehyd aromàtic i acetonitril descrita per Gallardo-Godoy *et al.*<sup>32</sup>

Tenint en compte aquest precedent, s'ha assajat una condensació aldòlica sobre l'aldehyd aromàtic **1** en les mateixes condicions proposades a la bibliografia tal i com mostra l'esquema 19.

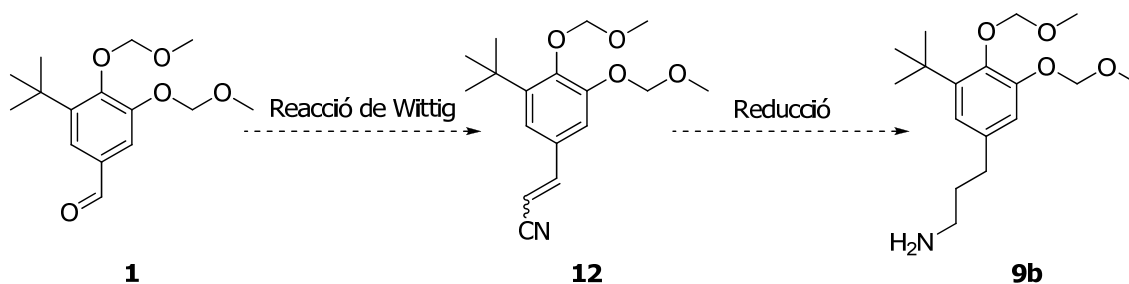


**Esquema 19:** Reacció aldòlica assajada sobre **1**.

Els resultats obtinguts en aquest procés, però, no han estat satisfactoris, ja que després de quatre dies de reacció, el seu seguiment mitjançant cromatografia de capa prima no ha indicat la desaparició del substrat de partida. Tot i així, el control de la reacció mitjançant ressonància magnètica nuclear de protó sembla indicar la presència de dos productes al cru de reacció: un de majoritari (el compost de partida) i un de minoritari. Malauradament, ha estat impossible aïllar aquest producte minoritari per cromatografia en columna de gel de sílice i identificar-ne la seva estructura. Per aquest motiu i en vista de la baixa reactivitat observada, es va decidir descartar la possibilitat d'obtenir el producte **12** per aquesta ruta de síntesi.

### 3.3.1.3. Estratègia alternativa d'obtenció de **9b**

Atès que la conversió observada per a les reaccions anteriorment assajades sobre el compost **1** no va ser total, i tenint en compte que una de les possibles raons d'aquesta baixa reactivitat podria ser el caràcter reversible de les reaccions de Henry i aldòlica, es va decidir proposar una nova ruta sintètica per a l'obtenció de **9b** que impliqués reaccions irreversibles i, en concret, es va plantejar la reacció de Wittig, que amb anterioritat havia donat un bon resultat (esquema 20).



**Esquema 20:** Ruta sintètica proposada per l'obtenció de **9b** via una reacció de Wittig.

Així doncs, l'estratègia alternativa per obtenir l'amina **9b** s'inicia amb una reacció de Wittig entre l'aldehid **1** i la sal de fosfoni adient. La reducció del doble enllaç format i del grup nitril donaran com a resultat l'amina desitjada.

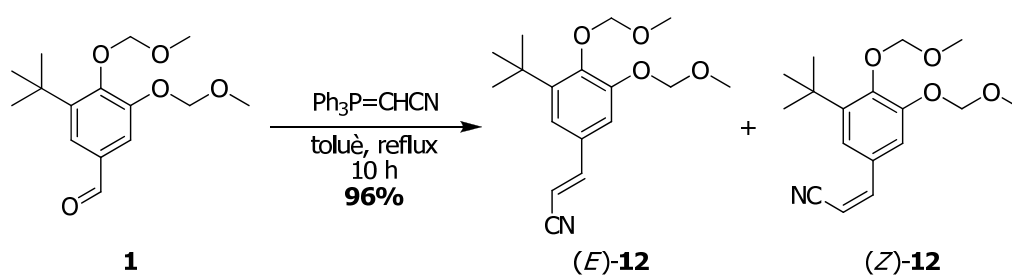
És important destacar que, mitjançant aquesta via sintètica, el grup amina estarà separat de l'anell aromàtic per tres carbonis, per la qual cosa no és possible abordar la síntesi de **9a** ni, eventualment, del lligand catecol **3a**.

A continuació s'exposen els resultats obtinguts en cadascuna de les etapes de la ruta sintètica alternativa proposada per a la preparació de **9b**.

### PRIMER PAS: Reacció de Wittig, obtenció de (*E*)- i (*Z*)-3-(3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)acrilonitril, (*E*)-**12** i (*Z*)-**12**

El reactiu escollit per dur a terme la reacció de Wittig sobre **1** és el (trifenilfosforaniliden)acetonitril. En aquest cas, es tracta d'un fosforà estabilitzat que pot ser adquirit comercialment.

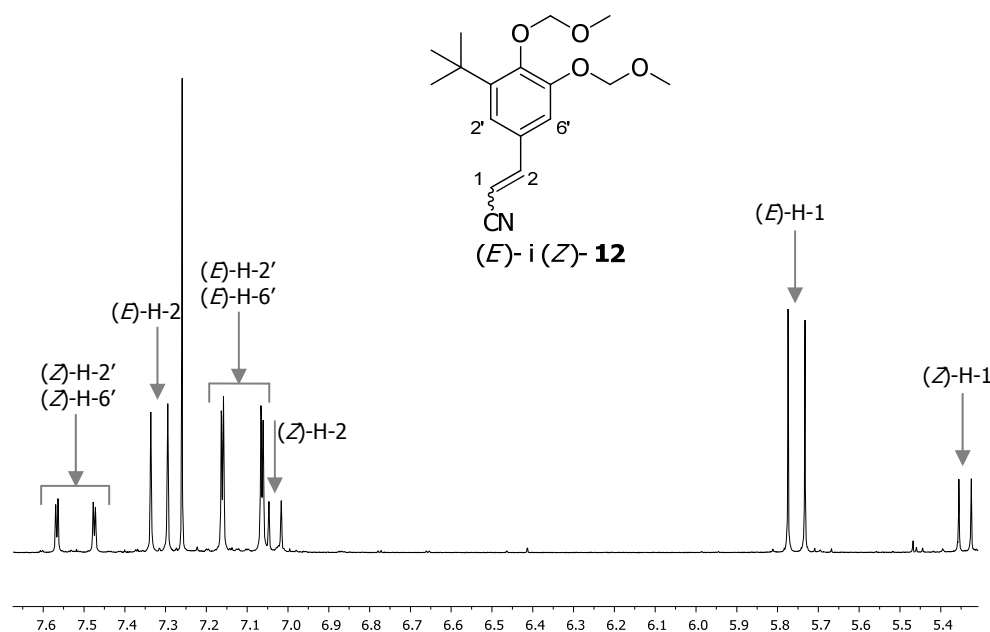
Per a aquesta reacció, es va decidir utilitzar un dissolvent que permetés treballar a altes temperatures, ja que, en utilitzar un fosforà estable, es preveia una reactivitat menor d'aquesta espècie. Així doncs, la reacció s'assajà en el si de toluè a reflux amb resultats molt satisfactoris: es va obtenir una mescla 7:3 dels isòmers (*E*)-**12** i (*Z*)-**12** respectivament, amb un 96% de rendiment. Les condicions de la reacció queden descrites a l'esquema 21.



**Esquema 21:** Reacció de Wittig per a la obtenció d'(*E*)-**12** i (*Z*)-**12**.

No es va aconseguir la separació dels dos isòmers obtinguts en aquest procés mitjançant cromatografia de gel de sílice, però, com que el següent pas de síntesi implica la reducció de l'olefina formada, aquest fet no representa una problema crític en la ruta sintètica plantejada. Tot i així, tant l'espectre de resonància magnètica nuclear de protó com de carboni mostren senyals clarament diferenciats per a cada compost (figura 20).

Els senyals dels dos compostos s'han assignat en base a les constants d'acoblament entre els protons olefínics: els senyals corresponents als desplaçaments químics de 7.32 i 5.75 ppm es caracteritzen per ser doblets amb la mateixa constant d'acoblament ( $J_{(E)-1,(E)-2} = 16.6$  Hz), així com també ho són els senyals amb desplaçaments químics 7.04 i 5.34 ppm ( $J_{(Z)-1,(Z)-2} = 12.0$  Hz). Tenint en compte que les constants d'acoblament entre protons olefínics són més grans en posició relativa *trans*- que en posició relativa *cis*-,<sup>33</sup> es poden assignar els senyals de 7.32 i 5.75 ppm a l'isòmer (*E*)- i els de 7.04 i 5.34 ppm a l'isòmer (*Z*)-. A partir de la relació d'integrals entre aquests senyals i la resta que apareixen a l'espectre, s'ha pogut realitzar la caracterització completa de cada isòmer encara que la mescla no s'hagi separat.

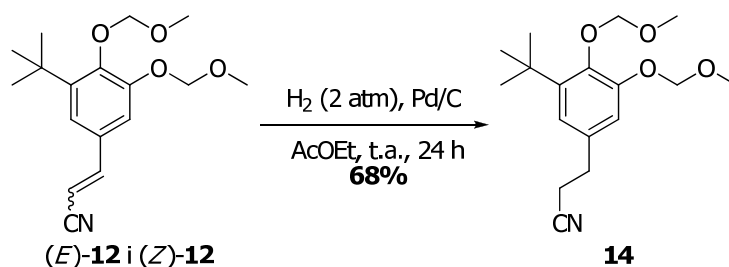


**Figura 20:** Ampliació de l'espectre  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de la mescla d'isòmers (*E*)-**12** i (*Z*)-**12** obtinguda.

### SEGON PAS: Reducció de l'olefina, obtenció de 3-(3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)propanitril, **14**

Utilitzant les condicions establertes per a una reacció anterior (apartat 3.2.2), la reducció del doble enllaç de la mescla d'isòmers (*E*)- i (*Z*)-**12** es va dur a terme amb hidrogen i Pd/C com a catalitzador en el si d'acetat d'etil (esquema 22).

<sup>33</sup> Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C.; Herrera, A.; Martínez, R. *Determinación estructural de compuestos orgánicos*. Springer-Verlog Ibérica: Barcelona. 2001.



**Esquema 22:** Reacció de reducció de la mescla d'isòmers.

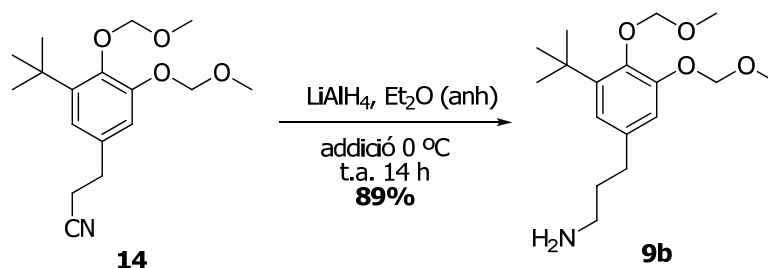
Després del tractament oportú del cru de reacció i de la seva purificació, es va obtenir **14** amb un 68% de rendiment.

De la caracterització del producte **14** per ressonància magnètica nuclear de protó, cal destacar que els senyals corresponents a l'olefina del producte de partida desapareixen de l'espectre i apareixen nous senyals assignats als nous protons metilènics creats a la cadena alquíllica.

### TERCER PAS: Reducció del grup nitril, obtenció de 3-(3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)propan-1-amina, **9b**

La reducció de grups nitril a amina es pot dur a terme mitjançant una àmplia varietat de reactius. La metodologia aplicada a la reducció del nitril **14** es basa en l'ús d'hidrur d'alumini i liti com a agent reductor en el si d'èter dietílic anhidre, tal i com ha estat descrit per Gribkov *et al.*<sup>34</sup>

A l'esquema 23 es detallen les condicions utilitzades en aquest treball de recerca per dur a terme aquesta reacció.



**Esquema 23:** Reducció del grup nitril de **14** utilitzant  $\text{LiAlH}_4$  com a reductor.

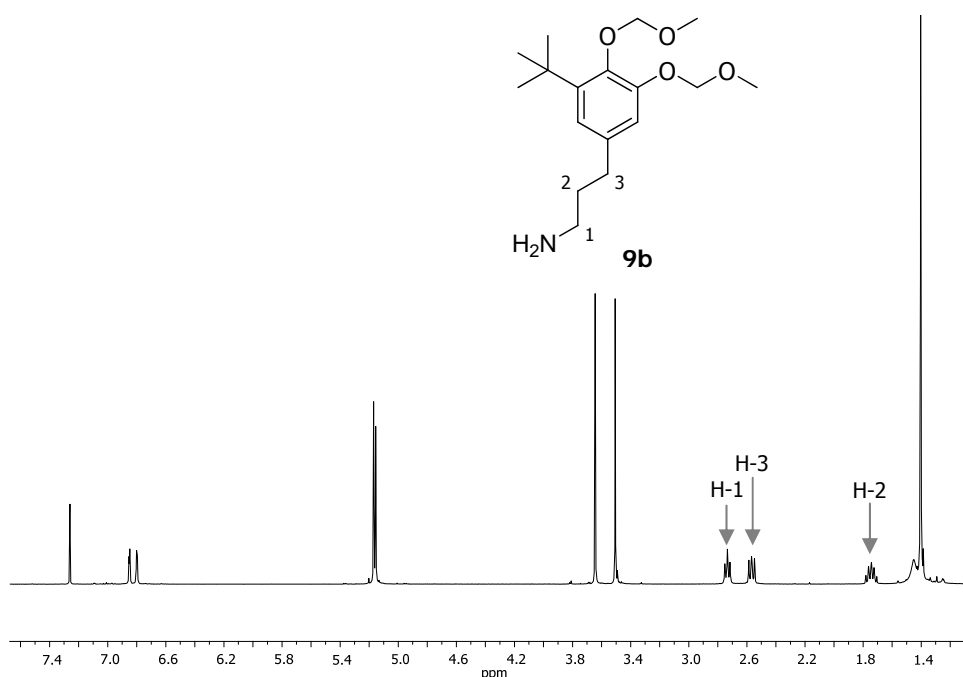
La reacció realitzada ha donat resultats molt satisfactoris: el rendiment és força elevat (89%) i la reacció extremadament neta, ja que s'ha obtingut el producte pur

<sup>34</sup> Gribkov, D. V.; Hultsch, K. C.; Hampel, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3748-3759.

sense cap subproducte de reacció ni productes de descomposició per extracció directa del cru de reacció amb dissolvents orgànics.

Tenint en compte el rendiment en aquest darrer pas, l'amina desitjada **9b** s'ha obtingut a partir de l'intermedi clau **1** amb un rendiment global del 58%.

L'anàlisi de l'espectre de ressonància magnètica nuclear de protó de **9b** permet verificar la reducció del grup nitril a amina duta a terme (figura 21). Així, en ell s'hi observa l'aparició d'un nou senyal triplet a 2.72 ppm corresponent als dos nous protons metilènics H-1 i la conversió del senyal triplet d'H-2 obtingut per a **14** en un nou senyal quintuplet a 1.74 ppm.

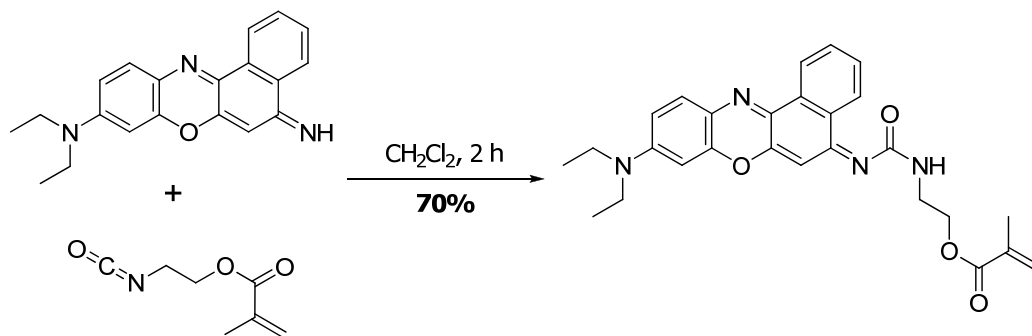


**Figura 21:** Espectre <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **9b**.

### 3.3.2. Funcionalització del fluoròfor

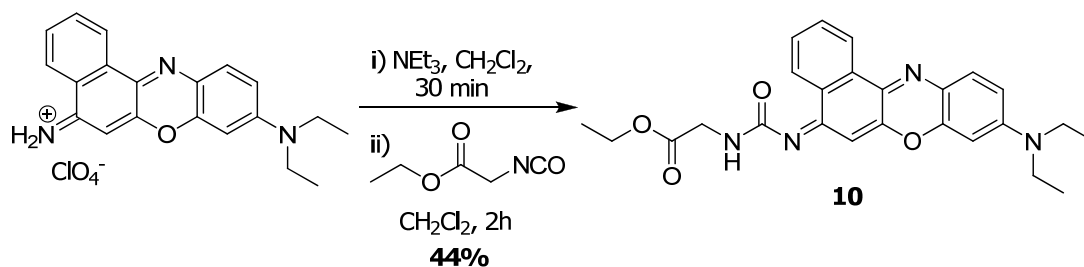
La funcionalització del fluoròfor de blau de nil (BN) descrita a l'anàlisi retrosintètica de l'esquema 14 consisteix en la formació d'un nou grup urea a partir del grup imina del fluoròfor i d'un isocianat comercial. Més concretament, s'ha fet reaccionar aquest grup imina del blau de nil amb el grup isocianat del compost 2-isocianatacetat d'etil. La metodologia seguida s'ha derivat d'un treball previ de Ngeontae *et al.*,<sup>35</sup> els quals van fer reaccionar la forma neutra del BN amb metacrilat de 2-isocianatetil (esquema 24).

<sup>35</sup> Ngeontae, W.; Xu, C.; Ye, N.; Wygladacz, K.; Aeungmaitrepirom, W.; Tuntulani, T.; Bakker, E. *Anal. Chim. Acta* **2007**, *599*, 124-133.



**Esquema 24:** Reacció entre BN i un isocianat descrita per Ngeontae *et al.*<sup>35</sup>

A l'hora de dur a terme l'acoblament entre el blau de nil i l'isocianat escollit, s'ha de tenir en compte que el compost comercial BN adquirit es troba en forma de la seva sal perclòrica. Per aquest motiu, ha calgut un tractament previ amb trietilamina com a base per obtenir la forma desprotonada del blau de nil que ha de donar lloc a la reacció, tal i com s'indica a l'esquema 25.



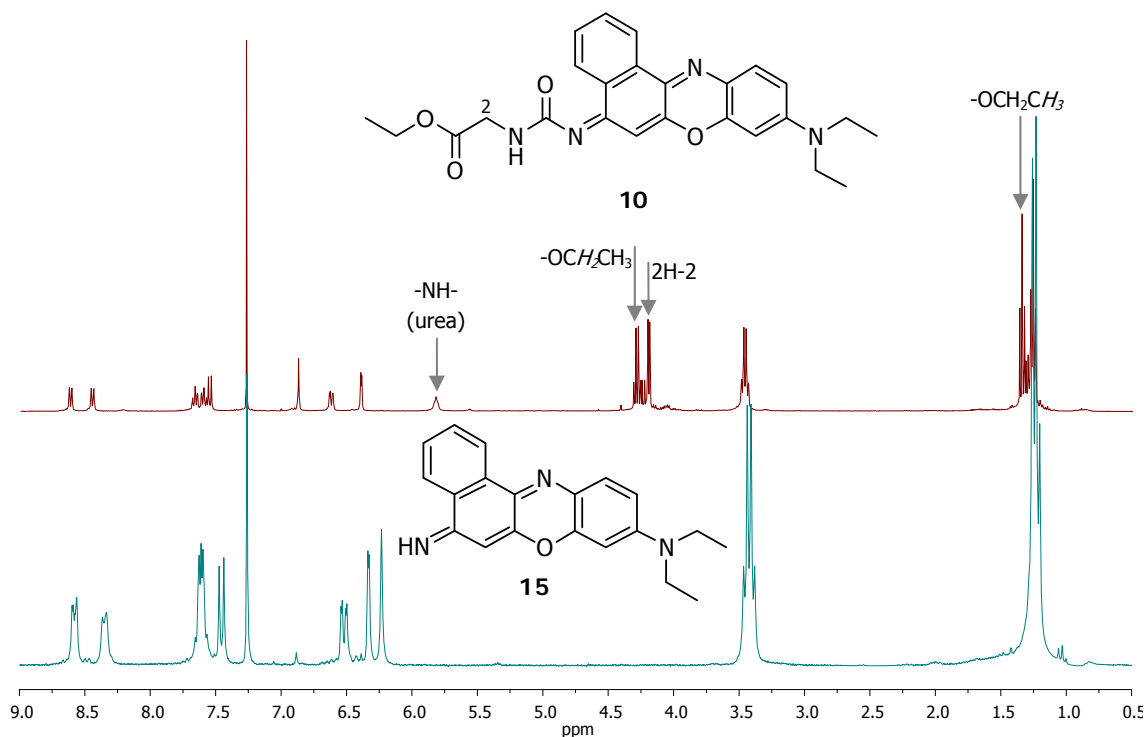
**Esquema 25:** Formació de l'intermedi **10** a partir de la sal perclòrica del blau de nil.

El seguiment de la reacció mitjançant cromatografia de capa prima va mostrar l'aparició d'un nou producte, així com la total desaparició del substrat de partida al cap de dues hores. Després del posterior tractament del cru de reacció i successives separacions per cromatografia en columna es va obtenir **10** amb un 44% de rendiment final.

La figura 22 representa la superposició dels espectres de ressonància de protó del compost de partida (el blau de nil ja desprotonat **15**, en blau) i el producte final purificat (l'urea **10**, en vermell). L'aparició de quatre nous senyals a l'espectre de ressonància magnètica nuclear de protó ens demostra la formació de **10**: (1) un singlet a 5.82 ppm fque integra un protó i correspon al grup urea format; (2) el quadruplet que es troba a 4.34 ppm i que integra 2 protons s'assigna als protons –OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; (3) el doblet a 4.30 ppm, que es troba gairebé solapat amb aquest senyal, equival a 2 protons més i s'assigna als protons metilènics H-2; i (4) el triplet, que es troba a 1.34 ppm, integra 3 protons i s'assigna al senyal corresponent als protons –

$\text{OCH}_2\text{CH}_3$ . A més, també s'observa el desplaçament d'alguns senyals aromàtics del reactiu blau de nil respecte del producte **10**.

S'ha de destacar la dificultat d'assignació de l'espectre de ressonància magnètica nuclear de carboni, ja que hi ha un gran nombre de carbonis quaternaris.



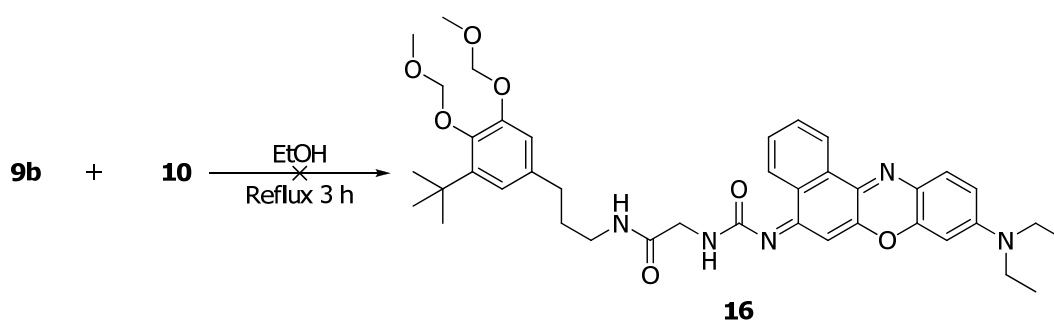
**Figura 22:** Solapament dels espectres <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **10** i **15**.

### 3.3.3. Obtenció de *N*-(3-(3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)propil)-2-(3-(9-(dietilamino)-5*H*-benzo[*a*]fenoazin-5-iliden)ureido)acetamida, **3b**

Com s'ha explicat en la introducció de l'apartat 3.3, la síntesi del lligand fluorescent **3b** culmina amb l'acoblament entre l'amina **9b** i l'èster **10**. Però s'ha de recordar que aquest acoblament no és l'última reacció per obtenir el lligand objectiu: l'amina **9b** té els grups hidroxil protegits en forma de metoximetilèter i aquesta desprotecció s'assolirà en últim moment. D'aquesta manera, es pretén evitar possibles reaccions secundàries i subproductes no desitjats.

**PRIMER PAS: formació del grup amida, obtenció de N-(3-(3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)propil)-2-(3-(9-(dietilamino)-5H-benzo[*a*]fenoazin-5-iliden)ureido)acetamida, 17**

La formació d'un grup amida a partir d'un grup èster i un grup amina ha estat estudiada amb profunditat i s'ha realitzat en un gran nombre de síntesis.<sup>36,37</sup> Una vegada sintetitzats els compostos **9b** (l'amina sintetitzada a partir de l'intermedi **1**) i **10** (l'èster també sintetitzat prèviament a partir de blau de nil) i seguint la metodologia descrita per Ukrainets *et al.*,<sup>37b</sup> s'ha assajat l'última reacció d'acoblament, tal com s'indica en l'esquema 26.



**Esquema 26:** Reacció de formació de l'amida **16** assajada amb els productes sintetitzats prèviament, **9b** i **10**.

S'ha de destacar la baixa solubilitat del fluoròfor davant una gran quantitat de dissolvents, fet que fa difícil la seva manipulació. Per tal d'afrontar aquesta dificultat s'ha: (1) variat el dissolvent descrit a la bibliografia per un en el que **10** sigui soluble (fet que pot provocar una variació en la reactivitat), i/o (2) treballat a concentracions molt diluïdes (amb possibilitat d'observar-se el mateix efecte).

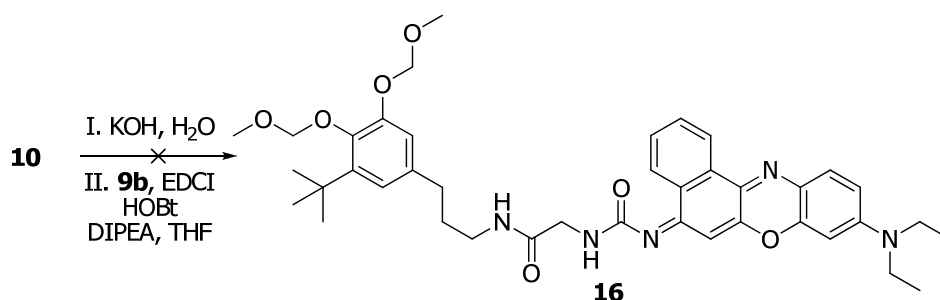
La reacció s'ha controlat per cromatografia de capa prima sense observar-se la formació de cap producte nou. Per intentar aconseguir-ne un resultat satisfactori, s'ha augmentat el temps de reacció, se n'ha variat el dissolvent i s'hi han afegit diferents tipus de base per evitar una possible protonació de l'amina que afectés a la reacció. Malauradament, sempre s'ha recuperat el substrat de partida sense el més mínim indici de formació de l'amida desitjada.

Amb aquest resultat, s'ha ideat una estratègia alternativa per a l'obtenció de l'amida **16**. Aquesta queda resumida a l'esquema 27.

<sup>36</sup> Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-10852.

<sup>37</sup> (a) Craig, M. B.; Hosmane, R. S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5868-5873. (b) Ukrainets, I. V.; Sidorenko, L. V.; Gorokhova, O. V.; Shishkin, O. V.; Turov, A. V. *Chem. Heteroc. Comp.* **2006**, *42*, 1208-1222.

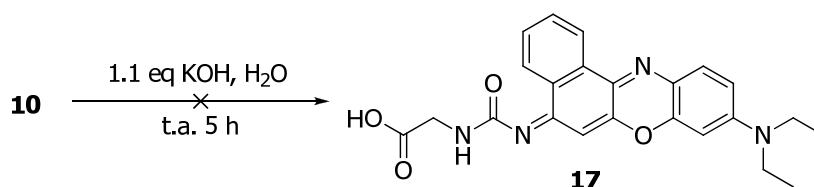




**Esquema 27:** Reacció alternativa per a la obtenció de **16**.

En aquest cas, l'objectiu és hidrolitzar l'èster etílic del compost **10** per obtenir l'àcid corresponent i poder assajar a continuació la formació de l'amida desitjada a partir d'un agent d'acoblament peptídica tal com l'EDCI.

La hidròlisi de l'èster s'ha realitzat en les mateixes condicions que Busqué *et al.*,<sup>38</sup> que utilitzen un excés de base a temperatura ambient per dur a terme la reacció (esquema 28).



**Esquema 28:** Reacció d'hidròlisi assajada pel compost **10**.

Com s'ha comentat anteriorment, la insolubilitat, en aquest cas en aigua, de **10** ha provocat que l'assaig d'aquesta reacció s'hagi dut a terme en concentracions molt diluïdes.

En cap ocasió s'ha pogut aïllar i caracteritzar l'àcid **17** (es pensa que la formació de l'espècie zwitteriònica pugui ser la causa de la dificultat d'aïllament observada), però, pel seguiment de la reacció realitzat per cromatografia de capa prima, s'ha pogut observar la completa desaparició del substrat de partida. És per aquest motiu que s'ha pensat en assajar les dues reaccions descrites en l'esquema 27 en un mateix pas de reacció. S'ha de destacar que les dues reaccions que es pretenen assajar, requereixen dissolvents diferents. Això ha fet canviar el dissolvent emprat en la reacció d'hidròlisi, passant d'aigua a THF per evitar problemes d'aparició de més d'una fase. Igualment, però, s'ha hagut de treballar a unes concentracions molt baixes.

Així, en observar la desaparició del substrat **10**, s'hi ha afegit l'agent d'acoblament peptídica EDCI, l'HOBt en la presència de DIPEA i l'amina sintetitzada anteriorment **9b**

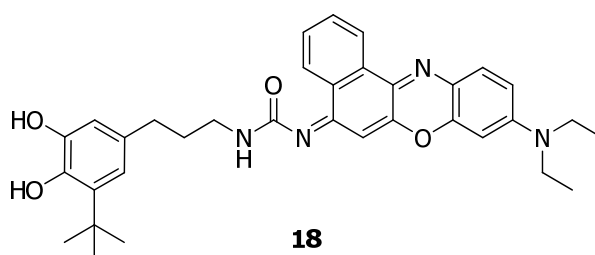
<sup>38</sup> Busqué, F.; Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2021-2032.

seguint el protocol descrit per McDonald *et al.*<sup>39</sup> El control per cromatografia de capa prima no dona indicis d'avanç en la reacció. La reacció s'ha deixat durant una setmana sense l'aparició de cap producte nou.

Davant la impossibilitat d'obtenir l'amida a partir de l'amina **9b** i l'èster **10**, s'ha dissenyat una nova ruta sintètica que porta a un lligand anàleg a **3b**.

### 3.4. NOVA ESTRATÈGIA SINTÈTICA PER A LA SÍNTESI DEL LLIGAND FLUORESCENT

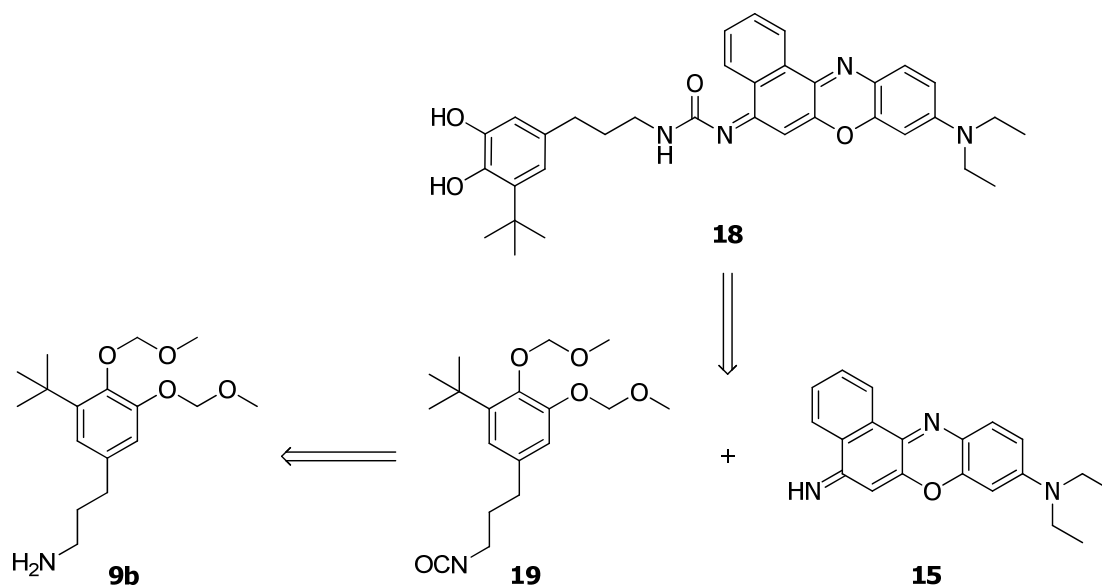
En vista de la poca reactivitat de l'èster **10** enfront de l'amina **9b**, s'ha decidit variar la ruta sintètica proposada en l'esquema 14. S'ha de destacar que la nova via plantejada no pretén la síntesi del lligand fluorescent **3b**, sinó d'un compost anàleg a aquest, representat en la figura 23.



**Figura 23:** Nou lligand fluorescent proposat en substitució de **3b**.

Com s'observa a la figura 23, el lligand fluorescent **18** consisteix en la unió directa de l'aminocatecol preparat **9b** i del blau de nil comercial mitjançant un enllaç urea. L'anàlisi retrosintètica ideada per obtenir aquest producte queda descrita a l'esquema 29.

<sup>39</sup> McDonald, I. M.; Black, J. W.; Buck, I. M.; Dunstone, D. J.; Griffin, E. P.; Harper, E. A.; Hull, R. A. D.; Kalindjian, S. B.; Lilley, E. J.; Linney, I. D.; Pether, M. J.; Roberts, S. P.; Shaxted, M. E.; Spencer, J.; Steel, K. I. M.; Sykes, K. A.; Walker, M. K.; Watt, G. F.; Wright, L.; Wright, P. T.; Xun, W. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3101-3112.



**Esquema 29:** Anàlisi retrosintètica plantejada per assolir el nou lligand fluorescent objectiu **18**.

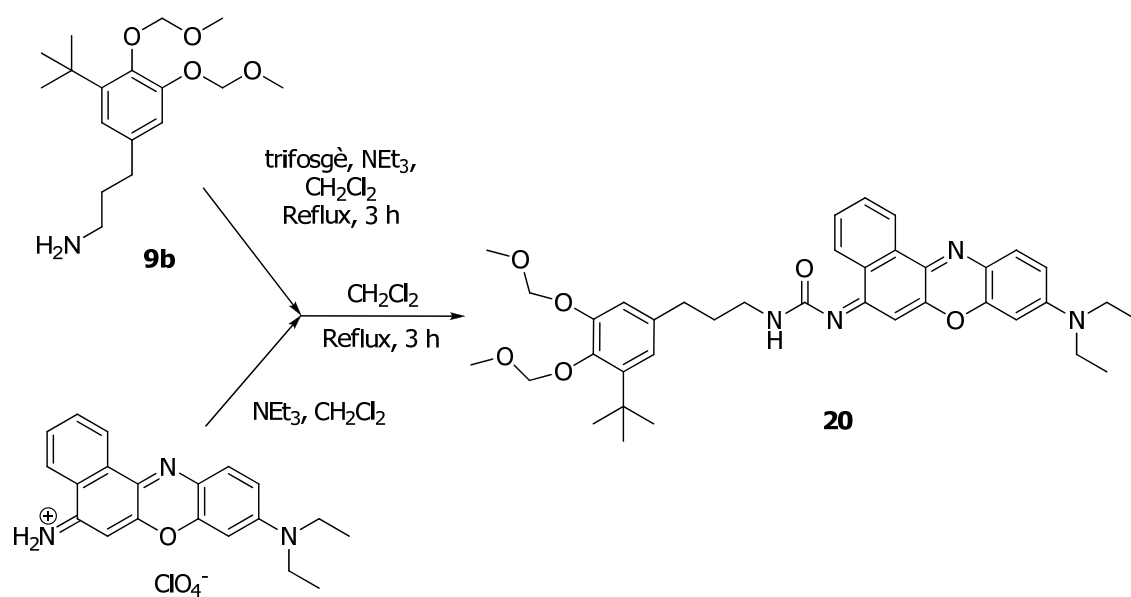
La ruta sintètica plantejada a l'esquema 29 es basa en la funcionalització de l'amina **9b** en forma de grup isocianat. Tenint en compte que prèviament s'ha observat la reactivitat del blau de nil en front del 2-isocianataacetat d'etil (reacció assajada amb bon resultat), cal pensar que la subsegüent unió de l'isocianat **19** i del blau de nil s'hauria de produir sense dificultats. Finalment, la desprotecció dels hidroxils del catecol es realitzaria en últim moment per evitar reaccions secundàries.

**PRIMER PAS: formació del grup urea, obtenció de 1-(3-(3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)propil)-3-(9-(diethylamino)-5*H*-benzo[*a*]fenoxazin-5-iliden)urea, **20****

Dudic *et al.* han descrit la forma de transformar una amina en isocianat a partir del seu tractament amb trifosgè i, a partir del nou isocianat format també han descrit la formació d'un grup urea.<sup>40</sup>

Així, seguint la metodologia descrita per Dudic *et al.*, s'han dut a terme les dues reaccions en un mateix pas (esquema 30). Primerament s'ha obtingut la forma neutra del blau de nil amb un tractament amb trietilamina. A continuació s'ha iniciat la reacció per obtenir l'isocianat a partir de **9b** i seguidament s'hi ha addicionat la forma neutra del blau de nil per obtenir **20**.

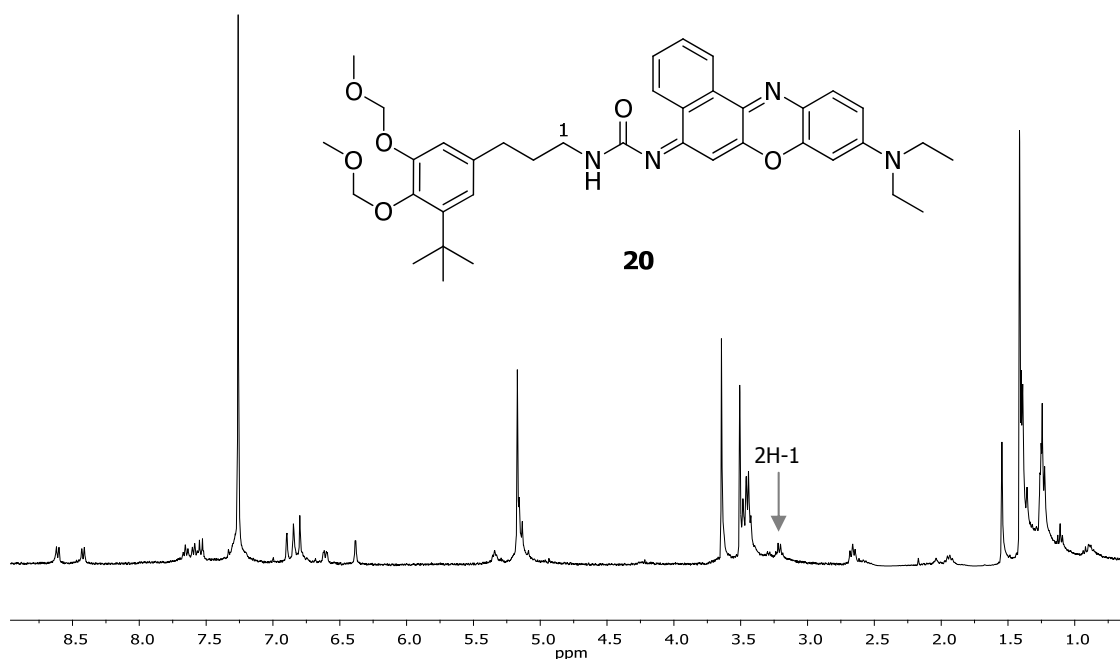
<sup>40</sup> Dudic M.; Lhoták P.; Stibor I.; Lang K.; Prosková P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 149-152.



El seguiment de les reaccions es duu a terme per cromatografia de capa prima. Quan s'observa la desaparició de l'amina **9b** per tractament amb trifosgè, s'afegeix la forma neutra del blau de nil i, quan s'observa la desaparició d'aquest reactiu, s'atura la reacció.

La purificació del cru s'ha dut a terme mitjançant successives cromatografies de capa prima preparatives en les quals, de 12 mg de cru, se n'han obtingut 5 mg de producte final **20**. El rendiment aproximat de la reacció a partir de la relació obtinguda en la purificació del cru per mitjà de cromatografies de capa prima preparatives és del 38%.

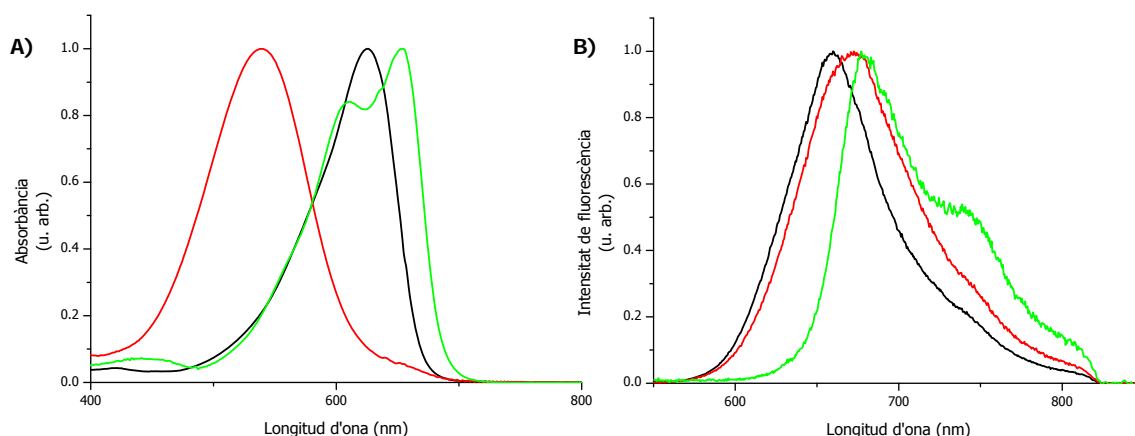
L'espectre de ressonància magnètica de protó demostra l'acoblament entre els dos compostos (figura 24). Primer de tot, s'observen els senyals corresponents als protons aromàtics de cada reactiu. També, i com ja passava amb la primera urea sintetitzada, alguns dels senyals aromàtics del blau de nil s'han desplaçat. Cal destacar també que el triplet assignat als protons H-1 de l'amina **9b** (que es trobava a 2.72 ppm) s'ha desplaçat a 3.21 ppm.



**Figura 24:** Espectre  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **20**.

Per acabar de sintetitzar el nou lligand fluorescent a partir de **20**, només resta una etapa: la desprotecció dels grups hidroxil del catecol. Degut a la poca quantitat disponible del compost **20** i a la manca de temps per tornar-ne a sintetitzar més, ha estat impossible la realització d'aquest darrer pas. Tot i així, es preveu dur-ho a terme en un futur, així com la seva complexació final a l'ió  $\text{Co(III)}$  per donar lloc al compost de coordinació amb tautomerisme de valència i potencial activitat com interruptor molecular fluorescent.

A falta de fer aquesta darrera etapa de desprotecció, s'han estudiat les propietats òptiques del compost **20**. S'ha realitzat un estudi comparatiu dels espectres d'absorció i d'emissió entre el compost de referència és a dir, el blau de nil en la seva forma protonada comercial, i el producte **20** i el seu àcid conjugat (**20** protonat). Els resultats obtinguts es mostren en la figura 25 i la taula 1.



**Figura 25:** **A)** Espectres d'absorció del blau de nil (negre), de **20** (vermell) i de **20** protonat (verd) en metanol. **B)** Espectres de fluorescència d'emissió del blau de nil (negre), de **20** (vermell) i de **20** protonat (verd) en metanol i amb excitació a  $\lambda = 532$  nm.

A partir dels espectres d'absorció i d'emissió de la figura 25 i aplicant l'equació 3, es poden determinar els rendiments quàntics de fluorescència de les formes neutra i protonada de **20** (veure taula 1).

$$\Phi_{fl}^{mostra} = \frac{I_{fl}^{mostra}}{I_{fl}^{ref}} \cdot \frac{Abs^{ref}}{Abs^{mostra}} \cdot \left(\frac{n^{mostra}}{n^{ref}}\right)^2 \cdot \Phi_{fl}^{ref} \quad (3)$$

En aquesta equació  $\Phi_{fl}^{mostra}$  i  $\Phi_{fl}^{ref}$  són els rendiments quàntics de fluorescència de la mostra que s'analitza i de la referència,  $I_{fl}^{mostra}$  i  $I_{fl}^{ref}$  són les intensitats de fluorescència de la mostra i de la referència,  $Abs^{ref}$  i  $Abs^{mostra}$  són els seus valors d'absorbància mesurats a la longitud d'ona d'excitació (532 nm), i  $n^{mostra}$  i  $n^{ref}$  són els índex de refracció del medi, és a dir, el dissolvent utilitzat en cada cas.

**Taula 1:** Propietats òptiques del blau de nil i de les formes neutra i protonada de **20** en metanol.

	$\lambda_{absorció}^{max}$ (nm)	$\lambda_{emissió}^{max}$ (nm)	$\Phi_{fl}^a$
Blau de nil	625	659	0.27 <sup>22</sup>
<b>20</b>	539	672	0.04
<b>20</b> protonat	653	680	0.05

<sup>a</sup> Per a la determinació dels rendiments quàntics de fluorescència de les formes neutra i protonada de **20** s'ha utilitzat blau de nil en metanol com a referència.

En aquesta taula s'observa una gran diferència entre les longituds màximes d'absorció del compost **20** i les del blau de nil i de **20** protonat. Això és degut a que, tal i com ja s'ha descrit pel blau de nil,<sup>35</sup> l'espectre d'absorbància de la seva forma desprotonada està desplaçat al voltant de 100 nm cap a longituds d'ona menors respecte de la seva forma protonada.

Per altra banda, s'observa que les formes neutra i protonada de **20** conserven part del caràcter fluorescent del blau de nil de partida, tot i que la seva funcionalització ha conduït a un descens del rendiment quàntic de fluorescència. Tot i així, és important destacar que l'espectre d'emissió de fluorescència de **20** i **20** protonat es desplaça lleugerament cap a longituds d'ona més grans respecte del blau de nil. Aquest fet és molt significatiu, ja que pot afavorir el funcionament com a interruptors moleculars dels compostos de coordinació que se sintetitzin posteriorment, tot minimitzant els processos de transferència d'energia no radiativa entre el lligand i l'ió Co(III) ( $\lambda_{\text{absorció}}^{\text{max}} = 600 \text{ nm}$ ) i maximitzant-los per a l'estat en què l'ió es trobi en forma de Co(II) ( $\lambda_{\text{absorció}}^{\text{max}} = 750 \text{ nm}$ ).

En resum, aquests resultats demostren que el lligand objectiu preparat és fluorescent i que, tenint en compte les seves propietats òptiques, podrà ser aplicat en les proves de complexació per formar compostos de coordinació amb l'ió Co(III) que puguin presentar tautomerisme de valència i aplicar-se com a interruptors moleculars fluorescents.



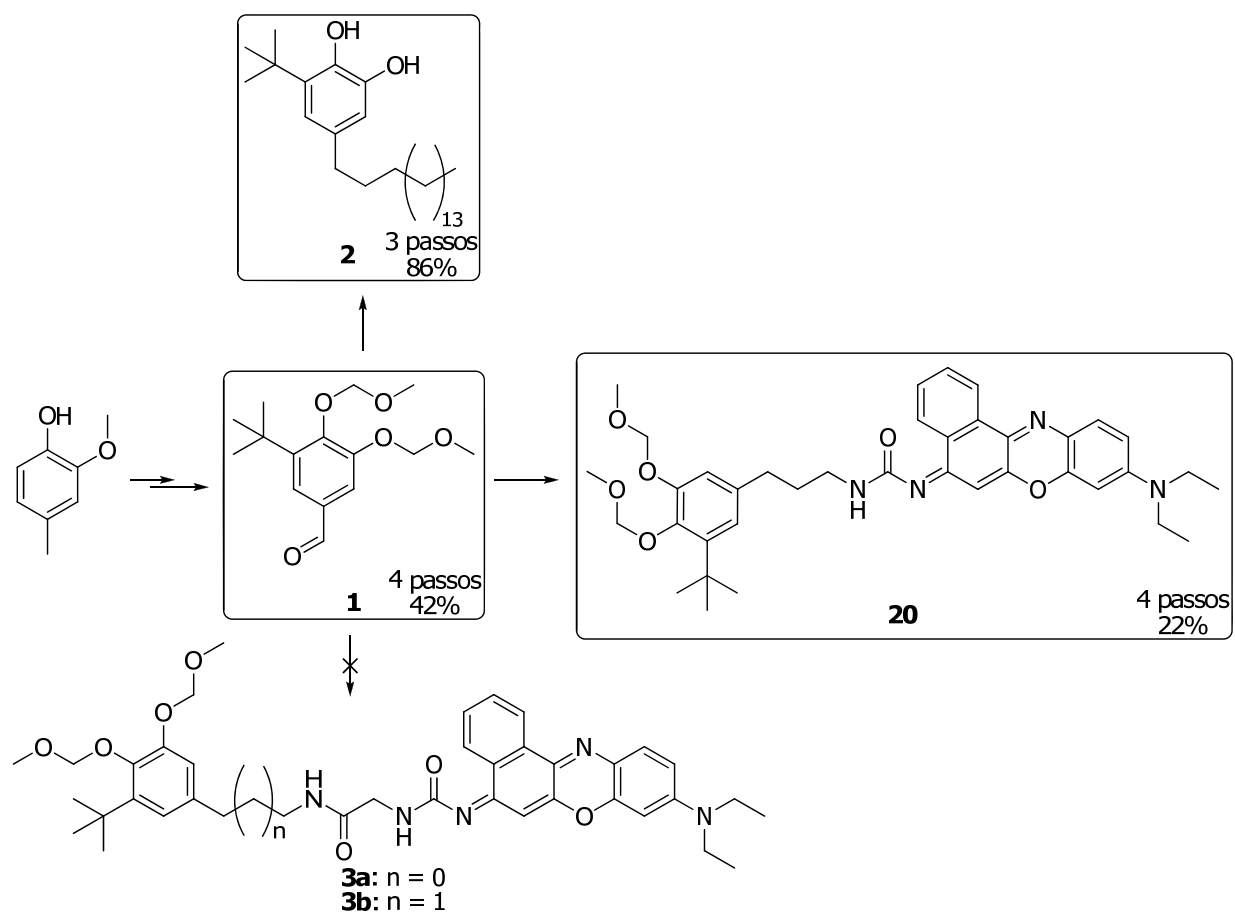


#### 4. CONCLUSIONS

En aquest treball de recerca s'han realitzat els estudis sintètics dirigits a la preparació d'una nova família de potencials interruptors moleculars fluorescents basats en compostos de coordinació amb lligands catecol que mostrin tautomeria de valència. En concret, en aquest Màster en Experimentació en Química s'ha abordat la síntesi del lligand catecol fluorescent que ha de formar part d'aquests compostos, així com d'un lligand model **2** que es pugui utilitzar en proves preliminars de complexació. La síntesi d'aquests dos tipus de lligands ha procedit a través de l'intermedi clau **1**, tal i com es mostra a l'esquema 31.

L'obtenció d'**1**, l'intermedi clau en la síntesi de lligands catecol, s'ha assolit a partir del producte comercial 4-metil-2-metoxifenol en 4 passos de reacció i amb un rendiment del 42%. El lligand **2** s'ha obtingut amb un 36% de rendiment total en 7 passos de reacció (un 86% des de l'intermedi clau **1** en 3 passos de reacció).

Pel que fa a la síntesi del lligand catecol fluorescent, s'han desenvolupat diverses rutes sintètiques. Les primeres d'aquestes rutes, destinades a preparar els compostos **3a** i **3b**, no han pogut ser conduïdes satisfactòriament. En canvi, l'última de les rutes assajades ha conduït, finalment, al compost **20** amb un rendiment total des del 4-metil-2-metoxifenol del 9% en 8 passos de reacció (un 22% des d'**1**). Tot i que aquest compost ha de ser finalment desprotegit en una darrera etapa de reacció per obtenir el lligand catecol desitjat, la seva caracterització ha demostrat que és fluorescent i que presenta les propietats òptiques adequades per ser utilitzat en la preparació de compostos de coordinació amb potencial comportament com interruptor moleculars fluorescents.



**Esquema 31:** Resum dels estudis sintètics realitzats en aquest treball de recerca.

## 5. PART EXPERIMENTAL

### 5.1. Mètodes de caracterització

#### **Espectroscòpia de Ressonància Magnètica Nuclear**

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN) s'han enregistrat al *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*. Pels espectres de protó de 250 MHz i carboni de 62.5 MHz s'ha utilitzat un aparell Bruker AC 250. Pels espectres de protó de 360 MHz i carboni de 90 MHz s'ha utilitzat un aparell Bruker AVANCE 360. Pels espectres de protó de 400 MHz i carboni de 100.6 MHz s'ha utilitzat un aparell Bruker ARX 400.

Els desplaçaments químics es donen en  $\delta$  (ppm), utilitzant com a referència interna el propi dissolvent deuterat,  $\text{CDCl}_3$ . Les abreviatures emprades per descriure la multiplicitat de les absorcions observades són les següents: s (singlet), d (doblet), t (triplet), dt (doble triplet), q (quadruplet),  $q_t$  (quintuplet).

#### **Espectroscòpia d'infraroig**

Els espectres d'infraroig (IR) han estat enregistrats amb un espectrofotòmetre model Tensor 27 (Bruker) equipat amb un accessori ATR model MKII Golden Gate (Specac) amb finestra de diamant amb una sola reflexió.

#### **Espectroscòpia d'absorció UV-visible**

Els espectres d'absorció ultravioleta-visible s'han enregistrat en el *Servei d'Anàlisi Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*, usant un espectrofotòmetre model 8453 de la firma Hewlett-Packard. En tots els casos, les mostres s'han mesurat en dissolució, utilitzant cubetes de quars d'1 cm de camí òptic i dissolvents de qualitat espectroscòpica.

#### **Espectroscòpia de fluorescència**

Els espectres d'emissió de fluorescència han estat enregistrats amb un espectrofluorímetre desenvolupat al nostre grup de recerca, en què s'utilitza, la radiació làser polsada provinent d'un làser de Nd: YAG (Spectra Physics  $\lambda = 532$  nm, potència = 0.02 mJ/pols, amplada del pols = 10 ns) com a font d'irradiació i la fluorescència emesa és detectada mitjançant una càmera CCD acoblada a un espectrògraf (Andor Technology). En tots els casos, les mostres s'han mesurat en

dissolució, utilitzant cubetes de quars d'1 cm de camí òptic i dissolvents de qualitat espectroscòpica.

### Cromatografia

Les cromatografies de capa prima han estat efectuades sobre cromofolis *Alugram Sil G/UV<sub>250</sub>* de 0.25 mm de gruix. El revelat de les mateixes s'ha realitzat, depenent de cada cas, sota una làmpada d'ultraviolat de 254 nm o 366 nm i/o amb una solució de *p*-anisaldehyd, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, EtOH i posterior escalfament.

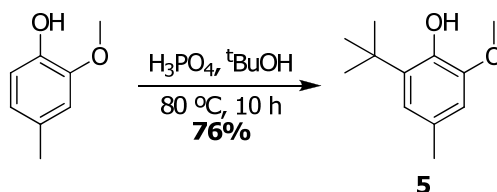
Les cromatografies en columna s'han realitzat emprant gel de sílice de 230-400 mesh com a fase estacionària. La fase mòbil es troba indicada en cada cas.

### Espectrometria de masses

Els espectres de masses d'alta resolució (HRMS) han estat enregistrats al *Servei d'Anàlisi Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*, utilitzant tècniques d'ionització per electrosprai, i al *Servei de Proteòmica i Bioinformàtica* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*, utilitzant un espectròmetre de masses MALDI-TOF.

## 5.2. Síntesi de l'intermedi 1

### 5.2.1. Síntesi de 2-*tert*-butil-4-metil-6-metoxifenol, 5



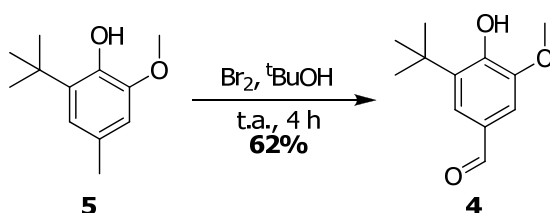
En un baló de 100 mL proveït d'agitador magnètic es dissolen 4.135 g de 4-metil-6-metoxifenol (29.9 mmols) en 9 mL d'àcid fosfòric. S'acobla un refrigerant de reflux i quan la temperatura arriba a 80 °C, s'hi afegixen 4 mL de *tert*-butanol. La mescla es deixa reaccionar controlant-la per cromatografia de capa prima amb l'eluent hexà:acetat d'etil (6:1). Passades 10 hores ja no s'observa avanç de la reacció. Llavors s'addicionen 8 mL d'aigua destil·lada i es fan extraccions successives amb 16 mL d'acetat d'etil (x2) i 16 mL de diclorometà (x1). S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre i es filtren. El dissolvent s'elimina per evaporació a pressió reduïda.

El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice, usant, com a fase mòbil, hexà:acetat d'etil (6:1); obtenint-se així, 4.438 g de 2-*tert*-butil-4-metil-6-metoxifenol (76% de rendiment).

#### **Dades espectroscòpiques de 2-*tert*-butil-4-metil-6-metoxifenol, 5**

$^1\text{H RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 6.73 (d,  $J_{3,5} = 1.7$  Hz, 1H: H-3), 6.63 (d,  $J_{5,3} = 1.7$  Hz, 1H: H-5), 5.86 (s, 1H: -OH), 3.90 (s, 3H: -OCH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H: -CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 9H: -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

#### **5.2.2. Síntesi de 3-*tert*-butil-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehid, 4**



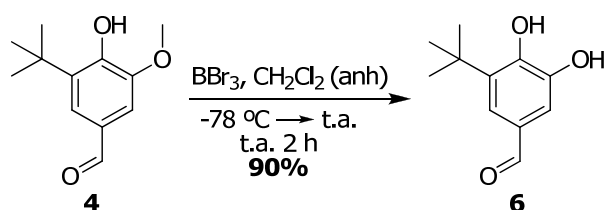
En un baló de 100 mL, proveït d'agitador magnètic i atmosfera inert, es dissolen 4.295 g de 2-*tert*-butil-4-metil-6-metoxifenol (22.1 mmols) en 60 mL de *tert*-butanol. Tot seguit, s'addicionen 3 mL de brom molecular (58.5 mmols) gota a gota. L'avanç de la reacció se segueix mitjançant cromatografia de capa prima amb l'eluent hexà:acetat d'etil (4:1). Passades 4 hores, s'observa la completa desaparició del compost de partida. Per tal d'eliminar l'excés de brom, s'afegeixen 50 mL d'hidrogensulfit de sodi al 10%. Se separen les fases i la fase aquosa s'extreu amb 30 mL d'acetat d'etil (x2). S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre i es filtren. El dissolvent s'elimina per evaporació a pressió reduïda.

El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice, usant, com a fase mòbil, hexà:acetat d'etil (4:1) i obtenint-se així, 2.846 g de 3-*tert*-butil-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehid (62% de rendiment).

#### **Dades espectroscòpiques de 3-*tert*-butil-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehid, 4**

$^1\text{H RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 9.80 (s, 1H: -CHO), 7.49 (d,  $J_{2,6} = 3$  Hz, 1H: H-2), 7.31 (d,  $J_{6,2} = 3$  Hz, 1H: H-6), 6.58 (s, 1H: -OH), 3.95 (s, 3H: -OCH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H: -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### 5.2.3. Síntesi de 3-*tert*-butil-4,5-dihidroxibenzaldehyd, 6



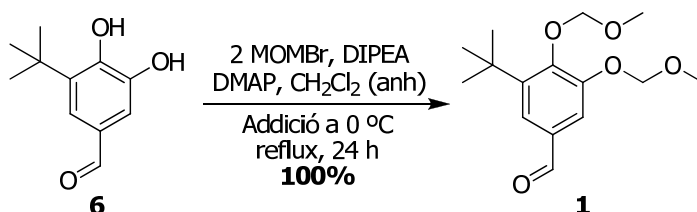
En un baló de 50 mL, proveït d'agitador magnètic i atmosfera inert, es dissolen 0.845 g de 3-*tert*-butil-4-hidroxi-5-metoxibenzaldehyd (4 mmols) en 30 mL de diclorometà anhidre. La mescla es porta a la temperatura de -78 °C i s'introdueixen 5.5 mL de tribromur de bor (32 mmols) gota a gota. Quan s'acaba l'addició es retira el bany fred i la reacció es deixa avançar a temperatura ambient. L'avanç de la reacció se segueix mitjançant cromatografia de capa prima usant com a eluent hexà:acetat d'etil (4:1). Passades 2 hores i observant la desaparició del compost de partida, la mescla de reacció s'afegeix a sobre de 40 mL d'aigua destil·lada. Es separen les fases, i la fase aquosa s'extreu amb 30 mL de diclorometà (x2). S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre i es filtren. El dissolvent s'elimina per evaporació a pressió reduïda.

El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice, usant, com a fase mòbil, hexà:acetat d'etil (4:1) i obtenint-se així, 0.698 g de 3-*tert*-butil-4,5-dihidroxibenzaldehyd (90% de rendiment).

### Dades espectroscòpiques de 3-*tert*-butil-4,5-dihidroxibenzaldehyd, 6

<sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 9.78 (s, 1H: -CHO), 7.43 (s, 1H: H-2), 7.36 (s, 1H: H-6), 6.41 (s, 1H: -OH), 5.88 (s, 1H: -OH), 1.45 (s, 9H: -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

### 5.2.4. Síntesi de 3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)benzaldehyd, 1



En un baló de 25 mL proveït d'agitador magnètic i atmosfera inert es dissolen 0.492 g de 3-*tert*-butil-4,5-dihidroxibenzaldehyd (2.54 mmols) en 8 mL de diclorometà anhidre. La dissolució s'introdueix en un bany d'aigua-gel. S'afegeixen 2.7 mL de diisopropiletilamina (15.5 mmols), 30 mg de dimetilaminopiridina (0.22 mmols) i 0.65 mL de bromur de metoximetil (8.02 mmols). Acabada l'addició es retira el bany

d'aigua-gel i al baló s'hi acopla un refrigerant de reflux. Es deixa avançar la reacció a reflux i es segueix per cromatografia de capa prima utilitzant com a eluent hexà:acetat d'etil (4:1). Quan s'ha observat la desaparició del substrat de partida es deixa refredar la reacció. S'addicionen 15 mL d'aigua destil·lada, se separen les fases i la fase aquosa s'extreu amb 15 mL de diclorometà (x2). S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre i es filtren. El dissolvent s'elimina per evaporació a pressió reduïda.

El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice, usant, com a fase mòbil, hexà:acetat d'etil (4:1) i obtenint-se així, 0.716 g de 3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)benzaldehyd (100% de rendiment).

### Dades espectroscòpiques de 3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)benzaldehyd,

1

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 9.87 (s, 1H: -CHO), 7.55 (s, 2H: H-2 i H-6), 5.31 (s, 2H: H-7), 5.23 (s, 2H: H-7'), 3.66 (s, 3H: H-8), 3.52 (s, 3H: H-8'), 1.45 (s, 9H: -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

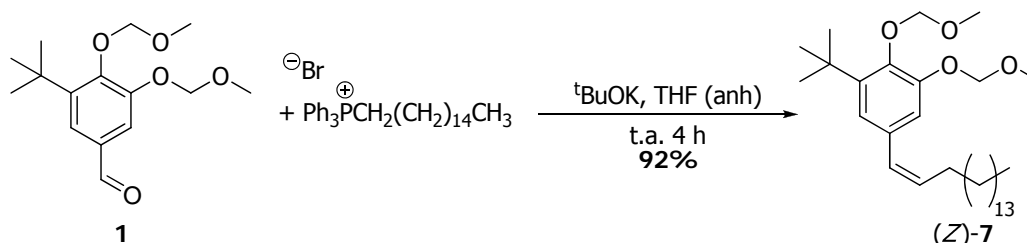
<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 191.5 (-CHO), 151.9 (C-4), 150.4 (C-5), 144.0 (C-3), 131.5 (C-1), 123.8 (C-2), 114.5 (C-6), 99.4 (C-7), 95.4 (C-7'), 57.9 (C-8), 56.6 (C-8'), 35.4 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.3 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

EMAR (ESI+) m/z: Calculat per C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>5</sub>: 305.1359 ([M+Na]<sup>+</sup>, 100).  
Experimental: 305.1356 ([M+Na]<sup>+</sup>, 100).

IR (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) 3009, 2953, 2905, 1690, 1578, 1153, 924.

## 5.3. Síntesi del lligand model 2

### 5.3.1. Síntesi de (*Z*)-1-*tert*-butil-5-(heptadec-1-enil)-2,3-bis(metoximetoxi)benzè, 7



En un schlenk de 25 mL proveït d'agitador magnètic i atmosfera inert es crea una suspensió de 164 mg de *tert*-butòxid potàssic (1.46 mmols) en 4 mL de THF anhidre. A aquesta suspensió s'hi afegeixen lentament 460 mg de bromur d'hexadeciltrifenilfosfina

(0.81 mmols). La mescla es manté amb agitació a temperatura ambient durant mitja hora per assegurar la formació de l'ílur de fosfor. Passat aquest temps s'afegeix una dissolució de 220 mg de 3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)benzaldehyd (0.78 mmols) en 4 mL de THF anhidre. El control de la reacció es porta a terme mitjançant cromatografia de capa prima utilitzant com a eluent hexà:acetat d'etil (4:1). Quan s'ha observat la desaparició del compost de partida es deixa refredar la mescla de reacció. El dissolvent s'elimina per evaporació a pressió reduïda.

El cru de reacció es purifica mitjançant cromatografia en columna de sílica gel, usant, com a fase mòbil, hexà:acetat d'etil (10:1) i obtenint-se així, 351 mg de (*Z*)-1-*tert*-butil-5-(heptadec-1-enil)-2,3-bis(metoximetoxi)benzè (92% de rendiment).

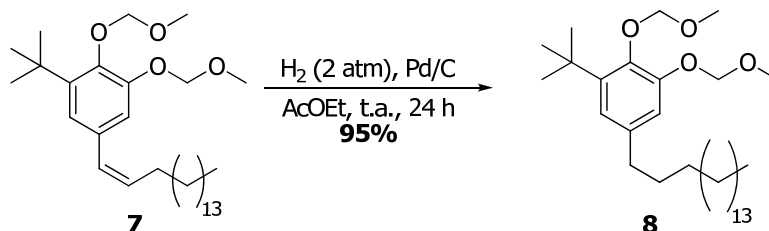
### Dades espectroscòpiques de (*Z*)-1-*tert*-butil-5-(heptadec-1-enil)-2,3-bis(metoximetoxi)benzè, 7

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6.99 (d,  $J_{6,4} = 1.8$  Hz, 1H: H-6), 6.93 (d,  $J_{4,6} = 1.8$  Hz, 1H: H-4), 6.31 (d,  $J_{1,2'} = 11.7$  Hz, 1H: H-1'), 5.60 (dt,  $J_{2,1'} = 11.7$ ,  $J_{2,3'} = 7.3$  Hz, 1H: H-2'), 5.23 (s, 2H: -OCH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 5.14 (s, 2H: -OCH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.65 (s, 3H: -OCH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.51 (s, 3H: -OCH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 2.32 (q,  $J_{3,2'} = 7.3$  Hz, 1H: H-3'), 1.43 (s, 9H: -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.26 (s, 26H: H-4'-16'), 0.88 (t,  $J_{17,16'} = 6.7$  Hz, 3H: H-17').

<sup>13</sup>C RMN (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 149.8 (C-3), 144.8 (C-2), 142.8 (C-1), 132.7 (C-5), 132.4 (C-2'), 128.6 (C-1'), 121.2 (C-4), 115.1 (C-6), 99.0 (-OCH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 95.4 (-OCH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 57.5 (-OCH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 56.2 (-OCH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 35.1 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 32.0 (C-3'), 30.5 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.0 - 22.7 (C-4'-16'), 14.2 (C-17').

### 5.3.2. Síntesi de 1-*tert*-butil-5-heptadecil-2,3-bis(metoximetoxi)benzè,

8



En un reactor Fischer-Porter de 100 mL proveït d'agitador magnètic es dissolen 230 mg de (*Z*)-1-*tert*-butil-5-(heptadec-1-enil)-2,3-bis(metoximetoxi)benzè (0.47 mmols) en 2.5 mL d'acetat d'etil. A aquesta dissolució s'hi afegeixen 60 mg de Pd/C al 10%. La reacció es porta a terme sota 2 atm de pressió d'hidrogen. Transcorregudes 24 hores de reacció, el seguiment per cromatografia de capa prima mostra la



desaparició del substrat de partida. La mescla de reacció es filtra sobre un llit de celite i el dissolvent s'elimina per destil·lació a pressió reduïda obtenint-se 220 mg de 1-*tert*-butil-5-heptadecil-2,3-bis(metoximetoxi)benzè (95% de rendiment).

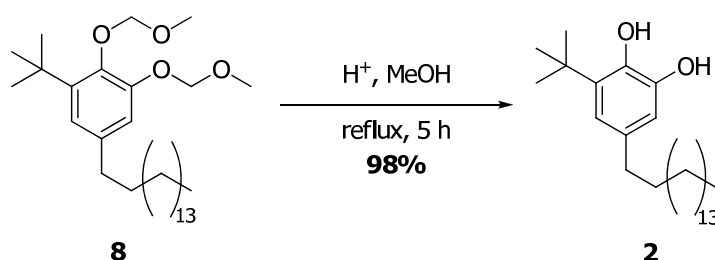
Es continua amb la posterior síntesi sense més purificació.

### **Dades espectroscòpiques de 1-*tert*-butil-5-heptadecil-2,3-bis(metoximetoxi)benzè, 8**

$^1\text{H RMN}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 6.87 (d,  $J_{4,6} = 1.8$  Hz, 1H: H-4), 6.82 (d,  $J_{6,4} = 1.8$  Hz, 1H: H-6), 5.19 (s, 2H:  $-\text{OCH}_2-\text{OCH}_3$ ), 5.18 (s, 2H:  $-\text{OCH}_2-\text{OCH}_3$ ), 3.67 (s, 3H:  $-\text{OCH}_2-\text{OCH}_3$ ), 3.53 (s, 3H:  $-\text{OCH}_2-\text{OCH}_3$ ), 2.52 (t,  $J_{1',2'} = 6.7$  Hz, 2H: H-1'), 1.43 (s, 9H:  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.28 (s, 30H: H-2'-16'), 0.90 (t,  $J_{17'-16'} = 6.7$  Hz, 3H: H-17').

$^{13}\text{C RMN}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 149.1 (C-3), 142.7 (C-2), 137.0 (C-1), 132.6 (C-5), 119.5 (C-6), 113.6 (C-4), 98.1 ( $-\text{OCH}_2-\text{OCH}_3$ ), 94.5 ( $-\text{OCH}_2-\text{OCH}_3$ ), 56.6 ( $-\text{OCH}_2-\text{OCH}_3$ ), 55.5 ( $-\text{OCH}_2-\text{OCH}_3$ ), 35.1 (C-1'), 34.21 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 34.2-30.8 i 28.8-28.4 (C-2'-16'), 29.8 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 13.3 (C-17').

### **5.3.3. Síntesi de 3-*tert*-butil-5-heptadecilbenzè-1,2-diol, 2**



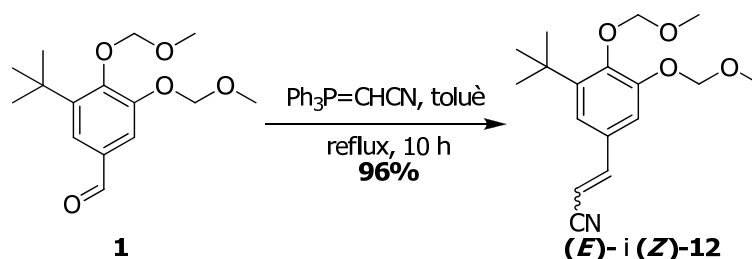
En un baló de 25 mL proveït d'agitador magnètic es dissolen 215 mg de 1-*tert*-butil-5-heptadecil-2,3-bis(metoximetoxi)benzè (0.44 mmols) en 11 mL de metanol. A aquesta dissolució s'hi afegeixen 6 gotes d'àcid clorhídric concentrat i la mescla de reacció s'escalfa a reflux durant 5 hores. El control de la reacció es porta a terme mitjançant cromatografia de capa prima utilitzant com a eluent hexà:acetat d'etil (4:1). Quan s'observa la desaparició del substrat de partida, la mescla de reacció es deixa refredar a temperatura ambient, s'hi afegeixen 10 mL d'èter dietílic i es realitzen successius rentats amb 20 mL d'una dissolució saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (x3). L'extracte orgànic s'asseca amb  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre i es filtra. El dissolvent s'elimina per evaporació a pressió reduïda.

S'obtenen 175 mg del producte 2 (rendiment del 98%).

**Dades espectroscòpiques de 3-*tert*-butil-5-heptadecilbenzè-1,2-diol, 2**

$^1\text{H RMN}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 6.66 (s, 1H: H-6), 6.55 (s, 1H: H-4), 5.43 (s, 1H: -OH), 4.89 (s, 1H: -OH), 2.47 (t,  $J_{1',2'} = 6.8$  Hz, 2H: H-1'), 1.41 (s, 9H:  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.28 (s, 30H: H-2'-H-16'), 0.89 (t,  $J_{17',16'} = 6.6$  Hz, 3H: H-17').

$^{13}\text{C RMN}$  (90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 142.6 (C-1), 140.9 (C-2), 136.2 (C-3), 133.9 (C-5), 119.2 (C-4), 112.8 (C-6), 35.6 (C-1'), 34.6 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 32.4-22.7 (C-2'-15'), 29.6 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.1 (C-16'), 14.1 (C-17').

**5.4. Síntesi del lligand fluorescent 3****5.4.1. Síntesi de la mescla d'isòmers (*E*)- i (*Z*)-3-(3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)acrilonitril, (*E*)- i (*Z*)-12**

En un baló de 100 mL proveït d'agitador magnètic, es dissolen 1.559 g de 3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)benzaldehyd (5.53 mmols) en 45 mL de toluè. A continuació s'afegeixen 2.070 g de (trifenilfosforaniliden)acetonitril (6.87 mmols). La mescla de reacció es porta a reflux controlant-se mitjançant cromatografia de capa prima utilitzant com a eluent hexà:acetat d'etil (4:1). Quan s'ha observat la desaparició del substrat de partida es deixa refredar la mescla i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda.

El cru es purifica per cromatografia en columna de sílica gel, usant, com a fase mòbil, hexà:acetat d'etil (6:1). D'aquesta forma s'obtenen 1.621 g de la mescla d'isòmers (*E*)- i (*Z*)-3-(*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)acrilonitril (96% de rendiment) amb una relació (7:3) respectivament.

**Dades espectroscòpiques de (*E*)-3-(*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)acrilonitril, (*E*)-12**

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.32 (d,  $J_{3,2} = 16.6$  Hz, 1H: H-3), 7.16 (d,  $J_{6',2'} = 2.2$  Hz, 1H: H-6'), 7.06 (d,  $J_{2',6'} = 2.2$  Hz, 1H: H-2'), 5.75 (d,  $J_{2,3} = 16.6$  Hz, 1H: H-2),

5.24 (s, 2H:  $-\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$ ), 5.19 (s, 2H:  $-\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$ ), 3.65 (s, 3H:  $-\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$ ), 3.51 (s, 3H:  $-\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$ ), 1.41 (s, 9H:  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 150.7 (C-3), 150.5 (C-5'), 150.0 (C-4'), 143.9 (C-3'), 128.5 (C-1'), 121.0 (C-2'), 118.6 (C-1), 112.5 (C-6'), 99.3 ( $-\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$ ), 95.4 ( $-\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$ ), 94.8 (C-2), 57.9 ( $-\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$ ), 56.5 ( $-\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$ ), 35.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 30.3 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**Dades espectroscòpiques de (*Z*)-3-(*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)acrilonitril, (*Z*)-12**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 7.57 (d,  $J_{6',2'} = 12.0$  Hz, 1H: H-6'), 7.47 (d,  $J_{2',6'} = 2.2$  Hz, 1H: H-2'), 7.03 (d,  $J_{3,2} = 2.2$  Hz, 1H: H-3), 5.34 (d,  $J_{2,3} = 12.0$  Hz, 1H: H-2), 5.26 (s, 2H:  $-\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$ ), 5.21 (s, 2H:  $-\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$ ), 3.66 (s, 3H:  $-\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$ ), 3.53 (s, 3H:  $-\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$ ), 1.43 (s, 9H:  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 148.9 (C-5'), 148.7 (C-3), 148.6 (C-4'), 143.8 (C-3'), 128.6 (C-1'), 122.5 (C-2'), 117.9 (C-1), 115.0 (C-6'), 99.3 ( $-\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$ ), 95.5 ( $-\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$ ), 93.4 (C-2), 57.9 ( $-\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$ ), 56.6 ( $-\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$ ), 35.5 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 30.4 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

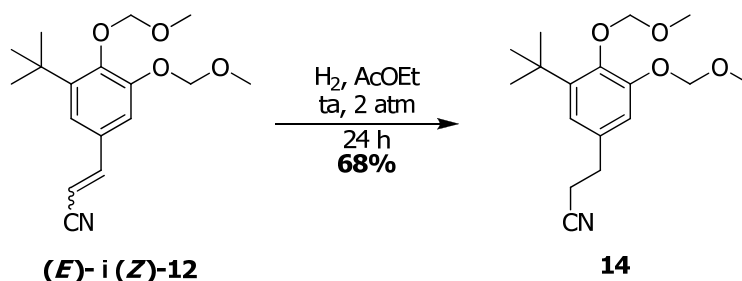
**Dades espectroscòpiques de la mescla d'isòmers (*E*)- i (*Z*)-3-(*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)acrilonitril, (*E*)-12 i (*Z*)-12**

EMAR (ESI+) m/z: Calculat per  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4$ : 330.1676 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 100).  
Experimental: 330.1675 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 100).

IR (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3010, 2964, 2213 ( $\text{C}\equiv\text{N}$  st), 1615, 1429, 1154.

**5.4.2. Síntesi de 3-(3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)propanitril,**

**14**



En un reactor Fischer-Porter proveït d'agitador magnètic, s'hi disposen 648.7 mg de Pd/C (0.61 mmols). A part, es prepara una dissolució amb 1.442 g de la mescla d'isòmers (*E*)- i (*Z*)-3-(*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)acrilonitril (4.8 mmols) en

16 mL d'acetat d'etil. Aquesta dissolució és afegida al reactor a pressió. A aquest reactor s'hi aplica una pressió de 2 atmosferes d'hidrogen i es deixa agitant a temperatura ambient 24 hores. Passat aquest temps, s'atura la reacció i es comprova mitjançant cromatografia en capa prima amb eluent hexà:AcOEt (3:1) que no queda substrat de partida.

El cru de reacció es filtra per succió sobre un llit de celite per separar-ne el Pd/C. El dissolvent del filtrat s'evapora a pressió reduïda. L'oli obtingut (1.1258 g) es purifica mitjançant cromatografia en columna de gel de sílice, usant, com a fase mòbil, hexà:acetat d'etil (3:1); obtenint-se així, 1.003 g de 3-(3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)propanitril (68% de rendiment).

#### Dades espectroscòpiques de 3-(3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)propanitril, 14

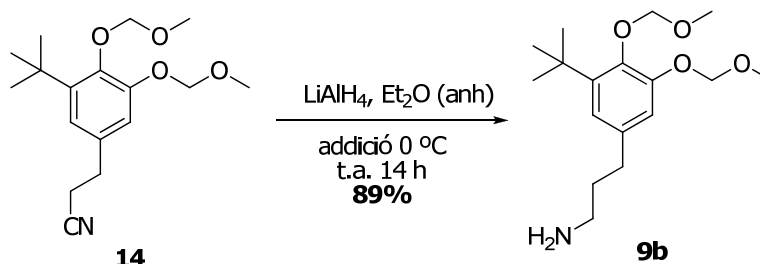
$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 6.90 (d,  $J_{6',2'} = 2.1$  Hz, 1H: H-6'), 6.84 (d,  $J_{2',6'} = 2.1$  Hz, 1H: H-2'), 5.18 (s, 2H:  $-\text{OCH}_2-\text{OCH}_3$ ), 5.16 (s, 2H:  $-\text{OCH}_2-\text{OCH}_3$ ), 3.64 (s, 3H:  $-\text{OCH}_2-\text{OCH}_3$ ), 3.51 (s, 3H:  $-\text{OCH}_2-\text{OCH}_3$ ), 2.88 (t,  $J_{3,2} = 7.4$  Hz, 2H: H-3), 2.58 (t,  $J_{2,3} = 7.4$  Hz, 2H: H-2), 1.41 (s, 9H:  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 150.6 (C-5'), 145.0 (C-3'), 143.9 (C-4'), 133.0 (C-1'), 120.6 (C-2'), 119.2 (C-1), 114.7 (C-6'), 99.1 ( $-\text{OCH}_2-\text{OCH}_3$ ), 95.6 ( $-\text{OCH}_2-\text{OCH}_3$ ), 57.6 ( $-\text{OCH}_2-\text{OCH}_3$ ), 56.4 ( $-\text{OCH}_2-\text{OCH}_3$ ), 35.3 (C-3), 31.7 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 30.6 ( $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.6 (C-2).

**EMAR** (ESI+) m/z: Calculat per  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NNaO}_4$ : 330.1676 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 100). Experimental: 330.1675 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 100).

**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3016, 2952, 2904, 2245 (C $\equiv$ N st), 1725, 1475, 1433, 1200, 957.

#### 5.4.3. Síntesi de 3-(3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)propan-1-amina, 9b



En un Shlenk de 25 mL proveït amb agitador magnètic i atmosfera de nitrogen, es crea una suspensió de 298 mg d'hidrur d'alumini i liti (7.9 mmols) en 2 mL d'èter anhidre i s'introdueix en un bany d'aigua-gel (0 °C). Es prepara una dissolució de 695 mg de 3-(3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)propanitril (2.2 mmols) en 2 mL d'èter anhidre sota atmosfera de nitrogen. Aquesta dissolució s'afegeix gota a gota a la suspensió anterior. Acabada l'addició es retira el bany d'aigua-gel i es deixa avançar la reacció a temperatura ambient. El control de la reacció es porta a terme mitjançant cromatografia de capa prima amb eluent hexà:AcOEt (4:1). Passades 14 hores s'observa la desaparició del substrat de partida. Per eliminar l'excés d'hidrur d'alumini i liti, la mescla de reacció es torna a introduir en un bany d'aigua-gel i s'addicionen 15 mL de NaOH al 10% molt a poc a poc. Se separen les fases i la fase aquosa s'extreu amb 15 mL de dietilèter (x3) i amb 15 mL de cloroform (x2). S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre i es filtren. El dissolvent s'elimina per evaporació a pressió reduïda. Obtenint-se així, 627 mg de 3-(3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)propan-1-amina (89% de rendiment).

**Dades espectroscòpiques de 3-(3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)propan-1-amina, 9b**

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6.85 (d,  $J_{6',2'} = 2.0$  Hz, 1H: H-6'), 6.80 (d,  $J_{2',6'} = 2.0$  Hz, 1H: H-2'), 5.17 (s, 2H: -OCH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 5.16 (s, 2H: -OCH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.64 (s, 3H: -OCH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 3.50 (s, 3H: -OCH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 2.73 (t,  $J_{1,2} = 7.6$  Hz, 2H: H-1), 2.58 (t,  $J_{3,2} = 7.6$  Hz, 2H: H-3), 1.74 (q<sub>t</sub>,  $J_{2,1} = J_{2,3} = 7.6$  Hz, 2H: H-2), 1.40 (s, 9H: -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 150.2 (C-5'), 143.9 (C-4'), 143.3 (C-3'), 137.2 (C-1'), 120.6 (C-2'), 114.7 (C-6'), 99.1 (-OCH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 95.5 (-OCH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 57.6 (-OCH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 56.4 (-OCH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 42.1 (C-1), 35.7 (C-2), 35.2 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 33.4 (C-3), 30.7 (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

EMAR (ESI+) m/z: Calculat per C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>4</sub>: 334.1989 ([M+Na]<sup>+</sup>, 100).  
Experimental: 334.1979 ([M+Na]<sup>+</sup>, 100).

IR (ATR): ν (cm<sup>-1</sup>) 3362, 3302, 3005, 2949, 2904, 1578, 1431, 1154, 1076, 962.

#### 5.4.4. Síntesi de 2-(3-(9-(dietilamino)-5*H*-benzo[*a*]fenoxazin-5-iliden)ureido)acetat d'etil, 10

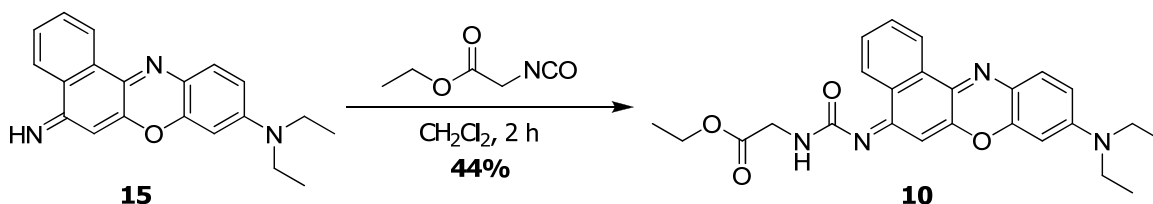
##### Tractament previ amb trietilamina:

En un baló de 25 mL proveït d'agitació magnètica, es dissolen 100.3 mg de la sal del blau de nil en 15 mL de diclorometà. A aquesta dissolució s'hi afegeix 1 mL de trietilamina i es deixa reaccionar mitja hora per assegurar la completa desprotonació. Passat aquest temps, s'addicionen 10 mL d'aigua i es fan rentats successius de la fase orgànica amb 10 mL d'aigua (x3). La fase orgànica s'asseca amb Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre i es filtra. El dissolvent s'elimina per evaporació a pressió reduïda. Obtenint-se 70 mg de la forma neutra del blau de nil (95% de rendiment).

##### Dades espectroscòpiques de la forma neutra del blau de nil

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 8.58 - 6.23 (aromàtics BN), 3.42 (q, *J*<sub>1',2'</sub> = 7.0 Hz, 4H: -NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.23 (t, *J*<sub>2',1'</sub> = 7.0 Hz, 4H: -NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

##### Reacció amb 2-isocianatacetats d'etil:



En un baló de dos boques de 50 mL proveït d'agitador magnètic, s'hi dissolen 100 μL de 2-isocianatacetats d'etil (0.88 mmols) en 9 mL de diclorometà. A aquesta dissolució s'hi afegeix una altra dissolució de 70 mg de la forma neutra del blau de nil (0.22 mmols) en 20 mL de diclorometà gota a gota. El control de la reacció es porta a terme mitjançant cromatografia de capa prima amb eluent CHCl<sub>3</sub>:EtOH:NEt<sub>3</sub> (98:2:1). Passades 2 hores ja no s'observa substrat de partida. El dissolvent s'elimina a pressió reduïda, obtenint-se 115 mg de cru.

El cru es purifica mitjançant successives cromatografies en columna de gel de sílice, la primera amb eluent CHCl<sub>3</sub>:NEt<sub>3</sub> (100:1), la segona amb CHCl<sub>3</sub>:EtOH:NEt<sub>3</sub> (95:5:1) i la tercera amb CHCl<sub>3</sub>:EtOH:NEt<sub>3</sub> (98:2:1). D'aquesta forma s'obtenen 43.5 mg de 2-(3-(9-(dietilamino)-5*H*-benzo[*a*]fenoxazin-5-iliden)ureido)acetat d'etil (44% de rendiment).

### Dades espectroscòpiques de 2-(3-(9-(dietilamino)-5H-benzo[a]fenoxazin-5-iliden)ureido)acetat d'etil, 10

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8.63 - 6.40 (aromàtics BN), 5.82 (s, 1H: urea), 4.34 (q,  $J_{1'',2''} = 6.9$  Hz, 2H:  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.30 (d,  $J_{2a,2b} = 5.60$  Hz, 2H: H-2), 3.46 (q,  $J_{1'',2''} = 7.1$  Hz, 4H:  $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.36 (t,  $J_{2'',1''} = 6.9$  Hz, 3H:  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.27 (t,  $J_{2'',1''} = 7.2$  Hz, 3H:  $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ).

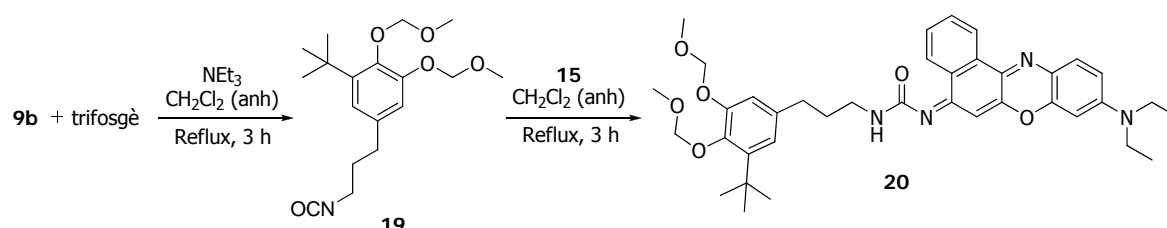
$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 170.5, 165.4, 160.7, 150.5, 149.4, 146.9, 141.0, 132.0, 131.9, 130.8, 130.7, 129.9, 125.4, 125.3, 123.9, 109.4, 100.3, 96.6, 61.6, 45.1, 42.6, 41.9, 14.3, 12.8.

**EMAR** (ESI+) m/z: Calculat per  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NNaO}_4$ : 446.4862 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 100). Experimental: 447.2694 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 100).

**IR** (ATR):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3286, 2966, 2930, 1758, 1586, 1182, 1108.

## 5.5. Síntesi del nou lligand fluorescent 20

### 5.5.1. Síntesi de 1-(3-(3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)propil)-3-(9-(dietilamino)-5H-benzo[a]fenoxazin-5-iliden)urea, 20



En un schlenk de 25 mL proveït d'agitador magnètic i atmosfera de nitrogen, es dissolen 104 mg de 3-(3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)propan-1-amina (0.33 mmols) en 2 mL de diclorometà anhidre. S'addiciona una dissolució de 38 mg de trifosgè (0.12 mmols) en 2 mL de diclorometà anhidre gota a gota. La mescla de reacció s'esclafa a 55°C. El control de la reacció es realitza mitjançant cromatografia de capa prima amb eluent hexà:AcOEt (4:1). Passades 3 hores ja no s'observa substrat de partida. És en aquest moment que s'addiciona una dissolució de 101 mg de la forma neutra del blau de nil (0.32 mmols) en 10 mL de diclorometà anhidre. Ara, el control de la reacció es duu a terme mitjançant cromatografia de capa prima amb eluent  $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}:\text{NEt}_3$  (98:2:1). A les 3 hores s'observa la desaparició del substrat blau de nil. La reacció es deixa a l'aire amb un flux de corrent de nitrogen durant 30 minuts. Passat aquest temps, el dissolvent s'elimina per evaporació a pressió reduïda obtenint-se 158 mg de cru.

Es realitzen successives cromatografies de capa prima preparatives a partir de 12 mg de cru obtingut: la primera amb eluent  $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}:\text{NEt}_3$  (98:2:1) i la segona i la tercera amb eluent  $\text{CHCl}_3:\text{NEt}_3$  (100:1) obtenint-se 5 mg de 1-(3-(3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)propil)-3-(9-(dietilamino)-5*H*-benzo[*a*]fenoxazin-5-iliden)urea (38% de rendiment).

**Dades espectroscòpiques de 1-(3-(3-*tert*-butil-4,5-bis(metoximetoxi)fenil)propil)-3-(9-(dietilamino)-5*H*-benzo[*a*]fenoxazin-5-iliden)urea, 20**

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 8.65 – 6.86 i 6.65 – 6.35 (aromàtics BN), 6.85 – 6.78 (s, 1H: H-2' i H-6'), 5.34 (m, 1H: -NH- urea), 5.16 (s, 4H:  $-\text{OCH}_2-\text{OCH}_3$ ), 3.64 (s, 3H:  $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.51 (s, 3H:  $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 3.43 (q,  $J_{1'',2''} = 7.1$  Hz, 4H:  $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.21 (t,  $J_{1,2} = 7.4$  Hz, 2H: H-1), 2.66 (t,  $J_{3,2} = 7.6$  Hz, 2H: H-3), 1.93 (t,  $J_{2,1} = J_{2,3} = 7.6$  Hz, 2H: H-2), 1.41 (s, 9H:  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.24 (t,  $J_{2'',1''} = 7.1$  Hz, 3H:  $-\text{NCH}_2\text{CH}_3$ ).

**EMAR** (ESI+) m/z: Calculat per  $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_6$ : 654.347 ( $[\text{M}]^+$ , 100). Experimental: 656.412 ( $[\text{M}+2]^+$ , 100).



**ANNEX**



## Índex de referències

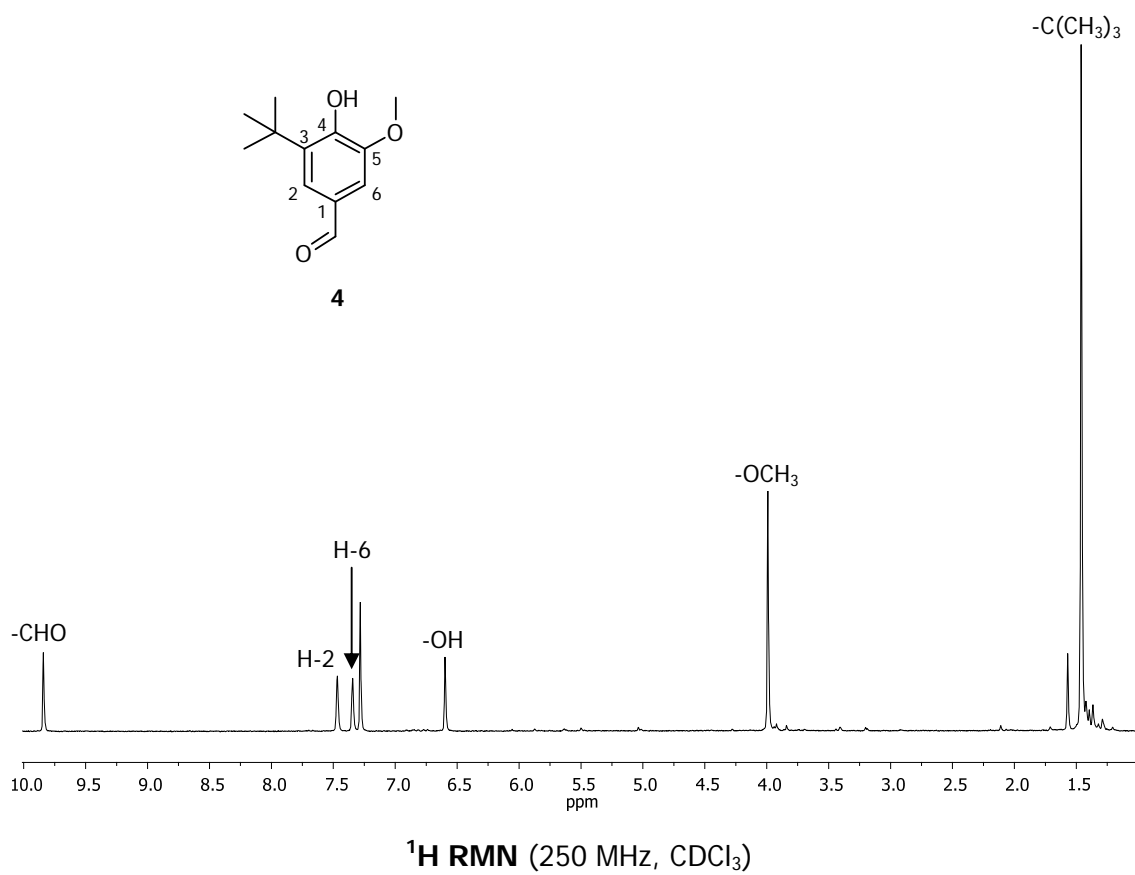
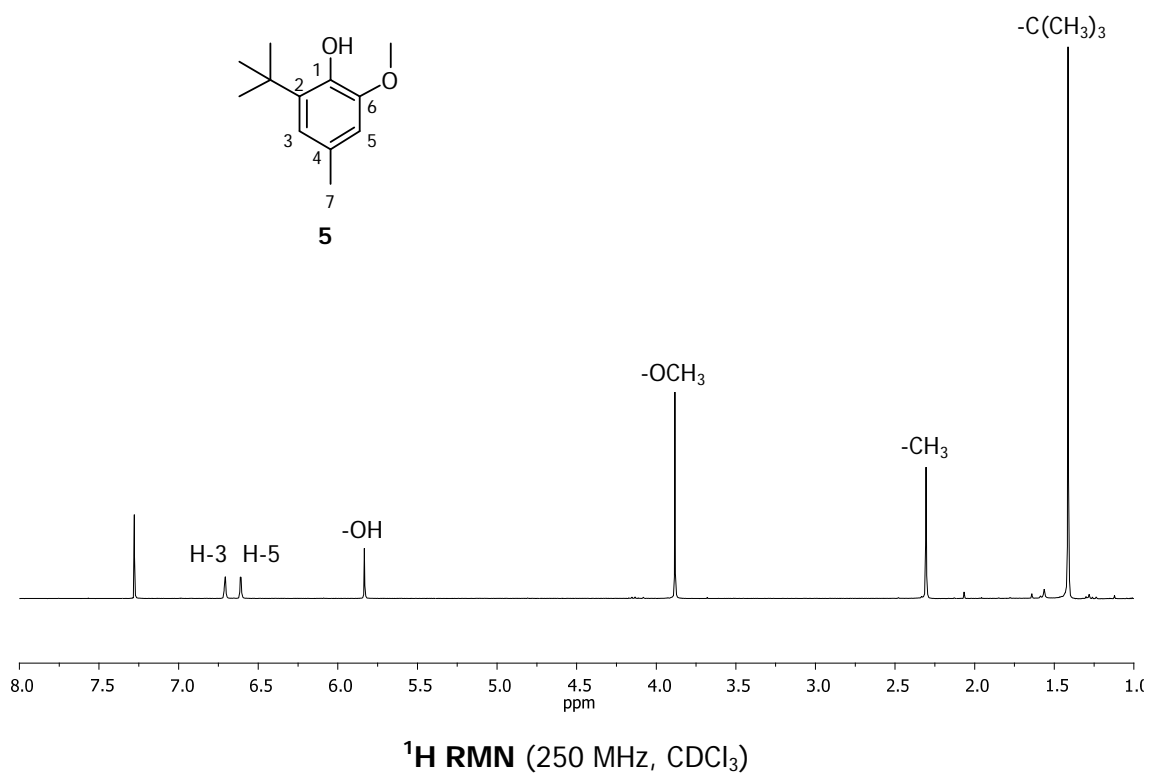
- <sup>1</sup> Balzani, V.; Venturi, M.; Credi, A. *Molecular Devices and Machines*. VCH: Weinheim, Germany, **2003**.
- <sup>2</sup> Henzl, J.; Mehlhorn, M.; Gawronski, H.; Rieder, K. H.; Morgenstern, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 603-606.
- <sup>3</sup> Murria, M.; Teat, S. J.; Stoeckli-Evans, H.; Gudel, H. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4653-4656.
- <sup>4</sup> (a) Irie, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1683-1684. (b) de Silva, A. P.; Gunaratne, H. O. N.; Gunnlaugsson, T.; Huxley, A. J. M.; McCoy, C. P.; Rodemacher, J. T.; Rice T. E. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515-1566.
- <sup>5</sup> Evangelio, E.; Ruiz-Molina, D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 2957-2971.
- <sup>6</sup> (a) Buchanan, R. M.; Pierpont, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4951-4957. (b) Gütlich, P.; Gaspar, B.; Ksenofontov, V.; Garcia, Y. *J. Phys: Condens. Matter.* **2004**, *16*, S1087-S1108.
- <sup>7</sup> Ruiz, D.; Yoo, J.; Guzei, I. A.; Rheingold, A. L.; Hendrickson, D. N. *Chem. Commun.* **1998**, 2089-2090.
- <sup>8</sup> Sato, O.; Cui, A.; Matsuda, R.; Tao, J.; Hayami, S. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 361-369. (b) Adams, D. M.; Li, B.; Simon, J. D.; Hendrickson, D. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1481-1483. (c) Adams, D. M.; Hendrickson, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11515-11528.
- <sup>9</sup> Weiss, R.; Bulach, V.; Gold, A.; Turner, J.; Trautwein, A. X. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2001**, *6*, 831-845.
- <sup>10</sup> Shimazaki, Y.; Tani, F.; Fukui, K.; Naruta, Y.; Yamauchi, O.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10512-10513.
- <sup>11</sup> Reddinger, J. L.; Reynolds, J. R. *Macromolecules* **1997**, *30*, 673-675.
- <sup>12</sup> Costero, A. M.; Andreu, C.; Martinez-Manez, R.; Soto, J.; Ochando, L. E.; Amigo, J. M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8159-8170.
- <sup>13</sup> (a) Adams, D. M.; Dei, A.; Rheingold, A. L.; Hendrickson, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8221-8229. (b) Hearn, N. G. R.; Korcok, J. L.; Paquette, M. M.; Preuss, K. E. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 8817-8819. (c) Imaz, I.; MasPOCH, D.; Rodríguez-Blanco, C.; Pérez-Falcón, J. M.; Campo, J.; Ruiz-Molina, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1857-1860.

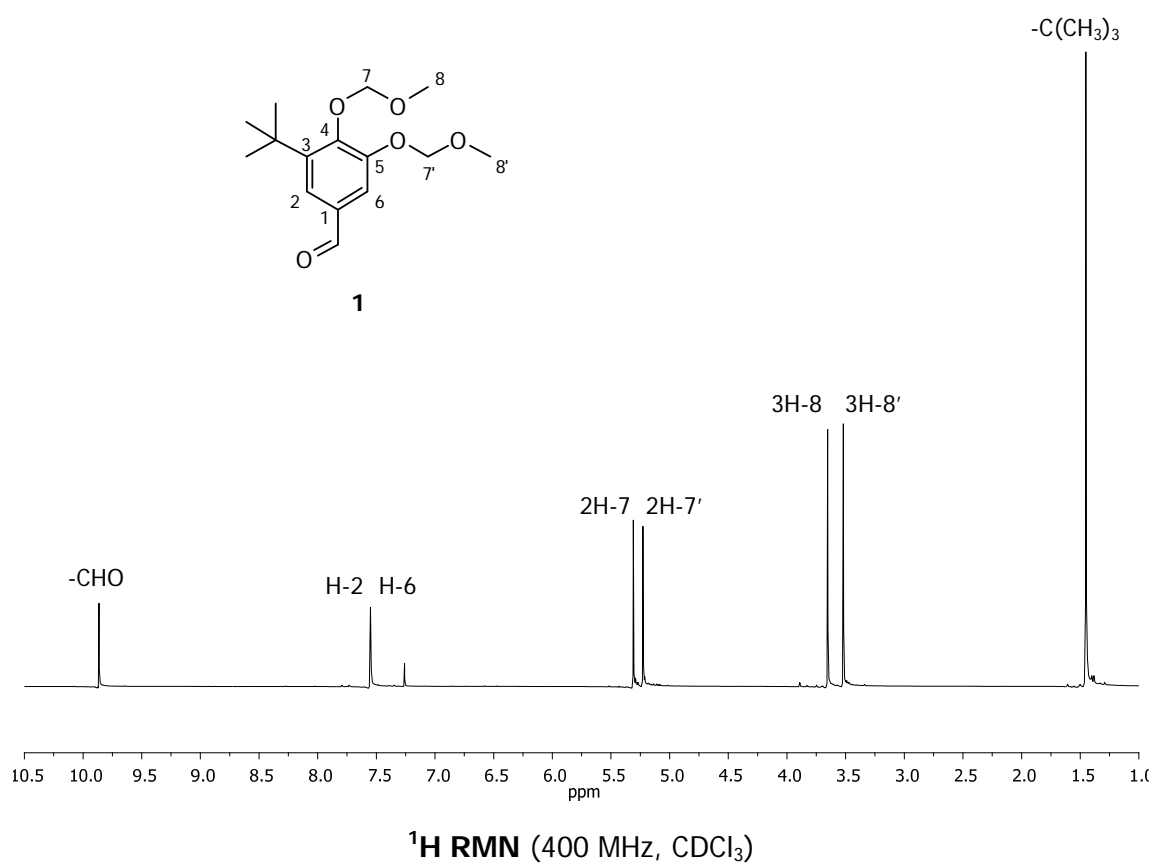
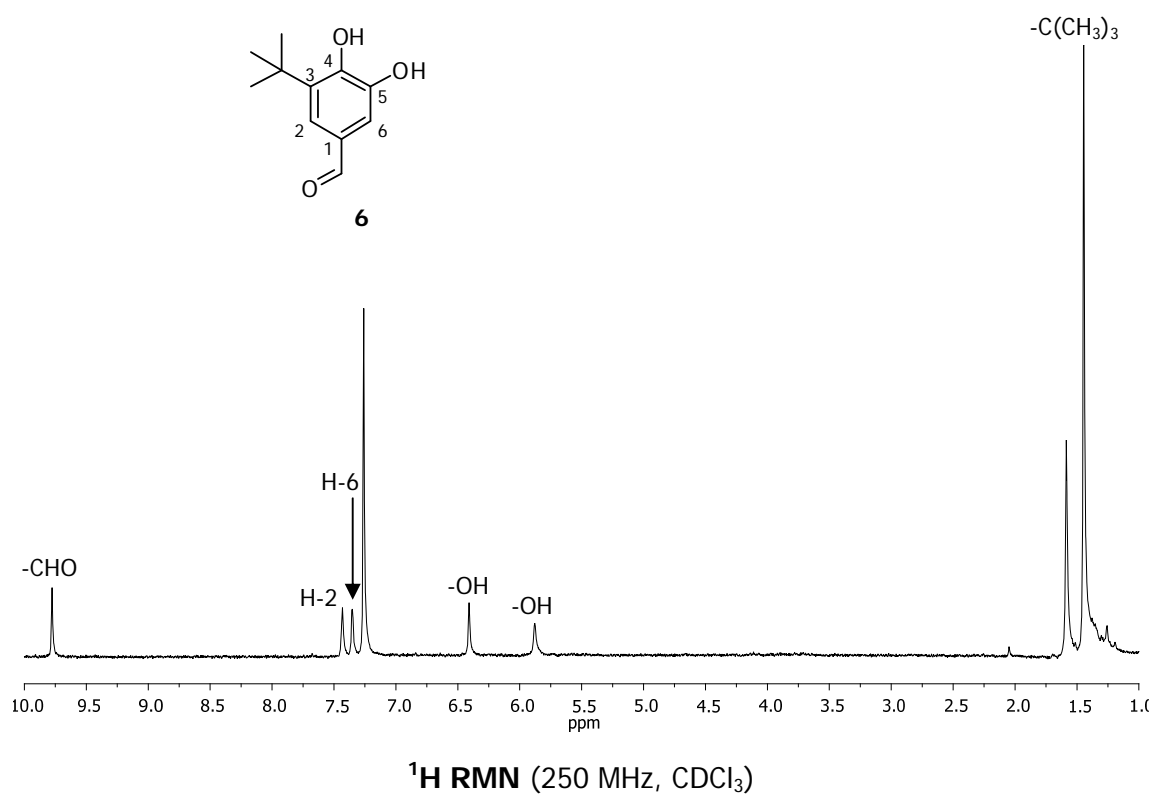
- <sup>14</sup> Sato, O.; Tao, J.; Zhang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2152-2187.
- <sup>15</sup> (a) Basché, T.; Moerner, W. E.; Orrit, M.; Wild, U. P. *Single-molecule Optical Detection, Imaging and spectroscopy*, VCH: Berlin, Germany, **1996**. (b) Moerner, W. E.; Orrit, M. *Science*. **1999**, *283*, 1670-1676.
- <sup>16</sup> Raymo, F. M.; Tomasulo, M. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 327-336.
- <sup>17</sup> Lakowicz, J. R. *Principles of fluorescence spectroscopy*. Kluwer Academic: New York, **1999**.
- <sup>18</sup> Saini, S.; Srinivas, G.; Bagchi, B. *J. Phys. Chem. B.* **2009**, *113*, 1817-1832.
- <sup>19</sup> (a) Pullerits, T.; Sundström, V. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 381-389. (b) Hu, X.; Damjanovic, A.; Ritz, T.; Schulten, K. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1998**, *95*, 5935-5941.
- <sup>20</sup> Watson, B. S.; Hazlett, T. L.; Eccleston, J.F.; Davis, C.; Jameson, D. M.; Johnson, A. E. *Biochemistry* **1995**, *34*, 7904-7912.
- <sup>21</sup> Hernando, J.; de Witte, P. A. J.; van Dijk, E. M. H.P.; Kortrijk, J.; Nolte, R. J. M.; Rowan, A. E.; García-Pajaró, M. F.; van Hulst, N. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4045-4049.
- <sup>22</sup> Sens, R.; Drexhage, K. H. *J. Luminesc.* **1981**, *24*, 709-712.
- <sup>23</sup> Du, H.; Fuh, R. A.; Li, J.; Corkan, A.; Lindsey, J. S. *Photochem. Photobiol.* **1998**, *68*, 141-142.
- <sup>24</sup> Wang, Q.; Yang, Y.; Yu, W.; Hou, Z. J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6107-6112.
- <sup>25</sup> Saiz, J. *Treball de recerca*. Universitat Autònoma de Barcelona, **2007**
- <sup>26</sup> Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective groups in organic synthesis*. Wiley: New York. **1999**.
- <sup>27</sup> Lange, R. J. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2037-2039.
- <sup>28</sup> Bringmann, G.; Pabst, T.; Henschel, P.; Kraus, J.; Peters, K.; Peters, E.; Rycroft, D. S.; Connolly, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9127-9133.
- <sup>29</sup> Shultz, D. A.; Hollomon, M. G. *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 580-585.
- <sup>30</sup> Clayden, J. *Organic Chemistry*. Oxford University Press: Oxford. **2001**.
- <sup>31</sup> Hu, L. H.; Zou, H. B.; Gong, J. X.; Li, H. B.; Yang, L. X.; Cheng, W.; Zhou, C. X.; Bai, H.; Guéritte, F.; Zhao, Y. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 342-348.

- <sup>32</sup> Würti, L.; Crakó, B. *Strategic applications in organic synthesis and named reactions*. Elsevier: **2005**.
- <sup>33</sup> (a) Ishikawa, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3879-3882. (b) Sawant, D.; Kumar, R.; Maulik, P. R.; Kundu, B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1525-1528.
- <sup>34</sup> Heffner, R. J.; Jiang, J.; Joullié, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10181-10189.
- <sup>35</sup> Gallardo-Godoy, A.; Hernandez, M.; Sanz, E.; Unzeta, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 273-279.
- <sup>36</sup> Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C.; Herrera, A.; Martínez, R. *Determinación estructural de compostos orgánicos*. Springer-Verlog Ibérica: Barcelona. **2001**.
- <sup>37</sup> Gribkov, D. V.; Hultsch, K. C.; Hampel, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3748-3759.
- <sup>38</sup> Ngeontae, W.; Xu, C.; Ye, N.; Wygladacz, K.; Aeungmaitrepirom, W.; Tuntulani, T.; Bakker, E. *Anal. Chim. Acta* **2007**, *599*, 124-133.
- <sup>39</sup> Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-10852.
- <sup>40</sup> (a) Craig, M. B.; Hosmane, R. S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5868-5873. (b) Ukrainets, I. V.; Sidorenko, L. V.; Gorokhova, O. V.; Shishkin, O. V.; Turov, A. V. *Chem. Heteroc. Comp.* **2006**, *42*, 1208-1222.
- <sup>41</sup> Busqué, F.; Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2021-2032.
- <sup>42</sup> McDonald, I. M.; Black, J. W.; Buck, I. M.; Dunstone, D. J.; Griffin, E. P.; Harper, E. A.; Hull, R. A. D.; Kalindjian, S. B.; Lilley, E. J.; Linney, I. D.; Pether, M. J.; Roberts, S. P.; Shaxted, M. E.; Spencer, J.; Steel, K. I. M.; Sykes, K. A.; Walker, M. K.; Watt, G. F.; Wright, L.; Wright, P. T.; Xun, W. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3101-3112.
- <sup>43</sup> Dudic M.; Lhoták P.; Stibor I.; Lang K.; Prosková P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 149-152.

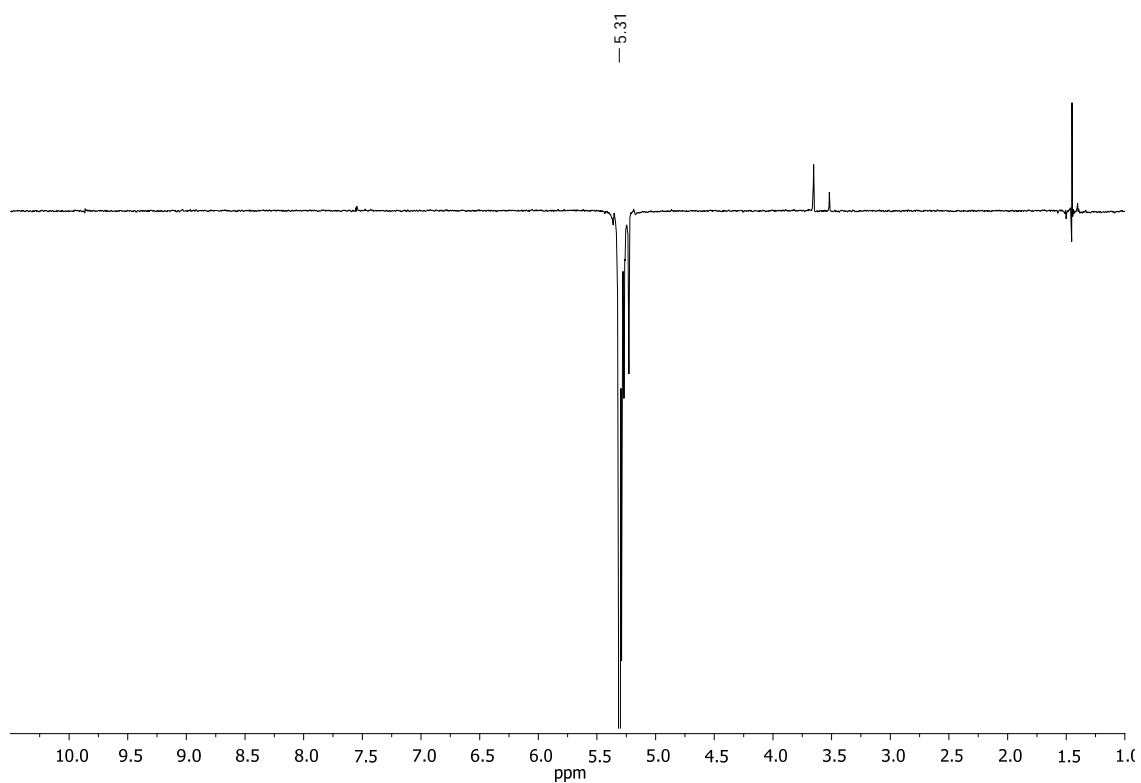


## Apèndix d'espectres

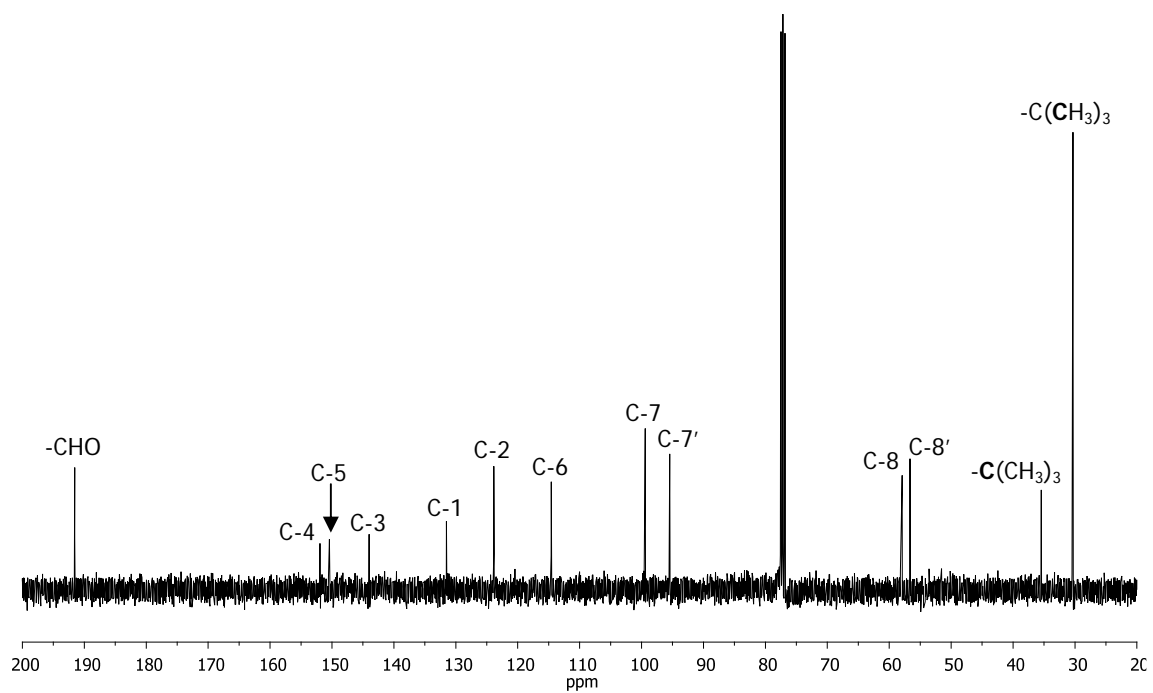




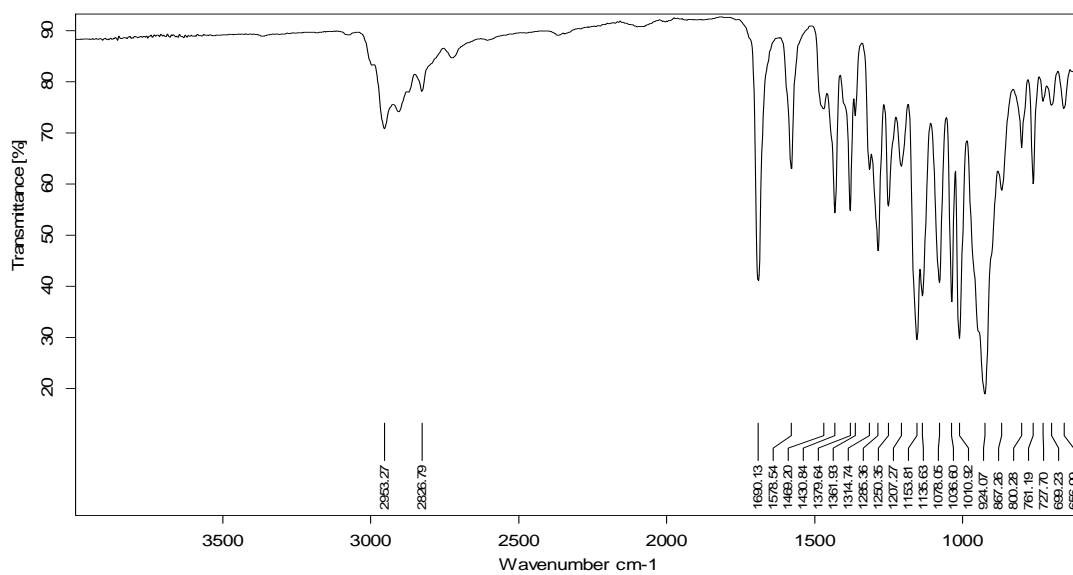




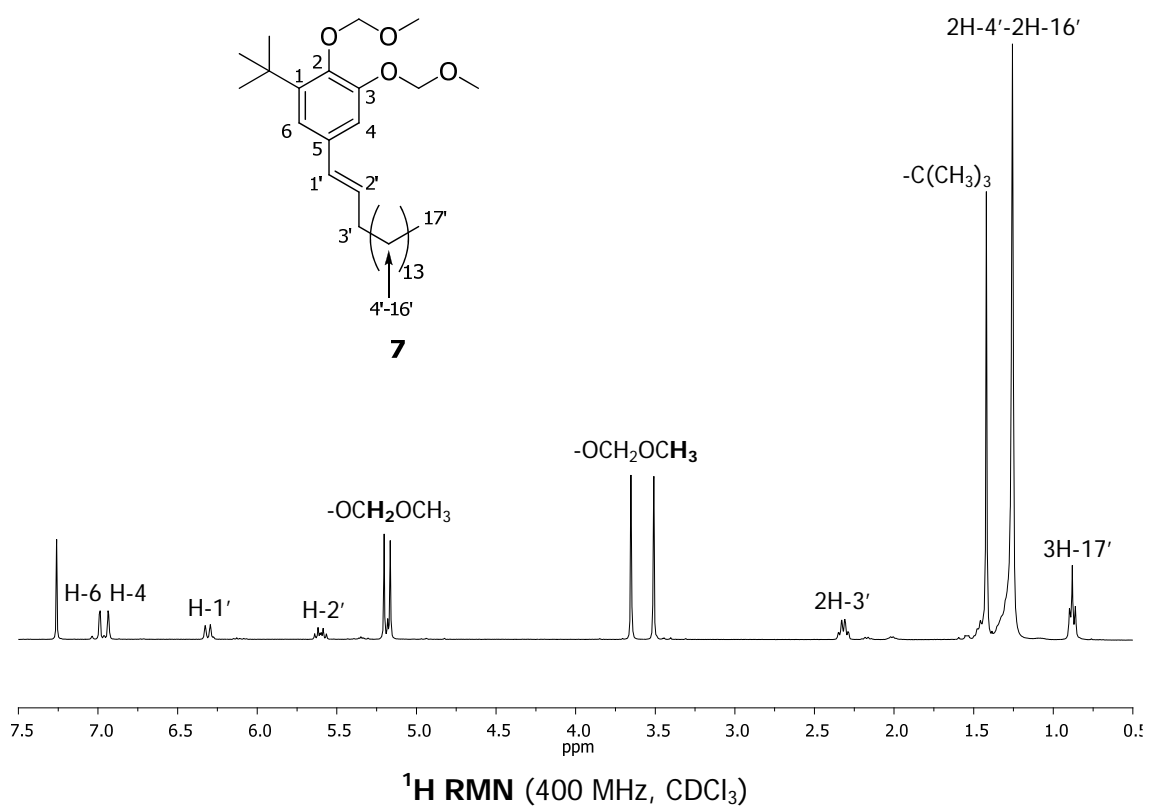
NOESY Selectiu pel senyal a 5.31 ppm (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

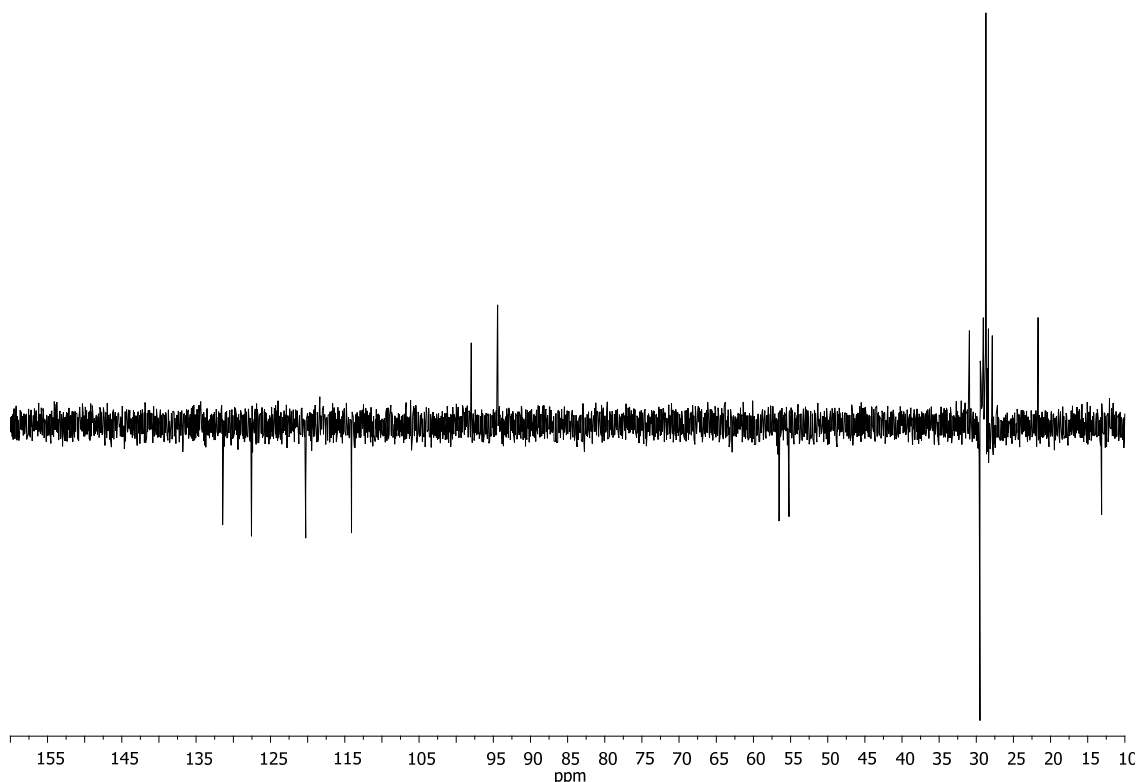
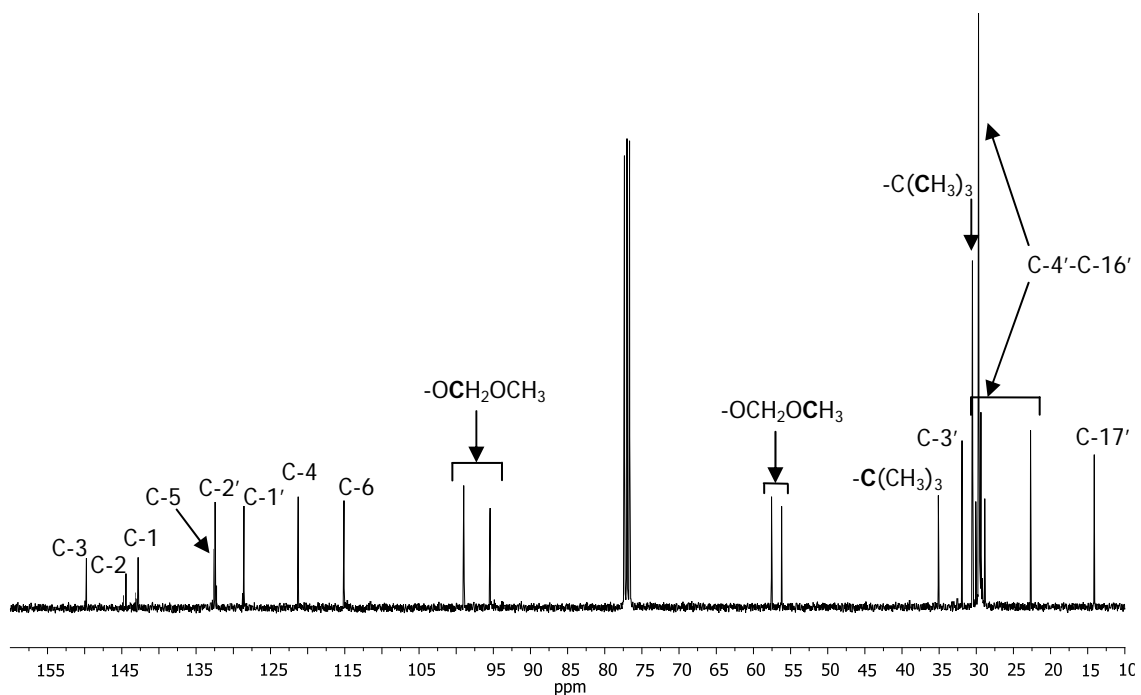


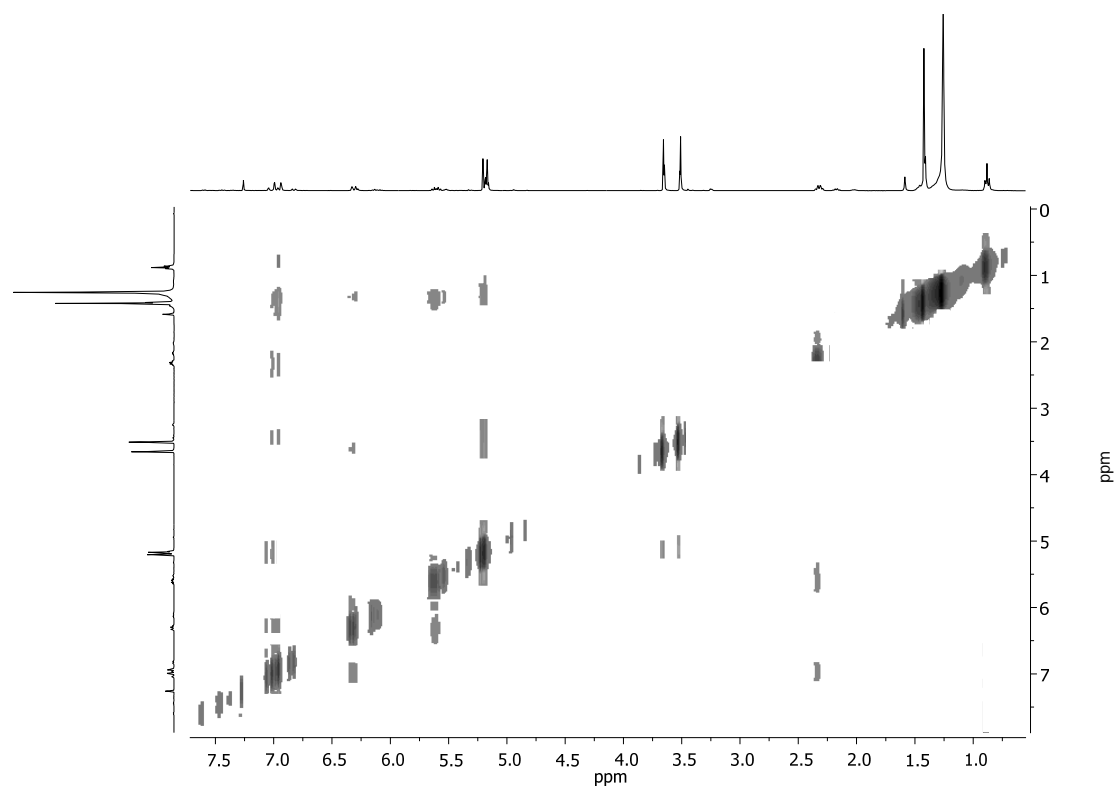
<sup>13</sup>C RMN (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



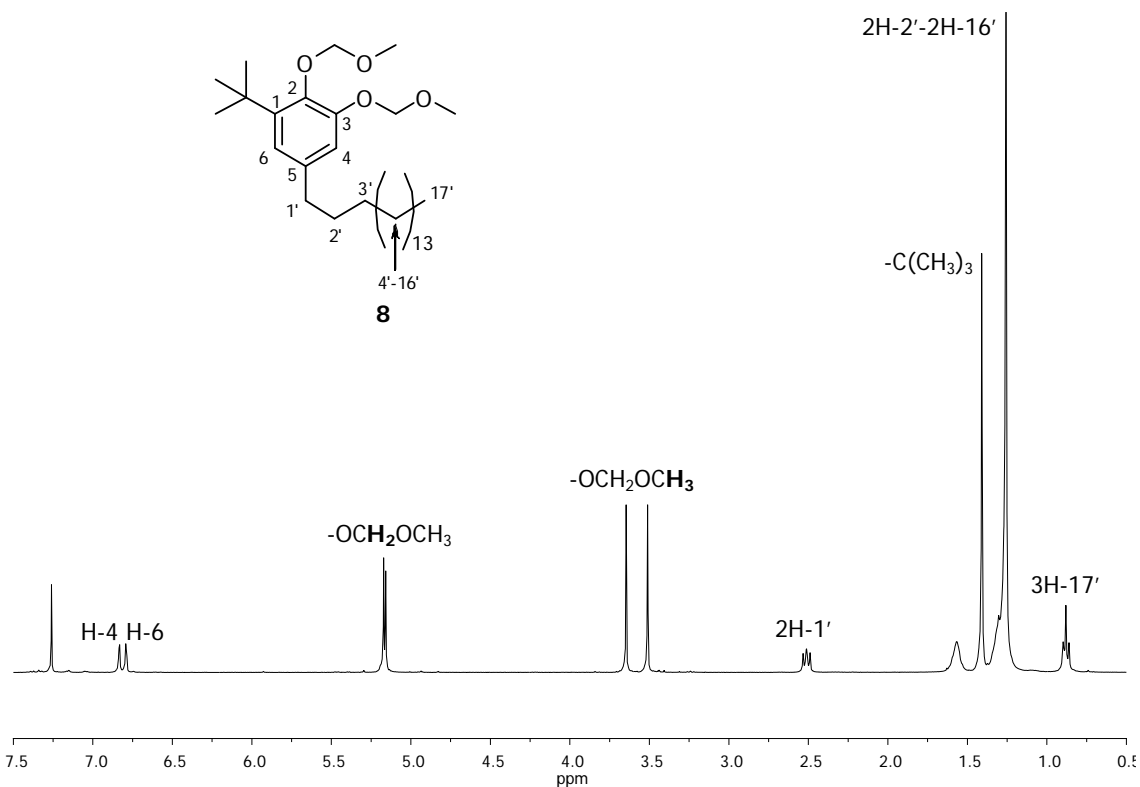
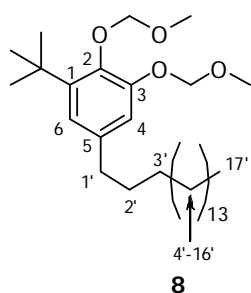
IR (ATR)



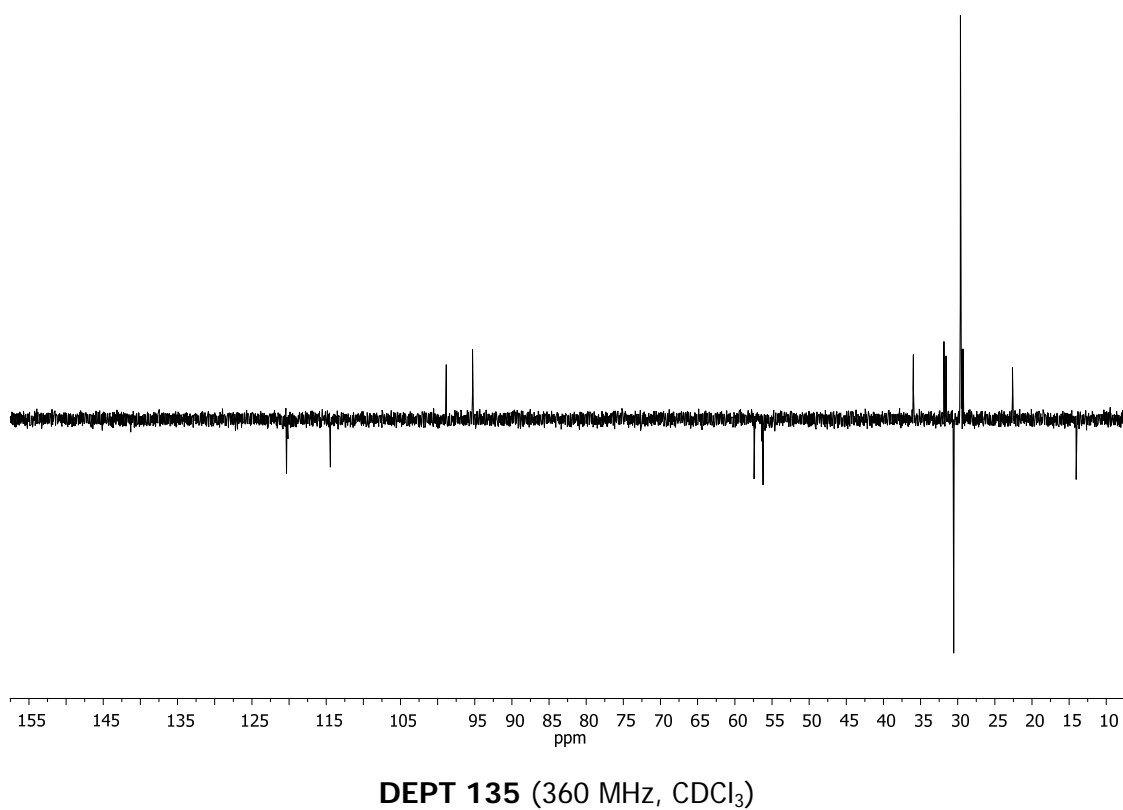
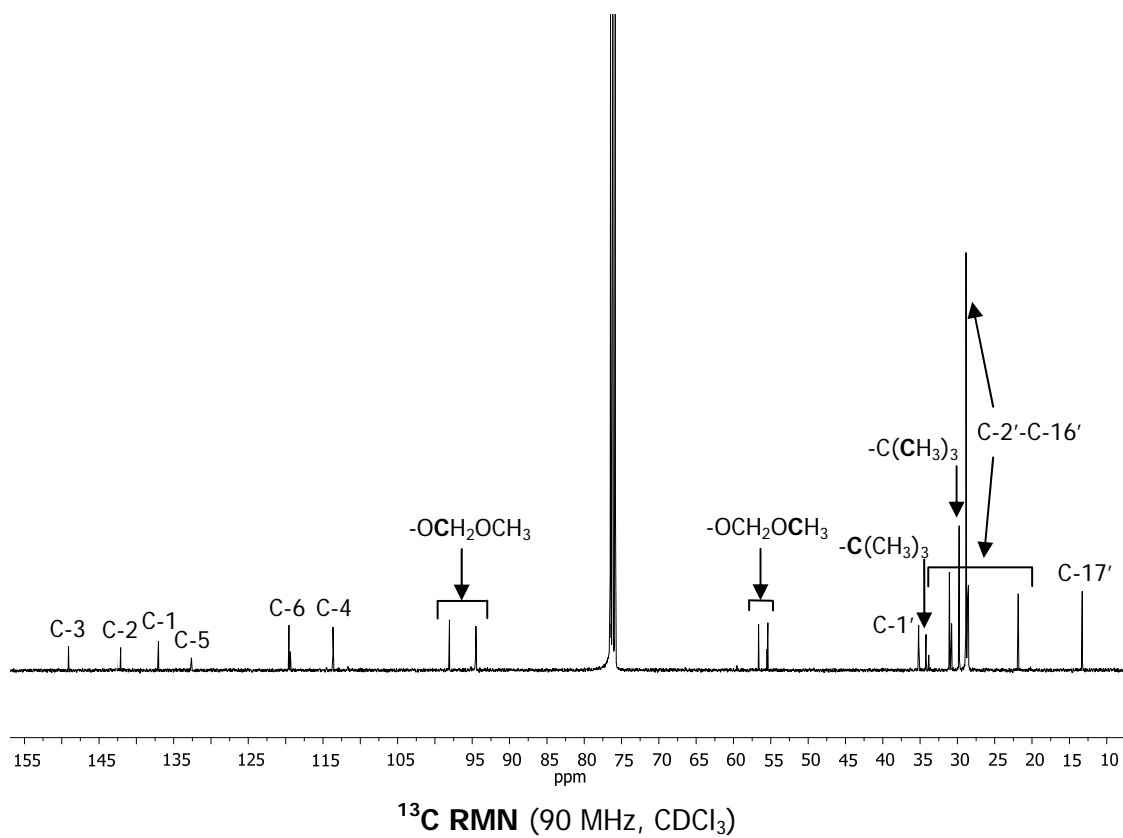


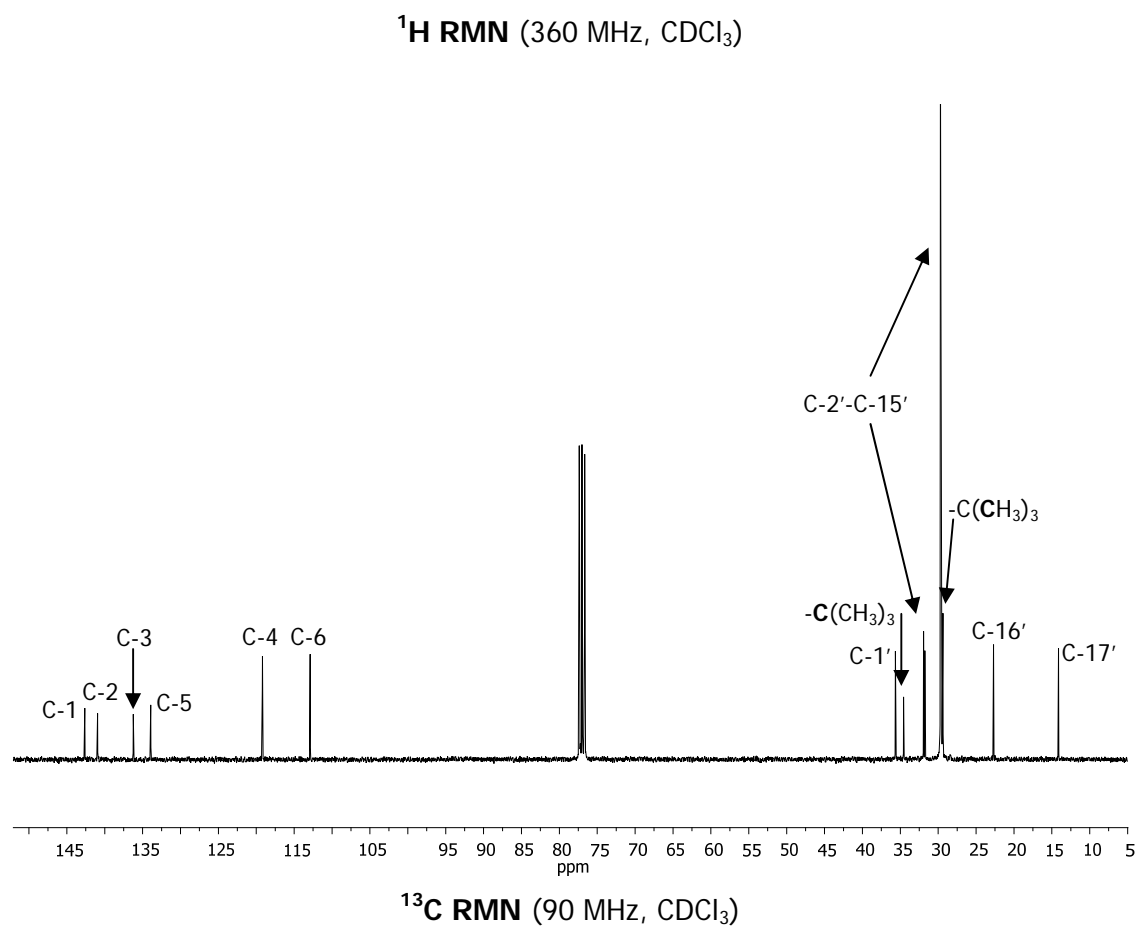
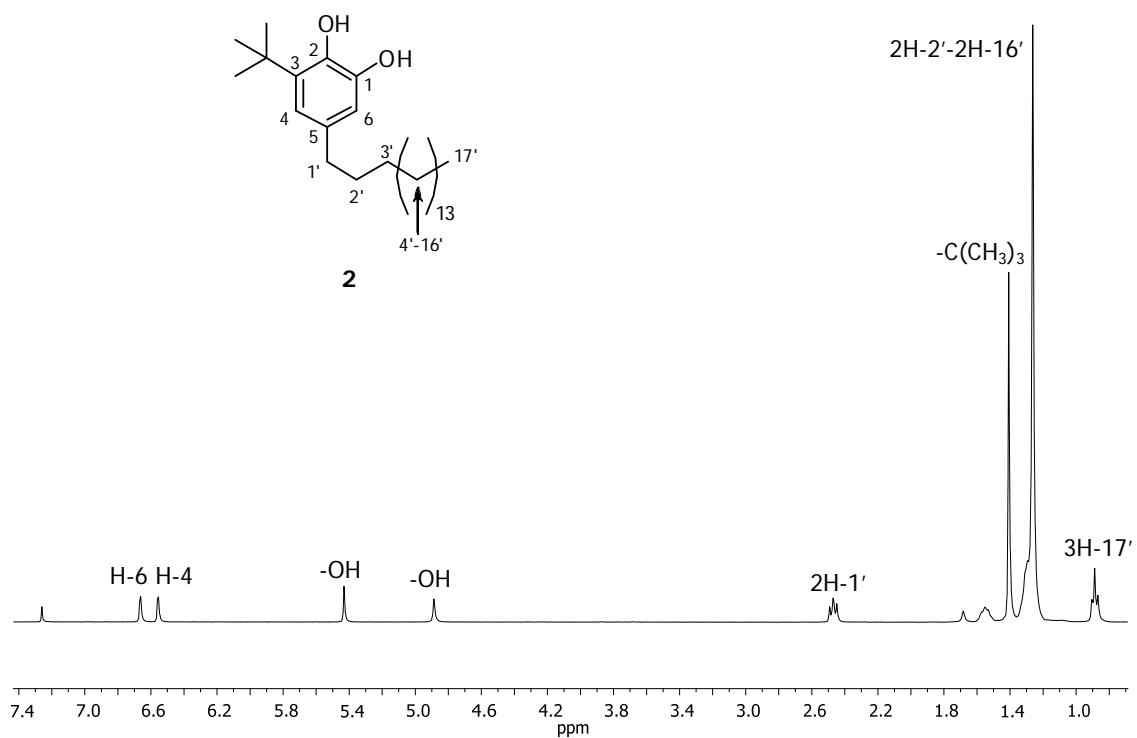


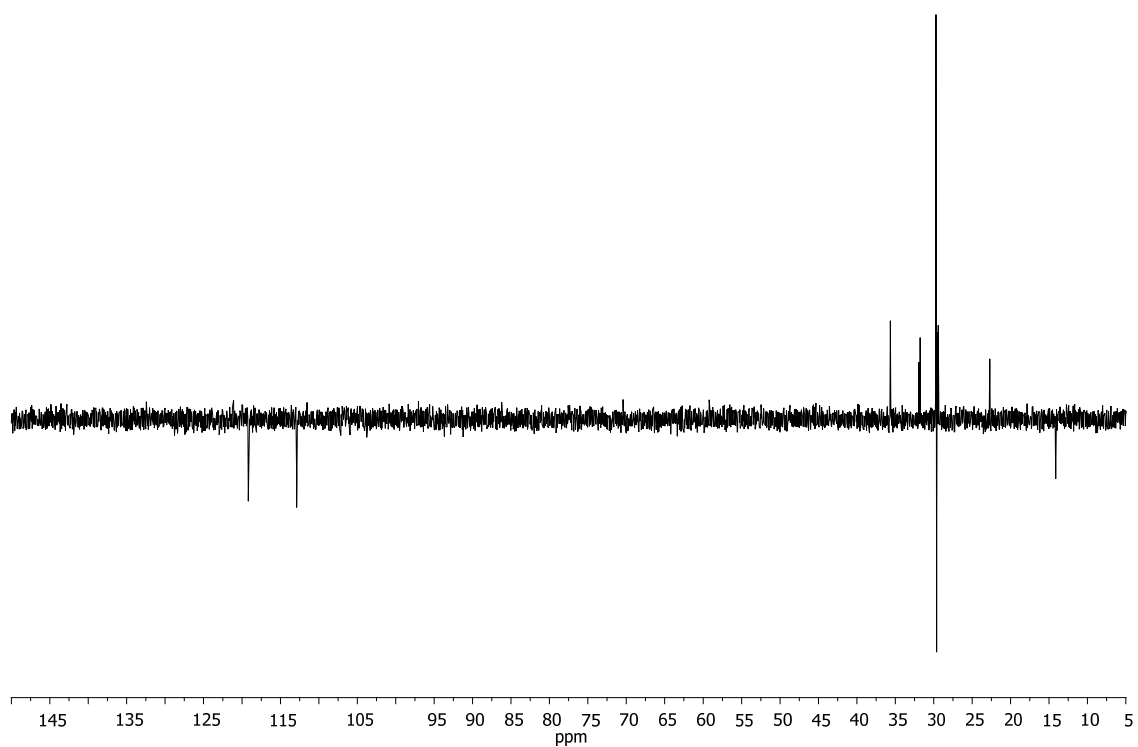
NOESY (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



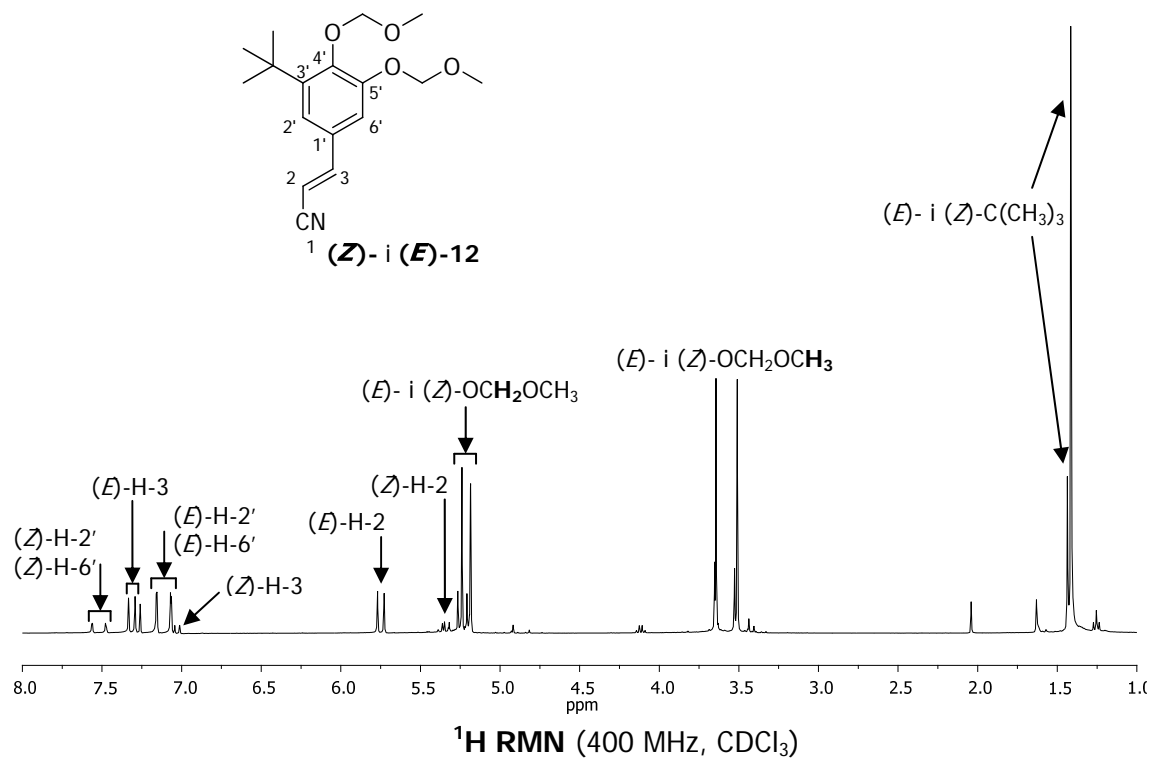
<sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

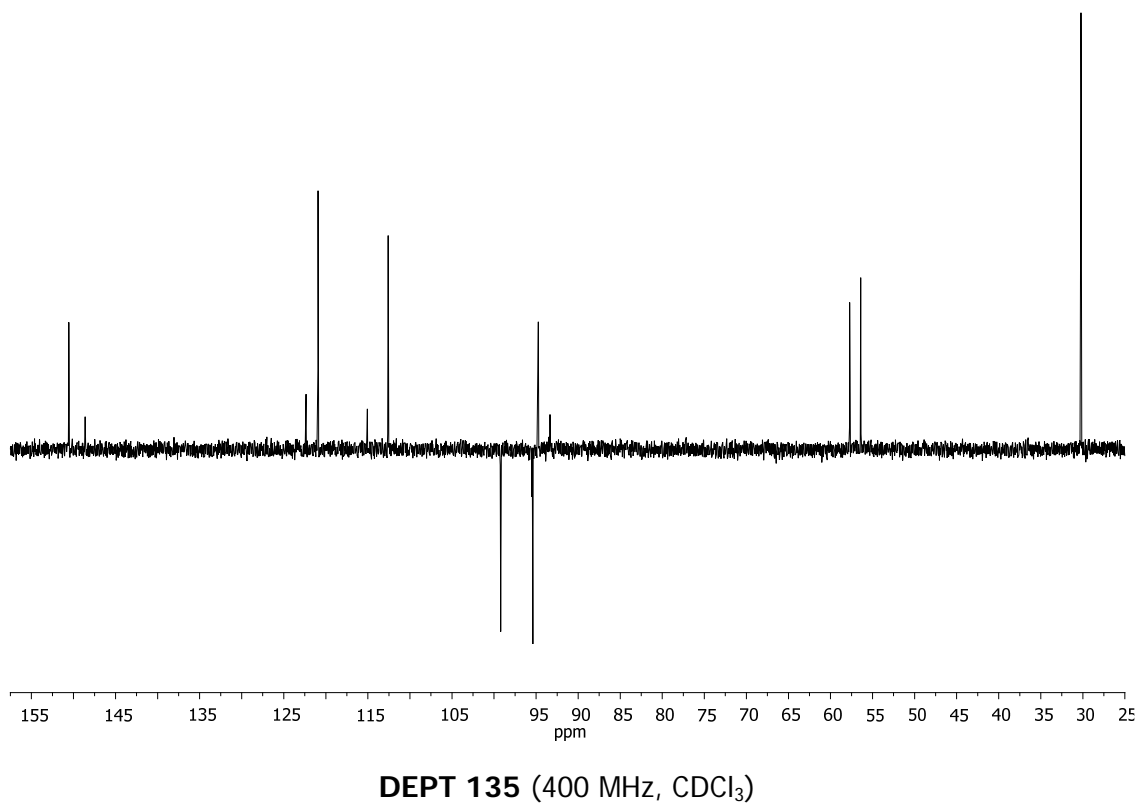
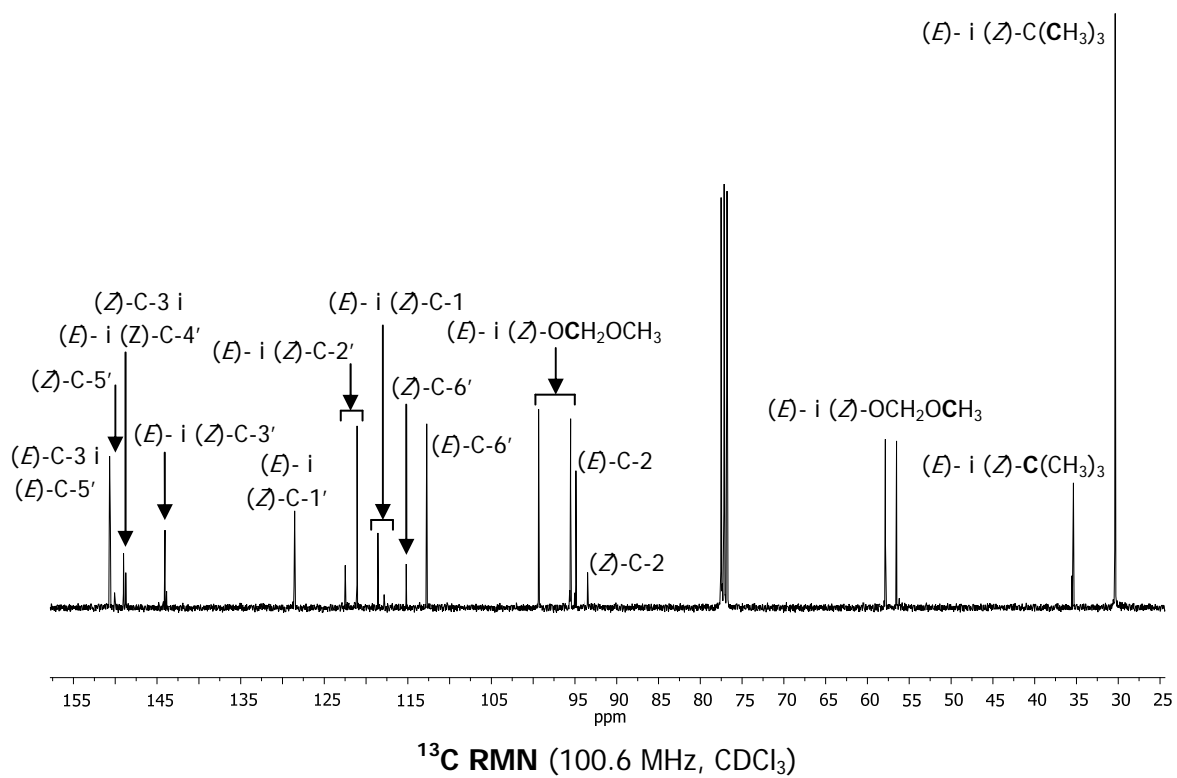




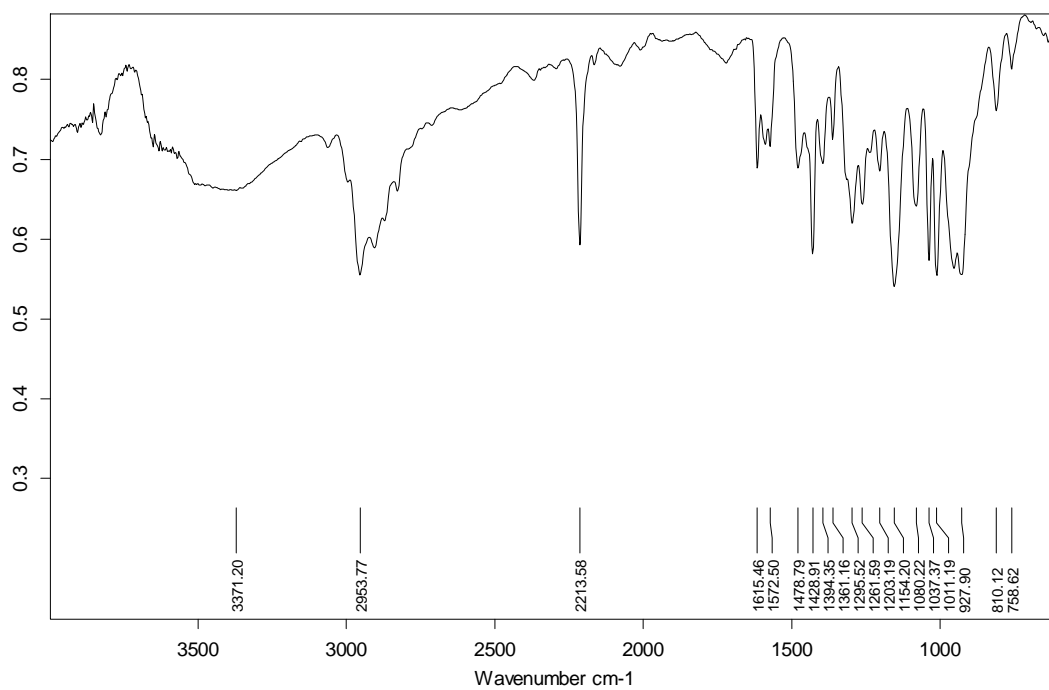


DEPT 135 (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

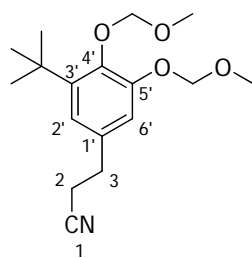




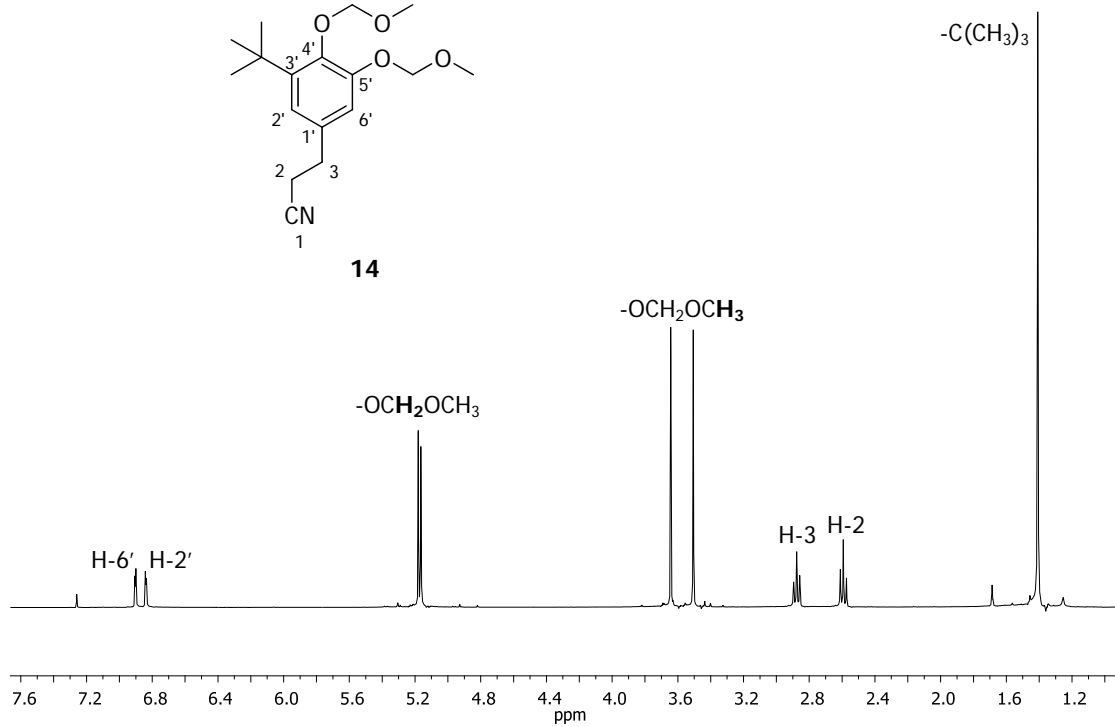




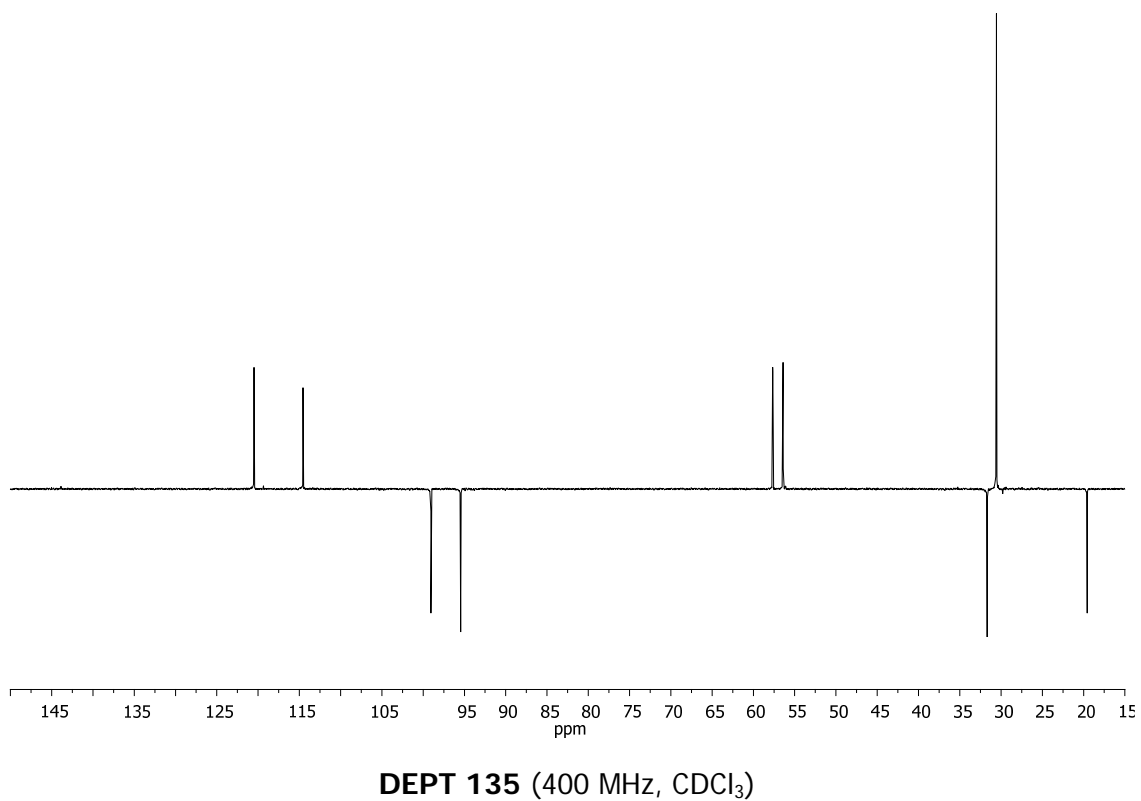
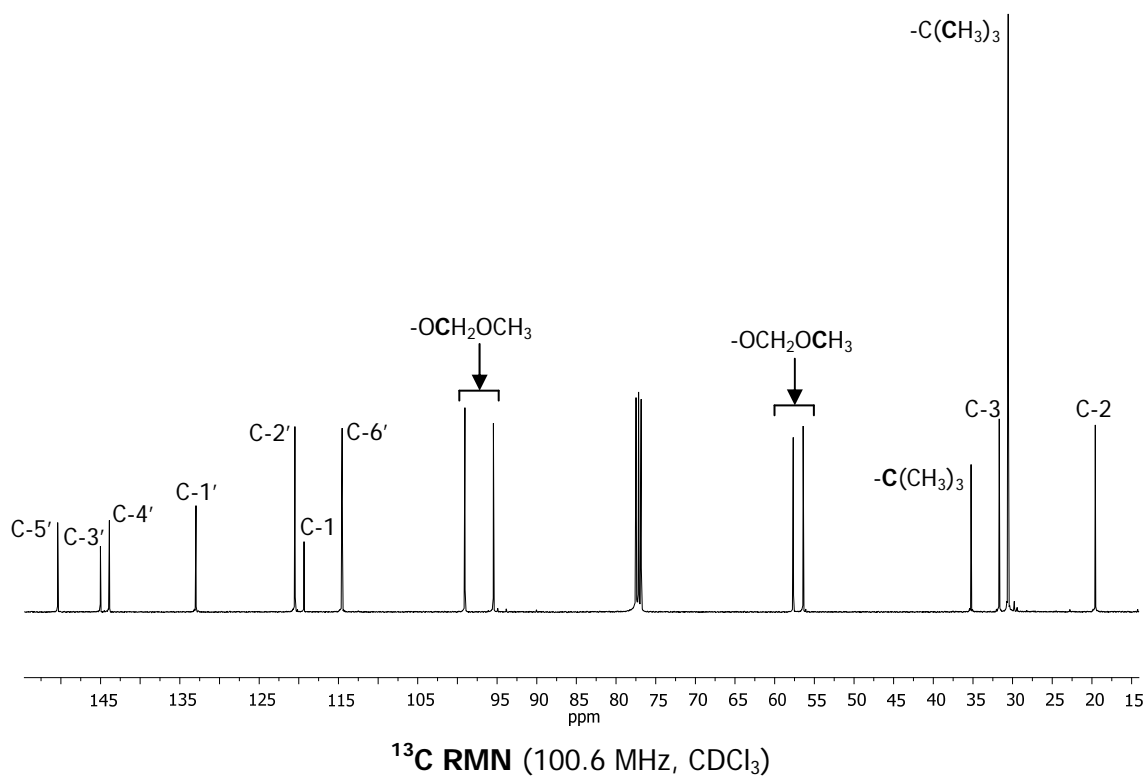
IR (ATR)

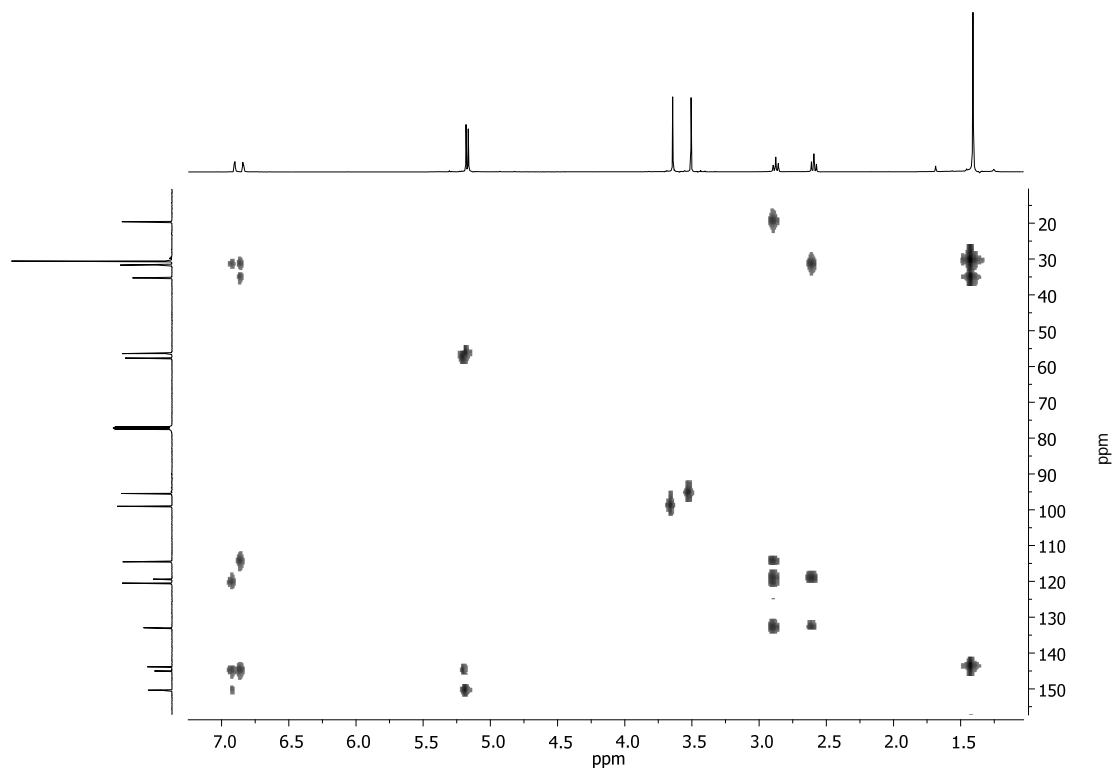


14

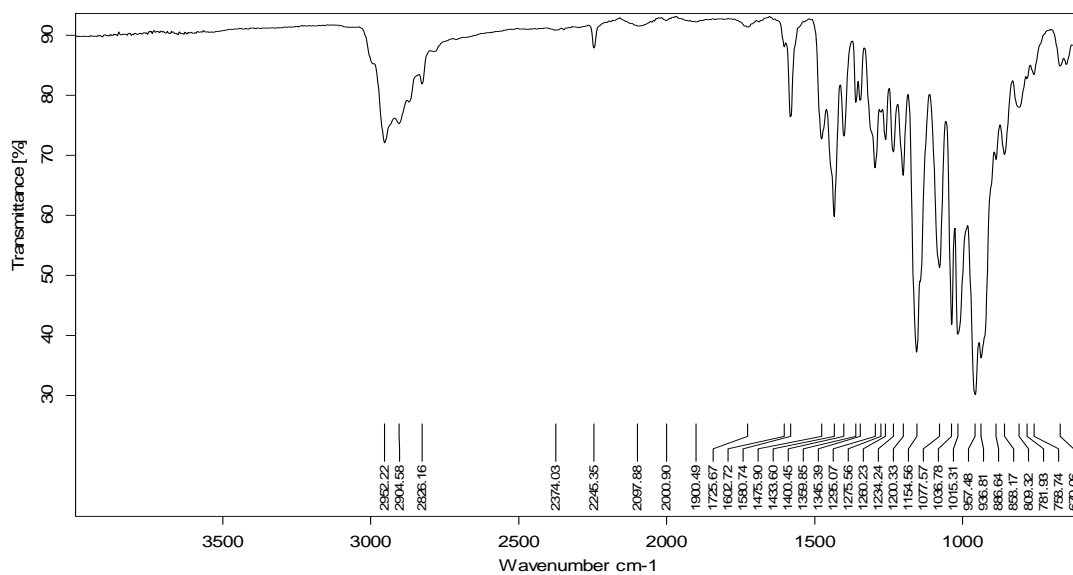


$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

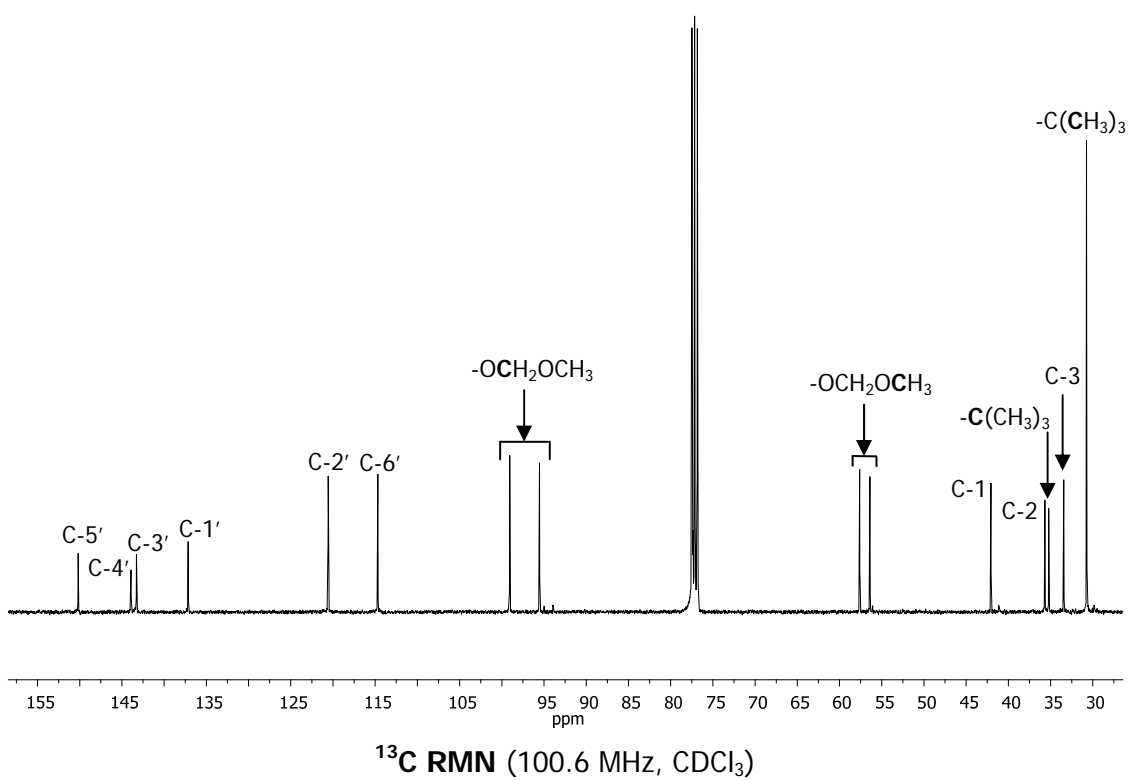
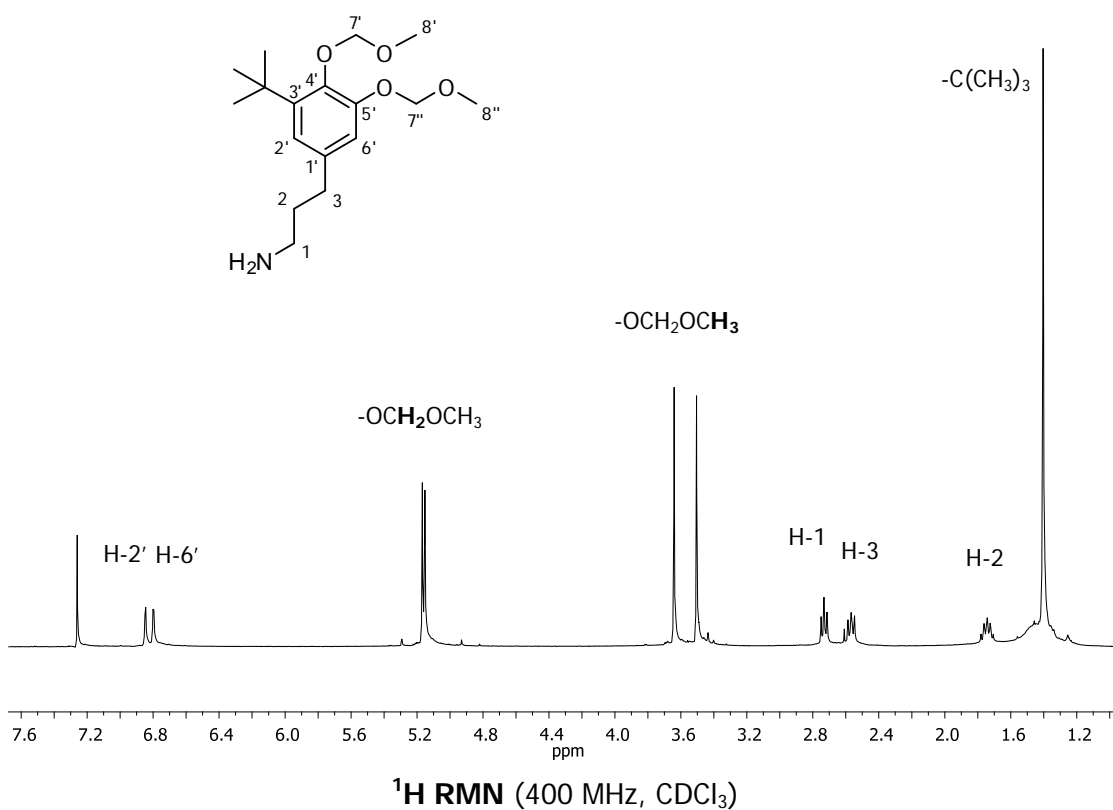


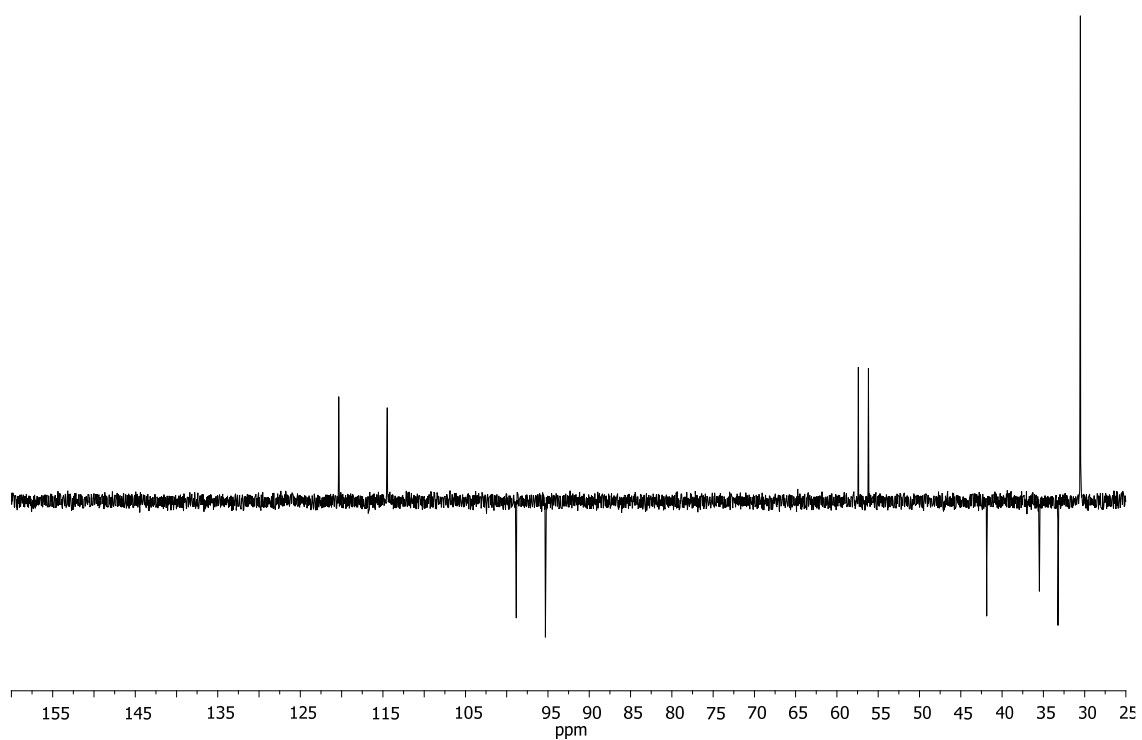


HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

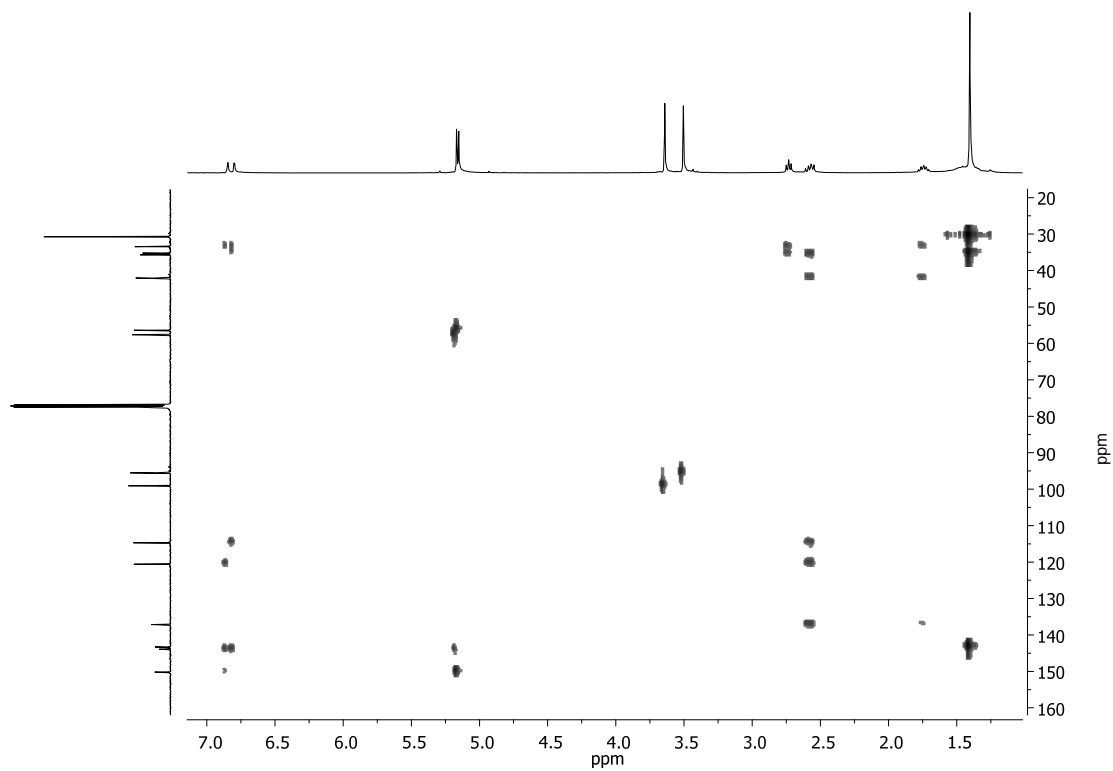


IR (ATR)

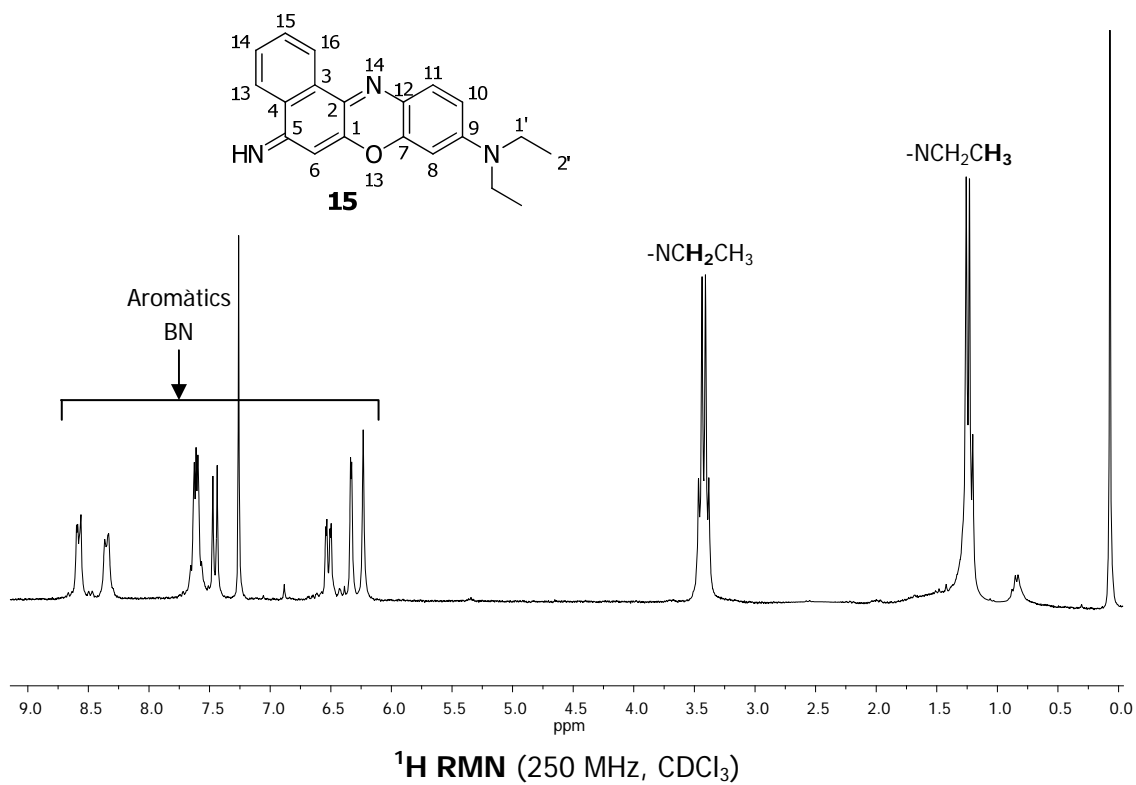
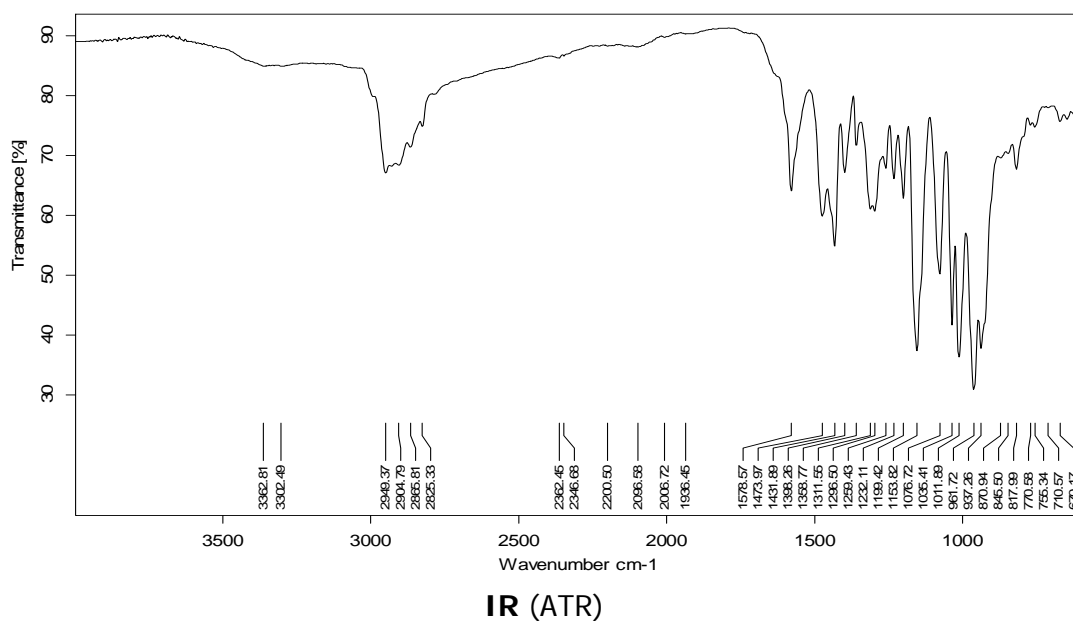


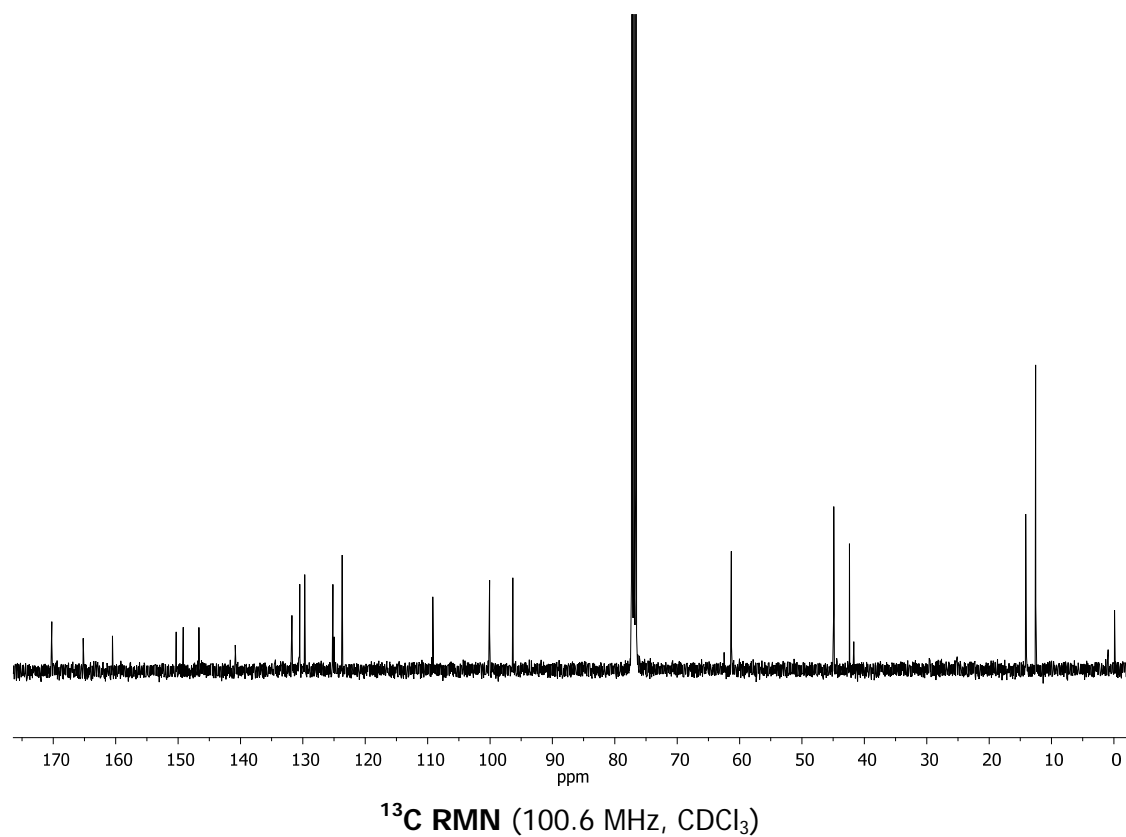
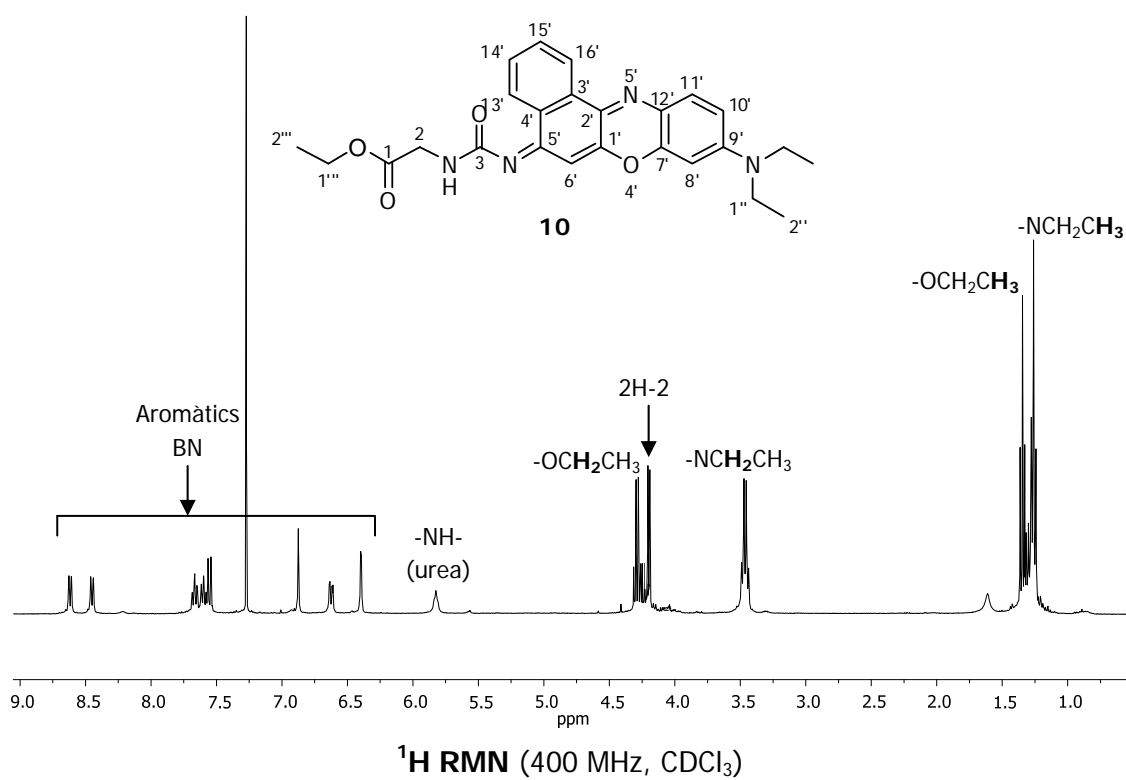


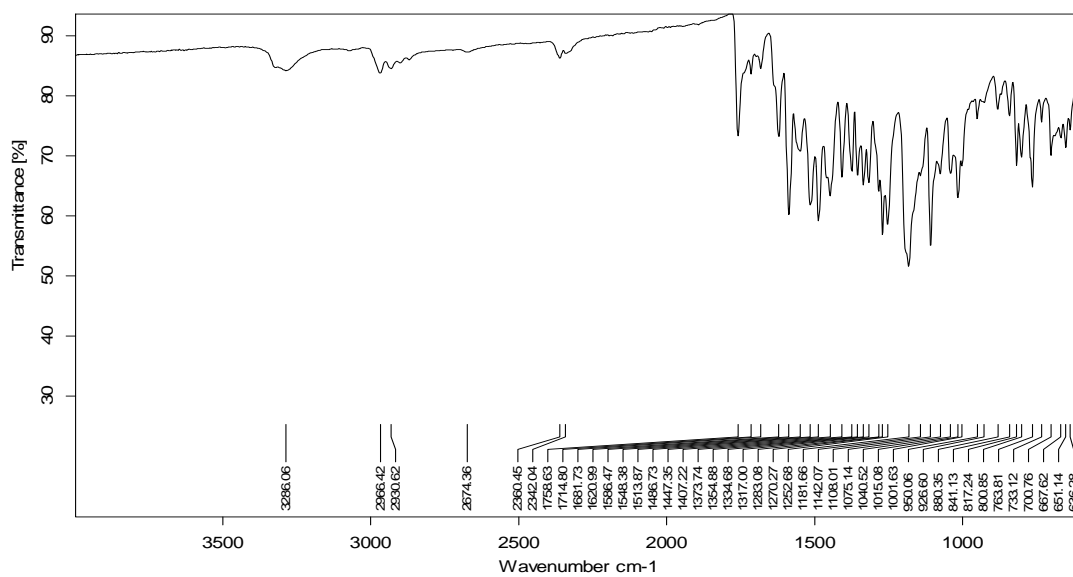
DEPT 135 (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



HMBC (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)







IR (ATR)

