

---

UNIVERSIDAD  DE ALCALÁ

FACULTAD DE QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica



TESIS DOCTORAL

*Síntesis de cromóforos catiónicos mono- y bidimensionales.  
Estudio de sus propiedades ópticas*

**Marco Antonio Ramírez Morales**

**Alcalá de Henares, Marzo de 2011**

---



---

UNIVERSIDAD  DE ALCALÁ

FACULTAD DE QUIMICA

Departamento de Química Orgánica



TESIS DOCTORAL

*Síntesis de cromóforos catiónicos mono- y bidimensionales.  
Estudio de sus propiedades ópticas*

MEMORIA

*Que para optar al grado de  
Doctor en Química Médica  
presenta*

**Marco Antonio Ramírez Morales**

Alcalá de Henares, Marzo de 2011

---



Campus Universitario  
**Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600**  
**28871 Alcalá de Henares (Madrid)**  
**Tel. (91) 885 51 38-885 46 49**  
**Fax (91) 885 46 86**  
**DPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA**

---

**Dr. Antonio Lorente Pérez**, Profesor Titular y Director del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá

**CERTIFICA:** Que **D. Marco Antonio Ramírez Morales**, Licenciado en Químico Farmacéutico Biólogo por la Universidad de Guanajuato, México; ha realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá bajo la dirección de la **Dra. Ana María Cuadro Palacios** y del **Prof. Dr. Julio Álvarez-Builla Gómez**, el trabajo experimental recogido en la presente Memoria titulada: “*Síntesis de cromóforos catiónicos mono- y bidimensionales. Estudio de sus propiedades ópticas*” y autoriza su presentación para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, firma el presente certificado.

Alcalá de Henares, Febrero de 2011

Fdo. **Dr. Antonio Lorente Pérez**

---



*Campus Universitario*  
*Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600*  
*28871 Alcalá de Henares (Madrid)*  
*Tel. (91) 885 51 38-885 46 49*

Fax (91) 885 46 86

DPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA

---

Los abajo firmantes, **Dra. Ana María Cuadro Palacios** Profesora Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá y **Prof. Dr. Julio Álvarez-Builla Gómez**, Catedrático del departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá.

**CERTIFICAN:** Que la Memoria presentada por **D. Marco Antonio Ramírez Morales**, con el título: “*Síntesis de cromóforos catiónicos mono- y bidimensionales. Estudio de sus propiedades ópticas*”, ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alcalá, y autorizan su presentación para optar al grado de Doctor en Química Médica por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, firman el presente certificado.

Alcalá de Henares, Febrero de 2010

Fdo. **Dra. Ana María Cuadro Palacios**

Fdo. **Prof. Dr. Julio Álvarez-Builla Gómez**

---



---

*En memoria de los que no llegaron a ver este momento  
Con todo mi cariño a la **Dra. Susana Bravo Borja**  
Y a mi abuelo **Miguel Morales Ayala.***

---



---

*Este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración de mucha gente, a la que quiero expresar todo mi agradecimiento:*

*En primer lugar a la Dra. Ana María Cuadro Palacios gracias por tu inapreciable labor de redacción y al Dr. Julio Álvarez-Builla, a quienes admiro y respeto, por todas las horas que me han dedicado durante el desarrollo de este trabajo, por su paciencia y ayuda infinita.*

*A la Dra. Carolina Burgos, porque siempre me ha demostrado su interés y su buena disposición cuando lo he necesitado.*

*Al Dr. Mijail Galakhov, por su ayuda con la Resonancia Magnética Nuclear, por sus desinteresados consejos y por nuestras improvisadas reuniones de la ONU en la parada del autobús.*

*A la Mtra. Silvia Álvarez Bruneliere, por su apoyo incondicional tanto hacia mi profesora la Dra. Susana Bravo y para conmigo. Sin su ayuda este trabajo no hubiera sido posible.*

*A todos los compañeros de laboratorio que han compartido conmigo tristezas, esperanzas y alegrías. A los que se marcharon Domingo, Ana, Iván, Rocío, Jorge, Rafa. A los que me han acompañado por más tiempo, Tatiana, Beatriz, Patricia, María, Marta, Elena, Raúl, Oscar y alguno de reciente adquisición Carlos.*

*A los que teníamos más contacto Valentina, Katerina, Rebeca (por soportarme tal y como soy) y Anna por el interés que han prestado durante estos años en entender lo que hacía y aguantarme durante mis “crisis de fe” cuando las cosas no salían.*

*A Maga, David, Emma, Sandra y tantos otros más que han sido mi familia a lo largo de estos años, solo tengo palabras de agradecimiento para ustedes.*

*A mi familia: Por dejarme marchar a pesar del dolor de la separación, gracias por dejarme madurar.*

*A todos, muchas gracias*

---



---

**GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

AcOH	Ácido acético
AcOEt	Acetato de Etilo
AEM	“Arylene-ethynylene macrocycle”
Ar	Arilo
aq	Acuoso
BMIM	1-Butil-3-metilimidazolio
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butilo
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil litio
<i>col.</i>	Colaboradores
<sup>13</sup> C RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono
Cy	Ciclohexilo
δ	Desplazamiento químico en ppm
d	Doblete
dba	Dibencilidenacetona
dd	Doble doblete
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	Doble triplete
E <sup>+</sup>	Electrófilo
EM	Espectrometría de masas
equiv.	Equivalentes
ES+	Electrospray positivo
Et	Etilo
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
Et <sub>2</sub> O	Dietiléter
EtOH	Etanol
GF	Grupo funcional
GP	Grupo protector
h	Horas
Het	Heteroarilo/heterociclo
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
<sup>1</sup> H RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
IQ	Ionización química

---

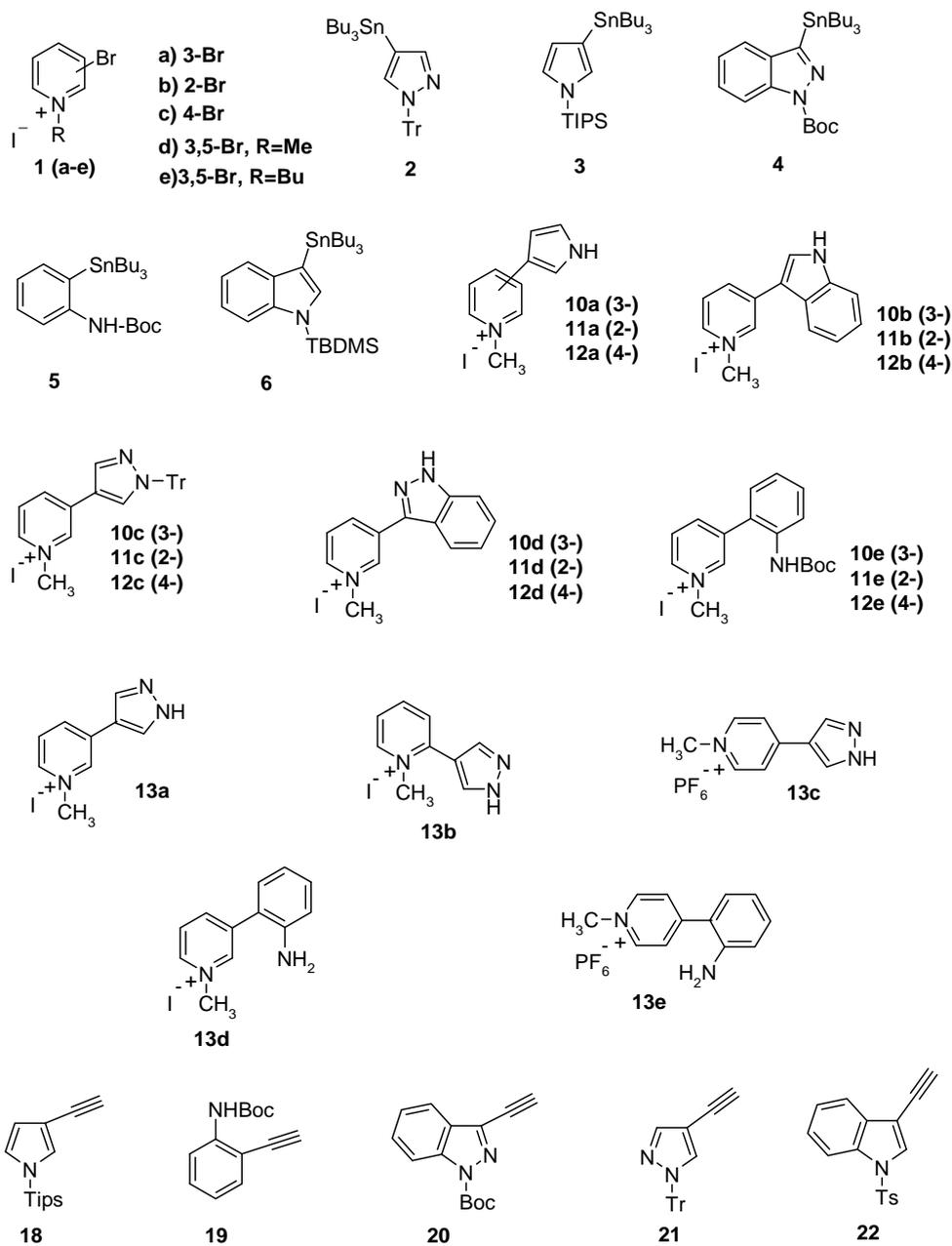
## II

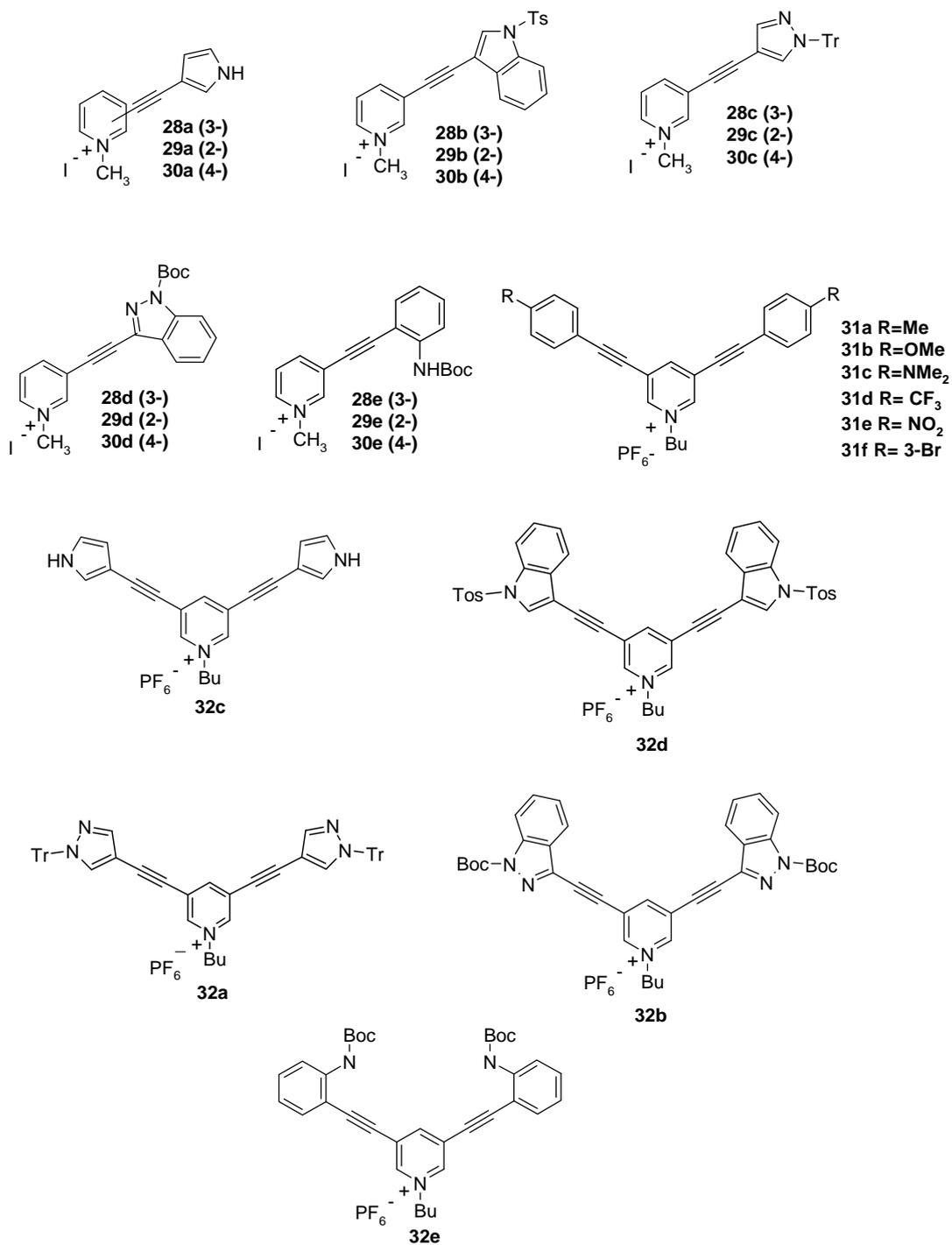
---

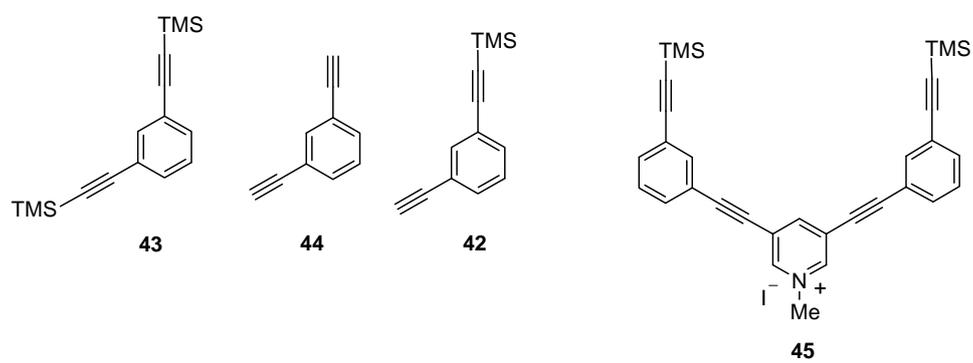
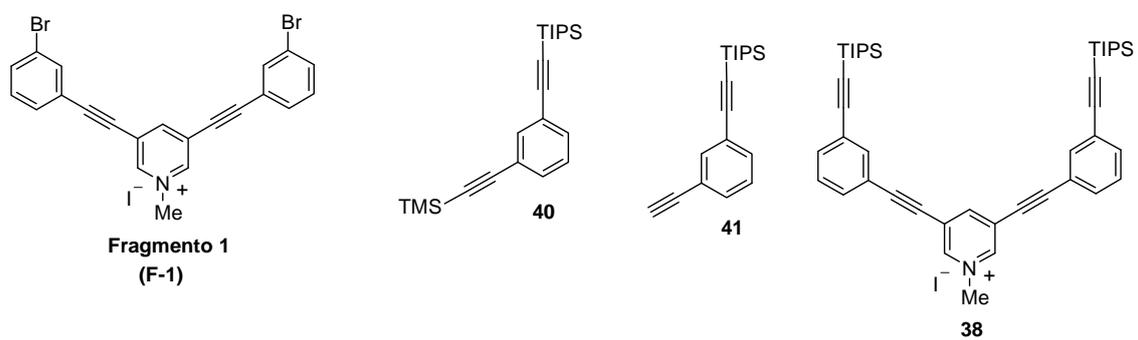
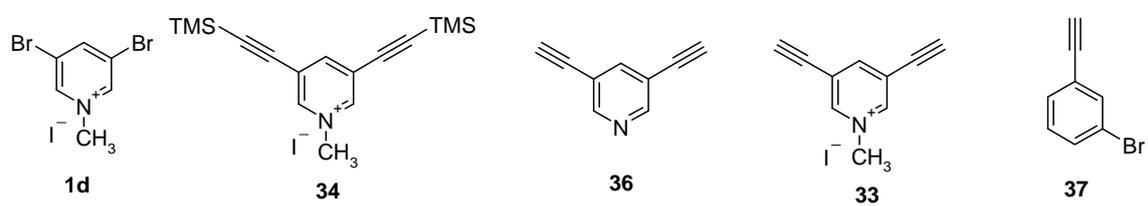
IR	Espectroscopia infrarroja
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
L	Ligando
Lit	Literatura
m	Multiplete
M	Metal
m/e	Relación masa/carga
Me	Metilo
MeOH	Metanol
Ms	Mesilo
mg	Miligramos
MHz	Megahertzios
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
ONL	Óptica no lineal
P.e.	Punto de ebullición
P.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
Pr	Propilo
( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> EtN	Etildiisopropilamina
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
Rdto	Rendimiento
s	Singlete
t	Triplete
T	Temperatura
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
td	Triplete de dobles
Tf	Trifluorometanosulfonilo
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsililo
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Trimetilsililo
Tr	Tritilo
Ts	<i>p</i> -Toluensulfonilo (tosilo)
<i>o</i> -Tol	<i>o</i> -Metilfenilo
ν <sub>máx</sub>	Frecuencia de absorción máxima

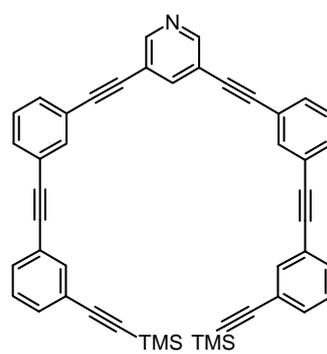
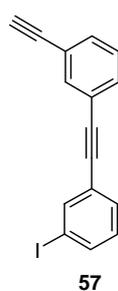
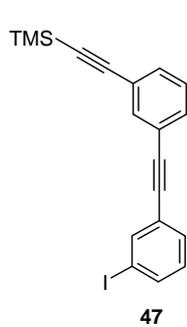
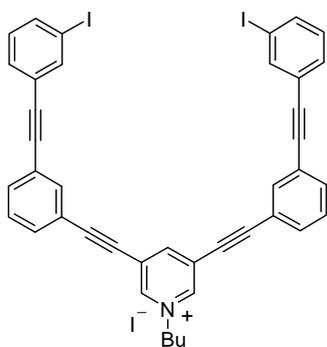
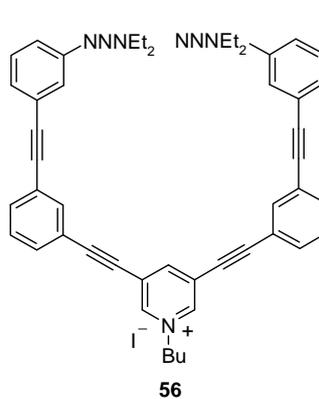
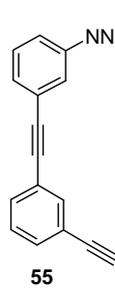
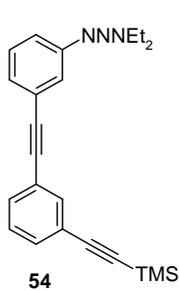
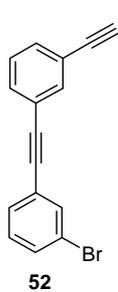
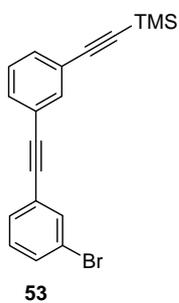
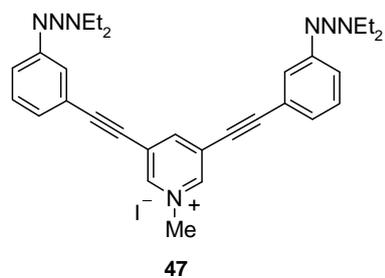
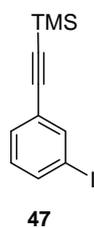
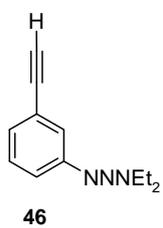
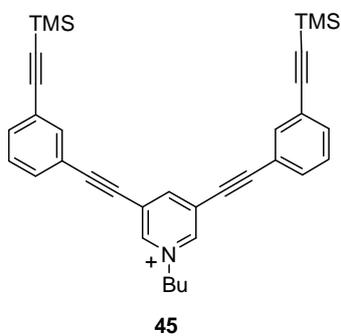
---

## GLOSARIO DE ESTRUCTURAS









---

*Indice*

<b>1. Introducción y Objetivos</b>	3
<b>2. Materiales orgánicos para óptica no lineal</b>	13
2.1. Introducción	13
2.2. Sistemas “push-pull”	19
2.2.1. Sistemas monodimensionales (1D)	19
2.2.2. Sistemas multidimensionales (2D)	25
2.2.3. Sistemas cuadrupolares y octopolares	30
2.3. Sistemas cargados	36
<b><u>Capítulo 1. Síntesis de cromóforos para óptica no lineal mediante reacciones catalizadas con paladio.</u></b>	41
1. Introducción y Objetivos	41
2. Generalidades de la Química del Paladio	43
3. Síntesis de sistemas “push-pull” 1D ( $D-A^+$ ) por reacción de Stille	45
3.1. Reacción de Stille: generalidades y nuevas aplicaciones	45
3.2. Reacción de Stille sobre sistemas cargados	51
3.3. Síntesis de sistemas Dador-Aceptor ( $D-A^+$ ). <u>Discusión de resultados</u>	53
3.3.1. N-alquilpiridinio como unidad Aceptora ( $A^+$ )	54
3.3.2. Heteroarilestannanos como unidad Dadora (D)	56
3.3.3. Obtención de sistemas Dador-Aceptor ( $D-A^+$ ) por acoplamiento de Stille	58
3.3.4. Desprotección de los sistemas Dador-Aceptor ( $D-A^+$ )	65
3.3.5. Estudio de las Propiedades Ópticas Lineales y No Lineales	68
4. Síntesis de sistemas “push-pull” 1D ( $D-\pi-A^+$ ) y 2D ( $D-\pi-A^+-\pi-D$ ) por reacción de Sonogashira.	77
4.1. Reacción de Sonogashira: generalidades y nuevas aplicaciones	77
4.2. Reacción de Sonogashira sobre sistemas cargados	83
4.3. Síntesis de sistemas $D-\pi-A^+$ (1D). <u>Discusión de resultados</u>	85
4.3.1. N-alquilpiridinio como unidad Aceptora ( $A^+$ )	86
4.3.2. Heteroaril acetilenos como unidad dadora (D)	88
4.3.3. Obtención de sistemas $D-\pi-A^+$ por acoplamiento de Sonogashira	91
4.3.4. Estudio de las propiedades Ópticas Lineales y No Lineales $D-\pi-A^+$	98

---

---

4.4. Síntesis de sistemas 2D ( $D-\pi-A^+-\pi-D$ ) por reacción de Sonogashira	105
4.4.1. Síntesis de sistemas bidimensionales 2D ( $D-\pi-A^+-\pi-D$ ). <u>Discusión de resultados</u>	108
4.4.2. Estudio de las propiedades ópticas Lineales y No Lineales	111
4.4.3. Estudio computacional de propiedades ópticas lineales y no lineales (ONL)	117
4.4.4. Conclusiones	121
<b>Capítulo 2. Síntesis de Macrociclos por reacción de Sonogashira</b>	125
1. Generalidades	125
2. Métodos de síntesis	127
2.1. Control Cinético	129
a) Ciclo oligomerización	129
2.1.1. Ciclación de monómeros de tipo AB o AA	129
2.1.2. Ciclación de monómeros de tipo $A_2$ y $B_2$	130
b) Cierre de anillo intramolecular de oligómeros difuncionalizados	131
c) Acoplamiento intermolecular seguido de ciclación unimolecular	132
d) Ciclación dirigida (Templated)	133
2.2. Control termodinámico	134
2.2.1. Formación de iminas	135
2.2.2. Metátesis de alquinos	136
2.3. Propiedades y aplicaciones	137
3. Síntesis de macrociclos rígidos con cationes heteroaromáticos en su estructura	140
<b>Capítulo 3. Parte experimental</b>	167
3.1. Síntesis de Bromo-N-metilpiridinius	169
3.2. Síntesis de sistemas dador-aceptor ( $D-A^+$ ) por acoplamiento de Stille	173
3.2.1. Obtención de stannil derivados	173
3.2.2. Acoplamiento de Stille: Procedimiento general	177
3.2.3. Reacción de desprotección: Procedimiento general	191
3.3. Síntesis de sistemas mono- y bidimensionales por acoplamiento de Sonogashira	197
3.3.1. Obtención de etinil derivados de heterociclos: Procedimiento general	197
3.3.2. Desililación de grupos protectores: Procedimiento general	200

---

---

3.3.3. <i>Síntesis de sistemas monodimensionales 1D (D-<math>\pi</math>-A<sup>+</sup>)</i>	204
3.3.4. <i>Síntesis de sistemas bidimensionales 2D (D-<math>\pi</math>-A<sup>+</sup>-<math>\pi</math>-D)</i>	220
<i>a) Síntesis de aril derivados de piridinio</i>	221
<i>b) síntesis de heteroaril derivados de piridinio</i>	227
3.4 <i>Síntesis de macrociclos cationicos</i>	232
3.4.1 <i>Síntesis de subunidades para sistemas hexa- y tricationicos</i>	232
3.4.2 <i>Síntesis de subunidades para sistemas dicationicos</i>	234
3.4.3 <i>Síntesis de subunidades para sistemas monocationicos</i>	249
<i>Conclusiones</i>	267
<i>Summary</i>	271

---



---

## *Introducción*

---



---

## 1. Introducción y Objetivos

En los últimos años, el área de nuevos materiales moleculares<sup>1</sup> ha avanzado extraordinariamente, surgiendo un área interdisciplinar que requiere principalmente de la química orgánica para el diseño, de la física para el estudio de propiedades y de la ingeniería para sus aplicaciones industriales.<sup>2</sup> Los materiales moleculares, pueden definirse como compuestos orgánicos o metaloorgánicos de origen sintético que poseen propiedades físicas no convencionales de tipo óptico, magnético y/o conductor.<sup>3</sup> Estos materiales moleculares están constituidos por unidades moleculares, las cuales pueden ser sintetizadas en un primer paso, y posteriormente organizadas de forma supramolecular en una fase condensada. Entre las razones para su progreso, un factor decisivo ha sido la posibilidad de reemplazar la tecnología del silicio por materiales orgánicos, dando lugar al concepto de materiales moleculares orgánicos. La ventaja de estos materiales se basa en su pequeño tamaño, diversidad estructural, relativa facilidad de fabricación y bajo coste potencial.

---

<sup>1</sup> a) Joachim, C.; Gimzewski, J. K.; Aviram, A. *Nature* **2000**, *408*, 541. b) Goldhaber-Gordon, D.; Montemerlo, M. S.; Love, J. C.; Opiteck, G. J. *Proc. IEEE* **1997**, *85*, 773

<sup>2</sup> a) Tour, J. M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 537. b) Cygan, M. T.; Dumbar, T. D.; Arnold, J. J.; Burgin, T. P.; Jones, L.; Allara, D. L. Seminario, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2721. c) Tour, J. M.; Kozaky, M. Seminario, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8486. d) Tour, J. M. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 791. e) Pease, A. R. Jeppesen, J. O.; Stoddart, J. F.; Luo, Y. Collier, C. P.; Heat, J. R. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 433.

<sup>3</sup> a) He, G. S.; Tan, L.-S.; Zheng, Q.; Prasad, P. N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1245. b) Radhakrishnan, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 367. c) Forest, S. R.; Thomson, M. E., Eds. *Organic Electrooptics and Optoelectronics*, Special Issue of *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 923. d) Schmidt, K.; Barlow, S.; Leclercq, A.; Zojer, E.; Jang, S.-H.; Marder, S. R.; Jen, A.-K, Y.; Brédas, J.-L. *J. Mater. Chem.* **2007**, 2944. e) Senge, M. O.; Fazekas, M.; Notaras, E. G. A.; Blau, W. J.; Zawadzka, M.; Locos, O. B.; Mhuircheartaigh, E. M. N. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2737. f) Rau, I.; Armatys, P.; Chollet, P.A.; Kajzar, F.; Zamboni, R. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2006**, *23*, 446. g) O.G. Morales-Saavedra, O. G.; Rivera, E.; *Polymer* **2006**, *47* 5330. h) Kelley, T. W.; Baude, P. F.; Gerlach, C.; Ender, D. E.; Muires, D.; Haase, M. A.; Vogel, D. E.; Theiss, S. D. *Chem. Mater.* **2004**, *16*, 4413. i) Maruccio, G.; Cingolania, R.; Rinaldi, R.. *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 542. j) Babudri, F.; Farinola, G. M.; Naso, F. *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 11. k) Mitschke, U.; Bauerle, P. *J. Mater. Chem.* **2000**, *10* 1471. l) Schoonveld, W.A.; Wildeman, J.; Fichou, D.; Bobbert, P. A.; van Wees, B. J.; Klapwijk, T. M. *Nature*, **2000**, *404*, 977.

---

Las propiedades ópticas de estos nuevos materiales, específicamente sus propiedades ópticas no lineales (ONL) y propiedades eléctricas, han sido uno de los principales objetivos de investigación en las últimas décadas. Estas propiedades resultan de la interacción de campos electromagnéticos con sistemas de electrones  $\pi$  deslocalizados y permiten anticipar aplicaciones industriales tales como: comunicaciones ópticas, barridos por láser, transmisión y almacenamiento de datos y terapia fotodinámica entre otros.<sup>4,5</sup>

La mayoría de los compuestos orgánicos con propiedades ópticas no lineales (ONL) de segundo orden están basados en moléculas orgánicas altamente conjugadas funcionalizadas con grupos dadores y aceptores, que provocan transferencia de carga intramolecular. Este tipo de moléculas se denominan sistemas “*push-pull*” y, en general, están constituidas por un grupo dador de electrones (D) y otro aceptor (A) situados en posiciones extremas de un sistema  $\pi$  de electrones denominado “espaciador”, aunque también D y A pueden estar directamente unidos<sup>6</sup> (figura 1.1).



Figura 1.1

Hasta ahora, la mayoría de los esfuerzos se han dirigido a mejorar la combinación de dador (D) y aceptor (A) y la longitud del espaciador, para obtener compuestos orgánicos con propiedades ópticas no lineales mejoradas. Al modular las

<sup>4</sup> a) Batista, R. M.; Costa, S. P.; Belsley, M.; Raposo, M.M. *Dyes and Pigments*, **2009**, *80*, 329. b) Li, Z.; Wu, W.; Yu, G.; Ye, Ch.; Qin, J.; Li, Z. *Applied Materials & Interfaces*, **2009**, *1*, 856. c) Zhang, Ch.; Lu, Ch.; Zhu, J.; Wang, Ch.; Lu, G.; Wang, Ch.; Wu, D.; Liu, F.; Cui, Y. *Chem. Matter.* **2008**, *20*, 4628. d) Wang, J.; Wu, L.; Xu, Z.; Dong, B. *Dyes and Pigments*, **2008**, *76*, 310. e) Kang, H.; Evmenenko, G.; Dutta, P.; Clays, K.; Song, K.; Marks, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6194. f) Lee, J.; Kim, J.; Jung, W.; Park, Y. *J. Mat. Sci.*; **2007**, *42*, 3936. g) Lee, J.; Kim, J.; *Macromol. Res.*, **2007**, *15*, 234. h) Boni, L.; Silva, D.L.; Neves, U. M.; Feng, K.; Meador, M.; Bu, X.; Misoguti, L.; Mendoça. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *402*, 474.

<sup>5</sup> a) Tour, J. M.; Weiss, P. S. *Science* **1996**, *271*, 1705. b) Tour, J. M. *Acc: Chem. Res.* **2000**, *33*, 791. c) Pease, A. R. Jeppesen, J. O.; Stoddart, J. F.; Luo, Y. Collier, C. P.; Heat, J. R. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 433.

<sup>6</sup> a) Nerenz, H.; Meier, M.; Grahn, W.; Reisner, A.; Schmäzlin, E.; Stadler, S.; Meerholtz, K.; Bräuchle, C.; Jones, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, *2*, 437-447. b) Chemla D. S.; Zyss J. *Molecular Compounds for Efficient Second Harmonic Generation*, Academic Press, New York, **1987**, vol. 1, 227.

diferentes unidades dadoras yceptoras en D- $\pi$ -A o D-A, se modifican sus propiedades físicas y químicas. Así, en las pasadas décadas, el diseño y la síntesis de los compuestos dador-aceptor, se ha centrado en compuestos heteroaromáticos<sup>7</sup> ya que se ha demostrado que estos incrementan las propiedades ONL de segundo orden, con respecto a los correspondientes análogos arílicos.<sup>7</sup>

En relación a las unidadesceptoras, cabe indicar que se han descrito grupos electroattractores como nitro,<sup>8</sup> nitrilo,<sup>9</sup> sulfonil,<sup>10</sup> policianovinil,<sup>11</sup> y fosfonatos,<sup>12</sup> entre otros. Sin embargo el estudio de unidadesceptoras cargadas se ha restringido a sales de diazonio y a otros compuestos heteroaromáticos derivados de benzotiazolio,<sup>13</sup> y sales de

---

<sup>7</sup> a) Batista R. M. F.; Costa, S. P. G.; Belsley, M.; Raposo, M. M. M. *Dyes & Pigments*, **2009**, *80*, 329. b) Raposo, M. M. M.; Ferreira, M.F.P.; Belsley, B.; Moura, C.V.P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5878. c) Batista, R. M. F.; Costa, S. P. G.; Malheiro, E. L.; Belsey, M.; Raposo, M. M. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4258 and 9842. d) Costa, S. P.G.; Batista, R. M. F.; Cardoso, P.; Belsey, M.; Raposo, M. M. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *17*, 3938. e) Oliva, M. M.; Casado, J.; Raposo, M. M. M.; Fonseca, A. M. C.; Hartmann, H.; Hernandez, V.; Navarrete, J. T. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7509. f) Facchetti, A.; Beverina, L.; van der Boom, M. E.; Dutta, E. G.; Pagani, G. A.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2142 and references therein. g) Raposo, M. M. M.; Sousa, A. M. R. C.; Kirsch, G.; Ferreira, F.; Belsey, M.; Matos Gomes, E.; Fonseca, A. M. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3681. h) Raposo, M. M. M.; Sousa, A. M. R. C.; Fonseca, A. M. C.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8249. i) Thompson, B. C.; Abot, K. A.; Reynolds, J. R.; Nakatani, K.; Audebert, P. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 1128. j) Batista, R. M. F.; Costa, S. P. G.; Raposo, M. M. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2825. k) Lacroix, P. G.; Padilla-Martínez, I. I.; López, H. S.; Nakatani, K. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 542. l) Carella, A.; Centore, R.; Fort, A.; Peluso, A.; Sirigu, A.; Tuzi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2620. m) Hu, Z.-Y.; Fort, A.; Barzoukas, M.; Jen, A. K.-Y.; Barlow, S.; Marder, S. R. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 8626. n) Raposo, M. M. M.; Fonseca, A. M. C.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4071. o) Ra, C. S.; Kim, S. C.; Park, G. J. *Mol. Struct. (Theochem)* **2004**, *677*, 173. p) Facchetti, A.; Abbotto, A.; Beverina, L.; van der Boom, M. E.; Dutta, P.; Evmenenko, G.; Pagani, G. A.; Marks, T. J. *J. Chem. Mater.* **2003**, *15*, 1064.

<sup>8</sup> a) Keshari, V.; Karna, S.P.; Prasad, P. N. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 3525. b) Morley, J.O.; Hutchings, M. G.; Zyss, J.; Ledoux, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1997**, 1139.

<sup>9</sup> Müller, T. J. J.; Robert, J. P.; Schmälzlin, E.; Bräuchle, C.; Meerholz, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2419.

<sup>10</sup> a) Chou, S.-S.; Hsu, G.-T.; Lin, H.-C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2157. b) Chou, S.-S. P.; Sun, D. J.; Lin, H.-C.; Yang, P.-K. *Chem. Commun.* **1996**, 1045.

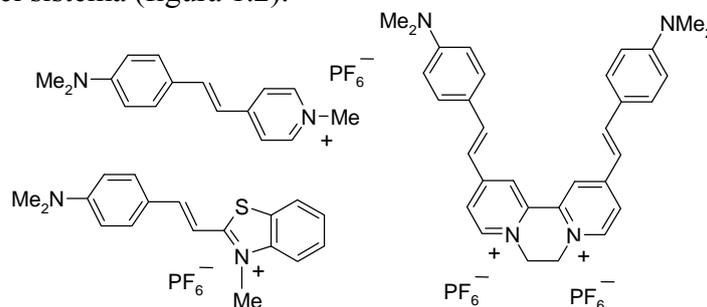
<sup>11</sup> a) Lucas, A. I.; Martín, N.; Sánchez, L.; Seoane, C.; Garín, J.; Orduna, J.; Alcalá, R.; Villacampa, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6107. b) Katz, H. E.; Singer, K. D.; Sohn, J. E.; Dirk, C.W.; King, L. A.; Gordon, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6561.

<sup>12</sup> K. Belfield, C. Chinna, K. Schafer, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6131.

<sup>13</sup> a) Quist, F.; Vande Velde, C. M. L.; Didier, D.; Teshome, A.; Asselberghs, I.; Clays, K.; Sergeyev, S. *Dyes Pigm.* **2009**, *81*, 203. b) Coe, B. J.; Harris, J. A.; Hall, J. J.; Brunshwig, B. S.; Hung, S.-T.; Libaers, W.; Clays, K.; Coles, S. J.; Horton, P. N.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B.; Garín, J.; Orduna, J. *Chem. Mat.*, **2006**, *18*, 5907.

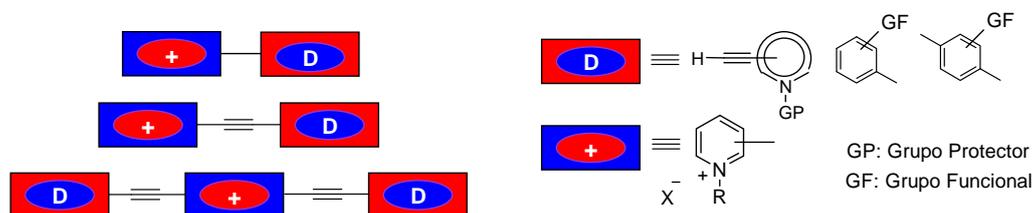
---

piridinio,<sup>14</sup> los cuales presentan una mayor hiperpolarizabilidad  $\beta$  debido a la conjugación  $\pi$  del sistema (figura 1.2).



**Figura 1.2.** Ejemplos de compuestos ONL del tipo D- $\pi$ -A<sup>+</sup> y D- $\pi$ -A<sup>+</sup>-D basados en cationes heteroaromáticos como unidades aceptoras.

Dado que en la bibliografía existen algunos datos de *N*-alquilpiridinos<sup>15</sup> como sustratos adecuados para el desarrollo de nuevos materiales con propiedades ONL y elevada hiperpolarizabilidad,<sup>16</sup> en este proyecto se ha planteado la síntesis sistemas “push-pull” como potenciales materiales orgánicos, mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, con la finalidad de generar estructuras con elevada deslocalización de carga y establecer un estudio comparativo entre los sistemas unidos directamente ó a través de un sistema  $\pi$  conjugado<sup>17</sup> (figura 1.3).



**Figura 1.3**

<sup>14</sup> a) Liao, Y.; Bhattacharjee, S.; Firestone, K.; Eichinger, B.; Paranj, R.; Anderson, C.; Robinson, B.; Reid, P.; Dalton, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6847. b) Coe, B. J.; Harris, J. A.; Brunschwig, B. S.; Garín, J.; Orduna, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3284. c) Taniuchi, T.; Nakanishi, H.; Ito, H. *Optronics* **2004**, *275*, 135. d) González, M.; Segura, J. L.; Seoane, C.; Martín, N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8872.

<sup>15</sup> a) Clays, K.; Coe, B. *J. Chem. Mater.* **2003**, *15*, 642. b) González, M.; Seguro, J. L.; Seoane, C.; Martín, N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8872.

<sup>16</sup> a) Abe, J.; Shirai, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4705. b) Nemoto, N.; Abe, J.; Miyata, F.; Shirai, Y.; Nagase, Y. *J. Mater. Chem.* **1998**, *8*, 1193.

<sup>17</sup> a) Tour, J. M. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 791. b) Akhtaruzzaman, Md.; Tomura, M.; Badruz Zaman, Md.; Nishida, J.; Yamashita, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7813. c) Klare, J. E.; Tulevski, G. S.; Sugo, K.; De Picciotto, A.; White, K. A.; Nuckolls, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6030.

Por otra parte, teniendo en cuenta que la Química Supramolecular ha recibido gran atención en la búsqueda de nuevas aplicaciones dentro de los nuevos materiales, en este proyecto se ha planteado la incorporación de subunidades catiónicas a través de reacciones de acoplamiento, a la síntesis de estructuras bien definidas, tipo macrociclos de configuración fija (“*shape-persistent macrocycles*”).<sup>18</sup>

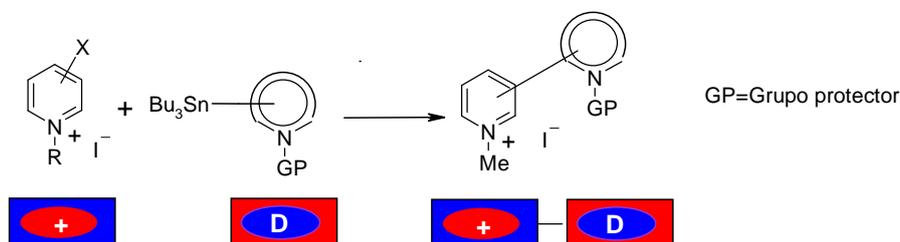
El proyecto de Tesis Doctoral que se presenta en esta memoria contempla la síntesis de nuevas moléculas tipo “*push-pull*” basadas en cationes heteroaromáticos como unidades aceptoras y el estudio de sus propiedades ONL, así como la incorporación de estas subunidades en estructuras macrocíclicas más complejas.

Los objetivos planteados y los resultados obtenidos se relacionan a continuación, en diferentes capítulos que conforman esta memoria.

1.- En un primer capítulo se describe la síntesis de cromóforos “*push-pull*”, mediante la aplicación de la química de paladio en cationes heteroaromáticos.

De forma más detallada la obtención de los diferentes cromóforos se ha llevado a cabo mediante las siguientes reacciones de acoplamiento:

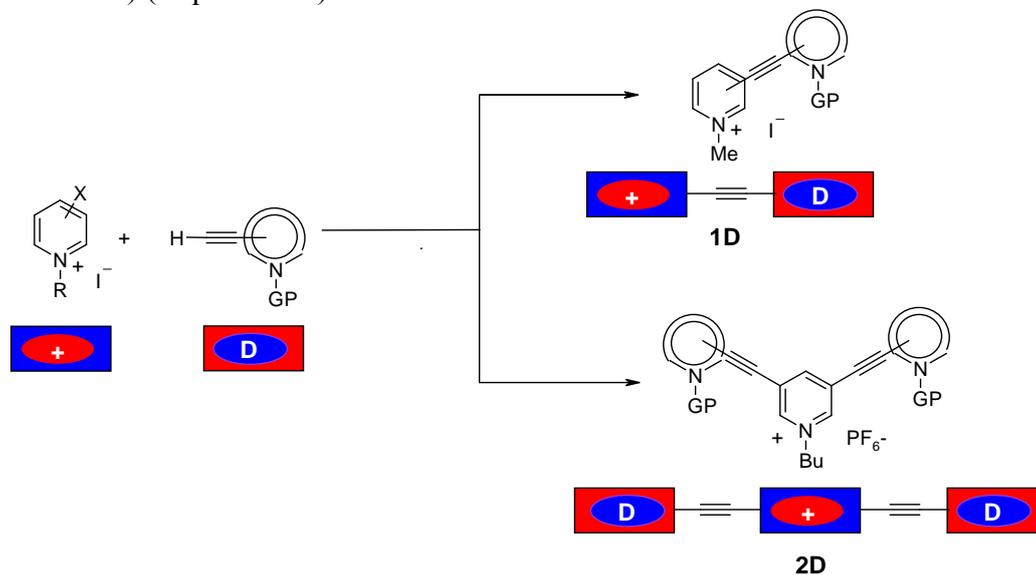
1a. **Reacción de Stille** sobre *N*-alquilaziniums para la síntesis de sistemas 1D tipo D-A<sup>+</sup> (esquema 1.1).



**Esquema 1.1**

<sup>18</sup> a) Moore, J. S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 402. b) Höger, S. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1999**, *37*, 2685. c) Zaho, D.; Moore, J. S. *Chem. Commun.* **2003**, 807. d) Hosokawa, Y.; Kawase, T.; Oda, M. *Chem. Commun.* **2001**, 1948.

1b. **Reacción de Sonogashira** para la obtención de cromóforos tipo 1D ( $D-\pi-A^+$ ) y 2D ( $D-\pi-A^+-\pi-D$ ) (esquema 1.2).



Esquema 1.2

A partir de los cromóforos catiónicos sintetizados, se ha realizado el estudio de las propiedades ópticas lineales (espectroscopia de absorción UV, fluorescencia, rendimiento cuántico y tiempo de vida media) y no lineales (Hyper Rayleigh Scattering), con la finalidad de correlacionar el diseño molecular con las propiedades ópticas y su posible optimización.

2.- En un segundo capítulo se describe la síntesis de Macrociclos mediante la incorporación de cromóforos catiónicos 2D, mediante la reacción de Sonogashira o Glasser, aplicando diversas estrategias sintéticas, para la obtención de diferentes macrociclos, hexa-, tri- ó dicationicos (figura 1.4).

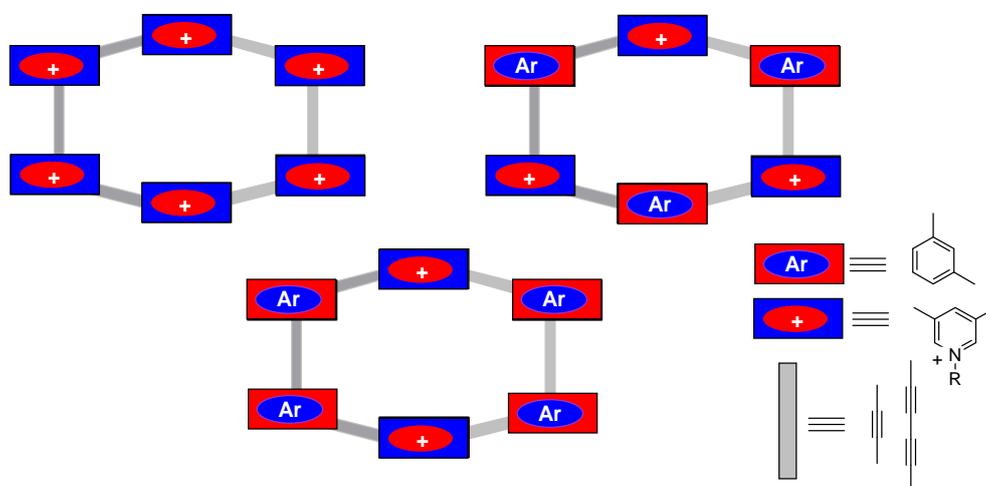


Figura 1.4



---

*Antecedentes*

---



---

## 2. Materiales orgánicos para óptica no lineal

### 2.1. Introducción

El interés de la Óptica No Lineal se produce en los años 60, con el descubrimiento del láser, seguido posteriormente, por la observación que realizó P.-Franken de la generación del segundo armónico en un cristal de cuarzo. A partir de entonces diversos grupos se han centrado en el aspecto teórico así como en la preparación de moléculas ópticamente no lineales para su aplicación en nuevos materiales.<sup>19</sup>

La Óptica No Lineal (ONL) es una rama de la óptica que trata del estudio de la interacción de un campo electromagnético intenso de un haz de luz con la materia, para generar nuevos campos electromagnéticos, alterados con respecto a la fase, frecuencia, amplitud u otras características de propagación del campo incidente. Uno de los fenómenos ópticos no lineales más estudiados es la generación del segundo armónico (SHG) o duplicación de la frecuencia. En este proceso, la luz del laser cercana al infrarrojo (frecuencia  $\omega$ ) puede convertirse por un material óptico no lineal en luz azul ( $2\omega$ ).<sup>20</sup> La longitud de onda resultante es la mitad de la longitud de onda incidente, y por lo tanto los materiales con esta propiedad son capaces de guardar información.

---

<sup>19</sup> a) Williams, D. J. (Ed.), *Nonlinear Optical Properties of Organic Molecules and Polymeric Materials*, ACS Symposium Series 233, American Chemical Society, Washington DC, **1984**. b) Williams, D. J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 690. c) Chemla, D. S. and Zyss J. (Eds), *Nonlinear Optical Properties of Organic Molecules and Crystals*, Vol.1 and 2, Academic press, Orlando, **1987**. d) Simon, J.; Bassoul, P.; Norvez, S.; *New J. Chem.* **1989**, *13*, 13. e) Prasad, P.N. and Williams, D. J.; *Introduction to Nonlinear Optical Effects in Molecules and Polymers*, J. Wiley & Sons, Inc. New York (**1991**). f) Marder, S. R.; Sohn, J. E.; Stucky, G. D. (Eds.) *Materials for Nonlinear Optics, Chemical Perspectives*, ACS Symposium Series 455, ACS, Washington DC. g) Marder, S. R. and Perry, J. W. *Adv. Mater.* **1993**, *5*, 804. h) Nie, W. *Adv. Mater.* **1993**, *5*, 520. i) Kanis, D. R.; Ratner, M. A.; Marks, T. J. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 195.

<sup>20</sup> a) Prasad, P.N.; Williams, D.J. *Introduction to nonlinear optical effects in molecules and polymers*. Ed. John Wiley & Sons, **1991**. b) Kanis, D.R.; Rather, M. A.; Marks, T. J. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 195.

---



Figura 2.1.1

Este concepto se ha desarrollado ampliamente en las últimas décadas y entre las aplicaciones tecnológicas más destacadas se encuentra la manipulación de señales ópticas en sistemas de telecomunicaciones, computación óptica, obtención de láseres de frecuencia variable, procesado de imagen etc.

El origen de estas propiedades radica en la magnitud de la interacción de la luz con la materia. En el caso concreto de un material para que su respuesta ONL sea importante, se requiere que la intensidad del campo electromagnético sea elevada. Esta interacción dará lugar a que una de las componentes del campo electromagnético resultante quede alterada en fase, frecuencia, amplitud u otras características de propagación del campo.

Para entender los procesos de ONL, se puede indicar de forma sencilla, cual es el mecanismo de interacción del campo electromagnético intenso de un láser con el material. Cuando una onda electromagnética incide sobre una molécula, provoca una distorsión en las nubes electrónicas que se traduce en la aparición de dipolos inducidos ( $\mu$ ), independientemente de que dichas moléculas tengan o no momento dipolar permanente.<sup>21</sup>

A nivel microscópico, para campos eléctricos de baja intensidad, la polarización inducida es proporcional a la intensidad del campo aplicado ( $E$ ). Sin embargo, en presencia de campos eléctricos de alta intensidad, como el de un láser, desaparece la proporcionalidad entre la polarización y el campo eléctrico. De esta forma, la polarización inducida depende de la dirección de desplazamiento de la nube electrónica, dando lugar a los efectos ópticos no lineales que se expresa mediante la ecuación 2.2.1,<sup>22</sup> donde  $\mu_0$  es el momento dipolar intrínseco molecular,  $\alpha_{ij}$  es la polarizabilidad lineal y, los términos  $\beta_{ijk}$  y  $\gamma_{ijk}$ , se denominan hiperpolarizabilidades de primer y segundo orden, respectivamente.

---

<sup>21</sup> Prasad, P.N.; Williams, D.J. *Introduction to nonlinear optical effects in molecules and polymers*. Ed. Jhon Wiley & Sons, **1991**.

<sup>22</sup> a) Shen, R. Y.; *The Principles of Nonlinear Optics*, Ed. Jhon Wiley & Sons, **1984**. b) Boyd, R. W. *Nonlinear optics*, Second edition, Academic press, **2003**.

---

---


$$\mu_{ind} = \mu_0 + \alpha_{ij} \cdot E_j + \beta_{ijk} \cdot E_j \cdot E_k + \gamma_{ijkl} \cdot E_j \cdot E_k \cdot E_l$$

**Ecuación 2.2.1**

Si consideramos a nivel molecular, en una molécula aislada la polarización se expresa:

$$P_i = P_0 + \chi_{ij}^{(1)} \cdot E_j + \chi_{ijk}^{(2)} \cdot E_j \cdot E_k + \chi_{ijkl}^{(3)} \cdot E_j \cdot E_k \cdot E_l$$

**Ecuación****2.2.2**

Siendo  $P_0$  la polarización intrínseca del material y  $\chi^{(n)}$  los coeficientes de susceptibilidad, denominadas susceptibilidades de primero ( $\chi^{(1)}$ ), segundo ( $\chi^{(2)}$ ), y tercer ( $\chi^{(3)}$ ) orden. Como puede observarse, la polarización no lineal, tanto molecular como del material en su conjunto, es tanto mayor cuanto más intenso es el campo aplicado. Por lo tanto la actividad ONL de los materiales está gobernada por los diferentes coeficientes no lineales que son propios de las moléculas ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,...) y del material ( $\chi_{ij}^{(2)}$ ,  $\chi_{ij}^{(3)}$ ). Otro hecho muy importante a tener en cuenta consiste en que, a nivel macroscópico, la no linealidad dependerá de la orientación relativa de las moléculas entre sí.<sup>23</sup>

Entre los efectos ópticos no lineales más importantes, como ya se ha indicado destacan la generación del segundo armónico (SGH), además del efecto Pockels. El SGH es un proceso en el cual un fotón interactúa con un material no lineal generando un nuevo fotón con el doble de energía, y por lo tanto el doble de frecuencia y solo la mitad de la longitud de onda del fotón inicial.<sup>24</sup> El efecto Pockels (EOPE) produce birrefringencia (doble refracción) en un medio óptico inducido por un campo eléctrico que puede ser constante o variable.

Respecto a los efectos generados por los términos de tercer orden, están la generación del tercer armónico (TGH), y el efecto electroóptico Kerr (EOKE), también llamado Efecto electro-óptico cuadrático. En el TGH se genera un fotón con el triple de frecuencia que el incidente, pero solo una tercera parte de la longitud de onda inicial. En este efecto hay un cambio en el índice de refracción de un material, en respuesta a un campo eléctrico aplicado y es distinto del efecto Pockels respecto a que el cambio inducido por el índice de refracción es directamente proporcional al cuadrado del campo eléctrico aplicado en lugar de variar linealmente con él.

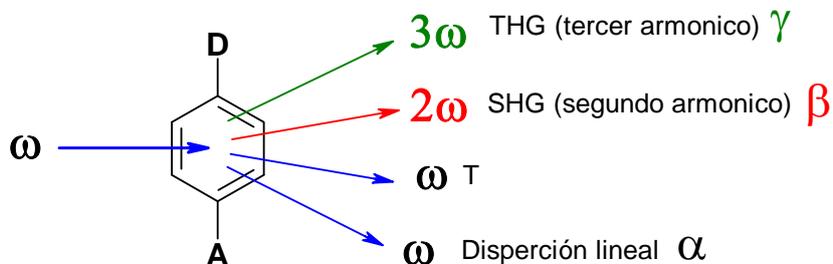
---

<sup>23</sup> Kanis, D.R.; Rather, M. A.; Marks, T. J. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 195.

<sup>24</sup> Franken, P.; Hill, A.; Peters, C.; Weinreich, G. *Phys. Rev. Lett.*, **1961**, *7*, 118.

---

Entre todos estos fenómenos, los más ampliamente estudiados son los de generación de segundo y tercer armónico (figura 2.1.2).



**Figura 2.1.2** Propiedades ópticas lineales y no-lineales en un material sometido a un campo eléctrico de alta intensidad (E).

La creciente demanda de las telecomunicaciones, junto con las limitaciones intrínsecas asociadas a los dispositivos convencionales basados en silicio, ha hecho necesario el desarrollo de nuevos materiales y las moléculas orgánicas con propiedades ópticas no lineales se plantearon como alternativa. Durante los últimos años se ha producido un auge en el estudio de moléculas cuyas propiedades físicas se pueden intercambiar reversiblemente mediante el uso de una fuente de radiación, abriendo las puertas al diseño de máquinas moleculares capaces de transferir, guardar o recuperar información.

Tradicionalmente, los materiales que exhibieron óptica no lineal de segundo orden, fueron los cristales inorgánicos, como el niobato de litio ( $\text{LiNbO}_3$ ) y el dihidrogenofosfato de potasio ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ). Sin embargo su utilización fue bastante limitada, ya que los materiales inorgánicos en general presentan baja respuesta ONL (semiconductores) o importantes desventajas para ser incorporados en dispositivos micro-optoelectrónicos.

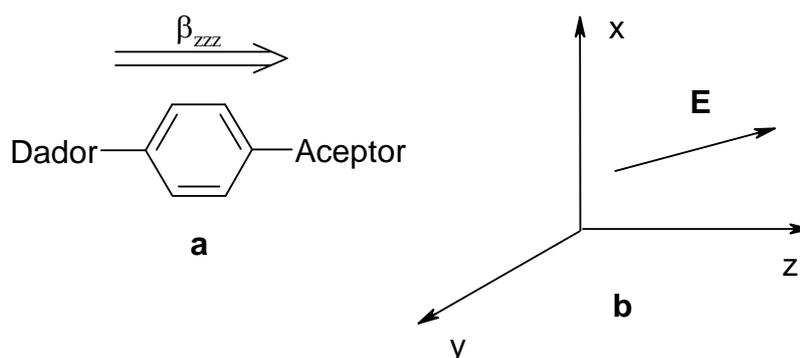
Hacia la mitad de los 80's, los materiales orgánicos surgieron como una gran alternativa al ofrecer mejores propiedades físicas y ópticas no lineales, como tiempos de respuesta ultra rápidos, constantes dieléctricas bajas, mejor procesabilidad, remarcable resistencia al daño óptico y alta hiperpolarizabilidad además de ser más baratos y fáciles de fabricar, cuando se comparan con los materiales inorgánicos.<sup>25</sup>

<sup>25</sup>Ashwell, G. J. and Bloor, D. Eds. *Optical Materials for Non-linear Optics III*, R. S. C., London, **1993**.

Además, los materiales orgánicos presentan la ventaja de que sus propiedades ONL pueden modularse por manipulación de la estructura química, y son más adecuados para la miniaturización de dispositivos a nivel molecular.

Para obtener altas respuestas ONL de segundo orden se precisa de estructuras muy polarizables asimétricamente, es decir, se requieren moléculas con valores de ( $\beta$ ) elevadas. Las moléculas dipolares, también denominadas “*push-pull*”, se caracterizan porque la polarización de la nube  $\pi$ -electrónica tiene una dirección preferente, coincidente con el eje molecular principal (figura 2.1.3).

En estos cromóforos dador-aceptor, un grupo dador electrónico (D) y un grupo aceptor (A) están unidos covalentemente a través de un espaciador  $\pi$ -conjugado. Esta configuración da lugar a una intensa transición óptica que implica una redistribución de la densidad electrónica en el estado excitado, dando lugar a una transferencia de carga intramolecular (TCI) que juega un papel fundamental en los efectos ONL de segundo orden.



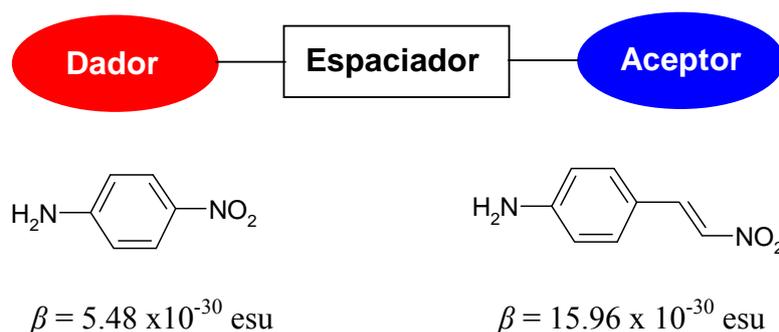
**Figura 2.1.3** a) Sistema “*push-pull*”, b) sistema de coordenadas de referencia.  $\beta_{zzz}$  representan la componente con valor más elevado del tensor  $\beta_{ijk}$ .

En el modelo de Oudar and Chemla<sup>26</sup> se sugiere que las moléculas que exhiben propiedades ONL deben poseer: a) Estados electrónicos excitados cercanos en energía al estado fundamental, b) grandes fuerzas de oscilación para la transición del estado fundamental al estado excitado, y c) una gran diferencia entre los momentos dipolares del estado fundamental y el estado excitado.<sup>27</sup>

<sup>26</sup> a) Oudar, J. L.; *J. Chem. Phys.* **1977**, *67*, 446. b) Oudar, J. L.; Chemala, D. S.; *J. Chem. Phys.* **1997**, *66*, 2664.

<sup>27</sup> Lalama, S. J.; Garito, A. F.; *Phys. Rev. A*, **1979**, *20*, 1179.

Dichos requisitos se satisfacen mejor en sistemas dador-aceptor altamente polarizados, que muestran transferencia de carga entre los grupos dadores y aceptores. Un ejemplo típico de molécula “push-pull” y uno de los mejores estudiados por su gran polarizabilidad es la *p*-nitro anilina.<sup>28</sup> Posteriormente los estudios se centraron en el estilbena y derivados al presentar mayor hiperpolarizabilidad, empezándose a relacionar la estructura con las propiedades ONL, al utilizar grupos dadores-aceptores más potentes o mayor longitud en la conjugación.<sup>29</sup>



**Figura 2.1.4**

En la década de los 90, Marder y colaboradores<sup>30</sup> propusieron un modelo para explicar la relación existente entre el grado de separación de carga en el estado fundamental y el coeficiente  $\beta$ . En esta correlación, se considera la configuración electrónica del estado fundamental de los sistemas D- $\pi$ -A como una combinación lineal de dos formas límites de resonancia. La energía de estas estructuras resonantes depende fundamentalmente de la capacidad dadora y aceptora de electrones del par D/A, así como de la energía de resonancia ligada a la aromaticidad del sistema  $\pi$ -electrónico. Por lo tanto, a nivel intramolecular el grado de polarización del estado fundamental será un factor determinante de  $\beta$ , cuyo valor se podrá modular en función de la estructura química (fuerza de los grupos dador/aceptor, estructura del sistema  $\pi$ -conjugado, etc).

<sup>28</sup> a) Datta, A.; Pati, S. K. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 320. b) Borulevych, O. Y.; Clark, R. D.; Romero, A.; Tan, L.; Antipin, M. Y.; Nesterov, V. N.; Cardelino, B. H.; Moore, C. E.; Sanghadasa, M.; Timofeeva, T. V. *J. Mol. Struct.* **2002**, *604*, 73. c) Senthil, S.; Pari, S.; Sagayaraj, P.; Madhavan, J. *Physica B* **2009**, *404*, 1655.

<sup>29</sup> a) Gorman, C. B.; Marder, S. R. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 11297. b) Marder, S. R.; Gorman, C. B.; Meyers, F.; Perry, J. W.; Bourhill, G.; Bredas, J.-L.; Pierce, B. M. *Science*, **1994**, *265*, 632. c) Meyers, F.; Murders, S. R.; Pierce, B. M.; Bredas, J. -L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10703. d) Barzoukas, M.; Fort, A.; Blanchard-Desde, M. *New. J. Chem.* **1997**, *21*, 309.

<sup>30</sup> Albota, M.; Beljonne, D.; Brédas, J.-L.; Ehrlich, J. E.; Fu, J.-Y.; Heikal, A. A.; Hess, S. E.; Kogej, T.; Levin, M. D.; Merder, S. R. *Science*, **1998**, *281*, 1653.

---

Los primeros espaciadores  $\pi$ -conjugados empleados en el diseño de cromóforos fueron bencenos sustituidos, estilbenos o bifenilos. No obstante, las estructuras bencénicas no favorecen las formas resonantes con separación de cargas, debido a su gran aromaticidad, y para reducir la aromaticidad del espaciador en el estado fundamental, se estudiaron sistemas heterocíclicos, que han dado lugar a materiales más estables y con mayor respuesta no lineal,<sup>31</sup> al presentar mayor estabilidad térmica y mejor transparencia óptica no lineal.<sup>32</sup>

## 2.2. Sistemas “push-pull”

De forma general, un compuesto tipo “push-pull”, está constituido por un fragmento dador (D) y otro aceptor (A) de electrones, unidos a través de un espaciador  $\pi$ -conjugado a través del cual se produce una transferencia de carga intramolecular.

El espaciador puede ser un benceno, un estilbeno, un fenil acetileno, el grupo azo, heterociclos de cinco miembros (furano, tiofeno, pirrol), etc.

A continuación se muestran algunos ejemplos de la variación de los espaciadores en la estructura, así como la combinación de estos espaciadores con diferentes grupos dadores y aceptores. Las estructuras se muestran con colores para facilitar la identificación de sus partes, siendo el dador (rojo), el aceptor (azul) y el espaciador más relevante (verde).

### 2.2.1. Sistemas monodimensionales (1D)

Se obtienen al unir cromóforos dadores-aceptores con espaciadores  $\pi$ -conjugados de forma asimétrica, por modificación de las unidades que contribuyen a la mejora de las propiedades ONL.

Una de las principales estrategias de modificación, se basa en la variación del espaciador, así como en el aumento de la conjugación para incrementar el valor de  $\beta$ <sup>33</sup> (figura 2.2.1.1).

---

<sup>31</sup> Bradamante, S.; Facchetti, A.; Pagani, G. A. *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 514.

<sup>32</sup> Bradamante, S.; Facchetti, A.; Pagani, G. A. *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 514.

<sup>33</sup> Hua, J.; Luo, J.; Qin, J.; Shen, Y.; Zhang, Y.; Lu, Z. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 863.

---

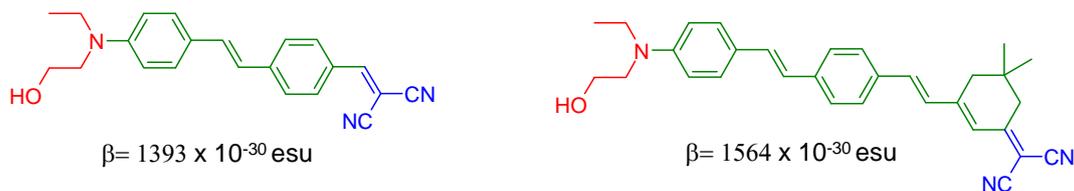


Figura 2.2.1.1

Otras modificaciones se basan en la variación estructural de las unidades aceptoras, como nitroestilbeno, dinitroestilbeno y dicianometilendihidrofurano, siendo esta última la que produce mejores valores de  $\beta$ <sup>34</sup> (figura 2.2.1.2).

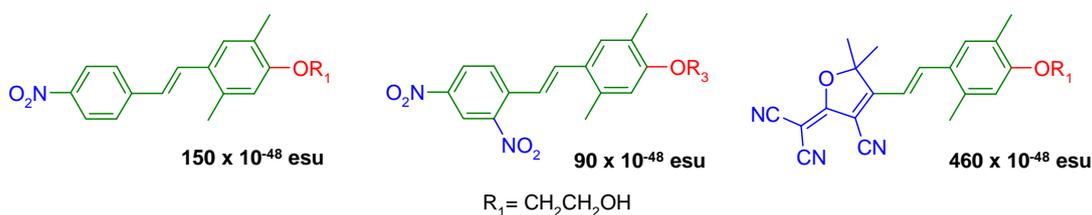


Figura 2.2.1.2

En otros casos los cromóforos presentan combinación de espaciadores, como estilbeno y anillo de tiofeno, uno de los heterociclos más utilizados, ya que genera materiales más estables, con mayor respuesta no lineal, mejorando la transparencia óptica no lineal y la estabilidad térmica<sup>35</sup> (figura 2.2.1.3).

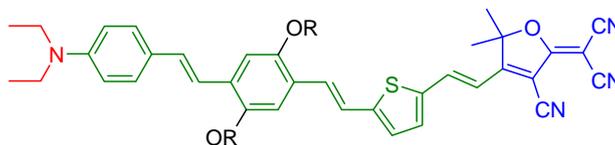
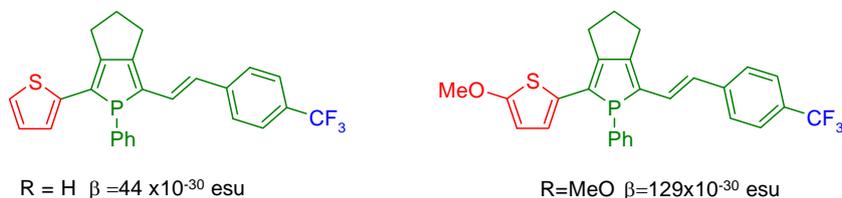


Figura 2.2.1.3

<sup>34</sup> Font-Sanchis, E.; Céspedes-Guirao, F. J.; Sastres-Santos, A.; Villacampa, B.; Orduña, J.; Alicante, R.; Fernández-Lázaro, F. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4513.

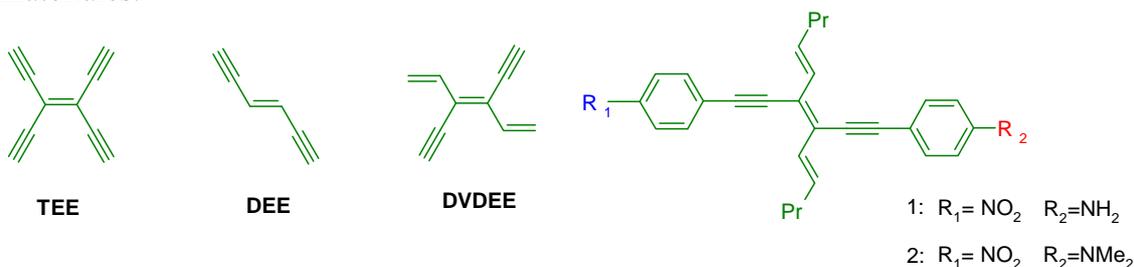
<sup>35</sup> a) Belletete, M.; Beaupr'e, S.; Bouchard, J.; Blondin, P.; Leclers, M.; Durocles, G.; *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 9125. b) Lukes, V.; Breza, M.; Vegh, D.; P. Hrdlovic, P.; Krajcovic, J.; Laurinc, V. *Syn. Met.* **2001**, *124*, 279. c) Lukes, V.; Breza, M.; Laurinc, V. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2002**, *582*, 151. d) Shi, Y., Zhang, C., Zhang, H., Bechtel, J. H., Dalton, L. R., Robinson, B. H., & Steier, W. H. *Science*, **2000**, *288*, 119. e) Kim, D. W.; Choi, J. J.; Lim, J. S.; Lee, Ch. *Mol. Cryst. Liq.* **2007**, *463*, 43.

En otras estructuras, se utiliza el estilbena en combinación con un fosfol como unidad espaciadora, y se observa la fuerte dependencia en las propiedades ópticas con el carácter electrodonador del grupo metoxilo<sup>36</sup> (figura 2.2.1.4).



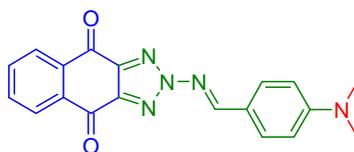
**Figura 2.2.1.4**

Otros espaciadores utilizados son combinación de dobles y triples enlaces, que pueden ser de tipo tetraetilenos (TEE), dietilenos (DEE), y divinildietilenos (DVDEE) (figura 2.2.1.5) con diferentes grupos dadores y aceptores. La planaridad y la conjugación, hacen a estos compuestos candidatos idóneos en la preparación de nuevos materiales.<sup>37</sup>



**Figura 2.2.1.5**

También se han descrito ejemplos de cromóforos con puentes de conjugación  $\pi$  C=N. Estos compuestos exhiben bandas de transferencia de carga en la región visible y grandes momentos dipolares<sup>38</sup> (figura 2.2.1.6).



**Figura 2.2.1.6**

<sup>36</sup> Matano, Y.; Miyajima, T.; Imahori, H.; Kimura, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6200.

<sup>37</sup> Pahadi, N.; Camacho, D. H.; Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1152.

<sup>38</sup> Mendez-Rojas, M. A.; Bodige, S. G.; Ejsmont, K.; Watson, W. H. *J. Chem. Crystallogr.* **2002**, *31*, 217.

Dentro de los materiales que utilizan el grupo azo como espaciador, se encuentran cromóforos como el fluoronitroaril azo diaminobenceno sobre el que se ha estudiado la influencia de la posición del flúor en sus propiedades ONL, observándose que con flúor en la posición 4, se obtienen los mejores valores de  $\beta$ , un aumento en la estabilidad térmica y una adecuada transparencia<sup>39</sup> (figura 2.2.1.7).

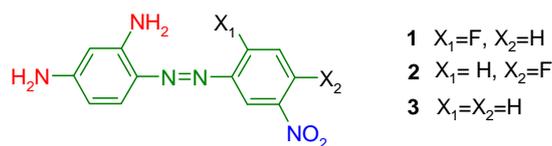


Figura 2.2.1.7

Otros cromóforos presentan espaciadores más complejos, al combinar el grupo fenilazo, con estilbeno, o con 1,3,4-tiadiazol generando elevados valores de  $\beta$  y una mayor estabilidad térmica<sup>40</sup> (figura 2.2.1.8).

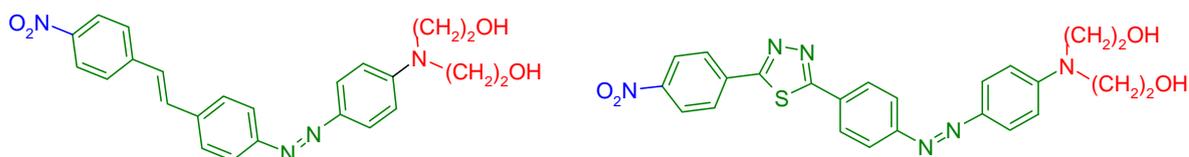


Figura 2.2.1.8

En los 90, diversos autores señalaron que la fuerza de los grupos dadores y aceptores debe optimizarse específicamente para el sistema  $\pi$  conjugado, y que la pérdida de aromaticidad entre la forma neutra y la de separación de cargas, es la responsable de la reducción de los valores de  $\beta$ .<sup>41</sup> Siguiendo esta premisa, se sintetizaron cromóforos con menor carácter aromático en el estado fundamental, reemplazándose el benceno en los derivados de estilbeno, por anillos heteroaromáticos.<sup>42</sup>

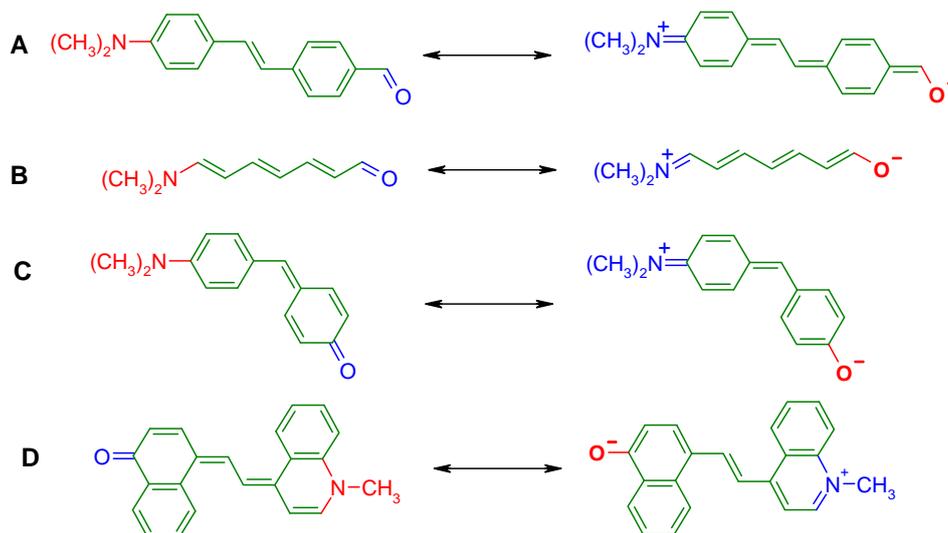
<sup>39</sup> Ren, L.; Li, G. Y.; Hu, X.; Xia, X. L.; Shen, J. R.; Jia, D. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1511.

<sup>40</sup> Cariati, F.; Caruso, U.; Centore, R.; De Maria, A.; Fusco, M.; Panunzi, B.; Roviello, A.; Tuzi, A. *Optical Materials* **2004**, *27*, 91.

<sup>41</sup> a) Cheng, L. T.; Tam, W.; Marder, S. R.; Steigman, A. E.; Rikken, G.; Spangler, C. W. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 10643. b) Marder, S. R.; Cheng, L. T.; Tiemann, B. G.; Friedli, A. C.; Blanchard-Desce, M.; Perry, J. W.; Skindhoj, J. *Science* **1994**, *263*, 511. c) Dalton, L. R.; Harper, A. W.; Ghosn, R.; Steier, W. H.; Ziari, M.; Fetterman, H.; Shi, Y.; Mustacich, R. V.; Jenand, A. K.-Y.; Shea, K. J. *Chem. Mater.* **1995**, *7*, 1060. d) Wong, M. S.; Bosshard, Ch.; Pan, F.; Gunter, P. *Adv. Mater.* **1996**, *8*, 677. e) Blanchard-Desce, M.; Alain, V.; Bedworth, P. V.; Marder, S. R.; Fort, A.; Runser, C.; Barzoukas, M.; Lebus, S.; Wortmann, R. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1091.

<sup>42</sup> a) Dirk, C.W.; Katz, H. E.; Schilling, M. L.; King, L. A. *Chem. Mater.* **1990**, *2*, 700. b) Rao, V. P.; Jen, A. K.-Y.; Wong, K. Y.; Drost, K. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1747. c) Jen, A. K.-Y.; Rao, V. P.;

Además Marder y *col.*, estudiaron en modelos sencillos, la influencia del factor coulombico, que puede ser positivo, negativo o cero dependiendo de si las cargas están separadas, cercanas o simplemente desplazada y de la energía de resonancia, dependiendo de la aromaticidad del sistema  $\pi$ -electrónico, en las dos formas limites.<sup>43</sup>



**Figura 2.2.1.9**

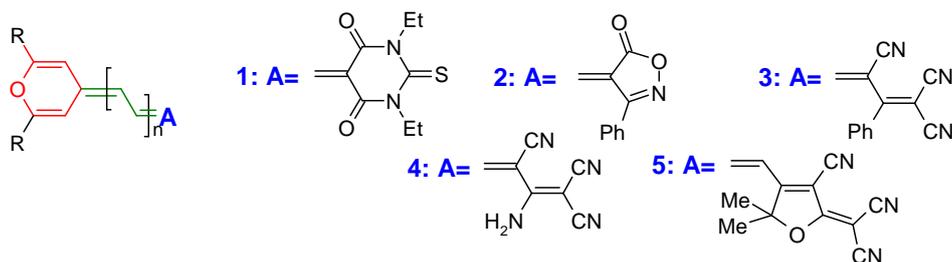
Según la figura 2.2.1.9 en las formas resonantes de las moléculas, se puede observar que en el caso (A) el estado fundamental es aromático, pero la energía de resonancia se pierde en el estado de transferencia de carga. En el caso (B) de un polieno, la diferencia de energía no afecta tanto en su forma neutra como en la polarizada, ya que el espaciador no impide la transferencia de carga. Para (C), el estado fundamental es una combinación aromático-quinoide, y la energía de resonancia no cambia en el estado de transferencia de carga. En (D) el estado fundamental es quinoide, y la energía de resonancia se gana en el estado de transferencia de carga.

Wong, K. Y.; Drost, K. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 90. d) Rao, V. P.; Jen, W. K. Y.; Drost, K. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1118. e) Kanis, D. R.; Ratner, M. A.; Marks, T. J. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 195. f) Chou, S.-S. P.; Sun, D.-J.; Lin, H.-C.; Yang, P.-K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7279. g) Shu, C.-F.; Tsai, W.-J.; Chen, J.-Y.; Jen, A. K.-Y.; Zhang, Y.; Chen, T.-A. *Chem. Commun.* **1996**, 2279. h) Varanasi, P. R.; Jen, A. K.-Y.; Chandrasekhar, J.; Namboothiri, I. N. N.; Rathna, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12443. i) Albert, I. D. L.; Marks, T. J.; Ratner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6575. j) Breitung, E. M.; Shu, C.-F.; McMahan, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1154. k) Ra, C. S.; Kim, S. C.; Park, G. *J. Mol. Struct.-Theochem.* **2004**, 677, 173.

<sup>43</sup> Marder, S. R.; Beratan, D. N.; Cheng, L.-T. *Science* **1991**, 252,103.

Por tanto, se sugiere que el uso de un sistema aromático, en el estado fundamental, es el factor que limita la magnitud de  $\beta$ . Sin embargo las moléculas que mantienen el mismo carácter aromático y quinoide en el estado fundamental, no pierden aromaticidad con la transferencia de carga.

Según estas observaciones se ha utilizado el uso de fragmentos que ganen aromaticidad al transferir carga (figura 2.2.1.9, **D**). Ejemplo de esta estrategia aplicada en aceptores,<sup>44</sup> espaciador,<sup>45</sup> y dadores, usando el *4H*-pirano-4-ylideno ha permitido obtener nuevos cromóforos<sup>46,47</sup> (figura 2.2.1.10).



**Figura 2.2.1.10**

En otros ejemplos se utiliza el indol como cromóforo, ya que mejora las propiedades térmicas y de ONL.<sup>48,49</sup>

<sup>44</sup> a) Marder, S. R.; Beratan, D. N.; Cheng, L.-T. *Science* **1991**, *252*, 103. b) Marder, S. R.; Cheng, L.-T.; Tiemann, B. G.; Friedli, A. C.; Blanchard-Desce, M.; Perry, J. W.; Skindhøj, J. *Science*, **1994**, *263*, 511. c) Marder, S. R.; Kippelen, B.; Jen, A. K.-Y.; Peyghambarian, N. *Nature* **1997**, *388*, 845. d) Aqad, E.; Leriche, P.; Mabon, G.; Gorgues, A.; Khodorkovsky, V. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2329.

<sup>45</sup> Andreu, R.; Blesa, M. J.; Carrasquer, L.; Garín, J.; Orduna, J.; Villacampa, B.; Alcalá, R.; Casado, J.; Ruiz-Delgado, M. C.; López-Navarrete, J. T.; Allain, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8835.

<sup>46</sup> a) Albert, I. D. L.; Marks, T. J.; Ratner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3155. b) Albert, I. D. L.; Marks, T. J.; Ratner, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11174.

<sup>47</sup> Andreu, R.; Carrasquer, L.; Franco, S.; Garín, J.; Orduña, J.; Martínez de Baroja, N.; Alicante, R.; Villacampa, B.; Allain, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6647.

<sup>48</sup> Li, Q.; Li, Z.; Zeng, F.; Gong, W.; Li, Z.; Zhu, Z.; Zeng, Q.; Yu, S.; Ye, Ch.; Qin, J. *J. Phys. Chem. B.* **2007**, *111*, 508.

<sup>49</sup> a) Ulman, A.; Willand, C. S.; Kohler, W.; Robello, D. R.; Williams, D. J.; Handley, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7083. b) Kohler, W.; Robello, D. R.; Willand, C. S.; Williams, D. J. *Macromolecules* **1991**, *24*, 4589. c) Xu, C.; Wu, B.; Dalton, L. R.; Shi, Y.; Ranon, P. M.; Steier, W. H. *Macromolecules* **1992**, *25*, 6714. d) Xu, C.; Wu, B.; Todorova, O.; Dalton, L. R.; Shi, Y.; Ranon, P. M.; Steier, W. H. *Macromolecules* **1993**, *26*, 5303. e) Sohn, J. Park, S. Y.; Moon, H.; Mun, J.; Yoon, C. S. *React. Funct. Polym.* **2000**, *45*, 109.

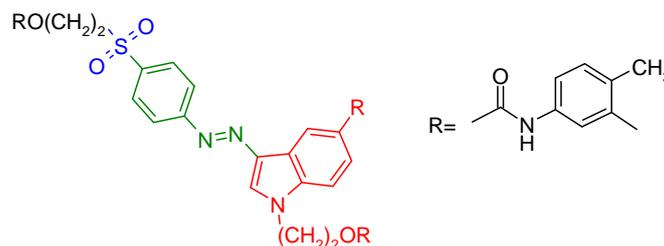


Figura 2.2.1.11

Otra posibilidad de los sistemas heterociclos  $\pi$ -excedentes, es su capacidad de actuar como unidad dadora, según se indica en la figura 2.2.1.12.<sup>50</sup>

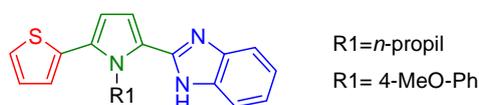
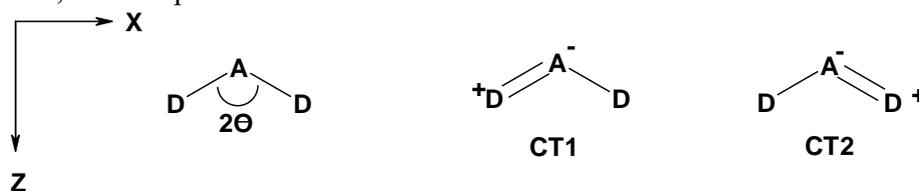


Figura 2.2.1.12

### 2.2.2. Sistemas multidimensionales (2D)

Los cromóforos 2D presentan un sistema  $\pi$ -deslocalizado en dos dimensiones al presentar 2 ejes de transferencia de carga formando un ángulo definido por  $2\theta$  (figura 2.2.3.1). Estos sistemas suelen formar estructuras cristalinas no centrosimétricas que exhiben respuesta ONL,<sup>51</sup> dando lugar a estructuras de tipo D- $\pi$ -A- $\pi$ -D o A- $\pi$ -D- $\pi$ -A, por acoplamiento de unidades D o A.

Estos compuestos suelen tener algún tipo de orden estructural que recuerda a letras del alfabeto y se asignan X, Y, U y  $\Lambda$  (o V). Dentro de estos sistemas en dos dimensiones, los de tipo “Y” han sido los más estudiados.

Figura 2.2.2.1. Formas resonantes de los compuestos tipo “ $\Lambda$ ”

<sup>50</sup> Batista, R. M.; Costa, S. P.; Belsley, M.; Raposo, M. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9842.

<sup>51</sup> Yang, M.; Champagne, B. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 3942.

Ejemplos de cromóforos de tipo “Y” D- $\pi$ -A- $\pi$ -D, con propiedades de segundo orden, que utilizan tiazol, benzotiazol o metilbenzotiazol, como unidades dadoras, se indican en la figura 2.2.2.2.<sup>52</sup>

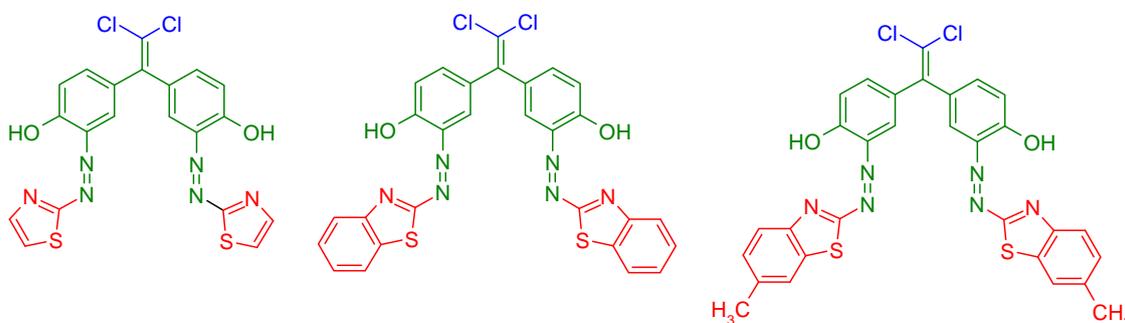


Figura 2.2.2.2

Otros cromóforos tipo “Y”, descritos recientemente<sup>53</sup> utilizan el dicianometilenpirano como aceptor<sup>54</sup> y como grupo dador aminas, a través de espaciadores estilbena, tiofeno o indol, con altos valores de hiperpolarizabilidad.



Figura 2.2.2.3

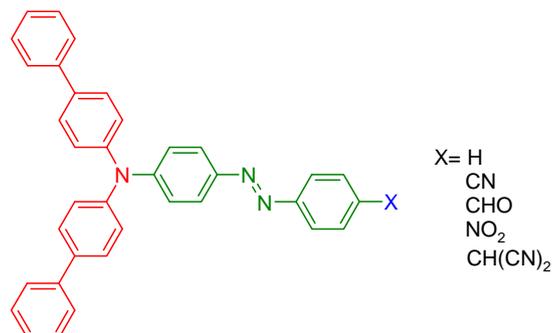
Otros ejemplos tipo “Y” utilizan un grupo triarilamino, como dador, y diferentes grupos aceptores (X), con buenas propiedades ONL<sup>55</sup> (figura 2.2.2.4).

<sup>52</sup> Zadrozna, I.; Kaczorowska, E. *Dyes and Pigments* **2006**, *71*, 207.

<sup>53</sup> Andreu, R.; Carrasquer, L.; Garín, J.; Modrego, M. J.; Orduña, J.; Alicante, R.; Villacampa, B.; Allain, M. *Tetrahedron letters*, **2009**, *50*, 2920.

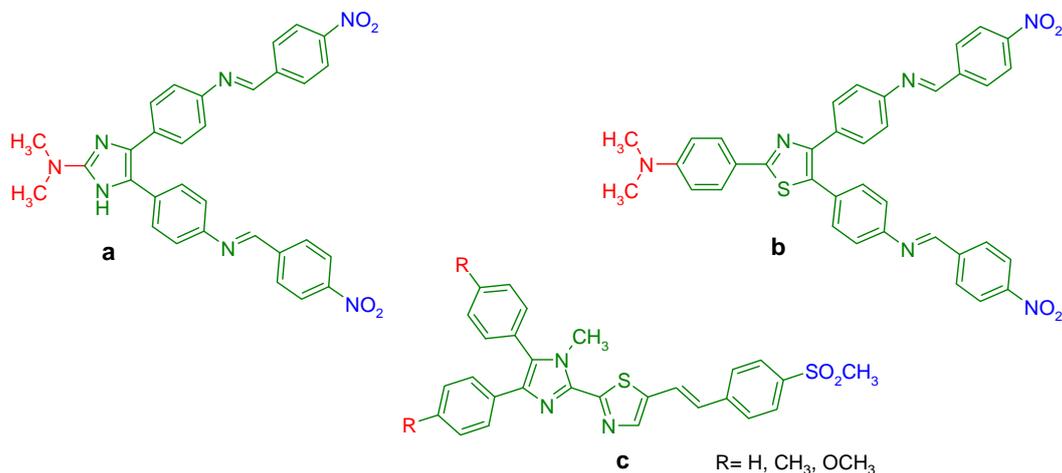
<sup>54</sup> Moylan, C. R.; Ermer, S.; Lovejoy, S. M.; McComb, I.-H.; Leung, D.; Wortmann, R.; Krdmer, P.; Twieg, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12950.

<sup>55</sup> Ishow, E.; Bellaïche, C.; Bouteiller, L.; Nakatani, K.; Delaire, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15744.



**Figura 2.2.2.4**

También se han descrito cromóforos de tipo “Y” que presentan una combinación de imidazol (**a**) y tiazol (**b**)<sup>56</sup> o una combinación de los mismos (**c**),<sup>57</sup> generando compuestos con buena estabilidad térmica y elevados valores de  $\beta$ .



**Figura 2.2.2.5**

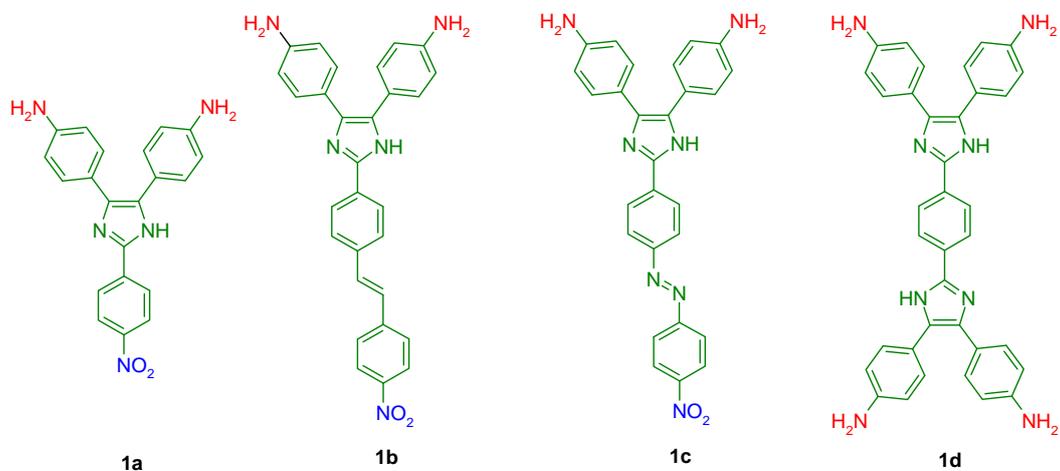
Cromóforos de tipo “Y” basados en imidazol<sup>58,59</sup> se han utilizado para su posterior incorporación en polímeros, ya que exhiben excelente estabilidad térmica. Diferentes ejemplos se indican en la figura 2.2.3.6 con espaciador estilbeno (**1b**), grupo azo (**1c**), y finalmente otro ejemplo de imidazol (**1d**), de tipo “X”.

<sup>56</sup> Ren, J.; Wang, S.-M.; Wu, L.-F.; Xu, Z.-X.; Dong, B.-H. *Dyes and Pigments*, **2008**, *76*, 310.

<sup>57</sup> Boni, L.; Silva, D. L.; Neves, U. M.; Feng, K.; Meador, M.; Bu, X. R.; Misoguti, L.; Mendonca, C. R. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *402*, 474.

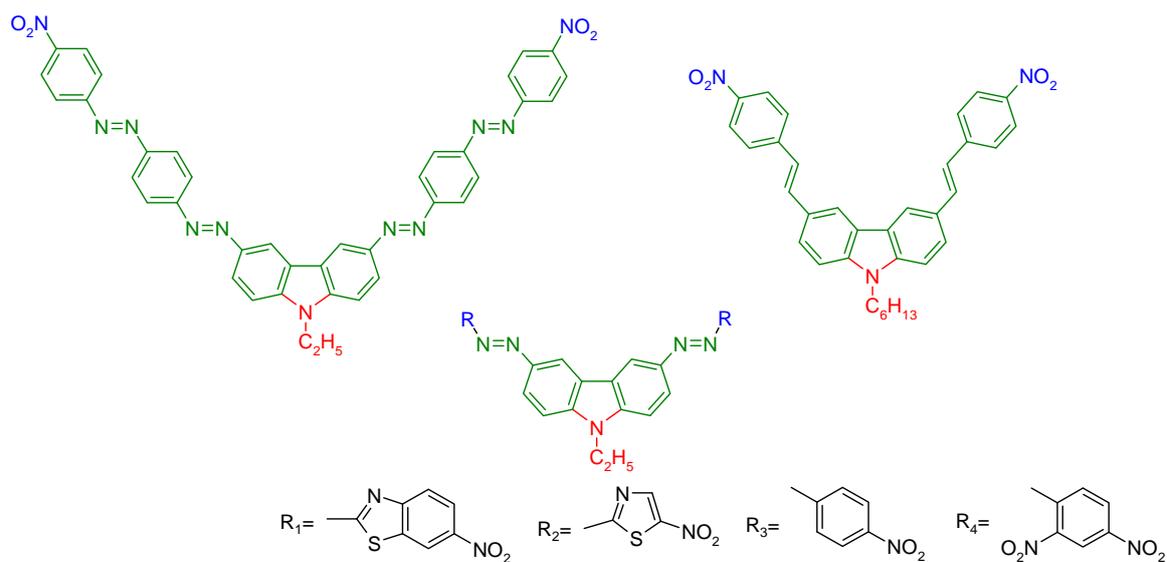
<sup>58</sup> Li, H. Y.; Bu, R.; Ahemed, M.; Mintz, E. A.; *Polym. Prepr.* **1996**, *37*, 599.

<sup>59</sup> Wu, W.; Zhang, Z.; Zhang, X. *J. Nonlinear Opt. Phys. Mat.* **2005**, *14*, 61.



**Figura 2.2.2.6**

Derivados de carbazol usando estilbenos, grupos azo, así como diversos heterociclos generan estructuras del tipo “Λ” o V, con interesantes propiedades fotoconductoras y de ONL.<sup>60,61</sup>

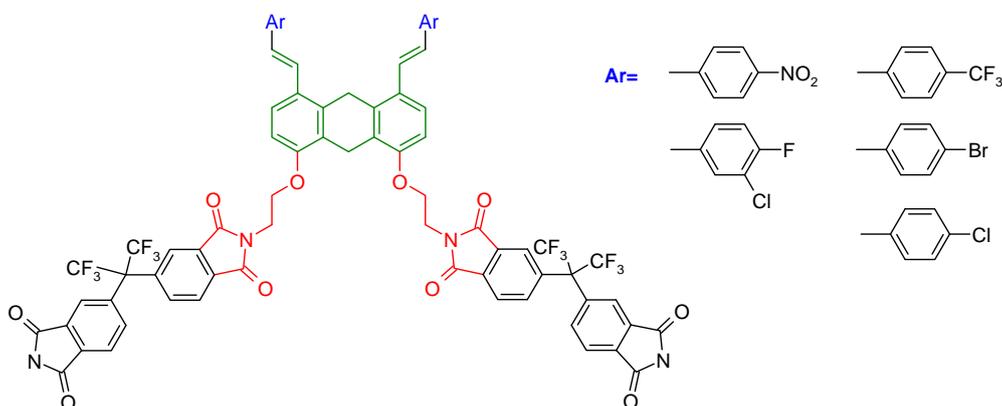


**Figura 2.2.2.7**

<sup>60</sup> Kuo, W. -J.; Hsiue, G.-H.; Jeng, R.-J. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 868.

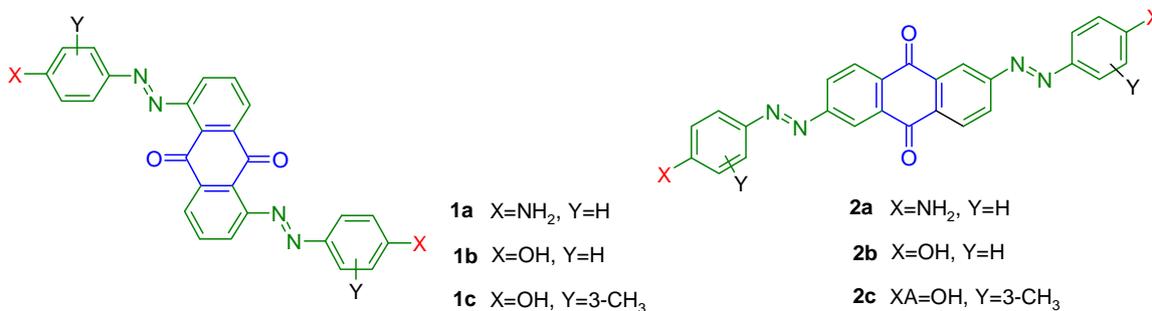
<sup>61</sup> Qian, Y.; Xiao, G.; Wang, G.; Sun, Y.; Cui, Y.; Yuan, C. *Dyes and Pigments* **2006**, *71*, 109.

Cromóforos tipo “H”, con dos unidades D- $\pi$ -A paralelas y no conjugadas, basadas en el 10-dihidroantraceno, se indican en la figura 2.2.3.8.<sup>62</sup> Estos productos presentan mejores propiedades ONL, que los mono D- $\pi$ -A, mejorando también las propiedades de transparencia óptica y estabilidad térmica.



**Figura 2.2.2.8**

Finalmente comentar que se han descrito sistemas tipo D- $\pi$ -A- $\pi$ -D, sin asignación específica donde el derivado de antraceno presenta una cadena  $\pi$ -conjugada, que contiene el aceptor en el anillo central, y el dador en el extremo, a través de espaciadores  $\pi$ , y que presentan propiedades ONL de tercer orden<sup>63</sup> (figura 2.2.2.9).



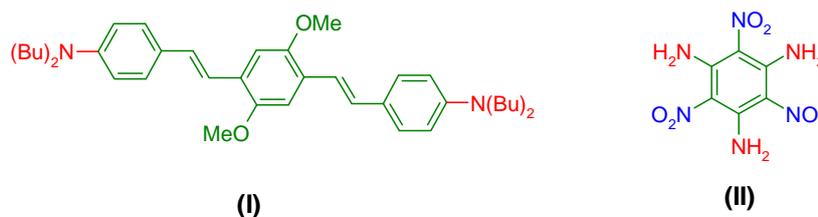
**Figura 2.2.2.9**

<sup>62</sup> Zhang, C.-Z.; Lu, C.; Zhu, J.; Wang, C.-Y.; Lu, G.-Y.; Wang, C.-S.; Wu, D.-L.; Liu, F.; Cui, Y. *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 4628.

<sup>63</sup> Cai, Z.; Gao, J.; Li, X. *Dyes and Pigments*, **2007**, *74*, 495.

### 2.2.3. Sistemas cuadrupolares y octopolares

Finalmente indicar que en la actualidad se han desarrollado otro tipo de configuraciones para moléculas orgánicas en ONL. Entre estos nuevos grupos de sistemas podemos citar los compuestos cuadrupolares y octopolares (ver figura 2.2.3.1).



**Figura 2.2.3.1** Ejemplo de un compuesto cuadrupolar (I) y de un compuesto octupolar (II).

Los sistemas cuadrupolares con sustitución simétrica tipo D- $\pi$ -D ó A- $\pi$ -A, presentan especial interés porque pueden ser materiales muy atractivos para absorción de dos fotones (TPA, “two photon absorption”).<sup>64</sup>

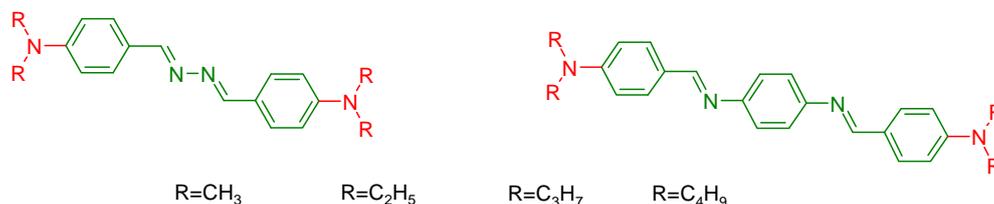
Entre las aplicaciones más interesantes de la TPA destaca la fluorescencia de TPA y la terapia fotodinámica, entre otras.<sup>57</sup> Las configuraciones químicas con elevadas respuesta TPA son estructuras químicas simétricas y conjugadas (figura 2.2.3.1, I).<sup>65</sup>

Un ejemplo de estructuras D- $\pi$ -D, usando enlaces C=N como espaciadores, y con buenas propiedades TPA, al aumentar la fuerza del dador y la longitud del espaciador,<sup>66</sup> se indica en la figura 2.2.3.2.

<sup>64</sup> a) Albota, M.; Beljonne, D.; Brédas, J. L.; Ehrlich, J. E.; Fu, J. Y.; Heikal, A. A.; Hess, S. E.; Kogej, T.; Levin, M. D.; Marder, S. R.; McCord-Maughon, D.; Perry, J. W.; Röckel, H.; Rumi, M.; Subramanian, G.; Web, W. W.; Wu, X. L.; Xu, C. *Science*, **1998**, *281*, 1653. b) Hennrich, G.; Asselberghs, I.; Clays, K.; Persoons, A. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5077. c) Kang, H.; Evmenko, G.; Dutta, P.; Clays, K.; Song, K.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6194.

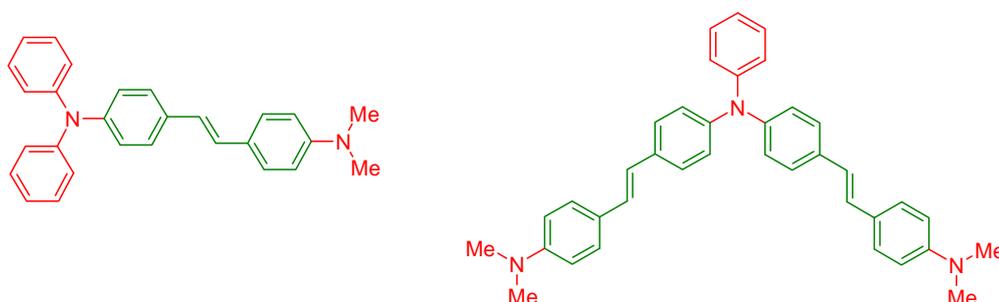
<sup>65</sup> Denk, W.; Strickler, J. H.; Webb, W. W. *Science*, **1990**, *248*, 73

<sup>66</sup> Tian, L.; Hu, Z.; Shi, P.; Zhou, H.; Wu, J.; Tian, Y.; Zhou, Y.; Tao, X.; Jiang, M. *J. Luminescence*, **2007**, *127*, 423.



**Figura 2.2.3.2**

También se han descrito algunos derivados de trifenilamina, de tipo D- $\pi$ -D, con propiedades cuadrupolares,<sup>67</sup> donde la unidad dadora, confiere propiedades de estabilidad térmica a los compuestos.



**Figura 2.2.3.3**

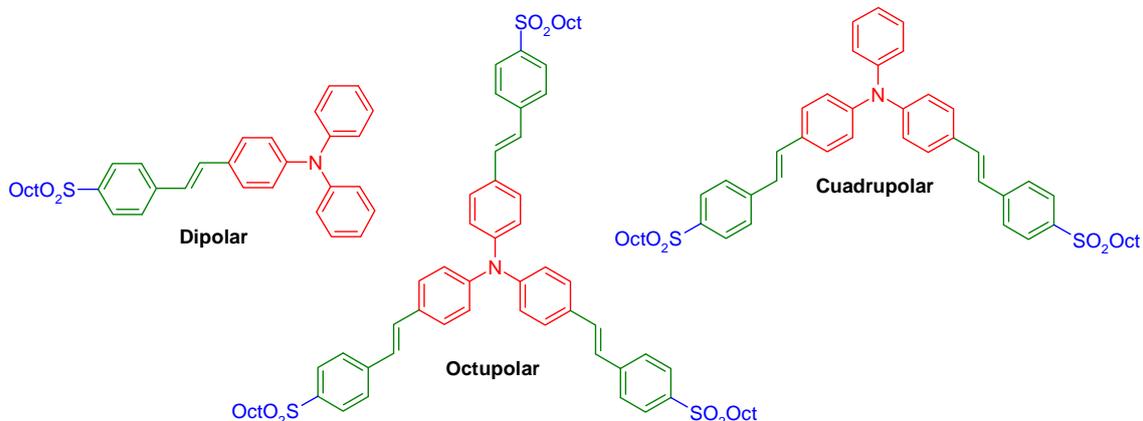
Un ejemplo interesante también basado en el uso de trifenilamina como unidad dadora se indica en la figura 2.2.3.4, sintetizándose tanto cromóforos dipolares, como del tipo “V” y octopolares, con las consiguientes propiedades asociadas a este tipo de compuestos (microscopía,<sup>68</sup> terapia fotodinámica,<sup>69</sup> almacenamiento de datos ópticos en 3D<sup>70</sup>).

<sup>67</sup> Zhang, X.; Yu, X.; Sun, Y.; He, W.; Wu, Y.; Feng, Y.; Tao, X.; Jiang, M. *Optical Materials*, **2006**, *28*, 1366.

<sup>68</sup> a) Denk, W.; Strickler, J. H.; Webb, W. W. *Science* **1990**, *248*, 73. b) Xu, C.; Zipfel, W.; Shear, J. B.; Williams, R. M.; Webb, W. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1996**, *93*, 10763. c) Larson, D. R.; Zipfel, W. R.; Williams, R. M.; Clark, S. W.; Bruchez, M. P.; Wise, F. W.; Webb, W. W. *Science* **2003**, *300*, 1434.

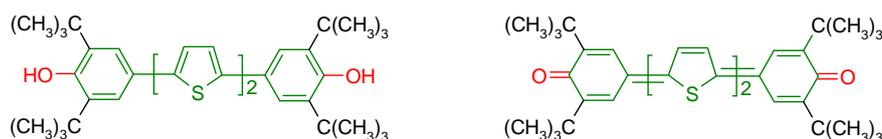
<sup>69</sup> Bhawalkar, J. D.; Kumar, N. D.; Zhao, C. F.; Prasad, P. N. *J. Clin. Laser Med. Surg.* **1997**, *15*, 201.

<sup>70</sup> a) Parthenopoulos, D. A.; Rentzepis, P. M. *Science* **1989**, *245*, 843. b) Strickler, J. H.; Webb, W. W. *Opt. Lett.* **1991**, *16*, 1780. c) Dvornikov, A. S.; Rentzepis, P. M. *Opt. Commun.* **1995**, *119*, 341. d) Belfield, K. D.; Schafer, K. J. *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 3656. e) Katan, C.; Terenziani, F.; Mongin, O.; Werts, M. H. V.; Porres, L.; Pons, T.; Mertz, J.; Tretiak, S.; Blanchard-Desce, M. *J. Phys. Chem. A*, **2005**, *109*, 3024.



**Figura 2.2.3.4**

Uno de los pocos ejemplos de estructura quinoide,<sup>71</sup> tipo cuadripolar D- $\pi$ -D, y con mejores propiedades que la forma aromática e integrando como espaciador al tiofeno, se indica en la figura 2.2.3.5.

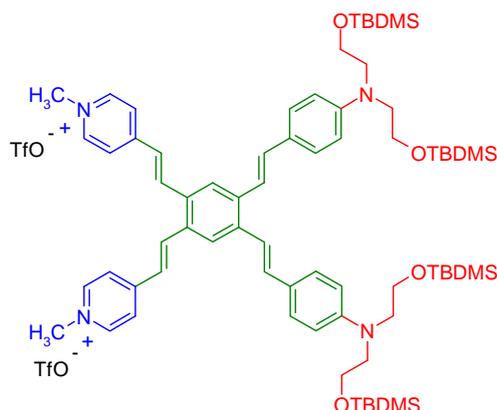


**Figura 2.2.3.5**

Cromóforos octopolares más complejos descritos por Facchetti y *col.* presentan múltiples unidades dadoras y receptoras, estructuralmente del tipo “X”, con un núcleo aromático central, desde el cual se extienden de manera ortogonal la conjugación entre las unidades dadoras y receptoras.<sup>72</sup>

<sup>71</sup> Lanata, M.; Bertarelli, C.; Gallazzi, M. C.; Bianco, A.; Zoppo, M.; Zerbi, G. *Synthetic Metals*, **2003**, *138*, 357.

<sup>72</sup> Kang, H.; Zhu, P.; Yang, Y.; Facchetti, A.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15974.



**Figura 2.2.3.6**

En los compuestos de simetría octopolar (figura 2.2.3.1, **II**), Zyss y colaboradores observaron que aunque las moléculas no presentaban momento dipolar permanente, mostraban elevados valores de  $\beta$  como consecuencia de la componente octopolar. Además, los compuestos octopolares favorecen la formación de arquitecturas no centrosimétricas, lo que garantiza una respuesta macroscópica de  $\beta$ , por lo que se presentan como prometedores candidatos en el campo de las telecomunicaciones ópticas, debido a su facilidad a formar películas con baja anisotropía.<sup>73</sup>

Una forma común de diseñar moléculas octopolares de segundo orden con actividad ONL, es sustituir sistemas  $\pi$ -conjugados de forma no centrosimétrica, que exhiban transferencia de carga eficiente, de la periferia al centro de la molécula.<sup>74</sup>

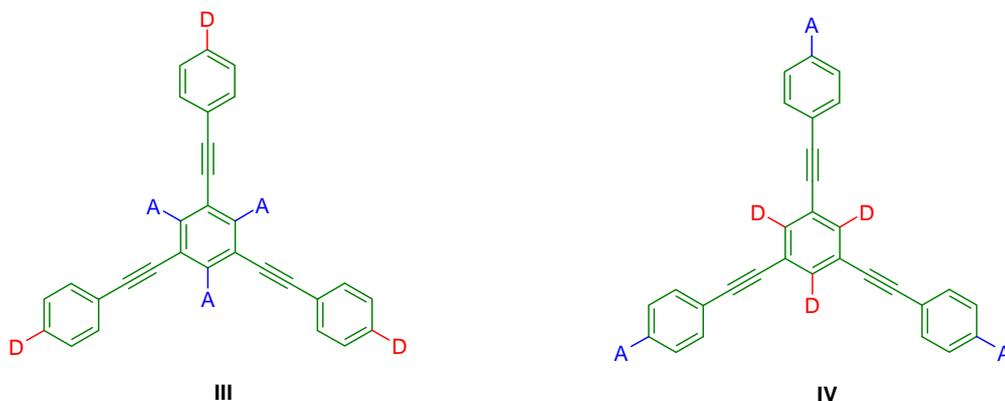
En la bibliografía se han descrito trietnilbencenos con dadores en la periferia y aceptores en el centro (tipo **III**, figura 2.2.3.7).<sup>75</sup> Sin embargo no hay muchos ejemplos

<sup>73</sup> Ledoux, I.; Zyss, J. *C. R. Physique*, **2002**, 3, 407.

<sup>74</sup> a) del Rey, B.; Keller, U.; Torres, T.; Rojo, G.; Argulló-Lopez, F.; Nonell, S.; Marti, C.; Brasselet, S.; Ledoux, I.; Zyss, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12808. b) Cho, B. R.; Park, S. B.; Lee, S. J.; Son, K. H.; Lee, S. H.; Lee, M.-J.; Yoo, J.; Lee, Y. K.; Lee, G. J.; Kang, T. I.; Cho, M.; Jeon, S.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6421. c) Wortmann, R.; Glania, C.; Kramer, P.; Martschiner, R.; Wolff, J. J.; Kraft, S.; Treptow, B.; Barbu, E.; Langle, D.; Gorlitz, G. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1765. d) Lambert, C.; Nöll, G.; Schämzlín, E.; Meerholz, K.; Bräuchle, C. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 2129.

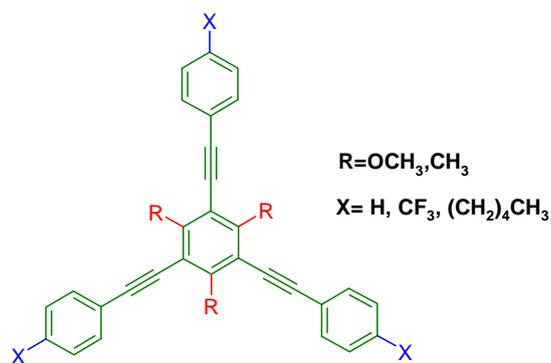
<sup>75</sup> a) Wolff, J. J.; Siegler, F.; Martschiner, R.; Wortmann, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 1436. b) Traber, B.; Wolff, J. J.; Rominger, F.; Oeser, T.; Gleiter, R.; Goebel, M.; Wortmann, R. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 1227. c) Cho, B. R.; Lee, S. J.; Son, K. S.; Kim, Y. H.; Doo, J.-Y.; Lee, G. J.; Kang, T. I.; Lee, Y. K.; Cho, M.; Jeon, S.-J. *Chem. Mater.* **2001**, 13, 1438. d) Kobayashi, K.; Kobayashi, N. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 2487.

que posean núcleos de benceno con dadores y grupos aceptores en la periferia (tipo **IV**, figura 2.2.3.7).



**Figura 2.2.3.7**

Hennrich, sintetizo varios 1,3,5-tris(etinilfenil)bencenos, variando los sustituyentes en el núcleo de benceno central y en los acetilenos periféricos. Siendo los sustituyentes del núcleo grupos dadores y en la periferia grupos atractores, los que presentan mejores propiedades ópticas.<sup>76</sup>

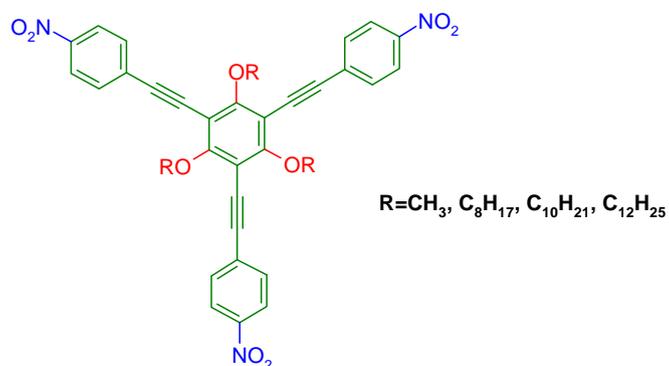


**Figura 2.2.3.8**

Estas propiedades ópticas no lineales pueden modularse con una apropiada funcionalización de la periferia y/o el núcleo.

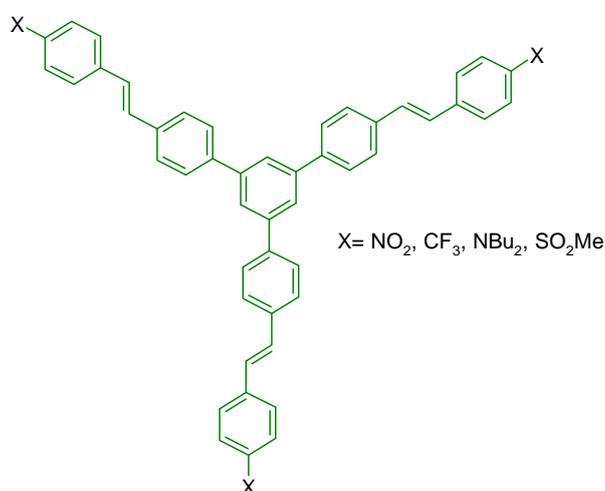
<sup>76</sup> Hennrich, G.; Asselberghs, I.; Clays, K.; Persoons, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5077.

La sustitución del dador, en lugar del aceptor en la unidad de benceno, resulta en una transferencia de carga, y como consecuencia tienen una respuesta ONL de segundo orden eficiente<sup>77</sup> (figura 2.2.3.9).



**Figura 2.2.3.9**

Otros compuestos que presenta propiedades octopolares, se basa en la inserción de tres unidades espaciadoras con grupos aceptores o dadores en la periferia, unidos a un núcleo conjugado que puede actuar como dador o aceptor.<sup>78</sup>



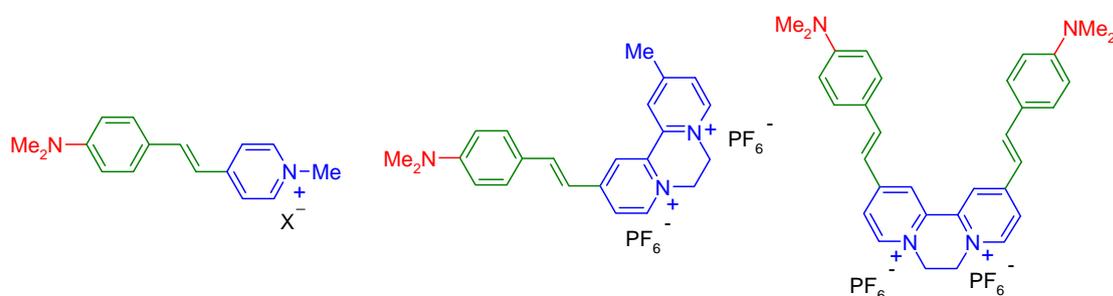
**Figura 2.2.3.10**

<sup>77</sup> Hennrich, G.; Omenat, A.; Asselberghs, I.; Foerier, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5081.

<sup>78</sup> Brunel, J.; Jutand, A.; Ledoux, I.; Zyss, J.; Blanchard-Desce, M. *Synthetic Metals*, **2001**, *124*, 195.

### 2.3. Sistemas cargados

A partir de 1983, con el estudio de las propiedades ópticas de los sistemas cargados con Meredith, estos compuestos empezaron a tener relevancia en el campo de la óptica no lineal al comprobarse que los cromóforos iónicos presentaban mayor hiperpolarizabilidad ( $\beta$ ) debido a la conjugación  $\pi$  del sistema cargado además de alta estabilidad térmica.<sup>79</sup> La utilización de cationes orgánicos como unidades aceptoras en general se ha limitado a sales de diazonio,<sup>80</sup> y a algunos cationes heteroaromáticos de tipo azinio y azolio. El aceptor cargado más comúnmente empleado es el sistema de piridinio, siendo el *p*-toluenesulfonato 1-metil-4-{2-[4-(dimetilamino) fenil] etenil} piridinio (DAST) uno de los más estudiados.<sup>81</sup>



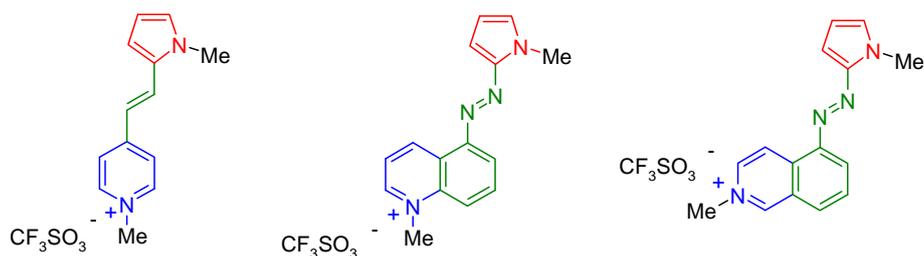
**Figura 2.3.1.** Ejemplos de cromóforos tipo Dador-Aceptor basados en unidades de piridinio como unidades aceptoras.

En general los sistemas basados en  $A^+-\pi-D$ , demuestran la mayor capacidad aceptora, con respecto a los grupos azina. El efecto es mayor para el derivado de piridinio > respecto a quinolinio > isoquinolinio. Y al establecer la correlación entre la fuerza del dador y el aceptor, la transferencia de carga intramolecular es mejor a través de la posición 4 del anillo de piridinio.

<sup>79</sup> Coe, B. J.; Harris, J. A.; Brunschwig, B. S.; Garin, J.; Orduña, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3284.

<sup>80</sup> Kang, S. H.; Heon, Y.-M.; Kimoon, K.; ; Houbrechts, S.; Hendrickx, E.; Persoons, A. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1995**, *6*, 635.

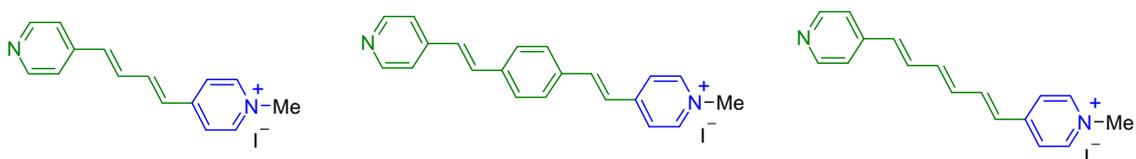
<sup>81</sup> a) Clays, K.; Wostyn, K.; Olbrechts, G.; Persoons, A.; Watanabe, A.; Nogi, K.; Duan, X.-M.; Okada, S.; Oikawa, H.; . Nakanishi, H.; Vogel, H.; Beljonne, D.; Bre´das, J.-L. *J. Opt. Soc. Am. B* **2000**, *17*, 256. b) Alain, V.; Blanchard-Desce, M.; Ledoux-Rak, I.; Zyss, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **2000**, 353.



**Figura 2.3.2**

Este efecto es menor en los benzo derivados ya que en el proceso de transferencia de carga del grupo pirrol al grupo azinio se pierde la aromaticidad. Por lo tanto el 4-piridinio es una especie más polarizable al compararse con el 5-quinolinio<sup>82</sup> y 4-isoquinolinio.<sup>83</sup>

Debido a que el piridinio ha demostrado ser una buena unidad aceptora, grupos como el de Coe y colaboradores, lo han utilizado además como prolígandos (molécula no coordinada a ningún centro metálico) en química de coordinación<sup>84</sup> (figura 2.3.3). Estos compuestos de tipo  $D-\pi-A^+$  presenta propiedades ONL cuando se coordinan con el  $cis-\{Ru^{II}(NH_3)_4\}^{+2}$ , y nos indican que el aumento de las unidades C=C, disminuyen las propiedades ONL a partir de más de dos dobles enlaces.



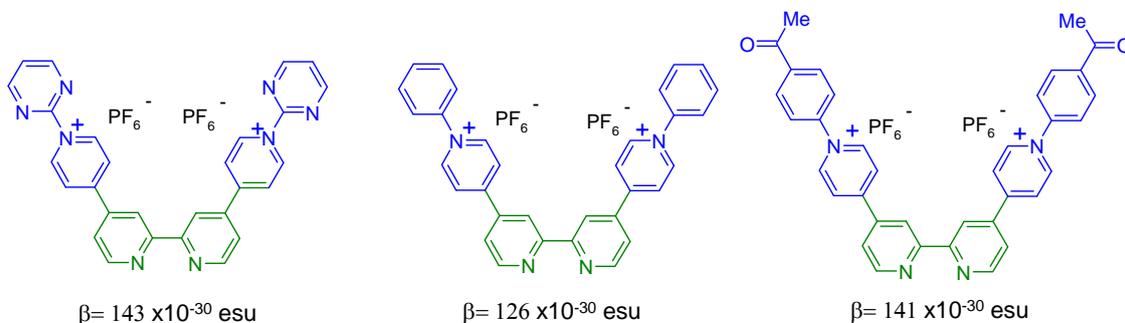
**Figura 2.3.3**

<sup>82</sup> Khokhlova, L. V.; Lebedeva, G. K.; Lukoshkin, V. A.; Bykova, L. M. *Russian Journal of General Chemistry*, **2004**, 74, 271.

<sup>83</sup> Facchetti, A.; Abbotto, A.; Beverina, L.; van der Boom, M. E.; Dutta, P.; Evmenenko, G.; Marks, T. J.; Pagani, G. A. *Chem. Mater.* **2002**, 14, 4996.

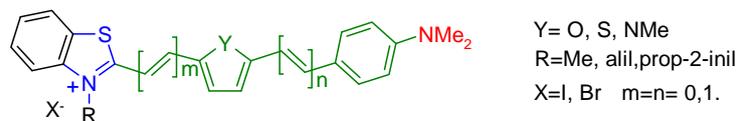
<sup>84</sup> Coe, B. J.; Jones, L. A.; Harris, J. A.; Brunschwigg, B. S.; Asselberghs, I.; Clays, K.; Persoons, A.; Garin, J.; Orduña, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3880.

Este grupo también ha trabajado con proligandos de tetrapiridil,<sup>85</sup> utilizando sus propiedades quelantes, para completar el sistema “*push-pull*” con el  $\text{cis-}\{\text{Ru}^{\text{II}}(\text{NH}_3)_4\}^{+2}$  (figura 2.2.3.4) generando una estructura multidimensional del tipo V o  $\Lambda$ .



**Figura 2.3.4**

Recientemente se han sintetizado sistemas  $\text{D-}\pi\text{-A}^+$  con benzotiazolio figura 2.3.5 como unidad aceptora, usando como espaciadores diferentes heterociclos (furano, tiofeno o N-metilpirrol).<sup>86</sup>



**Figura 2.3.5**

<sup>85</sup> Coe, B. J.; Harris, J. A.; Jones, L. A.; Bruschiwig, B. S.; Song, K.; Clays, K.; Garin, J.; Orduña, J.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4845.

<sup>86</sup> Zajac, M.; Hrobárik, P.; Magdolen, P.; Foltínová, P.; Zahradník, P. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10605.

---

*Capítulo 1*

---



---

## Capítulo 1. Síntesis de cromóforos para óptica no lineal mediante reacciones catalizadas con paladio

### 1. Introducción y Objetivos

En los últimos años ha existido un gran interés en el campo de los nuevos materiales, y en particular en la síntesis de moléculas orgánicas conjugadas con propiedades ONL tipo D-A,<sup>87</sup> por sus aplicaciones en optoelectrónica<sup>88</sup> y en tecnología de procesamiento de datos.<sup>89</sup>

Por ello, el desarrollo de nuevos materiales ONL orgánicos requiere del establecimiento de rutas sintéticas versátiles y moléculas objetivo, que puedan generar materiales más eficientes en su función, al poder ejercer un control de sus propiedades ONL.

---

<sup>87</sup> a) Barlow, S.; Marder, S. R. *Nonlinear Optical Properties of Organic Materials*. In *Functional Organic Materials. Syntheses, Strategies, and Applications*; Muller, T. J. J., Bunz, U. H. F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2007**, 393. b) Papadopoulos, M. G.; Sadlej, A. J.; Leszczynski, J. Eds *Nonlinear optical properties of matter: From Molecules to Condensed Phases*. Dordrecht, The Netherlands, Springer, **2006**. c) L. R. Dalton, P. Sullivan, and A. K. Y. Jen, "Second and Third Order Nonlinear Optical Materials," *Handbook of Photonics, 2nd Edition*, M. C. Gupta and J. Ballato, eds. C. R. C Press, Boca Raton, **2006**. d) Marder, S. R. *Chem. Commun.* **2006**, 131. e) Saponitsky, K. Yu.; Timofeeva, T. V.; Antipin, M. Yu. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, 75,457. f) Leclercq, A.; Zojer, E.; Jang, S.-H.; Barlow, S.; Geskin, V.; Jen, A. K.-Y.; Marder, S. R.; Bredas, J. L. *J. Chem. Phys.*, **2006**, 124.

<sup>88</sup> a) Sullivan, P. A.; Dalton, L. R. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 1. b) Davies, J. A.; Elangovan, A.; Sullivan, P. A.; Olbricht, B. C.; Bale, D. H.; Ewy, T. R.; Isborn, C. M.; Eichinger, B. E.; Robinson, B. H.; Reid, P. J.; Li, X.; Dalton, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10565. c) Dalton, L. R.; Jen, A. K. Y.; Sullivan, P.; Eichinger, B.; Robinson, B. H.; Chen, A. *Nonlinear Optics Quantum Optics* **2006**, Vol X, 1.

<sup>89</sup> a) He, G. S.; Tan, L.-S.; Zheng, Q.; Prasad, P. N. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1245. b) Radhakrishnan, T. P. *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 367. c) Forest, S. R., Thomson, M. E., Eds. *Organic Electrooptics and Optoelectronics*, Special Issue of *Chem. Rev.* **2007**, 107, 923. d) Schmidt, K.; Barlow, S.; Leclercq, A.; Zojer, E.; Jang, S.-H.; Marder, S. R.; Jen, A.-K., Y.; Brédas, J.-L. *J. Mater. Chem.* **2007**, 2944. e) Senge, M. O.; Fazekas, M.; Notaras, E. G. A.; Blau, W. J.; Zawadzka, M.; Locos, O. B.; Mhuirheartaigh, E. M. N. *Adv. Mater.* **2007**, 19, 2737. f) Rau, I.; Armatys, P.; Chollet, P.A.; Kajzar, F.; Zamboni, R. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2006**, 23, 446. g) Morales-Saavedra, O. G.; Rivera, E. *Polymer* **2006**, 47, 5330.

---

Para obtener elevadas respuestas ONL, se requiere diseñar moléculas con elevados valores de  $\beta$ . Las moléculas dipolares D-A denominadas también “push-pull” presentan una configuración, que da lugar a una intensa transición óptica que implica una TCI (transferencia de carga intramolecular) que ejerce un papel fundamental en los efectos de segundo orden.

En general todos los esfuerzos por aumentar  $\beta$ , en las moléculas se han centrado en la búsqueda de nuevos grupos D/A, más fuertes y en el estudio de la topografía del espaciador, como parte de una serie de propuestas para acceder a una gran variedad de moléculas, que ha sido muy fructífera en estos años.<sup>90</sup>

Sin embargo, el estudio de cromóforos orgánicos con unidades aceptoras cargadas D-A<sup>+</sup> y con propiedades ONL, se ha limitado al uso de sales de diazonio,<sup>91</sup> y algunos cationes heteroaromáticos como benzotiazolio<sup>92</sup> y sales de piridinio.<sup>93</sup>

Por ello teniendo en cuenta estos antecedentes, y la experiencia de nuestro grupo de investigación en la química de cationes heteroaromáticos,<sup>94</sup> nos propusimos sintetizar

---

<sup>90</sup> a) Batista, R. M. F.; Costa, S. P. G.; Belsley, M.; Raposo, M. M. M. *Dyes & Pigments*, **2009**, *80*, 329. b) Raposo, M. M. M.; Ferreira, M. F. P.; Belsley, B.; Moura, C. V. P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5878. c) Batista, R. M. F.; Costa, S. P. G.; Malheiro, E. L.; Belsey, M.; Raposo, M. M. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4258. d) Costa, S. P. G.; Batista, R. M. F.; Cardoso, P.; Belsey, M.; Raposo, M. M. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *17*, 3938. e) Oliva, M. M.; Casado, J.; Raposo, M. M. M.; Fonseca, A. M. C.; Hartmann, H.; Hernandez, V.; Navarrete, J. T. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7509. f) Facchetti, A.; Beverina, L.; van der Boom, M. E.; Dutta, E. G.; Pagani, G. A.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2142. g) Raposo, M. M. M.; Sousa, A. M. R. C.; Kirsch, G.; Ferreira, F.; Belsey, M.; Matos Gomes, E.; Fonseca, A. M. C. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3681. h) Raposo, M. M. M.; Sousa, A. M. R. C.; Fonseca, A. M. C.; Kirsch, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8249. i) Thompson, B. C.; About, K. A.; Reynolds, J. R.; Nakatani, K.; Audebert, P. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 1128.

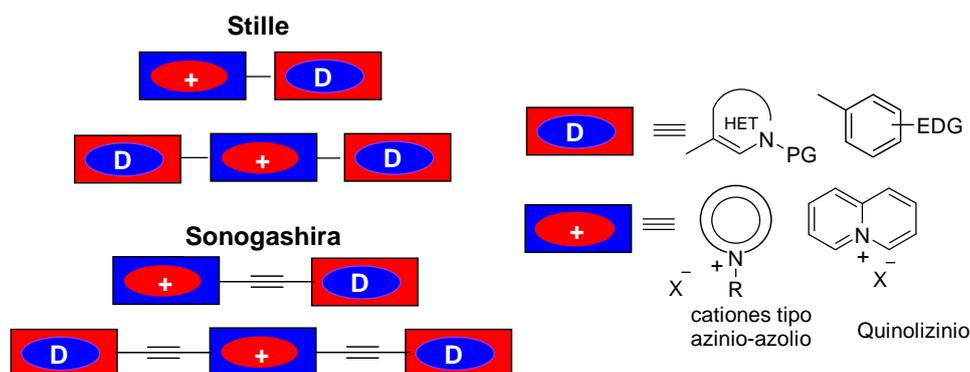
<sup>91</sup> Kang, S. H.; Jeon, Y.-M.; Kim, K.; Houbrechts, S.; Hendrickx, E.; Persoons, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 635.

<sup>92</sup> a) Quist, F.; Vande Velde, C. M. L.; Didier, D.; Teshome, A.; Asselberghs, I.; Clays, K.; Sergeev, S. *Dyes & Pigments*. **2009**, *81*, 203. b) Coe, B. J.; Harris, J. A.; Hall, J. J.; Brunshwig, B. S.; Hung, S.-T.; Libaers, W.; Clays, K.; Coles, S. J.; Horton, P. N.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B.; Garín, J.; Orduna, J. *Chem. Mat.*, **2006**, *18*, 5907.

<sup>93</sup> a) Coe, J. B. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 383. b) Coe, B. J.; Harris, J. A.; Brunshwig, B. S.; Garín, J.; Orduna, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 3284. c) Taniuchi, T.; Nakanishi, H.; Ito, H. *Optronics* **2004**, *275*, 135. d) Clays, K.; Coe, B. *J. Chem. Mater.* **2003**, *15*, 642. e) Gonzalez, M.; Segura, J. L.; Seoane, C.; Martín, N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8872. f) Lambert C.; Gaschler W.; Nöll G.; Weber M.; Schmälzlin E.; Bräuchle C.; Meerholz K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 964. g) Coradin, T.; Nakatani, K.; Ledoux, I.; Zyss, J.; Clement, R. *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 853. i) Marder, S. R.; Perry, J. W.; Yakymyshyn, C. P. *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 1137. j) Marder, S. R.; Perry, J. W.; Schaefer, W. P. *Science* **1989**, *245*, 626.

---

nuevos cromóforos incluyendo el sistema de piridinio como aceptor en su estructura, con la finalidad de estudiar sus propiedades y aplicaciones en el campo de los nuevos materiales, utilizando acoplamientos catalizados por Pd (Stille y Sonogashira), según se muestran en la figura 1.1.



**Figura 1.1.** Ejemplos de D-A con propiedades ONL que incorporan cationes heteroaromáticos.

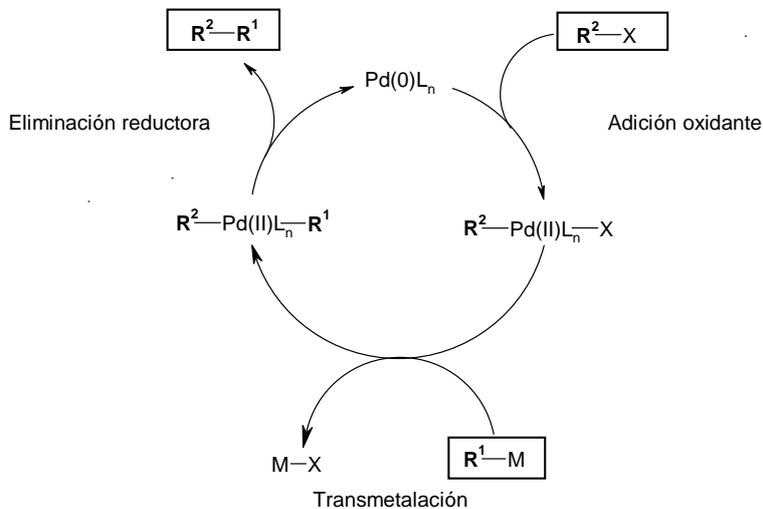
## 2. Generalidades de la Química del Paladio

Las reacciones de formación de enlaces C-C son las más importantes en química orgánica, y los compuestos organometálicos ( $R^1-M$ ) son ideales para llevarlas a cabo debido a que la polaridad del enlace carbono-metal (C-M) confiere un carácter nucleofílico al carbono unido a él, haciendo que éste pueda reaccionar con electrófilos orgánicos ( $R^2-X$ ) conduciendo a un producto ( $R^1-R^2$ ), a través de la formación de un enlace sencillo C-C.

<sup>94</sup> a) Nuñez, A.; Abarca, B.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 4166. b) Nuñez, A.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 2977. c) García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Barchín, B. M.; Nuñez, A.; Cañeque, T.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7989. d) García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Sancho, U.; Castaño, O.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5955. e) García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4175.

Uno de los primeros compuestos organometálicos usados para tal fin fueron los organozíncicos ( $R_2Zn$  ó  $RZnX$ ), pero su baja reactividad hizo que fuesen rápidamente desplazados por los compuestos de Grignard. La elevada reactividad de estos últimos presenta, sin embargo, dos inconvenientes principales: la baja quimioselectividad y tolerancia de grupos funcionales. Las primeras soluciones a este problema aparecieron en los años 70 mediante reacciones de transmetalación. Un compuesto organometálico poco reactivo, puede convertirse en otro mucho más reactivo, si es capaz de producir la transmetalación con una especie de otro metal. De esta manera compuestos organometálicos como organozíncicos, organoestannanos, organoboranos, etc, son capaces de producir la transmetalación con complejos de paladio (Pd) conduciendo a intermedios más reactivos que pueden reaccionar con distintos haluros ó triflatos orgánicos. Así surgieron las llamadas reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd, que hoy día representan un método sintético muy versátil para la construcción de enlaces C-C.<sup>95</sup>

Las reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd siguen un ciclo catalítico común del que se conocen las características generales. Consta de tres etapas: adición oxidante, transmetalación y eliminación reductora siendo la especie activa un complejo de Pd (0). Sin embargo los detalles de cada etapa, sobre todo de la transmetalación, no se conocen en toda su extensión y además dependen del nucleófilo utilizado en cada reacción de acoplamiento (esquema 2.1).



<sup>95</sup> Diederich, F.; Stang, P. J. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; 2<sup>nd</sup> Ed. Wiley-VCH: Weinheim, Germany 2004.

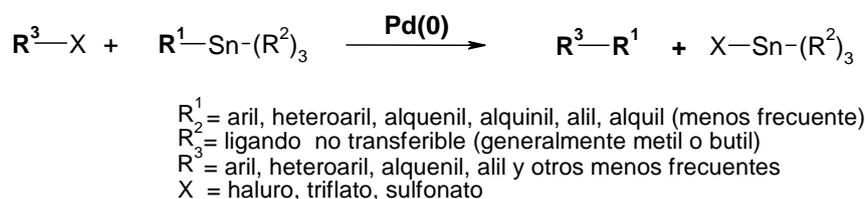
De entre las distintas reacciones de acoplamiento que se conocen, se comentarán brevemente las características generales y nuevas aplicaciones de las reacciones de Stille y Sonogashira por ser éstas las que se han estudiado y utilizado en esta Tesis Doctoral.

### 3. Síntesis de Sistemas “push-pull” $D-A^+$ por Reacción de Stille

#### 3.1. Reacción de Stille: generalidades y nuevas aplicaciones

Los primeros ejemplos de la reacción de organoestannanos con carbonos electrofílicos catalizados por complejos de Pd fueron realizados en 1977 por Migita.<sup>96</sup> Sin embargo en reconocimiento a los estudios sintéticos y mecanísticos realizados por J. K. Stille en 1978, hoy en día este acoplamiento lleva su nombre.

Se conoce como reacción de Stille,<sup>97</sup> a la reacción de acoplamiento cruzado entre un organoestannano y un electrófilo orgánico catalizado por Pd, para formar un enlace sencillo C-C (esquema 3.1.1).

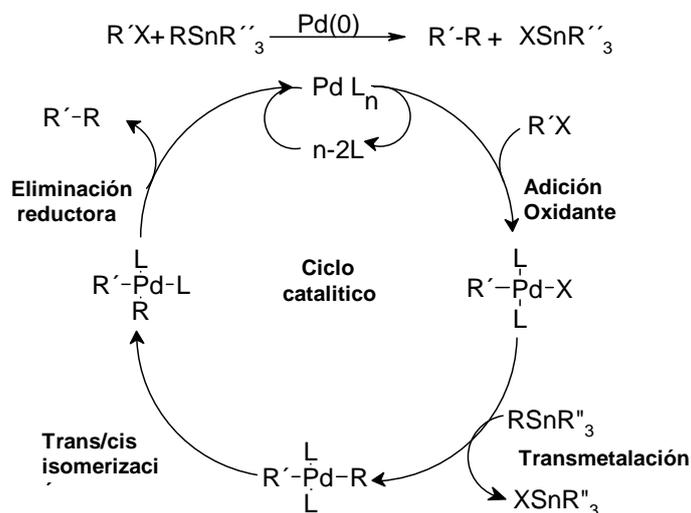


**Esquema 3.1.1**

<sup>96</sup> a) Kosugi, M.; Sazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem Lett.* **1977**, 301. b) Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 1423. c) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992.

<sup>97</sup> a) Diederich, F.; Stang, P. J. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Ed. Wiley-VCH: Weinheim, Germany **1998**. b) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *The Stille Reaction*; Ed. John Wiley & Sons: New York **1998**.

La reacción de Stille, se lleva a cabo entre un derivado halogenado y un estannano que contiene un grupo orgánico fácilmente transferible (vinil, alil, aril, heteroaril) y tres ligandos no trasferibles (butil o metil), catalizada por complejos de paladio (figura 3.1.1).



**Figura 3.1.1.** Reacción de Stille, esquema general

El ciclo catalítico involucrado en la reacción de Stille se muestra en la figura 3.1.1 y consiste en los siguientes pasos:

- 1) Formación de la especie activa de paladio ( $PdL_2$ ), pudiendo ser el precursor  $Pd(II)$  o  $Pd(0)$ . En caso de emplear  $Pd(II)$ , es el propio compuesto orgánico de estaño el que reduce el paladio a  $Pd(0)$ , tal y como se indica en el esquema.
- 2) Adición oxidante del haluro o triflato orgánico ( $RX$ ) al paladio para dar especies de  $Pd(II)$  ( $R'PdXL_2$ )
- 3) Reacción de transmetalación con el arilestannano ( $RSnR_3$ )
- 4) Eliminación reductora para dar el producto de acoplamiento  $R-R'$  y regenerar las especies activas de paladio.

Los pasos 1 y 4 están fuertemente influenciados por los ligandos ( $L$ ) presentes en la reacción y por el disolvente. Ligandos de baja capacidad dadora como  $AsPh_3$  o  $(o\text{-furyl})_3$ , aceleran la reacción en un factor de hasta 1000.<sup>98</sup> Sin embargo, el empleo de

<sup>98</sup> Farina, V. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 73.

---

un exceso de ligando, disminuye la reactividad, debido a la no disposición de orbitales en el metal, para la coordinación del sustrato.

El paso 3, se favorece (en concreto la formación de haluros de estaño  $R_3SnX$ ) por la presencia de disolventes que pueden formar complejos con esta especie estabilizándola.

La adición de sales de Cu (I) o cloruro de litio al medio de reacción (“efecto cobre”<sup>99</sup> y “efecto  $LiCl$ ”<sup>100</sup>) proporcionan acoplamientos mucho más rápidos así como mejores selectividades. El efecto cloruro de litio (muy marcado cuando se usan triflatos vinílicos) depende también de los ligandos y disolventes usados.

Finalmente conviene destacar el efecto acelerador provocado por la presencia de un nucleófilo al estabilizar la carga positiva del estaño en el estado de transición del proceso de transmetalación.<sup>101</sup> Esta carga positiva también puede ser estabilizada con disolventes altamente polares o nucleofílicos como por ejemplo la *N*-metilpirrolidinona (NMP).

En general esta reacción es una de las más versátiles, debido fundamentalmente a que suele llevarse a cabo entre organoestannanos y electrófilos orgánicos (usualmente triflatos > yodo > bromo >>> cloro, en función de la fuerza de disociación del enlace carbono-halogeno).<sup>102</sup> Los estannanos son fáciles de preparar, purificar<sup>103</sup>, y almacenar (son estables a la humedad y oxígeno atmosférico). Las condiciones neutras de la reacción hacen que sea muy útil en síntesis orgánica, al ser compatible con un gran número de grupos funcionales (ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, grupos nitro, éteres, aminas, grupos hidroxilo, etc). Esta reacción de acoplamiento ha sido ampliamente usada en síntesis orgánica, especialmente en la síntesis de compuestos biarílicos, que son importantes estructuralmente en numerosos productos naturales, polímeros, agroquímicos e intermedios farmacéuticos.<sup>104</sup>

Los principales inconvenientes de la reacción de Stille consisten en la elevada toxicidad de los estannanos (inviabile a gran escala) y las reacciones secundarias de

---

<sup>99</sup> Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905.

<sup>100</sup> Farina, V.; Krishnan, B.; Marshall, D. R.; Roth, G. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *89*, 5434.

<sup>101</sup> Vedejs, E.; Haight, A. R.; Moss, W. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6556.

<sup>102</sup> Bartolin, J. M.; Kavara, A.; Kampf, J.; Banaszak, M. M. *Organometallics* **2006**, *25*, 4738.

<sup>103</sup> Arai, T.; Kato, K.; Zhang, M.-R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4788.

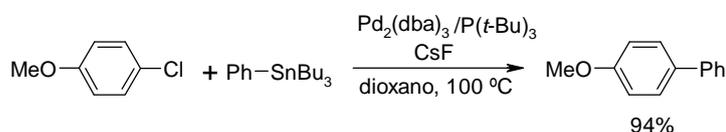
<sup>104</sup> a) Zhou, W.-J.; Wang, K.-H.; Wang, J.-X. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5599. b) Nichele, T. Z.; Monteiro, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7472.

---

homoacoplamiento del estannano, o del electrófilo y/o transferencia de grupos alquilo, etc.

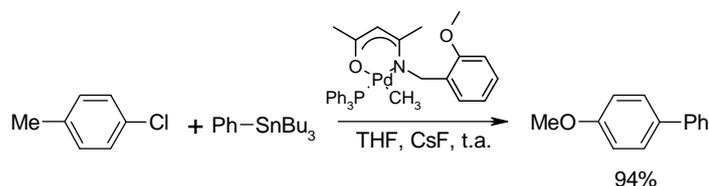
Entre las *nuevas aplicaciones* de la reacción de Stille, existen dos líneas de investigación que están contribuyendo notablemente a la expansión de las reacciones de acoplamiento, como el empleo de derivados clorados<sup>105</sup> y las reacciones con catalizadores heterogéneos.<sup>106</sup>

Fu y *col.*,<sup>107</sup> han publicado un método general para llevar a cabo la reacción de Stille sobre derivados clorados. En este caso, además del uso de fosfinas voluminosas y ricas en electrones, para realizar los acoplamientos con éxito, también es necesario activar la transmetalación, mediante la adición de CsF.



**Esquema 3.1.2**

Recientemente, se han sintetizado nuevos complejos de Pd (esquema 3.1.3) como catalizadores en la reacción de Stille, en sistemas poco activados como cloruros de arilo y heteroarilo, con organoestannanos a temperatura ambiente.<sup>108</sup>



**Esquema 3.1.3**

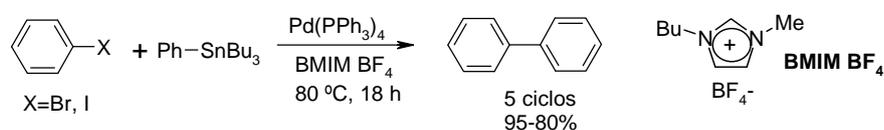
<sup>105</sup> a) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 4176. b) Littke, A. F.; Schwarz, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343.

<sup>106</sup> a) Baleizao, C; Corma, A.; García, H.; Leyva, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 439. b) Choudary, B. M.; Madhi, S.; Chowdari, N. S.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14127.

<sup>107</sup> a) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 4176. b) Littke, A. F.; Schwarz, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343.

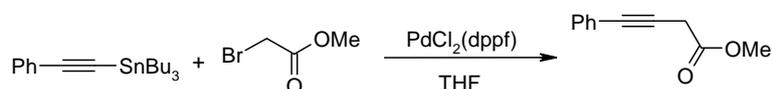
<sup>108</sup> Lee, D.-H.; Taher, A.; Ahn, W.-S.; Jin, M.-J. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 478.

Otras contribuciones se basan en la utilización de líquidos iónicos,<sup>109</sup> habiéndose publicado ejemplos de reacciones de Heck, Suzuki, Negishi y Stille.<sup>110</sup> En estos ejemplos los líquidos iónicos presentan dos ventajas: disolvente y catalizador (pueden ser reutilizados), además de facilitar la elaboración de las mezclas de reacción. Presentan una ventaja con respecto al uso de catalizadores soportados heterogéneos, ya que se pueden usar catalizadores de Pd convencionales, evitando así los esfuerzos necesarios para anclar el catalizador a un soporte sólido. Un ejemplo de la reacción de Stille con tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio (BMIMBF<sub>4</sub>) sobre distintos yoduros y bromuros de arilo, en el que se puede reciclar el catalizador hasta 5 veces sin una disminución apreciable en el rendimiento de la reacción, se indica en el esquema 3.1.4.



**Esquema 3.1.4**

También se han desarrollado protocolos eficientes para la alquiniación de  $\alpha$ -carbonilos<sup>111</sup> y amidas por medio de reacciones catalizadas por Pd C(sp)-C(sp<sup>3</sup>), entre alquiniestannanos y  $\alpha$ -haloésteres usando ligandos bidentados. El uso de este método permite la generación de 3-alquiniilpropionatos y 3-alquiniilamidas, con rendimientos de moderados a altos.



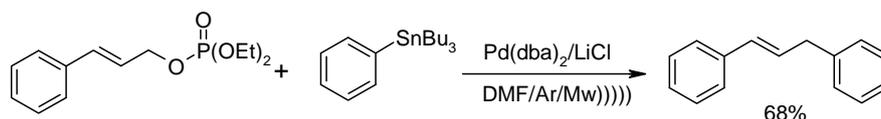
**Esquema 3.1.5**

<sup>109</sup> a) McLachlan, F.; Mathews, C. J.; Smith, P. J.; Welton, T. *Organometallics* **2003**, 22, 5350. b) Selvakumar, K.; Zapf, A.; Beller, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3031. c) Xu, L.; Chen, W.; Ross, J.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 295. d) Handy, S. T.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2001**, 3, 233. e) Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1017. f) Sirieix, J.; Obberger, M.; Betzemeier, B.; Knochel, P. *Synlett*. **2000**, 1613.

<sup>110</sup> a) McLachlan, F.; Mathews, C. J.; Smith, P. J.; Welton, T. *Organometallics* **2003**, 22, 5350. b) Selvakumar, K.; Zapf, A.; Beller, M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3031. c) Xu, L.; Chen, W.; Ross, J.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 295. d) Handy, S. T.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2001**, 3, 233. e) Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 1017. f) Sirieix, J.; Obberger, M.; Betzemeier, B.; Knochel, P. *Synlett*. **2000**, 1613.

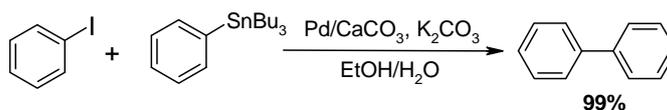
<sup>111</sup> Shi, W.; Liu, C.; Yu, Z.; Lei, A. *Chem. Commun.*, **2007**, 2342.

Nuevos estudios sugieren que se puede llevar a cabo la reacción de Stille usando alil fosfonatos como electrófilos, utilizando LiCl en lugar de ligandos orgánicos, a temperatura ambiente, obteniéndose el producto de acoplamiento con rendimientos mejorados y el uso de microondas disminuye el tiempo de reacción, sin alterar los rendimientos.<sup>112</sup>



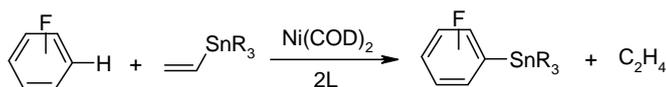
**Esquema 3.1.6**

Industrialmente y desde el punto de vista de la “química verde” sería todavía más interesante, si además de usar un sistema heterogéneo, se pudiese utilizar H<sub>2</sub>O como disolvente. Para poder realizar la reacción de Stille en medio acuoso,<sup>113</sup> es necesario un cambio en el sistema catalítico, para lo cual se utiliza Pd/CaCO<sub>3</sub> como catalizador libre de ligandos, con la posibilidad de ser reciclado 3 veces, sin mostrar pérdida de actividad.<sup>114</sup>



**Esquema 3.1.7**

Recientemente se ha estudiado la conversión directa de enlaces C-H a C-Sn, a través de una reacción catalizada por Ni, facilitando el acceso a estannanos fluorados,<sup>115</sup> para su posterior utilización en los acoplamientos de Stille (esquema 3.1.8).



**Esquema 3.1.8**

<sup>112</sup> Maslak, V.; Tokic, Z.; Saicic, R. N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1858.

<sup>113</sup> a) Roshchin A. I.; Bumagin, N. A.; Beletskaya, I. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 125. b) Rai, R.; Aubrecht, K. B.; Collum, D. B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3111. c) Kang, S.-K.; Baik, T.-G.; Song, S.-Y. *Synlett* **1999**, *3*, 327.

<sup>114</sup> Coelho, A. V.; Souza, A. L.; Lima, P. G.; Wardell, J. L.; Antunes, O. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7671.

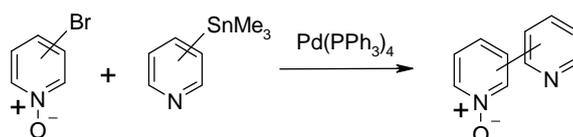
<sup>115</sup> Doster, M. E.; Hatnean, J. A.; Jeftic, T.; Modi, S.; Johnson, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11923.

### 3.2. Reacción de Stille sobre Sistemas cargados

No existen muchos ejemplos en la bibliografía de la reacción de Stille sobre sistemas cargados. En algunos de ellos, la carga está presente en el grupo saliente, como en el caso de las sales de diazonio<sup>116</sup> y las sales de yodonio.<sup>117</sup> Otros ejemplos se limitan a la reacción de Stille sobre *N*-óxidos.

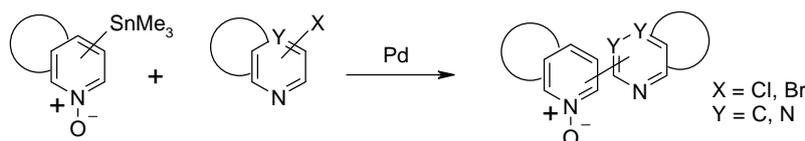
Aunque la carga de un *N*-óxido es cero, y por tanto no se puede considerar estrictamente como un sistema con carga, comentaremos algunos ejemplos de la reacción de Stille, en los que éstos pueden actuar como electrófilo<sup>118</sup> o como nucleófilo.<sup>119</sup>

El primer ejemplo como electrófilo se describió por Yamamoto y *col.*, a partir de *N*-óxidos de bromopiridinas con diversos piridil estannanos,<sup>120</sup> obteniéndose los diferentes regioisómeros con buenos rendimientos (esquema 3.2.1).



Esquema 3.2.1

Por otra parte Zoltewicz y *col.*,<sup>121</sup> utilizaron la estrategia sintética contraria (método de polaridad reversa), usando los estannanos de *N*-óxidos de piridina con diferentes azinas<sup>122</sup> (esquema 3.2.2).



Esquema 3.2.2

<sup>116</sup> Kikukawa, K.; Idemoto, T.; Katayama, A.; Kono, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 1511.

<sup>117</sup> Hinkle, R. J.; Poulter, G. T.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11626

<sup>118</sup> Fallahpour, R. A.; Neuburger, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1853.

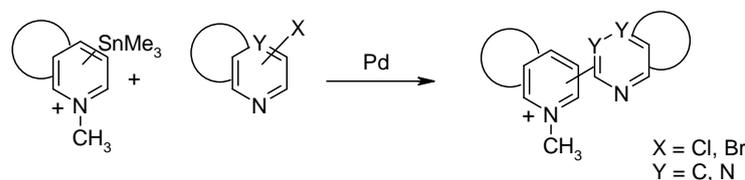
<sup>119</sup> Zoltewicz, J. A.; Cruskie, M. P. Jr. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3487.

<sup>120</sup> a) Fallahpour, R. A.; Neuburger, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1853.

<sup>121</sup> Zoltewicz, J. A.; Cruskie, M. P. Jr. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3487.

<sup>122</sup> Moran, D. B.; Morton, G. O.; Albright, J. D. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 1071.

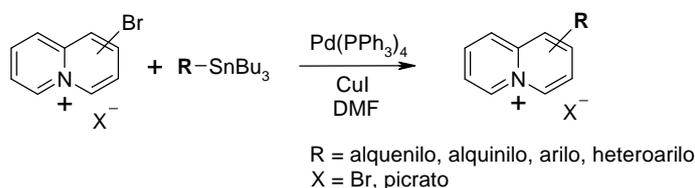
El primer ejemplo respecto a sistemas con carga neta positiva fuera de nuestro grupo se debe a Zoltewicz y col.<sup>109</sup> que describen la posibilidad de realizar la reacción con estannanos de piridinio, quinolinio e isoquinolinio, obtenidos por cuaternización de los correspondientes estannanos (esquema 3.2.3).



**Esquema 3.2.3**

Como se puede observar, la reacción de Stille permanecía totalmente inexplorada en su aplicación a cationes heteroarómicos, hasta que nuestro grupo describió por primera vez la reacción de Stille sobre el sistema de quinolinizino.

Inicialmente se llevo a cabo la reacción de acoplamiento sobre el 1-Br y 2-Br,<sup>123</sup> poniéndose de manifiesto que es posible usar el sistema cargado como electrófilo. Posteriormente se ha conseguido la introducción de restos alquenilo, alquinilo, arilo y heteroarilo, en cualquiera de los cuatro isómeros del bromuro de bromoquinolinizino (esquema 3.2.4).

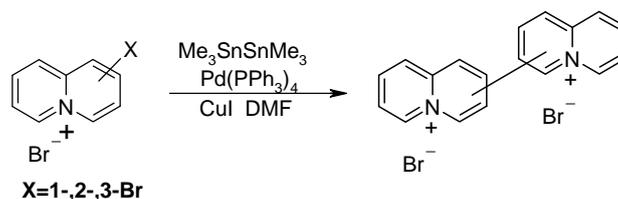


**Esquema 3.2.4**

Además se ha descrito la síntesis de biquinolinizinos, por acoplamiento de Stille catalizada por Pd, usando el correspondiente isómero de bromuro de bromoquinolinizino, con hexametildiastannano.<sup>124</sup>

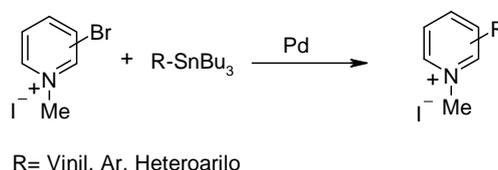
<sup>123</sup> a) Barchin, B. M.; Valenciano, J.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. *J. Org. Letters*. **1999**, *1*, 545. b) Garcia, D.; Cuadro, A.; Barchin, B. M.; Nuñez, A.; Cañeque, T.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. *J. J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7989.

<sup>124</sup> García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Sancho, U.; Castaño, O.; Vaquero J. *J. Org. Lett.* **2006**, *8*, 5955.



Esquema 3.2.5

Entre otras contribuciones de nuestro grupo a la química de los cationes heteroaromáticos, se encuentra también la aplicación de la reacción de Stille sobre piridinio,<sup>125</sup> como modelo sencillo para el estudio previo en el desarrollo de materiales orgánicos, para la preparación de sistemas D-A, inicialmente más fáciles de manipular que el sistema de quinolinio (esquema 3.2.6).



Esquema 3.2.6

### 3.3. Síntesis de sistemas Dador-Aceptor ( $D-A^+$ ). Discusión de resultados

Estudios previos en nuestro grupo de investigación, habían demostrado la fiabilidad de la reacción de Stille sobre el sistema de quinolinio y piridinio, como herramienta para la funcionalización de sistemas cargados. En este apartado se procedió a estudiar esta reacción en el sistema de piridinio, planteando la obtención de sistemas sencillos  $D-A^+$  (“*push-pull*”) figura 3.3.1, donde pueda llevarse a cabo una transmisión electrónica efectiva entre 2 sistemas heterocíclicos, utilizándose para ello el carácter  $\pi$ -deficitario del piridinio y el carácter dador de diferentes  $N$ -heterociclos (figura 3.3.1)

<sup>125</sup> García-Cuadrado, D.; Cuadro, A.M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Synlett* **2002**, *11*, 1904.

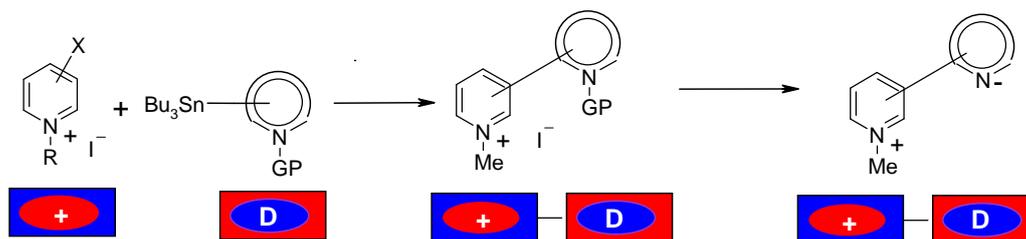


Figura 3.3.1

### 3.3.1. *N*-alquilpiridinio como unidad Aceptora ( $A^+$ )

Se pueden plantear dos posibles rutas para la construcción del sistema  $D-A^+$ . Una de ellas corresponde a la síntesis del estannano de *N*-metilpiridinio, el cual se podría hacer reaccionar con diversos haluros de *N*-heteroarilo (**A**) o por reacción del yoduro de bromo-*N*-alquilpiridinio con diversos estannanos de *N*-heterociclos (**B**) (figura 3.3.1.1).

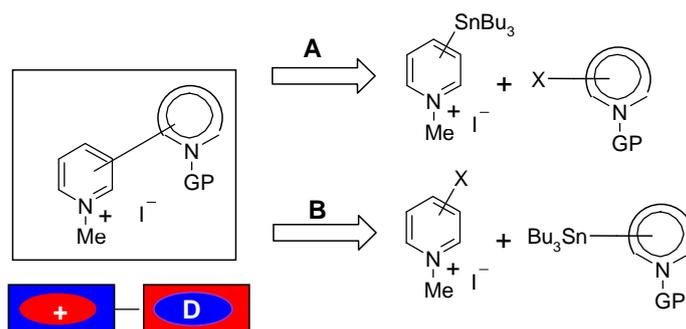


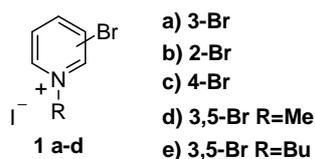
Figura 3.3.1.1

Aunque Zoltewicz *y col.*,<sup>126</sup> mostraron la viabilidad de la reacción de Stille sobre estannanos de *N*-metilazínios, usando el estannano como sistema portador de la carga positiva, este método presenta varios inconvenientes relacionados con la preparación de los *N*-piridil estannanos cuaternizados. Si se parte de sales de *N*-alquilazínios, y se lleva a cabo una litiación, seguida de la adición de cloruro de trialquilestaño, presenta problemas de solubilidad, sensibilidad del sustrato al ataque nucleofílico, así como la pobre selectividad de la reacción de litiación. Otro método de obtención es por reacción

<sup>126</sup> Zoltewicz, J. A.; Cruskie, M. P. Jr. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3487.

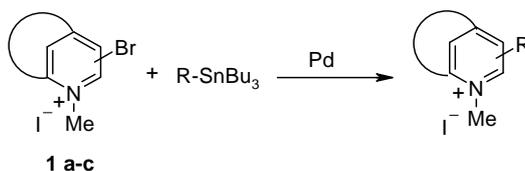
de acoplamiento catalizada por Pd entre el catión halogenado de piridinio, el cual soporta la carga positiva y hexaalquilestannano.

El sistema de piridinio, al estar cargado muestra diferente comportamiento desde el punto de vista electrónico dependiendo de la posición de funcionalización. Por lo que se planteo realizar la reacción de Stille sobre los *N*-metilpiridinius **1 a-d** (figura 3.3.1.2), para comprobar la generalidad y limitaciones del método.



**Figura 3.3.1.2**

Considerando los inconvenientes de la obtención del derivado de estaño de la piridina anteriormente indicados, se utilizará el catión heteroaromático como electrófilo, siendo el planteamiento general de funcionalización el que se muestra en el esquema 3.3.1.1.



**Esquema 3.3.1.1**

Este método puede presentar problemas debido a que el yoduro de bromo-*N*-alquilazinio, puede sufrir reacciones de sustitución nucleofílica aromática y adición nucleofílica.<sup>127</sup> Sin embargo, las condiciones neutras de la reacción de Stille y los precedentes de la funcionalización del sistema de quinolizinio y piridinio, avalan la viabilidad del proceso sobre estos cationes con diferentes *N*-heterociclos.

<sup>127</sup> a) Oae, S.; furukawa, N. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1989**, 48, 1.

### 3.3.2. Heteroarilestannanos como unidad Dadora (D)

Para llevar a cabo el acoplamiento entre el aceptor ( $A^+$ ) y diferentes D, se sintetizaron los estannanos seleccionados en la figura 3.3.2.1, como dadores sobre el sistema de piridinio y así obtener sistemas D- $A^+$ , directamente fusionados (figura 3.3.2.2).

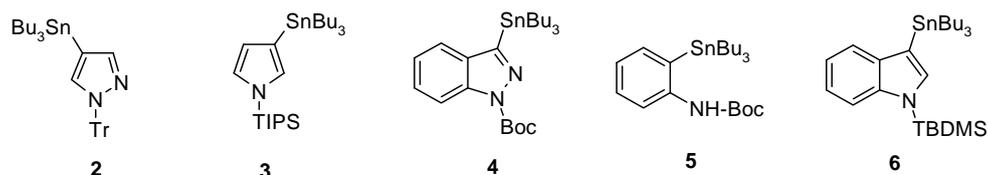


Figura 3.3.2.1

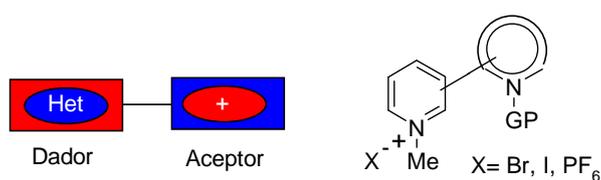
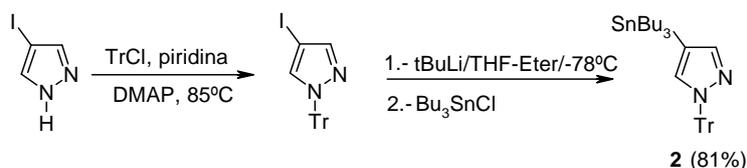


Figura 3.3.2.2

Los estannanos seleccionados se sintetizaron según procedimientos descritos en la bibliografía o bien por adaptación de diversos procedimientos.<sup>128</sup>

La preparación del 4-tributylestannil-1-tritilpirazol (**2**), se realizó a partir del 4-yodo pirazol previamente protegido con TrCl. El tratamiento del 4-yodotritilpirazol con *t*-BuLi y adición del  $Bu_3SnCl$  a  $-78^\circ C$  conduce al estannil derivado con un 81% de rendimiento<sup>129</sup> (esquema 3.3.2.1).

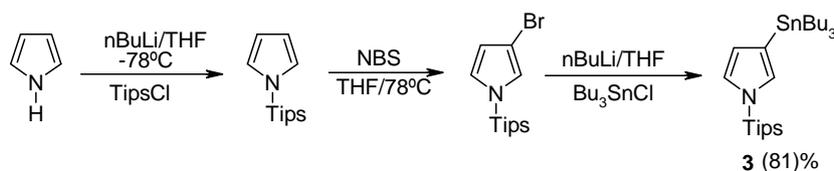


Esquema 3.3.2.1

<sup>128</sup> Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scout, W. J. *The Stille reaction* John Wiley & Sons: New York **1998**.

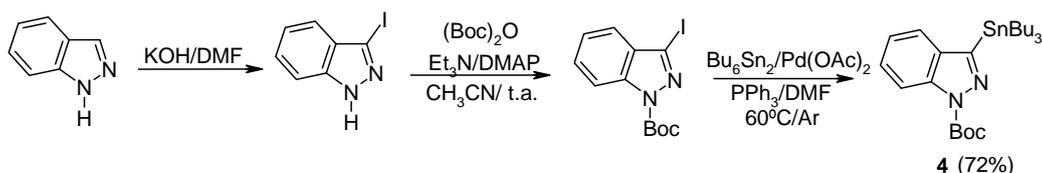
<sup>129</sup> Elgueri, J.; Jaramillo, C.; Pardo, C. *Synthesis* **1997**, 563.

La obtención del estannano del pirrol (**3**),<sup>130</sup> se llevó a cabo previa protección del pirrol con TIPSCl y posterior bromación en la posición 3 mediante NBS en THF a -78 °C (para minimizar la formación del 2-bromopirrol y 2,3-dibromopirrol). Finalmente tratamiento con n-BuLi, seguido de la adición de Bu<sub>3</sub>SnCl a -78°C conduce a **3**, con un rendimiento del 81% (esquema 3.3.2.2).



**Esquema 3.3.2.2**

La síntesis del 3-estannilindazol (**4**), se inicio con la yodación y protección del indazol con Boc,<sup>131</sup> acoplamiento con Bu<sub>6</sub>Sn<sub>2</sub> en presencia de PPh<sub>3</sub> y diacetato de paladio Pd(OAc)<sub>2</sub> como sistema catalítico en DMF, obteniéndose el estannil derivado (**4**) con un 72% de rendimiento (esquema 3.3.2.3).



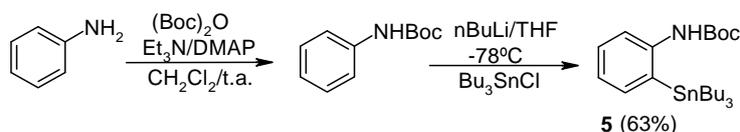
**Esquema 3.3.2.3**

La obtención del estannano (**5**) se realiza a partir de la anilina<sup>132</sup> protegida con Boc, y posterior litiación en la posición orto (que se encuentra favorecida por el carbamato) con n-BuLi en THF a -78 °C y adición de Bu<sub>3</sub>SnCl, obteniéndose (**5**) con un 63% de rendimiento (esquema 3.3.2.4).

<sup>130</sup> a) Álvarez, A.; Guzmán, A.; Ruiz, A.; Velarde, E. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1653. b) Bray, B. L.; Mathies, P. H.; Naef, R.; Solas, D. R.; Tidiwell, T.T.; Artis, D. R.; Mucawski, M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6317.

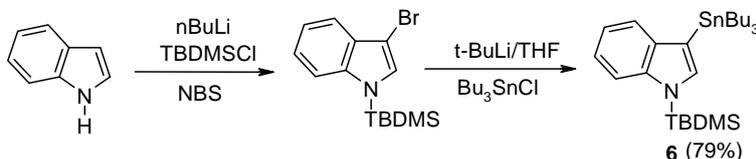
<sup>131</sup> a) Benhida, R. Tesis Doctoral, Institut de Chimie des Substance Naturelles, France, **1999**. b) Benhida, R.; Lecubin, F. Foourrey, J. L.; Castelanos, L.; Quintero, L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 763.

<sup>132</sup> Iwao, M.; Takehara, H.; Furkawa, S.; Watanabe, M. *Heterocycles*, **1993**, 36, 1483.



Esquema 3.3.2.4

Para la preparación del 3-tributilestannil indol protegido con TBDMS (**6**), se partió del indol, que se hizo reaccionar con el TBDMSCl y a continuación se efectuó la bromación con NBS.<sup>133</sup> Posterior tratamiento con *t*-BuLi y Bu<sub>3</sub>SnCl a -78 °C, conducen al estannil derivado, que se usa sin posterior purificación<sup>134</sup> (esquema 3.3.2.5).



Esquema 3.3.2.5

### 3.3.3. Obtención de sistemas Dador-Aceptor ( $D-A^+$ ) por acoplamiento de Stille

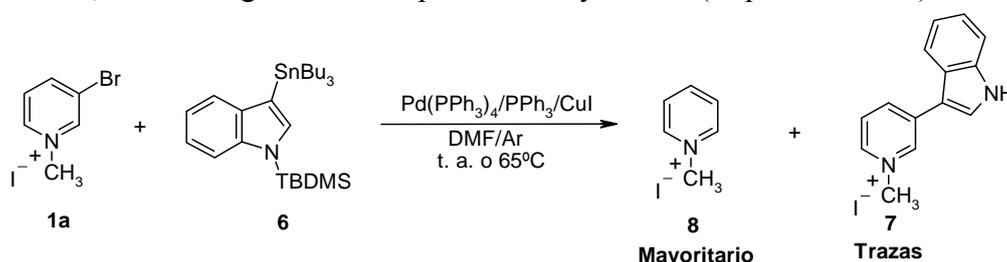
Aunque la reacción de Stille representa un método versátil para la formación de enlaces C-C y se ha aplicado a numerosos sistemas heterocíclicos, nuestro grupo ha sido pionero en su aplicación en cationes heteroaromáticos, por ello, como primera aproximación en este estudio de funcionalización, se estudiaron las condiciones de reacción descritas previamente en nuestro grupo.<sup>135</sup>

<sup>133</sup> Amat, M.; Hadida, S.; Pshenichny, G.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3158.

<sup>134</sup> a) Amat, M.; Hadida, S.; Pshenichny, G.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 10. b) Amat, M.; Hadida, S.; Pshenichny, G.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2405.

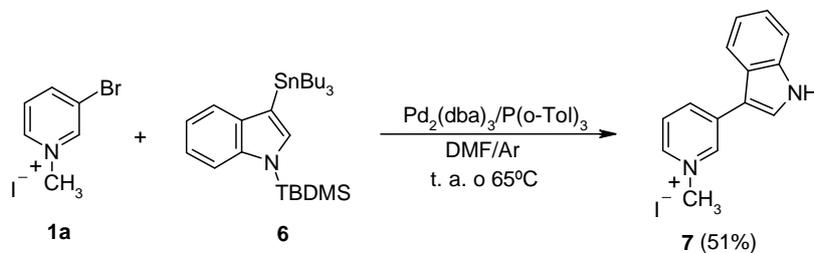
<sup>135</sup> a) García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Barchín, B.; Nuñez, A.; Cañeque, T.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7989. b) Barchín, B. M.; Valenciano, J.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. *J. Org. Lett.* **1999**, *1*, 545. c) Barchin, B. M.; Valenciano, J.; Cuadro, A. M.; Álvares-Builla, J.; Vaquero, J. *J. Org. Letters.* **1999**, *55*, 9535.

El estudio se inició con el yoduro de 3-bromo-1-metilpiridinio (**1a**), que es el sustrato menos activado y el 3-tributilestannil-1-(*tert*-butil-dimetilsilil)-*1H*-indol (**6**). Como primera aproximación se utilizaron las condiciones de reacción empleadas para el sistema de quinolizinio, es decir, 5% mol de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador, 10% mol de CuI como co-catalizador, ya que su adición a la reacción acelera el acoplamiento<sup>136</sup> y DMF como disolvente, (condiciones a las que nos referiremos a partir de este momento como condiciones **A**). Después de 20 h de reacción a temperatura ambiente, se observa por RMN H<sup>1</sup> trazas del producto de acoplamiento **7**, junto con el producto deshalogenado **8**, que es el compuesto mayoritario de la mezcla de reacción. Por otra parte, el aumento de la temperatura de reacción a 65 °C incluso durante 20 h, no afecta al resultado, donde **8** sigue siendo el producto mayoritario (esquema 3.3.3.1).



**Esquema 3.3.3.1**

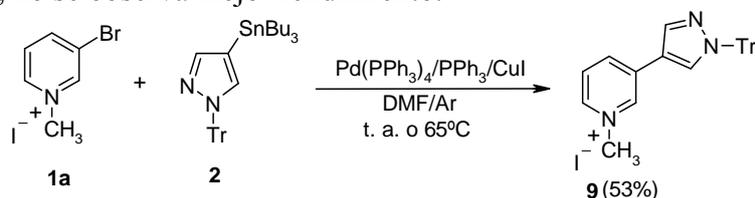
Se decidió ensayar otro sistema catalítico, que lograra el acoplamiento, utilizando Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(*o*-Tol)<sub>3</sub> (condiciones **B**). Después de 20h de reacción a temperatura ambiente, se obtiene el producto de acoplamiento **7**, con un 51% de rendimiento y que se mantiene cuando se aumenta la temperatura a 65 °C, durante 4 h (esquema 3.3.3.2).



**Esquema 3.3.3.2**

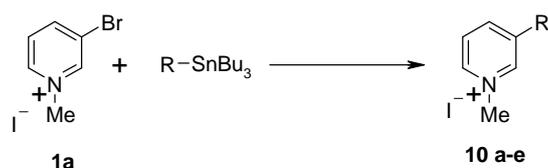
<sup>136</sup> a) Gelman, D.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6175. b) Gelman, D.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5993. c) Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.

Cuando el ensayo se realiza con el pirazol **2**, utilizando las condiciones **A** se obtiene el producto de acoplamiento con un 53% de rendimiento y al aplicar las condiciones **B**, no se observa mejor rendimiento.



**Esquema 3.3.3.3**

En función de los resultados obtenidos, y empleando como sistema catalítico  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{CuI}$  y DMF como disolvente (condiciones **A**), se procedió a llevar a cabo los diferentes acoplamientos entre el 3-bromo piridinio (**1a**) y los diferentes estannanos previamente sintetizados **2-6**. En los sistemas donde las condiciones **A** no dan los resultados esperados, se recurre a las condiciones **B**, mostrando los rendimientos obtenidos en la tabla 3.3.3.1, e indicando en cada caso las condiciones de reacción. Para todos los compuestos, el rendimiento se indica para el producto aislado.

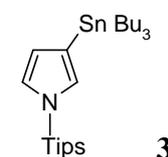
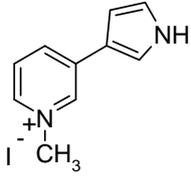
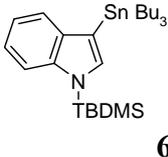
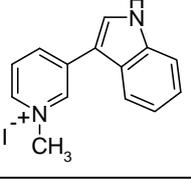
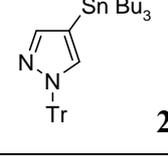
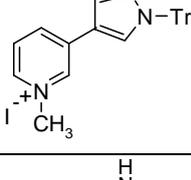
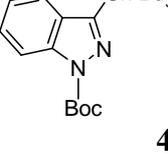
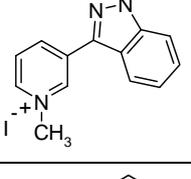
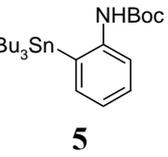
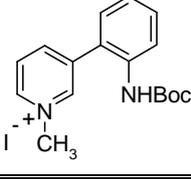


**Esquema 3.3.3.4**

La reacción procede con rendimientos medios para la mayoría de los productos. Sin embargo, cuando las condiciones **A** se aplican al pirrol y al indol, se obtiene el piridinio deshalogenado tanto a temperatura ambiente como calentando a 65°C, durante 20 h, por lo que se aplican las condiciones **B**, las cuales generan los productos de acoplamiento **10a-b** con pérdida de los grupos protectores en ambos casos, y sin variación en el rendimiento al calentarse a 65°C (tabla 3.3.3.1).

En el acoplamiento entre **1a** y el estannano de indazol, se observa que se obtienen mejores rendimientos cuando la reacción se llevan a cabo en las condiciones **A**, a temperatura ambiente, ya que el calentamiento de la mezcla de reacción conduce mayoritariamente a productos de descomposición (deshalogenación del piridinio), según datos de RMN  $^1\text{H}$ . También se observa la pérdida del grupo protector del indazol, durante la purificación del producto, posiblemente debido al carácter ácido de la sílice empleada en el proceso de purificación.

**Tabla 3.3.3.1.** Reacción de acoplamiento de Stille sobre (**1a**) con heteroarilestannanos.

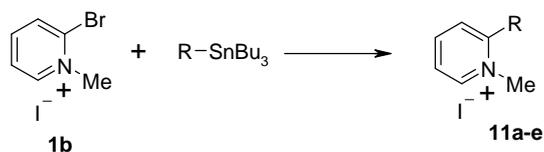
Estannano	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
 <p><b>3</b></p>	24	 <p><b>10a</b></p>	13 <sup>b</sup>
 <p><b>6</b></p>	18	 <p><b>10b</b></p>	51 <sup>b</sup>
 <p><b>2</b></p>	15	 <p><b>10c</b></p>	53 <sup>a</sup>
 <p><b>4</b></p>	24	 <p><b>10d</b></p>	33 <sup>c</sup>
 <p><b>5</b></p>	20	 <p><b>10e</b></p>	69 <sup>a</sup>

a) Condiciones **A**: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/CuI/DMF/65°C.

b) Condiciones **B**: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(o-Tol)<sub>3</sub>/DMF/65°C

c) Condiciones **A**/t. a.

Posteriormente se aplicó la reacción de Stille sobre la sal **1b**, con los diversos estannanos, presentando los resultados obtenidos en la tabla 3.3.3.2, con las condiciones de reacción utilizadas en cada caso.



**Tabla 3.3.3.2.** Reacción de acoplamiento de Stille sobre **1b** con heteroarilestannanos.

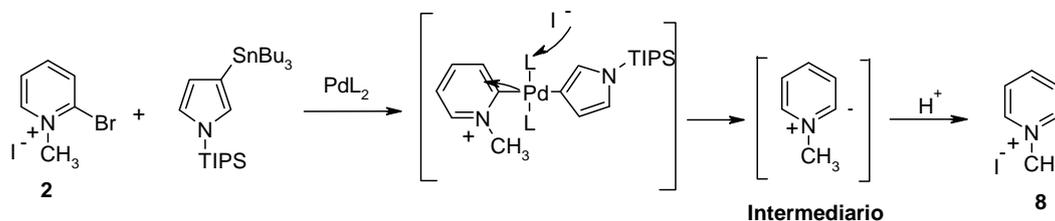
Estannano	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
 <b>3</b>	24	 <b>11a</b>	-- <sup>a,b</sup>
 <b>6</b>	24	 <b>11b</b>	-- <sup>a,b</sup>
 <b>2</b>	15	 <b>11c</b>	34 <sup>a</sup>
 <b>4</b>	18	 <b>11d</b>	31 <sup>c</sup>
 <b>5</b>	18	 <b>11e</b>	7 <sup>a</sup>

a) Condiciones **A**: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/CuI/DMF/65°C.

b) Condiciones **B**: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(o-Tol)<sub>3</sub>/DMF/65°C.

c) Condiciones **A**/ t. a.

El acoplamiento de **1b**, con el pirrol e indol, no generó el producto deseado **11a-b**, utilizando ambas condiciones de reacción (**A** y **B**). En esta reacción se obtiene una mezcla compleja en la que el *N*-metilpiridino **8**, es el producto mayoritario (esquema 3.3.3.6).



Un resultado similar fue descrito por Zoltewicz al intentar la *N*-alquilación del tributil-(2-piridinil) estannano con yoduro de metilo.<sup>137</sup> Este resultado puede ser interpretado *vía* formación de un iluro estabilizado de piridinio,<sup>138</sup> generado por el ataque nucleofílico del yoduro sobre el complejo que se forma posteriormente a la trasmetalación (esquema 3.3.3.6).

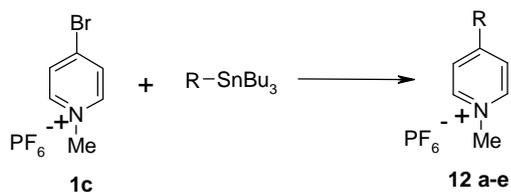
Análogamente, a **10d** el producto de acoplamiento **11d** se obtiene con un mayor rendimiento cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

Una vez llevada a cabo la reacción de acoplamiento sobre **1c** como yoduro en DMF, el proceso de purificación era complicado debido a la falta de solubilidad de las sales, por lo que se decidió llevar a cabo un intercambio de contraión ( $I^-$  por  $PF_6^-$ ) sobre **1c**, facilitando la solubilidad, y la purificación de los productos de reacción (tabla 3.3.3.3).

En cuanto la sal de hexafluorofosfato de 4-bromopiridinio **1c**, los acoplamientos para indol y pirrol, se realizaron usando las condiciones **B**, ya que en el acoplamiento de **1a**, proporcionaron los mejores resultados. Los rendimientos obtenidos se muestran en la tabla 3.3.3.3.

<sup>137</sup> Zoltewicz, J. A.; Cruskie, M. P. Jr. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3487.

<sup>138</sup> Zoltewicz, J. A.; Kauffman, G.M.; Smith, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5939.



Esquema 3.3.3.7

Tabla 3.3.3.3. Reacción de acoplamiento de Stille sobre **1c** con heteroarilestannanos.

Estannano	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
<p style="text-align: center;"><b>3</b></p>	24	<p style="text-align: center;"><b>12a</b></p>	98 <sup>b</sup>
<p style="text-align: center;"><b>6</b></p>	24	<p style="text-align: center;"><b>12b</b></p>	78 <sup>b</sup>
<p style="text-align: center;"><b>2</b></p>	15	<p style="text-align: center;"><b>12c</b></p>	91 <sup>a</sup>
<p style="text-align: center;"><b>4</b></p>	18	<p style="text-align: center;"><b>12d</b></p>	90 <sup>c</sup>
<p style="text-align: center;"><b>5</b></p>	18	<p style="text-align: center;"><b>12e</b></p>	91 <sup>a</sup>

a) Condiciones **A**: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/CuI/DMF/65 °Cb) Condiciones **B**: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(o-Tol)<sub>3</sub>/DMF/65°Cc) Condiciones **A**/ t. a.

---

Nuevamente el acoplamiento con el pirrol e indol, conducen al producto de acoplamiento **12 a-b**, respectivamente con eliminación del grupo protector en el medio de reacción y **12d** se obtiene con mayor rendimiento utilizando las condiciones A, a temperatura ambiente.

De la tabla 3.3.3.3, se deduce que la reacción de acoplamiento conduce a buenos resultados con **1c**, ya que la posición C4 es más estable que los derivados funcionalizados en C2, lo que podría explicar la diferencia en los rendimientos obtenidos.<sup>121</sup>

Como aspectos generales sobre el estudio de la reacción de Stille en la síntesis de sistemas D-A<sup>+</sup>, se puede indicar que el uso de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/CuI/DMF (condiciones **A**) conducen a los correspondientes productos de acoplamiento con buenos rendimientos, a excepción de la posición C2, en la cual en varios acoplamientos conducen a la deshalogenación (ver el esquema 3.3.3.6). Por otra parte empleando Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/ P(*o*-Tol)<sub>3</sub>/ DMF (condición **B**), se mejoran los rendimientos para pirrol e indol.

De los resultados obtenidos en las reacciones de acoplamiento del piridinio, con los distintos estannanos, se puede establecer que no parece existir una relación clara entre la naturaleza del estannano (dador) y el rendimiento de la reacción (medios o altos), ya que las diferencias parecen responder más a la poca solubilidad de los productos de acoplamiento en los disolventes orgánicos habituales y al proceso de purificación.

En virtud de los resultados observados, los mejores rendimientos se obtienen en el acoplamiento en  $\gamma$  respecto al heteroatomo (C4).

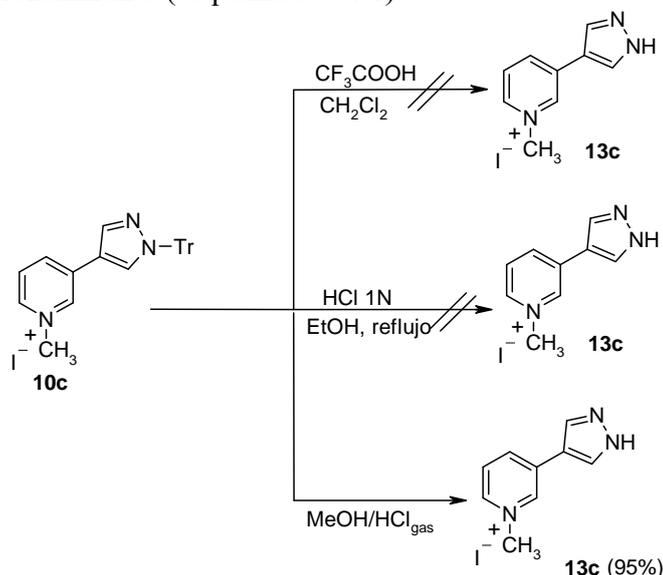
#### **3.3.4. Desprotección de los sistemas Dador-Aceptor (D-A<sup>+</sup>)**

Siguiendo la estrategia sintética inicialmente planteada (figura 3.3.1), se llevó a cabo la desprotección de los sistemas acoplados, ya que durante la reacción de obtención de los compuestos **10-12a-b**, se aislaron sin grupo protector, y en el caso de los compuestos **10-12d**, se produce la desprotección en el proceso de purificación. Por lo que solo es necesario llevar a cabo la desprotección de los derivados de pirazol **10-12c** y anilina **10-12e**.

---

La desprotección se plantea, como posibilidad de generar una especie con mejores propiedades ONL, debido a la transferencia de carga favorecida por la formación de una especie heterobetainica, como se explica previamente en la figura 2.2.1.9.

La desprotección del pirazol en los compuestos **10-12c**, para eliminar el grupo tritilo se intentó inicialmente empleando las condiciones de reacción descritas por Elguero y *col.*,<sup>139</sup> que utilizan  $\text{CF}_3\text{COOH}$  como fuente de  $\text{H}^+$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $60^\circ\text{C}$  durante 24 h. En nuestro caso, se recuperó la totalidad del producto de partida (ver esquema 3.3.4.1), por lo que fue necesario intentar otras condiciones de reacción previamente descritas. Así, la utilización de  $\text{HCl}$  1N en  $\text{EtOH}$  a  $75^\circ\text{C}$  durante 8h,<sup>140</sup> no conduce al producto deseado, se recupera el material de partida (ver esquema). Sin embargo, utilizando  $\text{MeOH}$  saturado con  $\text{HCl}$  gas durante 24 h, conduce al producto desprotegido **13c** con un 95% de rendimiento (esquema 3.3.4.1).



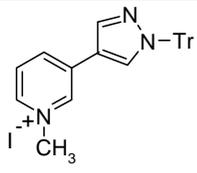
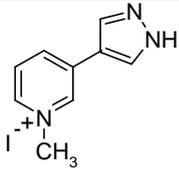
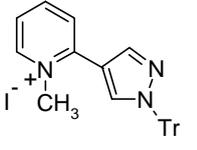
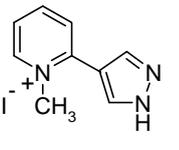
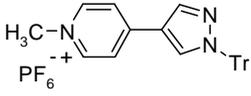
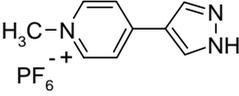
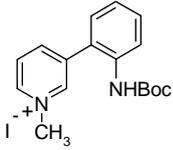
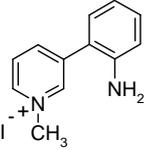
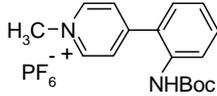
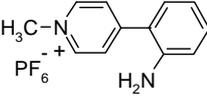
Esquema 3.3.4.1

La extensión de las condiciones anteriores de desprotección a los demás compuestos conduce a los resultados que se muestran en la tabla 3.3.4.1.

<sup>139</sup> Elguero, J.; Jaramillo, C.; Pardo, C. *Synthesis* **1997**, 563.

<sup>140</sup> Greene et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, **1991**.

**Tabla 3.3.4.1.** Reacciones de *N*-desprotección.

Producto Protegido	Producto desprotegido	Rdto (%)
 <p><b>10c</b></p>	 <p><b>13a</b></p>	95
 <p><b>11c</b></p>	 <p><b>13b</b></p>	90
 <p><b>12c</b></p>	 <p><b>13c</b></p>	95
 <p><b>10e</b></p>	 <p><b>13d</b></p>	85
 <p><b>12e</b></p>	 <p><b>13e</b></p>	90

Aunque inicialmente se procedió a la desprotección de los productos para intentar generar estructuras heterobetaínicas para determinar sus propiedades ONL ( $\beta$ ), su formación implica la abstracción del protón del heterocíclico, en medio básico, que induce a la descomposición de los productos en la mezcla de reacción.

---

### 3.3.5. Estudio de las Propiedades Ópticas Lineales y No Lineales

Aunque la mayoría de los cromóforos con ONL presentan un centro dador y otro aceptor de densidad electrónica unidos a través de un sistema conjugado polarizado, en este apartado se plantea una polarización inherente  $\pi$ , generada por conexión lineal o fusión de un anillo heteroaromático  $\pi$ -excedente a un anillo  $\pi$ -deficiente cargado positivamente tipo (D-A<sup>+</sup>), con la finalidad de racionalizar cuales son los factores básicos que contribuyen de un modo significativo a esta propiedad.

#### Propiedades ópticas lineales

En primer lugar se realizó el análisis de las propiedades lineales<sup>141</sup> de los compuestos **10-12a-e**, estudiándose el espectro de absorción UV, fluorescencia, rendimiento cuántico y tiempos de vida media.

Las propiedades de absorción de los compuestos **10-12a-e**, se determinaron con un espectrómetro Perkin Elmer UV/Vis Spectrometer Lambda 18, en el rango de 220-800 nm, comprobándose que no hay absorción por encima de 400 nm (figura 3.3.5.1). La intensidad relativa de los picos de mayor longitud de onda que se atribuye a las bandas de absorción de menor energía  $\pi$ - $\pi^*$  (típica para compuestos altamente conjugados), se encuentran en el intervalo de 262-380nm. El máximo de esta banda es generalmente muy sensible al grado de conjugación y a la naturaleza del sustituyente. La mayoría de los compuestos muestran un descenso brusco en la banda de energía  $\pi$ - $\pi^*$ . Sin embargo, los compuestos **10d** (306nm), **11d** (349nm), **12a** (346nm) y **12b** (380nm), presentan transiciones bajas n- $\pi^*$ (figura 3.3.5.1).

En la transferencia de carga intramolecular (TCI), se genera un estado polarizado excitado con un desplazamiento batocrómico de las bandas  $\pi$ - $\pi^*$  (usualmente más estable que un estado fundamental), especialmente en disolventes polares.<sup>142</sup> Esto puede verse en los compuestos **10d** (306nm), para la sustitución en C3 del sistema de piridinio, **11d** (349nm) para la sustitución en C2, y **12b** (380nm) para la sustitución en C4, cuando se comparan con los compuestos funcionalizados con anilina (**10e**, **11e**, **12e**) de menor longitud de onda. Para **12b**, aparece una banda entre 400-450nm, que corresponde a una transición del tipo n- $\pi^*$  que se caracterizan por tener absortividades molares menores que las transiciones  $\pi$ - $\pi^*$  (figura 3.3.5.1).

---

<sup>141</sup> Se realizaron por M.A.R.M. en el departamento de Química-Física de la Universidad de Alcalá, en el grupo del Profesor Dr. Francisco Mendicutti.

<sup>142</sup> Spitler, E. L.; Shirtcliff, L. D.; Haley, M. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 86.

---

Figura A

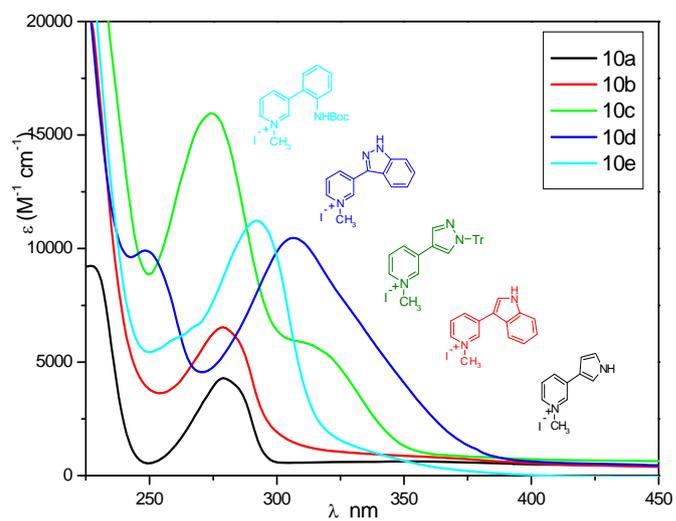
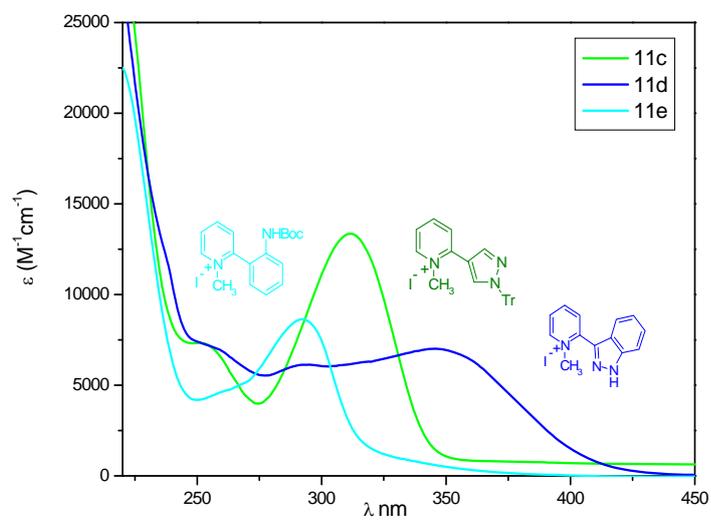
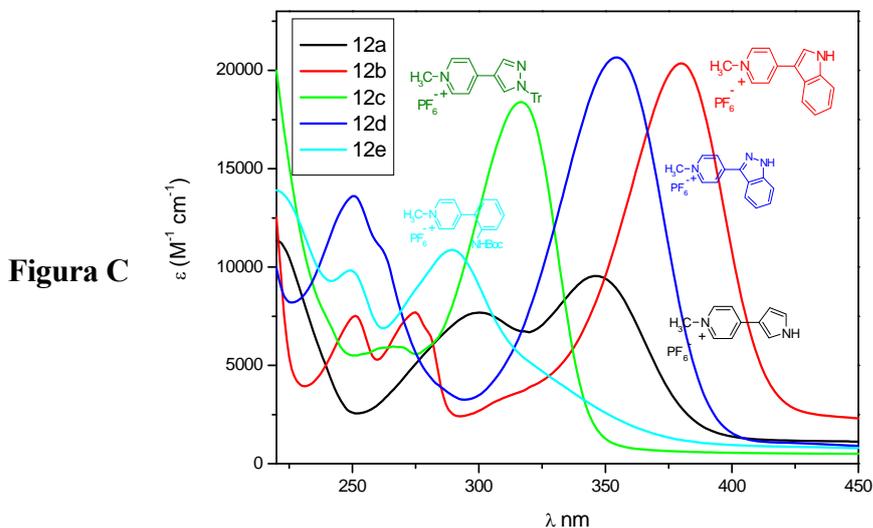


Figura B





**Figura 3.3.5.1** Espectros de absorción en MeOH a 25 °C en el rango de 220-450 nm.

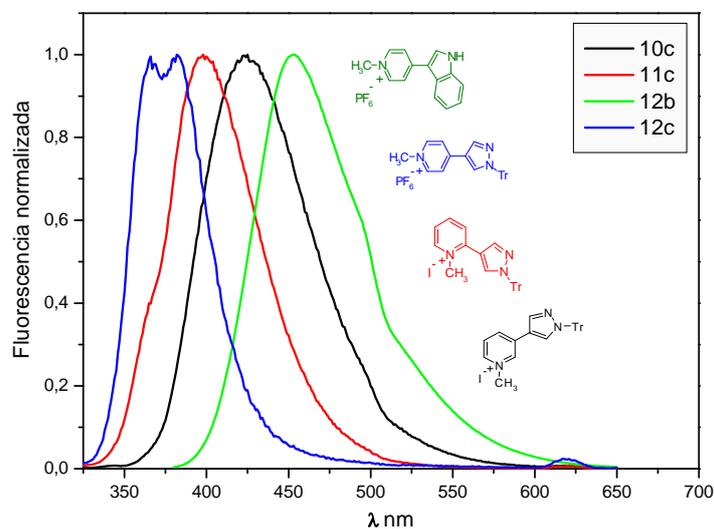
La extensión de la conjugación es más eficiente para los compuestos funcionalizados en la posición C4 y C2 con respecto a C3 y las absorptividades molares ( $\epsilon$ ) para las bandas de absorción  $\pi$ - $\pi^*$  son mayores en los compuestos C4 (figura 3.3.5.1, figura C).

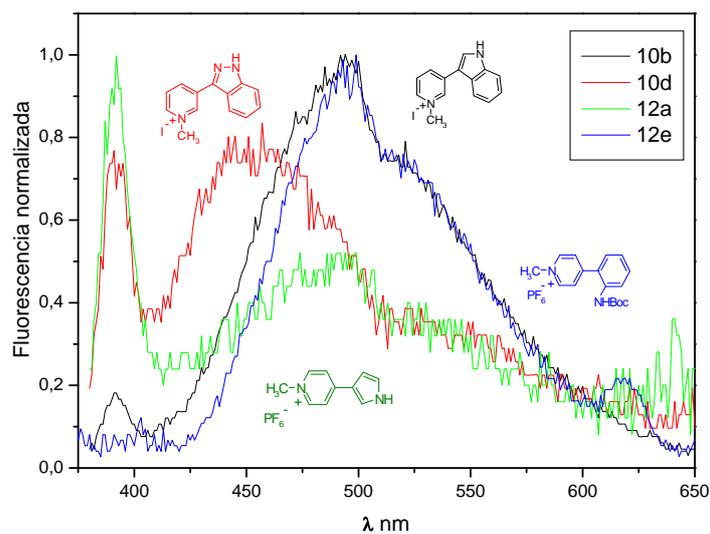
De acuerdo a los valores de  $\lambda$  y  $\epsilon$ , en la figura 3.3.5.1, en los compuestos **10** funcionalizados en C3, se puede observar como el carácter dador aumenta o disminuye, al comparar sus  $\lambda_{\text{max}}$  correspondiendo el mayor valor al indazol **10d** (306nm) y el menor a la anilina **10e** (262nm), con un desplazamiento de 44 nm. El pirrol, indol y pirazol, mantienen un valor aproximado entre sí. Análogamente para los compuestos **11** funcionalizado en C2, el mayor desplazamiento corresponde al indazol **11d** (311nm), desplazado hacia el rojo en 57 nm, con respecto a la anilina **11e**, corroborándose que el indazol presenta una mejor transferencia de carga intramolecular.

Para los compuestos **12** sustituidos en C4, se observa que el indol **12b** (380nm), esta desplazado hacia el rojo en 91 nm, cuando se compara con la anilina **12e** (289nm), seguido por el indazol **12d** el cual se desplaza 65nm, y por lo tanto **12b** presenta la mejor TCI.

Con respecto a la posición de funcionalización del catión, si se compara la absorción máxima en las diferentes posiciones de sustitución  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  del piridinio en **1 a-c**, se observa en general una mayor estabilización en  $\alpha$  y  $\gamma$  con respecto a  $\beta$ . Las posiciones  $\alpha$  y  $\gamma$ , permiten una mejor transferencia de carga del dador hacia el aceptor, observándose un desplazamiento batocrómico en un intervalo de 45 a 101 nm. Este resultado demuestra, como es de esperar, que las posiciones  $\alpha$ ,  $\gamma$ , deslocalizan mejor la carga, estabilizando el sistema y por lo tanto disminuyen la energía de la banda de absorción  $\pi$ - $\pi^*$ .

Posteriormente se llevo a cabo el estudio de fluorescencia en MeOH, para todos los sistemas indicados anteriormente, al excitar a la longitud de onda ( $\lambda_{exc}$ ) de la banda  $\pi$ - $\pi^*$  en el rango de 310-700nm, así como la determinación del rendimiento cuántico ( $\Phi_f$ ) y los promedios de vida media  $\langle\tau\rangle$ . En general, la mayoría de los compuestos exhiben nula o muy débil fluorescencia, a excepción de los compuestos (**10c**, **11c** y **12b**), que presentan valores de  $\Phi_f$  próximos a 0.1 (teniendo en cuenta que el máximo rendimiento cuántico de fluorescencia es 1 (100%), cada fotón absorbido resulta en un fotón emitido, y los compuestos con rendimientos cuánticos de 0.1 se consideran fluorescentes). Todos los perfiles de intensidad de fluorescencia se ajustaron a decaimientos bi-exponenciales. Esto indica que participan procesos más complejos que la simple emisión de radiación, como la TCI. Por ello es bastante difícil encontrar una correlación entre los valores cuantitativos de  $\Phi_f$  y  $\langle\tau\rangle$ , y el carácter dador de los heterociclos que funcionalizan los sistemas D-A<sup>+</sup>, ya que la desactivación del estado excitado es compleja.





**Figure 3.3.5.2.** Espectros de Emisión de Fluorescencia en metanol a 25°C. Algunos de los compuestos no exhiben fluorescencia.

Los datos obtenidos se resumen en la tabla 3.3.5.1, que contiene las longitudes de excitación, de emisión, el coeficiente de extinción molar, el rendimiento cuántico y el tiempo de vida media.

Tabla 3.3.5.1.

Compuesto	$\lambda_{\max}$	$\lambda_{\text{exc}}$	$\lambda_{\text{em}}$	$\epsilon$ ( $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ )	$\Phi_f$ ( $\times 10^2$ )	$\langle \tau \rangle$ , ns
10a	278	--	--	4293	--	--
10b	279	350	487	6523	0.67	--
10c	274	310	423	15950	32.3	14.42
10d	306	350	457	10463	0.12	--
10e	262	350	--	6109	--	--
11c	311	310	396	13353	15.82	--
11d	349	--	--	7008	--	--
11e	291	--	--	8623	--	--
12a	346	350	391	9548	0.03	--
12b	380	350	453	20446	62.79	--
12c	316	310	382	18390	3.22	0.269
12d	354	350	--	20656	--	--
12e	289	310	390	10854	2.63	1.09

**Tabla 3.3.5.1.** Longitud de onda ( $\lambda_{\max}$ ) para el valor máximo de  $\pi\text{-}\pi^*$  que corresponde a la banda de absorción de transferencia de carga, banda de excitación ( $\lambda_{\text{exc}}$ ), emisión ( $\lambda_{\text{em}}$ ), absorptividad molar ( $\epsilon$ ), rendimiento cuántico de la fluorescencia  $\Phi_f$  y promedio de tiempo de vida media  $\langle \tau \rangle$  en metanol a 25 °C.

### Propiedades ópticas no lineales

La primera hiperpolarizabilidad  $\beta$  de los compuestos se determinó experimentalmente,<sup>143</sup> a través de la Dispersión Hyper-Rayleigh (HRS),<sup>144</sup> al ser la única técnica experimental que permite medir directamente la respuesta molecular no lineal de segundo orden de especies iónicas en disolución. Las mediciones de HRS<sup>145</sup> se realizaron con un láser a una longitud de onda de 800 nm (Spectra Physics, Millennia X + Tsunami), utilizando como referencia el cristal violeta, en metanol como disolvente, y a temperatura ambiente.

<sup>143</sup> Asselberghs, I.; Clays, K. Department of Chemistry, University of Leuven, Celestijnenlaan 200 D, B-3001, Belgium

<sup>144</sup> Clays, K.; Peersons, A. *Phys. Rev. Lett.* **1991**, *66*, 2980.

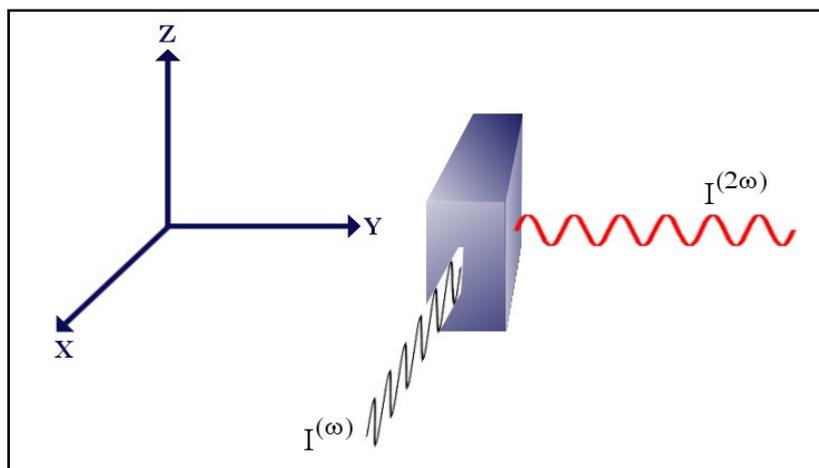
<sup>145</sup> Se realizaron por M.A.R.M. en el departamento de Química de la Universidad de Leuven, en el grupo del profesor Koen Clays.

La técnica de HRS es incoherente, ya que la fluorescencia de multifotón puede contribuir a la señal, resultando en una sobre estimación sistemática de la primera hiperpolarizabilidad.<sup>146</sup> Por lo que se ha implementado una supresión de la fluorescencia basada en la demodulación (disminución de la amplitud).

La medición de la primera hiperpolarizabilidad ( $\beta_{\text{HRS}}$ ), depende de diferentes componentes vectoriales, y de la geometría específica del dispositivo experimental. El equipo utilizado usa una geometría con un ángulo de  $90^\circ$  (ver figura 3.3.5.3) por lo que  $\beta_{\text{HRS}}$  y  $\beta_{\text{zzz}}$  están relacionadas por la ecuación 1. En el caso de estructuras monodimensionales  $\beta_{\text{HRS}}$ , solo presenta una componente de la primera hiperpolarizabilidad molecular ( $\beta_{\text{zzz}}$ ).

$$\beta_{\text{HRS}} = \sqrt{\frac{6}{35}} \beta_{\text{zzz}}$$

**Ecuación 1**



**Figura 3.3.5.3** Vista esquemática de la geometría HRS en un ángulo de  $90^\circ$

La primera hiperpolarizabilidad  $\beta_{\text{HRS}}$  depende de la frecuencia incidente y del haz generado por el segundo armónico. Las mediciones se realizan a 800 nm, la señal puede estar aumentada si las estructuras son resonantes en las proximidades de 400 ó 800 nm. A la vista de los espectros de absorción lineal en función de la  $\lambda$ , no se espera en principio, un aumento por resonancia, ya que no hay picos de absorción en la vecindad de 800 nm. No obstante, hay algunos incrementos debidos la resonancia por la cercanía de algunos picos a 400 nm. Para eliminar esta dependencia en las frecuencias

<sup>146</sup> Noordman, O. F. J.; Hulst van, N. F. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 253, 145.

medidas para la primera hiperpolarizabilidad, se usa un modelo simple de dos niveles, para extrapolar el valor límite para la medición sin resonancia ( $\beta_{zzz,0}$ ).<sup>147</sup> Este es el valor que se obtendría si la medición no presentara el incremento por la resonancia, y este se calcula a partir de la longitud de onda de los máximos de absorción ( $\lambda_{\max}$ ) y el valor de la primera hiperpolarizabilidad a 800 nm ( $\beta_{zzz}$ ) (ecuación 2).

$$\beta_{zzz,0} = \beta_{zzz} \left( 1 - \left( \frac{\lambda_{\max}}{800} \right)^2 \right) \left( 1 - \left( \frac{\lambda_{\max}}{400} \right)^2 \right). \quad \text{Ecuación 2}$$

Los valores experimentales HRS de los cromóforos sintetizados (**10-12a-e**), junto con los valores de tiempo de vida de la fluorescencia obtenidos del ajuste de la demodulación, se indican en la tabla 3.3.5.2.

**Tabla 3.3.5.2.**

Compuesto	$\lambda_{\max}$	$\beta_{\text{HRS}}$	$\beta_{zzz}$	$\beta_{zzz,0}$	$\tau$
<b>10a</b>	311	14±9	34 ± 23	14 ± 10	----
<b>10b</b>	304	24±4	58 ± 10	18 ± 3	4.99 ± 1.93
<b>10c</b>	283	14±9	34 ± 24	11 ± 8	3.25±6.62
<b>10d</b>	317	25±2	60 ± 4	21 ± 2	2.20 ± 1.38
<b>10e</b>	----	----	----	----	----
<b>11a</b>	----	----	----	----	----
<b>11b</b>	----	----	----	----	----
<b>11c</b>	----	17±2	42±4	18±2	0.93±0.23
<b>11d</b>	----	----	----	----	----
<b>11e</b>	----	----	----	----	----
<b>12a</b>	313	16±9	39± 22	7±4	----
<b>12b</b>	351	142±18	343± 44	25±3	----
<b>12c</b>	347	14±4	34±9	11±3	0.93±0.23
<b>12d</b>	380	74±6	179±15	33±3	2.36±0.22
<b>12e</b>	290	5±5	13± 14	5 ± 6	3.25 ± 0.66

**Tabla 3.3.5.2.** Longitudes de onda de absorción máxima (nm),  $\beta_{\text{HRS}}$ : primera hiperpolarizabilidad ( $10^{-30}$  esu);  $\beta_{zzz}$ : hiperpolarizabilidad del componente de la diagonal ( $10^{-30}$  esu);  $\beta_{zzz,0}$ : primera hiperpolarizabilidad fuera de resonancia ( $10^{-30}$  esu);  $\tau$  tiempo de vida media de fluorescencia (ns).

<sup>147</sup> Orr, B. J.; Ward, J. F. *Mol. Phys.* **1971**, *20*, 513.

De acuerdo con los resultados de la óptica lineal (absorción), los valores de la primera hiperpolarizabilidad  $\beta_{\text{HRS}}$  para estos compuestos que contienen el piridinio como aceptor son mayores para los que están funcionalizados en C4 ( $\gamma$ ) como indol e indazol (compuestos **12b** y **12d**). Estos compuestos muestran una baja energía de transición  $\pi$ - $\pi^*$ , y por lo tanto mayor valor de hiperpolarizabilidad en el rango de 74 a  $142 \times 10^{-30}$  esu, ya que en estos casos los heterociclos tienen una mayor densidad electrónica que contribuye a aumentar la óptica no lineal.

Respecto a los valores de la componente diagonal de la primera hiperpolarizabilidad libre de resonancia  $\beta_{\text{zzz},0}$ , se puede observar, aunque existen ligeras variaciones, que los valores están dentro del mismo rango presentando valores moderados, por ejemplo los compuestos **12b** y **12d** con sustituyentes indol e indazol, con respecto a **10 b** y **10 d**, que solo difieren en la posición de funcionalización (C4 y C3) respecto al anillo de piridinio presentan valores similares de  $\beta_{\text{zzz},0}$ .

---

---

#### 4. Síntesis de sistemas “push-pull” 1D (D- $\pi$ -A<sup>+</sup>) y 2D (D- $\pi$ -A<sup>+</sup>- $\pi$ -D) por reacción de Sonogashira

##### 4.1. Reacción de Sonogashira: generalidades y nuevas aplicaciones

En los últimos años, la “química de acetilenos” ha cobrado gran importancia debido a la presencia de triples enlaces en un gran número de compuestos orgánicos de gran interés, como los materiales orgánicos moleculares,<sup>148</sup> los diinos<sup>149</sup> (poderosos antibióticos antitumorales), cristales líquidos,<sup>150</sup> polímeros y macrociclos rígidos (“*shape-persisten*”).<sup>151</sup> Entre las herramientas sintéticas más útiles en la química de alquinos destacan la reacción de Sonogashira-Hagihara, la reacción de sila-Sonogashira<sup>152</sup> (versión con alquínilsilanos), y la reacción de Glaser (homoacoplamiento oxidante de acetilenos terminales).

La reacción de Sonogashira, es una reacción de acoplamiento cruzado entre un alquino terminal y un halogenuro de arilo o vinilo catalizada por Paladio (0) y cocatalizada por sales de Cobre (I), para formar un enlace C (sp<sup>2</sup>)-C (sp). Esta reacción, es la más conocida y usada para sintetizar fenilacetilenos (arilalquinos) y eninos conjugados.

Se describió, por primera vez en 1975,<sup>153</sup> por el grupo de Kenkichi Sonogashira, de la Universidad de Osaka (Japón), como una variación del acoplamiento de Castro-Stephens, que ampliaba la versatilidad de la reacción y eliminaba los inconvenientes en la preparación del acetiluro de cobre (esquema 4.1.1).

---

<sup>148</sup> a) Rusanov, A. L.; Khotina, I. A.; Bergretov, M. M. *Russ. Chem. Rev.* **1997**, *66*, 1053. b) Bunz, U. H. F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1605.

<sup>149</sup> a) Nicolau, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, **1996**, 582. b) Brandsma, L.; Vasilevsky, S. F.; Verkruijsse, H. D.; *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*; Springer: Berlin, **1998**, 179.

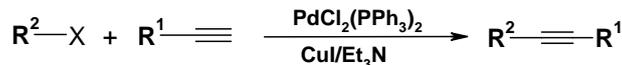
<sup>150</sup> a) Chen, S.; Yan, Q.; Li, T.; Zhao, D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4784. b) Majumdar, K. C.; Mondal, S.; De, N.; Sinha, R. K.; Pal, N.; Roy, B. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 521.

<sup>151</sup> Jeschke, G.; Sajid, M.; Schulte, M.; Ramezani, N.; Volkov, A.; Zimmermann, H.; Godt, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10107. b) Mishra, A.; Ma, C.-Q.; Janssen, R. A. J.; Baeuerle, P. *Chem. A Eur. J.* **2009**, *15*, 13521.

<sup>152</sup> Nishihara, Y.; Ikerigashira, K.; Mori, A.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **1997**, 1233.

<sup>153</sup> Sonogashira, K.T.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.

---



R<sup>1</sup>= aril, heteroaril

R<sup>2</sup>= aril, heteroaril, vinil

X = haluro, triflato

#### Esquema 4.1.1.

Desde hace más de 30 años numerosas modificaciones, se han llevado a cabo sobre esta reacción, respecto a las condiciones originales, permitiendo ampliar la utilización de esta reacción tanto en síntesis orgánica, como en química heterocíclica, así como en la síntesis de macrociclos rígidos<sup>154</sup> (“*shape-persistent*”), dendrímeros,<sup>155</sup> nuevos materiales orgánicos,<sup>156</sup> y en terapia fotodinámica,<sup>157</sup> entre otros.

La reacción de Sonogashira es muy versátil y se puede aplicar a un gran número de electrófilos siendo los derivados de vinilo más reactivos que los de arilo. El orden de reactividad del grupo saliente (X) está influenciado por la energía de disociación del enlace R-X (I<sup>-</sup> > Otf<sup>-</sup> > Br<sup>-</sup> > Cl<sup>-</sup>), ya que el tipo de halógeno afecta la adición oxidativa del Pd<sup>0</sup>. Así el enlace Ph-Cl tiene una energía de disociación de 96 kcal mol<sup>-1</sup> comparados con las 81 kcal mol<sup>-1</sup> para el PhBr y 65 kcal mol<sup>-1</sup> para el PhI,<sup>158</sup> siendo la reacción más favorable cuando RX se encuentra desactivado por grupos electroattractores.

<sup>154</sup> a) Jeschke, G.; Sajid, M.; Schulte, M.; Ramezani, N.; Volkov, A.; Zimmermann, H.; Godt, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10107. b) Mishra, A.; Ma, C.-Q.; Janssen, R. A. J.; Baeuerle, P. *Chem. A Eur. J.* **2009**, *15*, 13521. c) Wang, D.; Hsu, J. F.; Bagui, M.; Dusevich, V.; Wang, Y.; Liu, Y.; Holder, A. J.; Peng, Z. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2147. d) Li, S.; Moorefield, C. N.; Wang, P.; Shreiner, C. D.; Newkome, G. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *19*, 3328. e) Sadowy, A. L.; Tykwinski, R. R.; Diederich, F.; Stang, P. J.; Tykwinski, R. R. *Modern Supramol. Chem.* **2008**, 185.

<sup>155</sup> Mishra, A.; Ma, C.-Q.; Janssen, R. A. J.; Baeuerle, P. *Chem. A Eur. J.* **2009**, *15*, 13521.

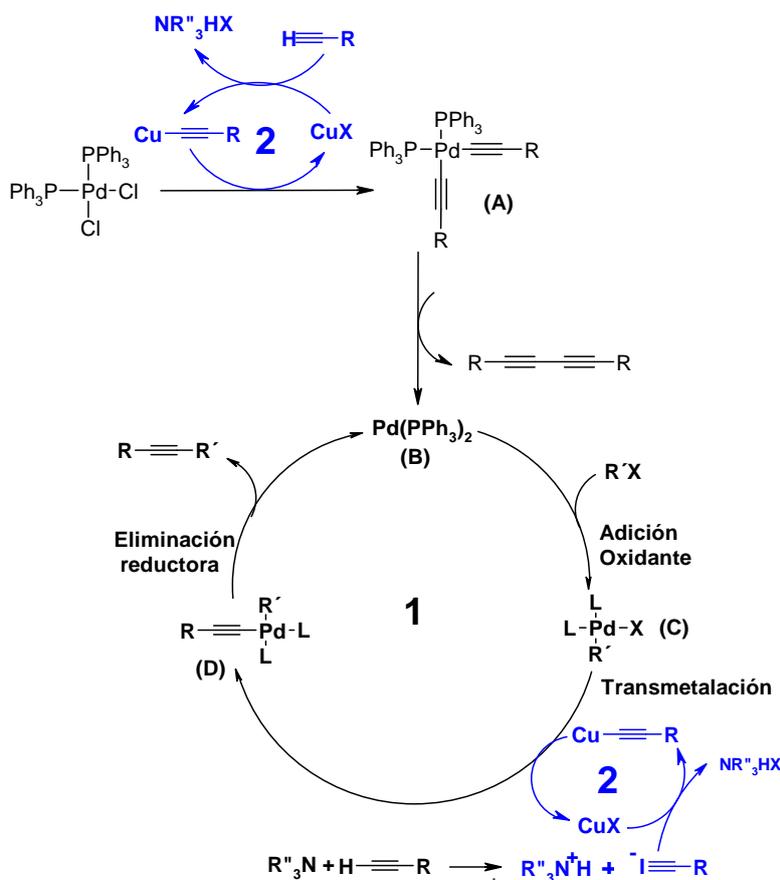
<sup>156</sup> a) Castruita, G.; Arias, E.; Moggio, I.; Perez, F.; Medellin, D.; Torres, R.; Ziolo, R.; Olivas, A.; Giorgetti, E.; Muniz M. M. *J. Molec. Struct.* **2009**, *936*, 177. b) Hu, J.-Y.; Era, M.; Elsegood, M. R. J.; Yamato, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *1*, 72. c) Kaleta, J.; Michl, J.; Mazal, C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2350. d) Yuan, S. C.; Han, S. L.; Ge, X.; Wang, H. C. *Chinese Chem. Lett.* **2010**, *21*, 97. e) Li, Z.; Wu, W.; Ye, C.; Qin, J.; Li, Z. *Macromol. Chem. Physic.* **2010**, *211*, 916. f) Kozaki, M.; Tujimura, H.; Suzuki, S.; Okada, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2931.

<sup>157</sup> a) Kobayashi, K.; Kita, Y.; Shigeiwa, M.; Imamura, S.; Maeda, S. *Bull. Chem. Soc. Japan* **2009**, *82*, 1416. b) Chan, C. K. M.; Tao, C.-H.; Tam, H.-L.; Zhu, N.; Yam, V. W.-W.; Cheah, K.-W. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2855. c) Costa, A. I.; Ferreira, L. F. V.; Prata, J. V. *J. Polymer Sci., Part A: Polymer Chem.* **2008**, *46*, 6477. d) Achelle, S.; Ramondenc, Y.; Dupas, G.; Ple, N. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2783. e) Seo, J.-W.; Jang, S. Y.; Kim, D.; Kim, H.-J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2733. f) Zhao, Z.; Xu, X.; Xu, L.; Yu, G.; Lu, P.; Liu, Y. *Synthetic Metals* **2007**, *157*, 414.

<sup>158</sup> Mee, S. H. P.; Lee, V.; Baldwin, J. E. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3294.

La reacción de Sonogashira está basada en un proceso de transmetalación Cu/Pd en presencia de aminas, y presenta dos ciclos catalíticos denominados **1** y **2**.

La especie de paladio catalíticamente activa (B), se genera por eliminación reductora del complejo de Pd (II) A, que se crea a partir de un precatalizador o precursor de Pd (II) (ciclo 2) y un acetiluro de cobre. El ciclo se completa con la secuencia: adición oxidante (para generar C), transmetalación (genera D) y eliminación reductora para dar el producto de reacción ciclo1 (esquema 4.1.2).



**Esquema 4.1.2.** Reacción de Sonogashira, esquema general y mecanismo

La reacción de Sonogashira se lleva a cabo usualmente en disolventes orgánicos empleando una base en cantidad estequiométrica, cuya naturaleza tiene un papel crítico en la reacción,<sup>159</sup> ya que permite atrapar el HX producido en la misma. Normalmente la velocidad de la reacción disminuye en el siguiente orden  $\text{Bu}^n\text{NH}_2 > \text{Et}_3\text{N} > \text{Pr}^i_2\text{NH} > \text{Et}_2\text{NH} > \text{K}_2\text{CO}_3$ .

Los catalizadores de paladio más utilizados han sido complejos de paladio con fosfinas tipo  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ ,<sup>160</sup>  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ <sup>161</sup> y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{PR}_3$ ,<sup>162</sup> que suelen estar acompañados por CuI como cocatalizador. Sin embargo uno de los principales objetivos planteados durante los últimos años, ha sido prescindir del CuI, ya que induce procesos de homoacoplamiento de los alquinos terminales para dar diinos. Con este fin se han desarrollado nuevos catalizadores, de los cuales los más comúnmente empleados son complejos de paladio con nuevas fosfinas como ligandos (ciclohexilfosfina, difenilfosfina, mono y bidentadas, quirales, etc), *N*-heterociclo carbenos (NHC son mejores dadores que las fosfinas)<sup>163</sup> y paladaciclos (se caracteriza por presentar un anillo quelato que contiene dos enlaces contiguos: uno covalente coordinado, entre el átomo central y un átomo dador, y un enlace entre el átomo central y un átomo de carbono).

Desde el punto de vista de las condiciones de reacción, existen varias líneas de investigación que están contribuyendo notablemente a la expansión de la reacción de Sonogashira, al evitar el uso de fosfinas, mediante la utilización de un complejo de Pd soportado en un polímero<sup>164</sup> (esquema 4.1.3).

---

<sup>159</sup> Houppis, I. N.; Choi, W. B.; Reider, P. J.; Molina, A.; Churchill, H.; Lynch, J.; Volante, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9355.

<sup>160</sup> a) Thorand, S.; Krause, N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8551. b) Davidson, L.; Freebairn, K. W.; Rusell, A. T.; Trivedi, H. S.; Hayes, W. *Synlett*, **2002**, 251. c) Abraham, E.; Suffert, J. *Synlett*, **2002**, 328. d) Mori, A.; Ahmed, M. S. M.; Sekiguchi, A.; Masui, K.; Koike, T. *Chem. Lett.* **2002**, 756.

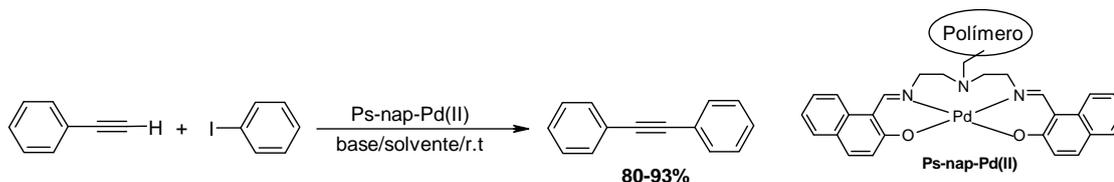
<sup>161</sup> Alami, M.; Ferri, F.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6403.

<sup>162</sup> Nakamura, K.; Okubo, H.; Yamaguchi, M. *Synlett*, **1999**, 549.

<sup>163</sup> a) Cardin, D. J.; Çetinkaya, B.; Lappert, M. F. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 545. b) Doyle, M. J.; Lappert, M. F.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 679. c) Doyle, M. J.; Lappert, M. F.; McLaughlin, G. M.; McMeeking, J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1974**, 1494. d) Hitchcock, P. B.; Lappert, M. F.; Pye, P. L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1977**, 2160. e) Doyle, M. J.; Lappert, M. F.; Pye, P. L.; Terreros, P. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1984**, 2355. f) Coleman, A. W.; Hitchcock, P. B.; Lappert, M. F.; Maskell, R. K.; Muller, J. H. *J. Organomet. Chem.*, **1985**, *296*, 173. g) Lappert, M. F. *J. Organomet. Chem.*, **1988**, *358*, 185. h) Cetinkaya, B.; Hitchcock, P. B.; Lappert, M. F.; Saw, D. B.; Spyropoulos, K.; Warhurst, N. J. W. *J. Organomet. Chem.*, **1993**, *459*, 311. e) Cetinkaya, B.; Hitchcock, P. B.; Kucukbay, H.; Lappert, M. F.; Al-Juaid, S. *J. Organomet. Chem.*, **1994**, *481*, 89.

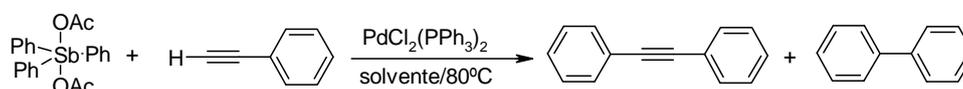
<sup>164</sup> a) Bakherad, M.; Amin, A. H.; Keivanloo, A.; Bahramian, B.; Raeissi, M. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 5653. b) Lee, D.-H.; Lee, Y. H.; Harrowfield, J. M.; Lee, I.-M.; Lee, H. I.; Lim, W. T.; Kim, Y.; Jin,

---



Esquema 4.1.3

Otras modificaciones introducidas recientemente se basan en la supresión del cobre,<sup>165</sup> como co-catalizador para evitar posibles homoacoplamiento tipo Glasser, al exponer el acetiluro de cobre al aire o a otro material oxidante. Un caso interesante es la utilización del diacetato del triarilantimonio para la transferencia de sus grupos arilo, al producto acoplado, en ausencia de base (esquema 4.1.4).



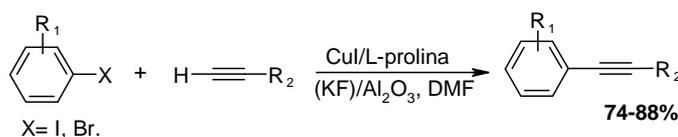
Esquema 4.1.4

Las aminas se caracterizan por su desagradable olor, por lo que se han buscado alternativas para llevar a cabo la reacción libre de aminas.<sup>166</sup> Generalmente se suele sustituir la amina por  $K_2CO_3$ ,  $NaOH$ ,  $CS_2CO_3$ . En el esquema 4.1.5, se utiliza  $(KF)/Al_2O_3$ , y un amino-ácido como ligando facilitando la purificación de la reacción por la gran solubilidad que presentan en agua (esquema 4.1.5).

M.-J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1630. c) Chen, H.-J.; Lin, Z.-Y.; Li, M.-Y.; Lian, R.-J.; Xue, Q.-W.; Chung, J.-L.; Chen, S.-C.; Chem, Y.-J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7755. d) Hosseinzadeh, R.; Mohadjerani, M.; Tavakoli, R.; Alikarami, M. *Synthetic Comm.* **2010**, *40*, 282.

<sup>165</sup> a) Bakherad, M.; Amin, A. H.; Keivanloo, A.; Bahramian, B.; Raeissi, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5653. b) Ngassa, F. N.; Gomez, J. M.; Haines, B. E.; Ostach, M. J.; Hector, J. W.; Hoogenboom, L. J.; Page, C. E. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7919. c) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Gholinejad, M. *J. Mol. Catalys. A: Chem.* **2010**, *321*, 110. d) Wang, X.; Qin, W.; Kakusawa, N.; Yasuike, S.; Kurita, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6293. e) Luo, Y.; Wu, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6810. f) Bakherad, M.; Keivanloo, A.; Bahramian, B.; Hahemi, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1557.

<sup>166</sup> a) Duplais, C.; Forman, A. J.; Baker, B. A.; Lipshutz, B. H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3366. b) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Gholinejad, M. *J. Mol. Catalys. A: Chem.* **2010**, *321*, 110. c) Hosseinzadeh, R.; Mohadjerani, M.; Tavakoli, R.; Alikarami, M. *Synthetic Comm.* **2010**, *40*, 282. d) Wang, X.; Qin, W.; Kakusawa, N.; Yasuike, S.; Kurita, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6293. e) Sawant, D. N.; Tambade, P. J.; Wagh, Y. S.; Bhanage, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2758.



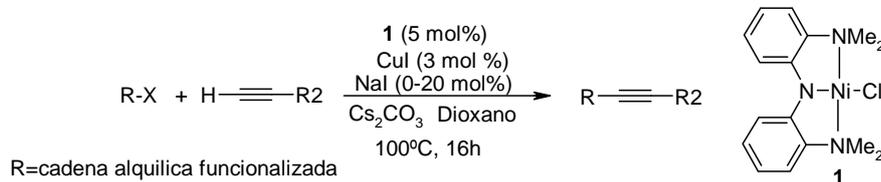
Esquema 4.1.5

Finalmente comentar reacciones libres de Pd,<sup>167</sup> ya que el uso de este limita la reacción al ser costoso, tóxico<sup>168</sup> y perjudicial para el medio ambiente. Por lo que existe una demanda en crecimiento de sistemas catalíticos que sean efectivos, económicos y sostenibles con el medio ambiente. Entre los metales utilizados para remplazar al Pd, se encuentra el Fe (esquema 4.1.6), por ser barato, no tóxico y abundante, en un sistema FeCl<sub>3</sub>/PPh<sub>3</sub> y libre de Cu o amina.



Esquema 4.1.6

Otro metal propuesto para sustituir al Pd es el Ni, el cual se ha utilizado en el acoplamiento del enlace C-X (X=I, Br, Cl), y que tolera una amplia variedad de grupos funcionales en el grupo alquilo<sup>169</sup> (esquema 4.1.7).



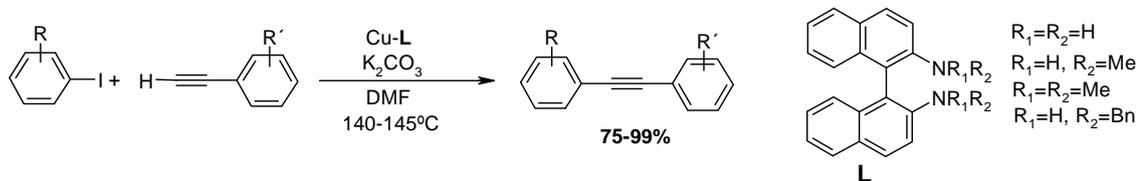
Esquema 4.1.7

<sup>167</sup> a) Sawant, D. N.; Tambade, P. J.; Wagh, Y. S.; Bhanage, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2758. b) Hosseinzadeh, R.; Mohadjerani, M.; Tavakoli, R.; Alikarami, M. *Synthetic Comm.* **2010**, *40*, 282. c) Vechorkin, O.; Barmaz, D.; Proust, V.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12078. d) Thakur, K. G.; Jaseer, E. A.; Naidu, A. B.; Sekar, G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2865. e) Luque, R.; Macquarrie, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1627. f) Lauterbach, T.; Livendahl, M.; Rosellón, A.; Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3006. g) Chen, H.-J.; Lin, Z.-Y.; Li, M.-Y.; Lian, R.-J.; Xue, Q.-W.; Chung, J.-L.; Chen, S.-C.; Chem, Y.-J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7755.

<sup>168</sup> <http://www.lenntech.es/periodica/elementos/pd.htm>

<sup>169</sup> Vechorkin, O.; Barmaz, D.; Proust, V.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 12078.

También, se han descrito casos en que el Cu (I) puede funcionar por sí mismo como catalizador único en la reacción de Sonogashira, aunque suele necesitar de un ligando de características oxofílicas (esquema 4.1.8).



**Esquema 4.1.8**

#### 4.2. Reacción de Sonogashira sobre sistemas cargados

El potencial de la química de Paladio, sobre cationes heteroaromáticos ha abierto nuevas posibilidades de funcionalización de estos sistemas mediante reacción de Stille y Suzuki.<sup>170</sup>

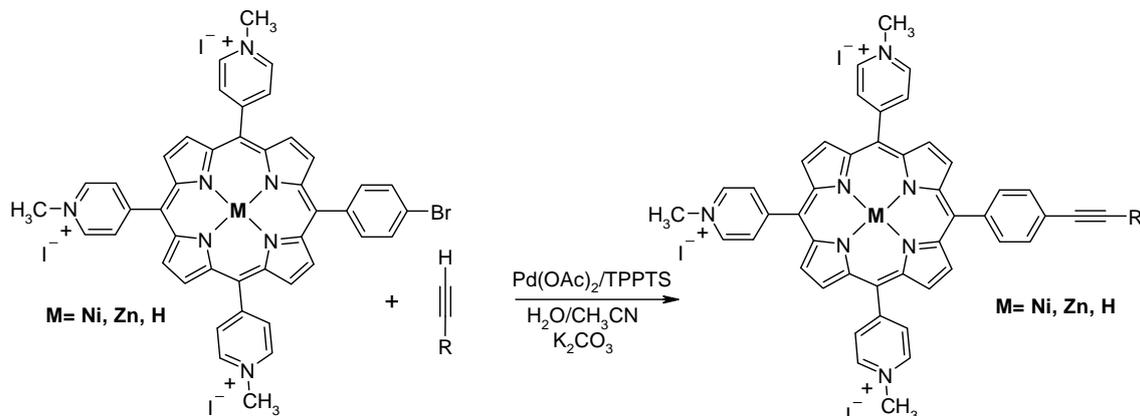
Sin embargo la reacción de Sonogashira permanece inexplorada ya que aunque se reportan algunos ejemplos, la generación de la carga suele realizarse por alquilación, en el paso final de la reacción.<sup>171</sup>

Uno de los pocos ejemplos descritos hace referencia a la preparación de porfirinas catiónicas, con alquinos terminales.<sup>172</sup>

<sup>170</sup> a) Barchin, B. M.; Valenciano, J.; Cuadro, A. M.; Álvarez-Builla, J.; Vaquero, J. *J. Org. Letters*. **1999**, 1, 545. b) García, D.; Cuadro, A.; Barchin, B. M.; Nuñez, A.; Cañeque, T.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7989. c) García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Sancho, U.; Castaño, O.; Vaquero J. *J. Org. Lett.* **2006**, 8, 5955. d) García-Cuadrado, D.; Cuadro, A.M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. *J. Synlett* **2002**, 11, 1904.

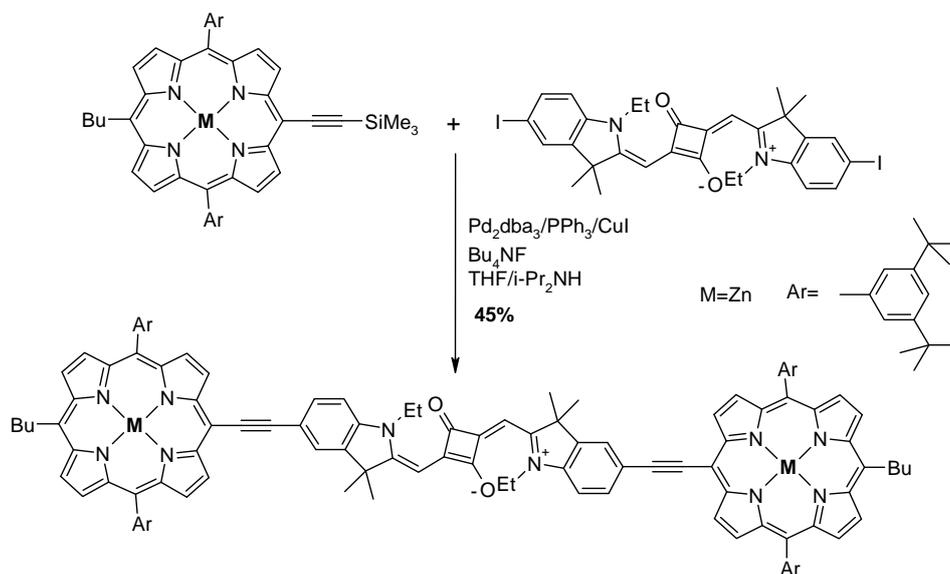
<sup>171</sup> a) Pu, K.-Y.; Liu, B. *J. Phys. Chem. B* **2010**, 114, 3077. b) Wang, Y.; Li, F.; Han, Y.; Wang, F.; Jiang, H. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 9424. c) Ruzié, C.; Krayner, M.; Balasubramanian, T.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5806. d) Huang, Y.-Q.; Fan, Q.-L.; Zhang, G.-W.; Chen, Y.; Lu, X.-M.; Huang, W. *Polymer* **2006**, 47, 5233.

<sup>172</sup> Tremblay-Morin, J.-P.; Ali, H.; van Lier, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6999.



Esquema 4.2.1

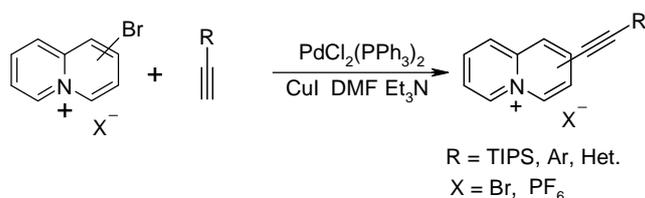
Otro ejemplo relevante de cationes heteroaromáticos es la reacción de sila-Sonogashira, entre un alquino protegido de la porfirina y la escuarina que es la unidad cargada, obteniéndose el correspondiente producto de acoplamiento con interesantes propiedades de absorción de dos fotones (TPA).<sup>173</sup>



Esquema 4.2.2

<sup>173</sup> Odom, S. A.; Webster, S.; Padilha, L. A.; Peceli, D.; Hu, H.; Nootz, G.; Chung, S.-J.; Ohira, S.; Matichak, J. D.; Przhonska, O. V.; Kachkovski, A. D.; Van Stryland, E. W.; Mareder, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7510.

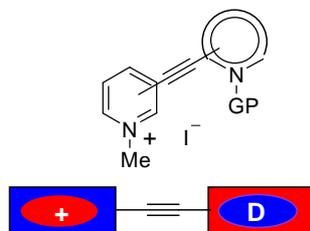
Finalmente indicar, que nuestro grupo ha llevado a cabo el acoplamiento cruzado con alquinos sobre el sistema de quinolizinio en las cuatro posiciones, obteniéndose aril y heteroaril quinolizinos,<sup>174</sup> de forma eficiente y con buenos rendimientos (esquema 4.2.3).



**Esquema 4.2.3**

#### 4.3. Síntesis de sistemas D- $\pi$ -A<sup>+</sup> (1D). Discusión de resultados

Considerando los trabajos realizados en nuestro grupo de investigación sobre la reacción de Sonogashira en el quinolizinio,<sup>175</sup> y teniendo en cuenta los escasos antecedentes de esta reacción sobre sistemas cargados, se procedió a estudiar esta reacción sobre *N*-alquilazínios, como grupo aceptor (A), planteándose la síntesis de sistemas sencillos D- $\pi$ -A<sup>+</sup> “*push-pull*” figura 4.3.1, a través de un triple enlace extendiendo la conjugación del sistema y evaluar la transferencia de carga intramolecular (TCI), entre el piridinio y los heteroaril heterociclos con carácter dador.



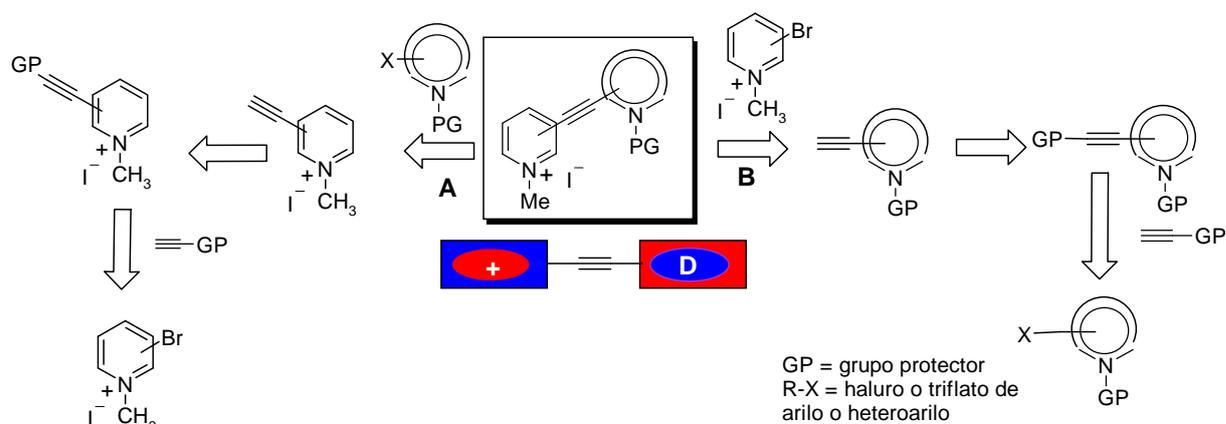
**Figura 4.3.1**

<sup>174</sup> García-Cuadrado, D.; Cuadro, A.M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4175.

<sup>175</sup> García, D.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4175.

### 4.3.1. *N*-alquilpiridinio como unidad Aceptora ( $A^+$ )

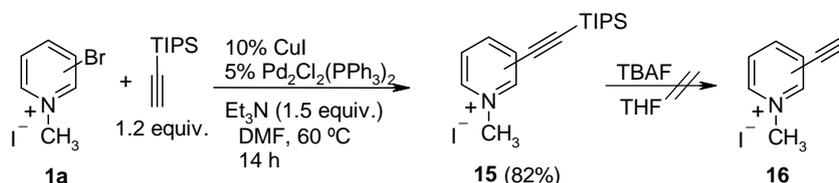
Para la síntesis de los sistemas ( $D-\pi-A^+$ ), se plantearon dos posibles estrategias sintéticas. Una de ellas utilizaría el alquino del piridinio, el cual se haría reaccionar con los haluros de heteroarilo, para obtener el producto de acoplamiento cruzado (ruta **A**). La otra opción utilizaría heteroaril acetilenos, que podrían reaccionar con los diversos haluros de piridinio (ruta **B**) (esquema 4.3.1.1).



**Esquema 4.3.1.1**

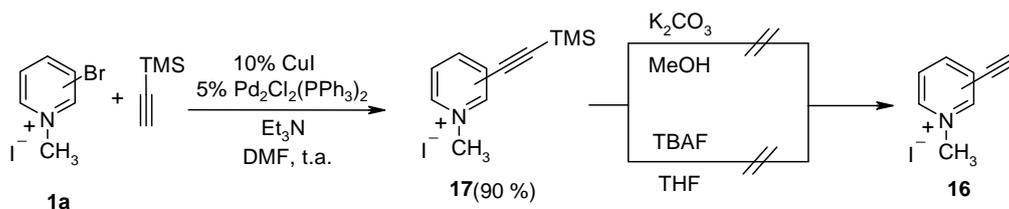
La síntesis se inició mediante la ruta **A**, debido a que existe una gran variedad de haluros de heteroarilo que son comerciales. A diferencia de los heteroaril acetilenos que no están disponibles comercialmente. Por ello nos propusimos la síntesis de los diferentes acetilenos de la piridina en diferentes posiciones ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ).

El primer ensayo de la reacción de Sonogashira se llevó a cabo con triisopropilsililacetileno y 3-bromopiridinio (**1a**), produciéndose la reacción de acoplamiento con un buen rendimiento (82%). Sin embargo los intentos de desprotección, conducen a la descomposición de **15** (esquema 4.3.1.2).



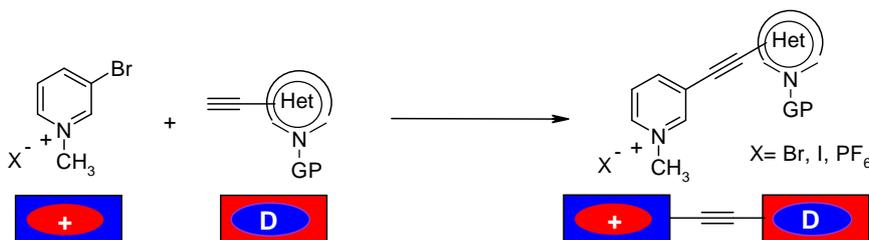
**Esquema 4.3.1.2**

Debido a este resultado, se decidió cambiar el grupo protector por el trimetilsilil (TMS) que se desprotege en condiciones más suaves. Así, aplicándose las mismas condiciones de reacción, se aisló el producto con un 90% de rendimiento. Sin embargo diferentes ensayos de desprotección (esquema 4.3.1.4) conducen a la descomposición del producto **17**.



Esquema 4.3.1.4

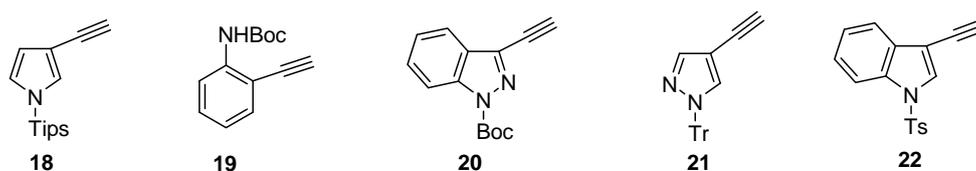
Ante la imposibilidad de desproteger los compuestos **15** y **17**, se decidió abandonar la ruta **A**, procediendo a estudiar la ruta **B**, utilizando el sistema de azinio como electrófilo y sintetizando los diferentes heteroaril acetilenos.



Esquema4.3.1.5

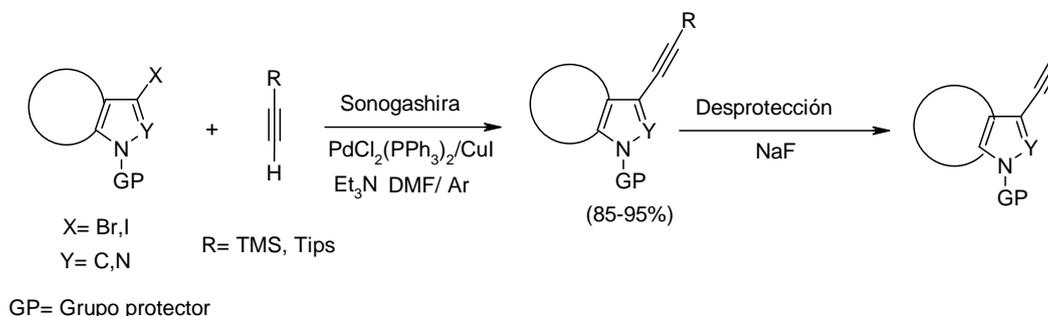
### 4.3.2. Heteroaril acetilenos como unidad dadora (D)

Para llevar a cabo la reacción de acoplamiento por la ruta **B**, se procedió a sintetizar los heteroaril acetilenos, para obtener nuevas unidades D- $\pi$ -A<sup>+</sup> por reacción de acoplamiento de Sonogashira (esquema 4.3.2.1).



Esquema 4.3.2.1

Los etinil derivados seleccionados se sintetizaron según procedimientos descritos en la bibliografía.<sup>176</sup> Además, en el capítulo anterior, se muestra con detalle la forma de obtención de los haluros de heteroarilo, así como la forma de protección de cada uno de ellos. La síntesis de los diferentes heteroaril acetilenos, parte de los correspondientes haluros de heteroarilo protegidos, los cuales por acoplamiento de Sonogashira dan lugar al alquino correspondiente (esquema 4.3.2.2).



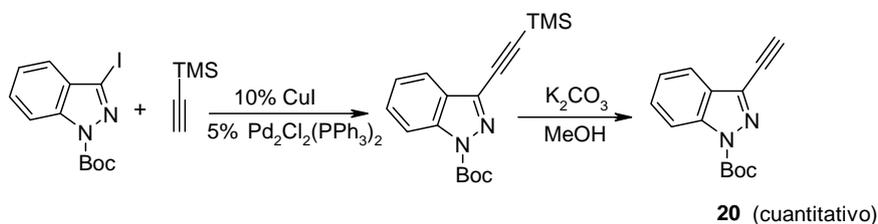
Esquema 4.3.2.2

El procedimiento general de la obtención de los aril y heteroaril alquinos, ha sido descrito para pirrol,<sup>177</sup> indol<sup>178</sup> y anilina.<sup>179</sup>

<sup>176</sup> a) Alvarez, A.; Guzmán, A.; Ruiz, A.; Velarde E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1653. b) Costa, M.; Dellaca, N.; Gabriele, B.; Massera C.; Salerno, G.; Solían, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2469. c) Tanaka, K.; Kobayashi, T.; Mori, H.; Katsumura, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5906.

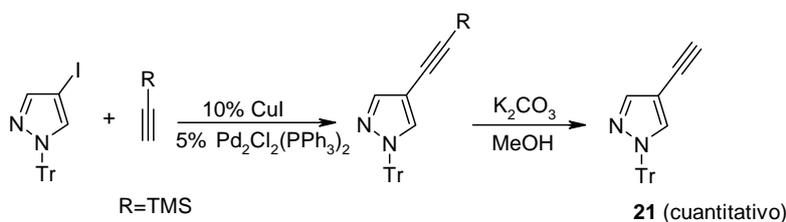
<sup>177</sup> Alvarez, A.; Guzmán, A.; Ruiz, A.; Velarde E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1653.

Para el indazol a partir del iodo derivado y trimetilsilil acetileno, por reacción de Sonogashira y posterior desprotección se obtiene el producto **20** con rendimiento cuantitativo (esquema 4.3.2.3).



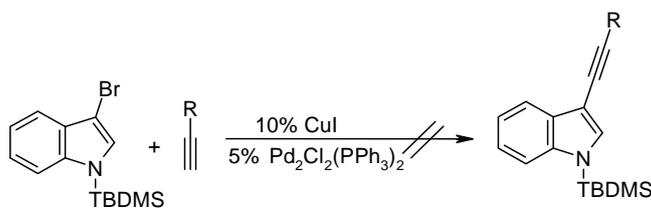
**Esquema 4.3.2.3**

La aplicación del mismo al iodo derivado del pirazol, conduce al producto **21** con un rendimiento cuantitativo (esquema 4.3.2.4).



**Esquema 4.3.2.4**

En el caso del indol, la protección con *tert*-butildimetilsilil (TBDMS), impide la formación del producto de acoplamiento con el correspondiente acetileno, ya que el bromo derivado no es suficientemente reactivo (esquema 4.3.2.5).

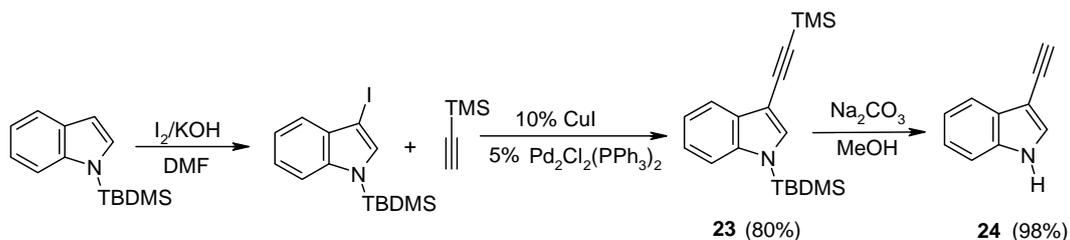


**Esquema 4.3.2.5**

<sup>178</sup> Tanaka, K.; Kobayashi, T.; Mori, H.; Katsumura, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5906.

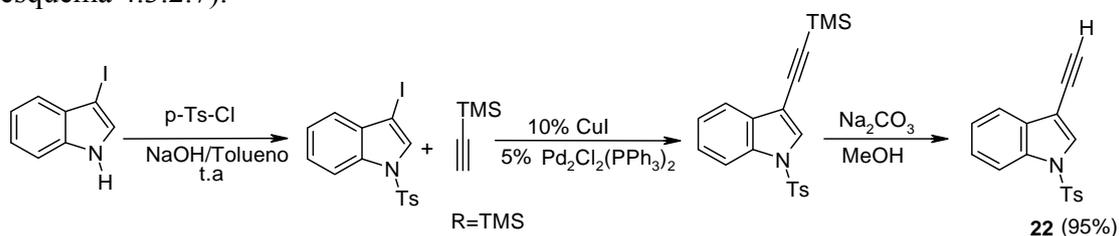
<sup>179</sup> Costa, M.; Della Ca, N.; Gabriele, B.; Massera C.; Salerno, G.; Solían, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2469.

Sin embargo, la utilización del yodo derivado permite acceder al producto **23**, con un rendimiento del 80%. Es interesante comentar que cuando se lleva a cabo la desprotección del TMS, se produce la desprotección del N, dando lugar al producto desprotegido **24**, con un rendimiento de 98%. Por lo que es necesario utilizar un nuevo grupo protector, ya que de no protegerse el H del indol, interfiere en la reacción de acoplamiento (esquema 4.3.2.6).



**Esquema 4.3.2.6**

La síntesis de 1-(*p*-toluensulfonil)-3-etinil-1*H*-indol, se llevó a cabo previa yodación y protección del nitrógeno del indol con cloruro de tosilo (TsCl), en condición de transferencia de fase. Posterior acoplamiento con el trimetilsilil acetileno y desprotección permite la obtención del producto **22**, con un rendimiento del 95%<sup>180</sup> (esquema 4.3.2.7).

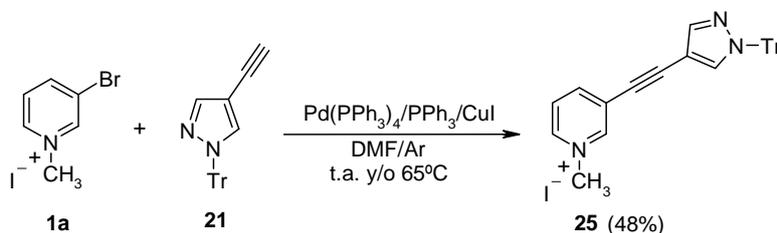


**Esquema 4.3.2.7**

<sup>180</sup> Tanaka, K.; Kobayashi, T.; Mori, H.; Katsumura, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5906.

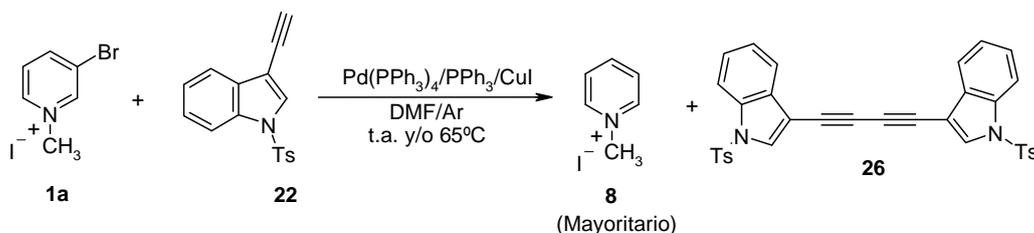
### 4.3.3. Obtención de sistemas $D-\pi-A^+$ por acoplamiento de Sonogashira

Una vez sintetizados los etinil derivados de los correspondientes heterociclos, se procedió a llevar a cabo el acoplamiento, del yoduro de 3-bromo-1-metilpiridinio (**1a**), que es el sustrato menos activado, con el 4-etinil-1-tritil-1*H*-pirazol, utilizando las condiciones de reacción previamente empleadas para el sistema de quinolizino,<sup>181</sup> es decir, 5% mol de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_4$ , 10% mol de  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  y DMF como disolvente, que a partir de ahora denominaremos condiciones **A**. Después de 8 h de reacción a temperatura ambiente, se obtiene el producto **25** con un 48% de rendimiento. Sin embargo, el aumento de la temperatura a 65 °C, disminuye el tiempo de reacción a 4hrs, pero no afecta el rendimiento (esquema 4.3.3.1).



**Esquema 4.3.3.1**

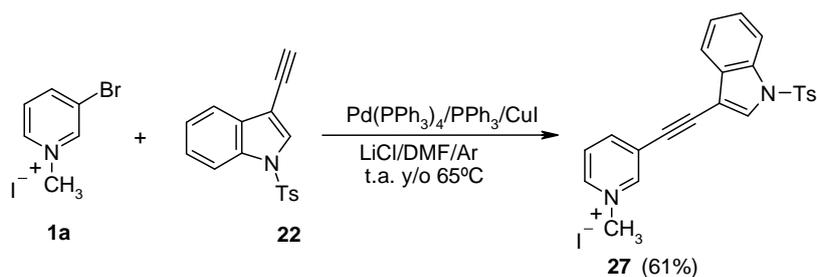
Cuando el ensayo se realiza con el indol (**22**), y se aplican las condiciones **A**, no se obtiene el producto de acoplamiento. Se aísla el producto de homoacoplamiento **26** del alquino, junto con el producto de deshalogenación **8**. Diferentes modificaciones en las condiciones de reacción, no dieron resultados satisfactorios (esquema 4.3.3.2).



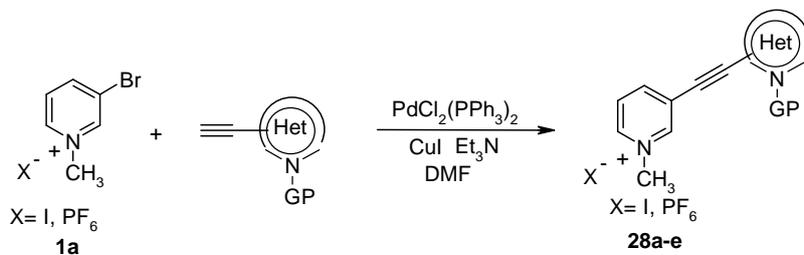
**Esquema 4.3.3.2**

<sup>181</sup> García-Cuadrado, D.; Cuadro, A. M.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4175.

Finalmente se ensayó el mismo sistema catalítico, usando LiCl,<sup>182</sup> ya que se ha observado que el sistema que contiene LiCl/Pd (0), promueve las reacciones de acoplamiento y elimina el homoacoplamiento (condiciones **B**). Después de 20h de reacción a temperatura ambiente, se obtuvo el producto de acoplamiento (**27**), con un 61% de rendimiento. En este caso cuando se aumenta la temperatura a 65 °C, disminuye el tiempo de reacción a 4 h, pero no afecta el rendimiento (esquema 4.3.3.3).

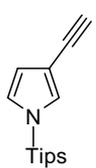
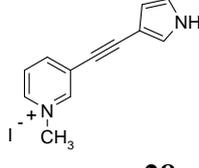
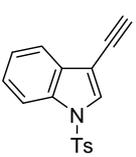
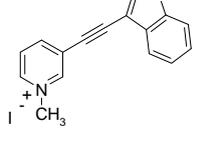
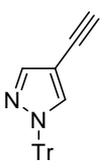
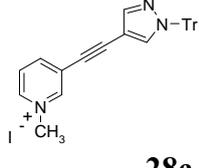
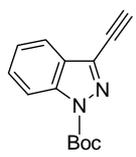
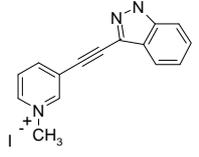
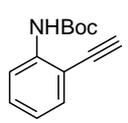
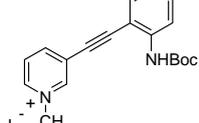


En función de los resultados obtenidos, y empleando como sistema catalítico PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/CuI/Et<sub>3</sub>N y DMF como disolvente (condiciones **A**), se procedió a llevar a cabo los diferentes acoplamientos entre el 3-bromo piridinio (**1a**) y los diferentes etinil heteroarilos previamente sintetizados **18-22**. En los sistemas donde las condiciones **A** no dan los resultados esperados, se recurre a las condiciones **B**, mostrando los resultados obtenidos en la tabla 4.3.3.1, e indicando en cada caso las condiciones empleadas en su obtención.



<sup>182</sup> a) Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033. b) Echavarren, A. M.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478. c) Tsuji, Y.; Kajita, S.; Isobe, S.; Funato, M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3607. d) Farina, V.; Krishnan, B.; Marshall, D. R.; Roth, G. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5434. e) Cummins, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 857.

**Tabla 4.3.3.1** Reacción de acoplamiento de Sonogashira sobre **1a** con etinil derivados.

Acetileno	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
 <b>18</b>	20	 <b>28a</b>	63 <sup>b</sup>
 <b>22</b>	20	 <b>28b</b>	61 <sup>b</sup>
 <b>21</b>	4	 <b>28c</b>	48 <sup>a</sup>
 <b>20</b>	4	 <b>28d</b>	57 <sup>a</sup>
 <b>19</b>	4	 <b>28e</b>	57 <sup>a</sup>

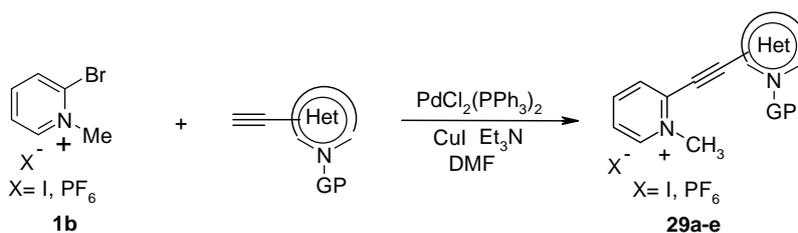
a) Condiciones A: PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mol %), CuI (10 mol %), DMF, Et<sub>3</sub>N, 65°C.

b) Condiciones B: PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mol %), CuI (10 mol %), LiCl (10 mol %), DMF, Et<sub>3</sub>N, 20 h, t. a.

La reacción procede con rendimientos medios para la mayoría de los productos. Sin embargo, cuando las condiciones **A** se aplican a pirrol (**18**) e indol (**22**), se obtiene el producto de homoacoplamiento del alquino y el piridinio deshalogenado, tanto a temperatura ambiente como calentando a 65°C. Aplicando las condiciones **B**, se genera el producto de acoplamiento con pérdida del grupo protector en el medio de reacción para el caso del pirrol.

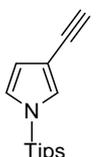
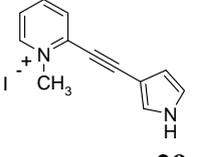
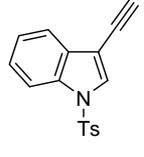
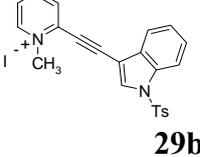
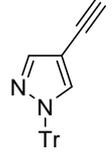
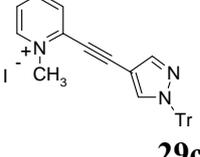
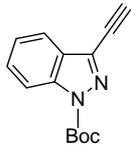
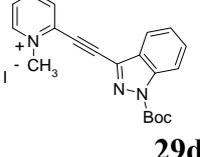
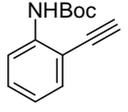
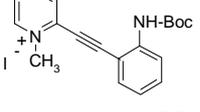
La aplicación de las condiciones ensayadas, sobre el compuesto **1b**, con los correspondientes etinil derivados, se presentan en la tabla 4.3.3.2, así como las condiciones de reacción utilizadas en cada caso. Exclusivamente es necesaria la aplicación del Método **B**, para obtener los productos del pirrol y del indol.

En este caso, aunque la posición C2 del piridinio está más activada que la C3, no hay una diferencia significativa en los rendimientos. Las variaciones que se observan, pueden deberse a los métodos de purificación. En esta reacción nuevamente se observa el homoacoplamiento del alquino, cuando se lleva a cabo la reacción con pirrol e indol utilizando las condiciones **A**.



Esquema 4.3.3.2

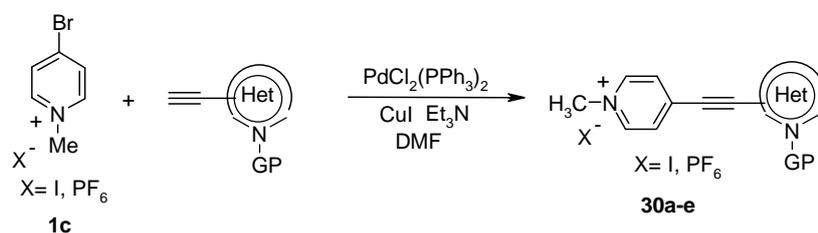
**Tabla 4.3.3.2** Reacción de acoplamiento de Sonogashira sobre **1b** con etinil derivados.

Acetileno	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
 <b>18</b>	20	 <b>29a</b>	26 <sup>b</sup>
 <b>22</b>	20	 <b>29b</b>	70 <sup>b</sup>
 <b>21</b>	4	 <b>29c</b>	45 <sup>a</sup>
 <b>20</b>	4	 <b>29d</b>	53 <sup>a</sup>
 <b>19</b>	4	 <b>29e</b>	52 <sup>a</sup>

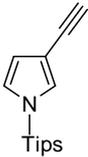
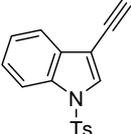
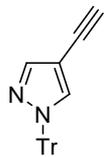
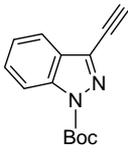
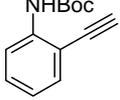
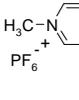
a) Condiciones **A**: PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mol %), CuI (10 mol %), DMF, Et<sub>3</sub>N, 65°C.

b) Condiciones **B**: PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mol %), CuI (10 mol %), LiCl (10 mol %), DMF, Et<sub>3</sub>N, 20 h, t. a.

Para los compuestos **30**, los acoplamientos para indol y pirrol, se intentaron directamente usando las condiciones **B**, ya que son las que se aplicaron anteriormente. Los rendimientos obtenidos se muestran en la tabla 4.3.3.3.



**Tabla 4.3.3.3** Reacción de acoplamiento de Sonogashira sobre **1c** con etinil derivados

Acetileno	Tiempo (h)	Producto	Rdto (%)
 <b>18</b>	20	 <b>30a</b>	32 <sup>b</sup>
 <b>22</b>	20	 <b>30b</b>	50 <sup>b</sup>
 <b>21</b>	4	 <b>30c</b>	77 <sup>a</sup>
 <b>20</b>	4	 <b>30d</b>	69 <sup>a</sup>
 <b>19</b>	4	 <b>30e</b>	52 <sup>a</sup>

a) Condiciones **A**: PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mol %), CuI (10 mol %), DMF, Et<sub>3</sub>N, 65°C.

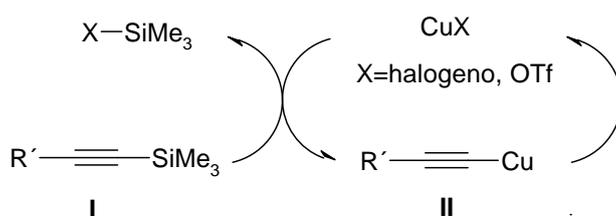
b) Condiciones **B**: PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5 mol %), CuI (10 mol %), LiCl (10 mol %), DMF, Et<sub>3</sub>N, 20 h, t. a.

Nuevamente el acoplamiento con el pirrol, conducen al producto de acoplamiento **30a**, con eliminación del grupo protector en el proceso.

Al observar el rendimiento de los productos de acoplamiento **28**, que es una posición no activada, el carácter electrónico no tiene gran efecto en el rendimiento. Sin embargo, en los compuestos **29** y **30**, el ligero aumento en el rendimiento puede relacionarse con la activación de las posiciones C2 y C4 del piridinio. Aunque el aumento no se logra para los compuestos **29a** y **30a**, se puede explicar por la inestabilidad del acetileno de pirrol. Los rendimientos medios obtenidos en la síntesis de unidades D- $\pi$ -A<sup>+</sup>, nos muestra la versatilidad sintética de la reacción de Sonogashira.

Durante la síntesis de los compuestos de interés, se observa la desprotección del producto de acoplamiento con pirrol, el cual estaba protegido por un grupo TIPS. Este mismo comportamiento se observa con los productos de la reacción de Stille para el pirrol y el indol, donde el indol estaba protegido por un TBDMS. Normalmente los grupos trimetilsilil, son inertes en la reacción de Sonogashira, permaneciendo intactos en la reacción.

La explicación a la desprotección en la reacción de acoplamiento, se puede basar en el homoacoplamiento de alquiltrimetilsilano (**I**) y formación de una especie de alquincuprato por transmetalación del silicio al cobre (**II**) (formándose la especie X-SiMe<sub>3</sub>).<sup>183</sup> En nuestro caso proponemos, que al utilizar como grupo protector un grupo silil unido a un nitrógeno, se lleve a cabo la desprotección en el medio de reacción, debido a que la energía de disociación del enlace N-Si (455 kJ/mol), es similar a la del enlace C-Si (451.5 kJ/mol).



**Esquema 4.3.3.4.** Proceso de homoacoplamiento

<sup>183</sup> Nishihara, Y.; Ikegashira, K.; Hirabayashi, K.; Ando, J.; Mori, A.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1780.

#### 4.3.4. Estudio de las propiedades Ópticas Lineales y No Lineales D- $\pi$ -A<sup>+</sup>

##### Propiedades ópticas lineales

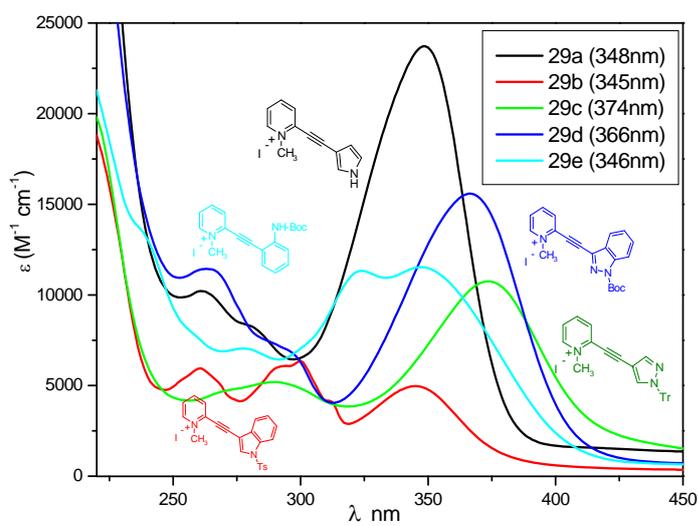
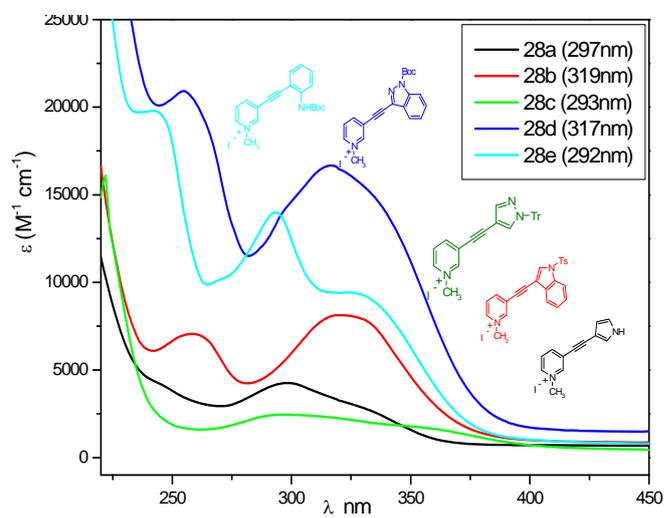
Con el fin de estudiar la influencia de los diferentes factores que pueden llevar a un aumento de la respuesta ONL, respecto a los diferentes cromóforos sintetizados, en este apartado comentaremos las propiedades ópticas de los cromóforos D- $\pi$ -A<sup>+</sup>. Los espectros de absorción, fluorescencia, así como rendimiento cuántico, y tiempo de vida media, de los cromóforos D- $\pi$ -A<sup>+</sup> (**28-30a-e**), se llevaron a cabo en condiciones análogas a las descritas para los compuestos D-A<sup>+</sup> anteriormente comentados.

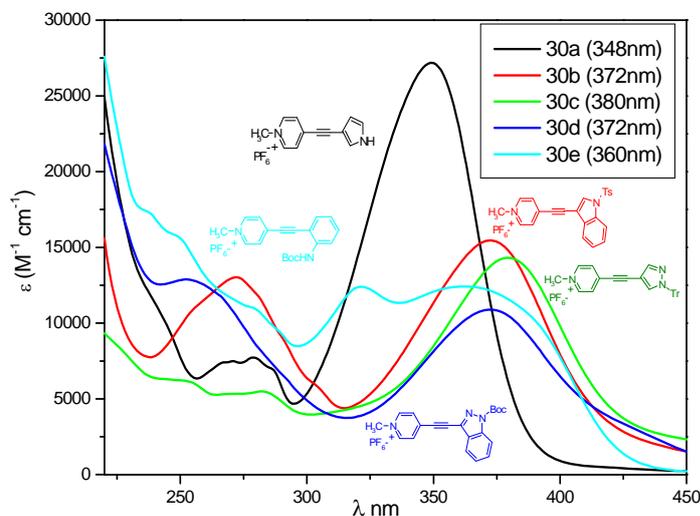
Los compuestos **29c** (374nm), **29d** (366nm), **30b** (372nm), **30c** (380nm), **30d** (372nm) y **30e** (360nm), se distinguen por presentar transiciones bajas n- $\pi^*$  (figura 4.3.4.1).

En la transferencia de carga intramolecular (TCI), se observa un desplazamiento batocrómico de las bandas  $\pi$ - $\pi^*$ , que puede verse en los compuestos **29c** (374nm), para la sustitución en C2 del sistema de piridinio, **30c** (380nm), para la sustitución en C4, cuando se comparan con los respectivos compuestos **29b** y **30a**, de menor longitud de onda. Para **29c**, **29d**, **30b**, **30c**, **30d** y **30e**, aparece una banda entre 400-450nm, que corresponde a una transición del tipo n- $\pi^*$  que se caracterizan por tener absortividades molares menores que las transiciones  $\pi$ - $\pi^*$  (figura 4.3.4.1).

Cuando se realiza un comparación entre las  $\lambda_{\max}$  de los compuestos tipo D-A<sup>+</sup> y los D- $\pi$ -A<sup>+</sup>, se observa en la posición C3 un desplazamiento en el rango de 11-40nm, como cabe esperar debido a la extensión de la conjugación  $\pi$ .

---





**Figure 4.3.4.1** Espectros de absorción en metanol a 25°C en el rango de 220-450nm.

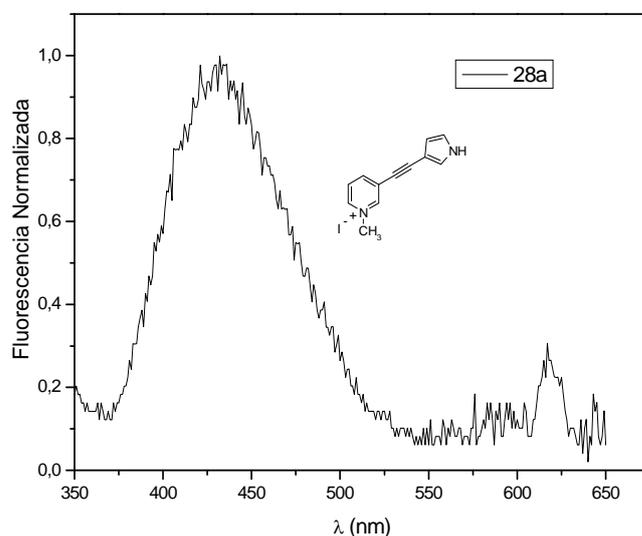
La extensión de la conjugación para los cromóforos D- $\pi$ -A<sup>+</sup> es más eficiente para los compuestos funcionalizados en la posición C4 y C2 con respecto a C3.

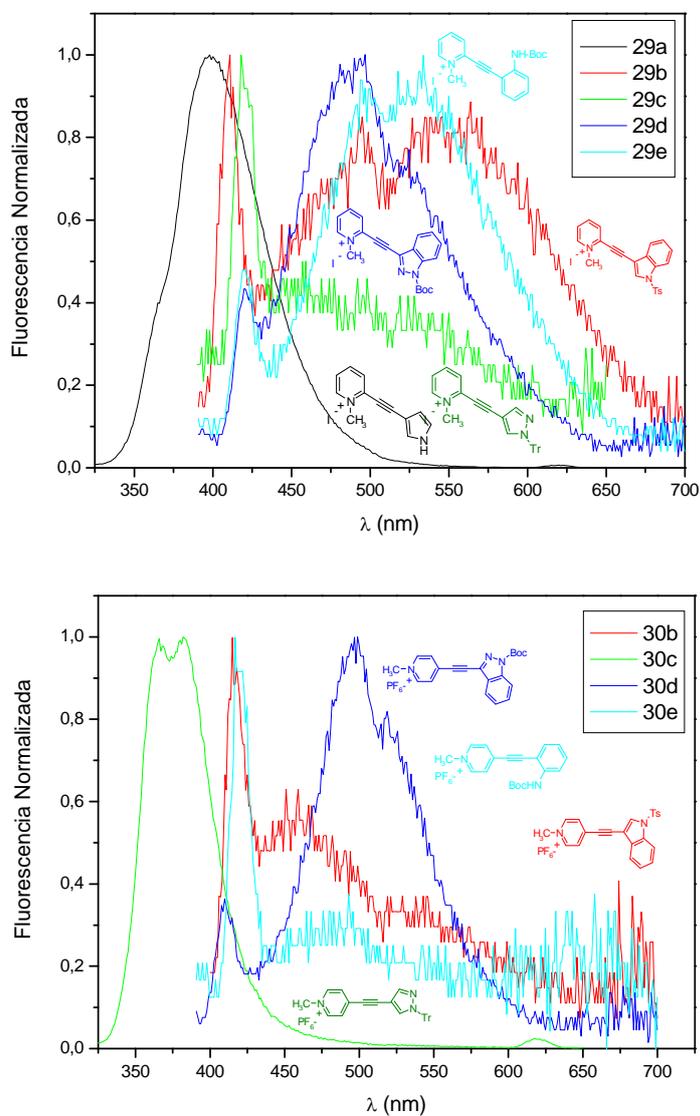
De acuerdo a la  $\lambda$  y el coeficiente  $\epsilon$  (figura 4.3.4.1) en los compuestos **28** funcionalizados en C3, se puede observar como el carácter dador aumenta o disminuye, al comparar sus  $\lambda_{\max}$ , correspondiendo el mayor valor de  $\lambda$  al indol **28b** (319nm) y el de menor a la anilina **28e** (292nm), con un desplazamiento de 27 nm. Análogamente para los compuestos **29** (C2), se observa el mayor desplazamiento en el pirazol **29c** (374nm), desplazado hacia el rojo en 29 nm, con respecto a la anilina **29e**, y corroborándose que el pirazol presenta una mejor transferencia de carga intramolecular. Con respecto a la posición C2, los compuestos D- $\pi$ -A<sup>+</sup> se encuentran desplazados en el rango de 17 a 63 nm con respecto a los compuestos de tipo D-A<sup>+</sup>.

Para los compuestos **30** sustituidos en C4, se observa que el pirazol **30c** (380nm), esta desplazado hacia el rojo en 32 nm, cuando se compara con el pirrol **30a** (348nm), por lo que el pirazol demuestra su mayor carácter dador. Los compuestos en C4 se desplazan en el rango de 18-71nm, con respecto a los compuestos de tipo D-A<sup>+</sup> (262-380nm).

En relación a la posición de funcionalización del aceptor, se puede comparar la absorción máxima en las diferentes posiciones de sustitución  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  del piridinio **1 a-c**. En **1b** funcionalizado en  $\alpha$  y **1c** funcionalizado en  $\gamma$ , se observa la mayor longitud de onda con respecto a **1a** funcionalizado en  $\beta$ , y un mayor desplazamiento batocrómico con respecto a esta la posición. Las posiciones  $\alpha$  y  $\gamma$ , permiten una mejor transferencia de carga del dador hacia el aceptor. De tal manera que al comparar los valores de desplazamiento de las posiciones del piridinio para  $\beta$  y  $\gamma$ , se obtienen un desplazamiento batocrómico de 51-87 nm.

Posteriormente se llevo a cabo el estudio de fluorescencia, al excitar a la longitud de onda ( $\lambda_{exc}$ ) de la banda  $\pi-\pi^*$  en el rango de 310-700nm. Así como la determinación del rendimiento cuántico ( $\Phi_f$ ) y los tiempos de vida media  $\langle\tau\rangle$ . En general, la mayoría de los compuestos exhiben nula (**28b**, **28e**, **30a** y **30c**), o muy débil fluorescencia. Los perfiles de intensidad de fluorescencia se ajustaron para mostrar un decaimiento bi-exponencial. Por lo tanto, otros procesos distintos de la emisión de radiación simple, deben estar involucrados, como por ejemplo TCI. Por ello, análogamente a los compuestos D-A<sup>+</sup> es bastante difícil encontrar una correlación entre los valores cuantitativos de  $\Phi_f$  y  $\langle\tau\rangle$ , y el carácter dador de los heterociclos que funcionalizan los sistemas D- $\pi$ -A<sup>+</sup>, ya que la desactivación del estado excitado es compleja.





**Figura 4.3.4.2** Espectros de Emisión de Fluorescencia en metanol a 25°C. Algunos de los compuestos no exhiben fluorescencia.

Los datos de óptica lineal con las longitudes de excitación, de emisión, el coeficiente de extinción molar, el rendimiento cuántico y el tiempo de vida media, se suman en la tabla 4.3.4.1. Se pueden observar al comparar los datos con respecto a los D-A<sup>+</sup> que se producen muy pocas variaciones.

**Tabla 4.3.4.1.**

Compuesto	$\lambda_{\max}$	$\lambda_{\text{exc}}$	$\lambda_{\text{em}}$	$\epsilon$ (M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )	$\Phi_f$ ( $\times 10^2$ )	$\langle \tau \rangle$ , ns
<b>28a</b>	297	310	434	5486	8.9	1.08
<b>28b</b>	319	----	----	16685	----	----
<b>28c</b>	293	----	----	15734	----	----
<b>28d</b>	317	----	----	15804	----	----
<b>28e</b>	292	----	----	13149	----	----
<b>29a</b>	348	370	526	10752	0.04	0.96
<b>29b</b>	345	345	537	15588	0.9	0.71
<b>29c</b>	374	350	495	23702	9.0	2.54
<b>29d</b>	366	345	492	10109	3.0	2.03
<b>29e</b>	346	345	534	11535	1.3	0.56
<b>30a</b>	348	----	----	14310	----	----
<b>30b</b>	372	370	459	10891	0.25	2.71
<b>30c</b>	380	----	----	27173	----	----
<b>30d</b>	372	365	495	15462	0.8	0.96
<b>30e</b>	360	345	645	12419	1.3	0.51

**Tabla 4.3.4.1.** Longitud de onda ( $\lambda_{\max}$ ) para el valor máximo de  $\pi$ - $\pi^*$  que corresponde a la banda de absorción de transferencia de carga, banda de excitación ( $\lambda_{\text{exc}}$ ), emisión ( $\lambda_{\text{em}}$ ), absorptividad molar ( $\epsilon$ ), rendimiento cuántico de la fluorescencia  $\Phi_f$  y promedio de tiempo de vida media  $\langle \tau \rangle$  en metanol a 25 °C.

### ***Propiedades ópticas no lineales***

Los valores experimentales HRS de los cromóforos sintetizados (**28-30a-e**), junto con los valores de tiempo de vida de la fluorescencia (en nanosegundos) obtenidos del ajuste de la demodulación, se indican en la tabla 4.3.4.2.

**Tabla 4.3.4.2**

Compuesto	$\lambda_{\max}$	$\beta_{\text{HRS}}$	$\beta_{\text{ZZZ}}$	$\beta_{\text{ZZZ},0}$	$\tau$
<b>28a</b>	297	42±3	103 ± 7	32 ± 2	1.4 ± 0.40
<b>28b</b>	319	25±3	60±8	18±2	----
<b>28c</b>	293	18±2	44±6	17±2	2.7±1.26
<b>28d</b>	317	13±7	32±18	9±5	0.3±0.20
<b>28e</b>	292	16±6	40±16	16±6	----
<b>29a</b>	348	----	----	----	----
<b>29b</b>	345	110±14	267±35	32±4	----
<b>29c</b>	374	61±2	148±6	29±2	1.0±0.34
<b>29d</b>	366	16±9	39±22	8±4	----
<b>29e</b>	346	37±4	90±9	18±2	----
<b>30a</b>	348	112±16	270±40	64±9	----
<b>30b</b>	372	113±13	274±32	31±3	----
<b>30c</b>	380	----	----	----	----
<b>30d</b>	372	125±20	303±49	32±5	----
<b>30e</b>	360	67±6	163±16	27±3	----

**Tabla 4.3.4.2** Longitudes de onda de absorción máxima (nm),  $\beta_{\text{HRS}}$ : primera hiperpolarizabilidad ( $10^{-30}$  esu);  $\beta_{\text{ZZZ}}$ : hiperpolarizabilidad del componente de la diagonal ( $10^{-30}$  esu);  $\beta_{\text{ZZZ},0}$ : primera hiperpolarizabilidad fuera de resonancia ( $10^{-30}$  esu);  $\tau$  tiempo de vida media de fluorescencia (ns).

De acuerdo con los resultados de la óptica lineal (absorción), el valor de la primera hiperpolarizabilidad  $\beta_{\text{HRS}}$  para estos compuestos que contienen el piridinio como aceptor es mayor en indol **29-30b**, pirrol **30a** y pirazol **30c**. Estos compuestos muestran una baja energía de transición  $\pi-\pi^*$ , y por lo tanto mayor valor de hiperpolarizabilidad en el rango de 110 a 125x10<sup>-30</sup> esu, ya que en estos casos el triple enlace contribuye a aumentar la óptica no lineal.

La primera hiperpolarizabilidad de los cromóforos **28 a-e**, funcionalizados en C3 del piridinio, mostraron valores de  $\beta_{\text{HRS}}$  en el rango de 13 a 42x10<sup>-30</sup> esu; un valor relativamente bajo probablemente debido a la no estabilización por resonancia.

---

#### 4.4. Síntesis de sistemas 2D (D- $\pi$ -A<sup>+</sup>- $\pi$ -D) por reacción de Sonogashira

El creciente interés en los materiales orgánicos para su aplicación en dispositivos electroópticos, ha dado lugar al desarrollo de moléculas con propiedades ONL, que poseen una elevada hiperpolarizabilidad ( $\beta$ ). Típicamente los cromóforos con propiedades ONL son mono dimensionales (1D), conjugados a través de un sistema  $\pi$  y representados como D- $\pi$ -A, que contiene unidades dadoras (D) yceptoras (A), cuya hiperpolarizabilidad  $\beta$ , puede ser adaptada al optimizar la fuerza del D/A y/o extendiendo la conjugación.<sup>184</sup> Los cromóforos de este tipo generalmente exhiben una única e intensa disminución longitudinal en la transferencia de carga (TC), y sus propiedades ONL están esencialmente dominadas por una componente del tensor  $\beta$ . La mayoría de los intentos para diseñar moléculas con mayores valores de  $\beta$ , se basan en un equilibrio entre el espaciador  $\pi$ -conjugado con diferentes dadores y aceptores.

Sin embargo, un problema importante asociado a los cromóforos dipolares 1D, es encontrar el equilibrio entre la no linealidad y la transparencia, ya que al incrementar la hiperpolarizabilidad de segundo orden  $\beta$ , se produce un desplazamiento batocrómico, que interfiere con la transparencia.

Por lo tanto, en estos años una nueva estrategia sintética, basada en la introducción de múltiples unidades D/A, ha emergido para dar lugar a sistemas orgánicos multidimensionales (MD), como cromóforos con propiedades ONL.

---

<sup>184</sup> a) Bruschi, M.; Limacher, P. A.; Hutter, J.; Luthi, H. P. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, 506. b) Cho, M. J.; Choi, D. H.; Sullivan, P. A.; Akelaitis, A. J. P.; Dalton, L. R. *Prog. Polym. Sci.* **2008**, 33, 1013. c) Marder, S. R. *Chem. Commun.* **2006**, 131. d) Sponitsky, K. Y.; Timofeeva, T. V.; Antipin, M. Y. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, 75, 457. e) Le Bozec, H.; Renouard, T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 229.

---

Estos sistemas ofrecen potenciales ventajas sobre los clásicos cromóforos dipolares 1D, debido a la gran contribución, de la componente fuera de la diagonal,<sup>185</sup> que ofrecen una mayor respuesta de  $\beta$ , y la posibilidad de encontrar el equilibrio entre la no linealidad y la transparencia.<sup>186</sup> Con este fin, diversos tipos de cromóforos dador-aceptor, doblemente funcionalizados, se ha desarrollado para solventar estos inconvenientes, al extender la transferencia de carga (TC), a varias dimensiones (2D, 3D), que van desde cromóforos octopolares,<sup>187</sup> tipo estrella,<sup>188</sup> tipo  $\Lambda$  (también llamados V),<sup>189</sup> tipo X,<sup>190</sup> tipo Y,<sup>191</sup> tipo U,<sup>192</sup> etc.

---

<sup>185</sup> a) Coe, B. J.; Harris, J. A.; Brunschwig, B. S. *Dalton Trans.*, **2003**, 2384. b) Kou, W. J.; Hsiue, G. H.; Jeng, R. J. *Macromol.* **2001**, *34*, 2373. c) Tomonari, M.; Ookubo, N.; Takada, T. *Chem. Phys. Lett.*, **1997**, *266*, 488. d) Wolff, J. J.; Wortmann, R. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1999**, *32*, 121.

<sup>186</sup> a) Guo, X.; Zhang, L.; Lu, G. Y.; Zang, C. Z.; Jin, C. M.; Liu, M. H. *Supramol. Chem.* **2005**, *17*, 271. b) Wolff, J. J.; Wortmann, R. *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 99.

<sup>187</sup> a) Coe, B. J.; Harris, J. A.; Brunschwig, B. S.; Asselberghs, I.; Clays, K.; Garin, J.; Orduna, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13399. b) Alcaraz, G.; Euzenat, L.; Mongin, O.; Katan, C.; Ledoux, I.; Zyss, J.; Blanchard-Desce, M.; Vaultier, M. *Chem. Commun.* **2003**, 2766. c) Cho, B. R.; Lee, S. J.; Lee, S. H.; Son, K. H.; Kim, Y. H.; Doo, J.-Y.; Lee, G. J.; Kang, T. I.; Lee, Y. K.; Cho, M.; Jeon, S.-J. *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 1438. d) Bozec, H. L.; Boudier, T. L.; Maury, O.; Bondon, A.; Ledoux, I.; Deveau, S.; Zyss, J. *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 1677. e) Bourgogne, C.; Le Fur, Y.; Juen, P.; Masson, P.; Nicoud, J.-F.; Masse, R. *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 102. f) Sarkar, A.; Pak, J.; Rayfield, G. W.; Haley, M. M. *J. Mater. Chem.* **2001**, *11*, 2943. g) Bartholomew, G. P.; Ledoux, I.; Mukamel, S.; Bazan, G. C.; Zyss, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13480.

<sup>188</sup> a) Figueira-Duarte, T. M.; Clifford, J.; Amendola, V.; Gegout, A.; Olivier, J.; Cardinali, F.; Meneghetti, M.; Armaroli, N.; Nierengarten, J.-F. *Chem. Commun.* **2006**, *19*, 2054. b) Srinivas, K.; Sitha, S.; Rao, V. J.; Bhanuprakash, K. *Opt. Mater.* **2006**, *28*, 1006. c) Chen, M.; Ghiggino, K. P.; Thang, S. H.; Wilson, G. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4368. d) Gopalan, P.; Katz, H. E.; McGee, D. J.; Erben, C.; Zielinski, T.; Bousquet, D.; Muller, D.; Grazul, J.; Olsson, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1741.

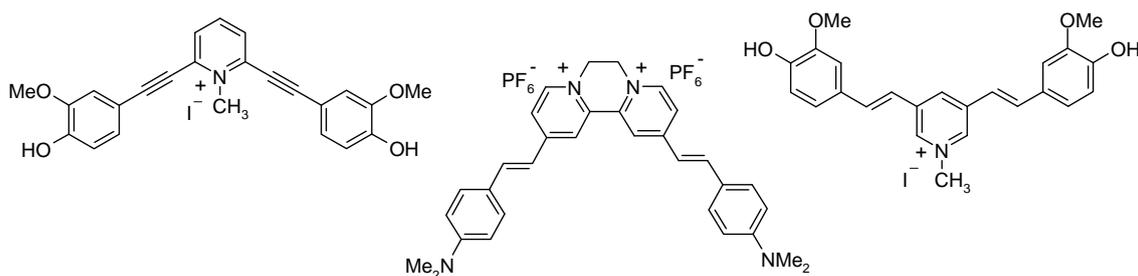
<sup>189</sup> a) Andreu, R.; Galán, E.; Garín, J.; Herrero, V.; Lacarra, E.; Orduna, J.; Alicante, R.; Villacampa, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1684. b) Andreu, R.; Carrasquer, L.; Garín, J.; Modrego, M. J.; Orduna, J.; Alicante, R.; Villacampa, B.; Allain, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2920. c) Koeckelberghs, G.; De Groof, L.; Perez-Moreno, J.; Asselberghs, I.; Clays, K.; Verbiest, T.; Samyn, C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3772. d) Coe, B. J.; Harris, J. A.; Jones, L. A.; Brunschwig, B. S.; Song, K.; Clays, K.; Garin, J.; Orduna, J.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4845.

<sup>190</sup> a) Zuccherro, A. J.; McGrier, P. L.; Bunz, U. *Acc. Chem. Res.*, **2010**, *43*, 397. b) Kang, H.; Evmenenko, G.; Dutta, P.; Clays, K.; Song, K.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6194. c) Kang, H.; Zhu, P.-W.; Yang, Y.; Facchetti, A.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15974.

<sup>191</sup> a) Ren, J.; Wang, S.-M.; Wu, L.-F.; Xu, Z.-X.; Dong, B.-H. *Dyes & Pigments.* **2008**, *76*, 310. b) Pan, Y.; Tang, X. *J. Appl. Polym. Sci.* **2008**, *108*, 2802. c) Lee, J.-Y.; Kim, J.-H.; Rhee, B. K. *Macromol. Res.* **2007**, *15*, 234. d) Lee, J.-Y.; Kim, J.-H.; Jung, W.-T.; Park, Y. K. *J. Mater. Sci.* **2007**, *42*, 3936. e) Carella, A.; Borbone, F.; Caruso, U.; Centore, R.; Roviello, A.; Barsella, A.; Quatela, A. *Macromol. Chem. Phys.* **2007**, *208*, 1900. f) De Boni, L.; Silva, D. L.; Neves, U. M.; Feng, K.; Meador, M.; Bu, X. R.; Misoguti, L.; Mendonca, C. R. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *402*, 474. g) Chou, S.-S. P.; Yu, C.-Y. *Synth. Met.* **2004**, *142*, 259.

---

Por otra parte, como ya se ha comentado anteriormente, el uso de unidades cargadas como aceptores se restringe a las sales de diazonio,<sup>193</sup> y algunos cationes heteroaromáticos como el benzotiazolio,<sup>194</sup> y sales de piridinio,<sup>195</sup> que han sido estudiadas como aceptores catiónicos y dicatiónicos en cromóforos 1D. Sin embargo, muy pocos cromóforos 2D cargados han sido descritos hasta la fecha.<sup>196</sup> Por esa razón se planteó la posibilidad de obtener sistemas 2D (D- $\pi$ -A<sup>+</sup>- $\pi$ -D) denominados V o  $\Lambda$  (figura 4.4.1).



**Figura 4.4.1**

<sup>192</sup> a) Katan, C.; Charlot, M.; Mongin, O.; Le Droumaguet, C.; Jouikov, V.; Terenziani, F.; Badaeva, E.; Tretiak, S.; Blanchard-Desce, M. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 3152. b) Akdas-Kilig, H.; Roisnel, T.; Ledoux, I.; Le Bozec, H. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 1470. c) Terenziani, F.; Le Droumaguet, C.; Mongin, O.; Katan, C.; Blanchard-Desce, M.; *Nonlinear Optics, Quantum Optics*, **2006**, *35*, 69. d) Zhang, C.-Z.; Lu, C.; Zhu, J.; Lu, G.-Y.; Wang, X.; Shi, Z.-W.; Liu, F.; Cui, Y. *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 6091. e) Weiss, E. A.; Sinks, L. E.; Lukas, A. S.; Chernick, E. T.; Ratner, M. A.; Wasielewski, M. R. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 10309.

<sup>193</sup> Kang, H.; Jeon, Y.-M.; Kim, K.; Houbrechts, S.; Hendrickx, E.; Persoons, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 635.

<sup>194</sup> a) Quist, F.; Vande Velde, C. M.; Didier, D.; Teshome, A.; Asselberghs, I.; Clays, K.; Sergeev, S. *Dyes & Pigments*. **2009**, *81*, 203. b) Coe, B. J.; Harris, J. A.; Hall, J. J.; Brunshwig, B. S.; Hung, S.-T.; Libaers, W.; Clays, K.; Coles, S. J.; Horton, P. N.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B.; Garín, J.; Orduna, J. *Chem. Mat.*, **2006**, *18*, 5907.

<sup>195</sup> a) Liao, Y.; Bhattacharjee, S.; Firestone, K.; Eichinger, B.; Paranj, R.; Anderson, C.; Robinson, B.; Reid, P.; Dalton, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6847. b) Coe, B. J.; Harris, J. A.; Brunshwig, B. S.; Garín, J.; Orduna, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3284. c) Taniuchi, T.; Nakanishi, H.; Ito, H. *Optronics* **2004**, *275*, 135. d) Clays, k.; Coe, B. J. *J. Chem. Mater.* **2003**, *15*, 642. e) Kaino, T.; Cai, B.; Takayama, K. *Adv. Funct. Mater.* **2002**, *12*, 599. f) González, M.; Segura, J. L.; Seoane, C.; Martín, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8872. g) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071. h) Lee, O.-K.; Kim, K.-S. *Photonics Sci. News* **1999**, *4*, 9.

<sup>196</sup> a) Ostroverkhov, V.; Petschek, R. G.; Singer, K. D.; Twieg, R. J. *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *340*, 109. b) Coe, B. J.; Harris, J. A.; Brunshwig, B. S. *Dalton Trans.* **2003**, 2384. b) Ahn, C.M.; Shin, W.-S.; Woo, H. B.; Lee, S.; Lee, H.-W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3893.

#### 4.4.1. Síntesis de sistemas bidimensionales 2D (D- $\pi$ -A<sup>+</sup>- $\pi$ -D). Discusión de resultados

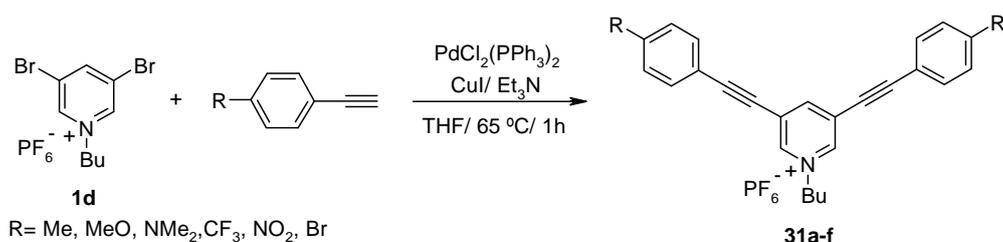
En la sección anterior se ha comentado la reacción de Sonogashira sobre el piridinio, en la síntesis de los sistemas D- $\pi$ -A<sup>+</sup>. De la experiencia en el trabajo previo, se planteó llevar a cabo una serie de modificaciones en la sal de piridinio, que facilitarían su solubilidad y purificación, por lo que se sintetizó el hexafluorofosfato de 1-butil-3,5-dibromopiridinio (**1d**).

Estos cambios permitieron solubilizar la sal en THF, eliminando la necesidad de utilizar DMF, facilitando la elaboración de la mezcla de reacción. El estudio se inició con acetilenos aromáticos comerciales, con diferentes grupos dadores y aceptores y utilizando como sistema catalítico PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (5% mol), CuI (10% mol), THF como disolvente (en lugar de DMF), Et<sub>3</sub>N, 65°C y que denominaremos condiciones **C**.

El primer ensayo en estas condiciones conduce a **31a** con un 85% de rendimiento. Por tanto estas condiciones se extendieron al resto de los correspondientes acetilenos, cuyos resultados se muestran en la tabla 4.4.1.

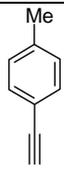
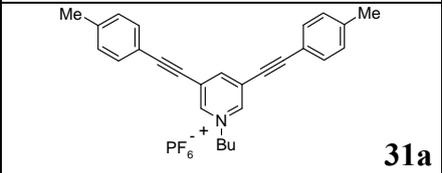
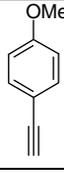
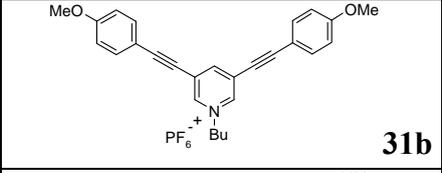
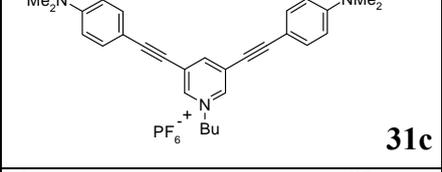
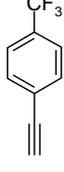
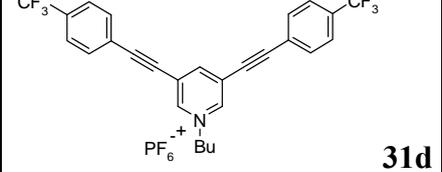
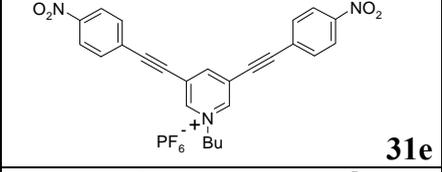
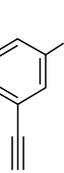
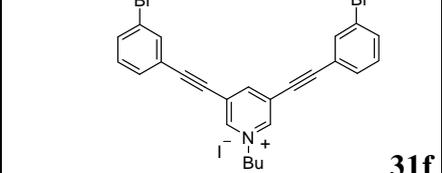
Los compuestos se obtuvieron con buenos rendimientos, a excepción de **31e**, debido probablemente al efecto electroattractor del grupo NO<sub>2</sub>.

El compuesto **31f**, al contener 2 Br podría volver a ser funcionalizados, por lo que se planteó su posterior utilización en la construcción de estructuras macrocíclicas rígidas (“*shape-persistent macrocycles*”).

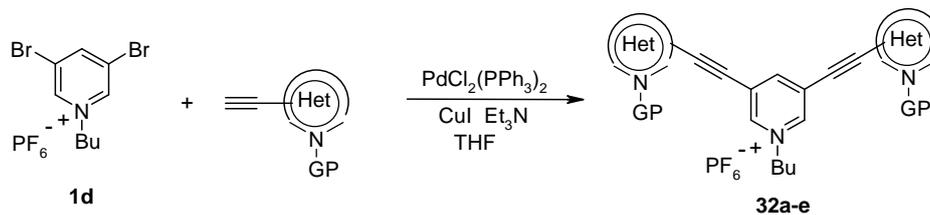


Esquema 4.4.1

**Tabla 4.4.1** Reacción de Sonogashira sobre **1d** con arilacetilenos.

Acetileno	Producto	Rdto (%)
	 <b>31a</b>	85
	 <b>31b</b>	83
	 <b>31c</b>	96
	 <b>31d</b>	86
	 <b>31e</b>	41
	 <b>31f</b>	90

Posteriormente se procedió a llevar a cabo el acoplamiento de **1d** y los diversos heteroaril acetilenos sintetizados previamente, usando las condiciones **C**, con los resultados que se indican en la tabla 4.4.2.



**Esquema 4.4.2.** Reacción general del acoplamiento de Sonogashira

**Tabla 4.4.2.** Reacción de Sonogashira sobre **1d** con heteroarylacetenos

Acetileno	Producto	Rdto (%)
		55
		83
		80
		80
		80

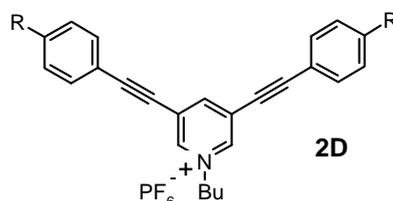
La síntesis de los productos tipo V o  $\Lambda$ , denominados 2D (D- $\pi$ -A<sup>+</sup>-D) se realizó de forma eficiente, debido a las variaciones previamente indicadas en el método de reacción, obteniéndose rendimientos en torno al 80% excepto para el pirrol (55%), y sin detectarse producto de monoacoplamiento en los casos de menor rendimiento.

#### 4.4.2. Estudio de las propiedades ópticas Lineales y No Lineales

##### Propiedades Ópticas Lineales

Con la finalidad de estudiar de una manera más extensa las propiedades de los cromóforos doblemente sustituidos D- $\pi$ -A<sup>+</sup>- $\pi$ -D (2D) de tipo V (**31a-f**), (figura 4.4.2.1) se ha realizado una comparación entre ambos tipos de compuestos doblemente sustituidos con arilo y heteroarilo **31 a-f** y **32a-e**, sobre las cuales se enfocará esta discusión ya que en la determinación de la dispersión Hyper-Rayleigh (HRS) se observa que solo los compuestos 2D presentan una respuesta  $\beta$  significativa, con respecto a los 1D disustituidos (C2, C6) previamente sintetizados en nuestro grupo,<sup>197</sup> cuyos valores de  $\beta$  se anulan entre las subunidades.

Los espectros de absorción, fluorescencia, así como rendimiento cuántico, y tiempo de vida media de los cromóforos D- $\pi$ -A<sup>+</sup>- $\pi$ -D, se llevaron a cabo en condiciones análogas a los compuestos D-A<sup>+</sup> y D- $\pi$ -A<sup>+</sup> anteriormente comentados.

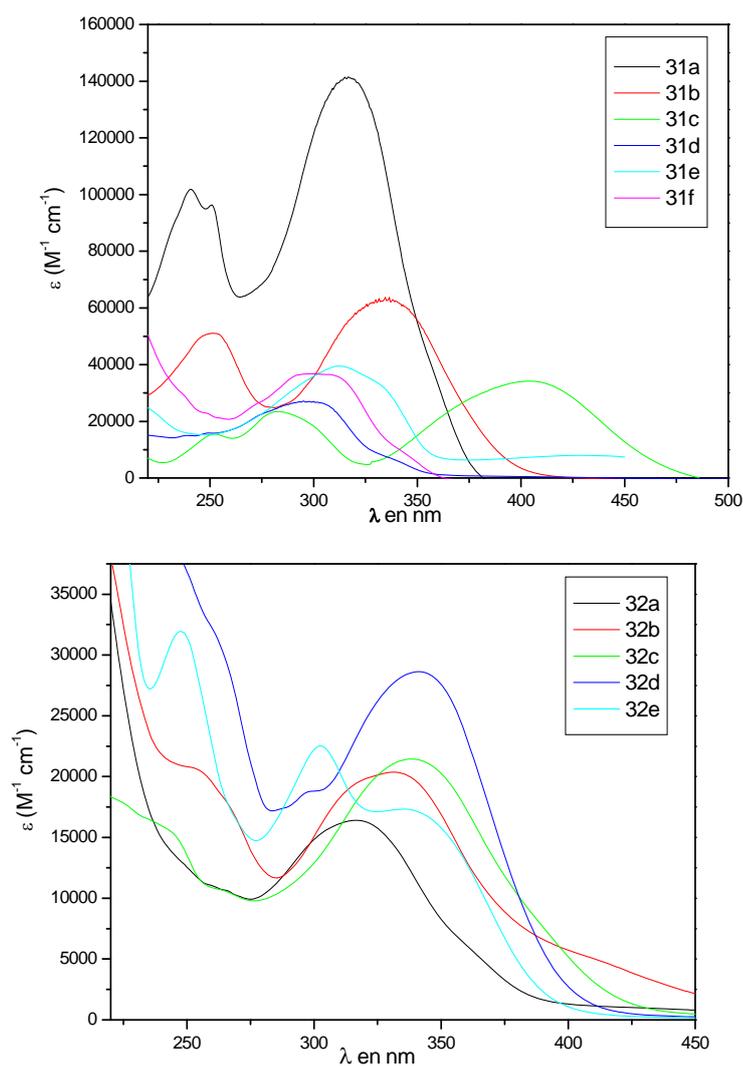


**Figura 4.4.2.1**

Los compuestos **31d** (295nm), **31e** (311nm) y **32b** (332nm), presentan transiciones bajas n- $\pi^*$  (figura 4.4.2.2).

<sup>197</sup> Ramírez, M. A.; Cañeque, T.; Cuadro, A. M.; Mendicuti, F.; Clays, K.; Asselbergh, I.; Vaquero, J. J. *Arkivoc* **2011**,iii, 140.

En la transferencia de carga intramolecular (TCI), se genera un estado polarizado excitado que genera un desplazamiento batocrómico de las bandas  $\pi-\pi^*$  que se puede ver en los compuestos **31d** (295nm), **31e** (311nm) y **32b** (332nm), donde las bandas  $\pi-\pi^*$ , están desplazadas ligeramente hacia el azul, cuando se comparan con los respectivos compuestos **31c** y **32d**, de mayor longitud de onda. Para **31d**, **31e** y **32b**, aparece una banda entre 400-450nm, que corresponde a una transición del tipo  $n-\pi^*$  que se caracterizan por tener absortividades molares menores que las transiciones  $\pi-\pi^*$  (figura 4.4.2.2).



**Figure 4.4.2.2.** Espectros de absorción en metanol a 25°C en el rango de 220-450nm.

---

La extensión de la conjugación es más eficiente para los compuestos **31b** (335nm), **31c** (404nm) y **32d** (341nm). Como consecuencia de ello, las bandas  $\pi$ - $\pi^*$ , están desplazadas significativamente hacia el rojo, cuando se comparan con el grupo electroatractor  $\text{CF}_3$ . Por lo que el compuesto **31c** (sustituido con el grupo  $\text{NMe}_2$ ) tiene la mejor transferencia de carga, seguido por el sustituyente OMe, y en el caso de los heteroarilos, el indazol es el mejor grupo dador. Se debe remarcar que los máximos de la absorptividad molar ( $\epsilon$ ), para las bandas de absorción  $\pi$ - $\pi^*$ , son mucho mayores en los compuestos arílicos que para los heteroarílicos.

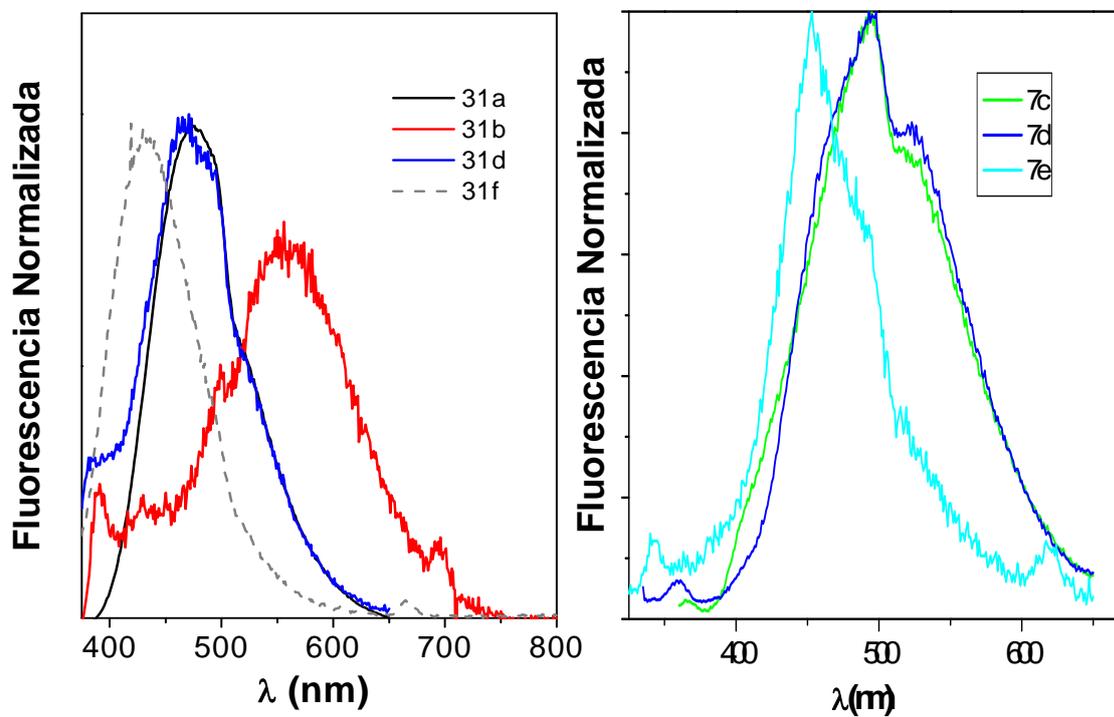
Posteriormente se llevo a cabo el estudio de fluorescencia, para todos los sistemas indicados anteriormente en MeOH, (tanto la absorción y la fluorescencia estan disminuidas en disolventes relativamente polares),<sup>198</sup> al excitar a la longitud de onda ( $\lambda_{\text{exc}}$ ) de la banda  $\pi$ - $\pi^*$  en el rango de 310-700nm. Así como la determinación del rendimiento cuántico ( $\Phi_f$ ) y los promedios de vida media  $\langle\tau\rangle$ . En general, la mayoría de los compuestos exhiben nula o muy débil fluorescencia, a excepción del compuesto (**31f**), que presentan valores de  $\Phi_f$  próximos a 0.1 y se observan desplazamientos de la emisión a longitudes de onda mayores, al aumentar la fuerza dadora del sustituyente ( $\text{CF}_3 < \text{Br} < \text{Me} < \text{OMe}$ ), no siendo evidente para los heteroaril derivados.

Todos los perfiles de intensidad de fluorescencia se ajustaron para mostrar un decaimiento bi-exponencial. Por lo tanto procesos distintos de la emisión de radiación simple, están involucrados, como por ejemplo TCI. Análogamente a los compuestos anteriores, es bastante difícil encontrar una correlación entre los valores cuantitativos de  $\Phi_f$  y  $\langle\tau\rangle$ , y el carácter dador de los heterociclos que funcionalizan los sistemas  $\text{D}-\pi-\text{A}^+-\pi-\text{D}$ , ya que la desactivación del estado excitado es compleja.

---

<sup>198</sup> a) Rogers, D. W.; Matsunaga, N.; Zavitsas, A.A.; McLafferty, F.J.; Liebman, J. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2373. b) Meier, H.; Gerold, J.; Kolshorn, H.; Mühling, B. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 360. c) Meier, H. Kolshorn, H.; Mühling, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1033. d) Spitler, E. L.; Shirtcliff, L. D.; Haley, M. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 86.

---



**Figure 4.4.2** Espectros de Emisión de Fluorescencia en metanol a 25°C. Algunos de los compuestos no exhiben fluorescencia.

Los datos obtenidos se suman en la tabla 4.4.2.1, que contiene las longitudes de excitación, de emisión, el coeficiente de extinción molar, el rendimiento cuántico y el tiempo de vida media.

**Tabla 4.4.2.1.**

Compuesto	$\lambda_{\max}$	$\lambda_{\text{exc}}$	$\lambda_{\text{em}}$	$\epsilon$ ( $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ )	$\Phi_f$ ( $\times 10^2$ )	$\langle \tau \rangle$ , ns
<b>31a</b>	316	320	474	140819	93	4.1
<b>31b</b>	335	350	564	62622	2	1.0
<b>31c</b>	404	----	----	34203	----	----
<b>31d</b>	295	340	468	27118	2	1.8
<b>31e</b>	311	----	----	39437	----	----
<b>31f</b>	297	335	429	36743	250	0.5
<b>32a</b>	317	----	----	21438	----	----
<b>32b</b>	332	----	----	28605	----	----
<b>32c</b>	338	330	494	16226	17	2.32
<b>32d</b>	341	325	496	36698	30	2.04
<b>32e</b>	338	310	453	31959	0.4	2.34

**Tabla 4.4.2.1.** Longitud de onda ( $\lambda_{\max}$ ) para el valor máximo de  $\pi$ - $\pi^*$  que corresponde a la banda de absorción de transferencia de carga, banda de excitación ( $\lambda_{\text{exc}}$ ), emisión ( $\lambda_{\text{em}}$ ), absorptividad molar ( $\epsilon$ ), rendimiento cuántico de la fluorescencia  $\Phi_f$  y promedio de tiempo de vida media  $\langle \tau \rangle$  en metanol a 25 °C.

### Propiedades Ópticas No Lineales

Los valores experimentales HRS de los cromóforos sintetizados (**31 a-f** y **32 a-e**), junto con los valores de tiempo de vida de la fluorescencia (en nanosegundos) obtenidos del ajuste de la demodulación, se indican en la tabla 4.4.2.2.

**Tabla 4.4.2.2**

Compuesto	$\lambda_{\max}$	$\beta_{\text{HRS}}$	$\beta_{\text{ZZZ}}$	$\beta_{\text{ZZZ},0}$	$\tau$
<b>31a</b>	316	34±3	82±7	24±2	4.0±0.7
<b>31b</b>	335	237±9	573±6	81±5	----
<b>31c</b>	405	283±25	684±60	313±27	----
<b>31d</b>	296	48±6	116±15	45±6	2.5±0.6
<b>31e</b>	312	80±8	193±20	63±6	----
<b>32a</b>	317	----	----	----	----
<b>32b</b>	332	----	----	----	----
<b>32c</b>	338	----	----	----	----
<b>32d</b>	341	68±21	164±51	64±14	1.5±0.6
<b>32e</b>	338	32±7	78±17	20±4	1.3±0.6

**Tabla 4.4.2.2** Longitudes de onda de absorción máxima (nm),  $\beta_{\text{HRS}}$ : primera hiperpolarizabilidad ( $10^{-30}$  esu);  $\beta_{\text{ZZZ}}$ : hiperpolarizabilidad del componente de la diagonal ( $10^{-30}$  esu);  $\beta_{\text{ZZZ},0}$ : primera hiperpolarizabilidad fuera de resonancia ( $10^{-30}$  esu);  $\tau$  tiempo de vida media de fluorescencia (ns).

De acuerdo con los resultados de la óptica lineal (absorción), el valor de la primera hiperpolarizabilidad  $\beta_{\text{HRS}}$  para estos compuestos que contienen el piridinio como aceptor es mayor en **31c** (NMe<sub>2</sub>) y **31b** (MeO), respectivamente. La doble Sonogashira adiciona triples enlaces carbono-carbono a la conjugación total del sistema, disminuyendo la energía de transición  $\pi$ - $\pi$ , también es remarcable el efecto de los grupos dadores con alta densidad electrónica, que contribuyen al aumento de la óptica no lineal.

En el caso de **31c**, su elevado valor de  $\beta$ , así como en **31b**, se obtienen valores cercanos al doble que los sistemas monosustituidos. En el caso de los compuestos 1D disustituidos en C2 y C5 con análogos sustituyentes mostraron un valor de  $\beta_{\text{HRS}}$  en el rango de 3 a 10 x  $10^{-30}$  esu, ya que las dos contribuciones se anulan mutuamente.

---

En los sistemas 2D arílicos, la contribución dominante de  $\beta$  se espera que provenga del tensor  $\beta_{zyy}$  diagonal sin resonancia. Por ello se procedió a llevar a cabo cálculos computacionales para determinar la magnitud relativa entre las componentes del tensor  $\beta_{zzz}$  y  $\beta_{zyy}$ .

#### ***4.4.3. Estudio computacional de propiedades ópticas lineales y no lineales (ONL)***

La información obtenida mediante los datos experimentales anteriormente comentados de algunos cromóforos **31a-e**, se ha complementado con un estudio de cálculos teóricos realizados por el Dr. Obis Castaño y el Dr. José L. Andrés del Departamento de Química Física de la Universidad de Alcalá. Para este estudio computacional, se recurrió a los métodos de la Química Cuántica. Los cálculos fueron realizados utilizando el paquete de programas de cálculos *ab initio* implementados en el Gaussian 03 y Gaussian 09. En lo fundamental los cálculos fueron realizados al nivel de teoría Hartree-Fock y luego calibrados con la ayuda de métodos del Funcional de la Densidad (DFT) y de la teoría perturbaciones de Möller-Plesset.

Las propiedades espectroscópicas, debido a la gran dimensión de los sistemas estudiados fueron calculadas utilizando métodos de interacción de configuraciones (CIS(D)), que se limita a la inclusión de las bi-excitaciones sobre la función de onda CIS del sistema molecular bajo estudio. También se hicieron correcciones al espectro recurriendo a la teoría del funcional de la densidad dependiente del tiempo (TDDFT). Las propiedades relacionadas con la óptica no-lineal fueron realizadas al nivel Hartree-Fock y todos los puntos estacionarios obtenidos fueron calificados como mínimos en la superficie de energía potencial después de realizados los cálculos de frecuencias vibracionales armónicas correspondientes.

#### **Cálculos computacionales de óptica lineal**

En caso del primer estado excitado de los cromóforos estudiados, las longitudes de onda calculadas utilizando los métodos CIS(D) y TDDFT, se compararon con las determinadas experimentalmente ( $\lambda_{\text{máx}}$ , en nm). En la mayoría de los casos, las transiciones determinadas computacionalmente se correspondieron con las transiciones HOMO-LUMO.

---

En la tabla 4.4.3.1 se muestra la longitud de onda observada experimentalmente y la obtenida de los cálculos teóricos para el primer estado electrónico excitado. Se observa, que los valores obtenidos mediante CIS(D)<sup>199</sup> están subestimados con respecto a los valores experimentales. Para los sistemas seleccionados, la desviación de los valores experimentales es aproximadamente un 5%, excepto para el cromóforo **31c** (ver tabla 4.4.3.2).

**Tabla 4.4.3.1** Longitudes de onda de máxima absorción ( $\lambda_{\text{máx}}$ , en nm) experimentales y teóricas (CIS(D)/6-31G(d))

Compuesto	$\lambda_{\text{max exp.}}$	CIS(D)
<b>31a</b>	316	302
<b>31b</b>	335	327
<b>31c</b>	405	338
<b>31d</b>	296	285
<b>31e</b>	312	287

### Cálculos computacionales de ONL

La estimación teórica de la generación del segundo armónico (SHG) de la hiperpolarizabilidad  $\beta(-2\omega; \omega, \omega)$  se comparó con el determinado experimentalmente por medio de la técnica del Hyper-Rayleigh Scattering (HRS) para sistemas catiónicos ( $\beta_{\text{HRS}}$ ). Las hiperpolarizabilidades resonantes o dependientes de la frecuencia obtenidas a nivel teórico MP2/6-31G\*//HF/6-31g\* incluye el efecto de correlación electrónica sobre esta propiedad ONL  $\beta_{\text{MP2}}(-2\omega; \omega, \omega)$ , que fue estimada anteriormente para la  $\beta$  resonante o dinámica ( $\beta(-2\omega; \omega, \omega)$ ) al nivel HF/6-31G(d) y para la  $\beta$  estática o no-resonante ( $\beta(0; 0, 0)$ ) también al mismo nivel de teoría, siguiendo el modelo teórico propuesto por varios autores<sup>200</sup> descrito por siguiente ecuación

$$\beta_{\text{MP2}}(-2\omega; \omega, \omega) \approx \beta_{\text{HF}}(-2\omega; \omega, \omega) \frac{\beta_{\text{MP2}}(0; 0, 0)}{\beta_{\text{HF}}(0; 0, 0)} \quad \text{Ecuación 1}$$

<sup>199</sup> Gordon, M. H.; Rico, R.J.; Oumi, M.; Lee, T. J. *Chem. Phys. Lett.* **1994**, 219, 21.

<sup>200</sup> a) Rice, J.; Handy, N. C. *Int. J. Quantum Chem.* **1992**, 43, 91-118. b) Sekino, H.; Bartlett, R. J. *Chem. Phys. Lett.* **1995**, 234, 87. c) Jacquemin, D.; Champagne, B.; Hatting, C. *Chem. Phys. Lett.*, **2000**, 319, 327.

La polarizabilidad de segundo orden o primera hiperpolarizabilidad  $\beta$ , se calcula como la segunda derivada del momento dipolar con respecto al campo eléctrico. Al nivel de Hartree-Fock (HF), estas derivadas del momento dipolar se calculan analíticamente resolviendo las correspondientes ecuaciones acopladas de Hartree-Fock (CPHF –the Coupled Perturbated Hartree-Fock method). Por otro lado, cuando el efecto de correlación electrónica se incorpora recurriendo a la aproximación MP2, estas derivadas se obtienen numéricamente.

Las hiperpolarizabilidades calculadas están expresadas en el sistema de referencia molecular ( $\beta_{ijk}$ ). Los datos experimentales están obtenidos en el sistema de referencia del laboratorio ( $\beta_{XYZ}$ ). La transformación de sistema de referencia así como el cálculo de la hiperpolarizabilidad HRS ( $\beta_{HRS}$ ) y de la polarizabilidad ( $\rho$ ) se hace siguiendo el esquema de Civin *et al.* (ecuaciones 2-5).<sup>201</sup>

$$\rho = \frac{\langle \beta_{ZZZ}^2 \rangle}{\langle \beta_{XZZ}^2 \rangle} \quad \text{Ecuación 2}$$

$$\beta_{HRS} = \sqrt{\langle \beta_{ZZZ}^2 \rangle + \langle \beta_{XZZ}^2 \rangle} \quad \text{Ecuación 3}$$

$$\langle \beta_{ZZZ}^2 \rangle = \frac{1}{7} \sum_i^{xyz} \beta_{iii}^2 + \frac{6}{35} \sum_{i \neq j}^{xyz} \beta_{iii} \beta_{ijj} + \frac{9}{35} \sum_{i \neq j}^{xyz} \beta_{ijj}^2 + \frac{6}{35} \sum_{ijk, \text{ciclico}}^{xyz} \beta_{ijj} \beta_{jkk} + \frac{12}{35} \beta_{ijk}^2 \quad \text{Ecuación 4}$$

$$\langle \beta_{XZZ}^2 \rangle = \frac{1}{35} \sum_i^{xyz} \beta_{iii}^2 - \frac{2}{105} \sum_{i \neq j}^{xyz} \beta_{iii} \beta_{ijj} + \frac{11}{105} \sum_{i \neq j}^{xyz} \beta_{ijj}^2 - \frac{2}{105} \sum_{ijk, \text{ciclico}}^{xyz} \beta_{ijj} \beta_{jkk} + \frac{8}{35} \beta_{ijk}^2 \quad \text{Ecuación 5}$$

En la tabla se representan dos tipos de datos: hiperpolarizabilidades HRS ( $\beta$ ) y la dispersión ( $\rho$ ). La dispersión tiene un valor de 3 en el límite para moléculas con simetría  $C_{2v}$ <sup>202</sup> (moléculas dipolares reales) y es sensible a las diferentes contribuciones de las

<sup>201</sup> Civin, S. J.; Rauch, J. E.; Decius, J. C. *J. Chem. Phys.* **1965**, *43*, 4083.

<sup>202</sup> Asselberghs, I.; Flors, C.; Ferrighi, L.; Botek, E.; Champagne, B.; Mizuno, H.; Ando, R.; Miyawaki, A.; Hofkens, J.; Var der Auweraer, M.; Clays, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 15713.

componentes diferentes de cero del tensor  $\beta$  y además de la simetría de la dispersión. Los valores de la dispersión  $\rho$  calculados a 800nm, para estos cationes oscilan en el rango de 2.7 a 3.2, como es de esperar para estos sistemas dipolares tipo 2D. Estos valores muestran que a 800 nm la simetría de la nube electrónica de estos compuestos catiónicos 2D sigue siendo la misma que la nuclear. De la misma manera, el momento dipolar y los vectores de la primera hiperpolarizabilidad molecular de estos cationes 2D son paralelos, la única componente no nula es la paralela al eje molecular  $C_{2v}$  ( $\beta_z$  y  $\beta_{z,0}$ ).

**Tabla 4.4.3.2** Datos de  $\beta_{HRS}$  experimentales y calculados al nivel MP2/6-31G(d) a 800 nm y dispersión  $\rho$  a 400 nm. ( $\beta_{HRS}$  en  $10^{-30}$  esu).

Compuesto	$\beta_{HRS}$		$\rho$
	<i>Exp</i>	800 nm	400 nm
<b>31a</b>	34	61	2.8
<b>31b</b>	237	95	2.7
<b>31c</b>	283	212	2.7
<b>31d</b>	48	39	2.9
<b>31e</b>	80	33	3.2

Aunque la  $\beta_{HRS}$  calculada, no reproduce cuantitativamente los valores observados experimentalmente, los mayores valores de  $\beta_{HRS}$  son predichos para los grupos dadores MeO y NMe<sub>2</sub>. Al mismo tiempo los valores predichos de  $\beta_{HRS}$  para los compuestos con grupos dadores son mayores que los valores de  $\beta_{HRS}$  para compuestos con grupos aceptores. A nivel cualitativo se observa una concordancia con los datos experimentales. El mismo comportamiento se reproduce para las componentes diagonales ( $\beta_z$  y  $\beta_{z,0}$ ) de la primera hiperpolarizabilidad molecular, como se podría esperar de acuerdo a los valores cualitativos de  $\beta_{zzz}$  y  $\beta_{zzz,0}$  extrapolados.

**Tabla 4.4.3.3.** Propiedades Óptica calculadas teóricamente.  $\lambda_{\text{máx}}$  es dada en nm,  $\mu_z$  es dada en Debye y  $\beta_{\text{HRS},800}$ ,  $\beta_z$  or  $\beta_{z,0}$  son dadas en  $10^{-30}$  esu.

Compuesto	$\lambda_{\text{máx}}$	$\beta_{\text{HRS},800}$	$\rho_{800}$	$\mu_z$	$\beta_z$	$\beta_{z,0}$
H	290	44	2.8	7.87	49	23
<b>31a</b>	302	61	2.8	8.47	68	32
<b>31b</b>	327	95	2.7	6.70	108	48
<b>31c</b>	338	212	2.7	7.16	245	91
<b>31d</b>	285	39	2.9	14.65	42	21
<b>31e</b>	287	33	3.2	15.26	34	17

#### 4.4.4. Conclusiones

En el presente trabajo, se han llevado a cabo una serie de modificaciones, que influyen en las propiedades ópticas. A nivel estructural la modificación más importante es la naturaleza del puente entre el piridinio y la unidad dadora. Cuando el acoplamiento de Sonogashira se lleva a cabo, existe un triple enlace carbono-carbono adicional entre el dador y el aceptor, en comparación con el acoplamiento de Stille. El enlace contribuye a la conjugación total y a la baja energía de transición del estado fundamental, al primer estado excitado, y se observan desplazamientos a mayores longitudes de onda con los derivados de Sonogashira doblemente sustituidos.

Por otra parte hay que destacar la importancia de la posición de sustitución, donde la banda de transferencia de carga en absorción lineal provee una primera indicación de la extensión de la conjugación y por lo tanto de la comunicación electrónica, entre el dador y el aceptor. En los compuestos de Sonogashira, la sustitución simple en la posición C3 o la disustitución de dos dadores idénticos en C3 y C5, resulta en una longitud de onda con una absorción máxima todas ellas por debajo de 345nm, donde existe un desplazamiento hacia el rojo para los compuestos disustituidos. La sustitución del mismo dador en C2 y C4, siempre resulta en una absorción máxima superior a 340 nm.

En el caso de los productos de Stille, el acoplamiento en C3 da una absorción máxima por debajo de 320 nm, mientras que para la posición C4 la absorción máxima está por encima de 350 nm.

Respecto a los grupos dadores, pueden dividirse de acuerdo a su fuerza dadora, basándonos en la posición del espectro de las bandas de transferencia de carga, que inducen a la conjugación con el piridinio. Pirazol y anilina como dadores dan lugar a bandas de transferencia de carga similares, con alta energía de transición dentro de una serie de patrón de sustituciones idénticas. Indol e indazol y pirrol como dadores dan lugar a bandas de transferencia de carga con bajas energías de transición.

Las propiedades de fluorescencia confirman las observaciones de la absorción, siendo la mejor conjugación para la sustitución es en las posiciones C4 y C2.

Con respecto a las propiedades ópticas no lineales de segundo orden, se ha encontrado que los valores para la primera hiperpolarizabilidad de los productos de Stille son bajos. Dado que el acoplamiento de Sonogashira adiciona un triple enlace C-C al total de la conjugación del sistema, se disminuye la energía de transición y mejora la respuesta no lineal.

De la información obtenida de los datos de óptica lineal para la sustitución en C3, se deduce que pirazol y anilina dan los valores más bajos de la primera hiperpolarizabilidad. Mientras que los máximos valores de  $\beta$ , corresponden a indol, indazol y pirrol respectivamente.

Finalmente indicar un incremento significativo de la respuesta no lineal en la serie de compuestos "Λ" o V (doblemente sustituidos), cuando indazol y anilina son los grupos dadores.

Como criterio comparativo, indicar que se utiliza  $\beta_0$ , observándose que los mayores valores para la no linealidad corresponden a la sustitución en C4 o para la doble sustitución de los cromóforos tipo V o Λ.

---

---

## *Capítulo 2*

---



## Capítulo 2. Síntesis de Macrociclos por reacción de Sonogashira

### 1. Introducción. Aspectos generales

En los últimos años los macrociclos con esqueletos rígidos<sup>203</sup> (“*shape-persistent macrocycles*”) han generado un gran interés entre la comunidad científica debido a sus propiedades, y a sus potenciales aplicaciones en el campo de los materiales. De entre estos macrociclos, se ha distinguido del resto un grupo particular, debido a su facilidad de organizarse espontáneamente formando estructuras ordenadas. Este subgrupo, conocido como AEMs (“*arylene-ethynylene macrocycles*”), se caracteriza por poseer grupos arilo o heteroarilo conectados por uno o varios acetilenos. La figura 1.1, muestra una representación esquemática de los mismos.

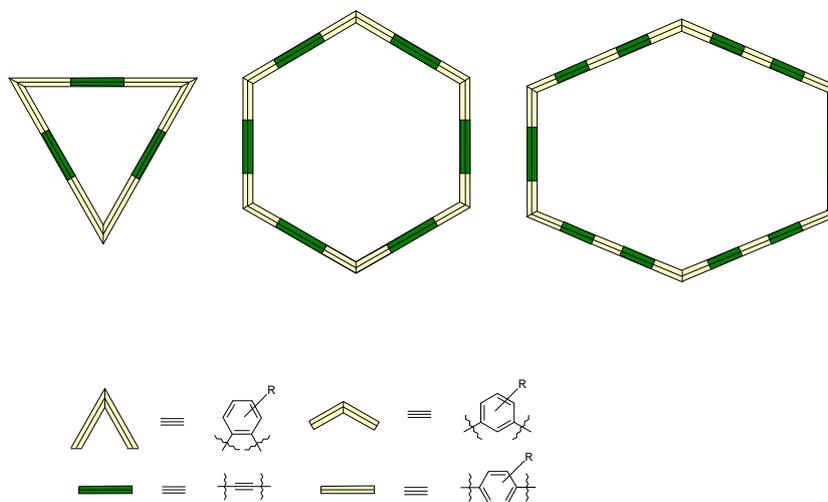


Figura 1.1

<sup>203</sup> a) Moore, J. S. *Acc. Chem. Res.* **1997**,30, 402. b) Höger, S. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1999**, 37, 2685. c) Zaho, D.; Moore, J. S. *Chem. Commun.* **2003**, 807.

El termino macrociclo rígido (“*shape-persistent*”) significa que las unidades de construcción del anillo son más bien rígidas, con una cavidad cuyo tamaño puede ir desde unos pocos a varios nanómetros y sus conexiones se llevaban a cabo de tal manera que la estructura final no se colapse.<sup>204</sup>

En particular este grupo de macrociclos<sup>205</sup> (AEM’s, “*arylene-ethynylene macrocycles*”), se distingue por presentar una gran versatilidad sintética, y por su capacidad de organización espontanea en conjuntos ordenados, de unidades de fenilo y etileno, en una conformación plana o cercana a la planaridad, con una mínima deformación del anillo.<sup>206</sup>

Las unidades de estos macrociclos se suelen modificar con cadenas laterales periféricas que pueden contener diferentes grupos funcionales, que confieren sus propiedades específicas.<sup>207</sup> Una gran diversidad de compuestos con aplicaciones en capsulas moleculares,<sup>208</sup> cristales líquidos,<sup>209</sup> aplicaciones foto-físicas,<sup>210</sup> cables moleculares,<sup>211</sup> se han sintetizado a través de subunidades tipo (AEM, “*arylene-ethynylene macrocycles*”).

La formación de enlaces carbono-carbono entre las unidades de AEMs, representa el paso clave de la síntesis. Sin embargo, el rápido desarrollo de las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, Sonogashira,<sup>212</sup> Glaser,<sup>213</sup> Suzuki,<sup>214</sup> el acoplamiento de Castro-Stephens promovido por Cu, y

---

<sup>204</sup> Semlyen, J. A. *Large Ring Molecules*, Wiley, Chichester, **1996**.

<sup>205</sup> a) Zhao, D.; Moore, J. S. *Chem. Commun.* **2003**, 807. b) Grave, C.; Schlüter, A. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3075. c) Höger, S. *J. Polym. Sci. Part A* **1999**, *37*, 2685.

<sup>206</sup> Young, J. K.; Moore, J. S. *Acetylene in nanostructures, in Modern Acetylene Chemistry*, ed. P. J. Stang and F. Diederich, VCH, Weinheim, **1995**.

<sup>207</sup> Zhao, D.; Moore, J. S. *Chem. Comm.* **2003**, 807.

<sup>208</sup> Rebeck, J. Jr. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 278.

<sup>209</sup> a) Seo, S. H.; Jones, T. V.; Seyler, H.; Peters, J. O.; Kim, T. H.; Chang, J. Y.; Tew, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9264. b) Gallant, A. J.; Hui, J. K.-H.; Zahariev, F. E.; Wang, Y. A.; MacLachlan, M. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7936.

<sup>210</sup> Liu, W.-J. Zhou, Y.; Zhou, Q.-F.; Ma, Y.; Pei, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2123.

<sup>211</sup> a) Martin, R. E.; Diederich, F. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1440; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1350. b) Chen, G.; Mahmud, I.; Dawe, L. N.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 704.

<sup>212</sup> a) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467. b) Cassar, L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253. c) Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *93*, 259.

<sup>213</sup> a) Krongly, D. O.; Denmeade, S. R.; Chiang, M. Y.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5544. b) Behr, O. M.; Eglinton, G.; Galbraith, A. R.; Raphael, A. *J. Chem. Soc.* **1960**, 3614. c) Eglinton, G.; Galbraith, A. R. *J. Chem. Soc.* **1959**, 889.

<sup>214</sup> a) Lehmann, U.; Schlüter, A. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3483. b) Hensel, V.; Schlüter, A. D. *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 421.

---

---

metátesis de alquinos,<sup>215</sup> han permitido la obtención de una gran diversidad de estructuras macrocíclicas.

## 2. Métodos de síntesis

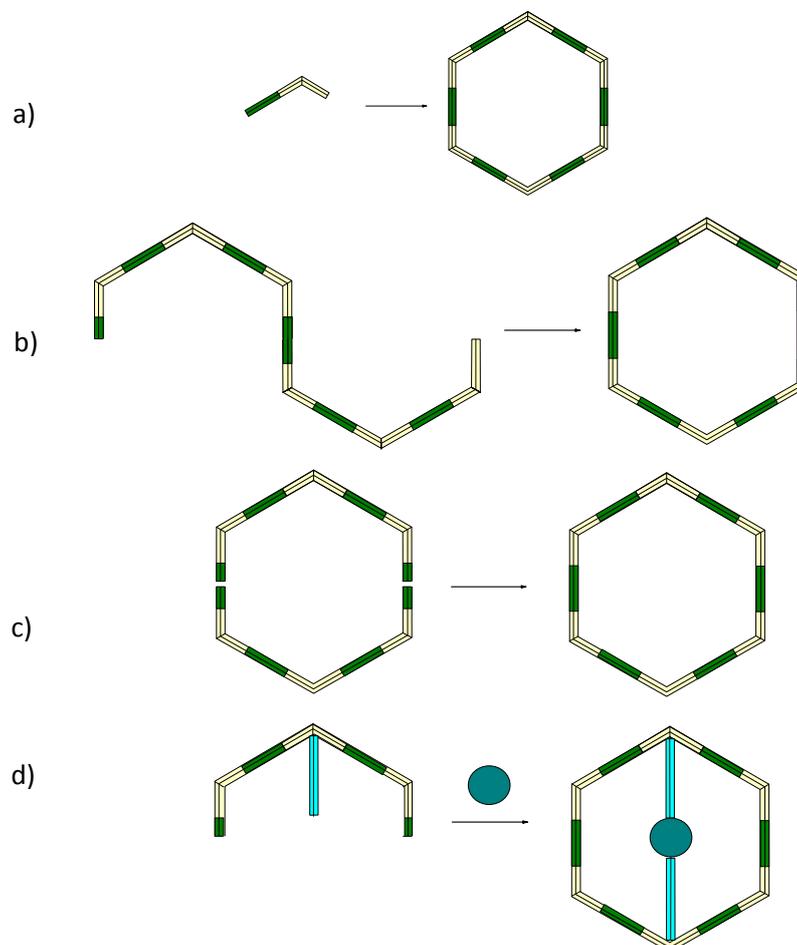
Las estrategias más comunes que se han utilizado en síntesis de macrociclos son procesos controlados cinéticamente y se pueden clasificar en cuatro tipos principalmente<sup>216</sup> (figura 2.1): a) ciclooligomerización; b) cierre de anillo intramolecular de oligómeros  $\alpha,\omega$ -difuncionalizados, c) acoplamiento intermolecular entre dos o más fragmentos oligoméricos seguido por ciclación unimolecular, d) ciclación dirigida de dos o más fragmentos. Cuando el enfoque ciclooligomerización (estrategia a) involucra reacciones irreversibles (por ejemplo reacciones de acoplamiento), el problema de los productos secundarios disminuye significativamente el rendimiento. Las estrategias b y c son las más comúnmente utilizadas en la síntesis de macrociclos mediante reacciones de acoplamiento.

---

<sup>215</sup> Castro, C. E.; Stephens, R. D. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3313.

<sup>216</sup> Zhang, W.; Moore, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4416.

---



**Figura 2.1.** a) Ciclooligomerización; b) cierre de anillo intramolecular; c) acoplamiento seguido por ciclación unimolecular; d) ciclación dirigida.

Por otra parte, en el contexto de la síntesis de macrociclos, se ha desarrollado una química covalente dinámica (DCC),<sup>217</sup> que en química supramolecular se refiere a reacciones reversibles llevadas a cabo en condiciones de equilibrio. La reversibilidad ofrece la posibilidad de evitar los "defectos" químicos que ocurren en procesos controlados cinéticamente como la ciclooligomerización. Por otra parte, la química covalente dinámica ha sido aplicada con éxito en la preparación de macrociclos con rendimientos altos. Para cualquier proceso controlado termodinámicamente, el éxito de

<sup>217</sup> a) Zhang, W.; Moore, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4416. b) Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Cousins, G. R. L.; Sanders, J. K. M.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem. Int. ed. Engl.* **2002**, *41*, 898.

---

generar una única especie entre una multitud de productos posibles depende de las energías libres relativas de todas las especies involucradas. En los casos en que existe una gran diferencia de energía entre el macrociclo objetivo y otros posibles productos macrocíclicos, la DCC es capaz de generar el producto deseado con altos rendimientos, incluso cuando la cinética inicialmente favorece la formación de productos no deseados.

Para los sistemas construidos a partir de infraestructuras conformacionalmente flexibles, domina la entropía y, por lo general, predomina el macrociclo de menor tamaño (monómero o dímero cíclico). Dentro de los AEMs, los macrociclos pequeños como monómeros o dímeros cíclicos son a menudo los más desfavorecidos a causa de la gran tensión angular, lo que abre una interesante posibilidad de generar anillos de gran tamaño en virtud del control termodinámico.

## 2.1. Control Cinético

### a) Ciclooligomerización

#### 2.1.1. Ciclación de monómeros de tipo AB o AA

Se pueden considerar dos tipos de monómeros, en función de si la reacción de oligomerización es de acoplamiento cruzado o de homoacoplamiento. Un monómero difuncionalizado **AB**<sup>218</sup> (donde la molécula posee dos grupos funcionales distintos **A** y **B**, que solo pueden reaccionar consigo mismos), sería la representación de un acoplamiento cruzado para la ciclooligomerización; mientras que un monómero difuncionalizado tipo **AA** (donde los dos grupos funcionales idénticos **A**, pueden reaccionar consigo mismo), es representativo del homoacoplamiento para ciclooligomerización. La primera síntesis que aprovecha la estrategia **AB**, se aplicó en la síntesis del hexakis (*m*-feniletileno), realizada por Staab y Neunhoeffer en 1974.<sup>219</sup>

Ejemplos más recientes de esta estrategia a partir de monómeros de tipo **AB**, se indica en el esquema 2.1.1.<sup>220</sup>

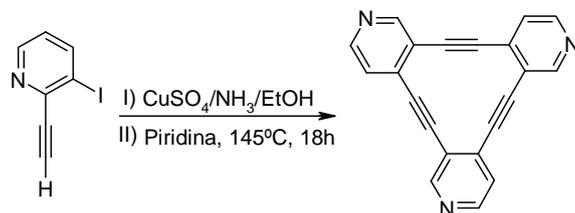
---

<sup>218</sup> Zhang, Y.; Wang, W.; Miao, Q.; She, X.; Pan, X. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3285.

<sup>219</sup> Staab, H. A.; Neunhoeffer, K. *Synthesis*, **1974**, 424.

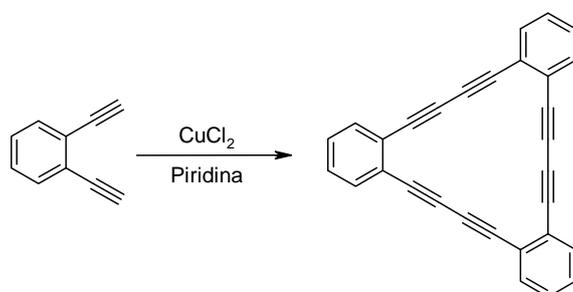
<sup>220</sup> Baxter, P. N. W.; Dali-Youcef, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4935.

---



Esquema 2.1.1

A partir de arilalquinos vía acoplamiento de Glasser,<sup>221</sup> con monómeros **AA**, se indican en el esquema 2.12.



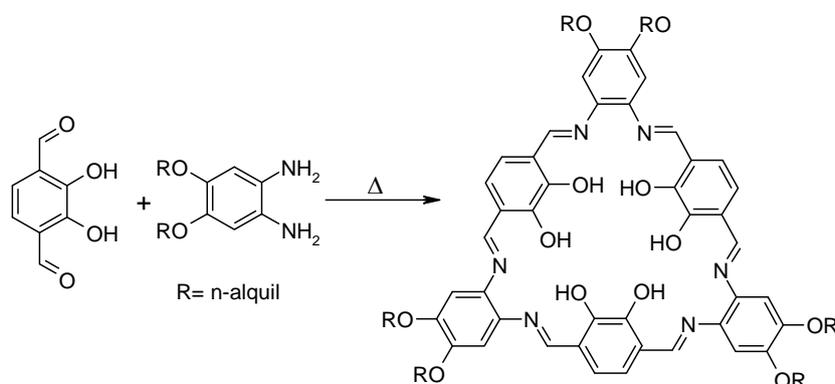
Esquema 2.1.2

### 2.1.2. Ciclación de monómeros de tipo $A_2$ y $B_2$

En el proceso de ciclooligomerización, reaccionan dos tipos de monómeros diferentes entre sí, el  $A_2$  y el  $B_2$ , que da lugar a la formación de ciclohexámeros. En este caso una vez formado el hexámero lineal, este cicla y no se forma ninguna otra especie cíclica en el medio de reacción.<sup>222</sup>

<sup>221</sup> Tobe, Y.; Umeda, R. *Science of Synthesis* **2008**, 43, 393.

<sup>222</sup> a) Gallant, A. J.; Hui, J. K.-H.; Zahariev, F. E.; Wang, Y. A.; MacLachlan, M. J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7936. b) Yuan, L.; Feng, W.; Yamato, K.; Sanford, A. R.; Xu, D.; Guo, H.; Gong, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11120.

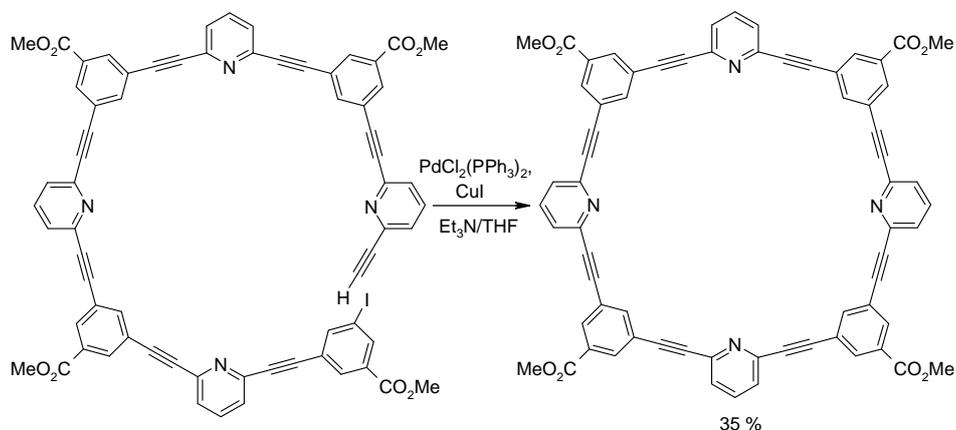
**Esquema 2.1.2.1**

En este procedimiento el macrociclo objetivo se genera en un paso y los materiales de partida son fácilmente accesibles. Sin embargo el rendimiento de este método es bajo debido a la formación de oligómeros y polímeros de diferente longitud, que complican la purificación del macrociclo.

***b) Cierre de anillo intramolecular de oligómeros difuncionalizados.***

En esta estrategia, el macrociclo se forma paso a paso a partir de oligómeros funcionalizados en posiciones definidas. El proceso permite un control más preciso de la estructura, ya que la ciclación unimolecular en condiciones de pseudo alta dilución, es cinéticamente más favorable, que el acoplamiento bimolecular y se obtienen rendimientos moderados altos en el paso de ciclación.<sup>223</sup>

<sup>223</sup> Yamaguchi, Y.; Kobayashi, S.; Miyamura, S.; Okamoto, Y.; Wakamiya, Y.; Matsubara, Y.; Yoshida, Z. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 370.

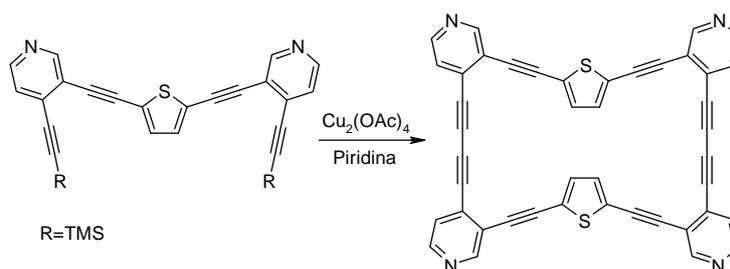


### Esquema 2.1.2.2

Aunque la estrategia de cierre intramolecular presenta versatilidad, gracias al control de la estructura, sintéticamente necesita de varios pasos de reacción, que restan eficacia al método y dificulta el escalado.

### c) Acoplamiento intermolecular seguido de ciclación unimolecular

Esta estrategia permite que dos oligómeros precursores, con una longitud de cadena apropiada y grupos funcionales adecuados puedan acoplarse intermolecularmente, seguido por una ciclación intramolecular en un único paso. Aunque esta combinación de pasos normalmente conduce a menores rendimientos que en el caso anterior, el rendimiento global es a menudo mayor debido al menor número de pasos sintéticos.<sup>224</sup>



### Esquema 2.1.2.3

<sup>224</sup> a) Baxter, P. N. W. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1813.

---

#### ***d) Ciclación dirigida (Templates)***

Este tipo de estrategia promueve más fácilmente el acoplamiento intramolecular y por lo tanto aumenta la proporción de especies cíclicas frente a las lineales. Anderson y Sanders fueron los primeros en utilizar los “*templates*” en la síntesis de porfirinas cíclicas.<sup>225</sup>

El concepto básico de esta ciclación mediante “*templates*” reside en la preparación de los precursores, así como en las condiciones de reacción ya que implican el uso de una baja concentración de reactivo en la mezcla de reacción (condiciones de alta dilución) junto con una alta concentración local del acetileno terminal (como consecuencia de la preorganización de los precursores en la reacción), facilitando así el proceso de ciclación. En estas reacciones, el tamaño del macrociclo puede ser controlado mediante el diseño del “*template*”.

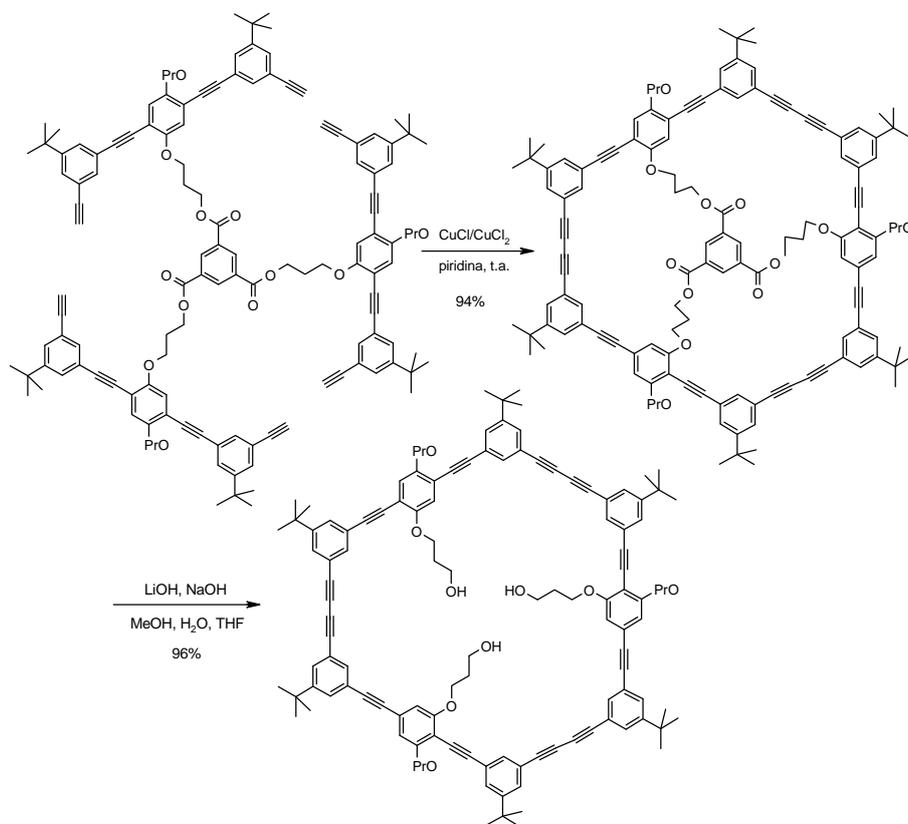
Los “*templates*” unidos covalentemente por lo general requieren introducción de determinados grupos funcionales en el sustrato y pasos sintéticos adicionales para la incorporación y desanclaje del “*template*” del producto de reacción. Desde el punto de vista sintético los “*templates*” no covalentes son más eficaces debido a su formación reversible y fácil eliminación.

Höger y *col.* utilizaron esta estrategia de síntesis usando un éster como unión en su síntesis dirigida por “*templates*” para la obtención de macrociclos de tipo AEMs (esquema 2.1.2.4).

---

<sup>225</sup> a) Anderson, H. L.; Sanders, J. K. M. *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1478. b) McCallien, D. W. J.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6611. c) Höger, S. *J. Polym. Sci. Part A: Polim. Chem.* **1999**, *37*, 2685.

---

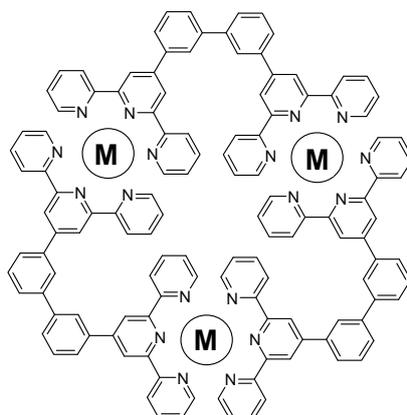
**Esquema 2.1.2.4**

## 2.2. Control termodinámico

En la última década<sup>226</sup> se han utilizado reacciones controladas termodinámicamente para sintetizar macrociclos de estructura rígida unidos no covalentemente a metales de coordinación con altos rendimientos.<sup>227</sup>

<sup>226</sup> Zhao, D.; Moore, J. S. *Chem. Commun.* 2003, 807.

<sup>227</sup> Li, S.; Moorefield, C. N.; Wang, P.; Shreiner, C. D.; Newkome, G. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3328.

**Esquema 2.2.1**

Recientemente se han utilizado con éxito la química covalente dinámica<sup>228</sup> (condensación de iminas y metátesis de alquinos) para sintetizar AEMs con altos rendimientos. El carácter reversible de esta química evita la formación de enlaces no deseados. La formación de los productos depende del control termodinámico, es decir de la estabilidad relativa de todas las posibles estructuras del producto final.

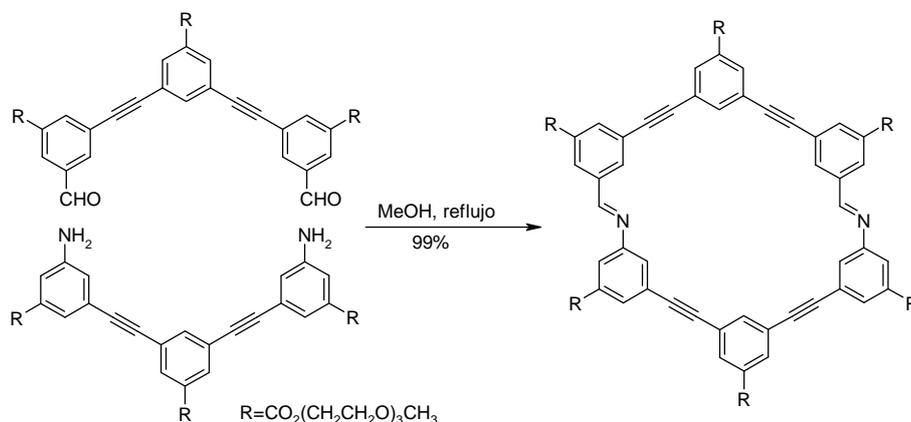
### 2.2.1. Formación de iminas

Un ejemplo de formación reversible de iminas<sup>229</sup> es el descrito por Moore y col.<sup>230</sup> donde una imina funcionalizada puede utilizarse como grupo de unión reversible, para dar lugar a la obtención de polímeros o de estructuras macrocíclicas dependiendo de las condiciones en que se lleva a cabo la reacción (esquema 2.2.1.1).

<sup>228</sup> Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Cousins, G. R. L.; Sanders, J. K. M.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem. Int. ed. Engl.* **2002**, *41*, 898.

<sup>229</sup> Zuckerman, R. L.; Kriska, S. W.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 751.

<sup>230</sup> Zhao, D.; Moore, J. S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3548.



### Esquema 2.2.1.1

La incorporación de los grupos espaciadores de tipo feniletileno dentro de la estructura de este tipo de macrociclos posibilita la preparación de grandes sistemas planos con diámetros variables. Estos macrociclos pueden unir metales y formar complejos solubles luminiscentes que facilitan el desarrollo de materiales supramoleculares y sensores por coordinación metal-ligando.

### 2.2.2. Metátesis de alquinos

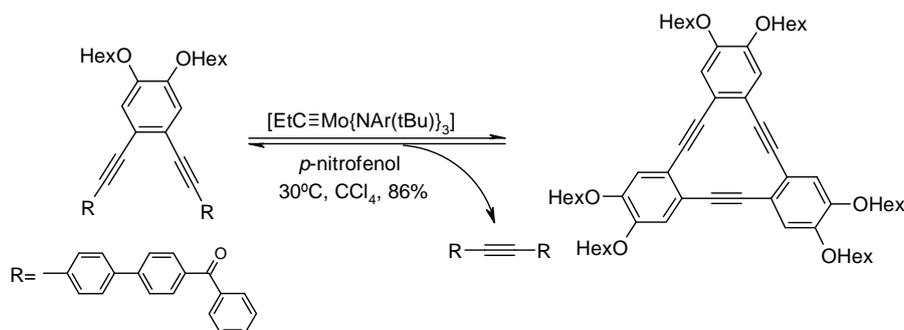
Al igual que la metátesis de alquenos e iminas,<sup>231</sup> la metátesis de alquinos es un proceso rápido y reversible. Hace algunos años, la metátesis de alquinos con catalizadores generados *in situ* se utilizaba para sintetizar sistemas cíclicos saturados e insaturados. La reversibilidad de la reacción de metátesis de alquinos ha recibido una atención creciente como método potencialmente útil para preparar macrociclos de tipo AEMs.

Bunz y *col.*<sup>232</sup> fueron los primeros en utilizar esta estrategia para preparar hexakis(etinilfenil) macrociclos, pero la alta temperatura necesaria para la generación *in situ* del catalizador y la dificultad de purificación del producto producían bajos rendimientos.

<sup>231</sup> Burland, M. C.; Pontz, T. W.; Meyer, T. Y. *Organometallics*, **2002**, *21*, 1933.

<sup>232</sup> Ge, P. H.; Herrmann, W. A.; Herdtweck, E.; Campana, C.; Adams, R. D.; Bunz, U. H. F. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3753.

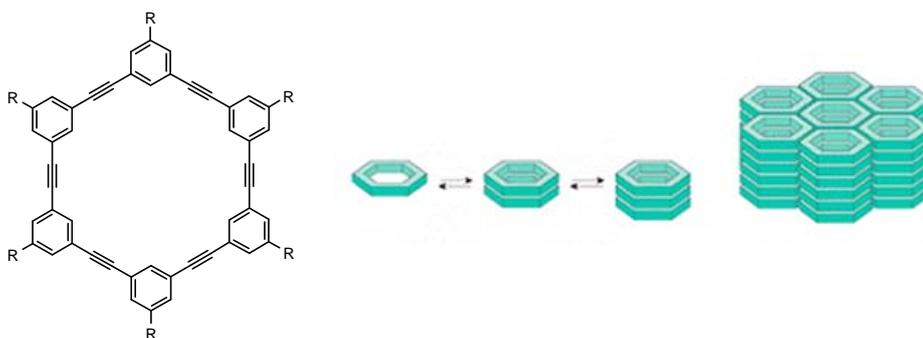
Este problema se solucionó gracias a catalizadores más activos, capaces de reaccionar a baja temperatura. Los complejos de molibdeno y tungsteno son los más utilizados para la metátesis de alquinos y su alta actividad permite llevar a cabo síntesis de macrociclos en un solo paso y con altos rendimientos<sup>233</sup> (esquema 2.2.2.1).



**Esquema 2.2.2.1**

### 2.3. Propiedades y aplicaciones

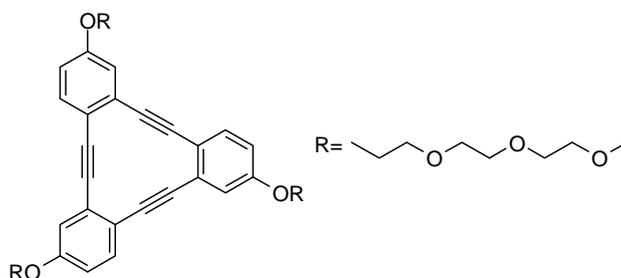
Los macrociclos de estructura rígida (AEMs), generalmente presentan funcionalización periférica, rigidez en su estructura y la posibilidad de establecer interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre los anillos aromáticos, permitiendo todo ello la capacidad de autoorganizarse. La organización de estos macrociclos en una, dos o tres dimensiones es un tema de gran interés para la obtención de estructuras supramoleculares tales como canales tubulares, cristales líquidos, dispositivos opto-electrónicos y reactores microscópicos (figura 2.3.1).



**Figura 2.3.1**

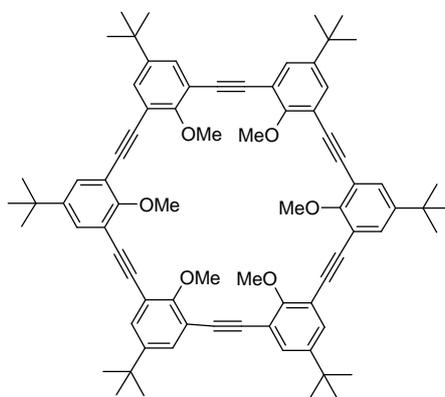
<sup>233</sup> Zhang, S.; Brombosz, S. M.; Mendoza, J. M.; Moore, J. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10198.

Si los macrociclos presentan naturaleza anfifílica, -con núcleos hidrofóbicos y cadenas flexibles polares- que confieren un carácter de auto ensamblaje a la molécula en soluciones acuosas, forman vesículas con potenciales aplicaciones en transporte de fármacos o de genes, nanotecnología y modelos de biomembranas.<sup>234</sup>



**Figura 2.3.2**

Si los macrociclos poseen grupos funcionales hacia el interior del ciclo, pueden presentar la propiedad de albergar moléculas en su interior. Esta propiedad puede tener como aplicaciones, por ejemplo, la síntesis de macrociclos miméticos de enzimas que catalicen reacciones en su interior,<sup>235</sup> o el uso de los macrociclos como ionóforos. La figura 2.3.3 muestra un macrociclo capaz de atrapar selectivamente el ion amonio en presencia de otros cationes alcalinos, debido a los grupos metoxi que posee en el interior del ciclo.<sup>236</sup>



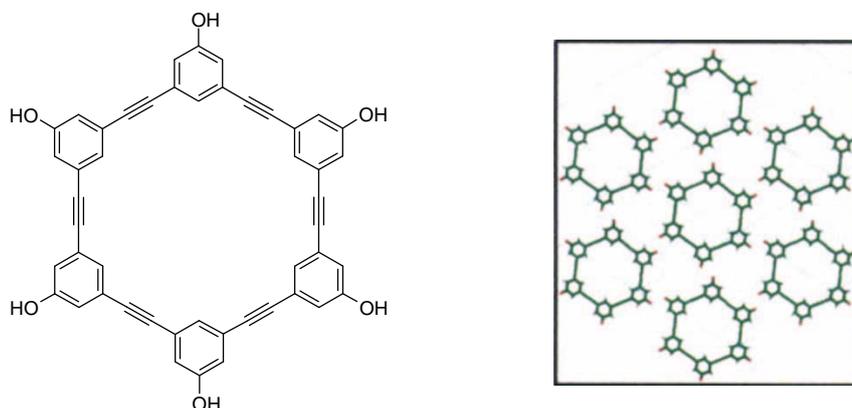
**Figura 2.3.3**

<sup>234</sup> Seo, S. H.; Chang, J. Y.; Tew, G. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7526.

<sup>235</sup> Mackay, L. G.; Wylie, R. S.; Sanders, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3141.

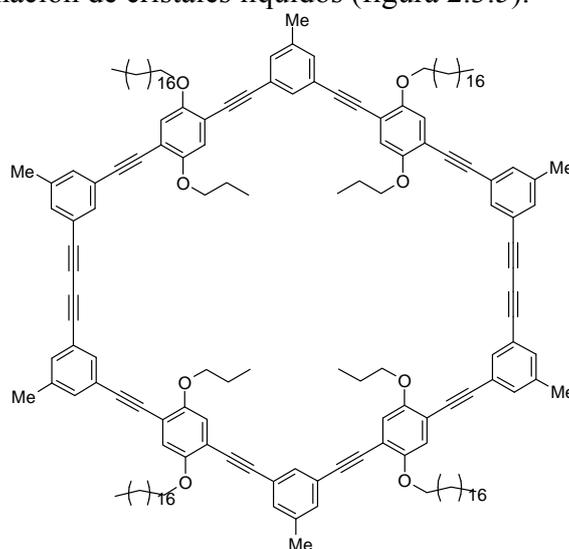
<sup>236</sup> Hosokawa, Y.; Kawase, T.; Oda, M. *Chem. Commun.* **2001**, 1948.

Si la funcionalización es de tipo exocíclico, los macrociclos pueden poseer otras propiedades. Con grupos funcionales polares (grupos hidroxilo) pueden establecerse interacciones entre unos macrociclos y otros, por ejemplo por puentes de hidrógeno, que pueden dar lugar a la síntesis de materiales orgánicos porosos<sup>237</sup> (figura 2.3.4).



**Figura 2.3.4**

Por el contrario si están funcionalizados con grupos apolares, pueden dar lugar, por ejemplo, a la formación de cristales líquidos (figura 2.3.5).<sup>238</sup>



**Figura 2.3.5**

<sup>237</sup> Venkataraman, D.; Lee, S.; Zhang, J.; Moore, J. S. *Nature*, **1994**, 371, 591.

<sup>238</sup> Höger, S.; Enkelmann, V.; Bonrad, K.; Tschierske, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, 2268.

### 3. Síntesis de macrociclos rígidos con cationes heteroaromáticos en su estructura

Como ya se ha comentado en los últimos años ha habido un gran interés en la síntesis y propiedades de macrociclos con esqueletos rígidos. De entre los diferentes tipos de macrociclos, los AEMs (“*arylene-ethynylene macrocycles*”) han suscitado la mayor atención, por sus propiedades de auto-organización y su gran variedad de aplicaciones en el campo de los nuevos materiales. Sin embargo, la introducción de heteroátomos en su estructura, es de particular interés, debido a su potencial aplicaciones biológicas, químicas y/o físicas.<sup>239</sup>

La síntesis de este tipo de macrociclos se basa, en la mayoría de los casos, en la formación de enlaces C-C mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd y en particular, mediante la reacción de Sonogashira. Por tanto teniendo en cuenta que la reacción de Sonogashira puede ser empleada sobre cationes heteroaromáticos (Capítulo 1), y unido a la falta de precedentes de sistemas macrocíclicos, que contengan unidades

cargadas en su estructura, nuestro grupo se planteo la posibilidad de sintetizar diferentes macrociclos catiónicos (figura 3.1).

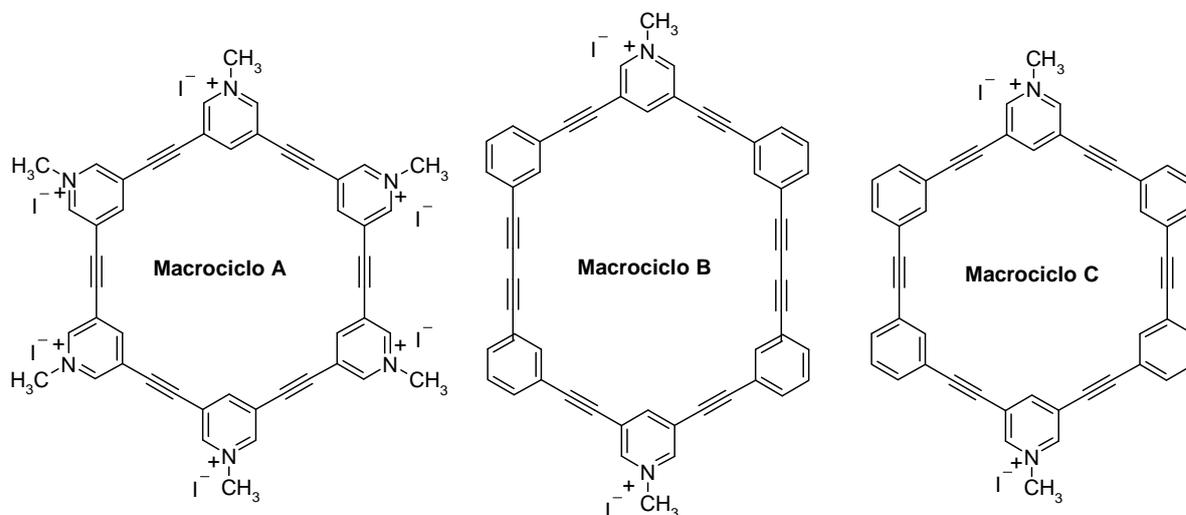
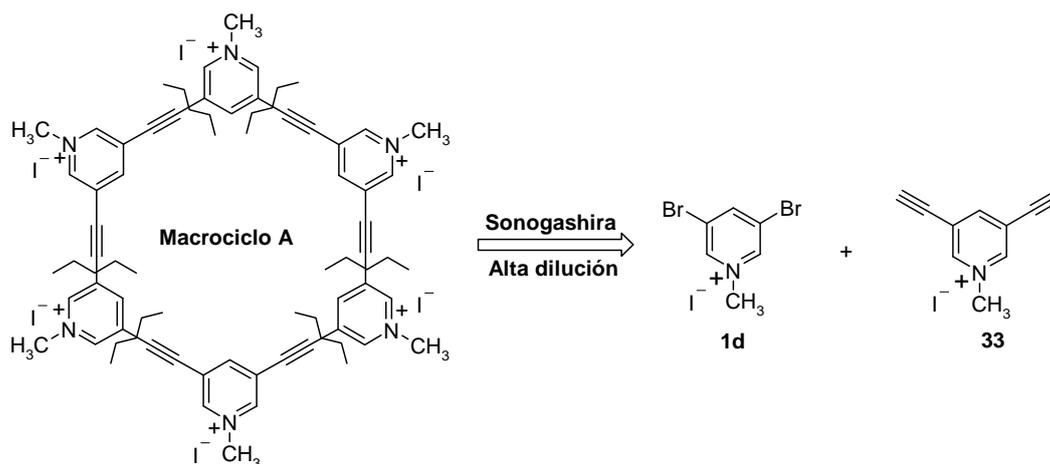


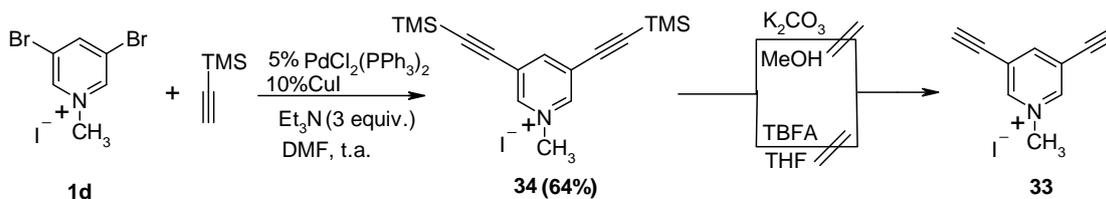
Figura 3.1

<sup>239</sup> Yamaguchi, Y.; Yoshida, Z.-i. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5430.

Como se ha indicado anteriormente existen diferentes estrategias para la síntesis de macrociclos de estructura rígida, de entre los cuales se procedió a explorar la síntesis del macrociclo **A**, por ciclooligomerización de tipo **AB**, ya que se utilizarían precursores sencillos y sería la forma más rápida de comprobar la viabilidad de acceder al macrociclo **A**, según el esquema retrosintético planteado en el esquema 3.1. Posteriormente se podrían llevar a cabo modificaciones en la estructura para evaluar sus posibles propiedades y aplicaciones.

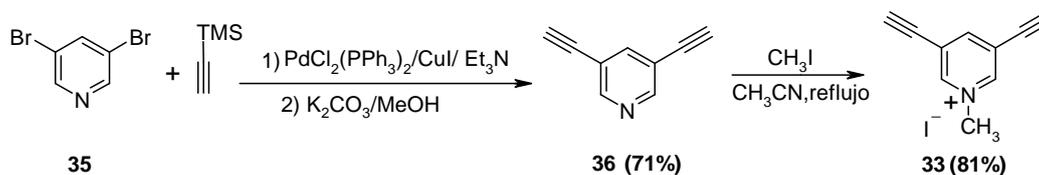


Esta ruta retrosintética, utiliza como material de partida el yoduro de 1-metil-3,5-dibromopiridinio **1d**, que posteriormente por una doble reacción de Sonogashira con trimetilsililacetileno seguido de una desprotección, nos permitiría sintetizar el yoduro de 1-metil-3,5-dietilpiridinio **33** (esquema 3.2).



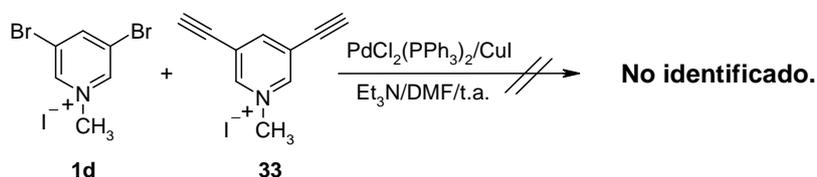
La doble reacción de Sonogashira sobre **1d** conduce al producto diacoplado **34** con un 64% de rendimiento. Sin embargo, los intentos de desprotección del grupo silil, llevaron a la descomposición del producto diacoplado **34**, análogamente a cuando se trato de obtener los etinil derivados de la piridina (capítulo 1, esquema 4.3.1.2).

Aunque el propósito inicial era realizar la síntesis partiendo de cationes heteroaromáticos, debido a la imposibilidad de sintetizar **33** a partir de **34**, se decidió prepararlo por cuaternización de **36**. Por lo cual se sintetizó partiendo de la 3,5-dibromopiridina por reacción de Sonogashira y posterior desprotección (esquema 3.3).



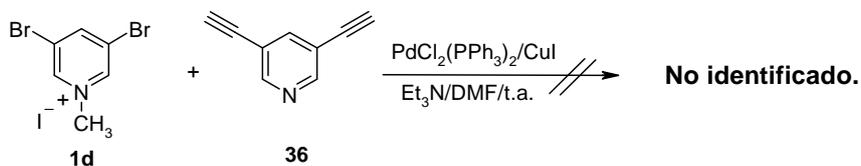
**Esquema 3.3**

Una vez obtenido el producto **33**, se llevó a cabo la reacción de ciclo oligomerización, es decir la reacción de Sonogashira entre el **1d** y **33** en condiciones de alta dilución (0.006M) esquema 3.4. Esta reacción condujo a un producto que no ha sido posible identificar ya que presenta una elevadísima insolubilidad en cualquiera de los disolventes orgánicos habituales.

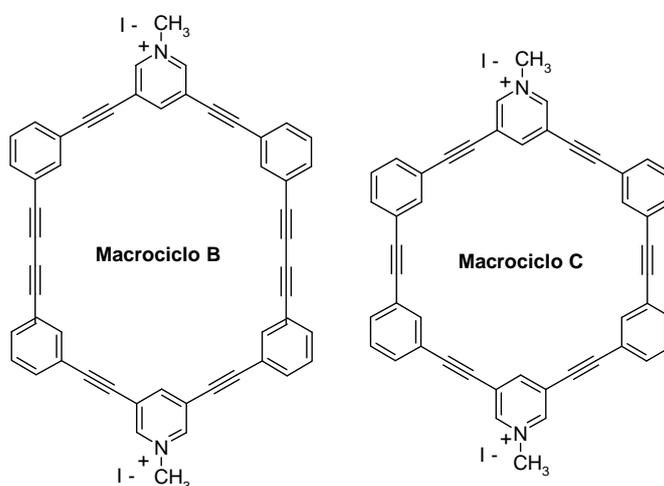


**Esquema 3.4**

Esta misma reacción utilizando el compuesto **36**, para intentar obtener un hexaciclo con unidades de piridina alternadas cuaternizada y sin cuaternizar, condujo a un sólido marrón insoluble e imposible de identificar.

**Esquema 3.5**

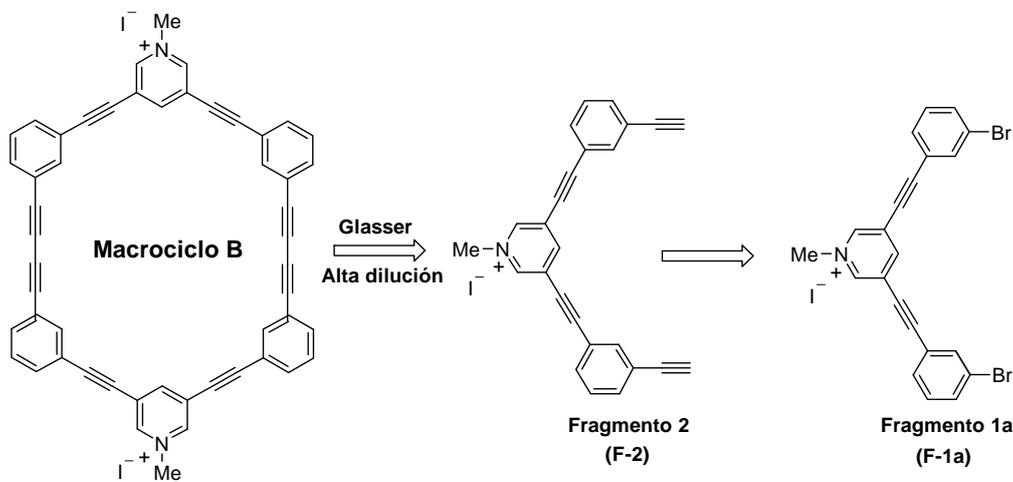
Estos resultados nos llevaron a plantear la síntesis de otros macrociclos que contuvieran en su estructura un menor número de cationes de piridinio, para comprobar si los productos de reacción mejoraban la solubilidad, facilitando así su identificación. Se eligieron, por similitud en la síntesis de sus precursores, los macrociclos denominados **B** y **C** que se presentan en la figura 3.2.

**Figura 3.2**

Como estrategia sintética se eligió el método de síntesis por acoplamiento bimolecular entre dos fragmentos del anillo, seguida de ciclación unimolecular, ya que como se explicó en la introducción, éste es un método en el que se llega a una situación de compromiso entre el número de pasos de síntesis y el rendimiento de la ciclación, además de que esta vía de síntesis lleva, como veremos a continuación a intermedios iguales o similares para la síntesis de ambos macrociclos.

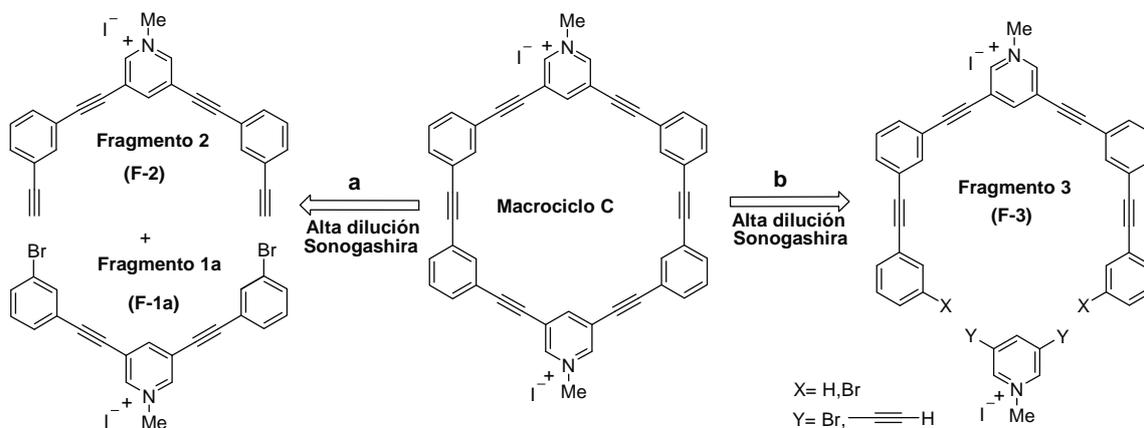
El macrocielo **B**, se podría obtener a partir del fragmento 2 (**F-2**), mediante reacción de Glasser en condiciones de alta dilución (esquema 3.6).

---



Esquema 3.6

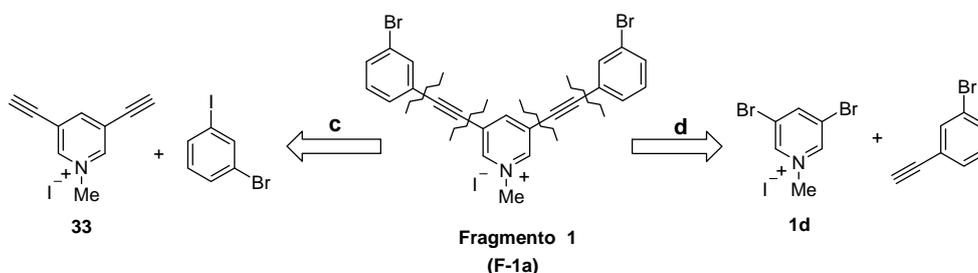
Por otro lado el macrociclo C, puede obtenerse por dos posibles vías retrosintéticas. La desconexión a, utilizaría los fragmentos F-2 y F-1a, que son necesarios para la síntesis del macrociclo B. La desconexión b, utilizaría un fragmento de mayor tamaño (F-3), el cual se ciclaría con una unidad de piridinio (esquema 3.7).



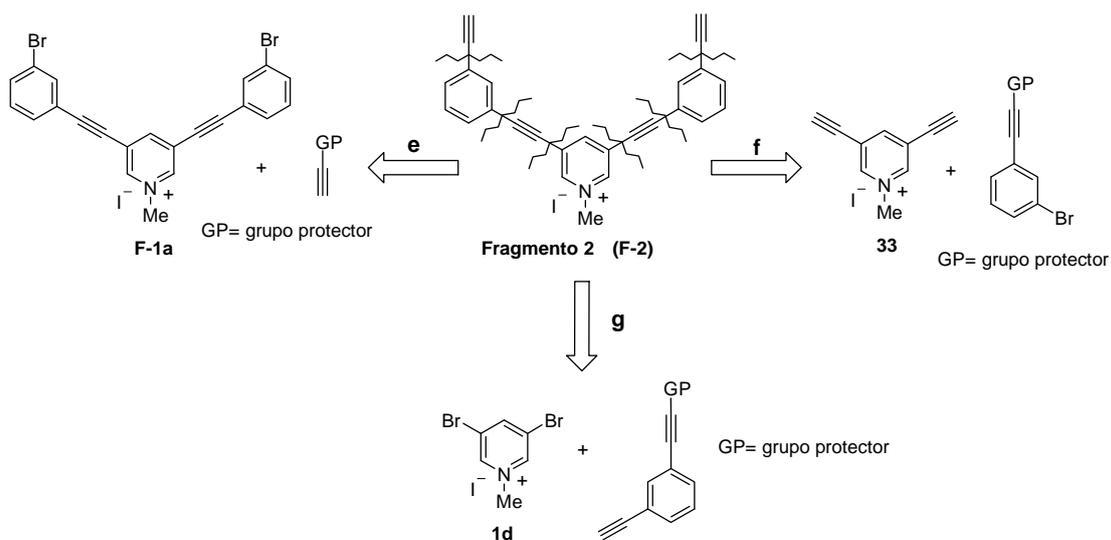
Esquema 3.7

Según la desconexión a, para el fragmento 1a (F-1a), existen dos posibles rutas retrosintéticas que se muestran en el esquema 3.8. La desconexión c, se basa en la mayor reactividad de un yoduro frente a un bromuro para el acoplamiento de Sonogashira. Sin embargo no es viable, ya que como se demostró anteriormente en la

síntesis del macrociclo **A**, no ha sido posible –hasta el momento– la desprotección de los acetilenos en el sistema de piridinio, para sintetizar el producto **33** a partir del trimetilsilil derivado **34**. Por tanto, la única vía factible es la desconexión **d**, que se basa en la mayor reactividad del dibromo derivado de piridinio **1d**, con respecto al bromuro de arilo en la reacción de Sonogashira.

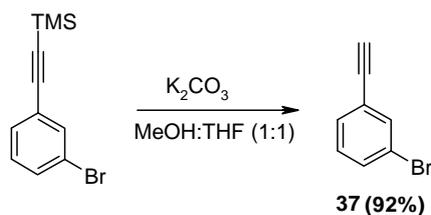


Para el fragmento 2 (**F-2**), existen 3 posibles desconexiones (esquema 3.9).



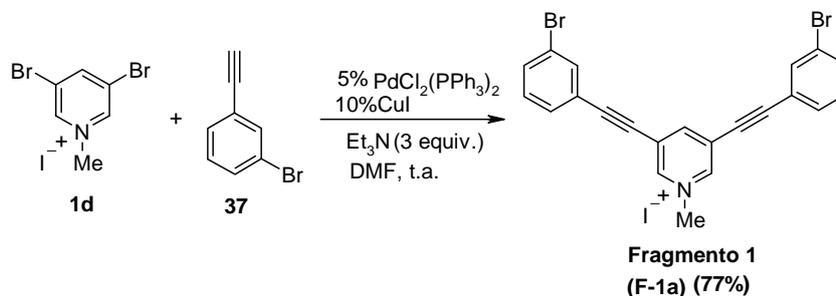
La desconexión **e**, es convergente ya que se sintetizaría **F-2**, a partir de **F-1a**. La desconexión **f**, utiliza **33** y como ya se ha indicado anteriormente, este producto descompone y la desconexión **g**, aunque supone una síntesis más laboriosa (como se verá más adelante), también conduce al **F-2**.

Para la síntesis de **F-1a** según la desconexión **d**, se preparo el alquino **37**, por desprotección con  $K_2CO_3$  en una mezcla de MeOH/THF 1:1, del alquino comercial (3-bromofeniletinil) trimetilsilano, con un 92% de rendimiento (esquema 3.10).



**Esquema 3.10**

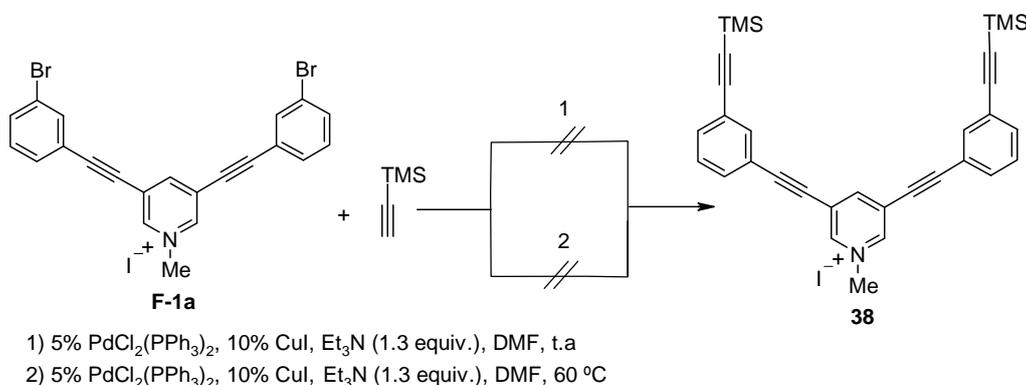
El siguiente paso, implica el acoplamiento de 3-bromo-etinilbenceno (**37**), con **1d** en las condiciones que se indican en el esquema 3.1.1, obteniéndose **F-1a**, con un rendimiento 77%. Este resultado demuestra la viabilidad del método, y la mayor reactividad del bromo derivado de un catión heteroaromático, con respecto a un bromo derivado arílico.



**Esquema 3.11**

Los dos intentos de síntesis del **F-2** protegido con TMS (**38**) a partir de **F-1a**, dieron producto de partida y descomposición a temperatura ambiente o descomposición si se forzaban las condiciones (esquema 3.12). Esto puede deberse a que en este caso la reacción de Sonogashira tiene que producirse sobre un bromo que no está tan activado para el acoplamiento, por no encontrarse directamente sobre el heterociclo. Por este motivo, como la reacción de acoplamiento no es tan rápida, la  $Et_3N$  presente en el medio o el cuprato que se forma a partir del alquino y ésta, pueden atacar

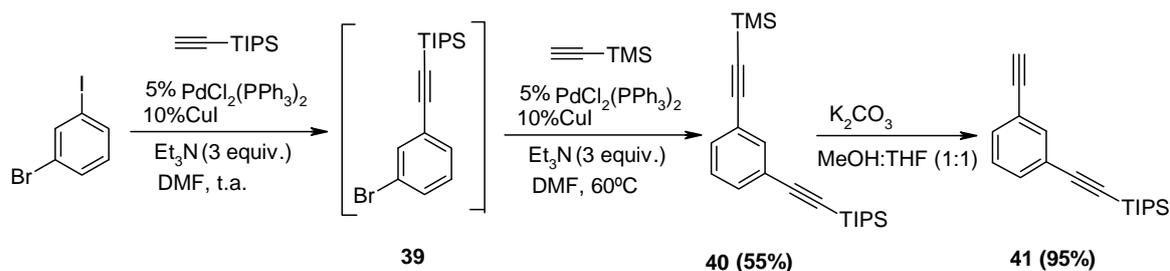
nucleofílicamente a las posiciones 2-, 4- ó 6- del piridinio produciendo la descomposición del producto de partida, en lugar del producto de acoplamiento.



**Esquema 3.12**

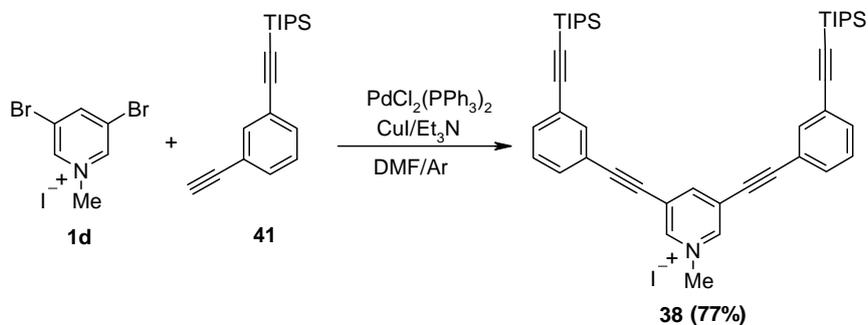
Debido a la imposibilidad de sintetizar **F-2** a partir de **F-1a**, se intentó la síntesis de este considerando la desconexión **g** (esquema 3.9), y para ello, primero es necesario sintetizar el compuesto **41**, el cual se obtendría por desprotección selectiva de **40** (esquema 3.13).

Partiendo del 1-bromo-3-yodobenceno, se realizan dos reacciones de Sonogashira consecutivas; la primera sobre el yodo con triisopropilsililacetileno a temperatura ambiente y la segunda sobre el bromo con trimetilsililacetileno aumentando la temperatura. La desprotección selectiva del grupo trimetilsilil conduce al producto **41** con elevado rendimiento (esquema 3.13)



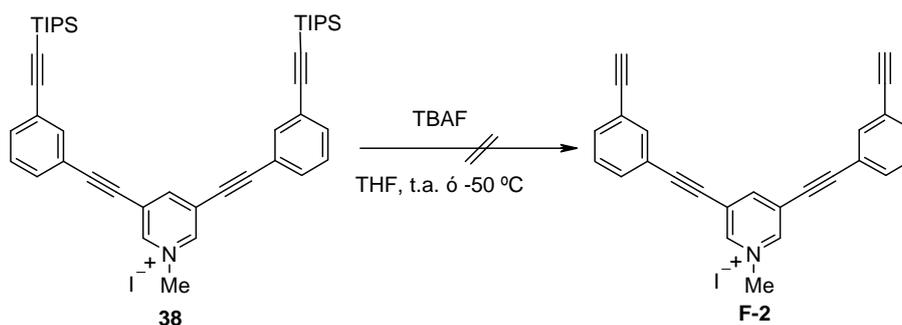
**Esquema 3.13**

Una vez obtenido **41**, se procedió al acoplamiento con **1d**, por reacción de Sonogashira, obteniéndose **38** con un rendimiento del 77% (esquema 3.14).



Esquema 3.14

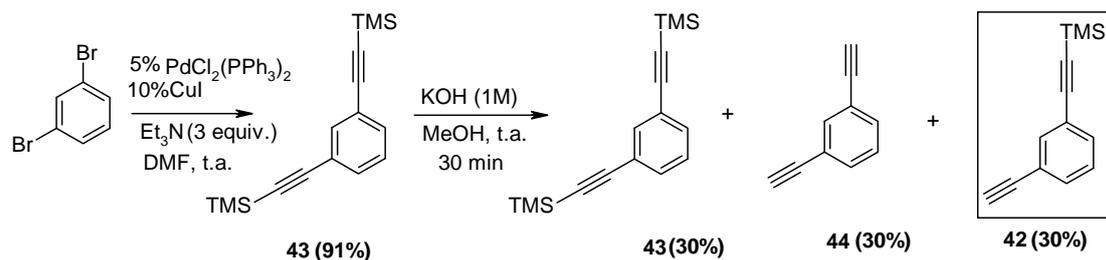
Nuevamente los intentos de desprotección del grupo sililo del alquino sobre el catión heteroaromático, produjeron la descomposición del producto de partida (esquema 3.15).



Esquema 3.15

Ante la imposibilidad de llevar a cabo la desprotección de **38**, se planteó utilizar el TMS como grupo protector, ya que puede desprotegerse en condiciones más suaves. Para ello, en primer lugar es necesario obtener **42**, aunque estaba descrito con un bajo rendimiento<sup>240</sup> (esquema 3.16).

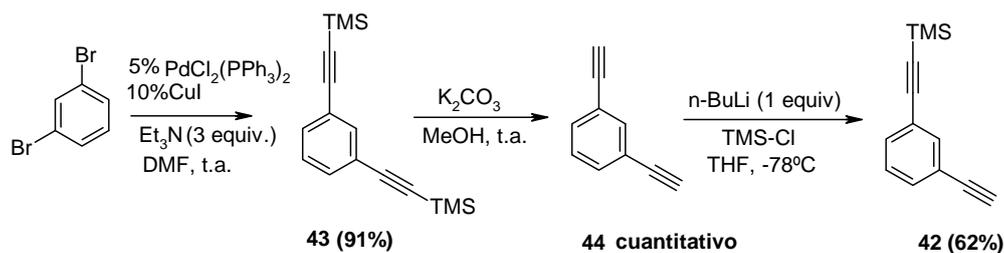
<sup>240</sup> Neenan, T. X.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2489.



Esquema 3.16

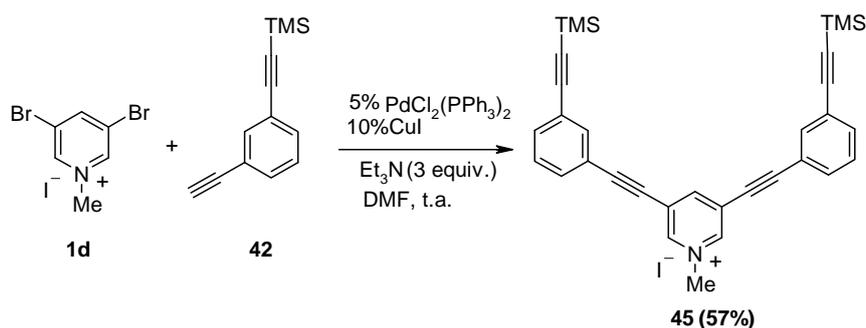
Aunque la reacción se llevo a cabo en las mismas condiciones descritas, el rendimiento nunca fue superior a un 30%, ya que se obtenía una mezcla de 3 productos **42/ 43/ 44** (en proporción 1:1:1), que se purificó por destilación a vacío.

No obstante a la vista de este resultado se decidió buscar una ruta alternativa para mejorar el rendimiento de **42**. Para ello, sobre **43**, se llevó a cabo la desprotección total y posteriormente se protegió **44** de forma selectiva, obteniéndose **42** con un rendimiento de un 62% (esquema 3.17).



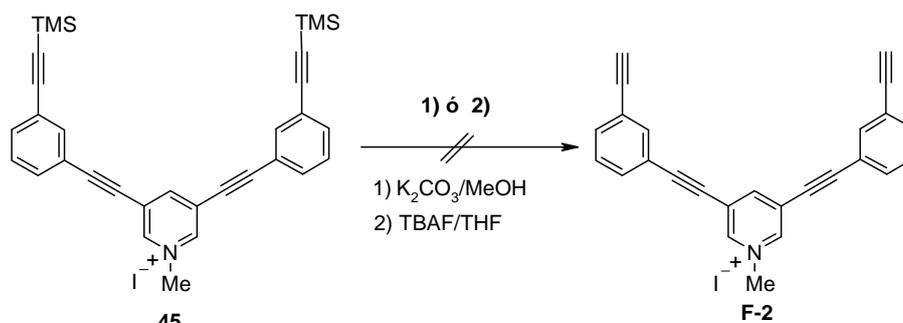
Esquema 3.17

La reacción de Sonogashira entre **1d** y **42**, nos permitió acceder a **45** protegido con TMS como se muestra en el esquema 3.18, con un 57% de rendimiento.



Esquema 3.18

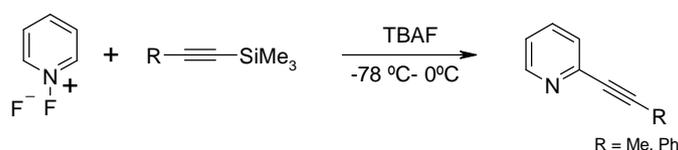
Posteriormente se intento llevar a cabo la desprotección con  $K_2CO_3$  o con TBAF, sin embargo, ninguna de las dos condiciones ensayadas conducen a la desprotección de **45**, para obtener **F-2**.



Esquema 3.19

Hasta este momento, la desprotección de los alquinos en condiciones clásicas (TBAF/THF o base/MeOH), produce en todos los casos, la descomposición del sustrato protegido, posiblemente debido a que el catión heteroaromático –piridinio- está muy activado para el ataque nucleofílico.

En la bibliografía<sup>241</sup> existen algunos ejemplos de sustratos protegidos con grupos sililo que mediante desprotección, pueden atacar nucleofílicamente in situ a electrófilos presentes en el medio.<sup>242</sup> Un ejemplo ilustrativo se recoge en el esquema 3.20, donde un alquino protegido con TMS, ataca nucleofílicamente sobre un *N*-Fluoropiridinio, en el proceso de desprotección con TBAF.



Esquema 3.20

Posteriormente se pensó como alternativa en la reacción de Glasser, para llevar a cabo la síntesis del macrociclo **B**. En la bibliografía se han descrito, reacciones de Glasser con acetilenos protegidos, si el grupo protector es el TMS.<sup>243</sup> Por este motivo se

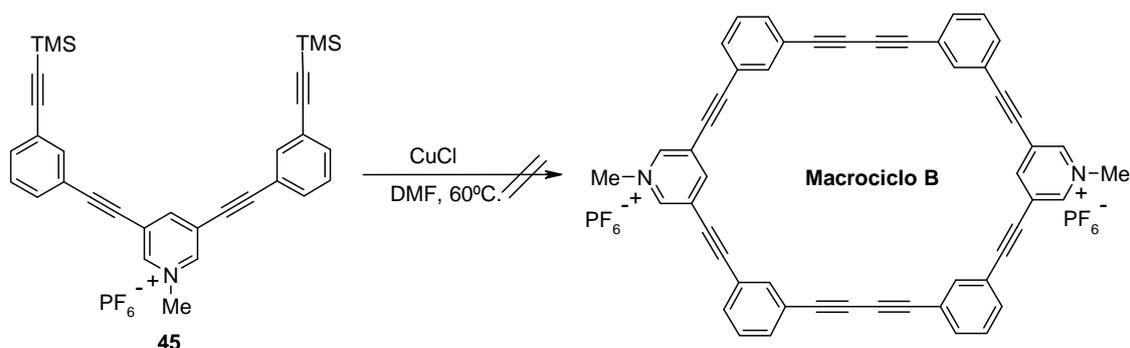
<sup>241</sup> Kiselyov, A. S.; Strekowski, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4476.

<sup>242</sup> Ramaiah, P.; Prakash, G. *Synlett.* **1991**, 643.

<sup>243</sup> Nishihara, Y.; Ikegashira, K.; Hirabayashi, K.; Ando, J.-I.; Mori, A.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1780.

planteó la síntesis del macrociclo **B** a partir de **45**, protegido con TMS.<sup>244</sup> Debido a que el principal inconveniente para el análisis de los resultados y purificación de los productos, resultó ser la baja solubilidad de los mismos, se realizó un intercambio de contraión por hexafluorofosfato, para intentar aumentar la solubilidad del producto final.

Usando **45**, como hexafluorofosfato (**45a**), se intentó la síntesis del macrociclo **B**, por acoplamiento bimolecular-ciclación unimolecular, en condiciones de alta dilución (0.007M). Para ello se añade lentamente **45a**, disuelto en DMF sobre una suspensión de CuCl en DMF a 60°C (esquema 3.21). Aún con el intercambio de contraión, **45a** no se solubiliza tan fácilmente, por lo que es necesario incrementar el volumen de DMF. Terminada la adición, se controla la reacción por cromatografía en placa final y después de varias horas de reacción, se observa descomposición del producto de partida.

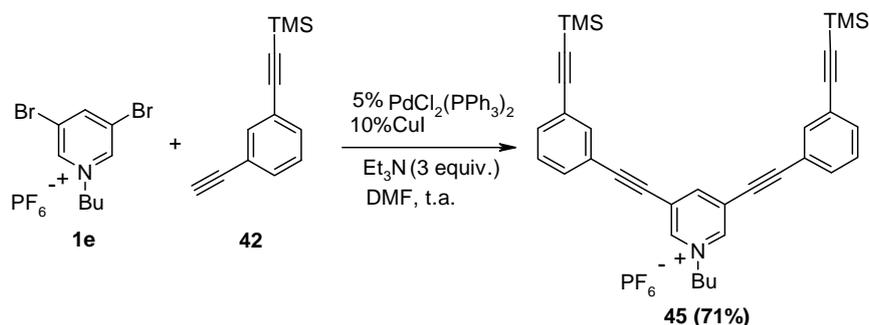


Esquema 3.21

Para intentar aumentar la solubilidad se pensó en alquilar la piridina de partida con restos alquilo más lipofílicos, en particular se llevó a cabo la síntesis de **1e**, con butilo y hexafluorofosfato como contraión, ya que previamente en la sección anterior (capítulo 1, sección 4.4), ha demostrado mejorar las propiedades de solubilidad.

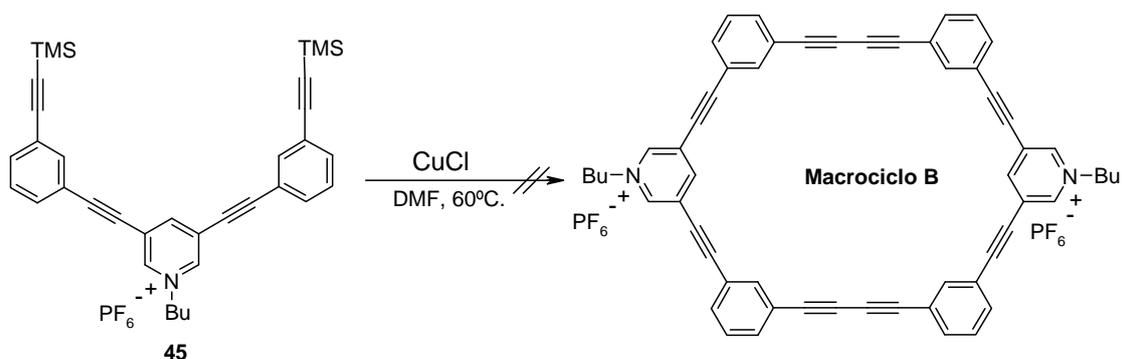
Una vez sintetizado **1e**, se llevó a cabo la reacción de Sonogashira con **42**, obteniéndose un mejor rendimiento respecto al mismo producto cuaternizado con metilo (esquema 3.22).

<sup>244</sup> García-Cuadrado, D.; Cuadro, A.M.; Alvarez-Builla, J.; Sancho, U.; Castaño, O.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 5955.



Esquema 3.22

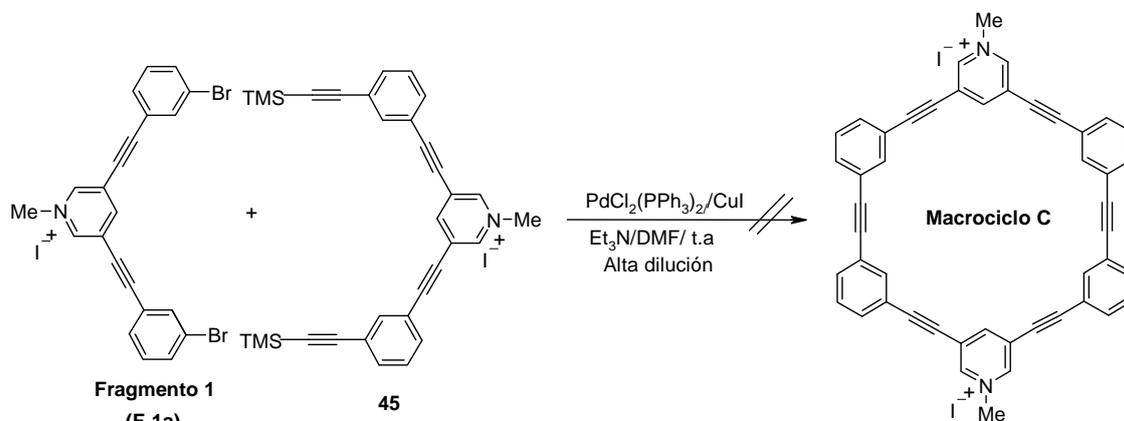
Al igual que en el caso anterior, se llevó a cabo el acoplamiento bimolecular-ciclación unimolecular, por medio de la reacción de Glaser en condiciones de alta dilución (0.0045M) (esquema 3.23).



Esquema 3.23

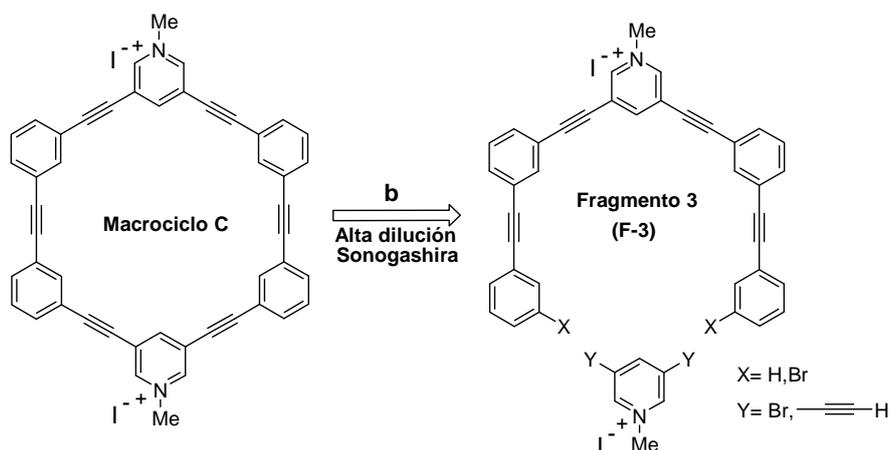
Sin embargo, los intentos de purificación de la mezcla de reacción por cromatografía flash resultaron infructuosos, debido a la obtención de una mezcla compleja de productos de difícil separación.

Por otro lado, indicar que como previamente se había obtenido **F-1a** y **45**, se planteo la posibilidad de llevar a cabo el acoplamiento de Sonogashira entre las dos especies, por acoplamiento bimolecular-ciclación unimolecular, en alta dilución (0.001M). Ensayo que no condujo a resultados satisfactorios ya que **F-1a** se recupera y **F-2** descompone (esquema 3.24).



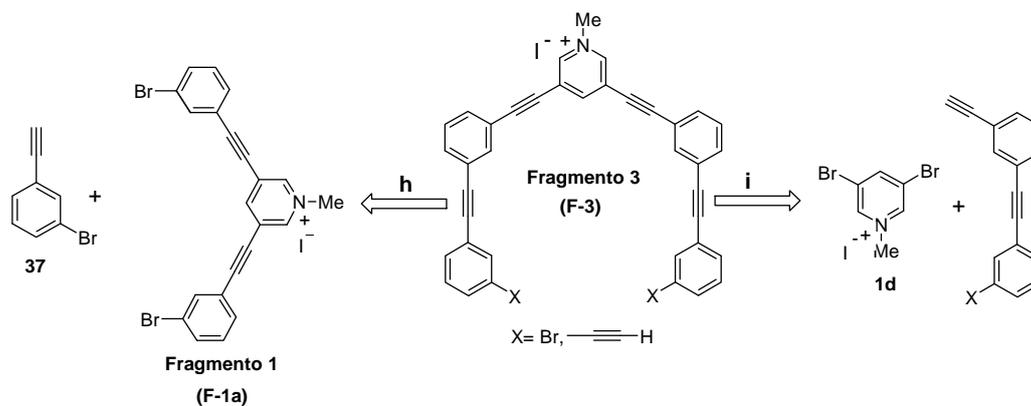
Esquema 3.24

Finalmente se recurrió a la opción **b** (esquema 3.7), para la síntesis del macrocielo C, siendo necesario sintetizar el fragmento 3 (F-3) (esquema 3.25).

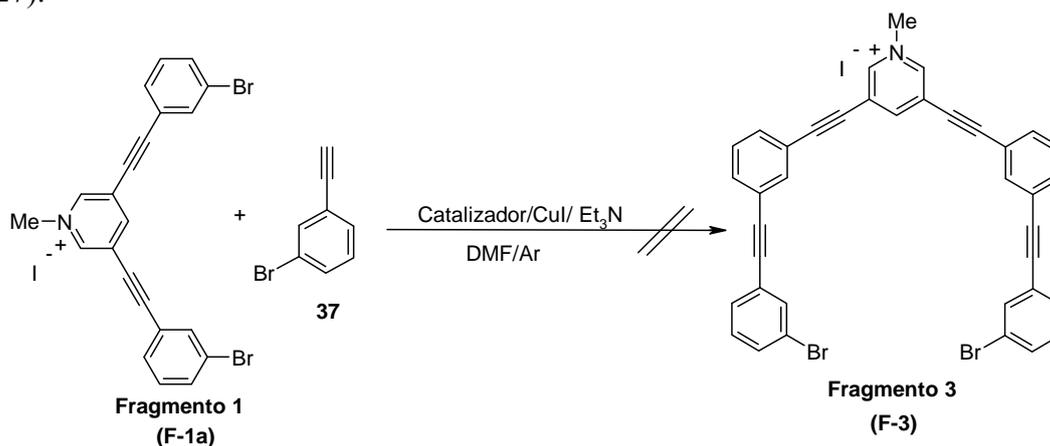


Esquema 3.25

La síntesis del fragmento 3 (F-3), puede llevarse a cabo mediante la desconexión **h**, donde se utiliza el F-1a, y se procede a alargar la cadena lateral por medio de la reacción de Sonogashira con **37**. En la desconexión **i**, se sintetiza primero la cadena lateral por Sonogashira y finalmente lleva a cabo el acoplamiento con el catión **1d** (esquema 3.26).



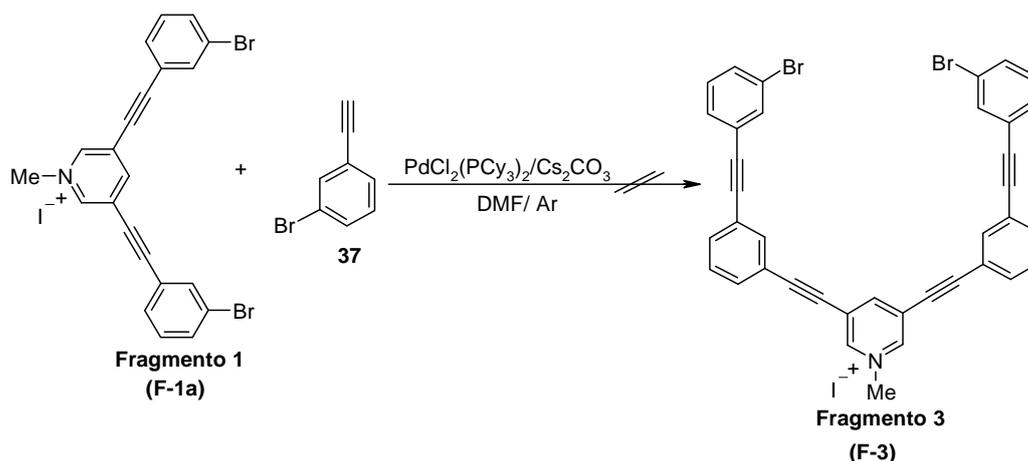
En primer lugar se procedió a ensayar la desconexión **h**, utilizando diversos sistemas catalíticos (ver tabla 3.1). En las condiciones de reacción ensayadas, se mantiene el uso del co-catalizador (CuI), la base ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) y disolvente (DMF) (esquema 3.27).



**Tabla 3.1** Condiciones de reacción ensayadas sobre F-1

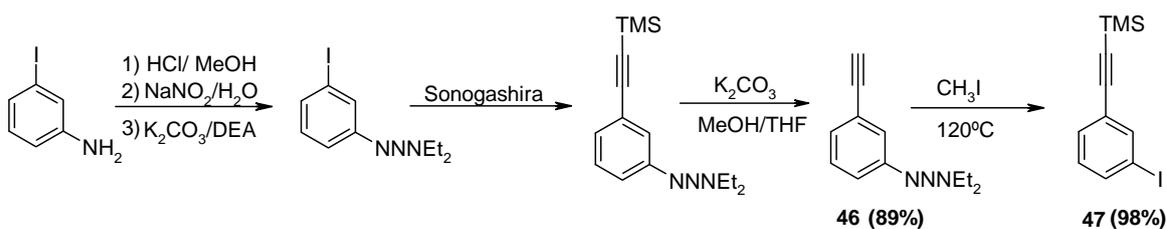
Catalizador	Temperatura	Resultados
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	t. a. / $65^\circ\text{C}$	Se recupera <b>F-1a</b>
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	t. a. / $65^\circ\text{C}$	Se recupera <b>F-1a</b>
$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$	t. a. / $65^\circ\text{C}$	Descomposición

Los resultados indicados, hacen pensar que el fragmento **F-1a**, esta desactivado electrónicamente, por lo que se procedió a ensayar condiciones de reacción para sistemas desactivados.<sup>245</sup> Inicialmente se procedió al cambio del catalizador de Pd, utilizando ciclohexilfosfinas, que se emplean en reacciones de Sonogashira con cloruros de arilo (esquema 3.28).



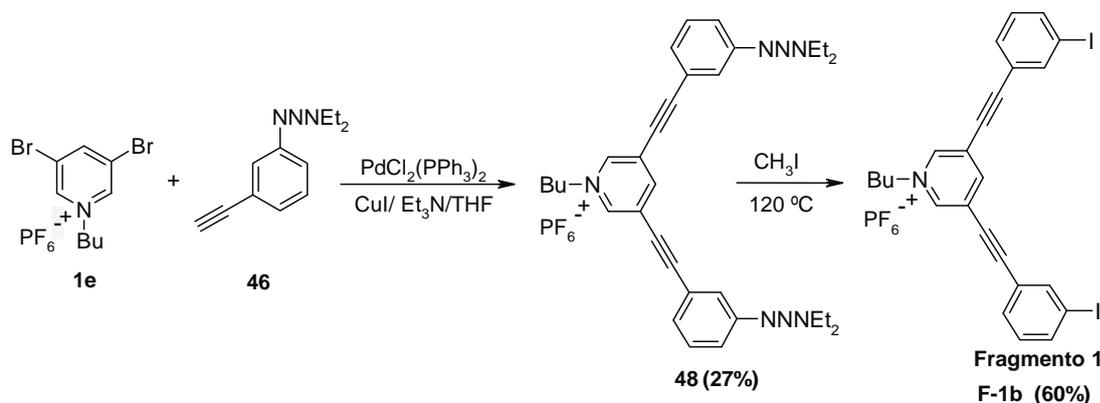
Aun con estas condiciones no se logra obtener **F-3**, ya que el fragmento **F-1a** sufre descomposición.

Por tanto se decidió aumentar la reactividad, sustituyendo el Br terminal por I en **F-1a**. Para ello es necesario previamente sintetizar el 3-etinil benzotriazeno **46**<sup>246</sup> (esquema 3.29), para generar **F-1b** (esquema 3.30), con I y aumentar su reactividad hacia el acoplamiento de Sonogashira.

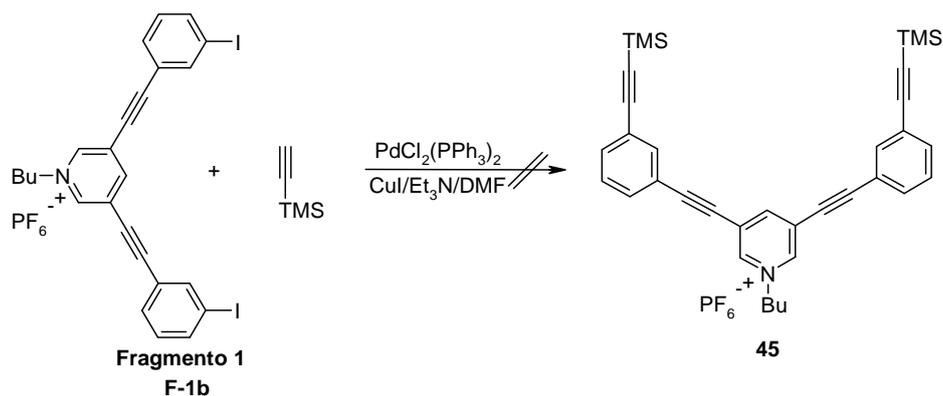


<sup>245</sup> Yi, Ch.; Hua, R.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2535.

<sup>246</sup> Holmes, B. T.; Pennington, W. T.; Hanks, T. W. *Synthetic Communications*, **2003**, *33*, 2447.



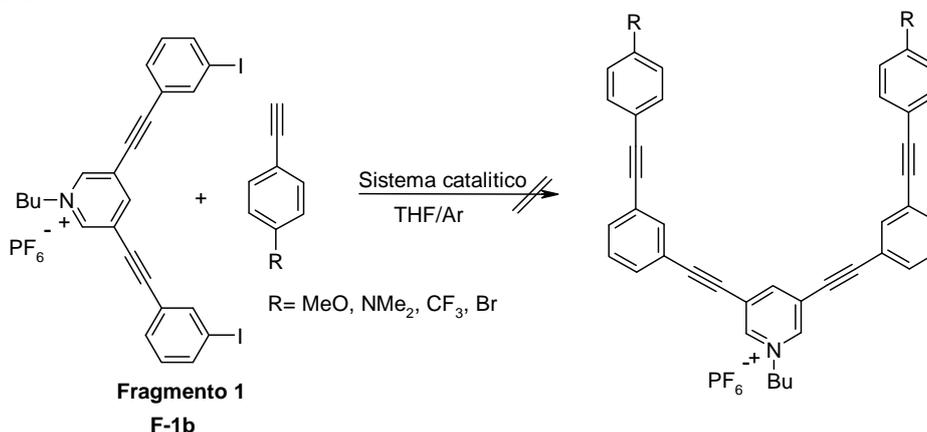
A partir de **F-1b**, en condiciones de Sonogashira con  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  y trimetilsilil acetileno (esquema 3.31), se estudiaron diferentes condiciones de reacción sin resultados satisfactorios. A temperatura ambiente no hay reacción e incluso después de 24 horas se sigue observando el material de partida **F-1b**, y un aumento de temperatura a  $65^\circ\text{C}$  conduce a la descomposición de **F-1b**.



**Tabla 3.2.** Condiciones de reacción ensayadas sobre F-1 con yodo terminal

Condiciones	Temperatura	Resultados
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	t. a. / $65^\circ\text{C}$	Se recupera <b>F-1b</b>
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	t. a. / $65^\circ\text{C}$	Se recupera <b>F-1b</b>
$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$	t. a. / $65^\circ\text{C}$	Descomposición
$\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2/\text{Cs}_2\text{CO}_3$	t. a. / $65^\circ\text{C}$	Descomposición

Como el TMS es muy volátil, se planteo llevar a cabo el acoplamiento con acetilenos, sustituidos con grupos tanto dadores como electro atractores (MeO, NMe<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, 3-Br), utilizando diversas condiciones de reacción (esquema 3.32), que se indican en la tabla 3.3. El cambio de la base (Et<sub>3</sub>N, base de Hünig o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), no altera los resultados.

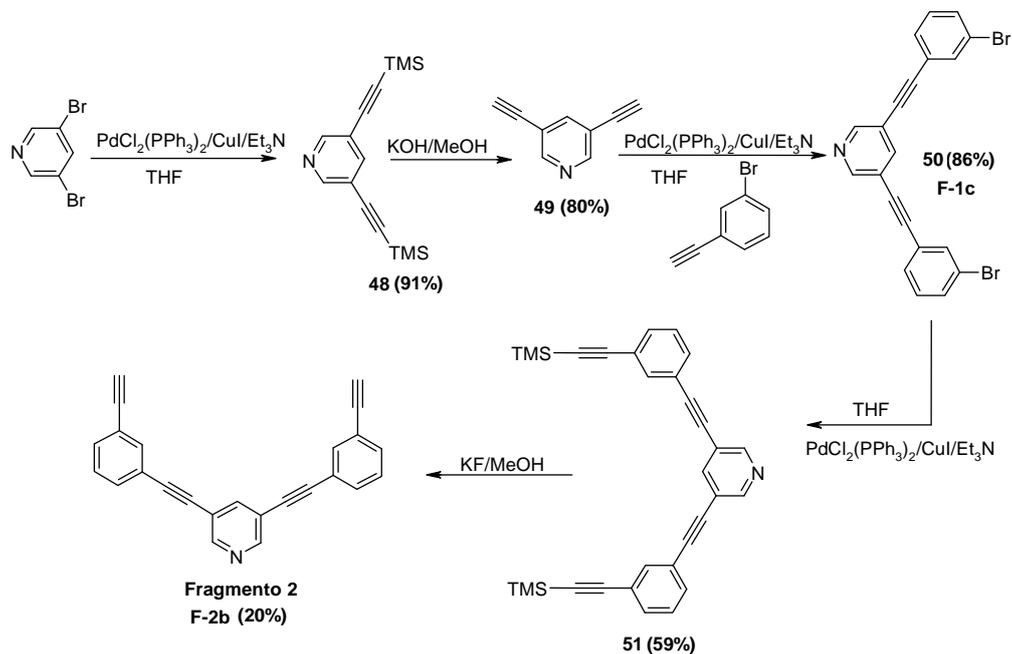


**Tabla 3.3** Condiciones de reacción ensayadas sobre **F-1b**

Condiciones	Temperatura	Resultado
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> /CuI/Et <sub>3</sub> N	t. a. / 65°C	Se recupera <b>F-1b</b>
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /CuI/Et <sub>3</sub> N	t. a. / 65°C	Se recupera <b>F-1b</b>
Pd(OAc) <sub>2</sub> /PPh <sub>3</sub> /CuI/Et <sub>3</sub> N	t. a. / 65°C	Descomposición
PdCl <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> /Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	t. a. / 65°C	Descomposición

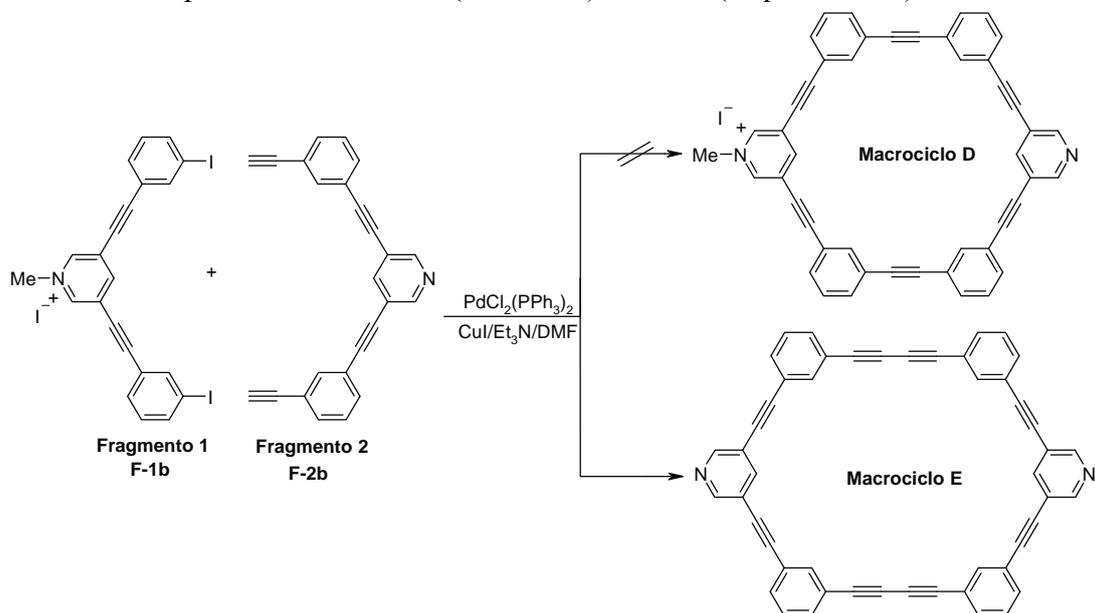
En otro de los ensayos propuestos, se ha utilizado un fragmento **F-2b**, sintetizado según condiciones de reacción descritas<sup>247</sup> y pseudo alta dilución (0.01M). Este fragmento contiene los grupos alquinos terminales desprotegidos, y no contiene carga por lo que se le supone mayor reactividad que **38**, previamente ensayado (esquema 3.33).

<sup>247</sup> Sun, S. S.; Lees, A. *Organometallics*, **2001**, *20*, 2353.



Esquema 3.33 Síntesis de F-2b

Una vez obtenido **F-2b**, se intento realizar el acoplamiento entre **F-1b** y **F-2b** en condiciones de pseudo alta dilución (0.0089 M) de **F-1b** (esquema 3.34).

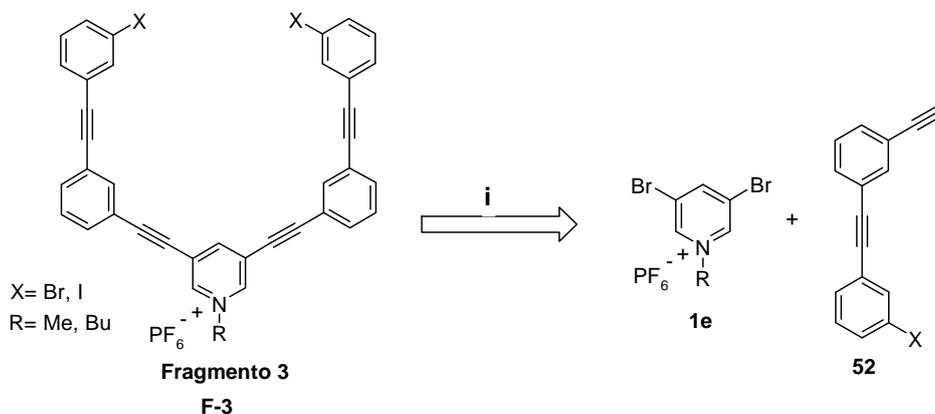


Esquema 3.34

En este caso al utilizar como sistema catalítico  $(\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{CuI})$  se obtiene el macrociclo **E**, previamente descrito,<sup>248</sup> el cual se produce por un acoplamiento de Glasser en el medio de reacción, por la presencia del CuI. Aunque se ensayó un sistema sin la presencia de sales de CuI ( $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2/\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ), no se logra la obtención del macrociclo **D**, ya que se observa descomposición de los fragmentos.

Ante estos resultados, **F-1** no es realmente reactivo, incluso con el cambio de Br por el I, que debería incrementar la reactividad.

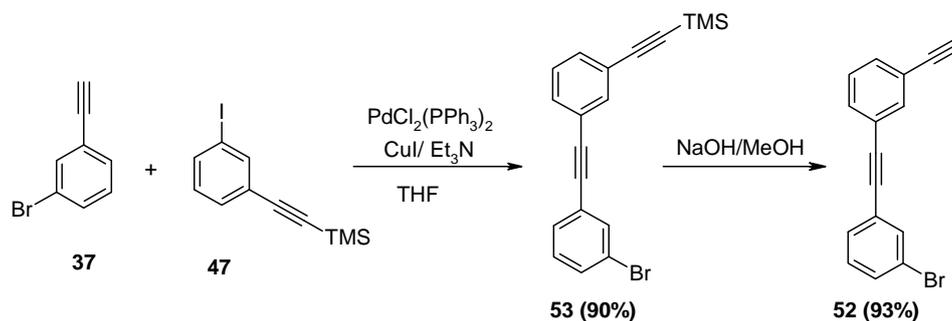
Teniendo en cuenta la falta de reactividad del **F-1a**, y **F1-b**, se plantea la obtención de **F-3**, según la ruta retrosintética **i**, que se muestra en el esquema 3.35.



**Esquema 3.35**

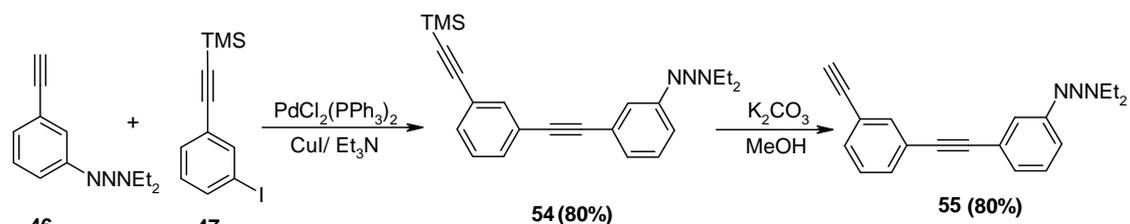
El fragmento 3 (**F-3a** X=Br), puede construirse y funcionalizarse en función de la construcción del alquino. Según la desconexión planteada en el esquema 3.35, el acoplamiento de **37** con **47** permite obtener **52** (X=Br) con un rendimiento del 90% (esquema 3.36). Este nuevo compuesto aporta una segunda unidad arilica, con la que se espera que sea más reactivo que **F-1a**, que solo tiene una unidad de arilo.

<sup>248</sup> Sun, S. S.; Lees, A. *Organometallics*, **2001**, *20*, 2353.



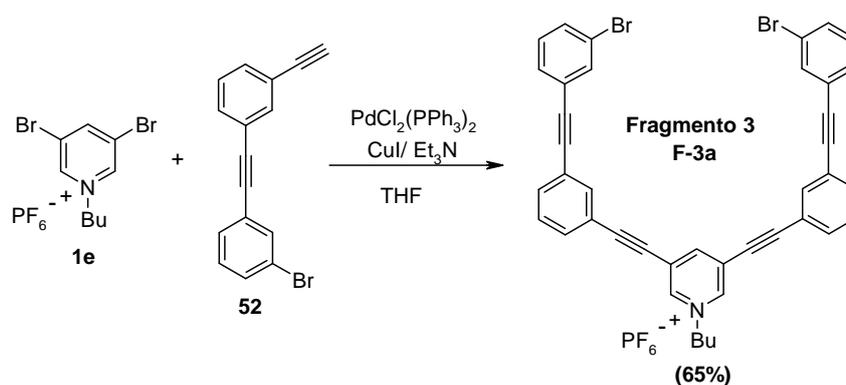
Esquema 3.36

Al mismo tiempo se sintetizó el precursor **55** (esquema 3.37) a partir de **46** y **47**,<sup>249</sup> que nos permitirá acceder a **F-3b** (X=I) esquema 3.39, en caso de que **F-3a** (X=Br), no fuera lo suficientemente reactivo.



Esquema 3.37

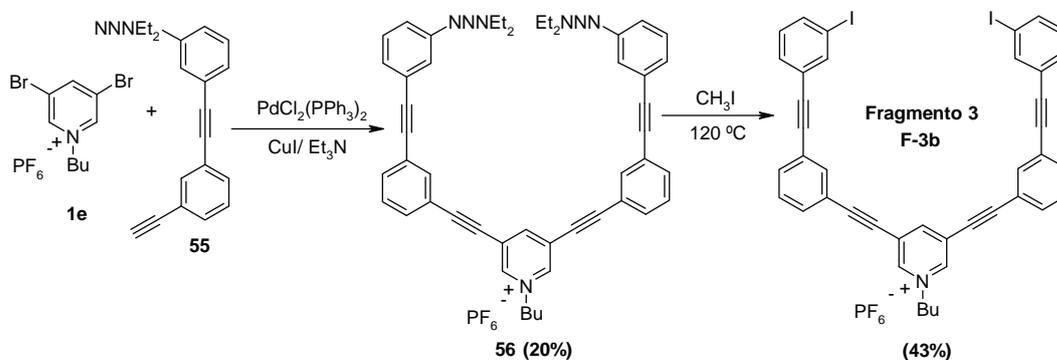
Una vez obtenidos los alquinos con la elongación requerida, se procedió a realizar el acoplamiento de Sonogashira entre **1e** y el alquino **52** (esquema 3.38).



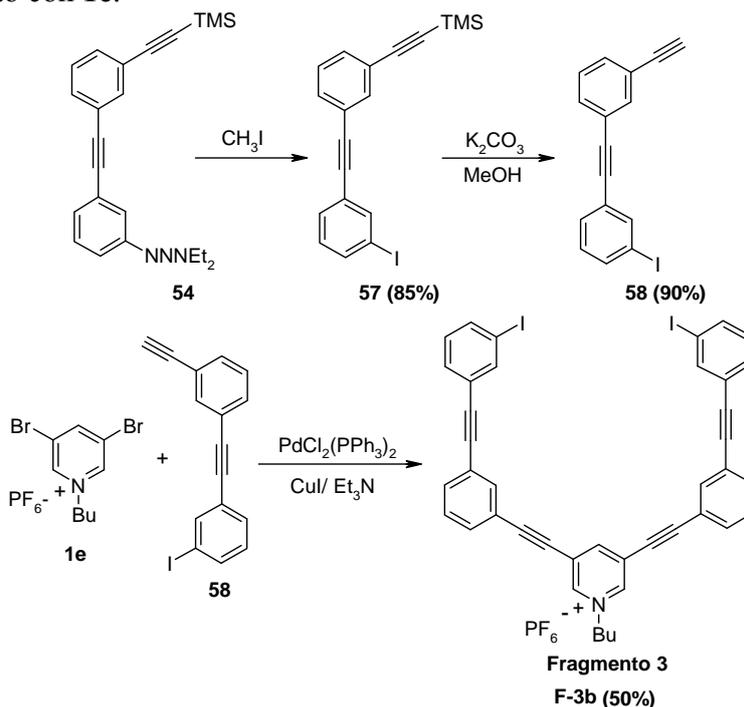
Esquema 3.38

<sup>249</sup> Holmes, B. T.; Pennington, W. T.; Hanks, T. W. *Synthetic Commun.*, **2003**, 33, 2447.

La reacción con el compuesto **55**, requiere que una vez llevado a cabo el acoplamiento de Sonogashira, se realice el intercambio del triaceno por yodo, para obtener **F-3b** (esquema 3.39).

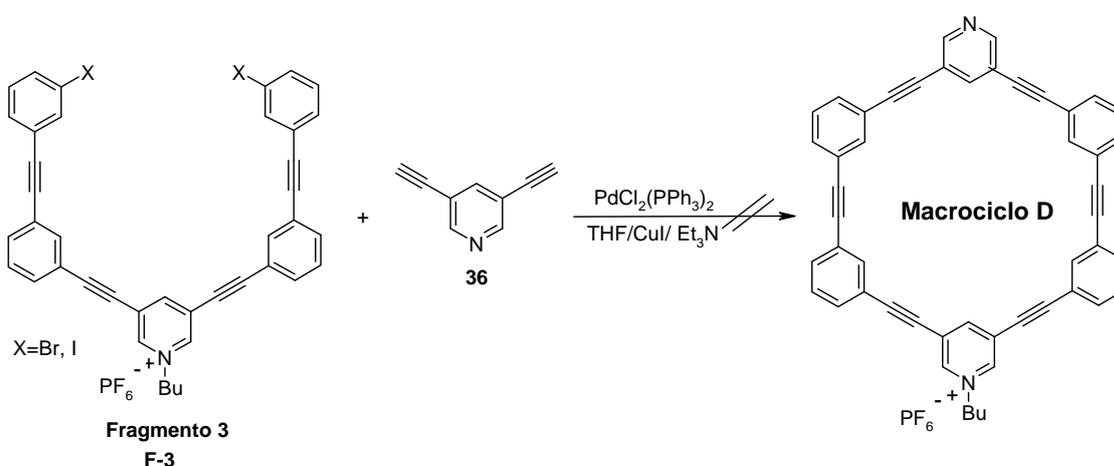


Por otra parte en el esquema 3.40, se muestra una segunda posibilidad de síntesis para **F-3b**, donde la transformación del grupo triaceno se realiza antes de llevar a cabo el acoplamiento con **1e**.



La opción de transformación del grupo triaceno en yodo antes de realizar el acoplamiento, genera mejores rendimientos que la mostrada en el esquema 3.39. Sin embargo, se realizaron los dos ensayos debido a la posibilidad de homocoplamiento de **58** consigo mismo.

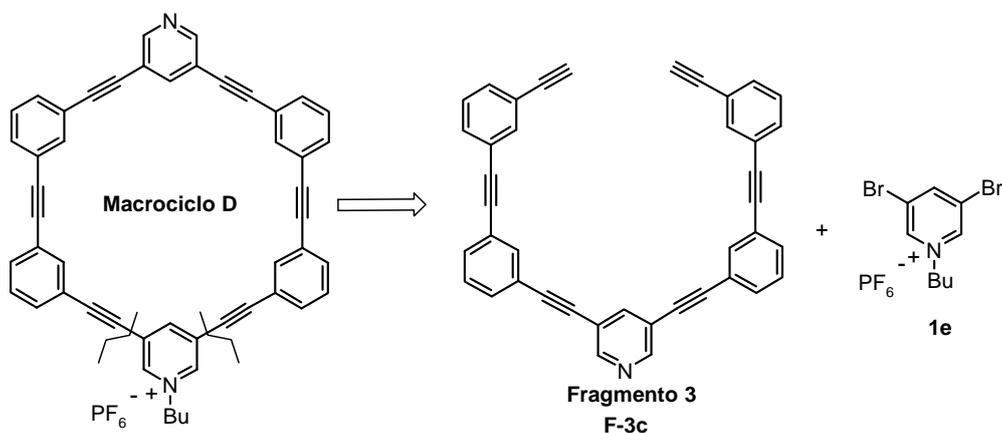
Una vez obtenido **F-3** (X= Br, I), se procedió a intentar la ciclación del macrociclo con **36**, con toda la variedad de condiciones ensayadas previamente de catalizadores de Pd, base y manteniéndose la concentración de la reacción en pseudo-alta dilución (0.01M). Sin embargo, este nuevo fragmento no muestra la reactividad deseada, produciendo resultados similares a los fragmentos **F-1a** y **F1-b**.



**Tabla 3.4** Condiciones de reacción ensayadas sobre **F-3**

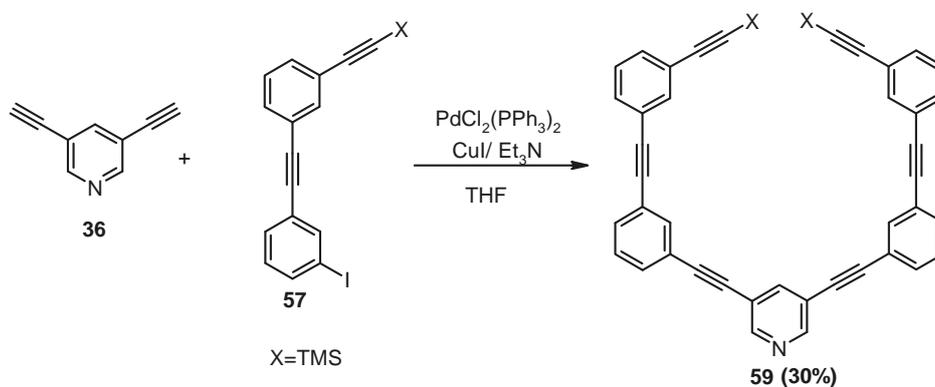
Condiciones	Temperatura	Resultado
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{CuI}/\text{Et}_3\text{N}$	t. a. / 65°C	Se recupera <b>F-3</b>
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{CuI}/\text{Et}_3\text{N}$	t. a. / 65°C	Se recupera <b>F-3</b>
$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3/\text{CuI}/\text{Et}_3\text{N}$	t. a. / 65°C	Descomposición
$\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2/\text{Cs}_2\text{CO}_3$	t. a. / 65°C	Descomposición

Ante la falta de resultados positivos, se planteó generar **F-3c**, para introducir el catión heteroaromático de piridinio (**1e**), al final de la reacción y completar de esta manera el macrociclo **D**. Según se indica en el esquema 3.42.



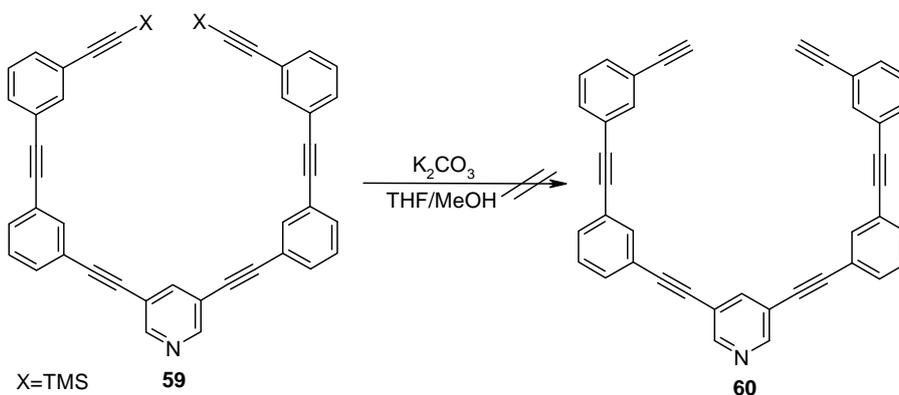
Esquema 3.42

Para la síntesis de **F-3c**, se utilizaron los compuestos **36** y **57**, obteniéndose **59** con alquinos terminales protegidos (esquema 3.43).



Esquema 3.43

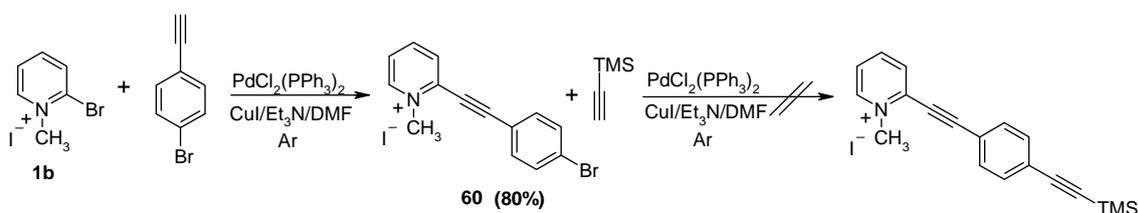
Sin embargo, cuando se lleva a cabo la desprotección de los grupos TMS con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, el compuesto **59** descompone. Otras condiciones de reacción ensayadas utilizando TBAF, KF no condujeron a resultados positivos (esquema 3.44).



Esquema 3.44

Ante la variedad de ensayos realizados y la falta de resultados, podemos concluir que los cationes heteroaromáticos dihalogenados, no son reactivos más allá de una primera reacción de Sonogashira.

Para justificar nuestro planteamiento, realizamos un ensayo en una posición más reactiva, utilizando el yoduro de 1-metil-2-bromopiridinio **1b**, el cual se acopla con el 4-bromo-1-etinilbenceno. El primer acoplamiento se lleva a cabo con buen rendimiento (80%). Sin embargo, una vez obtenida esta especie, se procede a realizar un segundo acoplamiento sobre **60**, después de varias horas de reacción conducen a la recuperación del producto de partida. Ante estos resultados, puede deducirse que la especie es inactiva, y no entra en el ciclo catalítico, ya que si entrase debería perder el Br (esquema 3.45).



Esquema 3.45

Antes estas observaciones, podemos concluir que no se ha encontrado un sistema catalítico adecuado, que pueda ayudarnos a extender nuestro sistema cargado, más allá de una primera generación. Por lo que no se descarta que con los avances que se realizan en el campo de la química de paladio, en un futuro próximo, se desarrolle algún otro tipo de catalizador capaz de hacer reaccionar nuestro sustrato.

---

*Parte experimental*

---



### **3. Parte experimental**

*Los reactivos utilizados se han adquirido en las casas comerciales Aldrich, Acros y se utilizaron sin ningún tratamiento posterior.*

*Las reacciones que exigieron condiciones anhidras, se llevaron a cabo en atmósfera de argón desoxigenado y seco. Los disolventes anhidros utilizados en estas reacciones, se secaron por destilación sobre un agente desecante adecuado,<sup>250</sup> en atmósfera de argón, inmediatamente antes de su uso.*

*Las adiciones de disolventes y disoluciones en condiciones anhidras se realizaron vía jeringa de adición lenta Orión M361.*

*Para las reacciones a baja temperatura se utilizó una sonda de refrigeración Haake Ek 101.*

*Los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos en un aparato Electrothermal IA 6304.*

*Para la cromatografía en columna se ha empleado gel de sílice Merck (230-400 mesh). El eluyente empleado se indica en cada caso y las proporciones se dan en volumen/volumen. Para las cromatografías analíticas de capa fina se emplearon cromatofolios de gel de sílice Merk 60 F<sub>254</sub> de 0.2 mm de espesor. El revelado de las placas se realizó con vapores de I<sub>2</sub>, KMnO<sub>4</sub> al 15% en agua con 5% de NaOH y 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, disolución de ninhidrina al 0.3% en etanol o n-butanol con 3% de AcOH y visor de luz UV.*

---

<sup>250</sup> Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemical*, Fourth Ed. Pergamon Press, 1996.

---

Los espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  se han registrado en los siguientes aparatos: Varian UNITY-300, Varian-Mercury-VX-300 (300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) y en algunos casos Varian Gemini 200 (200 MHz para  $^1\text{H}$  y 50 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) y Varian UNITY<sup>plus</sup>-500 (500 MHz para  $^1\text{H}$  y 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ ).

Para los espectros de RMN se emplearon disolventes deuterados  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  y Acetona- $\text{d}_6$  de la casa Euriso-Top. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en unidades  $\delta$  (ppm), utilizando como referencia interna la señal residual del disolvente y las constantes de acoplamiento en Hz.

Los espectros de infrarrojo (IR) se registraron en los espectrofotómetros Perkin-Elmer modelo FTIR 1725X en las condiciones indicadas en cada compuesto (pastilla de KBr o ventanas de NaCl) y las frecuencias de los máximos de absorción se expresan en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los análisis elementales cuantitativos se han llevado a cabo en un analizador elemental modelo Heraeus CHN Rapid.

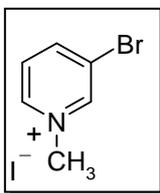
Los espectros de masas (EM) utilizando técnicas de ionización química (IQ) se han realizado en un espectrofotómetro Hewlett-Packard 5988A (70eV) y los de ES<sup>+</sup> en un HP 1100MSD con analizador de trampa de iones LCQ deca XP plus de la casa Thermo. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se han realizado en un espectrofotómetro Agilent HP100. Los datos se expresan en unidades de masa (m/e) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas, respecto del pico base.

---

### 3.1. Síntesis de Bromo-*N*-metilpiridínios

#### Yoduro de 3-bromo-1-metilpiridinio (**1a**)<sup>251</sup>

Una disolución de 3-bromopiridina (0.5 g, 3.16 mmol) y 1.5 equiv. de yodometano (0.30 mL, 4.74 mmol), en CH<sub>3</sub>CN (20 mL), se calienta a reflujo durante 24 h. Posteriormente la mezcla de reacción se enfría, se concentra a sequedad y el residuo se tritura con AcOEt. El precipitado se aísla por filtración a vacío obteniéndose 0.9198 g (97%) de **1a** como un sólido amarillo claro.



**Rendimiento:** 97%

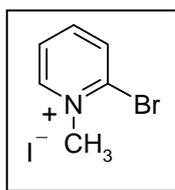
**P.f.** 163-164 °C

**Lit** (P.f.: 164-165 °C)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 9.42 (s, 1H); 9.01 (d, 1H, *J* = 6.0 Hz); 8.84 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 8.08 (t, 1H, *J* = 6.0 Hz), 4.31 (s, 3H).

#### Yoduro de 2-bromo-1-metilpiridinio (**1b**)<sup>252</sup>

Una disolución de 2-bromopiridina (0.5 g, 3.16 mmol) y 1.5 equiv. de yodometano (0.30 mL, 4.74 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL), se agita a -10°C durante 48 h. A continuación la mezcla de reacción se concentra a sequedad, el residuo se trata con AcOEt y el precipitado se aísla por filtración a vacío. Se obtienen 0.8151 g (86%) de **1b** como un sólido amarillo claro.



**Rendimiento:** 86%

**P.f.** 207-209 °C, descomposición.

**Lit** (P.f.: 208.5-209 °C, descomposición)

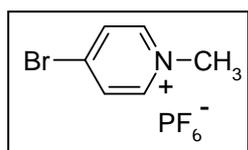
<sup>251</sup> McElvain, S. M.; Goese, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2227.

<sup>252</sup> Barlin, G. B.; Benbow, J. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1974**, 790.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 9.23 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz), 8.64 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 8.17-8.01 (m, 2H), 4.39 (s, 3H).

### Hexafluorofosfato de 4-bromo-1-metilpiridinio (**1c**)<sup>253</sup>

A una disolución de yodometano (10.64 mL, 170.88 mmol), en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL), se adiciona 4-bromopiridina (9.0 g, 56.96 mmol) en tres fracciones de 3.0 g cada una, agitando la mezcla 1 h a temperatura ambiente entre adición y adición. Finalizada la última adición, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Transcurrido ese tiempo se forma un sólido negro que se filtra y se lava con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Posteriormente se lleva a cabo el intercambio de contraión, el producto se disuelve en MeOH y se adiciona una solución saturada de hexafluorofosfato de amonio. La reacción se agita durante 4 h, y se purifica por cromatografía en gel de sílice, usando como eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH (9:1). Se obtienen 15.0g (88%) de **1c** como un sólido grisáceo.



**Rendimiento:** 88%

**P.f.** 233-235 °C (descomposición)

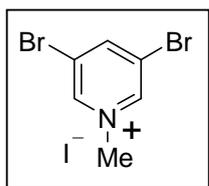
**Lit** (P.f.: 235 °C, descomposición)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 8.86 (d, 2H,  $J = 6.7$  Hz); 8.46 (d, 2H,  $J = 6.7$  Hz), 4.25 (s, 3H).

<sup>253</sup> Berson, J. A.; Evleth, E. M. Jr.; Mamlet, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2887.

### Yoduro de 3,5-dibromo-1-metilpiridinio (**1d**)<sup>254</sup>

Una disolución de 3,5-dibromopiridina (4.0 g, 16.88 mmol) y 3 equiv. de yodometano (2.54 mL, 40.83 mmol), en CH<sub>3</sub>CN (100 mL), se calienta a reflujo durante 14 h. Finalizado este tiempo la mezcla de reacción se enfría y se concentra a sequedad. El residuo se lava con AcOEt y el sólido resultante se aísla por filtración al vacío. Se obtienen 6.21 g (97%) de **1d** como un sólido amarillo.



**Rendimiento:** 97%

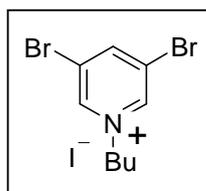
**Sublima** 280-282 °C

*Lit* (P.f.: 273-274 °C)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) 9.37 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 4.42 (s, 3H).

### Yoduro de 3,5-dibromo-1-butilpiridinio (**1e**)

Una disolución de 3,5-dibromopiridina (2.0 g, 8.44 mmol) y 1.5 equiv. de yoduro de butilo (1.56 mL, 12.66 mmol), en DMF (20 mL), se calienta a 120 °C durante 14 h. A continuación la mezcla de reacción se enfría y se concentra a sequedad. El residuo se lava con AcOEt y el sólido resultante se aísla por filtración a vacío. Se obtienen 2.74 g (77%) de **1e** como un sólido amarillo.



**Rendimiento:** 77%

**P.f.** 201-202 °C

**IR (KBr):** ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>): 2958, 2868, 1553, 1466, 1181, 871, 774, 671.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm): 9.53 (d, 2H, *J* = 1.5 Hz), 9.28 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz), 4.53 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.91 (dd, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.30 (dd, 2H, *J* = 7.7 Hz), 0.90 (t, 3H, *J* = 7.4 Hz).

<sup>254</sup> McElvain, S. M.; Goese, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2227.

**$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 148.9, 144.4, 121.9, 60.6, 31.7, 18.2, 12.7.

**EM (ES $^+$ ) m/e (intensidad relativa):** 294 (M $^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C $_9$ H $_{12}$ Br $_2$ IN (420.91 g/mol)

	C (25.68), H (2.87), N (3.33)
Encontrado	C (25.42), H (2.95), N (3.50)

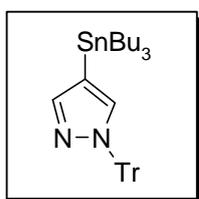
---

### 3.2. Síntesis de sistemas dador-aceptor ( $D-A^+$ ) por acoplamiento de Stille

#### 3.2.1. Obtención de stannil derivados

##### 4-Tributylestannil-1-tritil-1H-pirazol (**2**)<sup>255</sup>

A una disolución de 4-yodo-1-tritilpirazol (4g, 9.7 mmol) en 30 mL THF/Et<sub>2</sub>O (1:1) se adicionan 9.2 mL de *t*-BuLi (1.7 M en pentano, 15.5 mmol) a  $-78^\circ\text{C}$  en atmósfera de argón. La disolución se deja agitando a esta temperatura y a continuación se añade Bu<sub>3</sub>SnCl (3.2 mL, 12 mmol) y se mantiene en agitación a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1.5 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se deja evolucionar a temperatura ambiente, se hidroliza con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y se extrae con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se seca con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice, con una mezcla hexano/AcOEt/Et<sub>3</sub>N (50:1:1) como eluyente. Se obtienen 4.42 g de **2** como un sólido blanco.



**Rendimiento:** 81%

**P.f.** 59-60 °C

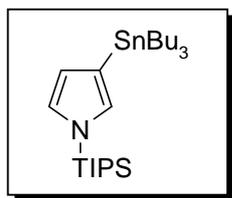
**Lit** (P.f.: 59-60 °C)

**<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 7.6 (s, 1H), 7.34-7.32 (s, 9H), 7.24 (s, 1H), 7.20-7.17 (s, 6H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.35-1.02 (m, 6H), 0.99 (t, 6H  $J = 1.2$  Hz), 0.89 (m, 6H).

<sup>255</sup> Elguero, J.; Jaramillo, C.; Pardo, C. *Synthesis* **1997**, 563.

### 3-Tributylestannil-1-triisopropilsilil-1H-pirrol (3)<sup>256</sup>

A una disolución de 1-(triisopropilsilil)-3-bromopirrol (1.81 g, 6 mmol) en THF anhidro (30 mL), se adicionan lentamente 7.05 mL de *t*-BuLi (1.7 M en pentano, 12 mmol) en atmósfera de argón, a  $-78^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se deja en durante 25 min. y a continuación se adiciona el  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  (1.86 mL, 7.0 mmol) manteniéndose la agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. La mezcla de reacción se deja evolucionar hasta temperatura ambiente, y después de 12 h se elimina el disolvente por destilación a vacío. El residuo se trata con 30 mL de hexano, se filtra a través de celita y los líquidos filtrados se concentran a sequedad y el líquido resultante se purifica por destilación a presión reducida ( $155^{\circ}\text{C}$ , 6 mmHg). Se obtienen 2.47 g (81%) de **3** como un aceite amarillo.



**Rendimiento:** 81%

**Lit** (Rendimiento: 90%)

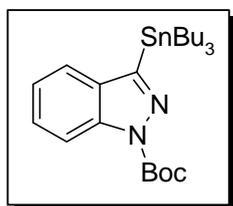
**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 6.93 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 6.70 (s, 1H), 6.32 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 1.54-1.51 (m, 9H), 1.35-1.28 (m, 6H) 1.1 (d, 18H), 0.97 (t, 6H), 0.87 (t, 9H).

### 1-(*tert*-Butoxicarbonil)-3-tributylestannilindazol (4)<sup>257</sup>

A una disolución de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-yodoindol (3.0 g, 8.7 mmol) en DMF (40 mL) en atmósfera de argón, se adicionan 3% mol de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.06 g, 0.27 mmol),  $\text{Bu}_6\text{Sn}_2$  (5.5 mL, 10.9 mmol), 6% mol de  $\text{PPh}_3$  (0.14 g, 0.53 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a  $60^{\circ}\text{C}$  durante 5 h. Finalizado este tiempo, se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando una mezcla hexano/AcOEt/ $\text{Et}_3\text{N}$  (70:1:1) como eluyente. Se obtienen 3.18 g (72%) de **4** como un aceite incoloro.

<sup>256</sup> Álvarez, A.; Guzmán, A.; Ruiz, A.; Velarde, E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1653.

<sup>257</sup> Arnautu, A.; Collot, V.; Calvo, J.; Alayrac, C.; Witulski, B.; Rault, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2695.



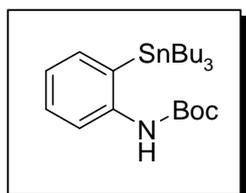
**Rendimiento:** 72%

*Lit* (Rendimiento: 85%)

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 8.16 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.78 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.53 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz), 7.32 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 1.73-1.59 (m, 15H), 1.41-1.26 (m, 12H), 0.87 (t, 9H, *J* = 1.4 Hz).

### 1-(*tert*-Butoxicarbonil)-2-tributylestannil anilina (**5**)<sup>258</sup>

A una disolución de 1-(*tert*-butoxicarbonil)-anilina (1.4 g, 7.25 mmol) en THF (14 mL), en atmósfera de argón a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se adiciona *t*-BuLi (1.7 M en pentano, 10.24 mL, 17.4 mmol) y se mantiene en agitación durante 30 min. A continuación se eleva la temperatura a  $-20^{\circ}\text{C}$  y se adicionan el Bu<sub>3</sub>SnCl (2.36 mL, 8.7 mmol), y la mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 4 h. Transcurrido este tiempo se deja evolucionar hasta temperatura ambiente durante 12 h. Posteriormente la mezcla de reacción se trata con una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se extrae con Et<sub>2</sub>O (3x15 mL), se seca con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna en alúmina neutra, utilizando hexano:AcOEt (25:1) como eluyente. Se obtienen 2.2 g (63%) de **5** como un aceite amarillo.



**Rendimiento:** 63%

*Lit* (Rendimiento: 86%)

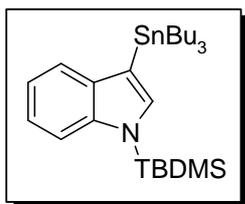
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.70 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.06 (t, 1H, *J* = 6.1 Hz), 6.30 (s, NH<sub>2</sub>), 1.57-1.49 (m, 15H), 1.38-1.30 (m, 6H), 1.13 (t, 6H), 0.89 (m, 9H).

<sup>258</sup> Iwao, M.; Takehara, H.; Furukawa, S.; Watanabe, M. *Heterocycles*, **1993**, *36*, 1483.

**1-(tert-Butil-dimetil-silil)-3-tributylestannilindol (6)<sup>259</sup>**

En un slenck de 250 mL de capacidad se disuelve el 1-(tert-butil-dimetil-silano)-3-bromoindol (1.86 g, 6 mmol) en THF anhidro (70 mL) en atmósfera de argón. Se enfría la disolución a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se adiciona a continuación *t*-BuLi (1.7 M en pentano, 7.1 mL, 12 mmol), la mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 1 h a  $-78^{\circ}\text{C}$  en atmósfera de argón.

A continuación se adiciona  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  (1.79 mL, 6.6 mmol) y la mezcla de reacción se deja en agitación a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante otra hora. Posteriormente se deja evolucionar hasta temperatura ambiente se hidroliza con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (saturada), se extrae con éter etílico (3x50 mL) y se lava con KF saturado. Finalmente se seca sobre  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtra y se concentra el disolvente a vacío. Se aíslan 3.13 g (65%) de **6** como un aceite amarillo, que se utiliza sin posterior purificación para las siguientes reacciones.



**Rendimiento:** 65%

*Lit* (Rendimiento: 70%)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.59-7.52 (m, 2H), 7.17-7.02 (m, 3H), 1.62-1.52 (m, 6H), 1.38-1.30 (m, 6H), 1.08 (t, 6H,  $J = 1.4$  Hz), 0.94-0.84 (m, 18H), 0.60 (s, 6H).

<sup>259</sup> Amat, M.; Hadida, S.; Sathyanarayana, S.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 10. b) Amat, M.; Hadida, S.; Pshenichnyi, G.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 793.

### 3.2.2. Acoplamiento de Stille: Procedimiento general

#### Método A

En un matraz de dos bocas de 25 mL secado previamente en estufa, se adicionan en atmosfera de argón 1 equiv. del correspondiente bromo derivado de piridinio (**1a-c**) (0.2 g, 0.6292 mmol), 5 % mol Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.0384 g, 0.0333 mmol), en DMF seca (10 mL). Posteriormente se adicionan 2.1 equiv. del correspondiente estannano (1.3213 mmol.) y la mezcla de reacción se agita a 60-65 °C, durante 15-20 h, según se indica en cada caso. La mezcla de reacción se filtra a través de celita, se lava con MeOH y se concentra a sequedad. El sólido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1).

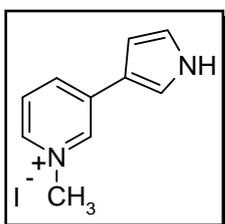
#### Método B

En un matraz de dos bocas de 25 mL secado previamente, se adicionan en atmosfera de argón 1 equiv. del correspondiente bromo derivado de piridinio (**1a-c**) (0.2 g, 0.6292 mmol), 5 % mol Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.0305 g, 0.0333 mmol), 5 % mol P(o-Tol)<sub>3</sub> (0.0101 g, 0.0333 mmol), en DMF seca (10 mL). Posteriormente se adicionan 2.1 equiv. del correspondiente estannano (1.3213 mmol.) y la mezcla de reacción se agita a 60-65 °C, durante 15-20 h, según se indica en cada caso. La mezcla de reacción se filtra a través de celita, se lava con MeOH y se concentra a sequedad. El sólido resultante se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1).

---

**Yoduro de 1-metil-3-(1*H*-pirrol-3-il)-piridinio (10a)**

A partir de **1a** y 3-tributilestanil-1-triisopropilsilil-1*H*-pirrol (0.6765 g, 1.3213 mmol) y siguiendo el método **B**, la mezcla de reacción se agita durante 24 h. Se obtienen 0.0381 g (13 %) de **10a** como un sólido marrón.

**Rendimiento:** 13%**P.f.** 142-144 °C.**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3445, 3031, 1488, 664.

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 9.28 (s, 1H), 8.72 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 8.60 (d, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 7.98 (t, 1H,  $J = 6.3$  Hz), 7.73 (m, 1H), 7.01 (t, 1H,  $J = 2.9$  Hz), 6.89 (m, 1H,  $J = 1.4$  Hz), 4.47 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 142.2, 141.6, 139.9, 137.6, 128.4, 127.5, 126.3, 120.5, 109.6, 48.8.

**EM (ES<sup>+</sup>)  $m/e$  (intensidad relativa)** 160 (M<sup>+</sup>, 100).

**Análisis elemental:** calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>I: (286.09 g/mol)

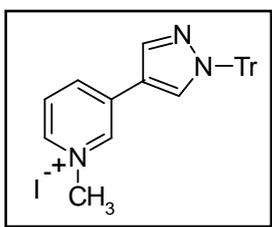
C (41.83), H (4.21), N (9.76).

Encontrado: C (41.87), H (4.19), N (9.74).



**Yoduro de 1-metil-3-(1-tritil-1*H*-pirazol-4-il)-piridinio (10c)**

A partir de **1a** y 4-tributilestanil-1-tritil-1*H*-pirazol (0.7314 g, 1.3213 mmol), siguiendo el método **A**, la mezcla de reacción se agita durante 15 h. Se obtienen 0.0667 g (53 %) de **10c** como un sólido marrón.

**Rendimiento:** 53%**P.f.** 246-247 °C**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3419, 3055, 1631, 1373.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 9.24 (s, 1H), 8.7 (t, 2H,  $J = 5.8$  Hz), 8.27 (s, 2H), 8.0 (t, 1H,  $J = 6.3$  Hz), 7.4 (t, 9H,  $J = 2.3$  Hz), 7.22 (m, 6H), 4.4 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 143.7, 143.1, 141.4, 138.5, 134.6, 132.4, 130.9, 128.8, 128.8, 128.7, 115.9, 73.0, 61.7, 49.1.

**EM (ES<sup>+</sup>)  $m/e$  (intensidad relativa)** 402 (M<sup>+</sup>, 100).

**Análisis elemental:** calculado para C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>I (529.36 g/mol)

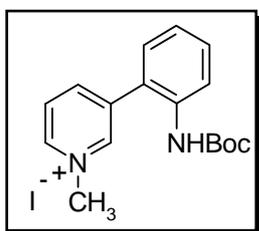
C (63.40), H (4.75), N (7.92).

Encontrado: C (63.43), H (4.76), N (7.95).



**Yoduro de 1-metil-3-(2-*tert*-butoxicarbonil-anil-2'-il)-piridinio (10e)**

A partir de **1a** y 1-*tert*-butoxicarbonil-2-tributylestannil anilina (0.6553 g, 1.3213 mmol), siguiendo el método **A**, la mezcla de reacción se agita durante 20 h. Se obtienen 0.1934 g (69 %) de **10e** de un aceite naranja.



**Rendimiento:** 69%

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 3444, 3029, 1628, 1310.

**$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 9.04 (s, 1H), 8.93 (d, 1H,  $J = 5.8$  Hz), 8.60 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 8.16 (t, 1H,  $J = 7.7$  Hz), 7.51 (m, 4H), 4.53 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm):** 155.3, 146.2, 145.8, 144.5, 142.0, 136.5, 131.7, 131.4, 130.8, 128.5, 127.4, 127.1, 81.3, 49.2, 28.5.

**EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  (intensidad relativa)** 285 ( $\text{M}^+$ , 100).

**Análisis elemental:** calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{I}$  (412.21 g/mol)

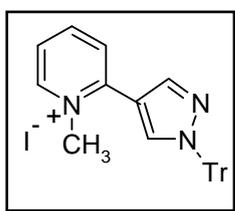
C (49.41), H (5.37), N (6.78).

Encontrado: C (49.45), H (5.36), N (6.75).

---

**Yoduro de 1-metil-2-(1-tritil-1*H*-pirazol-4-il)-piridinio (11c)**

Siguiendo el método A, a partir de **1b** y 4-tributilestannil-1-tritil-1*H*-pirazol (0.7314 g, 1.3213 mmol), la mezcla de reacción se agita durante 15 h. Se obtienen 0.0123 g (34 %) de **11c** como un sólido naranja.

**Rendimiento:** 34%**P.f.** 249-250 °C**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 3428, 2920, 1625, 1382.

**$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 8.89 (d, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 8.47 (t, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 8.22 (d, 1H,  $J = 5.8$  Hz), 8.17 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.91 (t, 1H,  $J = 7.7$  Hz), 7.41 (t, 9H,  $J = 2.9$  Hz), 7.26 (m, 6H), 4.36 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 145.7, 144.2, 141.8, 139.4, 134.5, 131.9, 129.5, 128.6, 127.6, 124.6, 111.8, 78.5, 46.7.

**EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  (intensidad relativa)** 402 ( $\text{M}^+$ , 100).

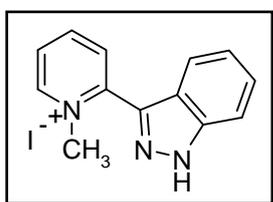
**Análisis elemental:** calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{I}$  (530.37 g/mol)

	C (63.40), H (4.75), N (7.92).
Encontrado	C (63.43), H (4.74), N (7.95).

---

**Yoduro de 1-metil-2-(1*H*-indazol-3-il)-piridinio (11d)**

A partir de **1b** y 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-tributylestannilindazol (0.6698 g, 1.3213 mmol), siguiendo el método **A**, la mezcla de reacción se agita durante 18 h. Se obtienen 0.035 g (31 %) de **11d** como un aceite naranja.



**Rendimiento:** 31%

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3133, 1633, 1588, 1172.

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 9.44 (d, 1H,  $J = 6.3$  Hz), 8.85 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 8.55 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 8.27 (t, 1H,  $J = 6.3$  Hz), 7.26 (t, 2H,  $J = 1.1$  Hz), 7.05 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 4.69 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 145.0, 143.7, 135.7, 131.1, 129.4, 129.2, 128.2, 116.6, 116.6, 114.6, 111.7, 45.5.

**EM (ES<sup>+</sup>)  $m/e$  (intensidad relativa)** 210 (M<sup>+</sup>, 100).

**Análisis elemental:** calculado para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>I (337.13 g/mol)

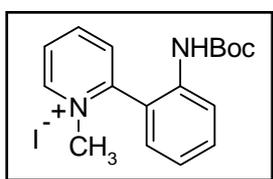
C (46.17), H (3.87), N (12.43).

Encontrado: C (46.16), H (3.84), N (12.41).

---

**Yoduro de 1-metil-2-(2-*tert*-butoxicarbonilanilil-il)-piridinio (11e)**

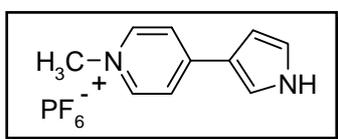
Siguiendo el método A, a partir de **1b** y 1-*tert*-butoxicarbonil-2-tributylestannil anilina (0.6553 g, 1.3213 mmol), la mezcla de reacción se agita durante 18 h. Se obtienen 0.0185 g (7 %) de **11e** como un aceite marrón.

**Rendimiento:** 7%**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3444, 3029, 1628, 1310.**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 9.44 (d, 1H,  $J = 6.3$  Hz), 8.85 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 8.55 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 8.27 (t, 1H,  $J = 6.3$  Hz), 7.26 (t, 2H,  $J = 1.1$  Hz), 7.05 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 4.69 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)** 145.2, 144.7, 144.6, 132.8, 132.7, 132.5, 129.5, 127.1, 119.2, 118.1, 72.8, 45.8, 27.3, 26.4, 13.9.**EM (ES<sup>+</sup>)  $m/e$  (intensidad relativa)** 285 (M<sup>+</sup>, 100).**Análisis elemental:** calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>I (412.21 g/mol)

	C (49.41), H (5.37), N (6.78).
Encontrado	C (49.41), H (5.41), N (6.72).

**Hexafluorofosfato de 1-metil-4-(1*H*-pirrol-3-il)-piridinio (12a)**

A partir de **1c** y 3-tributilestannil-1-triisopropilsilil-1*H*-pirrol (0.6765 g, 1.3213 mmol), siguiendo el método **B**, la mezcla de reacción se agita durante 24 h. Se obtienen 0.2917 g (98 %) de **12a** como un sólido marrón.

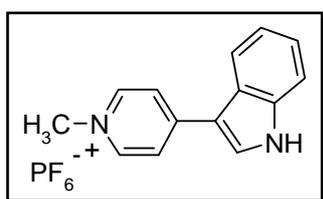
**Rendimiento:** 98%**P.f.** 106-108 °C.**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3420, 3199, 1638.**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 8.52 (d, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 8.07 (d, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 7.84 (t, 1H,  $J = 3.3$  Hz), 6.98 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 4.23 (s, 3H).**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 145.2, 140.3, 123.7, 122.9, 121.9, 109.5, 108.1, 47.0.**EM (ES<sup>+</sup>)  $m/e$  (intensidad relativa)** 160 (M<sup>+</sup>, 100).**Análisis elemental:** calculado para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>PF<sub>6</sub> (304.09 g/mol)

	C (39.36), H (3.96), N (9.18).
Encontrado	C (39.38), H (3.98), N (9.17).

---

**Hexafluorofosfato de 1-metil-4-(1*H*-indol-3-il)-piridinio (12b)**

Siguiendo el método **B**, a partir de **1c** y 1-*tert*-butildimetilsilil-3-tributylestannilindol (0.7399 g, 1.3213 mmol), la mezcla de reacción se agita durante 24 h. Se obtienen 0.2971 g (78 %) de **12b** como un sólido marrón.

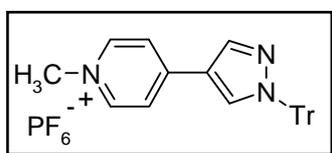
**Rendimiento:** 78%**P.f.** 222-223 °C.**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3414, 1644, 1557, 836.**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 8.75 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 8.14 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 4.26 (s, 3H).**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 153.5, 145.08, 140.7, 132.37, 124.5, 123.5, 122.4, 121.5, 120.5, 113.9, 62.9, 46.9.**EM (ES<sup>+</sup>) *m/e* (intensidad relativa)** 209 (M<sup>+</sup>, 100).**Análisis elemental:** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>PF<sub>6</sub> (354.15 g/mol)

	C (47.34), H (3.97), N (7.89).
Encontrado	C (47.36), H (3.95), N (7.92).

---

**Hexafluorofosfato de 1-metil-4-(1-tritil-1*H*-pirazol-4-il)-piridinio (12c)**

A partir de **1c** y 4-tributilestannil-1-tritil-1*H*-pirazol (0.7314 g, 1.3213 mmol), siguiendo el método **A**, la mezcla de reacción se agita durante 15 h. Se obtienen 0.3203 g (91 %) de **12c** como un sólido amarillo.

**Rendimiento:** 91%**P.f.** 204-206 °C.**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3431, 3134, 1640, 1385.**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 8.65 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz), 8.42 (d, 2H, *J* = 4.2 Hz), 8.18 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz), 7.4 (t, 9H, *J* = 2.7 Hz), 7.22 (m, 6H), 4.3 (s, 3H).**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 147.0, 144.5, 141.6, 138.9, 133.3, 129.1, 127.5, 127.4, 121.6, 116.4, 78.7, 46.1.**EM (ES<sup>+</sup>) *m/e* (intensidad relativa)** 402 (M<sup>+</sup>, 100).**Análisis elemental:** calculado para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>PF<sub>6</sub> (548.38 g/mol)

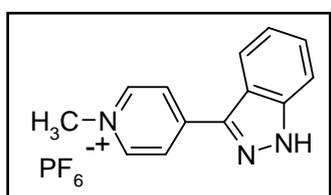
C (61.32), H (4.59), N (7.66).

Encontrado C (61.35), H (4.57), N (7.65).

---

**Hexafluorofosfato de 1-metil-4-(1*H*-indazol-3-il)-piridinio (12d)**

Siguiendo el método A, a partir de **1c** y 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-tributylestannilindazol (0.6698 g, 1.3213 mmol), la mezcla de reacción se agita durante 18 h. Se obtienen 0.296 g (90 %) de **12d** como un sólido naranja.

**Rendimiento:** 91%**P.f.** 119-121 °C.**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3413, 1644, 1265, 834.**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 8.55 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 8.29 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 8.14 (dd, 1H, *J* = 3.3, 2.9 Hz), 7.57 (dd, 1H, *J* = 3.3, 2.9 Hz), 7.38 (m, 2H), 4.25 (s, 3H).**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 161.6, 145.6, 142.4, 140.1, 129.4, 124.8, 124.4, 122.1, 120.6, 114.3, 85.6, 47.1.**EM (ES<sup>+</sup>) *m/e* (intensidad relativa)** 210 (M<sup>+</sup>, 100).**Análisis elemental:** calculado para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>PF<sub>6</sub> (355.14 g/mol)

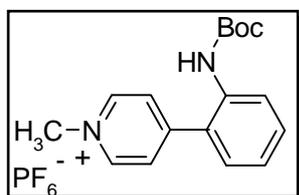
	C (43.83), H (3.68), N (11.80).
Encontrado	C (43.83), H (3.65), N (11.81).

---

---

**Hexafluoro fosfato de 1-metil-4-(2-*tert*-butoxicarbonil-anilil-il)-piridinio (12e)**

A partir de **1c** y 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-tributylestannil anilina (0.6553 g, 1.3213 mmol), siguiendo el método **A**, la mezcla de reacción se agita durante 18 h. Se obtienen 0.1847 g (52 %) de **12e** de un sólido amarillo.

**Rendimiento:** 52%**P.f.** 172-174 °C.**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 3444, 3029, 1628, 1310. **$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 8.90 (d, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 8.14 (d, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 7.85 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 7.48 (d, 2H,  $J = 2.2$  Hz), 4.43 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm)** 159.0, 146.1, 132.7, 131.4, 131.3, 131.0, 128.2, 127.4, 127.1, 124.7, 81.6, 29.9, 28.5.**EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  (intensidad relativa)** 285 ( $\text{M}^+$ , 100).**Análisis elemental:** calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{PF}_6$  (412.21 g/mol)

	C (47.34), H (5.14), N (6.49).
Encontrado	C (49.35), H (5.19), N (6.46).

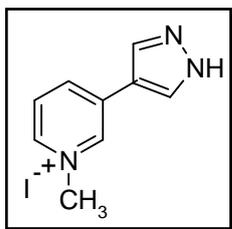
---

### 3.2.3. Reacción de desprotección: Procedimiento general

Una disolución del correspondiente producto de acoplamiento (1equiv. mol) en MeOH saturado con HCl gaseosos (10 mL), se agita durante 24 h a temperatura ambiente. Posteriormente la mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo obtenido se purifica por recristalización en MeOH-Éter.

#### Yoduro de 1-metil-3-(1H-pirazol-4-il)-piridinio (13a)

Siguiendo el procedimiento general, a partir del compuesto **10c** (0.1 g, 0.189 mmol), se obtienen 0.0517 g (95%) de **13a** como un sólido amarillo.



**Rendimiento:** 95%

**P.F.:** 161-162 °C (MeOH-Éter)

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):** 3416, 1650, 1456, 1151, 839.

**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)** 9.65 (d, 1H,  $J$ = 7.1 Hz), 9.30 (d, 1H,  $J$ = 6.7 Hz), 8.76 (t, 1H,  $J$ = 8.1 Hz), 8.45 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30-8.27 (m, 2H), 4.66 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C-RMN(75MHz,Acetona-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)** 145.7, 144.3, 140.4, 136.1, 133.4, 133.1, 128.7, 104.7, 48.3.

**EM (ES<sup>+</sup>)  $m/e$  (intensidad relativa)** 161 (M<sup>+</sup>,100).

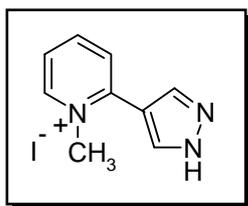
**Análisis elemental:** calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>I (288.11 g/mol)

C (37.52); H (3.85); N (14.58).

Encontrado: C (37.53); H, (3.82); N (14.59).

**Yoduro de 1-metil-2-(1*H*-pirazol-4-il)-piridinio (13b)**

A partir del compuesto **11c** (0.1 g, 0.189 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtienen 0.0489 g (90%) de **13b** como un sólido amarillo.



**Rendimiento:** 90%

**P. f.:** 163-164°C (MeOH-Éter)

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3416, 1650, 1456, 847.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 8.89 (d, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 8.47 (t, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 8.22 (d, 1H,  $J = 5.8$  Hz), 8.17 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.91 (t, 1H,  $J = 7.7$  Hz), 7.41 (t, 9H,  $J = 2.9$  Hz), 4.36 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, Acetona- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm)** 147.4, 147.2, 146.2, 133.4, 133.0, 125.4, 123.0, 105.2, 41.4.

**EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  (intensidad relativa)** 161 ( $\text{M}^+$ , 100).

**Análisis elemental:** calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{I}$  (288.11 g/mol)

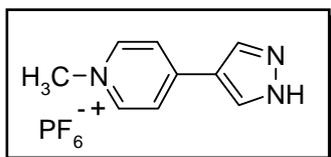
C (37.52); H (3.85); N (14.58).

Encontrado: C (35.55); H, (3.86); N (13.57).

---

**Hexafluorofosfato de 1-metil-4-(1*H*-pirazol-4-il)-piridinio (13c)**

Siguiendo el procedimiento general, a partir del compuesto **12c** (0.1 g, 0.189 mmol), se obtienen 0.0506g (93%) de **13c** como un sólido amarillo.

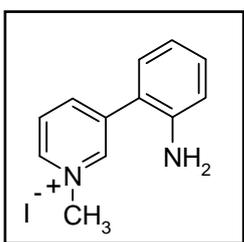
**Rendimiento:** 93%**P.f.:** 165-166 °C (MeOH-Éter)**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3416, 1657, 1458, 829. **$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 8.71 (d, 3H,  $J = 5.9$  Hz), 8.5 (s, 1H), 8.2 (d, 2H,  $J = 5.9$ Hz), 4.3 (s, 3H). **$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, Acetona- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm)** 148.2, 146.5, 133.4, 133.1, 123.1, 122.5, 104.7, 48.0.**EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  (intensidad relativa)** 161 ( $\text{M}^+$ ,100).**Análisis elemental:** calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{PF}_6$  (306.12 g/mol)

	C (35.31); H (3.62); N (13.72).
Encontrado:	C (35.35); H, (3.62); N (13.75).

---

**Yoduro de 1-metil-3-(2-aminofenil)-piridinio (13d)**

A partir del compuesto **10e** (0.1 g, 0.2427 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtienen 0.0645 g (85%) de **13d** como un sólido amarillo.



**Rendimiento:** 85%

**P.f.:** 162- 163 °C (MeOH-Éter)

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3364, 2924, 1646, 1439, 1403, 1154.

**$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 9.25 (s, 1H), 9.07 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz), 8.72 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 8.26 (t, 1H,  $J = 6.3$  Hz), 7.7-7.5 (m, 4H), 4.56 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz, Acetona- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm)** 147.3, 146.9, 146.3, 138.5, 133.2, 132.8, 131.5, 130.0, 129.3, 125.2, 116.2, 66.9.

**EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  (intensidad relativa)** 186 ( $\text{M}^+$ , 100).

**Análisis elemental:** calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{I}$  (313.13 g/mol)

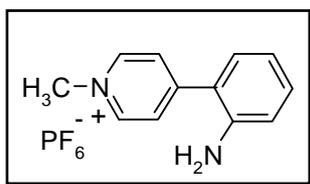
C (46.03); H (4.51); N (8.95).

Encontrado: C (46.05); H, (4.56); N (8.97).



**Yoduro de 1-metil-4-(2-aminofenil)-piridinio (13e)**

A partir del compuesto **12e** (0.1 g, 0.2427 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtienen 0.683 g (90%) de **13d** como un sólido amarillo.

**Rendimiento:** 90%**P.f.:** 160-161 °C**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):** 3399, 2793, 1648, 1416.**<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 8.9 (d, 2H,  $J = 6.8$  Hz), 8.26 (d, 2H,  $J = 6.8$  Hz), 7.45-7.4 (m, 2H), 7.23-7.03 (m, 2H), 4.44 (s, 3H).**<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)** 154.2, 150.2, 146.7, 144.5, 133.5, 131.9, 128.3, 122.8, 120.5, 67.6.**EM (ES<sup>+</sup>)  $m/e$  (intensidad relativa)** 186 (M<sup>+</sup>, 100).**Análisis elemental:** calculado para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>PF<sub>6</sub> (313.13 g/mol)

C (43.52); H (4.26); N (8.46).

Encontrado: C (43.55); H, (4.26); N (8.47).

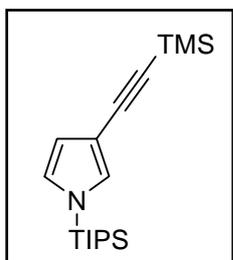
### 3.3. Síntesis de sistemas mono- y bidimensionales por acoplamiento de Sonogashira

#### 3.3.1. Obtención de etinil derivados de heterociclos: Procedimiento general

En un matraz de 25 mL, secado previamente en estufa y en atmósfera de argón se adicionan el correspondiente haluro de heterociclo (3 mmol); 10 % mol CuI (0.05 g, 0.3 mmol), 5% mol PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.1 g, 0.15 mmol), THF seco (10 mL). Posteriormente se adicionan el correspondiente silil acetileno (15 mmol), y la Et<sub>3</sub>N (2.36 mL, 17 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 4 h y la mezcla de reacción se filtra a través de celita. Posteriormente, la mezcla de reacción se trata con una disolución de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x20 mL). La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub>, se concentra y el sólido resultante, se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente Hexano/EtAcO (9.5:0.5).

#### 1-(Triisopropilsilil)-3-(trimetilsililetinil)-1H-pirrol <sup>260</sup>

Siguiendo el procedimiento general, se obtienen 0.7273 g (76%) de un aceite naranja.



**Rendimiento: 76%**

**Lit** (Rendimiento: 82%)

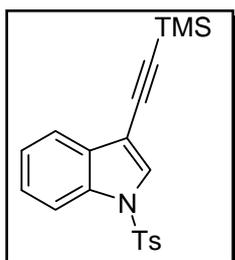
**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 7.0 (s, 1H), 6.7 (t, 1H, *J* = 2.5 Hz), 6.3 (dd, 1H, *J* = 1.4 Hz), 1.1 (d, 21H, *J* = 7.3 Hz), 0.21 (s,

9H).

<sup>260</sup> Alvarez, A.; Guzmán, A.; Ruiz, A.; Velarde, E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1653.

**1-(Toluen-4-sulfonil)-3-(trimetilsililetinil)-1H-indol** <sup>261</sup>

Siguiendo el procedimiento general, se obtienen 0.5747 g (83%) de un sólido amarillo.



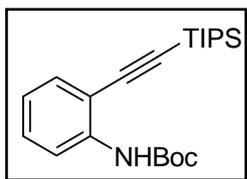
**Rendimiento:** 83%

*Lit* (Rendimiento: 86%)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8.0 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.88 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz), 7.83(s, 1H), 7.5-7.3 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 0.29 (s, 9H).

**1-(tert-Butoxicarbonil)-2-(trimetilsililetinil) anilina** <sup>262</sup>

Siguiendo el procedimiento general, se obtienen 1.2991 g (90%) de un aceite amarillo.



**Rendimiento:** 90%

*Lit* (Rendimiento: 96%)

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 8.3 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz), 7.4 (dd, 2H, *J* = 5.1 Hz), 7.0 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz), 1.54 (s, 9H), 1.21 (s, 21H).

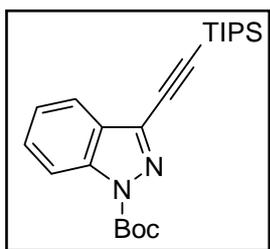
<sup>261</sup> Tanaka, K.; Kobayashi, T.; Mori, H.; Katsumura, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5906-5925.

<sup>262</sup> Costa, M.; Della Ca, N.; Gabriele, B.; Massera C.; Salerno, G.; Solian, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2469-2477.

---

**1-(*tert*-Butoxicarbonil)-3-[(triisopropilsilil)-etnil]-indazol**

Siguiendo el procedimiento general, se obtienen 1.11 g (93%) de un aceite amarillo.



**Rendimiento:** 93%

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 2062, 1740  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 8.21 (d, 1H,  $J = 8.44$  Hz), 7.79 (d, 1H,  $J = 8.07$  Hz), 7.68 (td, 1H,  $J = 1.1, 8.4$  Hz), 7.47 (t, 1H,  $J = 6.97$  Hz), 1.76 (s, 9H), 1.25 (s, 21H).

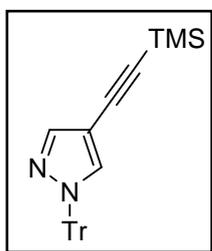
**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 139.5, 129.1, 127.2, 123.8, 120.4, 114.5, 99.1, 96.1, 94.5, 85.9, 85.1, 27.9, 18.2, 10.8.

**EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  (intensidad relativa)** 398 ( $\text{M}^+$ , 100), 299.

**Análisis elemental:** calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$  (398.54 g/mol)  
C, (69.30), H (8.62), N (7.03).  
Encontrado C, (69.32), H (8.63), N (7.06).

**4-(Trimetilsilil-etnil)-1-tritil-1H-pirazol**

Siguiendo el procedimiento general, se obtienen 1.15g (95%) de un sólido amarillo.



**Rendimiento:** 95%

**P.f.** 155-157 °C.

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 2164, 1596, 1351, 845.

---

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.73 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (t, 10H,  $J = 2.56$  Hz), 7.09 (m, 5H), 0.18 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 142.6, 142.5, 135.7, 130.0, 127.8, 127.8, 101.9, 96.5, 95.0, 0.03.

EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  (intensidad relativa) 406 ( $\text{M}^+$ , 100), 243.

**Análisis elemental:** calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{Si}$  (406.54 g/mol)

C (79.76), H (6.45), N (6.89).

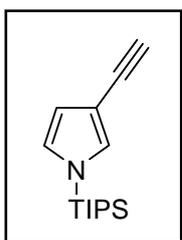
Encontrado C (79.89), H (6.46), N (6.86).

### 3.3.2 Desililación de grupos protectores: Procedimiento general

A una disolución del correspondiente etinil derivado (2.3 mmol) en THF (10mL) y MeOH (10mL), se adiciona  $\text{Bu}_4\text{NF}$  (3.5 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente la mezcla de reacción se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x20 mL), y la fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$ , se concentra a vacío y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente hexano:EtAcO (8:2).

### 1-(Triisopropilsilil)-3-etinil-1H-pirrol (18)

Siguiendo el procedimiento general, se obtienen 0.3235 g (66%) de un aceite amarillo.



**Rendimiento:** 66%

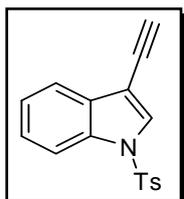
*Lit* (Rendimiento: 88%)

$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 6.93 (s, 1H), 6.68 (t, 1H,  $J = 1.8$  Hz), 6.19 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 1.12 (s, 21H)

---

**1-(Toluen-4-sulfonil)-3-etinil-1*H*-indol (22)**

Siguiendo el procedimiento general, se obtienen 0.9234 g (92%) de un aceite amarillo.



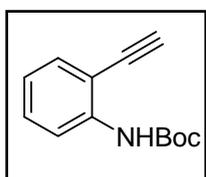
**Rendimiento:** 92%

*Lit* (Rendimiento: 96%)

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 7.69 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.3 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.2 (s, 1H), 7.1-7.0 (m, 5H), 3.2 (s, 3H), 1.75 (s, 1H).

**1-(*tert*-Butoxicarbonil)-2-etinilanilina (19)**

Siguiendo el procedimiento general, se obtienen 0.8894 g (84%) de un aceite amarillo.



**Rendimiento:** 84%

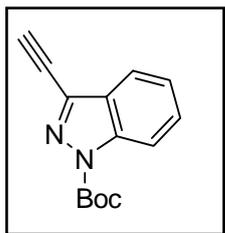
*Lit* (Rendimiento: 86%)

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 7.9 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.4-7.3 (m, 2H), 7.0 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz), 3.9 (s, 1H), 1.5 (s, 9H).

---

**1-(*tert*-Butoxicarbonil)-3-etinilindazol (20)**

Se obtienen 0.6555 g (97%) de **20** como un sólido marrón.



**Rendimiento:** 97%

**P.f.** 106-108 °C

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 3226, 2114, 1749.

**$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 8.2 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.85 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.68 (td, 1H,  $J = 1.1, 7.3$  Hz), 7.49 (t, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 4.21 (s, 1H), 1.75 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 139.7, 133.8, 129.3, 126.8, 124.1, 120.4, 114.7, 85.4, 83.4, 79.1, 28.1, 17.8.

**EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  (intensidad relativa)** 242 ( $\text{M}^+$ , 100), 219, 175.

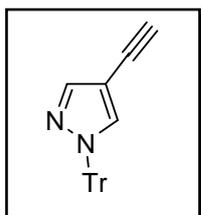
**Análisis elemental:** calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  (242.23 g/mol)

	C (69.41), H (5.82), N (11.56).
Encontrado	C (69.41), H (5.86), N (11.82).

---

**4-Etínil-1-trítíl-1H-pirazol (21)**

Se obtienen 0.946 g (98%) de un sólido amarillo.



**Rendimiento:** 98%

**P.f.** 194-196 °C.

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 2957, 2165, 1444, 862  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 7.74 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.3 (t, 10H,  $J = 3.3$  Hz), 7.1 (m, 5H), 2.97 (s, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 142.6, 142.5, 135.9, 130.1, 127.9, 127.8, 79.1, 78.2, 75.4, 29.7.

**EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  (intensidad relativa)** 334 ( $\text{M}^+$ , 100), 245

**Análisis elemental:** calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2$  (334.37 g/mol)

	C (86.20), H (5.43), N (8.38).
Encontrado	C (86.43), H (5.38), N (8.20).

---

### 3.3.3. Síntesis de sistemas monodimensionales ( $D-\pi-A^+$ ) tipo 1D

#### Método A

En un matraz de 10 mL previamente secado en estufa, en atmósfera de argón, se adiciona 1 equiv. del correspondiente bromo derivado de piridinio (0.2 g, 0.6292 mmol), 10 % mol CuI (0.0127 g, 0.0667 mmol), 5 % mol  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (0.0234 g, 0.0333 mmol), en DMF seca (10 mL). Posteriormente se adicionan 1.2 equiv. del correspondiente acetileno (0.7551 mmol), 1.5 equiv. de  $Et_3N$  (0.9438 mmol, 0.1315 mL) y la mezcla de reacción se agita a 65 °C durante 4 h. Posteriormente la mezcla de reacción se filtra a través de celita y se añade una disolución de  $NaHCO_3$  y se extrae con  $CH_2Cl_2$  (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca con  $MgSO_4$  anhidro, se concentra a presión reducida y el sólido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente  $CH_2Cl_2/MeOH$  (9.5:0.5).

#### Método B

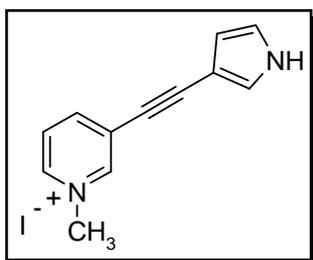
En un matraz de 10 mL previamente secado en estufa, en atmósfera de argón, se adiciona 1 equiv. del correspondiente bromo derivado de piridinio (0.2 g, 0.6292 mmol), 10 % mol CuI (0.0127 g, 0.0667 mmol), 5 % mol  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (0.0234 g, 0.0333 mmol), 10 mol% LiCl (0.0026 g, 0.0667 mmol), en DMF seca (10 mL). Posteriormente se adicionan 1.2 equiv. del correspondiente acetileno (0.7551 mmol), 1.5 equiv. de  $Et_3N$  (0.1315 mL, 0.9438 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h. Posteriormente la mezcla de reacción se filtra a través de celita y se añade una disolución de  $NaHCO_3$  y se extrae con  $CH_2Cl_2$  (3x20 mL). La fase orgánica se seca con  $MgSO_4$  anhidro, se concentra a presión reducida y el sólido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente  $CH_2Cl_2/MeOH$  (9.5:0.5).

---

---

**Yoduro de 1-metil-3-(1*H*-pirrolil-3-etinil)-piridinio (28a)**

Siguiendo el método **B**, a partir de **1a** y 3-etinil-1-triisopropilsilil-1*H*-pirrol (0.1875 g, 0.7551 mmol), se obtienen 0.1351 g (63 %) de **28a** como un sólido marrón.



**Rendimiento:** 63%

**P.f.** 133 °C.

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3418, 2215, 1633, 1161.

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 8.66 (d, 2H,  $J = 6.7$  Hz), 7.9 (d, 2H,  $J = 6.7$  Hz), 7.36 (t, 1H,  $J = 1.4$  Hz), 6.85 (dd, 1H,  $J = 0.7, 2.0$  Hz), 6.44 (dd, 1H,  $J = 1.2, 1.4$  Hz), 4.89 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 145.7, 144.6, 132.9, 129.7, 127.5, 124.6, 120.5, 118.3, 112.9, 106.8, 47.8.

**EM (ES<sup>+</sup>)  $m/e$  (intensidad relativa)** 184 (M<sup>+</sup>, 100), 169, 146.

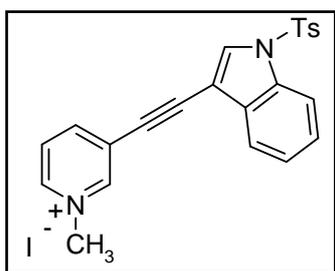
**Análisis elemental:** calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>I (310.1 g/mol)

	C (46.32), H (3.89), N (9.00).
Encontrado	C (46.29), H (3.87), N (9.03).

---

**Yoduro de 1-metil-3-[1-(toluen-4-sulfonil)-1*H*-indolil-3-etinil]-piridinio (28b)**

A partir de **1a** con 3-etinil-1-(toluen-4-sulfonil)-*1H*-indol (0.2231 g, 0.7551 mmol.), siguiendo el método **B**, se obtienen 0.1489 g (61%) of **28b** como un sólido marrón.

**Rendimiento:** 61%**P.f.** 208 °C.**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3405, 3022, 2214, 1374.

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 8.84 (d, 2H,  $J = 6.7$  Hz), 8.34 (s, 1H), 8.14 (d, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 8.03 (t, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 7.94 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.8 (d, 1H,  $J = 0.9$  Hz), 7.7-7.58 (m, 4H), 4.4 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 147.3, 146.3, 134.8, 133.7, 133.0, 132.6, 132.5, 131.2, 129.7, 129.6, 129.5, 128.1, 127.0, 126.6, 125.4, 121.2, 114.6, 90.57, 48.8, 47.6, 21.4.

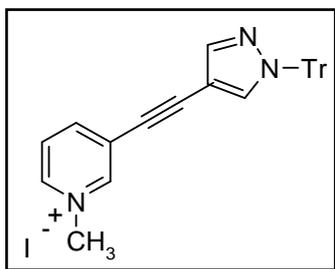
**EM (ES<sup>+</sup>)  $m/e$  (intensidad relativa)** 404 (M<sup>+</sup>, 100).

**Análisis elemental:** calculado para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SI (532.05 g/mol)  
C (51.99), H (3.79), N (5.27).  
Encontrado C (51.97), H (3.83), N (5.25).

---

**Yoduro de 1-metil-3-(1-tritil-1H-pirazolil-4-etinil)-piridinio (28c)**

Siguiendo el método A, a partir de **1a** y 4-etinil-1-tritil-1H-pirazol (0.2626 g, 0.7551 mmol), se obtienen 0.1812 g (48 %) de **28c** como un sólido amarillo.



**Rendimiento:** 48%

**P.f.** 246-247 °C.

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 3090, 2231, 1443, 842.

**$^1\text{H}$  NMR (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)** 9.23 (s, 1H), 8.9 (d, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 8.59 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 8.11 (t, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 8.01 (m, 9H), 7.38 (m, 6H), 7.38 (m, 9H,  $J = 2.5$  Hz), 7.06 (m, 6H,  $J = 3.6$  Hz), 4.28 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)** 148.2, 147.1, 143.5, 142.8, 137.3, 130.9, 129.0, 128.8, 125.7, 100.9, 84.1, 80.4, 73.4, 61.9, 45.3, 41.0.

**EM (APCI)  $m/e$  (intensidad relativa)** 426 ( $\text{M}^+$ , 100), 341, 243, 170.

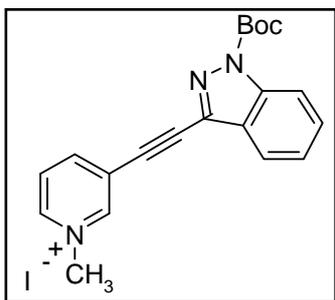
**Análisis elemental:** calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{I}$  (553.38 g/mol)

	C (65.11), H (4.37), N (7.59).
Encontrado	C (65.13), H (5439), N (7.57).

---

**Yoduro de 1-metil-3-[1-(*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-indazolil-3-etinil]-piridinio (28d)**

A partir de **1a** y 1-*tert*-butoxicarbonil-3-etinil indazol (0.1736 g, 0.7551 mmol), siguiendo el método **A**, se obtienen 0.1705 g (57%) de **28d** como un sólido marrón.



**Rendimiento:** 57%

**P.f.** 134 °C.

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 3419, 2230, 1742, 1087, 761.

**$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 9.45 (s, 1H), 9.01 (d, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 8.88 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 8.25 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 8.19 (dd, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 8.03 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz), 7.74 (t, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 7.55 (t, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 4.51 (s, 3H), 1.78 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 209.1, 149.6, 148.4, 146.6, 141.1, 133.7, 131.3, 129.2, 127.7, 126.2, 124.5, 121.4, 115.9, 88.1, 87.7, 87.5, 48.4, 28.2.

**EM (APCI)  $m/e$  (intensidad relativa)** 334 ( $\text{M}^+$ , 100), 252, 220.

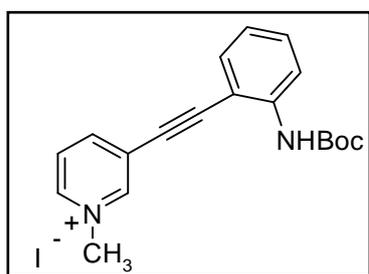
**Análisis elemental:** calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{I}$  (461.23 g/mol)

C (52.07), H (4.37), N (9.11).

Encontrado C (51.06), H (4.37), N (9.12).

**Yoduro de 1-metil-3-[2-(*tert*-butoxicarbonil)anilil-etinil]-piridinio (28e)**

Siguiendo el método A, a partir de **1a** y 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-etinil anilina (0.1639 g, 0.7551 mmol), se obtienen 0.1639 g (57%) de **28e** como un sólido amarillo.

**Rendimiento:** 57%**P.f.** 138 °C.**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 3357, 2217, 1736, 1450.

**$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 9.24 (s, 1H), 8.92 (d, 1H,  $J = 5.87$  Hz), 8.72 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 8.15 (t, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.87 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.62 (dd, 1H,  $J = 1.4, 6.2$  Hz), 7.49 (td, 1H,  $J = 1.4, 6.24$  Hz), 7.19 (td, 1H,  $J = 1.1, 6.6$  Hz), 4.47 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 155.9, 149.7, 148.8, 146.6, 142.4, 135.0, 133.09; 129.9, 126.7, 125.8, 123.9, 114.6, 95.6, 89.0, 82.9, 48.9, 29.6.

**EM (APCI)  $m/e$  (intensidad relativa)** 310 ( $\text{M}^+$ , 100) 253, 195.

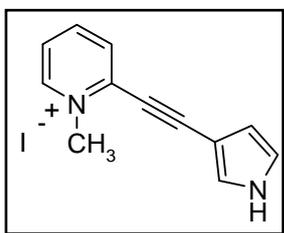
**Análisis elemental:** calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{I}$  (436.22 g/mol)

C (52.31), H (4.85), N (6.42).

Encontrado C (52.34), H (4.82), N (6.42).

**Yoduro de 1-metil-2-(1*H*-pirrolil-3-etinil)-piridinio (29a)**

Siguiendo el método **B**, a partir de **1b** y 3-etinil-1-triisopropilsilil-1*H*-pirrol (0.1875 g, 0.7551 mmol), se obtienen 0.0381 g (26 %), de **29a** como un aceite naranja oscuro.



**Rendimiento:** 26%

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 3434, 2206, 1619, 1152.

**$^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 8.88 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 8.45 (t, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 8.13 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.87 (t, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 7.5 (t, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 6.89 (dd, 1H,  $J = 0.9, 2.0$  Hz), 6.53 (dd, 1H,  $J = 1.4, 2.9$  Hz), 4.46 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 147.1, 145.2, 141.1, 131.5, 128.2, 125.7, 120.9, 113.0, 109.5, 101.3, 81.6, 47.86.

**EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  (intensidad relativa)** 184 ( $\text{M}^+$ , 100), 169, 146.

**Análisis elemental:** calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{I}$  (310.1 g/mol)

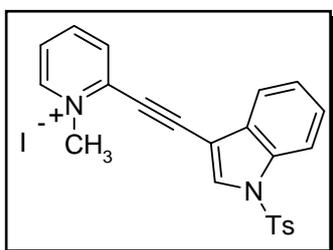
C (46.32), H (3.89), N (9.00).

Encontrado C (46.33), H (3.85), N (9.02).

---

**Yoduro de 1-metil-2-[1-(toluen-4-sulfonil)-1*H*-indolil-3-etinil]-piridinio (29b)**

A partir de **1b** y 3-etinil-1-(toluen-4-sulfonil)-1*H*-indol (0.2231 g, 0.7551 mmol), siguiendo el procedimiento general **B**, se obtienen 0.2387 g (70%), de **29b** como un sólido amarillo.

**Rendimiento:** 70%**P.f.** 192 °C.**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3503, 2220, 1378.

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 9.02 (d, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 8.58 (t, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 8.5 (s, 1H), 8.37 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz), 8.09 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 8.03 (t, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 7.97 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.83 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.44 (t, 3H,  $J = 8.4$  Hz), 4.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 148.0, 147.9, 145.9, 135.6, 135.5, 135.1, 132.7, 131.4, 130.8, 128.4, 127.4, 125.8, 121.3, 115.0, 102.3, 101.1, 85.2, 48.1, 47.9, 21.5.

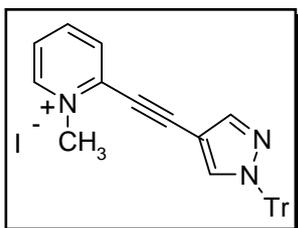
**EM (ES<sup>+</sup>)  $m/e$  (intensidad relativa)** 404 (M<sup>+</sup>, 100).

**Análisis elemental:** calculado para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SI (532.05 g/mol)

	C (51.99), H (3.79), N (5.27).
Encontrado	C (51.97), H (3.83), N (5.25).

**Yoduro de 1-metil-2-[(1-tritil-1H-pirazolil)-4-etinil]-piridinio (29c)**

Siguiendo el método A, a partir de **1b** y 4-etinil-1-tritil-1H-pirazol (0.2626 g, 0.7551 mmol), se obtienen 0.08g (45%), de **29c** como un sólido marrón.

**Rendimiento:** 45%**P.f.** 233 °C.**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3103, 2215, 1615, 1443.

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 8.93 (d, 1H,  $J = 5.8$  Hz), 8.51 (t, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 8.21 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 8.08 (s, 2H), 7.96 (t, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 7.41 (t, 9H,  $J = 3.6$  Hz), 7.18 (m, 6H), 4.45 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 146.3, 144.0, 142.4, 141.4, 137.4, 137.0, 130.2, 129.1, 127.6, 125.5, 116.5, 98.8, 98.4, 81.8, 78.7, 46.6.

**EM (APCI)  $m/e$  (intensidad relativa)** 426 (M<sup>+</sup>, 100), 341, 243, 170.

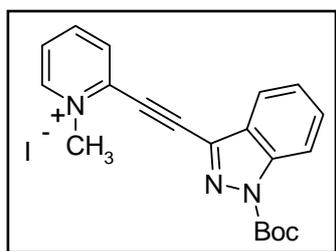
**Análisis elemental:** calculado para C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>I (553.38 g/mol)

	C (65.11), H (4.37), N (7.59).
Encontrado	C (65.14), H (4.34), N (7.63).

---

**Yoduro de 1-metil-2-[1-(*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-indazolil-3-etinil]-piridinio (29d)**

Siguiendo el método A, a partir de **1b** y 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-etinil indazol (0.1736 g, 0.7551 mmol), se obtienen 0.1705 g (53%), de **29d** como un sólido naranja.



**Rendimiento:** 53%

**P.f.** 185 °C.

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3418, 2350, 1628, 1076, 783.

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 9.18 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz), 8.79 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz), 8.38 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 8.19 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.94 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.73 (td, 2H, *J* = 1.1, 7.3 Hz), 7.6 (td, 1H, *J* = 1.8, 4.4 Hz), 4.44 (s, 3H), 1.25 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 209.0, 148.3, 148.3, 146.5, 141.1, 136.0, 130.3, 126.9, 126.7, 125.5, 125.1, 120.8, 111.4, 100.2, 95.6, 46.8, 17.8, 11.2.

**EM (APCI) *m/e* (intensidad relativa)** 334 (M<sup>+</sup>, 100), 252, 220.

**Análisis elemental:** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>I (461.23 g/mol)

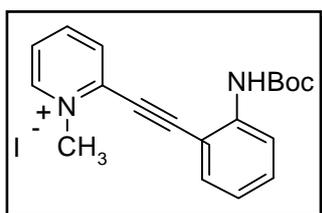
C (52.07), H (4.37), N (9.11).

Encontrado C (51.09), H (4.36), N (9.14).

---

**Yoduro de 1-metil-2-[2-(*tert*-butoxicarbonil)anilil-etinil]-piridinio (29e)**

A partir de **1b** y 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-etinil anilina (0.1639 g, 0.7551 mmol), siguiendo el método **A**, se obtienen 0.1014 g (52%) de **29e**, como un sólido rojo.

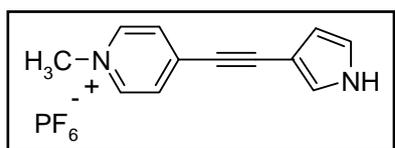
**Rendimiento:** 52%**P.f.** 184-186 °C.**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3420, 2220, 2190; 1738, 1455.**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 9.03 (d, 1H, *J* = 5.8 Hz), 8.59 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz), 8.34 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 8.05 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz), 7.8 (t, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.61 (t, 1H, *J* = 5.8 Hz), 7.28 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 4.59 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)** 155.0, 148.1, 145.9, 142.4, 139.7, 134.5, 133.7, 132.7, 127.6, 125.5, 124.3, 113.4, 105.1, 85.7, 82.0, 55.7, 28.6.**EM (APCI) *m/e* (intensidad relativa)** 310 (M<sup>+</sup>, 100), 253, 195.**Análisis elemental:** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>I (436.22 g/mol)

	C (52.31), H (4.85), N (6.42).
Encontrado	C (52.32), H (4.84), N (6.44).

---

**Hexafluorofosfato de 1-metil-4-(1*H*-pirrolil-3-etinil)-piridinio (30a)**

Siguiendo el método **B**, a partir de **1c** y 3-etinil-1-triisopropilsilil-1*H*-pirrol (0.1875 g, 0.7551 mmol), se obtienen 0.0379 g (32%) de **30a**, como un sólido marrón.

**Rendimiento:** 32%**P.f.** 133 °C.**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3444, 3131, 2208, 1637.**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 8.66 (d, 2H,  $J = 6.7$  Hz), 7.9 (d, 2H,  $J = 6.7$  Hz), 7.36 (t, 1H,  $J = 1.4$  Hz), 6.85 (dd, 1H,  $J = 0.7, 2.0$  Hz), 6.44 (dd, 1H,  $J = 1.3, 1.4$  Hz), 4.89 (s, 3H).**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 145.7, 144.6, 132.9, 129.7, 127.5, 124.6, 120.5, 118.3, 112.9, 106.8, 47.8.**EM (APCI)  $m/e$  (intensidad relativa)** 184 ( $M^+$ , 100), 169, 146.**Análisis elemental:** calculado para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>PF<sub>6</sub> (328.12 g/mol)

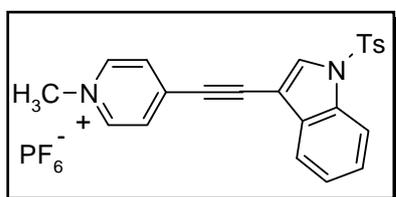
C (43.92), H (3.38), N (8.54).

Encontrado C (43.97), H (3.34), N (8.55).

---

**Hexafluorofosfato de 1-metil-4-[1-(toluen-4-sulfonil)-1H-indolil-3-etinil]-piridinio (30b)**

A partir de **1c** y 3-etinil-1-(toluen-4-sulfonil)-1H-indol (0.2231 g, 0.7551 mmol), siguiendo el método **B**, se obtienen 0.1692 g (50%) de **30b** como un sólido marrón.

**Rendimiento: 50%****P.f. 208 °C.****IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3564, 2238, 1384.**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 8.84 (d, 2H,  $J = 6.7$  Hz), 8.34 (s, 1H), 8.14 (d, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 8.03 (t, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 7.94 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.8 (d, 1H,  $J = 0.9$  Hz), 7.7-7.58 (m, 4H), 4.4 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 147.3, 146.3, 134.8, 133.7, 133.0, 132.6, 132.5, 131.2, 129.7, 129.6, 129.5, 128.1, 127.0, 126.6, 125.4, 121.2, 114.6, 90.5, 48.8, 47.6, 21.4.**EM (ES<sup>+</sup>)  $m/e$  (intensidad relativa)** 403 (M<sup>+</sup>, 100).**Análisis elemental:** calculado para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.PF<sub>6</sub> (405.15 g/mol)

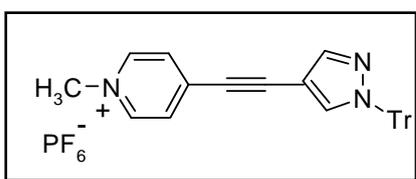
C (50.37), H (3.49), N (5.11).

Encontrado C (50.42), H (3.51), N (5.07).

---

**Hexafluorofosfato de 1-metil-4-(1-tritil-1H-pirazolil-4-etinil)-piridinio (30c)**

Siguiendo el método A, a partir de **1c** y 4-etinil-1-tritil-1H-pirazol (0.2626 g, 0.7551 mmol), se obtienen 0.2485 g (77%) de **30c** como un sólido naranja.

**Rendimiento:** 77%**P.f.** 249-251 °C.**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 2215, 1637, 1447.**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)** 8.89 (d, 2H,  $J = 6.7$  Hz), 8.09 (d, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 7.93 (s, 1H), 7.39 (m, 10H), 7.06 (m, 6H), 4.25 (s, 3H).**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)** 146.2, 143.3, 141.2, 138.3, 130.8, 129.3, 128.9, 128.7, 100.7, 97.8, 80.0, 73.3, 48.7.**EM (APCI)  $m/e$  (intensidad relativa)** 426 ( $M^+$ , 100), 341, 243, 170.**Análisis elemental:** calculado para C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>PF<sub>6</sub> (571.39 g/mol)

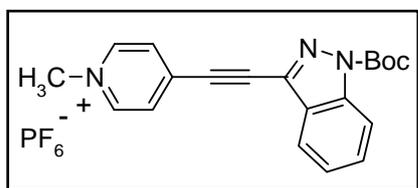
C (63.05), H (4.23), N (7.35).

Encontrado C (63.07), H (4.27), N (7.33).

---

**Hexafluorofosfato de 1-metil-4-[(1-*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-indazolil-3-etinil] piridinio (30d)**

A partir de **1c** y 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-etinil indazol (0.1736 g, 0.7551 mmol), siguiendo el método **A**, se obtienen 0.2066 g (69%), de **30d** como un sólido negro.

**Rendimiento:** 69%**P.f.** 144 °C.**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3418, 2207, 1636.**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 9.02 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz), 8.37 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 8.28 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.06 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 7.75 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.57 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 4.47 (s, 3H), 1.78 (s, 9H).**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 209.1, 145.5, 143.0, 140.6, 139.8, 129.0, 127.6, 125.1, 122.9, 119.6, 117.1, 110.9, 95.5, 88.7, 69.4, 47.0, 29.9.**EM (APCI) *m/e* (intensidad relativa)** 334 (M<sup>+</sup>, 100), 252, 220.**Análisis elemental:** calculado para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>PF<sub>6</sub> (480.25 g/mol)

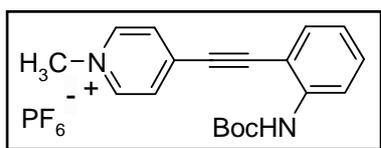
C (49.90), H (4.61), N (8.73).

Encontrado C (49.95), H (4.57), N (8.76).

---

**Hexafluorofosfato de 1-metil-4-[2-(*tert*-butoxicarbonil)anilil-etinil]-piridinio (30e)**

Siguiendo el método A, a partir de **1c** y 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-etinil anilina (0.1639 g, 0.7551 mmol), se obtienen 0.1847 g (52%), de **30e** como un sólido amarillo.

**Rendimiento:** 52%**P.f.** 118-120 °C.**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3408, 2218, 2187, 1705, 1448.**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 8.91 (d, 2H,  $J = 6.6$  Hz), 8.17 (d, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 7.85 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 7.67 (dd, 1H,  $J = 1.4, 6.2$  Hz), 7.54 (td, 1H,  $J = 1.4, 5.8$  Hz), 7.22 (td, 1H,  $J = 1.1, 6.6$  Hz), 4.41 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 155.0, 146.5, 142.2, 141.5, 134.6, 133.1, 130.3, 126.3, 125.1, 123.4, 113.7, 108.7, 101.4, 91.2, 81.9, 47.9, 28.6.**EM (ES<sup>+</sup>)  $m/e$  (intensidad relativa)** 310 (M<sup>+</sup>, 100), 253, 195.**Análisis elemental:** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>PF<sub>6</sub> (455.24 g/mol)

	C (50.23), H (4.66), N (6.17).
Encontrado	C (50.26), H (4.67), N (6.23).

---

### 3.3.4. Síntesis de sistemas bidimensionales 2D (D- $\pi$ -A<sup>+</sup>- $\pi$ -D)

#### Método C

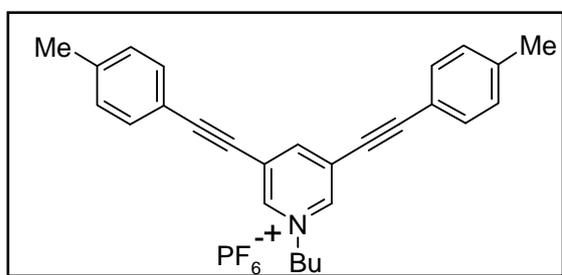
En un matraz de 10 mL previamente secado en estufa, en atmósfera de argón, se adiciona 1 equiv. del correspondiente hexafluorofosfato de 3,5-dibromo-1-butilpiridinio **1e** (0.3 g, 0.6834 mmol), 10 % mol CuI (0.013 g, 0.0683 mmol), 5 % mol PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.0239 g, 0.0341 mmol), en THF seco (10 mL). Posteriormente se adicionan 2.1 equiv. del correspondiente acetileno (1.4351 mmol.), 3 equiv. de Et<sub>3</sub>N (0.2815 mL, 2.0502 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 65 °C durante 1 h. A continuación la mezcla de reacción se filtra a través de celita y se trata con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se concentra a presión reducida y el sólido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9.5:0.5).

---

*a) Síntesis de aril derivados de piridinio*

**Hexafluorofosfato de 1-butil-3,5-bis-(4-etiniltolueno)-piridinio (31a)**

Siguiendo el método C, a partir de **1d** y 1-etinil-4-metilbenceno (0.1902 g, 1.4351 mmol), se obtienen 0.2956 g (85%) de **31a** como un sólido gris.



**Rendimiento:** 85%

**P.f.** 257 °C.

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 3444, 2218; 1588, 832.

**$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 9.21 (d, 2H,  $J = 1.4$  Hz), 8.7 (s, 1H), 7.56 (d, 4H,  $J = 8.2$  Hz), 7.32 (d, 4H,  $J = 8.0$  Hz), 4.64 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 2.43 (s, 6H), 2.22 (m, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 1.53 (m, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 1.07 (t, 3H,  $J = 7.6$  Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, Acetona- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm)** 148.2, 145.6, 141.7, 132.6, 130.2, 125.7, 118.3, 98.7, 81.9, 63.3, 33.5, 21.3, 19.78, 13.4.

**EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  (intensidad relativa)** 366 (M+2), 365 (M+1), 364 ( $\text{M}^+$ , 100).

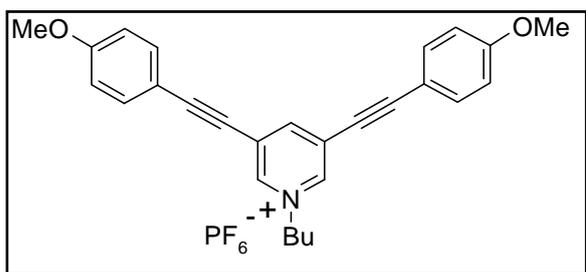
**Análisis elemental:** calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{NPF}_6$  (509.17 g/mol)

C (63.65), H (5.14), N (2.75).

Encontrado C (63.67), H (5.17), N (2.76).

**Hexafluorofosfato de 1-butil-3,5-bis-(4-metoxi etinil benceno)-piridinio (31b)**

A partir de **1d** y 1-etinil-4-metoxibenceno (0.2164 g, 1.4351 mmol), siguiendo el método **C**, se obtienen 0.3086 g (83 %), de **31b** como un sólido grisáceo.

**Rendimiento:** 83%**P.f.** 249 °C.**IR (KBr)**  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3444, 2212; 1585, 832.

**$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 9.16 (d, 2H,  $J = 1.3$  Hz), 8.73 (s, 1H), 7.62 (d, 4H,  $J = 8.8$  Hz), 7.04 (d, 4H,  $J = 8.8$  Hz), 4.63 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 3.89 (s, 6H), 2.08 (m, 2H,  $J = 6.0$  Hz), 1.5 (m, 2H,  $J = 7.6$  Hz); 1.07 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)** 161.5, 147.1, 144.5, 133.8, 125.3, 114.6, 112.4, 98.4, 80.8, 62.6, 55.0, 32.9, 19.2, 12.8.

**EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  (intensidad relativa)** 398 ( $\text{M}+2$ ), 397 ( $\text{M}+1$ ), 396 ( $\text{M}^+$ , 100).

**Análisis elemental:** calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{NO}_2 \cdot \text{F}_6\text{P}$  (541.16 g/mol)

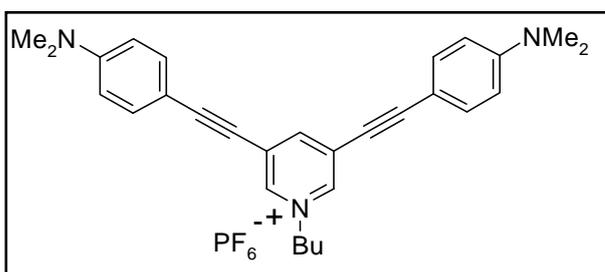
C (59.89), H (4.84), N (2.59).

Encontrado C (59.87), H (4.86), N (2.58).

---

**Hexafluorofosfato de 1-butil-3,5-bis-(4-etinil dimetilaminobenceno)-piridinio (31c)**

Seguendo el método C, a partir de **1d** y 4-etinil-4-dimetilaminobenceno (0.2378 g, 1.4351 mmol), se obtienen 0.3719 g (96 %), de **31c** como un sólido negro.



**Rendimiento:** 96%

**P.f.** 284 °C.

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 3444, 2203, 1580, 837.

**$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 9.01 (d, 2H,  $J = 1.3$  Hz), 8.56 (s, 1H), 7.48 (d, 4H,  $J = 8.8$  Hz), 6.78 (d, 4H,  $J = 9.2$  Hz), 4.59 (t, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 3.06 (s, 12H), 2.1 (m, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 1.52 (m, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 1.08 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm)** 151.9, 146.1, 143.5, 133.7, 126.1, 112.0, 106.6, 100.9, 81.0, 62.7, 39.4, 33.2, 19.5, 13.1.

**EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  (intensidad relativa)** 424 ( $\text{M}+1$ ), 423 ( $\text{M}^+$ , 100), 422 ( $\text{M}-1$ )

**Análisis elemental:** calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\cdot\text{F}_6\text{P}$  (567.22 g/mol)

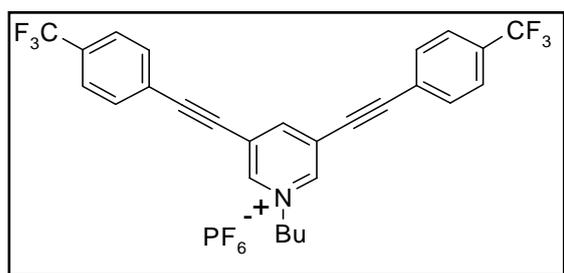
C (61.37), H (5.68), N (7.40).

Encontrado C (61.39), H (5.66), N (7.42).

---

**Hexafluorofosfato de 1-butil-3,5-bis-(*p*-trifluorometilfeniletinil)-piridinio (31d)**

A partir de **1d** y 1-etinil-4-trifluorometil benceno (0.2788 g, 1.4351 mmol), siguiendo el método **C**, se obtienen 0.3645 g (86 %), de **31d** como un sólido marrón.

**Rendimiento:** 86%**P.f.** 246 °C.**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3444, 2225; 1580, 874.

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 9.36 (d, 2H,  $J = 1.3$  Hz), 8.95 (t, 1H,  $J = 1.3$  Hz), 7.86 (m, 8H,  $J = 5.4$  Hz), 4.68 (t, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 2.1 (m, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 1.52 (m, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 1.08 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)** 148.7, 146.2, 133.5, 132.1 (q,  $J = 33.3$  Hz), 125.8, 124.7 (q,  $J = 270.9$  Hz), 95.6, 83.6, 62.9, 32.9, 19.2, 12.8.

**EM (ES<sup>+</sup>)  $m/e$  (intensidad relativa)** 474 (M+1), 473 (M<sup>+</sup>, 100), 472 (M-1)

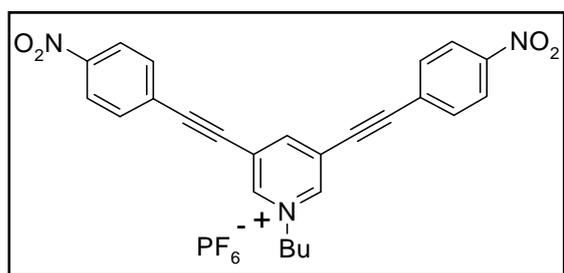
**Análisis elemental:** calculado para C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>F<sub>6</sub>N.F<sub>6</sub>P (617.11 g/mol)

C (52.53), H (3.27), N (2.27).

Encontrado C (52.55), H (3.29), N (2.28).

**Hexafluorofosfato de 1-butil-3,5-bis-(4-etinilnitrobencono)-piridinio (31e)**

Siguiendo el método C, a partir de **1d** y 1-etinil-4-nitrobencono (0.2410 g, 1.4351 mmol), se obtienen 0.1599 g (41%), de **31e** como un sólido marrón.

**Rendimiento:** 41%**P.f.** 252 °C.**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3444, 2224; 1519, 873.

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 9.5 (d, 2H,  $J = 1.3$  Hz), 9.1 (t, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 8.37 (dd, 4H,  $J = 2.2, 4.8$  Hz), 7.94 (dd, 4H,  $J = 2.2, 4.8$  Hz), 4.95 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 2.23 (m, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 1.53 (m, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 1.0 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)** 149.8, 149.3, 147.4, 134.1, 128.0, 125.0, 124.8, 96.0, 86.2, 63.8, 33.7, 20.0, 13.7.

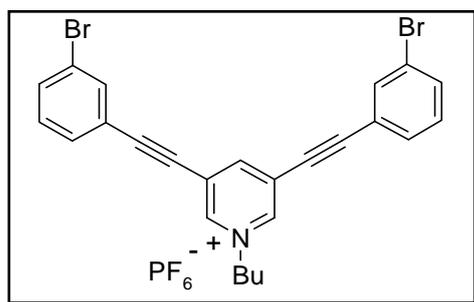
**MS (ES<sup>+</sup>)  $m/e$  (intensidad relativa)** 428 (M+2), 427 (M+1), 426 (M<sup>+</sup>, 100).

**Análisis elemental:** calculado para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>6</sub>P (571.11 g/mol)

	C (52.55), H (3.53), N (7.35).
Encontrado	C (52.57), H (3.52), N (7.37).

**Hexafluorofosfato de 1-butil-3,5-bis-(3-bromo-feniletinil)-piridinio (31e)**

A partir de **1d** y 1-etinil-3-bromobenceno (0.2968 g, 1.4351 mmol), siguiendo el procedimiento general **C**, se obtienen 0.3267 g (75%) de **31e**, como un sólido amarillo.



**Rendimiento:** 75%

**P.f.** 220-221 °C.

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 3444, 2998, 2915, 2218, 881.

**$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 9.31 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.80 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.74 (d, 2H,  $J = 7.7$  Hz), 7.52 (t, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 4.95 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 2.23 (m, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 1.53 (m, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 1.0 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm)** 146.9, 146.3, 133.3, 132.6, 130.4, 129.9, 121.6, 121.5, 121.1, 94.1, 82.7, 63.8, 33.7, 20.0, 13.7.

**MS ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  (intensidad relativa)** 496 ( $\text{M}^+ + 2$ ), 494 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{NPF}_6$  (636.96 g/mol)

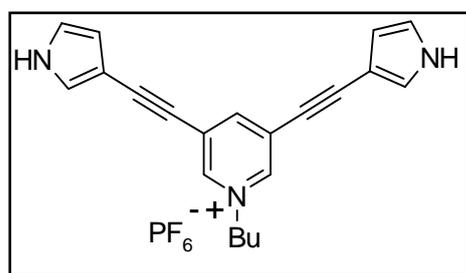
C (46.98), H (3.15), N (2.19).

Encontrado C (46.97), H (2.96), N (2.15).

---

**b) síntesis de heteroaril derivados de piridinio****Hexafluorofosfato de 1-butil-3,5-bis-(1*H*-pirrolil-3-etinil)-piridinio (32a)**

Siguiendo el método C, a partir de **1d** y 3-etinil-1-triisopropilsilil-1*H*-pirrol (0.4074 g, 1.6401mmol), se obtienen 0.1714 g (55 %) de **32a** como un sólido marrón.

**Rendimiento: 55%****P.f.** descompone a 210 °C.**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3444, 2965, 2215, 843.

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 9.15 (d, 2H,  $J = 1.4$  Hz), 8.54 (s, 1H), 7.32 (dd, 2H,  $J = 1.2, 1.4$  Hz), 6.91 (dd, 2H,  $J = 2.0, 2.5$  Hz), 6.35 (t, 2H,  $J = 2.5$  Hz), 4.84 (t, 2H;  $J = 7.5$  Hz), 2.22-2.20 (m, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 1.53-1.5 (m, 2H), 0.99 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 145.7, 143.1, 126.1, 124.8, 119.4, 111.3, 101.5, 96.2, 80.8, 62.4, 32.9, 19.1, 12.8.

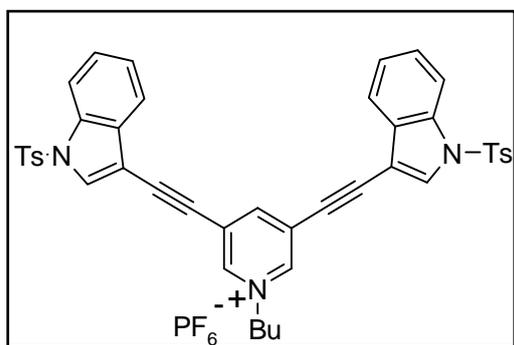
**EM (ES<sup>+</sup>)  $m/e$  (intensidad relativa)** 315 (M+1), 314 (M<sup>+</sup>, 100).

**Análisis elemental:** calculado para C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>PF<sub>6</sub> (459.12 g/mol)

	C (54.91), H (4.39), N (9.15).
Encontrado	C (54.92), H (4.36), N (9.14).

**Hexafluorofosfato de 1-butil-3,5-bis-[1-(toluen-4-sulfonil)-1*H*-indolil-3-etinil] piridinio (32b)**

A partir de **1d** y 3-etinil-1-(toluen-4-sulfonil)-1*H*-indol (0.4846 g, 1.6401 mmol), siguiendo el método **C**, se obtienen 0.4778 g, (83 %) de **32b** como un sólido marrón.



**Rendimiento:** 83%

**P.f.** 177 °C.

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3444, 2220, 1373, 843.

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 9.45 (d, 2H,  $J = 1.5$  Hz), 9.02 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.09 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 7.99 (d, 4H,  $J = 8.5$  Hz), 7.79 (d, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 7.54-7.37 (m, 9H), 4.92 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 2.37 (s, 6H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.0 (t, 3H,  $J = 7.6$  Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm)** 148.4, 147.3, 146.0, 135.2, 134.9, 132.4, 131.3, 130.8, 128.1, 127.1, 125.7, 125.3, 121.3, 114.7, 103.5, 90.6, 86.9, 63.7, 33.8, 21.5, 20.0, 13.7.

**EM (ES<sup>+</sup>)  $m/e$  (intensidad relativa)** 724 (M+2), 723 (M+1), 722 (M<sup>+</sup>, 100).

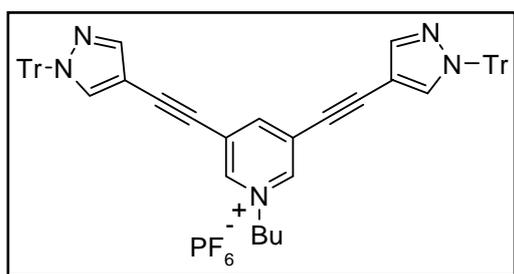
**Análisis elemental:** calculado para C<sub>43</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>PF<sub>6</sub> (900.17 g/mol)

C (57.39), H (4.03), N (4.67).

Encontrado C (57.37), H (4.04), N (4.68).

### Hexafluorofosfato de 1-butil-3,5-bis-(1-tritil-1*H*-pirazolil-4-etinil)-piridinio (32c)

Siguiendo el método C, a partir de **1d** y 4-etinil-1-tritil-1*H*-pirazol (0.5711 g, 1.6401mmol), se obtienen 0.5317 g (80 %) de **32c** como un sólido marrón.



**Rendimiento:** 80%

**P.f.** descompone a 230°C.

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>)** 3418, 2229, 1744, 1382, 842.

**<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)** 9.2 (s, 2H), 8.6 (s, 1H), 7.8 (s, 2H), 7.7 (s, 2H), 7.41-7.38 (m, 15H), 7.17- 7.14 (m, 10H), 7.3-7.28 (m, 5H), 4.8 (t, 2H, *J* = 3.6 Hz), 4.28 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, acetone-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm)** 147.9, 146.8, 144.4, 142.6, 141.9, 136.5, 131.8, 130.0, 128.1, 127.9, 127.8, 127.5, 126.7, 125.1, 99.9, 90.4, 83.1, 79.5, 62.6, 19.1, 12.7.

**EM (ES<sup>+</sup>) *m/e* (intensidad relativa)** 803 (M+2), 802 (M+1), 801 (M<sup>+</sup>, 100).

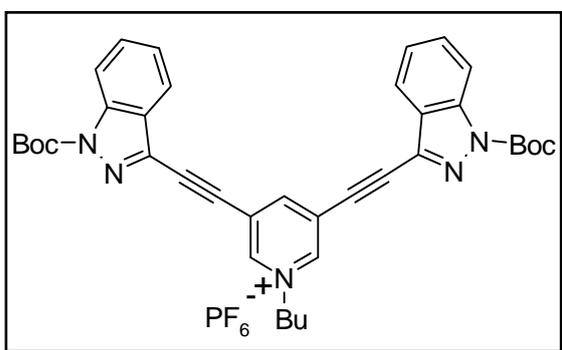
**Análisis elemental:** calculado para C<sub>57</sub>H<sub>46</sub>N<sub>5</sub>PF<sub>6</sub> (945.33 g/mol)

C (72.37), H (4.90), N (7.40).

Encontrado C (72.34), H (4.94), N (7.42).

**Hexafluorofosfato de 1-butil-3,5-bis-[1-(*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-indazolil-3-etinil]piridinio (32d)**

A partir de **1d** y 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-etinilindazol (0.3772 g, 1.6401 mmol), siguiendo el procedimiento general **C**, se obtienen 0.2315 g (55%) de **32d** como un sólido negro.



**Rendimiento:** 55%

**P.f.** descompone a 240°C.

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 3418, 2229, 1744, 1382.

**$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, acetone- $\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm)** 9.69 (d, 2H,  $J = 1.2$  Hz), 9.37 (s, 1H), 8.27 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 8.03 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 7.73 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz), 7.52 (t, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 4.9 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 2.23-2.20 (m, 2H), 1.53-1.48 (m, 2H,  $J = 7.3$  Hz), 1.02 (t, 3H,  $J = 7.6$  Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 150.0, 149.1, 147.8, 140.8, 132.8, 130.8, 127.5, 125.8, 124.7, 121.1, 115.8, 88.6, 87.4, 86.5, 64.0, 33.7, 28.2, 20.1, 13.7.

**EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  (intensidad relativa)** 618 (M+2), 617 (M+1), 621 (M $^+$ , 100).

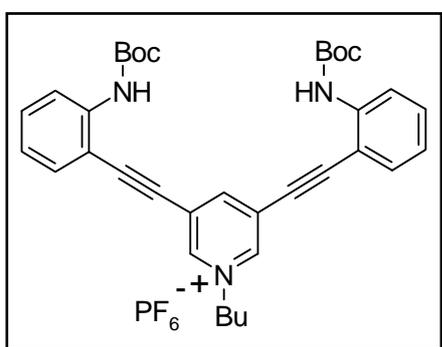
**Análisis elemental:** calculado para  $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_4\text{PF}_6$  (766.29 g/mol)

C (58.04), H (5.53), N (9.15).

Encontrado C (58.02), H (5.57), N (9.12).

**Hexafluorofosfato de 1-butil-3,5-bis-[2-(*tert*-butoxicarbonil)anilil-etinil]-piridinio (32e)**

Siguiendo el método C, a partir de **1d** y 1-(*tert*-butoxicarbonil)-2-etinilanilina (03561 g, 1.6401 mmol), se obtienen 0.3862 g (80%) de **32e** como un sólido marrón.



**Rendimiento:** 80%

**P.f.** 145°C.

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )** 3411, 2214, 1732, 1248, 839.

**$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz, acetone- $\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm)** 9.42 (d, 2H,  $J = 1.2$  Hz), 8.97 (s, 1H), 8.07 (t, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 7.56 (m, 4H), 7.15 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 4.92 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 2.08 (m, 2H), 1.49 (s, 18H), 1.5 (m, 2H), 1.0 (t, 3H,  $J = 7.3$  Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm)** 152.5, 147.9, 145.4, 140.7, 133.0, 131.4, 124.6, 123.0, 119.9, 93.7, 80.4, 62.8, 32.8, 27.5, 19.2, 12.8.

**EM ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  (intensidad relativa)** 569 (M+2), 568 (M+1), 567 (M<sup>+</sup>, 100).

**Análisis elemental:** calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_4\text{PF}_6$  (712.27 g/mol)

C (59.07), H (5.67), N (5.90).

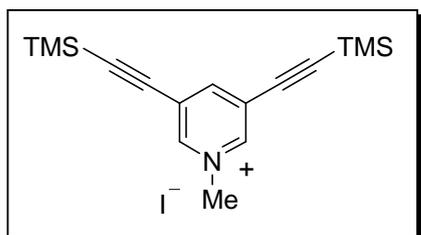
Encontrado C (59.06), H (5.67), N (5.93).

### 3.4. Síntesis de macrociclos cationicos

#### 3.4.1. Síntesis de subunidades para sistemas hexa- y tricationicos

##### Yoduro de 1-metil-3,5-bis-(trimetilsililetinil)-piridinio (34)

En un matraz de 25 mL previamente secado en estufa, se prepara una disolución de **1d** (0.250 g, 6.599 mmol), 10% mol de CuI (0.0126 g, 0.0660 mmol), y 5% mol de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (0.0231 g, 0.033 mmol) en DMF seca (12.5 mL) en atmósfera de argón. Sobre esta disolución se añaden 6 equiv. de trimetilsililacetileno (0.560 mL, 3.96 mmol) seguidos de 3 equiv. de Et<sub>3</sub>N seca (0.276 mL, 1.98 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Finalizado este tiempo, la mezcla de reacción se filtra sobre celita y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9:1) como eluyente. Se obtienen 0.174 g (64%) de **34** como un sólido amarillo.



**Rendimiento:** 64%

**P.f.** 196-198 °C

**IR (KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2966, 2899, 2167, 1584, 1488, 1248, 987.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  (ppm): 9.32 (s, 2H), 8.68 (s, 1H), 4.66 (s, 3H), 0.27 (s, 21H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  (ppm): 149.2, 148.1, 124.3, 105.2, 97.1, 49.7, 0.6.

**EM (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa):** 286 (M<sup>+</sup>, 100).

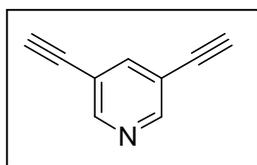
**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>INSi<sub>2</sub> (413.04 g/mol)

C (46.48), H (5.86), N (3.39)

Encontrado C (46.32), H (5.97), N (3.11)

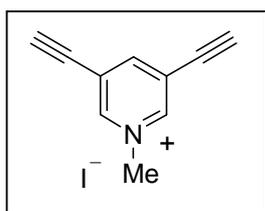
**3,5-dietinilpiridina (36)**<sup>263</sup>

En un matraz de 50 mL previamente secado en estufa, se prepara una disolución de 3,5-dibromopiridina **35** (0.400 g, 1.694 mmol), 10% mol de CuI (0.0322 g, 0.169 mmol), y 5% mol de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (0.0595 g, 0.0847 mmol) en Et<sub>3</sub>N seca (20 mL) en atmósfera de argón. Sobre esta disolución se añaden 4 equiv. de 2-metil-3-butin-2-ol (0.328 mL, 3.388 mmol) y se calienta a 40 °C durante 24 h. Finalizado este tiempo, se añade H<sub>2</sub>O (40 mL) y se extrae con éter etílico (2x30 mL). Las fases orgánicas se secan con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por columna flash usando hexano:AcOEt (6:4) como eluyente y se obtienen 0.3242 g (79%) del dialquino protegido. Este producto se disuelve en tolueno (35 mL) y se añaden 0.107 g de NaOH y la suspensión se calienta a reflujo durante 12 h. Finalizado este tiempo, se añade H<sub>2</sub>O (40 mL) y se extrae con éter etílico (2x30 mL). Las fases orgánicas se secan con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice, usando hexano:AcOEt (3:7) como eluyente. Se obtienen 0.130 g (71%) de **33** como un sólido blanco.

**Rendimiento:** 71%**P.f.** 77-78 °C**Lit** (P.f. 78 °C)**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.62 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz), 7.81 (t, 1H, *J* = 2.0 Hz), 3.22 (s, 2H).<sup>263</sup> Bosch, E. *Organometallics* **2000**, *19*, 5522.

### Yoduro de 1-metil-3,5-bisetinil-piridinio (33)

Una disolución de **36** (0.100 g, 0.722 mmol) y 5 equiv. de yodometano (0.224 mL, 3.61 mmol), en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 mL), se agita a temperatura ambiente durante 14 h. A continuación la mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo se lava con éter etílico y se aísla por filtración al vacío. Se obtienen 0.1525 g (81%) de **33** como un sólido amarillo claro.



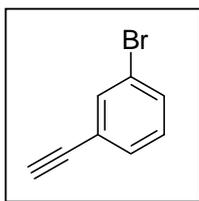
**Rendimiento:** 81%

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.28 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.26 (s, 3H).

### 3.4.2. Síntesis de subunidades para sistemas dicationicos

#### 1-Bromo-3-etinilbenceno (**37**)<sup>264</sup>

A una disolución de (3-bromofeniletinil)trimetilsilano (1.0 g, 3.95 mmol) en  $\text{THF}:\text{MeOH}$  (1:1) (10 mL) se añaden 1.2 equiv. de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.6529 g, 4.74 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se añade  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) y se extrae con éter etílico (2x25 mL). La fase orgánica se seca con  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a sequedad. Se obtienen 0.6715 g (92%) de **37** como un aceite incoloro.



**Rendimiento:** 92%

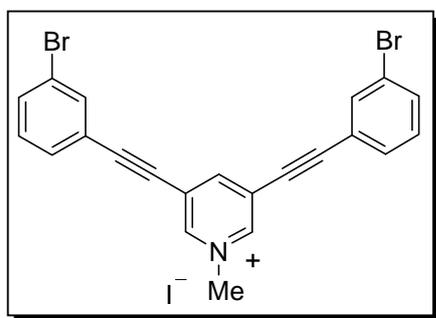
**Lit.** (Rendimiento: 95%)

$^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.64 (t, 1H,  $J = 1.8$  Hz), 7.49 (dt, 1H,  $J = 7.9, 1.8$  Hz), 7.42 (dt, 1H,  $J = 7.7, 1.8$  Hz), 7.19 (t, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 3.12 (s, 1H).

<sup>264</sup> Wettergren, J.; Minidis, A. B. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 16, 4467.

### Yoduro de 1-metil-3,5-bis-(3-bromofeniletinil)-piridinio (F-1)

A una suspensión de **1d** (0.100 g, 0.264 mmol), 10% mol de CuI (0.0050 g, 0.0264 mmol) y 5% mol de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.0093 g, 0.0132 mmol) en DMF seca (2.5 mL) en atmósfera de argón se añaden 2.4 equiv. de 1-bromo-3-etinilbenceno **37** (0.1147 g, 0.634 mmol) disueltos en DMF seca (2 mL) y 3 equiv. de Et<sub>3</sub>N seca (138 μL, 0.792 mmol) y la mezcla de reacción se agita 8 h a temperatura ambiente. Posteriormente se añade AcOEt (5 mL) y el precipitado formado se aísla por filtración al vacío y se lava con *i*-PrOH. Se obtienen 0.1173 g (77%) de **F-1** como un sólido amarillo.



**Rendimiento:** 77%

**P.f.:** 220-221 °C

**IR (KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2998, 2915, 2218, 1638, 1594, 1477, 1103, 790, 682, 666.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm):** 9.31 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.80 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.74 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.52 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz), 4.48 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 146.9, 146.3, 133.3, 132.6, 130.4, 129.9, 121.6, 121.5, 121.1, 94.1, 82.7, 47.9.

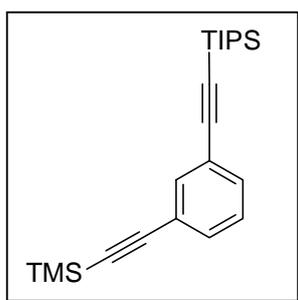
**EM (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa):** 454 (M<sup>+2</sup>), 452 (M<sup>+</sup>, 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>IN (579.07 g/mol)

	C (45.63), H (2.44), N (2.42)
Encontrado	C (45.42), H (2.56), N (2.67)

### 1-(Triisopropilsilil)etininil-3-trimetilsililetininilbenceno (40)

En un matraz de 100 mL previamente secado en estufa, se incorporan 10% mol de CuI (0.0672 g, 0.353 mmol) y 5% mol de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.1239 g, 0.177 mmol) en atmósfera de argón. A continuación se añaden, en este orden, Et<sub>3</sub>N seca (30 mL), 1-bromo-3-yodobenceno (1.0 g, 0.45 mL, 3.53 mmol) y 1.1 equiv. de triisopropil sililacetileno (1.149 mL, 3.88 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 h. Una vez completado el primer acoplamiento, se añaden 1.5 equiv. de trimetilsililacetileno (0.749 mL, 5.30 mmol) y se calienta a 40 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfría, se añade H<sub>2</sub>O (40 mL) y se extrae con éter etílico (2x30 mL). Las fases orgánicas se secan con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice, usando hexano como eluyente. Se obtienen 0.693 g (55%) de **40** como un aceite incoloro.



**Rendimiento:** 55%

**IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):** 2943, 2866, 2152, 1594, 1474, 1250, 944, 843.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 7.55 (t, 1H,  $J = 1.2$  Hz), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.21 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 1.11 (s,

21H), 0.24 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 135.3, 132.0, 131.7, 128.1, 123.8, 123.3, 106.1, 104.1, 94.9, 91.3, 18.7, 11.3, -0.1.

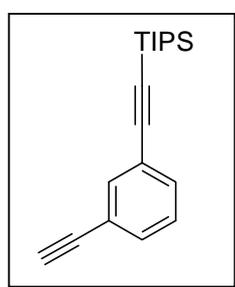
**EM (IQ) m/e (intensidad relativa):** 354 (M<sup>+</sup>, 100).

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>Si<sub>2</sub> (354.22 g/mol)

	C (74.50), H (9.66), N (15.84)
Encontrado	C (74.52), H (9.66), N (15.87)

### 1-Etínil-3-(triisopropilsilil)etínilbenceno (41)

A una disolución de 1-(Triisopropilsilil)etínil-3-trimetilsilietínilbenceno (0.5568 g, 1.57 mmol) en una mezcla MeOH:THF (1:1) (20 mL) se añaden 1.2 equiv. de  $K_2CO_3$  (0.2595 g, 1.88 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Finalizado este tiempo, se añade  $H_2O$  (25 mL) y se extrae con éter etílico (2x20 mL). Las fases orgánicas se secan con  $Mg_2SO_4$  anhidro y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando hexano como eluyente. Se obtienen 0.4152 g (95%) de **41** como un aceite incoloro.



**Rendimiento:** 95%

**IR (NaCl):**  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3306, 2943, 2866, 2150, 1593, 1475, 1249, 1018, 924, 883.

**$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.60 (t, 1H,  $J = 1.5$  Hz), 7.43 (dd, 2H  $J = 7.7, 1.5$  Hz), 7.26 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 3.08 (s, 1H), 1.13 (s, 21H).

**$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 135.5, 132.3, 131.8, 128.3, 123.9, 122.3, 105.9, 91.6, 82.8, 77.7, 18.6, 11.3.

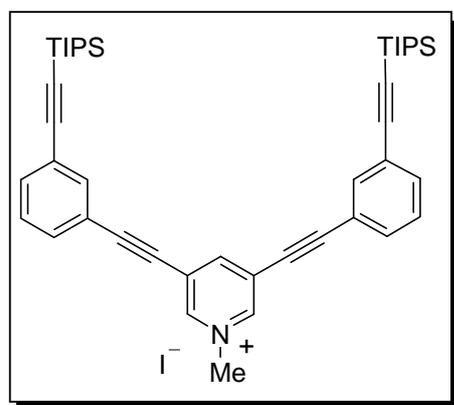
**EM (IQ) m/e (intensidad relativa):** 282 ( $M^+$ , 100).

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{Si}$  (282.18 g/mol)

	C (80.78), H (9.28)
Encontrado	C (80.75), H (9.31)

### Yoduro de 1-metil-3,5-bis-{3-[(triisopropilsilil)etnil]feniletinil}-piridinio (38)

A una suspensión de **1d** (0.05 g, 0.132 mmol), 10% mol de CuI (0.0025 g, 0.0132 mmol), 5% mol de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.0046 g, 0.0066 mmol) en DMF seca (1.5 mL) en atmósfera de argón, se añaden 2.2 equiv. de **41** (0.0808 g, 0.290 mmol) disueltos en DMF seca (1 mL) y por último 3 equiv. de Et<sub>3</sub>N seca (69 µl, 0.396 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 22 h a temperatura ambiente. Finalizado este tiempo, se concentra a sequedad, se añade una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x15 mL). La fases orgánicas se secan con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentran a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9.5:0.5). Se obtienen 0.0481 g (77%) de **38** como un sólido amarillo.



**Rendimiento:** 77%

**P.f.:** 182-184 °C

**IR (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):** 2943, 2865, 2222, 2158, 1596, 1463, 1239, 995, 884, 665.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 9.54 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.70 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz), 7.64 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.53 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 4.71 (s, 3H), 1.27-1.15 (m, 42H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 148.8, 147.7, 135.8, 134.3, 132.9, 130.3, 124.9, 124.7, 122.2, 106.5, 97.1, 92.6, 83.2, 49.9, 18.9, 12.0.

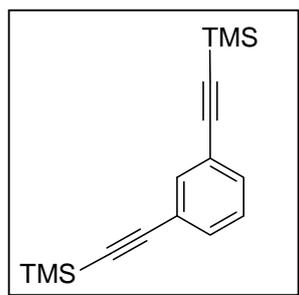
**EM (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa):** 655 (M<sup>+</sup>, 100).

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>44</sub>H<sub>56</sub>INSi<sub>2</sub> (781.29 g/mol)

	C (67.58), H (7.22), N (1.79)
Encontrado	C (67.62), H (7.25), N (1.76)

**1,3-Bis(trimetilsilil)etilbenceno (43)<sup>265</sup>**

En un matraz de 250 mL previamente secado en estufa, se adicionan 10% mol de CuI (0.4035 g, 2.1 mmol) y 5% mol de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (0.7437 g, 1.06 mmol) en atmósfera de argón y a continuación se añade Et<sub>3</sub>N seca (75 mL). Sobre esta disolución se añade 1,3-dibromobenceno (5.0 g, 21.19 mmol) y por último trimetilsililacetileno (7.187 mL, 50.86 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 60 °C durante 4 h. Finalizado este tiempo, la mezcla de reacción se enfría y se añade una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) y se extrae con éter etílico (2x15 mL). Se seca con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a sequedad. El residuo negro se purifica por cromatografía en gel de sílice usando hexano como eluyente, obteniéndose 5.213 g (91%) de 43 como un sólido blanco.

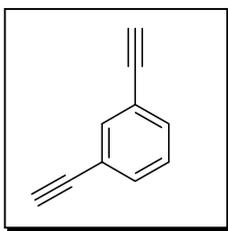
**Rendimiento:** 91%**P.f.:** 57-59 °C**Lit** (P.f.: 57-59 °C)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.56 (t, 1H, J = 1.1 Hz), 7.37 (dd, 2H J = 7.3, 1.5 Hz), 7.21 (t, 1H, J = 7.3 Hz), 0.22 (s, 18H).

<sup>265</sup> Neeman, T. X.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2489.

**1,3-Dietinilbenceno (44)**<sup>266</sup>

A una disolución de **43** (5.0 g, 18.5 mmol) en una mezcla MeOH:THF (1:1) (100 mL) se añaden 1.2 equiv. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.06 g, 22.2 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 5 h. Finalizado este tiempo se añade H<sub>2</sub>O (50 mL) y se extrae con éter etílico (2x40 mL). Las fases orgánicas se secan con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando hexano como eluyente, obteniéndose 2.21 g (95%) de **44** como un aceite incoloro.



**Rendimiento:** 95%

**Lit.** (Rendimiento: 98%)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.55 (m, 4H) 3.05 (s, 2H).

**(3-Etinilfeniletinil)trimetilsilano (42)**<sup>267</sup>**Procedimiento A**

A una disolución de **43** (1.0 g, 3.69 mmol) en MeOH (50 mL) se añade una disolución de KOH 1M (0.133 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente se añade H<sub>2</sub>O (200 mL) y se extrae con éter etílico (2 x 50 mL). La fase orgánica se seca con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra a sequedad y se purifica por destilación a vacío (60 °C, 1.5 mmHg). Se obtienen 0.2202 g (30%) de **42** como un aceite incoloro.

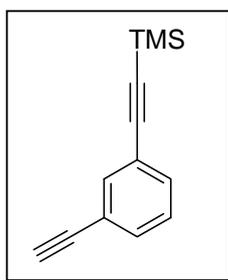
<sup>266</sup> Neeman, T. X.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2489.

<sup>267</sup> Neeman, T. X.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2489.

---

**Procedimiento B**

A una disolución de **44** (1.71 g, 13.50 mmol) en THF seco en atmósfera de argón, se añade una disolución de *n*-BuLi 1.6 M en hexano (9.28 mL, 14.85 mmol) a -78 °C en atmósfera de argón y la mezcla de reacción se deja 0.5 h agitando a esta temperatura. A continuación se añade cloruro de trimetilsililo (2.93 g, 27.01 mmol) y se mantiene con agitación a -78 °C durante 2 h. Finalmente la mezcla de reacción se deja evolucionar hasta temperatura ambiente y se hidroliza con una disolución de NH<sub>4</sub>Cl (sat). Se extrae con éter etílico (2x50 mL), se seca con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra a sequedad y se purifica por destilación a vacío (60 °C, 1.5 mmHg). Se obtienen 1.66 g (62%) de **42** como un aceite incoloro.



**Rendimiento:** 62%

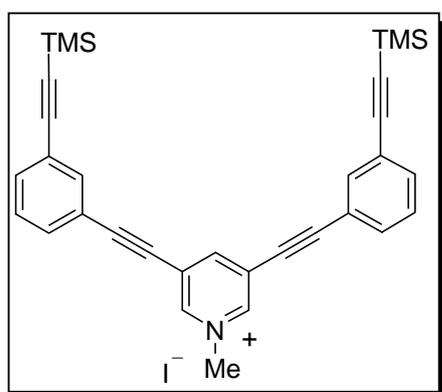
**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.58 (t, 1H, *J* = 1.3 Hz), 7.41 (dt, 2H, *J* = 7.9, 1.3 Hz), 7.23 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 3.05 (s, 1H), 0.23 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 135.5, 132.2, 132.0, 128.3, 123.5, 122.4, 103.9, 95.2, 82.8, 77.7, -0.1.

---

### Yoduro de 1-metil-3,5-bis-(3-trimetilsililetinilfeniletinil)-piridinio (45)

A una suspensión de **1d** (0.04 g, 0.106 mmol), 10% mol de CuI (0.002 g, 0.0106 mmol), 5% mol de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.0037 g, 0.0053 mmol) en DMF seca (1.5 mL) en atmósfera de argón, se añaden 2.4 equiv. de **42** (0.0504 g, 0.254 mmol) disueltos en DMF seca (1 mL). Por último se añaden 3 equiv. de Et<sub>3</sub>N seca (55 µl, 0.318 mmol) y se agita durante 3.5 h a temperatura ambiente. Finalizado este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a sequedad y se añade una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). La fase orgánica se seca con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía flash en gel de sílice usando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9.6:0.4). Se obtienen 0.0372 g (57%) de **45** como un sólido amarillo.



**Rendimiento:** 57%

**P.f.:** 222-223°C

**IR (KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2998, 2961, 2224, 2161, 1595, 1479, 1250, 845.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 9.53 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 7.72 (t, 2H, *J* = 1.4 Hz), 7.68 (dt, 2H, *J* = 7.6, 1.4 Hz), 7.60 (dt, 2H, *J* = 7.9, 1.4 Hz), 7.52 (ddd, 2H, *J* = 7.9, 7.6, 0.6 Hz), 4.72 (s, 3H), 0.24 (s, 18H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 148.6, 147.5, 135.6, 134.0, 132.6, 130.1, 124.6, 124.5, 121.9, 104.0, 96.9, 96.1, 83.0, 50.0, 0.2.

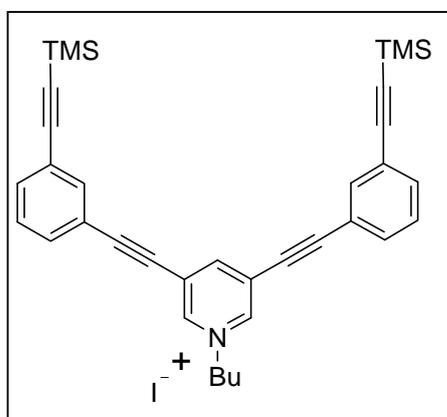
**EM (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa):** 486 (M<sup>+</sup>, 100).

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>INSi<sub>2</sub> (613.11 g/mol)

	C (62.63), H (5.26), N (2.28)
Encontrado	C (62.50), H (5.39), N (2.02)

### Yoduro de 1-butil-3,5-bis-(3-trimetilsililetinilfeniletinil)-piridinio (45)

A una disolución de **1d** (0.1879 g, 0.4463 mmol), 10% mol de CuI (0.0085 g, 0.0446 mmol), 5% mol de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.0157 g, 0.0223 mmol) en DMF seca (5 mL) en atmósfera de argón, se añaden 2.4 equiv. **33b** (0.2126 g, 1.071 mmol) disueltos en DMF seca (2 mL). A continuación se añaden lentamente 3 equiv. de Et<sub>3</sub>N seca (223 μL, 1.339 mmol) y se agita durante 5 h a temperatura ambiente. Finalizado este tiempo la mezcla de reacción, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía flash en gel de sílice, usando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Acetona (9:1). Se obtienen 0.2082 g (71%) de **45** como un sólido amarillo.



**Rendimiento:** 71%

**P.f.:** 225-226°C

**IR (NaCl)  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):** 2960, 2224, 2160, 1595, 1478, 1250, 843, 759.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)** 8.66 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.55 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.51 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.33 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 4.65 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.97 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.39 (m, 2H), 0.95 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz), 0.25 (s, 18H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 147.2, 144.5, 135.2, 133.6, 132.4, 128.8, 124.8, 123.9, 120.7, 103.3, 98.8, 96.0, 81.6, 62.7, 33.5, 19.3, 13.5, 0.2.

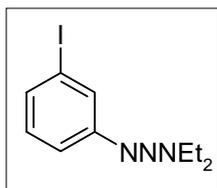
**EM (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa):** 528 (M<sup>+</sup>, 100).

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>INSi<sub>2</sub> (655.77 g/mol)

	C (64.11), H (5.84), N (2.14)
Encontrado	C (64.33), H (5.61), N (2.29)

**1-(3-Yodofenil)-3,3-dietiltriazeno<sup>268</sup>**

En un matraz de 100ml en atmosfera de argón, se adiciona la 4-yodoanilina (1 g, 4.6 mmol), en CH<sub>3</sub>CN seco (5 mL), HCl 6N (1.8 mL) y la mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 15 min. Posteriormente la mezcla de reacción se enfría a 15 °C y se adiciona nitrito de sodio (0.41 g, 5.9 mmol, en agua 1 mL) y la mezcla de reacción se agita durante 15 min. En un segundo matraz se adicionan K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.17 g, 22.9 mmol), Et<sub>2</sub>NH (0.72 mL, 6.9 mmol), agua (6.6 mL) y CH<sub>3</sub>CN (2.2 mL) y el conjunto se agita en atmosfera inerte en un baño de hielo durante 20 min. La primera disolución se adiciona a la segunda lentamente y la mezcla de reacción se deja agitando durante 1 h. Posteriormente se extrae la reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL), se seca la fase orgánica con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice, usando como eluyente hexano:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:2). Se obtiene un aceite marrón, con un 96 % de rendimiento.

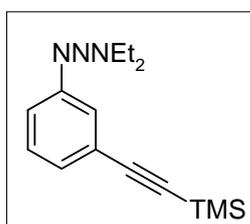
**Rendimiento:** 96%**Lit.** (Rendimiento: 90%)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.81(s, 1H), 7.44 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.38 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 7.04 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz), 3.74 (dd, 4H, *J* = 7.1 Hz), 1.25 (t, 6H, *J* = 6.5 Hz).

<sup>268</sup> Holmes, B. T.; Pennington, W. T.; Hanks, T. W. *Synthetic Communications*, **2003**, 33, 2447.

### 1-[3-[2-(Trimetilsilil)etinil]fenil]-3,3-dietiltriazeno<sup>269</sup>

En un matraz de 25 mL, en atmosfera inerte, se adiciona el 1-(3-yodofenil)-3,3-dietilnitriazeno (1.0 g, 3.3 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.058 g, 2.5 % mol), CuI (0.016 g, 2.5% mol), Et<sub>3</sub>N (12 mL) y finalmente el trimetilsilil acetileno (0.47 mL, 3.6 mmol). Posteriormente la mezcla de reacción se agita durante 3 h a 30°C, y a continuación se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL), se seca con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente hexano:cloroformo (4:1). Se obtiene un aceite amarillo con un (93%).



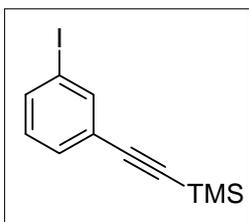
**Rendimiento:** 93%

**Lit.** (Rendimiento: 90%)

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 7.56 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 3.73 (dd, 4H, *J* = 7.1 Hz), 1.24 (t, 6H, *J* = 7.0 Hz), 0.27 (s, 9H).

### 1-[2-(Trimetilsilil)etinil]-3-iodobenceno (47)<sup>270</sup>

Una disolución de 1-[3-[2-(trimetilsilil)etinil]fenil]-3,3-dietilnitriazeno (1g, 3.7 mmol) y CH<sub>3</sub>I (20 mL), en CH<sub>3</sub>CN (10 mL), en atmosfera inerte, se calienta a 110°C en un tubo cerrado durante 24 h. La mezcla de reacción se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL), se seca con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente hexano:diclorometano (3:2). Se obtiene con un 85 % de 47 como un aceite amarillo.



**Rendimiento:** 85%

**Lit.** (Rendimiento: 85%)

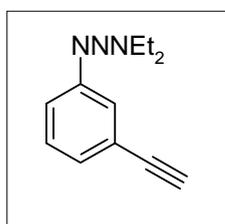
**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Acetona-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** 7.80 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 7.39 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz), 7.00 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 0.22 (s, 9H).

<sup>269</sup> Holmes, B. T.; Pennington, W. T.; Hanks, T. W. *Synthetic Communications*, **2003**, 33, 2447.

<sup>270</sup> Holmes, B. T.; Pennington, W. T.; Hanks, T. W. *Synthetic Communications*, **2003**, 33, 2447.

**1-Etínilfenil-3,3-dietiltriazeno (46)**<sup>271</sup>

A una suspensión de 1-[3-[2-(Trimetilsilil)etínil]fenil]-3,3-dietiltriazeno (1.5 g, 5.4945 mmol) en MeOH:THF (1:1) (10 mL), se adicionan 3 equiv. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y la mezcla de reacción se agita durante 1 h. Posteriormente se extrae con éter etílico (2x50 mL), se seca con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad. Se obtienen 1.3038 g (89%) de **46** como un aceite naranja.



**Rendimiento:** 89%

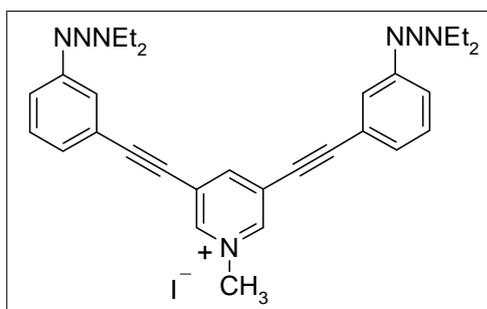
**Lit.** (Rendimiento: 92%)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.48 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.19 (t, 1H, *J*= 2.8 Hz), 3.69 (dd, 4H, *J* = 7.3 Hz), 2.97 (s, 1H), 1.19 (t, 6H, *J*= 7.3 Hz).

<sup>271</sup> Holmes, B. T.; Pennington, W. T.; Hanks, T. W. *Synthetic Communications*, **2003**, 33, 2447.

### Yoduro de 1-butil-3,5-bis-(1-etinilfenil-3,3-dietiltriazeno)-piridinio (48)

A una disolución de **1d** (1.0895 g, 2.985 mmol), 10% mol de CuI (0.0568 g, 0.2985 mmol), 5% mol de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.1047 g, 0.1492 mmol) en DMF seca (10 mL) en atmósfera de argón, se añaden 2.5 equiv. **46** (1.5 g, 7.4626 mmol) y lentamente 5 equiv. de Et<sub>3</sub>N seca (2.049 mL, 14.925 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 5 h a temperatura ambiente. Posteriormente la mezcla de reacción se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Acetona (9:1). Se obtienen 0.482 g (27%) de **48** como un sólido amarillo.



**Rendimiento:** 27%

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm)** 9.18 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 7.52 (t, 2H, *J* = 3.5 Hz), 7.42 (d, 4H, *J* = 1.3 Hz), 3.34 (dd, 8H, *J* = 1.6 Hz), 1.32 (t, 12H, *J* = 6.6 Hz).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 155.6, 149.2, 145.8, 129.3, 123.6, 122.4, 121.8, 119.1, 114.0, 86.5, 80.2, 44.7, 46.8, 13.0.

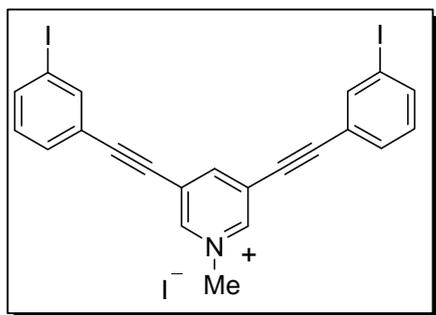
**EM (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa):** 495 (M+2), 494 (M+1), 493 (M<sup>+</sup>, 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>I (620.19 g/mol)

	C (58.07), H (5.68), N (15.80)
Encontrado	C (58.13), H (5.66), N (15.79)

### Yoduro de 1-butil-3,5-bis-(3-yodofeniletinil)-piridinio (F-1)

A una disolución de **48** (0.2 g, 0.3305 mmol), en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 mL), se añade  $\text{CH}_3\text{I}$  (20 mL) y la mezcla de reacción se agita durante 24 h a  $110^\circ\text{C}$  en tubo cerrado. Posteriormente la mezcla de reacción se concentra a sequedad y se trata con MeO. El sólido resultante se aísla por filtración a vacío. Se obtienen 0.1332 g (60%) de **F-1** como un sólido amarillo.



**Rendimiento:** 60%

**P.f.:** 253-254°C

**IR (KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2998, 2915, 2218, 1638, 1594, 1477, 1103, 790, 682, 666.

**$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 9.35 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.92 (d, 2H,  $J = 7.8$  Hz), 7.66 (d, 2H,  $J = 7.8$  Hz), 7.32 (t, 2H,  $J = 7.8$  Hz), 4.32 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm)** 156.5, 148.5, 140.6, 137.3, 131.2, 130.0, 124.3, 122.4, 94.0, 86.5, 80.2, 46.8.

**EM ( $\text{ES}^+$ ) m/e (intensidad relativa):** 549 (M+2), 548 (M+1), 547 (M<sup>+</sup>, 100)

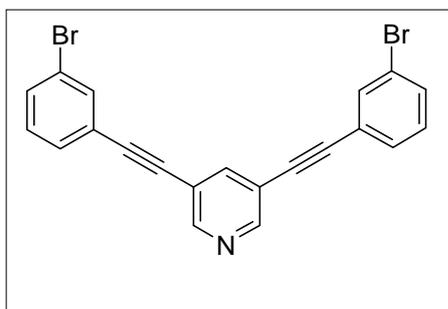
**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{I}_2\text{NI}$  (672.82 g/mol)

	C (39.20), H (2.24), N (2.08)
Encontrado	C (39.24), H (2.26), N (2.07)

### 3.4.3. Síntesis de subunidades para sistemas monocationicos

#### 3,5-Bis-(3-bromofeniletinil)-piridina (**50**)<sup>272</sup>

A una disolución de **49** (1.7 g, 13.4 mmol), se adicionan  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.564 g, 0.8 mmol),  $\text{CuI}$  (0.306 g, 1.61 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (12 mL), en THF (50 mL) y la mezcla de reacción se calienta a 35°C durante 20 h. Finalizado el tiempo de reacción, se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 mL), la fase orgánica se seca con  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$  y se filtra a través de alúmina neutra. El filtrado se concentra y se obtiene un sólido que se aísla por filtración y se lava con hexano. Se obtienen 4.45 g (76%) de **50** como un sólido blanco.



**Rendimiento:** 76%

**P.F:** 140-142 °C

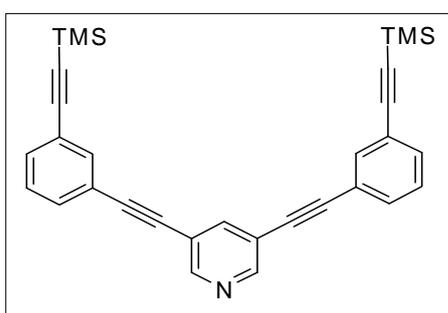
**Lit.** (Rendimiento: 70%)

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.67 (d, 2H,  $J = 1.6$  Hz), 7.90 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.50 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.45 (d, 2H,  $J = 7.8$  Hz), 7.23 (t, 2H,  $J = 7.9$  Hz).

<sup>272</sup> Sun, S.-S.; Lees, A. J. *Organometallics*, **2001**, *20*, 2353.

**3,5-Bis-[3-(trimetilsililetinil)feniletinil]-piridina (51)<sup>273</sup>**

En un matraz de 25 mL, en atmosfera inerte se añade **50** (0.95 g, 2.17 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.06 g, 0.087 mmol), CuI (0.017 g, 0.087 mmol) e *i*-Pr<sub>2</sub>NH (20 mL) y la mezcla de reacción se refluxe durante 24 h. Finalizado este tiempo, la mezcla de reacción se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL), se seca con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtra a través de alúmina neutra. El filtrado se concentra y el residuo obtenido se lava con pentano (2x10 mL). Se obtienen 0.55 g (59%) de **51** de un sólido blanco.

**Rendimiento:** 59%**P.F:** 123-125 °C**Lit.** (Rendimiento: 49%)

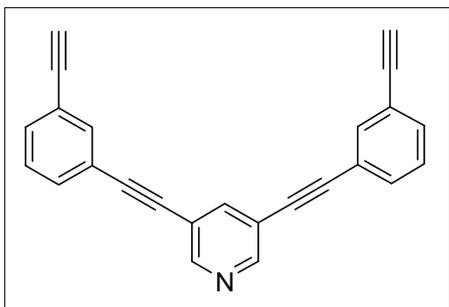
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8.65 (d, 2H, *J* = 1.9 Hz), 7.89 (t, 1H, *J* = 1.9 Hz), 7.65 (s, 2H), 7.48-7.43 (m, 4H), 7.29 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 0.24 (s, 18H).

**3,5-Bis-(3-etinilfeniletinil)-piridina (F-2)<sup>274</sup>**

En un matraz de 25mL, secado previamente en estufa, se añade **51** (0.47 g, 1 mmol) y KF (0.15 g, 2.59 mmol) en MeOH (40 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Se elimina el disolvente, y el residuo es extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se seca con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a sequedad. Se obtiene un polvo se recristaliza en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y hexano, se obtienen 0.32 g (99%) de **F-2** como un polvo blanco.

<sup>273</sup> Sun, S.-S.; Lees, A. J. *Organometallics*, **2001**, 20, 2353.

<sup>274</sup> Sun, S.-S.; Lees, A. J. *Organometallics*, **2001**, 20, 2353.



**Rendimiento:** 99%

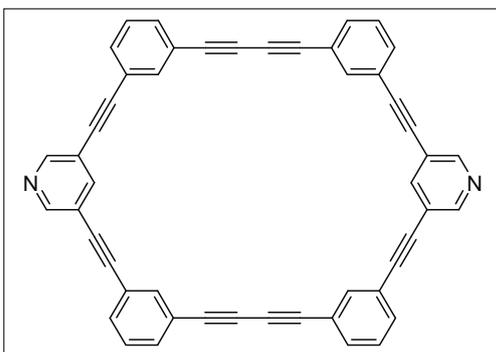
**P.F:** 148-150 °C

**Lit.** (rendimiento: 99%)

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 8.72 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.47-7.44 (m, 4H), 7.30 (t, 2H,  $J = 7.8$  Hz), 3.10 (s, 2H).

### Macrociclo $E^{275}$

A una suspensión de **F-1** (0.3 g, 0.5348 mmol), 10% mol de CuI (0.02 g, 0.0706 mmol), 5% mol de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (0.039 g, 0.053 mmol), en DMF seca (50 mL), en atmósfera de argón, se añaden 1.2 equiv. de **F-2** (0.1663 g, 0.6417 mmol) en DMF seca (1 mL). Por último se añaden 3 equiv. de  $\text{Et}_3\text{N}$  seca (0.2262 mL, 1.6044 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 24 h a temperatura ambiente. Finalizado este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a sequedad y se extrae con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 mL). La fase orgánica se seca con  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ , se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía en columna de sílica gel, usando como eluyente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$  (9.5:0.5). Se obtienen 0.15 g (57%) de un sólido amarillo (**Macrociclo E**) como único producto de la reacción.



**Rendimiento:** 57%.

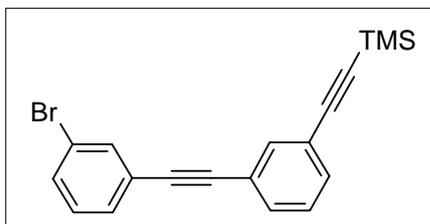
**P. F:** 156-157 °C

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.74 (s, 4H), 8.12 (s, 2H), 7.79 (s, 4H), 7.66-7.59 (m, 8H), 7.46-7.38 (m, 4H).

<sup>275</sup> Sun, S.-S.; Lees, A. J. *Organometallics*, **2001**, *20*, 2353.

**3-(3-Bromofeniletinil)-feniletinil-trimetilsilano (53)**

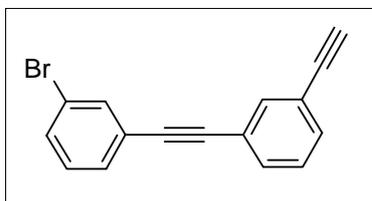
A una disolución de **37** (0.5 g, 3.0487 mmol), 10% mol de CuI (0.058 g, 0.3048 mmol), 5% mol de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.1069 g, 0.1524 mmol), en THF seco (20 mL), en atmósfera de argón, se añaden 1.2 equiv. de 1-bromo-3-etinilbenceno (0.932 g, 3.3536 mmol) y posteriormente 2 equiv. de Et<sub>3</sub>N seca (0.8372 mL, 6.0974 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 4 h a temperatura ambiente. Finalizado este tiempo, la mezcla de reacción se extrae con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). La fase orgánica se seca con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía en columna de silica gel, usando como eluyente hexano. Se obtienen 0.4471 g (90%) del **53** como un sólido blanco.

**Rendimiento:** 90%**IR (KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3386.2, 2942.0, 2864.2, 2159.2, 1591.5, 1557.6, 1470.6.**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 7.63 (d, 2H, *J* = 4.1 Hz), 7.42 (d, 4H, *J* = 3.8 Hz), 7.31-7.14 (m, 2H), 0.23 (s, 9H).**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 135.0, 134.6, 134.3, 131.7, 131.4, 130.5, 130.1, 129.8, 129.6, 128.3, 124.7, 122.2, 105.3, 95.6, 92.7, 88.9, 18.5, 18.4.**EM (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa):** 353 (M<sup>+</sup>, 100)**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>BrSi (352.02 g/mol)

	C (64.59), H (4.85)
Encontrado	C (39.24), H (2.26)

**3-(3-Bromofeniletinil)-feniletinil (52)**

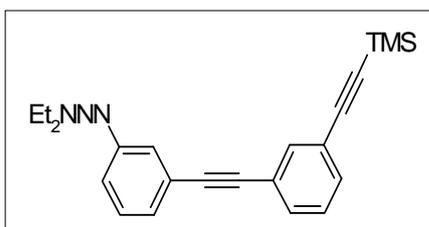
En un matraz de 50 mL previamente secado en estufa, se añade **53** (0.5 g, 1.14 mmol) y KF (0.6671 g, 1.1483 mmol) en MeOH (20 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 4h. Posteriormente la mezcla de reacción se extrae CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL) y la fase orgánica se seca con Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y concentra a sequedad. Se obtienen 0.3002 g (93%) de un aceite marrón.

**Rendimiento:** 93%**IR (KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3386.2, 2864.2, 2159.2, 1591.5, 1557.6.**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 7.63 (d, 2H, *J* = 4.1 Hz), 7.42 (d, 4H, *J* = 3.8 Hz), 7.31-7.14 (m, 2H), 3.2 (s, 1H).**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 135.0, 134.6, 134.3, 131.7, 131.4, 130.5, 130.1, 129.8, 129.6, 128.3, 124.7, 122.2, 105.3, 95.6, 92.7, 88.9, 76.8.**EM (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa):** 281 (M<sup>+</sup>, 100)**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>Br (279.98 g/mol)

	C (68.35), H (3.23)
Encontrado	C (68.34), H (3.26)

**3-(3-Trimetilsililetinil-feniletinil)-fenil-dietiltriaceno (54)**

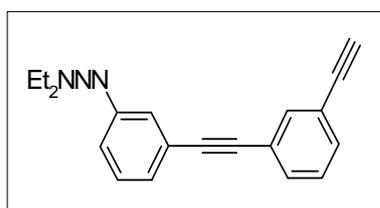
En un matraz de 50 mL, previamente secado en estufa, se deposita **46** (1.4052 g, 6.991 mmol), 10% mol de CuI (0.1331 g, 0.6991 mmol), 5% mol de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.2453 g, 0.3495 mmol), en THF seco (30 mL), en atmósfera de argón. Posteriormente se añaden 1 equiv. de **47** (2.0134 g, 6.991 mmol), 3 equiv. de Et<sub>3</sub>N seca (2.88 mL, 20.973 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 4 h a 60°C. Finalizado este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía en columna de silica gel, usando como eluyente hexano:acetato de etilo (9.5:0.5). Se obtienen 2.35 g (93%) de **54** como un aceite amarillo.

**Rendimiento:** 93%**IR (KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2970.3, 2158.4, 1597.3, 1404.6.**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.37 (t, 2H, *J* = 2.6 Hz), 7.29-7.24 (m, 3H), 3.69 (dd, 4H, *J* = 7.0 Hz), 1.21 (t, 6H, *J* = 7.4 Hz), 0.19 (s, 9H).**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 152.3, 135.1, 132.6, 131.5, 128.2, 123.4, 104.7, 95.5, 90.2, 87.9, 9.8.**EM (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa):** 373 (M<sup>+</sup>, 100)**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>Si (373.58 g/mol)

	C (73.95), H (7.29), N (11.25)
Encontrado	C (73.94), H (7.26), N (11.28)

**3-(3-Etinitfeniletinil)fenil dietil triaceno (55)**

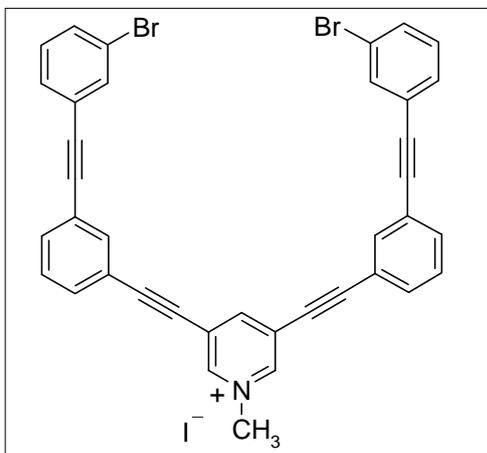
En un matraz de 50 mL, previamente secado en estufa, se deposita **54** (2.0 g, 5.54 mmol) y  $K_2CO_3$  (3.8285 g, 27.7008 mmol) en MeOH (20mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente por 4h. Finalizado este tiempo, la disolución es extrae con  $CH_2Cl_2$  (3x10 mL), la fase orgánica se seca con  $Mg_2SO_4$  y se concentra a sequedad. Se obtienen 1.2343 g (80%) de un aceite naranja.

**Rendimiento:** 80%**IR (KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3293.2, 2974.4, 2933.5, 2359.1, 1597.1, 1402.9, 1236.6. **$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.57 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.41 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz), 7.3 (d, 2H,  $J = 2.2$  Hz), 7.19 (dd, 4H,  $J = 0.9$  Hz), 3.7 (dd, 4H,  $J = 7.1$  Hz), 3.0 (s, 1H), 1.18 (t, 6H,  $J = 6.9$  Hz). **$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):** 151.2, 135.1, 131.8, 131.6, 128.8, 128.3, 128.1, 123.8, 123.3, 123.1, 122.4, 121.1, 90.5, 87.7, 82.8, 76.7.**EM ( $ES^+$ ) m/e (intensidad relativa):** 301 ( $M^+$ , 100)**Análisis elemental:** Calculado para  $C_{20}H_{19}N_3$  (301.39 g/mol)

	C (79.70), H (6.35)
Encontrado	C (79.74), H (6.36)

### Yoduro de 1-metil-3,5-bis-(3-(3-bromofeniletinil)-feniletinil)-piridinio F-3

A una disolución de **1d** (1.0895 g, 2.985 mmol), 10% mol de CuI (0.0568 g, 0.2985 mmol), 5% mol de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.1047 g, 0.1492 mmol) en DMF seca (10 mL) en atmósfera de argón, se añaden 2.5 equiv. **52** (1.5 g, 7.4626 mmol) y posteriormente lentamente se añaden 5 equiv. de Et<sub>3</sub>N seca (2.049 mL, 14.925 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 5 h a temperatura ambiente. Finalizado este tiempo la mezcla de reacción, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en columna de sílica gel, usando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:acetona (9:1). Se obtienen 0.482 g (27%) de **47** como un sólido amarillo.



**Rendimiento:** 27%

**P. f.:** 193-194 °C

**IR (KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3386, 2864, 2159, 1591, 1557.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm):** 9.37 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.81 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.73 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.69 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.59-7.57 (m, 4H), 7.24 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 4.34 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm):** 147.2, 146.5, 138.9, 137.3, 133.9, 132.7, 131.6, 130.2, 129.3, 123.3, 122.3, 121.9, 120.4, 94.9, 94.3, 88.5, 88.3, 82.4, 57.4, 48.3.

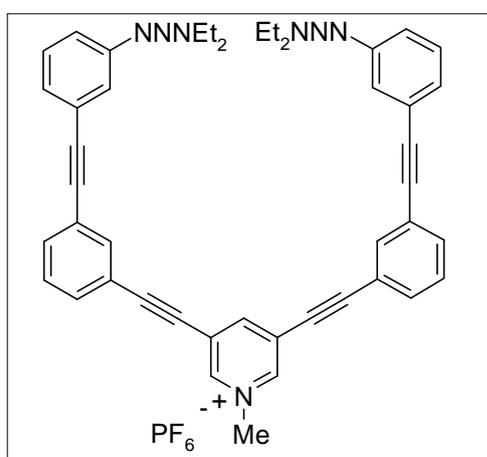
**EM (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa):** 653 (M<sup>+</sup>, 100%)

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>38</sub>H<sub>23</sub>Br<sub>2</sub>Ni (780.32 g/mol)

	C (58.49), H (2.97), N (1.79)
Encontrado	C (58.43), H (2.96), N (1.80)

### Yoduro de 1-metil-3,5-bis-(3-(3-etinilfeniletinil)-fenildietiniltriaceno)-piridinio (56)

A una disolución de **1d** (0.5 g, 1.3054 mmol), 10% mol de CuI (0.0248 g, 0.1305 mmol), 5% mol de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.0458 g, 0.0652 mmol) en THF seco (10 mL) en atmósfera de argón, se añaden 2.5 equiv. **55** (0.9432 g, 3.2637 mmol), y a continuación lentamente se añaden 5 equiv. de Et<sub>3</sub>N seca (0.89 mL, 6.527 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 5 h a temperatura ambiente. Finalizado este tiempo la mezcla de reacción, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en columna de sílica gel, usando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:acetona (9:1). Se obtienen 0.2 g (20%) de **56** como un sólido marrón.



**Rendimiento:** 20%

**P.F:** 175-176 °C

**IR (KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3290, 2974, 2935, 2351, 1597, 1409, 1236.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm):** 9.4 (d, 2H,  $J = 1.6$  Hz), 9.01 (t, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 7.82 (s, 2H), 7.74 (d, 2H,  $J = 0.1$ Hz), 7.55 (d, 2H,  $J = 0.8$  Hz), 7.39-7.34 (m, 4H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.17 (t, 2H,  $J = 0.6$  Hz), 7.12-7.09 (m,

2H), 4.73 (s, 3H), 3.81 (dd, 4H,  $J = 0.4$ Hz), 1.27 (t, 6H,  $J = 1.4$  Hz).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm):** 151.2, 149.0, 137.2, 135.9, 135.8, 134.2, 133.0, 132.6, 131.5, 131.2, 130.4, 129.8, 125.2, 124.0, 123.8, 96.3, 90.1, 88.7, 82.3, 52.4, 51.3, 48.6, 32.2,

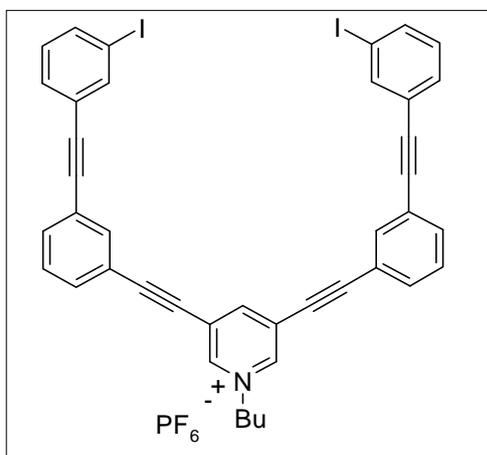
**EM (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa):** 693 (M<sup>+</sup>, 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>46</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>PF<sub>6</sub> (838.86 g/mol)

	C (65.86), H (5.17), N (11.69)
Encontrado	C (65.83), H (5.16), N (11.69)

### Yoduro de 1-butil-3,5-bis-(3-yodofeniletinil)-piridinio (F-3)

A una disolución de **56** (0.2 g, 0.2386 mmol), en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 mL), se añaden  $\text{CH}_3\text{I}$  (20 mL) y la mezcla de reacción se agita durante 24 h a  $110^\circ\text{C}$  en tubo cerrado. Posteriormente la mezcla de reacción se concentra a sequedad y se trata con MeOH. El sólido resultante se aisla por filtración a vacío. Se obtienen 0.076 g (43%) de **F-3** como un sólido amarillo.



**Rendimiento:** 43%

**P.f.:** 212-213°C

**IR (KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3271, 2361, 1547, 904.

**$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 9.37 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.81 (d, 2H,  $J = 7.8$  Hz), 7.73 (d, 2H,  $J = 7.7$ Hz), 7.69 (d, 2H,  $J = 7.7$ Hz), 7.59-7.57 (m,

4H), 7.24 (t, 2H,  $J = 7.8$ Hz), 4.34 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 147.2, 146.5, 138.9, 137.3, 133.9, 132.7, 131.6, 130.2, 129.3, 123.3, 122.3, 121.9, 120.4, 94.9, 94.3, 88.5, 88.3, 82.4, 57.4, 48.3.

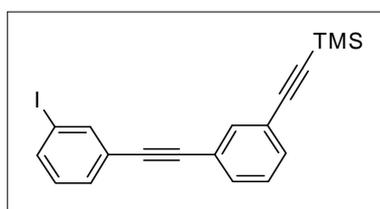
**EM (ES $^+$ ) m/e (intensidad relativa):** 789 ( $\text{M}^+$ , 100)

**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{41}\text{H}_{29}\text{I}_2\text{NPF}_6$  (934.46 g/mol)

	C (52.70), H (3.13), N (1.50)
Encontrado	C (52.74), H (3.16), N (1.47)

**3-(3-Yodo-feniletinil)feniletinil trimetilsilano (57)**

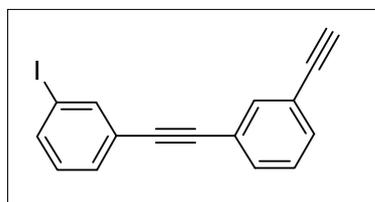
A una disolución de **54** (1 g, 2.77 mmol),  $\text{CH}_3\text{I}$  (20 mL) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 mL) en atmósfera inerte, se agita durante 24 h a  $110^\circ\text{C}$  en tubo cerrado. La mezcla de reacción se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 mL), la fase orgánica se seca con  $\text{Mg}_2\text{SO}_4$ , se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente hexano:diclorometano (3:2). Se obtienen 0.8776 g (85%) de **57** como un aceite amarillo.

**Rendimiento:** 85%**IR (KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3279.1, 2360.1, 1547.6, 905.4. **$^1\text{H}$  RMN (300 MHz, Acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 7.95 (s, 1H), 7.8 (d, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 7.62 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (t, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 7.23 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 0.23 (s, 9H). **$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm):** 140.5, 138.2, 135.8, 133.2, 133.0, 132.4, 131.5, 130.0, 94.8, 93.4, 89.2, 88.2, 9.2.**EM (ES $^+$ ) m/e (intensidad relativa):** 400 ( $\text{M}^+$ , 100)**Análisis elemental:** Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ISi}$  (400.34 g/mol)

	C (57.00), H (4.28)
Encontrado	C (57.04), H (4.26)

**3-(3-Yodofeniletinil)-feniletinil (58)**

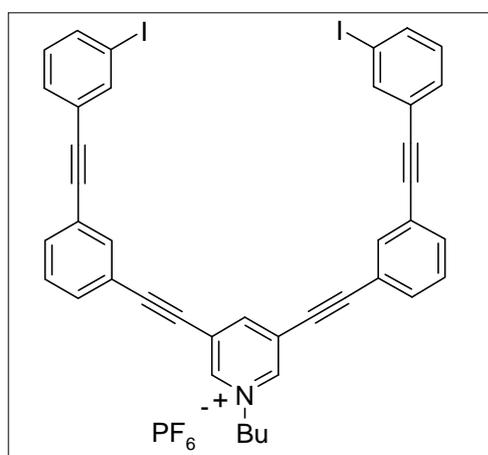
En un matraz de 50 mL, secado previamente en estufa, se deposita 57 (0.8776 g, 2.194 mmol),  $K_2CO_3$  (3.8285 g, 27.7008 mmol) en MeOH (20 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h. Posteriormente la disolución se extrae con  $CH_2Cl_2$  (3x10 mL), la fase orgánica se seca con  $Mg_2SO_4$  y concentra a sequedad. Se obtienen 0.5943 g (90%) como un sólido amarillo.

**Rendimiento:** 90%**P.f.:** 78-80°C**IR (KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3271, 2360, 1546, 904. **$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.95 (s, 1H), 7.8 (d, 1H,  $J = 6.2$  Hz), 7.62 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (t, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 7.23 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz). **$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):** 140.1, 137.4, 135.1, 132.1, 131.8, 130.7, 129.8, 128.5, 124.9, 123.1, 122.5, 93.7, 89.5, 88.2, 82.6, 76.7.**EM (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa):** 328 ( $M^+$ , 100)**Análisis elemental:** Calculado para  $C_{16}H_9I$  (328.15 g/mol)

	C (58.56), H (2.76)
Encontrado	C (58.54), H (2.73)

### Yoduro de 1-butil-3,5-bis-(3-(3-yodofeniletinil)-feniletinil)-piridinio (F-3)

A una disolución de **1d** (0.2 g, 0.5479 mmol), 10% mol de CuI (0.0104 g, 0.0548 mmol), 5% mol de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.0192 g, 0.0273 mmol), en THF seco (10 mL) en atmósfera de argón, se añaden 2.5 equiv. **58** (0.3773 g, 1.1506 mmol) y 5 equiv. de Et<sub>3</sub>N seca (0.376 mL, 2.7395 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 8 h a temperatura ambiente. Finalizado este tiempo la mezcla de reacción, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:acetona (9:1). Se obtienen 0.2558 g (50%) de **F-3** como un sólido amarillo.



**Rendimiento:** 50%

**P.f.:** 212-213°C

**IR (KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 3271, 2361, 1547, 904.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 9.37 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.81 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz), 7.73 (d, 2H, *J* = 7.7Hz), 7.69 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.59-7.57 (m,

4H), 7.24 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz), 4.34 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 147.2, 146.5, 138.9, 137.3, 133.9, 132.7, 131.6, 130.2, 129.3, 123.3, 122.3, 121.9, 120.4, 94.9, 94.3, 88.5, 88.3, 82.4, 57.4, 48.3.

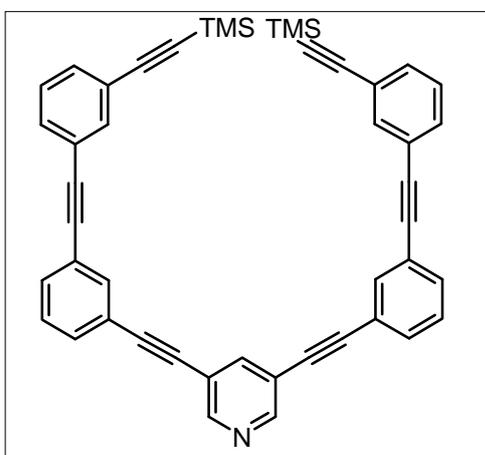
**EM (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa):** 789 (M<sup>+</sup>, 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>41</sub>H<sub>29</sub>I<sub>2</sub>NPF<sub>6</sub> (934.46 g/mol)

	C (52.70), H (3.13), N (1.50)
Encontrado	C (52.74), H (3.16), N (1.47)

### 3,5-Bis-(3-(3-yodofeniletinil)-feniletinil)-piridina (59)

A una disolución de **36** (0.529 g, 4.1691 mmol), 10% mol de CuI (0.0792 g, 0.4169 mmol), 5% mol de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.1461 g, 0.2084 mmol), en THF seco (10 mL) en atmósfera de argón, se añaden 2.1 equiv. **58** (3.397 g, 8.7551 mmol). A continuación lentamente se añaden 3 equiv. de Et<sub>3</sub>N seca (1.7176 mL, 12.5073 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 4h a temperatura ambiente. Finalizado este tiempo la mezcla de reacción, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se obtienen 0.8392 g (30%) de **59** como un sólido marrón.



**Rendimiento:** 30%

**P. f.:** 193-195 °C

**IR (KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2960, 2224, 2160, 1595, 1478, 1250, 843, 759.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 8.67 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.7 (s, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.51-7.48 (m, 4H), 7.46-7.41 (m, 4H), 7.37-7.34

(m, 3H), 7.3-7.28 (m, 2H), 0.23 (s, 18H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 151.2, 140.9, 135.0, 134.8, 131.8, 131.7, 131.6, 131.2, 131.0, 128.6, 128.2, 95.0, 92.4, 92.2, 89.8, 89.6, 89.0, 88.8, 86.0, 85.7, 9.0.

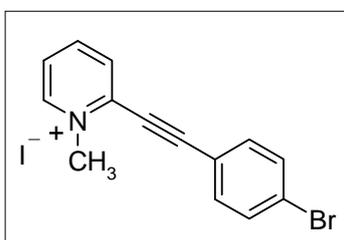
**EM (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa):** 671 (M<sup>+</sup>, 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>47</sub>H<sub>37</sub>NSi<sub>2</sub> (672.01 g/mol)

	C (84.01), H (5.55), N (2.08)
Encontrado	C (84.03), H (5.56), N (2.09)

### Yoduro de 1-metil-2-(4-bromofeniletinil)-piridinio (60)

A una disolución de **1b** (0.3 g, 1.0005 mmol), 10% mol de CuI (0.019 g, 0.1 mmol), 5% mol de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.0357 g, 0.05 mmol), en DMF seca (10 mL) en atmósfera de argón, se añaden 1.5 equiv. 1-bromo-4-etinilbenceno (0.2715 g, 1.5 mmol) y lentamente 4 equiv. de Et<sub>3</sub>N seca (0.549 mL, 4 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 4 h a temperatura ambiente. Finalizado este tiempo la mezcla de reacción, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en columna de silica gel, usando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (9.5:0.5). Se obtienen 0.3266 g (82%) de **60** como un sólido amarillo.



**Rendimiento:** 82%

**P. f:** 130-131 °C

**IR (KBr):**  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2998, 2218, 1638, 1594, 1477, 1103, 790.

**<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 9.37 (d, 1H, *J* = 5.9 Hz), 8.75 (t, 1H, *J* = 8.9 Hz), 8.48 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 8.23 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz), 7.78 (d, 4H, *J* = 1.7 Hz), 4.75 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  (ppm):** 145.8, 145.6, 1363, 134.5, 132.6, 131.3, 128.2, 122.8, 121.7, 87.3, 86.5, 40.6.

**EM (ES<sup>+</sup>) m/e (intensidad relativa):** 274 (M<sup>+</sup>, 100)

**Análisis elemental:** Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>BrNI (399.99 g/mol)

	C (41.93), H (3.02), N (3.49)
Encontrado	C (41.93), H (3.06), N (3.49)



---

*Conclusiones*

---



---

- El trabajo recogido en esta memoria demuestra que cationes heteroaromáticos -en particular el sistema de piridinio- pueden participar en reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio (Pd), como la reacción de Stille y Sonogashira.

- Se ha comprobado que la reacción de Stille y la reacción de Sonogashira, son métodos generales de funcionalización del sistema de piridinio, actuando como electrófilo, independientemente de la posición de funcionalización, frente a diferentes heterociclos  $\pi$ -excedentes.

- De los resultados obtenidos en la reacción de Stille se puede indicar que la sustitución en C4 da lugar a los productos de acoplamiento con mejores rendimientos, aunque no existe una relación clara entre la naturaleza del estannano y el rendimiento de la reacción. Las diferencias parecen corresponder más a la baja solubilidad de los productos de acoplamiento en los disolventes orgánicos habituales y al proceso de purificación.
- En el caso de la reacción de Sonogashira, los mejores resultados se obtienen en la posición  $\beta$  (C3) respecto al heteroátomo en el caso de sistemas monodimensionales ( $D-\pi-A^+$ ). Sin embargo, en los sistemas bidimensionales ( $D-\pi-A^+-\pi-D$ ) se obtienen mejores rendimientos debido a la modificación en la funcionalización en el nitrógeno piridinico, y el intercambio de contraión, que mejoran las propiedades de solubilidad y facilitan la purificación del producto de acoplamiento.

- Del estudio de las propiedades lineales y no lineales de los sistemas 1D ( $D-A^+$ ,  $D-\pi-A^+$ ) y 2D ( $D-\pi-A^+-\pi-D$ ) sintetizados, se demuestra que:

- Las posiciones C4 y C2 para sistemas monodimensionales, permiten mejor transferencia de carga estabilizando el sistema, al disminuir la energía de la banda de absorción  $\pi-\pi^*$ .
  - La sustitución en C4 con respecto a C2 produce en general mejor valor de hiperpolarizabilidad ( $\beta$ ), para los sistemas monodimensionales.
  - Los compuestos bidimensionales (2D), presentan aproximadamente el doble valor de  $\beta$ , respecto a los correspondientes monodimensionales (1D).
-

- El indol e indazol, en general favorecen la transferencia de carga en el sistema Dador-Aceptor.
- El sistema de piridinio ( $A^+$ ) utilizado como aceptor en los diferentes cromóforos, tiene una aceptable respuesta de ONL para ser una molécula de pequeño tamaño.

- Se han realizado diferentes aproximaciones sintéticas, que incorporan una gran variedad de subunidades catiónicas para acceder a macrociclos rígidos. Las dificultades encontradas en las últimas etapas han permitido sintetizar intermedios muy avanzados, aunque sin poder concluir el paso final de ciclación.

---

---

*Summary*

---



#### 4. Summary

The development of new organic materials with nonlinear optical properties (NLO) has been one of the aims of research over the past decades due to their potential use in the field of telecommunications and optical computing among others.<sup>276</sup> The advantages of organic compounds compared to inorganic are their cost efficiency, ease of synthesis and high number of structural variability. Most organic compounds with NLO properties are based on highly conjugated molecules with donors and acceptors substituted at the ends of the molecule, called donor-acceptor (“push-pull”) systems, and these are one the most interesting structures for new compounds with efficient NLO responses (figure 4.1).

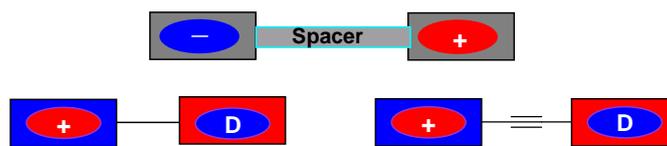


Figure 4.1

Our research findings in the development of the chemistry of heteroaromatic cations led us to undertake a comparative study in which different donors (heteroaromatic) and the acceptor (pyridinium) cation, were studied as potential NLO-catiophores. The general structures of some types of these systems are shown in figure 4.2.

<sup>276</sup> a) Marder, S.; Perry, J.; Yakymyshyn, C. *Chem. Mat.* **1994**, *6*, 1137. b) Barlow, S.; Marder, S. R. Nonlinear Optical Properties of Organic Materials. In *Functional Organic Materials. Syntheses, Strategies, and Applications*; Müller, T. J. J., Bunz, U. H. F., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007, 393. c) Papadopoulos, M. *Nonlinear optical properties of matter* (Challenges & advances in computational chemistry & physics, Vol. 1) **2006**. d) Prasad, P. N. *Contemporary Nonlinear Optics*; Academic Press: San Diego, **1992**, 265. f) Marder, S. R. *Chem. Commun.* **2006**, 131. g) Suponitsky, K. Yu.; Timofeeva, T. V.; Antipin, M. Yu. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, *75*, 457. h) Dalton, L. R. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1421. j) Nalwa, H. S.; Miyata, S. *Nonlinear Optics of Organic Molecules and Polymers*; C. R. C Press: Boca Raton, **1997**. k) Marder, S. R.; Kippelen, B.; Jen, A. K.-Y.; Peyghambarian, N. *Nature*, **1997**, 388, 845.

The PhD project presented here, takes part in the context of new push-pull molecules and shaped persistent macrocycles based on heteroaromatic cations.

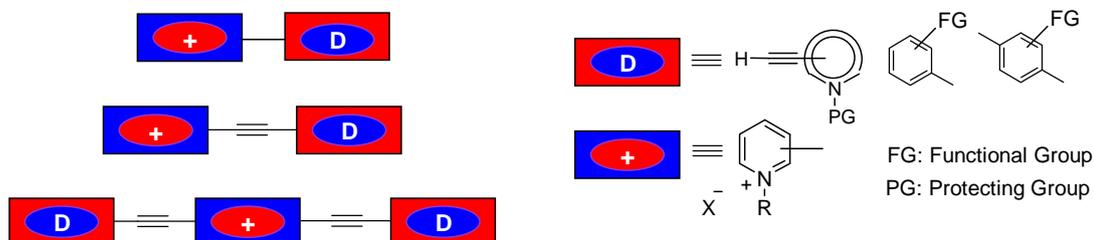
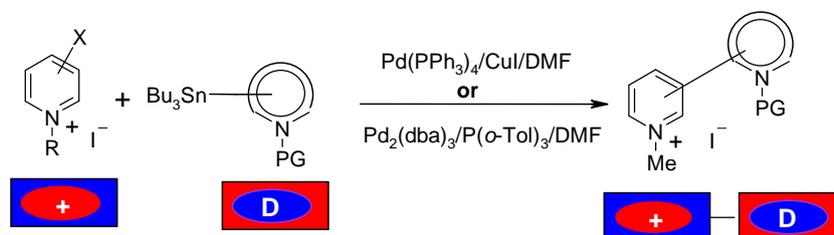


Figure 4.2

First we describe the synthesis and study of linear and nonlinear optical properties by Hyper-Rayleigh Scattering (HRS),<sup>277</sup> of the new *push-pull* systems, through the development of the Stille and Sonogashira coupling reactions. The results proved that azinium salt<sup>278</sup> acts as good acceptor, conferring good second-order polarizabilities ( $\beta$ ).

The Stille reaction can be used as efficient coupling reaction, with the three isomeric pyridinium bromides. This cross-coupling reaction allows the synthesis of new azinium derivatives as indicated in scheme 4.1.



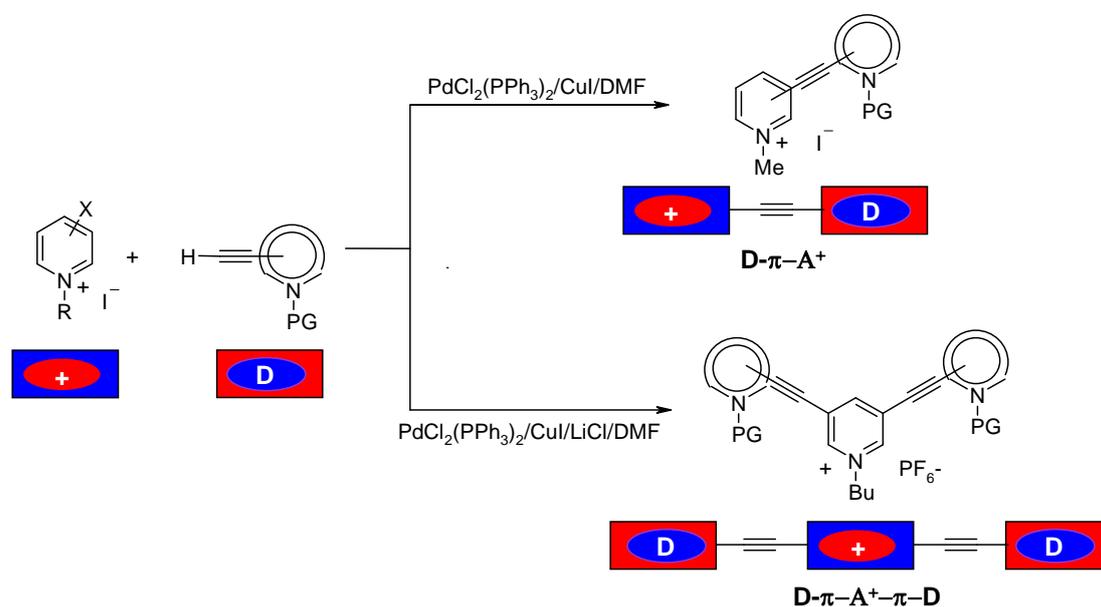
Scheme 4.1

<sup>277</sup> a) Asselberghs, I.; Pérez-Moreno, J.; Clays, K. *Non linear Optical Properties of Matter*, **2006**, 419. b) Clays, K.; Peersons, A. *Phys. Rev. Lett.* **1991**, *66*, 2980. c) Koen, C. *Hyper-Rayleigh Scattering*. Paleis der Academiën Hertogsstraat I Brussel, **2001**.

<sup>278</sup> a) Ihmels, H.; Faulhaber, K.; Vedaldi, D.; Dall'Acqua, F.; Viola, G. *Photochem. Photobiol.* **2005**, *81*, 1107. b) Ihmels, H. *Science of Synthesis* **2005**, *15*, 907.

The synthesis of a series of D- $\pi$ -A<sup>+</sup> and D- $\pi$ -A<sup>+</sup>- $\pi$ -D catiophores by Sonogashira cross-coupling reaction of pyridinium with moderate to good yields have been achieved with an efficient work-up procedure.

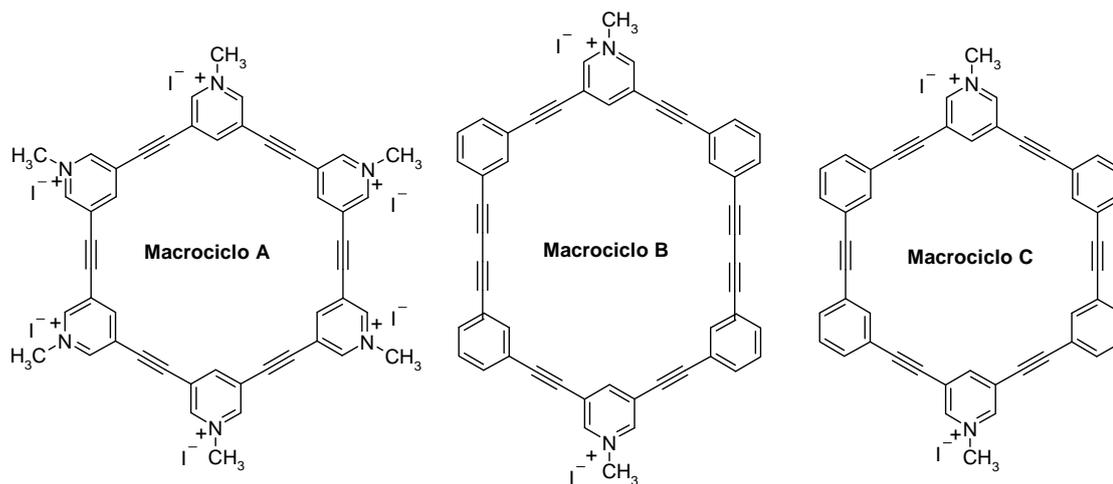
From this study the NLO properties of this system provided the best results when the indole and indazole were used as donors. In the case of arilic derivatives containing a *p*-methoxy and *p*-dimethylamine as donor, they show large second-order nonlinearity ( $\beta_{\text{HRS}}$  values between 237-283  $10^{-30}$  esu). From these results we can propose that the use of the heteroaromatic derivatives like spacers ( $\pi$ -systems), if they were previously functionalized with electrodonating groups (scheme 4.2).



**Scheme 4.2**

From the NLO values of different chromophores we can obtain the following conclusions: a) A heteroaromatic cation as pyridinium has good NLO results for small molecules, and the substitution in C4 produces the best NLO response. b) The best values for the donor effect are obtained when indole and indazole are substituents. Moreover, it was found that the double substitution gave better values than the monosubstitution. c) When results of the doubled substitution were compared between aril and heteroaril, the aril compounds had a better NLO response.

On the other hand, in the context of the development of new materials, we have considered introducing cations in the synthesis of shape-persistent type,<sup>279</sup> macrocyclic structures *i.e.* a rigid skeleton formed by aryl units linked by triple bonds, which results in large molecular surfaces that are arranged compactly (figure 4.3). These properties make the AEMs macrocyclic (arylene-ethynylene macrocycles) structures interesting in the field of organic materials.



**Figure 4.3**

The rapid growth in the area of research of rigid macrocyclic structures, combines aspects of organic synthesis, polymer science and supramolecular chemistry. Aggregation properties and surface adsorption behavior of the AEMs are interesting candidates as building blocks for supramolecular chemistry, where the properties depend on the type of intermolecular forces. The most widely used reactions for the synthesis of these macrocycles are usually C-C coupling reactions catalyzed by palladium, in particular Sonogashira and Glaser reaction.

As was pointed out earlier in this discussion of results, the Sonogashira reaction is a good method of functionalization of heteroaromatic cations. For this reason and the lack of existing examples of charged macrocycles systems; it was decided to investigate the synthesis of such systems.

<sup>279</sup> Zhang, W.; Moore, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*,4416.

---

To carry out the synthesis of macrocycles with pyridinium cations, several strategies were used with the end of synthesizing charged macrocycles. Despite various attempts of cyclization of the different macrocycles, all results were unsuccessful. In some cases the starting material was recovered from complex mixture reactions which were difficult to identify. In other cases the starting material decomposed.

---