

**PREPARACIÓN DE LA (E,E)-PIRIDIN-2-CARBOXALDEHÍDO-[2-
HEPTILTIOPIRIMIDIN-4,6-DIIL]BISHIDRAZONA PARA EL DISEÑO DE
SISTEMAS SUPRAMOLECULARES**

Christian Camilo Carmona Vargas



**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
PROGRAMA ACADÉMICO DE QUÍMICA
SANTIAGO DE CALI, OCTUBRE DE 2014**

**PREPARACIÓN DE LA (E,E)-PIRIDIN-2-CARBOXALDEHÍDO-[2-
HEPTILTIOPIRIMIDIN-4,6-DIIL]BISHIDRAZONA PARA EL DISEÑO DE
SISTEMAS SUPRAMOLECULARES**

Christian Camilo Carmona Vargas

Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para optar al título de
Químico

Director

Manuel Noé Chaur Valencia, Ph.D.

Codirectora

Luz Marina Jaramillo Gómez, Ph.D.

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
PROGRAMA ACADÉMICO DE QUÍMICA
SANTIAGO DE CALI, OCTUBRE DE 2014**

UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
PROGRAMA ACADÉMICO DE QUÍMICA

Christian Camilo Carmona Vargas

**PREPARACIÓN DE LA (*E,E*)-PIRIDIN-2-CARBOXALDEHÍDO-[2-
HEPTILTIOPIRIMIDIN-4,6-DIIL]BISHIDRAZONA PARA EL DISEÑO DE
SISTEMAS SUPRAMOLECULARES**

Palabras Clave: Bishidrazonas, Complejos metálicos, Fotofísica, Fotoisomerización, Química Supramolecular

Nota de aceptación

El trabajo de grado titulado “PREPARACIÓN DE LA (E,E)-PIRIDIN-2-CARBOXALDEHÍDO-[2-HEPTILTIOPIRIMIDIN-4,6-DIIL]BISHIDRAZONA PARA EL DISEÑO DE SISTEMAS SUPRAMOLECULARES” cumple con los requisitos exigidos por el programa académico de química para que el estudiante Christian Camilo Carmona Vargas opte al título de Químico en la Universidad del Valle.

Manuel N. Chaur Valencia, Ph.D.

Director del trabajo

Luz Marina Jaramillo Gómez, Ph. D.

Codirectora

Jurado

A mi madre Marjorie Vargas y mi abuela Ismaelina Anacona, porque siempre, siempre han creído y confiado en mí, y por creer que la educación es el único tesoro que me pueden heredar, y que jamás, alguien me va poder despojar de él.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente al cosmos, la naturaleza y a la energía que mueve este y seguramente otros universos, por permitirme ser parte del mundo y sorprenderme cada día.

A Marjorie Vargas Anacona, mi madre, e Ismaelina Anacona, mi abuela, por ser mis primeras maestras, las mujeres más luchadoras, nobles, y mejores madres que he conocido; porque gracias al amor, el cariño y el apoyo incondicional que me han brindado en cada uno de mis días, me ha sido más grato culminar esta etapa de mi vida. A mis tíos Víctor H. Riveros Anacona y Edison Carmona Acevedo, por cumplir ese papel de padres incondicionales cuando me criaron, me educaron y ahora por ayudarme a ser una mejor persona cada día; gracias por esos consejos, opiniones, regaños y detalles que me han aportado demasiado.

A mi padre Jhon Jairo Carmona, por todo su esfuerzo realizado para cumplir con mis necesidades durante el tiempo que he estado en la academia.

A mi director Manuel Chaur, por su confianza al permitirme llevar a cabo este proyecto, que más que un trabajo de grado se convirtió en un reto para mí, y me ha permitido consolidarme como profesional con la experiencia y conocimientos adquiridos. También le agradezco por su paciencia y tolerancia durante este proceso, pero sobre todo, por enseñarme que la verdadera investigación está en ir más allá de la información que hay en los artículos científicos. Gracias.

A Angie Ocampo, con quien compartí momentos y viví experiencias que jamás podré olvidar. Porque desde el momento en que apareció en mi camino, acabo con mi rutina, rompió con mi linealidad y se encargó de mostrarme un mundo diferente al de las fórmulas y ecuaciones químicas. Mil gracias por haberme hecho tan feliz con tu compañía y con las clases de arte.

A Alejandro Guerrero, con quien he construido una amistad muy sólida, quien me ha corregido, me ha aconsejado como un hermano y como un colega contribuyó y ha seguido contribuyendo en gran medida a mi formación profesional discutiendo conmigo resultados, posibles errores en mis reacciones, pero sobre todo por enseñarme a trabajar de la manera más fina posible en el laboratorio, a no tomar decisiones apresuradas y como diría él, por los momentos fuertes de la investigación que me enseñó a superar.

A mis amigos, quienes hoy también puedo llamar colegas, Juan Camilo Barona, Paola Benavides, y Diego Enríquez por toda su buena vibra, por compartir momentos inolvidables

de risas, decepciones, afanes y bullying entre nosotros durante este tiempo. A Esteban C. Toro, por ser el amigo de toda la carrera, colega y compañero incondicional de laboratorio con quien compartí conocimientos, discutí conceptos y fue vital al comienzo de esta etapa.

A Kimberly Gutiérrez y Mario Henao, por ser mis amigos desde el primer semestre, escucharme cuando más lo he necesitado, brindarme siempre su confianza, y hacer mucho más agradable mi formación. A Carolina Zapata, mi compañera de laboratorio, mi amiga y una persona extremadamente especial, que ha estado conmigo en momentos oportunos y con quien puedo compartirlo casi todo, hasta sus tías. Gracias Caro, por esas noches de burguesía, cariño, risas, estudio y amistad que hemos compartido y que jamás podré olvidar.

A Diana Soto (Dianita) y Andrés Camilo García (Hagrid), por toda su atención, cultivar la calma en mí y hacer muchísimo más amena mi estadía en el laboratorio, sin ustedes no hubiese sido tan divertido hacer síntesis orgánica todos los días. A mis compañeros Pablo Romo y Danny Balanta porque también fueron muy importantes en el comienzo del proyecto.

A Nathaly Ortiz por ser esa compañera de grupo de investigación excepcional, una amiga a quien admiro mucho, en quien confió y con quien es imposible no querer compartir y reírse. A Vivian Triana, por tener siempre la disposición para discutir mis dudas inorgánicas. A estas dos mujeres, mil gracias por corregirme y por enseñarme a redactar mis resultados.

A los trabajadores del departamento de química, Mario Velasco por todos sus favores con el material de vidrio, a Luis Eduardo Hurtado, Carlos Rodríguez, al monitor Jhoban Meneses por ser personas muy amables y hacer casi siempre lo posible por tomar a tiempo mis espectros; así como al señor Alberto Nieto por brindarme su ayuda. También, agradezco a la vicerrectoría de investigaciones de la Universidad del Valle, al Banco de la República, al Centro de Excelencia en Nuevos Materiales y a Colciencias por el apoyo económico.

Finalmente, pero no con menor importancia a los profesores del departamento de química que han contribuido a mi formación profesional, en especial al profesor Braulio Insuasty por la revisión de este documento, los profesores Alberto Bolaños y Dorian Polo por haberme recomendado para vivir una experiencia inolvidable. Al profesor Alejandro Ortiz por atender algunas de mis inquietudes sintéticas, y por supuesto a la maestra Luz Marina Jaramillo por atender cada una de mis dudas a nivel de síntesis orgánica, por permitirme trabajar en su laboratorio y principalmente, por hacerme sentir parte de su grupo de investigación. Gracias.

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE TABLAS	X
LISTA DE ANEXOS	XI
LISTA DE FIGURAS	XII
LISTA DE ESQUEMAS	XIII
LISTA DE ACRONIMOS Y ABREVIATURAS	XIV
RESUMEN	XVI
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	2
2.1. Hidrazonas en química supramolecular	2
2.1.1. Aplicaciones	4
2.2. Complejos metálicos con hidrazonas y arreglos metalo-supramoleculares	6
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	9
4.1. Rutas sintéticas y ensayos realizados para obtener la bishidrazona 5	9
4.1.1. Halogenación de la pirimidina 1	9
4.2. Rutas sintéticas y ensayos realizados para obtener la bishidrazona 11	11
4.2.1. Alquilación <i>vía</i> organolitio en la posición 2 de la 4,6-dicloropirimidina (6)	11
4.2.2. Adición <i>vía</i> radical arilo del <i>p</i> -yodotolueno a la pirimidina 6	13
4.2.3. Construcción del anillo heterocíclico de la pirimidina 16	15
4.3. Síntesis y caracterización de los precursores del compuesto bishidrazónico 23	16
4.3.1. 2-(Heptiltio)-4-hidroxipirimidin-6(1 <i>H</i>)-ona (20)	16
4.3.2. 4,6-dicloro-2-heptiltiopirimidina (21)	20
4.3.3. 4,6-bishidrazino-2-heptiltiopirimidina (22)	21

4.4.	Síntesis y caracterización de (<i>E,E</i>)-Piridin-2-carboxaldehído-[2-heptiltiopirimidin-4,6-diil]bishidrazona (23)	23
4.5.	Estudios fotofísicos de la (<i>E,E</i>)-Piridin-2-carboxaldehído-[2-heptiltiopirimidin-4,6-diil]bishidrazona (23)	25
4.6.	Preparación y caracterización de complejos metálicos	27
4.7.	Estudios fotofísicos de los complejos metálicos con la bishidrazona 23	30
4.8.	Estudio fotoquímico del ligando bishidrazónico 23 en solventes orgánicos	31
5.	METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	36
5.1.	Instrumentación, reactivos y solventes	36
5.2.	Trabajo sintético	36
5.2.1.	2-(Heptiltio)-4-hidroxipirimidin-6(1 <i>H</i>)-ona (20)	36
5.2.2.	4,6-dicloro-2-heptiltiopirimidina (21)	37
5.2.3.	4,6-bishidrazino-2-heptiltiopirimidina (22)	37
5.2.4.	(<i>E,E</i>)-Piridin-2-carboxaldehído-[2-heptiltiopirimidin-4,6-diil]bishidrazona	38
5.3.	Estudios fotofísicos de la bishidrazona 23 y de los complejos metálicos.	38
5.4.	Preparación y caracterización de complejos metálicos	38
5.4.1.	Zn-23	38
5.4.2.	Ni-23	39
5.4.3.	Pb-23	39
5.5.	Estudios fotoquímicos de la bishidrazona 23	39
6.	CONCLUSIONES	40
7.	REFERENCIAS	41
8.	ANEXOS	44

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Ensayos para la halogenación de la 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (1)	10
Tabla 2. Ensayos realizados para la alquilación de la 4,6-dicloropirimidina (6)	13
Tabla 3. Ensayos realizados para la adición radicalaria del <i>p</i> -yodotolueno (13) al anillo pirimidínico de 6	14
Tabla 4. Ensayos realizados para obtener la amidina 15	15
Tabla 5. Información obtenida de los estudios fotofísicos del sistema bishidrazónico 23	27
Tabla 6. Constantes de velocidad obtenidas de la fotoisomerización de la bishidrazona 23 y algunas de las características de los solventes utilizados que más influyen.	35

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Región expandida del espectro HSQC de la 4,6-dicloro-2-heptiltiopirimidina (21) en CDCl ₃	44
Anexo 2. Espectro DEPT-135 de la 4,6-dicloro-2-heptiltiopirimidina (21) en CDCl ₃	44
Anexo 3. Espectro de RMN ¹³ C de la 4,6-dicloro-2-heptiltiopirimidina (21) en CDCl ₃	45
Anexo 4. Región expandida del espectro HSQC de la 4,6-bishidrazino-2-heptiltiopirimidina (22) en DMSO- <i>d</i> ₆	45
Anexo 5. Espectro de RMN ¹³ C (abajo) y DEPT-135 (arriba) de la 4,6-bishidrazino-2-heptiltiopirimidina (22) en DMSO- <i>d</i> ₆	46
Anexo 6. Región expandida del espectro HSQC de la (<i>E,E</i>)-Piridin-2-carboxaldehído-[2-heptiltiopirimidin-4,6-diil]bishidrazona (23) en CD ₃ OD	47
Anexo 7. Región expandida del espectro NOESY de la (<i>E,E</i>)-Piridin-2-carboxaldehído-[2-heptiltiopirimidin-4,6-diil]bishidrazona (23) en CD ₃ OD	47
Anexo 8. Región expandida del espectro HSQC del complejo Zn-23 en CD ₃ OD	48
Anexo 9. Región expandida del espectro NOESY del complejo Zn-23 en CD ₃ OD	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura básica del fragmento hidrazónico de una molécula	3
Figura 2. Fotoisomerización <i>E-Z</i> de algunas hidrazonas	4
Figura 3. Quimiosensor fluorescente para la detección de cobre	4
Figura 4. Quimiosensor para la detección de pirofosfato	5
Figura 5. Hidrazona actuando como sensor de iones fluoruro	5
Figura 6. (a) Estructura de uno de los ligandos utilizados en la preparación de metalorejillas. (b) Representación de la unidad de una rejilla catiónica de la estructura cristalina del complejo $[\text{Cu}_4(\text{L})_4](\text{CF}_3\text{SO}_3)_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$. (c) Dimensiones del núcleo formado por los 4 átomos de cobre.	6
Figura 7. Formas tautoméricas del ácido 2-tiobarbitúrico (19)	17
Figura 8. Espectro RMN ^1H de la 2-(Heptiltio)-4-hidroxipirimidin-6(1 <i>H</i>)-ona en $\text{DMSO}-d_6$	18
Figura 9. Espectro DEPT-135 de 2-(Heptiltio)-4-hidroxipirimidin-6(1 <i>H</i>)-ona en $\text{DMSO}-d_6$	19
Figura 10. Espectro RMN ^{13}C de 2-(Heptiltio)-4-hidroxipirimidin-6(1 <i>H</i>)-ona en $\text{DMSO}-d_6$	19
Figura 11. Espectro de RMN ^1H de la 4,6-dicloro-2-heptiltiopirimidina en CDCl_3	21
Figura 12. Espectro de RMN ^1H de la 4,6-bishidrazino-2-heptiltiopirimidina en $\text{DMSO}-d_6$	22
Figura 13. Espectro de RMN ^1H de la bishidrazona 23 en CD_3OD	24
Figura 14. Espectro DEPT-135 del compuesto bishidrazónico 23 en CD_3OD	24
Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto bishidrazónico 23 en CD_3OD	25
Figura 16. Espectro de absorción (izquierda) y espectro de emisión (derecha) de 23	26
Figura 17. Espectro RMN ^1H del complejo Zn-23 en CD_3OD	28
Figura 18. Región expandida del espectro HSQC del complejo Zn-23 en CD_3OD	29
Figura 19. Espectros de absorción (izquierda) y de emisión (derecha) de los complejos	30
Figura 20. Regiones expandidas de los espectros de RMN ^1H del compuesto 23 irradiado a 5, 10, 15, 30, 50 y 70 minutos con luz UV. Solución al 20.05 mM en CD_3OD	32
Figura 21. Regiones expandidas de los espectros de RMN ^1H del compuesto 23 irradiado a 5, 10, 15, 30, 50 y 70 minutos con luz UV. Solución al 20.05 mM en $\text{DMSO}-d_6$	33
Figura 22. Regiones expandidas de los espectros de RMN ^1H del compuesto 23 irradiado a 5, 10, 15, 30, 50 y 70 minutos con luz UV. Solución al 20.05 mM en Acetona- d_6	34

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Metodologías para la obtención de hidrazonas	2
Esquema 2. Triple dinámica presentada por la bispiridinhidrazona y sus derivados	3
Esquema 3. Ruta sintética planteada inicialmente	9
Esquema 4. Bromación radicalaria de 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (1)	10
Esquema 5. Fragmento del mecanismo de reacción de la halogenación radicalaria de 1	11
Esquema 6. Ruta sintética para obtener 11	12
Esquema 7. Síntesis del <i>p</i> -yodotolueno	12
Esquema 8. Metodología alterna para obtener 7	14
Esquema 9. Construcción del anillo heterocíclico de 16	15
Esquema 10. Ruta sintética planteada para obtener la amidina 15	15
Esquema 11. Síntesis de la 2-(Heptiltio)-4-hidroxipirimidin-6(1 <i>H</i>)-ona (20)	16
Esquema 12. Formación del ion tiolato en el tautómero T6	17
Esquema 13. Síntesis de la 4,6-dicloro-2-heptiltiopirimidina (21)	20
Esquema 14. Síntesis de la 4,6-bishidrazino-2-heptiltiopirimidina (22)	21
Esquema 15. Fragmento del mecanismo de adición-eliminación para la formación de 22	22
Esquema 16. Síntesis de (<i>E,E</i>)-Piridin-2-carboxaldehído-[2-heptiltiopirimidin-4,6-diil]bishidrazona (23)	23
Esquema 17. Síntesis del complejo con zinc (Zn-23)	27
Esquema 18. Formación de los diferentes isómeros configuracionales de la bishidrazona 23	31

LISTA DE ACRONIMOS Y ABREVIATURAS

4,6–DCP	4,6–dicloropirimidina
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BPO	Peróxido de benzoilo
CCD	Cromatografía de capa delgada
<i>cis</i>	De este lado (latín)
DCM	Diclorometano
DEPT	Aumento sin distorsión por transferencia de polarización (del inglés <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>)
DMSO– <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
<i>E</i>	Enfrentados (del alemán <i>Entgegen</i>)
ϵ	Coefficiente de absortividad molar
eq.	Equivalentes
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
eV	Electrón–Voltio
FT–IR	Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (del inglés <i>Fourier Transform Infrared</i>)
HSQC	Heteronuclear Single–Quantum Correlation
HOMO	Orbital molecular más alto ocupado (del inglés <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)
LUMO	Orbital molecular más bajo desocupado (del inglés <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)

MeOH	Metanol
mL	Militros
mmol	Milimoles
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
nm	Nanómetros
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
Py	Piridina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s, d, t, q, m	Singulete, doblete, triplete, quintuplete, multiplete
<i>trans</i>	Del lado opuesto (latín)
THF	Tetrahidrofurano
TTMSS	Tris(trimetil)silililano
<i>t</i> -BuOH	<i>Terc</i> -butanol
Uv-Vis	Espectroscopia Ultravioleta-Visible
u.a.	Unidades arbitrarias
Z	Juntos (del alemán <i>Zusammen</i>)

RESUMEN

Se diseñó y sintetizó el nuevo compuesto bishidrazónico tiopirimidínico (*E,E*)-Piridin-2-carboxaldehído-[2-heptiltiopirimidin-4,6-diil]bishidrazona cuya base estructural es el sistema piridina-hidrazona-tiopirimidina. La obtención de esta molécula implicó 4 etapas sintéticas, y cada uno de sus precursores, al igual que la bishidrazona, fueron caracterizados mediante espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) monodimensional (^1H , ^{13}C , DEPT-135) y bidimensional (HSQC, NOESY), FT-IR, y espectrometría de masas. Una vez obtenida esta bishidrazona, se realizaron algunos estudios fotofísicos mediante espectrofotometría de ultravioleta-visible y fluorescencia en solventes de diferente polaridad.

Posteriormente, se realizó la síntesis de los complejos metálicos con zinc, níquel y plomo del compuesto bishidrazónico obtenido. De los anteriores se destaca el complejo formado con zinc, para el cual se propuso una estructura, donde los iones de zinc están unidos al sistema piridina-hidrazona-pirimidina y la configuración del ligando cambia de *transoide* a *cisoide*. Una vez obtenidos los complejos metálicos, se observó su comportamiento fotofísico mediante las técnicas de espectrofotometría mencionadas.

Finalmente se llevó a cabo un estudio fotoquímico de la bishidrazona sintetizada, en solventes orgánicos deuterados como CD_3OD , $\text{DMSO}-d_6$ y $\text{Acetona}-d_6$. La obtención de los diferentes isómeros configuracionales se siguió por RMN ^1H . La fotoisomerización de este sistema es una reacción consecutiva de primer orden, se calcularon las constantes cinéticas k_1 y k_2 de los procesos de fotoisomerización $[E,E] \rightarrow [E,Z]$ y $[E,Z] \rightarrow [Z,Z]$ respectivamente.

La preparación de este compuesto bishidrazónico permitirá la obtención de sistemas supramoleculares tales como complejos heterobimetálicos, interruptores moleculares y estructuras poliméricas capaces de coordinar iones metálicos y adherirse a superficies exhibiendo una alta solubilidad en solventes orgánicos.

1. INTRODUCCIÓN

La química supramolecular, conocida también como la química más allá de las moléculas, es un campo emergente de la ciencia que ha estado en crecimiento desde el último cuarto del siglo XX, convirtiéndose en una de las principales ramas de la química que ha contribuido al desarrollo de áreas relacionadas con la biología y la física, dando lugar a la aparición y al establecimiento de las ciencias supramoleculares,¹ un área de investigación interdisciplinar. Por su parte, la química orgánica sintética ha cumplido un papel muy importante dentro de la creatividad de los científicos, permitiéndoles diseñar y preparar moléculas cuyas estructuras se adecuen para dar lugar a la formación de diversas arquitecturas supramoleculares.

Un ejemplo de este tipo de moléculas son las hidrazonas, un grupo de compuestos especiales de la familia de las bases de Schiff, las cuales han atraído la atención de muchos investigadores² por la importancia que estos presentan en diferentes aplicaciones, entre las que se destacan, los interruptores moleculares activados química y fotoquímicamente, su excelente capacidad para coordinar iones metálicos de transición generando rejillas metálicas dinámicas que responden a estímulos externos, y detectores (sensores) de cationes metálicos, aniones y moléculas neutras.³ Adicionalmente, en el campo biológico y de la medicina, exhiben actividades en el tratamiento de diversas enfermedades como la tuberculosis.⁴ Los herbicidas y los insecticidas son otras de las aplicaciones de los compuestos hidrazónicos, entre otras.

En vista de la amplia gama de funciones de este tipo de moléculas, el grupo de investigación ha encaminado sus propósitos al desarrollo de nuevos compuestos hidrazónicos, especialmente compuestos bishidrazónicos basados en una plantilla de anillos heterocíclicos del orden piridina–pirimidina–piridina, que posean como característica principal sitios de coordinación adecuados para ser utilizados como ligandos en la construcción de arreglos metalo–supramoleculares; precursores en la síntesis de polímeros autorreparables, y además, que puedan exhibir comportamientos de interruptores y máquinas moleculares, entre otros.

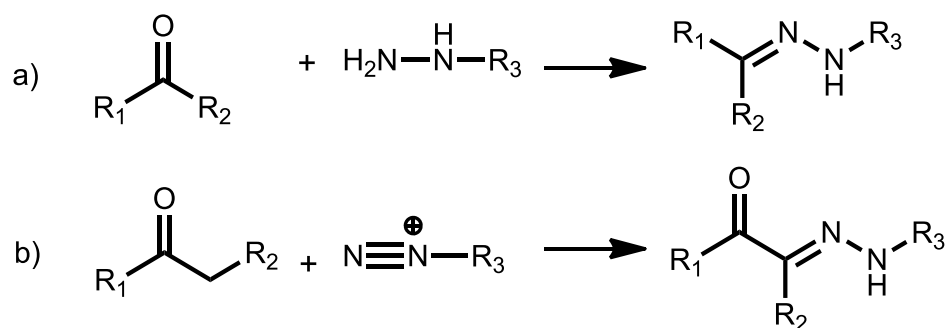
Por tal motivo, este trabajo de grado tiene como punto central, el diseño y la síntesis de un compuesto bishidrazónico basado en el núcleo de anillos heterocíclicos mencionados, y modificado con una cadena alquílica que le proporcione una alta solubilidad en la mayoría de solventes orgánicos al sistema bishidrazónico. Una vez obtenida la molécula, se desea analizar tanto su comportamiento cuando es irradiada con luz UV en diferentes solventes, como su capacidad para coordinar iones metálicos, y generar arquitecturas supramoleculares.

2. MARCO TEÓRICO

El desarrollo de arquitecturas moleculares que posean la capacidad de adoptar formas definidas es de gran interés en vista de su relación, no solo en el campo biológico para simular y entender procesos de plegamiento de proteínas, sino también para generar moléculas con geometrías definidas que puedan ser aplicadas en dispositivos y materiales funcionales. Por lo tanto, se hace necesario conocer de manera más detallada algunas de las características, propiedades y aplicaciones de las hidrazonas, un grupo de moléculas de vital importancia en el proceso de construcción de estructuras supramoleculares y del contexto de este trabajo.

2.1. Hidrazonas en química supramolecular

Las hidrazonas son una clase de compuestos orgánicos cuya estructura es del tipo $R_1C=N-NR_2$, donde R_1 y R_2 representan sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. El método más común para la obtención de este tipo de compuestos se basa en la condensación de compuestos carbonílicos,⁵ aldehídos o cetonas, con hidrazina, mediante la eliminación de una molécula de agua, dando lugar a la formación de un enlace imino $C=N$. De forma similar, las hidrazonas que presenten sustituyentes pueden prepararse de esta misma forma utilizando derivados alquilados de la hidrazina (esquema 1a), adicionalmente, el acoplamiento entre una sal de diazonio y un β -cetoéster, conocida como la reacción de Japp-Klingemann (esquema 1b), también permite la obtención de hidrazonas.³



Esquema 1. Metodologías para la obtención de hidrazonas

Por otro lado, el grupo azometino presenta una amplia diversidad funcional gracias a las características de la estructura triatómica $C=N-N$ (Figura 1), entre las cuales se pueden destacar propiedades como: 1) la nucleofilicidad de los nitrógenos tanto del grupo imino, como de la parte amino de la molécula, los cuales poseen un par de electrones libres altamente

reactivos y nucleofílicos, con los cuales puede formar complejos de coordinación con diversos metales de transición, II) la dualidad que presenta el carbono imino, al poder comportarse como un electrófilo o un nucleófilo, III) la isomería configuracional y conformacional derivada de la naturaleza del doble enlace carbono–nitrógeno, IV) el hidrógeno de carácter ácido del fragmento N–H de algunas hidrazonas, mediante el cual se pueden modular las propiedades optoelectrónicas de estas moléculas por cambios en el pH del medio. Adicionalmente, la estructura química de estos compuestos se puede modificar mediante una *N*-alquilación gracias a la alta nucleofilicidad de los pares de electrones libres de los nitrógenos presentes.

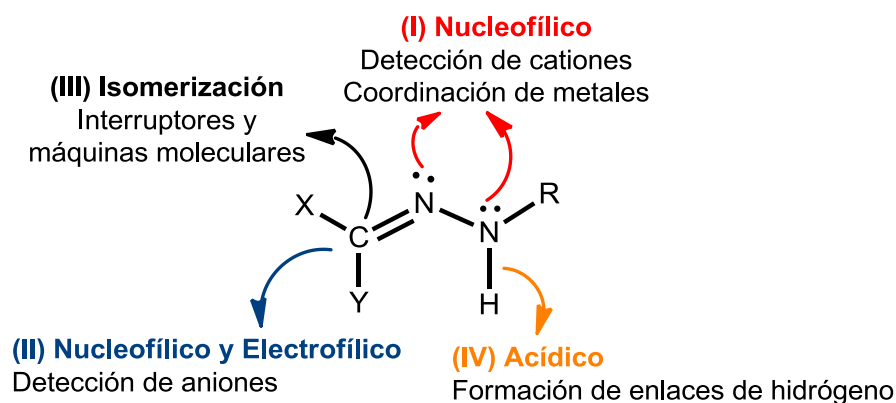
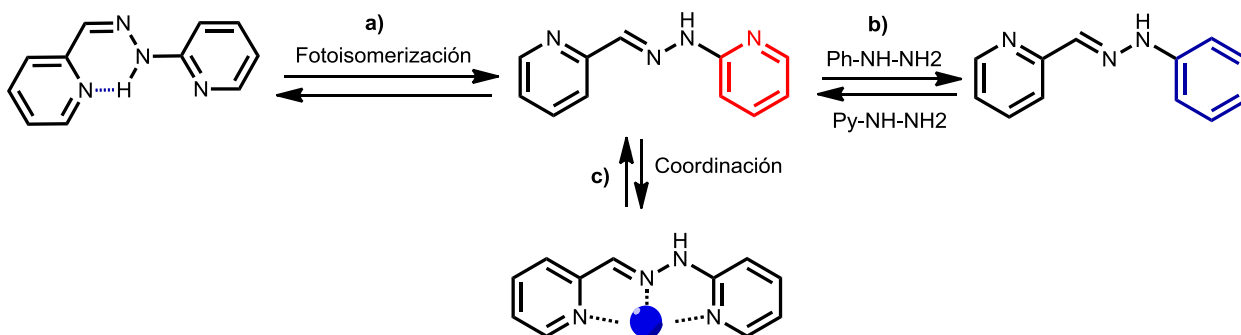


Figura 1. Estructura básica del fragmento hidrazónico de una molécula³

Una de las características más importantes de las hidrazonas, es la triple dinámica (esquema 2) que pueden llegar a presentar, ya que poseen la capacidad de experimentar cambios configuracionales por isomerizaciones *cis*–*trans* vía fotoquímica o térmica (a), una dinámica constitucional dada por el intercambio de la parte amino mediante una reacción de transaminación (b), y una dinámica por coordinación a metales (c).⁶



Esquema 2. Triple dinámica presentada por la bis-piridinhidrazona y sus derivados

2.1.1. Aplicaciones

Entre las distintas aplicaciones que poseen las hidrazonas sobresale su uso como interruptores y sensores moleculares. Varios estudios han establecido que la luz ultravioleta puede proporcionar suficiente energía para la isomerización $E \rightarrow Z$ del enlace imino $C=N$, y que diferentes fuentes de luz pueden utilizarse para manipular el proceso de isomerización, lo cual da lugar a utilizar estos sistemas como interruptores moleculares activados vía fotoquímica. Lehn y colaboradores⁶ demostraron que algunas piridin-2-carboxaldehído fenilhidrazonas y acilhidrazonas experimentan fotoisomerización $E \rightarrow Z$ al entrar en contacto con luz ultravioleta (Figura 2).³ En dicho proceso de isomerización se genera un enlace de hidrógeno intramolecular en el isómero Z que bloquea el interruptor, pero que se puede desbloquear mediante la adición de un ácido fuerte o por un aumento de la temperatura.

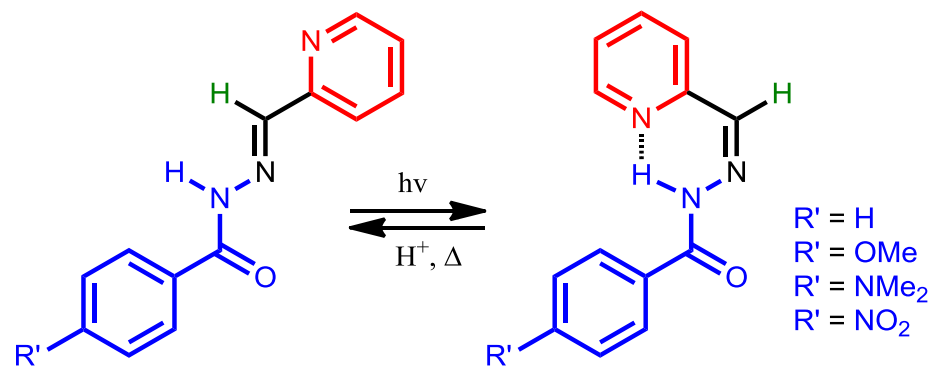


Figura 2. Fotoisomerización $E - Z$ de algunas hidrazonas⁶

En cuanto al uso de las hidrazonas como sensores moleculares, se aprovecha la reactividad química de este grupo funcional para la detección específica de cationes y aniones, por ejemplo, en el año 2006, Tong, et. al.⁷ reportaron un quimiosensor fluorescente de cobre basado en una hidrazona unida a la rodamina B (Figura 3).

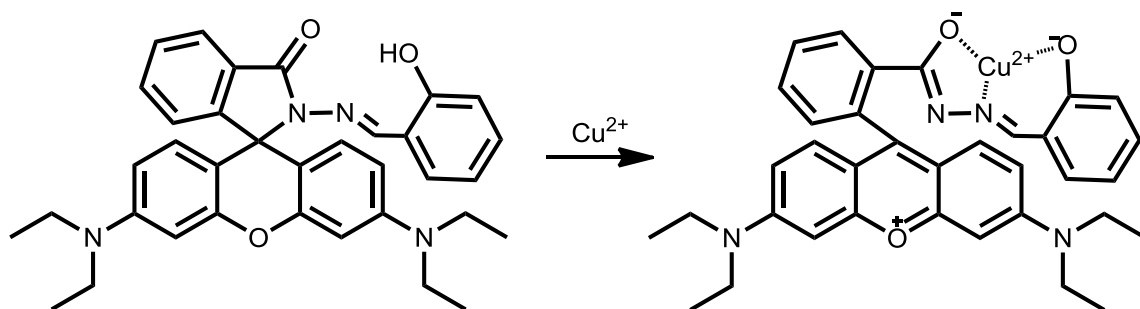


Figura 3. Quimiosensor fluorescente para la detección de cobre³

Otro ejemplo de una hidrazona actuando como sensor se muestra en la Figura 4 un complejo metálico de zinc con la naftolacilhidrazona, el cual es un emisor de luz débil, sin embargo, cuando éste se coordina con el pirofosfato la intensidad de fluorescencia se incrementa, motivo por el cual, este complejo es utilizado como sonda específica de pirofosfato en el secuenciamiento del ADN, además, es capaz de detectar trazas de pirofosfato remanentes de los diferentes procesos y reacciones en secuencia que realiza la ADN polimerasa.³

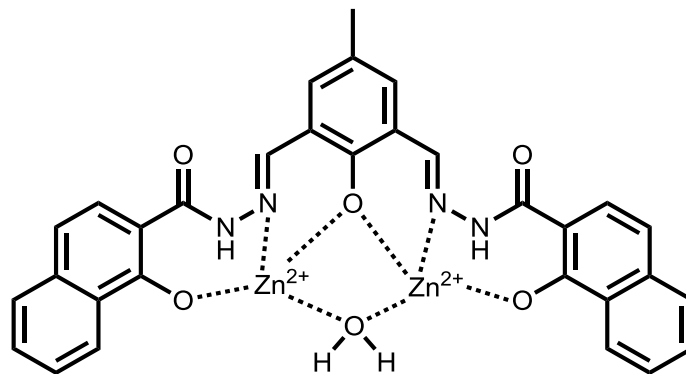


Figura 4. Quimiosensor para la detección de pirofosfato³

Por otro lado, la interacción de tipo enlace de hidrógeno del grupo N–H de las hidrazonas permite la detección de especies aniónicas, ya que esa interacción se ve reflejada en una alteración de las propiedades fotofísicas del sistema. Dichos cambios espectroscópicos convierten a las hidrazonas en moléculas ideales para la detecciones de especies aniónicas, especialmente de aniones fluoruro debido a la formación de aductos de la forma R–N–H–F⁻.³

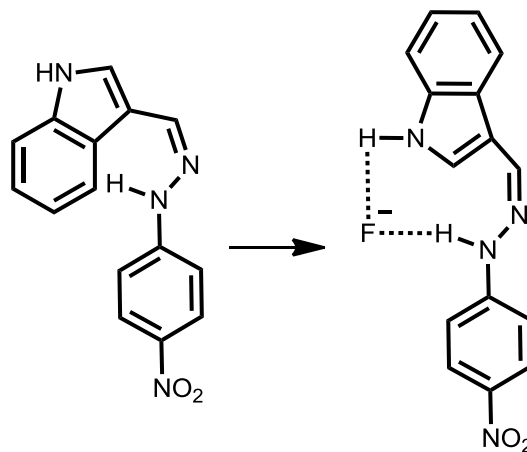


Figura 5. Hidrazona actuando como sensor de iones fluoruro³

2.2. Complejos metálicos con hidrazonas y arreglos métalo–supramoleculares

Las hidrazonas no solo cumplen un papel muy importante en la química supramolecular sino que también son de gran interés para la química inorgánica, debido a que éstas forman complejos metálicos estables con iones metálicos de transición, como se vio en la sección 2.1.1., los cuales son de particular utilidad en el campo de la química bioinorgánica,⁸ área en la cual éste tipo de compuestos han contribuido al desarrollo de modelos para el entendimiento de la interacción metal–ligando de algunas especies metálicas biológicas.

Por otra parte, en la formación de arreglos metalo–supramoleculares los ligandos organizan el ion metálico en topologías especiales formando estructuras de diversas arquitecturas, lo cual está determinado por el diseño de ligandos y sus respectivas características, tales como, átomos donores, arreglo espacial, impedimento estérico, y el carácter electrónico del ion o iones metálicos involucrados, en donde se tiene en cuenta características tales como, orbitales involucrados, estados de oxidación y orientación de espines; todas estas características determinan la coordinación del ligando orgánico al ion, o iones metálicos.⁹

De esta forma, son varias las estructuras que se pueden formar gracias a dichas interacciones supramoleculares y características mencionadas, entre ellas se destacan las métalo–rejillas o cuadrillas, cuyos andamios moleculares más utilizados son las hidrazonas, especialmente las bis–hidrazonas³ interconectadas por núcleos heteroaromáticos de piridina, pirimidina y/o triazina, formando plantillas simétricas que se organizan con iones metálicos formando estructuras con propiedades supramoleculares ópticas, magnéticas y electrónicas interesantes (Figura 6).

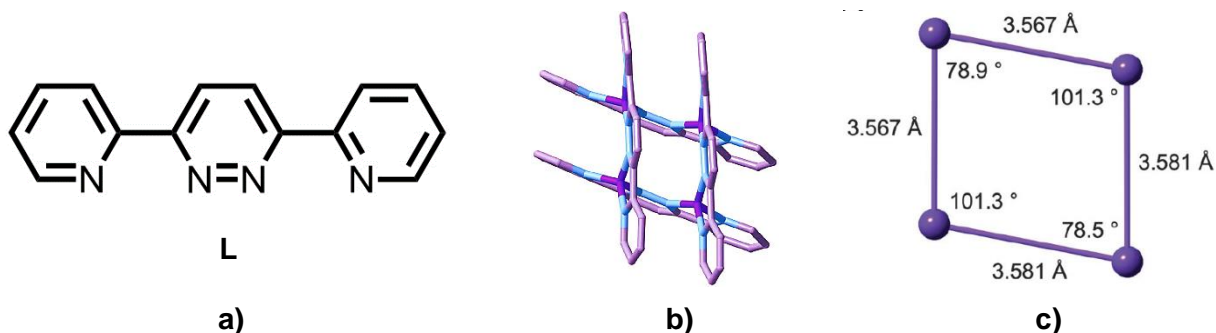


Figura 6. (a) Estructura de uno de los ligandos utilizados en la preparación de metalorejillas. (b) Representación de la unidad de una rejilla catiónica de la estructura cristalina del complejo $[\text{Cu}_4(\text{L})_4](\text{CF}_3\text{SO}_3)_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{OH}$. (c) Dimensiones del núcleo formado por los 4 átomos de cobre.¹⁰

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Basados en la importancia de los compuestos hidrazónicos en la química supramolecular, el grupo de investigación ha centrado su atención en el desarrollo de compuestos bishidrazónicos basados en núcleos heterocíclicos de piridina y pirimidina, con potenciales aplicaciones en mecánica molecular, formación de polímeros autorreparables, sondas luminiscentes, materiales fotovoltaicos y bibliotecas de dinámica combinatoria.

No obstante, los compuestos que se han sintetizado en la trayectoria del grupo de investigación han presentado poca solubilidad en solventes orgánicos polares como acetona, metanol, acetonitrilo, y una solubilidad nula en solventes orgánicos de menor polaridad como cloroformo, diclorometano, THF, entre otros, lo cual ha generado dificultades para llevar a cabo estudios fotofísicos, fotoquímicos, electroquímicos, y en general para la implementación de algunas aplicaciones. Dichos compuestos únicamente han sido solubles en solventes como DMF y DMSO, los cuales se caracterizan por tener puntos de ebullición y viscosidad altos, además de que poseen ventanas ópticas muy estrechas en la región del ultravioleta.

Como solución al problema de solubilidad de este tipo de compuestos bishidrazónicos, Lehn, et. al., reportó la adición del grupo 3,4,5-trimetoxifenil en la posición 2 del anillo pirimidínico,¹² a través de la condensación de malonato de dietilo con la respectiva amidina; sin embargo, la síntesis de esta última implicó entre 3 etapas sintéticas adicionales a la ruta planeada. También, se han introducido grupos laterales en los nitrógenos tipo amino de algunas bishidrazonas, con funcionalidades alilo e hidroxietilo, mediante el uso de N-alil o N-(hidroxietil)-hidrazina. Sin embargo, la adición de estas funcionalidades a los nitrógenos de los sistemas bishidrazónicos que se han sintetizado en el grupo de investigación, representarían un inconveniente para llevar a cabo estudios de dinámica por fotoisomerización *E-Z*, debido a que no se generaría el enlace de hidrógeno intramolecular que se requiere para estabilizar los isómeros configuracionales, como se mostró en el marco teórico (Sec. 2.1).

Teniendo en cuenta lo anterior y, que hasta el momento no se han encontrado reportes sintéticos de bishidrazonas que exhiban una alta solubilidad en solventes orgánicos, nuestro propósito es el de construir un nuevo compuesto bishidrazónico que posea dicha característica, la cual será aprovechada para realizar estudios fotoquímicos en diferentes solventes. Adicionalmente, se desea que la estructura química de la bishidrazona tenga la capacidad de coordinar diferentes iones metálicos de transición.

Los dos últimos eventos son factibles y respaldados por varios ejemplos de isomerización del doble enlace C=N, y por el esqueleto del orden piridina–hidrazona–pirimidina que tendría como base, el cual actúa de manera similar al de una estructura terpiridínica, pero el primer evento no tiene antecedentes y constituye precisamente, el reto principal de este trabajo de grado.

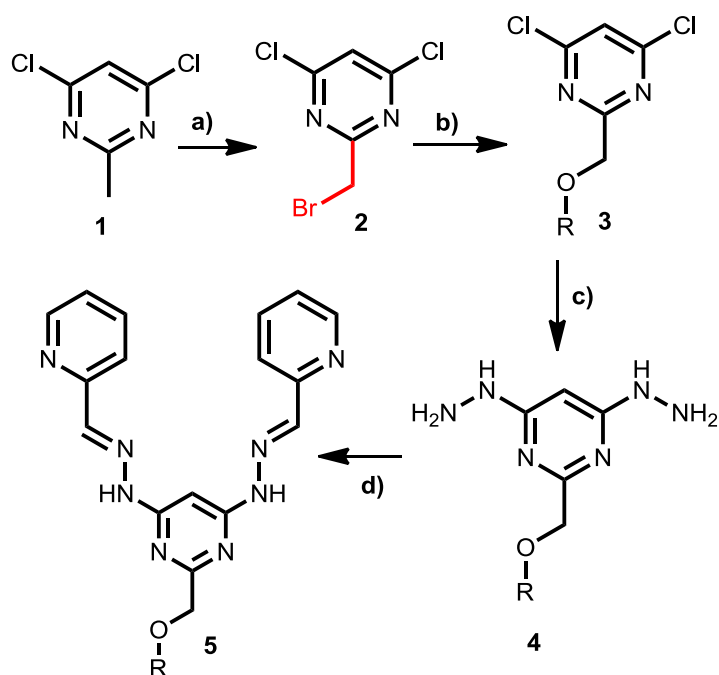
Con esta investigación se pretende hacer una contribución sintética, en la obtención de hidrazonas altamente solubles, que en un futuro permitan el diseño de materiales dinámicos–funcionales, como polímeros supramoleculares, rejillas y máquinas moleculares.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta sección se describen los resultados obtenidos en la síntesis de los precursores requeridos para la construcción del compuesto bishidrazónico, así como la preparación del mismo y la formación de complejos metálicos utilizando como ligando la molécula obtenida.

4.1. Rutas sintéticas y ensayos realizados para obtener la bishidrazona 5

En primer lugar se planteó explorar condiciones de reacción para la halogenación por radicales en el grupo metilo de la 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (**1**), luego el producto obtenido sería utilizado como alquilante en la ruta hacia la construcción del compuesto **5** (esquema 3).

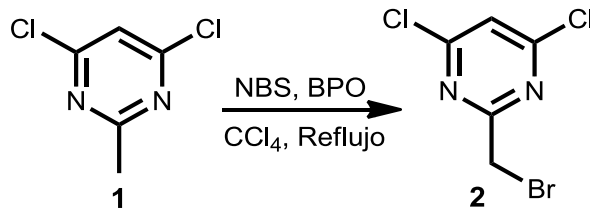


Cond. Exp. a) NBS/BPO/CCl₄, 80 °C. b) C₁₂H₂₅OH/NaH, 0 °C/THF, 25 °C. c) N₂H₄·H₂O, 90 °C. d) 2-piridincarboxaldehído/EtOH, 50 °C. R = -C₁₂H₂₅

Esquema 3. Ruta sintética planteada inicialmente para la obtención de la bishidrazona **5**

4.1.1. Halogenación de la pirimidina 1

Se inició con la bromación clásica vía radicales de la pirimidina **1** usando *N*-Bromosuccinimida (NBS) como fuente de bromo, tetracloruro de carbono como disolvente, y peróxido de benzoilo (BPO) como iniciador radicalario, bajo las condiciones de Brown, et. al.¹³ como se muestra en el esquema 4.



Esquema 4. Bromación radicalaria de la 4,6–dicloro–2–metilpirimidina (**1**)

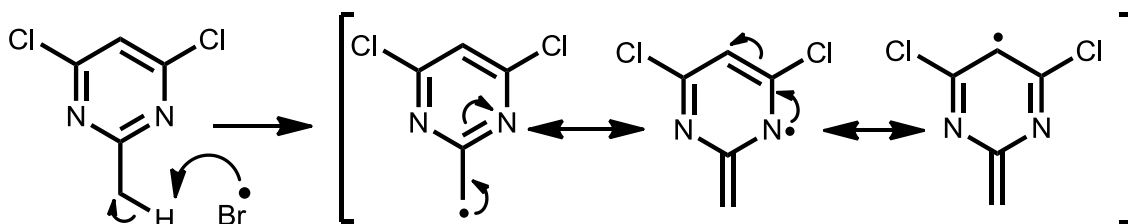
El seguimiento del avance de la reacción mediante Cromatografía de Capa Delgada (CCD), no evidenció un progreso de la misma. Este procedimiento se repitió 3 veces con tiempos de reacción de 1, 2 y 3 días de duración, pero aun así no fue posible conseguir un resultado positivo. Se decidió entonces realizar varios ensayos teniendo en cuenta la alternativa propuesta por Ulrich, et.al.,¹⁴ sobre la monobromación vía radicales libres del grupo metilo en la posición bencílica de picolinas, la cual consiste en utilizar NBS como fuente de bromo en un medio bifásico de agua y diclorometano en una relación 1:1, y una cantidad catalítica de azobisisobutironitrilo (AIBN) activado con la radiación emitida por una lámpara halógena de 150W a 5 centímetros de distancia del balón de reacción.

Al transcurrir 3 horas de reacción no se evidenció cambio alguno mediante CCD, por lo que se esperó 3 horas más, y nuevamente se adicionó una cantidad catalítica de AIBN, teniendo en cuenta que su tiempo de vida media está alrededor de 6 horas a 80 °C. Nuevamente, no se observó avance de la reacción. En la tabla 1 se resumen los diferentes ensayos realizados para lograr la bromación bencílica de la 4,6–dicloro–2–metilpirimidina (**1**).

Tabla 1. Ensayos para la halogenación de la 4,6–dicloro–2–metilpirimidina (**1**)

Ensayo	Solvente	Iniciador	Potencia (W)	Tiempo (horas)	Temperatura (°C)
1	CCl ₄	BPO	–	5	90
2	CCl ₄	BPO	–	24	60
3	CCl ₄	BPO	–	48	60
4	CCl ₄	BPO	–	72	60
5	CH ₂ Cl ₂	AIBN	150	6	–
6	CH ₂ Cl ₂	BPO	150	7	–

Al analizar el mecanismo de reacción para la bromación del grupo metilo ubicado en la posición 2 de la pirimidina **1** (esquema 5) y teniendo en cuenta los resultados obtenidos se llega a la conclusión de que no es una reacción viable para funcionalizar dicha posición del anillo pirimidínico, debido a que en la etapa de propagación, el radical formado presenta varias estructuras resonantes, en donde una de ellas queda centrado en un carbono donde la densidad de carga es muy baja por el efecto electrotractor que ejercen los 2 nitrógenos presentes en la estructura, por lo tanto el radical formado se ve desestabilizado, y no se da lugar a la propagación del mismo; más aún, el anillo posee como sustituyentes dos átomos de cloros que son electroattractores y desactivan aún más el anillo.



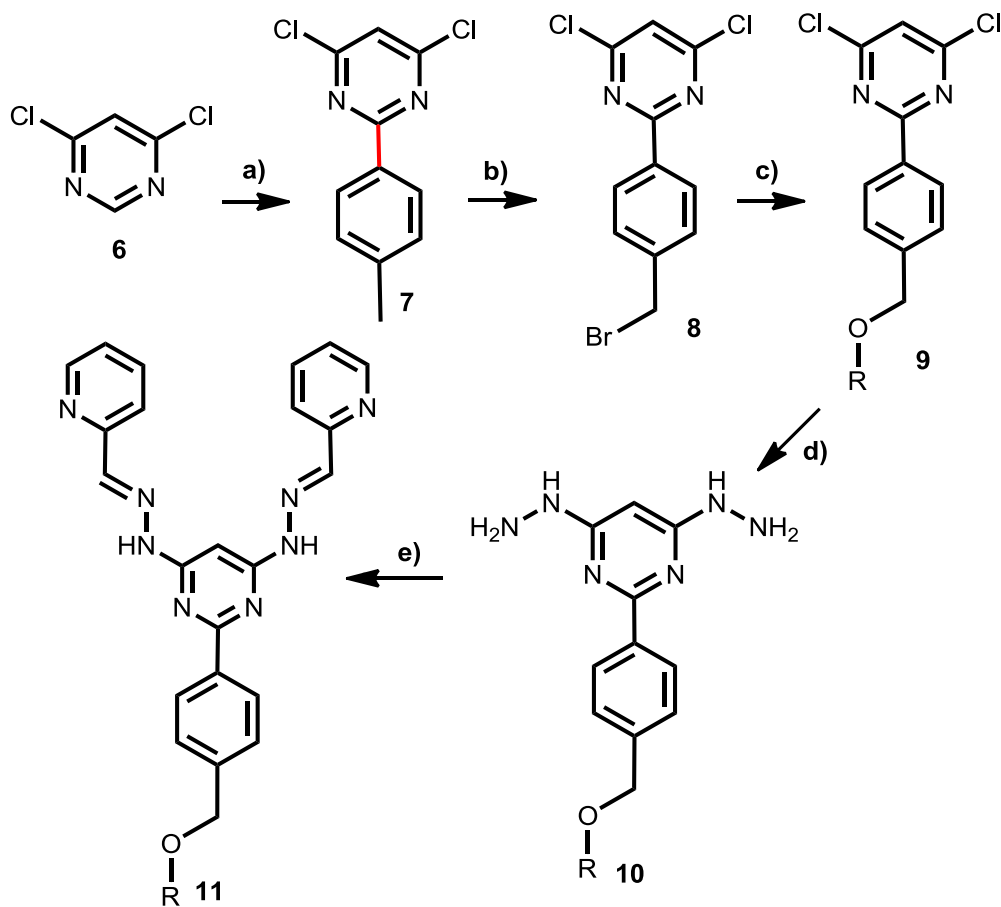
Esquema 5. Fragmento del mecanismo de reacción de la halogenación radicalaria de **1**.

4.2. Rutas sintéticas y ensayos realizados para obtener la bishidrazona **11**

4.2.1. Alquilación vía organolitio en la posición 2 de la 4,6–dicloropirimidina (**6**)

Debido a que no fue posible la funcionalización del grupo metilo de la pirimidina **1** por medio de la halogenación radicalaria, se decidió plantear una nueva ruta sintética en la cual se acoplaría el anillo aromático del *p*-yodotolueno en la posición 2 de la pirimidina **6**, para luego realizar de manera más sencilla la bromación del grupo metilo en posición *para* del benceno.

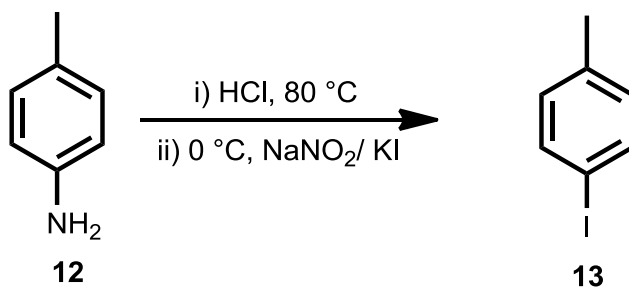
Basados en los reportes de Harden, et. al,¹⁵ y Hanan, et. al¹⁶ en donde utilizando reactivos organolitados formaron un enlace carbono–carbono en las diferentes posiciones electrofílicas (2, 4, 6) de cloropirimidinas y teniendo en cuenta que los trabajos mencionados se exponían como metodologías altamente eficientes para la modificación de estos anillos heterocíclicos, se planteó la ruta sintética que se muestra en el esquema 6 para realizar la C–alquilación, y por consiguiente la modificación de la pirimidina **6** y obtener la bishidrazona **11**.



Cond. Exp. a) (i) $C_6H_5I/n-BuLi$ /Diethyléter, $-30\text{ }^\circ\text{C}$, Argón. (ii) 4,6-DCP/THF, $-30\text{ }^\circ\text{C}$, Argón. (iii) DDQ, H_2O .
b) NBS/AIBN/ $CH_2Cl_2:H_2O$, hv. **c)** $C_{12}H_{25}OH/NaH$, $0\text{ }^\circ\text{C}/THF$, $25\text{ }^\circ\text{C}$. **d)** $N_2H_4.H_2O$, $90\text{ }^\circ\text{C}$.
e) 2-picolinaldehído/ $EtOH$, $50\text{ }^\circ\text{C}$. $R = -C_{12}H_{25}$

Esquema 6. Ruta sintética para obtener la bishidrazona **11**

Para llevar a cabo la obtención de **7**, primero se sintetizó el *p*-yodotolueno, para lo cual se realizó la reacción que se muestra en el esquema 7, también conocida como la reacción de Sandmeyer.¹⁷



Esquema 7. Síntesis del *p*-yodotolueno (**13**)

Una vez obtenido el compuesto **13**, se procedió a realizar la alquilación teniendo en cuenta las condiciones reportadas por los autores mencionados, sin embargo, al monitorear la reacción por CCD no se observó un avance de la reacción en el tiempo sugerido en la literatura, motivo por el cual se decidió dejar 2 horas más de reacción, pero pasado este tiempo se observó la presencia de los materiales de partida sin cambio alguno en CCD. En la tabla 2 se resumen los diferentes ensayos realizados para obtener el compuesto **7**.

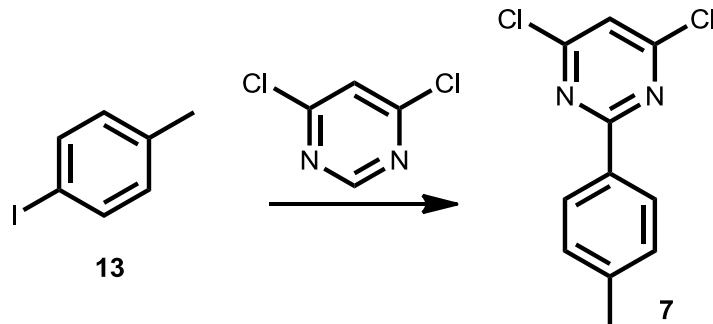
Tabla 2. Ensayos realizados para la alquilación de la 4,6–dicloropirimidina (**6**)

Ensayo	Equivalentes (Pym: <i>n</i> -BuLi)	Tiempo (horas)	Temperatura (°C)	Rend (%)
1	1:1	2	-30	0
2	1:2	4	-50	0
3	2:1	6	-40	0

La hipótesis planteada para explicar por qué esta reacción no sucedió como se esperaba, está basada en la basicidad del *n*-BuLi, ya que este compuesto es lo suficientemente básico como para lograr desprotonar el grupo metilo del *p*-yodotolueno (**13**) en lugar de formar el organolitio deseado, por lo tanto, cuando se detiene la reacción, lo único que se observa es el *p*-yodotolueno (**13**), el hidróxido de litio formado en solución y el material de partida.¹⁶ Ese es un inconveniente que los autores no presentaron, ya que las moléculas con las que ellos generaron los organolitios eran anillos aromáticos o compuestos heterocíclicos que no tenían sustituyentes metilos, por consiguiente lograban extraer el protón del anillo o hacer el intercambio metal–halógeno, en el caso del 9–bromoantraceno, como reportó Hanan, et. al.¹⁶

4.2.2. Adición vía radical arilo del *p*-yodotolueno (**13**) a la 4,6–dicloropirimidina (**6**)

En vista de que las metodologías sintéticas planteadas hasta el momento no fueron exitosas, se optó por otras alternativas para lograr introducir este anillo aromático en la pirimidina **9**. Curran, D., y Keller, A.,¹⁸ en el año 2006 publicaron sus aportes para la adición radicalaria de yoduros de arilo sobre arenos, facilitada por una rearomatización oxidativa, de esta forma lograron la adición intermolecular de anillos aromáticos con un sustituyente yoduro sobre otro anillo aromático. Basados en este trabajo, se decidió extender dicha metodología empleándola para realizar la adición del areno **13** a la pirimidina **6**, para lo cual se propuso la metodología sintética del esquema 8.



Cond. Exp. t - BuOH/TTMSS/Py/25 °C

Esquema 8. Metodología alternativa para obtener la pirimidina **7**

La reacción se llevó a cabo en presencia de oxígeno, ya que éste participa en el proceso de oxidación para rearomatizar la molécula, una vez ocurrida la adición del areno. Durante el primer ensayo, a los 5 minutos de reacción se formó un precipitado como producto de la liberación del yoduro que es capturado por la piridina formando la sal yoduro de piridinio. Al observar el progreso de la reacción por CCD se observó que el areno **13** ya se había consumido completamente, y la aparición de nuevos productos mucho más polares que la pirimidina **6**, sin embargo, no se logró aislar ningún producto, ni esclarecer lo sucedido en la reacción. A pesar de la aparición de productos diferentes al de partida, este método no fue efectivo para obtención del producto deseado. En la tabla 3 se muestran las veces que se realizó la reacción bajo diferentes condiciones.

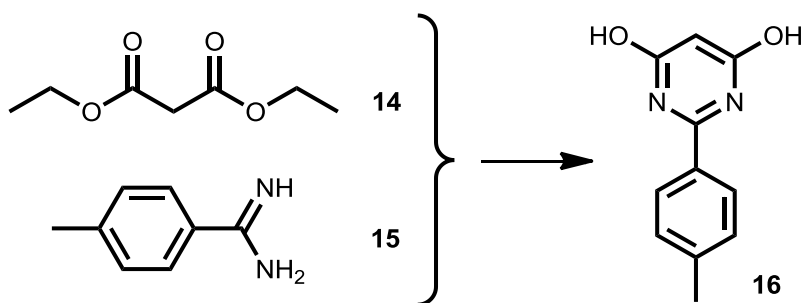
Tabla 3. Ensayos realizados para la adición radicalaria del *p*-yodotolueno a la pirimidina **6**

Ensayo	Equivalentes (Pym: <i>p</i> -YT)	Tiempo (horas)	Rend (%)
1	1:1	2	0
2	1:1.5	4	0
3	2:1	6	0
4	1:2	12	0

No obstante, el compuesto **7** es muy interesante, debido a la simetría de su estructura y a la facilidad que presenta el grupo metilo del fragmento del tolueno para ser halogenado, motivo por el cual se decidió construir dicho compuesto mediante una alternativa heterocíclica.

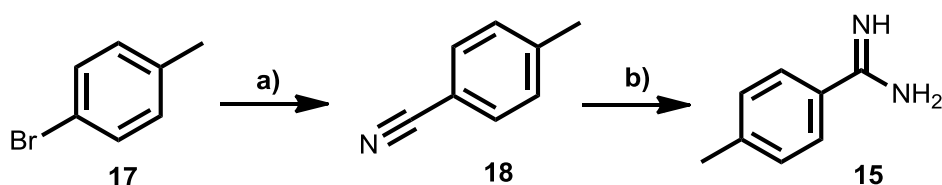
4.2.3. Construcción del anillo heterocíclico de la pirimidina 16

Debido a las complicaciones presentadas hasta este punto del trabajo, se decidió construir paso a paso el compuesto **7**, basados en la metodología de Homer, R., y Hendry, J¹⁹ sobre la condensación de una amidina y un compuesto carbonílico (malonato de dietilo) (esquema 9).



Esquema 9. Construcción del anillo heterocíclico de 4,6-dihidroxi-2-tolilpirimidina (**16**)

De esta forma, y al no contar con la amidina **15**, se llevó a cabo la síntesis del mismo a partir de sus precursores iniciales, siguiendo la metodología planteada en el esquema 10.



Cond. Exp. a) (i) Mg, THF, Argón / 2h, 40 °C. (ii) N,N -DMF/ NH₃ (ac) / I₂, 22h, 27 °C.
b) (i) MeOH, Na / 48h, 27 °C. (ii) NH₄Cl, 27 °C, 24h

Esquema 10. Ruta sintética planteada para obtener la amidina **15**.

Inicialmente se preparó el nitrilo **18** con un rendimiento del 80%, pero se presentaron dificultades en la preparación de la amidina **15**. Esta reacción se llevó a cabo 3 veces variando condiciones como se muestra en la tabla 4, sin embargo, el sólido obtenido no era el objetivo.

Tabla 4. Ensayos realizados para obtener la amidina **15**

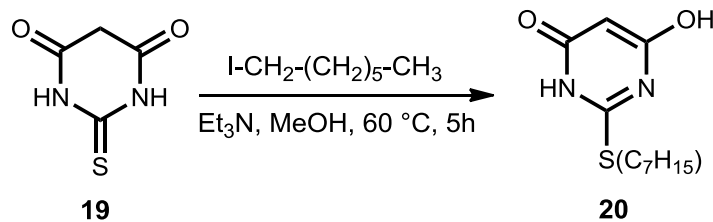
Ensayo	Equivalentes (<i>p</i> -TCN: MeONa)	Temperatura (°C)	Rend (%)
1	1:1	27	0
2	1:2	35	0
3	2:1	45	0

Después de los diferentes ensayos realizados, se concluyó que la modificación del anillo pirimidínico de la 4,6-dicloropirimidina (**6**) por las metodologías o rutas sintéticas propuestas, así como la funcionalización del grupo metilo de la pirimidina **1** mediante una halogenación no es posible bajo las condiciones empleadas. Teniendo en cuenta que hasta este punto se había buscado funcionalizar el anillo pirimidínico de **1** y **6** para realizar un ataque nucleofílico por parte de una cadena alquílica larga, se optó por tomar una nueva vía, la cual consistió en el diseño de un compuesto bishidrazónico donde el precursor inicial basado en un anillo de pirimidina realizara un ataque nucleofílico sobre la cadena alquílica que se quería introducir en el compuesto. Para ello, se decidió partir del ácido 2-tiobarbitúrico, en donde se buscó que fuese el anillo de tiopirimidina quien realizase el ataque nucleofílico sobre el carbono de la cadena alquílica a introducir en la molécula, sin tener que funcionalizar el anillo pirimidínico.

4.3. Síntesis y caracterización de precursores del compuesto bishidrazónico **23**

4.3.1. 2-(Heptiltio)-4-hidroxipirimidin-6(1*H*)-ona (**20**)

En el esquema 11 se muestra la metodología planteada para la obtención de este precursor, extrapolando la metodología de Dehaen, et. al.,²⁰ de una S-alquilación sobre el compuesto **19**.



Esquema 11. Síntesis de la 2-(Heptiltio)-4-hidroxipirimidin-6(1*H*)-ona (**20**)

El ácido 2-tiobarbitúrico (TBA) (**19**) es una mercaptopirimidina que posee 3 tipos de átomos de hidrógeno intercambiables, lo cual da lugar a 10 formas tautoméricas (figura 7). Su estructura dependerá del medio en que se encuentre, por ejemplo, en estado sólido su estructura es la que se muestra en la figura 10 (**T6**). Méndez, et.al.,²¹ concluyeron que en metanol el TBA está presente en dos formas tautoméricas, que son **T1** y **T6**. La forma enólica **T6** es formada por una transferencia asistida por el metanol de uno de los hidrógenos de carácter ácido del grupo metileno de la posición 5 de este anillo, el cual es más ácido que los hidrógenos N-H.

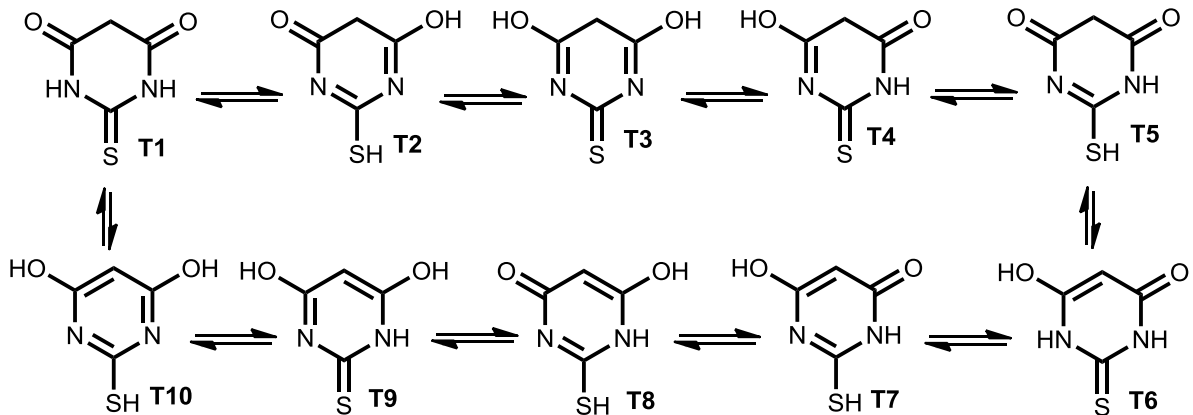
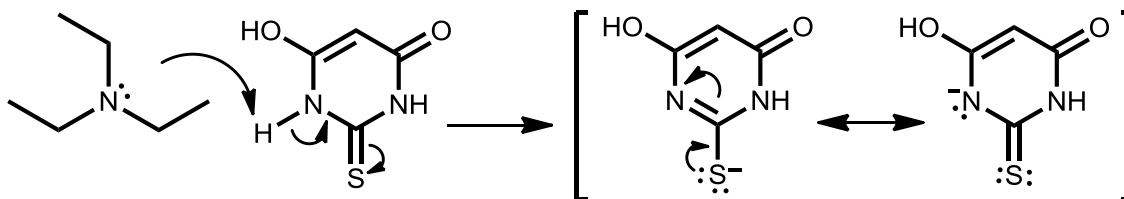


Figura 7. Formas tautoméricas del ácido 2-tioarbitúrico (**19**)

Al adicionar la tiopirimidina **19** en metanol, se observa un sólido en suspensión que es parcialmente soluble, sin embargo, la razón principal por la cual la reacción se lleva a cabo en este solvente, es la presencia del tautómero **T6**, a partir del cual se genera el ión tiolato cuando se adiciona trietilamina, que actúa como base abstrayendo el hidrógeno de uno de los grupos N–H generando una carga negativa que se deslocaliza entre el nitrógeno N1, el carbono adyacente (C2) y el azufre, formando el ion tiolato, el cual es un nucleófilo muy potente (esquema 12), y realiza el ataque nucleofílico sobre el carbono electrofílico unido al yodo.



Esquema 12. Formación del ion tiolato en el tautómero **T6**.

En ese momento, se adiciona el 1-yodoheptano y la solución se torna de un color ligeramente rosado, y al cabo de 5 horas se obtiene el compuesto **20** como un sólido blanco.

En el espectro de RMN ^1H , del compuesto **20** (Figura 8) se observa una señal a 5.11 ppm, que corresponde al protón H5 de la tiopirimidina. La señal que aparece a 3.08 ppm como un triplete corresponde a los 2 protones ubicados en el carbono adyacente al átomo de azufre. El cuartete en 3.10 ppm y el triplete en 1.10 ppm corresponden a las señales de los grupos metilenos y metilos de la trietilamina. Se observa también la señal del protón H1 del grupo N–H en 11.55 ppm que se muestra como una señal muy ancha y poco intensa, pero no se logra observar la señal del protón perteneciente al grupo hidroxilo de la molécula.

Por otro lado, la prueba más contundente de que se llevó a cabo la *S*-alquilación, es la aparición de las señales en 1.61 ppm, 1.36–1.25 ppm y 0.86 ppm que pertenecen a los diferentes protones de la cadena alifática adicionada al anillo tiopirimidínico del ácido 2-tiobarbitúrico.

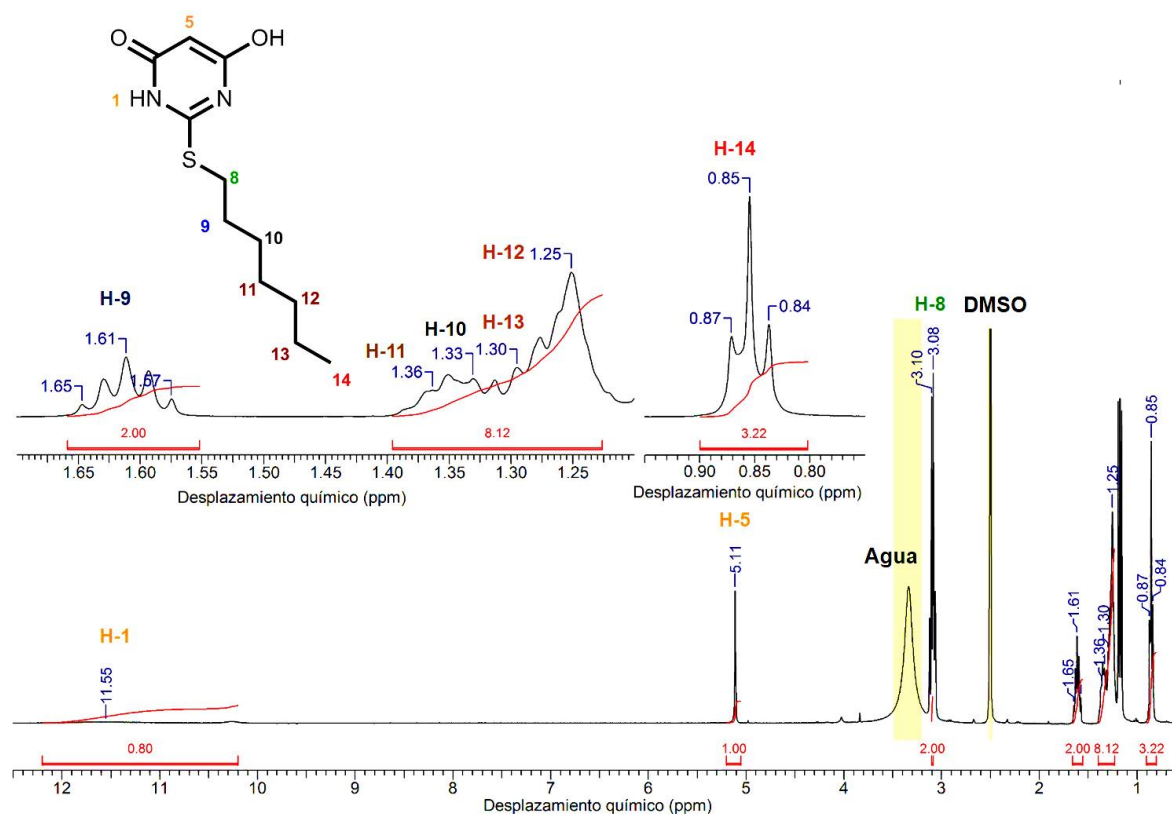


Figura 8. Espectro RMN ^1H de la 2-(Heptiltio)-4-hidroxipirimidin-6(1*H*)-ona en $\text{DMSO}-d_6$

En el espectro de RMN ^{13}C y DEPT-135 (figuras 9 y 10) se observan las señales de los carbonos de la cadena alifática, de donde se destacan la señal en 14.4 ppm que corresponde al grupo metilo del carbono C14 y las señales de los carbonos que aparecen a 28.7 ppm (C11) y 31.6 ppm (C8). Así mismo, en el DEPT-135 se muestran en fase inversa las señales de todos los 6 carbonos metilenos, pertenecientes a la cadena alifática que se ha insertado.

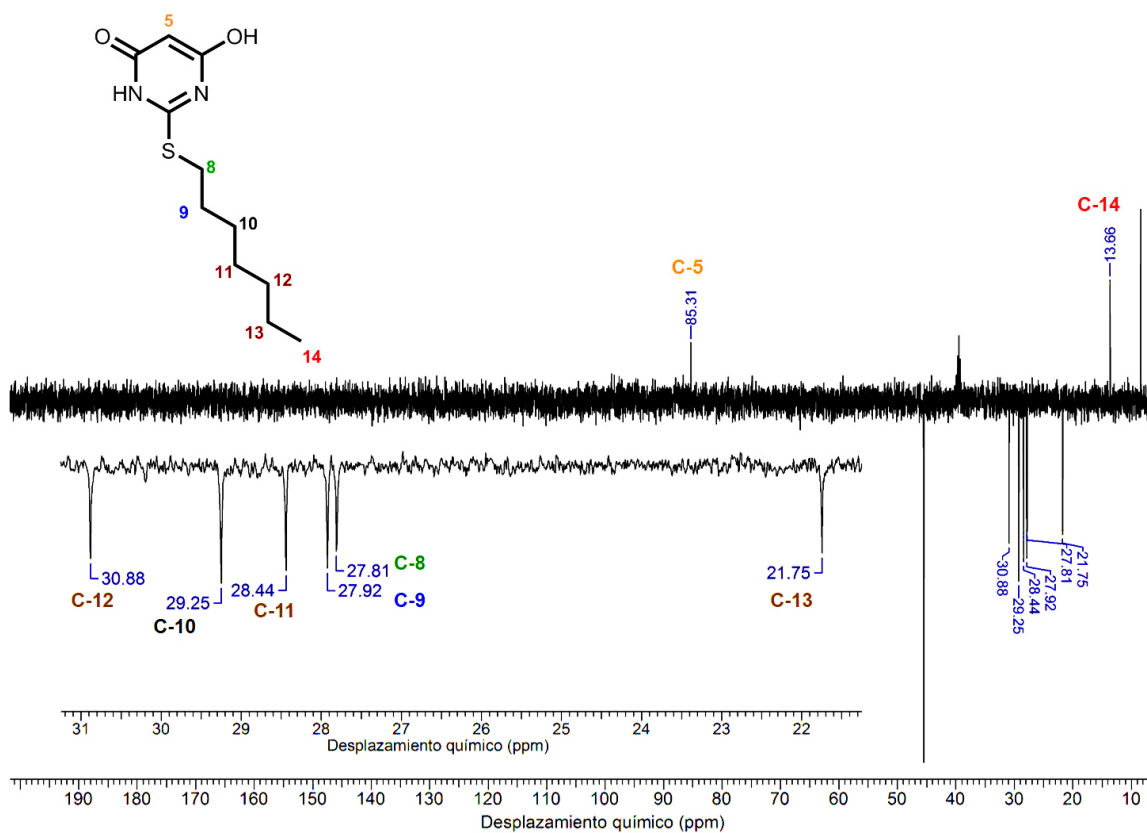


Figura 9. Espectro DEPT-135 de 2-(Heptiltio)-4-hidroxipirimidin-6(1H)-ona en DMSO- d_6

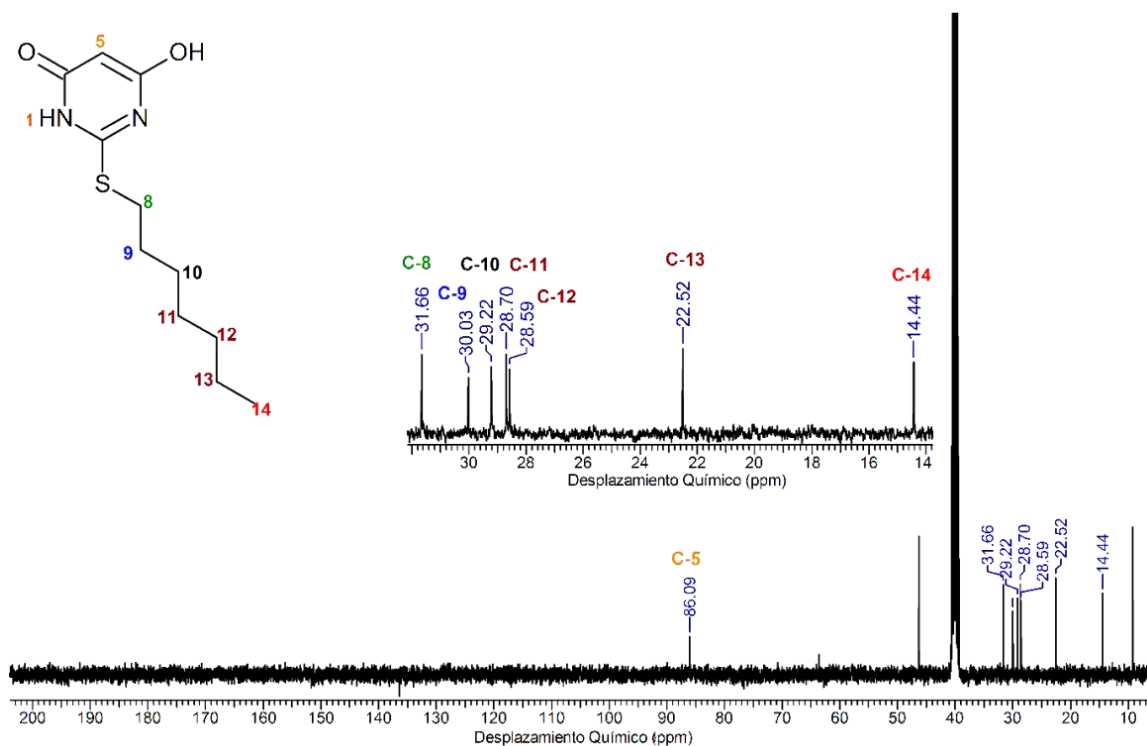
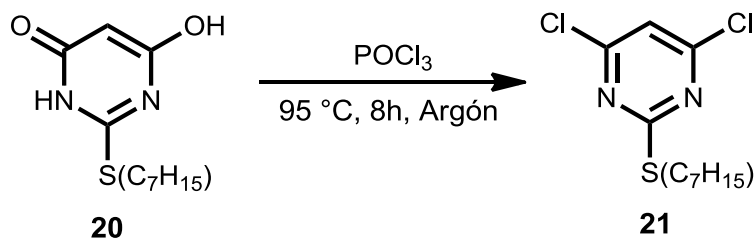


Figura 10. Espectro RMN ^{13}C de 2-(Heptiltio)-4-hidroxipirimidin-6(1H)-ona en DMSO- d_6

4.3.2. 4,6-dicloro-2-heptiltiopirimidina (21)

Una vez obtenido el compuesto **20**, se procedió a realizar la reacción de cloración del mismo utilizando POCl_3 (esquema 13) basados en la metodología de Sonawane, et. al.²² pero reduciendo el tiempo de reacción de 18 horas a solo 8 horas.



Esquema 13. Síntesis de la 4,6-dicloro-2-heptiltiopirimidina (**21**)

La reacción de hidroxipirimidinas con oxicloruro de fósforo (POCl_3) es un procedimiento sencillo y ampliamente utilizado para la preparación de cloro pirimidinas. Para llevar a cabo esta reacción se utiliza el POCl_3 como solvente, el cual actúa como agente clorante, reaccionando con el oxígeno doblemente enlazado de **20**, ya que este último realiza un ataque nucleofílico al átomo de fósforo altamente electrófilo. Esta etapa de la reacción es impulsada por la aromaticidad que adquiere el anillo pirimidínico gracias a la migración del par de electrones libres que posee N1. Una vez sucede esto, se libera un ion cloruro, el cual entra a realizar la sustitución en C6 para formar el derivado clorado **21**, y se libera como subproducto ácido fosfoclorhídrico.²³ En cuanto a la sustitución en C4, el procedimiento es casi el mismo, excepto que se forma un intermediario tetraédrico en el momento en que el cloro se adiciona al anillo pirimidínico, lo cual conduce a la pérdida de aromaticidad del compuesto, pero sin generar inestabilidad alguna, ya que la carga negativa que se genera queda soportada sobre el nitrógeno N3, vuelve a su lugar restaurando la aromaticidad del sistema, y al mismo tiempo liberando ácido fosfoclorhídrico y ácido clorhídrico.

En el espectro RMN ^1H de **21** (figura 11) se puede observar que la señal del protón H5 aparece a 7.02 ppm, es decir, que se ha desplazado hacia campo bajo con respecto a **20**, debido a la aromaticidad que ha ganado el sistema y al efecto de anisotropía magnética que se genera, el cual es característico de un anillo aromático; pero tal vez el factor principal, es el efecto electroatractor que ejercen cada uno de los átomos de cloro adyacentes a este protón.

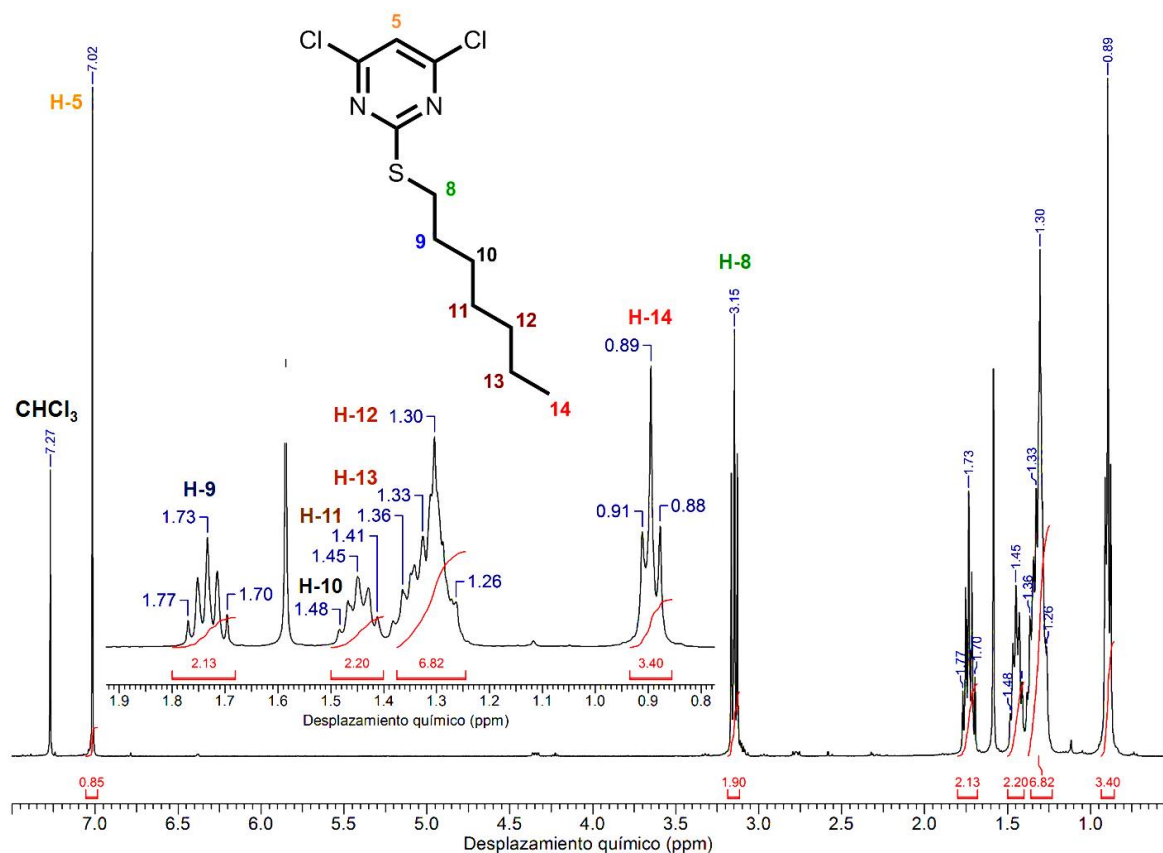
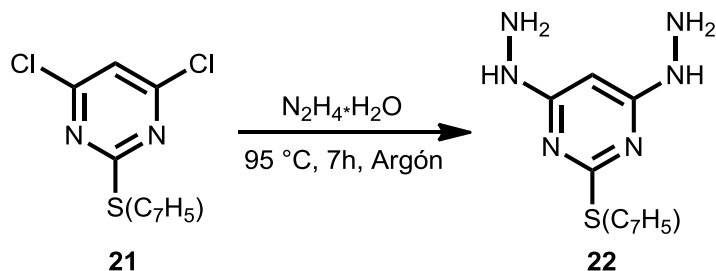


Figura 11. Espectro RMN ¹H de la 4,6-dicloro-2-heptiltiopyrimidina en CDCl₃

4.3.3. 4,6-bishidrazino-2-heptiltiopyrimidina (22)

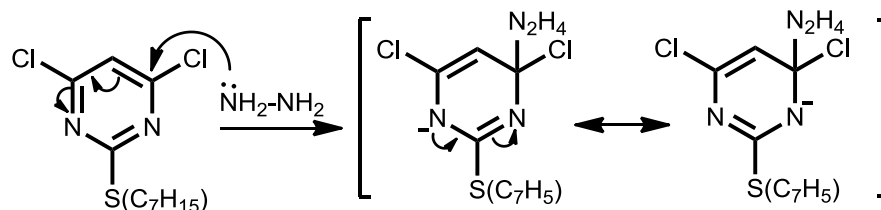
Para sintetizar la bishidrazina **22** se tuvo en cuenta la metodología reportada por Hutchinson, et. al.²⁴ para la síntesis de bis-1-metilhidrazinas con algunas modificaciones (esquema 14).



Esquema 14. Síntesis de la 4,6-bishidrazino-2-heptiltiopyrimidina (**22**)

El mecanismo por el cual procede esta reacción es una sustitución nucleofílica aromática del tipo adición-eliminación, en donde la hidrazina siendo un nucleófilo muy potente, se adiciona en la posiciones 4 y 6 de **21** eliminando del anillo cada uno de los átomos de cloro.

Por otro lado, los nitrógenos pirimidínicos estabilizan el intermediario tetraédrico que se forma soportando la carga negativa que entra en resonancia en el anillo pirimidínico (esquema 15).



Esquema 15. Fragmento del mecanismo de adición–eliminación para la formación de **22**.

En el espectro de RMN 1H (figura 12) se observan las señales de los hidrógenos H15 y H16, pertenecientes al grupo bishidrazino que se ha adicionado, confirmando la sustitución de los átomos de cloro. También se observa un desplazamiento a campo alto de la señal del protón H5 del anillo tiopirimidínico, debido al efecto inductivo electrodonador de carga de los átomos de nitrógeno adyacentes. Las señales del espectro de RMN ^{13}C (Anexo 5) se asignaron con ayuda del experimento de RMN bidimensional HSQC (Anexo 4).

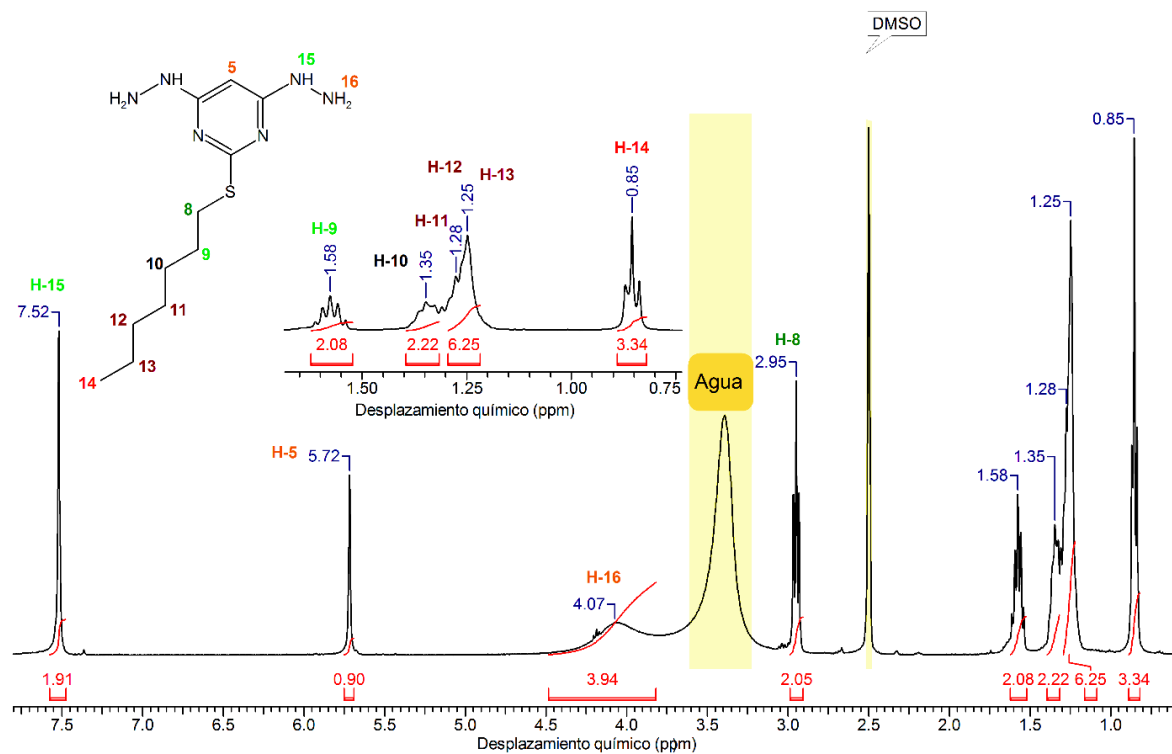
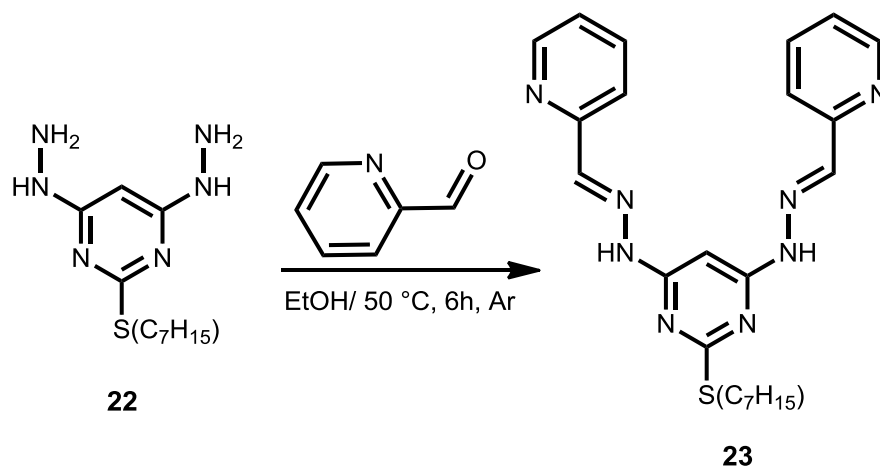


Figura 12. Espectro RMN 1H de la 4,6-bishidrazino-2-heptiltiopirimidina en $DMSO-d_6$

4.4. Síntesis y caracterización de (*E,E*)-Piridin-2-carboxaldehído-[2-heptiltiopirimidin-4,6-ii]bishidrazona (**23**)

Después de la síntesis y caracterización de los precursores, se procedió a hacer la condensación entre la bishidrazina **22** y el 2-piridincarboxaldehído (esquema 16).



Esquema 16. Síntesis de la bishidrazona **23**.

La formación de la hidrazona depende directamente del pH del medio, ya que un pH ligeramente ácido favorece la formación de un hemiaminal seguido de una deshidratación. Los nitrógenos altamente nucleofílicos de la bishidrazina **22** realizan un ataque nucleofílico sobre el carbono carbonílico del aldehído, el cual presenta una deficiencia electrónica bastante alta. En el espectro RMN ^1H de **23** (figura 13) se muestra el desplazamiento de la señal del protón H5 hacia campo más bajo y la aparición de las señales de los protones de la parte aromática del anillo piridínico, lo que confirma la condensación del 2-picolinaldehído con la bishidrazina **22**. Cabe resaltar que la señal del protón del grupo N-H no se logra observar debido a la acidez que presenta ocurre intercambio rápido de deuterio con el solvente.

Por otro lado, en el espectro RMN de ^{13}C y DEPT-135 (figuras 14 y 15) aparecen las señales características del carbono imino de la molécula, así como de los carbonos de los anillos piridínicos, las cuales fueron asignadas con ayuda del experimento de RMN bidimensional HSQC (Anexo 6), el cual fue necesario para lograr la correcta asignación de las señales de cada uno de los protones aromáticos de los anillos piridínicos y del protón imino de la molécula, con los respectivos carbonos de la misma.

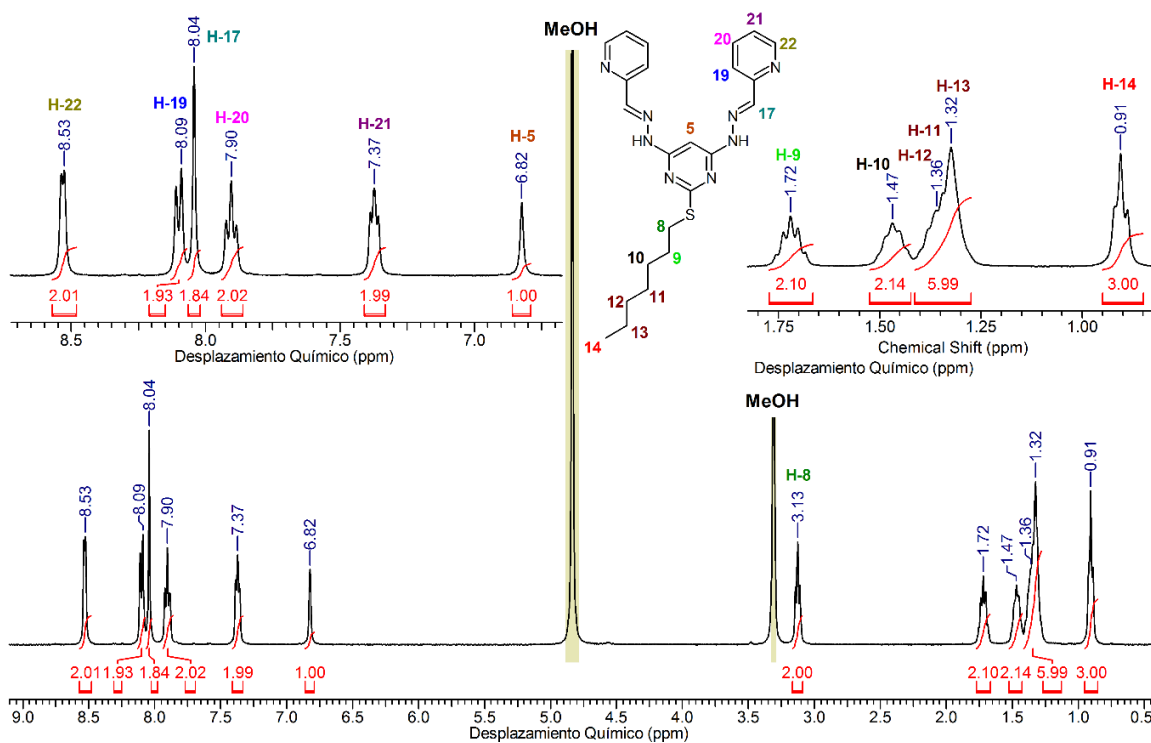


Figura 13. Espectro de RMN ^1H del compuesto bishidrazónico **23** en CD_3OD

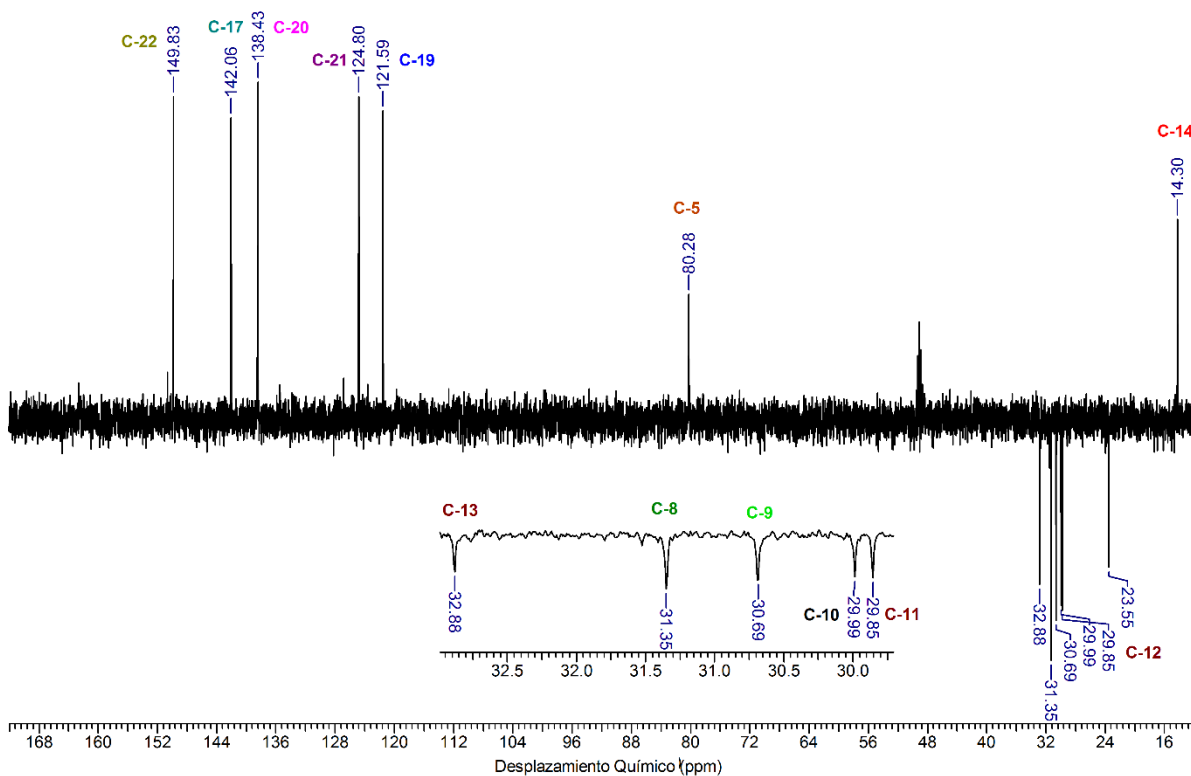


Figura 14. Espectro DEPT-135 del compuesto bishidrazónico **23** en CD_3OD

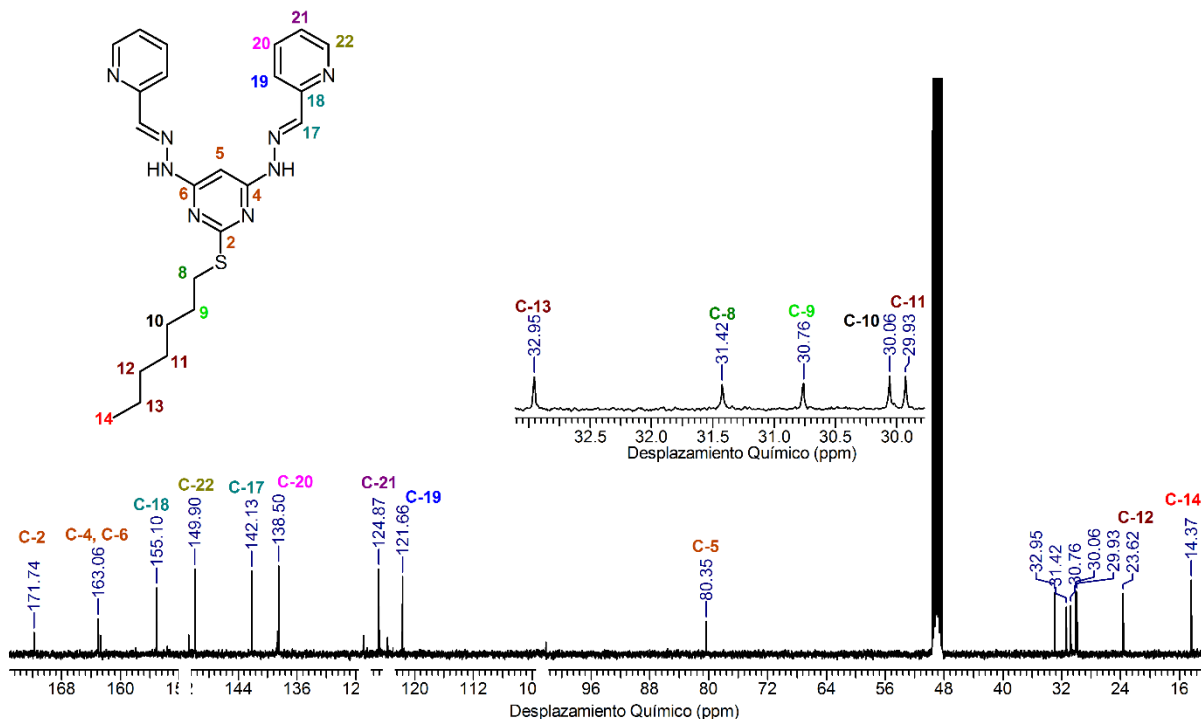


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto bishidrazónico **23** en CD_3OD

Con ayuda del experimento RMN bidimensional NOESY (Anexo 7), se logró determinar que la conformación del compuesto bishidrazónico **23** es *transoide* o $[E,E]$, ya que la señal del protón imino H17 no presenta acoplamiento con la señal del protón H19 del anillo piridínico, que de presentarse, adoptaría una conformación *cisoide*, pero se observa que no presenta acoplamiento a larga distancia.

4.5. Estudios fotofísicos de la (*E,E*)–Piridin–2–carboxaldehído–[2–heptiltiopirimidin–4,6–diil]bishidrazona (**23**)

El comportamiento fotofísico de la bishidrazona **23** en cloroformo, diclorometano, y metanol fue observado mediante espectrofotometría de ultravioleta–visible y espectrofluorimetría.

En el espectro de absorción (figura 16 de la izquierda) se observan bandas entre 278 y 281 nm en diferentes solventes, las cuales corresponden principalmente a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ características de los grupos $\text{C}=\text{N}$ de las hidrazonas.¹² La segunda región comprendida entre 307 y 311 nm contiene las absorciones máximas que corresponden a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de los anillos piridínicos y pirimidínicos de la molécula.¹²

La obtención de los espectros de absorción en diversos solventes permitió observar el desplazamiento batocrómico de las diferentes bandas a medida que aumentaba la polaridad de éstos, lo que ha sido atribuido, en la literatura, a que el estado excitado de la bishidrazona **23** puede poseer diferentes estructuras conjugadas, produciendo un mayor número de configuraciones para el estado excitado, lo que genera un descenso de la energía de excitación de los electrones,²⁵ y por consiguiente un desplazamiento del máximo de absorción hacia longitudes de onda mayores, también es importante mencionar la estabilización del estado excitado por interacciones solvente–soluto, en este caso al utilizar metanol, hay formación de enlaces de hidrógeno por parte de los nitrógenos imino y amino con el solvente.

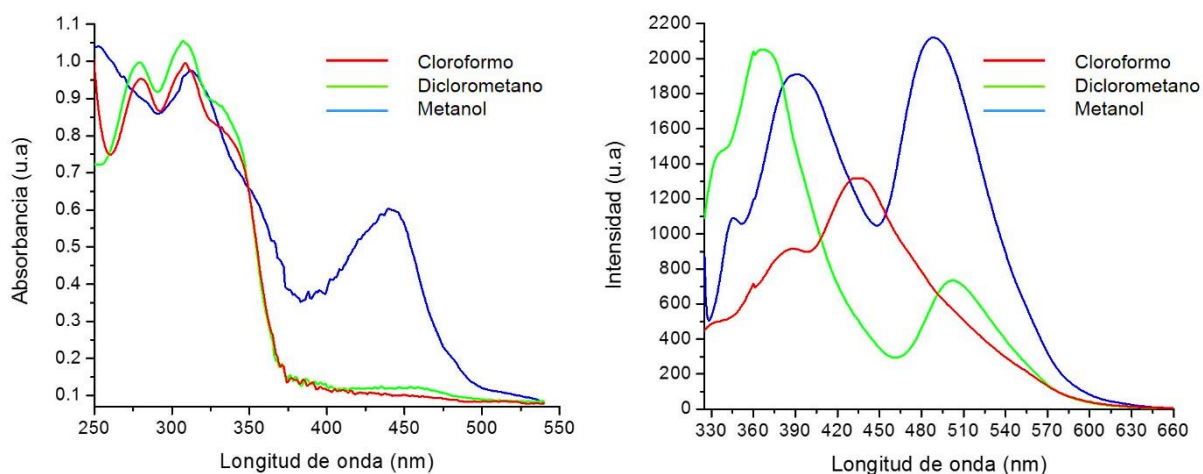


Figura 16. Espectro de absorción (izquierda) y espectro de emisión (derecha) de **23**

De igual forma, se observa una banda en 440 nm correspondiente a las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ como consecuencia de la excitación de los pares de electrones libres de los diferentes heteroátomos presentes (nitrógeno y azufre) en la molécula. Teniendo en cuenta lo anterior, cabe la posibilidad de que interacciones metanol–hidrazona permitan la coplanaridad de los orbitales de no enlace y de antienlace π^* , como consecuencia, la transición $n \rightarrow \pi^*$ se ve favorecida, motivo por el cual se observa un aumento de la absorbancia en este solvente.

Por otro lado, en los espectros de emisión (figura 16 de la derecha) se observa una disminución de la fluorescencia cuando se disminuye la polaridad del solvente, y un desplazamiento batocrómico por el aumento de la polaridad del mismo. En el caso del metanol quien forma enlaces de hidrógeno con los nitrógenos piridínicos y pirimidínicos, ocurre una inversión energética de las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ y $\pi \rightarrow \pi^*$, convirtiendo el estado energético $\pi \rightarrow \pi^*$ en un estado excitado de menor energía comparado con el primero²⁶, luego la transición ocurre a partir de este estado excitado con un aumento de la intensidad de la fluorescencia.

Teniendo en cuenta los espectros de absorción y de emisión, en la tabla 5 se resume la información de estos estudios fotofísicos.

Tabla 5. Información obtenida de los estudios fotofísicos del sistema bishidrazónico **23**.

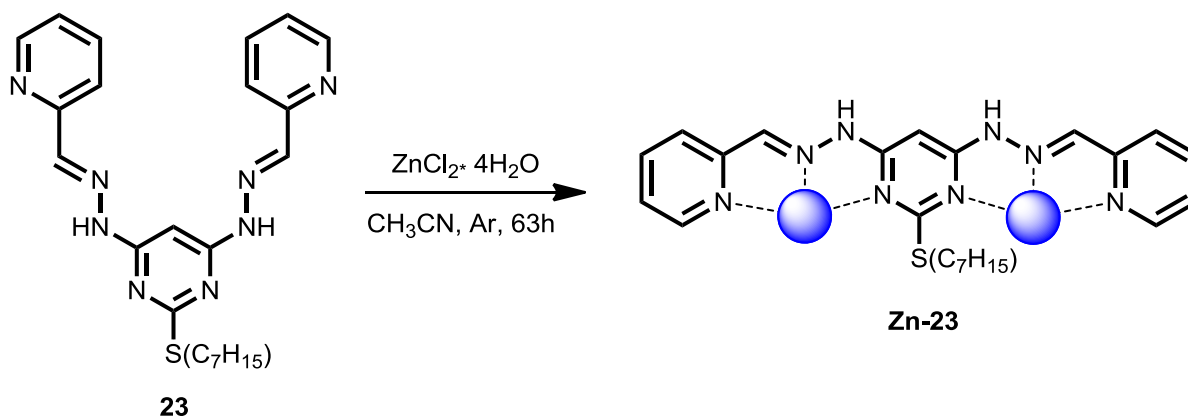
Solvente	λ_{ex} (nm)	ϵ_1 ($\text{cm}^{-1}\cdot\text{M}^{-1}$)*	ϵ_2 ($\text{cm}^{-1}\cdot\text{M}^{-1}$)*	λ_{em} (nm)	ΔE_{elec} (eV)
Cloroformo	309	55333.33	33405.55	386, 434	2.56
Diclorometano	307	58611.11	6877.77	366, 502	2.44
Metanol	312	54188.88	6088.88	390, 487	2.32

* ϵ_1 : Se refiere a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$. ϵ_2 : Se refiere a las transiciones $n \rightarrow \pi^*$

Se observa que los valores de los coeficientes de absorptividad molar (ϵ), para las longitudes de onda de excitación son del orden de 5×10^4 , lo que corrobora la asignación de transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ a estas bandas. Por otro lado, la banda asignada como $n \rightarrow \pi^*$ muestra un coeficiente de absorptividad alto en metanol, por el efecto hipercrómico que se presenta. Finalmente, los valores de diferencia de energía HOMO–LUMO son relativamente pequeños, lo que implica que no se requiere una gran cantidad de energía para lograr excitar la molécula.

4.6. Preparación y caracterización de complejos metálicos

La síntesis del complejo con zinc (**Zn-23**) se llevó a cabo teniendo en cuenta los reportes de Dutta, et.al.²⁷ para la generación de metalorejillas con complejos hidrazónicos (esquema 17).



Esquema 17. Síntesis del complejo con zinc (**Zn-23**)

El zinc en su estado de oxidación Zn^{2+} , tiene entre sus características el poseer un radio iónico pequeño (0.74 \AA), además es un buen aceptor de pares electrónicos libres, lo que le permite

formar complejos de coordinación fuertes con átomos dadores como el oxígeno, el nitrógeno y el azufre. Lo anterior ha permitido el diseño y la formación de complejos con iones de Zn^{2+} a partir de ligandos polipiridínicos que puedan formar nuevas estructuras, lo cual ha recibido un particular interés debido a las potenciales aplicaciones en los campos de luminiscencia, óptica no lineal, modelamiento biológico de metaloenzimas,²⁸ entre otros.

En el espectro RMN 1H del complejo **Zn-23** (figura 17) se observa un desplazamiento hacia campo más alto de las señales de los protones de la cadena alifática, en donde se destaca el quintuplete que aparecía en 1.72 ppm para el ligando **23**, y para el complejo **Zn-23** se ha desplazado a 1.49 ppm; también, la señal del protón H10 que se sitúa en 1.47 ppm, para el complejo aparece una señal junto con los protones H11, H12 y H13 en un multiplete entre 1.25 y 1.10 ppm; de igual manera, las señales de los protones del grupo metilo H14, los cuales aparecen en 0.91 ppm en el ligando **23**, en **Zn-23** se desplazan hacia campo más alto a 0.75 ppm. Teniendo en cuenta lo anterior, se podría pensar que la cadena alifática del complejo está ubicada en los intersticios de una estructura del tipo rejilla 2X2,²⁹ por lo que dichos protones se están viendo protegidos por el ambiente magnético otras moléculas de ligando, lo que podría estar generando el desplazamiento hacia campo mucho más alto de estas señales.

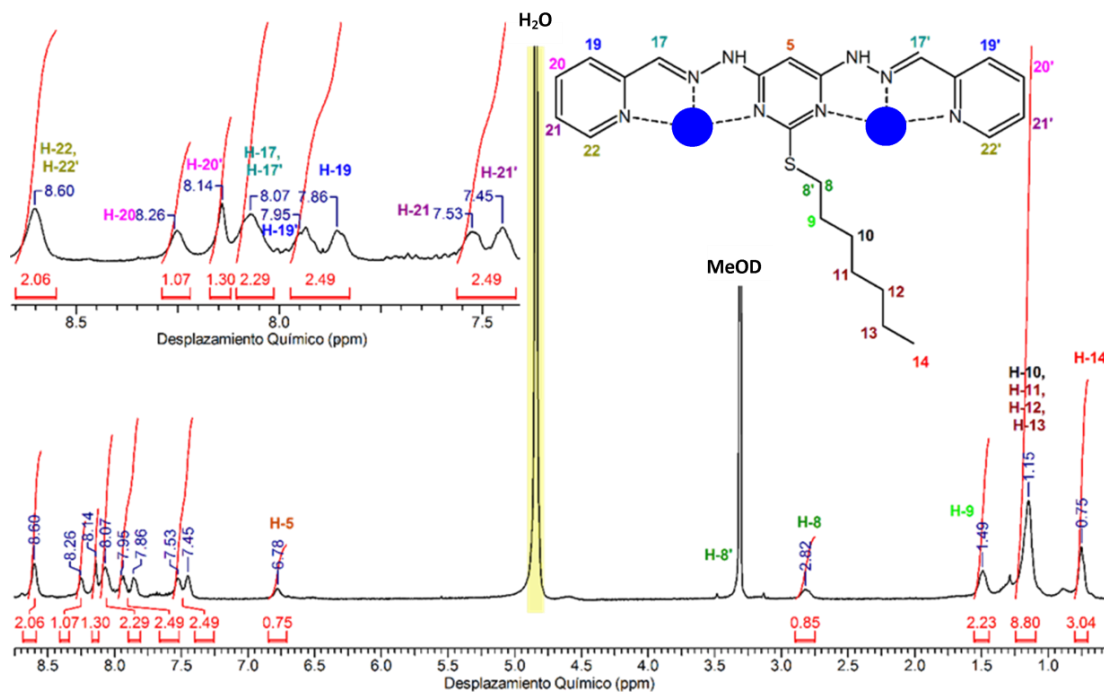


Figura 17. Espectro RMN 1H del complejo **Zn-23** en CD_3OD

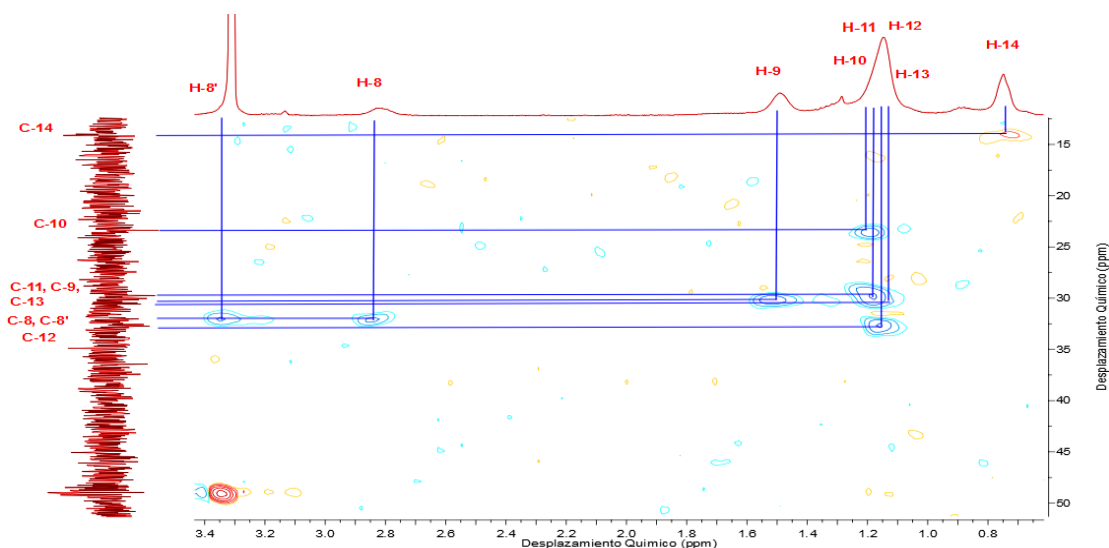


Figura 18. Región expandida del espectro HSQC del complejo **Zn-23** en CD_3OD

Es importante resaltar el desdoblamiento de las señales de los protones H8 adyacentes al átomo de azufre, una de las cuales aparece en 3.33 ppm solapada con la señal de metanol no deuterado que se toma como referencia, y la otra aparece hacia campo más alto en 2.82 ppm. Lo anterior, se puede corroborar con el experimento de RMN bidimensional HSQC (Anexo 8). En cuanto a los protones aromáticos del anillo piridínico, se observa un desplazamiento químico hacia campo más bajo con respecto al ligando; esto se debe principalmente a la unión del Zn^{2+} a los átomos de nitrógeno, lo cual disminuye la densidad electrónica de los anillos.²⁹ El ligando bishidrazónico **23** posee 3 anillos aromáticos que le confieren la posibilidad de presentar un efecto de apantallamiento inducido por apilamiento de interacciones $\pi-\pi$, el cual desaparece cuando se da lugar a la formación de complejos metálicos, impidiendo que el ligando no se pueda doblar ni plegar, y que su conformación espacial cambie de *transoide* a *cisoide*. Con base en lo descrito, y con ayuda del experimento de RMN bidimensional NOESY de **Zn-23** (Anexo 9), en donde se observa un acoplamiento a larga distancia de los protones imino con los protones H19 de los anillos piridínicos, se propone como estructura de **Zn-23** aquella que se muestra en el esquema 17.

Los espectros de RMN 1H de los complejos con níquel (**Ni-23**) y plomo (**Pb-23**) no se obtuvieron con la resolución suficiente para ser interpretados, sin embargo, los estudios fotofísicos de los complejos metálicos si se pudieron llevar a cabo. En cuanto a las bandas de FT-IR (Sección 6.4) de los complejos, ocurre un desplazamiento hacia frecuencias más bajas en los complejos **Ni-23** y **Pb-23**, mientras que en el complejo **Zn-23** ocurre todo lo contrario, y se observa un desplazamiento de las bandas hacia frecuencias más altas.

4.7. Estudios fotofísicos de los complejos metálicos con la bishidrazona **23**

En el espectro de absorción (figura 19 de la izquierda) se observan bandas bastante intensas entre los 400 y 600 nm. Las bandas en 487 nm para **Zn-23**, y 513 nm para **Ni-23**, se pueden atribuir a las transferencias de carga de tipo ligando-metal desde el sistema π del ligando hacia los orbitales vacíos de los respectivos metales, o metal-ligando desde los electrones pertenecientes a los orbitales d de estos metales a los orbitales π^* del ligando bishidrazónico.³⁰ Las bandas en 447 nm para **Zn-23** y **Ni-23** y de 445 nm para **Pb-23** se atribuyen a las transiciones $n \rightarrow \pi^*$. Bandas un poco más energéticas entre 314 y 317 nm para todos los complejos se atribuyen a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ presentes en el ligando orgánico. También cabe resaltar que no se observan transiciones $d-d$, para ninguno de los complejos metálicos, ya que son prohibidas y con coeficientes de absortividad molar muy bajos.³¹

En cuanto a los espectros de fluorescencia obtenidos (figura 19 de la derecha) la adición de Ni^{2+} a **23** muestra un decaimiento brusco de la fluorescencia del ligando **23**, lo que se conoce efecto de mejoramiento de quenching por quelación,²⁶ el cual puede ser explicado por procesos tales como perturbación magnética³² y algunos procesos fotoinducidos como transferencia de energía, entre otros.²⁶ Por otro lado, la adición de Pb^{2+} a **23** causó un ligero desplazamiento de la fluorescencia hacia longitudes de onda más largas. Sin embargo, la adición de Zn^{2+} a **23** que dio lugar a la formación del complejo **Zn-23** generó un aumento notable en la intensidad de emisión en 552 nm, lo que se conoce como efecto del mejoramiento de la fluorescencia por quelación.²⁶ Por lo descrito anteriormente, se podría afirmar que el ligando bishidrazónico **23** es un potencial sensor de iones de zinc y níquel, ya que el comportamiento fotofísico del ligando cambia apreciablemente en presencia de ellos.

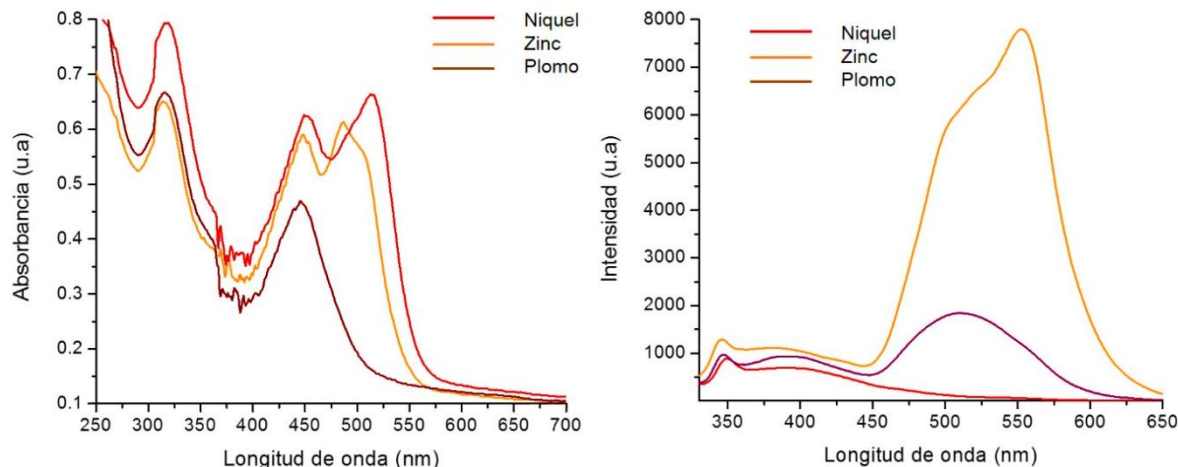


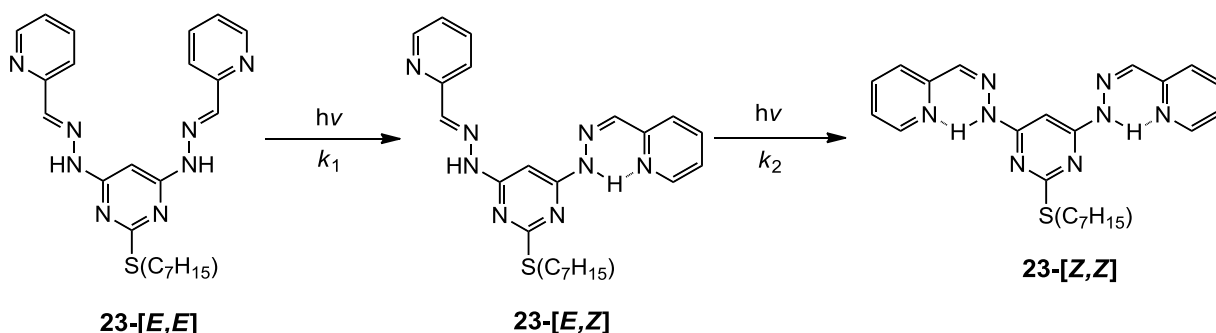
Figura 19. Espectros de absorción (izquierda) y de emisión (derecha) de los complejos en MeOH

Adicionalmente, el aumento en la fluorescencia que se observa para el complejo **Zn-23**, se ve favorecido por un aumento de la rigidez en la estructura de la bishidrazona **23** cuando se forma el complejo metálico de la estructura **Zn-23**, ya que impide la rotación de la molécula permaneciendo en su conformación *cis* o isómero *Z*, disminuyendo la velocidad con la que ocurren los diferentes procesos de conversión interna, así como la probabilidad de tener procesos de desactivación por medio de vibraciones de baja frecuencia, entre otros.

Por otro lado, la banda de emisión del complejo **Zn-23** muestra un desplazamiento batocrómico notable, debido a que la coordinación del ion metálico mejora la movilidad de la transición de electrones en el complejo, por el acoplamiento del enlace π entre el metal y el ligando que se genera, lo que disminuye la energía de transición de los electrones de la transferencia de carga $\pi \rightarrow \pi^*$ del sistema.³³ Además, el ligando se coordina a los iones metálicos formando 2 anillos de 5 miembros a cada lado de la bishidrazona, los cuales incrementan la longitud de la conjugación π y coplanaridad del sistema, reduciendo el gap de energía entre los orbitales moleculares π y π^* del ligando, lo que se ve reflejado en un desplazamiento batocrómico.

4.8. Estudio fotoquímico del ligando bishidrazónico **23** en solventes orgánicos

Una vez se observó que la bishidrazona **23** adoptó un cambio en su configuración, pasando del isómero [*E,E*] al isómero [*Z,Z*] mediante la coordinación a un centro metálico de zinc y la formación del correspondiente complejo **Zn-23**, se procedió a realizar un estudio fotoquímico para conocer la dinámica de este sistema al interactuar con luz UV (esquema 18).



Esquema 18. Formación de los diferentes isómeros configuracionales de la bishidrazona **23**

En la figura 20 se observa la superposición de la región expandida de los espectros de RMN ^1H , con la cual se monitoreo la formación de los otros dos isómeros configuracionales en el tiempo, y se utilizó para cuantificar la cantidad de isómeros *E-Z* y *Z-Z* formados, tomando

como referencia la señal del protón 5 del anillo pirimidínico de la molécula, ya que a medida que se exponía la muestra a la radiación UV proveniente de una lámpara de mercurio, se observó la aparición de señales adyacentes a esta, indicando la formación de los isómeros.

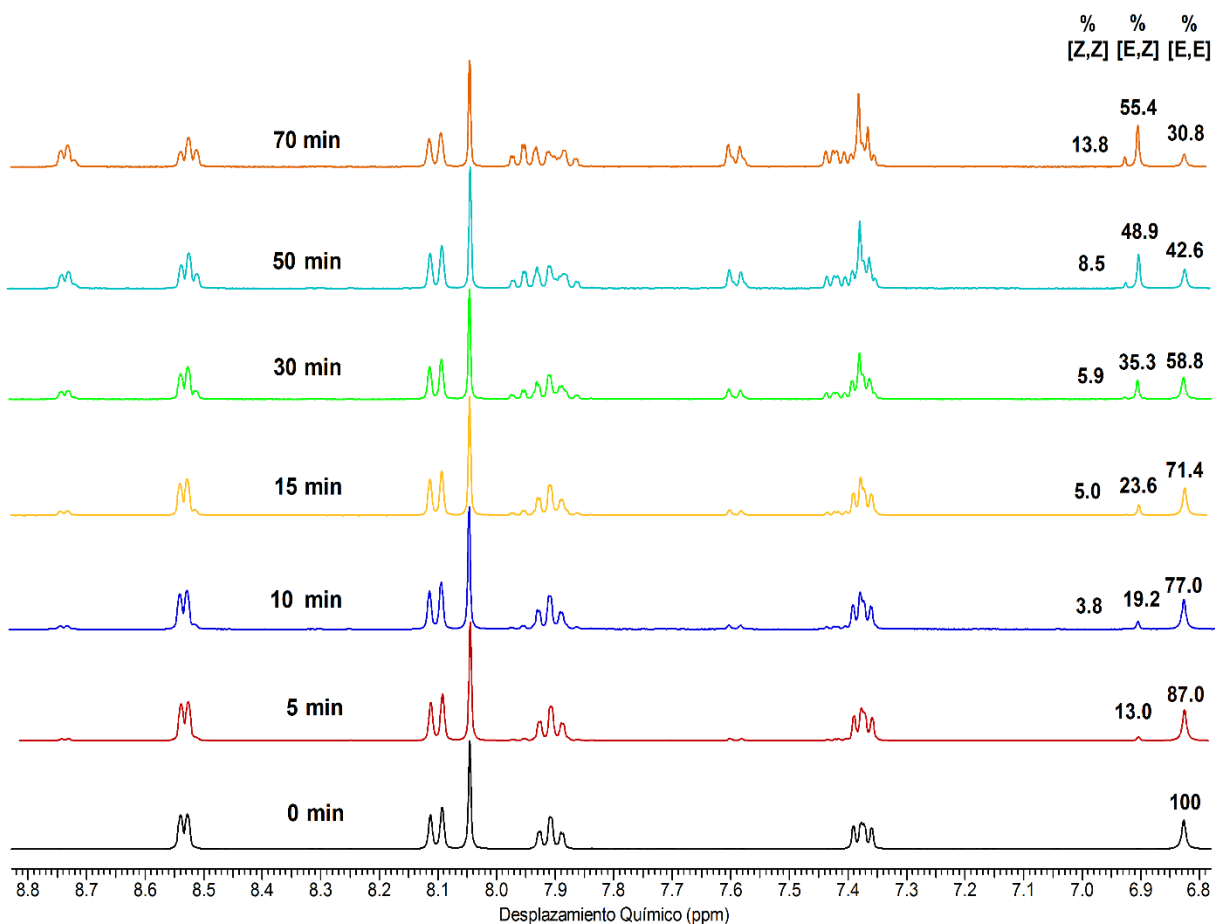


Figura 20. Regiones expandidas de los espectros de RMN ^1H del compuesto **23** irradiado a 5, 10, 15, 30, 50 y 70 minutos con luz UV. La solución era 20.05 mM en CD_3OD

Con base en los porcentajes de los isómeros formados, al igual que con el porcentaje del isómero de partida, se encontró que la fotoisomerización del sistema bishidrazónico **23**, es una reacción consecutiva de primer orden (del tipo $E, E \xrightarrow{k_1} E, Z \xrightarrow{k_2} Z, Z$) cuyas constantes de velocidad son $k_1 = 0.01606 \text{ min}^{-1}$ y $k_2 = 0.00844 \text{ min}^{-1}$. El mecanismo de este tipo de reacciones se caracteriza por el consumo de una especie química que aparece como producto en una etapa, y que luego se utiliza como reactivo en la siguiente. Este experimento se realizó también en solventes como $\text{DMSO}-d_6$ y $\text{Acetona}-d_6$ (figuras 21 y 22).

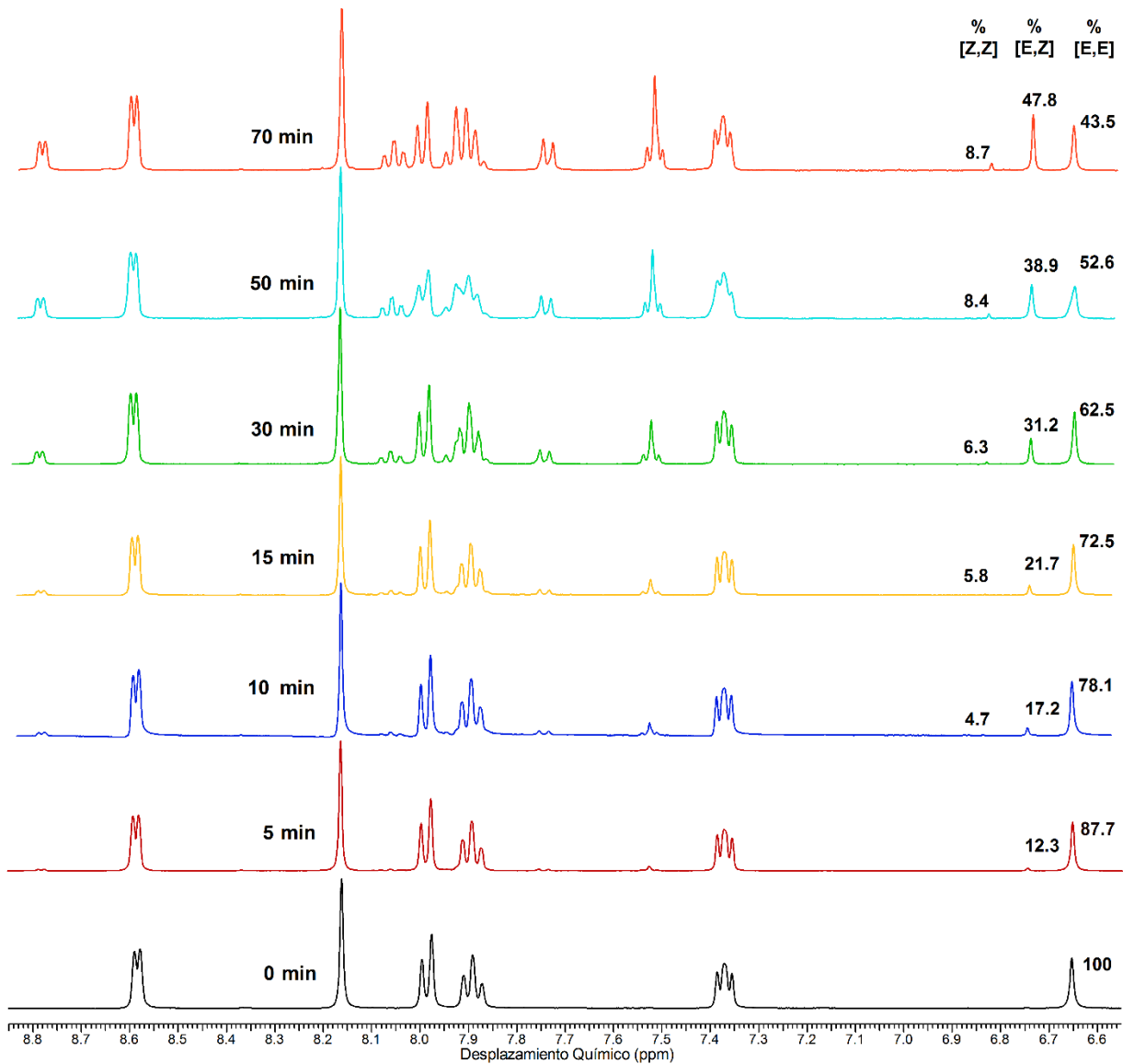


Figura 21. Regiones expandidas de los espectros de RMN ^1H del compuesto **23** irradiado a 5, 10, 15, 30, 50 y 70 minutos con luz UV. La solución era 20.05 mM en $\text{DMSO}-d_6$

La constante de velocidad k_1 se determinó de la misma forma a como se hizo en la fotoisomerización del sistema bishidrazónico **23** en CD_3OD , en este caso, se obtuvo un valor de $k_1 = 0.01101 \text{ min}^{-1}$, el cual es un poco menor al obtenido en CD_3OD . En cuanto a la constante de velocidad k_2 , se desconoce el orden de reacción de esta etapa y por lo tanto no fue posible hallarla, ya que el comportamiento de la bishidrazona en este solvente es diferente.

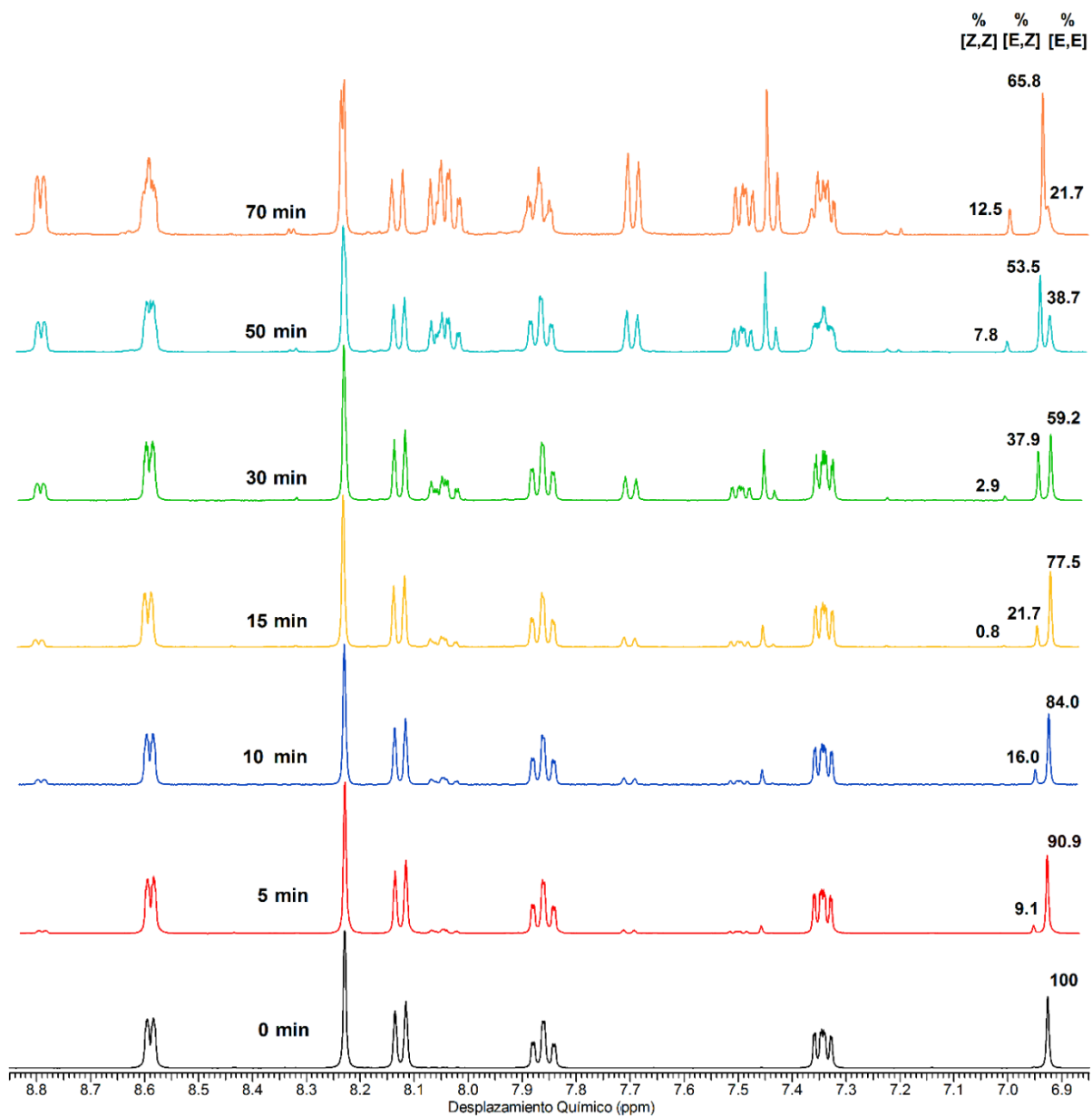


Figura 22. Regiones expandidas de los espectros de RMN ^1H del compuesto **23** irradiado a 5, 10, 15, 30, 50 y 70 minutos con luz UV. La solución era 20.05 mM en Acetona- d_6

Al igual que en el experimento realizado en CD_3OD , en este caso también se encontró que la fotoisomerización de **23** es una reacción de primer orden consecutiva cuyas constantes de velocidad son $k_1 = 0.02125 \text{ min}^{-1}$ y $k_2 = 0.00598 \text{ min}^{-1}$. De lo anterior cabe resaltar que, la formación del isómero **23**-[E,Z] ocurre con una mayor velocidad en este solvente, que en los anteriores ($\text{DMSO}-d_6$ y CD_3OD). En la tabla 6 se resumen los datos obtenidos de la fotoisomerización, y las características de los solventes que más influyen en este proceso.

Tabla 6. Constantes de velocidad obtenidas de la fotoisomerización de la bishidrazona **23** y algunas de las características de los solventes utilizados que más influyen.

Solventes	k_1 (min ⁻¹)	k_2 (min ⁻¹)	Viscosidad (cP)	Constante Dieléctrica
Acetona-d₆	0.02125	0.00598	0.35	21
CD₃OD	0.01606	0.00844	0.55	33
DMSO-d₆	0.01101	--	2.00	47

Teniendo en cuenta la información presentada en la tabla 6, se encontró que no hay una diferencia significativa entre las constantes de velocidad calculadas, cuando se varió la polaridad del solvente orgánico. Comparando esta situación con los resultados reportados en la literatura, se podría concluir que el proceso de isomerización ocurre a través de un mecanismo de inversión lateral,³⁴ sin embargo, estudios teóricos han demostrado que la isomerización vía fotoquímica de estos sistemas generalmente ocurre por una rotación fuera del plano, alrededor del enlace carbono-nitrógeno (C-N) del grupo imino de la molécula.³⁵

Adicionalmente, se observó que la constante de velocidad de formación del isómero *E,Z* (k_1), es inversamente proporcional a la viscosidad de los solventes en los cuales se llevó a cabo la fotoisomerización. Lo anterior se sustenta con el hecho de que el primer paso después de la absorción de luz UV por parte del compuesto, es dependiente de la viscosidad del medio,¹¹ debido a que implica un movimiento intramolecular en la molécula (rotación del enlace C-N).

Finalmente, los isómeros formados (*E,Z* y *Z,Z*) son altamente resistentes a la isomerización por causa del enlace de hidrogeno intramolecular que se genera, ya que no se apreciaron cambios significativos en los porcentajes de isómeros presentes en las soluciones guardadas por 3 días a 29 °C , ni tampoco cuando fueron calentadas a 45 °C por un periodo de 8 horas.

5. METODOLOGIA EXPERIMENTAL

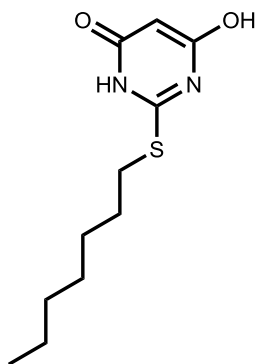
5.1. Instrumentación, Reactivos y Solventes

Se utilizó sílica gel 60F 254 con espesor de 0.25 mm para verificar la pureza de los productos y monitorear las reacciones. Para el revelado de las mismas se usó una lámpara Spectroline serie E con longitud de onda de 363 nm y una cámara de yodo. La purificación de los productos se realizó por cromatografía de columna con sílica gel 70–230 mesh. Los espectros de RMN ^1H , ^{13}C y bidimensionales (HSQC, NOESY) fueron obtenidos con un espectrómetro de 400 MHz Bruker Ultra Shield a 25 °C, utilizando solventes deuterados como CDCl_3 , CD_3OD y $\text{DMSO}-d_6$. Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos con un espectrofotómetro Shimadzu FT-IR 8400 con un accesorio de ATR con punta de diamante. Para realizar las medidas de absorbancia y de fluorescencia se utilizó un espectrofotómetro UV-Vis UV-1700 PharmaSpec Shimadzu y un espectrofluorímetro FP-8500 Jasco.

El estudio de la composición porcentual de los productos se realizó utilizando un analizador elemental Thermo Flash EA 1112 Series. Los reactivos utilizados fueron adquiridos de las casas comerciales Sigma-Aldrich y fueron utilizados sin purificación adicional. Los solventes utilizados eran grado analítico y algunos se secaron de acuerdo a protocolos establecidos.

5.2. Trabajo sintético

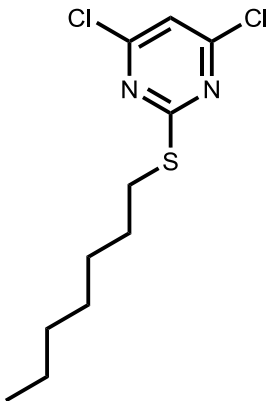
5.2.1. 2-(heptiltio)-4-hidroxipirimidin-6(1H)-ona (20)



A una solución de ácido 2-tiobarbitúrico (**19**) (0.100 g, 0.694 mmol) en MeOH (0.9 mL) y trietilamina (0.1 mL) se adicionó 1-yodoheptano (0.12 mL, 0.732 mmol) y se llevó a calentamiento durante 5 horas. Con la evaporación lenta del solvente durante el tiempo de reacción precipita un sólido de color blanco que luego se filtró al vacío, se lavó con dietil éter, cloroformo, se secó al vacío y luego a 50°C. Rendimiento del 80%.

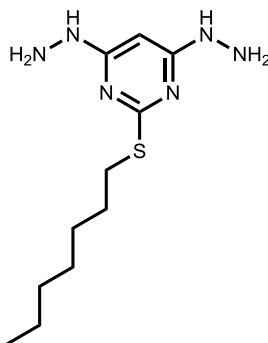
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ /ppm: 5.10 (1H, s, H5), 3.10 (2H, m, H8), 1.61 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, H9), 1.25–1.35 (8H, m, H10, H11, H12, H13), 0.86 (3H, m, H14). **RMN ^{13}C** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ /ppm: 85.33, 30.9, 29.3, 28.5, 28.0, 27.8, 21.8, 13.7. **EI-MS** m/z Exp.: 242.10, 243.10 **FT-IR** ν/cm^{-1} : 3464.3 (OH), 2953.1 (=C-H), 2929.0, 2858.6, 2841.3, 2801.7, 2739.0, 2679.2, 2492.1(C-H), 1641.5 (-C=N), 1605.8 (C=C), 1423.5 (C-H), 987.6 (S-C-H).

5.2.2. 4,6-dicloro-2-heptiltiopirimidina (21)



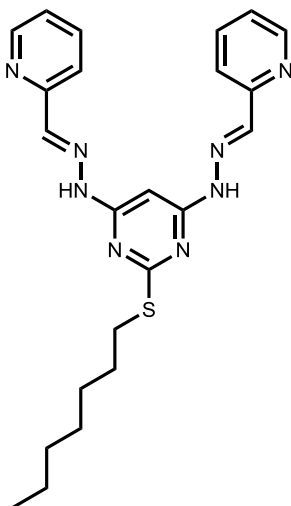
Una solución de **20** (0.100 g, 0.41 mmol) en POCl_3 (0.5 mL, 5.42 mmol) se llevó a calentamiento en un baño de aceite a reflujo durante 8 horas bajo atmósfera de argón. El crudo de reacción se adicionó a 2 mL de agua fría en hielo y se realizaron 3 extracciones con 5 mL de EtOAc. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se eliminó el solvente a presión reducida. El compuesto se purificó por filtración en columna utilizando como fase eluyente la mezcla heptano–dietil éter 20:1 y luego con una columna cuya fase eluyente fue diclorometano–heptano 12:8. Se obtuvo un líquido de color ligeramente amarillo con un rendimiento del 50%. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3), δ /ppm: 7.02 (1H, s, H5), 3.15 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, H8), 1,73 (2H, q, $J = 7.4$ Hz, H9), 1.30–1.45 (8H, m, H10, H11, H12, H13), 0.90 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, H14). **RMN ^{13}C** (400 MHz, CDCl_3), δ /ppm: 174.4, 161.3, 115.69, 31.4, 31.6, 28.7, 28.7, 28.6, 22.6, 14.0. **EI-MS** m/z Exp.: 278.00, 279.00, 279.95, 280.95, 281.95. **FT-IR** ν/cm^{-1} : 2954.9 (=C–H), 2926.0, 2854.69 (C–H), 1533.4 (–C=N), 1508.33 (C=C), 1263.3 (C–H), 1095.6 (S–C–H).

5.2.3. 4,6-bishidrazino-2-heptiltiopirimidina (22)



Una solución del compuesto **21** (0.100 g, 0.36 mmol) en hidrazina monohidratada al 98% (0.5 mL, 10.3 mmol) se llevó a reflujo durante 8 horas bajo atmósfera de argón. La hidrazina remanente en el sólido se elimina a presión reducida haciendo lavados con tolueno y cloroformo. Finalmente el sólido de color beige obtenido se filtra a presión reducida, se lava con cloroformo, dietil éter y se seca a 50 °C. Rendimiento del 80%. **RMN ^1H** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ /ppm: 7.53 (2H, s, NH), 5.74 (1H, s, H5), 4.12 (4H, s, ancha., NH_2), 2.97 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, H8), 1.58 (2H, q, $J = 7.2$ Hz, H9), 1.37–1.27 (8H, m, H10, H11, H12, H13), 0.87 (3H, t, $J = 6.7$ Hz, H14). **RMN ^{13}C** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ /ppm: 167.6, 165.9, 75.3, 31.4, 29.67, 28.5, 22.2, 14.1. **FT-IR** ν/cm^{-1} : 3230.8 (N–H), 2926.0, 2854.65 (C–H), 1587.4 (–C=N), 1562.34 (C=C), 1413.8 (C–H), 1168.86 (S–C–H).

5.2.4. (E,E)-piridin-2-carboxaldehído-[2-heptiltiopirimidin-4,6-diil]bishidrazona



Una solución de la bishidrazina **22** (0.100 g, 0.37 mmol) en etanol seco (5 mL) y 2-piridincarboxaldehído (0.07 mL, 0.76 mmol) se calentó a 50 °C en un baño de aceite durante 5 horas bajo atmosfera de argón. Una vez terminada la reacción el compuesto fue recristalizado en etanol y lavado con etanol frio. Rendimiento: 77.0%.

P.f: 166–169 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CD₃OD), δ/ppm: 8.52 (2H, d, *J* = 4.7 Hz, H22), 8.08 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, H19), 8.04 (2H, s, H17), 7.90 (2H, m, H20), 7.37 (2H, m, H21), 6.82 (1H, s, H5), 3.10 (2H, t, *J* = 7.4 Hz, H8), 1.72 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, H9), 1.50–1.28 (8H, m, H10, H11, H12, H13), 0.88 (3H, t, *J* = 6.7 Hz, H14). **RMN ¹³C** (400 MHz, CDCl₃), δ/ppm: 170.5, 161.33, 153.45, 149.4, 142.3, 136.4, 123.55,

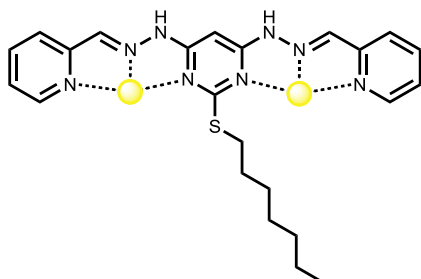
122.8, 120.3, 119.7, 80.11, 31.7, 30.7, 29.4, 28.88, 22.6, 14.08. **EI-MS** m/z Exp.: 443.25, 448.20. **FT-IR** v/cm⁻¹: 3178.69 (N–H), 2922.1 (=C–H), 2850.8 (C–H), 1589.3 (–C=N), 1556.55 (C=C), 1465.9 (C–H), 1141.69 (S–C–H).

5.3. Estudios fotofísicos de la bishidrazona **23** y de los complejos metálicos

Para la obtención de los espectros de fluorescencia y ultravioleta–visible, se realizaron soluciones de una concentración igual a 0.045 mM en cloroformo, diclorometano y metanol. De cada una de estas soluciones madre se tomó 2.0 mL y se llevó a 5.0 mL en matraces aforados para tener una concentración de 0.018mM. Para los complejos metálicos se realizó el mismo procedimiento utilizando solamente metanol. Las muestras se colocaron en celdas de cuarzo de 1 cm de espesor, paredes paralelas y se protegieron de la luz con papel aluminio.

5.4. Preparación y caracterización de complejos metálicos

5.4.1. Zn-23

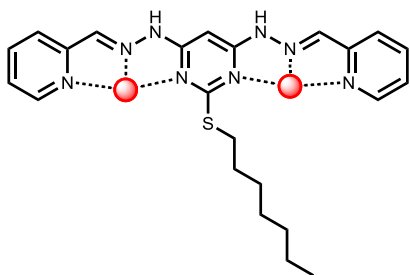


En un balón de fondo redondo de 5 mL se adicionaron 20 mg de **23** (0.0459 mmol) y se adicionó 2.0 mL de acetonitrilo. Posterior a ello, se adicionaron 9.3 mg de ZnCl₂. La mezcla de reacción se agito a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La reacción se monitoreo por CCD. Después de un día de reacción se adicionaron 5.2 mg de ZnCl₂ y al segundo día de reacción se adicionaron 4.5 mg de ZnCl₂.

La reacción se detuvo después de 63 horas. Se observó un sólido en suspensión que por adición de dietil éter frío precipita y se filtra al vacío, obteniendo un sólido de color amarillo.

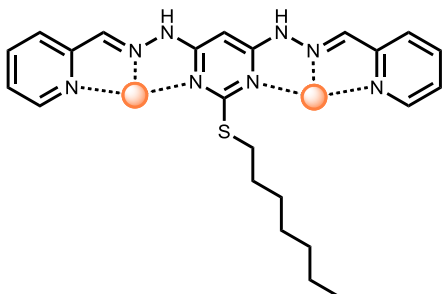
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD), δ/ppm: 8.62–8.58(2H, m, H22,H22'), 8.30–8.25 (1H, m, H20), 8.15–8.10 (1H, m, H20'), 8.05–8.00 (2H, m, H17, H17'), 7.95–7.82 (2H, m, H19, H19'), 7.51–7.45 (2H, s, H21–H21'), 6.78 (1H, s, H5), 3.35 (1H, s, H8'), 2.82 (1H, s, H8), 1.55–1.45 (2H, m, H9), 1.25–1.10 (8H, m, H10–H13), 0.8–0.7 (3H, m, H14). **EI-MS** m/z Exp.: 577.30, 778.25. **FT-IR** v/cm⁻¹: 3201.8 (N–H), 2991.6 (=C–H), 1699.3 (–C=N), 1593.2 (–C=N), 1552.7 (C=C), 1193.9 (S–CH).

5.4.2. Ni-23



En un balón de fondo redondo de 5 mL se adicionaron 20 mg de **23** (0.0459 mmol) y se adicionó 2.0 mL de metanol. Posterior a ello, se adicionaron 10.8 mg (0.0459 mmol) de NiCl₂·6H₂O. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 60 horas. Se observó un sólido en suspensión que por adición de dietil éter frío precipita y se filtra, obteniendo un sólido rojo. **FT-IR** v/cm⁻¹: 2926.01 (=C–H), 2852.72 (C–H), 1595.13 (–C=N), 1573.91 (–C=N), 1550.77 (C=C), 1429.25 (C–H), 1180.44 (S–C–H)

5.4.3. Pb-23



En un balón de fondo redondo de 5 mL se adicionaron 20 mg de **23** (0.0456 mmol) y se adicionó 2.0 mL de acetonitrilo. Posterior a ello, se adicionaron 25.4 mg (0.0669 mmol) de Pb(CH₃COO⁻)₂·3H₂O. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón por 60 horas. Por adición de dietil éter frío se obtuvo un sólido naranja. **FT-IR** v/cm⁻¹: 2999.31 (=C–H), 2954.95 (C–H), 2926.01 (C–H), 1568.13 (–C=N), 1498.69 (–C=C), 1379.10 (C–H), 1195.87 (S–C–H).

5.5. Estudios fotoquímicos de la bishidrazona 23

En un tubo de RMN de cuarzo se preparó una solución 20.05 mM de la bishidrazona **23** en CD₃OD, DMSO-*d*₆ y Acetona-*d*₆. La irradiación de las muestras a diferentes tiempos se realizó con una lámpara a vapor de mercurio de 250 W/542, a 20 cm de distancia del tubo de RMN que se encontraba pegado a un condensador, cuya temperatura aproximada era 20 °C.

6. CONCLUSIONES

En este trabajo de investigación se diseñó y sintetizó el nuevo ligando bishidrazónico (*E,E*)-piridin-2-carboxaldehído-[2-heptiltiopirimidin-4,6-diil]bishidrazona, el cual presentó una alta solubilidad en solventes orgánicos como cloroformo, diclorometano, THF, acetato de etilo, acetona, DMSO, DMF, y una solubilidad parcial en MeOH, EtOH y acetonitrilo. Este compuesto está basado en un anillo tiopirimidínico, ya que se partió del ácido 2-tiobarbitúrico y a través de reacciones tales como una S-alquilación, cloración del anillo heterocíclico en las posiciones 4 y 6 con POCl₃, la formación de una bishidrazina, y finalmente mediante una condensación para la formación de hidrazonas, se obtuvo la molécula objetivo.

La información obtenida de los estudios fotofísicos de la bishidrazona **23** muestra un comportamiento optoelectrónico interesante, ya que presenta un band gap relativamente bajo, lo cual es importante en procesos de transferencia de carga en compuestos con posible aplicación en fotovoltaica, ya que no requiere de altas energías para alcanzar el estado excitado de la molécula, por el contrario, presenta absorción en el visible, lo cual tiene una dependencia evidente no solo de la polaridad del solvente, sino de la capacidad que tenga este para formar enlaces de hidrógeno con la molécula, como se observó con el metanol.

Se propuso una estructura para el complejo **Zn-23** basada en los análisis realizados de las señales de los experimentos de RMN mono y bidimensionales que muestran los diferentes cambios en los desplazamientos químicos de los protones adyacentes a los átomos involucrados en la complejación. También se observó un aumento notable de la intensidad de fluorescencia cuando el ligando **23** está unido al zinc en **Zn-23**, así como una disminución de la misma en el complejo **Ni-23**, lo cual abre una ventana para explorar las posibilidades que pueda tener **23** para ser utilizado como un quimiosensor de iones de zinc y níquel.

Además de una dinámica por coordinación, este nuevo sistema bishidrazónico exhibió también una dinámica configuracional mediante fotoisomerización en varios solventes, por lo que este compuesto se podría postular para ser utilizado en el diseño de foto-conmutadores.

Se intentó funcionalizar la 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (**1**) mediante una monobromación radicalaria clásica y en un medio bifásico del grupo metilo de esta molécula. También se intentó funcionalizar la 4,6-dicloropirimidina (**6**) mediante la formación de enlaces C-C *vía* organolitio y *vía* adición radicalaria oxidativa a un anillo aromático, pero los resultados de estos ensayos no fueron positivos bajo las metodologías y condiciones propuestas.

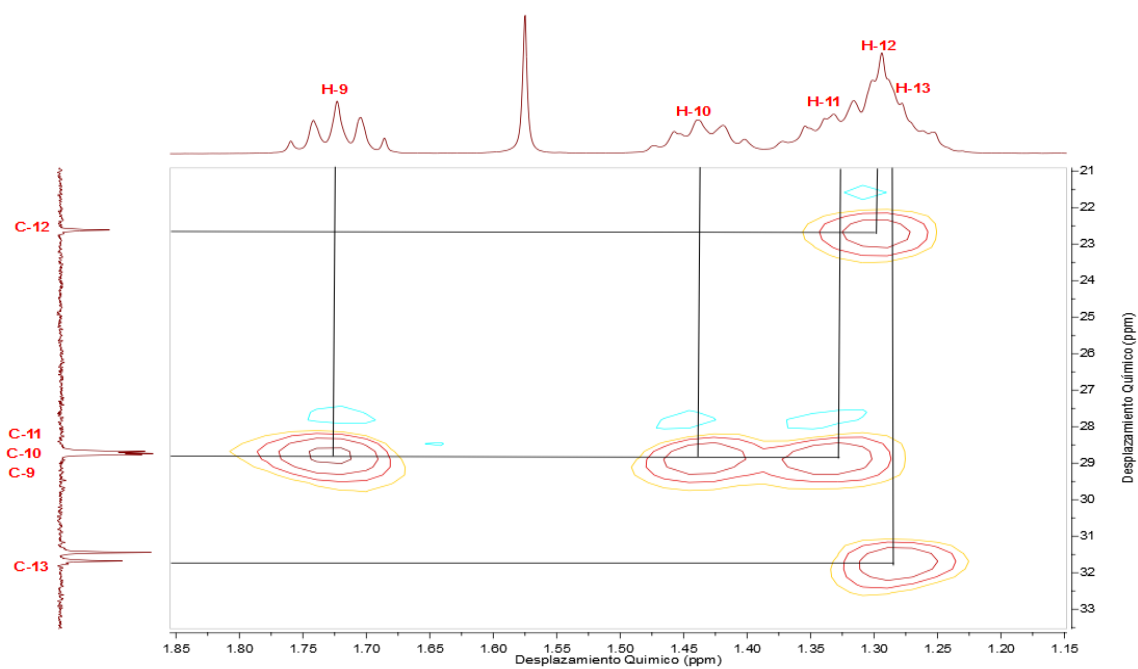
7. REFERENCIAS

- (1) Lehn, J. Supramolecular Chemistry: Some Conjectures and Perspectives. In *Supramolecular Science: Where It Is and Where It Is Going*; Ungaro, R.; Dalcanale, E., Eds.; Kluwer Academic Publishers: Netherlands, 1999; pp. 287–304.
- (2) Zoubi, W. Al; Kandil, F.; Chebani, M. Synthesis of Novel Macrocyclic from Schiff Bases Based on Acetylacetone and Terephthalaldehyde. *Dasmascus Univ. J. Basic Sci.* **2011**, *27*, 51–64.
- (3) Su, X.; Aprahamian, I. Hydrazone-Based Switches, Metallo-Assemblies and Sensors. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1963–1981.
- (4) Monfared, H. Synthesis and Spectral Characterization of Hydrazone Schiff Bases Derived from 2, 4-Dinitrophenylhydrazine. Crystal Structure of Salicylaldehyde-2, 4-. *Naturforsch* **2007**, *62*, 717–720.
- (5) Jeong, M. J.; Park, J. H.; Lee, C.; Chang, J. Y. Discotic Liquid Crystalline Hydrazone Compounds: Synthesis and Mesomorphic Properties. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2221–2224.
- (6) Chaur, M. N.; Collado, D.; Lehn, J.-M. Configurational and Constitutional Information Storage: Multiple Dynamics in Systems Based on Pyridyl and Acyl Hydrazones. *Chem. A Eur. J.* **2011**, *17*, 248–258.
- (7) Xiang, Y.; Tong, A.; Jin, P.; Ju, Y. New Fluorescent Rhodamine Hydrazone Chemosensor for Cu(II) with High Selectivity and Sensitivity. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2863–2866.
- (8) Perlovich, G. L.; Kazachenko, V. P.; Strakhova, N. N.; Schaper, K.-J.; Raevsky, O. a. Solubility and Transfer Processes of Some Hydrazones in Biologically Relevant Solvents. *J. Chem. Eng. Data* **2013**, *58*, 2659–2667.
- (9) Ruben, M.; Lehn, J.-M.; Müller, P. Addressing Metal Centres in Supramolecular Assemblies. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1056–1067.
- (10) Hardy, J. G. Metallosupramolecular Grid Complexes: Towards Nanostructured Materials with High-Tech Applications. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7881–7899.
- (11) Dugave, C.; Demange, L. Cis-Trans Isomerization of Organic Molecules and Biomolecules: Implications and Applications. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2475–2532.
- (12) Schmitt, J.-L.; Stadler, A.-M.; Kyritsakas, N.; Lehn, J.-M. Helicity-Encoded Molecular Strands: Efficient Access by the Hydrazone Route and Structural Features. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 1598–1624.

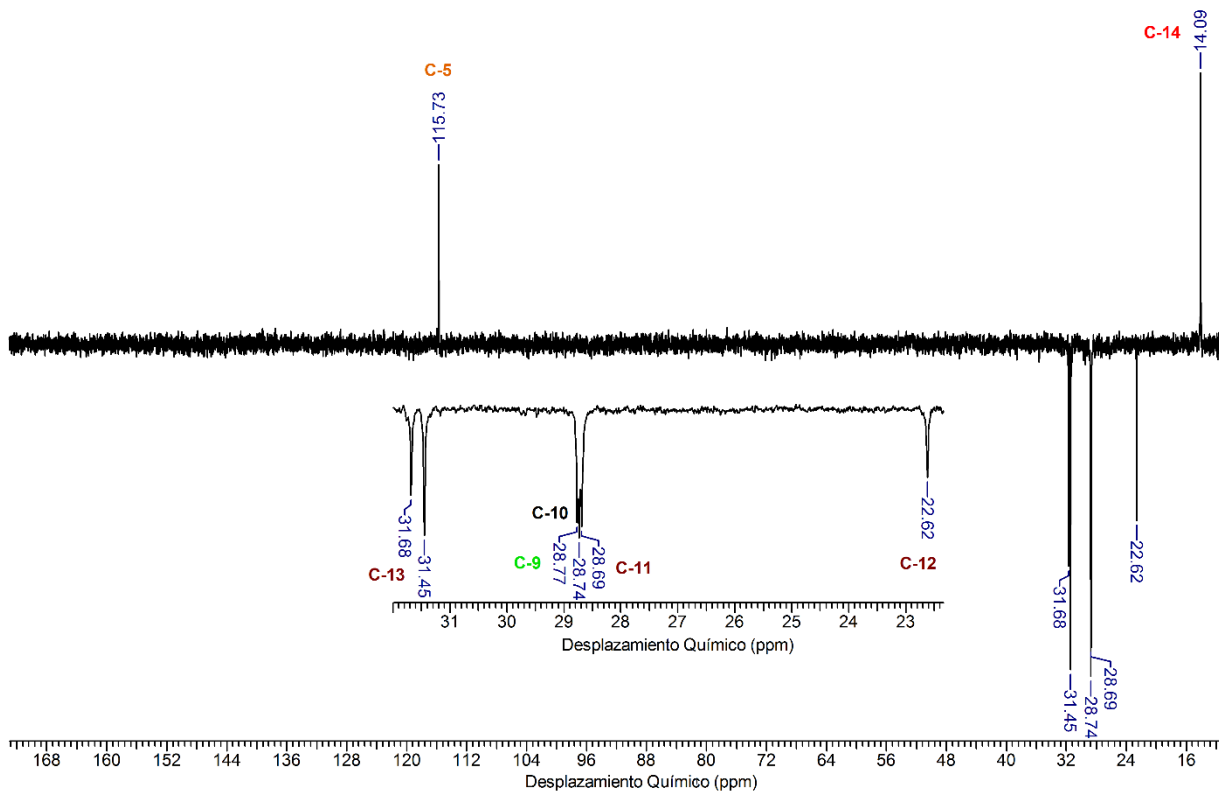
- (13) Brown, D.; Waring, P. Simple Pyrimidines. XV. The Synthesis, Piperidinolysis and Hydrolysis of Simple 2-and 4-(Halogenomethyl) Pyrimidines. *Aust. J. Chem.* **1974**, *27*, 2251 – 2259.
- (14) Bedel, S.; Ulrich, G.; Picard, C. Alternative Approach to the Free Radical Bromination of Oligopyridine Benzylic-Methyl Group. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1697–1700.
- (15) Harden, D.; Mokrosz, M.; Strekowski, L. Addition and Substitution Reactions of Chloropyrimidines with Lithium Reagents. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4137–4140.
- (16) Hanan, G.; Schubert, U.; Volkmer, D.; Rivière, E.; Lehn, J.-M.; Kyritsakas, N.; Fischer, J. Synthesis, Structure, and Properties of Oligo-Tridentate Ligands; Covalently Assembled Precursors of Coordination Arrays. *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 169–182.
- (17) Li, J. *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*; 4th ed.; Springer: London, 2010; p. 486.
- (18) Curran, D. P.; Keller, A. I. Radical Additions of Aryl Iodides to Arenes Are Facilitated by Oxidative Rearomatization with Dioxxygen. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13706–13707.
- (19) Hendry, J.; Homer, R. 68. New Cytotoxic Agents with Tumour-Inhibitory Activity. Part I. Some Aziridinopyrimidine Derivatives. *J. Chem. Soc.* **1952**, 328–333.
- (20) Merckx, T.; Verwilt, P.; Dehaen, W. Preorganization in Bistriazolyl Anion Receptors. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4237–4240.
- (21) Méndez, E.; Cerdá, M. F.; Gancheff, J. S.; Torres, J.; Kremer, C.; Castiglioni, J.; Kieninger, M.; Ventura, O. N. Tautomeric Forms of 2-Thiobarbituric Acid As Studied in the Solid, in Polar Solutions, and on Gold Nanoparticles. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 3369–3383.
- (22) Sonawane, M. P.; Van Hecke, K.; Jacobs, J.; Thomas, J.; Van Meervelt, L.; Dehaen, W.; Van Rossom, W. Synthetic and Structural Exploration of [2(4)]tetrathiacalix[2]arene[2]pyrimidines. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8444–8450.
- (23) Wang, H.; Wen, K.; Wang, L.; Xiang, Y.; Xu, X.; Shen, Y.; Sun, Z. Large-Scale Solvent-Free Chlorination of Hydroxy-Pyrimidines, Pyridines, Pyrazines and Amides Using Equimolar POCl₃. *Molecules* **2012**, *17*, 4533–4544.
- (24) Hutchinson, D. J.; Hanton, L. R.; Moratti, S. C. 2-Methyl-4,6-Bis-(1-Methyl-Hydrazino)pyrimidine. *Acta Crystallogr. Sect. E. Struct. Rep. Online* **2009**, *65*, o1546.
- (25) Williamson, B.; Rodebush, W. H. Ultraviolet Absorption Spectra of Organic Molecules. II. The Effect of Substituent Groups upon the Absorption of Biphenyl. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 3018–3025.

- (26) Valeur, B. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*; WILEY-VCH Verlag GmbH: Weinheim, 2002; p. 59.
- (27) Dutta, M.; Movassat, M.; Brook, D. J. R.; Oliver, A.; Ward, D. Molecular Motion in Zinc Hydrazone Grid Complexes. *Supramol. Chem.* **2011**, *23*, 630–640.
- (28) Shyamal, M.; Panja, A.; Saha, A. Five New Mononuclear zinc(II) Complexes with a Tetradentate N-Donor Schiff Base: Syntheses, Structures and Influence of Anionic Coligands on the Luminescence Behaviour and Supramolecular Interactions. *Polyhedron* **2014**, *69*, 141–148.
- (29) Stadler, A.-M.; Kyritsakas, N.; Graff, R.; Lehn, J.-M. Formation of Rack-and Grid-Type Metallosupramolecular Architectures and Generation of Molecular Motion by Reversible Uncoiling of Helical Ligand Strands. *Chem. An Eur. J.* **2006**, *12*, 4503–4522.
- (30) Saghatforoush, L. a; Aminkhani, A.; Ershad, S.; Karimnezhad, G.; Ghammamy, S.; Kabiri, R. Preparation of Zinc (II) and Cadmium (II) Complexes of the Tetradentate Schiff Base Ligand 2-((E)-(2-(2-(pyridine-2-Yl)- Ethylthio)ethylimino)methyl)-4-Bromophenol (PytBrsalH). *Molecules* **2008**, *13*, 804–811.
- (31) Gupta, S.; Pal, S.; Barik, A. K.; Hazra, A.; Roy, S.; Mandal, T. N.; Peng, S.-M.; Lee, G.-H.; Salah El Fallah, M.; Tercero, J.; et al. Synthesis, Characterization and Magnetostructural Correlation Studies on Three Binuclear Copper Complexes of Pyrimidine Derived Schiff Base Ligands. *Polyhedron* **2008**, *27*, 2519–2528.
- (32) Das, K.; Mandal, T. N.; Roy, S.; Gupta, S.; Barik, A. K.; Mitra, P.; Rheingold, A. L.; Kar, S. K. Syntheses, Characterization, X-Ray Crystal Structures and Emission Properties of copper(II), zinc(II) and cadmium(II) Complexes of Pyridyl–pyrazole Derived Schiff Base Ligand – Metal Selective Ligand Binding Modes. *Polyhedron* **2010**, *29*, 2892–2899.
- (33) Das, K.; Mandal, T.; Roy, S.; Gupta, S.; Barik, A. Syntheses and Luminescent Properties of Novel Cu(II), Zn(II) Polymeric Complexes Based on 1,10-Phenanthroline and Byphenyl Groups. **2010**, *121*, 407–412.
- (34) Landge, S. M.; Tkatchouk, E.; Benítez, D.; Lanfranchi, D. A.; Elhabiri, M.; Goddard, W. a; Aprahamian, I. Isomerization Mechanism in Hydrazone-Based Rotary Switches: Lateral Shift, Rotation, or Tautomerization? *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9812–9823.
- (35) Lehn, J.-M. Conjecture: Imines as Unidirectional Photodriven Molecular Motors-Motional and Constitutional Dynamic Devices. *Chemistry* **2006**, *12*, 5910–5915.

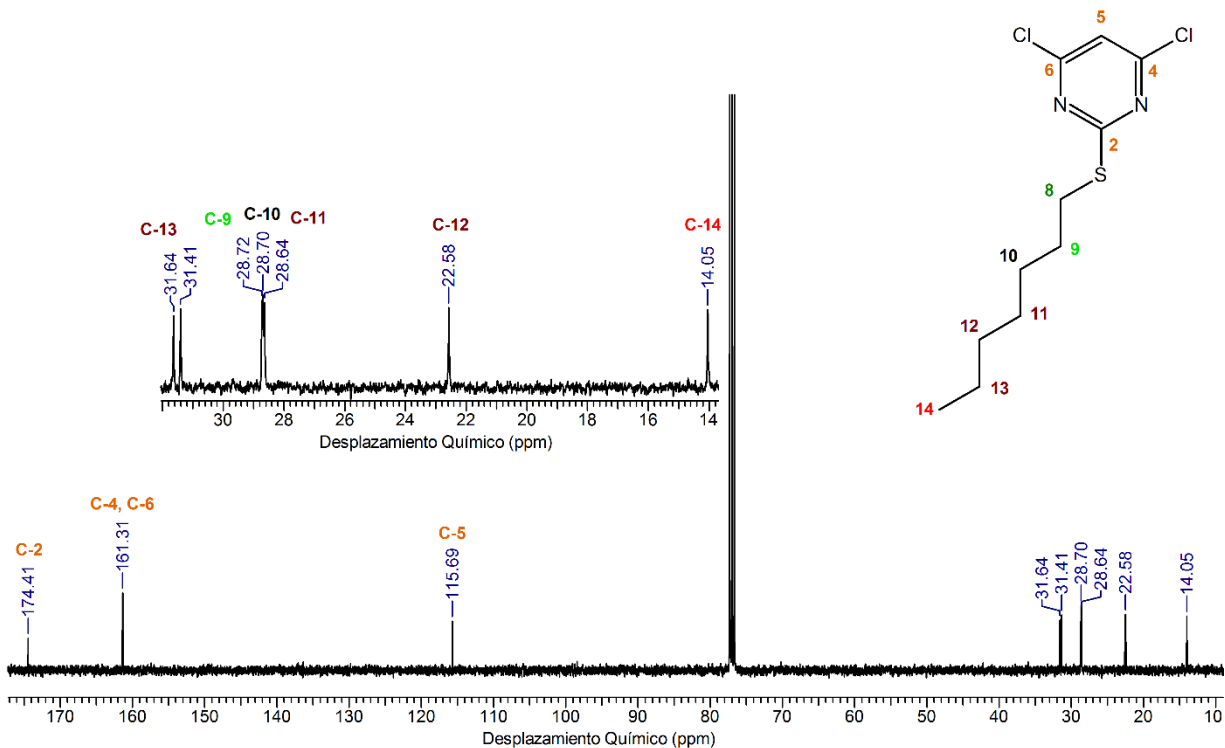
8. ANEXOS



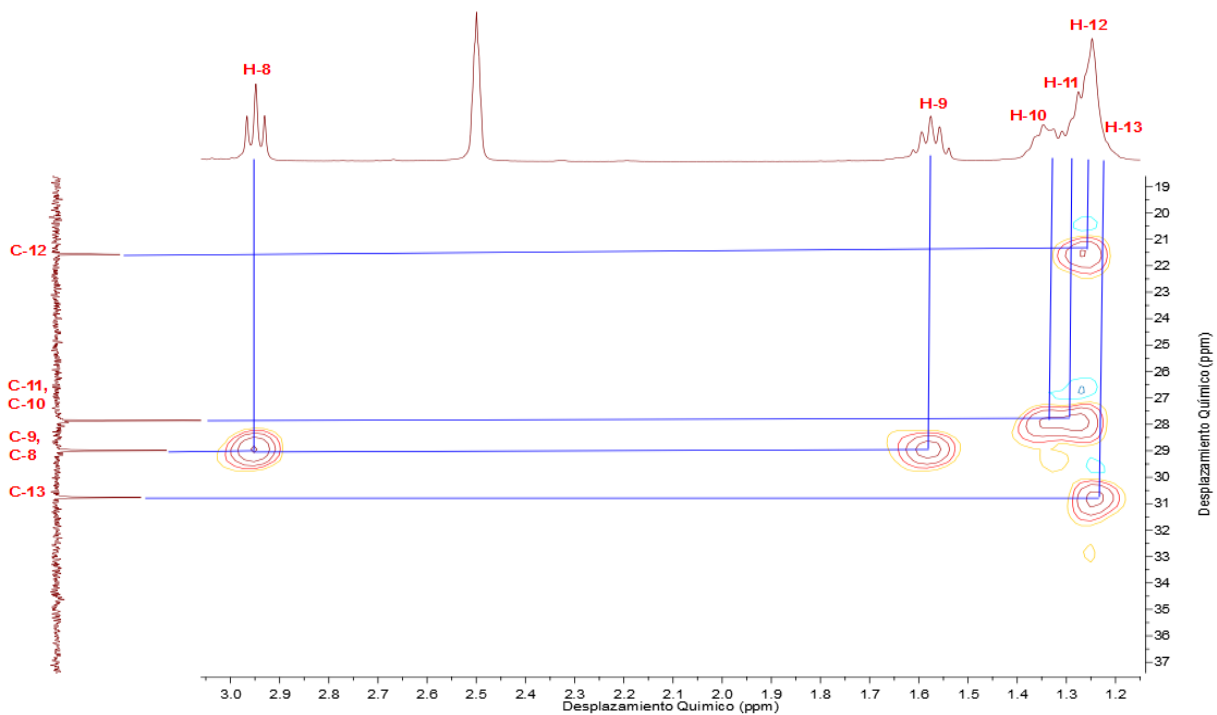
Anexo 1. Región expandida del espectro HSQC de la 4,6-dicloro-2-heptiltiopyrimidina (21) en CDCl₃



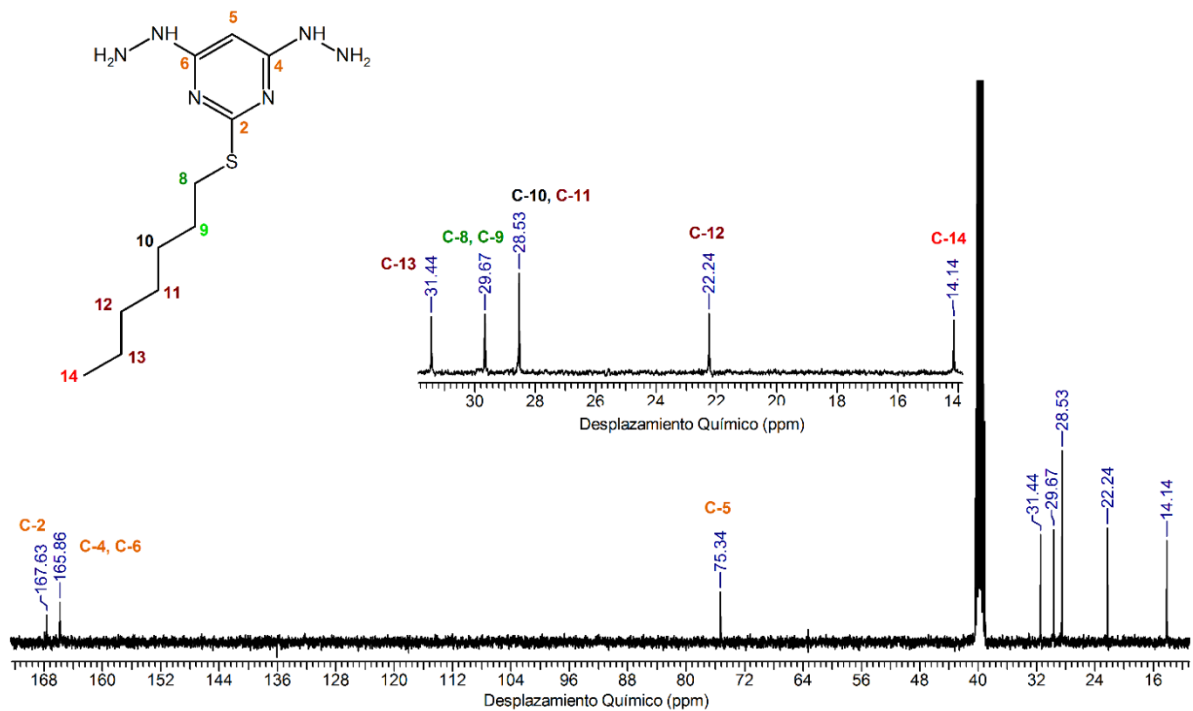
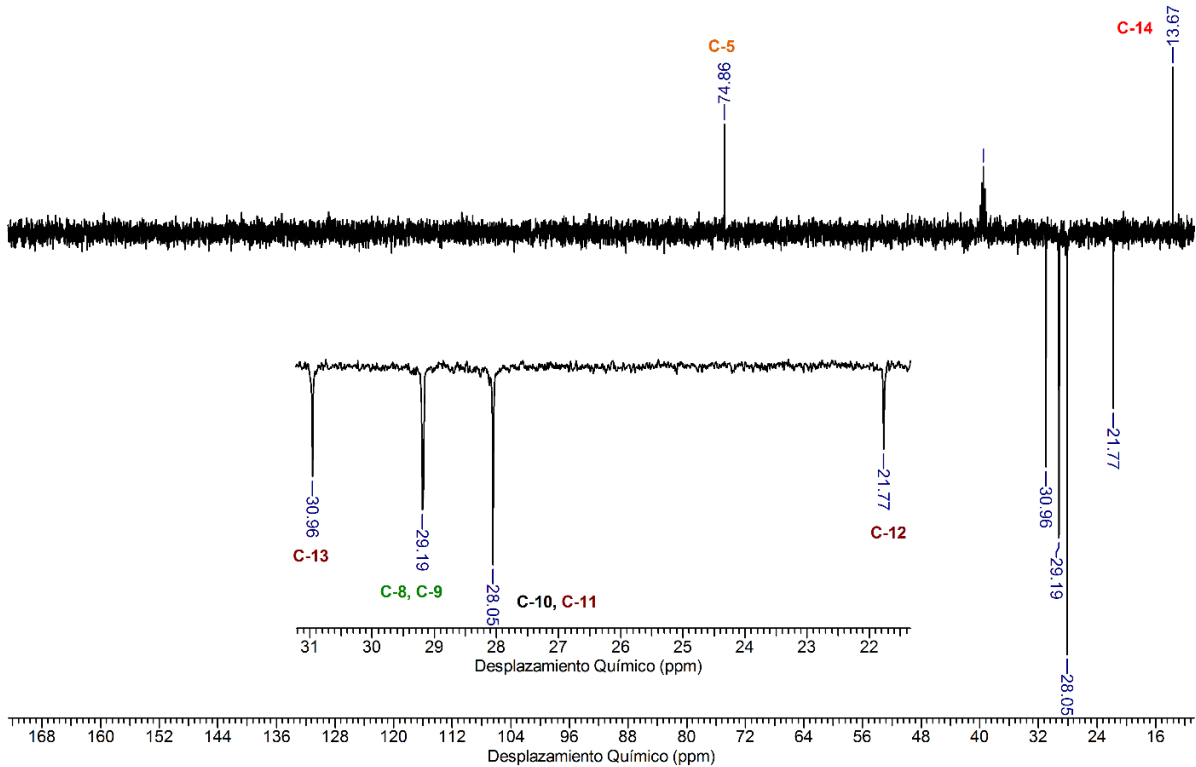
Anexo 2. Espectro de RMN DEPT-135 de la 4,6-dicloro-2-heptiltiopyrimidina (21) en CDCl₃



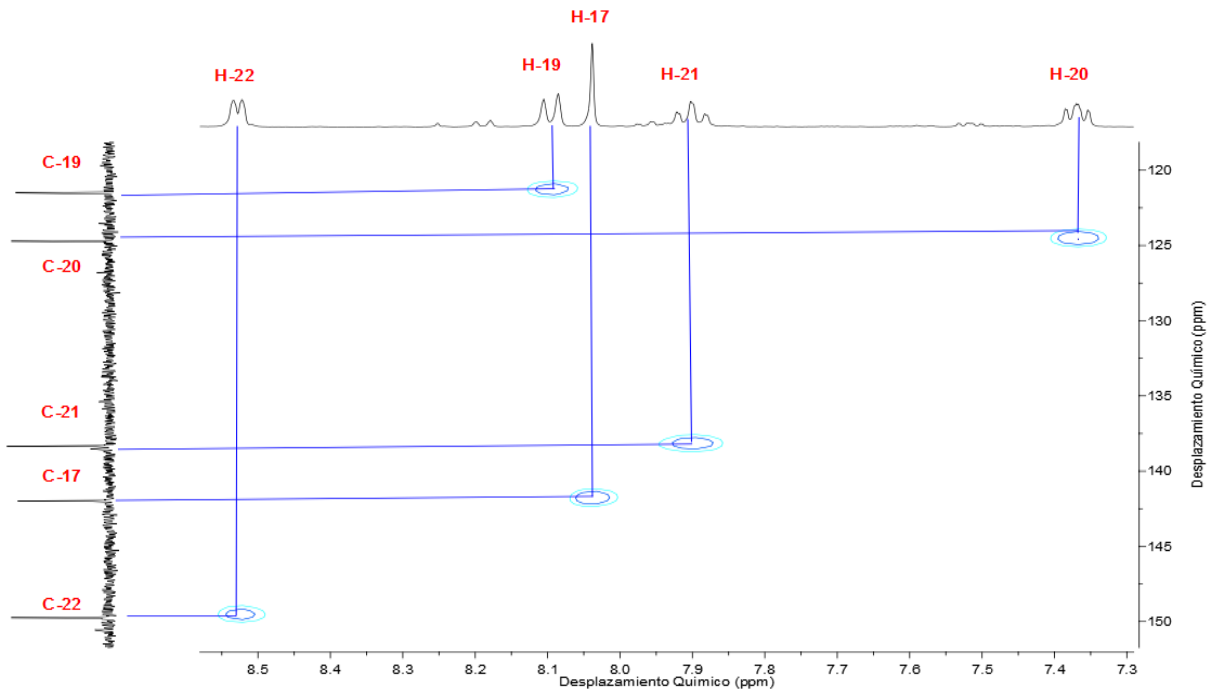
Anexo 3. Espectro de RMN ^{13}C de la 4,6-dicloro-2-heptiltiopyrimidina (21) en CDCl_3



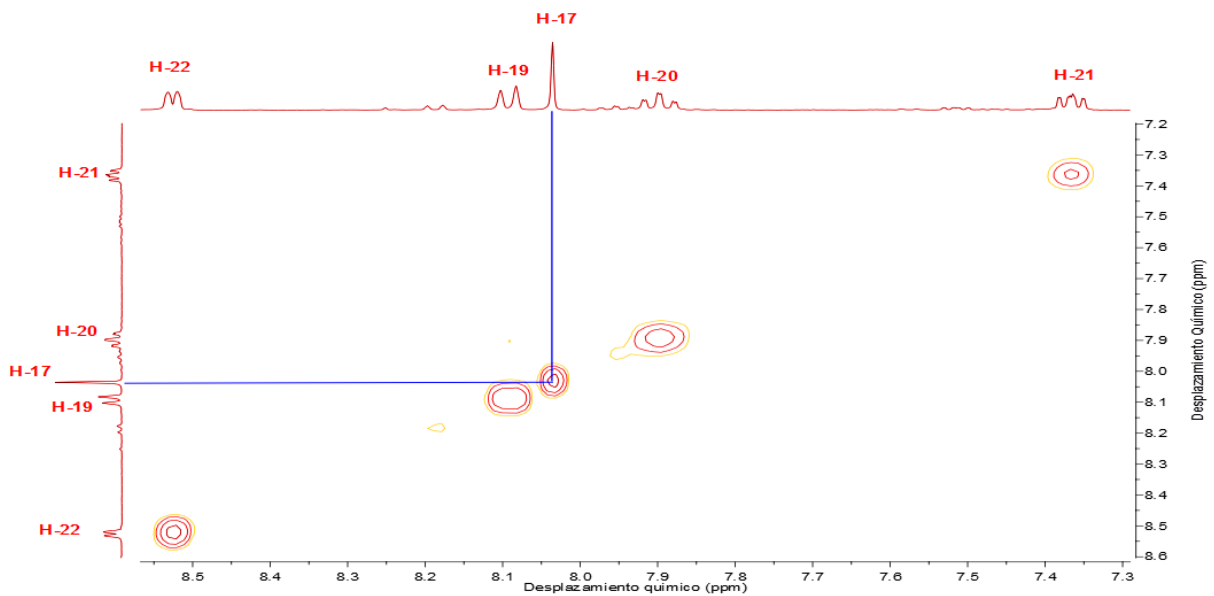
Anexo 4. Región expandida del espectro HSQC de la 4,6-bishidrazino-2-heptiltiopyrimidina (22) en $\text{DMSO}-d_6$



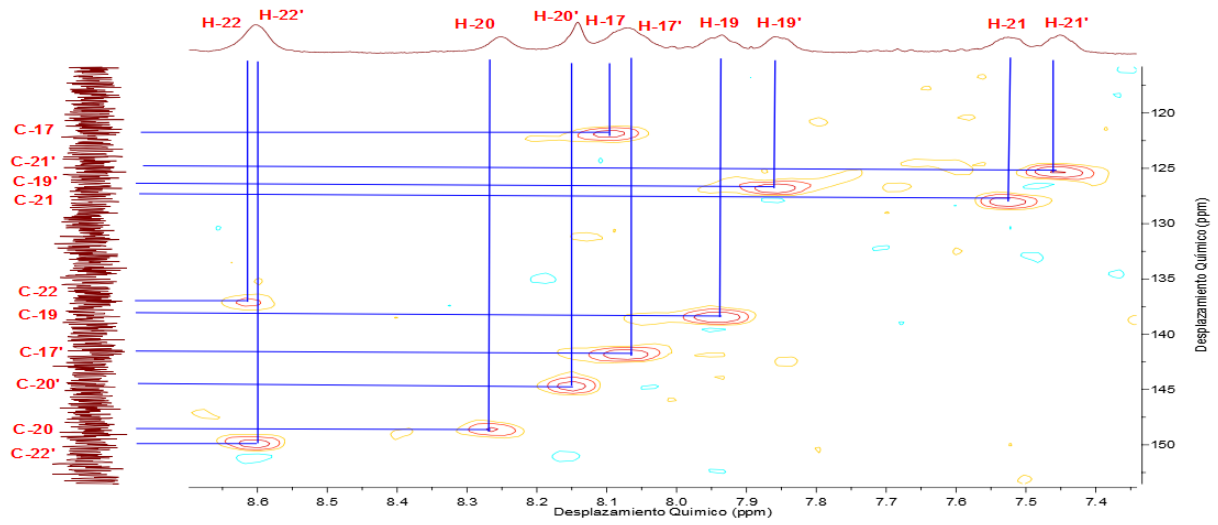
Anexo 5. Espectro de RMN ^{13}C (abajo) y DEPT-135 (arriba) de la 4,6-bishidrazino-2-heptiltiopyrimidina (**22**) en $\text{DMSO}-d_6$



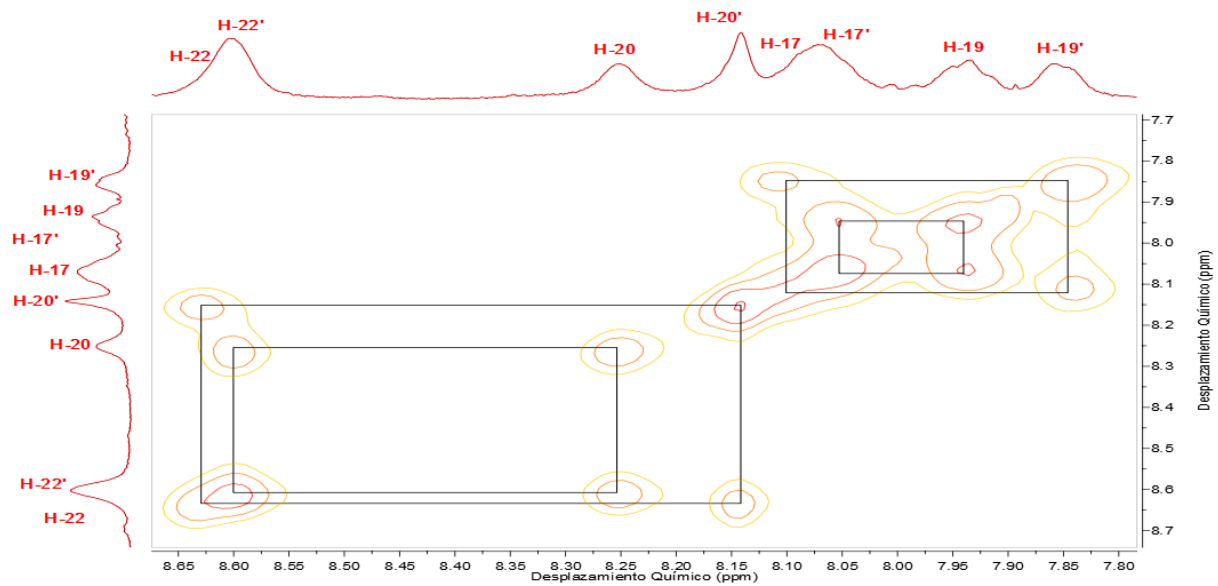
Anexo 6. Región expandida del espectro HSQC de la (*E,E*)-Piridin-2-carboxaldehído-[2-heptiltiopirimidin-4,6-diil]bishidrazona (**23**) en CD₃OD



Anexo 7. Región expandida del espectro NOESY de la (*E,E*)-Piridin-2-carboxaldehído-[2-heptiltiopirimidin-4,6-diil]bishidrazona (**23**) en CD₃OD



Anexo 8. Región expandida del espectro HSQC del complejo **Zn-23** en CD₃OD



Anexo 9. Región expandida del espectro NOESY del complejo **Zn-23** en CD₃OD