

# Universidad de Huelva

Departamento de Química “Profesor José Carlos Vílchez  
Martín”



**Diseño y caracterización de nuevos sistemas  
fluorescentes para su utilización como interruptores y  
puertas lógicas moleculares : implicación de procesos de  
transferencia electrónica y de energía en el estado  
excitado**

**Memoria para optar al grado de doctora  
presentada por:**

**Patricia Remón Ruiz**

Fecha de lectura: 9 de julio de 2014

Bajo la dirección del doctor:

Uwe Pischel

**Huelva, 2014**



**UNIVERSIDAD DE HUELVA**

FACULTAD DE CIENCIAS EXPERIMENTALES

DEPARTAMENTO QUIMICA Y CIENCIA DE LOS  
MATERIALES

“PROFESOR JOSÉ CARLOS VÍLCHEZ MARTÍN”



**Universidad  
de Huelva**

**DISEÑO Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS SISTEMAS  
FLUORESCENTES PARA SU UTILIZACIÓN COMO  
INTERRUPTORES Y PUERTAS LÓGICAS  
MOLECULARES:  
IMPLICACIÓN DE PROCESOS DE TRANSFERENCIA  
ELECTRÓNICA Y DE ENERGÍA EN EL ESTADO  
EXCITADO**

PROGRAMA DE DOCTORADO:  
CIENCIA Y TECNOLOGÍA QUÍMICA

Memoria presentada para optar al grado de doctor por:  
Patricia Remón Ruiz

Bajo la dirección del director:  
Dr. Uwe Pischel

Huelva, 2014



## **Declaración de veracidad**

Por la presente, yo, Patricia Remón Ruiz, certifico que los resultados descritos y discutidos en esta tesis son derivados de mi propio trabajo y bajo la supervisión del Dr. Uwe Pischel, a excepción de:

Capítulo 2: Las medidas de las valoraciones calorimétricas se llevaron a cabo por la Dra. Vanya Uzunova del grupo del Prof. Dr. Werner M. Nau (Jacobs University, Bremen, Alemania).

Capítulo 3: Las síntesis de los compuestos fotocromicos y las díadas fueron realizadas por el Dr. Shiming Li del grupo del Prof. Dr. Joakim Andréasson (Universidad Chalmers de Tecnología, Gotemburgo, Suecia).

Capítulo 4: Las síntesis de las díadas de fulereno se llevaron a cabo en el grupo del Dr. Carlos Baleizão y del Prof. Dr. Mario Nuno Berberan-Santos (Universidad Técnica de Lisboa, Portugal). Las síntesis de las díadas de BODIPY y los experimentos de TPA en células mediante microscopía de fluorescencia se llevaron a cabo por el Dr. Daniel Collado del grupo del Prof. Dr. Ezequiel Pérez-Inestrosa (Universidad de Málaga y BIONAND). Los cálculos teóricos de las díadas de BODIPY fueron llevados a cabo por el Dr. Pratik Sen (Instituto de Tecnología de la India, Kanpur, India).

**Author:** \_\_\_\_\_

**Supervisor:** \_\_\_\_\_

**Date:** \_\_\_\_\_



## **Agradecimientos**

La primera persona a la que quiero dar las gracias es a mi director de tesis, el Dr. Uwe Pischel, sin que, por ser lo acostumbrado, las palabras pierdan la sinceridad que se merecen. Sin duda tengo mucho por lo que darle las gracias desde el primer día que confió en mi recién llegada al laboratorio. Durante estos años me ha dado su apoyo, su paciencia y su guía compartiendo su conocimiento y su apurado tiempo. Es una de las personas más inteligentes y trabajadoras que conozco. Al igual que he visto como avanzaba estos años desde que empezó con medio laboratorio y pocos recursos, espero y deseo que lo siga haciendo hasta que consiga alcanzar todo lo que se merece.

Agradezco al Ministerio de Investigación Ciencia e Innovación (actual Ministerio de Economía y Competitividad) por la financiación del proyecto de investigación (CTQ2008-06777-C02-02), la beca que me ha permitido hacer el doctorado (BES-2009-012264) y las dos becas de estancias breves en centros extranjeros.

Debo agradecer los trabajos sintéticos realizados por el Prof. Dr. Shiming Li (Universidad Chalmers de Tecnología, Suecia), el Dr. Daniel Collado (Universidad de Málaga) y el grupo del Dr. Carlos Baleizão y el Prof. Dr. Mario Nuno Berberan-Santos (Universidad Técnica de Lisboa, Portugal), al igual que los cálculos teóricos realizados por el Dr. Pratik Sen (Instituto Tecnológico de la Inda, Kanpur, India).

Quiero nombrar también a mis directores de estancia temporal en el extranjero el Prof. Dr. Joakim Andréasson (Universidad Chalmers de Tecnología, Suecia) y el Prof. Dr. Uchiyama Seiichi (Universidad de Tokio, Japón), para agradecer su tiempo y guía durante el periodo que pasé con ellos. Ambos me acogieron como un estudiante más de su grupo, enseñándome y aconsejándome en el trabajo y me integraron desde el primer día.

También me gustaría dedicar un agradecimiento a mis compañeras casi desde el inicio Vânia y Cátia. Tantas horas juntas, trabajando y compartiendo, escuchando y ayudando que casi sin darme cuenta han pasado de compañeras a buenas amigas. Sin ellas no habría sido igual. Me acordaré siempre de vosotras allá donde mi trabajo me lleve.

Quiero agradecer a mi familia el apoyo que me han mostrado desde el primer día que me decidí a empezar el máster y posteriormente cuando quise continuar con mi doctorado. Su apoyo inicial fue crucial en mi decisión. No puedo olvidar la paciencia y comprensión que me han mostrado durante horas y horas, días y días mientras escribía la tesis.

Agradezco a mi ya marido, José, su comprensión sincera y apoyo completo, sobre todo, cuando tuve que ausentarme por periodos, a veces, largos y por cada vez que en horas no tan habituales tenía que trabajar. Gracias por apoyarme siempre a dar el siguiente paso aunque a veces pueda no ser fácil.

Por último me gustaría dedicar unas palabras a cuatro personas que han marcado mi camino de algún modo estos años. A Rita, mi primera compañera de laboratorio y de la que tanto aprendí, siempre paciente y con una sonrisa. A mis compañeros de estancia en el extranjero, el Dr. Martin Hammarson y Kawamoto Kyoko que me dedicaron su tiempo sin apenas conocerme y finalmente me dieron su amistad. Lo menos que puedo hacer es decirles en sus propios idiomas “Tack så mycket för din vänskap” y “どうもありがとうございました”. Al Prof. Dr. José Ariza ya que fue quien me informó y aconsejó sobre el máster en esta universidad y gracias a su guía me decidí a empezar.

Gracias a todos los que, nombrados o no, me habéis acompañado en esta parte del camino.

## Lista de artículos relacionados con la tesis:

- 1) ***Supramolecular Logic with Macrocyclic Input and Competitive Reset***  
Pischel, U.; Uzunova, V. D.; Remón, P.; Nau, W. M. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2635-2637.
- 2) ***An All-Photonic Molecule-Based D Flip-Flop***  
Remón, P.; Bälter, M.; Li, S. M.; Andréasson, J.; Pischel, U. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 20742-20745.
- 3) ***Molecular Implementation of Sequential and Reversible Logic Through Photochromic Energy Transfer Switching***  
Remón, P.; Hammerson, M.; Li, S. M.; Kahnt, A.; Pischel, U.; Andréasson, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6492-6500.
- 4) ***Highly Efficient Singlet–Singlet Energy Transfer in Light-Harvesting [60,70]Fullerene–4-Amino-1,8-naphthalimide Dyads***  
Remón, P.; Parente Carvalho, C.; Baleizão, C.; Berberan-Santos, M. N.; Pischel, U. *ChemPhysChem* **2013**, 14, 2717-2724.
- 5) ***Energy Transfer in Aminonaphthalimide-Boron-Dipyrromethene (BODIPY) Dyads upon One- and Two-Photon Excitation: Applications for Cellular Imaging***  
Collado, D.; Remón, P.; Vida, Y.; Najera, F.; Sen, P.; Pischel, U.; Pérez-Inestrosa, E. *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 797-804.



## Otros artículos

- 1) ***Multivalued Logic With a Tristable Fluorescent Switch***  
Ferreira, R.; Remón, P.; Pischel, U. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 5805-5811.
- 2) ***Reversible Molecular Logic: a Photophysical Example of a Feynman Gate***  
Remón, P.; Ferreira, R.; Montenegro, J. M.; Suau, R.; Pérez-Inestrosa, E.; Pischel, U. *ChemPhysChem* **2009**, *10*, 2004-2007.
- 3) ***OFF-ON-OFF Fluorescence Switch with T-Latch Function***  
Pais, V. F.; Remón, P.; Collado, D.; Andréasson, J.; Pérez-Inestrosa, E.; Pischel, U. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5572-5575.
- 4) ***A Simple Assay for Quality Binders to Cucurbiturils***  
Vázquez, J.; Remón, P.; Dsouza, R. N.; Lazar, A. I.; Arteaga, J. F.; Nau, W. M.; Pischel, U. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10.1002/chem. 201403405.

## Lista de contribuciones a congresos:

Los nombre subrayados corresponden a las personas que hicieron la correspondiente presentación.

- 1) ***Ternary Molecular Logic With A Bichromophoric Dyad***  
Remón, P.; Ferreira, R.; Pischel, U., Libro de resúmenes XXIV *International Conference on Photochemistry*, 19-24 de julio, **2009**, Toledo, España. (Póster)
  
- 2) ***Supramolecular Fluorescence Switching with Cucurbit[7]uril for Harnessing Logic Operations***  
Remón, P.; Pischel, U; Uzunova, V. D.; Nau, W. M., Libro de resúmenes *Central European Conference on Photochemistry (CECP)*, 7-11 de febrero, **2010**, Bad Hofgastein, Austria. (Póster)
  
- 3) ***Ternary Molecular Logic with Fluorescent Output***  
Pischel, U.; Remón, P.; Ferreira, R., Libro de resúmenes *International Workshop on Molecular Materials (IWMM 2010)*, 2-5 de mayo, **2010**, Sanxenxo, España. (Comunicación oral)
  
- 4) ***A Reconfigurable Set of Supramolecular Logic Devices***  
Pischel, U.; Nau, W. M.; Uzunova, V. D.; Remón, P., Libro de resúmenes *XXIII Reunión Bienal de Química Orgánica, RSEQ*, 16-18 de junio, **2010**, Murcia, España. (Comunicación oral)
  
- 5) ***A Supramolecular Fluorescent Switch for Resettable and Reconfigurable Logic Operations***  
Pischel, U.; Nau, W. M.; Remón, P.; Uzunova, V. D., Libro de resúmenes *XXIV Symposium on Photochemistry (IUPAC)*, 11-16 de julio, **2010**, Ferrara, Italia. (Comunicación oral)

- 6) ***Molecular Logic Switching with Spiropyran-Fluorophore Dyads***  
Remón, P.; Pischel, U., Libro de resúmenes *III Jornadas Ibéricas de Fotoquímica*, 4-7 de septiembre, **2011**, Granada, España.  
(Comunicación oral)
- 7) ***Photophysical Processes in Bichromophoric Naphthalimide-BODIPY Systems***  
Collado, D.; Remón, P.; Pischel, U.; Pérez-Inestrosa, E., Libro de resúmenes *III Jornadas Ibéricas de Fotoquímica*, 4-7 de septiembre, **2011**, Granada, España. (Comunicación oral)
- 8) ***A Molecular Logic Memory Device***  
Pais, V. F.; Remón, P.; Collado, D.; Andréasson, J.; Pérez-Inestrosa, E.; Pischel, U., Libro de resúmenes *III Jornadas Ibéricas de Fotoquímica*, 4-7 de septiembre, **2011**, Granada, España. (Póster)
- 9) ***ON-OFF-ON Fluorescence Switch With T-Latch Function***  
Pais, V. F.; Remón, P.; Collado, D.; Andréasson, J.; Pérez-Inestrosa, E.; Pischel, U., Libro de resúmenes *XXIV IUPAC Symposium on Photochemistry (IUPAC)*, 15-20 de junio, **2012**, Coimbra, Portugal. (Póster)

## Abstract

The investigation of photoactive and/or fluorescent molecular switches is a field of chemical research with intensive worldwide activities. This doctoral thesis contributes to these activities with the design and characterization of new molecular switches and model systems that can be used to study energy transfer processes.

In detail works in three thematic blocks have been realized: (i) use of supramolecular chemistry for the realization of reversible and resettable logic functions in water, (ii) implementation of photochromic compounds as central units of switches with the capacity of sequential molecular logic (molecular keypad locks and memory switches), and (iii) investigation of energy transfer processes with fullerene- or BODIPY-containing molecular dyads and their potential application in photovoltaics and for bioimaging of cellular structures.

An host-guest complex between the cucurbit[7]uril organic macrocycle and a pH-dependent fluorescent naphthalimide-benzimidazole guest were used to demonstrate the macrocycle-induced control of photoinduced electron transfer of the guest. The resulting input-dependent fluorescence signal was applied for the demonstration of supramolecular logic operations including INHIBIT, AND or NOR. As an additional advantage the logic functions can be reset and reconfigured, which makes the system a versatile platform for molecular information processing. All operations were done in water and can be potentially applied in biomimetic contexts.

Photochromic molecular switches (fluorophore-appended spiropyrans and a fulgimide) that can deliver distinct fluorescence responses depending on their ring-open and ring-closed states were investigated. Based on the detailed photochemical and photophysical characterization a molecular keypad lock and a D-latch memory device were developed and demonstrated. These rarely reported molecular logic devices depend not only on the application of the "right" input information (chemical species or light inputs of varying wavelengths), but also on the relative order of the

input application. Such switches are not trivial and the developed research is without doubt at the frontline of these recent developments in molecular information processing.

Some of the mentioned photochromic switches rely on energy transfer as excited state process. There is a constant interest of using energy transfer as design principle for molecular dyads with the most diverse functions. Herein several aminonaphthalimide-fullerene dyads were investigated and quantitative energy transfer was shown. Thus, the systems emulate antenna functions where the excitation energy is canalized to the fullerene ( $C_{60}$  or  $C_{70}$ ). These allotropic carbon forms have found much attention for their use in photovoltaic systems and in this context the undertaken studies provide interesting mechanistic and photophysical insights that are combined with a potential for applications. The other type of energy transfer dyads used again an aminonaphthalimide as energy donor and a BODIPY dye as acceptor. This class of dyes finds widespread use as sensors and probes in bio-related research, among them fluorescence confocal microscopy imaging. In order to increase the inherently small Stokes shift of the BODIPY dye an antenna chromophore can be used that transfers its excitation energy to the acceptor dye. In this thesis it was shown that highly efficient energy transfer can be observed in the investigated aminonaphthalimide-BODIPY dyads. As a special twist the energy transfer works not only under conditions of one-photon excitation but also in the non-linear two-photon absorption regime. This extends the application potential of BODIPY dyes in bioimaging tremendously. In a model study this has been demonstrated for the imaging of HeLa cells.

In global statement it can be summarized that in the presented thesis that the control of excited state processes such as photoinduced electron transfer and energy transfer can be used for a wide spectrum of applications ranging from molecular information processing to photovoltaics and bioimaging.

## Resumen

La investigación de interruptores moleculares fotoactivos y/o fluorescentes es un campo de la química con intensa actividad en todo el mundo. Esta tesis doctoral contribuye a estas actividades con el diseño y la caracterización de nuevos interruptores moleculares y sistemas modelo que pueden ser usados para el estudio de procesos de transferencia de energía.

En detalle, se han realizado trabajos en tres bloques temáticos principalmente: (i) el uso de química supramolecular para la realización de funciones reversibles y con posibilidad de *reset* en agua, (ii) la implementación de compuestos fotocromicos como unidades centrales de interruptores con la capacidad de reproducir lógicas moleculares secuenciales (*keypad locks* moleculares e interruptores moleculares), y (iii) la investigación de procesos de transferencia de energía en díadas contenedoras de moléculas fulereno y BODIPY con aplicación potencial en estructuras celulares fotovoltaicas y biológicas (estudio de imágenes).

Se usó un complejo huésped-anfitrión entre el macrociclo orgánico cucurbit[7]urilo y una sonda con fluorescencia dependiente del pH naftalimida-benzimidazol para demostrar el control inducido por el macrociclo de una transferencia electrónica fotoinducida en el huésped. La señal de fluorescencia dependiente de este *input* se aplicó para la implementación de operaciones lógicas supramoleculares como INHIBIT, AND o NOR. Como ventaja adicional las funciones lógicas pueden ser reconfiguradas y tienen la posibilidad de *reset*, lo cuál, lo convierte al sistema en una plataforma versátil para el procesamiento de información molecular. Todas las operaciones fueron hechas en agua y son potencialmente aplicables en contextos biomédicos.

Se investigaron interruptores moleculares fotocromicos (espiropiranos anexados a fluoróforos y una fulgimida) que pueden dar distintas respuestas fluorescentes dependiendo de sus estados con el anillo cerrado o abierto. Se desarrolló y demostró un *keypad lock* molecular y un dispositivo de memoria *D-latch* basados en una caracterización

fotoquímica y fotofísica detallada. Estos dispositivos lógicos moleculares, publicados en pocas ocasiones, dependen no sólo de la aplicación del *input* adecuado (especies químicas o de luz a distintas longitudes de onda), sino que también lo hacen del orden de aplicación. Estos interruptores no son triviales y su investigación desarrollada está, sin duda, en primera línea del procesamiento e información molecular.

Algunos de los interruptores fotocromicos mencionados relevan en procesos en el estado excitado de transferencia de energía. Hay un interés constante en el uso de transferencias de energía como principio para diseñar díadas moleculares con las funciones más diversas. En esta tesis se han investigado varias díadas aminonaftalimida-fulereno que han demostrado tener una transferencia de energía cuantitativa. De este modo, los sistemas emulan funciones donde la energía de excitación está canalizada al fullereno ( $C_{60}$  or  $C_{70}$ ). Estas formas alotrópicas de carbono han tenido mucha atención en referencia a sus usos en sistemas fotovoltaicos y, en este contexto, los estudios realizados proporcionan conocimientos interesantes sobre aspectos mecanísticos y fotofísicos que los hacen potencialmente interesantes para su aplicación.

El otro tipo de díadas con energía de transferencia utilizadas tienen una aminonaftalimida como donador de energía y un colorante BODIPY como aceptor. Esta clase de colorantes encuentra amplio uso como sensores y sondas en la investigación bio-relacionada, entre ellos imágenes de microscopía confocal de fluorescencia. Con el fin de aumentar el desplazamiento de Stokes inherentemente pequeña del colorante BODIPY un cromóforo de la antena se puede utilizar que transfiere su energía de excitación al tinte aceptor. Se demostró que la transferencia de energía, que se puede observar en estas díadas investigadas aminonaftalimida-BODIPY, era altamente eficiente. Una característica especial de la transferencia de energía en estas díadas es que no sólo funciona bajo condiciones de excitación a un fotón, sino también lo hace en el régimen de absorción no lineal de dos fotones. Esto amplía en gran medida el potencial de aplicación de los colorantes BODIPY en el estudio

de imágenes biológicas. Esto, incluso, se ha demostrado en un estudio modelo por medio de la obtención de imágenes de células HeLa.

Como declaración global puede resumirse que en la tesis presente se ha mostrado que el control de los procesos en el estado excitado, tales como la transferencia electrónica fotoinducida y la transferencia de energía se pueden utilizar en una amplia gama de aplicaciones que van desde el procesamiento de la información molecular hasta sistemas fotovoltaicos e imágenes biológicas.





## Lista de esquemas

<b>Esquema 1.1.</b> Representación esquemática de a) un sensor <i>push-pull</i> con un proceso ICT y de b) un sensor <i>OFF-ON</i> con un proceso de PET implicado .....	4
<b>Esquema 1.2.</b> Representación estructural de algunas moléculas que han sido presentadas como sensores fluorescentes .....	5
<b>Esquema 1.3.</b> Estructuras de dispositivos moleculares con los que se han desarrollado puertas lógicas tipo AND, OR, NOR, XOR. ....	7
<b>Esquema 1.4.</b> Representación de las estructuras de las moléculas <b>A13</b> e <b>A14</b> .....	8
<b>Esquema 1.5.</b> Esquema electrónico de una lógica AND. ....	9
<b>Esquema 1.6.</b> Esquema electrónico de una lógica AND de tres <i>inputs</i> ..	10
<b>Esquema 1.7.</b> Esquema electrónico de una lógica OR.....	12
<b>Esquema 1.8.</b> Esquema electrónico de una lógica NOR .....	12
<b>Esquema 1.9.</b> Esquema electrónico de una lógica XOR .....	14
<b>Esquema 1.10.</b> Representación de las estructuras moleculares de la molécula <b>A15</b> y macromoléculas (cucurbit[7]uril y $\alpha$ -ciclodextrina) implicadas en el trabajo .....	15
<b>Esquema 1.11.</b> Representación esquemática de los posibles complejos durante el desarrollo de la lógica .....	16
<b>Esquema 1.12.</b> Representación de las estructuras moleculares <b>A16</b> e <b>A17</b> y el rotaxano al que dan lugar tras su unión .....	18
<b>Esquema 1.13.</b> Representación de los isómeros que presenta la molécula <b>A18</b> y las distintas posiciones que toma una $\alpha$ -ciclodextrina unida a ella en cada estado .....	20
<b>Esquema 1.14.</b> Esquema electrónico de un sumador medio.....	22
<b>Esquema 1.15.</b> Representación de las estructuras de tres moléculas fotocromicas (espiropirano, diariletano y fulgimida) y los fotoisómeros correspondientes a cada una.....	23
<b>Esquema 1.16.</b> Representación de la estructura molecular de la tríada <b>A19</b> en sus formas cerradas .....	24

<b>Esquema 1.17.</b> Representación de la estructura molecular de <b>A20</b> en las formas cerradas de sus fotocromos.....	25
<b>Esquema 1.18.</b> Representación esquemática de las interconversiones de la molécula <b>A20</b> .....	26
<b>Esquema 1.19.</b> Representación esquemática de las interconversiones que desarrollan el sistema lógico de la molécula <b>A20</b> .....	27
<b>Esquema 1.20.</b> Esquema electrónico de una para las puertas lógicas INH1 e INH2 .....	29
<b>Esquema 1.21.</b> Representación de la estructura molecular de <b>A21</b> .....	31
<b>Esquema 1.22.</b> Representación de la estructura molecular de <b>A22</b> en las formas cerradas de sus unidades fotocromáticas.....	33
<b>Esquema 1.23.</b> Representación esquemática de las interconversiones de la molécula <b>A22</b> .....	33
<b>Esquema 2.1.</b> Unidad glicoril de los cucurbiturilos .....	43
<b>Esquema 2.2.</b> Estructuras de <b>B1</b> y de cucurbit[7]uril (CB7).....	44
<b>Esquema 2.3.</b> Modelo de cuatro estados propuesto para la sonda <b>B1</b> protonada y desprotonada libre y unida a CB7 en el complejo .....	51
<b>Esquema 2.4.</b> Estado prevalente con 2 $\mu\text{M}$ de <b>B1</b> y 200 $\mu\text{M}$ de CB7 a diferentes valores de pH.....	57
<b>Esquema 3.1.</b> Estructuras de las díadas <b>C2-SP</b> , <b>C3-SP</b> , <b>C4-SP</b> en sus formas SP y los compuestos modelo <b>C1</b> , <b>C2M</b> , <b>C3M</b> y <b>C4M</b> .....	69
<b>Esquema 3.2.</b> Estructuras de las 3 formas de <b>C1</b> y las interconversiones que existen entre ellas por medio de <i>inputs</i> fotónicos o químicos.....	70
<b>Esquema 3.3.</b> Representación esquemática que resume las interconversiones de cualquiera de las tres díadas y su comportamiento fotofísico. Gracias a que el proceso de ET es muy eficiente para las formas ME y $\text{MEH}^+$ y a pesar del proceso de PET para la forma SP (después del cual sigue quedando suficiente intensidad de fluorescencia) mantiene el comportamiento de interruptor <i>ON-OFF</i> .....	76
<b>Esquema 3.4.</b> Estructura del compuesto <b>C5</b> .....	78
<b>Esquema 3.5.</b> Interruptor <b>C2-MEH<sup>+</sup></b> (estado inicial) después de una aplicación secuencial de los <i>inputs</i> I1 e I2. La lógica reversible se lleva a	

cabo por medio de <b>C2-MEH<sup>+</sup></b> (estado inicial) y sus cambios al aplicar I1 e I3 de <b>C5H<sup>+</sup></b> y sus cambios al aplicar I1 .....	83
<b>Esquema 3.6.</b> Representación del circuito lógico correspondiente al interruptor lógico reversible resultado de la combinación de <b>C2-MEH<sup>+</sup>/C5-H<sup>+</sup></b> con I1 e I3.....	90
<b>Esquema 3.7.</b> Síntesis de <b>C1-SP</b> y su funcionalización con los fluoróforos para obtener las díadas <b>C2</b> , <b>C3</b> y <b>C4</b> . b) Preparación de los fluoróforos modelo ( <b>C2M</b> , <b>C3M</b> , <b>C4M</b> ) .....	97
<b>Esquema 3.8.</b> Esquema sintético de N-(2-aminoetil)-4-amino-1,8-naftalimida .....	98
<b>Esquema 3.9.</b> Esquema sintético de N-(2-Aminoetil)dansilamida .....	99
<b>Esquema 3.10.</b> Dónde: (a) SnCl <sub>4</sub> /ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl/Cl <sub>2</sub> CHOCH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O; (b) NaBH <sub>4</sub> , THF/EtOH, rt, 30 min; (c) CBr <sub>4</sub> , PPh <sub>3</sub> , DMF, 0 °C, 10 min; (d) NaN <sub>3</sub> , DCM, rt, 15 h; (e) H <sub>2</sub> , 10% Pd/C, MeOH, rt, 16h. ....	100
<b>Esquema 3.11.</b> Dónde: (a) CHCl <sub>3</sub> , reflujo, 24 h; (b) Et <sub>3</sub> N, THF/CHCl <sub>3</sub> , 80 °C, toda la noche; (c) NaOH, THF, rt, 48 h, seguido de neutralización con ácido cítrico. ....	101
<b>Esquema 3.12.</b> Esquema sintético del NHS éster del compuesto <b>C1-SP27</b> .....	102
<b>Esquema 3.13.</b> Esquema sintético del compuesto modelo <b>C2M</b> .....	105
<b>Esquema 3.14.</b> Esquema sintético del compuesto modelo compuesto modelo <b>C3M</b> .....	105
<b>Esquema 3.15.</b> Esquema sintético del compuesto modelo <b>C4M</b> .....	105
<b>Esquema 3.16.</b> Estructura general de las fulgidas y fulgimidas. ....	109
<b>Esquema 3.17.</b> Isomerización de la fulgimida <b>C6</b> bajo irradiación de luz UV y visible.....	110
<b>Esquema 3.18.</b> Diagrama lógico de una puerta <i>D flip-flop</i> . <i>Q'</i> simboliza el <i>output</i> complementario. <sup>39</sup> Se debe aclarar que una lógica <i>D flip-flop</i> puede ser descrita por otros diagramas con diferentes puertas. La representación electrónica de un <i>D flip-flop</i> siempre tiene bucles de retroalimentación que son esenciales para lograr los efectos de memoria. ....	114

<b>Esquema 3.19.</b> Diagrama conceptual del principio experimental para la implementación de la lógica <i>D flip-flop</i> con la fulgimida <b>C6</b> y un cristal generador de terceros armónicos (los láseres A y B son láseres Nd:YAG). .....	115
<b>Esquema 4.1.</b> Estructuras de las díadas <b>D1-D3</b> y los compuestos modelo <b>D4, D5 y D6</b> . Las díadas <b>D1 y D2</b> están formadas por un fulereno $C_{60}$ a parte de su correspondiente fluoróforo. <b>D3</b> está formada por un fulereno $C_{70}$ . <b>D4</b> es el modelo para $C_{60}$ y <b>D5</b> para $C_{70}$ .....	129
<b>Esquema 4.2.</b> Procesos fotofísicos posibles estudiados en la díada <b>D1</b> ... .....	148
<b>Esquema 4.3.</b> Dónde: (i) Aminoetanol, etanol, reflujo, 12 h, 87%; (ii) dioctilamina, <i>N,N</i> -dimetilformamida, rt, 10 h, 81%; (iii) cloruro de metil malonilo, trietilamina, cloroformo seco, rt, 12 h, 87%; (iv) $C_{60}$ or $C_{70}$ , $I_2$ , DBU, tolueno seco, argón, rt, 15 min, 11% or 24%; (v) cloruro de malonilo, trietilamina, chloroform seco, rt, 12 h, 87%; (vi) $C_{60}$ , $I_2$ , DBU, tolueno seco, argón, rt, 15 min, 5%.....	152
<b>Esquema 4.4.</b> Estructuras de las díadas <b>D11 y D12</b> y de sus compuestos modelos BODIPY <b>D13</b> y aminonaftalimida <b>D14</b> .....	160
<b>Esquema 4.5.</b> Representación gráfica de las irradiaciones, emisiones y procesos que se llevan a cabo en la díada <b>D11</b> . .....	166
<b>Esquema 4.6.</b> Esquema sintético para la preparación de las díadas <b>D11 y D12</b> .....	181

## Lista de figuras

- Figura 2.1.** Espectro de absorción UV/vis de **B1** a pH 7.....45
- Figura 2.2.** Espectro de fluorescencia de **B1** a pH 7 y  $\lambda_{\text{exc}} = 325 \text{ nm}$ .....46
- Figura 2.3.** Variación de la fluorescencia de **B1** ( $2 \mu\text{M}$ ), observada a  $\lambda_{\text{f,max}} = 395 \text{ nm}$  durante cambios en el pH en la ausencia (círculos sólidos) y presencia (círculos abiertos) de CB7 ( $1.0 \text{ mM}$ ). Las líneas sólidas representan la correspondiente regresión por medio de una función sigmoideal.....48
- Figura 2.4.** Valoración UV/Vis de **B1** ( $10 \mu\text{M}$ ) añadiendo hasta  $2 \text{ mM}$  de CB7 a pH7. En la ampliación de la gráfica arriba a la derecha se pueden apreciar los cambios del espectro durante la valoración en la parte benzimidazol, donde además, se pueden distinguir los puntos isosbéticos.....49
- Figura 2.5.** Cambios en la fluorescencia de **B1** ( $2 \mu\text{M}$ ) durante una valoración con CB7 (hasta  $144 \mu\text{M}$ ) a pH 7. La gráfica incluida en la parte superior derecha muestra la curva de valoración y la regresión 1:1 (línea sólida) con  $K_b = (1.3 \pm 0.1) \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ .....50
- Figura 2.6.** Variación de la constante de unión  $K_b$  de **B1** con CB7 al cambiar el pH. La línea continua representa el ajuste de acuerdo con el modelo de cuatro estados (esquema 2.3). El recuadro muestra la función de ajuste correspondiente.....51
- Figura 2.7.** Valoración calorimétrica de **B1** con CB7 ( $25^\circ\text{C}$ , pH 3.5). La gráfica en la parte superior muestra la función de la potencia instrumental frente a al tiempo (inyectando alícuotas). La gráfica en la parte inferior muestra el calor de reacción obtenido de la integración de los restos calorimétricos frente a la razón molar anfitrión/huésped. ....52
- Figura 2.8.** Análisis Job de la fluorescencia de **B1** con CB7 (pH 7,  $\lambda_{\text{exc}} = 360 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{em}} = 395 \text{ nm}$ ).  $I$  es la intensidad de fluorescencia observada en presencia de fracciones molares crecientes de CB7 e  $I_0$  es la fluorescencia intrínseca del colorante, **B1**, en ausencia de CB7. ....54

**Figura 2.9.** Espectro de masas ESI de una mezcla de 10  $\mu\text{M}$  de **B1** y 100  $\mu\text{M}$  de **CB7** (modo positivo)..... 54

**Figura 3.1.** Espectros de absorción de **C1-SP** (línea de puntos), **C1-MEH<sup>+</sup>** (línea discontinua) y **C1-ME** (línea continua) en acetonitrilo. .... 71

**Figura 3.2.** Por debajo de 450 nm se muestran los espectros de absorción de **C2M** (línea continua), **C1-SP** (línea discontinua) y **C2-SP** (línea de puntos) en acetonitrilo. A partir de 450 nm, se pueden ver los espectros de fluorescencia de soluciones coincidentes ópticamente de **C2M** (línea sólida) y **C2-SP** (línea de puntos) en acetonitrilo ( $\lambda_{\text{exc}} = 417$  nm)..... 72

**Figura 3.3.** Por debajo de 450 nm de **C3M** (línea continua), **C1-SP** (línea discontinua), y **C3-SP** (línea de puntos) en acetonitrilo. Por encima de 450 nm se muestran los espectros de fluorescencia de soluciones coincidentes ópticamente de **C3M** (línea continua) y **C3-SP** (línea de puntos) en acetonitrilo. La fluorescencia de **C3-SP** se corrige para la absorción de la SP en la longitud de onda de excitación de 341 nm. .... 72

**Figura 3.4.** Por debajo de 450 nm de **C4M** (línea continua), **C1-SP** (línea discontinua) y **C4-SP** (línea de puntos) en acetonitrilo. A partir de 450 nm, se muestran los espectros de fluorescencia de soluciones coincidentes ópticamente de **C4M** (línea continua) y **C4-SP** (línea de puntos) en acetonitrilo. .... 73

**Figura 3.5.** Decaimientos de fluorescencia de una cámara de ráfagas ( $\lambda_{\text{exc}} = 398$  nm;  $\lambda_{\text{obs}} = 500\text{-}540$  nm) para **C3M** (círculos rellenos), **C3-SP** (cuadrados rellenos), **C3-ME** (cuadrados vacíos) y **C3-MEH<sup>+</sup>** (círculos vacíos). Las líneas continuas solo hacen de guía, pero no corresponden a las regresiones reales. Se debe llamar la atención al dato de que **C3M** no muestra casi cambios en la escala de tiempo que se considera. La curva de **C3-ME** contiene todavía considerables contribuciones de **C3-SP** (debido a la distribución en el estado fotoestacionario que no es del 100%). El decaimiento de **C3-MEH<sup>+</sup>** contiene una mayor proporción del componente de corta duración que la de **C3-ME**. Este es probablemente

el resultado de la supresión de cierre térmico de **C3-MEH<sup>+</sup>** durante el curso de la medición. ....77

**Figura 3.6.** Cambios en el espectro de fluorescencia de **C5** (~10 μM) en acetonitrilo y con excitación a  $\lambda_{exc} = 354$  nm durante una valoración con TFA (0–20 μM). La gráfica incluida en la parte superior derecha muestra una curva monitorizando el punto  $\lambda_{obs} = 416$  nm de fluorescencia durante la valoración. ....78

**Figura 3.7.** Lógica secuencial con **C2-MEH<sup>+</sup>** como estado inicial e I1 (base fosfaceno) e I2 (irradiación a  $\lambda > 530$  nm) son los *inputs*. La línea horizontal muestra el valor umbral. Las señales de fluorescencia que se encuentran sobre el valor umbral se consideran 1 y por debajo 0, en valores binarios. ....85

**Figura 3.8.** Lógica secuencial con **C3-MEH<sup>+</sup>** como estado inicial e I1 (base fosfaceno) e I2 (irradiación a  $\lambda > 530$  nm) son los *inputs*. La línea horizontal muestra el valor umbral. Las señales de fluorescencia que se encuentran sobre el valor umbral se consideran 1 y por debajo 0, en valores binarios. ....85

**Figura 3.9.** Lógica secuencial con **C4-MEH<sup>+</sup>** como estado inicial e I1 (base fosfaceno) e I2 (irradiación a  $\lambda > 530$  nm) son los *inputs*. La línea horizontal muestra el valor umbral. Las señales de fluorescencia que se encuentran sobre el valor umbral se consideran 1 y por debajo 0, en valores binarios. ....86

**Figura 3.10.** Ciclos repetidos de **C2-SP**. El orden de aplicación que se muestra en el primer ciclo (luz UV (302 nm), ácido (TFA), base (P2-Et) y luz de  $\lambda > 530$  nm) es igual para el resto de ciclos posteriores. ....87

**Figura 3.11.** Ciclos repetidos de **C3-SP**. El orden de aplicación que se muestra en el primer ciclo (luz UV (302 nm), ácido (TFA), base (P2-Et) y luz de  $\lambda > 530$  nm) es igual para el resto de ciclos posteriores. ....87

**Figura 3.12.** Ciclos repetidos de **C4-SP**. El orden de aplicación que se muestra en el primer ciclo (luz UV (302 nm), ácido (TFA), base (P2-Et) y luz de  $\lambda > 530$  nm) es igual para el resto de ciclos posteriores. ....88



<b>Figura 3.13.</b> Espectros de fluorescencia normalizados ( $\lambda_{exc} = 375$ nm) de <b>C5H<sup>+</sup></b> (izquierda) y <b>C2-MEH<sup>+</sup></b> (derecha) tras la adición de base (I1) e irradiación a $\lambda > 420$ nm (I3). El <i>input</i> que lleva a un aumento efectivo de fluorescencia está indicado para sistema/compuesto. El otro <i>input</i> (I3 para <b>C5H<sup>+</sup></b> e I1 para <b>C2-MEH<sup>+</sup></b> ) no afecta a la fluorescencia del respectivo compuesto. ....	89
<b>Figura 3.14.</b> Ciclos de intensidad de fluorescencia de <b>C5/C5H<sup>+</sup></b> alternando la adición de ácido (1 equivalente TFA) y de base (1 equivalente de P <sub>2</sub> -Et).....	92
<b>Figura 3.15.</b> Espectros de absorción de <b>C6-E</b> (línea continua), <b>C6-C</b> (línea discontinua), y el espectro normalizado de la fluorescencia de <b>C6-C</b> (línea de puntos, $\lambda_{exc} = 550$ nm) en acetonitrilo. ....	111
<b>Figura 3.16.</b> a) Espectros de absorción de <b>C6</b> conforme se cierra el anillo, transformación de <b>C6-E</b> a <b>C6-C</b> , mediante irradiación de luz UV 366 nm. b) Espectros de absorción de <b>C6</b> conforme se abre el anillo, transformación de <b>C6-C</b> a <b>C6-E</b> , mediante irradiación de luz visible 530 nm.....	112
<b>Figura 3.17.</b> 10 ciclos de <b>C6</b> funcionando como una <i>D flip-flop</i> . El <i>output</i> de fluorescencia ( $\lambda_{exc} = 550$ nm, $\lambda_{em} = 644$ nm) se presenta asociado al ruido. Un ciclo consiste en: 1) irradiación con luz IR a 1064 nm; 2) irradiaciones simultáneas con luz a 532 nm y a 1064 nm por medio de un THG (lo que se corresponde con una luz a 355 nm); 3) irradiación con luz IR a 1064 nm; 4) irradiación con luz a 532 nm. Cada paso de irradiación se llevó a cabo durante 45 s, y el <i>output</i> de fluorescencia fue monitorizado durante 5 s. La línea discontinua representa el nivel umbral para poder distinguir entre lo que se considera <i>output</i> = 1 y <i>output</i> = 0.....	117
<b>Figura 4.1.</b> Comparación de los espectros de absorción UV/vis de las díadas <b>D1</b> (línea continua), <b>D2</b> (línea discontinua) y <b>D3</b> (línea punteada) en tolueno. ....	131

<b>Figura 4.2.</b> Espectros de absorción UV/vis de la díada <b>D1</b> (línea continua) y sus compuestos modelo <b>D4</b> (línea discontinua) y <b>D6</b> (línea punteada) en tolueno. ....	131
<b>Figura 4.3.</b> Espectros de absorción UV/vis de la díada <b>D3</b> (línea continua) y sus compuestos modelo <b>D5</b> (línea discontinua) y <b>D6</b> (línea punteada) en tolueno. ....	132
<b>Figura 4.4.</b> Espectros de absorción de la díada <b>D1</b> (línea continua) junto con sus compuestos modelo <b>D4</b> (línea punteada) y <b>D6</b> (línea discontinua) en tetrahidrofurano. ....	137
<b>Figura 4.5.</b> Espectros de absorción de la díada <b>D1</b> (línea continua) junto con sus compuestos modelo <b>D4</b> (línea punteada) y <b>D6</b> (línea discontinua) en benzonitrilo. ....	137
<b>Figura 4.6.</b> Espectros de absorción de la díada <b>D3</b> (línea continua) junto con sus compuestos modelo <b>D5</b> (línea punteada) y <b>D6</b> (línea discontinua) en tetrahidrofurano. ....	138
<b>Figura 4.7.</b> Espectros de absorción de la díada <b>D3</b> (línea continua) junto con sus compuestos modelo <b>D5</b> (línea punteada) y <b>D6</b> (línea discontinua) en benzonitrilo. ....	138
<b>Figura 4.8.</b> Espectros de fluorescencia no corregidos de las díadas <b>D1</b> (línea continua), <b>D2</b> (línea discontinua) y <b>D3</b> (línea punteada) en tolueno ( $\lambda_{exc} = 415$ nm); normalizados a 1 para el máximo de fluorescencia del fullereno. ....	140
<b>Figura 4.9.</b> Espectros de fluorescencia no corregidos de la díada <b>D1</b> (línea discontinua) y el modelo <b>D6</b> (línea discontinua) en tolueno ( $\lambda_{exc} = 415$ nm); normalizados a 1 para el máximo de fluorescencia de <b>D6</b> . ....	140
<b>Figura 4.10.</b> Comparación de los rendimientos cuánticos de fluorescencia de las partes de fullereno de las díadas <b>D1-D3</b> en diferentes disolventes; barras grises: excitación directa del fullereno a 325-330 nm; barras negras: excitación de la parte aminonaftalimida a 415 nm. ....	142
<b>Figura 4.11.</b> Espectros de emisión de la díada <b>D1</b> en los tres distintos disolventes (línea continua en tolueno, discontinua en tetrahidrofurano y	

punteada en benzonitrilo) para $\lambda_{exc} = 415$ nm provenientes de tres disoluciones ópticamente coincidentes. ....	143
<b>Figura 4.12.</b> Espectros de emisión de la díada <b>D3</b> en los tres distintos disolventes (línea continua en tolueno, discontinua en tetrahidrofurano y punteada en benzonitrilo) para $\lambda_{exc} = 415$ nm provenientes de tres disoluciones ópticamente coincidentes. ....	143
<b>Figura 4.13.</b> Espectro de absorción UV/vis (línea discontinua) y espectros de fluorescencia (líneas continuas) de la díada <b>D12</b> cuando se excita a la parte amino naftalimida (408 nm; azul) y a la parte BODIPY (500nm, verde) en acetonitrilo (ca. 10 $\mu$ M) Los espectros de emisión no fueron corregidos para las diferentes absorciones de luz en el punto de excitación. Las flechas, muestran los puntos de excitación.....	161
<b>Figura 4.14.</b> Espectros de absorción UV/vis (líneas discontinuas) y de fluorescencia (líneas continuas) de los modelos <b>D13</b> (verde) y <b>D14</b> (azul) en acetonitrilo (ca. 10 $\mu$ M) Los espectros de absorción fueron normalizados a la banda ancha de <b>D13</b> y refleja los coeficientes de absorción molar relativos. Los espectros de fluorescencia reproducen los rendimientos cuánticos de emisión relativos de los modelos. ....	162
<b>Figura 4.15.</b> Gráficas de contorno de los orbitales frontera relevantes de la díada <b>D11</b> . ....	163
<b>Figura 4.16.</b> Gráficas de contorno de los orbitales frontera relevantes de la díada <b>D12</b> . ....	164
<b>Figura 4.17.</b> Geometrías B3LYP/6-311G (d,p)-optimizadas en estado fundamental y datos para el factor de orientación $\kappa^2$ correspondientes a la díada <b>D11</b> (la de arriba) y la díada <b>D12</b> (abajo). ....	167
<b>Figura 4.18.</b> Cinética de fluorescencia de la díada <b>D11</b> con excitación a 405 nm. La componente de decaimiento se fijó en la media del tiempo de vida (5.7 ns) medida para el decaimiento del BODIPY bajo excitación de la parte naftalimida usando la técnica de recuento de fotones individuales con resolución temporal en nanosegundos.....	169
<b>Figura 4.19.</b> Cinética de fluorescencia de la díada <b>D12</b> con excitación a 405 nm. La componente de decaimiento se fijó en la media del tiempo de	

vida (6.2 ns) medida para el deacimio del BODIPY bajo excitación de la parte naftalimida usando la técnica de recuento de fotones individuales con resolución temporal en nanosegundos. ....169

**Figura 4.20.** Espectros de absorción de **D11** (círculos rellenos), **D12** (cuadrados rellenos) y **D14** (círculos vacíos) en *N,N*-dimetilformamida. Las gráficas incluidas en la parte superior derecha muestran el espectro de fluorescencia de la díada **D11** (arriba) y la correspondiente dependencia de la señal de fluorescencia respecto de la potencia relativa del láser (abajo) a  $\lambda_{exc} = 880$  nm bajo condiciones TPE. ....172

**Figura 4.21.** La serie de imágenes en la parte superior, tomadas con un microscopio confocal, se tratan de células HeLa incubadas durante una hora con la díada **D11** ( $\lambda_{exc} = 514$  nm). Así de izquierda a derecha: fluorescencia; superposición de imágenes de fluorescencia y transmisión; y un zoom de una celda. En la serie inferior, se observan imágenes al microscopio confocal y con excitación bifotónica, de células HeLa igualmente incubadas con la díada **D11**. De izquierda a derecha se observa: Excitación por láser 720 nm; 880 nm; y 1050 nm. ....173

**Figura 4.22.** Imágenes de microscopía de fluorescencia de células HeLa incubadas con la díada **D12** a diferentes longitudes de onda de excitación del láser (las cuáles se pueden ver debajo de cada una de las imágenes). ....174

**Figura 4.23.** Espectros de emisión localizados provenientes de las imágenes al microscopio confocal de las células HeLa, incubadas con la díada **D11**. Se muestran diferentes longitudes de onda de excitación del láser (condiciones OPE); (a)  $\lambda_{exc} = 405$ , (b) 458, (c) 514 nm. ....174

**Figura 4.24.** Imagen al microscopio confocal TPE y espectros de emisión de puntos seleccionados de las células HeLa incubadas con la díada **D11** excitando a 880 nm (el espectro c muestra el ruido de fondo) .. ....175



## Lista de tablas

<b>Tabla 1.1.</b> Tabla de verdad de una puerta lógica AND .....	9
<b>Tabla 1.2.</b> Tabla de verdad de una puerta lógica AND de tres <i>inputs</i> .....	10
<b>Tabla 1.3.</b> Tabla de verdad de una puerta lógica OR.....	11
<b>Tabla 1.4.</b> Tabla de verdad de una puerta lógica tipo NOR. ....	12
<b>Tabla 1.5.</b> Tabla de verdad de una puerta lógica tipo XOR. ....	14
<b>Tabla 1.6.</b> Tabla de verdad de un sumador medio.....	22
<b>Tabla 1.7.</b> Tabla de verdad de un sumador medio con inputs fotónicos. .....	25
<b>Tabla 1.8.</b> Tabla de verdad una puerta lógica XOR y un generador de paridad de 2 bits.....	28
<b>Tabla 1.9.</b> Tabla de verdad de un corrector de paridad de 3 bits.....	28
<b>Tabla 1.10.</b> Tabla de verdad de puertas lógicas AND, XOR, INH.....	29
<b>Tabla 1.11.</b> Tabla de verdad de un multiplexor .....	30
<b>Tabla 1.12.</b> Tabla de verdad de un demultiplexor .....	32
<b>Tabla 1.13.</b> Tabla de verdad de las puertas de transferencia desarrolladas con <b>A20</b> . ....	34
<b>Tabla 2.1.</b> Constantes de asociación de <b>B1</b> y CB7 a diferentes pHs medidas por espectroscopía de fluorescencia y valoración isotérmica por calorimetría.....	53
<b>Tabla 2.2.</b> Tabla de verdad para la lógica AND de <b>B1</b> (2 $\mu$ M, pH 9) con protones y CB7 como <i>inputs</i> . El valor umbral es: $I_t = 0.25$ , 2 $\mu$ M de <b>B1</b> , 200 $\mu$ M de CB7. ....	56
<b>Tabla 2.3.</b> inicial pH = 4.0; <b>puerta lógica: IDENTITY (I1)</b> .....	58
<b>Tabla 2.4.</b> inicial pH = 4.0; <b>puerta lógica: INHIBIT</b> . ....	58
<b>Tabla 2.5.</b> inicial pH = 7.0; <b>puerta lógica: IDENTITY (I1)</b> .....	59
<b>Tabla 2.6.</b> inicial pH = 7.0; <b>puerta lógica: INHIBIT</b> .....	59
<b>Tabla 2.7.</b> inicial pH = 9.0; <b>puerta lógica: AND</b> .....	59
<b>Tabla 3.1.</b> Propiedades fotofísicas de los compuestos modelos y las díadas.....	79
<b>Tabla 3.2.</b> Tabla de verdad de la lógica reversible <b>C5H<sup>+</sup>/ C2-MEH<sup>+</sup></b> . ....	90

<b>Tabla 3.3.</b> Tabla de verdad de una lógica D flip-flop. <sup>(a)</sup> .....	115
<b>Tabla 4.1.</b> Propiedades fotofísicas de las díadas <b>D1-D3</b> y de los compuestos modelos <b>D4-D6</b> en TOL. <sup>[a]</sup> .....	133
<b>Tabla 4.2.</b> Comparación de las propiedades fotofísicas de la díada D1 y el modelo D4 en diferentes disolventes. <sup>[a]</sup> .....	135
<b>Tabla 4.3.</b> Parámetros ET calculados para las díadas <b>D1-D3</b> . <sup>[a]</sup> .....	146
<b>Tabla 4.4.</b> Propiedades fotofísicas de las díadas <b>D11</b> y <b>D12</b> y de los modelos <b>D13</b> y <b>D14</b> en acetonitrilo. ....	165

## **Lista de imágenes**

**Imagen 1.1.** Representación de un keypad lock habitual en nuestro día a día.....32









## Índice

<b>Capítulo 1</b> .....	1
1. Introducción .....	3
1.1. Lógica molecular .....	3
1.1.1. Visión introductoria a los sensores fluorescentes .....	3
1.1.2. Lógica molecular con <i>inputs</i> químicos .....	6
1.1.3. Lógica supramolecular .....	14
1.1.4. Lógica molecular con sistemas fotocromáticos .....	22
1.2. Bibliografía .....	35
<b>Capítulo 2</b> .....	41
2. Realización de un sistema lógico supramolecular .....	43
2.1. Introducción y diseño molecular .....	43
2.2. Resultados y discusión .....	45
2.2.1. Estudio fotofísico del fluoróforo libre .....	45
2.2.2. Estudio fotofísico del en el complejo con el cucurbit[7]urilo .....	48
2.2.3. Implementación de una lógica supramolecular con reinicio por competición .....	55
2.3. <i>Conclusions</i> (Conclusiones) .....	59
2.4. Parte experimental .....	60
2.5. Bibliografía .....	63
<b>Capítulo 3</b> .....	67
3. Lógica molecular con compuestos fotocromáticos .....	69
3.1. Díadas fluorescentes con espiropiranos como compuestos fotocromáticos .....	69
3.1.1. Introducción y diseño molecular .....	69
3.1.2. Resultados y discusión .....	71
3.1.2.1. Estudio fotofísico .....	71
3.1.2.2. Reacciones fotocromáticas .....	81
3.1.2.3. Implementación de una lógica secuencial y de una lógica reversible formada por dos puertas lógicas .....	82
3.1.3. <i>Conclusions</i> (Conclusiones) .....	92

3.1.4. Parte experimental .....	93
3.2. Realización de un dispositivo <i>D-latch</i> con funcionamiento “todo-fotónico” en base de una fulgimida .....	108
3.2.1. Introducción y diseño molecular .....	108
3.2.2. Resultados y discusión .....	110
3.2.2.1. Comportamiento fotofísico del derivado de fulgimida .....	110
3.2.2.2. Implementación de una puerta lógica <i>D-latch</i> .....	113
3.2.3. <i>Conclusions</i> (Conclusiones) .....	117
3.2.4. Parte experimental .....	119
3.3. Bibliografía .....	120
<b>Capítulo 4</b> .....	125
4. Estudio de nuevos sistemas fotofísicos en base a transferencia de energía .....	127
4.1. Sistemas con fulerenos como aceptores de energía .....	127
4.1.1. Introducción y diseño molecular .....	127
4.1.2. Resultados y discusión .....	130
4.1.3. <i>Conclusions</i> (Conclusiones) .....	148
4.1.4. Parte experimental .....	149
4.2. Sistemas con colorantes BODIPY como aceptores de energía .....	159
4.2.1. Introducción y diseño molecular .....	159
4.2.2. Resultados y discusión .....	161
4.2.2.1. Estudio fotofísico de las díadas: excitación monofotónica .....	161
4.2.2.2. Estudio fotofísico de las díadas: excitación bifotónica .....	171
4.2.2.3. Aplicación como sondas en estructuras celulares .....	173
4.2.3. <i>Conclusions</i> (Conclusiones) .....	175
4.2.4. Parte experimental .....	176
4.3. Bibliografía .....	183
<b>Capítulo 5</b> .....	191
5.1. <i>Conclusions</i> (Conclusiones) .....	193
5.2. Trabajos futuros .....	195
<b>Apéndices</b> .....	i

Apéndice A: <i>Supramolecular logic with macrocyclic input and competitive reset</i> .....	iii
Apéndice A1: <i>Supporting information - Supramolecular logic with macrocyclic input and competitive reset</i> .....	vi
Apéndice B: <i>Molecular Implementation of Sequential and Reversible Logic Through Photochromic Energy Transfer Switching</i> .....	xvii
Apéndice B1: <i>Supporting information - Molecular Implementation of Sequential and Reversible Logic Through Photochromic Energy Transfer Switching</i> .....	xxvi
Apéndice C: <i>An All-Photonic Molecule-Based D Flip-Flop</i> .....	xlvi
Apéndice C1: <i>Supporting information - An All-Photonic Molecule-Based D Flip-Flop</i> .....	l
Apéndice D: <i>Highly Efficient Singlet-Singlet Energy Transfer in Light-Harvesting [60,70]Fullerene -4-Amino-1,8-naphthalimide Dyads</i> .....	liii
Apéndice D1: <i>Supporting information - Highly Efficient Singlet-Singlet Energy Transfer in Light-Harvesting [60,70]Fullerene -4-Amino-1,8-naphthalimide Dyads</i> .....	lxi
Apéndice E: <i>Energy Transfer in Aminonaphthalimide-Boron-Dipyrromethene-BODIPY</i> .....	lxxviii
Apéndice E1: <i>Supporting information - Energy Transfer in Aminonaphthalimide-Boron-Dipyrromethene-BODIPY</i> .....	lxxxvii
Apéndice F: <i>Curriculum Vitae</i> .....	ciii



# Capítulo 1

---

*Introducción*





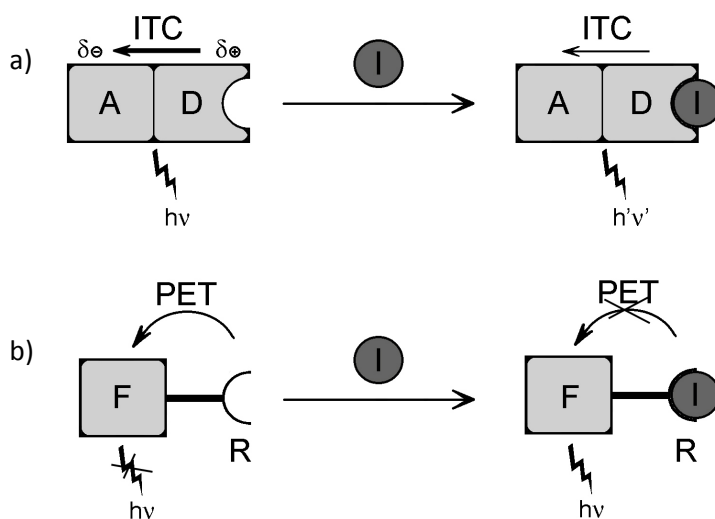
## 1. Introducción

### 1.1. Lógica molecular

#### 1.1.1. Visión introductoria a los sensores fluorescentes

En casi todas las ciencias, incluyendo las que conciernen a esta tesis como son principalmente la química y en parte la biología, los procesos ocurren en un mundo a una escala que no podemos percibir por nuestros sentidos. Las moléculas y átomos en la naturaleza y lo que nos rodea se mueven en un medio que no podemos percibir con nuestros sentidos. Entender ese mundo a una escala mucho menor es entender las bases de cómo funciona el nuestro. La manera de entender lo que ocurre en el es intentando “comunicarnos” con esas moléculas que lo conforman. Existen algunos cambios en las moléculas que somos capaces de medir o simplemente registrar, estas moléculas que nos proporcionan información medible sobre lo que ocurre a su alrededor son llamados “sensores químicos”. Una de estas respuestas al medio medibles es en la que se centra y desarrolla esta tesis, la fluorescencia. Este tipo de sensores fluorescentes llevan años en auge y no dejan de tener interés.<sup>1-6</sup> Esto es debido que los sensores fluorescentes presentan algunas importantes ventajas con respecto a otros existentes, como son mayor sensibilidad, mayor selectividad y rapidez de respuesta,<sup>7</sup> características principales de la efectividad de un sensor. Los principales sensores fluorescentes son los detectores de analitos (muy variados, como protones, metales pesados, aniones, moléculas orgánicas, gases, etc.). Actualmente la investigación en este campo no sólo se centra en la búsqueda de sensores para nuevos analitos sino también en la mejora de los ya existentes (como en aumentar la velocidad de respuesta o la sensibilidad). Este tipo de sensores suelen presentar un comportamiento dual o lo que se conoce como *ON-OFF* u *OFF-ON*<sup>8</sup> o interruptor molecular. Esto significa que se tienen en cuenta dos niveles de fluorescencia del sensor, uno considerado bajo (ausente o no) u *OFF* y otro considerado alto u *ON*.

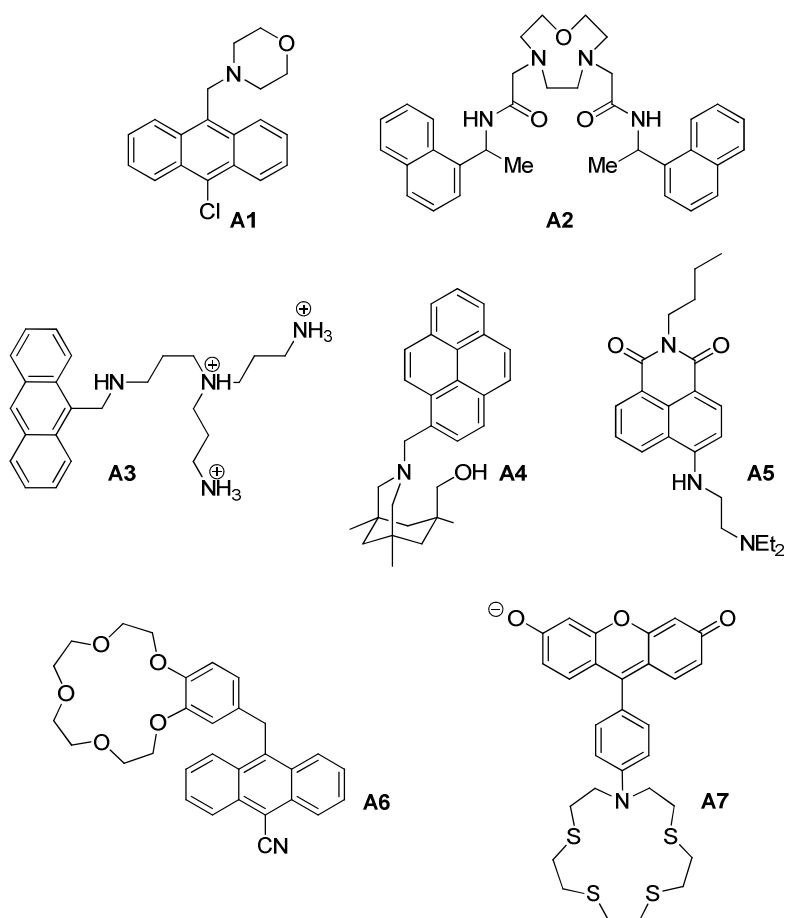
El funcionamiento fotofísico del mecanismo de los interruptores fluorescentes está normalmente basado en procesos que se dan en el estado excitado. Los procesos más importantes son de transferencia electrónica fotoinducida (*photoinduced electron transfer* o PET), transferencia de energía (*energy transfer* o ET) y transferencia interna de carga (*internal charge transfer* o ICT), y dentro de ellos, PET e ICT son los más comunes y en los que nos centraremos en adelante. La estructura general de un quimiosensor fluorescente suele consistir en un receptor (del analito correspondiente) unido a un fluoróforo mediante un espaciador, o lo que se conoce como arquitectura fluoróforo-espaciador-receptor.<sup>9,10</sup>



**Esquema 1.1.** Representación esquemática de a) un sensor *push-pull* con un proceso ICT y de b) un sensor *OFF-ON* con un proceso de PET implicado.

En ambos casos de PET e ICT se da la transferencia de un electrón, pero en ICT la transferencia es dentro del propio fluoróforo, tanto donador como aceptor están en el fluoróforo, mientras que en PET el donador y el aceptor de electrones se encuentran en unidades diferentes formando parte de una misma molécula (esquema 1.1). Los sensores con un proceso PET, son conocidos como interruptores *ON-OFF* u *OFF-ON*

(nombrados anteriormente), debido a su comportamiento fluorescente antes y después de la unión con el analito o *input*. Los sensores con ICT, en cambio, se les conocen como sistemas *push-pull* debido a la presencia de partes electrón donadoras y aceptoras en la misma molécula. Estos procesos dan como resultado habitualmente un desplazamiento del espectro de la fluorescencia. El desplazamiento puede ser tanto hipsocrómico como batocrómico, dependiendo de las propiedades electrónicas del receptor.<sup>3,11</sup>



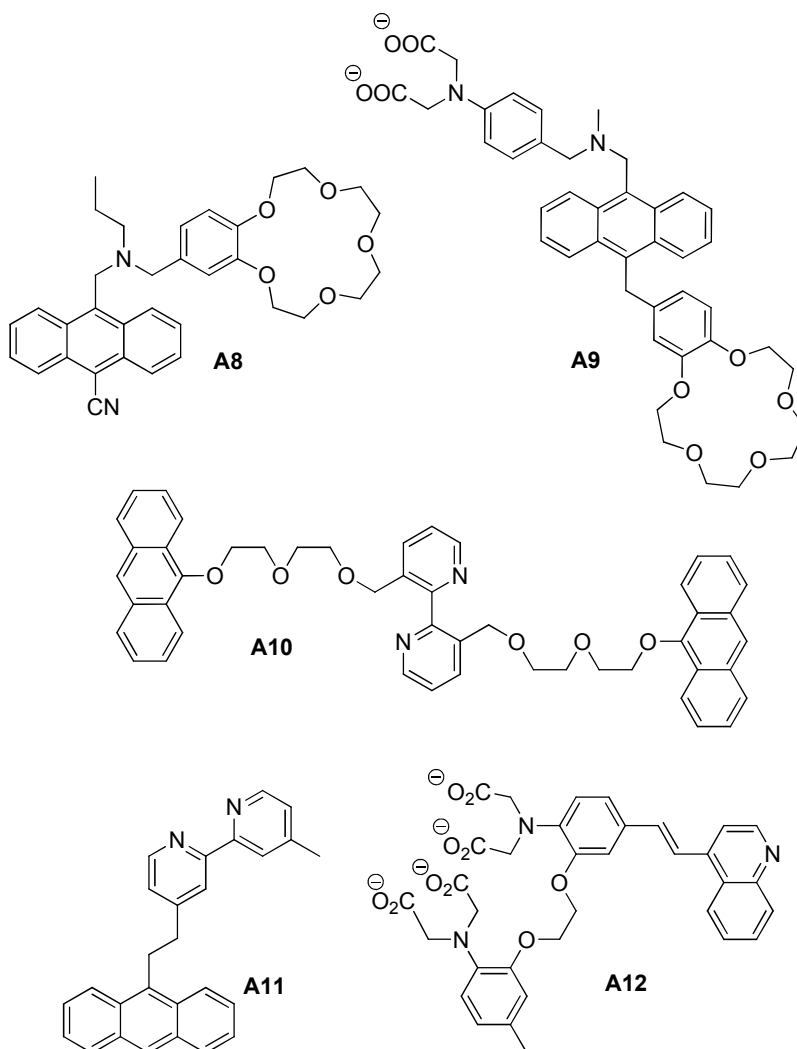
**Esquema 1.2.** Representación estructural de algunas moléculas que han sido presentadas como sensores fluorescentes.

En el esquema 1.2 se muestran algunos ejemplos de sensores fluorescentes publicados en los últimos años. Todos estos ejemplos son del tipo *ON-OFF* u *OFF-ON* y presentan un funcionamiento basado en un proceso de PET, el más extendido en este tipo de sensores, que bloquea la fluorescencia del fluoróforo. El esquema estructural al que responden todos los sensores presentados en el esquema 1.2 es el anteriormente comentado de fluoróforo-espaciador-receptor. Las moléculas **A1**<sup>12</sup> e **A5**<sup>13,14</sup> tienen un receptor de protones, mientras que las moléculas **A2**<sup>15</sup>, **A3**<sup>16</sup>, **A4**<sup>2</sup>, **A6**<sup>17</sup> e **A7**<sup>18</sup>, son sensores de Li<sup>+</sup>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, organofosforados, Na<sup>+</sup> y Hg<sup>2+</sup> respectivamente.

### 1.1.2. Lógica molecular con *inputs* químicos

La sociedad, la economía, etc. tienen actualmente una dependencia por los sistemas tecnológicos e informáticos. Hemos pasado de guardar la información por medio de letras y símbolos en voluminosos papeles y libros escritos lentamente con nuestras manos, papel y lápiz; a almacenarla en un sistema binario, de únicamente dos cifras, 0 y 1, en cada vez más rápidos y pequeños ordenadores y otros dispositivos. La dirección de estos avances no ha cambiado mucho en la historia de la información, siempre nos dirigimos hacia formas más pequeñas y rápidas de almacenaje y procesamiento. Estas tendencias se reflejan en la Ley de Moore.<sup>19</sup> Esta demanda de dispositivos más rápidos y con menor tamaño, ha llevado al límite a los actuales en base de sílice. Debido a esto, muchos investigadores empezaron a proponer un cambio en la naturaleza de estos circuitos que ya limitaban el avance de la informática. Las moléculas, sin duda, cumplen el requisito del tamaño y, a su vez, la fluorescencia cumple el de la velocidad de respuesta. Como se dijo anteriormente, la mayoría de los interruptores moleculares de la literatura tienen dos tipos de señales ópticas, una alta y una baja (interruptores *OFF-ON* u *ON-OFF*). Este tipo de comportamiento bistable, con dos

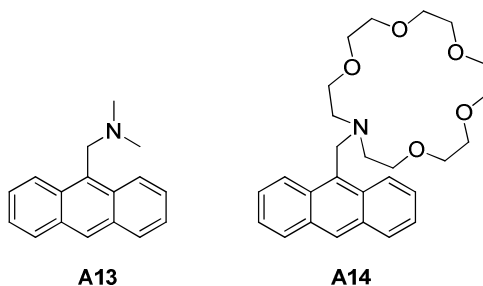
señales diferenciables, se asemeja a una lógica binaria en la que las dos señales son 0 y 1, sí y no o verdadero y falso. Hoy en día todos los dispositivos informáticos existentes trabajan en base a esta lógica binaria Booleana. En base a este pensamiento nació la lógica molecular.<sup>20-25</sup> A continuación se presentan algunas de las puertas lógicas más comunes que se han desarrollado con entidades moleculares.



**Esquema 1.3.** Estructuras de dispositivos moleculares con los que se han desarrollado puertas lógicas tipo AND, OR, NOR, XOR.

AND

Fue en 1993 cuando A. P. de Silva presentó un sensor para dos analitos<sup>26</sup>, llevando el concepto más allá al interpretar el comportamiento de una “manera lógica”, o lo que es lo mismo, proponiendo, por primera vez, la idea de lógica molecular. La molécula principal del estudio, **A8**, se encuentra expuesta en el esquema 1.3. La estructura de la molécula está formada por un fluoróforo, antraceno, y dos receptores, una amina terciaria y un benzoéter corona (receptores de protones y cationes  $\text{Na}^+$  respectivamente). Si nos fijamos en los sensores **A13**<sup>27</sup> e **A14**<sup>28,29</sup>, son los predecesores funcionales a esta molécula (esquema 1.4).



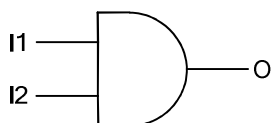
**Esquema 1.4.** Representación de las estructuras de las moléculas **A13** e **A14**.

El comportamiento de **A8** está basado en dos procesos de PET que se dan desde cada uno de los receptores hasta el cromóforo. Si analizamos cada parte por separado, en el sensor **A13**, la amina terciaria, es un aceptor de protones que cuando se protona, la donación de electrones se bloquea aumentando la fluorescencia (factores de aumento de hasta 50 veces). El sensor **A14** tiene un éter de corona que se une principalmente a  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . La unión a  $\text{Na}^+$  provoca un aumento del rendimiento cuántico de fluorescencia en ~16 veces mientras que a  $\text{K}^+$  sólo de 3 veces. Una vez más esto es debido a un proceso de PET que se da desde el éter de corona al fluoróforo y que queda bloqueado al unirse alguno de los dos cationes. Si volvemos a **A8**, su funcionamiento es un sumatorio de ambos sensores. Cuando sólo uno de los dos analitos se une a su receptor, la intensidad de fluorescencia continúa siendo muy baja. Sólo cuando ambos

analitos están unidos a su receptor correspondiente, ambos procesos de PET quedan bloqueados y se obtiene una alta intensidad de fluorescencia. De Silva relacionó este tipo de comportamiento con el de una puerta lógica AND, donde los *inputs* o entradas son dos,  $H^+$  y  $Na^+$ , y la *output* o salida es la fluorescencia. La interpretación de los *inputs* y *output* es bastante intuitiva, siguiendo una convención positiva, donde para la ausencia de *input* o intensidad de fluorescencia (*output*) baja se toma valor 0 y para presencia de *input* o para fluorescencia por encima de un valor umbral, 1. Esto da lugar a una tabla de verdad (tabla 1.1) que se corresponde con la de una lógica AND.<sup>26</sup> Su representación electrónica se correspondería con la del esquema 1.5.

**Tabla 1.1.** Tabla de verdad de una puerta lógica AND

I1: $H^+$	I2: $Na^+$	Output: $I_f$ (446 nm)
0	0	0
1	0	0
0	1	0
1	1	1



**Esquema 1.5.** Esquema electrónico de una lógica AND.

Igualmente de Silva propone sensores ya existentes antes de esta publicación que podrían ser interpretados como posibles puertas lógicas con un solo *input*. Entre ellos los que son la base del funcionamiento de **A8**, la molécula **A13** y **A14**, con comportamientos que se pueden interpretar como puertas lógicas YES (sólo un *input*, *input* = 1 entonces *output* = 1 y si *input* = 0, *output* = 0).

Junto con estos ejemplos de puertas lógicas de uno y dos *inputs* también existen ya ejemplos de puertas lógicas de tres *inputs*. Este es el caso de

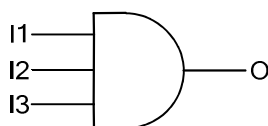


**A9**<sup>30</sup>. Se trata de una puerta lógica tipo AND y sus *inputs* son tres analitos diferentes. La estructura de la molécula (esquema 1.2) posee tres receptores y sigue una arquitectura tipo receptor<sub>1</sub>-espaciador<sub>1</sub>-fluoróforo-espaciador<sub>2</sub>-receptor<sub>2</sub>-espaciador<sub>3</sub>-receptor<sub>3</sub>. El fluoróforo es un antraceno que está unido a tres receptores, un grupo amino (receptor de H<sup>+</sup>), un benzoeter-15-corona-5 (receptor de Na<sup>+</sup>) y un iminodiacetato (receptor de Zn<sup>2+</sup>). Sólo cuando los tres receptores tienen a sus correspondientes analitos unidos, la fluorescencia aumenta hasta cerca de 20 veces correspondiendo a un *output* = 1. Su tabla de verdad resultante se muestra en la tabla 1.2 y su esquema electrónico en el esquema 1.6.

Al igual que se han conseguido desarrollar puertas lógicas AND también ya hay desarrolladas muchas otras como NOR, OR, XOR, etc. Ejemplos para estas puertas lógicas se discutirán en los próximos párrafos.

**Tabla 1.2.** Tabla de verdad de una puerta lógica AND de tres *inputs*

I1: H <sup>+</sup>	I2: Na <sup>+</sup>	I3: Zn <sup>+</sup>	Output: I <sub>t</sub>
0	0	0	0
1	0	1	0
0	1	1	0
0	1	0	0
1	1	1	1



**Esquema 1.6.** Esquema electrónico de una lógica AND de tres *inputs*.

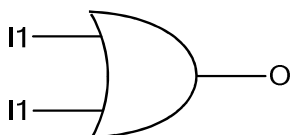
## OR

El ejemplo que se muestra a continuación se trata de una molécula con un comportamiento tipo OR.<sup>31</sup> La molécula es una tríada (**A10** esquema 1.3) con una bipyridina en la parte central, una cadena oligoéter en cada una de las piridinas y, al final de cada cadena, un grupo antraceno. La

forma en que la molécula se presenta al inicio de la lógica es en su estado extendido, tal y como aparece representada en el esquema 1.2, ya que existe menos impedimento estérico por parte de los antracenos y menos repulsión de carga por parte de los grupos nitrógeno de la biperidina. El comportamiento de esta molécula es algo diferente a los expuestos anteriormente, ya que trae consigo un cambio conformacional y una fotorreacción (una ciclación). La fotociclación [4+4] de los dos antracenos de la molécula se puede dar en parte utilizando sólo irradiación ultravioleta, pero su rendimiento es algo bajo debido a la conformación extendida. Los iones que funcionan como *inputs* en este caso son  $\text{Hg}^{2+}$  y  $\text{Na}^+$ . El  $\text{Hg}^{2+}$  se une al grupo biperidina y el ión  $\text{Na}^+$  funciona de estabilizador de la aproximación de los bazos, cambiando así la conformación y acercando los dos antracenos. Este hecho hace, que al irradiar la molécula en presencia de alguno de los iones o ambos, el rendimiento cuántico ( $\Phi_{\text{ciclación}}$ ) de la ciclación aumente considerablemente (de un 0.23 a 0.37-0.43). Siendo ambos iones los *inputs* del sistema y el *output* la formación del fotoproducto, se obtiene un comportamiento final que corresponde con el de una puerta lógica OR. Sólo existe el fotoproducto ciclado cuando alguno de los dos iones o ambos se encuentran en el medio. La tabla de verdad se presenta en la tabla 1.3. El esquema electrónico correspondiente a este tipo de sistemas es el que se presenta en el esquema 1.7.

**Tabla 1.3.** Tabla de verdad de una puerta lógica OR.

I1: $\text{Na}^+$	I2: $\text{Hg}^{2+}$	Output: ( $\Phi_{\text{ciclación}}$ )
0	0	0
1	0	1
0	1	1
1	1	1



**Esquema 1.7.** Esquema electrónico de una lógica OR.

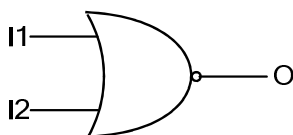
### NOR

A veces, un mismo dispositivo molecular, nos ofrece la posibilidad de reproducir más de una lógica. Por ejemplo, la molécula anterior **A10**<sup>31</sup>, en el estado de cicloaducto formado, presenta una fluorescencia baja debido a la transformación de los antracenos. Si se toma la fluorescencia como *output* de la lógica en vez del cicloaducto, se obtiene una lógica algo diferente, el *output* sería de valor 1 sólo cuando ninguno de los *inputs* se aplica. Este tipo de comportamiento se corresponde a una lógica tipo NOR. Su tabla de verdad está representada en la tabla 1.4 y el esquema electrónico correspondiente es el del esquema 1.8.

**Tabla 1.4.** Tabla de verdad de una puerta lógica tipo NOR.

$I_1^{a)}$	$I_2^{b)}$	Output: $I_f$
0	0	1
1	0	0
0	1	0
1	1	0

a)  $\text{Na}^+$  para **A10**;  $\text{Zn}^{2+}$  para **A11**. b)  $\text{Hg}^{2+}$  para **A10**;  $\text{H}^+$  para **A11**



**Esquema 1.8.** Esquema electrónico de una lógica NOR.

Igualmente, el comportamiento de **A11**<sup>32</sup> se puede interpretar como una puerta lógica NOR. Está formada por un fluoróforo antraceno unido a una bipyridina que hace las veces de receptor. El sistema presenta un proceso

de PET desde la bipyridina al antraceno muy leve, que apenas afecta a la fluorescencia del antraceno. Cuando a la bipyridina, que es un aceptor de electrones bastante pobre, se le añaden protones o iones  $Zn^{2+}$ , se puede transformar en un aceptor de electrones muy fuerte. De esta manera la presencia de cualquiera de los dos iones o de uno sólo de ellos dará lugar a una disminución de la fluorescencia. Teniendo en cuenta que los iones son los *inputs* del sistema y la intensidad de fluorescencia el *output*, se obtiene, más una vez, un comportamiento que encaja con el de una puerta lógica NOR.

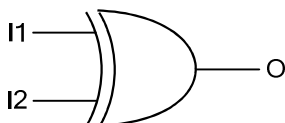
### XOR

En el siguiente ejemplo, se muestra una molécula con un comportamiento que responde con el de una puerta lógica XOR.<sup>33</sup> La molécula **A12** sigue un esquema del tipo receptor<sub>1</sub>-fluoróforo-receptor<sub>2</sub>. El fluoróforo consiste en un sistema con ICT formado por una quinolina, un puente con un doble enlace y una parte del receptor<sub>1</sub>. El receptor<sub>1</sub>, es un receptor para iones  $Ca^{2+}$  y, el receptor<sub>2</sub>, es un receptor de protones y se trata de la propia quinolina del fluoróforo. El caso de esta molécula es un poco diferente a los anteriores ya que no está implicado un proceso de PET, sino de ICT. Cada una de las uniones al receptor correspondiente provoca un desplazamiento en distinta dirección del espectro, debido a una estabilización o desestabilización del estado ICT. El *output* en este caso es la transmitancia de la molécula a 387 nm. La tabla de verdad queda como la representada en la tabla 1.5 y se corresponde con una XOR. El esquema electrónico correspondiente quedaría como el mostrado en el esquema 1.9.

**Tabla 1.5.** Tabla de verdad de una puerta lógica tipo XOR.

I1 <sup>a)</sup>	I2 <sup>b)</sup>	Output <sup>c)</sup>
0	0	0
1	0	1
0	1	1
1	1	0

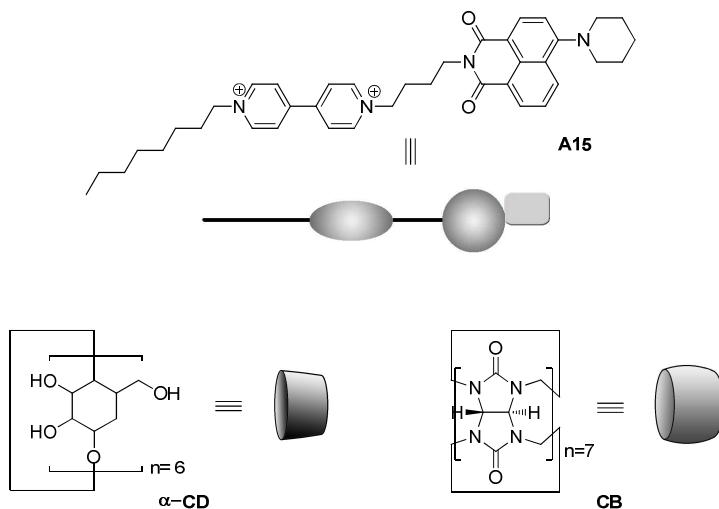
a) H<sup>+</sup> para **A12**; tri-*n*-butilamina para **A16-A17**. b) Ca<sup>2+</sup> para **A12**; H<sup>+</sup> para **A16-A17**. c) transmitancia (387 nm) para **A12**; *I<sub>t</sub>* (343 nm) para **A16-A17**.

**Esquema 1.9.** Esquema electrónico de una lógica XOR.

### 1.1.3. Lógica supramolecular

Con el tiempo también los sistemas supramoleculares entraron en el campo de la lógica molecular. A parte de los posibles procesos electrónicos y de transferencia de energía que se pueden dar en los anteriores, también entran en juego la formación y rotura de complejos (competición entre analitos, constantes de afinidad...). Consecuentemente, esto llevó consigo la implicación de algunas macromoléculas. Las macromoléculas más usadas para llevar a cabo estos complejos son del tipo de los cucurbituriles (de los cuales se hablará algo más a fondo en el capítulo 2 de esta tesis en el que se presenta un sistema lógico supramolecular), ciclodextrinas o sistemas formando rotaxanos.<sup>23,34-37</sup> A continuación se presentan algunos ejemplos que están presentes en la literatura.

Lógica multivalente

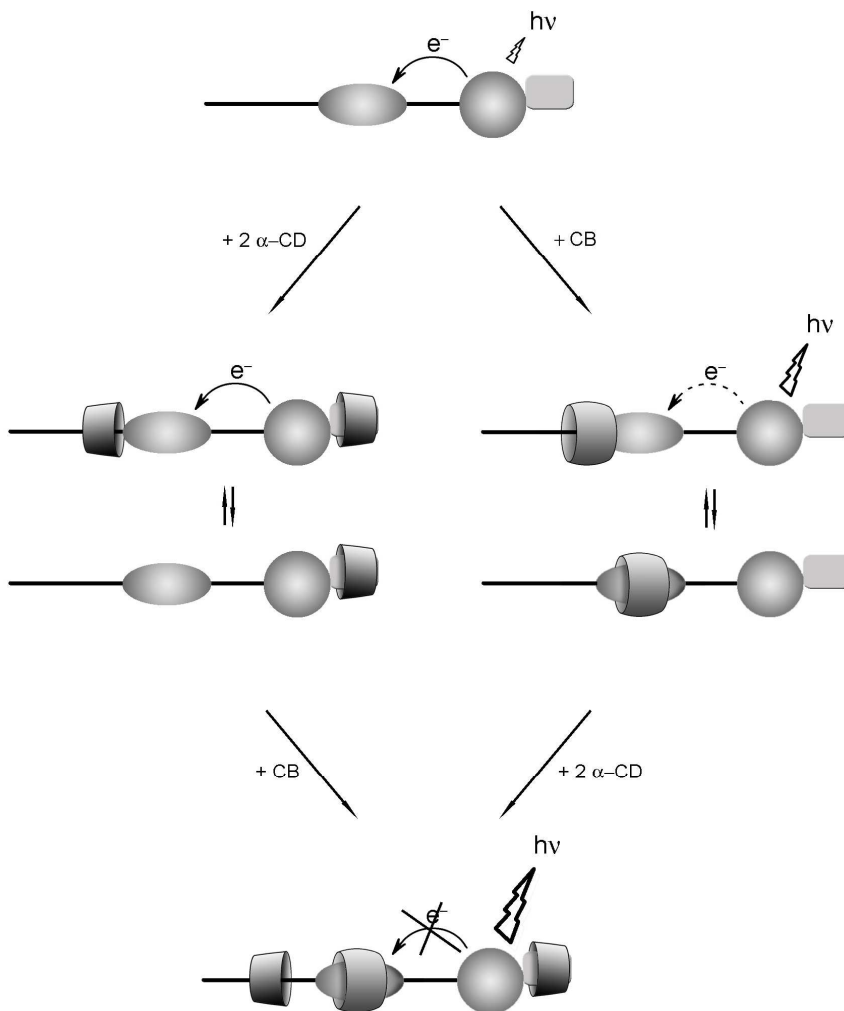


**Esquema 1.10.** Representación de las estructuras moleculares de la molécula **A15** y macromoléculas (cucurbit[7]uril y  $\alpha$ -ciclodextrina) implicadas en el trabajo.

Teniendo en cuenta que intentamos poner las bases para un futuro en el que todos estos circuitos sean moleculares, podemos eliminar los límites creados por los antiguos conceptos y aprovechar las nuevas opciones que nos dan las moléculas. Las lógicas multivalentes y sobre todo la trivalente han sido estudiadas por lógicos y matemáticos en el último siglo. Łukasiewicz es considerado el padre de la lógica trivalente desde que la planteó en 1920<sup>38</sup>. Varios autores han destacado, incluso, una facilidad mayor en el procesamiento de una densidad elevada de información que en la lógica binaria<sup>39</sup>. En relación con esta última reflexión, se encuentra este ejemplo que se expone a continuación.

Los macrociclos, tipo ciclodextrinas (CDs) y cucurbituriles (CBs), son un amplio campo de investigación. Son moléculas con una gran selectividad hacia moléculas con diferentes estructuras. La parte más interesante que aquí nos concierne, es que las moléculas, huéspedes, en el caso de que se trate de fluoróforos, pueden cambiar sus propiedades fotofísicas entre su estado libre y encapsulado por un macrociclo.<sup>40-43</sup> Este hecho los

transforma en instrumentos potencialmente útiles en sensores fluorescentes y por tanto en interruptores moleculares o lógica molecular. Uno de los ejemplos es el desarrollado por el grupo de Tian en 2012.<sup>44</sup>



**Esquema 1.11.** Representación esquemática de los posibles complejos durante el desarrollo de la lógica.

Este trabajo es el primero en el que se propone a dos macromoléculas diferentes a la vez como posibles *inputs* de una lógica molecular. Se proponen las bases para una lógica que además es multivalente y no

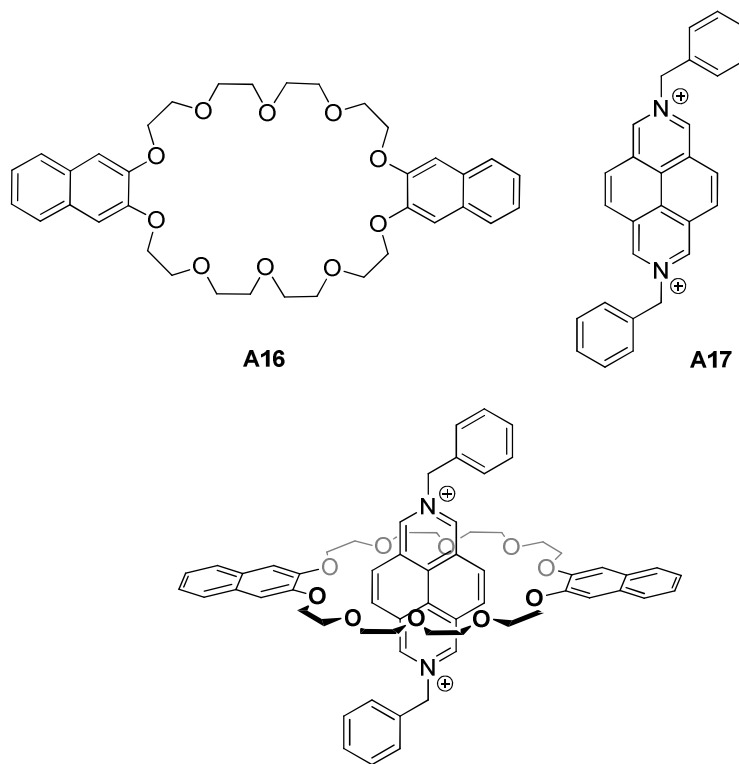
bivalente como la lógica tradicional. La principal molécula del sistema tiene tres partes unidas, una cadena octil unida a un dicación biperidilo que por su otro extremo está unida a un fluoróforo naftalimida, a través de un espaciador, y unido al fluoróforo una piperidina (esquema 1.10 o **A15**). La molécula libre presenta una fluorescencia, con un máximo a 560 nm, de baja intensidad debido a que hay una transferencia de electrones (PET) desde la naftalimida al biperidilo. Las macromoléculas son un CB7 (cucurbit[7]uril, de 7 unidades) y una  $\alpha$ -ciclodextrina ( $\alpha$ -CD). La particularidad de ambas, en cuanto a afinidad, es que los CBs tienen más afinidad hacia huéspedes con carga positiva y las ciclodextrinas a huéspedes poco polares o sin carga. Esto es un hecho importante en el funcionamiento del sistema.

Al tener **A15** en disolución y añadir sólo  $\alpha$ -CD, se da una unión supramolecular 1:2 (**1A15:2CD**). Las ciclodextrinas se unen por ambos extremos de la molécula como se muestra en el esquema 1.11. Esta unión no provoca ningún cambio apreciable en la fluorescencia de la molécula. Cuando se añade sólo el CB7, se forma un complejo 1:1, de tal forma que entra por la parte de la cadena alquílica hasta casi rodear a la biperidina. En esta situación se aprecia una subida de la fluorescencia (pasando de un  $\Phi = 0.16$  a 0.24) debido a un bloqueo parcial de una transferencia electrónica (PET). Cuando se añaden ambas macromoléculas se obtiene un complejo ternario (esquema 1.11), de tal forma que los dos macrociclos  $\alpha$ -CDs se encuentran en ambos extremos y el CB7 se queda bloqueado rodeando a la biperidina central. En esta situación el CB7 bloquea completamente la transferencia electrónica (PET) desde el fluoróforo, provocando un aumento aún mayor de la fluorescencia. De esta manera se obtiene un sistema con *inputs* que son macromoléculas y un *output* óptico que tiene tres posibles niveles de interpretación (0, 1, 2).



XOR supramolecular

Otro ejemplo de lógica por formación de complejo supramolecular es el presentado por Credi, Balzani y Stoddart.<sup>34</sup> Esta lógica se lleva a cabo con dos moléculas que forman en solución un pseudorotaxano. Una de ellas, que además es electrón donadora, está formada por un anillo macrocíclico éter corona y dos moléculas de naftaleno situadas en lados opuestos de la corona. La otra molécula es electrón aceptora y está formada por un diazapireno unido a dos benzilos situados en lados opuestos. La unión de ambas moléculas da lugar a una transferencia de carga en el complejo que hace que la fluorescencia de los grupos naftaleno ( $\lambda_f = 343 \text{ nm}$ ) sea prácticamente nula.



**Esquema 1.12.** Representación de las estructuras moleculares **A16** e **A17** y el rotaxano al que dan lugar tras su unión.

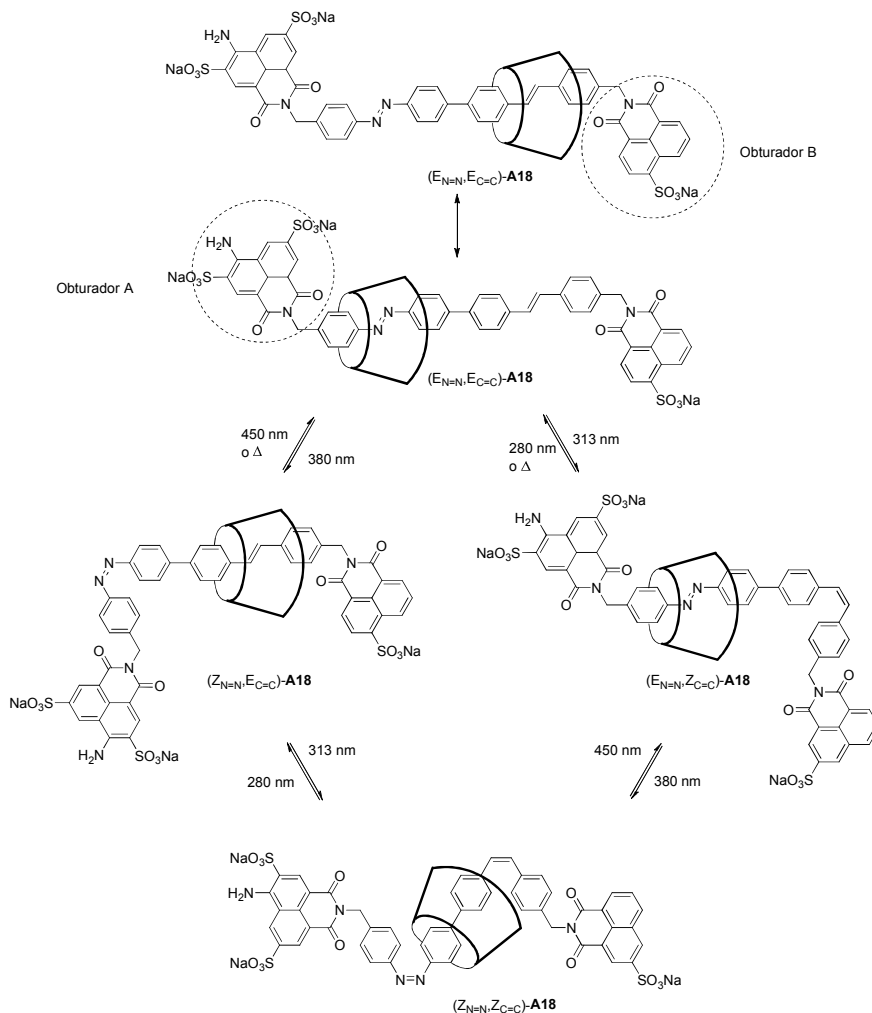
La lógica de este sistema radica en la adición de compuestos competidores que se unen con mayor afinidad al diazapireno (tri-*n*-

butilamina, complejo 2:1) o al éter corona (protones, complejo 1:1) desplazando así a la otra molécula, provocando que la transferencia de carga deje de darse y la fluorescencia aumente de intensidad.

Hay un cuarto estado del sistema que se da cuando se adicionan ambos *inputs* la vez. El resultado es una neutralización ácido-base de los inputs sin desplazar así a ninguna de las moléculas y manteniendo el complejo supramolecular. En consecuencia, la fluorescencia, por tanto, vuelve a ser baja o nula. El comportamiento de este sistema se corresponde así con el de una puerta lógica XOR. La tabla de verdad correspondiente puede verse en la tabla 1.5 y su esquema electrónico es el representado en el esquema 1.9.

#### Sumador medio (*half adder*)

Existen también ejemplos de lógicas algo más complejas, por medio de complejos supramoleculares. Uno de ellos es el sumador medio (*half adder* o HA) llevado a cabo por el grupo de Tian en 2005. En este caso el sistema está formado por una molécula (**A18**) que tiene en un extremo una sal de sodio de un ácido de 4-amino-1,8-naftalimida-3,6-disulfónico (también llamado en este trabajo, como se verá posteriormente, obturador A,) y en el otro extremo otra sal de sodio de un ácido de 4-amino-1,8-naftalimida-5-sulfónico (u obturador B) (esquema 1.13). A ambos extremos los unen un grupo estilbena y otro azobenceno. El segundo componente del sistema es una macromolécula, una ciclodextrina ( $\alpha$ -CD). La unión de ambos componentes da lugar a un rotaxano, en el que la  $\alpha$ -CD está encerrada entre los dos obturadores (como se ve en el esquema 1.13).



**Esquema 1.13.** Representación de los isómeros que presenta la molécula **A18** y las distintas posiciones que toma una  $\alpha$ -ciclodextrina unida a ella en cada estado.

El sistema lógico molecular se basa en dos características principales: Una es la isomería que tiene la molécula **A18** debido a los dobles enlaces del azobenceno y el estilbena. Debido a esto existen cuatro estados interconvertibles entre sí por irradiación de luz o calor. El estado inicial es el  $(E,E)$  que se puede convertir en  $(Z_{N=N}, E_{C=C})$  o  $(E_{N=N}, Z_{C=C})$  por irradiación a 380 nm o 313 nm respectivamente, y ambos pueden convertirse en el estado  $(Z,Z)$  volviendo a irradiar con las longitudes de onda adecuadas. Las dos longitudes de onda de irradiación se interpretan

como los *inputs* del sistema para la implementación de la operación lógica (ver tabla 1.6). Las diferentes formas isoméricas se caracterizan por espectros de absorción fácilmente diferenciables (como se ve en la tabla 1.6, esto definirá a un *output* del sistema).

La segunda característica es la fluorescencia que presentan los derivados de naftalimidias con un máximo a 395 nm (obturador B) y aminonaftalimidias con un máximo a 520 nm (obturador A). La observación de la fluorescencia en el sistema va a depender de la isomería y, consecuentemente, de la posición de la  $\alpha$ -CD. Como se puede ver en el esquema 1.13, para cada isómero la  $\alpha$ -CD se sitúa en una posición diferente. Cuando el macrociclo se coloca cerca de alguno de los fluoróforos, la intensidad de fluorescencia de éste aumenta (hecho que es debido al aumento de rigidez con la unión a la  $\alpha$ -CD). Estos cambios en la emisión de la molécula conformarán un *output* del sistema (ver tabla 1.6).

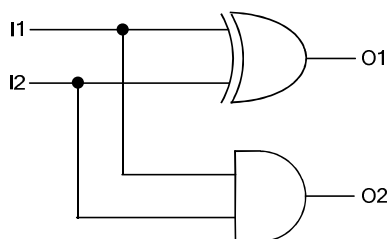
Resumiendo, el sumador medio queda definido por los siguientes *outputs*: O1 como la diferencia entre dos máximos de absorbancia o  $\Delta A$  y O2 como la diferencia de intensidad de fluorescencia entre  $\lambda_{em} = 520$  nm y  $\lambda_{em} = 395$  nm o  $\Delta F$ ; y por los siguientes *inputs*: irradiación a 380 nm (I1) e irradiación a 313 nm (I2).

Si nos fijamos en la tabla 1.6, en la que está representada la tabla de verdad resultante, podemos observar que se trata de un sumador medio que se corresponde a la implementación simultánea de una lógica AND (correspondiente al O1; *carry*) y una lógica XOR (correspondiente al O2; *sum*). El esquema electrónico puede representarse según se muestra en el esquema 1.14.

Por último, el sistema tiene la ventaja de que puede ser reiniciado por medio de irradiación con luz UV o calentando a 60 °C.

**Tabla 1.6.** Tabla de verdad de un sumador medio

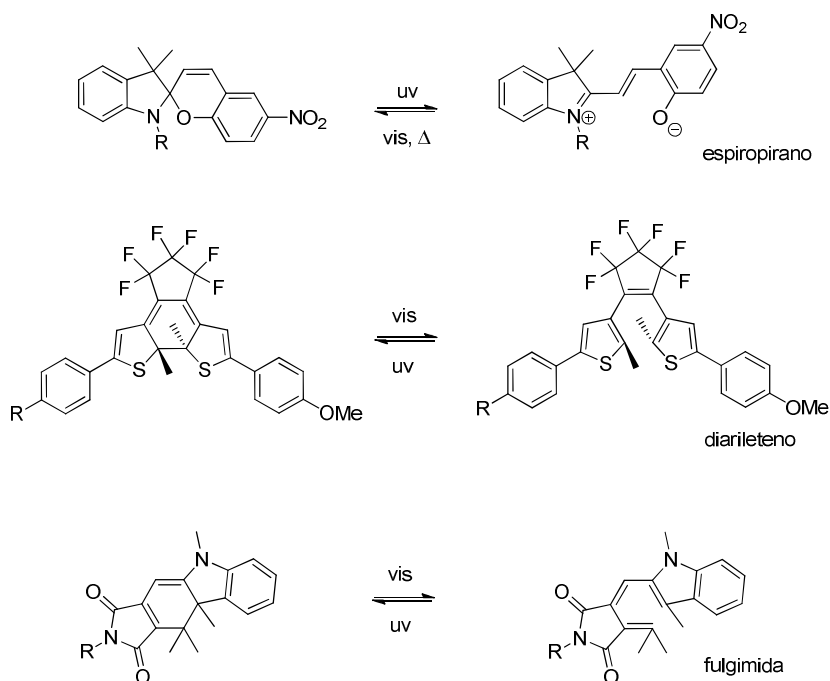
I1	I2	Output 1	Output 2	Suma
380 nm	313 nm	$\Delta A$ (puerta AND)	$\Delta F$ (puerta XOR)	
0	0	0	0	00
1	0	0	1	01
0	1	0	1	01
1	1	1	0	10

**Esquema 1.14.** Esquema electrónico de un sumador medio.

#### 1.1.4. Lógica molecular con sistemas fotocromicos

La mayoría de los sistemas lógicos discutidos hasta este punto, tienen en común el hecho de que sus inputs son de naturaleza química (exceptuando el último ejemplo del sumador medio). Los *inputs* químicos son de una gran variedad y son simples de aplicar, pero tienen el problema principal de que necesitan un acceso físico a la molécula. Esto hace que la respuesta a ellos esté supeditada a la velocidad de difusión molecular, a la necesidad de un medio líquido etc., e, inevitablemente, esto, a su vez, lleva a que se provoquen problemas de dilución y de acúmulo de sustancias que dan lugar a la formación de otras especies (tales como sales o subproductos) que terminan afectando a la fluorescencia del fluoróforo. Una alternativa a estos sistemas son los que utilizan exclusivamente luz como *inputs* y *outputs* del sistema lógico (operación *all-optical*). Al contrario que los anteriores, los *inputs* fotónicos no se acumulan en el medio ni afectan al volumen de disolución, además pueden ser aplicados remotamente. Por estas razones este tipo de

sistemas son muy apreciados. Por otro lado, si se quieren llevar a cabo operaciones computacionales más complicadas, es necesario la concatenación de varios sistemas.<sup>45-52</sup> Los sistemas de *inputs* fotónicos, permiten potencialmente la concatenación de muchos de ellos o la interconexión con otros sistemas moleculares controlados ópticamente.



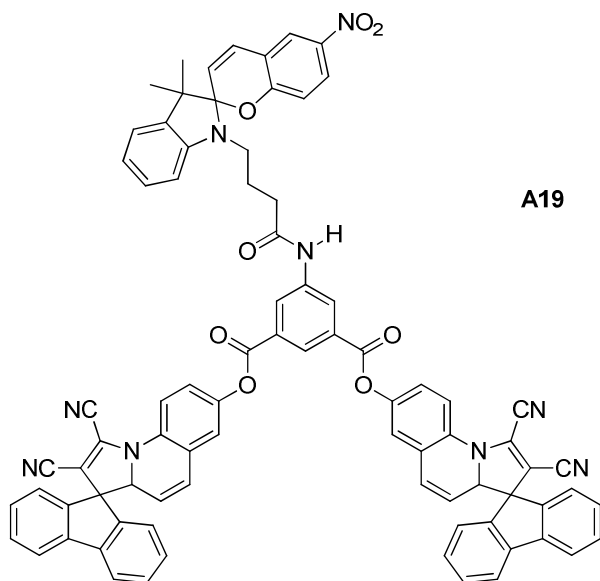
**Esquema 1.15.** Representación de las estructuras de tres moléculas fotocromicas (espiropirano, diariletano y fulgimida) y los fotoisómeros correspondientes a cada una.

Las moléculas base de estos dispositivos suelen estar formadas en su totalidad o como parte de una díada o tríada por moléculas fotocromicas. Cuando estas moléculas están expuestas a la incidencia de luz a una longitud de onda concreta sufren un cambio estructural o fotoisomerización que da lugar igualmente a cambios en sus propiedades fotoquímicas. Como se verá más adelante, y en otro de los capítulos de la tesis, existen distintos tipos de moléculas fotocromicas, entre las más conocidas y usadas se encuentran diariletanos, fulgimidas o

espiropiranos. En el esquema 1.15 se pueden observar ejemplos de estos últimos tres grupos mencionados.

En base a estas moléculas han sido muchos sistemas con inputs de ambas naturalezas, químicos y fotónicos los que se han presentado (uno de estos ejemplos es uno de los trabajos que se presentan en esta tesis en el capítulo 4) al igual que sólo fotónicos. A continuación se presentan algunos ejemplos de estos sistemas.

Uno de estos ejemplos es el sumador medio fotónico desarrollado por los grupos de Gust y Andréasson.<sup>53</sup> En este caso la molécula que lo desarrolla es **A19** (esquema 1.16). Se trata de una tríada formada por tres fotocromicos, un espiropirano y dos unidades idénticas de un derivado de una quinolina dihidroindolicina.



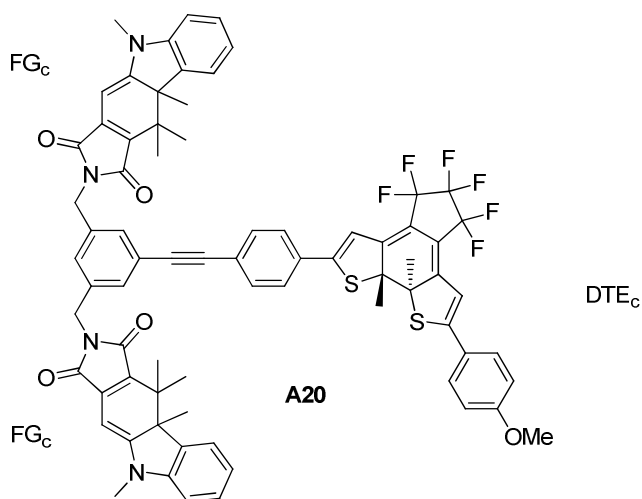
**Esquema 1.16.** Representación de la estructura molecular de la tríada **A19** en sus formas cerradas.

Sin adentrarnos mucho en su funcionamiento, simplemente llamar la atención de que en su tabla de verdad (presentada en la tabla 1.7) sólo intervienen inputs fotónicos.

**Tabla 1.7.** Tabla de verdad de un sumador medio con inputs fotónicos.

I1	I2	Output 1	Output 2	Suma
355 nm	355 nm	A (581 nm) puerta AND	I <sub>t</sub> (690 nm) puerta XOR	
0	0	0	0	00
1	0	0	1	01
0	1	0	1	01
1	1	1	0	10

La siguiente molécula que se presenta, **A20**,<sup>54,55</sup> esquema 1.17, es una tríada formada por dos unidades idénticas de una fulgimida (FG) y una de ditienileteno (DTE). Los fotocromos que la conforman presentan una forma cerrada y otra abierta (ver esquema 1.15).

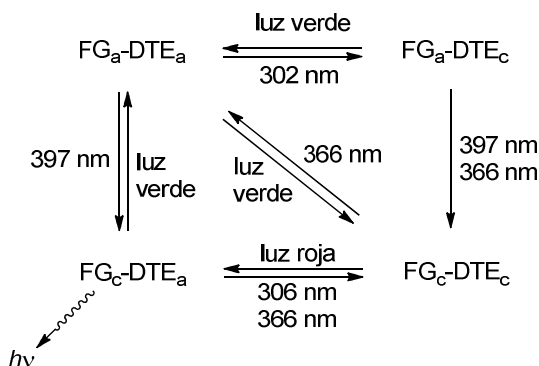


**Esquema 1.17.** Representación de la estructura molecular de **A20** en las formas cerradas de sus fotocromos.

Las interconversiones posibles entre las formas abiertas y cerradas de los fotocromos están representadas en el esquema 1.18, las cuales, se pueden llevar a cabo por medio de la irradiación de luz a distintas longitudes de onda (por medio de luz verde, luz UV a 397 nm, luz UV a 366 nm, luz UV a 302 nm y luz roja). Se debe destacar el hecho de que la



forma cerrada de la FG presenta emisión de fluorescencia con un máximo a 630 nm, que puede ser inhibida debido a un proceso de transferencia de energía que se da cuando el DTE está, igualmente, en su forma cerrada.



**Esquema 1.18.** Representación esquemática de las interconversiones de la molécula **A20**.

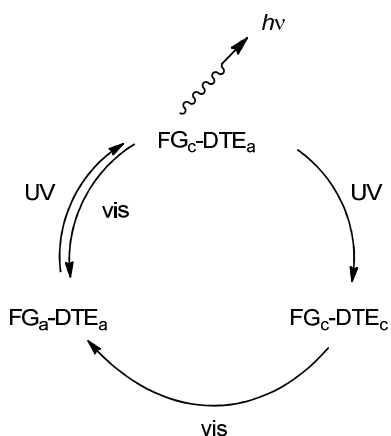
En base al comportamiento de esta tríada se han desarrollado 15 dispositivos lógicos moleculares; un generador de paridad, un verificador de paridad, puertas lógicas AND, XOR e inhibit (o INH, de la que se desarrollan dos), un sumador medio, un sustractor medio, un codificador, un decodificador, un keypad lock, una puerta transfer reversible en sentido lógico, un multiplexor y un demultiplexor. A continuación se muestran y explican brevemente todos ellos al igual que otros sistemas moleculares con los que se han desarrollado con éxito estos dispositivos lógicos.

Generador y verificador de paridad

Un generador de paridad tiene un bit de paridad o “P” que es generado y adicionado a los bits de datos o “D<sub>n</sub>” de tal manera que el número total de 1’s (sumados) en la cadena de transmisión debe ser par. El valor binario de P se puede interpretar, de acuerdo con la tabla de verdad (tabla 1.8), como el de una puerta XOR, donde D1 y D2 serían los *inputs* y P el *output*. Al generador de paridad por sí mismo se le llama sistema de 2

bits. El resultado de la cadena de D1-D2-P se transmite al verificador de paridad. Si la transmisión de datos ha sido errónea, o, lo que es lo mismo, si el número de 1's recibidos resulta impar, el verificador manda un aviso. Al generador junto con su corrector se le conoce como sistema de 3 bits.

Este dispositivo lógico puede ser implementado con la triada **A20**. Las interconversiones de las partes fotocromicas que se tienen en cuenta para desarrollar este sistema se muestran en el esquema 1.19.



**Esquema 1.19.** Representación esquemática de las interconversiones que desarrollan el sistema lógico de la molécula **A20**.

El generador y su verificador se llevan a cabo tomando como *inputs* las irradiaciones de luz y como *output* la fluorescencia que presenta el estado  $FG_c-DTE_a$ . Las tablas de verdad resultantes se encuentran representadas en las tablas 1.8 y 1.9. Observando la tabla 1.8 se puede apreciar que el sistema responde igualmente a una puerta lógica XOR.

**Tabla 1.8.** Tabla de verdad una puerta lógica XOR y un generador de paridad de 2 bits.

entrada	<i>Inputs</i> (Irradiación con luz)		<i>Output</i> ( $I_{\lambda}$ 630 nm)	<i>Suma</i>
	D1	D2	P	
1	0	0	0	0, par
2	0	1	1	2, par
3	1	0	1	2, par
4	1	1	0	2, par

**Tabla 1.9.** Tabla de verdad de un corrector de paridad de 3 bits.

entrada	<i>Inputs</i> (Irradiación con luz)			<i>Output</i> ( $I_{\lambda}$ 630 nm)	<i>Suma</i>	Interpretación
	D1	D2	P			
1	0	0	0	0	0, par	correcto
2	0	1	0	1	1, impar	error
3	1	0	0	1	1, impar	error
4	1	1	0	0	2, par	correcto
5	0	0	1	1	1, impar	error
6	0	1	1	0	2, par	correcto
7	1	0	1	0	2, par	correcto
8	1	1	1	1	3, impar	error

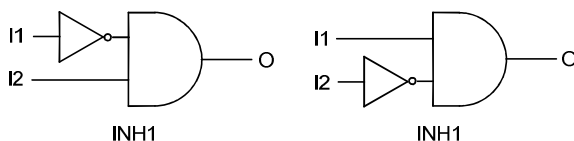
AND, XOR e INH:

Las operaciones aritméticas binarias de adición y sustracción llevadas a cabo en base a la molécula **A20**, como son las puertas lógicas AND, XOR, INH1 e INH2, comparten los *inputs* y los *outputs*. Los *inputs* son la irradiación a 397 nm y a 302 nm y los *outputs* son, respectivamente, absorbancia ( $A$ ) a 535 nm,  $\Delta A$  a 393 nm,  $A$  a 393 nm y emisión de fluorescencia a 624 nm. De esta manera se obtienen todas las tablas de verdad y se encuentran recogidas en la tabla 1.10. Las operaciones

lógicas AND y XOR ya han sido explicadas en otros ejemplos anteriores y sus esquemas electrónicos son los presentados en los esquemas 1.5 y 1.9 respectivamente. Los esquemas de las dos operaciones INH pueden verse en el esquema 1.20.

**Tabla 1.10.** Tabla de verdad de puertas lógicas AND, XOR, INH.

Inputs		Outputs (380 nm)			
I1	I2	AND	XOR	INH1	INH2
397 nm	302 nm	A (535 nm)	ΔA  393 nm	A (393 nm)	I <sub>t</sub> (624 nm)
0	0	0	0	0	0
1	0	0	1	0	1
0	1	0	1	1	0
1	1	1	0	0	0



**Esquema 1.20.** Esquema electrónico de una para las puertas lógicas INH1 e INH2.

Sumador medio y sustractor medio:

Por medio de estas puertas se pueden llevar a cabo un sumador medio y un sustractor medio. Combinando la puerta AND y la XOR, se obtiene el sumador medio (como el del ejemplo presentado anteriormente de lógica supramolecular desarrollado por el grupo de Tian). El sustractor medio se lleva a cabo combinando la puerta XOR con la INH1 o INH2.

Multiplexor (MUX):

Un multiplexor es un dispositivo que permite transmitir varias señales independientes por el mismo canal, es decir, que pueden seleccionar entre varios *inputs* cuál es el que será el que se transmitirá. Un multiplexor no sólo tiene los *inputs* habituales, sino que también presenta

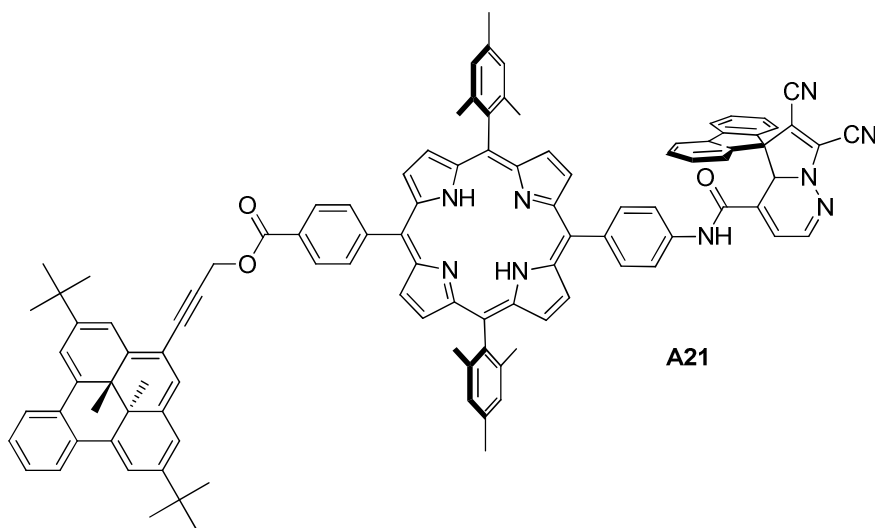
un *input* que se llama seleccionador. Los dos *inputs* del sistema químico son irradiación con luz a 397 nm (I1) y a 615 nm (I2) y el *input* seleccionador (Sel) es luz a 366 nm. Teniendo esto en cuenta y que el *output* del sistema es la intensidad de fluorescencia a 624 nm, se implementa el multiplexor correspondiente a la tabla de verdad presentada en la tabla 1.11.

**Tabla 1.11.** Tabla de verdad de un multiplexor

I1 <sup>a)</sup>	I2 <sup>b)</sup>	Sel <sup>c)</sup>	Output (I)
0	0	0	0
0	1	0	0
1	0	0	1
1	1	0	1
0	0	1	0
0	1	1	1
1	0	1	0
1	1	1	1

a) 397 nm para **A20**; calor para **A21**. b) luz roja para **A20** y para **A21**. c) 366 nm para **A20**; luz verde para **A21**.

Otro ejemplo de MUX desarrollado por un sistema molecular es la molécula **A21** (esquema 1.21).<sup>56</sup>



**Esquema 1.21.** Representación de la estructura molecular de **A21**.

En este caso se utiliza calor como un *input* para desarrollar la lógica, por lo que es un ejemplo de mezcla entre *inputs* fotónicos e *inputs* de otra naturaleza. La molécula es una tríada formada por una tetraarilporfirina unida a dos unidades fotocromáticas, una unidad de dihidropireno y a una de la familia de las dihidroindolocinas (esquema 1.21). El output está definido por la fluorescencia de la porfirina. La tabla de verdad resultante se muestra en la tabla 1.11.

#### Demultiplexor (DMUX):

Una vez que dos señales se han codificado en un solo *output* el multiplexor puede separarlas de nuevo. Esto permite que cuando varias señales han sido procesadas por un MUX, un DMUX pueda recuperarlas. Se debe saber que los inputs del sistema son dos y se denominan *input* señal (I) e *input* dirección o Address (Ad). Cuando el *input* Ad está en *off*, el *input* señal (I) da como resultado O1 y cuando Ad está *on* el *output* que es O2. Pasando al sistema químico, los dos estímulos externos se toman como la irradiación con luz a 397 nm y la irradiación con luz a 302 nm. En cuanto a los *outputs*, que son dos, son llevados a cabo por la emisión de

fluorescencia a 624 nm y la absorción a 535 nm. Teniendo en cuenta esta interpretación se puede implementar la tabla de verdad tabla 1.12.

**Tabla 1.12.** Tabla de verdad de un demultiplexor

In	Ad	O1	O2
397 nm	302 nm	I 624 nm	A 535 nm
0	0	0	0
1	0	1	0
0	1	0	0
1	1	0	1

### Keypad lock:

Hasta ahora, las lógicas que se han presentado han sido del tipo combinacional, en las que el output sólo depende de la combinación de los inputs, independientemente del orden en el que se aplican, en un *keypad lock* sólo se obtiene un *output* con valor 1 cuando los *inputs* son aplicados en un orden concreto. Este tipo de lógica está a la orden del día en nuestra vida cotidiana, cajeros automáticos, pins de tarjetas, etc.

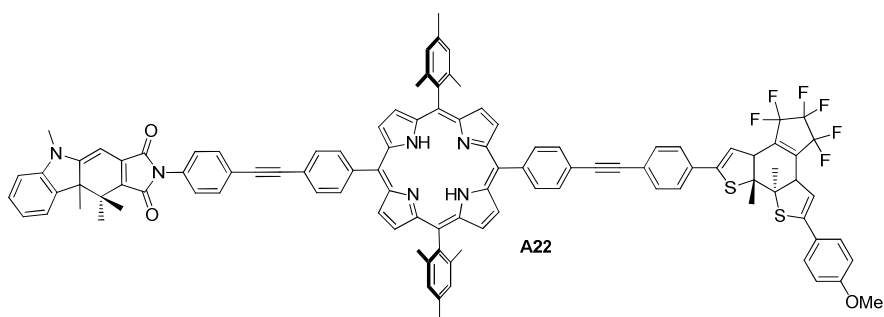


**Imagen 1.1.** Representación de un *keypad lock* habitual en nuestro día a día.

Para desarrollar el *keypad lock* con la molécula **A20**, se toman como *inputs* luz roja ( $\lambda > 615$  nm) y luz UV ( $\lambda = 366$  nm) y como *output*, la fluorescencia a 624 nm. Sólo si se aplica primero la luz UV y después la luz roja se obtiene el isómero FG<sub>c</sub>-DTE<sub>a</sub>, único estado fluorescente de la

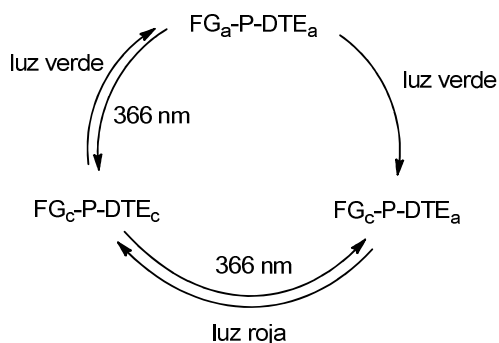
molécula y que, por tanto, da lugar a un *output* 1. La luz verde es la encargada de reiniciar el sistema.

Otro ejemplo de un *keypad lock* fotónico es el de la molécula **A22**, esquema 1.22.<sup>57</sup> La molécula está formada por tres unidades, dos unidades fotocromáticas individuales una fulgimida (FG) y un ditienileteno (DTE) unidas por una tetraarilporfirina central. Las formas cerradas de ambos fotocromos son coloreadas, es decir, pueden emitir fluorescencia y las abiertas no lo son, mientras que la porfirina presenta una fluorescencia con un máximo a 650 nm.



**Esquema 1.22.** Representación de la estructura molecular de **A22** en las formas cerradas de sus unidades fotocromáticas.

Las interconversiones entre las formas usadas para desarrollar la lógica están representadas en el siguiente esquema 1.23.



**Esquema 1.23.** Representación esquemática de las interconversiones de la molécula **A22**.



El resultado final es un comportamiento que se corresponde con el de una puerta lógica PAND (*priority-AND*) y a su vez funciona como un *keypad lock*, debido a que sólo presenta fluorescencia cuando los *inputs* adecuados son introducidos en el orden correcto.

Lógica reversible:

Según el físico alemán Landauer, toda pérdida de información debido a una operación irreversible, da lugar a una pérdida de energía y una parte de ella se disipa como calor, de acuerdo con:  $kT \ln 2$ .<sup>58</sup> Este es uno de los problemas a los que se enfrentan los chips de hoy en día. En la lógica reversible, en cambio, se evita la pérdida de información debido a que los *inputs* y *outputs* están conectados uno a uno. Esto hace que tengan un creciente interés en computación convencional y computación con ADN.<sup>59</sup> Con la molécula **A22** se desarrolla, también, esta lógica, en concreto, dos puertas de transferencia TN1 y TN2 que combinadas, a su vez, dan lugar a una lógica reversible. El hecho de que sean reversibles se porque cada combinación de *inputs* da lugar a un único *output*, por lo que, conociendo el *output*, se puede saber inmediatamente qué *inputs* se aplicaron. Las puertas de transferencia lo que hacen es transferir el estado del *input* directamente al *output* sin pasar por ninguna lógica. Este tipo de transferencia es muy útil cuando se quieren encadenar varias puertas lógicas de input fotónicos. En la tabla 1.13 están representadas las tablas de verdad de las dos puertas lógicas de transferencia. Obsérvese el carácter reversible al combinar ambas.

**Tabla 1.13.** Tabla de verdad de las puertas de transferencia desarrolladas con **A20**.

I1 397 nm	I2 302 nm	O1 A 475 nm	O2 A 625 nm
0	0	0	0
1	0	1	0
0	1	0	1
1	1	1	1

Codificador-Descodificador:

La función de un codificador es la de comprimir la información (para facilitar su posterior transmisión o almacenamiento) y un descodificador vuelve a recuperar la información en su forma original. Por medio de la tríada **A20**, los autores desarrollan un último dispositivo lógico que funciona como codificador-descodificador, en concreto un codificador 4 a 2 y un descodificador 2 a 4, en los que números en base 10 son cambiados a base 2 y viceversa. Los *inputs* del codificador son 460, 397, 302 y 366 nm y los *outputs* son absorbancia a 475 nm y a 625 nm. En el descodificador los *inputs* son luz a 397 y a 302 nm mientras que los *outputs* son la absorbancia a 393 y a 535 nm, la transmitancia a 535 nm y la fluorescencia a 624 nm.

Con este último ejemplo, concluye esta discusión sobre el ámbito actual y pasado de la lógica molecular. Sin duda es una breve mirada al campo de estudio debido a que es muy amplio, pero con esta introducción previa a la tesis, se ha intentado meter al lector en el tema principal de la misma que es la lógica molecular y los sensores fluorescentes. Existen muchos libros y artículos de revisión que ahondan en el tema y que sin duda se recomiendan a todo el que esté interesado en este campo de investigación.<sup>8,60-64</sup>

## 1.2. Bibliografía

- (1) Parkesh, R.; Lee, T. C.; Gunnlaugsson, T. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 310.
- (2) Dale, T. J.; Rebek, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4500.
- (3) de Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; Gunnlaugsson, T.; Huxley, A. J. M.; McCoy, C. P.; Rademacher, J. T.; Rice, T. E. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515.
- (4) Miyaji, H.; Sessler, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 154.

- (5) Gunnlaugsson, T.; Kruger, P. E.; Jensen, P.; Pfeffer, F. M.; Hussey, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8909.
- (6) Gunnlaugsson, T.; Glynn, M.; Tocci, G. M.; Kruger, P. E.; Pfeffer, F. M. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3094.
- (7) Valeur, B. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*; Wiley-VCH: Germany, 2001.
- (8) De Silva, A. P. *Molecular Logic-based Computation*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2013.
- (9) De Silva, A. P.; McCaughan, B.; McKinney, B. O. F.; Querol, M. M. *Dalton Trans.* **2003**, 1902.
- (10) Callan, J. F.; De Silva, A. P.; Magri, D. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8551.
- (11) De Silva, A. P.; Fox, D. B.; Moody, T. S.; Weir, S. M. *Trends Biotechnol.* **2001**, *19*, 29.
- (12) De Silva, A. P.; Rupasinghe, R. A. D. D. *J. Chem. Soc. chem. Commun.* **1985**, 1669.
- (13) de Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; Habib-Jiwan, J.-L.; McCoy, C. P.; Rice, T. E.; Soumillion, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1728.
- (14) de Silva, A. P.; Rice, T. E. *Chem. Commun.* **1999**, 163.
- (15) Gunnlaugsson, T.; Bichell, B.; Nolan, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*.
- (16) Huston, M. E.; Akkaya, E. U.; Czarnik, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8735.
- (17) De Silva, A. P.; Samankumura Sananayake, K. R. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 421.
- (18) Yoon, S.; Albers, A. E.; Wong, A. P.; Chang, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16030.
- (19) Moore, G. E. *Electronics* **1965**, *38*, 114.
- (20) de Silva, A. P.; McCaughan, B.; McCoy, C. P. *Molecular Switches*; B. L. Feringa ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2001.
- (21) Pease, A. R.; Stoddart, J. F. *Struct. Bonding (Berlin)* **2001**, *99*.
- (22) Raymo, F. M. *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 401.
- (23) Balzani, V.; Credi, A.; Venturi, M. *ChemPhysChem* **2003**, *3*, 49.

- (24) Steinitz, D.; Remacle, F.; Levine, R. D. *ChemPhysChem* **2002**, *3*.
- (25) de Silva, A. P.; McClenaghan, N. D. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 574.
- (26) de Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; McCoy, C. P. *Nature* **1993**, *364*, 42.
- (27) de Silva, A. P.; de Silva, S. A. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1986**, 1709.
- (28) Bissell, R. A.; De Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; Lynch, P. L. M.; Maguire, G. E. M.; Sandanayake, K. R. A. S. *Chem. Soc. Rev.* **1992**, *21*, 187.
- (29) De Silva, A. P.; Rupasinghe, R. A. D. D. *J. Chem. Soc. chem. Commun.* **1985**, 1669.
- (30) Magri, D. C.; Brown, G. J.; McClean, G. D.; de Silva, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4950.
- (31) McSkimming, G.; Tucker, J. H. R.; Bouas-Laurent, H.; Desvergne, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2167.
- (32) de Silva, A. P.; Dixon, I. M.; Gunaratne, H. Q. N.; Gunnlaugsson, T.; Maxwell, P. R. S.; Rice, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1393.
- (33) de Silva, A. P.; McClenaghan, N. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3965.
- (34) Credi, A.; Balzani, V.; Langford, S. J.; Stoddart, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2679.
- (35) Pina, F.; Melo, M. J.; Maestri, M.; Passaniti, P.; Balzani, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4496.
- (36) Collier, C. P.; Wong, E. W.; Belohradský, M.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F.; Kuekes, P. J.; Williams, R. S.; Heath, J. R. *Science* **1999**, *285*, 391.
- (37) Wong, E. W.; Collier, C. P.; Běhloradský, M.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F.; Heath, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5831.
- (38) J., Ł. *Ruch filozoficzny* **1920**, *5*, 170.
- (39) Cassée, P. R.; Strutt, M. J. O. *IEEE Trans. Comput.* **1970**, *C-19*, 559.
- (40) Wang, R.; Yuan, L.; Macartney, D. H. *Chem. Commun.* **2005**, 5867.
- (41) Koner, A. L.; Nau, W. M. *Supramol. Chem.* **2007**, *19*, 55.

- (42) Shaikh, M.; Mohanty, J.; Singh, P. K.; Nau, W. M.; Pal, H. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2008**, *7*, 408.
- (43) Praetorius, A.; Bailey, D. M.; Schwarzlose, T.; Nau, W. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4089.
- (44) Zhu, L.; Lu, M.; Tian, H. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 79.
- (45) Gupta, T.; E. van der Boom, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5322.
- (46) Raymo, F. M.; Giordani, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1833.
- (47) Raymo, F. M.; Giordani, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3475.
- (48) Remacle, F.; Speiser, S.; Levine, R. D. *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 5589.
- (49) Niazov, T.; Baron, R.; Katz, E.; Lioubashevski, O.; Willner, I. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2006**, *103*, 17160.
- (50) Silvi, S.; Constable, E. C.; Housecroft, C. E.; Beves, J. E.; Dunphy, E. L.; Tomasulo, M.; Raymo, F. M.; Credi, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 178.
- (51) Katz, E.; Privman, V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1835.
- (52) Frezza, B. M.; Cockroft, S. L.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14875.
- (53) Andréasson, J.; Straight, S. D.; Kodis, G.; Park, C.-D.; Hamburger, M.; Gervaldo, M.; Albinsson, B.; Moore, T. A.; Moore, A. L.; Gust, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16259.
- (54) Andréasson, J.; Pischel, U.; Straight, S. D.; Moore, T. A.; Moore, A. L.; Gust, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11641.
- (55) Bälter, M.; S., L.; R., N. J.; Andréasson, J.; Pischel, U. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10230.
- (56) Andréasson, J.; Straight, S. D.; Bandyopadhyay, S.; Mitchell, R. H.; Moore, T. A.; Moore, A. L.; Gust, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 958.
- (57) Andréasson, J.; Straight, S. D.; Moore, T. A.; Moore, A. L.; Gust, D. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3936.
- (58) Landauer, R. *IBM J. Res. Develop.* **1961**, *5*, 183.
- (59) Bennett, C. H. *IBM J. Res. Develop.* **1973**, *17*, 525.

- (60) Andréasson, J.; Pischel, U. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 174.
- (61) Pischel, U.; Andréasson, J.; Gust, D.; Pais, V. F. *ChemPhysChem* **2013**, 14, 18.
- (62) Szaciłowski, K. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3481.
- (63) Pischel, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4026.
- (64) de Silva, A. P.; Uchiyama, S. *Nature Nanotech.* **2007**, 2, 399.



# Capítulo 2

---

*Realización de un sistema  
lógico supramolecular*

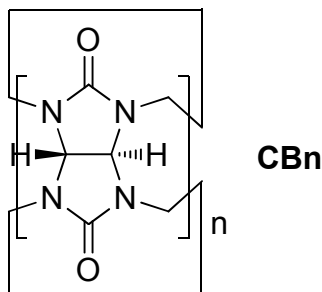




## 2. Realización de un sistema lógico supramolecular

### 2.1. Introducción y diseño molecular

Una de las moléculas de este trabajo es un macrociclo cucurbiturilo. Los cucurbiturilos, o CBs, fueron descubiertos por Behrend en 1905.<sup>1</sup> Su nombre viene de su parecido con las calabazas, las cuales pertenecen a la familia cucurbitaceae. Al igual que ocurre con otros macrociclos, como las ciclodextrinas y los calixarenos, existen CBs de distintos tamaños, cucurbit[5]uril o CB5, CB6, CB7, CB8 y CB10. El número se corresponde con el número de unidades glicoluril que lo forman (esquema 2.1). El tamaño de la cavidad dentro del macrociclo va desde 68 Å para CB5 hasta 691 Å para CB10. Esto permite el alojamiento de una gran cantidad de moléculas diferentes de distintos tamaños y con distinta selectividad hacia cada uno de ellos.<sup>2</sup>

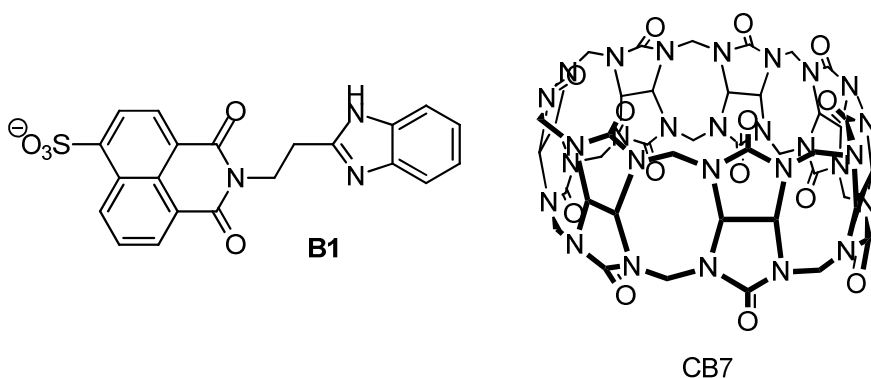


**Esquema 2.1.** Unidad glicoluril de los cucurbiturilos.

En cuanto a las aplicaciones de los CBs son muchas y muy variadas. Entre ellas se encuentran: administración de fármacos,<sup>3</sup> estabilización de colorantes,<sup>4</sup> catálisis supramolecular,<sup>5,6</sup> conjuntos de quimiosensores,<sup>7-9</sup> análisis enzimático,<sup>10-12</sup> dispositivos moleculares,<sup>13</sup> etc. La toxicidad de estos macrociclos es algo que se ha empezado a estudiar más o menos recientemente de manera *in vitro* e *in vivo* dando resultados prometedores presentando una toxicidad baja.<sup>14,15</sup> Estos CBs se unen fuertemente a moléculas cargadas positivamente debido a los grupos carbonilos estratégicamente situados en la entrada de la cavidad (las

constantes de formación de complejo se encuentran típicamente en el rango de  $10^4$  a  $10^{17} \text{ M}^{-1}$ .<sup>3,16-18</sup> Las interacciones supramoleculares son del tipo ión-dipolo e implican efectos hidrofóbicos y la liberación de agua de “alta energía”.<sup>3,19</sup> Las uniones entre CBs y fluoróforos suelen tener propiedades fluorescentes interesantes<sup>20-22</sup> las cuales, además, pueden ser manipuladas mediante el desplazamiento del  $pK_a$  cuando el huésped se encuentra dentro o fuera del complejo.<sup>23</sup>

Pasando al trabajo de este capítulo, decir que se trata de un interruptor fluorescente basado en la formación de un complejo supramolecular entre un compuesto fluorescente y un macrociclo cucurbiturilo. Desarrollando más el comportamiento del interruptor se llega a implementar una lógica molecular que incluso posee una posibilidad de *reset* por medio de la competición de una tercera molécula. El diseño molecular de la sonda fluorescente, **B1**, se basa en una arquitectura del tipo fluoróforo-espaciador-ancla, donde el fluoróforo es un derivado de 1,8-naftalimida (4-sulfonato-1,8-naftalimida), el espaciador es una cadena alifática etilo y el ancla es un derivado de benzimidazol (esquema 2.2).



**Esquema 2.2.** Estructuras de **B1** y de cucurbit[7]urilo (CB7).

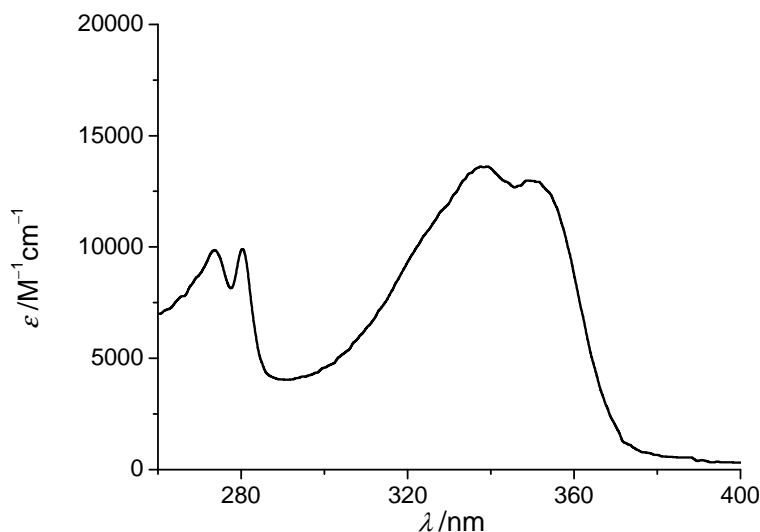
En este caso, la parte del benzimidazol no sólo actúa como ancla sino también como receptor de protones. Como se verá más adelante, la

sonda, **B1**, tiene una transferencia electrónica fotoinducida (PET) que puede ser modulada por medio de una adición de protones o por la formación del complejo con el CB.<sup>24,25</sup> Hay muy pocos dispositivos lógicos moleculares con un macrociclo como *input*<sup>26</sup>, lo que lo hace un sistema interesante en este sentido. El cucurbiturilo elegido como anfitrión es un CB7 (con 7 unidades de glicolurilo).

Se debe apuntar que la formación del complejo se da mediante la entrada de la parte benzimidazol, ancla, en la cavidad del CB7 dejando al fluoróforo con el grupo hidrofílico sulfonato hacia afuera, en la disolución acuosa del medio. Existen otros ejemplos en la bibliografía que funcionan de la misma manera.<sup>27,28</sup>

## 2.2. Resultados y discusión

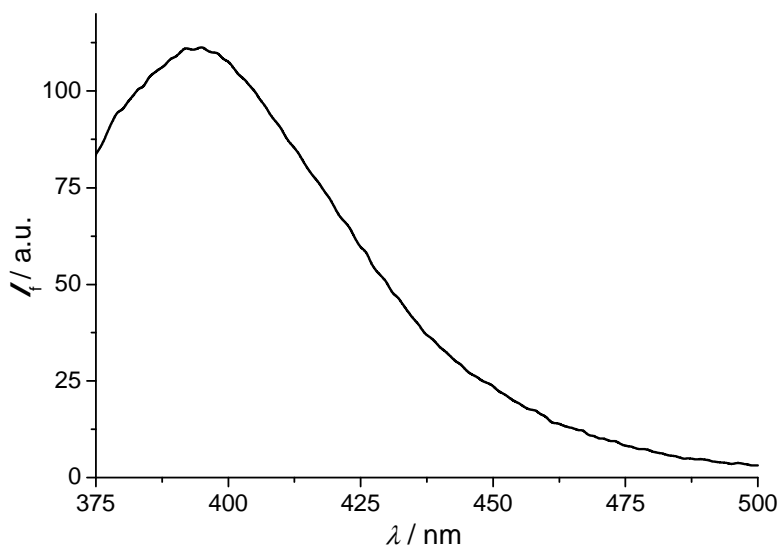
### 2.2.1. Estudio fotofísico del fluoróforo libre



**Figura 2.1.** Espectro de absorción UV/vis de **B1** a pH 7.

A no ser que se especifique lo contrario, todos los experimentos realizados en este trabajo fueron hechos en agua. El espectro de

absorción UV/vis de **B1** (que se muestra en la figura 2.1) está formado por el espectro representativo de derivados de 1,8-naftalimida, con una banda que tiene dos máximos muy cercanos (350 nm y 338 nm) y el correspondiente a la parte benzimidazol con otros dos máximos situados < 300 nm (280 nm y 274 nm).



**Figura 2.2.** Espectro de fluorescencia de **B1** a pH 7 y  $\lambda_{\text{exc}} = 325$  nm.

La fluorescencia de **B1** se ve afectada por la presencia de un proceso de PET, como se adelantó en la introducción, el cual se da desde la parte benzimidazol, donador, hasta la parte naftalimida, aceptor. La parte naftalimida es la única que puede presentar fluorescencia en esta sonda. Debido al proceso de PET, cuando la molécula está en estado neutro, la fluorescencia de naftalimida se encuentra desactivada. Cuando el derivado de benzimidazol se protona, el PET se bloquea y la emisión de fluorescencia queda permitida. Este espectro de fluorescencia tiene como característica principal una banda ancha con un máximo a 395 nm ( $\lambda_{\text{exc}} = 325$  nm excitando así selectivamente a la parte naftalimida), típica de los derivados de 1,8-naftalimida (figura 2.2).

El estudio energético del mecanismo de PET cuando el benzimidazol se encuentra desprotonado, desveló lo que se esperaba en un principio, que está muy favorecido, como se verá a continuación. La termodinámica del proceso de PET se basa en el potencial de reducción ( $E_{red}$ ) y la energía de excitación ( $E^*$ ) que tienen los derivados de 1,8-naftalimida como aceptores de electrones en el estado excitado ( $E_{red} = -1.0$  V vs SCE en acetonitrilo para N-etil-1,8-naftalimida como modelo<sup>29</sup>,  $E^*(S_1) = 3.4$  eV, determinado para **B1** desde el punto de intersección de la absorción normalizada y los espectros de fluorescencia). Esto permite un proceso de PET muy efectivo, incluso con donadores de electrones muy moderados como es el benzimidazol ( $E_{ox} = 1.3$  E vs SCE en acetonitrilo)<sup>30</sup> obteniéndose un  $\Delta G_{PET}$  de ca.  $-1.2$  eV utilizando la ecuación de Rehm-Weller<sup>31</sup> (ecuación 2.1) y teniendo en cuenta que  $\Delta G(\epsilon) \sim -0.1$  eV para el agua.<sup>32</sup>

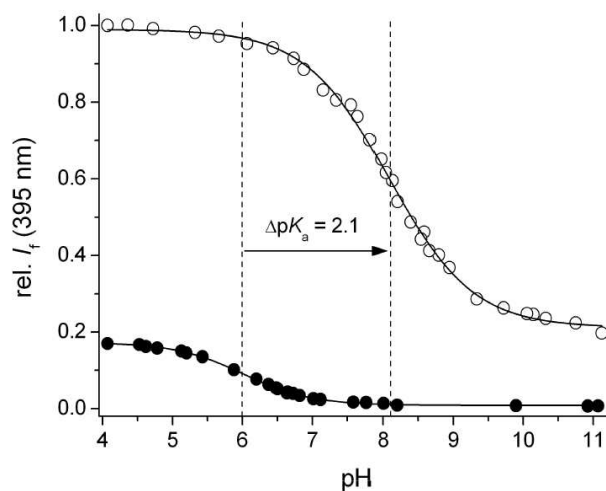
$$\Delta G_{PET} = E_{ox} - E_{red} - E^* + \Delta G(\epsilon) \quad (\text{ecuación 2.1})$$

Por otro lado, la protonación del benzimidazol aumenta su potencial de oxidación convirtiendo al PET un proceso no permitido en términos termodinámicos.

Finalmente, se estudiaron los cambios en la emisión de **B1** durante una valoración de pH (representada en la figura 2.3), el factor con el que se incrementa la emisión de fluorescencia se calculó en ca. 20 y el  $pK_a$  de la molécula se estimó en 6.0 (dato en consonancia con otros valores de la literatura).<sup>33</sup> Los rendimientos cuánticos de fluorescencia ( $\Phi_f$ ) de **B1** a pH 7 y 3.5 se determinaron respecto a 9-metilantraceno como referencia (ver parte experimental) resultado 0.005 y 0.031, respectivamente.

## 2.2.2. Estudio fotofísico del fluoróforo en el complejo con el cucurbit[7]urilo

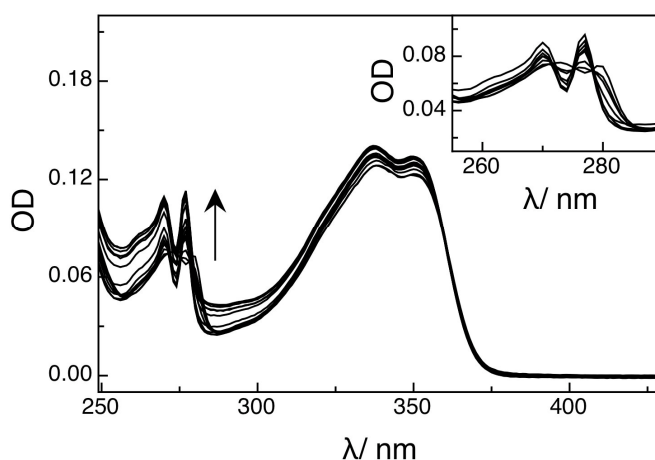
Se sabe que los CBs, como se dijo en el apartado introductorio, promueven un desplazamiento en el  $pK_a$  de los huéspedes.<sup>23</sup> Por esta razón, se hizo una valoración de pH de **B1** en presencia de un exceso de CB7. Observando la fluorescencia, el resultado que se obtuvo fue un desplazamiento del  $pK_a$  de ca. 2 unidades (figura 2.3);  $pK_a$  (complejo) = 8.1.



**Figura 2.3.** Variación de la fluorescencia de **B1** ( $2 \mu\text{M}$ ), observada a  $\lambda_{f,\text{max}} = 395$  nm durante cambios en el pH en la ausencia (círculos sólidos) y presencia (círculos abiertos) de CB7 ( $1.0 \text{ mM}$ ). Las líneas sólidas representan la correspondiente regresión por medio de una función sigmoideal.

El aumento de la fluorescencia debido a la formación de complejo, independientemente del pH del medio, puede ser debido a que tanto el movimiento rotacional como el vibracional quedan muy impedidos dentro del complejo, dos vías por las que la molécula puede perder energía de forma no radiativa en el estado excitado.<sup>4,21,34</sup>

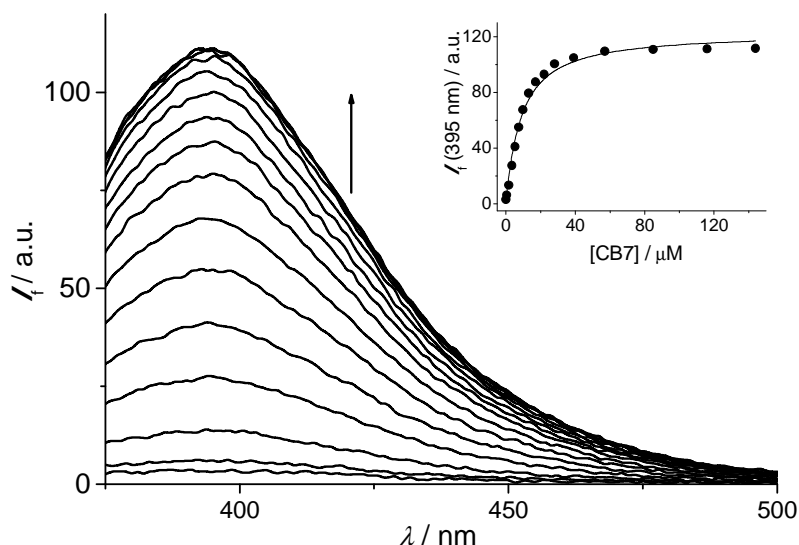
Pasando al estudio del complejo, para poder calcular su constante de formación, se hizo una valoración a pH 7 aumentando poco a poco la concentración de CB7 en la disolución. En la figura 2.4, se pueden ver los cambios en el espectro de absorción de **B1**. Es importante llamar la atención sobre el hecho de la presencia de puntos isobéuticos en los cambios del espectro durante la valoración, esto está demostrando la formación uniforme de una sola especie, o, en este caso, un solo tipo de complejo.



**Figura 2.4.** Valoración UV/Vis de **B1** (10  $\mu$ M) añadiendo hasta 2 mM de CB7 a pH7. En la ampliación de la gráfica arriba a la derecha se pueden apreciar los cambios del espectro durante la valoración en la parte benzimidazol, donde además, se pueden distinguir los puntos isobéuticos.

Los cambios en el espectro de fluorescencia durante la valoración, están representados en la figura 2.5. Como era de esperar, por la comparación que se muestra en la anterior figura 2.3, la fluorescencia sufre un aumento marcado.

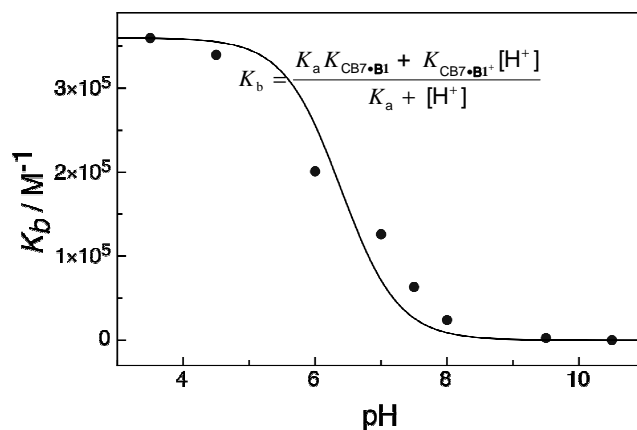




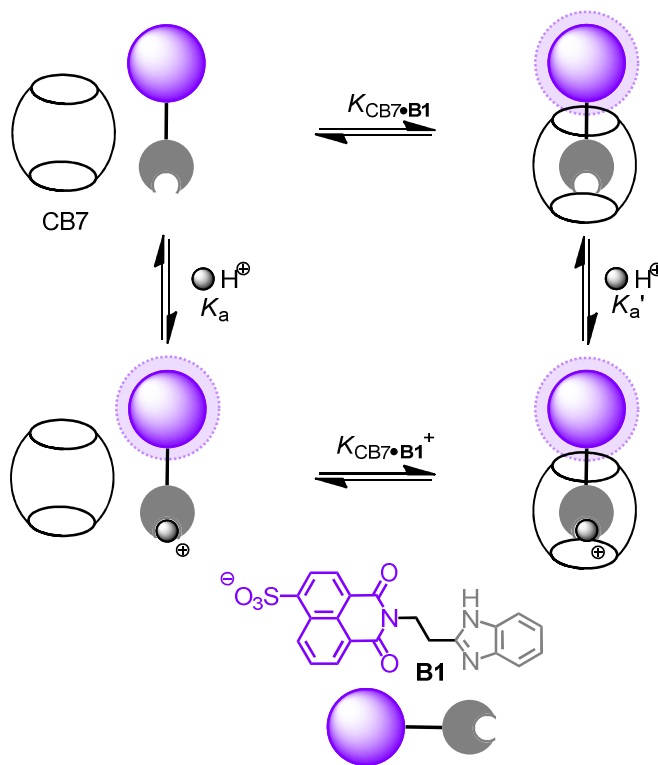
**Figura 2.5.** Cambios en la fluorescencia de **B1** (2  $\mu\text{M}$ ) durante una valoración con CB7 (hasta 144  $\mu\text{M}$ ) a pH 7. La gráfica incluida en la parte superior derecha muestra la curva de valoración y la regresión 1:1 (línea sólida) de la que se obtiene  $K_b = (1.3 \pm 0.1) \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ .

Según esta valoración, la constante de formación de complejo a pH 7, se calculó en  $K_b = (1.3 \pm 0.1) \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ .

Teniendo en cuenta la afinidad de los CBs por los compuestos protonados (véase apartado introductorio), la protonación del benzimidazol facilita la entrada en la cavidad del CB7. Este hecho va a hacer que la constante de formación del complejo varíe con el pH. Por esta razón, se estudió el cambio de la constante en los distintos pHs. El resultado de los estudios de formación del complejo respecto del pH se resume en la figura 2.6.

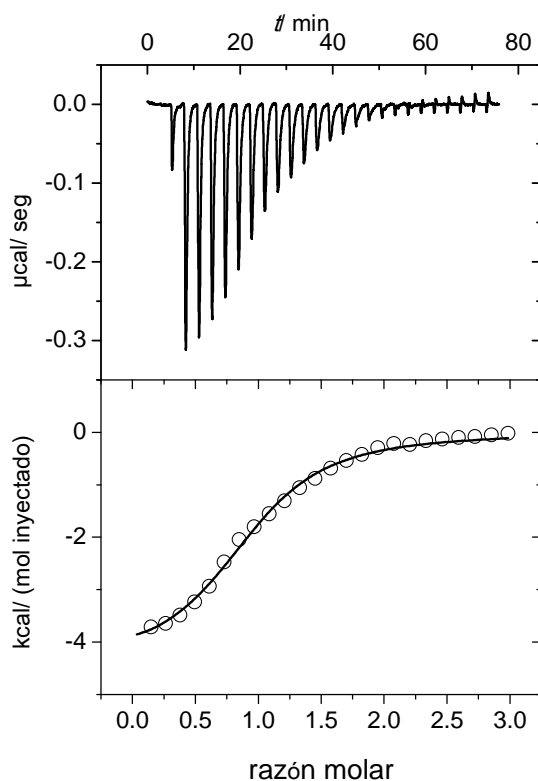


**Figura 2.6.** Variación de la constante de unión  $K_b$  de **B1** con CB7 al cambiar el pH. La línea continua representa el ajuste de acuerdo con el modelo de cuatro estados (esquema 2.3). El recuadro muestra la función de ajuste correspondiente.



**Esquema 2.3.** Modelo de cuatro estados propuesto para la sonda **B1** protonada y desprotonada libre y unida a CB7 en el complejo.

Para valores de pH ( $\text{pH} < 5$ ) en los que **B1** muestra cambios en la fluorescencia que ya son difícilmente perceptibles o inexistentes, se hicieron valoraciones calorimétricas. Estas valoraciones fueron llevadas a cabo en el grupo de Werner M. Nau (Jacobs University Bremen). En la figura 2.7, se muestra un ejemplo de una valoración calorimétrica. El experimento (a pH 3.5), además, reveló una entalpía de formación de  $\Delta H^\circ = -17.1 \text{ kJmol}^{-1}$  (relacionada con las interacciones ión-dipolo entre la sonda protonada y los grupos carbonilo del CB7) y una ganancia entrópica de  $T\Delta S^\circ = 14.6 \text{ kJmol}^{-1}$  (relacionada con la desolvatación de la sonda al entrar en la cavidad del anfitrión) lo cual significa que es un proceso permitido en términos energéticos. Este tipo de resultados se encuentran en consonancia con otros estudios de complejos con CB7 de la bibliografía<sup>11,35</sup>



**Figura 2.7.** Valoración calorimétrica de **B1** con CB7 (25°C, pH 3.5). La gráfica en la parte superior muestra la función de la potencia instrumental frente al tiempo

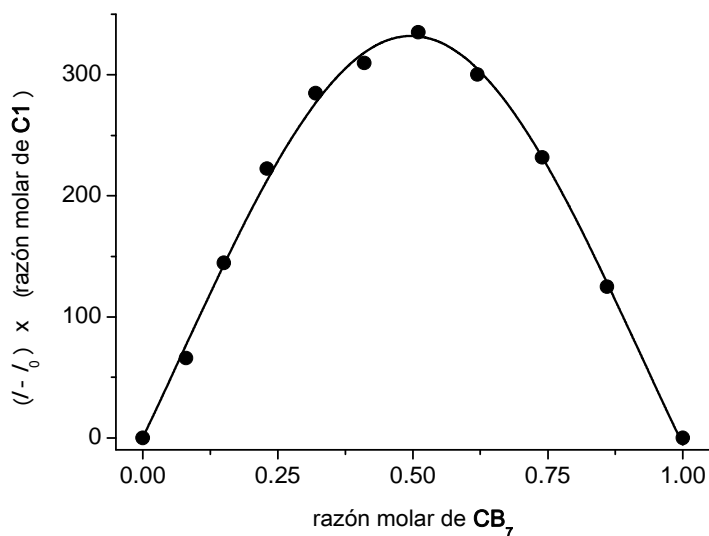
(inyectando alícuotas). La gráfica en la parte inferior muestra el calor de reacción obtenido de la integración de los restos calorimétricos frente a la razón molar anfitrión/huésped.

En la tabla 2.1, se muestran las distintas constantes de formación calculadas según los cambios de la fluorescencia o en experimentos de ITC a distintos pHs. Como era de esperar, son mayores a pHs ácidos.

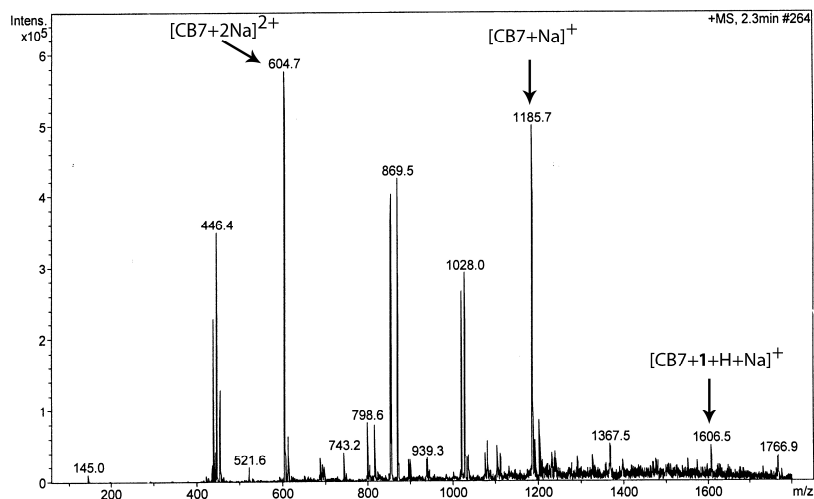
**Tabla 2.1.** Constantes de asociación de **B1** y CB7 a diferentes pHs medidas por espectroscopía de fluorescencia e ITC.

pH	$K_b/M^{-1[a]}$	
	Fluorescencia	Calorimetría isotérmica
3.5		$(3.6 \pm 0.1) \times 10^5$
4.5		$(3.4 \pm 0.1) \times 10^5$
6.0	$(2.0 \pm 0.4) \times 10^5$	
7.0	$(1.3 \pm 0.1) \times 10^5$	
7.5		$(6.3 \pm 0.5) \times 10^4$
8.0	$(2.4 \pm 0.5) \times 10^4$	
9.5	$(2.5 \pm 0.8) \times 10^3$	
10.5	0 (no se da unión)	

La estequiometría del complejo, aunque no se pudo estudiar por técnicas de RMN debido a que la solubilidad de **B1** era de sólo 20  $\mu\text{M}$ , se estudió por medio de un análisis Job (figura 2.8) que la confirmó como 1:1 y por espectrometría de masas (figura 2.9). Con la última técnica un pico a 1606.5 m/z se identificó como el complejo 1:1 entre el huésped **B1** y el anfitrión CB7, junto con un catión de  $\text{Na}^+$ .



**Figura 2.8.** Análisis Job de la fluorescencia de **B1** con  $\text{CB}_7$  (pH 7,  $\lambda_{\text{exc}} = 360$  nm,  $\lambda_{\text{em}} = 395$  nm).  $I$  es la intensidad de fluorescencia observada en presencia de fracciones molares crecientes de  $\text{CB}_7$  e  $I_0$  es la fluorescencia intrínseca del colorante, **B1**, en ausencia de  $\text{CB}_7$ .



**Figura 2.9.** Espectro de masas ESI de una mezcla de  $10 \mu\text{M}$  de **B1** y  $100 \mu\text{M}$  de  $\text{CB}_7$  (modo positivo).

El comportamiento de la fluorescencia de **B1**, el cual puede ser regulado por la modulación del PET por medio de pH o por medio de la formación de un complejo con CB7, nos ofrece la posibilidad de implementar operaciones lógicas en las cuáles los *inputs* sean el pH y la ausencia o presencia de CB7 y, el *output*, sea la fluorescencia de la sonda.

### 2.2.3. Implementación de una lógica supramolecular con reinicio por competición

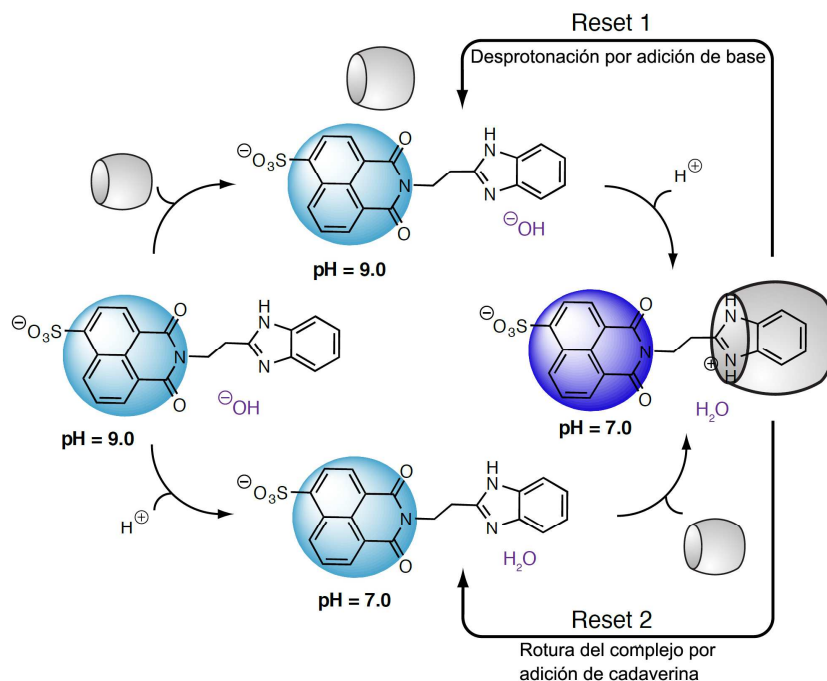
El estado inicial del sistema se marcó en pH 9 y ausencia de CB7. Los *inputs*, como se adelantó anteriormente, son la adición de CB7, o I1, y la adición de ácido (bajando el pH), o I2. Se eligió para el I1 una concentración a adicionar de 200  $\mu$ M, para asegurar la formación cuantitativa del complejo supramolecular en condiciones favorables (pH bajo). El *output* es la intensidad de fluorescencia a 395 nm (correspondiente al fluoróforo naftalimida). La convención de la lógica es positiva, por lo que, en cuanto a *inputs*, la adición (protones o CB7) se interpreta como 1 en términos binarios y la ausencia de adición se interpreta como 0, Respecto al *output*, un nivel de fluorescencia alto se corresponde con 1 y un nivel bajo con 0. El hecho de que se interprete como alto o bajo depende del nivel umbral de intensidad de fluorescencia que se marque, por encima del cual sería 1 y por debajo sería 0. En el estado inicial seleccionado, por tanto, se corresponde a una combinación 00 de los *inputs* (ausencia de protones y de CB7) y tiene una respuesta 0 u *output* 0 (tabla 2.2).

**Tabla 2.2.** Tabla de verdad para la lógica AND de **B1** (2  $\mu\text{M}$ , pH 9) con protones y CB7 como *inputs*. El valor umbral es:  $I_t = 0.25$ , 2  $\mu\text{M}$  de **B1**, 200  $\mu\text{M}$  de CB7

$I_1^a$	$I_2^a$	$O^b$
CB7	$\text{H}^+$	$I_f (\lambda = 395 \text{ nm})$ normalizada
0	0	0 (< 0.01)
1	0	0 (0.08)
0	1	0 (0.05)
1	1	1 (1.00)

<sup>a</sup> Adición de protones hasta llegar a pH 7,  $[\text{CB7}] = 200\mu\text{M}$ . <sup>b</sup> En paréntesis se muestran las intensidades de fluorescencia. Se debe tener en cuenta que los efectos de la fluorescencia a pH básico son dependientes de CB7; los valores en la Figura 2.3, que se obtuvieron con 1.0 mM de CB7, son por lo tanto diferentes a los de la tabla.

Adicionando sólo uno de los *inputs*, o CB7 o  $\text{H}^+$ , no consigue llevar la fluorescencia al nivel considerado alto o 1, se mantiene una respuesta u *output* 0. Al añadir 200  $\mu\text{M}$  de CB7, pero mantener el pH básico 9, la constante de asociación es de sólo  $K_b = (2.5 \pm 0.8) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ , de tal manera que sólo se forma el 33% del complejo, el aumento de fluorescencia no es significativo. Por otro lado, si sólo se cambia el pH a 7 (adición de ácido), pero no se adiciona el macrociclo CB7, el aumento de la fluorescencia es insuficiente (el  $\text{p}K_a$  del **B1** es 6 y por lo cual está principalmente desprotonado implicando una desactivación de fluorescencia por PET) para llegar a ser considerado alto (figura 2.3). Sólo se obtiene una respuesta con nivel máximo o 1 cuando se adicionan ambos a la vez, situación en la que el pH es 7 y la formación del complejo es de casi el 100%. Ahora el  $\text{p}K_a$  (en el complejo) es 8 y, por lo tanto, el proceso de PET se encuentra desactivado. Este tipo de lógica que responde a la tabla de verdad (tabla 2.2), se denomina puerta AND.



**Esquema 2.4.** Estado prevalente con 2  $\mu\text{M}$  de **B1** y 200  $\mu\text{M}$  de CB7 a diferentes valores de pH.

A parte de que uno de los *inputs* de la lógica sea supramolecular, algo muy inusual, tiene una característica más, la cual es bastante deseable en una operación lógica, y es la posibilidad de reestablecer el sistema de vuelta al punto inicial, o lo que también se conoce como un *reset* del sistema<sup>36,37</sup>. Para reestablecer el sistema supramolecularmente se utilizó un competidor para el CB7<sup>10,23</sup>, con una constante de asociación mayor que la de **B1** con CB7. A este *reset* se le llamó "reset 2" (esquema 2.4). El compuesto seleccionado fue 1,5-pentanodiamina o también conocido como cadaverina. Su constante de asociación con CB7 es de  $K_b = (4.5 \pm 1.3) \times 10^6 \text{ M}^{-1}$  a pH 7.2.<sup>12</sup> En cuanto al pH se reajusta con la adición de  $\text{OH}^-$ , denominando esta adición como "reset 1" (esquema 2.4). Ambos *resets* aplicados al mismo tiempo consiguen restablecer el sistema hasta el estado inicial. El esquema 2.4, representa de una manera muy sencilla,



todos los estados del complejo durante el desarrollo de la lógica incluyendo los procesos de restablecimiento.

A parte de esta lógica seleccionada para explicar el funcionamiento del sistema, también pueden implementarse otras puertas lógicas binarias cambiando los parámetros variables. Esta posibilidad se conoce como “reconfiguración” del sistema.<sup>38</sup> Por ejemplo, si se selecciona pH 7 y **B1** libre como situación inicial y la adición de CB7, I1, y de OH<sup>-</sup> (hasta pH 9), I2, como como *inputs*, se obtiene una puerta lógica INHIBIT. En este caso se obtiene un *output* 1 cuando hay presencia de CB7 pero ausencia de OH<sup>-</sup> (I1 = 1, I2 = 0). Así se pueden implementar otras puertas lógicas como una IDENTITY (con respecto a un *input* o también conocidos como TRANSFER).<sup>39</sup> Las otras posibles combinaciones para dar lugar a operaciones lógicas moleculares están recogidas desde la tabla 2.3 hasta la tabla 2.7. El umbral para todas las puertas es  $I_f = 0.25$  y se utilizan siempre 2  $\mu\text{M}$  de **B1** y 200  $\mu\text{M}$  de CB7.

**Tabla 2.3.** inicial pH = 4.0; puerta lógica: IDENTITY (I1)

I1: CB7	I2: OH <sup>-</sup> (pH = 7.0)	O: $I_f$ (395 nm) normalizada
0	0	0 (0.17)
1	0	1 (1.00)
0	1	0 (0.05)
1	1	1 (0.93)

**Tabla 2.4.** inicial pH = 4.0; puerta lógica: INHIBIT

I1: CB7	I2: OH <sup>-</sup> (pH = 9.0)	O: $I_f$ (395 nm) normalizada
0	0	0 (0.17)
1	0	1 (1.00)
0	1	0 (<0.01)
1	1	0 (0.07)

**Tabla 2.5.** inicial pH = 7.0; **puerta lógica: IDENTITY (I1)**

I1: CB7	I2: H <sup>+</sup> (pH = 4.0)	O: I <sub>f</sub> (395 nm) normalizada
0	0	0 (0.05)
1	0	1 (0.93)
0	1	0 (0.17)
1	1	1 (1.00)

**Tabla 2.6.** inicial pH = 7.0; **puerta lógica: INHIBIT**

I1: CB7	I2: OH <sup>-</sup> (pH = 9.0)	O: I <sub>f</sub> (395 nm) normalizada
0	0	0 (0.05)
1	0	1 (1.00)
0	1	0 (<0.01)
1	1	0 (0.08)

**Tabla 2.7.** inicial pH = 9.0; **puerta lógica: AND**

I1: CB7	I2: H <sup>+</sup> (pH = 4.0)	O: I <sub>f</sub> (395 nm) normalizada
0	0	0 (<0.01)
1	0	0 (0.07)
0	1	0 (0.17)
1	1	1 (1.00)

### 2.3. Conclusions (Conclusiones)

A supramolecular logic system based on a molecule which works as a PET-switch and on the formation of a supramolecular complex with a CB7 macrocycle was designed. The dye, which has a fluorophore-spacer-anchor architecture, undergoes a  $pK_a$  shift and a very significant increase of the fluorescence intensity when it is complexed by CB7. In this way two fluorescence intensity levels can be set, one high and another low, to perform a binary interpretation of 1 and 0. Finally multiple logic molecular

operations were developed by a reconfiguration of the same system. The system can also be reset via the addition of a competitor or a pH adjustment.

Se ha llevado a cabo un sistema lógico supramolecular basado en una molécula que funciona como interruptor-PET y en la formación de complejos supramoleculares con cucurbiturilo CB7. La molécula colorante tiene una arquitectura de fluoróforo-espaciador-ancla y sufre un desplazamiento de su  $pK_a$  cuando está en el complejo con CB7 además de un incremento muy considerable de su intensidad de fluorescencia. De esta manera, se pueden marcar dos niveles de fluorescencia, uno alto y uno bajo para llevar a cabo una interpretación binaria de 1 y 0. Con el mismo sistema se pueden implementar varias operaciones lógicas o lo que es lo mismo puede ser reconfigurado<sup>38</sup>. Se puede llevar a cabo un restablecimiento del sistema por medio de la adición de un competidor y un ajuste de pH.

## 2.4. Parte Experimental

### *Materiales:*

Todos los reactivos para la síntesis de **B1** se adquirieron a través de Aldrich y se usaron tal y como se recibieron. El dihidrocloruro de cadaverina se adquirió de Aldrich, igualmente, a la mayor pureza disponible (>98%) y se usó sin ninguna purificación previa. El cucurbit[7]uril (CB7 se preparó con una pureza de >95%, siguiendo un procedimiento sintético publicado<sup>40-42</sup> y llevado a cabo por el grupo del Prof. Werner Nau (Jacob's University of Bremen).

### *Medidas de absorción y de fluorescencia:*

Las medidas de absorción se llevaron a cabo con un espectrofotómetro Cary Eclipse. Las disoluciones de **B1** y CB7 se prepararon cada día con agua ultrapura y, el pH se ajustó usando HCl y NaOH. Se tuvo especial

cuidado con el hecho de minimizar las cantidades de NaOH, porque un exceso de  $[\text{Na}^+]$  puede afectar de forma negativa a la formación del complejo con CB7<sup>11,43</sup>. Las valoraciones de fluorescencia a pH constante se llevaron a cabo por una adición sucesiva de CB7 a una solución de **B1** en una cubeta de cuarzo de 1 cm de grosor. Se hizo la regresión a los datos obtenidos con un modelo de formación de complejo 1:1 usando el software Origin 7.0 (OriginLab Corporation, Northampton, MA). Se tuvo especial cuidado de que no hubiera efectos de dilución durante el experimento. Los espectros de fluorescencia se obtuvieron excitando selectivamente a la parte naftalimida de **B1** ( $\lambda_{\text{exc}} = 325 \text{ nm}$ ). Las curvas de valoración de pH se llevaron a cabo siguiendo los cambios de la señal de fluorescencia a  $\lambda_{\text{max}} = 395 \text{ nm}$ . El análisis Job se realizó por medio de variaciones sistemáticas de la fracción molar de **B1** a concentraciones totales constantes del anfitrión y huésped. Los rendimientos cuánticos de fluorescencia se determinaron con el estándar 9-metilantraceno en etanol desgasificado ( $\Phi_f = 0.33$ )<sup>44</sup>.

#### *Calorimetría de valoración isotérmica:*

Las medidas calorimétricas se llevaron a cabo con un calorímetro de valoración isotérmica (VP-ITC) de MicroCal Inc. USA. El instrumento de ITC fue calibrado periódicamente con un calentador eléctrico interno. Las valoraciones se hicieron a 25°C en disolución acuosa. Cada experimento consistió en 15-25 inyecciones consecutivas (5-10  $\mu\text{L}$ ) de una disolución del anfitrión (0.3-0.4 mM) a la de reacción célula microcalorimétrica con contenía una solución de la sonda (20  $\mu\text{M}$ ). Se colocó directamente en la célula de reacción debido a su límite de solubilidad. Todas las disoluciones fueron previamente desgasificadas. Los calores de la dilución se recogieron de cada set de datos. Los principales valores se midieron de al menos dos experimentos con un error de desviación estándar ( $\pm 1 \sigma$ ). Los datos se analizaron usando un modelo de formación de complejo 1:1 en el software Origin 7.0.

*Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS):*

Se realizó con un espectrómetro de masa focal MicroTOF (Bruker Daltonics) y la regresión se llevó a cabo por un electrospray de ionización (ESI). La calibración externa se hizo con una disolución de 0.1 M de sodio. La muestra fue preparada en una mezcla de 50:50 agua/etanol y medida en modo negativo.

*Espectrometría de masas del complejo CB7•B1:*

Se realizó con espectrómetro de masas con trampa iónica y la regresión se llevó a cabo por un sistema ESI (Bruker Daltonics HTC Ultra). Las condiciones de operación del MS (modo negativo/positivo) se optimizaron usando una disolución de polietilenglicol con una temperatura de capilaridad de 300°C, una velocidad de flujo del gas de 5 L/min y una presión de nebulización de 10 psi. Las muestras del anfitrión y del huésped se prepararon en agua y se midieron en modo positivo.

*Preparación de N-[2-(2-benzimidazol)etil]-4-sulfonato-1,8 naftalimida (B1):*

Se añadieron 122 mg (0.52 mmol) de dihidrocloruro de 2-(2-aminoetil)benzimidazol a una solución de 166 mg (0.52 mmol) de una sal de potasio del anhídrido 4-sulfonato-1,8-naphthalico y 0.15 mL (1 mmol) de trietilamina en 10 mL etanol. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 13 h. Durante este tiempo se formó un precipitado incoloro que fue lavado con etanol y secado al vacío para dar 172 mg del producto (rendimiento de 67%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ /ppm: 13.39 (br s, 1H), 9.26 (dd, J = 8.6 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 7.3 Hz, J = 1.2 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.6 Hz, J = 7.3 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 4.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz, DMSO-d6)  $\delta$ /ppm: 163.5, 163.1, 152.1, 149.9, 136.5, 134.1, 130.2, 130.0, 128.1, 127.5, 126.6, 124.9, 122.7, 122.3, 122.0, 114.2, 38.1, 26.5.

HRMS: teórico  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  (anión), 420.0660; experimental, 420.0636.

## 2.5. Bibliografía

- (1) Nau, W. M.; Scherman, O. A. *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*.
- (2) Nau, W. M.; Florea, M.; Assaf, K. I. *Isr. J. Chem.* **2011**, *51*.
- (3) Lagona, J.; Mukhopadhyay, P.; Chakrabarti, S.; Isaacs, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4844.
- (4) Mohanty, J.; Nau, W. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3750.
- (5) Klöck, C.; Dsouza, R. N.; Nau, W. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2595.
- (6) Barooah, N.; Pemberton, B. C.; Sivaguru, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3339.
- (7) Sindelar, V.; Cejas, M. A.; Raymo, F. M.; Chen, W.; Parker, S. E.; Kaifer, A. E. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7054.
- (8) Yildiz, I.; Tomasulo, M.; Raymo, F. M. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2006**, *103*, 11457.
- (9) Wu, J.; Isaacs, L. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11675.
- (10) Hennig, A.; Bakirci, H.; Nau, W. M. *Nat. Methods* **2007**, *4*, 629.
- (11) Bailey, D. M.; Hennig, A.; Uzunova, V. D.; Nau, W. M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6069.
- (12) Nau, W. M.; Ghale, G.; Hennig, A.; Bakirci, H.; Bailey, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11558.
- (13) Wang, R.; Yuan, L.; Ihmels, H.; Macartney, D. H. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6468.
- (14) Hettiarachchi, G.; Nguyen, D.; Wu, J.; Lucas, D.; Ma, D.; Isaacs, L.; V., B. *PLoS One* **2010**, *5*.

- (15) Uzunova, V. D.; Cullinane, C.; Brix, K.; Nau, W. M.; Day, A. I. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*.
- (16) Liu, S.; Ruspic, C.; Mukhopadhyay, P.; Chakrabarti, S.; Zavalij, P. Y.; Isaacs, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15959.
- (17) Rekharsky, M. V.; Mori, T.; Yang, C.; Ko, Y. H.; Selvapalam, N.; Kim, H.; Sobransingh, D.; Kaifer, A. E.; Liu, S.; Isaacs, L.; Chen, W.; Moghaddam, S.; Gilson, M. K.; Kim, K.; Inoue, Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.A.* **2007**, *104*.
- (18) Cao, L.; Šekutor, M.; Zavalij, P. Y.; Mlinarić-Majerski, K.; Glaser, R.; Isaacs, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 988.
- (19) Biedermann, F.; Uzunova, V. D.; Scherman, O. A.; Nau, W. M.; De Simone, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15318.
- (20) Wang, R.; Yuan, L.; Macartney, D. H. *Chem. Commun.* **2005**, 5867.
- (21) Koner, A. L.; Nau, W. M. *Supramol. Chem.* **2007**, *19*, 55.
- (22) Shaikh, M.; Mohanty, J.; Singh, P. K.; Nau, W. M.; Pal, H. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2008**, *7*, 408.
- (23) Praetorius, A.; Bailey, D. M.; Schwarzlose, T.; Nau, W. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4089.
- (24) Koner, A. L.; Schatz, J.; Nau, W. M.; Pischel, U. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3889.
- (25) de Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; Gunnlaugsson, T.; Huxley, A. J. M.; McCoy, C. P.; Rademacher, J. T.; Rice, T. E. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515.
- (26) de Silva, A. P.; Dixon, I. M.; Gunaratne, H. Q. N.; Gunnlaugsson, T.; Maxwell, P. R. S.; Rice, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1393.
- (27) Wang, R.; MacGillivray, B. C.; Macartney, D. H. *Dalton Trans.* **2009**, 3584.
- (28) Saleh, N.; Koner, A. L.; Nau, W. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5398.
- (29) Ramachandram, B.; Saroja, G.; Sankaran, N. B.; Samanta, A. J. *Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 11824.
- (30) Taj, S.; Sankarapavinasam, S.; Ahmed, M. F. *J. Appl. Polymer Sci.* **2000**, *77*, 112.

- (31) Rehm, D.; Weller, A. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1969**, *73*, 834.
- (32) Seidel, C. A. M.; Schulz, A.; Sauer, M. H. M. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 5541.
- (33) Rogers, K. S.; Clayton, C. C. *Anal. Biochem.* **1972**, *48*, 199.
- (34) Bhasikuttan, A. C.; Mohanty, J.; Nau, W. M.; Pal, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4120.
- (35) Mock, W. L.; Shih, N. Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4440.
- (36) Margulies, D.; Melman, G.; Shanzer, A. *Nature Mater.* **2005**, *4*, 768.
- (37) Guo, Z.; Zhu, W.; Shen, L.; Tian, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5549.
- (38) de Silva, A. P.; Dobbin, C. M.; Vance, T. P.; Wannalarse, B. *Chem. Commun.* **2009**, 1386.
- (39) Baytekin, H. T.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1725.
- (40) Kim, J.; Jung, I.-S.; Kim, S.-Y.; Lee, E.; Kang, J.-K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 540.
- (41) Day, A.; Arnold, A. P.; Blanch, R. J.; Snushall, B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8094.
- (42) Marquez, C.; Huang, F.; Nau, W. M. *IEEE Trans. Nanobiosci.* **2004**, *3*, 39.
- (43) Isaacs, L. *Chem. Commun.* **2009**, 619.
- (44) Parker, C. A.; Joyce, T. A. *Chem. Commun. (London)* **1967**, 744.





# Capítulo 3

---

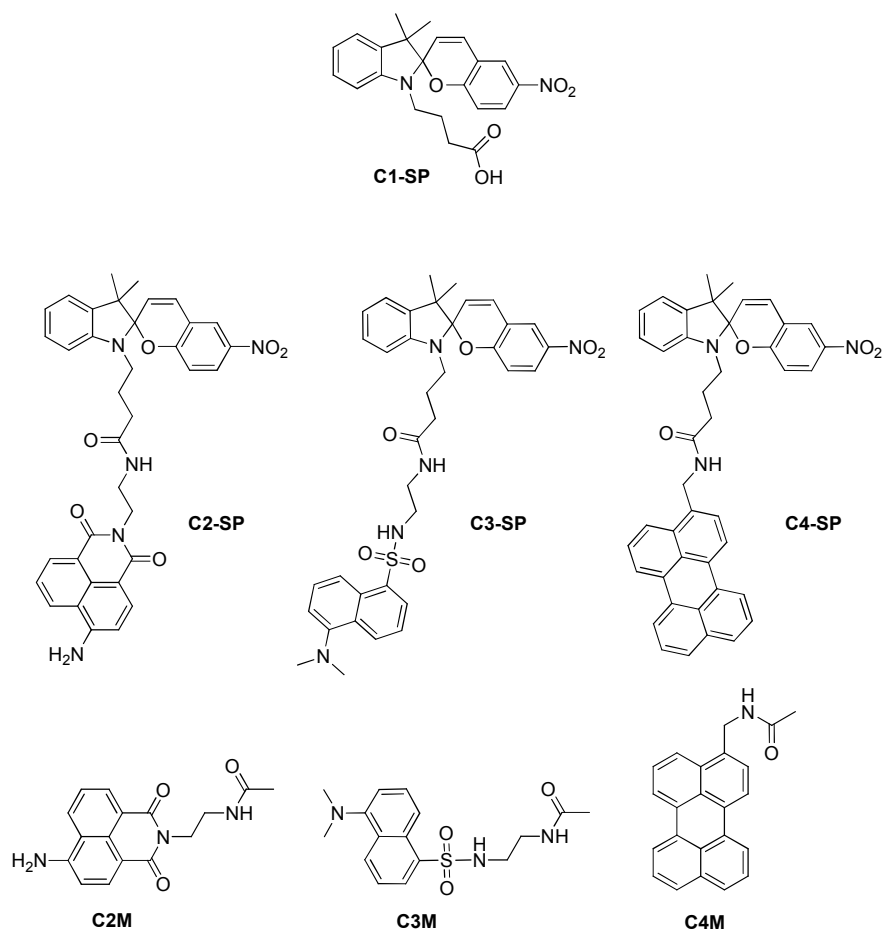
*Lógica molecular con  
compuestos fotocromicos*

### 3. Lógica molecular con compuestos fotocromicos

#### 3.1. Díadas fluorescentes con espiroiranos como compuestos fotocromicos

##### 3.1.1. Introducción y diseño molecular

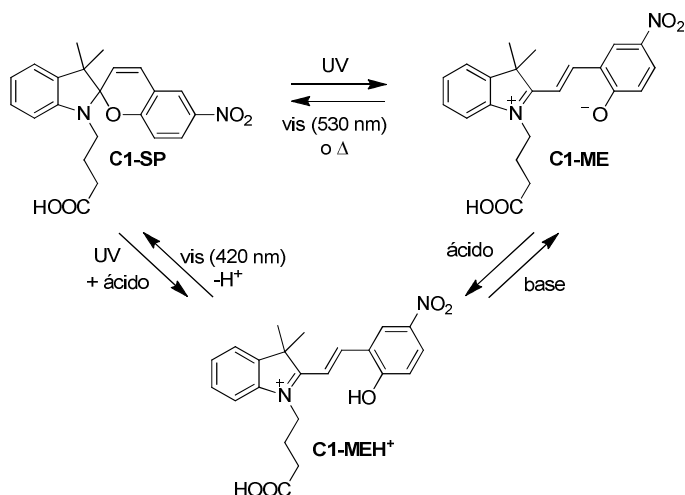
Los espiroiranos son compuestos fotocromicos con tres estados diferentes interconvertibles entre sí por medio de irradiación de luz y un equilibrio ácido-base. Estos tres estados se denominan de forma general forma “espiro” (SP), forma “merocianina” (ME) y forma “merocianina protonada” (MEH<sup>+</sup>). El hecho de que las tres formas tengan espectros de absorción muy separados entre ellos, facilita el desarrollo de interruptores de fluorescencia basados en transferencia de energía. Tal vez por ello los espiroiranos son uno de los compuestos fotocromicos más famosos para realizar interruptores fluorescentes, habiendo sido ya utilizados en soluciones líquidas<sup>1</sup>, polímeros<sup>2</sup>, nanopartículas<sup>3</sup> etc. En este trabajo se presentan tres díadas formadas por tres fluoróforos modelo, cuidadosamente elegidos, unidos covalentemente a un derivado de nitroespiroirano por medio de la formación de una amida (esquema 3.1 las tres díadas). Los tres fluoróforos seleccionados son un derivado de dansilo, uno de 4-amino-1,8-naftalimida y uno de perileno (esquema 3.2). La estructura general del espiroirano sintetizado se muestra en el esquema 3.2 junto con las tres formas interconvertibles llamadas de forma representativa como **C1-SP**, **C1-ME** y **C1-MEH<sup>+</sup>** (para **C2**, **C3** y **C4** cada una de las formas se representa de la misma manera, cuando no se haga mención de una forma en concreto, como en este caso, significará que se referencia esa díada en general). Toda la información relacionada con la síntesis de los modelos, espiroirano y díadas se encuentra detallada en la parte experimental del capítulo, las cuales se llevaron parcialmente a cabo en colaboración con el grupo de Joakim Andréasson (Chalmers University en Gotemburgo, Suecia).



**Esquema 3.1.** Estructuras de las díadas **C2-SP**, **C3-SP**, **C4-SP** en sus formas SP y los compuestos modelo **C1**, **C2M**, **C3M** y **C4M**.

A rasgos generales, el ciclo de interconversiones del espiropirano se consigue (esquema 3.2), comenzando desde la forma **C1-SP**: primero irradiando con luz UV (zona en la que la forma SP absorbe fotones, como se verá posteriormente) para dar lugar a la apertura de uno de los anillos rompiendo el enlace C-O y llegando a la forma **C1-ME**; segundo con la adición de ácido esta se transforma a la forma protonada **C1-MEH<sup>+</sup>**, y, por último, el ciclo se completa con la simple irradiación de luz visible (seleccionada a 420 nm debido una vez más al espectro de absorción de la forma correspondiente) cerrando así el anillo y liberando un equivalente

de protones al medio. El ciclo siempre se puede realizar en el sentido contrario o cambiarlo en cualquier momento por medio de la irradiación a las concretas longitudes de onda y las adiciones de ácido o base.



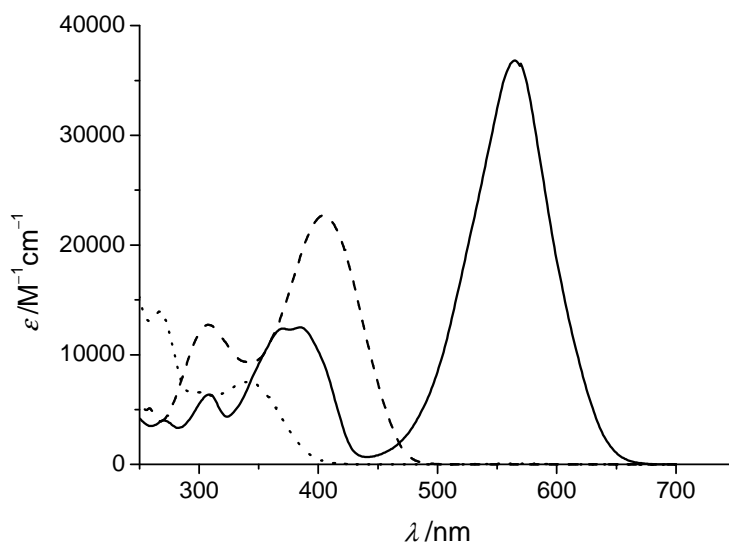
**Esquema 3.2.** Estructuras de las 3 formas de **C1** y las interconversiones que existen entre ellas por medio de *inputs* fotónicos o químicos.

### 3.1.2. Resultados y discusión

#### 3.1.2.1. Estudio fotofísico

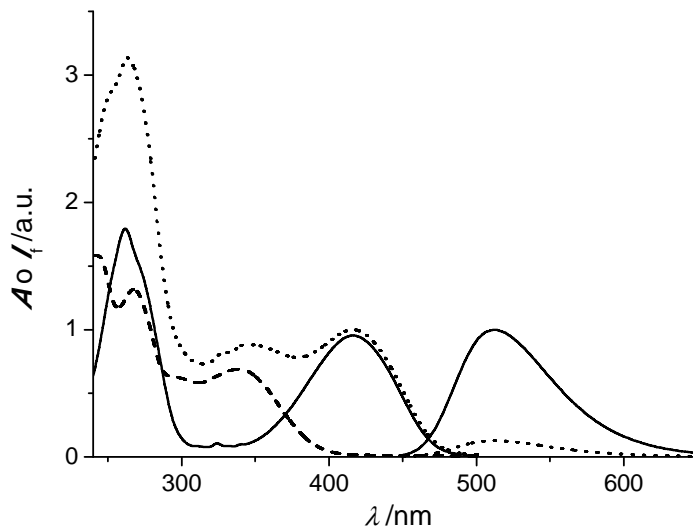
Todos los datos referentes al estudio fotofísico se encuentran recogidos en la tabla 3.1.

Como se ha dicho anteriormente las tres formas de los espiropiranos tienen espectros de absorción separados entre sí (figura 3.1). Ninguna de las formas del espiropirano posee fluorescencia, pero si se seleccionan los fluoróforos adecuados para formar díadas que tengan procesos de transferencia de energía desde el fluoróforo anexo hacia alguna de las formas del espiropirano, se puede conseguir una fluorescencia modulable de manera fácil. Los fluoróforos elegidos para las díadas de este trabajo son tres: un derivado de 4-amino-1,8-naftalimida, un derivado de dansilo y un derivado de perileno, cuyos modelos para el estudio fotofísico son **C2M**, **C3M** y **C4M** respectivamente (esquema 3.1).

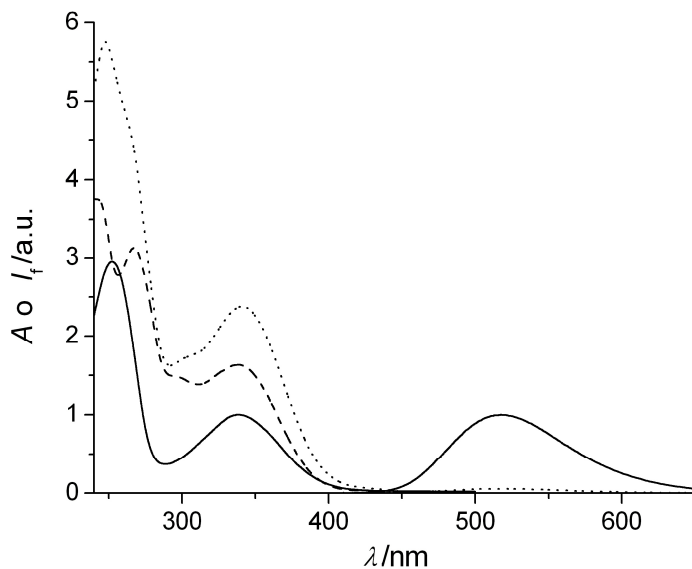


**Figura 3.1.** Espectros de absorción de **C1-SP** (línea de puntos), **C1-MEH<sup>+</sup>** (línea discontinua) y **C1-ME** (línea continua) en acetonitrilo.

Los espectros de absorción de **C2-SP** junto con sus modelos **C1-SP** y **C2M**, así como las fluorescencias registradas para la forma **C2-SP** y el modelo **C2M**, están registradas en la figura 3.2. Igualmente en la figura 3.3 y 3.4 se encuentran los respectivos espectros de **C3-SP** y **C4-SP** junto con los de sus modelos.

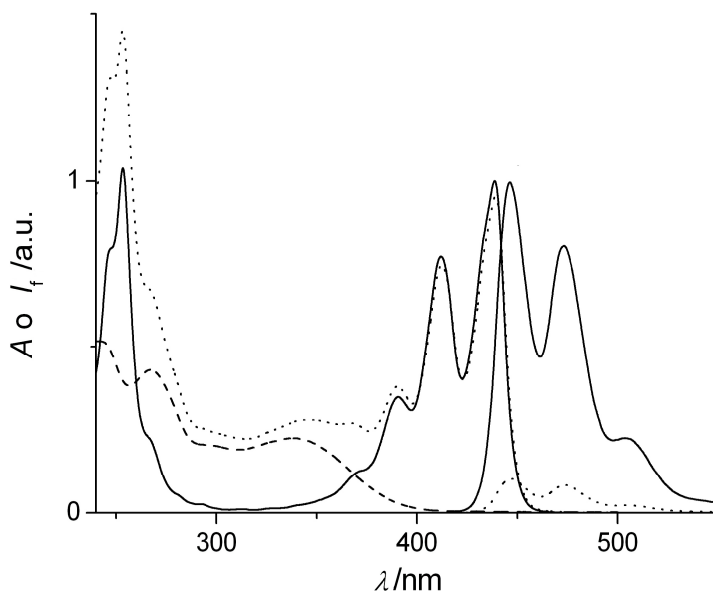


**Figura 3.2.** Por debajo de 450 nm se muestran los espectros de absorción de **C2M** (línea continua), **C1-SP** (línea discontinua) y **C2-SP** (línea de puntos) en acetonitrilo. A partir de 450 nm, se pueden ver los espectros de fluorescencia de soluciones coincidentes ópticamente de **C2M** (línea sólida) y **C2-SP** (línea de puntos) en acetonitrilo ( $\lambda_{exc} = 417$  nm).



**Figura 3.3.** Por debajo de 450 nm de **C3M** (línea continua), **C1-SP** (línea discontinua), y **C3-SP** (línea de puntos) en acetonitrilo. Por encima de 450 nm se

muestran los espectros de fluorescencia de soluciones coincidentes ópticamente de **C3M** (línea continua) y **C3-SP** (línea de puntos) en acetonitrilo. La fluorescencia de **C3-SP** se corrige para la absorción de la SP en la longitud de onda de excitación de 341 nm.



**Figura 3.4.** Por debajo de 450 nm de **C4M** (línea continua), **C1-SP** (línea discontinua) y **C4-SP** (línea de puntos) en acetonitrilo. A partir de 450 nm, se muestran los espectros de fluorescencia de soluciones coincidentes ópticamente de **C4M** (línea continua) y **C4-SP** (línea de puntos) en acetonitrilo.

Si se comparan los espectros de absorción de cada una de las díadas se puede ver la correspondencia que tienen con la suma de los espectros de sus modelos. Esto nos da una pista de que no existen interacciones electrónicas en el estado fundamental.

Pasando a la fluorescencia, como cada forma del espiropirano muestra un espectro de absorción diferente, los procesos que intervienen en el estado excitado del fluoróforo, en la díada, varían igualmente haciendo que la intensidad de fluorescencia sea diferente para cada forma:

Para la forma SP, se aprecia una disminución de la fluorescencia de la díada con respecto a la del modelo de casi un 90% (como puede verse



por ejemplo en la figura 3.2, con la fluorescencia de **C2-SP** respecto de la de **C2M**, al igual que en los tiempos de vida (tabla 3.1). Queda descartada desde un principio la posibilidad de un proceso de ET debido a que no se da solapamiento del espectro de absorción de la forma espiro y del espectro de emisión del fluoróforo. Por esta razón se planteó un proceso de PET. Se hicieron los cálculos para los dos tipos posibles de PET, el oxidativo y el reductor. Ambos cálculos energéticos se llevaron a cabo por medio de la ecuación de Rehm-Weller (ecuación 3.1)<sup>1,4-6</sup>. Para los cálculos se tomaron los siguientes datos (todos vs. SCE en disolventes polares): para espiropirano  $E_{ox} = 1.20$  V,  $E_{red} = -1.25$  V (ambos en benzonitrilo);<sup>7</sup> para aminonaftalimida  $E_{ox} = 1.20$  V,  $E_{red} = -1.41$  V (ambos en butonitrilo)<sup>8</sup>  $E^* = 2.7$  eV (determinado para **C2M**);<sup>8</sup> para dansilo  $E_{ox} = 0.9$  V,  $E_{red} = -2.02$  V (ambos en acetonitrilo),<sup>5</sup>  $E^* = 3.0$  eV (determinado para **C3M**);<sup>8</sup> para perileno  $E_{ox} = 0.85$  V (en acetonitrilo),<sup>6</sup>  $E_{red} = -1.67$  V (en *N,N*-dimetilformamida),<sup>6</sup>  $E^* = 2.8$  eV (determinado para **C4M** de la intersección de los espectros normalizados de absorción y de emisión). Los potenciales redox se refieren a modelos muy similares a los compuestos modelo. El término coulombico  $C$  se tomó como  $-0.06$  eV en acetonitrilo. Los resultados de  $\Delta G_{PET,ox}$  (PET oxidativo) fueron, para las tres díadas, **C2-SP**, **C3-SP** y **C4-SP** respectivamente  $-0.31$ ,  $-0.91$ ,  $-0.76$  eV ( $\pm 0.1$  eV) y de  $\Delta G_{PET,red}$  (PET reductor) el único que resultó ser ligeramente exergónico fue el de la díada **C2-SP** con  $-0.15 \pm 0.1$  eV, las otras dos dieron valores  $> 0$  eV.

$$\Delta G_{PET} = E_{ox} - E_{red} - E^* + C \quad (\text{ecuación 3.1})$$

Una vez que se demuestra que el PET es un proceso permitido energéticamente en el sistema, se pasó a calcular el rendimiento cuántico del mismo, para estimar en qué medida está afectando a la fluorescencia. Para ello se usó la ecuación 3.2 y se obtuvo un  $\Phi_{PET} \approx 0.9$  aproximadamente para las tres díadas (para ver los resultados detallados remitirse a la tabla 3.1)

$$\Phi_{PET} = 1 - \frac{\Phi_{f,SP}}{\Phi_{f,M}} \quad (\text{ecuación 3.2})$$

Para las formas ME y MEH<sup>+</sup> de las díadas, en cambio, se da un solapamiento espectral muy elevado entre el espectro de absorción de la forma del espiropirano y el de fluorescencia del fluoróforo. No importa a cuál de las tres **C2**, **C3** o **C4** nos estemos refiriendo, ya que se diseñaron a propósito para conseguir este fin. Este solapamiento espectral hace que, en el estado excitado, se dé, con bastante eficiencia, un proceso de transferencia de energía, ET, desde el fluoróforo, donador, hasta el espiropirano, receptor, provocando una marcada disminución de la intensidad de la fluorescencia. Debido a esto, si se controla la interconversión del espiropirano, se puede controlar también la intensidad de fluorescencia, obteniendo un interruptor *ON-OFF* de fluorescencia.

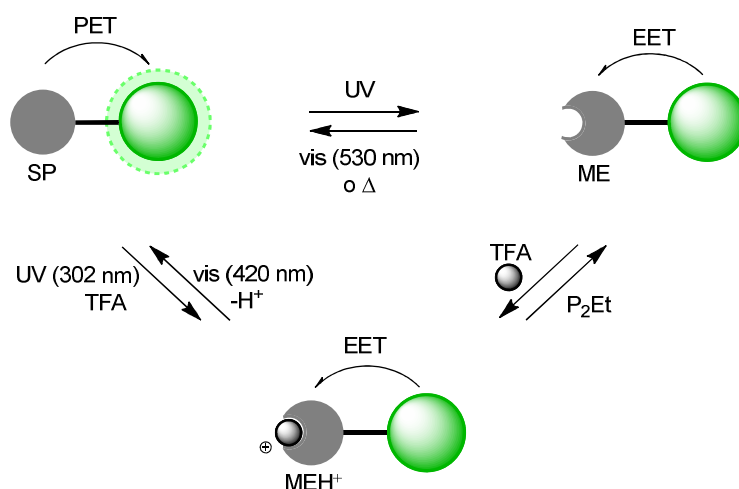
Se calculó la eficiencia de este proceso según la teoría de Förster sobre la transferencia de energía. Para ello se tuvieron que calcular previamente los  $R_0$  (la distancia correspondiente para que haya un 50% de eficiencia de transferencia) y el valor de  $J$  para cada díada (integral de solapamiento espectral) utilizando la ecuación 3.3 (se aproximó el factor orientativo  $\kappa^2$  a 2/3).

$$R_0^6 = \frac{9 \ln 10 \kappa^2 \Phi_D}{128 \pi^5 n^4 N_A} J \quad \text{junto con} \quad J = \int_0^\infty \frac{F_D(\nu) \epsilon_A(\nu) d\nu}{\nu^4} \quad (\text{ecuación 3.3})$$

$$\Phi_{ET} = \frac{1}{1 + \left(\frac{R}{R_0}\right)^6} \quad (\text{ecuación 3.4})$$

Una vez calculados los  $R_0$  (resultados en tabla 3.1), se pasó al cálculo del rendimiento cuántico de ET o  $\Phi_{ET}$  por medio de la ecuación 3.4. Para  $R$  (la distancia máxima entre donador y aceptor) se estimó un valor de

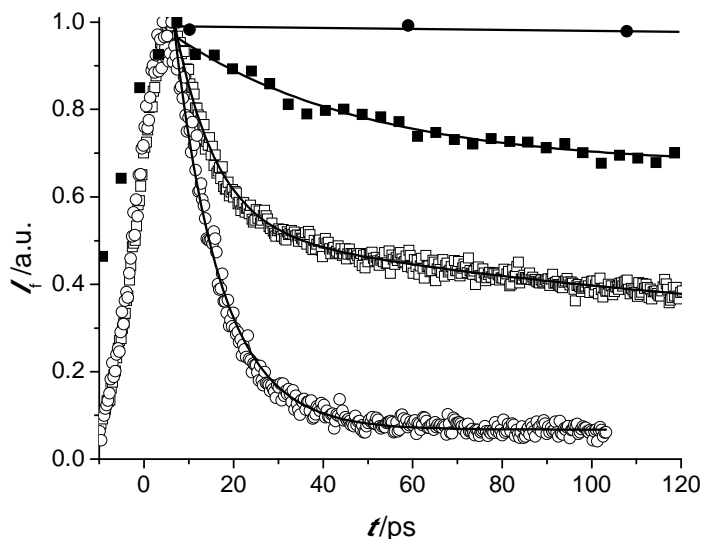
distancia máxima  $\sim 15 \text{ \AA}$ . Esta estimación no es exacta, sólo orientativa, debido a que el conector de las díadas es muy flexible y, por tanto,  $R$  no tiene un valor fijo. Los cálculos de los rendimientos para ambas formas abiertas del espiropirano, ME y  $\text{MEH}^+$  resultaron en  $\Phi_{\text{ET}} = 1$  y  $\Phi_{\text{ET}} \geq 0.85$  para **C2**,  $\Phi_{\text{ET}} = 1$  y  $\Phi_{\text{ET}} \geq 0.8$  para **C3** y,  $\Phi_{\text{ET}} = 1$  y  $\Phi_{\text{ET}} \geq 0.99$  para **C4**. Lo que demuestra una eficiencia muy alta para ambas formas del espiropirano en las díadas e, igualmente, explica la inexistente fluorescencia en estos estados. Todos estos datos también se encuentran recogidos en la tabla 3.1.



**Esquema 3.3.** Representación esquemática que resume las interconversiones de cualquiera de las tres díadas y su comportamiento fotofísico. Gracias a que el proceso de ET es muy eficiente para las formas ME y  $\text{MEH}^+$  y a pesar del proceso de PET para la forma SP (después del cual sigue quedando suficiente intensidad de fluorescencia) mantiene el comportamiento de interruptor ON-OFF.

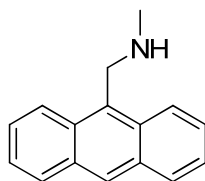
Los tiempos de vida de fluorescencia de las tres díadas también se ven afectados por el proceso de ET (ver tabla 3.1). Como ejemplo representativo, la díada de dansilo pasa de un tiempo de vida de 925 ps en la forma SP hasta unos 8-9 ps para las formas ME y  $\text{MEH}^+$  (los decaimientos de los tiempos de vida de la fluorescencia para el modelo

de dansilo y las distintas formas de la díada con el mismo fluoróforo se pueden ver en el gráfico de la figura 3.5).

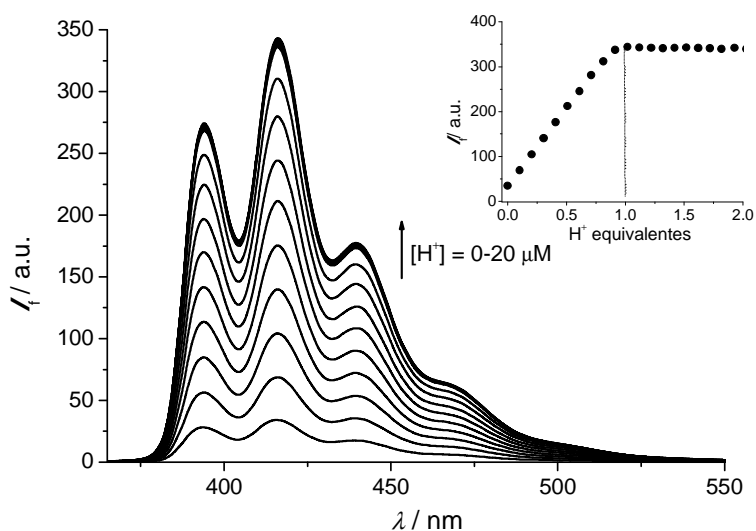


**Figura 3.5.** Decaimientos de fluorescencia de una cámara de ráfagas ( $\lambda_{\text{exc}} = 398$  nm;  $\lambda_{\text{obs}} = 500\text{-}540$  nm) para **C3M** (círculos rellenos), **C3-SP** (cuadrados rellenos), **C3-ME** (cuadrados vacíos) y **C3-MEH<sup>+</sup>** (círculos vacíos). Las líneas continuas solo hacen de guía, pero no corresponden a las regresiones reales. Se debe llamar la atención al dato de que **C3M** no muestra casi cambios en la escala de tiempo que se considera. La curva de **C3-ME** contiene todavía considerables contribuciones de **C3-SP** (debido a la distribución en el estado fotoestacionario que no es del 100%). El decaimiento de **C3-MEH<sup>+</sup>** contiene una mayor proporción del componente de corta duración que la de **C3-ME**. Este es probablemente el resultado de la supresión de cierre térmico de **C3-MEH<sup>+</sup>** durante el curso de la medición.

Otra molécula que se utiliza más adelante, en la implementación de una lógica reversible, es **C5** (esquema 3.4). Se trata de un derivado de antraceno comercial. Posee una arquitectura molecular del tipo fluoróforo-espaciador-receptor, donde el grupo amino es el receptor<sup>9-11</sup>.

**C5****Esquema 3.4.** Estructura del compuesto **C5**.

El compuesto tiene un proceso de PET<sup>12</sup> desde el grupo amino hasta el fluoróforo, que hace que su fluorescencia sea de una intensidad mínima. Es un caso muy típico de sensor de pH, de tal manera que cuando el grupo amino se protona, el PET queda bloqueado, dando lugar a un gran incremento de la intensidad de fluorescencia (figura 3.6).



**Figura 3.6.** Cambios en el espectro de fluorescencia de **C5** (~10 μM) en acetonitrilo y con excitación a  $\lambda_{exc} = 354$  nm durante una valoración con TFA (0–20 μM). La gráfica incluida en la parte superior derecha muestra una curva monitorizando el punto  $\lambda_{obs} = 416$  nm de fluorescencia durante la valoración

Tabla 3.1. Propiedades fotofísicas de los compuestos modelos y las díadas.

	$\lambda_{\text{abs, max}}/\text{nm}$ ( $\epsilon / \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ )	$\lambda_{\text{t, max}}/\text{nm}$	$\Phi_{\text{I}}^{[\text{a}]}$	$\tau_{\text{I}}^{[\text{b}]}$	$\Phi_{\text{PET}}^{[\text{c}]}$	PSS <sup>[d]</sup> (%SP/%ME)	Q (%) <sup>[e]</sup> (SP→ME/MEH <sup>+</sup> )	$R_0/\text{\AA}^{[\text{f}]}$	$\Phi_{\text{ET}}^{[\text{g}]}$
<b>C1-SP</b>	341 (7500)					39			
<b>C1-ME</b>	565 (36800)					61			
<b>C1-MEH<sup>+</sup></b>	404 (22700)								
<b>C2M</b>	416 (10400)	512	0.44	10.6 ns					
<b>C2-SP</b>	416 (11000)	512	0.056	1.40 ns	0.87	55		0	
<b>C2-ME</b>	<sup>[h]</sup>	<sup>[i]</sup>	0.035 <sup>[j]</sup>	13 ps		45	38	47	1.0
<b>C2-MEH<sup>+</sup></b>	<sup>[h]</sup>	<sup>[i]</sup>	0.035 <sup>[j]</sup>	15 ps			38	20	0.85
<b>C3M</b>	338 (4600)	518	0.25	12.6 ns					
<b>C3-SP</b>	341 (11000)	518	0.015	925 ps	0.94	54		0	
<b>C3-ME</b>	<sup>[h]</sup>	<sup>[i]</sup>	0.008 <sup>[j]</sup>	8 ps		46	44	43	1.0
<b>C3-MEH<sup>+</sup></b>	<sup>[h]</sup>	<sup>[i]</sup>	0.008 <sup>[j]</sup>	9 ps			44	19	0.80
<b>C4M</b>	439 (33600)	446	0.76	4.0 ns					
<b>C4-SP</b>	439 (32100)	447	0.079	560 ps	0.90	58		0	
<b>C4-ME</b>	<sup>[h]</sup>	<sup>[i]</sup>	0.034 <sup>[j]</sup>	16 ps		42	57	38	1.0
<b>C4-MEH<sup>+</sup></b>	<sup>[h]</sup>	<sup>[i]</sup>	0.034 <sup>[j]</sup>	16 ps			57	35	0.99

[a] Los rendimientos cuánticos de fluorescencia de los compuestos modelos se midieron con sulfato de quinina (0.05 M de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como referencia ( $\Phi = 0.55$ ), 20% error. Los valores las díadas SP se determinaron en relación a los de los modelos. [b] Los tiempos de vida, 10% error. [c] Los rendimientos cuánticos del PET, se calcularon con la ecuación 3.2. [d] La distribución de los isómeros espiropirano y merocianina en el PSS ( $\lambda = 302$  nm). [e] La desactivación de la fluorescencia observada en el PSS [f] El radio crítico de la transferencia de energía (mecanismo tipo Förster), se calculó mediante la ecuación 3.3. [g] Los rendimientos cuánticos de la transferencia de energía electrónica estimados por medio de la formulación de Förster, asumiendo que la distancia entre el fluoróforo y el fotocromo era de 15 Å [h] El máximo de absorción a longitud de onda larga de las formas merocianina protonada (MEH<sup>+</sup>) y merocianina (ME) de la díada se determinaron mediante la parte fotocromica. [i] El máximo de fluorescencia se mantiene inalterado respecto a la fluorescencia observada para la forma SP de la díada correspondiente. [j] El rendimiento cuántico aparente, determinado por la desactivación de la fluorescencia en el PSS (irradiación de la forma SP con luz a 302 nm) y la consecuente adición de un equivalente de TFA (para la forma MEH<sup>+</sup>).

### 3.1.2.2. Reacciones fotocromicas

Se tomará la forma **C1-SP** como punto inicial con un  $\lambda_{\max} = 341 \text{ nm}$  y  $\epsilon_{341} = 7500 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . Si esta se irradia con luz UV ( $\lambda = 302 \text{ nm}$ , 210 s), zona de absorción de esta forma, se consigue una transformación a la forma **C1-ME**. Conforme se va realizando la irradiación, el máximo de absorción va sufriendo un desplazamiento batocrómico hasta llegar a  $\lambda_{\max} = 565 \text{ nm}$  y un  $\epsilon_{565} = 36800 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ .

En este punto, el estado fotoestacionario se calculó en un 39% de SP frente a un 61% de ME. Este estado fotoestacionario (*photostationary state* o PSS) es el punto en el que se llega a un equilibrio dinámico entre ambas formas y en el cual ya no se da más transformación hacia ninguno de los dos lados del equilibrio. El hecho de que no se consiga el 100% de la nueva forma es debido a dos cosas, una a que la forma **C1-ME** se cierra térmicamente y otra a que la propia forma ME absorbe en el punto de irradiación provocando su cierre parcial. La distribución PSS para cada díadas es algo diferente: 55:45 (%SP:%ME) para **C2**, 54:46 para **C3** y 58:42 para **C3**, pero se pueden considerar similares. Si se compara con la distribución en el PSS del compuesto espiropirano modelo, **C1**, se revela que el proceso de apertura del anillo fotocromico está afectado en las díadas. Para revertir la forma **C1-ME** a **C1-SP**, se puede dejar cerrar térmicamente ( $\tau = 6.1 \text{ min}$  a  $20^\circ\text{C}$ ) o, mucho más rápidamente por medio de irradiación de luz visible. Puesto que la velocidad de cierre también depende de la intensidad de la luz se debe decir que se irradió a  $\lambda > 530 \text{ nm}$  con densidad de potencia de aproximadamente  $18 \text{ mW cm}^{-2}$  finalizando así el proceso en 210 s. Prosiguiendo con las interconversiones, a partir de la forma **C1-ME** se puede continuar el ciclo consiguiendo la forma **C1-MEH<sup>+</sup>** por medio de la adición de ácido. Para este trabajo se usó un equivalente de ácido trifluoroacético (TFA). La forma **C1-MEH<sup>+</sup>**, como se ve en la figura 3.1, tiene el  $\lambda_{\max} = 404 \text{ nm}$  ( $\epsilon_{404} = 22700 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ). Para revertir este proceso, hasta **C1-ME** de nuevo, es suficiente con añadir un equivalente de base. La base seleccionada fue



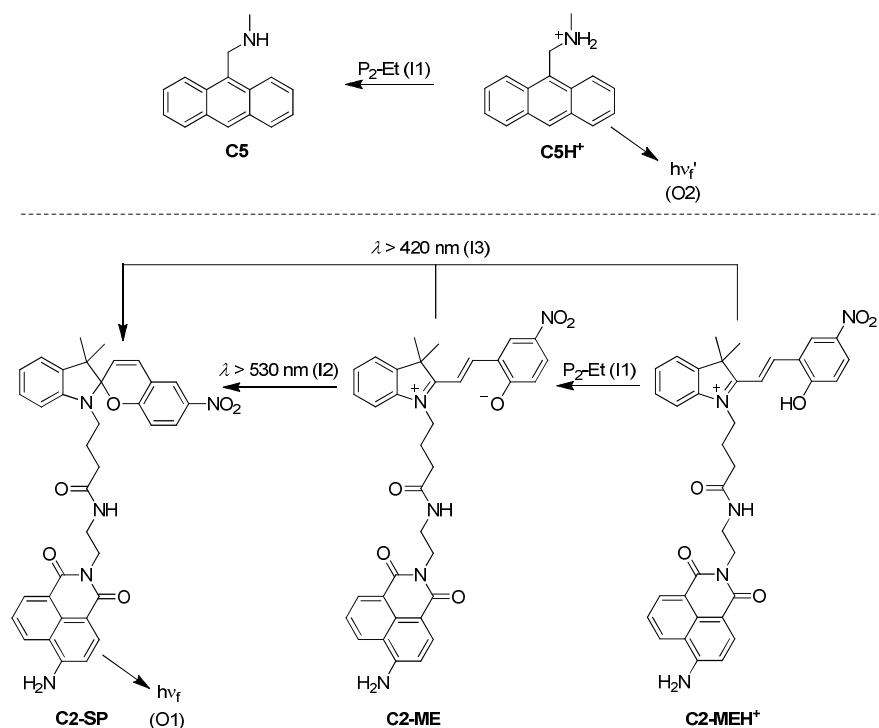
una base fuerte del tipo fosfaceno ( $P_2$ -Et). Se puede volver a la forma cerrada **C1-SP** desde cualquiera de las dos formas abiertas, **C1-ME** o **C1-MEH<sup>+</sup>**, irradiando a  $\lambda > 420$  nm (esquema 3.2).

A pesar del proceso de PET en la forma SP de las tres díadas (que disminuye mucho la intensidad de fluorescencia del fluoróforo) y de que la transformación a ME nunca es del 100%, como se comentó anteriormente, la elevada eficiencia del proceso de ET en las formas abiertas sigue permitiendo un comportamiento de interruptor *ON-OFF*. Cuando se irradia la forma SP a  $\lambda > 320$  nm para transformarla en la forma ME, se obtiene una disminución de la fluorescencia del 38%, 44% y 57% para los derivados de naftalimida, dansilo y perileno en este orden, lo que es más que suficiente para apreciar el comportamiento de interruptor.

### 3.1.2.3. Implementación de una lógica secuencial y de una lógica reversible formada por dos puertas lógicas

Por medio de las díadas anteriores se desarrollan dos funciones lógicas: una lógica molecular secuencial (en concreto un *keypad lock*<sup>13-18</sup>) y una lógica reversible<sup>19,20</sup>. En la lógica secuencial no sólo son importantes los *inputs* adecuados para obtener el *output* deseado, como ocurre en la lógica combinatoria, sino también el orden en el que se aplican estos *inputs*. Esto implica una función de memoria en el sistema. Las lógicas secuenciales moleculares desarrolladas son muy escasas debido a la complejidad que implica la función de memoria y, sobre todo, a los problemas evidentes que implican los mecanismos de reseteo y reciclaje que estos sistemas requieren. El desarrollado *keypad lock* en este trabajo es un ejemplo de lógica secuencial. En los *keypad locks* se requiere un código adecuado con los dígitos introducidos en el orden correcto para que permita el acceso a los datos. En nuestra vida cotidiana estamos

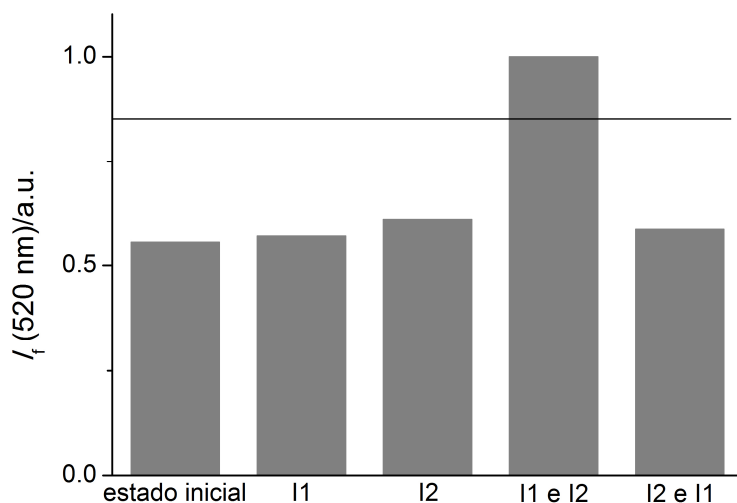
rodeados de *keypad locks* (p. ej. el código pin de una tarjeta en el cajero de un banco).



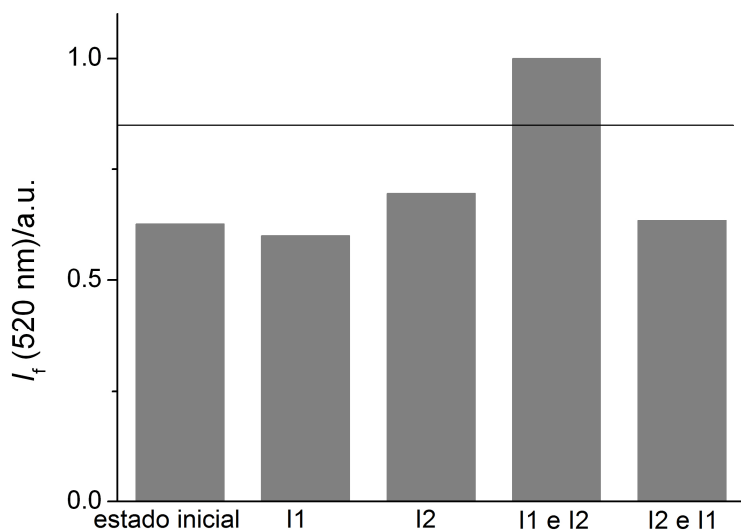
**Esquema 3.5.** Interruptor **C2-MEH<sup>+</sup>** (estado inicial) después de una aplicación secuencial de los *inputs* I1 e I2. La lógica reversible se lleva a cabo por medio de **C2-MEH<sup>+</sup>** (estado inicial) y sus cambios al aplicar I1 e I3 de **C5H<sup>+</sup>** y sus cambios al aplicar I1.

En este trabajo se desarrolla este tipo de lógica secuencial con las tres diadas presentadas anteriormente (esquema 3.1). Como se expuso, los espiropiranos tienen tres formas interconvertibles entre sí por medio de irradiación de luz y de adición de ácido o base. Estas tres formas junto con la posible adición de dos tipos de *inputs* de naturaleza diferente, ha hecho posible el desarrollo de lógicas moleculares complejas más allá de las algo más sencillas bi-estables.

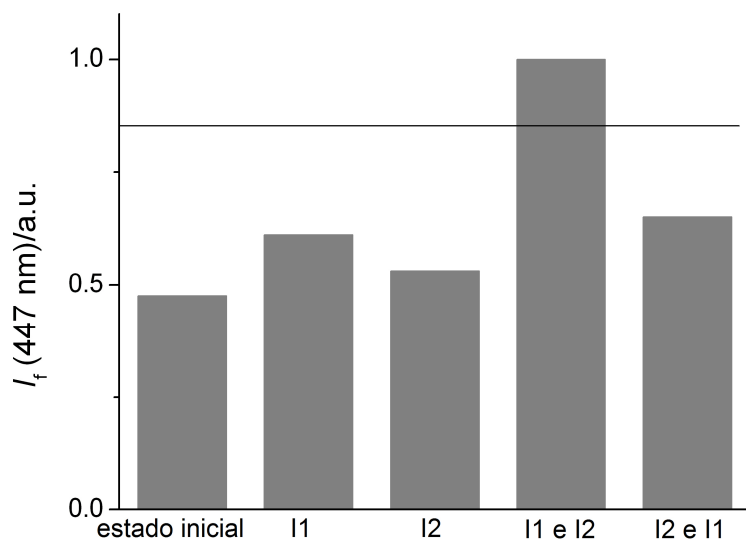
Adentrándonos más en el desarrollo de esta lógica, el estado inicial de la díada es la forma  $\text{MEH}^+$  del espiropirano. Uno de los *inputs* es la adición de base  $\text{P}_2\text{-Et}$  y el otro *input* es la irradiación de luz a  $\lambda > 530 \text{ nm}$ . La adición de base desprotona a la forma  $\text{MEH}^+$  dando lugar a la forma ME y permitiendo así la siguiente transformación a SP, forma de cerrada, por medio de la irradiación de luz (esquema 3.2). De esta manera si se aplica primero el *input* 1, o I1, y después el *input* 2, o I2, se consigue una subida en la intensidad de la fluorescencia del fluoróforo anexo al espiropirano en las díadas. Esta fluorescencia es interpretada como *output* del dispositivo lógico, el *output* 1 u O1. Cuando la fluorescencia es considerada alta, el O1, se interpreta como 1. El que se considere alta o baja es en base a un valor umbral fijado por encima del cual se considera alta y por debajo baja (figura 3.7, 3.8, 3.9). La aplicación en el orden contrario, primero I2 y después I1, da lugar a la forma ME. La intensidad de fluorescencia se mantiene baja lo que interpretándolo en sentido binario sería 0 (O1 = 0). Aplicar sólo uno de los dos *inputs* tiene el mismo resultado 0. Sólo una combinación de los *inputs* en el orden adecuado resulta en una intensidad de fluorescencia alta o O1 = 1 (En las figura 3.7, 3.8 y 3.9 se pueden ver los resultados para las díadas **C2**, **C3** y **C4** respectivamente).



**Figura 3.7.** Lógica secuencial con **C2-MEH<sup>+</sup>** como estado inicial e I1 (base fosfaceno) e I2 (irradiación a  $\lambda > 530$  nm) son los *inputs*. La línea horizontal muestra el valor umbral. Las señales de fluorescencia que se encuentran sobre el valor umbral se consideran 1 y por debajo 0, en valores binarios.

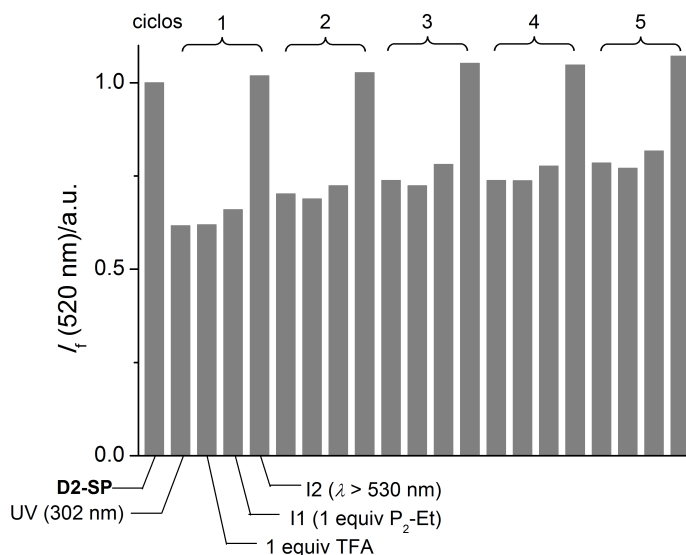


**Figura 3.8.** Lógica secuencial con **C3-MEH<sup>+</sup>** como estado inicial e I1 (base fosfaceno) e I2 (irradiación a  $\lambda > 530$  nm) son los *inputs*. La línea horizontal muestra el valor umbral. Las señales de fluorescencia que se encuentran sobre el valor umbral se consideran 1 y por debajo 0, en valores binarios.

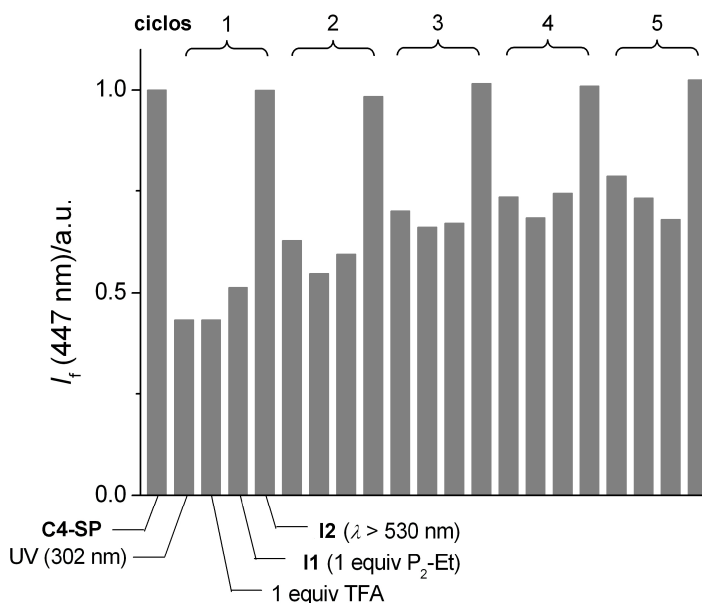


**Figura 3.9.** Lógica secuencial con **C4-MEH<sup>+</sup>** como estado inicial e I1 (base fosfaceno) e I2 (irradiación a  $\lambda > 530\text{ nm}$ ) son los *inputs*. La línea horizontal muestra el valor umbral. Las señales de fluorescencia que se encuentran sobre el valor umbral se consideran 1 y por debajo 0, en valores binarios.

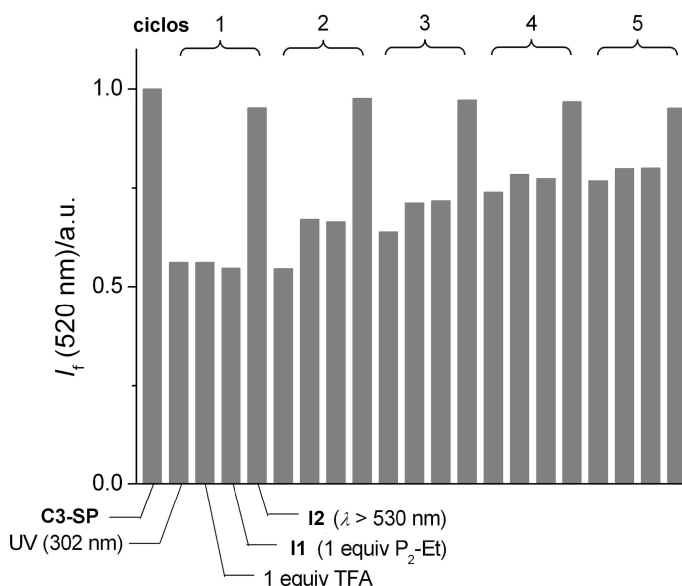
A su vez este tipo lógica responde también a una puerta *priority* AND de dos *inputs* (*two-input priority* AND o 2-PAND). Para poder volver a usar la puerta lógica, hay que resetear el sistema. Como se vio en el apartado anterior, la adición de ácido (TFA) y la irradiación con luz UV permite volver al estado  $\text{MEH}^+$  inicial (esquema 3.2). En la figura 3.10 se puede ver una repetición de hasta 5 ciclos completos para la díada **C2**, usando el reseteo y reciclaje de la lógica, con un rango dinámico aceptable, de igual modo en la figura 3.11 y 3.12 se presenta para **C3** y **C4**.



**Figura 3.10.** Ciclos repetidos de **C2-SP**. El orden de aplicación que se muestra en el primer ciclo (luz UV (302 nm), ácido (TFA), base (P2-Et) y luz de  $\lambda > 530$  nm) es igual para el resto de ciclos posteriores.



**Figura 3.11.** Ciclos repetidos de **C3-SP**. El orden de aplicación que se muestra en el primer ciclo (luz UV (302 nm), ácido (TFA), base (P2-Et) y luz de  $\lambda > 530$  nm) es igual para el resto de ciclos posteriores.

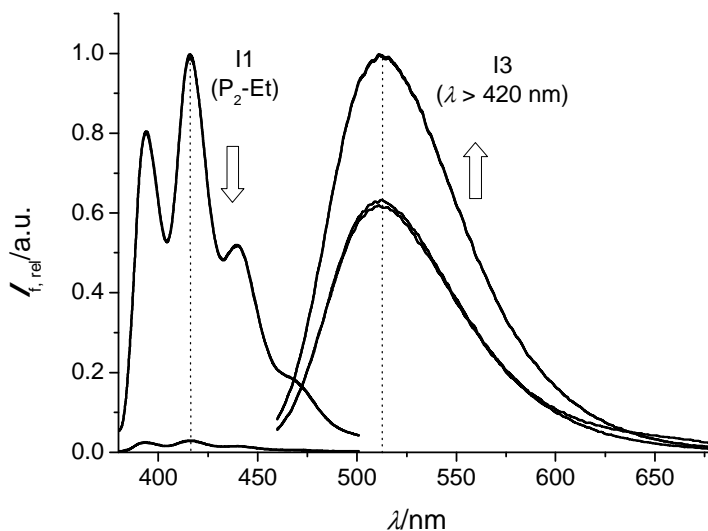


**Figura 3.12.** Ciclos repetidos de **C4-SP**. El orden de aplicación que se muestra en el primer ciclo (luz UV (302 nm), ácido (TFA), base (P2-Et) y luz de  $\lambda > 530$  nm) es igual para el resto de ciclos posteriores.

Para el desarrollo de la operación lógica reversible molecular se añade un nuevo vector de *output* al sistema, *output 2* u O2 (esquema 3.5). Cuando se habla de reversibilidad en este trabajo, nos referimos a una reversibilidad computacional, no a una reversibilidad química (lo cual se suele identificar con el término “reset”).<sup>21</sup> Esto significa que cada una de las combinaciones de *inputs* da lugar a una diferente combinación de *outputs*, de tal manera que, leyendo sólo el resultado de los *outputs* ya se puede saber cuales fueron los *inputs* aplicados, por ello se denomina lógica reversible.<sup>20</sup> La díada **C2**, que tiene al derivado de aminonaftalimida como fluoróforo en su estructura, fue la elegida para la implementación de esta lógica reversible, por lo que el O1 es la lectura de la intensidad de fluorescencia a  $\lambda = 512$  nm.

El segundo *output* que se añade para la implementación de esta ógica reversible se corresponde con la intensidad de fluorescencia de una nueva molécula introducida en el sistema derivada de antraceno, 9-(N-

metilamino)metilantraceno (o molécula **C5**). El *output* 2 u O2, por tanto, es la intensidad de fluorescencia a de esta molécula leída a  $\lambda = 416$  nm. Los *outputs* son muy fáciles de diferenciar ya que las fluorescencias se encuentran espectralmente muy separadas (figura 3.13).

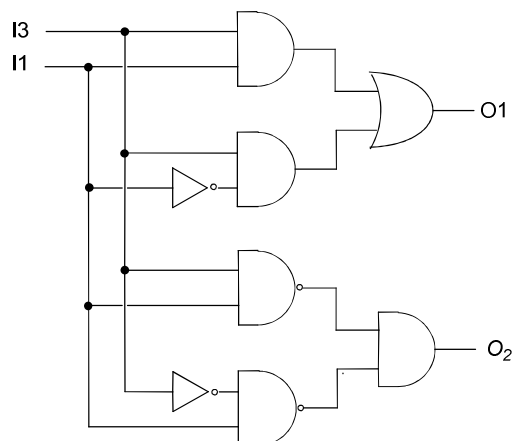


**Figura 3.13.** Espectros de fluorescencia normalizados ( $\lambda_{exc} = 375$  nm) de **C5H+** (izquierda) y **C2-MEH+** (derecha) tras la adición de base (I1) e irradiación a  $\lambda > 420$  nm (I3). El *input* que lleva a un aumento efectivo de fluorescencia está indicado para sistema/compuesto. El otro *input* (I3 para **C5H+** e I1 para **C2-MEH+**) no afecta a la fluorescencia del respectivo compuesto.

En cuanto a los *inputs*, el primer *input* (denominado I1) es  $P_2$ -Et, y el segundo *input* (denominado I3) es la irradiación a  $\lambda > 420$  nm. La tabla de verdad resultante se muestra en la tabla 3.2. La lógica no se desarrolló en una disolución única sino que ambas moléculas estaban en cubetas separadas, aplicando a las dos los mismos *inputs*. El estado inicial de la lógica se concretó para la forma protonada del antraceno, **C5H+**, y la forma  $MEH^+$  de la díada, **C2-MEH+**. De esta manera, en el estado inicial, el O1 = 0 y el O2 = 1, ya que en la díada se da el proceso de ET que



hace que la fluorescencia del fluoróforo se mantenga baja y el antraceno protonado muestra una alta intensidad de fluorescencia, debido al bloqueo del PET.



**Esquema 3.6.** Representación del circuito lógico correspondiente al interruptor lógico reversible resultado de la combinación de **C2-MEH<sup>+</sup>/C5-H<sup>+</sup>** con I1 e I3.

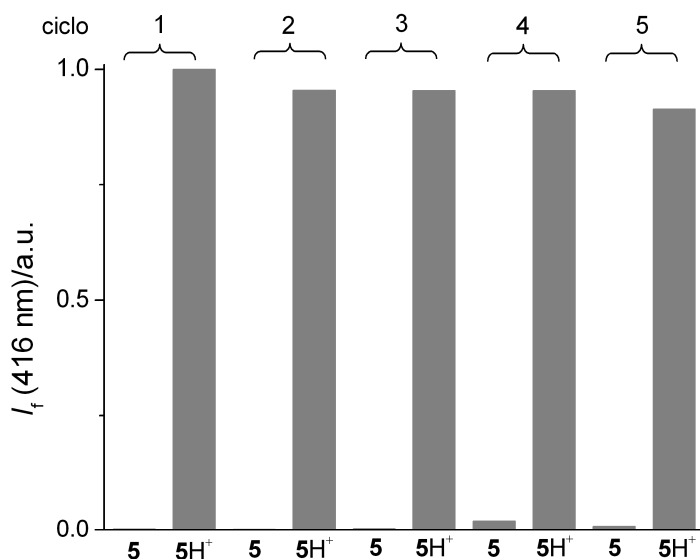
**Tabla 3.2.** Tabla de verdad de la lógica reversible **C5H<sup>+</sup>/C2-MEH<sup>+</sup>**.

I1 <sup>[a]</sup>	I3 <sup>[b]</sup>	O1 <sup>[c]</sup> ( <i>I<sub>f,rel</sub></i> )	O2 <sup>[d]</sup> ( <i>I<sub>f,rel</sub></i> )
0	0	0 (0.62)	1 (0.99)
1	0	0 (0.64)	0 (0.03)
0	1	1 (1.00)	1 (1.00)
1	1	1 (1.00)	0 (0.03)

[a] 1 equiv P<sub>2</sub>-Et. [b]  $\lambda > 420$  nm, 210 s. [c] Fluorescencia de aminonaftalimida,  $\lambda_{\text{obs}} = 512$  nm; límite  $I_{f,\text{rel}} = 0.7$ . [d] Fluorescencia del antraceno,  $\lambda_{\text{obs}} = 416$  nm; límite  $I_{f,\text{rel}} = 0.7$ .

Después de la aplicación del I1, un equivalente de base, el espiropirano se desprotona hasta la forma ME, manteniendo baja la fluorescencia del fluoróforo debido al proceso de ET y, por otro lado, el antraceno pierde su alta intensidad de fluorescencia al volver a tener efecto el proceso de PET desde el grupo amino, ya no protonado, hasta el antraceno. Si lo que aplicamos es el I3, únicamente, no obtenemos ningún cambio en la

fluorescencia del antraceno manteniéndose elevada. En cambio, la de aminonaftalimida sufre un aumento de intensidad ya que, bajo la aplicación de la luz visible a  $\lambda > 420$  nm, el espiropirano vuelve a su forma SP (esquema 3.2) y el ET queda impedido. Por último, cuando ambos *inputs* se aplican, el grupo amino del antraceno sufre la desprotonación y baja su intensidad de fluorescencia y, el espiropirano, primero, sufre una desprotonación hasta su forma ME y, posteriormente, la irradiación de luz visible, lo lleva a su forma SP, impidiendo el proceso de ET y provocando un aumento en la fluorescencia del grupo aminonaftalimida. Se puede observar que al elegir como I3 la irradiación a  $\lambda > 420$  nm, hace que tanto la forma ME como la MEH<sup>+</sup> se transformen en SP, ya que ambas absorben la luz de irradiación. Esto resulta en la eliminación de la lógica secuencial anterior siendo sustituida por una lógica combinacional (donde el orden de la aplicación de los *inputs* no tiene influencia sobre el resultado observado como *output*). Atendiendo a los comportamientos de ambas moléculas en el sistema, se encuentra que la molécula **C2-MEH<sup>+</sup>** está desarrollando una puerta TRANSFER y que **C5H<sup>+</sup>** desarrolla una puerta INVERTER. El esquema electrónico correspondiente a este sistema lógica está representado en el esquema 3.6. La capacidad de reseteo y la de reciclaje del sistema son similares a las de la lógica secuencial, discutida anteriormente. Se llevó a cabo un experimento con el antraceno igual al llevado a cabo con una de las diadas y se pudieron hacer los 5 ciclos con éxito (figura 3.14).



**Figura 3.14.** Ciclos de intensidad de fluorescencia de **C5/C5H<sup>+</sup>** alternando la adición de ácido (1 equivalente TFA) y de base (1 equivalente de P<sub>2</sub>-Et).

### 3.1.3. *Conclusions (Conclusiones)*

Three different and carefully selected fluorophores have been covalently attached to a photochromic spiropyran molecule to yield three switchable dyads. The purpose of the fluorophore selection was the tuning of the spectral overlap between the emission spectrum of the fluorophore and the absorption spectrum of the spiropyran in its different forms. Thereby a modulated fluorescent switch via light irradiation and acid or base addition was obtained. The dynamic range of the fluorescence intensity changes was found to be highly dependent on the distribution between the spiro form, or SP, and the merocyanine form, or ME, in the photostationary state. This was found to be around 55:45 (%SP:%ME) in all cases. For this reason the enhancement of the fluorescence intensity is about 2. Based on these dyads a sequential logic with a 2-PAND gate can be

implemented and by the addition of an anthracene derivative a reversible logic with a TRANSFER and an INVERTER gate can be also achieved. The idea of combining photonic and chemical inputs is a step forward on the path toward advanced molecular logic. The photon outputs could be used as inputs of a concatenated logic gate. This idea is also exposed in the other work of this chapter "Realización de un dispositivo D-latch con funcionamiento "todo-fotónico" en base de una fulgimida".

Se han anexado covalentemente tres tipos de fluoróforos diferentes, cuidadosamente seleccionados, a una molécula de un derivado del fotocromo espiropirano, obteniéndose tres díadas. El propósito de la selección era conseguir que sólo en una de las formas del espiropirano hubiera solapamiento espectral entre el espectro de absorción de la forma del fotocromo y el espectro de emisión de fluorescencia del fluoróforo. De esta manera se consigue un interruptor de fluorescencia que se puede manipular con irradiación de luz y mediante la adición de ácido o base. El rango dinámico del cambio de la intensidad de la fluorescencia se vio que es muy dependiente de la distribución del estado fotoestacionario entre la forma espiro, o SP, y la forma merocianina, o ME, el cual rondaba siempre los 55:45 (%SP:%ME). Por esta razón el factor de aumento de la intensidad de fluorescencia era de aproximadamente 2. Mediante estas díadas se puede obtener una lógica secuencial con una puerta tipo 2-PAND y adicionando otra molécula al sistema, un derivado de antraceno, se puede implementar una lógica reversible compuesta por una puerta tipo TRANSFER y otra tipo INVERTER. La idea de combinar *inputs* fotónicos con químicos es un paso adelante para avanzar en el camino de la lógica molecular. Todo *output* fotónico se puede aprovechar como un posterior *input* para otro lógica que también tenga *inputs* fotónicos como la aquí expuesta. Sería una manera de concatenar puertas lógicas. Una idea que se expone también en el otro trabajo de este capítulo: "Realización de un dispositivo D-latch con funcionamiento "todo-fotónico" en base de una fulgimida".

### 3.1.4. Parte experimental

#### Irradiación:

La irradiación de luz a  $\lambda > 420$  nm y a  $\lambda > 530$  nm se generó por medio de una lámpara de Xenon (150 W) junto con el uso de unos filtros de cristal de pase largo, o filtros *long-pass* (Uno de ellos corta la luz hasta 420 nm y el otro hasta 530 nm). La densidad de potencia de la luz en las muestras fue de  $\approx 30$  mWcm<sup>-2</sup> y de  $\approx 18$  mWcm<sup>-2</sup> respectivamente. La luz UV a 302 nm se generó con una lámpara UV de mano UVP del modelo UVM-57, y con una densidad de potencia de 15 mWcm<sup>-2</sup>. El tiempo de irradiación para las fotoisomerizaciones fue de 210 s para todos los casos.

#### Medidas fotofísicas:

Todas las medidas se llevaron a cabo en soluciones equilibradas en acetonitrilo a temperatura ambiente. Los espectros de absorción UV/vis se tomaron con un espectrofotómetro UV-1603 de Shimadzu y con un espectrofotómetro CARY 5000 UV/vis/NIR. Los espectros de fluorescencia se tomaron con un fluorímetro Cary Eclipse de Varian. Los rendimientos cuánticos de fluorescencia se determinaron con quinín sulfato ( $\Phi_f = 0.55$  en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.05 M)) como estándar de referencia y fueron corregidos con las diferencias entre los índices refractivos de los disolventes de las muestras y la referencia. El rendimiento cuántico de la fluorescencia del dansilo en la díada **C3-SP** fue corregido con la absorbancia del espiropirano a la longitud de onda a la que se hizo la excitación (341 nm). Los espectros de absorción mostrados en la figura 3.1 se tomaron con muestras en las cuales se había convertido virtualmente el 100% de las formas apropiadas. El protocolo experimental está descrito en literatura anteriormente publicada. Los tiempos de vida de fluorescencia para **C2M**, **C3M** y **C4M** y los correspondientes para **C2-SP**, **C3-SP** y **C4-SP** se midieron mediante el uso de láseres pulsados de diodos a 377 nm o 405 nm (PicoQuant) con tasas de repetición de 10 MHz como fuentes de excitación. Los fotones emitidos se registraron bajo

las condiciones de ángulo mágico a 505 nm y con tubo multicanal en un plato multicanal térmicamente enfriado (MCP-PMT R3809U-50; Hamamatsu). Las señales de fluorescencia se tomaron hasta obtener los 10000 cuantos en el canal superior. Los tiempos de vida de las formas ME y MEH<sup>+</sup> de las díadas (**C2-ME**, **C3-ME**, **C4-ME**, **C2-MEH<sup>+</sup>**, **C3-MEH<sup>+</sup>**, **C4-MEH<sup>+</sup>**) se midieron con sistema de cámara de barrido. Los pulsos de excitación los generó un láser de Ti:zafiro Tsunami (de Spectra-Physics). La salida del láser Tsunami se sintonizó a 796 nm y, subsecuentemente, a la frecuencia doblada, a 398 nm. Los fotones emitidos por las muestras pasaron a través de un espectrógrafo (Acton SP2300, Princeton Instruments) y se registraron con una cámara de bariido (C5680, Hamamatsu) con una unidad de sincro-escáner (M5675, Hamamatsu). Cada marco se midió y registró individualmente y los espectros de fluorescencia en tiempo resuelto se obtuvieron con previa corrección de fluctuación de fase. De estos espectros de fluorescencia de tiempo resuelto se extrajeron los perfiles de tiempo de fluorescencia y se hicieron regresiones biexponenciales, incluyendo la función de respuesta. Las muestras de las formas ME y de MEH<sup>+</sup> de las díadas se actualizaron repetidamente con dosis de luz a 302 nm (1 min) durante las medidas de fluorescencia de tiempo resuelto.

#### Síntesis – Métodos generales y Materiales

*Procedimiento representativo de la síntesis de las díadas fluoróforo-espiropirano (Compuesto **C2-SP**):*

Se dejó en agitación una solución de éster de succinimidilo de **C1-SP** (50 mg, 0.1 mmol) y N-(2-aminoetil)-4-amino-1,8-naftalimida (26 mg, 0.1 mmol) en tetrahidrofurano/diclorometano (2:3, 8 mL) y N,N-dimetilformamida (4 mL) durante 2.5 h. La mezcla resultante se diluyó en diclorometano y se lavó con brine y agua. La fase orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se eliminó todo el disolvente en un rotavapor dando lugar al crudo del producto, el cuál fue purificado por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>)

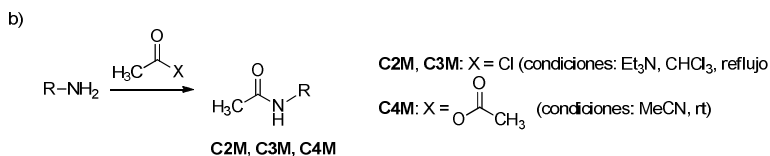
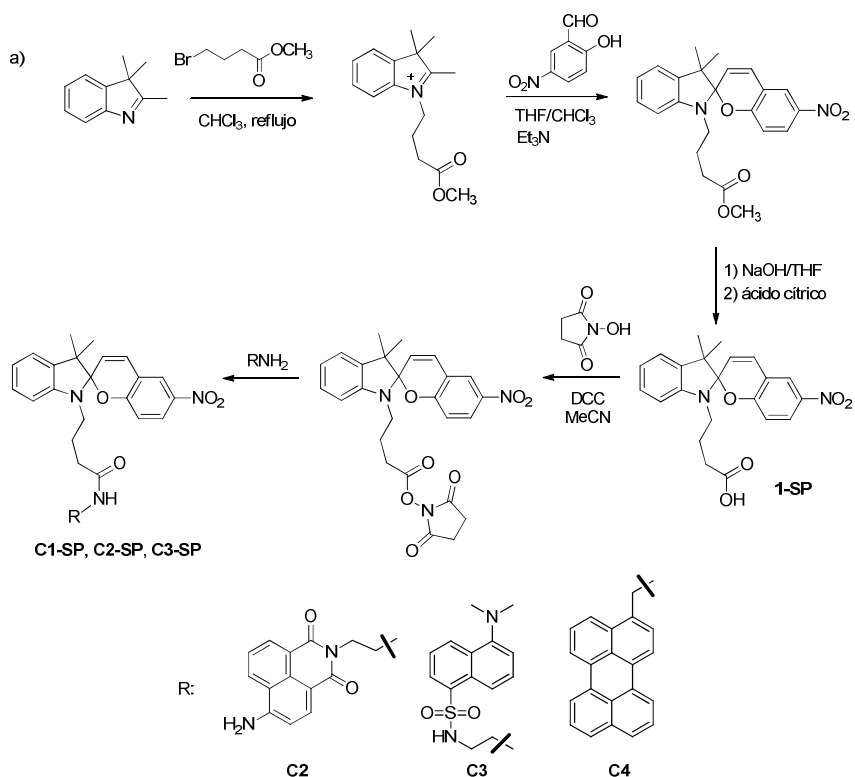
con una mezcla de diclorometano/metanol (95:5) como eluente para extraer el **C2-SP** (34 mg, 54%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 258C):  $\delta$  = 8.57 (dd,  $J$  = 7.2, 0.8 Hz, 1H; Ar-H), 8.37 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H; Ar-H), 8.10 (dd,  $J$  = 8.4, 0.8 Hz, 1H; Ar-H), 7.95 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H; Ar-H), 7.90 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H; Ar-H), 7.63 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H; Ar-H), 7.12 (dt,  $J$  = 8.0, 1.2 Hz, 1H; Ar-H), 7.03 (dd,  $J$  = 7.6, 0.8 Hz, 1H; Ar-H), 6.88–6.76 (m, 3H; Ar-H), 6.66 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H; Ar-H), 5.58 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H; Ar-H), 6.34 (m, 1H; NH), 5.80 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H; vinyl-H), 5.01 (br s, 2H;  $\text{NH}_2$ ), 4.40–4.32 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 3.22–3.06 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 3.66–3.56 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 2.22–2.08 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 1.94–1.82 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 1.22 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 1.12 ppm (s, 3H;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 258C):  $\delta$  = 172.7, 165.3, 164.8, 159.8, 150.0, 147.1, 140.9, 135.9, 134.3, 131.9, 130.0, 128.2, 128.0, 127.5, 125.9, 125.0, 122.8, 122.7, 122.1, 121.7, 120.0, 119.6, 118.6, 115.6, 111.2, 109.6, 107.0, 106.9, 52.9, 43.3, 40.2, 39.3, 33.9, 26.1, 24.8, 20.0 ppm; HRMS (TOF, EI<sup>+</sup>): m/z: teórico  $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_6$  : 631.2431; experimental: 631.2422.

Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz) y  $^{13}\text{C}$  RMN (100,6 MHz) se registraron en espectrómetros estándar. Los desplazamientos químicos en los espectros  $^1\text{H}$  RMN están referidos a TMS, como referencia interna, o del pico del disolvente residual. En los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN los desplazamientos químicos están referenciados a la señal de carbono de  $\text{CDCl}_3$  (77,2 ppm). La espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) se realizó en un espectrómetro de masas Micromass GCT en el Centro de Química de la Universidad de Lund, Suecia. Las masas se presentan como la media de tres carreras. Todos los reactivos y reactivos utilizados en la síntesis fueron adquiridos de Aldrich o Fluka, excepto metil 4-bromobutirato, que era de TCI. Todos los productos químicos se utilizaron tal como se recibieron sin purificación adicional. El tetrahidrofurano (THF) se destiló sobre Na y benzofenona. El etanol (EtOH) se destiló sobre Mg/I<sub>2</sub>. Acetonitrilo (MeCN) se separó por destilación sobre CaH<sub>2</sub>. Todos los otros disolventes [metanol (MeOH), N, N-dimetilformamida (DMF), éter dietílico (Et<sub>2</sub>O), cloroformo ( $\text{CHCl}_3$ ),

diclorometano (DCM), y acetato de etilo (EtOAc)] se usaron como se recibieron a menos que se indique lo contrario.

*Síntesis de las díadas espiropirano-espaciador-fluoróforo (C2-SP, C3-SP, C4-SP) y los compuestos modelos:*



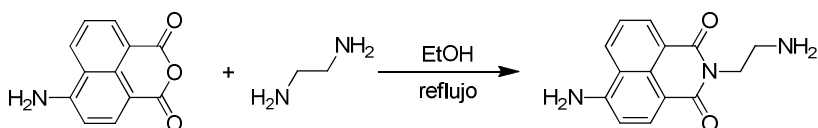
**Esquema 3.7.** Síntesis de **C1-SP** y su funcionalización con los fluoróforos para obtener las díadas **C2**, **C3** y **C4**. b) Preparación de los fluoróforos modelo (**C2M**, **C3M**, **C4M**).

La secuencia de síntesis completa de las díadas se muestra en el esquema sobre este texto. La preparación de **C1-SP** se llevó a cabo



partiendo de 2,3,3-trimethylindolenine disponible de forma comercial y siguiendo un procedimiento de tres pasos que fue ligeramente modificado con respecto al de la literatura<sup>7,22</sup>. La alquilación de la indolenina con metil de 4-bromobutirato resultó con la sal de indolinio correspondiente. En la segunda etapa, la sal se trató con 5-nitrosalicilaldehído para dar el nitrospiropirano en su forma de éster de metilo. El éster finalmente se trató con hidróxido de sodio en tetrahidrofurano, seguido de acidificación con ácido cítrico para producir **C1-SP**. El siguiente paso es funcionalizarlos con los fluoróforos correspondientes a través de formación de amidas. Los mejores rendimientos se obtuvieron mediante activación ácida previa del método del éster NHS. El tratamiento del éster de NHS con los derivados de amina correspondientes fluoróforo produjo las díadas objetivo **C2-SP**, **C3-SP** y **C4-SP** (rendimientos de 54, 57 y 68%, respectivamente). Los derivados de aminas fluoróforo se prepararon como se describe en la información de apoyo. Los compuestos modelo fluoróforo (**C2M**, **C3M**, y **C4M**) se obtuvieron mediante la acetilación directa de las aminas con cloruro de acetilo o anhídrido acético.

*N*-(2-aminoetil)-4-amino-1,8-naftalimida:

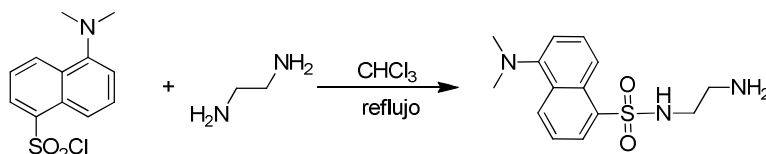


**Esquema 3.8.** Esquema sintético de *N*-(2-aminoetil)-4-amino-1,8-naftalimida

Una solución de 4-amino-1,8-anhídrido naftálico (250 mg, 1,2 mmol) y etilendiamina (786 l, 11,7 mmol) en 10 ml de EtOH se calentó a reflujo durante 4 h y después se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se trató con poca agua, el sólido se filtró y después se lavó con cantidades copiosas de agua y un poco de éter dietílico. 154 mg (rendimiento 50%) del producto se obtuvo en forma de sólido, que se utiliza en la síntesis de **C2-SP** y **C2M** sin purificación adicional.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $[\text{D}_6]$ DMSO, 25°C)  $\delta$  = 8.60 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H; Ar-H), 8.42 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H; Ar-H), 8.18 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H; Ar-H), 7.65 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H; Ar-H), 7.44 (br. s, 2H; Ar-NH<sub>2</sub>), 6.83 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H; Ar-H), 4.01 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>), 2.74 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>), 1.52 ppm (br. s, 2H; NH<sub>2</sub>).

### *N*-(2-Aminoetil)dansilamida

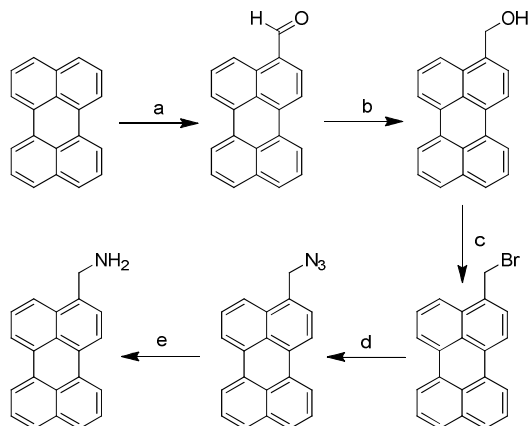


**Esquema 3.9.** Esquema sintético de *N*-(2-Aminoetil)dansilamida.

Una solución de etilendiamina (745 I, 11,1 mmol) en 12 ml de CHCl<sub>3</sub> seco se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno. A ésta se añadió lentamente durante un período de 2 h una disolución de cloruro de dansilo (200 mg, 0,74 mmol) en 10 ml de CHCl<sub>3</sub> seco. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se lavó con 2 x 15 ml de agua. Después de secar la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>) usando DCM / MeOH (95/5) como eluyente. Se obtuvieron 65 mg (rendimiento 30%) de un producto sólido.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $[\text{D}_6]$ DMSO, 25 °C)  $\delta$  = 8.45 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H; Ar-H), 8.29 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H; Ar-H), 8.10 (dd,  $J$  = 7.3, 1.2 Hz, 1H; Ar-H), 7.64-7.57 (m, 2H; Ar-H), 7.25 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H; Ar-H), 2.82 (s, 6H; N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.74 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>), 2.44 ppm (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>).

## 3-(Aminometil)perylene



**Esquema 3.10.** Dónde: (a)  $\text{SnCl}_4/\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}/\text{Cl}_2\text{CHOCH}_3/\text{H}_2\text{O}$ ; (b)  $\text{NaBH}_4$ , THF/EtOH, rt, 30 min; (c)  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{PPh}_3$ , DMF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 10 min; (d)  $\text{NaN}_3$ , DCM, rt, 15 h; (e)  $\text{H}_2$ , 10% Pd/C, MeOH, rt, 16h.

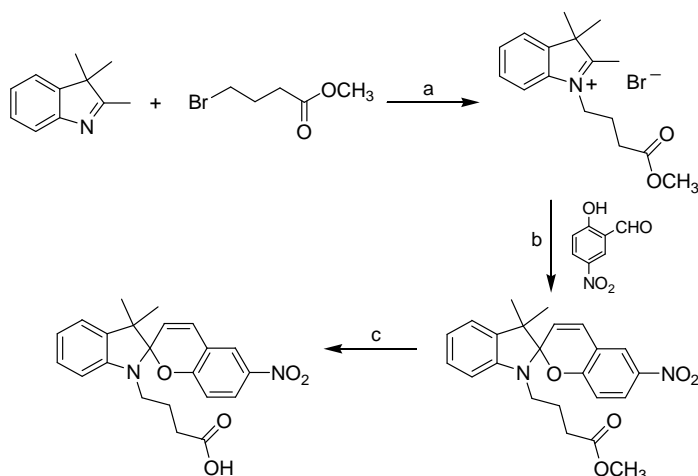
Este producto se sintetizó en un procedimiento de varios pasos se muestra en el esquema. Los primeros cuatro productos intermedios se sintetizaron de acuerdo con los métodos publicados: 3-formylperylene,<sup>23</sup> 3-(hidroximetil) perileno,<sup>24</sup> 3-(bromometil) perileno,<sup>25</sup> 3-(azidometil) perileno<sup>26</sup> El paso final se llevó a cabo mediante el uso de un procedimiento modificado (descrito a continuación).

El metanol (120 ml) se purgó con argón durante 5 min y se añadió a un matraz que contiene 3 - (azidometil) perileno (200 mg, 0,65 mmol) y Pd al 10% / C (120 mg) bajo atmósfera de argón. La mezcla gris-amarillo se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. El catalizador de Pd / C se filtró a través de un lecho corto de sílice y se lavó con metanol caliente. El filtrado y el lavado se combinaron y el metanol se eliminó a presión reducida para dar 3 - (aminometil) perileno con un rendimiento cuantitativo.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $25\text{ }^\circ\text{C}$ )  $\delta$  = 8.26-8.14 (m, 4H; Ar-H), 7.92 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H; Ar-H), 7.72-7.66 (m, 2H; Ar-H), 7.58-7.44 (m, 4H;  $\text{CH}_2$ ), 4.30 ppm (s, 2H;  $\text{CH}_2$ ).

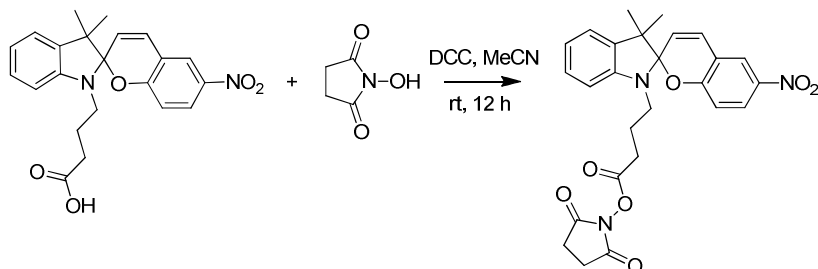
**Compuesto C1-SP**

1'-(3-carboxipropil)-3', 3'-dimetil-6-nitroespiro [2H-1] benzopiran-2, 2'-indolina (**C1-SP**) se preparó de acuerdo con los procedimientos publicados o modificado: 1-(3-carbometoxipropil)-3,3-dimetil-2-metilenindolina,<sup>7</sup> 1'-(3-carbometoxipropil)-3', 3'-dimetil-6-nitroespiro [2H-1] benzopiran-2, 2'-indolina (ver más abajo), 1'-(3-carboxipropil)-3', 3'-dimetil-6-nitroespiro [2H-1] benzopiran-2, 2'-indolina<sup>22</sup>



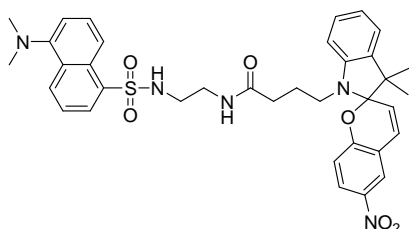
**Esquema 3.11.** Dónde: (a)  $\text{CHCl}_3$ , reflujo, 24 h; (b)  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF/ $\text{CHCl}_3$ , 80 °C, toda la noche; (c)  $\text{NaOH}$ , THF, rt, 48 h, seguido de neutralización con ácido cítrico.

Se añadió nitrosalicilaldehído (1.86 g, 11 mmol) en 170 ml THF/ $\text{CHCl}_3$  (10/7) TEA (3.3 ml). Después de que la mezcla hubo sido calentada (80°C) durante la noche, los disolventes se eliminaron a presión reducida. THF se añadió al residuo verdoso y las agujas incoloras que aparecen ( $\text{Et}_3\text{NHBr}$ ) se separaron por filtración. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar un sólido de color púrpura, que se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ ) y la recristalización a partir de EtOH (2.70 g, rendimiento del 60%). Los datos de RMN coincidieron con los datos publicados.<sup>22</sup>

NHS éster del compuesto **C1-SP**<sup>27</sup>**Esquema 3.12.** Esquema sintético del NHS éster del compuesto **C1-SP**<sup>27</sup>.

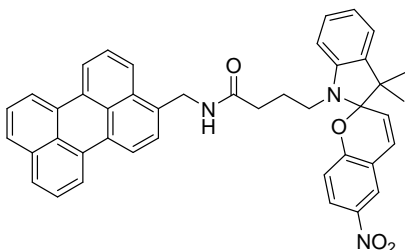
Una solución de **C1-SP** (394 mg, 1,0 mmoles), DCC (619 mg, 1,0 mmol) y hidroxisuccinimida (345 mg, 1,0 mmol) en MeCN seco (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La diciclohexilurea precipitada se separó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con el eluyente DCM / MeOH (95/5) y la recristalización a partir de EtOH / DCM (0,30 g, rendimiento del 60%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 8.04-7.96 (m, 2H; Ar-H), 7.20 (dt,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz, 1H; Ar-H), 7.11 (dd,  $J$  = 6.8, 0.8 Hz, 1H; Ar-H), 6.95 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H; vinyl-H), 6.90 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H; Ar-H), 6.75 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H; Ar-H), 6.62 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H; Ar-H), 5.88 (t,  $J$  = 10.4 Hz, 1H; vinyl-H), 3.36-3.18 (m, 2H; CH<sub>2</sub>), 2.86 (br. s, 4H; CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.67 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H; CH<sub>2</sub>), 2.16-1.94 (m, 2H; CH<sub>2</sub>), 1.29 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 1.20 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C)  $\delta$  = 169.2, 168.4, 159.5, 146.8, 141.1, 136.1, 128.8, 128.0, 126.0, 122.9, 121.9, 121.4, 120.0, 118.6, 115.6, 107.0, 106.6, 52.6, 42.5, 28.2, 26.1, 25.7, 23.6, 20.0 ppm; HRMS (TOF, EI<sup>+</sup>):  $m/z$ : teórico: C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: 491.1693; experimental: 491.1710.

Díada **C3-SP**

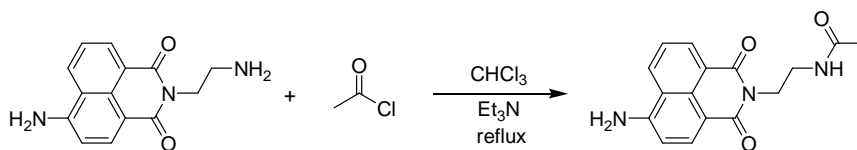
Una solución de éster de succinimidilo de **C1-SP** (49,1 mg, 0,1 mmol) y N-(2 - aminoetil) dansil amida (29,3 mg, 0,1 mmol) en THF / DCM (1/2, 10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y agua, y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el producto bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>) con EtOAc / DCM (1/2) como eluyente. Se obtuvieron 40 mg (rendimiento 57%) de **C3-SP**.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ = 8.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H; Ar-H), 8.26-8.16 (m, 2H; Ar-H), 8.02-7.96 (m, 2H; Ar-H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H; Ar-H), 7.51 (dd, *J* = 8.4, 7.6 Hz, 1H; Ar-H), 7.22-7.14 (m, 2H; Ar-H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H; Ar H), 6.89 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H; vinyl-H), 6.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H; Ar-H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H; Ar-H), 6.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H; Ar-H), 5.87 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H; vinyl H), 5.83 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H; NH), 5.22 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H; NH), 3.32-3.08 (m, 4H; CH<sub>2</sub>), 3.02-2.90 (m, 2H; CH<sub>2</sub>), 2.88 (s, 6H; NMe<sub>2</sub>), 2.20-2.02 (m, 2H; CH<sub>2</sub>), 1.94-1.82 (m, 2H; CH<sub>2</sub>), 1.27 (s, 3H; CH<sub>3</sub>), 1.17 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25 °C) δ = 173.3, 159.7, 152.3, 147.2, 141.0, 136.0, 134.3, 130.9, 130.1, 129.8, 129.6, 128.7, 128.3, 127.9, 126.0, 123.3, 122.9, 122.1, 121.8, 119.7, 118.6 (2C), 115.6, 115.4, 107.0, 106.9, 52.8, 45.6 (2C), 43.3 (2C), 39.4, 33.7, 26.1, 24.8, 20.0 ppm; HRMS (TOF, EI+): *m/z*: teórico C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S: 669.2621; experimental: 669.2621.

Díada **C4-SP**

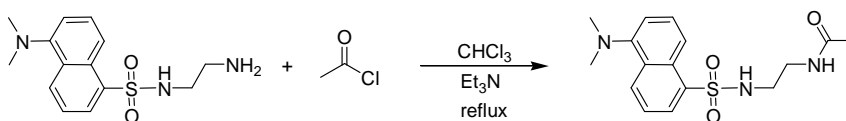
Una solución del éster de succinimidilo de **C1-SP** (50 mg, 0,1 mmol) y 3-(aminometil) perileno (30 mg, 0,1 mmol) en THF / DCM (1/2, 15 ml) y DMF (1 ml) fue se agitó a temperatura ambiente durante 7,5 h. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se lavó con salmuera y agua. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La eliminación del disolvente con un evaporador rotatorio dio el producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ ) con una mezcla de MeOH / DCM (2/98) como eluyente. Este procedimiento produjo 45 mg de **C4-SP** (rendimiento 68%).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8.26-8.18 (m, 3H; Ar-H), 8.13 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H; Ar-H), 7.96 (dd,  $J$  = 8.4, 2.8 Hz, 1H; Ar-H), 7.93 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H; Ar-H), 7.81 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H; Ar-H), 7.72 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H; Ar-H), 7.54-7.48 (m, 3H; Ar-H), 7.39 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H; Ar-H), 7.15 (dt,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz, 1H; Ar-H), 7.07 (dd,  $J$  = 7.2, 0.8 Hz, 1H; Ar-H), 6.86 (dt,  $J$  = 7.6, 0.4 Hz, 1H; Ar-H), 6.78 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H; vinyl-H), 6.70 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H; Ar-H), 6.63 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H; Ar H), 5.82 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H; vinyl-H), 5.58 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H; NH), 4.86-4.74 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 3.32-3.14 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 2.34-2.16 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 2.04-1.94 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 1.25 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ), 1.15 ppm (s, 3H;  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 171.9, 159.7, 147.2, 141.0, 136.0, 134.7, 133.0, 132.7, 132.0, 131.7, 131.1, 130.9, 129.2, 128.5, 128.3, 128.2 (2C), 128.0, 127.7, 127.3, 126.8, 126.7, 126.0, 123.3, 122.8, 122.0, 121.9, 120.6, 120.5, 119.7 (2C), 118.6, 115.6, 115.1, 107.0, 106.8, 53.6, 52.9, 43.3, 42.1, 33.9, 26.1, 25.0, 20.0 ppm; HRMS (TOF,  $\text{EI}^+$ ): m/z: teórico:  $\text{C}_{43}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$ : 657.2628; experimental: 657.2627.

Compuesto modelo **C2M****Esquema 3.13.** Esquema sintético del compuesto modelo **C2M**.

Una mezcla de *N*-(2-aminoetil)-4-amino-1,8-naftalimida (95 mg, 0,37 mmol), cloruro de acetilo (53 l, 0,74 mmol), y trietilamina (52 l, 0,37 mmol) en 5 ml seco cloroformo se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 24 h. En el curso de la reacción se formó un precipitado, que se filtró, se lavó con cloroformo frío y agua y se seca. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ ) con una mezcla de DCM / MeOH (90/10). Se obtuvieron 47 mg (rendimiento 42%) de producto.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 25 °C)  $\delta$  = 8.61 (dd,  $J$  = 8.5, 1.1 Hz, 1H; Ar-H), 8.42 (dd,  $J$  = 7.3, 1.1 Hz, 1H; Ar-H), 8.19 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H; Ar-H), 7.94 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H; CONH), 7.65 (dd,  $J$  = 8.4, 7.3 Hz, 1H; Ar-H), 7.43 (s, 2H; Ar- $\text{NH}_2$ ), 6.84 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H; Ar-H), 4.08 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 3.31 (t, 2H; parcialmente bajo la señal de agua;  $\text{CH}_2$ ), 1.71 ppm (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ); HRMS (TOF, EI+):  $m/z$ : teórico:  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ : 297.1113; experimental: 297.1113.

Compuesto modelo **C3M****Esquema 3.14.** Esquema sintético del compuesto modelo compuesto modelo **C3M**.

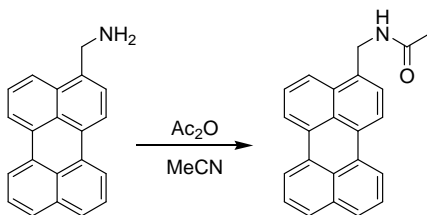
Una mezcla de *N*-(2-aminoetil) dansylamide (139 mg, 0,47 mmol), cloruro de acetilo (67 l, 0,95 mmol), y trietilamina (66 l, 0,47 mmol) en 4 ml de



cloroformo seco se sometió a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 24 h. A continuación, el disolvente se evaporó y se añadió agua. Se formó un sólido, que se lavó con abundante cantidad de agua. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ ) con una mezcla de DCM / MeOH (90/10). Se obtuvieron 68 mg (rendimiento 43%) de producto.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , 25 °C)  $\delta$  = 8.46 (dt,  $J$  = 8.4, 1.0 Hz, 1H; Ar-H), 8.26 (dt,  $J$  = 8.6, 0.8 Hz, 1H Ar-H), 8.09 (dd,  $J$  = 7.3, 1.3 Hz, 1H; Ar-H), 7.98 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 1H; NH), 7.78 (t,  $J$  = 5.8 Hz, 1H; NH), 7.64-7.58 (m, 2H; Ar-H), 7.26 (dd,  $J$  = 7.6, 0.7 Hz, 1H; Ar-H), 3.04-2.99 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.83 (s, 6H;  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.80 2.75 (m, 2H;  $\text{CH}_2$ ), 1.68 ppm (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ); HRMS (TOF, EI+): m/z: teórico:  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : 335.1304; experimental: 335.1312.

#### Compuesto modelo **C4M**



#### Esquema 3.15. Esquema sintético del compuesto modelo **C4M**.

El compuesto 3-(aminometil)perileno (28 mg, 0,1 mmol) se hizo reaccionar con un exceso de anhídrido acético (5 ml) en MeCN seco (5 ml) a temperatura ambiente durante 20 h. A continuación, EtOH (20 ml) se añadió a la mezcla y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El procedimiento de adición y la eliminación de EtOH se repitió dos veces más para proporcionar el producto sólido (32 mg, rendimiento cuantitativo).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 25 °C)  $\delta$  = 8.25 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H; Ar-H), 8.21 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H; Ar-H), 8.14 (d,  $J$  = 7.8

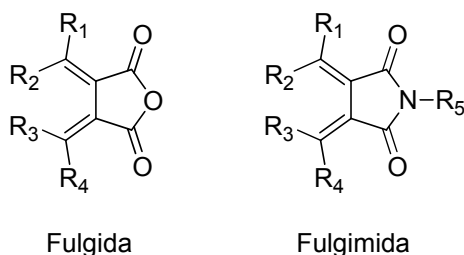
Hz, 1H; Ar H), 7.84 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H; Ar-H), 7.71 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H; Ar-H), 7.58 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H; Ar-H), 7.50 (dt,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 2H; Ar-H), 7.45 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H; Ar H), 5.69 (br. s, 1H; NH), 4.83 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H; CH<sub>2</sub>), 2.05 ppm (s, 3H; CH<sub>3</sub>); HRMS (TOF, EI+): m/z: teórico: C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>NO: 323.1310; experimental: 323.1319.

## 3.2. Realización de un dispositivo D-latch con funcionamiento “todo-fotónico” en base de una fulgimida

### 3.2.1. Introducción y diseño molecular

Como se vio en el capítulo 1, los compuestos fotocromicos tienen varias formas interconvertibles por medio de irradiación de luz y cada una de ellas puede tener propiedades fotofísicas diferentes. El hecho de que una molécula pueda cambiar sus propiedades fotofísicas sin necesidad de adicionar ningún otro químico es una gran ventaja a la hora de llevar a cabo un dispositivo lógico molecular. Al poder llevar a cabo todo el desarrollo lógico sólo a través de la limpia irradiación con luz, no se va produciendo el acúmulo inevitable de los *inputs* químicos en la disolución que suelen terminar afectando, más o menos rápido, a la integridad de la molécula provocando la desaparición de la emisión de fluorescencia. Los sistemas fotónicos se podría decir, por tanto, que normalmente tienen dos grandes ventajas, una que son más limpios y otra que son más longevos químicamente hablando. Tal vez esta son las razones principales de que hayan tenido un interés creciente en los últimos años.<sup>13,28-30</sup>

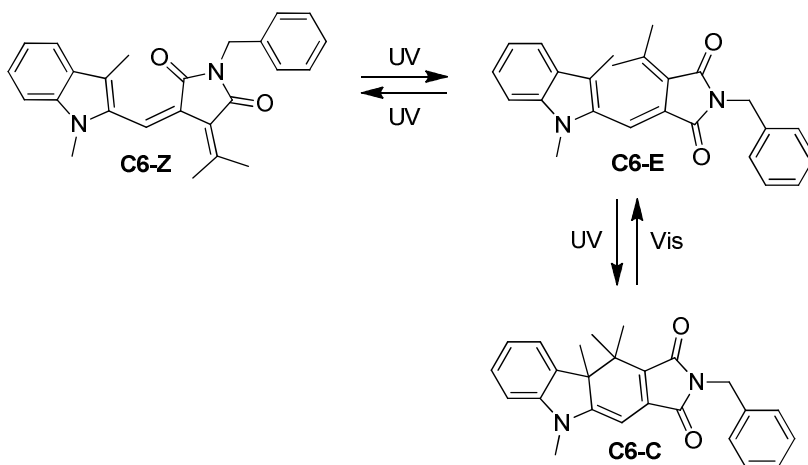
El tipo de lógica que se desarrolla en este trabajo tiene la particularidad de que se trata de una lógica secuencial que implica una función de memoria. Esta diferencia principal con la lógica combinacional, la implicación de una función de memoria<sup>13-15,17,18,28,31-34</sup> o, en otras palabras, la señal de *output* va a depender del historial del dispositivo no sólo del *input* inmediatamente aplicado (al igual que ocurría con la lógica secuencial presentada en el apartado anterior, 3.1, de este capítulo). El dispositivo fotónico encargado de desarrollar esta lógica, está formado únicamente por una molécula, un fotocromo derivado de fulgimida (esquema 3.17), la cual proviene de una familia mayor de moléculas llamada fulgidas.



**Esquema 3.16.** Estructura general de las fulgidas y fulgimidas.

Las fulgimidas tienen la particularidad estructural de tener una succinimida en lugar del anhídrido succínico de la estructura general de las fulgidas (esquema 3.16).<sup>35</sup> El fotocromismo de las fulgimidas, en general, se da entre una forma *E*, incolora, que presenta un anillo de su estructura abierto y una forma *C*, con emisión de fluorescencia y con el anillo cerrado. El origen de la denominación *E*, para la forma abierta está relacionado con la geometría del doble enlace que conecta la succinimida y el anillo aromático y la de *C*, para la forma cerrada, es por ser la forma coloreada.<sup>35</sup> Es importante apuntar que en las fulgimidas, a veces, existe una segunda forma abierta, ambas interconvertibles entre sí, denominada *Z*, que se trata de un isómero geométrico de *E*. Esta tercera forma hace que existan dos posibles interconversiones en la molécula *E-Z* y *E-C*, las cuales pueden estar, en algunos momentos, en competencia.

Este es el caso de la molécula de fulgimida que nos concierne en este trabajo. La estructura molecular, junto con las interconversiones entre las tres formas, se presenta en el esquema 3.17. Como se puede observar, tiene un resto aromático en el nitrógeno de la succinimida y posee las tres formas comentadas anteriormente, que han sido llamadas, en nuestro caso, como forma **C6-C**, **C6-Z** y **C6-E**. Existen evidencias en la literatura de que los derivados con aromáticos en la posición *N* de las fulgimidas son mucho menos propensos a sufrir hidrólisis.<sup>36,37</sup> Esto es una ventaja para el mantenimiento de la integridad de la molécula a lo largo del tiempo. El compuesto fue sintetizado en su forma abierta **C6-E**.

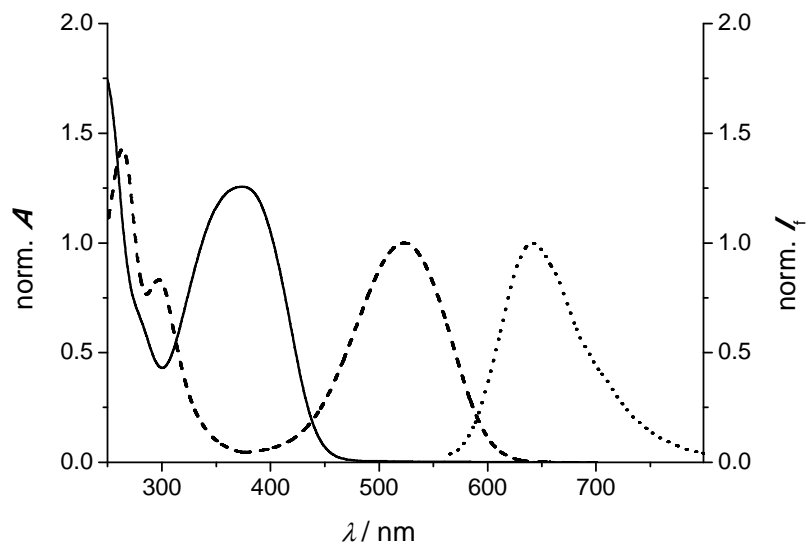


**Esquema 3.17.** Isomerización de la fulgimida **C6** bajo irradiación de luz UV y visible.

### 3.2.2. Resultados y discusión

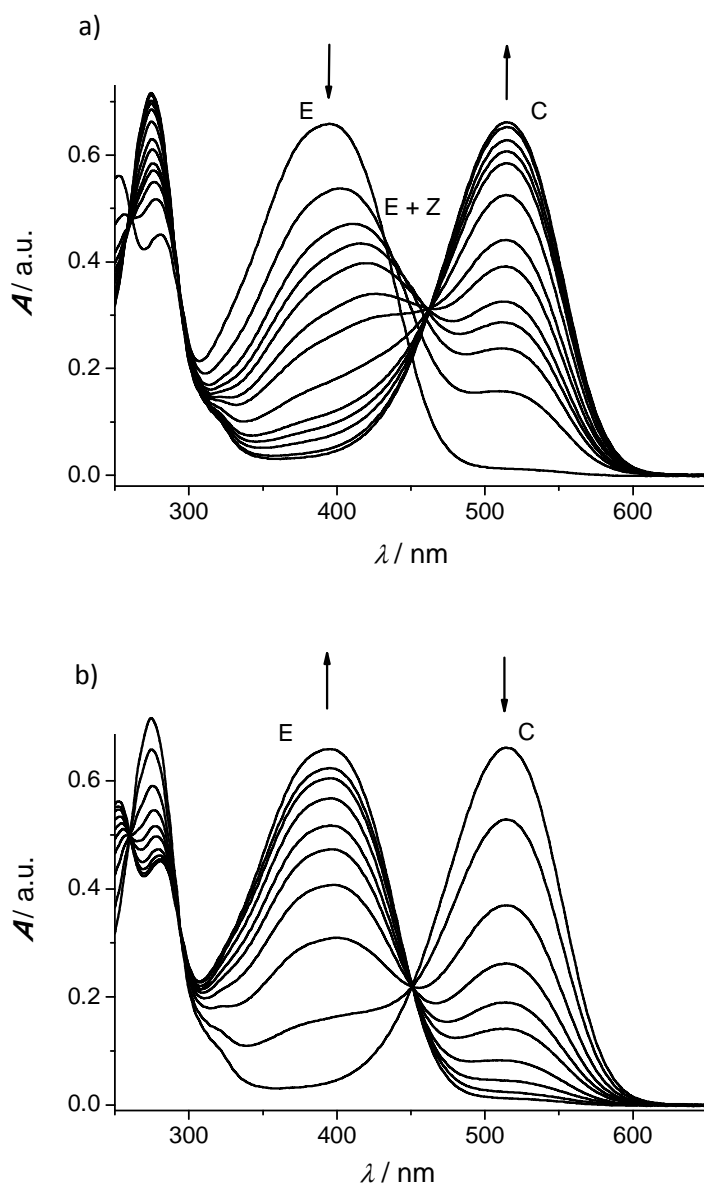
#### 3.2.2.1. Comportamiento fotofísico del derivado de fulgimida

Todos los experimentos realizados en este trabajo se hicieron en acetonitrilo de calidad espectroscópica. Como se ha dicho anteriormente, las diferentes formas de un fotocromo no sólo difieren estructuralmente sino también fotofísicamente. Cada una de las formas de la molécula **C6** tiene un espectro de absorción con máximos diferentes. En la figura 3.15, pueden verse los espectros de absorción de las dos formas que serán primordiales para el desarrollo de este trabajo, la forma **C6-E** y la forma **C6-C**. Irradiando la forma **C6-E** en cualquier longitud de onda donde ésta presente absorción se dará el cierre del anillo (preferiblemente donde sepamos que luego la forma cerrada no vaya a empezar a absorber durante la transformación y obtener así una fototransformación limpia).



**Figura 3.15.** Espectros de absorción de **C6-E** (línea continua), **C6-C** (línea discontinua), y el espectro normalizado de la fluorescencia de **C6-C** (línea de puntos,  $\lambda_{exc} = 550$  nm) en acetonitrilo.

La longitud de onda seleccionada para esta transformación fue 365 nm. Conforme se da el cierre, el máximo va sufriendo un desplazamiento batocrómico hasta llegar a 523 nm (figura 3.15). La conversión realizada experimentalmente se calculó del 100 % en el estado fotoestacionario después de 4 minutos de irradiación (con un rendimiento cuántico de  $\Phi_{E-C} = 0.13$ ).<sup>38</sup> Para el proceso completo en el sentido contrario se necesitan sólo 40 segundos de irradiación con luz visible (el cómo se consiguió la longitud de onda para las irradiaciones se encuentra detallado en la parte experimental del capítulo) con un rendimiento cuántico de  $\Phi_{C-E} = 0.076$ .<sup>38</sup> Durante la transformación de C a E puede observarse en el espectro de absorbancia un claro punto isobéptico (figura 3.16.b.) que no se aprecia durante el cierre del anillo (figura 3.16.a.). Esto es debido a que durante el cierre del anillo se está dando a la vez una transformación reversible entre **C6-E** y **C6-Z** (esquema 3.17).



**Figura 3.16.** a) Espectros de absorción de **C6** conforme se cierra el anillo, transformación de **C6-E** a **C6-C**, mediante irradiación de luz UV 366 nm. b) Espectros de absorción de **C6** conforme se abre el anillo, transformación de **C6-C** a **C6-E**, mediante irradiación de luz visible 530 nm.

En cuanto a la fluorescencia, la única forma que emite luz es la forma cerrada **C6-C**. En la figura 3.15, puede verse también la emisión correspondiente a la forma C con un máximo a 640 nm y un rendimiento cuántico estimado en  $\Phi_f = 0.01$ .

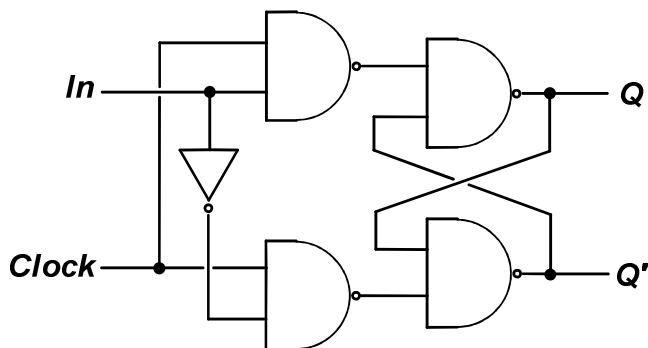
Para el desarrollo de la lógica (cuya implementación se desarrolla en un apartado más adelante), hay que irradiar la molécula con una longitud de onda de 1064 nm (rango IR). La cual se vio que no afectaba a la molécula.

Se mantuvieron durante 10 días 2 disoluciones una con cada una de las 2 formas principales en oscuridad y no se registraron cambios, lo cual demostró una elevada estabilidad térmica de ambas a lo largo del tiempo.

### 3.2.2.2. Implementación de una puerta lógica D-latch

Con esta molécula fotocromica e irradiación de luz se implementa todo el sistema lógico de este trabajo. Se trata de una lógica conocida por el nombre de *D flip-flop* y pertenece al uno de los cuatro grupos de *latches* o *flip-flops* existentes en los circuitos lógicos de sílice. Los cuatro grupos son: *Set-Reset* (SR), *Jump-Kill* (JK), *Toggle* (T) y *Delay/Data* (D). El tipo SR ha sido llevado a cabo molecularmente en varias ocasiones,<sup>32,39-44</sup> pero los tres restantes son algo más difíciles de desarrollar.<sup>45</sup> El *D flip-flop* pertenece al último grupo *Delay/Data* (D) y en ella, como en los otras, va implicada una función de memoria. En el esquema 3.18 está representado el esquema electrónico de la lógica, en el cual se pueden ver dos *outputs* diferentes, el Q y el Q' y dos *inputs* llamados "Clock" y "Data" o "In". El Q' es el *output* complementario, que puede variar en cada *D flip-flop*. El *output* Q es el que define realmente a la lógica y en nuestro sistema fotocromico queda definido por la fluorescencia de la forma cerrada<sup>38</sup> **C6-C** leída a 644 nm.





**Esquema 3.18.** Diagrama lógico de una puerta *D flip-flop*.  $Q'$  simboliza el *output* complementario.<sup>44</sup> Se debe aclarar que una lógica *D flip-flop* puede ser descrita por otros diagramas con diferentes puertas. La representación electrónica de un *D flip-flop* siempre tiene bucles de retroalimentación que son esenciales para lograr los efectos de memoria.

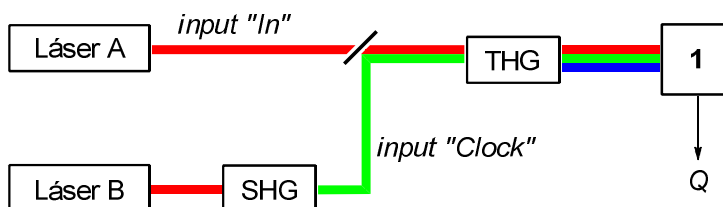
Debido a que tiene memoria, la tabla de verdad es algo diferente a las desarrolladas en otros trabajos, lo más representativo es que posee dos estados diferentes para un mismo *output*  $Q_{\text{current}}$  o  $Q_{\text{actual}}$  y el  $Q_{\text{next}}$  o  $Q_{\text{próximo}}$ . Ésta, que se encuentra en la tabla 3.3, se corresponde con la de una lógica *D flip-flop* para el *output*  $Q$ . Cuando el *input Clock* es 1, el estado de *output* del sistema llamado  $Q_{\text{next}}$  (o  $Q_{\text{próximo}}$ ) tiene el mismo valor que  $In$ ; por otro lado, cuando el *Clock* es 0, el estado de *output*  $Q_{\text{current}}$  (o  $Q_{\text{actual}}$ ) se mantiene como estaba y por tanto  $Q_{\text{current}} = Q_{\text{next}}$ . *Clock* se puede considerar como un permitidor de  $In$ , ya que, sólo cuando éste se aplica, el estado de  $In$  se transmite al *output*.

**Tabla 3.3.** Tabla de verdad de una lógica *D flip-flop*<sup>(a)</sup>.

Clock	<i>In</i>	$Q_{current}$	$Q_{next}$
(535 nm)	(1064 nm)	$I_f$ (644 nm)	$I_f$ (644 nm)
0	0	0	0 (0.087)
0	0	1	1 (0.91)
0	1	0	0 (0.097)
0	1	1	1 (0.90)
1	0	0	0 (0.087)
1	0	1	0 (0.087)
1	1	0	1 (0.91)
1	1	1	1 (0.91)

<sup>(a)</sup> Para la definición detallada de las señales ópticas ver el texto  $Q_{current}$  y  $Q_{next}$  describen el *output* *Q* antes y después, respectivamente, de la aplicación de una combinación de *inputs* dada. Los valores en paréntesis en la última columna son los valores experimentales promedio extraídos de los ciclos de conmutación que se muestran en la figura 3.17.

Para el desarrollo experimental de la lógica se utilizó un láser Nd:YAG, con el cual se irradió a la molécula a las longitudes de onda diferentes necesarias para implementarla haciendo uso de cristales generadores de armónicos.<sup>46,47</sup> En el diagrama del esquema 3.19 se puede ver cómo se llevó a cabo el mecanismo de sintonización de las longitudes de onda y se encuentra desarrollado más en detalle en el apartado experimental de este capítulo.

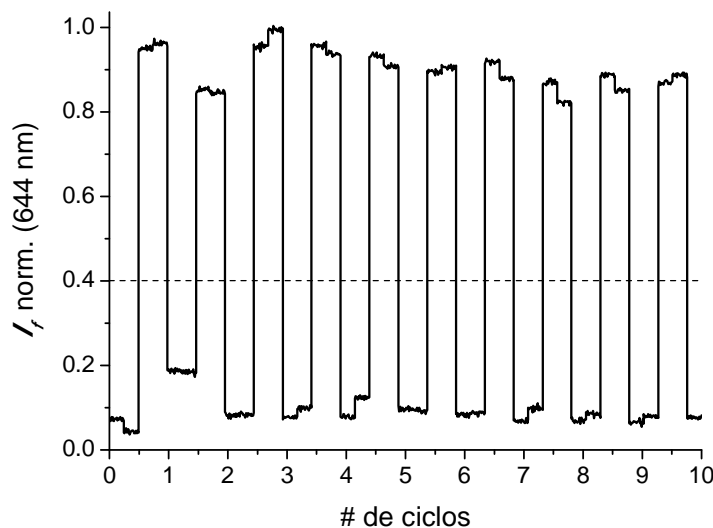


**Esquema 3.19.** Diagrama conceptual del principio experimental para la implementación de la lógica *D flip-flop* con la fulgimida **C6** y un cristal generador de terceros armónicos (los láseres A y B son láseres Nd:YAG).

Los *inputs*, para la implementación de la lógica, son la irradiación a 532 nm como *Clock* y a 1064 nm como *In*. Cuando se aplica sólo *In*, o 1064 nm, es sencillo puesto que es la longitud de onda fundamental del láser Nd:YAG. Para la longitud de onda a 532 nm, o *Clock*, se utiliza un cristal generador de segundos armónicos (*second harmonic generator*, *SHG*) y para cuando se aplican ambos *inputs* a la vez, se utiliza un cristal generador de terceros armónicos (*third harmonic generator* o *THG*). El *output* es la fluorescencia leída a 644 nm ( $\lambda_{\text{exc}} = 550$  nm). Recordando las propiedades fotofísicas de la fulgimida, la forma cerrada **C6-C** es la única forma que emite. La convención lógica tomada fue de 0 para una fluorescencia baja y 1 para una fluorescencia alta. Para decidir si la fluorescencia era baja o alta se puso un límite umbral por encima del cuál es tomada como alta y por debajo como baja (representado en la figura 3.17).

Sabiendo el funcionamiento de la molécula y los medios con los que llevar a cabo la lógica, la implementación de la lógica de forma experimental es el próximo paso y el resultado está representado en la tabla 3.3. La situación inicial es la molécula en su forma abierta sin emisión. En primer y segundo lugar no se aplica ningún *input*, y ambos estados del *output* se mantienen, por tanto, iguales. En el primer caso, el estado de la molécula inicial es abierto sin fluorescencia y en el segundo es el cerrado con emisión. Si no se aplica ningún *input* el  $Q_{\text{current}} = Q_{\text{next}}$ , independientemente del estado inicial. Si se aplica en algún momento el *input In* (1064 nm), sin aplicar el *Clock* (532 nm), la molécula no sufre cambios (siendo térmicamente estable) y el resultado es el mismo. Si el *input Clock* es aplicado, 1, y el *In* no, entonces siempre la forma abierta no fluorescente es la que se obtiene ( $Q_{\text{next}} = 0$ ) independientemente de cuál sea el  $Q_{\text{current}}$ . Si se aplican ambos a la vez, se irradia a la molécula a 355 nm (longitud de onda generada con el THG) e, independientemente de la forma inicial, siempre se obtiene la forma cerrada **C6-C** con fluorescencia y por tanto  $Q_{\text{next}}$  es 1. Como se dijo anteriormente que ocurría en un *D flip-flop*, el *Clock* se comporta como un permitidor para *In*, sólo cuando éste se aplica, el estado de *In* se transmite al *output*.

Para el  $Q'$ , el *output* complementario, lo que se lee es el máximo de absorbancia de **C6-E** a 374 nm.



**Figura 3.17.** 10 ciclos de **C6** funcionando como una *D flip-flop*. El *output* de fluorescencia ( $\lambda_{exc} = 550$  nm,  $\lambda_{em} = 644$  nm) se presenta asociado al ruido. Un ciclo consiste en: 1) irradiación con luz IR a 1064 nm; 2) irradiaciones simultáneas con luz a 532 nm y a 1064 nm por medio de un THG (lo que se corresponde con una luz a 355 nm); 3) irradiación con luz IR a 1064 nm; 4) irradiación con luz a 532 nm. Cada paso de irradiación se llevó a cabo durante 45 s, y el *output* de fluorescencia fue monitorizado durante 5 s. La línea discontinua representa el nivel umbral para poder distinguir entre lo que se considera *output* = 1 y *output* = 0.

Reversibilidad: La lógica puede ser repetida cíclicamente varias veces sin dar señales de desgaste. En la figura 3.17. Se muestran hasta 10 ciclos sin ningún problema de eficiencia.

### 3.2.3. *Conclusions (Conclusiones)*

A molecular D flip-flop logic device with a memory function was successfully implemented. The proof of its complexity is corroborated by the absence of any other previous work that accomplished this logic

through a molecular system. Furthermore, the only constituent of the system is a photochromic fulgimide derivative called **C6** which can be found in three different forms: two open forms, **C6-E** and **C6-Z**, and a fluorescent closed form, **C6-C**. The interconversion between **C6-C** and **C6-E** (the most important forms for the function of the investigated system) leads to a molecular switch and can be achieved by irradiating the molecule with light of appropriate wavelengths. A THG crystal in a Nd:YAG laser was essential for the generation of the UV wavelength 355 nm and allowed the successful application of the inputs.

Se consigue con éxito la implementación de una lógica con la complejidad de tener una función de memoria como es una *D flip-flop*. La prueba de que su complejidad es que no hay ningún trabajo previo que implemente esta lógica por medio de un sistema molecular. Un añadido es el hecho de que el único integrante del sistema lógico es un derivado de fulgimida, la molécula **C6**, un fotocromo con tres formas, dos abiertas incolora **C6-E** y **C6-Z** y una cerrada con fluorescencia **C6-C**. Por medio de la irradiación de la misma a las longitudes de onda adecuadas se consigue la apertura y el cierre provocando la interconversión entre **C6-E** y **C6-C** (los dos formas importantes para el funcionamiento del sistema lógico) y obteniendo así un interruptor fluorescente. En el sistema de láser Nd:YAG que permitió la exitosa aplicación de los inputs de la lógica, se usó un cristal de THG que fue totalmente imprescindible para la generación de la longitud de onda UV a 355 nm.

El *D flip-flop* finalmente implementado, se basa exclusivamente en reacciones inducidas por la luz, libre de las limitaciones comunes en los dispositivos de lógica con inputs químicos. Este tipo de funcionamiento sólo con luz, permite la posibilidad de encadenar muchos dispositivos similares funcionando el siguiente gracias al output del anterior. A pesar de que realmente esta afirmación parece casi un hecho, la naturaleza multidireccional de los fotones emitidos limita aún la eficiencia práctica. El dispositivo descrito aquí es sólo una prueba de que posiblemente sea un hecho en un futuro.

### 3.2.4. Parte experimental

**C6** se preparó en su forma abierta *E* siguiendo el método de Rentzepis.<sup>38,48</sup> Los datos espectroscópicos de <sup>1</sup>H RMN de **C6** coinciden con los publicados. Las medidas se llevaron a cabo en disoluciones de acetonitrilo de calidad espectroscópica a temperatura ambiente. Las medidas de absorción se hicieron usando un espectrofotómetro CARY 4000 UV/vis. Para las medidas de emisión se usó un SPEX Fluolog  $\tau$ 2. La luz UV y visible que se usó para las fotoisomerizaciones de las medidas espectrales se generaron por una lámpara de mano UVP (365 nm, modelo UVGL-25, 1.5 mW/cm<sup>2</sup>) y una lámpara de Xenon de 500 W, respectivamente. La lámpara de Xenon se utilizó con unos filtros “long-pass” de cristal ( $A < 1$  a  $\lambda > 540$  nm). La densidad potencial de luz resultante en la muestra fue de 1.4 W/cm<sup>2</sup>. La distribución del estado fotoestacionario se estimó por medidas de HRMN. El láser utilizado para generar las señales de *inputs* para el *D-flip-flop* fue un láser Nd:YAG (Continuum Surelite II-10, fwhm 6 ns). Por razones de conveniencia experimental sólo se usó un láser para ambos *inputs* (*In* y *Clock*), aunque en el esquema 3.19 se muestran dos láseres para facilitar la descripción del desarrollo experimental. Se irradió la cubeta conteniendo la solución de **C6** (ca.  $5 \times 10^{-5}$  M) a través de un láser Nd:YAG a través de un SHG y después un cristal THG. La selección de la longitud de onda se consiguió rotando los cristales hacia una salida del ángulo de resonancia. La situación de *input* de sólo *in* u *on* se realizó con un generador de primeros armónicos del láser (1064 nm) a través de dos cristales no lineales con cristales generadores de segundos y terceros armónicos sintonizados fuera de resonancia. La situación “sólo *Clock* on” se generó sintonizando el cristal del SHG en resonancia (532 nm) y el cristal del THG fuera de resonancia. Cuando ambos cristales estaban en resonancia, se generaba luz UV a 355 nm por el cristal del THG, representando “ambos *inputs* on”. La luz residual de 1064 nm y 532 nm después del cristal del THG no se filtró antes de pasar por la muestra. Esto se refleja en una conversión

incompleta de **C6-E** a **C6-C**, lo cual no interfiere con la naturaleza binaria de la función D flip-flop. El poder de irradiación y tiempo empleados fueron: 1064 nm (media de potencia de 420 mW a 10 Hz para 45 sg), 532 nm (30 mW potencia media a 10 Hz para 45 s), y 355 nm (18 mW potencia media a 10 Hz para 45 s). Teniendo dos láseres disponibles se podría haber evitado. Se podían haber tenido en cuenta algunas alternativas como el uso de un solo láser y controlar la longitud de onda de llegada al THG y a la muestra con filtros de paso de banda (*bandpass*), o el uso de un único láser con un divisor de haz y persianas conmutados electrónicamente.

### 3.3. Bibliografía

- (1) Bahr, J. L.; Kodis, G.; de la Garza, L.; Lin, S.; Moore, A. L.; Moore, T. A.; Gust, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7124.
- (2) Tomasulo, M.; Deniz, E.; Alvarado, R. J.; Raymo, F. M. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 8038.
- (3) Zhu, L. Y.; Wu, W. W.; Zhu, M. Q.; Han, J. J.; Hurst, J. K.; Li, A. D. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3524.
- (4) Greenfield, S. R.; Svec, W. A.; Gosztola, D.; Wasielewski, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6767.
- (5) Ceroni, P.; Laghi, I.; Maestri, M.; Balzani, V.; Gestermann, S.; Gorka, M.; Vögtle, F. *New J. Chem.* **2002**, *26*, 66.
- (6) Montalti, M.; Credi, A.; Prodi, L.; Gandolfi, M. T. *Handbook of Photochemistry*, 3rd ed.; CRC Press, Francis and Taylor Group: Boca Raton, 2006.
- (7) García, A. A.; Cherian, S.; Park, J.; Gust, D.; Jahnke, F.; Rosario, R. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 6103.
- (8) Greenfield, S. R.; Svec, W. A.; Gosztola, D.; Wasielewski, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6767.
- (9) Beeson, J. C.; Huston, M. E.; Pollard, D. A.; Venkatachalam, T. K.; Czarnik, A. W. *J. Fluorescence* **1993**, *3*, 65.

- (10) Greiner, G.; Maier, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 1005.
- (11) Loiseau, F.; Di Pietro, C.; Campagna, S.; Cavazzini, M.; Marzanni, G.; Quici, S. *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 2762.
- (12) de Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; Gunnlaugsson, T.; Huxley, A. J. M.; McCoy, C. P.; Rademacher, J. T.; Rice, T. E. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515.
- (13) Andréasson, J.; Straight, S. D.; Moore, T. A.; Moore, A. L.; Gust, D. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3936.
- (14) Guo, Z.; Zhu, W.; Shen, L.; Tian, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5549.
- (15) Margulies, D.; Felder, C. E.; Melman, G.; Shanzer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 347.
- (16) Sun, W.; Zhou, C.; Xu, C.-H.; Fang, C.-J.; Zhang, C.; Li, Z.-X.; Yan, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6342.
- (17) Suresh, M.; Ghosh, A.; Das, A. *Chem. Commun.* **2008**, 3906.
- (18) Kumar, S.; Luxami, V.; Saini, R.; Kaur, D. *Chem. Commun.* **2009**, 3044.
- (19) Semeraro, M.; Credi, A. *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114*, 3209.
- (20) Remón, P.; Ferreira, R.; Montenegro, J.-M.; Suau, R.; Pérez-Inestrosa, E.; Pischel, U. *ChemPhysChem* **2009**, *10*, 2004.
- (21) Margulies, D.; Melman, G.; Shanzer, A. *Nature Mater.* **2005**, *4*, 768.
- (22) García, A.; Marqués, M.; Cai, T.; Rosario, R.; Hu, Z.; Gust, D.; Hayes, M.; Vail, S. A.; Park, C.-D. *Langmuir* **2007**, *23*, 224.
- (23) Asseline, U.; Cheng, E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9005.
- (24) Skorobogatyi, M. V.; Pchelintseva, A. A.; Petrunina, A. L.; Stepanova, I. A.; Andronova, V. L.; Galegov, G. A.; Malakhova, A. D.; Korshuna, V. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1279.
- (25) Printz, M.; Richert, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3390.
- (26) Qiu, H.; Wang, C.; Xu, J.; Lai, G.; Shen, Y. *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 1357.
- (27) Songa, L.; Jares-Erijman, E. A.; Jovin, T. M. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2002**, 177.



- (28) Andréasson, J.; Pischel, U.; Straight, S. D.; Moore, T. A.; Moore, A. L.; Gust, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11641.
- (29) Andréasson, J.; Straight, S. D.; Kodis, G.; Park, C.-D.; Hamburger, M.; Gervaldo, M.; Albinsson, B.; Moore, T. A.; Moore, A. L.; Gust, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16259.
- (30) Andréasson, J.; Straight, S. D.; Bandyopadhyay, S.; Mitchell, R. H.; Moore, T. A.; Moore, A. L.; Gust, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 958.
- (31) Raymo, F. M.; Alvarado, R. J.; Giordani, S.; Cejas, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2361.
- (32) Baron, R.; Onopriyenko, A.; Katz, E.; Lioubashevski, O.; Willner, I.; Wang, S.; Tian, H. *Chem. Commun.* **2006**, 2147.
- (33) Credi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5472.
- (34) Elbaz, J.; Moshe, M.; Willner, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3834.
- (35) Yokoyama, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1717.
- (36) Tomoda, A. T., H.; Kaneko, A.; Matsushima *Nippon Kagaku Kaishi* **1993**, 209.
- (37) Matsushima, R. S., H. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1997**, *108*, 239.
- (38) Liang, Y.; Dvornikov, A. S.; Rentzepis, P. M. *J. Mater. Chem.* **2000**, *10*, 2477.
- (39) de Ruiter, G.; Motiei, L.; Choudhury, J.; Oded, N.; van der Boom, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4780.
- (40) de Ruiter, G.; Tartakovsky, E.; Oded, N.; van der Boom, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 169.
- (41) Pischel, U.; Andréasson, J. *New J. Chem.* **2010**, *34*, 2701.
- (42) Periyasamy, G.; Collin, J.-P.; Sauvage, J.-P.; Levine, R. D.; Remacle, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1310.
- (43) Pita, M.; Strack, G.; MacVittie, K.; Zhou, J.; Katz, E. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 16071.
- (44) de Ruiter, G.; van der Boom, M. E. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 17575.

- (45) Pais, V. F.; Remón, P.; Collado, D.; Andréasson, J.; Pérez-Inestrosa, E.; Pischel, U. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5572.
- (46) Andréasson, J.; Kodis, G.; Terazono, Y.; Liddell, P. A.; Bandyopadhyay, S.; Mitchell, R. H.; Moore, T. A.; Moore, A. L.; Gust, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15926.
- (47) Andréasson, J.; Straight, S. D.; Bandyopadhyay, S.; Mitchell, R. H.; Moore, T. A.; Moore, A. L.; Gust, D. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 14274.
- (48) Liang, Y. C.; Dvornikov, A. S.; Rentzepis, P. M. *Res. Chem. Intermed.* **1998**, *24*, 905.



# Capítulo 4

---

*Estudio de nuevos sistemas  
fotofísicos en base a  
transferencia de energía*



## 4. Estudio de nuevos sistemas fotofísicos en base a transferencia de energía

### 4.1. Sistemas con fulerenos como aceptores de energía

#### 4.1.1. Introducción y diseño molecular

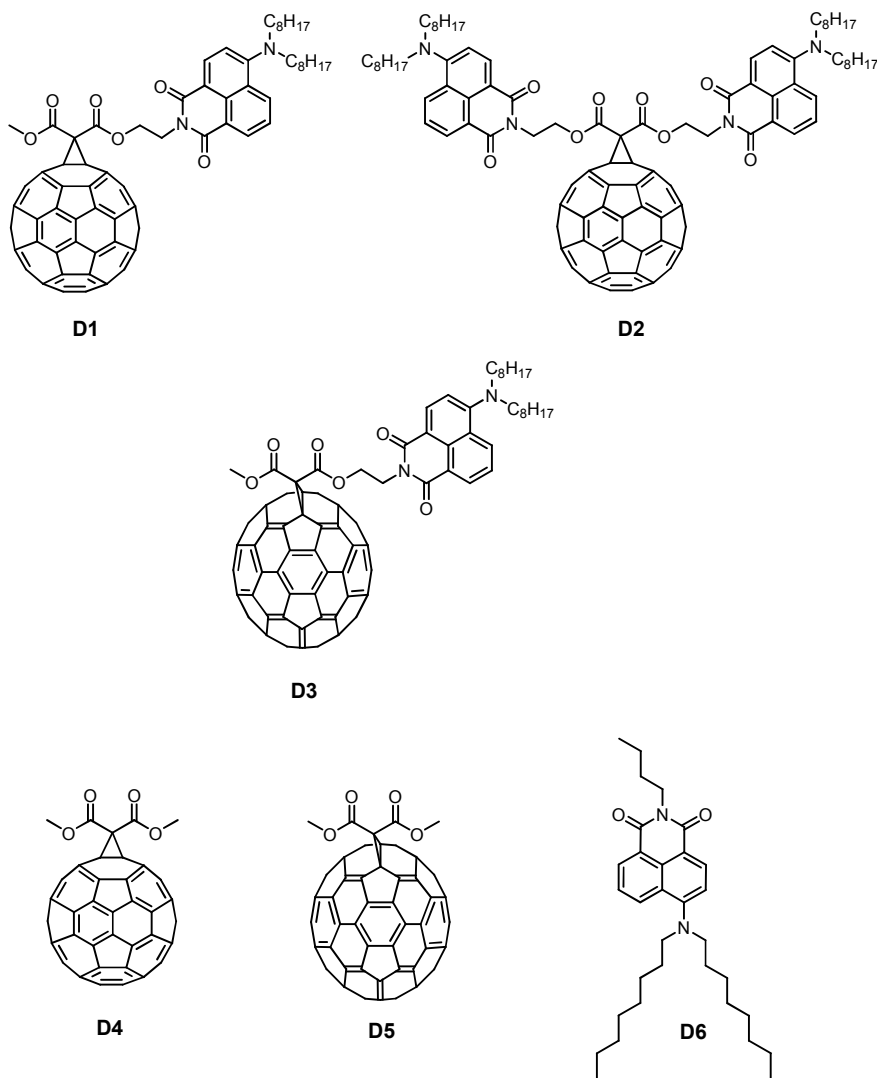
Los fulerenos son estructuras formadas solamente por átomos de carbono y toman diversas formas, principalmente esferas y elipsoides. Estas moléculas se dieron a conocer por primera vez por medio de un artículo en 1985 del Prof. Harold Kroto (University of Sussex) junto con sus colaboradores el Prof. Robert Curl y Richard Smalley (descubrimiento por el que recibieron el premio Nobel en 1996).<sup>1</sup> La forma con la que se descubrieron e identificaron estas moléculas por primera vez fue esférica, también llamadas buckminsterfulerenos (por su parecido con los edificios creados por el arquitecto Buckminster Fuller). Las moléculas encontradas, en aquel momento, fueron los fulerenos C<sub>60</sub> y C<sub>70</sub>. Estas dos moléculas son las utilizadas en el trabajo que se expone en esta sección de la tesis.

A pesar de los años que hace que se descubrieron y, aunque hoy en día otros alotropos de carbono, como el grafeno y los nanotubos, están en auge en este campo de investigación, los fulerenos no han perdido importancia y se han estado utilizando en investigación relacionada con células fotovoltaicas y fotosíntesis artificial.<sup>2-8</sup> Por ejemplo, el fullereno derivado [6,6]-fenil-C<sub>61</sub>-butirato de metilo (PCBM) es, hoy en día, uno de los más aplicados en materiales aceptores de electrones en células fotovoltaicas.<sup>3</sup> Las ventajas que ofrecen los fulerenos como la estructura molecular concreta y estable, el conocimiento detallado que se tiene ya de sus características redox<sup>9,10</sup> y la posibilidad de ser modificados sintéticamente dando lugar a productos con altos grados de sustitución y regioquímica definidos<sup>11-16</sup> son posiblemente las causas de que se sigan estudiando y optimizando sus usos.

En base a estas tres ventajas se han publicado trabajos en los que se presentan a los fulerenos unidos a fluoróforos formando díadas<sup>17-23</sup> que

poseen procesos en el estado excitado<sup>3,24-35</sup> (El trabajo que se presenta a continuación está basado en este tipo de díadas entre un fulereno y un fluoróforo). Este tipo de estructuras se desarrollan atendiendo habitualmente a dos razones: la optimización de la eficiencia de la formación del estado de carga separado y de su tiempo de vida<sup>5,36</sup> (para lo cual es necesario un conocimiento profundo de los procesos en el estado excitado<sup>3,22,24-26,29,33</sup>) y, la segunda, el solventar el hecho de que los coeficientes de extinción molar de los fulerenos observados en el rango de la irradiación solar, no son muy elevados (a pesar del amplio rango de absorción que abarcan desde el UV al visible). Con esta meta se unen a antenas que absorben luz, como cromóforos, y que luego presentan una transferencia de energía cuantitativa hacia el fulereno. Existen ejemplos llevados a cabo con carboximidias aromáticas como naftalenos<sup>37</sup> o perilendiimidias<sup>38-42</sup> que presentan una transferencia de energía tipo Förster muy eficiente hacia los fulerenos. Los cromóforos elegidos con esta función para este trabajo son derivados de 4-amino-1,8-naftalimida (ANAP), moléculas que ya han aparecido en capítulos anteriores de esta tesis (formando parte de la sonda en la lógica supramolecular del capítulo 2 y en una díada de las díadas del capítulo 3). Las estructuras moleculares de las díadas (**D1**, **D2** y **D3**) y sus modelos se encuentran en el esquema 4.1. Este tipo cromóforos tienen una aplicación amplia como interruptores moleculares, quimiosensores, y etiquetas fluorescentes.<sup>43-53</sup> Sus altos rendimientos cuánticos de fluorescencia (dependientes del disolvente  $\Phi_f$  ca. 0.3–0.6), la eficiente absorción de luz ( $\epsilon$  ca. 10000–13000 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>) y los pronunciados desplazamientos de Stokes que presentan (ca. 80–100 nm, lo cual se debe a la transferencia de carga interna que muestran en el estado excitado) los hacen candidatos adecuados para funcionar como antenas. El objetivo principal de este trabajo es el estudio fotofísico detallado de las tres díadas **D1**, **D2** y **D3** en distintos disolventes. Los disolventes elegidos para el estudio son tolueno, benzonitrilo y tetrahidrofurano. El hecho de que los rendimientos cuánticos de los derivados de ANAP

varíen en función del disolvente y de que los procesos en el estado excitado estén más o menos favorecidos según la polaridad del mismo, lo hace un estudio interesante y complejo.



**Esquema 4.1.** Estructuras de las díadas **D1-D3** y los compuestos modelo **D4, D5** y **D6**. Las díadas **D1** y **D2** están formadas por un fullereno C<sub>60</sub> a parte de su correspondiente fluoróforo. **D3** está formada por un fullereno C<sub>70</sub>. **D4** es el modelo para C<sub>60</sub> y **D5**, para C<sub>70</sub>.



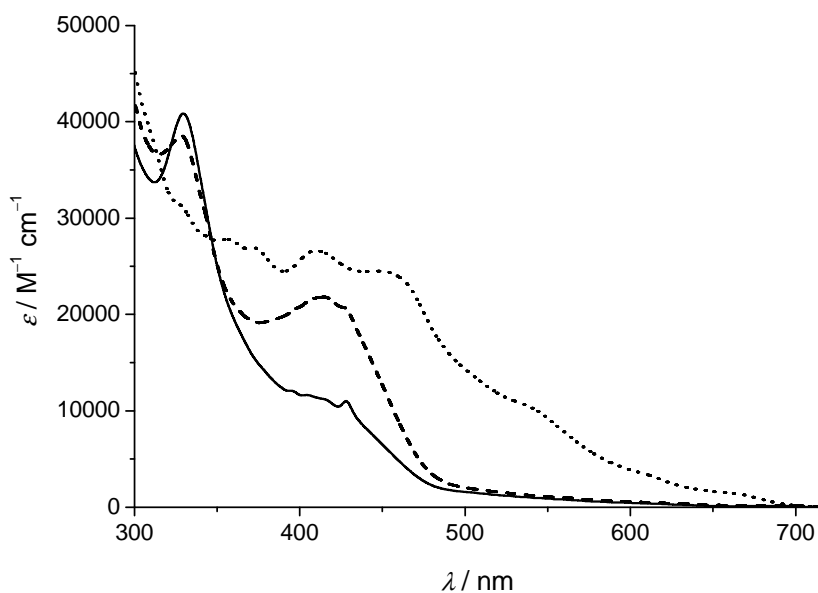
### 4.1.2. Resultados y discusión

Todos los datos del estudio, tanto de las fluorescencias como del estado fundamental de la principal emisión de las díadas y de los respectivos modelos en tolueno, benzonitrilo y tetrahidrofurano, se pueden ver en las tablas 4.1 y 4.2.

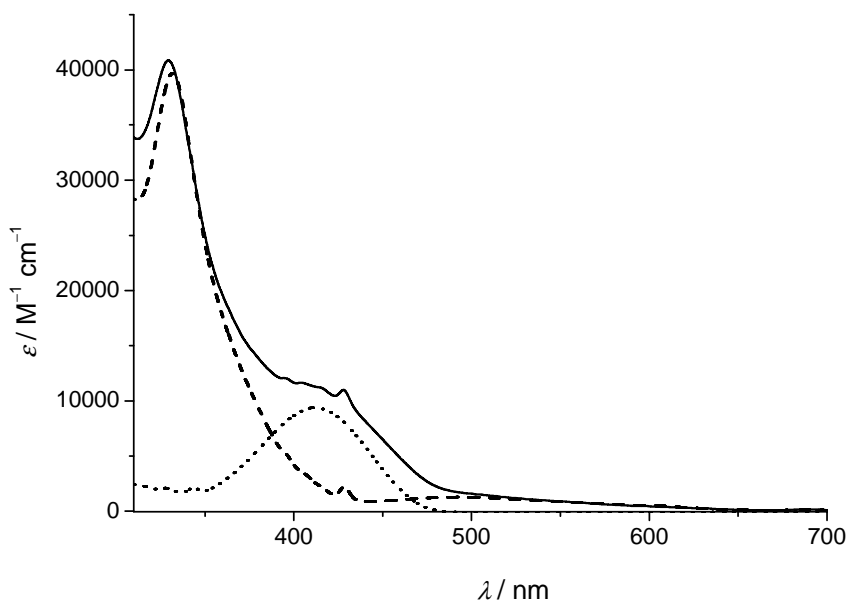
#### *Absorbancia:*

Los espectros de absorción de las tres díadas en tolueno se pueden ver juntos en la figura 4.1. Los espectros de absorción de las díadas de  $C_{60}$ , **D1** y **D2**, en tolueno, presentan las bandas típicas de los compuestos modelo por separado (**D4** y **D6**): una banda mayor de absorción con un máximo a ca. 320-330 nm ( $\epsilon$  ca.  $40000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) correspondiente a  $C_{60}$  y una banda ancha alrededor de 415 nm que pertenece al cromóforo aminonaftalimida ( $\epsilon$  ca.  $11000\text{--}14000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ). En la figura 4.2, puede verse una comparación del espectro de **D1** y sus compuestos modelo. El pico afilado a 428 nm es una característica típica de derivados monofuncionales de  $C_{60}$ .

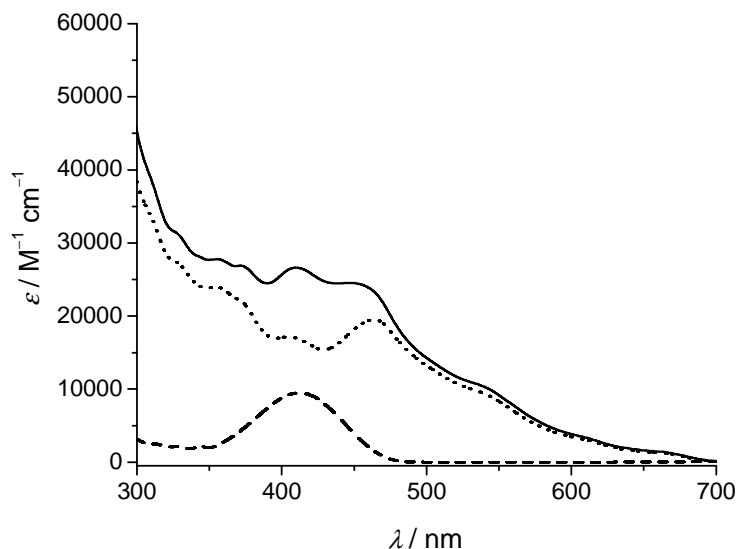
La díada del derivado de  $C_{70}$ , **D3**, en tolueno, tiene un extenso espectro de absorción a  $\lambda > 400 \text{ nm}$  con bandas a 410, 455 y 538 nm, características que también se aprecian en el espectro de absorción del compuesto modelo **D5**. Se pueden identificar igualmente las bandas de absorción y picos de aminonaftalimida en la región de 370-470 nm ( $\epsilon_{415} = 16600 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  para el modelo **D5** mientras que para la misma zona en **D3** es  $26400 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ; esta diferencia es de  $\epsilon_{415} = 9800 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  y también fue medida para el modelo aminonaftalimida **D6** con respecto a la díada).



**Figura 4.1.** Comparación de los espectros de absorción UV/vis de las díadas **D1** (línea continua), **D2** (línea discontinua) y **D3** (línea punteada) en tolueno.



**Figura 4.2.** Espectros de absorción UV/vis de la díada **D1** (línea continua) y sus compuestos modelo **D4** (línea discontinua) y **D6** (línea punteada) en tolueno.



**Figura 4.3.** Espectros de absorción UV/vis de la díada **D3** (línea continua) y sus compuestos modelo **D5** (línea discontinua) y **D6** (línea punteada) en tolueno.

En los otros dos disolventes, tetrahidrofurano (THF) y benzonitrilo (BZN), los resultados son muy similares. Como se esperaba en un disolvente más polar, como es el benzonitrilo, se da un desplazamiento hacia el rojo de la absorción de aminonaftalimida ( $\Delta\lambda$  ca. +15 nm) debido al carácter de transferencia de carga del cromóforo.

Cuando se comparan los de los cromóforos por separado con respecto a los unidos a las díadas, para cualquiera de los disolventes, se ve una coincidencia en las posiciones espectrales de las bandas y de los coeficientes de extinción molar (ver figuras 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 y 4.7 donde se ven en distintos disolventes las absorciones de las díadas y sus compuestos modelo correspondientes). Esto refuerza la idea de que las interacciones intermoleculares e intramoleculares son independientes de las condiciones experimentales (del disolvente elegido).

**Tabla 4.1.** Propiedades fotofísicas de las díadas **D1-D3** y de los compuestos modelos **D4-D6** en TOL.<sup>[a]</sup>

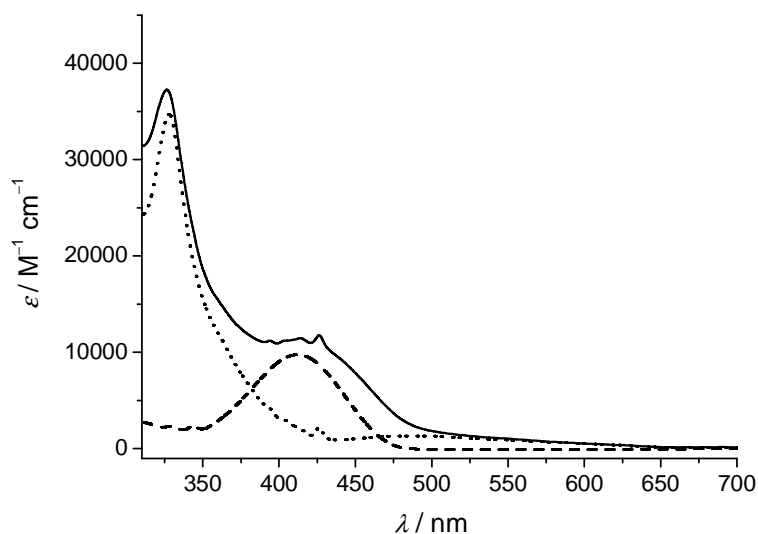
	$\lambda_{\text{abs}}/\text{nm}$	$\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	$\lambda_f/\text{nm}$ (ANAP) <sup>[b]</sup>	$\lambda_f/\text{nm}$ (C <sub>60</sub> /C <sub>70</sub> ) <sup>[c]</sup>	$\Phi_f$ (ANAP) <sup>[d]</sup>	$\Phi_f$ (C <sub>60</sub> /C <sub>70</sub> ) <sup>[e]</sup>	$\tau_f/\text{ns}$ (ANAP) <sup>[f]</sup>	$\tau_f/\text{ns}$ (C <sub>60</sub> /C <sub>70</sub> ) <sup>[g]</sup>
<b>D1</b>	330	40800	502	708	$1.7 \times 10^{-3}$	$6.1 \times 10^{-4}$	7.55	1.47
	415	11200						
<b>D2</b>	328	38600	502	710	$6.4 \times 10^{-3}$	$5.4 \times 10^{-4}$	7.42	1.48
	415	21800						
<b>D3</b>	410	26600	502	690	$1.1 \times 10^{-4}$	$7.4 \times 10^{-4}$	6.71	0.82
	415	26400						
	455	24300						
<b>D4</b>	332	39700		705		$7.4 \times 10^{-4}$		1.44
	492	1300						
<b>D5</b>	355	23900		686		$1.3 \times 10^{-3}$		0.84
	407	17100						
	463	19500						
	538	9500						
<b>D6</b>	415	9400	494		0.64		8.19	

[a] Los datos se refieren a soluciones de aire equilibrado a temperatura ambiente (296 K). [b] Máximo de la emisión de la aminonaftalimida;  $\lambda_{\text{exc}} = 415$  nm; espectros corregidos. [c] máximo de la emisión de fulereno; C<sub>60</sub> para 1, 2, y 4; C<sub>70</sub> de 3 y 5;  $\lambda_{\text{exc}} = 415$  nm; espectros sin corregir. [d] Rendimiento cuántico de emisión de la aminonaftalimida;  $\lambda_{\text{exc}} = 415$  nm. [e] Rendimiento cuántico de la emisión de fulereno, excitación a la zona de máxima absorción de C<sub>60</sub> o a 328 nm para el C<sub>70</sub>, C<sub>60</sub> prístina ( $\Phi = 2 \times 10^{-4}$  en TOL) o C<sub>70</sub> ( $\Phi = 5.7 \times 10^{-4}$  en TOL) como referencia. [f] Tiempo de vida de la emisión de aminonaftalimida;  $\lambda_{\text{exc}} = 415$  nm. [g] Tiempo de vida de la emisión de fulereno;  $\lambda_{\text{exc}} = 595$  nm.

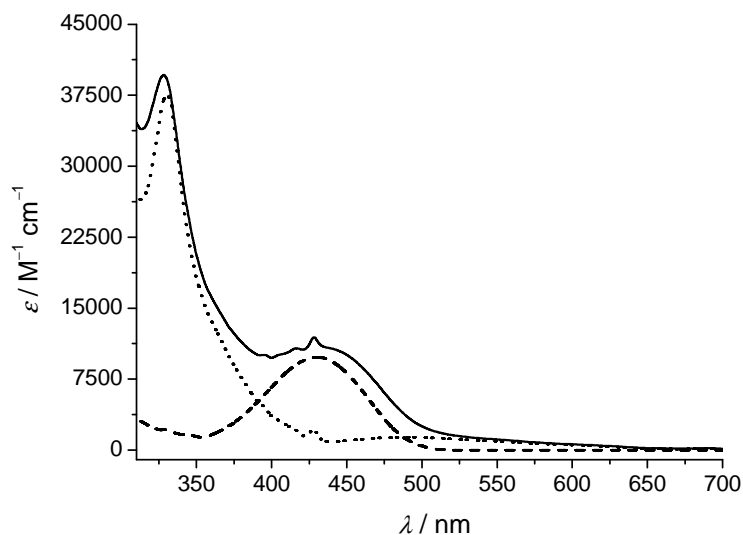
**Tabla 4.2.** Comparación de las propiedades fotofísicas de la díada **D1** y el modelo **D4** en diferentes disolventes.<sup>[a]</sup>

	$\lambda_{abs}/$ nm	$\epsilon/$ M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup>	$\lambda_f/$ nm (ANAP) <sup>[b]</sup>	$\lambda_f/$ nm (C <sub>60</sub> ) <sup>[c]</sup>	$\Phi_f$ (ANAP) <sup>[d]</sup>	$\Phi_f$ (C <sub>60</sub> ) <sup>[e]</sup>	$\tau_f/$ ns (ANAP) <sup>[f]</sup>	$\tau_f/$ ns (C <sub>60</sub> ) <sup>[g]</sup>
<b>Díada D1</b>								
TOL	330	40800	502	708	$1.7 \times 10^{-3}$	$6.1 \times 10^{-4}$	7.55	1.47
	415	11200				(18%)		
THF	326	37000	517	705	$8.1 \times 10^{-4}$	$2.5 \times 10^{-4}$	5.36	1.13
	415	11400				(70%)		(23%)
BZN	328	39600	524	708	$7.7 \times 10^{-4}$	$3.1 \times 10^{-4}$	6.98	1.08
	434	11000				(59%)		(26%)
<b>Modelo D4</b>								
TOL	332	39700		705		$7.4 \times 10^{-4}$		1.44
THF	328	34700		705		$8.2 \times 10^{-4}$		1.47
BZN	330	38000		705		$7.6 \times 10^{-4}$		1.46

[a] Los datos se refieren a soluciones de aire equilibrado a temperatura ambiente (296 K); TOL: tolueno; THF: tetrahidrofurano; BZN: benzonitrilo. [b] Máximo de la emisión de ANAP;  $\lambda_{exc} = 415$  nm; espectros corregidos. [c] Máximo de la emisión de  $C_{60}$ ;  $\lambda_{exc} = 415$  nm; espectros corregidos. [d] Rendimiento cuántico de emisión de ANAP;  $\lambda_{exc} = 415$  nm para TOL y THF;  $\lambda_{exc} = 430$  nm para BZN. [e] Rendimiento cuántico de la emisión de  $C_{60}$ ; excitación en el punto de absorción más intensa de  $C_{60}$ ,  $C_{60}$  prístina ( $\Phi_t = 2 \times 10^{-4}$  en TOL) como referencia. Para la díada **D1** la desactivación de la fluorescencia con respecto a modelo **D4** se muestra entre paréntesis. [f] Tiempo de vida de la emisión de ANAP;  $\lambda_{exc} = 415$  nm para TOL y THF;  $\lambda_{exc} = 430$  nm para BZN. [g] Tiempo de vida de la emisión de  $C_{60}$ ;  $\lambda_{exc} = 595$  nm. Para díada **D1** el tiempo de vida de la fluorescencia desactivada con respecto a modelo **D4** se muestra entre paréntesis.

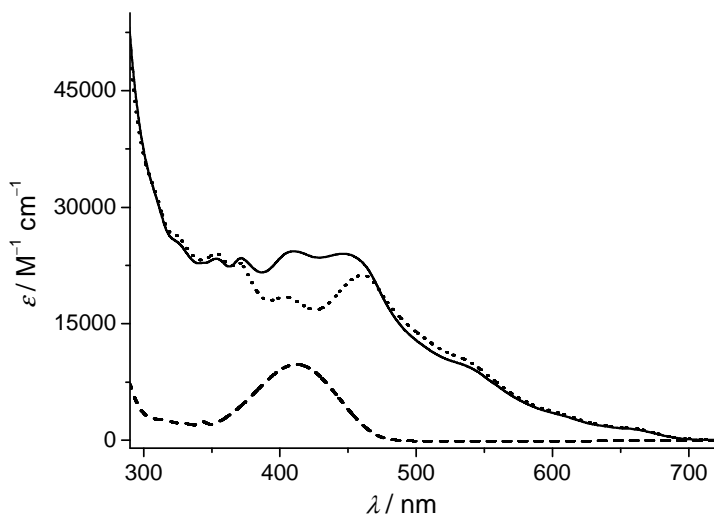


**Figura 4.4.** Espectros de absorción de la díada **D1** (línea continua) junto con sus compuestos modelo **D4** (línea punteada) y **D6** (línea discontinua) en tetrahidrofurano.

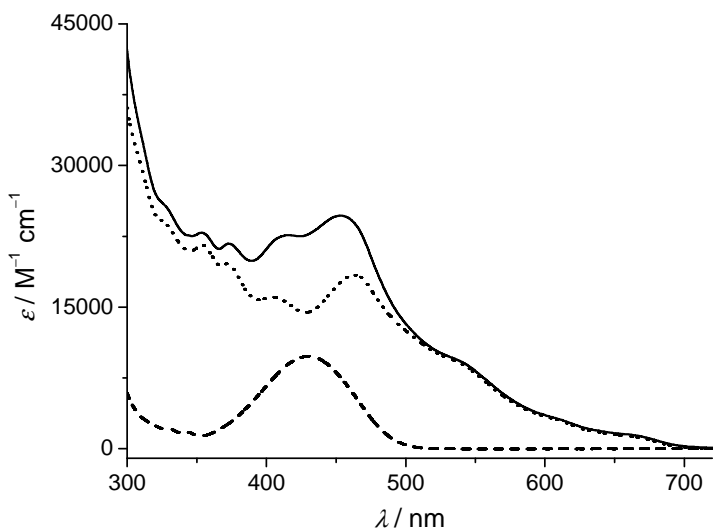


**Figura 4.5.** Espectros de absorción de la díada **D1** (línea continua) junto con sus compuestos modelo **D4** (línea punteada) y **D6** (línea discontinua) en benzonitrilo.





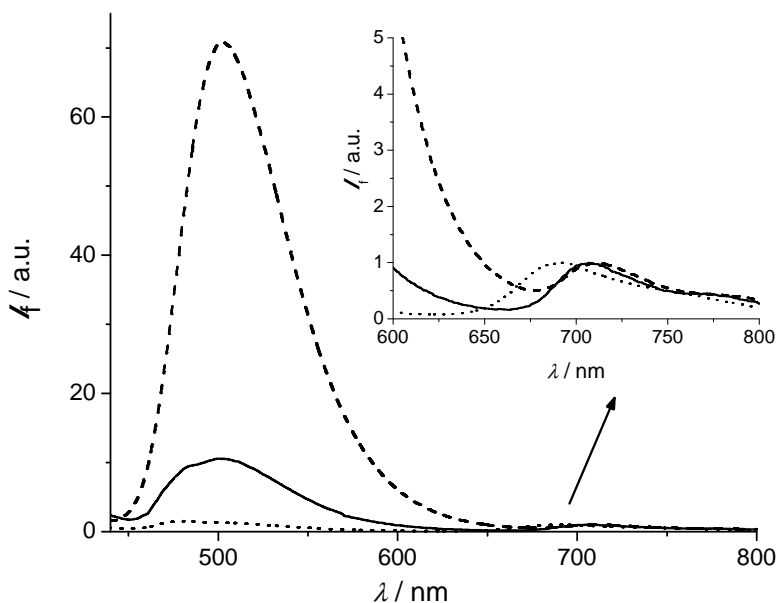
**Figura 4.6.** Espectros de absorción de la díada **D3** (línea continua) junto con sus compuestos modelo **D5** (línea punteada) y **D6** (línea discontinua) en tetrahidrofurano.



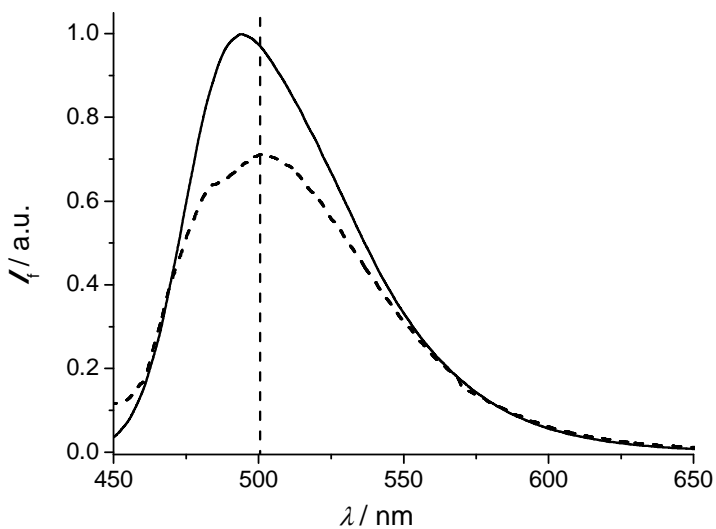
**Figura 4.7.** Espectros de absorción de la díada **D3** (línea continua) junto con sus compuestos modelo **D5** (línea punteada) y **D6** (línea discontinua) en benzonitrilo.

*Emisión de fluorescencia:*

Pasando a la fluorescencia y comenzando por tolueno, si nos fijamos en el espectro de emisión de las díadas (ver figura 4.8) cuando se irradia de forma directa al cromóforo ANAP ( $\lambda_{\text{exc}} = 415 \text{ nm}$ ), las tres díadas muestran bandas de fluorescencia correspondientes a una emisión residual de la emisión del cromóforo aminonaftalimida (alrededor de 500 nm) y también una banda correspondiente a la parte del fullereno (710 nm para el metano[60]fulereno y 690 nm para el metano[70]fulereno). Se debe aclarar que cuando se irradia la parte ANAP, en realidad, no es una absorción del 100% por parte del fluoróforo sino que es de  $> 85\%$  en las díadas de  $\text{C}_{60}$  **D1**, **D2** y ca. 40% en la díada **D3** de  $\text{C}_{70}$ . Si comparamos la posición de las bandas de emisión en los espectros de fluorescencia de los modelos con los de las díadas, se observa que no hay apenas desplazamientos significativos para los modelos **D4** y **D5**, en cambio, en la fluorescencia de aminonaftalimida se aprecia un pequeño desplazamiento hipsocrómico de ca. 6 nm en las díadas ( $\lambda_{\text{f,max}} = 494 \text{ nm}$  para el modelo **D6**). Como ejemplo representativo está en la figura 4.9 la comparativa de las emisiones de **D1** y el modelo de aminonaftalimida **D6**.



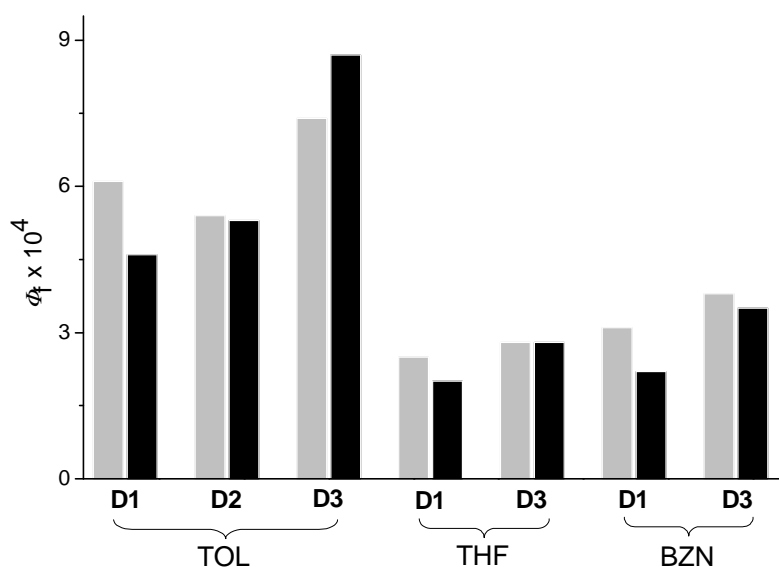
**Figura 4.8.** Espectros de fluorescencia no corregidos de las díadas **D1** (línea continua), **D2** (línea discontinua) y **D3** (línea punteada) en tolueno ( $\lambda_{\text{exc}} = 415 \text{ nm}$ ); normalizados a 1 para el máximo de fluorescencia del fulereno.



**Figura 4.9.** Espectros de fluorescencia no corregidos de la díada **D1** (línea discontinua) y el modelo **D6** (línea discontinua) en tolueno ( $\lambda_{\text{exc}} = 415 \text{ nm}$ ); normalizados a 1 para el máximo de fluorescencia de **D6**.

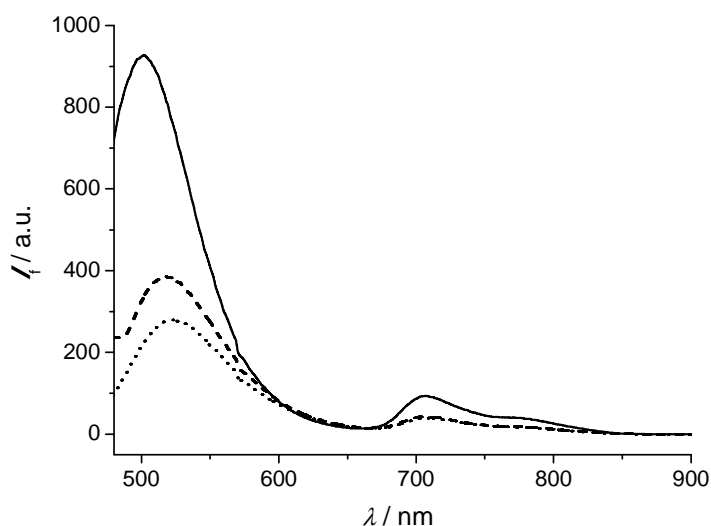
Atendiendo a la intensidad de la fluorescencia: para una excitación selectiva y directa de la parte fulereno ( $\lambda_{exc} = 330$  nm), se obtuvieron unos rendimientos cuánticos muy parecidos a los registrados en fulerenos prístina o, lo que es lo mismo, fulerenos sin sustituir<sup>54,55</sup> ( $\Phi_f = (5.4-6.1) \times 10^{-4}$  para C<sub>60</sub> para **D1** y **D2** y  $\Phi_f = 7.4 \times 10^{-4}$  para C<sub>70</sub> en **D3**); en cambio, para una excitación directa de la parte ANAP ( $\lambda_{exc} = 415$  nm), se registra una disminución drástica ( $\geq 99\%$ ) de los rendimientos cuánticos del cromóforo en las díadas con respecto al del modelo **D6**, hecho que se estudiará un poco más adelante. Como se vio anteriormente, al irradiar a 415 nm, las tres díadas muestran bandas bajas de fluorescencia correspondientes a una emisión residual de la emisión del cromóforo aminonaftalimida, pero también presentan una banda correspondiente a la parte del fulereno. Si se calculan los rendimientos cuánticos para esta parte de fulereno, se observa que son parecidos a los medidos para los modelos **D4** y **D5**. Este hecho está demostrando una transferencia de energía singulete-singulete que está, de igual modo, de acuerdo con la disminución drástica de la fluorescencia de la parte aminonaftalimida.

Si pasamos a benzonitrilo y tetrahidrofurano, en general se cumplen los mismos resultados. En ambos, el rendimiento cuántico de ANAP en las díadas excitándolo directamente, también disminuye drásticamente comparado con el del modelo **D6**. De igual manera también se aprecia, en ambos, la fluorescencia de la parte fulereno cuando se excita a la parte aminonaftalimida. El rendimiento cuántico de la emisión de la parte fulereno en las tres díadas, post excitación directa o excitando a la parte naftalimida, se mantiene prácticamente igual en ambos disolventes y también respecto a sus modelos correspondientes **D4** y **D5**, sufriendo únicamente una pequeña disminución (figura 4.10).

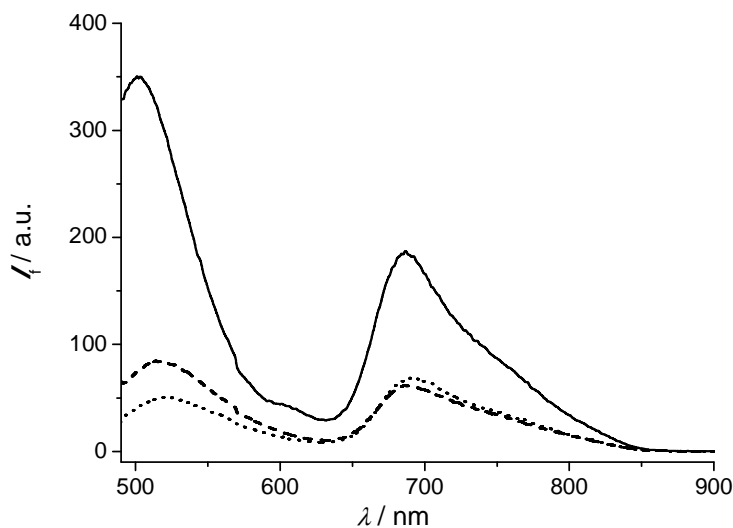


**Figura 4.10.** Comparación de los rendimientos cuánticos de fluorescencia de las partes de fullereno de las díadas **D1-D3** en diferentes disolventes; barras grises: excitación directa del fullereno a 325-330 nm; barras negras: excitación de la parte aminonaftalimida a 415 nm.

Si hacemos una comparación general entre los resultados en los tres disolventes, se aprecia una disminución de todos los rendimientos cuánticos en benzonitrilo y tetrahydrofurano con respecto a tolueno de prácticamente el 50 % dentro de las díadas. Los modelos de fullereno no sufren cambios apreciables al cambiar de disolvente, en cambio el modelo ANAP sufre una disminución de ~ 20% en benzonitrilo y tetrahydrofurano con respecto al tolueno, algo esperable, como se comentó al inicio de este capítulo. En las figuras 4.11 y 4.12, se pueden ver los espectros de emisión de **D1** y **D3** en los distintos disolventes excitando a 415 nm.



**Figura 4.11.** Espectros de emisión de la díada **D1** en los tres distintos disolventes (línea continua en tolueno, discontinua en tetrahidrofurano y punteada en benzonitrilo) para  $\lambda_{exc} = 415$  nm provenientes de tres disoluciones ópticamente coincidentes.



**Figura 4.12.** Espectros de emisión de la díada **D3** en los tres distintos disolventes (línea continua en tolueno, discontinua en tetrahidrofurano y punteada en benzonitrilo) para  $\lambda_{exc} = 415$  nm provenientes de tres disoluciones ópticamente coincidentes.

*Tiempo de vida:*

Se hicieron medidas por medio de recuento de fotones individuales correlacionados temporalmente (técnica más conocida por su nombre anglosajón *time-correlated single photon counting*) para estudiar los tiempos de vida de las fluorescencias registradas. Los datos obtenidos se presentan, también, en las tablas 4.1 y 4.2. A pesar de la desactivación casi completa de la fluorescencia de la parte ANAP en las díadas (al irradiar esta parte directamente), el tiempo de vida de esa emisión se mantiene casi intacto siendo algo menor pero muy parecido a la del modelo **D6**. Esto es muy típico de las desactivaciones estáticas. A esto se debe la pequeña (<10% para las díadas con C<sub>60</sub>) y moderada (36% para la díada de C<sub>70</sub>) disminución en el tiempo de vida que se observa respecto al modelo **D6**, reflejando la pequeña contribución de la desactivación dinámica. Se midió el tiempo de vida de **D1** para los tres disolventes y en todos se obtiene el mismo resultado para el tiempo de vida de ANAP.

Por otro lado, los tiempos de vida de los fulerenos en las díadas (por medio de excitación directa en este caso a  $\lambda_{exc} = 595$  nm) no cambian prácticamente respecto a sus modelos en tolueno. Esto es así en tolueno debido a que es un disolvente no polar (donde la parte aminonaftalimida no funciona como desactivador del estado de singulete excitado de los fulerenos), pero los resultados de **D1** en tetrahidrofurano y benzonitrilo demuestran una pequeña disminución del tiempo de vida del fullereno respecto a su modelo. En concreto se vio que sufría una disminución en benzonitrilo del 26% y tetrahidrofurano del 23%. Más adelante se expone el estudio de esta desactivación del fullereno.

*Procesos en el estado excitado*

Se hicieron también espectros de excitación para estudiar más a fondo la desactivación de la fluorescencia de ANAP en las díadas y obtener una prueba más de que la aminonaftalimida funciona como donador y el

fulereno como aceptor de energía. Monitorizando el máximo de fluorescencia del fulereno, se obtiene un espectro de excitación que resulta ser casi igual al espectro de absorción de la díada completa. Una prueba más de la transferencia de energía. Para poder cuantificar el proceso, de acuerdo con el mecanismo de transferencia de energía de resonancia tipo Förster (*Förster resonance energy transfer* o FRET), se determinaron los parámetros clave<sup>56</sup> por medio de las ecuaciones 4.1, 4.2 y 4.3 y, con la ayuda del compuesto modelo **D6**, para aminonaftalimida, **D4** y **D5**, para C<sub>60</sub> y C<sub>70</sub> respectivamente. Todos los resultados de los cálculos realizados en los distintos disolventes se recogen en la tabla 4.3. El radio crítico  $R_0$  (por medio de la ecuación 4.1),<sup>57</sup> que representa la distancia entre el donador y el aceptor a la cual la probabilidad de la transferencia de energía es del 50%, resultó alto para todas las díadas ( $R_0 \geq 2.2$  nm).

$$\frac{R_0}{nm} = 0.0211 \left[ \frac{\kappa^2 \Phi_D}{n^4} \int_0^\infty \left( \frac{F_D(\lambda)}{nm^{-1}} \right) \left( \frac{\varepsilon_A(\lambda)}{M^{-1}cm^{-1}} \right) \left( \frac{\lambda}{nm} \right)^4 \left( \frac{d\lambda}{nm} \right) \right]^{1/6} \quad (\text{ecuación 4.1})$$

$$\Phi_{ET} = \frac{1}{1 + \left( \frac{R}{R_0} \right)^6} \quad (\text{ecuación 4.2})$$

$$k_{ET} = \frac{1}{\tau_D} \times \left( \frac{R_0}{R} \right)^6 \quad (\text{ecuación 4.3})$$

La distancia real, que está representada por  $R$ , se estimó por medio de cálculos semiempíricos AM1 para la conformación más extendida de las díadas y resultó ser de ca. 1.3 nm.  $R$  es bastante menor a  $R_0$ , lo cual es una causa más de la transferencia tan eficiente que existe. El cálculo para el rendimiento de la transferencia de energía,  $\Phi_{ET}$ , se realizó con la ecuación 4.2.  $k_{ET}$  es una constante de velocidad unimolecular que se



puede estimar por medio de los tiempos de vida. Como se puede ver en la tabla 4.3, esta constante tiene valores en tolueno bastante elevados, del orden de  $10^9$ - $10^{11}$  s<sup>-1</sup>. Para los otros disolventes estudiados se obtuvieron resultados similares.

Por último, para corroborar el que la transferencia de energía es intramolecular y no intermolecular se hizo un experimento poniendo en una disolución equimolar (10 μM) los modelos **D4** y **D6**. La integración de los registros de fluorescencia fueron 500 veces mayor que en la díada. Este experimento control descarta incluso transferencias de energía intermoleculares de difusión controlada.

**Tabla 4.3.** Parámetros ET calculados para las díadas **D1-D3**.<sup>[a]</sup>

	solvent <sup>[b]</sup>	$J/\text{cm}^6\text{mol}^{-1}$ <sup>[c]</sup>	$R_0/\text{nm}$ [d]	$R/\text{nm}$ [e]	$\Phi_{\text{ET}}$ <sup>[f]</sup>	$k_{\text{ET}}/\text{s}^{-1}$ <sup>[g]</sup>
<b>D1</b>	TOL	$7.5 \times 10^{-12}$	2.9	1.3	0.99	$1.5 \times 10^{10}$
	THF	$6.2 \times 10^{-12}$	2.5	1.3	0.98	$8.7 \times 10^9$
	BZN	$8.2 \times 10^{-12}$	2.2	1.3	0.96	$5.0 \times 10^9$
<b>D2</b>	TOL	$7.5 \times 10^{-12}$	2.9	1.3	0.99	$1.5 \times 10^{10}$
<b>D3</b>	TOL	$8.0 \times 10^{-11}$	4.3	1.3	1	$1.6 \times 10^{11}$
	THF	$8.0 \times 10^{-11}$	4.2	1.3	1	$2.0 \times 10^{11}$
	BZN	$6.7 \times 10^{-11}$	3.2	1.3	1	$4.7 \times 10^{10}$

[a] Los datos se refieren a soluciones aireadas. [b] TOL: tolueno (permisividad relativa  $\epsilon = 2.4$ ); THF: tetrahidrofurano ( $\epsilon = 7.6$ ); BZN: benzonitrilo ( $\epsilon = 26.0$ ). [c] Integral de solapamiento espectral calculada con el espectro de fluorescencia normalizado del donante y el espectro de absorción del aceptor, véase la ecuación 4.1. [d] radio de Förster, calculado con la ecuación 4.1 y los siguientes valores: rendimiento cuántico del donante aminonaftalimida no desactivado  $\Phi_{\text{D}}$  (TOL) = 0.64,  $\Phi_{\text{D}}$  (THF) = 0.25,  $\Phi_{\text{D}}$  (BZN) = 0.15, el factor de orientación  $\kappa^2 = 2/3$ , el índice de refracción  $n$  (TOL) = 1.4969,  $n$  (THF) = 1.4080,  $n$  (BZN) = 1.5289. [e] distancia entre donantes y aceptor para la conformación más extendida, calculado con ChemDraw 3D. [f] Rendimiento cuántico para singlete-singlete intramolecular ET, calculada con la ecuación 4.2. [g] Constante de velocidad para singlete-singlete intramolecular ET, calculada con la ecuación 4.3 y los siguientes

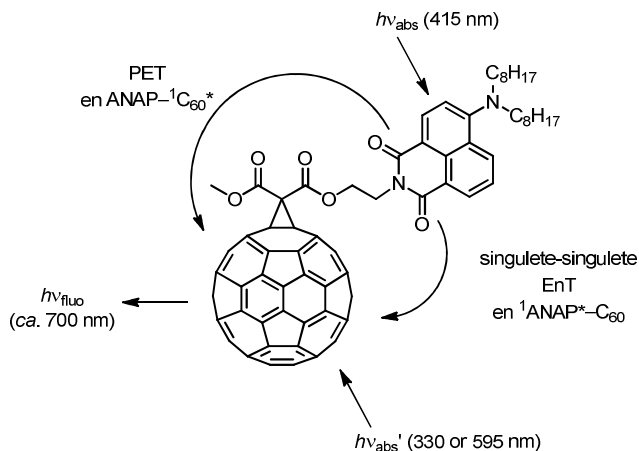
tiempos de vida de fluorescencia de los donantes  $\tau_D$  de aminonaftalimida insaciable: 8.19 ns en TOL, 5.80 ns en THF, 4.69 ns en BZN.

Haciendo un leve recordatorio, los rendimientos cuánticos de fluorescencia de los fulerenos, obtenidos de una excitación directa (ver la tabla 4.1 y 4.2), sufren una disminución en las díadas, especialmente en disolventes polares (59% para benzonitrilo y 70% para tetrahydrofurano) y, por otro lado los tiempos de vida medidos para esta fluorescencia en **D1** en los tres disolventes, se vio que sufrían una disminución en benzonitrilo y tetrahydrofurano (en **D1**, 26% para benzonitrilo y 23% para tetrahydrofurano). Aunque la fluorescencia de aminonaftalimida se desactive por una transferencia de energía al fullereno, el proceso análogo no sirve para explicar la disminución de la intensidad de fluorescencia del fullereno (ya que la emisión de los fulerenos, a campos de baja energía en el espectro avanzado del rojo, no permiten el solapamiento del espectro con el de absorción de aminonaftalimida). Debido a esto, se pensó en una transferencia electrónica donde la aminonaftalimida se convierte en el donador de electrones y el fullereno en el aceptor. Para estimar este proceso y estudiar la teoría se usó la ecuación de Rehm-Weller (ecuación 4.4).<sup>58</sup>

$$\Delta G_{PET} = E_{ox} - E_{red} - E^* + C \quad (\text{ecuación 4.4})$$

Los cálculos de energía dieron resultados exergónicos,  $\Delta G_{PET}$  ca.  $-0.1$  eV, para los disolventes polares (usando para la parte aminonaftalimida  $E_{ox} = 1.20$  V<sup>59</sup> vs. SCE en butironitrilo; para C<sub>60</sub>  $E_{red} = -0.65$  V<sup>60</sup> vs. SCE en benzonitrilo;  $E^* \sim 1.9$  eV;<sup>9</sup> y para la variable de Coulomb  $C = -0.06$  eV). Estas observaciones son parecidas a otras que existen sobre desactivación de la fluorescencia por medio de donadores de electrones.<sup>61</sup> El hecho de que la disminución de la fluorescencia dependa mucho de la polaridad del disolvente apoya también la teoría de la transferencia electrónica.

Todos los procesos que se han estudiado quedan representados en el esquema 4.2.



**Esquema 4.2.** Procesos fotofísicos posibles estudiados en la diada **D1**.

#### 4.1.3. **Conclusions (Conclusiones)**

Three dyads formed by fullerenes (C<sub>60</sub>, C<sub>70</sub>) that are connected to aminonaphthalimides were prepared via the Bingel cyclopropanation protocol. The dyads show a very efficient Förster type energy transfer process ( $\Phi_{ET} \sim 1$ ) which results in a nearly quantitative deactivation of the aminonaphthalimide chromophore and an indirect activation of the fullerene emission. The fluorophore acts as a light-absorbing antenna which canalizes the energy to the fullerene. Thereby the objective to improve the absorption of the fullerene at certain wavelengths was achieved. A thorough study of the photophysical properties of the system in various solvents revealed an interaction between the ground state of the aminonaphthalimide and the excited state of the fullerene in polar solvents. For this reason a decrease of the fullerene emission in THF and BNZ (60 % -70%) than in TOL (~ 20 %) was observed. A PET process in polar solvents may be responsible for this interaction.

Se han preparado tres díadas, por medio del protocolo de ciclopropanación Bingel, que contienen fulerenos derivados ( $C_{60}$ ,  $C_{70}$ ) unidos a aminonaftalimidias. Los derivados muestran un proceso tipo Förster muy eficiente ( $\Phi_{ET} \sim 1$ ) lo que da lugar a una desactivación casi cuantitativa del cromóforo aminonaftalimida y a una activación indirecta de la emisión del fullereno. De esta manera la aminonaftalimida funciona como antena en el sistema, canalizando la energía hacia el fullereno. Así se consigue cumplir el objetivo de mejorar la absorción de los fulerenos a ciertas longitudes de onda. Estudiando a fondo la fotofísica de los sistemas en distintos disolventes se reveló que la aminonaftalimida en el estado fundamental podía afectar notoriamente a la emisión del fullereno en disolventes polares (THF y BZN) disminuyéndola (60%-70%) y en mucha menor medida en disolventes no polares (TOL; ~20%). Este hecho apoya la idea de que un proceso de PET en disolventes polares pueda ser el responsable de esta interacción.

#### 4.1.4. Parte experimental

##### Materiales y metodología.

Todos los reactivos se adquirieron a través de Aldrich y se usaron tal y como se recibieron. Los disolventes para las síntesis se usaron como se recibieron exceptuando el diclorometano y el tolueno, los cuales se destilaron desde pentóxido de fósforo e hidruro de calcio respectivamente. El tolueno, tetrahidrofurano y benzonitrilo que se usaron para las medidas fotofísicas fueron de calidad espectroscópica. La columna cromatográfica se llevó a cabo con silica gel (Merk Silicagel 60, con un tamaño de partícula de 0.040-0.063 mm). Los compuestos **D4**,<sup>12,62</sup> **D5**<sup>63</sup> y *N*-butil-4-cloro-1,8-naftalimida<sup>64</sup> se prepararon de acuerdo con métodos publicados en la literatura.

Los espectros de RMN se recogieron con un espectrómetro Bruker AVANCE III 300 MHz. Los espectros de absorción se recogieron con un

espectrofotómetro Shimadzu 1603 UVPC y las medidas de fluorescencia fueron hechas con un fluorímetro Varian Cary Eclipse.

Para los cálculos del rendimiento cuántico de aminonaftalimida en las díadas tuvo que tenerse en cuenta la absorción fraccional de este cromóforo a la longitud de excitación de 415 nm. Los rendimientos cuánticos de fluorescencia de aminonaftalimida en las díadas **D2** y en el modelo **D6**, en tolueno, se determinaron usando sulfato de quinina en una disolución de 0.05 M de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ( $\Phi_f = 0.55$ ) como referencia (ecuación 4.5).<sup>65</sup> En los otros disolventes (tetrahidrofurano y benzonitrilo) los rendimientos cuánticos de fluorescencia de aminonaftalimida se midieron tomando como referencia el mismo compuesto en tolueno (usando la ecuación 4.7). Se usaron como estándares para los rendimientos de las emisiones de los fulerenos (con la ecuación 4.8) el C<sub>60</sub> y el C<sub>70</sub> prístina en tolueno (C<sub>60</sub>:  $\Phi_f = 2 \times 10^{-4}$ ,<sup>55</sup> C<sub>70</sub>:  $\Phi_f = 5.7 \times 10^{-4}$ )<sup>66</sup>. Como procedimiento general siempre se utilizaban soluciones ópticamente coincidentes de la muestra y la referencia y con una densidad óptica de ca. 0.1 para la longitud de onda de excitación. Los rendimientos cuánticos se calcularon por medio de la integración de los espectros de fluorescencia de la muestra, S, y la referencia, R, (área(S) y área(R), respectivamente) y se corrigieron con los diferentes índices de refracción de cada disolvente *n* cuando era necesario.

$$\Phi_{f,2} = \frac{\text{área}(\mathbf{2})}{\text{área}(\mathbf{R})} \times \frac{n_{\text{TOL}}^2}{n_{\mathbf{R}}^2} \times \Phi_{f,\mathbf{R}} \times \frac{\varepsilon_{\mathbf{2},\text{TOL}}}{2\varepsilon_{\mathbf{6},\text{TOL}}} \quad (\mathbf{D2} \text{ en TOL}) \quad (\text{ecuación 4.5})$$

$$\Phi_f = \frac{\text{área}(\mathbf{S})}{\text{área}(\mathbf{2})} \times \Phi_{f,2} \times \frac{2\varepsilon_{\mathbf{S}}}{\varepsilon_2} \quad (\mathbf{S} \text{ y } \mathbf{D2} \text{ en el mismo disolvente, TOL}) \quad (\text{ecuación 4.6})$$

$$\Phi_{f,1,\text{disolv}} = \frac{\text{área}(\mathbf{1, disolv})}{\text{área}(\mathbf{1, TOL})} \times \Phi_{f,1,\text{TOL}} \times \frac{n_{\text{disolv}}^2}{n_{\text{TOL}}^2} \times \frac{\varepsilon_{\mathbf{6},\text{TOL}}}{\varepsilon_{\mathbf{1},\text{TOL}}} \times \frac{\varepsilon_{\mathbf{1},\text{disolv}}}{\varepsilon_{\mathbf{6},\text{disolv}}}$$

(disolv: THF o BZN) (ecuación 4.7)

$$\Phi_f = \frac{A_S}{A_R} \times \frac{n_S}{n_R} \times \Phi_{f,R} \quad (\text{ecuación 4.8})$$

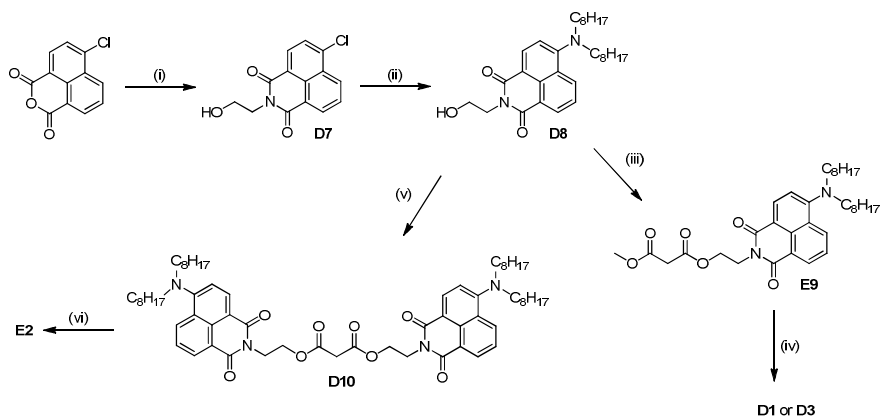
Las medidas de picosegundos en tiempo resuelto, se llevaron a cabo usando un método de temporizador de fotones individuales con un láser para la excitación. La configuración consistió en un láser en modo bloqueado Coherent Innova 400-10 de argón-ión, con bombeo sincronizado a una cavidad de vaciado Coherent 701-2 con colorante (Rodamina 6G o DCM), dejando pulsos fundamentales o de frecuencia doble 5 ps a una frecuencia de 3.4 MHz, o alternativamente un láser de diodo bombeado Spectra-Physics Millennia Xs NdYVO4, que bombeaba un pulso recogido por un láser de titanio-zafiro Spectra-Physics Tsunami, dejando pulsos 100 fs de pulsos de doble frecuencia a una frecuencia de 4MHz. Las medidas de decaimiento de intensidad se hicieron recogiendo alternativamente impulso y decaimiento, con el set de emisión polarizada colocado en el en el ángulo mágico. La función de respuesta del instrumento (efectiva FWHM de ca. 35 ps)<sup>67</sup> se registró levemente alejada de la longitud de onda de excitación con una suspensión de dispersión (célula de 1 cm). Para los decaimientos se usó un filtro *cut-off* con los que eliminó toda la luz de excitación de forma efectiva. La señal de la emisión pasó a través de un despolarizador, un monocromador Jobin-Yvon HR320 con una rejilla de líneas de 100 nm<sup>-1</sup> y se recogió con un detector fotomultiplicador de plato microcanal Hamamatsu 2809U-01. No se acumularon menos de 1000 cuantos en el canal máximo. Los decaimientos cinéticos de fluorescencia mostraron comportamiento multiexponencial y, por tanto, en la mayoría de los casos se mencionan las medias de los tiempos de vida ( $\tau_{av}$ ).

$$\tau_{av} = \sum_{i=1}^n a_i \tau_i \quad \text{con} \quad \sum_{i=1}^n a_i = 1 \quad (\text{ecuación 4.9})$$

Procedimientos sintéticos:

Todos los procedimientos sintéticos se llevaron a cabo por el grupo de Carlos Baleizão y Mario Nuno Berberan-Santos en Lisboa.

**Síntesis de las díadas D1-D3.**



**Esquema 4.3.** Dónde: (i) Aminoetanol, etanol, reflujo, 12 h, 87%; (ii) dioctilamina, *N,N*-dimetilformamida, rt, 10 h, 81%; (iii) cloruro de metil malonilo, trietilamina, cloroformo seco, rt, 12 h, 87%; (iv) C<sub>60</sub> or C<sub>70</sub>, I<sub>2</sub>, DBU, tolueno seco, argón, rt, 15 min, 11% or 24%; (v) cloruro de malonilo, trietilamina, chloroform seco, rt, 12 h, 87%; (vi) C<sub>60</sub>, I<sub>2</sub>, DBU, tolueno seco, argón, rt, 15 min, 5%.

La preparación de las díadas metanofuleren-aminonaftalimida **D1-D3** (ver estructuras figura 4.1) se resumen en el esquema anterior. Las naftalimidias **D7** y **D8** se prepararon en una secuencia que empezó con la imidación del anhídrido 4-cloro-1,8-naftálico,<sup>64,68</sup> comercialmente disponible, con 2-aminoetanol. Seguidamente se hizo una sustitución nucleofílica en la posición 4 con dioctilamina. Esto dio lugar al compuesto **D8** con una función alcohol terminal el cual fue finalmente convertido en el correspondiente éster con medio de una reacción con 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (para **D9**) o cloruro de malonilo (para 10). Los rendimientos aislados de cada uno de los pasos fueron de más del 80%. La cadena larga dialquilamina proporciona una mejora de la solubilidad de los derivados.

La síntesis de las díadas **D1-D3** hasta ahora desconocidas se llevó a cabo por medio de una ciclopropanación (reacción Bingel)<sup>12,62</sup> de C<sub>60</sub> y C<sub>70</sub> con los malonatos **D9** y **D10**. La reacción se desarrolló en tolueno seco a temperatura ambiente, condiciones inertes y en presencia de iodo y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) como base fuerte. La mezcla de reacción se separó por cromatografía flash usando gradientes de tolueno/acetato de etilo como eluyente. Las resonancias nucleares magnéticas de aminonaftalimida en las díadas fueron similares a aquellas de los compuestos iniciales **D9** y **D10**. En los espectros de <sup>13</sup>C de las díadas 1 y 2, las señales correspondientes al puente de metano aparecieron a 53.5 ppm, mientras que las señales correspondientes a los carbonos sp<sup>3</sup> de C<sub>60</sub> aparecieron a 67.6 ppm (díada **D1**) y 71.5 ppm (díada **D2**). La preparación de los monoadductos de C<sub>60</sub> dieron isómeros simples debido a la simetría del fullereno. El aducto de metanofullereno C<sub>70</sub> se obtuvo también bajo condiciones de Bingel<sup>69</sup> como un regioisómero (adición del malonato al enlace 1.9 de C<sub>70</sub>).<sup>70</sup> De esta manera el espectro de <sup>1</sup>H RMN del metanofullereno de la díada **D3** muestra sólo una única señal para el grupo metilo del éster de metilo a 4.02 ppm. En el espectro de <sup>13</sup>C RMN de la díada **D3** también se revela la presencia de un único isómero, con una señal a 37.2 ppm la cual se asignó al puente metano. Los carbonos con configuración sp<sup>3</sup> del C<sub>70</sub> aparecen como dos señales a 66.3 y 67.9 ppm.

#### *N*-(2-Hidroxietil)-4-cloro-1,8-naftalimida (**D7**)

A una solución de anhídrido 4-cloro-1,8-naftálico (3.0 g, 12.9 mmol) en etanol absoluto (60 mL) se le añadió aminoetanol (0.83 g, 13.6 mmol) y se dejó agitando durante 12 h a reflujo. Después de ese momento la solución se dejó enfriar, se eliminó el disolvente por evaporación al vacío y el precipitado obtenido se disolvió en tolueno caliente. La mezcla se filtró mientras estaba caliente y el compuesto **D9** empezó a precipitar como cristales amarillos (3.1 g, 11.2 mmol, 87%).



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  = 8.54 (m, 2H), 8.38 (d, 1H,  $J$  = 8.0 Hz), 7.98 (m, 2H), 4.15 (t, 2H,  $J$  = 6.4 Hz), 3.66 (t, 2H,  $J$  = 6.4 Hz) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ):  $\delta$  = 163.3, 163.0, 137.6, 131.5, 131.7, 131.0, 130.1, 128.8, 128.6, 128.5, 127.8, 122.9, 121.6, 57.9, 42.1 ppm. HRMS (ESI): teórico:  $[\text{M}+\text{H}^+]$  276.0427; experimental: 276.0430.

*N*-(2-hidroxietil)-4-dioctilamino-1,8-naftalimida (**D8**)

A una suspensión de **D7** (1.01 g, 3.62 mmol) en 5 mL de *N,N*-dimetilformamida, se le añadió dioctilamina (4.4 mL, 14.51 mmol) y la mezcla se dejó a reflujo agitando toda la noche. Al día siguiente la solución se dejó enfriar y el disolvente se eliminó al vacío. El compuesto **D8** se obtuvo después de una purificación por cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ , eluyente: gradiente de tolueno a tolueno/etanol 7/1). Tenía aspecto de aceite anaranjado.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.56 (dd, 1H,  $J$  = 7.2 Hz y  $J$  = 0.8 Hz), 8.47 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz), 8.22 (dd, 1H,  $J$  = 8.4 Hz and  $J$  = 0.8 Hz), 7.64 (dd, 1H,  $J$  = 8.4 Hz y  $J$  = 7.2 Hz), 7.17 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz), 4.44 (t, 2H,  $J$  = 5.2 Hz), 3.96 (t, 2H,  $J$  = 5.2 Hz), 3.36 (t, 4H,  $J$  = 7.6 Hz), 1.58 (m, 4H), 1.23 (m, 20H), 0.83 (t, 7.5H,  $J$  = 7.2 Hz) ppm.  $^{13}\text{C}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 165.6, 165.2, 156.2, 132.6, 131.5, 131.4, 130.6, 129.1, 128.3, 127.0, 125.1, 122.9, 116.7, 114.8, 62.3, 53.8, 42.8, 31.9, 29.4, 29.3, 27.2, 27.1, 22.7, 14.2 ppm. HRMS (ESI): teórico:  $[\text{M}+\text{H}^+]$  481.3430; experimental: 481.3423.

*N*-(2-Metilmalonil-etil)-4-dioctilamino-1,8-naftalimida (**D9**)

A una solución de **D8** (0.35 g, 0.73 mmol) y trietilamina (0.2 mL, 1.46 mmol) en cloroformo seco (15 mL), bajo atmósfera de argón, se le añadió 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (0.12 mL, 1.16 mmol) y la solución se dejó agitando durante 12 h a temperatura ambiente. Después de ese tiempo, a solución se lavó con agua (2 x 20 mL) y brine (2 x 20 mL), se secó con sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente al vacío. Al producto obtenido se le hizo una columna cromatográfica flash ( $\text{SiO}_2$ ,

eluyente: tolueno/acetato de etilo 7/1) y se obtuvo el compuesto **D9** como un aceite anaranjado (0.37 g, 0.64 mmol, 87%).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.56 (d, 1H,  $J$  = 7.2 Hz), 8.46 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz), 8.43 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz), 7.65 (t, 1H,  $J$  = 7.4 Hz), 7.19 (d, 1H,  $J$  = 8.0 Hz), 4.49 (s, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.35 (m, 6H), 1.57 (m, 4H), 1.23 (m, 20H), 0.84 (t, 6H,  $J$  = 7.2 Hz) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.9, 166.6, 164.8, 164.2, 156.0, 132.4, 131.4, 131.3, 130.6, 127.2, 125.2, 123.0, 116.8, 115.0, 63.0, 53.8, 52.5, 41.3, 38.7, 31.9, 29.4, 29.3, 27.3, 27.2, 22.7, 14.2 ppm. HRMS (ESI): teórico:  $[\text{M}^+]$  580.3512; experimental: 580.3500.

*Bis-[(N-(2-etil)-4-dioctilamino-1,8-naftalimida)]malonato (**D10**).*

A una solución de **D8** (0.42 g, 0.87 mmol) y trietilamina (0.24 mL, 1.75 mmol) en cloroformo seco (18 mL) bajo argón, se le adicionó cloruro de malonilo (0.042 mL, 0.44 mmol) y se dejó agitando 12 h a temperatura ambiente. Después de ese tiempo la solución fue lavada con agua (2 x 20 mL) y brine (2 x 20mL), secada con sulfato de magnesio anhidro y eliminado el disolvente al vacío. Después de hacer una columna cromatográfica flash ( $\text{SiO}_2$ , eluyente: tolueno/acetato de etilo 7/1) se obtuvo el compuesto **D10**, el cual presentó un aspecto de aceite anaranjado.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.54 (dd, 2H,  $J$  = 7.2 Hz and  $J$  = 0.8 Hz), 8.46 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz), 8.42 (dd, 2H,  $J$  = 8.4 Hz and  $J$  = 0.8 Hz), 7.63 (dd, 2H,  $J$  = 8.4 Hz,  $J$  = 7.6 Hz), 7.18 (d, 2H,  $J$  = 8.4 Hz), 4.43 (s, 8H), 3.34 (m, 10H), 1.56 (m, 8H), 1.23 (m, 40H), 0.84 (t, 12H,  $J$  = 7.2 Hz) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 166.5, 164.8, 164.2, 162.8, 156.0, 132.4, 131.3, 131.2, 130.6, 127.2, 125.2, 123.0, 116.8, 115.1, 62.9, 53.9, 47.6, 42.3, 41.5, 38.7, 31.9, 29.5, 29.4, 29.3, 27.3, 27.2, 22.7, 14.2 ppm. HRMS (ESI): teórico  $[\text{M}+\text{Na}^+]$  1051.6500; experimental: 1051.6472.

*Procedimiento general para la preparación de los derivados de metanofulerenos **D1-D3**.*

A una disolución de fullereno (1 eq.), I<sub>2</sub> (1 eq.), y el correspondiente derivado éster de malonato (1 eq.) en tolueno seco (50 mL) bajo atmósfera de argón, se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 2 eq.) y la mezcla se dejó agitando durante 15 minutos. Después de ese tiempo, se eliminó el disolvente por evaporación al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, eluyente: gradiente de tolueno a tolueno/acetato de etilo 10/1).

#### *Metanofullereno díada D1.*

El compuesto **D1** se obtuvo con el aspecto de un sólido negro (19 mg, 0.139 mmol), por medio de C<sub>60</sub> (100 mg, 0.139 mmol), **D9** (80.6 mg, 0.139 mmol), I<sub>2</sub> (35.2 mg, 0.139 mmol), y DBU (42.3 mg, 0.278 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.34 (s, 6H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.9, 145.5, 145.4, 145.4, 145.1, 144.9, 144.2, 143.4, 143.3, 142.5, 142.1, 141.3, 139.4, 130.7, 129.4, 129.1, 67.6, 53.7, 39.5 ppm. HRMS (ESI): teórico: [M+Na<sup>+</sup>] 1321.3254; experimental: 1321.3922.

#### *Metanofullereno díada D2.*

El compuesto **D2** se obtuvo con el aspecto de un sólido negro (13 mg, 5%), por medio de C<sub>60</sub> (100 mg, 0.139 mmol), **D10** (143 mg, 0.139 mmol), I<sub>2</sub> (35.2 mg, 0.139 mmol), y DBU (42.3 mg, 0.278 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.52 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 8.39 (m, 4H), 7.57 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.11 (m, 2H), 4.88 (d, 4H, *J* = 4.2 Hz), 4.71 (d, 4H, *J* = 10.5 Hz), 3.31 (t, 8H, *J* = 7.1 Hz), 1.59 (m, 8H), 1.22 (m, 40H), 0.86 (t, 12H, *J* = 5.7 Hz) ppm. <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 164.6, 164.0, 163.5, 156.0, 145.4, 144.9, 144.7, 144.4, 144.0, 143.5, 142.7, 142.5, 141.9, 141.4, 140.2, 138.6, 132.5, 131.5, 131.2, 127.0, 125.0, 122.8, 116.3, 114.8, 71.5, 53.7, 31.8, 29.4, 29.3, 27.2, 22.6, 14.1 ppm. HRMS (ESI): teórico: [M+Na<sup>+</sup>] 1769.6343; experimental: 1769.6316.

*Metanofulfereno díada D3.*

El compuesto **D3** se obtuvo con el aspecto de un sólido negro (13 mg, 5%), por medio de C<sub>70</sub> (100 mg, 0.119 mmol), **D9** (69 mg, 0.119 mmol), I<sub>2</sub> (30.1 mg, 0.119 mmol), y DBU (36.2 mg, 0.238 mmol).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.54 (d, 1H,  $J$  = 7.2 Hz), 8.44 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz), 8.36 (d, 1H,  $J$  = 7.6 Hz), 7.58 (dd, 1H,  $J$  = 8.2 Hz and  $J$  = 7.4 Hz), 7.09 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz), 4.83 (m, 2H), 4.69 (t, 2H,  $J$  = 5.2 Hz), 4.02 (s, 3H), 3.33 (t, 4H,  $J$  = 7.4 Hz), 1.61 (m, 4H), 1.22 (m, 20H), 0.86 (t, 6H,  $J$  = 6.8 Hz) ppm. <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 164.8, 164.1, 164.0, 163.8, 156.4, 155.0, 154.5, 151.4, 151.2, 150.9, 150.6, 150.5, 149.4, 149.3, 149.2, 148.9, 148.9, 148.7, 148.6, 148.5, 148.5, 148.3, 148.2, 147.7, 147.5, 147.5, 147.3, 147.3, 147.0, 146.9, 146.5, 145.9, 145.7, 145.6, 144.8, 144.5, 144.0, 143.9, 143.9, 143.6, 143.5, 143.5, 143.1, 142.8, 142.7, 142.4, 141.8, 141.7, 141.4, 140.9, 140.3, 133.5, 133.1, 132.9, 132.8, 132.6, 131.7, 131.5, 130.9, 130.9, 130.8, 130.8, 130.4, 130.2, 129.2, 128.3, 127.0, 125.4, 125.2, 123.0, 116.3, 114.8, 66.9, 66.3, 64.6, 54.3, 53.8, 38.4, 37.2, 31.9, 29.6, 29.4, 27.4, 22.8, 21.6, 14.3 ppm. HRMS (ESI): teórico: [M+Na<sup>+</sup>] 1441.3254; experimental: 1441.3182.

*N-Butil-4-dioctilamino-1,8-naftalimida (D6):*

A una suspensión de *N*-butil-4-cloro-1,8-naftalimida (0.31 g, 1.08 mmol) en 5 mL de *N,N*-dimetilformamida, se le añadió dioctilamina (1.3 mL, 4.2 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo toda la noche. Al día siguiente se dejó enfriar y se eliminó el disolvente por evaporación al vacío. Después de una columna de cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, eluyente: gradiente de tolueno a tolueno/acetato de etilo 10/1) se obtuvo el compuesto **D10** como un aceite anaranjado (0.42 g, 0.85 mmol, 79%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.56 (dd, 1H,  $J$  = 7.2 Hz and  $J$  = 0.8 Hz), 8.47 (d, 1H,  $J$  = 8.0 Hz), 8.42 (dd, 1H,  $J$  = 8.4 Hz and  $J$  = 0.8 Hz), 7.64 (dd, 1H,  $J$  = 8.0 Hz and  $J$  = 7.2 Hz), 7.19 (d, 1H,  $J$  = 8.0 Hz), 4.17 (t, 2H,  $J$  = 7.4 Hz), 3.40 (t, 4H,  $J$  = 7.4 Hz), 1.70 (m, 2H), 1.56 (m, 4H), 1.44 (m, 2H), 1.22 (m, 20H), 0.97 (t, 3H,  $J$  = 7.4 Hz), 0.84 (t, 6H,  $J$  = 7.2 Hz) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 164.8, 164.3, 155.7, 132.1, 131.1, 131.0, 130.4, 127.3, 125.2, 123.4, 116.9, 115.6, 53.5, 40.1, 31.9, 30.4, 29.4, 29.3, 27.3, 27.2, 22.7, 20.6, 14.2, 14.0 ppm. HRMS (ESI): teórico:  $[\text{M}+\text{H}^+]$  493.3794; experimental: 493.3784.

## 4.2. Sistemas con colorantes BODIPY como aceptores de energía

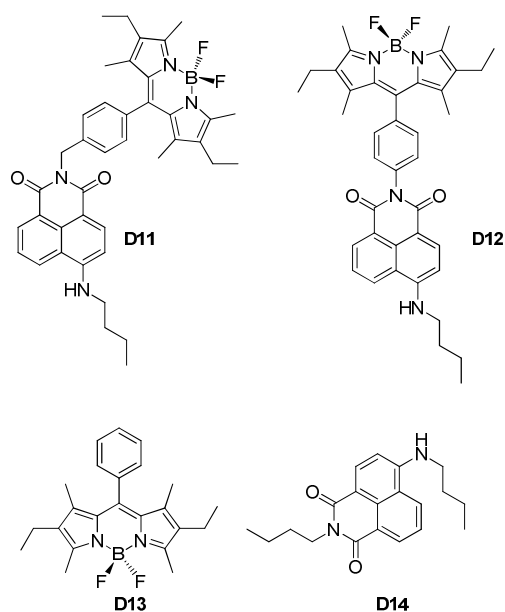
### 4.2.1. Introducción y diseño molecular

Los colorantes BODIPY (o 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno)<sup>71-73</sup> son colorantes con una marcada absorción de luz en el rango UV-visible y con una emisión con picos de fluorescencia relativamente afilados con altos rendimientos cuánticos.<sup>71</sup> El hecho de que, además, sean aceptablemente estables a las condiciones fisiológicas, ha hecho que sean cada vez más utilizados en el mundo de la química biológica, ej. como sensores de pH en medios intracelulares,<sup>74</sup> o como sondas en el estudio de imágenes fluorescentes al microscopio.<sup>75-79</sup> Por medio de pequeñas modificaciones en sus estructuras permiten la “sintonización” de sus características de fluorescencia y esto hace que sean útiles para etiquetar biomoléculas como proteínas<sup>80-83</sup> y ADN.<sup>84</sup>

Aunque no es el único ámbito en el que se han registrado avances con estas moléculas, igualmente han tenido bastante aceptación como quimiosensores,<sup>78,85-87</sup> interruptores moleculares<sup>88,89</sup> y para la realización de operaciones lógicas.<sup>85,90,91</sup> La razón de su éxito puede estar relacionada con los altos coeficientes de absorción ( $\epsilon$ ), los altos rendimientos cuánticos de fluorescencia ( $\Phi_{\text{fluo}}$ ) (ambas características los hacen unos fluoróforos extraordinariamente brillantes ( $\epsilon \times \Phi_{\text{fluo}}$ )<sup>71-73</sup>) y la versatilidad que ofrecen sus derivados con los que se puede abarcar todo el espectro visible.<sup>73</sup> Un inconveniente que presentan estos cromóforos, es que su desplazamiento de Stokes es pequeño, lo que puede causar reabsorción de luz y efectos de dispersión de la luz de excitación. Existen estrategias para superar este problema. Una de las soluciones es integrando los BODIPY como aceptores de energía en sistemas bi- o multi-cromofóricos, algunos de ellos incluso en casetes de transferencia de energía en los que el donador y el aceptor están conjugados electrónicamente.<sup>78,87,92-98</sup> Esto se puede conseguir exitosamente por medio de un diseño molecular correcto. De hecho, existen ya varios

ejemplos de trabajos en los que se presentan transferencia de energía de resonancia tipo Förster,<sup>93,94,98</sup> transferencia de energía a través de enlace o incluso con ambos mecanismos<sup>93</sup>. Este tipo de mecanismos dan lugar a un pseudo-alargamiento del desplazamiento de Stokes.

Con este último fin fotofísico se diseñaron las moléculas que se presentan en este trabajo. Se trata de dos díadas formadas por dos cromóforos que están conectados entre sí por un puente, los cromóforos son, en ambos casos, un derivado de BODIPY y un derivado de 4-amino-1,8-naftalimida (esquema 4.4). El único detalle estructural que diferencia a las díadas es el conector, que, en el caso de la díada **D11**, posee un grupo metilo unido al fenilo por la parte que conecta al cromóforo derivado de aminonaftalimida. Como se verá más adelante, estas díadas presentan una transferencia de energía (ET), proceso en el cual, la parte de aminonaftalimida hace las veces de donador y el BODIPY de aceptor.

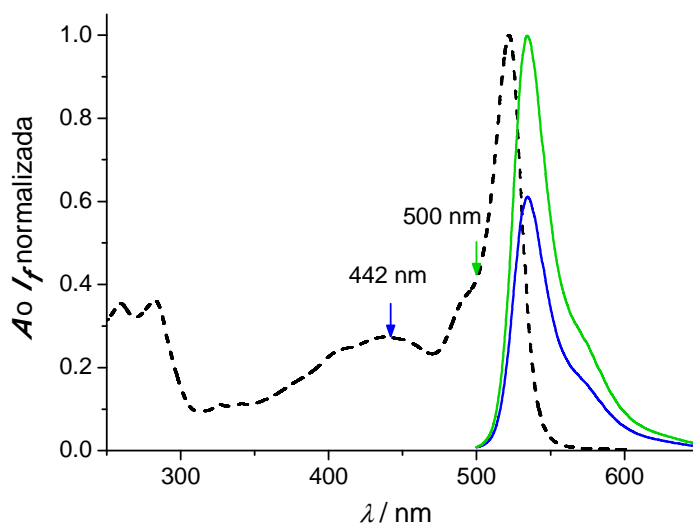


**Esquema 4.4.** Estructuras de las díadas **D11** y **D12** y de sus compuestos modelos BODIPY **D13** y aminonaftalimida **D14**.

## 4.2.2. Resultados y discusión

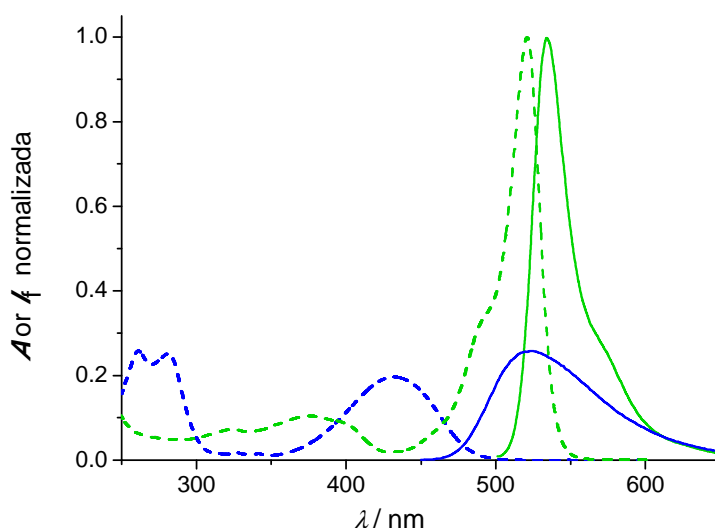
### 4.2.2.1. Estudio fotofísico de las díadas: excitación monofotónica

Los datos relativos a la fotofísica de las díadas están recogidos en la tabla 4.4.



**Figura 4.13.** Espectro de absorción UV/vis (línea discontinua) y espectros de fluorescencia (líneas continuas) de la díada **D12** cuando se excita a la parte amino naftalimida (408 nm; azul) y a la parte BODIPY (500nm, verde) en acetonitrilo (ca. 10  $\mu$ M) Los espectros de emisión no fueron corregidos para las diferentes absorciones de luz en el punto de excitación. Las flechas, muestran los puntos de excitación.



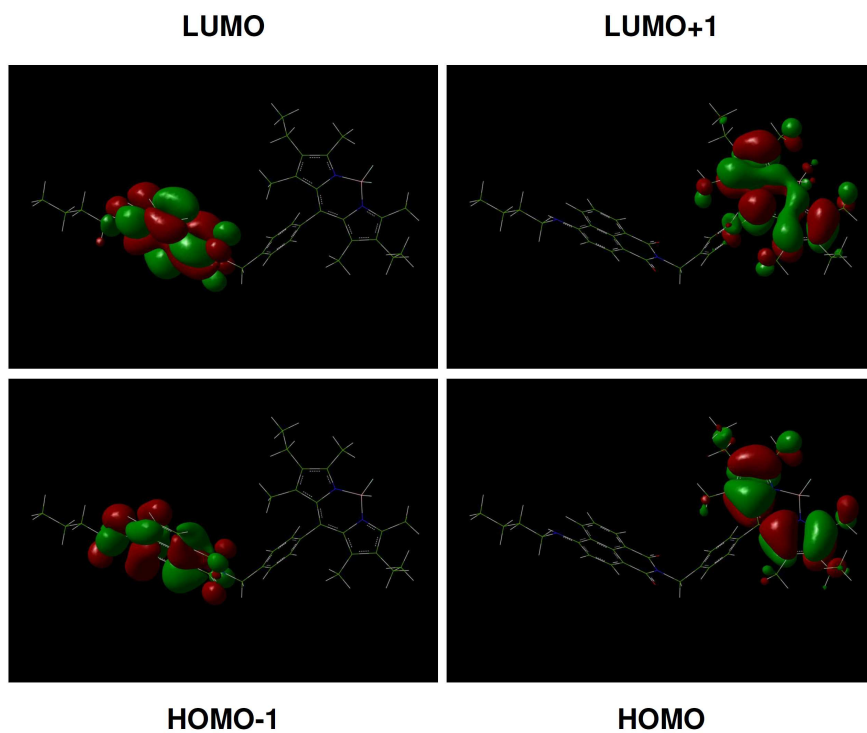


**Figura 4.14.** Espectros de absorción UV/vis (líneas discontinuas) y de fluorescencia (líneas continuas) de los modelos **D13** (verde) y **D14** (azul) en acetonitrilo (ca. 10  $\mu$ M). Los espectros de absorción fueron normalizados a la banda ancha de **D13** y refleja los coeficientes de absorción molar relativos. Los espectros de fluorescencia reproducen los rendimientos cuánticos de emisión relativos de los modelos.

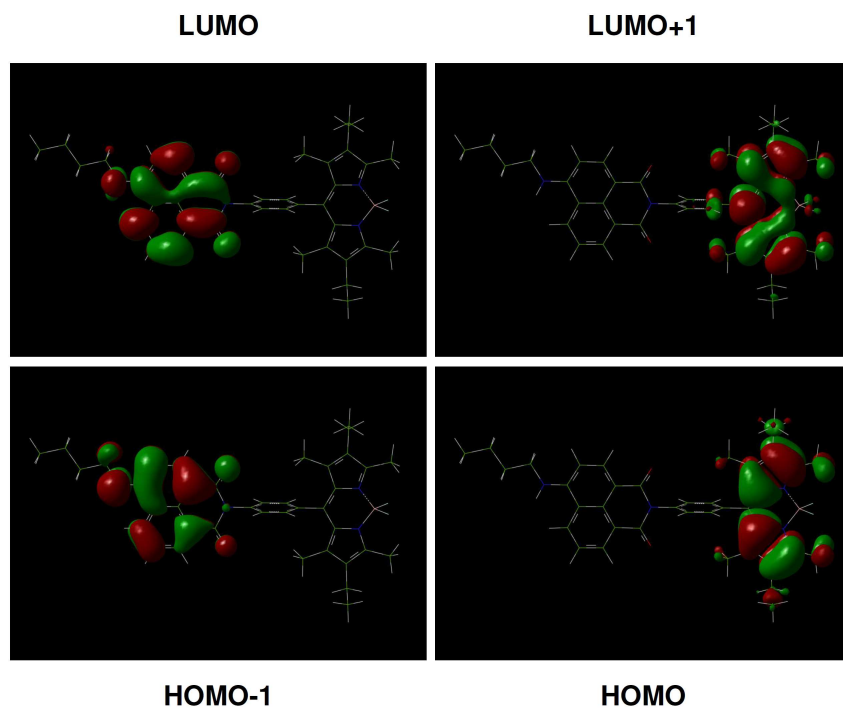
En las figuras 4.13 y 4.14 pueden verse los espectros de absorción de ambas díadas (también están representados los espectros de fluorescencia). En ellos se reconocen los espectros de absorción de los cromóforos modelo. Esto demuestra que no existen interacciones en el estado fundamental entre ambas partes de las díadas. Un dato importante es que ambos cromóforos tienen bandas de absorción separadas entre sí. Esto es sin duda una ventaja, ya que permite la excitación selectiva de cada cromóforo por separado.

No sólo existe una independencia espectral sino que, por medio de estudios realizados por el grupo de Pratik Sen (Indian Institute of Technology Kanpur), se confirmó igualmente una independencia electrónica. Estos estudios se hicieron por medio del método de cálculo teórico *time-dependent density-functional-theory* o TD-DFT y muestran

las transiciones específicas de cada cromóforo sin ninguna muestra de interacción entre ellos: HOMO-1→LUMO para la aminonaftalimida y HOMO→LUMO+1 para el BODIPY. En la figura 4.15 y figura 4.16 están representados los contornos de los orbitales según los cálculos realizados al respecto.



**Figura 4.15.** Gráficas de contorno de los orbitales frontera relevantes de la díada D11.



**Figura 4.16.** Gráficas de contorno de los orbitales frontera relevantes de la díada **D12**.

Si nos fijamos en la emisión, en la figura 4.14, puede verse como la fluorescencia del modelo del derivado de aminonaftalimida queda casi completamente debajo de la banda de la absorción principal del modelo BODIPY. Como era de esperar, por el solapamiento espectral y la consecuente transferencia de energía eficiente, la emisión de fluorescencia de la parte aminonaftalimida, nunca se llega a apreciar en las díadas. De hecho, al irradiar a este cromóforo, la emisión de la díada se corresponde exclusivamente con la de la parte de BODIPY. Por esta razón no existen rendimientos calculados para la fluorescencia de aminonaftalimida. En cuanto a los rendimientos de BODIPY, si se realiza una irradiación directa se obtienen rendimientos comunes para los derivados BODIPY,  $\Phi_{\text{fluo}} \sim 0.65$ , si se realiza una irradiación del cromóforo aminonaftalimida, los rendimientos cuánticos de la emisión de BODIPY son algo más bajos  $\Phi_f = 0.34-0.39$  (disminución se discutirá un poco más

adelante). Los tiempos de vida de las emisiones de las díadas son biexponenciales, pero la componente mayor es muy similar a la correspondiente al modelo de BODIPY **D13**.

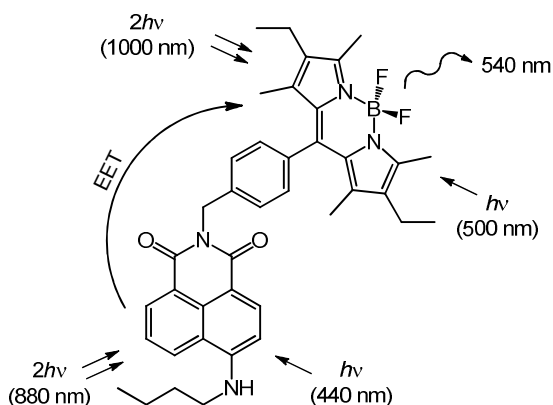
**Tabla 4.4.** Propiedades fotofísicas de las díadas **D11** y **D12** y de los modelos **D13** y **D14** en acetonitrilo.

	$\lambda_{\text{abs}}$ [a] [nm]	$\lambda_{\text{f}}$ [b] [nm]	$\Delta$ [c] [cm <sup>-1</sup> ]	$\Phi$ [d]	$\tau$ [e] [ns]
<b>D11</b>	522 (50100)	534	430	0.65 <sup>[f]</sup>	5.43 (96%), 2.41 (4%)
	442 (13700)	534	3898	0.34 <sup>[g]</sup>	5.10 (76%), 7.58 (24%)
<b>D12</b>	522 (56400)	535	465	0.64 <sup>[f]</sup>	5.80 (97%), 2.45 (3%)
	434 (15400)	535	4350	0.39 <sup>[g]</sup>	5.49 (65%), 7.65 (35%)
<b>D13</b>	521 (69600)	534	467	0.72 <sup>[f]</sup>	5.16
<b>D14</b>	431 (13700)	523	4081	0.43 <sup>[g]</sup>	9.70

[a] máximo de absorción UV/vis (entre paréntesis se muestra el correspondiente coeficiente de absorción molar  $\epsilon$  en M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>). [b] máximo de emisión de fluorescencia. [c] desplazamiento de Stokes, calculado como la diferencia entre la emisión y la absorción máximas. [d] el rendimiento cuántico de fluorescencia, con un error del 15%. [e] tiempo de vida media de la fluorescencia en nanosegundos medida por recuento de fotones individuales correlacionados temporalmente, con un error del 5%, se aplicó un ajuste biexponencial para las díadas. Se observa un componente de aumento en la señal de la cinética de fluorescencia. [f] La excitación de BODIPY; rodamina 6G de serie ( $\Phi = 0.95$  en etanol). [g] La excitación de aminonaphthalimide; sulfato de quinina  $\Phi = 0.55$  en 0.05 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como estándar para **D14**, para las díadas se midió **D11** y **D12** el valor contra **D14**

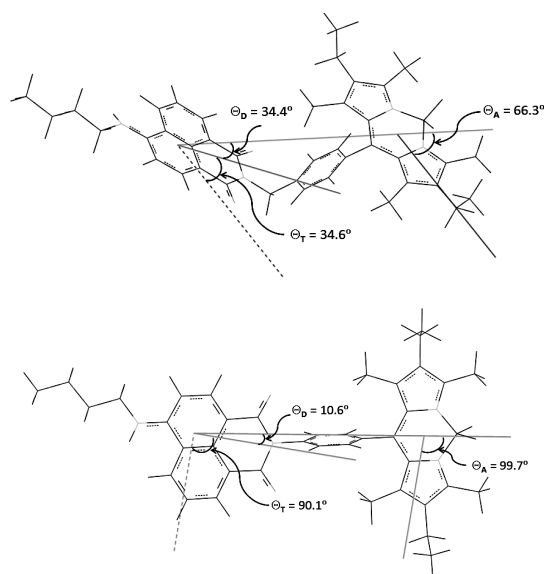
#### Procesos en el estado excitado

Como ya se ha comentado anteriormente, existe una transferencia de energía desde la parte aminonaftalimida, donador, hasta la parte de BODIPY, aceptor (como se muestra en el esquema 4.5 por medio de una representación de la díada **D11**, el cual es válido igualmente para la díada **D12**).



**Esquema 4.5.** Representación gráfica de las irradiaciones, emisiones y procesos que se llevan a cabo en la díada **D11**.

El solapamiento espectral y los rendimientos cuánticos registrados, predicen una transferencia de energía muy eficiente. En el diseño molecular de la díada **D11** hay un metileno no conjugado en el espaciador, lo que promueve una transferencia de energía a través del espacio tipo Förster. Para comprobar la posibilidad de esta transferencia en la díada **D12**, se hizo un estudio teórico de optimización de geometría (Gausiana 09) al nivel B3LYP/6-311 (d,p) que mostró que ambos cromóforos quedan electrónicamente separados debido a la orientación perpendicular de la unidad fenilo central (figura 4.17). Estudio realizado por el grupo de Pratik Sen (*Indian Institute of Technology Kanpur*). Por esta razón se puede decir que la díada **D12** también está operativa para una transferencia de energía a través del espacio (FRET).



**Figura 4.17.** Geometrías B3LYP/6-311G (d,p)-optimizadas en estado fundamental y datos para el factor de orientación  $\kappa^2$  correspondientes a la díada **D11** (la de arriba) y la díada **D12** (abajo).

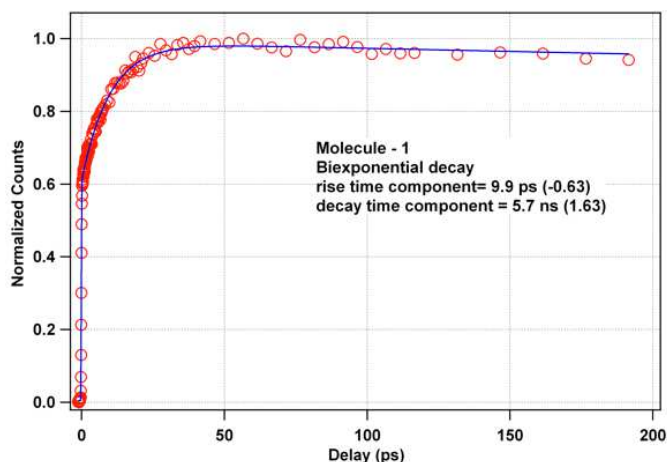
Para calcular la eficiencia de la transferencia, se tuvieron que determinar los parámetros correspondientes según las ecuaciones 4.1, 4.2 y 4.3 (utilizadas en el trabajo anterior de este capítulo). La integral de solapamiento espectral es igual para ambas díadas ya que los modelos son los mismos,  $J = 1.6 \times 10^{-10} \text{ cm}^6 \text{ mol}^{-1}$ . El radio crítico  $R_0$  calculado fue de 28.7 Å para la díada **D11** y de 40.9 Å para la díada **D12**. Los factores de orientación fueron calculados por el grupo de Pratik Sen. Para concretar los factores de orientación es necesaria la optimización previa de la geometría de las moléculas y el cálculo de los ángulos de orientación (figura 4.17). La ecuación 4.9 es por la que se obtiene el valor de  $\kappa$ :

$$\kappa^2 = (\cos \theta_T - 3 \cos \theta_D \cos \theta_A)^2 \quad (\text{ecuación 4.9.})$$

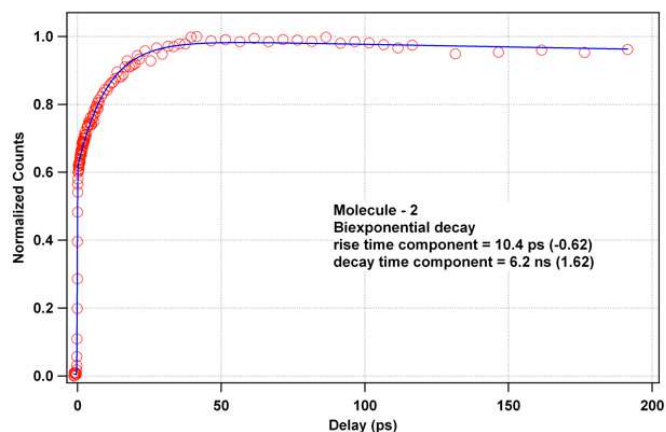
$\theta_T$  es el ángulo entre la emisión del dipolo de transición del donador y la absorción del dipolo de transición del aceptor.  $\theta_D$  y  $\theta_A$  son los ángulos entre estos dipolos y el vector que une el donador y el aceptor. Para calcular el valor del factor de orientación se requieren los vectores del momento dipolar de transición del donador y el aceptor, los cuales se obtienen mediante la teoría del funcional de la densidad dependiente del tiempo (*time-dependent density-functional-theory* o TD-DFT), misma teoría usada para la optimización del estado fundamental. Una vez que se obtuvieron las coordenadas del vector del momento dipolar de transición, estas se unieron a la geometría optimizada de la molécula tal y como se mostraba en la figura 4.17. Los centros del sistema coordinado del donador individual y del aceptor **D15** se unieron en el espacio tridimensional y así se obtuvieron todos los ángulos que eran necesarios para calcular el valor de orientación. Los factores de orientación  $\kappa^2$  resultados de este estudio son 0.0295 para la díada **D11** y 0.2451 para la díada **D12**. Las distancias  $R$  entre el donador y el aceptor, calculadas mediante las geometrías de energía mínima, se encuentran significativamente por debajo del radio crítico  $R_0$ , en concreto para la díada **D11**, 10.3 Å y, para la díada **D12**, 10.9 Å, lo que es una causa directa de una eficiente transferencia de energía. Por medio de estos parámetros y junto con el tiempo de vida del compuesto modelo **D14**, se pueden predecir las constantes de velocidad de ET,  $k_{ET}$ , obteniéndose  $4.8 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$  para la díada **D11** y de  $2.9 \times 10^{11} \text{ s}^{-1}$  para la díada **D12**. Con las constantes de velocidad calculadas se puede proceder al cálculo de la eficiencia del ET tipo Förster (ver tabla 4.4), confirmando el desarrollo cuantitativo de la misma.

Por otro lado, se hizo una confirmación experimental mediante medidas de fluorescencia ultrarrápida de la componente de aumento de la cinética de emisión de BODIPY en las díadas. Las constantes obtenidas resultaron ser elevadas,  $1.0 \times 10^{11} \text{ s}^{-1}$  para **D11** y  $9.6 \times 10^{10} \text{ s}^{-1}$  para **D12**. Las cinéticas de emisión se pueden ver en las figuras 4.18 y 4.19 (para

estimar la concordancia de las magnitudes hay que tener en cuenta que los parámetros estructurales,  $\chi^2$  y  $R$ , se determinaron para la fase gaseosa y en estructuras optimizadas).



**Figura 4.18.** Cinética de fluorescencia de la díada **D11** con excitación a 405 nm. La componente de decaimiento se fijó en la media del tiempo de vida (5.7 ns) medida para el decaimiento del BODIPY bajo excitación de la parte naftalimida usando la técnica de recuento de fotones individuales con resolución temporal en nanosegundos.



**Figura 4.19.** Cinética de fluorescencia de la díada **D12** con excitación a 405 nm. La componente de decaimiento se fijó en la media del tiempo de vida (6.2 ns) medida para el decaimiento del BODIPY bajo excitación de la parte naftalimida



usando la técnica de recuento de fotones individuales con resolución temporal en nanosegundos.

Inicialmente se marcó la importancia de aumentar el desplazamiento de Stokes para la parte BODIPY, finalmente podemos decir que se consigue de manera muy efectiva aumentando desde  $450\text{ cm}^{-1}$  hasta aproximadamente  $4000\text{ cm}^{-1}$  (véase tabla 4.4).

Como se dijo anteriormente, el rendimiento cuántico de la fluorescencia del BODIPY por medio de excitación directa es bastante mayor al de la fluorescencia obtenida por la irradiación del donador aminonaftalimida (ver tabla 4.4). Este hecho puede ser debido a que exista otro proceso en competencia con el ET, una transferencia electrónica fotoinducida (PET) desde la aminonaftalimida excitada al BODIPY. Se debe aclarar que este efecto se da en ambas díadas, por lo que la pequeña diferencia estructural que existe en el espaciador no afecta en este sentido. Una vez más, por medio de la ecuación de Rehm-Weller (ecuación 4.4),<sup>58</sup> se puede estimar si es un proceso permitido termodinámicamente hablando. Para calcularlo se tuvo en cuenta un  $E_{\text{ox}}$  para aminonaftalimida de 1.20 V vs. SCE en butonitrilo,<sup>59</sup> un  $E_{\text{red}}$  para BODIPY de  $-1.37\text{ V}$  vs. SCE en acetonitrilo,<sup>99</sup>  $E^* = 2.62\text{ eV}$ , y el término Coulómbico  $C = -0.06\text{ eV}$ . El resultado obtenido fue de  $\Delta G_{\text{PET}}$  ca.  $-0.1\text{ eV}$ , proceso permitido energéticamente.

Se deben descartar otras opciones de procesos en el estado excitado entre ambos cromóforos. Uno de los posibles, es una transferencia electrónica desde el BODIPY en su estado fundamental al estado excitado de la aminonaftalimida. En base a otros trabajos con aminonaftalimidias en los cuales se observa sólo el proceso PET si el donador de electrones se encuentra conectado con la parte imida,<sup>100</sup> este proceso queda descartado. Por otro lado, tenemos la opción de una transferencia electrónica en la que se vea envuelto el estado excitado de

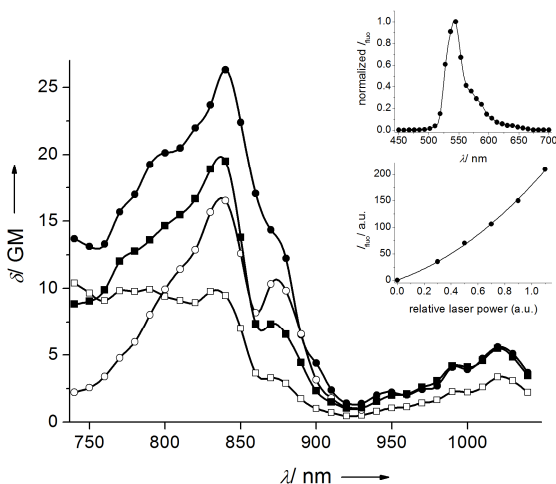
BODIPY. Este segundo proceso, queda excluido, ya que el rendimiento cuántico de BODIPY en las díadas, por excitación directa y selectiva del cromóforo ( $\lambda_{\text{exc}} = 500 \text{ nm}$ ), se mantiene intacto con respecto a su compuesto modelo **D13** (ver tabla 4.4).

#### 4.2.2.2. Estudio fotofísico de las díadas: excitación bifotónica

Se probó la eficacia y el funcionamiento de las díadas, igualmente, para la excitación bifotónica (*two-photon absorption* o TPA). La sección transversal  $\delta$  para las díadas **D11** y **D12** y para sus cromóforos modelo **D13** y **D14** (ver figura 4.20) se midieron tomando como referencia rodamina B.<sup>101</sup> El modelo de la parte BODIPY (**D13**) muestra una sección transversal  $\delta$  de 10 GM o unidad de Goeppert-Mayer ( $1 \text{ GM} = 10^{-50} \text{ cm}^4 \text{ s molécula}^{-1} \text{ fotón}^{-1}$ ) en el rango desde 740 hasta 840 nm y una banda menos pronunciada con un máximo a 1020 nm ( $\delta < 5 \text{ GM}$ ). El modelo aminonaftalimida **D14** muestra un máximo a 840 y a 870 con una sección transversal de 17 y 10 GM respectivamente. En las díadas **D11** y **D12** se combinan las características de ambos cromóforos, esto significa una elevación en las secciones transversales a 840 nm ( $\delta = 19\text{-}26 \text{ GM}$ ). Comparando las díadas **D11** y **D12** con el modelo BODIPY **D13**, se da un aumento de un 330%, para **D11**, y de un 130 %, para **D12**, a la longitud de onda de excitación de 880 nm. La naturaleza bifotónica del fenómeno observado se confirmó por medio de la dependencia cuadrática de la emisión de fluorescencia a la potencia del láser (ver figura 4.20 para la díada **D11**).

Por otro lado, al excitar el grupo aminonaftalimida en la díada **D11** bajo el régimen de OPE (emisión por excitación monofotónica o *one-photon emission*) ( $\lambda_{\text{exc}} = 440 \text{ nm}$ ) y el de TPE (emisión por excitación bifotónica o *two-photon emission*) ( $\lambda_{\text{exc}} = 880 \text{ nm}$ ), se obtienen resultados muy similares. Se reconoce en los espectros la emisión de BODIPY, con un

máximo en torno a 530-540 nm (figura 4.13 y la inserción en la figura 4.20). Para la díada **D12** los resultados son muy parecidos. La elección de 880 nm se hizo atendiendo a la regla  $\lambda_{\text{TPE}} \approx 2\lambda_{\text{OPE}}$  en TPA. La longitud de onda es algo diferente de la del máximo del espectro TPA ( $\lambda_{\text{abs, max}} = 840$  nm), este tipo de discrepancias son habituales en este tipo de régimen.



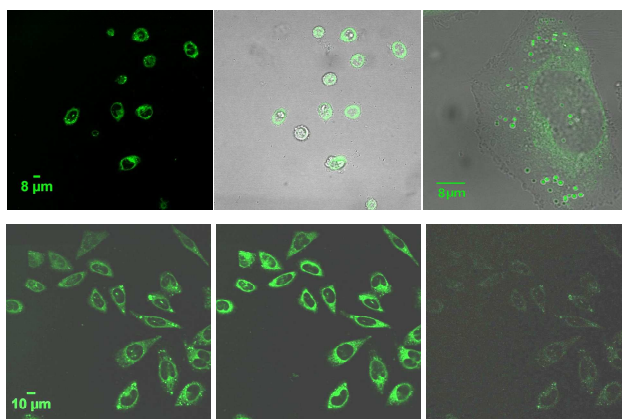
**Figura 4.20.** Espectros de absorción de **D11** (círculos rellenos), **D12** (cuadrados rellenos) y **D14** (círculos vacíos) en *N,N*-dimetilformamida. Las gráficas incluidas en la parte superior derecha muestran el espectro de fluorescencia de la díada **D11** (arriba) y la correspondiente dependencia de la señal de fluorescencia respecto de la potencia relativa del láser (abajo) a  $\lambda_{\text{exc}} = 880$  nm bajo condiciones TPE.

Por otro lado, con los espectros de TPA (figura 4.20), se puede también corroborar la participación de la parte aminonaftalimida en el proceso de ET en la excitación a dos fotones. Los espectros de emisión de las díadas se corresponden con los espectros de emisión de la parte BODIPY, como se dijo anteriormente, por esta razón, estos son interpretados como la población del estado  $S_1$  del aceptor de la energía en TPE. Este proceso de ET permite el uso de más longitudes de onda de excitación, las de

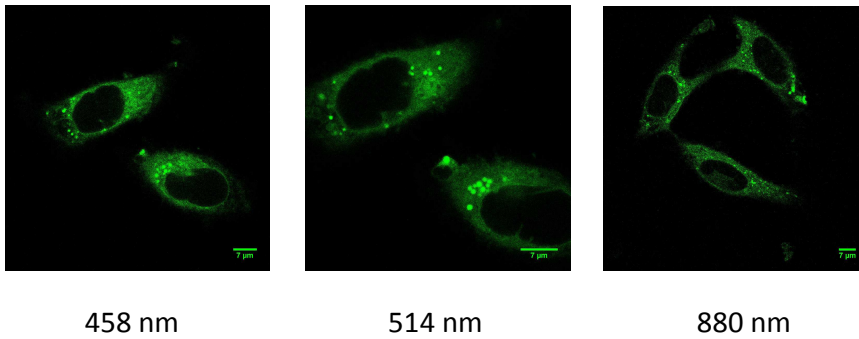
excitación del donador y las del aceptor de energía en el régimen de OPE, así como en el régimen de TPE (ver esquema 4.5)

#### 4.2.2.3. Aplicación como sondas en estructuras celulares

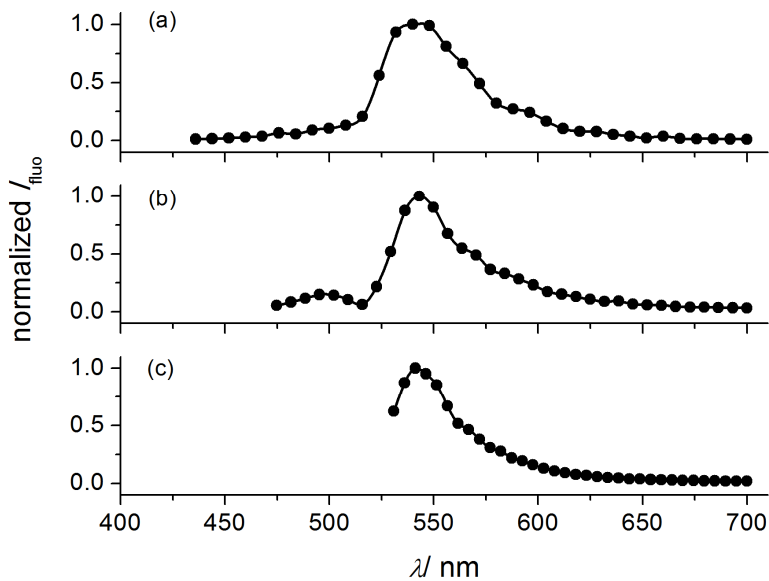
Para realizar los experimentos con células se eligieron células HeLa como modelo de células tumorales. Las células se añadieron a una disolución con la díada **D11** o **D12** en una mezcla de agua/dimetilsulfóxido (0.1 vol%) como disolvente durante una hora a 37 °C. Las imágenes de la figura 4.21 (serie superior) muestran el resultado obtenido tras la aplicación de la díada **D11** a las células y posterior excitación a la parte BODIPY ( $\lambda_{\text{exc}} = 514$  nm, en condiciones OPE).



**Figura 4.21.** La serie de imágenes en la parte superior, tomadas con un microscopio confocal, se tratan de células HeLa incubadas durante una hora con la díada **D11** ( $\lambda_{\text{exc}} = 514$  nm). Así de izquierda a derecha: fluorescencia; superposición de imágenes de fluorescencia y transmisión; y un zoom de una celda. En la serie inferior, se observan imágenes al microscopio confocal y con excitación bifotónica, de células HeLa igualmente incubadas con la díada **D11**. De izquierda a derecha se observa: Excitación por láser 720 nm; 880 nm; y 1050 nm.

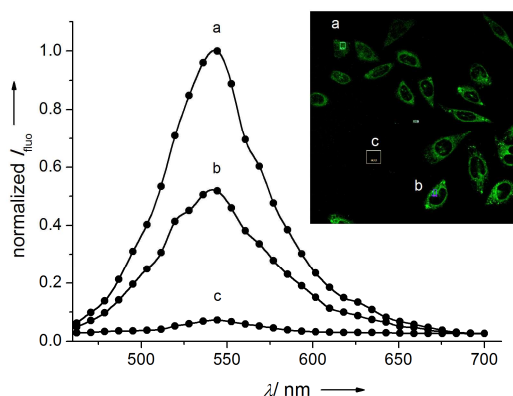


**Figura 4.22.** Imágenes de microscopía de fluorescencia de células HeLa incubadas con la díada **D12** a diferentes longitudes de onda de excitación del láser (las cuáles se pueden ver debajo de cada una de las imágenes).



**Figura 4.23.** Espectros de emisión localizados provenientes de las imágenes al microscopio confocal de las células HeLa, incubadas con la díada **D11**. Se muestran diferentes longitudes de onda de excitación del láser (condiciones OPE); (a)  $\lambda_{\text{exc}} = 405$ , (b) 458, (c) 514 nm.

En la figura 4.22 se pueden ver los resultados obtenidos con la díada **D12**. Se puede ver que las imágenes registradas de para ambas díadas son muy parecidas. Atendiendo a las imágenes, puede verse a la díada situada en el citoplasma celular sin llegar a entrar en su núcleo y manteniendo éstas su integridad sin sufrir daño físico aparente. La irradiación a 405 y 458 nm (excitación monofotónica), puntos de absorción para la parte aminonaftalimida, da lugar a la emisión de BODIPY, como era de esperar debido al proceso de ET que poseen las díadas (figura 4.23). La excitación bifotónica (880 nm) da imágenes de microscopía de fluorescencia muy parecidas. En la figura 4.24 se muestran los espectros de emisión en algunos puntos de la imagen microscópica confocal (TPA).



**Figura 4.24.** Imagen al microscopio confocal TPE y espectros de emisión de puntos seleccionados de las células HeLa incubadas con la díada **D11** excitando a 880 nm (el espectro c muestra el ruido de fondo).

### 4.2.3. Conclusions (Conclusiones)

Two dyads exposing a quantitative energy transfer process were developed and successfully applied in bioimaging by fluorescent microscopy, using the two-photon absorption (TPA) technique. The two

dyads contain aminonaphthalimide chromophore derivatives attached to a BODIPY dye. The excited state processes between the chromophores in the dyad were studied. A very efficient ET from the aminonaphthalimide to the BODIPY and a PET in the same way were the most important processes that characterize the behavior of the systems. The ET process allows the possibility of indirect BODIPY excitation by applying not only one-photon excitation techniques but also two-photon excitation protocols. HeLa cells were used as tumor cell models in confocal microscopy studies with the dyads.

Se han desarrollado con éxito díadas de transferencia de energía aplicados a la técnica de TPE en imágenes de microscopía de fluorescencia. Las díadas contienen dos cromóforos unidos, una aminonaftalimida y un BODIPY. En las díadas existen procesos en el estado excitado de los cromóforos. Entre ellos un ET muy eficiente desde la aminonaftalimida hacia el BODIPY y un PET también en el mismo sentido. El hecho de que exista este proceso de ET, permite que, tanto usando técnicas de OPE como de TPE, se pueda excitar al BODIPY directa o indirectamente irradiando a la aminonaftalimida. Para los estudios en células al microscopio confocal de fluorescencia se utilizaron células HeLa como modelo de células tumorales.

#### **4.2.4. Parte experimental**

Los reactivos de calidad comercial y disolventes se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. El acetonitrilo y *N,N*-dimetilformamida, que se utilizaron en las mediciones fotofísicas, fueron de grado espectroscópico. Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN se registraron o en un 400 MHz Bruker Avance III o en un instrumento MHz Bruker Avance III 600. Los espectros se hacen en referencia a la señal residual del disolvente. Los productos se purificaron por cromatografía en

gel de sílice ( $\text{SiO}_2$  40-63 mm). El análisis elemental se llevó a cabo en un analizador Leco CHNS TruSpec Micro.

#### Medidas fotofísicas

Todas las mediciones se realizaron con soluciones de 10  $\mu\text{M}$  en cubetas de cuarzo (1 cm de longitud de trayectoria óptica) a temperatura ambiente (23°C). Los espectros de absorción UV/VIS se midieron con un instrumento de UVPC 1603 de Shimadzu. Las medidas de fluorescencia en estado estacionario se realizaron en un fluorímetro Varian Eclipse. Los rendimientos cuánticos de fluorescencia se determinaron utilizando rodamina 6G en etanol ( $\Phi_f = 0.95$ )<sup>102</sup> o sulfato de quinina en 0.05 M de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  como referencias ( $\Phi_f = 0.55$ ).<sup>103,104</sup> Los rendimientos cuánticos se calcularon teniendo en cuenta los diferentes índices de refracción del disolvente de la muestra y la referencia en cuenta. Las secciones transversales  $\delta$  de la absorción a dos fotones, se determinaron por mediciones de fluorescencia de dos fotones de excitación, en un instrumento Leica SP5 AOB5 MP de acuerdo con un procedimiento publicado. La rodamina B (10  $\mu\text{M}$  en metanol) se utilizó como referencia haciendo la suposición de que el rendimiento cuántico de fluorescencia es el mismo independientemente de si se utiliza la técnica de excitación a dos fotones o a un fotón. Las secciones transversales TPA se calcularon de acuerdo con el procedimiento y teniendo en cuenta la potencia del láser, la fluorescencia es proporcional al cuadrado de la potencia de excitación láser. De esta manera se aseguró que sólo ocurriera la absorción de dos fotones. Las medidas de recuento de fotones individuales correlacionados temporalmente (*time-correlated single photon counting*) se hicieron en un espectrómetro de fluorescencia FS920 (Edinburgh Instruments). Como fuentes de excitación se utilizaron picosegundos láseres de diodo de pulso (Edinburgh Instruments) (EPL-445:  $\lambda_{\text{exc}} = 442.2$  nm, ancho de pulso 78.3 ps; EPL-485:  $\lambda_{\text{exc}} = 482.0$  nm, ancho de pulso 100.6 ps). Se hizo una deconvolución de los decaimientos de fluorescencia en nanosegundos usando una opción del propio



instrumento en referencia a una solución ludox para la dispersión de la luz. Los tránsitos de fluorescencia ultrarrápidos se midieron por una configuración de conversión ascendente de femtosegundos (FOG - 100, CDP Corp.). La muestra se excita a 405 nm utilizando el segundo armónico de un láser de Ti - zafiro en modo bloqueado. Para generar el segundo armónico se utilizó un cristal no lineal (1 mm BBO,  $\theta = 25^\circ$ ,  $f = 90^\circ$ ). La fluorescencia emitida desde la muestra fue convertida ascendentemente por otro cristal no lineal (0.5 mm BBO,  $\theta = 38^\circ$ ,  $f = 90^\circ$ ) por medio del uso de un haz fundamental como impulso. La luz amplificada se dispersó con un monocromador y fue detectada por la electrónica del contador de fotones. Una función de correlación cruzada obtenida usando la dispersión Raman del agua mostró un ancho total a la mitad del máximo de 250 fs. Se hizo una deconvolución de los decaimientos de fluorescencia en femtosegundos utilizando un perfil tipo Gauss para el pulso de excitación usando un *software* comercial (IGOR Pro, WaveMetrics).

#### *Microscopía multifotónica de los fluoróforos*

Las propiedades de fluorescencia de las díadas **D11** y **D12** y los compuestos modelo **D13** y **D14** (en *N,N*-dimetilformamida cargada en un plato de fondo de cristal (35 mm de diámetro, Mattek)) se analizaron utilizando un microscopio invertido confocal Leica SP5 AOBS MP equipado con un láser MaiTai Ti: Sapphire HP (Spectra-Physics, Inc.) ajustable entre 690 y 1040 nm. La formación de imágenes se realizó mediante el uso de un objetivo 63x de inmersión en aceite (NA 1.4) PLAN DE APO centrado en el borde de la gotita. Esto permitió la detección simultánea de la muestra y la fluorescencia de fondo. Los datos de los espectros de emisión y excitación para las regiones de la gota y del fondo de interés se tomaron con un *software* Leica LAS AF. Los espectros de emisión (excitación con múltiples fotones a 880 nm) se midió mediante el uso de una ventana de 30 nm de detección de ancho de emisión dinámica moviéndose en 30 pasos entre 400 y 700 nm.

*Cultivo Celular e Incubación con fluoróforos*

Las células HeLa fueron sembradas en placas de cultivo celular con fondo de cristal (35 mm de diámetro, Mattek). Las células se cultivaron a 37°C con 5% de CO<sub>2</sub> en medio RPMI 1640 (Gibco) suplementado con L-glutamina (Life Technologies, Inc.) y 5% de suero bovino fetal (Life Technologies, Inc) hasta que alcanzaron 50-70% de confluencia. Esto se hacía en el transcurso de 1-2 días. Los platos con las células HeLa se incubaron durante 1 h con 1 ml de fresco, precalentado el medio de cultivo RPMI 1640 conteniendo diferentes concentraciones de fluoróforo (incluyendo un control negativo). Después de la incubación, cada plato se lavó dos veces con un precalentado de una solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH 7.4) para eliminar trazas de fluoróforo no unido y luego se fijó con paraformaldehído 4% durante 10 min a temperatura ambiente. Finalmente, las células se lavaron tres veces con PBS y se almacenaron a 4°C hasta su análisis.

*Microscopía confocal multifotónica de fluoróforos en condiciones biológicas.*

Las propiedades de fluorescencia de los fluoróforos en células incubadas y fijadas de excitación multifotónica (en PBS) se analizaron con el mismo equipo que el utilizado para los fluoróforos solos (véase más arriba). Además, en condiciones OPE, se usaron láseres de excitación confocal (405, 458, y 514 nm). Los espectros de emisión de múltiples fotones se obtuvieron con una excitación a 880 nm.

*Procedimientos sintéticos**Síntesis general de las 4-bromo-1,8-naftalimidias*

El compuesto 4-bromo-anhídrido 1,8- naftálico (2 mmol) y el derivado de ácido benzoico correspondiente (2 mmol) se suspendieron en *N, N*-dimetilformamida (5 mL) y se agitó a 90°C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 50 mL de agua y el

precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó para dar el producto.

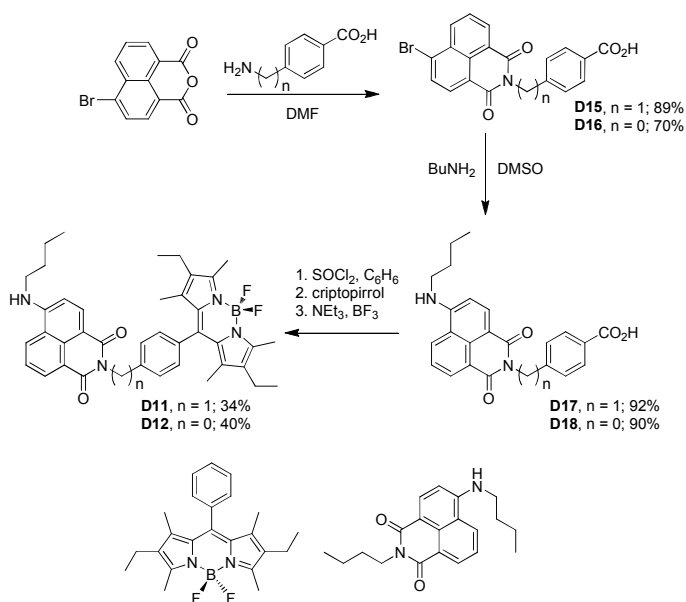
*Ácido 4-((6-bromo-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isoquinolin-2(3H)-il) metil) benzoico (D15)*

Sólido amarillo pálido (730 mg, 89%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta$  = 8.60 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 8.58 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.36 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.24 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.00 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 5.30 ppm (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ )  $\delta$  = 166.9, 162.9, 162.9, 142.0, 132.8, 131.8, 131.3, 131.2, 129.8, 129.3, 129.3, 129.5, 128.8, 128.4, 127.3, 122.6, 121.8, 42.9 ppm; análisis elemental calculado (%) para  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4$ : C, 58.56; H, 2.95; N, 3.41, experimental: C, 58.60; H, 2.80; N, 3.52.

*Ácido 4-(6-Bromo -1,3-dioxo-1H-benzo[de]isoquinolin-2(3H)-il) benzóico (D16)*

Sólido amarillo pálido (554 mg, 70%).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ )  $\delta$  = 8.66–8.61 (m, 2H), 8.38 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.29 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 8.07 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.55 ppm (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ )  $\delta$  = 166.8, 163.0, 162.9, 141.5, 140.4, 139.8, 132.8, 132.3, 131.8, 131.6, 131.4, 130.8, 130.6, 130.5, 129.8, 129.7, 129.5, 129.4, 129.3, 128.8, 128.8, 124.9, 123.2, 112.9 ppm; análisis elemental calculado (%) para  $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{BrNO}_4$ : C, 57.60; H, 2.54; N, 3.54, experimental C, 58.00; H, 2.81; N, 3.62.

## Síntesis general de 4-butilamino-1,8-naftalimidias

Esquema 4.6. Esquema sintético para la preparación de las díadas **D11** y **D12**.

El derivado de 4-Bromonaftalimida (0.36 mmol) y *n*-butilamina (5.1 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (4 mL) y se agitó a 80°C durante la noche. La solución resultante se diluyó con diclorometano (100 mL) y se lavó con una solución acuosa de HCl 1M (10 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo. La purificación por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc) dio la correspondiente 4-butilaminonaftalimida.

*Ácido 4-((6-(Butilamino)-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isoquinolin-2(3H)-il) metil) benzoico (D17)*

Sólido amarillo (135 mg, 92%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ )  $\delta$  = 8.74 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.45 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 8.29 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.87–7.82 (m, 3H), 7.68 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.39 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.70 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 0.95 ppm (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR

(100 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO)  $\delta$  = 164.4, 163.4, 159.3, 151.5, 135.2, 143.4, 135.2, 131.5, 130.1, 129.8, 129.4, 127.7, 124.8, 122.1, 120.7, 108.6, 107.6, 104.4, 65.5, 61.2, 43.0, 30.4, 20.2, 14.2 ppm; análisis elemental calculado (%) para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 71.63; H, 5.51; N, 6.96, experimental C, 71.23; H, 5.32; N, 7.05.

*Ácido 4-(6-(butilamino)-1,3-dioxo-1H-benzo[de]isoquinolin-2(3H)-il) benzoico (D18)*

Sólido amarillo (126 mg, 90%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO)  $\delta$  = 8.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (m, 1H), 7.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.95 ppm (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO)  $\delta$  = 163.9, 163.0, 156.7, 150.9, 139.6, 134.4, 132.3, 131.8, 130.8, 130.6, 130.163, 130.0, 129.6, 129.1, 125.0, 124.2, 122.7, 120.2, 107.5, 103.7, 42.5, 29.9, 19.8 ppm; análisis elemental calculado (%) para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 71.12; H, 5.19; N, 7.21, experimental C, 71.33; H, 5.37; N, 7.56.

*Procedimiento Sintético General de las díadas*

El derivado de 4-butilamino-naftalimida (0.25 mmol) se disolvió en benceno (10 mL) y se añadió cloruro de tionilo (1 mL). La mezcla se agitó a 80°C durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en 20 mL de diclorometano seco. Entonces se añadió criptopirrol (0.3 mL, 2.2 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Posteriormente, trietilamina (2 mL) y BF<sub>3</sub> · OEt<sub>2</sub> (2 mL) se añadieron a la mezcla, que se volvió de color rojo oscuro. Después, la solución se diluyó con diclorometano (100 mL) y se lavó con agua (4x20 mL). La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*n*-hexano, 1:1).

**Díada D11**

Sólido rojo (56 mg, 34 %).  $R_f = 0.35$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-hexano}$ , 1:1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.61$  (dd,  $J = 7.3, 0.9$  Hz, 1H), 8.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J = 8.4, 0.9$  Hz, 1H), 7.66–7.58 (m, 3H), 7.18 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.74 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.25 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.24 (q,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 1.79 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.53 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.24 (s, 6H), 1.02 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.93 ppm (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 164.8, 164.1, 153.5, 149.8, 138.7, 134.8, 134.4, 131.3, 130.0, 129.2, 128.2, 126.1, 124.7, 123.0, 120.2, 109.9, 104.4, 43.4, 43.1, 31.0, 20.3, 17.0, 14.5, 13.8, 12.4, 11.8$  ppm; HRMS (ESI)  $m/z$  teórico:  $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{BN}_4\text{O}_2\text{F}_2$ : 660.3447 [ $\text{M}^+$ ]; experimental: 660.3434.

**Díada D12**

Sólido rojo (65 mg, 40%).  $R_f = 0.15$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n\text{-hexano}$ , 1:1);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8.63$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.66 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.50–7.40 (m, 4H), 6.78 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 3.48–3.37 (m, 2H), 2.51 (s, 6H), 2.31 (q,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 1.82 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.55 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.05–0.93 ppm (m, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 165.6, 165.0, 154.7, 150.8, 140.3, 139.6, 137.5, 136.6, 135.8, 133.8, 132.4, 131.7, 131.2, 130.7, 129.9, 127.1, 125.7, 121.2, 110.9, 105.4, 44.4, 31.9, 21.3, 18.0, 15.5, 14.7, 13.4, 12.8$  ppm; HRMS (ESI)  $m/z$  teórico:  $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{BN}_4\text{O}_2\text{F}_2$ : 646.3291 [ $\text{M}^+$ ]; experimental: 646.3300.

**4.3. Bibliografía**

- (1) Kroto, H. W.; Heath, J. R.; O'Brien, S. C.; Curl, R. F.; Smalley, R. E. *Nature* **1985**, *318*, 162.
- (2) Segura, J. L.; Martín, N.; Guldi, D. M. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 31.
- (3) Koeppe, R.; Sariciftci, N. S. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2006**, *5*, 1122.

- (4) Guldi, D. M.; Rahman, G. M. A.; Sgobba, V.; Ehli, C. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 471.
- (5) Guldi, D. M.; Illescas, B. M.; Atienza, C. M.; Wielopolski, M.; Martin, N. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1587.
- (6) Bottari, G.; G. de la Torre; Guldi, D. M.; Torres, T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6768.
- (7) Mishra, A.; Bäuerle, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2020.
- (8) Lin, Y. Z.; Li, Y. F.; Zhan, X. W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4245.
- (9) Guldi, D. M.; Prato, M. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 695.
- (10) Echegoyen, L.; Echegoyen, L. E. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 593.
- (11) Maggini, M.; Scorrano, G.; Prato, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9798.
- (12) Bingel, C. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1957.
- (13) Prato, M.; Maggini, M. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 519.
- (14) Thilgen, C.; Diederich, F. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5049.
- (15) Martin, N.; Altable, M.; Filippone, S.; Martín-Domenech, A. *Synlett* **2007**, *18*, 3077.
- (16) Delgado, J. L.; Martin, N.; P. de la Cruz; Langa, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5232.
- (17) D'Souza, F.; Chitta, R.; Sandanayaka, A. S. D.; Subbaiyan, N. K.; D'Souza, L.; Araki, Y.; Ito, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15865.
- (18) Liu, Y.; Xiao, S. Q.; Li, H. M.; Li, Y. L.; Liu, H. B.; Lu, F. S.; Zhuang, J. P.; Zhu, D. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 6256.
- (19) Segura, M.; Sánchez, L.; Mendoza, J. d.; Martín, N.; Guldi, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15093.
- (20) Martínez-Díaz, M. V.; Fender, N. S.; Rodríguez-Morgade, M. S.; Gómez-López, M.; Diederich, F.; Echegoyen, L.; Stoddart, J. F.; Torres, T. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 2095.
- (21) Hauke, F.; Swartz, A.; Guldi, D. M.; Hirsch, A. *J. Mater. Chem.* **2002**, 2088.

- 
- (22) Beckers, E. H. A.; van Hal, P. A.; Schenning, A. P. H. J.; Elghayoury, A.; Peeters, E.; Rispens, M. T.; Hummelen, J. C.; Meijer, E. W.; Janssen, R. A. J. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 2054.
- (23) Wessendorf, F.; Gnichwitz, J.-F.; Sarova, G. H.; Hager, K.; Hartnagel, U.; Guldi, D. M.; Hirsch, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 16057.
- (24) Clifford, J. N.; Gu, T.; Nierengarten, J.-F.; Armaroli, N. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2006**, *5*, 1165.
- (25) Brites, M. J.; Santos, C.; Nascimento, S.; Gigante, B.; Luftmann, H.; Fedorov, A.; Berberan-Santos, M. N. *New. J. Chem.* **2006**, *30*, 1036.
- (26) Berera, R.; Moore, G. F.; M. van Stokkum, I. H.; Kodis, G.; Liddell, P. A.; Gervaldo, M.; R. van Grondelle; Kennis, J. T. M.; Gust, D.; Moore, T. A.; Moore, A. L. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2006**, *5*, 1142.
- (27) Kanato, H.; Takimiya, K.; Otsubo, T.; Aso, Y.; Nakamura, T.; Araki, Y.; Ito, O. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7183.
- (28) Delgado, J. L.; de la Cruz, P.; López-Arza, V.; Langa, F.; Kimball, D. B.; Haley, M. M.; Araki, Y.; Ito, O. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2661.
- (29) Schuster, D. I.; Nuber, B.; Vail, S. A.; MacMahon, S.; Lin, C.; Wilson, S. R.; Khong, A. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2003**, *2*, 315.
- (30) Armaroli, N. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2003**, *2*, 73.
- (31) Kodis, G.; Liddell, P. A.; de la Garza, L.; Moore, A. L.; Moore, T. A.; Gust, D. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 2100.
- (32) Ikemoto, J.; Takimiya, K.; Aso, Y.; Otsubo, T.; Fujitsuka, M.; Ito, O. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 309.
- (33) Armaroli, N.; Accorsi, G.; Gisselbrecht, J.-P.; Gross, M.; Krasnikov, V.; Tsamouras, D.; Hadzuoannou, G.; Gómez-Escalonilla, M. J.; Langa, F.; Eckert, J.-F.; Nierengarten, J.-F. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 2077.
- (34) Langa, F.; de la Cruz, P.; Espíldora, E.; de la Hoz, A.; Bourdelande, J. L.; Sánchez, L.; Martín, N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5033.
- (35) Tkachenko, N. V.; Rantala, L.; Tauber, A. Y.; Helaja, J.; Hynninen, P. H.; Lemmetyinen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9378.



- (36) Mateo-Alonso, A.; Guldi, D. M.; Paolucci, F.; Prato, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8120.
- (37) El-Khouly, M. E.; Kim, J. H.; Kay, K.-Y.; Choi, C. S.; Ito, O.; Fukuzumi, S. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5301.
- (38) Baffreau, J.; Perrin, L.; Leroy-Lhez, S.; Hudhomme, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4599.
- (39) Gómez, R.; Segura, J. L.; Martín, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 717.
- (40) Baffreau, J.; Leroy-Lhez, S.; Hudhomme, P.; Groeneveld, M. M.; van Stokkum, I. H. M.; Williams, R. M. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 13123.
- (41) Wang, N.; Li, Y. J.; He, X. R.; Gan, H. Y.; Li, Y. L.; Huang, C. S.; Xu, X. H.; Xiao, J. C.; Wang, S.; Liu, H. B.; Zhu, D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1216.
- (42) Baffreau, J.; Ordronneau, L.; Leroy-Lhez, S.; Hudhomme, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6142.
- (43) Pais, V. F.; Remón, P.; Collado, D.; Andréasson, J.; Pérez-Inestrosa, E.; Pischel, U. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5572.
- (44) Ferreira, R.; Remón, P.; Pischel, U. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 5805.
- (45) Veale, E. B.; Gunnlaugsson, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8073.
- (46) Jin, S.; Wang, J. F.; Li, M. Y.; Wang, B. H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2795.
- (47) Parkesh, R.; Lee, T. C.; Gunnlaugsson, T. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 310.
- (48) You, C.-C.; Hippus, C.; Grüne, M.; Würthner, F. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7510.
- (49) Pfeffer, F. M.; Seter, M.; Lewcenko, N.; Barnett, N. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5241.
- (50) Li, Y.; Cao, L. F.; Tian, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8279.
- (51) Jiang, G. Y.; Wang, S.; Yuan, W. F.; Jiang, L.; Song, Y. L.; Tian, H.; Zhu, D. *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 235.

- (52) Elbert, J. E.; Paulsen, S.; Robinson, L.; Elzey, S.; Klein, K. J. *Photochem. Photobiol. A* **2005**, *169*, 9.
- (53) Guo, X.; Qian, X.; Jia, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2272.
- (54) Sun, Y.-P.; Wang, P.; Hamilton, N. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6378.
- (55) Kim, D.; Lee, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4430.
- (56) Speiser, S. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1953.
- (57) Berberan-Santos, M. N.; Prieto, M. J. E. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* **1987**, *83*, 1391.
- (58) Rehm, D.; Weller, A. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1969**, *73*, 834.
- (59) Greenfield, S. R.; Svec, W. A.; Gosztola, D.; Wasielewski, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6767.
- (60) Shibano, Y.; Umeyama, T.; Matano, Y.; Tkachenko, N. V.; Lemmetyinen, H.; Imahori, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4425.
- (61) Sun, Y.-P.; Huang, W. J.; Guduru, R.; Martin, R. B. *Chem. Phys. Lett.* **2002**, *353*, 353.
- (62) Nierengarten, J. F.; Gramlich, V.; Cardullo, F.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2101.
- (63) Baleizão, C.; Berberan-Santos, M. N. *ChemPhysChem* **2010**, *11*, 3133.
- (64) Chang, S.-C.; Utecht, R. E.; Lewis, D. E. *Dyes Pigm.* **1999**, *43*, 83.
- (65) Morris, J. V.; Mahaney, M. A.; Huber, J. R. *J. Phys. Chem.* **1976**, *80*, 969.
- (66) Foley, S.; Berberan-Santos, M. N.; Fedorov, A.; Bensasson, R. V.; Leach, S.; Gigante, B. *Chem. Phys.* **2001**, *263*, 437.
- (67) Fedorov, A. A.; Barbosa, S. P.; Berberan-Santos, M. N. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *421*, 157.
- (68) Rao, C. N. R.; Seshadri, R.; Govindaraj, A.; Mittal, J. P.; Pal, H.; Mukherjee, T. *J. Mol. Struct.* **1993**, *300*, 289.
- (69) van Eis, M. J.; Seiler, P.; Muslinkina, L. A.; Baddertscher, M.; Pretsch, E.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 2009.

- (70) Nierengarten, J. F.; Herrmann, A.; Tykwinski, R. R.; Rüttimann, M.; Diederich, F.; Boudon, C.; Gisselbrecht, J. P.; Gross, M. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 293.
- (71) Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891.
- (72) Ziessel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 496.
- (73) Ulrich, G.; Ziessel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184.
- (74) Han, J.; Loudet, A.; Barhoumi, R.; Burghardt, R. C.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1642.
- (75) Zheng, Q.; Xu, G.; Prasad, P. N. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5812.
- (76) Didier, P.; Ulrich, G.; Mély, Y.; Ziessel, R. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3639.
- (77) Wu, L.; Loudet, A.; Barhoumi, R.; Burghardt, R. C.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9156.
- (78) Qu, X.; Liu, Q.; Ji, X.; Chen, H.; Zhou, Z.; Shen, Z. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4600.
- (79) Zhang, S.; Wu, T.; Fan, J.; Li, Z.; Jiang, N.; Wang, J.; Dou, B.; Sun, S.; Song, F.; Peng, X. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 555.
- (80) Karolin, J.; Johansson, L. B.-A.; Strandberg, L.; Ny, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7801.
- (81) Haugland, R. P. *Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals*; Molecular Probes: Eugene, OR, 1996.
- (82) Tan, K.; Jaquinod, L.; Paolesse, R.; Nardis, S.; Di Natale, C.; Di Carlo, A.; Prodi, L.; Montalti, M.; Zaccheroni, N.; Smith, K. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1099.
- (83) Yee, M.-c.; Fas, S. C.; Stohlmeyer, M. M.; Wandless, T. J.; Cimprich, K. A. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 29053.
- (84) Wagner, R. W.; Lindsey, J. S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1373.
- (85) Bozdemir, O. A.; Guliyev, R.; Buyukcakil, O.; Selcuk, S.; Kolemen, S.; Gulseren, G.; Nalbantoglu, T.; Boyaci, H.; Akkaya, E. U. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8029.

- (86) Niu, L.-Y.; Guan, Y.-S.; Chen, Y.-Z.; Wu, L.-Z.; Tung, C.-H.; Yang, Q.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18928.
- (87) Fan, J.; Hu, M.; Zhan, P.; Peng, X. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 29.
- (88) Deniz, E.; Ray, S.; Tomasulo, M.; Impellizzeri, S.; Sortino, S.; Raymo, F. M. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 11567.
- (89) Deniz, E.; Sortino, S.; Raymo, F. M. *J. Phys. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 1690.
- (90) Ozlem, S.; Akkaya, E. U. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 48.
- (91) Erbas-Cakmak, S.; Bozdemir, O. A.; Cakmak, Y.; Akkaya, E. U. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 858.
- (92) Wan, C.-W.; Burghart, A.; Chen, J.; Bergström, F.; Johansson, L. B.-Å.; Wolford, M. F.; Kim, T. G.; Topp, M. R.; Hochstrasser, R. M.; Burgess, K. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4430.
- (93) Ziessel, R.; Goze, C.; Ulrich, G.; Césarío, M.; Retailleau, P.; Harriman, A.; Rostron, J. P. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7366.
- (94) Harriman, A.; Izzet, G.; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10868.
- (95) Diring, S.; Puntoriero, F.; Nastasi, F.; Campagna, S.; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6108.
- (96) Harriman, A.; Mallon, L. J.; Elliot, K. J.; Haefele, A.; Ulrich, G.; Ziessel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13375.
- (97) Bozdemir, O. A.; Cakmak, Y.; Sozmen, F.; Ozdemir, T.; Siemiarczuk, A.; Akkaya, E. U. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6346.
- (98) Ziessel, R.; Ulrich, G.; Olivier, J. H.; Bura, T.; Sutter, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7978.
- (99) Sartin, M. M.; Camerel, F.; Ziessel, R.; Bard, A. J. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 10833.
- (100) de Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; Habib-Jiwan, J.-L.; McCoy, C. P.; Rice, T. E.; Soumillion, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1728.
- (101) Terenziani, F.; Katan, C.; Badaeva, E.; Tretiak, S.; Blanchard-Desce, M. *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 4641.

- (102) Kubin, R. F.; Fletcher, A. N. **1982**, *J. Lumin*, 455.
- (103) Melhuish, W. H. *J. Phys. Chem.* **1960**, 64, 762.
- (104) Melhuish, W. H. *J. Phys. Chem.* **1961**, 65, 229.

# Capítulo 5

---

*Conclusions (Conclusiones)  
y Trabajos futuros*



### 5.1. **Conclusions (Conclusiones)**

In the first work a complex between the CB7 macrocycle and a fluorescent probe in water was studied. A photoinduced electron transfer process of the probe that is dependent on the pH and the binding to the macrocycle allows the modulation of the fluorescence. Based on these principles various logic operations such as INHIBIT, AND or NOR were performed. Due to the versatile nature of the system a simple addition of competitors and/or acid/base enables the possibility of a reset and a reconfigurable option.

In the second and third work molecular switches based on photochromic molecules (spiropyran-fluorophore dyads and a fulgimide molecule) were investigated. A detailed photophysical and photochemical study was accomplished. Both systems were also used to perform two different sequential logic operations: a keypad lock with the spiropyran dyads and a D-latch memory device with the fulgimide molecule. Both molecular logic devices are intricate and their realization is non-trivial. The D-latch device was successfully operated exclusively through the application of photonic inputs and the reading of a photonic output.

In the fourth and fifth work a detailed photophysical and photochemical study of several dyads containing fullerenes and BODIPY dyes attached to fluorophoric aminonaphthalimide derivatives was performed. The main interest of the study lies in the energy transfer processes occurring in these dyads.

In the aminonaphthalimide-fullerene ( $C_{60}$  or  $C_{70}$ ) dyads the imide fluorophore acts as a light-absorbing antenna which transfers the excitation energy to the fullerene. The study was performed in various solvents and an additional PET process from the ground state of the aminonaphthalimide to the excited state of the fullerene was found as well.



In the BODIPY-aminonaphthalimide dyads the imide fluorophore works as an energy donor and the BODIPY as an acceptor. The efficient energy transfer process was demonstrated not only by one-photon excitation but also in the non-linear regime of two-photon excitation. This makes the system particularly interesting for bioimaging which was demonstrated for HeLa cells.

En el primer trabajo se utilizó un complejo entre un marociclo CB7 y una sonda fluorescente utilizando como disolvente agua. La sonda tiene un proceso de transferencia electrónica fotoinducida que es dependiente del pH y de la unión al macrociclo. Se consiguieron implementar, en base a este funcionamiento, diversas operaciones lógicas, tales como INHIBIT, AND o NOR. Debido al tipo de sistema, se consiguió que las operaciones tuvieran una opción de reset y que pudiesen ser reconfiguradas con simples adiciones de competidores o cambiando el pH.

En el segundo y tercer trabajo se investigaron interruptores moleculares basados en moléculas fotocromicas, en concreto, díadas de espiropiranos unidos a distintos fluoróforos y una molécula fulgimida. Se hizo un estudio fotofísico y fotoquímico detallado. Esto permitió desarrollar, por medio de las díadas de espiropirano, un *keypad lock* molecular y, con la molécula fulimida, un dispositivo de memoria *D-latch*. Ambos son dispositivos lógicos moleculares difíciles de desarrollar y tienen el añadido de que no sólo importa la adición del *input* adecuado para obtener el *output* deseado sino que también depende del orden de aplicación. El dispositivo *D-latch* se consiguió desarrollar sólo por medio de *inputs* fotónicos.

En el cuarto y quinto trabajo se hizo un estudio fotofísico y fotoquímico detallado de tres díadas formadas con fulerenos unidos a fluoróforos aminonaftalimida y dos díadas con un colorante BODIPY y derivados del

mismo fluoróforo. El principal interés del estudio radica en los procesos de transferencia de energía que se da en todos los casos.

En las díadas de aminonaftalimida-fulereno ( $C_{60}$  or  $C_{70}$ ), el fluoróforo actúa como antena de luz canalizando la energía hacia el fulereno. El estudio se realizó en varios disolventes y se vio que existe un proceso de PET desde la aminonaftalimida en su estado fundamental hacia el fulereno excitado.

En las díadas de BODIPY con aminonaftalimida, ésta última funciona como donador de energía y el colorante BODIPY como aceptor. Se demostró la eficiencia del proceso tanto en excitación a un solo fotón como en el régimen de absorción no lineal de dos fotones (TPA). Esto lo hace especialmente interesante para aplicaciones biológicas como en estudio de imágenes al microscopio de fluorescencia. Se demostró el funcionamiento en células modelo HeLa.

## 5.2. Trabajos futuros

Las operaciones lógicas moleculares son un campo bastante reciente de la química actual que está en continuo crecimiento y avance. Una mejora interesante a dar a los sistemas desarrollados sería el cambio a medio sólido superando así las limitaciones que conlleva el medio líquido como el acúmulo de especies sin posibilidad de ser limpiadas del medio, la complicación de mantener los volúmenes o las evidentes incomodidades físicas. Si concretamos más y pensamos en los sistemas fotocromicos también se podrían buscar distintos derivados que funcionaran sólo con *inputs* fotónicos y permitieran la concatenación entre ellos pudiendo acercarnos más a la idea de actual chip.

En cuanto a los sistemas de fulerenos unidos a antenas se podrían buscar antenas que también tuvieran una transferencia de energía casi cuantitativa pero con absorción a otras longitudes de onda donde el

coeficiente de extinción molar del fullereno tampoco sea elevado (pensando en una posible futura aplicación en células fotovoltaicas).

En cuanto a las díadas con BODIPY, debido a su potencial uso en ámbitos biológicos, sería un paso interesante conseguir un sistema con una transferencia de energía similar, pero que pudiera disolverse en medio acuoso. Sería también interesante mejorar las características de la antena en el régimen de absorción no lineal de dos fotones al igual que integrar en el sistema nanopartículas.

# Apéndices

---

## PUBLICACIONES

Los artículos publicados en revistas científicas han sido retirados del apartado “Apéndices” de la tesis debido a las restricciones relativas a los derechos de autor. Dichos artículos han sido sustituidos por las referencias bibliográficas de más abajo, además si la UHU tiene suscripción a la versión electrónica de las revistas se añade un enlace que será de acceso restringido a miembros de la UHU.

- Remón, P., Hammarson, M., Li, S., Kahnt, A., Pischel, U., Andrasson, J.: “Molecular Implementation of Sequential and Reversible Logic Through Photochromic Energy Transfer Switching”. *Chemistry - A European Journal*, Vol. 17, n. 3, págs.. 6492-6500, (2011). DOI: 10.1002/chem.201100027

Enlace al texto completo del artículo (solo para miembros de la UHU):

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.201100027/pdf>

- Remón, P., Balter, M., Li, S., Andréasson, J., Pischel, U.: “An All-Photonic Molecule-Based D Flip-Flop”. *Journal of the American Chemical Society*. V.. 133, n. 51, págs. 20742-20745, (2011). DOI: 10.1021/ja2100388

Enlace al texto completo del artículo:

<http://pubs.acs.org/doi/pdfplus/10.1021/ja2100388>

- Remón, P., Parente Carvalho, C., Baleizão, Nuno Berberan-Santos, N., Pischel, U.: “ Highly Efficient Singlet–Singlet Energy Transfer in Light-Harvesting [60,70]Fullerene–4-Amino-1,8-naphthalimide Dyads”. *ChemPhysChem*. Vol. 14, n. 2, págs. 2717-2724, (2013). DOI: 10.1002/cphc.201300424

Enlace al texto completo del artículo (solo para miembros de la UHU):

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphc.201300424/pdf>

- Collado, D., Remón, P., Vida, Y., Najera, F., Sen, P., Pischel, U., Pérez Inestrosa, E.: “Energy Transfer in Aminonaphthalimide-Boron-Dipyrromethene (BODIPY) Dyads upon One- and Two-Photon Excitation: Applications for Cellular Imaging”. *Chemistry – An Asian Journal*. Vol. 9, n. 3, (2013). DOI: 10.1002/asia.201301334

Enlace al texto completo del artículo (solo para miembros de la UHU):

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/asia.201301334/pdf>



## Supramolecular logic with macrocyclic input and competitive reset†

Uwe Pischel,<sup>a\*</sup> Vanya D. Uzunova,<sup>b</sup> Patricia Remón<sup>a</sup> and Werner M. Nau<sup>a,b</sup>

Received (in Cambridge, UK) 6th January 2010, Accepted 5th February 2010

First published as an Advance Article on the web 23rd February 2010

DOI: 10.1039/b927595a

The fluorescence of a designed water-soluble 4-sulfonato-1,8-naphthalimide dye can be switched on by the synchronous host–guest complexation with cucurbit[7]uril and decrease in pH (from 9 to 7). This affords a dual resettable (by addition of cadaverine as competitor or by deprotonation) logic gate based on modulation of photoinduced electron transfer.

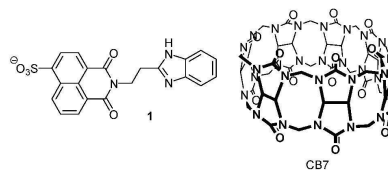
Recently, supramolecular host–guest complexes with cucurbiturils (CBs) as macrocyclic components have received considerable attention.<sup>1,2</sup> CBs are versatile hosts for numerous applications ranging from drug delivery,<sup>3</sup> dye stabilization,<sup>4</sup> supramolecular catalysis,<sup>5,6</sup> chemosensing assemblies,<sup>7–9</sup> and enzyme assays<sup>10–12</sup> to nanovalves<sup>13</sup> and molecular devices.<sup>14,15</sup> CBs strongly bind guests which possess positive charges (e.g., pyridinium or ammonium ions), through ion–dipole interactions and hydrophobic effects.<sup>16</sup> Cucurbituril–dye complexes show interesting fluorescence properties,<sup>17–19</sup> which can be further tuned through large  $pK_a$  shifts of guests upon their inclusion.<sup>20</sup> Considering that fluorescence is the most popular output signal of molecular logic gates,<sup>21–25</sup> it appeared not far fetched to exploit complexation with cucurbituril macrocycles as a reversible *supramolecular* input. While supramolecular design principles have been explored in the field,<sup>26–30</sup> there is apparently only a single example where a macrocycle ( $\beta$ -cyclodextrin) was described as input.<sup>31</sup> Cucurbiturils offer the advantage of forming very strong host–guest complexes with simple diammonium guests,<sup>16,32</sup> which should open the door to the construction of a resettable logic gate by inducing decomplexation of the dye through addition of a competitor. This constitutes a new approach for resetting in general, which was previously limited to acid–base neutralisation<sup>33</sup> or metal-ion complexation with well-known chelators.<sup>34</sup>

Herein, we report fluorescence switching, based on the complexation and decomplexation of a fluorescent dye by CB7 (for synthesis see ref. 35–37), for the purpose of molecular logic. In order to introduce a clear-cut molecular design, taking advantage of the modular fluorophore–spacer–anchor architecture and of supramolecular host-assisted dye  $pK_a$  shifts, we developed the probe **1** (*N*-[2-(2-benzimidazolyl)ethyl]-4-sulfonato-1,8-naphthalimide potassium salt) (Scheme 1).

The optical signalling unit is presented by the naphthalimide derivative, while the benzimidazole moiety plays the combined role of the anchor and proton receptor. This probe yields switching on of fluorescence through modulation of photoinduced electron transfer (PET) upon complexation with CB7. Incidentally, and despite the wide popularity of PET for the design of molecular switches,<sup>38,39</sup> no examples are known so far for PET fluorescence switching coupled to CB host–guest complexation phenomena.

Indeed, **1** shows a large *off-on* fluorescence response in aqueous solution upon addition of CB7 or pH variation within a physiologically relevant range (pH 4–9). Specifically, the fluorescence titration of uncomplexed **1** yielded a fluorescence enhancement by a factor of ca. 20 (Fig. 1). From the titration curve a  $pK_a$  value of 6.0 was obtained, in good agreement with the reported value for 2-ethylbenzimidazole ( $pK_a = 6.3$ ).<sup>40</sup> The host–guest titration with CB7 results also in a fluorescence enhancement, the absolute magnitude of which depends on pH and varies between a factor of 6 and 50. The binding constants, e.g.,  $K_b = (1.3 \pm 0.1) \times 10^5 \text{ M}^{-1}$  at pH 7, were independently confirmed by isothermal titration calorimetry (see ESI†). While the water solubility of **1** (20  $\mu\text{M}$ ) did not facilitate NMR investigations, the 1 : 1 stoichiometry of the host–guest complex was corroborated by Job's plot analysis and mass spectrometry as well as by the occurrence of isosbestic points in the UV absorption titrations (see ESI†). Based on literature precedent,<sup>3,41</sup> we assign the binding mode to an inclusion of the benzimidazole moiety with the anionic hydrophilic sulfonato-naphthalimide fluorophore remaining exposed to the aqueous bulk. The dual fluorescence response provides the basis for the molecular logic gate functions, where the variation of pH and addition of macrocycle constitute the necessary input signals.

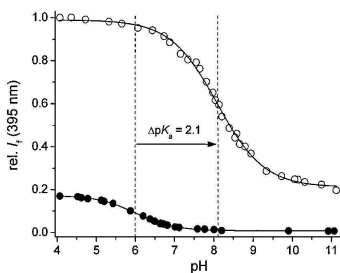
In photophysical detail, the unprotonated benzimidazole moiety acts as an electron donor towards the excited naphthalimide fluorophore in a PET mechanism ( $\Delta G_{\text{PET}}$  ca. –1.2 eV, see details in ESI†), thereby quenching its fluorescence. The protonation of the benzimidazole residue increases its oxidation potential, suppresses PET, and accounts

Scheme 1 Structures of probe **1** and cucurbit[7]uril (CB7).

<sup>a</sup> Departamento de Ingeniería Química, Química Física y Química Orgánica, Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad de Huelva, Campus de El Carmen s/n, E-21071 Huelva, Spain. E-mail: uwe.pischel@diq.uhu.es; Fax: +34 959 21 99 83; Tel: +34 959 21 99 82

<sup>b</sup> School of Engineering and Science, Jacobs University Bremen, Campus Ring 1, D-28759 Bremen, Germany. E-mail: w.nau@jacobs-university.de; Fax: +49 421 200 32 29; Tel: +49 421 200 32 33

† Electronic supplementary information (ESI) available: Synthesis of **1**, spectroscopic data, isothermal titration calorimetry, four-state binding model, truth tables of logic gates. See DOI: 10.1039/b927595a

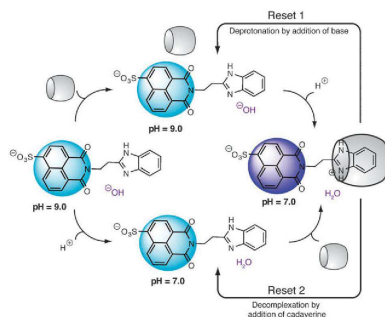


**Fig. 1** Variation of the fluorescence of **1** (2 μM), observed at  $\lambda_{c, \max} = 395$  nm with changing pH in the absence (solid circles) and presence (open circles) of CB7 (1 mM). The solid lines represent the corresponding fitting with a sigmoidal function.

for the observed switch-on fluorescence response upon lowering pH. The fluorescence enhancement upon complexation is due to a composite of two effects. On the one hand, the formation of host-guest complexes constricts rotational and vibrational motions of the dye, which presents a common denominator of nonradiative excited state decay processes.<sup>4,18,42</sup> In particular, steric effects experienced by the naphthalimide fluorophore in close proximity to the macrocycle portal may be held responsible for the fluorescence enhancement (factor of 6) at pH 4 (Fig. 1), when the fluorescence of protonated **1** is compared in its uncomplexed and complexed form. On the other hand, at higher pH values (around pH 7), where the fluorescence enhancement factor is larger (up to 32) an additional phenomenon comes into play. Namely, **1** undergoes a  $pK_a$  shift upon binding to CB7, such that the complexation results effectively in the same protonation and blocking of PET as lowering of pH (see above for uncomplexed **1**). The  $pK_a$  shift from 6.0 for uncomplexed **1** to 8.1 for the complexed dye was evidenced by pH titrations, monitoring the fluorescence response of the system under conditions of predominant complexation, i.e., a large CB7 excess.

The pertinent fluorescence characteristics of **1** in its uncomplexed and CB7-complexed forms at different pH values open the interesting possibility to harness a binary off-on naphthalimide fluorescence switching for molecular logic, i.e., assignment of 0 and 1 for off and on fluorescence output (O), respectively.

We discuss here the most relevant situation for fluorescence switching between pH 9 and 7 (Scheme 2). Consider pH 9 in the absence of CB7 as initial state (left state) and define the addition of CB7 as input 1 ( $I_1$ ) and the addition of acid ( $H^+$ ) as input 2 ( $I_2$ ). The initial state (left state) has a low fluorescence, which characterises the output as off (binary 0). Addition of a single input, either CB7 (200 μM) or  $H^+$ , leaves the fluorescence output off (top and bottom states). Simple lowering of the pH does not lead to the required protonation of **1** due to its lower  $pK_a$  value in the uncomplexed form ( $pK_a = 6.0$ ), while the mere addition of CB7 does not result in efficient complexation, due to the low binding constant of unprotonated **1** [ $K_b = (2.5 \pm 0.8) \times 10^3 M^{-1}$ , complexation



**Scheme 2** Prevalent states with 2 μM dye **1** and 200 μM CB7 at different pH values.

degree 33%). It is the concomitant protonation and complexation which switches the fluorescence output on (right state) and this can only be achieved by the simultaneous presence of both inputs. Complexation of **1** induces a  $pK_a$  shift by more than two units, which assists its protonation, allows a strong binding of the protonated dye [ $K_b = (1.3 \pm 0.1) \times 10^5 M^{-1}$ , complexation degree 96%], and synergistically ensures the formation of a strongly fluorescent complex. Hence, the system mimics the function of a logic AND gate with *supramolecular input* (Table 1).

It is highly desirable that logic operations can be annulated and that any previous state of the system can be recreated, for example by chemical manipulations. This is known as *resetting* and has been demonstrated for chemically-driven logic gates by using acid-base neutralisation<sup>33</sup> or metal-ion decomplexation by chelators.<sup>34</sup> As a new feature in the context of resetting molecular logic operations, host-guest complexes provide the possibility of disassembly through addition of a competitive binder.<sup>10,20</sup> Polyammonium ions, for example, are known to bind very strongly to CB7. We have consequently used 1,5-pentanediamine [cadaverine,  $K_b = (4.5 \pm 1.3) \times 10^6 M^{-1}$  at pH 7.2]<sup>32</sup> to displace **1** at pH  $\leq 9$  from its CB7 complex (Reset 2 in Scheme 2). The acid input, as used for the above discussed AND gate, is removed by the conventional

**Table 1** Truth table for the AND logic behaviour of **1** (2 μM, pH 9) with protons and CB7 as inputs

$I_1^a$ CB7	$I_2^a$ $H^+$	O <sup>b</sup> $I_f$ ( $\lambda = 395$ nm)
0	0	0 (<0.01)
1	0	0 (0.08)
0	1	0 (0.05)
1	1	1 (1.00)

<sup>a</sup> Proton addition until pH 7 is reached, [CB7] = 200 μM. <sup>b</sup> In parentheses the relative fluorescence intensities are given. The fluorescence quantum yields ( $\Phi_f$ ) of **1** at pH 7 and 3.5 were determined as 0.005 and 0.031, respectively (see ESI†). Note that the fluorescence effects at basic pH are CB7 concentration-dependent; the values in Fig. 1 obtained with 1 mM CB7 are therefore significantly different from those tabulated.



neutralisation with  $\text{OH}^-$  (Reset 1 in Scheme 2). Simultaneous decomplexation and deprotonation yields back the initial situation (left state in Scheme 2).

Besides the convenient implementation of a resettable supramolecular AND gate, our system offers also logic diversity, i.e., it can be reconfigured.<sup>30</sup> By choosing pH 7 as initial situation, and addition of  $\text{OH}^-$  (until pH 9) and CB7 as inputs, the highest fluorescence is obtained in the absence of base and presence of macrocycle. This translates into an INHIBIT logic gate (see truth table in ESI†). The IDENTITY logic gate with respect to input 1, also sometimes interpreted as TRANSFER logic,<sup>43</sup> can be realised by implying the switching behaviour of uncomplexed and complexed 1 at  $\text{pH} \leq 7$  (see ESI†). On the other hand, starting with the preformed CB7-I complex at pH 7, addition of either  $\text{OH}^-$  (until pH 9) or the diammonium form of cadaverine will deprotonate or disassemble the host-guest complex, which is accompanied by fluorescence quenching. Hence, the highest fluorescence output is observed in the absence of any input, which is compatible with a NOR logic gate.

In conclusion, a dye based on the fluorophore-spacer-anchor format has been prepared and exploited as a fluorescent PET-switch in conjunction with complexation by CB7. Rational molecular design of the dye secured selective and efficient binding by the macrocycle, a host-assisted  $\text{pK}_a$  shift in the physiological pH window, and significant fluorescence enhancement upon complexation. These effects can be harnessed for the binary switching between *on* and *off* fluorescence states, which was used for the realisation of several supramolecular logic gates. The gates are addressed by variation of pH and macrocycle addition as chemical inputs. The variable definition of the initial situation of the system by adjustment of pH enables multiple reconfiguration of the logic operation (see ESI†).<sup>30</sup> Importantly, the involvement of supramolecular interactions allows the so far unexploited dual *resetting* of logic operations through decomplexation upon addition of a competitive binder and conventional deprotonation *via* acid-base neutralisation. Based on our proof-of-principle with basic Boolean logic operations it is to be expected that similar supramolecular platforms can be extended towards chemically diverse host-dye pairs and even multichromophoric settings, which are required for more complex logic circuits.

Financial support by the Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid (grant CTQ2008-06777-C02-02/BQU and predoctoral fellowship for P.R.), the Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía (grant P08-FQM-3685), the INTERREG IV program (project RISE), the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG grant NA-686/5-1), and the Fonds der Chemischen Industrie is gratefully acknowledged. Assistance in mass spectrometry was provided by A. Müller and I. Ghosh (Jacobs University Bremen).

## Notes and references

- J. Lagona, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti and L. Isaacs, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 4844.
- L. Isaacs, *Chem. Commun.*, 2009, 619.
- N. Saleh, A. L. Koner and W. M. Nau, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 5398.
- J. Mohanty and W. M. Nau, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 3750.
- C. Klöck, R. N. Dsouza and W. M. Nau, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 2595.
- N. Barooah, B. C. Pemberton and J. Sivaguru, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 3339.
- V. Sindelar, M. A. Cejas, F. M. Raymo, W. Chen, S. E. Parker and A. E. Kaifer, *Chem.–Eur. J.*, 2005, **11**, 7054.
- I. Yildiz, M. Tomasulo and F. M. Raymo, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2006, **103**, 11457.
- J. Wu and L. Isaacs, *Chem.–Eur. J.*, 2009, **15**, 11675.
- A. Hennig, H. Bakirci and W. M. Nau, *Nat. Methods*, 2007, **4**, 629.
- D. M. Bailey, A. Hennig, V. D. Uzunova and W. M. Nau, *Chem.–Eur. J.*, 2008, **14**, 6069.
- W. M. Nau, G. Ghale, A. Hennig, H. Bakirci and D. M. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 11558.
- S. Angelos, Y.-W. Yang, K. Patel, J. F. Stoddart and J. I. Zink, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 2222.
- R. Wang, L. Yuan, H. Ihmel and D. H. Macartney, *Chem.–Eur. J.*, 2007, **13**, 6468.
- D. Zou, S. Andersson, R. Zhang, S. Sun, B. Åkermark and L. Sun, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 3775.
- S. Liu, C. Ruspic, P. Mukhopadhyay, S. Chakrabarti, P. Y. Zavalij and L. Isaacs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 15959.
- R. Wang, L. Yuan and D. H. Macartney, *Chem. Commun.*, 2005, 5867.
- A. L. Koner and W. M. Nau, *Supramol. Chem.*, 2007, **19**, 55.
- M. Shaikh, J. Mohanty, P. K. Singh, W. M. Nau and H. Pal, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2008, **7**, 408.
- A. Fraaije, D. M. Bailey, T. Schwarzlose and W. M. Nau, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 4089.
- A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne and C. P. McCoy, *Nature*, 1993, **364**, 42.
- U. Pischel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 4026.
- V. Balzani, A. Credi and M. Venturi, *Molecular Devices and Machines – Concepts and Perspectives for the Nanoworld*, Wiley-VCH, Weinheim, 2008.
- K. Szacilowski, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 3481.
- J. Andréasson and U. Pischel, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 174.
- A. Credi, V. Balzani, S. J. Langford and J. F. Stoddart, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 2679.
- D.-H. Qu, Q.-C. Wang and H. Tian, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 5296.
- D. A. Leigh, M. À. F. Morales, E. M. Pérez, J. K. Y. Wong, C. G. Saiz, A. M. Z. Slawin, A. J. Carmichael, D. M. Haddleton, A. M. Brouwer, W. J. Buma, G. W. H. Wurpel, S. León and F. Zerbetto, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 3062.
- S. Angelos, Y.-W. Yang, N. M. Khashab, J. F. Stoddart and J. I. Zink, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 11344.
- A. P. de Silva, C. M. Dobbin, T. P. Vance and B. Wannalser, *Chem. Commun.*, 2009, 1386.
- A. P. de Silva, I. M. Dixon, H. Q. N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, P. R. S. Maxwell and T. E. Rice, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 1393.
- W. L. Mock and N. Y. Shih, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 4440.
- D. Margulies, G. Melman and A. Shanzher, *Nat. Mater.*, 2005, **4**, 768.
- Z. Guo, W. Zhu, L. Shen and H. Tian, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 5549.
- J. Kim, I.-S. Jung, S.-Y. Kim, E. Lee, J.-K. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi and K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 540.
- A. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch and B. Snushall, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 8094.
- C. Marquez, F. Huang and W. M. Nau, *IEEE Trans. NanoBiosci.*, 2004, **3**, 39.
- A. L. Koner, J. Schatz, W. M. Nau and U. Pischel, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 3889.
- A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy, J. T. Rademacher and T. E. Rice, *Chem. Rev.*, 1997, **97**, 1515.
- K. S. Rogers and C. C. Clayton, *Anal. Biochem.*, 1972, **48**, 199.
- R. Wang, B. C. MacGillivray and D. H. Macartney, *Dalton Trans.*, 2009, 3584.
- A. C. Bhasikuttan, J. Mohanty, W. M. Nau and H. Pal, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 4120.
- H. T. Baytekin and E. U. Akkaya, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 1725.

## Electronic Supporting Information (ESI)

**Supramolecular logic with macrocyclic input and competitive reset**

Uwe Pischel,\* Vanya D. Uzunova, Patricia Remón, Werner M. Nau\*

**1) General remarks**

**Materials.** All reagents for the synthesis of **1** were from Aldrich and used as received. Cadaverine dihydrochloride was purchased from Aldrich in the highest purity available (>98%) and used without further purification. Cucurbit[7]uril (CB7) was prepared in >95% purity, following described synthetic procedures.<sup>1-3</sup>

**Absorption and Fluorescence Measurements.** Absorption measurements were performed with a Varian Cary 4000 spectrophotometer and fluorescence spectra were recorded on a Cary Eclipse fluorimeter. The solutions of **1** and CB7 were freshly prepared with ultrapure water, and the pH was adjusted using HCl and NaOH. Special care was taken to minimize the amount of NaOH, because excessive [Na<sup>+</sup>] may adversely affect the formation of CB7 host-guest complexes.<sup>4,5</sup> Fluorescence titrations at constant pH were performed by successive addition of CB7 to a solution of **1** in a 1-cm quartz cuvette. The resulting data were fitted with a 1:1 binding model, using Origin 7.0 software (OriginLab Corporation, Northampton, MA). Special care was taken to avoid dilution effects in the course of the experiment. Fluorescence spectra were obtained for selective excitation of the naphthalimide part of **1** ( $\lambda_{\text{exc}} > 325$  nm). pH Titration curves were recorded by following the fluorescence signal at  $\lambda_{\text{max}} = 395$  nm. The Job's plot analysis was performed by systematic variation of the molar fraction of **1** at a constant total concentration of guest and host. The fluorescence quantum yields were determined with 9-methylanthracene in deaerated ethanol as standard ( $\Phi_{\text{f}} = 0.33$ ).<sup>6</sup>

**Isothermal Titration Calorimetry.** The microcalorimetric measurements were performed on an isothermal titration calorimeter (VP-ITC) from MicroCal Inc., USA. The ITC instrument was periodically calibrated using the internal electric heater.

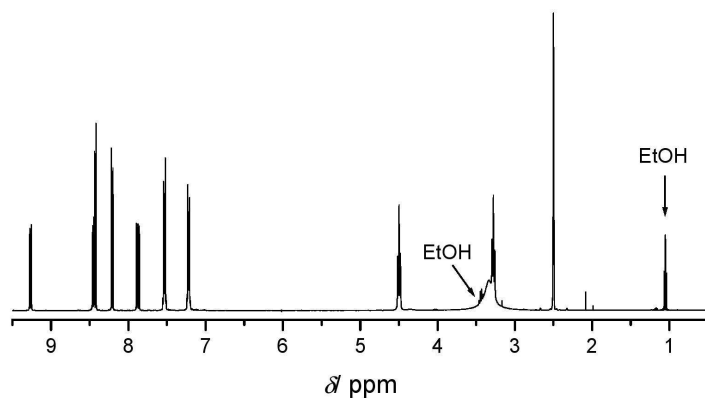
Titration experiments were carried out at 25°C in aqueous solution. Each experiment consisted of 15–25 consecutive injections (5–10  $\mu\text{L}$ ) of host solution (0.3–0.4 mM) injected into the microcalorimetric reaction cell, filled with probe solution (20  $\mu\text{M}$ ), placed specifically into the reaction cell due to its limited solubility. All solutions were degassed prior to titration. Heats of dilution were subtracted from each data set. Mean values were measured from at least two experiments with errors given as standard deviation ( $\pm 1\sigma$ ). The data were analyzed using a 1:1 binding model in Origin 7.0 software.

**High Resolution Mass Spectrometry (HRMS)** was done with a MicroTOF focus mass spectrometer (Bruker Daltonics) fitted with an electrospray ionisation (ESI) source. External calibration was achieved with 0.1 M sodium formate solution. The sample was prepared in 50:50 water/ethanol mixture and measured in a negative mode.

**Mass Spectrometry of Complex CB7•1** was done on a Ion-trap mass spectrometer fitted with an ESI source (Bruker Daltonics HCT Ultra). MS operating conditions (negative/positive mode) had been optimized using polyethylene glycol solution with a capillary temperature of 300°C, a dry gas flow rate of 5 L/min and a nebulizer pressure of 10 psi. The sample of host and guest was prepared in water and measured in a positive mode.

**Preparation of *N*-[2-(2-benzimidazolyl)ethyl]-4-sulfonato-1,8-naphthalimide (1)** 122 mg (0.52 mmol) of 2-(2-aminoethyl)benzimidazole dihydrochloride were added to 166 mg (0.52 mmol) of 4-sulfonato-1,8-naphthalic anhydride potassium salt and 0.15 mL (1 mmol) of triethylamine in 10 mL ethanol. The reaction mixture was refluxed for 13 hours. The colourless precipitate, which formed during this time, was filtered, washed with ethanol, and vacuum-dried to give 172 mg of the product (67% yield).

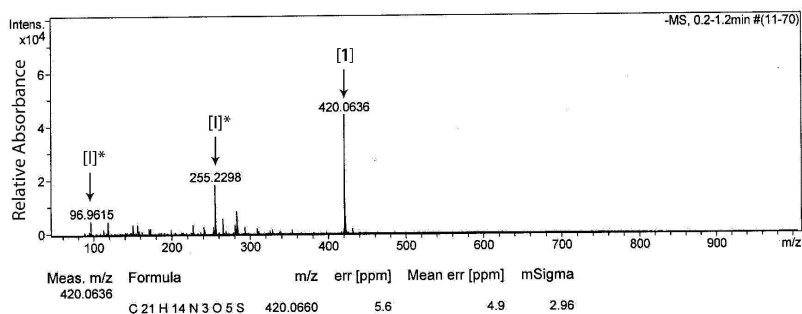
**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ ppm: 13.39 (br s, 1H), 9.26 (dd,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.43 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 4.50 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H).



**Figure S1.**  $^1\text{H-NMR}$  spectrum of **1** in dimethylsulfoxide- $d_6$ .

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ /ppm: 163.5, 163.1, 152.1, 149.9, 136.5, 134.1, 130.2, 130.0, 128.1, 127.5, 126.6, 124.9, 122.7, 122.3, 122.0, 114.2, 38.1, 26.5.

**HRMS:** calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  (anion), 420.0660; found, 420.0636.



**Figure S2.** High resolution mass spectrum of **1** (negative mode). [I]\* stands for standard sample preparation impurity recognized as a fragment of a derivative of the fatty acid palmitone.<sup>7</sup>

## 2) Thermodynamic of photoinduced electron transfer (PET)

The assumption of intramolecular PET as fluorescence quenching mechanism of the signalling unit in **1** is founded on the fact that 1,8-naphthalimide chromophores are generally potent electron acceptors in the singlet-excited state ( $E_{\text{red}} = -1.0$  V *versus*

SCE in acetonitrile for *N*-ethyl-1,8-naphthalimide as model,<sup>8</sup>  $E^*(S_1) = 3.4$  eV; determined for **1** from the intersection point of normalized absorption and fluorescence spectra). This enables strongly exergonic PET thermodynamics, even with moderate electron donors like benzimidazole ( $E_{\text{ox}} = 1.3$  V *versus* SCE in acetonitrile),<sup>9</sup> *i.e.*,  $\Delta G_{\text{PET}} \approx -1.2$  eV (calculated with  $\Delta G_{\text{PET}} = E_{\text{ox}} - E_{\text{red}} - E^* + \Delta G(\epsilon)$ ;  $\Delta G(\epsilon) \approx -0.1$  eV for water<sup>10</sup>).

### 3) UV/Vis absorption spectra of **1** upon addition of CB7

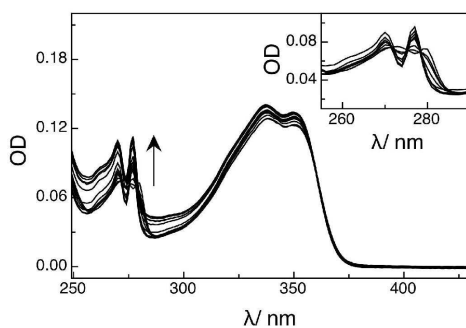


Figure S3. UV/Vis titration of 10 μM **1** with up to 2 mM CB7 at pH 7.

### 4) Determination of binding constant with CB7 by fluorescence titration at pH 7

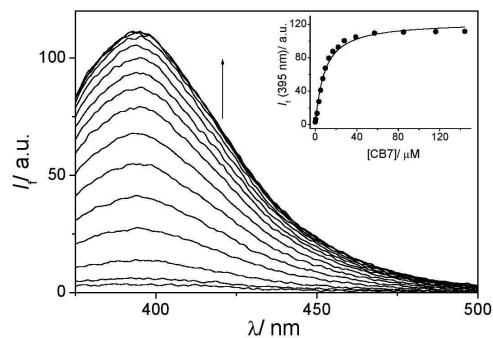
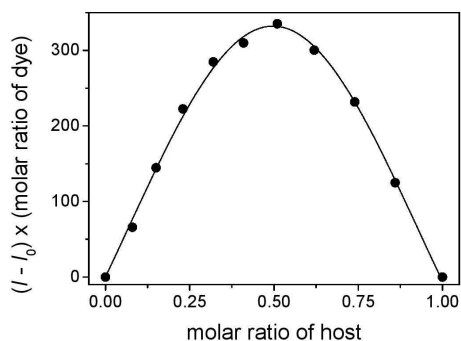


Figure S4. Fluorescence titration of **1** (2 μM) with CB7 (up to 144 μM) at pH 7. The inset shows the corresponding titration curve and 1:1 binding fit (solid line) with  $K_b = (1.3 \pm 0.1) \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ .

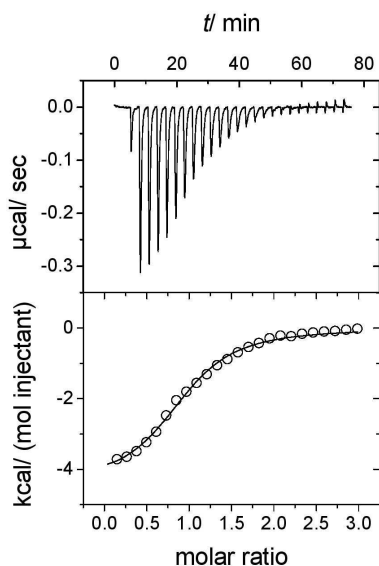
## 5) Job's plot analysis



**Figure S5.** Fluorescence Job's plot of **1** with CB7 (pH 7,  $\lambda_{\text{exc}} = 360$  nm,  $\lambda_{\text{em}} = 395$  nm).  $I$  is the observed fluorescence intensity in presence of varying mole fractions of CB7 and  $I_0$  is the intrinsic fluorescence of dye in absence of CB7.

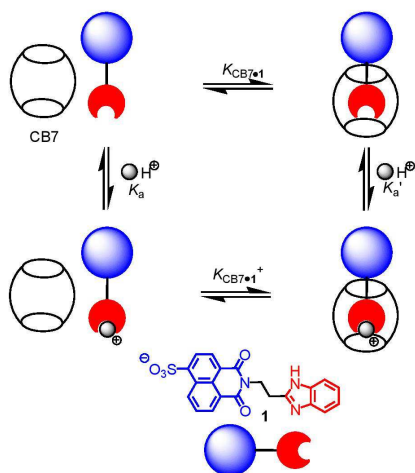
## 6) Isothermal titration calorimetry (ITC)

The ITC titration data revealed an enthalpic contribution of  $\Delta H^\circ = -17.1$  kJmol<sup>-1</sup> and an entropic gain of  $T\Delta S^\circ = 14.6$  kJmol<sup>-1</sup> for complex formation at pH 3.5 (Figure S6). From these values it can be deduced that complexation is enthalpically and entropically driven. The enthalpic contribution is related to hydrophobic effects and ion-dipole interactions between protonated **1** and CB7 carbonyl portals. The entropic gain is caused by the desolvation of the guest upon inclusion in the host cavity. Similar effects have been observed for the complexation of other guests by CB7.<sup>4,11</sup>

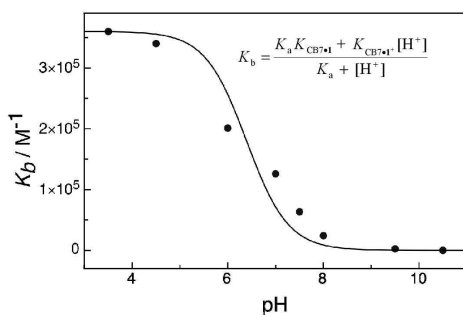


**Figure S6.** Calorimetric titration of **1** with CB7 (25°C, pH 3.5). The top plot shows the instrumental power function versus time (injected aliquots). The bottom plot shows the heat of reaction obtained from the integration of the calorimetric traces, plotted against the host/guest molar ratio.

**7) Fitting according to four-state-model**



**Scheme S1.** Four-state-model involving the free and complexed **1** in protonated and unprotonated forms.



**Figure S7.** Variation of the binding constant  $K_b$  of **1** by CB7 upon changing of pH. The solid line represents the fit according to the four-state-model (Scheme S1, above). The experimental data are compiled in Table S1 (below). The inset shows the corresponding fitting function.

**Table S1.** Binding constants of **1** by CB7 at different pH, measured by fluorescence spectroscopy and isothermal titration calorimetry.

pH	$K_b / \text{M}^{-1}$ <sup>[a]</sup>	
	Fluorescence	Isothermal calorimetry
3.5		$(3.6 \pm 0.1) \times 10^5$
4.5		$(3.4 \pm 0.1) \times 10^5$
6.0	$(2.0 \pm 0.4) \times 10^5$	
7.0	$(1.3 \pm 0.1) \times 10^5$	
7.5		$(6.3 \pm 0.5) \times 10^4$
8.0	$(2.4 \pm 0.5) \times 10^4$	
9.5	$(2.5 \pm 0.8) \times 10^3$	
10.5	0 (no binding)	

<sup>[a]</sup> Mean values measured from at least two experiments at 25°C in aqueous solution, error given as standard deviation ( $\pm 1\sigma$ ).



8) Mass spectrum of complex CB7•1

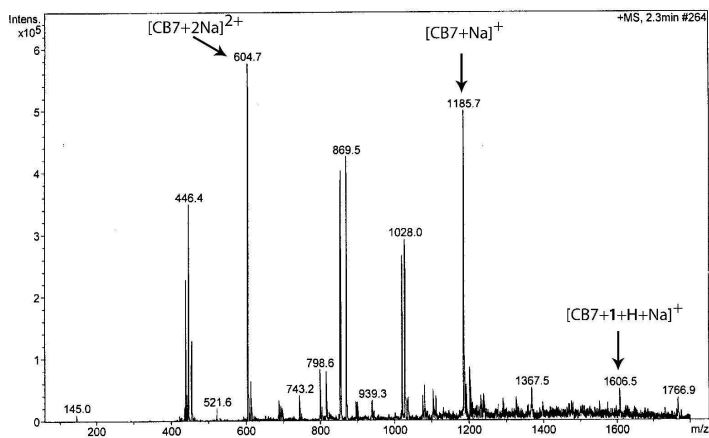


Figure S8. ESI mass spectrum of a mixture of 10  $\mu\text{M}$  **1** and 100  $\mu\text{M}$  CB7 (positive mode).

9) Logic gates (threshold for all gates:  $I_f = 0.25$ , 2  $\mu\text{M}$  **1**, 200  $\mu\text{M}$  CB7); see also Table I in manuscript.

initial pH = 4.0; logic gate: IDENTITY ( $I_1$ )		
$I_1$ : CB7	$I_2$ : $\text{OH}^-$ (pH = 7.0)	$O$ : $I_f$ (395 nm) normalized
0	0	0 (0.17)
1	0	1 (1.00)
0	1	0 (0.05)
1	1	1 (0.93)

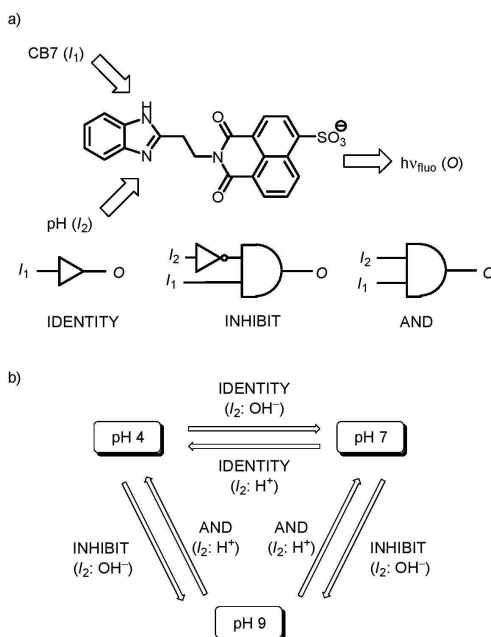
Supplementary Material (ESI) for Chemical Communications  
This journal is (c) The Royal Society of Chemistry 2010

initial pH = 4.0; logic gate: INHIBIT		
$I_1$ : CB7	$I_2$ : OH <sup>-</sup> (pH = 9.0)	$O$ : $I_f$ (395 nm) normalized
0	0	0 (0.17)
1	0	1 (1.00)
0	1	0 (<0.01)
1	1	0 (0.07)

initial pH = 7.0; logic gate: IDENTITY ( $I_1$ )		
$I_1$ : CB7	$I_2$ : H <sup>+</sup> (pH = 4.0)	$O$ : $I_f$ (395 nm) normalized
0	0	0 (0.05)
1	0	1 (0.93)
0	1	0 (0.17)
1	1	1 (1.00)

initial pH = 7.0; logic gate: INHIBIT		
$I_1$ : CB7	$I_2$ : OH <sup>-</sup> (pH = 9.0)	$O$ : $I_f$ (395 nm) normalized
0	0	0 (0.05)
1	0	1 (1.00)
0	1	0 (<0.01)
1	1	0 (0.08)

initial pH = 9.0; logic gate: AND		
$I_1$ : CB7	$I_2$ : H <sup>+</sup> (pH = 4.0)	$O$ : $I_f$ (395 nm) normalized
0	0	0 (<0.01)
1	0	0 (0.07)
0	1	0 (0.17)
1	1	1 (1.00)



**Scheme S2.** a) Representations of the different reconfigurable logic gates (IDENTITY, INHIBIT, AND) based on **1** with CB7 and pH changes as chemical input signals. b) Reconfiguration of the three logic gates in dependence on the initial situation (pH at the corners of the triangle) and the application of acid or base as input  $I_2$ . Note that input  $I_1$  corresponds to the addition of CB7 in all cases.

## References

- 1 J. Kim, I.-S. Jung, S.-Y. Kim, E. Lee, J.-K. Kang, S. Sakamoto, K. Yamaguchi and K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 540.
- 2 A. Day, A. P. Arnold, R. J. Blanch and B. Snushall, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 8094.
- 3 C. Marquez, F. Huang and W. M. Nau, *IEEE Trans. Nanobiosci.*, 2004, **3**, 39.
- 4 D. M. Bailey, A. Hennig, V. D. Uzunova and W. M. Nau, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 6069.
- 5 L. Isaacs, *Chem. Commun.*, 2009, 619.
- 6 C. A. Parker and T. A. Joyce, *Chem. Commun. (London)*, 1967, 744.
- 7 M. Vajdi and W. W. Nawar, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 1981, **58**, 106.

- 
- 8 B. Ramachandram, G. Saroja, N. B. Sankaran and A. Samanta, *J. Phys. Chem. B*, 2000, **104**, 11824.
  - 9 S. Taj, S. Sankarapavinasam and M. F. Ahmed, *J. Appl. Polymer Sci.*, 2000, **77**, 112.
  - 10 C. A. M. Seidel, A. Schulz and M. H. M. Sauer, *J. Phys. Chem.*, 1996, **100**, 5541.
  - 11 W. L. Mock and N. Y. Shih, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 4440.

## CURRICULUM VITAE

### DATOS BIOGRÁFICOS

**Nombre:** Patricia María Remón Ruiz

**Nacionalidad:** Española

**Fecha de nacimiento:** 03.03.1982

**Lugar de nacimiento:** Huelva, Spain

**Estado civil:** Casada

**Contacto**

**(trabajo):** Departamento de Ingeniería Química, Química Física y Química, Universidad de Huelva, Campus de El Carmen s/n, E-21071 Huelva (Spain)

E-mail: [patriciamaria.remon@uhu.diq.es](mailto:patriciamaria.remon@uhu.diq.es); Tel: +34 959 21 99 - 86 ó - 87



### EDUCACIÓN UNIVERSITARIA

**2000 – 2005** Estudios en Licenciatura de Farmacia en la Universidad de Sevilla

**09/2008** Máster “Formulación y Tecnología del Producto. Aplicaciones en la Industria Química. Agroalimentaria y Farmacéutica” en la Universidad de Huelva

Tesis: “Naftalimidias como unidades funcionales para el diseño molecular de quimiosensores fluorescentes”

**2009 – 2014** Estudios de doctorado en la Universidad de Huelva  
Tesis en el área de fotoquímica e interruptores moleculares y sistemas transferencia de energía

- 04 – 06/2011** Estancia de investigación en la Universidad Chalmers de Tecnología de Gotemburgo, Suecia; GRUPO DEL Prof. Dr. J. Andréasson (Departamento de Ingeniería Biológica y Química); caracterización de un interruptor fotocromico
- 05 – 06/2013** Estancia de investigación en la Universidad de Tokio, Japón; grupo del Prof. Dr. S. Uchiyama (Escuela de Posgrado de Ciencias Farmacéuticas); síntesis de polímeros fluorescentes

## **BECAS**

- 09 – 12/2005** Beca de investigación en la Universidad de Sevilla (Departamento de Bioquímica)  
Trabajando en un proyecto dedicado al establecimiento de un modelo *in vivo* para fármacos contra el Alzheimer, por medio de PCR, técnicas citoquímicas, electroforesis, y extracción de RNA
- 2009 – 2013** Beca de doctorado del Ministerio de Ciencia e Innovación

## **PUBLICACIONES**

Ver primeras páginas de la tesis “Lista de artículos relacionados con la tesis” y “Otros artículos”.

## **CONTRIBUCIONES A CONGRESOS**

Ver primeras páginas de la tesis “Lista de contribuciones a congresos”.







