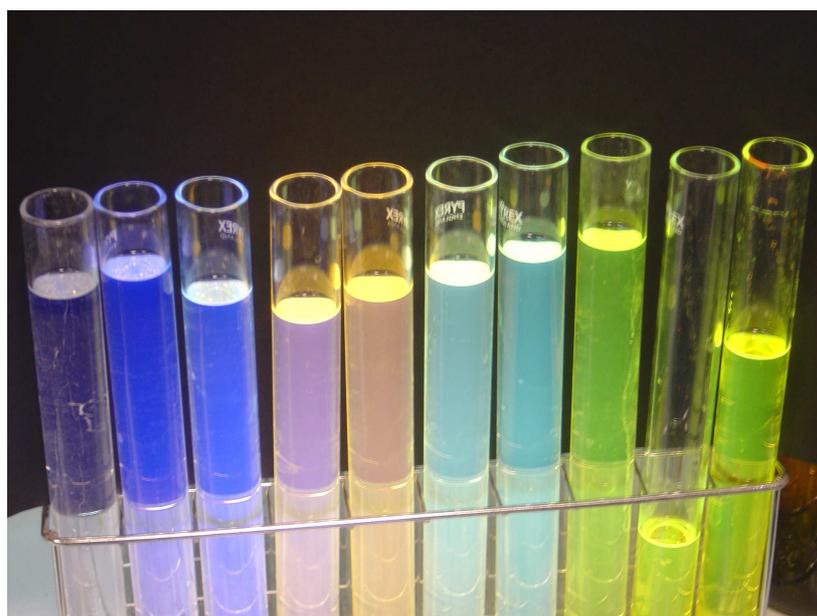


UNIVERSIDAD DE BURGOS

FACULTAD DE CIENCIAS

Departamento de Química

**NUEVOS MATERIALES FOTOACTIVOS
DERIVADOS DE ESTRUCTURAS DE
ARILINDANOS**



Borja Díaz de Greñu Puertas
Burgos, 2009

ÍNDICE:

| | |
|--|----|
| 1.- INTRODUCCIÓN | 2 |
| 1.1- Luminiscencia | 2 |
| 1.2- Características de los métodos luminiscentes | 4 |
| 2.- SÍNTESIS | 5 |
| 2.1- Síntesis de compuestos mediante acoplamiento carbono-carbono | 5 |
| 2.2- Reacción de Knoevenagel | 6 |
| 2.3- Reacciones de sustitución nucleófila sobre cloruro cianúrico | 6 |
| 3.- ESTUDIO FLUORIMÉTRICO | 10 |
| 3.1- Técnicas fluorimétricas | 10 |
| 3.2- Estudio de la polaridad del disolvente | 10 |
| 4.- PARTE EXPERIMENTAL | 15 |
| 4.1- Síntesis de 1-dicianometileno-5-bromoindano (1): | 15 |
| 4.2- Síntesis de 1-dicianometileno-5-[4-(4-terbutoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]indano (2): | 15 |
| 4.3- Síntesis de 5-[4-(piperazin-1-il)fenil]indanona (3): | 16 |
| 4.4- Síntesis de 1-dicianometileno-5-(4-aminofenil)indano (4): | 17 |
| 4.5- Síntesis de 5-(4-aminofenil)indanona (5): | 17 |
| 4.6- Síntesis de 1-dicianometileno-5-[4-(4-terbutoxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-2-il]indano (7): | 18 |
| 4.7- Síntesis de 1-dicianometileno-5-[4-(piperazin-1-il)fenil]indanona (13): | 19 |
| 4.8- Síntesis de 5-[4-(4-terbutoxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-2-il]indano (19): | 19 |
| 4.9- Síntesis de 1-dicianometileno-5-[4-(4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)fenil]indanona (24): | 20 |
| 4.10- Síntesis de 1-dicianometileno-5-[4-(4-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)bispiperazin-1-il)fenil]indanona (23): | 21 |
| 4.11- Síntesis de 5-[4-(4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)fenil]indanona (25): | 21 |
| 4.12- Síntesis de 5-[4-(4-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)bispiperazin-1-il)fenil]indanona (26): | 22 |
| 5.- BIBLIOGRAFÍA | 24 |

1.- INTRODUCCIÓN:

1.1- Luminiscencia:

La luz de ciertas longitudes de onda puede ser selectivamente absorbida por una sustancia de acuerdo a su estructura molecular. La absorción de energía ocurre cuando un fotón incidente promueve la transición de un electrón de un estado de menor a otro de mayor energía, siendo la energía del fotón absorbido igual a la diferencia de energía entre los dos estados. Las moléculas aromáticas normalmente absorben luz cerca del UV (150-400 nm) o en la zona del visible (400-750 nm). El estado excitado puede tener una distribución electrónica completamente diferente del estado fundamental, una nueva geometría y, además, podría reaccionar químicamente de forma diferente respecto del estado fundamental.

Posteriormente, los electrones excitados pierden esta energía adsorbida, emitiendo o no radiación.

a) **Procesos no radiativos:**

Existen varios procesos que compiten con la emisión del fotón, siendo los siguientes los más importantes:

a.1) **Relajación vibracional:**

En disolución, la relajación térmica de una molécula excitada vibracionalmente es muy rápida. Se da a través de la transferencia del exceso de energía vibracional de la molécula de soluto al disolvente. El proceso es tan rápido ($10^{-13} - 10^{-11}$ s) que en disolución la emisión del fotón se produce siempre a partir del nivel vibracional más bajo dentro de un estado electrónico excitado.

a.2) **Conversión interna:**

Se denominan así a los procesos no radiativos por los cuales las moléculas en un estado excitado singlete pueden regresar al estado fundamental sin la emisión de un fotón, convirtiendo toda la energía de excitación en calor.

a.3) **Conversión externa:**

La conversión externa se produce cuando la desactivación del estado electrónico excitado implica la interacción y transferencia de energía entre la molécula excitada y el disolvente u otro soluto.

a.4) **Cruzamiento entre sistemas:**

Es un proceso de conversión interna dependiente de spin. En él se produce un cambio de spin en un electrón, que pasa de un estado singlete a uno triplete de menor energía.

b) **Procesos radiativos:**

La radiación emitida por una molécula o átomo después de que ha absorbido energía se conoce con el nombre de luminiscencia. Ésta se divide en dos categorías, fluorescencia y fosforescencia, en función de la naturaleza del estado excitado.

b.1) **Fluorescencia:**

Se produce cuando el estado excitado es singulete, es decir, todos los electrones de la molécula tienen sus spins apareados en el estado excitado. En consecuencia, el regreso al estado fundamental (que es también singulete) está permitido por las reglas de selección y ocurre rápidamente por emisión de un fotón, por lo que la vida media de la fluorescencia es de 10^{-9} s.

Una propiedad de la fluorescencia es que generalmente se observa el mismo espectro de emisión independientemente de la longitud de onda de excitación, algo que se conoce como la regla Kasha. Además, la emisión se produce normalmente a λ más largas que la de excitación, debido a que parte de la energía comunicada se pierde como consecuencia de los procesos de relajación no radiante. A este fenómeno se le conoce como desplazamiento de Stokes.

Por otra parte, el tiempo de vida de la fluorescencia y la eficiencia cuántica¹ son probablemente las características más importantes de los fluoróforos². Para moléculas altamente fluorescentes como rodamina B y fluoresceína, el rendimiento cuántico alcanza la unidad. Sin embargo, lo habitual es que la radiación emitida sea menos intensa que la absorbida, debido a la relajación vibracional.

b.2) **Fosforescencia:**

Se produce cuando el estado excitado es triplete, es decir, un par de electrones tienen sus spins desapareados. Por ello, la fosforescencia es la emisión de luz de estados excitados triplete. Como la transición al estado fundamental está prohibida, la vida media de la fosforescencia va desde los 10^{-3} s a los segundos, con lo cual la emisión continúa tiempo después de parar la absorción.

Además de estos procesos, existen otro tipo de vías de desactivación provocadas por las interacciones del estado excitado con otras moléculas, como son por ejemplo el cambio conformacional, transferencia electrónica, transferencia protónica...

¹ El rendimiento cuántico (Φ) se define como la relación entre el número de fotones emitidos y el número de fotones absorbidos. Por lo tanto, $\Phi \leq 1$.

² Moléculas que presentan procesos de fluorescencia.

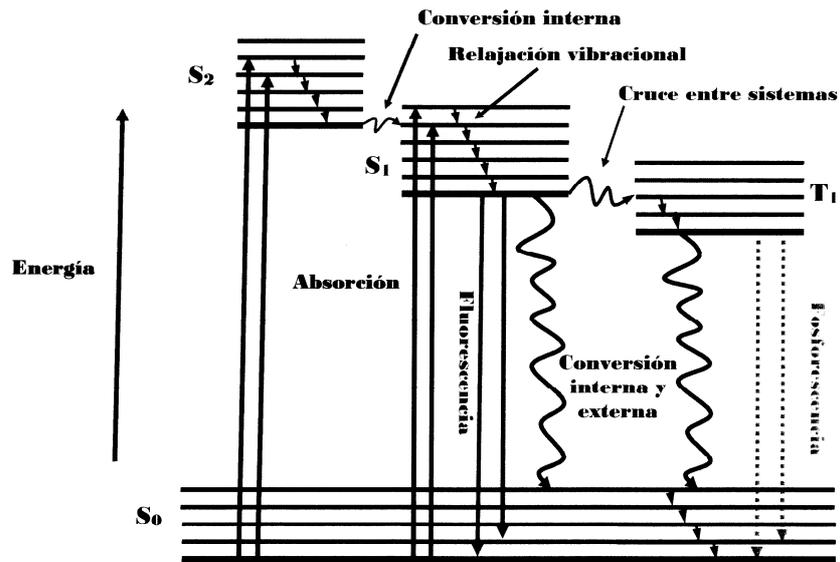


Figura 1. Diagrama de Jablonski: Muestra los estados moleculares característicos y los procesos de relajación implicados en la emisión de fluorescencia.

1.2- Características de los métodos luminiscentes:

Entre ellas, cabe destacar:

- Alta sensibilidad.
- Alta selectividad.
- Límites de detección bajos.
- Linealidad en un rango amplio de concentraciones.

2.- SÍNTESIS:

2.1- Síntesis de compuestos mediante acoplamientos carbono-carbono:

Con el fin de obtener compuestos con mayor conjugación y mejorar sus propiedades fluorescentes, se realizó la obtención de derivados de indanona que tuvieran grupos dadores con conjugación extendida. Para ello se eligió como punto de partida una indanona funcionalizada con un halógeno en el anillo aromático, con el fin de hacerla reaccionar con distintos ácidos borónicos aromáticos mediante reacciones de Suzuki catalizadas por paladio. De este modo se pudieron obtener diferentes compuestos con transferencias de carga. Al introducir grupos dadores basados en un heteroátomo como el nitrógeno se aumentan las propiedades dadoras del sistema aromático, por lo que se ve favorecido el movimiento de electrones dentro de la molécula.

La reacción de Suzuki consiste en el acoplamiento de un ácido borónico³ arílico o vinílico con un halogenuro arílico o vinílico utilizando un catalizador de paladio⁴ en presencia de una base⁵. Esta reacción se caracteriza por ser capaz de dar el acoplamiento en condiciones muy suaves y proporcionar además elevados rendimientos.

El mecanismo de reacción viene dado por el siguiente ciclo catalítico:

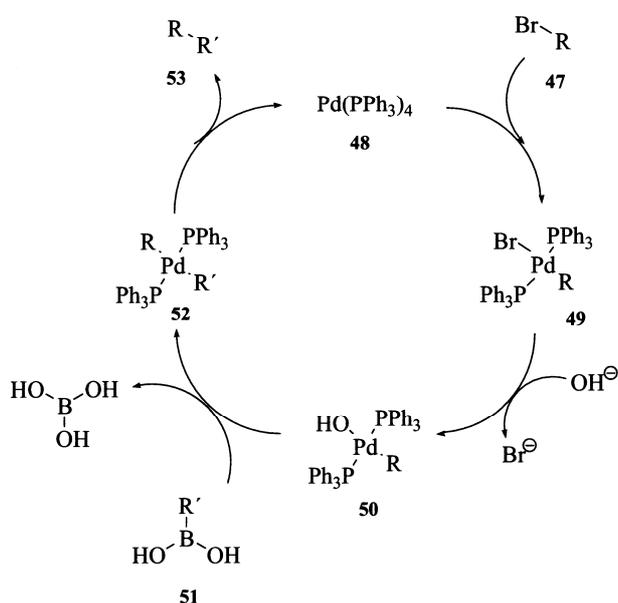


Figura 2. Mecanismo propuesto para la reacción de Suzuki

³ Debido a que los ácidos borónicos son muy estables al aire y a las altas temperaturas, no son tóxicos y son sencillo de manejar, existe una amplia variedad de estos compuestos disponible comercialmente.

⁴ Como catalizadores de paladio se emplearon acetato de paladio(II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) en presencia de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$).

⁵ Como base se utilizó CsCO_3 .

El ciclo catalítico comienza por la adición oxidativa del bromuro arílico (47) al complejo de paladio(0) (48), formándose un nuevo complejo de paladio(II) (49). En el siguiente paso, se produce un desplazamiento del ión bromuro por un ión OH⁻, dando un complejo (50) que reacciona con el ácido borónico (51) generando otro complejo intermedio (52) que posee dos ligandos orgánicos en su estructura. La última etapa del ciclo catalítico consiste en una eliminación reductora, en la que se obtiene el producto de acoplamiento (53) y se regenera el complejo de paladio(0) inicial (48) que entra de nuevo en el ciclo.

2.2- Reacción de Knoevenagel:

Además de los distintos derivados de la 5-bromoindanona, también se sintetizaron algunos de los dicianoderivados correspondientes, si bien es cierto que algunas características como rendimiento y solubilidad son menores que para las correspondientes cetonas.

La reacción de Knoevenagel, es una reacción de sustitución nucleofila. El DABCO actúa como base arrancando uno de los protones ácidos del malononitrilo. Una vez creado el nucleófilo, éste ataca al carbono carbonílico, el cual es electrófilo. Por último, se produce la formación de un doble enlace gracias a la salida de un protón.

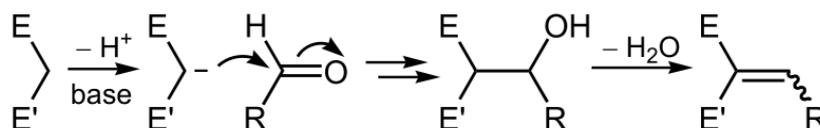


Figura 3. Mecanismo general de la reacción de Knoevenagel

2.3- Reacciones de Sustitución Nucleófila sobre Cloruro Cianúrico:

Como punto de partida para la síntesis de los compuestos dendríticos se obtuvieron cuatro aminas, cuya síntesis se muestra a continuación:

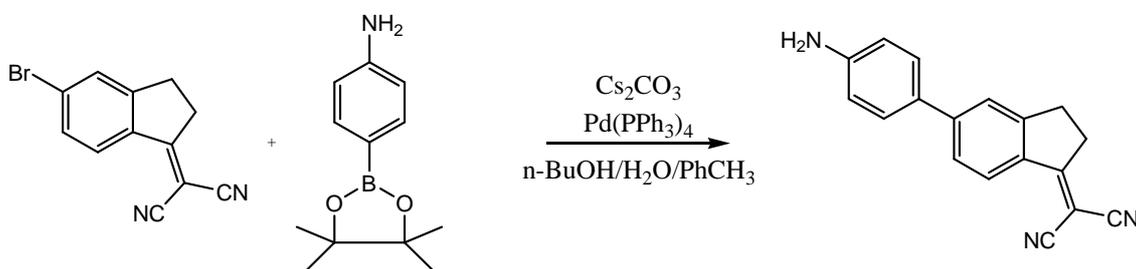


Figura 4. Síntesis del compuesto número 4.

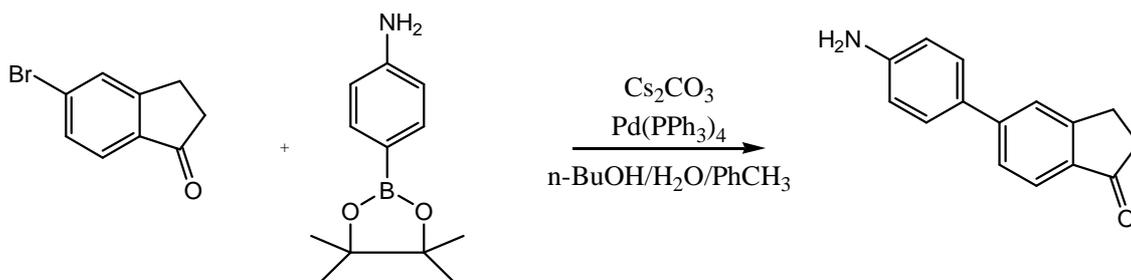


Figura 5. Síntesis del compuesto número 5.

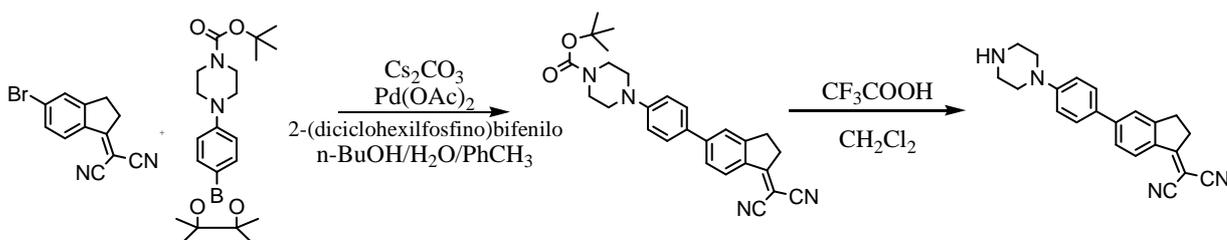


Figura 6. Síntesis del compuesto número 13.

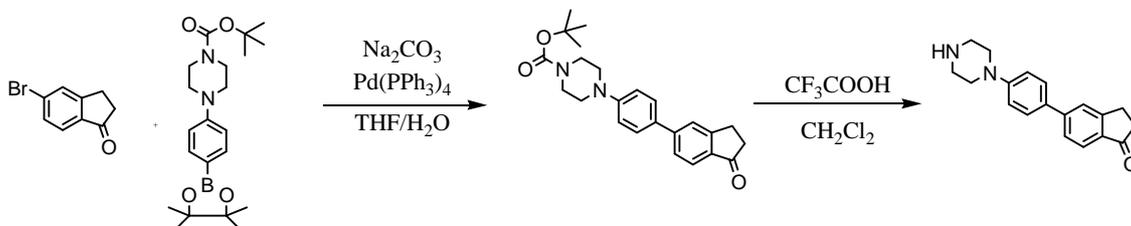


Figura 7. Síntesis del compuesto número 3.

Las aminas fluorescentes obtenidas se hicieron reaccionar con cloruro cianúrico, con el fin de comprobar si había interacción entre los marcadores fluorescentes en caso de encontrarse formando dendrímeros y por lo tanto próximos en el espacio. En todos los casos, la reacción que tiene lugar con el cloruro cianúrico es la siguiente:

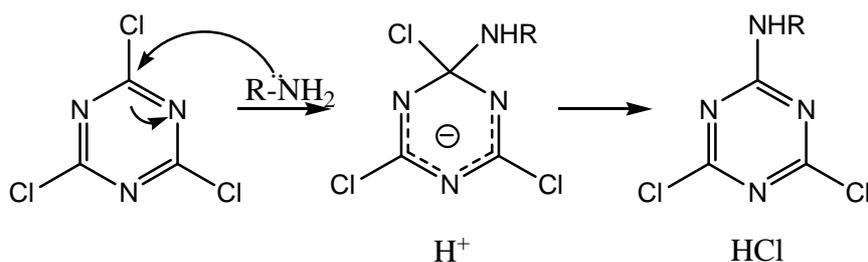


Figura 8. Mecanismo de la reacción de SN sobre cloruro cianúrico.

En todos los casos, a excepción de para el compuesto **13**, se empleó la N-etildiisopropilamina como base para captar el HCl liberado en la reacción. En el caso del compuesto **13** no se empleó debido a que es extremadamente sensible ante la presencia de aminas en el medio, aún siendo muy estable a elevada temperatura.

De entre todas las aminas de partida sintetizadas, en primer lugar se estudió la reacción del cloruro cianúrico con 3 equivalentes de los compuestos **4** y **5** en tolueno,

llegándose en ambos casos a unos productos sólidos insolubles en todos los disolventes. Debido a esta característica, no se pudo realizar un RMN para comprobar si el producto obtenido era el mono-, di- o trisustituido.

A continuación, se estudió la reacción del cloruro cianúrico con los compuestos **3** y **13**. Debido a su escasa solubilidad en tolueno, en este caso las reacciones se realizaron en THF. Si se colocan en el medio de reacción tres equivalentes de amina por cada uno de cloruro cianúrico y se calienta a reflujo durante 2 horas, no se llega hasta el compuesto trisustituido sino hasta el disustituido, ya que la tercera posición es tan poco reactiva y el impedimento estérico tan grande que en vez de producirse el ataque de la tercera molécula lo que sucede en cierta medida es su hidrólisis con el agua presente en el medio. De este modo, es preferible llegar al compuesto disustituido de **3** y **13** con cloruro cianúrico por pasos en vez de directamente.

Los compuestos monosustituidos pueden obtenerse por reacción de un equivalente de cloruro cianúrico y de otro de amina en THF a 0°C. La reacción es prácticamente inmediata, tal y como se puede comprobar mediante cromatoplaaca utilizando como fase móvil CH₂Cl₂:AcOEt (10:1) a los 5 minutos, donde apenas se observa producto de partida.

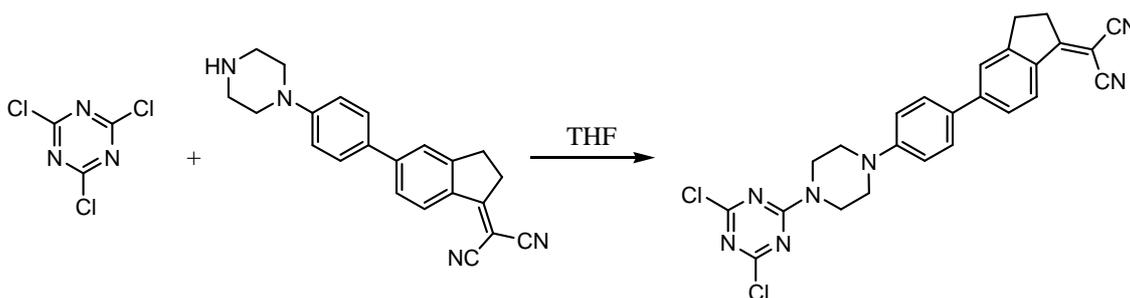


Figura 10. Síntesis del compuesto número **24**.

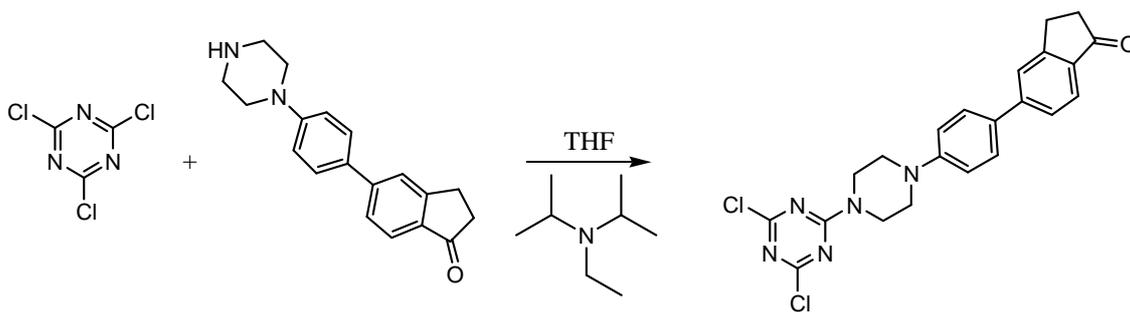


Figura 9. Síntesis del compuesto número **25**.

Finalmente, los compuestos disustituidos se obtienen por reacción del compuesto monosustituido con otro equivalente de amina en THF a temperatura ambiente. Se puede ayudar a que se produzca la reacción calentando, aunque no es necesario ya que a

T ambiente se produce casi de forma completa. Además, el calor ayuda a que se produzca la hidrólisis del último cloruro del cloruro cianúrico.

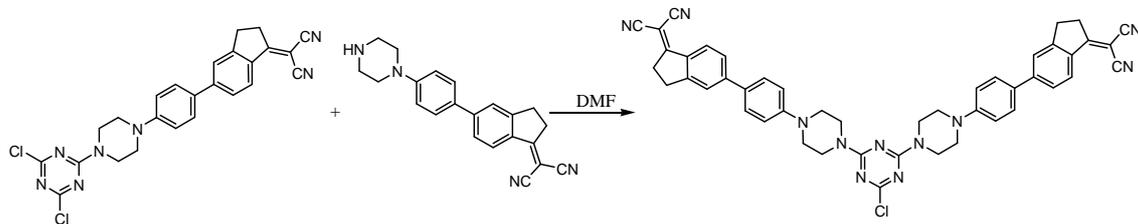


Figura 12. Síntesis del compuesto número **23**.

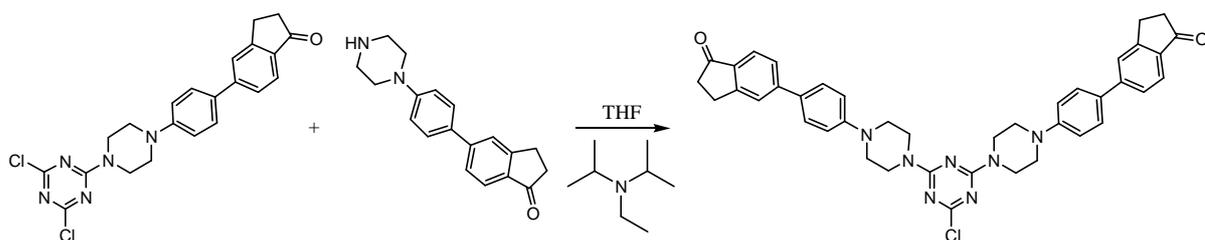


Figura 11. Síntesis del compuesto número **26**.

3.- ESTUDIO FLUORIMÉTRICO:

3.1- Técnicas fluorimétricas:

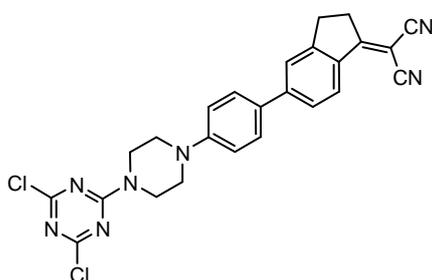
Las medidas de fluorescencia se pueden clasificar en dos tipos: medidas en estado estacionario y resueltas en el tiempo. De ellas, para la medición del efecto solvatocrómico vamos a utilizar únicamente la primera de ellas.

Las medidas en estado estacionario son aquellas que se realizan con constante iluminación y observación. La muestra es iluminada con un haz continuo de luz y se registra el espectro de emisión. Debido a que la fluorescencia se produce en la escala de tiempos de los nanosegundos, la mayoría de las medidas son de este tipo ya que se alcanza el estado estacionario casi inmediatamente después de exponerse a la luz.

3.2- Estudio de la polaridad del disolvente:

Para estudiar la variación de la banda de fluorescencia La posición de los máximos de emisión de fluorescencia de los compuestos **23**, **24**, **25** y **26** apenas se modifica en función del disolvente, sobretodo si comparamos en aquellos dos disolventes en los que estos compuestos resultaban ser más solubles (CH_2Cl_2 y THF). Aún así, los desplazamientos observados están relacionados con el diferente grado de solvatación de las moléculas en estado excitado en función de la polaridad del disolvente.

Bajo luz UV, se pudo comprobar a simple vista la diferencia en la fluorescencia de cada uno de los compuestos, tal y como se muestra en las siguientes imágenes. Sin embargo, seguidamente se realizaron los correspondientes medidas en el espectrofluorímetro, para conocer exactamente el desplazamiento producido por el cambio de disolvente.



24

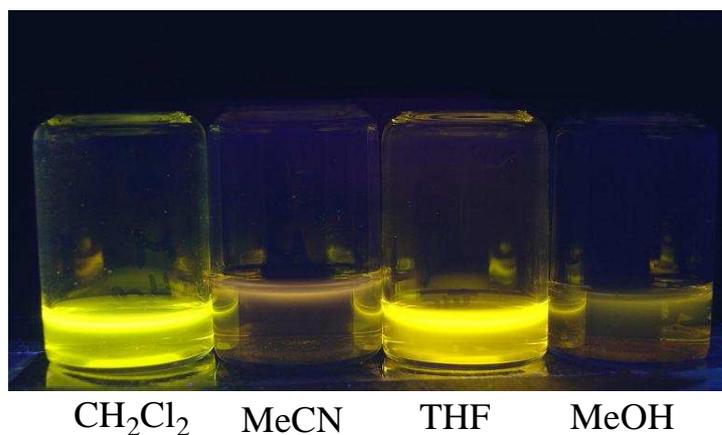
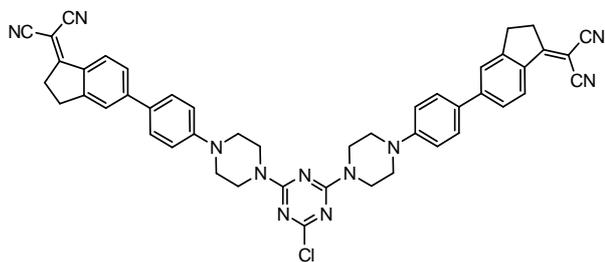
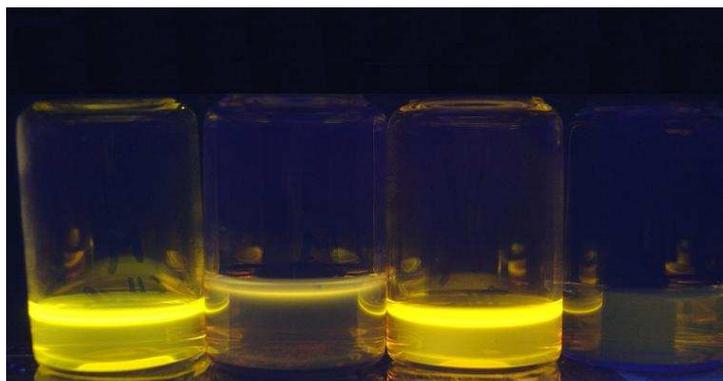


Figura 13. Emisión de fluorescencia del compuesto **24** en disolventes de distinta polaridad ($\lambda_{\text{exc}} = 365 \text{ nm}$).



23



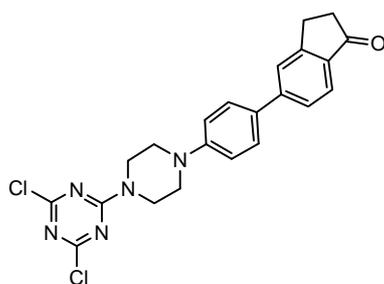
CH₂Cl₂

MeCN

THF

MeOH

Figura 14. Emisión de fluorescencia del compuesto **23** en disolventes de distinta polaridad ($\lambda_{exc}= 365$ nm).



25



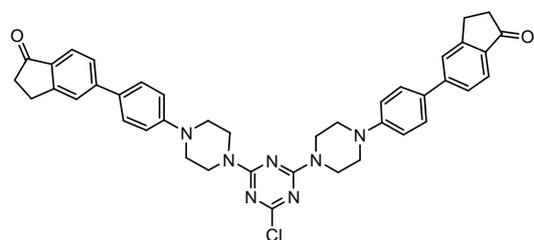
CH₂Cl₂

MeCN

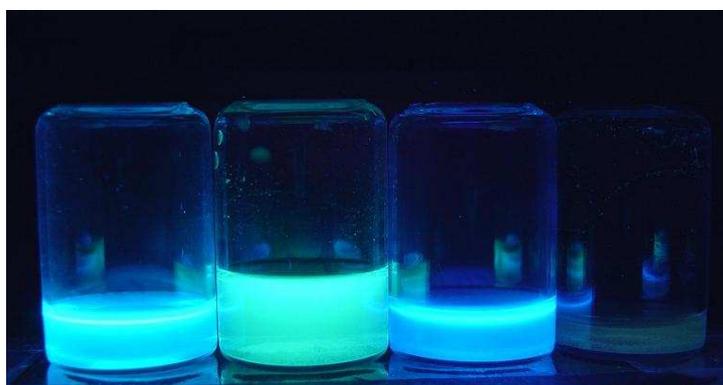
THF

MeOH

Figura 15. Emisión de fluorescencia del compuesto **25** en disolventes de distinta polaridad ($\lambda_{exc}= 365$ nm).



26



CH₂Cl₂

MeCN

THF

MeOH

Figura 16. Emisión de fluorescencia del compuesto **26** en disolventes de distinta polaridad ($\lambda_{exc}= 365$ nm).

Para cada uno de los compuestos, primero se realizó un espectro UV-Vis para conocer la longitud de onda a la que se encuentra el máximo de absorción, y utilizar esta para realizar la excitación en los posteriores experimentos de fluorescencia. Tanto para el estudio absorciométrico UV-visible como para el espectrofluorimétrico, se preparó para cada compuesto una disolución de concentración $1,0 \times 10^{-5}$ M. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

| Disolvente | Índice de polaridad | Compuesto (λ_{exc} , nm) | | | |
|---------------------------------|---------------------|-----------------------------------|-----|-----|-----|
| | | 24 | 23 | 25 | 26 |
| CH ₂ Cl ₂ | 3,4 | 450 | 396 | 364 | 330 |
| THF | 4,2 | 454 | 428 | 368 | 364 |
| MeCN | 6,2 | 332 | 332 | 380 | 338 |
| MeOH | 6,6 | 390 | 340 | 340 | 340 |

Tabla 1. Longitudes de onda de excitación de los compuestos **23**, **24**, **25** y **26** en disolventes de diferente polaridad.

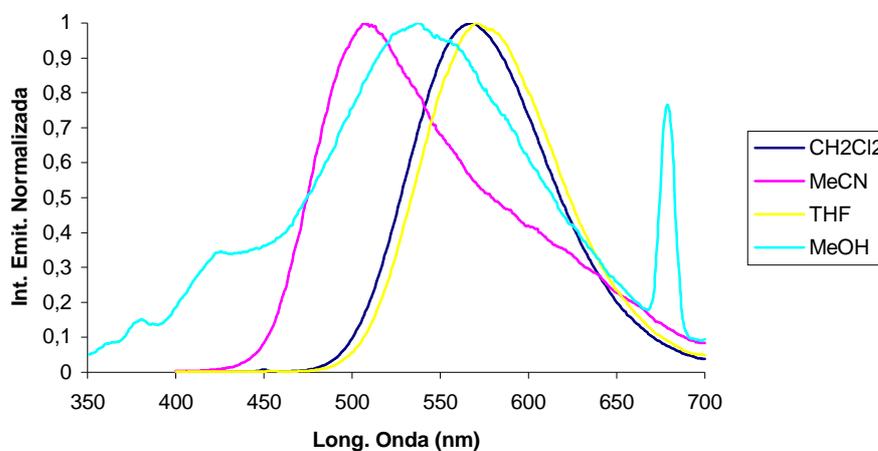


Figura 17. Espectro de emisión de fluorescencia del compuesto **23** en disolventes de distinta polaridad.

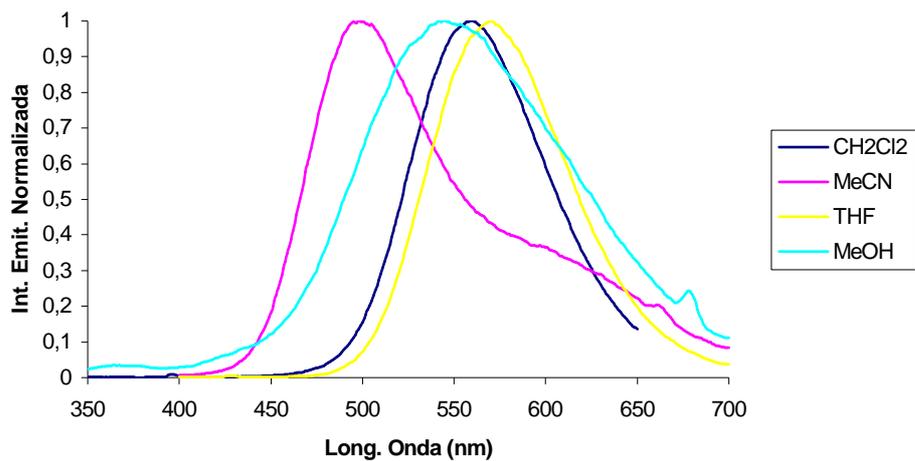


Figura 18. Espectro de emisión de fluorescencia del compuesto **24** en disolventes de distinta polaridad.

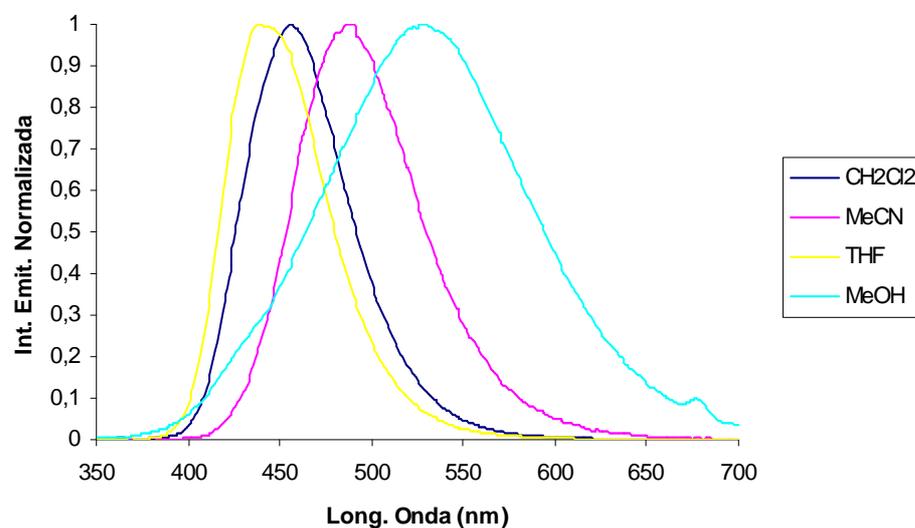


Figura 19. Espectro de emisión de fluorescencia del compuesto **25** en disolventes de distinta polaridad.

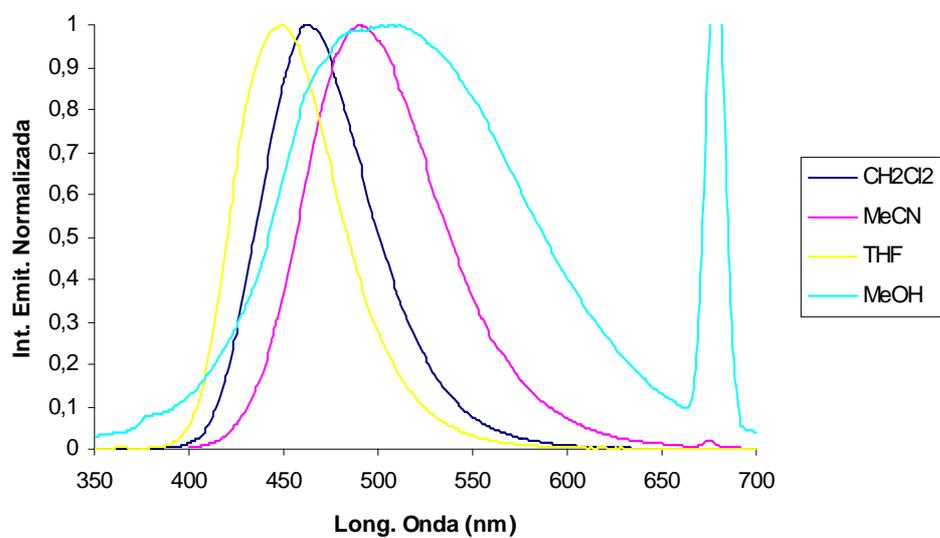


Figura 20. Espectro de emisión de fluorescencia del compuesto **26** en disolventes de distinta polaridad.

En base a los resultados obtenidos, cabe destacar que la fotoexcitación apenas induce separación de cargas, tal y como muestran los pequeños desplazamientos solvatocrómicos observados en los espectros de emisión.

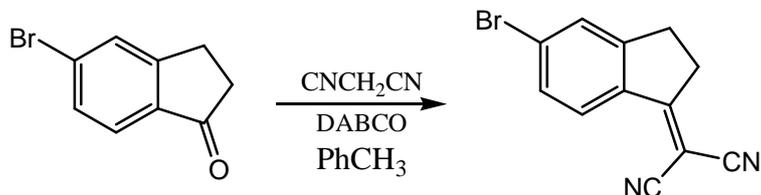
Además, la existencia de una única banda de emisión indica la existencia de un proceso de transferencia electrónica favorecido preferentemente.

Finalmente, la utilización de un disolvente prótico como es el metanol desactiva la fluorescencia por formación de puentes de hidrógeno.

4.- PARTE EXPERIMENTAL:

Los compuestos sintetizados, así como las condiciones de síntesis y caracterización de cada uno de ellos, fueron los siguientes:

4.1- Síntesis de 1-dicianometileno-5-bromoindano (1):

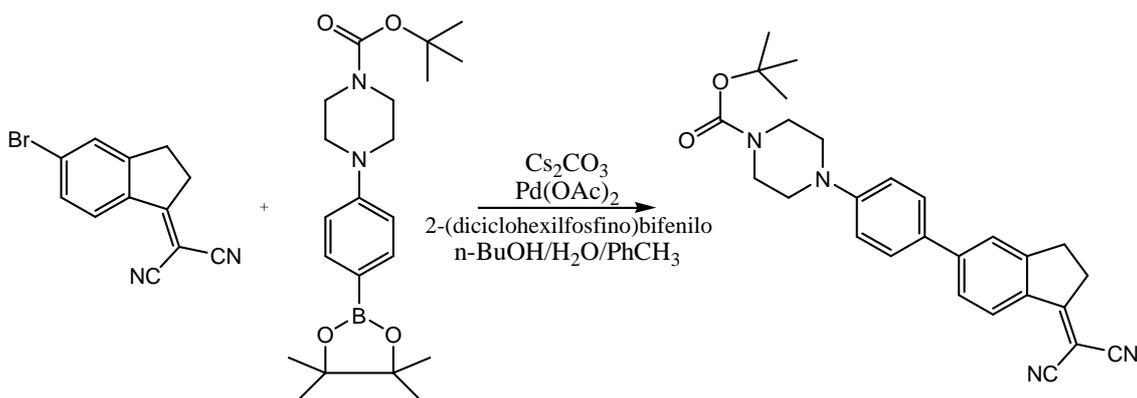


En un matraz de fondo redondo de 100 ml, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disuelven 1 g de 5-bromoindanona (4.76 mmol) en 50 ml de tolueno y se añaden 1.068 g de malononitrilo (5.71 mmol) y 0.640 g de DABCO (16.18 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 1 hora. La disolución resultante se deja enfriar y se vierte sobre 75 ml de HCl 0.1 M y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 75 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra en el rotavapor. El crudo se purifica por cromatografía líquida de media presión en gel de sílice utilizando como eluyente desde una mezcla de hexano y CH₂Cl₂ (1:1) hasta CH₂Cl₂. Esto permite obtener 0.743 g de 1-dicianometileno-5-bromoindano **1** (60%) como un sólido amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ(ppm): 8.23 (d, J= 8.7 Hz, 1H, CHCC=C(CN)₂), 7.65 (s, 1H, BrCCH), 7.55 (d, J= 8.7 Hz, 1H, BrCCH), 3.30-3.16 (m, 4H, ArCH₂CH₂C=C(CN)₂).

RMN-¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ(ppm): 177.94 (C=C(CN)₂), 155.74 (CCC=C(CN)₂), 134.72 (CC=C(CN)₂), 131.90 (BrCCH), 130.88 (BrC), 129.80 (BrCCH), 127.20 (BrCCHCH), 113.46 (CN), 112.92 (CN), 75.26 (C(CN)₂), 34.76 (ArCH₂CH₂C=C(CN)₂), 29.60 (ArCH₂CH₂C=C(CN)₂).

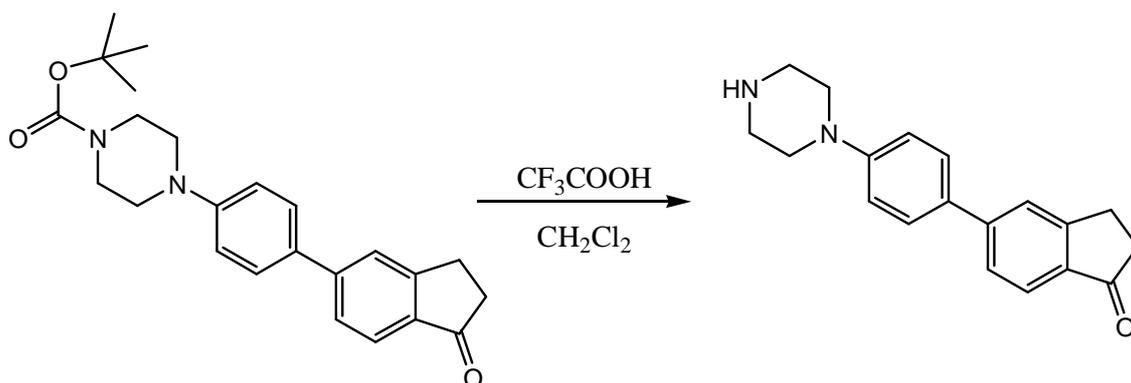
4.2- Síntesis de 1-dicianometileno-5-[4-(4-terbutoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]indano (2):



En un schlenk de 250 ml, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disuelven 0.300 g de dicianometileno-5-bromoindano (1.16 mmol), 0.672 g del éster borónico (1.73 mmol) y 1.128 g de Cs_2CO_3 (3.46 mmol) en $n\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{PhCH}_3$ (14 ml: 28 ml: 56 ml). Sobre la mezcla en agitación, y bajo atmósfera inerte, se añaden 0.008 de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.04 mmol) y 0.030 g de 2-(dicyclohexilfosfino)bifenilo (0.09 mmol). La mezcla resultante se calienta a 90°C durante 12 horas. La disolución resultante se vierte sobre 200 ml de una mezcla hielo/ H_2O y se extrae con CH_2Cl_2 (4 x 75 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra en el rotavapor. El crudo se purifica por cromatografía líquida de media presión en gel de sílice utilizando como eluyente desde CH_2Cl_2 hasta una mezcla de CH_2Cl_2 y AcOEt (4:1). Esto permite obtener 0.330 g de 1-dicianometileno-5-[4-(4-terbutoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]indano **2** (65%) como un sólido rojo.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 8.40 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, $\text{CHCC}=\text{C}(\text{CN})_2$), 7.64-7.58 (m, 4H, ArH), 7.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, $\text{NC}(\text{CH})_2$), 3.61 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$), 3.30-3.23 (m, 8H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.49 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{COC}=\text{ON}$).

4.3- Síntesis de 5-[4-(piperazin-1-il)fenil]indanona (**3**):

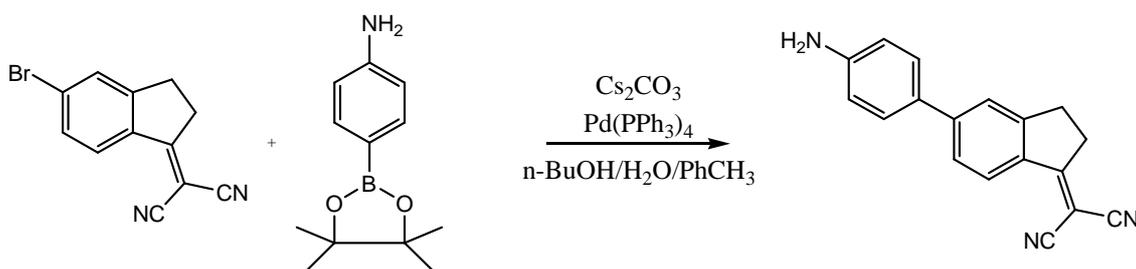


En una matraz de 100 ml de fondo redondo, provisto de agitador magnético, se disuelven 0.295 g de 5-[4-(4-terbutoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]indanona (0.75 mmol) en 4 ml de CH_2Cl_2 y se añaden gota a gota 3 ml de CF_3COOH (38.94 mmol). La mezcla resultante se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 15 minutos. La disolución resultante se evapora a sequedad en el rotavapor y se neutraliza con NaOH

hasta pH= 10. A la mezcla obtenida se la añaden 40 ml de H₂O y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 75 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora a sequedad en el rotavapor. Esto permite obtener 0.216 g de 5-[4-(piperazin-1-il)fenil]indanona **3** (98%) como un sólido amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ(ppm): 7.78 (d, J= 8.1 Hz, 1H, CHCC=O), 7.64-7.56 (m, 4H, ArH), 7.00 (d, J= 8.7 Hz, 2H, NC(CH)₂), 3.25-3.15 (m, 8H, NCH₂CH₂N), 3.08-3.04 (m, 4H, ArCH₂CH₂C=O), 1.71 (s, 1H, NH).

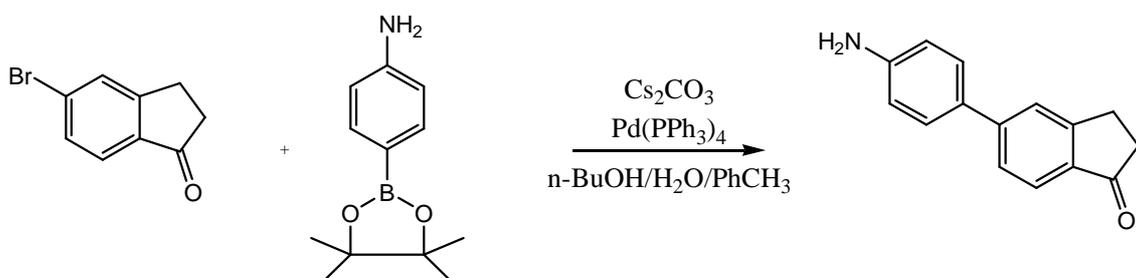
4.4- Síntesis de 1-dicianometileno-5-(4-aminofenil)indano (4):



En un schlenk de 250 ml, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disuelven 0.500 g de dicianometileno-5-bromoindano (1.94 mmol), 0.425 g del éster borónico (1.94 mmol) y 2.787 g de Cs₂CO₃ (8.55 mmol) en n-BuOH/H₂O/PhCH₃ (10 ml: 4 ml: 40 ml). Sobre la mezcla en agitación, y bajo atmósfera inerte, se añaden 0.024 g de Pd(PPh₃)₄ (0.018 mmol). La mezcla resultante se calienta a 115°C durante 16 horas. La disolución resultante se vierte sobre 50 ml de una mezcla hielo/H₂O y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 75 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra en el rotavapor. El crudo se purifica por cromatografía líquida de media presión en gel de sílice utilizando como eluyente CH₂Cl₂. Esto permite obtener 0.220 g de 1-dicianometileno-5-(4-aminofenil)indano **4** (41%) como un sólido naranja.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ(ppm): 8.39 (d, J= 9.3 Hz, 1H, CHCC=C(CN)₂), 7.62-7.48 (m, 4H, ArH), 6.77 (d, J= 8.4 Hz, 2H, H₂NC(CH)₂), 3.90 (s, 2H, NH₂), 3.31-3.20 (m, 4H, ArCH₂CH₂C=C(CN)₂).

4.5- Síntesis de 5-(4-aminofenil)indanona (5):

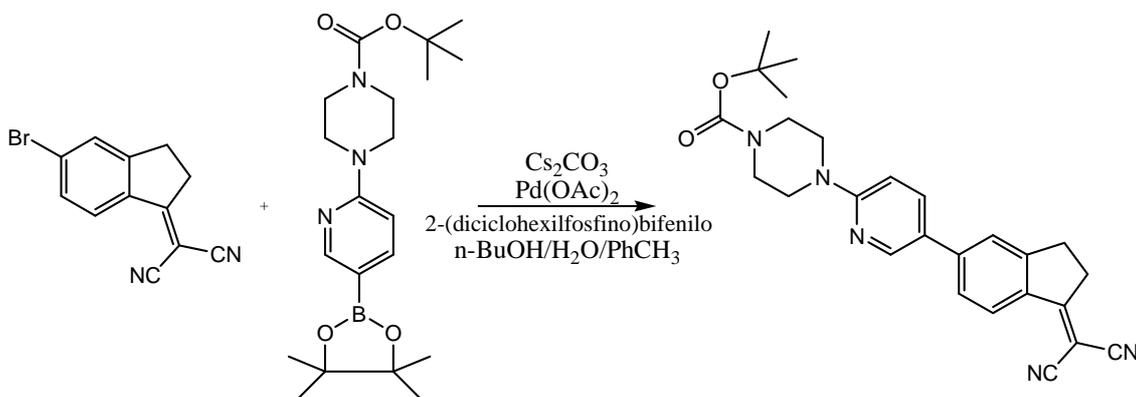


En un schlenk de 250 ml, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disuelven 0.409 g de 5-bromoindanona (1.94 mmol), 0.425 g del éster borónico (1.94

mmol) y 2.787 g de Cs_2CO_3 (8.55 mmol) en $n\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{PhCH}_3$ (10 ml: 4 ml: 40 ml). Sobre la mezcla en agitación, y bajo atmósfera inerte, se añaden 0.024 g de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.018 mmol). La mezcla resultante se calienta a 115°C durante 16 horas. La disolución resultante se vierte sobre 50 ml de una mezcla hielo/ H_2O y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 75 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra en el rotavapor. El crudo se purifica por recristalización con éter. Esto permite obtener 0.353 g de 5-(4-aminofenil)indanona **5** (82%) como un sólido marrón.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{CHCC}=\text{O}$), 7.61 (s, 1H, $\text{CHCCC}=\text{O}$), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{CHCHCC}=\text{O}$), 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\text{H}_2\text{NC}(\text{CH})_2(\text{CH})_2$), 6.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $\text{H}_2\text{NC}(\text{CH})_2$), 3.85 (s, 2H, NH_2), 3.16 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.72 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$).

4.6- Síntesis de 1-dicianometileno-5-[4-(4-terbutoxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-2-il]indano (**7**):



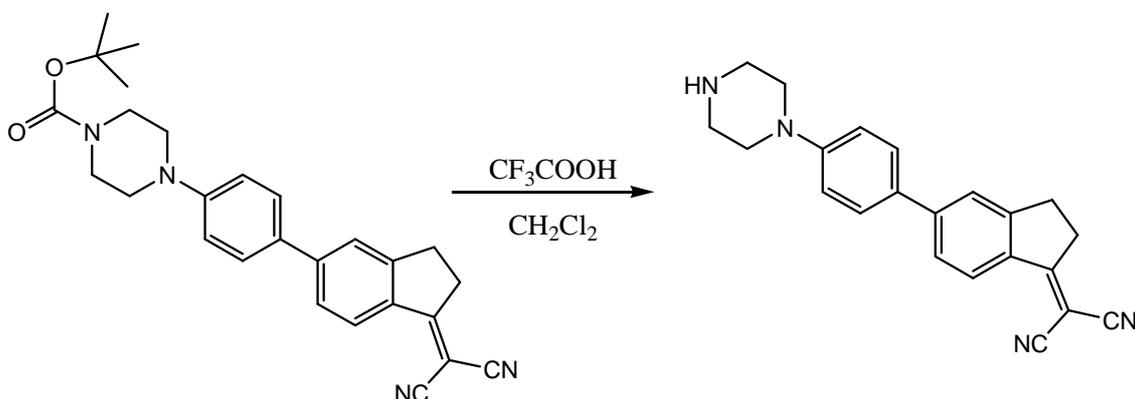
En un schlenk de 250 ml, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disuelven 0.300 g de dicianometileno-5-bromoindano (1.16 mmol), 0.672 g del éster borónico (1.73 mmol) y 1.128 g de Cs_2CO_3 (3.46 mmol) en $n\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{PhCH}_3$ (14 ml: 28 ml: 56 ml). Sobre la mezcla en agitación, y bajo atmósfera inerte, se añaden 0.008 g de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.04 mmol) y 0.030 g de 2-(dicyclohexilfosfino)bifenilo (0.09 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 16 horas. La disolución resultante se vierte sobre 50 ml de una mezcla hielo/ H_2O y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 75 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra en el rotavapor. El crudo se purifica por cromatografía líquida de media presión en gel de sílice utilizando como eluyente CH_2Cl_2 . Esto permite obtener 0.138 g de 1-dicianometileno-5-[4-(4-terbutoxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-2-il]indano **7** (27%) como un sólido amarillo.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 8.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $\text{CHCC}=\text{C}(\text{CN})_2$), 7.80-7.76 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H, $\text{CHCCH}=\text{N}$), 7.59 (s, 1H, $\text{CHCCC}=\text{C}(\text{CN})_2$), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $\text{CHCHCC}=\text{C}(\text{CN})_2$), 6.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, CHCN), 3.65-3.56 (m, 8H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.30-3.20 (m, 4H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$), 1.48 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{COC}=\text{ON}$).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 178.58 (C=C(C≡N)₂), 159.15 (((CH₃)₃COC=ON)), 155.39 (CHar), 154.99 (NNC=Car), 147.11 (CHar), 145.35 (Car), 136.39 (CHar), 134.25 (Car), 126.84 (CHar), 126.01 (CHar), 124.16 (Car), 122.74 (CHar), 114.04 (C≡N), 113.51 (C≡N), 107.05 (NNC=CHar), 80.36 (((CH₃)₃COC=ON), 73.26 (C(C≡N)₂), 44.99 (NCH₂CH₂N), 34.93 (ArCH₂CH₂C=C(CN)₂), 29.84 (ArCH₂CH₂C=C(CN)₂), 28.66 (((CH₃)₃COC=ON).

EM (IE) m/z (%): 441 (M⁺, 76), 285 (100), 272 (66), 299 (57), 311 (35), 257 (26).

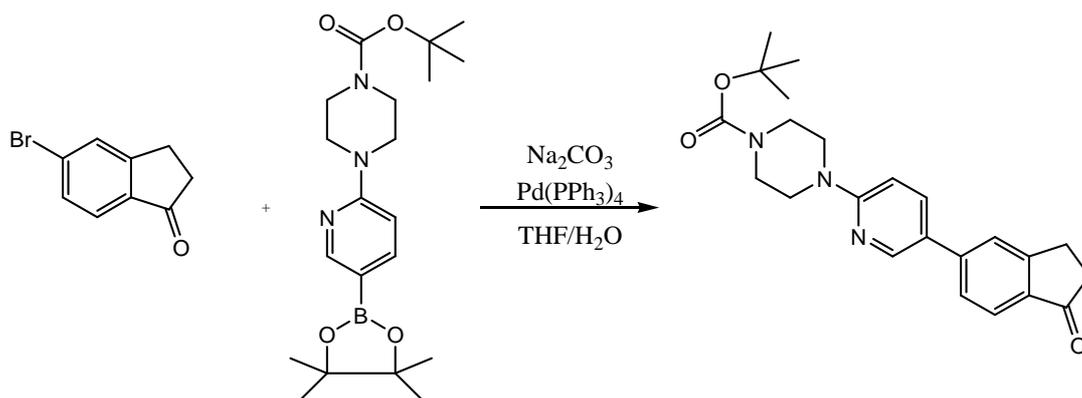
4.7- Síntesis de 1-dicianometileno-5-[4-(piperazin-1-il)fenil]indanona (13):



En una matraz de 100 ml de fondo redondo, provisto de agitador magnético, se disuelven 0.400 g de 1-dicianometileno-5-[4-(4-terbutoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]indanona (0.91 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ y se añaden gota a gota 6 ml de CF₃COOH (77.88 mmol). La mezcla resultante se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 15 minutos. La disolución resultante se evapora a sequedad en el rotavapor y se neutraliza con NaOH hasta pH= 10. A la mezcla obtenida se la añaden 40 ml de H₂O y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 75 ml). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora a sequedad en el rotavapor. Esto permite obtener 0.297 g de 1-dicianometileno-5-[4-(piperazin-1-il)fenil]indanona **13** (96%) como un sólido rojo oscuro.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ(ppm): 8.40 (d, J= 9.0 Hz, 1H, CHCC=C(CN)₂), 7.65-7.58 (m, 4H, ArH), 7.00 (d, J= 8.7 Hz, 2H, NC(CH)₂), 3.31-3.21 (m, 8H, NCH₂CH₂N), 3.07-3.04 (m, 4H, ArCH₂CH₂C=C(CN)₂), 1.60 (s, 1H, NH).

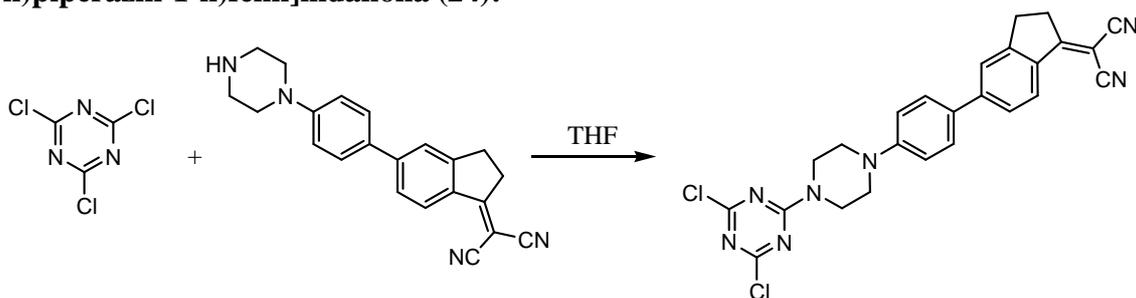
4.8- Síntesis de 5-[4-(4-terbutoxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-2-il]indano (19):



En un schlenk de 250 ml, provisto de agitador magnético y refrigerante, se disuelven 0.542 g de 5-bromoindanona (2.58 mmol), 1.000 g del éster borónico (2.58 mmol) y 1.367 g de Na_2CO_3 (12.9 mmol) en THF/ H_2O (20 ml: 5 ml). Sobre la mezcla en agitación, y bajo atmósfera inerte, se añade una punta de espátula de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 18 horas. La mezcla resultante se enfría en un baño de hielo y se filtra en un kitasato con doble papel de filtro. El sólido se lava dos veces con 5 ml de THF. Esto permite obtener 0.860 g de 5-[4-(4-terbutoxicarbonilpiperazin-1-il)piridin-2-il]indano **19** (85%) como un sólido amarillo.

RMN- ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $\text{CHCC}=\text{O}$), 7.64 (s, 1H, $\text{CHCCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H, ArH), 7.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, $\text{NC}(\text{CH}_2)_2$), 3.61 (m, 4H, $(\text{OCONCH}_2\text{CH}_2\text{N})_2$), 3.23 (m, 4H, $(\text{OCONCH}_2\text{CH}_2\text{N})_2$), 3.18 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.73 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 1.49 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{COC}=\text{ON}$).

4.9- Síntesis de 1-dicianometileno-5-[4-(4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)fenil]indanona (**24**):

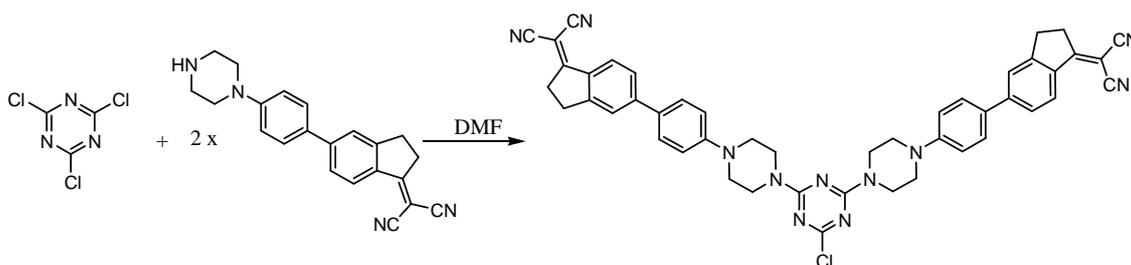


En un matraz de fondo redondo de 250 ml, provisto de agitador magnético, se disuelven 0.100 g de 1-dicianometileno-5-(4-aminofenil)indanona (0.29 mmol) en 30 ml de THF. Tras colocar el matraz en un baño de hielo, se añaden 0.054g de cloruro cianúrico (0.29 mmol). La mezcla resultante se deja reaccionar durante 30 minutos. La disolución obtenida se evapora a sequedad en el rotavapor, se reconstituye con 10 ml de CH_2Cl_2 y se filtra sobre ceolita. La disolución resultante se evapora a sequedad en el rotavapor. Esto permite obtener 0.040 g de 1-dicianometileno-5-[4-(4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)fenil]indanona **24** (28%) como un sólido ocre.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ(ppm): 8.42 (d, J= 8.1 Hz, 1H, CHCC=C(CN)₂), 7.65-7.62 (m, 4H, ArH), 7.04 (d, J= 6.9 Hz, 2H, NC(CH)₂), 4.08 (m, 4H, ArCH₂CH₂C=C(CN)₂), 3.40-3.23 (m, 8H, NCH₂CH₂N).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 178.69 (C=C(C≡N)₂), 170.68 (Car), 164.22 (Car), 155.25 (Car), 151.12(Car), 147.54 (Car), 134.20 (Car), 130.88 (Car), 128.58 (CHar), 126.67 (CHar), 126.61(CHar), 123.34 (CHar), 116.64 (CHar), 114.04 (C≡N), 113.51 (C≡N), 73.20 (C(C≡N)₂), 48.56 (NCH₂CH₂N), 43.99 (NCH₂CH₂N), 34.94 (ArCH₂CH₂C=C(CN)₂), 29.81 (ArCH₂CH₂C=C(CN)₂).

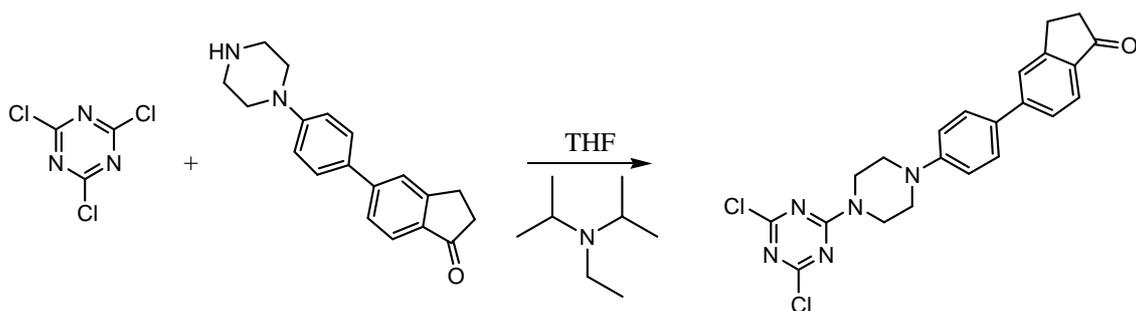
4.10- Síntesis de 1-dicianometileno-5-[4-(4-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)bispiperazin-1-il)fenil]indanona (23):



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, provisto de agitador magnético, se disuelven 0.100 g de 1-dicianometileno-5-(4-aminofenil)indanona (0.29 mmol) en 2 ml de DMF. Tras colocar el matraz en un baño de hielo, se añaden 0.027 g de cloruro cianúrico (0.15 mmol). La mezcla resultante se deja reaccionar durante 30 minutos. A continuación, se quita el baño de hielo y se deja reaccionar a 65°C durante otros 30 min. La disolución obtenida se evapora a sequedad en el rotavapor, se lava con 10 ml de CH₂Cl₂ y se filtra sobre placa. La disolución resultante se evapora a sequedad en el rotavapor. El crudo se purifica por cromatografía líquida de media presión en gel de sílice utilizando como eluyente desde CH₂Cl₂ hasta una mezcla de CH₂Cl₂ y AcOEt (10:1) Esto permite obtener 0.031 g de 1-dicianometileno-5-[4-(4-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)bispiperazin-1-il)fenil]indanona **23** (27%) como un sólido ocre.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ(ppm): 8.41 (d, J= 8.1 Hz, 1H, CHCC=C(CN)₂), 7.65-7.60 (m, 4H, ArH), 7.03 (d, J= 4.5 Hz, 2H, NC(CH)₂), 4.01-3.79 (m, 4H, ArCH₂CH₂C=C(CN)₂), 3.36-3.20 (m, 8H, NCH₂CH₂N).

4.11- Síntesis de 5-[4-(4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)fenil]indanona (25):

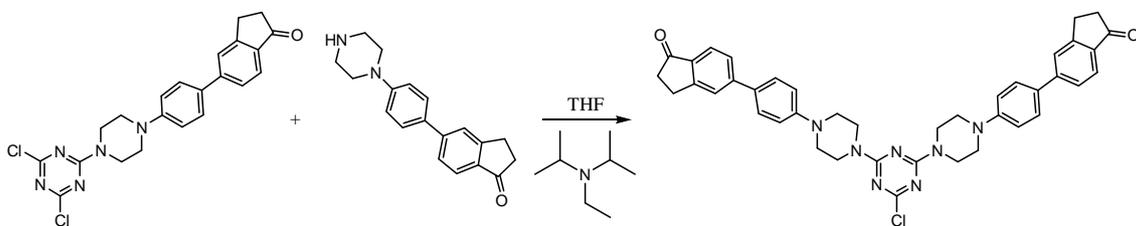


En un matraz de fondo redondo de 100 ml, provisto de agitador magnético, se disuelven 0.100 g de 5-[4-(piperazin-1-il)fenil]indanona (0.34 mmol) en 20 ml de THF. Tras colocar el matraz en un baño de hielo, se añaden 0.063 g de cloruro cianúrico (0.34 mmol). Sobre la mezcla en agitación, se añaden 119 μ l de N-etildiisopropilamina (0.68 mmol). La mezcla resultante se deja reaccionar durante 30 minutos. La disolución obtenida se evapora a sequedad en el rotavapor, tras lo cual se reconstituye con 20 ml de CH_2Cl_2 . La disolución se extrae con HCl diluido (2 x 20 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra en el rotavapor. Esto permite obtener 0.129 g de 5-[4-(4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)fenil]indanona **25** (86%) como un sólido marrón anaranjado.

RMN-¹H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.79 (d, J= 7.8 Hz, 1H, $\text{CHCC}=\text{O}$), 7.64-7.56 (m, 4H, ArH), 7.04 (d, J= 8.7 Hz, 2H, $\text{NC}(\text{CH})_2$), 4.08 (t, J= 5.1 Hz, 4H, $\text{N}=\text{NCNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.35 (t, J= 5.1 Hz, 4H, $\text{N}=\text{NCNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.19 (t, J= 6.0 Hz, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.73 (t, J= 6.0 Hz, 2H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$).

¹³C-RMN (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 206.84 ($\text{C}=\text{O}$), 170.70 (Car), 164.24 (Car), 156.23 (Car), 150.69 (Car), 147.22 (Car), 135.69 (Car), 132.35 (Car), 128.64 ($\text{NC}(\text{CHarCHar})_2$), 126.31 (CHar), 124.47 (CHar), 124.35 (CHar), 116.91 ($\text{NC}(\text{CHar})_2$), 48.95 ($\text{N}=\text{NCNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 44.09 ($\text{N}=\text{NCNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 36.77 ($\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 26.12 ($\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$).

4.12- Síntesis de 5-[4-(4-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)bispiperazin-1-il)fenil]indanona (**26**):



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, provisto de agitador magnético, se disuelven 0.060 g de 5-[4-(4-(4,6-dicloro-1,3,5-triazin-2-il)piperazin-1-il)fenil]indanona (0.14 mmol) en 20 ml de THF. Sobre la mezcla en agitación, se añaden 0.040 g de 5-[4-(piperazin-1-il)fenil]indanona (0.14 mmol) y 47 μ l de N-etildiisopropilamina (0.27

mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 1 hora. La disolución obtenida se evapora a sequedad en el rotavapor, tras lo cual se reconstituye con 20 ml de CH₂Cl₂. La disolución se extrae con HCl diluido (2 x 20 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra en el rotavapor. Esto permite obtener 0.081 g de 5-[4-(4-(6-cloro-1,3,5-triazin-2,4-diil)bis(piperazin-1-il)fenil]indanona **26** (85%) como un sólido marrón.

RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ(ppm): 7.79 (d, J= 8.1 Hz, 1H, CHCC=O), 7.64-7.56 (m, 4H, ArH), 7.03 (d, J= 8.7 Hz, 2H, NC(CH)₂), 4.01 (s, J= 5.4 Hz, 4H, N=NCNCH₂CH₂N), 3.31 (t, J= 5.4 Hz, 4H, N=NCNCH₂CH₂N), 3.18 (t, J= 6.0 Hz, 2H, ArCH₂CH₂C=O), 2.27 (t, J= 6.0 Hz, 2H, ArCH₂CH₂C=O).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ: 206.87 (C=O), 169.98 (Car), 164.62 (Car), 156.24 (Car), 151.23 (Car), 147.36 (Car), 135.56 (Car), 131.68 (Car), 128.55 (NC(CHArCHAr)₂), 126.24 (CHAr), 124.36 (CHAr), 124.31 (CHAr), 116.61 (NC(CHAr)₂), 53.84 (N=NCNCH₂CH₂N), 43.45 (N=NCNCH₂CH₂N), 36.76 (ArCH₂CH₂C=O), 26.11 (ArCH₂CH₂C=O).

5.- BIBLIOGRAFÍA:

J. R. Lakowicz, "Principles of Fluorescence Spectroscopy", 3ª Ed., Kluwer Academic/ Plenum Publishers, 2006.

D. A. Skoog, F. J. Holler, T. A. Nieman, "Principios de Análisis Instrumental", Ed: McGraw-Hill, 5ª Ed., 2000.

B. Valeur, "Molecular Fluorescence", Ed: Wiley-VCH, 2002.

A. Sharma, S. G. Schulman, "Introduction to Fluorescence Spectroscopy", New York, Ed: John Wiley, 1999.

A. Suzuki, F. Diederich, P. J. Stang, Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions, Capítulo 2, Ed: Wiley-VCH, Weinheim (Germany), 1998.