



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA  
FACULTAD DE QUÍMICA - UNIVERSIDAD DE SEVILLA

***Sistemas heteroaromáticos de tipo Pirilio: Evaluación  
de la Interacción anión- $\pi$  y aplicación al desarrollo  
de materiales multifuncionales  
basados en Quitosano***

**TESIS DOCTORAL**

Memoria para optar al grado de Doctor en Química presentada por

**Antonio Franconetti García**

Sevilla, 2016



**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA**  
**FACULTAD DE QUÍMICA - UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

Vº Bº La Directora de la Tesis

Vº Bº El Director de la Tesis

Fdo. Dra. Francisca Cabrera Escribano  
Profesora Titular de Universidad  
Departamento de Química Orgánica  
Universidad de Sevilla

Fdo. Dr. Jesús Jiménez Barbero  
Ikerbasque Research Professor  
Center for Cooperative Research in  
Biosciences, CIC bioGUNE

*En primer lugar quiero agradecer a mi directora de tesis, la Profesora Francisca Cabrera, por la oportunidad de realizar esta Tesis en su grupo de investigación. Me abrió las puertas de su laboratorio cuando era un “niño” y ahora termino esta etapa habiendo crecido, en mi opinión, a pasos agigantados gracias a su ayuda. No sólo me has enseñado química si no a ser mejor persona y por ello te doy las gracias. Esto no es el final sino el principio de una nueva etapa en la que juntos aún tenemos mucho que decir. En segundo lugar, al Profesor Jesús Jiménez Barbero, por su ayuda y su dedicación. Cada conversación contigo ha supuesto un reto en mi carrera, proporcionándome nuevas perspectivas e inquietudes. No podría olvidarme de los profesores Manuel Gómez Guillén y Pastora Borrachero, que aunque no son hoy directores de esta Tesis, por su ayuda en mis comienzos en su grupo de investigación es que si lo hubieran sido.*

*A Lidia, Pedro y Loli, amigos y compañeros de laboratorio. Esta tesis también es de vosotros. Sin vuestra ayuda y dedicación esto no lo podría haber realizado. Al resto de personas que han pasado por el laboratorio María, Reyes, Isabel, Álvaro, Sorel y Alicia, gracias por haberme ayudado a mejorar con cada reto planteado.*

*A todos los miembros del Departamento de Química Orgánica. En especial, a Antonio Bermejo y Javi Iglesias, que tanto me enseñaron en mis comienzos en la investigación. Muchos han pasado por aquí y han dejado huella en este periodo de mi vida. De los que estuvieron a los que aún continúan, gracias a Sergio, Aurora, Bea, Paqui, Yolanda, Elena, Inma, Laura, Macanera, Pili, Paloma, Alejandro y como no, al “joven padawan” Enrique. Hay vida más allá de la química y yo he vivido con vosotros momentos inolvidables. Vuestra alegría ha sido contagiosa todos estos años, sois geniales.*

*A Óscar, que ha pasado de ser un compañero a amigo. Por esas grandes charlas, científicas y no científicas, por ser fuente de consejo y desahogo. Por todo lo que me has enseñado y aportado: ¡Gracias!*

*A José María e Inés, porque sin ser de su grupo de investigación siempre me han tratado como uno más de ellos. Gracias por vuestro apoyo y vuestra ayuda. Algún día espero poder devolveros toda esa amabilidad.*

*A Antonio Moreno, Ana, Miguel Ángel, David, Fernando, Maribel, Gonzalo... todos me habéis hecho sentir en el Departamento como en casa. Gracias por todo.*

*A Juan Estepa, con el que he compartido laboratorio todos estos años. Has sido la voz de la conciencia todos estos años. Gracias por todos tus consejos y tu ayuda. A Reme, porque las tardes sin ella no serían iguales.*

*Al Servicio de Resonancia Magnética Nuclear. No sé qué habría hecho sin Manolo, Miguel Ángel, Encarna y Belén. Gracias por vuestra grandísima ayuda.*

*A la Profesora Carmen Galán, de la Universidad de Bristol, que me permitió realizar una estancia en su grupo de investigación. Aprendí y disfruté como nunca gracias a David, Sandra, Steve, Stephen, Alex, Imke, Mónica, Sylvain, Arturo y Victoria.*

*A mis padres, Antonio y Charo; y a mi hermana Ana. Si hoy llego a esta parada en la mitad del camino es gracias a vosotros. En todo momento me habéis ayudado en lo que he necesitado, me habéis animado a conseguir cada una de las metas que me he propuesto...no hay palabras que describan lo agredido que estoy. La persona que soy es gracias a vosotros y, sinceramente, no podría tener una familia mejor. ¡Os quiero!*

*No puedo olvidarme de mis abuelos Fermín, Juana y Manuela, así como a mis tíos y mi “tata” que siempre han querido lo mejor para mí, estoy orgulloso de tener esta familia. En especial a mi abuelo Pedro que siempre confió en mí y pensó que llegaría lejos, espero que allá donde estés, estés orgulloso de tu nieto. Te echo de menos.*

*A mis amigos mororeños Álvaro, Alejandro y Dani, con los que he compartido toda mi vida, sois como mi familia. Todas las experiencias vividas pierden sentido sin Iris, María, Jesús, Óscar y Clara. Gracias por cada momento, cada consejo, cada charla y por tener paciencia conmigo, los “no sé”, “no puedo” o “luego te digo” intentaré que desaparezcan porque no quiero volver a desaprovechar un segundo juntos. No obstante, este puzle no estaría completo sin Julia y Rocío, no por conocerlas desde hace menos tiempo las hace menos especiales. ¡Gracias por todo chic@s!*

*A los que empezaron siendo mis compañeros de carrera y se han convertido en grandes amigos: Lidia, Elena, Loli, Javi, Patri, Rober y Pedro (infiltrado entre químicos), aunque cada día estemos más distanciados, no hay día en que no recuerde alguna anécdota juntos y os eche en falta. No puedo olvidarme de Chema, al que la ciencia le tiene reservado un gran futuro, tiempo al tiempo. Gracias por tantas y tantas discusiones científicas y por tus consejos. ¡Eres grande!*

*Aunque también empezó como compañera de carrera, en especial a Julia, por su apoyo incondicional en estos años de tesis. Me has aguantado en las buenas y en las malas, teniendo una paciencia infinita conmigo. Contigo he aprendido conceptos variopintos como “poiquiloterma” o “metátesis” y he disfrutado cada segundo que hemos pasado juntos. Gracias de corazón por ser alguien tan importante en mi vida, jamás te olvidaré.*

*Believe and  
you will find your way*

# Índice

<b>ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b>	13
<b>RESUMEN/SUMMARY</b>	18
<b>PARTE I. Interacciones no covalentes en complejos Pirilio: Desde la interacción anión-<math>\pi</math> hasta los efectos cooperativos</b>	
<b>INTRODUCCIÓN</b>	27
De la Química molecular a la Química supramolecular	27
Generalidades de las Interacciones no covalentes	29
<b>OBJETIVOS GENERALES</b>	48
<b>CAPÍTULO 1. Interacción Anión-<math>\pi</math> en complejos Pirilio modulable electrónicamente: Estudio teórico y experimental</b>	
1.1. Antecedentes	49
1.1.1. Interacción anión- $\pi$ en perspectiva: Desde el origen físico a las aplicaciones	49
1.1.2. Sales de Pirilio: Generalidades, metodología sintética y aplicaciones recientes	57
1.2. Objetivos Específicos	63
1.3. Resultados y Discusión	64
1.3.1. Síntesis de precursores de Sales de Pirilio: Chalconas	64
1.3.2. Síntesis de tetrafluoroboratos de pirilio y su implicación en la interacción anión- $\pi$	66
1.3.3. Propiedades fotofísicas de los tetrafluoroboratos de pirilio	77
1.3.4. Cálculos teóricos para la interacción anión- $\pi$ en complejos de pirilio	82
1.4. Conclusiones/Conclusions	91
1.5. Parte Experimental	93
1.5.1. Métodos Generales	93
1.5.2. Medida del desplazamiento químico mediante $^{19}\text{F}$ RMN	93
1.5.3. Síntesis y caracterización de precursores	94
1.5.3.1. Procedimiento General	94

1.5.4. Síntesis y caracterización de Sales de Pirilio	102
1.5.4.1. Método A	102
1.5.4.2. Método B	102
<b>CAPÍTULO 2. Efecto de la naturaleza del anión en complejos de Pirilio: Modo de interacción dual basado en la interacción Anión-<math>\pi</math></b>	
2.1. Antecedentes	116
2.1.1. La naturaleza del anión, una herramienta para la Ingeniería de cristales	116
2.1.2. Consideraciones preliminares del efecto de la naturaleza del anión sobre las sales de pirilio	120
2.2. Objetivos Específicos	123
2.3. Resultados y Discusión	124
2.3.1. Síntesis de complejos de tipo pirilio e influencia de la naturaleza del anión en estado sólido	124
2.3.2. Cálculos teóricos de la interacción en sales de pirilio: Un comportamiento dual	130
2.3.3. Avances en la interacción anión- $\pi$ y (C-H) <sup>+</sup> ...anión en disolución	144
2.4. Conclusiones/Conclusions	148
2.5. Parte Experimental	150
2.5.1. Métodos Generales	150
2.5.2. Cálculos Computacionales	150
2.5.3. Resonancia Magnética Nuclear: Espectros de <sup>19</sup> F y <sup>31</sup> P RMN	151
2.5.4. Síntesis y caracterización del precursor de pirilio	151
2.5.5. Síntesis y caracterización de sales de pirilio	152
2.5.5.1. Procedimiento general	152
<b>CAPÍTULO 3. Cooperative effects in Pyrylium complexes: Interplay between anion-<math>\pi</math> interaction and other weak interactions</b>	
3.1. Background	167
3.1.1. Cooperativity in anion- $\pi$ interactions: An overview	167
3.1.2. Additivity of anion- $\pi$ interactions: A brief description	172
3.2. Goals	174



3.3. Results and Discussion	175
3.3.1. Interplay between anion- $\pi$ interaction and $\pi$ - $\pi$ stacking: Experimental evidences from a theoretical design	176
3.3.2. Interplay between anion- $\pi$ interaction and C-H/ $\pi$ contacts. Selective recognition of carbohydrates by pyrylium complexes	186
3.3.3. Can the anion- $\pi$ interaction be an efficient tool for glycosylation reactions? A proof of concept	200
3.4. Conclusions	210
3.5. Experimental	212
3.5.1. General Methods	212
3.5.2. Computational details	212
3.5.3. General considerations for NMR titrations	213
3.5.4. Synthesis of pyrylium tetrafluoroborate receptors	213
3.5.5. Synthesis of carbohydrate-based ligands	215
<b>PARTE II. Biomateriales basados en Quitosano y sus derivados: Desde la química a las aplicaciones</b>	
<b>INTRODUCCIÓN</b>	220
Desde carbohidratos “sencillos” hasta Quitosano	220
Modificaciones estructurales en quitosano: Química y aplicaciones	223
<b>OBJETIVOS GENERALES</b>	239
<b>CAPÍTULO 4. Síntesis de sistemas Piridinio-Quitosano: En búsqueda de materiales multifuncionalizados</b>	
4.1. Antecedentes	240
4.1.1. Materiales orgánicos conjugados en óptica no-lineal: Cromóforos D- $\pi$ -A	240
4.2. Objetivos Específicos	245
4.3. Resultados y Discusión	246
4.3.1. Síntesis y caracterización de sistemas quitosano-piridinio	246
4.3.2. Evaluación teórica de complejos de poli(piridinio) como materiales NLO	252
4.3.3. Diseño de sensores redox basados en complejos piridinio-quitosano	258

4.4. Conclusiones/Conclusions	262
4.5. Parte Experimental	264
4.5.1. Métodos Generales	264
4.5.2. Espectroscopía de RMN y cálculo del grado de <i>N</i> -sustitución	264
4.5.3. RMN de <sup>13</sup> C bajo el giro del ángulo mágico: <sup>13</sup> C CPMAS RMN	266
4.5.4. Experimentos de difusión: Filtros de difusión y DOSY	266
4.5.5. Cálculo del rendimiento en derivados de quitosano	266
4.5.6. Medidas de UV-visible y fluorescencia	267
4.5.7. Cálculos computacionales	267
4.5.8. Síntesis y caracterización de sales de piridinio basadas en quitosano	268
4.5.8.1. Procedimiento general A	268
4.5.8.2. Procedimiento general B	268
4.5.9. Síntesis compuestos de pirilio y piridinio como sensores redox	274
<b>CAPÍTULO 5. Hidrogeles basados en Quitosano como organocatalizador heterogéneo en la condensación de Knoevenagel</b>	
5.1. Antecedentes	279
5.1.1. Complejos metálicos de quitosano: Explorando sus propiedades catalíticas	279
5.1.2 Avanzando hacia la Química Verde: Implicación del quitosano en organocatálisis	286
5.2. Objetivos Específicos	294
5.3. Resultados y Discusión	295
5.3.1. Síntesis y caracterización de hidrogeles basados en quitosano	295
5.3.2. Optimización del catalizador: Efecto del pH, temperatura y concentración	297
5.3.3. Condensación de Knoevenagel estereoselectiva: Reacción con cianoacetato de etilo	300
5.3.4. Elucidación teórica y experimental del mecanismo de reacción	305
5.4. Conclusiones/Conclusions	309
5.5. Parte Experimental	311
5.5.1. Métodos Generales	311

5.5.2. Análisis mediante RMN mono y bidimensional	311
5.5.3. Cálculos computacionales	312
5.5.4. Estudios cinéticos	312
5.5.5. Síntesis de hidrogeles basados en quitosano: Coagulación alcalina	313
5.5.6. Síntesis y caracterización de compuestos derivados de la condensación de Knoevenagel	313
5.5.6.1. Procedimiento general	313
<b>CONCLUSIONES GENERALES</b>	<b>320</b>

## Abreviaturas y Acrónimos

[ $\alpha$ ] <sub>D</sub>	Rotación óptica
A	Aceptor
Å	Angstrom
Ae	Aerogeno (Grupo 18)
AQ	Tiempo de adquisición
B3LYP	Funcional híbrido con Becke-3, Lee-Yang-Parr
B3PW91	Funcional de Becke-3 y gradiente Perdew and Wang 1991
bmtz	3,6-bis(2-pirimidil)-1,2,4,5-tetrazina
bptz	3,6-bis(2-piridil)-1,2,4,5-tetrazina
br	Ancho
BSSE	<i>Basis Set Superposition Error</i>
c	Cuartete
Ch	Calcógenos (Grupo 16)
CI	Ionización química
cm	Centímetros
Coop	<i>Cooperativity</i>
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
CP	<i>Cross Polarization</i>
CS	Qitosano
CSD	<i>The Cambridge Structural Database</i>
cuant.	Cuantitativo
d	Doblete
D	Donador
DA	Degree of Acetylation/Grado de Acetilación
DBO	Demanda Biológica del Oxígeno
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DD	Degree of Deacetylation/Grado de Desacetilación
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida

DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOSY	<i>Diffusion Ordered Spectroscopy</i>
DS	Degree of <i>N</i> -substitution/Grado de <i>N</i> -Sustitución
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
DSS	Sal sódica del ácido 3-(trimetilsilil)-1-propanosulfónico
EDC	<i>N</i> -Etil- <i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
eq.	Equivalentes
ESI	Ionización por electrospray
ESP	Superficie de potencial electrostático
eV	Electrón-voltio
FMN	Flavín mononucleótido
FT	Transformada de Fourier
G	<i>Guest</i>
GABA	Ácido $\gamma$ -aminobutírico
Galp	Galactopiranosido
GlcP	Glucopiranosido
h	Horas
H	<i>Host</i>
HAT	1,4,5,8,9,12-hexaazatrifenilen-hexacarbonitrilo
HFB	Hexafluorobenceno
HMB	Hexametilbenceno
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple-Bond Correlation</i>
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HR	<i>High resolution</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single-Quantum Correlation</i>
HSQMBC	<i>Heteronuclear Single Quantum Multiple Bond Correlation</i>
Hz	Hertzios
<i>I</i>	Integral
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

K	Kelvin
LanL	Los Alamos National Laboratory
lp	<i>Lone pair</i>
LUMO	<i>Lowest Occupied Molecular Orbital</i>
$m/z$	Relación masa/carga
M06-2X	Funcionales Minnesota 2006
Manp	Manopiranosido
MAS	<i>Magic Angle Spinning</i>
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MEP	Potencial electrostático molecular
MHz	Mega Hertzios
min	Minutos
MOFs	<i>Metal Organic Frameworks</i>
MP2	<i>Møller-Plesset perturbation theory to second order</i>
MS	Espectrometría de masas
$M_w$	Peso molecular
NDI	Naftalendiimida
NHS	<i>N</i> -hidroxisuccinimida
NLO	Óptica no lineal
nm	Nanometros
NMP	1-metil-2-pirrolidona
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
ns	Nanosegundo
OBz	Benzoiloxi
°C	Grados Centígrados
OMe	Metoxi
p.f.	Punto de fusión
PCM	<i>Polarizable Continuum Model</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PEG	Polietilenglicol

PFB	Pentafluorobenceno
Ph	Fenilo
PMB	Pentametilbenceno
Pn	Pnicógenos (Grupo 15)
ppm	Partes por millón
$Q_{zz}$	Momento cuadrupolar
Rdto.	Rendimiento
Ref.	Referencia
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singulete
SEM	Microscopia electrónica de barrido
SSB	Bandas laterales de rotación
SOMO	<i>Singly-Occupied Molecular Orbital</i>
Syn	<i>Synergetic</i>
t	Triplete
TFA	Ácido trifluoroacético
TFB	Tetrafluorobenceno
TGA	Termogravimetría
TMB	Tetrametilbenceno
TMC	Trimetilquitosano
TMS	Tetrametilsilano
Tr	Tetrel (Grupo 14)
u.a.	Unidades atómicas
UV-vis	Ultravioleta-visible
$\Phi_f$	Rendimiento cuántico de fluorescencia
$\bar{\nu}$	Frecuencia de resonancia normalizada
$\alpha$	Polarizabilidad
$\alpha_{  }$	Polarización inducida por el anión
$\beta$	Hiperpolarizabilidad de primer orden
$\delta^+$	Carga parcial
$\delta_F$	Desplazamiento químico de $^{19}\text{F}$

$\delta$ o $\delta_H$	Desplazamiento químico de $^1\text{H}$
$\varepsilon$	Absortividad molar
$\phi$	Ángulo
$\gamma$	Hiperpolarizabilidad de segundo orden
$\eta$	Hapticidad
$\lambda$	Longitud de onda
$\sigma_p$	Constantes de Hammett estándar
$\tau$	Tiempo de vida media, fluorescencia



## Resumen

En el *Capítulo 1* de esta tesis se describe la síntesis de tetrafluoroboratos fluorescentes derivados del catión pirilio conteniendo sustituyentes de diferente naturaleza. Estas síntesis se han realizado siguiendo dos metodologías, que implican el uso de acetofenonas *p*-sustituidas y benzaldehídos *p*-sustituidos en presencia del ácido de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , que media el proceso de deshidratación y ciclación correspondientes. En estos compuestos se ha encontrado que el desplazamiento químico  $\delta_{\text{F}}$  en  $^{19}\text{F}$  RMN varía en función de los sustituyentes, como consecuencia de la modificación del momento cuadrupolar,  $Q_{zz}$ , del catión pirilio. Esta variación, sugiere que la interacción anión- $\pi$  tiene una influencia significativa en este tipo de compuestos. Además, la correlación con las constantes de Hammett estándar mediante representación de  $\delta_{\text{F}}$  vs.  $\Sigma\sigma_{\text{p}}$  revela que la sensibilidad de esta interacción al efecto de los sustituyentes es mayor para sustituyentes atractores de electrones.

Adicionalmente, se ha realizado un estudio teórico empleando los funcionales B3LYP y M06-2X, que corrobora el análisis experimental basado en la variación de  $\delta_{\text{F}}$ . Los resultados teóricos ponen de manifiesto la interacción anión- $\pi$  junto con contactos C-H...anión, con el anión situado en diferentes posiciones en función de la naturaleza de los sustituyentes. Así, el anión  $\text{BF}_4^-$  se posiciona sobre la posición C-5 del anillo de pirilio para sustituyentes atractores de electrones, mientras que la tendencia es posicionarse sobre la posición C-3 son donadores de electrones. Además, los sustituyentes de estas sales de pirilio afectan a su disposición estructural provocando la rotación de los anillos de fenilo para formar cavidades de tipo copa o de tipo sombrero para acomodar al anión  $\text{BF}_4^-$ .

En el *Capítulo 2* se ha profundizado en el conocimiento de la interacción anión- $\pi$  en este tipo de sistemas. Este tipo de interacción está gobernada por  $Q_{zz}$  así como la polarizabilidad del catión inducida por el anión,  $\alpha_{\parallel}$ . Para evidenciar como influye la naturaleza del anión se ha realizado la síntesis de sales de pirilio conteniendo una serie de aniones diferentes, mediante un proceso de metátesis aniónica. La naturaleza de estos aniones varía desde aniones derivados de halógenos, aniones derivados de oxoácidos, aniones del resto del bloque p, y aniones orgánicos. La caracterización de estos complejos se ha llevado a cabo mediante  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  y  $^{31}\text{P}$  RMN así como fluorescencia de rayos X. El

tipo de interacción en estas moléculas se ha estudiado tanto en estado sólido, como en fase gas (cálculos DFT) y en disolución. A partir de los resultados en estado sólido para aniones del bloque p, obtenidos mediante difracción rayos X, se evidencia una interacción de tipo  $(\text{C-H})^+\cdots\text{anión}$  con unas distancias menores del radio de van der Waals correspondiente ( $\sim 2.5 \text{ \AA}$ ). Por otra parte, los cálculos teóricos, basados en los funcionales B3LYP y M06-2X, ponen de manifiesto una interacción dual tanto anión- $\pi$  como  $(\text{C-H})^+\cdots\text{anión}$ , salvo para el caso de los aniones derivados de halógenos y aniones orgánicos. En este tipo de compuestos, los resultados obtenidos indican que es crucial la naturaleza y la geometría del anión. Así, en relación a la geometría se obtienen mejores contactos para aniones tetraédricos que para octaédricos y trigonales. El papel de la geometría de interacción se evidencia en el reconocimiento selectivo del anión L-ascorbato frente al anión D-ascorbato. Este reconocimiento está basado en una estabilización adicional de  $6 \text{ kcal mol}^{-1}$  provocada por una diferencia de hapticidad desde  $\eta^3$  a  $\eta^1$ , respectivamente. En base a estos resultados teóricos, se observa que los pares de protones H-3(5), H-2a(6a) y H-2b(6b) son los implicados en las interacciones  $(\text{C-H})^+\cdots\text{anión}$ . Así, se emplea el  $\delta_{\text{H}}$  de los protones H-5, H-6a o H-6b como etiqueta para medir la fuerza o eficacia de la interacción  $(\text{C-H})^+\cdots\text{anión}$  en este tipo de compuestos. Resultados de  $^1\text{H}$  RMN muestran que a mayor distancia  $R_{\text{H}\cdots\text{anión}}$ , mayor disminución del desplazamiento químico.

El estudio de los efectos cooperativos que implican a la interacción anión- $\pi$  se ha abordado en el *Capítulo 3* de esta tesis. Por su relevancia biológica, se ha estudiado cómo las interacciones  $\pi$ - $\pi$  y CH/ $\pi$  modifican la interacción anión- $\pi$ . Así, los cálculos DFT muestran evidencias de una interacción cooperativa entre la interacción areno $\cdots$ areno y la anión- $\pi$ . Los arenos que se han empleado para este estudio son tetrametilbenceno, pentametilbenceno y hexametilbenceno, que poseen un  $Q_{zz}$  negativo, y sus análogos fluorados, tetrafluorobenceno, pentafluorobenceno y hexafluorobenceno, con un  $Q_{zz}$  positivo. Aunque en todos los casos la interacción es favorable, se evidencia una preferencia por los anillos aromáticos fluorados con una distancia centroide $\cdots$ centroide entre 3.4 y 3.5  $\text{ \AA}$ . De manera preliminar, la interacción se ha corroborado en base a titulaciones  $^1\text{H}$  RMN, empleando como huéspedes el tetrametil- y el hexametilbenceno. En presencia de estos anillos aromáticos en concentraciones desde 20 a 250 mM se observa preferentemente la variación selectiva de los protones H-3 y H-5. Sin embargo, a altas concentraciones ( $>100 \text{ mM}$ ), se observan variaciones de otros protones del

complejo de pirilio, lo que indica más de un sitio de interacción en la superficie del receptor pirilio. Como se esperaba para un efecto cooperativo, la interacción del catión pirilio con un anillo aromático modifica la interacción con el anión  $\text{BF}_4^-$ , hecho observable mediante variación del desplazamiento químico en  $^{19}\text{F}$  RMN. Además, mediante el empleo de NOEs selectivos se ha corroborado la interacción del tetrametilbenceno con el catión pirilio.

Para medir como afecta la interacción  $\text{CH}/\pi$  a la interacción anión- $\pi$  se han elegido carbohidratos de configuraciones *D-gluco*, *D-galacto* y *D-mano*, considerando tanto anómeros  $\alpha$  como  $\beta$ . Los resultados teóricos a nivel B3LYP y M06-2X ponen de manifiesto que el complejo de pirilio fluorescente con sustituyentes  $\text{R}_1 = \text{F}$ ,  $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{Br}$  interacciona con carbohidratos siguiendo la tendencia  $\text{Galp} \approx \text{Glc}p > \text{Manp}$  de manera cooperativa. Además, permite el reconocimiento selectivo de anómeros  $\alpha$  ( $\sim 5.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) debido a contactos  $\text{CH}\cdots\text{anión}$ , no observados para anómeros  $\beta$ , en los que solo se observa la interacción  $\text{CH}/\pi$  con los protones de la unidad de carbohidrato apuntando hacia el anillo de bromofenilo. El diseño experimental, preliminar, de esta interacción con  $\beta$ -D-galactopiranosido de metilo muestra, en su espectro de  $^1\text{H}$  RMN, una interacción mediante enlace de hidrógeno con los protones H-3/H-5 cuyos enlaces C-H están altamente polarizados, haciéndolos buenos donadores de enlace de hidrógeno.

Por otra parte, se ha abordado la síntesis de glicósidos derivados de umbeliferona. La interacción de éstos con el complejo pirilio muestra, desde un punto de vista teórico, las interacciones  $\text{CH}/\pi$  y  $n \rightarrow \pi_{\text{Ar}}$ , mientras que en la titración  $^1\text{H}$  RMN del glicósido per-O-acetilado se observan contactos  $\text{CH}/\pi$  así como interacción  $\pi-\pi$  con la sal de pirilio.

Por último, debido al interés del catión oxocarbenio, detectado recientemente, por su implicación en las reacciones de glicosilación, se ha estudiado, mediante cálculos teóricos, la estabilización de este catión sobre una superficie orgánica  $\pi$ -ácida. Inicialmente se ha abordado la interacción en carbohidratos, que contienen un enlace C=C tales como enopiranosidos y glicales así como el catión oxocarbenio, con anillos aromáticos de diferente naturaleza. La estabilización de estos carbohidratos es débil pero significativa, especialmente en el caso del catión oxocarbenio. Además, se ha demostrado la posibilidad de estabilizar el catión oxocarbenio sobre una superficie no sustituida de naftalendiimidias (NDI). Esta estabilización se produce cuando el anión  $\text{BF}_4^-$  se encuentra en la cara opuesta del NDI, por tanto es un caso de interacción cooperativa

cación...π...anión. La interacción con la superficie NDI bloquea la cara  $\alpha$  del catión oxocarbenio permitiendo la formación selectiva de anómeros  $\beta$ .

En el *Capítulo 4* de esta tesis se emplean los compuestos de pirilio previamente sintetizados en el capítulo 1 para formar derivados de piridinio fluorescentes basados en quitosano, heteropolímero formado por unidades de D-glucosamina y N-acetil-D-glucosamina. Este polímero y sus derivados presentan un numeroso campo de aplicaciones. Los derivados de este polímero se obtienen mediante reacciones de amidación, apertura de epóxidos o formación de iminas, entre otras. Sin embargo, la reacción de formación de sistemas piridinio-quitosano cuaternizados no se ha explorado hasta la fecha. Así, se ha desarrollado una metodología de síntesis que permite la funcionalización controlable del esqueleto polimérico en función del pH (DS < 5%). Además, todos los derivados se han caracterizado exhaustivamente mediante IR,  $^1\text{H}$  y  $^{19}\text{F}$  RMN así como  $^{13}\text{C}$  CP MAS RMN en estado sólido. Como herramienta rápida y eficaz para evidenciar la presencia de pirilio sobre el esqueleto polimérico se han puesto a punto filtros de difusión  $^1\text{H}$  RMN, empleando, además, como control, experimentos 2D  $^1\text{H}$  DOSY. Estos nuevos sistemas piridinio-quitosano cuaternizados poseen unas propiedades fisicoquímicas únicas, como sus propiedades ópticas no lineales (NLO) mejores que compuestos de referencia comúnmente usados. Las propiedades ópticas a nivel molecular basadas en los parámetros  $\mu$ ,  $\alpha$  y  $\beta$  se han determinado para modelos de quitosano a nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p). Los resultados muestran, como era de esperar, que el anión tiene una influencia crucial en las propiedades NLO dada la implicación del anión en este tipo de compuestos mostrada en capítulos previos. Además, estos sistemas piridinio-quitosano han mostrado ser sensores redox efectivos. Este hecho, se fundamenta en la reducción del catión piridinio a dihidropiridina en presencia de un reductor como el ascorbato de sodio, con la correspondiente pérdida de fluorescencia.

El *Capítulo 5* explora las propiedades del quitosano como organocatalizador heterogéneo en la reacción de Knoevenagel, una de las más importantes en la formación de enlaces C–C, como estudio preliminar para el desarrollo de organocatalizadores basados en quitosano y sus derivados. Para ello se han preparado y empleado hidrogeles de quitosano en forma de perlas que permiten un incremento de la superficie específica del catalizador. Se han optimizado las condiciones de trabajo (temperatura, pH del medio y carga de catalizador) utilizando como modelo la reacción entre el 4-nitrobenzaldehído

y el cianoacetato de etilo. Las condiciones óptimas (pH 7.0 y temperatura ambiente) se han extendido a aldehídos aromáticos con diferentes propiedades electrónicas y estéricas obteniéndose cianoacrilatos de etilo con buenas a excelentes conversiones así como estereoselectividad *E/Z*. Para determinar sin ambigüedades los grados de estereoselección *E/Z* resultantes en cada reacción se han empleado, de forma novedosa, experimentos CLIP HSQMBC que permiten obtener constantes de acoplamiento C–H ( $^3J_{C,H}$ ). En base a estas constantes se asigna una configuración *E* mayoritaria para los compuestos acrílicos obtenidos. Por último, en relación con el mecanismo de esta reacción, la reacción modelo con 4-nitrobenzaldehído se detiene tras el 50% de conversión, estudiándose el catalizador mediante la técnica  $^{13}\text{C}$  CP MAS RMN. En los espectros del catalizador empleado en estado sólido se evidencia la formación de un intermedio de tipo imina, C=N. Los parámetros cinéticos determinados para esta reacción corroboran la formación de esta imina, como intermedio. Además, mediante el empleo de cálculos DFT a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p) se ha estudiado la orientación preferente de esta imina, resultando que la estructura más estable para ella presenta una geometría que posibilita la formación de los derivados con configuración *E*.

## Summary

The synthesis of fluorescent tetrafluoroborates derived from pyrylium cation owning substituents with different nature has been carried out and it is described in *Chapter 1*. To achieve these synthesis two procedures involving *p*-substituted acetophenone and *p*-substituted benzaldehydes are applied. In both cases, Lewis acid  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  is used to mediate the dehydration and cyclisation steps. A variation in  $^{19}\text{F}$  chemical shifts was found for these compounds as a substituent function due to a modification of quadrupole moments  $Q_{zz}$  of pyrylium core. This shifting suggests a significant influence of anion- $\pi$  interaction in this kind of compounds. By plotting  $\delta_{\text{F}}$  vs.  $\Sigma\sigma_{\text{p}}$  a correlation with standard Hammett constant is obtained. A higher sensitivity for electron withdrawing substituents such as F or  $\text{NO}_2$  is observed.

Theoretical calculations by using B3LYP and M06-2X functionals support the experimental outcomes. The results obtained bring to light both anion- $\pi$  and C-H $\cdots$ anion interactions where anion position relies on substituent nature. Thus,  $\text{BF}_4^-$  anion is on C-5 position for electron withdrawing substituents whereas it is over C-3 position for electron donating substituents. Moreover, an arrangement of aromatic rings at C-2, C-4 and C-6 positions, which are rotated with respect to the pyrylium ring, to conform a *cup-to-cap* shape cavity, depending on the substituent electronic effects, was observed.

Advances in knowledge-based anion- $\pi$  interaction for pyrylium derivatives is shown in *Chapter 2*. This interaction is governed by the  $Q_{zz}$  value and ion-induced polarization  $\alpha_{\parallel}$ . In order to understand how the anion modifies this interactions, the synthesis of pyrylium salts containing a variety of anions was performed through anionic metathesis reactions. The nature of these anion makes possible to classify them in series such as anions derived from halogens, derived from oxoacids, anion from p-block elements and organic anions. All compounds were characterized by  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{H}$  and  $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopy as well as X-ray fluorescence. The interactions in these molecules were studied from three points of view, that is, solid state, gas phase (DFT calculations) and in solution. From solid state results, (C-H) $^+ \cdots$ anion contacts are observed with distances lower than corresponding van der Waals radii ( $\sim 2.5 \text{ \AA}$ ). On the other hand, theoretical calculations based on B3LYP and M06-2X functionals show a dual binding mode for these complexes involving both anion- $\pi$  and (C-H) $^+ \cdots$ anion interactions. Anions derived from halogens

and organic anions fail in this dual behaviour. Anion nature and geometry prove to be crucial features in this interactions. Thus, better contacts are obtained for tetrahedral disposition than octahedral and trigonal ones. The role of geometry on anion- $\pi$  interaction is clearly shown for selective recognition of L-ascorbate instead of D-ascorbate. In this system, interaction between pyrylium core and L-ascorbate is stabilized by 6 kcal mol<sup>-1</sup> as a consequence of an increasing hapticity from  $\eta^1$  (D-ascorbate) to  $\eta^1$  (L-ascorbate). Additionally, theoretical results reveal that H-3(5), H-2a(6a) and H-2b(6b) protons are involved in anion- $\pi$  contacts. Therefore, chemical shifts for these protons in <sup>1</sup>H NMR can be used as tags for measuring the strength of this interaction. In this context, a shifting to lower chemical shift is observed when large distances  $R_{H\cdots anion}$  are calculated.

Cooperative effects involving anion- $\pi$  interaction were studied in *Chapter 3*. Thus,  $\pi$ - $\pi$  staking and CH/ $\pi$  interaction are chosen due to their biological relevance. DFT calculations evidence a positive cooperative binding on the interplay between anion- $\pi$  and  $\pi$ - $\pi$  interactions. Aromatic rings owning different  $Q_{zz}$  values were used for this study. Thus, tetramethylbenzene, pentamethylbenzene and hexamethylbenzene were chosen as representative examples for a negative  $Q_{zz}$  value. Contrary to these arenes, tetrafluorobenzene, pentafluorobenzene and hexafluorobenzene were employed as examples for a positive  $Q_{zz}$  value. Even though all complexes display a stabilizing binding energy, interactions between pyrylium complex and fluorinated aromatic rings are preferred with centroid $\cdots$ centroid distances in the range 3.4–3.5 Å. Experimental findings by means of <sup>1</sup>H NMR titrations with tetramethylbenzene and hexamethylbenzene corroborate this interaction. A selective variation for H-3 and H-5 arises for 20 mM to 250 mM guest concentration. However, high guest concentration (> 100 mM) induces a change for other protons of pyrylium moiety. This fact is indicative of several contact points on pyrylium surface. As expected for a cooperative effects, interaction between tetramethylbenzene and pyrylium complex provokes a shifting of BF<sub>4</sub><sup>-</sup> in <sup>19</sup>F NMR spectra. In addition, selective NOE enhancements confirm the presence of guest closed to pyrylium core as well.

In order to understand the interplay between anion- $\pi$  and CH/ $\pi$  interactions, carbohydrates with D-*gluco*, D-*galacto* y D-*manno* configurations as well as the corresponding  $\alpha$  and  $\beta$  anomers have been chosen. Theoretical calculations at B3LYP and M06-2X level of theory reveal that fluorescent pyrylium compound (R<sub>1</sub> = F, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub>

= Br) interacts with carbohydrates following the trend  $\text{Galp} \approx \text{GlcP} > \text{Manp}$  in a cooperative way through CH/ $\pi$  contacts pointed towards bromophenyl ring. Moreover, this host selectively recognizes  $\alpha$  anomers ( $\sim 5.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) due to contacts type CH $\cdots$ anion which are not observed for  $\beta$  anomers. Experimentally,  $^1\text{H}$  NMR spectra suggest hydrogen bonding interactions with H-3/H-5 protons as a consequence of highly polarized C–H bonds of pyrylium core. Additionally, the synthesis of  $\beta$  glycosides derived from umbelliferone were achieved. The interplay between this glycosides and pyrylium salts theoretically takes place through CH/ $\pi$  and  $n \rightarrow \pi_{\text{Ar}}$  interactions. Nevertheless,  $^1\text{H}$  NMR titration for per-O-acetylated glycosides shows CH/ $\pi$  contacts as well as  $\pi$ – $\pi$  staking.

Oxocarbenium cation, which has a crucial role in glycosylation reactions, has been detected, recently. Herein the stabilization of this cation on  $\pi$ -acidic organic surface from a theoretical point of view has been studied. Firstly, the interaction between carbohydrates containing C=C bonds such as enopyranosides, D-glycals and oxocarbenium cation, and simple aromatic rings has been analysed. In these ternary systems a weak but significant interaction, especially, for oxocarbenium ion was evidenced. Furthermore, theoretical results bring to light the possibility to stabilize the oxocarbenium cation on unsubstituted naphthalendiimide (NDI) surface. This stabilization emerges when  $\text{BF}_4^-$  anion is positioned on the opposite face of NDI. Therefore, this is a case of cooperative binding type cation $\cdots\pi\cdots$ anion interaction. In addition, the interaction with NDI surface locks carbohydrate  $\alpha$ -face thus allowing the selective synthesis of  $\beta$  anomers.

Pyrylium compounds synthesized previously have been used to achieve the synthesis of fluorescent pyridinium-based chitosan derivatives as it is described in *Chapter 4*. Chitosan is a copolymer of  $\beta(1 \rightarrow 4)$  linked D-glucosamine and *N*-acetyl-D-glucosamine units. This polymer and its derivatives have a wide range of applications. The synthesis of chitosan derivatives usually involves some reactions such as amide formation, ring-opening epoxides or imine formation. However, the synthesis of quaternized pyridinium-chitosan systems has not been explored so far. An optimized methodology for controlling the attachment of pyrylium moieties into chitosan backbone is applied as a function of pH value (DS < 5%). All derivatives obtained are characterized by means of IR,  $^1\text{H}$  and  $^{19}\text{F}$  NMR as well as solid state  $^{13}\text{C}$  CP MAS NMR.  $^1\text{H}$  diffusion-filtered experiments have been applied as simple and fast tool to corroborate the effectiveness of pyridinium



formation. These experiments provide the same results that 2D  $^1\text{H}$  DOSY experiments. These novel quaternized pyridinium-chitosan systems present interesting physicochemical properties. In this context, on the basis of DFT calculations at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory, molecular parameters such as  $\mu$ ,  $\alpha$  and  $\beta$  have been calculated. These parameters reveal NLO properties better than common compounds used as reference for these features. Moreover, as expected for previous chapters, anion plays an important role in this properties modifying the values for these parameters. Additionally, this kind of compounds can be used as effective redox sensors. This fact is based on the reduction of pyridinium cation to dehydropyridine. Thus, in presence of a reducing agent as sodium ascorbate is observed a fluorescence decay up to zero.

As preliminary study for developing chitosan-based organocatalyst, the ability of chitosan as catalyst in Knoevenagel condensation, one of the trendier C–C forming reaction, is explored in *Chapter 5*. For this reason, chitosan-based hydrogel beads were prepared and used because of hydrogel beads provide an increase of catalyst specific surface. Firstly, working conditions (temperature, pH value and catalyst loading) were optimized by using the model reaction between 4-nitrobenzaldehyde and ethyl cyanoacetate. Optimal conditions (7.0 pH value and room temperature) were applied for heteroaromatic aldehydes owning different electronic effects and steric hindrance. In this conditions, ethyl cyanoacrylates are obtained in good to excellent conversions and *E/Z* stereoselectivities. Novel CLIP HSQMBC experiments were employed to determine unambiguously C-H coupling constants ( $^3J_{\text{C,H}}$ ). Based on outcomes, *E* configurations are mainly assigned for acrylic compounds obtained. Finally, mechanistic features are considered. To achieve this goal, model reaction was quenched at 50% of conversion and the employed catalyst was studied by means of  $^{13}\text{C}$  CP MAS NMR. In this way formation of an imine intermediate C=N is observed. Kinetic parameters also provides evidences of imine formation. In addition, DFT calculations at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory display that the most stable structure for imine geometry makes possible the formation of *E*-configured derivatives.

*Interacciones no covalentes en complejos de pirilio: Desde la interacción anión- $\pi$  hasta los efectos cooperativos*

**PARTE I: Capítulos 1–3**

---

---

# Introducción

## Desde la Química Molecular a la Química Supramolecular

El papel fundamental de biomoléculas en los procesos fisiológicos no puede entenderse sin tener en cuenta las interacciones intermoleculares que se producen entre ellas y que afectan en mayor o menor medida a cada una de las funciones intrínsecas que poseen. Entre las interacciones más clásicas, que han conducido a lo que hoy se denomina reconocimiento molecular, se encuentra la interacción de una enzima con su sustrato, cuya racionalización ha variado a lo largo del tiempo desde el modelo “llave-cerradura” enunciado por Emil Fischer<sup>1</sup> en 1894 hasta el modelo de ajuste inducido, donde se tiene en cuenta la flexibilidad molecular.<sup>2</sup>

La química molecular o química del enlace covalente, trata del estudio de las reglas que gobiernan las estructuras, propiedades y transformaciones de las especies moleculares. En cambio, la Química Supramolecular definida por J. M. Lehn, trata de la “química más allá de las moléculas”, es decir, la química dominada por los enlaces intermoleculares.<sup>3</sup> Esta rama interdisciplinar de la química se ocupa del estudio de las características químicas, físicas y biológicas de especies químicas denominadas *supramoléculas*, que son estructuras formadas por dos o más moléculas unidas entre sí mediante enlaces intermoleculares no covalentes. Estas especies de mayor complejidad estructural, dominadas por interacciones (inter)moleculares, son la base de procesos biológicos implicados en el reconocimiento específico, transporte y/o regulación, en los cuales un sustrato interactúa con un receptor. Así, entre estos procesos se pueden encontrar las reacciones enzimáticas, ensamblaje de complejos proteína-proteína, interacciones antígeno-anticuerpo que media la respuesta inmunológica, reconocimiento celular y transmisión de señales provocada por neurotransmisores, entre otros.

La formación de una supramolécula, mediante interacción entre un anfitrión (*host*) y una molécula llamada huésped (*guest*), da lugar a un complejo denominado anfitrión–huésped (Figura 1)<sup>4</sup> constituyendo una rama importante dentro de la química supramolecular. Esta interacción está basada en una asociación transitoria entre una

---

<sup>1</sup> Fischer, E. *Ber. Dt. Chem. Ges.* **1894**, 27, 2985–2993.

<sup>2</sup> Koshland, D. E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1958**, 44, 98–104.

<sup>3</sup> Lehn, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 89–112.

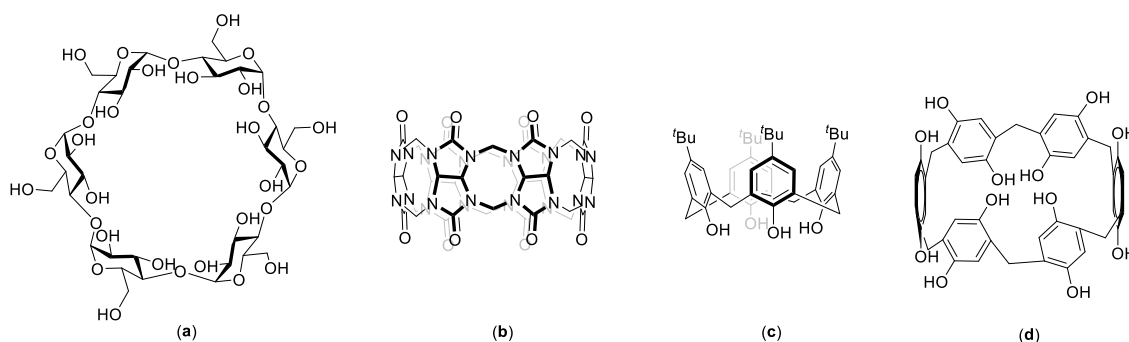
<sup>4</sup> Cram, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1009–1020; (b) Cram, D. J.; Cram, J. M. *Science* **1974**, 183, 803–809.

molécula que posee una cavidad (denominada en ocasiones cavitando) con un huésped apropiado siendo un área de especial interés en investigación biomédica.<sup>5</sup>



**Figura 1.** Representación esquemática de la interacción anfitrión-huésped. En la ecuación se muestra la constante de equilibrio entre ambas especies ( $K_{eq}$ ) como función de las constantes de velocidad de asociación y disociación

Se han descrito diferentes macrociclos (Figura 2) empleados como cavitandos tanto naturales (ej. ciclodextrinas<sup>6</sup>) como sintéticos (ej. Cucurbit[*n*]uril,<sup>7</sup> calix[*n*]arenos<sup>8</sup> o pillar[*n*]arenos<sup>9</sup>). El criterio para que este tipo de interacción tenga lugar involucra un tamaño complementario entre la cavidad y el huésped correspondiente, así como una interacción específica entre ambos.



**Figura 2.** Detalles estructurales de macrociclos comunes en química supramolecular: (a)  $\alpha$ -ciclodextrina; (b) cucurbit[6]uril; (c) Calix[4]areno y (d) pillar[6]areno.

Entre las interacciones no covalentes, implicadas en la química supramolecular, se incluyen las fuerzas electrostáticas, enlaces de hidrógeno, interacciones  $\pi$ - $\pi$ , fuerzas de van der Waals e interacciones hidrofílicas e hidrofóbicas. La característica principal de estas interacciones es su inherente debilidad en comparación con la fuerza de un enlace covalente, por lo que en general, las especies supramoleculares son termodinámicamente menos estables, cinéticamente más lábiles y dinámicamente más flexibles que las moléculas de las que proceden.

<sup>5</sup> Ma, X.; Zhao, Y. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7794–7839.

<sup>6</sup> Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743–1753.

<sup>7</sup> Lagona, J.; Mukhopadhyay, P.; Chakrabarti, S.; Isaacs, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4844–4870.

<sup>8</sup> Giuliani, M.; Morbioli, I.; Sansone, F.; Casnati, A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 14140–14159.

<sup>9</sup> Strutt, N. L.; Zhang, H.; Schneebeli, S. T.; Stoddart, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2631–2642.

El horizonte de la investigación en química supramolecular abarca una amplia variedad de disciplinas, enfoques y aplicaciones, que varían desde el uso de metales,<sup>10</sup> que se emplean en el control estructural de sensores e interruptores moleculares, hasta su papel en interfases y biosuperficies y su aplicación como sistemas de liberación de fármacos, bioelectrocatalisis, entre otros.<sup>11</sup> De hecho, desde la definición de este concepto por J. M. Lehn, una búsqueda bibliográfica del término “supramolecular” revela más de 85000 referencias, por lo que una revisión detallada sobre este campo involucra una ardua tarea que se escapa del propósito de esta introducción.

### Generalidades sobre las interacciones no covalentes

Las interacciones no covalentes (Tabla 1), tanto inter- como intramoleculares dependen de la naturaleza, origen y fuerza de la interacción. Existen diferentes parámetros que describen una interacción no covalente como son la energía de interacción ( $E_{int}$ ), la distancia entre las moléculas implicadas ( $R_{x,x}$ ) y la direccionalidad. Aunque no tienen el mismo significado, habitualmente, los términos *fuerza* y *energía de interacción* se suelen emplear indistintamente. Esta energía de interacción presenta diferentes componentes, las cuales pueden ser clasificadas en términos de corto y largo alcance. La diferencia básica de las fuerzas de corto y largo alcance se basa en la distancia que separa cada una de las moléculas implicadas. Sin entrar en un fundamento físico de dichas fuerzas, en las fuerzas de largo alcance se incluyen las fuerzas electroestáticas (ej. momento cuadrupolar,  $Q_{zz}$ ), las fuerzas inductivas (ej. polarizabilidad molecular,  $\alpha$ ) y las fuerzas dispersivas (fuerzas de London).<sup>12</sup> Por otra parte, las fuerzas de corto alcance implican un solapamiento de orbitales y entre ellas se incluyen los procesos de transferencia de carga y las fuerzas de intercambio-repulsión.

Entre las interacciones no covalentes, se pueden encontrar fuerzas tanto repulsivas como atractivas, básicamente cuando interactúan dos cargas con la misma o diferente polaridad, respectivamente. Las interacciones ion-ion, ion-dipolo, enlace de hidrogeno<sup>13</sup> y fuerzas de van der Waals (Figura 3), consideradas interacciones no covalentes clásicas,

---

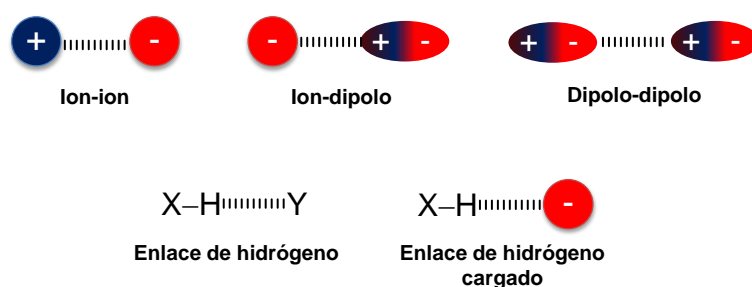
<sup>10</sup> Bazzicalupi, C.; Bianchi, A.; García-España, E.; Delgado-Pinar, E. *Inorg. Chim. Acta* **2014**, *417*, 3–26.

<sup>11</sup> Yang, H.; Yuan, B.; Zhang, X.; Scherman, O. A. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2106–2115.

<sup>12</sup> Para entender los componentes de la energía y cómo un análisis de éstos proporciona información útil para elucidar el origen físico de las interacciones no covalentes ver: Sherrill, C. D. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1020–1028.

<sup>13</sup> Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenberg, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1619–1636.

han sido ampliamente estudiadas y hoy en día se encuentran discutidas en numerosos manuales de química general, por lo que no serán abordadas en esta introducción. Especialmente los enlaces de hidrógeno juegan un papel importante en bioquímica, estando involucrados en la formación de la doble hebra de DNA o el plegamiento de proteínas. Adicionalmente, también tienen un papel privilegiado en el diseño artificial de supramoléculas. Este hecho se debe a la direccionalidad del enlace de hidrógeno que permite el control de la geometría de los anfitriones y por tanto un diseño selectivo para huéspedes específicos.



**Figura 3.** Representación esquemática de algunas interacciones no covalentes clásicas. Dónde X: N, O, F e Y: O

Considerando las interacciones no clásicas, una de las interacciones emergentes es el denominado *enlace de halógeno* ( $R-X \cdots Y-Z$ ). Este tipo de enlace presenta una energía de interacción comparable al enlace de hidrógeno clásico (hasta  $50 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Aunque la primera interacción de este tipo ( $H_3N \cdots I_2$ ) fue propuesta por Guthrie<sup>14</sup> en el siglo XIX se podría decir que es la menos desarrollada como herramienta en química supramolecular, especialmente en disolución. A pesar de su menor impacto, en sistemas biológicos, se ha descrito que contactos tipo  $I \cdots O$  poseen un papel crucial en el reconocimiento molecular de las hormonas tiroideas.<sup>15</sup>

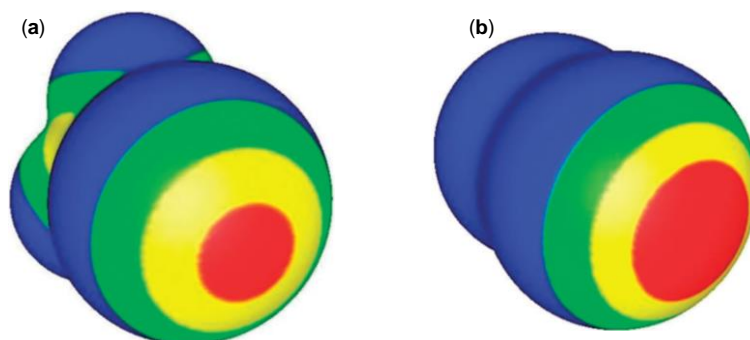
Considerando el enlace de halógeno como análogo del enlace de hidrógeno, se puede definir como una interacción atractiva entre un átomo de halógeno (X) presente en una molécula o fragmento de tipo  $R-X$  (donde R es un grupo igual o más electronegativo que X) y un átomo o grupo de átomos de la misma o diferente molécula.<sup>16</sup> En resumen, esta interacción de tipo electrostático, tiene lugar entre un donador de enlace de halógeno y

<sup>14</sup> Guthrie, F. *J. Chem. Soc.* **1863**, 16, 239–244.

<sup>15</sup> Auffinger, P.; Hays, F. A.; Westhof, E.; Shing Ho, P. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, 101, 16789–16794.

<sup>16</sup> Legon, A. C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, 12, 7736–7747.

un aceptor,<sup>17</sup> con una distancia entre ellos menor que la suma del radio de van der Waals y una geometría lineal, siendo el ángulo entre ellos de al menos 175°. <sup>18</sup> Analizando en profundidad el enlace R–X, cálculos teóricos del potencial electrostático superficial,  $V_s(r)$ ,<sup>19,20</sup> en una molécula modelo  $F_3C-X$  muestran que cuando  $X = F$ , el halógeno tiene una superficie de potencial negativa, como es de esperar para un átomo electronegativo. Sin embargo, cuando  $X$  es Cl, Br o I, aparece una región positiva del potencial (Figura 4) aumentando con la polarizabilidad del átomo de halógeno ( $I > Br > Cl \gg F$ ). Esta región positiva en el extremo del enlace R–X es conocida como  $\sigma$ -hole o agujero  $\sigma$  (debido a un orbital  $\sigma^*$  vacío).<sup>21</sup> Este agujero  $\sigma$ , el cual puede interactuar favorablemente con átomos con densidad de carga negativa ( $\delta^-$ ) de la molécula aceptora (ej. N, O, S o  $\pi$ ), se utiliza como modelo para explicar el origen del enlace de halógeno.



**Figura 4.** Modelo  $\sigma$ -hole. Representación del potencial electrostático [calculado mediante B3PW91/6-31G (d,p)] sobre la superficie molecular  $0.001 \text{ e}/\text{bohr}^3$  para (a)  $CF_3Br$  y (b)  $Br_2$ . Rango de color en  $\text{kJ mol}^{-1}$ : azul  $< 0$  (negativo); verde 0–34; amarillo 34–71 y rojo  $> 71$  [siendo el máximo 90 (a) y 122 (b)], [Ref. 16]

Las interacciones no covalentes que involucran anillos aromáticos tienen un papel privilegiado en los procesos de reconocimiento proteína–ligando, crucial para el diseño racional de nuevas biomoléculas activas y altamente selectivas para el tratamiento de enfermedades de elevada prevalencia e incidencia. A menudo, estas interacciones no

<sup>17</sup> Entre los posibles aceptores de enlace de halógeno también se encuentran los anillos aromáticos incluyendo piridina, furano o tiofeno. Ver: Wang, Z.; Zheng, B.; Yu, X.; Li, X.; Yi, P. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 164104.

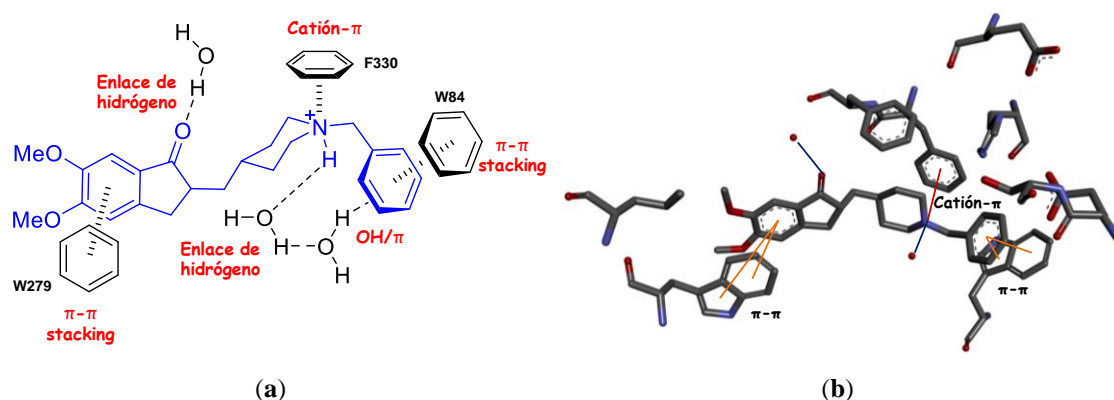
<sup>18</sup> (a) Desiraju, G. R.; Ho, P. S.; Kloo, L.; Legon, A. C.; Marquardt, R.; Metrangolo, P.; Politzer, P.; Resnati, G.; Rissanen, K. *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1711–1713; (b) Gilday, L. C.; Robinson, S. W.; Barendt, T. A.; Langton, M. J.; Mullaney, B. R.; Beer, P. D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7118–7195.

<sup>19</sup> Politzer, P.; Lane, P.; Concha, M. C.; Ma, Y.; Murray, J. S. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 305–311.

<sup>20</sup> Bulat, F. A.; Toro-Labbé, A.; Brinck, T.; Murray, J. S.; Politzer, P. *J. Mol. Model.* **2010**, *16*, 1679–1691.

<sup>21</sup> El modelo  $\sigma$ -hole se ha extendido para otras interacciones no covalentes, diferentes del enlace de halógeno. De forma análoga, se ha descrito el modelo  $\pi$ -hole para un potencial electropositivo localizado en un orbital vacío  $\pi^*$ . Ver: (a) Murray, J. S.; Lane, P.; Clark, T.; Riley, K. E.; Politzer, P. *J. Mol. Model.* **2012**, *18*, 541–548; (b) Bauzá, A.; Mooibroek, T. J.; Frontera, A. *ChemPhysChem* **2015**, *16*, 2496–2517.

entran en juego de manera aislada, sino de forma *cooperativa* (Figura 5), desarrollando así estabilizaciones fundamentales en el reconocimiento molecular. La amplitud de este tipo de interacciones no se limita a su uso como herramienta eficaz en el diseño de fármacos y/o receptores sintéticos, sino que incluye un rol excepcional en el control estructural de proteínas y ácidos nucleicos, como se evidencia en las interacciones entre los pares de bases del DNA.<sup>22</sup>



**Figura 5.** Representación (a) esquemática y (b) tridimensional de la interacción mediante enlaces no covalentes implicando anillos aromáticos del fármaco anti-Alzheimer E2020 en el centro activo de la acetilcolinesterasa (PDB 1EVE)

La interacción no covalente más importante que implica un anillo aromático es la interacción areno–areno, habitualmente denominada  $\pi$ – $\pi$  *stacking* o apilamiento  $\pi$ . Esta interacción se encuentra ampliamente distribuida en sistemas tanto químicos como biológicos abarcando desde el reconocimiento al autoensamblado molecular,<sup>23</sup> así como síntesis estereocontrolada en derivados de carbohidratos.<sup>24</sup>

Una de las características principales de esta interacción es las diferentes disposiciones espaciales posibles de los anillos aromáticos. Tomando como modelo el dímero de benceno se han descrito geometrías del tipo (a) *eclipsed face-to-face* o sándwich; (b) *parallel-displaced* y (c) *T-shaped edge-to-face* (Figura 6). Aunque todas estas estructuras poseen una naturaleza atractiva, en base a evidencias estructurales encontradas en las bases de datos PDB y CSD, las configuraciones de tipo paralelo (Figura 6b,  $R = 3.4\text{--}3.6 \text{ \AA}$ ;  $r = 1.6\text{--}1.8 \text{ \AA}$ ) y perpendicular (Figura 6c,  $R = 4.96 \text{ \AA}$ <sup>25</sup>) son

<sup>22</sup> Matta, C. F.; Castillo, N.; Boyd, R. J. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 563–578 y referencias contenidas.

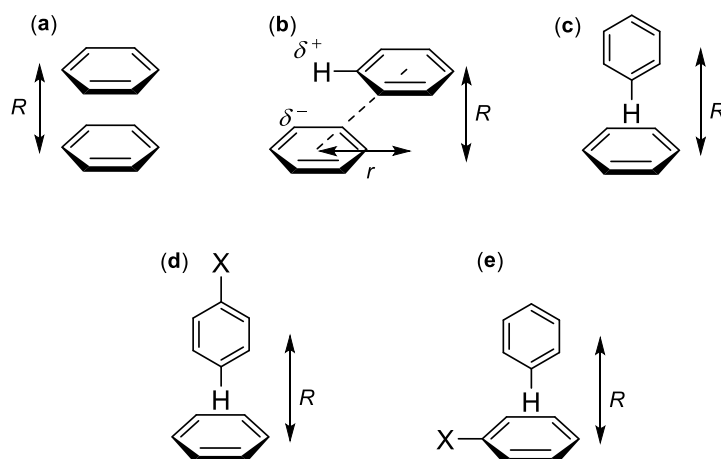
<sup>23</sup> Gazit, E. *FASEB J.* **2002**, *16*, 77–83.

<sup>24</sup> Franconetti, A.; Borrachero, P.; Gómez-Guillén, M.; Cabrera-Escribano, F. *Synlett* **2013**, *24*, 249–253.

<sup>25</sup> Valor determinado experimentalmente.



preferenciales tanto en sistemas químicos como biológicos. De hecho, estudios teóricos establecen estas dos estructuras como preferentes, prácticamente isoenergéticas, más estables que la estructura de tipo sándwich (Figura 6a,  $R = 3.8 \text{ \AA}$ )<sup>26</sup> ya que dos nubes de electrones  $\pi$ , con carga parcial negativa tienden a ser repulsivas.<sup>27</sup>



**Figura 6.** Geometrías de interacción en el dímero de benceno de tipo: (a) *eclipsed face-to-face*; (b) *parallel-displaced*; (c) *T-shaped edge-to-face*. Efecto de los sustituyentes (d) y (e)

El modelo benceno-benceno arroja luz sobre la naturaleza física de esta interacción, en la cual las fuerzas de dispersión son las responsables de la atracción entre las moléculas, incrementando la estabilidad relativa de la estructura tipo desplazamiento paralelo. Por otra parte, las interacciones electrostáticas son responsables de estabilizar la estructura de tipo *T-shaped*.<sup>28</sup> Estudios recientes muestran que la aromaticidad no es un criterio necesario para que tenga lugar la interacción  $\pi$ - $\pi$ . En este sentido, la deslocalización electrónica de un anillo aromático involucra una desestabilización de  $0.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ .<sup>29</sup>

Se ha estudiado la influencia de los sustituyentes en la interacción  $\pi$ - $\pi$  en bencenos monosustituídos. En el caso de la estructura de tipo sándwich, con la monosustitución de uno de los bencenos, se obtienen estructuras más estables que las del dímero de benceno no sustituido, independientemente de la naturaleza donadora o aceptora de los

<sup>26</sup> (a) Hobza, P.; Selzle, H. L.; Schlag, E. W. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 3937–3938; (b) Hobza, P.; Selzle, H. L.; Schlag, E. W. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 18790–18794; (c) Sinnokrot, M.; Valeev, E.; Sherrill, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10887–10893.

<sup>27</sup> Schalley, C. A. Introduction. En *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*; Schalley, C. A. Ed.; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2007; pg. 1–16.

<sup>28</sup> Tsuzuki, S. Interaction with aromatic ring. En *Intermolecular Forces and Clusters I*; Wales, D. J. Ed.; Springer Berlin: Heidelberg, 2005; Vol. 115, pg. 149–193.

<sup>29</sup> Bloom, J. W. G.; Wheeler, S. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7847–7849.

sustituyentes.<sup>30</sup> En cambio, en la geometría *edge-to-face* la energía de la interacción depende de la naturaleza de los sustituyentes. Así, cuando se introduce un sustituyente electrón-atrayente (CN o NO<sub>2</sub>) en la posición *para* sobre el anillo aromático “edge” (Figura 6d) se observa un aumento en la estabilidad (aprox.  $-0.7$  kcal mol<sup>-1</sup>) de la geometría *T-shaped*. Contrariamente, sustituyentes donadores de electrones (OH o NH<sub>2</sub>) provocan una pequeña desestabilización en el dímero.<sup>31</sup> La sustitución del anillo aromático “face” (Figura 6e) por un aceptor de electrones induce una desestabilización del sistema, mientras que la introducción de un sustituyente donador de electrones implica una estabilización del dímero de benceno.<sup>31a</sup> Desde un punto de vista energético, tanto las fuerzas de dispersión como intercambio presentan una mayor contribución que la electrostática en estas geometrías siendo dominante la dispersión. En el caso de la estructura de tipo desplazamiento paralelo el efecto de los sustituyentes es complejo, favoreciéndose la interacción con sustituyentes fuertemente polarizables.<sup>32</sup>

Aunque el dímero de benceno se ha estudiado como prototipo de la interacción  $\pi$ - $\pi$ , su relevancia para extrapolar las características de esta interacción a los residuos de aminoácidos en proteínas es cuestionable. Por este motivo, el dímero de tolueno, también gobernado por las fuerzas de dispersión, emerge como prototipo de la interacción  $\pi$ - $\pi$  en proteínas.<sup>33</sup> En este nuevo modelo la situación cambia considerablemente, observándose que los dímeros de tipo *displaced* tanto paralelo como antiparalelo (Figura 7) son sustancialmente más estables que la geometría de tipo perpendicular (Figura 7d). Además, en base a estos cálculos teóricos se evidencia una mayor estabilidad ( $0.9$  kcal mol<sup>-1</sup>) de la geometría de desplazamiento antiparalelo en comparación con la de desplazamiento paralelo.<sup>34</sup> Una nueva geometría de tipo cruzado se establece para este modelo (Figura 7c), siendo ligeramente más estable ( $-4.08$  kcal mol<sup>-1</sup>) que las de desplazamiento anti- y paralelo ( $-3.77$  y  $-3.41$  kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente).<sup>35</sup> Esta estructura de tipo cruzado también se observa cuando se analiza el dímero de naftaleno (Figura 7f), siendo en este caso prácticamente isoenergética con la de tipo desplazamiento

---

<sup>30</sup> Sinnokrot, M. O.; Sherrill, C. D. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 8377–8379.

<sup>31</sup> (a) Sinnokrot, M. O.; Sherrill, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7690–7697; (b) Lee, E. C.; Hong, B. H.; Lee, J. Y.; Kim, J. C.; Kim, D.; Kim, Y.; Tarakeshwar, P.; Kim, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4530–4537.

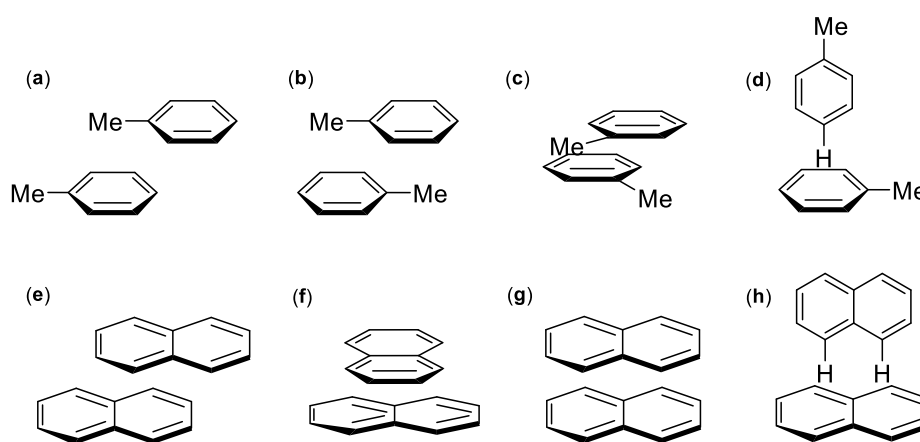
<sup>32</sup> Arnstein, S. A.; Sherrill, C. D. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2646–2655.

<sup>33</sup> Chipot, C.; Jaffe, R.; Maigret, B.; Pearlman, D. A.; Kollman, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11217–11224.

<sup>34</sup> Gervasio, F. L.; Chelli, R.; Procacci, P.; Shettino, V. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 2945–2948.

<sup>35</sup> Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, M. *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 144323.

paralelo ( $-5.73$  y  $-5.28$  kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente), mientras que las estructuras de tipo sándwich y perpendicular son sustancialmente menos estables ( $-4.34$  y  $-3.78$  kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente).<sup>36</sup> Cambios sustanciales en el tamaño de los compuestos aromáticos implicados (ej. interacción naftaleno–antraceno) permiten concluir que en moléculas de tamaño pequeño, las geometrías desplazamiento paralelo y de tipo perpendicular son prácticamente isoenergéticas, sin embargo, la estructura de desplazamiento paralelo se vuelve mucho más estable al aumentar el tamaño del areno.<sup>37</sup> Esta situación cambia drásticamente cuando se consideran anillos aromáticos incluyendo heteroátomos como son tiofeno, pirrol o indol, en los que la estructura más estable es de tipo perpendicular.<sup>38</sup>



**Figura 7.** Geometrías en los dímeros de tolueno: (a) desplazamiento paralelo, (b) desplazamiento antiparalelo, (c) cruzado, (d) perpendicular; y dímeros de naftaleno: (e) desplazamiento paralelo, (f) cruzado, (g) tipo sándwich y (h) perpendicular

Por último, es necesario mencionar la interacción perfluoroareno–areno, en donde la geometría predominante es la de desplazamiento paralelo ( $R = 3.6$  Å,  $r = 1.0$  Å;  $\Delta E = -5.38$  kcal mol<sup>-1</sup>), seguida de la de tipo sándwich ( $R = 3.5$  Å,  $\Delta E = -5.07$  kcal mol<sup>-1</sup>).<sup>39</sup> Las posibilidades de esta interacción, estabilizada por contactos tipo C–H···F–C, implican el control de la regioselectividad en reacciones de cicloadición 1,3-dipolares<sup>40</sup> o en reacciones de metátesis por cierre de anillo (Esquema 1).<sup>41</sup>

<sup>36</sup> Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimar, T.; Mikami, M. *J. Chem. Phys.* **2004**, *120*, 647.

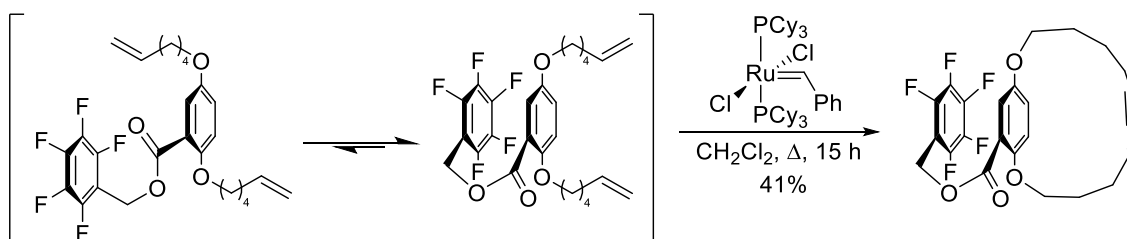
<sup>37</sup> Lee, N. K.; Park, S.; Kim, K. *J. Chem. Phys.* **2002**, *116*, 7910.

<sup>38</sup> (a) Tsuzuki, S.; Honda, K.; Azumi, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12200–12209; (b) Park, H.; Lee, S. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *301*, 487–492; (c) Pejov, L. *Chem. Phys. Lett.* **2001**, *339*, 269–278.

<sup>39</sup> Tsuzuki, S.; Uchimar, T.; Mikami, M. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 2027–2033.

<sup>40</sup> Ni, B.-B.; Wang, C.; Wu, H.; Pei, J.; Ma, Y. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 782–784.

<sup>41</sup> El-Azizi, Y.; Schmitzer, A.; Collins, S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 968–973.



**Esquema 1.** Aumento del rendimiento en la reacción de metátesis por cierre de anillo mediada por la interacción pentafluorofenilo-fenilo

La segunda gran interacción que involucra anillos aromáticos es la *interacción catión- $\pi$* , la cual ha tenido un amplio desarrollo, mostrando una relevancia excepcional en el control estructural y funcional de las macromoléculas.<sup>42</sup> Esta interacción se encuentra modulando el reconocimiento de ligandos en diferentes procesos bioquímicos como la unión de acetilcolina a sus receptores, la biosíntesis de esteroides o la selectividad iónica en los canales de  $K^+$ .<sup>43</sup> Además se emplea como herramienta en síntesis estereoselectiva en reacciones donde está involucrado un catión piridinio como electrófilo<sup>44</sup> u otros heterociclos, conteniendo un átomo de nitrógeno, en reacciones de adición.<sup>45</sup> Por otra parte, esta interacción está asociada a la formación de agregados tales como los rotaxanos.<sup>46</sup>

La interacción catión- $\pi$  es predominantemente una interacción de tipo electrostático en la que un catión interacciona con la nube de electrones  $\pi$  de un anillo aromático (Figura 8). Aunque resulte trivial, a priori, es necesario resaltar que cuando se analiza el concepto general de interacción catión- $\pi$  no se están considerando cationes derivados de metales de transición.<sup>47</sup> De hecho, resultaría poco razonable que la formación o la estabilidad de un complejo, por ejemplo,  $Ag(C_6H_6)^+$ , se encuentre dominada mediante interacciones no covalentes si se tiene en cuenta la existencia del enlace coordinado o dativo. Sin embargo, de manera inusual se ha descrito una interacción catión- $\pi$  entre  $Cu^+$  y el anillo aromático del aminoácido triptófano en proteínas de transporte CusF.<sup>48</sup> Que la gobernabilidad, en

<sup>42</sup> Daze, K. D.; Hof, F. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 937–945.

<sup>43</sup> Dougherty, D. A. *Science* **1996**, *271*, 163–168.

<sup>44</sup> Yamada, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2903–2912.

<sup>45</sup> Yamada, S.; Fossey, J. S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7275–7281.

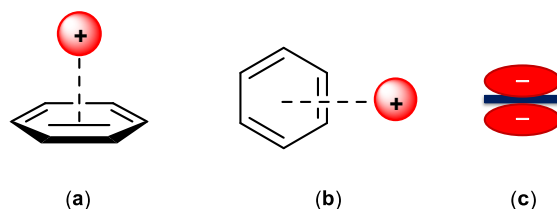
<sup>46</sup> Bao, X.; Isaacsohn, I.; Drew, A. F.; Smithrud, D. B. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3988–4000.

<sup>47</sup> Ma, J. C.; Dougherty, D. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303–1324.

<sup>48</sup> (a) Loftin, I. R.; Franke, S.; Blackburn, N. J.; McEvoy, M. E. *Protein Sci.* **2007**, *16*, 2287–2293; (b) Franz, K. J. *Nat. Chem. Biol.* **2008**, *4*, 58–86; (c) Kühn, O.; Hinrichs, W. *ChemBioChem* **2008**, *9*, 1697–1699.

general, de la interacción metal de transición...anillo aromático no esté controlada por la interacción catión- $\pi$  no descarta la presencia de esta interacción en complejos organometálicos, los cuales pueden ser empleados como cavitandos para otros cationes del grupo de los alcalinos o alcalino-térreos.<sup>49</sup>

Para entender la contribución electrostática en esta interacción, hay que visualizar el anillo aromático como un cuadrupolo (Figura 8c). Sin embargo, un análisis de la distancia catión...areno, que se encuentran a la distancia de contacto de van der Waals [ej. 3.5 Å ( $K^+$ ) o 2.4 Å ( $Na^+$ )],<sup>50</sup> demuestra que la interacción no es puramente electrostática. Además, desde un punto de vista electrostático, no es posible explicar la interacción catión...anillo aromático cuando el catión se encuentra en el mismo plano que el anillo aromático (interacción catión- $\sigma$ ).<sup>51</sup>



**Figura 8.** Representación esquemática de (a) interacción catión- $\pi$ ; (b) interacción catión- $\sigma$  y (c) modelo de cuadrupolo en el benceno ( $Q_{zz} = -8.48$  B)

La fuerza de esta interacción es modulable mediante el tipo de catión (decrece en el sentido:  $Mg^{2+} > Ca^{2+} > Li^+ > Na^+ > K^+ = NH_4^+ > NMe_4^+$ ) así como el tipo de aceptor  $\pi$ , siendo fundamental el potencial electrostático en el centro de anillo aromático. En este contexto, las fuerzas de polarización están controladas con el tamaño del sistema  $\pi$ <sup>52</sup> aumentando al aumentar éste ( $\sim 0.5$  kcal mol<sup>-1</sup> por anillo aromático<sup>53</sup>). Desde un punto de vista clásico, los sustituyentes del anillo aromático, tanto electrón-atrayentes como electrón-donadores, pueden modificar el cuadrupolo del areno, influyendo en la energía de la interacción. Para evaluar el tipo de efecto que gobierna los valores de  $E_{int}$ , se ha observado que no es posible ajustar adecuadamente estos valores a los parámetros de

<sup>49</sup> Lenthall, J. T.; Steed, J. W. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 1747–1760.

<sup>50</sup> En proteínas, distancia optima 3.2 Å. Ver: Cohen, M.; Reichmann, D.; Neuvirth, H.; Schreiber, G. *Proteins: Struct., Funct., Bioinf.* **2008**, *72*, 741–753.

<sup>51</sup> Marshall, M. S.; Steele, R. P.; Thanthiriwatte, K. S.; Sherrill, C. D. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 13628–13632.

<sup>52</sup> Mahadevi, A.; Sastry, G. N. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2100–2138.

<sup>53</sup> Meyer, E. A.; Castellano, R. K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1210–1250.

Hammett de tipo  $\sigma_p$ , donde se tienen en cuenta los *efectos de resonancia*, sin embargo, se pueden conseguir correlaciones bastante ajustadas a los parámetros de Hammett de tipo  $\sigma_m$ , donde se enfatizan los *efectos inductivos* en lugar de los efectos resonantes.<sup>54</sup> Recientemente, en base a cálculos teóricos, se ha propuesto que los cambios en el potencial electrostático del anillo aromático, provocados por los sustituyentes, se deben fundamentalmente a un efecto a través del espacio (*efectos de campo*), siendo el papel de la polarización de la nube  $\pi$  un efecto menor.<sup>55</sup>

Finalmente, es necesario destacar que los fenómenos de solvatación también juegan un papel importante en la interacción catión- $\pi$ . En este caso, la solvatación del catión contribuye a disminuir la interacción con el anillo aromático mientras que una posible solvatación del anillo aromático se manifestaría en un incremento de la energía de interacción.<sup>56</sup> Íntimamente relacionada con la interacción catión- $\pi$ , la interacción de un anión con un anillo aromático se ha denominado interacción anión- $\pi$ , la cual será comentada en detalle en el Capítulo 1.

Aparte de las interacciones  $\pi$ - $\pi$  y catión- $\pi$ , se han descrito otros sistemas donde una interacción no covalente involucra anillos aromáticos. Clásicamente el enlace de hidrógeno tiene lugar entre un donador de protones (N-H, O-H, etc.), es decir, un protón unido directamente a un elemento electronegativo, y un aceptor de protones (N, O, F). Esta visión clásica varía cuando se tiene en cuenta la habilidad aceptora de los anillos aromáticos dando lugar a las interacciones NH/ $\pi$  y OH/ $\pi$ , ampliamente distribuidas en proteínas, que en esencia son enlaces de hidrógeno con una distancia al centroide del anillo entre 3.2 y 3.8 Å.<sup>57</sup>

Analizando la naturaleza física de estas interacciones, la direccionalidad de las interacciones OH/ $\pi$  y NH/ $\pi$  está gobernada principalmente por una interacción de tipo electrostático. Sin embargo, la dispersión es la principal contribución a la atracción entre las moléculas siendo mayor para la interacción OH/ $\pi$  (- 3.17 vs. - 2.22 kcal mol<sup>-1</sup>).<sup>58,59</sup> Desde un punto de vista estructural, la disposición más estable para la interacción OH/ $\pi$

---

<sup>54</sup> Mecozzi, S.; West, A. P., Jr.; Dougherty, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2307–2308.

<sup>55</sup> (a) Wheeler, S. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3126–3127; (b) Wheeler, S. E. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1029–1038.

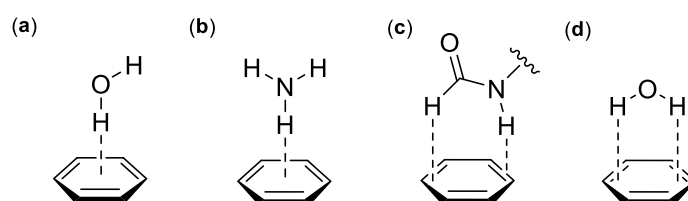
<sup>56</sup> Rao, J. S.; Zipse, H.; Sastry, G. N. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 7225–7236.

<sup>57</sup> Steiner, T.; Koellner, G. *J. Mol. Biol.* **2001**, *305*, 535–557.

<sup>58</sup> Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, M.; Tanabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11450–11458.

<sup>59</sup> Hay que destacar que la interacción OH/ $\pi$  es sustancialmente más débil que el enlace de hidrógeno en el dímero de H<sub>2</sub>O (- 5 kcal mol<sup>-1</sup>).

implica al donador de enlace de hidrógeno localizado sobre el anillo aromático con el protón dirigido hacia el centro del anillo (Figura 9) siendo la geometría monodentada más estable que la bidentada. De forma similar, la estructura monodentada es más estable que la bidentada y tridentada en la interacción NH/ $\pi$ .<sup>60</sup> En el caso de la interacción NH/ $\pi$  en amidas, las geometrías más estables son la de tipo perpendicular y la *face-to-face* (hasta  $-4.0$  y  $-5.0$  kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente). Particularmente, la solvatación, en sistemas en los que está implicado este tipo de enlaces de hidrógeno, hace sutilmente más débil la interacción en 1 o 2 kcal mol<sup>-1</sup>.<sup>61</sup>



**Figura 9.** Direccionalidad en las interacciones XH/ $\pi$ : (a) interacción monodentada OH/ $\pi$ ; (b) interacción monodentada NH/ $\pi$ ; (c) interacción con formamida y (d) ejemplo de interacción bidentada OH/ $\pi$

Aunque estructuralmente sea muy similar al enlace de hidrógeno, la interacción CH/ $\pi$  (Figura 10a) presenta una naturaleza y una direccionalidad significativamente diferente respecto al enlace de hidrógeno tanto clásico como de tipo X-H/ $\pi$ . La importancia de los contactos CH/ $\pi$  se debe a su papel en la conformación de moléculas orgánicas, empaquetamiento de cristales y fenómenos bioquímicos, entre otros.<sup>62</sup> Basados en esta interacción se encuentran los fenómenos de reconocimiento molecular de carbohidratos por proteínas mostrándose de forma teórica y experimental contactos con tres protones del carbohidrato y el anillo aromático (Figura 10b).<sup>63</sup>

Inicialmente las interacciones CH/ $\pi$  se consideraron un tipo de enlaces de hidrógeno, sin embargo hay diferencias notables con éstos, por ejemplo, una inspección a primera vista de las energías de esta interacción muestra que X-H...Y > XH/ $\pi$   $\approx$  C-H...Y > CH/ $\pi$ . Al igual que los enlaces de hidrógeno nos clásicos XH/ $\pi$ , la dispersión es la fuerza que

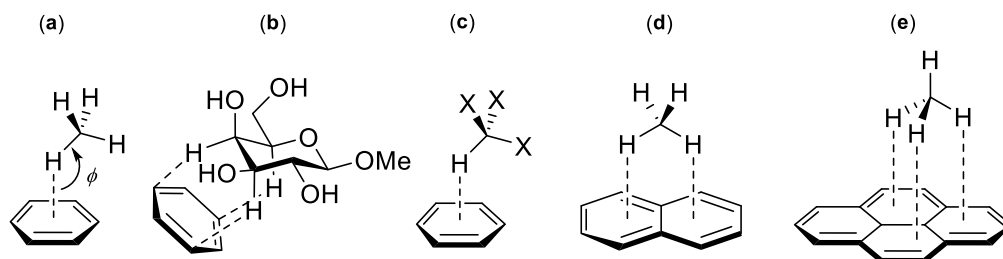
<sup>60</sup> Salonen, L. M.; Ellerman, M.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4808–4842.

<sup>61</sup> Suresh, C. H.; Mohan, N.; Vijayalakshmi, K. P.; George, R.; Mathew, J. M. *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 1392–1404.

<sup>62</sup> Takahashi, O.; Kohno, Y.; Nishio, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6049–6076

<sup>63</sup> (a) Fernández-Alonso, M. C.; Cañada, F. J.; Jiménez-Barbero, J.; Cuevas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7379–7386; (b) Jiménez-Moreno, E.; Jiménez-Osés, G.; Gómez, A. M.; Santana, A. G.; Corzana, F.; Bastida, A.; Jiménez-Barbero, J.; Asensio, J. L. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6076–6085; (c) Calle, L. P.; Echeverría, B.; Franconetti, A.; Serna, S.; Fernández-Alonso, M. C.; Diercks, T.; Cañada, F. J.; Ardá, A.; Reichardt, N.-C.; Jiménez-Barbero, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11408–11416.

gobierna esta interacción, mientras que la componente electrostática es residual, sin embargo, la principal diferencia entre ellos es la energía de interacción así como la direccionalidad. Por ejemplo, comparando interacción OH/ $\pi$  con la CH/ $\pi$  se obtienen unos valores de energía de interacción de  $-3.20$  ( $\text{H}_2\text{O}\cdots\text{benceno}$ ) y  $-1.45$  ( $\text{CH}_4\cdots\text{benceno}$ )  $\text{kcal mol}^{-1}$ , respectivamente.<sup>64</sup> Por otra parte, la contribución electrostática domina la direccionalidad tanto en las interacciones XH/ $\pi$  como en la CH/ $\pi$ , como se ha comentado previamente. No obstante, como el término electrostático,  $E_{\text{es}}$ , en la interacción CH/ $\pi$  se encuentra en el rango de  $-0.2$  a  $-0.4$   $\text{kcal mol}^{-1}$ , la direccionalidad es muy pequeña lo que se traduce en un cambio en la energía de interacción de sólo  $0.05$   $\text{kcal mol}^{-1}$  tras incluso una variación del ángulo ( $\phi$ ) de aproximación al anillo aromático de hasta  $30^\circ$ . La situación varía con los denominados enlaces CH/ $\pi$  “activados”, en los que se introducen grupos electrón-atrayentes como el caso de los haloalcanos (Figura 10c). Intuitivamente, en estos sistemas, se produce un aumento del  $\text{p}K_{\text{a}}$  del protón C–H, el cual presenta una densidad de carga positiva posibilitando una interacción efectiva con el cuadrupolo negativo del anillo aromático, es decir, aumentando la contribución electrostática [ej.  $E_{\text{int}} - 5.46$  ( $\text{Cl}_3\text{CH}\cdots\text{C}_6\text{H}_6$ ) vs.  $E_{\text{int}} - 1.45$  ( $\text{CH}_4\cdots\text{C}_6\text{H}_6$ )  $\text{kcal mol}^{-1}$ ;  $E_{\text{es}} - 2.01$  ( $\text{Cl}_3\text{CH}\cdots\text{C}_6\text{H}_6$ ) vs.  $E_{\text{es}} - 0.25$  ( $\text{CH}_4\cdots\text{C}_6\text{H}_6$ )  $\text{kcal mol}^{-1}$ ].<sup>65</sup>



**Figura 10.** Representación esquemática de la interacción CH/ $\pi$ : (a) interacción CH/ $\pi$  “típica”; (b) sistema carbohidrato-anillo aromático; (c) enlaces CH/ $\pi$  “activados”; (d) Estructura bidentada del sistema metano $\cdots$ naftaleno y (e) estructura tridentada del sistema metano $\cdots$ pireno

No obstante, a partir de cálculos teóricos se deduce que el principal efecto que provoca este aumento de  $E_{\text{int}}$  es la energía de dispersión que aumenta debido a que los átomos, por ejemplo de halógeno, presentan una elevada polarizabilidad. Desde un punto de vista estructural, la interacción  $\text{CH}_4\cdots\text{benceno}$  adquiere una estructura monodentada con el C–H apuntando hacia el centroide del anillo. Sin embargo, en arenos con anillos

<sup>64</sup> Tsuzuki, S.; Fujii, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2584–2594.

<sup>65</sup> Fujii, A.; Shibasaki, K.; Kazama, T.; Itaya, R.; Mikamia, N.; Tsuzuki, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2836–2843.



aromáticos condensados la situación varía mostrando que las estructura bidentada y tridentada son las más favorables en las interacciones CH<sub>4</sub>⋯naftaleno (Figura 10d) y CH<sub>4</sub>⋯pireno (Figura 10e), respectivamente. La estabilidad de estos sistemas con respecto a la estructura monodentada es del orden de 0.5 kcal mol<sup>-1</sup> para la interacción CH<sub>4</sub>⋯naftaleno [ $E_{\text{int,biden}} - 1.92 \text{ kcal mol}^{-1}$  ( $R$  3.6 Å) vs.  $E_{\text{int,mono}} - 1.42 \text{ kcal mol}^{-1}$  ( $R = 3.8 \text{ Å}$ )] y de 0.53 kcal mol<sup>-1</sup> para la interacción CH<sub>4</sub>⋯pireno [ $E_{\text{int,tri}} - 2.50 \text{ kcal mol}^{-1}$  ( $R = 3.4 \text{ Å}$ ) vs.  $E_{\text{int,mono}} - 1.97 \text{ kcal mol}^{-1}$  ( $R$  3.7 Å)].<sup>66</sup>

Desde un punto de vista biológico, la interacción azufre–areno juega un papel importante al estar presente en proteínas implicando contactos entre los residuos aminoácidos de metionina (–SMe) y cisteína (–SH) con los anillos aromáticos de los aminoácidos Tyr, Trp y Phe a una distancia menor a 5 Å.<sup>67</sup> Esta interacción supone una estabilización adicional en este tipo de sistemas biológicos entre 0.5 y 2.0 kcal mol<sup>-1</sup>.<sup>68</sup> Recientemente, se ha demostrado que este tipo de interacción también se encuentra presente en receptores dopaminérgicos, de tipo D2, estabilizando sus hélices en conjunción con otras interacciones no covalentes.<sup>69</sup>

En base a los datos disponibles de estructuras proteicas, la interacción azufre–areno se puede dividir en modos de interacción más específicos: S–C–H⋯π, S⋯π, S–H⋯π e interacciones C–H⋯S (Figura 11).<sup>70</sup>

El origen de esta interacción es dispersivo, aunque la geometría podría estar modulada por fuerzas electrostáticas, en un orden de magnitud similar al complejo H<sub>2</sub>O–areno.<sup>71</sup> Cálculos *ab initio* a nivel CCSD(T)/aug-cc-pVTZ del complejo H<sub>2</sub>S⋯benceno, como modelo de esta interacción, muestran que en la situación más favorable ( $R = 3.8 \text{ Å}$ ;  $\Delta E = -2.64 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) el átomo de azufre se encuentra situado sobre el centroide del anillo aromático con los hidrógenos dirigidos hacia el plano del anillo.<sup>72</sup>

---

<sup>66</sup> Tsuzuki, S.; Honda, K.; Fujii, A.; Uchimarua, T.; Mikami, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 2860–2865.

<sup>67</sup> Distancia más frecuente 3.6–4.3 Å. Ver ref. 60.

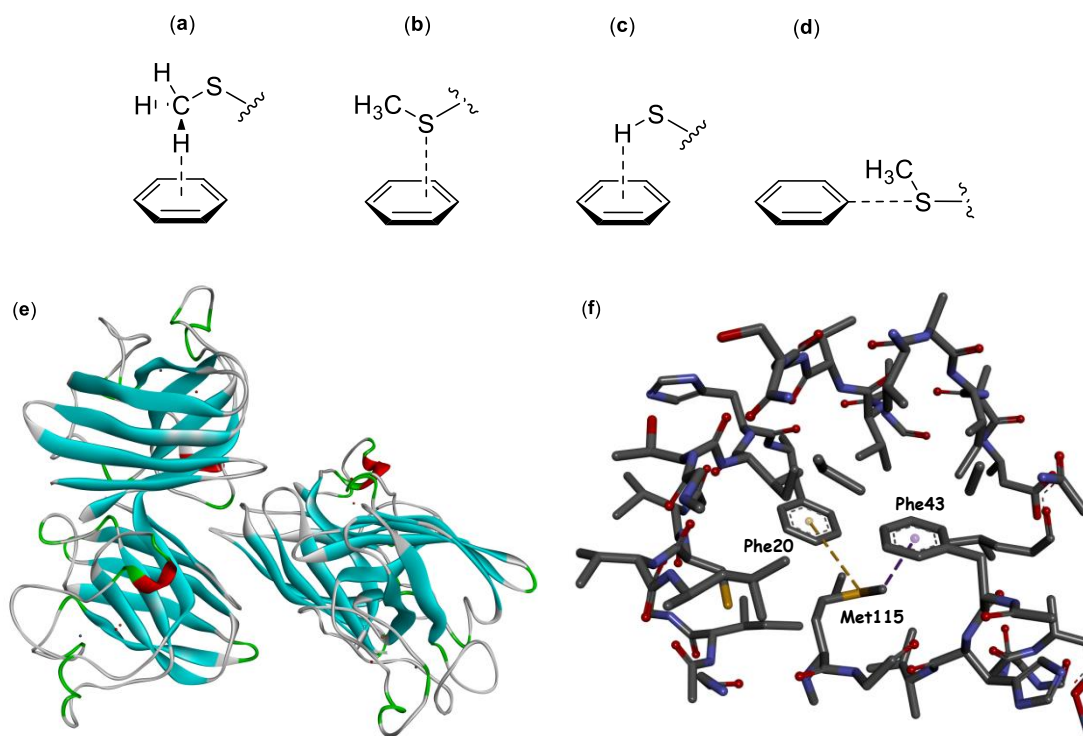
<sup>68</sup> Viguera, A. R.; Serrano, L. *Biochemistry* **1995**, *34*, 8771–8779.

<sup>69</sup> Daeffler, K. N.-M.; Lester, H. A.; Dougherty, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14890–14896.

<sup>70</sup> Waters, M. L. *Biopolymers* **2004**, *76*, 435–445.

<sup>71</sup> Biswal, H. S.; Wategaonkar, S. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 12774–12782.

<sup>72</sup> (a) Tauer, T. P.; Derrick, M. E.; Sherrill, C. D. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 191–196; (b) Ringer, A. L.; Senenko, A.; Sherrill, C. D. *Protein Sci.* **2007**, *16*, 2216–2223.



**Figura 11.** Interacción azufre–areno. (a) Modo de interacción S–C–H··· $\pi$ ; (b) interacción S··· $\pi$ ; (c) modo S–H··· $\pi$ ; (d) interacción de tipo C–H···S; (e) Proteína superóxido dismutasa (PDB 2SOD), cadenas B, G, O e Y; y (f) contactos S–CH··· $\pi$  (B: Met115···Phe43) y C–H···S (B: Met115···Phe20)

Las interacciones no covalentes que involucran al átomo de azufre no pueden restringirse exclusivamente a estas interacciones. De manera notable los contactos de tipo S···O tanto intra- como intermoleculares también están implicados en el control de la conformación molecular así como la actividad química y biológica.<sup>73</sup>

Análogamente al resto de interacciones no covalentes comentadas hasta el momento, la interacción par solitario– $\pi$  ( $lp\cdots\pi$ ) se encuentra en numerosos sistemas biológicos.<sup>74</sup> Esta interacción también se encuentra presente en pequeñas moléculas tales como aspirina,<sup>75</sup> poli-ácido láctico<sup>76</sup> o GABA,<sup>77</sup> en las que induce una estabilización estructural. A pesar de que la interacción anión– $\pi$  ha sido incluida como un tipo de interacción  $lp\cdots\pi$ ,<sup>78</sup> en realidad el origen de ambas interacciones es completamente diferente. Más aún, el término  $lp\cdots\pi$  no engloba adecuadamente todas las interacciones

<sup>73</sup> Zhou, F.; Liu, R.; Li, P.; Zhang, H. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 1611–1618.

<sup>74</sup> Newberry, R. W.; VanVeller, B.; Guzei I. A.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7843–7846.

<sup>75</sup> Choudhary, A.; Kamer K. J.; Raines, R. T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7933–7937.

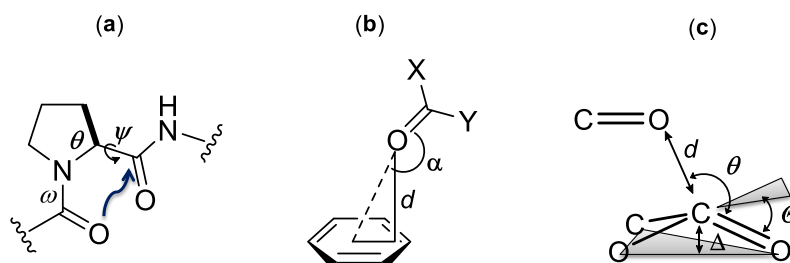
<sup>76</sup> Newberry R. W.; Raines, R. T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7699–7701.

<sup>77</sup> Blanco, S.; López, J. C.; Mata, S.; Alonso, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9187–9192.

<sup>78</sup> Mooibroek, T. J.; Gamez, P.; Reedijk, J. *CrystEngComm* **2008**, *10*, 1501–1515.

de esta naturaleza, por este motivo, a partir de este punto se denominará como interacción  $n \rightarrow \pi^*$ , la cual incluye las interacciones  $n \rightarrow \pi^*_{Am}$  y  $n \rightarrow \pi^*_{Ar}$ , siendo ésta última la que se corresponde con la denominada clásicamente como  $lp \cdots \pi$ .<sup>79</sup>

En la interacción  $n \rightarrow \pi^*_{Am}$  un par de electrones del átomo de oxígeno de un grupo carbonilo se deslocaliza en un orbital  $\pi^*$  de un grupo carbonilo vecino de una amida (Figura 12a). En el caso de la interacción  $n \rightarrow \pi^*_{Ar}$ , un par de electrones de un átomo de oxígeno o nitrógeno se deslocaliza en un orbital  $\pi^*$  de un anillo aromático (Figura 12b). En ambos tipos de interacciones, el par de electrones, se aproxima al aceptor siguiendo la trayectoria de Burgi–Dunitz. Los contactos de tipo  $n \rightarrow \pi^*_{Am}$  ( $\sim 0.27$  kcal mol<sup>-1</sup> por interacción) presentan una serie de parámetros geométricos, requiriéndose una distancia ( $d$ ) O $\cdots$ C=O de al menos 3.2 Å y un ángulo ( $\theta$ ) O $\cdots$ C=O de  $109 \pm 10^\circ$ . Adicionalmente, se ha observado una distorsión del plano del carbonilo aceptor provocada por el carbonilo donador, que provoca una piramidalización ( $\Delta$ ) del grupo carbonilo (Figura 12c) del orden de 0.02 Å.<sup>80</sup> Por otra parte, la distancia en los contactos  $n \rightarrow \pi^*_{Ar}$  entre el átomo de nitrógeno u oxígeno y el anillo aromático está en un rango entre 2.8 y 3.8 Å con un ángulo de aproximación  $\leq 90^\circ$ .



**Figura 12.** Representación de los parámetros que caracterizan la interacción  $n \rightarrow \pi^*$ : (a) contacto tipo  $n \rightarrow \pi^*_{Am}$ ; (b) contacto tipo  $n \rightarrow \pi^*_{Ar}$  y (c) piramidalización ( $\Delta$ ) del grupo carbonilo en la interacción  $n \rightarrow \pi^*_{Am}$

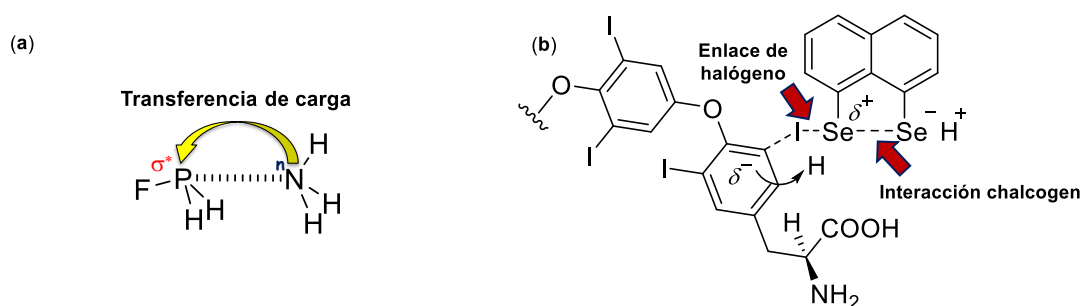
Recientemente se ha redefinido una clase de interacciones no covalentes que están basadas en el modelo de enlace  $\sigma$ -hole, comentado anteriormente. Este tipo de interacciones, que se denominan “enlaces  $\sigma$ -hole”, son moderadamente fuertes y direccionales e involucran los elementos de los grupos 14 a 17, los cuales actúan como ácidos de Lewis dando lugar a interacciones con centros negativos o bases de Lewis. La característica principal es que la deficiencia electrónica, localizada ( $\sigma$ -hole), se

<sup>79</sup> Singh, S. K.; Das, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 9596–9612.

<sup>80</sup> Newberry, R. W.; Raines, R. T. *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 880–883.

incrementa con la naturaleza electrón-atrayente de grupos o átomos enlazados covalentemente a los elementos del grupo 14 a 17, así como el tamaño de éstos.

Siendo absolutamente rigurosos, las interacciones que implican a los elementos de estos grupos no son nuevas, la novedad reside en que pueden ser explicadas en términos de una interacción de tipo agujero  $\sigma$ .<sup>81</sup> Las interacciones de los elementos de los grupos 15 y 16 se suelen denominar como interacciones *pnictogen* o *pnicogen* (X–Pn, donde Pn: N, P, As, Sb y Bi)<sup>82</sup> y *chalcogen* (X–Ch, donde Ch: O, S, Se, Te),<sup>83</sup> respectivamente (Figura 13). Una característica de estos contactos es la posibilidad de interactuar con un átomo de similar naturaleza o con una molécula idéntica, fenómeno conocido como *like attracting like* formando complejos *like-like*.<sup>84</sup> Esto se debe fundamentalmente a que un elemento de estos grupos puede actuar al mismo tiempo como ácido y base de Lewis presentando una región de potencial electrostático positivo y otra negativa.<sup>85</sup>



**Figura 13.** Interacciones de tipo  $\sigma$ -hole. (a) Transferencia de carga en la interacción *pnictogen* P...N ( $E_{\text{int}} = -7$  kcal mol<sup>-1</sup>) y (b) interacción *chalcogen* Se...Se (tipo *like-like*) y su implicación en la conversión de tiroxina (T4) en 3,3',5'-triyodotironina (rT3) [Ref. 83]

Por otra parte, se ha descrito la interacción favorable *pnictogen*... $\pi$ , implicando al As, Sb y Bi en base a datos cristalográficos.<sup>82</sup> Hay que resaltar, que tanto los contactos tipo S...O, comentado anteriormente, como los Se...O, se pueden entender como una interacción  $\sigma$ -hole.

<sup>81</sup> Politzer, P.; Murray, J. S.; Clark, T. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 11178–11189.

<sup>82</sup> (a) Watt, M. M.; Collins, M. S.; Johnson, D. W. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 955–966; (b) Scheiner, S. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 280–288; (c) Setiawan, D.; Kraka, E.; Cremer, D. *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 1642–1656; (d) Cangelosi, V. M.; Pitt, M. A.; Vickaryous, W. J.; Allen, C. A.; Zakharov, L. N.; Johnson, D. W. *CrystEngComm* **2010**, *10*, 3531–3536.

<sup>83</sup> (a) Bleiholder, C.; Werz, D. B.; Köppel, H.; Gleiter, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2666–2674; (b) Manna, D.; Mugesh, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4269–4279.

<sup>84</sup> Politzer, P.; Murray, J. S.; Concha, M. C. *J. Mol. Model.* **2008**, *14*, 659–665.

<sup>85</sup> Grabowski, S. J.; Alkorta, I.; Elguero, J. *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 3243–3251.

Inicialmente, la situación es algo diferente cuando se considera los elementos del grupo 14. En este caso, los elementos presentan el agujero  $\sigma$  capaz de interactuar favorablemente con centros o sitios negativos, pero no presentan la capacidad de formar complejos like-like.<sup>81</sup> Recientemente, las interacciones no covalentes de los átomos más pesados del grupo 14 se han denominado como *enlace tetrel* (X–Tr, donde Tr: Si, Ge, Sn y Pb).<sup>86</sup> Basados en *enlaces tetrel* se han diseñado MOFs derivados de  $\text{Pb}^{2+}$  mostrando contactos  $\text{Pb}\cdots\text{N}$  y  $\text{Pb}\cdots\text{S}$ , con una aplicación potencial en ingeniería de cristales.<sup>87</sup> Llegados a este nivel de complejidad en las interacciones no covalentes, parece razonable cuestionarse la posibilidad de una implicación en la formación de interacciones no covalentes del átomo de carbono, base de la química orgánica. Como el resto de elementos de grupo, posee esa habilidad, formando un subtipo de enlaces tetrel denominados *carbon bond* o enlaces carbono de tipo X–C $\cdots$ B, donde X es un átomo electronegativo, como F y B una base de Lewis.<sup>88</sup>

Desde un punto de vista geométrico, los *enlaces tetrel* y *carbono* recuerdan a un estado de transición temprano/tardío de la reacción  $\text{S}_{\text{N}}2$  (Figura 14). El estado de transición de esta reacción presenta una geometría pentacoordinada en la que tiene lugar una redistribución de la densidad de carga electrónica. Como se podría esperar la fuerza de esta interacción decrece siguiendo la tendencia  $\text{C} < \text{Si} < \text{Ge}$ .<sup>89</sup> En un intento de arrojar luz sobre las diferencias entre las posibles interacciones no covalentes en las que está implicado el átomo de carbono hay que considerar las situaciones límites. Tres posibles interacciones pueden involucrar al átomo de carbono: (a) el “típico enlace de hidrógeno” C–H $\cdots$ X, donde X es un átomo electronegativo, como el oxígeno; (b) contactos tipo O–H $\cdots$ C–H, donde el átomo de carbono puede actuar como base de Lewis<sup>90</sup> y (c) el denominado *carbon bond*. El metano,  $\text{CH}_4$ , puede dar lugar a interacciones de tipo O–H $\cdots$ C–H ( $-E_{\text{int}} = 1.5\text{--}2.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) ya que el carbono presenta un potencial negativo, sin embargo, cuando se introducen átomos electronegativos como F u OH, cambia el potencial electrostático del centro de carbono permitiendo la formación de agujeros  $\sigma$  y

---

<sup>86</sup> Bauzá, A.; Mooibroek, T. J.; Frontera, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12317–12321.

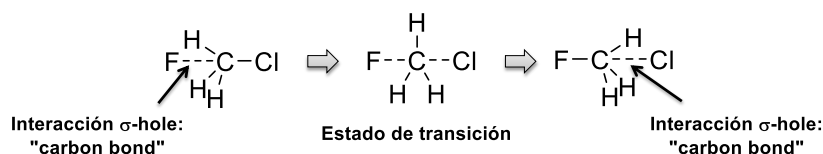
<sup>87</sup> Servati, M. G.; Stilinović, V.; Bauzá, A.; Frontera, A.; McArdle, P.; Van Derveer, D.; Ng, S. W.; Mahmoudi, G. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 17951–17958.

<sup>88</sup> (a) Inicialmente X: O, F y B: O, S, F, Cl, Br, N o P. Ver: Mani, D.; Arunan, E. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 14377–14383; (b) Extendido a X: F, Cl, Br o CN y B:  $\pi$ . Ver: Mani, D.; Arunan, E. *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 10081–10089.

<sup>89</sup> Grabowski, S. J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 1824–1834.

<sup>90</sup> Raghavendra, B.; Arunan, E. *Chem. Phys. Lett.* **2008**, *467*, 37–40.

dando lugar a los *carbon bonds*,  $X-C\cdots B$  ( $E_{\text{int}} = -3.8$  y  $-9.3$  kcal mol<sup>-1</sup>, para  $H_3FC\cdots NCLi$  y  $H_3FC\cdots Cl^-$ , respectivamente).



**Figura 14.** Representación esquemática del estado de transición de la reacción  $S_N2$ :  $F^- + CH_3Cl \rightarrow Cl^- + CH_3F$ .

Por último, se ha descrito una nueva interacción no covalente basada en el modelo de agujeros  $\sigma$ , denominada *aerogen bonding* ( $Ae\cdots Y$ , donde  $Ae$ : Ar, Kr o Xe, e  $Y$ : MeCN,  $NH_3$ ,  $Cl^-$  o  $Br^-$ )<sup>91</sup> que implica elementos del grupo 18 de la tabla periódica a pesar de su baja reactividad química.<sup>92</sup> Esta interacción sigue la misma tendencia, que las restantes interacciones *sigma-hole*, es decir, aumenta con átomos más polarizables o de manera equivalente, más pesados ( $E_{\text{int}} = -6.4$  y  $-9.5$  kcal mol<sup>-1</sup>, para Ar y Xe, respectivamente). Cuando se compara la fuerza de esta interacción con el resto de las interacciones *sigma-hole*, para elementos del mismo periodo se observa cómo la interacción más favorable es el enlace *tetrel* (Tr: Sn;  $E_{\text{int}} = -16.6$  kcal mol<sup>-1</sup>), seguida del enlace de halógeno (X: I;  $E_{\text{int}} = -12.2$  kcal mol<sup>-1</sup>). Por otra parte, la fuerza de las interacciones *chalcogen* (Ch: Sb;  $E_{\text{int}} = -8.1$  kcal mol<sup>-1</sup>) y *pnicoen* (Pn: Te;  $E_{\text{int}} = -10.3$  kcal mol<sup>-1</sup>) es comparable con la *aerogen bonding* ( $Ae$ : Xe;  $E_{\text{int}} = -9.5$  kcal mol<sup>-1</sup>).

El aumento de las publicaciones sobre interacciones no covalentes y su aplicabilidad tanto en sistemas biológicos, catálisis o diseño e ingeniería de cristales ha supuesto la aparición de numerosas revisiones sobre esta temática, mucho más profundas que esta pequeña introducción general. En la Tabla 1 se muestra a modo de resumen los parámetros más característicos de cada una de las interacciones comentadas. No obstante, hay que tener en cuenta que los valores indicados son resultados de un análisis de situaciones extremas, ya que estas interacciones están altamente moduladas por los sustituyentes y los átomos implicados.

<sup>91</sup> Bauzá, A.; Frontera, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7340–7343.

<sup>92</sup> Para una revisión reciente de la química del Xe, ver: Haner, J.; Schrobilgen, G. J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1255–1295.

**Tabla 1.** Resumen de las interacciones no covalentes y los parámetros que las caracterizan:  $E_{\text{int}}$ ,  $R_{\text{x,x}}$  y  $\phi$ 

<b>Interacción</b>	<b><math>-E_{\text{int}}</math> (kcal mol<sup>-1</sup>)</b>	<b><math>R_{\text{x,x}}</math> (Å)</b>	<b><math>\phi</math> (°)</b>
Ion-ion	20-90	-	-
Anión- $\pi$	4-65	2.2-3.5	~ 90
Ion-dipolo	10-50	-	-
Enlaces de halógeno	< 50	< $\Sigma R_{\text{vdW}}$	~ 175
Catión- $\pi$	5-45	< $\Sigma R_{\text{vdW}}$	0/90
Enlace tetrel	0.3-42	2.0-3.3	-
Enlace de hidrógeno cargado	~ 40	-	-
Enlace aerogen	5-40	2.7-3.2	-
Enlace de hidrógeno fuerte	10-30	2.2-2.5	175-180
Enlace de hidrógeno moderado	4-15	2.5-3.2	130-180
Dipolo-dipolo	1-12	-	-
Pnicogen	2-11	2.5-3.9	-
Chalcogen	2-9	3.5-4.1	-
$\pi$ - $\pi$	1-6	< 7	90/180
C-H/ $\pi$	0.5-6	2.4-4.8	90
X-H/ $\pi$	2-5	3.2-3.8	90
S- $\pi$	0.5-5	3.6-5.5	30-90
Enlace de hidrógeno débil	< 4	< 4	90-150
Carbon bond	0.5-4	2.9-3.8	175 $\pm$ 5
$n \rightarrow \pi^*_{\text{Am}}$	0.5-1	$\leq$ 3.2	109 $\pm$ 10
$n \rightarrow \pi^*_{\text{Ar}}$	0.5-1	2.8-3.8	$\leq$ 90
Fuerzas de van der Waals	< 1	-	-

## **Objetivos Generales**

En base estas consideraciones sobre las interacciones no covalentes, se plantea los dos objetivos generales siguientes:

1. Síntesis y caracterización de sales de pirilio fluorescentes.
2. Estudio de la naturaleza de la interacción del anión con el catión pirilio.



*Interacción Anión- $\pi$  en complejos Pirilio modulable  
electrónicamente: Estudio teórico y experimental*

## **CAPÍTULO 1**

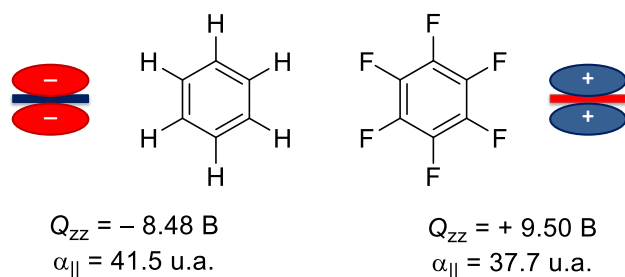
---

---

## 1.1. Antecedentes

### 1.1.1. Interacción Anión- $\pi$ en perspectiva: Desde el origen físico a las aplicaciones

La interacción anión- $\pi$ <sup>93</sup> se puede considerar como la interacción inversa a la catión- $\pi$ , comentada anteriormente. Racionalizando este tipo de contactos, a priori, la interacción entre un anión y un anillo aromático tiende a ser repulsiva como consecuencia de la naturaleza donadora de electrones de ambas moléculas. Sin embargo, la situación opuesta se obtiene cuando el anillo aromático es deficiente en electrones, permitiendo la interacción favorable con aniones ( $-E_{\text{int,BSSE}}$  entre 3.5 y 35 kcal mol<sup>-1</sup>).<sup>94</sup> En general esta interacción está dominada por dos contribuciones: electrostática y polarización del anillo inducida por el anión; mientras que la distorsión de la distribución electrónica del anión es insignificante. La componente electrostática está relacionada con el momento cuadrupolar permanente ( $Q_{zz}$ ) del anillo aromático, el cual es una medida de la distribución de carga de una molécula respecto al eje z (perpendicular al plano del areno). El benceno presenta un momento cuadrupolar negativo ( $Q_{zz} = -8.48$  B),<sup>95</sup> mientras que el hexafluorobenceno presenta un momento cuadrupolar positivo ( $Q_{zz} = +9.50$  B) debido a la electronegatividad de los átomos de flúor (Figura 15), lo que permite una interacción efectiva con aniones, cuya magnitud aumenta al aumentar  $Q_{zz}$  del anillo aromático.<sup>96</sup>



**Figura 15.** Representación esquemática de los momentos cuadrupolares del benceno y hexafluorobenceno junto con su valor ( $Q_{zz}$ ) y la polarizabilidad molecular ( $\alpha_{\parallel}$ ).

<sup>93</sup> (a) Quiñonero, D.; Garau, C.; Rotger, C.; Frontera, A.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3389–3392; (b) Mascal, M.; Armstrong, A.; Bartberger, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6274–6276; (c) Alkorta, I.; Rozas, I.; Elguero, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8593–8598.

<sup>94</sup> Frontera, A.; Gamez, P.; Mascal, M.; Mooibroek, T. J.; Reedijk, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9564–9583.

<sup>95</sup> 1B (Buckingham) =  $3.336 \times 10^{-40}$  C m<sup>2</sup>.

<sup>96</sup> Schottel, B. L.; Chifotides, H. T.; Dunbar, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 68–83.

La segunda contribución, la polarización del anillo inducida por el anión, se relaciona con la polarizabilidad molecular ( $\alpha_{||}$ ) del anillo aromático. En este caso, la nube electrónica del anillo aromático es polarizada por el anión, hecho que conduce a la formación de un “dipolo inducido” con el que puede interactuar dicho anión. Esta influencia que ejerce el anión sobre el anillo aromático se puede estudiar en base a un análisis de las componentes energéticas, el cual muestra que junto a las fuerzas electrostáticas, las fuerzas de inducción tienen un papel dominante. No obstante, cuando se consideran aniones orgánicos, el término de dispersión es comparable a las energías de inducción y electrostática. Adicionalmente, esta interacción también está caracterizada por un incremento sustancial en la energía de intercambio-repulsión.<sup>97</sup>

En moléculas con  $Q_{zz}$  muy positivos (ej. 1,3,5-trinitrobenceno,  $Q_{zz} = + 20$  B) la interacción está dominada principalmente por la componente electrostática, mientras que moléculas con pequeños valores de  $Q_{zz}$  (ej. *s*-triazina,  $Q_{zz} = + 0.90$  B) la polarización inducida por el anión es la principal contribución a esta interacción.<sup>98</sup> Ambas componentes, tanto electrostática como polarización inducida por el anión, tienen efectos opuestos en esta interacción. No obstante, la energía de la interacción ( $\sim 15$  kcal mol<sup>-1</sup>) se mantiene prácticamente inalterada, mientras que se observa una variación en la distancia  $R_e$ .<sup>99</sup> Por tanto, de forma preliminar, si se quiere diseñar un receptor que presente una interacción anión- $\pi$  fuerte, el sistema aromático debería presentar valores elevados tanto de  $Q_{zz}$  como de  $\alpha_{||}$ . Además, hay que tener presente que a mayor distancia anión $\cdots$ centroide ( $R_e$ ), más débil la interacción siendo el rango típico entre 2.19 y 3.47 Å. Por otra parte, analizando la superficie de energía potencial en un gran número de cálculos teóricos que predicen la interacción anión- $\pi$  se observa que no se corresponden con mínimos locales, especialmente aquellos sistemas que implican anillos aromáticos con sustituyentes altamente electronegativos y aniones haluros. Este hecho se debe a que estos cálculos están realizados imponiendo restricciones de simetría en las que el anión se sitúa sobre el anillo aromático. Sin embargo, en ausencia de estas restricciones la situación más estable es la formación de complejos anión- $\sigma$  o de Meisenheimer, donde el anión se enlaza covalentemente al anillo aromático. De hecho, es conocida la tendencia

---

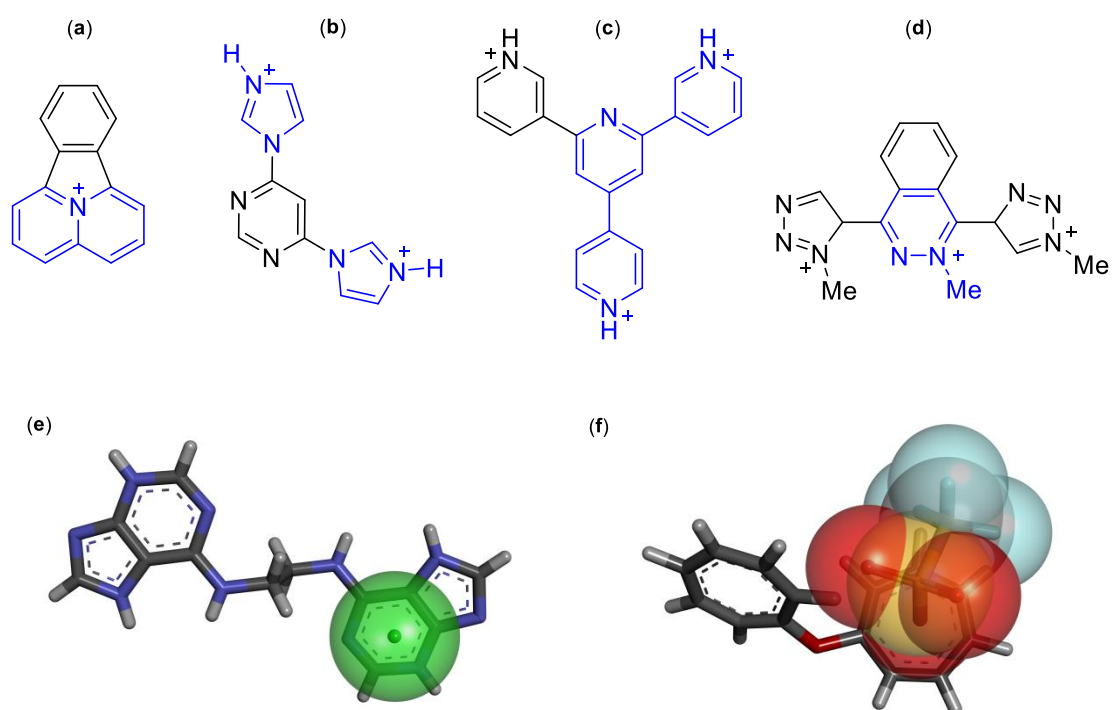
<sup>97</sup> Kim, D.; Tarakeshwar, K. P.; Kim, K. S. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 1250–1258.

<sup>98</sup> Garau, C.; Frontera, A.; Quiñonero, D.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. *ChemPhysChem* **2003**, *4*, 1344–1348.

<sup>99</sup> Frontera, A.; Saczewski, F.; Gdaniec, M.; Dziemidowicz-Borys, E.; Kurland, A.; Deyà, P. M.; Quiñonero, D.; Garau, C. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6560–6567.

a formarse este tipo de complejos en anillos aromáticos fuertemente  $\pi$ -ácidos. No obstante, recientemente se ha revisado la naturaleza de la interacción anión- $\pi$  en base a un análisis de las componentes energéticas, el cual muestra que los complejos en los que el anión se sitúa sobre el anillo aromático pueden ser estables. Para ello sería necesario sistemas en donde las fuerzas relacionadas con la polarización inducida por el anión tengan una mayor contribución que la correspondiente componente electrostática siendo una posible estrategia un aumento de la extensión de la conjugación  $\pi$ .<sup>100</sup>

Una situación completamente diferente emerge cuando un anillo aromático cargado participa en la interacción. Generalmente estos sistemas presentan un átomo de nitrógeno (ej. quinolizino, 2-aminopiridina o adenina), donde se introduce la carga mediante un simple ajuste del pH del medio, denominándose esta interacción como interacción anión- $\pi^+$ . Las características energéticas de los complejos anión- $\pi^+$  (Figura 16) están dominadas por el término electrostático con unas energías de interacción  $>80$  kcal mol<sup>-1</sup>.



**Figura 16.** Receptores aromáticos positivamente cargados en la interacción anión- $\pi$ . (a) Ref. CSD: KASVOP10; (b) Ref. CSD: YOGJOV, YOGHIP; (c) Ref. CSD: FOTRUD; (d) Ref. CSD: HIMGIV. En azul se encuentran resaltadas las partes aromáticas envueltas en el interacción; (e) Estructura cristalográfica JIVXES, interacción  $\text{Cl}^- \cdots$  anillo aromático ( $R_e$  3.42 Å) y (f) Estructura cristalográfica CADZUQ, interacción  $\text{CF}_3\text{SO}_3^- \cdots$  tropilio ( $R_e$  3.05 Å)

<sup>100</sup> Foroutan-Nejad, C.; Badria, Z.; Marek, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 30670–30679.

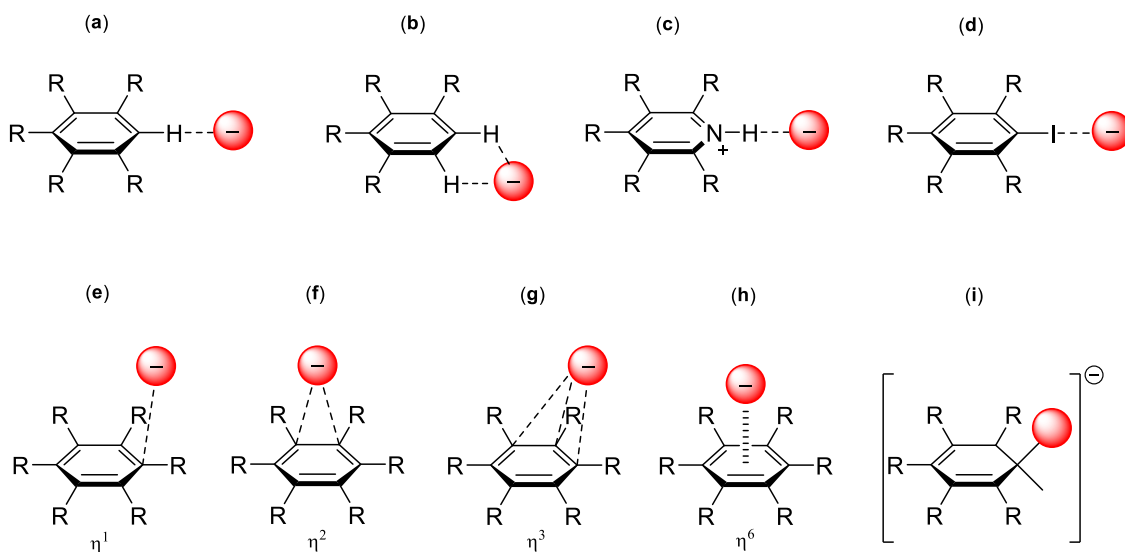
Para caracterizar correctamente la interacción anión- $\pi$  hay que tener en cuenta dos parámetros relacionados entre sí: la geometría de los complejos y su direccionalidad. En este sentido, es incorrecto limitar la interacción anión- $\pi$  a las situaciones donde el anión se encuentra exactamente sobre el centroide de un anillo aromático a una distancia menor que la del radio de Van der Waals ( $< \Sigma R_{vdW}$ ). Los anillos aromáticos, generalmente, presentan una distribución de carga asimétrica, por lo que la interacción sobre el centroide no tiene por qué ser la más favorable. De hecho, una desviación lateral del anión en el plano  $x$  o  $y$  implica pequeñas diferencias energéticas ( $\sim 1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ,  $\leq 7 \%$ ), por lo que el anión puede situarse en cualquier punto sin una pérdida de energía respecto al mínimo. Sin embargo, como los efectos electrostáticos y de polarización dependen de la distancia anión- $\pi$ , movimientos del anión en el eje  $z$  desde la distancia de equilibrio ( $z = 3.05 \text{ \AA}$ , en un sistema modelo hexafluorobenceno- $\cdots Cl^-$ ) conllevan una disminución de la energía de interacción más acusada que para el movimiento en el eje  $x$  o  $y$ . No obstante, con un incremento de  $0.70 \text{ \AA}$ , aún se conserva un 80 % de la energía de interacción. Por tanto, en base a estas características, el criterio para considerar una interacción anión- $\pi$  es que el anión esté localizado en algún lugar en la frontera del anillo aromático a una distancia  $\leq \Sigma R_{vdW} + d$ , donde  $d$  es un incremento en la distancia, recomendándose el valor de  $0.80 \text{ \AA}$ .<sup>101</sup>

Las diferencias en la geometría de esta interacción se pueden esquematizar en relación a la hapticidad de la interacción, adaptando a la interacción anión- $\pi$  este concepto típico de la química organometálica. En primer lugar, un anión se puede localizar en el plano del areno interaccionando mediante enlaces de hidrógenos no clásicos  $CH \cdots anión$  (Figura 17a y b), mediante enlace de hidrógeno clásico cuando está implicado un heterociclo cargado (Figura 17c) o mediante enlace de halógeno (Figura 17d). En segundo lugar, el anión puede estar localizado sobre el anillo aromático (Figura 17e-h) interaccionando directamente con el sistema  $\pi$  mediante una interacción anión- $\pi$ . La interacción completamente simétrica,  $\eta^6$ , representa una estructura excepcional, raramente observada en estado sólido. La razón principal de este hecho, es la competencia con los contactos de tipo  $CH \cdots anión$  así como los complejos de transferencia de carga.<sup>102</sup>

<sup>101</sup> Estarellas, C.; Bauzá, A.; Frontera, A.; Quiñonero, D.; Deyà, P. M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 5696–5702.

<sup>102</sup> Geise, M.; Albrecht, M.; Rissanen, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 8867–8895.

En base a estudios cristalográficos, se han propuesto los contactos de tipo  $\eta^2$  y  $\eta^3$ , interactuando con dos y tres átomos de carbono respectivamente.<sup>103</sup>



**Figura 17.** Posibles interacciones anión...areno. En el plano: (a) interacción CH/anión monotópica; (b) interacción CH/anión ditópica; (c) enlace de hidrógeno; (d) enlace de halógeno. Complejos anión- $\pi$  con diferente hapticidad: (e)  $\eta^1$ ; (f)  $\eta^2$ ; (g)  $\eta^3$ ; (h)  $\eta^6$  e (i) complejo covalente de Meisenheimer

Estos últimos estudios, referentes a la hapticidad de esta interacción, se han llevado a cabo en estado sólido con un grupo pentafluorofenilo contenido en un sistema que a su vez presenta una carga positiva en la periferia del areno. La primera característica de este sistema y su correspondiente interacción con un halógeno, como el bromuro, es que cuando el anillo aromático presenta menos de 4 átomos de flúor, la distancia  $\text{Br}^- \cdots \text{centroide}$  se incrementa de 3.68 a 6.03 Å, es decir, la interacción tiende a ser repulsiva, mostrándose así de nuevo el efecto de la contribución electrostática.<sup>104</sup> Por otra parte, el análisis estructural (48 sistemas distintos) de la interacción de este receptor con halógenos (Cl, Br y I), situados sobre el anillo aromático, muestra de forma global que sólo 8 presentan una geometría de tipo  $\eta^6$ , mientras que las otras 40 estructuras poseen una hapticidad entre  $\eta^{1-5}$ , siendo preferencial la de tipo  $\eta^3$  (18 estructuras).<sup>105</sup>

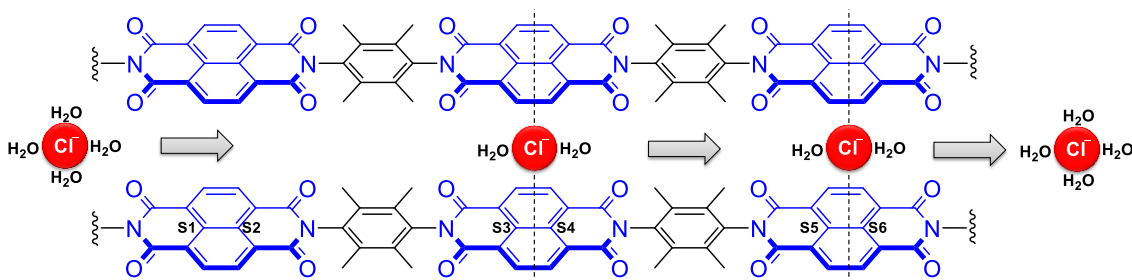
La importancia de la interacción anión- $\pi$  reside en la capacidad de diseñar receptores sintéticos de especial relevancia en múltiples campos y aplicaciones, como por ejemplo

<sup>103</sup> Albrecht, M.; Wessel, C.; de Groot, M.; Rissanen, K.; Lüchow, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4600–4601.

<sup>104</sup> Geise, M.; Albrecht, M.; Rissanen, K. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1178–1795.

<sup>105</sup> Geise, M.; Albrecht, M.; Valkonen, A.; Rissanen, K. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 354–359.

en medio ambiente, aplicándose para el tratamiento de agua de consumo humano mediante eliminación de aniones nitrato y fosfato.<sup>106</sup> Sin embargo, la poderosa versatilidad de esta interacción permite su aplicación en el desarrollo de sistemas biomiméticos, destacándose su papel en el diseño de canales sintéticos basados en sistemas naftalendiimidas (Figura 18), conocidos como NDIs, para el transporte transmembrana de aniones, hecho de relevancia crucial en sistemas biológicos.<sup>107</sup>



**Figura 18.** Representación esquemática del transportador basado en NDIs para el transporte transmembrana del anión  $\text{Cl}^-$

Para entender este fenómeno hay que aplicar las consideraciones básicas de la interacción anión- $\pi$ . En primer lugar es necesario resaltar que el canal sintético está formado por tres unidades de oligo-*p*-fenilen-*N,N*-naftalendiimida (*O*-NDI) lo que le confiere una longitud de 32.5 Å muy similar a la que posee una membrana lipídica. Por otra parte, las unidades NDIs presentan un  $Q_{zz}$  de + 18.6 B siendo modulado por el espaciador, en este caso el tetrametilfenilo. Este espaciador presenta un  $Q_{zz}$  negativo y como consecuencia una periferia débilmente  $\pi$ -acídica. Éste se sitúa de manera perpendicular al anillo de NDI, formando así una “carretera” y facilitando el movimiento del anión a través del canal. Además, el canal sintético presenta un total de seis sitios activos (S1-S6), dos por cada unidad de NDI, permitiendo cada uno de ellos la interacción con aniones (Figura 18). El caso concreto del  $\text{Cl}^-$  presenta una energía de interacción en S1 de  $-16.0 \text{ kcal mol}^{-1}$  y  $R_e$  de 2.96 Å. En cambio, la situación S2 tiene un mayor impedimento estérico, lo que provoca una variación horizontal del anión en 0.58 Å y con respecto al centroide de 0.08 Å, en comparación con S1. En base a estos hechos se esperaría una menor interacción en S2, sin embargo, la energía de interacción está sobrecompensada ( $-18.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) debido a contactos favorables de tipo  $\text{C-H}\cdots\text{Cl}^-$

<sup>106</sup> Garau, C.; Frontera, A.; Ballester, P.; Quiñonero, D.; Costa, A.; Deyà, P. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 179–183 y referencias incluidas.

<sup>107</sup> (a) Davis, A. P.; Sheppard D. N.; Smith, B. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 348–357; (b) Davis, J. T.; Okunola, O.; Quesada, R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3843–3862.

con los metilos del tetrametilfenilo, lo que favorece el movimiento S1 → S2. Por último, relacionado con el fenómeno de translocación, es decir, el paso S2 → S3 y S4 → S5, hay que resaltar que no es posible la presencia de más de tres aniones en el canal ya que habría una repulsión de sus cargas. Así, suponiendo la situación en la que tres aniones están ocupando las posiciones S2, S4 y S6, si se produce la entrada de un nuevo anión en la posición S1, éste provoca la translocación del anión desde la posición S2 hasta S3 y viceversa dándose en el extremo la salida del anión que se encontraba en la posición S6.<sup>108</sup>

Es necesario resaltar en este punto que, desde una perspectiva biológica, la interacción anión- $\pi$  es mucho menos frecuente que la “análoga” catión- $\pi$ . No obstante, parece encontrarse con una mayor frecuencia en los *loops* de proteínas así como en ácidos nucleicos. Un ejemplo representativo, es la interacción de los grupos fosfato en ácidos nucleicos, donde un átomo de oxígeno presenta contactos con el anillo aromático del ácido nucleico característico de una interacción anión- $\pi$ .<sup>109</sup> Otros ejemplos incluyen la interacción del ion cianuro con el ácido úrico en la enzima urato oxidasa, la cual es inhibida por este anión.<sup>110</sup> Por otra parte, las flavoproteínas son reductasas que generalmente muestran una gran afinidad por aniones tales como acetato, cloruro o tiocianato. Una de estas enzimas, la nitroreductasa, dependiente de FMN, muestra un contacto entre el anión acetato y el anillo pirimidínico del FMN a una distancia de 3.0 Å, indicativo de una interacción fuerte.<sup>111</sup>

En los últimos años la catálisis enantioselectiva presenta gran interés en un importante número de procesos industriales entre los que destacan los realizados en la industria farmacéutica. Este hecho se debe fundamentalmente a que en muchos fármacos sólo es activo uno de los enantiómeros. Por tanto, la generación de nuevos enlaces C-C o la transformación selectiva de unos grupos funcionales en otros es un reto a explorar. La interacción anión- $\pi$  se ha desarrollado en gran medida en el campo de la catálisis, fundamentalmente gracias a la contribución de Matile *et al.* El primer ejemplo de este tipo consiste en un catalizador, basado en NDIs, que presenta una superficie  $\pi$ -ácida.

---

<sup>108</sup> (a) Gorteau, V.; Bollot, G.; Mareda, J.; Perez-Velasco, A.; Matile, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14788–14789; (b) Gorteau, V.; Bollot, G.; Mareda, J.; Matile, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3000–3012; (c) Mareda, J.; Matile, S. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 28–37; (d) Vargas-Jentzsh, A.; Hennig, A.; Mareda, J.; Matile, S. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2791–2800.

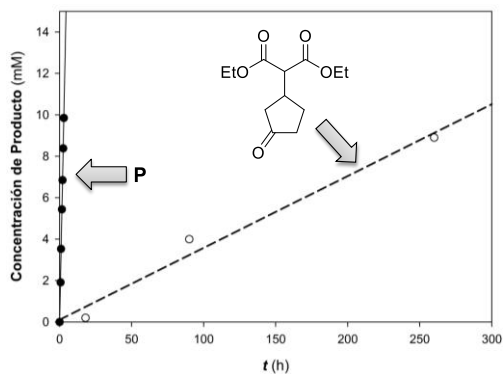
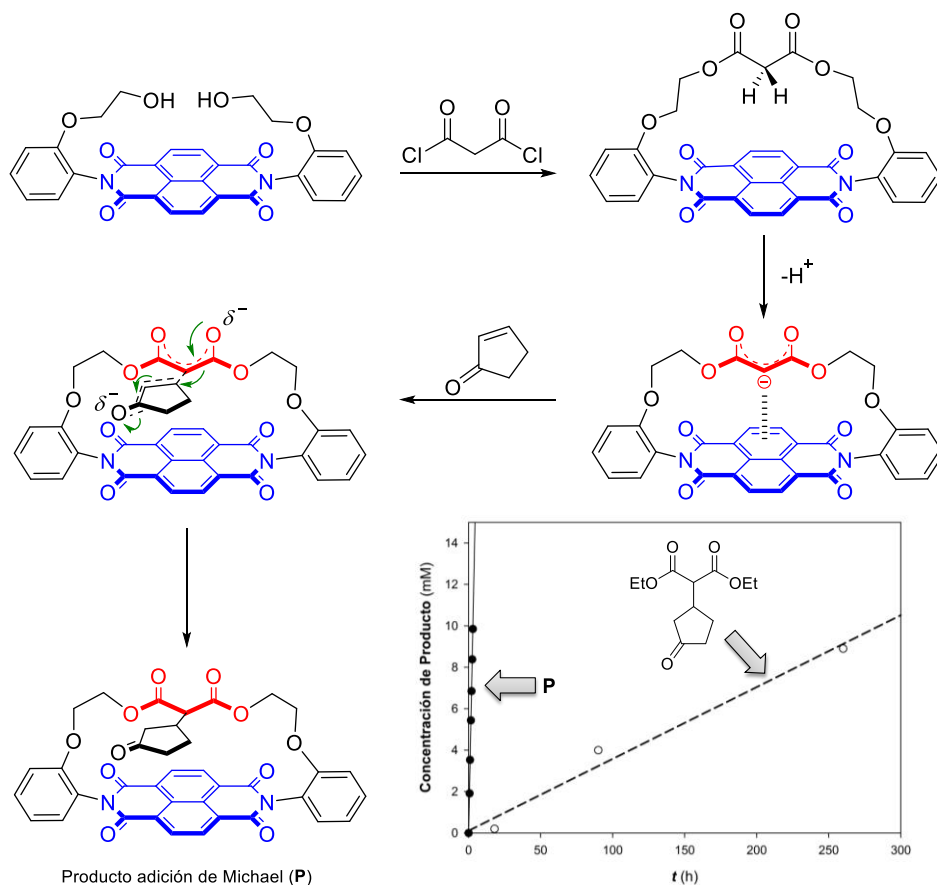
<sup>109</sup> Chakravarty, S.; Sheng, Z. -Z.; Iverson, B.; Moore, B. *FEBS Lett.* **2012**, *586*, 4180–4185.

<sup>110</sup> Estarellas, C.; Frontera, A.; Quiñonero, D.; Deyà, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 415–418.

<sup>111</sup> Estarellas, C.; Frontera, A.; Quiñonero, D.; Deyà, P. M. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2316–2318.



Esta superficie estabiliza el estado de transición que se forma en la reacción de eliminación de Kemp.<sup>112</sup> En especial, las aplicaciones de esta interacción en catálisis ganan importancia en relación con la química de los enolatos (Esquema 2),<sup>113</sup> una de las reacciones de capital interés tanto en química<sup>114</sup> como en biología.<sup>115</sup>



**Esquema 2.** Estabilización del enolato soportado sobre NDIs así como adición de Michael a la 2-ciclopenten-1-ona. En la Figura indexada se muestra una comparación de la velocidad de la adición: 1. Círculos negros, se corresponden con el sistema NDIs-enolato (P); 2. Círculos blancos, se corresponden a la adición con malonato de dietilo.

En este contexto se han llevado a cabo adiciones de Michael a enonas así como síntesis de cumarinas, que resultan ser estructuras privilegiadas empleadas como sondas fluorescentes. Los enolatos implicados en estas síntesis son estabilizados sobre la superficie  $\pi$ -acídica, basada en atropoisómeros de NDIs.

<sup>112</sup> (a) Zhao, Y.; Domoto, Y.; Orentas, E.; Beuchat, C.; Emery, D.; Mareda, J.; Sakai, N.; Matile, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9940–9943; (b) Lu, T.; Wheeler, S. E. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3268–3271.

<sup>113</sup> Zhao, Y.; Sakai, N.; Matile, S. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3911.

<sup>114</sup> (a) Bernardi, L.; Fochi, M.; Comes Franchini, M.; Ricci, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2911–2922;

(b) Lubkoll, J.; Wennemers, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6841–6844.

<sup>115</sup> Marco, J. A. *Química de los Productos Naturales*. Editorial Síntesis, 2006.

El uso continuado de NDIs se debe a que las nafatalendiimidias presentan un momento cuadrupolar intrínseco muy elevado, además, al introducir sustituyentes atractores de electrones se obtiene el ácido  $\pi$ -orgánico más fuerte conocido hasta la fecha.<sup>113</sup> Sobre esta superficie ácida tiene lugar la reacción de adición de Michael, la cual se compara con la que tiene lugar sobre el malonato de dietilo. En este caso, la interacción anión- $\pi$  del sistema NDI se corrobora mediante  $^1\text{H}$  RMN, ya que los protones en la posición  $\alpha$  al carbonilo en el malonato de dietilo presentan un desplazamiento químico,  $\delta$ , de 3.38 ppm ( $\text{p}K_a$  16.4), mientras que en el sistema NDI aparecen a 1.60 ppm ( $\text{p}K_a$  14.5). Cuando la interacción tiene lugar soportada sobre NDI, se observa una mayor estabilidad del correspondiente enolato<sup>116</sup> deslocalizándose su carga (hasta 3 kcal mol<sup>-1</sup>) así como un aumento en la velocidad de reacción, 86 veces más rápido que sobre el malonato de dietilo como donador (Esquema 2). Además, se ha corroborado que la interacción anión- $\pi$  cataliza selectivamente la adición de enolatos en lugar de la una descarboxilación, la cual estaría más favorecida.<sup>117</sup> Siguiendo esta misma estrategia se ha descrito la adición de enaminas a nitroolefinas<sup>118</sup> o formación de enlaces C-C,<sup>119</sup> por lo que resulta un área de interés creciente.

### 1.1.2. Sales de Pirilio: Generalidades, metodología sintética y aplicaciones recientes

Las sales de pirilio son una clase de cationes orgánicos que contienen un oxígeno trivalente en un anillo aromático de 6 miembros (Figura 19). De manera muy extendida, en base a estudios teóricos, se estableció que la aromaticidad del catión pirilio era menor que otros anillos aromáticos de seis miembros, como en el caso del benceno, como consecuencia de la longitud del enlace C-O (Óptima:  $R_{\text{C-O}}$  1.265 Å) en comparación con la del enlace C-C (Óptima:  $R_{\text{C-C}}$  1.388 Å).<sup>120</sup> No obstante, resultados recientes muestran que la anisotropía de la densidad electrónica  $\pi$  es independiente del tipo de heteroátomo,

<sup>116</sup> Miros, F. N.; Zhao, Y.; Sargsyan, G.; Pupier, M.; Besnard, C.; Beuchat, C.; Mareda, J.; Sakai, N.; Matile, S. *Chem. Eur. J.* **2015**, *22*, 2648–2657.

<sup>117</sup> Zhao, Y.; Benz, S.; Sakai, N.; Matile, S. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6219–6223.

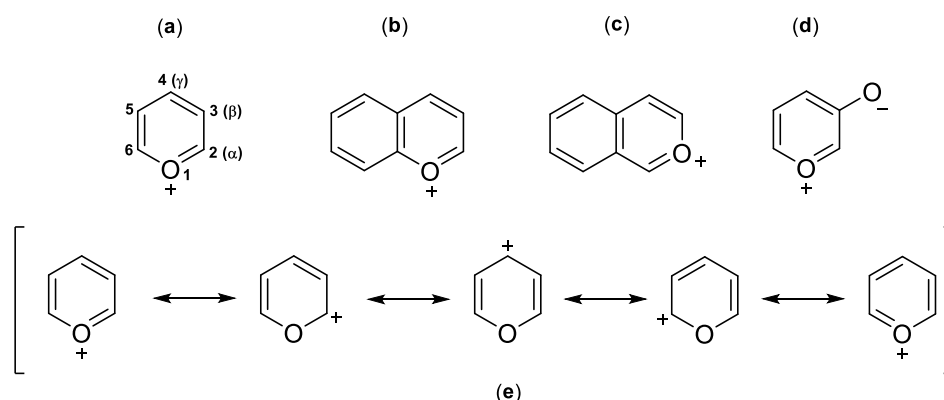
<sup>118</sup> Zhao, Y.; Cotellet, Y.; Avestro, A.-J.; Sakai, N.; Matile, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11582–11585.

<sup>119</sup> Berkessel, A.; Das, S.; Pekel, D.; Neudörfl, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11660–11664.

<sup>120</sup> Parreira, R. L. T.; Galembeck, S. E. *J. Mol. Struct. (TEOCHEM)* **2006**, *760*, 59–73.

en otras palabras, sustitución de un grupo CH del benceno por un O<sup>+</sup> en las sales de pirilio no provoca cambios considerables en la aromaticidad de estos compuestos.<sup>121</sup>

Las sales de pirilio se conocen desde 1896, sin embargo no fue hasta 1917 cuando se consiguió aislar la primera de ellas, proponiéndose una estructura razonable con un oxígeno trivalente.<sup>122</sup> Este hecho implica que su clasificación y la terminología empleada han variado considerablemente a lo largo del tiempo. Básicamente, todas las estructuras presentan un catión pirilio pero si posee un anillo aromático condensado capaz de extender la conjugación del sistema se denominan benzopirilios, destacándose los de tipo cromilio o benzo[*b*]pirilio y los de tipo isocromilio o benzo[*c*]pirilio. Otro tipo importante de sales de pirilio son las sales de flavilio (sales de 2-fenil-1-benzopirilio), las cuales forman parte del aglicón de las antocianinas, pigmentos naturales presentes en flores, frutas y hojas así como su versión sin carbohidrato (antocianidina) de especial interés en la industria alimentaria.<sup>123</sup>



**Figura 19.** Oxa análogos del benceno: (a) catión pirilio junto con indicadores de cada una de las posiciones; (b) catión cromilio (1-benzopirilio o benzo[*b*]pirilio); (c) catión isocromilio (2-benzopirilio o benzo[*c*]pirilio); (d) óxidopirilio  
 (e) estructuras resonantes del catión pirilio

Tradicionalmente a las sales de pirilio clásicas, es decir, aquellas que no presentan otro anillo fusionado, se las ha denominado “monocíclicas”, terminología hoy en día en desuso. Resulta más interesante, desde un punto de vista de la reactividad del catión

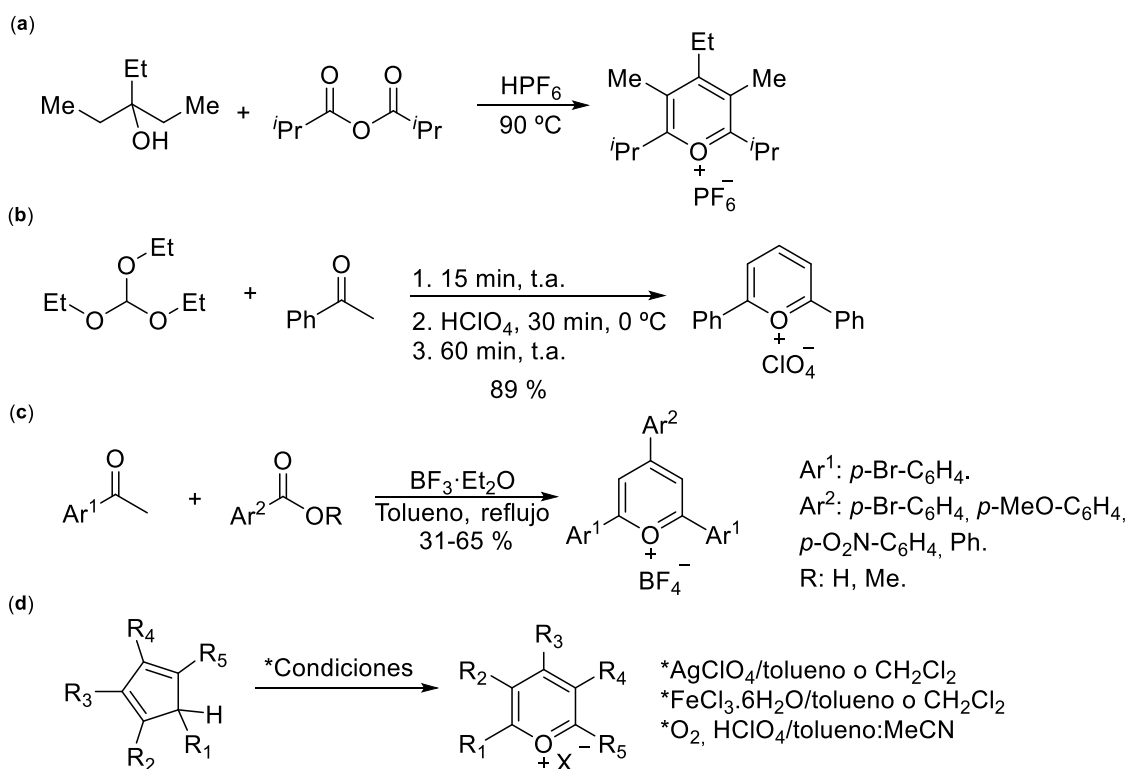
<sup>121</sup> (a) Omelchenko, I. V.; Shishkin, O. V.; Gorb, L.; Leszczynski, J.; Fiase, S.; Bultinck, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 20536–20548; (b) Firouzi, R.; Sharifi Ardani, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 11538–11548.

<sup>122</sup> Balaban, A. T.; Schroth, W.; Fischer, G. Pyrylium Salts. En *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Boulton, A. J., Eds.; Academic Press: New York and London, 1969; Vol. 10, pg. 241–326.

<sup>123</sup> Carrascon, V.; Fernandez-Zurbano, P.; Bueno, M.; Ferreira, V. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 10938–10947.

pirilio, clasificarlas como “ $\alpha$  activas” y “ $\alpha$  no activas” en función de si presentan o no sustituyentes en una de las posiciones 2 o 6.

La naturaleza del contraión depende en gran medida del método de preparación, en este contexto, los más comunes derivan de aniones multiatómicos, típicamente, perclorato, tetrafluoroboratos y hexafluorofosfato. Clásicamente, la síntesis de este tipo de compuestos se realiza a partir de condensaciones intermoleculares de compuestos 1,5-dicarbonílicos, variando un método de otro en función de la síntesis del compuesto dicarbonílico. Así, la metodología empleada en la síntesis de Balaban involucra la diacilación de un alqueno que se genera *in situ* a partir de un haluro o un alcohol (Esquema 3a). Recientes modificaciones en la síntesis de sales de pirilio consiste en la reacción de metil cetonas con ortoformiato de trietilo en presencia de un ácido como el HClO<sub>4</sub> (Esquema 3b).<sup>124</sup>



**Esquema 3.** Metodologías para la síntesis de sales de pirilio: (a) Síntesis de Balaban clásica para compuestos pentasustituídos; (b) Síntesis de sales de 2,6-difenilpirilio a partir de acetofenona y HC(OEt)<sub>3</sub>; (c) Síntesis de sales de 2,4,6-triarilpirilio a partir de acetofenonas *p*-sustituídas y derivados del ácido benzoico; (d) Expansión del anillo de ciclopentadieno en presencia de AgClO<sub>4</sub> [Ref. 126a], FeCl<sub>3</sub> [Ref. 126b] o O<sub>2</sub>/HClO<sub>4</sub> [Ref. 127]

<sup>124</sup> Ábalos, T.; Jiménez, D.; Martínez-Máñez, R.; Ros-Lis, J. V.; Royo, S.; Sancenón, F.; Soto, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3885–3888.

Otra mejora en la síntesis de sales de pirilio implica la adición del enol de una acetofenona *para*-sustituida a un derivado del ácido benzoico o un éster de benzoílo (Esquema 3c).<sup>125</sup> Una estrategia de síntesis totalmente distinta consiste en la expansión de anillo en ciclopentadienos, *vía* rotura de un enlace C–C, catalizada por sales de Ag<sup>126a</sup>, Fe<sup>124b</sup> o mediante oxidación mediada por O<sub>2</sub> en medio ácido<sup>127</sup> requiriéndose al menos un protón en el carbono sp<sup>3</sup> (Esquema 3d).

Las sales de pirilio ofrecen un increíble número de aplicaciones en diferentes campos. Representa una gran aportación a la ciencia de los materiales, destacando su implicación en celdas solares poliméricas en la cuales contribuye aumentando la eficiencia de conversión de potencia.<sup>128</sup> Por otra parte, cuando se consigue aumentar notablemente la conjugación  $\pi$  se obtienen materiales orgánicos semiconductores derivados de este tipo de compuestos.<sup>129</sup> Otros campos de aplicación para estos compuestos se basan en su interacción con la luz y su capacidad para absorber radiación, por lo que se han empleado como fotosensibilizadores,<sup>130</sup> así como fotoinductores de polimerizaciones.<sup>131</sup> Sin embargo, las aplicaciones de estos compuestos se basan preferencialmente en su uso como quimiosensores para aniones<sup>132</sup> o como sondas fluorescentes para detectar y cuantificar proteínas (Figura 20).<sup>133</sup> Este tipo de aplicaciones que serán comentadas con más detalle en el Capítulo 5, se deben a la reactividad frente a nucleófilos de las posiciones 2 y 6 preferencialmente (*ver* Figura 19). Cuando un nucleófilo reacciona en una de estas posiciones desencadena la apertura del catión pirilio provocando un cambio en las propiedades fotofísicas.

---

<sup>125</sup> Bello, A. M.; Kotra, L. P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9271–9274.

<sup>126</sup> (a) Ning, G. L.; Li, X. C.; Munakata, M.; Gong, W. T.; Maekawa, M.; Kamikawa, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1432–1434; (b) Ye, J.; Zhang, X.; Deng, D.; Ning, G.; Liu, T.; Zhuang, M.; Yang, L.; Gong, W.; Lin, Y. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 8232–8235.

<sup>127</sup> (a) Gong, W.; Ning, G.; Li, X.-C.; Wang, Li; Lin, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5768–5770; (b) Yang, L.; Ye, J.; Gao, Y.; Deng, D.; Gong, W.; Lin, Y.; Ning, G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2967–2971.

<sup>128</sup> Rao, B. A.; Kumar, S. M.; Sivakumar, G.; Singh, S. P.; Bhanuprakash, K.; Rao, V. R.; Sharma, G. D. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, *2*, 1743–1751.

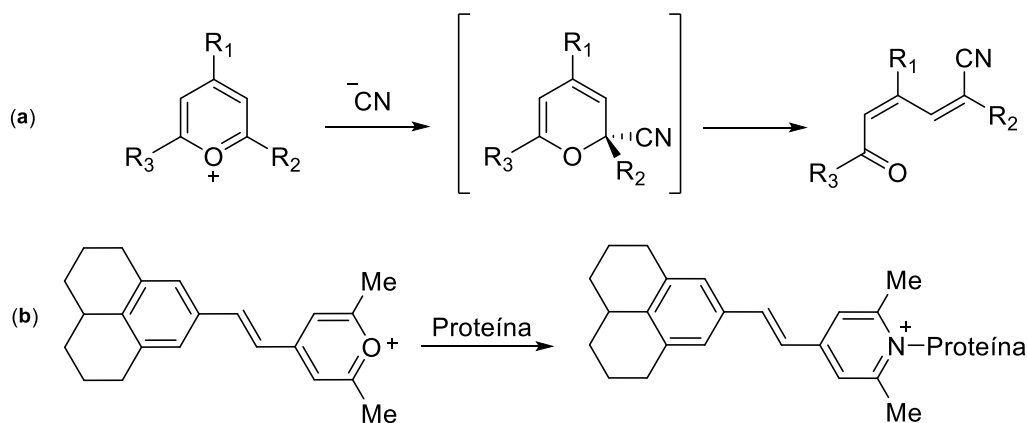
<sup>129</sup> Li, Y.; Zhang, G.; Yang, G.; Guo, Y.; Di, G.; Chen, X.; Liu, Z.; Liu, H.; Xu, Z.; Xu, W.; Fu, H.; Zhang, D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2926–2934.

<sup>130</sup> Amat, A.; Arques, A.; Miranda, M. A. *Appl. Catal. B.* **1999**, *23*, 205–214.

<sup>131</sup> (a) El-Roz, M.; Lalevée, J.; Morlet-Savary, F.; Allonas, X.; Fouassier, J. P. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 7369–7375; (b) Perkowski, A. J.; You, W.; Nicewicz, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7580–7583.

<sup>132</sup> A modo de ejemplo, *ver*: (a) García, F.; García, J. M.; García-Acosta, B.; Martínez-Máñez, R.; Sancenón, F.; Soto, J. *Chem. Commun.* **2005**, 2790–2792; (b) Sola, A.; Tárraga, A.; Molina, P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2547–2551.

<sup>133</sup> Wetzl, B. K.; Yarmoluk, S. M.; Craig, D. B.; Wolfbeis, O. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5400–5402



**Figura 20.** Aplicaciones de las sales de pirilio: (a) quimiosensor de aniones cianuros [Ref. 132] y (b) detector fluorescente de proteínas [Ref. 133]

Como consecuencia de la gran reactividad del catión pirilio, una de las aplicaciones más importantes es como intermedio en síntesis, aplicándose comúnmente en la obtención de varios heterociclos,<sup>134</sup> como derivados del furano,<sup>135</sup> entre otros. Además, muy recientemente, se aplica para obtener estructuras de elevada complejidad mediante cicloadiciones de tipo  $[4+2]$ <sup>136</sup> y  $[5+2]$ <sup>137</sup> a alquenos (Esquema 4). Estas aplicaciones requieren nuevas metodologías sintéticas para generar sales de pirilio como intermedios, entre las que destaca el uso de ácidos de Lewis derivados de metales de transición, tales como Cu, Ag, o Au, con el objetivo de lograr una activación  $\pi$  de un alquino en una unidad de eninona o eninal (Esquema 4a),<sup>138</sup> la cual consiste en una *trans* oximetalación seguida de una ciclación de tipo 6-*endo-dig*.<sup>139</sup>

<sup>134</sup> Santamaría, J.; Valdés, C. Capítulo 18. En *Modern heterocyclic chemistry*, Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2011. Vol. 3, pg. 1631–1682.

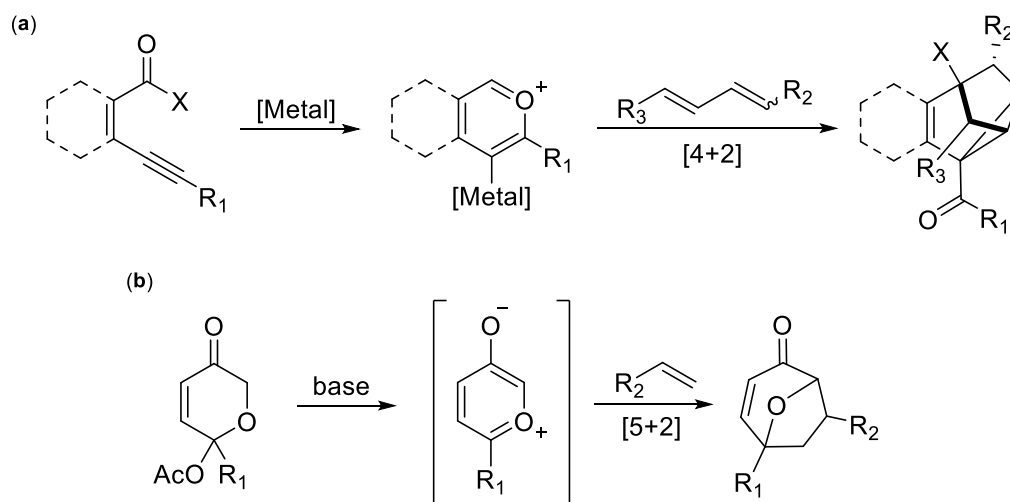
<sup>135</sup> Mouradzadegun, A.; Abadast, F. *Synlett* **2014**, 25, 448–452.

<sup>136</sup> (a) Zhang, H.; Zhu, L.; Wang, S.; Yao, Z.-J. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7063–7074; (b) Zhu, S.; Guo, Z.; Huang, Z.; Jiang, H. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 2425–2430.

<sup>137</sup> (a) Simanis, J. A.; Law, C. M.; Woodall, E. L.; Hamaker, C. G.; Goodell, J. R.; Mitchell, T. A. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9130–9133; (b) Orue, A.; Uria, U.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 3043–3046.

<sup>138</sup> (a) Asao, N.; Aikawa, H.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7458–7459; (b) Straub, B. F. *Chem. Commun.* **2004**, 1726–1728; (c) Zhu, S.; Zhang, Z.; Huang, X.; Jiang, H.; Guo, Z. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 4695–4700.

<sup>139</sup> Wilkins, L. C.; Hamilton, H. B.; Kariuki, B. M.; Hashmi, A. S. K.; Hansmann, M. M.; Melen, R. L. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 5929–5932.



**Esquema 4.** Esquema general de (a) una cicloadición Diels-Alder [4+2] donde se representa la activación del alquino mediante un metal y posterior *trans* oximetalación [Ref. 136] y (b) cicloadición [5+2] a través de un intermedio de iluro de óxidopirilio [Ref. 137b]

## 1.2. Objetivos Específicos

En base a los antecedentes propuestos y a la ausencia de estudios sobre la interacción anión- $\pi$  en sistemas heteroaromáticos cargados, diferentes al nitrógeno, se proponen los siguientes objetivos específicos:

1. Síntesis y caracterización de tetrafluoroboratos de pirilio fluorescentes conteniendo sustituyentes con diferente naturaleza electrónica.
2. Análisis teórico y experimental de la interacción anión- $\pi$  en estos sistemas.
3. Estudio y análisis de los complejos de tri-arilpirilio en función de las propiedades electrónicas de los sustituyentes



### 1.3. Resultados y Discusión<sup>140</sup>

Con el objetivo de obtener sales de pirilio conteniendo sustituyentes con diferente naturaleza electrónica se ha abordado su síntesis mediante dos metodologías. El criterio empleado para el uso de cada una de las metodologías reside en la simetría que se le quiera conferir a las sales de pirilio. Así, complejos de tipo pirilio sustituidos simétricamente se pueden obtener de manera simple a partir de aldehídos y cetonas aromáticos sustituidas en la posición C-4. Por otra parte, la metodología más simple para la síntesis de compuestos de tipo pirilio no simétricos implica la formación previa de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$  insaturados a partir de la cetona menos reactiva, conocidos comúnmente como *chalconas*. En ambos casos, se requiere la presencia de un ácido, como el ácido de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , el cual media las etapas de ciclación y deshidratación del compuesto intermedio 1,5-dicarbonílico.

#### 1.3.1. Síntesis de precursores de Sales de Pirilio: Chalconas

Las chalconas (sistemáticamente 1,3-diaril-prop-2-en-1-onas) constituyen una clase de metabolitos secundarios bioactivos ampliamente distribuidos en la naturaleza. Concretamente, pertenecen a la familia de los flavonoides presentando un amplio espectro de propiedades biológicas entre las que se incluyen su actividad como anticancerígenos, antiinflamatorios, antioxidantes o antineurodegenerativos, etc.<sup>141</sup> Forman parte también de otros compuestos naturales denominados chalconoides, que se forman por una de reacción de Diels-Alder sobre las correspondientes chalconas.<sup>142</sup> Además, cabe resaltar su uso reciente en óptica no lineal confirmando así la gran variedad de campos de aplicación que poseen estos compuestos.<sup>143</sup>

La síntesis de este tipo de compuestos se lleva a cabo mediante una condensación de Claisen-Schmidt, empleando una base del tipo KOH o NaOH. Así, se han preparado las *E*-chalconas **2-12** a partir de aldehídos y cetonas comerciales (Esquema 5) con buenos rendimientos (Tabla 2). Aunque el compuesto **1**, comúnmente conocido como *trans*-chalcona ( $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$ , Esquema 5) puede prepararse fácilmente por esta metodología,

---

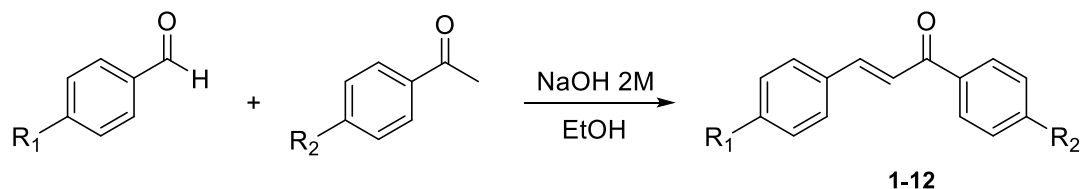
<sup>140</sup> Franconetti, A.; Contreras-Bernal, L.; Jatunov, S.; Gómez-Guillén, M.; Angulo, M.; Prado-Gotor, R.; Cabrera-Escribano, F. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 18442–18453.

<sup>141</sup> Wei, H.; Ruanb, J.; Zhang, X. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 10846–10860.

<sup>142</sup> Li, X.; Han, J.; Jones, A. X.; Lei, X. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 458–468.

<sup>143</sup> Patil, P. S.; Maidur, S. R.; Rao, S. V.; Dharmaprakash, S. M. *Opt. Laser Technol.* **2016**, *81*, 70–76.

está disponible comercialmente de manera muy asequible. Por otra parte, los compuestos **13-15**, que no se incluyen en el Esquema 5 al no tener la estructura general propuesta, derivan del 1-pirencarboxaldehído.



**Esquema 5.** Síntesis general de chalconas (**1-9**), precursoras para la síntesis de Sales de Pirilio

Desde un punto de vista estructural, la principal característica observable mediante  $^1\text{H}$  RMN es la constante de acoplamiento ( $J$ ) del doble enlace C=C en la posición  $\alpha$  al carbonilo. El valor de esta constante revela la geometría  $Z$  o  $E$  de estas chalconas. En todos los casos se obtuvieron unos valores de  $J$  entre 15 y 16 Hz, lo cual es indicativo de una configuración  $E$ .

**Tabla 2.** Chalconas sintetizadas (**2-12**) mediante condensación de Claisen-Schmidt

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rendimiento (%)
<b>2</b>	Ph	H	41
<b>3</b>	Ph	Me	76
<b>4</b>	Ph	F	86
<b>5</b>	F	H	65
<b>6</b>	F	Me	75
<b>7</b>	F	F	81
<b>8</b>	NO <sub>2</sub>	H	75
<b>9</b>	NO <sub>2</sub>	Me	72
<b>10</b>	NO <sub>2</sub>	F	56
<b>11</b>	OMe	Me	64
<b>12</b>	OMe	F	52

Las chalconas derivadas del pireno (**13-15**) presentan una elevada conjugación  $\pi$ , lo que les confiere unas propiedades de fluorescencia únicas, como se ha mostrado recientemente para el compuesto **13**.<sup>144</sup> Las nuevas chalconas sintetizadas **14** y **15** poseen una longitud de onda de absorción ( $\lambda_{\text{abs}}$ ) hasta los 415 nm en comparación con los 390

<sup>144</sup> D' Aléo, A.; Karapetyan, A.; Heresanu, V.; Giorgi, M.; Fages, F. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2255–2259.

nm descritos para el compuesto **13**. Adicionalmente, el compuesto **14** se ha analizado mediante difracción de rayos X, para ello tras purificar el compuesto mediante recristalización con EtOH, se realizó una segunda purificación en columna cromatográfica de gel de sílice (Hexano/AcOEt 5:1). El sólido puro se cristalizó mediante evaporación lenta de una mezcla de EtOH/MeCN (1:1). En estas condiciones el compuesto **14** cristaliza en un sistema ortorrómbico ( $P2_12_12_1$ ,  $Z = 4$ ) observándose una disposición no planar del sistema  $\pi$  (Figura 21) con un ángulo entre la unidad de pireno y la de 4-metilbenceno de  $25.67^\circ$ .<sup>145</sup>

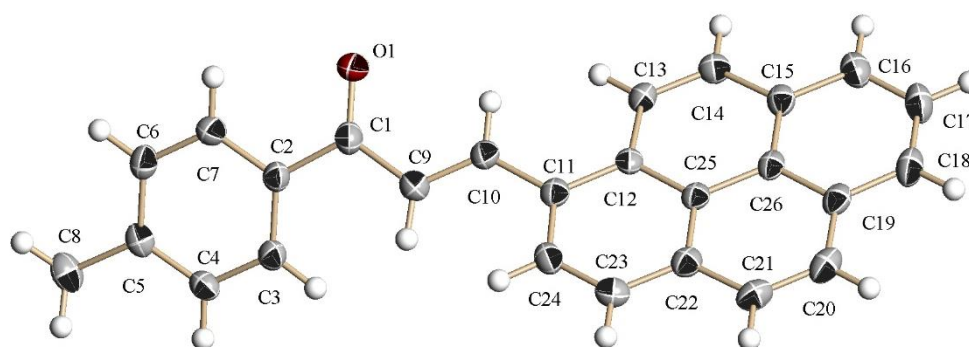


Figura 21. Diagrama ORTEP para el compuesto **14**. Átomos de hidrógeno, incluidos

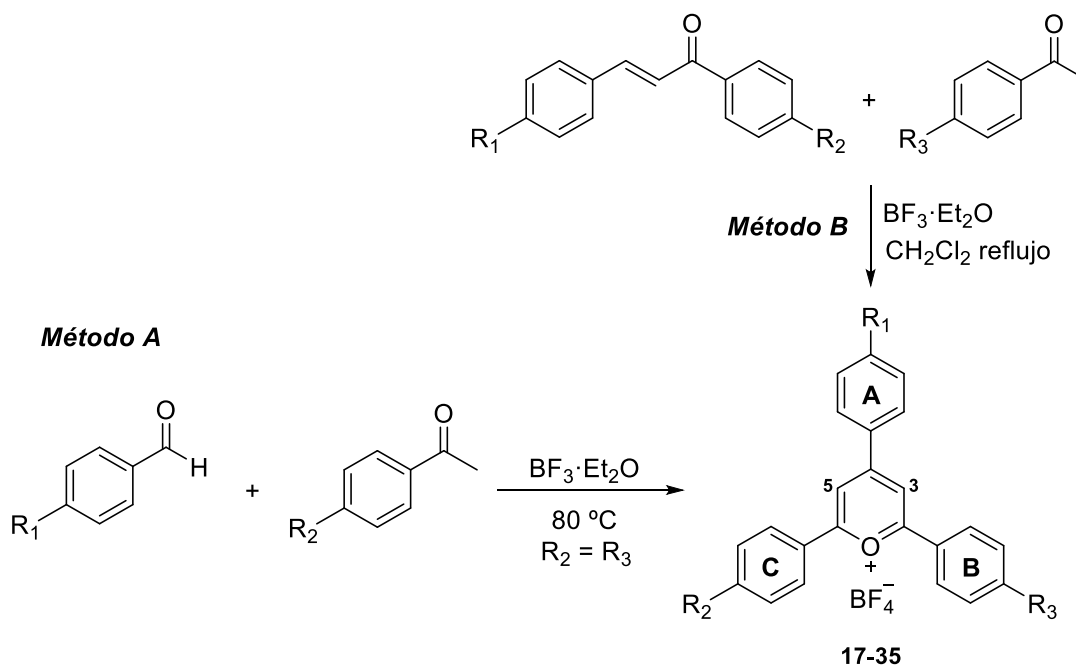
La estructura obtenida mediante rayos X corrobora la geometría de tipo *E* del doble enlace, previamente determinada mediante  $^1\text{H}$  RMN ( $J = 15.4$  Hz, 8.98 y 7.82 ppm para H-7 y H-8, respectivamente). De manera análoga se asigna la geometría *E* para el compuesto **15** ( $J = 15.3$  Hz).

### 1.3.2. Síntesis de Tetrafluoroboratos de pirilio y su implicación en la interacción Anión- $\pi$

Aplicando la metodología comentada tanto para la síntesis de sales de pirilio simétricas (Esquema 6, método A) como no simétricas (Esquema 6, método B) se obtienen los compuestos **17-35** (Tabla 3) en un amplio intervalo de rendimientos. Así, por ejemplo, la sal de pirilio simétrica **32** se obtiene con un rendimiento del 74% a partir del 4-bifenilcarboxaldehído y la 4-fluoroacetofenona en tolueno empleando  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  como ácido de Lewis. Por otra parte, el tratamiento de la chalcona **2** ( $\text{R}_1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$ ) con acetofenona y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro da lugar al tetrafluoroborato de 4-bifenil-2,6-

<sup>145</sup> La numeración empleada en la estructura de rayos X para la chalcona **14**, no es la numeración IUPAC para este tipo de compuestos. Para una información más detallada de los datos cristalográficos consultar la parte experimental.

difenilpirilio (**19**) con un rendimiento del 70%. Contrariamente, tras múltiples ensayos para lograr la síntesis de sales de pirilio altamente conjugadas derivadas del 1-pirencarboxaldehído, o bien, de las chalconas **13-15**, se observa que con la reacción compite un proceso de polimerización hacia derivados de alto  $M_w$  y baja solubilidad, cuyas estructuras no han sido determinadas por el momento.



**Esquema 6.** Métodos A y B para la síntesis de sales de pirilio (**17-35**) simétricas ( $R_2 = R_3$ ) y no simétricas ( $R_2 \neq R_3$ ), respectivamente

Las sales de pirilio simétricas (**17**,<sup>146</sup> **18**,<sup>147</sup> **19**,<sup>148</sup> **20**, **22**,<sup>149</sup> **24**,<sup>147</sup> **25**,<sup>150</sup> **26**,<sup>151</sup> **29**, **30**, **32**, **33**,<sup>152</sup> **34** y **35**) muestran en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{DMSO}-d_6$  un singulete en el rango de 9.30–8.93 ppm para los dos protones equivalentes H-3 y H-5 del anillo de pirilio. En el caso del compuesto **17**, se observa un doblete a 8.60 ppm ( $J = 7.5$  Hz) para 6 protones correspondientes a los protones en *orto* de los tres anillos de fenilo (A, B y C)

<sup>146</sup> (a) Martiny, M.; Steckhan, E.; Esch, T. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1671–1682; (b) Johansson, H.; Cailly, T.; Thomsen, A. R. B.; Bräuner-Osborne, H.; Pedersen, D. S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1383–1384.

<sup>147</sup> Broeckx, L. E. E.; Gueven, S.; Heutz, F. J. L.; Lutz, M.; Vogt, D.; Mueller, C. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13087–13098.

<sup>148</sup> Reichardt, C.; Mueller, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1976**, *11*, 1937–1952.

<sup>149</sup> Katritzky, A. R.; Adamson, J.; Elisseou, E. M.; Musumarra, G.; Patel, R. C.; Sakizadeh, K.; Yeung, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1982**, *9*, 1041–1048.

<sup>150</sup> Katritzky, A. R.; Brownlee, R. T. C.; Musumarra, G. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1643–1647.

<sup>151</sup> Laine, P. P.; Bedioui, F.; Loiseau, F.; Chiorboli, C.; Campagna, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7510–7521.

<sup>152</sup> Song, M.; Fan, C. *Lett. Org. Chem.* **2013**, *10*, 27–30.

de las posiciones 4, 2 y 6 del anillo de pirilio, respectivamente. Para el resto de derivados sustituidos simétricamente (**18**, **19**, **20**, **22**, **24**, **25**, **26**, **29**, **30**, **32**, **33**, **34** y **35**) se observan dos dobletes diferentes para los protones de estas posiciones en el rango de 8.79–8.24 ppm, siendo el más desapantallado el correspondiente a los dos protones en *orto* del anillo de fenilo A, mientras que el segundo doblete, que integra para cuatro protones, se asigna a los protones *orto* correspondientes a los anillos de fenilo en las posiciones 2 y 6 (anillos B y C, respectivamente). Una situación diferente se obtiene cuando algún átomo de flúor está presente en la molécula (compuestos **22**, **24**, **25**, **30**, **32** y **34**), en estos casos se observan doble dobletes debido al acoplamiento con flúor.

**Tabla 3.** Sales de pirilio sintetizadas con sustituyentes de diferente naturaleza

Compuesto	Método	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
<b>17</b>	A, B	H	H	H
<b>18</b>	A	H	Me	Me
<b>19</b>	B	Ph	H	H
<b>20</b>	B	Ph	Me	Me
<b>21</b>	B	H	H	F
<b>22</b>	A	F	H	H
<b>23</b>	B	F	F	H
<b>24</b>	A	H	F	F
<b>25</b>	B	F	F	F
<b>26</b>	A	NO <sub>2</sub>	H	H
<b>27</b>	B	NO <sub>2</sub>	F	H
<b>28</b>	B	NO <sub>2</sub>	Me	F
<b>29</b>	A, B	NO <sub>2</sub>	Me	Me
<b>30</b>	A, B	NO <sub>2</sub>	F	F
<b>31</b>	B	Ph	Me	F
<b>32</b>	A	Ph	F	F
<b>33</b>	B	OMe	Me	Me
<b>34</b>	A, B	OMe	F	F
<b>35</b>	A	OBz	Me	Me

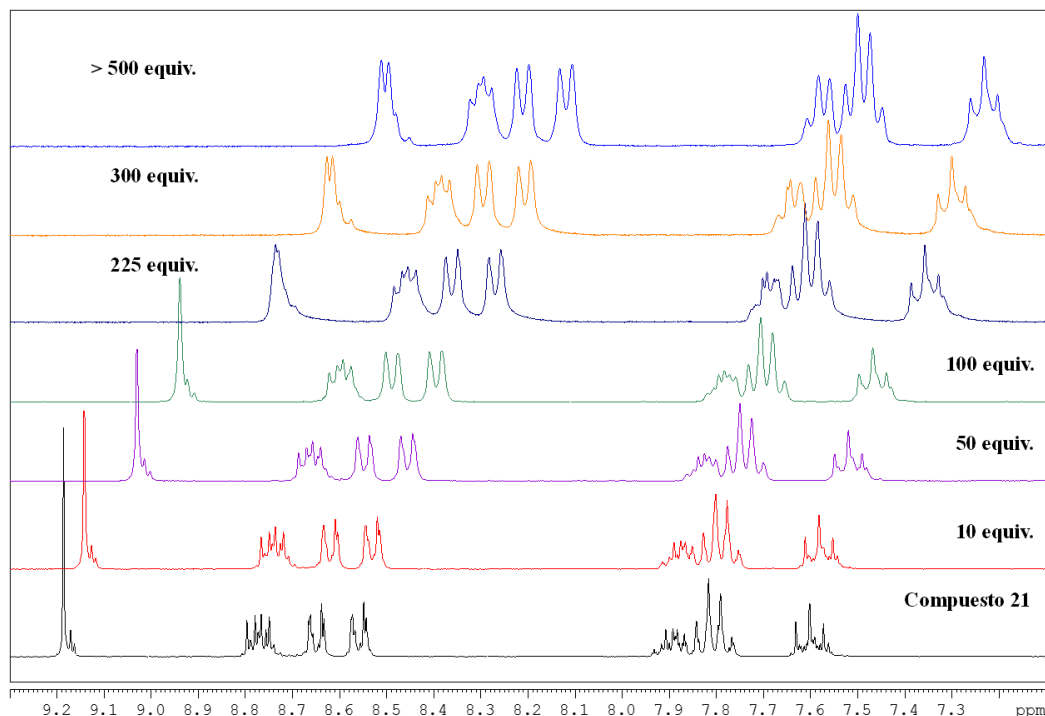
En el caso de las sales de pirilio no simétricas (**21**, **23**, **27**, **28** y **31**), y de forma particular en el compuesto **21**, se observa en el espectro de <sup>1</sup>H RMN una extraña ausencia de señales para lo que se podría esperar en un compuesto no simétrico. Así, se observa una única señal a 9.16 ppm para los protones H-3 y H-5 del catión pirilio (un singulete

para dos protones). Otra de las características principales de este espectro es la presencia de un doblete para cuatro protones a 8.60 ppm asignado a los protones de las posiciones *orto* de los anillos de fenilo en C-4 y C-6 (anillos A y C) del catión pirilio. De forma análoga, el compuesto **23** presenta un multiplete a 8.74–8.66 ppm para estos cuatro protones en *orto*. Debido a estos hechos, la estructura no simétrica propuesta para ambos compuestos (**21** y **23**) se ha investigado y confirmado mediante experimentos de  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  HMBC, el cual permite corroborar de manera eficiente el patrón de sustitución. En un intento de explicar estas evidencias, a priori, se podría atribuir la ausencia de señales a efectos provocados por la solvatación de estos compuestos. Sin embargo, esta explicación se descartó rápidamente al utilizar otro disolvente, concretamente acetona- $d_6$ . En este disolvente, se sigue observando un singulete para los protones H-3 y H-5, así como dos señales para los protones *orto* de los anillos A y C, y adicionalmente, acoplamiento virtual  $^1\text{H} - ^1\text{H}$ . Evaluada esta opción, otra posible explicación para este hecho experimental sería la consideración de una interacción no covalente. Es decir, no asumir la interacción del anión tetrafluoroborato con el anillo de pirilio como una interacción meramente electrostática. En una interacción de tipo tetrafluoroborato- $\pi^+$ , uno de los átomos de flúor del anión podría estar más próximo al H-3 (o H-5) que al H-5 (o H-3) del anillo de pirilio. En esta hipotética situación, la interacción podría inducir un cambio en el desplazamiento químico de uno de estos protones que, de manera casual, tiene un desplazamiento similar al segundo protón implicado. Un efecto análogo se observa para el derivado **23**, pero no así para el resto de sales de pirilio no simétricas **27**, **28** y **31**.

Los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN confirman también la presencia del catión pirilio. Así, en los espectros de las sales de pirilio sustituidas simétricamente se observan señales en el rango 172.7–167.9 ppm para los carbonos C-2 y C-6, mientras que C-4 aparece en el rango 167.1–164.7 ppm. Por último, los carbonos C-3 y C-5 generan una única señal entre 117.7 y 113.0 ppm. Como se podría esperar, se observan señales diferentes para las parejas C-2/C-6 y C-3/C-5 para las sales de pirilio no simétricas.

En primer lugar, para corroborar la hipótesis de la interacción de tipo anión- $\pi^+$ , se realiza un intercambio aniónico mediante la adición de cantidades crecientes de ácido. Así, cuando el compuesto **21** se trata en el tubo de RMN con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  o  $\text{HClO}_4$  (> 500 equivalentes) se observa una disminución en el desplazamiento químico (Figura 22). Esta disminución afecta fuertemente a la señal correspondiente a H-3 y H-5, variando desde

una única señal a 9.16 ppm hasta dos señales separadas a 8.51 y 8.50 ppm. En el caso del nuevo perclorato de pirilio, el valor de  $\delta$  obtenido está en el rango descrito en la bibliografía.<sup>153</sup>

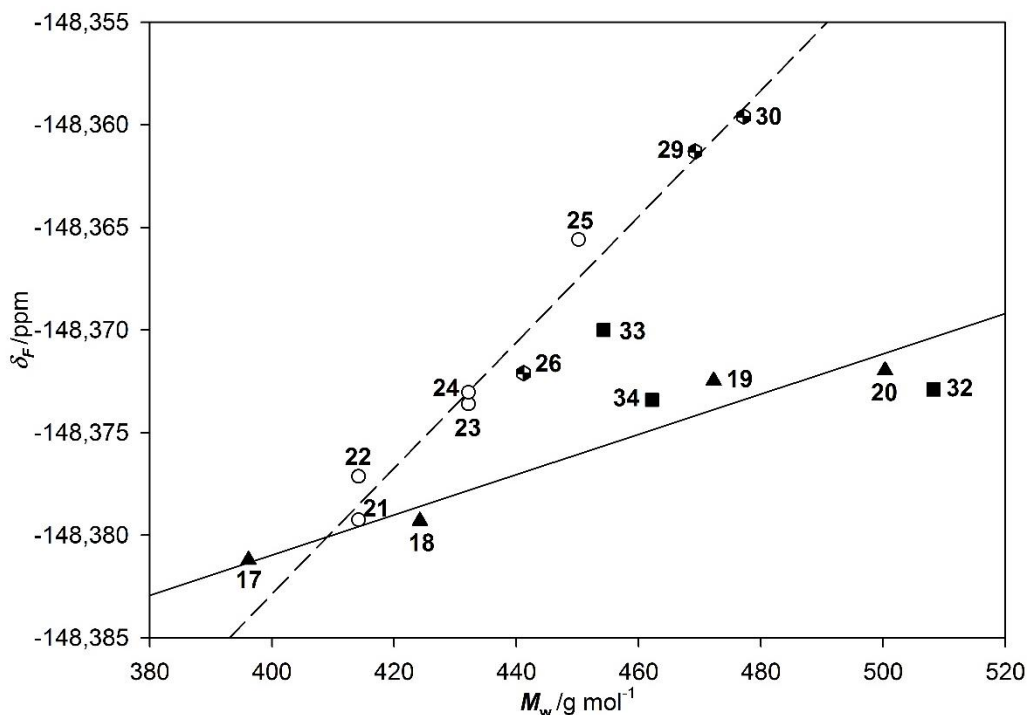


**Figura 22.** Titración  $^1\text{H}$  RMN del compuesto **21** con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  en acetona- $d_6$

Analizando en profundidad esta variación, es necesario plantearse que si el cambio de  $\delta_{\text{H}}$  en los protones aromáticos del catión pirilio puede ser detectado como consecuencia de una interacción anión–pirilio, entonces una variación análoga debe estar presente sobre el anión tetraédrico  $\text{BF}_4^-$ . Utilizando como herramienta la resonancia magnética de  $^{19}\text{F}$  ( $^{19}\text{F}$  RMN) para detectar este cambio se ha encontrado una relación entre  $\delta_{\text{F}}$  y el peso molecular del catión pirilio (Figura 23). En la introducción de este capítulo se han analizado en profundidad las dos principales magnitudes que afectan a la interacción anión– $\pi$ , el momento cuadrupolar y la polarizabilidad molecular. Esta relación encontrada ( $\delta_{\text{F}}-M_{\text{w}}$ ) se puede racionalizar en base a una posible dependencia del

<sup>153</sup> (a) Moghimi, A.; Rastegar, M. F.; Ghandi, M. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 1716–1724; (b) Moghimi, A.; Rastegar, M. F.; Ghandi, M.; Taghizadeh, M.; Yari, A.; Shamsipur, M.; Yap, G. P. A.; Rahbarnoohi, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2065–2074; (c) Liu, Y.; Han, M.; Zhang, H. -Y.; Yang, L. -X.; Yiang, W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2873–2876.

momento cuadrupolar de una molécula y/o la polarización inducida por el anión con el peso molecular.<sup>154</sup>



**Figura 23.** Representación de  $\delta_F$  del anión  $\text{BF}_4^-$  para el acoplamiento con  $^{11}\text{B}$  en  $\text{DMSO-}d_6$  (20 mM) vs.  $M_w$  de diferentes sales de pirilio. En el gráfico, los triángulos se corresponden con la serie (a); círculos con la serie (b); hexágonos para la serie (c) y cuadrados para la serie (d). Para el acoplamiento con  $^{10}\text{B}$ , ver [Ref. 140]

El análisis de los  $\delta_F$  obtenidos para el anión  $\text{BF}_4^-$  en  $\text{DMSO-}d_6$  de los distintos complejos de pirilio trisustituidos revela pequeñas, pero significativas variaciones debido al efecto de los sustituyentes sobre el catión pirilio. Para ilustrar este efecto, el cual resulta ser dependiente de la concentración, se muestra en la Tabla 4 la variación del desplazamiento químico,  $\Delta\delta$  (Hz), observado en cada caso con respecto al compuesto no sustituido **17** ( $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$ ). En este estudio pueden diferenciarse cuatro series entre las sales de pirilio sintetizadas: (a) Compuestos **17-20**, que contienen exclusivamente sustituyentes arilos o alquilos; (b) Compuestos **21-25**, que contienen átomos de flúor como sustituyentes en las posiciones *para* de los anillos aromáticos; (c) Nitrocompuestos **26-30** con y sin átomos de flúor como sustituyentes y (d) Sales de pirilio híbridas **31-35** presentando sustituyentes de diferente naturaleza.

<sup>154</sup> (a) Vrbancich, V.; Ritchie, L. D. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* **1980**, 76, 648–659; (b) Yamaoka, K.; Fukudome, K. *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 6896–6903.



En la serie (b), debido a la electronegatividad de los átomos de flúor, se puede suponer un incremento de la carga positiva sobre el catión pirilio, y por tanto una mayor interacción con el anión. Por este motivo, en comparación con el compuesto no sustituido **17**, se observa una variación más acusada de los desplazamientos químicos del  $\text{BF}_4^-$ . De hecho, se consigue la máxima variación de  $\delta_{\text{F}}$ , y por tanto presumiblemente la mayor interacción, para el compuesto **25** ( $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{F}$ ), que contiene tres átomos de flúor en cada una de las posiciones *para* de los anillos de fenilo.

**Tabla 4.** Series de sales de pirilio sintetizadas y  $\Delta\delta$  (Hz) observado relativo al compuesto no sustituido **17**

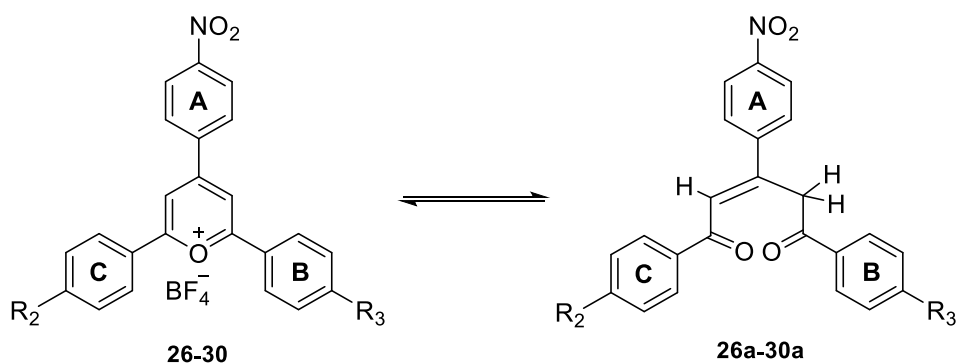
Serie	Compuesto (X)	$\Delta\delta_{\text{X}/17}/\delta_{\text{X}} - \delta_{17}$ (Hz) <sup>a</sup>
<b>a</b>	<b>17</b>	0
	<b>18</b>	0.9
	<b>19</b>	4.1
	<b>20</b>	4.3
<b>b</b>	<b>21</b>	0.9
	<b>22</b>	1.9
	<b>23</b>	3.6
	<b>24</b>	3.9
	<b>25</b>	7.3
<b>c</b>	<b>26</b>	3.5
	<b>29</b>	9.4
	<b>30</b>	8.7
<b>d</b>	<b>32</b>	3.9
	<b>33</b>	5.3
	<b>34</b>	3.7

<sup>a</sup> Los valores corregidos para el proceso dependiente de la concentración en los compuestos **26**, **29** y **30** son 4.3, 9.4 y 10.2, respectivamente.

La síntesis de los regioisómeros **22/21** y **24/23** se ha llevado a cabo para estudiar en profundidad la dependencia experimental de esta interacción no sólo con la naturaleza electrónica de los sustituyentes sino también con la posición respecto al catión pirilio. El análisis de los datos obtenidos para la serie (b) muestra pequeñas variaciones en las parejas de regioisómeros **22/21** ( $\Delta\delta_{22/21}$  0.3 Hz) y **24/23** ( $\Delta\delta_{22/21}$  1.0 Hz), observándose mayores desviaciones de  $\delta_{\text{F}}$  para las sales de pirilio simétricas (compuestos **22** y **24**) que para las no simétricas (compuestos **21** y **23**).

Para la serie (a) se observa una variación del  $\delta_F$  con el peso molecular con una tendencia similar a la mostrada por la serie (b), aunque con una menor pendiente. En este caso, se podría esperar un contacto huésped-receptor más débil en comparación con la serie (b) ya que hay una menor variación de desplazamiento químico respecto al compuesto de referencia (compuesto **17**, Tabla 4). Los compuestos **32** ( $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = R_3 = \text{F}$ ) y **34** ( $R_1 = \text{OMe}$ ,  $R_2 = R_3 = \text{F}$ ) de la serie (d) correlacionan aceptablemente bien con la serie (a), pero no el compuesto **33** ( $R_1 = \text{OMe}$ ,  $R_2 = R_3 = \text{Me}$ ).<sup>155</sup>

Inicialmente, la tendencia que se podría predecir para los nitrocompuestos (c) resultó no ser satisfactoria debido a unos valores de  $\delta_F$  menores de los esperados como consecuencia de una disminución de la concentración de la sal de pirilio en la muestra de RMN. En una disolución de DMSO-*d*<sub>6</sub> los nitrocompuestos evolucionan a un estado de equilibrio (Esquema 7) entre una estructura de tipo pirilio, por ejemplo el compuesto **30**, y la correspondiente pent-2-en-1,5-diona sustituida **30a** (**30/30a**, 1:1.3 determinado por <sup>1</sup>H RMN), por lo que el espectro de <sup>1</sup>H RMN en DMSO-*d*<sub>6</sub> muestra en este caso un singulete para el protón olefínico (H-2) a 7.74 ppm así como un singulete a 4.86 ppm asignado a los protones metilénicos en la posición  $\alpha$  al grupo carbonilo (H-4 y H-4'). Después de varios días, este proceso de apertura del catión pirilio no evoluciona hasta la obtención completa de una estructura de tipo diona, si no que se mantiene la proporción para ambas estructuras en disolución.



**Esquema 7.** Equilibrio sal de pirilio/pent-2-en-1,5-diona observado en una disolución de DMSO-*d*<sub>6</sub>

A partir de la naturaleza donadora/aceptora de los sustituyentes implicados en las sales de pirilio sintetizadas es posible modular la densidad de carga sobre el catión y, por tanto, estos sustituyentes pueden estabilizar o desestabilizar el catión pirilio. De acuerdo

<sup>155</sup> Compuestos **31** y **35** no estudiados.

con este hecho, en el caso concreto de los nitropirilios, se observa una menor formación de la correspondiente pent-2-en-1,5-diona en aquellas estructuras que presentan sustituyentes que estabilizan el catión pirilio. En este contexto, la formación de pent-2-en-1,5-diona (**26a**) a partir de la sal de pirilio **26** es menos acusada (**26/26a** 1:0.4) que para los nitropirilios que presentan átomos de flúor como sustituyentes en los anillos de fenilo B y C (Tabla 5). En el caso de la pent-2-en-1,5-diona **29a** derivada de la sal de pirilio **29**, la relación entre ambos compuestos (**29/29a**) es 1:0.3, observándose en su espectro de  $^1\text{H}$  RMN dos singuletes a 7.69 y 4.85 ppm para H-2 y H-4/H-4', respectivamente. No obstante, en la región aromática no se observan cambios significativos para todas estas 1,5-dionas obtenidas.

**Tabla 5.** Proporción entre nitropirilios y las correspondientes pent-2-en-1,5-dionas, obtenida mediante  $^1\text{H}$  RMN

Compuestos	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Pirilio/diona
<b>26/26a</b>	H	H	1 : 0.4
<b>27/27a</b>	F	H	1 : 1.4
<b>28/28a</b>	Me	F	1 : 0.8
<b>29/29a</b>	Me	Me	1 : 0.3
<b>30/30a</b>	F	F	1 : 1.3

En base a estas proporciones pirilio/diona en equilibrio se observa una disminución predecible del  $\delta_{\text{F}}$ . Además, para estos compuestos el desplazamiento químico del anión  $\text{BF}_4^-$  se debe exclusivamente a la sal de pirilio por lo que éste puede ser corregido teniendo en cuenta la proporción calculada pirilio/diona. Así pues, los valores corregidos para los compuestos **26**, **29** y **30** son los que se representan en la Figura 23. Este comportamiento de los nitropirilios pone de manifiesto la “relación simbiótica” de ambos iones en el complejo pirilio-tetrafluoroborato. Para resaltar esta relación especial, se puede decir que cuando el catión se separa del  $\text{BF}_4^-$ , hecho que provoca el disolvente, la sal de pirilio prefiere descomponerse a permanecer desconectada de su anión. Es necesario matizar, que esta característica comentada tiene lugar en DMSO, disolvente en el que se realizan los espectros de  $^1\text{H}$  RMN y que presenta la capacidad de solvatar a los cationes rompiendo agregados iónicos.

Avanzando en la naturaleza de esta interacción, se puede obtener información relevante a partir de las relaciones lineales de energía libre. La interacción anión- $\pi$  está fuertemente dominada por una contribución electrostática, siendo aún más clara cuando

se considera una interacción anión- $\pi^+$ . Por tanto, si la interacción anión- $\pi$  modula de alguna manera las propiedades de las sales de pirilio, como el desplazamiento químico de  $^{19}\text{F}$  ( $\delta$ , ppm) del anión  $\text{BF}_4^-$ , éste debería correlacionar aceptablemente con las correspondientes constantes de Hammett estándar<sup>156</sup> considerando la suma de los sustituyentes en la posición *para* ( $\Sigma\sigma_p$ ). Estas constantes están íntimamente relacionadas con la naturaleza electrónica de los sustituyentes. A partir de los valores calculados para cada sal de pirilio (Tabla 6) y usando la ecuación de Hammett clásica del tipo:  $\delta = \rho\sigma + h$ , se obtiene la representación gráfica de la Figura 24.

**Tabla 6.** Constantes de Hammett para los sustituyentes de los anillos A, B y C y global para cada compuesto

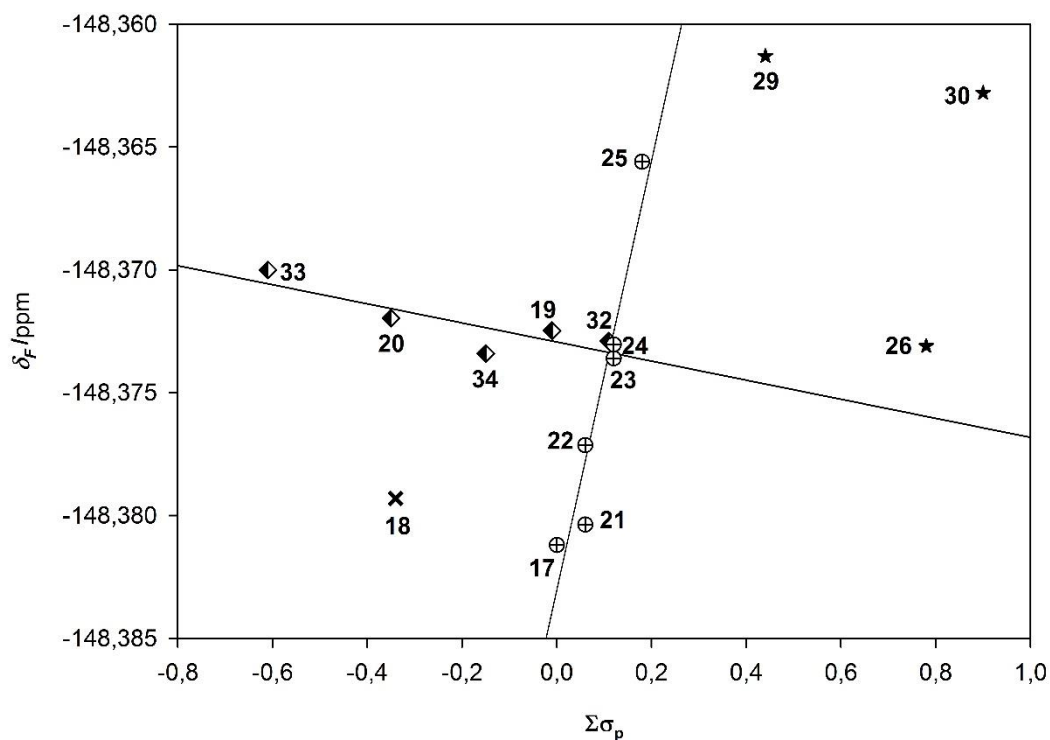
Compuesto	$\sigma_p$ (A)	$\sigma_p$ (B)	$\sigma_p$ (C)	$\Sigma\sigma_p$
<b>17</b>	0	0	0	0
<b>18</b>	0	-0.17	-0.17	-0.34
<b>19</b>	-0.01	0	0	-0.01
<b>20</b>	-0.01	-0.17	-0.17	-0.35
<b>21</b>	0	0.06	0	0.06
<b>22</b>	0.06	0	0	0.06
<b>23</b>	0.06	0.06	0	0.12
<b>24</b>	0	0.06	0.06	0.12
<b>25</b>	0.06	0.06	0.06	0.18
<b>26</b>	0.78	0	0	0.78
<b>29</b>	0.78	-0.17	-0.17	0.44
<b>30</b>	0.78	0.06	0.06	0.90
<b>32</b>	-0.01	0.06	0.06	0.11
<b>33</b>	-0.27	-0.17	-0.17	-0.61
<b>34</b>	-0.27	0.06	0.06	-0.15

En ella se observan claramente dos líneas rectas con un abrupto cambio de pendiente comparándolas entre sí. Para el caso de los compuestos **19**, **20** y **32-34**, de las series (a) y (d), respectivamente, se obtiene un bajo coeficiente de correlación ( $r^2 = 0.714$ ), mientras que se ha encontrado un coeficiente de correlación satisfactorio ( $r^2 = 0.911$ ) para las sales de pirilio que sólo contienen átomos de flúor como sustituyentes en los anillos de fenilo

<sup>156</sup> Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.

[serie (b), compuestos **21-25**]. Por otra parte, el compuesto **18** ( $R_1 = H, R_2 = R_3 = Me$ ) así como los nitrocompuestos [serie (c), compuestos **26-30**] no correlacionan, quedando fuera de ambas rectas.

Estos resultados revelan una correlación efectiva para la interacción anión- $\pi$  entre las constantes  $\sigma$  de los sustituyentes de la sal de pirilio y el desplazamiento químico del anión  $BF_4^-$ . Los compuestos que muestran esta correlación con una pendiente,  $\rho$ , pequeña y negativa son los que poseen sustituyentes donadores de electrones (+R) en el anillo de fenilo A ( $R_1 = Ph, OMe$ ). Los sustituyentes de este tipo estabilizan el catión ya que dispersan la carga positiva del átomo de oxígeno del anillo de pirilio y por tanto haciendo más débil la interacción anión- $\pi^+$ . En otras palabras, se requiere una menor contribución del anión para estabilizar el sistema pirilio. A partir de la gráfica se deduce que la sensibilidad de la interacción anión-catión hacia los sustituyentes de esta naturaleza es limitada.



**Figura 24.** Representación del desplazamiento químico del anión  $BF_4^-$  en  $^{19}F$  RMN para las diferentes sales de pirilio a una concentración constante de 20 mM en  $DMSO-d_6$  (para el acoplamiento con  $^{11}B$ ) vs. Constantes de Hammett para la suma de los sustituyentes ( $\Sigma\sigma_p$ ). Para el acoplamiento con  $^{10}B$ , ver [Ref. 140]

En cambio, las sales de pirilio que sólo contienen átomos de flúor como sustituyentes [serie (b), compuestos **21-25**] presentan la tendencia opuesta, es decir, una pendiente

grande y positiva. En estos casos existe una gran deficiencia electrónica sobre el catión pirilio por efecto de los sustituyentes. En un disolvente como el DMSO, la interacción electrostática  $B \cdots O$  no parece ser lo suficientemente fuerte como para mantener el complejo catión–anión, requiriéndose, que uno de los átomos de flúor del anión  $BF_4^-$  interaccione con el sistema  $\pi$ , mediante una interacción de tipo anión– $\pi^+$ . La situación límite para este hecho se encuentra en las sales de nitropirilio, en las cuales, el efecto electrón-atrayente de los sustituyentes ( $-I$ ,  $-R$ ) induce una inestabilidad considerable, provocando que la correlación falle debido a una disminución de la concentración de pirilio en la muestra. Este razonamiento, se confirma a partir de la representación  $\delta_F$  vs.  $M_w$  mostrada en la Figura 23. Adicionalmente, en base a estos resultados experimentales (Tabla 5) y las correlaciones de Hammett se propone un rango de estabilidad para los complejos tetrafluoroborato-pirilio estudiados entre  $-0.61$  y  $0.40$  de su correspondiente valor de  $\sigma$ . En este sentido, el compuesto **29** es algo más estable ( $\sigma_{para}$   $0.44$ ) que el compuesto **26** ( $\sigma_{para}$   $0.78$ ), gracias a la presencia de los grupos metilos, donadores de electrones. Así pues, como es de esperar también es más estable que los compuestos **28**, **30** y **27**.

Como consecuencia de los datos disponibles, se puede razonar que para poder diseñar sales de pirilio que presenten una interacción anión– $\pi^+$  efectiva, a priori, el valor de  $\Sigma\sigma_p$  debería ser al menos  $0.0$ .<sup>157</sup> Valores por debajo de  $0.0$  se pueden entender como una interacción dominada mayormente de manera electrostática, mientras que valores por encima del rango de estabilidad se puede esperar un aumento en la descomposición de los compuestos.

### 1.3.3. Propiedades fotofísicas de los tetrafluoroboratos de pirilio

Las sales de pirilio sintetizadas son altamente coloreadas en estado sólido y en disolución, motivo por el cual se ha abordado el estudio de las propiedades tanto de absorción UV-visible como la de fluorescencia. Así, se han estudiado estas propiedades en sales de pirilio representativas (**17**, **20**, **21**, **22**, **29**, **30**, **33**, **34** y **35**) abarcando cada una de las series comentadas anteriormente. Todos estos compuestos muestran una banda de absorción UV-vis en el rango  $406$ – $439$  nm en acetona. Además, algunos de ellos (**17**, **21**,

---

<sup>157</sup> Esta afirmación es la que más se ajusta a los datos experimentales disponibles hasta el momento, sin embargo, será matizada a lo largo del Capítulo 2 de esta tesis.

**22** y **35**) muestran una segunda banda de absorción a 357, 356, 358 y 368 nm, respectivamente en acetona (Tabla 7). Trabajos previos de Suresh y col. basados en estudios teóricos han designado estas bandas de absorción en sales de pirilio con la notación “x” e “y”.<sup>158</sup> Esto se debe a que las bandas de UV-vis para estos compuestos se separan como si dos cromóforos independientes actuaran en las sales de pirilio. El primero de ellos se corresponde con la banda “x”, que representa los valores más altos de  $\lambda$  y se atribuye a la unidad de 2,6-diarilpirilio, mientras que la banda “y” se corresponde con la unidad 4-arilpirilio y muestra los valores más bajos de  $\lambda$ .

**Tabla 7.** Datos de absorción UV-visible y fluorescencia para los tetrafluoroboratos de pirilio representativos

Compuesto	$\lambda$ abs (nm) (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	$\lambda$ abs (nm) (Acetona)	$\lambda$ em (nm) (Acetona)	$t_{1/2}$ (min)
<b>17</b>	420, 360 y 290	408, 357	465	–
<b>20</b>	–	417	533	–
<b>21</b>	322, 254 <sup>a</sup> 409, 357 <sup>b</sup>	409, 356	468	–
<b>22</b>	–	406, 359	464	214.2
<b>29</b>	460, 366 y 312	439	518	166.3
<b>30</b>	437, 356 y 297	424	498	–
<b>33</b>	–	421	490	272.2
<b>34</b>	435, 283 y 243	417	518	–
<b>35</b>	429, 368, 287, 231 y 203 <sup>a</sup>	430, 368	492	–

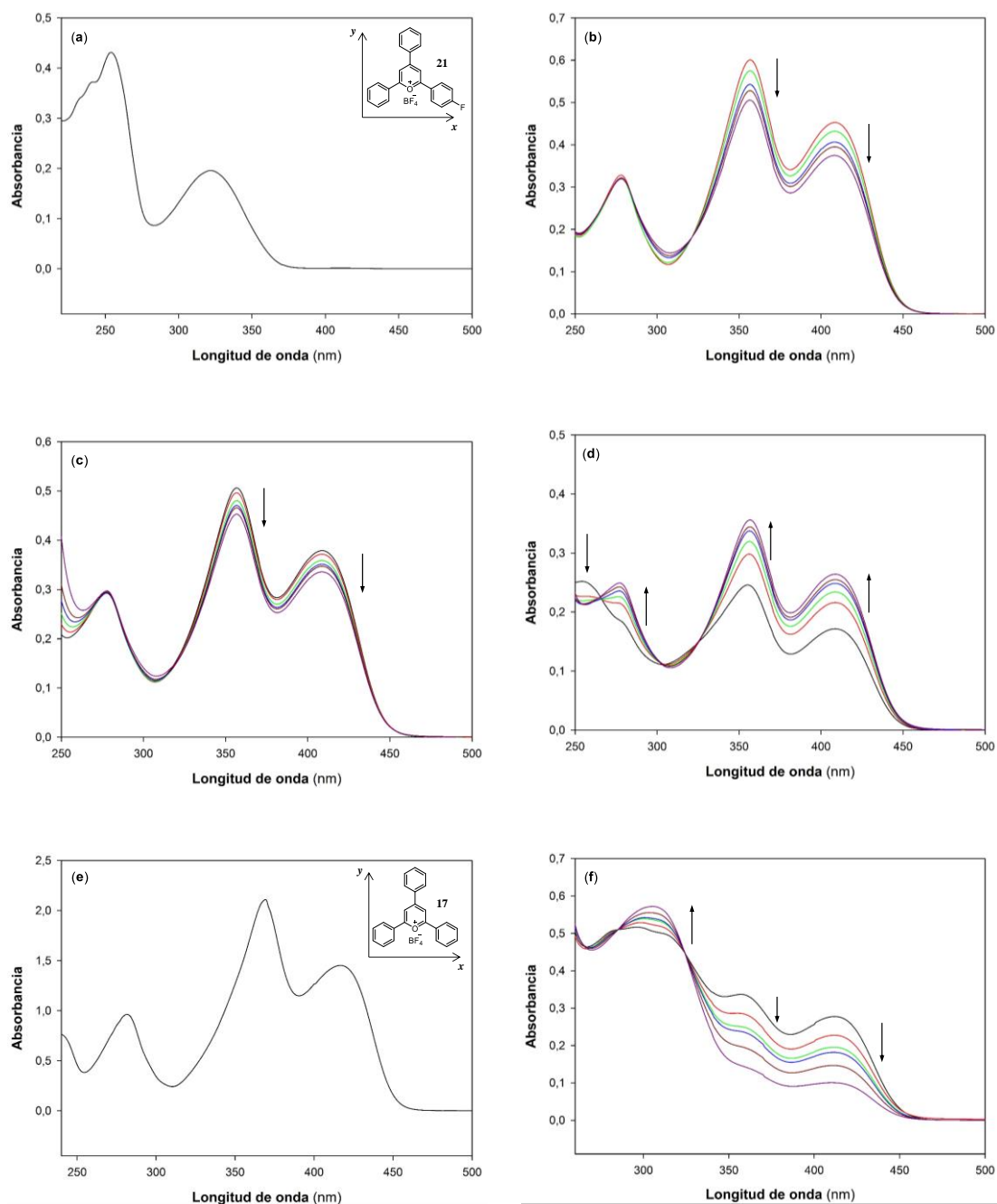
<sup>a</sup> El espectro UV-vis se ha realizado en MeOH; <sup>b</sup> El espectro UV-vis se ha realizado en MeOH en medio ácido.

Al incrementar la polaridad del disolvente se observa un desplazamiento hipsocrómico de las bandas de absorción hacia  $\lambda$  más cortas. El espectro de absorción del compuesto **17** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> posee tres bandas (420, 360 y 290 nm) similares a las descritas en la bibliografía previamente,<sup>159</sup> mientras que el compuesto **21** en MeOH muestra dos bandas a 322 y 254 nm (Figura 25a). Al tratar este compuesto con cantidades crecientes de ácidos (0.2, 0.6, 1.0, 1.5 y 4.0 equivalentes) tales como HClO<sub>4</sub>, AcOH y TFA se provoca un desplazamiento batocrómico de las bandas de absorción hasta 409 y 357 nm. Este efecto se consigue de forma completa incluso tras la adición de 0.2 equivalentes de HClO<sub>4</sub>, sin embargo, la adición hasta 4.0 equivalentes de ácido no provoca ningún cambio

<sup>158</sup> Manoj, N.; Ajayakumar, G.; Gopidas, K. R.; Suresh, C. H. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 11338–11345.

<sup>159</sup> Miranda, M. A.; García, H. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1063–1089.

adicional en la  $\lambda$  de absorción (Figura 25b). En el caso de los ácidos AcOH y TFA (Figura 25c) se observa el mismo comportamiento que para el HClO<sub>4</sub>. Además, los ácidos TFA y HClO<sub>4</sub>, sin embargo, provocan un efecto hipocrómico sobre el espectro UV-vis, efecto opuesto al que induce el AcOH (Figura 25d). Sin embargo, no parece que se pueda extraer ninguna información sobre la naturaleza de la interacción anión–catión a partir de estos experimentos de absorción.



**Figura 25.** Espectros de absorción UV-visible para: (a) compuesto **21** en MeOH; (b) Titración UV-vis con HClO<sub>4</sub> (0.2 – 4.0 eq.); (c) Titración UV-vis con TFA (0.2 – 4.0 eq.); (d) Titración UV-vis con AcOH (0.2 – 4.0 eq.); (e) Compuesto **17** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (f) Variación con el tiempo del espectro UV-visible para el compuesto **17** en DMSO-d<sub>6</sub>

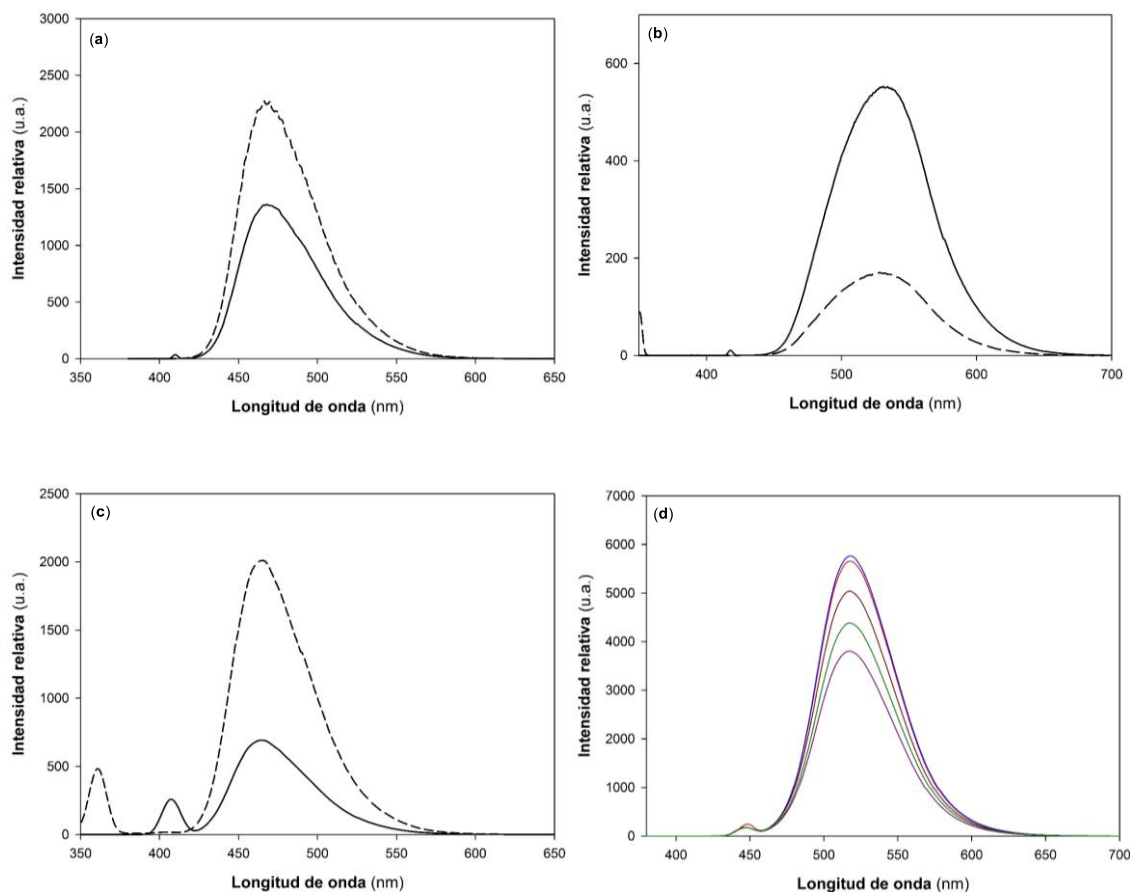


La estabilidad de estas sales de pirilio puede ser evaluada mediante cambios fotofísicos en disolución. Así, el compuesto **17** en DMSO- $d_6$  muestra tres bandas de absorción, cuya intensidad depende del tiempo, y que son asignadas a la banda  $x$  (412 nm), la banda  $y$  (359 nm) y otra localizada en la región de los carbonilos (298 nm), respectivamente (Figura 25e). Cuando este compuesto, en este disolvente, se trata con 10 ciclos de radiación UV se observa un incremento de la banda a 298 nm y, simultáneamente, una pérdida de la intensidad en las bandas correspondientes a las sales de pirilio (Figura 25f). El análisis mediante  $^1\text{H}$  RMN de esta mezcla revela la presencia de 1,5-dicetona, formada por la apertura del anillo de pirilio.

Todos los complejos sintetizados poseen una fluorescencia intrínseca gracias a la conjugación  $\pi$  extendida. En acetona, la longitud de onda de emisión para los complejos estudiados (**17**, **20**, **21**, **22**, **29**, **30**, **33**, **34** y **35**, Tabla 7) se encuentra en el rango 464–533 nm y su valor exacto depende de los sustituyentes en la posición *para* de los anillos de fenilo A, B y C unidos al catión pirilio. A partir de los resultados obtenidos, se puede decir que, en general, la sustitución en estas posiciones *para* causa un desplazamiento hacia el rojo de la banda de emisión. Como consecuencia de esto, el máximo de  $\lambda_e$  puede ser controlado cambiando la extensión de la conjugación, como por ejemplo, mediante introducción de un anillo aromático adicional en el compuesto **20** (Figura 26a, Tabla 7,  $\lambda_e$  533 nm,  $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = R_3 = \text{Me}$ ), o bien, cambiando los sustituyentes sobre los anillos aromáticos. Así, el cambio de dos grupos metilo por átomos de flúor en los anillos B y C (pares **29/30** y **33/34**) provoca cambios significativos en el desplazamiento del máximo de emisión (14 y 20 nm, respectivamente), mientras que la introducción de un átomo de flúor en el anillo de fenilo A (par **17/22**) no afecta esta banda de emisión (Figura 26, Tabla 7). Adicionalmente, cuando se reemplaza un grupo electrón-atrayente como el  $\text{NO}_2$  en el anillo de fenilo A por uno donador de electrones tales como OMe (pares **29/33** y **30/34**) u OBz (par **29/35**) se provoca un desplazamiento del máximo de emisión hacia longitudes de ondas más cortas ( $\Delta\lambda_e = 22$  a 28 nm) como consecuencia de una reorganización electrónica y, por tanto, un desplazamiento de la carga positiva hacia los grupos metoxi y benciloxi. En estos casos, durante la excitación podría tener lugar un movimiento del anión tetrafluoroborato hacia el anillo de fenilo A.

Las sales de pirilio obtenidas son estables, con las excepciones de los compuestos **22** ( $R_1 = \text{F}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{H}$ ) y **33** ( $R_1 = \text{OMe}$ ,  $R_2 = \text{Me}$ ,  $R_3 = \text{Me}$ ), en los que la intensidad de

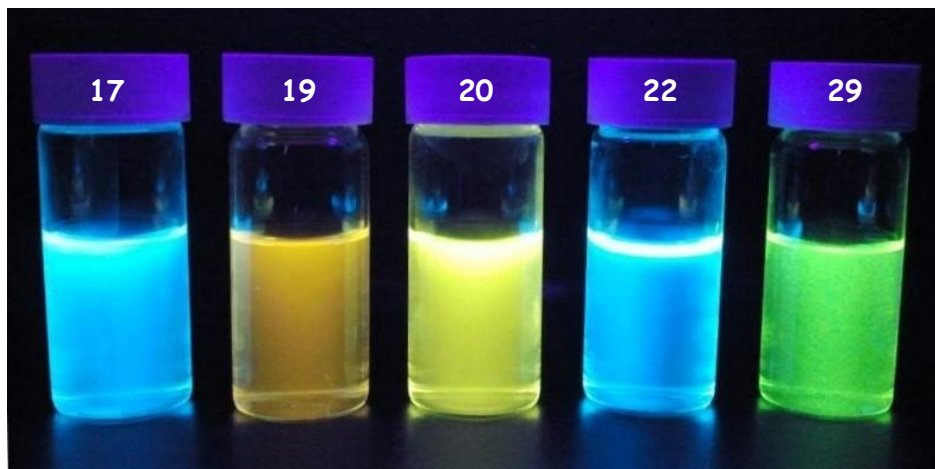
fluorescencia decae lentamente con el tiempo ( $t_{1/2} = 214.2$  min y  $272.2$  min, respectivamente), probablemente debido a una fotoinestabilidad del complejo. Sin embargo, especialmente el compuesto **29** ( $R_1 = \text{NO}_2$ ,  $R_2 = \text{Me}$ ,  $R_3 = \text{Me}$ ) es altamente inestable en estas condiciones (Figura 26d); en este compuesto el pico de emisión de fluorescencia decae hasta ser cero ( $t_{1/2} = 166.3$  min).



**Figura 26.** Espectros de fluorescencia de algunos tetrafluoroboratos de pirilio: (a) Compuesto **20**; (b) Compuesto **21** y (c) Compuesto **22** en acetona; (d) Variación con el tiempo en la emisión de la longitud de onda de emisión del compuesto **29** en acetona

Por último, es necesario resaltar que la mayoría de los tetrafluoroboratos de pirilio investigados muestran una emisión de color que va desde el azul al naranja, como se muestra en la Figura 27 para los compuestos **17**, **19**, **20**, **22** y **29**. Además, la fuerte emisión de fluorescencia de este tipo de compuestos les confiere una capacidad

prometedora como pigmentos con longitud de emisión controlada para aplicaciones relacionadas con la tecnología láser.<sup>160</sup>



**Figura 27.** Percepción de color y brillo de los tetrafluoroboratos de pirilio **17**, **19**, **20**, **22** y **29** en disolución de acetona

### 1.3.4. Cálculos teóricos para la interacción anión- $\pi$ en complejos de pirilio

Con el objetivo de establecer de forma teórica la disposición del anión  $\text{BF}_4^-$  se han realizado cálculos DFT empleando el funcional de intercambio híbrido B3LYP y un nivel de teoría 6-31G(d). Durante la optimización de cada una de las geometrías no se han aplicado restricciones de simetría.<sup>161</sup> Por otra parte, el *set* básico de teoría empleado está de acuerdo con nuestros resultados experimentales, mejorando los resultados obtenidos para el funcional B3LYP/6-31G+(d,p). De manera adicional, la energía de la interacción de todas las estructuras también se ha calculado mediante el funcional M06-2X/6-31G(d),<sup>162</sup> el cual proporciona valores más precisos de la energía de interacción de cada uno de los complejos. A partir de los datos obtenidos tras la optimización de las geometrías de las sales de pirilio (Tabla 8) se observan diferentes características que arrojan luz sobre la interacción anión- $\pi$  en estos complejos. En primer lugar, el compuesto no sustituido **17** muestra una distancia teórica  $R_{\text{B}\cdots\text{O}}$  de 3.023 Å, mientras que para el resto de sales de pirilio estas distancias se incrementan ( $\Delta R_{\text{B}\cdots\text{O}} = 0.214$  a 0.543

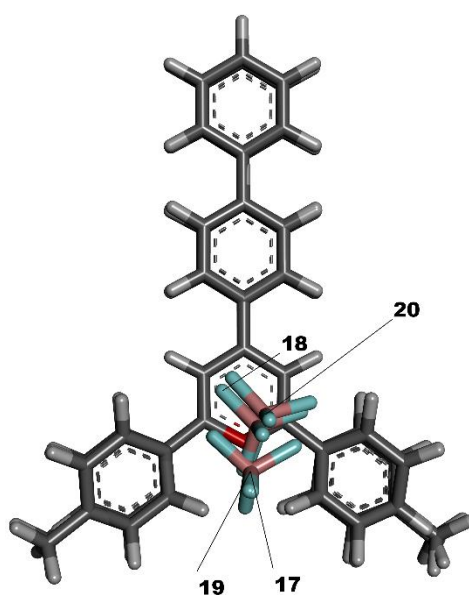
<sup>160</sup> Fakis, M.; Polyzos, J.; Tsigaridas, G.; Parthenios, J.; Fragos, A.; Giannetas, V.; Persephonis, P.; Mikroyannidis, J. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *323*, 111–116.

<sup>161</sup> (a) Schmidt, M. W.; Baldrige, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S.T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Montgomery, J. A. *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*, 1347–1363; (b) Gordon, M. S.; Schmidt, M. W. Advances in Electronic Structure Theory: GAMESS a Decade Later. En *Theory and Applications of Computational Chemistry, the First 40 years*; Dykstra, C. E., Frenking, G., Lim, K. S., Scuseria, G. E., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2005.

<sup>162</sup> (a) Zhao, Y.; Thrular, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157–167; (b) Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Thrular, D. G. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2*, 364–382.

Å, siendo el máximo para el compuesto **34** con la excepción del compuesto **19** ( $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{H}$ , donde  $R_{\text{B}\dots\text{O}} = 3.005 \text{ \AA}$ ). Por otra parte, la distancia del anión al centroide del anillo aromático ( $R_e$ ) disminuye con respecto al compuesto **17** ( $R_e = 3.45 \text{ \AA}$ ) en un rango de  $0.13\text{--}0.24 \text{ \AA}$  (valor mínimo para el compuesto **35**), con la excepción de nuevo del compuesto **19** ( $R_e = 3.47 \text{ \AA}$ ). Este hecho pone de manifiesto que la introducción de un único grupo de fenilo en la posición *para* el anillo de fenilo A (Pares **17/19**, **18/20** y **24/32**, donde  $\Delta R_{\text{B}\dots\text{O}} = 0.018, -0.113$  y  $0.033 \text{ \AA}$ , respectivamente;  $\Delta R_e = -0.014, 0.018$  y  $-0.010 \text{ \AA}$ , respectivamente;  $\Delta R_{\text{F}\dots\text{C}(5)} = -0.038, 0.002$  y  $-0.018 \text{ \AA}$ , respectivamente;  $\Delta R_{\text{F}\dots\text{C}(3)} = 0.018, 0.035$  y  $-0.002 \text{ \AA}$ , respectivamente;  $\Delta R_{\text{F}\dots\text{H}(5)} = -0.044, 0.037$  y  $-0.045 \text{ \AA}$ , respectivamente; y  $\Delta R_{\text{F}\dots\text{H}(3)} = 0.028, 0.161$  y  $-0.030 \text{ \AA}$ , respectivamente) tiene poca influencia sobre la interacción anión- $\pi^+$ , mientras que la dispersión de la carga a través del catión favorece la interacción catión-anión. Así, la máxima dispersión de carga del compuesto **34** ( $R_1 = \text{OMe}$ ,  $R_2 = R_3 = \text{F}$ ) podría correlacionarse con una menor interacción electrostática y justificaría la distancia  $R_{\text{B}\dots\text{O}}$  observada para este compuesto.

Analizando las diferencias entre el compuesto **17** y **20**, se observa una leve reducción tanto de la distancia  $R_{\text{F}\dots\text{H}(5)}$  ( $3.51$  y  $3.16 \text{ \AA}$ , respectivamente) como  $R_{\text{F}\dots\text{H}(3)}$  ( $3.72$  y  $2.91 \text{ \AA}$ , respectivamente). En esta serie (a), el anión se encuentra prácticamente sobre el átomo de oxígeno trivalente, con dos átomos de flúor del  $\text{BF}_4^-$  de manera casi equidistante sobre los átomos de carbono electropositivos C-2 y C-6 (Figura 28;  $2.71$  y  $2.54 \text{ \AA}$ , respetivamente para el compuesto **17**).



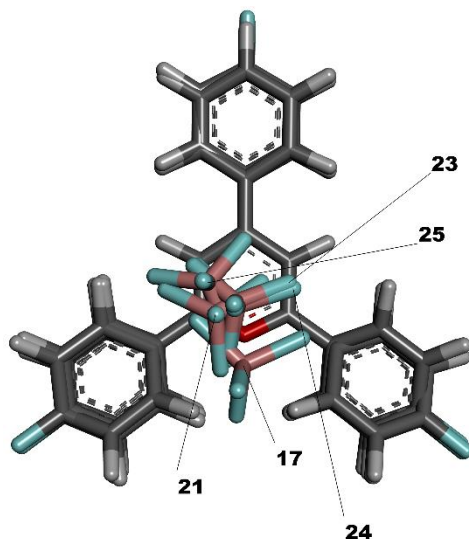
**Figura 28.** Superposición de estructuras basadas en cálculos DFT para los compuestos de la serie (a)

**Tabla 8.** Cálculos teóricos mediante B3LYP/6-31G(d) de las distancias y ángulos diedros para diferentes tetrafluoroboratos de pirilio<sup>a</sup>

Compuesto	$R_{B\cdots O}$ (Å)	$R_{F\cdots C(5)}$ (Å)	$R_{F\cdots C(3)}$ (Å)	$R_{F\cdots H(5)}$ (Å)	$R_{F\cdots H(3)}$ (Å)	$R_e$ (Å)	$\phi_2$ (°)	$\phi_4$ (°)	$\phi_6$ (°)	$\Delta E_{\text{int}}$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>
<b>17</b>	3.02	3.05	3.30	3.51	3.72	3.45	11.1	-4.7	-15.2	-72.1 (-78.8)
<b>18</b>	3.29	2.82	2.88	3.20	3.07	3.26	-26.5	7.2	-16.9	-72.9 (-79.0)
<b>19</b>	3.01	3.09	3.28	3.56	3.69	3.47	15.8	-1.0	-16.6	-67.8 (-75.2)
<b>20</b>	3.40	2.82	2.85	3.16	2.91	3.24	-26.8	0.8	24.0	-71.1 (-77.9)
<b>21</b>	3.25	2.97	2.85	3.12	3.32	3.32	-27.2	9.0	-4.5	-77.8 (-84.5)
<b>22</b>	3.35	2.89	2.88	2.91	3.35	3.30	-30.0	5.4	17.1	-76.9 (-83.6)
<b>23</b>	3.31	2.81	2.85	3.09	3.10	3.26	-27.0	7.0	-16.4	-77.6 (-83.8)
<b>24</b>	3.25	2.82	2.87	3.14	3.13	3.26	-25.0	6.8	-17.7	-78.2 (-84.4)
<b>25</b>	3.48	2.87	2.98	2.82	3.40	3.27	-28.7	8.4	24.7	-79.1 (-86.1)
<b>32</b>	3.28	2.80	2.87	3.10	3.10	3.25	-23.5	5.9	-17.2	-74.9 (-81.8)
<b>33</b>	3.55	2.86	3.04	2.77	3.42	3.28	-27.5	5.8	28.7	-70.6 (-77.6)
<b>34</b>	3.57	2.86	3.06	2.75	3.44	3.28	-28.1	5.8	26.9	-74.9 (-82.2)
<b>35</b>	3.49	2.78	2.85	2.78	3.12	3.21	-25.8	-5.2	23.1	-67.4 (-75.3)

<sup>a</sup> Todos los contactos calculados entre protones de los anillos aromáticos para los compuestos **17**, **21**, **23** y **35** se han confirmado cualitativamente mediante experimentos 2D NOESY, en los cuales se observan contactos NOE para dichos protones; <sup>b</sup> Las energías de interacción (sin corrección BSSE) se han calculado a partir de:  $\Delta E_{\text{int}} = E_{\text{complejo}} - E(\text{BF}_4^-) - E(\text{catión pirilio})$ . En paréntesis se muestra la energía de interacción a nivel M06-2X/6-31G(d).

Cuando se incorporan átomos de flúor a estas moléculas la distancia  $R_{B...O}$  se incrementa hasta un valor máximo de 3.48 Å y el anión se posiciona directamente sobre C-6 (Figura 29).

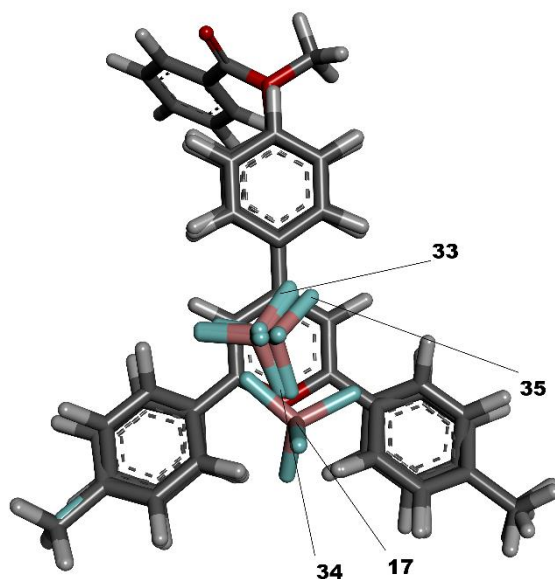


**Figura 29.** Superposición de estructuras basadas en cálculos DFT para los compuestos de la serie (b) en comparación con el compuesto 17

En compuestos que contienen átomos de flúor (**21** a **25**) se encuentra que la distancia  $F...H(5)$  se hace cada vez más corta. Además de este hecho, en estos compuestos se observa un contacto efectivo  $F...C(5)$  en comparación con los de la serie (a) con una distancia menor que el  $\Delta R_{vdw}$ . Comparando los compuestos **21** y **23**, los resultados teóricos muestran que las distancias  $R_{F...H(5)}$  y  $R_{F...H(3)}$  son idénticas para el compuesto **23**, sin embargo, la diferencia de estas distancias es de 0.195 Å para el compuesto **21**, hecho que está de acuerdo con las observaciones encontradas en el espectro de  $^1H$  RMN, comentadas anteriormente. En general, la incorporación de un átomo de flúor en la posición *para* del anillo de fenilo A (par **17/22**) provoca, aparte del incremento de la distancia  $R_{B...O}$  ( $\Delta R_{B...O} = 0.323$  Å), una disminución de  $R_e$  ( $\Delta R_e = -0.152$  Å),  $R_{F...C(5)}$  ( $\Delta R_{F...C(5)} = -0.157$  Å),  $R_{F...C(3)}$  ( $\Delta R_{F...C(3)} = -0.415$  Å),  $R_{F...H(5)}$  ( $\Delta R_{F...H(5)} = -0.604$  Å) así como de  $R_{F...H(3)}$  ( $\Delta R_{F...H(3)} = -0.369$  Å). De manera análoga, la incorporación de dos átomos de flúor en las posiciones *para* de los anillos B y C (pares **17/24** y **19/32**) no sólo causa una disminución de  $R_e$  ( $\Delta R_e = -0.189$  y  $-0.213$  Å, respectivamente), sino también de  $R_{F...C(5)}$  ( $\Delta R_{F...C(5)} = -0.227$  y  $-0.283$  Å, respectivamente),  $R_{F...C(3)}$  ( $\Delta R_{F...C(3)} = -0.427$  y  $-0.411$  Å, respectivamente),  $R_{F...H(5)}$  ( $\Delta R_{F...H(5)} = -0.367$  y  $-0.456$  Å, respectivamente) y especialmente de  $R_{F...H(3)}$  ( $\Delta R_{F...H(3)} = -0.590$  y  $-0.592$  Å, respectivamente). Como

conclusión, la incorporación de átomos de flúor en las posiciones *para* de los anillos de fenilo A, B y C, aparte de disminuir la distancia  $R_e$ , inducen una drástica disminución de la distancia entre los átomos de flúor del anión  $\text{BF}_4^-$  y C(3)/C(5) así como H(3)/H(5) del anillo de pirilio. Este hecho podría ser explicado en base a una interacción anión- $\pi$  efectiva así como una interacción  $(\text{C-H})^+\cdots\text{F}^-$ , respectivamente. En esta línea, la introducción de grupos metilos en las posiciones *para* de los anillos B y C tiene un efecto similar que para el caso de los átomos de flúor.

Para el caso de la serie (d), a partir de los cálculos teóricos se obtiene una disposición diferente del anión  $\text{BF}_4^-$ . En estos compuestos (**33**, **34** y **35**), la introducción de grupos donadores de electrones como OMe u OBz afecta directamente la posición del anión  $\text{BF}_4^-$ , el cual migra hacia C-4 (Figura 30). En este caso se observa que el átomo de boro se encuentra sobre el centroide y un átomo de flúor apuntando hacia C-4, mientras que otro de los átomos de flúor se encuentra perpendicular al enlace C(5)-C(6).

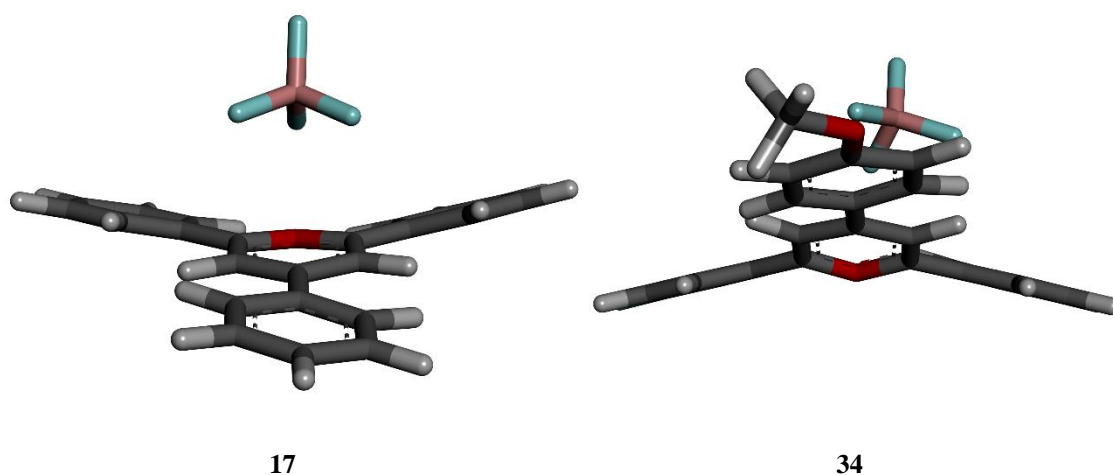


**Figura 30.** Superposición de estructuras basadas en cálculos DFT para los compuestos de la serie (d) en comparación con el compuesto **17**

A partir de los datos resumidos en la Tabla 8, se concluye que la introducción de un grupo metoxi en la posición *para* del anillo de fenilo A (pares **18/33** y **24/34**) provoca un incremento en la distancia  $R_{\text{B}\cdots\text{O}}$  ( $\Delta R_{\text{B}\cdots\text{O}} = 0.262$  y  $0.320$  Å, respectivamente) así como un ligero incremento de  $R_e$  ( $\Delta R_e = 0.019$  y  $0.017$  Å, respectivamente). Por otra parte, también causa un incremento de  $R_{\text{F}\cdots\text{C}(5)}$  ( $\Delta R_{\text{F}\cdots\text{C}(5)} = 0.039$  Å, en ambos casos),  $R_{\text{F}\cdots\text{C}(3)}$

( $\Delta R_{F...C(3)} = 0.161$  y  $0.188$  Å, respectivamente),  $R_{F...H(3)}$  ( $\Delta R_{F...H(3)} = 0.345$  y  $0.310$  Å, respectivamente) y una disminución de  $R_{F...H(5)}$  ( $\Delta R_{F...H(5)} = -0.431$  y  $-0.391$  Å, respectivamente).

Por otra parte, los ángulos diedros de las geometrías obtenidas en el nivel B3LYP/6-31G(d) varían en función de los sustituyentes en las posiciones *para* de los anillos de fenilo sobre las posiciones C-2 y C-6 (anillos de fenilo B y C). Así en el compuesto de referencia **17** los anillos de fenilo de las posiciones *orto* del catión pirilio presentan unos ángulos diedros de  $11.1^\circ$  y  $-15.2^\circ$  con respecto al núcleo de pirilio. Además, el anillo de fenilo A también está rotado en  $-4.7^\circ$ . Esta rotación provoca que se forme una especie de cavidad para acomodar el anión, cuya forma varía de manera *cup-to-cap* en función de la naturaleza electrónica de los sustituyentes, como el compuesto **34**, que presenta un grupo metoxi en la posición *para* del anillo de fenilo A (Figura 31).



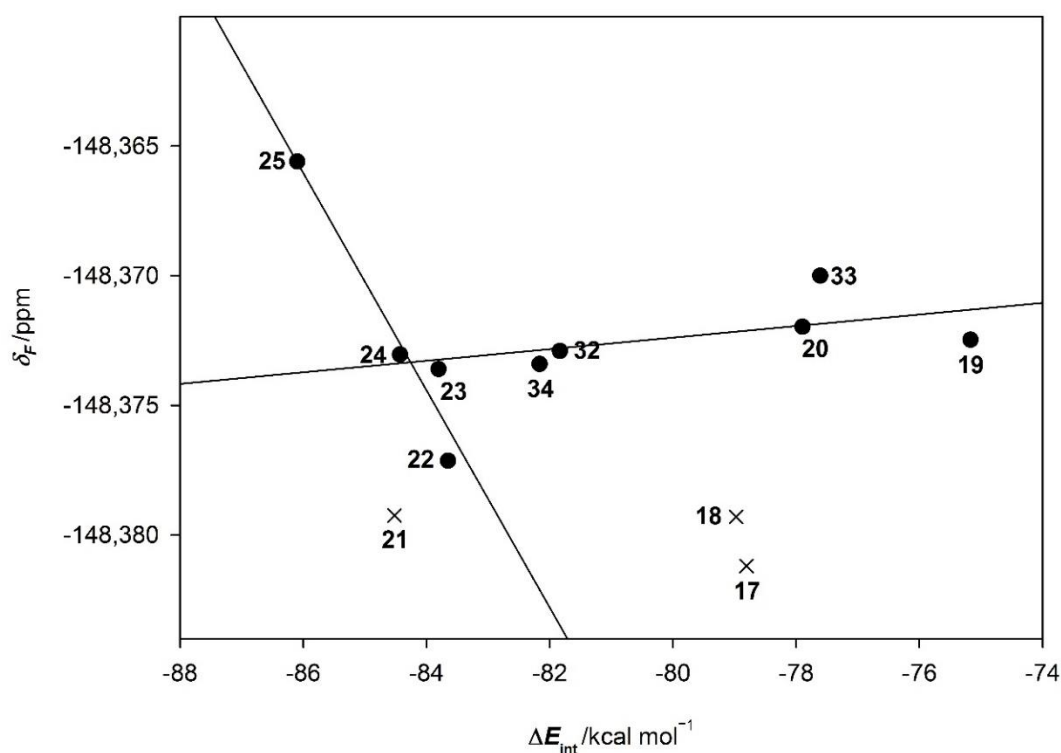
**Figura 31.** Vista en perspectiva de los compuestos **17** y **34** mostrando formas *cup* y *cap*, respectivamente

Comparando las energías de interacción para las sales de pirilio a nivel con B3LYP/6-31G(d) con las obtenidas a nivel M06-2X/6-31G(d) se pone de manifiesto que, aunque hay un paralelismo entre los valores obtenidos en ambos niveles de teoría, los valores de B3LYP/6-31G(d) subestiman la interacción no covalente, tal y como se ha descrito para otros casos previamente.<sup>163</sup> El análisis de las energías de interacción de estos complejos muestra que el compuesto **25** presenta la mayor energía de enlace calculada catión–anión con un valor a nivel B3LYP/6-31G(d) [M06-2x/6-31G(d)] de  $-79.1$  kcal mol<sup>-1</sup> [ $-86.1$

<sup>163</sup> (a) Nijamudheen, A.; Jose, D.; Shine, A.; Datta, A. *J. Phys. Chem Lett.* **2012**, *3*, 1493–1496; (b) Abraham, S. A.; Jose, D.; Datta, A. *ChemPhysChem* **2012**, *13*, 695–698.



kcal mol<sup>-1</sup>]. Este valor se puede esperar debido a los tres átomos de flúor como sustituyentes fuertemente atractores de electrones. En cambio, cuando se consideran sustituyentes donadores de electrones (+R) como el OMe, los cuales aportan densidad de carga sobre el anillo aromático, se debería esperar una energía de interacción más débil. Sin embargo, la energía de interacción, -70.6 kcal mol<sup>-1</sup> [-77.6 kcal mol<sup>-1</sup>], para el compuesto **33** (R<sub>1</sub> = OMe, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = Me) es similar a la obtenida para el compuesto **20** (R<sub>1</sub> = Ph, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = Me), -71.1 kcal mol<sup>-1</sup> [-77.9 kcal mol<sup>-1</sup>], y mayor que las obtenidas para el compuesto **19** (R<sub>1</sub> = Ph, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H), -67.8 kcal mol<sup>-1</sup> [-75.2 kcal mol<sup>-1</sup>]. Más aún, la energía de interacción para el compuesto **34** (R<sub>1</sub> = OMe, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = F) es la misma [B3LYP (-74.9 kcal mol<sup>-1</sup>)] o ligeramente superior [M06-2X (-82.2 kcal mol<sup>-1</sup>)] a la obtenida para el compuesto **32** [R<sub>1</sub> = Ph, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = F; B3LYP (-74.9 kcal mol<sup>-1</sup>) y M06-2X (-81.8 kcal mol<sup>-1</sup>)]. Este comportamiento inesperado se puede explicar en términos de *cooperatividad* donde la presencia del metilo en el grupo metoxi sobre el anillo de fenilo A conduce a una estabilización adicional facilitando interacciones de tipo (C-H)<sup>+</sup>...anión. Adicionalmente, se ha realizado una correlación entre el desplazamiento químico de <sup>19</sup>F y la energía de interacción calculada a nivel M06-2X/6-31G(d) (Figura 32).



**Figura 32.** Desplazamiento químico del anión BF<sub>4</sub><sup>-</sup> para las diferentes sales de pirilio vs. energía de interacción teórica calculada a nivel de teoría M06-2X/6-31G(d)

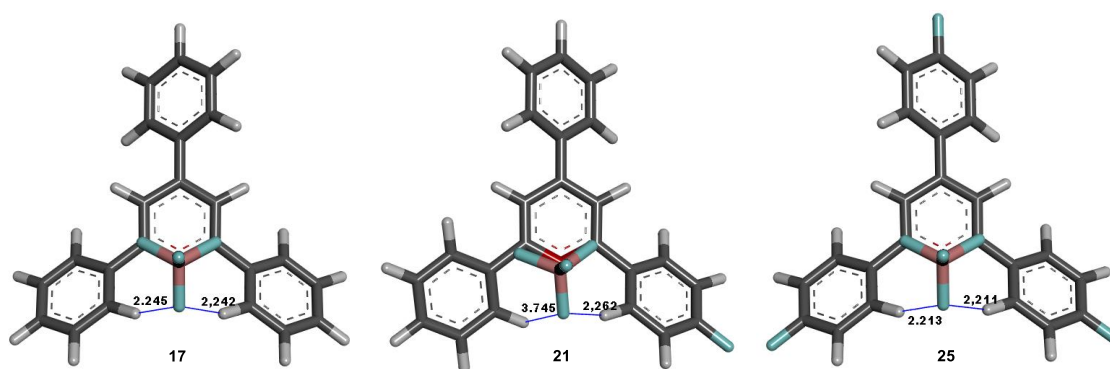
En la gráfica de la Figura 32 se observan dos líneas rectas, en la primera de ellas se obtiene una correlación satisfactoria ( $r^2 = 0.938$ ) con una gran pendiente negativa para los compuestos que contienen átomos de flúor [serie (b), compuestos **22-25**], mientras que la segunda de ellas, correlaciona mal con los valores obtenidos ( $r^2 = 0.409$ ) con una pendiente cercana a cero para los compuestos **19, 20** y **32-34** de las series (a) y (d), respectivamente. Por tanto, en base a estos datos se puede intuir que el aumento de la deficiencia electrónica sobre el catión pirilio, provocada por los sustituyentes, hace que aumente la energía de interacción correspondiente, mientras que la cooperatividad entre las interacciones anión- $\pi$  y  $\text{CH}\cdots\text{anión}$  podrían justificar las energías de interacción obtenidas en las series (a) y (d).

Por último, se ha analizado la influencia del disolvente (DMSO) sobre esta interacción empleando el modelo PCM<sup>164</sup> acoplado a B3LYP/6-31G(d) por medio del programa Gaussian 09.<sup>165</sup> En general, el DMSO aumenta las distancias entre el catión pirilio y el anión  $\text{BF}_4^-$  como se podría esperar dados los efectos intrínsecos del DMSO sobre el catión. Provoca, además, una drástica disminución de las energías de interacción para los compuestos **17, 21** y **25** que toman los valores de  $-7.5$ ,  $-6.7$  y  $-8.1$  kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente. Analizando las diferencias observadas, en el modelo PCM la distancia  $\text{B}\cdots\text{O}^+$  se incrementa aproximadamente  $0.35$  Å ( $\sim 0.36$  Å, para  $R_e$ ) en el compuesto **17**. Una segunda diferencia es el aumento de la rotación de los anillos de fenilo A, B y C con respecto al catión pirilio ( $-31.4$ ,  $-29.6$  y  $30.7^\circ$ , respectivamente). De manera similar a lo descrito para el compuesto **17**, el compuesto **21** presenta una mayor distancia  $\text{B}\cdots\text{O}^+$  ( $3.39$  Å) en el modelo PCM, y una rotación similar a la observada para el anillo de fenilo que contiene el átomo de flúor, el cual está rotado  $-15.8^\circ$  menos que el correspondiente del compuesto **17**. En general, en estos compuestos el anión se encuentra situado sobre el oxígeno trivalente pero mucho más cerca de los protones en *orto* de los anillos aromáticos

<sup>164</sup> Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999–3094.

<sup>165</sup> Gaussian 09, Revision C.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

de las posiciones C-2 y C-6 a distancias menores que  $\Delta R_{vdw}$  (2.242 y 2.245 Å, respectivamente) (Figura 33). Este modelo, pone de manifiesto una interacción de tipo C–H···anión con el protón H-6b/H-6c del anillo de fenilo B/C y un átomo de flúor del anión. La incorporación de un átomo de flúor sobre las sales de pirilio cambia significativamente la densidad de carga (cargas de Mulliken) sobre las posiciones H-3, H-5, H-6b y H-6c. En este contexto, se observa un incremento de la densidad de carga positiva sobre el protón H-6b desde 0.190 para el compuesto **17** hasta 0.200 para el compuesto **25**, lo que podría explicar la interacción C–H···anión implicando esos protones. En este punto es relevante resaltar que para el compuesto **21**, en base a este modelo, los protones equivalentes ficticios H-3 y H-5 presentan la misma carga (0.212).



**Figura 33.** Estructuras basadas en cálculos DFT incluyendo los efectos del disolvente (PCM) para los compuestos **17**, **21** y **25**

En base a los cálculos DFT, se observan dos situaciones para esta interacción. La primera de ellas, contactos anión– $\pi^+$  entre los átomos de flúor y la posición  $\pi$ -ácida C-5 y en segundo lugar, se observa también una interacción (C–H) $^+$ ···anión entre los mismos átomos de flúor y los protones H-5 de los cationes pirilio (para los que las cargas de Mulliken muestran que son los protones más electropositivos de los protones de las sales de pirilio), sin embargo, tanto C-3 como H-3 resultan irrelevantes para la interacción estudiada en la mayoría de las sales de pirilio descritas aquí.

## 1.4. Conclusiones

En base a los resultados y a los objetivos propuestos se deducen las siguientes conclusiones:

Se ha corroborado la presencia de la interacción anión- $\pi^+$  en base a variaciones del desplazamiento químico en  $^{19}\text{F}$  RMN de los tetrafluoroboratos de pirilio sintetizados, las cuales, están causadas por la naturaleza de los sustituyentes en estos sistemas. Así, parámetros que dependen en última instancia del momento cuadrupolar  $Q_{zz}$  como el peso molecular del catión correlaciona con el desplazamiento químico.

Para evaluar la naturaleza electrónica de los sustituyentes se han realizado correlaciones con las constantes de Hammett estándar. En los complejos estudiados se observan dos tendencias que dependen de la naturaleza de estos sustituyentes. Así, la sensibilidad de la interacción a los sustituyentes es mayor para sustituyentes atractores de electrones que para sustituyentes donadores como el OMe o Ph.

Se han realizado cálculos DFT que apoyan las evidencias experimentales. Aparte de la interacción anión- $\pi$ , los resultados teóricos ponen de manifiesto una interacción adicional de tipo enlace de hidrógeno  $(\text{C-H})^+\cdots\text{anión}$ . Adicionalmente, los sustituyentes afectan la estructura molecular de las sales de pirilio provocando la rotación de los anillos fenilo con respecto al catión pirilio. Esta rotación permite la formación de cavidades o bien de tipo copa o bien de tipo sombrero para acomodar el anión correspondiente.

Aunque no se observa evidencia de que las propiedades fotofísicas para estos compuestos dependan en mayor o menor medida de la interacción anión- $\pi$ , su gran emisión de fluorescencia los hace compuestos prometedores para aplicaciones en tecnología láser.

## Conclusions

$^{19}\text{F}$  NMR chemical shifts of pyrylium tetrafluoroborates undergo small but significant changes caused by the effect of substituent. Anion- $\pi^+$  interactions are demonstrated by correlations of chemical shifts with cation molecular weight and standard substituent Hammett constants, that is, a dependence with  $Q_{zz}$  value, as a last resort.

Two trends are observed in pyrylium complexed studied depending on substituent nature. Thus, electron-withdrawing substituents as fluorine enhance the magnitude of anion- $\pi$  interactions whereas electron-donating groups such as OMe or Ph, have a poor global effect.

DFT calculations are in excellent agreement with correlations and experimental results. Apart from anion- $\pi^+$  interactions, the outcomes suggest the presence of fluorine $\cdots$ C(5) contacts as well as hydrogen bonding type (C-H) $^+\cdots$ anion. Based on theoretical results, aromatic rings A, B and C are rotated respect to pyrylium cation forming a *cup-to-cap* shape cavity, relaying on the nature and electronic effects of the substituents.

Although photophysical properties do not provide any evidence of anion- $\pi^+$  interaction, the strong fluorescence emission of this kind of compounds makes them a promising class of tunable emission wavelength dyes for laser technology applications.

## 1.5. Parte Experimental

### 1.5.1. Métodos Generales

Todos los reactivos se han empleado tal y como han sido suministrados sin previa purificación. La evaporación de los disolventes se ha realizado a presión reducida y a temperaturas inferiores a 40°C en la mayor parte de los casos no superando nunca los 50°C. La cromatografía analítica en capa fina se realizó con fines cualitativos usando láminas de aluminio prefabricadas de gel de sílice (MN ALUGRAM Xtra SIL G/UV 254) de 0.2 mm de espesor. Como eluyentes se han empleado los que se indican en cada caso y como revelador principalmente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> etanólico al 10%. La purificación de las sales de pirilio se ha llevado a cabo mediante cristalización. Los disolventes para la mayoría de las reacciones se han utilizado secos o bien han sido purificados mediante procedimiento estándar o empleados directamente de la fuente comercial.

Los espectros de Infrarrojo (IR) se han realizado en un espectrofotómetro JASCO FT/IR-4100. Los espectros UV-visible se han realizado en un espectrofotómetro Jasco V-630 con un barrido espectral de 250 a 800 nm. Las medidas de fluorescencia se han llevado a cabo a 298.2 K en un espectrofluorímetro (Hitachi F-2500) a concentraciones no superiores a 0.1 de valor de absorbancia en el espectro de UV-visible. En todos los casos, la longitud de onda de excitación se corresponde con el máximo de absorción de los espectros UV-visible de cada uno de los compuestos, registrándose la intensidad de la luminiscencia entre 400-700 nm. Adicionalmente, se ha corroborado que los resultados obtenidos en fluorescencia son independientes de la longitud de onda de excitación en el rango desde 350 a 550 nm.

Los espectros de <sup>1</sup>H (y <sup>13</sup>C) RMN se adquirieron en 300 (75.5 para <sup>13</sup>C) y 500 (125.7 y 470 para <sup>13</sup>C and <sup>19</sup>F, respectivamente) MHz en espectrómetros Avance y Avance III. Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm, calibrando con respecto a las señales del disolvente o mediante referencia interna de TMS. Los datos se exponen de la siguiente forma: desplazamiento químico en ppm (multiplicidad, n° de protones, constantes de acoplamiento *J* en Hz, asignación). La adquisición de espectros 2D se realizó utilizando la secuencia de pulsos estándar. Experimentos COSY, NOESY (tiempos de mezcla: 400 y 500 ms), <sup>1</sup>H <sup>13</sup>C HSQC y <sup>1</sup>H <sup>13</sup>C HMBC (optimizado para una constante de acoplamiento de 8 Hz) se han empleado para llevar a cabo las asignaciones

de señales en RMN. Espectros de masas (MS) se registraron empleando ionización por impacto electrónico a 70 eV y 150 eV para ionización química. Espectros de masas de alta resolución (HRMS) se adquirieron con una resolución de 10000 (definición del valle del 5 %) usando un analizador de sector magnético.

### 1.5.2. Medida de desplazamiento químico mediante $^{19}\text{F}$ RMN

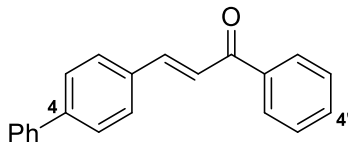
Los espectros han sido adquiridos en un espectrómetro Bruker Avance 500 MHz equipado con una sonda de banda ancha BBFO de 5 mm. En todos los casos los espectros se han registrado a 300 K por triplicado, con una concentración de la muestra de 20 mM y empleando como disolvente DMSO- $d_6$  conteniendo 0.1 % de TMS. La adquisición de espectros se ha realizado usando un pulso de  $90^\circ$  de 14.8 ms y un tiempo de relajación de 5 s. Los desplazamientos químicos de  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta_{\text{F}}$ , se referenciaron indirectamente a  $\text{CCl}_3\text{F}$  ( $\mathcal{E} = 94.094011$ ).

### 1.5.3. Síntesis y caracterización de precursores

#### 1.5.3.1. Procedimiento General

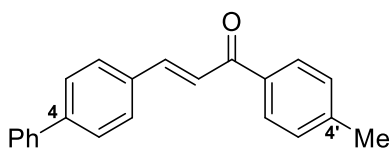
Se disuelve una mezcla de benzaldehído *p*-sustituido (1 mmol) y acetofenona *p*-sustituida (1 mmol) en EtOH absoluto (10 mL). Sobre esta disolución se añade, gota a gota, NaOH 2M (4 mmol) seguida de la adición de  $\text{H}_2\text{O}$  en cantidades catalíticas. La disolución se agita a temperatura ambiente, según el tiempo indicado en cada caso, hasta que tiene lugar la precipitación de un sólido. El sólido se filtra y se lava con EtOH a  $0^\circ\text{C}$  y se recristaliza con EtOH obteniéndose la chalcona pura.

#### 4-Fenilchalcona (2)



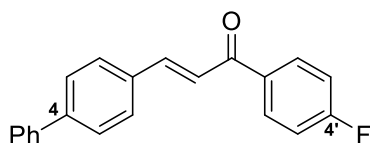
Siguiendo el procedimiento general, una mezcla de bifenil-4-carboxaldehído (200 mg, 1.1 mmol) y acetofenona (129  $\mu\text{L}$ , 1.1 mmol) en EtOH (10 mL) se agita durante 30 min. Tras cristalización de EtOH se obtiene el compuesto **2** (127 mg, 41%) como un sólido blanco.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 4:1): 0.71;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.04$  (m, 2H), 7.86 (d, 1H,  $J = 15.7$  Hz) y 7.75–7.39 (m, 13H).

### 4-Fenil-4'-metilchalcona (3)



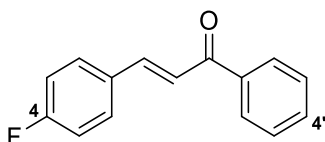
Siguiendo el procedimiento general, una mezcla de bifenil-4-carboxaldehído (200 mg, 1.1 mmol) y 4-metilacetofenona (155  $\mu$ L, 1.1 mmol) en EtOH (10 mL) se agita durante 40 min obteniéndose el compuesto **3** (249 mg, 76%) con pureza suficiente para ser usado en las siguientes transformaciones.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 4:1): 0.70;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.96 (d, 2H,  $J$  = 8.2 Hz), 7.85 (d, 1H,  $J$  = 15.7 Hz), 7.74–7.62 (m, 7H), 7.57 (d, 1H,  $J$  = 15.7 Hz), 7.47 (t, 2H,  $J$  = 7.0 Hz), 7.38 (m, 1H), 7.32 (d, 2H,  $J$  = 8.1 Hz) y 2.45 (s, 3H).

### 4-Fenil-4'-fluorochalcona (4)



Siguiendo el procedimiento general, una mezcla de bifenil-4-carboxaldehído (200 mg, 1.1 mmol) y 4-fluoroacetofenona (130  $\mu$ L, 1.1 mmol) en EtOH (10 mL) se agita durante 40 min obteniéndose el compuesto **4** (285 mg, 86%) lo suficientemente puro para las siguientes transformaciones.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 4:1): 0.52;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.08 (dd, 2H,  $J$  = 5.6,  $J$  = 9.1 Hz), 7.87 (d, 1H,  $J$  = 15.6 Hz), 7.75–7.62 (m, 6H), 7.55 (d, 1H,  $J$  = 15.6 Hz), 7.50–7.39 (m, 3H) y 7.19 (t, 2H,  $J$  = 8.5 Hz).

### 4-Fluorochalcona (5)

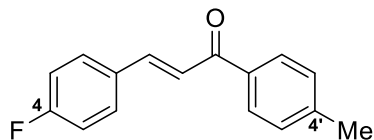


Siguiendo el procedimiento general, una mezcla de 4-fluorobenzaldehído (177  $\mu$ L, 1.61 mmol) y acetofenona (188  $\mu$ L, 1.61 mmol) en EtOH (5 mL) se agita durante 18 min obteniéndose el compuesto **5** (236 mg, 65%) lo suficientemente puro para las siguientes transformaciones.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 4:1): 0.69;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.02 (dd, 2H,  $J$  = 1.5,  $J$  = 8.4 Hz), 7.78 (d, 1H,  $J$  = 15.7 Hz), 7.64 (dd, 2H,  $J$  = 5.4,  $J$  = 8.7 Hz),



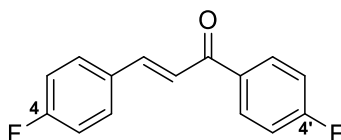
7.59 (m, 1H), 7.52 (d, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 7.46 (d, 1H,  $J = 15.5$  Hz) y 7.12 (t, 2H,  $J = 8.6$  Hz).

#### 4-Fluoro-4'-metilchalcona (6)



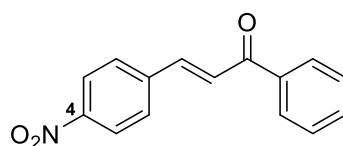
Siguiendo el procedimiento general, una mezcla de 4-fluorobenzaldehído (177  $\mu$ L, 1.61 mmol) y 4-metilacetofenona (227  $\mu$ L, 1.61 mmol) en EtOH (10 mL) se agita durante 2 h obteniéndose el compuesto **6** (292 mg, 75%) con pureza suficiente para ser usado en las siguientes transformaciones.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 4:1): 0.80;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.93$  (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.77 (d, 1H,  $J = 15.9$  Hz), 7.64 (dd, 2H,  $J = 5.6$ ,  $J = 8.5$  Hz), 7.46 (d, 1H,  $J = 15.5$  Hz), 7.31 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.11 (t, 2H,  $J = 8.5$  Hz) y 2.44 (s, 3H).

#### 4,4'-Difluorochalcona (7)



Siguiendo el procedimiento general, una mezcla de 4-fluorobenzaldehído (177  $\mu$ L, 1.61 mmol) y 4-fluoroacetofenona (196  $\mu$ L, 1.61 mmol) en EtOH (5 mL) se agita durante 2 min obteniéndose el compuesto **7** (320 mg, 81%) con pureza suficiente para ser usado en las siguientes transformaciones.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 4:1): 0.79;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.06$  (dd, 2H,  $J = 5.4$ ,  $J = 8.9$  Hz), 7.78 (d, 1H,  $J = 15.7$  Hz), 7.64 (dd, 2H,  $J = 5.4$ ,  $J = 8.6$  Hz), 7.43 (d, 1H,  $J = 15.7$  Hz), 7.18 (t, 2H,  $J = 8.7$  Hz) y 7.12 (t, 2H,  $J = 8.6$  Hz).

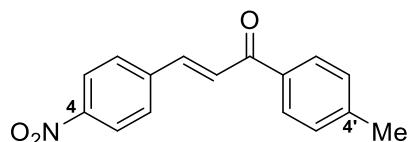
#### 4-Nitrochalcona (8)



Siguiendo el procedimiento general, una mezcla de 4-nitrobenzaldehído (200 mg, 1.32 mmol) y acetofenona (154  $\mu$ L, 1.32 mmol) en EtOH (10 mL) se agita durante 30

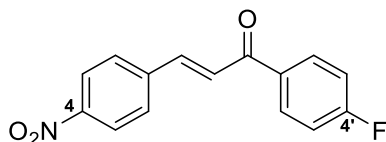
min obteniéndose el compuesto **8** (250 mg, 75%) con pureza suficiente para ser usado en las siguientes transformaciones.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 4:1): 0.48;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.29 (d, 2H,  $J$  = 8.7 Hz), 8.04 (d, 2H,  $J$  = 8.1 Hz), 7.86–7.77 (m, 3H), 7.67–7.61 (m, 2H) y 7.56–7.51 (m, 2H).

#### 4'-Metil-4-nitrochalcona (**9**)



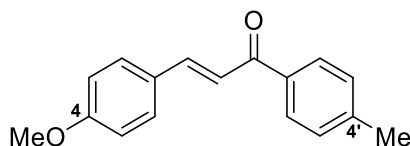
Siguiendo el procedimiento general, una mezcla de 4-nitrobenzaldehído (200 mg, 1.32 mmol) y 4-metilacetofenona (186  $\mu\text{L}$ , 1.32 mmol) en EtOH (10 mL) se agita durante 2 min. Tras cristalización de EtOH se obtiene el compuesto **9** (256 mg, 72%) como un sólido blanco.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 4:1): 0.53;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.28 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz), 7.95 (d, 2H,  $J$  = 8.2 Hz), 7.81 (d, 1H,  $J$  = 15.6 Hz), 7.78 (d, 2H,  $J$  = 8.7 Hz), 7.64 (d, 1H,  $J$  = 15.8 Hz), 7.33 (d, 2H,  $J$  = 8.1 Hz) y 2.45 (s, 3H).

#### 4'-Fluoro-4-nitrochalcona (**10**)



Siguiendo el procedimiento general, una mezcla de 4-nitrobenzaldehído (200 mg, 1.32 mmol) y 4-fluoroacetofenona (161  $\mu\text{L}$ , 1.32 mmol) en EtOH (10 mL) se agita durante 2 min obteniéndose el compuesto **10** (201 mg, 56%) lo suficientemente puro para las siguientes transformaciones.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 4:1): 0.46;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.29 (d, 2H,  $J$  = 8.9 Hz), 8.08 (dd, 2H,  $J$  = 5.4,  $J$  = 8.9 Hz), 7.83 (d, 1H,  $J$  = 15.4 Hz), 7.79 (d, 2H,  $J$  = 8.7 Hz), 7.61 (d, 1H,  $J$  = 15.7 Hz) y 7.21 (t, 2H,  $J$  = 8.6 Hz).

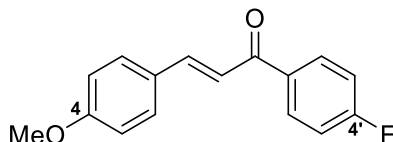
#### 4'-metil-4-metoxichalcona (**11**)



Siguiendo el procedimiento general, una mezcla de *p*-anisaldehído (178  $\mu\text{L}$ , 1.47 mmol) y 4-metilacetofenona (207  $\mu\text{L}$ , 1.47 mmol) en EtOH (10 mL) se agita durante 2 h

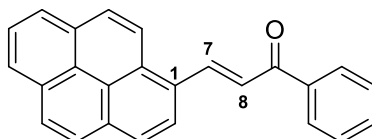
obteniéndose el compuesto **11** (239 mg, 64%) con pureza suficiente para ser usado en las siguientes transformaciones.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 4:1): 0.56;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.93$  (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 7.76 (d, 1H,  $J = 15.6$  Hz), 7.60 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 7.42 (d, 1H,  $J = 15.6$  Hz), 7.30 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 6.94 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 3.86 (s, 3H) y 2.44 (s, 3H).

#### 4'-Fluoro-4-metoxichalcona (**12**)



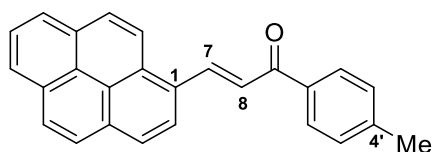
Siguiendo el procedimiento general, una mezcla de *p*-anisaldehído (178  $\mu\text{L}$ , 1.47 mmol) y 4-fluoroacetofenona (179  $\mu\text{L}$ , 1.47 mmol) en EtOH (4 mL) se agita durante 30 min obteniéndose el compuesto **12** (197 mg, 52 %) con pureza suficiente para ser usado en las siguientes transformaciones.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 4:1): 0.42;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.05$  (dd, 2H,  $J = 5.4$ ,  $J = 9.0$  Hz), 7.79 (d, 1H,  $J = 15.6$  Hz), 7.60 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz), 7.38 (d, 1H,  $J = 15.6$  Hz), 7.17 (t, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 6.94 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz) y 3.86 (s, 3H).

#### (*E*)-1-fenil-3-(piren-1-il)prop-2-en-1-ona (**13**)



A una dispersión de 1-pirencarboxaldehído (200 mg, 0.87 mmol) en EtOH (10 mL) a reflujo se le añade acetofenona (102  $\mu\text{L}$ , 0.87 mmol) y NaOH 2M (1 mL) gota a gota. Se adiciona  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) y la mezcla se deja evolucionar a temperatura ambiente bajo agitación vigorosa. Inmediatamente se obtiene un precipitado naranja que se deja en agitación 3h. El sólido se filtra, se lava abundantemente con  $\text{H}_2\text{O}$  obteniéndose el compuesto **13** (197 mg, 68 %) con pureza suficiente para ser usado en las siguientes transformaciones.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 4:1): 0.49;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.01$  (d, 1H,  $J = 15.5$  Hz), 8.57 (d, 1H,  $J = 9.4$  Hz), 8.44 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 8.26–8.02 (m, 8H), 7.83 (d, 1H,  $J = 15.4$  Hz), 7.64–7.54 (m, 3H).

**(E)-1-(4-metilfenil)-3-(piren-1-il)prop-2-en-1-ona (14)**



A una dispersión de 1-pirencarboxaldehído (200 mg, 0.87 mmol) en EtOH (10 mL) a reflujo se le añade 4-metilacetofenona (123  $\mu$ L, 0.87 mmol) y NaOH 2M (2 mL) gota a gota. Se adiciona H<sub>2</sub>O (1 mL) y la mezcla se deja evolucionar a temperatura ambiente bajo agitación vigorosa. Tras 3 min se obtiene un precipitado naranja que se deja en agitación 60 min. El sólido se filtra, se lava con H<sub>2</sub>O y se recristaliza de EtOH obteniéndose el compuesto **14** (206 mg, 68 %). *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 4:1): 0.59; P.f. 160–162 °C. IR: 3036, 2922, 1650, 1606 y 1584 cm<sup>-1</sup>. UV-visible:  $\lambda_{\text{max}}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 412 y 386 nm. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.98 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz, H-7), 8.57 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 8.43 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 8.24 (dd, 2H, *J* = 3.1, *J* = 7.6 Hz), 8.20 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 8.19 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz), 8.14 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 8.09–8.02 (m, 4H), 7.82 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz, H-8), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz) y 2.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 189.9 (CO), 143.8, 141.2 (C-7), 136.0, 133.0, 131.5, 130.9, 129.6, 128.9, 128.8, 127.5, 126.5, 126.2, 126.0, 125.2, 124.8, 124.4, 124.4, 122.9 y 21.9 (CH<sub>3</sub>). EIHRMS: *m/z* 346.1358, calculado para C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>O: 346.1358.

**Resumen de datos cristalográficos para el compuesto 14:**

Fórmula empírica	C <sub>26</sub> H <sub>18</sub> O
Peso Formula	346.40
Temperatura	173(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Dimensiones celda unidad	a = 4.8441(8) Å $\alpha$ = 90°. b = 11.5475(18) Å $\beta$ = 90°. c = 31.118(5) Å $\gamma$ = 90°.
Volumen	1740.6(5) Å <sup>3</sup>
Z	4
Densidad (Calculada)	1.322 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	0.079 mm <sup>-1</sup>
F(000)	728

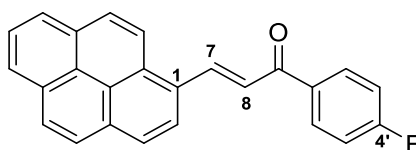
Tamaño del cristal

0.50 × 0.12 × 0.10 mm<sup>3</sup>**Tabla 9.** Distancia de enlace (Å) y ángulos de torsión (°) para el compuesto **14**

Distancias de enlace		Ángulos			
O(1)-C(1)	1.224(3)	O(1)-C(1)-C(9)	120.9(3)	C(17)-C(16)-H(16)	119.6
C(1)-C(9)	1.472(4)	O(1)-C(1)-C(2)	119.6(3)	C(15)-C(16)-H(16)	119.6
C(1)-C(2)	1.494(4)	C(9)-C(1)-C(2)	119.5(3)	C(18)-C(17)-C(16)	120.4(3)
C(2)-C(3)	1.388(4)	C(3)-C(2)-C(7)	118.4(3)	C(18)-C(17)-H(17)	119.8
C(2)-C(7)	1.393(4)	C(3)-C(2)-C(1)	123.3(3)	C(16)-C(17)-H(17)	119.8
C(3)-C(4)	1.395(4)	C(7)-C(2)-C(1)	118.2(3)	C(17)-C(18)-C(19)	121.0(3)
C(3)-H(3)	0.9500	C(2)-C(3)-C(4)	120.0(3)	C(17)-C(18)-H(18)	119.5
C(4)-C(5)	1.379(4)	C(2)-C(3)-H(3)	120.0	C(19)-C(18)-H(18)	119.5
C(4)-H(4)	0.9500	C(4)-C(3)-H(3)	120.0	C(18)-C(19)-C(26)	119.2(3)
C(5)-C(6)	1.388(4)	C(5)-C(4)-C(3)	121.5(3)	C(18)-C(19)-C(20)	122.2(3)
C(5)-C(8)	1.506(4)	C(5)-C(4)-H(4)	119.2	C(26)-C(19)-C(20)	118.6(3)
C(6)-C(7)	1.377(4)	C(3)-C(4)-H(4)	119.2	C(21)-C(20)-C(19)	121.1(3)
C(6)-H(6)	0.9500	C(4)-C(5)-C(6)	118.1(3)	C(21)-C(20)-H(20)	119.5
C(7)-H(7)	0.9500	C(4)-C(5)-C(8)	121.8(3)	C(19)-C(20)-H(20)	119.5
C(8)-H(8A)	0.9800	C(6)-C(5)-C(8)	120.1(3)	C(20)-C(21)-C(22)	121.9(3)
C(8)-H(8B)	0.9800	C(7)-C(6)-C(5)	121.0(3)	C(20)-C(21)-H(21)	119.1
C(8)-H(8C)	0.9800	C(7)-C(6)-H(6)	119.5	C(22)-C(21)-H(21)	119.1
C(9)-C(10)	1.331(4)	C(5)-C(6)-H(6)	119.5	C(23)-C(22)-C(25)	118.8(3)
C(9)-H(9)	0.9500	C(6)-C(7)-C(2)	121.0(3)	C(23)-C(22)-C(21)	122.8(3)
C(10)-C(11)	1.463(4)	C(6)-C(7)-H(7)	119.5	C(25)-C(22)-C(21)	118.4(3)
C(10)-H(10)	0.9500	C(2)-C(7)-H(7)	119.5	C(24)-C(23)-C(22)	121.0(3)
C(11)-C(24)	1.396(4)	C(5)-C(8)-H(8A)	109.5	C(24)-C(23)-H(23)	119.5
C(11)-C(12)	1.418(4)	C(5)-C(8)-H(8B)	109.5	C(22)-C(23)-H(23)	119.5
C(12)-C(25)	1.429(4)	H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5	C(23)-C(24)-C(11)	122.0(3)
C(12)-C(13)	1.434(4)	C(5)-C(8)-H(8C)	109.5	C(23)-C(24)-H(24)	119.0
C(13)-C(14)	1.351(4)	H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5	C(11)-C(24)-H(24)	119.0
C(13)-H(13)	0.9500	H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5	C(22)-C(25)-C(26)	119.7(3)
C(14)-C(15)	1.423(4)	C(10)-C(9)-C(1)	120.3(3)	C(22)-C(25)-C(12)	120.1(3)
C(14)-H(14)	0.9500	C(10)-C(9)-H(9)	119.9	C(26)-C(25)-C(12)	120.2(3)
C(15)-C(16)	1.401(4)	C(1)-C(9)-H(9)	119.9	C(15)-C(26)-C(19)	119.6(3)
C(15)-C(26)	1.417(4)	C(9)-C(10)-C(11)	127.2(3)	C(15)-C(26)-C(25)	120.2(3)
C(16)-C(17)	1.381(5)	C(9)-C(10)-H(10)	116.4	C(19)-C(26)-C(25)	120.3(3)
C(16)-H(16)	0.9500	C(11)-C(10)-H(10)	116.4		
C(17)-C(18)	1.381(5)	C(24)-C(11)-C(12)	118.7(3)		
C(17)-H(17)	0.9500	C(24)-C(11)-C(10)	119.9(3)		

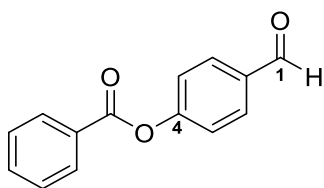
C(18)-C(19)	1.391(4)	C(12)-C(11)-C(10)	121.3(3)
C(18)-H(18)	0.9500	C(11)-C(12)-C(25)	119.5(3)
C(19)-C(26)	1.420(4)	C(11)-C(12)-C(13)	122.9(3)
C(19)-C(20)	1.438(4)	C(25)-C(12)-C(13)	117.5(2)
C(20)-C(21)	1.343(4)	C(14)-C(13)-C(12)	121.8(3)
C(20)-H(20)	0.9500	C(14)-C(13)-H(13)	119.1
C(21)-C(22)	1.440(4)	C(12)-C(13)-H(13)	119.1
C(21)-H(21)	0.9500	C(13)-C(14)-C(15)	121.8(3)
C(22)-C(23)	1.394(4)	C(13)-C(14)-H(14)	119.1
C(22)-C(25)	1.422(4)	C(15)-C(14)-H(14)	119.1
C(23)-C(24)	1.381(4)	C(16)-C(15)-C(26)	119.0(3)
C(23)-H(23)	0.9500	C(16)-C(15)-C(14)	122.6(3)
C(24)-H(24)	0.9500	C(26)-C(15)-C(14)	118.3(3)
C(25)-C(26)	1.425(4)	C(17)-C(16)-C(15)	120.8(3)

**(E)-1-(4-fluorofenil)-3-(piren-1-il)prop-2-en-1-ona (15)**



A una disolución de 1-pirencarboxaldehído (200 mg, 0.87 mmol) en EtOH (10 mL) a reflujo se le añade 4-metilacetofenona (106  $\mu$ L, 0.87 mmol) y NaOH 2M (2 mL) gota a gota. Se adiciona H<sub>2</sub>O (1 mL) y la mezcla se deja evolucionar a temperatura ambiente bajo agitación vigorosa. Tras 5 min se obtiene un precipitado naranja que se deja en agitación 60 min. El sólido se filtra, se lava con H<sub>2</sub>O y se recristaliza de EtOH obteniéndose el compuesto **15** (197 mg, 65 %). *R<sub>f</sub>* (Hexano/AcOEt 4:1): 0.55; P.f. 133–135 °C. IR: 3041, 1650, 1594 y 1576 cm<sup>-1</sup>. UV–visible (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\lambda_{\text{max}}$  415 y 385 nm. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.88 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz), 8.82 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz), 8.61 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 8.38–8.33 (m, 6H), 8.28–8.22 (m, 3H), 8.12 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz) y 7.44 (t, 2H, *J* = 8.8 Hz); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 187.5, 166.1, 164.1, 139.8, 134.4, 132.5, 131.6 (d, *J* = 2.6 Hz), 132.5, 131.6, 131.6, 130.8, 130.1, 129.7, 128.8 (d, *J* = 19.6 Hz), 128.1, 127.3, 126.6, 126.2, 126.0, 125.2, 125.0, 124.1, 123.9, 123.7, 122.2 y 115.8 (d, *J* = 21.7 Hz). EIHRMS: *m/z* 350.1113, calculado para C<sub>25</sub>H<sub>15</sub>OF: 350.1107.

#### 4-(benzoiloxi)benzaldehído (16)



A una disolución de imidazol (682 mg, 10.02 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) a  $0^\circ\text{C}$  se añade  $\text{BzCl}$  (775  $\mu\text{L}$ , 6.68 mmol). El precipitado obtenido se filtra, y el filtrado se adiciona gota a gota sobre una disolución de 4-hidroxibenzaldehído (200 mg, 1.67 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL). La disolución se calienta a reflujo durante 33 h y se deja evolucionar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) y se extrae sucesivamente con  $\text{HCl}$  1M ( $2 \times 50$  mL), una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 50$  mL) y una disolución saturada de  $\text{NaCl}$  (50 mL). Las fases orgánicas se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentran hasta sequedad obteniéndose el compuesto **16** (373 mg, cuant.) como un sólido blanco con pureza suficiente para ser usado en las siguientes transformaciones.  $R_f$  (Hexano/ $\text{AcOEt}$  4:1): 0.40;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.03 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.56–7.51 (m, 2987H) y 7.42 (m, 2H).

#### 1.5.4. Síntesis y caracterización de Sales de pirilio.

##### 1.5.4.1 Método A:

*Procedimiento General a partir de un aldehído y una cetona.*  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (3.1 equiv.) se añade gota a gota bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  sobre una solución del aldehído *p*-sustituido\* (1 equiv.) y acetofenona *p*-sustituida (3 equiv.). La mezcla se calienta a  $80^\circ\text{C}$  hasta que se observa la desaparición de los reactivos de partida, monitorizada mediante c.c.f. (hexano– $\text{AcOEt}$  4:1). El residuo se trata eventualmente con  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{EtOH}$  o  $\text{Et}_2\text{O}$ . Tras recristalización de 1,2-dicloroetano o acetona se obtiene el correspondiente tetrafluoroborato de pirilio puro.

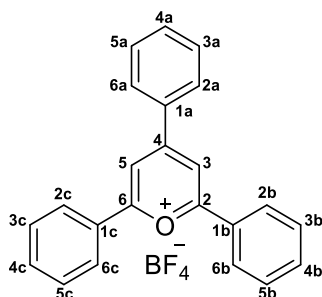
\*Nota: aldehídos *p*-sustituidos sólidos se disuelven previamente en tolueno.

##### 1.5.4.2. Método B:

*Procedimiento General a partir de una chalcona.*  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (3.1 equiv.) se añade gota a gota bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  sobre una solución de chalcona (1 equiv.) y acetofenona *p*-sustituida (3 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. La mezcla se calienta a  $45^\circ\text{C}$  hasta que se

observa la desaparición de los reactivos de partida, monitorizada mediante c.c.f. Se eliminan los disolventes a presión reducida y se trata eventualmente el residuo con H<sub>2</sub>O y EtOH. Tras recristalización de 1,2-dicloroetano o acetona se obtiene el correspondiente tetrafluoroborato de pirilio puro.

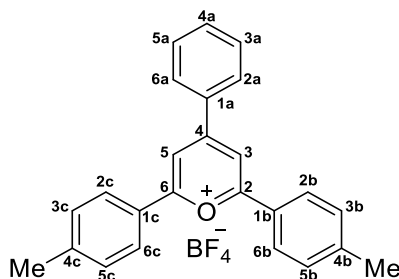
#### Tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirilio (**17**)



*Método A.* Compuestos de partida: benzaldehído (1.02 mL, 10.1 mmol) y acetofenona (2.4 mL, 20.8 mmol). Tiempo de reacción: 24 h. Se recristaliza de 1,2-dicloroetano obteniéndose el compuesto **17** (1.01 g, 32%) como un sólido amarillo.

*Método B.* Compuestos de partida: chalcona **1** (500 mg, 2.40 mmol) y acetofenona (840  $\mu$ L, 7.20 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL). Tiempo de reacción: 20 h. Se recristaliza de 1,2-dicloroetano obteniéndose el compuesto **17** (254 mg, 34%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.17 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.60 (d, 6H, *J* = 7.5 Hz, H-2a, 6a, 2b, 6b, 2c y 6c), 7.88 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, H-4a, 4b y 4c) y 7.81 (t, 6H, *J* = 8.0 Hz, H-3a, 5a, 3b, 5b, 3c y 5c); <sup>19</sup>F RMN (470 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = -148.3269 (br s, <sup>10</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), -148.3812 (*J*<sub>F,B11</sub> = 1.1 Hz, <sup>11</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>).

#### Tetrafluoroborato de 4-fenil-2,6-di-(4-metilfenil)pirilio (**18**)

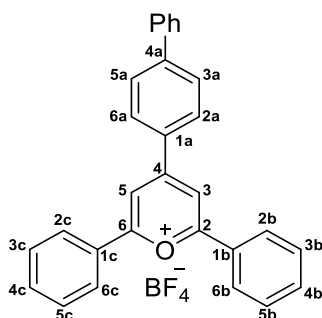


*Método A.* Compuestos de partida: benzaldehído (476  $\mu$ L, 4.71 mmol) y 4-metilacetofenona (943  $\mu$ L, 7.07 mmol). Tiempo de reacción: 9 h. Se recristaliza de acetona obteniéndose el compuesto **18** (189 mg, 12%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN



(500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9.05$  (s, 2H, H-3 y H-5), 8.56 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, H-2a y 6a), 8.48 (d, 4H,  $J = 8.3$  Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 7.86 (t, 1H,  $J = 7.4$  Hz, H-4a), 7.77 (t, 2H,  $J = 8.0$  Hz, H-3a y 5a), 7.61 (d, 4H,  $J = 8.1$  Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c) y 2.51 (s, 6H,  $CH_3$ );  $^{19}F$  RMN (470 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = -148.3251$  (br s,  $^{10}BF_4^-$ ),  $-148.3793$  ( $J_{F,B11} = 1.1$  Hz,  $^{11}BF_4^-$ ).

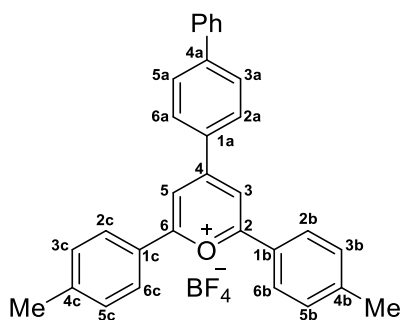
### Tetrafluoroborato de 4-bifenil-2,6-difenilpirilio (19)



*Método A.* Compuestos de partida: bifenil-4-carboxaldehído (500 mg, 2.74 mmol) y acetofenona (641  $\mu$ L, 5.49 mmol) en tolueno (2 mL). Tiempo de reacción: 90 min. Se recristaliza de acetona obteniéndose el compuesto **19** (253 mg, 24%) como un sólido naranja.

*Método B.* Compuestos de partida: chalcona **2** (127 mg, 0.45 mmol) y acetofenona (156  $\mu$ L, 1.34 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (4 mL). Tiempo de reacción: 21 h. Se trata con una mezcla de agua-hielo (5 mL) y EtOH (4 mL) obteniéndose el compuesto **19** (95 mg, 70%) como un sólido naranja.  $^1H$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 9.21$  (s, 2H, H-3 y H-5), 8.75 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz, H-2a y 6a), 8.61 (d, 4H,  $J = 8.2$ , H-2b, 6b, 2c y 6c), 8.12 (d, 2H,  $J = 8.6$  Hz, H-3a y 5a), 7.94 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz, H-2d y 6d), 7.88 (t, 2H,  $J = 7.4$  Hz, H-3d y 5d), 7.81 (t, 4H,  $J = 7.9$  Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c), 7.58 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz, H-4b y 4c) y 7.52 (t, 1H,  $J = 7.3$  Hz, H-4d);  $^{19}F$  RMN (470 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = -148.3182$  (br s,  $^{10}BF_4^-$ ),  $-148.3725$  ( $J_{F,B11} = 1.1$  Hz,  $^{11}BF_4^-$ ).

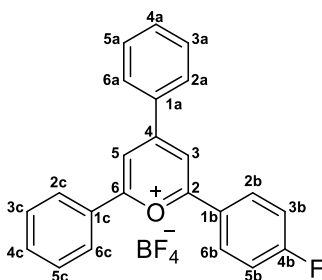
### Tetrafluoroborato de 4-bifenil-2,6-di-(4-metilfenil)pirilio (20)



*Método A.* Compuestos de partida: bifenil-4-carboxaldehído (500 mg, 2.74 mmol) y 4-metilacetofenona (732  $\mu$ L, 5.49 mmol) en tolueno (2 mL). Tiempo de reacción: 4 h. La mezcla se lava con EtOH (5 mL) y se recristaliza de acetona obteniéndose el compuesto **20** (282 mg, 25%) como un sólido naranja.

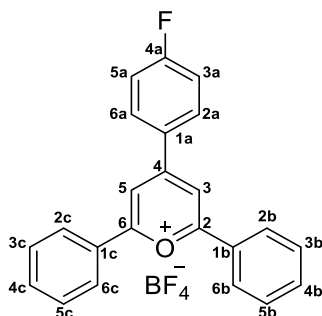
*Método B.* Compuestos de partida: chalcona **3** (100 mg, 0.34 mmol) y acetofenona (134  $\mu$ L, 1.0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL). Tiempo de reacción: 37 h. Se recristaliza de 1,2-dicloroetano obteniéndose el compuesto **20** (45 mg, 32%) como un sólido naranja. P.f. (descomp.): 291–292  $^\circ\text{C}$ ; IR 1597, 1481, 1458, 1002, 840, 817, 765, 727, 687  $\text{cm}^{-1}$ . UV–visible (acetona):  $\lambda_{\text{max}}$  418 nm; (DMSO) 422, 344 y 326 nm.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9.09 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.70 (d, 2H,  $J$  = 8.6 Hz, H-2a y 6a), 8.49 (d, 4H,  $J$  = 8.3 Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 8.09 (d, 2H,  $J$  = 8.5 Hz, H-3a y 5a), 7.92 (d, 2H,  $J$  = 8.6 Hz, H-2d y 6d), 7.61 (d, 4H,  $J$  = 8.3 Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c), 7.58 (t, 2H,  $J$  = 7.8 Hz, H-3d y 5d), 7.51 (t, 1H,  $J$  = 7.3 Hz, H-4d) y 2.52 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 169.1 (C-2 y C-6), 166.6 (C-4), 146.3, 146.1, 138.1, 131.4, 130.7 (C-2a y 6a), 130.5 (C-3b, 5b, 3c y 5c), 129.2 (C-3d y 5d), 129.1 (C-4d), 128.7 (C-2b, 6b, 2c y 6c), 127.8 (C-3a y 5a), 127.3 (C-2d y 6d), 126.6, 113.9 (C-3 y C-5) y 21.5 ( $\text{CH}_3$ );  $^{19}\text{F}$  RMN (470 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = -148.3178 ( $^{10}\text{BF}_4^-$ ), -148.3720 ( $J_{\text{F,B11}}$  = 1.1 Hz,  $^{11}\text{BF}_4^-$ ). CIHRMS:  $m/z$  414.1983, calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{O}^+ + \text{H}$ : 414.1984.

### Tetrafluoroborato de 4,6-di-fenil-2-(4-fluorfenil)pirilio (21)



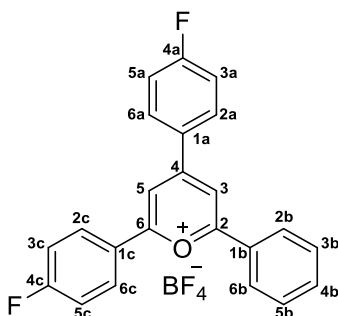
*Método B.* Compuestos de partida: chalcona **1** (200 mg, 0.96 mmol) y 4-fluoroacetofenona (350  $\mu$ L, 2.88 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL). Tiempo de reacción: 23 h. Se recristaliza de 1,2-dicloroetano obteniéndose el compuesto **21** (92 mg, 29 %) como un sólido amarillo. IR: 1621, 1589, 1491, 1466, 1241, 1164, 1031, 840, 770 y 676  $\text{cm}^{-1}$ ; UV–visible (acetona):  $\lambda_{\text{max}}$  409 y 356 nm;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 9.16 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.70 (dd, 2H,  $J$  = 5.2,  $J$  = 9.0 Hz, H-2b y 6b), 8.60 (4H,  $J$  = 7.7 Hz, H-2a, 6a, 2c y 6c), 7.88 (t, 2H,  $J$  = 7.4 Hz, H-4a y 4c), 7.80 (dt, 4H, 2H,  $J$  = 3.0,  $J$  = 8.0 Hz, H-3a, 5a, 3c y 5c), 7.67 (t, 2H,  $J$  = 8.8 Hz, H-3b y 5b);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 170.0 (C-6), 169.2 (C-2), 166.1 (d,  $J$  = 255.9 Hz, C-4b), 165.1 (C-4), 135.2 (C-4c), 135.0 (C-4a), 132.5 (C-1a o C-1c), 132.0 (d,  $J$  = 9.9 Hz, C-2b y 6b), 130.0 (C-2a y 6a), 129.9 (C-3a, 5a, 3c y 5c), 129.1 (C-1c o C-1a), 128.9 (C-2c y 6c), 125.9 (d,  $J$  = 2.4 Hz, C-1b), 117.3 (d,  $J$  = 22.3 Hz, C-3b y 5b), 115.2 (C-3 o C-5), 115.1 (C-5 o C-3);  $^{19}\text{F}$  RMN (470 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = -102.28 (m, C-F), -148.3250 (br s,  $^{10}\text{BF}_4^-$ ), -148.3804 ( $J_{\text{F,B11}}$  = 1.1 Hz,  $^{11}\text{BF}_4^-$ ). CIHRMS:  $m/z$  328.1255, calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{OF}^+ + \text{H}$ : 328.1263.

#### Tetrafluoroborato de 2,6-di-fenil-4-(4-fluorofenil)pirilio (**22**)



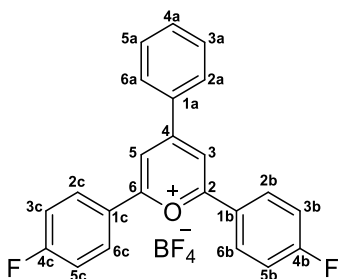
*Método A.* Compuestos de partida: 4-fluorobenzaldehído (432  $\mu$ L, 4.03 mmol) y acetofenona (940  $\mu$ L, 8.06 mmol). Tiempo de reacción: 24 h. Se recristaliza de acetona obteniéndose el compuesto **22** (706 mg, 53%) como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 9.16 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.73 (dd, 2H,  $J$  = 5.4,  $J$  = 9.0 Hz, H-2a y 6a), 8.59 (d, 4H,  $J$  = 7.5, H-2b, 6b, 2c y 6c), 7.88 (t, 2H,  $J$  = 7.5 Hz, H-4b y 4c), 7.80 (t, 4H,  $J$  = 8.0 Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c) y 7.68 (t, 2H,  $J$  = 8.8 Hz, H-3a y 5a);  $^{19}\text{F}$  RMN (470 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = -102.41 (m, C-F), -148.3230 (br s,  $^{10}\text{BF}_4^-$ ), -148.3771 ( $J_{\text{F,B11}}$  = 1.1 Hz,  $^{11}\text{BF}_4^-$ ).

### Tetrafluoroborato de 2-fenil-4,6-di-(4-fluorofenil)pirilio (23)



*Método B.* Compuestos de partida: chalcona **4** (100 mg, 0.44 mmol) y 4-fluoroacetofenona (161  $\mu$ L, 1.33 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL). Tiempo de reacción: 22 h. Se recristaliza de 1,2-dicloroetano obteniéndose el compuesto **23** (33 mg, 21%) como un sólido amarillo; IR: 1629, 1594, 1493, 1231, 1164, 1055, 840, 777 y 684  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 9.14 (br d,  $J$  = 1.7, 1H, H-3 o H-5), 9.12 (s, 1H, H-5 o H-3), 8.74-8.66 (m, 4H, H-2a, 6a, 2c y 6c), 8.58 (d, 2H,  $J$  = 7.6, H-2b y 6b), 7.88 (t, 1H,  $J$  = 7.1, H-4b), 7.80 (t, 2H,  $J$  = 7.9, H-3b y 5b), 7.69-7.64 (m, 4H, H-3a, 5a, 3c y 5c);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 170.0 (C-6), 169.1 (C-2), 165.1 (C-4) 135.0 (C-4c), 166.5 (d,  $J$  = 255.6 Hz, C-4a o C-4b), 166.1 (d,  $J$  = 255.6 Hz, C-4b o C-4a), 133.3 (d,  $J$  = 9.6 Hz, C-2a y 6a), 132.0 (d,  $J$  = 9.8 Hz, C-2b y 6b), 129.8 (C-3c y 5c), 129.1 (C-1c), 129.0 (d,  $J$  = 2.2 Hz, C-1a), 128.8 (C-2c y 6c), 125.8 (d,  $J$  = 2.3 Hz, C-1b), 117.2 (d,  $J$  = 22.5 Hz, C-3b y 5b), 117.1 (d,  $J$  = 22.0 Hz, C-3b y 5b) y 114.9 (C-5), 114.8 (C-3);  $^{19}\text{F}$  RMN (470 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = -102.25 (m, C-F), -102.33 (m, C-F), -148.3192 (br s,  $^{10}\text{BF}_4^-$ ), -148.3736 ( $J_{\text{F,B11}}$  = 1.1 Hz,  $^{11}\text{BF}_4^-$ ). CIHRMS:  $m/z$  346.1163, calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{OF}_2^+$  + H: 346.1169.

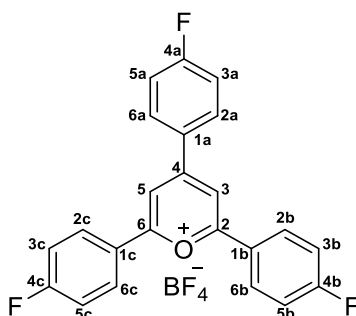
### Tetrafluoroborato de 4-fenil-2,6-di-(4-fluorofenil)pirilio (24)



*Método A.* Compuestos de partida: benzaldehído (303  $\mu$ L, 3.0 mmol) y 4-fluoroacetofenona (728  $\mu$ L, 6.0 mmol). Tiempo de reacción: 16 h. Tras tratamiento con

Et<sub>2</sub>O (4 mL) y recristalización de 1,2-dicloroetano se obtiene el compuesto **24** (393 mg, 38%) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 9.14 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.69 (dd, 4H, *J* = 5.2, *J* = 9.0 Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 8.59 (d, 2H, *J* = 7.4, H-2a y 6a), 7.88 (t, 1H, *J* = 7.5, H-4a), 7.79 (t, 2H, *J* = 8.1, H-3a y 5a) y 7.66 (t, 4H, *J* = 8.8, H-3b, 5b, 3c y 5c); <sup>19</sup>F RMN (470 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = -102.27 (m, C-F), -148.3192 (br s, <sup>10</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), -148.3730 (*J*<sub>F,B11</sub> = 1.1 Hz, <sup>11</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>).

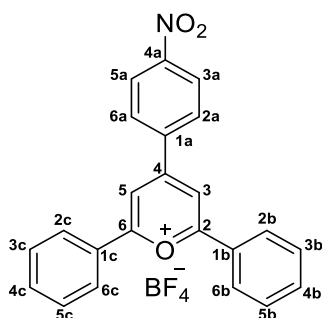
#### Tetrafluoroborato de 2,4,6-tri-(4-fluorofenil)pirilio (25)



*Método A.* Compuestos de partida: 4-fluorobenzaldehído (432 μL, 4.03 mmol) y 4-fluoroacetofenona (1.2 mL, 10.08 mmol). Tiempo de reacción: 21 h. El residuo se trata con H<sub>2</sub>O (2 × 5 mL), EtOH (2 mL). Tras precipitación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se obtiene el compuesto **25** (671 mg, 37 %) como un sólido amarillo.

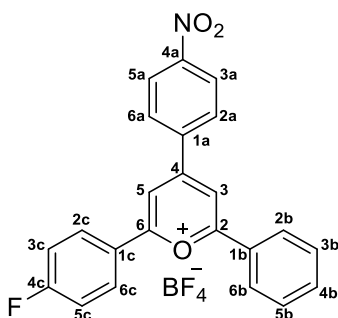
*Método B.* Compuestos de partida: chalcona **5** (100 mg, 0.41 mmol) y 4-fluoroacetofenona (149 μL, 1.23 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). Tiempo de reacción: 24 h. La mezcla se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), obteniéndose un precipitado del compuesto **25** (28 mg, 19%) como un sólido amarillo, lo suficientemente puro para ser caracterizado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 9.12 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.71 (dd, 2H, *J* = 5.4, *J* = 9.0 Hz, H-2a y 6a), 8.68 (dd, 4H, *J* = 5.3, *J* = 9.0 Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c) y 7.67 (m, 6H, H-3a, 5a, 3b, 5b, 3c y 5c); <sup>19</sup>F RMN (470 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = -102.24 (m, C-F), -148.3112 (br s, <sup>10</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>), -148.3656 (*J*<sub>F,B11</sub> = 1.1 Hz, <sup>11</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>).

### Tetrafluoroborato de 2,6-di-fenil-4-(4-nitrofenil)pirilio (26)



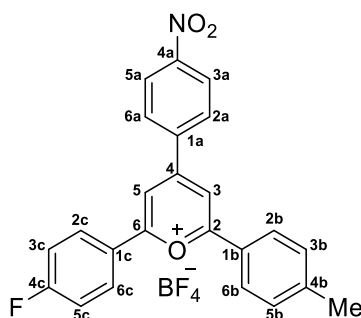
*Método A.* Compuestos de partida: 4-nitrobenzaldehído (500 mg, 3.31 mmol) y acetofenona (579  $\mu$ L, 4.97 mmol) en tolueno (2 mL). Tiempo de reacción: 19 h. Tras recristalización con 1,2-dicloroetano se obtiene el compuesto **26** (84 mg, 9%) como un sólido amarillento.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9.28 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.78 (d, 2H,  $J$  = 8.7 Hz, H-2a y 6a), 8.63 (d, 4H,  $J$  = 7.4 Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 8.57 (d, 2H,  $J$  = 8.9 Hz, H-3a y 5a), 7.91 (t, 2H,  $J$  = 7.4 Hz, H-4b y 4c), 7.83 (t, 4H,  $J$  = 8.0 Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c);  $^{19}\text{F}$  RMN (470 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = -148.3193 (br s,  $^{10}\text{BF}_4^-$ ), -148.3731 ( $J_{\text{F,B11}}$  = 1.1 Hz,  $^{11}\text{BF}_4^-$ ).

### Tetrafluoroborato de 2-fenil-6-(4-fluorofenil)-4-(4-nitrofenil)pirilio (27)



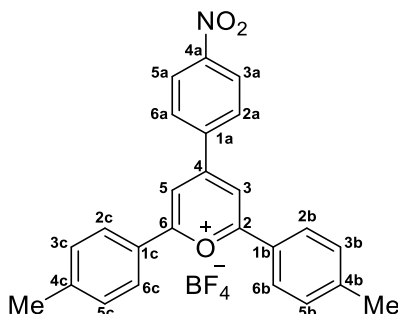
*Método B.* Compuestos de partida: chalcona **6** (69 mg, 0.27 mmol) y 4-fluoroacetofenona (131  $\mu$ L, 0.54 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL). Tiempo de reacción: 22 h. Se recristaliza de 1,2-dicloroetano obteniéndose el compuesto **27** (2 mg, 2%) como un sólido naranja.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9.27 (s, 1H, H-3 o H-5), 9.13 (s, 1H, H-5 o H-3), 8.78 (d, 2H,  $J$  = 8.9 Hz, H-2a y 6a), 8.73 (dd, 2H,  $J$  = 5.6 y  $J$  = 9.1 Hz, H-2c y 6c), 8.61 (d, 2H,  $J$  = 7.5 Hz, H-3a y 5a), 8.57 (d, 2H,  $J$  = 8.7 Hz, H-3b y 5b), 7.82 (t, 2H,  $J$  = 7.7 Hz, H-3c y 5c), 7.68 (d, 2H,  $J$  = 8.4 Hz, H-2b y 6b) y 7.56 (t, 1H,  $J$  = 7.9 Hz, H-4b).

### Tetrafluoroborato de 2-(4-fluorofenil)-6-(4-metilfenil)-4-(4-nitrofenil)pirilio (28)



*Método B.* Compuestos de partida: chalcona **7** (100 mg, 0.37 mmol) y 4-fluoroacetofenona (46  $\mu$ L, 0.37 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL). Tiempo de reacción: 22 h. Se recristaliza de 1,2-dicloroetano obteniéndose el compuesto **28** (80 mg, 56%) como un sólido naranja.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 9.21 (s, 1H, H-3 o H-5), 9.19 (s, 1H, H-5 o H-3), 8.76 (d, 2H,  $J$  = 8.9 Hz, H-2a and 6a), 8.70 (dd, 2H,  $J$  = 5.2 and  $J$  = 9.0 Hz, H-2b and 6b), 8.56 (d, 2H,  $J$  = 9.0 Hz, H-3a and 5a), 8.53 (d, 2H,  $J$  = 8.6 Hz, H-3c and 5c), 7.71 (m, 2H, H-2c and 6c), 7.65 (t, 2H,  $J$  = 8.7 Hz, H-3b and 5b) y 2.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

### Tetrafluoroborato de 2,6-di-(4-metilfenil)-4-(4-nitrofenil)pirilio (29)

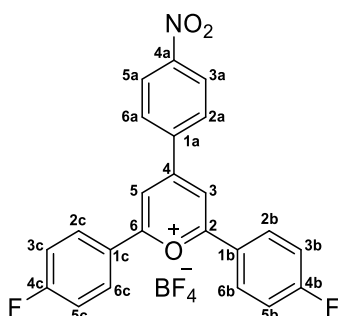


*Método A.* Compuestos de partida: 4-nitrobenzaldehído (500 mg, 3.31 mmol) y 4-metilacetofenona (884  $\mu$ L, 6.62 mmol) en tolueno (2 mL). Tiempo de reacción: 22 h. Se recristaliza de acetona obteniéndose el compuesto **29** (130 mg, 10%) como un sólido naranja intenso.

*Método B.* Compuestos de partida: chalcona **7** (270 mg, 1.01 mmol) y 4-metilacetofenona (405  $\mu$ L, 3.03 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL). Tiempo de reacción: 25 h. Se recristaliza de 1,2-dicloroetano obteniéndose el compuesto **29** (53 mg, 14%) como un sólido naranja intenso. P.f. (descomp.): 314–317  $^\circ\text{C}$ . IR: 3108, 1615, 1524, 1492, 1455, 1348, 1273, 1190, 1051, 825  $\text{cm}^{-1}$ . UV–visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 460, 366 y 312 nm.  $^1\text{H}$  RMN

(500 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta = 9.21$  (s, 2H, H-3 y H-5), 8.74 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz, H-2a y 6a), 8.57 (d, 4H,  $J = 8.2$  Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 8.56 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz, H-3a y 5a), 7.67 (d, 4H,  $J = 8.2$  Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c) y 2.56 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta = 172.7$  (C-2 y C-6), 164.7 (C-4), 152.0, 140.1, 131.8 (C-2a y C-6a), 131.8 (C-3b, 5b, 3c y C-5c), 130.0 (C-2b, 6b, 2c y C-6c), 127.5 (C-3a y C-5a), 125.4, 117.0 (C-3 y C-5) y 22.0 ( $\text{CH}_3$ );  $^{19}\text{F}$  RMN (470 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = -148.3072$  ( $^{10}\text{BF}_4^-$ ),  $-148.3613$  ( $J_{\text{F,B11}} = 1.1$  Hz,  $^{11}\text{BF}_4^-$ ). CIHRMS:  $m/z$  383.1526, calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_3^+ + \text{H}$ : 383.1521.

### Tetrafluoroborato de 2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-nitrofenil)pirilio (30)

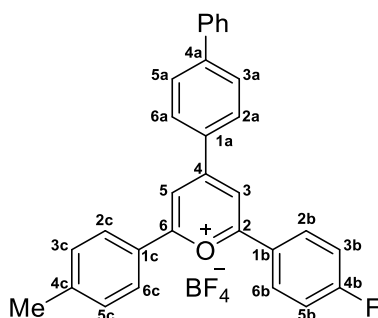


*Método A.* Compuestos de partida: 4-nitrobenzaldehído (500 mg, 3.31 mmol) y 4-fluoroacetofenona (804  $\mu\text{L}$ , 6.62 mmol) en tolueno (3 mL). Tiempo de reacción: 20 h. Se recrystaliza de acetona obteniéndose el compuesto **30** (68 mg, 5%) como un sólido amarillo.

*Método B.* Compuestos de partida: chalcona **6** (100 mg, 0.37 mmol) y 4-fluoroacetofenona (270  $\mu\text{L}$ , 1.11 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL). Tiempo de reacción: 24 h. Se recrystaliza de 1,2-dicloroetano obteniéndose el compuesto **27** (4 mg, 3%) como un sólido naranja intenso. P.f.: 289–292 °C. IR: 3119, 3080, 1623, 1599, 1494, 1457, 1344, 1239, 1216, 1166, 1057, 1001, 847 y 757  $\text{cm}^{-1}$ . UV-visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 437, 356 y 297 nm.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta = 9.30$  (s, 2H, H-3 y H-5), 8.79 (dd, 4H,  $J = 5.2$ ,  $J = 9.1$  Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 8.77 (d, 2H,  $J = 9.1$  Hz, H-2a y 6a), 8.55 (d, 2H,  $J = 9.1$  Hz, H-3a y 5a) y 7.61 (t, 2H,  $J = 8.8$  Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta = 172.0$  (C-2 y C-6), 169.1, 167.1, 165.4 (C-4), 152.1, 139.8, 133.3 (d,  $J = 10.1$  Hz, C-2b, 6b, 2c y 6c), 132.1 (C-2a y 6a), 126.7 (d,  $J = 3.0$  Hz, C-1b y 1c), 125.5 (C-3a y 5a), 118.5, 118.1 (d,  $J = 75.6$  Hz, C-3b, 5b, 3c y 6c) y 117.7 (C-3 y C-5).  $^{19}\text{F}$  RMN (470 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = -101.49$  (m, C-F),  $-148.3084$  ( $^{10}\text{BF}_4^-$ ) y  $-148.3628$  ( $J_{\text{F,B11}} = 1.1$  Hz,  $^{11}\text{BF}_4^-$ ). CIHRMS:  $m/z$  390.0947, calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{F}_2^+$ : 390.0942.

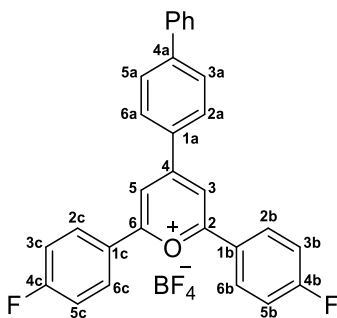


### Tetrafluoroborato de 4-bifenil-2-(4-fluorofenil)-6-(4-metilfenil)pirilio (31)



*Método B.* Compuestos de partida: chalcona **3** (100 mg, 0.34 mmol) y 4-fluoroacetofenona (124  $\mu$ L, 1.02 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL). Tiempo de reacción: 22 h. Se recristaliza de 1,2-dicloroetano obteniéndose el compuesto **31** (22 mg, 16%) como un sólido rojo rubí apagado. P.f. (descomp.): 291–293 °C. IR: 2361, 2327, 1622, 1599, 1490, 1463, 1244, 1226, 1164, 1067, 1005, 840, 768 y 728  $\text{cm}^{-1}$ . UV–visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 435, 292 y 252 nm.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  = 9.19 (s, 1H, H-3 o H-5), 9.18 (s, 1H, H-5 o H-3), 8.75 (dd, 2H,  $J$  = 5.1,  $J$  = 9.0 Hz, H-2c y 6c), 8.68 (d, 2H,  $J$  = 8.6 Hz, H-2a y 6a), 8.56 (d, 2H,  $J$  = 8.4 Hz, H-2b y 6b), 8.10 (d, 2H,  $J$  = 8.7 Hz, H-3a y 5a), 7.86 (d, 2H,  $J$  = 7.0 Hz, H-2d y 6d), 7.65 (d, 2H,  $J$  = 8.0 Hz, H-3b y 5b), 7.62–7.55 (m, 4H, H-3b, 5b, 3d y 5d), 7.51 (m, 1H, H-4d) y 2.56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  = 172.2 (C-2 o C-6), 170.4 (C-6 o C-2), 166.3 (C-4), 157.4, 148.6, 148.1, 139.6, 138.1, 136.1, 132.8 (d,  $J$  = 10.0 Hz, C-2c y 6c), 131.7 (C-2a y 6a), 131.5 (C-3d y 5d), 130.2 (C-3d y 5d), 130.1 (C-4d), 129.9 (C-2b y 6b), 129.2 (C-3a y 5a), 128.2 (C-2d y 6d), 127.6, 118.2 (d,  $J$  = 22.8 Hz, C-3c y 5c), 115.5 (C-3 o C-5), 115.4 (C-5 o C-3) y 21.9 ( $\text{CH}_3$ ). CIHRMS:  $m/z$  418.1733, calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{OF}^+ + \text{H}$ : 418.1733.

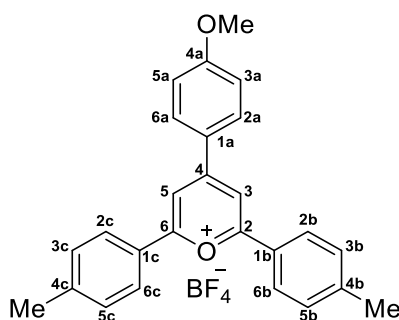
### Tetrafluoroborato de 4-bifenil-2,6-di-(4-fluorofenil)pirilio (32)



*Método A.* Compuestos de partida: bifeníl-4-carboxaldehído (500 mg, 2.74 mmol) y 4-fluoroacetofenona (667  $\mu$ L, 5.49 mmol) en tolueno (2 mL). Tiempo de reacción: 40

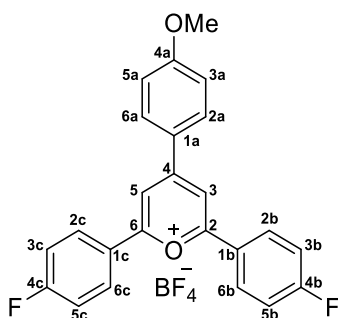
min. La mezcla se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), obteniéndose un precipitado del compuesto **32** (197 mg, 74%) como un sólido naranja, lo suficientemente puro para ser caracterizado. P.f. (descomp.): 307–312 °C. IR: 3051, 1621, 1599, 1491, 1462, 1160, 1065, 1021, 838 y 728 cm<sup>-1</sup>. UV–visible (MeOH): 414 nm. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 9.19 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.73 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-2a y 6a), 8.70 (dd, 4H, *J* = 5.3, *J* = 9.0 Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 8.12 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3a y 5a), 7.94 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-2d y 6d), 7.67 (t, 4H, *J* = 8.8, H-3b, 5b, 3c y 5c), 7.58 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, H-3d y 5d) y 7.51 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H-4d); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 168.8 (C-2 y C-6), 167.1 (C-4), 105.4 (d, *J* = 105.4 Hz, C-4b y 4c), 146.7, 138.0, 132.0 (d, *J* = 9.8 Hz, C-2b, 6b, 2c y 4c), 131.2, 130.9 (C-2a y 6a), 129.2 (C-3d, 4d y 5d), 127.8 (C-3a y 5a), 127.3 (C-2d y 6d), 125.9 (d, *J* = 2.4 Hz, C-1b y 1c), 117.2 (d, *J* = 22.4 Hz, C-3b, 5b, 3c y 5c) y 114.5 (C-3 y C-5); <sup>19</sup>F RMN (470 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = -102.38 (m, C-F), -148.3183 (br s, <sup>10</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>) y -148.3729 (*J*<sub>F,B11</sub> = 1.1 Hz, <sup>11</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>). CIHRMS: *m/z* 422.1482, calculado para C<sub>29</sub>H<sub>20</sub>OF<sub>2</sub><sup>+</sup> + H: 422.1482.

#### Tetrafluoroborato de 2,6-di-(4-metilfenil)-4-(4-metoxifenil)pirilio (33)



*Método B.* Compuestos de partida: chalcona **8** (100 mg, 0.40 mmol) y 4-metilacetofenona (144 μL, 1.19 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). Tiempo de reacción: 22 h. Se recrystaliza de 1,2-dicloroetano obteniéndose el compuesto **33** (11 mg, 8%) como un sólido amarillo amarronado. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.93 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.66 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-2a y 6a), 8.43 (d, 4H, *J* = 8.2, H-2b, 6b, 2c y 6c), 7.58 (d, 4H, *J* = 8.1, H-3b, 5b, 3c y 5c), 7.30 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, H-3a y 5a), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) y 2.50 (CH<sub>3</sub>, solapado); <sup>19</sup>F RMN (470 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = -102.27 (m, C-F), -148.3157 (br s, <sup>10</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>) y -148.3700 (*J*<sub>F,B11</sub> = 1.1 Hz, <sup>11</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>).

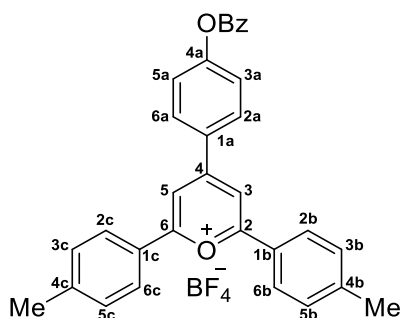
## Tetrafluoroborato de 2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)pirilio (34)



*Método A.* Compuestos de partida: *p*-anisaldehído (445  $\mu$ L, 3.67 mmol) y 4-fluoroacetofenona (891  $\mu$ L, 7.34 mmol). Tiempo de reacción: 6 h. Se recrystaliza de 1,2-dicloroetano obteniéndose el compuesto **34** (260 mg, 19%) como un sólido naranja intenso.

*Método B.* Compuestos de partida: chalcona **9** (100 mg, 0.39 mmol) y 4-fluoroacetofenona (142  $\mu$ L, 1.17 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL). Tiempo de reacción: 22 h. Se recrystaliza de 1,2-dicloroetano obteniéndose el compuesto **34** (31 mg, 21%) como un sólido naranja intenso. P.f.: 280–283  $^\circ\text{C}$ . IR: 3127, 1705, 1631, 1579, 1486, 1236, 1189, 1164, 1049, 1030 y 836  $\text{cm}^{-1}$ . UV-visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 435, 283 y 243 nm;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 9.02 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.70 (d, 2H,  $J$  = 9.1 Hz, H-2a y 6a), 8.64 (dd, 4H,  $J$  = 5.3,  $J$  = 8.9 Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 7.64 (t, 4H,  $J$  = 8.9 Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c), 7.33 (d, 2H,  $J$  = 9.1 Hz, H-3a y 5a) y 4.00 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 167.9 (C-2 y C-6), 166.0 (C-4), 165.9 (d,  $J$  = 255.3 Hz, C-4b y 4c), 163.6 (C-4a), 133.1 (C-2a y C-6a), 131.7 (d,  $J$  = 9.7 Hz, C-2b, 6b, 2c y 6c), 126.0 (d,  $J$  = 2.3 Hz, C-1b y 1c), 124.3, 117.1 (d,  $J$  = 22.4 Hz, C-3b, 5b, 3c y 5c), 115.6 (C-3a y C-5a), 113.0 (C-3 y C-5) y 56.3 ( $\text{OCH}_3$ );  $^{19}\text{F}$  RMN (470 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = -103.00 (m, C-F), -148.32 ( $^{10}\text{BF}_4^-$ ) y -148.37 ( $J_{\text{F,B11}}$  = 1.1 Hz,  $^{11}\text{BF}_4^-$ ). CIHRMS:  $m/z$  376.1267, calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{F}_2^+ + \text{H}$ : 376.1275.

### Tetrafluoroborato de 4-[4-(bezoiloxi)fenil]-2,6-(4-metilfenil)pirilio (35)



*Método A.* Compuestos de partida: Compuesto **16** (206 mg, 0.91 mmol) y 4-metilacetofenona (244  $\mu$ L, 1.82 mmol) en tolueno (2 mL). Tiempo de reacción: 5 h. Tras tratamiento con Et<sub>2</sub>O (4 mL) a 0 °C y recristalización de acetona se obtiene el compuesto **35** (18 mg, 4%) como un sólido naranja. IR: 1737, 1620, 1594, 1490, 1217, 1169, 1050, 820 y 707  $\text{cm}^{-1}$ . UV-visible (MeOH): 429, 368, 287, 231 y 203 nm. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.13 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.67 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-2a y 6a), 8.55 (d, 4H, *J* = 8.4 Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 8.24 (dd, 2H, *J* = 1.3, *J* = 8.3 Hz, H-2d y 6d), 7.79 (tt, 1H, *J* = 1.3, *J* = 7.5 Hz, H-4d), 7.76 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H-3a y 5a), 7.67-7.64 (m, 6H, H-3b, 5b, 3c, 5c, 3d y 5d) y 2.56 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.09 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.72 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-2a y 6a), 8.49 (d, 4H, *J* = 8.1 Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 8.21 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H-2d y 6d), 7.81 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz, H-4d), 7.77 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-3a y 5a), 7.67 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, H-3d y 5d), 7.61 (d, 4H, *J* = 8.1 Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c) y 2.51 (CH<sub>3</sub>, solapado); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 171.9 (C-2 y C-6), 165.8 (OCOPh), 165.1 (C-4), 157.6, 148.0, 135.2 (C-4d), 132.4 (C-2a y 6a), 131.7 (C-3b, 5b, 3c y C-5c), 131.0 (C-2d y 6d), 130.0, 129.9 (C-3d y 5d), 129.8 (C-2b, 6b, 2c y C-6c), 127.7, 124.6 (C-3a y 5a), 115.5 (C-3 y C-5) y 21.9 (CH<sub>3</sub>); CIHRMS: *m/z* 458.1878, calculado para C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> + H: 458.1882.

*Efecto de la naturaleza del anión en complejos de Pirilio: Modo de interacción dual basado en la interacción Anión- $\pi$*

## **CAPÍTULO 2**

---

---

## 2.1. Antecedentes

### 2.1.1. La naturaleza del anión, una herramienta para la Ingeniería de Cristales

Hasta el momento se ha analizado la interacción anión- $\pi$  desde una perspectiva más próxima a la naturaleza del anillo aromático y por tanto, del momento cuadrupolar. Sin embargo, la naturaleza del anión juega un papel crucial al dominar principalmente los efectos de polarización que se inducen sobre el anillo aromático. Como previamente se ha comentado, tanto el término de atracción electrostática como el de polarización dependen de la distancia anión $\cdots$ areno, la cual puede ser modulada en función de la naturaleza del anión e influye notablemente tanto en la geometría como en la energía de la interacción. Por ejemplo, aniones del tipo  $F^-$  o  $Br^-$  son fuertemente polarizables exhibiendo unas energías de interacción fuertes. Por otra parte, desde un punto de vista teórico, aniones lineales como  $N_3^-$  o planos como el  $NO_3^-$  o  $CO_3^{2-}$  muestran una interacción  $\pi$ - $\pi$  con el anillo aromático,<sup>94</sup> presentando, también, elevadas energías de interacción. Se considera una interacción  $\pi$ - $\pi$  con el anillo aromático cuando el anión se orienta de forma paralela al sistema  $\pi$ . Este hecho se ha corroborado, en el caso del  $NO_3^-$ , en base a datos cristalográficos que han mostrado además la presencia de enlaces de hidrógeno de tipo  $CH\cdots$ anión, los cuales refuerzan la propia interacción anión- $\pi$ .<sup>166</sup> La presencia de ambas interacciones  $CH\cdots$ anión y anión- $\pi$  arroja una interesante característica sobre los *efectos cooperativos* en estos sistemas. Aunque estos efectos serán comentados en detalle en el Capítulo 3, la naturaleza del anión juega un rol especial en la estructura cristalina de sales de pentafluorofenilpiridinio. Así, para aniones como el  $I_3^-$  o  $PF_6^-$  existe cooperatividad de dos interacciones anión- $\pi$  implicando anillos aromáticos (piridinio y pentafluorofenilo), mientras que para aniones como  $Br^-$  y  $BF_4^-$ , la interacción con los anillos aromáticos ocurre *vía*  $CH\cdots$ anión e interacción anión- $\pi$ .<sup>167</sup> Es necesario resaltar en este punto la implicación de la interacción de tipo  $CH\cdots$ anión, ya que a menudo, se encuentra íntimamente relacionada con los contactos de tipo anión- $\pi$  de

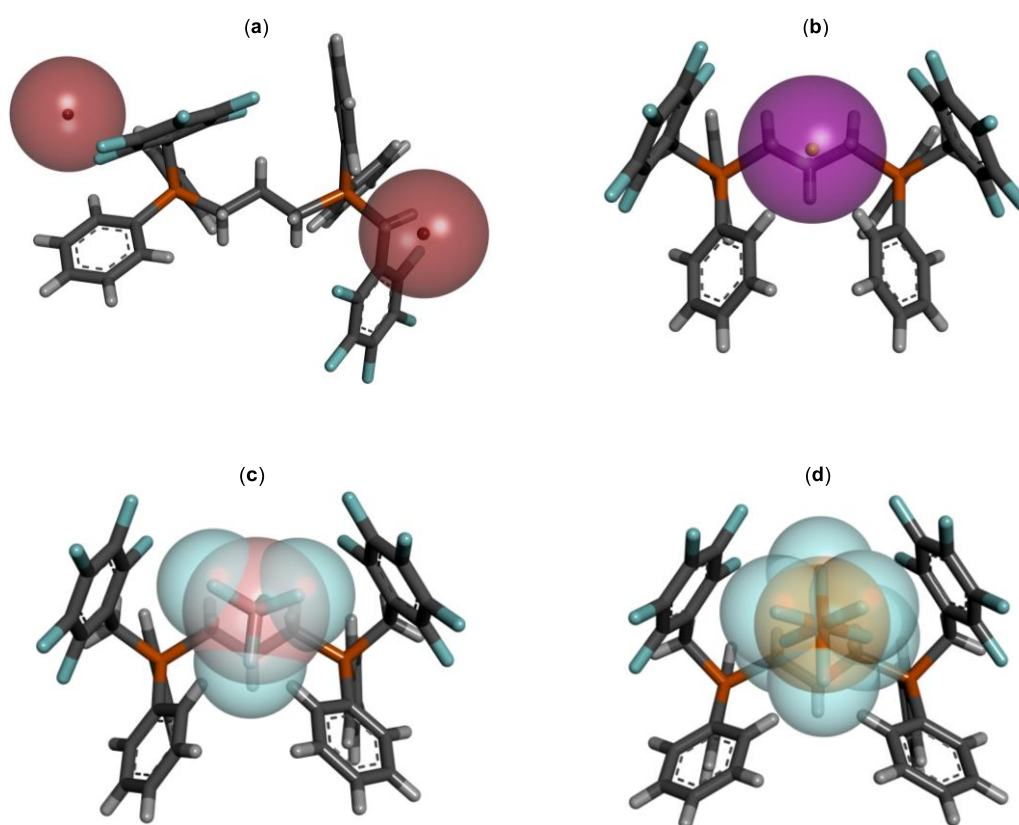
---

<sup>166</sup> García-Raso, A.; Albertí, F. M.; Fiol, J. J.; Tasada, A.; Barceló-Oliver, M.; Molins, E.; Estarellas, C.; Frontera, A.; Quiñero, D.; Deyà, P. M. *Cryst. Growth Des.* **2009**, *9*, 2363–2376.

<sup>167</sup> Giese, M.; Albrecht, M.; Repenko, T.; Sackmann, J.; Valkonen, A.; Rissanen, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2435–2442.

manera que actúa fijando el anión sobre el centroide de un anillo aromático deficiente en electrones y posibilitando de esta manera la interacción anión- $\pi$ .<sup>168</sup>

En el uso de esta interacción como herramienta para el diseño de estructuras cristalinas hay que asumir que difícilmente será la única fuerza implicada, y ni mucho menos la más fuerte de todas las interacciones presentes. Por esta razón, se suelen emplear receptores sintéticos que permitan estudiar en mayor medida la interacción anión- $\pi$  en lugar de una conjunción de varias interacciones. Uno de los factores que contribuyen a esta interacción no covalente es el tamaño del anión, característica estudiada en sales de fosfonio conteniendo anillos aromáticos. En ellas se observa cómo aniones grandes del tipo  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$  e  $\Gamma^-$  ocupan de forma efectiva el espacio entre dos anillos aromáticos ( $\text{C}_6\text{F}_5$ ) mientras que el  $\text{Br}^-$ , más pequeño, no permite esta interacción originando dos contactos anión- $\pi$  independientes en posiciones opuestas de la molécula (Figura 34).<sup>169</sup>



**Figura 34.** Estructuras en estado sólido de las sales de 1,3-bis[(pentafluorobencil)difenilfosfonio]propano: (a)  $\text{Br}^-$ , Ref. CSD: BEWHUI; (b)  $\Gamma^-$ , Ref. CSD: LAGFIK; (c)  $\text{BF}_4^-$ , Ref. CSD: BEWHOC y (d)  $\text{PF}_6^-$ , Ref. CSD: BEWHES

<sup>168</sup> Müller, M.; Albrecht, M.; Sackmann, J.; Hoffmann, A.; Dierkes, F.; Valkonen, A.; Rissanen, K. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 11329–11334.

<sup>169</sup> Giese, M.; Albrecht, M.; Valkonen, A.; Rissanen, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3247–3253.

Otro de los factores implicados en la interacción es la geometría del anión, cuyo estudio se realiza mediante cristalización de diferentes aniones en sistemas de tipo DABCO. Los aniones empleados presentan diferente geometría variando desde esféricos ( $\text{Br}^-$ ), lineales ( $\text{BrIBr}^-$ ), planos ( $\text{NO}_3^-$ ), tetraédricos ( $\text{BF}_4^-$ ) hasta octaédricos ( $\text{PF}_6^-$ ). En todas las estructuras cristalinas el anión se encuentra localizado sobre el anillo aromático, sin embargo, no todos ellos están situados exactamente sobre el centro del anillo de pentafluorofenilo. En base a estas estructuras se observa cómo aniones esféricos y lineales se localizan sobre el anillo aromático presentando múltiples contactos de tipo anión- $\pi$ . Por otra parte, aniones como el  $\text{BF}_4^-$  o el  $\text{NO}_3^-$  muestran dos orientaciones diferentes. En el caso, del  $\text{NO}_3^-$ , la primera orientación está basada en una interacción  $\pi$ - $\pi$  (*face-to-face*) con el anión paralelo al anillo aromático, mientras que en la segunda el anión se encuentra inclinado (*edge-to-face*) dando lugar a una interacción anión- $\pi$  débil entre uno de los átomos de oxígeno y dos carbonos del grupo pentafluorofenilo (tipo  $\eta^2$ ,  $R_{\text{C}5\cdots\text{ONO}2}$  3.15 Å;  $R_{\text{C}6\cdots\text{ONO}2}$  3.30 Å). En el caso del  $\text{BF}_4^-$ , análogamente, se observan dos tipos de contactos ambos situados sobre el anillo aromático. En el primero, un átomo de flúor se encuentra apuntando directamente sobre el centro del grupo pentafluorofenilo ( $R_e$  2.83 Å), no obstante debido al rango de distancias  $R_{\text{C}\cdots\text{FBF}3}$  2.88–3.40 Å, la interacción se considera de tipo  $\eta^6$ . En el segundo contacto, el anión se encuentra ligeramente rotado con tres átomos de flúor apuntando sobre el anillo aromático pasando a ser una interacción de tipo  $\eta^3$ . Por último, el anión  $\text{PF}_6^-$  interacciona de forma análoga al primer contacto descrito para el  $\text{BF}_4^-$ , con un átomo de flúor apuntando hacia el centroide del anillo aromático.<sup>104</sup>

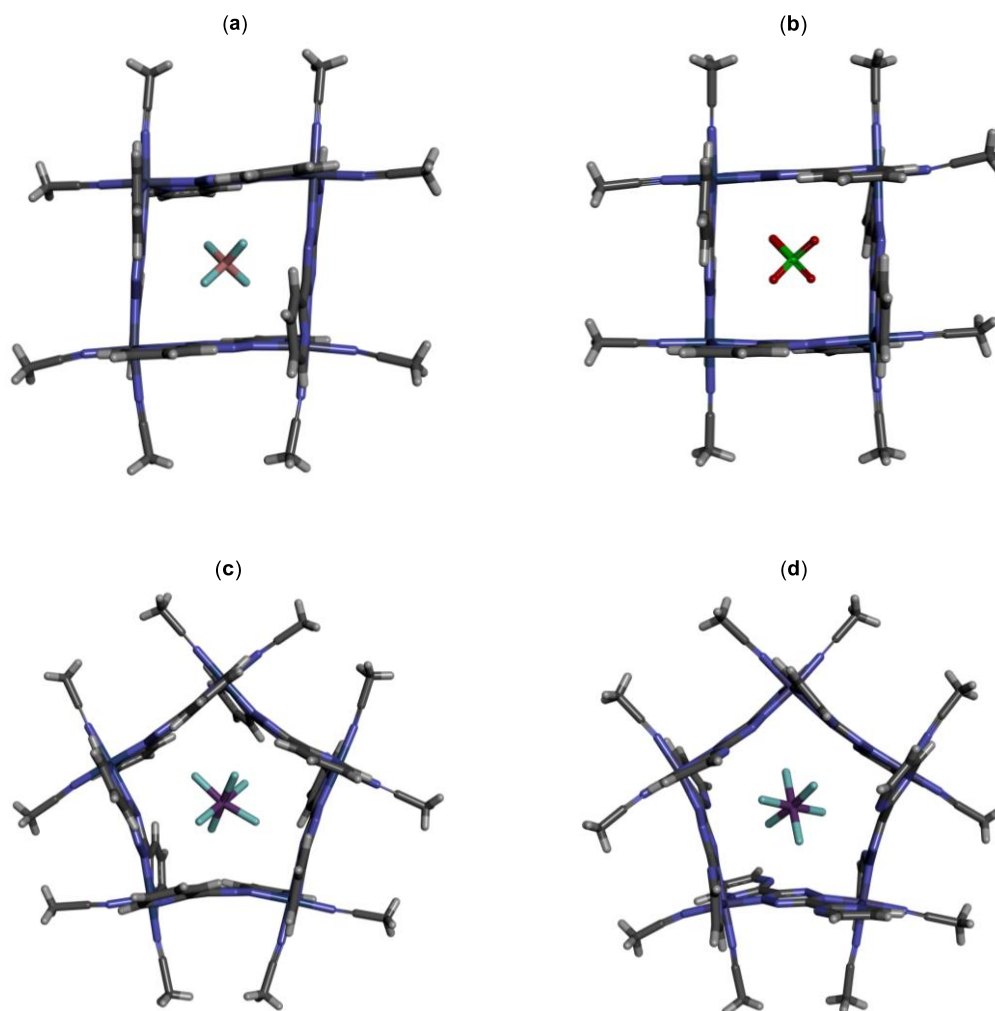
Los aniones, a través de contactos tipo anión- $\pi$ , son los responsables de la arquitectura final de las estructuras supramoleculares. Por ejemplo, en metalociclos de Ni o Zn<sup>170</sup> y Fe,<sup>171</sup> derivados de las tetrazinas bptz o bmtz, la nuclearidad depende de la identidad del anión y la estabilidad de estos compuestos, de los contactos anión- $\pi$ , tanto en estado sólido como en solución. Aniones tetraédricos ( $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ) y octaédricos ( $\text{SbF}_6^-$ ,  $\text{AsF}_6^-$ ,  $\text{PF}_6^-$ ) inducen una forma estructural cuadrada y pentagonal, respectivamente, pudiendo interconvertirse en solución únicamente en presencia del

<sup>170</sup> Campos-Fernández, C. S.; Schottel, B. L.; Chifotides, H. T.; Bera, J. K.; Bacsa, J.; Koomen, J. M.; Russell, D. H.; Dunbar, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12909–12923.

<sup>171</sup> (a) Giles, I. A.; Chifotides, H. T.; Shatruk, M.; Dunbar, K. R. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12604–12606; (b) Chifotides, H. T.; Giles, I. A.; Dunbar, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3039–3055.



anión adecuado (Figura 35).<sup>172</sup> En estas estructuras los aniones poliatómicos se encuentran posicionados de forma que permiten el máximo número de contactos F/O...C<sub>tetrazina</sub> a una distancia  $< \Sigma R_{vdw}$ .



**Figura 35.** Representación de las estructuras cristalográficas de los metalocenos: (a)  $[\{Zn_4(bptz)_4(CH_3CN)_8\} \subset BF_4]^{7+}$ , Ref. CSD: QEZTUK01; (b)  $[\{Ni_4(bptz)_4(CH_3CN)_8\} \subset ClO_4]^{7+}$ , Ref. CSD: QEZVWE01; (c)  $[\{Ni_5(bptz)_5(CH_3CN)_{10}\} \subset SbF_6]^{9+}$ , Ref. CSD: QUEZVIA y (d)  $[\{Fe_5(bptz)_5(CH_3CN)_{10}\} \subset SbF_6]^{9+}$ , Ref. CSD: SALJAS.

Por último, la interacción de sistemas  $\pi$  ácidos  $HAT(CN)_6$  con haluros como  $Cl^-$ ,  $Br^-$  o  $I^-$  forma complejos de tipo  $HAT(CN)_6$ /halógeno altamente coloreados como consecuencia de una transferencia de carga entre el halógeno y los anillos aromáticos.<sup>173</sup> Estos compuestos se forman mediante cocrystalización de  $HAT(CN)_6$  con  $[n-Bu_4N][X]$  y

<sup>172</sup> Chifotides, H. T.; Dunbar, K. R. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 894–906.

<sup>173</sup> Chifotides, H. T.; Schottel, B. L.; Dunbar, K. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7202–7207.

sus estructuras, determinadas mediante Rayos X, muestran que los aniones se posicionan preferentemente sobre la periferia de los anillos aromáticos con contactos de tipo  $\pi^2$ . Esta característica hace de estos compuestos potenciales receptores como sensores de aniones.

### 2.1.2. Consideraciones preliminares del efecto de la naturaleza del anión sobre las sales de Pirilio

La naturaleza del anión tiene una influencia notable sobre las sales de pirilio, dominando, por ejemplo, la solubilidad de estos compuestos y como consecuencia de esto facilitando o dificultando su purificación.<sup>174</sup> Otro hecho relevante es que el tipo de anión afecta a la reactividad del catión pirilio. En este sentido se han encontrado cambios pequeños, pero significativos en la velocidad de reacción de estos compuestos para formar sales de piridinio, variando de manera  $F^- > BF_4^- > SCN^- > ClO_4^-$ .<sup>175</sup>

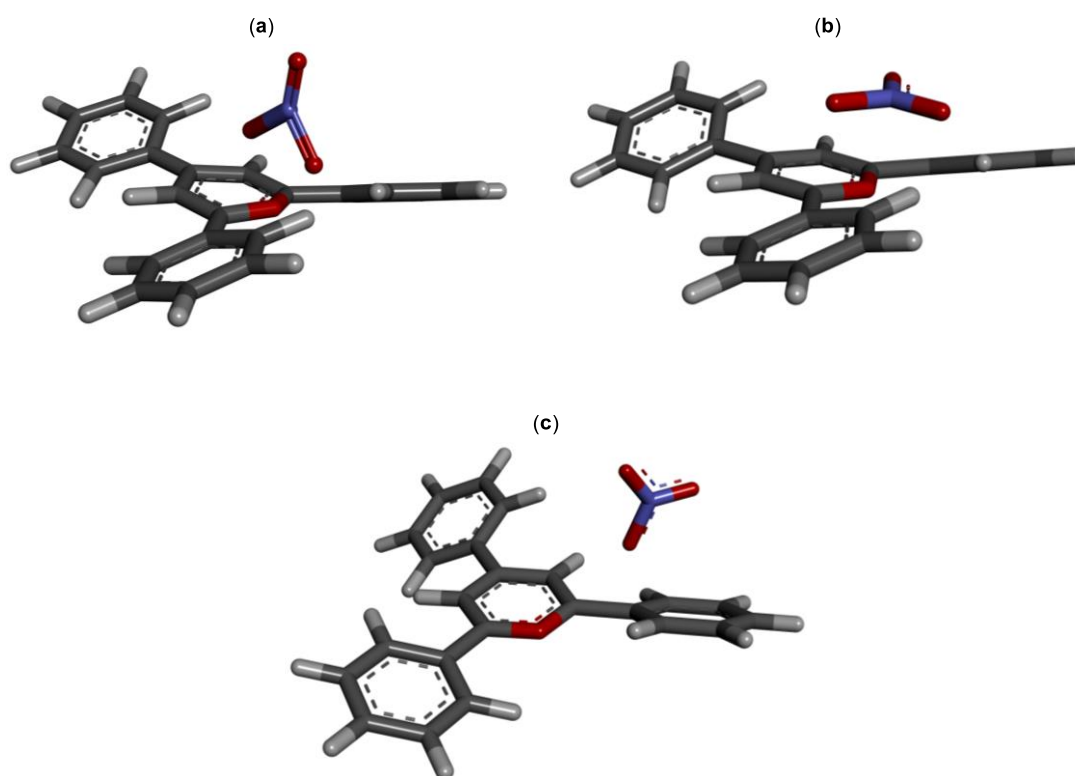
Tras demostrar la interacción anión- $\pi$  desde un punto de vista teórico y experimental,<sup>140</sup> rápidamente se ha analizado sistemáticamente la influencia del anión en base a cálculos DFT así como análisis CSD.<sup>176</sup> Para corroborar esta influencia, dominada por las fuerzas electrostáticas, se ha llevado a cabo el estudio sobre sales de pirilio no sustituidas, trimetilpirilio y trifenilpirilio con los aniones  $Cl^-$ ,  $NO_3^-$  y  $BF_4^-$ . El análisis del potencial electrostático molecular (MEP) muestra que el catión pirilio no sustituido es el que presenta mayor superficie de potencial electrostático (ESP) ( $140 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) localizado en el centro del catión, mientras que, al introducir sustituyentes como Me o Ph el máximo valor de la ESP disminuye hasta 116 y 94  $\text{kcal mol}^{-1}$ , respectivamente. En general, las energías de interacción con el anión varían en el orden  $\Delta E_{Cl} > \Delta E_{NO_3} > \Delta E_{BF_4}$ , mientras que con el sistema considerado  $\Delta E_{\text{Pirilio}} > \Delta E_{\text{Pirilio-3Me}} > \Delta E_{\text{Pirilio-3Ph}}$ . Examinando en detalle el caso del catión pirilio no sustituido, y considerando la interacción con el anión monoatómico  $Cl^-$  se han encontrado 4 configuraciones estructurales, dos de ellas para complejos  $\sigma$ , obtenidos a partir de un ataque nucleofílico en las posiciones C-2(6) y C-4. En la tercera de estas configuraciones, el anión se localiza sobre el plano molecular interaccionando con las posiciones C-2 y C-6. La última consiste en complejos basados en enlaces de hidrógeno CH/anión.

<sup>174</sup> Dinculescu, A.; Balaban, T. S.; Popescu, C.; Toader, D.; Balaban, A. T. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1991**, *100*, 665–672.

<sup>175</sup> Katritzky, A. R.; Manzo, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1981**, 571–575.

<sup>176</sup> Quiñonero, D. *Molecules* **2015**, *20*, 11632–11659.

Analizando el catión pirilio sustituido por anillos de fenilo en las posiciones 2, 4 y 6, sólo están presentes 3 configuraciones estructurales, con el anión  $\text{Cl}^-$  sobre las posiciones 2 ( $E_{\text{int}} = -84.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) y 4 ( $E_{\text{int}} = -82.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) así como los enlaces de hidrogeno ( $E_{\text{int}} = -83.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) implicando a 2 de los anillos aromáticos así como el catión pirilio. El cambio de un anión monoatómico por un anión trigonal como el  $\text{NO}_3^-$  provoca la aparición de nuevas estructuras diferentes a las descritas arriba para el catión pirilio no sustituido. En la primera de ellas, el anión se encuentra de forma perpendicular sobre el anillo heteroaromático con una interacción tipo  $\eta^3$  (Figura 36a), interaccionando con los carbonos C-2, C-4 y C-6 ( $E_{\text{int}} = -80.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). En la segunda de ellas, el anión se encuentra situado de forma paralela sobre el oxígeno del catión pirilio (Figura 36b), mostrando contactos de un átomo de oxígeno del  $\text{NO}_3^-$  con cada una de las posiciones C-2 y C-6 del catión pirilio ( $E_{\text{int}} = -79.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Adicionalmente, esta interacción muestra contactos  $\text{CH}\cdots\text{anión}$  con los protones en la posición *orto* de los anillos aromáticos de las posiciones C-2 y C-6.

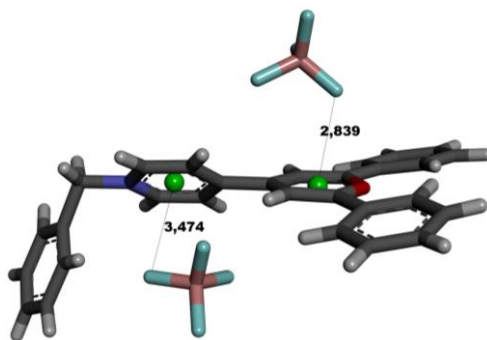


**Figura 36.** Geometrías de las interacciones trifenilpirilio-nitrato obtenidas mediante exploración de las superficies de energía potencial. Adaptado de la Ref. 176

La última estructura para este anión, la cual no se observa ni en el caso del catión pirilio no sustituido ni en el trimetilpirilio, se corresponde con la interacción del anión con los protones en *orto* de dos anillos aromáticos en la posición C-2 y C-4 así como H-3 del anillo de pirilio ( $E_{\text{int}} = -79.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ , Figura 36c).

El anión  $\text{BF}_4^-$  se comporta de forma análoga al  $\text{NO}_3^-$  y muestra las mismas estructuras descritas previamente. Así, el anión puede estar situado sobre el oxígeno trivalente, mostrando una estructura estable ( $E_{\text{int}} = -72.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) implicando dos contactos tipo  $\text{C}\cdots\text{F}-\text{BF}_3$  ( $R_{\text{F}\cdots\text{C}} = 2.77 \text{ \AA}$ ) con los carbonos de las posiciones 2 y 6, mientras que un tercer átomo de flúor interacciona con un protón del anillo aromático en C-2 ( $R_{\text{F}\cdots\text{H}} 2.30 \text{ \AA}$ ). Otra de las estructuras ( $E_{\text{int}} = -73.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), similar a esta última, presenta como principal diferencia la distancia a las posiciones 2 y 6 ( $R_{\text{F}\cdots\text{C}} 2.78$  y  $2.75 \text{ \AA}$ ), así como el tercer átomo de flúor apuntando, en este caso, directamente sobre el oxígeno del catión pirilio ( $R_{\text{F}\cdots\text{O}} = 3.20 \text{ \AA}$ ;  $R_{\text{F}\cdots\text{H}} = 2.24 \text{ \AA}$ ). Similarmente, la estructura dominada por enlaces de hidrógeno ( $E_{\text{int}} = -73.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) se caracteriza por presentar los mismos contactos que para el caso del  $\text{NO}_3^-$ .

Estos estudios teóricos están en sintonía con los datos disponibles de estructuras cristalográficas, mostrando que la naturaleza del anión tiene una gran influencia en el empaquetado del cristal.<sup>177</sup> Entre los aniones más comunes se encuentran el  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{BF}_4^-$  y  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$  y muestran los esperados contactos anión- $\pi$  (Figura 37).



**Figura 37.** Estructura cristalográfica del compuesto Bis(tetrafluoroborato) de 4-(1-bencilpiridinio-4-il)-2,6-difenilpirilio, Ref. CSD: ASEVOK. Distancia mostrada en Angstrom ( $\text{\AA}$ )

<sup>177</sup> Ver algunos ejemplos de estructuras cristalográficas, referencias CSD: GIMPOI, IWATEF, YUGNOE o YUGPAS, entre otros.

## 2.2. Objetivos Específicos

En base a los antecedentes propuestos y a un conocimiento, aun preliminar, de la naturaleza del anión sobre las sales de pirilio se proponen los siguientes objetivos específicos:

1. Síntesis y caracterización de sales de 2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil) pirilio conteniendo aniones de diferente naturaleza y geometría.
2. Análisis experimental y teórico de la influencia del anión sobre la geometría y las propiedades del catión pirilio.

## 2.3. Resultados y Discusión

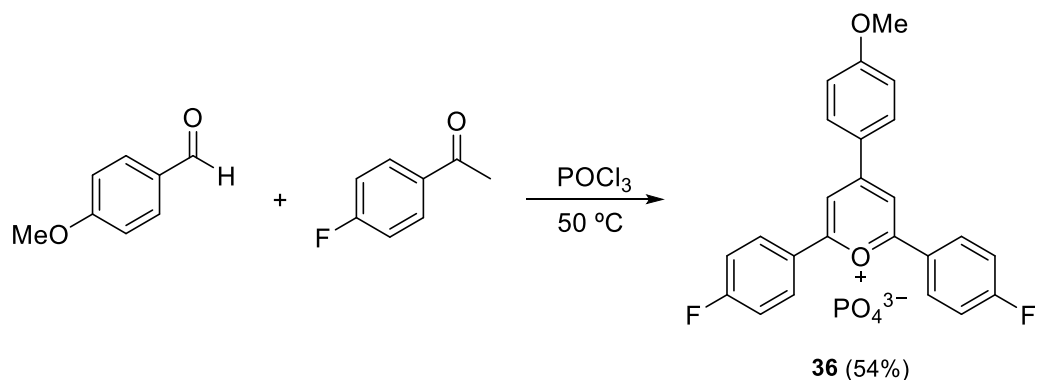
Con el objetivo de avanzar en el conocimiento de la interacción anión- $\pi$  en sistemas de tipo pirilio se ha realizado la síntesis de sales de pirilio con aniones de diferente naturaleza variando parámetros como su tamaño, sus propiedades electrónicas y, por tanto, su polarizabilidad. Para ello, contrariamente a la estrategia empleada en el Capítulo 1, en este capítulo se mantiene de forma permanente el catión pirilio ( $R_1 = \text{OMe}$ ,  $R_2 = \text{F}$ ,  $R_3 = \text{F}$ ), el cual es el catión correspondiente del compuesto **34**. En el capítulo previo se especificó, en base a las constantes de Hammett, que para que tenga lugar una interacción anión- $\pi$  efectiva era necesario un valor de  $\Sigma\sigma_p$  de 0.0. Sin embargo, se ha escogido el catión del compuesto **34** ( $\Sigma\sigma_p = -0.15$ ) ya que desde un punto de vista experimental el intercambio aniónico debería ser previsiblemente más fácil que en un sistema que presente una interacción más fuerte. Además, se necesita una dependencia moderada de  $Q_{zz}$  para poder observar pequeños cambios de polarización en el catión inducidos por el anión.

### 2.3.1. Síntesis de complejos de tipo pirilio e influencia de la naturaleza del anión en estado sólido

Para la síntesis de complejos de pirilio con diferentes aniones se ha elegido como partida el compuesto **36** (X:  $\text{PO}_4^{3-}$ ) obtenido mediante reacción del 4-metoxibenzaldehído con la 4-fluoroacetofenona en presencia de  $\text{POCl}_3$  (Esquema 8). Mediante este procedimiento se obtiene un derivado altamente insoluble en la mayoría de disolventes orgánicos. A priori, el anión que se esperaba para el complejo **36** es el  $\text{Cl}^-$ , no obstante, el espectro de  $^{31}\text{P}$  RMN para este derivado muestra que el anión es un derivado de fósforo. Además, mediante el uso de la técnica de fluorescencia de rayos X se corrobora que el elemento mayoritario es el fósforo mientras que el cloro solo se encuentra a bajas concentraciones.

A partir del compuesto **36** se obtienen las sales de pirilio **34**, **38-41**, **43-48**, **51** y **52** mediante intercambio aniónico empleando una disolución metanólica 1 M de la sal correspondiente del anión que se quiere introducir (Esquema 9, Tabla 10). En general, los derivados obtenidos a partir del compuesto **36** presentan unas propiedades de solubilidad completamente diferentes, siendo más solubles que el compuesto de partida. Por otra parte, el compuesto **42** (X:  $\text{ClO}_4^-$ ) se obtiene de forma directa a partir del 4-

metoxibenzaldehído y la 4-fluoroacetofenona empleando el  $\text{HClO}_4$ , que media la ciclación y la deshidratación. Como alternativa, la síntesis del compuesto **43** (X:  $\text{HSO}_4^-$ ) también se ha realizado a partir de la chalcona **12**, previamente sintetizada.

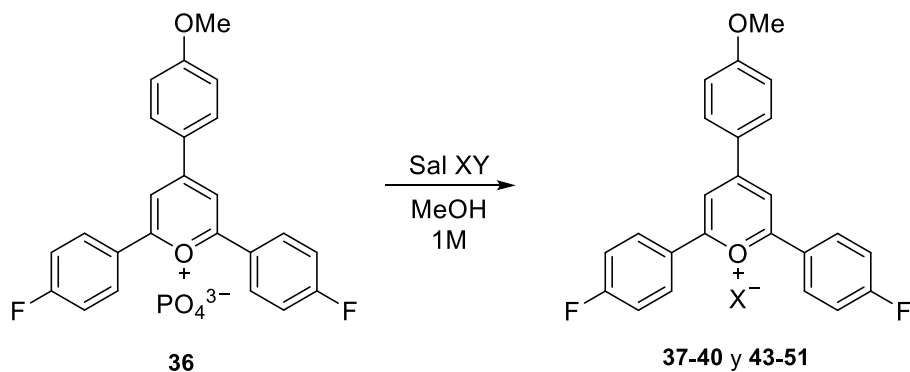


**Esquema 8.** Síntesis del precursor de pirilio **36**

Las sales de pirilio se han dividido en series según la naturaleza del anión, así los compuestos **37-40** constituyen la serie (a), la cual está formada por halogenuros. Por otra parte, los compuestos **41-43** [serie (b)] están formados por aniones derivados de oxoácidos. El resto de elementos del bloque p, incluyendo los metales de este grupo constituyen la serie (c) [compuestos **34** y **44-46**]. Los aniones de tipo orgánico se incluyen en la serie (d) constituida por los compuestos **47-50** y por último, los compuestos **51** y **52**, derivados de metales de transición, forman la serie (e). Además, dentro de cada una de las series se han incluido diferentes geometrías del anión implicado (Tabla 10), como el caso del anión trigonal plano en el compuesto **41** (X:  $\text{NO}_3^-$ ), el anión tetraédrico del compuesto **34** (X:  $\text{BF}_4^-$ ) o de aniones octaédricos como el compuesto **45** (X:  $\text{SbF}_6^-$ ). Por último, en el caso del compuesto **46** [X:  $\text{Sb}_2(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)^{2-}$ ] así como los compuestos de la serie (e) se emplean aniones divalentes [ej. compuesto **51** (X:  $\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}^{2-}$ )] y heptavalentes [ej. compuesto **52** (X:  $\text{Mo}_7\text{O}_{24}^{7-}$ )] formando sales de una mayor complejidad. Estos últimos compuestos se caracterizan por mostrar un ensanchamiento de las señales en sus espectros de  $^1\text{H}$  RMN.

El criterio empleado para corroborar la metátesis aniónica es la ausencia de cualquier señal en el espectro de  $^{31}\text{P}$  RMN, excepto para el compuesto **44** (X:  $\text{PF}_6^-$ ). Además, los aniones que contienen átomos de flúor, es decir los compuestos **34** (X:  $\text{BF}_4^-$ ), **44** (X:  $\text{PF}_6^-$ ), **45** (X:  $\text{SbF}_6^-$ ) y **48** (X:  $\text{CF}_3\text{COO}^-$ ) se han confirmado mediante  $^{19}\text{F}$  RMN, mostrando cada uno su  $\delta_{\text{F}}$  característico. El empleo de  $^1\text{H}$  RMN en el caso del compuesto **46** [X:  $\text{Sb}_2(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)^{2-}$ ] revela la presencia de dos compuestos en disolución, el segundo

de ellos es el compuesto 1,5-dicarbonílico, resultante de la apertura del anillo de pirilio, en una proporción pirilio:dicetona 2:1.



**Esquema 9.** Intercambio aniónico a partir del precursor **36** para obtener los complejos pirilio **37-40** y **43-51**

**Tabla 10.** Sales de pirilio sintetizadas (**37-51**) con diferentes aniones y su geometría más probable

Compuesto	Anión	Geometría	Rendimiento (%)
<b>37</b>	F <sup>-</sup>	Esférica	— <sup>a</sup>
<b>38</b>	Cl <sup>-</sup>	Esférica	55
<b>39</b>	Br <sup>-</sup>	Esférica	83
<b>40</b>	I <sup>-</sup>	Esférica	53
<b>41</b>	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Trigonal plana	18
<b>42</b>	ClO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	Tetraédrica	23
<b>43</b>	HSO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	Tetraédrica	23
<b>44</b>	PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	Octaédrica	39
<b>45</b>	SbF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	Octaédrica	60
<b>46</b>	Sb <sub>2</sub> (C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>6</sub> ) <sup>2-</sup>	—	23
<b>47</b>	CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	—	—
<b>48</b>	CF <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	—	8
<b>49</b>	N <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Lineal	— <sup>a</sup>
<b>50</b>	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> O <sub>6</sub> <sup>-</sup>	—	— <sup>b</sup>
<b>51</b>	Fe(CN) <sub>5</sub> NO <sup>2-</sup>	Octaédrica	39
<b>52</b>	Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub> <sup>7-</sup>	—	27

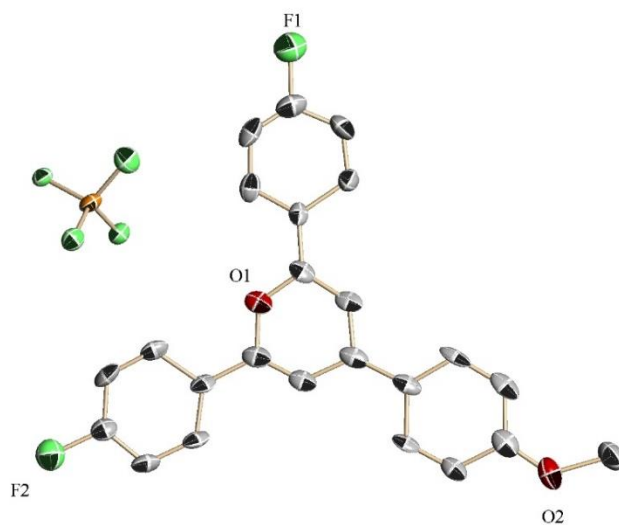
<sup>a</sup> Compuesto no obtenido, en su lugar se obtiene el compuesto **37a**. <sup>b</sup> Compuesto no obtenido, mezcla compleja

Por otra parte, el espectro de <sup>13</sup>C RMN para el compuesto **51** [X: Fe(CN)<sub>5</sub>NO<sup>2-</sup>] permite diferenciar los grupos nitrilos Fe–CN, tanto ecuatoriales, a 127.7 ppm, como el nitrilo axial a 126.9 ppm. El compuesto **52** (X: Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub><sup>7-</sup>) muestra un efecto similar al



mostrado para el compuesto **46**, observándose el compuesto 1,5-dicarbonílico también en proporción 2:1. Por último, los aniones de tipo halógeno como  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$  o  $\text{I}^-$  se han detectado de forma cualitativa mediante fluorescencia de rayos X. Por otra parte, la metátesis aniónica para obtener los compuestos **37** (X:  $\text{F}^-$ ) y **49** (X:  $\text{N}_3^-$ ) no resultó satisfactoria, obteniéndose el nuevo compuesto 1,5-dicarbonílico **37a**. Este proceso no es controlable mediante la temperatura del intercambio, ocurriendo de forma instantánea incluso a temperatura ambiente. Además, la síntesis del compuesto **47** (X:  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ) no se ha conseguido satisfactoriamente tras múltiples intentos.

Para obtener información estructural sobre las interacciones no covalentes en estado sólido, en primer lugar el compuesto **34** (X:  $\text{BF}_4^-$ ) se cristaliza de acetona/1,2-dicloroetano y se analiza mediante difracción de rayos X. Bajo estas condiciones, el compuesto cristaliza en un sistema monoclinico con un grupo espacial de simetría  $P2_1/c$  ( $Z = 4$ ). A partir de los datos obtenidos se observa una unidad asimétrica conteniendo ambos iones, el catión pirilio y un anión  $\text{BF}_4^-$  (Figura 38).

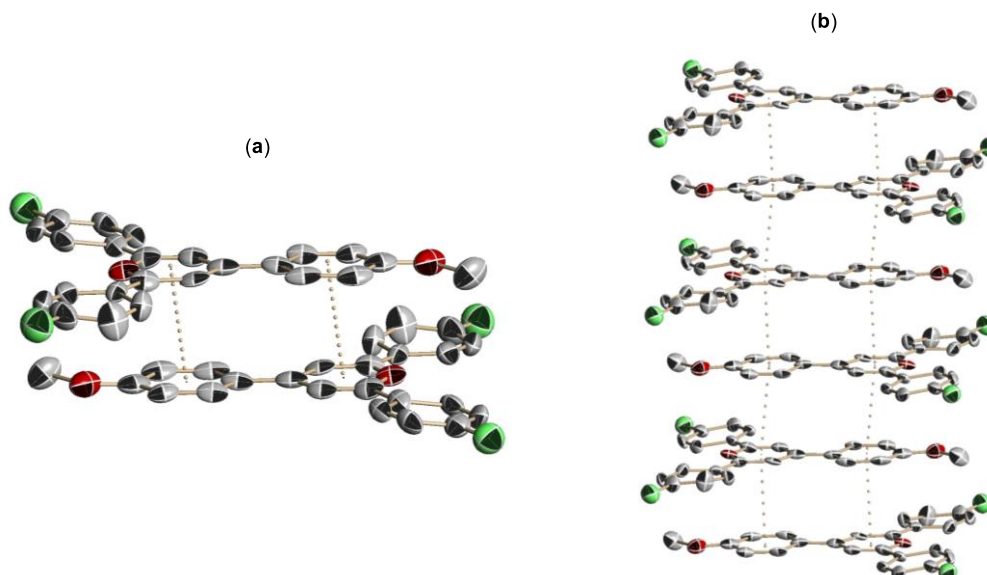


**Figura 38.** Diagrama ORTEP para el compuesto **34** al 30 % de probabilidad. Átomos de hidrógeno omitidos

Como era de esperar, el heterociclo del catión pirilio presenta carácter aromático, sin embargo, se observan desviaciones del plano del anillo de pirilio para el oxígeno  $\text{O}_1$  ( $0.0092 \text{ \AA}$ ) y para C-5 ( $0.0086 \text{ \AA}$ ). Por otra parte, los anillos de 4-fluorofenilo en las posiciones C-2 y C-6 se encuentra rotados  $7.7^\circ$  y  $3.7^\circ$ , respectivamente. Análogamente, el anillo de 4-metoxifenilo en la posición C-4 está rotado en  $1.2^\circ$  con respecto al plano del anillo, mientras que los sustituyentes unidos a los anillos de fenilo en las posiciones

C-2, C-4 y C-6 son esencialmente coplanares y se encuentran conjugados con el anillo aromático correspondiente.

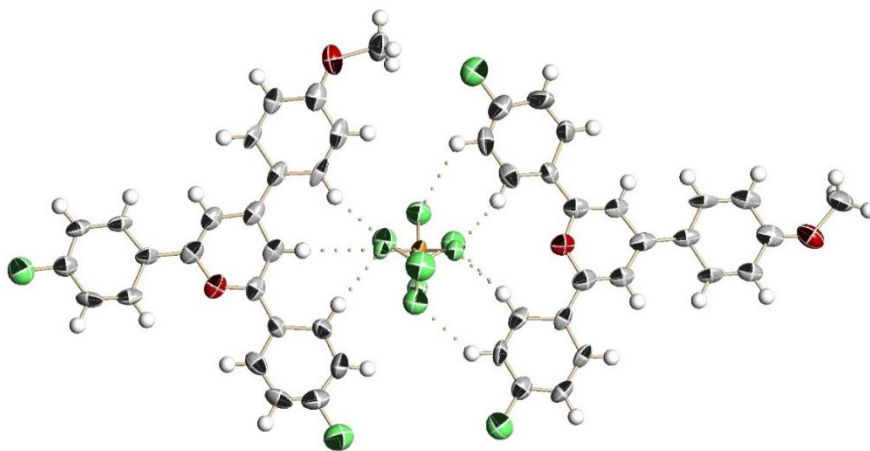
El análisis de la estructura de este compuesto revela que consta de capas onduladas de cationes pirilio, separadas por aniones  $\text{BF}_4^-$ , y estabilizada por diferentes interacciones de tipo no covalente entre ellas. En primer lugar se observan contactos  $\pi-\pi$  de tipo *face-to-face* entre diferentes capas de cationes pirilio. Además, estas capas de cationes pirilio se encuentran alternadas, es decir, rotadas  $180^\circ$ , por lo que la interacción se produce entre el anillo heteroaromático y el anillo de fenilo en C-4 (Figura 39a) con una distancia experimental entre los centroides de estas unidades de  $3.55 \text{ \AA}$ . Es necesario resaltar que aunque la interacción  $\pi-\pi$  es una interacción débil, la suma de las contribuciones sobre el empaquetamiento del cristal puede ser muy significativa (Figura 39b).



**Figura 39.** Interacción  $\pi-\pi$  de tipo sándwich entre anillos aromáticos en: (a) una bicapa alternada de cationes pirilio y (b) múltiples capas alternadas que intervienen en el empaquetamiento del cristal. Cristales del compuesto **34**

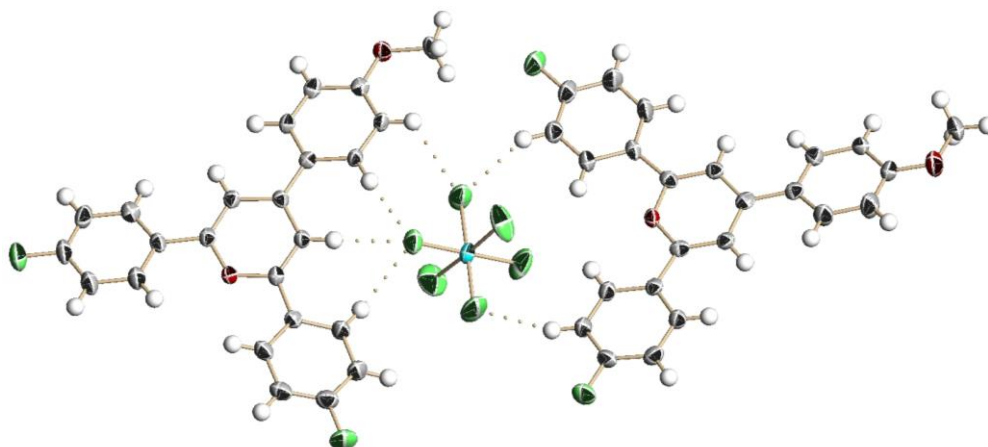
Aparte de la interacción  $\pi-\pi$ , la característica más notable cuando se considera un dímero de la sal de pirilio **34** es la interacción del  $\text{BF}_4^-$  con el anillo de pirilio mostrando contactos de tipo  $\text{B-F}\cdots\text{H-C}$  con una distancia experimental en el rango entre  $2.3$  y  $2.6 \text{ \AA}$  (Figura 40). Esta distancia es similar a la obtenida en base a cálculos DFT para la interacción  $\text{C-H}\cdots\text{anión}$ , previamente descrita para tetrafluoroboratos de trifenilpirilio ( $2.07\text{--}2.33 \text{ \AA}$ ).<sup>176</sup> Adicionalmente, también se observan contactos  $\text{C-H}\cdots\text{anión}$  con los

anillos aromáticos de las posiciones C-2, C-4 y C-6, especialmente con los protones en las posiciones *orto* de estos anillos.



**Figura 40.** Interacción intramolecular (CH)<sup>+</sup>···anión entre el BF<sub>4</sub><sup>-</sup> y el catión pirilio en el eje cristalográfico *c*

El compuesto **45** (X: SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>) muestra los mismos contactos (C–H)···anión (Figura 41) que el compuesto **34**. Análogamente a este compuesto, la sal de pirilio **45** cristaliza (MeOH/éter) en un sistema monoclinico con un grupo espacial de simetría *P2*<sub>1</sub>/*c* (*Z* = 8). El análisis de las distancias para estos contactos revela distancias en todos los casos menores que el  $\Sigma R_{vdw}$ . La menor distancia experimental en estado sólido se corresponde a la interacción con el protón H-3 ( $R_{F\cdots H(3)} = 2.45 \text{ \AA}$ ),<sup>178</sup> mientras que la mayor se obtiene para los contactos con los protones H-5b ( $R_{F\cdots H(5b)} = 2.63 \text{ \AA}$ ). Por último, la distancia calculada para la interacción con los protones H-2a y H-2b es de 2.51 y 2.55 Å, respectivamente



**Figura 41.** Interacción intramolecular (CH)<sup>+</sup>···anión entre el SbF<sub>6</sub><sup>-</sup> y el catión pirilio en el eje cristalográfico *c*

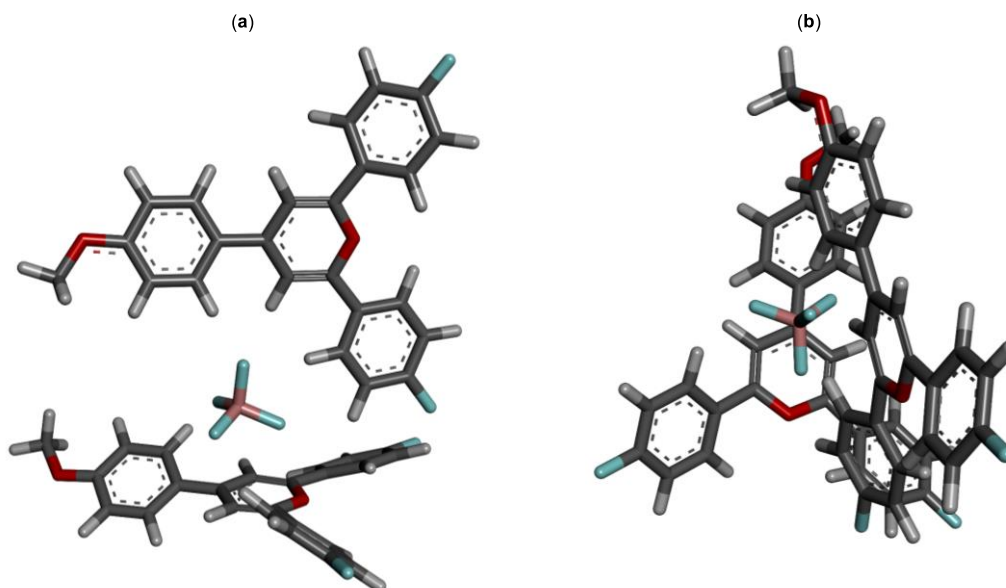
<sup>178</sup> Se considera el protón H-3 por la orientación de la molécula. No obstante sería análogo al protón H-5

### 2.3.2. Cálculos teóricos de la interacción en sales de pirilio: Un comportamiento dual

El estudio teórico (Tabla 11) se realiza con los correspondientes dímeros de cada uno de los compuestos sintetizados, de forma análoga a los dímeros obtenidos en estado sólido para esta interacción (Figura 40 y Figura 41). Así, los modelos analizados para aniones monovalentes (compuestos **37-45** y **47-50**) presentan en todos los casos carga positiva (+1), mientras que el único derivado divalente calculado (compuesto **51**), es neutro. Además, como criterio se han considerado exclusivamente las estructuras que son, al menos, mínimos locales de la superficie de energía potencial. La optimización de estos dímeros se ha realizado a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p) así como M06-2X/6-31G(d,p). En estos sistemas no se ha tenido en cuenta el disolvente (DMSO) en ningún caso. No obstante, se debe resaltar que al incluir los efectos del DMSO en la interacción anión- $\pi^+$ , la componente electrostática parece verse atenuada como consecuencia de la solvatación selectiva del catión, dando energías de interacción más próximas a una simple interacción anión- $\pi$  (ver Capítulo 3).

En primer lugar, se analiza el modelo para el compuesto **34** (X:  $\text{BF}_4^-$ ), de la serie (c), comparándolo con los valores experimentales obtenidos mediante difracción de rayos X. Así, la estructura para este compuesto muestra la interacción  $(\text{C-H})^+\cdots\text{anión}$ , de manera similar a su estructura cristalina. Sin embargo, junto con esta interacción también se observa la interacción anión- $\pi$  con la sal de pirilio análoga a la descrita para este tipo de compuestos en el Capítulo 1. Por tanto, de forma teórica en fase gas, el compuesto **34** presenta una interacción dual, implicando ambos modos de contactos no covalentes (Figura 42). Debido a esta característica, para referirse a estas dos unidades de pirilio se denominará molécula A, a la unidad que sufre la interacción anión- $\pi$  y molécula B, a la implicada en la interacción  $(\text{C-H})^+\cdots\text{anión}$ .

Tras la optimización de la geometría se obtiene un mínimo para este sistema dimérico que presenta una energía de interacción ( $\Delta E_{\text{int}}$ ) de  $-111.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Por otra parte, el uso del funcional híbrido M06-2X/6-31G(d,p) proporciona una  $\Delta E_{\text{int}}$  de  $-122.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ , ambos casos más estables que las  $\Delta E_{\text{int}}$  calculadas para el monómero del Capítulo 1.



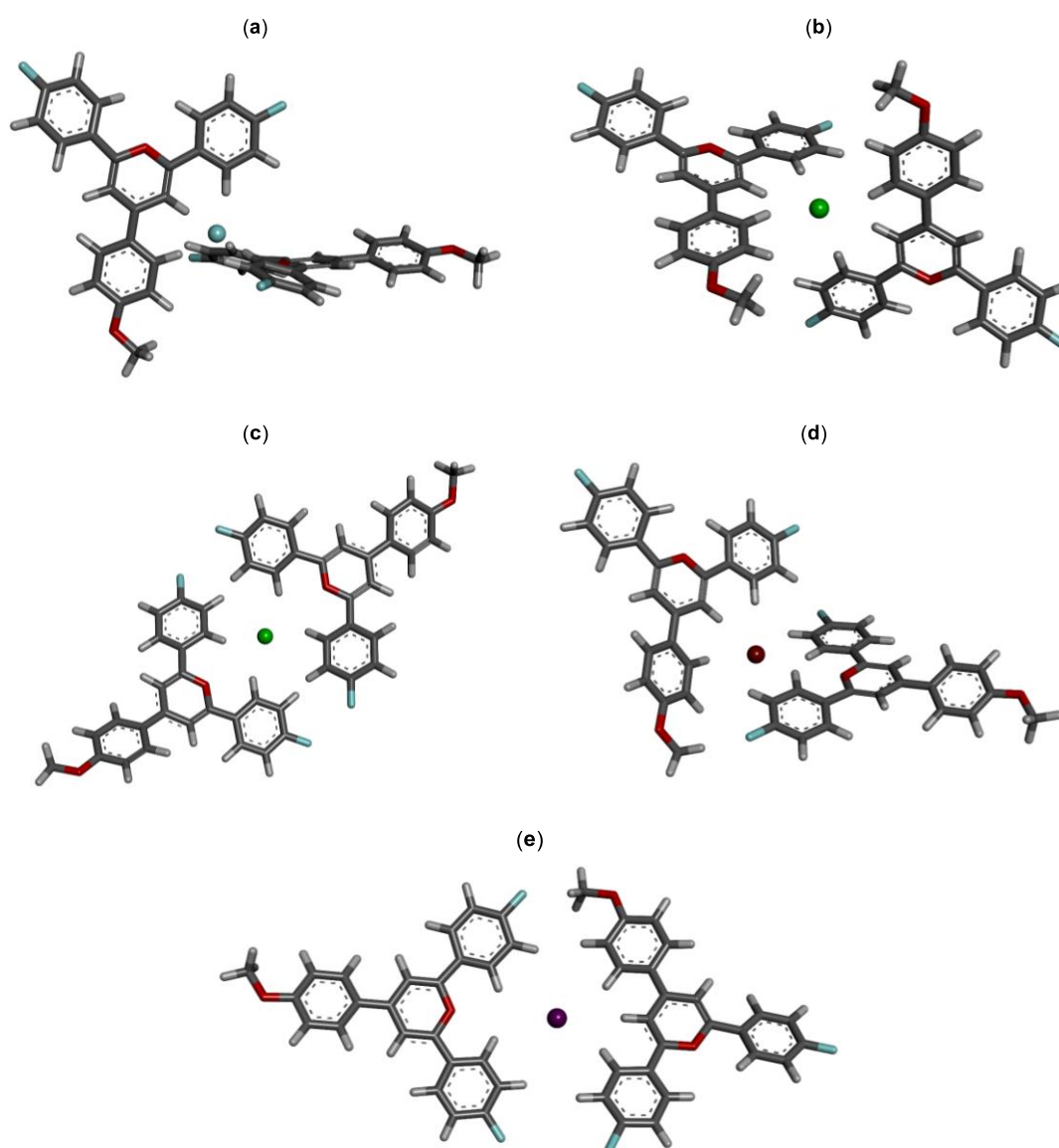
**Figura 42.** Comportamiento dual en el compuesto **34**: (a) perspectiva de la interacción (C-H)<sup>+</sup>...anión y (b) perspectiva de la interacción anión- $\pi$

En relación a la hapticidad de la interacción del anión con la molécula A, se emplea como criterio una distancia menor que el correspondiente  $\Sigma R_{vdw}$ . Así, se observa que tres átomos de flúor del  $BF_4^-$  están apuntando directamente hacia C-4, C-5 y C-6 con unas distancias  $R_{F...C}$  de 2.99, 2.97 y 2.78 Å, respectivamente. Adicionalmente, la distancia  $R_{F...O}$  calculada es de 2.88 Å, todas menores que el correspondiente  $\Sigma R_{vdw}$ . En cambio, las distancias  $R_{F...C(2)}$  y  $R_{F...C(3)}$  con valores de 3.19 y 3.24 Å, respectivamente, son ligeramente superiores del  $\Sigma R_{vdw}$ . Por tanto, en base a los datos obtenidos la hapticidad para esta interacción es de tipo  $\eta^4$  (Tabla 11), aunque la consideración del parámetro  $d$  implicaría una hapticidad  $\eta^6$ .

La molécula B en esta interacción actúa como receptor tritópico, observándose la interacción de un átomo de flúor con tres protones de las posiciones H-5, H-6a y H-6b, con unas distancias de 2.10, 2.13 y 2.11 Å, respectivamente. Desde un punto de vista energético, se ha aislado la contribución de la interacción (C-H)<sup>+</sup>...anión ( $\Delta E_{CH/anión}$ ), exclusivamente a nivel de teoría B3LYP, siendo de  $-31.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ .

El análisis de los complejos **37-40** [serie (a)], conteniendo haluros como aniones muestra que ninguno de ellos muestra interacción de tipo anión- $\pi$  (Figura 43). Por este motivo, en ningún compuesto de esta serie se considera el parámetro de hapticidad. En el caso del compuesto **37** (X: F<sup>-</sup>), el pequeño tamaño del anión provoca que las distancias

(C–H)<sup>+</sup>⋯anión y C–H⋯anión disminuyan considerablemente lo que da lugar a un aumento de la energía de interacción para este compuesto ( $\Delta E_{\text{int}} = -185.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Así, la distancia  $R_{\text{F}\cdots\text{H}(5)}^{\text{B}}$  es de 1.73 Å, siendo el menor de todos los contactos (C–H)<sup>+</sup>⋯anión calculados. De manera similar, el resto de distancias intermoleculares calculadas se encuentran en el rango 1.77–1.94 Å. Estos valores también influyen notablemente sobre la energía  $\Delta E_{\text{CH}/\text{anión}}$  ( $-49.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) siendo más elevada que para el resto de compuestos de la serie (a). Además, se observa que los dos cationes pirilio se encuentran completamente perpendiculares uno respecto a otro (Figura 43a).



**Figura 43.** Interacciones (C–H)<sup>+</sup>⋯anión y C–H⋯anión en los complejos derivados de halógenos: (a) dímero para el compuesto **37** (X: F<sup>-</sup>) (b) estructura más estable para el dímero **38** (X: Cl<sup>-</sup>), (c) mínimo local para el complejo **38**, (d) estructura del dímero **39** (X: Br<sup>-</sup>) y (e) estructura calculada para el dímero **40** (X: I<sup>-</sup>)

La optimización geométrica del dímero del compuesto **38** (X: Cl<sup>-</sup>) muestra al menos la presencia de dos mínimos en la superficie de energía potencial. El primero de ellos (Figura 43b) se corresponde con una doble interacción (C–H)<sup>+</sup>⋯anión implicando tanto a la molécula A como B. Para esta estructura, el anión se encuentra posicionado a la misma distancia entre ambas moléculas ( $R_{F\cdots H(5)}^A = R_{F\cdots H(5)}^B = 2.57 \text{ \AA}$ ), encontrándose solo una mínima variación para la interacción con el protón H-6a ( $\Delta R = 0.01 \text{ \AA}$ ). Esta estructura resulta ser más estable ( $\Delta E = -10.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) que la correspondiente al otro mínimo ( $\Delta E_{\text{int}} = -106.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), en el cual los cálculos predicen una doble interacción de tipo C–H⋯anión con la molécula A así como con la molécula B (Figura 43c). De manera similar, el anión Cl<sup>-</sup> está posicionado de forma equidistante a ambas moléculas en un rango de distancias  $R_{\text{Cl}\cdots\text{H}}$  entre 2.43 y 2.45 Å.

La situación para el complejo **39** (X: Br<sup>-</sup>), en relación a las distancias de los contactos intermoleculares, es la que se podría esperar al aumentar el radio iónico del halógeno, es decir, un incremento de las distancias  $R_{\text{Br}\cdots\text{H}}$  (Tabla 11) en comparación con los complejos **37** y **38**. Así, para este complejo se observa una doble interacción de tipo C–H⋯anión con la molécula A y (C–H)<sup>+</sup>⋯anión con la molécula B (Figura 43d) con una distancia  $R_{\text{Br}\cdots\text{H}(5)}^B$  de 2.65 Å. Por otra parte, la interacción con los protones H-2b y H-6b es de 2.63 y 2.64 Å, respectivamente, ambas menores que el correspondiente  $\Sigma R_{\text{vdw}}$ . El aumento de las distancias en la interacción con la molécula B se observa claramente en la  $\Delta E_{\text{CH}/\text{anión}}^B$  la cual disminuye en comparación con la obtenida para el compuesto **37**.

El último compuesto de la serie (a) contiene como anión el átomo de yodo [compuesto **40** (X: I<sup>-</sup>)]. Siguiendo la misma tendencia anterior, al presentar el mayor radio iónico [2.20 (I<sup>-</sup>) vs. 1.96 (Br<sup>-</sup>) Å] posee una mayor distancia  $R_{\text{I}\cdots\text{H}(5)}^B$  [ $\Delta R_{\text{I}\cdots\text{H}(5)}^B = 0.46 \text{ \AA}$ , respecto al compuesto **39**]. Si se compara con el compuesto **37**, este incremento es de 1.38 Å. De forma análoga, se observa el mismo efecto para las distancias  $R_{\text{I}\cdots\text{H}(6a)}^B$  y  $R_{\text{I}\cdots\text{H}(6b)}^B$  así como las correspondientes distancias a la molécula A ( $\Delta R_{\text{I}\cdots\text{H}(2b)}^A = 0.44 \text{ \AA}$ ;  $\Delta R_{\text{I}\cdots\text{H}(6b)}^A = 0.60 \text{ \AA}$ , con respecto al compuesto **39**). La consecuencia directa de esta variación en las distancias se produce sobre las energías de interacción tanto  $\Delta E_{\text{int}}$  como  $\Delta E_{\text{CH}/\text{anión}}^B$  siendo las menores calculadas para la serie (a).

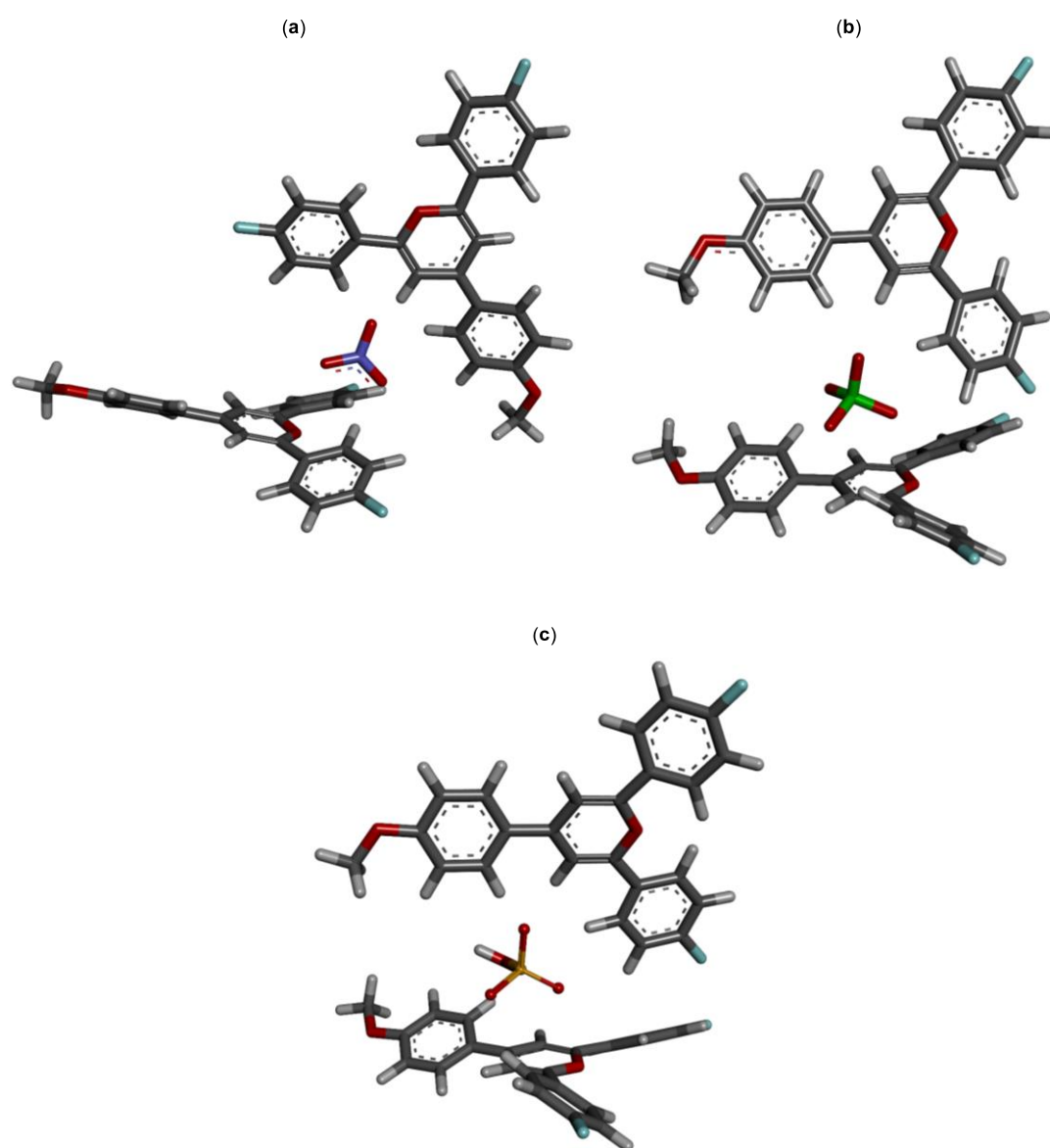
**Tabla 11.** Cálculos teóricos mediante B3LYP/6-31G(d,p) de las distancias de los complejos de pirilio

Compuesto	$R_e^A$ (Å) <sup>a</sup>	$R_{X\cdots C(3)}^A$ (Å)	$R_{X\cdots C(5)}^A$ (Å)	$R_{X\cdots H(5)}^B$ (Å)	$R_{X\cdots H(6a)}^B$ (Å)	$R_{X\cdots H(6b)}^B$ (Å)	$\eta^A$	$\Delta E_{CH/anión}^B$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) <sup>c</sup>	$\Delta E_{int}$ (kcal mol <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>
<b>37</b>	CH/a <sup>b</sup>	CH/a <sup>b</sup>	CH/a <sup>b</sup>	1.73	1.94	1.91	–	–49.1	–185.8
<b>38</b>	–	–	–	2.57	2.46	2.45	–	–23.5	–116.9
<b>39</b>	CH/a <sup>b</sup>	CH/a <sup>b</sup>	CH/a <sup>b</sup>	2.65	2.58	2.57	–	–29.6	–118.2 (–127.8)
<b>40</b>	CH/a <sup>b</sup>	CH/a <sup>b</sup>	CH/a <sup>b</sup>	3.11	2.89	2.87	–	–23.4	–100.7 (–109.4)
<b>41</b>	3.39	3.99	3.95	2.10	2.09	2.11	1	–29.6	–114.5 (–131.9)
<b>42</b>	3.65	3.53	3.15	2.25	2.19	2.23	3	–26.1	–98.4 (–113.0)
<b>43</b>	3.69	3.60	3.08	2.14	2.17	2.24	3	–30.1	–105.5 (–120.4)
<b>34</b>	3.44	3.24	2.97	2.10	2.13	2.11	4	–31.1	–111.0 (–122.5)
<b>44</b>	CH/a <sup>b</sup>	CH/a <sup>b</sup>	CH/a <sup>b</sup>	2.23	2.28	2.38	–	–32.6	–105.3 (–113.0)
<b>45</b>	3.00	3.39	3.65	2.04	2.12	2.09	2	–27.2	–94.8 (–116.6)
<b>47</b>	CH/a <sup>b</sup>	CH/a <sup>b</sup>	CH/a <sup>b</sup>	2.04	2.09	2.09	–	–18.3	–123.4 (–136.5)
<b>48</b>	CH/a <sup>b</sup>	CH/a <sup>b</sup>	CH/a <sup>b</sup>	2.16	2.20	2.10	–	–33.6	–113.2 (–126.6)
<b>49</b>	CH/a <sup>b</sup>	CH/a <sup>b</sup>	CH/a <sup>b</sup>	2.18	2.17	2.18	–	–13.0	–111.3
<b>50</b>	2.94	3.46	3.45	2.05	2.13	2.17	3	–24.1	–109.9 (–124.2)
<b>51</b>	2.94	3.40	3.53	2.58	2.23	2.52	3	–82.2	–205.5 (–230.3)

<sup>a</sup> La distancia  $R_e^A$  se ha definido como la distancia del átomo central del anión al centroide del anillo de pirilio de la molécula A; No obstante para los compuestos **41**, **45** y **51**, donde el anión no está posicionado sobre el heterociclo, se define como la distancia de un átomo (F, N u O) del anión dirigido hacia el centroide del anillo de pirilio de la molécula A; <sup>b</sup> El modo de interacción con la molécula A no es anión- $\pi$ , con distancias mayores de 4 Å; la interacción es de tipo anión $\cdots$ H(2b) y anión $\cdots$ H(6b); <sup>c</sup> Energía de interacción orientativa, los efectos cooperativos influyen en esta interacción modificándola; <sup>d</sup> Entre paréntesis se muestra la energía de interacción a nivel de teoría M06-2X/6-31G(d,p).

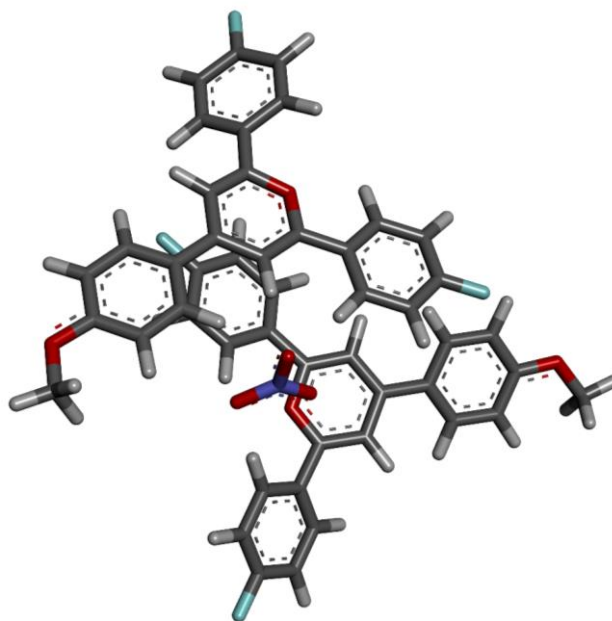


En el caso de los compuestos derivados de oxoácidos **41**, **42** y **43** [serie (b)] se observa una interacción similar (Figura 44) a la comentada para el compuesto **34** con unas  $\Delta E_{\text{int}}$  de  $-114.5$ ,  $-98.4$  y  $-105.5$  kcal mol $^{-1}$ , respectivamente. Los compuestos **42** (X: ClO $_4^-$ ) y **43** (X: HSO $_4^-$ ) presentan una hapticidad  $\eta^3$  en base al criterio previamente establecido, mientras que el compuesto **41** (X: NO $_3^-$ ) es de tipo  $\eta^1$ . A pesar de esta característica, el compuesto **41** es más estable que **42** y **43** debido a una interacción (C-H) $^+ \cdots$  anión más efectiva ( $\Delta E_{\text{CH}/\text{anión}} = -29.6$  kcal mol $^{-1}$ ) que para el complejo **42** ( $\Delta E_{\text{CH}/\text{anión}} = -26.1$  kcal mol $^{-1}$ ) y una mejor interacción anión- $\pi$  que el complejo **43**.



**Figura 44.** Interacción dual anión- $\pi$  y (C-H) $^+ \cdots$  anión en los compuestos de la serie (b) derivados de oxoácidos: (a) Compuesto **41**, (b) compuesto **42** y (c) compuesto **43**

Una interacción (C–H)<sup>+</sup>⋯anión más efectiva se correlaciona con la distancia del anión al protón H-5 de la molécula B [ $R_{X\cdots H(5)^B}$ ]. Así,  $R_{O\cdots H(5)^B}$  en el compuesto **41** es de 2.10 Å, mientras que esta distancia se incrementa en 0.15 y 0.04 Å para los derivados **42** y **43**, respectivamente. De forma análoga se observa un incremento (Tabla 11) en la distancia de los protones implicados en la interacción C–H⋯anión [ $R_{O\cdots H(6a)^B}$  y  $R_{O\cdots H(6b)^B}$ ]. Una situación diferente emerge cuando se contempla el funcional M06-2X. Este funcional corrige las carencias del funcional B3LYP en el cálculo de las energías de dispersión, presentes en la interacción areno⋯areno.<sup>179</sup> En el caso del compuesto **41** ( $\Delta E_{\text{int}} = -131.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), como ejemplo, se observa una interacción  $\pi$ – $\pi$  del anillo aromático de la posición C-2 con el catión pirilio de la segunda molécula siendo la distancia entre centroides de 3.42 Å (Figura 45). Adicionalmente, el anión está posicionado de forma que se favorecen las interacciones anión– $\pi^+$  ( $R_e = 2.90 \text{ Å}$ ) y (C–H)<sup>+</sup>⋯anión [ $R_{O\cdots H(5)^B} = 2.06 \text{ Å}$ ]. En esta nueva situación, la hapticidad calculada es  $\eta^3$ .

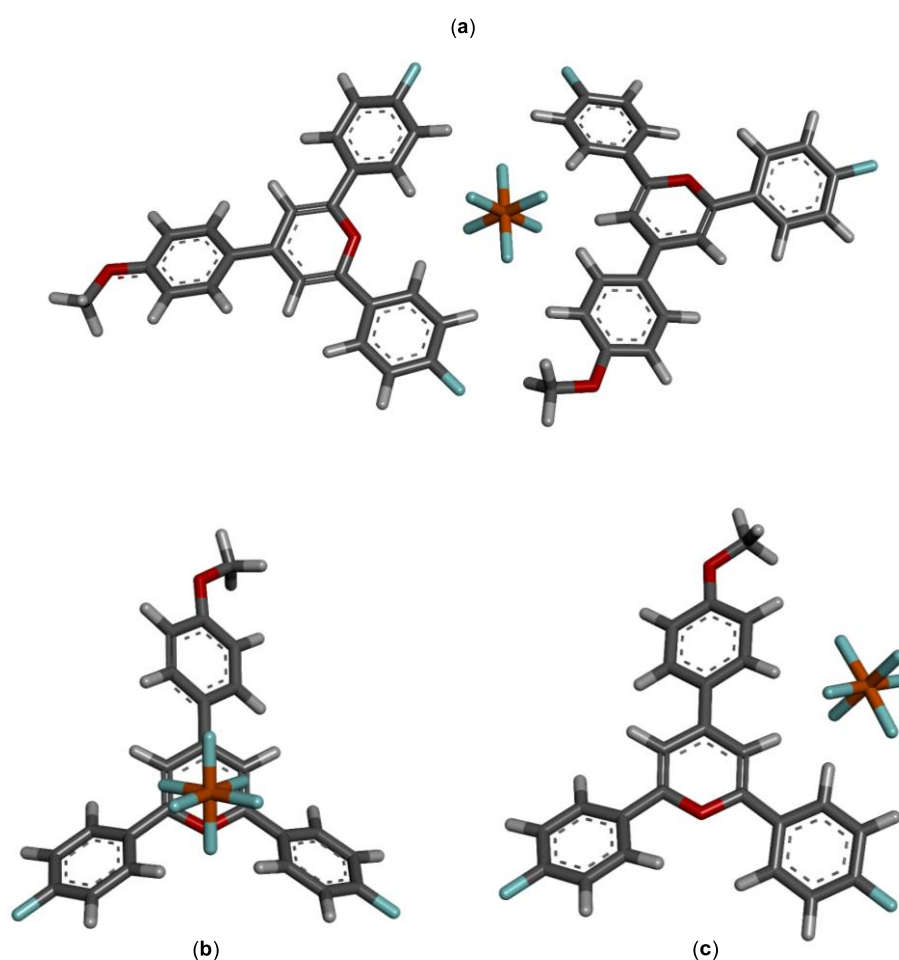


**Figura 45.** Estructura modulada cooperativamente basada en las interacciones anión– $\pi$ , (C–H)<sup>+</sup>⋯anión y  $\pi$ – $\pi$  en el compuesto **41** a un nivel de teoría M06-2X/6-31G(d,p)

La serie (c) formada por los compuestos **34**, previamente comentado, **44** y **45** incluye aniones de elementos del bloque p. Los aniones de los compuestos **44** (X: PF<sub>6</sub><sup>–</sup>) y **45** (X:

<sup>179</sup> (a) Hohenstein, E. G.; Chill, S. T.; Sherrill, C. D. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 1996–2000; (b) Walker, M.; Harvey, A. J. A.; Sen, A.; Dessent, C. E. H. *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 12590–12600.

$\text{SbF}_6^-$ ) presentan una geometría octaédrica. En el caso del compuesto **44** la interacción del anión tanto con la molécula A como B es de tipo  $\text{C-H}\cdots\text{anión}$  con una  $R_{\text{F}\cdots\text{H}(5)}^{\text{B}}$  de 2.23 Å. Además, la interacción con el resto de protones de la molécula B es de tipo tritópica con unas distancias  $R_{\text{F}\cdots\text{H}(6a)}^{\text{B}}$  y  $R_{\text{F}\cdots\text{H}(6b)}^{\text{B}}$  de 2.28/2.48/2.68 y 2.38/2.43/2.46 Å, respectivamente (Figura 46a).

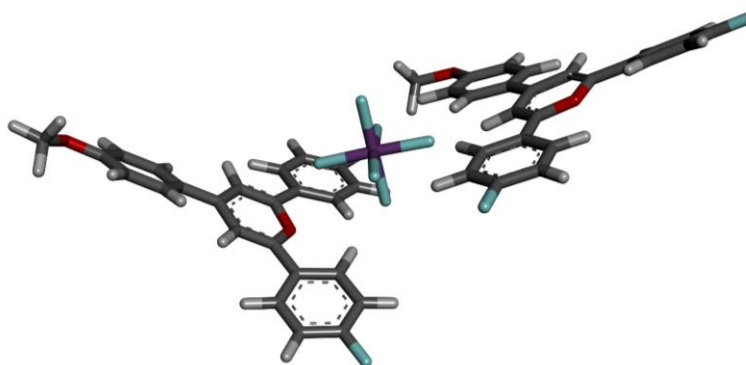


**Figura 46.** Estructuras teóricas para el compuesto **44**. (a) interacción en el dímero; (b) mínimo para la interacción anión- $\pi$  y (c) mínimo para la interacción  $(\text{C-H})^+\cdots\text{anión}$

La interacción del anión  $\text{PF}_6^-$  con el catión pirilio revela diferentes mínimos en la superficie de energía potencial. De entre ellos, el que corresponde con una interacción de tipo  $(\text{C-H})^+\cdots\text{anión}$  (Figura 46c) es más estable que el mínimo correspondiente a la interacción anión- $\pi$  (Figura 46b) ( $\Delta E = -7.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). En base a esto, la interacción con la molécula A del dímero del compuesto **44** es de tipo  $\text{C-H}\cdots\text{anión}$ . Este tipo de interacción se puede racionalizar a partir del mínimo para la interacción anión- $\pi$ , en el cual se produce un incremento de la distancia del anión al catión pirilio para favorecer la

interacción con la molécula B. En la estructura correspondiente al mínimo para la interacción anión- $\pi$  se observa una hapticidad  $\eta^4$  con contactos del anión con las posiciones C-2 [ $R_{F...C(2)} = 2.68 \text{ \AA}$ ], C-3 [ $R_{F...C(3)} = 3.07 \text{ \AA}$ ], C-6 [ $R_{F...C(6)} = 2.78 \text{ \AA}$ ] y O-1 [ $R_{F...O} = 2.87 \text{ \AA}$ ].

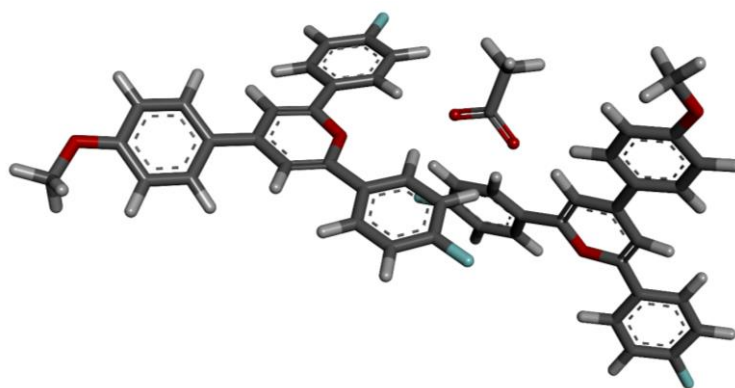
Por otra parte, el compuesto **45** (X:  $\text{SbF}_6^-$ ) presenta el comportamiento dual similar al observado para los compuestos de la serie (c) así como para el compuesto **34** con una  $\Delta E_{\text{int}}$  de  $-94.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Esta energía de interacción es la menor de las energías calculadas, además, la hapticidad para este compuesto ( $\eta^2$ ) muestra que es el contacto menos eficiente desde un punto de vista de la interacción anión- $\pi$  con la molécula A (Figura 47). La interacción con la molécula B sigue la tendencia del compuesto **34** aunque se observan contactos adicionales con H-5a [ $R_{F...H(5a)}^B = 2.57 \text{ \AA}$ ] así como con los protones H-2b y H-6b de la molécula A [ $R_{F...H(2b)}^A = 2.17 \text{ \AA}$  y  $R_{F...H(6b)}^A = 2.29 \text{ \AA}$ , respectivamente].



**Figura 47.** Interacción dual anión- $\pi$  y  $(\text{C-H})^+ \cdots$  anión en el compuesto **45** calculado a un nivel de teoría B3LYP/LanL2DZ

La serie (d), constituida por los compuestos **47**, **48**, **49** y **50**, presenta aniones de tipo orgánico siendo notablemente diferentes a los aniones descritos hasta el momento. En el caso del compuesto **47** (X:  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ) es anión es bidentado pudiendo interactuar mediante los dos átomos de oxígeno del carbonilo (Figura 48). La primera característica importante es que el grupo metilo del anión, no interactúa con las moléculas A y B. La interacción con la molécula B, de tipo  $(\text{C-H})^+ \cdots$  anión ( $\Delta E_{\text{CH/anión}} = -18.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), presenta unas distancias similares a las obtenidas para el compuesto **45** (ver Tabla 11). Cuando se analiza la interacción en el monómero del complejo **47** se observa que la estructura correspondiente al mínimo es de tipo Meisenheimer (Figura 17), por lo que la energía de interacción  $\Delta E_{\text{CH/anión}}$  puede estar afectada significativamente por este hecho.

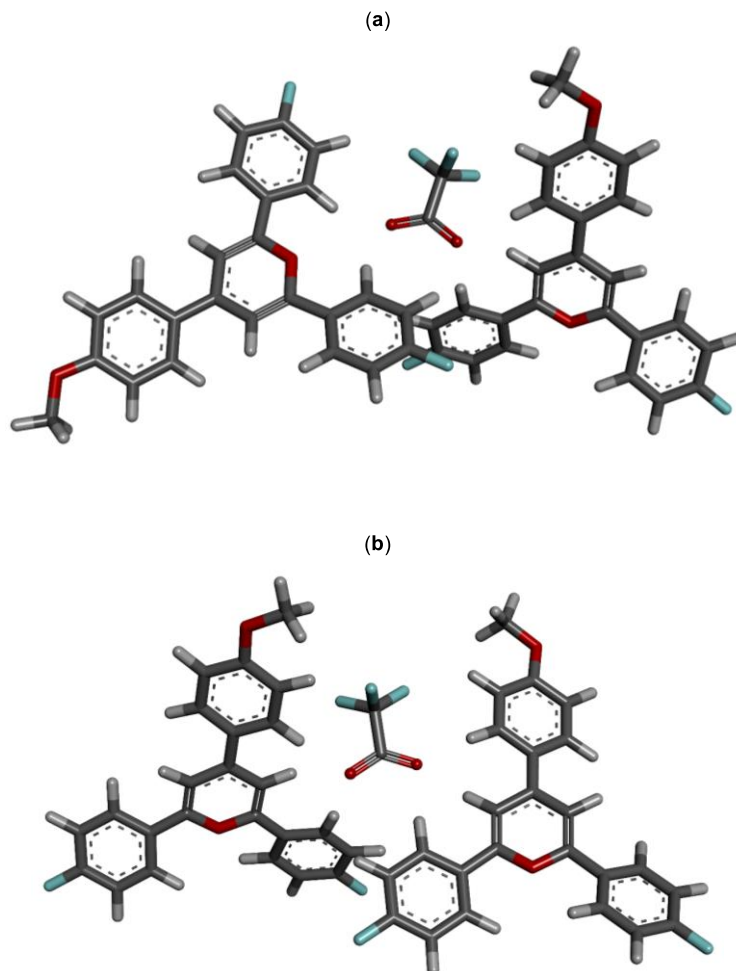
La principal diferencia es la interacción con la molécula A del tipo C–H $\cdots$ anión con los protones H-2b, H-3b, H-5b y H-6b ( $R_{F\cdots H}^A = 2.12, 2.31, 2.14$  y  $2.05$  Å, respectivamente), hecho que repercute sobre  $\Delta E_{\text{int}}$  ( $-123.4$  kcal mol $^{-1}$ ). La optimización de la geometría del compuesto **47** a nivel M06-2X/6-31G(d,p) presenta una situación diferente no sólo en la energía de interacción ( $\Delta E_{\text{int}} = -136.5$  kcal mol $^{-1}$ ). Así, para este compuesto se obtiene una estructura que muestra interacciones  $\pi$ – $\pi$  similares a las observadas en rayos X, con una distancia areno $\cdots$ areno de  $3.57$  Å. Además, los átomos de flúor de las posiciones *para* están orientados directamente hacia el centroide del catión pirilio con unas distancias de  $2.88$  y  $3.14$  Å.



**Figura 48.** Interacción (C–H) $^+$  $\cdots$ anión y CH $\cdots$ anión para el dímero del compuesto **47** a nivel B3LYP/6-31G(d,p)

La optimización de la geometría para el complejo **48** (X: CF $_3$ COO $^-$ ) revela la presencia de, al menos, dos mínimos de la superficie de energía potencial (Figura 49). Concretamente, de forma similar a la sal de pirilio **47** el anión es bidentado observándose una interacción CH $\cdots$ anión para la molécula A y (C–H) $^+$  $\cdots$ anión con la molécula B (Figura 49a). Sin embargo, con respecto a este compuesto, las distancias se incrementan [ $\Delta R_{F\cdots H(5b)}^B = 0.12$  Å;  $\Delta R_{F\cdots H(6a)}^B = 0.11$  Å y  $\Delta R_{F\cdots H(5b)}^B = 0.01$  Å] en lo que implica una disminución de la energía de interacción [ $\Delta E_{\text{int}}$  (**48**) =  $-113.2$  vs.  $\Delta E_{\text{int}}$  (**47**) =  $-123.4$  kcal mol $^{-1}$ ]. El segundo dímero (Figura 49b), que implica una doble interacción (C–H) $^+$  $\cdots$ anión, es más estable que el primero ( $\Delta E = -4.2$  kcal mol $^{-1}$ ). En este caso la interacción con la molécula A de tipo (C–H) $^+$  $\cdots$ anión está caracterizada por unas distancias a los protones H-3, H-2a y H-2b de  $2.07, 2.12$  y  $2.09$  Å, respectivamente. Analizando el monómero del compuesto **48** se observa como en este caso no se obtiene el complejo de Meisenheimer, en cambio, la optimización geométrica muestra una estructura de tipo anión– $\pi$  con una hapticidad  $\eta^6$  ( $R_e = 3.12$  Å), la mayor obtenida hasta

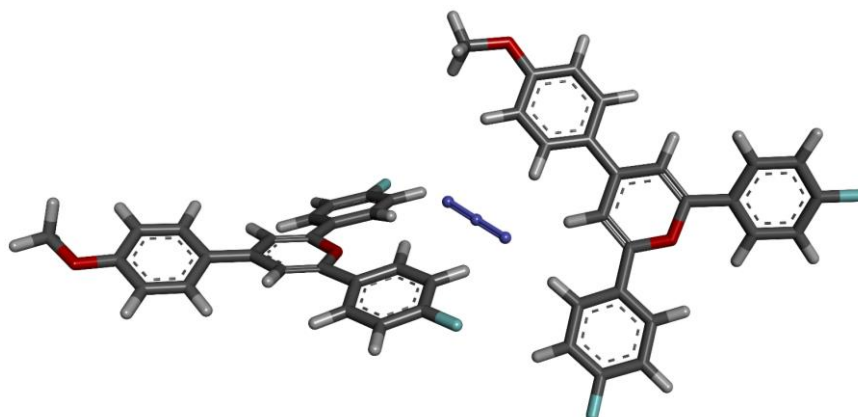
el momento. La ausencia del complejo de Meisenheimer puede ser debido a una disminución en la basicidad y nucleofilia del anión  $\text{CF}_3\text{COO}^-$ , en comparación con el  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ .



**Figura 49.** Mínimos de la superficie de energía potencial calculados. (a) Interacción dual  $\text{CH}\cdots\text{anión}$  y  $(\text{C-H})^+\cdots\text{anión}$  y (b) doble interacción  $(\text{C-H})^+\cdots\text{anión}$

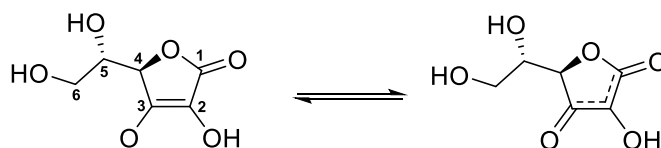
Es conocida la capacidad del anión azida para formar complejos de tipo  $\pi-\pi$  con anillos aromáticos,<sup>94</sup> sin embargo, en el complejo **49** ( $\text{X}: \text{N}_3^-$ ) la interacción calculada para el dímero es de tipo  $\text{CH}\cdots\text{anión}$  para la molécula A y de tipo  $(\text{C-H})^+\cdots\text{anión}$  con la molécula B (Figura 50). En este caso, al igual que el compuesto **47** de la misma serie (d), el mínimo obtenido para el monómero muestra la formación de nuevo del complejo de Meisenheimer por ataque nucleofílico en la posición C-4 del catión pirilio. La energía de interacción para este compuesto está en el mismo rango que la obtenida para el compuesto **34** [ $\Delta E_{\text{int}}(\mathbf{49}) = -111.3$  vs.  $\Delta E_{\text{int}}(\mathbf{34}) = -111.0$  kcal mol<sup>-1</sup>], de manera que el incremento

de la distancia en la interacción  $(\text{C-H})^+\cdots\text{anión}$  de la molécula B tiene que ser compensada con la interacción  $\text{CH}\cdots\text{anión}$  de la molécula A.



**Figura 50.** Interacciones  $\text{CH}\cdots\text{anión}$  y  $(\text{C-H})^+\cdots\text{anión}$  en el compuesto **49**. En azul se muestra el anión lineal  $\text{N}_3^-$

El último compuesto para esta serie es el compuesto **50** ( $\text{X: C}_6\text{H}_7\text{O}_6^-$ ) que posee ascorbato como anión, muy interesante dadas sus aplicaciones en múltiples campos.<sup>180</sup> Además, se ha evaluado, en base a la  $\Delta E_{\text{int}}$ , la capacidad de reconocer selectivamente este anión tanto de la serie L como de la serie D. En primer lugar, se lleva a cabo la optimización geométrica del anión, que muestra una deslocalización de la carga entre las posiciones C-1, C-2 y C-3. La distribución de carga calculada muestra que ésta se localiza principalmente en el grupo hidroxilo de la posición C-3 (Esquema 10).

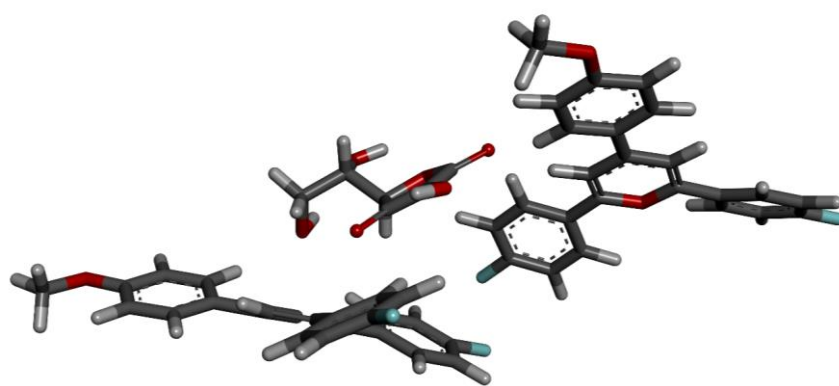


**Esquema 10.** Deslocalización electrónica de la carga del anión L-ascorbato tras optimización geométrica

La interacción del anión ascorbato con el catión pirilio, de manera similar a los compuestos previamente descritos, es de tipo dual con una interacción anión- $\pi$  con la molécula A y de tipo  $(\text{C-H})^+\cdots\text{anión}$  con la molécula B (Figura 50). Sin embargo, la primera característica de esta interacción es la naturaleza de los contactos. Así, el átomo de oxígeno de la posición C-3, que posee la mayor densidad de carga negativa, interacciona con el catión pirilio de la unidad A *vía* interacción anión- $\pi$  con una

<sup>180</sup> Bauernfeind, J. C. Chapter 20. En *Ascorbic acid: Chemistry, Metabolism, and Uses*. Seib, P. A.; Tolbert, B. M. Eds.; Advances in Chemistry, American Chemical Society: Washington DC, 1982.

hapticidad  $\eta^3$ , mientras que el carbonilo de la posición C-1 interacciona mediante enlace de hidrógeno no convencional con la molécula B con unas distancias de 2.05, 2.13 y 2.17 Å para los protones H-5, H-6a y H-6b, respectivamente. En relación a la interacción con el D-ascorbato, aunque los contactos con los cationes pirilio son de la misma naturaleza es 6 kcal mol<sup>-1</sup> menos estable ( $\Delta E_{\text{int}} = -103.9$  kcal mol<sup>-1</sup>) que el L-ascorbato. Además, la interacción con la molécula A presenta una hapticidad  $\eta^1$ . Adicionalmente, se observa un incremento en la distancia  $\Delta R_{\text{O}\cdots\text{H}(6b)}^{\text{B}}$  de 0.34 Å con respecto a la interacción con el L-ascorbato en la misma línea que la distancia de equilibrio ( $\Delta R_e = 0.13$  Å), calculada entre el átomo de oxígeno de la posición C-3 y el centroide del anillo aromático.



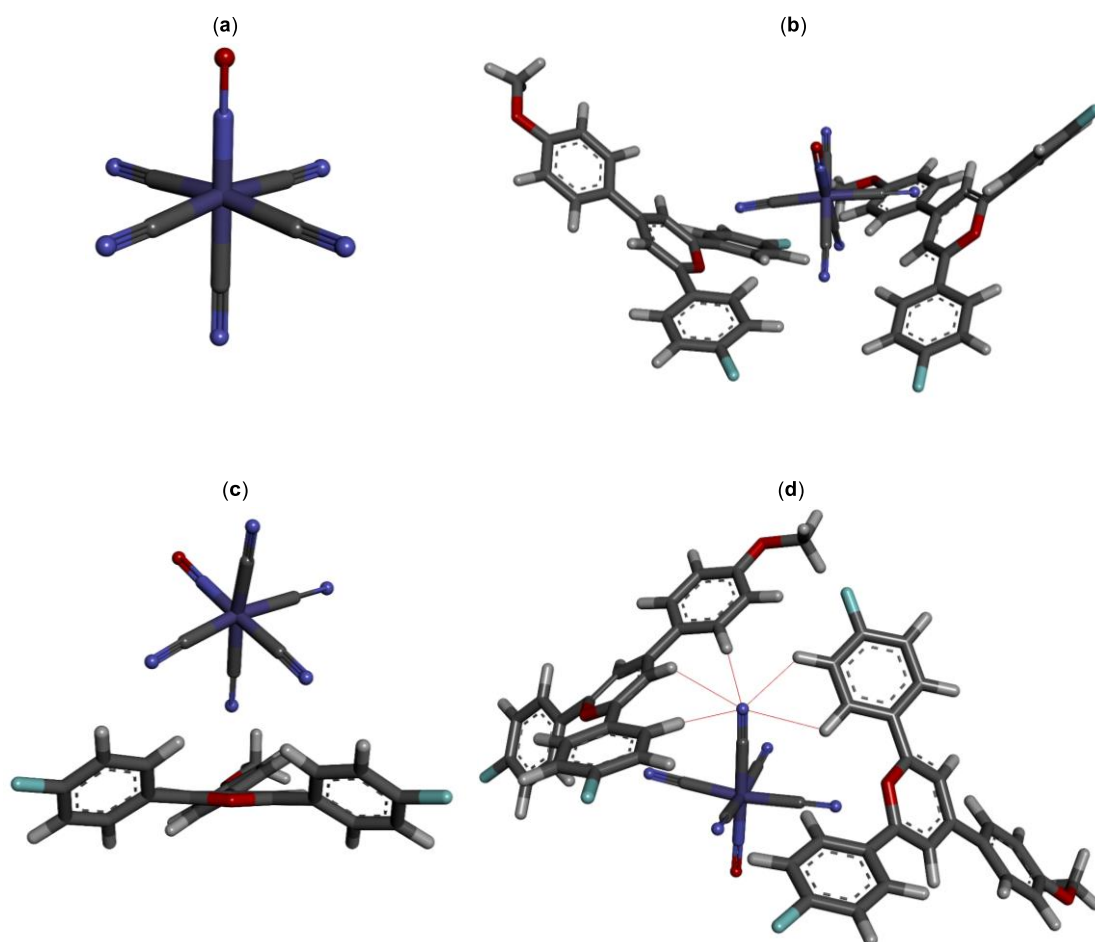
**Figura 51.** Interacciones CH $\cdots$ anión y (C-H)<sup>+</sup> $\cdots$ anión con el L-ascorbato en el compuesto **50**.

La última serie estudiada (e) está constituida por metales de transición como en el caso del compuesto **51** (X: Fe(CN)<sub>5</sub>NO<sup>2-</sup>). Hasta la fecha, la implicación de este anión sobre la interacción anión- $\pi$  se mantiene inexplorada, por tanto, debido a la ausencia de datos se procede a su análisis detallado. En primer lugar, la geometría del anión es octaédrica ligeramente distorsionada (Figura 52a). Así, el ángulo calculado  $\alpha$  para ON $\cdots$ Fe<sup>III</sup> $\cdots$ CN es de 93.4° y 93.6° para el grupo CN “opuesto”. En relación a este grupo CN opuesto, la variación del ángulo observada hace que se encuentre a 173° en lugar de a 180°. Además, el átomo de Fe se encuentra ligeramente elevado del plano hipotético que forman los grupos CN, lo que lo valores con el grupo CN en la posición axial están por debajo de los 90°.

Desde un punto de vista teórico a nivel B3LYP/LanL2DZ, la interacción con el anión Fe(CN)<sub>5</sub>NO<sup>2-</sup> modifica sustancialmente la planaridad del catión pirilio (Figura 52b y c). Así, el ángulo diedro ( $\phi$ ) para los anillos aromáticos en la posición C-2 y C-6 con respecto al catión pirilio es -40.0° y 43.7°, respectivamente, valores muy por encima de



los obtenidos para las sales de pirilio previamente estudiadas (Tabla 8). En este caso, la energía de interacción del monómero del compuesto **51** es de  $-123.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ , superior al rango descrito para su análogo **34** ( $\Delta E_{\text{int}} = -74.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) y el resto de sales de pirilio descritas en el Capítulo 1, cuyo valor general de  $-\Delta E_{\text{int}}$  se encontraba en el rango de 67.0 a  $80.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ .<sup>140</sup>



**Figura 52.** Cálculos DFT a nivel B3LYP/LanL2DZ para: (a) anión  $\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}_2^-$ ; (b) perspectiva de la interacción anión- $\pi$  en el dímero; (c) monómero del compuesto **51** y (d) perspectiva de la interacción  $(\text{C}-\text{H})^+\cdots$ anión y  $\text{CH}\cdots$ anión en el dímero del compuesto **51**

Cuando se extiende esta interacción al dímero del compuesto **51**, la primera característica encontrada es que se produce una doble interacción anión- $\pi$ . Es decir, se observa una interacción anión- $\pi$  tanto con la molécula A como con la molécula B con  $R_e$  de 2.94 y 2.98 Å, respectivamente (Figura 52b). En ambos casos, para estas unidades (A y B) la hapticidad calculada es  $\eta^3$ . De la misma manera, los resultados DFT muestran contactos menores que el  $\Sigma R_{\text{vdw}}$  con los protones H-5, H-6a y H-6b de la molécula B (ver

Tabla 11) y con H-3b y H-5b (2.40 y 2.43 Å, respectivamente) de la molécula A (Figura 52d). Además, la interacción del anión con el catión pirilio se produce selectivamente por unas posiciones determinadas. En este contexto, el ligando NO unido al Fe(III) no participa en ningún contacto de tipo no covalente, y de forma similar uno de los ligandos CN de la posición ecuatorial. En estas condiciones, la  $\Delta E_{\text{int}}$  para el dímero del compuesto **51** resulta ser la más estable de todas las energías calculadas [ $-205.5 \text{ kcal mol}^{-1}$  (B3LYP);  $-230.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  (M06-2X)].

### 2.3.3. Avances en la interacción anión- $\pi$ y (C-H) $\cdots$ anión en disolución

En base a los resultados en estado sólido y cálculos DFT, que revelan una interacción de tipo C-H $\cdots$ anión, como hipótesis de partida se puede suponer que cambios en el anión deben reflejarse en cambios en el desplazamiento químico de los protones implicados. Así, de forma similar al análisis empleado en el Capítulo 1 para corroborar la interacción anión- $\pi$  en este tipo de sistemas, se han realizado medidas del  $\delta_{\text{H}}$  en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de cada uno de los compuestos. Para ello, se han preparado disoluciones 20 mM en DMSO- $d_6$  para cada uno de los complejos pirilio (**38-48**, **51** y **52**). Como punto de partida, en estado sólido se observa que la distancia del  $\text{PF}_6^-$  a H-3 es  $R_{\text{F}\cdots\text{H}(3)} = 2.45 \text{ \AA}$ , y a partir de los cálculos DFT esta distancia se encuentra en el rango aproximado de 2.0-2.6 Å. Además, el DMSO- $d_6$  empleado en la preparación de las muestras, favorece la solvatación de cationes por lo que es esperable un aumento de la distancia con el anión. Por tanto, a priori, el desplazamiento químico de los protones H-3/H-5 no va a ser una etiqueta muy sensible al tipo de anión en estos contactos intermoleculares.

La mayoría de compuestos se obtienen a partir del compuesto **36** (X:  $\text{PO}_4^{3-}$ ), por lo que se emplea como referencia ( $\delta = 9.06 \text{ ppm}$ ) para medir la variación del desplazamiento químico en el resto de aniones (Tabla 12). Como criterio de signos, compuestos con un desplazamiento químico mayor que el compuesto **36** presentan un  $\Delta\delta_{36/\text{X}}$  con signo negativo. En general, todos los compuestos presentan una variación significativa respecto al compuesto **36**, lo que es indicativo del papel de la polarización inducida por el anión en este tipo de compuestos. Los compuestos de la serie (a) muestran el desplazamiento químico más parecido al compuesto **36**, especialmente el compuesto **38** (X:  $\text{Cl}^-$ ) con  $\Delta\delta_{36/\text{X}} -5.5 \text{ Hz}$ . Es conocido que el radio iónico en los halógenos varía de manera  $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ , observándose la misma tendencia en la variación del desplazamiento químico

desde  $-5.5$  (**38**) hasta  $13.6$  (**40**) Hz, respecto al compuesto **36**. Además, esta tendencia se observa, análogamente, en la distancia  $R_{X\cdots H(5)}$  [ $2.57$  (**38**)  $<$   $2.65$  (**39**)  $<$   $3.11$  Å (**40**)]. Este hecho, sugiere que dentro de una misma serie, el desplazamiento químico depende de la distancia anión $\cdots$ H(5).

**Tabla 12.** Desplazamiento químico ( $\delta$ ) en DMSO- $d_6$  para los protones típicos de las sales de pirilio sintetizadas

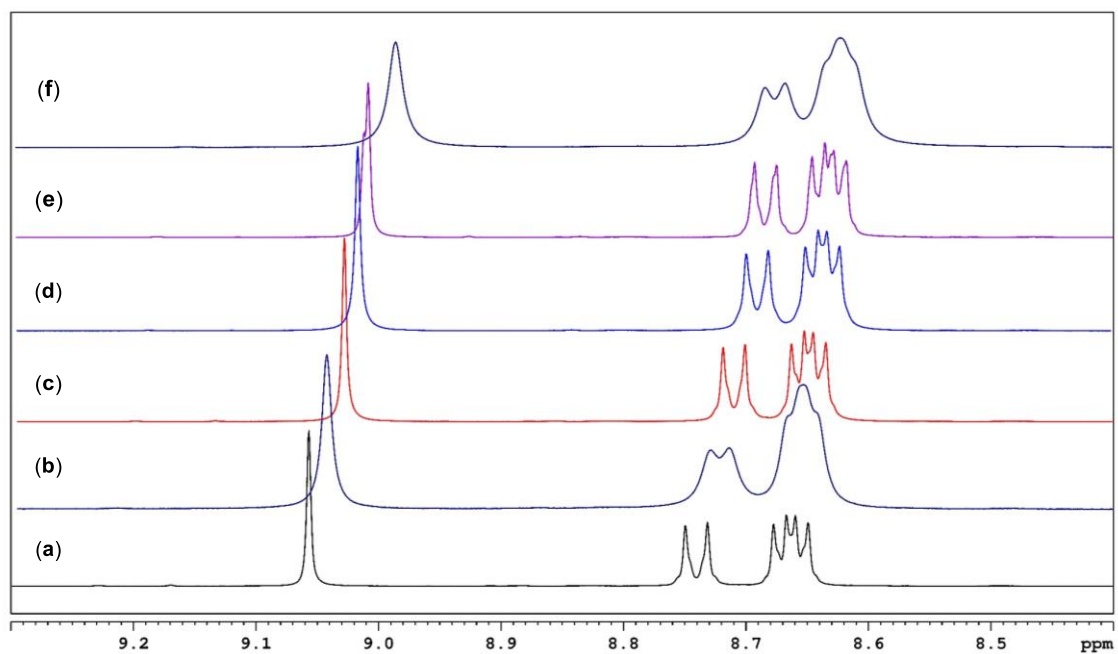
Serie	Compuesto (X)	$\delta_{H3/H5}$	$\delta_{H2a/H6a}$	$\delta_{H2b/H6b}$	$\Delta\delta_{36/X} / \delta_{36} - \delta_X$ (Hz)
a	<b>38</b>	9.06	8.74	8.66	$-5.5$
	<b>39</b>	9.03	8.71	8.65	$7.4$
	<b>40</b>	9.02	8.70	8.64	$13.6$
b	<b>41</b>	9.02	8.69	8.64	$12.2$
	<b>42</b>	9.01	8.69	8.63	$17.3$
	<b>43</b>	9.02	8.70	8.64	$14.8$
c	<b>34</b>	9.02	8.70	8.64	$10.8$
	<b>44</b>	9.02	8.69	8.64	$13.3$
	<b>45</b>	9.02	8.69	8.64	$12.1$
	<b>46</b>	9.02	8.69	8.64	$12.1$
d	<b>47</b>	–	–	–	–
	<b>48</b>	9.05	8.74	8.66	$-4.4$
e	<b>51</b>	8.99	8.68	8.62	$28.9$
	<b>52</b>	9.02	8.69	8.64	$13.9$

Los complejos derivados de oxoácidos [serie (b)] presentan mayores valores de  $\Delta\delta_{36/X}$  en el rango de  $12.2$  a  $17.3$  Hz. Los compuestos **41**, **42** y **43** presentan enlaces X–O (X: N, Cl y S, respectivamente). La diferencia entre estos compuestos es de  $2.5$  ( $\delta_{43} - \delta_{42}$ ) y  $2.6$  Hz ( $\delta_{42} - \delta_{41}$ ). El menor  $\Delta\delta$  del compuesto **41** (X:  $\text{NO}_3^-$ ) puede ser debido a la geometría trigonal del anión respecto a la geometría tetragonal de los compuestos **42** (X:  $\text{ClO}_4^-$ ) y **43** (X:  $\text{HSO}_4^-$ ). Además, esta variación de  $\delta$  se correlaciona con la distancia  $R_{O\cdots H(5)}^B$ , aumentando al aumentar ésta [ $R_{O\cdots H(5)}^B = 2.10$  (**41**),  $2.25$  (**42**) y  $2.14$  Å (**43**)]. Por otra parte, aunque los compuestos derivados del bloque p [compuestos **34**, **44-46**; serie (c)] presentan aniones con geometría tetraédrica, la variación del desplazamiento químico es menor en comparación con los de la serie b. De hecho, el compuesto **34** (X:  $\text{BF}_4^-$ ) es el que presenta la menor variación  $\Delta\delta_{36/X}$   $10.8$  Hz. El resultado para los complejos de esta serie se puede razonar en base a una menor interacción cuando está

implicado el enlace X–F (X: B, F y Sb) en lugar del enlace X–O. Este hecho se corrobora a partir de los cálculos teóricos que predicen unas distancias F···H(5), similares a las O···H(5), pero unas energías de interacción para estos compuestos, en general, menores que para los derivados de oxoácidos.

El único representante de la serie (d), el compuesto **48** (X: CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>) muestra un comportamiento similar al compuesto **38**, con un  $\Delta\delta_{36/X}$  de -4.4 Hz. La geometría bidentada del anión puede influir en el modo de interacción proporcionando este valor de desplazamiento químico. Por último, el compuesto **51** (X: Fe(CN)<sub>5</sub>NO<sup>2-</sup>) de la serie (e) muestra el mayor desplazamiento químico observado hasta el momento ( $\Delta\delta_{36/X} = 28.9$  Hz). La interacción en este compuesto, a partir de los cálculos teóricos, se produce por la interacción de tipo CN···pirilio, por lo que constituye un nuevo modo de interacción con respecto al estudiado en el resto de compuestos. Además, el mayor  $\Delta\delta_{36/X}$  sigue la misma tendencia de una mayor distancia  $R_{N\cdots H(5)}^B = 2.58 \text{ \AA}$  así como la mayor energía de interacción obtenida. En cambio, la interacción en el compuesto **52** (X: Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub><sup>7-</sup>) se obtiene un  $\Delta\delta_{36/X}$  de 13.9 Hz similar a los calculados en la series (b) y (c). Este valor está en el rango de las interacciones en donde están implicados contactos X–O, como se ha comentado previamente.

El comportamiento dual de estos complejos también implica contactos con los protones H-2a (o H-6a) y H-2b (o H-6b) por lo que se observa la variación de estos protones en la misma dirección que H-3/H-5 (Figura 53). La magnitud de la interacción con estos protones es menor que la correspondiente para H-3/H-5. Así, por ejemplo en el compuesto **38** (X: Cl<sup>-</sup>) el cambio en el desplazamiento químico  $\Delta\delta_{36/X}$  es de 4.1 y 9.3 Hz para H-2b y H-2a, respectivamente. En el caso del compuesto **51** (X: Fe(CN)<sub>5</sub>NO<sup>2-</sup>) la variación para H-2a es de 15.7 Hz mientras que para H-2b es de 9.1 Hz. El resto de protones, H-3a/H-5a y H-3b/H-5b se mantiene inalterado para todos los complejos estudiados excepto para el complejo **38**, en el que se desplazan ~ 5.0 Hz.



**Figura 53.** Espectros representativos de  $^1\text{H}$  RMN en  $\text{DMSO-}d_6$  a 500 MHz: (a) Compuesto **38** ( $\text{X: Cl}^-$ ); (b) compuesto **36** ( $\text{X: PO}_4^{3-}$ ); (c) compuesto **39** ( $\text{X: Br}^-$ ); (d) compuesto **44** ( $\text{X: PF}_6^-$ ); (e) compuesto **42** ( $\text{X: ClO}_4^-$ ) y (f) compuesto **51** ( $\text{X: Fe(CN)}_5\text{NO}_2^-$ )

## 2.4. Conclusiones

Se ha optimizado la metodología para obtener, de manera eficiente, sales de pirilio conteniendo aniones de diferente naturaleza. Además de la caracterización convencional mediante técnicas de RMN o espectrometría de masas, la combinación con la fluorescencia de Rayos X proporciona una herramienta simple y rápida de corroborar la naturaleza atómica del anión implicado.

La difracción de rayos X pone de manifiesto que la estructura cristalina de este tipo de compuestos está gobernada por diferentes interacciones no covalentes que incluyen las interacciones  $\pi$ - $\pi$  así como enlaces de hidrogeno de tipo C-H...anión.

Cálculos teóricos utilizando los funcionales B3LYP/6-31G(d,p) y M06-2X/6-31G(d,p) para dímeros de los compuestos sintetizados revelan que: (1) los compuestos presentan una interacción dual anión- $\pi$  y (C-H)<sup>+</sup>...anión, excepto para los derivados de halogenuros [serie (a)] y los derivados de aniones orgánicos [serie (b)], estabilizados únicamente mediante enlaces de hidrógeno; (2) la naturaleza y la geometría del anión afecta preferencialmente a los protones H-5, H-6a y H-6b, variando la distancias  $R_{X...H}$  en un rango de 1.7 a 3.2 Å; (3) desde un punto de vista geométrico, en base a la hapticidad, los contactos más efectivos se obtienen para la geometría tetraédrica, seguida de la octaédrica y en menor medida la geometría trigonal; (4) la interacción anión- $\pi$  permite el reconocimiento estereoselectivo de L- frente a D-ascorbato en base a una estabilización adicional de 6 kcal mol<sup>-1</sup>.

Experimentalmente, el desplazamiento químico de los protones H-5, H-6a o H-6b pueden emplearse como etiqueta para medir la eficacia de la interacción (C-H)<sup>+</sup>...anión en este tipo de compuestos. Así, una mayor distancia de estos contactos conlleva una variación hacia valores más bajos de desplazamiento químico de hasta 29 Hz.

## Conclusions

Pyrylium salts owning anions with different electronic and geometric nature have been efficiently synthesized. Besides conventional characterisation of these compounds by using NMR and mass spectrometry, X-ray fluorescence is used as easy and fast tool to corroborate the atomic nature of involved anion.

Crystal structure of some pyrylium compounds were studied by means of X-ray diffraction. This analysis show their structure is governed by several non-covalent interactions such as  $\pi$ - $\pi$  staking and C-H $\cdots$ anion hydrogen bonding.

Theoretical calculations for dimeric models of synthesized compounds were performed by using B3LYP and M06-2X functionals at 6-31G(d,p) level of theory. From outcomes several features arise: (1) a dual binding mode based on anion- $\pi$  and (C-H)<sup>+</sup> $\cdots$ anion interactions is observed for these complexes with the exception of halides [series (a)] and those derived from organic anions [series (b)]. In both series, stabilization is only based on hydrogen bonding contacts; (2) Geometry and anion nature preferentially contact with H-5, H-6a and H-6b protons modifying the distances  $R_{X\cdots H}$  which are in the range 1.7-3.2 Å; (3) from a geometrical point of view, tetrahedral structure is more effective than octahedral and trigonal ones based on hapticity criteria; (4) anion- $\pi$  interaction allows the stereoselective recognition of L-ascorbate vs. D-ascorbate. This recognition is due to an additional stabilization of 6 kcal mol<sup>-1</sup>.

An experimental analysis shows that H-5, H-6a and H-6b can be used as tags for measuring the strength of (C-H)<sup>+</sup> $\cdots$ anion interaction in this kind of compounds. Thus, as a jumping-off place, large distances for these contacts involve a shifting to lower  $\delta_H$  up to 29 Hz.

## 2.5. Parte Experimental

### 2.5.1. Métodos Generales

Todos los reactivos se han empleado tal y como han sido suministrados sin previa purificación. La evaporación de los disolventes se ha realizado a presión reducida y a temperaturas inferiores a 40°C en la mayor parte de los casos no superando nunca los 50°C. La cromatografía analítica en capa fina se realizó con fines cualitativos usando láminas de aluminio prefabricadas de gel de sílice (MN ALUGRAM Xtra SIL G/UV 254) de 0.2 mm de espesor. Como eluyente se ha empleado el sistema Hexano/AcOEt 4:1. La formación de las sales de pirilio se corrobora por la aparición de una señal de  $R_f 0$  que se detecta mediante luz UV (254 nm y 360 nm). El empleo de una solución etanólica de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10%, como revelador, produce una señal en el origen (roja, amarilla o naranja) estable en el tiempo.

La determinación cualitativa de los elementos que componen los aniones se ha llevado a cabo en un espectrómetro S2 PICOFOX (Bruker AXS Microanalysis GmbH) de fluorescencia de rayos X empleando el método de reflexión total (TXRF). El espectrómetro está equipado con un tubo de rayos X de 30 W y un ánodo de Mo. Cada una de las medidas se ha realizado con un voltaje de 50 kV y una corriente eléctrica de 600  $\mu$ A y excitación mediante radiación de MoK.

Los espectros de masas se han realizado en un espectrómetro de masas híbrido de triple cuadrupolo-trampa lineal de iones QTRAP empleando la ionización por electrospray tanto positiva como negativa a 5.5 kV.

### 2.5.2. Cálculos computacionales

Los cálculos DFT se ha realizado empleando el funcional de correlación de intercambio híbrido con tres parámetros de Becke y Lee-Yang-Parr (B3LYP) a un nivel de teoría 6-31G(d,p) incorporado en el programa Gaussian 09.<sup>165</sup> Para los compuestos que contienen átomos pesados tales como I, Sb o Fe se ha empleado como set básico Los Alamos National Laboratory (LANL) 2-doble z (dz). Durante el proceso de optimización de las geometrías no se han aplicado restricciones de simetría, evaluando la presencia de mínimos por análisis vibracional de cada uno de los compuestos. Mediante cálculos de tipo *single point* se ha obtenido la energía de cada complejos previamente optimizados a



nivel B3LYP utilizando el funcional de tipo Minnesota desarrollado por Thrular *et al.* M06-2X/6-31G(d,p)<sup>162</sup> comparándola con la obtenida directamente mediante optimización a nivel M06-2X/6-31G(d,p). Para el cálculo de la energía de interacción (kcal mol<sup>-1</sup>), sin corrección BSSE, se ha empleado el método de la supermolécula:

$$\Delta E_{\text{int}} = E_{\text{complejo}} - 2 \times E_{\text{catión pirilio}} - E_{\text{anión}}$$

Para diseccionar el valor de la energía de la interacción (C–H)<sup>+</sup>...anión, se ha llevado a cabo exclusivamente a nivel B3LYP/6-31G(d,p) de la siguiente manera:

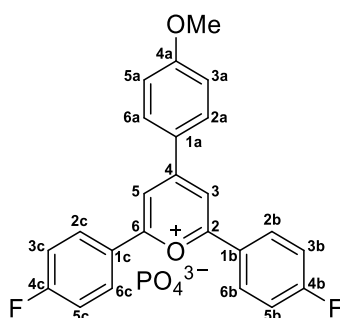
$$\Delta E_{\text{CH/anión}} = E_{\text{complejo}} - E_{\text{sal de pirilio}} - E_{\text{catión pirilio}}$$

### 2.5.3. Resonancia Magnética Nuclear: Espectros de <sup>19</sup>F y <sup>31</sup>P RMN

Los espectros han sido adquiridos en un espectrómetro Bruker Avance 500 MHz equipado con una sonda de banda ancha BBFO de 5 mm. En todos los casos la concentración de la muestra (20 mM) se ha mantenido constante, empleando como disolvente DMSO-*d*<sub>6</sub> conteniendo 1% de TMS. La adquisición de espectros se ha realizado usando un pulso de 90° de 14.5 ms y un delay de relajación de 1 s. Los desplazamientos químicos de <sup>19</sup>F, δ<sub>F</sub>, se referenciaron indirectamente a CCl<sub>3</sub>F (δ = 94.094011). Los desplazamientos químicos de <sup>31</sup>P se referenciaron indirectamente a H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (δ = 40.480742).

### 2.5.4. Síntesis y caracterización del precursor de pirilio

#### Fosfato de tris[2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)pirilio] (36)



Sobre una disolución de 4-metoxibenzaldehído (356 μL, 2.94 mmol) y 4-fluoroacetofenona (892 μL, 7.34 mmol) se adiciona POCl<sub>3</sub> (850 μL, 9.11 mmol) y se calienta la mezcla a 50 °C durante 24 h hasta la completa formación de la sal de pirilio.

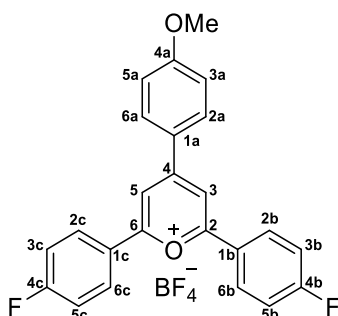
La mezcla se evapora hasta sequedad y se lava con H<sub>2</sub>O (2 × 5 ml) y EtOH (2 × 5 mL). El sólido obtenido se recrystaliza de acetona obteniéndose el compuesto **36** (598 mg, 54%) como un sólido naranja. IR: 2848, 1634, 1583, 1531, 1482, 1309, 1235, 1192, 1164, 985, 948 y 834 cm<sup>-1</sup>. UV-visible (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): λ<sub>max</sub> 435 nm; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 9.05 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.72 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H-2a y 6a), 8.66 (br dd, 4H, *J* = 5.0, *J* = 7.3 Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 7.64 (t, 4H, *J* = 8.4 Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, H-3a y 5a) y 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 167.9 (C-2 y C-6), 166.0 (C-4), 165.8 (d, *J* = 255.8 Hz, C-4b y 4c), 163.6 (C-4a), 133.1 (C-2a y C-6a), 131.7 (d, *J* = 9.6 Hz, C-2b, 6b, 2c y 6c), 126.0 (d, *J* = 2.7 Hz, C-1b y 1c), 124.3, 117.0 (d, *J* = 22.3 Hz, C-3b, 5b, 3c y 5c), 115.6 (C-3a y C-5a), 113.1 (C-3 y C-5) y 56.3 (OCH<sub>3</sub>); <sup>31</sup>P RMN (121.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = -1.09 y -13.11. ESIHRMS: *m/z*. 375.1181, calculado para C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>F<sub>2</sub><sup>+</sup>: 375.1191.

## 2.5.5. Síntesis y caracterización de sales de pirilio

### 2.5.5.1. Procedimiento General

Una dispersión el compuesto **36** (200 mg, 0.53 mmol) en 10 mL de MeOH se calienta a 65 °C. Sobre esta dispersión se adiciona la sal indicada en cada caso hasta alcanzar una concentración total de 1 M y se mantiene en agitación a 65°C durante 2 horas. La mezcla se deja evolucionar a temperatura ambiente y se filtra. El sólido obtenido se lava abundantemente con H<sub>2</sub>O obteniéndose la nueva sal de pirilio pura.

### Tetrafluoroborato de 2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)pirilio (**34**)



A una disolución de 4-metoxibenzaldehído (243 μL, 2.0 mmol) y 4-fluoroacetofenona (486 μL, 4.0 mmol) se añade gota a gota POCl<sub>3</sub> (419 μL, 4.5 mmol). La mezcla amarilla se calienta a 55°C durante 2 h y el residuo se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El aceite obtenido se disuelve en MeOH (30 mL) se calienta a 45°C

y se añade  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1.02 mL, 8.28 mmol). La mezcla se deja evolucionar hasta temperatura ambiente precipitando un sólido que se mantiene en agitación durante 2 h. El sólido se filtra y se lava con MeOH frío (5 mL) y se recristaliza de acetona obteniéndose el compuesto **34** (85 mg, 11%) como un sólido amarillo. Datos adicionales: UV-visible (AcOH/H<sub>2</sub>O/MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  435, 283 y 243 nm; Fluorescencia (AcOH/H<sub>2</sub>O/MeOH):  $\lambda_{\text{em}}$  403 nm. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9.02 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.70 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, H-2a y 6a), 8.64 (dd, 4H, *J* = 5.3, *J* = 8.9 Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 7.64 (t, 4H, *J* = 8.9 Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c), 7.33 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, H-3a y 5a) y 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

Resumen de datos cristalográficos para el compuesto **34**:

Fórmula empírica	$\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{BF}_6\text{O}_2$ $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{O}_2, \text{BF}_4$
Peso Formula	462.19
Temperatura	213(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c
Dimensiones celda unidad	$a = 7.1025(13)$ Å $\alpha = 90^\circ$ . $b = 20.300(3)$ Å $\beta = 98.485(6)^\circ$ . $c = 16.121(3)$ Å $\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	$2298.9(6)$ Å <sup>3</sup>
Z	4
Densidad (Calculada)	1.335 Mg/m <sup>3</sup>
Coefficiente de absorción	0.116 mm <sup>-1</sup>
F(000)	944
Tamaño del cristal	0.40 × 0.20 × 0.10 mm <sup>3</sup>

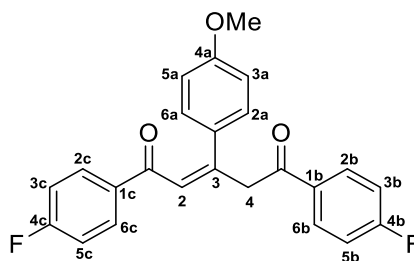
**Tabla 13.** Distancia de enlace (Å) y ángulos de torsión (°) para el compuesto **34**

Distancias de enlace		Ángulos			
F(1)-C(9)	1.436(15)	C(5)-O(1)-C(1)	127.2(11)	C(20)-C(19)-C(18)	117.2(11)
F(2)-C(15)	1.456(13)	C(21)-O(2)-C(24)	130.0(13)	C(20)-C(19)-H(19)	121.4
O(1)-C(5)	1.302(13)	C(2)-C(1)-O(1)	115.4(13)	C(18)-C(19)-H(19)	121.4
O(1)-C(1)	1.338(15)	C(2)-C(1)-C(12)	125.4(12)	C(19)-C(20)-C(21)	125.0(13)
O(2)-C(21)	1.324(16)	O(1)-C(1)-C(12)	119.1(12)	C(19)-C(20)-H(20)	117.5
O(2)-C(24)	1.555(15)	C(1)-C(2)-C(3)	127.8(13)	C(21)-C(20)-H(20)	117.5
C(1)-C(2)	1.270(16)	C(1)-C(2)-H(2)	116.1	O(2)-C(21)-C(20)	119.3(14)
C(1)-C(12)	1.465(17)	C(3)-C(2)-H(2)	116.1	O(2)-C(21)-C(22)	124.4(13)

C(2)-C(3)	1.376(16)	C(2)-C(3)-C(4)	109.5(12)	C(20)-C(21)-C(22)	116.0(15)
C(2)-H(2)	0.9400	C(2)-C(3)-C(18)	128.2(11)	C(23)-C(22)-C(21)	121.1(12)
C(3)-C(4)	1.378(15)	C(4)-C(3)-C(18)	122.3(11)	C(23)-C(22)-H(22)	119.5
C(3)-C(18)	1.469(17)	C(5)-C(4)-C(3)	127.6(12)	C(21)-C(22)-H(22)	119.5
C(4)-C(5)	1.352(16)	C(5)-C(4)-H(4)	116.2	C(18)-C(23)-C(22)	119.5(12)
C(4)-H(4)	0.9400	C(3)-C(4)-H(4)	116.2	C(18)-C(23)-H(23)	120.3
C(5)-C(6)	1.415(17)	O(1)-C(5)-C(4)	112.4(11)	C(22)-C(23)-H(23)	120.3
C(6)-C(11)	1.351(16)	(1)-C(5)-C(6)	121.6(11)	O(2)-C(24)-H(24A)	109.5
C(6)-C(7)	1.481(16)	C(4)-C(5)-C(6)	126.0(11)	O(2)-C(24)-H(24B)	109.5
C(7)-C(8)	1.319(19)	C(11)-C(6)-C(5)	122.3(11)	H(24A)-C(24)-H(24B)	109.5
C(7)-H(7)	0.9400	C(11)-C(6)-C(7)	116.8(12)	O(2)-C(24)-H(24C)	109.5
C(8)-C(9)	1.35(2)	C(5)-C(6)-C(7)	120.7(10)	H(24A)-C(24)-H(24C)	109.5
C(8)-H(8)	0.9400	C(8)-C(7)-C(6)	117.7(12)	H(24B)-C(24)-H(24C)	109.5
C(9)-C(10)	1.19(2)	C(8)-C(7)-H(7)	121.1	F(4A)-B(1A)-F(6A)	108.2(10)
C(10)-C(11)	1.35(2)	C(6)-C(7)-H(7)	121.1	F(4A)-B(1A)-F(3A)	111.4(10)
C(10)-H(10)	0.9400	C(7)-C(8)-C(9)	118.0(13)	F(6A)-B(1A)-F(3A)	108.8(10)
C(11)-H(11)	0.9400	C(7)-C(8)-H(8)	121.0	F(4A)-B(1A)-F(5A)	110.4(10)
C(12)-C(13)	1.371(15)	C(9)-C(8)-H(8)	121.0	F(6A)-B(1A)-F(5A)	109.2(10)
C(12)-C(17)	1.451(15)	C(10)-C(9)-C(8)	124.9(14)	F(3A)-B(1A)-F(5A)	108.9(10)
C(13)-C(14)	1.360(16)	C(10)-C(9)-F(1)	121.5(17)	F(6B)-B(1B)-F(3B)	108.5(12)
C(13)-H(13)	0.9400	C(8)-C(9)-F(1)	113.6(16)	F(6B)-B(1B)-F(4B)	109.5(12)
C(14)-C(15)	1.315(17)	C(9)-C(10)-C(11)	123.1(13)	F(3B)-B(1B)-F(4B)	110.7(12)
C(14)-H(14)	0.9400	C(9)-C(10)-H(10)	118.4	F(6B)-B(1B)-F(5B)	109.7(12)
C(15)-C(16)	1.331(18)	C(11)-C(10)-H(10)	118.4	F(3B)-B(1B)-F(5B)	109.1(12)
C(16)-C(17)	1.303(17)	C(10)-C(11)-C(6)	118.3(13)	F(4B)-B(1B)-F(5B)	109.4(12)
C(16)-H(16)	0.9400	C(10)-C(11)-H(11)	120.9		
C(17)-H(17)	0.9400	C(6)-C(11)-H(11)	120.9		
C(18)-C(23)	1.356(15)	C(13)-C(12)-C(17)	116.9(12)		
C(18)-C(19)	1.439(15)	C(13)-C(12)-C(1)	124.2(11)		
C(19)-C(20)	1.329(16)	C(17)-C(12)-C(1)	118.8(11)		
C(19)-H(19)	0.9400	C(14)-C(13)-C(12)	122.8(11)		
C(20)-C(21)	1.403(17)	C(14)-C(13)-H(13)	118.6		
C(20)-H(20)	0.9400	C(12)-C(13)-H(13)	118.6		
C(21)-C(22)	1.41(2)	C(15)-C(14)-C(13)	115.7(12)		
C(22)-C(23)	1.400(19)	C(15)-C(14)-H(14)	122.2		
C(22)-H(22)	0.9400	C(13)-C(14)-H(14)	122.2		
C(23)-H(23)	0.9400	C(14)-C(15)-C(16)	125.5(13)		
C(24)-H(24A)	0.9700	C(14)-C(15)-F(2)	115.9(12)		

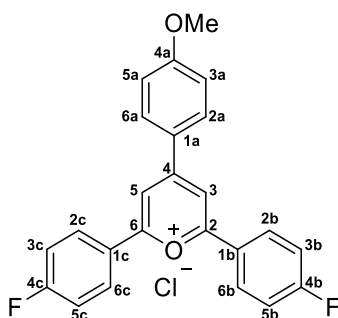
C(24)-H(24B)	0.9700	C(16)-C(15)-F(2)	118.6(12)
C(24)-H(24C)	0.9700	C(17)-C(16)-C(15)	121.2(11)
F(3A)-B(1A)	1.463(14)	C(17)-C(16)-H(16)	119.4
F(4A)-B(1A)	1.446(14)	C(15)-C(16)-H(16)	119.4
F(5A)-B(1A)	1.466(14)	C(16)-C(17)-C(12)	117.8(11)
F(6A)-B(1A)	1.453(14)	C(16)-C(17)-H(17)	121.1
F(3B)-B(1B)	1.367(16)	C(12)-C(17)-H(17)	121.1
F(4B)-B(1B)	1.368(16)	C(23)-C(18)-C(19)	121.1(13)
F(5B)-B(1B)	1.370(17)	C(23)-C(18)-C(3)	122.9(11)
F(6B)-B(1B)	1.365(17)	C(19)-C(18)-C(3)	116.0(11)

### 1,5-di-(4-fluorofenil)-3-(4-metoxifenil)pent-2-en-1,5-diona (**37a**)



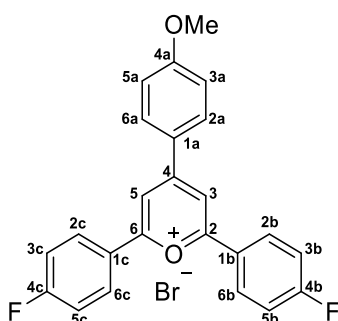
Compuestos de partida: Compuesto **36** (200 mg, 0.53 mmol) y KF (581 mg, 10 mmol). La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad y se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y se extrae con H<sub>2</sub>O (2 × 10 mL). La fase orgánica se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y el disolvente se elimina a presión reducida obteniéndose el compuesto **37a** (204 mg, 98%). *R<sub>f</sub>* (Hex/AcOEt 2:1): 0.69; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.10 (dd, 2H, *J* = 5.4, *J* = 8.9 Hz, H-2b y 6b o H-2c y 6c), 7.99 (dd, *J* = 5.4, *J* = 8.9 Hz, H-2c y 6c o H-2b y 6b), 7.51 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, H-2a y 6a), 7.38 (s, 1H, H-2), 7.15 (t, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-3b y 5b o H-3c y 5c), 7.11 (2H, *J* = 8.7 Hz, H-3c y 5c o H-3b y 5b), 6.92 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, H-3a y 5a), 4.81 (s, 2H, H-4 y 4'), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 194.9 (CO), 189.2 (CO), 165.9 (d, *J* = 254.3 Hz, C-4b o C-4c), 165.5 (d, *J* = 254.0 Hz, C-4c o C-4b), 161.0, 152.8, 135.7 (d, *J* = 2.9 Hz, C-1b o C-1c), 134.0, 133.6 (d, *J* = 2.9 Hz, C-1c o C-1b), 131.0 (d, *J* = 9.5 Hz, C-2b y 6b o C-2c y 6c), 130.9 (d, *J* = 9.5 Hz, C-2c y 6c o C-2b y 6b), 128.4 (C-2a y 6a), 121.3 (C-2), 115.8 (d, *J* = 21.9 Hz, C-3b y 5b o C-3c y 5c), 115.7 (d, *J* = 21.8 Hz, C-3c y 5c o C-3b y 5b), 114.3 (C-3a y 5a), 55.5 (OCH<sub>3</sub>) y 42.8 (C-4).

### Cloruro de 2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)pirilio (38)



Compuestos de partida: Compuesto **36** (200 mg, 0.53 mmol) y NaCl (584 mg, 10 mmol). Tras precipitación del sólido a 4°C siguiendo el procedimiento general se obtiene el compuesto **38** (120 mg, 55%) como un sólido naranja. IR: 3373, 3070, 1632, 1582, 1486, 1235, 1190, 1162, 1027, 1009, 945 y 834  $\text{cm}^{-1}$ . UV-visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  436 nm.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 9.06 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.74 (d, 2H,  $J$  = 9.0 Hz, H-2a y 6a), 8.66 (dd, 4H,  $J$  = 5.3,  $J$  = 8.9 Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 7.63 (t, 4H,  $J$  = 8.8 Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c), 7.31 (d, 2H,  $J$  = 8.9 Hz, H-3a y 5a) y 4.00 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 167.8 (C-2 y C-6), 166.0 (C-4), 165.8 (d,  $J$  = 256.0 Hz, C-4b y 4c), 163.6 (C-4a), 133.2 (C-2a y C-6a), 131.7 (d,  $J$  = 9.8 Hz, C-2b, 6b, 2c y 6c), 125.9 (d,  $J$  = 2.6 Hz, C-1b y 1c), 124.3, 117.0 (d,  $J$  = 22.3 Hz, C-3b, 5b, 3c y 5c), 115.6 (C-3a y C-5a), 113.0 (C-3 y C-5) y 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ).

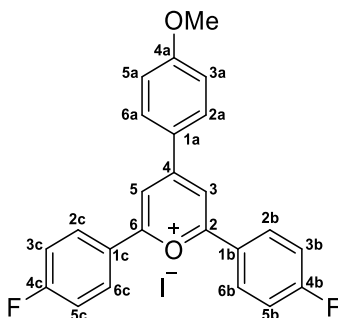
### Bromuro de 2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)pirilio (39)



Compuestos de partida: Compuesto **36** (227 mg, 0.60 mmol) y KBr (1.19 g, 10 mmol). Tras precipitación, siguiendo el procedimiento general se obtiene el compuesto **39** (227 mg, 83%) como un sólido amarillo anaranjado. IR: 3035, 1627, 1585, 1481, 1233, 1156, 833 y 785  $\text{cm}^{-1}$ . UV-visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  435 nm.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  = 9.03 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.71 (d, 2H,  $J$  = 9.0 Hz, H-2a y 6a), 8.65 (dd, 4H,  $J$  = 5.2,  $J$  = 8.9 Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 7.64 (t, 4H,  $J$  = 8.7 Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c), 7.32 (d,

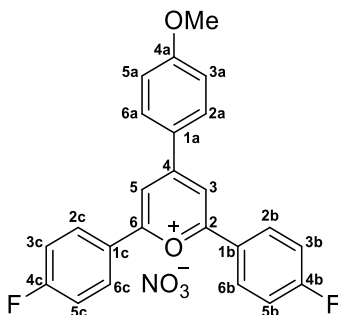
2H,  $J = 9.0$  Hz, H-3a y 5a) y 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 167.8$  (C-2 y C-6), 165.9 (C-4), 165.8 (d,  $J = 255.7$  Hz, C-4b y 4c), 163.5 (C-4a), 133.1 (C-2a y C-6a), 131.7 (d,  $J = 9.7$  Hz, C-2b, 6b, 2c y 6c), 125.9 (d,  $J = 2.7$  Hz, C-1b y 1c), 124.3, 117.0 (d,  $J = 22.4$  Hz, C-3b, 5b, 3c y 5c), 115.6 (C-3a y C-5a), 113.0 (C-3 y C-5) y 56.3 (OCH<sub>3</sub>).

#### Yoduro de 2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)pirilio (40)



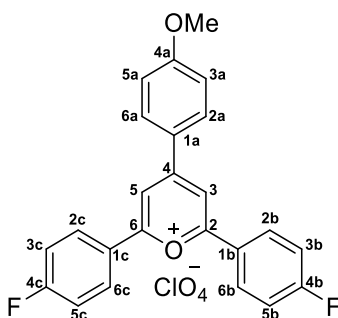
Compuestos de partida: Compuesto **36** (200 mg, 0.53 mmol) y KI (1.66 g, 10 mmol). Tras precipitación, siguiendo el procedimiento general se obtiene el compuesto **40** (140 mg, 53%) como un sólido rojo rubí. IR: 3041, 1624, 1583, 1481, 1308, 1232, 1150, 1006, 955 y 833 cm<sup>-1</sup>. UV-visible (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\lambda_{\text{max}}$  437 nm. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 9.02$  (s, 2H, H-3 y H-5), 8.70 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz, H-2a y 6a), 8.64 (dd, 4H,  $J = 5.3$ ,  $J = 8.8$  Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 7.64 (t, 4H,  $J = 8.6$  Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c), 7.32 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, H-3a y 5a) y 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 167.8$  (C-2 y C-6), 165.9 (C-4), 165.8 (d,  $J = 256.0$  Hz, C-4b y 4c), 163.5 (C-4a), 133.1 (C-2a y C-6a), 131.7 (d,  $J = 9.6$  Hz, C-2b, 6b, 2c y 6c), 125.9 (d,  $J = 2.6$  Hz, C-1b y 1c), 124.3, 117.0 (d,  $J = 22.1$  Hz, C-3b, 5b, 3c y 5c), 115.6 (C-3a y C-5a), 113.0 (C-3 y C-5) y 56.3 (OCH<sub>3</sub>).

#### Nitrato de 2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)pirilio (41)



Compuestos de partida: Compuesto **36** (533 mg, 1.42 mmol) y HNO<sub>3</sub> (3.47 mL, 50 mmol) en 50 mL de MeOH. Tras precipitación, el sólido se lava con MeOH y se obtiene el compuesto **41** (110 mg, 18%) como un sólido amarillo anaranjado. IR: 3074, 1634, 1583, 1487, 1361, 1335, 1232, 1185, 1157, 1006 y 834 cm<sup>-1</sup>. UV–visible (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): λ<sub>max</sub> 435 nm. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 9.02 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.69 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H-2a y 6a), 8.64 (dd, 4H, *J* = 5.4, *J* = 7.3 Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 7.64 (t, 4H, *J* = 8.5 Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H-3a y 5a) y 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 167.9 (C-2 y C-6), 166.0 (C-4), 165.8 (d, *J* = 255.3 Hz, C-4b y 4c), 163.6 (C-4a), 133.1 (C-2a y C-6a), 131.6 (d, *J* = 9.7 Hz, C-2b, 6b, 2c y 6c), 125.9 (d, *J* = 2.7 Hz, C-1b y 1c), 124.3, 117.0 (d, *J* = 22.4 Hz, C-3b, 5b, 3c y 5c), 115.6 (C-3a y C-5a), 113.0 (C-3 y C-5) y 56.3 (OCH<sub>3</sub>).

#### Perclorato de 2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)pirilio (**42**)

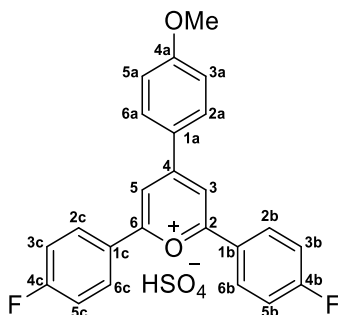


A una disolución de 4-metoxibenzaldehído (178 μL, 1.47 mmol) y 4-fluoroacetofenona (446 μL, 3.68 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) se adiciona HClO<sub>4</sub> al 70% (330 μL, 5.47 mmol) y se calienta a 40°C durante 2 h. La disolución de color rojizo con cierto precipitado se evapora hasta sequedad y se añade EtOH para coevaporar restos de H<sub>2</sub>O. La mezcla vuelve a concentrarse a presión reducida y se precipita a 0 °C en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH. El sólido se filtra obteniéndose puro el compuesto **42** (157 mg, 23%) como un sólido rojizo. IR: 3118, 3083, 1630, 1584, 1485, 1236, 1164, 1076, 837 y 622 cm<sup>-1</sup>. UV–visible (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): λ<sub>max</sub> 435 nm. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 9.01 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.69 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, H-2a y 6a), 8.63 (dd, 4H, *J* = 5.3, *J* = 8.4 Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 7.64 (t, 4H, *J* = 8.7 Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H-3a y 5a) y 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ = 167.8 (C-2 y C-6), 166.0 (C-4), 165.8 (d, *J* = 255.3 Hz, C-4b y 4c), 163.5 (C-4a), 133.0 (C-2a y C-6a), 131.6 (d, *J* = 9.7 Hz, C-2b, 6b, 2c y 6c), 125.9 (d, *J* = 2.2 Hz, C-1b y 1c), 124.3, 117.0 (d, *J* = 22.3 Hz, C-3b, 5b, 3c y 5c), 115.6 (C-3a y C-5a), 113.0 (C-3 y C-5) y 56.2 (OCH<sub>3</sub>).



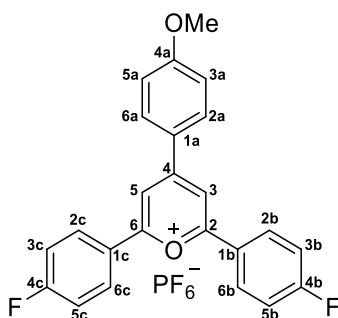
ESIHRMS:  $m/z$  375.1176, calculado para  $C_{24}H_{17}O_2F_2^+$ : 375.1191; ESIHRMS:  $m/z$  98.9476, calculado para  $ClO_4$ : 98.9480.

### Bisulfato de 2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)pirilio (43)



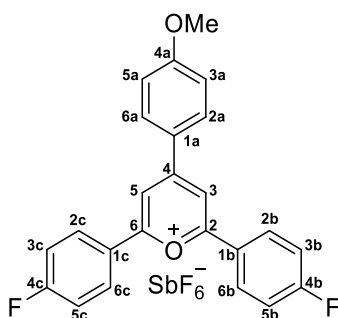
A una disolución del compuesto **12** (200 mg, 0.78 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (4 mL) se le añade 4-fluoroacetofenona (284  $\mu$ L, 2.34 mmol). Seguidamente se añade  $H_2SO_4$  (136  $\mu$ L, 2.42 mmol) y se mantiene a 40°C durante 23 h. La mezcla se diluye con  $CH_2Cl_2$  (5 mL) y se eliminan los disolventes a presión reducida. Tras recristalización de acetona se obtiene el compuesto **43** (86 mg, 23%) como un sólido naranja. IR: 3079, 1637, 1598, 1484, 1236, 1193, 1164, 1011, 949 y 835  $cm^{-1}$ . UV-visible ( $CH_2Cl_2$ ):  $\lambda_{max}$  435 nm.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 9.02 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.70 (d, 2H,  $J$  = 9.0 Hz, H-2a y 6a), 8.64 (dd, 4H,  $J$  = 5.3,  $J$  = 8.8 Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 7.63 (t, 4H,  $J$  = 8.7 Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c), 7.32 (d, 2H,  $J$  = 9.0 Hz, H-3a y 5a) y 4.00 (s, 3H,  $OCH_3$ );  $^{13}C$  RMN (125 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 167.9 (C-2 y C-6), 166.0 (C-4), 165.8 (d,  $J$  = 255.5 Hz, C-4b y 4c), 163.6 (C-4a), 133.1 (C-2a y C-6a), 131.7 (d,  $J$  = 9.7 Hz, C-2b, 6b, 2c y 6c), 125.9 (d,  $J$  = 2.6 Hz, C-1b y 1c), 124.3, 117.0 (d,  $J$  = 22.4 Hz, C-3b, 5b, 3c y 5c), 115.6 (C-3a y C-5a), 113.0 (C-3 y C-5) y 56.3 ( $OCH_3$ ). ESIHRMS:  $m/z$  375.1182, calculado para  $C_{24}H_{17}O_2F_2^+$ : 375.1191.

### Hexafluorofosfato de 2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)pirilio (44)



Compuestos de partida: Compuesto **36** (200 mg, 0.53 mmol) y  $\text{KPF}_6$  (1.84 g, 10 mmol). Tras precipitación, se lava con MeOH y  $\text{H}_2\text{O}$  obteniéndose el compuesto **44** (108 mg, 39%) como un sólido amarillo anaranjado. IR: 3076, 1634, 1487, 1308, 1236, 1191, 1163, 998, 948, 833 y  $786\text{ cm}^{-1}$ . UV-visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  436 nm.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 9.02$  (s, 2H, H-3 y H-5), 8.69 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, H-2a y 6a), 8.64 (dd, 4H,  $J = 5.3$ ,  $J = 8.8$  Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 7.64 (t, 4H,  $J = 8.9$  Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c), 7.33 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz, H-3a y 5a) y 4.00 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 167.9$  (C-2 y C-6), 166.0 (C-4), 165.8 (d,  $J = 255.4$  Hz, C-4b y 4c), 163.6 (C-4a), 133.0 (C-2a y C-6a), 131.6 (d,  $J = 9.7$  Hz, C-2b, 6b, 2c y 6c), 125.9 (d,  $J = 2.5$  Hz, C-1b y 1c), 124.3, 117.0 (d,  $J = 22.2$  Hz, C-3b, 5b, 3c y 5c), 115.6 (C-3a y C-5a), 113.0 (C-3 y C-5) y 56.2 ( $\text{OCH}_3$ );  $^{19}\text{F}$  RMN (470 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -70.23$  (d,  $J_{\text{F-}^{31}\text{P}} = 711$  Hz,  $\text{PF}_6^-$ ),  $-103.00$  (m, C-F);  $^{31}\text{P}$  RMN (202 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -144.19$  (septete,  $J_{^{31}\text{P},\text{F}} = 709$  Hz,  $\text{PF}_6^-$ ).

#### Hexafluoroantimoniato de 2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)pirilio (45)



Compuestos de partida: Compuesto **36** (200 mg, 0.53 mmol) y  $\text{NaSbF}_6$  (2.59 g, 10 mmol). Tras precipitación, siguiendo el procedimiento general se obtiene el compuesto **45** (195 mg, 60%) como un sólido amarillo anaranjado. IR: 3085, 1629, 1581, 1509, 1485, 1465, 1236, 1191, 1165, 1007, 836 y  $654\text{ cm}^{-1}$ . UV-visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  436 nm.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 9.02$  (s, 2H, H-3 y H-5), 8.69 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz, H-2a y 6a), 8.64 (dd, 4H,  $J = 5.3$ ,  $J = 8.7$  Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 7.64 (t, 4H,  $J = 8.6$  Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c), 7.33 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz, H-3a y 5a) y 4.00 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 167.9$  (C-2 y C-6), 166.0 (C-4), 165.8 (d,  $J = 254.8$  Hz, C-4b y 4c), 163.6 (C-4a), 133.1 (C-2a y C-6a), 131.7 (d,  $J = 9.7$  Hz, C-2b, 6b, 2c y 6c), 126.0 (d,  $J = 2.4$  Hz, C-1b y 1c), 124.3, 117.0 (d,  $J = 22.9$  Hz, C-3b, 5b, 3c y 5c), 115.6 (C-3a y C-5a), 113.0 (C-3 y C-5) y 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ).  $^{19}\text{F}$  RMN (470 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -103.02$  (m, C-F),  $-119.81$  (sex,  $J_{^{121}\text{Sb}-\text{F}} = 1960$  Hz; oct,  $J_{^{123}\text{Sb}-\text{F}} = 1045$  Hz,  $\text{SbF}_6^-$ ).

Resumen de datos cristalográficos para el compuesto **45**:

Fórmula empírica	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> F <sub>8</sub> O <sub>2</sub> Sb C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , SbF <sub>6</sub>	
Peso Formula	611.13	
Temperatura	173(2) K	
Longitud de onda	0.5608 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c	
Dimensiones celda unidad	a = 22.2945(17) Å	α = 90°.
	b = 16.3449(11) Å	β = 107.972(3)°.
	c = 14.3960(8) Å	γ = 90°.
Volumen	4990.0(6) Å <sup>3</sup>	
Z	8	
Densidad (Calculada)	1.627 Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorción	0.633 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	2400	
Tamaño del cristal	0.29 × 0.16 × 0.10 mm <sup>3</sup>	

**Tabla 14.** Distancia de enlace (Å) y ángulos de torsión (°) para el compuesto **45**

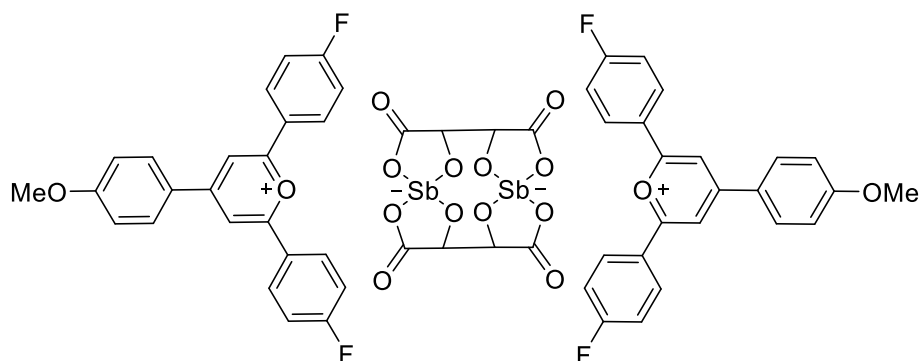
Distancias de enlace		Ángulos			
F(1)-C(9)	1.348(5)	C(1)-O(1)-C(5)	121.6(3)	C(38)-C(37)-H(37)	118.4
F(2)-C(21)	1.372(5)	C(15)-O(2)-C(24)	118.3(3)	C(36)-C(37)-H(37)	118.4
F(3)-C(33)	1.345(5)	C(25)-O(3)-C(29)	121.7(3)	C(37)-C(38)-C(39)	119.3(4)
F(4)-C(45)	1.358(5)	C(39)-O(4)-C(48)	117.3(4)	C(37)-C(38)-H(38)	120.4
O(1)-C(1)	1.349(5)	O(1)-C(1)-C(2)	120.0(4)	C(39)-C(38)-H(38)	120.4
O(1)-C(5)	1.359(5)	O(1)-C(1)-C(6)	112.9(4)	O(4)-C(39)-C(38)	124.7(5)
O(2)-C(15)	1.341(5)	C(2)-C(1)-C(6)	127.0(4)	O(4)-C(39)-C(40)	115.6(4)
O(2)-C(24)	1.453(5)	C(1)-C(2)-C(3)	121.1(4)	C(38)-C(39)-C(40)	119.7(4)
O(3)-C(25)	1.346(5)	C(1)-C(2)-H(2)	119.5	C(41)-C(40)-C(39)	119.9(4)
O(3)-C(29)	1.355(5)	C(3)-C(2)-H(2)	119.5	C(41)-C(40)-H(40)	120.0
O(4)-C(39)	1.352(6)	C(4)-C(3)-C(2)	116.2(4)	C(39)-C(40)-H(40)	120.0
O(4)-C(48)	1.461(6)	C(4)-C(3)-C(12)	121.9(4)	C(40)-C(41)-C(36)	121.6(5)
C(1)-C(2)	1.371(6)	C(2)-C(3)-C(12)	121.8(3)	C(40)-C(41)-H(41)	119.2
C(1)-C(6)	1.451(5)	C(5)-C(4)-C(3)	120.5(4)	C(36)-C(41)-H(41)	119.2
C(2)-C(3)	1.422(5)	C(5)-C(4)-H(4)	119.7	C(47)-C(42)-C(43)	118.8(4)
C(2)-H(2)	0.9300	C(3)-C(4)-H(4)	119.7	C(47)-C(42)-C(29)	121.8(4)
C(3)-C(4)	1.421(5)	O(1)-C(5)-C(4)	120.4(3)	C(43)-C(42)-C(29)	119.3(4)
C(3)-C(12)	1.459(5)	O(1)-C(5)-C(18)	113.4(4)	C(44)-C(43)-C(42)	120.1(4)

C(4)-C(5)	1.370(6)	C(4)-C(5)-C(18)	126.1(4)	C(44)-C(43)-H(43)	120.0
C(4)-H(4)	0.9300	C(7)-C(6)-C(11)	119.0(4)	C(42)-C(43)-H(43)	120.0
C(5)-C(18)	1.458(5)	C(7)-C(6)-C(1)	121.0(4)	C(45)-C(44)-C(43)	118.5(4)
C(6)-C(7)	1.400(6)	C(11)-C(6)-C(1)	120.0(4)	C(45)-C(44)-H(44)	120.8
C(6)-C(11)	1.400(6)	C(8)-C(7)-C(6)	120.5(4)	C(43)-C(44)-H(44)	120.8
C(7)-C(8)	1.381(6)	C(8)-C(7)-H(7)	119.8	F(4)-C(45)-C(46)	119.1(4)
C(7)-H(7)	0.9300	C(6)-C(7)-H(7)	119.8	F(4)-C(45)-C(44)	118.1(4)
C(8)-C(9)	1.385(7)	C(7)-C(8)-C(9)	118.4(5)	C(46)-C(45)-C(44)	122.8(4)
C(8)-H(8)	0.9300	C(7)-C(8)-H(8)	120.8	C(45)-C(46)-C(47)	118.4(4)
C(9)-C(10)	1.365(7)	C(9)-C(8)-H(8)	120.8	C(45)-C(46)-H(46)	120.8
C(10)-C(11)	1.377(6)	F(1)-C(9)-C(10)	119.5(5)	C(47)-C(46)-H(46)	120.8
C(10)-H(10)	0.9300	F(1)-C(9)-C(8)	117.9(5)	C(46)-C(47)-C(42)	121.5(4)
C(11)-H(11)	0.9300	C(10)-C(9)-C(8)	122.6(4)	C(46)-C(47)-H(47)	119.3
C(12)-C(17)	1.403(5)	C(9)-C(10)-C(11)	119.0(4)	C(42)-C(47)-H(47)	119.3
C(12)-C(13)	1.414(5)	C(9)-C(10)-H(10)	120.5	F(10)-Sb(1)-F(8)	92.5(2)
C(13)-C(14)	1.364(6)	C(11)-C(10)-H(10)	120.5	F(10)-Sb(1)-F(9)	90.59(18)
C(13)-H(13)	0.9300	C(10)-C(11)-C(6)	120.6(4)	F(8)-Sb(1)-F(9)	89.57(17)
C(14)-C(15)	1.398(6)	C(10)-C(11)-H(11)	119.7	F(10)-Sb(1)-F(11)	91.1(2)
C(14)-H(14)	0.9300	C(6)-C(11)-H(11)	119.7	F(8)-Sb(1)-F(11)	176.39(19)
C(15)-C(16)	1.390(5)	C(17)-C(12)-C(13)	116.8(4)	F(9)-Sb(1)-F(11)	90.42(18)
C(16)-C(17)	1.375(5)	C(17)-C(12)-C(3)	121.3(3)	F(10)-Sb(1)-F(7)	178.76(19)
C(16)-H(16)	0.9300	C(13)-C(12)-C(3)	121.9(4)	F(8)-Sb(1)-F(7)	88.71(17)
C(17)-H(17)	0.9300	C(14)-C(13)-C(12)	121.3(4)	F(9)-Sb(1)-F(7)	89.41(16)
C(18)-C(23)	1.396(6)	C(14)-C(13)-H(13)	119.4	F(11)-Sb(1)-F(7)	87.68(18)
C(18)-C(19)	1.416(6)	C(12)-C(13)-H(13)	119.4	F(10)-Sb(1)-F(5)	90.57(16)
C(19)-C(20)	1.381(6)	C(13)-C(14)-C(15)	120.7(4)	F(8)-Sb(1)-F(5)	91.51(15)
C(19)-H(19)	0.9300	C(13)-C(14)-H(14)	119.7	F(9)-Sb(1)-F(5)	178.38(15)
C(20)-C(21)	1.354(7)	C(15)-C(14)-H(14)	119.7	F(11)-Sb(1)-F(5)	88.43(16)
C(20)-H(20)	0.9300	O(2)-C(15)-C(16)	124.6(4)	F(7)-Sb(1)-F(5)	89.40(13)
C(21)-C(22)	1.378(7)	O(2)-C(15)-C(14)	116.0(3)	F(14)-Sb(2)-F(15)	92.3(2)
C(22)-C(23)	1.385(6)	C(16)-C(15)-C(14)	119.3(4)	F(14)-Sb(2)-F(16)	92.3(2)
C(22)-H(22)	0.9300	C(17)-C(16)-C(15)	119.7(4)	F(15)-Sb(2)-F(16)	92.2(3)
C(23)-H(23)	0.9300	C(17)-C(16)-H(16)	120.1	F(14)-Sb(2)-F(13)	92.0(2)
C(24)-H(24A)	0.9600	C(15)-C(16)-H(16)	120.1	F(15)-Sb(2)-F(13)	91.8(3)
C(24)-H(24B)	0.9600	C(16)-C(17)-C(12)	122.2(3)	F(16)-Sb(2)-F(13)	174.0(2)
C(24)-H(24C)	0.9600	C(16)-C(17)-H(17)	118.9	F(14)-Sb(2)-F(12)	91.29(19)
C(25)-C(26)	1.366(6)	C(12)-C(17)-H(17)	118.9	F(15)-Sb(2)-F(12)	176.3(2)
C(25)-C(30)	1.470(5)	C(23)-C(18)-C(19)	119.3(4)	F(16)-Sb(2)-F(12)	86.6(2)

C(26)-C(27)	1.401(5)	C(23)-C(18)-C(5)	120.5(4)	F(13)-Sb(2)-F(12)	89.1(2)
C(26)-H(26)	0.9300	C(19)-C(18)-C(5)	120.2(4)	F(14)-Sb(2)-F(17)	178.33(19)
C(27)-C(28)	1.412(6)	C(20)-C(19)-C(18)	120.1(4)	F(15)-Sb(2)-F(17)	89.3(2)
C(27)-C(36)	1.459(6)	C(20)-C(19)-H(19)	119.9	F(16)-Sb(2)-F(17)	87.0(2)
C(28)-C(29)	1.362(6)	C(18)-C(19)-H(19)	119.9	F(13)-Sb(2)-F(17)	88.6(2)
C(28)-H(28)	0.9300	C(21)-C(20)-C(19)	118.5(5)	F(12)-Sb(2)-F(17)	87.17(17)
C(29)-C(42)	1.455(6)	C(21)-C(20)-H(20)	120.7		
C(30)-C(35)	1.374(6)	C(19)-C(20)-H(20)	120.7		
C(30)-C(31)	1.397(6)	C(20)-C(21)-F(2)	118.6(5)		
C(31)-C(32)	1.377(6)	C(20)-C(21)-C(22)	123.6(4)		
C(31)-H(31)	0.9300	F(2)-C(21)-C(22)	117.7(4)		
C(32)-C(33)	1.375(7)	C(21)-C(22)-C(23)	118.6(5)		
C(32)-H(32)	0.9300	C(21)-C(22)-H(22)	120.7		
C(33)-C(34)	1.370(7)	C(23)-C(22)-H(22)	120.7		
C(34)-C(35)	1.382(7)	C(22)-C(23)-C(18)	119.8(4)		
C(34)-H(34)	0.9300	C(22)-C(23)-H(23)	120.1		
C(35)-H(35)	0.9300	C(18)-C(23)-H(23)	120.1		
C(36)-C(37)	1.393(6)	O(3)-C(25)-C(26)	120.2(4)		
C(36)-C(41)	1.405(6)	O(3)-C(25)-C(30)	113.6(3)		
C(37)-C(38)	1.377(6)	C(26)-C(25)-C(30)	126.1(4)		
C(37)-H(37)	0.9300	C(25)-C(26)-C(27)	120.7(4)		
C(38)-C(39)	1.390(6)	C(25)-C(26)-H(26)	119.6		
C(38)-H(38)	0.9300	C(27)-C(26)-H(26)	119.6		
C(39)-C(40)	1.391(7)	C(26)-C(27)-C(28)	116.6(4)		
C(40)-C(41)	1.389(7)	C(26)-C(27)-C(36)	121.3(4)		
C(40)-H(40)	0.9300	C(28)-C(27)-C(36)	122.1(4)		
C(41)-H(41)	0.9300	C(29)-C(28)-C(27)	121.2(4)		
C(42)-C(47)	1.389(6)	C(29)-C(28)-H(28)	119.4		
C(42)-C(43)	1.406(5)	C(27)-C(28)-H(28)	119.4		
C(43)-C(44)	1.384(6)	O(3)-C(29)-C(28)	119.5(4)		
C(43)-H(43)	0.9300	O(3)-C(29)-C(42)	112.5(4)		
C(44)-C(45)	1.381(6)	C(28)-C(29)-C(42)	128.0(4)		
C(44)-H(44)	0.9300	C(35)-C(30)-C(31)	119.5(4)		
C(45)-C(46)	1.370(6)	C(35)-C(30)-C(25)	120.4(4)		
C(46)-C(47)	1.371(6)	C(31)-C(30)-C(25)	120.1(4)		
C(46)-H(46)	0.9300	C(32)-C(31)-C(30)	119.3(4)		
C(47)-H(47)	0.9300	C(32)-C(31)-H(31)	120.3		
C(48)-H(48A)	0.9600	C(30)-C(31)-H(31)	120.3		

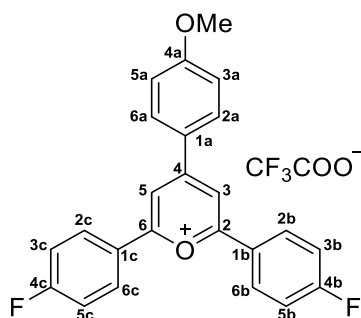
C(48)-H(48B)	0.9600	C(33)-C(32)-C(31)	119.4(4)
C(48)-H(48C)	0.9600	C(33)-C(32)-H(32)	120.3
Sb(1)-F(10)	1.844(3)	C(31)-C(32)-H(32)	120.3
Sb(1)-F(8)	1.855(3)	F(3)-C(33)-C(34)	118.6(5)
Sb(1)-F(9)	1.861(3)	F(3)-C(33)-C(32)	118.9(4)
Sb(1)-F(11)	1.866(3)	C(34)-C(33)-C(32)	122.5(4)
Sb(1)-F(7)	1.875(3)	C(35)-C(34)-H(34)	121.2
Sb(1)-F(5)	1.876(3)	C(30)-C(35)-C(34)	121.6(5)
Sb(2)-F(14)	1.824(4)	C(30)-C(35)-H(35)	119.2
Sb(2)-F(15)	1.828(4)	C(34)-C(35)-H(35)	119.2
Sb(2)-F(16)	1.853(4)	C(37)-C(36)-C(41)	116.4(4)
Sb(2)-F(13)	1.858(4)	C(37)-C(36)-C(27)	121.8(4)
Sb(2)-F(12)	1.879(3)	C(41)-C(36)-C(27)	121.8(4)
Sb(2)-F(17)	1.879(4)	C(38)-C(37)-C(36)	123.1(4)

#### Tartrato de antimonio y bis[2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)pirilio] (46)



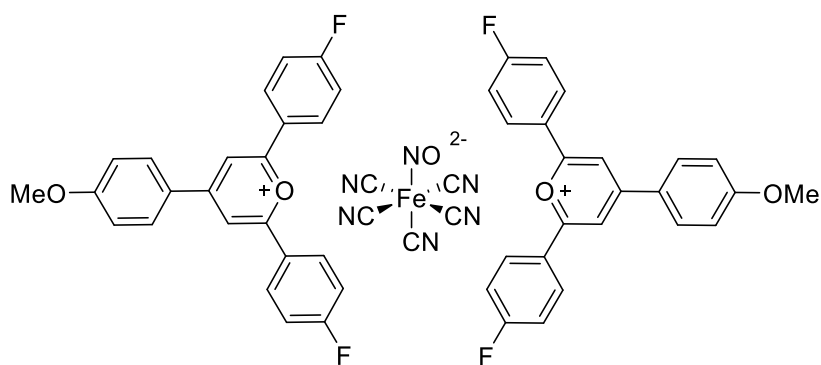
Compuestos de partida: Compuesto **36** (200 mg, 0.53 mmol) y tartrato de antimonio y potasio (6.14 g, 10 mmol). Tras precipitación, siguiendo el procedimiento general se obtiene el compuesto **46** (109 mg, 23%) como un sólido naranja oscuro. UV-visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  435 nm;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 9.02 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.69 (d, 2H,  $J$  = 8.5 Hz, H-2a y 6a), 8.64 (dd, 4H,  $J$  = 5.4,  $J$  = 7.7 Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 7.64 (t, 4H,  $J$  = 8.4 Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c), 7.33 (d, 2H,  $J$  = 7.9 Hz, H-3a y 5a) y 4.00 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

### Trifluoroacetato de 2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)pirilio (48)



Compuestos de partida: Compuesto **36** (200 mg, 0.53 mmol) y  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (383  $\mu\text{L}$ , 5.16 mmol). Tras precipitación, siguiendo el procedimiento general se obtiene el compuesto **48** (13 mg, 5%) como un sólido amarillo anaranjado. IR: 3311, 3054, 1626, 1586, 1507, 1485, 1233, 1190, 1159, 1008, 953 y 832  $\text{cm}^{-1}$ . UV-visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  436 nm.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 9.05 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.74 (d, 2H,  $J$  = 9.1 Hz, H-2a y 6a), 8.66 (dd, 4H,  $J$  = 5.3,  $J$  = 8.8 Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 7.63 (t, 4H,  $J$  = 8.8 Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c), 7.32 (d, 2H,  $J$  = 9.0 Hz, H-3a y 5a) y 4.00 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 167.8 (C-2 y C-6), 166.0 (C-4), 165.8 (d,  $J$  = 255.3 Hz, C-4b y 4c), 163.6 (C-4a), 133.1 (C-2a y C-6a), 131.7 (d,  $J$  = 9.7 Hz, C-2b, 6b, 2c y 6c), 125.9 (d,  $J$  = 2.6 Hz, C-1b y 1c), 124.3, 117.0 (d,  $J$  = 22.1 Hz, C-3b, 5b, 3c y 5c), 115.6 (C-3a y C-5a), 113.0 (C-3 y C-5) y 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ).

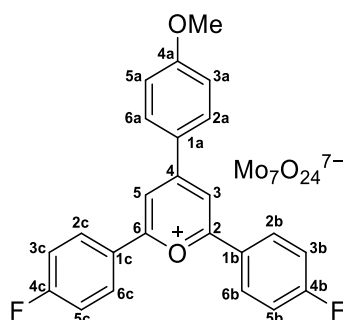
### Nitroprusiato de bis[2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)pirilio] (51)



Compuestos de partida: Compuesto **36** (150 mg, 0.40 mmol) y  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (1.49 g, 5.00 mmol). Tras precipitación, siguiendo el procedimiento general se obtiene el compuesto **50** (93 mg, 39%) como un sólido naranja oscuro. IR: 3071 (C-H), 2130 (C-N), 1881 (N-O), 1580, 1483, 1234, 1187, 1166, 1110, 948 y 836  $\text{cm}^{-1}$ . UV-visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  436 nm.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  =

8.99 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.68 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, H-2a y 6a), 8.62 (dd, 4H,  $J = 5.4$ ,  $J = 8.3$  Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 7.63 (t, 4H,  $J = 8.5$  Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c), 7.32 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz, H-3a y 5a) y 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 167.8$  (C-2 y C-6), 166.0 (C-4), 165.8 (d,  $J = 255.4$  Hz, C-4b y 4c), 163.5 (C-4a), 133.1 (C-2a y C-6a), 131.6 (d,  $J = 9.7$  Hz, C-2b, 6b, 2c y 6c), 127.7 (CN<sub>ec</sub>), 126.9 (CN<sub>ax</sub>), 125.9 (d,  $J = 2.5$  Hz, C-1b y 1c), 124.2, 117.0 (d,  $J = 22.2$  Hz, C-3b, 5b, 3c y 5c), 115.6 (C-3a y C-5a), 112.9 (C-3 y C-5) y 56.2 (OCH<sub>3</sub>).

### Molibdato de hepta[2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)pirilio] (52)



Compuestos de partida: Compuesto **36** (200 mg, 0.53 mmol) y Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>(NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>·2H<sub>2</sub>O (6.18 g, 5.00 mmol). Tras precipitación, siguiendo el procedimiento general se obtiene el compuesto **52** (205 mg, 27%) como un sólido marrón. UV-visible (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\lambda_{\text{max}}$  438 nm. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 9.02$  (s, 2H, H-3 y H-5), 8.69 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz, H-2a y 6a), 8.64 (dd, 4H,  $J = 5.1$ ,  $J = 7.7$  Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 7.64 (t, 4H,  $J = 8.1$  Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c), 7.34 (d, 2H,  $J = 5.9$  Hz, H-3a y 5a) y 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).



*Cooperative effects in Pyrylium complexes: Interplay between  
Anion- $\pi$  interaction and other weak interactions*

## **CAPÍTULO 3**

---

---

## 3.1. Background

### 3.1.1. Cooperativity in Anion- $\pi$ interactions: An overview

Cooperativity can be accounted as the interplay of two or more interactions giving rise to system as a whole which shows a different behaviour than expected on the basis of the features for an individual interaction.<sup>181</sup> It is known that the organisation of multicomponent supramolecular systems is usually governed by a combination of multiple non covalent interactions. These interactions are occasionally treated as additive enabling a wide average of strength and binding energies. It is necessary to highlight that non covalent interactions are often either mutually reinforcing (positively cooperative) or mutually weakening (negative cooperative). Thus, a general criterion to accept a positive cooperativity is a binding energy greater than would be derived from the sum of their acting separately. Conversely, the criterion for a negatively cooperative manner involves a binding energy derived from them acting together less than would be derived from the sum of their acting separately.<sup>182</sup> In addition to cooperative effects showed in nature, tuneable cooperativity can be induced for building, for instance, hierarchical polymeric architectures based on  $\pi$ - $\pi$  interactions and hydrogen bonding, among others.<sup>183</sup>

Cooperative effects, considered in term of interplay between different non covalent interactions and synergy that operates between them, are a main issue in anion- $\pi$  interactions. One of interaction which shows synergetic effects with anion- $\pi$  contacts is the closely related cation- $\pi$  interaction. In this context, it is possible to achieve an interaction between an anion and an arene with lack of no polarizing substituents, that is, an aromatic ring with negative quadrupole moment as benzene ( $Q_{zz} = -8.48$  B). However, this fact requires the presence of a cation interacting on the opposite side of aromatic rings. In these cation- $\pi$ -anion complexes, it is found significant large and negative binding energies [*i.e.*  $E = -21.0$  (Na<sup>+</sup>...C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) and  $+2.8$  (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>...F<sup>-</sup>) *vs.*  $-93.1$  (Na<sup>+</sup>...C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>...F<sup>-</sup>), in kcal mol<sup>-1</sup>] as well as equilibrium distances<sup>184</sup> shorter than either binary ion- $\pi$  system [ $R_{e,\text{binary}}$  (cation- $\pi$ ): 2.43 and  $R_{e,\text{binary}}$  (anion- $\pi$ ): 3.16 *vs.*  $R_{e,\text{ternary}}$  (cation- $\pi$ ): 2.28 and  $R_{e,\text{ternary}}$  (anion- $\pi$ ): 2.48, in Å] based on theoretical calculations at

<sup>181</sup> Hunter, C. A.; Anderson, H. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7488–7499.

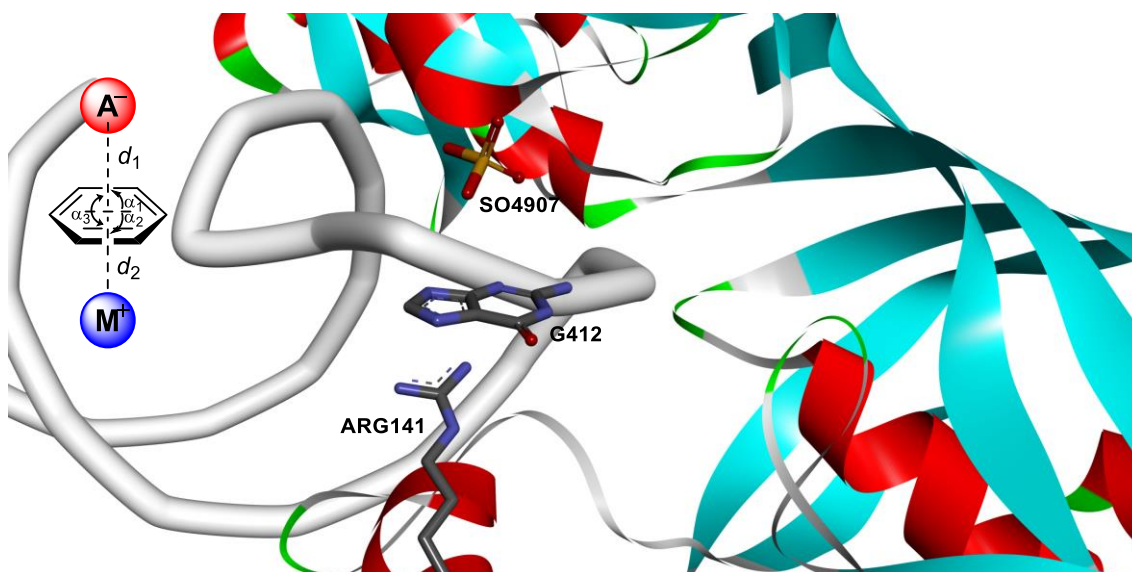
<sup>182</sup> Williams, D. H.; Stephens, E.; O' Brien, D. P.; Zhou, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6596–6616.

<sup>183</sup> Rest, R.; Kandaneli, R.; Fernández, G. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2543–2572.

<sup>184</sup> Equilibrium distances ( $R_e$ ) are defined as the distance between an anion and centroid of aromatic ring.

MP2/6-31G++(d,p) level of theory.<sup>185</sup> Currently, another interaction mode is being described such as salt bridge $\cdots\pi$  (Sb $-\pi$ ), which is on the boundary of cation $-\pi$  and anion $-\pi$  interactions.<sup>186</sup>

Several experimental works support anion $-\pi$ -cation triads by means of crystallographic data<sup>187</sup> and PDB search. The latter has a significant value to understand the role in biological system (Figure 54). Thus, ternary anion $-\pi$ -cation system has been found in RNA and proteins in 15 and 2398 successful hits, respectively. These experimental findings have been collected by using geometrical parameters such as distance between centroid of aromatic ring and ion, which was fitted to the average  $2.0 < [d_1, d_2] < 5.0$  Å and angles formed with centroid  $[(\alpha_1, \alpha_2) \geq 50^\circ, \alpha_3 \geq 130^\circ]$ , Figure 54]. Additionally, these cooperative contacts have been identified in protein inter-chain surface, and therefore, this fact constitutes a potential way to light up the physical relation in protein $-\text{protein}$  interactions.<sup>188</sup>



**Figure 54.** Ternary anion $-\pi$ -cation interaction in pseudouridine synthase TruB (PDB 1K8W). Contacts between SO4907, G412 and ARG 141 are shown. Geometrical parameters including distances ( $d_1$  and  $d_2$ ) and angles ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  and  $\alpha_3$ ) are displayed in the inset [Ref. 188]

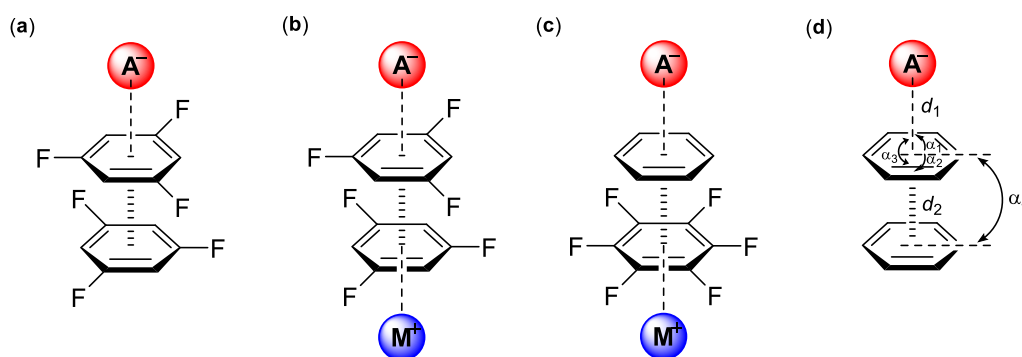
<sup>185</sup> Garau, C.; Quiñonero, D.; Frontera, A.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 211–214.

<sup>186</sup> (a) Mitra, M.; Manna, P.; Seth, S. K.; Das, A.; Meredith, J.; Helliwell, M.; Bauzá, A.; Choudhury, S. R.; Frontera, A.; Mukhopadhyay, S. *CrystEngComm* **2013**, *15*, 686–696; (b) Carrazana-García, J. A.; Cabaleiro-Lago, E. M.; Campo-Cacharrón, A.; Rodríguez-Otero, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9145–9156.

<sup>187</sup> Fairchild, R. M.; Holman, K. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16364–16365.

<sup>188</sup> Lucas, X.; Bauzá, A.; Frontera, A.; Quiñonero, D. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1038–1050.

Arguably,  $\pi$ - $\pi$  interactions are widely used in supramolecular chemistry and are very important binding forces that determine the packing of organic molecules in crystals. For this reason, the knowledge of their role jointly with anion- $\pi$  interactions is an interesting challenge. Pioneering works by Quiñonero *et al.* show how the  $\pi$ - $\pi$  interaction influences the anion- $\pi$  contact. The study shows a subtly shorter equilibrium distance (*i.e.*  $R_e$  2.73 Å for F<sup>-</sup>) than single anion- $\pi$  interaction ( $R_e$  2.75 Å) when both aromatic rings are the same (1,3,5-trifluorobenzene). This result indicates that the  $\pi$ - $\pi$  stacking reinforces ( $E_{\text{anion-}\pi} - 7.7$  vs.  $E_{\text{anion-}\pi-\pi} - 12.4$  kcal mol<sup>-1</sup>, BSSE corrected) the anion- $\pi$  interaction (Figure 55a).<sup>189</sup> Additionally, it was computed a highly favourable synergetic effect based on simultaneous formation of anion- $\pi$ ,  $\pi$ - $\pi$  and cation- $\pi$  interactions (Figure 55b). Nevertheless, another situation arises when different aromatic rings are considered, that is opposite  $Q_{zz}$  value. For ternary complexes, synergetic energies (also called genuine non-additive energies) are positive or negligible when anions and cations are interacting with hexafluorobenzene and benzene, respectively. Conversely, interaction between anions/cation with benzene/hexafluorobenzene, respectively, contributes to the global stabilization of the system of 2.5–4.5 kcal mol<sup>-1</sup> (Figure 55c).<sup>190</sup>



**Figure 55.** Schematic representation of systems with multiple non covalent interactions: (a) anion- $\pi$ - $\pi$  triad; (b) quaternary anion- $\pi$ - $\pi$ -cation complexes; (c) Requirement for an additive quaternary anion- $\pi$ - $\pi'$ -cation interaction (d) Geometrical parameters for searching anion- $\pi$ - $\pi$  in PDB structures

Finally, from a biological point of view, anion- $\pi$ - $\pi$  contacts have been found in DNA (59 hits) and RNA (21 hits) complexes as well as in protein (> 3000 hits). Novel geometrical parameters have been described in comparison with anion- $\pi$ -cation ones. In this case,

<sup>189</sup> Quiñonero, D.; Frontera, A.; Garau, C.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyá, P. M. *ChemPhysChem* **2006**, *7*, 2487–2491.

<sup>190</sup> Frontera, A.; Quiñonero, D.; Costa, A.; Ballester, P.; Deyà, P. M. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 556–560.

equilibrium distance  $d_2$  changes up to 0.5 Å [ $2.0 < d_2 < 5.5$  Å] compared with  $d_2$  in anion- $\pi$ -cation, even more, a new angle must be considered ( $\alpha_4 \geq 70^\circ$ ) and  $\alpha_2$  is fitted to  $\geq 60^\circ$  (Figure 55d).<sup>188</sup>

Another interaction which can modify the strength of the anion- $\pi$  interaction is the hydrogen bonding. In this case, aromatic ring is acting as hydrogen bond acceptor and anion host. Typically, the introduction of a heteroatom (*i.e.* N giving a pyrazine ring) into aromatic moiety leads a system with hydrogen bond acceptor capability (Figure 56a). When the interplay between these interactions is considered, a reinforcement of both interactions is observed in pyrazine complexes based on theoretical calculations ( $E_{\text{Anion-}\pi, \text{BSSE}} - 5.4$  vs.  $E_{\text{Anion-}\pi\text{-HB, BSSE}} - 24.0$ , in kcal mol<sup>-1</sup>) as a model. In addition, an enhancement of binding energies for F<sup>-</sup> ( $E_{\text{Anion-}\pi\text{-HB, BSSE}} - 24.0$  kcal mol<sup>-1</sup>) is calculated in comparison with Cl<sup>-</sup> ( $E_{\text{Anion-}\pi\text{-HB, BSSE}} - 18.8$  kcal mol<sup>-1</sup>). However, the inverse situation, that is, the aromatic ring is acting as hydrogen bond donor involves a weakening of both anion- $\pi$  and hydrogen bond interactions.<sup>191</sup> On the other hand, interplay between CH/ $\pi$  and anion- $\pi$  interactions (Figure 56b) reveals that the first one reinforces the anion- $\pi$  interaction even though the cooperative effects are moderate in magnitude.<sup>192</sup> Highly related with this cooperative effect, it is known that nitrogen-containing arenes are electron deficient and, therefore, they exhibit the ability to bind anions. Taking into account the N-bond donor characteristic, another situation arises as a consequence: they can coordinate metal ions. Firstly, this feature was studied by coordination of Ag<sup>+</sup> to nitrogen in pyridine and pyrazine moieties (Figure 56c). This coordination, similarly to hydrogen bonding, provokes an enhancement of bonding energies (from -2.61 to -35.76 kcal mol<sup>-1</sup> for corrected  $E_{\text{Cl}\cdots\pi}$  and  $E_{\text{Cl}\cdots\pi\text{-Ag}}$ , respectively).<sup>193</sup> Recently, metal ions have been extended to Cu<sup>2+</sup>, Cd<sup>2+</sup> and Ni<sup>2+</sup> where anion- $\pi$  contacts involving ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> anion is observed by means of X-ray structures.<sup>194</sup>

Closely related with hydrogen bonding is the previously described halogen bond. In the same way, the interplay between halogen bond and anion- $\pi$  interaction has been

---

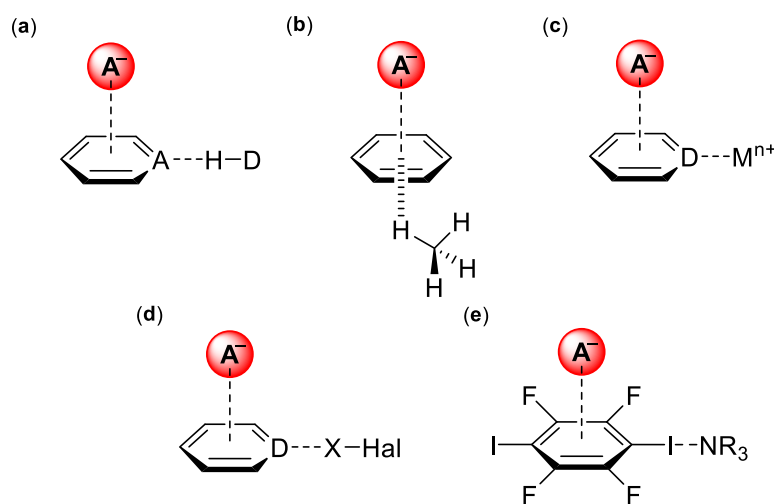
<sup>191</sup> Escudero, D.; Frontera, A.; Quiñonero, D.; Deyà, P. M. *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 75–82.

<sup>192</sup> Quiñonero, D.; Deyà, P. M.; Carranza, M. P.; Rodríguez, A. M.; Jalón, F. A.; Manzano, B. R. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 794–806.

<sup>193</sup> Quiñonero, D.; Frontera, A.; Deyà, P. M. *ChemPhysChem* **2008**, *9*, 397–399.

<sup>194</sup> Zheng, S. -R.; Pan, M.; Wu, K.; Chen, L.; Jiang, J. -J.; Wang, D. -W.; Shi, J. -Y.; Su, C. -Y. *Cryst. Growth Des.* **2015**, *15*, 625–634.

considered (Figure 56d). Theoretical calculations show stabilizing energies when both anion- $\pi$  and halogen bond are simultaneously interacting with  $\pi$ -acidic heteroaromatic rings. For instance, when pyrazine ring suffers both dihalogen (with Br and F) and anion- $\pi$  (with  $F^-$ ) interactions, shorter equilibrium distance ( $\Delta R_e - 0.301 \text{ \AA}$ ) and lower energy ( $E_{BSSE} - 57.60 \text{ kcal mol}^{-1}$ ;  $E_{coop} - 20.04 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) than isolated interactions are revealed. These cooperative effects are observed even in systems in which the distance between anion and halogen bond donor molecule is longer than  $9 \text{ \AA}$ . Progress in this field involve tetrafluorinated aromatic rings which contain iodine as halogen bond donor (Figure 56e). The consequence for concurrent formation of both interactions is the elongation of halogen bonding ( $\Delta R_{XB} > 0 \text{ \AA}$ ) and anion- $\pi$  distance ( $\Delta R_{A\pi} \geq 0 \text{ \AA}$ ). In addition, complexes exhibit positive anticooperativity energies,  $E_{coop}$ , when a strong halogen bond contact is presented (*i.e.*  $NH_3$  as halogen bond acceptor), whereas a weak halogen bonding interaction (*i.e.*  $NF_3$  as halogen bond acceptor) shows non-cooperative energies, that is, energetic effects between halogen bonds and anion- $\pi$  rely on the strength of halogen bond. Finally, from synergetic energies,  $E_{syn}$ , point of view, the values for this cooperative interaction are near to zero for  $I \cdots NF_3$  and largely positive for  $I \cdots NH_3$  indicating that both interactions are totally additive or involve a diminutive effect, respectively.<sup>195</sup>

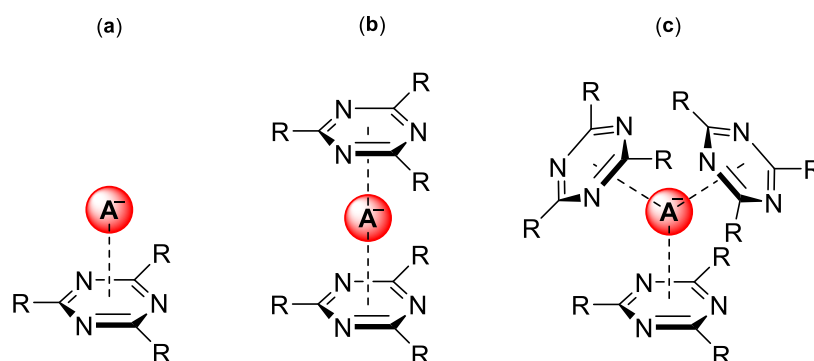


**Figure 56.** Representation of different cooperative motif found based on theoretical calculations: (a) hydrogen bond ( $A \cdots H-D$ ); (b)  $CH/\pi$  and anion- $\pi$  interactions; (c) Coordination bond to metallic atom ( $D \cdots M^{n+}$ ); (d) halogen bond ( $D \cdots X-Hal$ ), showing halogen bond donor into aromatic ring and (e) halogen bond ( $I \cdots NR_3$ ), showing halogen bond acceptor on aromatic ring. General tags: A is acceptor moiety; D is donor moiety; M is a metallic core; X is a halogen atom and R is a F or H atom bounded to nitrogen

<sup>195</sup> Lu, Y.; Liu, Y.; Li, H.; Zhu, X.; Liu, H.; Zhu, W. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 2591–2597.

### 3.1.2. Additivity of Anion– $\pi$ interactions: A brief description

An important feature for anion– $\pi$  interaction is the additivity which was theoretically studied in triazine systems. Basically, this concept gives account of the ability of an anion to contact with different aromatic rings to form 1:2 (anion– $\pi_2$ ) and 1:3 (anion– $\pi_3$ ) complexes (Figure 57). The importance of this characteristic is due to its role to design selective host for anion which definitively interact with arene-based receptor by several contacts. From computational results different remarks arise; firstly, equilibrium distance,  $R_e$ , from anion to corresponding centroid of aromatic rings is almost insensitive to the stoichiometry of complexes. For instance,  $R_e$  calculated for the interaction between  $\text{Cl}^-$  and trifluoro-*s*-triazine takes the values 3.008, 3.006 and 3.019 Å for 1:1, 1:2 and 1:3 complexes, respectively. Secondly, binding energies of anion– $\pi_2$  and anion– $\pi_3$  complexes are approximately two and three times the energy value for 1:1 complex. Thus, corrected binding energy for 1:1 complex is – 15.1 kcal mol<sup>-1</sup>, whereas an increase up to – 28.6 and – 41.0 kcal mol<sup>-1</sup> for 1:2 and 1:3 complexes respectively is calculated.



**Figure 57.** Anion– $\pi$  binding mode of *s*-triazine and trifluoro 1,3,5-triazine moieties: (a) 1:1 complex (anion– $\pi$ ); (b) 1:2 complex (anion– $\pi_2$ ) and (c) 1:3 complex (anion– $\pi_3$ ), where R is H or F

Subsequently, formation of 1:2 complexes type  $\pi$ –anion– $\pi'$  were extended to other aromatic rings including hexafluorobenzene and trifluorobenzene and anions such as  $\text{NO}_3^-$  and  $\text{CO}_3^{2-}$ . Analogously to previous considerations this interaction is additive for these geometries in particular when the anion is monoatomic.<sup>196</sup> Nowadays, the main efforts in this field are related to performer accurate, precise and efficient theoretical tools for a full description of anion– $\pi$  complexes.<sup>197</sup> On the other hand, despite most of

<sup>196</sup> Garau, C.; Frontera, A.; Quiñero, D.; Russo, N.; Deyà, P. M. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 3012–3018.

<sup>197</sup> Mezei, P. D.; Csonka, G. I.; Ruzsinszky, A.; Sun, J. *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, *11*, 360–371.

receptors for anion recognition<sup>198</sup> involve additive contacts where the anion is panelled by several aromatic rings, it is necessary to emphasise that this fact is considered as 1:1 guest–host complex based on titration data or crystallographic studies.<sup>199</sup> Obviously, this typical situation does not impede another stoichiometry for anion– $\pi$  complexes which has been detected, for example, for contacts between  $\text{PF}_6^-$  and two bipyridinium rings.<sup>200</sup>

In the end of this fascinating way through chemistry of non-covalent bonding in which our special attention was focused on anion– $\pi$  interaction, a new benchmark comes up. Multiple kinds of supramolecular forces involving several frameworks have been described, but at this point, the future of these unconventional non covalent contacts must lights up. Thus, most of them can be gathered under two general tags:  $\sigma$ –hole and  $\pi$ –hole interactions. Both interactions can be seen as positive electrostatic potential on unpopulated  $\sigma^*$  or  $\pi^*$  orbitals. The first one brings together interactions such as hydrogen, halogen, chalcogen, pnictogen, tetrel and aerogen bonding. The second one foreseeably includes lone-pair– $\pi$  and anion– $\pi$  interactions as well as the herein undescribed di- or triatomic  $\pi$ –systems. Oddly enough, when these interactions seemed to be exclusively well-defined for one of  $\sigma$ – or  $\pi$ –hole models it has emerged  $\pi$ –hole aerogen bonding interactions<sup>201</sup> spicing up this issue. An inspection of the interactions mentioned above evokes that only  $\pi$ – $\pi$  and cation– $\pi$  interactions avoid this general classification. It means that arenes in which  $Q_{zz}$  is largely negative fail these conceptual models. The role of useful non covalent interactions and the interplay between them point out an unexplored area for focusing basic and applied research. The hole especially in experimental studies suggests that this is merely the jumping-off place for a new chemistry in the present century.

---

<sup>198</sup> Gámez, P. *Inorg. Chem. Front.* **2014**, *1*, 35–43.

<sup>199</sup> (a) Wang, D.-X.; Wang, M.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 892–897; (b) Giese, G.; Albrecht, M.; Steike, S.; Ackermann, A.; Valkonen, A.; Rissanen, K. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 7666–7672.

<sup>200</sup> Guo, J.-B.; Han, Y.; Cao, J.; Chen, C.-F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5688–5691.

<sup>201</sup> Bauzá, A.; Frontera, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 24748–24753.



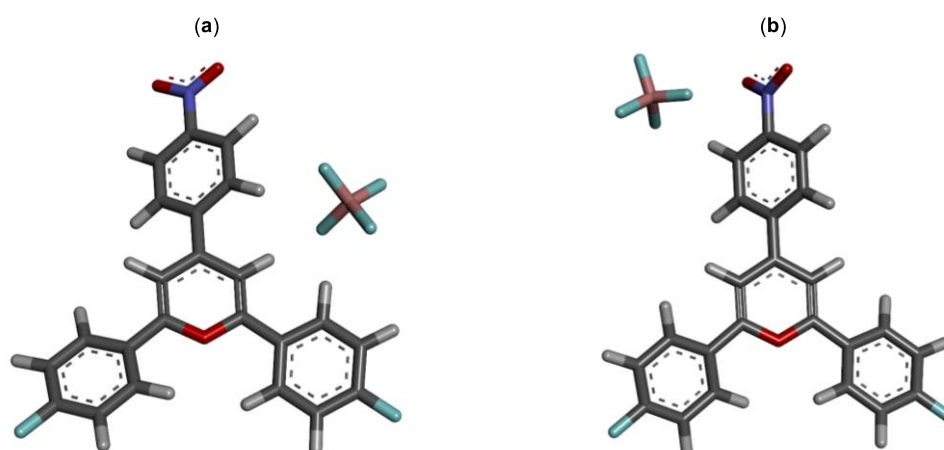
## 3.2. Goals

With previous considerations in mind on cooperative effects involving anion- $\pi$  interactions and the absence of any advance in this field for pyrylium complexes we propose the following goals:

1. A detailed theoretical and experimental analysis on cooperative effects involving anion- $\pi$  and  $\pi$ - $\pi$  interactions.
2. A detailed theoretical and experimental analysis on cooperative effects involving anion- $\pi$  and CH/ $\pi$  interactions.
3. Theoretical development of a glycosylation tool based on anion- $\pi$  interactions.

### 3.3. Results and discussion

Results from Chapter 1 reveal anion– $\pi$  interactions on pyrylium tetrafluoroborates in which nitro compounds fail in the correlations due to a decrease of  $\delta_{\text{F}}$ . At first, this experimental feature was explained on the basis of a process dependent on sample concentration. However, recent advances in the field of non-covalent interactions envision an analogous  $\pi$ -hole interaction involving aromatic nitro compounds.<sup>202</sup> For this reason, as starting point, a brief comparative is realised for anion– $\pi$  interaction against  $\pi$ -hole in nitropyrylium salts. First, nitrocompound **30** ( $R_1 = \text{NO}_2$ ,  $R_2 = R_3 = \text{F}$ ) presents a calculated interaction energy of  $-90.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ . This value is the highest for this kind of compounds even for anion– $\pi$  interaction energies at M06-2X/6-31G(d) level of theory. Geometry optimisation including solvent effects emphasises a feature which it was pointed in previous chapters. That is, DMSO as solvent seems to weaken the electrostatic component of anion– $\pi^+$  interaction leaving binding energies similar to an uncharged anion– $\pi$  contact. For complex **30**, the calculation taking into account DMSO provides an interaction  $(\text{C-H})^+ \cdots \text{anion}$  instead of anion– $\pi$  one (Figure 58a). Thus, interaction energy decreases until  $-12.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  being more stable than compounds **17**, **21** and **25** in DMSO ( $-7.5$ ,  $-6.7$  and  $-8.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ , respectively). However, for  $\pi$ -hole interaction is necessary to freeze coordinates to a situation where anion is positioned over nitro group (Figure 56b). Thus, interaction energy is the lowest obtained ( $\Delta E_{\text{int}} = -3.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) for a structure with two imaginary frequencies.



**Figure 58.** Optimised structures for compound **30** in DMSO: (a)  $(\text{C-H})^+ \cdots \text{anion}$  interaction and (b)  $\pi$ -hole contact

<sup>202</sup> Bauzá, A.; Mooibroek, T. J.; Frontera, A. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1491–1493.

Related to (C–H)<sup>+</sup>···anion contact, BF<sub>4</sub><sup>−</sup> involves several contacts with H-3, H-2a and H-2b protons in the range of 2.05–2.50 Å stabilizing this geometry. Whereas π–hole interaction shows two contacts both anion···nitro group and anion···phenyl ring at position 4 of pyrylium core with  $R_{F\dots N} = 2.97$  and  $R_{F\dots H} = 2.15$  Å, respectively. Therefore, based on these interaction energies and distance of intermolecular contacts, it is expected a preference for anion–π or (C–H)<sup>+</sup>···anion interactions instead of π–hole involving nitro group. In absence of any cooperative effect, these results reinforce that concentration dependent chemical shifts are definitively the way to explain the changes on  $\delta_F$ .

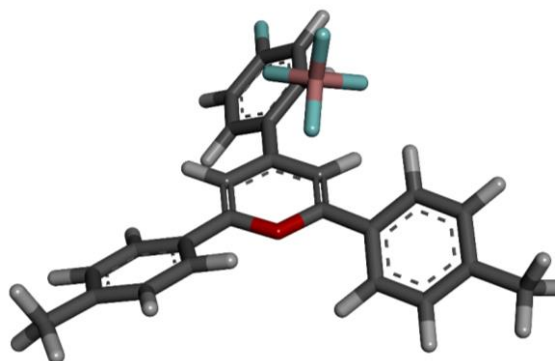
### 3.3.1. Interplay between anion–π interaction and π–π stacking: Experimental evidences from a theoretical design

Results from X-ray diffraction obtained in Chapter 2 bring to light several π–π stacking between antiparallel molecules of pyrylium cations. Moreover, a recent study has described that these arene···arene interactions in solid state have a crucial role for building anionic channel based on π–stacked helices of pyrylium frameworks.<sup>203</sup> This feature encourage us to develop an insight on the features of interplay between anion–π and arene···arene interactions in this kind of compounds.

For this purpose, DFT calculations on the basis of hybrid functional B3LYP at 6-31G(d,p) level of theory were performed. A new parameter is introduced for this study named cooperativity energy,  $E_{coop}$ . As a general rule, a negative value of cooperativity energy indicates that noncovalent interactions considered work cooperatively, while a positive value indicates that both interactions work anticooperatively. For cooperativity, both magnitude and sign have to be considered. All ternary complexes show negative cooperativity energies in the range between −3.5 and −1.1 kcal mol<sup>−1</sup>. Thus, both anion–π and π–π interactions mutually enhance each other. Firstly, analysing the optimised geometry of complex **53** (R<sub>1</sub> = F; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = Me) is clearly observed a stabilizing anion–π contact ( $\Delta E_{int} = -81.4$  kcal mol<sup>−1</sup>), in which equilibrium distance  $R_e$  is 3.46 Å (Figure 59, Table 15). However, this distance boron···centroid of pyrylium core does not stablish an efficient way to understand the features of interaction between BF<sub>4</sub><sup>−</sup> and the aromatic ring. This interaction is characterised by three contacts where fluorine atoms are unequally

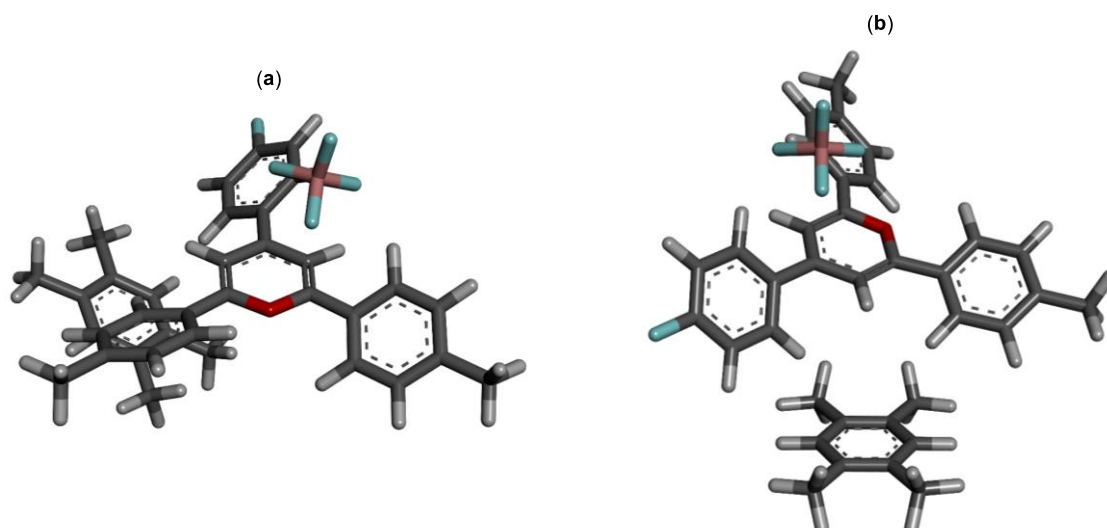
<sup>203</sup> Wiscons, R. A.; Matthias Zeller, M.; and Jesse L. C. Rowsell, J. L. C. *Cryst. Growth Des.* **2016**, *16*, 2201–2210.

pointed towards O1, C-3 and C-5 positions [ $R_{F...O1} = 2.95 \text{ \AA}$ ;  $R_{F...C(3)} = 2.83 \text{ \AA}$  and  $R_{F...C(5)} = 3.21 \text{ \AA}$ , respectively]. The shortest distance,  $R_{F...C(3)}$ , is due to additional  $(C-H)^+ \cdots$  anion intermolecular contacts lower than van der Waals radii. Based on distance  $< \Sigma R_{vdw}$  criteria ( $< R_{F...C} = 3.17 \text{ \AA}$ ) the calculated hapticity for compound **53** is  $\eta^4$ .



**Figure 59.** Optimised structure for compound **53** at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory

Interaction of complex **53** with several substituted aromatic rings owning different  $Q_{zz}$  gives complexes **54-59**. The first one, complex **54** is formed from host **53** and symmetrically substituted 1,2,4,5-tetramethylbenzene (TMB) as guest (Figure 60a). This complex proves to be more stable ( $\Delta E = -1.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) than starting binary pyrylium salt. For this complex, anion is positioned on C-3 such as it was observed in complex **53**. Moreover, only slight changes ( $\sim \Delta R = 0.01 \text{ \AA}$ ) are observed for  $(C-H)^+ \cdots$  anion intermolecular hydrogen bonds. The same variation is calculated for interaction with O1, C-2 and C-3 positions. Thus, a distance boron  $\cdots$  centroid ( $R_1$ ) of  $3.48 \text{ \AA}$  is calculated for this interaction (Table 15). In this case, hapticity remains unchanged in relation to host **53**. On the other hand, aromatic ring TMB is positioned on the C-5 position in the opposite face than  $BF_4^-$  (Figure 60b). Relationship between TMB and pyrylium cation provides a T-shaped structure, where H-6a and H-6b are pointed towards non-substituted C-3 and C-6 carbons [ $R_{H...C(3)} = 3.07 \text{ \AA}$ ;  $R_{H...C(6)} = 2.92 \text{ \AA}$ ]. Furthermore, H-5 proton is over centroid of aromatic ring TMB with a distance of  $4.24 \text{ \AA}$ . Introduction of another methyl group on aromatic ring, that is, by using pentamethylbenzene (PMB), provides complex **55** (Figure 61a). In spite of  $R_1$  is increased up to  $3.50 \text{ \AA}$ , anion is positioned on C-3 position as well whereas hapticity is reduced to  $\eta^3$ . The decrease of this parameter could explain the  $\Delta E_{int}$  lower than complex **54** ( $\Delta E_{55/54} = 0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Aromatic ring shows a  $\pi$ - $\pi$  stacked or sandwich type geometry respect to pyrylium core where aromatic proton is directed towards position of  $BF_4^-$  anion at the opposite face.



**Figure 60.** Equilibrium geometry for ternary system **54**: (a) anion position displaying anion- $\pi$  interaction and (b) T-shaped type geometry for arene...arene interaction

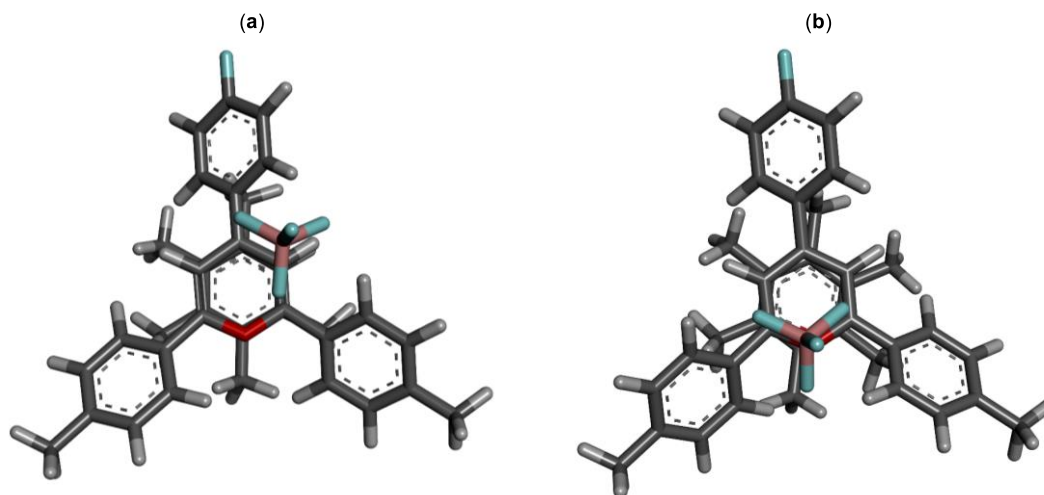
For ternary system **56**, changes are obtained in comparison with complex **55** taking into account parameters such as anion distance and position, interaction energy as well as  $R_2$  between arene centroids. Firstly, system **56** is obtained from non-covalent interaction between pyrylium compound **53** and hexamethylbenzene (HMB) with the lowest calculated  $\Delta E_{\text{int}}$  ( $-78.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) for these systems. Despite this interaction energy these contacts reduce both  $R_1$  and  $R_2$  distances (Table 15).

**Table 15.** Complexes and main parameters studied for cooperatively features in ternary pyrylium system at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory

Complex	Guest	$R_1$ (Å)	$R_2$ (Å)	$E_{\text{coop}}$ (kcal mol $^{-1}$ )	$\Delta E_{\text{int}}$ (kcal mol $^{-1}$ )
<b>53</b>	–	3.46	–	–	–81.4
<b>54</b>	TMB	3.48	5.83	–1.6	–83.3
<b>55</b>	PMB	3.50	4.44	–2.3	–82.8
<b>56</b>	HMB	3.36	4.34	–3.5	–78.2
<b>57</b>	TFB	3.53	–	–1.1	–86.8
<b>58</b>	PFB	3.39	3.89	–3.2	–84.0
<b>59</b>	HFB	3.39	3.99	–3.0	–84.2

Movement of anion towards more centred position involves an increase of hapticity fitted to  $\eta^5$ . Clearly in this geometry hexamethylbenzene (HMB) is stacked with heteroaromatic ring showing a sandwich type structure (Figure 61b). However, on the

basis of interaction energies an enhancement of negative quadrupole moments induces a lower stabilization than previous ones, to the contrary it could be expected due to the charged pyrylium core.

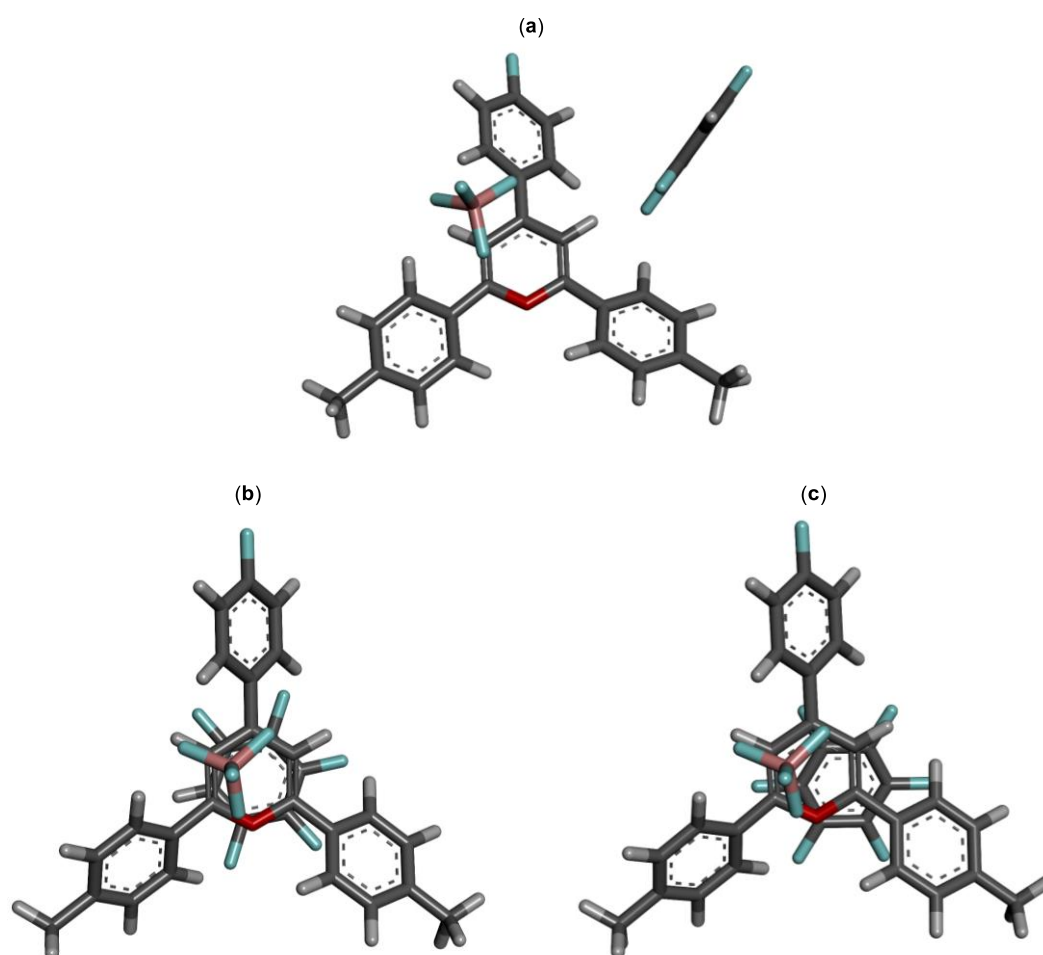


**Figure 61.** Optimised structure for ternary complexes: (a) complex **55** with pentamethylbenzene and (b) complex **56** with hexamethylbenzene

Stationary point found for complex **57** (G: TFB) shows a different geometry (Figure 61a). In fact, this geometry provides the most stabilising complex ( $\Delta E_{\text{int}} = -86.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) of these ternary systems. However, cooperativity energy is contrary to the lowest ( $E_{\text{coop}} = -1.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Analysing this stabilization by decomposition of corresponding energy contributions is observed that interaction between pyrylium cation and tetrafluorobenzene is the highest ( $\Delta E_{\text{cation}\cdots\text{Ar}} = -5.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). This unexpected outcome is due to a hydrogen bonding interaction ( $R_{\text{H}\cdots\text{F}} = 2.43 \text{ \AA}$ ) which dominates these contacts instead of  $\pi$ - $\pi$  stacking. In this complex anion is positioned on C-5 position ( $R_{\text{e}} = 3.53 \text{ \AA}$ ) and calculated hapticity drastically decreases ( $\eta^3$ ) from complex **56**.

Complex **58** (G: pentafluorobenzene, PFB) is stabilised by both anion- $\pi$  and  $\pi$ - $\pi$  interactions ( $\Delta E_{\text{int}} = -84.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ , Figure 62b). From interaction energies point of view,  $\Delta E_{\text{int}}$  becomes more stabilising than previous complexes based on pyrylium salts. Additionally, this equilibrium structure displays another geometrical disposition in which a movement of anion over C-5 instead of C-3 is observed. Similarly to complex **56**, the system **58** shows a distance  $R_1 = 3.39 \text{ \AA}$ . Contrary to complex **57**, pentafluorobenzene is found at the opposite face of  $\text{BF}_4^-$  anion with the shortest centroid $\cdots$ centroid distance ( $R_2$

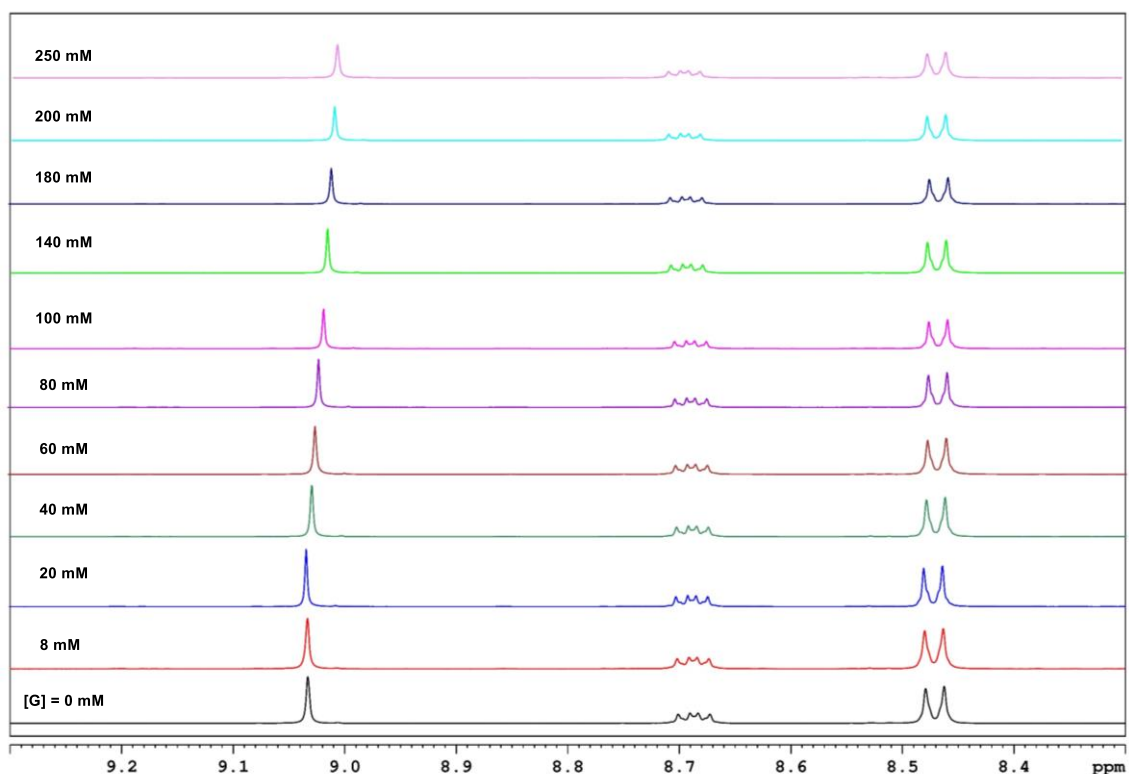
= 3.89 Å). Related to considerations described above, aromatic proton is pointed towards C(5)-C(6) bond, following the same trend that  $\text{BF}_4^-$  anion. Calculated hapticity for this interaction is  $\eta^5$  which remains unchanged for complex **59**. This complex (Figure 62c), obtained from host **53** and hexafluorobenzene (HFB), presents one of the most stabilising energy ( $\Delta E_{\text{int}} = -84.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) for this kind of compounds, even though distance between centroids is increased at 0.10 Å. The main difference for complexes **58** and, especially **59**, with previous ones is the position of PFB (or HFB) which affords in both complexes a parallel displaced structure instead of  $\pi$ -stacked (Figure 62). In addition to these calculations, additivity in complex **58** was also explored. For this purpose, anion is stacked between pyrylium salt and pentafluorobenzene as starting geometry. After optimisation, a minimum ( $\Delta E_{\text{int}} = -91.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) displaying both anion- $\pi$  and C-H $\cdots$ anion interactions is obtained.



**Figure 62.** Interplay between anion- $\pi$  and  $\pi$ - $\pi$  interactions: (a) Complex **57** with tetrafluorobenzene showing hydrogen bonding contacts; (b) complex **58** with pentafluorobenzene and (c) complex **59** showing the interaction with hexafluorobenzene

Theoretical results bring to light cooperative effects between anion- $\pi$  and  $\pi$ - $\pi$  interactions. With these results in mind, experimental features have been preliminary studied. Firstly, the synthesis of pyrylium salt **53** from 4-fluorobenzaldehyde and 4-methylacetophenone is carried out following the methodology described in previous chapters. This symmetrically substituted pyrylium salt shows the typical signal for H-3 and H-5 protons at 9.03 ppm as well as other aromatic protons as expected. For instance, a double doublet at 8.69 ppm is assigned to H-2a and H-6a protons.

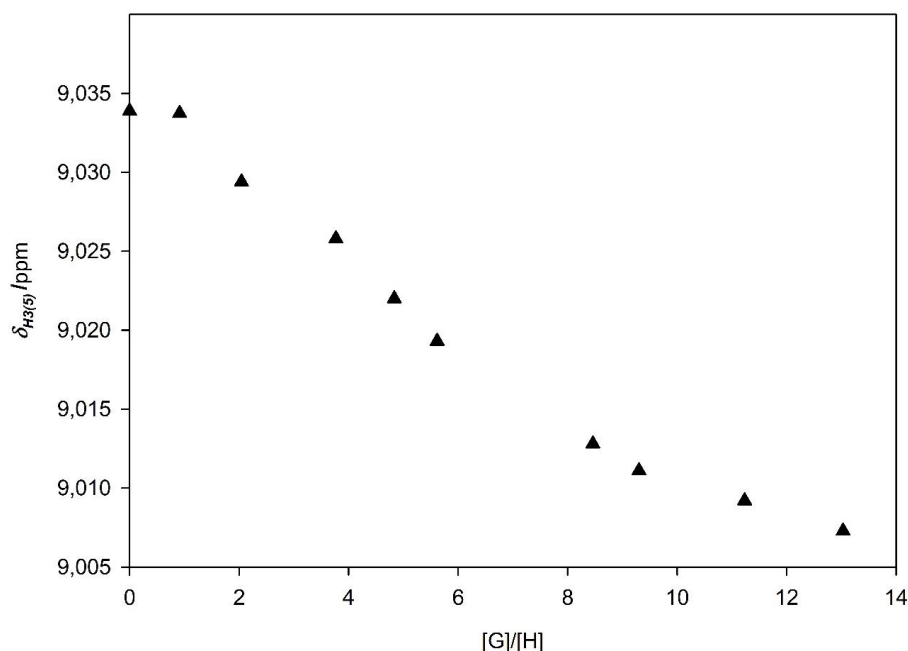
In order to obtain experimental evidences to corroborate the interplay between anion- $\pi$  and  $\pi$ - $\pi$  interactions, NMR titrations were realised. Thus, concentration of host **53** was fitted to 20 mM in DMSO- $d_6$  and tetramethylbenzene was added from 2 mM to 250 mM. A detailed analysis of the outcomes reveals that under these conditions, the binding ability of guest in solution is evident. For instance, signal for H-3/H-5 protons is shifted to lower chemical shifts up to 13.2 Hz for 250 mM guest concentration (Figure 63).



**Figure 63.**  $^1\text{H}$  NMR spectra of host **53** upon addition of increasing amount of tetramethylbenzene as guest. Spectral data are acquired in DMSO- $d_6$  at 500 MHz



Two methods are typical for determination of complex stoichiometry including Job's plot and the molar ratio method.<sup>204</sup> Experimental design is not optimised for Job's plot in which a constant molar concentration of both binding partners is required. This plot is closely related with association constants,  $K_a$ . This constant can be calculated by using different spectroscopic techniques such as UV-visible, fluorescence or NMR, among others.<sup>205</sup> On the contrary, the experimental design is suitable for molar ratio method in which host concentration [H] remains unchanged while concentration of guest [G] varies. Thus, plotting a physical property as  $\delta_{\text{H3/5}}$  (ppm) vs. [G]/[H] relationships allows the stoichiometry determination of complex. However, this plot applied to complex **54** shows that chemical shift at saturation point is not observed even after 250 mM of guest concentration (Figure 64).



**Figure 64.**  $^1\text{H}$  NMR titration plot for the interaction of tetramethylbenzene with host **53**

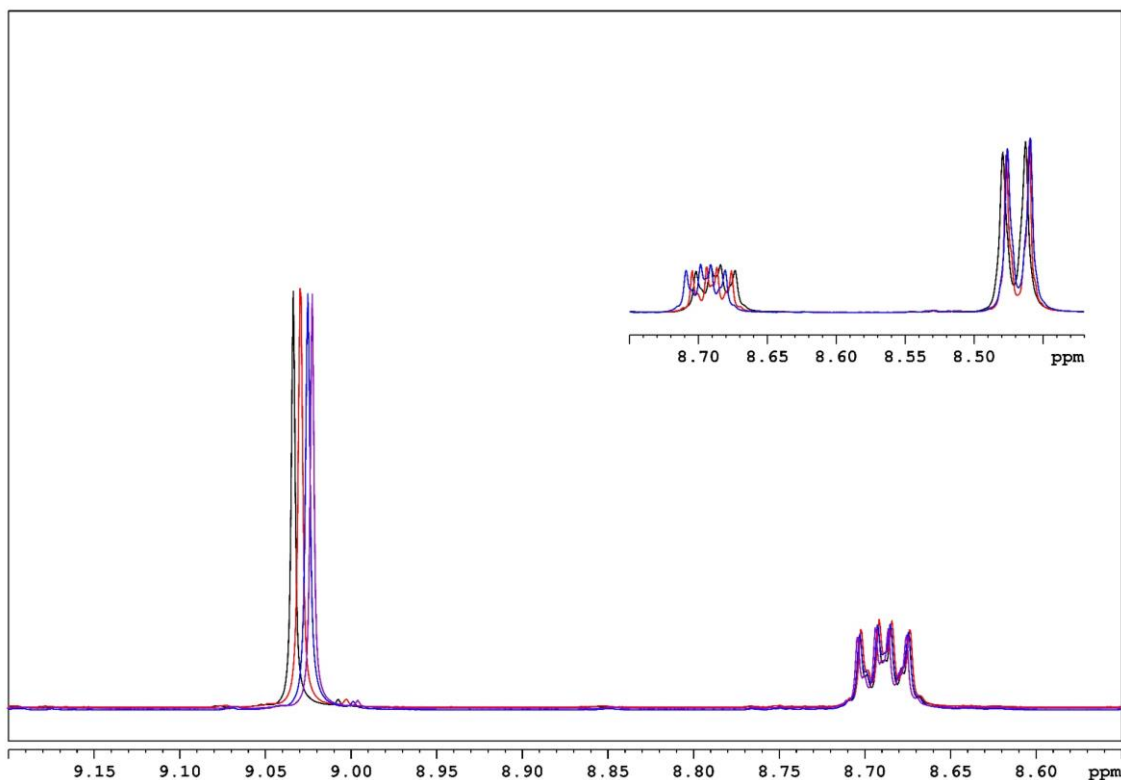
The sluggish decay of chemical shift for H-3 and H-5 protons suggests a small association constant as expected for aromatic guests previously reported.<sup>206</sup> Additionally, from this plot is predicted an unexpected 1:14 stoichiometry, at least. With the aim to shed light on this interaction, in  $^1\text{H}$  NMR spectra is observed a subtle additional shifting.

<sup>204</sup> (a) Molina, L.; Moreno-Clavijo, E.; Moreno-Vargas, A. J.; Carmona, A. T.; Robina, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4049–4055; (b) López-García, M. A.; López, O.; Maya, I.; Fernández-Bolaños, J. G. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 8006–8011.

<sup>205</sup> Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305–1323.

<sup>206</sup> Trokowski, R.; Akine, S.; Nabeshima, T. *Dalton Trans.* **2009**, 10359–10366.

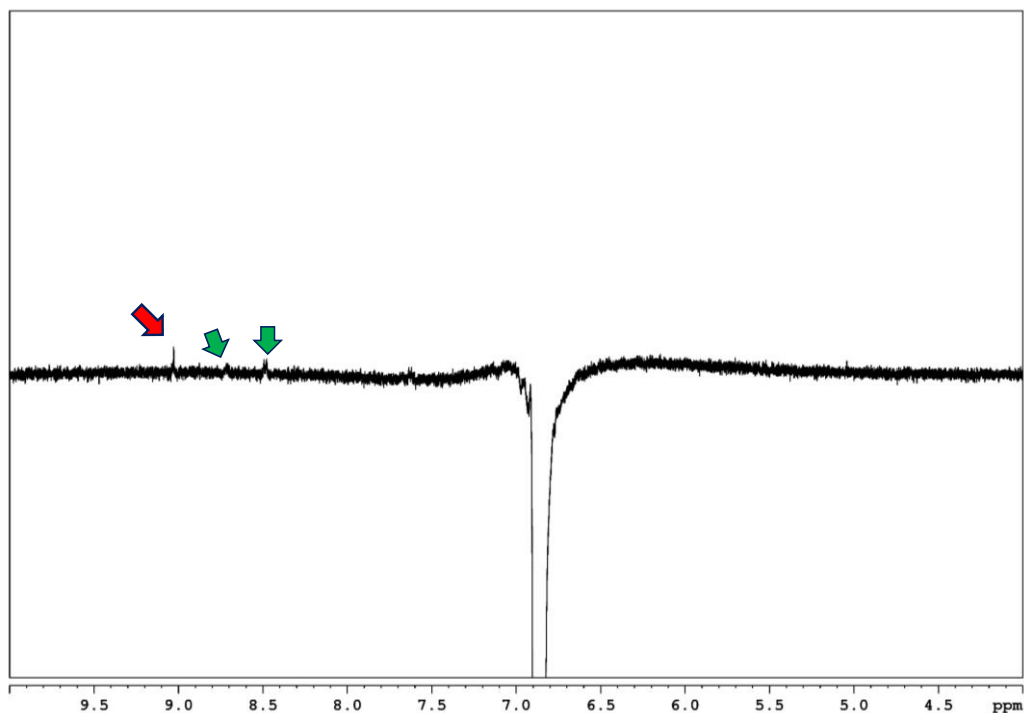
From 0 mM to 80 mM the movement of signal corresponding to H-3 and H-5 protons is only observed (Figure 65). However, for a concentration greater than 80 mM, signal at 8.69 ppm assigned to H-2a and H-6a protons is displaced to higher  $\delta$  ( $\Delta\delta \sim 0.7$  Hz upon every addition, Figure 65, inset). In comparison to uncomplexed host, these protons are shifted up to 3.6 Hz. Moreover, the highest concentration (250 mM) shows a shifting for all protons around 2 Hz.



**Figure 65.**  $^1\text{H}$  NMR spectra of host **53** upon addition of increasing amount of guest in the range 20-80 mM. In the inset spectral for guest concentration 0, 100 and 250 mM

At this point, it is reasonable to wonder about the nature of this interaction and how modify the anion- $\pi$  interaction. Likewise  $^1\text{H}$  NMR titration,  $^{19}\text{F}$  NMR spectra are realised at the same range of concentrations (from 0 mM to 250 mM). Firstly,  $\text{BF}_4^-$  anion is moved downfield up to 7.3 Hz at 20 mM of guest. Secondly, following additions of guest provoke an upfield shift about 5.9 Hz. In comparison to anion movement shown in chapter 1, the overall behaviour in this ternary system is similar pyrylium derivatives of chapter 1. Therefore, an increase of positive charge over pyrylium cation enhances the interaction with anion. Finally, in order to understand the position of tetramethylbenzene in this ternary system, two possibilities can be considered at least. The first one is the predicted on the basis of theoretical calculations, in which TMB is stacked with pyrylium cation on

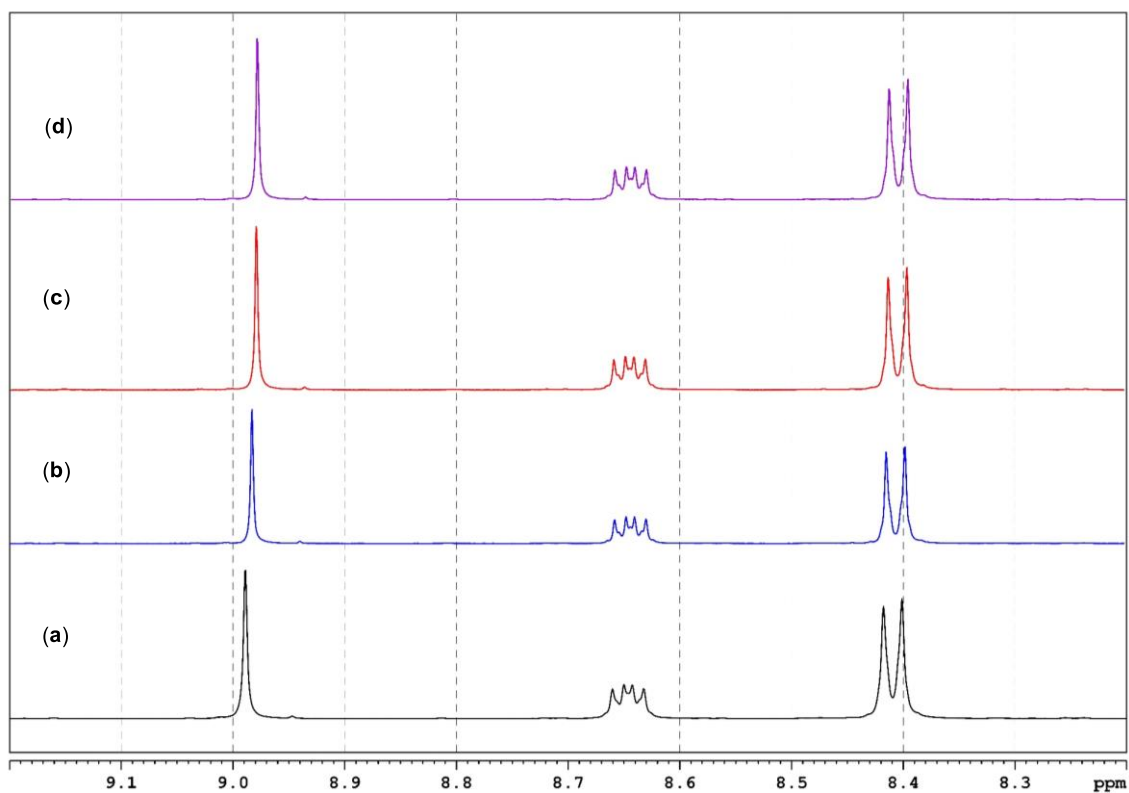
the opposite face than anion whereas the second one involves a situation in which the anion is positioned in a sandwich type interaction with both pyrylium and TMB rings. However, based on NOE enhancements observed by means of selective 1D NOESY experiment, can be concluded that tetramethylbenzene is close to pyrylium cation. For instance, at 200 mM of guest, slight intermolecular NOEs are shown in the spectrum with H-3/H-5 protons as well as H-2a/H-6a and H-2b/H-6b protons as expected for this concentration (Figure 66).



**Figure 66.** Selective 1D NOESY experiment for interaction between host **53** and TMB ([G] = 200 mM)

Another way to corroborate a *face-to-face*  $\pi$ - $\pi$  stacking requires a fully substituted guest as hexamethylbenzene. From theoretical results, complex **56** (G: HMB) displays the lowest interaction energy. For an experimental design, hexamethylbenzene has a limited solubility in DMSO. Indeed,  $^1\text{H}$  NMR spectra were acquired in a mixture DMSO- $d_6$ / $\text{CDCl}_3$  in which both host and guest are easily dissolved. Preliminarily, different features in comparison with complex **54** (G: TMB) were obtained based on  $^1\text{H}$  NMR spectra. Firstly, higher displacements of  $\delta$  than for tetramethylbenzene are observed. For instance, an increase of concentration from 20 mM to 80 mM induces a variation on chemical at 7.8 Hz while in previous complex was 5.9 Hz. Secondly, signal at 8.64 ppm assigned to H-2a/H-6a protons is shifted ca. 1.5 Hz to lower  $\delta$  when concentration is increased up to 40 mM (Figure 62). Additionally, a movement of H-2b and H-6b protons

towards lower chemical shifts ( $\Delta\delta = -4.3$  Hz) are also observed in NMR titration. Finally, rest of aromatic protons remain unchanged for this complex. Analogously, the same trend is obtained by using  $^{19}\text{F}$  NMR spectra where both  $^{10}\text{B-F}$  and  $^{11}\text{B-F}$  signals are shifted to lower  $\delta_{\text{F}}$  [ $\Delta\delta_{\text{F}} (\delta_{40\text{mM}} - \delta_{80\text{mM}}) = -5.9$  Hz].



**Figure 67.**  $^1\text{H}$  NMR spectra for interaction between host **53** and hexamethylbenzene in  $\text{DMSO-}d_6/\text{CDCl}_3$  at 500 MHz: (a) Complex **56** at [G]: 20 mM; (b) Complex **56** at [G]: 40 mM; (c) Complex **56** at [G]: 60 mM and (d) Complex **56** at [G]: 80 mM

### 3.3.2. Interplay between anion– $\pi$ interaction and C–H/ $\pi$ contacts. Selective recognition of carbohydrates by pyrylium complexes

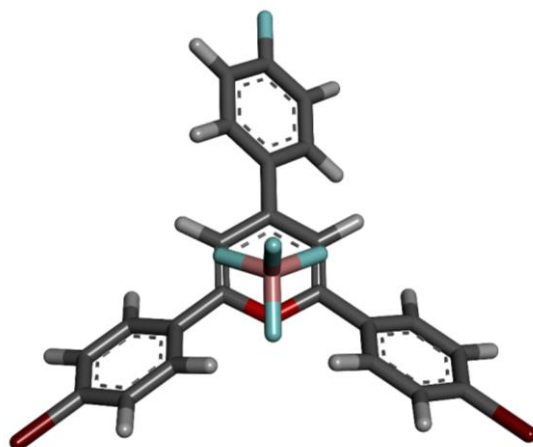
It is known that carbohydrates play an important role in a wide of biological processes through molecular recognition mediated by proteins. This recognition relays on CH/ $\pi$  interactions and it has been demonstrated on the basis of NMR, X-ray diffraction and computational calculations.<sup>63</sup> Depending on carbohydrate configurations different topologies should be considered. In this context, stacking between carbohydrates and aromatic rings can take place for both  $\alpha$  and  $\beta$  faces of sugar moiety. Apart from natural lectins and receptors, artificial sugar receptors have been designed to recognise carbohydrate based on hydrogen bonds and stacking interactions which cooperatively act.<sup>207</sup>

In our knowledge, the design of fluorescent carbohydrate receptors involving pyrylium compounds through interplay between anion– $\pi$  and CH/ $\pi$  interactions have not been described so far. Thus, DFT calculations have been performed to foresee the theoretical features of both interactions acting together with. Theoretical analyses clearly have revealed that the stability of CH/ $\pi$  complexes, in gas phases, arises from dispersion force. The hybrid functional and basis set, B3LYP/6-31G(d,p) disregards this force and provides misleading long distances, even though electrostatic contribution significantly determines the final stability of CH/ $\pi$  complexes.<sup>208</sup> Even so, B3LYP/6-31G(d,p) is used for these studies due to large size of these systems which impedes the access to other computational methods such as derived from Moller-Plesset perturbation theory.

Firstly, the geometry of synthetic receptor is analysed. The structure of pyrylium compound proves to be significant for its ability to anchor carbohydrates. For instance, compound **53** ( $R_1 = F$ ;  $R_2 = R_3 = Me$ ) does not provide any interaction with carbohydrates whereas pyrylium compound **60** ( $R_1 = F$ ;  $R_2 = R_3 = Br$ ) allows effective contacts with  $\alpha$  and  $\beta$  pyranosides. In addition, compound **60** (Figure 68) is more stable than pyrylium salt **53** ( $\Delta E = -4.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) probably as a consequence of higher hapticity value [ $\eta^5$  (**60**) vs.  $\eta^4$  (**53**)] and C–H $\cdots$ anion interactions with H-2b and H-6b protons.

<sup>207</sup> Asensio, J. L.; Ardá, A.; Cañada, F. J.; Jiménez-Barbero, J. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 946–954.

<sup>208</sup> Jimenez-Moreno, E.; Gómez, A. M.; Bastida, A.; Corzana, F.; Jiménez-Oses, G.; Jiménez-Barbero, J.; Asensio, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4344–4348.



**Figure 68.** Optimised geometry for compound **60** at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory

All interactions with this receptor take place on aromatic ring at C-6 position of pyrylium core. Carbohydrate rings necessarily provoke a variation on dihedral angles ( $\phi_2$ ,  $\phi_4$  and  $\phi_6$ ) respect to pyrylium cation. This effect is highly pronounced on C-6 position. On the other hand, from a carbohydrate point of view, it is necessary to highlight the use of methyl glycosides both  $\alpha$  and  $\beta$  anomers (complexes **61-66**). Thus, when a non-methylated hydroxyl group is present at anomeric carbons the interaction with pyrylium takes place by means of hydrogen bonding with  $\text{BF}_4^-$  anion and/or oxygen of pyrylium moiety instead of  $\text{CH}/\pi$  contacts. Additionally, hydroxymethyl groups at C-5 do not have a significant role, and therefore, they have been replaced in all calculations for a methyl group in order to reduce the computational cost.

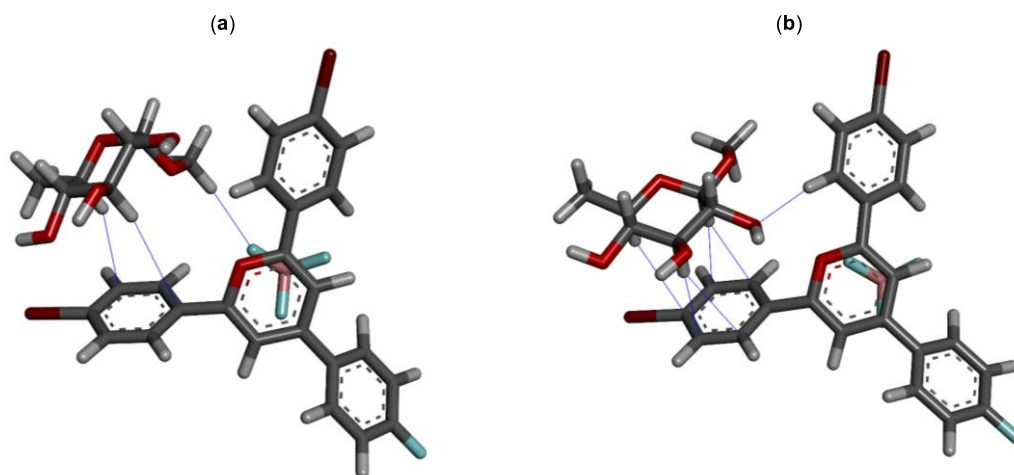
In general, based on overall interaction energies the stabilization of these complexes follows the trend  $\text{Galp} \approx \text{Glc} > \text{Manp}$  (

Table 16). Moreover, interaction with  $\alpha$  anomer proves to be more stable than  $\beta$  anomer in all complexes studied. The magnitude of this additional anomeric stabilization relays heavily on carbohydrate configuration following the trend  $\text{Galp} \approx \text{Manp} > \text{Glc}$  ( $-4.8$ ,  $-4.5$  and  $-3.5$   $\text{kcal mol}^{-1}$ , respectively). The nature of anomeric stabilisation arises from position of carbohydrates. Arguably carbohydrates are positioned on the opposite

face of  $\text{BF}_4^-$  anion. This evidence is mainly obvious for  $\beta$  anomers whereas for  $\alpha$  anomers, another situation emerges. As a result of the interaction with  $\alpha$  anomers, aromatic rings at C-6 positions are rotated up to  $90^\circ$  respect to pyrylium core. In this case, anomeric methoxy groups interact with anion through non-conventional hydrogen bonding ( $\text{CH}\cdots\text{anion}$ ) which preferably stabilize this anomer. On the other hand, for all ternary complexes cooperativity energies are negatives in the range from  $-10.0$  to  $-3.3$  kcal mol $^{-1}$ . This fact indicates that anion $\cdots\pi\cdots$ carbohydrate systems are cooperative in nature, that is, they work with positive cooperativity and reinforce each other.

Complex **61** is obtained from interaction between pyrylium compound **60** and methyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside (Figure 69a). This ternary system is  $-10.8$  kcal mol $^{-1}$  more stable than starting binary material. Anion is positioned on heteroaromatic moiety with the highest hapticity,  $\eta^6$ , calculated so far. For carbohydrate interaction, only two protons (H-3 and H-5) are pointed towards C-1 and C-3 positions (

Table 16). Hydrogen bonding between OMe group and  $\text{BF}_4^-$  in a distance of  $2.46$  Å stabilise this structure. When methyl  $\beta$ -D-glucopyranoside is considered as in case of complex **62**, H-1 anomeric proton can also participate in the interaction (Figure 69b). In fact, contacts between H-1 and C-2/C-3 positions [ $R_{\text{H1}\cdots\text{C}(2)} = R_{\text{H1}\cdots\text{C}(3)} = 3.01$  Å] are observed. Additionally, hydroxyl group at C-2 position shows a hydrogen bond contact with H-6b proton of the aromatic ring attached to position C-2 on pyrylium cation ( $R_{\text{O}\cdots\text{H-C}} = 2.40$  Å). By using novel M06-2X functional for studies involving carbohydrates, shorter distances than B3LYP are calculated. This functional improves the contribution of dispersion force leaving shorter distances than  $\Sigma R_{\text{vdw}}$  [ $\Sigma R_{\text{vdw}}(\text{C}\cdots\text{H}) = 2.90$  Å] between carbohydrate protons (H-1, H-3 and H-5) and all aromatic carbons. Furthermore, hapticity  $\eta^6$  remains unchanged at M06-2X/6-31G(d,p) level of theory.

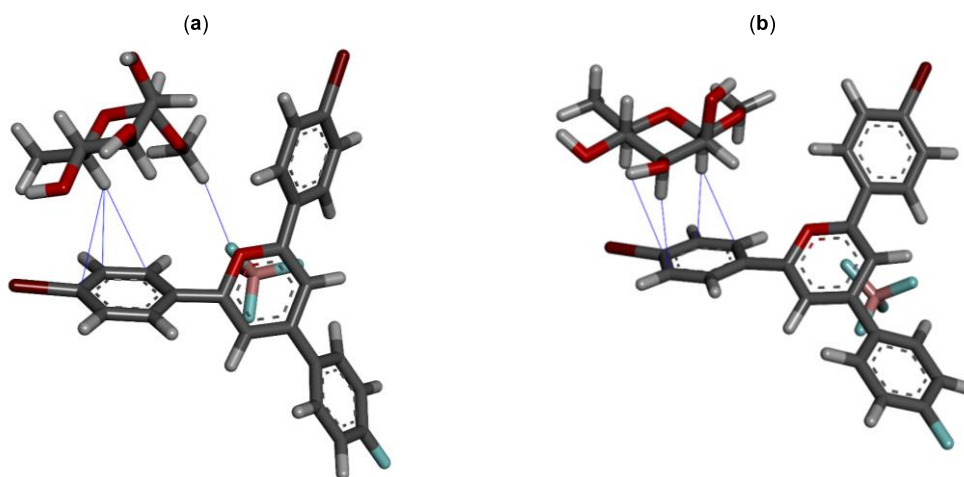


**Figure 69.** Interplay between anion- $\pi$  and CH/ $\pi$  interactions from a carbohydrate point of view: (a) Interaction with methyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside [complex **61**] and (b) interaction with methyl  $\beta$ -D-glucopyranoside [complex **62**] at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory. Blue lines indicate contacts involving carbohydrate moiety

Complexes **63** and **64** are derived from  $\alpha$  and  $\beta$  anomer of D-*manno* configuration, respectively (Figure 70). Both complexes show the lowest interaction energies for all  $\alpha$  and  $\beta$  ternary systems, respectively. Additionally, complex **64** (G:  $\beta$ -Man $p$ ) owns the lowest interaction energy calculated ( $\Delta E_{\text{int}} = -84.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) even higher than host **60** ( $\Delta E = 0.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). For this configuration, in both complexes, hapticities are  $\eta^6$  as well, similar to previous complexes. On the basis of F $\cdots$ C contacts, an equilibrium distance  $R_e = 3.34 \text{ \AA}$  is obtained for complex **63** (G:  $\alpha$ -Man $p$ ) as well as for ternary system **64**. Therefore, the additional stabilisation must to proceed by another way, that is, non-classical hydrogen bonding CH $\cdots$ anion ( $R_{\text{H}\cdots\text{F}} = 2.44 \text{ \AA}$ ). It is necessary to note that  $\alpha$  anomer is stabilized through only one CH/ $\pi$  contact involving H-5 proton (Figure 70a). Large distances ( $> 3.90 \text{ \AA}$ ) for contacts with H-3 suggest that there is not interaction between this carbohydrate proton and bromophenyl ring. In complex **64**, aromatic ring bears the  $\beta$  anomer thanks to CH/ $\pi$  contacts (Figure 70b) shorter than  $\alpha$  anomer (

Table 16).



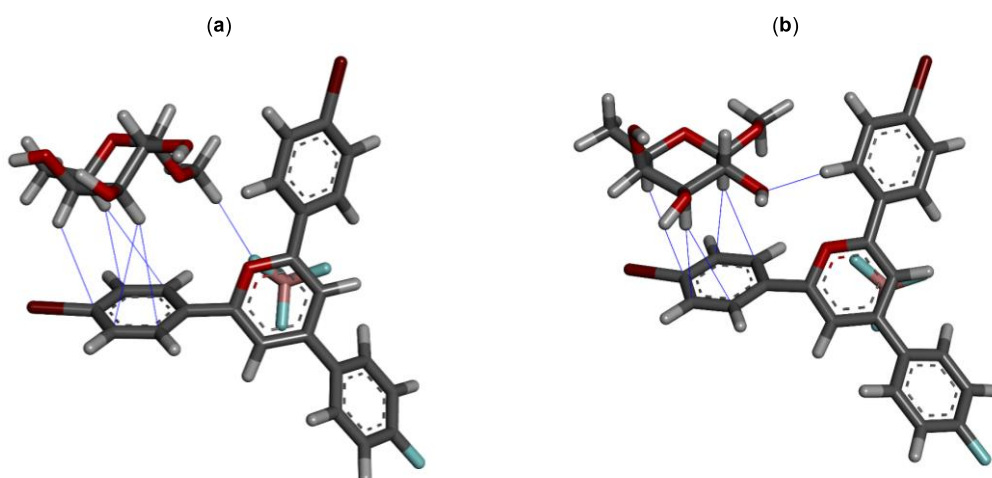


**Figure 70.** Interplay between anion– $\pi$  and CH/ $\pi$  interactions from a carbohydrate point of view: (a) Interaction with methyl  $\alpha$ -D-mannopyranoside [complex **63**] and (b) interaction with methyl  $\beta$ -D-mannopyranoside [complex **64**] at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory. Blue lines indicate main contacts involving carbohydrate moiety

Finally, complexes **65** (Figure 71a) and **66** (Figure 71b) are obtained from interaction between host **60** and methyl  $\alpha$ - and  $\beta$ -D-galactopyranoside (Figure 10b), respectively. Complex **65** (G:  $\alpha$ -Galp) proves to be the most stable ( $\Delta E_{\text{int}} = -97.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) of all these ternary systems. Similar to previous result, hapticity for anion– $\pi$  interaction is fitted to  $\eta^6$ . Moreover, despite complex **65** is more stable ( $\Delta E = -0.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) than **61** (G:  $\alpha$ -GlcP), changes on equilibrium distance ( $R_e$ ) as well as in  $\text{OCH}_3 \cdots \text{anion}$  hydrogen bonding are not observed. The nature of this different energy has its origin in CH/ $\pi$  interaction due to an additional proton (H-4) interacting with aromatic moiety. This proton is pointed towards C-4 position with  $R_{\text{H4}\cdots\text{C(4)}} = 3.13 \text{ \AA}$  (

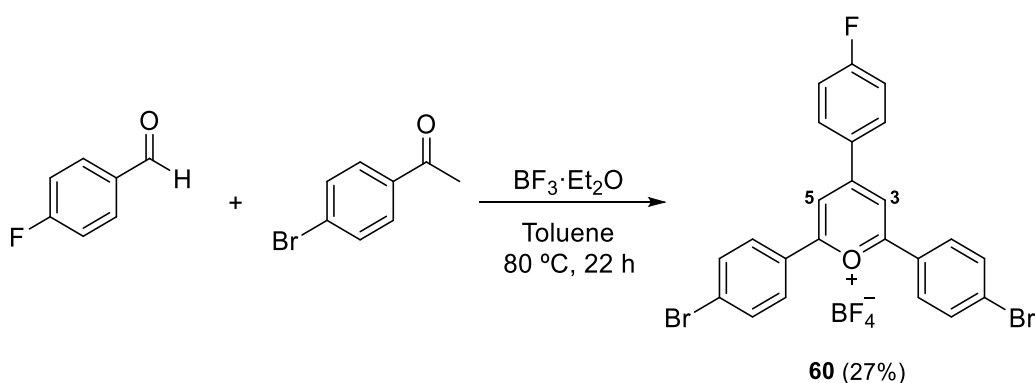
Table 16). Indeed, stabilizing energy of  $0.8 \text{ kcal mol}^{-1}$  is in the range for estimated value for each CH/ $\pi$  interaction ( $\sim 1 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).<sup>63a</sup> Insight on the origin of differences between complex **66** (G:  $\beta$ -Galp) and **62** (G:  $\beta$ -GlcP) reveals that slight CH/ $\pi$  distances higher for complex **66** than **62** are obtained based on theoretical calculations. This lengthening, mainly observed in both  $R_{\text{H1}\cdots\text{C(1)}}$  and  $R_{\text{H5}\cdots\text{C(4)}}$ , involves a destabilizing energy of  $0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$  in spite of  $R_e$  value. In addition, there is not large differences as

could be expected in comparison with  $\alpha$  anomers due to the lack of interaction by H-4 in galactose derivative.



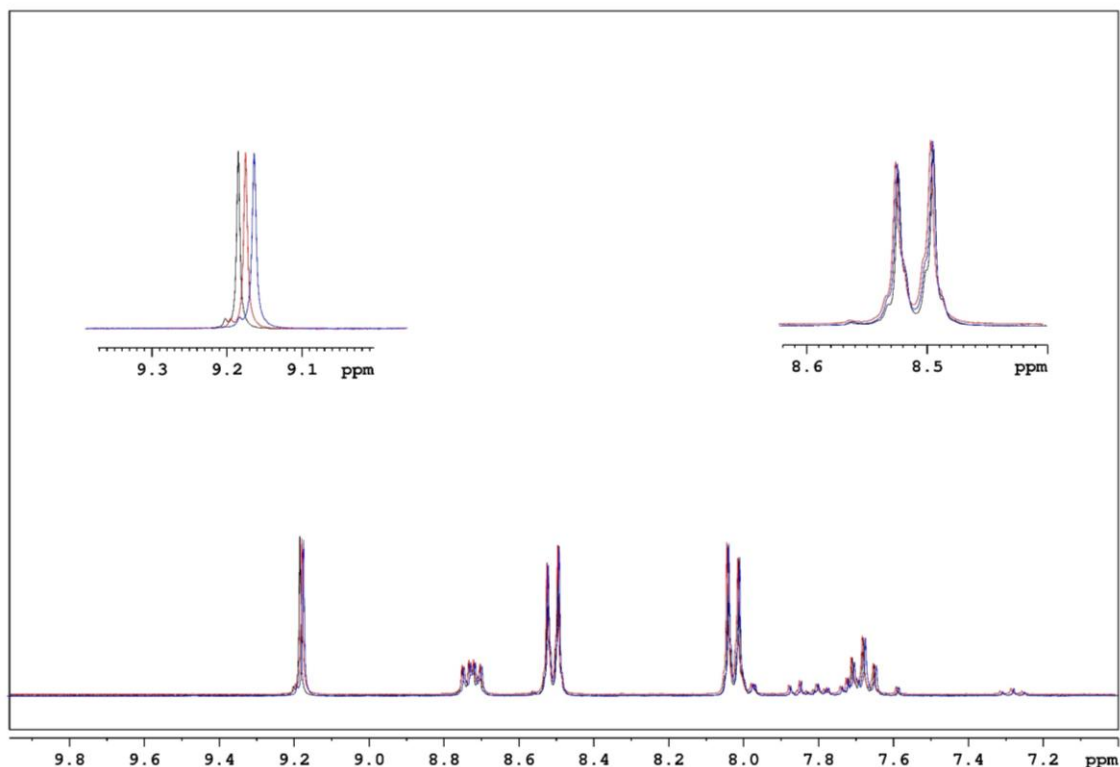
**Figure 71.** Interplay between anion- $\pi$  and CH/ $\pi$  interactions from a carbohydrate point of view: (a) Interaction with methyl  $\alpha$ -D-galactopyranoside [complex **65**] and (b) interaction with methyl  $\beta$ -D-galactopyranoside [complex **66**] at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory. Blue lines indicate contacts involving carbohydrate moiety

From an experimental point of view, preliminary attempts to prove this interactions reveal several features. For this purpose, compound **60** was synthesised from 4-fluorobenzaldehyde and 4-bromoacetophenone in presence of  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (Scheme 11). Under this conditions pyrylium tetrafluoroborate **60** was obtained in 27% yield.  $^1\text{H}$  NMR spectrum for this compound shows the typical signal at 9.17 ppm for H-3 and H-5 protons. Additionally, multiplicity of signals at 8.72 and 7.67 ppm corroborates the presence of fluorine atom at *para* position for phenyl ring attached to C-4 of pyrylium core.



**Scheme 11.** Synthesis of pyrylium tetrafluoroborate **60** for hosting carbohydrates

In order to test the theoretical results, methyl  $\beta$ -D-galactopyranoside is added to a solution of host **60** (20 mM) in DMSO- $d_6$ . Guest concentration is increased from 20 mM to 200 mM. Thus, preliminary outcomes show a slight but significant movement of signal corresponding to H-3/H-5 protons to lower chemical shifts than uncomplexed host **60** (Figure 72).



**Figure 72.** NMR titration for interaction between host **60** (20 mM) and methyl  $\beta$ -D-galactopyranoside as guest in DMSO- $d_6$  at 20 mM (black), 100 mM (red) and 200 mM (blue). Insets show the signals for H-3/H-5 protons ( $\sim 9.17$  ppm) and H-2b/H-6b protons ( $\sim 8.50$  ppm) at 300 MHz

Unexpectedly, the nature of carbohydrate-pyrylium interaction should be different than CH/ $\pi$  interactions. This fact can be explained on the basis of a highly polarised C–H bond on pyrylium cation which proves to be a good hydrogen bond donor. Therefore, presumably charged hydrogen bonding contacts with oxygen atoms (C–H) $^+\cdots$ O of carbohydrate moiety are the stabilisation source for this system. The highest observed change on chemical shifts involves a variation up to 2.7 Hz. This weak variation involves H-3/H-5 chemical shifts whereas other aromatic protons remain unchanged. On the other hand, similar to previous results described above, no changes are observed at 20 mM from uncomplexed host.

The theoretical results bring to light a cooperative effect for both  $\pi$ - $\pi$  and anion- $\pi$  interactions as well as CH/ $\pi$  and anion- $\pi$  interactions. At this point, the logical next step in the knowledge of how these molecules organize themselves makes necessary to understand the bearing of aromatic glycosides on pyrylium surface. For this glycosides both  $\pi$ - $\pi$  and CH/ $\pi$  interactions can work cooperatively together with anion- $\pi$  contacts. Instead of a simple aromatic ring, coumarin derivatives are chosen due to their multiple biological activities. In this context, coumarin framework has demonstrated to inhibit the enzyme monoaminoxidase (MAO) which is involved in several neurodegenerative diseases such as Parkinson, Alzheimer or amyotrophic lateral sclerosis diseases.<sup>209</sup>

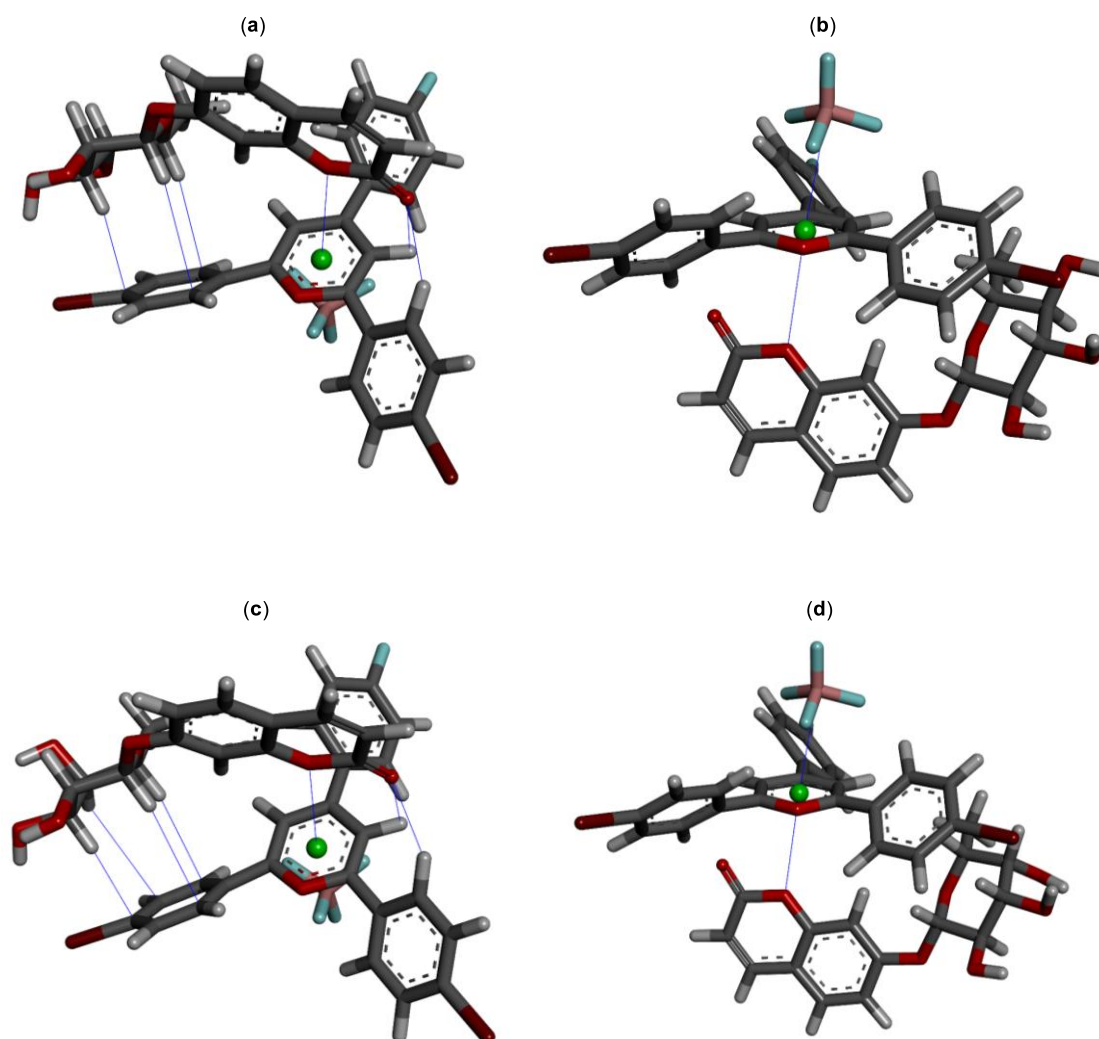
As model for studying cooperativity, two  $\beta$ -coumarinyl glycosides **67** and **68** derived from carbohydrates with D-*gluco* **70** and D-*galacto* **74**, respectively are used. On the other hand, 7-hydroxycoumarin named umbelliferone is used as coumarin scaffold. Evaluation of cooperativity energies (

Table 16) for ternary systems after geometry optimisation shows negative energies [ $E_{\text{coop}} = -8.6 \text{ kcal mol}^{-1}$  (**67**);  $E_{\text{coop}} = -7.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  (**68**)]. Therefore, these complexes carry on working enhancement each other, that is, through a positive cooperative way. Moreover, interaction energies at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory follow the same trend than previous ones. Thus, complex **68** (Figure 73a and b) derived from interaction between host **60** and 7-( $\beta$ -D-galactopyranosyloxy)-2*H*-1-benzopyran-2-one (**74**) proves to be more stable ( $\Delta E = -0.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) than complex **67** (Figure 73c and d) which is obtained from host **60** and 7-( $\beta$ -D-glucopyranosyloxy)-2*H*-1-benzopyran-2-one (**70**). From a glycoside point of view, a tripod-type interaction is observed in which carbohydrate protons are perfectly pointing towards C-2, C-4 and C-6 positions. Distances  $R_{\text{C}\cdots\text{H}}$  are similar in both complexes as well as the corresponding equilibrium energy ( $R_e = 3.28 \text{ \AA}$ ). On the other hand,  $\text{BF}_4^-$  hapticity remains unchanged for both

---

<sup>209</sup> Youdim, M. B. H.; Edmondson, D.; Tripton, K. F. *Nat. Rev. Neurosci.* **2006**, 7, 295–309.

complexes ( $\eta^6$ ). Therefore, the source of additional stabilization is maybe due to a H(4)···C(3) contact [ $R_{C(3)\cdots H(4)} = 3.52 \text{ \AA}$ ] which is not observed for D-*gluco* configuration.



**Figure 73.** Optimised geometries of glycoside-pyrylium ternary systems at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory: (a) Complex **69** from carbohydrate point of view; (b) Complex **67** from anion point of view; (c) Complex **68** from carbohydrate point of view and (d) complex **68** from anion point of view. Blue lines indicate non covalent contacts

Surprisingly, arene···arene interaction between pyrylium host and coumarinyl moiety is not observed. This fact can be justified based on previous results in which pyrylium compound preferably interacts with aromatic rings owning positive  $Q_{zz}$  value. Therefore, a sandwich type geometry is not expected. Actually, the structure is primarily stabilized by hydrogen bonding C–O···H–C which is stronger than any T-shaped type geometry of an arene···arene interaction. Additionally, unexpected  $n \rightarrow \pi^*_{Ar}$  interactions are calculated in both complexes (Figure 73) between oxygen into coumarin moiety and

centroid of pyrylium core [ $R_{O\cdots\text{centroid}} = 3.73 \text{ \AA}$  (**67**);  $R_{O\cdots\text{centroid}} = 3.75 \text{ \AA}$  (**68**)]. For complex **70**, both hydrogen bonding and  $n \rightarrow \pi^*_{Ar}$  interactions stabilize the system up to  $1.7 \text{ kcal mol}^{-1}$  in comparison with complex **66**. However, in complex **67** only an additional stabilization of  $0.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  is calculated from **62**.

The field of oligosaccharides and glycoconjugates have exploded in last decades as a consequence of a wide range of applications. In order to access to this kind of molecules, chemical glycosylation has emerged as crucial tool for this purpose. Briefly, synthesis of glycosidic linkages involves the reaction between a glycosyl donor and a glycosyl acceptor. Classical glycosyl donors such as glycosyl halides, thio glycosides or glycosyl trichloroacetimidates have been described for this reaction, requiring Lewis acids as promoters (i.e. AgOTf, HgBr<sub>2</sub>, TMSOTf or BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, among others). Recently, transition metal (including Pd, Au, Ni, Re, Rh, Cu and Ti) have been used for activating glycosyl donors to accomplish this reaction.<sup>210</sup>

Experimentally, the synthesis of coumarinyl glycoside **70** is achieved by using Knoenigs-Knoor reaction from 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide as starting glycosyl donor material (Scheme 12). Anchimeric assistance of acetyl group at C-2 position induces the selective formation of  $\beta$  anomer **69**. This reaction requires a base to increase the nucleophilic properties of glycosyl acceptor. Thus, full optimisation of reaction conditions shows that K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gives better results than NaOH, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> or DBU. In addition, screening of solvent effect reveals better results in MeCN than other polar aprotic solvents. A competition process for obtaining dehydrohalogenated compound **71** (38% yield) is inevitably observed under these conditions. However, dehydrohalogenation step is reduced in presence of H<sub>2</sub>O. Therefore, conditions chosen are applied to minimize the formation of this undesired compound.

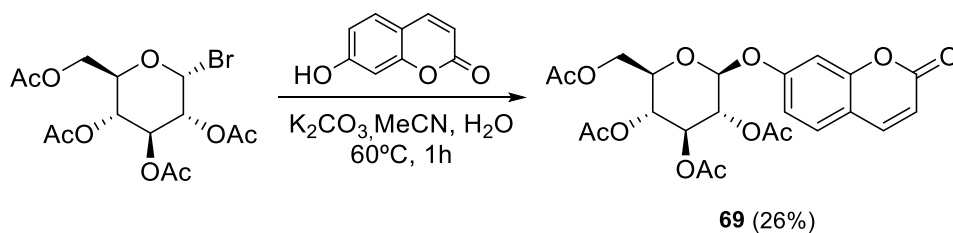
---

<sup>210</sup> Mckay, M. J.; Nguyen, H. M. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1563–1595.

**Table 16.** Theoretical calculations by B3LYP/6-31G(d,p) method of distances and energies for ternary carbohydrate-pyrylium tetrafluoroborate systems<sup>a</sup>

Complex	Guest	$R_e$	$R_{C(1)\cdots H}$ (HX)	$R_{C(2)\cdots H}$ (HX)	$R_{C(3)\cdots H}$ (HX)	$R_{C(4)\cdots H}$ (HX)	$R_{C(5)\cdots H}$ (HX)	$R_{C(6)\cdots H}$ (HX)	$E_{coop}^b$	$\Delta E_{int}^b$
<b>60</b>	–	3.52	–	–	–	–	–	–	–	–85.6
<b>61</b>	$\alpha$ -Glc $p$	3.33	3.63 (H3)	3.11 (H5)	2.70 (H5)	3.25 (H5)	3.92 (H3)	3.76 (H3)	–4.3	–96.4
<b>62</b>	$\beta$ -Glc $p$	3.31	3.40 (H1)	3.01 (H1)	3.01 (H1)	3.27 (H5)	3.12 (H3)	3.27 (H3)	–6.3	–92.9
<b>63</b>	$\alpha$ -Man $p$	3.34	3.90 (H3)	3.06 (H5)	2.70 (H5)	3.40 (H5)	4.28 (H3)	4.15 (H3)	–6.2	–91.1
<b>64</b>	$\beta$ -Man $p$	3.34	3.84 (H2)	3.03 (H1)	2.97 (H1)	3.38 (H5)	3.03 (H3)	3.26 (H3)	–10.0	–84.9
<b>65</b>	$\alpha$ -Gal $p$	3.33	3.41 (H3)	3.28 (H5)	2.74 (H5)	3.13 (H4)	3.53 (H3)	3.49 (H3)	–3.3	–97.2
<b>66</b>	$\beta$ -Gal $p$	3.30	3.49 (H1)	3.01 (H1)	2.98 (H1)	3.35 (H5)	3.12 (H3)	3.32 (H3)	–6.5	–92.4
<b>67</b>	<b>70</b>	3.28	3.25 (H5)	2.98 (H5)	3.11 (H3)	2.64 (H3)	2.94 (H3)	3.40 (H1)	–8.6	–93.2
<b>68</b>	<b>74</b>	3.28	3.21 (H5)	3.07 (H5)	3.30 (H5)	2.67 (H3)	2.82 (H3)	3.35 (H1)	–7.3	–94.1

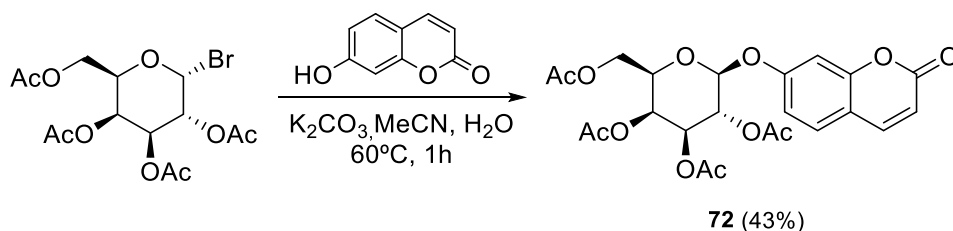
<sup>a</sup> All distances are given in Å and energies in kcal mol<sup>–1</sup>. In parenthesis are shown the corresponding protons which are involved in the contacts. <sup>b</sup>  $E_{coop}$  and  $\Delta E_{int}$  are calculated following the procedure described in experimental section for ternary system



**Scheme 12.** Synthesis of coumarinyl glucoside **69** as precursor of guest **70**

Treatment of compound **69**, which is purified by crystallization from MeOH, with 1M methanolic solution of NaOMe gives the desired deprotected glycoside **70** in a quantitative yield.  $^1\text{H}$  NMR spectrum in DMSO- $d_6$  shows typical coumarin H-4' and H-3' protons at 8.00 and 6.32 ppm, respectively with  $J_{3,4} = 9.6$  Hz. Moreover, hydroxyl groups are assigned to signals at 5.36, 5.09, 5.03 and 4.56 ppm showing an effective deprotection reaction.

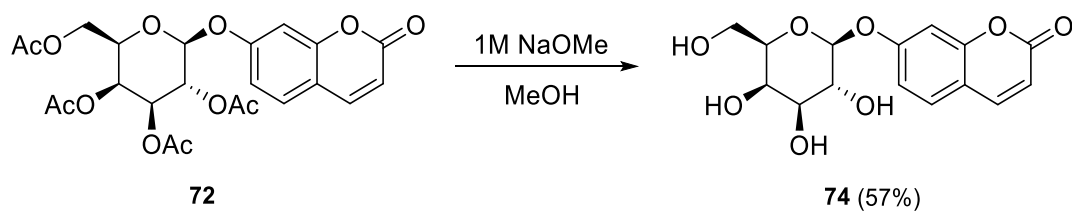
Similarly, the synthesis of glycoside **74** is carried out from 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-galactopyranosyl bromide (Scheme 13). Reaction conditions applied are the same than previous glycoside **69**. Thus, heating at 60°C for 1 h gives the precursor **72** in 43% yield. Contrary to purification of compound **69**, this carbohydrate derivative does not crystallize from any solvent tested. Analysing the coupling constant for H-1 protons ( $J_{1,2} = 8.0$  Hz) in  $^1\text{H}$  NMR spectrum, the formation of  $\beta$  anomer is confirmed. For this reaction, NMR characterisation and mass spectrometry corroborates that the structure of dehydrobrominated byproduct is 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-deoxy-D-*lyxo*-hex-1-enopyranoside (**73**).



**Scheme 13.** Synthesis of coumarinyl galactoside **72** as precursor of guest **74**

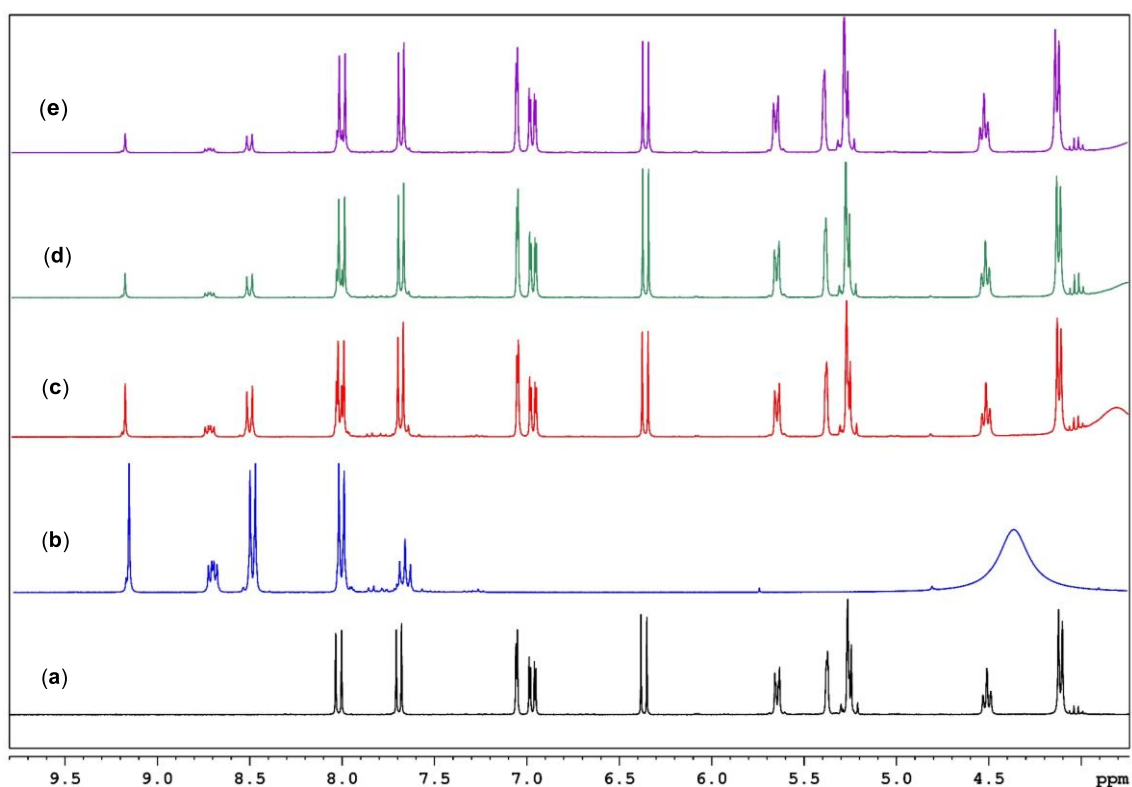
Analogously to carbohydrate **70** derived from D-*gluco* configuration, treatment of compound **72** with 1M methanolic solution of NaOMe affords deacetylated host **74** in a 57% yield (Scheme 14).





**Scheme 14.** Deacetylation reaction to obtain coumarinyl  $\beta$ -galactoside **74**

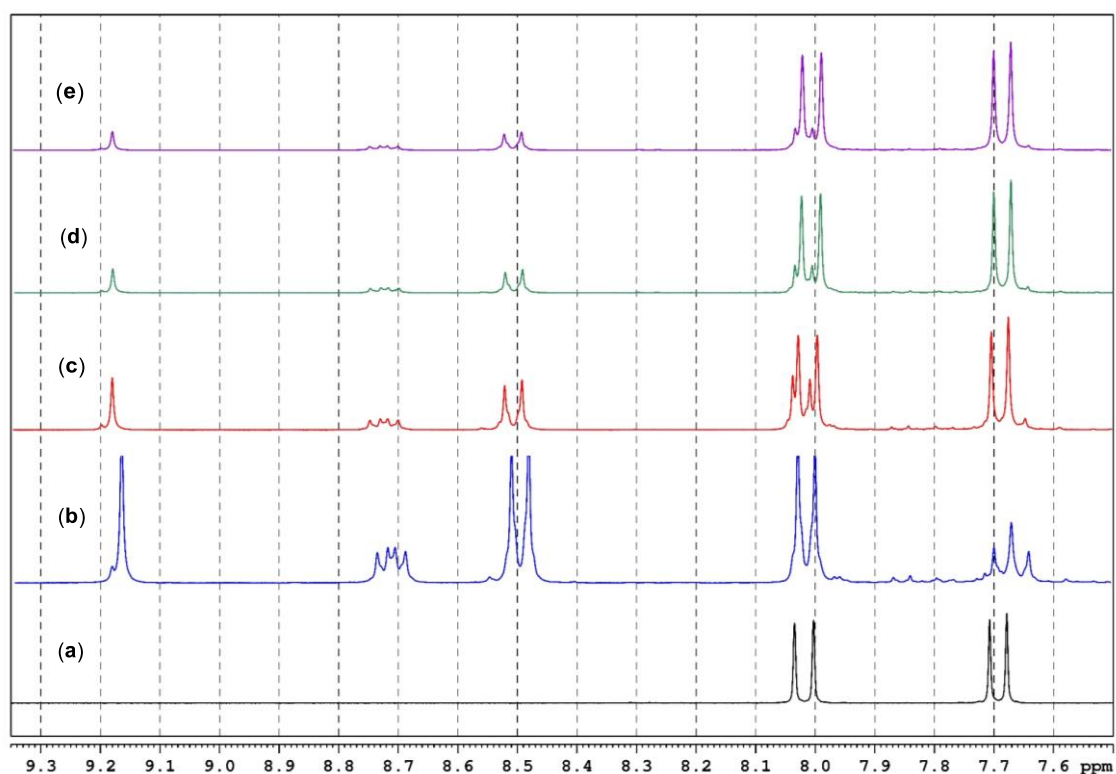
Despite these host are easily synthesized, based on the results obtained for interaction between methyl  $\beta$ -D-galactopyranoside and pyrylium salt, acetylated compound has been chosen for  $^1\text{H}$  NMR experiment. Similar to previous titrations concentration of host **60** is fitted to 20 mM. Samples in presence of guest **72** are prepared with increasing concentration from 20 mM to 200 mM (Figure 74).



**Figure 74.**  $^1\text{H}$  NMR spectra at 300 MHz in  $\text{DMSO-}d_6$  for: (a) Compound **72** at 20 mM; (b) host **60** at 20 mM; (c) complex **68** with  $[\text{G}] = 80$  mM; (d) complex **68** with  $[\text{G}] = 140$  mM and (e) complex **68** with  $[\text{G}] = 200$  mM

We suggest that presumably  $\text{CH}/\pi$  interactions for acetylated carbohydrate are weaker than non-acetylated sugar due to a loss of acidity. In spite of this fact, interaction between pyrylium compound **60** and galactoside **72** is observed showing changes on chemical shifts of several protons. Firstly, signal assigned to H-3/H-5 protons undergo an increase of chemical shifts up to 4.4 Hz [ $\delta_{\text{H}} = 9.20$  ppm (complexed) vs. 9.17 ppm

(uncomplexed)]. This change is provoked by interaction with coumarin moiety arising weaker changes. The variation of these H-3/H-5 protons is only obtained up to 80 mM of guest. After this, no changes are observed even when concentration is increased up to 200 mM (Figure 75). In addition, the corresponding protons at *ortho* positions (H-2a/H-6a and H-2b/H-6b) of phenyl rings attached to C-2, C-4 and C-6 on pyrylium core are also displaced respect to uncomplexed host ( $\Delta\delta \sim 3.3$  Hz). Similarly, protons at *meta* position of phenyl rings B (H-3b and H-5b) are slightly shifted to higher  $\delta$  ( $\Delta\delta = 1.1$  Hz). On the other hand, no changes are observed for the signal at 7.67 ppm assigned to H-3a and H-5a protons indicating the absence of contacts.

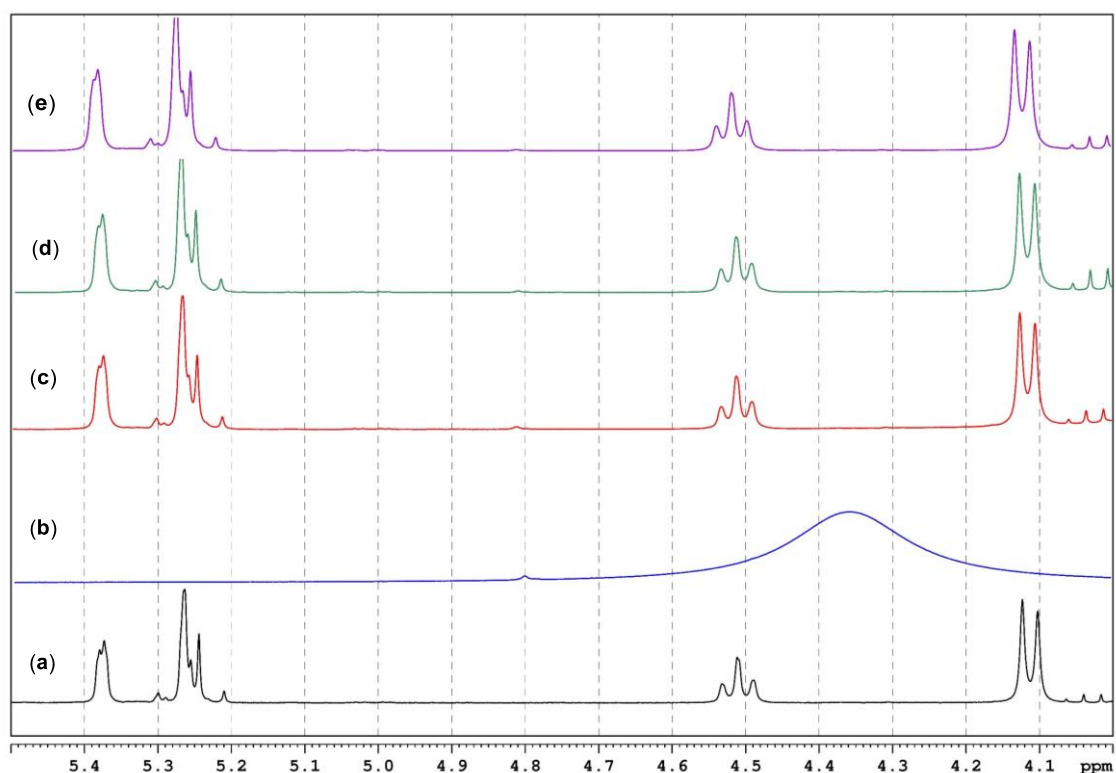


**Figure 75.**  $^1\text{H}$  NMR spectra in  $\text{DMSO-}d_6$  for the range 9.3-7.6 ppm: (a) Compound **72** at 20 mM; (b) host **60** at 20 mM; (c) complex **68** with  $[\text{G}] = 80$  mM; (d) complex **68** with  $[\text{G}] = 140$  mM and (e) complex **68** with  $[\text{G}] = 200$  mM

Chemical shifts for coumarin protons are also modified as a consequence of interaction with pyrylium core. In this case, H-6 and H-8 protons (6.97 and 7.06 ppm, respectively) remain unchanged from uncomplexed compound **72**. This feature indicates that these protons are not interacting in complex **68**. Analysis of  $^1\text{H}$  NMR spectral data reveals H-3, H-4 and H-5 protons of coumarin moiety are shifted to lower  $\delta_{\text{H}}$ . Chemical shifts displacement follows the trend  $\text{H-4} > \text{H-3} > \text{H-5}$  ( $\Delta\delta = 4.4, 3.2$  and  $2.9$  Hz, respectively). Therefore, contrary to theoretical calculations H-4 proton is contacting

better than other ones and shows the same magnitude ( $\Delta\delta = 4.4$  Hz) than observed on pyrylium core. The participation of H-3 proton makes possible to have in mind a  $\pi$ - $\pi$  stacking instead of a  $n \rightarrow \pi^*_{Ar}$  interaction.

Carbohydrate region at  $^1\text{H}$  NMR spectra also displays changes on chemical shifts. In this case, protons of acetyl groups do not take part in any contacts with pyrylium moiety. However, protons of hydroxymethyl group (signal at 4.11 ppm) are shifted to higher  $\delta$  up to 2.6 Hz but on the basis of the information available, it is not possible to hypothesize the way this protons are interacting with pyrylium tetrafluoroborate. The shielding of other carbohydrate protons upon addition to the pyrylium compound is evident. It is noteworthy that protons of  $\alpha$  face, that is, H-3', H-4' and H-5' protons show an increase of chemical shifts from uncomplexed coumarinyl galactoside **68** (Figure 76). Signal at 5.26 ppm for H-3' proton is overlapped with H-2' proton of carbohydrate moiety, and even though this proton is shifted around 4.0 Hz. Even so it is complicated to elucidate the reliable role of H-3' proton. In contrast, H-4' and H-5' proton clearly are shifted 3.4 and 2.4 Hz, respectively.



**Figure 76.**  $^1\text{H}$  NMR spectra in  $\text{DMSO-}d_6$  for the carbohydrate region: (a) Compound **72** at 20 mM; (b) host **60** at 20 mM; (c) complex **68** with  $[\text{G}] = 80$  mM; (d) complex **68** with  $[\text{G}] = 140$  mM and (e) complex **68** with  $[\text{G}] = 200$  mM

Finally, anomeric protons H-1' shows a measured change very small ( $\Delta\delta = 1.1$  Hz) as expected from theoretical calculation in which owns the highest distance for H $\cdots$ C contact (3.35 Å).

### 3.3.3. Can the anion– $\pi$ interaction be an efficient tool for glycosylation reactions? A proof of concept

In recent years, last advances in glycosylation methods mainly involve glycols which have been used as glycosyl donors in metal-catalysed reactions.<sup>211</sup> It has been described Pd-catalysed reactions to achieve a direct glycosylation of protected glycol donors with a wide scope of acceptors to form a glycosidic linkage. Generally, in this kind of reactions stereochemistry is controlled by ligands with  $\pi$ -acceptor features.<sup>212</sup> Plausible mechanisms of glycosylation are based on a cation named glycosyl oxocarbenium ion. The outcomes of glycosylation reaction rely on chemical stability and the nature of activator counteranion which modulate the conformation and stereochemistry through a S<sub>N</sub>1 or S<sub>N</sub>2 mechanism. Recently, this oxocarbenium cation has been caught by means of the HF/SbF<sub>5</sub> superacid.<sup>213</sup>

These brief considerations are used as benchmark to introduce a new theoretical glycosylation tool. A development of this concept can be envisioned as follow: *If glycosylation is trapped by a superacid, a “super”  $\pi$ -acidic organic platform would stabilize the same cation based on noncovalent interactions.* This feasible concept means that in the same way cation– $\pi$  interaction is an accept fact, a carbohydrate-based cation can proceed through a similar path. Moreover, generally an anion is required either departure of anomeric position or counteranion from promoters in a typical glycosylation reaction. Therefore, this situation is summarised as cooperative process type anion– $\pi$ –cation interaction once that formation of oxocarbenium cation is induced.

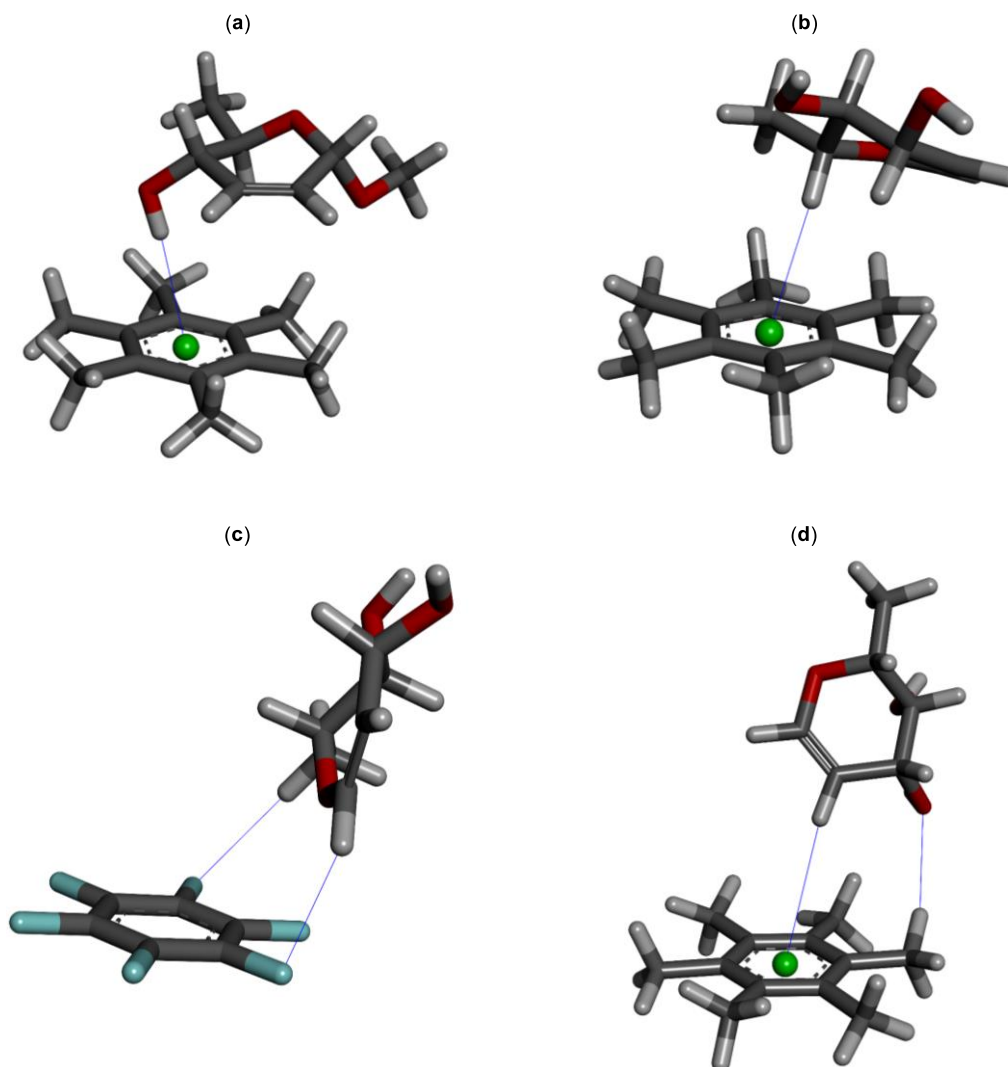
---

<sup>211</sup> (a) Balmond, E. I.; Coe, D. M.; Galan, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9152–9155; (b) Balmond, E. I.; Benito-Alifonso, D.; Coe, D. M.; Alder, R. W.; McGarrigle, E. M.; Galan, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8190–8194.

<sup>212</sup> Kim, H.; Men, H.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1336–1337.

<sup>213</sup> (a) Martin, A.; Arda, A.; Désiré, J.; Martin-Mingot, A.; Probst, N.; Sinaÿ, P.; Jiménez-Barbero, J.; Thibaudeau, S.; Blériot, Y. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 186–191. (b) Bohé, L.; Crich, D. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 99–100.

In our knowledge, the interaction between carbohydrate-based alkenes such as enopyranosides, glycols or oxocarbenium cation itself and an aromatic ring is forgotten so far. Thus, the first step is the analysis of this interaction on a simple aromatic ring forming binary systems (Table 17). As models, 2,3-enopyranoside, D-glucal, D-galactal and oxocarbenium ions are included. All models with the exception of oxocarbenium ions present contain a methyl group instead of hydroxymethyl moiety. Firstly, interaction between model for 2,3-enopyranoside **75** and hexamethylbenzene gives the binary complex **76** (Figure 77a). This stabilizing interaction ( $\Delta E_{\text{int}} = -6.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) is mainly due to a hydrogen bonding OH/ $\pi$  when no symmetry constrains are applied ( $R_{\text{OH}\cdots\text{centroid}} = 2.65 \text{ \AA}$ ).



**Figure 77.** Contact modes for binary systems based on carbohydrates at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory: (a) Interaction between 2,3-enopyranoside and HMB (**76**); (b) interaction between D-glucal and HMB (**77**); (c) interaction between D-glucal and HFB (**78**) and (d) interaction between D-galactal and HMB (**79**)

Complex **77** (G: HMB) proves to be theoretically unstable ( $\Delta E_{\text{int}} = 0.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). However, interesting features can be extracted due to a contact CH/ $\pi$  involving H-5 proton with  $R_e = 3.07 \text{ \AA}$  (Figure 77b). Nevertheless, this fact is not enough to stabilize this complex. Changing  $Q_{zz}$  value for aromatic ring from  $-28.7 \text{ B}$  (HMB)<sup>154a</sup> to  $+9.50 \text{ B}$  (HFB), complex **78** is obtained. From a structural point of view carbohydrate are positioned perpendicularly to the periphery of hexafluorobenzene (Figure 77c). The stabilization ( $\Delta E_{\text{int}} = -1.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) is a consequence of weak hydrogen bond contacts between carbohydrate CH protons and fluorine atoms.

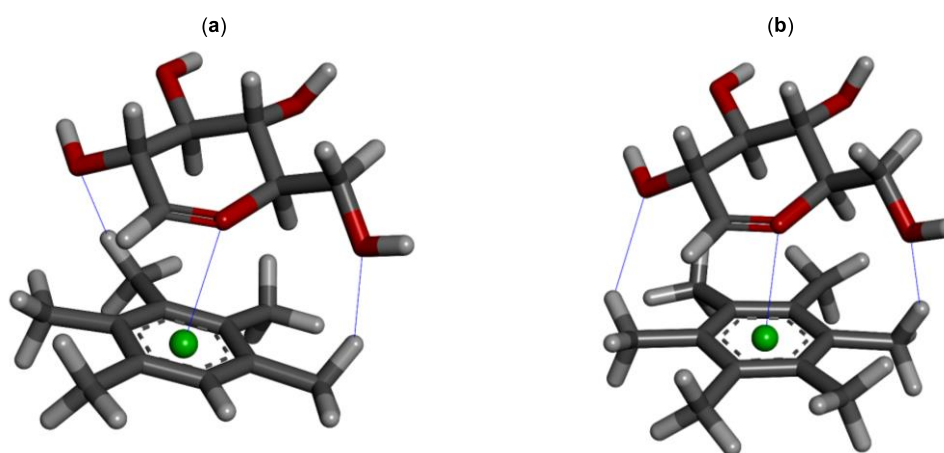
For galactal-hexamethylbenzene complex **79** ( $\Delta E_{\text{int}} = -1.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), another situation is displayed (Figure 77d). In this case, carbohydrate is fixed on aromatic ring by CH $\cdots$ O contact between a methyl group of hexamethylbenzene and hydroxyl group at C-3 position ( $R_{\text{H}\cdots\text{O}} = 2.66 \text{ \AA}$ ). This interaction leaves a T-shaped geometry where H-2 proton is pointing towards centroid of hexamethylbenzene ( $R_e = 3.48 \text{ \AA}$ ).

**Table 17.** Distances and energetic parameters studied for binary systems at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory

Binary Complex	Carbohydrate	Arene	$R_e$ ( $\text{\AA}$ )	$\Delta E_{\text{int}}$ ( $\text{kcal mol}^{-1}$ )
<b>76</b>	<b>75</b>	HMB	2.65	-6.4
<b>77</b>	D-glucal	HMB	3.07	0.4
<b>78</b>	D-glucal	HFB	4.45	-1.4
<b>79</b>	D-galactal	HMB	3.48	-1.6
<b>80</b>	Oxocarbenium ion	PMB	3.02	-13.6
<b>81</b>	Oxocarbenium ion	HMB	2.99	-15.1

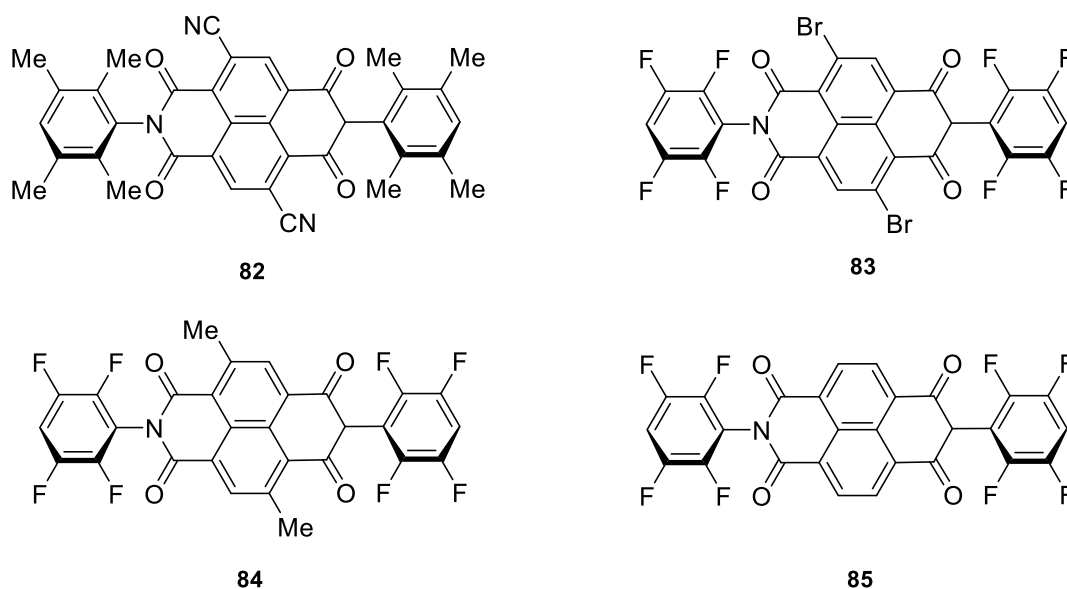
Binary systems involving oxocarbenium ion turn out to be stable when are interacting with methylated aromatic ring (Figure 78). The nature of this interaction is typically as cation- $\pi$  interaction. Mulliken charge distribution shows that is mainly on C(1)-O(1) atoms. Thus, oxocarbenium cation is positioned on pentamethylbenzene in complex **80** ( $\Delta E_{\text{int}} = -13.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Structurally, oxocarbenium cation derived from D-glucose is anchored on top of pentamethylbenzene ring ( $R_e = 3.02 \text{ \AA}$ ) by hydrogen bonding between hydroxyl groups at C-2 and C-6 positions with  $R_{\text{O}\cdots\text{H}}$  of 2.63 and 2.60  $\text{\AA}$ , respectively (Figure 67a). By introducing an additional methyl group in complex **81** (G: HMB) a better interaction ( $\Delta E = -1.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) than for system **80** is calculated. Similar to this system, the structure for complex **81** (Figure 78b) is stabilised by both hydrogen bonding and

cation– $\pi$  interactions. Equilibrium distance is shorter ( $\Delta R_e = 0.03 \text{ \AA}$ ) than complex **80** which could explain the value for interaction energy.



**Figure 78.** Stabilization of oxocarbenium ions based on cation– $\pi$  interactions: (a) Oxocarbenium $\cdots$ PMB contacts in complex **80** and (b) oxocarbenium $\cdots$ HMB contacts in complex **81**. Blue lines are the main interactions

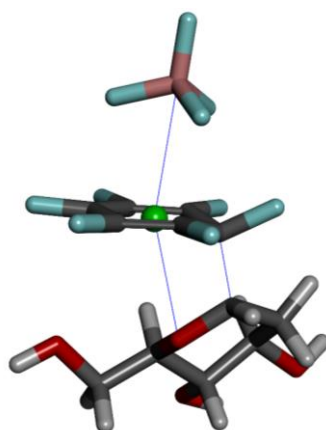
Ternary systems are theoretically considered for stabilizing oxocarbenium cations through cooperative contacts type cation– $\pi$ –anion. In order to achieve this goal, firstly hexafluorobenzene is employed to understand the cooperatively for this system. Secondly, easily synthesizable NDIs (**83–86**)<sup>214</sup> are used (Figure 79) for DFT calculations.



**Figure 79.** Structure of NDIs (**82–85**) used as platform for oxocarbenium cation

<sup>214</sup> Dawson, R. E.; Hennig, A.; Weimann, D. P.; Emery, D.; Ravikumar, V.; Montenegro, J.; Takeuchi, T.; Gabutti, S.; Mayor, M.; Mareda, J.; Schalley, C. A.; Matile, S. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 533–538

Complex **86** (G: HFB) corresponds to ternary system in which  $\text{BF}_4^-$  anion is on the opposite face than oxocarbenium cation (Figure 80), as expected based on previous results. In this case, oxocarbenium ion derives from 2-deoxy-D-glucopyranose. Interaction energy ( $\Delta E_{\text{int}} = -84.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) shows a stabilizing system near to a Meisenheimer-type complex which is not formed due to geometry is enforced to preserve the structure of oxocarbenium cation [ $R_{\text{C}(1)\cdots\text{C}(6')} = 1.64 \text{ \AA}$ ]. Actually, as a consequence of freezing coordinates, a loss of planarity, and therefore, the aromaticity of hexafluorobenzene ring is calculated for this local minimum. On the other hand, related to anion- $\pi$  interaction, is observed very short distances and a calculated hapticity of  $\eta^6$ . Furthermore, equilibrium distance  $R_1 = 3.02 \text{ \AA}$  is obtained at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory (Table 18). For interaction between carbohydrate and HFB, several contacts  $\text{CH}\cdots\text{F}$  make endocyclic oxygen is pointed towards centroid of hexafluorobenzene with  $R_2 = 2.73 \text{ \AA}$ . In addition, oxocarbenium H-5 proton is also pointed towards C-4' position of hexafluorobenzene moiety [ $R_{\text{H}5\cdots\text{C}(4')} = 2.54 \text{ \AA}$ ].

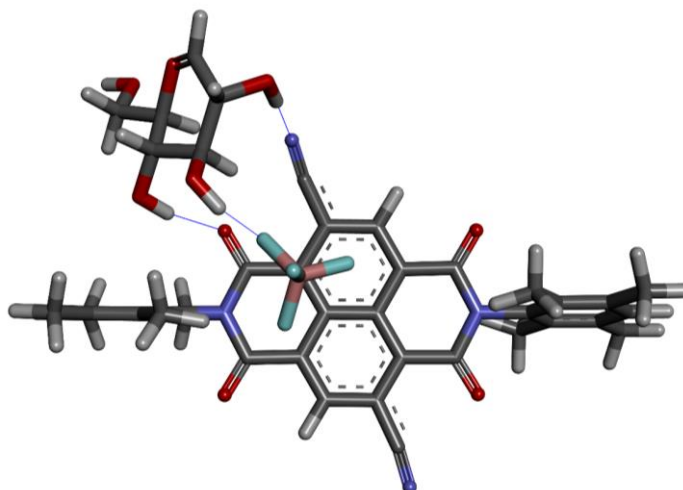


**Figure 80.** Cooperative tripod-type interaction between  $\text{BF}_4^-$  anion, HFB and oxocarbenium cation at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory

Naphthalenediimides (NDIs) are  $\pi$ -electron-deficient systems ( $\pi$ -acids) with positive quadrupole moment, and in this way, allow the interaction with anion. Moreover, introduction of electron-withdrawing substituents provides access to the strongest organic  $\pi$ -acidic surface known today. In this context, theoretical complex **87** is obtained from interaction of  $\text{BF}_4^-$  anion and oxocarbenium cation on surface of NDI **82**. For NDI surfaces studied (**82-85**), host **82** presumably presents the highest  $Q_{zz}$  value ( $Q_{zz} \approx +39 \text{ B}$ ).<sup>108c</sup> Thus, anion can successfully interact with acidic surface showing a short  $R_1$



distance ( $R_1 = 2.84 \text{ \AA}$ )<sup>215</sup> and hapticity  $\eta^4$ . However, as a consequence of substituents oxocarbenium cation is stabilized by hydrogen bonding instead of cation- $\pi$  interaction (Figure 81). These hydrogen bonding contacts include  $\text{OH}_2 \cdots \text{NC}$  ( $R_{\text{H}\cdots\text{N}} = 1.80 \text{ \AA}$ ),  $\text{OH}_3 \cdots \text{anion}$  ( $R_{\text{H}\cdots\text{F}} = 1.79 \text{ \AA}$ ) and  $\text{OH}_4 \cdots \text{O}=\text{C}$  ( $R_{\text{H}\cdots\text{O}} = 1.88 \text{ \AA}$ ). This very short distances enable the strong interaction in complex **87** ( $\Delta E_{\text{int}} = -119.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).

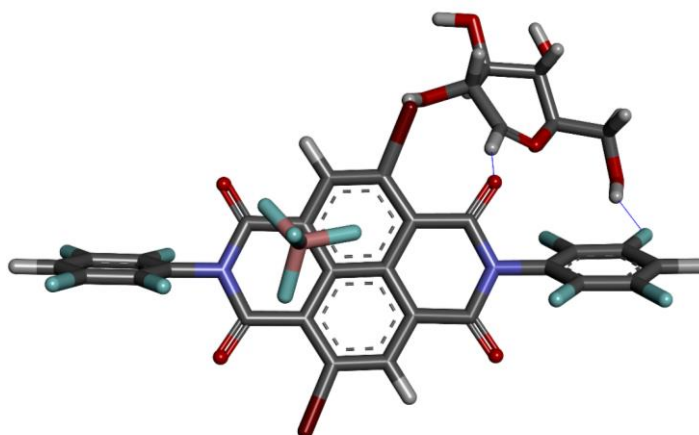


**Figure 81.** Optimised geometry of complex **87** at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory. Blue lines correspond to hydrogen bonding between oxocarbenium moiety and NDI

This result is the jumping-off place for tuning NDI surface in order to achieve the cooperative interaction anion- $\cdots\pi\cdots$ cation. Firstly, substituent of phenyl rings attached to nitrogen atom are changed from electron-donating group as methyl group to weak electron-withdrawing group as fluorine. In the second place, cyano substituents directly attached on NDI moiety are replaced by bromide (Figure 79, NDI **83**) affording complex **88**. In this complex, equilibrium distance is shorter ( $\Delta R_1 = -0.13 \text{ \AA}$ ) than previous one. The shortening provokes an increase of hapticity from  $\eta^4$  to  $\eta^5$ . From a carbohydrate interaction point of view, stabilization of cation follows the same way than complex **87**, that is, through hydrogen bonding contacts but positioned on the opposite face (Figure 82). Nevertheless, these contacts are different in nature in comparison with described above. Thus, three contacts including  $\text{H}_1 \cdots \text{O}=\text{C}$  ( $R_{\text{H}\cdots\text{O}} = 1.84 \text{ \AA}$ ),  $\text{OH}_2 \cdots \text{Br}$  ( $R_{\text{H}\cdots\text{Br}} = 2.36 \text{ \AA}$ ) and  $\text{OH}_6 \cdots \text{F}$  ( $R_{\text{H}\cdots\text{F}} = 2.04 \text{ \AA}$ ) are observed. These values and the nature of contacts infer on interaction energy for this system ( $\Delta E_{\text{int}} = -86.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). We suggest

<sup>215</sup> For NDI derivatives  $R_1$  is defined as distance between fluorine atom of  $\text{BF}_4^-$  and centroid of one aromatic ring.

that the lack of charged hydrogen bonding  $\text{H}\cdots\text{anion}$  drastically reduces the stabilisation of this complex in  $32.4 \text{ kcal mol}^{-1}$  in relation to complex **87**.



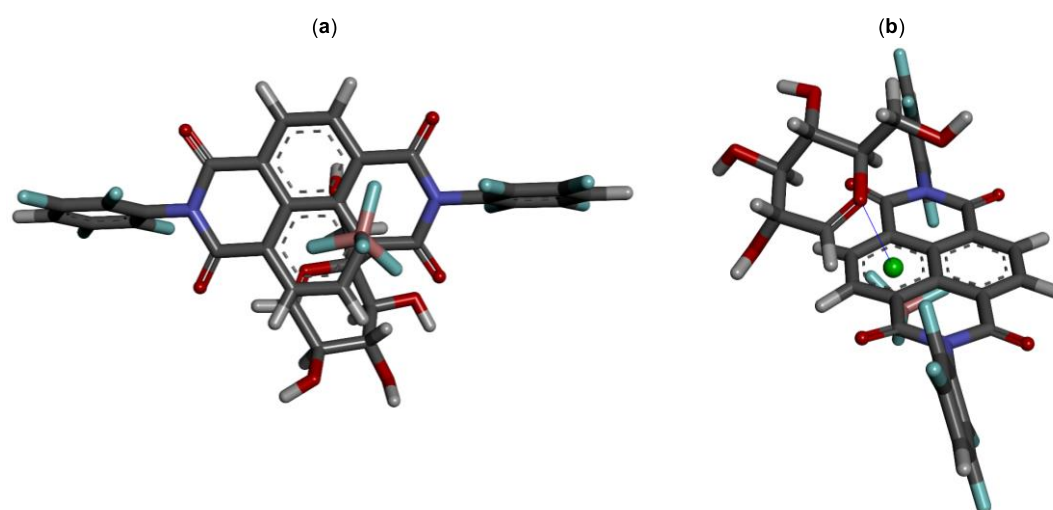
**Figure 82.** Optimised geometry of complex **88** at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory. Blue lines correspond to hydrogen bonding between oxocarbenium moiety and NDI

Complex **89** derived from interaction on surface of NDI **84** owning a similar interaction energy ( $\Delta E_{\text{int}} = -88.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) than complex **88**. In this case, nature of substituent on surface of NDI is changed from electron-withdrawing group to electron donating substituent as methyl group. Structural differences for oxocarbenium cation come up. On this theoretical surface, O(1)-C(6) bond is broken and oxocarbenium evolves to typical carbonyl compound of open-chain carbohydrates. However, “endocyclic” oxygen is now on the  $\pi$ -acidic surface with  $R_2 = 3.33 \text{ \AA}$ . Additional contacts include hydrogen bonding  $\text{OH}_2\cdots\text{O}=\text{C}$  ( $R_{\text{H}\cdots\text{O}} = 1.72 \text{ \AA}$ ) and  $\text{OH}_6\cdots\text{F}$  ( $R_{\text{H}\cdots\text{F}} = 2.05 \text{ \AA}$ ). From anion- $\pi$  perspective, a fluorine atom of anion is positioned towards centroid ( $R_2 = 3.33 \text{ \AA}$ ) with hapticity  $\eta^3$ .

**Table 18.** Main parameters for carbohydrate-based ternary complexes at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory

<b>Ternary Complex</b>	<b>Arene</b>	$R_1$ (Å)	$R_2$ (Å)	$E_{\text{coop}}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	$\Delta E_{\text{int}}$ (kcal mol <sup>-1</sup> )
<b>86</b>	HFB	3.02	2.73	-101.9	-84.6
<b>87</b>	<b>82</b>	2.84	–	-1.7	-119.0
<b>88</b>	<b>83</b>	2.71	–	-9.4	-86.6
<b>89</b>	<b>84</b>	3.07	3.33	-21.0	-88.4
<b>90</b>	<b>85</b>	2.69	3.28	-14.5	-76.0

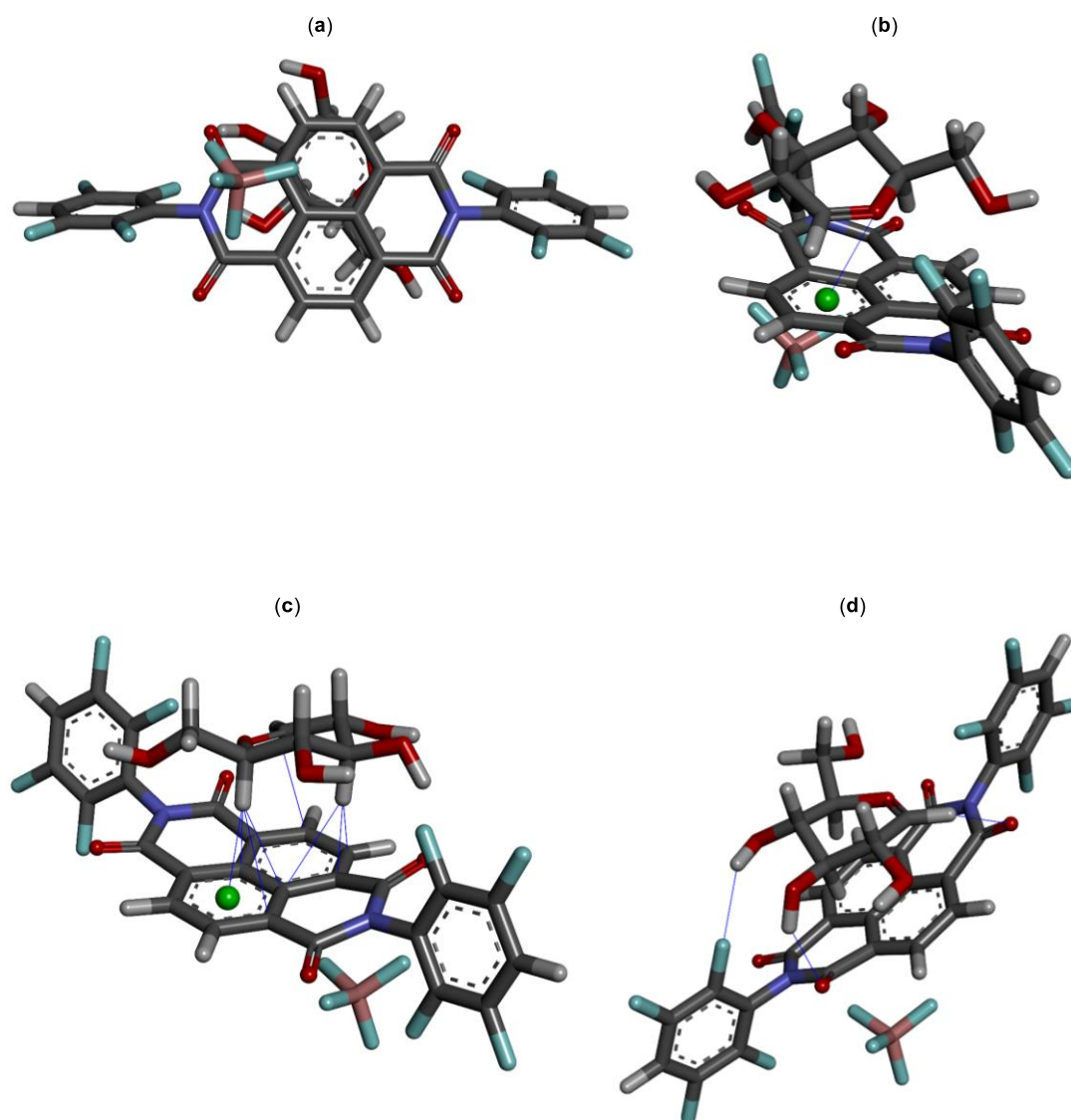
Finally, the last modification on NDI surface by removing of any substituents provides host **85**. The interaction of oxocarbenium cation and  $\text{BF}_4^-$  anion on this surface affords complex **90** ( $\Delta E_{\text{int}} = -76.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Analysis of this system reveals the desired situation anion $\cdots\pi\cdots$ cation both in opposite face where cation is positioned on the NDI periphery (Figure 73). Anion $-\pi$  interaction in this ternary system is characterised by the shortest equilibrium distance  $R_1 = 2.69 \text{ \AA}$  and a hapticity  $\eta^5$ . Difference of interaction energy arises from lack of several hydrogen bonding interactions. In this context, only a hydrogen bond contact  $\text{H1}\cdots\text{O}=\text{C}$  ( $R_{\text{H}\cdots\text{O}} = 2.19 \text{ \AA}$ ) is observed. Despite this complex proves to be the lowest stable, the outcomes turn out to be interesting. In fact, cation $-\pi$  interaction is mainly responsible for oxocarbenium stabilization with  $R_2 = 3.28 \text{ \AA}$ . This bearing is desirable for application as glycosylation tool since the interaction with aromatic ring locks the  $\alpha$  face of oxocarbenium moiety. Therefore, this constriction would allow the access to  $\beta$  anomer, selectively.



**Figure 83.** Equilibrium structure for complex **90** (H: **82**) at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory: (a) From anion $-\pi$  point of view and (b) from oxocarbenium $-\pi$  perspective

These promising results require to go in depth on the nature of this interaction. For this purpose, it is necessary corroborate the role of other noncovalent forces as dispersion on this carbohydrate-based system. Thus, Minnesota exchange-correlation functional M06-2X at 6-31G(d,p) level of theory is employed providing better results for noncovalent interactions than B3LYP. Significant features for complex **90** (H: **85**) are calculated when a dispersion correction is included. Firstly, anion $-\pi$  interaction

effectivity seems to be worse than B3LYP functional (Figure 84a). As a consequence, hapticity is modified from  $\eta^5$  (complex **90** at B3LYP) to  $\eta^3$ . In addition, equilibrium distance also undergoes changes, that is,  $R_1$  becomes larger than previously calculated up to 0.20 Å. In spite of these outcomes interaction energy is increased in  $-24.1$  kcal mol $^{-1}$  for M06-2X functional. The additional stabilization arise from nature of oxocarbenium $\cdots$ NDI interaction which has it origin on basis of CH/ $\pi$ , hydrogen bonding and cation $-\pi$  interactions.



**Figure 84.** Optimised geometries for complex **90** (H: NDI **85**) at M06-2X/6-31G(d,p) level of theory: (a) Anion $-\pi$  interaction point of view; (b) perspective of cation $-\pi$  interaction; (c) multiple CH/ $\pi$  contacts on NDI surface and (d) hydrogen bonding interactions involving carbohydrate moiety. Blue lines indicate the contacts

Related to cation– $\pi$  interaction (Figure 84b), the distance  $R_2$  is slightly increased ( $\Delta R_2 = 0.02 \text{ \AA}$ ) although this fact is balanced by several CH/ $\pi$  contacts shorter than  $\Sigma R_{\text{vdw}}$  (Figure 84c). Finally, hydrogen bonding are observed for  $\text{H1}\cdots\text{O}=\text{C}$  ( $R_{\text{H}\cdots\text{O}} = 2.36 \text{ \AA}$ ),  $\text{OH}_3\cdots\text{O}=\text{C}$  ( $R_{\text{H}\cdots\text{O}} = 2.08 \text{ \AA}$ ) and  $\text{OH}_4\cdots\text{F}$  ( $R_{\text{H}\cdots\text{F}} = 2.19 \text{ \AA}$ ) which act attaching to carbohydrate in the middle of NDI surface (Figure 84d).

The behaviour of oxocarbenium cation on NDI surface as novel and efficient theoretical tool for selective glycosylation reaction owns another feature. Cation stabilisation unavoidably induces a loss in the electrophilic character of anomeric C-1 carbon. In fact, Mulliken charge for this carbon changes from free oxocarbenium cation to bounded ion at 8.9% ( $\delta^+_{\text{bound}} = 0.308$  vs.  $\delta^+_{\text{free}} = 0.338$ ). In summary, the cost of obtaining the  $\beta$  anomer selectively is, unfortunately, a decrease on the reactivity of oxocarbenium cation. However, from an experimental perspective several modifications such as solvent, temperature or protecting groups can be solved this issue.

### 3.4. Conclusions

DFT calculations provide strong evidences of interplay between anion- $\pi$  interaction and  $\pi$ - $\pi$  stacking. Moreover, based on cooperativity energy values both interactions are acting cooperatively, that is, enhancement each other. Benzene derivatives owning different electronic nature were theoretically tested as guest showing a preferred interaction for fluorinated aromatic compounds instead of methylated benzenes. Additionally, for accessing to stacked geometries, aromatic guest containing a substitution pattern more than tetra-substituted rings are required.

Experimental considerations for interplay between anion- $\pi$  interaction and  $\pi$ - $\pi$  stacking preliminarily suggest that tetramethyl- and hexamethylbenzene can interact with pyrylium host giving rise to a weak interaction. Qualitatively, this interaction seems to be stronger for hexamethylbenzene than tetramethylbenzene. Based on contacts observed by means of  $^1\text{H}$  and  $^{19}\text{F}$  NMR titrations, different positions on pyrylium surface are susceptible to interact with guest. Initial outcomes reveal that these positions rely on concentration of guest. Thus, at low range of concentration (20-80 mM) the interaction solely concerns to pyrylium core and  $\text{BF}_4^-$  anion.

Theoretical calculations reveal that pyrylium structure has a crucial role on carbohydrate recognition processes. Thus, aromatic ring who takes part in the interaction through  $\text{CH}/\pi$  contacts requires an electron withdrawing substituent instead of electron donating group. Pyrylium host effectively interacts with carbohydrates following the trend  $\text{Galp} \approx \text{Glc p} > \text{Man p}$ . Moreover, this receptor preferentially recognizes  $\alpha$  anomers due to an additional  $\text{CH}\cdots\text{anion}$  contacts ( $\sim 5.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) which balance out the loss of a  $\text{CH}/\pi$  contact involving H-1 proton in  $\beta$  anomers. In spite of the synthesis of pyrylium host was easily carried out,  $^1\text{H}$  NMR titration experiments suggest a stabilization through hydrogen bonding between methyl  $\beta$ -D-galactopyranoside and pyrylium H-3/H-5 protons instead of  $\text{CH}/\pi$  contacts.

Advances in this field by using  $\beta$ -coumarinyl glycosides reveal both  $n \rightarrow \pi_{\text{Ar}}$  and  $\text{CH}/\pi$  interactions cooperatively work together with anion- $\pi$  contacts based on theoretical calculations. However, preliminary experimental design displays  $\pi$ - $\pi$  interactions instead of  $n \rightarrow \pi_{\text{Ar}}$  as well as  $\text{CH}/\pi$  contacts between synthesized per-*O*-acetylated galactoside and aromatic ring.

A new theoretical glycosylation tool based on anion– $\pi$ –cation contacts is defined. This tool is supported by a concept in which oxocarbenium cation can be stabilized ( $-76.0$  kcal mol<sup>-1</sup>) on unsubstituted naphthalenediimides surface. Thus, on this surface oxocarbenium  $\alpha$ -face is locked, allowing a selective  $\beta$ -glycoside synthesis.

## 3.5. Experimental

### 3.5.1. General Methods

All chemicals were purchased and used without further purification. Evaporations were conducted under reduced pressure. TLC was performed on aluminium sheets coated with ALUGRAM Xtra SIL G/UV<sub>254</sub>; detection of compounds was accomplished with UV light (254 nm) and by charring with 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Silica gel Geduran Si 60 (0.063-0.200 mm) was used for preparative column chromatography. Infrared (IR) spectra were recorded on a FTIR spectrophotometer. <sup>1</sup>H (and <sup>13</sup>C NMR) spectra were recorded at 300 (75.5 for <sup>13</sup>C) and 500 (125.7 for <sup>13</sup>C) MHz instruments, using the solvent peak as internal reference; chemical shifts ( $\delta$ ) are expressed in ppm; coupling constants ( $J$ ), in Hz. 2D COSY and <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC experiments were used to assist NMR assignments. Mass spectra were recorded by using CI at 150 eV. HRMS measurements were made with resolutions of 10000, by using a magnet sector analyzer. Optical rotations were measured with a Jasco P-2000 polarimeter.

### 3.5.2. Computational details

All DFT calculations were performed with the Gaussian 09 package.<sup>165</sup> Exchange-correlations energy hybrid functional B3LYP were used for geometry optimisations at 6-31G(d,p) level of theory. A model is applied for calculations related to carbohydrate moieties. Thus, hydroxymethyl groups at C-5 positions are replaced by methyl groups in all cases. Moreover, no symmetry constraints were enforced besides  $\pi$ -hole interaction in nitropyrylium compound. The vibrational frequency analysis was carried out at the same level of theory to ensure that the geometry obtained corresponds to an energy minimum, and this was ensured by checking for the absence of negative eigenvalues (imaginary frequencies). Solvent effects (DMSO) were evaluated by applying the polarisable continuum model (PCM) with the integral equation formalism variant (IEFPCM).

Overall interactions energies or total complexation energies (kcal mol<sup>-1</sup>) for a ternary system in gas phase are calculated without counterpoise correction as follow:

$$\Delta E_{\text{int}} = E_{\text{triad complex}} - (E_{\text{pyrylium}} + E_{\text{anion}} + E_{\text{Ar/carbohydr}})$$

Where  $E_{\text{pyrylium}}$ ,  $E_{\text{anion}}$  and  $E_{\text{Ar/carbohydr}}$  are the energies for pyrylium cation, BF<sub>4</sub><sup>-</sup> anion and aromatic or carbohydrate rings, respectively, in their isolated equilibrium geometries.



Cooperative energies ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) between non-covalent interactions for a ternary complex are defined as follow<sup>216</sup>:

$$E_{\text{coop}} = \Delta E_{\text{int}} - (\Delta E_{\text{cation}\cdots\text{anion}} + \Delta E_{\text{cation}\cdots\text{Ar/carbohydr}} + \Delta E_{\text{anion}\cdots\text{Ar/carbohydr}})$$

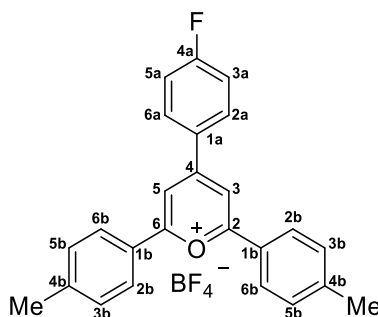
Where  $\Delta E_{\text{cation}\cdots\text{anion}}$ ,  $\Delta E_{\text{cation}\cdots\text{Ar/carbohydr}}$  and  $\Delta E_{\text{anion}\cdots\text{Ar/carbohydr}}$  are the three-body terms.  $\Delta E_{\text{cation}\cdots\text{anion}}$  represents the interaction energy of pyrylium tetrafluoroborate at the geometry of the ternary complex;  $\Delta E_{\text{cation}\cdots\text{Ar/carbohydr}}$  is the interaction energy for a system, which is constituted by pyrylium cation and aromatic ring or carbohydrate unit; and  $\Delta E_{\text{anion}\cdots\text{Ar/carbohydr}}$  is the corresponding interaction energy for a binary complex between the anion and aromatic ring or carbohydrate derivative. All these binary systems were calculated by single point calculation after taking the geometry from optimised ternary systems. On the other hand, geometry of monomers were optimised at the same level of theory.

### 3.5.3. General considerations for NMR titrations

<sup>1</sup>H NMR spectra for titration were acquired on a Bruker Avance 500 MHz spectrometer equipped with a 5 mm BBFO broad probehead incorporating a z-gradient coil. Spectra were recorded at 300 K in DMSO-*d*<sub>6</sub> (0.75 mL) containing 1% TMS as internal reference. In order to avoid experimental error, each experiment at the corresponding concentration was prepared in independent NMR tubes. In all cases pyrylium tetrafluoroborate concentration was fitted to 20 mM. Concentration of aromatic ring (or carbohydrate derivative) was increased from 0 mM to 200 mM.

### 3.5.4. Synthesis of pyrylium tetrafluoroborate receptors

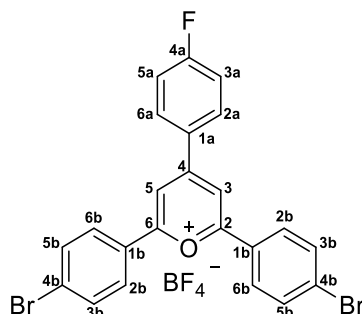
#### 2,6-Di-(4-methylphenyl)-4-(4-fluorophenyl)pyrylium tetrafluoroborate (53)



<sup>216</sup> Mahadevi, A. S.; Sastry, G. N. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2775–2825.

To a homogenous solution of 4-fluorobenzaldehyde (432  $\mu\text{L}$ , 4.03 mmol) and 4-methylacetophenone (1.6 mL, 12.09 mmol) was added dropwise  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1.62 mL, 13.13 mmol). The mixture was heated to  $80^\circ\text{C}$  for 24 h, and then, was concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from acetone to give compound **53** (455 mg, 26 %). IR: 3043, 1629, 1591, 1494, 1320, 1235, 1161, 1053, 1003, 818 and  $724\text{ cm}^{-1}$ . UV–visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  445 and 376 nm.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 9.03$  (s, 2H, H-3 and H-5), 8.69 (dd, 2H,  $J = 5.2$ ,  $J = 8.9$  Hz, H-2a and H-6a), 8.47 (d, 4H,  $J = 8.3$  Hz, H-2b and H-6b), 7.65 (t, 2H,  $J = 8.7$  Hz, H-3a and H-5a), 7.60 (d, 4H,  $J = 8.1$  Hz, H-3b and H-5b) and 2.51 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 169.7$  (C-2 and C-6), 166.3 (d,  $J = 256.4$  Hz, C-4a), 163.1 (C-4), 146.2, 133.0 (d,  $J = 9.7$  Hz, C-2a and C-6a), 130.5 (C-3b and C-5b), 129.1 (d,  $J = 2.5$  Hz, C-1a), 128.7 (C-2b and C-6b), 126.4, 117.0 ( $J = 22.0$  Hz, C-3a and C-5a), 114.1 (C-3 and C-5) and 21.4 ( $\text{CH}_3$ );  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -102.87$  (m, C-F),  $-148.33$  (br s,  $^{10}\text{BF}_4^-$ ) and  $-148.39$  ( $J_{\text{F,B11}} = 1.2$  Hz,  $^{11}\text{BF}_4^-$ ). ESIHRMS:  $m/z$  355.1478, calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{OF}^+$ : 355.1493.

### 2,6-Di-(4-bromophenyl)-4-(4-fluorophenyl)pyrylium tetrafluoroborate (**60**)

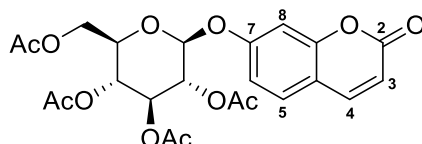


To a solution of 4-fluorobenzaldehyde (173  $\mu\text{L}$ , 1.61 mmol) and 4-bromoacetophenone (801 mg, 4.03 mmol) in toluene (2 mL) was added dropwise  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (517  $\mu\text{L}$ , 4.19 mmol). The mixture was heated to  $80^\circ\text{C}$  for 22 h, and then, was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) precipitating compound **60** (214 mg, 27%) as a yellow solid pure enough for further uses. IR: 3107, 1622, 1585, 1484, 1235, 1169, 1034, 1002, 829 and  $727\text{ cm}^{-1}$ . UV–visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  437 and 386 nm.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 9.17$  (s, 2H, H-3 and H-5), 8.72 (dd, 2H,  $J = 5.2$ ,  $J = 8.7$  Hz, H-2a and H-6a), 8.50 (d, 4H,  $J = 8.5$  Hz, H-2b and H-6b), 8.01 (d, 4H,  $J = 8.6$  Hz, H-3b and H-5b) and 7.67 (t, 2H,  $J = 8.8$  Hz, H-3a and H-5a);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 169.2$  (C-2 and C-6), 166.6 (d,  $J = 257.5$  Hz, C-4a), 164.0, 133.4 (d,  $J = 9.8$  Hz, C-2a and C-6a), 132.9 (C-3b and C-5b), 131.9,

131.7, 131.3, 130.6 (C-2b and C-6b), 129.6, 128.9 (d,  $J = 2.2$  Hz, C-1a), 128.3, 117.2 ( $J = 22.2$  Hz, C-3a and C-5a) and 115.4 (C-3 and C-5). ESIHRMS:  $m/z$  484.9358, calcd. for  $C_{23}H_{14}OBr^{81}BrF^+$ : 484.9369.

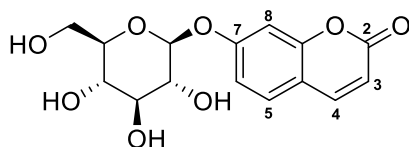
### 3.5.5. Synthesis of carbohydrate-based ligands

#### 7-[(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyl)oxy]-2*H*-1-benzopyran-2-one (69)<sup>217</sup>



To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide (1 g, 2.43 mmol) in MeCN (45 mL) were added 7-hydroxycoumarin (460 mg, 2.84 mmol) and  $H_2O$  (0.5 mL). Then,  $K_2CO_3$  (399 mg, 2.89 mmol) was added and the mixture was heated under reflux for 1h. The heterogeneous reaction was filtered through Celite and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in  $CH_2Cl_2$  (40 mL) and was extracted with 2M NaOH ( $3 \times 40$  mL). The organic layer was dried ( $Na_2SO_4$ ) and concentrated. The solid was crystallized from MeOH to give compound **69** (310 mg, 26%) as white crystals.  $R_f$  (1:2 EtOAc/hexane): 0.13.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.65$  (d, 1H,  $J_{4,3} = 9.6$  Hz, H-4), 7.40 (d, 1H,  $J_{5,6} = 8.5$  Hz, H-5), 6.96 (d, 1H,  $J_{8,6} = 2.0$  Hz, H-8), 6.91 (dd, 1H,  $J_{6,8} = 2.3$ ,  $J_{6,5} = 8.5$  Hz, H-6), 6.32 (d, 1H,  $J_{3,4} = 9.5$  Hz, H-3), 5.33-5.27 (m, 2H, H-1' and H-3'), 5.20-5.13 (m, 2H, H-2' and H-4'), 4.29 (dd, 1H,  $J_{6',5'} = 5.7$ ,  $J_{6',6''} = 12.3$  Hz, H-6'), 4.19 (dd, 1H,  $J_{6'',5'} = 2.1$ ,  $J_{6'',6'} = 12.3$  Hz, H-6''), 3.92 (m, 1H, H-5'), 2.11 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.07 (s, 6H,  $CH_3$ ) and 2.04 (s, 3H,  $CH_3$ ).

#### 7-( $\beta$ -D-glucopyranosyloxy)-2*H*-1-benzopyran-2-one (70)<sup>217</sup>

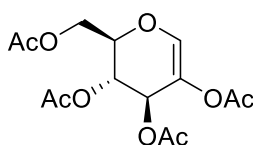


To a dispersion of compound **69** (200 mg, 0.41 mmol) in dry MeOH (20 mL) was added a methanolic solution of 1 M NaOMe (15 drops). The mixture was stirred for 5

<sup>217</sup> Bjerre, J.; Nielsen, E. H.; Bols, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 745–752.

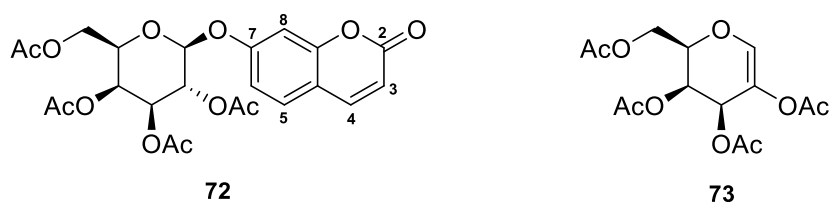
min at room temperature. The reaction medium was subjected to ion exchange (IR-120 H) until 7.0 pH value. The resulting solution was concentrated under reduced pressure affording compound **70** (133 mg, quant.) as a solid white.  $R_f$  (9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH): 0.39. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.00 (d, 1H,  $J_{4,3}$  = 9.6 Hz, H-4), 7.65 (d, 1H,  $J_{5,6}$  = 8.4 Hz, H-5), 7.05 (d, 1H,  $J_{8,6}$  = 2.1 Hz, H-8), 7.01 (dd, 1H,  $J_{6,8}$  = 2.4,  $J_{6,5}$  = 8.7 Hz, H-6), 6.32 (d, 1H,  $J_{3,4}$  = 9.3 Hz, H-3), 5.36 (d, 1H,  $J$  = 4.2 Hz, OH), 5.09 (d, 1H,  $J$  = 4.2 Hz, OH), 5.03 (d, 2H,  $J_{1',2'}$  = 6.6 Hz, H-1' and OH), 4.56 (t, 1H,  $J$  = 5.7 Hz, OH), 3.70 (dd, 1H,  $J_{6',5'}$  = 4.8,  $J_{6',6''}$  = 9.9 Hz, H-6'), 3.48–3.40 (m, 2H, H-2' and H-6''), 3.30 (m, 2H, overlapped with H<sub>2</sub>O, H-3' and H-4') and 3.17 (m, 1H, H-5').

### 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-deoxy-D-xylo-hex-1-enopyranose (**71**)



To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosyl bromide (100 mg, 0.24 mmol) in acetone (5 mL) containing 4 Å molecular sieves were added 7-hydroxycoumarin (47 mg, 0.29 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40 mg, 0.29 mmol). The mixture was heated under reflux for 9 h. Then, the obtained mixture was filtered through Celite and concentrated. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) and was extracted with 2M NaOH (4  $\times$  20 mL). Aqueous layers were washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). Combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (1:2 EtOAc/hexane  $\rightarrow$  1:1 EtOAc/hexane  $\rightarrow$  EtOAc) to give compound **71** (30 mg, 38%) as brown syrup.  $R_f$  (1:2 EtOAc/hexane): 0.45. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.63 (s, 1H, H-1), 5.55 (d, 1H,  $J_{3,4}$  = 4.5 Hz, H-3), 5.22 (dd, 1H,  $J_{4,3}$  = 4.5,  $J_{4,5}$  = 5.7 Hz, H-4), 4.43 (dd, 1H,  $J_{6,5}$  = 6.6,  $J_{6,6'}$  = 11.2 Hz, H-6), 4.38–4.34 (m, 1H, H-5), 4.22 (dd, 1H,  $J_{6',5}$  = 2.7,  $J_{6',6}$  = 11.2 Hz, H-6'), 2.10 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) and 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170.6 (CO), 170.2 (CO), 169.7 (CO), 169.6 (CO), 139.4 (C-1), 127.5 (C-2), 74.3 (C-5), 67.6 (C-4), 66.5 (C-3), 61.1 (C-6), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>) and 20.6 (CH<sub>3</sub>). CIHRMS:  $m/z$  331.1024, calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>9</sub> + H: 331.1029.

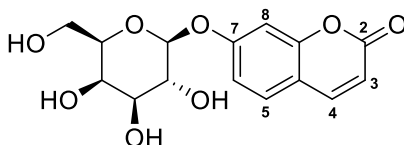
**7-[(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactopyranosyl)oxy]-2*H*-1-benzopyran-2-one (72) and 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-deoxy-D-lixo-hex-1-enopyranose (73)**



To a solution of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-galactopyranosyl bromide (1 g, 2.43 mmol) in MeCN (45 mL) were added 7-hydroxycoumarin (460 mg, 2.84 mmol) and H<sub>2</sub>O (0.5 mL). Then, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (399 mg, 2.89 mmol) was added and the mixture was heated under reflux for 1h. The heterogeneous reaction was filtered through Celite and the filtrate was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) and was extracted with 2M NaOH (3 × 40 mL). The organic layer was dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated. The residue was purified by column chromatography (1:1 EtOAc/hexane) to give compound **72** (510 mg, 43%) as a white foam and compound **73** (87 mg, 11%) as amorphous solid. Data for compound **72**: *R<sub>f</sub>* (1:2 EtOAc/hexane): 0.11; IR: 1737, 1614, 1368 and 1214 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.65 (d, 1H, *J*<sub>4,3</sub> = 9.5 Hz, H-4), 7.40 (d, 1H, *J*<sub>5,6</sub> = 8.5 Hz, H-5), 6.97 (d, 1H, *J*<sub>8,6</sub> = 2.4 Hz, H-8), 6.92 (dd, 1H, *J*<sub>6,8</sub> = 2.4, *J*<sub>6,5</sub> = 8.5 Hz, H-6), 6.31 (d, 1H, *J*<sub>3,4</sub> = 9.5 Hz, H-3), 5.51 (dd, 1H, *J*<sub>2',1'</sub> = 8.0, *J*<sub>2',3'</sub> = 10.5 Hz, H-2'), 5.48 (d, 1H, *J*<sub>4',3'</sub> = 3.5 Hz, H-4'), 5.15 (dd, 1H, *J*<sub>3',4'</sub> = 3.4, *J*<sub>3',2'</sub> = 6.3 Hz, H-3'), 5.13 (d, 1H, *J*<sub>1',2'</sub> = 8.0 Hz, H-1'), 4.21–4.19 (m, 2H, H-6' and H-6''), 4.14–4.09 (m, 1H, H-5'), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) and 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.02 (d, 1H, *J*<sub>4,3</sub> = 9.5 Hz, H-4), 7.70 (d, 1H, *J*<sub>5,6</sub> = 8.6 Hz, H-5), 7.06 (d, 1H, *J*<sub>8,6</sub> = 2.4 Hz, H-8), 6.97 (dd, 1H, *J*<sub>6,8</sub> = 2.4, *J*<sub>6,5</sub> = 8.6 Hz, H-6), 6.37 (d, 1H, *J*<sub>3,4</sub> = 9.5 Hz, H-3), 5.64 (dd, 1H, *J*<sub>1',3'</sub> = 1.4, *J*<sub>1',2'</sub> = 6.3 Hz, H-1'), 5.38 (br d, 1H, *J*<sub>4',3'</sub> = 2.2 Hz, H-4'), 5.30–5.21 (m, 2H, H-2' and H-3), 4.51 (t, 1H, *J*<sub>5',6'</sub> = *J*<sub>5',6''</sub> = 6.2 Hz, H-5'), 4.11 (d, 2H, *J*<sub>6',5'</sub> = 6.2 Hz, H-6' and H-6''), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) and 1.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170.6 (CO), 170.3 (CO), 170.2 (CO), 169.4 (CO), 160.7, 159.5, 155.5, 143.1 (C-4), 129.0 (C-5), 114.7, 114.5 (C-3), 114.3 (C-6), 104.3 (C-8), 99.1 (C-1'), 71.7 (C-5'), 70.8 (C-3'), 68.5 (C-2'), 66.9 (C-4'), 61.6 (C-6'), 20.8 (CH<sub>3</sub>) and 20.7 (CH<sub>3</sub>). CIHRMS: *m/z* 493.1397, calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>12</sub> + H: 493.1346. Data for compound **73**: *R<sub>f</sub>* (1:2 EtOAc/hexane): 0.38; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.59 (s, 1H, H-1), 5.80 (d,

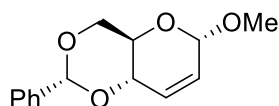
1H,  $J_{3,4} = 4.5$  Hz, H-3), 5.45 (dd, 1H,  $J_{4,3} = 5.0$ ,  $J_{4,5} = 2.0$  Hz, H-4), 4.38-4.34 (m, 1H, H-5), 4.25 (dd, 1H,  $J_{6,5} = 3.2$ ,  $J_{6,6'} = 12.0$  Hz, H-6), 4.16 (dd, 1H,  $J_{6',5} = 3.6$ ,  $J_{6',6} = 12.0$  Hz, H-6'), 2.09 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.07 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.05 (s, 3H,  $CH_3$ ) and 2.00 (s, 3H,  $CH_3$ ).

#### 7-( $\beta$ -D-galactopyranosyloxy)-2H-1-benzopyran-2-one (74)



To a dispersion of compound **72** (200 mg, 0.41 mmol) in dry MeOH (20 mL) was added a methanolic solution of 0.5 M NaOMe (20 drops). The mixture was stirred for 1h at room temperature. The reaction medium was subjected to ion exchange (IR-120 H) until 7.0 pH value. The resulting solution was concentrated under reduced pressure affording compound **74** (76 mg, 57%) as a solid white.  $R_f$  (9:1  $CH_2Cl_2/MeOH$ ): 0.39; IR: 3389, 2929, 1703, 1614, 1387, 1275, 1087, 899 y 690  $cm^{-1}$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 8.00$  (d, 1H,  $J_{4,3} = 9.5$  Hz, H-4), 7.65 (d, 1H,  $J_{5,6} = 8.6$  Hz, H-5), 7.05 (d, 1H,  $J_{8,6} = 2.3$  Hz, H-8), 7.01 (dd, 1H,  $J_{6,8} = 2.4$ ,  $J_{6,5} = 8.6$  Hz, H-6), 6.32 (d, 1H,  $J_{3,4} = 9.5$  Hz, H-3), 5.23 (d, 1H,  $J = 5.2$  Hz, OH), 4.98 (d, 1H,  $J_{1,2} = 7.7$  Hz, H-1), 4.90 (d, 1H,  $J = 5.7$  Hz, OH), 4.67 (d, 1H,  $J = 5.5$  Hz, OH), 4.54 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz, OH) and 3.72–3.40 (m, 6H, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6' and H-6'');  $^{13}C$  NMR (75.4 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 160.3$ , 160.2, 155.0, 144.2 (C-4), 129.4 (C-5), 113.7 (C-6), 113.2 (C-3), 113.1, 103.1 (C-8), 100.6 (C-1'), 75.7 (C-5'), 73.2 (C-3'), 70.1 (C-2'), 68.1 (C-4') and 60.4 (C-6'). ESIHRMS:  $m/z$  347.0728, calcd. for  $C_{15}H_{16}O_8Na$ : 347.0737.

#### Methyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-dideoxy- $\alpha$ -D-erythro-hex-2-enopyranoside (75)



To a solution of methyl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-trifluoromethanesulfonyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (50 mg, 0.092 mmol) and  $Bu_4NI$  (169 mg, 0.46 mmol) in DMF (10 mL) was heated to 100  $^{\circ}C$  for 15 h. The solvent was removed under reduced pressure and the syrup was purified by column chromatography (1:4 to 3:1 EtOAc/hexane) to give compound **75** (6 mg, 27%) as brownish orange solid.  $R_f$  (3:1 EtOAc/hexane): 0.50;  $^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta = 7.44$ –7.37 (m, 5H, Ph), 6.08 (br d, 1H,  $J_{2,3} = 10.5$  Hz,

H-2), 5.75 (dt, 1H,  $J_{3,2} = 10.5$ ,  $J_{3,4} = 2.5$  Hz, H-3), 5.69 (s, 1H, H-7), 4.94 (br d, 1H,  $J_{1,2} = 1.5$  Hz, H-1), 4.21 (m, 2H, H-4 and H-6<sub>eq</sub>), 3.81 (t, 1H,  $J_{6ax,6eq} = J_{6ax,5} = 10.4$  Hz, H-6<sub>ax</sub>), 3.61 (m, 1H, H-5) and 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125.7 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 137.6$  (Ph), 130.1 (C-2), 129.9, 128.1 (Ph), 127.1 (C-3), 126.3 (Ph), 101.0 (C-7), 95.4 (C-1), 74.3 (C-4), 68.4 (C-6), 64.0 (C-5) and 55.3 (OCH<sub>3</sub>). CIHRMS: *m/z* 247.0967, calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> – H: 247.0970.

*Biomateriales basados en Quitosano y sus derivados:*

*Desde la química a las aplicaciones*

**PARTE II: Capítulos 4 y 5**

---

---



# Introducción

## Desde carbohidratos “sencillos” hasta Quitosano

Los carbohidratos juegan un papel fundamental en un gran número de procesos fisiológicos esenciales, por lo que el conocimiento de sus funciones es de gran importancia en el diseño de nuevos fármacos específicos para el tratamiento de múltiples enfermedades. Los carbohidratos, tanto naturales como sintéticos, participan en eventos de reconocimiento molecular y señalización, cruciales para el desarrollo de la vida. Así, el reconocimiento de carbohidratos por lectinas está implicado en la respuesta antiinflamatoria y regulación inmune.<sup>218</sup> Por otra parte, de forma más específica, la actividad de proteínas no solo está regulada a nivel de expresión sino también a nivel de modificaciones postranslacionales, entre las que se incluye la glicosilación.<sup>219</sup>

La química de carbohidratos es un campo que ha experimentado un rápido crecimiento que ha llevado al establecimiento de estructuras privilegiadas quirales con diferentes sustituyentes, configuraciones y funciones. Se han descrito múltiples estrategias encaminadas a disminuir sus posibles desventajas y aumentar su actividad biológica, como la fluoración en el caso de antibióticos aminoglicósidos,<sup>24,220</sup> entre otras. Adicionalmente, un tipo de carbohidratos denominados iminoazúcares también han adquirido un particular interés debido a su uso como chaperonas farmacológicas en las enfermedades de almacenamiento lisosomal.<sup>221</sup> A estas características se une el hecho de presentar la habilidad para mimetizar, como en el caso de los GAAs, a estructuras tridimensionales, dando lugar a unos glicopéptidos de tipo  $\alpha/\beta$  y  $\alpha/\gamma$  denominados foldámeros que poseen la capacidad de plegarse imitando los giros ( $\beta$  y  $\gamma$ ) de estructuras proteicas.<sup>222</sup> Desde un puesto de vista de la química supramolecular, las ciclodextrinas también se han empleado como *host* para la liberación de material génico.<sup>223</sup>

---

<sup>218</sup> Fernández-Tejada, A.; Cañada, F. J.; Jiménez-Barbero, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10616–10628.

<sup>219</sup> Berteau, O.; Stenutz, R. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 929–936.

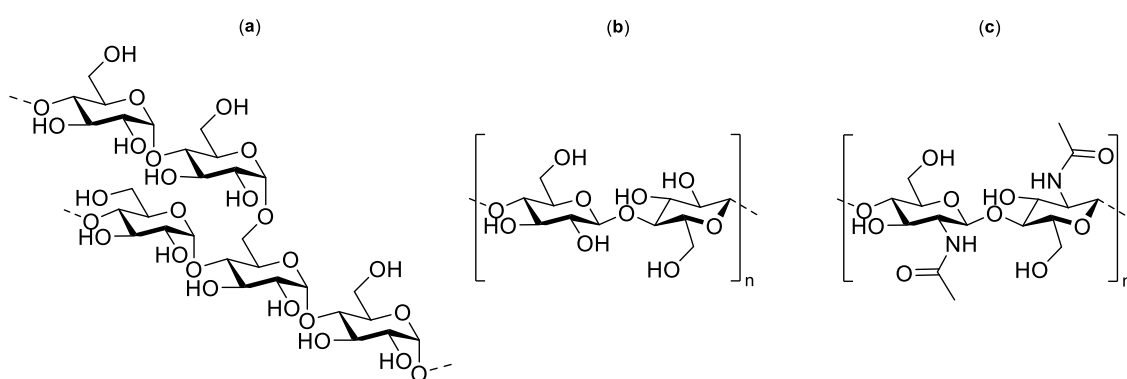
<sup>220</sup> Franconetti, A. *Synlett* **2013**, *24*, 891–892.

<sup>221</sup> Mena-Barragán, T.; Narita, A.; Matias, D.; Tiscornia, G.; Nanba, E.; Ohno, K.; Suzuki, Y.; Higaki, K.; García-Fernández, J. M.; Ortiz-Mellet, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11696–11700.

<sup>222</sup> Franconetti, A.; Jatunov, S.; Borrachero, P.; Gómez-Guillén, M.; Cabrera-Escribano, F. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 676–686.

<sup>223</sup> Gallego-Yerga, L.; Blanco-Fernández, L.; Urbiola, K.; Carmona, T.; Marcelo, G.; Benito, J. M.; Mendicuti, F.; Tros de Ilarduya, C.; Ortiz-Mellet, C.; García-Fernández, J. M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12093–12104.

Los polisacáridos son carbohidratos compuestos monómeros de igual o diferente naturaleza que presentan unas propiedades únicas en comparación con las unidades de las que proceden aumentando así su aplicabilidad. Las propiedades de estas moléculas poliméricas dependen de la longitud de su cadena, la presencia y extensión de ramificaciones así como la linealidad o plegamiento de su estructura. Estas características están fuertemente moduladas por la fuente de la que procede el polisacárido así como el método de extracción. En la naturaleza se encuentran multitud de polisacáridos naturales con funciones ampliamente conocidas entre los que destacan el almidón, clásicamente conocido por su función de almacenamiento energético, la celulosa y la quitina, ambas con una marcada función estructural en plantas y exoesqueletos, respectivamente (Figura 85).



**Figura 85.** Estructuras idealizadas de los polisacáridos naturales: (a) almidón (amilopeptina); (b) celulosa y (c) quitina

La quitina (Figura 85c) es un copolímero formado por unidades de *N*-acetil-D-glucosamina y D-glucosamina enlazadas mediante enlaces glicosídicos  $\beta(1\rightarrow4)$ , en la cual predominan de forma mayoritaria las unidades de *N*-acetil-D-glucosamina. Curiosamente, este polímero fue el primer polisacárido identificado por el hombre casi 30 años antes que la celulosa, de la que se diferencia estructuralmente por el grupo acetamido en la posición C-2. La producción mundial de quitina se ha estimado en torno a  $10^{11}$  toneladas por año, lo que la hace uno de los compuestos naturales más abundantes de la tierra.<sup>224</sup> Para la quitina, la cual se aisló por primera vez de un fungi,<sup>225</sup> se han descrito tres formas polimórficas en estado sólido,  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -quitina, que difieren en su grado de hidratación, tamaño de la celda unidad y número de cadenas de quitina por celda

<sup>224</sup> Kurita, K. *Mar. Biotechnol.* **2006**, 8, 203–226.

<sup>225</sup> Grupo de organismos eucariotas en el que se incluyen mohos, levaduras y setas.

unidad.<sup>226</sup> La  $\alpha$ -quitina es la más abundante y se encuentra principalmente en exoesqueletos de moluscos así como en la pared celular de hongos. Por otra parte, la  $\beta$ -quitina es típica del gladio o pluma de los cefalópodos (ej. calamares) y diatomeas (comúnmente conocidas como algas), mientras que la  $\gamma$ -quitina sólo se aglutina en cefalópodos como los calamares y las sepias.

Una fuente natural de quitina, y por consiguiente de sus derivados desacetilados tras un tratamiento adecuado, es los exoesqueletos de crustáceos, como cangrejos y gambas. Estas especies, ampliamente distribuidas y aceptadas para el consumo humano generan un volumen importante de residuos, aproximadamente el 25 % del total de producción. El problema de estos residuos quitinosos se debe a que presentan una elevada persistencia en el medio ambiente debido su baja degradabilidad. Por ejemplo, la consecuencia de estos residuos en el mar es una eutrofización del medio (elevada concentración de nutrientes) y un aumento de la DBO, mientras que en la superficie terrestre, estos residuos pueden ser rápidamente colonizados por patógenos causando problemas en la salud y medioambientales.<sup>227</sup> Estas consideraciones no sólo plantean la posibilidad de que los residuos de exoesqueletos constituyan una fuente natural de quitina, sino que obligan moralmente a su eliminación o bien su transformación en materiales de alto valor añadido que minimicen los problemas que generan.

Aunque hoy en día el mundo se encuentre cada vez más globalizado y la sociedad tenga mayor conciencia general sobre la problemática medioambiental, es necesario resaltar que el problema de los residuos quitinosos está presente en nuestro entorno más próximo. Así, en la zona de las Marismas del Guadalquivir, numerosas empresas se dedican a la pesca y comercialización de la carne del cangrejo de río americano *Procambarus clarkii* y su inevitable producción de residuos.<sup>228</sup> Este cangrejo, el cual se introdujo con fines comerciales en 1974 debido a la sobreexplotación del cangrejo autóctono, está considerado como una especie exótica invasora.<sup>229</sup> De hecho, en la actualidad ha colonizado toda la península ibérica y ha conducido a la práctica

---

<sup>226</sup> Rudrapatnam, N.; Kittur, T.; Kittur, F. S. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2002**, *43*, 61–87.

<sup>227</sup> Brück, W. M.; Slater, J. W.; Carney, B. F. Chitin and Chitosan from Marine Organisms. En *Chitin, Chitosan and their derivatives*; Kim, S. -W., Ed.; CRC Press Taylor & Francis Group: Boca Raton, 2011; pg. 11–23.

<sup>228</sup> La pesca y comercialización de este invertebrado está aprobada por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Ver: BOE 224 del 19 de Marzo de 1989, pg. 29453–29454.

<sup>229</sup> Real Decreto 630/2013, de 2 de agosto, por el que se regula el Catálogo español de especies exóticas invasoras.

desaparición del cangrejo autóctono debido a una mayor resistencia a temperaturas, niveles bajos de oxígeno y grado de contaminación de las aguas, además de ser un vector de la afanomicosis, enfermedad infecciosa letal para el cangrejo autóctono induciendo impactos y amenazas sobre el hábitat.<sup>230</sup> Sin embargo, la visión de la realidad no se puede restringir al marco medioambiental sino que tiene una repercusión económica positiva sobre las regiones donde se explota comercialmente.<sup>231</sup> En el contexto medioambiental, una de las medidas propuestas para mitigar la proliferación de este cangrejo es un incremento de la actividad de pesca, objetivo que de cumplirse repercutiría en un aumento de residuos quitinosos. Por tanto, el desarrollo de mecanismos que favorezcan la transformación *in situ* de residuos de exoesqueletos en biomateriales no contaminantes es un desafío por conseguir a nivel nacional.

El principal derivado desacetilado de la quitina es el quitosano, polisacárido que por sus características biodegradables, biocompatibles, fisiológicamente inerte y una mayor solubilidad en agua, emerge como una vía para paliar los inconvenientes generados por los residuos así como dotar a esta estructura polimérica de unas aplicaciones tanto en el campo químico, biológico y en ciencia de materiales totalmente inaccesibles para la quitina.

### **Modificaciones estructurales en quitosano: Química y aplicaciones**

El quitosano (Figura 86) es un heteropolímero lineal formado por una distribución aleatoria de unidades de D-glucosamina y de N-acetil-D-glucosamina unidas mediante enlaces glicosídicos  $\beta(1\rightarrow4)$ . Se han descrito diferentes métodos de obtención de quitosanos, bien químicamente, mediante desacetilación de la quitina en medio básico, o enzimáticamente mediante el uso de unas quitindesacetilasas.<sup>232</sup> Contrariamente a la quitina, en el quitosano las unidades de N-acetil-D-glucosamina se encuentran en menor proporción. Una medida cuantitativa de la proporción de grupos aminos libres frente a los grupos acetilos es el grado de desacetilación (DD), parámetro que caracteriza a ambos polisacáridos, tanto quitina como quitosano. De hecho, la frontera entre estos

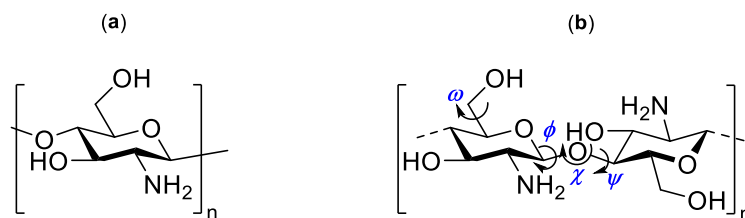
---

<sup>230</sup> Para una descripción detalla. Ver: Catálogo español de especies exóticas invasoras: *Procambarus clarkii*. PROCLA/EEI/CR005.

<sup>231</sup> Cano-Sánchez, E.; Jiménez-Pino, A.; Ocete-Rubio, E. *Bol. R. Soc. Esp. Hist. Nat. Sec. Biol.* **2003**, *98*, 85–89.

<sup>232</sup> Jo, G.-H.; Park, R.-D.; Jung, W.-J. Enzymatic Production of Chitin from Crustacean Shell Waste. En *Chitin, Chitosan and their derivatives*; Kim, S. -W., Ed.; CRC Press Taylor & Francis Group: Boca Raton, 2011; pg. 37–45.

polisacáridos la marca el grado de desacetilación, aceptándose como quitosano polímeros con  $DD > 60 \%$ , correspondiendo el valor de  $100 \%$  al polímero completamente desacetilado.<sup>233</sup>



**Figura 86.** Representación de: (a) estructura idealizada de un monómero de quitosano y (b) dímero de quitosano incluyendo la nomenclatura de ángulos diedros ( $\phi$ ,  $\psi$ ,  $\chi$  y  $\omega$ )

La conformación del quitosano en disolución, sus propiedades físicas, fisicoquímicas y biológicas dependen en general de diferentes parámetros, principalmente el peso molecular ( $M_w$ ) y el grado de desacetilación, los cuales pueden ser controlados seleccionando unas condiciones de obtención determinadas.<sup>234</sup> Curiosamente, quitosanos con  $DD 100 \%$  presentan una estructura altamente cristalina, y como consecuencia de los enlaces de hidrógeno entre cadenas, son insolubles.<sup>235</sup> Otros de los factores que influyen sobre las propiedades del quitosano es el estado de ionización de su grupo amino, lo que se traduce en una dependencia de parámetros externos que también modulan sus propiedades como son el pH, la fuerza iónica y el tiempo. Es necesario enfatizar que estas propiedades afectan al quitosano “nativo”, a las que se suman de forma general la estructura química y el tamaño molecular cuando se consideran derivados de quitosano.

Estructuralmente el quitosano es semicristalino, y aunque se han descrito numerosos polimorfos de quitosano en base a estudios de rayos X, la característica común es que presentan una estructura de doble hélice mientras que la diferencia entre ellos reside en la densidad del empaquetamiento y el contenido de agua. Existen diferentes parámetros estructurales que describen la conformación de las cadenas de quitosano (Figura 86b). Los principales ángulos son  $\phi$  ( $O_5-C_1-O_1-C_4'$ ) y  $\psi$  ( $C_1-O_1-C_4'-C_5'$ ) así como  $\chi$ , que es el ángulo del enlace glicosídico. Por último, el ángulo  $\omega$  ( $O_5-C_5-O_6-C_6$ ) describe la

<sup>233</sup> Es bastante normal encontrar estos valores referidos al grado de *N*-acetilación (DA), en cuyo caso se considera quitosano cuando el valor de DA  $< 40 \%$ . Algunos autores consideran que este valor límite está en el  $50 \%$ , mientras que otros a los polímeros con  $DD$  en torno a  $50 \%$  los denominan quitina parcialmente desacetilada o “soluble”. Ver: ref. 246b.

<sup>234</sup> Sorlier, P.; Denuzière, A.; Viton, C.; Domard, A. *Biomolecules* **2001**, *2*, 765–772.

<sup>235</sup> Hayes, M. Chapter 4. En *Marine bioactive compounds: Sources, characterization and applications*. Hayes, M. Ed.; Springer: Boston MA, 2012; pg. 117.

conformación del hidroximetilo, la cual puede ser *gauche-trans* (*gt*), *gauche-gauche* (*gg*) o *trans-gauche* (*tg*) con unos valores típicos de  $60^\circ$ ,  $-60^\circ$  y  $180^\circ$ , respectivamente. Por ejemplo, el polimorfo de quitosano, más abundante de todos, denominado “tendon” muestra una celda unidad ortorrómbica, con un periodo de repetición en la doble hélice de  $10.34 \text{ \AA}$  y unos valores  $\phi - 92.1^\circ$ ,  $\psi - 147.0^\circ$  y  $\omega 69.6^\circ$ . A partir de este polimorfo se puede obtener la estructura del quitosano “anhidro” presentando una estructura similar al de tipo “tendon”.<sup>236</sup>

En presencia de ácidos orgánicos e inorgánicos el quitosano puede formar sales solubles en agua. Estos complejos, en términos de la conformación del polímero, se clasifican en cuatro grupos que dependen del tipo de ácido, la concentración y la temperatura empleados para la preparación de estas sales. Así se han descrito estructuras tipo I, II, IIa y III derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos y con cambios estructurales significativos desde estructuras de doble hélice (tipo I y II)<sup>237,238</sup> a estructuras de hélice 4/1 (tipo IIa)<sup>238</sup> y 5/3 (tipo III).<sup>239</sup>

En disolución, el quitosano debe considerarse como un polielectrolito policationico relativamente débil siendo el valor de DD el principal parámetro que afecta a su comportamiento. A bajos valores de pH los grupos aminos del quitosano se encuentran protonados siendo soluble en agua, mientras que a altos valores de pH se da la situación inversa siendo insoluble el polímero. La frontera entre ambas situaciones se encuentra en unos valores de pH entre 6.0 y 6.5 dependiendo del DD y la fuerza iónica del medio. Resumiendo esta dependencia, se puede concluir que a menor valor de DD (o mayor DA) la solubilidad decrece como consecuencia de la reducción de la cantidad de sitios catiónicos.<sup>240</sup> Además, el valor de DA influye en la flexibilidad del quitosano en disolución, la cual disminuye al aumentar los valores de DA.<sup>241</sup> Por último, otro de los

---

<sup>236</sup> Okuyama, K.; Noguchi, K.; Miyazawa, T.; Yui, T.; Ogawa, K. *Macromolecules* **1997**, *30*, 5849–5855.

<sup>237</sup> Lertworasirikul, A.; Yokoyama, S.; Noguchi, K.; Ogawa, K.; Okuyama, K. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 825–833.

<sup>238</sup> Lertworasirikul, A.; Tsue, S.; Noguchi, K.; Okuyama, K.; Ogawa, K. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 1229–1233.

<sup>239</sup> Kawahara, M.; Yui, T.; Oka, K.; Zugenmaier, P.; Suzuki, S.; Kitamura, S.; Okuyama, K.; Ogawa, K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2003**, *67*, 1545–1550.

<sup>240</sup> Schatz, C.; Viton, C.; Delair, T.; Pichot, C.; Domard, A. *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 641–648.

<sup>241</sup> (a) Lamarque, G.; Lucas, J. M.; Viton, C.; Domard, A. *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 131–142; (b) Skovstrup, S.; Hansen, S. G.; Skrydstrup, T.; Schiøtt, B. *Biomacromolecules* **2010**, *11*, 3196–3207.

factores que afecta a la flexibilidad del quitosano es la naturaleza del sustituyente en la posición 2, que induce una variación del ángulo del enlace glicosídico ( $\chi$ ).<sup>242</sup>

A partir de estas propiedades fisicoquímicas surge la primera aplicación del quitosano, como bioadhesivo, ya que a pH fisiológico se encuentra cargado positivamente lo que le permite unirse a superficies cargadas negativamente, como la superficie celular. En este contexto, la capacidad del quitosano para complejar DNA, junto con sus propiedades biodegradables y no tóxicas lo hacen ideal como vector de liberación génica. Entre los factores que afectan a la transfección génica se encuentran el peso molecular, el grado de desacetilación, la relación nitrógeno/fosfato, el pH del medio. En base a diferentes estudios, se llega a la conclusión de que los mejores resultados en la estabilización de un complejo quitosano/DNA se obtienen con quitosanos de bajo peso molecular, con un DD no superior a 65 % y un pH ligeramente inferior al pH fisiológico, ya que aumenta la eficiencia de la transfección.<sup>243</sup> No obstante, las posibilidades que ofrece la formación de complejos de tipo electrostático siguiendo esta estrategia no se limitan al complejo quitosano/DNA. Se han preparado films derivados de polielectrolitos de quitosano-ácido hialurónico, en los cuales se induce un aumento del gel entre el 250 y el 325 % a temperatura ambiente siendo materiales potenciales en ingeniería de tejidos.<sup>244</sup>

Otra de las posibilidades que ofrecen los complejos de quitosano basados en interacciones electrostáticas es la formación de entrecruzamientos iónicos o *cross-linking*. Entre los agentes entrecruzadores comúnmente empleados se encuentra el tripolifosfato de sodio, el cual permite la formación de geles derivados de quitosano tanto en forma de perlas como micropartículas.<sup>245</sup> Estos geles presentan la habilidad de hincharse como respuesta al pH así como unas características ideales como sistema de liberación de fármacos que dependen de la morfología del gel y del peso molecular.<sup>246</sup> Desde un punto de vista industrial, el quitosano se emplea para el tratamiento de aguas residuales, este hecho se debe a la presencia de grupos aminos libres en el polímero que le confieren la capacidad de ser un agente quelatante, más efectivo que la quitina, y por tanto, complejar

---

<sup>242</sup> Mazeau, K.; Pérez, S.; Rinaudo, M. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 1269–1284.

<sup>243</sup> Raftery, R.; O' Brien, F. J.; Cryan, S.-A. *Molecules* **2013**, *18*, 5611–5647.

<sup>244</sup> Kim, S. J.; Shin, S. R.; Lee, K. B.; Park, Y. D.; Kim, S. I. *J. Appl. Polym. Sci.* **2004**, *91*, 2908–2913.

<sup>245</sup> Mantipragada, V. P.; Jayasuriya, A. C. *J. Biomed. Mater. Res. A* **2014**, *102*, 4276–4289

<sup>246</sup> (a) El-Mahrouk, G. M.; El-Gazayerly, O. N.; Aboelwafa, A. A.; Taha, M. S. *Int. J. Pharm.* **2014**, *467*, 100–112; (b) Ver: Muzzarelli, R. A. A.; Muzzarelli, C. *Adv. Polym. Sci.* **2005**, *186*, 151–209.

en función del pH diferentes iones de metales pesados tales como  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  o  $\text{Zn}^{2+}$  y actuar como agente floculante de proteínas.<sup>247</sup>

Las propiedades nativas del quitosano pueden ser moduladas mediante la introducción de sustituyentes de diferente naturaleza sobre el esqueleto polimérico. Analizando la bibliografía, y sin profundizar excesivamente en la materia, se pueden encontrar incongruencias en cuanto a la representación estructural del quitosano así como su reactividad química y naturaleza de los derivados obtenidos, los cuales, en numerosas ocasiones son meramente caracterizados mediante IR. Este hecho podría favorecer la falta de información estructural y conducir inevitablemente a obviar detalles y generar cierto desorden en cuanto al criterio a aplicar en cada caso, que desde un enfoque orgánico deberían ser analizados y solventados.

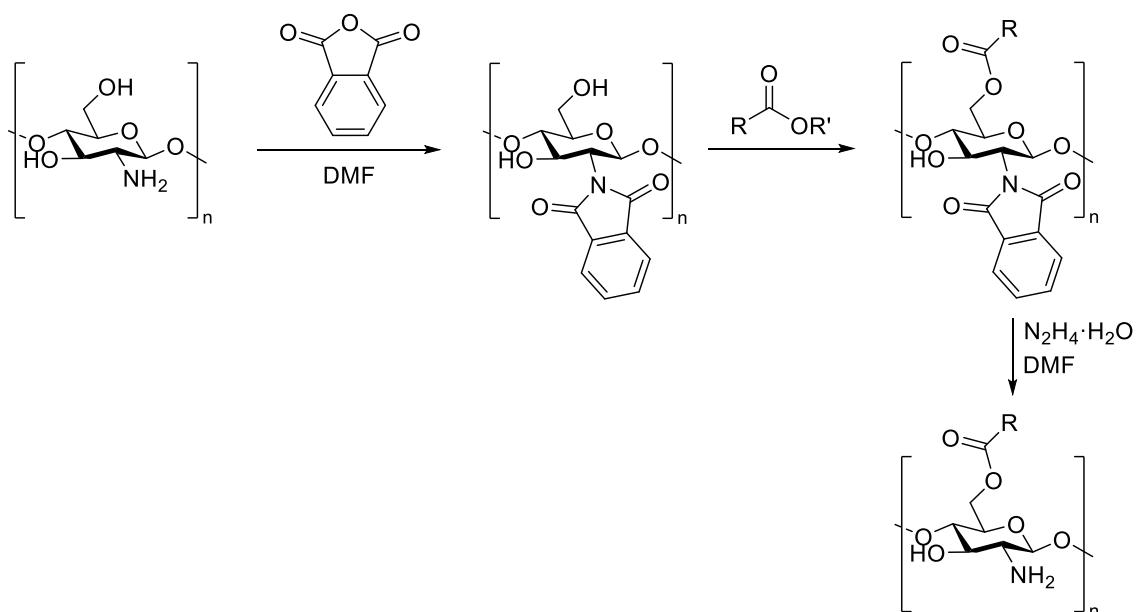
La química del quitosano se basa en las propiedades nucleófilas de los grupos amino e hidroxilos, tanto primario (C-6) como secundario (C-3). Como criterio basado en química orgánica general, se puede asumir que la nucleofilia de los grupos amino es mayores que la de los hidroxilos, y por tanto, la complejidad de obtener exclusivamente derivados por modificación *vía*  $\text{S}_{\text{N}}2$  o adición nucleófila involucrando un grupo hidroxilo, sin previa reacción de los grupos aminos es elevada. No obstante, es posible conseguir la protección selectiva de los grupos aminos mediante reacción de ftaloilación y posterior desprotección tras reacción del grupo hidroxilo primario.<sup>248</sup> Además, la reactividad del grupo amino se puede modular en función del pH, ya que sus propiedades nucleófilas disminuyen al protonarse. El quitosano es soluble en un rango de pH entre 6.0 y 6.5 maximizándose las propiedades nucleófilas del polímero lo que permite obtener teóricamente el mayor patrón de sustitución posible.

---

<sup>247</sup> (a) Muzzarelli, R. A. A.; Weckx, M.; Filippini, O. *Carbohydr. Polym.* **1989**, *11*, 293–306; (b) Gómez-Guillén, M.; Gómez-Sánchez, A.; Martín-Zamora, M.-E. *Carbohydr. Res.* **1992**, *233*, 255–259; (c) Gamage, A.; Shahidi, F. *Food Chem.* **2007**, *104*, 989–996.

<sup>248</sup> Liu, L.; Wang, Y.; Shen, X.; Fang, Y. *Biopolymers* **2005**, *78*, 163–170.





**Esquema 15.** Secuencia esquemática de la protección del grupo amino mediante ftaloilación, esterificación del hidroxilo primario y posterior desprotección [Ref. 248]

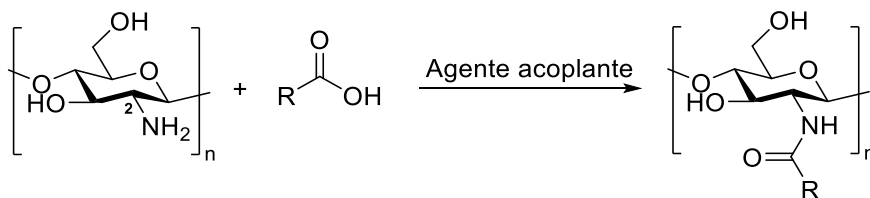
Las reacciones de quitosano a través del grupo amino se pueden clasificar en: (a) formación de amidas, (b) sustitución nucleófila, (c) apertura de anillos de oxirano, (d) reacciones de condensación y (e) transformación en otros grupos funcionales. Alternativamente, éstas se pueden encontrar en la bibliografía como acilación, metilación, tiolación o azilación, entre otras.

Entre estas reacciones, una de las más importantes encontrada en la química del quitosano es la *acilación* que consiste en la formación de amidas mediante reacción del grupo amino en C-2 con un derivado de ácido carboxílico. Existen diferentes metodologías para llevar a cabo este tipo de reacción, sin embargo estrategias como el empleo de haluros de acilo conducen inevitablemente a la *N*- y *O*-acilación. Lógicamente, se puede abordar la *N*-sustitución quimioselectivamente mediante el empleo haluros de acilo en el caso de quitosanos en donde el OH de la posición 6 se encuentre previamente protegido.<sup>249</sup> Siguiendo esta ruta sintética se han preparado derivados L-lucina-quitosano, en la escala nano, aplicables en liberación de fármacos a nivel pulmonar.<sup>250</sup> El

<sup>249</sup> (a) Holappa, J.; Nevalainen, T.; Soininen, P.; Elomaa, M.; Safin, R.; Másson, M.; Järvinen, T. *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 858–863; (b) Holappa, J.; Nevalainen, T.; Soininen, P.; Másson, M.; Järvinen, T. *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 407–410.

<sup>250</sup> Muhsin, M. D. A.; George, G.; Beagley, K.; Ferro, V.; Armitage, C.; Islam, N. *Biomacromolecules* **2014**, *15*, 3596–3607.

uso de anhídridos está limitado a anhídridos simétricos y, además, su preparación es compleja, por lo que la estrategia principal para conseguir *N*-acil derivados de quitosano es el empleo de ácidos carboxílicos en presencia de un agente activante (Esquema 2).

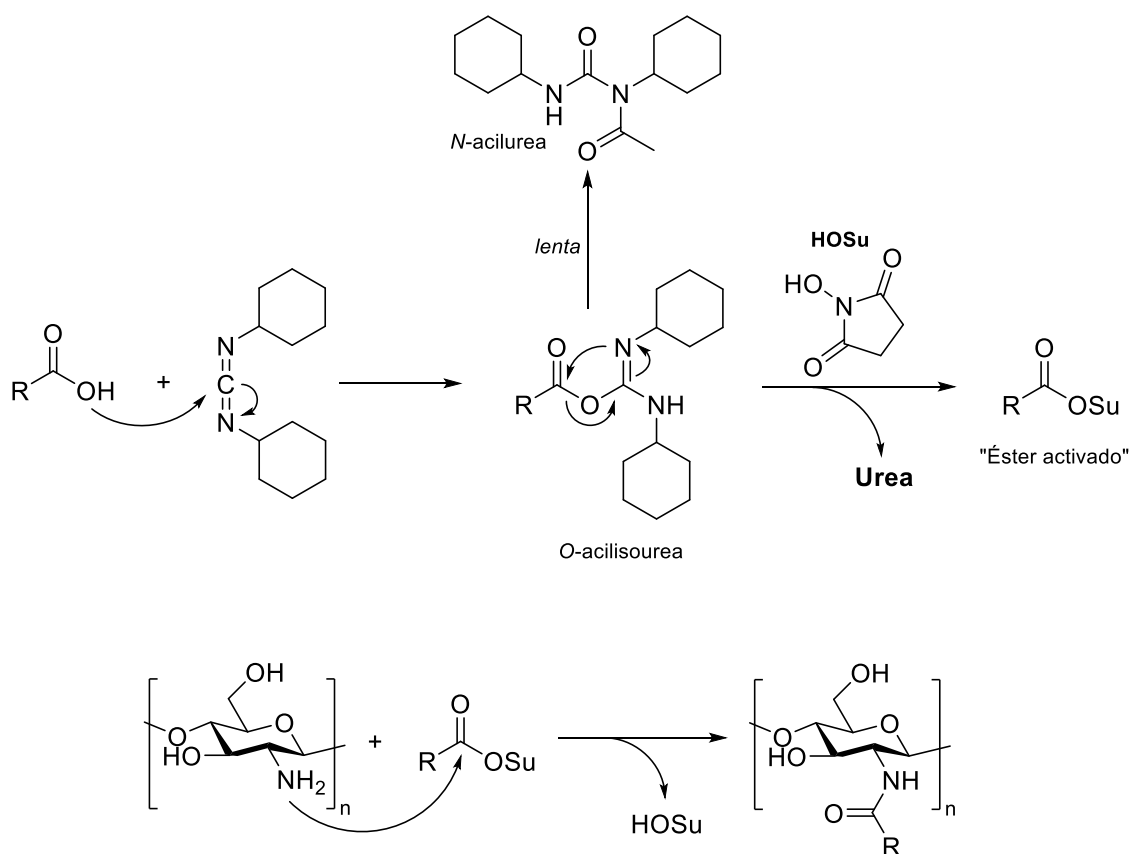


**Esquema 16.** Generalización de la reacción de acilación de quitosano para formar la amida correspondiente

En relación a los agentes activantes o acoplantes, existen diferentes posibilidades para lograr selectivamente el acoplamiento entre un ácido carboxílico y una amina en condiciones suaves. La más común, habitual en química de péptidos y proteínas, es la activación del ácido carboxílico mediante el empleo de carbodiimidas (Esquema 17), reactivos que se caracterizan por presentar un carbono cuaternario altamente electrofílico. Las principales carbodiimidas utilizadas en la química del quitosano son la *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y la versión soluble en agua *N*-etil-*N'*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC). Usando DCC como agente acoplante se han preparado hidrogeles entrecruzados derivados de alginato para su uso como soporte de crecimiento celular.<sup>251</sup> Adicionalmente, estos agentes acoplantes van acompañados de nucleófilos auxiliares tales como los benzotriazoles (ej. HOBt) y las succinimidas [ej. NHS (HOSu)].<sup>252</sup> Su elección depende del tipo de aplicación, no obstante, en todos los casos se generan esteres activados y se evita la formación de *N*-acilureas como subproducto.

<sup>251</sup> Baysal, K.; Aroguz, A. Z.; Adiguzel, Z.; Baysal, B. M. *Int. J. Biol. Macromol.* **2013**, *59*, 342–348.

<sup>252</sup> La abreviación NHS para el auxiliar *N*-hidroxisuccinimida está ampliamente extendida en química de quitosano, mientras que en química de acoplamiento de péptidos la nomenclatura preferida es HOSu.



**Esquema 17.** Consideraciones mecánicas del acoplamiento entre quitosano y un ácido carboxílico

En este contexto, se ha empleado el sistema DCC/HOBt como procedimiento sintético para obtener derivados cuaternizados de quitosano solubles en agua.<sup>253</sup> Mientras que el sistema EDC/NHS, que es el más extendido, se ha aplicado en el diseño de derivados giberelina-quitosano como sistema de liberación controlada de fármacos.<sup>254</sup> Esta estrategia también se ha usado en la obtención de derivados de quitosano PEGilados para obtener un aumento de la permeabilidad lipídica.<sup>255</sup> Recientemente, el uso del sistema EDC se ha modificado cambiando el medio de reacción donde el ácido se sustituye por un líquido iónico.<sup>256</sup> Por último, se ha descrito que la mezcla EDC·HCl/HOBt es más efectiva que la mezcla DCC/HOBt en la síntesis de conjugados de quitosano empleados en la reducción asimétrica de  $\beta$ -cetoésteres.<sup>257</sup>

<sup>253</sup> Holappa, J.; Nevalainen, T.; Safin, R.; Soininen, P.; Asplund, T.; Luttikhedde, T.; Måsson, M.; Järvinen, T. *Macromol. Biosci.* **2006**, *6*, 139–144.

<sup>254</sup> Liu, Y.; Sun, Y.; He, S.; Zhu, Y.; Ao, M.; Li, J.; Cao, Y. *Int. J. Biol. Macromol.* **2013**, *57*, 213–217.

<sup>255</sup> Casettari, L.; Vllasaliu, D.; Mantovani, G.; Howdle, S. M.; Stolnik, S.; Illum, L. *Biomacromolecules* **2010**, *11*, 2854–2865.

<sup>256</sup> Wang, Z.; Zheng, L.; Li, C.; Zhang, D.; Xiao, Y.; Guan, G.; Zhu, W. *Carbohydr. Polym.* **2015**, *117*, 973–979.

<sup>257</sup> Kurita, K.; Hayakawa, M.; Nishiyama, Y.; Harata, M. *Carbohydr. Polym.* **2002**, *47*, 7–14.

El principal problema de estas síntesis es el medio ácido de reacción, ya que estas modificaciones suelen llevarse a cabo empleando un ácido orgánico (ej. AcOH o ácido láctico), los cuales podrían ser activados también con los agentes acoplantes. De hecho, muchos de los ejemplos encontrados en la bibliografía se corresponden con dispersiones en DMF o disolventes relacionados. Por este motivo, se han realizado notables esfuerzos en obtener quitosanos solubles, en los que el medio de reacción no interfiera con la reacción. A modo de ejemplo, íntimamente relacionado con lo descrito anteriormente, se han formado complejos quitosano/HOBt solubles en H<sub>2</sub>O por protonación de los grupos aminos (relación 1:2 quitosano/HOBt, pH 2.8).<sup>258</sup>

Otra de las reacciones comúnmente usadas en química de quitosano es la sustitución nucleófila, que está influenciada por diferentes factores como disolvente, temperatura o naturaleza del reactante. Cuando los grupos amino del quitosano reaccionan con haluros de alquilo se obtiene una mezcla de aminas secundarias, terciarias y cuaternarias. El principal inconveniente de esta reacción es la complejidad para obtener derivados mono- y dialquilados de manera selectiva. Los quitosanos que contienen aminas cuaternarias o sales de amonio, conocidos como trimetilquitosanos, son de crucial interés ya que son solubles en H<sub>2</sub>O a pH fisiológico y esto amplía su rango de aplicaciones. En esta línea, se ha observado una mejora en el transporte de compuestos hidrofílicos a través del epitelio intestinal por derivados cuaternizados de quitosano.<sup>259</sup> Además, la carga positiva intrínseca de estos derivados aumenta la eficiencia de la transfección y por tanto su uso potencial como sistemas de liberación de fármacos.<sup>260</sup> Por ejemplo, nanopartículas basadas en TMC han mostrado ser efectivas en la liberación tanto de proteínas como péptidos en los sistemas nasal<sup>261a</sup> y cerebral,<sup>261b</sup> respectivamente.

La influencia del grado de cuaternización es esencial en este tipo de compuestos. Así, la actividad antibacteriana está influenciada notablemente por el valor de pH, además, se observa una mayor actividad en el caso de la completa cuaternización [ $-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+\text{Cl}^-$ ] en

---

<sup>258</sup> (a) Fangkangwanwong, J.; Akashi, M.; Kida, T.; Chirachanchai, S. *Macromol. Rapid. Commun.* **2006**, *27*, 1039–1046; (b) Charernsriwilaiwat, N.; Opanasopit, P.; Rojanarata, T.; Ngawhirunpat, T.; Supaphol, P. *Carbohydr. Polym.* **2010**, *83*, 675–680.

<sup>259</sup> Thanou, M. M.; Kotzé, A. F.; Scharringhausen, T.; Luessen, H. L.; De Boer, A. G.; Verhoef, J. C.; Junginger, H. E. *J. Control. Release* **2000**, *64*, 15–25.

<sup>260</sup> Gao, Y.; Wang, Z. -H.; Zhang, J.; Zhang, Y.; Huo, H.; Wang, T.; Jiang, T.; Wang, S. *Biomacromolecules* **2014**, *15*, 1010–1018.

<sup>261</sup> (a) Amidi, M.; Romeijn, S. G.; Borchard, G.; Junginger, H. E.; Hennink, W. E.; Jiskoot, W. *J. Control. Release* **2006**, *111*, 107–116; (b) Kumar, M.; Pandey, R. S.; Patra, K. C.; Jain, S. K.; Soni, M. L.; Dangi, J. S.; Madan, J. *Int. J. Biol. Macromol.* **2013**, *61*, 189–195

comparación con la dimetilación [ $-N(CH_3)_2$ ] y la monometilación [ $-NH(CH_3)$ ], la cual presenta el mismo carácter que el quitosano nativo con los grupos aminos libres.<sup>262</sup> Desde un punto de vista sintético, en general, la preparación de TMC se puede lograr en una o más etapas en presencia de MeI, en un medio fuertemente básico empleando NaOH en combinación con NaI y empleando NMP como disolvente.<sup>263</sup> Concretamente, se requiere la presencia de base para neutralizar el ácido formado en el medio de reacción, siendo NaOH más efectiva que DMAP en relación a los grados de cuaternización obtenidos.<sup>264</sup> Es necesario resaltar, que bajo estas condiciones no es posible controlar exclusivamente la *N*-sustitución, obteniéndose también la *O*-metilación. Otra desventaja de esta metodología es la degradación de la cadena polimérica, y por tanto una reducción en el peso molecular, como consecuencia de las condiciones energéticas empleadas en la reacción de metilación.<sup>265</sup> Por último, otra dificultad de esta reacción es la naturaleza del contraión requiriéndose un intercambio de anión en la elaboración de la reacción desde yoduro a cloruro para que el polímero sea soluble en H<sub>2</sub>O.<sup>266</sup>

En cuanto a las diferencias entre el procedimiento de síntesis en una o dos etapas, el primero de ellos da principalmente el derivado dimetilado,<sup>267</sup> mientras que para obtener un derivado trimetilado se recomienda la síntesis en dos etapas. De manera adicional, una síntesis en tres etapas conduce a la obtención del derivado completamente *O*-metilado y por tanto un producto con una menor solubilidad.<sup>263</sup> Con el objetivo de reducir el grado de *O*-metilación se han llevado a cabo mejoras, como el uso del sistema DMF/H<sub>2</sub>O, en el que se obtiene de manera exclusiva la *N*-metilación, sin embargo, el MeI, presumiblemente en medios acuosos, puede ser hidrolizado lo que repercute en una disminución del grado de cuaternización.<sup>268</sup>

Una alternativa razonable para esta reacción consiste en la formación previa de una imina y posterior reducción hasta obtener *N*-dimetilquitosano, el cual es cuaternizado

---

<sup>262</sup> Tao, X.; Meihua, X.; Mingchun, Li.; Huili, H.; Shengquan, Z. *Carbohydr. Polym.* **2010**, *81*, 931–936.

<sup>263</sup> Sieval, A. B.; Thanou, M.; Kotzé, A. F.; Verhoef, J. C.; Brussee, J.; Junginger, H. E. *Carbohydr. Polym.* **1998**, *36*, 157–165.

<sup>264</sup> Polnok, A.; Borchard, G.; Verhoef, J. C.; Sarisuta, N.; Junginger, H. E. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2004**, *57*, 77–83.

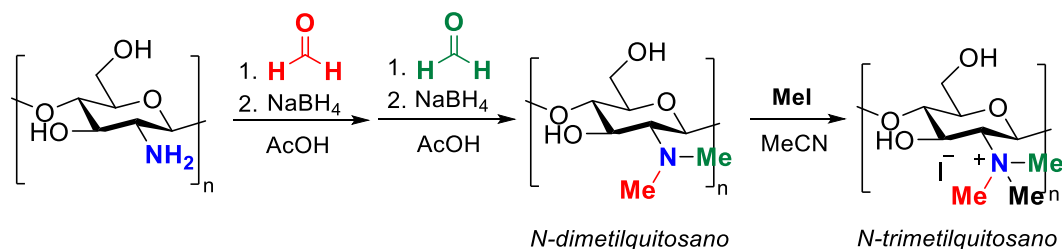
<sup>265</sup> Snyman, D.; Hamman, J. H.; Kotze, J. S.; Rollings, J. E.; Kotzé, A. F. *Carbohydr. Polym.* **2002**, *50*, 145–150.

<sup>266</sup> Muzarelli, R. A. A.; Tanfani, F. *Carbohydr. Polym.* **1985**, *5*, 297–307.

<sup>267</sup> Le Dung, P.; Milas, M.; Rinaudo, M.; Desbrières, J. *Carbohydr. Polym.* **1994**, *24*, 209–214.

<sup>268</sup> Rúnarsson, Ö. V.; Holappa, J.; Jónsdóttir, S.; Steinsson, H.; Másson, M. *Carbohydr. Polym.* **2008**, *74*, 740–744.

mediante en MeI en condiciones anhidras (Esquema 4).<sup>266</sup> Esta síntesis se ha mejorado posteriormente aplicándose el sistema ácido fórmico/formaldehído, el cual se emplea en la metilación de aminas.<sup>269</sup>



**Esquema 18.** Reacción de formación de *N*-trimetil quitosano descrito por Muzarelli y col. [Ref. 266]

Recientemente, se ha revisado la síntesis de este tipo de derivados optimizando las condiciones de reacción, que consiste, básicamente, en una reacción en dos etapas, la primera de ellas aplicando la metodología de Muzarelli,<sup>266</sup> pero sustituyendo el NaBH<sub>4</sub> (Esquema 18) por ácido fórmico, y la segunda es una metilación usando el sistema MeI/NaOH, NMP.<sup>270</sup> Diferentes tipos de derivados se han sintetizado para introducir diferentes propiedades fisicoquímicas en la cadena polimérica. En este contexto, la introducción de residuos alquílicos de tipo octil, decil o lauril proporciona derivados anfifílicos con la capacidad de formar nanomateriales y sistemas micelares, también para aplicaciones en liberación de fármacos.<sup>271</sup> Sin entrar en detalle, de forma adicional, se pueden formar enlaces C–N obteniéndose *N*-alquil derivados de quitosano mediante adición de tipo Michael (llamada aza-Michael) a dobles enlaces de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>272</sup>

Desde un punto de vista químico, una de las reacciones de mayor controversia y menos estudiada en la química de este polímero es la obtención de hidroxialquil quitosanos mediante apertura de anillos de oxirano. Estos oxiranos, también llamados epóxidos son éteres cíclicos de tres miembros, considerándose intermedios versátiles en síntesis orgánica. Este tipo de compuestos se pueden clasificar en función de los

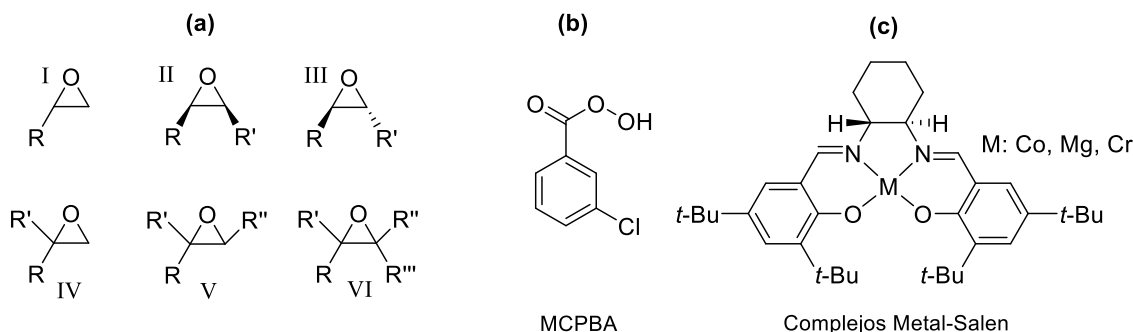
<sup>269</sup> (a) Pine, S. H.; Sanchez, B. L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 829–832; (b) Verheul, R. J.; Amidi, M.; van der Wal, S.; van Riet, E.; Jiskoot, W.; Hennink, W. E. *Biomaterials* **2008**, *29*, 3642–3649.

<sup>270</sup> Patrúlea, V.; Applegate, L. A.; Ostafe, V.; Jordan, O.; Borchard, G. *Carbohydr. Polym.* **2015**, *122*, 46–52.

<sup>271</sup> Zhang, C.; Ding, Y.; Ping, Q.; Yu, L. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 8409–8416; (b) Zhang, C.; Ding, Y.; Yu, L.; Ping, Q. *Colloids Surf., B* **2007**, *55*, 192–199.

<sup>272</sup> Sashiwa, H.; Yamamori, N.; Ichinose, Y.; Sunamoto, J.; Aiba, S. –H. *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1250–1254.

sustituyentes presentes (Figura 87a). Se obtienen por oxidación de alquenos mediante oxidantes no selectivos (ej. usando ácido metacloroperbenzoico, Figura 87b) y selectivos (ej. catalizadores metálicos de tipo Salen, Figura 87c).<sup>273</sup>

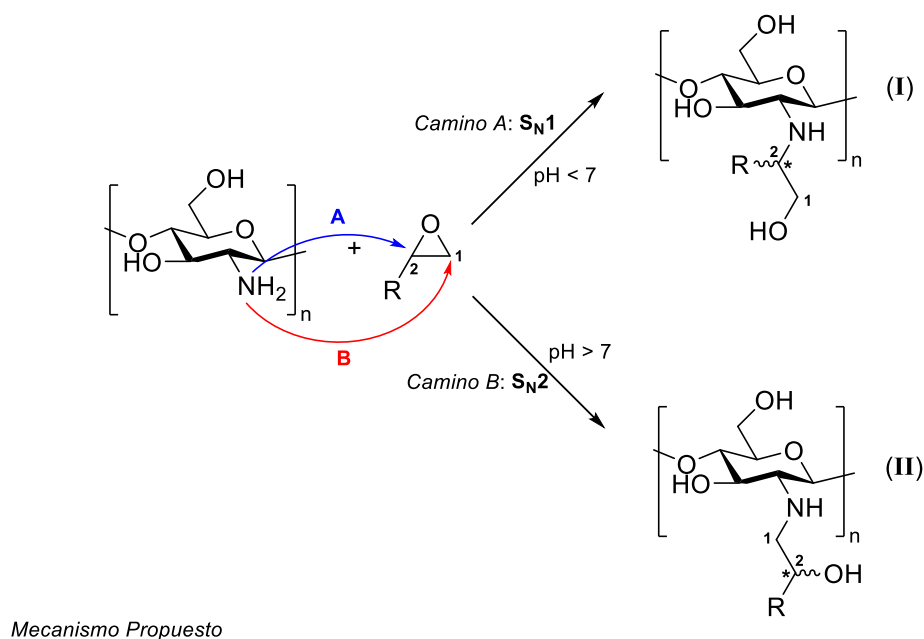


**Figura 87.** (a) Diferentes tipos de epóxidos en función de su sustitución (I-VI); (b) estructura del ácido *m*-cloroperbenzoico y (c) estructura típica de los oxidantes de tipo Salen

Como consecuencia de sus propiedades nucleófilas, los grupos amino del quitosano pueden reaccionar con epóxidos, especialmente de tipo terminal (Tipo I, Figura 87a) para dar lugar a *N*-hidroxialquil derivados. Es necesario resaltar que la apertura del anillo se puede producir por dos caminos diferentes debido a la naturaleza electrofílica de ambos carbonos unidos al átomo de oxígeno, obteniéndose en ambos casos 1,2-hidroxiamino quitosanos. Desarrollando estas posibilidades de manera general, uno de los factores que gobierna la regioselectividad del proceso de apertura es el pH del medio de reacción. La apertura de un epóxido en medios básicos o neutros generalmente transcurre vía un mecanismo  $S_N2$  sobre el carbono menos sustituido con la correspondiente inversión de la configuración. Sin embargo, en condiciones ácidas el epóxido se protona siendo el epóxido protonado quien experimenta la reacción. En este caso, la apertura del anillo puede transcurrir por un mecanismo  $S_N1$  así como  $S_N2$  obteniéndose en ambos casos la sustitución sobre el carbono más sustituido (Esquema 5).<sup>274</sup> Independientemente de la naturaleza de este ataque se obtiene un nuevo centro estereogénico (Esquema 5, \*) obteniéndose un nuevo diastereoisómero.

<sup>273</sup> Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421–431.

<sup>274</sup> Smith, M. B.; March, J. *March's Advance Organic Chemistry*, 6<sup>a</sup> ed.; John Wiley & Son, Inc.: Hoboken, New Jersey, 2007.



**Esquema 19.** Posibles caminos de reacción idealizados en la apertura de un epóxido: vía mecanismo  $S_N1$  (derivado I) o  $S_N2$  (derivado II); Mecanismos razonables en función del pH del medio

En la práctica, no resulta sencillo controlar la regioselectividad exclusivamente mediante el pH del medio. Además, ésta está influenciada por otros factores como la temperatura. Específicamente, en medio ácido (ej. HBr, HCl o  $H_2SO_4$ ) la selectividad es a menudo baja, obteniéndose una mezcla de epóxidos (tipo I y II).

Después de todo este desarrollo mecanístico, resulta significativo la ausencia de estudios sobre la regioselectividad en quitosano. De hecho, hasta donde abarca nuestro conocimiento esta temática no se ha explorado ni se ha propuesto hasta la fecha ninguna estructura de tipo I por ataque nucleófilo del grupo amino. Es más, cuando se considera el pH en la apertura del epóxido múltiples autores consideran que a pH básico la apertura del anillo (de tipo II) la provoca el OH primario de la posición C-6 mientras que a pH ácido, exclusivamente el grupo amino del quitosano.<sup>275</sup> Resulta razonable en este punto cuestionarse esta afirmación ya que a pH básico el grupo amino del quitosano se

<sup>275</sup> Ver por ejemplo: (a) Ravi-Kumar, M. N. V.; Muzzarelli, R. A. A.; Muzzarelli, C.; Sashiwa, H.; Domb, A. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6017–6084; (b) Aranaz, I.; Harris, R.; Heras, A. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 308–330.



encuentra totalmente desprotonado presentando sus propiedades nucleófilas completamente intactas, contrariamente a lo que ocurre a pH ácido, donde previsiblemente el grupo amino esté en mayor proporción como  $\text{NH}_3^+$  y consecuente pérdida de nucleofilia. Además, en base a la reactividad general de los grupos hidroxilos, para desprotonar un hidroxilo alquílico sería necesario una base fuerte como son el Na o NaH en comparación con los hidroxilos fenólicos cuya acidez intrínseca permite que una base como NaOH permita la obtención del fenolato correspondiente. Las bases conjugadas de ácidos débiles, son bases fuertes siendo este el caso de los alcóxidos que son también nucleófilos fuertes. Así, un alcóxido podría presentar propiedades nucleófilas como para poder reaccionar selectivamente antes que los grupos amino, pero es un objetivo complicado poderlo conseguir mediante un simple ajuste del pH del medio con NaOH, por lo que conseguir de manera selectiva la apertura del epóxido por el OH en C-6 es un reto difícilmente abordable en las condiciones especificadas en la bibliografía.<sup>275</sup>

Mediante reacción con epoxifluoresceína se ha llevado a cabo la síntesis de derivados de quitosano para obtener sondas fluorescentes sensibles tanto a pH como a temperatura.<sup>276</sup> Por otra parte, copolímeros de quitosano con resinas de tipo epoxi permite su uso incluso en plataformas petrolíferas como acidificante.<sup>277</sup> Adicionalmente, se han diseñado membranas híbridas orgánicas-inorgánicas mediante modificación del quitosano con polidimetilsiloxanos consiguiéndose una mejora de las propiedades físicas y mecánicas del polímero.<sup>278</sup> Sin embargo, la aplicación más importante que involucra la apertura de un epóxido es la formación de un derivado soluble en  $\text{H}_2\text{O}$  mediante reacción directa con el cloruro de glicidiltrimetilamonio<sup>279a</sup> o bien formándolo *in situ* a partir del cloruro de *N*-(3-cloro-2-hidroxiopropil)trimetilamonio en medio básico.<sup>279b</sup>

Por último, otra de las reacciones clásicas aplicadas sobre el quitosano es la formación de iminas o *bases de Schiff*, que está basada en la condensación entre el grupo amino del quitosano y un aldehído o cetona (aldiminas o cetiminas, respectivamente). El resultado de esta condensación es la formación de un enlace azometino,  $\text{C}=\text{N}$ , que tras una reducción adecuada, por ejemplo mediante  $\text{NaBH}_4$  o  $\text{H}_2$ , conduce a la obtención de

---

<sup>276</sup> Guan, X.; Liu, X.; Su, Z. *J. Appl. Polym. Sci.* **2007**, *104*, 3960–3966.

<sup>277</sup> Cestari, A. R.; Vieira, E. F. S.; Alves, F. J.; Silva, E. C. S.; Andrade Jr, M. A. S. *J. Hazard. Mater.* **2012**, *213-214*, 109–166.

<sup>278</sup> Enescu, D.; Hamciuc, V.; Ardeleanu, R.; Cristea, M.; Ioanid, A.; Harabagiu, V.; Simionescu, B. C. *Carbohydr. Polym.* **2009**, *76*, 268–278.

<sup>279</sup> (a) Loubaki, E.; Ourevitch, M.; Sicsic, S. *Eur. Polym. J.* **1991**, *27*, 311–317; (b) Sajomsang, W.; Tantayanon, S.; Tangpasuthadol, V.; Daly, W. H. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 2502–2511.

*N*-alquilderivados. De forma similar al resto de reacciones, la obtención de derivados, en general, conduce a una mejora de las propiedades intrínsecas del polímero o bien le confiere nuevas propiedades ampliando el rango de aplicaciones. En este contexto, la reacción con diferentes aldehídos alifáticos y aromáticos permite la obtención de films con propiedades antifúngicas y bactericidas.<sup>280</sup> Por otra parte, iminas derivadas imidazoilquitosanos permiten una absorción efectiva de cationes metálicos tales como Ag<sup>+</sup>, Cu<sup>2+</sup> o Ni<sup>2+</sup>.<sup>281</sup> Adicionalmente, se ha descrito que iminas fluorescentes, derivadas de quitosano, pueden ser empleadas como sensores de polaridad, entre los que destaca la detección de disolventes por cambios en la emisión de fluorescencia.<sup>282</sup>

Analizando la naturaleza de estas iminas, es necesario resaltar que, generalmente, la estabilidad de estos compuestos aumenta notablemente cuando el aldehído o la correspondiente amina son aromáticos.<sup>283</sup> En la síntesis de iminas están implicadas varias etapas, siendo la primera de ellas la formación de un intermedio tetraédrico (carbinolamina) que se forma como consecuencia del ataque nucleófilo del grupo amino al carbono carbonílico (Esquema 6). La carbinolamina es una especie lábil lo que complica su detección y aislamiento, no obstante, se han descrito algunos ejemplos de estos intermedios tetraédricos estables.<sup>284</sup> La segunda etapa, es la eliminación de H<sub>2</sub>O, lo que conduce a la formación de la imina correspondiente. Cuando la reacción se lleva a cabo en medios acuosos la etapa limitante de la velocidad es dependiente del pH. Concretamente, la formación del intermedio carbionalimina puede transcurrir *vía* un intermedio catiónico o mediante zwitterión, dependiendo del pH del medio.<sup>285</sup> Por otra parte, la formación de este tipo de intermedios en disolventes orgánicos parece transcurrir por un mecanismo concertado que no implica especies cargadas.

Las iminas se comportan como bases de Brønsted por lo que pueden protonarse en presencia de ácidos tanto orgánicos como inorgánicos, en ausencia de H<sub>2</sub>O.<sup>286</sup> La

---

<sup>280</sup> Marin, L.; Ailincăi, D.; Mares, M.; Paslaru, E.; Cristea, M.; Nica, V.; Simionescu, B. C. *Carbohydr. Polym.* **2015**, *117*, 762–770.

<sup>281</sup> Pestov, A. V.; Mehaev, A. V.; Kodess, M. I.; Ezhikova, M. A.; Azarova, Y. A.; Bratskaya, S. Y. *Carbohydr. Polym.* **2016**, *138*, 252–258.

<sup>282</sup> Jatunov, S.; Franconetti, A.; Prado-Gotor, R.; Heras, A.; Mengíbar, M.; Cabrera-Escribano, F. *Carbohydr. Polym.* **2015**, *123*, 288–296.

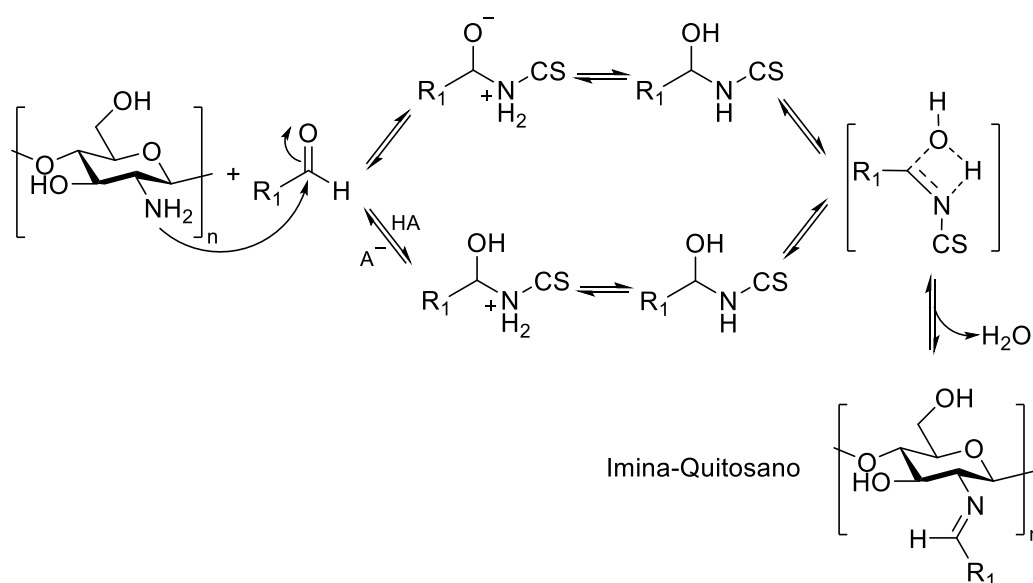
<sup>283</sup> Ciaccia, M.; Di Stefano, S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 646–654.

<sup>284</sup> (a) Evans, D. A.; Borg, G.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3188–3191; (b) Hooley, R. J.; Iwasawa, T.; Rebek Jr, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15330–15339.

<sup>285</sup> Rosenberg, S.; Silver, S. M.; Sayer, J. M.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7986–7998.

<sup>286</sup> Alex, S.; Turcotte, P.; Fournier, R.; Vocelle, D. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 239–245.

presencia o ausencia de H<sub>2</sub>O es crucial debido a que la formación del enlace C=N es reversible. Así, de la misma forma que interviene en la formación de la imina, está implicada en la hidrólisis del enlace C=N, generando de nuevo los correspondientes compuestos de partida. Esta hidrólisis puede realizarse tanto en medio ácido como básico, estando catalizada por cationes metálicos de tipo Zn<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup> o Ni<sup>2+</sup>.<sup>287</sup> Además de la hidrólisis, otras de las reacciones reversibles que involucran a las iminas son la transiminación, que consiste en un intercambio amino-imino, así como la metátesis de iminas, es decir, un intercambio imina-imina.<sup>283</sup>



**Esquema 20.** Mecanismos propuestos para los equilibrios de formación e hidrólisis de iminas en medios acuosos (vía zwitterión y mecanismo catiónico)

Relacionado con la química del quitosano, hay que especificar que la caracterización del polímero se realiza en medios ácidos acuosos, por lo que el proceso de hidrólisis afecta significativamente la caracterización de este tipo de compuestos, siendo el protón imínico a menudo confundido con el del aldehído de partida.<sup>282</sup> Para finalizar queremos resaltar la importancia de estas iminas poliméricas ya que el quitosano además de poder formar bases de Schiff con relativa facilidad, puede actuar como catalizador en la síntesis de iminas derivadas de compuestos aromáticos.<sup>288</sup> Este hecho infiere en el gran potencial del quitosano como catalizador quiral tanto en catálisis metálica como organometálica, campo de aplicación con un amplio margen de desarrollo en los próximos años.

<sup>287</sup> Dash, A. C.; Dash, B.; Praharaj, S. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1981**, 2063–2069.

<sup>288</sup> Dekamin, M. G.; Azimoshan, M.; Ramezani, L. *Green Chem.* **2013**, *15*, 811–820.

## Objetivos Generales

En esta segunda parte de la Tesis se pretende contribuir al desarrollo de la química del quitosano, procedente de residuos agroindustriales de cangrejo rojo, para su uso en distintos campos. Por ello que se plantean los siguientes objetivos generales:

1. Obtención y caracterización de nuevos biomateriales fluorescentes basados en quitosano, mediante la formación de sales de piridinio derivadas del biopolímero. Evaluación de estos nuevos biomateriales como sensores y de su aplicabilidad en óptica no lineal
2. Desarrollo de nuevos organocatalizadores biocompatibles basados en quitosano y determinados derivados de éste que tengan aplicación en catálisis estereoselectiva en fase heterogénea. Estudio preliminar.

*Síntesis de sistemas Piridinio-Quitosano: En búsqueda de  
materiales multifuncionalizados*

**Capítulo 4**

---

---

## 4.1. Antecedentes

### 4.1.1. Materiales orgánicos conjugados en óptica no-lineal: Cromóforos D- $\pi$ -A

La interacción de la luz con la materia conduce a una respuesta, la cual se puede dividir en dos fenómenos claramente diferenciados, lineal y no lineal. Así, cuando la luz interacciona con algún tipo de material, como por ejemplo un vidrio o un material opaco, la radiación puede sufrir una pérdida de intensidad e incluso una modificación en su estado de polarización dando lugar a efectos como la absorción, difracción o refracción, entre otros. Sin embargo, en estas situaciones no se modifican las propiedades esenciales como son su longitud de onda o su frecuencia, tratándose por tanto de fenómenos ópticos lineales. En base a esto, es razonable pensar que cuando la interacción de la materia con una onda electromagnética modifica las propiedades principales de la luz está teniendo lugar un fenómeno de óptica no lineal. La diferencia básica entre ambos fenómenos se debe a la intensidad del estímulo, así cuando la intensidad de la luz es baja o moderada tiene lugar fenómenos de respuesta lineales mientras que radiaciones como la luz láser son lo suficientemente intensas como para modificar las propiedades ópticas y conducir a una respuesta no lineal.<sup>289</sup>

Considerando el mundo que nos rodea como un sistema físico real, es lógico pensar que se trata de un sistema no lineal ya que cualquier respuesta nunca es exactamente proporcional al estímulo aplicado. A priori, en la naturaleza se busca minimizar los efectos de la no linealidad, sin embargo, desde un punto de vista del desarrollo de aplicaciones tales como dispositivos electrónicos, procesos de comunicación o almacenamiento de datos, la respuesta no lineal es clave para el desarrollo de estas tecnologías.<sup>290</sup> Especialmente, desde el descubrimiento de polímeros semiconductores,<sup>291</sup> las moléculas orgánicas  $\pi$ -conjugadas así como las poliméricas han emergido como materiales prometedores para aplicaciones en óptica no lineal. Estas moléculas, en comparación con los semiconductores convencionales basados en silicio y otros materiales inorgánicos (ej.  $\text{LiNbO}_3$  o  $\text{SrTiO}_3$ ),<sup>292</sup> se pueden sintetizar fácilmente a gran

---

<sup>289</sup> Boyd, R. W. The Nonlinear Optical Susceptibility. En *Nonlinear Optics*; 3ª Ed. Academy Press: New York, 2008; pg. 1–67.

<sup>290</sup> Castet, F.; Rodriguez, V.; Pozzo, J.-L.; Ducasse, L.; Plaquet, A.; Champagne, B. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2656–2665.

<sup>291</sup> Shirakawa, H.; Louis, E. J.; MacDiarmid, A. G.; Chiang, C. K.; Heeger, A. J. *Chem. Commun.* **1977**, 578–580.

<sup>292</sup> Cetin, A.; Kibar, R.; Hatipoglu, M.; Karabulut, Y.; Can, N. *Phys. B* **2010**, *405*, 2323–2325.

escala así como aislar con elevada pureza. Además, el hecho de poder caracterizar estas moléculas orgánicas de manera simple por medio de diferentes técnicas permite entender en profundidad la relación entre su estructura y la actividad presentada.

Para entender de forma más clara esta visión, es necesario desarrollar algunas nociones básicas de la teoría sobre la que describe la óptica no lineal. Así, la interacción de un campo electromagnético con la materia induce una polarización (P) y, a bajas intensidades de radiación, esta polarización es proporcional al campo eléctrico aplicado (E), donde  $\chi^{(1)}$  es la susceptibilidad lineal (Ecuación 1).

$$P = \chi^{(1)} \times E \quad (\text{Ecuación 1})$$

Cuando el material se expone a un campo de alta intensidad, la polarización no es una función lineal del campo eléctrico aplicado, expresándose en estos sistemas como se muestra en la Ecuación 2.

$$P = \chi^{(1)} \times E + \chi^{(2)} \times E^2 + \chi^{(3)} \times E^3 + \dots \quad (\text{Ecuación 2})$$

Donde  $\chi^{(2)}$  y  $\chi^{(3)}$  son las susceptibilidades de segundo y tercer orden respectivamente para un material cualquiera. A nivel molecular, cuando se considera que la radiación pasa a través de una molécula, la ecuación anterior se puede reescribir según la Ecuación 3.

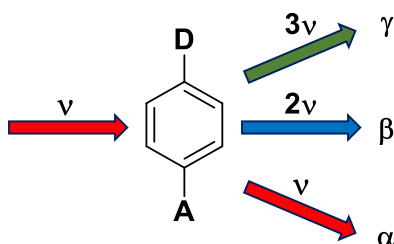
$$P = \mu_0 + \alpha \times E + \beta \times E^2 + \gamma \times E^3 + \dots \quad (\text{Ecuación 3})$$

Donde  $\mu_0$  es el momento dipolar permanente y  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  son las susceptibilidades moleculares de primer, segundo y tercer orden, respectivamente. La susceptibilidad  $\alpha$ , se denomina polarizabilidad y describe el comportamiento lineal de una molécula, mientras que  $\beta$  y  $\gamma$  son las hiperpolarizabilidades de primer y segundo orden, las cuales describen el comportamiento no lineal. En el caso de que la luz atravesase una molécula que posea la hiperpolarizabilidad ( $\beta$ ) como característica, la radiación tendrá una frecuencia de  $2\nu$ , hecho conocido como generación del segundo armónico y de forma análoga para el caso del tercer armónico ( $3\nu$ ).<sup>293</sup>

---

<sup>293</sup> Nayar, C. R.; Ravikumar, R. *J. Coord. Chem.* **2014**, *67*, 1–16.

Entre las moléculas orgánicas empleadas en óptica no lineal (NLO) se encuentran los cromóforos dipolares presentando un sistema donador-sistema aromático conjugado-aceptor (D- $\pi$ -A), también llamados sistemas *push-pull* (Figura 88). Este tipo de sistemas presentan no linealidad óptica de segundo orden ( $\mu\beta$ ), la cual es el producto escalar entre el momento dipolar ( $\mu$ ) y la hiperpolarizabilidad de primer orden ( $\beta$ ), la cual se genera por una transferencia de carga intramolecular entre el grupo donador y el aceptor.



**Figura 88.** Ilustración sobre el comportamiento de la frecuencia ( $\nu$ ) de la luz a través de una molécula D- $\pi$ -A y su implicación en óptica lineal y no lineal

En definitiva el valor de  $\beta$  está relacionado con la fuerza donadora o aceptora de los grupos unidos al sistema  $\pi$ . Se han descrito multitud de estudios realizando comparaciones sistemáticas entre diferentes tipos de donadores y aceptores así como variaciones en la conjugación de enlaces de tipo  $\pi$ , observándose que el valor de  $\beta$  aumenta al aumentar la fuerza del donador y el aceptor así como al incrementar la separación entre ambos grupos funcionales siempre que se mantenga entre ellos la conjugación.<sup>294</sup> Entre los sistemas *push-pull* se pueden encontrar los sistemas monodimensionales (1D), bidimensionales (2D) así como de manera más reciente se han desarrollado sistemas cuadrupolares y octupolares. Estos sistemas orgánicos, en general, presentan mejores propiedades físicas, constantes dieléctricas más bajas y mayor resistencia al daño óptico en comparación con los materiales inorgánicos.

A modo de resumen, los sistemas monodimensionales se basan en cromóforos donadores-aceptores con espaciadores  $\pi$  de forma asimétrica, en los que modificaciones relacionadas con el aumento de la longitud del espaciador así como la naturaleza del donador/aceptor aumentan la  $\beta$ , como por ejemplo, el uso de estilbeno y un grupo metoxi en la unidad donadora derivada de tiofeno (Figura 89a)<sup>295</sup> o materiales con un grupo azo

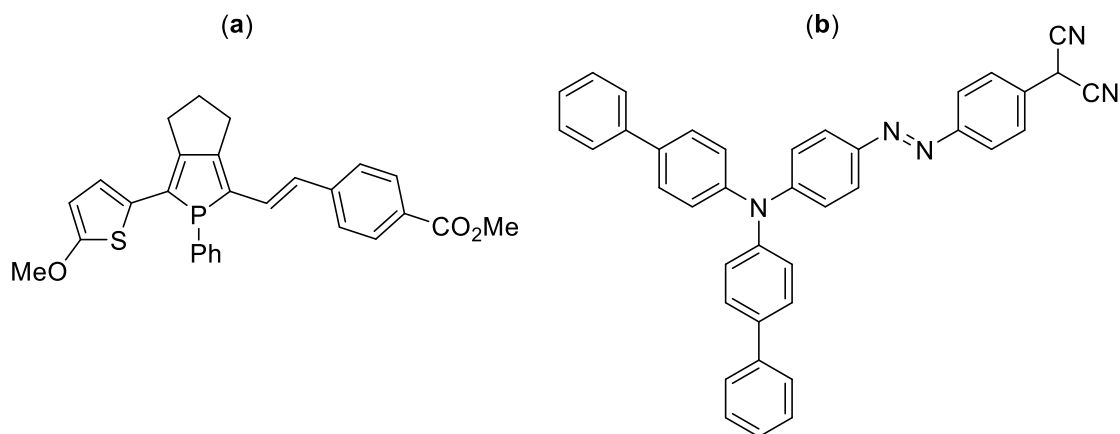
<sup>294</sup> Kim, T.-D.; Lee, K.-S. *Macromol. Rapid Commun.* **2015**, *36*, 943–958.

<sup>295</sup> Matano, Y.; Miyajima, T.; Imahori, H.; Kimura, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6200–6205.



como espaciador.<sup>296</sup> Los materiales con grupos azo permiten la obtención de cromóforos con buenos valores de  $\beta$ , estabilidad térmica y una adecuada transparencia.<sup>297</sup>

Por otra parte, los sistemas 2D se caracterizan por poseer un sistema  $\pi$ -deslocalizado en dos ejes de transferencia de carga formando estructuras cristalinas no centrosimétricas de tipo D- $\pi$ -A- $\pi$ -D o A- $\pi$ -D- $\pi$ -A (Figura 89b).<sup>298</sup> Las estructuras de estos cromóforos presentan una disposición en forma de U, V, X o Y.



**Figura 89.** Cromóforos de tipo *push-pull* de tipo monodimensional (a) y bidimensional (b)

Los sistemas octopolares son materiales que permiten la absorción de dos fotones con una estructura simétrica de tipo D- $\pi$ -D o A- $\pi$ -A (Figura 6).<sup>299</sup> La principal característica de estos sistemas es que no poseen momento dipolar ni estado fundamental ni en estado excitado, pero si una elevada  $\beta$ .<sup>300</sup> Un diseño adecuado de estos sistemas es sustituir sistemas  $\pi$ -conjugados de forma no centrosimétrica.<sup>301</sup> Además, deben exhibir transferencia de carga desde la periferia hasta el centro de la molécula.

<sup>296</sup> Ren, L.; Li, G. Y.; Hu, X.; Xia, X. L.; Shen, J. R.; Jia, D. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1511–1513.

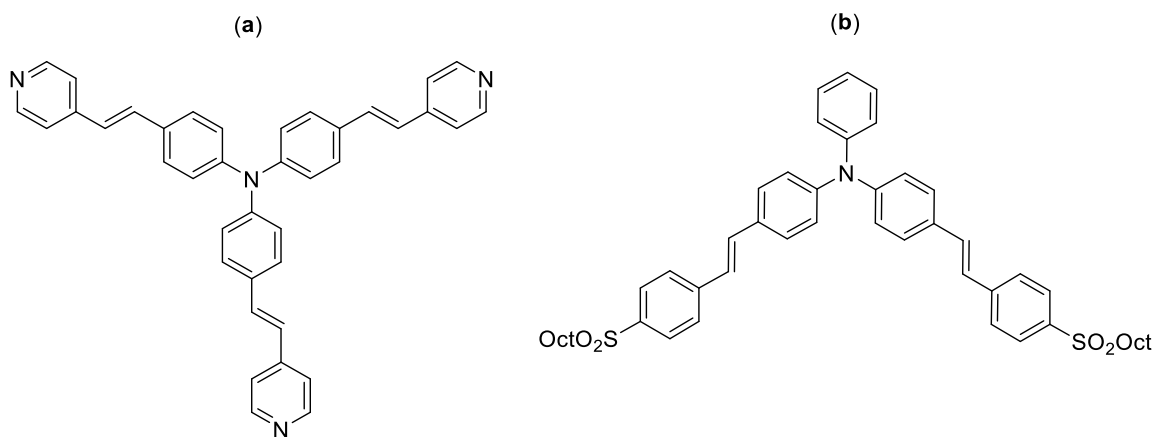
<sup>297</sup> Ren, L.; Li, G. Y.; Hu, X.; Xia, X. L.; Shen, J. R.; Jia, D. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1511–1513.

<sup>298</sup> Ishow, E.; Bellaïche, C.; Bouteiller, L.; Nakatani, K.; Delaire, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15744–15745

<sup>299</sup> Bhaskar, A.; Ramakrishna, G.; Lu, Z.; Twieg, R.; Hales, J. M.; Hagan, D. J.; Van Stryland, E.; Goodson III, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11840–11849.

<sup>300</sup> Zyss, J.; Ledoux, I. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 77–105.

<sup>301</sup> Lambert, C.; Nöll, G.; Schämlzlin, E.; Meerholz, K.; Bräuchle, C. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2129–2135.



**Figura 90.** Estructura de: (a) un cromóforo octopolar [Ref. 85] y (b) cromóforo cuadrupolar

## 4.2. Objetivos Específicos

En base a los antecedentes propuestos y las consideraciones generales sobre la química del quitosano se proponen los siguientes objetivos específicos:

1. Síntesis de nuevos derivados quitosano-piridinio cuaternizados a partir de quitosanos de diferente peso molecular y grado de desacetilación.
2. Establecer una metodología para caracterizar sistemáticamente los derivados de quitosano, que cumplan con los criterios propios de los derivados de quitosano de segunda generación.
3. Estudio sobre la aplicación de estos compuestos como sensores redox así como su aplicabilidad en óptica no lineal.

### 4.3. Resultados y Discusión<sup>302</sup>

El diseño de materiales poliméricos derivados de quitosano que posean unas propiedades específicas requiere el conocimiento de las características físicoquímicas del material de partida a nivel morfológico como son su grado de desacetilación o su peso molecular. Debido a los profundos problemas en la caracterización de estos materiales que se ha comentado en la introducción, hoy en día, se tiende a evolucionar hacia quitosanos conocidos como de *tercera generación*<sup>303</sup> frente a *quitosanos de primera generación*, ampliamente extendidos en la actualidad, los cuales están mal caracterizados, con una composición y pureza variable, y en su mayoría no aptos para cualquier aplicación comercial. A medio camino, pero siendo la novedad en la actualidad, se encuentran los *quitosanos de segunda generación*, en donde se incluyen los utilizados en este y sucesivos capítulos.

#### 4.3.1. Síntesis y caracterización de sistemas quitosano-piridinio

Los complejos de quitosano **91-99** (Esquema 21) se han sintetizado a partir de las sales de pirilio simétricas descritas en el Capítulo 1. Específicamente, estas reacciones se han diseñado para conseguir un leve patrón de sustitución del esqueleto polimérico de manera que se mantengan las propiedades intrínsecas del biopolímero de partida. De hecho, los grados de *N*-sustitución (DS), los cuales son una medida del número de unidades incorporadas al polímero, en ningún caso superan el 4.3%. Estas reacciones se producen por ataque nucleófilo del grupo amino del quitosano sobre la posición C-2 (C-6) y posterior ciclación en medio ácido generando la sal de piridinio correspondiente. La formación de este tipo de compuestos se evidencia fácilmente debido a su emisión UV tras dos días de reacción, no obstante, para asegurar un patrón de sustitución medible mediante <sup>1</sup>H RMN, la reacción se deja bajo las condiciones descritas en la parte experimental.

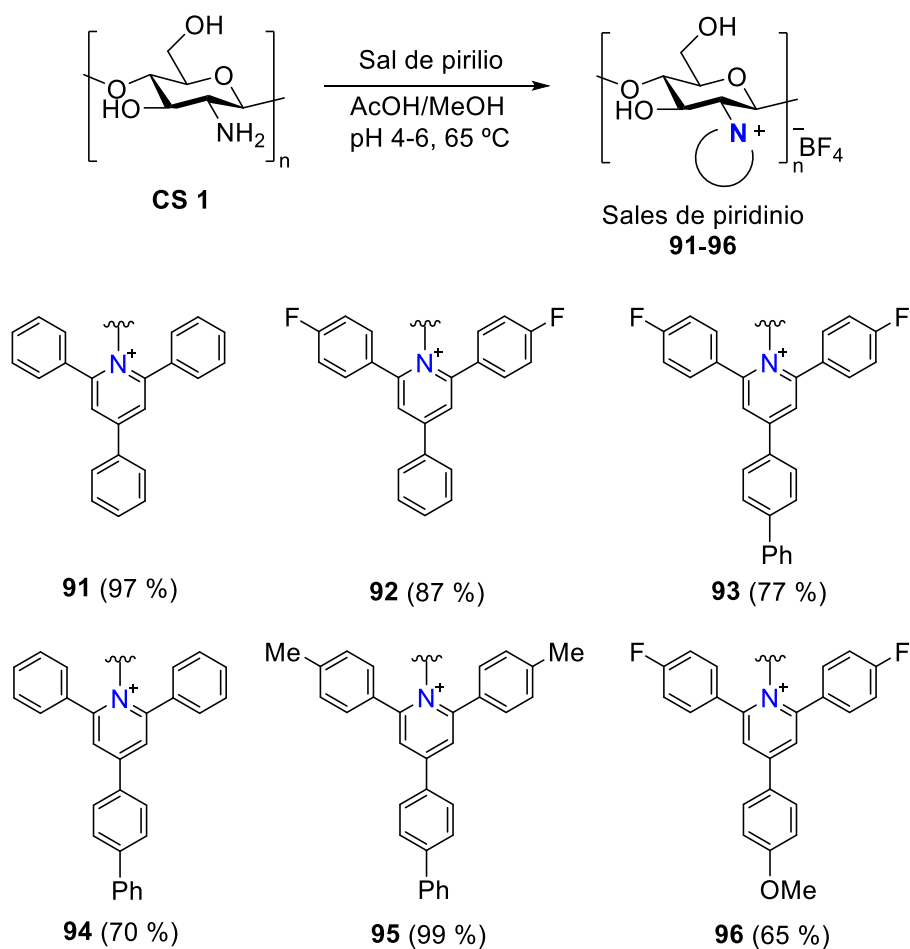
Para llevar a cabo reacciones sobre quitosano se requiere su solubilización en medio ácido, por lo que se han realizado principalmente a dos rangos de pH, uno más bajo (4.0–4.6) y el segundo a 5.1. Es necesario resaltar en este punto que los valores de DS

---

<sup>302</sup> Franconetti, A.; Contreras-Bernal, L.; Prado-Gotor, R.; Cabrera-Escribano, F. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 74274–74283

<sup>303</sup> Aún en el futuro. Quitosanos caracterizados por ser poco polidispersos así como patrones de acetilación, actividad biológica y modos de actuación celular conocidos.

son dependientes del pH, así por ejemplo, la síntesis de los compuestos **91** y **92** al pH más bajo da unos DS de 1.4% para el compuesto **91** y 1.2% para el compuesto **92**, mientras que a pH 5.1 presenta unos valores de DS de 4.3 y 3.4%, respectivamente.



**Esquema 21.** Síntesis de complejos piridinio-quitosano (**91-96**)

Los compuestos **98** y **99** presentan la misma unidad de piridinio que el compuesto **91**, sin embargo, el esqueleto polimérico es diferente a nivel morfológico. Este hecho se debe a que estos compuestos se han sintetizado a partir de los quitosanos **CS 2** y **CS 3**, respectivamente. Si se compara los valores de DS (Tabla 19) para estos compuestos se observa que el compuesto **99**, obtenido a partir de **CS 3** (pH 4.5), presenta un valor de DS de 1.6% mayor que el calculado para el compuesto **91** (DS 1.4%, pH 4.3), el cual se obtiene a partir de **CS 1**. En el caso del compuesto **98**, preparado a partir de un quitosano de alta pureza (**CS 2**), se obtiene el menor valor de DS incluso al aumentar el pH al que tiene lugar la reacción (DS 0.5%, pH 5.0). Esta característica pone de manifiesto que el

grado de *N*-sustitución (DS) está relacionado con el grado de desacetilación (DD) así como con el peso molecular del polímero. En este sentido, el mayor DS se obtiene con el menor  $M_w$ , mientras que con el **CS 2** de mayor peso molecular ( $M_w$  116390 g mol<sup>-1</sup>) se obtiene el menor DS. Por el contrario, en relación a los DD, un mayor valor de DD implica un mayor número de grupos aminos capaces de reaccionar con la sal de pirilio y por tanto se obtiene un mayor valor de DS.

De manera convencional, la caracterización de los compuestos obtenidos se realiza mediante análisis de infrarrojo con transformada de Fourier (FT-IR) en comparación con el quitosano no sustituido. El quitosano comercial **CS 1** presenta las bandas típicas a 3326 cm<sup>-1</sup> correspondientes a la vibración de tensión de los O–H y N–H de los grupos hidroxilos y aminos implicados en enlaces de hidrógeno intermoleculares. Por otra parte, la banda a 2873 cm<sup>-1</sup> se asigna a la tensión de los enlaces C–H presentes en el esqueleto del carbohidrato. Además, se observan las bandas de amida I y II a 1648 y 1575 cm<sup>-1</sup>, respectivamente. Otras bandas menos importantes, observadas en el quitosano, son las bandas a 1417, 1372 y 1313 cm<sup>-1</sup> correspondiente a la tensión de vibración del CH<sub>2</sub>, al modo de flexión del C–H y a la banda de amida III, respectivamente. Las bandas más interesantes del quitosano desde un punto de vista estructural son la tensión asimétrica del enlace C–O–C a 1151 cm<sup>-1</sup> así como las bandas de tensión de los grupos hidroxilos C–O tanto secundarios a 1061 cm<sup>-1</sup> como primarios a 1025 cm<sup>-1</sup>. A partir de la relación entre los picos de absorbancia de estas vibraciones  $A_{1025}/A_{1061}$  se puede obtener información sobre la *N*- y *O*-sustitución.<sup>304</sup> Si esta relación se mantiene inalterada, en comparación con el quitosano de partida, tras llevar a cabo la reacción sobre el polímero implica una regioselectividad sobre la *N*-sustitución. Por último, la banda a 894 cm<sup>-1</sup> se asigna al enlace glucosídico C–O–C del quitosano.

El espectro de FT-IR para el derivado de quitosano **91** no muestra cambios apreciables en comparación con el quitosano **CS 1**, excepto para la banda a 1664 cm<sup>-1</sup> correspondiente a los enlaces C=C de los anillos aromáticos. En el caso de los compuestos **92**, **93** y **96** se debería observar las vibraciones C–F, sin embargo, en base al número de ondas esperado para este pico, éste se encuentra solapado con la tensión de vibración de los grupos hidroxilos primarios y secundarios. Por la tanto, que esta vibración no se

---

<sup>304</sup> Koutroumanis, K. P.; Avgoustakis, K.; Bikiaris, D. *Carbohydr. Polym.* **2010**, 82, 181–188.

observe es previsible si se tiene en cuenta los valores de DS obtenido para estas reacciones.

**Tabla 19.** Derivados fluorescentes piridinio-quitosano sintetizados

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	DS (%)	Rdto (%)	$\lambda_e^d$ (nm)
<b>91</b>	H	H	1.4 (0.5 <sup>a</sup> , 1.6 <sup>b</sup> , 4.3 <sup>c</sup> )	97 (90 <sup>a</sup> , 65 <sup>b</sup> , 94 <sup>c</sup> )	465
<b>92</b>	H	F	1.2 (3.4 <sup>c</sup> )	87 (77 <sup>c</sup> )	354
<b>93</b>	Ph	F	1.1	77	386
<b>94</b>	Ph	H	0.5	70	376
<b>95</b>	Ph	Me	1.2	99	392
<b>97</b>	OMe	F	0.4	73	451

<sup>a</sup> Correspondiente al compuesto **98** obtenido a partir de **CS 2**; <sup>b</sup> Correspondiente al compuesto **99** obtenido a partir de **CS 3**; <sup>c</sup> Síntesis realizada a pH 5.1; <sup>d</sup> Las longitud de onda de excitación se corresponden con el máximo de absorción UV-visible para cada complejo.

El espectro de <sup>1</sup>H RMN para el compuesto **91** muestra picos característicos a 4.93 y 4.63 ppm correspondientes a H-1<sub>GluN</sub> y H-1<sub>GluNAc</sub> del quitosano, respectivamente. Las integrales relativas para estos picos se mantienen inalteradas para todos los compuestos como se podría esperar ya que el valor de DD no cambia de un derivado a otro. En este espectro, las señales entre 3.95 y 3.75 ppm se asignan a los protones del carbohidrato H-3, H-4, H-5, H-6 y H-6'. Por otra parte, la señal a 3.24 ppm se corresponde con H-2<sub>GluN</sub>, mientras que el H-2<sub>GluNAc</sub> se localiza en el rango de 3.95–3.75 ppm. Finalmente, la señal a 2.05 ppm, la cual está solapada con el pico del ácido acético deuterado, se asigna a los protones CH<sub>3</sub> de la fracción no desacetilada del quitosano. Es necesario resaltar que no se observan cambios perceptibles en el desplazamiento químico de las regiones asignadas al esqueleto polimérico en ninguno de los compuestos sintetizados (**91-99**). En base a esto, para analizar el espectro se centra el interés, principalmente, sobre la región aromática correspondiente a la unidad de piridinio incorporada. La tendencia general para los compuestos obtenidos es un ensanchamiento de las señales de esta región, hecho que es indicativo de poseer un tiempo de correlación ( $\tau$ ) similar al polímero en el cual se ha incorporado. Adicionalmente, se corrobora la presencia de la sal de piridinio al observarse carbonos aromáticos en el espectro de <sup>13</sup>C CPMAS RMN en estado sólido. Empleando esta técnica, el espectro del compuesto **95** muestra una señal a 31.3 ppm asignada al grupo CH<sub>3</sub> de las posiciones *para* de los anillos de fenilo de las posiciones 2 y 6 del catión piridinio. Para el caso del compuesto **96**, desafortunadamente, no se observa el carbono correspondiente al grupo OMe ya que éste debe encontrarse solapado con el C-2 del

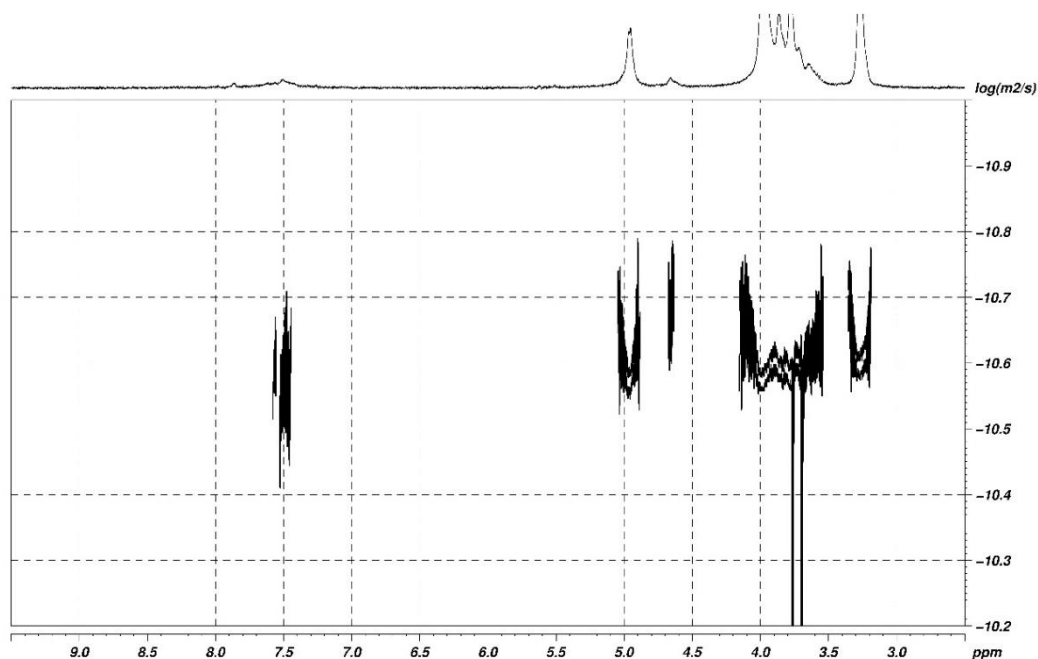
esqueleto de quitosano a 56.9 ppm. Además, los carbonos del catión piridinio C-2', C-4' y C-6' se encuentra desapantallados (señal a 141.1 ppm) mostrando la misma tendencia que el precursor de pirilio.

Por último, la espectroscopía de  $^{19}\text{F}$  RMN se ha empleado de manera novedosa sobre los derivados de quitosano con el objetivo de revelar la presencia de los átomos de flúor como sustituyentes así como parte del anión  $\text{BF}_4^-$ . Así, los compuestos **92**, **93** y **96** presentan singuletes anchos (los espectros se han adquirido sin desacoplamiento de  $^1\text{H}$ ) a  $-113.25$ ,  $-101.50$  y  $-102.25$  ppm para los átomos de flúor unidos a los anillos de fenilo, respectivamente. Por otra parte, el desplazamiento químico del anión  $\text{BF}_4^-$  presenta un  $\delta_{\text{F}}$  completamente diferente, siendo observado en el rango entre  $-144.42$  (para el compuesto **95**) y  $-156.00$  ppm (para el compuesto **94**). Todos los compuestos muestran dos señales en este rango asociadas al acoplamiento del flúor con los dos isótopos del átomo de boro ( $^{10}\text{B}$  y  $^{11}\text{B}$ ). La utilidad de esta metodología destaca cuando el compuesto **96** se disuelve bajo una agitación vigorosa en una mezcla de  $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$  (3:1). En estas condiciones se produce un intercambio aniónico desde  $\text{BF}_4^-$  a  $\text{AcO}^-$  (compuesto **97**) y por tanto, el espectro  $^{19}\text{F}$  RMN no muestra señal para el anión  $\text{BF}_4^-$  en el  $\delta_{\text{F}}$  esperado, incluso después de múltiples barridos. Teniendo en cuenta esta característica, como se podría esperar para este complejo, el espectro de  $^{13}\text{C}$  CPMAS RMN muestra una señal a 24.1 ppm correspondiente al anión  $\text{AcO}^-$ .

Para los valores de DS obtenidos, es necesario especificar que las técnicas comentadas hasta el momento, tanto FT-IR como RMN no proporcionan información acerca del tipo de unión entre la sal de piridinio y el quitosano. Entre las posibilidades se encuentran un derivado unido mediante enlaces covalentes así como una interacción de tipo iónico quitosano-ligando pirilio. A priori, la formación de complejos basados en una interacción electrostática no es previsible ya que ambas moléculas orgánicas presentan la misma naturaleza positiva. Una propiedad intrínseca de las moléculas pequeñas, es decir, de bajo  $M_w$ , es que presentan una velocidad de difusión mucho mayor que moléculas de mayor tamaño y  $M_w$ . Sin embargo, cuando una molécula pequeña se une a una macromolécula adopta las propiedades de ésta como por ejemplo su velocidad de difusión. Basado en este concepto se han realizado experimentos de difusión tales como filtro de difusión y 2D DOSY, los cuales muestran cualitativamente el mismo coeficiente de difusión para los protones aromáticos que para los protones del esqueleto de quitosano



(Figura 91). Por tanto, de esta manera se corrobora de forma fácil y simple que el derivado presenta una unión de tipo covalente. Por último, la aplicación de un filtro de difusión revela la presencia de un protón desapantallado a 5.50 ppm asignado al H-1 de la unidad de glucosamina en la que se incorpora el catión piridinio.



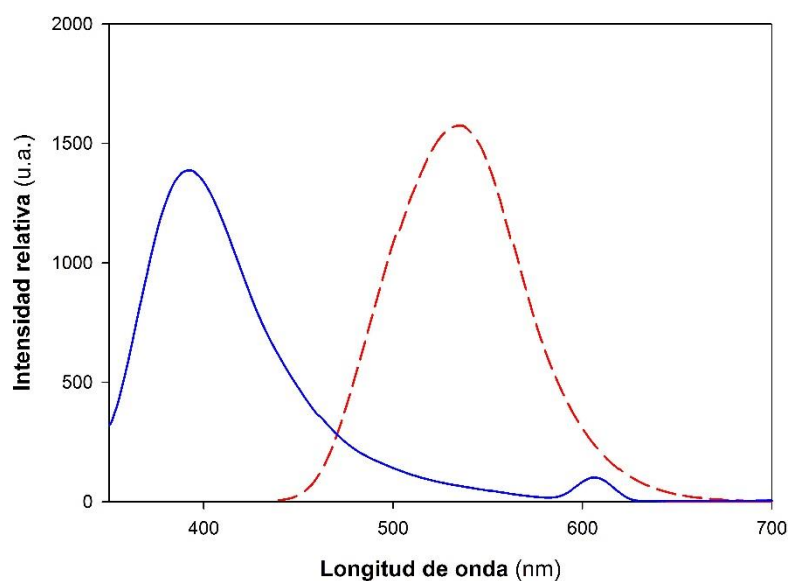
**Figura 91.** Espectro de 2D DOSY  $^1\text{H}$  RMN para el compuesto **91**. La región entre 7.0 y 8.5 ppm se asigna a la unidad aromática introducida en el quitosano

Los compuestos basados en sales de piridinio derivados de quitosano de igual manera que las sales de pirilio presentan entre sus propiedades una fluorescencia intrínseca (Figura 92). La longitud de onda de emisión para los nuevos complejos de piridinio (**91-96**) se encuentra en el rango 354–465 nm (Tabla 19) de acuerdo con los valores descritos en la bibliografía para sales de 2,4,6-triarilpiridinio con aminas sencillas. En este contexto, se puede corroborar la presencia de una sal de piridinio comparando el compuesto **91** ( $\lambda_{\text{em}} = 465$  nm) con el perclorato de 1-metil-2,4,6-trifenilpiridinio<sup>305</sup> así como el tetrafluoroborato de 1,2,4,6-tetrafenilpiridinio<sup>306</sup> ( $\lambda_{\text{em}} = 439$  nm en etanol y 480 nm en DMSO/H<sub>2</sub>O, respectivamente). Bajo las condiciones aplicadas, los complejos de piridinio muestran una intensidad de fluorescencia relativa mayor que sus correspondientes precursores de pirilio teniendo en cuenta el valor de DS (0.1 a 1.4%) de

<sup>305</sup> Knyazhansky, M. I.; Kharlanov, V. A.; Tymiansky, Y. R. *J. Photochem. Photobiol. A* **1998**, *118*, 151–156.

<sup>306</sup> Wang, Z.; Fang, Y.; Sun, J.; Qin, A.; Tang, B. Z. *Sci. China: Chem.* **2013**, *56*, 1187–1190.

estos compuestos. En general la introducción de sustituyentes sobre las posiciones *para* de los anillos de fenilo causa un desplazamiento hacia el rojo de la banda de emisión (Tabla 19). Además, la longitud de onda de emisión se modifica en función de los sustituyentes de la unidad de piridinio, de manera similar a las sales de pirilio (ver Capítulo 1). Por ejemplo, medidas de la emisión de fluorescencia del compuesto **93** ( $R_1 = \text{Ph}$ ;  $R_2 = \text{F}$ ) muestran el máximo de emisión a 386 nm cuando la excitación es a 389 nm, mientras que cuando se introducen sustituyentes metilos como en el caso del compuesto **95** ( $R_1 = \text{Ph}$ ;  $R_2 = \text{Me}$ ) la  $\lambda_{\text{em}}$  se modifica hasta los 392 nm. Por tanto, la introducción de sustituyentes metilos en lugar de flúor en para de los anillos de fenilo sobre las posiciones orto del catión piridinio se produce un desplazamiento sutil de la longitud de onda de emisión hacia longitudes mayores (par **93/95**,  $\Delta\lambda_e = 6$  nm). Sin embargo, modificaciones del sustituyentes en el anillo de fenilo A (posición C-4) provoca cambios mayores en la longitud de onda de emisión. Así, en el par **92/93** el desplazamiento es mayor  $\Delta\lambda_e = 32$  nm como consecuencia de la introducción de un anillo de fenilo en la posición C-4. De la misma manera, en el par **92/96** se observa un  $\Delta\lambda_e = 97$  nm debido a la introducción de un grupo metoxi.



**Figura 92.** Espectro de fluorescencia para el compuesto **91** (azul) y el precursor de pirilio **17** (rojo) en una mezcla AcOH/H<sub>2</sub>OMeOH

#### 4.3.2. Evaluación teórica de complejos de poli(piridinio) como materiales NLO

En base a cálculos teóricos se ha estudiado el comportamiento conformacional así como las propiedades NLO de los materiales sintetizados. Para llevar a cabo este objetivo,

se ha empleado un modelo sencillo basado en el monómero del quitosano que permite extrapolar de forma adecuada ciertas propiedades al polímero.<sup>307</sup> Concretamente, un modelo simplificado se puede aplicar a este sistema teniendo en cuenta el DS obtenido así como presumiblemente una distribución homogénea de unidades de piridinio en el quitosano. Una de las características del modelo empleado es la sustitución del grupo hidroximetilo por un grupo metilo ficticio (6-desoxi-D-glucopiranososa), el cual provoca la inversión de la conformación de la silla en la unidad de carbohidrato. A pesar de este hecho, la conformación de la silla no parece presentar un rol crítico para las propiedades estudiadas en este caso. Otra característica básica de los modelos es la longitud de la conjugación de dobles enlaces que puede ser fácilmente modificada mediante introducción de grupos fenilos en la posición C-4. De la misma manera que los derivados sintetizados, también se han incluido los sustituyentes con las funciones donadoras y aceptoras de electrones correspondientes en cada caso. Con estas consideraciones estructurales se observa que en todos los casos el anillo de fenilo de la posición *para* (anillo A) del catión piridinio se encuentra rotado en 32.6°, 32.4°, 45.3° y 31.1° para los compuestos **91**, **92**, **93** y **95**, respectivamente (Tabla 20, Figura 93). Un anillo de fenilo adicional unido al anillo de fenilo A implica una rotación de 37.5° y 37.2° para los compuestos **93** y **95**, respectivamente.

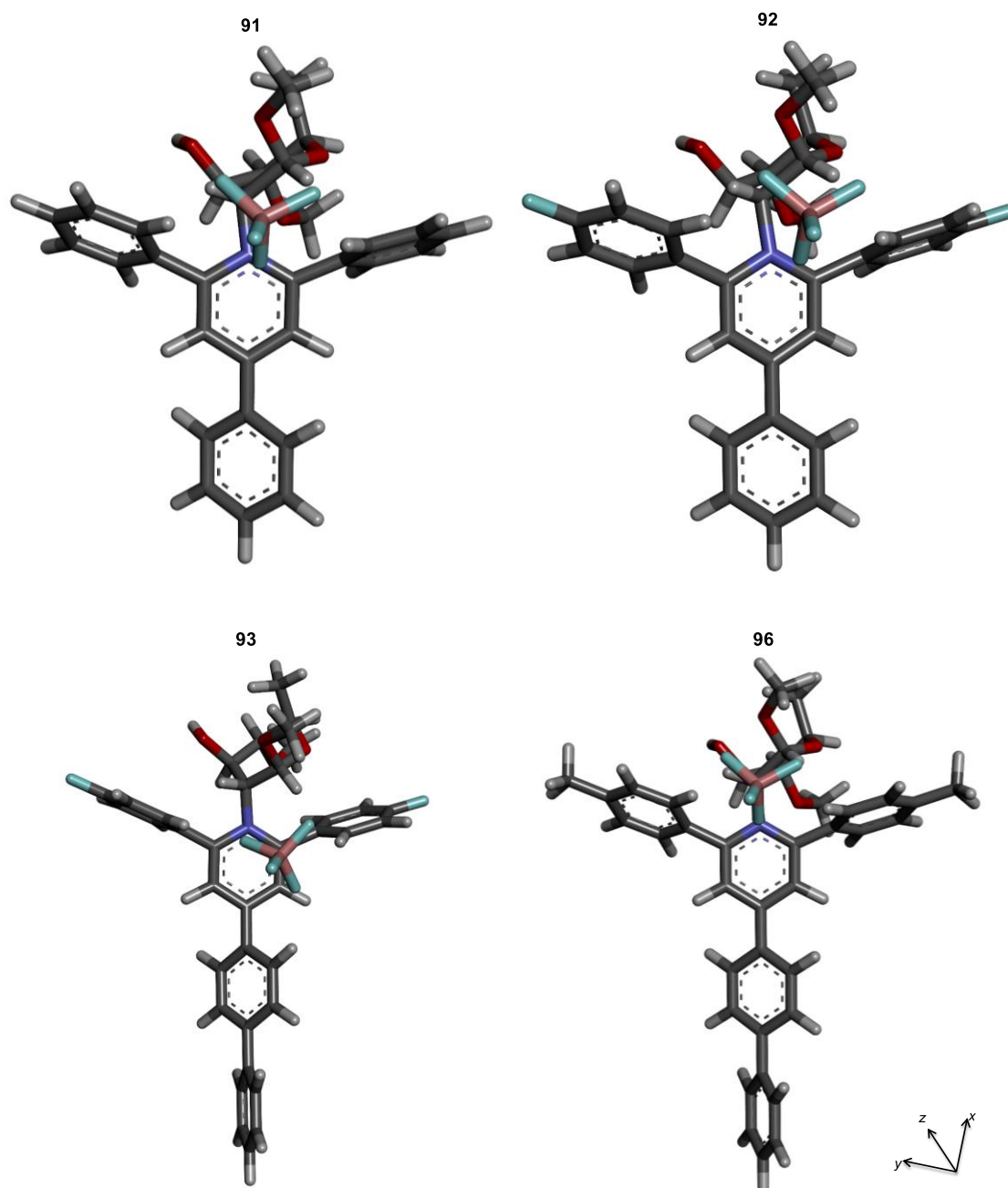
**Tabla 20.** Cálculos teóricos mediante B3LYP/6-31G(d,p) de las distancias y ángulos diedros para diferentes tetrafluoroboratos de piridinio

Compuesto	$R_{B\cdots N}$ (Å)	$R_{F\cdots C(5)}$ (Å)	$R_{F\cdots H(5)}$ (Å)	$R_{F\cdots H(1)}$ (Å)	$R_{F\cdots H(6)}$ (Å)	$R_e$ (Å)	$\phi_2$ (°)	$\phi_4$ (°)	$\phi_6$ (°)
<b>91</b>	3.777	3.540	4.218	2.343	2.146	4.346	-61.9	32.6	70.5
<b>92</b>	3.791	3.542	4.220	2.340	2.125	4.354	-61.1	32.4	69.9
<b>93</b>	3.710	2.816	2.958	2.268	2.223	3.618	-84.6	45.4	97.4
<b>94</b>	3.811	3.562	4.246	2.356	2.154	4.378	-61.8	31.3	70.1
<b>95</b>	3.847	3.641	4.332	2.350	2.158	4.442	-59.7	31.1	68.1
<b>96</b>	3.825	3.601	4.258	2.339	2.131	4.407	-60.5	28.1	69.0

En el modelo para el compuesto **91** ( $R_1 = H$ ;  $R_2 = H$ ,  $R_{B\cdots N(1)} = 3.777$  Å) el anión se encuentra posicionado sobre el átomo de nitrógeno cargado positivamente mostrando una distancia  $R_{F\cdots N(1)}$  de 2.721 Å. Además, en base a los resultados teóricos todos los complejos muestran interacciones estabilizantes de tipo CH/anión entre los protones de

<sup>307</sup> Yang, X.; Zhang, C.; Qiao, C.; Mu, X.; Li, T.; Xu, J.; Shei, L.; Zhang, D. *Carbohydr. Polym.* **2015**, *130*, 325–332.

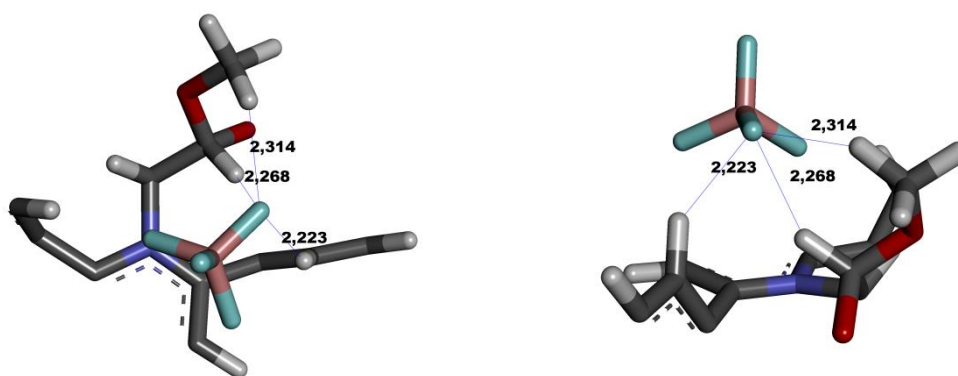
las posiciones *orto* del anillo de fenilo de la posición 6 (rango de  $R_{F...H(6)} = 2.223-2.125$  Å, siendo el mínimo para el compuesto **92**).



**Figura 93.** Estructuras moleculares para los compuestos **91-93, 94** al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p)

En el monómero del compuesto **93** ( $R_1 = \text{Ph}$ ;  $R_2 = \text{F}$ ) se observa un importante efecto sobre el momento dipolar ( $\mu$  11.4 D) debido al movimiento del anión  $\text{BF}_4^-$  sobre las posiciones C5/C6. En este caso se observa una interacción de tipo trípode con el C–H del carbono anomérico, el grupo OMe así como con los protones en *orto* del anillo aromático en C-6 (Figura 94). Los resultados obtenidos revelan que la naturaleza del anión tiene una

influencia significativa en estos compuestos, como por ejemplo en los compuestos **96** y **97**, en donde se observa una dependencia del momento dipolar estático con la naturaleza del contraión. Así, el compuesto **96** con el anión  $\text{BF}_4^-$  posee el mayor momento dipolar calculado ( $\mu$  16.4 D) disminuyendo para el anión  $\text{AcO}^-$  en el compuesto **97** ( $\mu$  8.5 D) y decreciendo drásticamente sin anión ( $\mu$  5.8 D). Adicionalmente, se calcula la energía de interacción para estos compuestos siendo  $-83.8 \text{ kcal mol}^{-1}$  para el compuesto **96** mientras que  $-99.2 \text{ kcal mol}^{-1}$  para el compuesto **97**, lo que explicaría su fácil obtención mediante desplazamiento aniónico.



**Figura 94.** Interacción de tipo trípode  $\text{CH}\cdots$ anión calculada para el compuesto **93** en dos orientaciones. La distancia se muestra en Å

Las propiedades ópticas de NLO-foros unidos al esqueleto polímero pueden variar considerablemente con respecto a su monómero debido a fenómenos de agregación que comúnmente modifican las geometrías locales de los correspondientes monómeros.<sup>308</sup> Sin embargo, estos resultados teóricos están calculados en fase gas por lo que se puede descartar un proceso de agregación.

En relación a las propiedades NLO, los resultados teóricos (Tabla 21) muestran que los grupos donadores de electrones débiles como el grupo fenilo tienen un efecto opuesto en los parámetros moleculares. En este sentido, se observa poca influencia sobre el momento dipolar en el par **94/91** ( $\Delta\mu$  0.4 D). En cambio, en el par **92/93** que contiene átomos de flúor sobre los anillos aromáticos de las posiciones 2 y 6 se observa una importante variación de este parámetro ( $\Delta\mu$  3.3 D). Por otra parte, en base a estos cálculos se observa que la hiperpolarizabilidad de primer orden,  $\beta_{\text{tot}}$ , se incrementa drásticamente

<sup>308</sup> Ray, P. C.; Bonifassi, P.; Leszczynski, J. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 8963–8969.

en compuestos que contienen un anillo de fenilo como sustituyente sobre el anillo de fenilo de la posición A [9.03 (**91**) a 26.78 (**94**); y 7.08 (**92**) a 25.23 (**93**); *p*-nitroanilina usada como referencia: 7.98, en  $10^{-30}$  esu]. Adicionalmente, cuando se introduce un grupo fuertemente donador como el OMe se inducen grandes cambios tanto en el momento dipolar (16.4 D) como en la hiperpolarizabilidad ( $21.7 \times 10^{-30}$  esu).

En general, los sustituyentes sobre el anillo aromático localizado en las posiciones 2 y 6 (anillos B) del catión piridinio tienen una influencia mínima sobre las propiedades NLO a nivel molecular. En este contexto, comparando los compuestos **93** ( $R_2 = F$ ), **94** ( $R_2 = H$ ) y **95** ( $R_2 = Me$ ) se observa que el momento dipolar únicamente varía en 0.1 D al introducir grupos metilos en la posición *para* de los anillos de fenilo en C-2 y C-6. Además, en la misma línea sólo se observa un pequeño cambio de  $\beta_{tot}$ . Específicamente, los sustituyentes flúor y metilo producen una ligera disminución del valor de  $\beta_{tot}$  (par **94/93**  $\Delta\beta$  1.55 y par **94/95**  $\Delta\beta$  0.71, en  $10^{-30}$  esu). Para todos los modelos calculados, el valor de la hiperpolarizabilidad es máximo en el eje *x* (Figura 93).

Como se ha comentado previamente, para maximizar en una molécula las propiedades NLO se requiere elevados valores de polarizabilidad ( $\alpha$ ), así como una diferencia notable entre el momento dipolar ( $\Delta\mu$ ) en estado fundamental ( $\mu_g$ ) y en estado excitado ( $\mu_e$ ). De acuerdo con los sustituyentes y la longitud de la conjugación *p*, los valores de polarizabilidad calculados se encuentran en el rango 367–609 u.a. (86 y 124 u.a. para el compuesto de referencia *p*-nitroanilina), siguiendo la misma tendencia que para los valores de  $\beta$ . El máximo valor (609 u.a.) se obtiene para el compuesto 10 teniendo en cuenta los efectos del H<sub>2</sub>O como disolvente, los cuales se han introducido aplicando el modelo PCM. Además, en este sistema también se observa un incremento significativo del momento dipolar así como la hiperpolarizabilidad.

El momento dipolar permanente de estos compuestos los hace materiales interesantes para aplicaciones no relacionadas con sus propiedades NLO descritas hasta el momento. Como consecuencia de su momento dipolar se pueden emplear como sondas para detectar interacciones dipolo–dipolo y dipolo–dipolo inducido, es decir, en disolventes de diferente naturaleza es posible detectar un cambio en sus propiedades solvatocrómicas, siendo aplicables como sensores de polaridad de disolventes.<sup>309</sup>

---

<sup>309</sup> Machado, V. G.; Stock, R. I.; Reichardt, C. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10429–10475.

**Tabla 21.** Parámetros ópticos, lineales y no lineales, en el estado fundamental para los monómeros empleados como modelos de los compuestos **91-97** a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p)

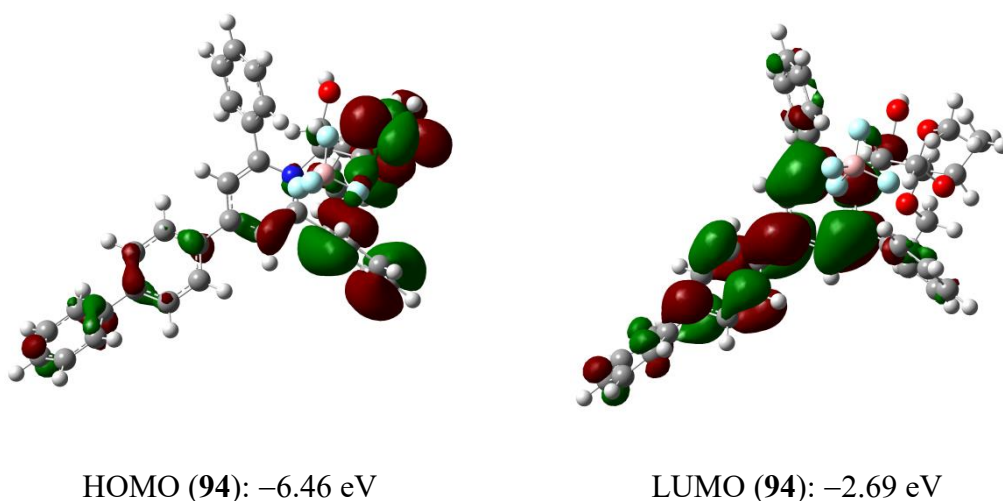
Compuesto	$\mu_x$	$\mu_y$	$\mu_z$	$\mu_g$ (D)	$\langle\alpha\rangle^a$	$\Delta\alpha^b$	$\beta_{tot}^c$	$E_{HOMO-LUMO}$ (eV)
<b>91</b>	-5.5	-2.5	-12.8	14.2	367	116	9.03	3.88
<b>92</b>	-5.7	-3.3	-13.2	14.7	370	129	7.08	3.79
<b>93</b>	1.2	1.7	-11.2	11.4	451	221	25.23	3.87
<b>94</b>	-6.9	-2.0	-12.8	14.6	458	235	26.78	3.84
<b>94<sup>d</sup></b>	-11.4	-5.4	-18.6	22.4	609	274	57.83	3.67
<b>95</b>	6.9	0.9	-12.7	14.5	490	243	26.07	3.73
<b>96</b>	-9.0	-1.1	-13.7	16.4	440	176	21.70	3.84
<b>97</b>	-5.6	-0.3	-6.4	8.5	414	149	19.64	2.49
Ref. <sup>e</sup>	-7.1	0.0	0.8	7.2	86	95	7.98	4.29
Ref. <sup>d,e</sup>	-10.1	0.0	0.7	10.2	124	157	31.81	3.83

<sup>a</sup> Polarizabilidad promedio ( $\langle\alpha\rangle$ , en u.a.) calculada a partir de  $(\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz})/3$ ; <sup>b</sup> La anisotropía de la polarizabilidad  $\Delta\alpha$  se calcula a partir de  $[(\alpha_{xx} - \alpha_{yy})^2 + (\alpha_{yy} - \alpha_{zz})^2 + (\alpha_{zz} - \alpha_{xx})^2]/2)^{1/2}$ ;

<sup>c</sup> La hiperpolarizabilidad de primer orden ( $\beta_{tot}$ , en  $10^{-30}$  esu) se ha calculado a partir de  $(\beta_x^2 + \beta_y^2 + \beta_z^2)^{1/2}$  empleando un nivel de teoría RHF/6-31G(d,p). El valor de  $\beta_i$  ( $i = x, y$  o  $z$ ) se define como está descrito en la Ref. [310]; <sup>d</sup> Incluye los efectos del disolvente (H<sub>2</sub>O) mediante el uso del modelo PCM; <sup>e</sup> Como referencia se ha usado la *p*-nitroanilina al mismo nivel de teoría.

<sup>310</sup> Kanis, D. R.; Ratner, M. A.; Marks, T. J. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 195–242.

Por otra parte, es necesario resaltar que para aplicaciones NLO la diferencia energética de los niveles HOMO y LUMO (desde 2.49 a 3.88 eV) debe ser lo más baja posible debido a que el valor de  $\beta$  depende fuertemente de este parámetro.<sup>311</sup> En relación al compuesto **94**, que es el NLO-catióforo que presenta unas propiedades no lineales teóricas más prometedoras, la diferencia energía entre el HOMO y el LUMO es de 3.67 eV (Tabla 21, Figura 95).



**Figura 95.** Representación de los orbitales moleculares HOMO y LUMO así como sus energías para el NLO-foro **94** a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p)

#### 4.3.3. Diseño de sensores redox basados en complejos piridinio-quitosano

Las sales de pirilio fluorescentes sintetizadas a lo largo de estos capítulos se encuentran en el rango de emisión de fluorescencia entre 465 (**17**) y 533 nm (**20**) en acetona con  $\lambda_{\text{abs}}$ <sup>312</sup> por debajo de los 440 nm. Sin embargo, para diversas aplicaciones tales como sondas fluorescentes para el contraste de imagen, idealmente se requiere longitudes de onda tanto de excitación como de emisión que se encuentren en el rango de 650 a 900 nm. Además, se requieren otras características como brillo (dependiente de  $\Phi_f$  y  $\epsilon$ ) o su estabilidad.<sup>313</sup> Por este motivo, con el objetivo de aumentar la conjugación de anillos aromáticos y, por tanto, desplazar sus  $\lambda_{\text{abs}}$  y  $\lambda_{\text{em}}$  se ha llevado a cabo la síntesis de las sales de pirilio **100-102** (Figura 96) siguiendo la metodología puesta a punto en los

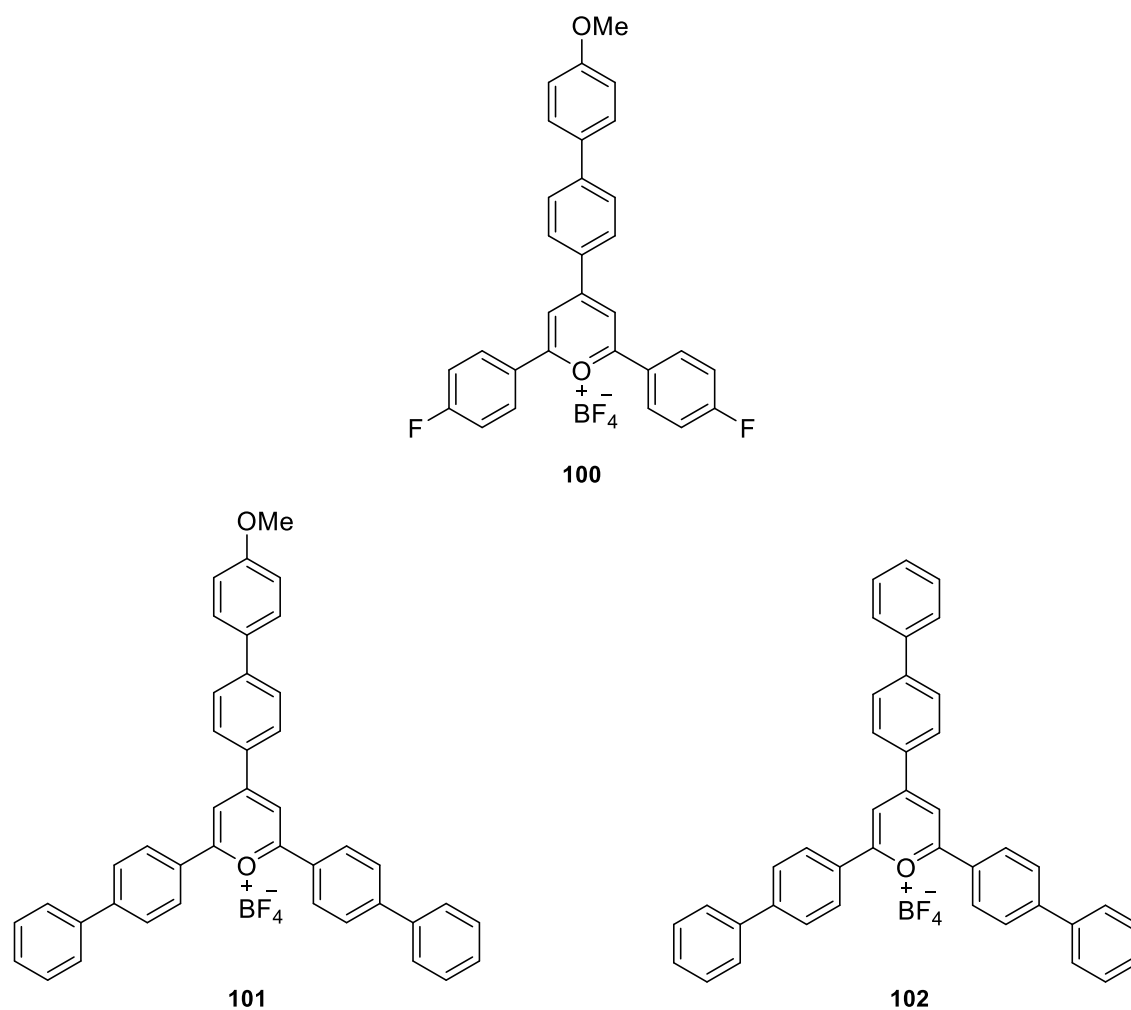
<sup>311</sup> Concretamente la hiperpolarizabilidad de primer orden se incrementa al disminuir la diferencia de energía HOMO-LUMO según la ecuación:  $\beta \propto \mu_{eg}^2 \Delta\mu / E_{eg}^2$  donde  $\mu_{eg}$  es la transición del momento dipolar entre el estado fundamental y el estado excitado;  $\Delta\mu$  es la diferencia entre el momento dipolar del estado fundamental y el estado excitado y  $E_{eg}$  es la transición HOMO-LUMO

<sup>312</sup> Como la excitación se produce en el máximo del espectro de absorción, por tanto,  $\lambda_{\text{abs}} = \lambda_{\text{exc}}$ .

<sup>313</sup> Kobayashi, H.; Ogawa, M.; Alford, R.; Choyke, P. L.; Urano, Y. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2620–2640.



capítulos anteriores. Así, cuando el 4-(4-metoxifenil)benzaldehído se trata con 4-fluoroacetofenona en presencia de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  se obtiene el compuesto **100** con un rendimiento del 66%. El cambio en la acetofenona sustituida en la posición *para* por la 4-fenilacetofenona permite la obtención del compuesto **101** con un rendimiento del 19%. Por último, para la síntesis del compuesto **102** (41%) se cambia el aldehído por el bifenil-4-carboxaldehído.



**Figura 96.** Sales de pirilio altamente conjugadas (**100-102**) sintetizadas como precursores

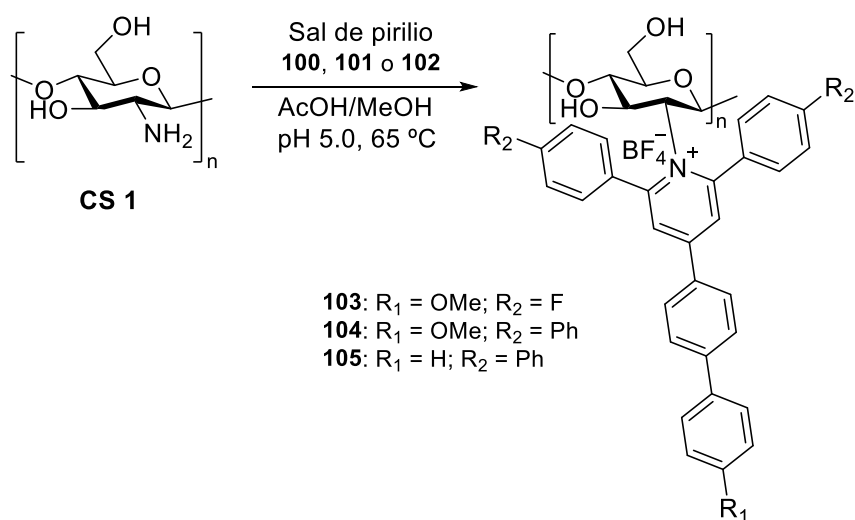
En colaboración con el Prof. Pischel de la Universidad de Huelva estas compuestos se han caracterizado fotofísicamente mostrándose un resumen de su trabajo en la Tabla 22. A partir de los datos preliminares obtenidos, se observa que en estas condiciones todos los fluoróforos son estables y el que presenta una mayor  $\lambda_{em}$  es el compuesto **100**, pero con el rendimiento cuántico calculado más bajo (2.9%). Además, se observa que el rendimiento cuántico del compuesto **102** es 5 veces superior al del compuesto **101**, del

que se diferencia estructuralmente únicamente por un grupo OMe. Este hecho, contrasta con que no se observa variación en la longitud de onda de emisión para ambos compuestos [ $\lambda_{em}$  (**101**) = 566 nm vs.  $\lambda_{em}$  (**102**) 567 nm]. En relación al brillo ( $\epsilon \times \Phi_f / 10^3$ ), el compuesto **102** muestra los valores más altos en comparación con los obtenidos para los compuestos **100** y **101**. De la misma manera, los tiempos de vida media de fluorescencia mejoran notablemente también para el compuesto **102**, siendo el fluoróforo de pirilio, de los sintetizados, más prometedor hasta la fecha.

**Tabla 22.** Propiedades fotofísicas para los compuestos **100-102** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Compuesto	$\lambda_{abs}$ (nm)	$\epsilon$ ( $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ )	$\lambda_{em}$ (nm)	$\Phi_f$ (%)	$\epsilon \times \Phi_f / 10^3$	$\tau$ (ns) [(%)]
<b>100</b>	496	69000	684	2.9	2.0	0.28 (97) 2.00 (3)
<b>101</b>	486	39000	566	11	4.3	4.07
<b>102</b>	456	29000	567	58	16.82	6.97 (74) 36.38 (26)

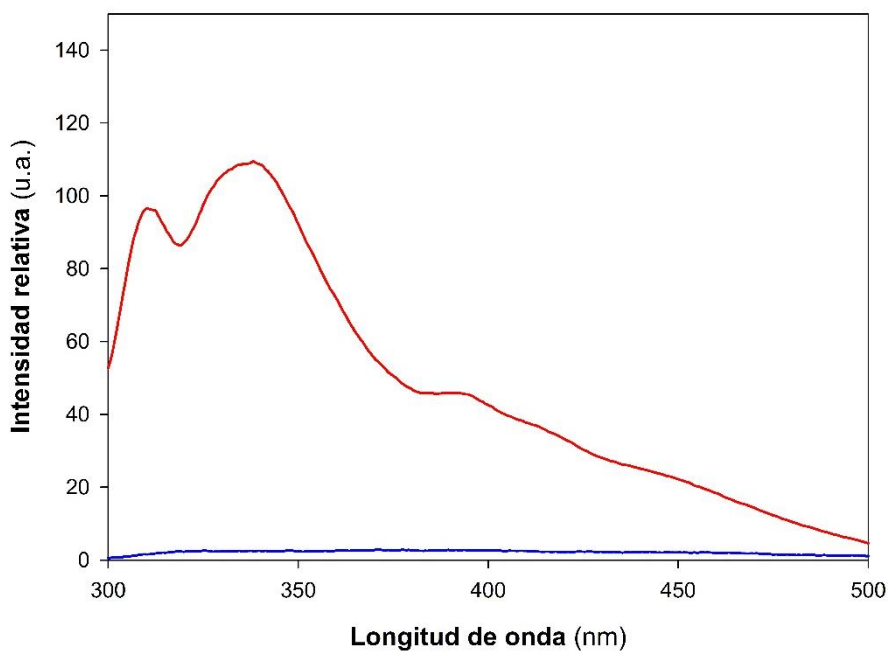
A partir de estas sales de pirilio se obtienen los correspondientes compuestos de piridinio **103-105** sintetizados siguiendo la misma metodología que el resto de las sales de piridinos basadas en quitosano (Esquema 22). Esta síntesis presenta una complejidad adicional respecto a los compuestos **91-96** como consecuencia del gran impedimento estérico que proporcionan los bifenilos de las posiciones C-2 y C-6 del anillo de pirilio.



**Esquema 22.** Síntesis de sales de piridinio altamente conjugadas **103-105**

Los grados de *N*-sustitución, DS, para estos compuestos es de 4.8, 1.3 y 1.4%, respectivamente, en el mismo rango que los derivados previamente sintetizados. En base a estos resultados se observa, que para un mismo procedimiento, anillos de bifenilo en las posiciones C-2 y C-6 del catión pirilio (compuestos **104** y **105**) reducen el grado de *N*-sustitución en el esqueleto polimérico como consecuencia de su gran impedimento estérico. Siguiendo la misma metodología previamente descrita, se ha confirmado la unión covalente de las unidades de piridinio en el polímero mediante filtros de difusión  $^1\text{H}$  RMN.

Estas sales de piridinio pueden ser reducidas a dihidropiridinas, perdiendo su conjugación y por tanto su fluorescencia. Así, cuando se trata con una disolución 100 mM de ascorbato de sodio se observa como la señal de emisión de fluorescencia decae hasta cero (Figura 97). Este hecho les confiere la aplicación potencial como sensores redox biocompatibles.



**Figura 97.** Espectro de fluorescencia para el compuesto **105** (rojo) y en presencia de L-ascorbato de sodio (azul) en una mezcla AcOH/H<sub>2</sub>OMeOH

## 4.4. Conclusiones

Se ha llevado a cabo la síntesis de nuevos derivados piridinio-quitosano cuaternizados a partir de una reacción sin precedentes en este biopolímero con tetrafluoroboratos de pirilio. Además, se ha controlado químicamente el grado de *N*-sustitución en el esqueleto poliméricos a valores más bajos del 5% para preservar las propiedades fisicoquímicas originales del quitosano.

Se ha llevado a cabo la síntesis de derivados de quitosano de segunda generación caracterizados mediante  $^1\text{H}$  y  $^{19}\text{F}$  RMN así como  $^{13}\text{C}$  CP MAS RMN en estado sólido. Adicionalmente se han realizado experimentos de difusión y otras técnicas espectroscópicas. Particularmente, los filtros de difusión han emergido como una herramienta simple y rápida para corroborar la unión covalente al esqueleto polimérico.

En relación con las propiedades NLO, los sustituyentes sobre los anillos de fenilo en las posiciones C-2 y C-6 del catión piridinio tienen una influencia mínima. Sin embargo, la introducción de un sustituyente donador de electrones en la posición C-4 (anillo de fenilo A), como el grupo fenilo o metoxi, incrementa drásticamente la hiperpolarizabilidad de primer orden,  $\beta_{\text{tot}}$ . Por otra parte, los valores de polarizabilidad ( $\alpha$ ) son notablemente superiores a los obtenidos para el compuesto de referencia, la *p*-nitroanilina, siguiendo la misma tendencia de los valores de  $\beta$ .

Los compuestos sintetizados muestran una fluorescencia en el rango 325-465 nm. Además, las sales de piridinio reaccionan con L-ascorbato reduciéndose a dihidropiridinas sustituidas con la correspondiente pérdida de la intensidad de fluorescencia. Así, este tipo de compuestos puede ser usado como sensores químicos de tipo redox.

## Conclusions

Novel fluorescent and quaternized pyridinium-chitosan derivatives are synthesized by an unprecedented reaction of this biopolymer with tuneable pyrylium tetrafluoroborates. Chemical control of this polymer allow us to access degrees of *N*-substitutions lower than 5% preserving the original physicochemical properties of the biopolymer.

Second generation derivatives are synthesized and carefully characterized by  $^{19}\text{F}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR and diffusion experiments among other spectroscopic techniques. Particularly, diffusion-filtered experiments provide a fast and simple tool to corroborate the attachment to polymer backbone.

Regarding NLO properties, substituents attached to phenyl located at position 2 and 6 of pyridinium moiety have a minimal influence. Nevertheless, first-order hyperpolarizability,  $\beta_{\text{tot}}$ , drastically increases when an electron donating substituent, phenyl or methoxy, is introduced on ring A. In addition, polarizabilities ( $\alpha$ ) are notably higher than that of the reference compound and follow the same trends as  $\beta$  values.

All synthesized compounds show a fluorescent capability in the range 325-465 nm. Taking into account this feature, pyridinium compounds react with sodium L-ascorbate to form a substituted dehydropyridine. This compound shows an absence of fluorescent behaviour. Thus, this kind of compound can be used as chemical redox sensors.

## 4.5. Parte Experimental

### 4.5.1. Métodos Generales

Todos los reactivos se han empleado tal y como han sido suministrados sin previa purificación. El quitosano de bajo peso molecular (CS 1) se ha obtenido de Sigma-Aldrich así como el quitosano de alta pureza (CS 2) obtenido de *Agaricus bisporus* con una estructura cristalina de tipo  $\alpha$ . El grado de desacetilación (DD) de 83 y 84%, respectivamente se ha determinado mediante  $^1\text{H}$  RMN. Por otra parte, el quitosano obtenido a partir de exoesqueletos de cangrejo (*Procambarus clarkii*) (CS 3), el cual presenta un DD del 91%, se obtenido tras un proceso de desproteización y desacetilación. Pesos moleculares de los quitosanos CS 1, CS 2 y CS 3 (87875, 116390 y 69871 g mol $^{-1}$ , respectivamente) se han determinado mediante cromatografía HPLC/SEC. La evaporación de los disolventes se ha realizado a presión reducida no superando nunca los 50 °C. La cromatografía analítica en capa fina se realizó con fines cualitativos usando láminas de aluminio prefabricadas de gel de sílice (MN ALUGRAM Xtra SIL G/UV 254) de 0.2 mm de espesor. La detección de los compuestos se ha llevado a cabo mediante luz UV (254 nm) y posterior revelación empleando H $_2$ SO $_4$  etanólico al 10%. Los espectros de Infrarrojo (IR) han sido realizados en un espectrofotómetro JASCO FT/IR-4100 con 30 barridos por muestra a una resolución de 4 cm $^{-1}$ .

### 4.5.2. Espectroscopía de RMN y cálculo del grado de *N*-sustitución

Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN se adquirieron a 300 K en un espectrómetro Bruker Avance III de 700 MHz equipado con una sonda de 5 mm CPQCI. Para la realización de estos espectros se ha empleado una solución de D $_2$ O/AcOD (1:0.85) con una concentración final de muestra de 7 mg mL $^{-1}$ . La referenciación de los espectros se ha realizado empleando 10  $\mu\text{L}$  una solución 0.1 mM de la sal sódica del ácido 3-(trimetilsilil)-1-propanosulfónico (sal sódica de DSS) como referencia interna [ $\delta$  = 2.91 (t), 1.77 (p), 0.60 (t) y 0.00 (s)]. El grado de desacetilación se ha calculado en base a un espectro realizado en DCl al 2% siguiendo un procedimiento similar al descrito en la bibliografía.<sup>314</sup> Con respecto al procedimiento descrito, en este experimento se ha modificado el tiempo de adquisición (AQ) hasta 2 s. Además, el uso de un tubo de RMN

---

<sup>314</sup> Fernandez-Megia, E.; Novoa-Carballal, R.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Carbohydr. Polym.* **2005**, *61*, 155–161.

de 3 mm ha mostrado no provocar cambios significativos en el cálculo del DD. Para un cálculo preciso del DD se ha empleado el área relativa del CH<sub>3</sub> así como el área combinada de los protones H-2 y H-3 a H-6 con el objetivo de evitar cualquier fracción invisible del quitosano.<sup>315</sup> Para el cálculo del grado o la extensión de *N*-sustitución (DS) se ha optimizado un pulso de 90° de 8.80 μs con un tiempo de relajación (d1) de 10 s y 64 barridos. En base a esto, este grado de *N*-sustitución se calcula de la siguiente manera:

$$DS = (I_{Ar}/n)/(I_{H2-H6}/6) \times 100$$

donde  $I_{Ar}$  es el valor de la integral de los protones aromáticos de la unidad de piridinio,  $n$  el número de protones aromáticos y  $I_{H2-H6}$  representa el área de los picos para los protones H-2 a H-6 del esqueleto de quitosano. Adicionalmente, se ha desarrollado una alternativa a esta manera clásica de calcular el DS es a partir de los protones H-1 y H-2, obteniéndose así los parámetros parciales DS<sub>1</sub> y DS<sub>2</sub>, respectivamente. Esta estrategia es especialmente útil para derivados cuyos desplazamientos químicos se solapan con la región de H-3 a H-6 del esqueleto polimérico.

$$DS (\%) = (DS_1 + DS_2)/2$$

$$DS_1 (\%) = I_{Ar}/(n \times I_{H1}) \times 100; DS_2 (\%) = I_{Ar}/(n \times I_{H2}) \times 100$$

donde  $I_{Ar}$  es el valor de la integral de los protones aromáticos de la unidad de piridinio,  $n$  el número de protones aromáticos y  $I_{H1}/I_{H2}$  representa el área de los picos para los protones H-1 y H-2 del esqueleto de quitosano, respectivamente.

Por otra parte, los espectros de <sup>19</sup>F RMN se han adquirido en un espectrómetro Bruker Avance 500 MHz equipado con una sonda de banda ancha BBFO de 5 mm. La adquisición de espectros se ha realizado usando un pulso de 90° de 14.8 μs y un tiempo de relajación de 5 s. Los desplazamientos químicos de <sup>19</sup>F, δ<sub>F</sub>, se referenciaron indirectamente respecto a CCl<sub>3</sub>F (δ<sub>F</sub> = 94.094011).

---

<sup>315</sup> Novoa-Carballal, R.; Riguera, R.; Fernandez-Megia, E. *Mol. Pharmaceutics* **2013**, *10*, 3225–3231.

#### 4.5.3. RMN de $^{13}\text{C}$ bajo el giro del ángulo mágico: $^{13}\text{C}$ CPMAS RMN

Los espectros de  $^{13}\text{C}$  bajo condiciones de giro en el ángulo mágico ( $\theta = 54.74^\circ$ ) y aplicando la polarización cruzada entre núcleos se han adquirido en un espectrómetro Bruker Avance III WB de 600 MHz con una sonda de 4 mm MAS BB y un rotor de  $\text{ZrO}_2$ . El tiempo de polarización cruzada se ha ajustado a 2 ms y un tiempo de relajación (d1) de 2.5 s. Se ha aplicado una velocidad de giro de 10, 12 y 14 kHz para eliminar las bandas laterales de rotación (SSB), las cuales se pueden solapar con las señales del espectro. Los espectros de  $^{13}\text{C}$  se han referenciado externamente a partir del TMS.

#### 4.5.4. Experimentos de difusión: Filtros de difusión y DOSY

Los experimentos de difusión bidimensionales 2D  $^1\text{H}$  DOSY y los filtros de difusión se han adquirido en el espectrómetro Bruker Avance 500 MHz equipado con una sonda PABBO con gradiente en el eje z de 5 mm. Como secuencia de pulsos se ha empleado un gradiente de par de pulsos bipolar estándar con tiempo longitudinal para desvanecer las corrientes *eddy* (BPP-LED) correspondiente al programa de pulsos Bruker *ledbpgps2*. La duración del gradiente se ajustó a 3 ms y un tiempo para desvanecer las corrientes *eddy* de 5 ms. El tiempo de difusión se estableció en 250 ms. Para la realización del experimento DOSY se incrementó la fuerza del gradiente linealmente en 32 etapas desde 2 hasta 95 % como máxima fuerza de gradiente. Por cada gradiente, se ha acumulado 24 veces. En el caso de los filtros de difusión la fuerza del gradiente se fijó en el valor de máxima amplitud (95 %) acumulando durante 512 medidas.

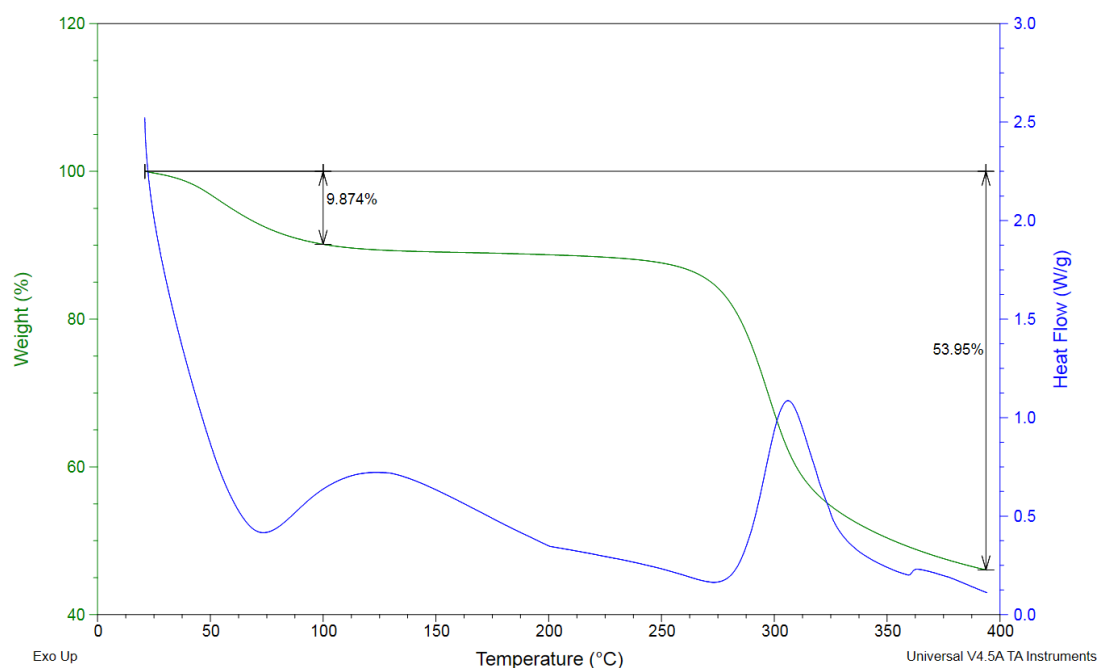
#### 4.5.5. Cálculo del rendimiento en derivados de quitosano

El cálculo del rendimiento (%) se ha realizado a partir de un procedimiento modificado respecto al descrito a la bibliografía.<sup>316</sup> La modificación principal consiste en realizar una corrección teniendo en cuenta la humedad relativa (9.874%), la cual se ha obtenido a partir de un análisis un análisis térmico TGA/DSC (Figura 98). Para ello, se ha optimizado un rango de temperaturas entre 20 °C y 400 °C con una rampa de temperatura de 10 °C  $\text{min}^{-1}$ . Para enfriar y purgar el compartimento de la muestra se ha empleado gas  $\text{N}_2$  (100  $\text{mL min}^{-1}$ ).

---

<sup>316</sup> Sajomsang, W.; Tantayanon, S.; Tangpasuthadol, V.; Thatte, M.; Daly, W. H. *Int. J. Biol. Macromol.* **2008**, *43*, 79–87.





**Figura 98.** Termograma DSC/TGA para el quitosano CS 1

#### 4.5.6. Medidas de UV-visible y fluorescencia

Los espectros UV-visible han sido realizados en un espectrofotómetro Jasco V-630 con un barrido espectral de 250 a 800 nm. Las medidas de fluorescencia se han llevado a cabo a 298.2 K en un espectrofluorímetro (Hitachi F-2500) a concentraciones no superiores a 0.1 de valor de absorbancia en el espectro de UV-visible. En todos los casos, la longitud de onda de excitación se corresponde con el máximo de absorción de los espectros UV-visible de cada uno de los compuestos, registrándose la intensidad de la luminiscencia entre 400-700 nm. Además, se ha confirmado que los resultados son independientes de la longitud de onda de excitación. Para la preparación de muestras, así como correspondientes diluciones, se ha empleado una mezcla de AcOH/H<sub>2</sub>O/MeOH (1:1:2) que permite la solubilidad de todos los compuestos.

#### 4.5.7. Cálculos computacionales

Los cálculos DFT se han realizado empleando el funcional de correlación de intercambio híbrido con tres parámetros de Becke y Lee-Yang-Parr (B3LYP) a un nivel de teoría 6-31G(d,p) incorporado en el programa Gaussian 09.<sup>165</sup> Durante el proceso de optimización de las geometrías no se han aplicado restricciones de simetría y se ha confirmado que las estructuras son mínimos, al menos locales, por ausencia de frecuencias imaginarias. Para simplificar el cálculo, se han restringido los posibles

confórmeros, gracias a la libre rotación del hidroximetilo, empleando como modelo una unidad de 6-desoxi-D-glucopiranososa. Además, para simular el enlace glicosídico  $\beta(1\rightarrow4)$  se ha llevado a cabo una metilación ficticia de los grupos hidroxilos en las posiciones C-1 y C-4. También se han calculado propiedades físicas tales como momento dipolar, polarizabilidad, hiperpolarizabilidad y los orbitales molecular HOMO y LUMO.

#### **4.5.8. Síntesis y caracterización de sales de piridinio basadas en quitosano**

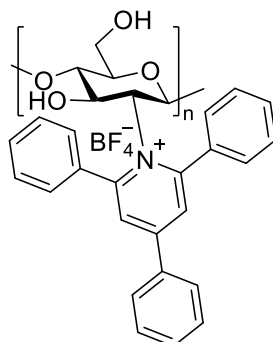
##### *4.5.8.1. Procedimiento general A:*

A una disolución acuosa de quitosano (100 mg) en AcOH (25 mL, pH 4.0–4.6) se le añade una disolución de la correspondiente sal de pirilio (0.30 mmol) en MeOH (100 mL). La disolución resultante se calienta a 65 °C siendo monitorizada mediante *c.c.f* (MeOH como eluyente) y absorción UV (254 nm) en el origen, indicando la incorporación de la unidad aromática. La mezcla de reacción se deja evolucionar a temperatura ambiente y se trata con NaOH 4 M (pH 11.8–12.5). El sólido resultante se filtra y se lava sucesivamente con H<sub>2</sub>O (2 × 2 mL), EtOH (2 × 4 mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 2 mL) y acetona (2 × 2 mL) obteniéndose la correspondiente sal de piridinio derivada de quitosano pura.

##### *4.5.8.2. Procedimiento general B:*

Se prepara una disolución acuosa de quitosano (100 mg) en AcOH (25 mL) y se ajusta el pH a 6.3. Sobre esta disolución se adiciona una disolución de la correspondiente sal de pirilio (0.30 mmol) en MeOH (100 mL). La disolución resultante se calienta a 65 °C durante 24 h y se añade AcOH hasta un valor de pH de 5.1 y se mantiene a 65 °C siendo monitorizada mediante *c.c.f* (MeOH como eluyente) y absorción UV (254 nm) en el origen indicativo de la incorporación de sal. La mezcla de reacción se deja evolucionar a temperatura ambiente y se trata con NaOH 4 M (pH 12.4). El sólido resultante se filtra y se lava sucesivamente con H<sub>2</sub>O (2 × 2 mL), EtOH (2 × 4 mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 2 mL) y acetona (2 × 2 mL) obteniéndose la correspondiente sal de piridinio-quitosano pura.

## Tetrafluoroborato de *N*-[(1→4)-2-desoxi-β-D-glucanil]-2,4,6-trifenilpiridinio (**91**)

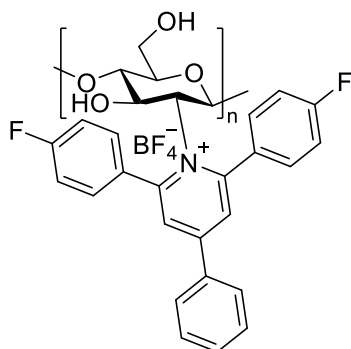


*Procedimiento A.* Compuestos de partida: **CS 1** (100 mg) y el tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirilio **17** (119 mg, 0.30 mmol) a pH 4.3. Tras 144 h se obtiene el compuesto **91** (84 mg, 97%) como un sólido amarillo tenue. DS: 1.4%.

*Procedimiento B.* Compuestos de partida: **CS 1** (100 mg) y el tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirilio **17** (119 mg, 0.30 mmol) a pH 5.1. Tras 144 h se obtiene el compuesto **91** (84 mg, 94%) como un sólido amarillo tenue. DS: 4.3%.  $R_f$  (MeOH): 0; IR: 3326, 2873, 1656, 1575, 1417, 1372, 1313, 1151, 1061, 1025 y 895  $\text{cm}^{-1}$ . UV-visible (AcOH/H<sub>2</sub>O/MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  403, 342 y 248 nm. Fluorescencia (AcOH/H<sub>2</sub>O/MeOH):  $\lambda_{\text{em}}$  465 nm. <sup>1</sup>H RMN (700 MHz, CD<sub>3</sub>COOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 7.64–7.07 (m, 17H), 4.93 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.95–3.75 (m, 6H), 3.24 (s, 1H) y 2.05 (m, 3H); <sup>13</sup>C CPMAS RMN (150.9 MHz):  $\delta$  = 174.1, 141.8, 130.5, 104.8, 83.4, 75.4, 60.9, 57.8 y 23.6; <sup>19</sup>F RMN (470 MHz, CD<sub>3</sub>COOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = -153.81 (<sup>10</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>) y -155.72 (<sup>11</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>).

La aplicación del procedimiento general (a) para las reacciones de **CS 2** y **CS 3** con el compuesto **17** da lugar a los compuestos **98** (61 mg, 90%) y **99** (55mg, 65%), respectivamente.

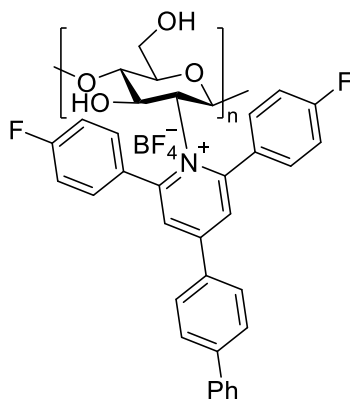
**Tetrafluoroborato de *N*-[(1→4)-2-desoxi-β-D-glucanil]-4-fenil-2,6-di-(4-fluorofenil)piridinio (92)**



*Procedimiento A.* Compuestos de partida: **CS 1** (100 mg) y el tetrafluoroborato de 4-fenil-2,6-di-(4-fluorofenil)pirilio **24** (130 mg, 0.30 mmol) a pH 4.2. Tras 63 h se obtiene el compuesto **92** (76 mg, 87%) como un sólido amarillo tenue. DS: 1.2%.

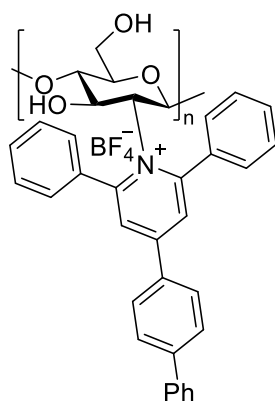
*Procedimiento B.* Compuestos de partida: **CS 1** (100 mg) y el tetrafluoroborato de 4-fenil-2,6-di-(4-fluorofenil)pirilio **24** (119 mg, 0.30 mmol) a pH 5.1. Tras 213 h se obtiene el compuesto **92** (69 mg, 77%) como un sólido amarillo tenue. DS: 3.4%.  $R_f$  (MeOH): 0; IR: 3326, 2873, 1651, 1575, 1417, 1372, 1313, 1151, 1061, 1025 y 895  $\text{cm}^{-1}$ . UV-visible (AcOH/H<sub>2</sub>O/MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  266 nm; Fluorescencia (AcOH/H<sub>2</sub>O/MeOH):  $\lambda_{\text{em}}$  354 nm. <sup>1</sup>H RMN (700 MHz, CD<sub>3</sub>COOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 7.88–7.15 (m, 15H), 4.94 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.96–3.76 (m, 6H), 3.25 (s, 1H) y 2.05 (m, 3H); <sup>13</sup>C CPMAS RMN (150.9 MHz):  $\delta$  = 174.8, 142.8, 128.4, 105.1, 82.8, 75.5, 60.8, 58.0 y 23.7; <sup>19</sup>F RMN (470 MHz, CD<sub>3</sub>COOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = -113.25 (C-F), -153.75 (<sup>10</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>) y -155.55 (<sup>11</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>).

**Tetrafluoroborato de *N*-[(1→4)-2-desoxi-β-D-glucanil]-4-bifenil-2,6-di-(4-fluorofenil)piridinio (93)**



*Procedimiento A.* Compuestos de partida: **CS 1** (63 mg) y el tetrafluoroborato de 4-bifenil-2,6-di-(4-fluorofenil)pirilio **32** (96 mg, 0.19 mmol) a pH 4.0. Tras 66 h se obtiene el compuesto **93** (42 mg, 77%) como un sólido amarillo tenue. DS: 1.1%.  $R_f$  (MeOH): 0; IR: 3326, 2873, 2359, 1651, 1575, 1417, 1372, 1313, 1151, 1061, 1025 y 895  $\text{cm}^{-1}$ . UV-visible (AcOH/H<sub>2</sub>O/MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  419, 307 y 255 nm; Fluorescencia (AcOH/H<sub>2</sub>O/MeOH):  $\lambda_{\text{em}}$  386 nm. <sup>1</sup>H RMN (700 MHz, CD<sub>3</sub>COOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 8.53–7.25 (m, 19H), 4.93 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.95–3.75 (m, 6H), 3.24 (s, 1H) y 2.05 (m, 3H); <sup>13</sup>C CPMAS RMN (150.9 MHz):  $\delta$  = 174.4, 142.1, 127.0, 105.1, 83.8, 75.3, 61.0, 57.5 y 23.6; <sup>19</sup>F RMN (470 MHz, CD<sub>3</sub>COOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = -101.50 (C-F), -153.74 (<sup>10</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>) y -155.57 (<sup>11</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>).

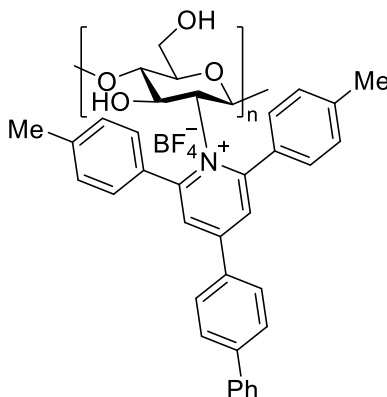
**Tetrafluoroborato de N-[(1→4)-2-desoxi-β-D-glucanil]-4-bifenil-2,6-difenilpiridinio (94)**



*Procedimiento A.* Compuestos de partida: **CS 1** (100 mg) y el tetrafluoroborato de 4-bifenil-2,6-difenilpirilio **19** (142 mg, 0.30 mmol) a pH 4.5. Tras 144 h se obtiene un sólido amarillo tenue, el cual se disuelve en AcOH/H<sub>2</sub>O (3:1) y se mantiene en agitación durante 30 min. La disolución se alcaliniza mediante la adición de NaOH 4M hasta pH 12.0. El sólido resultante se filtra y se lava sucesivamente con H<sub>2</sub>O (2 × 2 mL), EtOH (2 × 4 mL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 2 mL) y acetona (2 × 2 mL) obteniéndose el compuesto **94** (60 mg, 70%) como un sólido amarillo tenue. DS: 0.5%.  $R_f$  (MeOH): 0; IR: 3326, 2873, 1648, 1579, 1417, 1372, 1313, 1151, 1061, 1025 y 895  $\text{cm}^{-1}$ ; UV-visible (AcOH/H<sub>2</sub>O/MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  410 y 270 nm; Fluorescencia (AcOH/H<sub>2</sub>O/MeOH):  $\lambda_{\text{em}}$  376 nm. <sup>1</sup>H RMN (700 MHz, CD<sub>3</sub>COOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 7.90–7.37 (m, 21H), 4.93 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.95–3.75 (m, 6H), 3.24 (s, 1H) y 2.05 (m, 3H); <sup>13</sup>C CPMAS RMN (150.9 MHz):  $\delta$  = 174.3, 142.7, 128.3, 105.3, 83.1, 75.4, 61.2, 57.7 y 23.7; <sup>19</sup>F RMN (470 MHz, CD<sub>3</sub>COOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = -150.03

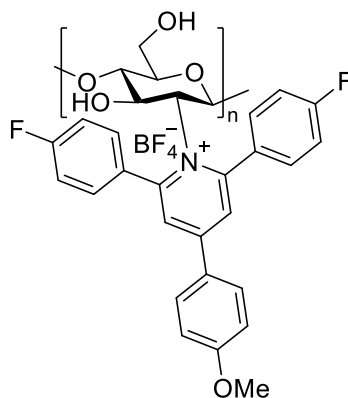
( $^{10}\text{BF}_4^-$ ) y  $-156.00$  ( $^{11}\text{BF}_4^-$ ).

**Tetrafluoroborato de *N*-[(1→4)-2-desoxi-β-D-glucanil]-4-bifenil-2,6-di-(4-metilfenil)piridinio (95)**



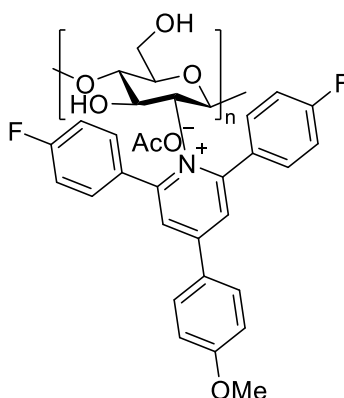
*Procedimiento A.* Compuestos de partida: **CS 1** (100 mg) y el tetrafluoroborato de 4-bifenil-2,6-di-(4-metilfenil)pirilio **20** (155 mg, 0.30 mmol) a pH 4.4. Tras 66 h se obtiene el compuesto **95** (89 mg, 99%) como un sólido amarillo tenue. DS: 1.2%.  $R_f$  (MeOH): 0; IR: 3326, 2873, 1648, 1575, 1417, 1372, 1313, 1151, 1061, 1025, 895 y 740  $\text{cm}^{-1}$ ; UV-visible (AcOH/H<sub>2</sub>O/MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  426, 302 y 264 nm; Fluorescencia (AcOH/H<sub>2</sub>O/MeOH):  $\lambda_{\text{em}}$  392 nm.  $^1\text{H}$  RMN (700 MHz, CD<sub>3</sub>COOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 8.44–6.99 (m, 19H), 4.95 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.98–3.76 (m, 6H), 3.25 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.54 (s, 3H) y 2.05 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  CPMAS RMN (150.9 MHz):  $\delta$  = 173.5, 141.2, 129.2, 104.3, 82.6, 75.2, 61.1, 57.4, 31.3 y 23.3;  $^{19}\text{F}$  RMN (470 MHz, CD<sub>3</sub>COOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  =  $-144.44$  ( $^{10}\text{BF}_4^-$ ) y  $-153.83$  ( $^{11}\text{BF}_4^-$ ).

**Tetrafluoroborato de *N*-[(1→4)-2-desoxi-β-D-glucanil]-2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)piridinio (96)**



*Procedimiento B.* Compuestos de partida: **CS 1** (30 mg) y el tetrafluoroborato de 2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)pirilio **34** (47 mg, 0.10 mmol) a pH 5.2. Tras 166 h se obtiene el compuesto **96** (17 mg, 67%) como un sólido amarillo tenue. DS: 1.4%.  $^1\text{H}$  RMN (700 MHz,  $\text{CD}_3\text{COOD}/\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.84\text{--}6.98$  (m, 14H), 4.94 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.96–3.62 (m, 6H), 3.25 (s, 3H), 3.24 (s, 1H) y 2.05 (m, 3H).

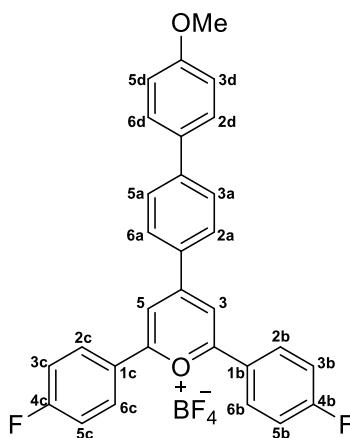
**Acetato de N-[(1→4)-2-desoxi-β-D-glucanil]-2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)piridinio (97)**



*Procedimiento A.* Compuestos de partida: **CS 1** (100 mg) y el tetrafluoroborato de 2,6-di-(4-fluorofenil)-4-(4-metoxifenil)pirilio **34** (139 mg, 0.30 mmol) a pH 4.6. Tras 122 h se obtiene un sólido color crema, el cual se disuelve en  $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$  (3:1) y se mantiene en agitación durante 30 min. La disolución se alcaliniza mediante la adición de  $\text{NaOH}$  4M hasta pH 12.5. El sólido resultante se filtra y se lava sucesivamente con  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 2$  mL),  $\text{EtOH}$  ( $2 \times 4$  mL),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 2$  mL) y acetona ( $2 \times 2$  mL) obteniéndose el compuesto **97** (63 mg, 73%) como un sólido amarillo tenue. DS: 0.4%.  $R_f$  (MeOH): 0; IR: 3326, 2873, 1648, 1560, 1417, 1372, 1313, 1151, 1061, 1025 y  $895\text{ cm}^{-1}$ . UV-visible ( $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  419, 359 y 310 nm; Fluorescencia ( $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ ):  $\lambda_{\text{em}}$  451 nm.  $^1\text{H}$  RMN (700 MHz,  $\text{CD}_3\text{COOD}/\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 7.89\text{--}6.84$  (m, 14H), 4.92 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.94–3.75 (m, 6H), 3.37 (s, 3H), 3.24 (s, 1H) y 2.05 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  CPMAS RMN (150.9 MHz):  $\delta = 173.3, 141.1, 136.5, 104.5, 82.6, 74.4, 60.1, 56.9, 24.1$  y 22.6.  $^{19}\text{F}$  RMN (470 MHz,  $\text{CD}_3\text{COOD}/\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = -102.25$  (C–F).

#### 4.5.9. Síntesis compuestos de pirilio y piridinio como sensores redox

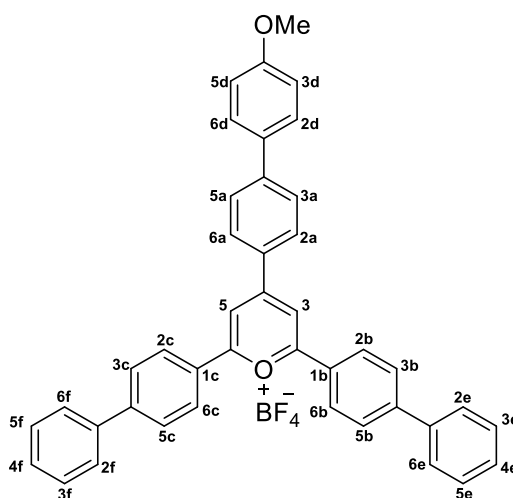
##### Tetrafluoroborato de 2,6-di-(4-fluorofenil)-4-[4-(metoxifenil)fenil]pirilio (**100**)



Una dispersión de 4-(metoxifenil)benzaldehído (500 mg, 2.36 mmol) en tolueno (4.5 mL) se calienta a 70°C hasta completa disolución. Seguidamente, se añade 4-fluoroacetofenona (715  $\mu$ L, 5.89 mmol) y  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (760  $\mu$ L, 6.16 mmol) y la mezcla se calienta a 80°C adquiriendo un color oscuro. Tras 23 horas la reacción se da por terminada y se evapora hasta sequedad. El residuo se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  ( $2 \times 5$  mL) y se trata con EtOH (5 mL). El sólido precipitado se filtra y se lava abundantemente con EtOH obteniéndose el compuesto **100** (842 mg, 66%) como un sólido rojizo lo suficientemente puro para las siguientes transformaciones.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 4:1): 0; IR: 3107, 1678, 1587, 1490, 1242, 1165, 1057 y 821  $\text{cm}^{-1}$ . UV-visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  496 nm.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 9.12 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.69-8.66 (m, 6H, H-2a, 6a, 2b, 6b, 2c y 6c), 8.06 (d, 2H,  $J$  = 8.7 Hz, H-3a y 5a), 7.91 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz, H-2d y 6d), 7.65 (t, 4H,  $J$  = 8.8 Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c), 7.12 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz, H-3d y 5d) y 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 168.5 (C-2 y C-6), 166.0 (d,  $J$  = 256.0 Hz, C-4b y C-4c), 164.0, 160.4, 146.5, 131.8 (d,  $J$  = 9.2 Hz, C-2b, 6b, 2c y 6c), 131.0 (C-2a y C-6a), 130.2, 130.1, 128.6 (C-2d y C-6d), 127.0 (C-3a y C-5a), 125.8 (d,  $J$  = 2.5 Hz, C-1b y C-1c), 117.1 (d,  $J$  = 22.5 Hz, C-3b, 5b, 3c y 5c), 114.7 (C-3d y C-5d), 114.0 (C-3 y C-5) y 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ).  $^{19}\text{F}$  RMN (470 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = -102.48 (m, C-F), -148.33 ( $^{10}\text{BF}_4^-$ ) y -148.39 ( $J_{\text{F,B11}}$  = 1.0 Hz,  $^{11}\text{BF}_4^-$ ). ESIHRMS:  $m/z$  451.1490, calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{F}_2^+$ : 451.1504.

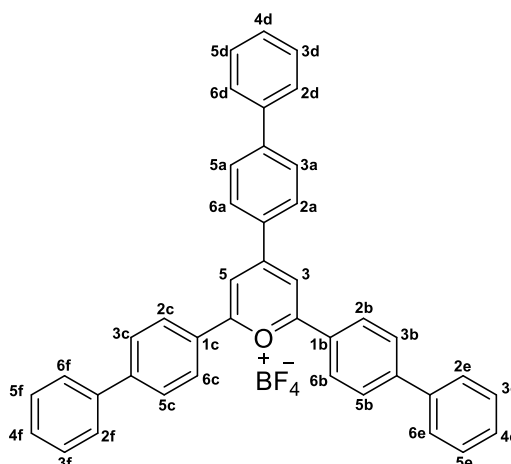


### Tetrafluoroborato de 2,6-di-(bifenil-4-il)-4-[4-(metoxifenil)fenil]pirilio (101)



A una dispersión de 4-(metoxifenil)benzaldehído (474 mg, 2.23 mmol) en tolueno (4.5 mL) se añade 4-fenilacetofenona (1.1 g, 5.58 mmol) y se calienta a 80°C. Sobre la disolución resultante se añade  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (717  $\mu\text{L}$ , 5.81 mmol) y la mezcla se mantiene a esta temperatura durante 25 h. Seguidamente, se concentra a presión reducida y el residuo obtenido se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3 \times 5$  mL) y  $\text{EtOH}$  ( $2 \times 5$  mL). El sólido se filtra y se recrystaliza de 1,2-dicloroetano obteniéndose el compuesto **101** (283 mg, 19%) como un sólido rojo oscuro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 4:1): 0; IR: 3056, 1622, 1587, 1484, 1245, 1178, 1057, 825, 768 y 694  $\text{cm}^{-1}$ . UV-visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  486 nm.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 9.19 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.73 (d, 2H,  $J$  = 8.7 Hz, H-2a y 6a), 8.69 (d, 4H,  $J$  = 8.5 Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 8.12 (d, 4H,  $J$  = 8.5 Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c), 8.07 (d, 2H,  $J$  = 8.5 Hz, H-3a y 5a), 7.93-7.90 (m, 6H, H-2d, 6d, 2e, 6e, 2f y 6f), 7.59 (t, 4H,  $J$  = 7.4 Hz, H-3e, 5e, 3f y 5f), 7.52 (t, 2H,  $J$  = 7.3 Hz, H-2e y 2f), 7.13 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz, H-3d y 5d) y 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 169.0 (C-2 y C-6), 163.5, 160.4, 146.3, 146.0, 138.1, 130.9 (C-2a y C-6a), 130.4, 130.1, 129.4 (C-2b, 6b, 2c y 6c), 129.2 (C-3e, 5e, 3f y 5f), 129.1 (C-4e y 4f), 128.6 (C-2d y 6d), 128.1, 127.8 (C-3b, 5b, 3c y 5c), 127.2 (C-2e, 6e, 2f y 6f), 127.0 (C-3a y 5a), 114.7 (C-3d y C-5d), 114.1 (C-3 y C-5) y 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ).  $^{19}\text{F}$  RMN (470 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = -148.33 ( $^{10}\text{BF}_4^-$ ) y -148.39 ( $J_{\text{F,B11}} = 1.0$  Hz,  $^{11}\text{BF}_4^-$ ). ESIHRMS:  $m/z$  567.2302, calculado para  $\text{C}_{42}\text{H}_{31}\text{O}_2^+$ : 567.2319.

## Tetrafluoroborato de 2,4,6-tri-(bifenil-4-il)pirilio (102)

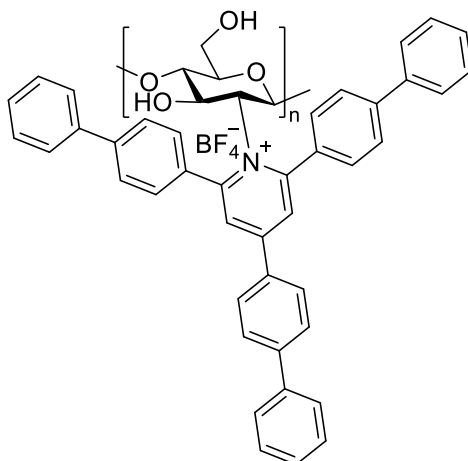


A una disolución de bifenil-4-carboxaldehído (400 mg, 2.20 mmol) en tolueno (4 mL) se añade 4-fenilacetofenona (1.08 g, 5.50 mmol) y la dispersión resultante se calienta a 80°C. Tras completa solubilización se añade  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (706  $\mu\text{L}$ , 5.72 mmol) y la mezcla rojiza se mantiene a esa temperatura durante 23 h. El residuo obtenido se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3 \times 5$  mL) y EtOH ( $2 \times 5$  mL) y se precipita con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  obteniéndose el compuesto **102** (558 mg, 41%) como un sólido rojo anaranjado lo suficientemente puro para sucesivas transformaciones.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 4:1): 0; IR: 3055, 1707, 1625, 1591, 1526, 1486, 1248, 1049, 1003, 838 y 724  $\text{cm}^{-1}$ ; UV-visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  456 nm.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 9.18 (s, 2H, H-3 y H-5), 8.73 (d, 2H,  $J$  = 8.6 Hz, H-2a y 6a), 8.66 (d, 4H,  $J$  = 8.6 Hz, H-2b, 6b, 2c y 6c), 8.09 (d, 4H,  $J$  = 8.6 Hz, H-3b, 5b, 3c y 5c), 8.08 (d, 2H,  $J$  = 8.4 Hz, H-3a y 5a), 7.91 (d, 2H,  $J$  = 7.3 Hz, H-2d y 6d), 7.88 (d, 4H,  $J$  = 7.2 Hz, H-2e, 6e, 2f y 6f), 7.57 (t, 6H,  $J$  = 7.0 Hz, H-3d, 5d, 3e, 5e, 3f y 5f) y 7.51 (t, 3H,  $J$  = 8.4 Hz, H-4d, 4e y 4f).  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 169.2 (C-2 y C-6), 163.6, 146.5, 146.1, 138.1, 138.0, 131.2, 130.9 (C-2a y C-6a), 129.9, 129.4 (C-2b, 6b, 2c y 6c), 129.22 (C-3d, 5d, 3e, 5e, 3f y 5f), 129.19 (C-4d, 4e y 4f), 129.15, 129.1, 129.0, 127.9, 127.8 (C-3b, 5b, 3c y 5c), 127.7 (C-3a y 5a), 127.24 (C-2d y 6d), 127.17 (C-2e, 6e, 2f y 6f), 126.9, 126.7 y 114.4 (C-3 y C-5).  $^{19}\text{F}$  RMN (470 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = -148.30 ( $^{10}\text{BF}_4^-$ ) y -148.35 ( $J_{\text{F,B11}}$  = 1.0 Hz,  $^{11}\text{BF}_4^-$ ). ESIHRMS:  $m/z$  537.2201, calculado para  $\text{C}_{41}\text{H}_{29}\text{O}^+$ : 537.2213.



(500 MHz, CD<sub>3</sub>COOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 7.93–7.35 (m, 28H), 4.91 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.94–3.61 (m, 8H), 3.24 (s, 1H) y 2.06 (m, 3H).

**Tetrafluoroborato de *N*-[(1→4)-2-desoxi- $\beta$ -D-glucanil]-2,4,6-tri-(bifenil-4-il)pirilio (105)**



*Procedimiento B.* Compuestos de partida: **CS 1** (100 mg) y tetrafluoroborato de 2,4,6-tri-(bifenil-4-il)pirilio **102** (187 mg, 0.30 mmol) a pH 5.2. Tras 168 h se obtiene el compuesto **105** (87 mg, 98%) como un sólido blanco. DS: 1.4%. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>COOD/D<sub>2</sub>O):  $\delta$  = 7.80–7.27 (m, 29H), 4.94 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.96–3.64 (m, 5H), 3.25 (s, 1H) y 2.06 (m, 3H).

*Hidrogeles basados en Quitosano como organocatalizador  
heterogéneo en la condensación de Knoevenagel*

**Capítulo 5**

---

---

## 5.1. Antecedentes

El desarrollo de metodologías para producir materiales de alto valor añadido basados en química verde, que minimicen la generación de residuos, presenta un elevado interés y un reto a tener presente en la actualidad. Especialmente destaca las reacciones catalíticas siendo un área de gran crecimiento por su implicación en numerosos procesos industriales. Desde este punto de vista, la versión estereoselectiva de reacciones como hidrogenación, formación de enlaces C–C, C–N o C–O son cruciales debido a su implicación en la obtención de numerosas moléculas de gran interés en la industria en química fina, en la que se incluye la industria farmacéutica, la agroquímica, cosmética, entre otras. En este contexto, el uso de catalizadores heterogéneos posibilita un fácil manejo y eliminación del medio de reacción así como su reusabilidad y su facilidad para aplicarlos a gran escala. Para ello se han diseñado catalizadores soportados sobre materiales inorgánicos como silicatos mesoporosos<sup>317</sup> o poliestirenos sintéticos,<sup>318</sup> caracterizados por presentar una gran área superficial. Recientemente, el uso de polímeros ha emergido como plataforma para soportar diversos catalizadores, entre los que destaca el quitosano y sus derivados.<sup>319</sup>

### 5.1.1. Complejos metálicos de quitosano: Explorando sus propiedades catalíticas

Aprovechando la reactividad del grupo amino y su capacidad de quelatar metales<sup>247b</sup> se han empleado tanto quitosano sin funcionalizar así como derivados funcionalizados de este biopolímero en un gran número de reacciones. A pesar que las aplicaciones más notables implican a los metales del bloque d, también se han descrito que complejos quitosano-elementos del bloque f (Y, La, Pr, Nd y Er) catalizan la polimerización del óxido de propileno.<sup>320</sup>

En relación a los elementos a los metales de transición, sistemas Fe(III)-tetrafenilporfirina soportados sobre el esqueleto de quitosano permiten la oxidación selectiva del ciclohexano (Esquema 23) a una mezcla de ciclohexanona y ciclohexanol (~60:40, respectivamente) con una conversión entorno al 10%, la cual no ocurre en ausencia

---

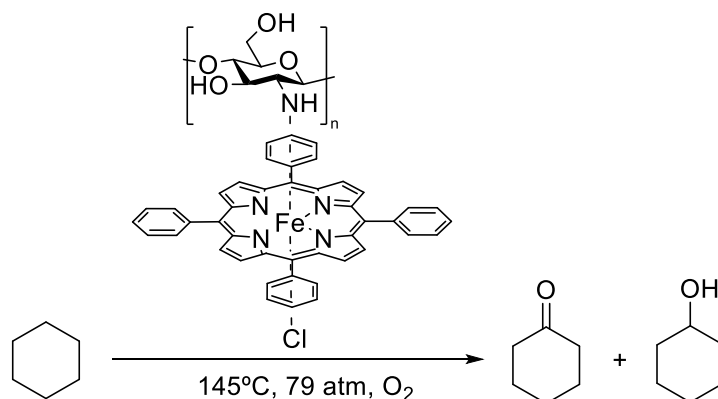
<sup>317</sup> (a) Hoffmann, F.; Cornelius, M.; Morell, J.; Froba, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3216–3251; (b) Peng, Y.; Wang, J.; Long, J.; Liu, G. *Catal. Commun.* **2011**, *15*, 10–14.

<sup>318</sup> McNamara, C. A.; Dixon, M. J.; Bradley, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3275–3300.

<sup>319</sup> Macquarrie, D. J.; Hardy, J. J. E. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 8499–8520.

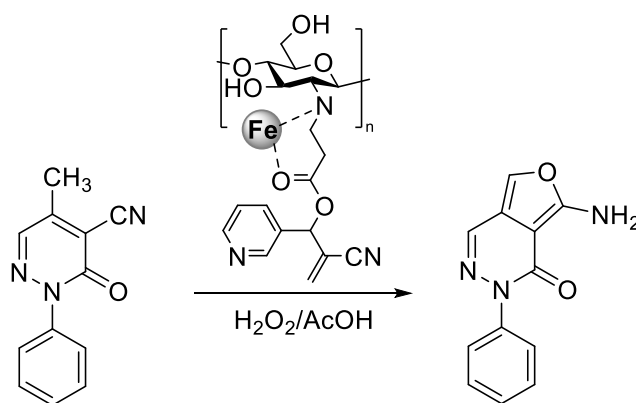
<sup>320</sup> Zeng, X.; Zhang, Y.; Shen, Z. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1997**, *35*, 2177–2182.

de catalizador. Además, este catalizador permite ser reutilizado 12 veces sin pérdida de su actividad catalítica.<sup>321</sup>



**Esquema 23.** Oxidación del ciclohexano a ciclohexanona catalizada mediante Fe(III)-tetrafenilporfirina soportada sobre quitosano

Recientemente, se ha descrito que el complejo de Fe(III) con un derivado de quitosano entrecruzado con acrilatos (CS-g-PCPA) catalizan de manera efectiva reacciones de oxidación de grupos C–H no activados (Esquema 24). El complejo formado en estas condiciones es de naturaleza heterogénea al ser posible varios sitios de unión para formar el quelato.<sup>322</sup> En estas condiciones, tras la oxidación del grupo metilo se produce un ataque nucleófilo intramolecular obteniéndose derivados del furano con rendimientos hasta el 72%.



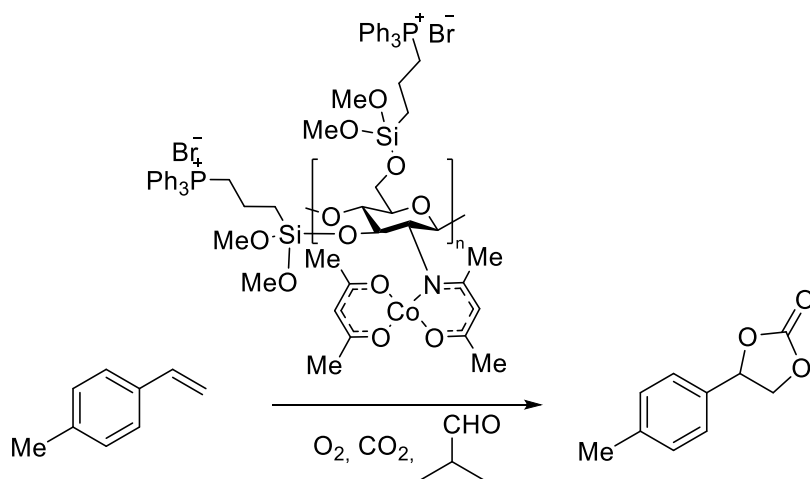
**Esquema 24.** Oxidación de metil pirazonona usando el catalizador CS-g-PCPA/Fe(III)

Las modificaciones del quitosano con derivados de cobalto, de tipo CoSalen, presentan un gran interés en la modificación de electrodos mostrando ser efectivo en la

<sup>321</sup> Guo, C.-C.; Huang, G.; Zhang, X.-B.; Guo, D.-C. *Appl. Catal. A-Gen.* **2003**, *247*, 261–267.

<sup>322</sup> Khalil, K. D.; Ibrahim, E. I.; Al-Sagheer, F. A. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 1410–1416.

generación electroquímica de  $\text{H}_2\text{O}_2$ .<sup>323</sup> Aunque su papel en catálisis está menos desarrollado, complejos quitosano-cobalto se emplean en la oxidación de alquilos en arenos y alcoholes tanto primarios como secundarios.<sup>324</sup> Especialmente relevante son los complejos quitosano con  $\text{Co}(\text{acac})_2$  con propiedades magnéticas empleados en la síntesis de carbonatos cíclicos a partir de olefinas (Esquema 25).<sup>325</sup>



**Esquema 25.** Carbonilación oxidativa del 4-metilestireno empleando el complejo  $\text{Co}(\text{acac})_2\text{-QP}@\text{MCS}$  como catalizador

Es conocido que el quitosano forma con facilidad bases de Schiff, especialmente de aldehídos como los derivados del salicilaldehído. Estas bases de Schiff pueden coordinarse a elementos metálicos como el  $\text{Co}(\text{II})$  o  $\text{Mn}(\text{II})$  dando lugar a catalizadores efectivos para la síntesis de oxazolidin-2-onas mediante carbonilación oxidativa de 2-aminoalcoholes,<sup>326</sup> de manera similar al Esquema 25. Adicionalmente, catalizadores basados en estas bases de Schiff de metales, también de metales como  $\text{Mn}$  y  $\text{Co}$  catalizan la oxidación del ciclohexeno dando lugar a una mezcla de diferentes productos oxidados (Esquema 26).<sup>327</sup> Relacionado con estas oxidaciones, catalizadores de tipo imina basados en  $\text{Ni}(\text{II})$ -quitosano, también posibilitan la oxidación del ciclohexano a ciclohexanona y

<sup>323</sup> Hu, D. D.; Shi, Q. Z.; Tang, Z. X.; Fang, Y.; Kennedy, J. F. *Carbohydr. Polym.* **2001**, *45*, 385–393.

<sup>324</sup> Shaabani, A.; Boroujeni, M. B.; Sangachin, M. H. *J. Chem. Sci.* **2015**, *127*, 1927–1935.

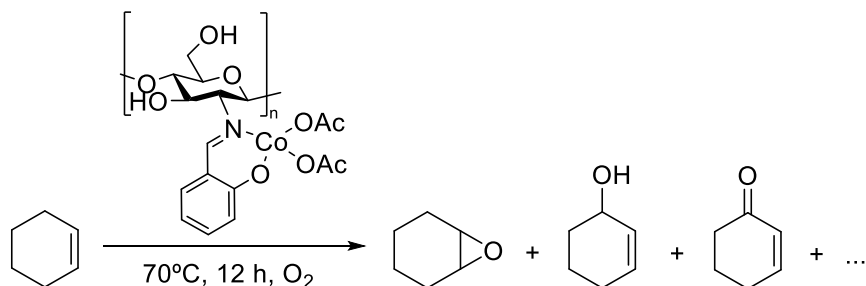
<sup>325</sup> Kumar, S.; Singhal, N.; Singh, R. K.; Gupta, P.; Singh, R.; Jain, S. L. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 11860–11866.

<sup>326</sup> Liu, J.; Sun, W.; Zheng, S.; Xia, C. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1593–1598.

<sup>327</sup> Caia, X.; Wang, H.; Zhang, Q.; Tong, J.; Lei, Z. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *383-384*, 217–224.

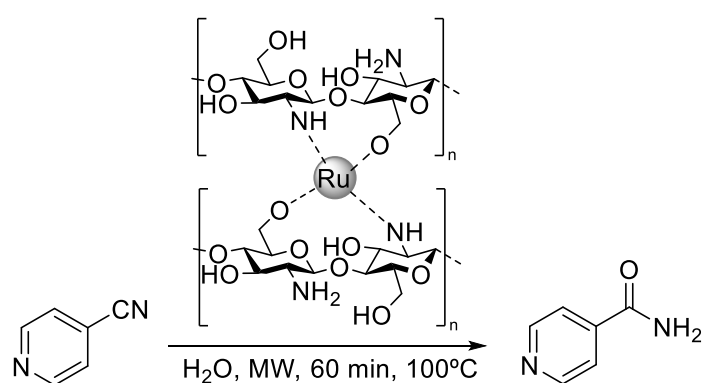


ciclohexanol, sin embargo, de manera menos efectiva que el catalizador de Fe(III) comentado previamente.<sup>328</sup>



**Esquema 26.** Oxidación del ciclohexeno catalizada por un complejo de Co(II)-base de Schiff derivada de quitosano

Por otra parte, la formación de complejos de Ru con quitosano se ha desarrollado de manera testimonial hasta la fecha. Sin embargo, recientemente se ha descrito el uso de Ru soportado sobre quitosano como catalizar heterogéneo para la hidratación de nitrilos tanto aromáticos como bencílicos formando las correspondientes amidas de manera eficiente y empleando H<sub>2</sub>O como disolvente (Esquema 27).<sup>329</sup> Cuando esta reacción se lleva a cabo bajo irradiación microondas se obtienen conversiones > 93% en menos de 90 min de reacción. Además la reacción es compatible con otros grupos funcionales como NO<sub>2</sub>, CHO, OMe o NMe<sub>2</sub>. Adicionalmente, un catalizador de Ru soportado sobre 6-pivaoilquitosano de alto peso molecular se emplea en la hidrogenación asimétrica homogénea de cetonas dando excesos enantioméricos de hasta el 70% con rendimientos de moderados a buenos.<sup>330</sup>



**Esquema 27.** Reacción de hidratación de nitrilos catalizada por el complejo Ru(III)-quitosano

<sup>328</sup> Antony, R.; David, T.; Saravanan, K.; Karupphasamy, K.; Balakumar, S. *Spectroc. Acta Pt. A-Molec. Biomolec. Spectr.* **2013**, *103*, 423–430.

<sup>329</sup> Baig, R. B. N.; Nadagouda, M. N.; Varma, R. S. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2122–2127.

<sup>330</sup> Babin, M.; Clément, R.; Gagnon, J.; Fontaine, F.-G. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1548–1551.

Los procesos catalíticos que envuelven a la química del Pd se han desarrollado en gran medida gracias a las reacciones de acoplamiento cruzado siendo ejemplos notables de ésta las reacciones de Suzuki (entre ácidos borónicos y haluros de arilo),<sup>331</sup> Heck (entre alquenos y haluros de arilo),<sup>332</sup> Stille (a partir de estannanos y un haluro que actúe como electrófilo),<sup>333</sup> Negishi (entre compuestos de organozinc y haluros de arilo)<sup>334</sup> o Sonogashira (entre un alquino y un haluro/triflato de arilo o vinilo),<sup>335</sup> entre otras. Estas reacciones se emplean como herramientas fundamentales en síntesis orgánica al permitir la formación de enlaces C–C en condiciones suaves. En este contexto, se ha empleado el quitosano como soporte para el catalizador de Pd, evaluándose su actividad catalítica en las reacciones de acoplamiento cruzado. Así, derivados de quitosano basados en piridinil iminas han mostrado ser efectivos tanto en la reacción de Suzuki como en la reacción de Heck.<sup>336</sup> No obstante, para llevar a cabo la reacción de Suzuki a menudo se requieren elevadas temperaturas, largos tiempos de reacción, gran cantidad de disolvente y atmósfera inerte. Sin embargo, cuando se emplea otro catalizador derivado de quitosano se produce el acoplamiento de tipo Suzuki (Esquema 28) mediante irradiación microondas en ausencia de disolvente y con tiempos de reacción bajos (4 min).<sup>337</sup> Otras modificaciones incluyen este acoplamiento cruzado en estado sólido asistido mediante ultrasonidos para arilos poco reactivos.<sup>338</sup>

---

<sup>331</sup> Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722–6737.

<sup>332</sup> Mc Cartney, D.; Guiry, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5122–5150.

<sup>333</sup> Cordovilla, C.; Bartolomé, C.; Martínez-Ilarduya, J. M.; Espinet, P. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3040–3053.

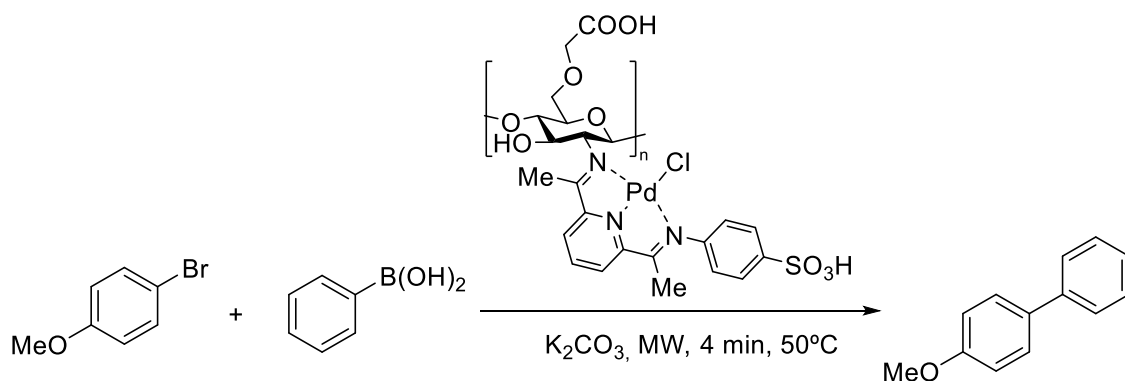
<sup>334</sup> (a) Negishi, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738–6764; (b) Haas, D.; Hammann, J. M.; Greiner, R.; Knochel, P. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1540–1552.

<sup>335</sup> Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084–5121.

<sup>336</sup> Hardy, J. J. E.; Hubert, S.; Macquarrie, D. J.; Wilson, A. J. *Green Chem.* **2004**, *6*, 53–56.

<sup>337</sup> (a) Baran, T.; Inanan, T.; Montes, A. *Carbohydr. Polym.* **2016**, *145*, 20–29; (b) Baran, T.; Aciksöz, E.; Montes, A. *Carbohydr. Polym.* **2016**, *142*, 189–198.

<sup>338</sup> Cravotto, G.; Garella, D.; Tagliapietra, S.; Stolle, A.; Schüßler, S.; Leonhardt, S. E. S.; Ondruschka, B. *New. J. Chem.* **2012**, *36*, 1304–1307.



**Esquema 28.** Reacción de Suzuki para la formación de biarilos catalizada por un complejo de Pd-quitosano

Uno de los problemas, en general, del uso de soportes con gran área superficial tales como silica, alumina o zeolitas es la falta de accesibilidad de los reactivos a los sitios activos, hecho que provoca en general la disminución de la actividad catalítica y la eficiencia. Una estrategia para paliar esta accesibilidad es el uso de nanopartículas en las reacciones de acoplamiento cruzado, conocida como nanocatálisis.<sup>339</sup> En este campo, el quitosano presenta unas propiedades únicas para formar nanopartículas metálicas<sup>340</sup> así como poliméricas.<sup>341</sup> Esta propiedad permite obtener sistemas de tipo Pd@CS como catalizadores para la reacción de Heck en líquidos iónicos consiguiéndose rendimientos y conversiones excelentes, pero requiriéndose el ajuste de la temperatura a 130°C.<sup>342</sup> Con esta misma filosofía este sistema se ha aplicado a la reacción de Suzuki obteniéndose buenos rendimientos a temperatura ambiente tras 5 horas de reacción.<sup>343</sup>

Por último, relacionado con las reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd, se han empleado varios catalizadores basados en microesferas de quitosano en la reacción de Sonogashira (Esquema 29) con rendimientos excelentes.<sup>344</sup> Por otra parte, otras aplicaciones para los catalizadores derivados de Pd son las hidrogenaciones. En este

<sup>339</sup> Fihri, A.; Bouhrara, M.; Nekoueishahraki, B.; Basset, J.-M.; Polshettiwar, V. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5181–5203.

<sup>340</sup> Prado-Gotor, R.; López-Pérez, G.; Martín, M. J.; Cabrera-Escribano, F.; Franconetti, A. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *135*, 77–85.

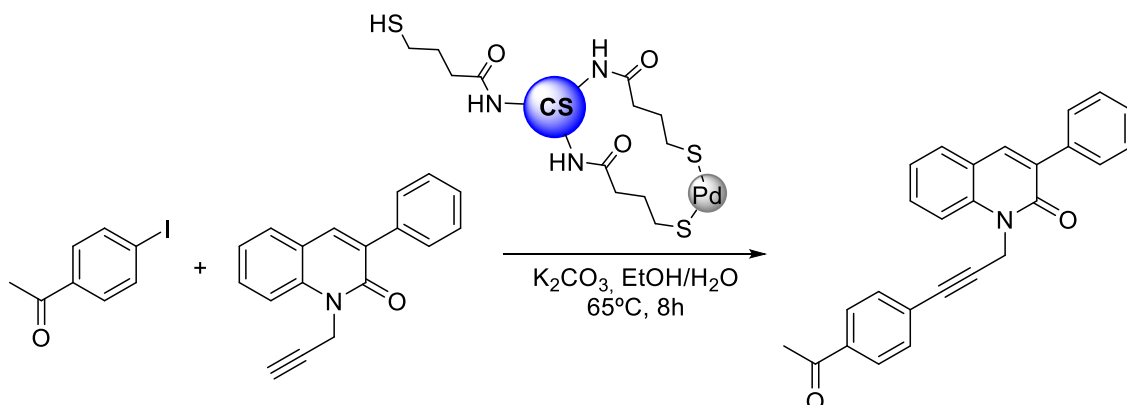
<sup>341</sup> Calvo, P.; Remuñan-López, C.; Vila-Jato, J. L.; Alonso, M. J. *J. Appl. Polym. Sci.* **1997**, *63*, 125–132.

<sup>342</sup> Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Fornaro, A.; Sabbatini, L.; Cioffi, N.; Ditaranto, N. *Organometallics* **2004**, *23*, 5154–5158.

<sup>343</sup> Cotugno, P.; Casiello, M.; Nacci, A.; Mastroilli, P.; Dell'Anna, M. M.; Monopoli, A. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *752*, 1–5.

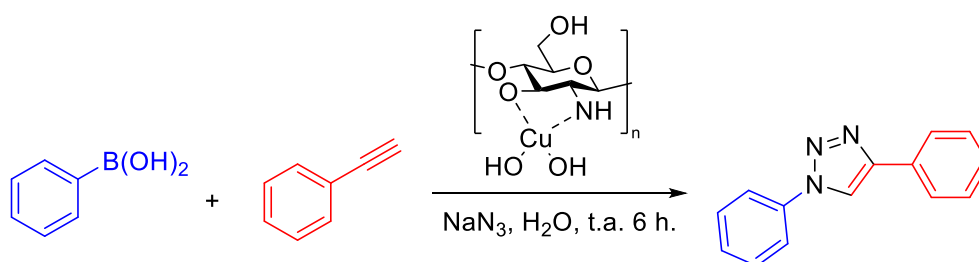
<sup>344</sup> Frindy, S.; Primo, A.; Lahcini, M.; Bousmina, M.; Garcia, H.; El Kadib, A. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1893–1898.

campo, el complejo Pd-quitosano se emplea en la hidrogenación del cinamato de etilo para obtener el hidrocinaamato de etilo, asistida mediante irradiación microondas.<sup>345</sup>



**Esquema 29.** Reacción de Sonogashira catalizada por microesferas funcionalizadas de quitosano

El último metal que se va a desarrollar por su formación de complejos con el quitosano es el Cu, el cual es ampliamente empleado en reacciones de cicloadiciones 1,3 dipolares, comúnmente conocidas como “química click”. Estas reacciones están catalizadas mediante Cu(I) siendo el caso más típico la cicloadición entre azidas y alquinos formando 1,2,3-triazoles.<sup>346</sup> En este campo, complejos Cu-quitosano posibilitan la síntesis *one pot* de 1,2,3-triazoles sustituidos a partir de ácidos borónicos, acetilenos y  $\text{NaN}_3$  (Esquema 30). En especial destacan las condiciones suaves de reacción, llevándose a cabo en  $\text{H}_2\text{O}$  y a temperatura ambiente.<sup>347</sup> Este mismo sistema catalítico permite, además, la obtención de arilsulfonas mediante acoplamiento de tipo C–S, aplicándose esta reacción a la síntesis del fármaco antiulceroso zolimidina.<sup>348</sup>



**Esquema 30.** Reacción de cicloadición para formar 1,2,3-triazoles catalizada mediante el complejo Cu(II)-quitosano

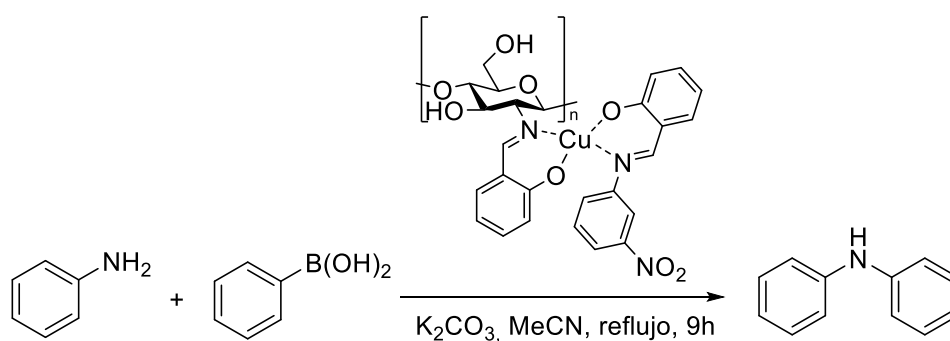
<sup>345</sup> Raspolli-Gallettia, A. M.; Antonetti, C.; Bertoldo, M.; Piccinelli, F. *Appl. Catal. A-Gen.* **2013**, *468*, 95–101.

<sup>346</sup> Gil, M. V.; Arévalo, M. J.; López, O. *Synthesis* **2007**, *11*, 1589–1620.

<sup>347</sup> Kumar, B. S. P. A.; Reddy, K. H. V.; Karnakar, K.; Satish, G.; Nageswar, Y. V. D. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1968–1972.

<sup>348</sup> Shen, C.; Xu, J.; Yu, W.; Zhang, P. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3007–3012.

Adicionalmente, complejos Cu-quitosano, solubles en H<sub>2</sub>O, han mostrado ser efectivos en la oxidación homogénea de *o*- y *p*-hidroquinonas. Otra reactividad mostrada por estos complejos le confiere la capacidad de catalizar la síntesis de piridinas trisustituidas. Este proceso transcurre *vía* rotura de un enlace C–N de la bencilamina en condiciones aeróbicas. En este caso el catalizador de Cu está soportado sobre una nanopartícula magnética de quitosano, lo que permite una buena separabilidad magnética así como reciclabilidad y buena estabilidad química.<sup>349</sup> De la misma manera, que se tiene lugar la rotura del enlace C–N, se puede catalizar la reacción de *N*-arilación de aminas mediante formación de enlaces C–N a partir de aminas y ácidos borónicos, de especial interés en la síntesis de moléculas bioactivas. La síntesis de *N*-arilaminas, conocida como acoplamiento de Chan-Lam, está catalizada mediante un catalizador de Cu. Así, cuando se emplea un complejo de un complejo de Cu(II) con un derivado de quitosano de tipo imina se obtienen las *N*-arilaminas (Esquema 31) con buenos rendimientos y una reciclabilidad del catalizador adecuada.<sup>350</sup>



**Esquema 31.** Reacción de *N*-arilación entre la anilina y el ácido fenilborónico catalizada mediante el complejo Cu-imina derivada de quitosano

### 5.1.2 Avanzando hacia la Química Verde: Implicación del quitosano en organocatálisis

La sustitución de los complejos de metales de transición, a menudo tóxicos, por moléculas de fácil manejo y obtención así como benignas desde un punto de vista medio ambiental es uno de los grandes retos en la actualidad. Además, el empleo de metales de transición conlleva problemas económicos asociados a la preparación de costosos ligandos quirales. La sostenibilidad de estos procesos, ideológicamente, no sólo incluye

<sup>349</sup> Shaabani, A.; Boroujeni, M. B.; Laeini, M. S. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 27706–27713.

<sup>350</sup> Anuradha; Kumari, S.; Pathak, D. D. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4135–4142.

aspectos relacionados con la eficiencia de los catalizadores, generalmente basados en actividad catalítica y rendimiento, si no también hay que considerar factores como la accesibilidad, reusabilidad y eliminación de los residuos generados. Por este motivo, el catalizador más eficiente no sólo tiene que ser el más activo y selectivo, sino también el que proporcione una accesibilidad más “verde”.<sup>351</sup>

Con este trasfondo como objetivo surge la organocatálisis como herramienta más accesible que la catálisis metálica convencional. Particularmente interesante por sus propiedades destaca la amino catálisis, en sus múltiples variaciones como la catálisis *vía* enamina, iminio o catálisis SOMO. Sin embargo, a pesar del avance notable en organocatálisis asimétrica, las transformaciones no asimétricas organocatalizadas, como las reacciones de cicloadición, Diels-Alder o multicomponentes, permanece en la actualidad en una etapa larvaria de su desarrollo.<sup>352</sup>

La interacción o modo de activación de un catalizador con un sustrato puede ser de dos tipos fundamentalmente: covalente y no covalente. La interacción covalente con el sustrato da lugar a ciclos catalíticos con intermedios catalizador-sustrato unidos mediante un enlace covalente. Este modo de interacción incluye la catálisis mediante ácidos o bases de Lewis. Por otra parte, la interacción no covalente entre el catalizador y el sustrato implica la formación de pares iónicos como intermedio en la catálisis mediante ácidos o bases de Brønsted así como en la catálisis mediante transferencia de fase. Además, como es de esperar, en la catálisis mediante enlace de hidrógeno, éstos gobiernan la interacción de catalizador con el sustrato.<sup>353</sup> Así, el quitosano en organocatálisis se puede visionar en función del papel que posea en la reacción, tales como ácido de Lewis o de Brønsted, base de Brønsted, agente de transferencia de fase o dador/aceptor de enlaces de hidrógeno. Como este polímero presenta un esqueleto quiral poliaminado posee un gran potencial en organocatálisis. Desde un punto de vista de la organocatálisis se consideran dos enfoques, en el primero de ellos el quitosano actúa como soporte para un catalizador orgánico, mientras que en la segunda aproximación el quitosano es propiamente el organocatalizador de la reacción.<sup>354</sup>

---

<sup>351</sup> Sheldon, R. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437–1451.

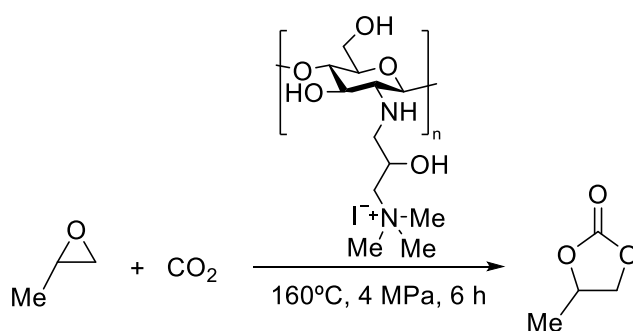
<sup>352</sup> Ren, Q.; Wang, J. *Asian J. Org. Chem.* 2013, *2*, 542–557.

<sup>353</sup> Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724.

<sup>354</sup> Mahé, O.; Brière, J.-F.; Dez, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2559–2578.

La primera aproximación, en la que el “quitosano” actúa como soporte, se pone de manifiesto cuando se ancla al esqueleto polimérico una unidad de dihidronicotinamida en la reacción de reducción del benzoilformiato de etilo a mandalato de etilo. No obstante, debido a incompatibilidades de los grupos aminos con las reacciones llevadas a cabo en la cuaternización de la dihidronicotinamida, éstos se acetilan, por lo que el catalizador final es un derivado de quitina, la cual ejerce también inducción asimétrica sobre la configuración del producto obtenido en la reacción.<sup>355</sup>

La primera aplicación del quitosano como base de Lewis es la formación de carbonatos cíclicos a partir de epóxidos y CO<sub>2</sub> (Esquema 32).<sup>356</sup> Esta reacción generalmente está catalizada mediante sales de amonio, las cuales al ser soportadas sobre quitosano posibilita una fácil recuperación y el reciclado del catalizador. Se considera una activación mediante base de Lewis por el anión, mientras que los grupos hidroxilos del quitosano previsiblemente activan el anillo de oxirano mediante enlace de hidrógeno. La influencia del anión puede explicar la variación del rendimiento con el haluro empleado (71% y cuantitativo, para Cl<sup>-</sup> y I<sup>-</sup>, respectivamente), mientras que la activación mediante enlace de hidrógeno se intuye al disminuir los rendimientos al cambiar el quitosano por otro tipo de soporte.



**Esquema 32.** Reacción de cicloadición de epóxidos y CO<sub>2</sub> catalizada mediante quitosano cuaternizado

Para esta misma reacción se han descrito otros sistemas. En este contexto, se obtienen los carbonatos cíclicos de 5 miembros con elevada conversión y selectividad empleando el quitosano funcionalizado con el 1-etil-3-metilimidazolio como sistema catalítico.<sup>357</sup> Además, se observa el mismo efecto del anión comentado anteriormente. Por otra parte,

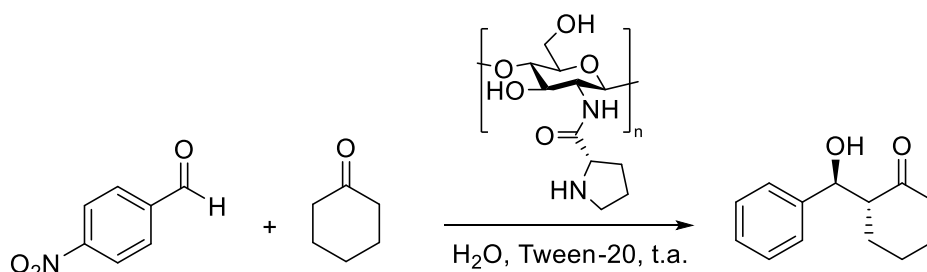
<sup>355</sup> Kurita, K.; Hayakawa, M.; Nishiyama, Y.; Harata, M. *Carbohydr. Polym.* **2002**, *47*, 7–14.

<sup>356</sup> Zhao, Y.; Tian, J.-S.; Qi, X.-H.; Han, Z.-N.; Zhuang, Y.-Y.; Hea, L.-N. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *271*, 284–289.

<sup>357</sup> Sun, J.; Wang, J.; Cheng, W.; Zhang, J.; Li, X.; Zhang, S.; She, Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 654–660.

cuando se cuaterniza directamente el grupo amino del quitosano se obtiene un catalizador, de naturaleza heterogénea, efectivo para la síntesis de carbonatos a partir de epóxidos.<sup>358</sup> Con esta filosofía se lleva a cabo la síntesis de oxazolidininas a partir de aziridinas y CO<sub>2</sub>.<sup>359</sup>

Cuando se soporta sobre el esqueleto polimérico el aminoácido L-prolina se obtiene un catalizador heterogéneo para la reacción aldólica en su versión asimétrica (Esquema 33). La reacción transcurre previsiblemente *vía* enamina tanto en disolventes orgánicos como en H<sub>2</sub>O, no obstante, en este último se consigue una mayor enantioselectividad. Más aún, la introducción de un surfactante neutro como el Tween-20, que permita la formación de micelas, incrementa los rendimientos y enantioselectividad de esta reacción.<sup>360</sup>



**Esquema 33.** Reacción aldólica catalizada por quitosano-L-prolina

Los derivados de quitosano también están implicados en catálisis como bases de Brønsted. Este caso se debe a la introducción sobre el polímero de aminas primarias, aplicándose a la autocondensación aldólica de aldehídos alifáticos.<sup>361</sup> Basada en este tipo de catálisis, se obtienen heterociclos mediante una adición tipo Michael catalizada mediante perlas derivadas de quitosano en el que se ha introducido una unidad de tipo piridina (Esquema 34). La adición de Michael es una de las reacciones más importantes en la formación de enlaces C–C, generalmente catalizada por bases como piridina o piperidina que actúa como catalizador y disolvente. Con el sistema piridina-quitosano se

<sup>358</sup> Tharun, J.; Hwang, Y.; Roshan, R.; Ahn, S.; Kathalikkattil, A. C.; Park, D. W. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1674–1680.

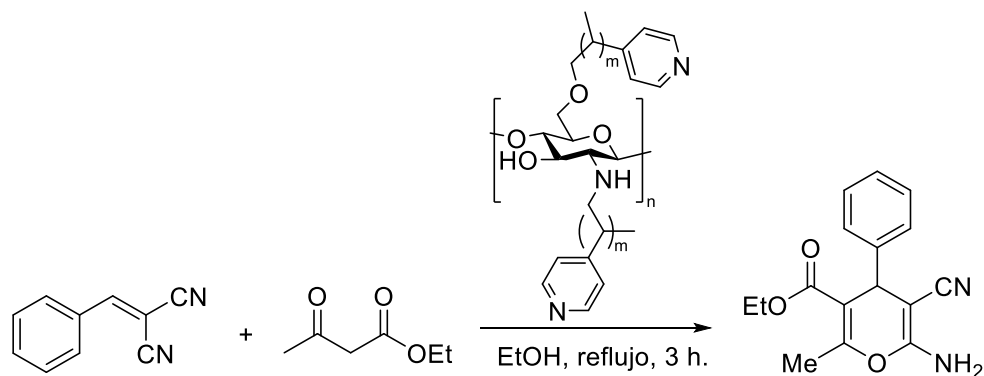
<sup>359</sup> Kathalikkattil, A. C.; Tharun, J.; Roshan, R.; Soek, H.-G.; Park, D.-W. *Appl. Catal. A-Gen.* **2012**, *447–448*, 107–114.

<sup>360</sup> Zhang, H.; Zhao, W.; Zou, J.; Liu, Y.; Li, R.; Cui, Y. *Chirality* **2009**, *21*, 492–496.

<sup>361</sup> Tharun, J.; Sudheesh, N.; Shukla, R. S. *J. Mol. Catal. A* **2010**, *333*, 158–166.

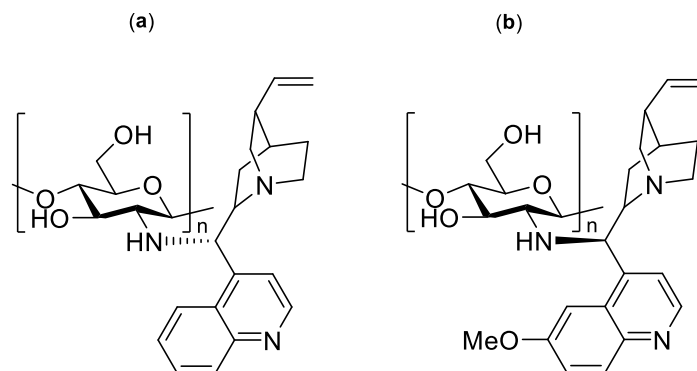


obtienen mejores rendimientos en comparación con perlas de quitosano sin modificar, lo que infiere en la importancia de la unidad de piridina.



**Esquema 34.** Adición de tipo Michael al bendilidenmalononitrilo catalizada mediante derivados de quitosano

La versión enantioselectiva de la adición de Michael se ha explorado recientemente. Así, cuando se introducen alcaloides derivados de quinina y la chinchona sobre el quitosano (Figura 98) se obtiene catalizadores que proporcionan unos excesos enantioméricos entre el 75 y el 90% con rendimientos de buenos a excelentes.<sup>362</sup>



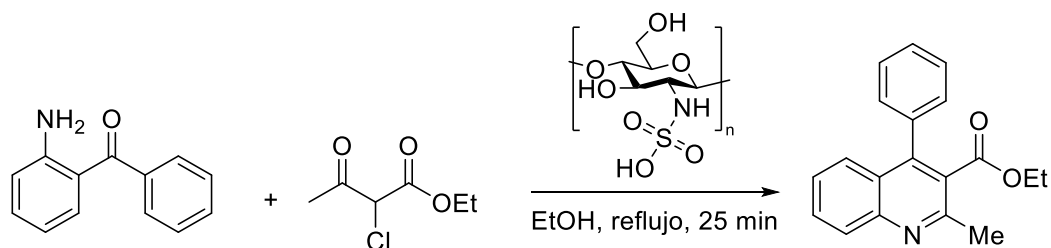
**Figura 99.** Alcaloides derivados de quitosano como catalizadores en la adición de Michael basados en: (a) chinchona y (b) quinina

El empleo del quitosano como ácido de Brønsted está limitado ya que el quitosano se caracteriza por presentar un carácter básico, como se podría esperar de una poliamina. No obstante, la formación de un derivado de quitosano con ácido sulfónico como catalizador heterogéneo posibilita la síntesis de derivados de quinolina a través de la reacción de Friedländer (Esquema 35).<sup>363</sup>

<sup>362</sup> Qin, Y.; Zhao, W.; Yang, L.; Zhang, X.; Cui, Y. *Chirality* **2012**, *24*, 640–645.

<sup>363</sup> Reddy, B. V. S.; Venkateswarlu, A.; Reddy, G. N.; Reddy, Y. V. R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5767–5770.

Por otra parte, derivados cuaternizados del quitosano se podrían aplicar en catálisis por transferencia de fases como se observa en la síntesis de *N*-tioftalimidias.<sup>364</sup>



**Esquema 35.** Condensación de 2-aminobenzofenonas con 2-cloroacetoacetato de etilo catalizada mediante un derivado de quitosano

El segundo enfoque es emplear el quitosano directamente como organocatalizador en lugar de soporte para el catalizador. En este contexto, el quitosano puede actuar en tres modos de acción diferentes: formación de enaminas, como base de Brønsted o en catálisis mediante enlace de hidrógenos. Además, en la mayoría de estos casos, aprovechando las propiedades fisicoquímicas excepcionales del quitosano, el catalizador se encuentra en forma de hidrogeles, aerogeles o xerogeles del polímero. Los hidrogeles de quitosano son estructuras porosas con un 98-99% de H<sub>2</sub>O. La principal diferencia entre estos geles es la naturaleza porosa del polímero. Así, cuando se procede al secado de hidrogeles de quitosano, generalmente, su estructura colapsa hasta un material de naturaleza no porosa y de baja área superficial, conocido como xerogel. En cambio, los aerogeles se preparan mediante secado bajo condiciones supercríticas en el que se mantiene la estructura porosa del hidrocoloide de partida y presenta una gran área superficial de hasta 350 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>.<sup>365</sup>

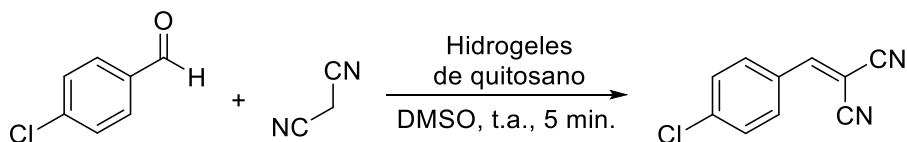
Microesferas o perlas derivadas de hidrogeles de quitosano se han aplicado de manera efectiva sobre la reacción de Knoevenagel mediante reacción de compuestos metilénicos activos con aldehídos tanto alifáticos como aromáticos presentando diferente naturaleza electrónica de los sustituyentes (Esquema 36).<sup>366</sup> La reacción de Knoevenagel es una de las reacciones de formación de enlaces C–C más importante al proporcionar el acceso a moléculas con gran interés como intermedios sintéticos. El uso de quitosano en combinación con líquidos iónicos como disolvente “verde” permite la síntesis de

<sup>364</sup> Hu, Z.; Li, S. *Int. J. Chem.* **2010**, *2*, 213–217.

<sup>365</sup> (a) Quignard, F.; Valentin, R.; Di Renzo, F. *New J. Chem.* **2008**, *32*, 1300–1310; (b) El Kalib, A. *ChemSusChem* **2015**, *2*, 217–244.

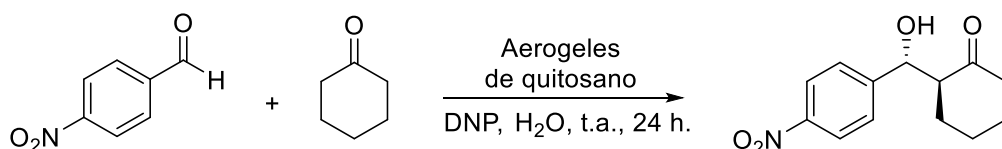
<sup>366</sup> (a) Reddy, K. R.; Rajgopal, K.; Maheswari, C. U.; Kantam, M. L. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1549–1552; (b) Kühbeck, D.; Saidulu, G.; Reddy, K. R.; Díaz-Díaz, D. *Green Chem.* **2012**, *14*, 378–392.

derivados de tipo *espiro*-oxoindol altamente funcionalizados mediante una reacción multicomponente que implica la condensación de Knoevenagel y la adición de Michael.<sup>367</sup>



**Esquema 36.** Reacción de Knoevenagel entre el 4-clorobenzaldehído y malononitrilo catalizada por perlas basadas en hidrogeles de quitosano

De manera similar, la catálisis de tipo amino sobre la reacción aldólica también implica la formación de enamina/catálisis de base Brønsted. Así, se han empleado perlas basadas tanto en hidrogeles<sup>366b</sup> como aerogeles<sup>368</sup> de quitosano como catalizador en esta reacción. En este contexto, los hidrogeles de quitosano se han empleado en la síntesis del perfume jasminaldehído.<sup>369</sup> Sin embargo, es especialmente relevante el caso de aerogeles derivados de quitosano que permiten llevar a cabo, junto la presencia de varios surfactantes y co-catalizadores, la condensación aldólica de manera enantioselectiva en H<sub>2</sub>O (Esquema 37). Este resultado pone de manifiesto que el quitosano además de ser un catalizador heterogéneo reciclable también constituye una fuente de quiralidad proponiéndose una catálisis *vía* imina estabilizando los reactivos mediante enlaces de hidrógeno con el esqueleto del polímero.<sup>370</sup>



**Esquema 37.** Condensación aldólica enantioselectiva catalizada por aerogeles de quitosano

Otra reacciones catalizadas mediante quitosano es la reacción nitroaldólica o de Henry entre aldehídos y nitrometano. En el caso de aldehídos aromáticos, la selectividad de esta reacción depende de la naturaleza electrónica de los sustituyentes del anillo aromático, no obstante, esta reacción catalizada por hidrogeles de quitosano no

<sup>367</sup> Rai, P.; Srivastava, M.; Singh, J.; Singh, J. *New. J. Chem.* **2014**, *38*, 3181–3186.

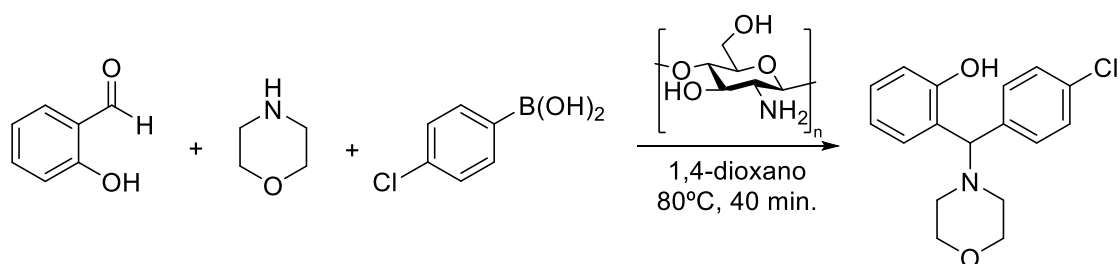
<sup>368</sup> Gioia, C.; Ricci, A.; Bernardi, L.; Bourahla, K.; Tanchoux, N.; Robitzer, M.; Quignard, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 588–594.

<sup>369</sup> Sudheesh, N.; Sharma, S. K.; Shukla, R. S. *J. Mol. Catal. A* **2010**, *321*, 77–82.

<sup>370</sup> Ricci, A.; Bernardi, L.; Gioia, C.; Vierucci, S.; Robitzer, M.; Quignard, F. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6288–6290.

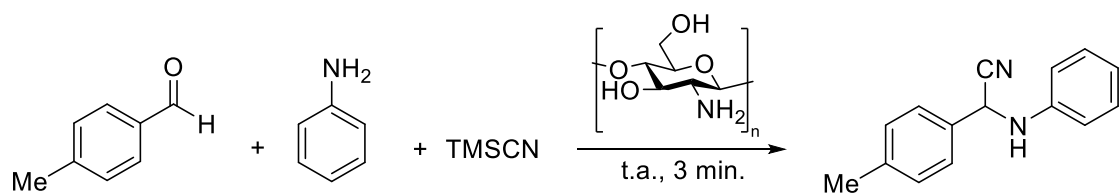
proporciona excesos enantioméricos (< 1%).<sup>366b</sup> Además, esta reacción constituye una limitación a la hora de reciclar el catalizador debido a una desactivación del catalizador.

En el campo de las reacciones multicomponentes, el quitosano en su forma nativa se emplea como catalizador en la reacción de tipo Biginelli para la síntesis de aminopirimidinas.<sup>371</sup> Por otra parte, también se emplea en la reacción de Petasis borono-Mannich que implica aldehídos, ácidos vinil o arilborónicos y aminas para la síntesis de alquilaminofenoles (Esquema 38).<sup>372</sup>



**Esquema 38.** Reacción de Petasis borono-Mannich catalizada mediante quitosano nativo

Por último, en relación a la catálisis por enlaces de hidrógeno, el quitosano cataliza la reacción de Stecker, la cual es un método para la síntesis de  $\alpha$ -aminoácidos. En este caso el quitosano se emplea sin ninguna modificación llevándose a cabo en ausencia de disolventes y a temperatura ambiente (Esquema 39). Mediante este sistema, cuando esta reacción tiene lugar en disolvente polar prótico como el EtOH, se obtienen las iminas correspondientes.<sup>373</sup>



**Esquema 39.** Reacción de Strecker de 3 componentes para la síntesis de  $\alpha$ -aminonitrilos catalizada por quitosano

<sup>371</sup> Siddiqui, I. R.; Rai, P.; Srivastava, R.; Srivastava, A. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 3791–3795.

<sup>372</sup> Reddy, S. R. S.; Reddy, B. R. P.; Reddy, P. V. G. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4984–4989.

<sup>373</sup> Dekamin, M. G.; Azimoshan, M.; Ramezani, L. *Green Chem.* **2013**, *15*, 811–820.

## 5.2. Objetivos Específicos

En base a los antecedentes propuestos sobre el uso del quitosano como catalizador se proponen los siguientes objetivos específicos:

4. Preparación y caracterización de hidrogeles de quitosano de bajo peso molecular para el uso como organocatalizadores en fase heterogénea.
5. Aplicación de estos hidrogeles en la síntesis de cianoacrilatos de etilo altamente sustituidos a partir de aldehídos aromáticos y heteroaromáticos con diferentes propiedades electrónicas y estéricas.

## 5.3. Resultados y Discusión<sup>374</sup>

### 5.3.1. Síntesis y caracterización de hidrogeles basados en quitosano

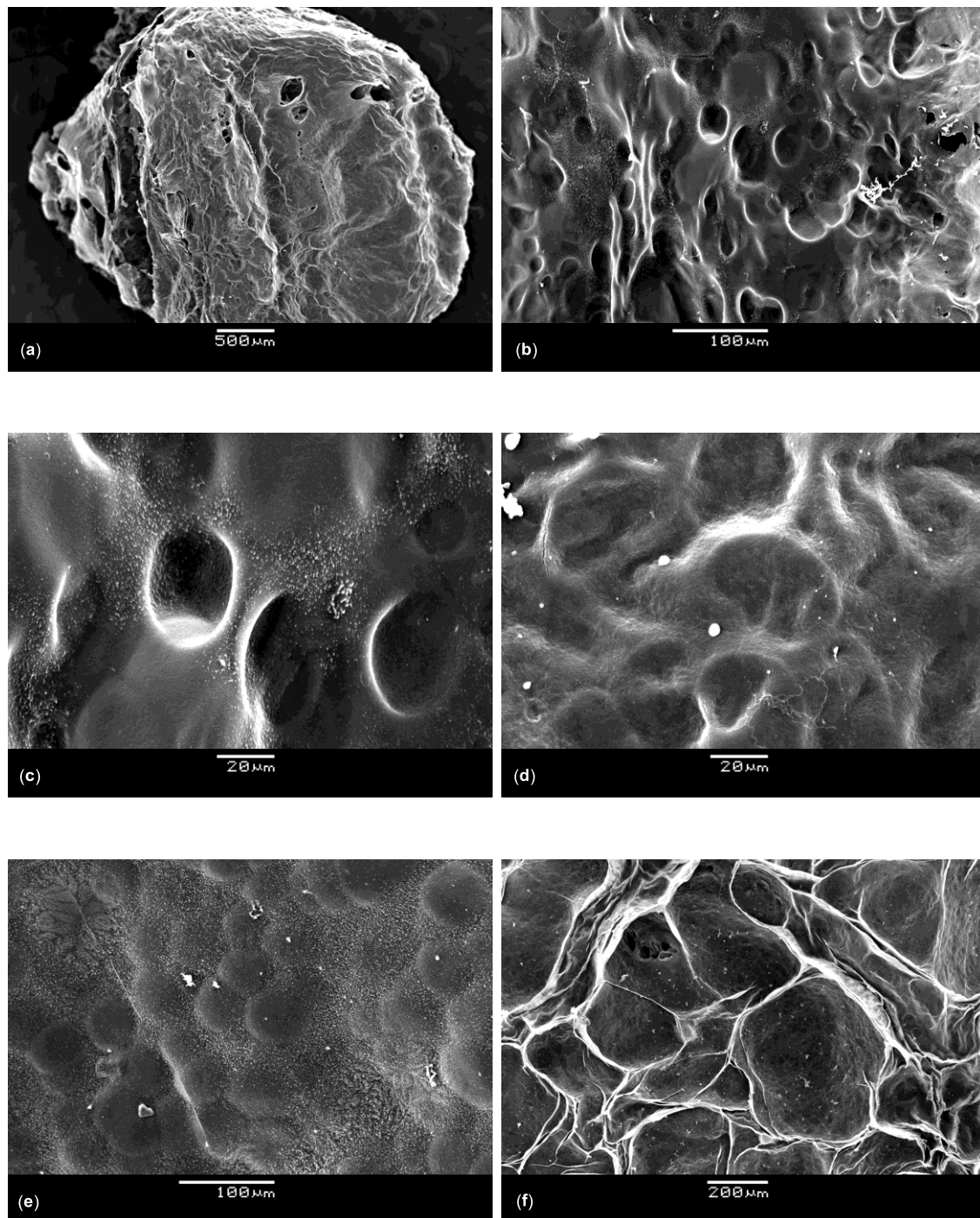
Mediante el procedimiento de coagulación alcalina se ha llevado a cabo la síntesis de hidrogeles de quitosano derivados de **CS 1**. La morfología de estos hidrogeles depende del sistema en el que se lleve el proceso de coagulación. Así, cuando se utiliza el sistema NaOH/H<sub>2</sub>O/MeOH se observa la formación de discos, mientras que el uso de NaOH exclusivamente proporciona hidrogeles de quitosano en forma de perlas. Las perlas obtenidas a los diferentes valores de pH se han caracterizado empleando la técnica de FTIR. En estos espectros se muestran bandas en el rango de 3376–3316 cm<sup>-1</sup> correspondientes a los modos de vibración O–H y N–H de los grupos hidroxilos y aminos, respectivamente. Por otra parte, la banda a 2873 cm<sup>-1</sup> se asigna a la vibración C–H del anillo de carbohidrato. Además, como es de esperar dado el valor de DD (84%) se observan las bandas de amida I y II aproximadamente a 1653 y 1570 cm<sup>-1</sup>, respectivamente. En general, para todos los valores de pH estudiados se observan bandas poco intensas a 1418, 1374 y 1320 cm<sup>-1</sup> correspondientes al grupo CH<sub>2</sub>, el modo de flexión C–H y la banda de amida III. De forma similar a los valores obtenidos en el Capítulo 4, se observa la banda de tensión asimétrica para el enlace glucosídico C–O–C a 1149 cm<sup>-1</sup>. Adicionalmente, también se observan las bandas correspondientes a la tensión de vibración C–O de los grupos hidroxilos primarios y secundarios a 1061 y 1025 cm<sup>-1</sup>, respectivamente.

Con el objetivo de caracterizar morfológicamente estos materiales se ha empleado la microscopía electrónica SEM sobre los hidrogeles previamente liofilizados. Las perlas a pH 7.0 muestran una naturaleza de poro heterogénea con un diámetro medio de 2.91 μm (Figura 100a y b). Además, se observa que la morfología de los hidrogeles depende del valor de pH. En este contexto, cambios en el valor de pH desde 7.0 a 7.3 provoca un incremento del tamaño del poro (44.0 × 29.9 μm vs. 50.3 × 34.8 μm para los hidrogeles a pH 7.0 y 7.3, respectivamente. Figura 100c y d). La evidencia de la dependencia de la morfología con el pH se observa aún más claramente cuando se consideran las perlas de quitosano correspondientes a los valores de pH 6.7 y 7.6 (Figura 100e y f). En ambas

---

<sup>374</sup> Franconetti, A.; Domínguez-Rodríguez, P.; Lara-García, L.; Prado-Gotor, R.; Cabrera-Escribano, F. *Appl. Catal. A-Gen.* **2016**, *517*, 176–186.

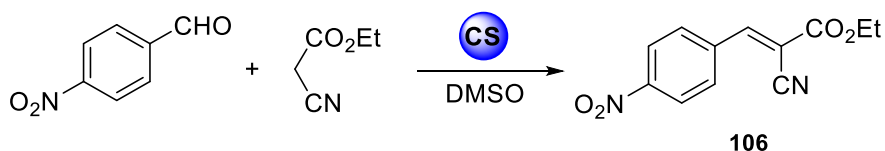
situaciones se observan estructuras no porosas, especialmente, a pH 7.6 se obtiene un material altamente amorfo (Figura 100f).



**Figura 100.** Imágenes SEM representativas de perlas de quitosano liofilizadas: (a) perla a pH 7.0, ampliación a escala de 500 μm; (b) estructura porosa a pH 7.0, ampliación a escala de 100 μm; (c) tamaño de poro a pH 7.0, ampliación a escala de 20 μm; (d) tamaño de poro a pH 7.3, ampliación a escala de 20 μm; (e) estructura amorfa para el hidrogel a pH 6.7, ampliación a escala de 100 μm y (f) estructura amorfa para la perla a pH 7.6, ampliación a escala de 200 μm

### 5.3.2. Optimización del catalizador: Efecto del pH, temperatura y concentración

Para determinar las condiciones óptimas del catalizador en la reacción de Knoevenagel se elige como modelo la reacción con 4-nitrobenzaldehído (Esquema 40), el cual es un aldehído estructuralmente sencillo y electrónicamente favorecido para esta condensación.



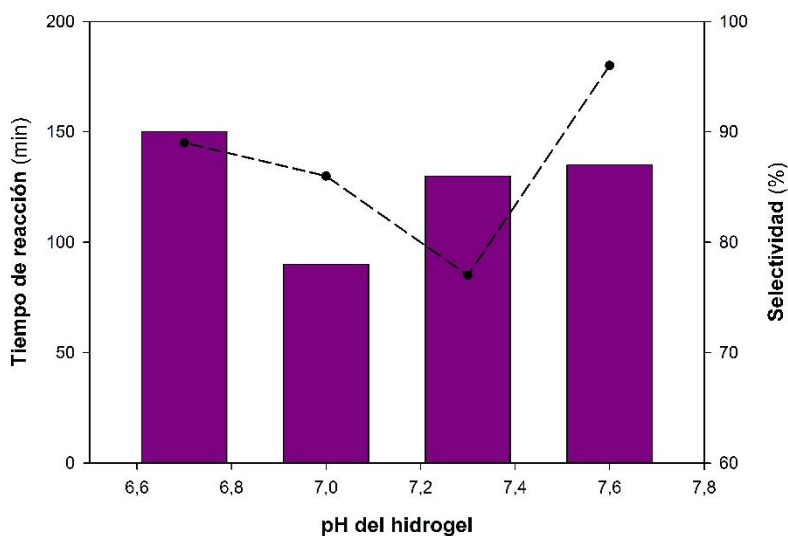
Esquema 40. Reacción de Knoevenagel modelo para la síntesis del compuesto 106

La primera optimización implica variaciones en el disolvente de la reacción de Knoevenagel, la cual transcurre satisfactoriamente en DMSO. Otros cambios a disolventes químicamente más “verdes” como el MeOH o el EtOH no producen avance en la reacción, incluso tras varias horas y en un amplio rango de temperaturas. De manera similar, ocurre con el MeCN por lo que se mantiene el DMSO como disolvente óptimo para este sistema. El resto de parámetros se han optimizado en base a la conversión, selectividad y rendimiento de la reacción. Como método para detectar la evolución de la condensación de manera precisa se realizan medidas de UV-visible debido a la variación en la absorción ( $\Delta\lambda_{\text{abs}} = 39 \text{ nm}$ ), fácilmente distinguible, del 4-nitrobenzaldehído y el compuesto 106.

En relación al pH del catalizador heterogéneo, el rango de pH escogido (6.7 a 7.6) al requerirse un medio al menos ligeramente básico para que tenga lugar la condensación de Knoevenagel. Ajustando el número de perlas en el medio de reacción a 10, los resultados obtenidos muestran que los hidrogeles quitosano a pH 7.0 reducen considerablemente los tiempos de reacción. Como se podría esperar de una estructura no porosa, a pH 6.7 se incrementan considerables estos tiempos de reacción (Figura 101). Sin embargo, en comparación con el pH 7.0, la selectividad hacia el isómero *E* es mayor para el pH 6.7 (86% vs. 89%, respectivamente). No obstante, la mayor selectividad se obtiene a pH 7.6 (96%) pero con un tiempo de reacción superior al obtenido a pH 7.0. En base a la tendencia obtenida, se observa que la selectividad disminuye con el valor de pH, hasta

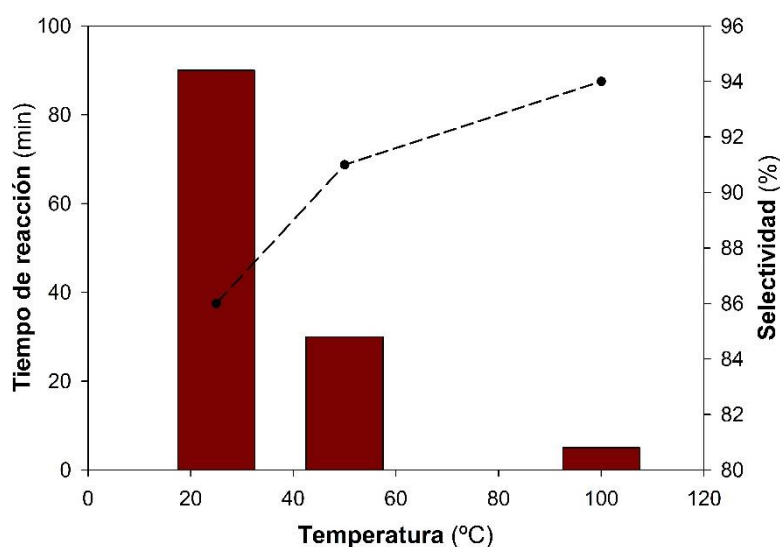


pH 7.6, donde la reacción podría estar catalizada *vía* hidróxido en lugar de grupos aminos del quitosano.



**Figura 101.** Gráfico de la dependencia del pH con los parámetros tiempo de reacción y selectividad en la obtención del compuesto **106**

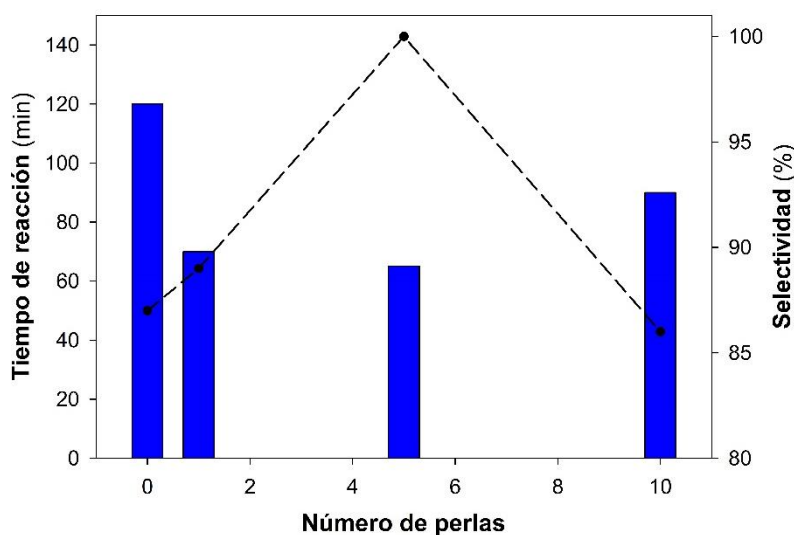
De forma análoga se analiza la influencia de la temperatura sobre los parámetros tiempo de reacción y selectividad (Figura 102). Para ello, se emplea el sistema catalítico con una mayor eficiencia en los tiempos de reacción, es decir, 10 perlas de hidrogeles a pH 7.0. El aumento de temperatura en este sistema reduce drásticamente el tiempo de reacción. En este contexto, cuando la síntesis del compuesto **106** se lleva a cabo a 50° la reacción se completa tras 30 min (90 min a temperatura ambiente).



**Figura 102.** Gráfico del efecto de la temperatura sobre los parámetros tiempo de reacción y selectividad en la síntesis del compuesto **106**

Adicionalmente, cuando la temperatura se ajusta a 100°C se observa que la reacción concluye al cabo de 5 min con una selectividad del 94% (86% para la reacción a temperatura ambiente). Sin embargo, a esta última temperatura el rendimiento de reacción obtenido (64%) está por debajo de lo esperado, posiblemente provocado por procesos de autooxidación y/o degradación del aldehído, favorecidos por la temperatura.

Por último, se evalúa la influencia de la carga catalítica en la síntesis heterogénea del compuesto **106**. El número de perlas de quitosano está relacionado con el número de grupos aminos accesibles sobre la superficie polimérica.<sup>365,366b</sup> Así, en este sistema, a temperatura ambiente, se observa que el uso de 5 perlas de quitosano a pH 7.0 proporciona una selectividad del 100% superior a la obtenida mediante la reacción no catalizada así como con distinta proporción de catalizador (Figura 103). No obstante, para evaluar el efecto del impedimento estérico del aldehído sobre este factor se ha llevado a cabo la reacción malononitrilo, que actúa como compuesto metilénico simétrico. En este sistema, se observa que a mayor impedimento estérico en los aldehídos menos efectiva la actividad catalítica requiriéndose, por tanto, el aumento de la concentración de catalizador. Este hecho puede ser debido a una saturación de la superficie del catalizador por lo que la concentración de catalizador se mantiene en 10 perlas de quitosano.<sup>374</sup>

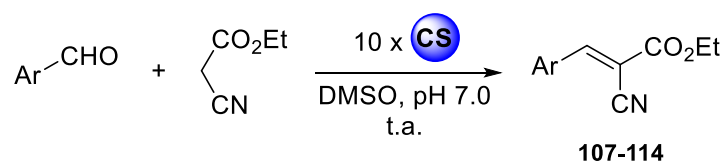


**Figura 103.** Efecto de la carga catalítica en función del número de perlas de quitosano sobre el tiempo de reacción y la selectividad en la síntesis del compuesto **106**

En todos los casos, la selectividad se calcula mediante  $^1\text{H}$  RMN a partir del valor de la integral del  $\text{CH}_2$  del grupo etilo para ambos isómeros (4.43 y 4.31 ppm para los isómeros *E* y *Z*, respectivamente).

### 5.3.3. Condensación de Knoevenagel estereoselectiva: Reacción con cianoacetato de etilo

Para entender los efectos electrónicos y estéricos en la condensación de Knoevenagel catalizada por quitosano (Esquema 41) se han empleado aldehídos aromáticos y heteroaromáticos de diferente naturaleza.



**Esquema 41.** Reacción de aldehídos aromáticos y heteroaromáticos con cianoacetato de etilo catalizada mediante hidrogeles de quitosano

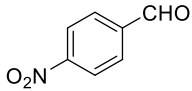
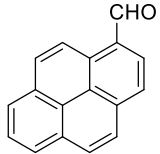
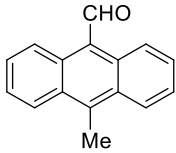
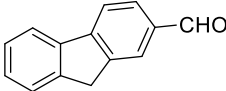
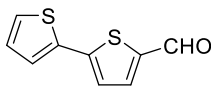
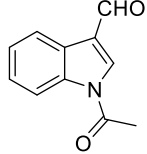
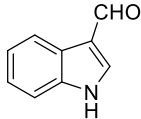
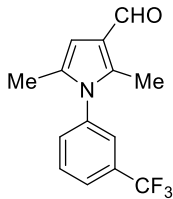
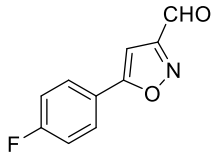
Las condiciones de reacción empleadas se corresponden con las optimizadas previamente, es decir, 10 perlas de quitosano a pH 7.0 y temperatura ambiente. Bajo estas condiciones, el polímero se comporta como un catalizador eficaz obteniéndose los compuestos **107-114** en un rango de conversiones de buenas a excelentes así como rendimientos aceptables (Tabla 23). En el caso del compuesto **108**, se obtiene la conversión más baja (76%) incluso cuando la reacción se lleva a cabo a 50°C. De forma, similar se observa para el compuesto **113** con una conversión del 78%.

Este tipo de compuestos muestran el protón olefínico H-3 en el rango de 9.34 (**107**)–8.18 (**113**) ppm. Adicionalmente, a partir del espectro de  $^1\text{H}$  RMN se calculan las correspondientes estereoselectividades *E/Z* siendo en todos los casos superiores al 85% para el isómero *E*. De forma análoga, en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se observa el carbono olefínico C-3 en un rango entre 142.5 (**114**) y 156.2 (**108**) ppm. Por otra parte, los productos de Knoevenagel sintetizados se han analizado mediante FT-IR para confirmar la presencia de los grupos ciano en el rango de 2341 y 2211  $\text{cm}^{-1}$ .

Los tiempos de reacción obtenidos para estos compuestos se pueden correlacionar con las propiedades electrónicas de los aldehídos. Así, los tiempos de reacción cuando se consideran los heterociclos derivados de indol disminuyen desde 8 días para el compuesto **112** a sólo 2 días para el compuesto **111** debido a la naturaleza electrónica del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno. En el derivado de pirrol **113** la reacción concluye a los 9 días, tiempo superior a los derivados **111** y **112**. Esto se puede explicar en base a que presumiblemente los grupos metilos sobre las posiciones 2 y 5 actúan como grupos

donadores de electrones disminuyendo las propiedades electrófilas del grupo carbonilo del aldehído.

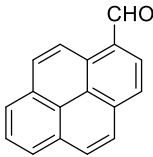
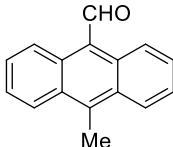
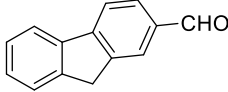
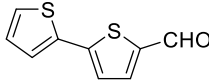
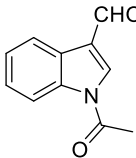
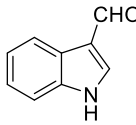
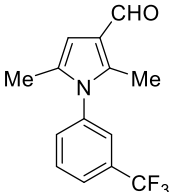
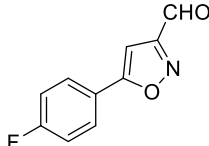
**Tabla 23.** Resultados para los compuestos **106-114** a partir de la reacción de Knoevenagel catalizada por quitosano

Aldehído	Producto	t (días)	Conv. (%)	Rdto (%)	E:Z	TON <sup>c</sup>
	106 <sup>ref</sup>	65 min	100	62	100:0	4856
	107	5	98	98	93:7	2404
	108 <sup>a,b</sup>	14	76	38	88:12	403
	109	5	100	64	94:6	2428
	110	4	100	52	89:11	1988
	111	2	99	51	100:0	1906
	112	8	97	65	100:0	1213
	113	9	78	50	100:0	1265
	114	3	100	80	92:8	2976

<sup>a</sup> Se han empleado 15 perlas de quitosano en lugar de 10; <sup>b</sup> La reacción se lleva a cabo a 50°C; Turnover number (TON) se define como la relación molar del sustrato convertido respecto a la carga de catalizador. La carga de catalizador se ha calculado teniendo en cuenta el valor de DD (84%)

La naturaleza electrónica de los diferentes carbonilos de los aldehídos se puede estimar teóricamente a partir de métodos basados en el análisis de la función de onda como son el análisis de poblaciones de Mulliken y el análisis NPA (Tabla 24). Para ellos se ha optimizado las geometrías de cada uno de los aldehídos a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p).

**Tabla 24.** Poblaciones teóricas de Mulliken y análisis NPA para el grupo carbonilo del aldehído

Aldehído	Carga de Mulliken	Carga NBO
	0.249	0.385
	0.246	0.378
	0.255	0.393
	0.275	0.359
	0.251	0.384
	0.235	0.373
	0.229	0.377
	0.286	0.391

La carga atómica parcial ( $\delta^+$ ) para el aldehído del compuesto **111** (0.384) es superior a la obtenida para el compuesto **112** (0.373) por lo que el carbonilo presenta un mayor

carácter electrofílico. Este hecho, está de acuerdo con los tiempos de reacción obtenidos para ambos compuestos. Además, el tiempo de reacción para la reacción con el aldehído derivado de bitiofeno **110** es mayor que para el derivado de indol **111**, hecho predecible al comparar los valores calculados para ambos carbonilos ( $\Delta\delta^+_{\text{NPA}} = -0.025$ ;  $\Delta\delta^+_{\text{Mulliken}} = -0.024$ ). Por otra parte, el compuesto **113** muestra uno de los tiempos de reacción más elevado (9 días) con una carga parcial similar al compuesto **112** ( $\Delta\delta^+_{\text{NPA}} = 0.004$ ;  $\Delta\delta^+_{\text{Mulliken}} = -0.006$ ). Sin embargo, cuando se introducen aldehídos con mayor impedimento estérico, los tiempos de reacción no correlacionan correctamente con la carga parcial calculada. Así, los aldehídos para los compuestos **107** y **111** presentan una densidad de carga similar ( $\Delta\delta^+_{\text{NPA}} = 0.001$ ) mientras que más del doble de tiempo de reacción [5 (**107**) vs. 2 (**111**) días]. En este contexto, el caso más extremo se observa para el aldehído del compuesto **108** con tiempos de reacción muy por encima de los esperados en base a su  $\delta^+$ .

En relación a las estereoselectividades *E/Z*, todos los compuestos presentan valores de buenos a excelentes. Sin embargo, para el compuesto **110** se observa un proceso de isomerización en disolución ( $\text{CDCl}_3$ ) que provoca que decrezca la relación *E/Z*. Este proceso, dependiente del tiempo, se puede reducir al emplear como disolvente acetona- $d_6$ . No obstante, en todos los casos la relación máxima medida para ambos isómeros es 60:40 (*E/Z*) tras dejar evolucionar el sistema en disolución varios días. Con el objetivo de asignar correctamente estas configuraciones se ha empleado de forma novedosa el experimento CLIP-HSQMBC (Figura 104), el cual permite medir las constantes de acoplamiento carbono-protón ( $^3J_{\text{C,H}}$ ). Es conocido que el valor de  $^3J_{\text{C,H}}$  depende del patrón de sustitución del alqueno ( $^3J_{\text{trans}} > ^3J_{\text{cis}}$ ).<sup>375</sup> Así, en todos los casos se ha medido fácilmente las constantes de acoplamiento heteronuclear entre el protón H-3 y el carbono cuaternario del CO y el CN (Tabla 25). Esta mezcla permite incluso el análisis de mezclas de isómeros *E/Z* observándose incluso el isómero minoritario. Así, por ejemplo, el isómero *Z* del compuesto **110** presenta unos valores  $J_{\text{CN,H}}$  8.7 Hz y  $J_{\text{CO,H}}$  12.0 Hz opuestos a los obtenidos para el isómero *E* ( $J_{\text{CN,H}} = 13.1$  Hz;  $J_{\text{CO,H}} = 6.3$  Hz).

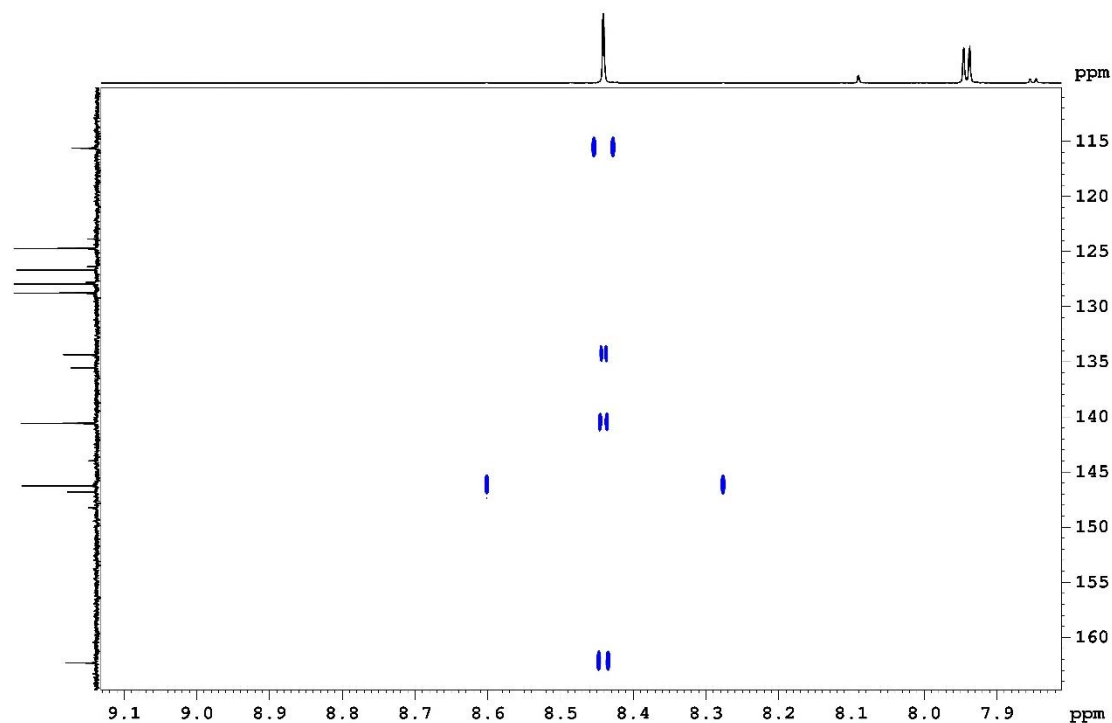
<sup>375</sup> (a) Kingsbury, C. A.; Draney, D.; Sopchik, A.; Rissler, W.; Durham, D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3863–3868; (b) Prokoflev, E. D.; Karpeiakaya, E. I. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *8*, 737–740; (c) Inokuchi, T.; Kawafuchi, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 947–953.

**Tabla 25.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) y constantes de acoplamiento para los compuestos **107-114**

Compuesto	$\delta$ (CO), (CN) (ppm)	$J_{\text{CN,H}}$ (Hz)	$J_{\text{CO,H}}$ (Hz)	Configuración
<b>107</b>	162.8, 116.1 <sup>a</sup>	13.5	6.9	<i>E</i>
<b>108</b>	161.8, 114.3 <sup>a</sup>	13.8	6.5	<i>E</i>
<b>109</b>	163.0, 116.2 <sup>a</sup>	13.8	6.9	<i>E</i>
<b>110</b>	163.2, 116.5 <sup>b</sup>	13.1	6.3	<i>E</i>
<b>111</b>	163.0, 115.1 <sup>a</sup>	13.6	6.5	<i>E</i>
<b>112</b>	164.2, 117.6 <sup>b</sup>	13.2	6.4	<i>E</i>
<b>113</b>	164.6, 117.6 <sup>a</sup>	13.0	6.3	<i>E</i>
<b>114</b>	162.7, 114.2 <sup>a</sup>	13.9	6.6	<i>E</i>

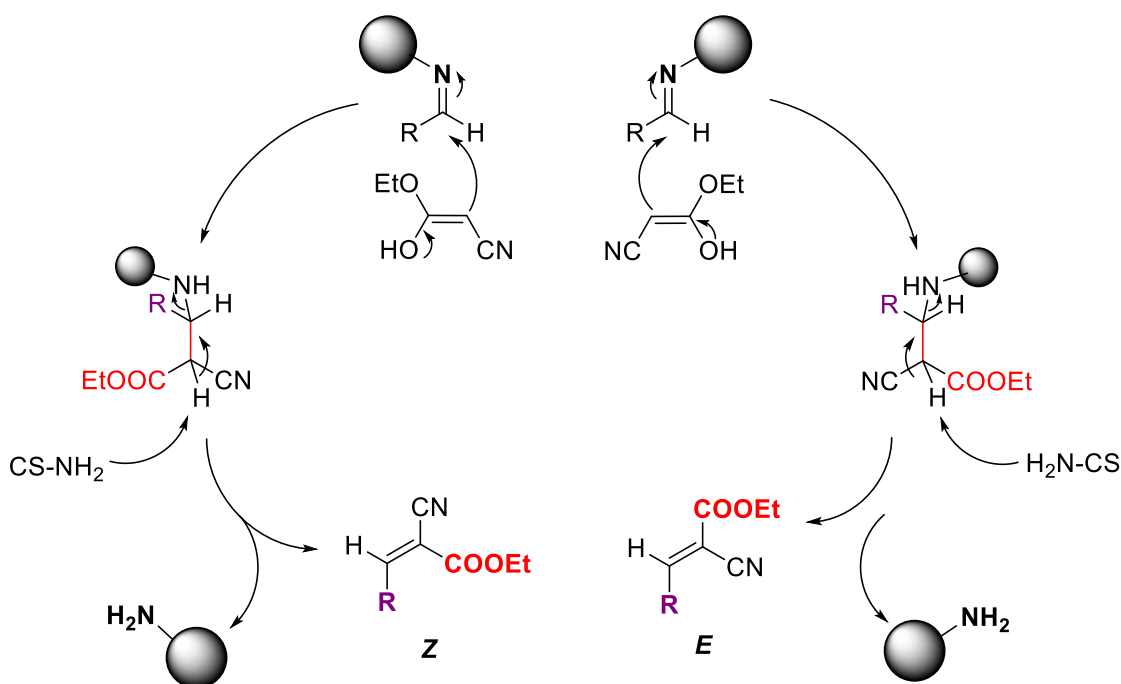
<sup>a</sup> Se ha empleado CDCl<sub>3</sub> como disolvente; <sup>b</sup> El disolvente empleado es acetona-*d*<sub>6</sub>

Por último, los valores de TON calculados están en el rango de 4900 y 403. El catalizador es especialmente efectivo para aldehídos no impedidos estéricamente como es el caso del compuesto **106** (TON: 4856) mientras que para el compuesto **108**, más impedido, los hidrogeles basados en quitosano presentan una baja eficiencia catalítica (TON: 403) de acuerdo con los rendimientos obtenidos para esta reacción.

**Figura 104.** Espectro 2D CLIP-HSQMBC para el isómero *E* del compuesto **110**

### 5.3.4. Elucidación teórica y experimental del mecanismo de reacción

En general, la reacción de Knoevenagel catalizada por una amina en medio ligeramente ácido transcurre vía un intermedio de tipo iminio, incrementando la electrofilia del aldehído.<sup>376</sup> La reacción en estos sistemas también está catalizada por el grupo amino del quitosano, no obstante, no se dispone de un medio ácido que favorezca la formación de un ion iminio. En base a estas consideraciones, se propone un mecanismo de reacción implicado en la síntesis de productos de Knoevenagel *E/Z* (Esquema 42).



Esquema 42. Mecanismo de reacción propuesto para la condensación de Knoevenagel catalizada mediante hidrogeles de quitosano

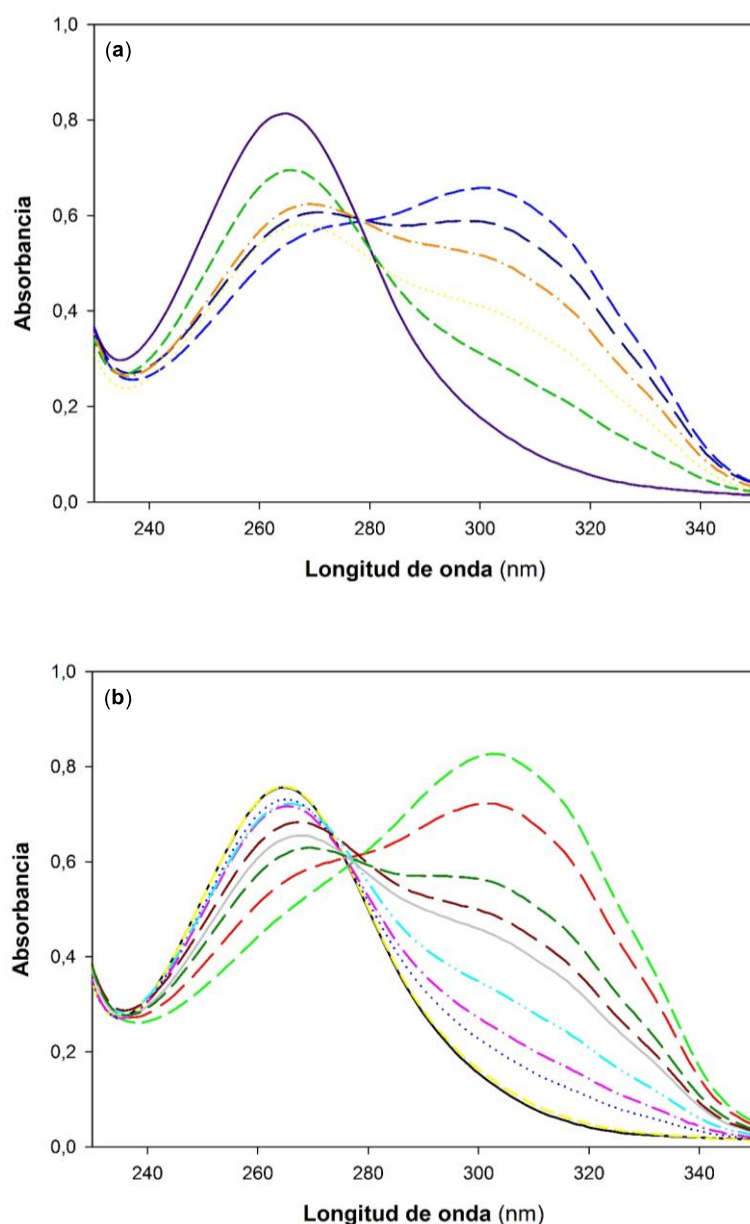
Con el objetivo de elucidar si se forma un intermedio de tipo imina derivada de quitosano se emplea la condensación de Knoevenagel modelo con el 4-nitrobenzaldehído y el cianoacetato de etilo en las condiciones óptimas, determinadas previamente, para el catalizador. La reacción para obtener el compuesto **106** se detiene tras 30 min de avance, punto en el que presumiblemente se ha alcanzado el 50% de conversión. Las perlas de quitosano obtenidas se lavan abundantemente con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para eliminar todos los restos de reactivos, se trituran y se secan. El material obtenido se analiza mediante  $^{13}\text{C}$  CPMAS RMN mostrando un carbono correspondiente a  $\text{C}=\text{N}$  a 163.1 ppm así como carbonos correspondiente a los anillos aromáticos a 142.0, 136.7, 131.8 y 122.9 ppm. Estos

<sup>376</sup> Mase, N.; Horibe, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1854–1857.



desplazamientos químicos se corresponden con los mismos obtenidos para la imina derivada del nitrobenzaldehído y quitosano, obtenida previamente.<sup>282</sup>

Por otra parte, se han calculado de las constantes de velocidad y otros parámetros cinéticos de la reacción para obtener el compuesto **106**. Con este objetivo, se han llevado a cabo medidas UV-visible (Figura 105) correspondiente a la formación del compuesto **106** (303 nm) a diferentes tiempos de reacción, tanto en presencia como en ausencia de catalizador.



**Figura 105.** Superposición de espectros UV-visible a diferentes tiempos para la reacción de formación del compuesto **106**: (a) reacción catalizada por hidrogeles de quitosano y (b) reacción sin catalizar

Cuando se realizan las medidas en presencia del biopolímero los datos se ajustan a un modelo de doble exponencial, a partir de los cuales, se observan dos caminos de reacción simultáneos. Este hecho puede ser interpretado en base a un mecanismo para la reacción catalizada y otra para la reacción sin catalizar. Los datos relativos de las constantes de velocidad (Tabla 26) revelan que uno de los mecanismos es bastante más rápido que el segundo a pesar del factor preexponencial ( $P_2' > P_1'$ , mientras que  $k_1 \gg k_2$ ). Por tanto, es clara la evidencia de un camino de reacción más rápido cuando el quitosano está presente en el medio de reacción.

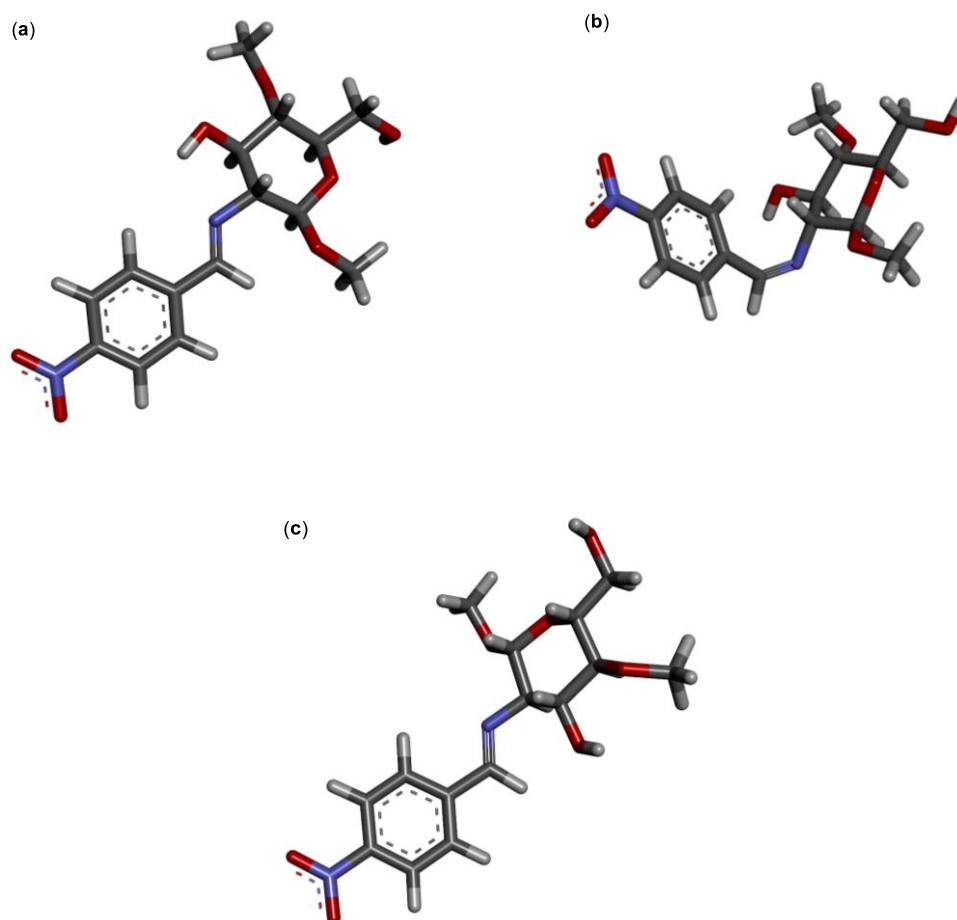
**Tabla 26.** Valores para los parámetros mejor ajustados a la ecuación biexponencial<sup>a</sup>

Parámetro	Reacción catalizada	Reacción no catalizada
$y_0$	0	0
$P_1'$	0.084	1.49
$k_1$ (s <sup>-1</sup> )	0.44	$2.62 \times 10^{-4}$
$P_2'$	0.28	–
$k_2$ (s <sup>-1</sup> )	$6.79 \times 10^{-4}$	–

<sup>a</sup> La ecuación biexponencial se expresa como:  $P_t = y_0 + P_1'(1 - e^{-k_1t}) + P_2'(1 - e^{-k_2t})$

Por último, se han realizado cálculos DFT para entender la selectividad en la formación de la imina que se forma con el hidrogel de quitosano a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p). Desde un punto de vista experimental, la reacción tiene lugar en DMSO por lo que el efecto de este disolvente se ha incluido mediante el formalismo IEPCM. En la etapa de formación de esta imina se induce la primera aproximación hacia la selectividad final de la reacción. Así, esta imina puede tener dos orientaciones posibles (Esquema 42) con el anillo aromático del aldehído en *Z* o en *E* respecto al esqueleto del carbohidrato (Figura 106). Tras la optimización de la geometría se observa que la más estable ( $-4.7$  kcal mol<sup>-1</sup>) es la geometría de tipo *E*. De hecho, para obtener la estructura *Z* (Figura 106b) se han incluido restricciones en la simetría fijando el ángulo diedro de los enlaces entre C-2 y C-1' del anillo aromático. La estabilización adicional de la geometría *E* se debe a un contacto de tipo C–H···O con el grupo metoxi del carbono anomérico a una distancia de 2.29 Å, no observándose para la geometría *Z*. Una tercera orientación se podría dar para la estructura del tipo *E*, en la que el protón de la imina interacciona con el hidroxilo de la posición C-3 (Figura 106c). Sin embargo, esta estructura no es un

mínimo local y resulta ser  $1.7 \text{ kcal mol}^{-1}$  menos estable que la primera disposición. Este hecho, se debe previsiblemente a un incremento en la distancia  $\text{C-H}\cdots\text{O}_3$  en  $0.07 \text{ \AA}$ .



**Figura 106.** Geometrías obtenidas para diferentes orientaciones de la imina derivada de quitosano a nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p). (a) Geometría obtenida para el mínimo de energía de orientación *E*; (b) geometría obtenida para el mínimo de la disposición *Z* y (c) segunda orientación para la geometría de tipo *E*, menos estable

## 5.4. Conclusiones

Se ha realizado un estudio sobre la efectividad de hidrogeles basados en quitosano como organocatalizador verde en la condensación de Knoevenagel entre aldehídos aromáticos y heteroaromáticos y cianoacetato de etilo.

Estos hidrogeles de quitosano se han empleado para obtener cianoacrilatos de etilo altamente funcionalizados con unas conversiones y estereoselectividad *E/Z* desde buenas a excelentes. Además, la actividad catalítica de estos hidrogeles se ha evaluado en función del pH, la temperatura y la concentración de catalizador, analizando para cada caso la velocidad de reacción, conversión y estereoselectividad obtenida. Por otra parte, se han determinado parámetros cinéticos, los cuales muestran una mayor actividad catalítica para la reacción catalizada que la correspondiente sin catalizar. En relación a esta actividad catalítica, se han conseguido valores de TONs hasta 4800 para este catalizador.

Se ha detectado un intermedio de tipo imina, formado a partir de la reacción del aldehído con el catalizador. Con este objetivo se ha parado la reacción entre el 4-nitrobenzaldehído y cianoacetato de etilo al 50% de conversión y el catalizador se ha analizado mediante  $^{13}\text{C}$  CP MAS RMN en estado sólido. Los cálculos DFT revelan diferencias en la estabilidad de las dos posibles geometrías que puede presentar la imina, siendo la más estable la que posibilita la formación del isómero *E*.

Finalmente, se ha empleado de forma novedosa el experimento de RMN, CLIP HSQMBC, que permite calcular constantes de acoplamiento C–H ( $^3J_{\text{C,H}}$ ). A partir de los datos obtenidos se asignan la geometría *E* o *Z* para cada uno de los cianoacrilatos obtenidos.

## Conclusions

A systematic study on the effectiveness of native chitosan-based hydrogel as green organocatalyst for Knoevenagel condensation of both aromatic and heteroaromatic aldehydes and ethyl cyanoacetate is carried out.

Chitosan-based hydrogels prove to be successful to achieve a series of highly substituted ethyl cyanoacrylates in good to excellent conversions and *E/Z* stereoselectivities. Catalytic activity is evaluated as a function of pH, temperature and catalyst concentration by considering reaction rates, conversions, stereoselectivities and kinetic studies to obtain the best parameters for the reactions studied. Kinetic model shows that chitosan hydrogels own a catalytic activity higher than non-catalysed reaction. In this context, TONs up to ca. 4800 are achieved for this catalyst.

The formation of an imine-chitosan intermediate is demonstrated by solid state  $^{13}\text{C}$  CPMAS NMR. For this purpose, a simple procedure which involves the quenching of reaction at 50% of conversion, is designed. In addition, DFT calculations reveal theoretical insights for two possible geometries of imine intermediate at B3LYP/6-31G(d,p) level of theory. Thus, energetic values indicate a favourable structure which corresponds to jumping-off place of mechanism proposed for isomer *E* formation.

Finally, a novel CLIP-HSQMBC NMR experiment is employed to identify *E, Z* ethyl cyanoacrylate isomers by means of measuring carbon-proton coupling constant ( $^3J_{\text{C,H}}$ ).

## 5.5. Parte Experimental

### 5.5.1. Métodos Generales

Todos los reactivos se han empleado tal y como han sido suministrados sin previa purificación. Se ha empleado el quitosano de bajo peso molecular **CS1** [HPLC/SEC (g mol<sup>-1</sup>) M<sub>n</sub>: 48675; M<sub>w</sub>: 87875; M<sub>p</sub>: 98957] con un DD del 84%. La cromatografía analítica en capa fina se realizó con fines cualitativos usando láminas de aluminio de gel de sílice (MN ALUGRAM Xtra SIL G/UV 254) de 0.2 mm de espesor. La detección de los compuestos se ha llevado a cabo mediante luz UV (254 nm) y posterior revelación empleando H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> etanólico al 10%. Para la realización de cromatografía en columna se ha empleado Gel de sílice 60A (tamaño de partícula 70 a 200 μm). Los espectros de Infrarrojo (IR) han sido realizados como se indica en el Capítulo 4. Los espectros UV-vis se han adquirido en MeOH o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en un espectrofotómetro JASCO V-630. Los espectros de masas se han adquirido en un espectrómetro QTRAP usando la técnica de ionización por electrospray (ESI) a 5.5 kV. Por último, la morfología del material se ha estudiado empleando la microscopía electrónica de barrido (SEM) mediante un microscopio JEOL 6460LV.

### 5.5.2. Análisis mediante RMN mono y bidimensional

Los espectros de <sup>1</sup>H (300 MHz) y <sup>13</sup>C (75.4 MHz) RMN se adquirieron a 300 K en un espectrómetro Bruker Avance 300. Para el cálculo de la conversión y selectividad mediante <sup>1</sup>H RMN se ha empleado un pulso de 45° y 8 barridos por muestra. En todos los casos, el pico del disolvente (acetona-*d*<sub>6</sub> o CDCl<sub>3</sub>) se ha empleado como referencia interna. Para la adquisición de experimentos 2D se han usado las secuencias de pulsos estándar. Así, experimentos COSY, NOESY (tiempo de mezcla de 400 y 500 ms) y <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C HSQC se han empleado como apoyo en la asignación de cada uno de los compuestos. El análisis de la configuración *E/Z* se ha realizado en un espectrómetro Bruker Avance III (500 MHz) acoplado a una criosonda mediante el experimento 2D Clean In-Phase (CLIP) HSQMBC en el que se determinan de las constantes de acoplamiento heteronuclear <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H (<sup>3</sup>J<sub>C,H</sub>).<sup>377</sup> Para la elucidación del mecanismo de la reacción se ha empleado la <sup>13</sup>C CP MAS RMN en las condiciones descritas en el Capítulo 4.

---

<sup>377</sup> Saurí, J.; Parella, T.; Espinosa, J. F. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4473–4478.

### 5.5.3. Cálculos computacionales

Las geometrías de todos los compuestos se han optimizado mediante el uso del programa Gaussian 09.<sup>165</sup> Para la optimización se ha empleado el funcional de intercambio B3LYP a un nivel de teoría 6-31G(d,p). Durante el proceso de optimización se han introducido restricciones de simetría exclusivamente en la orientación de la imina. Además, en combinación con este nivel de teoría se han tenido en cuenta los efectos del disolvente (DMSO) mediante el modelo PCM.<sup>378</sup> Mediante el análisis vibracional se han corroborado que las estructuras son mínimos mediante la ausencia de frecuencias negativas. El monómero de quitosano se ha elegido para la realización de los cálculos. Además, se ha llevado a cabo la metilación de los grupos hidroxilos de las posiciones C-1 y C-4 para simular el enlace glicosídico  $\beta(1\rightarrow4)$ . Para facilitar los cálculos para estos modelos, como punto de partida se ha escogido una estructura optimizada a nivel semiempírico PM6.

### 5.5.4. Estudios cinéticos

Los espectros UV-visible y las medidas cinéticas se han llevado a cabo en un espectrofotómetro Cary 500 de doble haz a temperatura ambiente. Todos los espectros se han adquirido en disoluciones preparadas con DMSO en el rango de 200 a 800 nm. El seguimiento de reacción se ha llevado a cabo observando cambios en la absorbancia de la formación del (*E*)-2-ciano-3-(4-nitrofenil)acrilato de etilo (**106**) a 303 nm. Las medidas cinéticas se han realizado mediante la reacción de nitrobenzaldehído (340 mM) y cianoacetato de etilo (353 mM) en ausencia o en presencia de quitosano (5 perlas). El procedimiento empleado se describe como sigue:

A una disolución de *p*-nitrobenzaldehído en DMSO (1.5 mL) se añaden 5 perlas de quitosano y la temperatura se ajusta a 30°C. La mezcla se trata con cianoacetato de etilo estableciéndose este punto como el inicio de la reacción. Para cada medida cinética se toman 10  $\mu$ L de la mezcla de reacción y se adicionan a 5 mL de MeOH para parar la reacción. De esta disolución metanólica se toman 0.5 mL y se diluyen en otros 5 mL de MeOH. Esta disolución final, se emplea para la realización de las medidas cinéticas.

---

<sup>378</sup> Tomasi, J.; Menucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999–3093.

Se obtienen medidas de absorbancia frente al tiempo (t) y se ajustan a un modelo simple o doble exponencial:

$$P_t = y_0 + P_1' (1 - e^{-k_1 t}) + P_2' (1 - e^{-k_2 t})$$

Donde  $y_0$  es el valor de la absorbancia a tiempo cero; t es el tiempo;  $P_1'$  y  $P_2'$  son los valores máximos de P aparentes;  $k_1$  y  $k_2$  son las constantes de velocidad. Los parámetros se han estimado usando un análisis de regresión no lineal mediante el programa Sigma Plot 10.0.

### 5.5.5. Síntesis de hidrogeles basados en quitosano: Coagulación alcalina

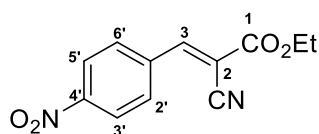
Una disolución de quitosano (160 mg) en 10 mL de HCl 0.1 M se mantiene en agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se adiciona en un embudo de decantación y se añade gota a gota, a una distancia de 1.5 cm, sobre 300 mL de NaOH 0.1 M siguiendo el proceso descrito previamente. Las perlas de quitosano así formadas se lavan sucesivamente con H<sub>2</sub>O hasta conseguir el valor de pH deseado (6.7, 7.0, 7.3 o 7.6).

### 5.5.6. Síntesis y caracterización de compuestos derivados de la condensación de Knoevenagel

#### 5.5.6.1. Procedimiento general:

A una disolución de aril aldehído (1 eq.) en DMSO (1.5 mL) se añade sucesivamente cianoacetato de etilo (1.1 eq.) y 10-15 perlas de quitosano. La mezcla heterogénea se mantiene en agitación a temperatura ambiente hasta completa reacción monitorizada mediante *c.c.f.* (Hexano/AcOEt 4:1 o 2:1). El crudo de reacción se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) y se filtra a través de celita. La disolución resultante se concentra, se trata con H<sub>2</sub>O (2.5 mL) y se extrae con EtOAc (4 × 10 mL). La suma de las fases orgánicas se extrae sucesivamente con H<sub>2</sub>O (3 × 15 mL), NaCl sat., se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentra hasta sequedad obteniéndose el compuesto deseado.

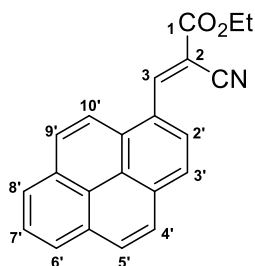
#### (E) 2-ciano-3-(4-nitrofenil)acrilato de etilo (106)





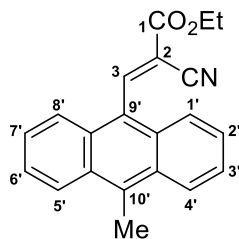
Compuestos de partida: 4-nitrobenzaldehído (80 mg, 0.53 mmol), cianoacetato de etilo (59  $\mu$ L, 0.55 mmol) y 5 perlas de quitosano (pH 7.0). Tiempo de reacción: 65 min. Siguiendo el procedimiento general se obtiene el compuesto **106** (80 mg, 62%) como un sólido blanco puro.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 2:1): 0.31; UV-visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  303 nm;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.35 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz, H-3' y H-5'), 8.30 (s, 1H, H-3), 8.13 (d, 2H,  $J$  = 8.7 Hz, H-2' y H-6'), 4.43 (c, 2H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ) y 1.42 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz,  $\text{CH}_3$ ).

**(E)-2-ciano-3-(piren-1'-il)-2-propenoato de etilo (107)**



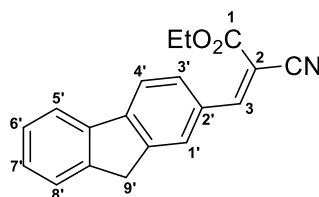
Compuestos de partida: 1-pirencarboxaldehído (115 mg, 0.50 mmol), cianoacetato de etilo (118  $\mu$ L, 1.1 mmol) y 15 perlas de quitosano (pH 7.0). Tiempo de reacción: 30 h. Siguiendo el procedimiento general se obtiene el compuesto **107** (157 mg, 97%).  $R_f$  (Hexano/AcOEt 4:1): 0.55; IR: 2215, 1718, 1572, 1365, 1309, 1275, 1248, 1229, 1213, 1097, 1087, 1017, 937, 908, 844, 757 y 713  $\text{cm}^{-1}$ ; UV-visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  427, 390, 308 y 263 nm;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.34 (s, 1H, H-3), 8.84 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz, H-2'), 8.31-8.02 (m, 8H, H-3', H-4', H-5', H-6', H-7', H-8', H-9' y H-10'), 4.49 (c, 2H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ) y 1.48 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 163.0 (CO), 152.1 (C-3), 134.9, 131.5, 131.2, 130.5, 130.3, 129.9, 127.4, 127.2, 126.8, 126.3, 125.1, 124.7, 124.7, 124.3, 121.9, 116.3 (CN), 62.9 ( $\text{CH}_2$ ) y 14.4 ( $\text{CH}_3$ ). ESIHRMS:  $m/z$  348.0987, calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}+\text{Na}$ : 348.0995.

**(E)-2-ciano-3-(10'-metilantracen-9'-il)-2-propenoato de etilo (108)**



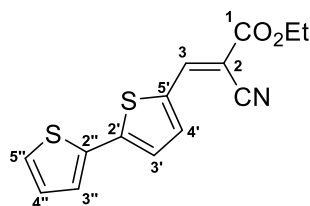
Compuestos de partida: 10-metilantraceno-9-carboxaldehído (53 mg, 0.24 mmol), cianoacetato de etilo (61  $\mu$ L, 0.55 mmol) y 10 perlas de quitosano (pH 7.0). Tiempo de reacción: 14 días. Tras purificación mediante columna cromatográfica en gel de sílice (Hexano/AcOEt 4:1) se obtiene el compuesto **108** (17 mg, 23%).  $R_f$  (Hexano/éter 4:1): 0.32; IR: 2923, 2853, 2360, 2341, 1727, 1605, 1462, 1445, 1389, 1367, 1298, 1276, 1245, 1209, 1099, 1070, 772, 754 y 729  $\text{cm}^{-1}$ ; UV-visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  427, 376 y 357 nm;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.32 (s, 1H, H-3), 8.38 (m, 2H, H-1' y H-8' o H-4' y H-5'), 7.97 (m, 2H, H-4' y H-5' o H-1' y H-8'), 7.58 (m, 4H, H-2', H-3', H-6' y H-7'), 4.50 (c, 2H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) y 1.48 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 161.8 (CO), 156.2 (C-3), 135.4, 129.8, 126.9 (C-2', C-7' o C-3', C-6'), 126.5, 125.7 (C-3', C-6' o C-2', C-7'), 125.7 (C-1', C-8' o C-4', C-5'), 125.6, 125.5, 125.4 (C-4', C-5' o C-1', C-8'), 123.9, 114.3 (CN), 112.8, 63.1 ( $\text{CH}_2$ ), 14.8 ( $\text{CH}_3$ ) y 14.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ). ESIHRMS:  $m/z$  338.1145, calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}+\text{Na}$ : 338.1152.

**(E)-2-ciano-3-(fluoren-2'-il)-2-propenoato de etilo (109)**



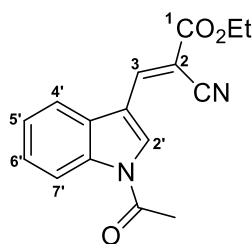
Compuestos de partida: fluoren-2-carboxaldehído (98 mg, 0.51 mmol), cianoacetato de etilo (59  $\mu$ L, 0.55 mmol) y 10 perlas de quitosano (pH 7.0). Tiempo de reacción: 5 días. Siguiendo el procedimiento general se obtiene el compuesto **109** (94 mg, 64%) como un sólido amarillo.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 4:1): 0.40; IR: 2994, 2946, 2907, 2214, 1713, 1596, 1567, 1475, 1456, 1397, 1361, 1264, 1237, 1210, 1092, 1020, 847, 822, 775 y 740  $\text{cm}^{-1}$ ; UV-visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  364 nm;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.31 (s, 1H, H-3), 8.28 (br s, 1H, H-1'), 7.97 (dd, 1H,  $J$  = 1.1,  $J$  = 8.0 Hz, H-3'), 7.86 (m, 2H, H-4' y H-5'), 7.60 (m, 1H, H-7'), 7.46-7.37 (m, 2H, H-6' y H-8'), 4.40 (c, 2H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.98 (s, 2H, H-9' y H-9'') y 1.42 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 163.0 (CO), 155.3 (C-3), 147.3, 144.7, 144.1, 140.3, 131.5 (C-3'), 130.0, 128.7 (C-8' o C-6'), 127.3 (C-6' o C-8'), 127.3 (C-1'), 125.5 (C-7'), 121.2 (C-4' o C-5'), 120.5 (C-5' o C-4'), 116.2 (CN), 101.1, 62.7 ( $\text{CH}_2$ ), 37.0 (C-9') y 14.3 ( $\text{CH}_3$ ). ESIHRMS:  $m/z$  312.0996, calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}+\text{Na}$ : 312.0995.

**(E)-2-ciano-3-(2',2''-bitiofen-5'-il)-2-propenoato de etilo (110)**



Compuestos de partida: 2,2'-bitiofeno-5-carboxaldehído (98 mg, 0.50 mmol), cianoacetato de etilo (59  $\mu$ L, 0.55 mmol) y 10 perlas de quitosano (pH 7.0). Tiempo de reacción: 4 días. Siguiendo el procedimiento general se obtiene el compuesto **110** (77 mg, 52%) como un sólido marrón.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 4:1): 0.43; IR: 3080, 2908, 2211, 1696, 1590, 1440, 1369, 1275, 1217, 1093, 950, 795 y 727  $\text{cm}^{-1}$ ; UV-visible (MeOH):  $\lambda_{\text{max}}$  411 y 270 nm;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.45 (s, 1H, H-3), 7.94 (d, 1H,  $J$  = 4.0 Hz, H-4'), 7.65 (m, 1H, H-3' o H-5'), 7.59 (m, 1H, H-5' o H-3'), 7.51 (d, 1H,  $J$  = 4.1 Hz, H-3'), 7.19 (dd, 1H,  $J$  = 3.8,  $J$  = 5.0 Hz, H-4''), 4.34 (c, 2H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ) y 1.34 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz, acetona- $d_6$ ): 163.2 (CO), 147.7, 147.2 (C-3), 141.6 (C-3'), 136.4, 135.2, 129.7 (C-4'), 128.9 (C-5''), 127.6 (C-3''), 125.6 (C-4''), 116.5 (CN), 98.9, 62.9 ( $\text{CH}_2$ ) y 14.5 ( $\text{CH}_3$ ). ESIHRMS:  $m/z$  312.0123, calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{NS}_2+\text{Na}$ : 312.0123.

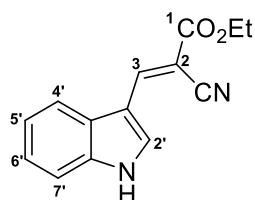
**(E)-3-(1'-acetilindol-3'-il)-2-ciano-2-propenoato de etilo (111)**



Compuestos de partida: 1-acetil-3-indolcarboxaldehído (94 mg, 0.50 mmol), cianoacetato de etilo (61  $\mu$ L, 0.57 mmol) y 10 perlas de quitosano (pH 7.0). Tiempo de reacción: 3 días. Tras purificación mediante columna cromatográfica en gel de sílice (Hexano/AcOEt 2:1) se obtiene el compuesto **111** (72 mg, 51%) como un sólido verde pálido.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 2:1): 0.59; IR: 2921, 2850, 2214, 1717, 1596, 1577, 1535, 1450, 1372, 1312, 1267, 1214, 1204, 1124, 1094, 1086, 1008, 940, 877, 817, 754 y 729  $\text{cm}^{-1}$ ; UV-visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  365 y 260 nm;  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.77 (d, 1H,  $J$  = 0.5 Hz, H-2'), 8.52 (d, 1H,  $J$  = 0.5 Hz, H-3), 8.50 (m, 1H, H-7' o H-4'), 7.77

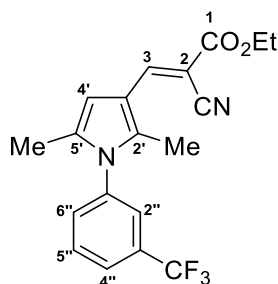
(m, 1H, H-4' o H-7'), 7.48 (dt, 1H,  $J = 1.2, J = 7.3$  Hz, H-5' o H-6'), 7.43 (dt, 1H,  $J = 1.2, J = 7.8$  Hz, H-6' o H-5'), 4.41 (c, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $CH_2$ ), 2.76 (s, 3H,  $CH_3$ ) y 1.42 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $CH_3$ ).  $^1H$  RMN (300 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta = 8.82$  (br s, 1H, H-2'), 8.53 (br s, 1H, H-3), 8.42 (m, 1H, H-7' o H-4'), 7.95 (m, 1H, H-4' o H-7'), 7.46 (dp, 2H,  $J = 1.3, J = 7.2$  Hz, H-5' y H-6'), 4.37 (c, 2H,  $J = 7.1$  Hz,  $CH_2$ ), 2.80 (s, 1H,  $CH_3$ ) y 1.38 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (75.4 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta = 170.2$  (CO amida), 163.0 (CO éster), 145.3 (C-3), 136.3, 131.5 (C-2'), 129.6, 127.2 (C-5' o C-6'), 125.5 (C-6' o C-5'), 119.6 (C-4' o C-7'), 117.4 (C-7' o C-4'), 115.1 (CN), 101.7, 63.0 ( $CH_2$ ), 49.8, 24.0 ( $COCH_3$ ) y 14.5 ( $CH_3$ ); ESIHRMS:  $m/z$  305.0885, calculado para  $C_{16}H_{14}O_3N_2+Na$ : 305.0897.

**(E)-2-ciano-3-(1H-indol-3-il)-2-propenoato de etilo (112)**



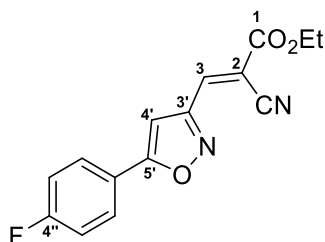
Compuestos de partida: indol-3-carboxaldehído (36 mg, 0.25 mmol), cianoacetato de etilo (30  $\mu$ L, 0.29 mmol) y 10 perlas de quitosano (pH 7.0). Tiempo de reacción: 8 días. Tras purificación mediante columna cromatográfica en gel de sílice (Hexano/AcOEt 2:1) se obtiene el compuesto **112** (39 mg, 65%) como un sólido verde pálido.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 2:1): 0.43; UV-visible (MeOH):  $\lambda_{max}$  382 y 268 nm;  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 9.27$  (br s, 1H, NH), 8.66 (d, 1H,  $J = 3.3$  Hz, H-2'), 8.63 (br s, 1H, H-3), 7.84 (m, 1H, H-7' o H-4'), 7.49 (m, 1H, H-4' o H-7') y 7.33 (m, 2H, H-5' y H-6').

**(E)-2-ciano-3-[N-(3''-trifluorometilfenil)-2'5-dimetilpirrol-3'-il]-2-propenoato de etilo (113)**



Compuestos de partida: 2,5-dimetil-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirrol-3-carboxaldehído (137 mg, 0.51 mmol), cianoacetato de etilo (120  $\mu$ L, 1.13 mmol) y 15 perlas de quitosano (pH 7.0). Tiempo de reacción: 9 días. Siguiendo el procedimiento general se obtiene el compuesto **113** (92 mg, 50%) como un sólido amarillo pálido.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 4:1): 0.44; IR: 3069, 2925, 2840, 2215, 1649, 1593, 1493, 1425, 1323, 1230, 1160, 1117, 1069, 806 y 704  $\text{cm}^{-1}$ ; UV-visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  366 y 320 nm;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.18 (br s, 1H, H-3), 7.78 (d, 1H,  $J$  = 7.9 Hz, H-6'' o H-4''), 7.69 (t, 1H,  $J$  = 7.8 Hz, H-5''), 7.50 (br s, 1H, H-2''), 7.42 (d, 1H,  $J$  = 7.9 Hz, H-4'' o H-6''), 7.08 (br s, 1H, H-4'), 4.33 (c, 2H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) y 1.37 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 164.6 (CO), 147.0 (C-3), 138.8 (d,  $J$  = 152.3 Hz,  $\text{CF}_3$ ), 132.8, 132.6, 132.4, 131.4, 130.6, 126.2 (c,  $J$  = 3.9 Hz, C-4''), 125.0 (c,  $J$  = 3.9 Hz, C-2''), 121.6, 117.6 (CN), 116.6 (C-2'), 106.5 (C-4'), 94.2, 61.9 ( $\text{CH}_2$ ), 14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 12.8 ( $\text{CH}_3$ ) y 11.3 ( $\text{CH}_3$ ). ESIHRMS:  $m/z$  363.1313, calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_2\text{F}_3+\text{H}$ : 363.1315.

**(E)-2-ciano-3-[5'-(4''-fluorofenil)isoxazol-3'-il]-2-propenoato de etilo (114)**



Compuestos de partida: 5-(4-fluorofenil)isoxazol-3-carboxaldehído (96 mg, 0.50 mmol), cianoacetato de etilo (61  $\mu$ L, 0.57 mmol) y 10 perlas de quitosano (pH 7.0). Tiempo de reacción: 3 días. Tras aplicar el procedimiento general se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice (Hexano/AcOEt 5:1) obteniéndose el compuesto **114** (114 mg, 80%) como un sólido amarillo pálido.  $R_f$  (Hexano/AcOEt 4:1): 0.44; IR: 3125, 3086, 2986, 293, 2853, 2242, 1915, 1718, 1604, 1500, 1454, 1369, 1256, 1238, 1222, 1162, 1081, 945, 847, 828, 817, 764 y 727  $\text{cm}^{-1}$ ; UV-visible ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  269 nm;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.35 (d, 1H,  $J$  = 0.4 Hz, H-3), 7.85 (m, 2H, H-2'' y H-6''), 7.39 (s, 1H, H-4'), 7.21 (m, 2H, H-3'' y H-5''), 4.43 (c, 2H,  $J$  = 7.2 Hz,  $\text{CH}_2$ ) y 1.42 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.4, 166.1, 162.7 (CO), 159.5 (d,  $J$  = 217.1 Hz, C-4''), 142.5 (C-3), 128.4 (d,  $J$  = 8.8 Hz, C-2'' y C-6''), 122.9 (d,  $J$  = 3.5 Hz, C-1''), 166.7 (d,  $J$  = 22.3 Hz, C-3'' y C-5''), 114.2 (CN), 110.1,

98.0 (C-4'), 63.6 (CH<sub>2</sub>) y 14.2(CH<sub>3</sub>). ESIHRMS: *m/z* 309.0633, calculado para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>F+Na: 309.0646.

## Conclusiones Generales

Se han sintetizado sales de pirilio conteniendo diferentes sustituyentes y aniones. Para este tipo de compuestos, se han evidenciado de manera significativa las interacciones anión- $\pi$  y  $(C-H)^+\cdots$ anión, tanto en estado sólido, como en disolución. Junto con la información experimental se han empleado los cálculos DFT para describir los parámetros característicos de estas interacciones como hapticidad,  $\Delta E_{\text{int}}$  o distancias  $R_{H\cdots X}$ .

Una vez caracterizada esta interacción, se ha explorado cómo las interacciones areno $\cdots$ areno y  $CH/\pi$  la modulan, observándose, de manera general, una cooperatividad positiva entre ellas. Esta característica permite el reconocimiento selectivo de  $\alpha$ -carbohidratos, lo que le confiere un uso potencial como receptores sintéticos fluorescentes.

De manera preliminar, se ha estudiado el uso de la interacción anión- $\pi$  como herramienta de glicosilación selectiva, mostrándose que, además de estabilizar el catión oxocarbenio, permite el bloqueo de la cara  $\alpha$  del catión y la obtención de anómeros  $\beta$  en una posible reacción con un nucleófilo.

Caracterizadas completamente las sales de pirilio, se han unido covalentemente de manera efectiva al quitosano, polímero con amplias aplicaciones en múltiples campos. La síntesis de estos derivados, de tipo piridinio, constituye un avance en la química del quitosano permitiendo el acceso a propiedades hasta ahora inexploradas para este polímero, como las propiedades NLO. La naturaleza del anión, y por tanto, las interacciones no covalentes entre éste, tanto con el catión piridinio, como con el quitosano, modifican notablemente estas propiedades NLO. Estos nuevos sistemas piridinio-quitosano, pueden ser, además, usados como sensores redox, uno de los campos menos estudiados para este polímero.

Por último, de manera preliminar al estudio en derivados de quitosano de tipo piridinio y análogos, se ha optimizado el uso de hidrogeles de quitosano como organocatalizador en fase heterogénea en la reacción de Knoevenagel. Este estudio, realizado en aldehídos aromáticos y heteroaromáticos constituye un avance en la comprensión del papel del quitosano como catalizador y sus condiciones óptimas de aplicación