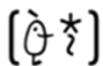


# VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

 Facultat de Química

Instituto Interuniversitario de Reconocimiento Molecular y Desarrollo

Tecnológico (IDM) y Departamento de Química Orgánica

DOCTORADO EN QUÍMICA



## **ESTUDIO ESTRUCTURAL Y APLICACIONES EN DETECCIÓN DE DIVERSAS SONDAS MOLECULARES CROMOGÉNICAS Y FLUOROGÉNICAS**

Presentada por:

Katherine Chulvi Iborra

Dirigida por:

Pablo Gaviña Costero  
Luis E. Ochando Gómez

Valencia, 2016





VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

**D. PABLO GAVIÑA COSTERO**, Profesor Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universitat de València y **D. LUIS E. OCHANDO GÓMEZ**, Profesor Titular del Departamento de Química Física, de la Universitat de València

CERTIFICAN QUE

**Katherine Chulvi Iborra**, Licenciada en Química, ha llevado a cabo bajo su dirección el trabajo que lleva por título:

“Estudio Estructural y Aplicaciones en Detección de Diversas Sondas Moleculares Cromogénicas y Fluorogénicas”

Que queda recogido en esta memoria, para optar al grado de Doctor en Química y autorizan la presentación de esta Tesis Doctoral para que se cumplan los trámites reglamentarios.

Dr. PABLO GAVIÑA COSTERO

Dr. LUIS E. OCHANDO GÓMEZ



*Als meus pares i a Jose*



*Primerament, vull agrair la supervisió i el suport durant tot el temps que ha durat la realització d'aquesta tesi dels meus directors Pablo Gaviña i Luis E. Ochando, sense ells aquesta tesi no haguera estat possible.*

*Pels mateixos efectes i per les seues brillants idees, vull donar-li les gràcies a Ana M. Costero qui com a cap dirigent d'aquest grup sempre ha estat al meu costat amb ment oberta i paciència.*

*Cal fer menció tant a Margarita Parra com a Salvador Gil: el recolzament que he tingut per la vostra part ha sigut molt importat durant tots aquests anys en els que tantes coses hem compartit, des d'aquelles implicades en aspectes acadèmics com totes les altres relacionades amb l'àmbit personal, sempre pendents del meu benestar, gràcies.*

*Sota el meu parèixer, aquest grup d'investigació s'ha caracteritzat sempre, a banda de per l'enriquiment científic, pel caràcter humà i per això una part fonamental són els seus components. Moltes gràcies a tots els meus companys de laboratori i a tots aquells que per una raó o altra han passat algun temps en nosaltres, per fer d'aquests anys una bonica aventura. Especialment a Raül i Almudena, amb vosaltres vaig començar i arribat aquest punt em venen al cap tots els moments que hem compartit, sempre dibuixant-se un somriure al meu rostre. Dani, Estefania i Carlos, moltes gràcies per convertir el lloc de feina en un agradable i profitós passatemps.*

*Fent memòria de com va començar tot vull agrair a Jan per tots els moments viscuts al laboratori de Peter G. Jones, per molts altres moments i pels que vindran: penes i glòries, consells i crítiques, emocions, amistat,... També a tota la gent que vaig conèixer durant el meu període al màster de cristal·lografia, especialment a Lina, Pablo i Carla: a dia de hui seguiu molt presents a la meua vida i així ho espere per molt de temps més.*

*A la meua família que encara que uns més que altres han estat assabentats de la meua trajectòria, tots n'han format part, gràcies. Especialment als meus pares que sense el seu esforç i confiança no haguera pogut arribar fins ací i com no a la meua germana Sofia, gràcies per estar amb mi.*

*Per últim i no per això menys important, vull agrir el suport per part de tots els meus amics i especialment a elles: amb vosaltres he crescut i seguirem creixent juntes, gràcies per tot.*



## RESUMEN

El reconocimiento molecular y el desarrollo de quimiosensores son campos de enorme interés dentro de la química supramolecular. Las sondas moleculares cromogénicas y fluorogénicas han sido objeto de estudio en nuestro grupo de investigación para el reconocimiento de especies iónicas y neutras de interés biológico o medioambiental.

Los sistemas de detección cromogénicos se caracterizan por una respuesta rápida y detectable muchas veces por el ojo humano, mientras que los sensores fluorogénicos son sistemas extremadamente sensibles. Uno de los factores cruciales en la selectividad y la eficacia del sensor es la elección del disolvente en el cual tendrá lugar la interacción con el analito ya que, el cambio de polaridad del medio puede ocasionar cambios en la forma, posición e intensidad de la señal de absorción, fenómeno conocido como solvatocromismo.

Así pues, a lo largo de esta tesis se han estudiado de manera detallada propiedades solvatocrómicas de algunos de los compuestos con dichas actividades cromogénicas. Por otro lado, para poder modular la afinidad entre sonda y analito así como la correspondiente respuesta óptica es fundamental tener un conocimiento preciso de la estructura tridimensional de estos compuestos así como de las posibles interacciones intra- o intermoleculares que pueden establecerse. Para este fin, se ha desarrollado de manera extensiva el estudio estructural a nivel molecular de diversas sondas sintetizadas en el grupo de investigación mediante la técnica difracción de rayos X de monocristal. Con esta técnica es posible obtener información estructural detallada acerca de la disposición atómica en el espacio. El conocimiento de las interacciones no covalentes tanto intramoleculares como intermoleculares de un compuesto en muchos casos es determinante para el diseño de éstos y para entender el

comportamiento frente a otras especies.

Por último, se ha evaluado el empleo de las diversas sondas moleculares (comercialmente disponibles y sintetizadas por el grupo) para la preparación de matrices colorimétricas para la detección de moléculas objetivo, como son los simulantes de agentes de guerra químicos. Esta metodología presenta la ventaja de minimizar el esfuerzo sintético ya que los compuestos integrantes de las matrices no tienen por qué mostrar selectividad en el reconocimiento. La optimización de la selectividad de estos sistemas se ha dirigido no sólo hacia la distinción de los distintos simulantes sino también hacia la discriminación entre fosfatos y fosfonatos.

## RESUM

El reconeixement molecular i el desenvolupament de quimiosensors són dos camps d'enorme interès dintre de la química supramolecular. Les sondes moleculars cromogèniques i fluorogèniques han sigut objecte d'estudi al nostre grup d'investigació per al reconeixement d'espècies iòniques i neutres d'interès biològic o medioambiental.

Els sistemes de detecció cromogènics es caracteritzen per tindre una resposta ràpida i detectable moltes vegades per l'ull humà mentre que, els sensors fluorogènics són sistemes extremadament sensibles. Un dels factors crucials en la selectivitat i l'eficàcia del sensor és l'elecció del dissolvent en el qual tindrà lloc la interacció amb l'analit ja que, el canvi de polaritat del medi pot ocasionar canvis en la forma, posició i intensitat del senyal d'absorció, fenomen entès com a solvatocromisme.

Així, al llarg d'aquesta tesi s'han estudiat les propietats solvatocròmiques d'alguns dels compostos amb les activitats cromogèniques citades anteriorment. D'altra banda, per a poder modular l'afinitat entre la sonda i l'analit així com la corresponent resposta òptica és fonamental tindre un coneixement precís de l'estructura tridimensional d'aquests compostos així com de les possibles interaccions intramoleculares o intermoleculares que es poden establir. Amb aquesta finalitat s'ha desenvolupat de manera extensiva l'estudi estructural a nivell molecular de diverses sondes sintetitzades al grup d'investigació mitjançant la tècnica de difracció per raigs X de monocristall. A través d'aquesta tècnica és possible obtenir informació estructural detallada sobre la disposició atòmica a l'espai. El coneixement de les interaccions no covalents tant intramoleculares com intermoleculares d'un compost en molts casos és

determinant per a dur a terme el disseny d'aquests i per entendre el seu comportament enfront d'altres espècies.

Per últim, s'ha avaluat la utilització de diverses sondes moleculars (comercialment disponibles i sintetitzades pel grup) per a la preparació de matrius colorimètriques per a la detecció de molècules objectiu, com són els agents de guerra químics. Aquesta metodologia presenta l'avantatge de minimitzar l'esforç sintètic ja que els compostos integrants de les matrius no han de presentar necessàriament selectivitat en el reconeixement. L'optimització d'aquests sistemes s'han dirigit no sols fins a la distinció dels diferents agents en funció de grups ixents sinó fonamentalment cap a la discriminació de fosfats i fosfonats.

## SUMMARY

Molecular recognition and chemosensors development are hot topics in supramolecular chemistry. Chromogenic and fluorogenic probes for the detection of ionic and neutral species with biological and environmental concerns are the main line of our research group.

Chromogenic detection systems are characterized by quick and easily measurable responses, sometimes achievable even by the naked-eye. Additionally, fluorogenic systems are extremely sensitives. In fact, a crucial factor on the efficiency and selectivity of a sensor is the solvent selection implied in the analyte interaction. Changes in the polarity media may induce shape, position and intensity modifications at the absorption and emission signal, phenomenon known as solvatochromism. Thus, during this PhD thesis, solvatochromism properties of some compounds with chromogenic activity have been studied.

On the other hand, in order to tune probe–analyte affinities, as well as its correspondent optical response, it's fundamental to get an accurate knowledge over the three-dimensional structure of these compounds together with the non-covalent intramolecular and intermolecular interactions. For this purpose, structural analysis by X-ray diffraction of many small molecules as molecular sensors synthesized by our group have been elucidated and studied in detail. By using X-ray diffraction technique, it's possible to obtain structural information of the atomic disposition in space. In fact, knowledge over intramolecular weak interactions plays a key-role on the design of sensors with required properties, as well as in the understanding of their behaviour towards many species.

Finally, the use of diverse molecular probes (commercially available and synthesized in this group) for the preparation of a colorimetric array capable of detecting chemical warfare agents simulants has been evaluated. This

methodology shows the advantage of minimizing the synthetic effort as the components of the array do not require specific selectivity for the target molecule. The optimization of the selectivity of these systems has been focused not only at the discrimination of the different simulants, but also at distinguishing between phosphates and phosphonates.

Las siguientes publicaciones y contribuciones son fruto del trabajo de investigación relacionado con esta tesis:

- Katherine Chulvi; Ana Costero; Luis E. Ochando; Pablo Gaviña. **Crystal structure of 4-{2-[4-(dimethyl-amino)phenyl]diazene-1-yl}-1-methyl-pyridinium iodide**, *Acta crystallographica. Section E*, (2015), 71, o1069-o1070.

- Katherine Chulvi; Ana M. Costero; Luis E. Ochando; Salvador Gil; José-Luis Vivancos; Pablo Gaviña. **Solvatochromic and single crystal studies of two neutral triarylmethane dyes with a quinone methide structure**, *Molecules*, (2015), 20, 20688-20698.

- Katherine Chulvi; Ana M. Costero; Luis E. Ochando; Pablo Gaviña. **Racemic Triarylmethanol derivative crystallizes as a Chiral crystal structure with Enantiomeric disorder, in the Sohncke space group P2<sub>1</sub>**, *Crystal Growth & Design*, (2015), 15, 3452-3456.

- María de Lourdes Betancourt-Mendiola; Eduardo Peña-Cabrera; Salvador Gil; Katherine Chulvi; Luis E. Ochando; Ana M. Costero. **Concentration depending fluorescence of 8-(di-(2-picolyl)) aminoBODIPY in solution**, *Tetrahedron*, (2014), 70, 3735- 3739.

- Raúl Gotor; Pablo Gaviña; Luis E. Ochando; Katherine Chulvi; Alejandro Lorente; Ramón Martínez-Máñez; Ana M. Costero. **BODIPY dyes functionalized with 2-(2-dimethylaminophenyl)ethanol moieties as selective OFF-ON fluorescent chemodosimeters for the nerve agents mimics DCNP and DFP**, *RSC Advances*, (2014), 4, 15975-15982.

- Raúl Gotor; Ana M. Costero; Salvador Gil; Margarita Parra; Luis E. Ochando; Katherine Chulvi, **Inversion of selectivity in anion recognition with conformationally blocked calix(4)pyrroles**, *Organic & Biomolecular Chemistry*, (2012), 10, 8445-8451.

- Katherine Chulvi; P. Gaviña; AM. Costero; S Gil; M Parra; Raúl Gotor; Santiago Royo; Ramón Martínez-Máñez; Felix Sancenón; José-L. Vivancos, **Discrimination of nerve gases mimics and other organophosphorous derivatives in gas phase using a colorimetric probe array**, *Chemical Communications*, (2012), 48, 10105-10107.



## ABREVIATURAS

$^3\text{O}_2$	Oxígeno triplete
AC	Agentes sanguíneos
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
BODIPY	4,4-difluoro-4-boro-3a,4a-diaza-s-indaceno
ciclen	1,4,7,10-Tetraazaciclododecano
COF	Material covalente de entramado cristalino
CSD	Cambridge Structural Database
CT	Transferencia de carga
DCNP	Dietil cianofosfonato
DCP	Dietilclorofosfato
DCTP	Dimetilclorotiofosfato
DFP	Diisopropilfluorofosfato
DMTMP	Dietil(metiltiometil)fosfonato
DOPP	Dietil-(2-oxopropil)fosfonato
DPEP	Dietil(1-feniletíl)fosfonato
EDCP	Etildiclorofosfonato
EET	Electronic energy transfer
HBA	Aceptor de enlaces de hidrógeno
HBD	Dador de enlaces de hidrógeno
HOMO	<i>Highest occupied molecular orbital</i>
HRMS	Espectrometría de masas
IC	Internal conversion
ID	Interacciones débiles
ISC	Cruce entre sistemas
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
KNN	K-vecinos más cercanos
LAS	Alquilsulfonatos lineales
LSEr	Relaciones lineales de energía de solvatación
LUMO	<i>Lowest unoccupied molecular orbital</i>
MLR	Regresión lineal múltiple
MOF	Material metalorgánico de entramado cristalino
OMCP	<i>meso</i> -octametilcalix[4]pirrol
OPAQ	Organización para la prohibición de las armas químicas
PC	Componente principal

PCA	Análisis de componentes principales
PET	Transferencia de carga fotoinducida
PLS	Regresión de mínimos cuadrados parciales
ppm	Partes por millón
PVC	Policloruro de vinilo
RMN- <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
RMN- <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono
Sarín	GB (metilfosfonofluoridato de O-isopropilo)
Somán	GD (metilfosfonofluoridato de O-pinacolilo)
Sunset Orange	<i>p</i> -Dimetilaminotrifetil carbinol
SVD	Descomposición en valores singulares
Tabún	GA (Etil N,N-dimetilfosforamidocianato)
TEA	Trietilamina
TLC	Cromatografía de capa fina
UV-visible	Ultravioleta visible
Verde de Malaquita	Cloruro de 4- {[4-(dimetilamino)fenil](fenil)metiliden}- N,N-dimetilciclohexa-2,5-dien-1-iminio
VOC	Compuesto orgánico volátil
VR	Relajación vibracional



# ÍNDICE

Capítulo <b>1. INTRODUCCIÓN GENERAL</b> .....	1
<b>1.1 SIMETRÍA Y CRISTALOGRAFÍA</b> .....	3
<b>1.1.1 APLICACIONES</b> .....	4
<b>1.2 SENSORES MOLECULARES</b> .....	11
<b>1.2.1 TIPOS DE SENSORES ÓPTICOS</b> .....	12
<b>1.2.2 SEÑAL DE RESPUESTA ÓPTICA</b> .....	13
<b>1.3 PRECEDENTES</b> .....	16
Capítulo <b>2. OBJETIVOS</b> .....	23
Capítulo <b>3. ESTUDIO ESTRUCTURAL DE DIVERSOS CRISTALES MOLECULARES:</b>	
<b>Sondas moleculares y compuestos con propiedades ópticas</b> .....	27
<b>3.1 INTRODUCCIÓN</b> .....	29
<b>3.1.1 DIFRACCIÓN Y RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL</b> .....	29
<b>3.1.1.1 Principios de Difracción</b> .....	29
<b>3.1.1.2 Etapas de la Resolución Estructural</b> .....	35
<b>3.1.2 MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN</b> .....	38
<b>3.1.2.1 Calidad de los cristales</b> .....	38
<b>3.1.2.2 Nucleación y crecimiento cristalino</b> .....	40
<b>3.1.2.3 Recristalización</b> .....	40
<b>3.1.2.4 Evaporación simple</b> .....	41
<b>3.1.2.5 Difusión líquido-líquido</b> .....	42
<b>3.1.2.6 Difusión de vapor</b> .....	43
<b>3.1.2.7 Choque térmico o gradiente de temperatura</b> .....	45
<b>3.1.2.8 Otros métodos</b> .....	45
<b>3.1.3 INTERACCIONES DÉBILES EN CRISTALES MOLECULARES</b> .....	46
<b>3.1.3.1 Enlace de hidrógeno</b> .....	47
<b>3.1.3.2 Interacciones débiles con halógenos</b> .....	49
<b>3.1.3.3 Interacciones débiles con sistemas <math>\pi</math></b> .....	52
<b>3.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	54

3.2.1 Estudio estructural de compuestos derivados del calix[4]pirrol: Sensores de aniones basados en OMCPs sustituidos.....	56
3.2.1.1 Resultados y discusión.....	57
3.2.2 Estudio estructural de compuestos que incorporan un grupo Boro-dipirrometano (BODIPY) .....	61
3.2.2.1 Derivados de BODIPY como unidades señalizadoras en el diseño de sensores.....	62
3.2.2.1.1 Resultados y discusión.....	64
3.2.2.2 Derivados halogenados de meso-fenil 1,3,5,7-tetrametil BODIPY.....	73
3.2.2.2.1 Resultados y discusión.....	74
3.2.2.3 8-Amino BODIPYs funcionalizados con piridinas o azacoronas como sensores de cationes.....	81
3.2.2.3.1 Resultados y discusión.....	82
3.2.3 Estudio estructural de diversos derivados de triarilmetano.....	91
3.2.3.1 Sensores de HCN.....	92
3.2.3.1.1 Resultados y discusión.....	93
3.2.3.2 Triarilcarbinoles como sensores de armas químicas.....	104
3.2.3.2.1 Resultados y discusión.....	107
3.3 CONCLUSIONES.....	117
3.4 MATERIALES Y MÉTODOS.....	119
3.4.1 Purificación por cromatografía líquida en columna.....	119
3.4.2 Separación enantiomérica mediante HPLC.....	119
3.4.3 Medida de la actividad óptica.....	120
3.4.4 Métodos de cristalización y descripción de los cristales.....	121
3.4.5 Difracción de rayos X: Toma de datos, resolución y afinamiento.....	123
3.4.6 Síntesis.....	127

<b>Capítulo 4. ESTUDIOS SOLVATOCRÓMICOS DE ALGUNOS COLORANTES DERIVADOS DEL TRIARILMETANO.....</b>	<b>131</b>
4.1 INTRODUCCIÓN.....	133
4.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	140
4.3 CONCLUSIONES.....	152
4.4 MATERIALES Y MÉTODOS.....	153

<b>Capítulo 5. APLICACIONES DE LAS SONDAS CROMOGÉNICAS:</b>	
<b>Matrices colorimétricas para la detección de simulantes de agentes nerviosos.....</b>	<b>155</b>
<b>5.1 INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>157</b>
<b>5.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>161</b>
<b>5.3 CONCLUSIONES.....</b>	<b>171</b>
<b>5.4 MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>172</b>
<b>Capítulo 6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>175</b>
<b>APÉNDICE.....</b>	<b>179</b>



# Capítulo 1 INTRODUCCIÓN GENERAL



# Capítulo 1 INTRODUCCIÓN GENERAL

## 1.1 SIMETRÍA Y CRISTALOGRAFÍA

La fascinación por la simetría ha estado presente desde civilizaciones muy antiguas reflejada tanto en el arte como en la arquitectura. Desde tiempos inmemoriales el concepto de belleza ha estado íntimamente relacionado con este fenómeno despertando un gran interés en el ser humano. Si se observa con atención el medio natural se pueden encontrar manifestaciones de simetría del más amplio espectro, como por ejemplo la simetría bilateral presente en la mayor parte del reino animal, y bellamente ilustrada en las alas de una mariposa, donde el lado izquierdo y el derecho son imágenes especulares, o a nivel microscópico, la simetría hexagonal observada en un copo de nieve. Profundizando un poco más y llegando a distancias nanométricas, también los átomos y moléculas presentes en infinidad de compuestos, materiales, y organismos están sometidos a numerosas operaciones de simetría cuando éstos se encuentran ordenados en estado sólido en forma de cristales. El desarrollo de técnicas experimentales enfocadas a la determinación estructural, como lo es la difracción de rayos X, han permitido establecer la disposición de los átomos en un sólido cristalino (la resolución de una estructura cristalina). Entendemos como cristalografía la ciencia que se dedica al estudio y resolución de estructuras cristalinas, ya sea de minerales, sólidos

moleculares o materiales cristalinos. La cristalografía se apoya fundamentalmente en técnicas basadas en la difracción que sufren los RX, electrones o neutrones al atravesar una muestra cristalina. De entre estas técnicas, la difracción de rayos X en monocristal es el principal método estructural para la obtención de información sobre la disposición de los átomos en la estructura cristalina. La elucidación de las estructuras cristalinas de los compuestos aporta una valiosa información sobre el origen de muchas de sus propiedades, así como su comportamiento frente a otros compuestos. La cristalografía no sólo es fundamental dentro del campo de la química, sino que también es de gran importancia en diversas ramas de la ciencia como la física, la biología o la biomedicina. Debido a los avances en el conocimiento estructural que podemos conseguir mediante la cristalografía, actualmente la producción de materiales cristalinos o policristalinos con propiedades prediseñadas con fines muy específicos se encuentra en pleno auge.

### 1.1.1 APLICACIONES

Con más de cien años de desarrollo, la cristalografía ha sido una herramienta fundamental para el conocimiento de la estructura de la materia, en el control y tratamiento de enfermedades, en la resolución de problemas ambientales y en el desarrollo de nuevas tecnologías. También ha sido clave para entender el funcionamiento de procesos vitales complejos como son la fotosíntesis o el almacenamiento y transporte de oxígeno mediante la mioglobina<sup>1</sup> y la hemoglobina. Además, los cristales y con ellos la cristalografía, está presente en actividades y materiales de uso cotidianos como en la pasta dentífrica (formada por multitud de cristales de fluoruro sódico y fluoruro de estaño), en las pantallas, en los relojes, en los semiconductores, en el maquillaje, en las baterías, etc. Incluso en el campo

---

<sup>1</sup> J.C. Kendrew, R. E. Dickerson, B. E. Strandberg, R. G. Hart, D. R. Davies, D. C. Phillips, V. C. Shore, *Nature*, **1960**, 185, 422.

de la alimentación juega un papel importante ya que permite conocer en detalle muchos de sus componentes como las vitaminas, las proteínas, o los fermentos. La cristalografía es crucial en el estudio de los minerales. La mineralogía es la rama de la geología que se dedica al estudio de la composición, estructura, propiedades físicas y químicas, formación y clasificación de los minerales. El análisis cristalográfico de minerales ha contribuido fuertemente al desarrollo de industrias como la petrolera o la minera.

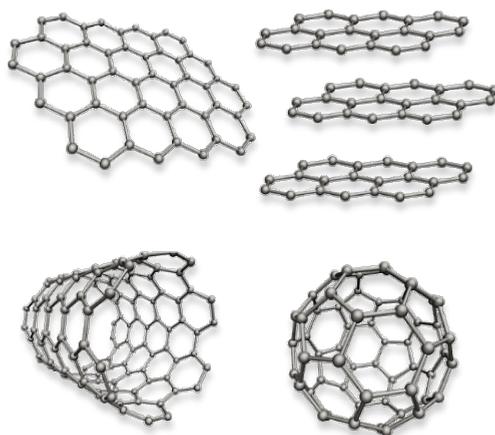
En el desarrollo de nuevos materiales, el estudio detallado de la estructura cristalina ha permitido determinar numerosas nanoestructuras con propiedades muy diferentes entre sí. Este hecho remarca la importancia de la relación entre las propiedades características de un determinado compuesto y su disposición estructural. Un ejemplo son los diversos alótropos de carbono (fulerenos, grafeno, nanotubos...).

El diamante (sistema cúbico) y el grafito (sistema hexagonal), son dos polimorfos del carbono conocidos desde la antigüedad. Hace algo más de tres décadas, se descubrieron los fulerenos<sup>2</sup> como el C<sub>60</sub>. De entre todas las posibilidades de isomorfos conocidos el más estable de ellos, y en consecuencia el más común, es el que presenta simetría icosaédrica, formado por doce pentágonos y veinte hexágonos mediante unidades de coranuleno. Más tarde, se descubrieron los nanotubos de carbono, constituidos por átomos de carbono dispuestos de forma cilíndrica y finalmente el conocido grafeno<sup>3</sup>, un material bidimensional formado por una sola capa de grafito de un átomo de espesor y con unas propiedades físicas (dureza, flexibilidad, conductividad térmica y eléctrica...) extraordinarias (Figura 1.1).

---

<sup>2</sup> a) H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brien, R. F. Curl, R. E. Smalley, *Nature*, **1985**, 318, 162. b) R. F. Curl, R. E. Smalley, *Sci. Am.*, **1991**, 265, 54.

<sup>3</sup> T. Susi, T. Pichler, P. Ayala, *Beilstein J. Nanotechnol.*, **2015**, 6, 177.



**Figura 1.1.** Modelos estructurales de grafeno (arriba izq.), grafito (arriba dcha.), nanotubo (bajo izq.), fullereno  $C_{60}$  (bajo dcha.)<sup>3</sup>.

Las aplicaciones de los fullerenos son muy amplias debido que presentan muchas propiedades químicas, electroquímicas y fotofísicas muy interesantes, desde las relacionadas con las energías renovables<sup>4</sup> hasta aplicaciones en biomedicina. Tanto el grafeno como los nanotubos de carbono comparten muchas de las aplicaciones que se han descrito para los fullerenos<sup>5</sup> presentándose como hidrogeles, nanofluidos o fibras<sup>6</sup>.

Una de las ramas de la ciencia más activas a nivel investigador actualmente y que ha experimentado un mayor desarrollo en los últimos treinta años gracias a la cristalografía es la biotecnología. Gracias a la obtención de las primeras estructuras de macromoléculas en la década de 1950, se han desvelado muchos detalles de numerosos procesos biológicos determinantes para la obtención de multitud de productos en alimentación, medicina y productos industriales de primera necesidad.

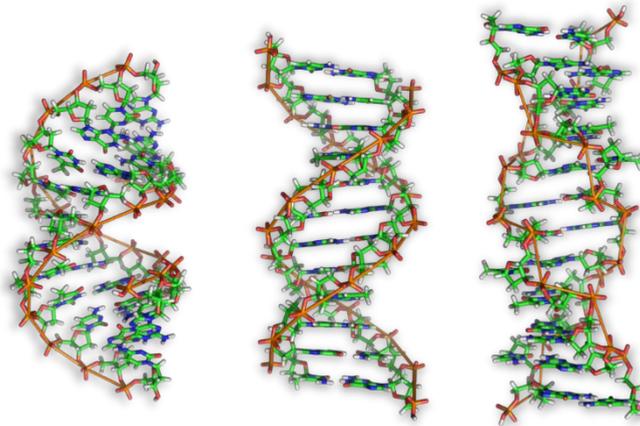
<sup>4</sup> G.V. Dubacheva, C-K. Liang, D. M. Bassani, *Coord. Chem. Rev.*, **2012**, 256, 2628.

<sup>5</sup> V. Georgakilas, J. N. Tiwari, K. C. Kemp, J. A. Perman, A. B. Bourlino, K. S. Kim, R. Zboril, “Noncovalent Functionalization of Graphene and Graphene Oxide for Energy Materials, Biosensing, Catalytic, and Biomedical Applications”, *Chemical Reviews*, **2016**.

<sup>6</sup> a) A. Abo-Hamad, M. A-H. AlSaadi, M. Hayyan, I. Juneidi, M. A. Hashim, *Electrochim. Acta*, **2016**, 193, 321. b) P. N. Navya, H. K. Daima, Navya. *Nano Convergence*, **2016**, 3:1.

Este enfoque estructural basado en los descriptores moleculares a nivel atómico ha sido básico para forjar las bases de la biología molecular y la ingeniería genética.

Uno de los acontecimientos más importantes del siglo XX en este campo fue la resolución cristalográfica de la estructura molecular del ADN<sup>7</sup> de la mano de Watson y Crick en 1953, (Figura 1.2).



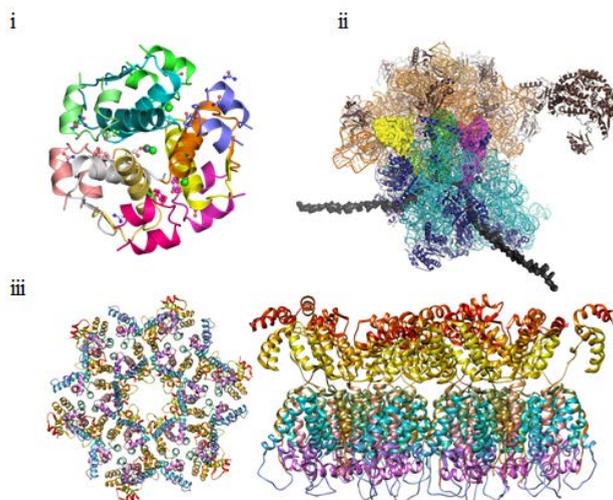
**Figura 1.2.** Estructura cristalina del ADN en sus diferentes conformaciones A (izq.), B (medio) y Z (dcha.). Imagen original creada por Zephyris (R. Wheeler).

La elucidación estructural de diversas proteínas como son los enzimas ha permitido comprender la afinidad de éstos por sus sustratos y en consecuencia, se ha conseguido el diseño de enzimas específicos. Estos hechos han permitido grandes avances a la hora de combatir enfermedades como la diabetes. Por ejemplo, la insulina fue la primera proteína humana recombinante que se produjo y utilizó con fines terapéuticos<sup>8</sup> gracias a su determinación estructural previa por difracción de rayos X. También ha sido posible la determinación de la estructura de

<sup>7</sup> J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, **1953**, 18: 123.

<sup>8</sup> a) J. Meienhofer, E. Schnabel, H. Bremer, O. Brinkhoff, R. Zabel, W. Sroka, H. Klostermeyer, D. Brandenburg, T. Okuda, H. Zahn, *Z. Naturforsch.*, **1963**, 18 b, 1120. b) P. G. Katsoyannis, K. Fukuda, A. Tometsko, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85 (11), 1681.

muchos fragmentos pertenecientes a anticuerpos o la determinación de la estructura tridimensional a alta resolución del ribosoma (la llamada fábrica de proteínas, compuesto por 3-4 cadenas de ARN y más de cincuenta proteínas), trabajo por el cual Thomas Steiz, Venkatraman Ramakrishnan y Ada Yonath obtuvieron el Premio Nobel de Química de 2009<sup>9</sup>. La estructura del ribosoma junto con la de algunos virus<sup>10</sup>, se encuentran entre las mayores estructuras cristalográficas obtenidas hasta la actualidad (Figura 1.3).



**Figura 1.3.** i) Estructura de insulina humana en presencia de urea a pH 7<sup>11</sup>. ii) Estructura completa del ribosoma que incluye una cadena de ARNm (negro) y tres ARNt (amarillo, verde y rosa)<sup>12</sup>. iii) Estructura de la cápside del virus VIH<sup>10</sup>.

En las últimas décadas han surgido muchos nuevos compuestos, como resultado de la aplicación directa de los conocimientos que nos proporciona la cristalografía, concretamente a través del ensamblaje prediseñado de entramados cristalinos mediante el uso de ingeniería cristalina. La ingeniería cristalina se puede definir

<sup>9</sup> K. H. Nierhaus, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 9225.

<sup>10</sup> F. K. M. Schur, W. J. H. Hagen, M. Rumlova, T. Ruml, B. Muller, H.-G. Krausslich, J. A. G. Briggs, *Nature*, **2015**, 517: 505.

<sup>11</sup> M. Norrman, G. Schluckebier, *BMC Struct. Biol.*, **2007**, 7:83.

<sup>12</sup> T. M. Schmeing, V. Ramakrishnan, *Nature*, **2009**, 461, 1234.

como el entendimiento o estudio de las interacciones intermoleculares en el contexto del empaquetamiento cristalino y el uso de estos conceptos para el diseño de nuevos sólidos con propiedades físicas y químicas deseadas. A su vez, se refiere a la arquitectura sistemática de las estructuras cristalinas gobernadas por su química supramolecular y a la geometría presente en las interacciones intermoleculares. Estos conceptos son utilizados por el pionero en materia Gautman Desiraju, el cual relaciona de manera directa los conceptos de química supramolecular e ingeniería cristalina afirmando que si los cristales son el equivalente supramolecular de las moléculas, la ingeniería cristalina es el equivalente supramolecular a la síntesis orgánica<sup>13</sup>

De esta manera, mediante el uso de interacciones predecibles no covalentes como los enlaces por puente de hidrógeno, la coordinación de metales, las interacciones iónicas o los empaquetamientos relacionados con la nube  $\pi$  o enlaces de halógeno surgen los sólidos cristalinos porosos, como los MOFs<sup>14</sup> (*Metal Organic Frameworks*) y posteriormente los COFs<sup>15</sup> (*Covalent Organic Frameworks*). Estos sólidos altamente cristalinos se componen principalmente por ligandos orgánicos que a través de enlaces de coordinación se unen a centros metálicos en el caso de los MOFs o únicamente por unidades orgánicas interconectadas entre sí por enlaces covalentes como es el caso de los COFs.

Una característica importante de los MOFs, además de su robustez y alta estabilidad térmica y mecánica, es la gran versatilidad estructural que pueden ofrecer. Ello es debido a la amplia gama de combinaciones posibles entre un extenso número de ligandos orgánicos y de unidades inorgánicas, que actúan como centros de coordinación. El control de los ángulos de enlace y las restricciones en el número de sitios de coordinación se regulan durante la síntesis de MOFs. Este tipo de compuestos, debido a su estructura, presentan propiedades excepcionales a lo largo de sus redes como es la porosidad permanente. Debido a esto, sus

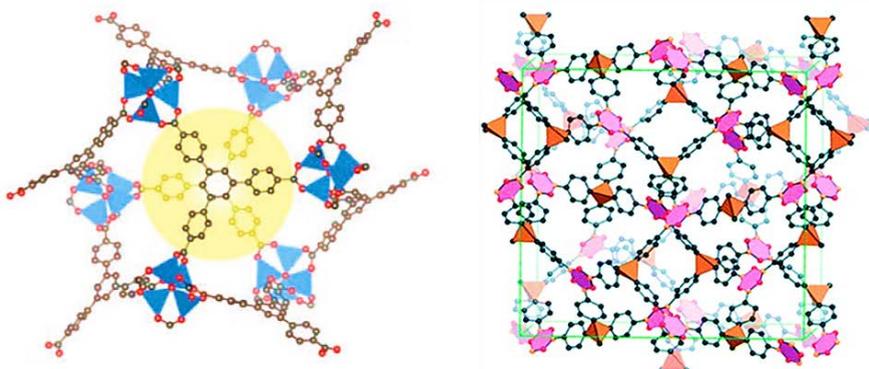
---

<sup>13</sup> G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 35 2311.

<sup>14</sup> O. M. Yaghi, M. O'Keeffe, N. W. Ockwig, H. K. Chae, M. Eddaoudi, J. Kim, *Nature*, **2003**, 423, 705.

<sup>15</sup> X. Feng, X. Ding, D. Jiang, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 6010.

principales aplicaciones se relacionan con la adsorción, separación y almacenamiento selectivo de gases, pequeñas moléculas o líquidos, siendo en muchos de los casos reutilizables en varios ciclos. Dos de los ejemplos que merece destacar es el del almacenaje de  $\text{CO}_2(\text{g})$ , responsable en gran medida del calentamiento global, así como el de  $\text{H}_2(\text{g})$  en relación la nueva fuente de energía basada en la pila de hidrógeno<sup>16</sup>. Así pues, en el grupo de investigación dirigido por Omar Yaghi se desarrollan MOFs capaces de absorber  $\text{CO}_2(\text{g})$  como MOF-2, MOF-74, MOF-177 (Figura 1.4) y una larga serie de derivados<sup>17</sup>. También los COFs han presentado este tipo de propiedades almacenando  $\text{CO}_2(\text{g})$  como el COF-102 (Figura 1.4) y el COF-103 además de otros gases como por ejemplo  $\text{CH}_4(\text{g})$ <sup>18</sup>.



**Figura 1.4.** Estructuras de MOF-177 (izq.)<sup>17</sup> y COF-102 (dcha.)<sup>19</sup> (adaptado con permiso de la referencia 19, Copyright 2005, American Chemical Society y de la referencia 20, Royal Society of Chemistry 2009).

Además también se han desarrollado MOFs y COFs con actividad sensora muy variada para detectar diversas especies como VOCs (*Volatile Organic Compounds*), cationes y aniones, explosivos, gases y moléculas pequeñas<sup>20</sup>. El método de detección más utilizado es la aproximación de desplazamiento, en el que

<sup>16</sup> T. Pham, K. A. Forrest, P. Nugent, Y. Belmabkhout, R. Luebke, M. Eddaoudi, M. J. Zaworotko, B. Space, *J. Phys. Chem.*, **2013**, 117, 9340.

<sup>17</sup> A. R. Millward, O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17998.

<sup>18</sup> H. Furukawa, O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 8875.

<sup>19</sup> M. Dogru, T. Bein, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 5531.

<sup>20</sup> a) C. Cui, Y. Liu, H. Xu, S. Li, W. Zhang, P. Cui, F. Huo. *Small*, **2014**, 10(18):3672. b) Z. Hu, B. J. Deibert, J. Li, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, 5815.

la adsorción del analito provoca la expulsión del colorante albergado en el interior del sólido poroso cristalino, dando lugar a una respuesta colorimétrica.

## 1.2 SENSORES MOLECULARES.

La Química Supramolecular se puede definir como la parte de la química que estudia las interacciones intermoleculares, es decir, la formación, estructura y propiedades de entidades químicas formadas por la asociación de dos o más moléculas, que se mantienen unidas por enlaces no covalentes, a diferencia de la química molecular, que se basa predominantemente en la unión covalente de los átomos<sup>21</sup>.

La cristalografía y la química supramolecular están vinculadas a través de la ingeniería cristalina, cuya función es justamente el diseño racional de estructuras supramoleculares en fase cristalina a través de interacciones intermoleculares no covalentes.

Una de las aplicaciones más interesantes de la química supramolecular es el diseño de sensores moleculares y dosímetros químicos selectivos y sensibles.

Como sensor químico molecular (o sonda molecular) entendemos aquella especie que es capaz de reconocer un sustrato determinado y proporcionar una respuesta en consecuencia, transformando el evento molecular de la interacción entre el sensor y el analito en una señal macroscópica fácilmente medible. Para el caso de los sensores de tipo óptico, cuando estas señales corresponden a variaciones en la intensidad de emisión estamos frente a sondas fluorogénicas mien-

---

<sup>21</sup> a) J. M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, 29, 130. b) F.Vögtle, F. Alfter, *Supramolecular chemistry: an introduction*, (1993, Wiley, Chichester, West Sussex, England: New York).

tras que si lo que se observa es un cambio de color será el caso de sondas cromogénicas<sup>22</sup>. En ambos casos, los sensores se componen de una subunidad emisora o señalizadora y otra receptora o coordinante, unidas entre sí. La subunidad emisora es aquella responsable de proporcionar la señal medible, mientras que la unidad receptora o coordinante es aquella diseñada para que presente afinidad por el sustrato y que establece la interacción con el mismo. Por el modo de actuación y el diseño de ambas subunidades, podemos hacer una clasificación general de este tipo de sensores moleculares que se detallarán a continuación.

### 1.2.1 TIPOS DE SENSORES ÓPTICOS

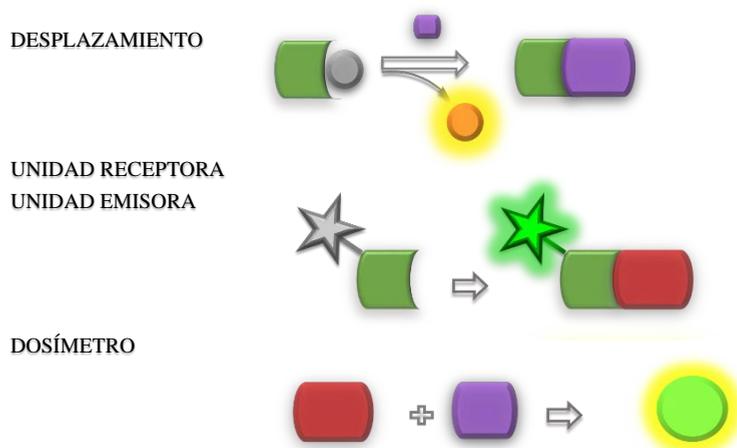
En el diseño de sensores químicos basados en métodos de detección ópticos, destacaremos tres estrategias: sensores por desplazamiento, unidad receptora-unidad emisora y los dosímetros químicos.

En los sensores que actúan por desplazamiento, la unidad receptora y la unidad emisora no se encuentran enlazadas mediante enlace covalente sino por interacciones intermoleculares formando un complejo supramolecular. Si el sustrato a detectar presenta una mayor afinidad por la unidad receptora que la molécula que actúa como unidad emisora, se produce un desplazamiento de la unidad emisora del complejo dando lugar a una señal.

En el caso de la aproximación unidad receptora-unidad emisora, ambas partes se encuentran unidas mediante un enlace covalente. La interacción del analito con el receptor modifica las propiedades de la unidad emisora dando lugar a una señal distinta (Figura 1.5).

---

<sup>22</sup> R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 4419.



**Figura 1.5.** Esquema de las tres aproximaciones a los tipos de sensores ópticos

A diferencia de los dos casos anteriores, en los dosímetros químicos (o quimiodosímetros) la interacción entre el sustrato y el sensor se lleva a cabo mediante una reacción química altamente específica e irreversible que da lugar a un producto distinto del de partida, con unas propiedades señalizadoras (como absorbancia o emisión) distintas.

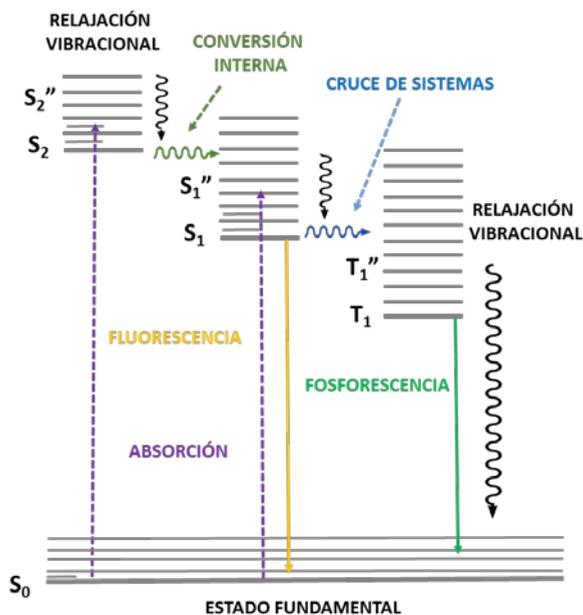
## 1.2.2 SEÑAL DE RESPUESTA ÓPTICA

El grupo de sensores ópticos es aquel en el que la respuesta macroscópica medible es un cambio en la longitud de onda o de la intensidad de la radiación absorbida o emitida por la unidad emisora<sup>23</sup>. Los átomos o grupos de átomos cromóforos son los responsables de la absorción de la radiación. La longitud de onda absorbida corresponde a la diferencia de energía entre sus orbitales HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*, más alto en energía ocupado) y LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*, más bajo en energía desocupado). La

<sup>23</sup> A. W. Czarnik, *Acc. Chem. Res.*, **1994**, 27, 302.

mayor parte de los cromóforos orgánicos están formados por sistemas  $\pi$  conjugados presentes en las moléculas. Cuando los grupos cromóforos dan lugar a cambios en la absorción de luz dentro del espectro electromagnético en el rango del visible, tendremos sensores colorimétricos. Así pues, la señal transmitida como consecuencia de la interacción del sensor con el analito de interés es un cambio de color que en muchos casos es incluso detectable por el ojo humano, ya sea por variaciones en la intensidad como por un cambio de tonalidad del mismo. Las principales ventajas que nos proporcionan este tipo de sensores son que se pueden utilizar *in situ*, la instrumentación que se requiere para su medida suele ser simple, asequible y económica, no implican métodos destructivos y además utilizan muy poca cantidad de muestra pudiendo llevar a cabo la medida en tiempo real.

Por otro lado, si nos centramos en el modo de emitir esa radiación absorbida desde el estado excitado al estado fundamental  $S_0$  existen dos vías luminiscentes: la fosforescencia (donde el estado excitado es de tipo triplete y  $T_1$  y  $S_0$  tienen distinta multiplicidad) y la fluorescencia (donde el estado excitado es de tipo singlete y  $S_1$  y  $S_0$  tienen la misma multiplicidad). Estos dos procesos de relajación de un estado excitado al estado fundamental son radiativos, pero también existen otros mecanismos de relajación que no lo son, como la conversión interna (*Internal Conversion*, IC), el cruce de sistemas (*Intersystem Crossing*, ISC) o la relajación vibracional (*Vibrational Relaxation*, VR), mediante los cuales la molécula vuelve a su estado fundamental sin emitir radiación. Dichos procesos se muestran en el Diagrama de Jablonski mostrado en el Esquema 1.1.



Esquema 1.1. Diagrama de Jablonski.

A pesar de que los procesos radiativos y los no radiativos se encuentran en competencia, son los procesos no radiativos los más rápidos y por lo general los más probables.

Los sensores ópticos basados en cambios de fluorescencia, son extremadamente sensibles y además presentan elevada especificidad. Esta selectividad y eficiencia depende básicamente de tres factores: de la naturaleza de la unidad receptora, de las características químicas del analito y del disolvente en el que se va a estudiar la interacción. La interacción del analito con la unidad receptora modula los procesos fotoluminiscentes de la unidad emisora los cuales van a permitir la detección. Los cambios pueden resultar en un aumento o disminución de la intensidad de fluorescencia, así como el desplazamiento de alguna de las bandas de emisión. Existen diversos mecanismos a través de los cuales se produce la modulación de la fluorescencia de la unidad emisora como consecuencia de la interacción de la unidad receptora con el analito. Los principales son procesos de

transferencia de carga (*Charge Transfer*, CT), transferencia electrónica fotoinducida (*Photoinduced Electron Transfer*, PET)<sup>24</sup>, transferencia de energía (*Electronic Energy Transfer*, EET) o también cambios por la formación de excímeros y aumentos de la intensidad de fluorescencia debidos al incremento de la rigidez de la molécula<sup>25</sup>.

### 1.3 PRECEDENTES

Cada vez es mayor el número de sustancias tóxicas que nos rodean debido al estilo de vida que llevamos. En muchos casos, un gran número de estos tóxicos son volátiles, los llamados *volatile organic compounds* (VOCs)<sup>26</sup> y por lo tanto estamos en contacto con ellos la mayor parte del tiempo en nuestra jornada cotidiana. Así pues, la salud de las personas, de los animales y del medio ambiente se ven perjudicados cada día. Estos compuestos nocivos proceden mayoritariamente de la industria petrolera, textil, siderúrgica, maderera y agraria<sup>27</sup>. Las combustiones también contribuyen en gran parte a la emanación de VOCs en el ambiente, como el humo de los automóviles o del tabaco. Por otro lado, otros compuestos perjudiciales no tan volátiles se encuentran en las aguas y la tierra como es el caso del anión cianuro (CN<sup>-</sup>). Su grado de peligrosidad en medio acuoso depende directamente del pH ya que a valores de pH menores a 8 aumenta su tendencia por el estado gaseoso en su forma de cianuro de hidrógeno (HCN), catalogado como letal<sup>28</sup>. A consecuencia de su peligrosidad, el HCN se considera una potente arma química clasificada dentro de los agentes sanguíneos (AC) por

---

<sup>24</sup> P. da Silva, H. Q. N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy, J. T. Rademacher, T. E. Rice, *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 1515.

<sup>25</sup> P. D. Beer, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, 31, 71.

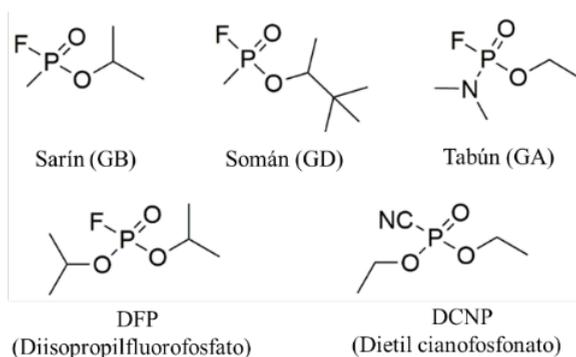
<sup>26</sup> Y. Yan, L. Peng, N. Cheng, H. Bai, L. Mu., *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2015**, 22, 15132.

<sup>27</sup> a) Y. Liu, M. Shao, S. Lu, C. Chang, J. Wang, G. Chen, *Atmos. Chem. Phys.*, **2008**, 8, 1531-1545. b) P. M. Lemieux, C.C. Lutes, D. A. Santoianni, *Prog. Energy Combust. Sci.*, **2004**, 30, 1.

<sup>28</sup> R. F. Spellman, *Handbook of Water and Wastewater Treatment Plant Operations*, (2014, CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Ratón).

parte de la Organización para la Prohibición de las Armas Químicas (OPAQ).<sup>29</sup> Los daños por inhalación o contacto ocasionan interferencias en la respiración celular, causando daños irreparables en el organismo.

Otro tipo de sustancias letales, desarrolladas principalmente durante la Segunda Guerra Mundial y utilizadas en diferentes ataques terroristas, son las pertenecientes al grupo de agentes nerviosos como los gases de la serie G: Sarín (GB), Tabún (GA) o Somán (GD) (Esquema 1.2) además de los gases de la serie V (creados posteriormente en los 1960s).



**Esquema 1.2.** Estructuras de los gases nerviosos Sarín, Somán y Tabún (pertenecientes a la serie G) y de sus simulantes DFP (diisopropilfluorofosfato) y DCNP (dietil cianofosfonato).

Estos gases son compuestos organofosforados que al entrar en contacto con la piel o al ser inhalados o ingeridos provocan la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, causando la acumulación de acetilcolina en las sinapsis nerviosas lo que produce parálisis muscular y poco a poco, la muerte<sup>30</sup>. Por la peligrosidad de este tipo de sustancias y su utilización en diversos ataques terroristas, el interés en el diseño de compuestos capaces de detectarlas ha crecido en los últimos años<sup>31</sup>. En la literatura se han descrito diversos métodos para la detección de

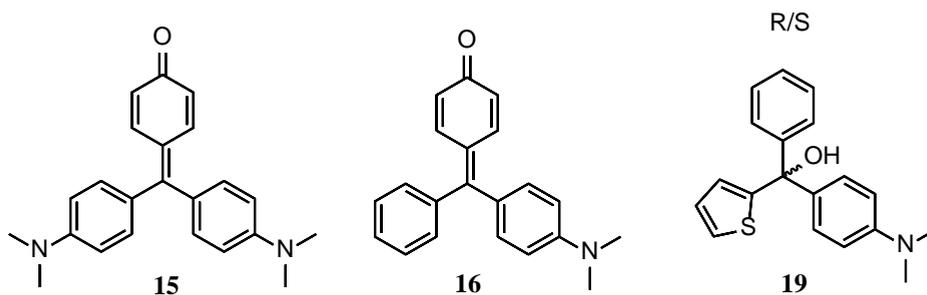
<sup>29</sup> Organización para la Prohibición de las Armas Químicas: Convención sobre las Armas Químicas, ver: [www.opcw.org](http://www.opcw.org).

<sup>30</sup> a) F. R. Sidell and J. Borak, *Ann. Emerg. Med.*, **1992**, 21, 865. b) T. C. Marrs, *Pharmacol. Ther.*, **1993**, 58, 51.

<sup>31</sup> a) A. L. Friedman, F. K. Perkins, E. Cobas, G. G. Jernigan, P. M. Campbell, A. T. Hanbicki, B. T. Jonker, *Solid-state Electronics*, **2014**, 101, 2. b) L. Pascual, I. Campos, R. Bataller, C. Olguín, E. García-Breijo, R. Martínez-Máñez, J. Soto, *Sensor. Actuat. Chem. B*, **2014**, 192, 134-142. c) G. H. Dennison, M. R. Johnston, *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 6328.

HCN así como para la detección de simulantes de agentes de guerra química (similares en su estructura a los agentes nerviosos, pero de menor toxicidad), como por ejemplo: DFP (diisopropilfluorofosfato) y DCNP (dietil cianofosfato), Esquema 1.2.

De entre los diversos métodos de detección que existen para estos compuestos, el empleo de sensores colorimétricos destaca como uno de los métodos más prácticos y eficaces debido a su fácil uso y sensibilidad<sup>22</sup>.



Esquema 1.3. Estructura de los sensores **15**, **16** y **19**.

En nuestro grupo de investigación se han diseñado recientemente compuestos colorimétricos basados en derivados de triarilmetano para detectar ácido cianhídrico (compuestos **15** y **16**) y simulantes de agentes de guerra química (compuesto **19**) (Esquema 1.3). Los colorantes de triarilmetano son una clase muy conocida de colorantes comerciales. Además de sus aplicaciones tradicionales en la industria o en el campo de la bioquímica<sup>32</sup> (para la detección de trazas en muestras biológicas de compuestos de interés o para la caracterización de ciertos enzimas o proteínas), se ha demostrado su utilidad en el diseño de quimiosímetros para detectar diferentes especies iónicas<sup>33</sup> y neutras<sup>34</sup> así como también en la preparación de células fotovoltaicas.<sup>35</sup> Debido a la íntima relación entre su

<sup>32</sup> a) C. Xi, Z. Liu, L. Kong, X. Hu, S. Liu, *Anal. Chim. Acta.* **2008**, 613, 83. b) Y. Eldem, I. Özer, *Dyes Pigm.* **2004**, 60, 49. c) M.-S. Jang, N.-Y. Kang, K.-S. Kim, C. H. Kim, J. H. Lee; Y- Ch. Lee, *FEMS Microbiol Lett* **2007**, 271, 72.

<sup>33</sup> a) S.M. Borisov, *Anal. Chim. Acta* **2013**, 787, 219. b) R. M. Uda, M. Oue, K. Kimura, *J. Supramol. Chem.* **2002**, 2, 311.

<sup>34</sup> F. L. Dickert, M. Vonend, H. Kimmel, G. Mages, *J. Anal. Chem.*, **1989**, 333, 615.

<sup>35</sup> S. Ramkumar, S. Anandan, *RSC Adv.*, **2013**, 3, 21535.

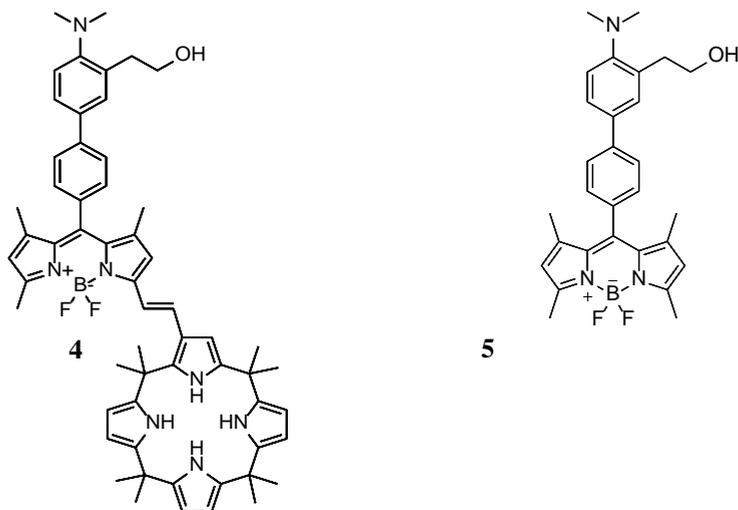
estructura y sus propiedades espectroscópicas<sup>36</sup>, los derivados de triarilmetano proporcionan un sistema sensor cromogénico adecuado para la determinación de los analitos de interés.

La estructura de los colorantes de triarilmetano consiste en tres anillos aromáticos unidos a un carbono central con hibridación  $sp^2$  (por ejemplo, los compuestos **15** y **16**). Esto permite el movimiento libre de los electrones de una parte de la molécula a otra a través del sistema conjugado. Estos sistemas absorben en el visible (y por lo tanto son coloreados) dando lugar a bandas de transferencia de carga en el estado excitado. Así, una forma de diseñar un sensor es sintetizar un precursor de un colorante de triarilmetano (por ejemplo el compuesto **19**) que en presencia del analito genere el colorante correspondiente, por ejemplo a través de la formación de un carbocatión en el átomo central. Cabe destacar que muchos de estos compuestos poseen además propiedades solvatocrómicas muy interesantes. Se entiende como solvatocromismo la capacidad que presentan algunos compuestos de cambiar notablemente sus espectros de absorción (su color) o de emisión en función de la polaridad del disolvente empleado, y se relaciona con la distinta estabilización de los estados fundamental y excitado por el disolvente. En esta tesis se estudiará el solvatocromismo observado en los compuestos **15** y **16** y se intentará evaluar el efecto de los sustituyentes del anillo aromático.

Otro tipo de sensores colorimétricos y/o fluorométricos, desarrollados en nuestro grupo de investigación para la detección de simulantes de agentes de guerra química, son aquellos que incorporan un borodipirrometeno (BODIPY) como unidad emisora, como es el caso de los compuestos **4** y **5** (Esquema 1.4).

---

<sup>36</sup> D. F. Duxbury, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 381.



Esquema 1.4. Estructuras de 4 y 5.

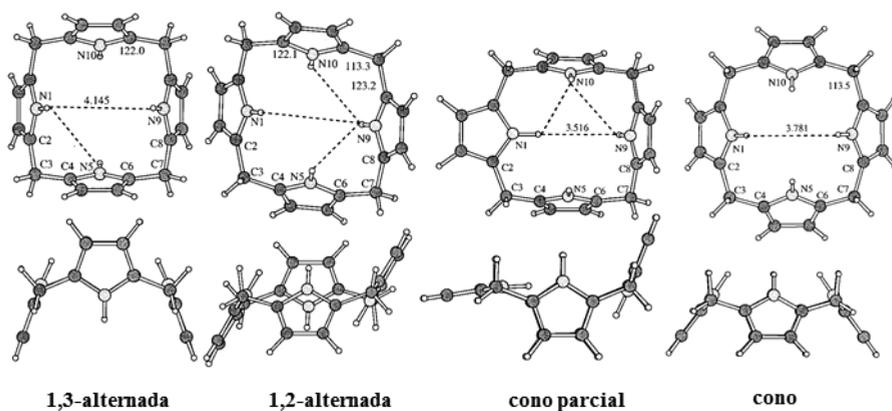
Los fluoróforos derivados del BODIPY (4,4-difluoro-4-boro-3a,4a-diaza-s-indaceno) presentan elevada intensidad de fluorescencia y poseen mucha más estabilidad que otros compuestos utilizados para el mismo fin disponibles en el mercado. La aplicabilidad de estos compuestos es muy elevada siendo apropiados para el sector de la fototerapia como veremos más adelante al presentar las estructuras **6-11**. Una de sus características es que muestran altos coeficientes de extinción molar, así como altos rendimientos cuánticos y además su longitud de onda máxima en absorción proporciona bandas en el rango del visible<sup>37</sup>.

El compuesto **5** contiene como unidad receptora un grupo (2-(2-dimetilamino)fenil)etanol, susceptible de reaccionar frente a compuestos organofosforados, como veremos con más detalle en el apartado correspondiente, dando lugar a un cambio en las propiedades luminiscentes del fluoróforo. Un cambio en la estructura de **5** debido a la presencia del analito de interés proporciona un aumento en la fluorescencia del BODIPY.

Otro tipo de unidades receptoras que pueden unirse a BODIPYs para el diseño

<sup>37</sup> A. Loudet, K. Burgess, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 4891.

de sensores cromo-fluorogénicos de aniones son los calix[4]pirroles, como es el caso del compuesto **4** (Esquema 1.4), diseñado en nuestro grupo de investigación con el fin de distinguir entre los simulantes DFP y DCNP. Los calix[4]pirroles, como el *meso*-octametilcalix[4]pirrol (OMCP) del compuesto **4**, son compuestos cíclicos que albergan en su estructura cuatro anillos de pirrol. La elevada flexibilidad que le confieren las uniones metilénicas entre ellos da lugar principalmente a dos conformaciones para este tipo de macrociclos, dependiendo de la orientación de los pirroles: conformación de cono y conformación 1,3 alternada, Figura 1.6. En cada una de las conformaciones los grupos NH, dadores de enlace por puente de hidrógeno, se disponen de modo distinto y por lo tanto interactúan de modo distinto con los aniones. Para el reconocimiento de compuestos aniónicos de elevada densidad de carga negativa la conformación más favorable será la forma de cono. Sin embargo esta no es la conformación más común en el calix[4]pirrol libre, sino la disposición 1,3 alternada, como se muestra en el trabajo de P. A. Gale et al.<sup>38</sup>



**Figura 1.6.** Conformaciones posibles para el Calix[4]pirrol (reproducido con permiso de *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3739, Copyright 2001, American Chemical Society).

<sup>38</sup> P. A. Gale, J. L. Sessler, V. Král, V. Lynch, *J. Am. Chem.*, **1996**, *118* (21), 5140.

También es posible obtener otras dos conformaciones como vemos en la Figura 1.6 que corresponden a la 1,2 alternada o al cono parcial, según se deduce de estudios teóricos en fase gas<sup>39</sup>. Según este estudio, el orden de mayor a menor estabilidad conformacional en estado gas o en solución de diclorometano sería 1,3-alternada >cono parcial >1,2-alternada>cono.

A pesar de esto, existen simulaciones que muestran una transición de la estructura 1,3-alternada a la forma de cono después de entrar en contacto con el anión en cuestión y sin perder la coordinación. Con esto se muestra que no es necesaria la pre-organización de las conformaciones para llevar a cabo la coordinación de los aniones. Además, ligeras variaciones en la estructura del calix[4]pirrol mediante la sustitución de grupos favorables a crear interacciones o pequeñas variaciones en el entorno de solvatación permiten regular la población conformacional de estos.

Además del compuesto **4** ya mencionado, en nuestro grupo de investigación también se han preparado los compuestos **1** y **2**, derivados de OMCP con actividad sensora frente a aniones de diferentes geometrías.

---

<sup>39</sup> Y. Wu, D. Wang, J. L. Sessler, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3739.

## Capítulo 2 OBJETIVOS



## Capítulo 2 OBJETIVOS

Los objetivos que han servido de inspiración para el desarrollo de esta tesis se resumen en los puntos que se detallan a continuación:

Estudio estructural mediante difracción de rayos X de monocristal de diversas sondas moleculares sintetizadas por el grupo de investigación para la detección de agentes nerviosos e iones de interés biológico, implicando:

- la utilización de técnicas de purificación propias de la síntesis orgánica y la aplicación de técnicas de cristalización para pequeña molécula, con el fin de obtener monocristales moleculares y mejorar tanto la calidad como la cantidad de cristales obtenidos.
- el conocimiento de la estructura cristalina así como de las interacciones intermoleculares e intramoleculares que tienen lugar en estado cristalino el cual aporta valiosa información en el desarrollo y diseño de futuros compuestos y materiales.

Estudio de las propiedades solvatocrómicas observadas en algunos de los sensores colorimétricos preparados:

- Análisis de las medidas de absorción en un amplio espectro de disolventes mediante espectroscopía de UV-visible
- Estudio detallado de estas propiedades solvatocrómicas utilizando para ello diversas escalas solvatocrómicas y analizando la relación actividad-estructura.

Aplicaciones de algunas de las moléculas sensoras sintetizadas por el grupo de investigación en la detección de simulantes de agentes de guerra químicos, utilizando la aproximación de las matrices colorimétricas (*arrays* colorimétricos). Para ello se realizará:

- El estudio y la adecuación de los soportes óptimos para el diseño del *array* colorimétrico así como la selección de los colorantes más apropiados en función de su estabilidad y respuesta.
- El diseño del experimento de detección de simulantes de agentes de guerra químicos en fase gaseosa.
- El análisis estadístico y la interpretación de los resultados obtenidos mediante el estudio de las diferencias de color a través del uso de las coordenadas RGB.

## Capítulo 3 ESTUDIO ESTRUCTURAL DE DIVERSOS CRISTALES MOLECULARES :

Sondas moleculares y compuestos con propiedades ópticas



# Capítulo 3 ESTUDIO ESTRUCTURAL DE DIVERSOS CRISTALES MOLECULARES:

Sondas moleculares y compuestos con propiedades ópticas

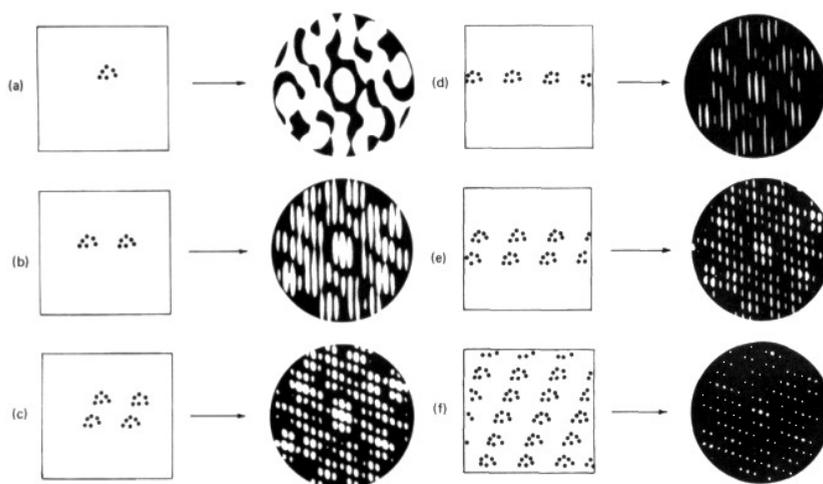
## 3.1 INTRODUCCIÓN

### 3.1.1 DIFRACCIÓN Y RESOLUCIÓN ESTRUCTURAL

#### 3.1.1.1 Principios de Difracción

En un cristal los átomos y moléculas se hallan ordenados de forma simétrica, con gran correlación interna, en unidades que se repiten indefinidamente. Los cristales se caracterizan por poseer diferentes elementos de simetría y ello puede traducirse en unas determinadas propiedades físicas (por ejemplo la existencia o no de quiralidad, o el efecto piezoeléctrico) que han dado lugar a numerosas aplicaciones (osciladores, relojes de cuarzo, sonares, etc). Sabemos que los cristales pueden describirse mediante unidades que se repiten en las tres direcciones del espacio (espacio real). La unidad que se repite se denomina celda unidad, la cual nos sirve de referencia para describir la posición de los átomos.

Una de las propiedades más interesantes que presentan los cristales es sin duda el fenómeno de la difracción, a partir del cual nace una nueva ciencia: la cristalografía. La cristalografía estructural por difracción de rayos X consiste en medir las intensidades de la mayor cantidad de haces difractados del espectro tridimensional de difracción, obtener de ellas los módulos de los factores de estructura, y de sus valores, mediante algún procedimiento de asignación de fases a cada uno de estos factores, reconstruir la distribución electrónica en la celda unidad, cuyos máximos corresponderán a las posiciones atómicas, Figura 3.1.

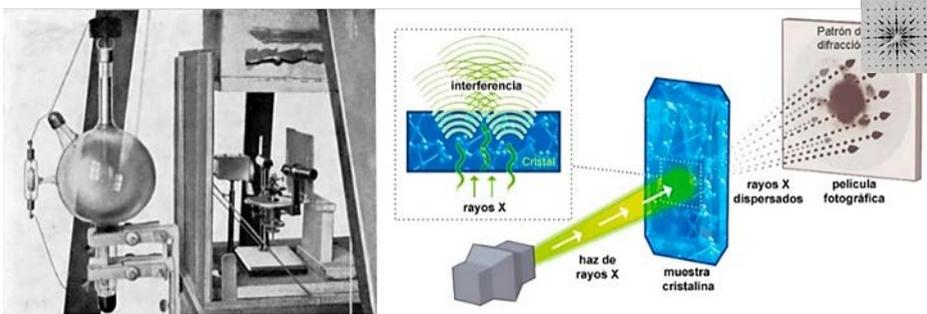


**Figura 3.1.** Diagramas de difracción de (a) una molécula, (b) dos moléculas, (c) cuatro moléculas, (d) una línea de moléculas repetidas periódicamente, (e) dos líneas de moléculas y (f) una red bidimensional periódica de moléculas. Imagen extraída de <http://www.xtal.iqfr.csic.es>.

Uno de los primeros experimentos relacionados con el fenómeno de difracción de rayos X al atravesar un cristal llegó de la mano de Max von Laue (premio Nobel de Física en 1914)<sup>40</sup>. Laue pretendía demostrar la propiedad ondulatoria de este tipo de radiación e inspirado por los experimentos de Paul Peter Ewald con modelos cristalinos y longitudes de onda largas, decidió utilizar radiación con longitudes de onda mucho más cortas y directamente sobre cristales. Así pues, estos cristales irradiados, primero de sulfato de cobre y posteriormente de

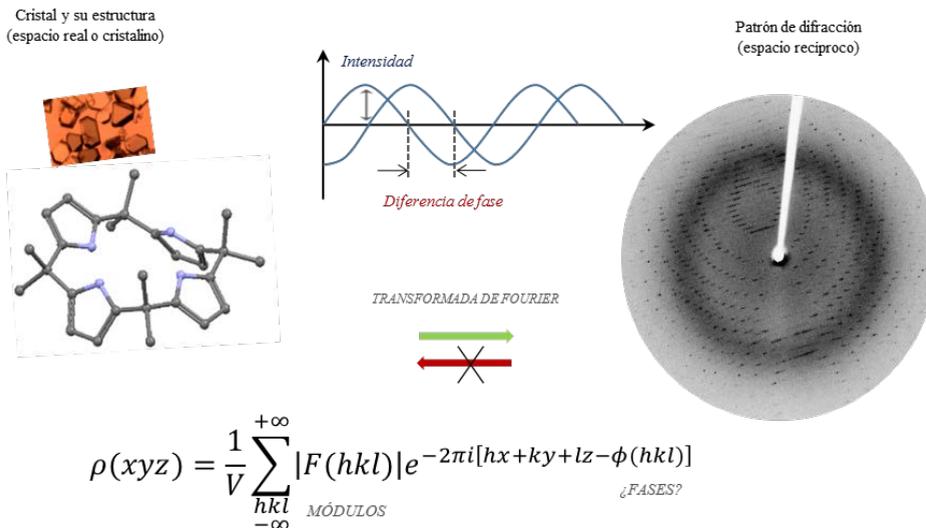
<sup>40</sup> N. Jones, *Nature News*, **2014**, 505, 602.

blenda, actuaron como redes de interferencia muy pequeñas dispersando el haz incidente y demostrando así la naturaleza ondulatoria de la radiación de rayos X y al mismo tiempo, la naturaleza periódica de los cristales (Figura 3.2).



**Figura 3.2.** Izq.: Equipo de difracción usado por Max von Laue, donde se distingue el tubo de rayos X (ampolla de vidrio), el sistema de montaje del cristal con un microscopio, y una placa fotográfica perpendicular a la dirección de los rayos X. Dcha.: Esquema del experimento de Laue (*reproducido con permiso de Nature, 2014, 505, 602, Copyright 2014, Nature Publishing Group*).

Con estos descubrimientos, William Henry y William Lawrence Bragg plantearon un modelo matemático del cual se demostraba que las imágenes originadas a consecuencia de irradiar los cristales mediante rayos X proporcionaban información sobre la estructura interna de los mismos. Las fases de los haces de difracción eran la clave para determinar las posiciones atómicas (del espacio real), y por lo tanto, el patrón de difracción, originado por los rayos X al pasar por el interior de los cristales (el espacio recíproco), es la “huella digital” de su estructura interna. Era necesario relacionar mediante una expresión matemática el entramado tridimensional de los cristales y su patrón de difracción. Esta relación que encontramos en la Figura 3.3 corresponde a la función de densidad electrónica  $\rho(xyz)$  (transformada de Fourier) la cual contiene las posiciones de los átomos en el interior de la celda unidad.



**Figura 3.3.** Relación entre la estructura de un cristal y su patrón de difracción. Expresión de densidad electrónica en un punto de coordenadas (x,y,z) en la celda unidad, donde  $F(hkl)$  son los factores de estructura y representan las ondas resultantes de la dispersión de todos los átomos en cada una de las direcciones y sus módulos están directamente relacionados con las intensidades de las reflexiones del patrón de difracción;  $h, k, l$  coordenadas del factor de dispersión en el espacio recíproco y  $\phi(hkl)$  representa las denominadas “fases” de las reflexiones. Imagen adaptada de <http://www.xtal.iqfr.csic.es> y (M. Martínez-Ripoll, J. A. Hermoso, A. Albert, *A través del Cristal, cómo la cristalografía ha cambiado la visión del mundo*, (2014, CSIC, Los libros de la Catarata, Madrid)).

En el desarrollo de la expresión se relacionan estas posiciones atómicas con el espacio recíproco, constituido por las ondas de rayos difractados. Estas ondas difractadas no se caracterizan exclusivamente por sus intensidades, sino por sus “diferencias de estado”, lo que se conoce con el nombre de “fases”. Las intensidades que aparecen en el patrón de difracción son magnitudes perfectamente medibles pero las diferencias de fase entre unas ondas y otras no se pueden determinar de manera experimental.

Para una estructura conocida, siempre era posible simular el patrón de difracción que se generaría y no sólo en lo que a las posiciones e intensidades de las ondas difractadas se refiere, sino también las diferencias de fase entre dichas ondas. Aunque el verdadero interés era obtener las estructuras de los cristales a partir

del experimento de difracción, y no al revés. Por lo tanto, para poder calcular la función de densidad electrónica se utilizaban técnicas de “prueba y error” que se ajustaban al modelo real en muestras sencillas. Para muestras más complejas se requirió de otros mecanismos matemáticos para solucionar el problema de las fases. Consecuentemente nacieron numerosas metodologías. Una de ellas surgió de la mano de Patterson, que utilizó una función que aportaba información directa e inmediata de la posición relativa de cada par de átomos de la estructura, pero no su localización absoluta en el interior de la celda unidad. Posteriormente, Harker simplificó la resolución de Patterson teniendo en cuenta las relaciones de simetría entre pares de átomos y otras simplificaciones, lo que permitió a Perutz y Kendrew resolver las primeras estructuras de proteínas (la hemoglobina), trabajo por el cual fueron galardonados con el Premio Nobel de Química en 1962<sup>41</sup>. Los métodos directos aplicados por H. Schenk en 1972<sup>42</sup> permitieron solucionar el problema de la fase en el caso de cristales formados por moléculas de pequeño tamaño y medio, obteniendo dichas fases (de los factores de estructura) directamente a partir de sus módulos. A lo largo de esta tesis, son los métodos directos los utilizados en la resolución de las estructuras cristalinas que se presentan.

Sin embargo, de manera experimental lo que obtenemos es el patrón de difracción proporcionado por el detector. La señal medible sobre el detector son las intensidades de los haces difractados, que son proporcionales a las amplitudes  $|F(hkl)|$ . Pero acerca de las fases  $\Phi(hkl)$ , nada se puede concluir y esta circunstancia impide la resolución directa de la función de la densidad electrónica mencionada en la ecuación anterior (Figura 3.3).

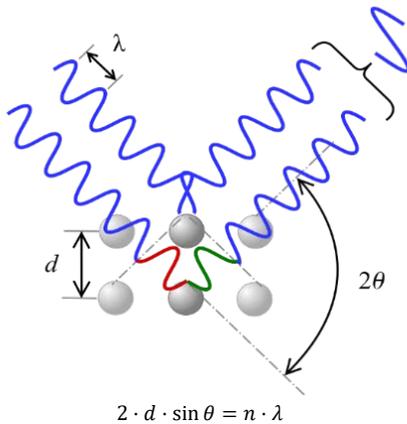
Cuando se irradia un cristal con rayos X, los electrones externos de los átomos interactúan con la radiación y reemiten la radiación electromagnética incidente en diferentes direcciones y con la misma frecuencia (dispersión elástica). Los

---

<sup>41</sup> [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1962/index.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1962/index.html)

<sup>42</sup> H. Schenk, *Acta Cryst.*, **1972**, A28, 412.

rayos X reemitidos desde átomos cercanos interfieren entre sí de manera constructiva (en fase) o destructiva (fuera de fase). La ley de Bragg nos permite predecir los ángulos de incidencia de los rayos X sobre la superficie del cristal para los que los rayos dispersados están completamente en fase, es decir, para que ocurra la difracción. Así, si imaginamos la difracción como una reflexión de los rayos X por planos reticulares imaginarios albergados en el interior de los cristales, y separados entre sí por una distancia constante  $d$ , cuando dos haces de rayos X, de longitud de onda  $\lambda$ , inciden en fase sobre sendos planos imaginarios, con un ángulo de incidencia  $\theta$ , para que exista interferencia constructiva es



**Figura 3.4.** Ley de Bragg.

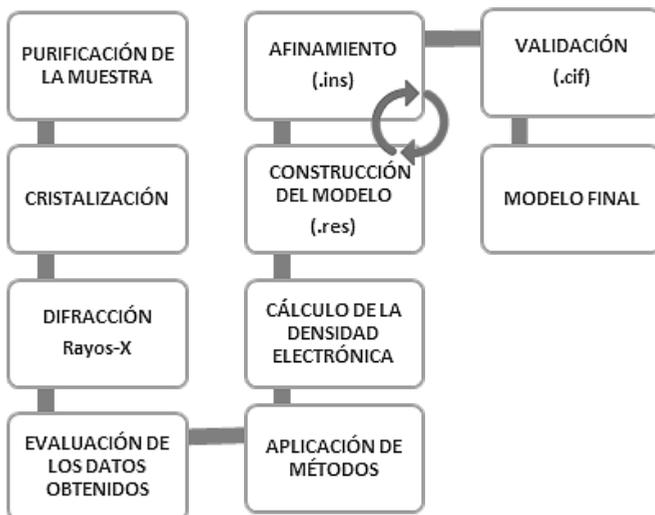
necesario que tras la reflexión ambos haces sigan estando en fase. Y se puede comprobar que eso se cumple cuando la longitud de las trayectorias de los reflejos en cada uno de ellos difieren entre sí un número entero ( $n$ ) de veces la longitud de onda ( $\lambda$ ) de los rayos X.

De esta manera, se demuestra el efecto constructivo de rayos dispersados “en fase”, postulándose la Ley de Bragg<sup>43</sup>, Figura 3.4.

<sup>43</sup> W. H. Bragg, W. L. Bragg, *X Rays and Crystal Structure*, (1913, G. Bell and Sons Ltd., London).

### 3.1.1.2 Etapas de la Resolución Estructural

Los pasos generales para determinar una estructura cristalina y la de las moléculas o átomos que contiene se pueden resumir esquemáticamente como muestra el Esquema 3.1.



Esquema 3.1 Etapas del proceso de la resolución estructural por difracción de rayos X.

El primer paso es la obtención de un cristal adecuado para el análisis en calidad y tamaño. Para ello se debe partir de un producto de alta pureza y de no ser así, aplicar métodos de purificación previos a la cristalización. Existen numerosos y muy variados métodos de cristalización, los cuales se detallan en el siguiente apartado 3.1.2. Una vez obtenidos los cristales adecuados, éstos se exponen a la radiación y se adquieren las imágenes de difracción mediante alguno de los métodos conocidos a tal efecto.

Para el caso de los cristales moleculares presentados en esta tesis, se utilizó el método de rotación de cristal y un sistema de detección área en todos los casos. Se hizo incidir un haz de rayos X monocromático ( $\text{Mo-K}_\alpha$  a  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) sobre

el cristal. La detección de cada haz difractado se llevó a cabo utilizando un detector del tipo CCD (*Charge Coupled Device*) que permite la detección de muchos haces de difracción simultáneamente transformando los rayos en pulsos eléctricos. Con esto se miden las intensidades de difracción, lo que proporciona a través de cálculos muy sencillos (evaluación de datos) las dimensiones de la celda unidad, su simetría y los módulos de los factores de estructura a partir de sus intensidades, aspectos cruciales en el proceso de resolución de la estructura. Teniendo en cuenta que la simetría del cristal es menor que la de su patrón de difracción (ley de Friedel) y mediante el análisis de las extinciones sistemáticas (intensidades o puntos recíprocos extintos) se asigna un grupo espacial al modelo estructural.

A continuación, se aplica un método de resolución estructural que proporcione las coordenadas e identidad de los primeros átomos del modelo estructural (en el caso concreto de los cristales que se presentarán a continuación: métodos directos). La localización del resto de átomos presentes en la estructura se lleva a cabo mediante el uso del mapa de Fourier de diferencias ( $|F_0| - |F_C|$ ) donde el modelo parcial se afina mediante mínimos cuadrados y a continuación se repite el ciclo hasta la completa asignación de todos los átomos e intensidades.

Si el modelo parcial es lo suficientemente correcto y completo, las fases calculadas a partir de ese modelo ( $\phi_c$ ) serán lo suficientemente correctas para permitir transformadas de Fourier útiles. Cuando en el modelo parcial hay un átomo pesado la síntesis de Fourier es muy efectiva. Por el contrario, si no hay átomos pesados se estima que hace falta tener una fracción importante de la densidad electrónica correctamente modelizada para poder llegar a una resolución (aproximadamente el 50%).

Aparte de los parámetros atómicos, el modelo incluye la fórmula para calcular  $F_{calc,(h,k,l)}$ , los datos modelo. Por lo general, el número de datos es mayor que el de parámetros, normalmente del orden de unos diez datos o más por parámetro.

La Ecuación 3.1 corresponde a la expresión mediante la cual se incluyen los parámetros atómicos del modelo.

$$F_{calc,(h,k,l)} = \sum_{\substack{\text{all} \\ \text{atoms } j}} f_j e^{-T} e^{2\pi i(hx_j+ky_j+lz_j)} \quad (3.1)$$

Dado que el modelo estructural está formado por todos los átomos que componen la celda unidad y sabiendo que cada átomo es esférico, las propiedades de dispersión se representan por el factor atómico de forma (o factor de dispersión  $f_j$ ). Las coordenadas cristalográficas correspondientes a la ubicación media de cada átomo vienen dadas por  $xyz$  mientras que las coordenadas del vector de dispersión en el espacio recíproco vienen dadas por  $hkl$  y la información acerca de los parámetros de dispersión corresponde a la primera parte exponencial ( $T$ ).

Puesto que el modelo es paramétrico, se afina ajustando los parámetros para minimizar las diferencias entre los datos observados y los datos calculados (datos modelo). Siguiendo el principio de mínimos cuadrados, a través de la Ecuación 3.2 se minimiza la suma de los cuadrados de las discrepancias ponderadas entre los datos observados y los calculados.

$$\sum_{\text{all data, hkl}} W_{hkl} (F_{obs, hkl} - F_{calc, hkl})^2 \quad (3.2)$$

Donde el término  $W_{hkl}$  corresponde a la inversa de la varianza ( $\sigma$ ) de la medida de  $F^2$  según la expresión 3.2.1.

$$W_{hkl} = 1/\sigma^2 (F_{obs,hkl}^2) \quad (3.2.1)$$

Se da por finalizado el afinamiento cuando se alcanza la convergencia entre los datos (cuando no se muestren cambios en los parámetros variables o hasta que no quede ninguna densidad electrónica con significado estructural). En este punto, se procesan situaciones que desvían el caso estándar de resolución donde el afinamiento no define bien a todos los átomos ya sea por problemas de desorden, de *twin* (macla) o de simples características estructurales que requieran el uso de restricciones geométricas o cambios en los parámetros del modelo (*constraints*) y/o modificaciones en el cálculo de los mínimos cuadrados. Para ello o bien se cambia el esquema de parametrización definiendo enlaces rígidos, grupos rígidos y otras construcciones útiles o se agregan nuevas observaciones a los datos, referentes a las distancias u otras relaciones que se requieran (*restraints*). A continuación, si el modelo obtenido presenta resultados positivos frente a una validación estereoquímica (comprobando que las posiciones atómicas sean razonables) daremos por concluido el proceso de resolución aceptando el modelo final obtenido.

### 3.1.2 MÉTODOS DE CRISTALIZACIÓN

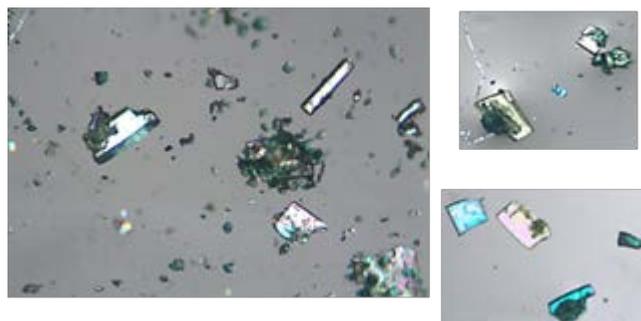
#### 3.1.2.1 Calidad de los cristales

Como mencionábamos anteriormente, un paso sumamente delicado y obviamente imprescindible en la determinación estructural es la obtención de cristales adecuados para realizar la medida tanto en forma como en poder de dispersión, ya que de ellos depende la calidad de los datos a adquirir.

El tamaño ideal del cristal, debería ser aquel que cubriese en su totalidad el haz de radiación. Aproximadamente, un valor adecuado oscila entre 0.1 y 0.45 mm y de morfología prismática (antes que agujas o láminas), con caras bien definidas, transparentes y sin rugosidades en los bordes ya que, una de las aproximaciones que se realizan durante la adquisición de los datos es considerar que el

crystal es una esfera perfecta. Posteriormente, se realiza una corrección de esta aproximación de absorción isotrópicamente esférica mediante alguno de los métodos diseñados a tal efecto.

No se debe elegir un cristal demasiado grande ya que desafortunadamente las formas del cristal dependen tanto de la simetría interna como la velocidad de crecimiento relativo de cada una de las caras del cristal. Así pues, caras de crecimiento rápido suelen ser las caras más pequeñas y menos desarrolladas mientras que las caras más grandes generalmente están asociadas con direcciones en el cristal donde sólo hay interacciones débiles. Cuando se da el caso de no disponer de monocristales de esas características ideales aunque sí de mayores dimensiones, se pueden realizar secciones (corte liso y limpio) de los mismos aunque ello conlleve una serie de riesgos. Es conveniente evaluar la presencia de crecimiento simultáneo de dos cristales en diferentes direcciones (*twins*), ya que tanto en la toma de datos como en la resolución se deben tener en cuenta consideraciones específicas. Para ello es muy útil y frecuente el uso de lentes polarizadoras de la luz en la lupa o microscopio donde se analicen los cristales previamente a la medida. Mediante la luz polarizada es sencillo distinguir las diferentes caras del cristal ya que la luz es desviada en diferente dirección (Figura 3.5) por lo tanto se distinguen fácilmente los *twins* ya que aparecen caras solapadas de diferente color, con diferente orientación.



**Figura 3.5** Visión de cristales bajo una lente polarizada. Los distintos colores que se aprecian se deben a las diferentes orientaciones cristalográficas.

### 3.1.2.2 Nucleación y crecimiento cristalino

La nucleación es el primer proceso de la cristalización, y para que tenga lugar se debe partir de una disolución sobresaturada. A partir de la creación de núcleos tiene lugar el crecimiento del cristal apilándose las partículas de manera ordenada para crear las diferentes capas cristalinas. Estos dos procesos en parte son probabilísticos pero dependen también de factores como el disolvente, la temperatura, la energía aplicada al sistema, y el tiempo.

Regulando y variando las condiciones experimentales mediante estos cuatro factores y aplicando diversas técnicas de cristalización se puede llegar a conseguir cristales óptimos de la gran mayoría de compuestos aunque no es posible de manera sencilla prevenir esas condiciones experimentales.

En muchas ocasiones se puede partir de núcleos ya generados previamente para forzar que la cristalización se lleve a cabo u obtener de esta manera cristales de mayor tamaño; es lo que entendemos como siembra. El sembrado consiste en introducir una semilla de un cristal del mismo compuesto o similar y que este sirva de núcleo de inicio en el proceso de cristalización o cocrystalización (cuando simultáneamente cristalizan dos compuestos de forma cooperativa).

### 3.1.2.3 Recristalización

Como medida previa a la aplicación de posteriores métodos de cristalización, para los compuestos orgánicos de nueva síntesis, siempre es aconsejable recristalizar el compuesto y para ello éste se disuelve en caliente y en la mínima cantidad de disolvente<sup>44</sup>, utilizando los disolventes donde el compuesto es soluble, como por ejemplo los propios de la síntesis y dejar enfriar lentamente. Para que la recristalización sea satisfactoria el compuesto debe presentar un alto grado de pureza. De no ser así, en este punto se deben aplicar métodos de purificación de

---

<sup>44</sup> P. G., Jones, *Chem. Brit.*, **1981**, 17, 5, 22.

la muestra por procesos comunes de lavado o cromatografía ya que las impurezas son una perturbación del proceso de cristalización. El filtrado de la disolución de la muestra también es importante para eliminar las partículas sobrenadantes que no se disuelven ya que estas afectan a la creación de núcleos.

#### **3.1.2.4** Evaporación simple

Uno de los factores que ayudan a matizar las condiciones de cristalización favorables es conocer las curvas de solubilidad del compuesto a cristalizar. Sin embargo, la gran mayoría de los compuestos de los cuales es interesante realizar un análisis estructural por difracción de rayos X son compuestos nuevos, de los cuales no se tiene cantidad suficiente para llevar a cabo estudios de solubilidad a gran escala.

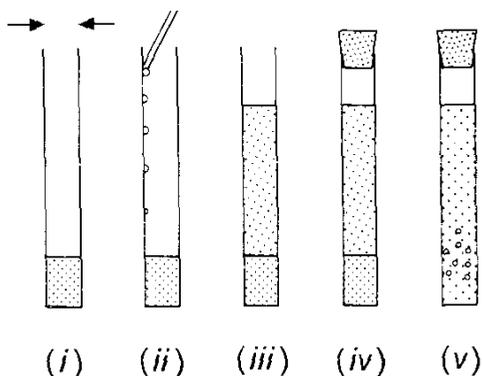
En la elección del disolvente se debe tener en cuenta la reactividad y la estabilidad del compuesto para no interferir con reacciones secundarias. Lo más aconsejable es realizar un test de solubilidad usando un conjunto de disolventes de diferente polaridad y variados puntos de ebullición. Una vez evaluado el comportamiento del compuesto a cristalizar en un rango de disolventes, es aconsejable elegir aquel en el que el compuesto se disuelve completamente pero que no corresponda al más soluble ya que lo que se pretende es generar un entorno en el cual el estado cristalino sea el más estable. También serán preferibles los disolventes que tengan un menor punto de ebullición para que la evaporación se lleve a cabo de manera efectiva.

El proceso de evaporación simple es el método más sencillo de todos y el más utilizado. Las cantidades de disolvente dependerán de la cantidad de muestra, que al menos debe ser de entre cinco y diez miligramos, de las características del mismo y del comportamiento del compuesto frente a éste. Durante la evaporación, se genera la sobresaturación de la disolución aumentando así la concentración del compuesto y propiciando la cristalización.

Para optimizar las condiciones de esta técnica es importante regular la velocidad de evaporación mediante la temperatura del medio o regulando la apertura al exterior. También el uso de unos recipientes u otros puede provocar cambios en la obtención del tamaño y forma de los cristales, siendo favorable el uso de tubos por su fondo redondo o también placas Petri, viales, cristalizadores y matraces. Un buen uso de esta técnica es llevar a cabo la evaporación en el mismo tubo donde se ha disuelto la muestra para realizar un espectro de RMN, ya que las cantidades tanto de solvente como de muestra son las idóneas y se ha sometido a la radiación electromagnética que muchas veces es el aporte energético necesario en un sistema en situación de metaestabilidad para iniciar la cristalización.

### 3.1.2.5 Difusión líquido-líquido

Para la difusión líquido-líquido se necesita hacer uso de una mezcla binaria entre un solvente en el cual el compuesto a cristalizar sea insoluble y otro en el cual sea soluble. Al disolvente en el cual el compuesto a cristalizar es insoluble se le llama precipitante (*antisolvent*) y debe aparecer en mayor proporción. El procedimiento a seguir consiste en disolver la muestra en un pequeño volumen del disolvente en el que es soluble y añadir el precipitante sobre esta disolución muy lentamente evitando la mezcla entre ambos. La creación de una interfase entre ambos disolventes permite la difusión lenta de ambos líquidos, disminuyendo así la cantidad de solvente que contiene el soluto y aumentando entonces su concentración. Con todo esto se facilita la sobresaturación y por lo tanto la aparición de cristales, Figura 3.6.

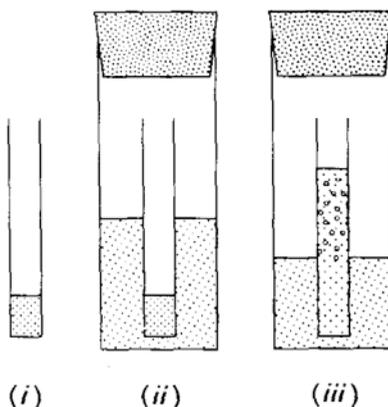


**Figura 3.6** Método de difusión líquido-líquido. (i) Disolución del compuesto que se quiere cristalizar. (ii)-(iii) Adición lenta del precipitante. (iv) Dejar en reposo (v) Creación de cristales en la interfase. Figura extraída de “Crystal Growing”, P. G. Jones, *Chemistry in Britain*, **1981**, 17, 222.

Al igual que en el método anterior, es interesante jugar con parámetros como la temperatura para optimizar las condiciones de cristalización. Una de las mezclas de disolventes que da mejores resultados para compuestos orgánicos es la compuesta por hexano como precipitante y diclorometano como disolvente.

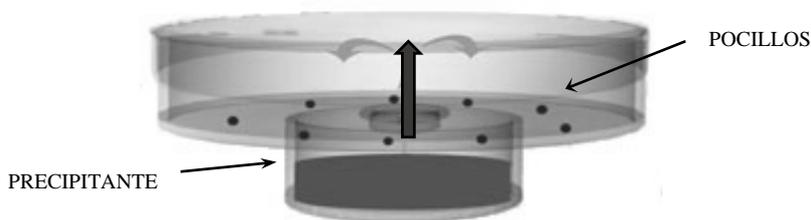
### 3.1.2.6 Difusión de vapor

Este método utiliza también de una mezcla binaria de disolventes que deben ser miscibles entre ellos. El soluto a cristalizar debe ser soluble en el disolvente de mayor punto de ebullición e insoluble en el de menor punto de ebullición (precipitante). La disolución del soluto en el disolvente soluble se sitúa en un recipiente abierto, el cual a su vez se introduce en el interior de otro recipiente saturado del vapor del disolvente precipitante. El sistema se debe mantener cerrado de manera que se cree una difusión del precipitante a la disolución de soluto mediante un movimiento de convección, consiguiendo disminuir la solubilidad del soluto y así forzar la cristalización, como se muestra en la Figura 3.7.



**Figura 3.7.** Método de difusión de vapor. (i) Disolución del compuesto a cristalizar (ii) Adición del precipitante y sellado del sistema (iii) Creación de cristales pasados unos días. Figura extraída de “Crystal Growing”, Peter G. Jones, *Chemistry in Britain*, **1981**, 17, 222.

Las variaciones de este método son bastante amplias ajustándose a muchas situaciones, como son el uso de setas cristalizadoras (*Crystallization Mushroom*®) (Figura 3.8), que permiten variaciones en la atmósfera de cristalización y cambios en el pH del medio disponiendo además de múltiples pocillos para albergar pequeñas cantidades de nuestro soluto en diferentes disolventes.



**Figura 3.8.** Seta de cristalización (*Crystallization Mushroom*®. Imagen extraída de <http://www.trianatech.com/>).

Los métodos de difusión de vapor son muy comunes en la cristalización de macromoléculas como las proteínas, mediante el empleo de los procedimientos gota sentada o gota colgante<sup>45</sup>.

<sup>45</sup> H. Adachi, K. Takano, M. Morikawa, S. Kanaya, M. Yoshimura, Y. Moria, T. Sasakia, *Acta Cryst.* **2003**, D59, 194.

### 3.1.2.7 Choque térmico o gradiente de temperatura

Cuando disminuimos la temperatura de una disolución sobresaturada, cualquier compuesto podría cristalizar siempre que el sistema esté cerrado y no haya pérdida significativa del disolvente. Por lo tanto, para llevar a cabo el choque térmico se calienta la disolución sobresaturada hasta casi alcanzar la temperatura de ebullición del disolvente, donde el compuesto se encuentra totalmente disuelto. Posteriormente se disminuye la temperatura a una determinada velocidad la cual será determinante para el tamaño y el número de los cristales obtenidos. Este método resulta eficaz en muestras que presentan escasa solubilidad en la mayoría de disolventes.

### 3.1.2.8 Otros métodos

Existen gran número de métodos de cristalización diseñados para determinados tipos de compuestos. En este trabajo se han presentado algunos de los principales métodos utilizados en la obtención de cristales moleculares o de pequeña molécula (*small molecule*) aunque existen otros métodos capaces de ser adaptados para el mismo fin.

Como ejemplo de algunos de estos métodos podemos nombrar la cristalización mediante una reacción química destinada mayoritariamente a cristales provenientes de sales inorgánicas. Para llevar a cabo este tipo de cristalización pueden utilizar tubos U y geles<sup>46</sup> que ralentizan la difusión entre ambos reactivos y aumentan así la calidad de los cristales. Estos geles desafían la gravedad y pueden prepararse tanto en medio acuoso como con disolventes orgánicos<sup>47</sup>. Un ejemplo de su utilización es el caso de la acupuntura en geles<sup>48</sup> para proteínas, donde

---

<sup>46</sup> J.M. García-Ruiz, M.L. Novella, R. Moreno, J.A. Gavira, *J. Cryst. Growth*, **2001**, 232,165.

<sup>47</sup> D. Choquesillo-Lazarte, J. M. García-Ruiz, *J. Appl. Cryst.*, **2011**, 44, 172.

<sup>48</sup> A. Moreno, L. A. Gonzalez-Ramírez, M. A. Hernández Hernández, C. Oliver-Salvador, M. Soriano-García, A. Rodríguez-Romero, *J. Cryst. Growth.*, **1999**, 196, 587.

también entran en juego técnicas de cristalización por contradifusión<sup>49</sup>. Otro ejemplo de cristalización destinada en este caso a compuestos porosos metalorgánicos (MOFs) es la cristalización hidrotermal donde la solubilidad del compuesto y la posterior obtención de los cristales se consigue aumentando la presión y la temperatura.

Así pues, a pesar de la diversidad y adaptabilidad que presentan la mayoría de métodos de cristalización, la obtención de monocristales válidos para el análisis por difracción puede resultar una ardua tarea donde la mejor de las herramientas es la paciencia.

### 3.1.3 INTERACCIONES DÉBILES EN CRISTALES MOLECULARES

Entendemos por Interacciones Débiles (ID) a las interacciones intra- o intermoleculares atractivas que no están asociados a un enlace químico covalente o iónico. El interés en su estudio ha crecido en los últimos años ampliando el abanico de posibilidades, desde los ampliamente conocidos enlaces de hidrógeno (HB) o apilamientos  $\pi$ - $\pi$  ( $\pi$  stacking) a los enlaces de halógeno o las interacciones catión- $\pi$ .

En este apartado se introducirán las ID más frecuentes de las que se ha hecho uso para explicar la estructura supramolecular de los cristales orgánicos descritos en esta tesis. Para valorar energéticamente este tipo de interacciones, donde muchas veces el término débil es muy relativo, se han resumido algunas de ellas en valores aproximados de energía, Tabla 3.1.

---

<sup>49</sup> J. D. Ng, J. A. Gavira, J. M. García-Ruíz, *J. Struct. Biol.*, **2003**, 142, 218.

**Tabla 3.1** Energías aproximadas de interacciones y enlaces<sup>50</sup>.

INTERACCIÓN O ENLACE	FUERZA (kJ mol <sup>-1</sup> )
Covalente	100-400
Metal-ligando	0-400
Electrostáticas o de Coulomb	250
Ion-ion	50-300
Ion-dipolo	50-200
Catión- $\pi$	5-80
Enlace de hidrógeno	10-65
Dipolo-dipolo	5-50
Apilamiento $\pi$ - $\pi$	0-50
Fuerzas de dispersión de London	< 5

A continuación, se detallarán varios tipos de interacciones débiles que a su vez se subdividen en otras.

### 3.1.3.1 Enlace de hidrógeno

Existen numerosas definiciones para el enlace de hidrógeno que han ido evolucionado a lo largo de la historia. Una de ellas presente en el trabajo de Desiraju<sup>51</sup> de 2011 refiere que el enlace de hidrógeno  $X^{\delta-}-H^{\delta+}\cdots Y^{\delta-}-Z$  es una interacción atractiva en la cual un átomo de H electropositivo hace de mediador entre dos especies electronegativas X e Y siendo cercanas. La importancia fundamental de esta interacción reside en su poder de asociación siendo suficientemente fuerte como para mantener moléculas como XH e YZ, a temperatura ambiente, con direccionalidad suficiente para que dicha asociación tenga una orientación específica. Aunque teniendo en cuenta algunas modificaciones, motivadas por E. Arunan, en el grupo científico de la IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) se llegó a la siguiente definición: “El enlace de hidrógeno es una interacción atractiva entre un átomo de hidrógeno de una molécula o de un

<sup>50</sup> M. Martínez-Ripoll, J. A. Hermoso, A. Albert, *A través del Cristal, cómo la cristalografía ha cambiado la visión del mundo*, (2014, CSIC, Los libros de la Catarata, Madrid).

<sup>51</sup> G. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 52.

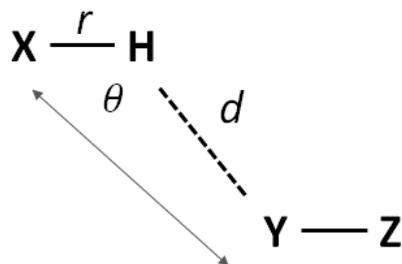
fragmento molecular X–H (en el cual X es más electronegativo que H) y un átomo electronegativo Y de la misma o de una molécula diferente donde hay evidencia de formación de enlace.” En la gran mayoría de los casos, los átomos electronegativos X e Y son N, O o F. Más adelante utilizaremos la nomenclatura HBD (carácter dador de enlace de hidrógeno) y HBA (carácter aceptor) en referencia a la capacidad de los disolventes para formar enlaces por puente de hidrógeno. En cuanto a la energía del enlace por puente de hidrógeno, ésta se maximiza cuando los átomos X–H...Y son colineales. Así pues, a continuación se muestra una clasificación de enlaces de hidrógeno en función de este tipo de interacción, señalando algunos de los parámetros que lo definen como son las distancias de enlace, los ángulos, la direccionalidad, la energía o el desplazamiento en RMN de protón o en IR, Tabla 3.2.

**Tabla 3.2.** Características del enlace H...Y en función de la longitud y energía. Los valores numéricos sirven de guía aproximada<sup>52</sup>.

	Fuerte	Moderado	Débil
Tipo de interacción H...Y	Marcado carácter covalente	Principalmente electrostática	Electrostático/ Dispersión
Longitud del enlace H...Y (Å)	1.2-1.5	1.5-2.2	>2.2
Alargamiento de X–H (Å)	0.08-0.25	0.02-0.08	<0.02
X–H versus H...Y	X–H ≈ H...Y	X–H < H...Y	X–H << H...Y
X...Y (Å)	2.2-2.5	2.5-3.2	>3.2
Direccionalidad	Fuerte	Moderada	Débil
Ángulos de enlace (°)	170-180	> 130	> 90
Energía de enlace (kcal/mol)	15-40	4-15	<4
Desplazamiento relativo IR, Δν <sub>XH</sub> (cm <sup>-1</sup> )	25%	10-25%	<10%
Desplazamiento a campo bajo <sup>1</sup> H	14-22	<4	

<sup>52</sup> T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 48.

Los parámetros geométricos que definen esta interacción no covalente se muestran en la Figura 3.9.



**Figura 3.9.** Esquema de los parámetros geométricos que definen un enlace por puente de hidrógeno.

Los enlaces de hidrógeno son muchas veces el eslabón de partida en la creación de patrones muy útiles en el diseño de materiales basados en ingeniería cristalina<sup>53</sup>

### 3.1.3.2 Interacciones débiles con halógenos

Los átomos de halógeno (igual que los de hidrógeno), cuando forman parte de moléculas orgánicas, solo forman un enlace covalente sencillo y por lo tanto suelen ocupar posiciones muy favorables a la hora de entablar interacciones y contactos intermoleculares. Dentro de las interacciones débiles relacionadas con estos átomos destacaremos dos: el enlace de halógeno, donde el halógeno actúa como electrófilo frente a un nucleófilo, y los contactos halógeno-halógeno, más débiles, donde ambos actúan como nucleófilos.

Los enlaces de halógeno son, tras los enlaces de hidrógeno, una de las ID más importantes. Si consideramos la interacción  $D \cdots X-Y$ , entendemos X como el átomo de halógeno electrófilo (ácido de Lewis), D es un dador de densidad electrónica (base de Lewis) e Y puede ser carbono, nitrógeno, halógeno, etc. Puesto que el radio atómico de un halógeno es mucho mayor que el de un átomo de

<sup>53</sup> M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 120.

hidrógeno, los enlaces de halógeno son mucho más sensibles a los efectos estéricos ya que este tipo de interacción también presenta direccionalidad.

Dentro de la familia de los halógenos encontramos que cuanto más polarizable sea el átomo de halógeno electrofílico, más fuerte será la interacción (a excepción del átomo de flúor)<sup>54</sup>.

Según la geometría se distinguen dos tipos de enlace de halógeno entre dos halógenos (X e Y), los del tipo I y los del tipo II, Figura 3.10.

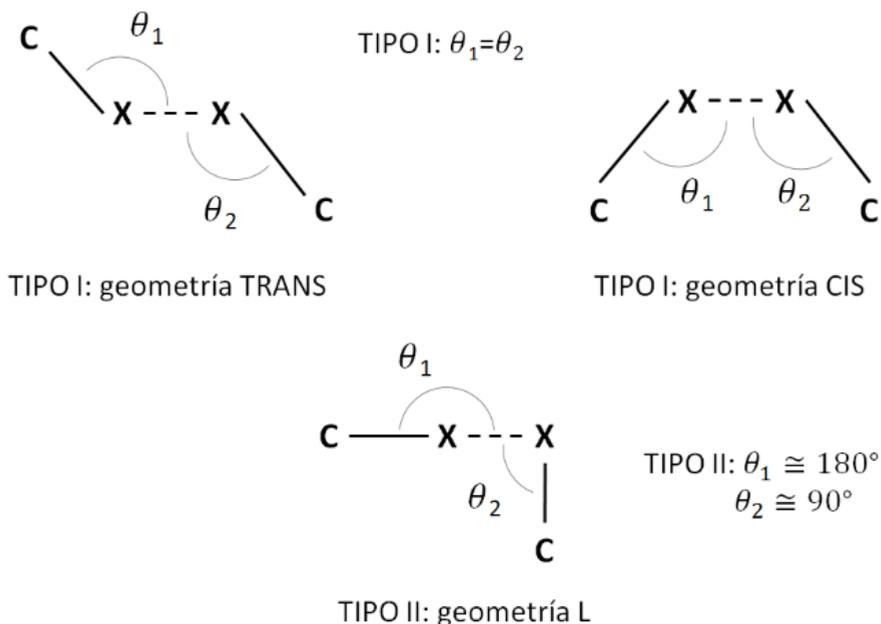


**Figura 3.10** Clasificación geométrica del enlace de halógeno.

Las aplicaciones de este tipo de interacciones son numerosas, destacando su papel en la creación de compuestos polihalogenados asociados a sustratos de carácter biológico y así facilitar el diseño de nuevos fármacos<sup>55</sup>.

<sup>54</sup> a) J. P. M. Lommerse, A. J. Stone, R. Taylor, F. H. Allen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 3108. b) L. C. Gilday, S. W. Robinson, T. A. Barendt, M. J. Langton, B. R. Mullaney, P. D. Beer, *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 7118.

<sup>55</sup> a) T. Eneqvist, *J. Biol. Chem.*, **2004**, 279, 26411. b) P., Metrangalo, G., Resnati, *Halogen Bonding Impact on Materials Chemistry and Life Sciences, Series: Structure and Bonding*, (2015, Springer).



**Figura 3.11.** Clasificación geométrica de la interacción halógeno-halógeno.

Por otro lado, los sintones basados en contactos halógeno-halógeno también juegan un papel muy importante en la arquitectura supramolecular. Así pues, la interacción homo-halógena es preferible a la interacción hetero-halógena probablemente debido a las diferencias en el radio atómico y en la electronegatividad de ambos halógenos implicados. En la Figura 3.11 podemos ver la clasificación geométrica del contacto entre halógenos<sup>56</sup>, siendo favorable la geometría de tipo II para las interacciones hetero-halogenadas, debido a la diferencia de polaridad entre los dos halógenos<sup>57</sup>.

Por último, cabe destacar también las interacciones  $CX/\pi$ <sup>58</sup> (donde X corresponde a un átomo de halógeno) donde los parámetros geométricos corresponden a los mismos que para las interacciones  $CH/\pi$  que veremos en el apartado siguiente, así como las interacciones  $X \cdots \pi$  donde el átomo de halógeno puede estar enlazado o no a otro átomo diferente del carbono.

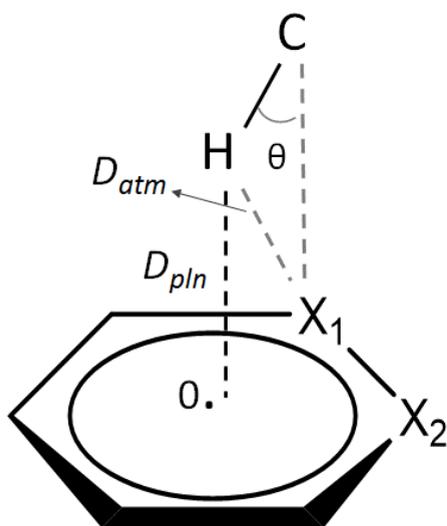
<sup>56</sup> S. L. Price, A. J. Stone, J. Lucas, R. S. Rowland, A. E. Thornley, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 4910.

<sup>57</sup> V. Hathwar, T. G. Row, *Cryst. Growth Des.*, **2011**, 11, 1338.

<sup>58</sup> M.D. Prasanna, T.N. Guru Row, *Crystal Engineering*, **2000**, 3, 135.

### 3.1.3.3 Interacciones débiles con sistemas $\pi$

La nube de electrones  $\pi$  presente en los compuestos cíclicos aromáticos puede mostrar tanto carácter dador como aceptor de electrones dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes en el anillo dando lugar a numerosas ID de las cuales destacaremos la interacción  $\text{CH}/\pi$  y las interacciones entre sistemas  $\pi$ . La interacción  $\text{CH}/\pi$  da lugar a una cierta controversia en su catalogación ya que existen autores que la definen como un enlace de hidrógeno más y otros que defienden lo contrario.



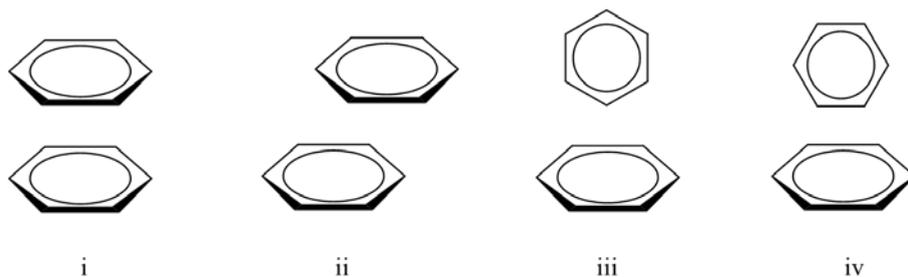
**Figura 3.12.** Parámetros correspondientes a la ID  $\text{CH}/\pi$ , donde  $O$  marca el centroide del anillo,  $D_{pln}$  es la mínima distancia entre  $H$  y el plano del anillo,  $D_{atm}$  la distancia entre  $H$  y  $X_1$  y  $\theta$  el ángulo formado por  $X_1$ ,  $C$  y  $H$ .

El trabajo de M. Nishio<sup>59</sup> muestra una amplia gama de este tipo de IDs, considerándolas como enlaces de hidrógeno y analizando su direccionalidad y su influencia de estos en la química supramolecular y en compuestos orgánicos y también de origen biológico. Por el contrario, S. Tsuzuki et al.<sup>60</sup>, rechazan esta idea y analizan las diferencias entre un enlace por puente de hidrógeno convencional y esta ID en cuanto a la pérdida de direccionalidad.

<sup>59</sup> M. Nishio, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2011**, 13, 13873.

<sup>60</sup> S. Tsuzuki, A. Fujii, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 10, 2584.

En cualquier caso, aunque no tan fuerte como otras IDs y siendo estabilizada por contribuciones de tipo electrostático, es determinante en la estructura y conformación de muchos compuestos. Los parámetros geométricos que la definen<sup>61</sup> se muestran la Figura 3.12. Los patrones de esta ID presentes en las estructuras cristalinas están sujetos a efectos cooperativos, al igual que los enlaces por puente de hidrógeno, formando en muchos casos estructuras extendidas de carácter bidimensional y tridimensional. El contacto entre dos o más anillos aromáticos da lugar a diferentes tipos de interacciones  $\pi$ - $\pi$  de entre las cuales el apilamiento  $\pi$ - $\pi$  o más comúnmente llamado  $\pi$ -stacking es una de las más conocidas. Este tipo de ID ha sido utilizada desde hace un par de décadas para justificar muchas interacciones entre moléculas aromáticas observadas en sistemas biológicos. En la Figura 3.13 se muestran las diferentes disposiciones que pueden adoptar los anillos aromáticos<sup>62</sup>.



**Figura 3.13.** Apilamientos  $\pi$  posibles en el anillo de benceno. i) *parallel face-centered* ii) *parallel offset* iii) *perpendicular T-shaped* iv) *perpendicular Y-shaped*.

Para moléculas pequeñas, la estabilización debida a este tipo de ID es determinante en su conformación. Debido a la nube de electrones  $\pi$  presente en estos sistemas la tendencia a mantener contactos con cationes es muy común. Finalmente, se puede llegar a invertir la tendencia de los compuestos aromáticos a interactuar con cationes modificando el carácter electrón-dador o aceptor de

<sup>61</sup> H. Suezawa, T. Yoshida, Y. Umezawa, S. Tsuboyama, M. Nishio, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 3148.

<sup>62</sup> C. R. Martínez, B. L. Iverson, *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 2191.

los sustituyentes presentes en el anillo. Así, el hexafluorobenceno y otros sistemas perfluorados son capaces de entablar interacciones con aniones.

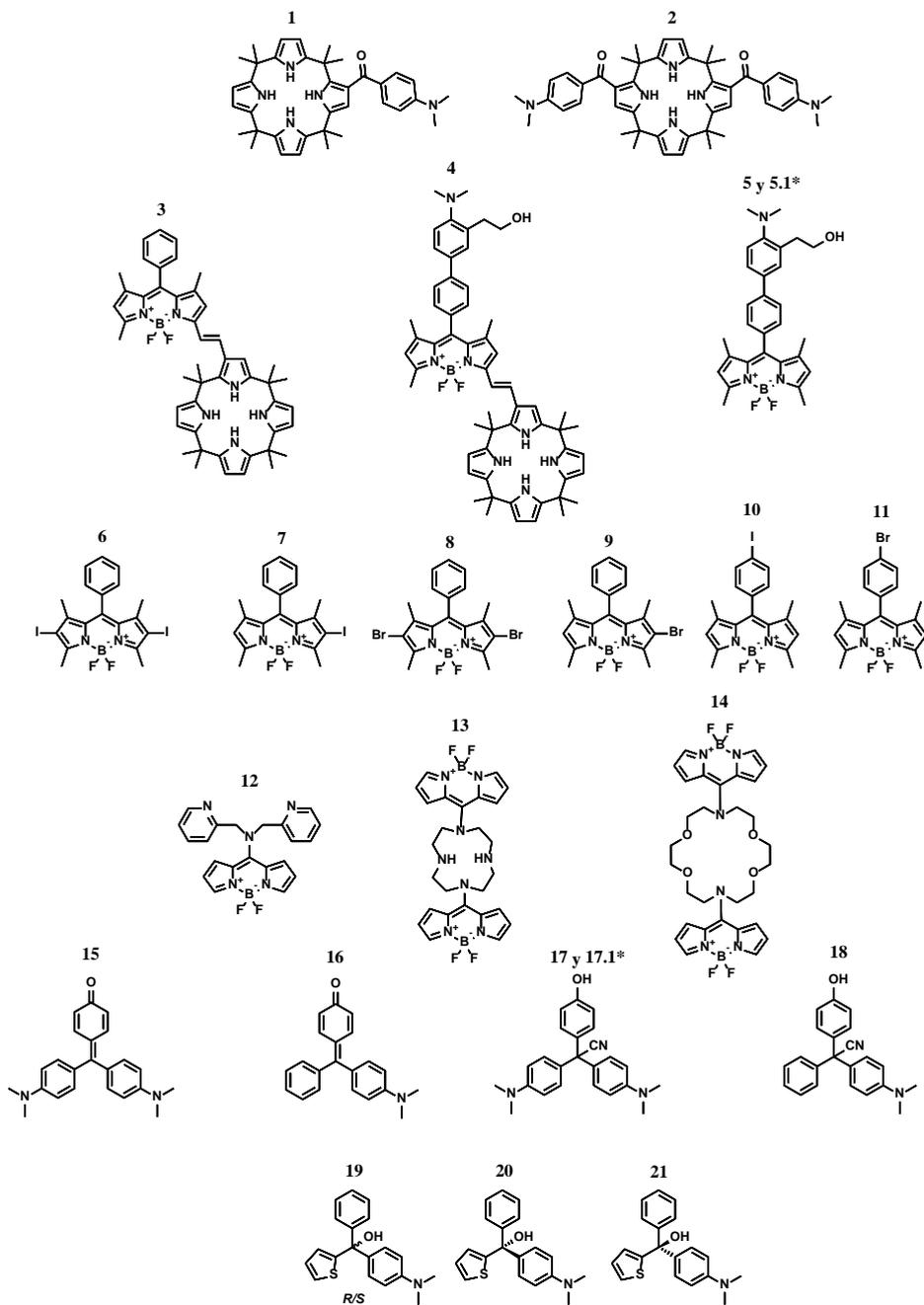
### 3.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este apartado se describen y estudian las estructuras moleculares obtenidas mediante difracción de rayos X de monocristal, de diversos compuestos orgánicos de interés en el campo de los sensores, sintetizados por nuestro grupo de investigación.

Se han clasificado las estructuras resueltas en tres grandes grupos: compuestos derivados del *meso*-octametilcalix[4]pirrol (OMCP, compuestos: **1** y **2**), compuestos que incorporan una unidad de boro-dipirrometano (BODIPY) en su estructura (compuestos: **3-14**) y colorantes derivados del triarilmetano (compuestos: **15-21**).

La numeración de las estructuras se ha basado en su clasificación estructural por lo tanto, el orden de aparición de las mismas no es consecutivo a lo largo del siguiente apartado. A continuación se resumen las distintas estructuras en un glosario que a su vez puede encontrar en el marca páginas adjunto.

### GLOSARIO DE ESTRUCTURAS

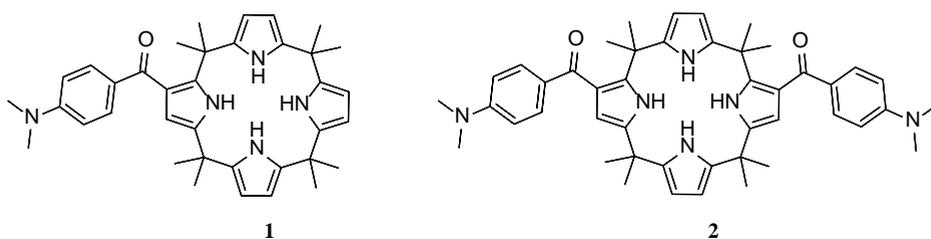


\*Polimorfo de la estructura anterior.

### 3.2.1 Estudio estructural de compuestos derivados del calix[4]pirrol: Sensores de aniones basados en OMCPs sustituidos.

En nuestro grupo de investigación se han preparado dos compuestos derivados del *meso*-octametilcalix[4]pirrol monosustituido y disustituido con un grupo *p*-dimetilaminobenzoil (compuestos **1** y **2**, Esquema 3.2) como sensores de aniones. En estos compuestos la conformación 1,3-alternada se encuentra bloqueada mediante un enlace por puente de hidrógeno intramolecular entre el átomo de oxígeno perteneciente al grupo *p*-dimetilaminobenzoil y el grupo amino del anillo de pirrol más próximo, lo cual ha permitido una mayor afinidad de estos calix[4]pirroles por los aniones tridentados frente a los bidentados invirtiéndose así la afinidad típica de este tipo de compuestos.

Estos dos compuestos también se han empleado como quimiosensores para el reconocimiento y la detección de bencenosulfonatos lineales (*linear alkylbenzene sulphonates* (LAS)). Los LAS son compuestos tóxicos para el medio ambiente y están presentes en jabones y en la industria agrícola formando parte de muchos fertilizantes<sup>63</sup>.



Esquema 3.2. Compuestos **1** y **2**.

<sup>63</sup> R. Gotor, A. M. Costero, S. Gil, M. Parra, L. E. Ochando, K. Chulvi, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 8445.

### 3.2.1.1 Resultados y discusión

A partir de la evaporación simple de una disolución saturada de **1** en CH<sub>3</sub>CN y **2** en CH<sub>3</sub>CN/hexano se obtuvieron monocristales de morfología prismática y de un llamativo color anaranjado. Al resolver las estructuras moleculares de ambos compuestos se observó para los dos una conformación 1,3-alternada. A pesar de que el compuesto **1** contiene un único grupo *p*-dimetilaminobenzoil muestra una simetría mayor que el compuesto disustituido **2**, obteniéndose para **1** un sistema cristalino monoclinico de grupo espacial P2<sub>1</sub>/c mientras que **2** resultó triclinico P $\bar{1}$ . Como era esperado y corroborando los resultados del análisis conformacional por RMN e IR mostrados en el correspondiente trabajo publicado<sup>63</sup>, se observa la presencia de un enlace por puente de hidrógeno de carácter intramolecular tanto para **1** como para **2** entre el oxígeno del grupo carbonilo y el protón N(4)-H del pirrol adyacente. Como consecuencia de esta ID intramolecular la distancia del enlace C(10C)-O...H en **1** y **2** es más larga que la estipulada para este tipo de cetonas aromáticas (1.218 Å)<sup>64</sup> (Tabla 3.4 y Figura 3.14).

**Tabla 3.4.** Parámetros geométricos del enlace por puente de hidrógeno intramolecular, distancias atómicas (Å) y ángulos (°) de **1** y **2**.

D - H...A	d(D - H)	d(H...A)	<(D - H...A)	d(D...A)
(1) N(4)-H(4)...O#1	0.997	1.942	155.46	2.897
(2) N(4)-H(4)...O(11C)#1	0.925	1.971	158.28	2.851
Código de simetría #1= x, y, z				
			<b>1</b>	<b>2</b>
Ángulo entre anillos de dimetilamino (A) y pirrol	A: pN(1)	57.62(0.11)	64.14(0.21)	60.21(0.20)
	pN(1): pN(3)	11.73(0.13)	3.14(0.22)	
Ángulo entre planos formados por anillos de pirrol	pN(2): pN(4)	24.78(0.14)	33.49(0.24)	

<sup>64</sup> F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *Perking Trans*, 2, **1987**, S1.

En la Tabla 3.5 se han resumido los parámetros cristalográficos de los compuestos **1** y **2**.

**Tabla 3.5.** Resumen de los parámetros cristalográficos de los compuestos **1** y **2**.

	<b>1</b>	<b>2</b>
Empirical formula	C <sub>37</sub> H <sub>45</sub> N <sub>5</sub> O	C <sub>46</sub> H <sub>54</sub> N <sub>6</sub> O
Crystal system	Monoclinic	Triclinic
Space group	P 2 <sub>1</sub> /c	P $\bar{1}$
Unit cell dimensions (Å, °)	a = 13.1700(7)	a = 10.051(3)
	b = 12.2955(5)	b = 10.220(5)
	c = 20.5036(9)	c = 20.088(7)
	$\beta$ = 103.669(5)	$\alpha$ = 76.98(4)
		$\beta$ = 76.86(3)
		$\gamma$ = 86.88(3)
Volume (Å <sup>3</sup> ), Z	3226.1(3), 4	1957.7(13), 2
F(000)	1240	776
$\theta$ range for data collection (°)	3.18 to 25.000	2.92 to 25.000
R <sub>int</sub>	[R <sub>(int)</sub> = 0.0603]	[R <sub>(int)</sub> = 0.1000]
Data / restraints / parameters	5686 / 0 / 404	5810 / 84 / 508
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.035	0.972
Final R indices [I > 2 $\sigma$ (I)]	R1 = 0.0602	R1 = 0.1000
	wR2 = 0.1196	wR2 = 0.1336
R indices (all data)	R1 = 0.1243	R1 = 0.2362
	wR2 = 0.1513	wR2 = 0.1997

Los datos de rayos X revelan que tanto para **1** como para **2** la coplanaridad entre el pirrol N(1) y el anillo de anilina se sacrifica para adoptar la geometría óptima que permite establecer el enlace de hidrógeno.

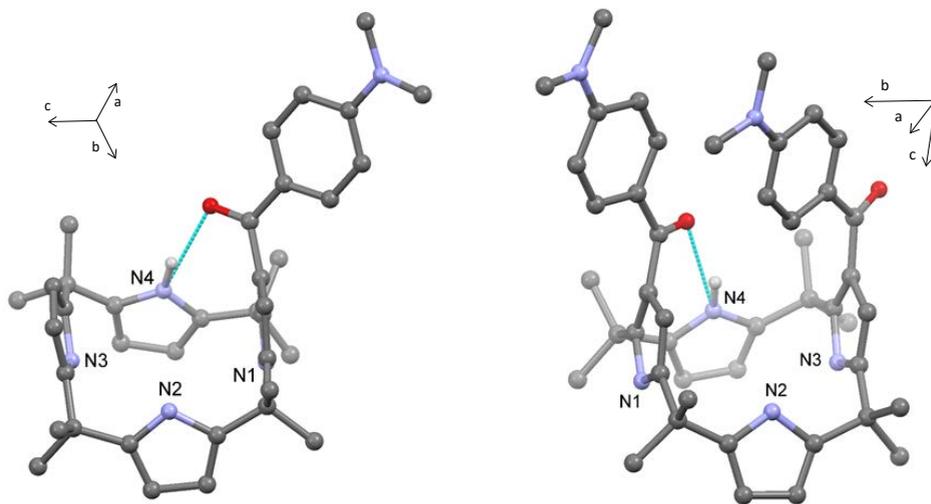
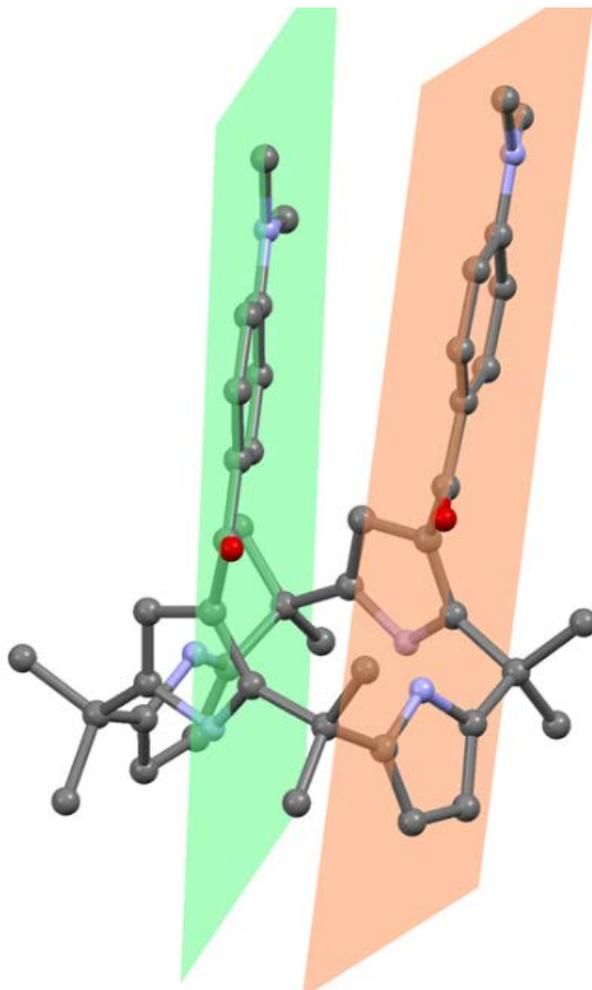


Figura 3.14. Enlace por puente de hidrógeno intramolecular para los compuestos **1** (izq.) y **2** (dcha).

En el compuesto **2** el anillo pirrólico que contiene al átomo de nitrógeno N(3), el cual no forma enlace de hidrógeno, no presenta coplanaridad debido a efectos estéricos relacionados con el anillo de dimetilnilina del otro sustituyente, situándose ambos anillos de dimetilnilina paralelos entre ellos y en un ángulo que modifica la disposición de cono del calix[4]pirrol.

Esta situación paralela entre ambos sustituyentes se puede cuantificar midiendo el ángulo que se forma entre los planos definidos por los pirroles.

Utilizando la Figura 3.15, si se prolongan los planos formados por los todos los átomos incluidos en cada sustituyente (verde y rojo), la intersección entre ambos resulta un valor de  $5.38^\circ$ , prácticamente paralelos.

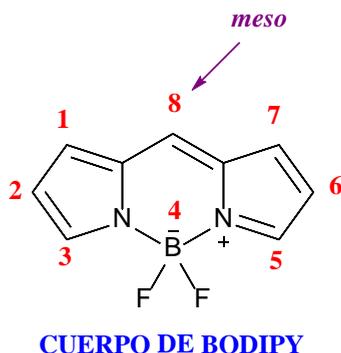


**Figura 3.15.** Planos definidos por los sustituyentes *p*-dimetilaminobenzoil que muestran la disposición paralela entre ellos en **2**.

Además los planos formados por las parejas de pirroles N(1) y N(3) también son paralelos:  $11.73^\circ$  y  $3.14^\circ$  para **1** y **2** respectivamente como se muestra en la Tabla 3.5 (ver anexo digital para las ecuaciones de los planos). Para los ángulos formados por los anillos que contienen N(4) y N(2) los valores son mayores perdiendo esa disposición paralela, siendo  $24.78^\circ$  para **1** y  $33.49^\circ$  para **2**, a consecuencia del enlace de hidrógeno que fuerza un ligero plegamiento en la caja formada por el calix[4]pirrol.

### 3.2.2 Estudio estructural de compuestos que incorporan un grupo Boro-dipirrometano (BODIPY)

La numeración que utilizaremos para referirnos a las posiciones atómicas en este compuesto se muestran en el Esquema 3.3. Para la descripción estructural de los compuestos derivados del BODIPY utilizaremos tanto la numeración del cuerpo de BODIPY como las posiciones *meso*.



**Esquema 3.3.** Numeración típica del BODIPY<sup>37</sup>.

Es conocido que las propiedades ópticas de los BODIPYs sustituidos en la posición *meso* con un anillo aromático muestran una fuerte dependencia del valor del ángulo diedro entre el sustituyente y el cuerpo del indaceno, en especial cuando existen metilos en las posiciones uno, tres, cinco y siete<sup>65</sup>. Además, el sustituyente en posición *meso* puede regular la planariedad del sistema de indaceno y en consecuencia sus propiedades fotofísicas<sup>66</sup>.

Este apartado se ha subdividido en tres subapartados. En primer lugar se estudia la estructura de una serie de quimiosímetros para aniones y simulantes de agentes nerviosos que incorporan un BODIPY como unidad señalizadora (com-

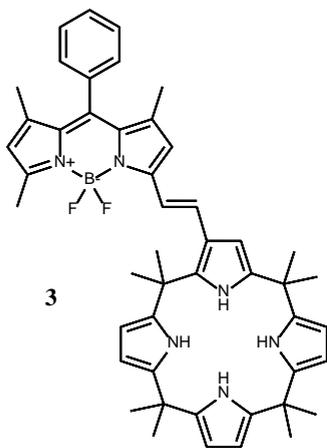
<sup>65</sup> K. Rurack, U. Resch-Genger, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 116.

<sup>66</sup> R. I. Roacho, A. Metta-Magaña, M. M. Portillo, E. Peña-Cabrera, K. H. Pannell, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4245.

puestos **3**, **4**, **5** y **5.1**). A continuación se describe la estructura de varios derivados halogenados de *meso*-fenil 1,3,5,7-tetrametil BODIPY (compuestos **6-11**), sintetizados en nuestro grupo de investigación. Finalmente, en colaboración con el grupo de investigación dirigido por el Prof. Eduardo Peña-Cabrera del Departamento de Química de la Universidad de Guanajuato (Méjico), se ha realizado un estudio de los compuestos **12**, **13** y **14** que han sido preparados para estudiar su comportamiento como sensores de cationes.

### 3.2.2.1 Derivados de BODIPY como unidades señalizadoras en el diseño de sensores

En este apartado se presenta en primer lugar la estructura del compuesto **3** (Esquema 3.4) que fue diseñado en nuestro grupo de investigación como sensor de aniones y como compuesto modelo en el estudio de la interacción entre BODIPYs disustituídos con dos unidades de calix[4]pirrol y  $\alpha,\omega$ -dicarboxilatos<sup>67</sup>.

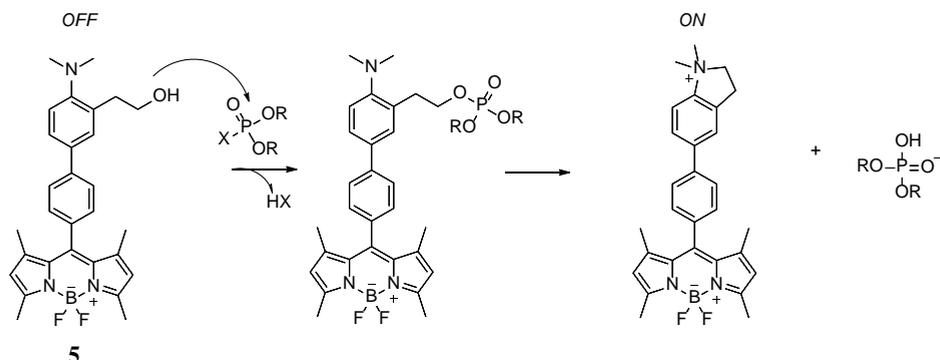


El compuesto **3** contiene una unidad OMCP como receptora de aniones conectada electrónicamente con un BODIPY como parte fluorófora. La adición de aniones (como  $F^-$ ,  $AcO^-$ ,  $H_2PO_4^-$  o  $Cl^-$ ) a una disolución del compuesto **3** en THF da lugar a un desplazamiento batocrómico del máximo de absorción y un cambio en el color de la disolución<sup>67</sup>.

Esquema 3.4. Estructura de **3**.

<sup>67</sup> R. Gotor, A. M. Costero, P. Gaviña, S. Gil, M. Parra, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1515.

Se incluye igualmente en este apartado el compuesto **5** (Esquema 3.5) que se diseñó como quimiodosímetro fluorescente OFF-ON para la detección de simulantes de agentes de guerra química como el DCNP y el DFP a través de un cambio en su espectro de emisión.



Esquema 3.5. Mecanismo del sensor **5** frente a los simulantes de agentes de guerra química organofosforados.

El compuesto **5** está formado por un BODIPY como unidad emisora unida a un grupo (2-(2-dimetilamino)fenil)etanol que es capaz de reaccionar con los simulantes de agentes de guerra química, mediante la fosforilación del grupo hidroxilo dando lugar a la formación de un fosfoéster, el cual es desplazado posteriormente por el ataque intramolecular del nitrógeno ciclándose en un anillo de cinco miembros formado por la sal de amonio cuaternaria (Esquema 3.5).

Los grupos dimetilamino inhiben la fluorescencia del BODIPY a través de procesos de ICT (*Internal Charge Transfer*) o de PET debido al par de electrones libres del N<sup>68</sup>. En presencia de los simulantes de agentes de guerra se forma la sal de amonio y en consecuencia los electrones libres responsables de la inhibición ya no se encuentran disponibles traducándose en un incremento de la fluorescencia.

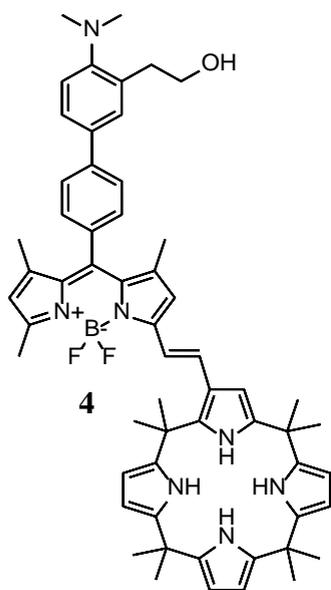
Finalmente, se incluye también el compuesto **4** (Esquema 3.6) que fue diseñado para ser usado como quimiodosímetro para la detección y diferenciación de los

<sup>68</sup> R. Gotor, P. Gaviña, L. E. Ochando, K. Chulvi, A. Lorente, R. Martínez-Máñez, A. M. Costero, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 15975.

simulantes de agentes nerviosos DFP y DCNP. El compuesto **4** puede considerarse como una combinación de los compuestos **3** y **5**, ya que contiene una unidad BODIPY central como fluoróforo, conectada a dos grupos receptores distintos, un calix[4]pirrol para coordinar aniones como el fluoruro, como la estructura **3**, y un grupo (2-(2-dimetilamino)fenil)etanol para reaccionar con los agentes de guerra químicos como el compuesto **5**. Desafortunadamente, los ensayos llevados a cabo con **4** con la finalidad de distinguir entre DCNP y DFP no fueron satisfactorios.

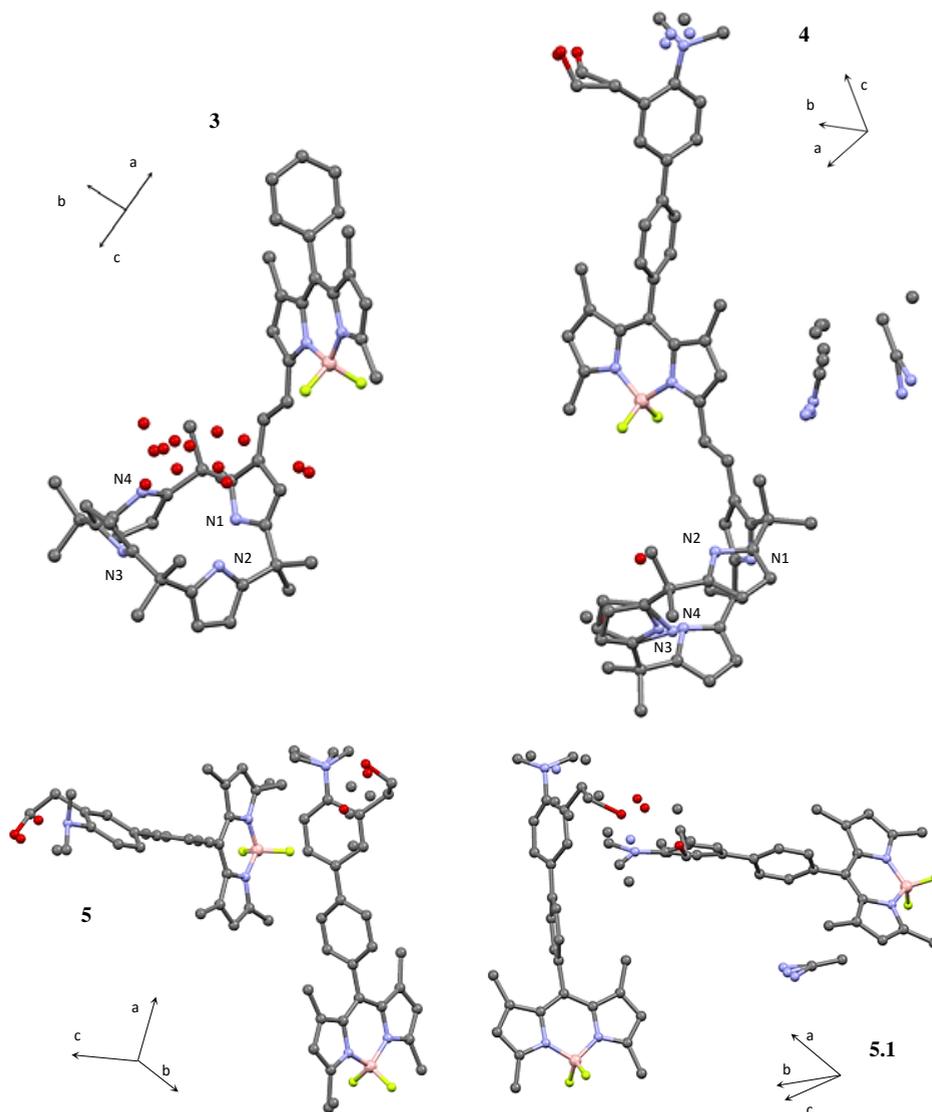
### 3.2.2.1.1 Resultados y discusión

Los cristales de los compuestos **3**, **4**, **5** y **5.1** se obtuvieron mediante evaporación simple en placa Petri de sendas disoluciones en acetonitrilo y los de los com-



Esquema 3.6. Estructura **4**.

puestos **3** y **4** presentaron un color rojo intenso muy oscuro y la iridiscencia típica de los BODIPY siendo la morfología de los mismos prisma y plato respectivamente. En el proceso de cristalización de **5**, se obtuvieron cristales polimórficos de los cuales también presentamos su estructura **5.1** de diferente grupo espacial y que incluye una molécula de acetonitrilo actuando como solvato. En las cuatro estructuras **3**, **4**, **5** y **5.1** se advierte la presencia de desorden térmico, en mayor o menor grado, y de desorden por moléculas de solvato (Figura 3.16).



**Figura 3.16.** Estructuras de los compuestos **3**, **4**, **5** y **5.1** donde se puede apreciar el desorden en cada una de ellas. Los átomos de hidrógeno se han omitido para facilitar la visión.

Los cristales de **3**, **4** y **5** presentan una estructura con sistema cristalino monoclinico con grupos espaciales  $P 2_1/c$ ,  $P 2_1/a$  y  $P 2_1/c$  respectivamente. Los cristales de **5.1** resultaron triclinicos de grupo espacial  $P\bar{1}$ . Algunos de los datos cristalográficos de la resolución y el afinamiento se recogen en la Tabla 3.6.

Resaltamos que las figuras de mérito correspondientes al desacuerdo en el modelo estructural propuesto (*R indices (all data)*) que comprenden valores entre el 0.13 y el 0.30 aproximadamente. Este efecto de elevados valores para el parámetro *R* podría deberse al desorden ya que para todos los casos se utilizaron herramientas para descartar posibles casos de *twin* como TwinRotmat con el software PLATON<sup>69</sup>.

Tanto en la estructura **3** como en **4** podemos observar que la disposición del OMCP con respecto al cuerpo del BOPIPY es en “L” conteniendo una nube de moléculas de agua de solvatación. A pesar de que aparecen muchos átomos de oxígeno en la representación de la estructura, de éstos sólo uno presenta el 100% de ocupación (afinado de manera anisotrópica), mientras que los otros dos se reparten en un total de doce posiciones diferentes en ocupaciones que oscilan entre el 6.7% y el 30%. Para resolver este caso de desorden se modificó manualmente el factor de ocupación SOF, en el archivo res, partiendo de 11.00000 (100% de ocupación) a valores de entre 10.06700 y 10.30000 y se afinaron isotrópicamente. Teniendo en cuenta que el desorden proviene de las moléculas de agua de solvatación se aplicó la instrucción SWAT para resolver las densidades difusas causadas por el disolvente sin éxito aparente ya que resultaron valores de SWAT anómalos. Así pues se utilizó EXTI con la misma finalidad, obteniéndose un valor de 0.000399.

En el compuesto **4** se encontró el desorden en el anillo de pirrol que contiene N(3), en una molécula de agua de solvato donde el oxígeno se desdobra en dos posiciones, en las dos moléculas de acetonitrilo provenientes del solvente de cristalización, en el grupo dimetilamino y también en el “brazo” etanólico. Para la resolución de este desorden vibracional se modificó el factor de ocupación SOF como en el caso de **3**, los detalles de este factor se contemplan en el archivo res (ver anexo digital), y se afinaron de manera isotrópica.

---

<sup>69</sup>A.L. Spek, *Acta Cryst.* **2009**, D65, 148.

**Tabla 3.6.** Resumen de los parámetros cristalográficos de los compuestos **3**, **4**, **5** y **5.1**.

	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>5.1</b>
Empirical formula	C <sub>48</sub> H <sub>33</sub> B F <sub>2</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>124</sub> H <sub>104</sub> B <sub>2</sub> F <sub>4</sub> N <sub>18</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>38</sub> H <sub>37</sub> B <sub>2</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>60</sub> H <sub>45</sub> B <sub>2</sub> F <sub>4</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub>
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Triclinic
Space group	P 2 <sub>1</sub> /c	P 2 <sub>1</sub> /a	P 2 <sub>1</sub> /c	P $\bar{1}$
Unit cell dimensions (Å, °)	a = 15.7009(6) b = 13.7836(7) c = 22.0348(8) $\alpha = 90$ $\beta = 111.916(9)$ $\gamma = 90$	a = 19.3559(15) b = 10.9426(8) c = 28.187(2) $\alpha = 90$ $\beta = 106.223(8)$ $\gamma = 90$	a = 15.7361(3) b = 16.6946(4) c = 20.2283(7) $\alpha = 90$ $\beta = 103.168(3)$ $\gamma = 90$	a = 11.0248(16) b = 15.1454(19) c = 17.472(2) $\alpha = 73.942(11)$ $\beta = 81.874(11)$ $\gamma = 73.674(12)$
Volume (Å <sup>3</sup> ), Z	4763.3(3), 4	5732.4(8), 2	5174.4(2), 4	2684.1(6), 2
F(000)	1720	2104	1956	1032
$\theta$ range for data collection (°)	2.956 to 24.998	2.876 to 25.000	2.857 to 24.999	3.125 to 29.846
R <sub>int</sub>	[R <sub>int</sub> ] = 0.0727	[R <sub>int</sub> ] = 0.1037]	[R <sub>int</sub> ] = 0.0522]	[R <sub>int</sub> ] = 0.0942]
Data / restraints / parameters	8380 / 6 / 632	10068 / 0 / 729	9092 / 737 / 696	13367 / 486 / 706
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.037	0.944	1.028	0.998
Final R indices [I > 2 $\sigma$ (I)]	R1 = 0.0856 wR2 = 0.2129	R1 = 0.1115 wR2 = 0.2939	R1 = 0.0963 wR2 = 0.2594	R1 = 0.1302 wR2 = 0.2939
R indices (all data)	R1 = 0.1689 wR2 = 0.2795	R1 = 0.2190 wR2 = 0.3722	R1 = 0.1302 wR2 = 0.2939	R1 = 0.2888 wR2 = 0.4352

La conformación adoptada por los anillos de pirrol en el OMCP de ambas estructuras, **3** y **4**, resultó ser la 1,3-alternada. La intersección entre los planos de pirrol tal y como se mostraba anteriormente para los compuestos **1** y **2** se recogen en la Tabla 3.7 para el compuestos **3** y **4**. Los anillos de pirrol tampoco se encuentran coplanares entre sí aunque el efecto de esta pérdida de la coplanaridad no es tan marcada como para **1** y **2** debido a que **3** y **4** no presentan enlace por puente de hidrógeno. En el caso de **4**, los pirroles N(2) y N(4) se encuentran en una disposición de carácter más paralelo que en el caso de **3** con un valor de 12.24° para la intersección de los planos. Estas marcadas diferencias posiblemente se deban al desorden presentado por el anillo de pirrol N(1).

**Tabla 3.7.** Ángulos entre planos formados por los anillos de los compuestos **3** y **4** en (°).

		<b>3</b>	<b>4</b>
Ángulo entre el indaceno y pirrol	Indaceno: pN(1)	22.00 (0.20)	29.72 (0.17)
Ángulo entre los planos formados por	pN(1): pN(3)	57.74 (0.16)	67.37 (0.59)
los anillos de pirrol	pN(2): pN(4)	30.19 (0.23)	12.24 (0.10)

Para el caso de los anillos sustituidos directamente en la posición *meso* del BO-DIPY tanto el grupo benceno en **3** como el primer anillo de benceno del grupo (2-(2-dimetilamino)fenil)etanol en **4** se encuentran perpendiculares con unos ángulos de intersección entre los planos del anillo de 84.69° para **3** y 81.46° para **4**. A su vez en **4** existe una rotación entre el anillo de benceno unido al grupo indaceno y el (2-dimetilaminofenil)etanol también existe una rotación, siendo el ángulo diedro de 30.42°.

En el caso de los compuestos **5** y **5.1** ambos presentan dos moléculas en la unidad

asimétrica y además **5.1** también incluye una molécula de acetonitrilo como solvato. El desorden es más acentuado en **5.1** reflejado en la molécula de solvato, en los grupos dimetilamino y en la cadena de 2-etanol de las dos moléculas de la unidad asimétrica.

De igual modo que para **3** y **4**, también para **5** y **5.1** se ajustaron los valores del factor de ocupación SOF (consultar valores en el anexo digital), además para **5** también se utilizó PART1 y PART2 para los átomos de carbono pertenecientes al anillo de dimetilamino y a una de las cadenas de 2-etanol obteniendo una ocupación promedio del 52.67%. El átomo de boro presenta las distancias típicas del enlace B–N, adoptando en **5** unos valores de 1.544 y 1.537 Å para una de las moléculas de la unidad asimétrica y 1.528 y 1.538 Å para la otra molécula vecina. Los valores de este mismo enlace en **5.1** son de 1.531 y 1.545 Å para una de las moléculas de la unidad asimétrica y 1.539 y 1.545 Å para la otra. Además los enlaces N–B–N y F–B–F indican una configuración tetraédrica adoptando valores de 107.17 y 108.83° para una de las moléculas y 107.30 y 108.96° para la otra en **5**; 107.02 y 108.53° para una de las moléculas y 106.85 y 109.28° para la otra en **5.1**. Los anillos aromáticos en la parte bifenílica no muestran coplanaridad al igual que muestran diversos compuestos similares<sup>70</sup>. Los ángulos de intersección entre los planos definidos por los anillos aromáticos de la parte bifenílica de **5** en cada una de las moléculas de la unidad asimétrica y teniendo en cuenta los átomos del anillo (2-dimetilamino)fenil)etanol que presentan desorden son 15.44 y 29.34°. En el caso de **5.1** estas intersecciones entre planos presentan valores de 21.74 y 32.01°. Por otro lado, los átomos de nitrógeno de los grupos dimetilamino muestran una piramidalización con unos valores del ángulo C–N–C de 113.48° y 111.59° para **5**, en el caso de **5.1** no se pudieron determinar debido al desorden. Las distancias de C<sub>ar</sub>–N presentan valores de 1.429 y 1.438 Å para **5** y 1.437 y 1.464 Å para **5.1** indicando que no existe conjugación entre el par de electrones solitario del nitrógeno y el sistema π del anillo aromático.

<sup>70</sup> E. Lager, J. Liu, A. Aguilar-Aguilar, B. Y. Tang, E. Peña-Cabrera, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 2053.

Las IDs más significativas para **3** y **4** corresponde a enlaces de hidrógeno relacionados principalmente con las moléculas de agua de solvato presentes en ambas estructuras. Los parámetros atómicos que caracterizan dicha interacción se muestran en la Tabla 3.8.

**Tabla 3.8.** Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno de los compuestos **3** y **4**. Distancias en (Å) y ángulos en (°).

	D – H···A	d(D – H)	d(H···A)	d(D···A)	< (D H A)
<b>3</b>	N(2)–H(9A)···O(1)#1	0.86(3)	2.14(3)	3.000(6)	173(3)
	N(4)–H(70)···O(3A)#1	1.00(4)	2.01(5)	2.999(12)	170(4)
	N(4)–H(70)···O(3D)#1	1.00(4)	2.20(6)	2.95(4)	131(4)
<b>4</b>	N(2)–H(2)···N(9A)#3	0.86(5)	2.39(6)	3.236(16)	168(5)
	N(2)–H(2)···N(9B)#3	0.86(5)	2.22(6)	3.037(19)	160(5)
	N(2)–H(2)···O(4B)#1	0.86(5)	2.14(6)	2.75(3)	127(5)
	N(4)–H(4)···O(1A)#4	0.94(5)	2.06(5)	2.990(18)	171(4)
	N(4)–H(4)···O(1B)#4	0.94(5)	2.50(5)	3.40(2)	159(4)
	N(4)–H(4)···O(1C)#4	0.94(5)	2.19(6)	3.10(3)	164(4)
	O(1B)–H?···N(9A)#3	---	---	3.030	---
	O(4B)–H?···N(9A)#3	---	---	2.264	---
	O(4B)–H?···N(9B)#3	---	---	2.560	---
	N(3A)–H?···O(4B)#1	---	---	2.656	---
	N(3B)–H?···O(4B)#1	---	---	2.829	---
	N(3C)–H?···O(4B)#1	---	---	2.104	---

Códigos de simetría #1= [x,y,z] #3= [x,y+1,z] #4= [-x+1,-y+2,-z+1]

De los datos se puede deducir que aun no habiendo átomo de hidrógeno localizado en el mapa de Fourier debido al desorden presente (como N(3) en el caso de **4**) la interacción existe. En el caso de **3**, estas interacciones sólo se evidencian de manera intramolecular mientras que en el caso de **4** se pueden distinguir enlaces de hidrógeno intramoleculares e intermoleculares. Los enlaces de hidrógeno intramoleculares involucran la molécula de agua, el N(2) y el N(3) (N(3A), N(3B) y N(3C) de los anillos de pirrol que forman el OMCP, Figura 3.17.

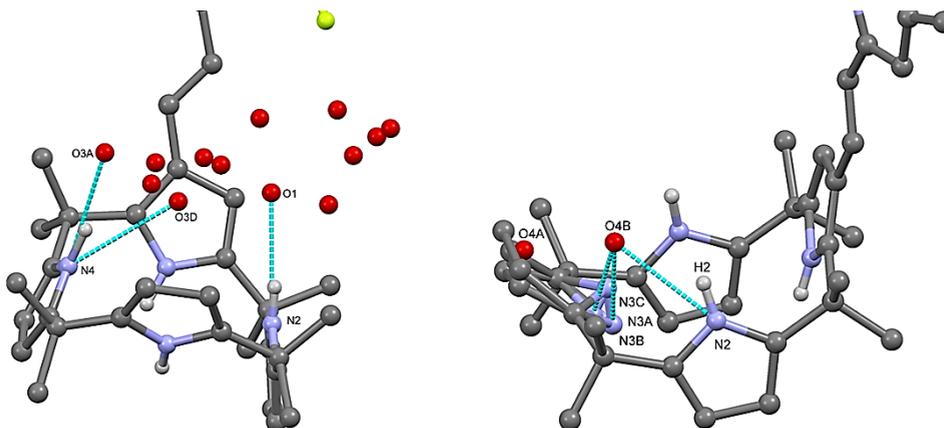
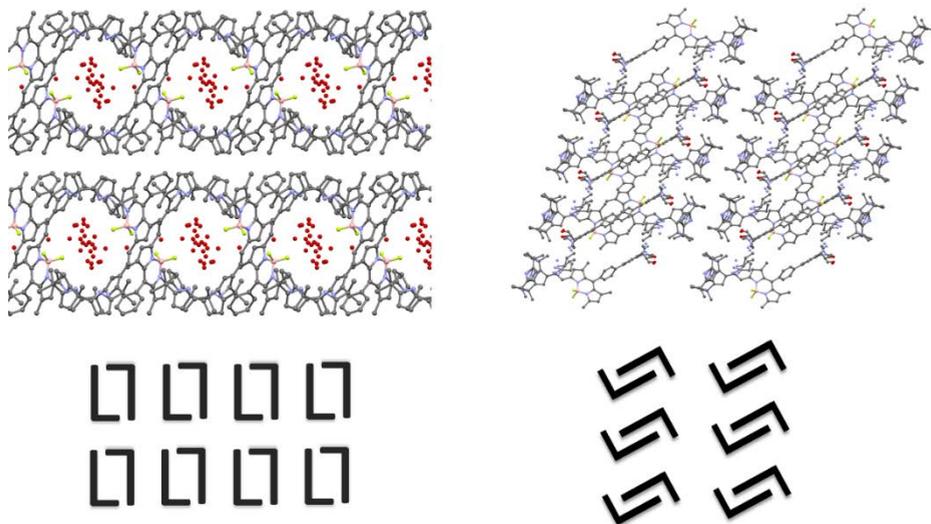


Figura 3.17. Vista de los puentes de hidrógeno de carácter intramolecular para **3** (izq) y **4** (dcha).

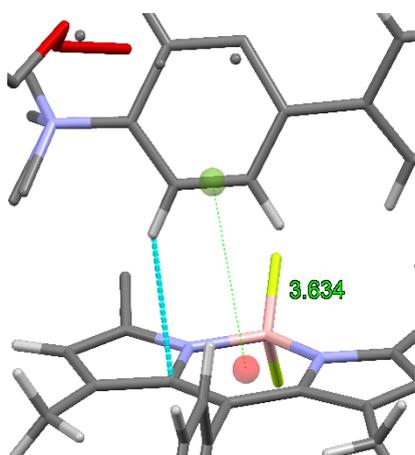
El resto de enlaces de hidrógeno de carácter intermolecular están relacionados con el grupo 2-etanol y con una de las moléculas de acetonitrilo.

Además de estas interacciones podemos destacar en **4** una interacción de enlace de halógeno *cis* tipo I distorsionado, debido a que los ángulos  $\theta_1$  y  $\theta_2$  no son exactamente iguales, mostrando un cierto grado de rotación y una tendencia a la disposición de tipo II ( $\theta_1 = 122.98^\circ$  y  $\theta_2 = 148.39^\circ$ ). Esta interacción implica los átomos C(70)–H(70)···F(2) con unos parámetros geométricos de:  $r(\text{C}(70)\text{--H}(70)) = 0.95 \text{ \AA}$ ;  $d(\text{H}(70)\cdots\text{F}(2)) = 2.33 \text{ \AA}$ ;  $d(\text{C}(70)\cdots\text{F}(2)) = 3.175(9) \text{ \AA}$ ;  $\theta = 148.4^\circ$ . Además los empaquetamientos entre ambos compuestos **3** y **4** muestran grandes diferencias, viéndose que para el compuesto **3** las moléculas se intercalan para contener las moléculas de agua en su interior creando cavidades de unos  $13.77 \times 12.55 \text{ \AA}^2$ , mientras que en **4** no se aprecia ningún hueco destacable, disponiéndose las moléculas paralelamente entre sí y en sentido opuesto. En la Figura 3.18 podemos observar la vista de estos dos empaquetamientos y también su aproximación topológica, haciendo uso de la disposición en “L” como se comentaba anteriormente.



**Figura 3.18.** Empaquetamiento cristalino de **3** (izq) y **4** (dcha) y su visión topológica. Vista a lo largo del eje *b*.

En cuanto a las interacciones de los compuestos **5** y **5.1**, podemos destacar una ID  $\pi$ - $\pi$  de tipo perpendicular *Y-shaped* en el compuesto **5** que implica el grupo indaceno y un anillo aromático del grupo 2-(2-dimetilaminofenil)etanol. La distancia entre centroides es de 3.634 Å tal y como muestra la Figura 3.19.



**Figura 3.19.** Vista de la interacción  $\pi$ - $\pi$  y los planos utilizados para determinar los parámetros geométricos en **5**.

Por otro lado, en el compuesto **5.1** una de las interacciones que podemos destacar es un enlace de halógeno también *cis* de tipo I distorsionado, entre I y II, al igual que en el compuesto **4** ( $\theta_1 = 123.96^\circ$  y  $\theta_2 = 164.56^\circ$ ).

Esta interacción implica los átomos C(35)-H(35)···F(1) con unos parámetros geométricos de:  $r(\text{C}(35)\text{-H}(35))=0.98$  Å;  $d(\text{H}(35)\cdots\text{F}(1))=2.41$  Å;  $d(\text{C}(35)\cdots\text{F}(1))=3.37(9)$  Å;  $\theta = 164.56^\circ$ .

### 3.2.2.2 Derivados halogenados de *meso*-fenil 1,3,5,7-tetrametil BODIPY

Como se ha comentado anteriormente, los compuestos derivados del BODIPY presentan elevada fluorescencia, aunque esta emisión se puede atenuar mediante el uso de sustituyentes apropiados. En concreto, los halógenos, inhiben la fluorescencia de este centro fluoróforo generando tripletes de largos tiempos de vida media. Esto supone una ventaja en el campo de la fototerapia y la terapia fotodinámica ya que son buenos candidatos para su uso como fotosensibilizadores. En este tipo de terapias se concentra el compuesto fotosensible en las células dañinas y como respuesta a la radiación se produce un daño celular a consecuencia del oxígeno singlete que se forma cuando los estados triplete de los fotosensibilizadores interactúan con  $^3\text{O}_2$ .<sup>71</sup>

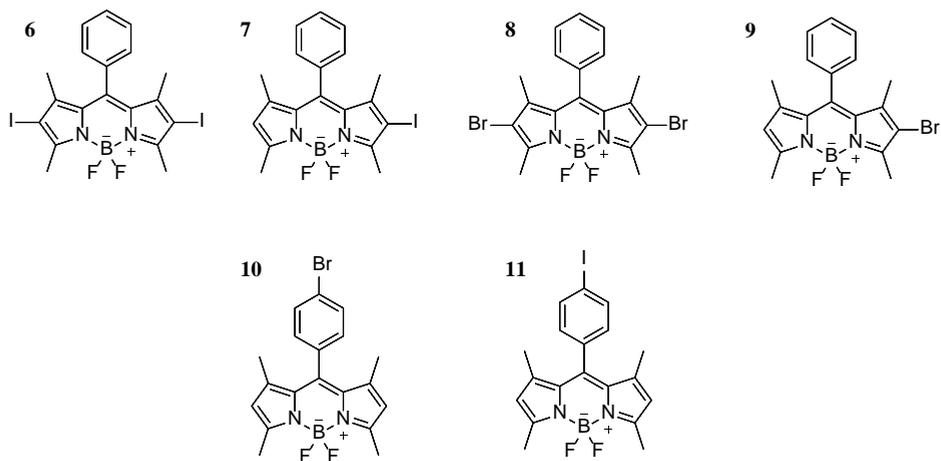
En este apartado presentamos una serie de derivados de BODIPY monohalogenados y dihalogenados (por I y Br) preparados en nuestro grupo de investigación y que están siendo estudiados con ese objetivo<sup>72</sup>.

Las estructuras de los compuestos estudiados **6**, **7**, **8**, **9**, **10** y **11** se muestran en el Esquema 3.7. La estructura del compuesto **11** ya se encuentra en la base de datos cristalográfica (*Cambridge Structural Database*, CSD) (con nombre PI-FJUK), aunque a pesar de ello se decidió volver a medirla para realizar la comparación estructural. La estructura del compuesto **10**, también está ya descrita y en el estudio se hizo uso de los valores de la estructura ZARDUT depositada en la CSD.

---

<sup>71</sup>A. Kamkaew, S. H. Lim, H. B. Lee, L. V. Kiew, L. Y. Chung, K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 77

<sup>72</sup>a) J. Wang, Y. Hou, W. Lei, Q. Zhou, C. Li, B. Zhang, X. Wang, *Chem. PhysChem.* **2012**, 13, 2739. b) C. Zhang, J. Zhao, S. Wu, Z. Wang, W. Wu, J. Ma, S. Guo, L. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 10566. c) W. Wu, H. Guo, W. Wu, S. J. Zhao, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7056.



Esquema 3.7. Estructuras de los compuestos 6-11.

### 3.2.2.2.1 Resultados y discusión

Todos los cristales de esta serie de compuestos se obtuvieron mediante difusión líquido-líquido utilizando acetato de etilo para preparar la disolución saturada y hexano como agente precipitante. El color de dichos cristales fue de un rojo intenso mostrando también la iridiscencia verde propia de los compuestos BO-DIPY. El hábito cristalino observado para cada uno de ellos fue: bloque (6), rombo (7 y 9) y prisma (8). Las estructuras cristalinas (6-9 y 11) que se presentan en este apartado muestran características cristalográficas muy similares. Los parámetros de la celda unidad son muy parecidos perteneciendo al sistema cristalino monoclinico y a su vez grupo espacial  $P2_1/n$ , con cuatro moléculas en la celda unidad para todas ellas.

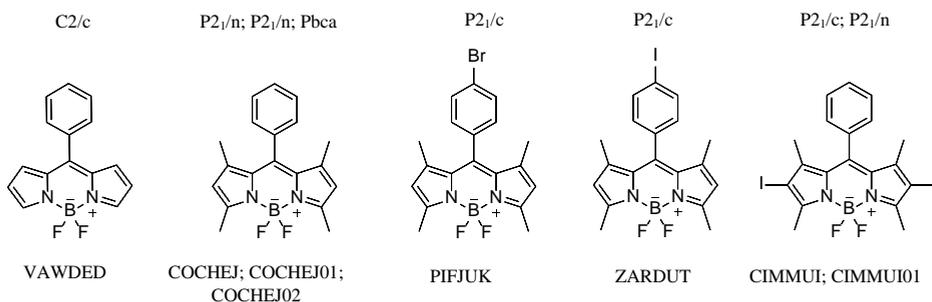
Las imágenes de difracción fueron de muy buena calidad permitiendo obtener en su resolución muy buenos valores en el factor de correlación para 7, 8 y 9, mostrados en la Tabla 3.9 junto a otros parámetros cristalográficos.

**Tabla 3.9.** Resumen de los parámetros cristalográficos de los compuestos 6, 7, 8, 9 y 11.

	6	7	8	9	11
Empirical formula	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> B F <sub>2</sub> I <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> B F <sub>2</sub> I N <sub>2</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> B Br <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> B Br F <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> B Br F <sub>2</sub> N <sub>2</sub>
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic
Space group	P 2 <sub>1</sub> /n	P 2 <sub>1</sub> /n	P 2 <sub>1</sub> /n	P 2 <sub>1</sub> /n	P 2 <sub>1</sub> /n
Unit cell dimensions (Å, °)	a = 11.4591(6) b = 12.9284(6) c = 13.2537(6) α = 90 β = 90.816(5) γ = 90	a = 11.0864(2) b = 12.3351(3) c = 13.1587(2) α = 90 β = 94.6610(10) γ = 90	a = 11.4019(5) b = 12.8073(6) c = 12.9109(6) α = 90 β = 93.429(4) γ = 90	a = 11.0381(7) b = 12.3452(11) c = 12.9802(6) α = 90 β = 97.455(5) γ = 90	a = 11.9058(16) b = 8.1713(13) c = 17.579(5) α = 90 β = 90.059(19) γ = 90
Volume (Å <sup>3</sup> ), Z	1963.31(16), 4	1793.53(6), 4	1881.97(15), 4	1753.8(2), 4	1710.2(6), 4
F(000)	1096	884	952	812	816
θ range for data collection (°)	3.455 to 24.999	3.001 to 24.996	3.161 to 24.996	3.166 to 24.994	3.24 to 25.00
R <sub>int</sub>	[R <sub>int</sub> ] = 0.0870	[R <sub>int</sub> ] = 0.0237	[R <sub>int</sub> ] = 0.0281	[R <sub>int</sub> ] = 0.0392	[R <sub>int</sub> ] = 0.1336
Data / restraints / parameters	3295 / 0 / 235	3150 / 560 / 336	3307 / 0 / 303	3075 / 259 / 313	2731 / 0 / 267
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.083	1.075	1.047	1.043	0.970
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0557 wR2 = 0.1621	R1 = 0.0231 wR2 = 0.0585	R1 = 0.0290 wR2 = 0.0649	R1 = 0.0484 wR2 = 0.1014	R1 = 0.0958 wR2 = 0.1709
R indices (all data)	R1 = 0.0808 wR2 = 0.2071	R1 = 0.0248 wR2 = 0.0598	R1 = 0.0367 wR2 = 0.0687	R1 = 0.0785 wR2 = 0.1156	R1 = 0.1958 wR2 = 0.2302

A pesar de estos buenos resultados las estructuras **7** y **8** presentaron un mismo tipo de desorden relacionado con el halógeno, cuya situación atómica se encuentra desdoblada en cinco y cuatro posiciones atómicas respectivamente. El extenso reparto posicional del átomo de halógeno albergado en ambos casos en las posiciones dos y seis del cuerpo del BODIPY de manera casi simultánea podría ser debido a un giro de 180° a lo largo del eje en situación *meso*.

En la resolución del desorden en ambas estructuras se utilizó el comando PART, resultando para el átomo de yodo en **7** los valores de ocupación en cinco posiciones atómicas diferentes de 14.950%, 21.466%, 19.268%, 38.849% y 4.141% (PART1-PART5). Para el caso del átomo de bromo presente en **9**, las ocupaciones parciales mostraron valores de 67.031%, 9.109%, 24.613% y 0.447% (PART1-PART4) respectivamente. El anillo bencílico sustituido en posición ocho del cuerpo del BODIPY se dispuso en todos los casos perpendicular al esqueleto de indaceno del BODIPY. Esta disposición es muy frecuente en este tipo de compuestos estando presente en: VAWDED (CCDC 289668), COCHEJ (CCDC 959968), COCHEJ01 (CCDC 984561), COCHEJ02 (CCDC 989184), PIFJUK (CCDC 651436), ZARDUT (CCDC 863227), CIMMUI (CCDC 972982) y CIMMUI01 (CCDC 929873). Por su similitud y con el fin de analizar las diferentes conformaciones así como también las interacciones moleculares se ha hecho uso de las siguientes moléculas extraídas de la CSD que se muestran en el Esquema 3.8.



**Esquema 3.8.** Estructuras extraídas de la CSD.

Con el fin de cuantificar la torsión entre el anillo aromático sustituido en posición ocho y el cuerpo del BODIPY se han calculado los ángulos de intersección entre los planos definidos para este anillo y el plano definido por el indaceno del BODIPY. Los anillos aromáticos sustituidos en posición ocho, como bien se comentaba anteriormente, muestran una torsión con unos valores que varían entre 61.43° para la menor torsión en VAWDED y 88.32° como la mayor torsión presente en **8**.

Los ángulos de intersección entre los planos se resumen en la Tabla 3.10.

**Tabla 3.10.** Ángulos de intersección entre planos para **6**, **7**, **8**, **9** y **11** así como para el resto de estructuras de la CSD.

	Ángulo de intersección entre planos (°)		Ángulo de intersección entre planos (°)
<b>6</b>	88.05	VAWDED	61.43
<b>7</b>	84.79	COCHEJ/ COCHEJ01/ COCHEJ02	82.40/84.57/84.43
<b>8</b>	88.32	PIFJUK	78.61
<b>9</b>	86.23	ZARDUT	78.25
<b>11</b>	77.52	CIMMUI/ CIMMUI01	88.01/(86.23 y 82.80)

Las torsiones más pronunciadas corresponden a los compuestos que presentan dos halógenos, sustituidos en las posiciones dos y seis del BODIPY, con ángulos alrededor de 88°, probablemente debido a los efectos estéricos causados por el gran volumen de estos átomos siendo mayor en el caso de **8** que a pesar de que el bromo tiene un radio atómico menor que el yodo su torsión es mayor. Además también se observa una rotación menor por parte del anillo aromático sustituido en el caso de PIFJUK y **11** (por un bromo) y ZARDUT (por un yodo) de valores próximos a 78°, mientras que las estructuras que no presentan este halógeno en el anillo aromático como COCHEJ/COCHEJ01/COCHEJ02 presentan valores mayores de aproximadamente 82 y 84°. Finalmente, si se despejan de sustituyentes metilo las posiciones uno, tres, cinco y siete se observa que la rotación del

anillo bencílico es menor mostrando un valor de  $61.43^\circ$  en el caso de VAWDED. Por lo tanto, esta torsión en gran medida se debe al impedimento estérico por los diferentes grupos metilo y halógeno presentes en el cuerpo del BODIPY.

Las interacciones en este tipo de compuestos son numerosas y la mayoría están relacionadas con los átomos de halógeno y con los sistemas  $\pi$  aromáticos.

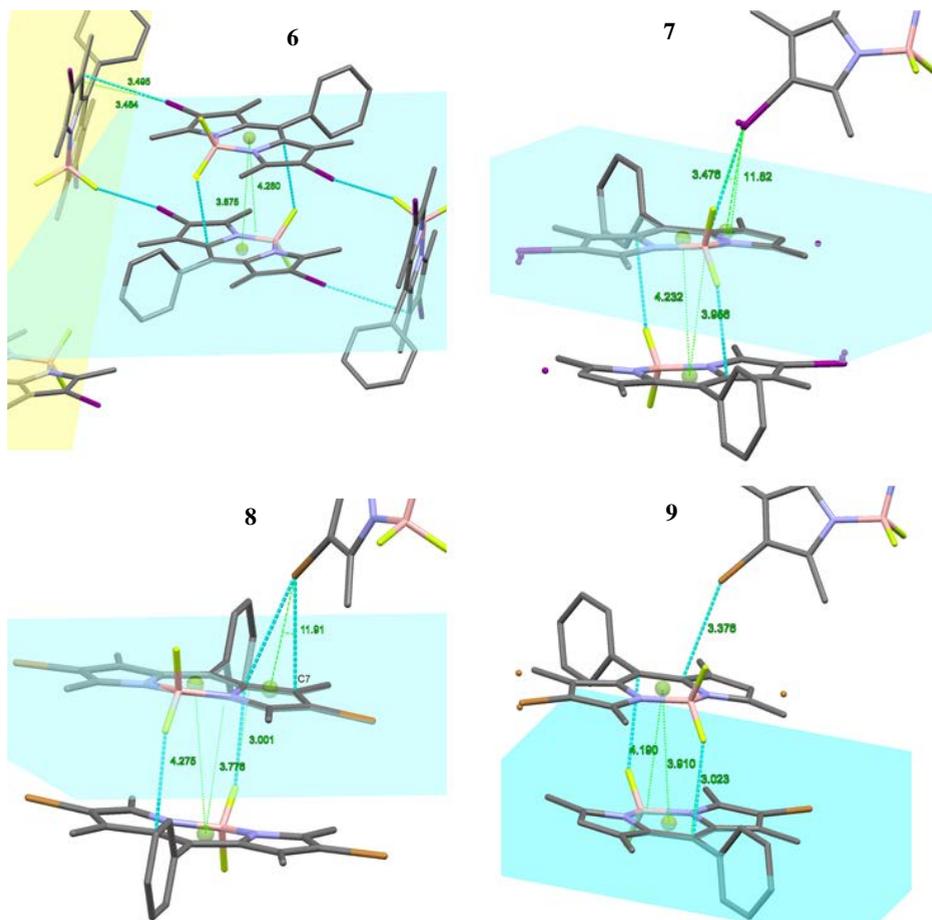


Figura 3.20. Vista de las diferentes IDs presentes en **6**, **7**, **8** y **9**.

Se han identificado las siguientes IDs presentes en **6**, **7**, **8**, **9** y **11** (Figura 3.20): enlaces de halógeno así como interacciones  $F \cdots \pi$  y  $CH/\pi$ . Además también se observa  $\pi$ -stacking del cual analizaremos las similitudes y diferencias con la estructura simple del BODIPY presente en la CSD con códigos YOWVOY,

YOWVOY01 y YOWVOY02 (CCDC: 713483, 753877 y 702859).

Los enlaces de halógeno están presentes en dos de las cinco estructuras. Es el caso de las estructuras de **6** y **8**, con dos átomos de halógeno cada uno, donde observamos enlaces de halógeno entre los átomos B-F...I/Br-C respectivamente. Estos enlaces poseen geometría *cis* del tipo I siendo los valores de  $\theta_1$  y  $\theta_2$  muy similares entre ellos:  $\theta_1 = 153.19^\circ$  y  $\theta_2 = 163.27^\circ$  para **6** y  $\theta_1 = 154.26^\circ$  y  $\theta_2 = 163.70^\circ$  para **8**. Estos enlaces participan en la generación de sintones diméricos los cuales crean cadenas moleculares dispuestas en *zigzag* en el empaquetamiento cristalino. Además, comparando estructuras similares podemos ver que en el caso de CIMMUI01 también existe esta interacción de tipo F...I *cis* de tipo I, creando las mismas cadenas en la estructura tridimensional con valores de  $\theta_1 = 163.97^\circ$  y  $\theta_2 = 152.84^\circ$ . Sin embargo CIMMUI no presenta dicha interacción, probablemente por no pertenecer al mismo grupo espacial que **6** y **8**. En este caso, en lugar de enlace de halógeno del tipo B-F...I encontramos el enlace homo-halógeno del tipo I...I, entre tipo I *trans* y tipo II, con valores de  $\theta_1 = 163.27^\circ$  y  $\theta_2 = 114.33^\circ$ . En cambio para las estructuras monohalogenadas no existen enlaces entre halógeno sino la interacción del tipo X... $\pi$ . En **6** y **7** encontramos el mismo tipo de interacción del tipo I... $\pi_{\text{pirrol}}$  con valores para los parámetros geométricos muy similares entre ellos ( $D_{\text{pln}} = 3.484 \text{ \AA}$ ;  $D_{\text{atm}} = 3.495 \text{ \AA}$ ;  $\theta = 4.55^\circ$  para **6** y  $D_{\text{pln}} = 3.415 \text{ \AA}$ ;  $D_{\text{atm}} = 3.476 \text{ \AA}$ ;  $\theta = 10.75^\circ$  para **7**). Además también se observa una interacción  $\pi$ - $\pi$  de tipo *parallel offset* entre los anillos aromáticos del grupo indaceno del BODIPY y aunque no resulta una interacción muy fuerte en consecuencia a ésta se observa un sintón dimérico implicando el átomo de flúor y el anillo de seis miembros del cuerpo del BODIPY, mostrado un carácter cooperativo entre ambas.

Los parámetros geométricos de estas ID en **6** y **7** son de:  $d_{\text{centroide-centroide}} = 3.875 \text{ \AA}$ ,  $d_{\text{centroide-plano}} = 4.280 \text{ \AA}$  y  $d_{\text{F-plano}} = 2.987 \text{ \AA}$ , para **6** y  $d_{\text{centroide-centroide}} = 4.232 \text{ \AA}$ ,  $d_{\text{centroide-plano}} = 3.914 \text{ \AA}$  y  $d_{\text{F-plano}} = 3.166 \text{ \AA}$  para **7**.

En el caso de los compuestos con bromo, **8** y **9**, también observamos este tipo de

interacciones en este caso  $\text{Br} \cdots \pi_{\text{pirrol}}$  con unos valores de  $D_{\text{pln}} = 3.399 \text{ \AA}$ ;  $D_{\text{atm}} = 3.4365 \text{ \AA}$ ;  $\theta = 8.16^\circ$  para **8** y  $D_{\text{pln}} = 3.340 \text{ \AA}$ ;  $D_{\text{atm}} = 3.376 \text{ \AA}$ ;  $\theta = 8.38^\circ$  para **9**. Los valores que caracterizan la interacción  $\pi$ - $\pi$  del tipo *parallel offset* también son en este caso las distancias entre centroides y la distancia entre centroide y plano, cuantificando de esta manera el desplazamiento entre las nubes  $\pi$ . Al igual que **6** y **7**, se muestra una interacción entre el átomo de flúor y el anillo central de seis miembros del anillo de BODIPY.

Los valores de estas ID son de:  $d_{\text{centroide-centroide}} = 4.275 \text{ \AA}$ ,  $d_{\text{centroide-plano}} = 3.776 \text{ \AA}$  y  $d_{\text{F-plano}} = 2.984 \text{ \AA}$ , para **8** y  $d_{\text{centroide-centroide}} = 4.190 \text{ \AA}$ ,  $d_{\text{centroide-plano}} = 3.910 \text{ \AA}$  y  $d_{\text{F-plano}} = 3.023 \text{ \AA}$  para **9**. En comparación con las estructuras de la base de datos podemos observar este tipo de ID en sistemas  $\pi$  del BODIPY de los compuestos VAWDED, YOWVOW y YOWVOW01 con valores:  $d_{\text{centroide-centroide}} = 4.134 \text{ \AA}$ ,  $d_{\text{centroide-plano}} = 3.634 \text{ \AA}$ ;  $d_{\text{centroide-centroide}} = 3.987 \text{ \AA}$ ,  $d_{\text{centroide-plano}} = 3.494 \text{ \AA}$ ;  $d_{\text{centroide-centroide}} = 4.093 \text{ \AA}$ ,  $d_{\text{centroide-plano}} = 3.597 \text{ \AA}$ , respectivamente.

Para el caso de CIMMUI también muestra esta ID y la misma disposición dimétrica con valores de  $d_{\text{centroide-centroide}} = 4.274 \text{ \AA}$ ,  $d_{\text{centroide-plano}} = 3.871 \text{ \AA}$ . Por otro lado en el caso de CIMMUI01 y COCHEJ02 esta interacción implica los átomos de pirrol con valores en la misma línea que los anteriormente expuestos siendo  $d_{\text{centroide-centroide}} = 3.961 \text{ \AA}$  y  $d_{\text{centroide-plano}} = 3.712 \text{ \AA}$  y  $d_{\text{centroide-centroide}} = 3.942 \text{ \AA}$ ,  $d_{\text{centroide-plano}} = 4.367 \text{ \AA}$ , respectivamente.

Para el caso de los compuestos monohalogenados en el anillo de benceno encontramos una ID de carácter  $\text{C-H} \cdots \pi$  entre un grupo metilo sustituido en uno de los anillos de pirrol y el anillo de seis miembros del BODIPY. Por lo tanto, para el compuesto **11** encontramos unos parámetros para esta ID de:  $D_{\text{pln}} = 2.491 \text{ \AA}$ ;  $D_{\text{atm}} = 3.414 \text{ \AA}$ ;  $\theta = 43.14^\circ$ , al igual que para PIFJUK con valores:  $D_{\text{pln}} = 2.616 \text{ \AA}$ ;  $D_{\text{atm}} = 2.721 \text{ \AA}$ ;  $\theta = 15.97^\circ$ . Para el compuesto ZARDUT, con un átomo de yodo, observamos la misma interacción pero situándose el grupo metilo de manera menos centralizada con respecto al anillo de seis miembros en comparación con **11** y PIFJUK, con valores de:  $D_{\text{pln}} = 2.802 \text{ \AA}$ ;  $D_{\text{atm}} = 2.892 \text{ \AA}$ ;  $\theta = 14.33^\circ$ .

### 3.2.2.3 8-Amino BODIPYs funcionalizados con piridinas o azacoronas como sensores de cationes

Otra serie de derivados de BODIPY sintetizados en nuestro grupo de investigación con el objeto de ser utilizados como sensores cromo-fluorogénicos de cationes son los 8-amino BODIPYs **12**, **13** y **14** (Esquema 3.9). El compuesto **12** es un 8-amino BODIPY funcionalizado en el N con dos grupos 2-picolina, mientras que los compuestos **13** y **14** están formados por un azacorona central simétricamente disustituido con dos grupos BODIPYs.

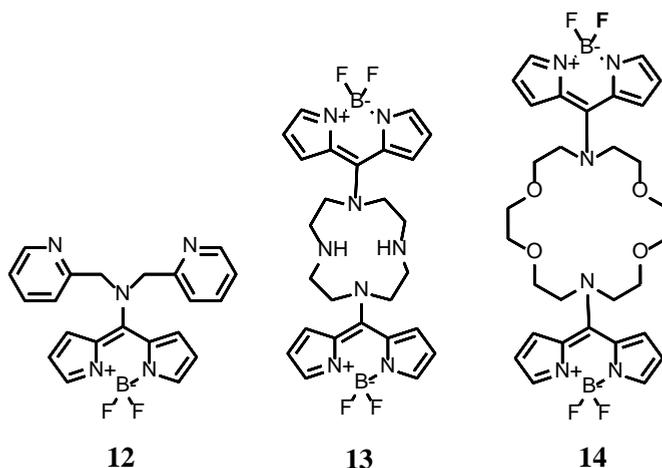
Tal y como se ha comentado anteriormente, las propiedades ópticas de los derivados de BODIPY están altamente influenciadas por su estructura y por sus sustituyentes. En el caso de los BODIPYs sustituidos con grupos amina en posición 8, las propiedades están muy influenciadas por el efecto de la torsión alrededor del enlace C(8)-N<sup>73</sup>. Así pues, el compuesto 8-NEt<sub>2</sub>-BODIPY no presenta fluorescencia debido a que la disposición de bote en el anillo de seis miembros del cuerpo del BODIPY hace que los anillos de pirrol no se encuentren coplanares. Por otro lado, se conoce que el grupo 2-picolil amino puede actuar como unidad receptora de cationes como el Zn<sup>2+</sup>, como se muestra en numerosos derivados del BODIPY que contienen este grupo, así como otro tipo de grupos ciclen<sup>74</sup> y diaza-18-corona-6<sup>75</sup>. Por consiguiente se realizaron estudios de complejación de Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> con **12** en CD<sub>3</sub>CN, observándose un aumento de la fluorescencia del BODIPY. Se llevaron también a cabo ensayos de complejación con los compuestos **13** y **14** utilizando las sales Zn(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> y Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> hexahidratadas en DMSO. Sin embargo no se pudo obtener una respuesta clara frente a estos cationes.

---

<sup>73</sup> N. Boens, L. Wang, V. Leen, P. Yuan, B. Verbelen, W. Dehaen, M. Van der Auweraer, W. D. De Borggraeve, L. Van Meervelt, J. Jacobs, D. Beljonne, C. Tonnelé, R. Lazzaroni, M. J. Ruedas-Rama, A. Orte, L. Crovetto, E. M. Talavera, J. M. Alvarez-Pez, *J. Phys. Chem. A*, **2014**, 118, 1576.

<sup>74</sup> N. Bernier, J. Costa, R. Delgado, V. Felix, G. Royale, R. Tripier, *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 4514.

<sup>75</sup> C.A. Austin, M.T. Rodgers, *Int. J. Mass Spectrom.*, **2015**, 64, 377.



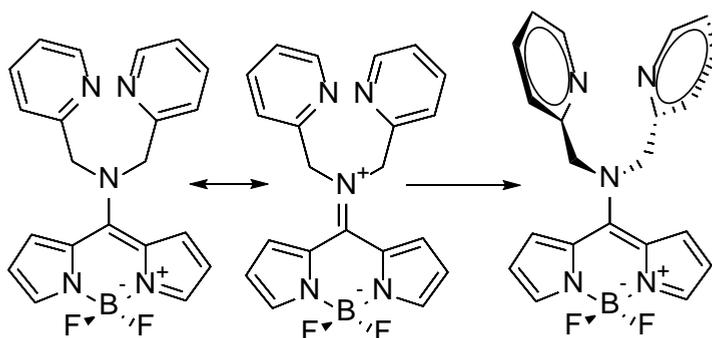
**Esquema 3.9.** Estructura de los compuestos **12**, **13** y **14**.

### 3.2.2.3.1 Resultados y discusión

Se obtuvieron cristales del compuesto **12** a partir de una disolución saturada de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter por evaporación simple a baja temperatura ( $4\text{ }^\circ\text{C}$  en nevera) mediante el uso de un cristizador. Los cristales presentaron un aspecto prismático de un amarillo luminoso muy translúcido. El compuesto 8-(bis(2-picolil)amino) BODIPY **12**, del cual se analiza su estructura en este apartado y que fue publicado por E. Peña-Cabrera et al.<sup>76</sup>, puede presentar dos conformaciones: cianina (forma emisiva) y hemicianina (forma no emisiva)<sup>77</sup> (Esquema 3.10). La conformación observada en la estructura **12** que presentamos en este apartado, corresponde a la forma de hemicianina que al no presentar planariedad en el anillo de seis miembros del indaceno correspondiente al BODIPY su fluorescencia se ve inhibida.

<sup>76</sup> M. L. Betancourt-Mendiola, E. Peña-Cabrera, S. Gil, K. Chulvi, L. E. Ochando, A. M. Costero, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 3735.

<sup>77</sup> C. A. Osorio-Martínez, A. Urías-Benavides, C. F. A. Gómez-Durán, J. Bañuelos, I. Esnal, I. L. Arbeloa, E. Peña-Cabrera, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77 (12), 5434.



**Esquema 3.10.** Vista de las configuraciones del compuesto 8-(bis(2-picoyl)amino)-BODIPY (**12**) en sus formas cianina (medio) y hemicianina (dcha.).

La estructura cristalina **12** muestra claras diferencias estructurales con respecto a la mayoría de los derivados de BODIPY<sup>78</sup> siendo muy similar a la estructura del 8-NEt<sub>2</sub>-BODIPY descrito en la bibliografía<sup>79</sup>.

Los cristales revelaron una celda triclinica para **12** y en la Tabla 3.11 podemos ver un resumen de los datos cristalinicos de medida y resolución para los cristales de **12**, **13** y **14**.

<sup>78</sup> a) W. Qin, M. Baruah, M. Van del Auweraer, F. C. de Schryver, N. J. Boens, *Phys. Chem. A.*, **2005**, 109, 7371. b) J. Bañuelos, I. J. Arroyo-Córdoba, I. Valois-Escamilla, A. Álvarez-Hernández, E. Peña-Cabrera, R. Hu, B. Z. Tang, I. Sanal, V. Martínez, I. López-Arbeloa, *RSC Adv.* **2011**, 1, 677.

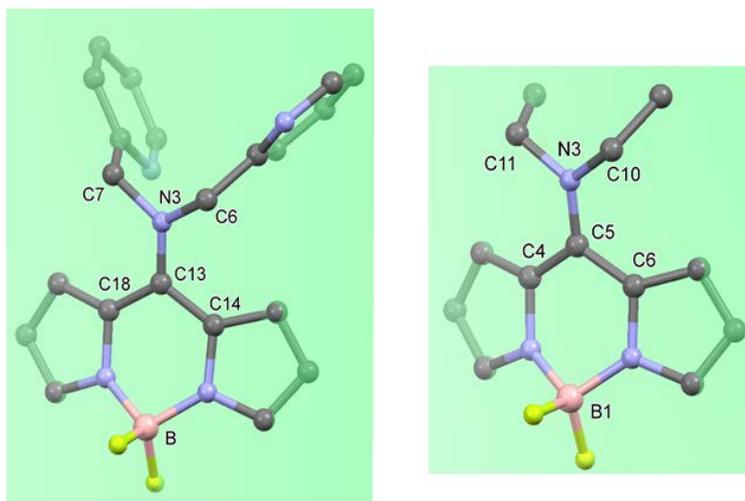
<sup>79</sup> R. I. Roacho, A. Metta-Magaña, M. M. Portillo, E. Peña-Cabrera, K. H. Pannell, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78 (9), 4245.

**Tabla 3.11.** Resumen de los parámetros cristalográficos de los compuestos **12**, **13** y **14**.

	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>
Empirical formula	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> B F <sub>2</sub> N <sub>5</sub>	C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> B <sub>2</sub> F <sub>4</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> B <sub>2</sub> F <sub>4</sub> N <sub>8</sub> O <sub>4</sub>
Crystal system	Triclinic	Monoclinic	Monoclinic
Space group	P $\bar{1}$	P 2 <sub>1</sub> /n	P 2 <sub>1</sub> /n
Unit cell dimensions (Å, °)	a = 9.5577(7)	a = 11.6666(4)	a = 8.9727(2)
	b = 9.5735(7)	b = 24.7351(6)	b = 16.5106(4)
	c = 10.5354(7)	c = 12.0670(5)	c = 9.9958(2)
	$\alpha$ = 97.451(6)	$\alpha$ = 90	$\alpha$ = 90
	$\beta$ = 95.192(5)	$\beta$ = 102.938(4)	$\beta$ = 94.990(2)
	$\gamma$ = 104.200(6)	$\gamma$ = 90	$\gamma$ = 90
Volume (Å <sup>3</sup> ), Z	919.12(11), 2	3393.8(2), 4	1475.21(6), 2
F(000)	404	1488	680
$\theta$ range for data collection (°)	3.14 to 30.01	3.017 to 24.999	3.18 to 24.99
Data / restraints / parameters	4624 / 0 / 334	5967 / 384 / 478	2593 / 0 / 280
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.597	1.028	1.082
R <sub>int</sub>	[R <sub>(int)</sub> = 0.0169]	[R <sub>(int)</sub> = 0.0589]	[R <sub>(int)</sub> = 0.0225]
Final R indices [I > 2 $\sigma$ (I)]	R1 = 0.0313	R1 = 0.0555	R1 = 0.0345
	wR2 = 0.0739	wR2 = 0.1150	wR2 = 0.0807
R indices (all data)	R1 = 0.0446	R1 = 0.0955	R1 = 0.0416
	wR2 = 0.1290	wR2 = 0.1385	wR2 = 0.0845

Para cuantificar la carencia de planariedad a través del ángulo diedro de **12**, se calcularon los planos contenedores de ambos anillos de pirrol y la intersección entre éstos dio como resultado un ángulo de 28.57° observándose un plegamiento entre ambos (Tabla 3.12). Por lo tanto, éste plegamiento se traduce en una conformación de bote para el anillo de seis miembros del cuerpo del BODIPY. Si se dibuja el plano que contiene ambos anillos de pirrol a su vez, se puede observar tal y como muestra la Figura 3.21, que tanto el átomo de boro como el carbono

C(5) en posición 8 quedan fuera del plano.



**Figura 3.21.** Representación del plano formado por los dos anillos de pirrol para **12** (izq.) y 8-NEt<sub>2</sub>-BODIPY (dcha.).

También el nitrógeno sustituido en el C(5) correspondiente al grupo N(2-picolil)<sub>2</sub> así como los carbonos C(7) y C(6) quedan fuera de este plano mostrándose las distancias a éste en la Tabla 3.12.

**Tabla 3.12.** Ángulos (°) y distancias (Å) ente planos y átomos.

	Ángulo diedro entre pirroles	d(pp-B)	d(pp-C <sub>8</sub> )	d(pp- N)	d(pp-Cs)
<b>12</b>	28.57	0.602	0.435	0.783	1.339 0.859
<b>8-NEt<sub>2</sub>-BODIPY</b>	30.41	0.650	0.456	0.817	1.273 0.888

Donde: pp = plano formado por los pirroles; B = átomos de boro; C<sub>8</sub> = carbonos en posición ocho (C(13) y C(5)); N = nitrógenos unidos al C<sub>8</sub> (N(3)); Cs = carbonos de los sustituyentes unidos a los N(3).

También se realizaron las mismas medidas, a modo comparativo, para la estructura del compuesto 8-NEt<sub>2</sub>-BODIPY, obtenida de la base de datos cristalográfica

CSD, con código CCDC 915148<sup>79</sup>.

Existen muchas semejanzas en los parámetros que definen la conformación de bote en **12** y en 8-NEt<sub>2</sub>-BODIPY, estando presente esta conformación en ambas estructuras. Además, tal y como vemos en la Figura 3.21, ambos anillos de piridilo en **12** se orientan en la misma dirección así como los dos grupos etilo en 8-NEt<sub>2</sub>-BODIPY siendo el ángulo formado por los dos planos de los sustituyentes (incluyendo el átomo de nitrógeno unido al carbono en posición ocho) 82.03° para **12** y 69.15° para 8-NEt<sub>2</sub>-BODIPY.

La distancia de enlace entre N(3) y los C<sub>8</sub> también son similares en ambos compuestos, siendo 1.338 y 1.337 Å para **12** y 8-NEt<sub>2</sub>-BODIPY respectivamente, acorde con la estructura de hemicianina. Esta hipótesis se ve reforzada con las distancias entre C(13)–C(18) y C(13)–C(14) que son prácticamente iguales con valores de 1.447 y 1.445 Å y lo mismo ocurre en 8-NEt<sub>2</sub>-BODIPY para las distancias de los enlaces C(5)–C(4) y C(5)–C(6) con valores de 1.446 y 1.456 Å.

En cuanto a las interacciones débiles presentes en **12** se observó la presencia de fuertes interacciones entre los anillos de piridina, dando lugar a dímeros que determinan el empaquetamiento cristalino, con una distancia de d(C–H···N)= 2.672 Å (Figura 3.22).

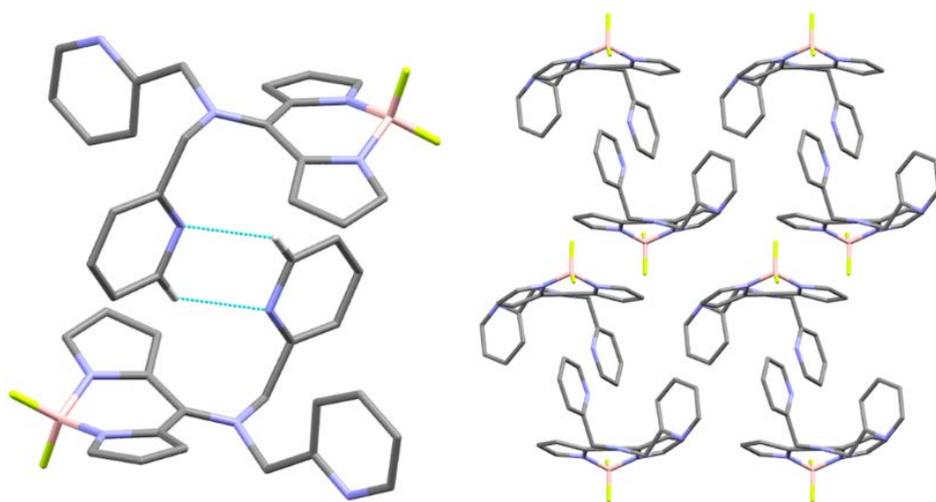


Figura 3.22. ID C–H···N (izq.) en **12** y empaquetamiento cristalino a lo largo del eje *a*.

Como en muchos derivados de BODIPY<sup>80</sup>, existen interacciones C–H···F que a pesar de no ser de carácter fuerte son determinantes en el empaquetamiento, tal y como nos muestra la Figura 3.22.

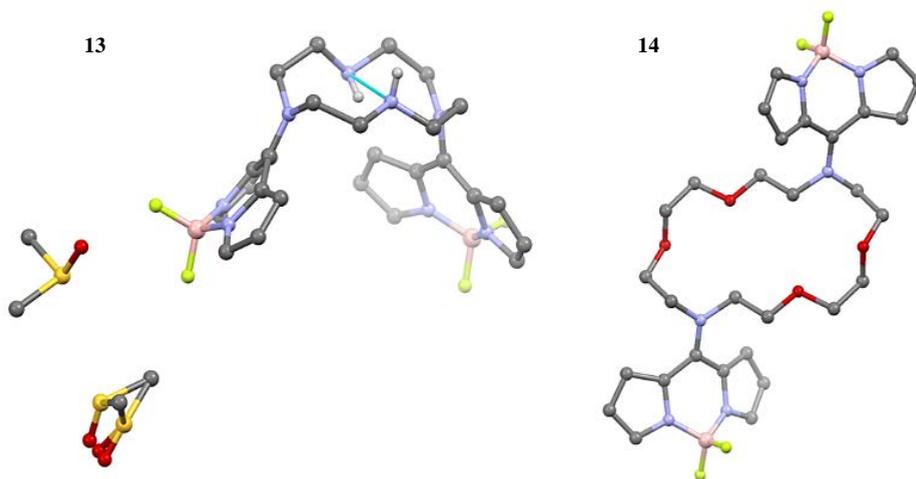
Los cristales obtenidos de **13** mostraron un brillante color amarillo-verdoso (intuyéndose la fluorescencia) y los de **14** presentaron un color un poco más anaranjado. Se puede destacar que, a pesar de que ambas estructuras (**13** y **14**) son monoclinicas, de tamaño similar, con solubilidades similares y que sus cristales se habían obtenido mediante el mismo método de cristalización (choque térmico), sólo **13** ocluye dos moléculas de disolvente DMSO en su unidad asimétrica. Una de estas moléculas de DMSO presenta un marcado desorden para el cual se han modificado los valores del factor de ocupación SOF, resultando una ocupación para el átomo de azufre del 80 y 20% y otra ocupación del átomo de oxígeno repartido en 40, 40 y 20% afinado isotrópicamente. La conformación de ambas estructuras es muy diferente ya que en el caso de **13** existe un plegamiento muy marcado adoptando una disposición tipo caja mientras que en el caso de **14** la conformación es desplegada y ambos BODIPYs se encuentran en conformación de bote y en posición alternada Figura 3.23.

Si calculamos el plano contenedor de todos los átomos diferentes a hidrógeno del compuesto **14**, se puede cuantificar la desviación referente a éste mediante la intersección entre los planos definidos por los grupos indaceno de ambos BODYPIs. Esta intersección presenta el mismo valor para ambos planos del BODYPI siendo 35.49° y demostrándose la total simetría en la estructura.

---

<sup>80</sup> Y.-W. Wang, A. B. Descalzo, Z. Shen, X.-Z. You, K. Rurack, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 2887.

Siguiendo con el mismo razonamiento que en el compuesto **12** al analizar la conformación de bote para el BODIPY, obtenemos unos ángulos de intersección entre los planos definidos por los pirroles para la estructura **13** de  $34.09^\circ$  (para ambos BODIPYs) y  $24.83^\circ$  y  $28.82^\circ$  (para cada uno de los BODIPYs) en el caso de **14**, lo que confirma esta disposición.



**Figura 3.23.** Unidades asimétricas de los compuestos **13** (izq) y **14** (dcha).

Tal y como muestra la Figura 3.23, la estructura **13** presenta un enlace por puente de hidrógeno intramolecular que implica dos de los grupos amino del grupo ciclen ( $N(6)-H(6)\cdots N(4)$ ), aunque no resulta muy direccional las distancias cortas dan cabida a esta fuerte interacción.

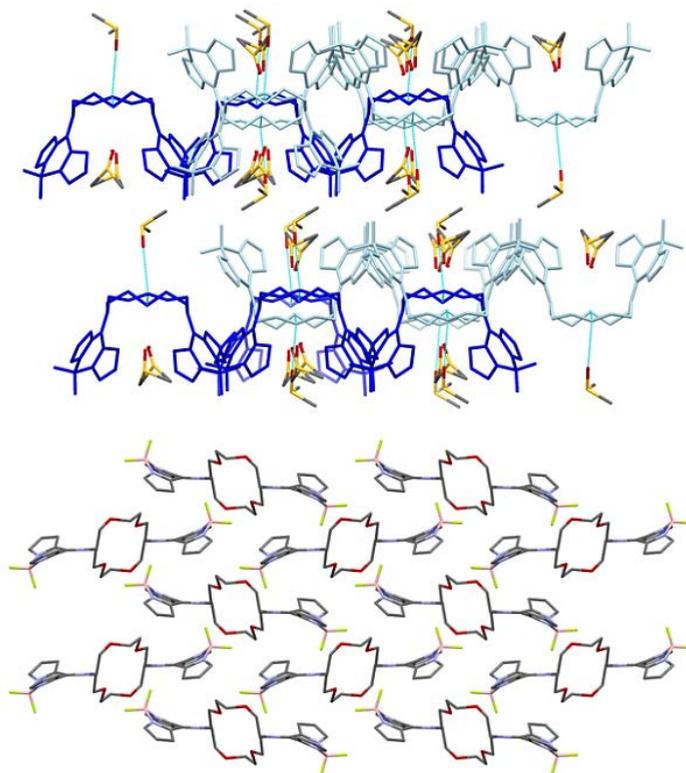
Además, existe también otro enlace por puente de hidrógeno intramolecular entre  $N(4)$  y  $O(1)$  perteneciente a una molécula de DMSO dentro de la misma celda unidad. Los parámetros de dicha interacción se encuentran en la Tabla 3.13.

**Tabla 3.13.** Parámetros geométricos de los enlaces por puente de hidrógeno del compuesto **13**. Distancias en (Å) y ángulos en (°).

D – H···A	d(D – H)	d(H···A)	<(D – H···A)	d(D···A)
(1) N(6)–H(6)···N(4)	0.878	2.311	132.92	2.979
(2) N(4)–H(4)···O(1)#2	0.885	2.132	163.87	2.993

Código de simetría #2 = [x-1/2,-y+1/2, z+1/2]

Para este mismo compuesto también cabe destacar una interacción de carácter CH/ $\pi$  entre anillos de pirrol de dos moléculas diferentes, con parámetros:  $D_{pln} = 2.717 \text{ \AA}$ ;  $D_{atm} = 2.880 \text{ \AA}$ ;  $\theta = 19.37^\circ$  (donde  $X_1$  corresponde al átomo C(8B)). Esta interacción es, en mayor parte, la responsable de la disposición de capas tipo copa (azul claro) y tipo caja (azul oscuro) del empaquetamiento, Figura 3.24.



**Figura 3.24.** Empaquetamiento cristalino para el compuesto **13** (superior) y **14** (inferior).

Existen a su vez numerosas interacciones del tipo C–H···F de entre las cuales se puede destacar una que catalogamos dentro de los enlaces de halógeno del tipo I y que contribuye a la creación de dímeros entre las moléculas dispuestas en caja y las que se han nombrado como copa. Los parámetros de dicho enlace de halógeno son los siguientes:  $r(\text{C}(5)\text{--H}(5)\cdots\text{F}(1')) = 0.93 \text{ \AA}$ ;  $d(\text{H}(5)\cdots\text{F}(1')) = 2.31 \text{ \AA}$ ;  $d(\text{C}(5)\cdots\text{F}(1')) = 3.057(3) \text{ \AA}$ ;  $\theta = 136.4^\circ$ . Los parámetros del resto de las interacciones C–H···F se resumen en la Tabla 3.14.

**Tabla 3.14.** Parámetros geométricos de las distintas interacciones C – H···F presentes en **13**. Distancias en (Å) y ángulos en (°).

C – H···F	$r(\text{C} - \text{H})$	$d(\text{H}\cdots\text{F})$	$d(\text{C}\cdots\text{F})$	$\angle(\text{C} - \text{H}\cdots\text{F})$
C(20)–H(20B)···F(1')#1	0.96	2.55	3.393(4)	146.9
C(31)–H(30A)···F(2)	0.86(4)	2.52(4)	3.184(5)	135(3)
C(12)–H(12A)···F(1)#2	0.97	2.61	3.462(3)	147.3
C(9)–H(9B)···F(2')#3	0.97	2.44	3.343(3)	154.8
C(13)–H(13B)···F(1)#2	0.97	2.63	3.383(3)	134.7

Códigos de simetría #1 =  $[-x+3, -y, -z-1]$  #2 =  $[x-1/2, -y+1/2, z+1/2]$  #3 =  $[x+1/2, -y+1/2, z-1/2]$

Así mismo, el compuesto **14** también presenta numerosas interacciones C – H···F. Los parámetros geométricos de las mismas se muestran en la Tabla 3.15.

**Tabla 3.15.** Parámetros geométricos de las distintas interacciones C – H···F presentes en **14**. Distancias en (Å) y ángulos en (°).

C – H···F	$r(\text{C} - \text{H})$	$d(\text{H}\cdots\text{F})$	$d(\text{C}\cdots\text{F})$	$\angle(\text{C} - \text{H}\cdots\text{F})$
C(12)–H(12B)···F(1)	0.98	2.643	3.551	154.06
C(10)–H(10A)···F(2)	0.960	2.594	3.443	147.52
C(14)–H(14A)···F(2)	1.009	2.659	3.462	136.57
C(11)–H(11A)···F(1)	0.990	2.659	3.342	126.29

También se observa una ID entre sistemas  $\pi$  de carácter *T-shaped* relacionada con dos anillos de pirrol correspondientes a dos moléculas distintas. La distancia de uno de los anillos de pirrol al centroide calculado del otro tiene un valor de 3.423Å, como se muestra en la Figura 3.25. Tanto esta interacción  $\pi$  como las relacionadas con el átomo de halógeno son las que determinan la disposición molecular en el espacio.

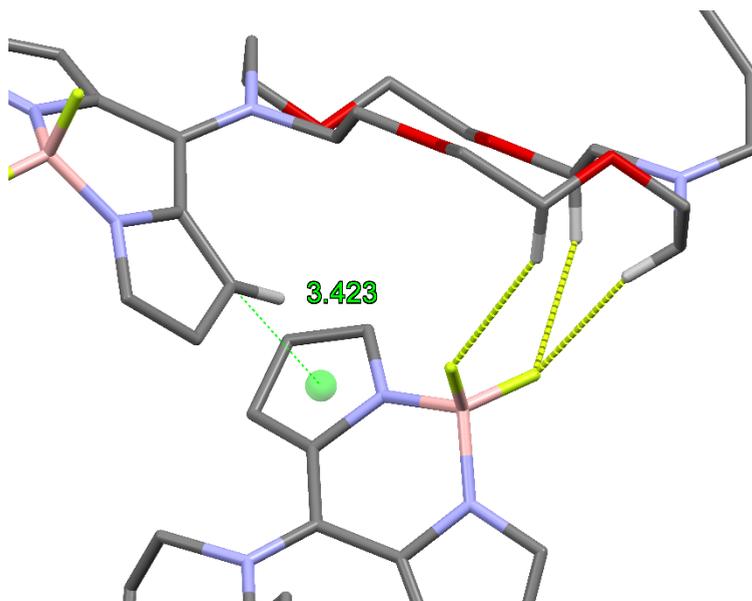


Figura 3.25. Vista de las interacciones presentes en el compuesto 14.

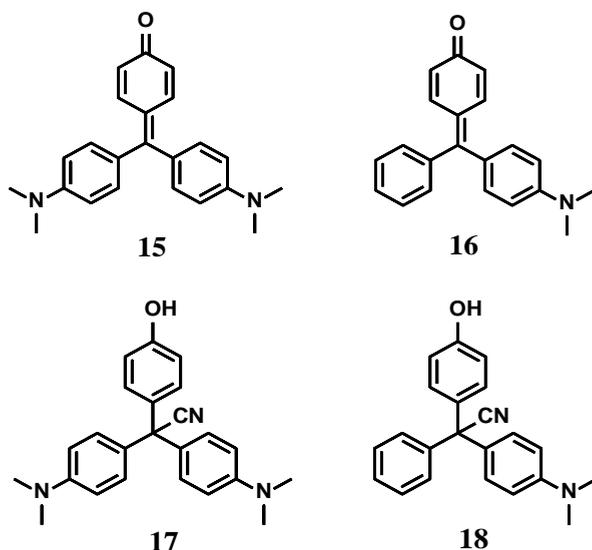
### 3.2.3 Estudio estructural de diversos derivados de triarilmetano

Como se ha explicado en la introducción general de este apartado, en nuestro grupo de investigación se han diseñado varios compuestos colorimétricos basados en derivados de triarilmetano para detectar ácido cianhídrico (compuestos 15 y 16) y simulantes de agentes de guerra química (compuesto 19). En ambos casos el mecanismo de la detección consiste en el paso entre una forma coloreada del dosímetro, en la que el átomo de carbono central del colorante presenta una hibridación  $sp^2$  y por lo tanto la nube  $\pi$  se puede deslocalizar a través de todo el

sistema, y una forma leuco (incolora) en la que el C central adopta una hibridación  $sp^3$ , como consecuencia de la interacción del quimiosensor con el analito.

### 3.2.3.1 Sensores de HCN

Los compuestos **15** y **16** son cetonas coloreadas, con estructura de p-quinometano, capaces de detectar ácido cianhídrico en fase acuosa (y también HCN en fase gas en el caso de **15**)<sup>81</sup>. El carácter electrofílico del carbono central lo hace susceptible de ser atacado por el anión cianuro en medio acuoso, mediante una adición conjugada de tipo Michael, para generar el correspondiente fenolato (forma leuco). Así pues, estamos ante un sensor cromogénico que en presencia de  $CN^-$ , pasa de coloreado a incoloro. Además tanto **15** como **16** son selectivos al poder diferenciar su respuesta frente al ion  $SH^-$ , su principal interferente. Tras sintetizar los compuestos se llevó a cabo un análisis estructural tanto de los colorantes **15** y **16** como de los compuestos leuco resultantes de la adición de  $CN^-$  **17** y **18** (Esquema 3.11).

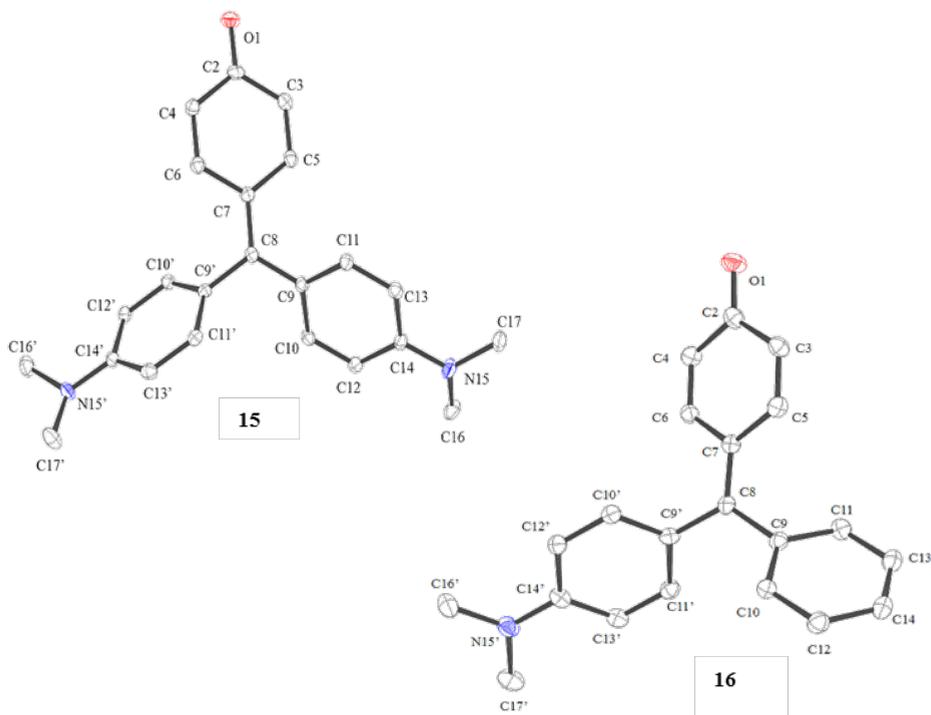


**Esquema 3.11.** Estructura de los compuestos **15**, **16**, **17** y **18**.

<sup>81</sup> R. Gotor, A. M. Costero, S. Gil, M. Parra, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, P. Gaviña, *Chem. Commun.*, 2013, 49, 5669.

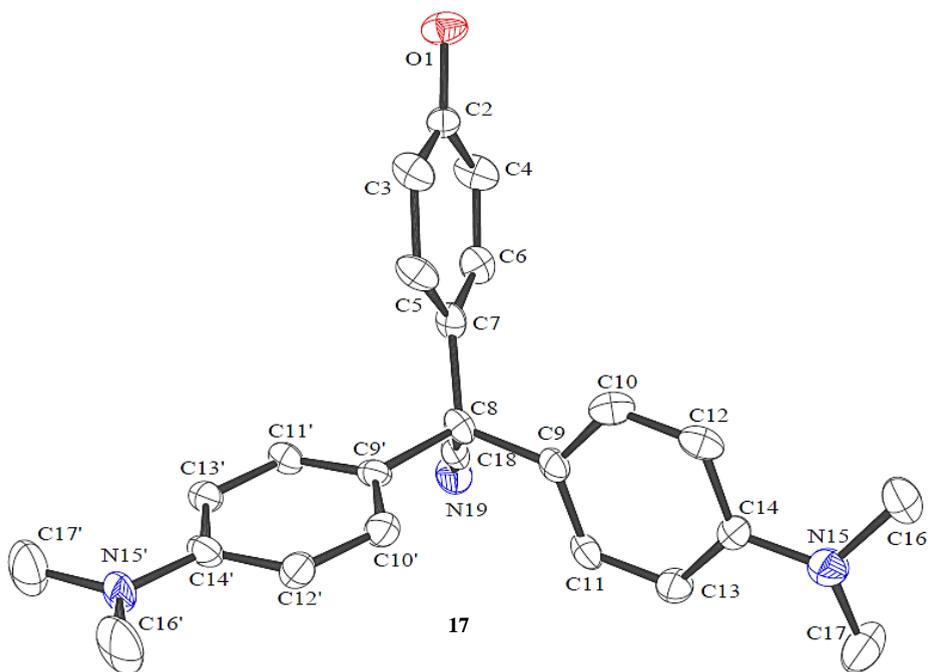
### 3.2.3.1.1 Resultados y discusión

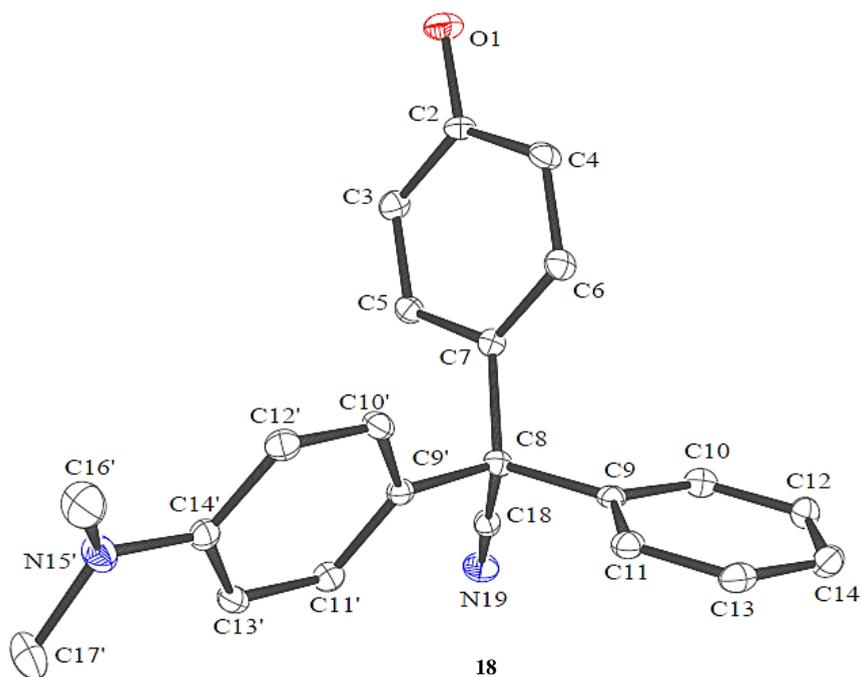
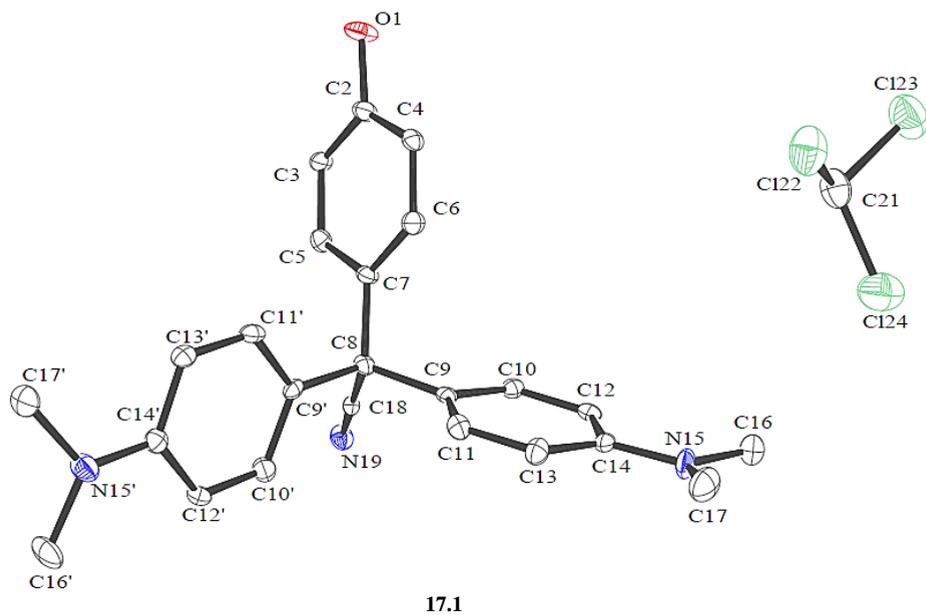
Se disolvieron 5 mg aproximadamente de cada compuesto en 500  $\mu\text{L}$  del disolvente apropiado, se depositaron en viales de vidrio de 5 mL y se almacenaron en refrigeración a 4  $^{\circ}\text{C}$ . Se obtuvieron cristales adecuados para el análisis por difracción de rayos X mediante evaporación lenta de sus disoluciones saturadas de cloroformo, (compuesto **15** y el polimorfo de solvatación **17.1**), de acetato de etilo (compuesto **16**) y de diclorometano (compuestos **17** y **18**). Para el compuesto **15** se encontraron ocho moléculas en la celda unidad rómbica de grupo espacial  $Pbca$  mientras que el compuesto **16** presenta cuatro moléculas en la celda unidad monoclinica de grupo espacial  $P2_1/c$ . En la Figura 3.26 se muestran las estructuras cristalinas de la unidad asimétrica de los compuestos **15** y **16** y en la Tabla 3.16 se resumen los datos cristalográficos.



**Figura 3.26.** Estructura cristalina de la unidad asimétrica del compuesto **15** y del compuesto **16**. Elipsoides al 30% de probabilidad.

Para realizar una comparación estructural más completa también se ha analizado la estructura de **17.1**, correspondiente a un polimorfo de cristalización del compuesto **17**, que ocluye en la unidad asimétrica una molécula de cloroformo. Para comparar los valores atómicos de las cinco estructuras (**15**, **16**, **17**, **17.1** y **18**) se siguieron los mismos criterios de numeración y nomenclatura marcándose con prima al anillo de dimetililanilina situado a la izquierda (Figura 3.27).





**Figura 3.27.** Estructura de cristalina de la unidad asimétrica de los compuestos **17**, **17.1** y **18** omitiendo los átomos de hidrógeno para una mayor claridad. Elipsoides al 30% de probabilidad

En la Tabla 3.16 se han seleccionado algunos de los parámetros geométricos representativos para las cinco estructuras. Se puede apreciar un marcado carácter de doble enlace en el enlace O(1)–C(2) con unos valores de 1.248(3) y 1.249(3) Å para **15** y **16** respectivamente y una distancia de enlace corta para el enlace C(7)–C(8), con valores de 1.396(3) y 1.381(4) Å para **15** y **16** respectivamente, que corroboran así la estructura de *p*-quinometano.

Así pues, las distancias en el anillo de *p*-quinometano para los enlaces simples y los dobles se corresponde con lo esperado para este tipo de compuestos. Con valores de enlace O(1)–C(2) de 1.331(14), 1.364(3), y 1.386(7) Å para **17**, **18** y **17.1** y C(7)–C(8) del orden de 1.5 Å para los tres compuestos, como cabría esperar para un enlace simple.

La hibridación del carbono C(8) es  $sp^2$ , con ángulos definidos por C(7)–C(8)–C(9), C(7)–C(8)–C(9') y C(9)–C(8)–C(9') de 123.25 (19)°, 120.0(2)° y 116.71(19)° para el compuesto **15** y 121.4(3)°, 121.7(3)° y 116.8(3)° para el compuesto **16**. En cambio, para los compuestos **17**, **18** y **17.1** donde el C(8) presenta hibridación  $sp^3$ , es en el compuesto **18** donde el ángulo se aproxima más al valor ideal de 109.5° (Tabla 3.17).

**Tabla 3.16.** Resumen de los parámetros cristalográficos de los compuestos **15**, **16**, **17**, **18** y **17.1**.

	15	16	17	18	17.1
Empirical formula	C <sub>23</sub> H <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> NO	C <sub>24</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O
Crystal system	Orthorhombic	Monoclinic	Orthorhombic	Monoclinic	Monoclinic
Space group	P b c a	P 2 <sub>1</sub> /c	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub> /n	P2 <sub>1</sub> /n
Unit cell dimensions (Å, °)	a = 17.3098(12) b = 9.8125(10) c = 21.5541(19)	a = 9.8522(8) b = 17.4626(8) c = 10.0550(7) β = 111.916(9)	a = 9.4024(16) b = 10.733(2) c = 20.270(5)	a = 11.8069(9) b = 9.3161(7) c = 16.0351(12) β = 99.532(7)	a = 13.4291(16) b = 10.7142(14) c = 18.0533(18) β = 108.838(12)
Volume (Å <sup>3</sup> ), Z	3661.0(6), 8	1604.9(2), 4	2045.7(7), 4	1739.4(2), 4	2458.4(5), 4
F(000)	1472	640	792	728	1024
θ range for data collection (°)	3.019 to 24.996	3.398 to 24.999	3.051 to 24.989	2.959 to 24.999	2.973 to 24.998
R <sub>i(int)</sub>	[R <sub>i(int)</sub> = 0.0591]	[R <sub>i(int)</sub> = 0.0616]	[R <sub>i(int)</sub> = 0.1128]	[R <sub>i(int)</sub> = 0.0461]	[R <sub>i(int)</sub> = 0.1056]
Data / restraints / parameters	3213 / 0 / 332	2814 / 0 / 285	3461 / 0 / 255	3052 / 0 / 303	4329 / 237 / 290
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.026	0.999	0.984	1.001	1.023
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0529 wR2 = 0.0843	R1 = 0.0615 wR2 = 0.0945	R1 = 0.1062 wR2 = 0.2083	R1 = 0.0506 wR2 = 0.0913	R1 = 0.0962 wR2 = 0.2119
R indices (all data)	R1 = 0.0901 wR2 = 0.1027	R1 = 0.1312 wR2 = 0.1287	R1 = 0.2406 wR2 = 0.2945	R1 = 0.0875 wR2 = 0.1070	R1 = 0.2024 wR2 = 0.2775

**Tabla 3.17.** Resumen de algunas de las distancias atómicas y ángulos de interés para los compuestos **15**, **16**, **17**, **18** y **17.1**.

Atomic Bond Distances (Å)	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>17.1</b>
O(1)–C(2)	1.248(3)	1.249(3)	1.331(14)	1.364(3)	1.386(7)
C(2)–C(4)	1.445(3)	1.446(4)	1.390(17)	1.392(3)	1.383(8)
C(2)–C(3)	1.451(3)	1.451(4)	1.425(16)	1.384(3)	1.377(8)
C(3)–C(5)	1.384(3)	1.342(4)	1.411(17)	1.384(3)	1.383(8)
C(4)–C(6)	1.340(3)	1.346(4)	1.362(18)	1.393(3)	1.389(8)
C(5)–C(7)	1.440(3)	1.440(4)	1.436(17)	1.400(3)	1.403(8)
C(6)–C(7)	1.441(3)	1.452(4)	1.370(16)	1.382(3)	1.392(8)
C(7)–C(8)	1.396(3)	1.381(4)	1.531(17)	1.548(3)	1.542(8)
C(8)–C(9)	1.454(3)	1.482(4)	1.546(15)	1.558(3)	1.551(8)
C(8)–C(9')	1.469(3)	1.466(4)	1.556(15)	1.539(3)	1.517(9)
Angles (°)	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>17.1</b>
C(8)–C(7)–C(5)	123.1(2)	123.4(3)	119.4(10)	118.8(2)	121.9(5)
C(8)–C(7)–C(6)	121.4(2)	121.3(3)	125.5(12)	122.71(18)	121.0(5)
C(7)–C(8)–C(9)	123.25(19)	121.4(3)	114.5(10)	112.53(17)	110.1(5)
C(7)–C(8)–C(9')	120.0(2)	121.7(3)	110.2(10)	108.17(17)	112.2(5)
C(9)–C(8)–C(9')	116.71(19)	116.8(3)	112.3(10)	113.62(15)	112.9(5)
C(9)–C(8)–C(18)			105.0(11)	105.28(17)	106.5(5)
C(9')–C(8)–C(18)			106.7(7)	109.06(18)	105.7(5)

Por otro lado, existe una clara contribución del par electrónico libre del átomo de nitrógeno en el sistema conjugado, siendo la distancia de enlace  $C_{ar}$ -N parecida a las que normalmente presentan las aminas aromáticas con una distribución plana del grupo dimetilamino, Tabla 3.18.

Los derivados de triarilmetano en la mayoría de casos presentan rotación en los anillos, con una disposición helicoidal. Incluso para los compuestos **15** y **16**, a pesar de la rigidez del doble enlace central dicha rotación está presente, la cual es la responsable de la no planariedad en las dos moléculas.

**Tabla 3.18.** Ángulos de torsión, distancias atómicas y ángulos para el grupo dimetilamino en los compuestos **15**, **16**, **17**, **18** y **17.1**.

	Angles (°)			Atomic bond distances (Å)	Torsion Angles (°)	
	C14'-N15'-C16'	C14'-N15'-C17'	C16'-N15'-C17'	C14'-N15'	C12'-C14'-N15'-C16'	C13'-C14'-N15'-C17'
<b>15</b>	118.6(2)	119.8(2)	116.7(2)	1.373(2)	-21.3(3)	5.1(3)
<b>16</b>	120.6(3)	121.6(3)	117.7(3)	1.372(4)	-1.5(5)	2.8(5)
<b>17</b>	120.2(10)	118.3(11)	120.5(11)	1.386(14)	9(2)	-5(2)
<b>18</b>	119.2(2)	119.2(2)	116.2(2)	1.393(2)	-19.3(3)	9.3(3)
<b>17.1</b>	118.7(5)	118.7(5)	117.2(6)	1.388(8)	-9.7(9)	15.5(9)
	C14-N15-C16	C14-N15-C17	C16-N15-C17	C14-N15	C12-C14-N15-C16	C13-C14-N15-C17
<b>15</b>	118.6(2)	121.5(2)	116.1(2)	1.380(3)	13.9(4)	-9.6(4)
<b>17</b>	119.1(11)	117.6(11)	117.0(11)	140.7(13)	-13.8(7)	15.3(17)
<b>17.1</b>	120.7(6)	118.6(6)	119.4(6)	1.389(7)	3.0(8)	-9.4(8)

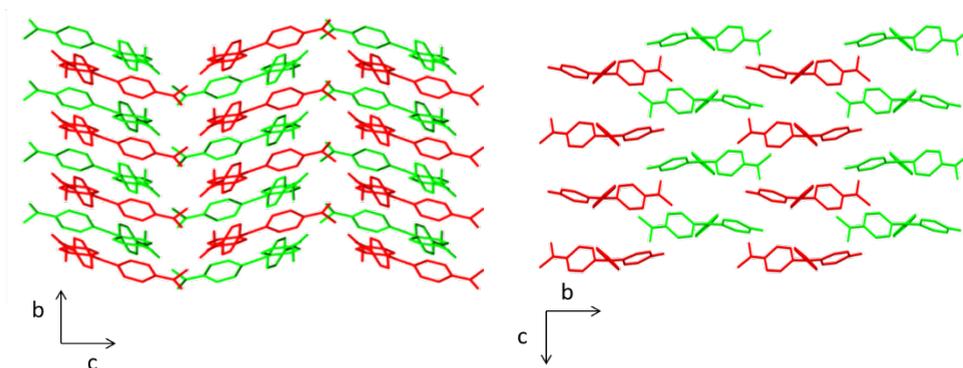
Teniendo en cuenta los valores de los ángulos diedros de los tres anillos aromáticos se puede confirmar la disposición helicoidal en **15** y **16**, Tabla 19. Los ángulos de torsión son menores en el anillo de metiluro de *p*-quinona (cerca de 20°) que en los anillos de fenilo o dimetilanilina (sobre 40°).

Para los compuestos **17**, **18** y **17.1** la rotación de los anillos aromáticos es más pronunciada debido a la presencia del grupo ciano y la hibridación sp<sup>3</sup> del átomo de carbono central C(8).

**Tabla 3.19.** Ángulos de torsión que justifican la disposición helicoidal de los compuestos **15**, **16**, **17**, **18** y **17.1**.

	Torsion angles (°)					
	C5-C7-C8-C9	C6-C7-C8-C9'	C7-C8-C9-C10	C7-C8-C9-C11	C7-C8-C9'-C10'	C7-C8-C9'-C11'
<b>15</b>	16.7(3)	18.1(3)	-143.1(2)	35.8(3)	46.0(3)	-134.6(2)
<b>16</b>	-17.3(5)	-20.4(5)	137.5(3)	-40.5(5)	-44.3(5)	139.2(3)
<b>17</b>	-87.3(14)	-144.1(12)	20.6(16)	-160.7(12)	-114.3(13)	61.9(15)
<b>18</b>	165.55(18)	105.1(2)	-61.6(3)	119.5(2)	-50.5(2)	-106.4(2)
<b>17.1</b>	151.7(6)	92.8(7)	-63.4(7)	113.3(6)	160.4(5)	-21.5(8)

En cuanto al empaquetamiento cristalino, se observan dos disposiciones moleculares diferentes para los compuestos **15** y **16**, Figura 3.28.



**Figura 3.28.** Vista del empaquetamiento cristalino del compuesto **15** (izq.) y del compuesto **18** (dcha.), a lo largo del eje *a*. Los hidrógenos se han omitido para facilitar la visión.

Aunque en ambas estructuras aparece una disposición tridimensional ABABA diferenciamos un patrón espina de pez (*herringbone*) en **15** mientras que en **16**

el motivo que se repite es disposición muro de ladrillos (*brickwork*)<sup>82</sup>. Estas disposiciones hacen que el volumen molecular sea mayor para el compuesto **15** con un valor de 457.63 Å<sup>3</sup> que en el compuesto **16**, 401.23 Å<sup>3</sup>.

En los compuestos **17**, **18** y **17.1** existen enlaces por puente de hidrógeno intermoleculares relacionados con el grupo hidroxilo y el grupo ciano O(1)-H...N(19). Los parámetros atómicos de esta interacción se reflejan a continuación en la Tabla 3.20.

**Tabla 3.20.** Distancias (Å) implicadas en los enlaces por puente de hidrógeno presentes en los compuestos **17**, **18** y **17.1**.

	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
<b>17</b>	O(1)-H...N(19) <sup>a</sup>	0.84	2.13	2.890(15)	1.511
<b>18</b>	O(1)-H...N(19) <sup>b</sup>	1.09(4)	1.78(4)	2.850(3)	1.69(3)
<b>17.1</b>	O(1)-H...N(19) <sup>c</sup>	0.84	2.03	2.839(7)	160.8

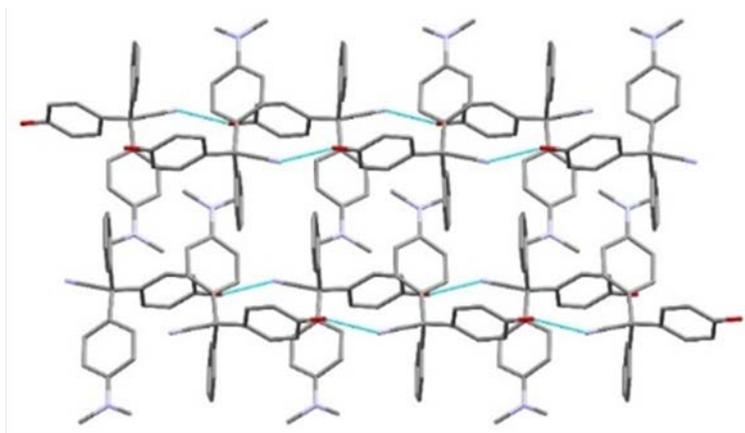
Códigos de simetría: *a* = [x-1,y,z]; *b* = [x,y-1,z]; *c* = [x-1/2,3/2-y,z-1/2]

Las distancias entre el átomo dador y el aceptor no superior a 3.2 Å y las distancias entre el átomo de hidrógeno y el átomo dador, no superior a 2.2 Å sugieren que los enlaces por puente de hidrógeno de los tres compuestos son de carácter fuerte. Las diferencias entre los enlaces de **17** y **17.1** son mínimos y por lo tanto su disposición tridimensional molecular muy semejante. Consecuentemente con esta interacción el empaquetamiento cristalino presenta patrones de enlace por puente de hidrógeno del tipo cadenas no finitas, de nomenclatura morfológica C(4)<sup>83</sup>, generando canales a través del cristal. Dichos motivos se pueden distinguir en la Figura 3.29.

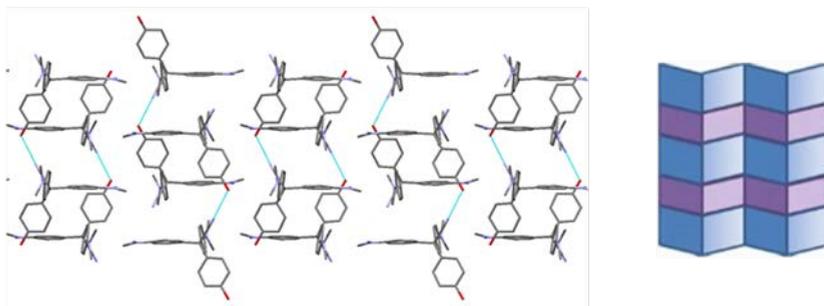
<sup>82</sup> S. Aitipamula, P. K. Thallapally, R. Thaimattam, M. Jaskólski, G. R. Desiraju, *Org. Lett.* **2002**, 4, 921.

<sup>83</sup> M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 120.

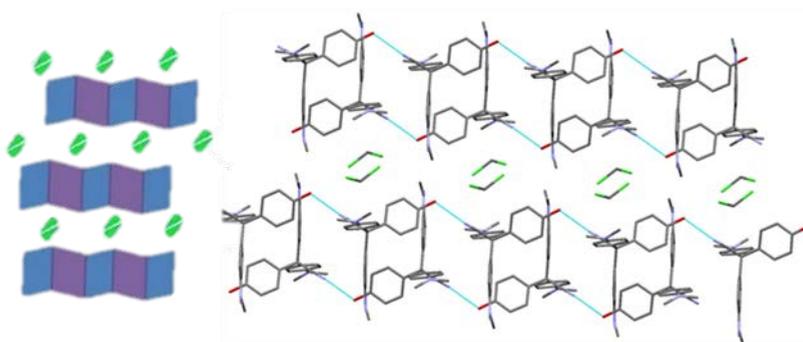
18



17



17.1



**Figura 3.29.** Empaquetamiento cristalino para **18** (a lo largo del eje *a*), **17** (a lo largo del eje *b*), **17.1** (a lo largo del eje *b*). Representación topológica de los empaquetamientos de **17** y **17.1**. El enlace por puente de hidrógeno se representa por una línea discontinua azul para los tres empaquetamientos.

El espaciado entre las cadenas es mayor para los compuestos **17** y **17.1** con respecto del compuesto **18**, en el cual las cadenas adoptan una configuración lineal. Por el contrario en las cadenas de **17** y **17.1** las moléculas se disponen en zigzag.

El espacio intercadena es mayor para **17.1** ya que alberga en su interior moléculas de disolvente  $\text{CHCl}_3$  en disposición alternada.

Otra interacción intermolecular no covalente que podemos apreciar para **17**, **18** y **17.1** es la  $\text{CH}\cdots\pi$ , Tabla 3.21.

**Tabla 3.21.** Parámetros atómicos que definen las interacciones  $\text{CH}\cdots\pi$  presentes en los compuestos **17**, **18** y **17.1**.

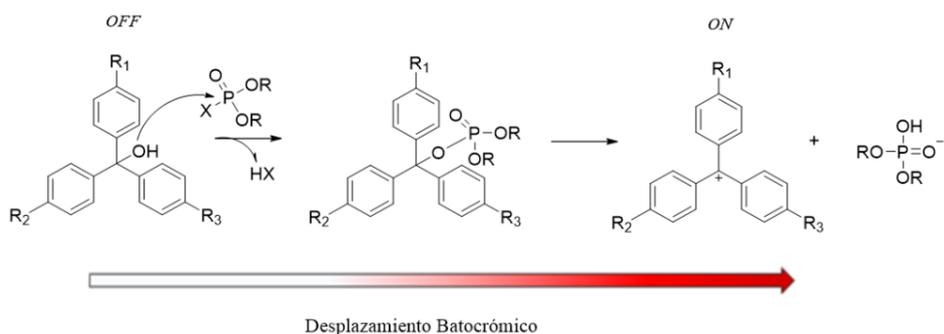
Compuesto <b>17</b>			
	$D_{pln}$ (Å)	$D_{am}$ (Å)	$\theta$ (°)
C(5)H(5)– $\pi$	2.616	2.835 (X1=C(12))	0.40
C(16)H(16)– $\pi$	2.539	2.813 (X1=C(9))	0.45
C(10)H(10)– $\pi'$	2.630	2.848 (X1=C(13'))	0.39
C(12)H(12)– $\pi'$	2.621	2.710 (X1=C(14'))	0.26
Compuesto <b>18</b>			
	$D_{pln}$ (Å)	$D_{am}$ (Å)	$\theta$ (°)
C(4)H(4)– $\pi'$	2.988	3.016 (X1=C(12'))	0.14
C(6)H(6)– $\pi'$	2.610	2.633 (X1=C(13'))	0.13
C(10')H(10')– $\pi$	2.726	2.894 (X1=C(11'))	0.34
C(12')H(12')– $\pi$	2.759	2.998 (X1=C(10'))	0.40
Compuesto <b>17.1</b>			
	$D_{pln}$ (Å)	$D_{am}$ (Å)	$\theta$ (°)
C(11')H(11')– $\pi$	2.466	2.739 (X1=C(12))	0.45
C(13')H(13')– $\pi$	2.685	2.739 (X1=C(14))	0.20
C(21)H(21)– $\pi$	2.452	2.665 (X1=C(11'))	0.40

Aparecen motivos diméricos de interacción  $\text{CH}\cdots\pi$  en los tres compuestos, como es el caso de C(4)H(4)– $\pi'$  y C(6)H(6)– $\pi'$  para **18** o C(10')H(10')– $\pi$  y C(12')H(12')– $\pi$  tanto para **18** como para **17** y C(11')H(11')– $\pi$  y C(13')H(13')– $\pi$  para **17.1**, siendo en este caso el más intenso de todos con valores de distancia

más bajos. Además también aparecen interacciones de  $\text{CH}\cdots\pi$  solitarias distintas a las nombradas anteriormente, siendo la más intensa la correspondiente a la interacción entre una molécula del derivado de triarilmetano en cuestión y el solvato que presenta en la estructura **17.1**. En esta interacción  $\text{C}(21)\text{H}(21)-\pi$ , la distancia  $D_{\text{pln}}$  presenta un valor por debajo de  $2.7 \text{ \AA}$ , situándose los átomos  $\text{C}(21)$  y  $\text{H}(21)$  de la molécula de cloroformo prácticamente perpendicular al plano  $\pi$ , aunque los ángulos muestran valores por debajo de  $1^\circ$  ya que la interacción no está situada en el centro de la nube  $\pi$  electrónica sino totalmente desplazada al átomo de carbono más cercano ( $\text{X}_1$ ).

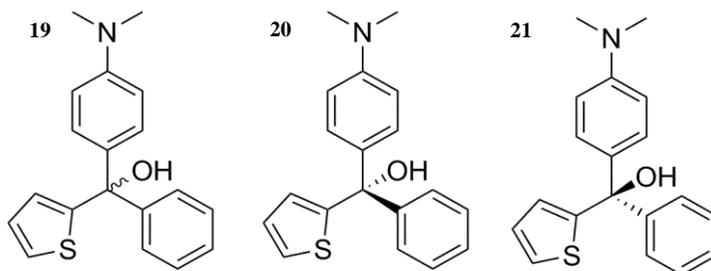
### 3.2.3.2 Triarilcarbinoles como sensores de armas químicas

Entre los distintos sensores derivados de triarilmetano preparados por nuestro grupo de investigación y que han dado lugar a resultados muy prometedores se encuentran ciertos triarilcarbinoles. Estos compuestos, en presencia de los simulantes de agentes nerviosos, experimentan una reacción inicial de fosforilación del grupo hidroxilo, seguida de la generación de un carbocatión. La aparición de esta nueva especie genera un color que varía de rojo a verde dependiendo de los sustituyentes presentes en los restos arílicos, Esquema 3.12.



**Esquema 3.12.** Mecanismo de acción de los sensores basados en los triaril carbinoles.

En esta sección se discutirá la estructura de (4-(dimetilamino)fenil)(fenil)(tiofen-2-il)metanol, (compuesto **19** (Esquema 3.13), cuya síntesis produce una mezcla racémica. Este compuesto fue diseñado para utilizarse como quimiodosímetro OFF/ON para la detección de agentes de guerra química, cambiando de incoloro a rosa, en pocos segundos, frente a los simulantes de los agentes nerviosos.<sup>84</sup>



Esquema 3.13. Compuesto *R,S* (**19**), enantiomero *S* (**20**) y enantiomero *R* (**21**).

Debido a la importancia de este compuesto se realizaron estudios cristalográficos de **19** que nos permitieron concluir que nos encontramos ante el caso de un cristal racémico.

Las mezclas racémicas compuestas por moléculas quirales pueden cristalizar como compuestos racémicos (el caso más común; una única fase cristalina en la que en la celda unidad se encuentran los dos enantiómeros en proporción 1:1), como conglomerados de cristales quirales (mezcla mecánica de cristales enantioméricamente puros; alrededor del 10% en la mayoría de los casos), o como pseudoracematos (o soluciones sólidas racémicas). Los compuestos racémicos pueden producir tanto estructuras cristalinas quirales como aquirales y pertenecer a cualquiera de los 230 grupos espaciales<sup>85</sup>, aunque alrededor del 95% de los compuestos racémicos conocidos cristalizan como cristales aquirales centrosimétricos.<sup>86</sup>

<sup>84</sup> A. M. Costero, M. Parra, S. Gil, R. Gotor, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, S. Royo, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 26, 4937.

<sup>85</sup> H. D. Flack, *Helv. Chim. Acta*, **2003**, 86, 905.

<sup>86</sup> V. Dupray, *Recrystallization of Enantiomers from Conglomerates; Recrystallization*, (2012, K. Sztwiertnia, InTech).

A través de las medidas realizadas por difracción de rayos X en monocristal pudimos deducir por las extinciones sistemáticas y los datos de la celda unidad que el grupo espacial de los cristales de **19** es sin ninguna duda  $P2_1$ . Este es uno de los 65 grupos espaciales de Sohncke, que son los grupos espaciales quirales permitidos para estructuras cristalinas quirales, y que contienen solamente operaciones de simetría de primera clase (rotaciones y translaciones).<sup>87</sup> Durante el año 2014, alrededor del 5.2% de las estructuras que hay en la base de datos cristalográfica (CSD) (de un total de 682999) pertenecen al grupo espacial  $P2_1$ .<sup>88</sup> De hecho, existen muy pocos ejemplos descritos en la literatura en los que mezclas racémicas cristalicen como cristales quirales en uno de los grupos espaciales de Sohncke<sup>89</sup>.

Con objeto de corroborar este hecho, se midió otro cristal representativo de la muestra con celda triclinica, adquiriendo la totalidad de las intensidades necesarias para resolver el cristal en el grupo espacial  $P\bar{1}$ . Resultó muy sencillo descartar esta posibilidad ya que las extinciones sistemáticas seguían siendo las correspondientes a un grupo  $P2_1$  y al someter los datos a la solución mediante métodos directos, las conexiones entre los picos Q no eran muy intuitivas. De cualquier modo, no se pudieron asignar todos los átomos ya que al ser erróneo el grupo espacial y precisar dichos datos de un grupo de mayor simetría, los desplazamientos térmicos de los picos Q eran menores, no permitiendo la asignación completa para todos los átomos de la molécula.

---

<sup>87</sup> C. Dryzun, D Avnir, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5874.

<sup>88</sup> [http://www.CSDc.cam.ac.uk/Lists/ResourceFileList/2014\\_stats\\_sgnumorder.pdf](http://www.CSDc.cam.ac.uk/Lists/ResourceFileList/2014_stats_sgnumorder.pdf)

<sup>89</sup> a) L. Fábíán, C. P. Brock, *Acta Crystallogr.*, Sect. B, **2010**, 66, 94. b) B. Dalhus, C. H. Görbitz, *Acta Crystallogr.*, Sect. B, **2000**, 56, 715. c) R. G. Kostyanovsky, V. R. Kostyanovsky, G. K. Kadorkina, *Mendeleev Commun.* **2009**, 19, 17. d) A. Steinberg, I. Ergaz, R. A. Toscano, R. Glaser, *Cryst. Growth. Des.* **2011**, 11, 1262.

### 3.2.3.2.1 Resultados y discusión

La cristalización del racemato ( $\pm$ )-**19** resultó ser todo un reto debido a elevada tendencia que muestran los triarilcarbinoles a experimentar reacciones de deshidratación. Se probaron diferentes técnicas de cristalización como la difusión de vapor o gota sentada sin obtenerse buenos resultados, hasta que finalmente se aislaron cristales aciculares incoloros de ( $\pm$ )-**19** obtenidos por difusión de líquido-líquido de una solución de heptano/2-propanol como mezcla de solventes a 4°C.

La cristalización de los enantiómeros **20** y **21** se llevó a cabo por evaporación lenta simple resultando en cristales incoloros. Las tres estructuras ( $\pm$ )-**19**, **20** y **21** pertenecen al sistema monoclinico con idéntico grupo espacial P2<sub>1</sub>. Así pues, los tres cristales de ( $\pm$ )-**19**, **20** y **21** son no centrosimétricos con una estimación probabilística de serlo de 18.1, 28.0 y 7.8% para ( $\pm$ )-**19**, **20** y **21** respectivamente. Los datos cristalinos se exponen en la Tabla 3.22. Los cristales de los enantiómeros presentan parámetros de celda muy similares entre ellos y respecto al racemato pero en distinto orden. Por lo tanto, el eje *a* para los enantiómeros **20** y **21** (alrededor de 6.6 Å) respectivamente, son similares al valor del parámetro *b* del cristal racémico (ca. 6.1 Å.), también los valores para los ejes *b* de los enantiómeros (ca. 14.6) Å, mientras que el eje *c* de ( $\pm$ )-**19** fue de 15.1 Å.

Se determinó la configuración absoluta para los cristales enantiopuros siendo *S* para **20** y *R* para **21**, resultando unos valores para el parámetro de Flack de -0.1(3) para **20** y 0.03(8) para **21**.

Además de los problemas en la cristalización de ( $\pm$ )-**19** que se han comentado anteriormente, también hubo dificultades en el proceso de resolución estructural. En un primer momento, la estructura se resolvió con dos anillos de tiofeno alcanzando un valor para el factor residual de  $R = 0.1519$ , indicio de una resolución errónea. Además también los parámetros de desplazamiento fueron muy altos mostrando diferencias sistemáticas muy significativas sobre todo para los átomos de azufre, reflejándose este hecho en los voluminosos elipsoides térmicos. Los picos Q del mapa de densidad electrónica demostraron la existencia del anillo de fenilo esperado en un principio para la molécula ( $\pm$ )-**19**, pero en cambio superpuesto a cada uno de los anillos de tiofeno. Así pues, estábamos frente a un caso de desorden enantiomérico.

El número de cristales publicados que presentan este tipo de desorden en compuestos orgánicos es muy escaso e inusual ya que hay que sumarle el hecho de ser un compuesto racémico que cristaliza en un grupo espacial quiral. El desorden se puede clasificar en dos grandes grupos: desorden posicional y desorden sustitucional.<sup>90</sup> El desorden posicional tiene lugar cuando uno de los átomos ocupa más de una posición atómica al mismo tiempo en una celda unidad (dinámico o posicional) o distribuido a lo largo de las diferentes celdas unidades (estático), atribuido a la vibración atómica.

---

<sup>90</sup>P. Müller, R. Herbst-Irmer, A. Spek, T. Schneider, M. Sawaya, *Crystal Structure Refinement: A Crystallographer's Guide to SHELXL; IUCr monographs on crystallography*, (2006, Oxford Science Publications, Oxford).

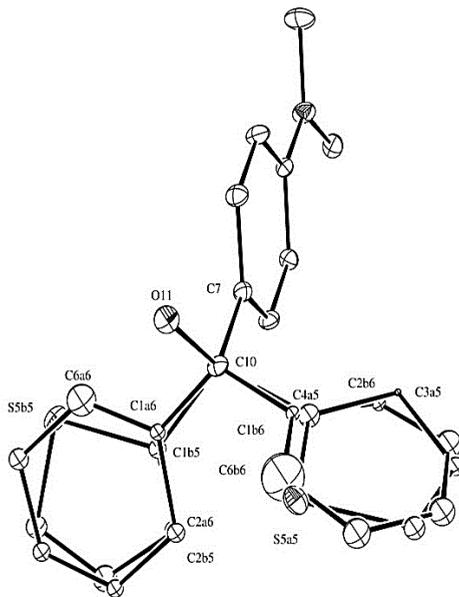
**Tabla 3.22.** Resumen de algunos de los datos cristalinos y de afinamiento para ( $\pm$ )-**19**, **20** y **21**.

	( $\pm$ )- <b>19</b>	<b>20</b> (S)	<b>21</b> (R)
Formula	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NOS	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NOS	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NOS
Crystal colour	Colourless	Colourless	Colourless
Data collection temperature (K)	120(2)	120(2)	120(2)
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic	Monoclinic
Space group	P2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub>
Cell parameters			
a (Å)	9.0500(1)	6.5672(6)	6.5739(6)
b (Å)	6.0800(1)	14.5638(13)	14.5868(12)
c (Å)	15.1000(1)	8.2949(8)	8.3126(7)
$\beta$ (°)	101.670(1)	91.341(8)	91.506(8)
Volume (Å <sup>3</sup> )	813.69(17)	793.14(13)	796.84(12)
Z	2	2	2
Calculated density (Mg/m <sup>3</sup> )	1.263	1.296	1.290
Reflections collected	3034	3096	2972
Unique reflections	2047	2144	2083
R <sub>int</sub>	0.0255	0.0971	0.0232
Final R indices [I>2 $\sigma$ (I)]	R1= 0.0509 wR2=0.1172	R1= 0.0915 wR2=0.2556	R1= 0.0300 wR2=0.0741
R indices (all data)	R1= 0.0690 wR2=0.1224	R1= 0.1188 wR2=0.3402	R1= 0.0317 wR2=0.0758
Flack Parameter	-0.08(17)	-0.1(3)	0.03(8)

En cambio, cuando diferentes tipos de átomos con propiedades de enlace similares y factores de ocupación equivalentes ocupan el mismo lugar en dos celdas diferentes la estructura presenta desorden sustitucional. El desorden enantiomérico, que es un tipo de desorden sustitucional, ocurre cuando en un cristal racémico tiene lugar la superposición de ambos enantiómeros.

El compuesto ( $\pm$ )-**19** es un caso de compuesto racémico que presenta un desorden enantiomérico en su estructura cristalina<sup>91</sup>. Este tipo de desorden le confiere una característica muy interesante desde el punto de vista estructural. Hay muy pocos ejemplos de desorden relacionados con el hecho de compartir posiciones atómicas por diferentes tipos de átomos como el caso del tripivalometano<sup>92</sup> o el caso de un derivado neutro de la nicotina<sup>93</sup>.

Como solución al problema del cuerpo rígido se utilizó la restricción AFIX66 creándose el anillo de fenilo a partir de 3 átomos asignados. A su vez, los comandos PART 1 y PART 2 fueron necesarios para solucionar el desorden atómico. En algunos ciclos de afinamiento fue posible definir una ocupación del 50% para los enantiómeros siendo el cristal ( $\pm$ )-**19** un racemato. El modelo obtenido se afinó satisfactoriamente obteniéndose un factor residual de 0.0509 para 3034 reflexiones registradas.



**Figura 3.30.** Vista ORTEP de la unidad asimétrica con elipsoides térmicos al 15%. Se presenta parte de la numeración del compuesto ( $\pm$ )-**19**. Los átomos de hidrógeno se han omitido por claridad.

<sup>91</sup> a) N. Hayashi, T. Mori, K. Matsumoto, *Chem. Commun.* **1998**, 1905. b) L. Tessler, I. Goldberg, *Acta Crystallogr.* **2005**, C61, o707.

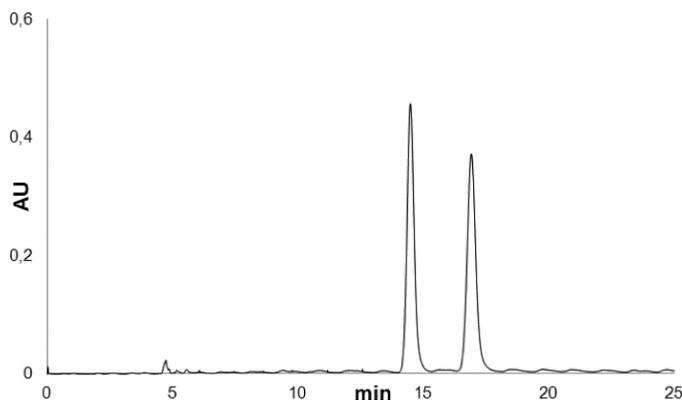
<sup>92</sup> B. Kaitner, V. Slinovic, *Acta Crystallogr.* **2005**, C63, o353.

<sup>93</sup> M. Evian, F. Felpin, C. Laurence, J. Le Breton, J. Le Questel, *Z. Kristallogr.* **2003**, 218, 753.

Como se aprecia en la Figura 3.30, los cristales del compuesto racémico contienen una molécula en la unidad asimétrica donde los enantiómeros están superpuestos, y en las mismas proporciones, compartiendo muchas de las posiciones atómicas por diferentes tipos de átomos y también poseyendo enlaces en común. En la estructura de ( $\pm$ )-**19** el anillo de dimetilnilina y el grupo OH unidos al carbono central preservan su posición mientras que el anillo de tiofeno y el de fenilo están sujetos al desorden enantiomérico.

La numeración atómica seguida para distinguir entre las dos partes enantioméricas de esta estructura es: letra *a* en el caso del enantiómero *S* y *b* para *R*. Además el número 5 hará referencia a los átomos participantes en el anillo de tiofeno y 6 para los átomos del anillo de fenilo. De este modo, se puede observar dicho desorden en los cuatro anillos presentes en la estructura: parte *S* (anillo de tiofeno: C1a5, C2a5, C3a5, C4a5 y S5a5) y para el anillo de fenilo: (C1a6, C2a6, C3a6, C4a6, C5a6 y C6a6)) parte *R* anillo de tiofeno: (C1b5, C2b5, C3b5, C4b5 y S5b5) y para el anillo de fenilo: (C1b6, C2b6, C3b6, C4b6, C5b6 y C6b6). También el volumen del racemato resultó mayor en comparación con los enantiómeros con un valor de 813.69 Å<sup>3</sup> debido al efecto de la superposición de ambos enantiómeros en la misma molécula presentando un volumen para **20** y **21** de 793.14 y 796.84 Å<sup>3</sup> respectivamente.

Con objeto de obtener una mayor información relacionada con este compuesto, se decidió separar ambos enantiómeros de la mezcla racémica utilizando la técnica de HPLC mediante fase móvil quiral, para posteriormente analizar las diferencias estructurales de los cristales enantioméricamente puros correspondientes. El tiempo de retención para cada enantiómero fue de 14 min (**20**) y 16 min (**21**). Ambos picos presentaron la misma área de integración, Figura 3.31.



**Figura 3.31.** Cromatograma obtenido de la resolución enantiomérica del compuesto (±)-**19** mediante HPLC utilizando una columna quiral CHIRALPAK® IC de 5  $\mu\text{m}$ , utilizando como fase móvil n-Heptano/2-Propanol (90:10) (v/v) y un flujo de 3 mL/min.

A partir de las medidas de la actividad óptica se determinó la rotación específica. Así pues el **20** resultó levorrotatorio con rotación específica  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 17^\circ$  y **21** resultó dextrorrotatorio con rotación específica  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 16^\circ$ . La estructura de ambos enantiómeros fue elucidada, así como su configuración absoluta mediante análisis de difracción de rayos X (Figura 3.32). El compuesto (-)-**20** se identificó como el enantiómero *S* y (+)-**21** como el enantiómero *R*.

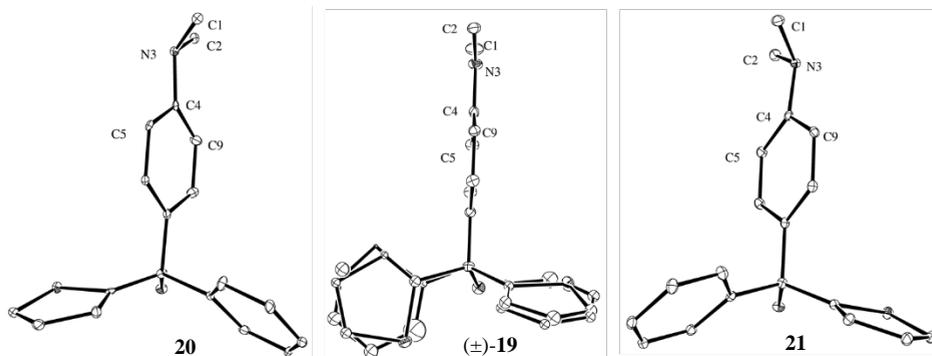
En cuanto a las características geométricas, los tres anillos aromáticos que definen el esqueleto de los triarilcarbinolos están dispuestos a modo de turbohélice<sup>94</sup>. Como se muestra en la Tabla 3.22, en el compuesto racémico los ángulos de torsión para ambos enantiómeros presentan interesantes similitudes. Así pues, el ángulo de torsión correspondiente a la parte *R* del racemato es de  $172.4^\circ$ , parecida al ángulo de torsión del anillo de tiofeno de la parte *S*,  $173.7^\circ$ , debido a la superposición de ambos anillos. El mismo efecto aparece para el resto de anillos aromáticos afectados por el desorden.

<sup>94</sup> a) S.R. Keum, S. J. Roh, Y. N. Kim, D. H. Im, S. Y. Ma, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, 30, 2608. b) L. E. Ochando, J. Rius, D. Louër, R. M. Claramunt, C. Lopez, J. Elguero, J. M. Amigó, *Acta Crystallogr.*, **1997**, B53, 939.

**Tabla 3.22.** Ángulos de torsión de los anillos aromáticos siendo ap: antiperiplanar; ac: anticlinal; sc: sinclinal; sp: sinperiplanar.

	Racémico		Enantiómeros	
	( <i>S</i> )	( <i>R</i> )	( <i>S</i> )- <b>20</b>	( <i>R</i> )- <b>21</b>
C7-C10-(C4a5, C1b6)-(S5a5, C6b6)	173.7(8)° <b>ap</b>	172.4(16)° <b>ap</b>	78.3(11)° <b>+sc</b>	-78.7(3)° <b>-sc</b>
C7-C10-(C4a5,C1b6)-(C3a5,C2b6)	-3.5(15)° <b>-sc</b>	-8.8(14)° <b>sp</b>	-101.6(14)° <b>-ac</b>	101.1(4)° <b>+ac</b>
C7-C10-(C1a6,C1b5)-(C2a6, C2b5)	112.8(14)° <b>+ac</b>	104.6(18)° <b>+ac</b>	62.8(12)° <b>+sc</b>	-59.5(4)° <b>-sc</b>
C7-C10-(C1a6, C1b5)-(C6a6, S5b5)	-67.2(15)° <b>-sc</b>	-71.6(10)° <b>-sc</b>	-119.4(11)° <b>-ac</b>	119.6(3)° <b>+ac</b>

Sin embargo los valores de los ángulos de torsión (*S*)-(-)-**20** y (*R*)-(+)-**21** son muy similares mientras que comparados con los del racémico ( $\pm$ )-**19** son claramente muy diferentes. Este factor se puede justificar por la ausencia de desorden en las estructuras de los compuestos (*S*)-(-)-**20** y (*R*)-(+)-**21**. Otra diferencia estructural importante aparece en el grupo dimetilamino, el cual adopta diferente disposición en el compuesto ( $\pm$ )-**19** que en (*S*)-(-)-**20** y (*R*)-(+)-**21**, Figura 3.32.



**Figura 3.32** Vista ORTEP de los compuestos **20**, ( $\pm$ )-**19** y **21**, con los elipsoides al 15%.

Por lo tanto, los ángulos de torsión C(1)-N(3)-C(4)-C(5) y

C(2)–N(3)–C(4)–C(9) en el cristal racémico están cercanos a cero. La planariedad del grupo dimetilamino en el racemato es obvia siendo aproximadamente 120° el valor del ángulo formado por los carbonos y el átomo de nitrógeno y la distancia C(4)–N(3) de un valor de 1.410 Å (ver Tabla 3.23). Podemos corroborar este efecto si comparamos los valores encontrados en la bibliografía que estipulan  $d_{C_{ar}-N(C\#)_2} = 1.371 \text{ Å}$  para un nitrógeno<sup>95</sup>  $sp^2$  y valores de entre 1.384–1.400 Å para otros compuestos similares derivados de este carbinol como son: Sunset Orange (SO), Verde de Malaquita (MG) y Cristal Violeta (o Violeta de Metilo, CV)<sup>96</sup>.

**Tabla 3.23.** Ángulos de torsión, distancias atómicas y ángulos para el grupo dimetilamino en el compuesto ( $\pm$ )-**19**, (*S*)-(–)-**20** y (*R*)-(+)–**21**.

	Torsion Angles (°)		Atomic Bond	Angles (°)	
	C(1)-N(3)-C(4)-C(5)	C(2)-N(3)-C(4)-C(9)	Distances (Å)	C(1)-N(3)-C(4)	C(2)-N(3)-C(4)
( $\pm$ )- <b>19</b>	0.9(7)	-4.9(6)	1.409(6)	120.5(4)	121.5(4)
( <i>S</i> )-(–)- <b>20</b>	60.4(13)	2.6(15)	1.432(14)	113.6(10)	114.5(9)
( <i>R</i> )-(+)– <b>21</b>	-59.6(4)	-3.9(4)	1.435(4)	113.9(3)	115.1(3)

Por el contrario, ambas estructuras correspondientes a los enantiómeros presentan una disposición piramidal del átomo de nitrógeno con un C–N–C cercano a 114° y distancia de C(4)–N(3) más larga que la mencionada previamente para el caso del racémico, con valores de 1.432 y 1.435 Å. El ángulo de torsión C(1)–N(3)–C(4)–C(5) fue de 60.4° para (*S*)-(–)-**20** y el mismo valor pero en dirección opuesta para el enantiómero *R* (-59.6°).

La conformación piramidal del grupo dimetilamino para los enantiómeros se debe a una interacción intermolecular, un enlace de hidrógeno que está presente en ambos enantiómeros y que es crucial en el empaquetamiento cristalino.

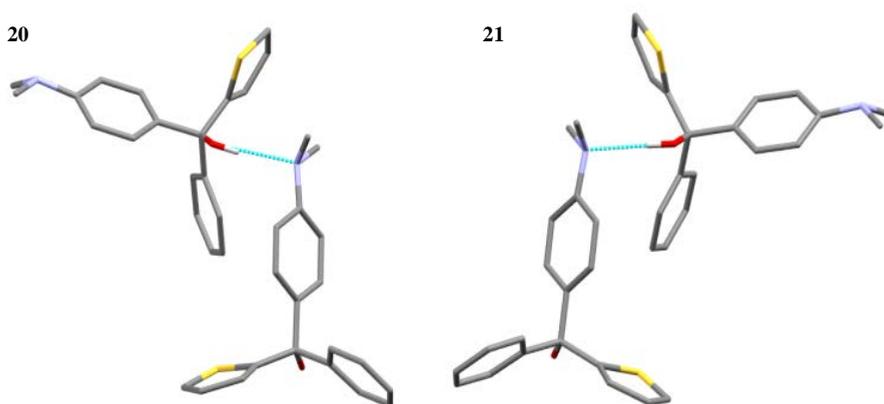
<sup>95</sup> F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. G. Taylor, *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, S1.

<sup>96</sup> A. Bacci, E. Bosetti, M. Carcelli, P. Pelagatti, G. Pelizzi, D. Rogolino, *Cryst. Eng. Comm.* **2006**, *8*, 233.

El enlace por puente de hidrógeno observado en **20** y **21** no está presente para el caso del compuesto racémico ( $\pm$ )-**19** (Figura 3.33). Los átomos implicados en este enlace de hidrógeno corresponden al N del grupo de dimetilamino y al O del grupo de hidroxilo del átomo de oxígeno de la molécula adyacente, Tabla 3.24.

**Tabla 3.24.** Parámetros geométricos que definen el enlace por puente de hidrógeno para **20** and **21**. (Å, °)

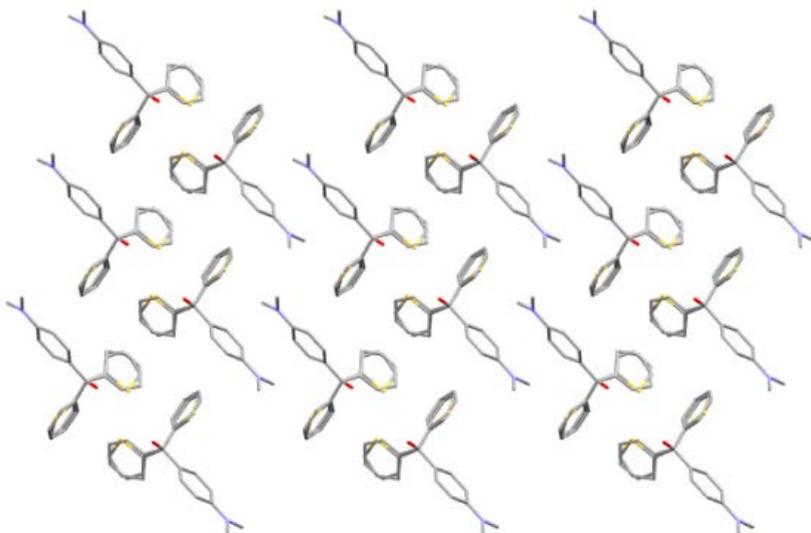
D-H...A	D-H	H...A	D-H...A	D...A	Códigos de simetría
( <b>20</b> ) O(1)-H(1)...N(3)	0.840	2.06	173.3	2.900(12)	N(3) [-x+1, y-1/2, -z+1]
( <b>21</b> ) O(1)-H(1)...N(3)	0.85(4)	2.05(4)	176(4)	2.906(4)	N(3) [-x+1, y+1/2, -z+2]



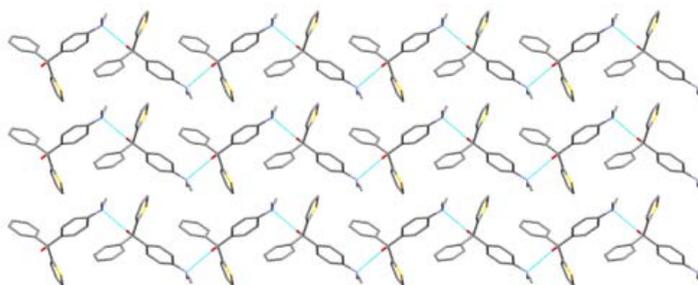
**Figura 3.33.** Enlace por puente de hidrógeno en **20** y **21**.

La disposición molecular en el espacio para los enantiómeros corresponde a una asociación cabeza-cola o *tail-to-head* definiéndose cadenas en *zigzag* entre las capas moleculares. En cambio, la ausencia de puentes de hidrógeno y la tendencia a ocupar el máximo espacio posible disponen a las moléculas del racemato como cola-cola (*tail-to-tail*), dibujando un motivo espina de pez<sup>82</sup> (*herringbone*), Figura 3.34.

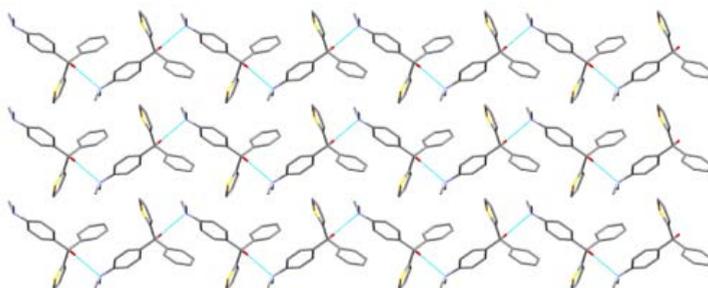
19



20



21



**Figura 3.34** Empaquetamiento cristalino de **19** a lo largo del eje *b*, **20** y **21** a lo largo del eje *a*.

Por este motivo, si se compara la densidad del empaquetamiento en el cristal racémico ( $1.263 \text{ g/cm}^3$ ) con la de los dos enantiómeros ( $1.296^{\circ}$  y  $1.290 \text{ g/cm}^3$  respectivamente) la densidad media de los cristales enantioméricos puros es aproximadamente un 2.4% mayor que en los cristales del racemato.

### 3.3 CONCLUSIONES

Se han determinado las estructuras cristalinas por difracción de rayos X en monocristal de varios quimiosensores colorimétricos realizándose un estudio detallado de las distintas interacción débiles (IDs) implicadas en la estructura cristalina y estudiando las similitudes y diferencias entre cada una de las familias de compuestos (derivados de: OMCP, BODIPY y triarilmetano).

Respecto a las estructuras de los calix[4]pirroles sustituidos, tanto **1** como **2** presentan una conformación 1,3-alternada para el anillo de calix[4]pirrol y establecen un enlace por puente de hidrógeno intramolecular el cual provoca una pérdida de la coplanaridad esperada entre el sustituyente p-dimetilaminobenzoil y el anillo de pirrol adyacente.

En la familia derivados del BODIPY, para los compuestos **3-5.1** (sensores de aniones y de simulantes de armas químicas) se observó un frecuente desorden térmico implicando moléculas de solvato (para **3**, **4** y **5.1**), correspondiente al grupo sustituido en posición ocho del cuerpo del BODIPY (**4**, **5** y **5.1**) Además se observó desorden en uno de los anillos de pirrol de **4** y en diversos grupos metilo en el cuerpo del BODIPY en **5**. Los anillos de calix[4]pirrol para **3** y **4** muestran una conformación 1,3-alternada. Las principales IDs reconocidas en esta serie de compuestos fueron diversos enlaces por puente de hidrógeno para **3** (intramolecular) y **4** (intra- e intermolecular), implicando además algunas moléculas desordenadas, así como ID  $\pi-\pi$  en **5** y **5.1**.

Los derivados halogenados (**6**, **7**, **8**, **9** y **11**) cristalizaron en el mismo grupo espacial  $P 2_1/n$  presentando muchas similitudes en sus estructuras, tanto en las numerosas IDs relacionadas con los átomos de halógeno y con los sistemas  $\pi$  como en el empaquetamiento. Las similitudes en **7** y **8** se extienden a su vez en el desorden térmico que presentan. Se realizó un estudio comparativo en la torsión del anillo aromático sustituido en posición ocho en el BODIPY utilizando para ello algunas estructuras similares depositadas en la CSD, estando sujeta dicha

torsión a efectos estéricos.

En relación a los derivados de BODIPY diseñados como sensores de cationes, **12** presenta una conformación de hemicianina formando sintones diméricos mediante enlace por puente de hidrógeno. Se observó una marcada conformación plegada en forma de caja para **13**, en la que ambos BODIPYs se hallan enfrentados, provocada posiblemente por un enlace por puente de hidrógeno intramolecular. Por el contrario, **14** no mostró ningún enlace por puente de hidrógeno y posiblemente eso explique la conformación extendida observada para este compuesto.

En los compuestos derivados del triarilmetano (sensores de HCN y de agentes nerviosos) se observó una disposición helicoidal en los tres anillos aromáticos de cada compuesto (**15-21**). Los empaquetamientos cristalinos de **15** y **16** muestran claras diferencias entre sí (*herringbone* para **15** y *brickwork* para **16**) mientras que para los compuestos **17-18.1** dichos empaquetamientos se rigen por los enlaces por puente de hidrógeno presentes y por IDs del tipo  $\text{CH}\cdots\pi$ .

Finalmente, el compuesto racémico ( $\pm$ )-**19**, cristalizó como cristal quiral en un grupo espacial no centrosimétrico  $P2_1$ , uno de los grupos de Sohnke. Se estudió exhaustivamente el interesante caso de desorden enantiomérico presentado por **19** donde existe una superposición de sus dos formas enantioméricas en la misma celda unidad y se comparten posiciones atómicas por distintos tipos de átomos. Se resolvió el compuesto ( $\pm$ )-**19** mediante HPLC quiral obteniéndose cristales de ambos enantiómeros por separado (**20** y **21**) y determinándose su configuración absoluta. Se detectó la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular presente en ambos enantiómeros, pero no en el compuesto racémico, dando lugar a cadenas en *zigzag* entre las capas moleculares siendo mayor la densidad del empaquetamiento cristalino en los cristales de los enantiómeros que en el racemato.

### 3.4 MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.4.1 Purificación por cromatografía líquida en columna

Los compuestos **1**, **2**, **17**, y **18** fueron purificados mediante cromatografía de columna. Para ello se utilizó sílica-gel como fase estacionaria y los eluyentes que se muestran en la Tabla 3.25. Para identificar las distintas fracciones en cada una de las purificaciones mediante cromatografía en capa fina (TLC) se utilizaron placas de sílice del tipo Silica gel 60 F254 adquiridas en Merck.

**Tabla 3.25** Relación de los eluyentes utilizados en el proceso de purificación por cromatografía líquida en columna para cada compuesto cristalizado.

Compuesto	Eluyentes y relación (v/v)
<b>1</b>	Hex:AcOEt:Et <sub>3</sub> N (9:1:1)
<b>2</b>	Hex:AcOEt:Et <sub>3</sub> N (8:2) → (4:6)
<b>17</b>	Hex:AcOEt:Et <sub>3</sub> N (8:2:1)
<b>18</b>	Hex:AcOEt:Et <sub>3</sub> N (8:2:1)

#### 3.4.2 Separación enantiomérica mediante HPLC

##### *Compuesto 19*

La separación enantiomérica se llevó a cabo mediante cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) utilizando un sistema Hitachi series equipado con una bomba L-21300 y un detector monocromático de *array* de diodos L-7450 monitorizado a una longitud de onda de 300 nm. La columna de HPLC utilizada fue una columna CHIRALPAK® IC de 5 µm de tamaño de Agilent Technologies.

La fase móvil fue de 90:10 (v/v) mezcla de n-heptano/2-propanol. La muestra a tratar del cristal racémico ( $\pm$ )-**19** se disolvió en los mismos disolventes y proporción de la fase móvil a una concentración de 2 mM para la columna quiral preparativa. Ambos enantiómeros se recogieron en viales de vidrio separados. El experimento se llevó a cabo a temperatura ambiente utilizando un flujo de 3 mL/min inyectando un volumen de 250  $\mu$ L de racemato por cada pinchazo.

### 3.4.3 Medida de la actividad óptica de los *Compuestos 20 y 21*

La actividad óptica de las disoluciones enantioméricamente puras de los compuestos **20** y **21** se midió en un polarímetro Perkin Elmer 343 equipado con una lámpara de sodio a 589 nm a 25°C. Para ello se utilizó 1 mL de disolución 3.2857 mg/mL para **20** y 3.5000 mg/mL para **21** en n-heptano/2-propanol 90:10 (v/v) mediante una cubeta de 10 cm de longitud. La actividad óptica observada fue de  $\alpha(20) = -0.056^\circ$  y  $\alpha(21) = 0.055^\circ$ . A partir de estos datos y mediante la Ecuación 3.3 se calculó la rotación específica.

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha}{l \cdot c} \quad (3.3)$$

Donde  $T$  es la temperatura a la cual se ha realizado el experimento (25 °C en nuestro caso),  $\lambda$  corresponde a la longitud de onda de la luz (línea D del sodio, 589 nm),  $\alpha$  es la actividad óptica medida,  $l$  la longitud de la cubeta en dm y  $c$  la concentración de la muestra en g/mL.

### 3.4.4 Métodos de Cristalización y descripción de los cristales

#### *Compuestos 1 y 2*

A partir de la evaporación simple de una disolución saturada de **1** en CH<sub>3</sub>CN y **2** en CH<sub>3</sub>CN/hexano se obtuvieron monocristales de morfología prismática y de un llamativo color anaranjado. El tamaño de los cristales medidos fue: (0.13×0.08×0.04) mm<sup>3</sup> y (0.06×0.03×0.02) mm<sup>3</sup> para **1** y **2** respectivamente.

#### *Compuestos 3, 4, 5 y 5.1*

Los cristales de los compuestos **3**, **4**, **5** y **5.1** se obtuvieron mediante evaporación simple en placa Petri de sendas disoluciones en acetonitrilo. Los cristales de los compuestos **3** y **4** presentaron un color rojo intenso muy oscuro y la iridiscencia típica de los BODIPY. El cristal de **3** con dimensiones (0.12×0.11×0.08) mm<sup>3</sup> presentó una morfología prismática así como para **5** y **5.1** ((0.17×0.11×0.09) y (0.12×0.10×0.08) mm<sup>3</sup>) mientras que el cristal del compuesto **4** con dimensiones (0.11×0.10×0.03) mm<sup>3</sup> se pudo catalogar como plato. La calidad de los cristales presentaron un buen patrón de difracción a priori, aunque más tarde no resultaron ser de muy buena calidad como se ha mostrado en el apartado **3.2.4.3.1** Resultados y discusión.

#### *Compuestos 6, 7, 8, 9, 10 y 11*

Todos los cristales de esta serie de compuestos se obtuvieron mediante difusión líquido-líquido utilizando acetato de etilo para preparar la disolución saturada y hexano como agente precipitante. El color de dichos cristales fue de un rojo intenso mostrando también la iridiscencia verde propia de los compuestos BODIPY. El hábito cristalino y las dimensiones fueron: para **6** aspecto bloque (0.07×0.05×0.03) mm<sup>3</sup>; para **7** aspecto rombo (0.20×0.17×0.10) mm<sup>3</sup>; para **8** aspecto prisma (0.15×0.14×0.09) mm<sup>3</sup>; para **9** aspecto rombo (0.20×0.11×0.02)

mm<sup>3</sup>; para **10** no se recopilaban dichos datos; **11** aspecto plato (0.10×0.05×0.02) mm<sup>3</sup>.

### ***Compuestos 12, 13 y 16***

Los cristales del compuesto **12** se obtuvieron de una disolución saturada de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter por evaporación simple a baja temperatura (4 °C en nevera) mediante el uso de un cristizador. Los cristales presentaron un aspecto prismático de un amarillo luminoso muy translúcido de dimensiones (0.77×0.10×0.05) mm<sup>3</sup>.

Los cristales de los compuestos **13** y **14** se obtuvieron por el método de choque térmico de sendas disoluciones en DMSO. La poca o ninguna solubilidad mostrada por ambos compuestos no permitió utilizar disolventes más volátiles. Los cristales obtenidos de **13** mostraron un brillante color amarillo-verde (intuyéndose la fluorescencia) y los de **14** presentaron un color un poco más anaranjado. Las dimensiones de los cristales medidos fueron de (0.15×0.06×0.04) mm<sup>3</sup> y (0.07×0.05×0.04) mm<sup>3</sup> para **13** y **14** respectivamente.

### ***Compuestos 15, 16, 17, 18 y 18.1***

Se disolvieron 5 mg aproximadamente de cada compuesto en 500 µL del disolvente apropiado, se depositaron en viales de vidrio de 5 mL y se almacenaron en refrigeración a 4 °C. Se obtuvieron cristales óptimos para el análisis por difracción de rayos X mediante evaporación lenta de sus disoluciones saturadas de cloroformo, compuesto **15** y del polimorfo de solvatación **18.1**, de acetato de etilo (compuesto **16**) y de diclorometano (compuestos **17** y **18**). Se seleccionaron cristales de cada compuesto de las siguientes medidas: (0.48×0.36×0.11) mm<sup>3</sup> y (0.11×0.06×0.02) mm<sup>3</sup> para los compuestos **15** y **16**; (0.07×0.04×0.01) mm<sup>3</sup>, (0.14×0.06×0.04) mm<sup>3</sup>, y (0.16×0.09×0.05) mm<sup>3</sup> para **17**, **18** y **18.1** respectivamente.

### Compuestos ( $\pm$ )-**19**, **20** y **21**

La cristalización del racemato ( $\pm$ )-**19** resultó ser todo un reto debido a la alta reactividad que muestran los triarilcarbinoles susceptibles a la hidratación, y por lo tanto a la pérdida del grupo hidroxilo ternario, degradándose fácilmente. Se probaron diferentes técnicas de cristalización como la difusión de vapor o gota sentada sin obtenerse buenos resultados, hasta que finalmente se aislaron cristales aciculares incoloros de ( $\pm$ )-**19** obtenidos por difusión de líquido-líquido de una solución de heptano/2-propanol como mezcla de solventes a 4°C. La cristalización de los enantiómeros **20** y **21** se llevó a cabo por evaporación simple lenta resultando de éstos cristales incoloros. Las dimensiones de los cristales utilizados para registrar los datos de difracción fueron los siguientes: (0.30×0.25×0.20) mm<sup>3</sup>, (0.20×0.10×0.08) mm<sup>3</sup> y (0.14×0.13×0.11) mm<sup>3</sup> para ( $\pm$ )-**19**, **20** y **21**.

#### 3.4.5 Difracción de rayos X: Toma de datos, resolución y afinamiento

Los cristales se montaron sobre diversos *loops* de nylon, (Hampton) impregnados de lubricante Fomblin. Cada vez el *loop* se ajustó sobre la base de la cabeza de cobre del pin magnético.

Para la toma de datos se utilizó un difractómetro *Oxford Gemini S Ultra* equipado con fuente de molibdeno ( $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ) y detector CSD *Sapphire*, bajo atmósfera de frío mediante nitrógeno a 120(2) K. La reducción de datos se llevó a cabo mediante el software provisto por Agilent, *CrysAlisPro*<sup>97</sup> en sus versiones 1.171.37.35 y 1.171.34.41. Las estructuras se resolvieron y afinaron mediante *SHELX*<sup>98</sup> (versiones 1997 y 2014) integrado en el paquete de programas *WinGX*<sup>99</sup> por métodos directos y ajuste por mínimos cuadrados en  $|F|^2$ . Todos los gráficos, imágenes y algunas de las medidas atómicas se han realizado con el

<sup>97</sup> Agilent (2014) and Agilent (2010), *CrysAlisPRO*, versions 1.171.37.35 and 1.171.34.41. Agilent Technologies, UK Ltd, Yarnton, England.

<sup>98</sup> G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. C*, **2015**, 71, 3.

<sup>99</sup>a) J. L. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1999**, 32, 837. b) J. L. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **2012**, 45, 849.

software MERCURY<sup>100</sup>, ORTEP-III<sup>101</sup> y PLATON<sup>69</sup>.

### **Compuestos 1 y 2**

Para los compuestos **1** y **2** todos los átomos de hidrógeno se calcularon geoméricamente con parámetros de desplazamiento fijos, excepto el hidrógeno implicado en el enlace por puente de hidrógeno que se afinó isotrópicamente para ambos cristales. Las estructuras de los compuestos **1** y **2** se depositaron en la base de datos cristalográfica de Cambridge (CSD) con códigos CCDC 879852 para **1** y CCDC 879855 para **2**.

### **Compuestos 3, 4, 5 y 5.1**

En los cristales de los cuatro compuestos existe desorden térmico en mayor o menor grado, como se ha discutido en el apartado de resultados y discusión. Por este motivo, los hidrógenos pertenecientes a los átomos desordenados (que no ocupan el 100%) no se han asignado y tampoco se han calculado geoméricamente sino que se han mantenido ausentes.

Para el compuesto **3** fueron asignados los átomos hidrógeno del anillo de benceno, los correspondientes a los carbonos del cuerpo del indaceno en posición dos y seis en el corazón del BODIPY, los correspondientes al doble enlace de unión entre grupos (BODIPY-OMCP), un grupo metil del cuerpo del OMCP y los correspondientes a los anillos de pirrol. El resto de átomos hidrógeno para **3** se calcularon geoméricamente.

Con respecto al compuesto **4**, tan sólo se localizaron en el mapa de Fourier los hidrógenos correspondientes al doble enlace de unión entre grupos (BODIPY-

---

<sup>100</sup> C. F. Macrae, J. I. Bruno, J. A. Chisholm, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P. A. Wood, *J. Appl. Crystallogr.* **2008**, 41, 466.

<sup>101</sup> J. L. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, 30, 565.

OMCP) y los correspondientes a los anillos de pirrol, el resto se calcularon geoméricamente.

En el caso de los compuestos **5** y **5.1** se localizaron en el mapa de Fourier los átomos de hidrógeno: H(6), H(12), H(12'), H(13), H(13'), H(16), H(16') para **5** y H(8), H(10), H(9) y H(27) para **5.1** (ver apéndice digital). El resto de los átomos de hidrógeno se calcularon geoméricamente.

La estructura del compuesto **5** se depositó en la base de datos cristalográfica de Cambridge (CSD) con código CCDC 982038.

### **Compuestos 6, 7, 8, 9, 10 y 11**

Esta serie de cristales de los compuestos BODIPY-halogenados se han caracterizado por presentar patrones de difracción de muy buena calidad, obteniéndose intensidades abundantes claras y bien definidas. Para el caso del compuesto **10** sólo se midieron los parámetros de celda ya que se encontró la misma estructura en la CSD y por lo tanto se decidió no medirla nuevamente. Estos parámetros de celda presentaron unos valores de:  $a = 12.10 \text{ \AA}$ ,  $b = 8.19 \text{ \AA}$ ,  $c = 18.06 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\beta = 9.58^\circ$ ,  $\gamma = 90^\circ$ ;  $V = 1791.776 \text{ \AA}^3$ ;  $Z = 4$ ; grupo espacial  $P2_1/c$ ; Todos ellos idénticos a la estructura depositada en la CSD de nombre y código: ZARDUT, CCDC 863227. Los hidrógenos correspondientes a las estructuras **7** y **8** se asignaron localizándose dentro del mapa de Fourier y también para la mayoría de los correspondientes a la estructura **9**. En el caso de **11** la mitad de los hidrógenos se localizaron y la otra mitad se calcularon geoméricamente mientras que, para el caso de la estructura **6** todos los hidrógenos se calcularon geoméricamente. Tanto **7** como **9**, sustituidos por un bromo y un yodo respectivamente en el BODIPY en posición dos, presentan desorden en éste átomo de halógeno el cual se ha analizado en el apartado correspondiente.

### ***Compuestos 12, 13 y 14***

La estructura del compuesto **12** se depositó en la base de datos cristalográfica de Cambridge (CSD) con código CCDC 966420 y todos los hidrógenos de la estructura se localizaron en el mapa de Fourier así como para el caso de **14**. En cambio, para **13** la gran mayoría de átomos hidrógeno se calcularon geométricamente salvo uno de los implicados en el grupo ciclen, otro perteneciente a uno de los pirroles y algunos de los presentes en una de las moléculas de solvato.

### ***Compuestos 15 y 16***

Los datos cristalinos de los compuestos **15** y **16** se depositaron en la base de datos cristalográfica de Cambridge (CSD) con códigos CCDC 1413997 para **15** y CCDC 1413998 para **16** y todos los hidrógenos de ambas estructuras se localizaron en el mapa de Fourier.

### ***Compuestos 17, 18 y 18.1***

Todos los átomos diferentes a hidrógeno se afinaron anisotrópicamente y todos los átomos de hidrógeno se localizaron en el mapa de diferencias de Fourier afinándose isotrópicamente excepto: H14' para **18**; todos los hidrógenos de los compuestos **17** y **18.1**, que fueron calculados geométricamente.

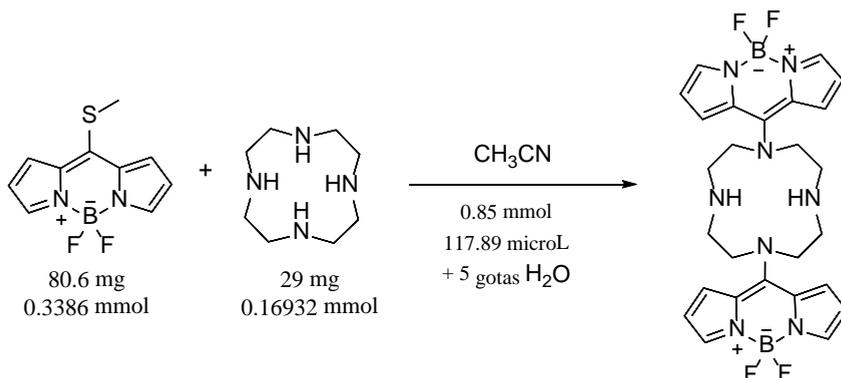
### ***Compuestos 19, 20 y 21***

Las posiciones de los átomos de hidrógeno de ( $\pm$ )-**19** y **20** se calcularon geométricamente mientras que en el caso de **21** se localizaron mediante el mapa de Fourier y sus parámetros se afinaron isotrópicamente. Los datos cristalinos de los compuestos **19**, **20** y **21** se depositaron en la base de datos cristalográfica de Cambridge (CSD) con códigos CCDC 1057142-1057144 respectivamente.

### 3.4.6 Síntesis

Durante el desarrollo de esta tesis doctoral, también se llevó a cabo la síntesis de algunos de los compuestos de los cuales se ha realizado el análisis estructural, con el fin de obtener más cantidad de muestra para la obtención de cristales y otros ensayos de tipo espectroscópico. En este apartado se resumen las condiciones experimentales de las síntesis realizadas. Los detalles de las síntesis del resto de compuestos que no aparecen en este apartado se puede encontrar en la bibliografía citada ya que dichas síntesis se han llevado a cabo en el grupo de investigación. Todos los reactivos se adquirieron comercialmente y fueron usados sin purificación previa. El THF se secó por destilación sobre Na(s) bajo atmósfera de argón y en presencia de benzofenona como indicador. Los espectros de resonancia magnética (RMN) de protón y de  $^{13}\text{C}$  se llevaron a cabo mediante los equipos Bruker DRX-300 MHz, Bruker DRX-500 (500 MHz para  $^1\text{H}$  y 126 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) y Bruker Avance 400 MHz (400 MHz para  $^1\text{H}$  y 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Los espectros de masas de alta resolución (HR-MS) se registraron con un espectrómetro de masas con analizador cuadrupolar 5973N (Agilent).

#### Compuesto 13

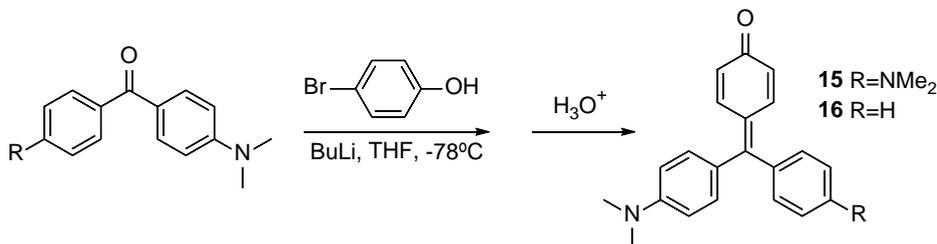


Esquema 3.14. Síntesis de 13.

La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y bajo agitación constante (Esquema 3.14). Se añadió la cantidad indicada de 1,4,7,10-tetraazacyclododecano gota a gota sobre una disolución de tiometil- BODIPY en CH<sub>3</sub>CN y 5 equivalentes de TEA. Posteriormente se añadieron 5 gotas de agua. La reacción se controló mediante TLC y tras 3 h se dio por terminada. Se filtró el sólido amarillo, se lavó y secó. Se obtuvieron 93.5 mg de producto con un 58% de rendimiento. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 7.43 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J* = 2.3, 1.0 Hz, 2H), 6.40 (dd, *J* = 3.9, 2.2 Hz, 2H), 4.25 (bs, 4H), 3.09 (bs, 4H). HR-MS para **13** (C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>B<sub>2</sub>F<sub>4</sub>N<sub>8</sub>) [M+H<sup>+</sup>]: 552.27; encontrada: 553.2782.

### Compuestos 15 y 16

Los compuestos **15** y **16** fueron sintetizados por litiación de 4-bromofenol con dos equivalentes de butil litio, seguido de adición a la diarilcetona correspondiente. Por último, se realizó un tratamiento ácido para forzar la deshidratación de los carbinoles obteniendo así los colorantes deseados<sup>102</sup> (Esquema 3.15).



Esquema 3.15. Síntesis de los compuestos **15** y **16**.

Compuesto **15**: RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H), 7.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 9.3 Hz, 4H), 3.26 (s, 12H). RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.29, 156.27, 140.61, 138.97, 126.85, 117.73,

<sup>102</sup> R. Gotor, A. M. Costero, S. Gil, M. Parra, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, *Chem-Eur J.*, (2011), 17, 11994.

117.12, 114.84, 112.62, 40.47; Compuesto **16**: RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.58–7.53 (m, 2H), 7.51–7.46 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.41 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 3.11 (s, 6H). RMN-<sup>13</sup>C (126 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 186.32, 163.08, 152.21, 140.80, 140.03, 135.13, 132.66, 130.03, 127.97, 127.47, 127.04, 127.03, 111.03, 39.8.



Capítulo **4** ESTUDIOS SOLVATOCRÓMICOS DE ALGUNOS  
COLORANTES DERIVADOS DEL TRIARILMETANO



# Capítulo 4 ESTUDIOS SOLVATOCRÓMICOS DE ALGUNOS COLORANTES DERIVADOS DEL TRIARILMETANO

## 4.1 INTRODUCCIÓN

Es conocido desde hace mucho tiempo, que los espectros de absorción de algunos compuestos coloreados se ven afectados por la distinta naturaleza de los disolventes. Fue el científico alemán Kundt, quien en 1878 se encontró con el hecho de que a medida que se incrementaba el índice de refracción de los disolventes se observaba un desplazamiento de la absorción hacia longitudes de onda mayores de algunos colorantes, postulando así la regla de Kundt<sup>103</sup>. Unos años más tarde, en 1922, Hantzsch introdujo el concepto de solvatochromismo para describir la influencia que el entorno de un compuesto (el disolvente), a nivel molecular, ejercía sobre la posición e intensidad de las bandas de absorción de su espectro de UV-visible<sup>103</sup>.

A día de hoy, el solvatochromismo se puede describir como la capacidad que presentan algunos compuestos en disolución de cambiar las longitudes de onda de sus espectros de absorción de radiación UV-visible, y a veces también la intensidad de sus bandas de absorción, como consecuencia de cambios en la polaridad del disolvente. Así pues en un compuesto colorimétrico que presente propieda-

---

<sup>103</sup> C. Reichardt, *Solvents and Solvent effects in Organic Chemistry*, (1988, VCH, Weinheim).

des solvatocrómicas, observaremos diferentes colores para disolventes de diferente polaridad. Si al aumentar la polaridad del disolvente la longitud de onda máxima de absorción se desplaza hacia el rojo (mayores valores de longitudes de onda o desplazamiento batocrómico) estaremos ante un solvatocromismo positivo. Si por el contrario observamos un desplazamiento de la longitud de onda hacia la región del azul (o desplazamiento hipsocrómico) al aumentar la polaridad del disolvente estaremos frente a un caso de solvatocromismo negativo. En la Figura 4.1, se representa el solvatocromismo positivo y negativo en función de la diferencia de energía entre niveles fundamental ( $S_0$ ) y excitado ( $S_1$ ) como consecuencia de una solvatación diferencial. Por lo tanto, en un solvatocromismo positivo, la estabilización por el disolvente del estado electrónico excitado  $S_1$  es mayor que la del estado fundamental, lo que indica que el momento dipolar permanente en el estado excitado ( $\mu_1$ ) es mayor que en el estado fundamental ( $\mu_0$ ), es decir, que la contribución de la forma polarizada de la molécula es mayor en el estado excitado que en el fundamental.

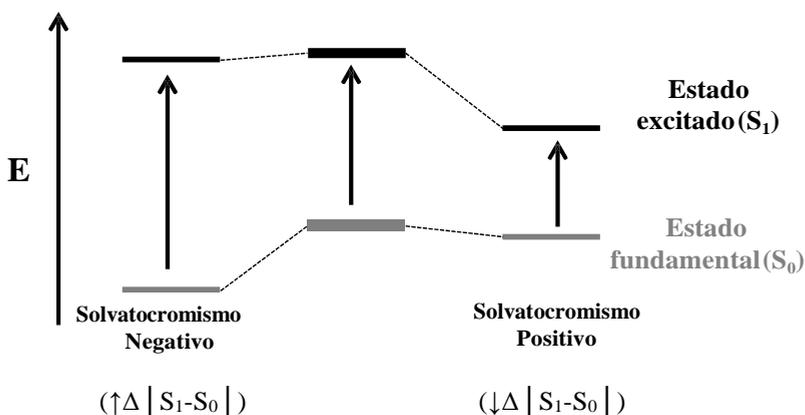


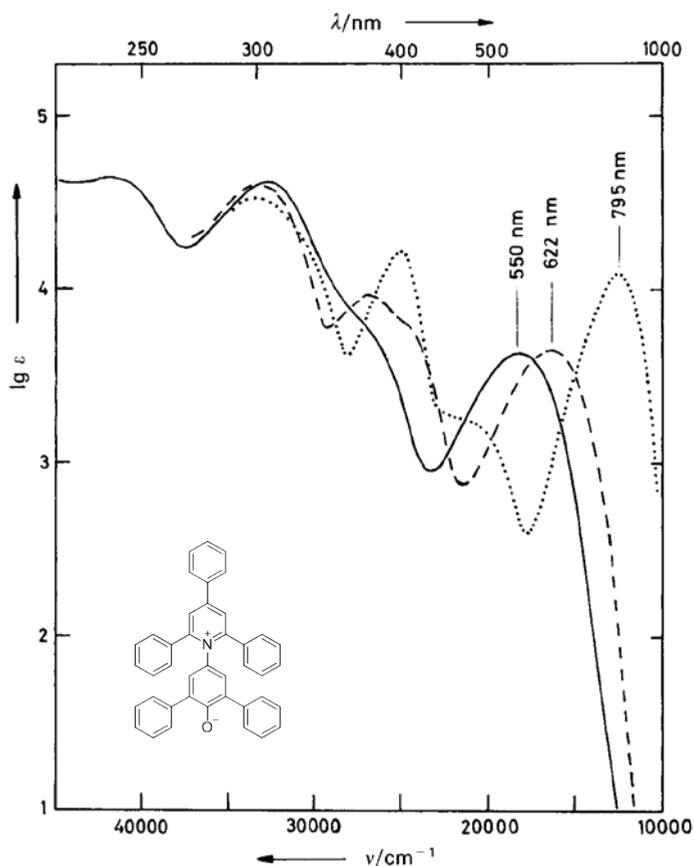
Figura 4.1. Representación gráfica del efecto de solvatocromismo.

Por el contrario, un solvatochromismo negativo supone que al aumentar la polaridad del medio, el nivel fundamental  $S_0$  resulta mucho más estabilizado por solvatación que el correspondiente nivel excitado, lo que se corresponde con  $\mu_1 < \mu_0$ , indicando una mayor contribución de la forma polarizada de la molécula en el estado fundamental que en el excitado. Gracias a este efecto, podemos utilizar el valor del máximo de absorción ( $\lambda_{\max}$ ) de determinados compuestos en disolución para estimar la polaridad de los disolventes correspondientes.

En química orgánica, la polaridad del disolvente juega un papel muy importante ya que tanto las constantes de equilibrio como las de velocidad de las reacciones se ven afectadas por el entorno de solvatación de reactivos, productos y estados de transición. Sin embargo, el concepto de polaridad es muy difícil de definir y sobre todo de cuantificar, ya que comprende toda una serie de parámetros responsables de las fuerzas de interacción intermoleculares entre soluto y disolvente, tanto específicas (enlaces de hidrógeno, interacciones de transferencia de carga) como no específicas (fuerzas electrostáticas de origen coulombico entre especies cargadas o dipolos o fuerzas debidas a polarizaciones inducidas). Por esta razón, el uso de parámetros macroscópicos cuantificables del disolvente (como su constante dieléctrica o su momento dipolar) no es suficiente para describir con precisión la solvatación de un soluto por el disolvente, y han surgido diversos parámetros y escalas empíricas, para medir la polaridad de un disolvente, a partir de los desplazamientos de las longitudes de absorción observados para diferentes compuestos solvatochrómicos con distintos disolventes.

Existen muchas escalas empíricas que correlacionan los desplazamientos de los máximos de absorción observados para un compuesto que presente solvatochromismo, con diferentes parámetros relacionados con la polaridad del disolvente. La escala Z de Kosower en 1958 fue la primera en establecerse realmente como escala de polaridad basada en los cambios de la intensidad del máximo de absorción de la banda de transferencia de carga (CT) intramolecular del yoduro de 1-etil-4-(metoxicarbonil)piridinio en diferentes solventes<sup>103</sup>.

Una de las escalas de polaridad de disolventes más utilizadas a día de hoy, es la escala  $E_T(30)$  de Dimroth y Reichardt basada en el gran solvatocromismo negativo que presenta la betaína 2,6-difenil-4-(2,4,6-trifenil-N-piridinio)fenolato, (llamada también betaína 30 o betaína de Reichardt)<sup>104</sup>, en la banda debida a un proceso de transferencia de carga (CT) intramolecular  $\pi-\pi^*$  desde el grupo fenolato al anillo de piridinio (Figura 4.2).



**Figura 4.2.** Espectro de absorción de UV-visible del 2,6-difenil-4-(2,4,6-trifenilpiridinio)fenolato, o betaína 30, en etanol (—), acetonitrilo (-----), y 1,4-dioxano (·····) a 25°C.

<sup>104</sup> C. Reichardt, *Chem. Rev.*, **1994**, 94, 2319.

Este colorante llega a experimentar un desplazamiento en su máximo de absorción de  $\Delta\nu = 9730 \text{ cm}^{-1}$  ( $\Delta\lambda = 357 \text{ nm}$ ) al pasar de difenil éter como disolvente ( $\lambda_{\text{max}} = 810 \text{ nm}$ ) hasta agua pura ( $\lambda_{\text{max}} = 453 \text{ nm}$ ). Partiendo de este marcado efecto solvatocrómico negativo, en toda la amplitud del espectro visible, el colorante de Reichardt sirvió para obtener el parámetro empírico  $E_T(30)$ , definido como la energía molar de la transición electrónica ( $E_T$ ) de la banda CT de la betaína de Reichardt, a 25 °C y 1 bar de presión, en el disolvente considerado, y medido en kcal/mol [ $E_T(30)$  (kcal/mol) =  $h\nu_{\text{max}}N_A(\text{cm}^{-1}) = 28591/\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$ , donde  $\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$  es la longitud de onda del máximo de absorción correspondiente a la transición CT], para una gran cantidad de disolventes.<sup>104</sup> Así pues, los colorantes solvatocrómicos se pueden utilizar empíricamente como indicadores de polaridad de disolvente, como en el caso de la betaína 30, donde cambios muy sensibles en el entorno de solvatación se pueden traducir en grandes cambios en el espectro de absorción.

El rango de la escala  $E_T(30)$  se define entre 63,1 kcal/mol para el agua, como disolvente más polar y 30,7 kcal/mol, correspondiente al TMS, el disolvente menos polar. Posteriormente, Dimroth y Reichardt<sup>105</sup> desarrollaron una escala basada en la normalización del parámetro  $E_T(30)$ , introduciendo la escala adimensional  $E_T^N$ , usando agua ( $E_T^N = 1.00$ ) y TMS ( $E_T^N = 0.00$ ) como disolventes de referencia de máxima polaridad y no polar respectivamente (Ecuación 4.1):

$$E_T^N = \frac{E_T(\text{disolvente}) - E_T(\text{TMS})}{E_T(\text{agua}) - E_T(\text{TMS})} = \frac{E_T(\text{disolvente}) - 30.7}{32.4} \quad (4.1)$$

La escala  $E_T^N$  es adimensional y su rango queda definido entre 0.00 para el TMS y 1.00 para el agua. Haciendo uso de estos valores de  $E_T^N$  calculados, los autores agruparon los disolventes en tres grandes categorías, teniendo en cuenta las interacciones específicas solvente/soluto:

<sup>105</sup> G. Wychycs, *Handbook of Solvents*, (2001, ChemTech publishing, Toronto-New York).

- Valores de  $E_T^N$  comprendidos entre 0.5 – 1 corresponden a disolventes próticos.
- Valores de  $E_T^N$  comprendidos entre 0.3 – 0.5 corresponden a disolventes polares.
- Valores de  $E_T^N$  comprendidos entre 0.0 – 0.3 corresponden a disolventes apolares.

Aunque los valores de  $E_T^N$  tienen en general buena correlación lineal con la absorción, con la velocidad de reacción y con el equilibrio químico, cuando se estudia el comportamiento solvatocrómico de un nuevo colorante se puede realizar un análisis multiparamétrico de los efectos del disolvente para mejorar la correlación entre la polaridad del disolvente, velocidad de reacción, etc<sup>105</sup>. Para este tipo de análisis multiparamétrico se utilizan combinaciones de diversos parámetros solvatocrómicos, pertenecientes a otras escalas<sup>106</sup>, como son  $\pi^*$ ,  $\alpha$  y  $\beta$ , como veremos más adelante.

La posibilidad de correlacionar empíricamente los cambios en las propiedades ópticas de disoluciones de compuestos solvatocrómicos con variaciones de polaridad en su entorno de solvatación da pie a numerosas aplicaciones. De entre ellas, destacamos su papel en la caracterización tanto de mezclas binarias de solventes como de polímeros (empleados como fase estacionaria en cromatografía de gases y en la preparación de capas finas), permitiendo así predecir el comportamiento o tendencia, de estas mezclas y fases (como de los colorantes que las componen), tanto en la selectividad cromatográfica como en el rendimiento de reacción. Además, otra de las aplicaciones está relacionada con el desarrollo de sensores de humedad y de amonio gas mediante capas finas de polímeros. A parte de estos, existen otros sensores capaces de determinar la cantidad de agua contenida en ciertos solventes orgánicos basados en betaínas aprovechando la fuerte sensibilidad solvatocrómica de estos compuestos. Otra aplicación es el uso

---

<sup>106</sup> a) M. J. Kamlet, J. L. Abboud, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6027. b) M. J. Kamlet, J. L. Abboud, M. H. Abraham, R. W. Taft, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2877.

de colorantes solvatocrómicos en el estudio de las sensibles fluctuaciones de densidad en los fluidos supercríticos<sup>107</sup>. A su vez, los estudios solvatocrómicos juegan un papel importante en el desarrollo y optimización de materiales con propiedades ópticas no lineales (ONL), muy utilizados actualmente por el sector de la electrónica molecular para el diseño de dispositivos ópticos, como memorias ópticas, sistemas de telecomunicación, interruptores ópticos o incluso holografía dinámica<sup>108</sup>.

Las propiedades solvatocrómicas de un compuesto determinado dependen de muchos factores estructurales<sup>109</sup> como por ejemplo, las interacciones intermoleculares que puedan establecer como interacciones iónicas, fuerzas de Van der Waals, enlaces por puente de hidrógeno, etc. Consecuentemente, los grupos funcionales que presente una determinada molécula pueden llegar a ser determinantes en su comportamiento solvatocrómico<sup>110</sup>.

Como comentábamos en el apartado **3.2.1**, en nuestro grupo de investigación varios de los compuestos estudiados como quimiosensores son derivados de triarilmetano utilizados como colorantes<sup>81</sup>. Estos compuestos exhiben propiedades fotoquímicas y fotofísicas muy interesantes que están íntimamente relacionadas con la estructura molecular que presentan y su disposición en el espacio. Además para esta clase de compuestos el espectro de UV-visible depende de numerosos factores como son cambios en el pH, en la concentración, en la presión, la temperatura y también el disolvente<sup>111</sup>. Debido a estas características observadas, decidimos estudiar los cambios inducidos por diferentes disolventes en las propiedades fotofísicas de los compuestos **15** y **16** (Esquema 4.1), y así evaluar la influencia en la sustitución del anillo de fenilo sobre sus propiedades solvatocrómicas.

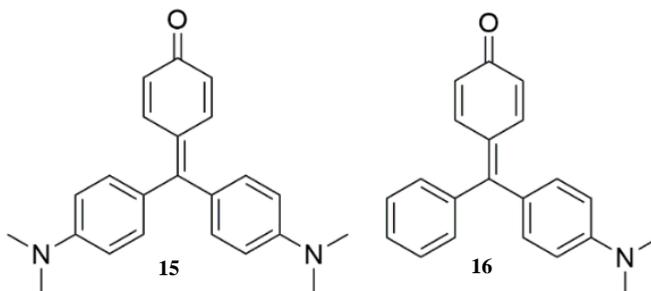
<sup>107</sup> S. Nigam, S. Rutan, *Appl Spectrosc.*, **2001**, 55, 362A.

<sup>108</sup> J. A. Delaire, K. Nakatani, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 1817.

<sup>109</sup> L. P. Novaki, O. A. El Seoud, *Phys. Chem.*, **1996**, 100, 648.

<sup>110</sup> H. Li, Y. Guo, Y. Leia, W. Gao, M. Liu, J. Chen, Y. Hu, X. Huang, H. Wu, *Dyes Pigments*, **2015**, 112, 105.

<sup>111</sup> G. N. Lewis, T. T. Magel, D. Lipkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 1774.



Esquema 4.1. Compuestos **15** y **16**.

## 4.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se registraron los espectros de UV-visible de soluciones  $1 \cdot 10^{-5}$  M de los compuestos **15** y **16** en distintos disolventes a temperatura ambiente con el fin de estudiar su comportamiento solvatocrómico. Como se puede apreciar en la Figura 4.3 el espectro de UV-visible para ambos compuestos en un disolvente apolar como el tolueno muestra un patrón diferente.

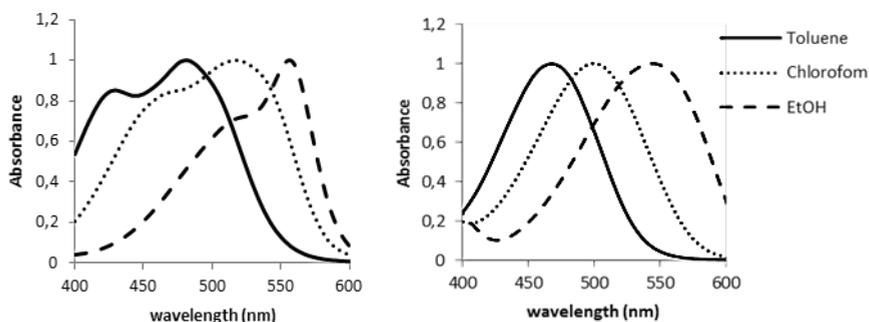


Figura 4.3. Espectro de UV-visible normalizado de disoluciones  $1 \cdot 10^{-5}$  M de **15** (izq.) **16** (dcha.) en tolueno,  $\text{CHCl}_3$ , y EtOH.

Así pues, mientras que en el compuesto **15** la banda principal aparece a 485 nm con un hombro muy marcado a 430 nm, el compuesto **16** sólo presenta una banda

a 470 nm. Este patrón de comportamiento es muy similar al comportamiento clásico del Violeta de Metilo (Cristal Violeta, CV) y del Verde de Malaquita (MG) anteriormente descritos por Lewis,<sup>111</sup> los cuales muestran una o dos bandas de absorción respectivamente, en algunos disolventes.

Desde la primera publicación de Lewis, donde se plantea la existencia de dos isómeros para explicar las dos bandas observadas para el CV, se han propuesto diversas explicaciones al respecto<sup>36</sup> siendo una de las más aceptadas la que sugiere que las dos bandas surgen debido a absorciones entre el estado fundamental y dos estados excitados próximos en energía<sup>112</sup>.

No obstante, también se ha sugerido la posibilidad de un equilibrio entre dos estados fundamentales<sup>113</sup>. Por otro lado, se argumentó que los contraiones que interaccionaban con los grupos dimetilamino del CV podían ser los responsables de los cambios observados en el espectro de UV-visible<sup>114</sup>. En nuestro caso no puede haber un efecto debido a contraiones ya que **15** y **16** son moléculas neutras, por lo que la presencia de dos bandas de absorción solo puede ser debida a un equilibrio entre dos estados fundamentales o al desdoble del estado excitado en dos niveles electrónicos vecinos.

Cuando se registró el espectro UV-visible de ambos compuestos ( $1 \cdot 10^{-5}$  M) en disolventes de distinta polaridad, la tendencia del compuesto **15** fue similar a la descrita para el CV<sup>115</sup>: se observó un desplazamiento batocrómico de ambas bandas de absorción al incrementar la polaridad del disolvente.

Así, como muestra la Figura 4.3, al cambiar para el compuesto **15** el disolvente de tolueno a cloroformo y etanol, aumentando así la polaridad del medio, se observó un desplazamiento de las bandas de absorción máximas hacia la zona del rojo. Este desplazamiento fue mayor para la banda que aparece como un hombro

---

<sup>112</sup> H. B. Lueck, J. L. McHale, W. D. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2342.

<sup>113</sup> a) Y. Maruyama, M. Ishikawa, H. Satozono, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6257. b) M. Ishikawa, Y. Maruyama, *Chem. Phys. Lett.*, **1994**, 219, 416. c) L. Angeloni, G. Smulevich, M. P. Marzocchi, *J. Mol. Struct.*, **1980**, 61, 331. d) F. T. Clark, H. G. Drickamer, *J. Phys. Chem.* **1986**, 90, 589.

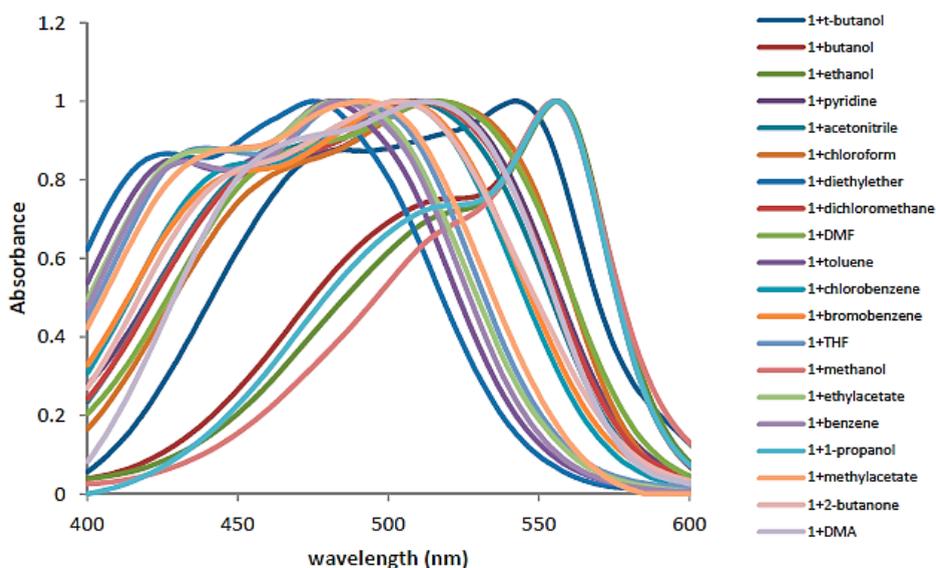
<sup>114</sup> R. B. McKay, P. J. Hillson, *J. Chem. Soc. Trans. Faraday Soc.* **1965**, 11, 1800.

<sup>115</sup> a) C. S. Oliveira, K. P. Branco, M. S. Baptista, G. L. Indig, *Spectrochim. Acta Part A* **2002**, 58, 2971. b) L. M. Lewis, G. L. Indig, *Dyes Pigm.*, **2000**, 46, 145.

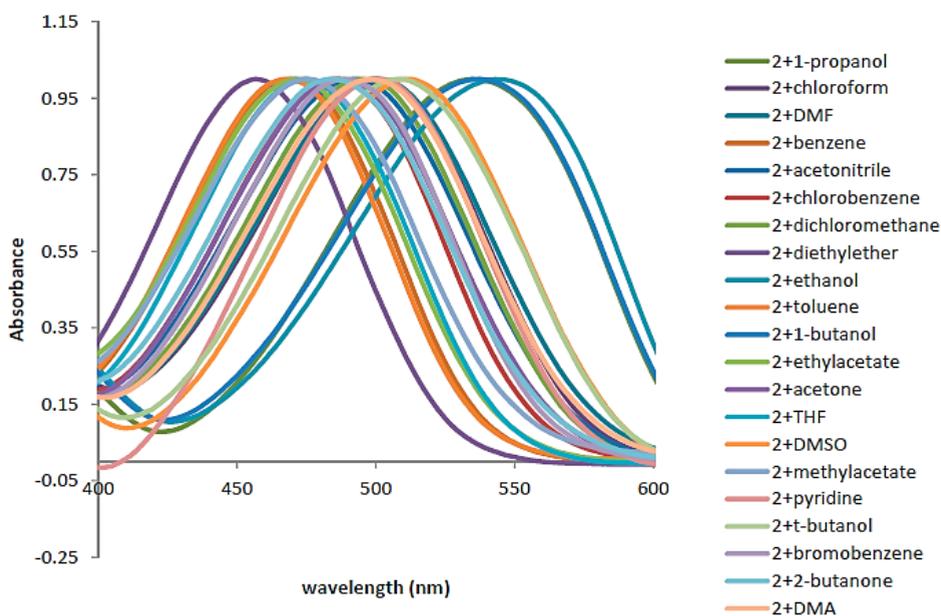
a menor longitud de onda en el espectro de absorción, provocando así una disminución en la diferencia de energía entre ambas bandas de absorción. Este hecho da lugar a una baja resolución en los espectros en disolventes alcohólicos como el etanol y finalmente a una única banda de absorción para el caso del agua. Como era de esperar, el compuesto **16**, cuyo comportamiento puede relacionarse con el del MG, solo muestra una banda en el espectro de UV en todos los disolventes, la cual también experimenta un desplazamiento batocrómico al incrementar la polaridad del disolvente.

A la vista de estos resultados se llevó a cabo un estudio mucho más exhaustivo del comportamiento solvatocrómico de los compuestos **15** y **16** utilizando veintitrés disolventes diferentes con distintas propiedades, ver Tabla 4.1 y Figura 4.4.

### COMPUESTO 15



## COMPUESTO 16



**Figura 4.4.** Espectros de absorción normalizados para el compuesto 15 (página anterior) y para 16, en los diferentes disolventes estudiados a temperatura ambiente. En la leyenda, 1 corresponde a 15 (en la gráfica superior) y 2 corresponde a 16 (en la gráfica inferior).

Como se ha comentado en la introducción de este capítulo, las interacciones que tienen lugar entre las moléculas de soluto y de disolvente se pueden clasificar en específicas tales como el enlace de hidrógeno, y en no específicas, como los efectos de la polaridad o la polarizabilidad de las moléculas de disolvente. Las escalas  $\alpha$  (relacionada con la acidez) y  $\beta$  (relacionada con la basicidad) se utilizan para describir la capacidad de un disolvente dador de enlaces de hidrógeno (HBD) para donar un protón al soluto o la de un disolvente aceptor de enlaces de hidrógeno (HBA) para aceptar un protón del soluto, respectivamente<sup>106</sup>. En la Tabla 4.1 se muestran los valores de los parámetros solvatocrómicos  $\alpha$  y  $\beta$  para todos los disolventes estudiados.

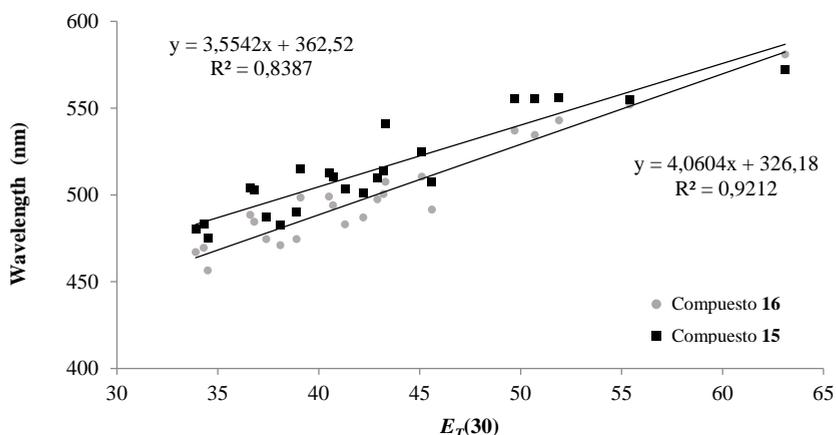
**Tabla 4.1.** Parámetros solvatocrómicos  $\pi^*$ <sup>104</sup>,  $\beta$  y  $\alpha$ <sup>104</sup> y  $E_T(30)$ <sup>102</sup> de los diferentes disolventes estudiados, y  $\lambda_{\max}$  (nm) y  $E_T$  (kcal/mol) obtenidas para los compuestos **15** y **16**.

Solvent	Type of solvent	$E_T(30)$	$\pi^*$	$\beta$	$\alpha$	$\lambda_{\max}(15)$	$\lambda_{\max}(16)$	$E_T(15)$	$E_T(16)$
Toluene	NHB-weak HBA	33.9	0.54	0.11	0.0	480.5	467	59.50	61.22
Benzene	NHB-weak HBA	34.3	0.59	0.10	0.0	483	469.5	59.20	60.90
Diethylether	HBA	34.5	0.27	0.47	0.0	475	456.5	60.19	62.63
Bromobenzene	NHB-weak HBA	36.6	0.79	0.06	0.0	504	488.5	56.73	58.53
Chlorobenzene	NHB-weak HBA	36.8	0.71	0.07	0.0	503	484.5	56.84	59.01
THF	HBA	37.4	0.58	0.55	0.0	487.5	474.5	58.65	60.26
Ethyl acetate	HBA	38.1	0.55	0.45	0.0	482.5	471	59.26	60.70
Methyl acetate	HBA	38.9	0.60	0.42	0.0	490	474.5	58.35	60.26
Trichloromethane	weak HBD	39.1	0.58	0.0	0.44	515	498.5	55.52	57.35
Pyridine	HBA	40.5	0.87	0.64	0.0	512.5	499	55.79	57.30
Dichloromethane	NHB	40.7	0.82	0.0	0.30	510.5	494	56.01	57.88
2-Butanone	HBA	41.3	0.67	0.48	0.0	503.5	483	56.79	59.20
Acetone	HBA	42.2	0.71	0.48	0.0	501	487	57.07	58.71
N,N-Dimethylacetamide	HBA	42.9	0.88	0.76	0.0	510	497.5	56.06	57.47
DMF	HBA	43.2	0.88	0.69	0.0	514	500.5	55.62	57.13
2-Methylpropan-2-ol	HBA-D	43.3	0.41	1.01	0.68	541	507.5	52.85	56.34
DMSO	HBA	45.1	1.00	0.76	0.0	525	510.5	54.46	56.06
Acetonitrile	weak HBA	45.6	0.75	0.31	0.19	507.5	491.5	56.34	58.17
1-Butanol	HBA-D	49.7	0.47	0.88	0.79	555.5	537	51.47	53.24
1-Propanol	HBA-D	50.7	0.52	0.78	0.78	555.5	534.5	51.47	53.49
Ethanol	HBA-D	51.9	0.54	0.77	0.83	556	543	51.42	52.65
Methanol	HBA-D	55.4	0.60	0.62	0.93	555	552	51.52	51.80
H <sub>2</sub> O	HBA-D	63.1	1.09	0.18	1.17	572	581	49.98	49.21

HBA = aceptor de enlace por puente de hidrógeno; HBD = dador de enlace por puente de hidrógeno; HB-A-D = aceptor y dador de enlace por puente de hidrógeno; NHB = no dador de enlace por puente de hidrógeno.

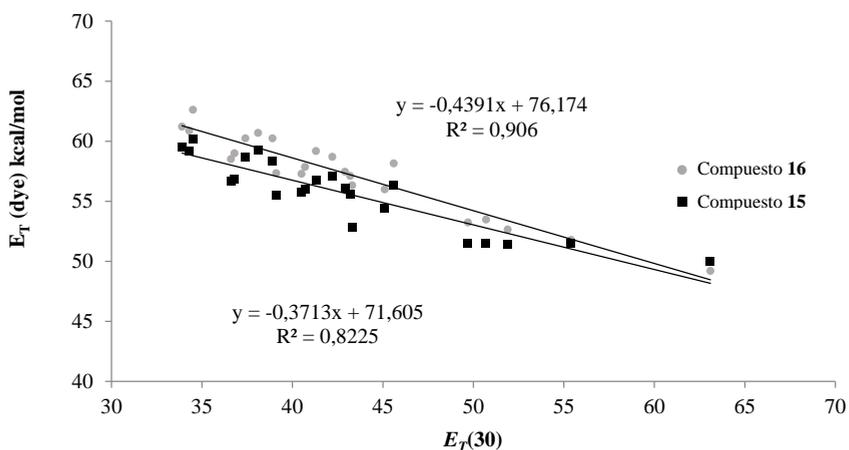
Además, existen otros tipos de escalas solvatocrómicas para describir interacciones no específicas soluto-disolvente, como son la ya comentada escala de Reichardt<sup>104</sup> basada en la polaridad de los disolventes mediante el parámetro  $E_T(30)$  o la escala  $\pi^*$  de Kamlet Abboud y Taft<sup>106</sup> relacionada con la dipolaridad/polari-zabilidad del disolvente (el valor de  $\pi^*$  refleja la capacidad del disolvente de establecer interacciones dipolo/dipolo y dipolo/dipolo inducido con el soluto), ambas ampliamente utilizadas como escalas solvatocrómicas no específicas de polaridad y también como parámetros en relaciones lineales de energía de solvatación (LSERS)<sup>106b</sup>. Los valores de los parámetros solvatocrómicos  $E_T(30)$  y  $\pi^*$  de los disolventes estudiados también aparecen tabulados en la Tabla 4.1.

Con el fin de analizar los principales cambios solvatocrómicos en las bandas de absorción de **15** y **16** en función de las interacciones entre soluto y disolvente, se representaron los máximos de absorción,  $\lambda_{\max}$  (nm) (Figura 4.4) y los valores de la energía molar de excitación electrónica,  $E_T(\text{dye})$  (kcal mol<sup>-1</sup>)<sup>105</sup>, (Figuras 4.5, 4.6 y 4.7), frente a los parámetros  $E_T(30)$ ,  $\pi^*$  y  $\alpha$  para cada uno de ellos.



**Figura 4.5.** Valores de  $\lambda_{\max}$  para los compuestos **15** and **16** versus la polaridad del disolvente definida por los valores de  $E_T(30)$ .

Como se puede ver en las Figuras 4.5 y 4.6, existe una buena correlación entre las absorciones ( $\lambda_{\max}$ ) o los valores  $E_T(\text{dye})$  de los compuestos **15** y **16** y los valores de  $E_T(30)$  de los disolventes; además ambos compuestos **15** y **16** presentan un comportamiento solvatocrómico similar (una pendiente semejante).

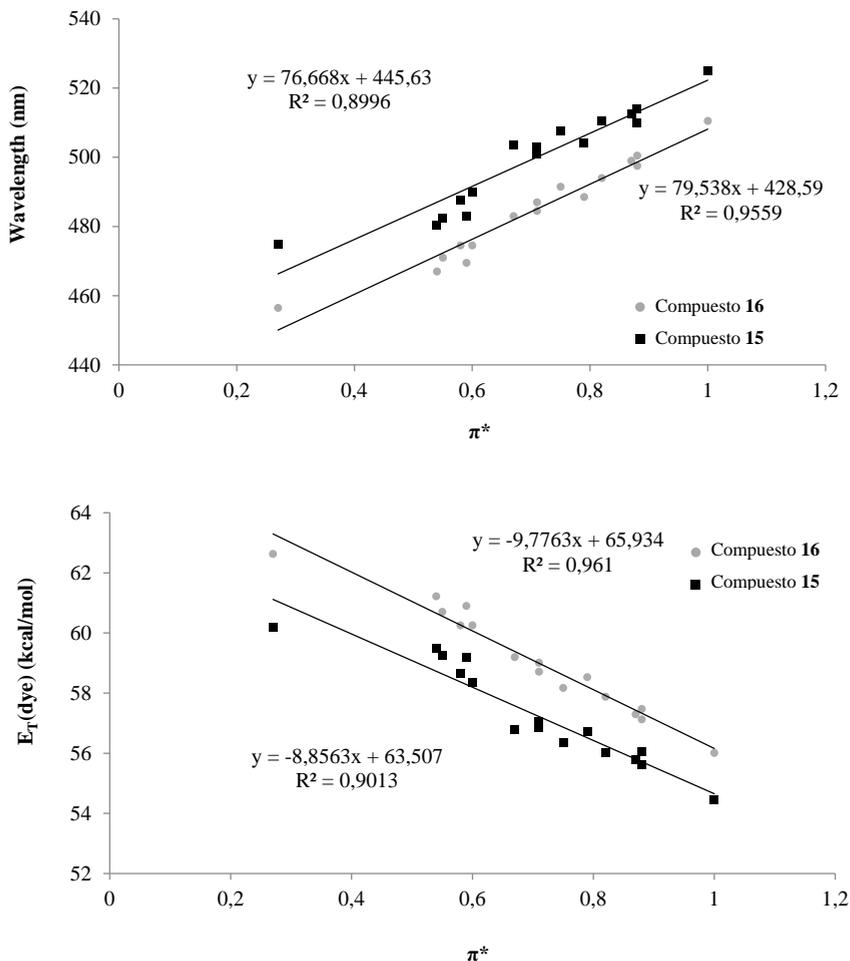


**Figura 4.6.** Valores de  $E_T(\text{dye})$  para los compuestos **15** and **16** versus la polaridad del disolvente definida por los valores de  $E_T(30)$ .

Los compuestos **15** y **16** muestran una dependencia casi lineal con el parámetro  $E_T(30)$  durante todo el proceso de transición desde disolventes no polares a disolventes alcohólicos, a diferencia de algunos colorantes previamente descritos en la literatura en los que se observa un salto al pasar a disolventes alcohólicos.<sup>116</sup> Un comportamiento diferente se observa cuando se representan los máximos de absorción o los  $E_T(\text{dye})$  de los compuestos **15** y **16** frente a los parámetros  $\pi^*$  de todos los disolventes estudiados. En esta ocasión no se obtiene una buena correlación para ninguno de los compuestos. Sin embargo, si se consideran únicamente los disolventes que no forman enlace de hidrógeno (NHB) y los que sólo

<sup>116</sup> A. Filarowski, M. Lopatkova, P. Lipkowski, M. Van der Auweraer, V. Leen, W. Dehaen, *J. Phys. Chem. B* **2015**, 119, 2576-2584

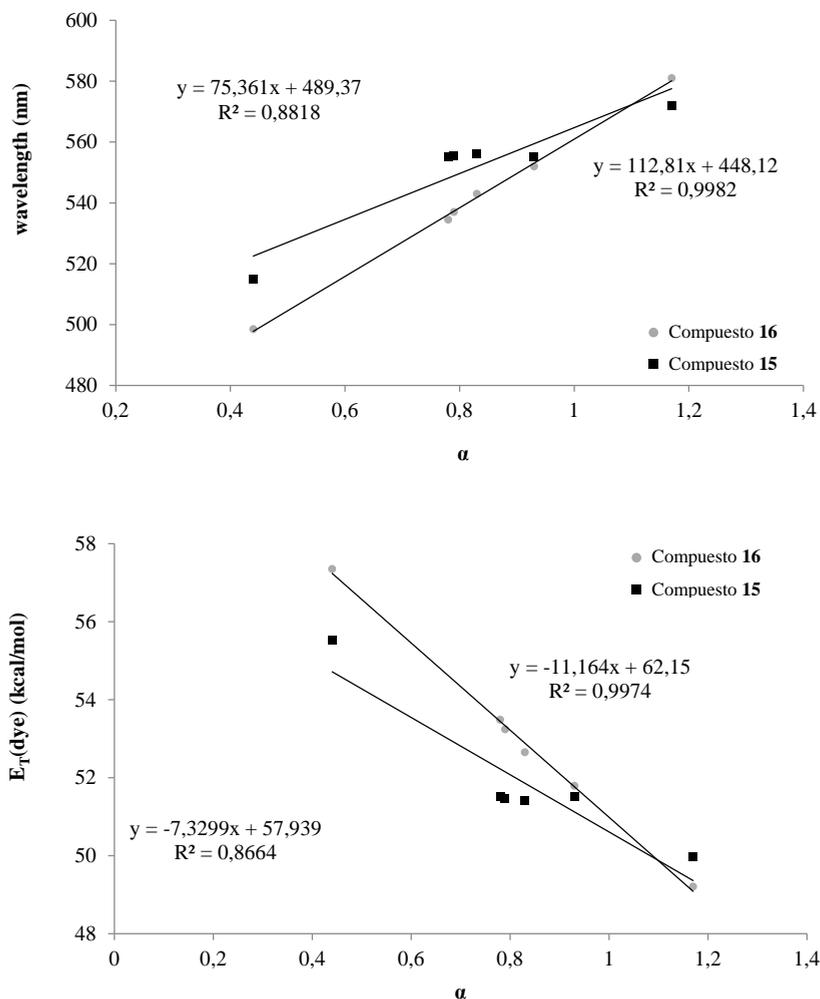
son aceptores de enlace de hidrógeno (HBA) sí que se observa una buena correlación tanto para **15** como para **16**, presentando ambos un comportamiento similar, Figura 4.7.



**Figura 4.7.** Valores de  $\lambda_{\max}$  (superior) y de  $E_T(\text{dye})$  (inferior), para los compuestos **15** and **16** versus los valores correspondientes a la escala  $\pi^*$  para los disolventes NHB y HBA.

Por último, también se representaron los parámetros  $\alpha$  (escala de acidez) que definen la capacidad dadora de enlaces de hidrógeno de un disolvente HBD o

HBA-D, frente a los valores  $\lambda_{\max}$  o  $E_T(\text{dye})$  de los compuestos **15** y **16** y se obtuvo buena correlación para ambos (muy buena para el compuesto **16**), Figura 4.8.



**Figura 4.8.** Valores de  $\lambda_{\max}$  (superior) y de  $E_T(\text{dye})$  (inferior), para los compuestos **15** and **16** versus los valores correspondientes a la escala  $\alpha$  para los disolventes anfipróticos HBA-D empleados.

En general, el compuesto **16** que presenta sólo un grupo dimetilamino muestra una mejor correlación frente a todos los parámetros solvatocrómicos considera-

dos anteriormente en comparación con el compuesto **15**. Además, para el compuesto **16** la capacidad dadora de enlaces de hidrógeno de los diferentes disolventes (parámetro  $\alpha$ ) tiene un mayor efecto sobre el desplazamiento solvatocrómico que los parámetros que definen las interacciones no específicas ( $E_T(30)$  y  $\pi^*$ ), y a su vez este efecto tiene mayor importancia que para el compuesto **15** (pendientes de -11.2 y -7.3 respectivamente).

En ese sentido, la falta de un grupo dimetilamino conduce a un mayor efecto del disolvente en el desplazamiento de la longitud de onda de la banda de absorción en **16**, causado probablemente por un mayor cambio en el momento dipolar de la molécula tras la absorción de la radiación. Una posible explicación podría ser que la presencia de dos grupos amino en el compuesto **15** conduciría a una disminución de los momentos dipolares parciales tras la excitación, por un mayor reparto de la carga positiva, disminuyendo por lo tanto el momento dipolar total de la molécula. Así pues, los disolventes que presentan mayores valores de  $\alpha$  estabilizan los estados  $S_1$  mejor que los  $S_0$  y como consecuencia, la energía entre ambos niveles disminuye como se observa experimentalmente.

Por último, con objeto de encontrar una correlación lineal entre los parámetros calculados  $E_T(\text{dye})$  y los parámetros solvatocrómicos de Kamlet-Abboud-Taft ( $\pi^*$ ,  $\alpha$  y  $\beta$ ) se analizaron matemáticamente los resultados mediante una Regresión Lineal Múltiple (MLR)\*, (Ecuación 4.2).

$$E_T = E_{T(\text{toluene})} + C_{\pi^*}\pi^* + C_{\alpha}\alpha + C_{\beta}\beta \quad (4.2)$$

La matriz resultante se compone de tres variables, correspondientes a los tres parámetros  $\pi^*$ ,  $\alpha$  y  $\beta$  y veintitrés filas, correspondientes a los diferentes disolventes. El ajuste de los coeficientes corresponde al vector de regresión obtenido

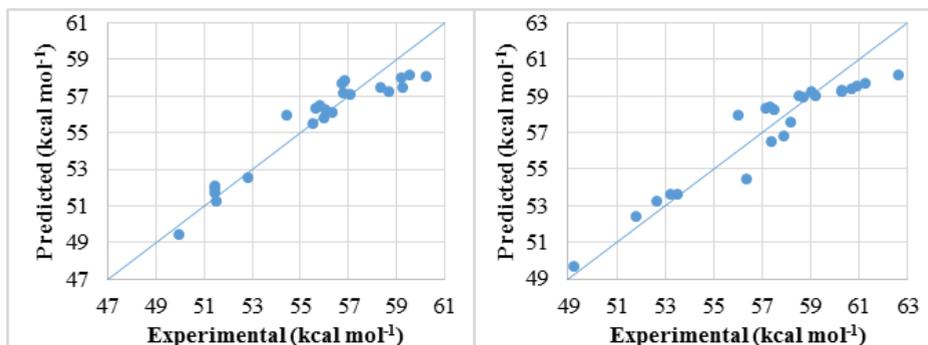
\* Estos estudios se llevaron a cabo en colaboración con el Profesor José Luis Vivancos, del Departamento de Proyectos de Ingeniería de la Universitat Politècnica de València.

(ajustando los coeficientes para cada compuesto). La Tabla 4.2 muestra los coeficientes obtenidos ( $C_{\pi^*}$ ,  $C_{\alpha}$  and  $C_{\beta}$ ), la raíz cuadrada del error cuadrático medio (RMSE) y los coeficientes de correlación ( $r$ ) utilizando MLR (consultar apéndice).

**Tabla 4.2.** Coeficientes ajustados ( $C_{\pi^*}$ ,  $C_{\alpha}$  y  $C_{\beta}$ ), RMSE y coeficientes de correlación ( $r$ ) para el análisis de Regresión Lineal Múltiple de la  $\lambda_{\max}$  de **15** y **16** con los valores de polaridad/polarizabilidad y la capacidad de acidez y basicidad de los disolventes utilizando los parámetros de la escala de Kamlet-Abboud-Taft ( $\pi^*$ ,  $\alpha$  y  $\beta$ ).

	$C_{\pi^*}$	$C_{\alpha}$	$C_{\beta}$	RMSE	$r$
<b>15</b>	-2.177	-6.282	-1.763	0.9344	0.95
<b>16</b>	-2.728	-7.192	-0.722	1.1094	0.95

La Figura 4.9 muestra la correlación entre los valores de  $E_T(\text{dyes})$  calculados mediante regresión lineal multicomponente utilizando los parámetros propuestos por Kamlet-Abboud-Taft y los valores experimentales obtenidos, mostrados en la Tabla 4.2. Como era de esperar el coeficiente que más influye sobre el desplazamiento de la longitud de onda es el relacionado con la acidez por donación de



**Figura 4.9.** Modelo obtenido utilizando MLR para la escala de Kamlet-Abboud-Taft para el compuesto **15** (izq.) y para el compuesto **16** (dcha.).

enlace de hidrógeno del disolvente (parámetro  $\alpha$ ), seguido del parámetro  $\pi^*$ . Debido a la estructura de estos compuestos, que carecen de grupos dadores de enlace de hidrogeno, la influencia del parámetro  $\beta$  es pequeña.

### 4.3 CONCLUSIONES

Se han estudiado las propiedades solvatocrómicas de los colorantes de triarilmetano **15** y **16** en veintitrés disolventes diferentes, analizando el desplazamiento de la longitud de onda de la bandas de absorción principal ( $\lambda_{\max}$ ) o de las energías molares de excitación electrónica ( $E_T(\text{dye})$ ) en función de diferentes parámetros solvatocrómicos ( $E_T(30)$ ,  $\pi^*$ ,  $\alpha$ ) relacionados con la polaridad de los disolventes.

Ambos compuestos **15** y **16** muestran un marcado desplazamiento batocrómico de la banda principal al incrementar la polaridad del disolvente así como su capacidad dadora de enlaces de hidrógeno. La correlación es mejor para el compuesto **16** que para el compuesto **15** observándose un fuerte efecto solvatocrómico al aumentar la habilidad HBD (parámetro  $\alpha$ ) en disolventes anfipróticos.

La falta de un grupo dimetilamino en el compuesto **16** se puede ver traducido en un mayor momento dipolar de la molécula en el estado excitado, en comparación con el compuesto **15**, donde los momentos dipolares parciales disminuyen el valor global. Esto puede derivar en una mejor correlación y un mayor desplazamiento solvatocrómico, del compuesto **16** frente a los parámetros relacionados con la basicidad,  $\alpha$ .

Los estudios multiparamétricos, donde se utilizaron los parámetros solvatocrómicos de las escalas Kamlet-Abboud-Taft, mostraron una buena correlación entre los datos teóricos y los experimentales, sugiriendo que ambos compuestos (sobre todo el compuesto **16**) podrían utilizarse como modelos para la construcción de nuevas escalas solvatocrómicas.

## 4.4 MATERIALES Y MÉTODOS

Los espectros de absorción UV-visible se llevaron a cabo en cubetas de cuarzo de 1cm de camino óptico y en un espectrofotómetro Shimadzu UV-2101PC. Se utilizaron disoluciones  $1 \cdot 10^{-5}$  M de los compuestos **15** y **16** en los diferentes disolventes estudiados en los ensayos de comportamiento solvatocrómico.



**Capítulo 5** APLICACIONES DE LAS SONDAS  
CROMOGÉNICAS:

Matrices colorimétricas para la detección  
de simulantes de agentes nerviosos



# Capítulo 5 APLICACIONES DE LAS SONDAS CROMOGÉNICAS:

## Matrices colorimétricas para la detección de simulantes de agentes nerviosos

### 5.1 INTRODUCCIÓN

Como se ha comentado anteriormente, los agentes nerviosos organofosforados, utilizados como armas de guerra química, son compuestos químicos de una gran toxicidad. Tanto en líquido como en gas pueden causar la muerte en cuestión de minutos tras su exposición.<sup>117</sup> La toxicidad de estos compuestos es debida a la capacidad que presentan de interferir con la acción del sistema nervioso a través de la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, produciéndose así la acumulación de acetilcolina en las uniones sinápticas lo que impide la relajación de los músculos<sup>118</sup>. Químicamente, los agentes nerviosos son organofosfonatos y presentan estructuras muy similares a las de los organofosfatos ampliamente utilizados como plaguicidas. Por esta razón, muchos plaguicidas organofosforados pueden actuar también como agentes nerviosos en los humanos (son inhibidores de la acetilcolinesterasa) y son una de las causas más comunes de intoxicación por inhalación, ingestión y absorción cutánea. Debido a todas estas características, el interés en poder detectar este tipo de tóxicos ha aumentado en los últimos años.

---

<sup>117</sup> S. M. Somani, *Chemical Warfare Agents*, (1992, Academic Press, San Diego).

<sup>118</sup> a) W. J. Donarski, D. P. Dumas, V. E. Lewis, F. M. Raushel, *Biochemistry*, **1989**, 28, 4650. b) S. Chapalamadugu and G. S. Chaudhry, *Crit. Rev. Biotechnol.*, **1992**, 12, 357

Algunos de los métodos empleados para detectar este tipo de sustancias utilizan procedimientos analíticos basados en biosensores o en técnicas físicas<sup>119</sup>.

Sin embargo, este tipo de métodos de detección presentan ciertas limitaciones como una difícil portabilidad y una baja selectividad. El uso de sistemas de detección basados en quimiosensores cromogénicos es uno de los más prometedores en este campo debido a su versatilidad y a la posibilidad de ser utilizados como tintas de impresión. A estas características se les suma el hecho de que las alteraciones de color pueden ser medidas fácilmente mediante sistemas de captura de imagen, pudiéndose observar en muchos casos los cambios de color a simple vista<sup>120</sup>. Finalmente, resultan muy asequibles económicamente siendo pocas las tecnologías que superen al análisis de imágenes en este aspecto. A pesar de que ya se han descrito diversos indicadores cromogénicos para la detección de gases nerviosos, éstos se basan generalmente en un solo compuesto, lo que en ocasiones conlleva problemas de especificidad<sup>121</sup>. Además, la presencia (o ausencia) de cambios en las propiedades ópticas, colorimétricas o fluorimétricas, no siempre indica la presencia (o ausencia) de gases nerviosos, pudiendo generarse falsos positivos o falsos negativos. Así pues, se requieren métodos que presenten una mayor correlación en sus respuestas así como una mayor reproducibilidad, al estar directamente relacionados con dispositivos de seguridad ciudadana. Además la rapidez de respuesta y la capacidad de discriminar entre organofosfatos y organofosfonatos es otra característica perseguida en el diseño de sensores colorimétricos óptimos para este tipo de compuestos<sup>122</sup>. A pesar de que los diferentes gases nerviosos presentan toxicidades distintas y a que no existe

---

<sup>119</sup> a) H. H. Hill Jr., S. J. Martin, *Pure Appl. Chem.*, **2002**, 74, 2281. b) L. M. Eubanks, T. J. Dickerson, K. D. Janda, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 458. c) T. R. Dale, J. Rebeck Jr., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, 48, 7850. d) S. Royo, R. Martínez-Mañez, F. Sancenón, A. M. Costero, M. Parra, S. Gil, *Chem. Commun.*, **2007**, 4839.

<sup>120</sup> a) S.-W. Zhang and T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 340. b) T. J. Dale, J. Jr. Rebeck, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 4500. c) K. J. Wallace, J. Morey, V. M. Lynch, E. V. Anslyn, *New J. Chem.*, **2005**, 29, 1469.

<sup>121</sup> S.-W. Zhang and T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 340.

<sup>122</sup> a) A. Wild, A. Winter, M. D. Hager, U. S. Schubert, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 964. b) M. R. Sambrook, J. R. Hiscock, A. Cook, A. C. Green, I. Holden, J. C. Vincent, P. A. Gale, *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 5605

un único antídoto que responda eficazmente ante todos ellos por igual, los protocolos de emergencias frente a una amenaza son muy similares entre ellos. Por lo tanto, el hecho de poder distinguir entre los diferentes agentes tóxicos es crucial para poder protegerse ante un ataque.

Una alternativa interesante para evitar algunos de los inconvenientes asociados al uso de sensores basados en un solo colorante, la constituye el diseño de las llamadas “narices optoelectrónicas”, formadas por una matriz o *array* de colorantes no específicos, capaces de ofrecer información del analito a través de cambios de color. Estos sistemas ofrecen una gran versatilidad y pueden ser aplicados a muestras complejas<sup>123</sup>. De hecho, las narices optoelectrónicas, han sido utilizadas para la detección de numerosos compuestos orgánicos volátiles (VOCs)<sup>124</sup>, incluyendo sustancias odorantes<sup>125</sup>, aminas volátiles<sup>126</sup>, etc. Así pues, dado el interés de nuestro grupo de investigación por la detección óptica de sustancias peligrosas<sup>127</sup>, y teniendo en mente todos estos aspectos previamente comentados, decidimos encaminar nuestro estudio al diseño de un array de indicadores cromogénicos para la detección y discriminación de diversos organofosfatos, organofosfonatos y simulantes de agentes nerviosos, en fase gas.

Las narices optoelectrónicas se construyen a partir de quimiosensores cromogénicos no específicos, con un amplio rango de reactividades cruzadas y donde también juegan un papel importante las interacciones intermoleculares entre los sensores y el analito. Para la construcción de las narices optoelectrónicas, y basándonos en la experiencia previa de nuestro grupo de investigación, se eligieron un total de dieciséis colorantes, que se muestran en la Figura 5.1. De entre los

<sup>123</sup> S. Royo, A. M. Costero, M. Parra, S. Gil, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 6931.

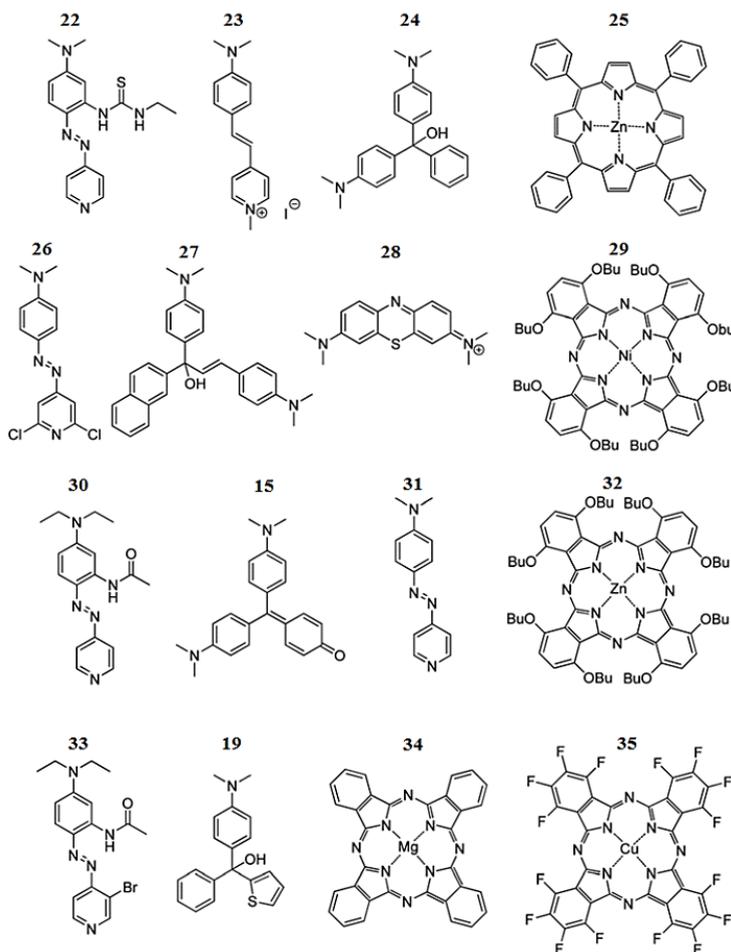
<sup>124</sup> K. J. Albert, N. S. Lewis, C. L. Schauer, G. A. Sotzing, S. E. Stitzel, T. P. Vaid, D. R. Walt, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 2595

<sup>125</sup> N. A. Rakow, K. S. Suslick, *Nature*, **2000**, 406, 710

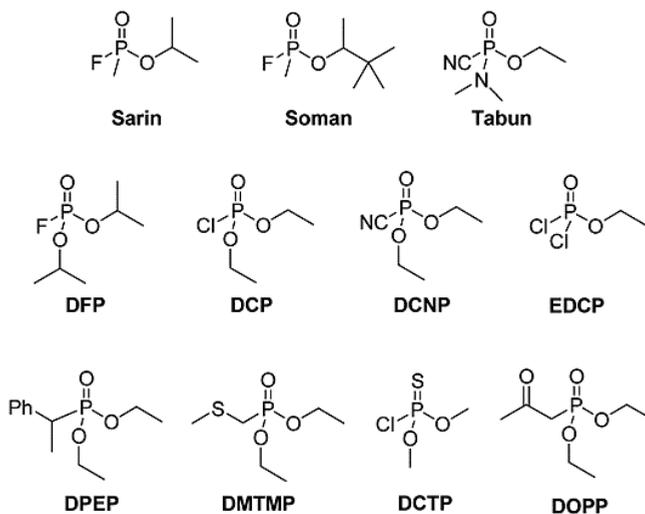
<sup>126</sup> N. A. Rakow, A. Sen, M. C. Janzen, J. B. Ponder, K. S. Suslick, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, 44, 4528

<sup>127</sup> a) E. Climent, A. Martí, S. Royo, R. Martínez-Máñez, M. D. Marcos, F. Sancenón, J. Soto, A. M. Costero, S. Gil and M. Parra, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, 49, 5945. b) A. M. Costero, S. Gil, M. Parra, P. M. E. Mancini, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón and S. Royo, *Chem. Commun.*, **2008**, 6002

sensores que componen nuestro *array* se encuentran cromóforos de tipo dador-aceptor o *push-pull* con grupos reactivos como alcoholes, aminas o piridinas (como los colorantes **22**, **23**, **24**, **26**, **27**, **28**, **30**, **15**, **31**, **33** y **19**) capaces de reaccionar con los compuestos organofosforados que se muestran en la Figura 5.2 y algunos sensores capaces de experimentar cambios de color en presencia de los posibles productos de hidrólisis de los analitos, como fluoruro, cloruro, cianuro o fosfato (como los colorantes **22**, **25**, **29**, **30**, **32**, **33**, **34** y **35**).



**Figura 5.1.** Los dieciséis colorantes que componen el *array* colorimétrico distribuidos en el mismo orden y posición que en la matriz.



**Figura 5.2.** Derivados organofosforados utilizados en este estudio (diisopropil fluorofosfato (DFP), dietilclorofosfato (DCP), dietilcianofosfonato (DCNP), etildiclorofosfonato (EDCP), dietil(1-feniletil)fosfonato (DPEP), dietil(metiltiometil)fosfonato (DMTMP), dimetilclorotiofosfato (DCTP), dietil- (2-oxopropil) fosfonato (DOPP)) y los agentes nerviosos Sarin, Somán y Tabún.

## 5.2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Preparación del *array* colorimétrico

En primer lugar se llevó a cabo la selección de los colorantes. Como ya se ha comentado en la introducción, se seleccionaron un gran número de colorantes disponibles comercialmente y otros tantos diseñados por nuestro grupo de investigación, previamente expuestos a los compuestos organofosforados mostrados en la Figura 5.2. En muchos de los casos la respuesta fue pobre, insuficiente o no hubo respuesta apreciable. Finalmente, se agruparon los colorantes que habían dado una respuesta más significativa resultando la matriz de dieciséis colorantes que se presenta en este trabajo (Figura 5.1).

Para la preparación de los *arrays* colorimétricos se utilizaron los compuestos **23-25, 28, 29, 32, 34 y 35** que eran comercialmente asequibles y se usaron tal y como se recibieron, mientras que los colorantes **27<sup>128</sup>, 15<sup>129</sup>, 31<sup>130</sup> y 19<sup>84</sup>** se sintetizaron en nuestro grupo según los procedimientos descritos en la bibliografía (ver apéndice).

Para la preparación de las matrices colorimétricas se depositaron 2  $\mu\text{L}$  de disolución de cada colorante ( $10^{-4}$  o  $10^{-2}$  M en THF, dependiendo del compuesto) sobre una placa de sílica gel de dimensiones 5 cm  $\times$  5 cm y sin indicador fluorescente (Sigma-Aldrich). Se testaron también otros materiales (como placas de alúmina, el poliuretano y películas de PVC) con el fin de elegir el soporte adecuado que permitiese la reproducibilidad de los experimentos así como que cumpliera con las expectativas económicas y también prácticas a la hora de su elaboración, siendo únicamente las placas de gel de sílice utilizadas en cromatografía de capa fina las que presentaron los mejores resultados.

#### Ensayos de detección y tratamiento estadístico de los datos obtenidos\*

Se estudió la respuesta colorimétrica de los *arrays* expuestos a un total de nueve analitos. Como simulantes de agentes de guerra química se utilizaron los compuestos diisopropilfluorofosfonato (DFP), dietilclorofosfonato (DCP) y dietilcianofosfonato (DCNP), derivados organofosforados que muestran una reactividad química similar a las auténticas armas químicas (Sarín, Tabún y Somán) pero de menor toxicidad. También se estudiaron dos fosfatos (EDCP y DCTP), varios fosfonatos (DOPP, DMTMP y DPEP) y HCl (ver Figura 5.2).

\* Estos estudios se llevaron a cabo en colaboración con el Profesor José Luis Vivancos, del Departamento de Proyectos de Ingeniería de la Universitat Politècnica de València.

<sup>128</sup> S. Royo, R. Gotor, A. M. Costero, M. Parra, S. Gil, R. Martínez-Mañez, F. Sancenón, *New J. Chem.* **2012**, 36, 1485.

<sup>129</sup> R. Gotor, A. M. Costero, S. Gil, M. Parra, R. Martínez-Mañez, F. Sancenón, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 1994.

<sup>130</sup> H. Li, C.-H. Huang, Y.-F. Zhou, X.-S. Zhao, X.-H. Xia, T.-K. Li, J. Bai, *J. Mater. Chem.* **1995**, 5, 1871.

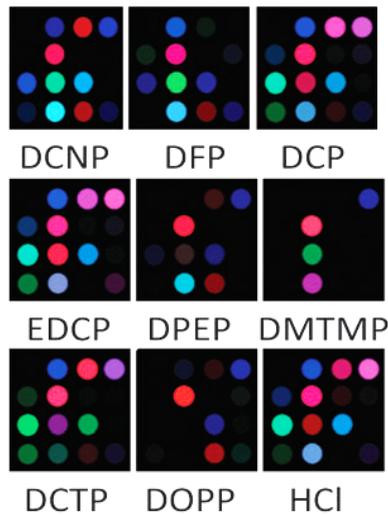
Para llevar a cabo los ensayos de detección y discriminación se utilizaron placas Petri de 9 cm de diámetro (110 mL de volumen) en cuyo interior se depositó una gota (50  $\mu$ L) del correspondiente derivado organofosforado (o de HCl concentrado). A continuación se inmovilizó un *array* colorimétrico en la parte interior de la tapa de la placa de Petri y se cerró el sistema a 25°C, sometido así a una atmósfera saturada de cada analito (ver presiones de vapor en el apéndice). Pasados 30 minutos de exposición (a una humedad relativa del 60-65%), se abrió el montaje, se retiró el *array* de la tapa de la placa Petri y se adquirió una imagen del mismo mediante un escáner de uso común, siendo la sencillez del proceso una de las ventajas que presenta nuestro sistema de detección (ver Figura 5.3).



**Figura 5.3.** *Array* soportado sobre una placa de sílica gel antes de la exposición al gas tóxico y después de ella.

Para verificar la reproducibilidad de la respuesta de la matriz, cada ensayo se realizó por triplicado y además se realizó un ensayo control con un *array* colorimétrico preparado en las mismas condiciones pero en ausencia de los gases (*array* control o blanco).

Una vez adquiridas las imágenes se midieron las coordenadas RGB (coordenadas de color) de cada colorante, utilizando un software de procesamiento de imágenes (Photoshop). La imagen obtenida se comparó con una del *array* de control, preparado al mismo tiempo pero no expuesto a la atmósfera tóxica. Para ello se calcularon las diferencias de color restando los valores de las coordenadas del rojo (R) verde (G) y azul (B) del *array* expuesto a los diferentes analitos y los valores iniciales de estas mismas coordenadas del *array* control. La resta entre las dos imágenes generó un mapa de diferencias de color consistente en un vector de  $3N$  dimensiones, donde  $N$  corresponde al número total de colorantes. Cada una de las dimensiones de este vector oscilan entre los valores  $-255$  y  $255$ , siendo las coordenadas RGB para el color negro  $(0, 0, 0)$  para los tres valores (R, G, B) mientras que para el color blanco, las coordenadas corresponden a los valores  $(255, 255, 255)$ . Para facilitar la visualización de estos cambios, se llevaron a cabo unos cuantos ajustes en el mapa de diferencias de color. El primero de ellos consistió en ampliar el rango de colores de  $0-100$  a  $0-255$ . Además, no se consideró ningún cambio en las coordenadas RGB con un valor menor a  $4$ , siendo estos cambios tratados como ruido de fondo. En cambio, a los valores por encima de  $100$  se les asignó el valor de  $255$ . Así pues, una vez aplicados estos ajustes el vector de diferencias para cada componente del *array* colorimétrico es de fácil visualización, como se muestra en la Figura 5.4, donde aparecen estos valores absolutos de cambio de color.



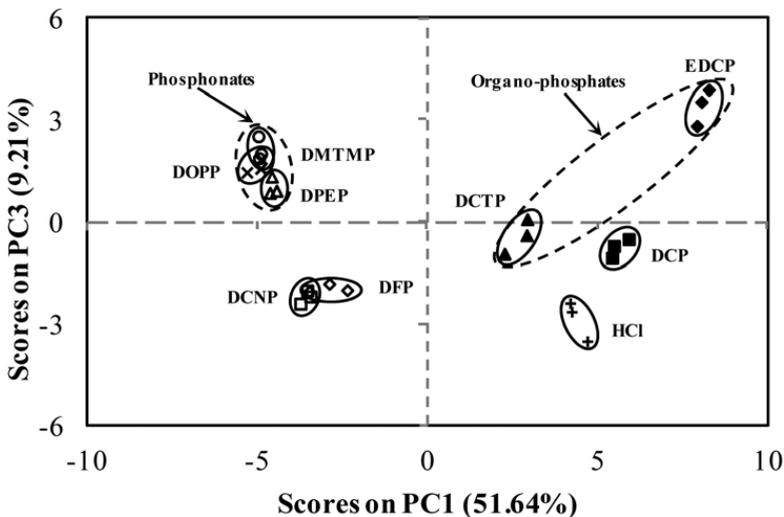
**Figura 5.4.** Mapa de diferencias de color generados mediante las restas de las coordenadas de los valores rojo, verde y azul de cada colorante en el *array* antes y después de los ensayos de detección mediante vapor saturado de cada analito a 25°C.

Mediante este análisis de las imágenes es muy sencillo apreciar a simple vista dichas variaciones, de manera que los mapas de diferencias de color pueden ser interpretados como huellas digitales de color características de los distintos analitos estudiados. Los mapas de diferencias de color se analizaron mediante el análisis de componentes principales (*Principal Component Analysis*, PCA), una sencilla y potente herramienta estadística utilizada para el reconocimiento de patrones de comportamiento, construyendo modelos predictivos, dentro de una serie de valores y reduciendo la dimensionalidad del conjunto de datos, en este caso a un plano bidimensional. Básicamente, el PCA descompone los datos de la matriz primaria proyectando el conjunto de datos multidimensionales, en términos de mínimos cuadrados, en una nueva base de coordenadas formada por las direcciones ortogonales con máxima varianza del conjunto de datos. Así pues, es capaz de reducir la dimensionalidad del grupo de datos pero manteniendo aquellas características que contribuyen más a su varianza. Los vectores propios de la nueva matriz de datos reciben el nombre de componentes principales y no están correlacionados entre sí.

Los componentes principales (PCs) se ordenan de forma que el primer componente principal (PC1) muestra la mayor varianza, seguido de PC2 y así sucesivamente.

En nuestro caso, el primer componente principal contuvo solamente el 51.64% de la varianza de los datos, mientras que los dos primeros componentes juntos representaban el 63.29% de la varianza total. Para obtener una contribución del 95% de la varianza fueron necesarios un total de diez PCs. Este número tan elevado de dimensiones independientes se debe a que mediante el uso de *arrays* como sistemas de detección, entran en juego un gran número de interacciones distintas entre los colorantes y los analitos.

Por otro lado, este aumento de dimensionalidad ayudó a discriminar entre muestras muy relacionadas (entre compuestos muy similares). La Figura 5.5 muestra el PCA obtenido a través de los ensayos de detección de los nueve analitos (tres réplicas para cada uno) utilizando todos los colorantes que componen el *array* ( $16 \times 3$  coordenadas por colorante).



**Figura 5.5.** Diagrama PCA de las puntuaciones de PC1 y PC3, para algunos de los analitos y HCl (por triplicado) y las posibles agrupaciones observadas.

Como muestra el diagrama de PCA se han utilizado dos PCs (PC1 y PC3) las cuales representan el 60.85% de la varianza. Se pudieron distinguir diversas agrupaciones en la distribución de datos que permitieron establecer un patrón de comportamiento entre los distintos analitos. Por consiguiente, se observó una clara discriminación de los simulantes de agentes de guerra DCNP, DFP y DCP y que no se confunde con la presencia de vapores ácidos (HCl). También aparecieron agrupaciones más grandes que nos permitieron clasificar las muestras en organofosfatos (EDCP y DCTP) y fosfonatos (DOPP, DMTMP y DPEP). Mediante este análisis se pudo concluir que los sensores en conjunto, dispuestos en el *array* colorimétrico, presentan una gran selectividad frente a los diferentes analitos ensayados, siendo capaces de discriminar entre ellos.

Los datos obtenidos de los cambios de color también se trataron mediante un análisis de conglomerados jerárquico (*Hierarchical Cluster Analysis*, HCA), que es un método de análisis multivariante no supervisado que considera la dimensionalidad completa de los datos. El HCA clasifica las muestras midiendo las distancias entre puntos (distancia euclidiana) entre todos los pares de valores de la muestra en el espacio N-dimensional. En nuestro caso, para definir un clúster o conglomerado se utilizó el método de Ward (mínima varianza). Mediante el HCA podemos generar un diagrama del tipo árbol llamado dendrograma (ver Figura 5.6). Así pues, observando el dendrograma obtenido con nuestro *array* podemos diferenciar diferentes clústers o agrupaciones para los diferentes grupos de analitos bien diferenciados, simulantes de agentes nerviosos, fosfatos, fosfonatos y HCl.

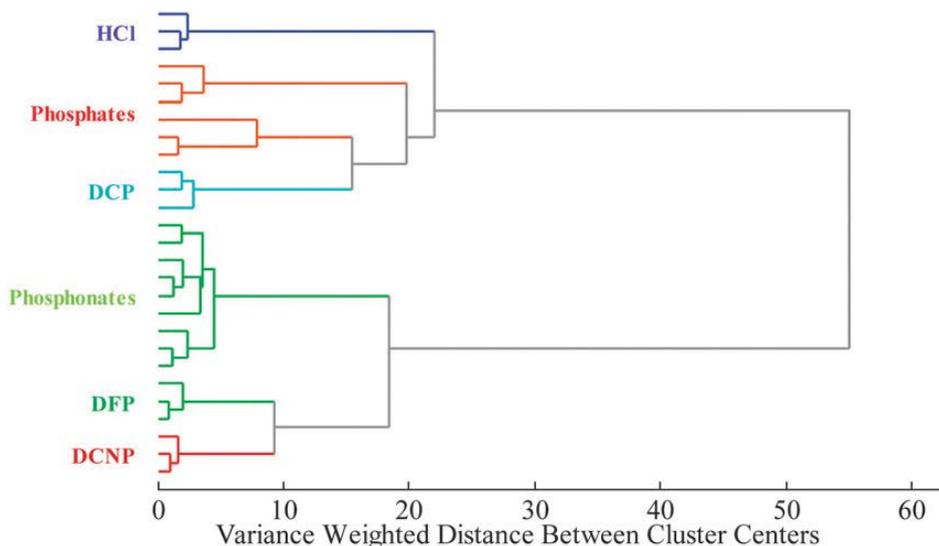


Figura 5. 6. Dendrograma HCA mostrando las distancias euclidianas entre muestras.

### Estudios de posibles interferentes: NO<sub>x</sub> y CO<sub>2</sub>

También se sometieron a este método de análisis los compuestos NO<sub>x</sub> y CO<sub>2</sub>, considerados como posibles interferentes, para descartar así falsos positivos debidos a la presencia de estos gases. El CO<sub>2</sub> se generó a partir de 2 mg de CO<sub>2</sub> (s) (nieve carbónica) y el NO<sub>x</sub> se obtuvo de la reacción entre los ácidos nítrico y sulfúrico. Posteriormente, se inyectó un volumen conocido de cada gas a presión atmosférica y 25°C en la placa Petri donde se colocó un *array* colorimétrico tal y como se llevó a cabo en los anteriores ensayos de detección para los derivados organofosforados. Tras el estudio de los resultados obtenidos no se obtuvo ninguna respuesta significativa indicadora de posibles interferencias por parte de estos gases.

Se evaluaron también los efectos de la temperatura (a 0° y 55°C) y la humedad (atmósfera saturada de H<sub>2</sub>O) sobre los *arrays* durante 24 h y no se observaron cambios significativos de color (ver datos numéricos en el apéndice).

### Estudios de detección a diferentes concentraciones de DFP

Finalmente, con el objetivo de comprobar la influencia de la concentración de DFP en la respuesta del *array* se llevó a cabo un análisis mediante un modelo predictivo de regresión de mínimos cuadrados parciales (*partial least squares regression*, PLS), utilizando para ello las coordenadas de color RGB.

El montaje experimental de este estudio se muestra en la Figura 5.7. Los experimentos se llevaron a cabo por evaporación a presión reducida de 1  $\mu$ L de DFP depositado al fondo de un matraz de volumen conocido (1.3, 2.5, 3.2, 3.6 y 5,7 L) donde previamente se había colocado en su interior un *array* colorimétrico. Se igualó lentamente la presión a la presión atmosférica y a continuación se aisló el sistema por 30 minutos a 25 °C.

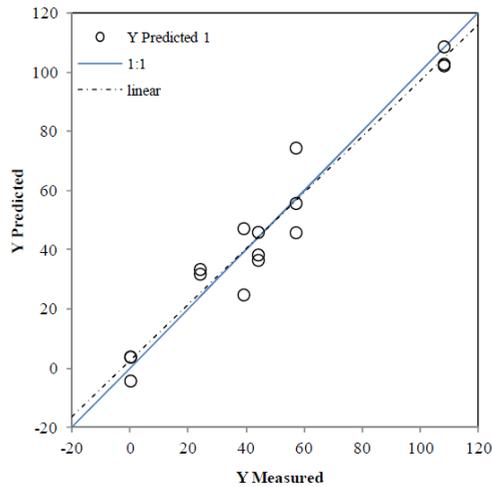


**Figura 5.7.** Montaje experimental de los ensayos de detección a diferentes concentraciones de DFP

Se ensayaron concentraciones conocidas de DFP (108, 55, 44, 39 y 24 ppm v/v) y se registraron los cambios de color en el *array* después de la exposición.

Se comprobó que los valores obtenidos de las medidas se ajustaban perfectamente a los valores predichos mediante PLS (utilizando para ello las coordenadas

de color como variables latentes), lo que sugiere que el *array* sería capaz de detectar DFP a concentraciones de unos pocos ppm (Figura 5.8). Estos resultados corroboran la buena sensibilidad del sistema de detección, requisito imprescindible frente a una situación de peligro.



**Figura 5.8.** Valores experimentales vs. valores predictivos de la concentración de DFP (ppm v/v) mediante PLS, donde el modelo predictivo está representado mediante la línea de puntos mientras que, la línea sólida representa el comportamiento ideal.

### 5.3 CONCLUSIONES

Se ha diseñado un *array* o matriz colorimétrico, inspirado en las narices optoelectrónicas, compuesto por un total de dieciséis sensores cromogénicos inmovilizados sobre una placa de sílica gel con el fin de detectar en estado gaseoso y clasificar de manera selectiva, diferentes derivados organofosforados de gran toxicidad y peligrosidad.

La matriz se basa en el uso de cromóforos *push-pull* con grupos reactivos (alcoholes, aminas, o piridinas) capaces de reaccionar con los simulantes de los agentes nerviosos por medio de reacciones de coordinación o por interacciones moleculares, y también de reactivos capaces de experimentar un cambio de color en presencia de los posibles compuestos de hidrólisis generados.

El sistema *array* fue capaz de clasificar de manera selectiva los simulantes de agentes nerviosos DFP, DCP y DCNP además de discriminar entre otros compuestos derivados de los organofosfatos y organofosfonatos así como de vapores de ácido clorhídrico. Es interesante destacar que este sistema basado en una matriz cromogénica es el primero o uno de los primeros sistemas de detección capaces de discriminar entre diversos compuestos organofosforados en estado gas, pudiendo servir para desarrollar futuros diseños de mayor resolución y menor tamaño.

## 5.4 MATERIALES Y MÉTODOS

Para la adquisición de las imágenes se utilizó un escáner-impresora de uso doméstico HP Laser Jet M1005 MFP, como se muestra en la siguiente imagen (Figura 5.9). Mediante éste se obtuvieron las imágenes escaneadas que se utilizaron para los posteriores tratamientos de imagen.

Los colorantes sintetizados por nuestro grupo de investigación y los detalles sintéticos así como los valores obtenidos en sus espectros de RMN para su caracterización se encuentran resumidos en el apéndice.



**Figura 3.9.** Escáner-impresora utilizado en la adquisición de las imágenes.

## Análisis estadístico multivariante

Todos los análisis multivariantes se llevaron a cabo mediante el programa Matlab (versión 7.8.0.R2009a, MathWorks). El correcto tratamiento de los valores perdidos es una etapa fundamental, en caso contrario puede aumentar el error acumulado y/o obtenerse resultados imprecisos durante el procesamiento de los mismos. Uno de los procedimientos más recomendados es la imputación de datos. Se entiende por imputación al proceso de estimar y rellenar valores perdidos usando toda la información disponible. Así pues, se aplicó el algoritmo de los  $K$  vecinos más cercanos (*K-Nearest Neighbours*, *KNN*) basado en la Información Mutua (IM). Este método encuentra los ' $K$ ' vecinos más cercanos mediante una eficiente métrica de distancia basada en la IM que considera la relevancia de cada característica de entrada para el problema de clasificación. Así pues, si no se encuentra una mayoría, los valores desconocidos se asignarán utilizando la muestra más cercana. De manera que el modelo de clasificación *KNN* incluye las probabilidades de cada muestra perteneciente a cada clase posible en el campo de probabilidades del modelo de clasificación. La probabilidad de que una muestra pertenezca a la clase "A" se calcula en función del vecino más cercano perteneciente a una clase particular. Se utilizó un número de componentes por defecto (i. e. el rango de analitos).

El análisis de componentes principales (PCA) se llevó a cabo mediante el software Solo 6.2 (*Eigenvector Research Incorporated, WA, USA*). Para resolver de manera general la obtención de las matrices pseudoinversas, se llevaron a cabo técnicas de autoescalado y preprocesamiento de datos así como descomposición en valores singulares (*Singular Value Decomposition* (SVD)). El análisis PLS encuentra una regresión lineal mediante la proyección a un nuevo espacio de las variables de predicción ( $X$ ) y las variables observables ( $Y$ ). El principio de esta técnica PLS es encontrar una matriz de componentes ( $X$ ) que describa, lo mejor posible, las variaciones más significativas en las variables de entrada y al mismo

tiempo tener una máxima correlación con (Y) quitando así peso a las variaciones que son irrelevantes o que están asociadas al ruido, proyectando estos valores de las matrices (X) e (Y) en un nuevo espacio. El método PLS intenta encontrar factores (llamados Variables Latentes) que maximicen la cantidad de la variación necesaria en X para predecir Y.

Como preprocesado de datos se ha utilizado el Autoescalado y la validación cruzada (*Cross-validation*). El modelo de predicción PLS para el caso del DFP se creó a través de las coordenadas de color obtenidas a partir del array colorimétrico.

## Capítulo 6 CONCLUSIONES



## Capítulo 6 CONCLUSIONES

A través del análisis por difracción de rayos X en monocristal de varios sensores colorimétricos disponibles en el grupo de investigación se han estudiado minuciosamente las interacciones débiles implicadas en la estructura cristalina y las similitudes y diferencias entre cada una de las familias de compuestos (derivados de: OMCP (**1** y **2**), BODIPY (**3-14**) y triarilmetano (**15-21**)), así como la conformación, disposición atómica y configuración absoluta.

Se han estudiado las propiedades solvatocrómicas de los colorantes de triarilmetano **15** y **16** en veintitrés disolventes diferentes, analizando  $\lambda_{\max}$  o  $E_T(\text{dye})$  en función de diferentes parámetros solvatocrómicos ( $E_T(30)$ ,  $\pi^*$ ,  $\alpha$ ) y se ha demostrado que ambos compuestos podrían ser adecuados para la creación de nuevas escalas solvatocrómicas. Tanto **15** como **16** han demostrado desplazamiento batocrómico de la banda principal al incrementar la polaridad y la capacidad dadora de enlaces de hidrógeno del disolvente. El compuesto **16** mostró una mejor correlación que **15** observándose un fuerte efecto solvatocrómico al aumentar la habilidad HBD (parámetro  $\alpha$ ) en disolventes anfipróticos, probablemente debido a las diferencias estructurales entre **15** y **16**.

Se ha diseñado un *array* o matriz colorimétrico compuesto por un total de dieciséis sensores cromogénicos (*push-pull* con grupos reactivos (alcoholes, aminas, o piridinas) y también de reactivos capaces de experimentar un cambio de color en presencia de los posibles compuestos de hidrólisis generados) inmovilizados sobre una placa de sílica gel (compuestos **22-30**, **15**, **31-33**, **19** y **34-35**). Mediante este *array* se ha podido detectar y clasificar de manera selectiva los simulantes de agentes nerviosos DFP, DCP y DCNP además de discriminar entre otros compuestos, como derivados de los organofosfatos y organofosfonatos así como vapores de ácido clorhídrico.

# APÉNDICE



## APÉNDICE GENERAL

En este apartado se muestra la información adicional relacionada con los análisis de datos (principalmente estadísticos) referentes a los capítulos 4 y 5 así como otro tipo de detalles en la metodología de los experimentos realizados.

La información adicional resultante de los datos cristalográficos de las estructuras presentadas en el capítulo 3, así como sus archivos .cif, se encuentran en versión digital.

Los análisis estadísticos de los datos obtenidos (PCA, HCA y PLS) fueron llevados a cabo por el profesor José Luis Vivancos, del Departamento de Proyectos de Ingeniería de la Universitat Politècnica de València.

### A.1 Análisis estadístico aplicado para llevar a cabo los estudios solvatocrómicos de los compuestos 15 y 16. Modelo de Taft.

La mayoría de los modelos de regresión asumen que el vector  $b$  se puede determinar como propiedad del sistema a partir de las variables experimentales  $x$  (vector columna, como por ejemplo un espectro). En este caso el modelo se puede describir como:

$$\mathbf{x} \mathbf{b} = \mathbf{y} \quad (\text{E1})$$

El vector de regresión  $b$  se determina mediante el conjunto de medidas experimentales  $X$  y los valores conocidos de la propiedad en cuestión,  $y$ . Por lo tanto,  $b$  se puede calcular como:

$$\mathbf{b} = \mathbf{X} + \mathbf{y} \quad (\text{E2})$$

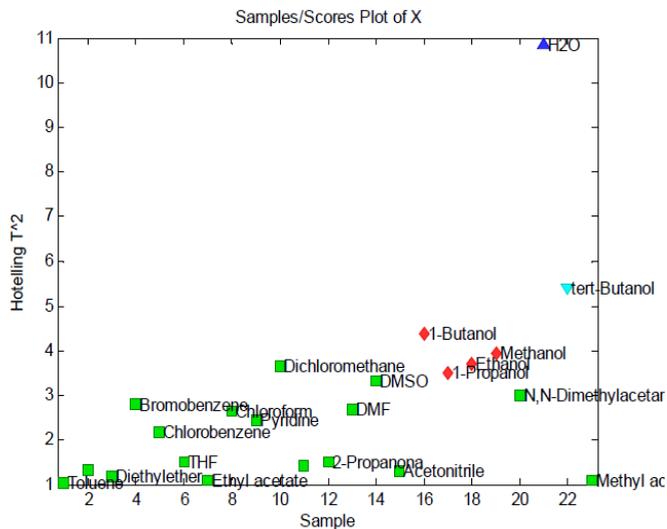
Para determinar la matriz pseudoinversa, se utilizó la Regresión Linear Múltiple (MLR). En ese caso  $X+$  se define como:

$$X^+ = (XTX)^{-1}XT \quad (E3)$$

Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando MATLAB® PLS Tool-box (Eigenvector Research, Inc.). El análisis de MLR se llevó a cabo sin ningún tipo de procesamiento previo y se obtuvo la medida del ajuste del modelo del error cuadrático medio (RMSE) y la correlación ( $r$ ).

### Modelo de Taft

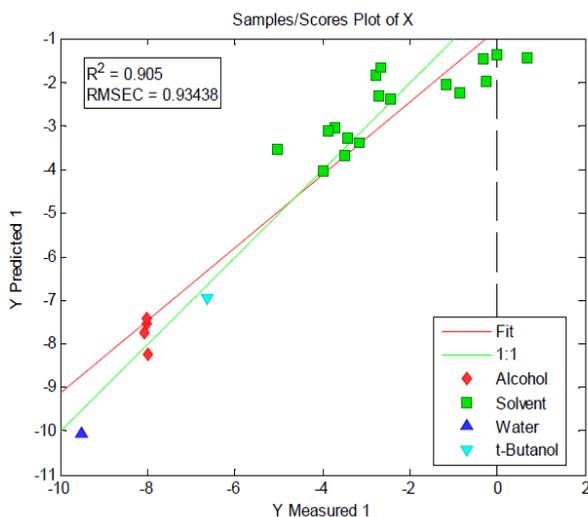
La matriz resultante contiene tres variables ( $\pi^*$ ,  $\alpha$  y  $\beta$ ) y veintitrés columnas correspondientes a los disolventes. Los coeficientes ajustados correspondieron al vector de regresión obtenido (como el ajuste de los coeficientes para cada compuesto). La suma de las puntuaciones normalizadas al cuadrado corresponde a la conocida distribución  $T^2$  de Hotelling, que mide la variación de cada muestra dentro del modelo.



**F1.** Valores de la distribución de Hotelling ( $T^2$ ) para MLR utilizando el modelo de Taft para el compuesto **15**.

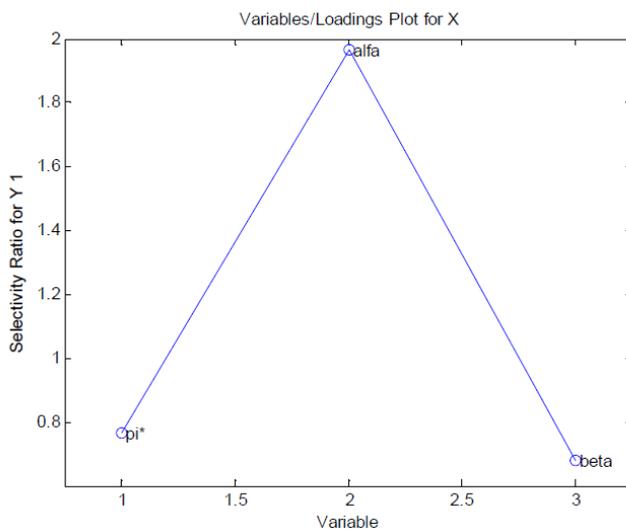
En la Figura F1 se muestra la distribución  $T^2$  de Hotelling para el compuesto **1** con cada disolvente. El agua muestra un elevado valor quedando así fuera del modelo estadístico.

La Figura F2 muestra la predicción del parámetro  $E_T$  según el modelo de Taft para el compuesto **15**. Se puede observar una buena correlación y por lo tanto un buen ajuste para el modelo.

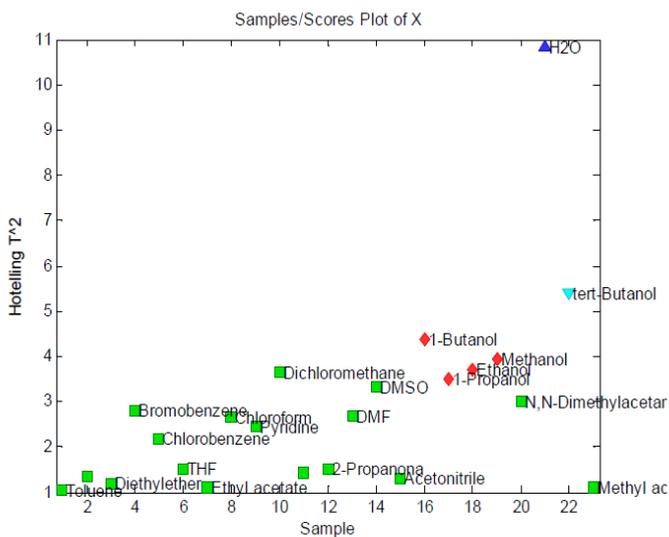


F2. Valores predictivos de  $E_T$  vs. valores obtenidos de  $E_T$  utilizando el modelo de Taft para el compuesto **15**.

Además se obtuvo el cociente de selectividad para las variables utilizando el modelo de Taft para el compuesto **15**, Figura F3, en la cual se muestra una alta selectividad para el parámetro  $\alpha$ . En la Figura F4 se muestra la distribución  $T^2$  de Hotelling para el compuesto **16**, siguiendo el modelo de Taft, para cada disolvente. Al igual que ocurría para el compuesto **15**, el agua muestra valores anómalos.

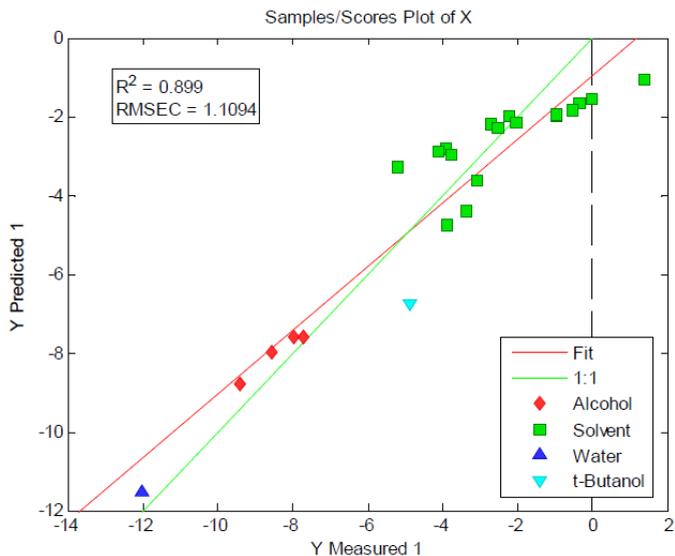


F3. Cociente de selectividad para las variables utilizando el modelo de Taft para el compuesto 15.

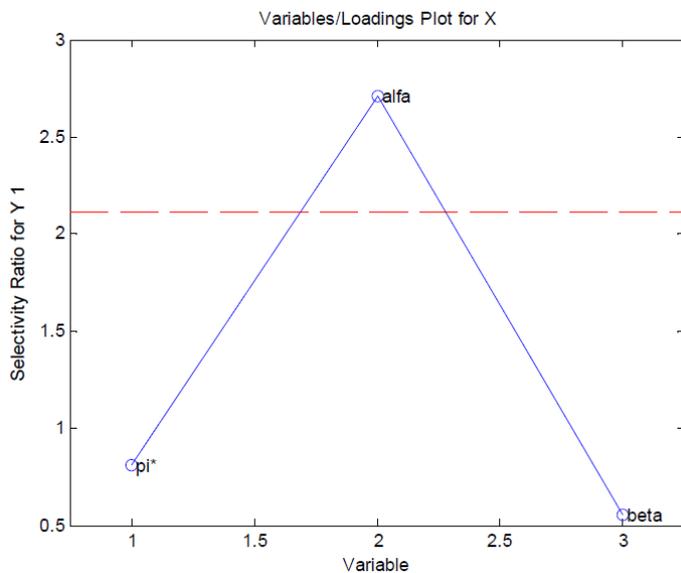


F4. Valores de la distribución de Hotelling ( $T^2$ ) para MLR utilizando el modelo de Taft para el compuesto 16.

En la Figura F5 se muestra la predicción para el parámetro de  $E_T$  en el modelo



F5. Valores predictivos de  $E_T$  vs. valores obtenidos de  $E_T$  utilizando el modelo de Taft para el compuesto 16.

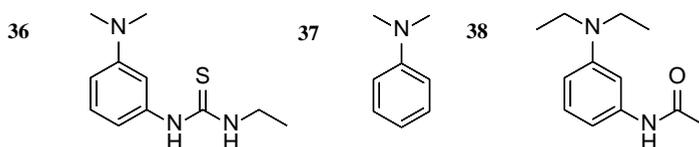


F6. Cociente de selectividad para las variables utilizando el modelo de Taft para el compuesto 16.

de Taft para el compuesto **15**. Se puede ver una buena correlación así como un buen ajuste para el modelo. Se obtuvo el cociente de selectividad para las variables utilizando el modelo de Taft para el compuesto **16** (Figura F6). La Figura F6 muestra una mayor selectividad para el parámetro  $\alpha$  que para los otros dos.

## A.2 Detalles de la síntesis y caracterización de varios de los compuestos que componen el array colorimétrico.

Los experimentos de resonancia magnética nuclear (RMN)-<sup>1</sup>H se llevaron a cabo mediante un equipo Bruker DRX-300 MHz o Bruker AV400 MHz, dependiendo del compuesto.



F7. Dialquilanilinas utilizadas en las reacciones de acoplamiento.

**N-[3-(dimetilamino)fenil]-N'-etiltiourea, 36** Una mezcla de N,N-dimetil-*m*-fenilenodiamina (1.33 g, 9.8 mmol), isotiocianato de etilo (0.86 mL, 9.8 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1.36 mL, 9.8 mmol) en THF (10 mL) se mantuvo en reflujo durante 13 h. A continuación se evaporó el disolvente y Et<sub>3</sub>N bajo presión reducida hasta obtener un sólido cristalino de color amarillo (1.91 g, 91%) que fue utilizado sin purificación previa. RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.95 (s, 1H, NH), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 6.62 (dd,  $J = 8.4$  and  $2.5$  Hz, 1H), 6.54 – 6.49 (m, 1H), 6.47 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.20 (br.s, 1H, NH), 3.66 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 1.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  180.49, 152.17, 137.37, 130.92, 112.68, 111.34, 108.90, 40.69, 30.07, 14.75.

**Azo colorantes:** Los azocolorantes **22**, **26**, **30** y **33** se sintetizaron por medio de una reacción de acoplamiento entre el ion diazonio obtenido de la 4-

aminopiridina (o los derivados 3-bromo- y 2,6-dicloro dependiendo del caso) y la correspondiente dialquilanilina (**36**, **37** o **38**, Figura F7).

**Compuesto 26.** Se disolvió 4-amino-2,6-dicloropiridona (166 mg, 1.0 mmol) en una mezcla de ácido fosfórico 85% (1 mL) y ácido nítrico 68% (0.5 mL). La disolución se enfrió hasta 0 °C mediante un baño de hielo y se añadió nitrato sódico (76 mg, 1.1 mmol) lentamente. A continuación se añadieron 4 g de nieve carbónica y se agitó la mezcla durante 1 h. La disolución amarilla resultante (con la sal de diazonio) se añadió gota a gota a una mezcla de N,N-dimetilanilina (**37**) (127 µL, 1.0 mmol), acetato potásico (2.1 g), carbonato sódico (1.8 g) y ácido acético en (1.3 g) en 30 mL de agua a 0 °C y la disolución resultante se agitó a esta temperatura durante 12 h. El precipitado rojo-morado resultante se filtró y se lavó con agua. Una vez lavado se secó a 70 °C obteniendo un sólido rojo oscuro cristalino (235 mg, 79 %). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 162.12, 154.57, 151.49, 143.64, 127.45, 115.95, 112.05, 40.79. HRMS (EI): *m/z* calc. para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>), 295.0517; encontrada, 295.0518.

**Compuesto 22.** Sólido morado oscuro (99 mg, 34 %). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.55 (dd, *J* = 4.8, 1.4 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.20 (s, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 3.67 – 3.54 (m, 2H), 3.10 (s, 6H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 180.26, 158.52, 154.77, 150.62, 138.91, 132.93, 116.57, 116.09, 108.49, 102.36, 45.44, 41.30, 14.49. HRMS (EI): *m/z* calc. para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>6</sub>S ([M+H]<sup>+</sup>), 329.1470; encontrada, 329.1475.

**Compuesto 30.** Sólido morado oscuro (1.4 g, 41 %). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.61 (br. s, 1H, NH), 8.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 9.7 and 2.8 Hz, 1H), 3.57 (q, *J* = 6.9 Hz, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  169.77, 162.03, 155.12, 143.40, 142.84, 133.27, 124.43, 117.29, 110.02, 100.73, 45.37, 25.05, 12.72. HRMS (EI): *m/z* calc. para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O ([M+H]<sup>+</sup>), 312.1824; encontrada, 312.1826.

**Compuesto 33.** Sólido morado oscuro (465 mg, 66%). RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  11.26 (br. s, 1H, NH), 8.99 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 9.6 and 2.7 Hz, 1H), 3.58 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H). RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  170.17, 157.55, 154.89, 148.14, 144.45, 140.65, 133.25, 129.84, 118.07, 112.09, 110.07, 100.46, 45.46, 25.58, 12.71. HRMS (EI): *m/z* calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>OBr ([M]<sup>+</sup>), 390.0924; encontrada, 390.0918.

### A.3 Tabla con los valores correspondientes a las presiones de vapor utilizadas para el cálculo de los límites de detección.

Vapour pressures and saturated vapour concentration of the studied analytes

	Vapor pressure (mm Hg)	Saturated vapour concentration (ppm v/v)
DCNP	0.158 <sup>(a)</sup> (25°C)	208
DFP	0.579 <sup>(a)</sup> (20°C)	762
DCP	0.1 <sup>(a)</sup> (25°C)	132
EDCP	0.886 <sup>(b)</sup> (25°C) 1.38 <sup>(c)</sup> (25°C)	1166 1816
DPEP	0.000359 <sup>(d)</sup> (25°C)	0.47
DMTMP	0.029 <sup>(b)</sup> (25°C) 0.012 <sup>(c)</sup> (25°C)	38.2 15.8
DCTP	0.5 <sup>(a)</sup> (25°C)	658
DOPP	0.010 <sup>(b)</sup> (25°C) 0.0096 <sup>(d)</sup> (25°C)	13.2 12.6

<sup>(a)</sup> Experimental value

<sup>(b)</sup> Predicted value (ACD/Labs)

<sup>(c)</sup> Predicted value (EPI Suite mean value from Antoine and Grain methods)

<sup>(d)</sup> Predicted value (EPI Suite modified Grain method)

### A.4 Tablas relacionadas con el análisis de componentes principales.

### ***Análisis de Componentes Principales (PCA):***

Las tablas que se muestran a continuación muestran el análisis de PCA para los derivados organofosforados DFP, DCP, DCNP, EDCP, DPEP, DMTMP, DCTP, DOPP y HCl.

#### **Análisis de la Matriz de Correlación**

	Eigenvalues	Variance Captured (%)	Cumulative Variance Captured (%)
1	2.48E+01	5.16E+01	51.64
2	5.59E+00	1.17E+01	63.29
3	4.42E+00	9.21E+00	72.50
4	3.50E+00	7.29E+00	79.79
5	2.54E+00	5.29E+00	85.08
6	1.46E+00	3.05E+00	88.13
7	1.21E+00	2.52E+00	90.65
8	8.88E-01	1.85E+00	92.50
9	7.27E-01	1.51E+00	94.02
10	7.08E-01	1.48E+00	95.49
11	4.70E-01	9.79E-01	96.47
12	3.89E-01	8.11E-01	97.28
13	3.34E-01	6.95E-01	97.98
14	2.28E-01	4.76E-01	98.45
15	1.66E-01	3.47E-01	98.80
16	1.35E-01	2.82E-01	99.08
17	1.11E-01	2.30E-01	99.31
18	8.48E-02	1.77E-01	99.49
19	6.41E-02	1.34E-01	99.62
20	4.53E-02	9.44E-02	99.72

Sensor	Variable	PC1	PC2	PC3	PC4	QResiduals	Hotelling T <sup>2</sup>
22	R	-7.19E-02	3.77E-02	-1.29E-01	4.34E-02	20.3764552	1.17974242
	G	7.20E-03	3.12E-01	-5.80E-02	-1.51E-01	9.35004246	5.80744056
	B	-5.25E-02	3.12E-01	-1.02E-01	2.07E-01	4.95047543	7.21446676
23	R	7.58E-02	1.56E-01	2.13E-01	-2.95E-02	13.4706056	3.58495926
	G	1.85E-01	6.40E-02	-2.66E-02	-4.15E-02	3.15994683	1.91167583
	B	1.93E-01	7.05E-02	-6.67E-02	4.51E-03	0.64254918	2.20250784
24	R	1.79E-01	1.45E-01	9.94E-02	2.67E-02	1.12544878	2.98684358
	G	4.98E-02	3.64E-01	1.38E-02	6.79E-02	4.65930074	6.58095835
	B	-1.83E-01	4.60E-03	-1.52E-01	1.16E-01	0.63056944	3.29013168
25	R	-1.97E-01	3.51E-02	3.55E-03	-8.64E-02	0.20993836	2.22777206
	G	1.69E-01	-1.81E-01	-2.59E-02	-6.31E-02	2.4689863	3.09454651
	B	-1.73E-01	-1.26E-01	5.05E-02	-1.61E-01	1.6569702	3.49584844
26	R	6.15E-02	-7.53E-02	-8.10E-02	-2.63E-01	15.6719409	4.01203021
	G	1.87E-01	1.02E-01	-8.50E-02	3.67E-03	1.03491916	2.4806733
	B	-1.83E-01	1.49E-01	-8.59E-03	-4.68E-03	1.06821558	2.63272004
27	R	1.86E-01	4.81E-02	2.45E-03	1.69E-01	0.79482527	3.07120595
	G	8.12E-02	1.50E-01	2.27E-01	2.10E-01	8.5149751	5.874542
	B	1.81E-01	5.73E-02	-3.85E-03	1.22E-01	2.95226567	2.40431628
28	R	-6.62E-02	2.50E-01	2.62E-01	-2.12E-01	2.15983742	8.46177804
	G	1.84E-01	1.37E-01	4.99E-03	1.31E-02	1.35385052	2.48726626
	B	-7.12E-02	4.99E-02	-2.37E-01	2.23E-01	11.3685472	5.84910936
29	R	1.39E-01	9.74E-02	-1.95E-01	1.75E-02	7.73679965	3.1627263
	G	-9.72E-02	-4.30E-02	2.19E-01	-2.00E-01	10.4978488	4.6572014
	B	1.81E-01	3.10E-02	-1.17E-01	-1.47E-01	1.29561833	3.24368291
30	R	7.27E-02	-3.45E-02	1.58E-01	3.27E-01	9.81176708	6.5068654
	G	1.88E-01	6.23E-02	-2.87E-02	1.52E-01	0.49741727	2.969952
	B	-1.85E-01	5.74E-02	-5.90E-02	-9.73E-02	2.23599397	2.37000112
15	R	1.81E-01	-3.88E-02	1.72E-01	3.76E-02	1.22293004	3.06475718
	G	-1.01E-01	1.03E-01	-3.18E-01	-5.35E-02	6.04316039	5.84997072
	B	1.28E-01	2.02E-01	8.37E-03	5.54E-02	9.26321976	2.83876793
31	R	1.19E-01	-5.54E-02	-1.12E-01	-4.36E-02	14.7954633	1.49023619
	G	1.79E-01	1.48E-02	4.67E-02	1.96E-01	1.50155857	3.42998152
	B	-1.67E-01	1.97E-01	-5.66E-02	-2.47E-02	1.98539421	3.30633188
32	R	1.75E-01	9.86E-02	2.98E-02	-9.56E-02	4.00615342	2.36102541
	G	1.83E-01	1.01E-01	-9.47E-02	-5.11E-02	1.71821616	2.59113456
	B	1.63E-01	-8.56E-03	-1.28E-01	-1.84E-01	3.93855248	3.60227967
33	R	-4.22E-02	9.62E-02	-3.45E-02	-1.27E-01	21.898378	1.33516181
	G	1.88E-01	1.10E-01	1.27E-02	-3.49E-02	1.2381234	2.30542785
	B	-1.34E-01	1.08E-01	-2.03E-01	1.39E-01	6.27160748	4.23832101
34	R	-1.78E-01	1.44E-01	5.36E-02	1.01E-01	1.23858746	3.08772863
	G	-1.40E-01	6.84E-02	2.03E-01	2.00E-01	4.28071332	4.9522232
	B	-1.34E-01	1.15E-01	2.09E-01	2.48E-01	1.94395194	6.39176914
35	R	-5.32E-02	2.35E-01	-2.77E-01	-2.54E-02	7.27162994	6.36335346
	G	-4.50E-02	2.26E-01	2.54E-01	-2.83E-01	2.52001489	9.30968541
	B	-3.88E-02	2.89E-01	1.34E-01	-2.55E-01	4.86505742	7.90799827
36	R	1.37E-01	-7.12E-02	-8.90E-03	-1.03E-01	12.2481147	1.62243957
	G	1.40E-01	-1.10E-01	2.71E-01	-1.10E-02	3.08460021	4.96067574
	B	1.75E-01	4.44E-02	-1.58E-01	-1.48E-01	1.15208282	3.73777701

Donde: PC1 (51.64%) PC2 (11.65%) PC3 (9.21%) PC4 (7.29%) QResiduals (20.21%) Hotelling T<sup>2</sup> (79.79%)

Las tablas siguientes corresponden al análisis PCA de los derivados organofosforados DFP, DCP, DCNP, EDCP, DPEP, DMTMP, DCTP, DOPP, HCl e interferentes (CO<sub>2</sub> y NO<sub>x</sub>). Muestra Blanco (sin haberse sometido a los derivados organofosforados ni a los interferentes) (tres replicas a 25 °C), blanco a diferentes temperaturas (0° y 55°C) y además se ha incluido un blanco saturado de H<sub>2</sub>O (25°C).

### Análisis de la Matriz de Correlación

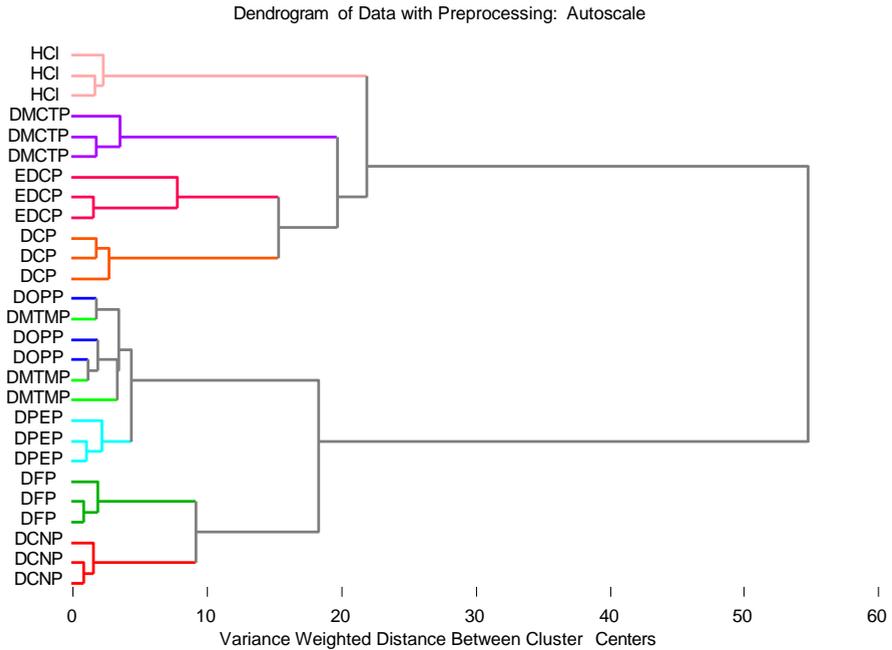
	Eigenvalues	Variance Captured (%)	Cumulative Variance Captured (%)
1	2.17E+01	45.26	45.26
2	5.71E+00	11.90	57.16
3	4.01E+00	8.36	65.52
4	3.26E+00	6.80	72.32
5	2.34E+00	4.87	77.19
6	1.91E+00	3.99	81.18
7	1.43E+00	2.99	84.17
8	1.21E+00	2.53	86.70
9	1.01E+00	2.10	88.80
10	8.79E-01	1.83	90.64
11	7.09E-01	1.48	92.11
12	6.59E-01	1.37	93.49
13	6.22E-01	1.30	94.78
14	4.59E-01	0.96	95.74
15	3.60E-01	0.75	96.49
16	2.66E-01	0.55	97.05
17	2.27E-01	0.47	97.52
18	2.02E-01	0.42	97.94
19	1.85E-01	0.38	98.32
20	1.39E-01	0.29	98.61

Sensor	Variable	PC 1 (45.26%)	PC 2 (11.90%)	PC 3 (8.36%)	PC 4 (6.80%)	Q Residuals (27.68%)	Hotelling $T^2$ (72.32%)
22	R	-7.60E-02	-4.01E-02	2.29E-02	-1.25E-01	32.4857	1.1089
	G	1.58E-02	-6.68E-02	3.31E-01	4.71E-02	20.9237	5.4644
	B	-6.63E-02	5.30E-02	3.09E-01	-1.60E-01	16.9035	6.0191
23	R	1.28E-01	-1.73E-01	1.03E-01	1.66E-01	13.6772	3.9712
	G	1.84E-01	-1.74E-01	5.37E-02	5.31E-02	2.7996	3.2815
	B	1.97E-01	-1.31E-01	5.83E-02	8.83E-03	1.6755	2.7996
24	R	1.73E-01	1.64E-01	1.79E-01	3.99E-03	2.7787	4.1777
	G	1.97E-02	1.37E-01	4.06E-01	-2.70E-02	8.8175	8.6835
	B	-1.92E-01	-5.04E-02	-6.19E-03	-1.82E-01	2.9899	3.4182
25	R	-2.09E-01	-5.11E-02	4.51E-02	2.30E-02	1.0044	2.2984
	G	1.72E-01	6.83E-02	-2.03E-01	9.93E-03	6.5071	3.5599
	B	-1.94E-01	1.39E-02	-9.66E-02	2.87E-02	5.6144	2.2566
26	R	9.51E-02	-1.58E-01	-5.17E-02	5.00E-02	25.6544	1.8479
	G	1.97E-01	4.65E-03	9.99E-02	-6.70E-02	4.1322	2.5022
	B	-1.83E-01	-9.07E-02	1.78E-01	-2.53E-02	3.9095	3.4768
27	R	8.95E-02	3.28E-01	3.04E-02	-1.73E-01	4.3756	6.8866
	G	-1.66E-02	3.38E-01	1.63E-01	-1.17E-01	7.6371	7.2685
	B	9.85E-02	3.15E-01	4.66E-02	-1.64E-01	5.0032	6.4970
28	R	-1.03E-01	9.27E-02	2.95E-01	2.28E-01	8.1824	7.4162
29	G	1.95E-01	4.10E-02	1.11E-01	6.30E-02	4.1136	2.6327
	B	-6.77E-02	-5.95E-02	1.93E-03	-8.44E-02	34.2716	0.7175
	R	1.48E-01	-2.65E-02	4.38E-02	-5.72E-02	20.0295	1.3085
30	G	-1.01E-01	3.84E-02	-4.79E-02	3.13E-01	17.6728	5.2644
	B	1.89E-01	-5.78E-02	3.13E-02	-2.78E-02	7.8662	1.9221
	R	4.02E-02	2.54E-01	-8.71E-02	-1.71E-02	22.6201	3.4755
15	G	1.98E-01	9.75E-02	3.01E-02	-3.15E-02	3.4625	2.3794
	B	-1.93E-01	-1.12E-01	8.83E-02	-5.91E-02	3.1516	2.8687
	R	1.53E-01	2.22E-01	-6.73E-03	-2.05E-02	8.4809	3.4252
31	G	-8.18E-02	-1.52E-01	1.38E-01	-3.34E-01	11.2861	7.5431
	B	1.31E-01	6.52E-02	2.24E-01	-6.80E-02	15.3993	3.5888
	R	1.11E-01	-7.10E-03	-7.22E-02	3.60E-03	28.4825	0.8248
32	G	1.76E-01	1.73E-01	-3.55E-02	1.61E-02	5.8599	2.9468
	B	-1.86E-01	2.78E-02	1.91E-01	-1.29E-01	1.8353	4.1597
	R	1.78E-01	-5.67E-02	6.26E-02	1.56E-01	7.8579	2.9736
33	G	1.92E-01	-1.29E-01	6.31E-02	5.02E-02	3.1560	2.8181
	B	1.80E-01	-1.20E-01	2.91E-02	-2.55E-02	8.2865	2.2728
	R	-2.82E-02	-6.35E-02	2.20E-02	1.91E-01	33.5373	1.9683
34	G	1.92E-01	2.00E-02	1.18E-01	6.27E-02	5.0233	2.5926
	B	-7.53E-02	-2.02E-01	1.38E-01	-2.66E-01	13.4367	6.4139
	R	-1.75E-01	8.71E-02	7.76E-02	1.37E-01	8.3420	2.9523
35	G	-1.42E-01	1.97E-01	-1.58E-02	1.89E-01	9.0247	4.4563
	B	-1.54E-01	2.12E-01	3.45E-02	1.40E-01	6.2576	4.2148
	R	8.76E-02	-3.16E-01	1.09E-01	-1.46E-03	8.5636	5.6227
36	G	-6.35E-02	5.06E-02	2.54E-01	3.43E-01	10.2450	8.8537
	B	-2.82E-04	-1.01E-01	2.77E-01	2.39E-01	17.8934	6.7702
	R	1.41E-01	3.30E-02	-7.24E-04	-1.42E-01	19.7223	1.9447
36	G	1.11E-01	1.05E-02	-1.10E-01	2.97E-01	15.7105	5.3111
	B	1.90E-01	-7.41E-02	8.07E-02	-1.12E-01	4.7648	2.8437

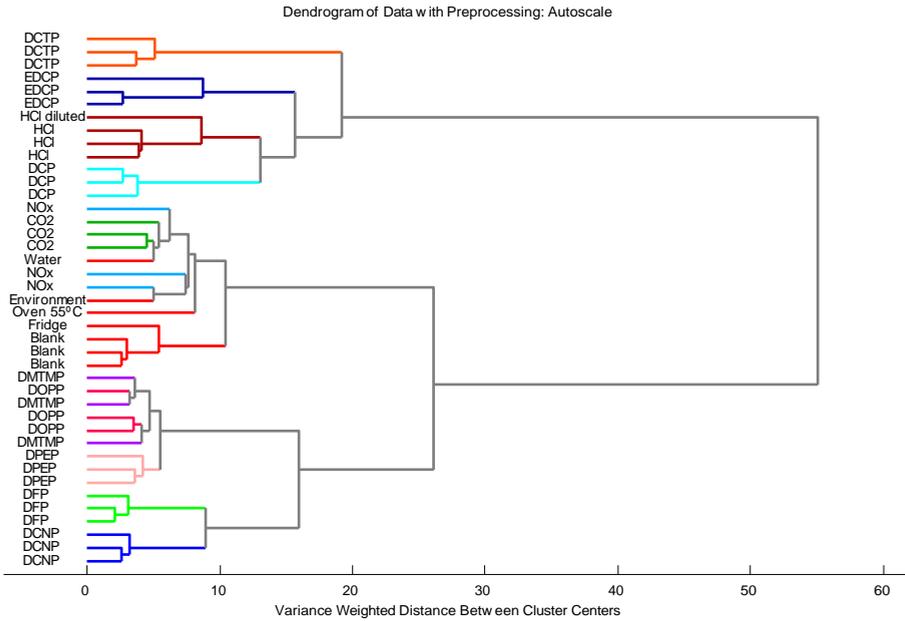
## A.5 Dendrogramas detallados resultantes del análisis de conglomerados HCA.

Dendrograma para las nueve muestras de derivados organofosfatos y organofosfonatos.

*Hierarchical Clustering Analysis (HCA):*



Dendrograma para las nueve muestras de derivados organofosfatos y organofosfonatos, el blanco y también los interferentes CO<sub>2</sub> y NO<sub>x</sub>.



## A.6 Tablas relacionadas con el análisis de los “K” vecinos *KNN*

### *K*-nearest neighbour classifier (*KNN*) model

Confusion Matrix:

Class:	TP	FP	TN	FN
Blank	0.5714	0.0294	0.9706	0.4286
DCNP	1.0000	0.0000	1.0000	0.0000
DCP	1.0000	0.0263	0.9737	0.0000
DFP	1.0000	0.0000	1.0000	0.0000
HCl	1.0000	0.0000	1.0000	0.0000
Interferents	0.8333	0.0857	0.9143	0.1667
OrganoPhosphates	0.8333	0.0000	1.0000	0.1667
Phosphonates	1.0000	0.0000	1.0000	0.0000

TP: proportion of positive cases that were correctly identified

FP: proportion of negatives cases that were incorrectly classified as positive TN: proportion of negatives cases that were classified correctly

FN: proportion of positive cases that were incorrectly classified as negative

Confusion Table:

Actual Class	Blank	DCNP	DCP	DFP	HCl	Interferents (CO <sub>2</sub> , NOx)	Organo- phosphates	Phosphonates
Predicted as								
Blank	4	0	0	0	0	1	0	0
DCNP	0	3	0	0	0	0	0	0
DCP	0	0	3	0	0	0	1	0
DFP	0	0	0	3	0	0	0	0
HCl	0	0	0	0	4	0	0	0
Interferents (CO <sub>2</sub> and NOx)	3	0	0	0	0	5	0	0
Organo- phosphates	0	0	0	0	0	0	5	0
Phosphonates	0	0	0	0	0	0	0	9
Total N	7	3	3	3	4	6	6	9
Ncorrect	4	3	3	3	4	5	5	9
Proportion	57%	100%	100%	100%	100%	83%	83%	100%
N=	41	Ncorrect = 36		Proportion Correct= 88%				