



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA**

**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**Trabajo de Tesis doctoral**

---

***“Estudio de nuevos benzopiranos haloalquil sustituidos”***

---

***Tesista: Qco. Farm. Christian David Alcívar León***

***Directores***

***Prof. Dra. Sonia Elizabeth Ulic***

***Prof. Dr. Jorge Luis Jios***

***La Plata***

***2016***



Lupano (2016). Fotografía de la Facultad de Ciencias Exactas.

**El trabajo de tesis para optar al título de Doctor de la Facultad de Ciencias Exactas, en el área Química (Cat. A219/99 CONEAU), se realizó en el centro de Química Inorgánica “Dr. Pedro J. Aymonino” CEQUINOR, Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de la Plata, bajo la dirección de los Prof. Dres. Sonia E. Ulic y Jorge L. Jios.**

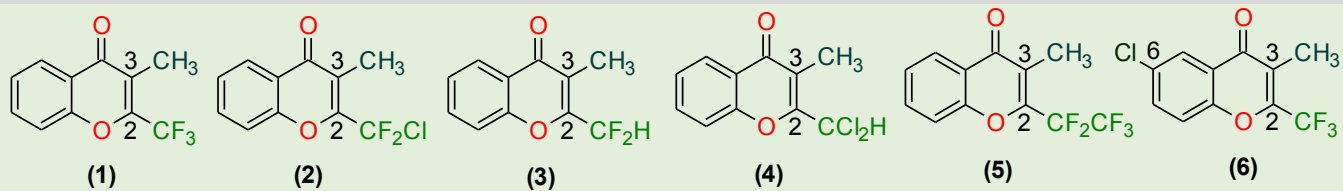
*Dedicado a*

*Natalia, mi amor, compañera, amiga.*

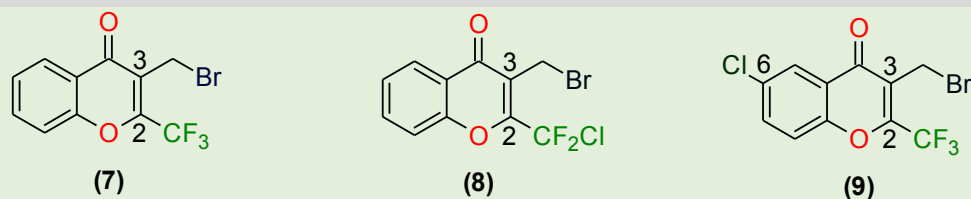
*A mis hijos: Sergio, Samuel e Isabela.*

# NUEVOS COMPUESTOS ESTUDIADOS EN EL PRESENTE TRABAJO

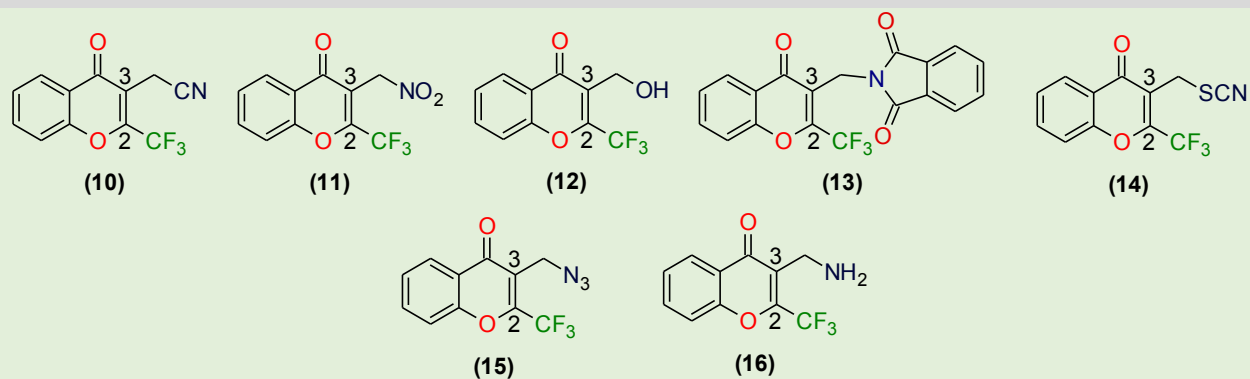
## CAPITULO 1



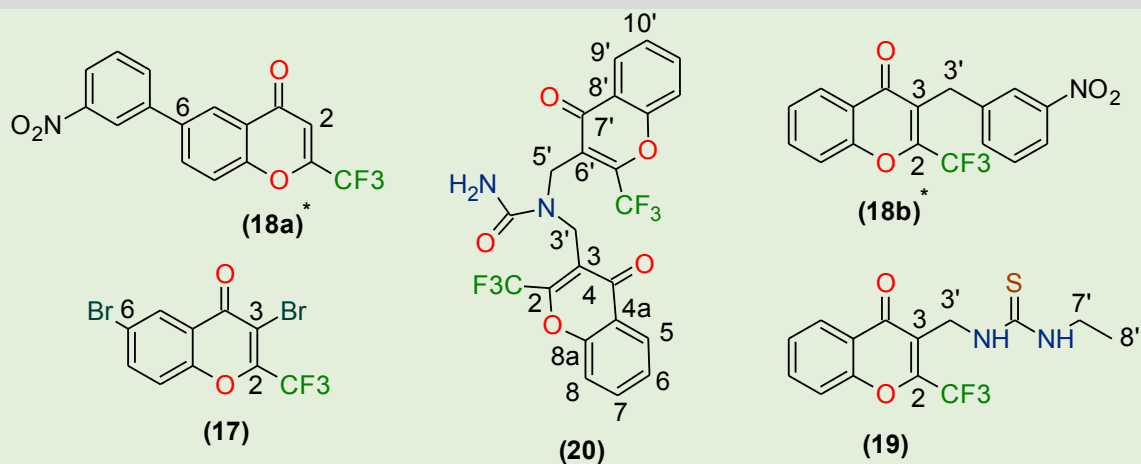
## CAPITULO 2



## CAPITULO 3



## CAPITULO 4



19 Estructuras nuevas. \* Estructuras planteadas en base a resultados de espectrometría de masas (GC-MS).



## AGRADECIMIENTOS

Quiero, con las breves palabras que permiten esta sección, hacer llegar mi gratitud a personas e instituciones que con su soporte o contención han permitido que este proceso finalice con éxito.

Como un homenaje póstumo, quiero iniciar agradeciendo al Ing. Galo Villacrés que ha dejado una influencia positiva en mi vida. Siempre será un ejemplo, de un buen hombre, particularmente trabajador y con un amor profundo a su familia. Gracias por el cariño y afecto desinteresado, gracias por los buenos consejos.

A mi esposa Natalia, a mis hijos Sergio y Samuel. Gracias por estar todo el tiempo a mi lado. Han estado ahí con su amor incondicional, paciencia y cariño, apoyándome. Los amo mucho y sin ustedes la felicidad de cualquier éxito en la vida no tiene sentido.

A mi suegra Fabiola, gracias por estar presente, por tomar el riesgo de poner como garantía su patrimonio y hacer todo lo posible para que las cosas marchen bien. Gracias por los consejos y por estar ahí, de forma incondicional.

A mis padres, Fabiola y Agustín que han sido un ejemplo en mi vida. Gracias por el esfuerzo y sacrificio del día a día. Mamá y papá, muchas gracias por haber cuidado de mí e insistir sabiamente, que la educación me brindaría mejores oportunidades de vida.

A mis hermanas, Patricia, Fernanda, Valeria, gracias por la confianza depositada en mí, por desearme lo mejor y estar pendientes, a pesar de la distancia.

Al pueblo Ecuatoriano, que a través de la SENESCYT (Secretaría Nacional de Educación Ciencia y Tecnología) brindaron el soporte económico con una beca de cuatro años de duración (2012 – 2016), para desarrollar este proyecto de investigación. Mi pueblo, me ha brindado el privilegio de estudiar y me ha tratado con respeto y dignidad, a pesar de tener muchas necesidades.

Al pueblo Argentino y sus instituciones como CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas), por otorgarme una beca de finalización de doctorado. Al CEQUINOR (Centro de Química Inorgánica, "Dr. Pedro J. Aymonino"), lugar que me acogió en la mayor parte del proceso experimental de esta tesis, muchas gracias por la oportunidad.

A mi directora y director, Prof. Dra. Sonia Ulic y Prof. Dr. Jorge Jios, que sin su ayuda, soporte académico diario y constante no hubiera sido posible desarrollar este proyecto de investigación. Muchas gracias, por todos estos años de trabajo, por brindarme su confianza, aconsejarme y animarme a seguir, especialmente cuando las cosas no marchaban bien. Así también, a Roberto por su tiempo y consejos, por los asados, por las charlas variadas de política, arte, cultura, deportes..., muchas gracias por la amistad.

Al DAAD, por la beca otorgada a través del proyecto EDUNABIO (*Educational Network of Agrobiodiversity*) para una pasantía de investigación. A la representante del proyecto la Dra. Bettina Eichler Löbermann.

Al Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Peter Langer, por darme la oportunidad de desarrollar la estadía de investigación en los laboratorios de Química Orgánica preparativa de la Universidad de Rostock – Alemania. Agradecer, también a Rodisnel Pernomo Rivera por estar pendiente y ayudarme desde el primer y hasta el último día de mi estadía en Alemania. De igual forma, a los amigos cubanos que me brindaron su afecto y cariño desinteresado, a Marian Blanco Ponce, a Galina y su familia. A Edelmiro gracias por abrirme las puertas de su hogar.

Al Prof. Dr. Jorge Güida gracias por la ayuda constante con el espectrofotómetro UV-visible.

Al Prof. Dr. Gustavo Echeverría y al Prof. Dr. Maximiliano Burgos, gracias por darme la oportunidad de desarrollar una estadía de investigación en los laboratorios del INFIQC (Córdoba).

A la Dra. Aida Ben Altabef por realizar las medidas de los espectros Raman de los compuestos presentados en la tesis.

Al Prof. Dr. Oscar Piro y al Prof. Dr. Gustavo Echeverría por todas las medidas de difracción de rayos X, que han resultado tan trascendentes en esta tesis.

A mi amiga, la Dra. Lorena Calderón y su esposo el Dr. Kevin Stippich. Gracias por abrir las puertas de su casa en Frankfurt. Por estar pendiente de mí llegada a Alemania y de mi viaje de regreso a la Argentina. Muchas gracias por la amistad.

A mi mejor amigo Geovanny, que me ha acompañado desde la niñez a la adultez, que puedo decir, muchas gracias por tu amistad.

A mis amigos, que se despidieron deseándome lo mejor cuando partí de Ecuador, Natalia, Chocho, Elizabeth, Martín, Vinicio, gracias por la agenda que me regalaron cuando partí. A Galo que me visitó, tengo mucha gratitud por su cariño.

A la Dra. Patricia Avendaño, gracias por tener consideración y ayudarme a conseguir un lugar donde residir temporalmente, a mí llegada a la Argentina.

A mis amigas del laboratorio Elizabeth y Edeimis que conocen el trabajo diario que requiere desarrollar un proceso de tesis, gracias por la paciencia, gracias por compartir tiempo, gracias por ser buenas amigas. A Jorge Galvan, amigo tucumano, gracias por la amistad.

A mis amigos Zuly y Efrén, gracias por estar presente y ser incondicionales todo el tiempo.

A Ruth y Joaquín, gracias por abrir las puertas de su hogar, por la amistad desinteresada, por los consejos y por todo el cariño.

A los compañeros del CEQUINOR, muchas gracias por estar presentes y compartir sus conocimientos y ayuda. Zuly, Yacelis, Dra. Antonella Canneva, Juan, Cristian, Eugenia, Dra. Luciana Juncal, Dra. Soledad Islas, Hernán, Dr. Martín Lavecchia, Dr. Ignacio León, Dr. Lucas Rodríguez Pirani. A Julian Del Pla (por ayudarme con el programa Phytion).

Además, quiero agradecer a los investigadores por su ayuda y consejos, a Dra. Ana González Baró, Dr. Mauricio Erben, Dr. Reinaldo Pis Diez, Dra. Beatriz Parajón Costa, Dra. Betty Soria, Dra. Luciana Naso y Dr. Carlos Franca.

Para los amigos que conocí en este proceso, quizá estas palabras expresan mejor el cariño y la gratitud que les tengo.

*“ Nunca volverás a estar totalmente en casa, porque parte de tu corazón siempre estará en otra parte. Ese es el precio que pagas por la riqueza de amar y conocer gente en más de un lugar”.*  
(Miriam Adeney).

## INDICE GENERAL

Contenidos	Página
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>PRESENTACIÓN</b>	<b>3</b>
<b>MÉTODOS EXPERIMENTALES</b>	<b>7</b>
i. Sistema de vacío	7
Línea de vacío ( $10^{-2}$ - $10^{-4}$ torr).	7
ii. Línea Schlenk	8
iii. Cromatografía de capa fina	9
iv. Puntos de fusión	9
v. Espectroscopia electrónica (UV-Visible)	9
vi. Espectroscopia de fluorescencia	9
vii. Espectroscopia infrarroja de transformadas de Fourier (FT-IR)	10
viii. Espectroscopia Raman	10
ix. Espectrometría de masas	10
x. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)	11
xi. Difracción de Rayos X	11
<b>METODOS TEÓRICOS</b>	<b>12</b>
xii. Química computacional	12
xiii. Programas de Docking molecular	17
xiv. Cálculos de las superficies de Hirshfeld y gráficos de descomposición 2D.	17
Referencias	21
<b>CAPITULO 1</b>	<b>23</b>
<b>1. 3-Metilcromonas 2-polihaloalquil sustituidas.</b>	<b>23</b>
1.1 Introducción	23
1.2 Síntesis	24
1.3 Estudio teórico químico-cuántico	26
1.4 Espectroscopia electrónica UV-Visible	33
1.4.1 Espectro UV-Visible de 1.	34
1.4.2 Espectro UV-Visible de 2.	37
1.4.3 Espectro UV-visible de 3.	40
1.4.4 Espectro UV-visible de 4.	42
1.4.5 Espectro UV-visible de 6.	47
1.5 Espectroscopia infrarroja y Raman	49
1.5.1 Espectros IR y Raman de 1.	49
1.5.2 Espectros IR y Raman de 2.	51
1.5.3 Espectros IR y Raman de 3.	53
1.5.4 Espectros IR y Raman de 4.	55
1.5.5 Espectros IR y Raman de 5.	57
1.5.6 Espectros IR y Raman de 6.	59

1.6	Espectrometría de masas	61
1.7	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	66
1.7.1	Espectros RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .	75
1.7.2	Espectros RMN de $^{19}\text{F}$	76
1.8	Difracción de Rayos X	77
1.8.1	Resultados estructurales cristalográficos de 1.	80
1.8.2	Resultados estructurales cristalográficos de 2.	83
1.8.3	Resultados estructurales cristalográficos de 3.	86
1.8.4	Resultados estructurales cristalográficos de 4.	88
1.9	Conclusiones	91
1.10	Referencias	92
<b>CAPITULO 2</b>		<b>95</b>
<b>2.</b>	<b>3-bromometilcromonas trihalometil (<math>R_F = \text{CF}_3, \text{CF}_2\text{Cl}</math>) sustituidas.</b>	<b>95</b>
2.1	Introducción	95
2.2	Síntesis	95
2.3	Estudio teórico químico cuántico	96
2.4	Espectroscopia electrónica UV-visible.	100
2.4.1	Espectro UV-Visible de 7.	101
2.4.2	Espectro UV-Visible de 8.	104
2.4.3	Espectro UV-Visible de 9.	106
2.5	Espectroscopia vibracional IR y Raman.	108
2.5.1	Espectro IR y Raman de 7.	108
2.5.2	Espectro IR y Raman de 8.	110
2.5.3	Espectro IR y Raman de 9.	112
2.6	Espectrometría de masas	115
2.7	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	118
2.7.1	Espectros RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .	122
2.7.2	Espectros RMN de $^{19}\text{F}$	122
2.8	Difracción de rayos X	124
2.8.1	Resultados estructurales cristalográficos de 7.	126
2.8.2	Resultados estructurales cristalográficos de 8.	129
2.9	Espectroscopia de Fluorescencia	132
2.10	Conclusiones	136
2.11	Referencias	138
<b>CAPITULO 3</b>		<b>140</b>
<b>3</b>	<b>2-Trifluorometilcromonas 3-R-metil-sustituidas (<math>R = \text{CN}, \text{NO}_2, \text{OH}, \text{Ftal}, \text{SCN}, \text{N}_3, \text{NH}_2</math>)</b>	<b>140</b>
3.1	Introducción	140
3.2	Síntesis	140
3.3	Estudio teórico químico-cuántico	141
3.3.1	Análisis conformacional de 10.	143

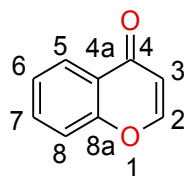
3.3.2	Análisis conformacional de 11.	146
3.3.3	Análisis conformacional de 12.	149
3.3.4	Análisis conformacional de 13.	152
3.3.5	Análisis conformacional de 14.	155
3.3.6	Análisis conformacional de 15.	158
3.3.7	Análisis conformacional de 16.	161
3.4	Espectroscopia electrónica UV-visible.	164
3.4.1	Espectros UV-visible de 10, 11, 15 y 16.	164
3.4.2	Espectros UV-Visible de 12, 13 y 14.	169
3.5	Espectroscopia vibracional IR y Raman	173
3.5.1	Espectro IR y Raman de 10, 11, 15 y 16.	173
3.5.2	Espectro IR y Raman de 12, 13 y 14.	177
3.5.3	Isomerización inducida por temperatura (SCN → NCS) en el compuesto 14.	181
3.6	Espectrometría de masas	182
3.7	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	185
3.8	Difracción de rayos X	192
3.8.1	Resultados estructurales cristalográficos de 10 – 14.	194
3.9	Acoplamiento ( <i>Docking</i> ) molecular	209
3.9.1	Resultados del acoplamiento ( <i>docking</i> ) molecular.	210
3.10	Conclusiones	213
3.11	Referencias	215
<b>CAPITULO 4</b>		<b>218</b>
<b>4.1</b>	<b>Aplicabilidad de las 2-trifluorometilcromonas en otras reacciones de interés.</b>	<b>218</b>
4.1.1	Introducción	218
4.2	Reacción de Suzuki – Miyaura en 2-trifluorometilcromonas.	219
4.2.1	Síntesis	219
4.2.2	Estudio teórico químico-cuántico de 17.	221
4.2.3	Espectroscopia electrónica UV-visible de 17.	224
4.2.4	Espectroscopia infrarroja IR y Raman de 17.	227
4.2.5	Espectrometría de masas	228
4.2.6	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de 17.	230
4.3	Síntesis de tioureido y ureido derivado de la 3-aminometil-2-trifluorometilcromona.	235
4.3.1	Síntesis	235
4.3.2	Estudio teórico químico-cuántico	236
4.3.3	Espectroscopia electrónica UV-visible.	239
4.3.4	Espectroscopia infrarroja IR y Raman	242
4.3.5	Espectrometría de masas	246
4.3.6	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	247
4.3.7	Difracción de rayos X del compuesto 20	253

4.3.8	Conclusiones	260
4.3.9	Referencias	261
<b>CONCLUSIONES GENERALES</b>		<b>264</b>
	Introducción	264
	Síntesis	264
	Propiedades estructurales y conformacionales	266
	La influencia de los sustituyentes polihaloalquilo en posición 2.	266
	Perspectiva de utilización biológica de los derivados	267
	Producción científica	268
	Congresos Científicos y divulgación de resultados	268
	Artículos científicos	268
<b>ANEXOS</b>		<b>269</b>

## INTRODUCCIÓN

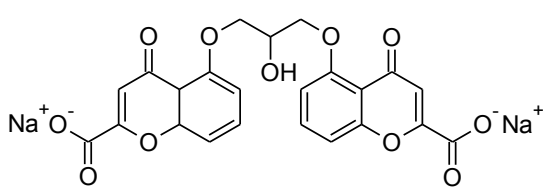
## Antecedentes

El heterociclo cromona, conocido también como, 1,4-benzopirona, 4H-1-benzopiran-4-ona o por su nombre IUPAC cromen-4-ona,<sup>1</sup> es un derivado oxigenado de benzopirano, constituido por dos anillos fusionados de benceno y 4-pirano.<sup>2</sup> En adelante se nombrará los compuestos que contienen esta porción estructural como cromonas, término utilizado en la bibliografía actual.<sup>3</sup> La figura A.1 muestra el anillo de cromona y su numeración.<sup>4</sup>

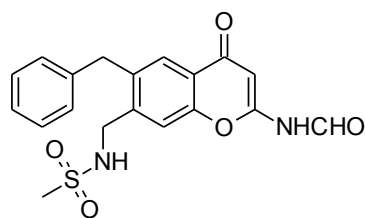


**Figura A.1.** Estructura y numeración del anillo cromona.

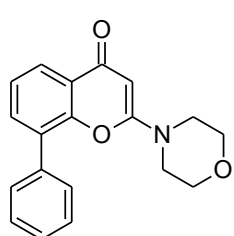
El núcleo 1,4-benzopirona o cromona forma parte relevante del andamiaje estructural de compuestos de origen natural,<sup>5</sup> tales como flavonas, flavonoides e isoflavonas, familias ampliamente estudiadas y caracterizadas, con importancia en disciplinas como la química medicinal, agrícola y de materiales.<sup>6</sup> Algunos ejemplos de cromonas con probada actividad farmacológica se presentan en la figura A.2.



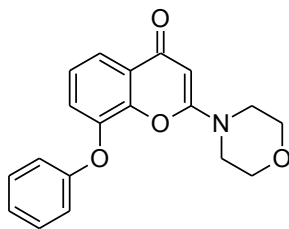
Cromoglicato disódico. (tratamiento del asma)



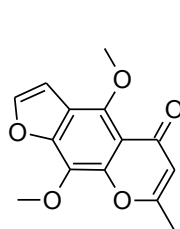
T-614 (antiinflamatorio)



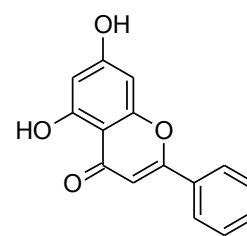
LY294002 (Anticancerígeno)



TGX102 (Anticancerígeno)



Kellina (Tratamiento vitiligo)

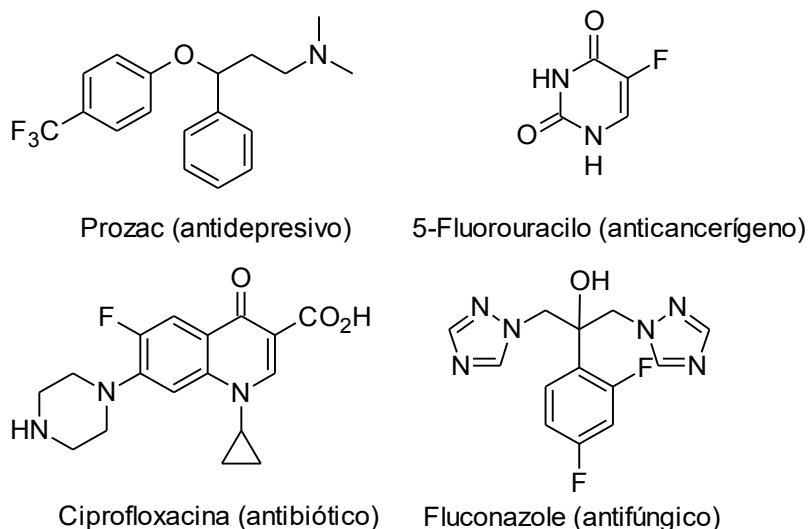


Apigenina (Previene el daño renal)

**Figura A.2.** Derivados de cromona empleados en la industria farmacéutica.



Por otra parte, dotar al anillo cromona de sustituyentes como el grupo trifluorometilo, <sup>7</sup> le otorga a las nuevas moléculas convenientes propiedades fisicoquímicas, potenciando su actividad biológica.<sup>8</sup> El interés, aplicabilidad e impacto de las propiedades físicas y químicas de los compuestos órgano fluorados ha recibido notable atención en los últimos años y se ha descrito en varias revisiones<sup>8c, 9</sup> y libros de texto<sup>10</sup>. De hecho, en la actualidad el 30% de los agroquímicos y el 10% de los productos farmacéuticos contienen átomos de flúor.<sup>11</sup> La figura A.2, muestra ejemplos de principios activos que contienen flúor en la estructura.



**Figura A.2.** Ejemplos de moléculas que contienen flúor en su estructura.

Tomando en cuenta el renovado interés en fluoro-derivados que contienen el núcleo cromona, <sup>3,12</sup> en este trabajo de tesis se ha fijado la atención en la síntesis, estudio y caracterización estructural de nuevas 4H-1-benzopirán-4-onas polihaloalquil sustituidas, con especial énfasis en aquellas donde el halógeno es flúor.

Los primeros antecedentes de cromonas con átomos de flúor en la estructura se conocen desde mediados del siglo pasado.<sup>13</sup> Sin embargo, Khilya y particularmente Sosnovskikh revitalizaron desde hace dos décadas los estudios de síntesis y reactividad de cromonas, que presentan sustituyentes polihaloalquilo.<sup>14</sup> Asimismo, recientes revisiones muestran la relevancia del núcleo estructural cromona en la construcción de nuevos derivados.<sup>3, 15</sup>

Por lo tanto, utilizando un efectivo procedimiento de síntesis en un solo paso desarrollado en nuestro grupo de investigación para obtener 2-trifluorometilcromonas,<sup>16</sup> se planteó preparar una serie de nuevas cromonas polihaloalquil sustituidas.

## PRESENTACIÓN

### Objetivos

El objetivo general de esta tesis se centra en la síntesis y estudio de un conjunto de nuevas 4H-1-benzopirán-4-onas haloalquil sustituidas, moléculas con potencial bioactividad. Los estudios abarcan la espectroscopia vibracional, electrónica y de RMN, la espectrometría de masas, la difracción de Rayos X y los métodos teóricos. Con algún ejemplo se avanzó en estudios por espectroscopia de fluorescencia y en otro caso se recurrió al análisis (en colaboración) de la relación estructura-actividad entre derivados de cromona y enzimas seleccionadas, por estudios de acoplamiento (*docking*) molecular. Este conjunto de técnicas permiten realizar un análisis estructural exhaustivo como paso previo a una futura evaluación de actividad biológica.

### Objetivos particulares relacionados con la síntesis de compuestos:

- Obtención de nuevas 3-metil-2-polihaloalquilcromonas mediante reacciones en un solo paso de 2'-hidroxipropiofenona con diferentes anhídridos polihaloalquilados, a partir de condiciones experimentales reportadas y ajustando las variables para obtener los mejores resultados.
- Obtención de 3-bromometil-2-polihaloalquilcromonas por bromo sustitución radicalaria activada con luz (UV) a partir de nuevas 3-metil-2-polihaloalquilcromonas.
- Funcionalización de 3-bromometil-2-polihaloalquilcromonas por sustitución con KCN, AgNO<sub>2</sub>, C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>KNO<sub>2</sub>, KSCN, NaN<sub>3</sub> y NH<sub>3</sub> empleados como nucleófilos.
- Obtención de derivados de urea y tiourea en cromonas sustituidas con el grupo amino, usando isocianatos e isotiocianatos sustituidos como reactivos de adición.
- Estudios de aplicabilidad de la reacción de acoplamiento carbono-carbono catalizada por metales, conocida como reacción Suzuki-Miyaura, en 2-trifluorometilcromonas bromo-sustituidas.

### Organización del trabajo

El presente trabajo de Tesis Doctoral está organizado en 4 capítulos, en cada uno de ellos se agrupa a las moléculas según características estructurales comunes y se describe el estudio experimental y teórico de los nuevos derivados. El siguiente esquema ilustra la distribución general y principales contenidos.

Introducción.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Antecedentes, objetivos, organización general de la tesis.</li> </ul>
Métodos experimentales.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Procedimientos de elucidación estructural, espectroscopia UV-Visible, de fluorescencia, vibracional, de RMN de <math>^1\text{H}</math>, <math>^{13}\text{C}</math> y <math>^{19}\text{F}</math>, espectrometría de masas. Difracción de Rayos X en monocristal. Cálculos teóricos ( Químico cuanticos, análisis de la superficie de Hirshfeld, <i>Docking</i> molecular).</li> </ul>
Capítulo 1.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>3-Metilcromonas 2-polihaloalquil sustituidas.</b></li> <li>•Síntesis, estudio teórico, espectros UV-Vis, IR y Raman, espectrometría de masas, espectroscopía de RMN, Difracción de Rayos X. Análisis de Hirshfeld.</li> </ul>
Capítulo 2.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>3-Bromometilcromonas trihaloalquil sustituidas.</b></li> <li>•Síntesis, estudio teórico, espectros UV-Visible, IR y Raman, espetrometría de masas, espectroscopía de RMN, Difracción de Rayos X, Análisis de Hirshfeld.</li> </ul>
Capítulo 3.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>2-Trifluorometilcromonas metil-funcionalizadas con R <math>\neq</math> Br.</b></li> <li>•Síntesis, estudio teórico, orbitales naturales de enlace (NBO), teoría de atomos en moléculas (AIM). Espectros UV-Visible, IR y Raman, RMN, espetrometría de masas. Difracción de Rayos X, Análisis de Hirshfeld. <i>Docking</i> molecular.</li> </ul>
Capítulo 4.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Aplicabilidad de las 2-trifluorometilcromonas en otras reacciones de interés.</b></li> <li>•Síntesis, estudio teórico, orbitales naturales de enlace (NBO). Espectros UV-Visible, IR y Raman, RMN, espetrometría de masas. Difracción de Rayos X, Análisis de Hirshfeld.</li> </ul>
Conclusiones generales.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Síntesis</li> <li>•Propiedades estructurales y conformacionales.</li> <li>•La influencia de los sustituyentes polihaloalquilo en posición 2.</li> <li>•Perspectiva de utilización biológica de los derivados.</li> </ul>
Anexos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Procedimientos detallados de síntesis de <b>1 - 20</b>.</li> </ul>

## Referencias

1. Ellis, G. P.; Meeder-Nycz, I.; Schweizer, D.; Ellis, E.; Lockhart, I.; Meeder-Nycz, D.; Schweizer, E., *Chromenes, chromanones, and chromones*. 1977.
2. Edwards, A.; Howell, J., The chromones: history, chemistry and clinical development. A tribute to the work of Dr REC Altounyan. *Clinical and Experimental Allergy* **2000**, *30* (6), 756-774.
3. Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F., Chromone: A Valid Scaffold in Medicinal Chemistry. *Chemical Reviews* **2014**, *114* (9), 4960-4992.
4. Joule, J. A.; Mills, K., *Heterocyclic chemistry at a glance*. John Wiley & Sons: 2012.
5. (a) Ellis, G. P., *The chemistry of heterocyclic compounds, chromenes, chromanones, and chromones*. John Wiley & Sons: 2009; Vol. 31; (b) Saengchantara, S. T.; Wallace, T. W., Conjugate addition of cuprate reagents to chromones: A route to 2-substituted chroman-4-ones. *Tetrahedron* **1990**, *46* (8), 3029-3036.
6. (a) Havsteen, B. H., The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & Therapeutics* **2002**, *96* (2-3), 67-202; (b) Heim, K. E.; Tagliaferro, A. R.; Bobilya, D. J., Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of Nutritional Biochemistry* **2002**, *13* (10), 572-584; (c) Harborne, J. B.; Williams, C. A., Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry* **2000**, *55* (6), 481-504; (d) Böhm, H. J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M., Fluorine in medicinal chemistry. *ChemBioChem* **2004**, *5* (5), 637-643; (e) Evans, B.; Rittle, K.; Bock, M.; DiPardo, R.; Freidinger, R.; Whitter, W.; Lundell, G.; Veber, D.; Anderson, P., Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists. *Journal of medicinal chemistry* **1988**, *31* (12), 2235-2246; (f) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L., The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures. *Chemical Reviews* **2003**, *103* (3), 893-930; (g) Nguyen, T. B.; Lozach, O.; Surpateanu, G.; Wang, Q.; Retailleau, P.; Iorga, B. I.; Meijer, L.; Guéritte, F. o., Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of natural and unnatural flavonoidal alkaloids, inhibitors of kinases. *Journal of medicinal chemistry* **2012**, *55* (6), 2811-2819.
7. Ishar, M.; Singh, G.; Singh, S.; Sreenivasan, K.; Singh, G., Design, synthesis, and evaluation of novel 6-chloro-/fluorochromone derivatives as potential topoisomerase inhibitor anticancer agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2006**, *16* (5), 1366-1370.
8. (a) Smart, B. E., Fluorine substituent effects (on bioactivity). *Journal of Fluorine Chemistry* **2001**, *109* (1), 3-11; (b) Allerton, C.; Smith, D. A.; Kalgutkar, A. S.; Van De Walker, H.; Walker, D. K., *Pharmacokinetics and metabolism in drug design*. John Wiley & Sons: 2012; (c) Isanbor, C.; O'Hagan, D., Fluorine in medicinal chemistry: a review of anti-cancer agents. *Journal of Fluorine Chemistry* **2006**, *127* (3), 303-319; (d) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F., Fluorine in pharmaceuticals: looking beyond intuition. *Science* **2007**, *317* (5846), 1881-1886.
9. (a) Shimizu, M.; Hiyama, T., Modern Synthetic Methods for Fluorine-Substituted Target Molecules. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44* (2), 214-231; (b) Kirk, K. L., Fluorination in Medicinal Chemistry: Methods, Strategies, and Recent Developments. *Organic Process Research & Development* **2008**, *12* (2), 305-321; (c) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V., Fluorine in medicinal chemistry. *Chemical Society Reviews* **2008**, *37* (2), 320-330; (d) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D., Recent advances (1995-2005) in fluorinated pharmaceuticals based on natural products. *Journal of Fluorine Chemistry* **2006**, *127* (8), 992-1012; (e) Kirk, K. L., Fluorine in medicinal chemistry: Recent therapeutic applications of fluorinated small molecules. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127* (8), 1013-1029.
10. (a) Chambers, R. D., *Fluorine in organic chemistry*. CRC Press: 2004; (b) Dinoiu, V., Fluorine chemistry: past, present and future. *Revue Roumaine de Chimie* **2006**, *51* (12), 1141; (c) Hiyama, T., *Organofluorine compounds: chemistry and applications*. Springer Science & Business Media: 2013; (d)

Welch, J.; Eswarakrishnan, S., Fluorine in Bioorganic Chemistry John Wiley & Sons. New York **1991**; (e) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D., *Bioorganic and medicinal chemistry of fluorine*. John Wiley & Sons: 2008; (f) Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J., *Organofluorine chemistry: principles and commercial applications*. Springer Science & Business Media: 2013; (g) O'Hagan, D., Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C–F bond. *Chemical Society Reviews* **2008**, 37 (2), 308-319; (h) Kirsh, P., Modern Fluoroorganic Chemistry. *Synthesis, Reactivity, Applications* **2004**.

11. (a) Thayer, A. M., Fabulous fluorine. *Chem. Eng. News* **2006**, 84 (23), 15-24; (b) Jeschke, P., The Unique Role of Fluorine in the Design of Active Ingredients for Modern Crop Protection. *ChemBioChem* **2004**, 5 (5), 570-589; (c) Dolbier Jr, W. R., Fluorine chemistry at the millennium. *Journal of Fluorine Chemistry* **2005**, 126 (2), 157-163; (d) Manteau, B.; Pazenok, S.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R., New trends in the chemistry of  $\alpha$ -fluorinated ethers, thioethers, amines and phosphines. *Journal of Fluorine Chemistry* **2010**, 131 (2), 140-158; (e) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H., Fluorine in Pharmaceutical Industry: Fluorine-Containing Drugs Introduced to the Market in the Last Decade (2001–2011). *Chemical Reviews* **2014**, 114 (4), 2432-2506.

12. (a) Keri, R. S.; Budagumpi, S.; Pai, R. K.; Balakrishna, R. G., Chromones as a privileged scaffold in drug discovery: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, 78, 340-374; (b) Cagide, F.; Reis, J.; Gaspar, A.; Chavarria, D.; Kachler, S.; Klotz, K.; Gomes, L.; Low, J.; Vilar, S.; Hripcsak, G., Discovery of the first A<sub>1</sub> adenosine receptor ligand based on the chromone scaffold. *RSC Advances* **2016**, 6 (52), 46972-46976.

13. Whalley, W. B., 635. Organic fluoro-compounds. Part I. Hydroxy-derivatives of benzotrifluoride. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1949**, (0), 3016-3020.

14. (a) Sosnovskikh, V. Y.; Usachev, B., 2-Polyfluoroalkylchromones. 5. Nitration and chlorination of 2-trifluoromethylchromones. *Russian Chemical Bulletin* **2000**, 49 (12), 2074-2076; (b) Sosnovskikh, V. Y.; Usachev, B., 2-Polyfluoroalkylchromones. 8. 2-Trifluoromethyl- and 6-nitro-2-trifluoromethylchromones in reactions with amines. *Russian Chemical Bulletin* **2001**, 50 (8), 1426-1429; (c) Sosnovskikh, V. Y.; Usachev, B. I., 2-Polyfluoroalkylchromones. 13. Synthesis and nitration of 6,8-dibromo-2-trifluoromethylchromone. *Russian Chemical Bulletin* **2002**, 51 (10), 1954-1956; (d) Sosnovskikh, V. Y.; Moshkin, V. S.; Irgashev, R. A., Reactions of 3-(polyfluoroacyl)chromones with hydroxylamine. The first synthesis of 3-cyano-2-(polyfluoroalkyl)chromones. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47 (48), 8543-8546; (e) Sosnovskikh, V. Y.; Usachev, B. I.; Sevenard, D. V.; Röschenthaler, G.-V., Regioselective nucleophilic 1, 4-trifluoromethylation of 2-polyfluoroalkylchromones with (trifluoromethyl) trimethylsilane. Synthesis of fluorinated analogs of natural 2, 2-dimethylchroman-4-ones and 2, 2-dimethylchromenes. *The Journal of organic chemistry* **2003**, 68 (20), 7747-7754; (f) Usachev, B. I.; Shafeev, M. A.; Sosnovskikh, V. Y., Synthesis and reactivity of 2-polyfluoroalkylchromene-4(4H)-thiones. *Russian Chemical Bulletin* **2004**, 53 (10), 2285-2292; (g) Sosnovskikh, V.; Korotaev, V.; Kutyashev, I.; Barkov, A.; Safrygin, A., One-pot synthesis of functionalized benzo [c] coumarins and their precursors via the reaction of 2-(polyfluoroalkyl) chromones with 4-alkyl-3-cyanocoumarins. *RSC Advances* **2016**; (h) Khilya, V. P.; Ishchenko, V. V., Flavones, Isoflavones, and 2- and 3-Hetarylchromones in Reactions with Hydroxylamine. (Review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2002**, 38 (8), 883-899; (i) Sosnovskikh, V. Y., Synthesis and reactions of halogen-containing chromones. *Russian chemical reviews* **2003**, 72 (6), 489-516.

15. (a) Nenajdenko, V., *Fluorine in Heterocyclic Chemistry Volume 2*. Springer: 2014; (b) Ibrahim, M. A.; Ali, T. E.; Alnamer, Y. A.; Gabr, Y. A., Synthesis and chemical reactivity of 2-methylchromones. *Arkivoc* **2010**, 1, 98-135; (c) Ya. Sosnovskikh, V., Sulfur analogs of fluorinated pyrones, chromones and coumarins. *Journal of Sulfur Chemistry* **2013**, 34 (4), 432-443.

16. Castañeda, I. C. H.; Ulic, S. E.; Della Védova, C. O.; Metzler-Nolte, N.; Jios, J. L., One-pot synthesis of 2-trifluoromethylchromones. *Tetrahedron Letters* **2011**, 52 (13), 1436-1440.

## MÉTODOS EXPERIMENTALES

El trabajo experimental de la presente Tesis Doctoral se llevó a cabo en los laboratorios del Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR) Prof. Dr. Pedro J. Aymonino, de la Facultad de Ciencias Exactas – Universidad Nacional de La Plata. Una parte de los compuestos estudiados fueron obtenidos durante una estadía científica de 2 meses en el Instituto de Química de la Universidad de Rostock (Alemania), en el grupo de investigación del Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Peter Langer.

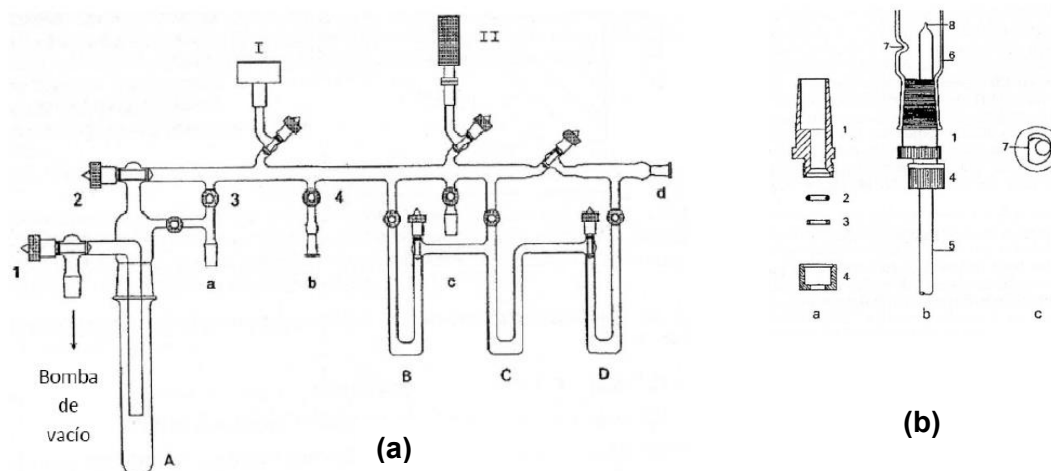
Los reactivos y solventes comerciales fueron utilizados sin tratamiento previo, considerándose adecuados en acuerdo a la pureza comercial. En el anexo se detalla los procedimientos de síntesis de cada compuesto y se describen procesos de rectificación o purificación de solventes<sup>1</sup> o reactivos no comerciales. A continuación se describen los métodos experimentales utilizados para la caracterización y estudio de los compuestos.

### **i. Sistema de vacío**

Se utilizó una línea de vacío para la preparación de reactivos y/o productos sensibles a la humedad y/o condiciones ambientales de presión y temperatura, o con alto grado de toxicidad.

#### **Línea de vacío ( $10^{-2}$ - $10^{-4}$ torr).**

El esquema muestra el diseño general de una línea de vacío utilizada en algunos procesos de síntesis., Esta permite trabajar en ausencia de aire y también el manejo cuantitativo de compuestos con suficiente presión de vapor, logrando además transferir y almacenar sustancias volátiles sin contaminación.

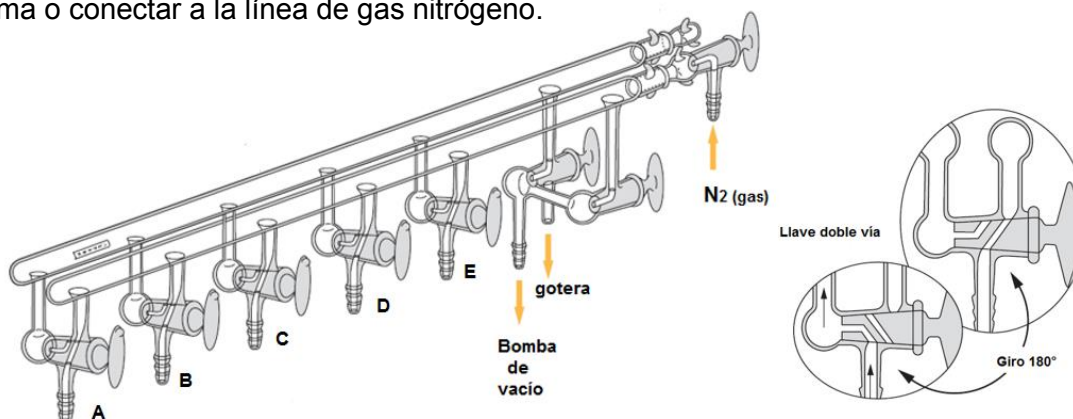


**Figura M.E.1.** (a) Línea de vacío y sus componentes. A: trampa de seguridad, B – D: Trampas de destilación, a-d: conexiones esmeriladas de vidrio I: manómetro de capacitancia, 1-4 válvulas Young (BUW, Alemania).<sup>2</sup> (b) Dispositivo que permite la apertura y cierre de ampollas de almacenamiento en vacío (*ampouille-key*).<sup>3</sup>

## ii. Línea Schlenk

La línea de Schlenk<sup>4</sup> fue utilizada como un sistema experimental cerrado de reacción, para trabajar simultáneamente en atmósfera inerte o en vacío.

La figura M.E.2 muestra una ilustración de la línea utilizada. Constituida por dos tubos de vidrio separados, uno está conectado a una línea de vacío y el otro a la línea de gas nitrógeno. Presenta varias válvulas o llaves de doble vía que conectan ambos tubos y permiten evacuar el sistema o conectar a la línea de gas nitrógeno.



**Figura M.E.2.** Línea de vacío Schlenk de columna doble.

El nitrógeno se suministra a través de una válvula reguladora de presión. El gas pasa por una serie de filtros, separadores y válvulas de seguridad que eliminan humedad y oxígeno y finalmente por un burbujeador de aceite, el que permite monitorizar la salida del gas.

La línea de vacío está conectada a una trampa fría sumergida en un recipiente Dewar con nitrógeno líquido. Una válvula inmediatamente después de la bomba permite aislar la conexión con la línea de vacío.

El reactor se conecta mediante mangueras a alguna de las llaves de doble vía (A – E en figura M.E.2), las que admiten un manejo dual del vacío y el gas nitrógeno en el mismo punto.

### **iii. Cromatografía en capa fina**

Se recurrió a esta técnica de análisis para seguir la evolución de las reacciones. Se utilizaron placas cromatográficas de gel de sílice 60 y diferentes mezclas como eluyente (fase móvil) según la polaridad de los componentes de reacción. La visualización del cromatograma se realizó con luz ultravioleta de 254 nm.

### **iv. Puntos de fusión**

Esta constante física se determinó con un equipo de marca Karl Kolb (temperatura máxima = 370 °C), provisto de un termómetro digital TC-207 y un sistema de lentes de aumento para la detección del cambio de estado de las sustancias.

### **v. Espectroscopia electrónica (UV-Visible)**

Los espectros UV-visible se midieron en un espectrofotómetro Chromtech modelo CT-5700 en el intervalo de 190 – 1100 nm, con una resolución de 2 nm y se utilizaron celdas de cuarzo (10 mm de paso óptico). Para todos los compuestos se prepararon soluciones en metanol de concentraciones adecuadas.

### **vi. Espectroscopia de fluorescencia**

Las medidas de fluorescencia se llevaron a cabo utilizando un espectrofotómetro PTI-QM2, configurando las ranuras de ambos monocromadores para obtener una resolución espectral de 0,5 nm. Como fuente de excitación se utilizó una lámpara de Xe de 75 Watts y la luminiscencia fue medida a través de un detector de conteo de fotones. En primer lugar se realizó una exploración para localizar el intervalo de emisión y luego se estableció la longitud de onda fija para medir el espectro de excitación. Luego, los espectros de emisión se midieron a la longitud de onda del máximo de excitación.



**vii. Espectroscopia infrarroja de transformadas de Fourier (FT-IR)**

Los espectros IR ( $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ ) de sólidos (KBr), líquidos (ventanas de AgCl) y gases ( $1 - 2 \text{ Torr}$ ) fueron medidos en un espectrofotómetro BRUKER modelo Equinox 55 y en un LUMEX InfraLUM FT-02. Se adoptó una resolución de  $4 \text{ cm}^{-1}$  para los compuestos en fase sólida y líquida y  $2 \text{ cm}^{-1}$  para gases.

Las medidas de infrarrojo en fase gaseosa a temperatura ambiente se efectuaron en una celda de 10 cm de camino óptico, equipada con ventanas de silicio de 0,5 mm de espesor.

Para los espectros de sustancias sólidas se realizó la molienda del sólido puro con bromuro de potasio, en una proporción 1:10 (compuesto:KBr). Para compactar la mezcla se utilizó una prensa obteniéndose discos que contienen el sólido de interés diluido en KBr.

Para las muestras líquidas se recurrió a ventanas de AgCl contenidas en un porta muestras adecuado. El líquido se colocó entre las dos ventanas y se presionó hasta formar una delgada película entre ellas.

**viii. Espectroscopia Raman**

Los espectros Raman fueron medidos en el intervalo de  $3500 - 100 \text{ cm}^{-1}$  en un equipo Thermoscientific modelo DXR, provisto de un microscopio RFS 100/S (resolución espectral,  $4 \text{ cm}^{-1}$ ) equipado con un láser visible de  $\lambda = 532 \text{ nm}$  y una potencia variable máxima de 1550 mW, (CCT-CONICET-Tucumán).

**ix. Espectrometría de masas**

Para la mayoría de los compuestos sintetizados en este trabajo se obtuvieron los espectros por combinación de cromatografía gaseosa y espectrometría de masas (GC-MS). Estas medidas fueron realizadas en instrumentos marca Hewlett Packard, modelo HP 5890 con detector de masas HP 5972 (UNLP – Argentina) y ThermoElectron, modelo TraceGcUltra acoplado a un detector de masas Polaris Q (CCT-Tucuman-Argentina) utilizando en ambos casos una columna capilar HP5-MS ( $30 \text{ m} \times 0,25 \text{ mm} \times 5 \mu\text{m}$ ) e hidrógeno como gas de arrastre. Además, para los compuestos termolábiles se usó la sonda de inyección directa al detector de masas, con la finalidad de obtener el ion molecular ( $M+1$  en el espectro).

También se utilizó, en algunos casos, un equipo de marca Agilent modelo HP-5890 con un detector selectivo (EI) de masas Agilent HP-5973 (Rostock - Alemania) con una columna de marca HP-5 y helio como gas de arrastre. Para algunos compuestos fue posible medir espectros

ESI HR-MS en un espectrómetro marca Agilent, modelo 1969A (Rostock - Alemania) con metodología de análisis de tiempo de vuelo (TOF: *Time-of-Flight*).

Además se pudo obtener, para algunos ejemplos, espectros de masas de alta resolución (HR-MS). En estos casos se empleó un equipo Finnigan, modelo MAT95 XP (Rostock - Alemania).

**x. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)**

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$  se midieron alternativamente en los siguientes espectrofotómetros: (marca; modelo; institución) a) Varian; Mercury plus 200; Facultad de Ciencias Exactas-UNLP; b) Bruker; Avance AC200; CCT-CONICET-UNT; c) Bruker; AC250, ARX 300 y ARX 500; Instituto de Química, Universidad de Rostock-Alemania. Todas las muestras se midieron en solución, preparadas en alguno de los siguientes solventes:  $\text{CDCl}_3$ ,  $d_4$ -metanol y  $d_6$ -dimetilsulfóxido.

**xi. Difracción de Rayos X**

El estudio de la estructura molecular de cristales fue realizado en colaboración con el Prof. Dr. Oscar E. Piro y el Prof. Dr. Gustavo A. Echeverría de la Facultad de Física de la UNLP.

Las medidas fueron desarrolladas en un difractómetro Oxford Xcalibur Gemini, con detector Eos CCD, provisto de un monocromador de grafito y una fuente de cobre  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$ ). Las intensidades de difracción de rayos X fueron colectadas escaneando  $\omega$  con compensaciones  $\vartheta$  y  $\kappa$ , integrando y escalando con el programa CrysAlisPro.<sup>5</sup> Los parámetros de celda unidad fueron obtenidos mediante refinamiento de mínimos cuadrados, tomando en cuenta el ajuste angular para todas las reflexiones colectadas con intensidades mayores a siete veces la desviación estándar de los errores de medición. Los datos fueron corregidos empíricamente para las absorciones empleando el método *multi-scan* implementado en CrysAlisPro. Las estructuras fueron resueltas por métodos directos con SHELXS-97<sup>6</sup> y los modelos moleculares correspondientes desarrollados con la alternancia de ciclos de métodos de Fourier y refinamiento de matriz completa de mínimos cuadrados en  $F^2$  con SHELXL-97.<sup>7</sup>

## MÉTODOS TEÓRICOS

### xii. Química computacional

Se desarrollaron cálculos computacionales químico cuánticos utilizando el paquete de software Gaussian 09<sup>8</sup> y el programa de visualización Gauss View 5.0.<sup>9</sup> Se utilizaron métodos *ab initio* y de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), con el funcional híbrido de gradiente corregido de tres parámetros de Becke y correlación de Lee, Yang y Parr (B3LYP).<sup>10</sup> Asimismo, se adoptó el conjunto base 6-311++G(d,p) con funciones polarizadas *d* y *p* y funciones difusas *s* y *p*.<sup>11</sup> Para el cálculo de espectros electrónicos (UV-Vis) se tomó en cuenta la influencia implícita del solvente (metanol,  $\epsilon = 32,61$ ) con el modelo de solvatación de conductor continuo polarizable (CPCM).<sup>12</sup> A continuación se resumen los puntos relevantes de la secuencia empleada para la predicción de algunas propiedades.

#### a) *Análisis conformacional.*

La evaluación de las conformaciones, para cada uno de los compuestos estudiados, se realizó siguiendo los pasos detallados a continuación:

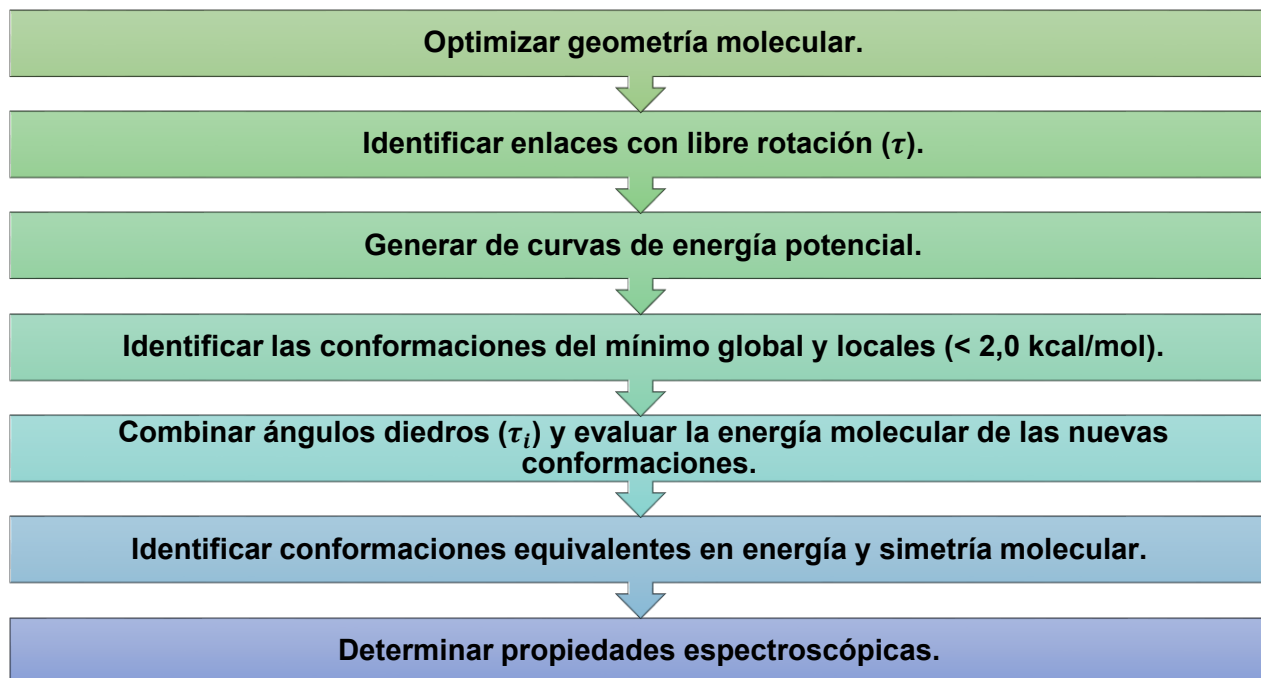
1. Se llevó a cabo una optimización inicial de la geometría molecular utilizando el nivel de aproximación B3LYP/6-31G\*.
2. Se identificaron los enlaces con libre rotación ( $\tau_i$ ).
3. Se generaron curvas de energía potencial por torsión de los átomos con libre rotación. El procedimiento consiste en rotar el ángulo diedro en pasos sucesivos de 10°, en el intervalo de 0° a 360°, calculando la energía de la conformación resultante en cada punto. El nivel de teoría utilizado fue B3LYP/6-311G++(d,p) y se hará mención en el capítulo correspondiente para aquellos casos donde se adoptó otro nivel de teoría.
4. En cada una de las curvas de energía potencial se identificó el mínimo global, que corresponde a la conformación de menor energía. Se consideró además todos los mínimos locales cuya diferencia de energía, respecto al mínimo global, resultó menor a 2,0 kcal/mol.
5. Los ángulos diedros provenientes de todas las conformaciones seleccionadas se combinaron de acuerdo a la siguiente matriz.

**Tabla M.E.1.** Combinación de los ángulos diedros ( $\phi$ ) evaluados sobre dos enlaces de libre rotación A y B conteniendo 3 mínimos energéticos cada uno.

Compuesto		Mínimos sobre torsión A		
		$\tau_1$	$\tau_2$	$\tau_3$
Mínimos sobre torsión B	$\tau_4$	$\tau_1, \tau_4$	$\tau_2, \tau_4$	$\tau_3, \tau_4$
	$\tau_5$	$\tau_1, \tau_5$	$\tau_2, \tau_5$	$\tau_3, \tau_5$
	$\tau_6$	$\tau_1, \tau_6$	$\tau_2, \tau_6$	$\tau_3, \tau_6$

- Se optimizó la geometría molecular y se calculó las frecuencias vibracionales (B3LYP/6-311G++(d,p)) de cada una de las combinaciones. Este cálculo permite verificar que las conformaciones son verdaderos mínimos (ausencia de frecuencias imaginarias).
- Se descartó aquellos conformeros con energía mayor a 2,0 kcal/mol y los que resultan equivalentes por simetría. La descripción de la geometría molecular de las conformaciones de menor energía, se realizó tomando en cuenta los descriptores de distancia ( $r_i$ ), ángulos ( $\angle_i$ ) y ángulos diedros ( $\phi_i$ ).
- Para la simulación de las propiedades espectroscópicas (frecuencias vibracionales, energía de las transiciones electrónicas, cálculos de los desplazamientos químicos) se tomó en cuenta el mínimo global y todas aquellas conformaciones cuya abundancia poblacional resultó superior al 30%. Asimismo, estas geometrías moleculares se utilizaron para los cálculos de NBO y AIM.

El diagrama de flujo resume la metodología general del análisis conformacional.



**b) Cálculo de los espectros vibracionales (IR y Raman).**

Como se detalló en el párrafo anterior, se realizó el cálculo las frecuencias normales de vibración con la conformación o conformaciones de mínima energía (diferencia de energía < 2,0 kcal/mol). Los espectros IR y Raman simulados y la animación de sus vectores de desplazamiento, visualizados con el programa Gauss View 5.0, fueron utilizados como complemento para la asignación de los modos de vibración experimentales.

**c) Análisis teórico poblacional de los conformeros.**

El equilibrio conformacional fue evaluado mediante la función termodinámica de energía libre de Gibbs,  $G^\circ$ , obtenida en el cálculo de frecuencias. Finalizado el análisis conformacional descrito en el inciso a), se seleccionarán los conformeros cuya diferencia de energía sea menor a 2,0 kcal/mol respecto del más estable de la serie. La contribución de cada conformero en el equilibrio se evaluará mediante la ecuación de distribución poblacional de Boltzmann:

$$P_n = \frac{A_n e^{\left(\frac{-G_n^\circ}{RT}\right)}}{\sum_i A_i e^{\left(\frac{-G_i^\circ}{RT}\right)}}$$

Donde, ***P<sub>n</sub>*** es la proporción de cada conformero en el equilibrio; **T** la temperatura (298 K); ***A<sub>n</sub>*** es una constante que representa la degeneración del nivel de energía; ***G°*** es la energía libre estándar de Gibbs (kcal/mol) y **R** es la constante de los gases (1,9872 x 10<sup>-3</sup> kcal/mol K).

**d) Cálculo de los espectros electrónicos (UV-Visible).**

Para determinar la energía de las transiciones a los estados excitados y las fuerzas de oscilador dominantes (que ayudan a estimar la probabilidad de los tránsitos electrónicos) se empleó el método Teoría del Funcional de la Densidad, teniendo en cuenta el formalismo dependiente del tiempo (TD-DFT).<sup>13</sup> El modelo de solvatación CPCM evaluó la influencia implícita del solvente.

Las representaciones esquemáticas de los orbitales frontera HOMO y LUMO, de fuerzas de oscilador dominantes, se tomaron en cuenta para proponer una asignación de las bandas de absorción experimentales y describir el carácter de los orbitales asociados a la excitación electrónica.

**e) Cálculo de los orbitales naturales de enlace (NBO) y análisis topológico del enlace (AIM).**

Se desarrollaron cálculos de los orbitales naturales de enlace<sup>14</sup> (*Natural Bond Orbital*, NBO) con la finalidad de describir y fundamentar los factores estereo electrónicos<sup>15</sup> que estabilizan las conformaciones de mínima energía (Capítulo 3 – 4). La evaluación de la interacción entre orbitales electrónicos<sup>16</sup> parcialmente llenos y vacíos (donante → aceptor), mediante transferencia parcial de electrones, permite ilustrar la naturaleza de la misma mediante un esquema simple. Este proporciona una posible descripción de la conformación favorecida de mínima energía y explica su comportamiento conformacional. Acerca del modelo NBO y los tipos de interacciones estereo electrónicas<sup>16</sup> se consultó bibliografía<sup>17</sup> la que será citada a lo largo de cada capítulo.

Complementariamente, se desarrolló un análisis de la topología de enlace con la ayuda del programa *Atoms In Molecules* (AIM) basado en la teoría desarrollada por Bader.<sup>18</sup> Este programa permitió realizar un análisis de la densidad electrónica ( $\rho$ ) de las conformaciones de menor energía y establecer el tipo de interacción intramolecular estabilizante o no estabilizante.<sup>19</sup>

La teoría de los átomos en moléculas (AIM) facilita la evaluación de los enlaces mediante descriptores tomados en los puntos críticos de enlace (*Bond Critical Point*, BCP).<sup>19</sup> El enlace, en este caso, es la línea de máxima densidad electrónica que une a dos núcleos (A-B), siendo el BCP el mínimo energético en esta dirección.<sup>20</sup> El análisis topológico del enlace, con parámetros como la densidad electrónica ( $\rho$ ), la función Laplaciana de la densidad de carga ( $\nabla^2\rho$ ) y la elipticidad ( $\varepsilon$ ) permite estimar las posibles interacciones intra o intermoleculares. Los resultados asociados de estos descriptores toman en cuenta las siguientes consideraciones.<sup>19, 21</sup>

- La densidad electrónica ( $\rho$ ) está relacionada directamente con la fortaleza del enlace. Los valores usuales de  $\rho$  están en el intervalo 0,0 – 0,5. Este parámetro adquiere valores máximos en la posición de cada núcleo y decae rápidamente al alejarse del mismo.
- La función Laplaciana es la segunda derivada de la  $\rho$  y el signo indica regiones de concentración o disminución local de carga electrónica respecto a los alrededores. Los valores positivos ( $\nabla^2\rho > 0$ ) están asociados a una reducción de carga, como la que puede existir en la proximidad de enlaces iónicos, o interacciones del tipo enlaces de hidrógeno y de van der Waals. En cambio, si  $\nabla^2\rho < 0$ , hay concentración de carga que puede asociarse con enlaces covalentes.<sup>22</sup>
- La elipticidad ( $\varepsilon$ ) se define como  $|\lambda_1/\lambda_2| - 1$ , donde  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  son valores propios de la matriz Hessiana de signo negativo, derivados del análisis de la densidad electrónica al formar un BCP.<sup>23</sup> Esta mide la simetría de la acumulación de carga, determinando las direcciones preferenciales. Es una propiedad de enlace que siempre es positiva ( $\varepsilon > 0$ ), dando una estimación del carácter  $\pi$  de un enlace, donde la elipticidad de un sistema aromático es aproximadamente 0,23 del benceno, en comparación con un valor de 0,45 para el enlace doble en el etileno.<sup>24</sup> Los valores usuales se encuentran en el rango 0,0 – 0,5, aquellos muy elevados son muestra de inestabilidad.<sup>25</sup>

**f) Cálculo de los desplazamientos químicos de RMN.**

Los desplazamientos químicos de los núcleos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fueron calculados con el método GIAO (*Gauge Including Atomic Orbital*),<sup>26</sup> utilizando el nivel de aproximación B3LYP/6-311G(2d,p). En cada capítulo, los resultados teóricos se compararon con los obtenidos experimentalmente.

**xiii. Programas de docking molecular**

El docking molecular fue llevado a cabo utilizando el programa Autodock Vina.<sup>27</sup> Este es un método de modelado molecular que busca predecir, *in silico*, la interrelación de mayor estabilidad energética entre una proteína y un ligado.<sup>28</sup> El proceso básico de *docking* involucra la predicción de la conformación energéticamente favorecida para el acoplamiento estable con la proteína.<sup>27, 29</sup> La valoración de la afinidad ligando-proteína tiene un rol relevante en el entendimiento de la traducción de la señal en el sitio activo.<sup>30</sup>

Como modelo de proteína se utilizaron los parámetros obtenidos de la estructura cristalina (libre de moléculas de agua) de la enzima fosfolipasa A<sub>2</sub>, PLA<sub>2</sub> (código PDB, 2QOG) presente en las glándulas de veneno de la serpiente *Crotalus durissus terrificus*.<sup>31</sup> Como ligandos se utilizaron los conformeros más estables, derivados del análisis químico cuántico descrito en xii a). El estudio para modelar el acoplamiento fue realizado en colaboración con la Dra. Isabel Henao Castañeda (Universidad de Antioquia-Colombia).

**xiv. Cálculos de las superficies de Hirshfeld y gráficos de descomposición 2D.**

Las superficies de Hirshfeld y los gráficos de descomposición 2D (*fingerprint*)<sup>32</sup> fueron obtenidos utilizando el programa Crystal Explorer 3.1.<sup>33</sup> La finalidad fue establecer los diferentes tipos de interacciones intermoleculares en la red cristalina y entender el papel que cumplen los sustituyentes en posición 2 y 3 del anillo cromona.

Estos cálculos se realizan empleando los datos experimentales obtenidos por difracción de rayos X. La superficie se construye considerando la densidad electrónica ( $\rho$ ) de la molécula, en interrelación con las moléculas vecinas, en el empaquetamiento periódico cristalino.<sup>34</sup> El método toma en cuenta la partición de Hirshfeld, que divide el espacio cristalino en regiones. A la suma de las densidades electrónicas esféricas de los átomos que forman la molécula se le da el nombre de promolécula ( $\rho_{promolécula}$ ) y la densidad electrónica de los átomos en el cristal es llamada procrystal ( $\rho_{procrystal}$ ). La función ponderada  $w(r)$  para una determinada molécula (ecuación 1) describe la contribución de la densidad molecular a la densidad total del cristal en el punto  $r$ .

$$w(r) = \frac{\rho_{promolécula}(r)}{\rho_{procrystal}(r)} \quad (1)$$



La  $\rho_A(r)$  es una densidad electrónica atómica esféricamente promediada, centrada en el núcleo A. La densidad de la promolécula y el procrystal se suman sobre los átomos que pertenecen a la molécula y al cristal, respectivamente.

$$w(r) = \frac{\sum_{A \in \text{molécula}} \rho_A(r)}{\sum_{A \in \text{cristal}} \rho_A(r)}$$

El volumen dentro del cual la promolécula domina la densidad electrónica del procrystal es la región donde  $w(r) \geq 0,5$  y la superficie de Hirshfeld está definida por  $w(r) = 0,5$ .

El valor de corte supone la máxima cercanía de los volúmenes moleculares contiguos, minimizando el espaciado entre moléculas adyacentes. La región que excede la contribución de la promolécula a la densidad electrónica del procrystal permite analizar las proximidades del empaquetamiento cristalino (interacciones intermoleculares).<sup>35</sup> Por ende, la interrelación densidad electrónica de la molécula y el cristal real resulta una buena descripción de la correlación entre densidad electrónica de la promolécula y el procrystal.

La propia superficie del cristal contiene información de los contactos del empaquetamiento intermolecular en la estructura del cristal. Para puntos en la superficie, se puede definir la distancia de esta a los átomos más cercanos fuera,  $d_e$ , y dentro,  $d_i$ . Esta propiedad junto con la identidad de los átomos permite explorar el tipo (C-H $\cdots$  $\pi$ , O-H $\cdots$ O, H $\cdots$ H, etc.) así como también la proximidad de los contactos intermoleculares en el cristal.

Las distancias  $d_e$  y  $d_i$ , evaluadas en la superficie de Hirshfeld, generan un gráfico tridimensional de los contactos intermoleculares cercanos en un cristal. Estas son usadas también para generar un gráfico bidimensional de huella dactilar (2D-fingerprint plot), el que contiene un resumen conciso de interacciones intermoleculares en el cristal. Si bien  $d_e$  y  $d_i$  tienen la limitación de no tomar en cuenta el tamaño relativo de los átomos, la correlación entre ellas y los contactos fuera de la superficie de Hirshfeld esta dada por la variable de contacto normalizada,  $d_{norm}$ , que considera la suma de los radios de van der Waals ( $r_i^{vdW}$ ).<sup>36</sup>

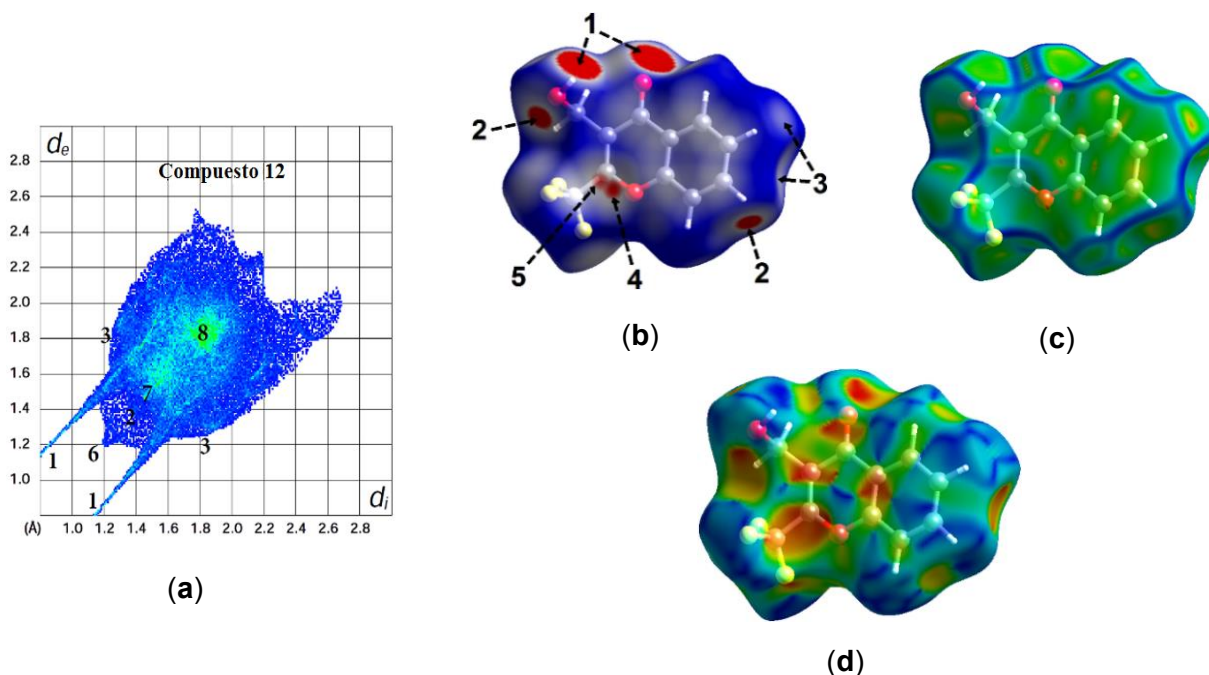
Esta función simétrica de las distancias desde los núcleos a la superficie de Hirshfeld es descrita por la Ecuación 2.

$$d_{norm} = \frac{d_i - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} + \frac{d_e - r_i^{vdW}}{r_i^{vdW}} \quad (2)$$

La cercanía de los contactos está codificada en la superficie de Hirshfeld por una escala de colores, que va desde el azul (contactos más largos que la suma de los  $r_i^{vdW}$ , pasando por el blanco (alrededor de la separación de los  $r_i^{vdW}$ ) a rojo (más corto que la suma de los  $r_i^{vdW}$ ).

Por lo tanto, los contactos cercanos muestran zonas de color rojo independientemente del tipo de átomo. Además, las  $d_{norm}$  ponen de manifiesto donantes y aceptores en la superficie e interacciones débiles tales como interacciones de apilamiento (*stacking*)  $\pi \cdots \pi$  ó  $C=O \cdots \pi$ .<sup>37</sup> Éstas, se evidencian por propiedades derivadas como el índice de curvatura<sup>38</sup> (*curvedness index*) y forma (*shape index*), que están definidas por la forma de la molécula en el entorno de la red cristalina<sup>34</sup> y ayudan a la visualización de las interacciones.

En vista que cada empaquetamiento periódico presenta una estructura cristalina particular, la superficie de Hirshfeld resulta única para empaquetamiento cristalino. Se genera por lo tanto el gráfico 2D de huella dactilar que contiene la información de los contactos intermoleculares e ilustra su contribución particular en la superficie de Hirshfeld. La figura M.E.3., presenta algunas superficies obtenidas para un compuesto estudiado en este trabajo.



**Figura M.E.2.** (a) Gráfico 2D de huella dactilar de la superficie de Hirshfeld (2D-fingerprint). (b) Superficie de Hirshfeld evaluada con la propiedad  $d_{norm}$ , (c) Índice de curvatura (*curvedness index*), (d) Índice de forma (*shape index*).

Además, para la descripción de los contactos intermoleculares y arreglos periódicos del empaquetamiento cristalino (desarrollado en los capítulos 3 y 4), se utilizó la notación de Etter para describir conjuntos de enlaces de hidrógeno en cristales orgánicos.<sup>39</sup> Esta notación permite definir los patrones geométricos observados en la red cristalina y tiene la forma:  $R_d^a(r)$ , donde  $R$  = patrón geométrico de anillo,  $r$  = número de átomos en el anillo o en la unidad repetida de una cadena,  $d$  = suma de los átomos dadores participantes del anillo y  $a$  = suma de los átomos aceptores participantes del anillo.

## Referencias

1. Armarego, W. L.; Chai, C. L. L., *Purification of laboratory chemicals*. Butterworth-Heinemann: **2013**.
2. Ramos Guerrero, L. A. Síntesis y estudios espectroscópicos de compuestos halógeno-, metan-carbonílicos pseudohalogenados y derivados. Doctoral dissertation, Facultad de Ciencias Exactas, **2011**.
3. Gombler, W.; Willner, H., A method for opening and resealing glass ampoules several times under sustained vacuum. *Journal of Physics E: Scientific Instruments* **1987**, *20* (10), 1286.
4. Drezdson, M. A., *The manipulation of air-sensitive compounds*. John Wiley & Sons: **1986**.
5. CrysAlisPro, C.; CrysAlisPro, R., including ABSPACK. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, England: **2009**.
6. Sheldrick, G., SHELXL-97, program for crystal structure solution. university of göttingen. Germany: **1997**.
7. Sheldrick, G., SHELXL-97, Program for Crystal Structures Analysis, University of Göttingen. Göttingen/Germany **1997**.
8. Frisch, A.; Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J.; Nielsen, A.; Holder, A.; Hiscocks, J., GaussView reference, version 4.0. *Gaussian Inc, Pittsburgh* **2007**.
9. Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J., GaussView, version 5. *Semichem Inc., Shawnee Mission, KS* **2009**.
10. (a) Becke, A. D., Perspective: Fifty years of density-functional theory in chemical physics. *The Journal of chemical physics* **2014**, *140* (18), 18A301; (b) Becke, A. D., Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical Review A* **1988**, *38* (6), 3098-3100.
11. McLean, A. D.; Chandler, G. S., Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11–18. *The Journal of Chemical Physics* **1980**, *72* (10), 5639-5648.
12. Barone, V.; Cossi, M., Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a conductor solvent model. *The Journal of Physical Chemistry A* **1998**, *102* (11), 1995-2001.
13. Laurent, A. D.; Jacquemin, D., TD-DFT benchmarks: A review. *International Journal of Quantum Chemistry* **2013**, *113* (17), 2019-2039.
14. Glendening, E. D.; Landis, C. R.; Weinhold, F., NBO 6.0: natural bond orbital analysis program. *Journal of computational chemistry* **2013**, *34* (16), 1429-1437.
15. Kirby, A., *The anomeric effect and related stereochemical effects at oxygen*. Springer, Berlin: **1983**.
16. Alabugin, I. V., *Stereoelectronic Effects: A Bridge Between Structure and Reactivity*. John Wiley & Sons: **2016**.
17. (a) Suidan, L.; Badenhoop, J. K.; Glendening, E. D.; Weinhold, F., Common textbook and teaching misrepresentations of Lewis structures. *J. Chem. Educ* **1995**, *72* (7), 583; (b) Weinhold, F., Chemical bonding as a superposition phenomenon. *J. Chem. Educ* **1999**, *76* (8), 1141.
18. (a) Bader, R. F., *Atoms in molecules*. Wiley Online Library: 1990; (b) Bader, R. F., Atoms in molecules. *Accounts of Chemical Research* **1985**, *18* (1), 9-15.
19. Weissbluth, M., *Atoms and molecules*. Elsevier: **2012**.
20. Popelier, P.; Aicken, F.; O'Brien, S., Atoms in molecules. *Chemical Modelling: Applications and Theory* **2000**, *1*, 143-198.
21. (a) Parr, R. G., Density functional theory of atoms and molecules. In *Horizons of Quantum Chemistry*, Springer: **1980**; pp 5-15; (b) Sinanoğlu, O., *Many-Electron Theory of Atoms, Molecules and Their Interactions*. Wiley Online Library: **1964**.
22. Trendafilova, N.; Bauer, G.; Mihaylov, T., DFT and AIM studies of intramolecular hydrogen bonds in dicoumarols. *Chemical physics* **2004**, *302* (1), 95-104.
23. López, C. S.; Faza, O. N.; Cossío, F. P.; York, D. M.; de Lera, A. R., Ellipticity: a convenient tool to characterize electrocyclic reactions. *Chemistry—A European Journal* **2005**, *11* (6), 1734-1738.

24. Bader, R. F. W.; Slee, T. S.; Cremer, D.; Kraka, E., Description of conjugation and hyperconjugation in terms of electron distributions. *Journal of the American Chemical Society* **1983**, *105* (15), 5061-5068.
25. Cremer, D.; Kraka, E.; Slee, T. S.; Bader, R. F. W.; Lau, C. D. H.; Nguyen Dang, T. T.; MacDougall, P. J., Description of homoaromaticity in terms of electron distributions. *Journal of the American Chemical Society* **1983**, *105* (15), 5069-5075.
26. (a) Pulay, P.; Hinton, J. F., Shielding Theory: GIAO Method. In *eMagRes*, John Wiley & Sons, Ltd: 2007; (b) Cheeseman, J. R.; Trucks, G. W.; Keith, T. A.; Frisch, M. J., A comparison of models for calculating nuclear magnetic resonance shielding tensors. *The Journal of chemical physics* **1996**, *104* (14), 5497-5509.
27. Trott, O.; Olson, A. J., AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry* **2010**, *31* (2), 455-461.
28. Mukesh, B.; Rakesh, K., Molecular docking: a review. *Int J Res Ayurveda Pharm* **2011**, *2*, 746-1751.
29. Wang, R.; Lu, Y.; Wang, S., Comparative evaluation of 11 scoring functions for molecular docking. *Journal of medicinal chemistry* **2003**, *46* (12), 2287-2303.
30. Gschwend, D. A.; Good, A. C.; Kuntz, I. D., Molecular docking towards drug discovery. *Journal of Molecular Recognition* **1996**, *9* (2), 175-186.
31. (a) Azevedo-Marques, M. M.; Hering, S. E.; Cupo, P., Evidence that *Crotalus durissus terrificus* (South American rattlesnake) envenomation in humans causes myolysis rather than hemolysis. *Toxicon* **1987**, *25* (11), 1163-1168; (b) Giorgi, R.; Bernardi, M. M.; Cury, Y., Analgesic effect evoked by low molecular weight substances extracted from *Crotalus durissus terrificus* venom. *Toxicon* **1993**, *31* (10), 1257-1265.
32. Spackman, M. A.; McKinnon, J. J., Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *CrystEngComm* **2002**, *4* (66), 378-392.
33. Wolff, S.; Grimwood, D.; McKinnon, J.; Turner, M.; Jayatilaka, D.; Spackman, M., Crystal Explorer. *The University of Western Australia* **2012**.
34. McKinnon, J. J.; Spackman, M. A.; Mitchell, A. S., Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science* **2004**, *60* (6), 627-668.
35. Hirshfeld, F. L., Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities. *Theoretica chimica acta* **1977**, *44* (2), 129-138.
36. McKinnon, J. J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A., Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. *Chemical Communications* **2007**, (37), 3814-3816.
37. Salpage, S. R.; Smith, M. D.; Shimizu, L. S., Crystal structures and Hirshfeld surface analyses of 6-substituted chromones. *Journal of Chemical Crystallography* **2016**, *46* (4), 170-180.
38. Koenderink, J. J.; van Doorn, A. J., Surface shape and curvature scales. *Image and vision computing* **1992**, *10* (8), 557-564.
39. Etter, M. C.; MacDonald, J. C.; Bernstein, J., Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science* **1990**, *46* (2), 256-262.

## CAPÍTULO 1

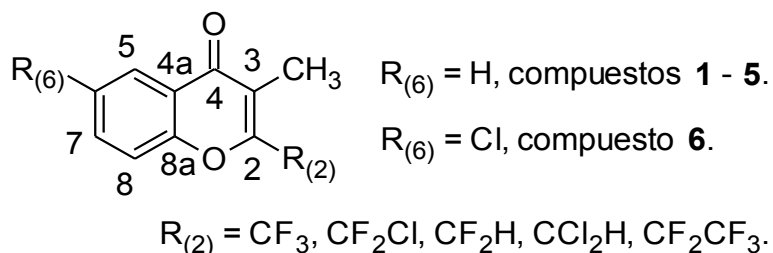
### 1. 3-Metilcromonas 2-polihaloalquil sustituidas.

#### 1.1 Introducción

En este capítulo se aborda el estudio por espectroscopia vibracional (IR y Raman), electrónica (UV - Visible), RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ) y por espectrometría de masas de los siguientes compuestos: 3-metil-2-trifluorometilcromona (**1**), 2-clorodifluorometil-3-metilcromona (**2**), 2-difluorometil-3-metilcromona (**3**), 2-diclorometil-3-metilcromona (**4**), 3-metil-2-pentafluoroetilcromona (**5**) y 6-cloro-3-metil-2-trifluorometilcromona (**6**). Además, se describe el análisis de las estructuras e interacciones intermoleculares en el empaquetamiento cristalino de las moléculas **1** – **4** mediante difracción de rayos X en monocristales.

También se realiza un estudio químico-cuántico para todas las moléculas. Se comparan los resultados del análisis teórico con los valores experimentales, con el propósito de corroborar la asignación de las frecuencias observadas de los principales modos de vibración y las transiciones electrónicas correspondientes a las bandas de absorción de los espectros UV-Visible. Además, se mide la correlación entre los desplazamientos químicos experimentales y teóricos en los espectros de RMN.

Las cromonas estudiadas presentan dos características estructurales comunes, el grupo metilo ( $\text{CH}_3$ ) en posición 3 y un sustituyente polihaloalquilo ( $\text{R}_2$ ) en posición 2. Sólo el compuesto **6** posee sustituyente sobre el anillo aromático. La figura 1.1 muestra la estructura de los compuestos **1** – **6** junto con la numeración que se utilizará para la descripción de los resultados experimentales y teóricos.



**Figura 1.1.** Estructura y numeración de los compuestos **1** – **6**.

La síntesis de polihaloalquil cromonas se conoce desde mediados del siglo pasado y en la literatura se reportan estudios de compuestos con estrecha relación estructural. A continuación, una revisión cronológica de moléculas relacionadas pretende brindar una visión de los estudios que se llevaron a cabo hasta el presente.

En 1951 Whalley<sup>1</sup> publicó la síntesis y caracterización de 6-metil-2-trifluorometilcromona, un isómero de **1**. Posteriormente, en 1981 Kemp y colaboradores<sup>2</sup> informaron un nuevo método de síntesis para el mismo compuesto, modificando ligeramente las condiciones propuestas por Whalley. Los autores extendieron los estudios a la caracterización por espectroscopia vibracional, electrónica (UV-visible) y RMN de <sup>1</sup>H. En años recientes, Henao planteó la síntesis de heterociclos fluorados en un solo paso<sup>3</sup> y reportó el estudio espectroscópico de 7-metil-2-trifluorometilcromona,<sup>4</sup> otro isómero de **1**. Por otra parte, el proceso de trifluorometilación aromática utilizando el reactivo de Umemoto,<sup>5</sup> presentado por Dai y colaboradores,<sup>6</sup> permitió obtener 2-metil-7-trifluorometilcromona a partir de 7-amino-2-metilcromona. El estudio muestra la ventaja de incorporar grupos -CF<sub>3</sub> en nuevas moléculas y de esa manera mejorar su biodisponibilidad y estabilidad metabólica.

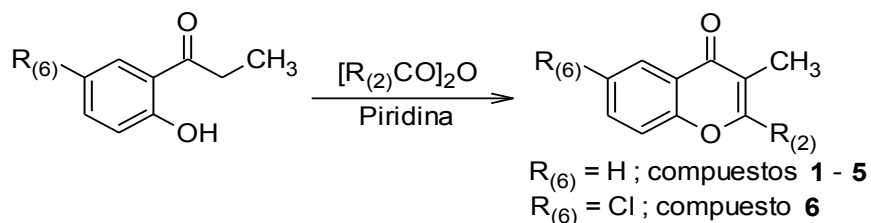
En 1980, Buggy<sup>7</sup> reseñó la obtención de **2**, sin embargo el estudio está focalizado solamente en la síntesis. Un isómero de **2**, la 2-clorodifluorometil-6-metilcromona, fue publicado en 1994 por Huang<sup>8</sup> como parte del estudio de la reactividad de cromonas fluoroalquiladas.

La síntesis de 2-difluorometil-5,6-dimetilcromona, análogo estructural de **3**, fue descrita por Sosnovskikh,<sup>9</sup> quien asignó detalladamente los desplazamientos químicos de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C. Son amplios y variados los estudios y aportes de este autor en la preparación, caracterización estructural y reactividad de 2-trifluorometilcromonas. Por otra parte, Safrygin<sup>10</sup> sólo describió el uso de 2-difluorometil-5-metilcromona como reactivo de partida para sintetizar 6-(2-hidroxiaril)-2-piridonas, sin caracterización estructural de los mismos.

Riva<sup>11</sup> y colaboradores obtuvieron la 3-metil-8-metilcarboxilato-2-pentafluoroetilcromona, un análogo estructural de **5**, mientras que la 7-cloro-4-metil-3-trifluorometilcumarina,<sup>12</sup> un isómero estructural de **6**, se sintetiza por trifluorometilación selectiva utilizando el reactivo de Langlois.<sup>13</sup>

## 1.2 Síntesis

Los compuestos **1** – **6** se prepararon siguiendo un procedimiento en un paso desarrollado en nuestros laboratorios,<sup>14</sup> empleando 2-hidroxipropiofenona, piridina y el correspondiente anhídrido (figura 1.2). La descripción completa de las condiciones de síntesis para cada compuesto se detalla en el anexo. La tabla 1.1 presenta un resumen de las mismas y el rendimiento obtenido para **1** – **6**.



**Figura 1.2.** Reacción general de síntesis para los compuestos **1 – 6**.

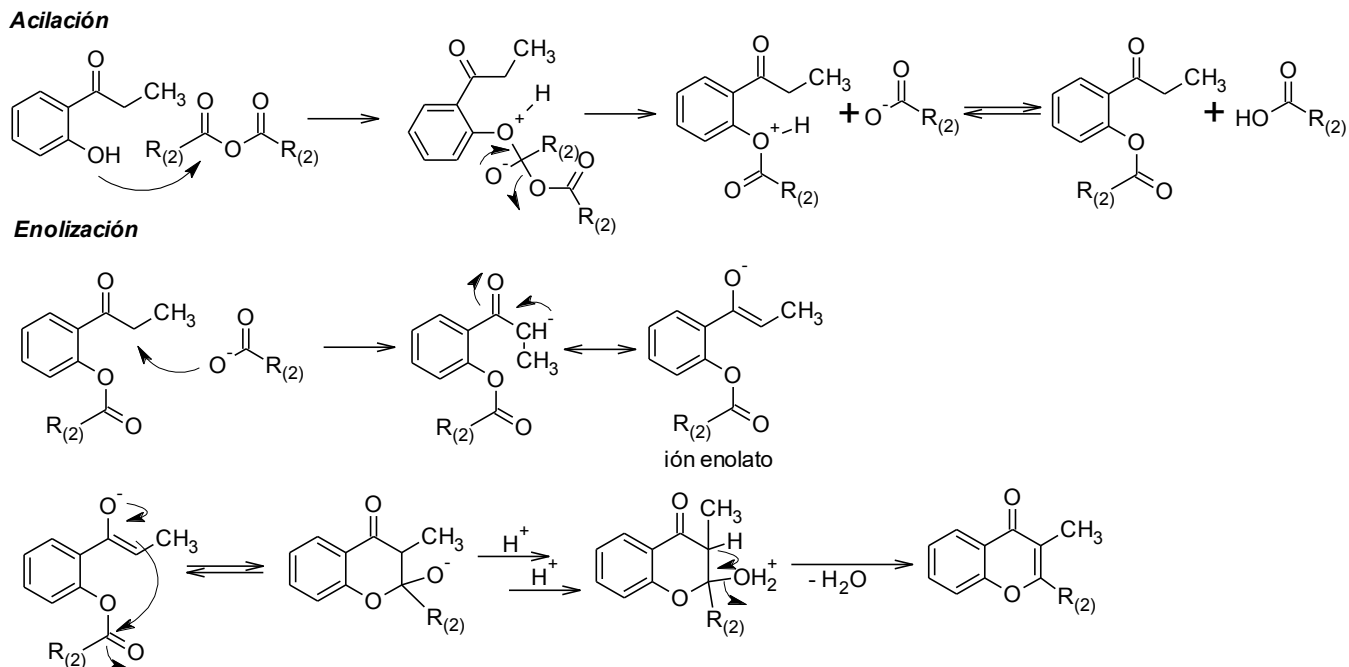
**Tabla 1.1.** Condiciones de reacción para la obtención de los compuestos **1 – 6**.

Compuesto	Anhídrido <sup>[a]</sup>	tiempo	T	Rendimiento
		[h]	[°C]	[%]
<b>1</b>	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	6	120	30
<b>2</b>	(CF <sub>2</sub> ClCO) <sub>2</sub> O	12	130	35
<b>3</b>	(CF <sub>2</sub> HCO) <sub>2</sub> O	13	120	16
<b>4</b>	(CCl <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	13	120	14
<b>5</b>	(CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	13	120	5
<b>6</b>	(CF <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	8	120	45

[a] La relación estequiométrica para todos los casos fue; 2-hidroxipropiofenona : Piridina : Anhídrido (1 : 0,5 : 1).

La figura 1.3 muestra el probable mecanismo de reacción. Las etapas planteadas toman en cuenta los métodos de síntesis desarrollados por Barker-Venkateraman<sup>15</sup> y Kostanecki-Robinson.<sup>16</sup> El agregado del correspondiente anhídrido se realizó en línea de vacío (condiciones libres de aire y humedad). La acilación se produce, en la etapa inicial, por el ataque nucleofílico del oxígeno de fenol sobre el carbono carbonílico del anhídrido [(R<sub>(2)</sub>CO)<sub>2</sub>O]. Luego, la acción de una base elimina un protón alfa al carbonilo en una etapa de enolización con formación del ion enolato. Finalmente ocurre una ciclación intramolecular, por ataque del doble enlace enol al carbono carbónilico de ester (R<sub>(2)</sub>-C=O), formando una 2-hidroxicromanona como intermediario que posteriormente pierde una molécula de agua con formación del enlace doble.



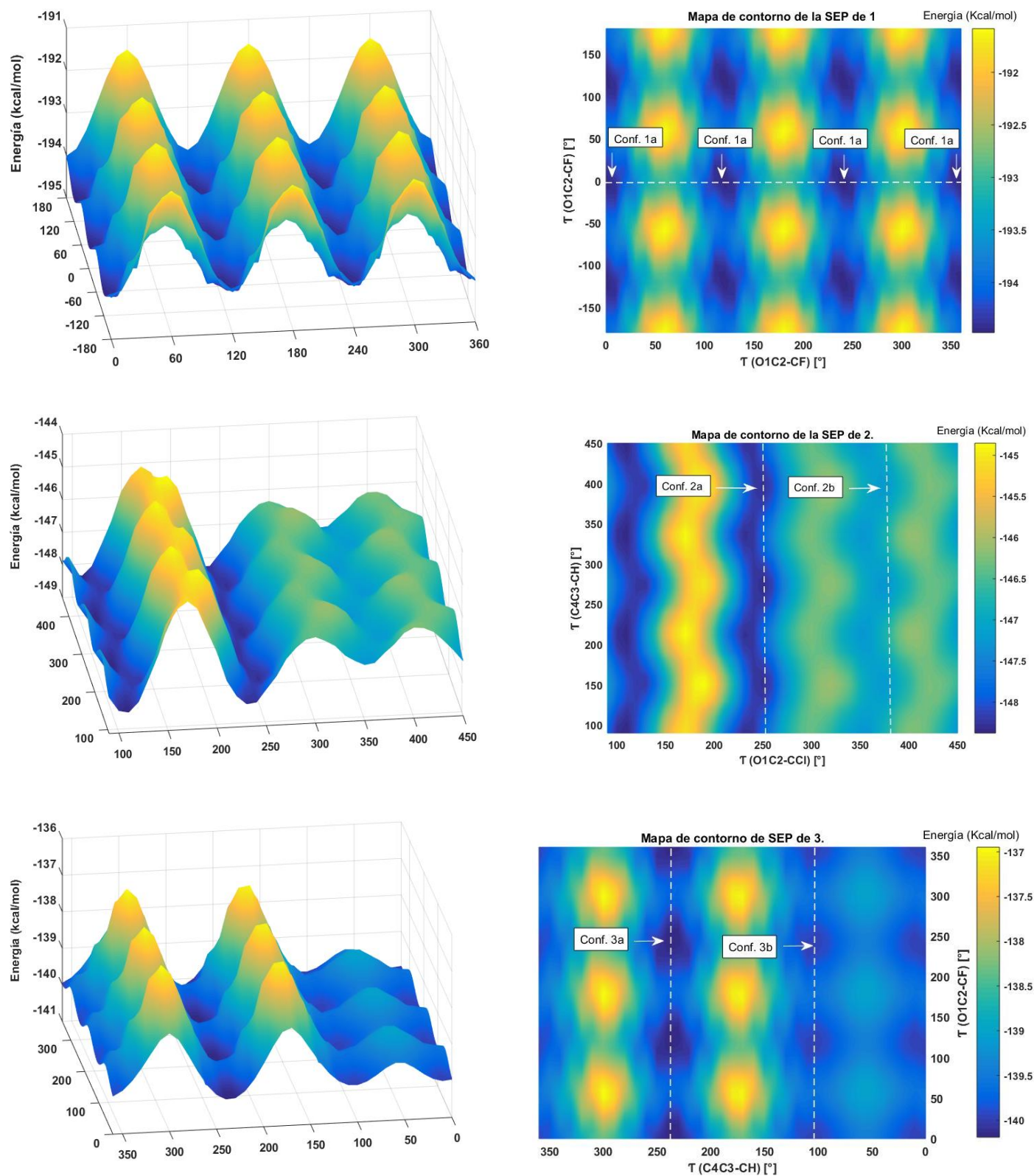


**Figura 1.3.** Mecanismo general de reacción propuesto para la síntesis de los compuestos **1 – 6**.

En una primera aproximación al análisis teórico conformacional, se exploró la superficie de energía potencial (SEP) de los compuestos **1 – 3** con el nivel de aproximación PM6/ZDO, realizándose previamente una optimización inicial de la geometría molecular. El propósito fue analizar las torsiones alrededor de los enlaces que conectan los grupos metilo y polihaloalquilo ( $-R_{(2)}$ ) al núcleo estructural cromona y visualizar el efecto del sustituyente polihaloalquilado ( $CF_3$ ,  $CF_2Cl$ ,  $CF_2H$ ) en la SEP. La tabla 1.2 muestra las energías y los ángulos diedros asociados para cada rotámero de menor energía localizado en la SEP. En la figura 1.4 se observan las SEP y los mapas de contorno de las moléculas **1 – 3**, localizando con líneas de color blanco de trazo entrecortado las conformaciones de menor energía.

**Tabla 1.2.** Ángulos de torsión y valores de energía obtenidos para las conformaciones más estables en la superficie de energía potencial (SEP) de **1 – 3**, con el nivel de cálculo PM6/ZDO.

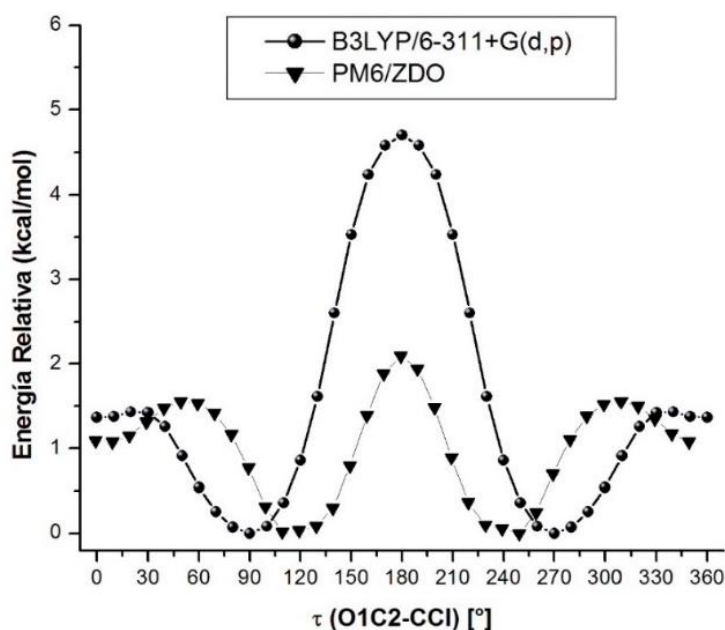
Conf.	$\tau(C4C3-CH)$ [°] (Grupo $-CH_3$ )	$\tau(O1C2-CX)$ [°] (Grupo $-R_{(2)}$ )	Energía [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Torsión
<b>1a</b>	0,0	0,4	-195,1	
<b>2a</b>	130,6	110,0	-148,5	
<b>2b</b>	130,6	10,0	-147,5	
<b>3a</b>	128,6	-119,9	-140,2	
<b>3b</b>	127,9	-10,3	-140,0	



**Figura 1.4.** Superficie de energía potencial (derecha) y mapas de contorno (izquierda) para las moléculas 1 – 3. Los mapas de contorno muestran los conformeros de menor energía sobre las líneas de trazo discontinuo de color blanco.

Para evaluar la conveniencia del método de cálculo semiempírico PM6/ZDO, se realizó un análisis comparativo con la teoría del funcional de la densidad (DFT) utilizando el nivel de aproximación B3LYP/6-311+G(d). Se tomó como ejemplo los perfiles de energía potencial relativa generados para la torsión ( $\tau$ ) O1-C2-C-Cl en el compuesto **2**. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 1.5. Se observaron las siguientes particularidades:

- El método semiempírico (PM6/ZDO) reproduce un contorno similar a la curva de energía potencial obtenida con el método DFT (B3LYP/6-311+G(d)). Sin embargo, los mínimos de la curva se encuentran desplazados alrededor de  $\pm 30^\circ$ . La conformación de mínima energía presenta para los dos ángulos diedros ( $\tau$ ) analizados, variaciones de  $16^\circ$  y  $20^\circ$  respecto a los derivados del cálculo DFT, tal como se detalla en la Tabla 1.3.
- La barrera de rotación del método semiempírico alcanza un valor máximo de energía aproximadamente igual a la mitad de la obtenida con el método DFT (Fig. 1.5.).

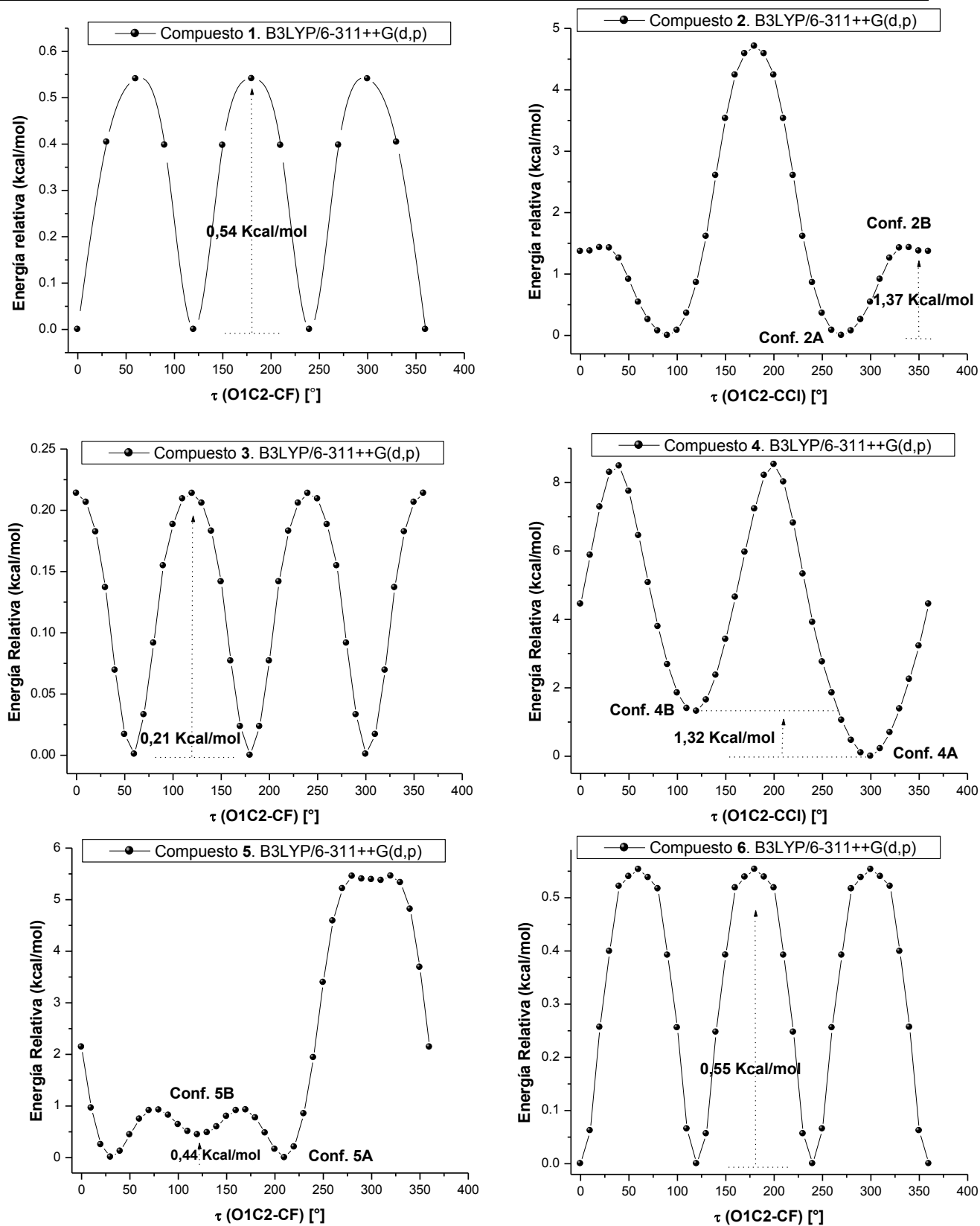


**Figura 1.5.** Comparación de las curvas de energía potencial de **2** resultantes de la torsión O1-C2-C-Cl, determinadas con los niveles de teoría B3LYP/6-311+G(d,p) y PM6/ZDO.

**Tabla 1.3.** Comparación de los ángulos diedros característicos obtenidos por cada método para el compuesto **2**.

Método	$\tau$ (C4C3-CH) [°] (Grupo -CH <sub>3</sub> )	$\tau$ (O1C2-C2'Cl) [°] (Grupo -CF <sub>2</sub> Cl)
PM6	132,2	-110,8
B3LYP	148,0	-90,0

Debido a la considerable diferencia entre los resultados obtenidos por los métodos semiempírico y DFT, se decidió abordar el análisis conformacional de los compuestos **1 – 6**, a través de métodos DFT siguiendo la secuencia mencionada en la sección previa de métodos teóricos (xii). El análisis conformacional se limitó a las torsiones alrededor del enlace simple que conecta el grupo polihaloalquilo ( $R_{(2)}$ ) con el anillo cromona. La figura 1.6 muestra los perfiles de energía para los compuestos **1 – 6**, resultantes de la torsión ( $\tau$ ) O1-C2-C2'-X en los compuestos **1 – 6**.



**Figura 1.6.** Curvas de energía potenciales de 1 – 6, para la torsión O1-C2-C-X, donde X = F, Cl. Los mínimos globales están indicados sobre cada gráfico como conf. A, mientras que los mínimos locales se designan como conf. B. Se indican las diferencias de energías entre algunas conformaciones para mayor claridad.

El análisis conformacional alrededor del sustituyente polihaloalquilo ( $R_{(2)}$ ) permitió obtener la geometría del mínimo global (conformación de mínima energía) y de los mínimos locales tomados en cuenta (diferencia de energía con el mínimo global < a 2 kcal/mol).

Las curvas de energía potencial obtenidas para los compuestos **2**, **4** y **5** presentan mínimos a 270° y 350° (comp. **2**), 120° y 300° (comp. **4**) y 120° y 210° (comp. **5**), las que se identificaron en cada caso como **A** y **B**, respectivamente. Estas conformaciones se consideraron luego de realizar una optimización de geometría y un cálculo de frecuencias vibracionales (B3LYP/6-311++G(d,p)), esto último para verificar su naturaleza como mínimos probables en la SEP.

La torsión de los sustituyentes -CF<sub>3</sub> y -CF<sub>2</sub>H en **1**, **3** y **6** exhiben barreras rotacionales de energía menores a 0,55 kcal/mol, por lo que la composición conformacional cuenta con la contribución de todas las estructuras. Sin embargo, para el estudio teórico solo se tomará en cuenta la conformación de menor energía (mínimo global).

La Tabla 1.4, muestra los ángulos diedros identificados como ( $\phi$ ) en lugar de ( $\tau$ ), junto con la denominación correspondiente entre paréntesis, ya que de esta manera ambos diedros toman como referencia el enlace C2=C3 del heterociclo. Este cambio permite una mejor comparación entre las conformaciones del sustituyente metilo y del polihaloalquilo ( $R_{(2)}$ ).

También se presentan las energías relativas entre las conformaciones y los resultados del análisis poblacional.

**Tabla 1.4.** Parámetros estructurales, variación de la energía relativa y composición obtenida para el análisis conformacional de **1** – **6** en función de la torsión  $\phi$  respecto al doble enlace C2-C3.

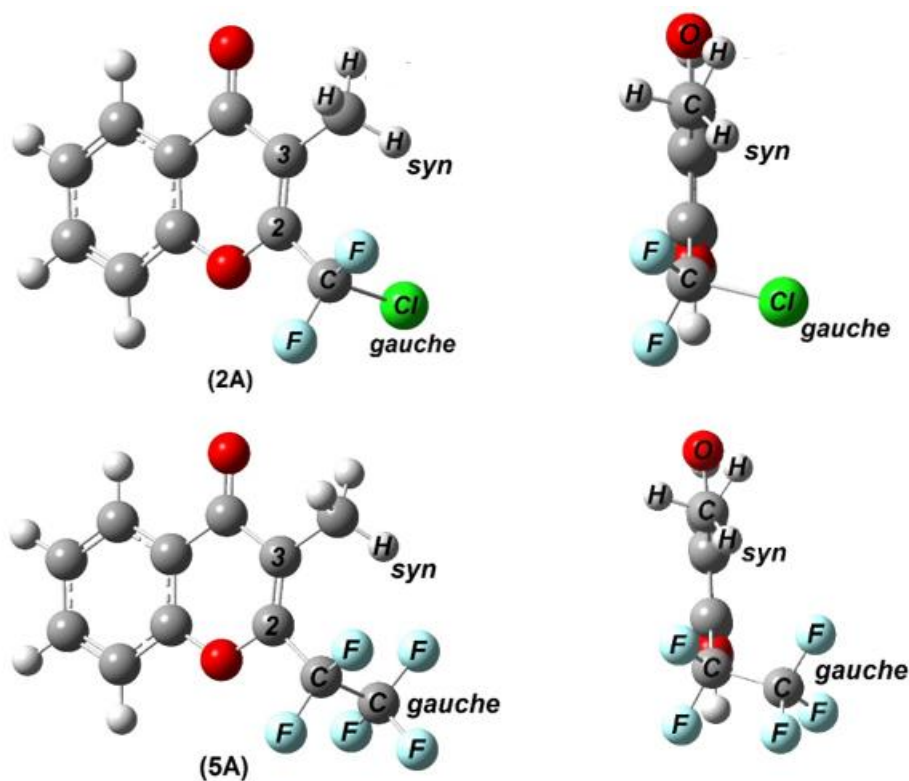
Conf.	$\phi$ (C2-C3-C-H) [°] Grupo -CH <sub>3</sub>	$\phi$ (C2-C3-C-X) <sup>[a]</sup> [°] Grupo -R <sub>(2)</sub>	$\Delta E$ [kcal mol <sup>-1</sup> ]	Composición del confórmero [%]
<b>1</b>	0 ( <i>syn</i> )	180 ( <i>anti</i> )	---	---
<b>2A</b> <sup>[b]</sup>	30 ( <i>syn</i> )	- 88 ( <i>gauche</i> )	0,0	83
<b>2B</b> <sup>[b]</sup>	0 ( <i>syn</i> )	-180 ( <i>anti</i> )	1,4	17
<b>3</b>	0 ( <i>syn</i> )	0 ( <i>syn</i> )	---	---
<b>4A</b>	179 ( <i>anti</i> )	- 2 ( <i>syn</i> )	0,0	82
<b>4B</b>	174 ( <i>anti</i> )	-178 ( <i>anti</i> )	1,3	18
<b>5A</b>	21 ( <i>syn</i> )	-90 ( <i>gauche</i> )	0,0	51
<b>5B</b>	2 ( <i>syn</i> )	180 ( <i>anti</i> )	0,4	49
<b>6</b>	0 ( <i>syn</i> )	180 ( <i>anti</i> )	---	---

[a]: X = F, Cl, H, C. [b]: **A**: conformación de mínima energía; **B**: conformación local de mayor energía.

De la tabla se infieren las siguientes observaciones: Los compuestos **1** y **6** presentan un solo conformero, donde los grupos metilo y trifluorometilo muestran un átomo de hidrógeno *syn* y un átomo de flúor *anti* respecto al enlace C2=C3.

Los conformeros más abundantes **2A** y **5A** presentan una conformación definida por los átomos de cloro del grupo CF<sub>2</sub>Cl y el carbono terminal del grupo perfluoroetilo. Estos átomos se disponen en orientación *gauche* respecto al enlace doble C2-C3. Además, en **5A** los átomos de flúor del grupo -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> adoptan la clásica conformación alternada que minimiza la repulsión entre ellos. Así también, en **2A** y **5A** el grupo metilo tiene la misma orientación (figura 1.7).

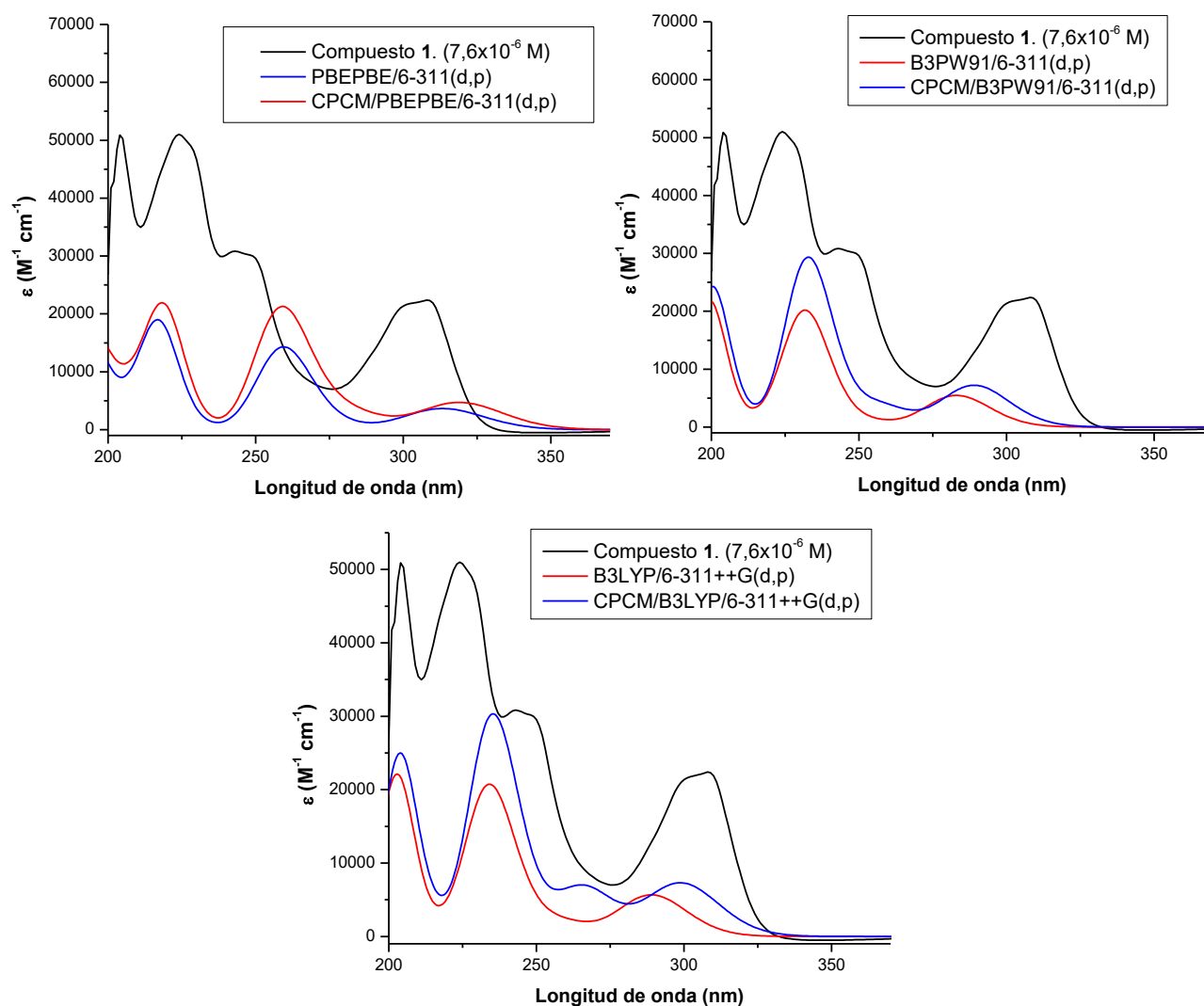
La estructura molecular teórica de **1** y **2B** coinciden con las determinadas por difracción de rayos X.



**Figura 1.7.** Conformaciones de menor energía de **2** y **5**. Vista de frente del plano que contiene al anillo cromona, mostrando los sustituyentes CF<sub>2</sub>Cl y CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

## 1.4 Espectroscopia electrónica UV-Visible

Con la finalidad de establecer el nivel de cálculo que ajuste mejor sus resultados con los espectros experimentales de las moléculas **1** - **6**, se realizó para el compuesto **1** el estudio teórico utilizando tres niveles de teoría diferentes (B3LYP/6-311++G(d,p), PBEPBE/6-311(d,p) y B3PW91/6-311(d,p)) con (modelo CPCM) y sin el efecto implícito del solvente (metanol). La figura 1.8 muestra el espectro experimental de **1** (línea de color negro) superpuesto con los obtenidos a partir del cálculo teórico (líneas de color rojo y azul).



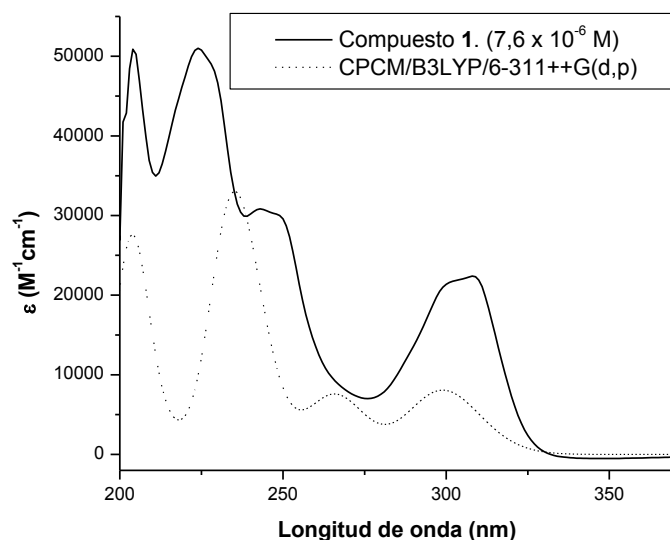
**Figura 1.8.** Espectros electrónicos experimental (trazo color negro) de **1** en solución de metanol y calculados (trazo color azul y rojo).

De la comparación de los espectros se puede concluir que el nivel de cálculo B3LYP/6-311++G(d,p), incluyendo el solvente (modelo, CPCM), es el que mejor reproduce el espectro experimental adoptando éste para todas las moléculas estudiadas.



### 1.4.1 Espectro UV-Visible de 1.

La Figura 1.9 muestra los espectros electrónicos observado (medido en solución de metanol) y calculado con la teoría DFT y su formalismo dependiente del tiempo (TD-DFT) de 1.



**Figura 1.9.** Espectros electrónicos experimental (trazo continuo) y calculado (trazo discontinuo) de **1** en solución de metanol.

Los orbitales moleculares involucrados en las transiciones y su contribución se describen en la tabla 1.5. Por simplicidad, solo las excitaciones electrónicas dominantes (elegidas en base a la fuerza del oscilador) se utilizarán para asignar las bandas observadas.

**Tabla 1.5.** Espectro electrónico de **1** (en metanol) y su asignación tentativa.

Experimental <sup>[a]</sup>	Calculado <sup>[b]</sup>	Asignación
204	204 (0,354)	HOMO-2 → LUMO+1 (54%)
		HOMO → LUMO+2 (35%)
224	217 (0,030)	HOMO → LUMO+1 (44%)
		HOMO-2 → LUMO+1 (33%)
		HOMO-3 → LUMO+1 (19%)
224	234 (0,368)	HOMO-3 → LUMO (47%)
		HOMO → LUMO+1 (40%)
243 <sup>[c]</sup>	242 (0,124)	HOMO-3 → LUMO (44%)
		HOMO → LUMO+1 (43%)
243 <sup>[c]</sup>	266 (0,100)	HOMO-2 → LUMO (84%)
308	299 (0,107)	HOMO → LUMO (91%)

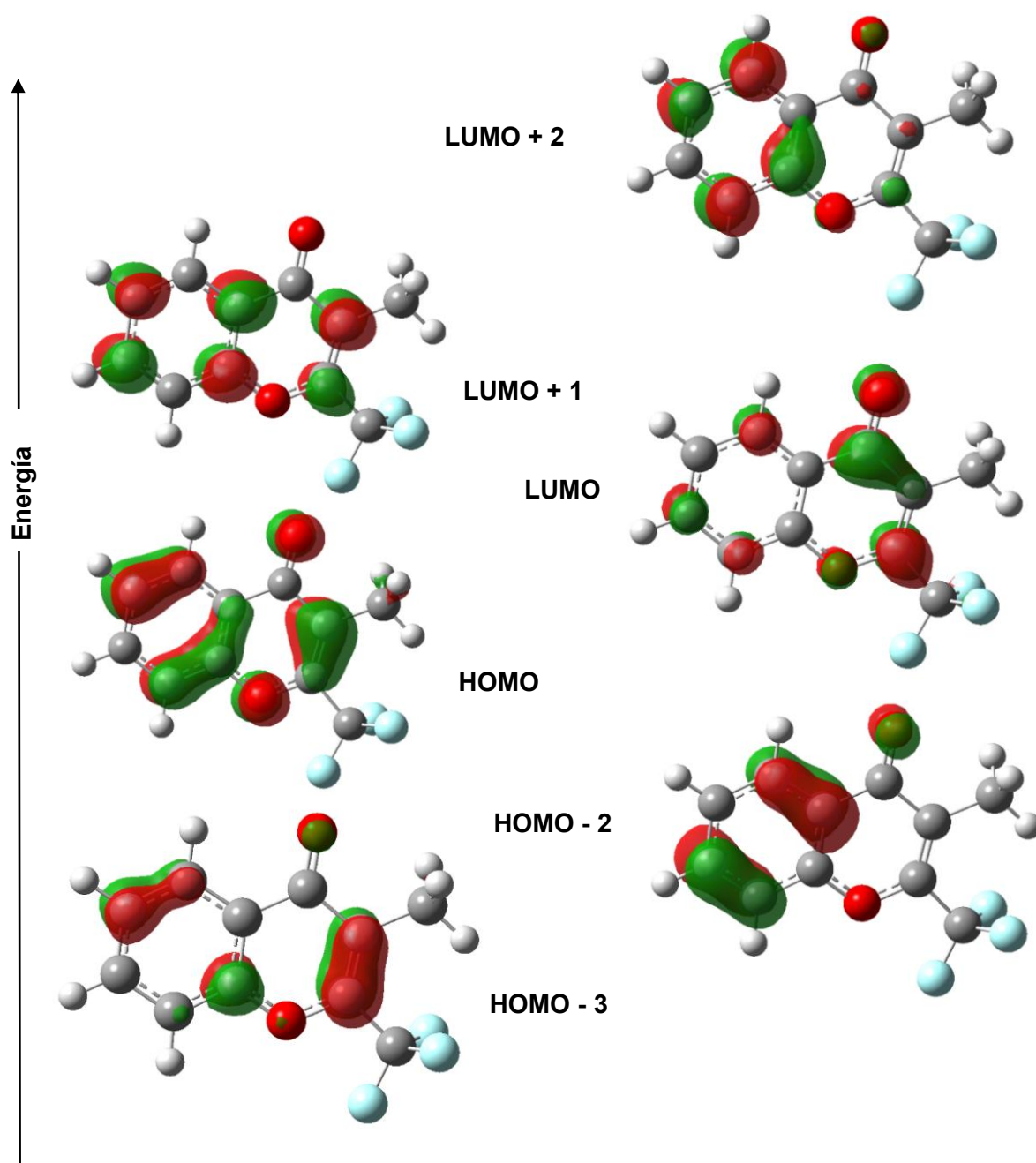
[a] En [nm]. [b] Fuerza de oscilador (entre paréntesis) en unidades atómicas. [c] Hombro.

La figura 1.10 se muestra los orbitales moleculares relevantes para la asignación de las absorciones experimentales.

La banda observada a 204 nm es atribuida a la transición de un electrón desde HOMO - 2 a LUMO + 1 y con menor contribución de HOMO  $\rightarrow$  LUMO+2 y HOMO  $\rightarrow$  LUMO+1. Por otra parte, la absorción a 224 nm se origina por la contribución monoeléctronica HOMO-3  $\rightarrow$  LUMO y HOMO  $\rightarrow$  LUMO+1.

El hombro a 243 nm (calc. 266 nm) se origina básicamente por la excitación HOMO-2  $\rightarrow$  LUMO. Finalmente, la banda de menor intensidad observada a 308 nm (calc. 299 nm) es atribuida a una transición electrónica dominante HOMO  $\rightarrow$  LUMO.

Tomando en cuenta la figura 1.15, se puede inferir que las absorciones centradas en 204, 222 y 308 nm corresponden fundamentalmente a transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  entre orbitales de ambos anillos. La banda a 243 nm se origina por excitaciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  desde el anillo aromático hacia orbitales de toda la molécula.

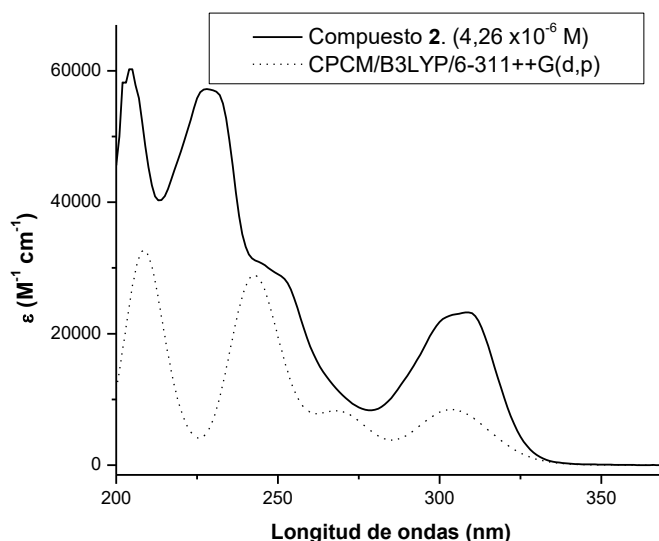


**Figura 1.10.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **1**. La escala de energía es cualitativa y no representa la energía particular de los orbitales.

### 1.4.2 Espectro UV-Visible de 2.

El espectro UV-Visible de **2** (Figura 1.11) presenta dos máximos de absorción a 205 y 228 nm, un hombro a 250 nm y una banda ancha bien definida de menor intensidad a 309 nm.

Las absorciones a 205, 228 y 250 nm (calc. 208, 242 y 269 nm) surgen de transiciones electrónicas que involucran principalmente a orbitales moleculares HOMO-1 → LUMO+2, HOMO-3 → LUMO, HOMO-2 → LUMO, respectivamente, con contribuciones menores de otros orbitales. Por otra parte, la absorción a 309 nm corresponde a una excitación electrónica dominante entre los orbitales HOMO y LUMO (Tabla 1.6).



**Figura 1.11.** Espectros electrónicos experimental (trazo continuo) y calculado (trazo discontinuo) de **2** en solución de metanol.

**Tabla 1.6.** Espectro electrónico de **2** y su asignación tentativa.

Experimental <sup>[a]</sup>	Calculado <sup>[b]</sup>	Asignación
205	208 (0,302)	HOMO-1 → LUMO+2 (95%)
	212 (0,128)	HOMO-3 → LUMO+1 (44%)
		HOMO → LUMO+2 (23%)
228	242 (0,334)	HOMO-3 → LUMO (47%)
		HOMO → LUMO+1 (45%)
	249 (0,070)	HOMO-3 → LUMO (47%) HOMO → LUMO+1 (40%)
250 <sup>[c]</sup>	269 (0,105)	HOMO-2 → LUMO (89%)
309	304 (0,112)	HOMO → LUMO (100%)

[a] En [nm]. [b] Fuerza de oscilador (entre paréntesis) en unidades atómicas. [c] Hombro.

La figura 1.12, muestra los orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas del compuesto **2**. Dada la similitud estructural de todos los compuestos de este capítulo, en adelante sólo se describirán los orbitales de los sustituyentes en posición 2 de manera de determinar la influencia de los mismos en los espectros electrónicos. Los orbitales HOMO-3, LUMO y LUMO+1 cuentan con la participación de pares de electrones no enlazantes del átomo de cloro del grupo  $\text{CF}_2\text{Cl}$ . La banda intensa a 228 nm (calc. 242 nm) se debe principalmente a la transición desde orbitales no enlazantes del átomo de cloro a los orbitales  $\pi^*$  de ambos anillos.

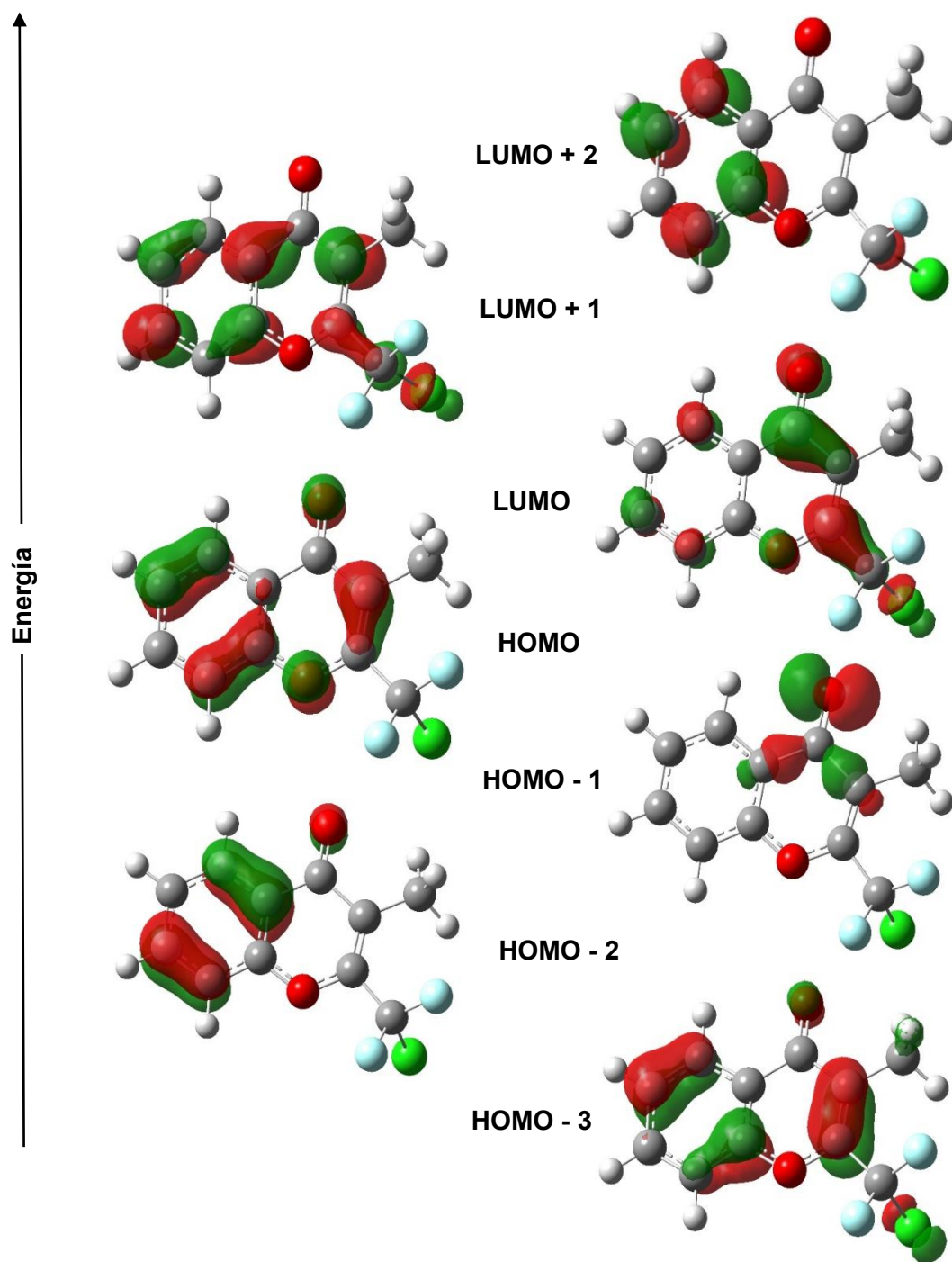
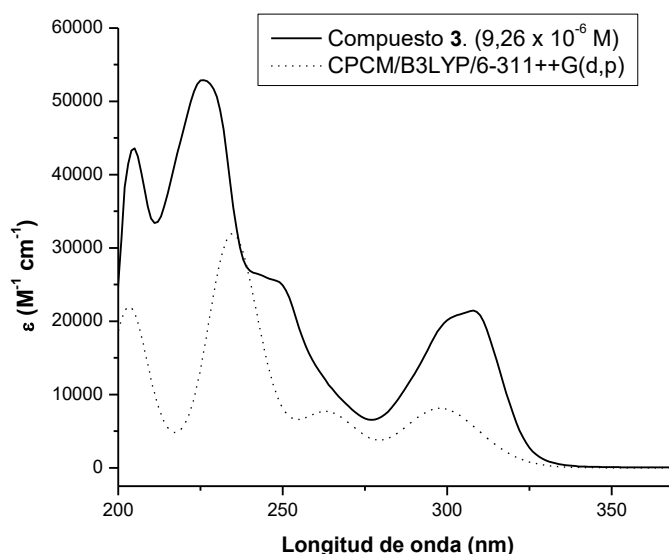


Figura 1.12. Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de 2.

### 1.4.3 Espectro UV-visible de 3.

La figura 1.13 muestra el espectro UV-Visible de **3**, en el cual se observan dos bandas intensas a 205 y 226 nm, un hombro a 249 y una absorción débil a 308 nm.

La asignación de las bandas experimentales se presenta en la tabla 1.7, donde se observa la escasa participación de los orbitales del grupo CF<sub>2</sub>H en las transiciones electrónicas, similar a lo observado para la 2-metilcromona.<sup>17</sup> La figura 1.14 muestra los orbitales moleculares que participan en las transiciones excitaciones más probables del compuesto **3**.



**Figura 1.13.** Espectros electrónicos experimental (trazo continuo) y calculado (trazo discontinuo) de **3** en solución de metanol.

**Tabla 1.7.** Espectro electrónico observado y calculado de **3** y su asignación tentativa.

Experimental <sup>[a]</sup>	Calculado <sup>[b]</sup> (B3LYP/6-311++G(d,p))	Asignación
205	204 (0,284)	HOMO-2 → LUMO+1 (52%)
		HOMO → LUMO+2 (27%)
226	234 (0,402)	HOMO → LUMO+1 (61%)
		HOMO-3 → LUMO (25%)
		HOMO-3 → LUMO (65%)
249 <sup>[c]</sup>	241 (0,074)	HOMO → LUMO+1 (19%)
249 <sup>[c]</sup>	263 (0,106)	HOMO-2 → LUMO (83%)
308	298 (0,114)	HOMO → LUMO (92%)

[a] En [nm]. [b] Fuerza de oscilador (entre paréntesis) en unidades atómicas. [c] Hombro.

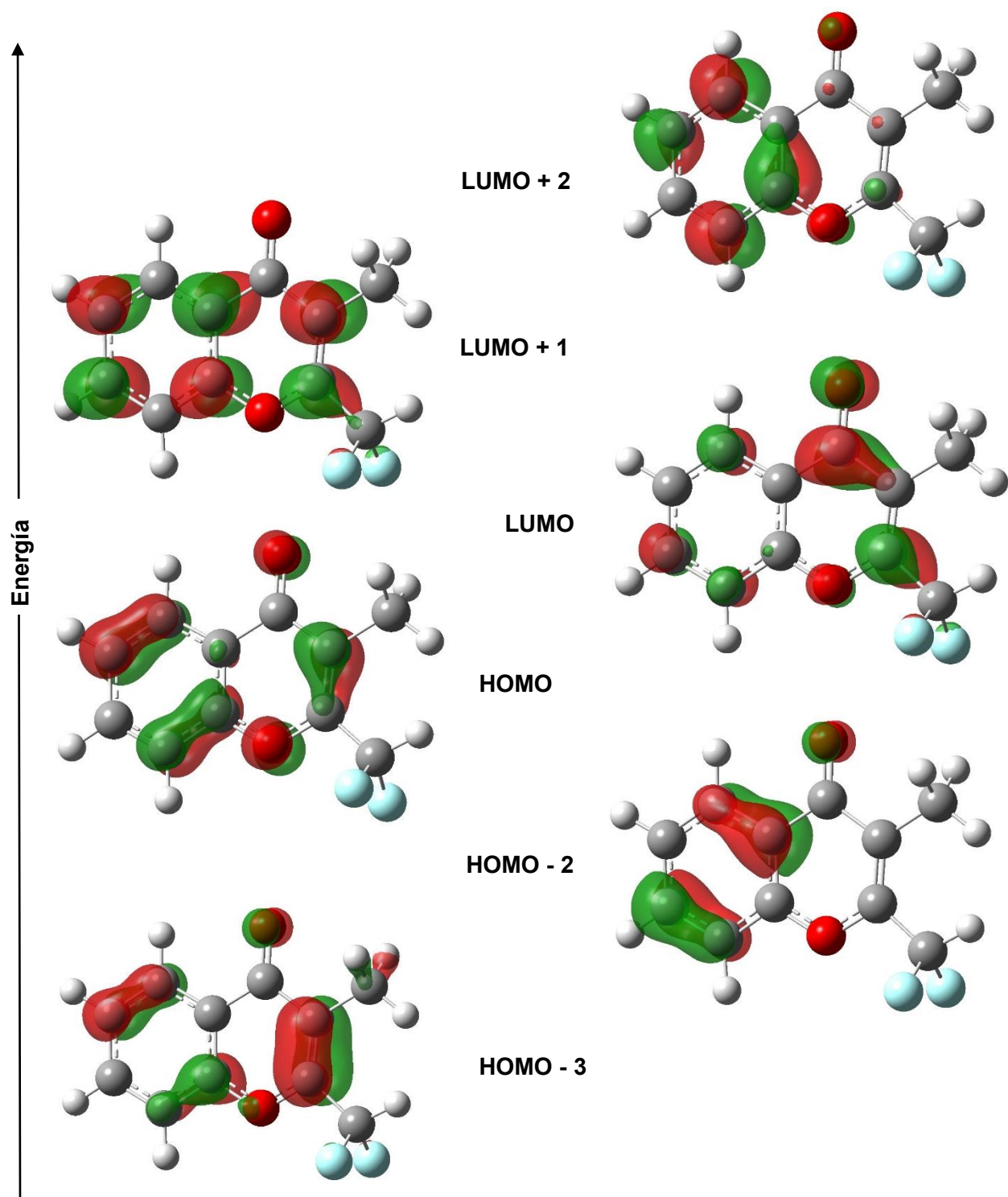
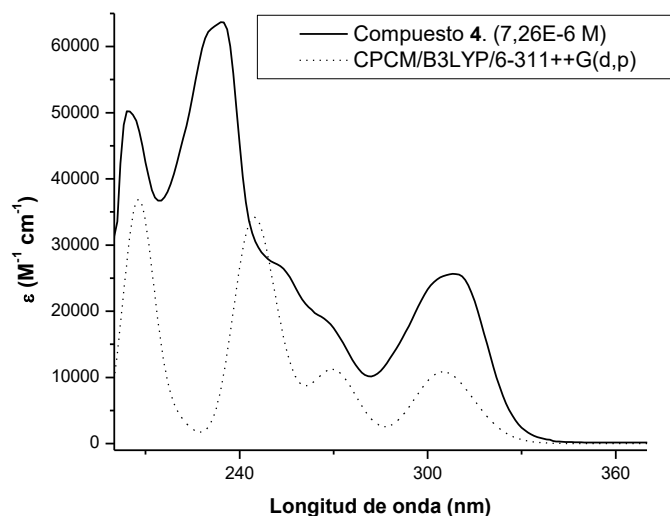


Figura 1.14. Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **3**.



### 1.4.4 Espectro UV-visible de 4.

En la figura 1.15 se observa el espectro UV-Visible en solución de metanol del compuesto **4**, cuya asignación se presenta en la tabla 1.8. El espectro presenta tres bandas de absorción claramente definidas a 204, 234 y 308 nm y dos hombros a 250 y 267 nm.



**Figura 1.15.** Espectros electrónicos experimental (trazo continuo) y calculado (trazo discontinuo) de **4** en solución de metanol.

**Tabla 1.8.** Espectro electrónico de **4** y su asignación tentativa.

Experimental <sup>[a]</sup>	Calculado <sup>[b]</sup> (B3LYP/6-311++G(d,p))	Asignación
204	206 (0,163)	HOMO-2 → LUMO+1 (42%) HOMO-1 → LUMO+2 (22%)
	209 (0,121)	HOMO-1 → LUMO+2 (65%)
	211 (0,106)	HOMO-3 → LUMO+1 (36%)
		HOMO → LUMO+3 (24%)
234	244 (0,328)	HOMO → LUMO+1 (75%)
250 <sup>[c]</sup>	251 (0,091)	HOMO-3 → LUMO (80%)
267 <sup>[c]</sup>	270 (0,122)	HOMO-2 → LUMO (86%)
308	305 (0,121)	HOMO → LUMO (93%)

[a] En [nm]. [b] Fuerza de oscilador (entre paréntesis) en unidades atómicas. [c] Hombro.

En la figura 1.16 se detallan los orbitales moleculares que participan en las principales transiciones electrónicas del compuesto **4**.

La banda de absorción a 204nm se origina por la contribución de transiciones electrónicas HOMO-2  $\rightarrow$  LUMO+1, HOMO-1  $\rightarrow$  LUMO+2 y HOMO-3  $\rightarrow$  LUMO+1, con valores de fuerza de oscilador similares. El orbital LUMO+2 exhibe un carácter  $\sigma^*$  en los enlaces C-Cl del grupo  $\text{CCl}_2\text{H}$  y la absorción a 204 nm se debe a excitaciones de tipo  $\pi \rightarrow \sigma_{(\text{C}-\text{Cl})}^*$ . Por otra parte, el hombro a 250 nm se asigna a una transición electrónica HOMO-3  $\rightarrow$  LUMO+1. A HOMO-3 aportan orbitales  $\pi$  de ambos anillos, no enlazantes del oxígeno del grupo carbonilo y de los átomos de cloro del  $\text{CCl}_2\text{H}$ , mientras LUMO+1 posee orbitales  $\pi^*$  en el anillo cromona.

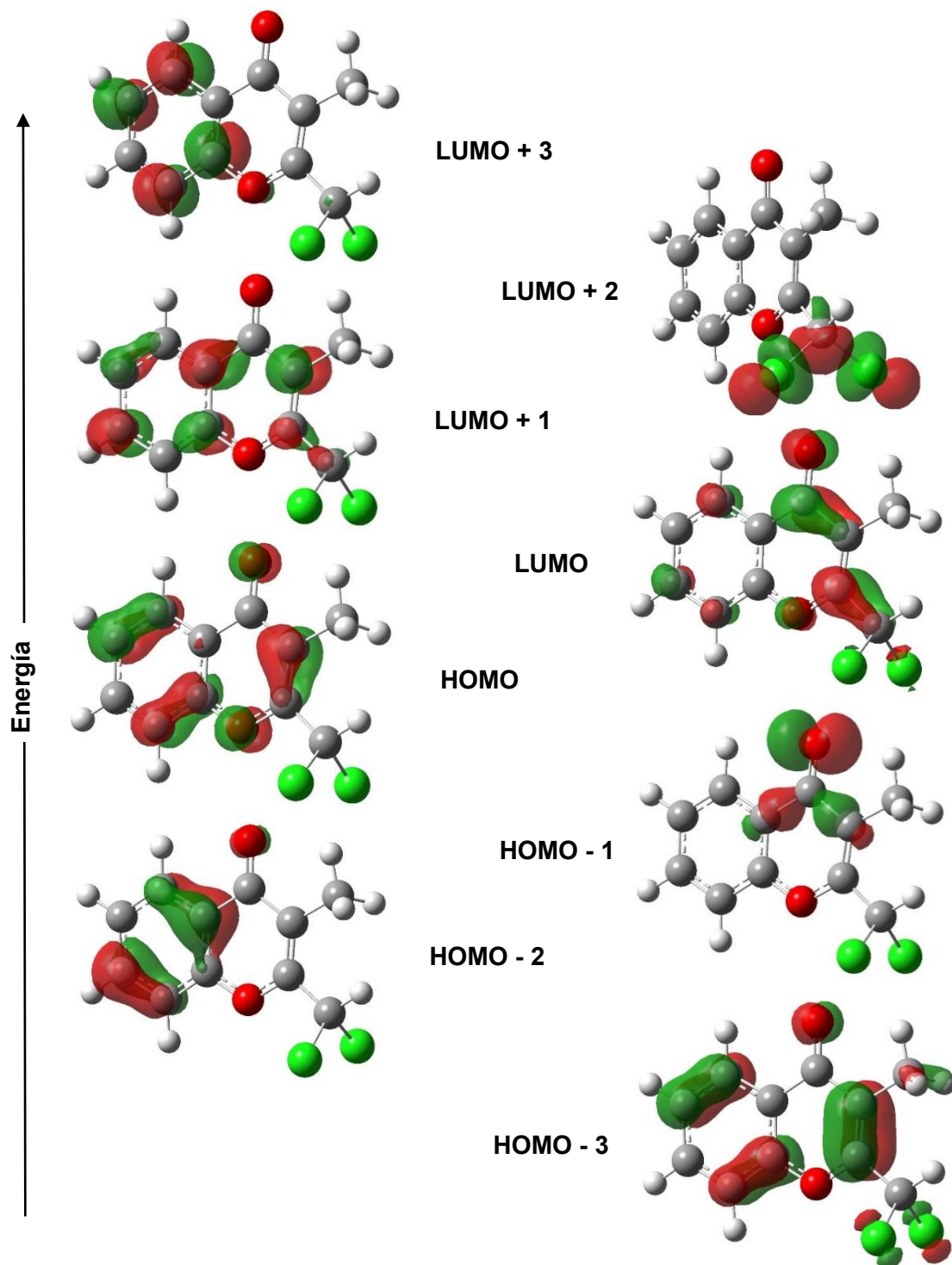
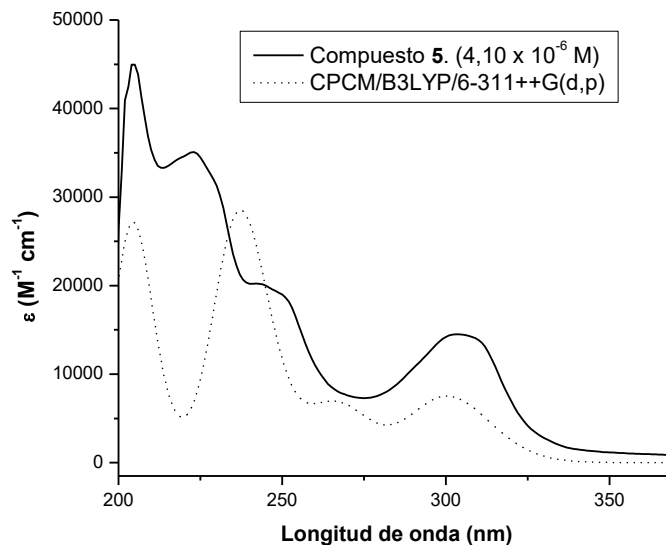


Figura 1.16. Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de 4.

### 1.4.4.1 Espectro UV-visible de 5.

El espectro UV-Visible del compuesto **5** se muestra en la figura 1.17 y su asignación en la tabla 1.9.



**Figura 1.17.** Espectros electrónicos experimental (trazo continuo) y calculado (trazo discontinuo) de **5** en solución de metanol.

**Tabla 1.9.** Espectro electrónico de **5** y su asignación tentativa.

Experimental <sup>[a]</sup>	Calculado <sup>[b]</sup> (B3LYP/6-311++G(d,p))	Asignación
204	204 (0,367)	HOMO-2 → LUMO+1 (47%) HOMO → LUMO+2 (33%)
223	236 (0,315)	HOMO-3 → LUMO (47%) HOMO → LUMO+1 (35%)
242 <sup>[c]</sup>	243 (0,113)	HOMO → LUMO+1 (44%) HOMO-3 → LUMO (39%)
250 <sup>[c]</sup>	267 (0,098)	HOMO-2 → LUMO (83%)
303	301 (0,111)	HOMO → LUMO (92%)

[a] En [nm]. [b] Fuerza de oscilador (entre paréntesis) en unidades atómicas. [c] Hombro.

Los orbitales moleculares del compuesto **5** que participan de las principales excitaciones electrónicas se detallan en la figura 1.18.

Se puede observar la escasa participación de los orbitales del grupo  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$  en las excitaciones electrónicas más relevantes y las bandas de absorción resultan similares a las descritas para el compuesto **1**.

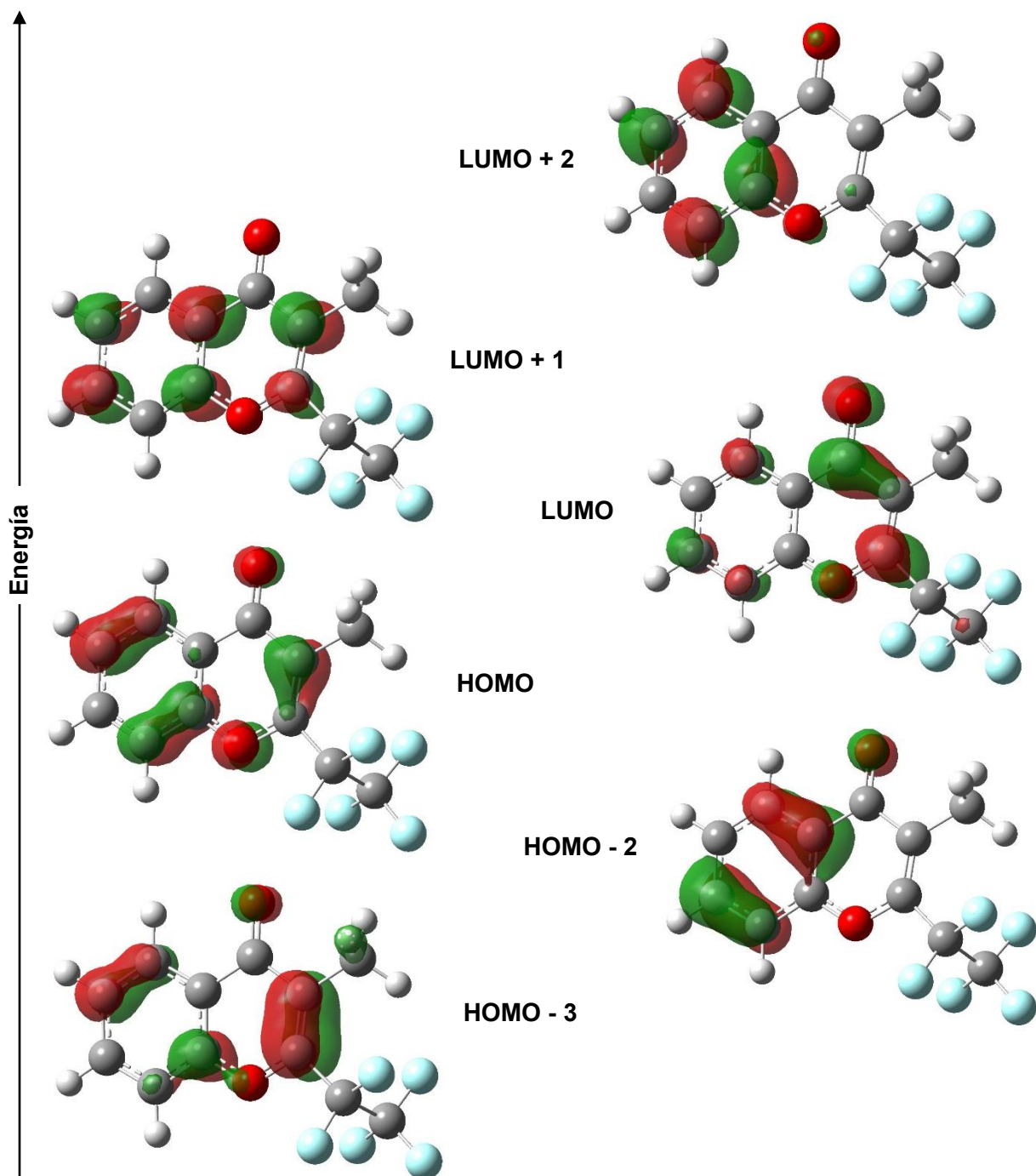
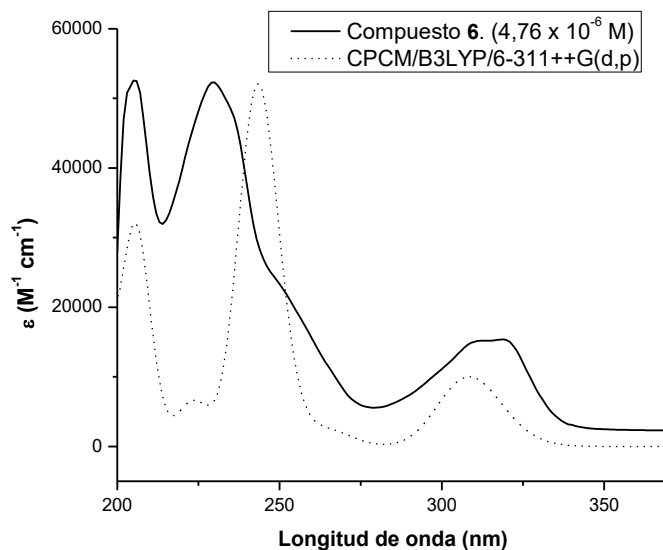


Figura 1.18. Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de 5.

### 1.4.5 Espectro UV-visible de 6.

El espectro electrónico de **6** se presenta en la figura 1.19. Se observan dos bandas intensas a 205 y 230 nm, un hombro a aproximadamente 250 nm y una banda débil a 319 nm. La asignación de las de las mismas, tomando en cuenta los orbitales que participan, se describe en la tabla 1.10.



**Figura 1.19.** Espectros electrónicos experimental (trazo continuo) y calculado (trazo discontinuo) de **5** en solución de metanol.

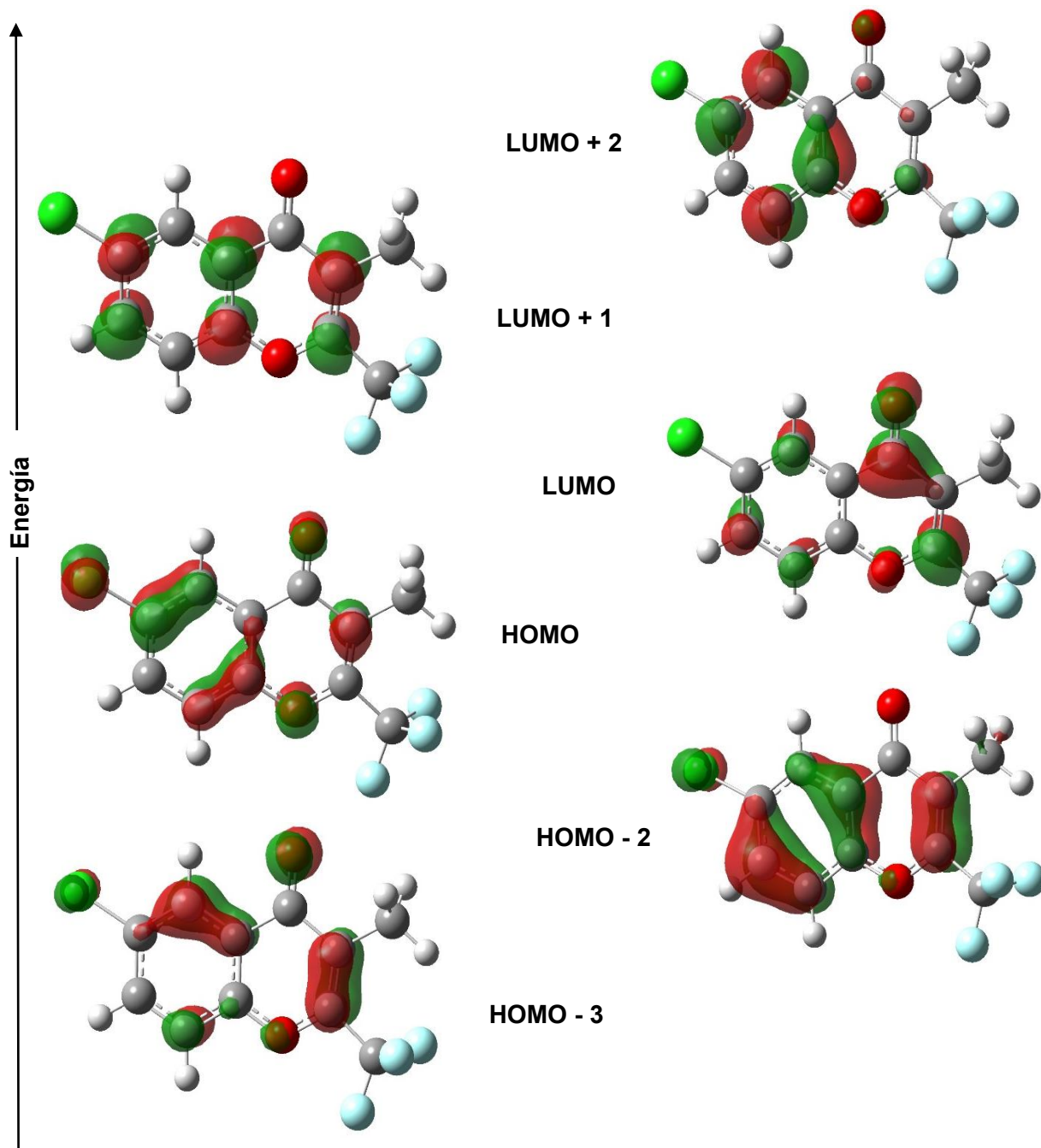
**Tabla 1.10.** Espectro electrónico de **6** y su asignación tentativa.

Experimental <sup>[a]</sup>	Calculado <sup>[b]</sup> (B3LYP/6-311++G(d,p))	Asignación
205	205 (0,147)	HOMO-3 → LUMO+1 (56%) HOMO → LUMO+2 (21%)
	206 (0,207)	HOMO-2 → LUMO+1 (80%)
230	242 (0,487)	HOMO → LUMO+1 (56%) HOMO-2 → LUMO (27%)
		246 (0,100)
250 <sup>[c]</sup>	308 (0,111)	HOMO → LUMO (94%)

[a] En [nm]. [b] Fuerza de oscilador (entre paréntesis) en unidades atómicas. [c] Hombro.

La figura 1.20 muestra los orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas del compuesto **6**.

Los orbitales HOMO, HOMO-2 y HOMO-3 presentan la contribución de electrones no enlazantes del átomo de cloro del anillo aromático, los cuales participan particularmente en la absorción de 230 nm que presenta el mayor valor de fuerza de oscilador (0,487).



**Figura 1.20.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **6**.

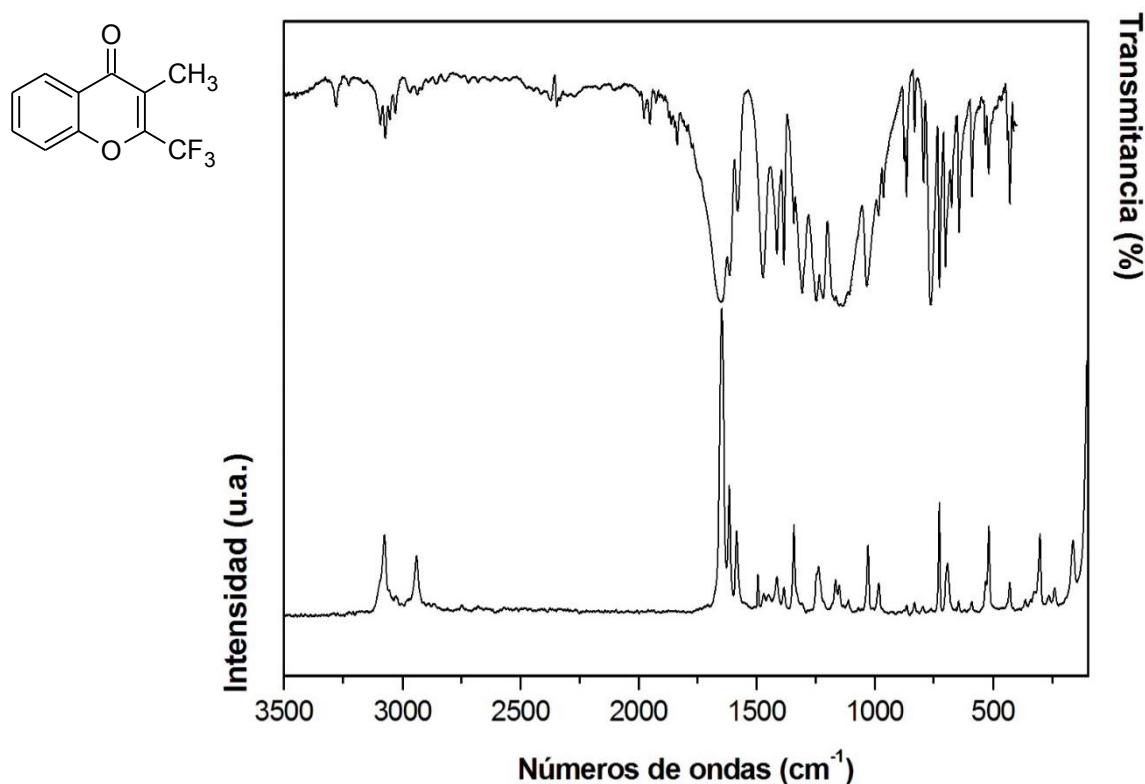
## 1.5 Espectroscopia infrarroja y Raman

Los espectros IR y Raman medidos en fase sólida (KBr) de los compuestos **1** – **6** se muestran las figuras 1.21 – 1.26, respectivamente. Las tablas 1.11 – 1.16 detallan la asignación tentativa de las principales frecuencias experimentales y calculadas con el nivel de teoría B3LYP/6-311++g(d,p).

Solamente se describirán los modos vibracionales más relevantes y distintivos para cada molécula (**1** – **6**), mientras que la asignación completa se encuentra en el anexo con formato electrónico. La numeración utilizada para todos los compuestos es la propuesta en la figura 1.1.

### 1.5.1 Espectros IR y Raman de **1**.

El conformero de menor energía del compuesto **1**, obtenido a partir del análisis teórico, posee simetría  $C_1$  y  $3N-6 = 63$  modos normales de vibración. En la figura 1.21 se presentan los espectros infrarrojo y Raman correspondientes.



**Figura 1.21.** Espectros infrarrojo (trazo superior) y Raman (trazo inferior) de **1** en fase sólida.



Las bandas débiles a 3054 y 3030  $\text{cm}^{-1}$  (calc. 3163, 3095 y 3049  $\text{cm}^{-1}$ ) en IR y a 3005, 2981 y 2940  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro Raman fueron asignadas, respectivamente, a los estiramientos antisimétricos y simétrico del grupo metilo. Por otro lado, a 1472 y 1414  $\text{cm}^{-1}$  (calc. 1473 y 1427  $\text{cm}^{-1}$ ) se observan bandas en IR (Raman: 1470 y 1414  $\text{cm}^{-1}$ ) que se atribuyen a una de las deformaciones antisimétricas y a la simétrica del grupo  $\text{CH}_3$ , respectivamente.

El estiramiento característico del grupo carbonilo se atribuye a la banda IR muy intensa observada a 1651 y a 1648  $\text{cm}^{-1}$  en Raman, (calc. 1707  $\text{cm}^{-1}$ ), en concordancia con moléculas relacionadas.<sup>4</sup> Por otra parte, las absorciones IR a 1614  $\text{cm}^{-1}$  (Raman: 1615  $\text{cm}^{-1}$ ) y 1580  $\text{cm}^{-1}$  (calc. 1674 y 1649  $\text{cm}^{-1}$ ) fueron atribuidas a la vibración del enlace doble C2-C3 del heterociclo y C5-C6 del grupo fenilo, respectivamente.

El grupo trifluorometilo presenta bandas intensas en IR a 1134 y 1107  $\text{cm}^{-1}$  (Raman: 1149 y 1109  $\text{cm}^{-1}$ ) atribuidas a los estiramientos antisimétricos, mientras el estiramiento simétrico del  $\text{CF}_3$  se observa solamente en Raman a 1029  $\text{cm}^{-1}$  (calc. 1160, 1121 y 1047  $\text{cm}^{-1}$ ). La banda IR a 725  $\text{cm}^{-1}$  (Raman: 725  $\text{cm}^{-1}$ ) se asignó a la deformación simétrica, mientras que una de las antisimétricas solo se detectó en Raman a 532  $\text{cm}^{-1}$  (calc. 530  $\text{cm}^{-1}$ ).

**Tabla 1.11.** Frecuencias experimentales y calculadas más relevantes [ $\text{cm}^{-1}$ ] y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración para **1**.

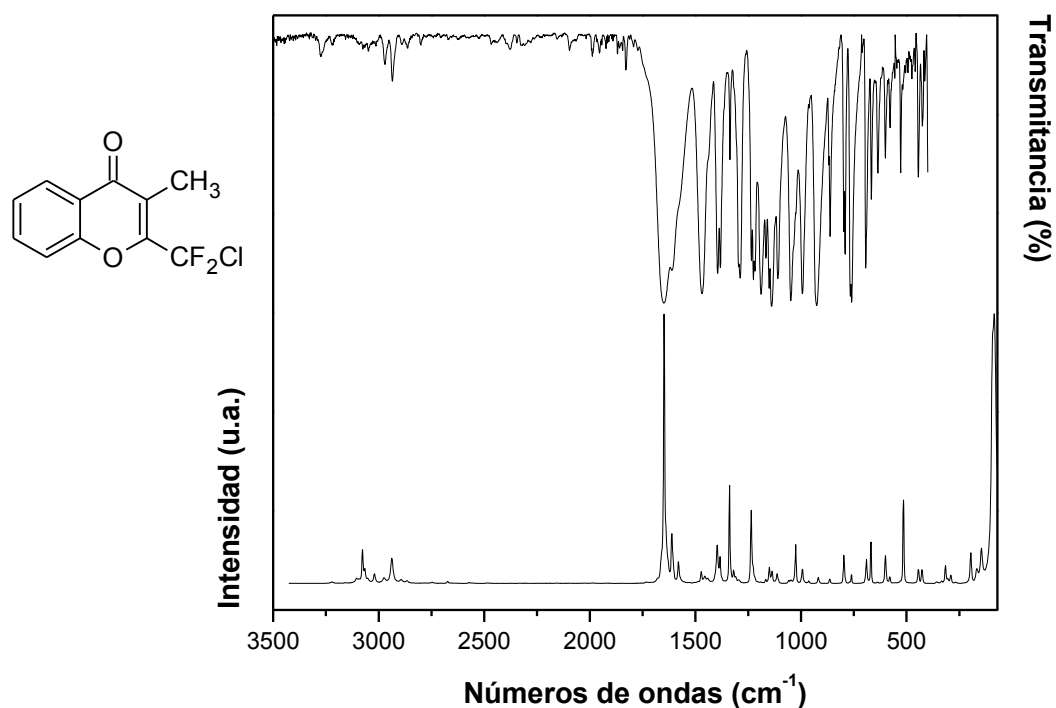
Experimental		Calculado <sup>[b]</sup>		Asignación <sup>[c]</sup>
IR <sup>[a]</sup>	Raman	Frecuencia	Intensidad	
---	3076(27)	3204	6	$\nu_s(\text{C6-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu_s(\text{C5-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu_s(\text{C8-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu_s(\text{C7-H})_{\text{iph}}$
3094(md)	3056(10)	3188	6	$\nu_s(\text{C6-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu_s(\text{C7-H})_{\text{oph}}$
3054(md)	3005(5)	3163	7	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
---	2981(6)	3095	5	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
3030(md)	2940(20)	3049	7	$\nu_s(\text{CH}_3)$
1651(mf)	1648(100)	1707	316	$\nu(\text{C=O})$
1614(f)	1615(43)	1674	35	$\nu(\text{C2-C3})$ ; $\nu(\text{C4a-C8a})$
1580 (f)	1584(28)	1649	65	$\nu(\text{C5-C6})$ ; $\nu(\text{C8-C8a})$
---	---	1494	123	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
1472(f)	1470(8)	1473	11	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
1414(m)	1414(13)	1427	5	$\delta_s(\text{CH}_3)$
1383(f)	1384(10)	1414	64	$\nu(\text{C2-C2}')$ ; $\nu(\text{C3-C4})$ ; $\delta(\text{C6-H})$ ; $\delta(\text{C7-H})$
1306(mf)	1307(5)	1315	130	$\delta(\text{C5-H})$ ; $\delta(\text{C6-H})$ ; $\delta(\text{C7-H})$ ; $\delta(\text{C8-H})$
1247(mf)	1245(15)	1249	248	$\delta(\text{C4a-C5-H})$ ; $\delta(\text{C7-C8-H})$
1218(mf)	1215(6)	1224	103	$\delta(\text{C3-C3}')$ ; $\delta(\text{C5-C6-H})$
1171(m)	---	1183	31	$\delta(\text{C6-C7-H})$ ; $\delta(\text{C5-C6-H})$
1151(m)	1165(12)	1171	15	$\delta(\text{C8a-C8-H})$ ; $\delta(\text{C6-C7-H})$
1134(mf)	1149(11)	1160	227	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
1107(m)	1109(7)	1121	275	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
---	---	1052	78	$\rho_{\text{wag}}(\text{CH}_3)$
---	1029(24)	1047	29	$\nu_s(\text{CF}_3)$ ; $\nu(\text{C6-C7})$

984(m)	982(12)	992	6	$\delta(\text{O2-C4-C4a}); \delta(\text{C3-C3'-H})$
962(m)	---	985	2	$\gamma(\text{C5-H}); \gamma(\text{C7-H}); \gamma(\text{C8-H})$
864(m)	864(4)	873	6	$\delta(\text{C5-C6-C7}); \delta(\text{C2-O1-C8a})$
762(f)	761(3)	775	62	$\gamma(\text{C5-H}); \gamma(\text{C6-H}); \gamma(\text{C7-H})$
725(f)	725(38)	721	19	$\delta_s(\text{CF}_3)$
644(m)	647(6)	652	8	$\delta(\text{O1-C8a-C8}); \delta(\text{C2-C3-C3'})$
---	532(12)	530	<1	$\delta_{as}(\text{CF}_3)$
---	---	514	<1	$\delta_{as}(\text{CF}_3)$
438(md)	---	448	2	$\gamma(\text{C4a-C5-C6}); \gamma(\text{C8a-O8-C7})$
429(d)	431(12)	433	5	$\delta(\text{C2-C3-C4})$
---	162(25)	149	<1	$\tau(\text{C4-C3-CH}_3); \rho_{tw}(\text{CF}_3)$

[a] mf, muy fuerte; f, fuerte; m, media; d, débil; md, muy débil; h, hombro. [b] B3LYP/6-311++g(d,p) Frecuencias en  $[\text{cm}^{-1}]$  e intensidades en  $[\text{km mol}^{-1}]$ . [c]  $\nu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\tau$ ,  $\rho_r$ ,  $\rho_{wag}$  y  $\rho_{tw}$  representan modos de estiramiento, deformación en el plano, deformación fuera del plano, torsión, *rocking*, *wagging* y *twisting*, respectivamente. lph y oph representan modos en fase y fuera de fase.

### 1.5.2 Espectros IR y Raman de 2.

Los espectros IR y Raman de **2** se presentan en la figura 1.22 y en la tabla 1.12 las frecuencias experimentales y calculadas más representativas, junto con la asignación tentativa del conformero de menor energía.



**Figura 1.22.** Espectros infrarrojo (trazo superior) y Raman (trazo inferior) de **2** en fase sólida.

Las bandas observadas en el espectro IR a 3014, 2972 y 2935  $\text{cm}^{-1}$  (Raman: 3020, 2975 y 2938  $\text{cm}^{-1}$ ) corresponden a los estiramientos antisimétricos y simétrico del grupo metilo. Las

deformaciones angulares antisimétricas y simétrica fueron atribuidas en IR a las bandas a 1469, 1436 y 1395  $\text{cm}^{-1}$  (Raman: 1472, 1441 y 1397  $\text{cm}^{-1}$ ), respectivamente.

El grupo carbonilo presenta una banda IR a 1649  $\text{cm}^{-1}$  (calc. 1705  $\text{cm}^{-1}$ ) y a 1648  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro Raman. Por otra parte, el estiramiento antisimétrico del grupo  $-\text{CF}_2$  se observa como una banda intensa a 1139  $\text{cm}^{-1}$  (calc. 1143  $\text{cm}^{-1}$ ), mientras que en Raman se localiza a 1137  $\text{cm}^{-1}$ . El estiramiento C-Cl se detecta en IR a 926  $\text{cm}^{-1}$  como una banda de gran intensidad (calc. 911  $\text{cm}^{-1}$ ) y en Raman a 918  $\text{cm}^{-1}$ .

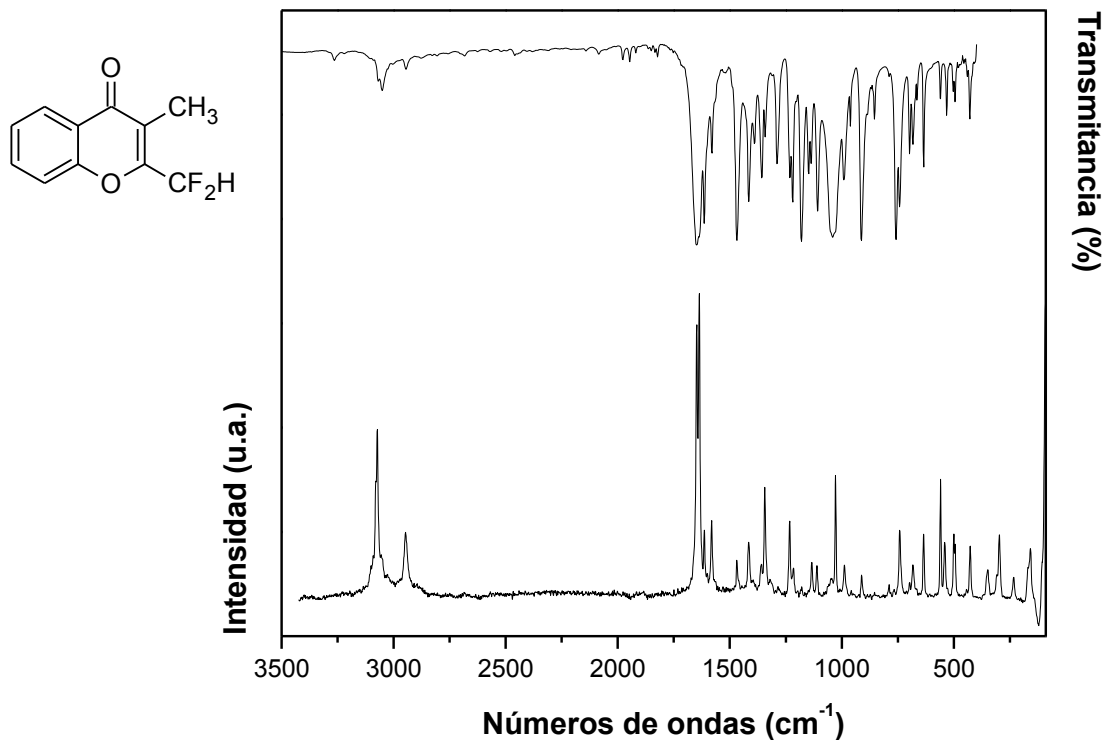
**Tabla 1.12.** Frecuencias experimentales y calculadas más relevantes [ $\text{cm}^{-1}$ ] y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración para **2**.

Experimental		Calculado <sup>[b]</sup>		Asignación <sup>[c]</sup>
IR <sup>[a]</sup>	Raman	Frecuencia	Intensidad	
3074(md)	3077(13)	3205	6	$\nu(\text{C5-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C6-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C7-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C8-H})_{\text{iph}}$
3014(md)	3020(4)	3145	3	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
2972(md)	2975(2)	3109	7	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
2935(md)	2938(9)	3045	11	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
1649(mf)	1648(100)	1705	315	$\nu(\text{C4-O2})$
1611(m)	1612(19)	1664	60	$\nu(\text{C2-C3})$
1469(mf)	1472(4)	1495	119	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ ; $\delta(\text{C5-C4-H})$ ; $\delta(\text{C5-C6-H})$
1436 <sup>sh</sup> (md)	1441(2)	1480	13	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
1395(f)	1397(14)	1421	7	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
1382(f)	1383(10)	1400	93	$\delta(\text{C3-C2-O1})$ ; $\nu(\text{C3-C4})$ ; $\nu(\text{C2-C2}')$ ; $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
1225(f)	1236(27)	1247	81	$\nu(\text{C8a-O1})$ ; $\delta(\text{C7-C8-C8a})$
1189(f)	1167(2)	1193	168	$\delta(\text{C3-C3'-H})$ ; $\nu(\text{C2-C2}')$
1139(mf)	1137(5)	1143	161	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_2)$ ; $\delta(\text{C4a-C5-H})$ ; $\delta(\text{C7-C6-H})$
---	1058(1)	1059	42	$\rho_{\text{r}}(\text{CH}_3)$
1148(mf)	1048(1)	1051	57	$\delta(\text{C6-C7-H})$ ; $\delta(\text{O1-C2-C3})$
994(f)	993(5)	996	74	$\delta(\text{C4a-C4-O2})$ ; $\rho_{\text{r}}(\text{CH}_3)$ ; $\gamma(\text{C2-C2'-Cl})$
926(mf)	918(2)	911	220	$\nu(\text{C2'-Cl})$ ; $\rho_{\text{r}}(\text{CH}_3)$ ; $\delta(\text{C4a-C7-O2})$
798(m)	---	800,3	4	$\gamma(\text{C3-C7-C4a})_{\text{oph}}$ ; $\gamma(\text{C5-C6-H})_{\text{iph}}$ ; $\gamma(\text{C6-C7-H})_{\text{iph}}$
791(m)	797(11)	799,8	53	$\delta(\text{C3-C2-O1})$ ; $\nu(\text{C2'-Cl})$
760(f)	761(3)	772	68	$\gamma(\text{C7-C4a-C8a})_{\text{iph}}$ ; $\gamma(\text{C6-C5-H})_{\text{iph}}$ ; $\gamma(\text{C7-C6-H})_{\text{iph}}$
693(m)	---	707	17	$\gamma(\text{C5-C6-C7})_{\text{iph}}$ ; $\gamma(\text{C7-C4a-C8a})_{\text{oph}}$
667(md)	669(15)	673	10	$\delta(\text{CF}_2)$ ; $\gamma(\text{O1-C2-C3})$ ; $\delta(\text{C7-C8-C8a})$
578(md)	580(2)	585	3	$\delta(\text{C7-C8-C8a})$ ; $\delta(\text{C4a-C5-C6})$ ; $\delta(\text{CF}_2)$
414 (md)	427(5)	415	2	$\gamma(\text{F-C-Cl})$ ; $\gamma(\text{C7-C8-C8a})$
---	290(3)	264	2	$\rho_{\text{wag}}(\text{CF}_2)$
---	167(6)	166	2	$\tau(\text{CH}_3)$ ; $\delta(\text{O1-C2-C2}')$

[a] mf, muy fuerte; f, fuerte; m, media; d, débil; md, muy débil; h, hombro. [b] B3LYP/6-311++g(d,p) Frecuencias en [ $\text{cm}^{-1}$ ] e intensidades en [ $\text{km mol}^{-1}$ ]. [c]  $\nu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\tau$ ,  $\rho_{\text{r}}$ ,  $\rho_{\text{wag}}$  y  $\rho_{\text{tw}}$  representan modos de estiramiento, deformación en el plano, deformación fuera del plano, torsión, *rocking*, *wagging* y *twisting*, respectivamente. lph y oph representan modos en fase y fuera de fase.

### 1.5.3 Espectros IR y Raman de 3.

La figura 1.23 muestra los espectros IR y Raman de 3. Por otra parte, la tabla 1.13 presenta las frecuencias de absorción (IR) y dispersión (Raman) de las bandas más relevantes y una asignación tentativa.



**Figura 1.23.** Espectros infrarrojo (trazo superior) y Raman (trazo inferior) de 3 en fase sólida.

El estiramiento en fase de los hidrógenos del anillo aromático es asignado a la banda IR a  $3105\text{ cm}^{-1}$  (Raman:  $3073\text{ cm}^{-1}$ ). La banda a  $3051\text{ cm}^{-1}$  es atribuida al estiramiento C-H del sustituyente  $\text{CF}_2\text{H}$ . Los estiramientos antisimétricos y simétrico del  $\text{CH}_3$  son atribuidos a las bandas débiles a  $3026$ ,  $3004$  y  $2945\text{ cm}^{-1}$  (Raman:  $2966$  y  $2947\text{ cm}^{-1}$ ), respectivamente.

El estiramiento del grupo C=O se detecta en IR a  $1648\text{ cm}^{-1}$  (Raman:  $1647\text{ cm}^{-1}$ ), mientras que la banda a  $1614\text{ cm}^{-1}$  (Raman:  $1636\text{ cm}^{-1}$ ) es atribuida al estiramiento C2=C3.

El estiramiento simétrico y antisimétrico del grupo  $\text{CF}_2$  se asigna en IR a las bandas intensas a  $1052$  y  $1029\text{ cm}^{-1}$  (Raman:  $1058$  y  $1038\text{ cm}^{-1}$ ). Así también, la banda intensa a  $560\text{ cm}^{-1}$  (Raman:  $560\text{ cm}^{-1}$ ) es atribuida a deformación angular. Por otra parte, la deformación del C-H del sustituyente  $\text{CF}_2\text{H}$  se atribuye en IR la banda a  $1357\text{ cm}^{-1}$  (Raman:  $1360\text{ cm}^{-1}$ ).

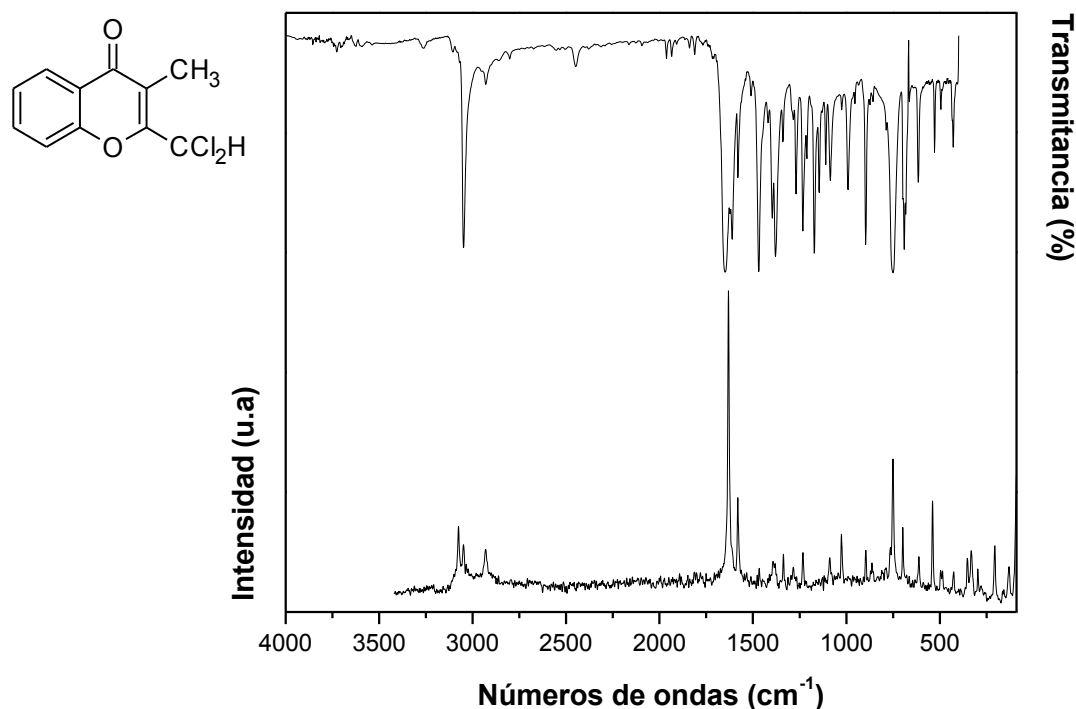
**Tabla 1.13.** Frecuencias experimentales y calculadas más relevantes [ $\text{cm}^{-1}$ ] y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración para **3**.

Experimental		Calculado [b]		Asignación[c]
IR[a]	Raman	Frecuencia	Intensidad	
3105(md)	3073(59)	3205	5	$\nu(\text{C5-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C6-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C7-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C8-H})_{\text{iph}}$
3051(md)	3027(20)	3155	26	$\nu(\text{CF}_2\text{-H})$
3026 <sup>sh</sup> (md)	3014(18)	3132	12	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
3004(md)	2966(21)	3095	5	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
2945(md)	2947(28)	3047	12	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
1648(mf)	1647(90)	1703	330	$\nu(\text{C4-O2})$
1614(m)	1636(100)	1680	23	$\nu(\text{C2-C3})_{\text{oph}}$ ; $\delta(\text{C3-C3'-H})_{\text{iph}}$ ; $\delta(\text{C2-C2'-H})_{\text{iph}}$
1468(mf)	1478(12)	1494	126	$\delta(\text{C7-C6-H})_{\text{iph}}$ ; $\delta(\text{C8-C7-H})_{\text{iph}}$ ; $\delta(\text{C8a-C8-H})_{\text{iph}}$
---	1468(20)	1487	5	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
---	1460(13)	1468	7	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
1415(m)	---	1430	24	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
1390(d)	1415(25)	1420	49	$\nu(\text{C2-C2}')$ ; $\nu(\text{C3-C3}')_{\text{iph}}$ ; $\delta(\text{C2-C2'-H})$ ; $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
1357(m)	1360(17)	1379	104	$\delta(\text{CF}_2\text{-H})$
1219(m)	1216(17)	1233	19	$\nu(\text{C4a-C5})$ ; $\delta(\text{C7-C6-H})_{\text{iph}}$ ; $\delta(\text{C8a-C8-H})_{\text{iph}}$
1181(mf)	1184(10)	1185	125	$\delta(\text{C3-C3'-H})$ ; $\nu(\text{C4-O1})$
1137(m)	1134(19)	1143	2	$\rho_{\text{r}}(\text{CH}_3)$ ; $\delta(\text{CF}_2\text{-H})$
1108(m)	1111(18)	1123	71	$\rho_{\text{r}}(\text{CH}_3)$ ; $\delta(\text{C8-C7-H})_{\text{oph}}$
1052 <sup>sh</sup> (mf)	1046(10)	1058	107	$\nu_{\text{s}}(\text{CF}_2)$ ; $\rho_{\text{r}}(\text{CH}_3)$
1041(mf)	---	1057	47	$\rho_{\text{r}}(\text{CH}_3)$
1029 <sup>sh</sup> (mf)	---	1038	175	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_2)$ ; $\rho_{\text{r}}(\text{CH}_3)$
991(m)	988(18)	1003	30	$\rho_{\text{r}}(\text{CH}_3)$
913(mf)	912(15)	924	64	$\delta(\text{C2'-C2-O1})$ ; $\delta(\text{C5-C6-C7})$
758(mf)	768(5)	772	63	$\gamma(\text{C4a-C5-H})_{\text{iph}}$ ; $\gamma(\text{C5-C6-H})_{\text{iph}}$ ; $\gamma(\text{C6-C7-H})_{\text{iph}}$
560(d)	560(44)	561	3	$\delta(\text{CF}_2)$
532(d)	---	534	3	$\gamma(\text{C5-C6-C7})$ ; $\gamma(\text{C4a-C8a-C8})$
503(md)	500(27)	500	3	$\gamma(\text{CF}_2)$ ; $\delta(\text{C4-C4a-8a})$ ; $\delta(\text{C3-C2-O1})$
440(md)	---	451	1	$\rho_{\text{r}}(\text{CH}_3)$ ; $\gamma(\text{C4a-C8a-C8})$
429(d)	427(24)	429	6	$\delta(\text{C2-C3-C4})$ ; $\delta(\text{O2-C8a-C4a})$
---	348(17)	350	<1	$\rho_{\text{r}}(\text{CH}_3)$ ; $\gamma(\text{C4-C3-C3}')$ ; $\rho_{\text{tw}}(\text{CF}_2)$
---	---	279	2	$\rho_{\text{r}}(\text{CH}_3)$
---	233(14)	226	<1	$\gamma(\text{CF}_2)$ ; $\tau(\text{C8-C9-O1-C8a})$
---	158(23)	156	6	$\rho_{\text{r}}(\text{CF}_2)$
---	---	92	2	$\tau(\text{CH}_3)$

[a] mf, muy fuerte; f, fuerte; m, media; d, débil; md, muy débil; h, hombro. [b] B3LYP/6-311++g(d,p) Frecuencias en [ $\text{cm}^{-1}$ ] e intensidades en [ $\text{km mol}^{-1}$ ]. [c]  $\nu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\tau$ ,  $\rho_{\text{r}}$ ,  $\rho_{\text{wag}}$  y  $\rho_{\text{tw}}$  representan modos de estiramiento, deformación en el plano, deformación fuera del plano, torsión, *rocking*, *wagging* y *twisting*, respectivamente. Iph y oph representan modos en fase y fuera de fase.

### 1.5.4 Espectros IR y Raman de 4.

La figura 1.24 muestra los espectros infrarrojo y Raman en estado sólido de **4** y la tabla 1.14 presenta la asignación vibracional tentativa.



**Figura 1.24.** Espectros infrarrojo (trazo superior) y Raman (trazo inferior) de **4** en fase sólida.

En el espectro Raman los estiramientos antisimétricos y simétrico del grupo metilo se detectaron a 3006, 2957 y 2930 (IR: 2930 cm<sup>-1</sup>).

La intensa banda IR a 3048 cm<sup>-1</sup> (Raman. 3049 cm) se asignó al estiramiento C-H del sustituyente CCl<sub>2</sub>H, tomando en cuenta compuestos relacionados.<sup>18</sup> La deformación angular del C-H se atribuye a la banda de mediana intensidad a 1269 cm<sup>-1</sup> en IR (Raman: 1284 cm<sup>-1</sup>).

El estiramiento característico del carbonilo se observa a 1649 cm<sup>-1</sup> (Raman: 1640 cm<sup>-1</sup>) y la banda a 1611 cm<sup>-1</sup> (Raman: 1631 cm<sup>-1</sup>) se asignó al estiramiento del enlace doble C2-C3.

El estiramiento antisimétrico C-Cl del grupo CCl<sub>2</sub>H se atribuyó en el espectro IR a la banda intensa a 750 cm<sup>-1</sup> (Raman: 766 cm<sup>-1</sup>), mientras que el simétrico aparece en Raman a 751 cm<sup>-1</sup> (calc. 750 y 747 cm<sup>-1</sup>).

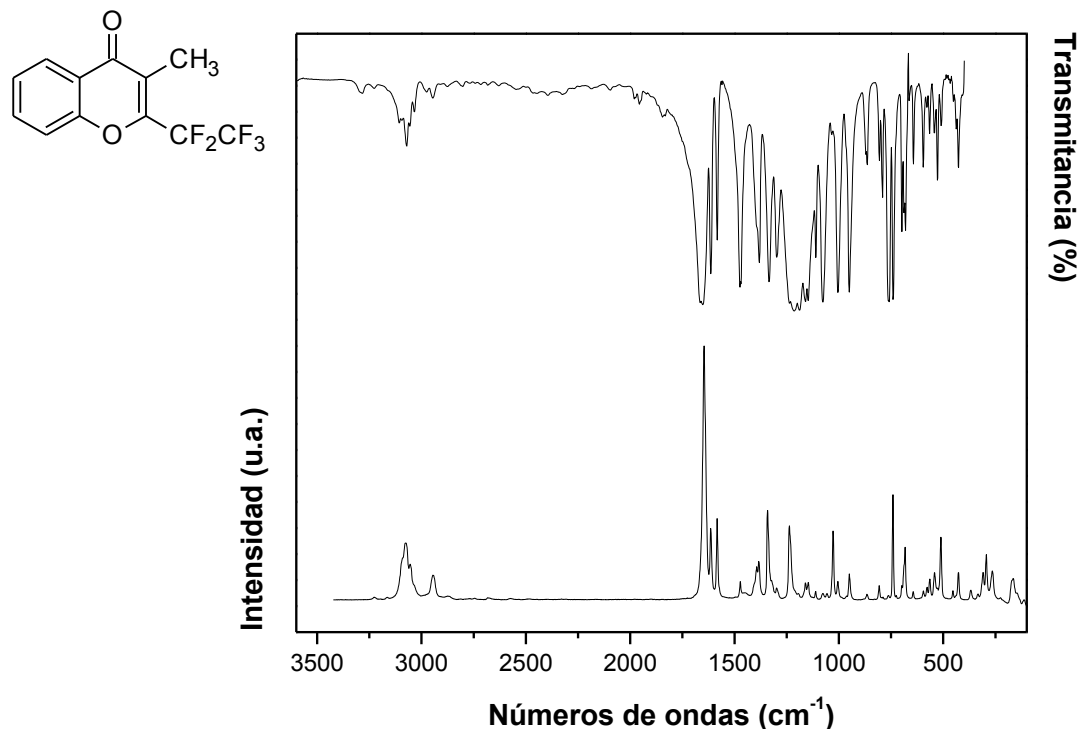
**Tabla 1.14.** Frecuencias experimentales y calculadas más relevantes [ $\text{cm}^{-1}$ ] y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración para **4**.

Experimental		Calculado <sup>[b]</sup>		Asignación <sup>[c]</sup>
IR <sup>[a]</sup>	Raman	Frecuencia	Intensidad	
---	3076(23)	3205	6	$\nu(\text{C5-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C6-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C7-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C8-H})_{\text{iph}}$
3071(md)	---	3200	1	$\nu(\text{C5-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C6-H})_{\text{oph}}$ ; $\nu(\text{C7-H})_{\text{oph}}$ ; $\nu(\text{C8-H})_{\text{iph}}$
3048(f)	3049(17)	3031	22	$\nu(\text{C2-CH})$
---	3034(8)	3189	7	$\nu(\text{C5-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C6-H})_{\text{oph}}$ ; $\nu(\text{C7-H})_{\text{oph}}$ ; $\nu(\text{C8-H})_{\text{iph}}$
---	3023(6)	3175	3	$\nu(\text{C5-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C6-H})_{\text{oph}}$ ; $\nu(\text{C7-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C8-H})_{\text{oph}}$
---	3006(4)	3130	2	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
---	2957(3)	3083	11	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
2930(md)	2930(15)	3031	22	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
1649(mf)	1640 <sup>sh</sup> (33)	1700	332	$\nu(\text{C4-O2})$
1611(m)	1631(100)	1660	77	$\nu(\text{C2-C3})_{\text{oph}}$ ; $\delta(\text{C3-C3'-H})_{\text{iph}}$ ; $\delta(\text{C2-C2'-H})_{\text{iph}}$
1581(m)	1611 <sup>sh</sup> (10)	1648	55	$\delta(\text{C4a-C5-H})_{\text{iph}}$ ; $\delta(\text{C8a-C8-H})_{\text{iph}}$ ; $\delta(\text{C5-C6-H})_{\text{iph}}$
---	1513(8)	1510	12	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
1469(mf)	1477(9)	1495	134	$\delta(\text{C5-C6-H})_{\text{iph}}$ ; $\delta(\text{C6-C7-H})_{\text{iph}}$ ; $\delta(\text{C8a-C8-H})_{\text{iph}}$
1447 <sup>sh</sup> (d)	1467(10)	1485	16	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
1397(m)	1411(8)	1411	10	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
1379(mf)	1393(12)	1397	161	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ ; $\nu(\text{C2-C2}')$ ; $\nu(\text{C3-C4})$
1269(m)	1284(11)	1311	21	$\delta(\text{C2-CH})$ ; $\nu(\text{C2-C2}')$
---	---	1247	23	$\gamma(\text{C2-CH})$
1172(mf)	---	1183	77	$\nu(\text{O1-C2})$ ; $\nu(\text{C3-C3}')$
1086(m)	1090(14)	1100	3	$\delta(\text{O1-C2-C2}')$ ; $\rho_{\text{rocking}}(\text{CH}_3)$
992(m)	---	1002	62	$\rho_{\text{r}}(\text{CH}_3)$ ; $\delta(\text{C4a-C4-O2})$
761 <sup>sh</sup> (mf)	789(10)	772	57	$\gamma(\text{C6-C7-H})_{\text{iph}}$ ; $\gamma(\text{C6-C5-H})_{\text{iph}}$ ; $\gamma(\text{C8-C7-H})_{\text{iph}}$
750(mf)	766(15)	750	103	$\nu_{\text{as}}(\text{C-Cl}_2)$
---	751(46)	747	64	$\nu_{\text{s}}(\text{C-Cl}_2)$
682(m)	698(24)	703	9	$\gamma(\text{C5-C6-C7})$ ; $\gamma(\text{C2-C3-C4})$ ; $\rho_{\text{r}}(\text{CH}_3)$
615(m)	612(15)	617	24	$\gamma(\text{O1-C2-C2}')$ ; $\gamma(\text{O2-C4-C3})$
494(d)	496(10)	494	<1	$\delta(\text{C8a-C4a-C4})$ ; $\delta(\text{O1-C2-C3})$
428(d)	426(10)	428	6	$\delta(\text{C8a-O1-C2})$ ; $\delta(\text{C4a-C4-C3})$
---	---	333	<1	$\rho_{\text{r}}(\text{CH}_3)$
---	332(17)	325	2	$\delta(\text{C-Cl}_2)$ ; $\rho_{\text{r}}(\text{CH}_3)$
---	297(11)	295	<1	$\gamma(\text{C2-O1-C8a})$
---	206(19)	200	1	$\delta(\text{C3'-C3-O2})$
---	130(10)	122	2	$\delta(\text{C-Cl})$
---	---	32	2	$\tau(\text{CCl}_2\text{H})$

[a] mf, muy fuerte; f, fuerte; m, media; d, débil; md, muy débil; h, hombro. [b] B3LYP/6-311++g(d,p) Frecuencias en [ $\text{cm}^{-1}$ ] e intensidades en [ $\text{km mol}^{-1}$ ]. [c]  $\nu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\tau$ ,  $\rho_{\text{r}}$ ,  $\rho_{\text{wag}}$  y  $\rho_{\text{tw}}$  representan modos de estiramiento, deformación en el plano, deformación fuera del plano, torsión, *rocking*, *wagging* y *twisting*, respectivamente. Iph y oph representan modos en fase y fuera de fase.

### 1.5.5 Espectros IR y Raman de 5.

Los espectros IR y Raman de **5**, medidos en estado sólido, se presentan en la figura 1.25 y las frecuencias vibracionales más relevantes en la tabla 1.13, junto con su asignación tentativa.



**Figura 1.25.** Espectros infrarrojo (trazo superior) y Raman (trazo inferior) de **5** en fase sólida.

Las bandas IR entre  $3107 - 3056 \text{ cm}^{-1}$  se asignaron a estiramientos del enlace C-H del fenilo.

Por otra parte, los estiramientos antisimétricos y simétrico de grupo metilo son atribuidos a las bandas del espectro IR a  $3034, 2977$  y  $2945 \text{ cm}^{-1}$  (Raman:  $3034$  y  $2945 \text{ cm}^{-1}$ ).

La banda IR intensa a  $1652 \text{ cm}^{-1}$  (Raman:  $1646 \text{ cm}^{-1}$ ) se asignó al estiramiento del grupo carbonilo y a  $1614 \text{ cm}^{-1}$  (Raman:  $1614 \text{ cm}^{-1}$ ) al estiramiento del enlace doble C2-C3.

Por otra parte, la banda en Raman a  $1298 \text{ cm}^{-1}$  se asocia al estiramiento C-C del grupo - $\text{CF}_2\text{CF}_3$ . Las bandas IR fuertes a  $1238, 1214$  y  $1189 \text{ cm}^{-1}$  (Raman:  $1195 \text{ cm}^{-1}$ ) son atribuidas al estiramiento antisimétrico del grupo trifluorometilo. De estas tres bandas, solo la última frecuencia mostró actividad Raman. Asimismo, los modos de deformación simétrico y antisimétrico del grupo  $\text{CF}_3$  se observan en IR a  $740, 578$  y  $543 \text{ cm}^{-1}$  (Raman.  $741, 577$  y  $542 \text{ cm}^{-1}$ ).



El grupo CF<sub>2</sub> presenta una banda intensa en IR a 1147 y 1077 cm<sup>-1</sup> (Raman. 1076 cm<sup>-1</sup>) es atribuido al estiramiento antisimétrico y simétrico, respectivamente. Asimismo, el modo de deformación angular en IR se asignó a la banda débil intensidad a 564 cm<sup>-1</sup> (Raman. 565 cm<sup>-1</sup>).

**Tabla 1.15.** Frecuencias experimentales y calculadas más relevantes [cm<sup>-1</sup>] y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración para **5**.

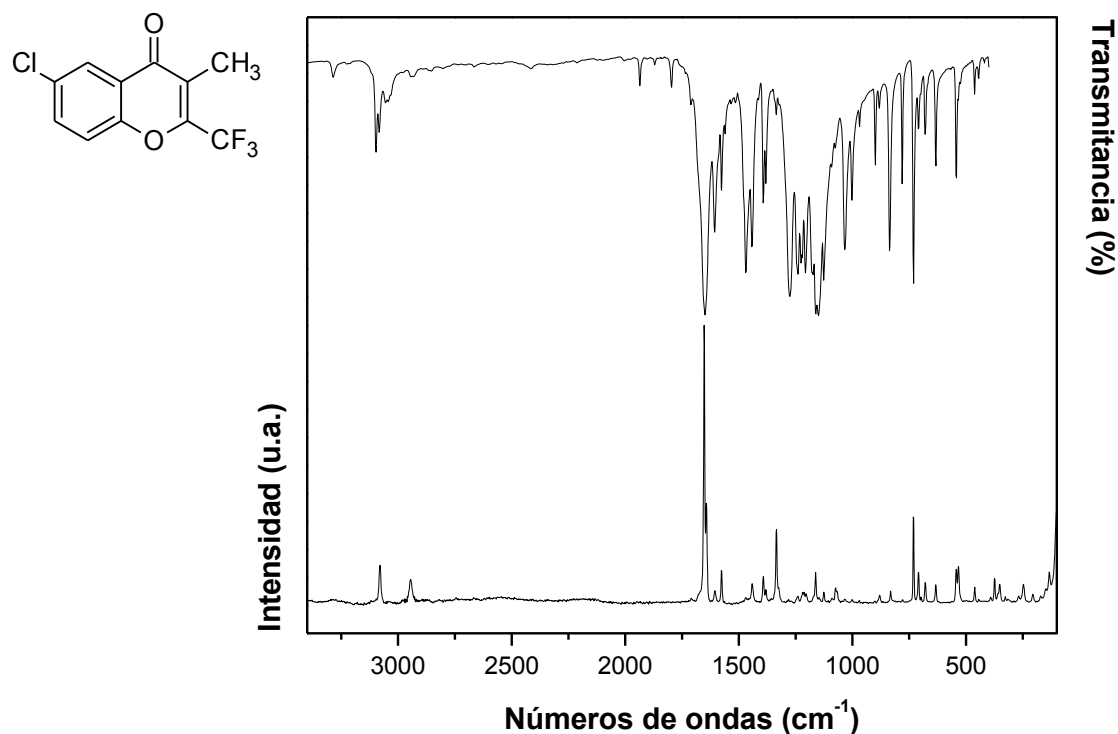
Experimental		Calculado <sup>[b]</sup>		Asignación <sup>[c]</sup>
IR <sup>[a]</sup>	Raman	Frecuencia	Intensidad	
3107(md)	---	3205	5	v(C5-H) <sub>iph</sub> ; v(C6-H) <sub>iph</sub> ; v(C7-H) <sub>iph</sub> ; v(C8-H) <sub>iph</sub>
3095(md)	---	3202	3	v(C5-H) <sub>iph</sub> ; v(C6-H) <sub>iph</sub> ; v(C7-H) <sub>oph</sub> ; v(C8-H) <sub>oph</sub>
3071(d)	3075(24)	3189	6	v(C5-H) <sub>iph</sub> ; v(C6-H) <sub>oph</sub> ; v(C7-H) <sub>oph</sub> ; v(C8-H) <sub>iph</sub>
3056(md)	3055(16)	3176	3	v(C5-H) <sub>iph</sub> ; v(C6-H) <sub>oph</sub> ; v(C7-H) <sub>iph</sub> ; v(C8-H) <sub>oph</sub>
3034(md)	3034 <sup>sh</sup> (12)	3173	5	v <sub>as</sub> (CH <sub>3</sub> )
2977(md)	---	3105	5	v <sub>as</sub> (CH <sub>3</sub> )
2945(md)	2945(12)	3047	8	v <sub>s</sub> (CH <sub>3</sub> )
1652(mf)	1646(100)	1707	310	v(C4-O2)
1614(m)	1614(30)	1665	55	v(C2-C3) <sub>oph</sub> ; δ(C3-C3'-H) <sub>iph</sub>
1583(m)	---	1648	56	δ(C4a-C5-H) <sub>iph</sub> ; δ(C8a-C8-H) <sub>iph</sub> ; δ(C5-C6-H) <sub>iph</sub>
1474(mf)	---	1495	126	δ(C6-C7-H) <sub>iph</sub> ; δ(C8a-C8-H) <sub>iph</sub> ; δ <sub>as</sub> (CH <sub>3</sub> )
---	1472(9)	1490	1	δ <sub>as</sub> (CH <sub>3</sub> )
1444 <sup>sh</sup> (d)	---	1479	13	δ <sub>as</sub> (CH <sub>3</sub> )
1394 <sup>sh</sup> (m)	1394(15)	1426	6	δ <sub>s</sub> (CH <sub>3</sub> )
1381(m)	1384(17)	1397	89	v(C4-C3); v(C3-C3'); δ(C3-C3'-H)
1334(m)	1342(37)	1363	8	v(C4-C5); v(C6-C7); v(C8-C8a)
	1298(7)	1298	134	v(F <sub>2</sub> C-CF <sub>3</sub> )
1238(mf)	---	1204	58	v <sub>as</sub> (CF <sub>3</sub> )
1214(mf)	1195(5)	1189	322	v <sub>as</sub> (CF <sub>3</sub> )
1189(mf)		1186	329	v <sub>s</sub> (CF <sub>2</sub> ); v <sub>as</sub> (CF <sub>3</sub> )
1147(mf)	1147(9)	1149	128	v <sub>as</sub> (CF <sub>2</sub> )
1077(mf)	1076(5)	1081	100	v <sub>s</sub> (CF <sub>3</sub> ); v(C2-CF <sub>2</sub> ); ρ <sub>wag</sub> (CH <sub>3</sub> );
1035(md)	1057(5)	1055	8	ρ <sub>tw</sub> (CH <sub>3</sub> )
1004(mf)	1005(9)	1015	127	v <sub>s</sub> (CF <sub>3</sub> ); v(C4-C3)
951(mf)	950(12)	955	73	δ(C4a-C4-O2); δ(O1-C2-C3)
864(d)	866(4)	873	6	δ(C5-C6-C7); δ(C4a-C8a-O1)
806(d)	807(8)	809	4	v <sub>s</sub> (CF <sub>3</sub> ); v <sub>s</sub> (CF <sub>2</sub> )
759(mf)	764(5)	771	61	γ(C5-C6-H); γ(C6-C7-H)
740(mf)	741(43)	736	32	δ <sub>s</sub> (CF <sub>3</sub> )
681(m)	683(23)	684	7	γ(O1-C2-C3); δ(CF <sub>2</sub> )
643(d)	644(6)	650	7	δ(O2-C4-C3); δ(C6-C7-C8)
578(md)	577(7)	576	1	δ <sub>as</sub> (CF <sub>3</sub> )
565(d)	564(10)	565	3	δ(CF <sub>2</sub> ); γ(O1-C2-C3)
543(d)	542(13)	537	3	δ <sub>as</sub> (CF <sub>3</sub> )
450(md)	454(6)	452	2	δ(O1-C2-C3)
---	---	368	6	τ(F-C2'-CF <sub>3</sub> )

---	333(5)	331	1	$\rho_r(\text{CH}_3)$
---	273(12)	264	<1	$\tau(\text{CH}_3)$ ; $\rho_r(\text{CF}_3)$
---	265(13)	261	2	$\rho_{\text{wag}}(\text{CF}_2)$
---	227(5)	218	1	$\rho_{\text{wag}}(\text{CF}_2)$ ; $\rho_r(\text{CF}_3)$
---	173(10)	169	1	$\rho_r(\text{CF}_2)$
---	113(2)	104	1	$\tau(\text{CH}_3)$
---	---	53	<1	$\delta(\text{C2-C2}'\text{-CF}_3)$
---	---	45	<1	$\tau(\text{CF}_3)$
---	---	27	<1	$\tau(\text{C2-CF}_2)$

[a] mf, muy fuerte; f, fuerte; m, media; d, débil; md, muy débil; h, hombro. [b] B3LYP/6-311++g(d,p) Frecuencias en  $[\text{cm}^{-1}]$  e intensidades en  $[\text{km mol}^{-1}]$ . [c]  $\nu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\tau$ ,  $\rho_r$ ,  $\rho_{\text{wag}}$  y  $\rho_{\text{tw}}$  representan modos de estiramiento, deformación en el plano, deformación fuera del plano, torsión, *rocking*, *wagging* y *twisting*, respectivamente lph y oph representan modos en fase y fuera de fase.

### 1.5.6 Espectros IR y Raman de 6.

En la figura 1.26 se muestran los espectros IR y Raman en estado sólido de **6**. Además, la tabla 1.16 presenta las frecuencias experimentales y teóricas junto con una asignación tentativa de los modos vibracionales más relevantes.



**Figura 1.26.** Espectros infrarrojo (trazo superior) y Raman (trazo inferior) de **6** en fase sólida.

Las bandas en el espectro IR a 3083, 3055 y 2944  $\text{cm}^{-1}$  (Raman: 3014, 2972 y 2944  $\text{cm}^{-1}$ ) se atribuyen a los estiramientos antisimétricos y simétrico del grupo  $\text{CH}_3$  y las bandas Raman a 1441 y 1392  $\text{cm}^{-1}$  (IR: 1415  $\text{cm}^{-1}$ ) se asociaron a una de las deformaciones antisimétricas y a la simétricas del grupo metilo, respectivamente.

Las bandas IR a 1649  $\text{cm}^{-1}$  (Raman: 1652  $\text{cm}^{-1}$ ).y 1606 (Raman: 1643  $\text{cm}^{-1}$ ) se asignaron a los estiramientos del  $\text{C}=\text{O}$  y  $\text{C}2=\text{C}3$ , respectivamente.

El grupo  $\text{CF}_3$  muestra bandas de absorción a 1161, 1126 y 1002  $\text{cm}^{-1}$  (Raman: 1147, 1106 y 1001  $\text{cm}^{-1}$ ) que se atribuyeron a los estiramientos antisimétricos y simétrico respectivamente. La deformación simétrica y una de las antisimétricas del  $\text{CF}_3$  se atribuyó a las bandas débiles en IR a 731 y 533  $\text{cm}^{-1}$  (Raman: 731 y 543  $\text{cm}^{-1}$ ).

El estiramiento del enlace  $\text{C}-\text{Cl}$  detectó a 680  $\text{cm}^{-1}$ , donde la frecuencia calculada reproduce bien el valor experimental (calc. 682  $\text{cm}^{-1}$ ).

**Tabla 1.16.** Frecuencias experimentales y calculadas más relevantes [ $\text{cm}^{-1}$ ] y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración para **6**.

Experimental		Calculado <sup>[b]</sup>		Asignación <sup>[c]</sup>
IR <sup>[a]</sup>	Raman	Frecuencia	Intensidad	
3097(d)	3084 <sup>sh</sup> (12)	3212	5	$\nu(\text{C}5-\text{H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C}7-\text{H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C}8-\text{H})_{\text{iph}}$
---	3079(14)	3211	< 1	$\nu(\text{C}5-\text{H})_{\text{oph}}$ ; $\nu(\text{C}7-\text{H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C}8-\text{H})_{\text{iph}}$
---	3052(5)	3198	< 1	$\nu(\text{C}7-\text{H})_{\text{oph}}$ ; $\nu(\text{C}8-\text{H})_{\text{iph}}$
3083(d)	3014(6)	3164	6	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
3055(md)	2972(7)	3095	5	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
2944(md)	2944(9)	3049	6	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
1649(mf)	1652(100)	1710	299	$\nu(\text{C}4-\text{O}2)$
1606(m)	1643(36)	1671	34	$\nu(\text{C}2-\text{C}3)$ ; $\delta(\text{C}3-\text{C}3'-\text{H})$
1576(d)	1605(5)	1640	30	$\delta(\text{C}4\text{a}-\text{C}5-\text{H})_{\text{iph}}$ ; $\delta(\text{C}8\text{a}-\text{C}8-\text{H})_{\text{iph}}$ ; $\delta(\text{C}6-\text{C}7-\text{H})_{\text{iph}}$
---	1441(8)	1489	15	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
1415(md)	1392(10)	1427	7	$\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$
1275(mf)	1281(2)	1291	200	$\delta(\text{C}4\text{a}-\text{C}5-\text{H})$ ; $\delta(\text{C}6-\text{C}7-\text{H})$ ; $\delta(\text{C}8\text{a}-\text{C}8-\text{H})$
1240(m)	1247 <sup>sh</sup> (4)	1247	238	$\delta(\text{C}4\text{a}-\text{C}5-\text{H})$ ; $\delta(\text{C}8\text{a}-\text{C}8-\text{H})$ ; $\nu(\text{C}2-\text{C}2')$
1226(m)	1239(3)	1239	120	$\rho_{\text{r}}(\text{CH}_3)$ ; $\delta(\text{C}4\text{a}-\text{C}5-\text{H})$ ; $\nu(\text{O}1-\text{C}2)$
1173(m)	1162(12)	1175	30	$\nu(\text{C}3-\text{C}3')$ ; $\nu(\text{O}1-\text{C}2)$ ; $\delta(\text{C}8\text{a}-\text{C}8-\text{H})$
1161(mf)	1147(8)	1165	287	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
1149(mf)	1126(5)	1144	50	$\delta(\text{C}7-\text{C}6-\text{H})_{\text{iph}}$ ; $\delta(\text{C}8\text{a}-\text{C}8-\text{H})_{\text{iph}}$
1126(m)	1106(4)	1124	275	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
1092(d)	1074(6)	1090	15	$\delta(\text{C}8-\text{C}7-\text{H})_{\text{iph}}$ ; $\delta(\text{C}8\text{a}-\text{C}8-\text{H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C}6-\text{Cl})$
1076(d)	1044(3)	1054	5	$\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$
1033(m)	1034(2)	1052	77	$\rho_{\text{r}}(\text{CH}_3)$
1002(d)	1001(2)	1012	49	$\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3)$ ; $\delta(\text{C}6-\text{C}5-\text{C}4)_{\text{iph}}$ ; $\delta(\text{O}1-\text{C}2-\text{C}3)_{\text{iph}}$

882(md)	880(4)	892	9	$\rho_r(\text{CH}_3)$ ; $\delta(\text{C5-C6-C7})$
---	832(5)	837	1	$\rho_r(\text{CH}_3)$
731(m)	731(32)	729	59	$\delta_s(\text{CF}_3)$
709(d)	709(12)	714	< 1	$\delta(\text{C8a-C4a-C5})$ ; $\delta(\text{C8-C7-C6})$ ; $\delta_s(\text{CF}_3)$
700 <sup>sh</sup> (md)	697(3)	707	< 1	$\gamma(\text{C4a-C6-C6})$ ; $\gamma(\text{C7-C8-C8a})$
680(d)	---	682	14	$\nu(\text{C6-Cl})$ ; $\delta(\text{C8-C8a-C4a})$
533(md)	543(13)	543	2	$\delta_{as}(\text{CF}_3)$
---	---	518	1	$\delta_{as}(\text{CF}_3)$ ; $\delta(\text{C4-C4a-O2})$ ;
418(md)	391(3)	394	16	$\delta(\text{C2-C3-C4})$
---	360 <sup>sh</sup> (6)	357	1	$\delta(\text{C7-C6-Cl})$ ; $\delta(\text{C2-C2'-F})$
---	316(2)	312	2	$\rho_r(\text{CH}_3)$
---	247(7)	243	3	$\delta(\text{O1-C2-C3})$ ; $\rho_r(\text{CH}_3)$
---	133(12)	129	< 1	$\rho_r(\text{CF}_3)$
---	---	47	< 1	$\tau(\text{CH}_3)$
---	---	22	< 1	$\tau(\text{CF}_3)$ ; $\tau(\text{CH}_3)$

[a] mf, muy fuerte; f, fuerte; m, media; d, débil; md, muy débil; h, hombro. [b] B3LYP/6-311++g(d,p) Frecuencias en  $[\text{cm}^{-1}]$  e intensidades en  $[\text{km mol}^{-1}]$ . [c]  $\nu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\tau$ ,  $\rho_r$ ,  $\rho_{\text{wag}}$  y  $\rho_{\text{tw}}$  representan modos de estiramiento, deformación en el plano, deformación fuera del plano, torsión, *rocking*, *wagging* y *twisting*, respectivamente lph y oph representan modos en fase y fuera de fase.

## 1.6 Espectrometría de masas

Familia de compuestos naturales estructuralmente relacionados como cumarinas,<sup>19</sup> flavonoides<sup>20</sup> y xantonas<sup>21</sup> han sido estudiadas por espectrometría de masas. De manera general, estudios en 4-piranos muestran que en la primera reacción de fragmentación ocurre la pérdida de  $\text{C}_2\text{H}_2$  y luego se elimina el grupo carbonilo. Sin embargo, al presentar sustituyentes metilo<sup>22</sup> o metoxilo,<sup>23</sup> la fragmentación transcurre preferentemente por pérdida de CO.

Estudios de cromonas sustituidas en posición 2 y 3, muestran pérdida de CO y fragmentaciones particulares de tipo retro-Diels-Alder (RDA<sup>+</sup>) y [RDA+1]<sup>+</sup>.<sup>24</sup> El reordenamiento del átomo de hidrógeno [RDA+1]<sup>+</sup> fue clarificado por experimentos cinéticos y de marcado isotópico de deuterio. Patrones de ruptura similares fueron observados en algunas moléculas estudiadas en este capítulo.

La tabla 1.17 muestra los iones relevantes de los compuestos **1** – **6**, obtenidos por CG-MS (método de impacto electrónico y simple cuadrupolo). El equipamiento utilizado y las condiciones de análisis se describen en el capítulo de métodos experimentales, sección (ix) espectrometría de masas.

**Tabla 1.17.** Fragmentos iónicos relevantes de los espectros de masas de los compuestos 1 – 6.

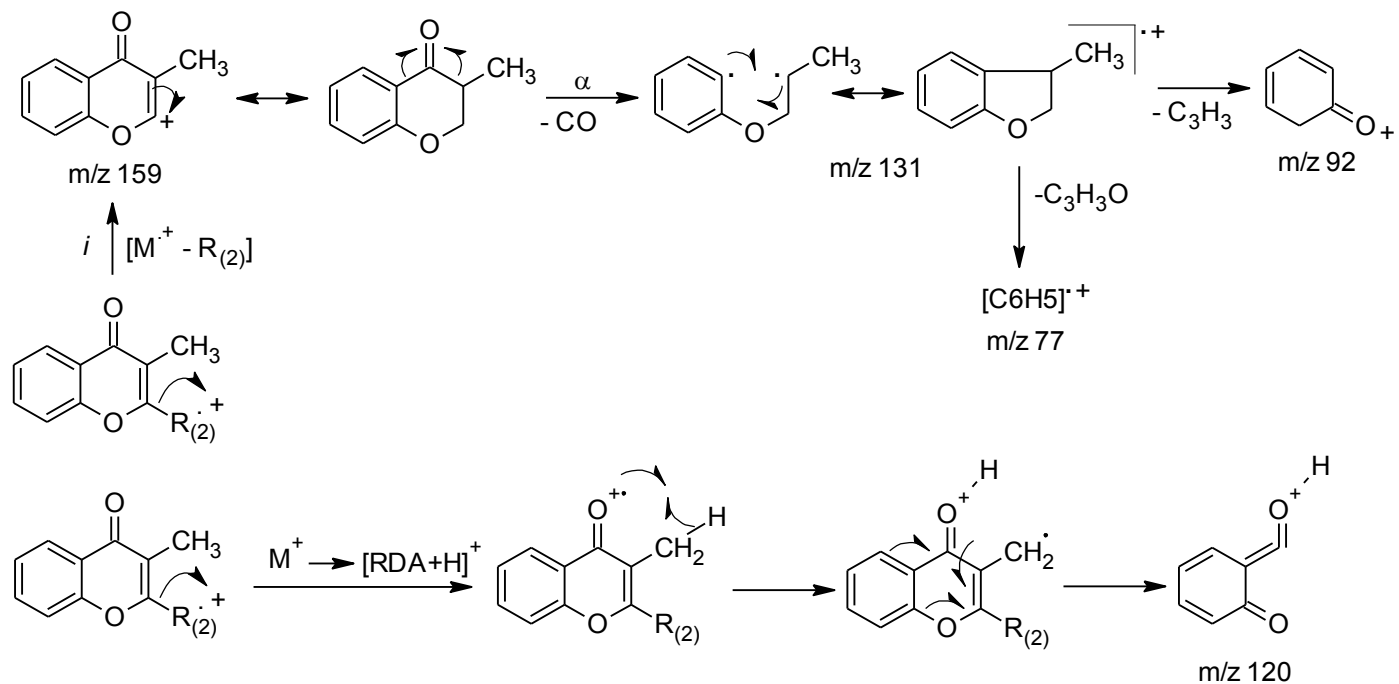
<b>1 (R<sub>(2)</sub>=CF<sub>3</sub>)</b>	<b>2 (R<sub>(2)</sub>=CF<sub>2</sub>Cl)</b>	<b>3 (R<sub>(2)</sub>=CF<sub>2</sub>H)</b>	<b>4 (R<sub>(2)</sub>=CCl<sub>2</sub>H)</b>	<b>5 (R<sub>(2)</sub>=CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)</b>	<b>6 (R<sub>(6)</sub>=Cl, R<sub>(2)</sub>=CF<sub>3</sub>)</b>
<b>m/z, (%)</b>	<b>m/z, (%)</b>	<b>m/z, (%)</b>	<b>m/z, (%)</b>	<b>m/z, (%)</b>	<b>m/z, (%)</b>
228, (75) [M] <sup>+</sup>	246, (30) [M+2] <sup>+</sup>	210, (100) [M] <sup>+</sup>	242, (49) [M] <sup>+</sup>	278, (100) [M] <sup>+</sup>	264, (36) [M+2] <sup>+</sup>
209, (6) [M-F] <sup>+</sup>	245, (12) [M+1] <sup>+</sup>	191, (4) [M-F] <sup>+</sup>	207, (82) [M-Cl] <sup>+</sup>	259, (5) [M-F] <sup>+</sup>	263, (7) [M+1] <sup>+</sup>
181, (3)	244, (74) [M] <sup>+</sup>	181, (3)	179, (100) [M-COCl] <sup>+</sup>	231, (4)	262, (100) [M] <sup>+</sup>
159, (100) [M-CF <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	210, (12)	159, (89) [M-CF <sub>2</sub> H] <sup>+</sup>	144, (34)	209, (15) [M-CF <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	243 (5) [M-F] <sup>+</sup>
131, (20)	209, (91) [M-Cl] <sup>+</sup>	151, (1)	120, (14) [M] <sup>+</sup> → [RDA+H] <sup>+</sup>	181, (42)	227, (3) [M-Cl] <sup>+</sup>
120, (14) [M] <sup>+</sup> → [RDA+H] <sup>+</sup>	208, (64) [M-HCl] <sup>+</sup>	131, (20)	115, (34)	159, (75) [M-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	215, (2)
105, (12)	181, (100) [M-COCl] <sup>+</sup>	120, (21) [M] <sup>+</sup> → [RDA+H] <sup>+</sup>	92, (53)	120, (24) [M] <sup>+</sup> → [RDA+H] <sup>+</sup>	193, (99) [M-CF <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>
103, (18)	152, (9)	103, (16)	87, (10)	103, (12)	185, (2)
92, (60)	131, (21)	92, (64)	76, (14)	92, (65)	165, (13)
77, (18)	120, (10) [M] <sup>+</sup> → [RDA+H] <sup>+</sup>	83, (4)	63, (38)	64, (21)	154, (19)
69, (13)	115, (19)	77, (20)	51, (42)	50, (13)	139, (18)
63, (20)	103, (14)	63, (28)	39, (9)	39, (10)	126, (29)
51, (9)	92, (40)	51, (24)	---	---	110, (6)
---	77, (14)	39, (14)	---	---	98, (11)
---	63, (40)	---	---	---	75, (17)
---	50, (16)	---	---	---	63, (22)

A partir de los datos de la tabla 1.17, se pueden inferir algunas generalizaciones. En todas las moléculas se pudo detectar el ion molecular, el cual es también el pico base en las moléculas **3**, **5** y **6**.

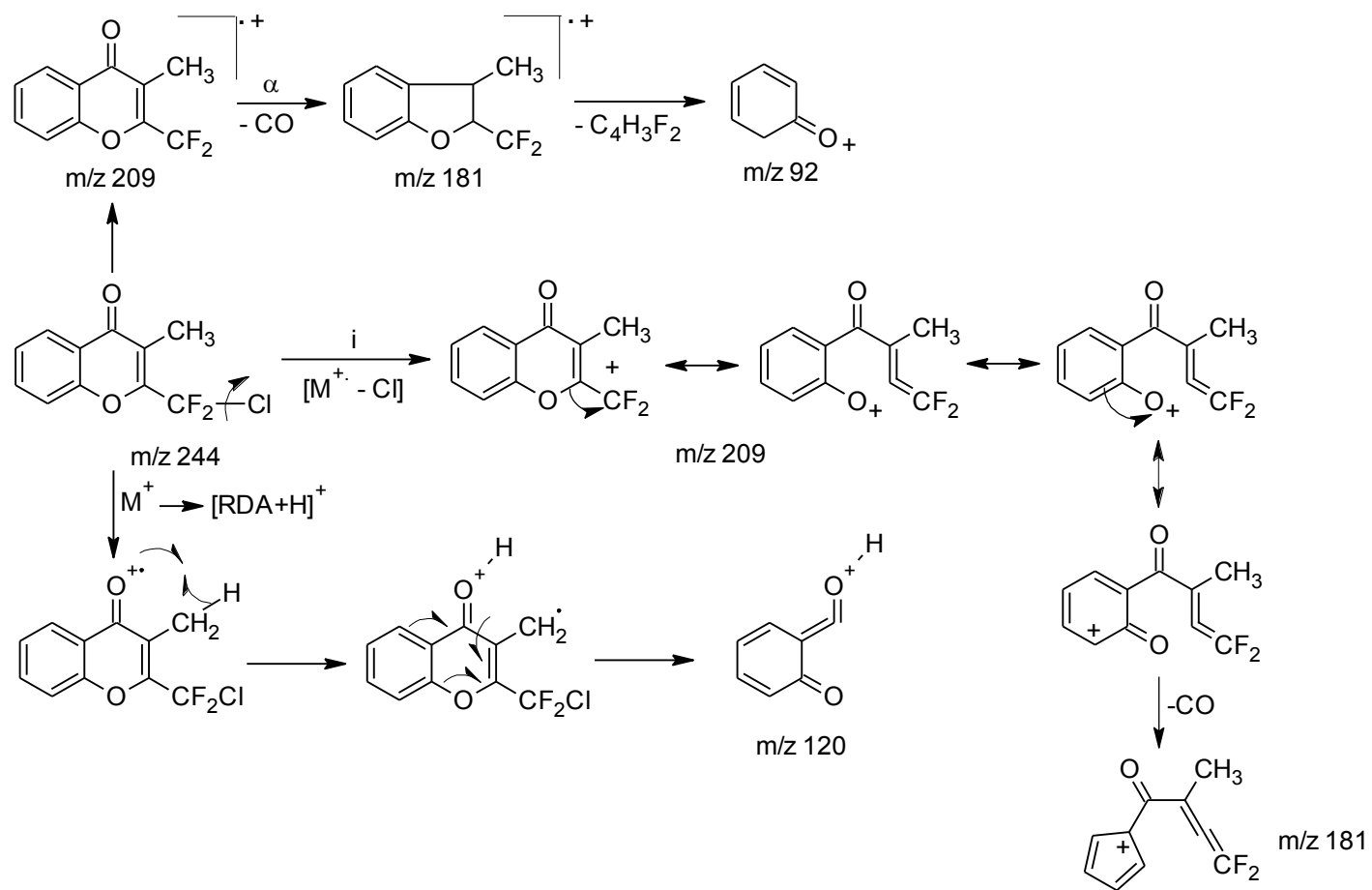
Las moléculas **1**, **3**, **5** y **6** muestran iones importantes con relación masa-carga ( $m/z$ ) de 159 y 193, que corresponden a la pérdida del grupo perfluoroalquilo  $[M-CF_3]^+$ ,  $[M-CF_2H]^+$  y  $[M-CF_2CF_3]^+$  con abundancias relativas superiores al 75%.

La figura 1.27 agrupa las posibles fragmentaciones en las moléculas **1**, **3**, **5** y **6** que pierden el grupo perfluoroalquilo ( $R_{(2)}$ ) desde el ion molecular. Por otra parte, la figura 1.28 muestra las fragmentaciones de **2** con el sustituyente  $CF_2Cl$ . Se propone que una ruptura similar transcurre en **4** con el sustituyente  $CCl_2H$ , dando lugar a los respectivos picos base por pérdida de  $COCl$ .

El pico base en **2** y **4** a  $m/z$  181 y 179, respectivamente, puede originarse en dos pasos: la eliminación del átomo de cloro por ruptura inductiva y una posterior pérdida de  $CO$  (ver figura 1.28). Además, en ambas moléculas se detectó la pérdida de un átomo de cloro desde el ion molecular  $[M-Cl]^+$ , que da como resultado los picos a  $m/z$  209 y 207 con abundancias relativas de 91 y 82%, respectivamente. En cambio, la pérdida del átomo de cloro directamente unido al anillo aromático en **6** da el pico  $m/z = 227$  con una abundancia relativa de solo el 3%.



**Figura 1.27.** Reacciones propuestas de fragmentación para los compuestos **1**, **3**, **5** y **6**.



**Figura 1.28.** Reacciones propuestas de fragmentación para los compuestos 2 y 4.



## 1.7 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Para caracterizar las moléculas **1** – **6** se utilizó la espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$ . Además, se realizaron cálculos químico cuánticos con el método GIAO (ver (xii) química computacional inciso e), para obtener desplazamientos químicos teóricos y compararlos con los experimentales, tal como se muestra en la tabla 1.18. Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de **1** – **6** se presentan en las figuras 1.29 – 1.34 junto con la asignación para cada compuesto. Además, en la figura 1.35 a – b se muestran las curvas de linealidad entre los resultados experimentales y teóricos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Finalmente, la tabla 1.19 resume los desplazamientos de RMN de  $^{19}\text{F}$  de todos los compuestos. La numeración sigue las recomendaciones de la IUPAC para heterociclos fusionados<sup>a</sup> (fig. 1.1). La multiplicidad de las señales se denota como: s, d, dd, ddd, br d, t y q, para describir a: singlete, doblete, doble doblete, doble doble doblete, doblete ancho, triplete y cuartete, respectivamente. Todos los compuestos de este capítulo se midieron en solución de deuterocloroformo.

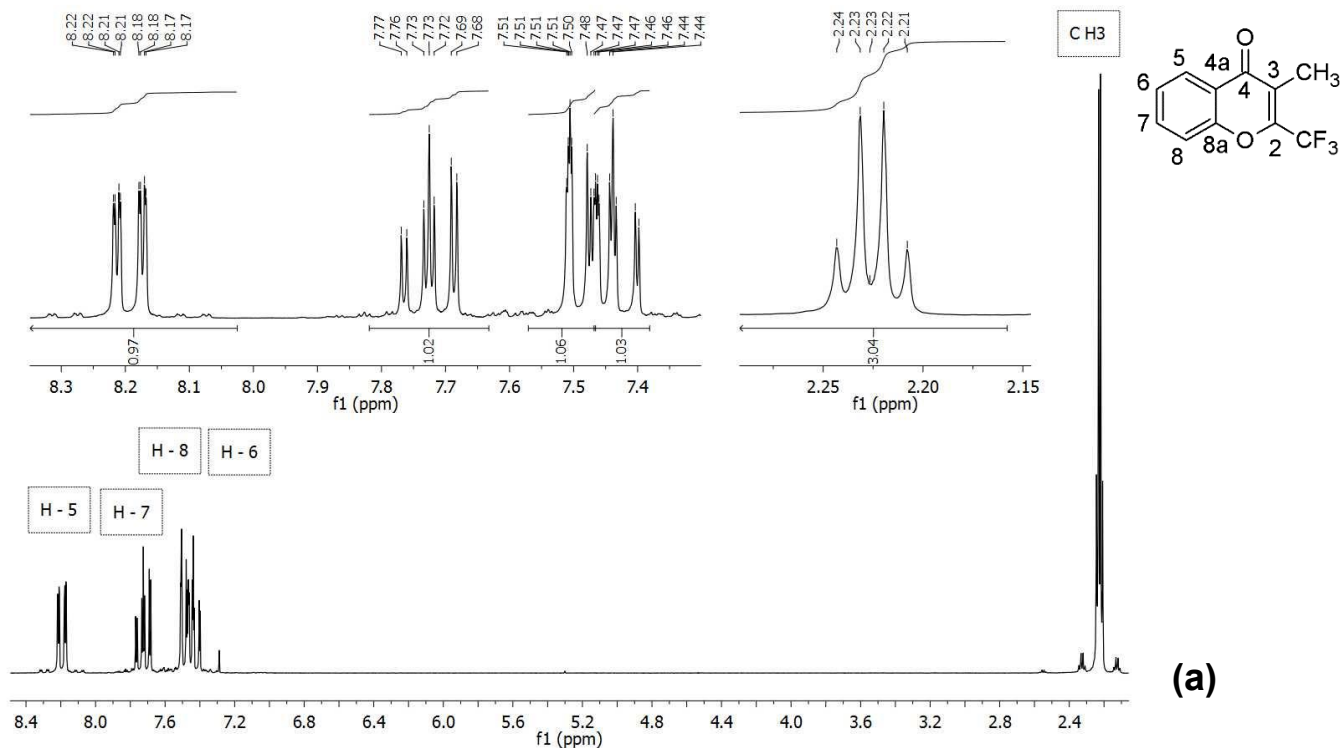
---

<sup>a</sup> Esta regla para heterociclos fusionados menciona que la numeración inicia en el heteroátomo contiguo al átomo que fusiona al heterociclo, continuando en dirección de las agujas del reloj. Los carbonos cuaternarios que fusionan al heterociclo llevan el mismo locante anterior añadiéndole las letras a, b, c, d, etc.

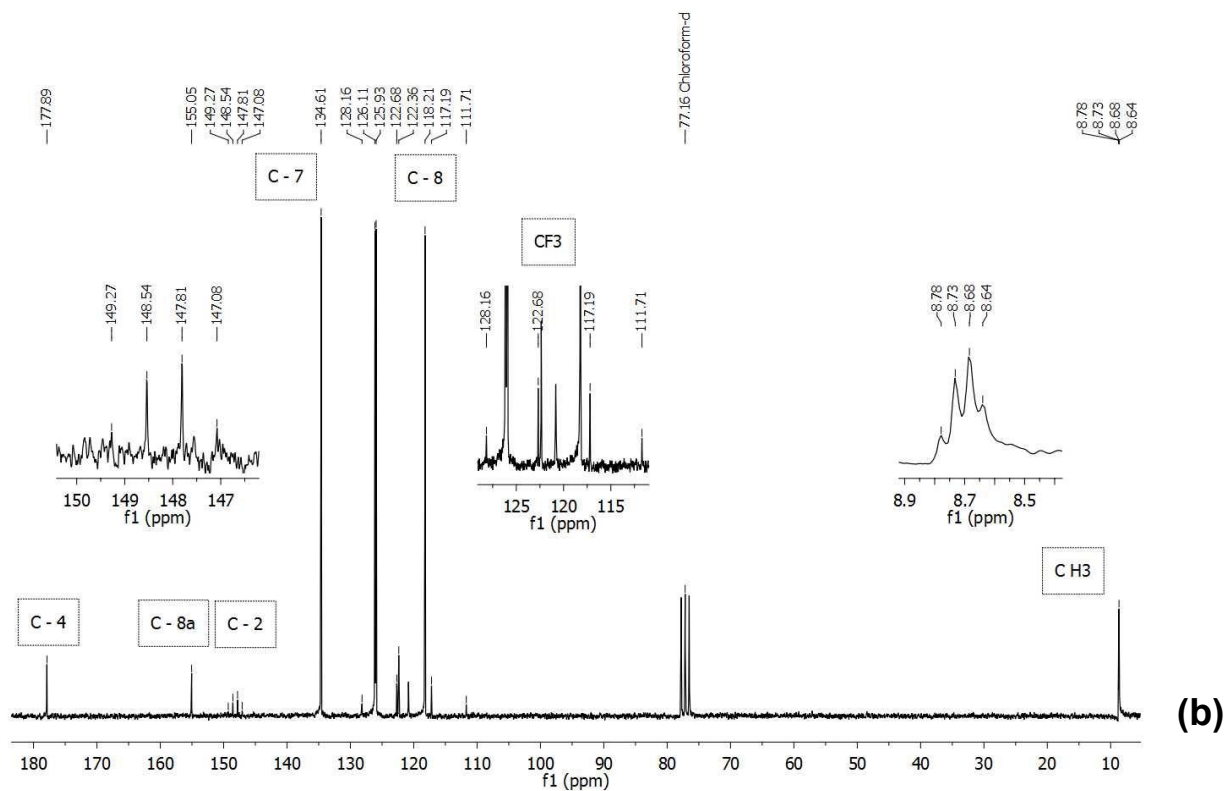
**Tabla 1.18.** Desplazamientos químicos  $\delta$  (en ppm) experimentales y calculados (B3LYP/6-311+G (2d,p) de los compuestos **1** – **6**.

	<b>1 (R<sub>(2)</sub>=CF<sub>3</sub>)</b>			<b>2 (R<sub>(2)</sub>=CF<sub>2</sub>Cl)</b>			<b>3 (R<sub>(2)</sub>=CF<sub>2</sub>H)</b>			<b>4 (R<sub>(2)</sub>=CCl<sub>2</sub>H)</b>			<b>5 (R<sub>(2)</sub>=CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)</b>			<b>6 (R<sub>6</sub>=Cl, R<sub>(2)</sub>=CF<sub>3</sub>)</b>		
	Exp. <sup>[a]</sup>	Calc. <sup>[b]</sup>	$\Delta$ <sup>[c]</sup>	Exp.	Calc.	$\Delta$	Exp.	Calc.	$\Delta$	Exp.	Calc.	$\Delta$	Exp.	Calc.	$\Delta$	Exp.	Calc.	$\Delta$
<b>CH<sub>3</sub></b>	2,23	2,13	(0,1)	2,24	2,25	(-0,01)	2,19	1,96	(0,2)	2,19	2,51	(-0,3)	2,24	2,28	(0,0)	2,22	2,16	(0,06)
<b>CF<sub>2</sub>H</b>	---	---	---	---	---	---	6,70	7,0	(-0,3)	---	---	---	---	---	---	---	---	---
<b>CCl<sub>2</sub>H</b>	---	---	---	---	---	---	---	---	---	6,85	7,13	(-0,3)	---	---	---	---	---	---
<b>H-5</b>	8,19	8,65	(-0,5)	8,18	8,65	(-0,5)	8,21	8,64	(-0,4)	8,19	8,65	(-0,5)	8,21	8,64	(-0,4)	8,14	8,63	(-0,5)
<b>H-6</b>	7,44	7,69	(-0,3)	7,42	7,65	(-0,2)	7,43	7,87	(-0,4)	7,41	7,60	(-0,2)	7,45	7,60	(-0,2)	---	---	---
<b>H-7</b>	7,72	7,87	(-0,1)	7,71	7,88	(-0,2)	7,71	7,64	(0,1)	7,71	7,87	(-0,2)	7,73	7,84	(-0,1)	7,66	7,77	(-0,1)
<b>H-8</b>	7,48	7,69	(-0,2)	7,49	7,66	(-0,2)	7,49	7,68	(-0,2)	7,55	7,73	(-0,2)	7,48	7,70	(-0,2)	7,46	7,57	(-0,1)
<b>C-2</b>	148,2	156,0	(-7,8)	151,8	160,1	(-8,3)	152,2	158,0	(-5,8)	155,6	163,2	(-7,6)	147,6	154,6	(-7,0)	148,5	156,2	(-7,7)
<b>C-3</b>	120,9	128,9	(-8,0)	118,9	127,7	(-8,8)	120,2	129,9	(-9,7)	116,3	122,4	(-6,1)	122,2	133,5	(-11)	121,1	131,4	(-10,3)
<b>C-4</b>	177,9	181,8	(-3,9)	178,1	181,4	(-3,3)	178,5	181,9	(-3,4)	178,1	180,7	(-2,6)	177,8	181,5	(-3,7)	176,9	181,0	(-4,1)
<b>C-5</b>	126,1	132,4	(-6,3)	125,9	132,7	(-6,8)	125,7	132,2	(-6,5)	126,1	132,6	(-6,5)	126,3	132,5	(-6,2)	125,5	132,0	(-6,5)
<b>C-6</b>	125,9	129,9	(-4,0)	126,2	129,7	(-3,5)	126,1	129,2	(-3,1)	125,5	129,8	(-4,3)	126,1	130,2	(-4,1)	132,0	146,3	(-14,3)
<b>C-7</b>	134,6	138,4	(-3,8)	134,6	138,2	(-3,6)	134,5	138,4	(-3,9)	134,4	138,2	(-3,8)	134,8	138,5	(-3,7)	135,0	138,8	(-3,8)
<b>C-8</b>	118,2	122,2	(-4,0)	118,2	121,9	(-3,7)	118,3	122,0	(-3,7)	118,2	121,6	(-3,4)	118,2	122,1	(-3,9)	120,1	123,4	(-3,3)
<b>C-4a</b>	122,4	128,9	(-6,5)	122,2	128,4	(-6,2)	122,6	128,6	(-6,0)	122,4	128,5	(-6,1)	123,4	128,1	(-4,7)	123,3	129,4	(-6,1)
<b>C-8a</b>	155,1	161,9	(-6,8)	154,9	161,6	(-6,7)	155,6	162,4	(-6,8)	155,8	162,4	(-6,6)	155,4	161,9	(-6,5)	153,4	159,6	(-6,2)
<b>CH<sub>3</sub></b>	8,7	12,4	(-3,7)	9,0	10,7	(-1,7)	8,4	11,4	(-3,0)	9,40	7,2	(2,2)	8,9	11,7	(-2,8)	8,8	12,7	(-3,9)
<b>CF<sub>2</sub></b>	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	118,3	120,2	(-1,9)	---	---	---
<b>CF<sub>3</sub></b>	120,0	132,2	(-12,2)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	118,8	130,7	(-12)	119,8	132,0	(-12,2)
<b>CF<sub>2</sub>Cl</b>	---	---	---	121,8	139,0	(-17,2)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
<b>CF<sub>2</sub>H</b>	---	---	---	---	---	---	110,1	116,2	(-6,1)	---	---	---	---	---	---	---	---	---
<b>CCl<sub>2</sub>H</b>	---	---	---	---	---	---	---	---	---	64,4	86,5	(-22,1)	---	---	---	---	---	---

[a]: Exp. = Experimental. [b]: Calc. = Calculado. [c] :  $\Delta = \delta_{\text{exp.}} - \delta_{\text{calc.}}$

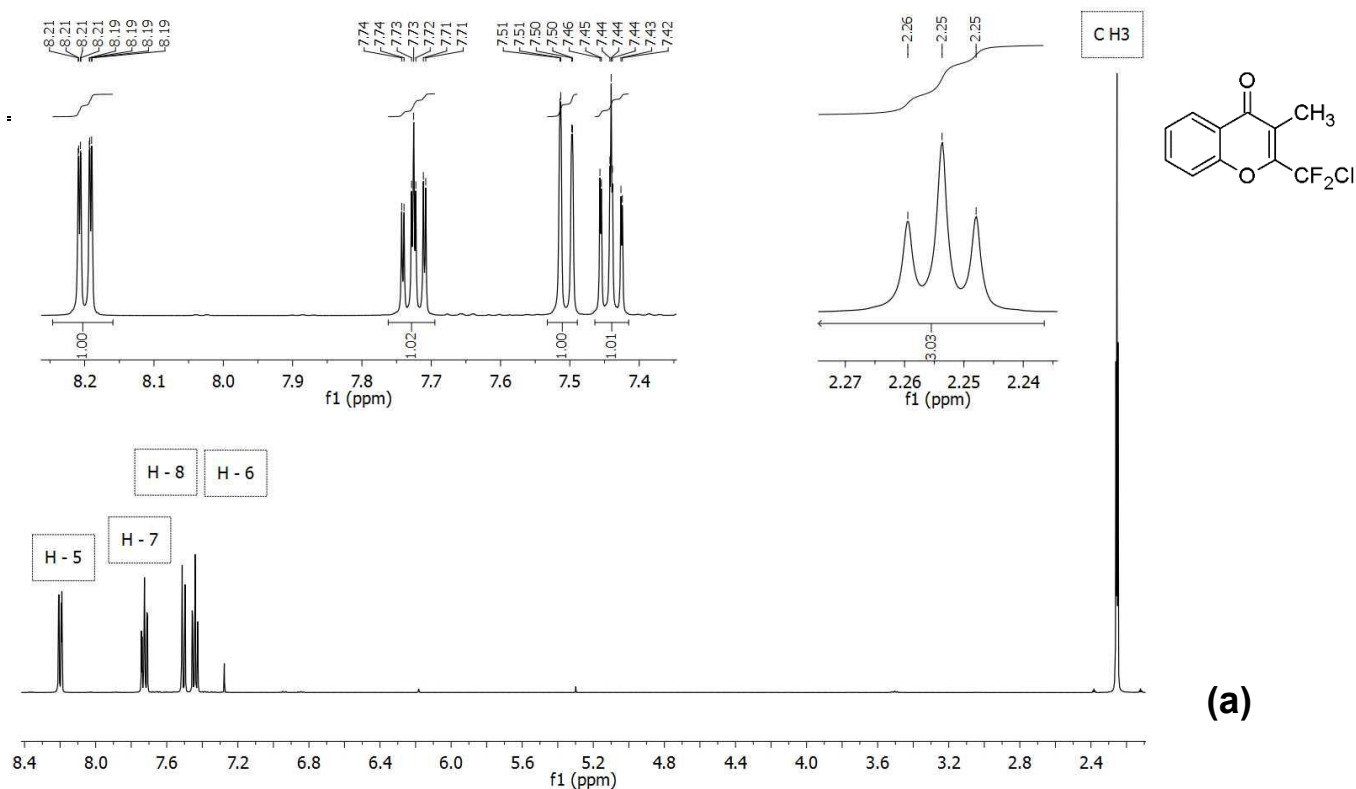


**$^1\text{H}$  RMN de 1.**  $\delta = 8,19$  (dd, 1H, H-5,  $J = 8, 2$  y  $0,5$  Hz),  $7,72$  (ddd, 1H, H-7,  $J = 9, 7$  y  $2$  Hz),  $7,48$  (br d, 1H, H-8,  $J = 8$  y  $0,5$  Hz),  $7,44$  (ddd, 1H, H-6,  $J = 8, 2$  y  $0,5$  Hz),  $2,23$  ppm (q, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^5J_{\text{H},\text{F}} = 2$  Hz).

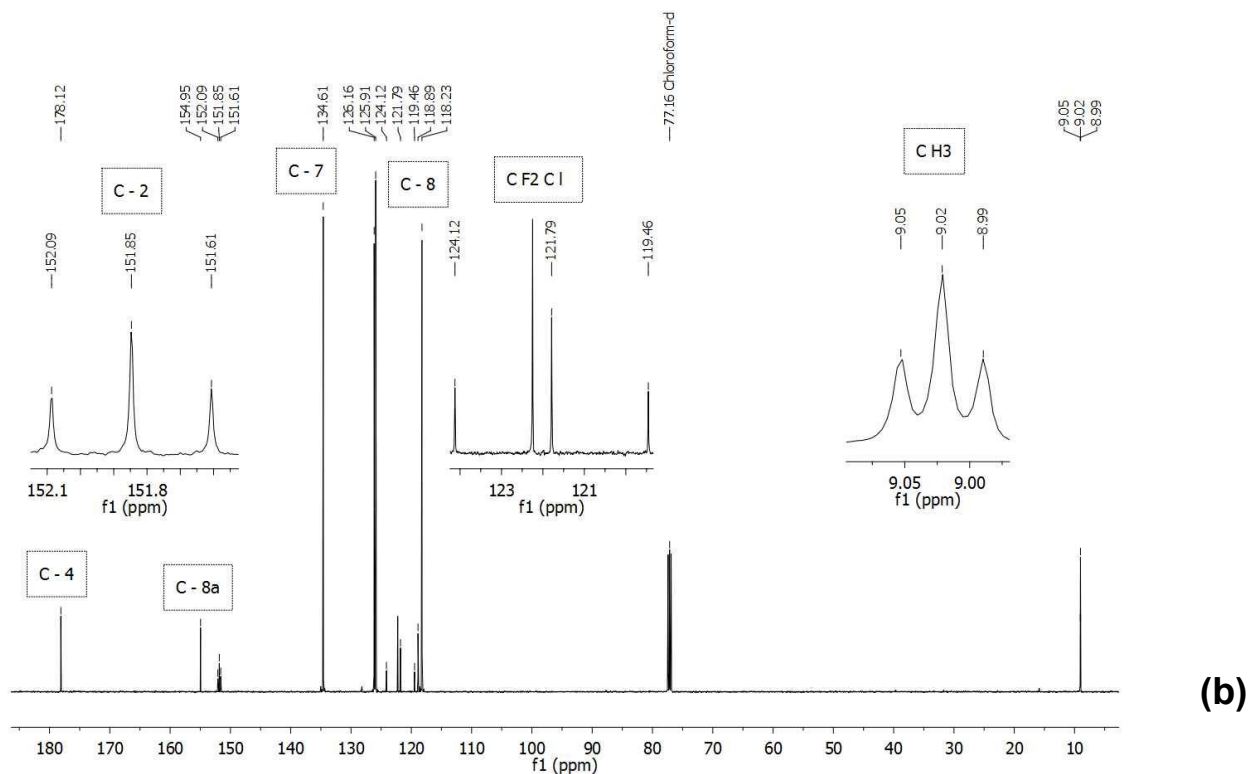


**$^{13}\text{C}$  NMR de 1.**  $\delta = 177,9$  (C-4),  $155,1$  (C-8a),  $148,2$  (q, C-2,  $^2J_{\text{C},\text{F}} = 37$  Hz),  $134,6$  (C-7),  $126,1$  (C-5),  $125,9$  (C-6),  $122,4$  (C-4a),  $120,9$  (q, C-3,  $^3J_{\text{C},\text{F}} = 1$  Hz),  $120,0$  (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{C},\text{F}} = 276$  Hz),  $118,2$  (C-8),  $8,7$  ppm (t,  $\text{CH}_3$ ,  $^4J_{\text{C},\text{F}} = 3$  Hz).

**Figura 1.29.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (a) y  $^{13}\text{C}$  (b) del compuesto 1.

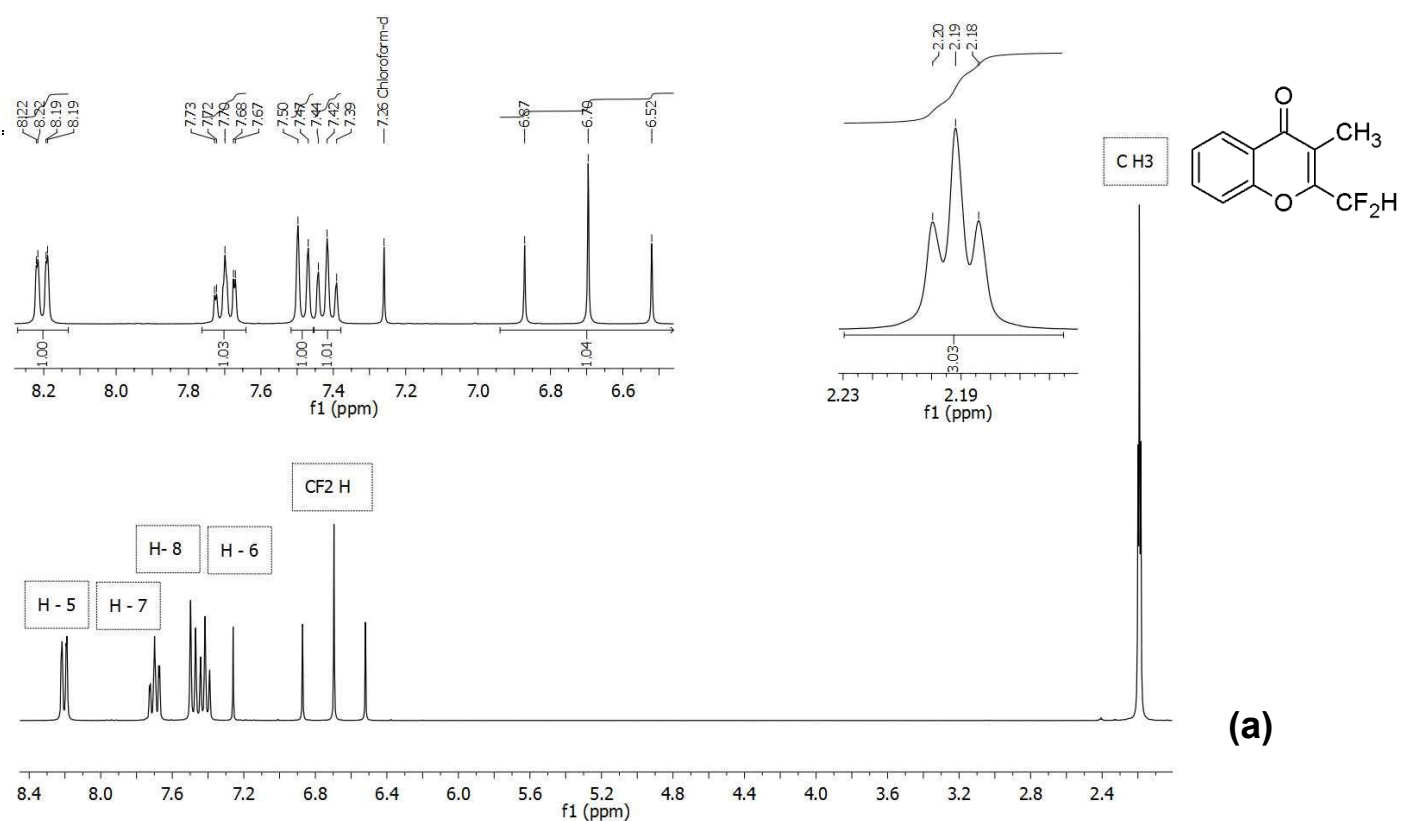


**<sup>1</sup>H RMN de 2.**  $\delta = 8,18$  (dd, 1H, H-5,  $J = 8$  y  $1,5$  Hz),  $7,71$  (ddd, 1H, H-7,  $J = 8,5$ ;  $7$  y  $1,5$  Hz),  $7,49$  (dd, 1H, H-8,  $J = 8,5$  y  $0,5$  Hz),  $7,42$  (ddd, 1H, H-6,  $J = 8$ ;  $7$  y  $1$  Hz),  $2,24$  ppm (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $^5J_{H,F} = 3$  Hz).

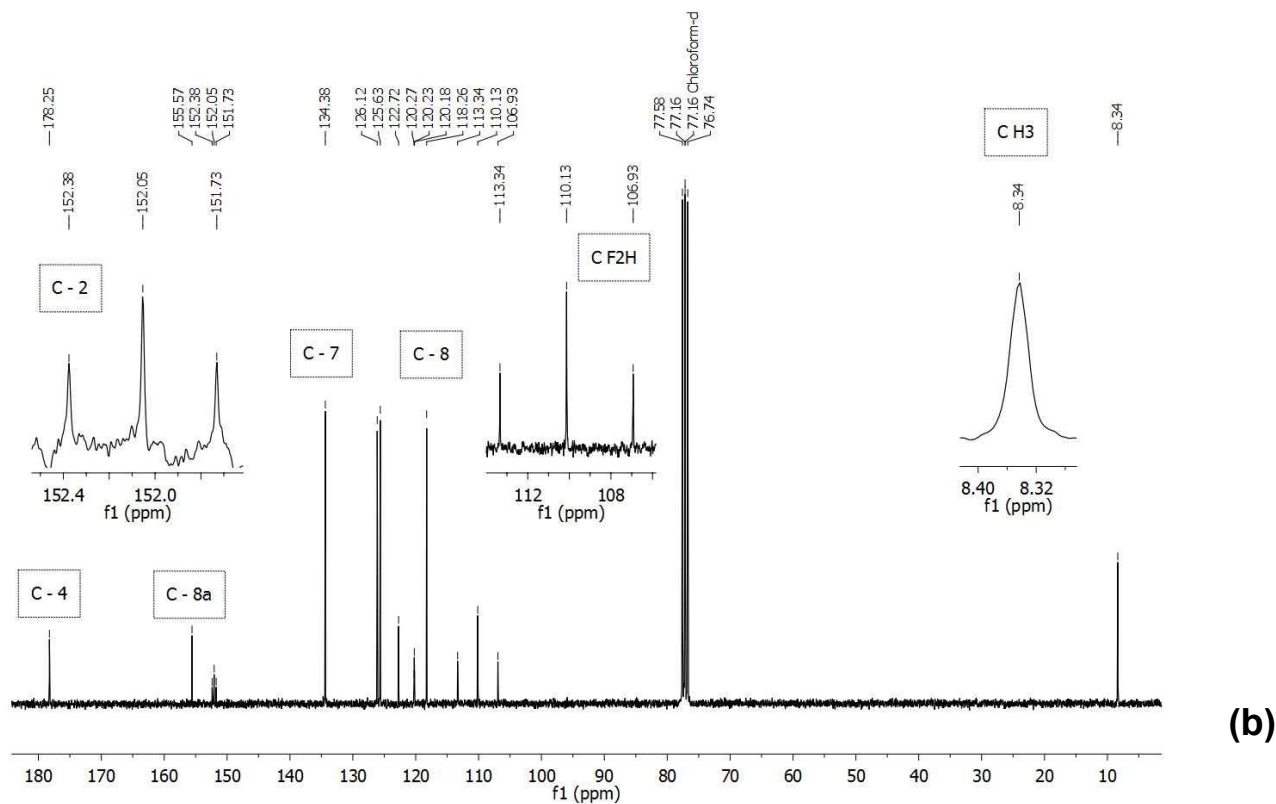


**<sup>13</sup>C NMR de 2.**  $\delta = 178,1$  (C-4),  $154,9$  (C-8a),  $151,8$  (t, C-2,  $^2J_{C,F} = 30$  Hz),  $134,6$  (C-7),  $126,2$  (C-6),  $125,9$  (C-5),  $122,2$  (C-4a),  $121,8$  (t, CF<sub>2</sub>Cl,  $^1J_{C,F} = 293$  Hz),  $118,9$  (C-3),  $118,2$  (C-8),  $9,0$  ppm (t, CH<sub>3</sub>,  $^4J_{C,F} = 4$  Hz).

**Figura 1.30.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (a) y <sup>13</sup>C (b) del compuesto 2.

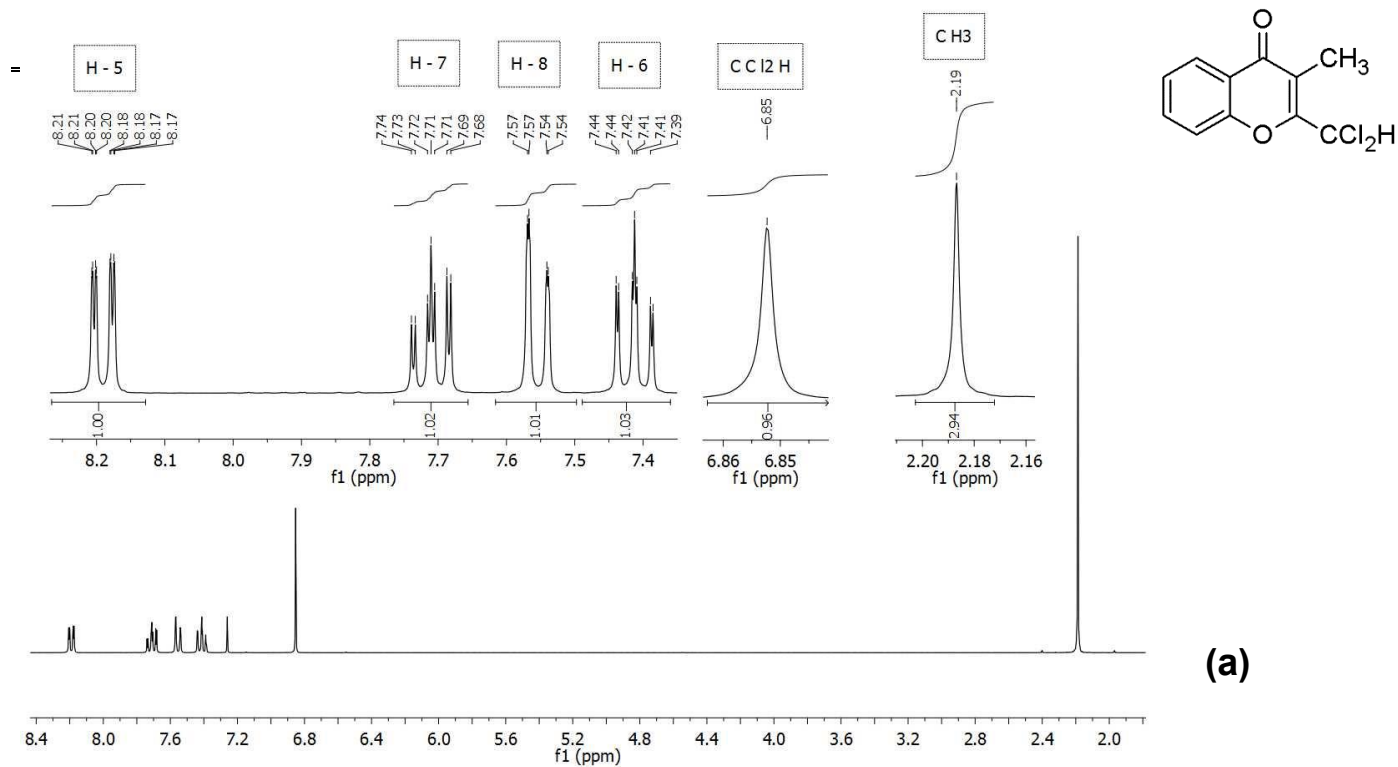


**$^1\text{H}$  RMN de 3.**  $\delta = 8,21$  (dd, 1H, H-5,  $J = 8$  y 1,5 Hz), 7,71 (ddd, 1H, H-7  $J = 8,5$ ; 7 y 1,5 Hz), 7,49 (dd, 1H, H-8,  $J = 8,5$  y 0,5 Hz), 7,43 (ddd, 1H, H-6,  $J = 8$ ; 7 y 1 Hz), 6,70 (t, 1H,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $^1J_{\text{H,F}} = 53$  Hz), 2,19 ppm (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $^5J_{\text{H,F}} = 2$  Hz).



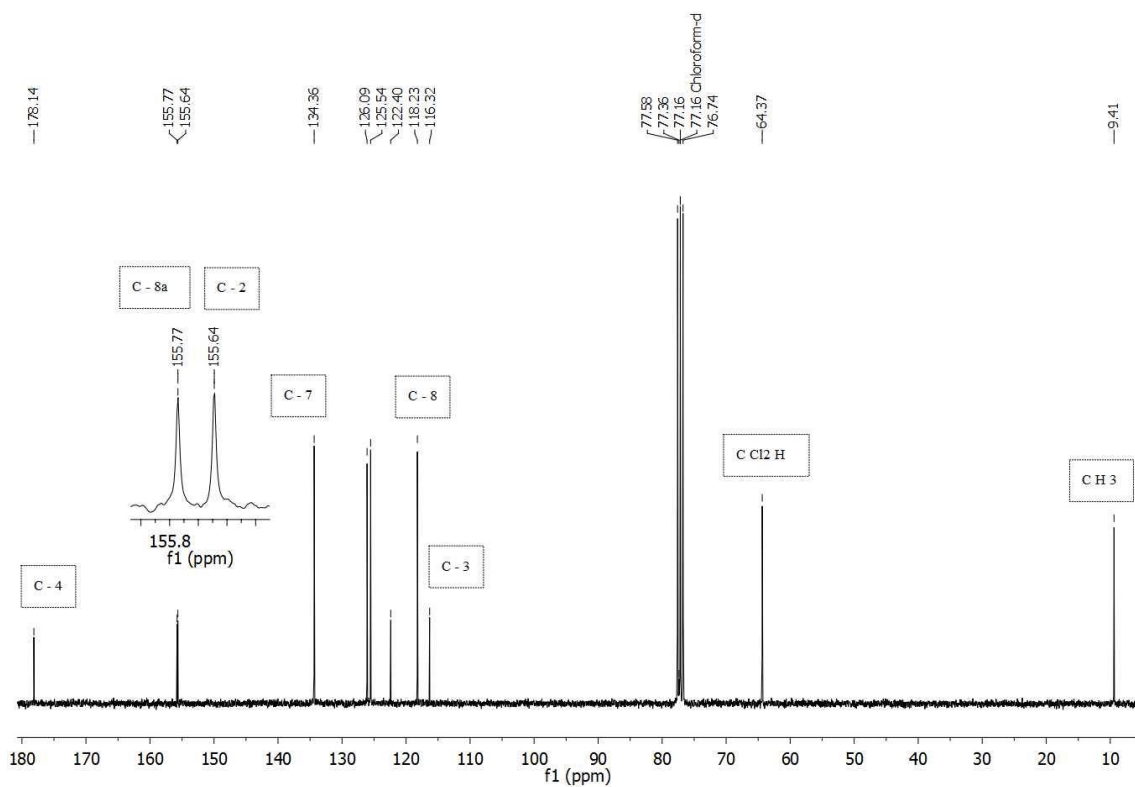
**$^{13}\text{C}$  RMN de 3.**  $\delta = 178,5$  (C-4), 155,6 (C-8a), 152,2 (t, C-2,  $^2J_{\text{C,F}} = 24,4$  Hz), 134,5 (C-7), 126,1 (C-6), 125,7 (C-5), 122,6 (C-4a), 120,2 (t, C-3,  $^3J_{\text{C,F}} = 3$  Hz), 118,3 (C-8), 110,1 (t,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $^1J_{\text{C,F}} = 242$  Hz), 8,4 ppm ( $\text{CH}_3$ ).

**Figura 1.31.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (a) y  $^{13}\text{C}$  (b) del compuesto 3.



(a)

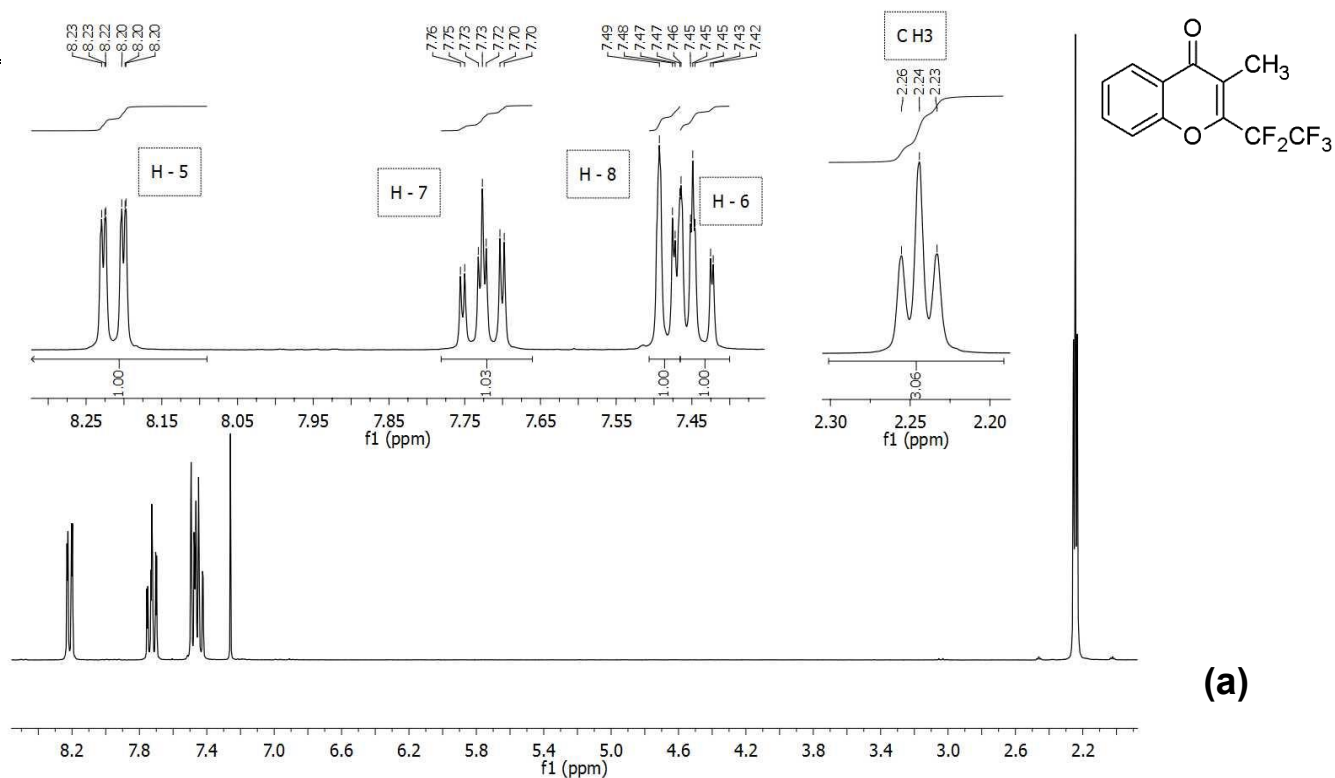
<sup>1</sup>H RMN de 4.  $\delta = 8,19$  (dd, 1H, H-5,  $J = 8$  y 2 Hz), 7,71 (ddd, 1H, H-7,  $J = 8,5$ ; 7 y 1,5 Hz), 7,55 (dd, 1H, H-8,  $J = 8,5$  y 0,5 Hz), 7,41 (ddd, 1H, H-6,  $J = 8$ ; 7 y 1 Hz), 6,85 (s, 1H, CCl<sub>2</sub>H), 2,19 ppm (s, 3H, CH<sub>3</sub>).



(b)

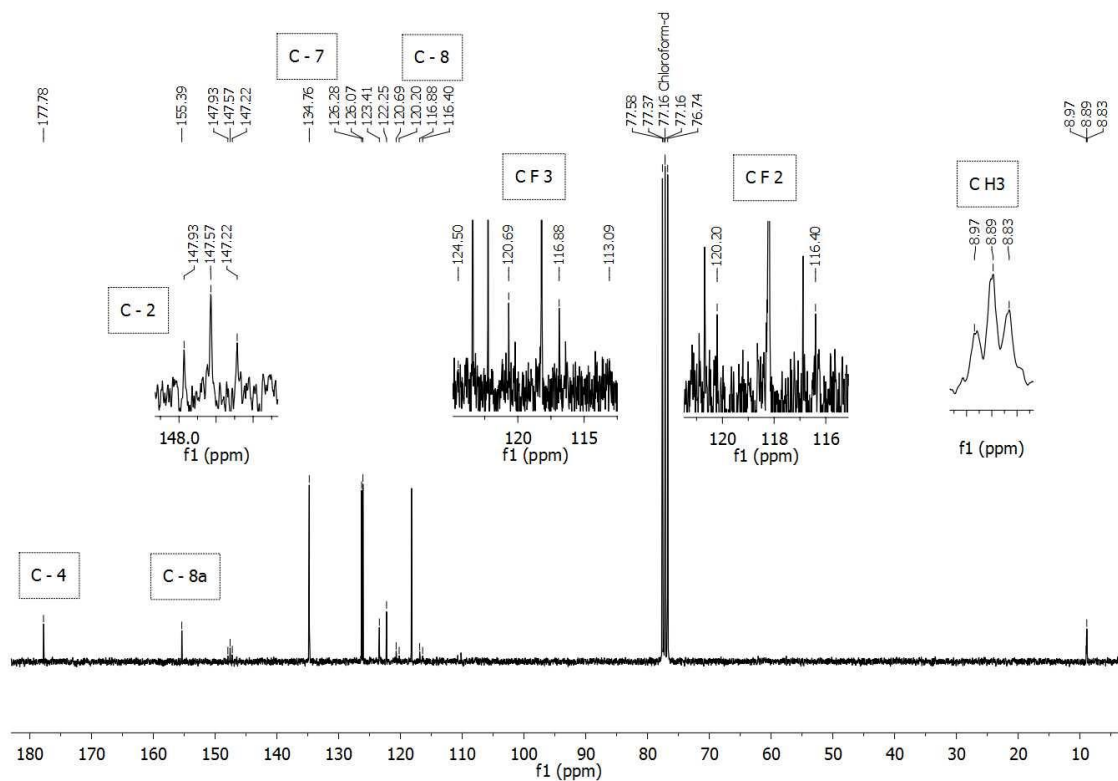
<sup>13</sup>C RMN de 4.  $\delta = 178,1$  (C-4), 155,8 (C-8a), 155,6 (C-2), 134,4 (C-7), 126,1 (C-5), 125,5 (C-6), 122,4 (C-4a), 118,2 (C-8), 116,3 (C-3), 64,4 (CCl<sub>2</sub>H), 9,4 ppm (CH<sub>3</sub>).

Figura 1.32. Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (a) y <sup>13</sup>C (b) del compuesto 4.



(a)

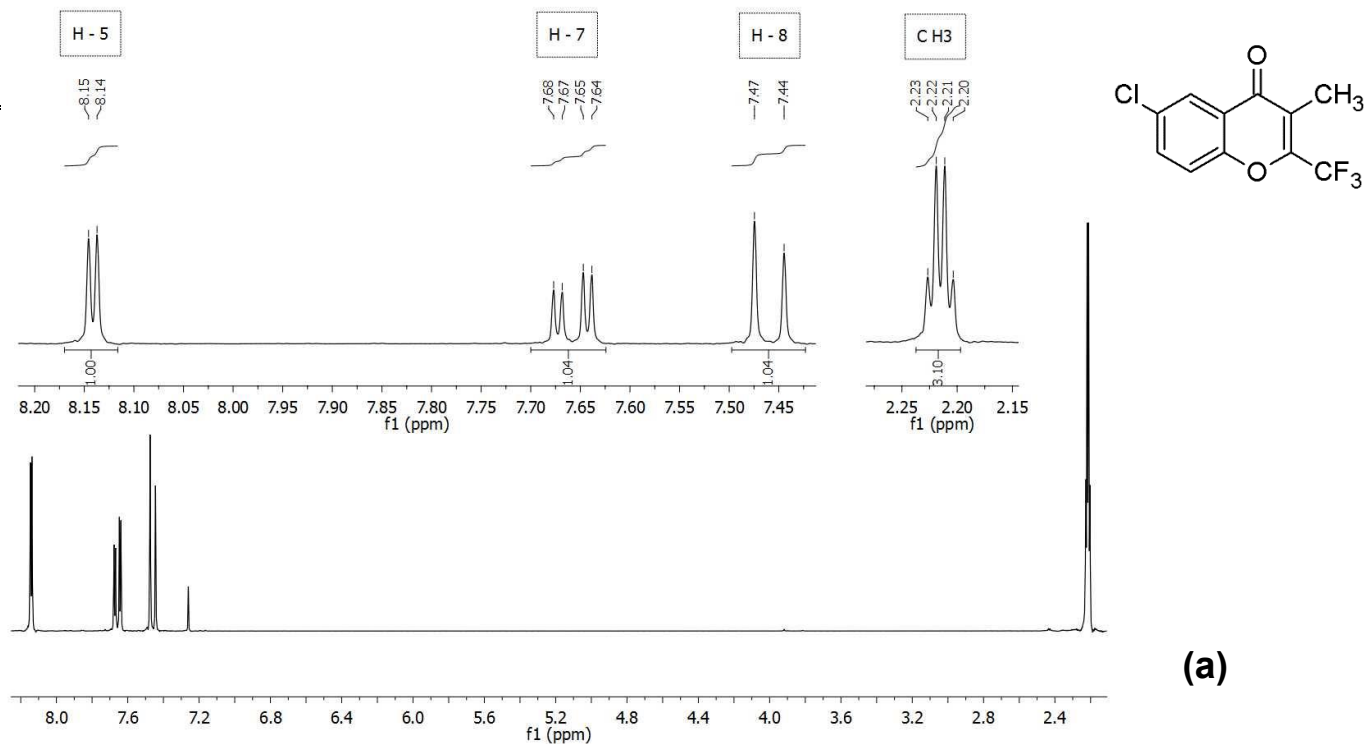
<sup>1</sup>H RMN de **5**.  $\delta$  = 8,21 (dd, 1H, H-5,  $J$  = 8 y 1,5 Hz), 7,73 (ddd, 1H, H-7,  $J$  = 8,5; 7 y 1,5 Hz), 7,48 (br, d, 1H, H-8,  $J$  = 8,5 Hz), 7,45 (ddd, 1H, H-6,  $J$  = 8; 7 y 1 Hz), 2,24 ppm (t,  $^5J_{H,F}$  = 3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).



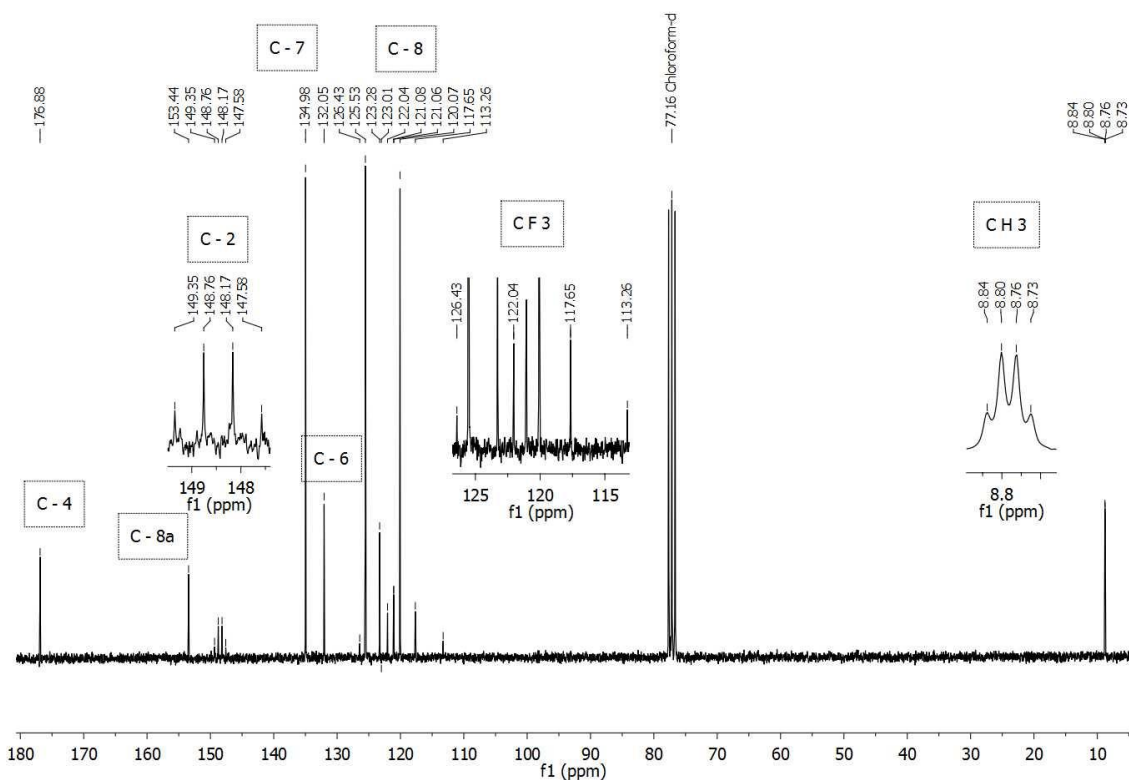
(b)

<sup>13</sup>C RMN de **5**.  $\delta$  = 177,8 (C-4), 155,4 (C-8a), 147,6 (t, C-2,  $^2J_{C,F}$  = 27,0 Hz), 134,8 (C-7), 126,3 (C-5), 126,1 (C-6), 123,4 (C-4a), 122,25 (C-3), 118,8 (q, CF<sub>3</sub>,  $^1J_{C,F}$  = 287 y  $^2J_{C,F}$  = 35 Hz),<sup>25</sup> 118,3 (t, CF<sub>2</sub>,  $^1J_{C,F}$  = 287 Hz), 118,2 (C-8), 8,9 ppm (t, CH<sub>3</sub>,  $^4J_{C,F}$  = 5 Hz).

Figura 1.33. Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (a) y <sup>13</sup>C (b) del compuesto **5**.



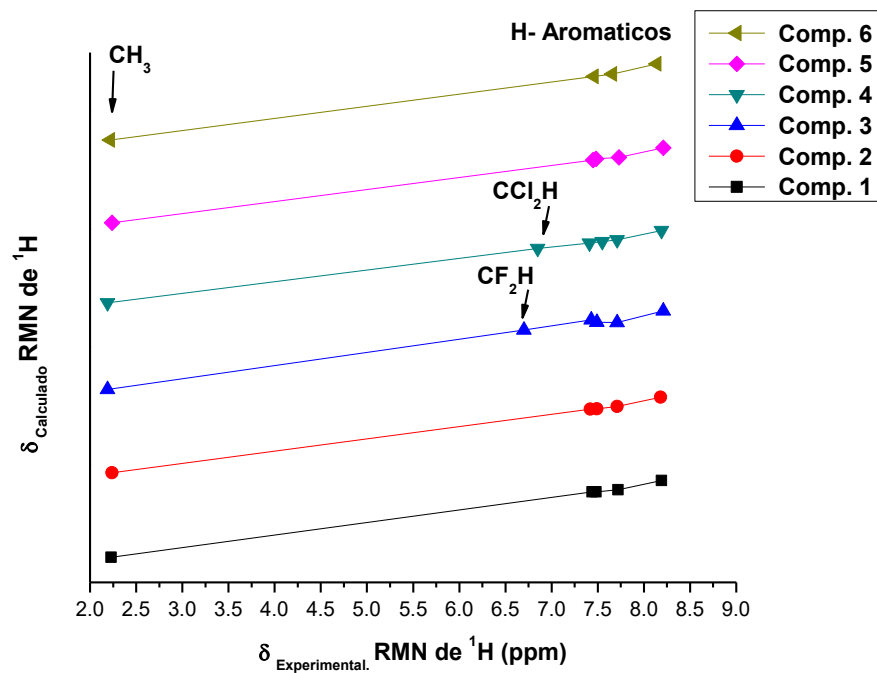
**<sup>1</sup>H RMN de 6.**  $\delta = 8,14$  (d, 1H, H-5,  $J = 2,5$  Hz),  $7,66$  (dd, 1H, H-7,  $J = 9$  y  $2,5$  Hz),  $7,46$  (d, 1H, H-8,  $J = 9$  Hz),  $2,22$  ppm (q, 3H, CH<sub>3</sub>,  $^5J_{H,F} = 2$  Hz).



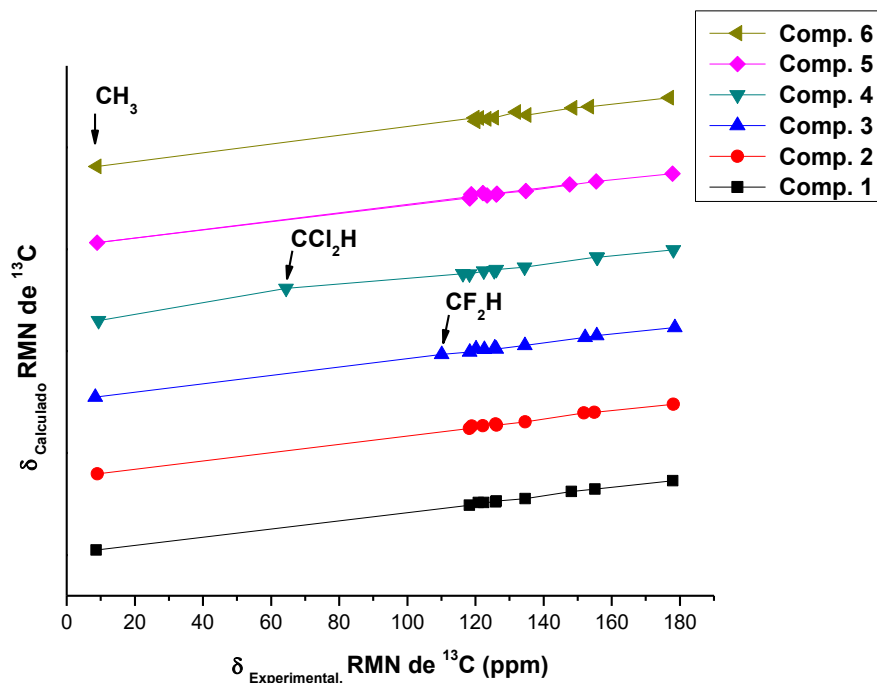
**<sup>13</sup>C RMN de 6.**  $\delta = 176,9$  (C-4),  $153,44$  (C-8a),  $148,5$  (q, C-2,  $J = 37$  Hz),  $135,0$  (C-7),  $132,0$  (C-6),  $125,5$  (C-5),  $123,3$  (C-4a),  $121,1$  (d, C-3,  $J = 1$  Hz),  $120,1$  (C-8),  $119,8$  (q, CF<sub>3</sub>,  $J = 276$  Hz),  $8,8$  ppm (q, CH<sub>3</sub>,  $^5J_{H,F} = 2$  Hz).

**Figura 1.34.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (a) y <sup>13</sup>C (b) del compuesto 6.





(a)



(b)

**Figura 1.35.** Curvas de linealidad de desplazamientos experimentales y teóricos (ppm) de RMN de  $^1\text{H}$  (a) y  $^{13}\text{C}$  (b) de los compuestos 1 - 6. La ordenada para cada compuesto está desplazada en un valor constante para su mejor visualización.

### 1.7.1 Espectros RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .

Las curvas de linealidad de la figura 1.25 muestran una buena correlación para todas las moléculas. La mayor dispersión entre los resultados experimentales y teóricos en RMN de  $^1\text{H}$  se observó para el compuesto **3** ( $R^2 = 0,994$ ) que presenta el sustituyente  $-\text{CF}_2\text{H}$  y en RMN de  $^{13}\text{C}$  para **4** ( $R^2 = 0,984$ ), con el grupo  $-\text{CCl}_2\text{H}$  en posición 2.

De lo observado en la tabla 1.18, los valores de  $\delta$  calculados de RMN de  $^1\text{H}$  presentan un buen acuerdo con los experimentales ( $\Delta = \delta_{\text{exp.}} - \delta_{\text{calc.}}$ ). El intervalo de  $\Delta$  observado es de -0,5 a 0,2 ppm para los compuestos estudiados (**1** – **6**).

En el caso de los núcleos de  $^{13}\text{C}$  se observaron variaciones significativas para los carbonos del grupo  $R_{(2)}$  ( $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CF}_2\text{H}$ ,  $-\text{CCl}_2\text{H}$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ) con valores de  $\Delta$  que llegan hasta -17,2 ppm. Este efecto de desapantallamiento en los valores calculados está asociado a la presencia de los átomos electronegativos F y Cl. La divergencia entre resultados teóricos y experimentales, cuando participan este tipo de átomos electronegativos, ha sido atribuida al efecto del átomo pesado.<sup>26</sup> Los efectos relativistas,<sup>27</sup> que provienen del análisis del operador espín-órbita, no se tienen en cuenta en el método GIAO<sup>28</sup> ya que los desplazamientos se calculan usando la aproximación B3LYP (no relativista). En este caso las contribuciones de Fermi/espín-orbita, espín-orbita/espín-dipolo y efectos hiperconjugativos<sup>29</sup> resultan lo suficientemente sensibles para causar diferencias observables.<sup>26</sup>

El desplazamiento químico del metilo en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  se sitúa en el rango de 2,19 a 2,24 ppm. En los compuestos con flúor, ésta señal aparece con la multiplicidad esperada con constantes de acoplamiento  $^5J_{\text{H,F}}$  de 2 y 3 Hz en **1**, **3** y **6**. Asimismo, el protón del compuesto **3** en el sustituyente  $\text{CF}_2\text{H}$  es un triplete con constante de acoplamiento  $^1J_{\text{H,F}}$  de 53 Hz ( $\delta = 6,7$  ppm, Figura 1.31a).

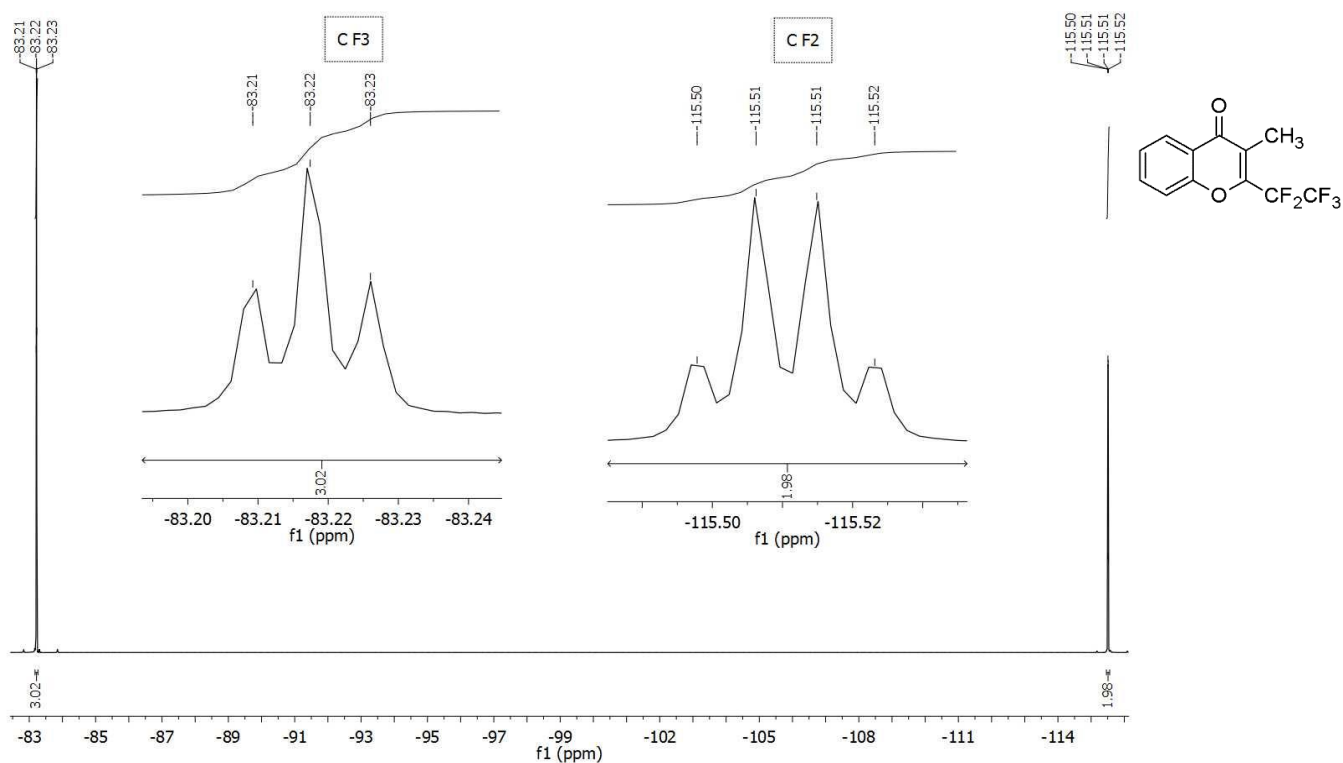
Por otra parte, en los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ , el desplazamiento químico del carbono en el sustituyente polihaloalquilo mostró la siguiente tendencia:  $\text{CF}_2\text{Cl} > \text{CF}_3 > \text{CF}_2\text{CF}_3 > \text{CF}_2\text{H} > \text{CCl}_2\text{H}$ . En principio resulta llamativo que al sustituir cloro ( $\text{CF}_2\text{Cl}$ ) por flúor ( $\text{CF}_3$ ) se reduzca el desapantallamiento. El método GIAO reproduce la tendencia observada experimentalmente. Probablemente, el átomo de cloro más voluminoso sea responsable de una conformación que refuerce el efecto inductivo de los átomos de flúor vecinos en el  $\text{CF}_2\text{Cl}$ . No obstante, no se encontró en bibliografía evidencias que respalden esta suposición. Asimismo, los carbonos mencionados mostraron las multiplicidades esperadas con constantes de acoplamiento ( $^1J_{\text{C,F}}$ ) entre 242 y 294 Hz.<sup>30</sup>

### 1.7.2 Espectros RMN de $^{19}\text{F}$

La tabla 1.19 detalla los desplazamientos químicos de RMN de  $^{19}\text{F}$  y las constantes de acoplamiento de los compuestos **1 - 3**, **5** y **6**. Zonas ampliadas del espectro del compuesto **5** se muestran en la figura 1.36, donde el triplete y cuartete evidencia la porción pentafluoroetilo ( $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ).

**Tabla 1.19.** Desplazamientos químicos (ppm) de RMN de  $^{19}\text{F}$  de **1 - 3**, **5** y **6**.

	<b>1</b> ( $\text{R}_{(2)}=\text{CF}_3$ )	<b>2</b> ( $\text{R}_{(2)}=\text{CF}_2\text{Cl}$ )	<b>3</b> ( $\text{R}_{(2)}=\text{CF}_2\text{H}$ )	<b>5</b> ( $\text{R}_{(2)}=\text{CF}_2\text{CF}_3$ )	<b>6</b> ( $\text{R}_6 = \text{Cl}$ , $\text{R}_{(2)} = \text{CF}_3$ )
$\delta$ (ppm)	- 65,8	- 54,1	- 120,2	-83,2 y -115,5	- 65,3
Multiplicidad	q	s	s	t y q	s
$J$ (Hz)	$^5J_{\text{H,F}} = 2$	----	----	$^3J_{\text{F,F}} = 2,5$ y $^3J_{\text{F,F}} = 2,5$	----



**Figura 1.36.** Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  de **5**.

De los resultados en la tabla 1.18, se observó que el desplazamiento químico del grupo trifluometilo (compuesto **1**), no se ve afectado por la presencia de cloro en el anillo aromático (compuesto **6**). En el caso del compuesto **1** se detecta el acoplamiento a 5 enlaces de distancia con los hidrógenos del grupo metilo. El compuesto **3** ( $\text{R}_2 = \text{CF}_2\text{H}$ ) mostró una señal singlete a -120,2 ppm. El experimento de RMN de  $^{19}\text{F}$  para este compuesto se realizó desacoplado del núcleo  $^1\text{H}$  (Pulse Program Catalogue, 1D&2D NMR Experiments, Topspin 2.0, Bruker Biospin;

programa de secuencia de pulsos: zgfhgqn), lo que explica que no se haya observado una señal doblete. En cambio, como se mencionó más arriba, el espectro protónico genera para el grupo CF<sub>2</sub>H una señal triplete con una constante de acoplamiento heteronuclear de 53 Hz.

Si se analiza el entorno del átomo de flúor, se puede definir la porción estructural -CF<sub>2</sub>-X como una unidad común a todos los compuestos analizados, con X = F (**1** y **6**), Cl (**2**), H (**3**) y CF<sub>3</sub> (**5**). El grado de apantallamiento sigue la tendencia H > CF<sub>3</sub> > F > Cl que resulta concordante con lo discutido por Brey<sup>30a</sup> para porciones polihaloalquiladas similares a las presentadas en el presente capítulo.

## **1.8 Difracción de Rayos X**

Para los compuestos **1** – **4** se elucidó su estructura molecular por difracción de rayos X en monocristal. Se discuten las características geométricas, interacciones intermoleculares para cada una de ellas mediante el análisis de la superficie de Hirshfeld. Los datos de refinamiento estructural y características del cristal se describen en la tabla 1.20 mientras que los parámetros geométricos más relevantes se muestran la tabla 1.21. Dada la similitud estructural entre ellos, se optó por describir detalladamente el compuesto **1**, mientras que para los demás la discusión se centró en el grupo distintivo perhaloalquilo (R<sub>(2)</sub>).

**Tabla 1.20.** Datos cristalográficos del análisis estructural y refinamiento de las estructuras de los compuestos **1 – 4**.

Parámetros	1 (R <sub>F</sub> = CF <sub>3</sub> )	2 (R <sub>F</sub> = CF <sub>2</sub> Cl)	3 (R <sub>F</sub> = CF <sub>2</sub> H)	4 (R <sub>F</sub> = CCl <sub>2</sub> H)
Fórmula empírica	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> F <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> Cl F <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Peso fórmula	228,17	244,62	210,180	243,07
Temperatura (K)	120(2)	293(2)	293(2)	293(2)
Longitud de onda (Å)	1,54184	1,54184	1,54184	1,54184
Sistema cristalino	Monoclínico	Ortorrómbico	Monoclínico	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	P2(1)/c	Pnma
a (Å)	9,3692(7)	5,1483(4)	10,4500(3)	12,6889(4)
b (Å)	8,3357(6)	7,3422(7)	12,7068(3)	7,0519(4)
c (Å)	12,386(1)	27,394(2)	7,4031(2)	12,0478(5)
α (°)	90,0	90,0	90,0	90,0
β (°)	101,900(7)	90,0	107,006(3)	90,0
γ (°)	90,0	90,0	90,0	90,0
Volumen (Å <sup>3</sup> )	946,5(1)	1035,5(2)	940,04( 0,05)	1078,05(8)
Z; densidad (calc. Mg/m <sup>3</sup> )	4; 1,601	4; 1,569	4; 1,4851	4; 1,4977
Coef. de absorción (mm <sup>-1</sup> )	1,308	3,414	1,106	5,225
F(000)	464	496	432	496
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0,160 x 0,204 x 0,272	0,409 x 0,197 x 0,085	0,309 x 0,177 x 0,085	0,309 x 0,157 x 0,185
Rango θ (°) para la colección de datos	4,82 a 71,98	6,24 a 68,98	8,85 a 144,722	10,12 a 144,44
Rangos de los índices	-11 ≤ h ≤ 9, -10 ≤ k ≤ 9, -15 ≤ l ≤ 11	-6 ≤ h ≤ 3, -7 ≤ k ≤ 8, -25 ≤ l ≤ 33	-12 ≤ h ≤ 12, -14 ≤ k ≤ 15, -9 ≤ l ≤ 5	-15 ≤ h ≤ 14, -4 ≤ k ≤ 8, -14 ≤ l ≤ 12
Reflexiones colectadas	3069	2453	4303	2416
Reflexiones independientes	1845 [R(int) = 0,0226]	1690 [R(int) = 0,0191]	1837 [R <sub>int</sub> = 0,0257]	1139 [R <sub>int</sub> = 0,0225]
Reflexiones observadas [I > 2σ(I)]	1423	1253	---	---
Cumplimiento (%) para θ = 71,98°	99,0	99,9 (para θ = 68,98°)	---	---
Corrección de la absorción	Semi-empíricos equiv.	---	---	---
Max. and min. transmisión	1,0; 0,9368	---	---	---
Método de refinamiento		Matriz completa de mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>		
Datos / restric. / parám.	1845 / 0 / 173	1690 / 0 / 148	1837 / 0 / 168	1139 / 0 / 88
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1,028	1,050	1,107	1,040
Índices R finales <sup>a</sup> [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0,0403, wR <sub>2</sub> = 0,0976	R <sub>1</sub> = 0,0450, wR <sub>2</sub> = 0,0999	R <sub>1</sub> = 0,0518, wR <sub>2</sub> = 0,1449	R <sub>1</sub> = 0,0489, wR <sub>2</sub> = 0,1326
Índices R (todos los datos)	R <sub>1</sub> = 0,0553, wR <sub>2</sub> = 0,1114	R <sub>1</sub> = 0,0684, wR <sub>2</sub> = 0,1204	R <sub>1</sub> = 0,0614, wR <sub>2</sub> = 0,1606	R <sub>1</sub> = 0,0562, wR <sub>2</sub> = 0,1412
Parámetro de estructura absoluta	---	0,45(4): twin racémico	---	---
Coeficiente de extinción	---	0,0039(6)	---	---
Mayor diferencia, pico y valle (e.Å <sup>-3</sup> )	0,205 y -0,278	0,173 y -0,202	0,29 y -0,21	0,32 y -0,30

<sup>a</sup>R<sub>1</sub> = Σ||F<sub>o</sub>|-|F<sub>c</sub>||/Σ|F<sub>o</sub>|, wR<sub>2</sub> = [Σw(|F<sub>o</sub>|<sup>2</sup>-|F<sub>c</sub>|<sup>2</sup>)/Σw(|F<sub>o</sub>|<sup>2</sup>)]<sup>1/2</sup>

**Tabla 1.21.** Datos seleccionados de longitudes de enlace (Å), ángulos de enlace y ángulos de torsión (°)<sup>a</sup> experimentales y calculados (B3LYP/6-311++g(d,p)) para **1** – **4**.

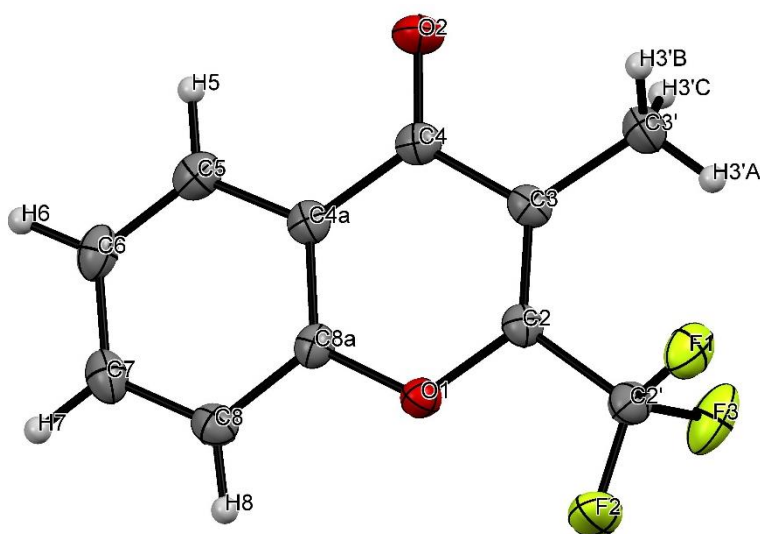
Parámetro	1 (R <sub>2</sub> = CF <sub>3</sub> )		2 (R <sub>2</sub> = CF <sub>2</sub> Cl)		3 (R <sub>2</sub> = CF <sub>2</sub> H)		4 (R <sub>2</sub> = CCl <sub>2</sub> H)	
	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.
r(C4-O2)	1,223(9)	1,224	1,231(5)	1,224	1,224(1)	1,225	1,218(9)	1,225
r(C3-C4)	1,470(6)	1,480	1,467(1)	1,483	1,467(9)	1,480	1,468(4)	1,479
r(C2-C3)	1,337(7)	1,351	1,343(2)	1,352	1,338(2)	1,353	1,341(3)	1,355
r(C3-C3')	1,516(3)	1,501	1,497(6)	1,504	1,504(8)	1,503	1,504(1)	1,508
r(C2-O1)	1,360(1)	1,353	1,495(4)	1,354	1,358(3)	1,355	1,352(4)	1,352
r(C2-C2')	1,520(4)	1,524	1,511(7)	1,523	1,502(4)	1,506	1,497(1)	1,496
r(C2'-F1)	1,334(6)	1,338	1,339(6)	1,348	1,342(1)	1,371	----	----
r(C2'-F2)	1,325(3)	1,352	1,331(4)	1,346	1,342(9)	1,371	----	----
r(C2'-F3)	1,333(2)	1,352	----	----	----	----	----	----
r(C2'-Cl)	----	----	1,745(1)	1,806	----	----	1,777(7)	1,805
r(C2'-H)	----	----	----	----	0,961(9)	1,087	0,980(1)	1,081
∠(C4-C3-C3')	116,39	116,5	117,42	116,6	117,51	115,6	117,40	117,5
∠(C2-C2'-F1)	112,09	111,3	110,31	110,9	109,63	110,1	----	----
∠(C2-C2'-F2)	112,32	112,1	111,69	111,5	109,93	110,1	----	----
∠(C2-C2'-F3)	111,36	111,3	----	----	----	----	----	----
∠(C2-C2'-Cl)	----	----	111,97	111,2	----	----	110,19	111,3
∠(C2-C2'-H)	----	----	----	----	115,53	113,3	108,86	110,9
Φ (C2-C3-C3'-H3'A)	5,20	1,23	-92,49	-89,7	-27,36	0,0	180,00	-61,9
Φ (C2-C3-C3'-H3'B)	31,16	-120,7	24,88	31,6	-30,10	-121,9	23,91	179,2
Φ (C2-C3-C3'-H3'C)	122,19	123,1	27,40	153,0	-139,85	121,8	60,00	60,2
Φ (C2-C3-C2'-F1)	51,68	179,5	156,68	151,6	-132,27	121,1	----	----
Φ (C2-C3-C2'-F2)	9,86	59,1	-19,48	32,4	-41,14	-121,2	----	----
Φ (C2-C3-C2'-F3)	-67,51	-60,0	----	----	----	----	----	----
Φ (C2-C3-C2'-Cl)	----	----	-83,00	-88,3	----	----	119,31	120,1
Φ (C2-C3-C2'-H)	----	----	----	----	-12,74	0,0	0,00	1,86

<sup>a</sup> La numeración de los átomos es la descrita en los diagramas ORTEP de las figuras 1.37 (comp. **1**), 1.40 (comp. **2**), 1.43 (comp. **3**), 1.45 (comp. **4**).

### 1.8.1 Resultados estructurales cristalográficos de 1.

La figura 1.37 muestra el diagrama ORTEP obtenido por difracción de rayos X para la molécula **1**. Una lista completa que contiene las distancias interatómicas, ángulos y ángulos diedros se incluyen en el anexo en formato electrónico de esta tesis.

La colección de reflexiones para el monocristal de **1** fue realizada a bajas temperaturas (120 K), como se describe en la tabla 1.20. La estructura resuelta muestra una alta planaridad como resultado de un anillo aromático y la porción de carbonilo alfa, beta insaturado (C=C-C=O) que resulta en una deslocalización extendida de enlaces  $\pi$  con una desviación (*rsm*) de los átomos del plano ideal de 0,00319 Å.



**Figura 1.37.** Diagrama ORTEP de **1**, con elipsoides térmicos al 30% del nivel de probabilidad.

Las distancias interatómicas y ángulos son consistentes con la descripción de la estructura molecular. Las distancias en el anillo aromático están entre 1,379(3) y 1,471(3) Å concordantes con una estructura que presenta resonancia. El carbonilo presenta una distancia de enlace de 1,224(2) Å.

Las distancias de los átomos adyacentes al carbono carbonílico (C4a-C4 y C4-C3) son de 1,473(3) y 1,471(2) Å y concuerdan con el carácter de enlace simple para los mismos, mientras que la distancia C2-C3 de 1,338(3) Å sugiere un enlace con carácter doble.

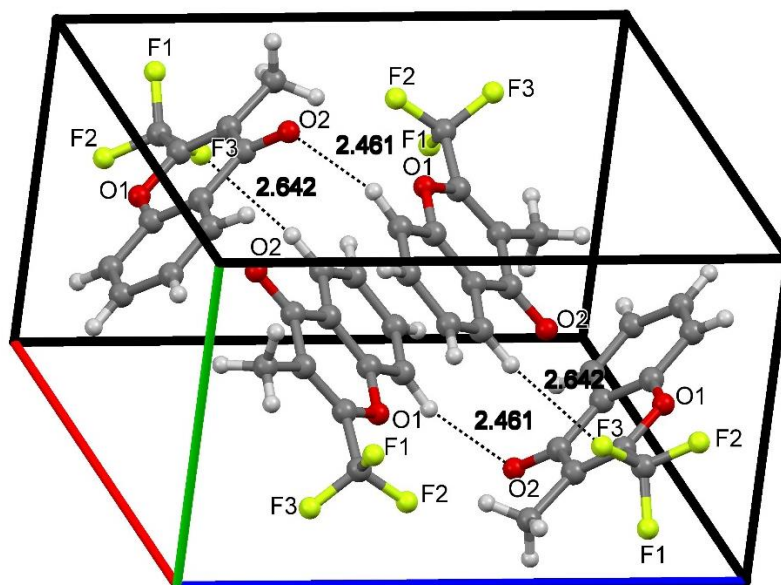
Las distancias de enlace C-F del grupo CF<sub>3</sub> están en el rango de 1,326(2) a 1,333(2) Å. Además, uno de los átomos de flúor se dispone *anti*, respecto al doble enlace C2-C3. Esta

disposición corresponde también a la conformación de menor energía obtenida por cálculos teóricos.

Las interacciones intermoleculares observadas en el empaquetamiento cristalino podrían explicar la conformación adoptada por los grupos metilo y trifluorometilo. Por ello se realizó un análisis de los principales contactos en el estado sólido mediante la determinación de la superficie de Hirshfeld, descrita en Métodos Experimentales (sección xiv).<sup>31</sup> Los resultados más significativos del análisis se detallan a continuación.

Los criterios utilizados para las distancias y ángulos son  $d(D...A) < R(D)+R(A)+0.50$  y  $d(H...A) < R(H)+R(A)-0.12^\circ$ , donde la  $D-H...A > 100.0^\circ$ . D = átomo donador, A = átomo aceptor, R = radio de Wan Der Waals, d = distancia inter-atómica.<sup>32</sup>

El análisis mostró contactos intermoleculares entre los átomos  $H...F$  (2,642 Å,  $\angle = 172^\circ$ ) y  $H...O$  (2,461 Å,  $\angle = 100^\circ$ ), que contribuyen en la estabilización de la red cristalina. La figura 1.38 muestra las interacciones intermoleculares en el empaquetamiento cristalino.

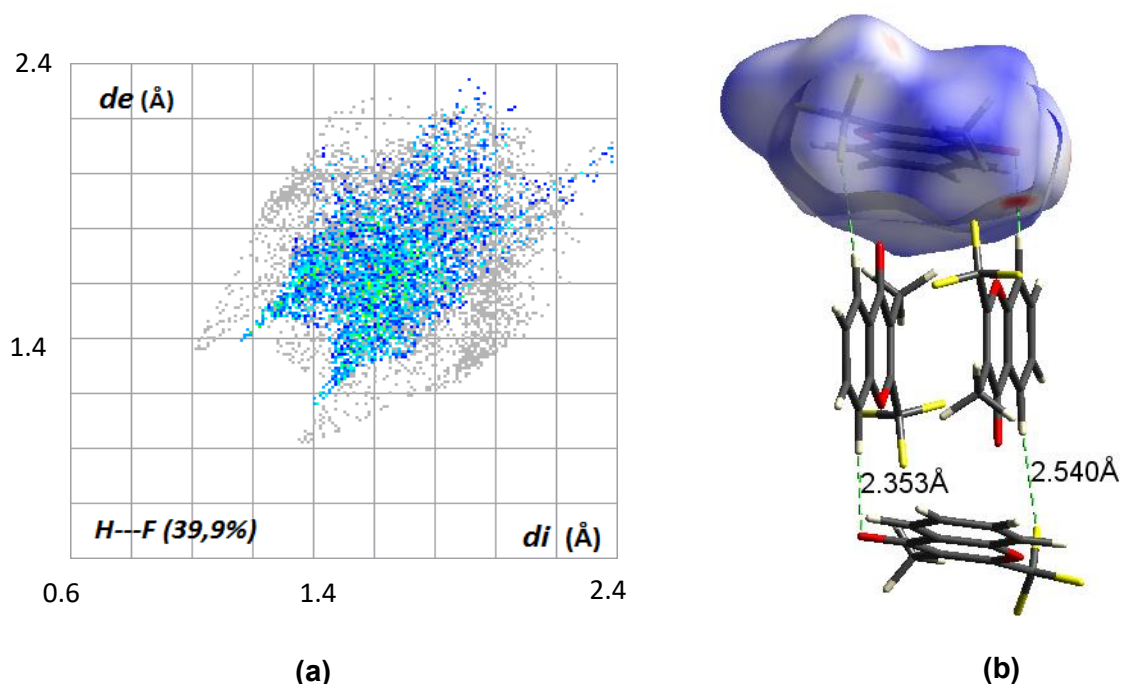


**Figura 1.38.** Vista de los contactos intermoleculares de hidrógeno  $F...H$  y  $O...H$  (trazo discontinuo) para el compuesto 1.

La figura 1.39 ilustra el gráfico de descomposición 2D (*fingerprint*) de 1 en la red cristalina, destacando el contacto intermolecular  $H...F$  generado mediante el análisis de la superficie de Hirshfeld. El análisis sugiere mayor contribución de las interacciones  $H...F$  (39,9%) dadas por el



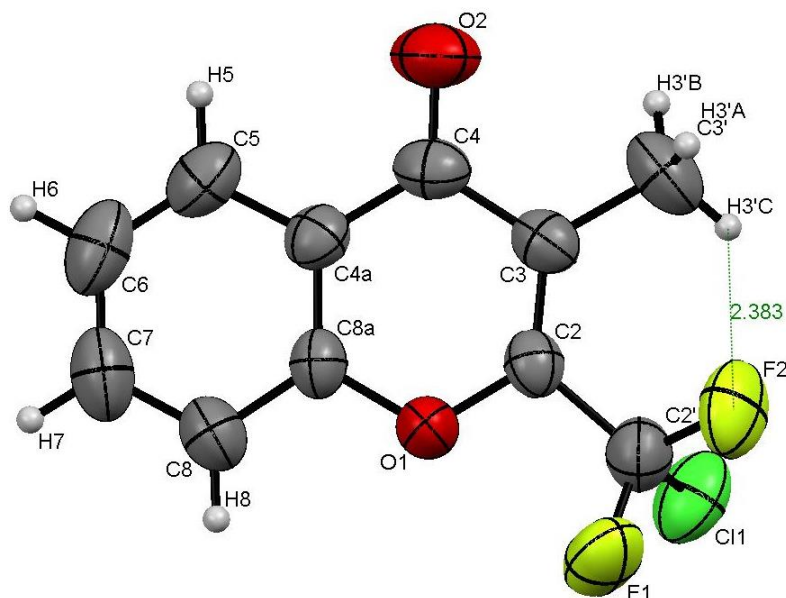
grupo  $-\text{CF}_3$  que las interacciones  $\text{H}\cdots\text{O}$  (11,8%) (figura 1.39). En cromonas con un átomo de flúor (6-fluorocromona) se observó contribuciones significativas dadas por contactos  $\text{H}\cdots\text{F}$ .<sup>33</sup>



**Figura 1.39.** (a) Gráfico de descomposición 2D de la superficie de Hirshfeld de **1** que identifica el contacto intermolecular  $\text{H}\cdots\text{F}$ . (b) Vista de la superficie de Hirshfeld evaluada con el descriptor  $d_{norm}$  (distancia de contacto normalizada), mostrando los contactos intermoleculares  $\text{H}\cdots\text{O}$  y  $\text{H}\cdots\text{F}$ .

### 1.8.2 Resultados estructurales cristalográficos de 2.

La figura 1.40 muestra el diagrama ORTEP de la molécula **2**. Como se mencionó anteriormente nos referiremos sólo a las características estructurales distintivas.

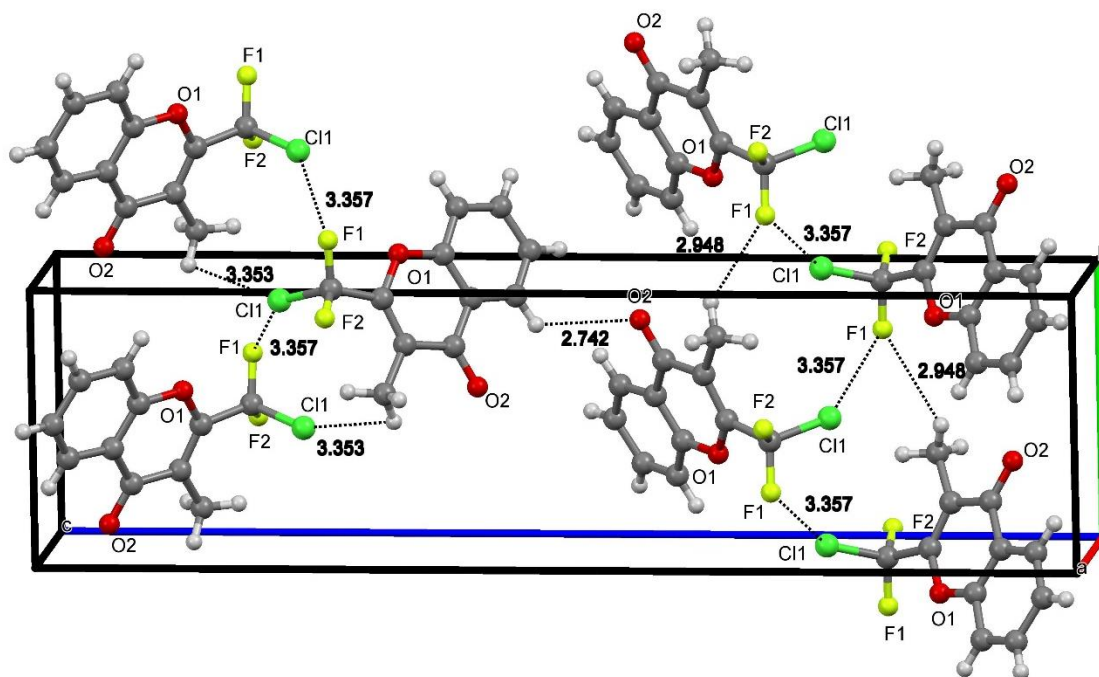


**Figura 1.40.** Diagrama ORTEP de **2**, mostrando el rotulado de los átomos en una única molécula de la unidad asimétrica con elipsoides térmicos al 50% del nivel de probabilidad.

Las distancias y ángulos de enlace observados están de acuerdo con las reglas de química orgánica, siendo los parámetros estructurales similares a los observados en el anillo cromona de **1**.

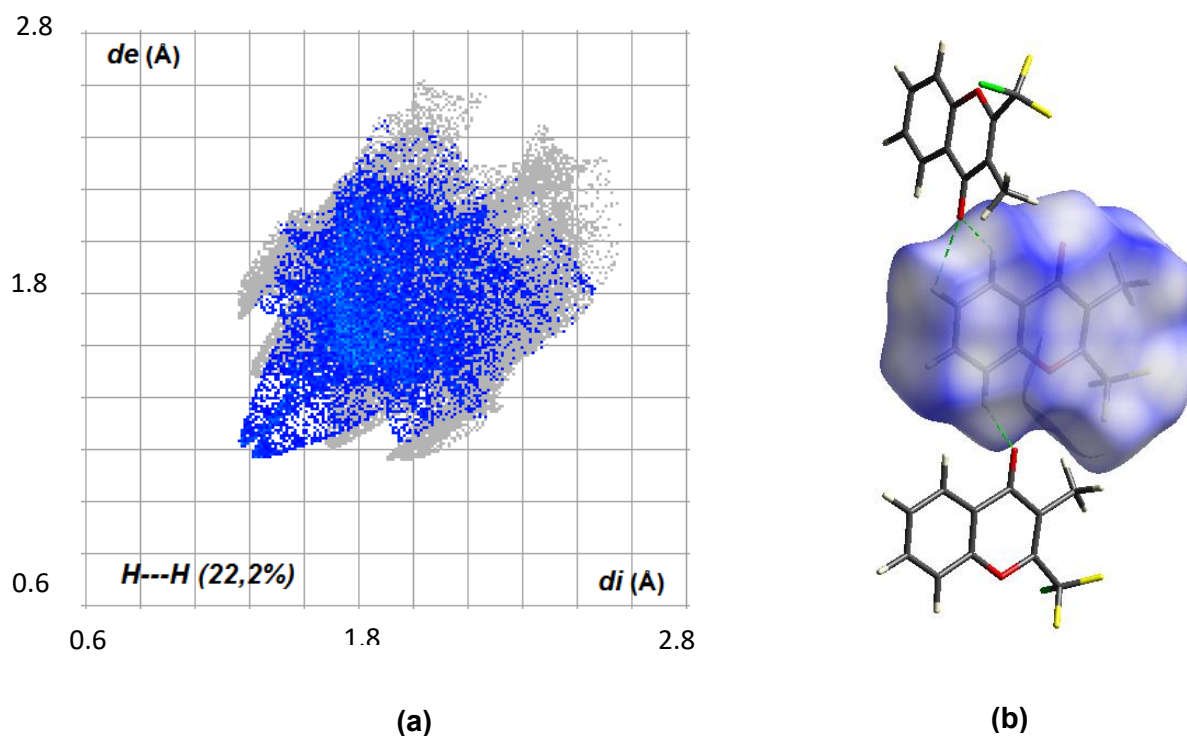
La estructura tetraédrica del grupo  $-C(sp^3)F_2Cl$  presenta ángulos C-C-X y X-C-X entre  $110,3(4)$  y  $112,0(3)^\circ$  y entre  $106,2(4)$  y  $108,4(3)^\circ$ , respectivamente. Por otra parte, las distancias de enlace C-F observadas son  $1,339(5)$  y  $1,331(5)$  Å y la  $r(C-Cl)$  es de  $1,745(4)$  Å.

En el análisis de las interacciones intramoleculares se detectan contactos de hidrógeno  $H\cdots O$  ( $2,742$  Å,  $\angle = 123^\circ$ ),  $H\cdots F$  ( $2,849$  Å,  $\angle = 121^\circ$ ) y  $H\cdots Cl$  ( $2,849$  Å,  $\angle = 109^\circ$ ), que ayudan a estabilizar la orientación del grupo  $CF_2Cl$  con los átomos de flúor y cloro por delante y detrás del plano del anillo heterocíclico. Asimismo, a lo largo del eje b, el grupo  $-CF_2Cl$  mostró contactos  $F1\cdots Cl^i$  ( $3,357$  Å,  $\angle = 141^\circ$ ) y  $F1\cdots Cl^{ii}$  ( $3,357$  Å,  $\angle = 117^\circ$ ) que presentan distancias ligeramente más largas que la suma de sus radios de van der Waals.<sup>34</sup> Aunque estos no contribuyen a la estabilización del empaquetamiento cristalino, posiblemente influyen en la conformación final observada del grupo  $CF_2Cl$ , la cual guarda buen acuerdo con la estructura derivada el estudio teórico conformacional. La figura 1.41 muestra los contactos descriptos anteriormente.



**Figura 1.41.** Vista de los contactos intermoleculares de hidrógeno  $\text{H}\cdots\text{O}$ ,  $\text{H}\cdots\text{F}$ ,  $\text{H}\cdots\text{Cl}$  y  $\text{F}\cdots\text{Cl}$  (trazo discontinuo) para el compuesto **2**. Operaciones de simetría para los contactos  $\text{F1}\cdots\text{Cl1}$  y  $\text{F1}\cdots\text{Cl1}^{\text{ii}}$ : (i)  $1 - x, 1/2 + y, 1/2 - z$ ; (ii)  $1 - x, -1/2 + y, 1/2 - z$ .

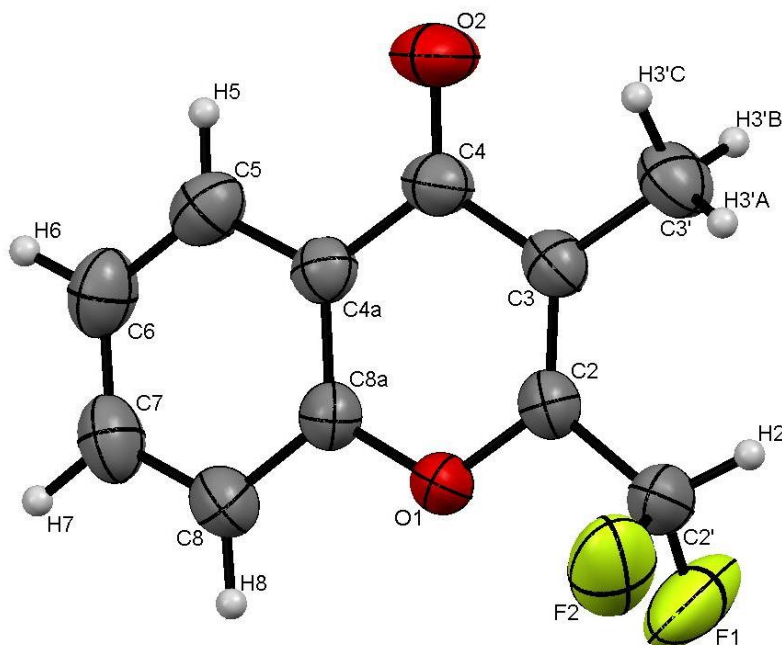
La figura 1.41b ilustra el gráfico de descomposición 2D (*fingerprint*) de **2** en la red cristalina destacando el contacto intermolecular  $\text{H}\cdots\text{H}$  (22,2%), descrito por Seth y colaboradores, como una interacción débil en el análisis de Hirshfeld de derivados de cromona.<sup>35</sup> Asimismo, las contribuciones encontradas en la superficie de Hirshfeld correspondientes a los contactos  $\text{H}\cdots\text{O}$  (15,2%),  $\text{H}\cdots\text{Cl}$  (10,3%) y  $\text{H}\cdots\text{F}$  (10,0 %), tipo puente de hidrógeno, (Figura 1.41b), contribuyen significativamente en la estabilización de red cristalina.



**Figura 1.42.** (a) Gráfico de descomposición 2D de la superficie de Hirshfeld de **2** correspondiente al contacto intermolecular  $H \cdots H$ . (b) Vista de la superficie de Hirshfeld evaluada con el descriptor  $d_{norm}$  (distancia de contacto normalizada), mostrando los contactos intermoleculares  $H \cdots O$ ,  $H \cdots Cl$  y  $H \cdots F$ .

### 1.8.3 Resultados estructurales cristalográficos de 3.

La figura 1.43 muestra el diagrama ORTEP de la molécula **3**, cuyos parámetros estructurales se detallan en el anexo de formato electrónico.

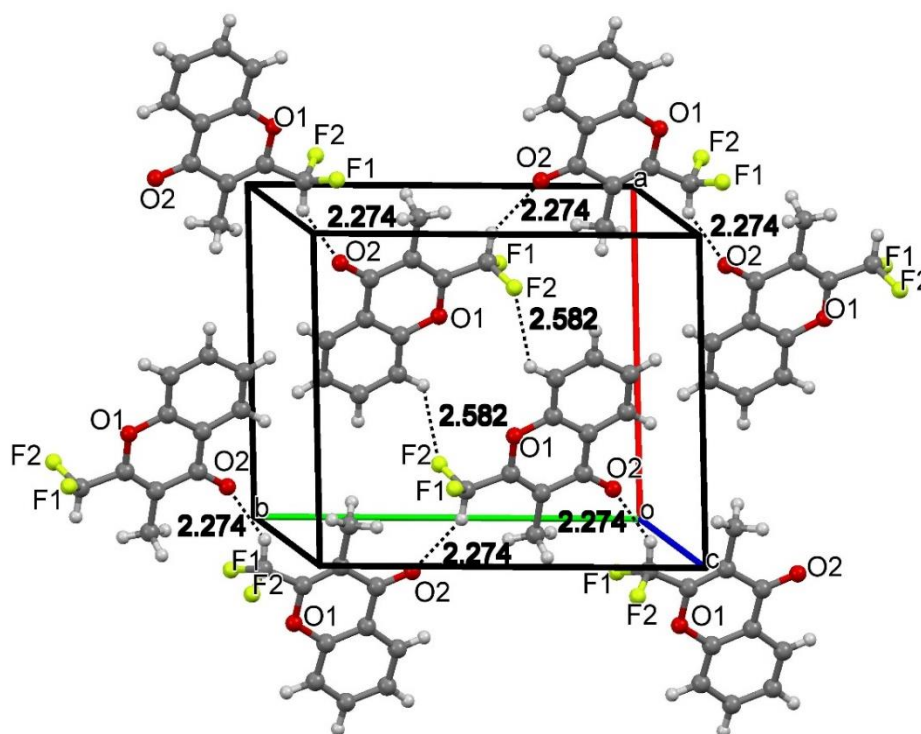


**Figura 1.43.** Diagrama ORTEP de **3** con elipsoides térmicos al 50% del nivel de probabilidad.

La conformación adoptada por el grupo  $\text{CF}_2\text{H}$  muestra dos átomos de flúor que se disponen a ambos lados del plano molecular en conformación *gauche*, mientras el átomo de hidrógeno se dispone con una ligera desviación del plano, formando un ángulo diedro  $\phi$  ( $\text{C}2\text{-C}3\text{-C}2'\text{-H}$ ) =  $-12,74^\circ$ .

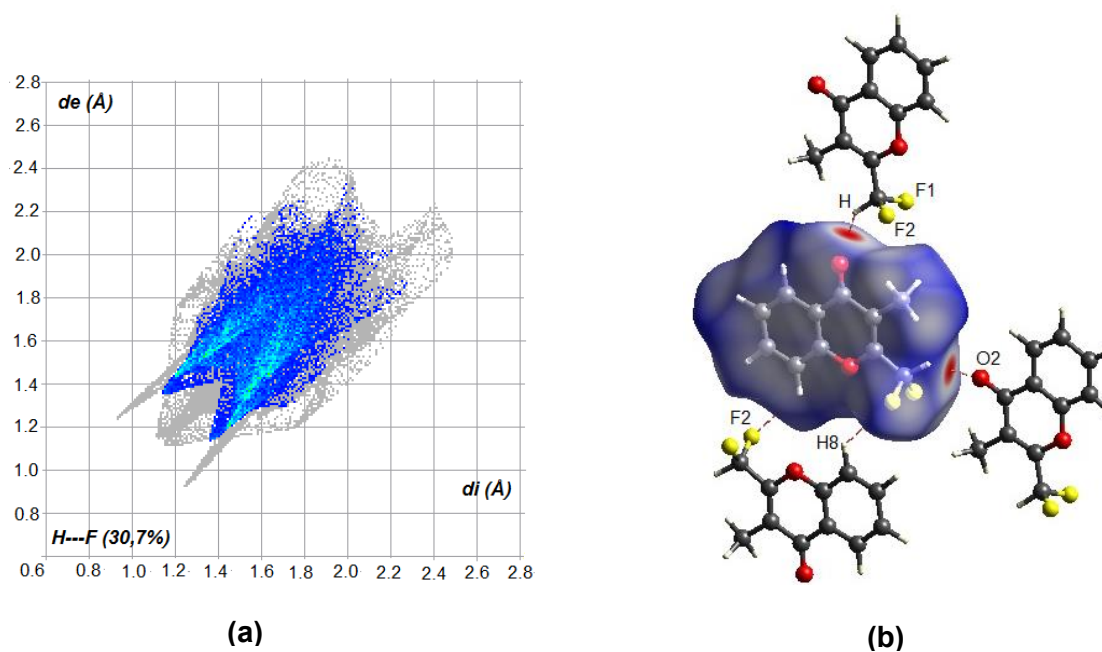
Los ángulos  $\text{C}2\text{-C}2'\text{-F}$  en el grupo  $-\text{C}(\text{sp}^3)\text{F}_2\text{H}$  tienen valores de  $109,63(1)$  y  $109,93(1)^\circ$  y de  $106,23(1)^\circ$  para el ángulo  $\text{F-C-F}$ . Por otra parte, las distancias de enlace  $\text{C-F}$  observadas son  $1,3421(1)$  y  $1,3428(1)$  Å y la  $r(\text{C}2'\text{-H})$  es de  $0,962$  Å.

Respecto a las interacciones intermoleculares, la figura 1.43 detalla las distancias de los contactos de hidrógeno que involucran a los átomos  $\text{C}2'\text{-H}2'\cdots\text{O}2$  ( $2,274$  Å,  $\angle = 144^\circ$ ) y  $\text{C}8\text{-H}\cdots\text{F}$  con ( $2,582$  Å,  $\angle = 127^\circ$ ).



**Figura 1.44.** Interacciones intermoleculares de **3** con las distancias de contacto  $\text{H}\cdots\text{O}$  y  $\text{H}\cdots\text{F}$ .

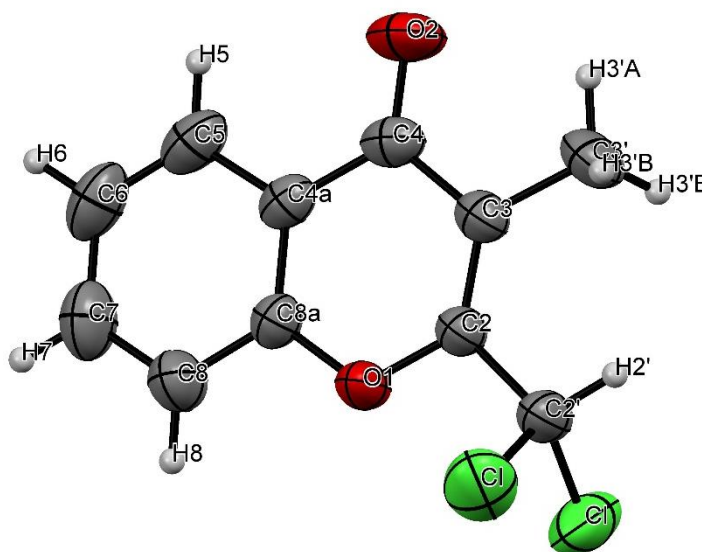
El análisis de Hirshfeld evidenció los contactos tipo puente de hidrógeno  $\text{H}\cdots\text{O}$  y  $\text{H}\cdots\text{F}$ , que contribuyen a la estabilización de la estructura cristalina. La interacción  $\text{H}\cdots\text{F}$  (30,7%) se destaca con una mayor contribución en la superficie de Hirshfeld (figura 1.45 a), respecto a la interacción clásica de tipo puente de  $\text{H}\cdots\text{O}$  (13,8%). Esto evidencia, en primera instancia, el aporte característico del grupo  $\text{CF}_2\text{H}$  en las interacciones de la estructura cristalina similar a lo observado para **1** con el sustituyente  $\text{CF}_3$ . Sin embargo, la superficie de Hirshfeld calculada con la propiedad  $d_{norm}$  sugiere que el contacto intermolecular  $\text{H}\cdots\text{O}$  dado entre el grupo  $\text{CF}_2\text{H}$  y carbonilo de la molécula contigua influye más significativamente en la estabilización de la estructura cristalina (figura 1.45 b).



**Figura 1.45.** (a) Gráfico de descomposición 2D de la superficie de Hirshfeld de **3** correspondiente al contacto intermolecular H...F. (b) Vista de la superficie de Hirshfeld evaluada con el descriptor  $d_{norm}$  (distancia de contacto normalizada), mostrando los contactos H...O y H...F.

#### 1.8.4 Resultados estructurales cristalográficos de **4**.

La figura 1.46 muestra el diagrama ORTEP de la molécula **4**.



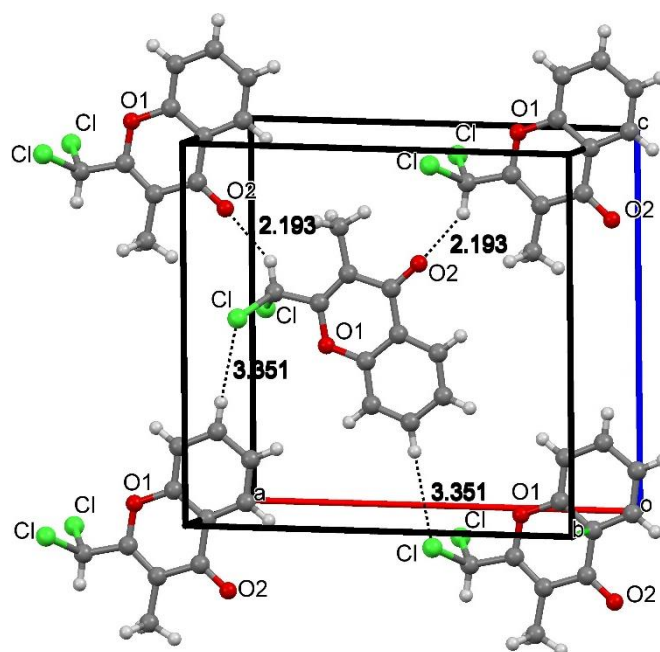
**Figura 1.46.** Diagrama ORTEP de **4** con elipsoides térmicos al 50% del nivel de probabilidad.



El grupo  $\text{CCl}_2\text{H}$  muestra una conformación donde los átomos de cloro se disponen equidistantes a ambos lados del plano del anillo, con distancias de cada cloro a dicho plano de 1,455 Å. El átomo de hidrógeno está contenido en el plano molecular y dispuesto *syn* respecto al doble enlace C2-C3.

El grupo  $-\text{C}(\text{sp}^3)\text{Cl}_2\text{H}$  tiene el mismo valor de ángulo C2-C2'-Cl ( $110,19^\circ$ ) para los dos átomos de cloro y el ángulo Cl-C-Cl presenta un valor de  $109,86^\circ$ . Por otra parte, las dos distancias de enlace C-Cl resultaron similares con un valor de 1,777(1) Å y la  $r(\text{C2}'\text{-H})$  es de 0,98 Å.

En cuanto a las interacciones intermoleculares, la figura 1.47 muestra las distancias de los probables enlaces de hidrógeno para los residuos que involucran a los átomos C2'-H2'...O2 (2,193 Å,  $\angle = 146^\circ$ ) y C7-H7...Cl con (3,351 Å,  $\angle = 152^\circ$ ).

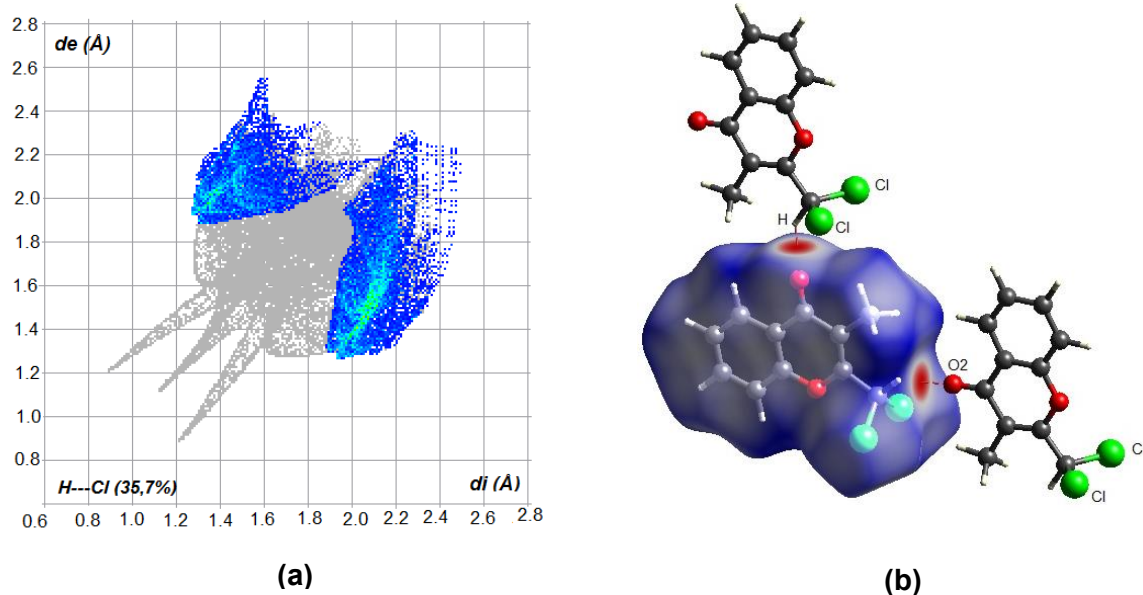


**Figura 1.47.** Interacciones intermoleculares de **4**, que muestran las distancias de contacto  $\text{H}\cdots\text{O}$  y  $\text{H}\cdots\text{Cl}$ .

El análisis de la superficie de Hirshfeld mostró una mayor contribución de contactos  $\text{H}\cdots\text{Cl}$  (35,7%) como se observa en la figura 1.48 a, que demuestra una participación relevante del grupo  $\text{CCl}_2\text{H}$ . Por otra parte, las interacciones intermoleculares  $\text{H}\cdots\text{O}$ , de menor contribución, se da entre el átomo de hidrógeno del sustituyente  $\text{CCl}_2\text{H}$  y el grupo carbonilo. La superficie de Hirshfeld obtenida con la propiedad  $d_{norm}$  mostró una interacción significativa ( $\text{H}\cdots\text{O}$ ),



presentando una influencia similar a la contribución observada para el grupo  $\text{CF}_2\text{H}$  en el compuesto **3** (figura 1.48 b).



**Figura 1.48.** (a) Gráfico de descomposición 2D de la superficie de Hirshfeld de **3** correspondiente al contacto intermolecular  $\text{H}\cdots\text{Cl}$ . (b) Vista de la superficie de Hirshfeld evaluada con el descriptor  $d_{norm}$  (distancia de contacto normalizada), mostrando los contactos  $\text{H}\cdots\text{O}$ .

## 1.9 Conclusiones

En los espectros experimentales UV-visible de **1** – **6** se observó una banda ancha débil, pero definida, con máximos de absorción a 308 nm (**1**, **3** y **4**), 309 nm (**2**), 303 nm (**5**) y 319 nm (**6**). En todos los casos la transición dominante predicha por cálculos teóricos es HOMO → LUMO. En el compuesto **6**, cuya banda está localizada a 319 nm, la influencia del átomo de cloro sobre el anillo aromático se comprobó por el desplazamiento de esta banda (H-L) a mayores longitudes de onda (efecto batocrómico). Esto se podría explicar por el efecto auxocrómico del cloro sobre el cromóforo benceno, donde los electrones no enlazantes del átomo de cloro interactúan con los electrones  $\pi$  del anillo<sup>36</sup> estabilizando el estado  $\pi^*$  que disminuye su energía y consecuentemente desplaza la banda a  $> \lambda$ .

El análisis de los espectros vibracionales permitió asignar el estiramiento simétrico del grupo metilo, de **1** – **6**, a las bandas débiles a 3030, 2935, 2945, 2930, 2945 y 2944  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. De la comparación de las frecuencias observadas se puede inferir la influencia del sustituyente en posición 2 sobre este modo vibracional, observándose que:  $\nu_{\text{CF}_3}$ ,  $\text{CF}_3$  ( $R_{(6)} = \text{Cl}$ )  $> \nu_{\text{CF}_2\text{H}}$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3 > \nu_{\text{CF}_2\text{Cl}} > \nu_{\text{CCl}_2\text{H}}$ . Es conocido que el efecto electrónico del grupo  $\text{CF}_3$  (efecto inductivo) en la frecuencia de estiramiento del enlace N-H en anilinas<sup>37</sup> se transmite a través del enlace  $\pi$ . Este efecto de largo alcance, de los grupos electro atractores polihaloalquilados en posición 2, debería transcurrir a través del enlace doble C2-C3 dando lugar a la tendencia observada en las frecuencias de estiramiento del  $\text{CH}_3$ .

En relación a los parámetros estructurales y a las conformaciones de menor energía derivadas del estudio teórico conformacional, las estructuras elucidadas por difracción de rayos X no presentan diferencias significativas para los compuestos **1** - **4**. El análisis de las interacciones para **1** – **3** (sustituyentes  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{Cl}$  y  $\text{CF}_2\text{H}$ , en posición 2, respectivamente) muestra la existencia de contactos intermoleculares C-H...F, que actúan cooperativamente para estabilizar las conformaciones observadas en la estructura cristalina. Asimismo, en **4** (sustituyente  $\text{CCl}_2\text{H}$ ) los contactos C-H...Cl juegan un rol importante en la estabilización de la red cristalina.

## 1.10 Referencias

1. Whalley, W. B., 713. Organic fluoro-compounds. Part VI. Some trifluoromethyl-chromones and -coumarins. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1951**, (0), 3235-3238.
2. Kemp, D. S.; Hanson, G., New protective groups for peptide synthesis. 4. Chromone-derived protection for amine and carboxyl functions. *The Journal of Organic Chemistry* **1981**, *46* (24), 4971-4975.
3. Nenajdenko, V., *Fluorine in Heterocyclic Chemistry Volume 2*. Springer: 2014.
4. Castañeda, I. C. H.; Ulic, S. E.; Védova, C. O. D.; Metzler-Nolte, N.; Jios, J. L., One-pot synthesis of 2-trifluoromethylchromones. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52* (13), 1436-1440.
5. Li, H., Umemoto's Reagent. *Synlett* **2012**, *23* (15), 2289-2290.
6. Dai, J.-J.; Fang, C.; Xiao, B.; Yi, J.; Xu, J.; Liu, Z.-J.; Lu, X.; Liu, L.; Fu, Y., Copper-Promoted Sandmeyer Trifluoromethylation Reaction. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (23), 8436-8439.
7. Buggy, T. E., Gwynn P., *Journal of Chemical Research, Miniprin* **1980**, *9*, 3875 - 3887.
8. Huang, W.-Y.; Liu, Y.-S.; Lu, L., A facile synthesis of fluoroalkylated chromones and their analogues from 2,2-dihydropolyfluoroalkanoates. *Journal of Fluorine Chemistry* **1994**, *66* (3), 263-270.
9. Sosnovskikh, V. Y.; Usachev, B.; Kodess, M., 2-Polyfluoroalkylchromones. 12. Nitration of 5, 7-dimethyl-2-polyhaloalkylchromones and complete assignment of signals in the <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra of 5, 7-dimethyl-2-trifluoromethylchromone and its mono- and dinitro derivatives. *Russian Chemical Bulletin* **2002**, *51* (10), 1817-1828.
10. Safrygin, A.; Anufriev, V.; Sosnovskikh, V. Y., Synthesis of 6-(2-hydroxyaryl)-2-pyridones by the reaction of chromones with cyanoacetic, acetoacetic, and malonic acid amides. *Russian Chemical Bulletin* **2013**, *62* (5), 1299-1303.
11. Riva, C.; De Toma, C.; Donadel, L.; Boi, C.; Pennini, R.; Motta, G.; Leonardi, A., New DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) Assisted One-Pot Synthesis of 2,8-Disubstituted 4H-1-Benzopyran-4-ones. *Synthesis* **1997**, *1997* (02), 195-201.
12. Cao, X.-H.; Pan, X.; Zhou, P.-J.; Zou, J.-P.; Asekun, O. T., Manganese(iii)-mediated direct Csp<sup>2</sup>-H radical trifluoromethylation of coumarins with sodium trifluoromethanesulfinate. *Chemical Communications* **2014**, *50* (25), 3359-3362.
13. Langlois, B. R.; Laurent, E.; Roidot, N., Trifluoromethylation of aromatic compounds with sodium trifluoromethanesulfinate under oxidative conditions. *Tetrahedron Letters* **1991**, *32* (51), 7525-7528.
14. Henao Castañeda, I. C.; Pereañez, J. A.; Jios, J. L., Substituted thiobenzoic acid S-benzyl esters as potential inhibitors of a snake venom phospholipase A2: Synthesis, spectroscopic and computational studies. *Journal of Molecular Structure* **2012**, *1028* (0), 7-12.
15. (a) Baker, W., 322. Molecular rearrangement of some o-acyloxyacetophenones and the mechanism of the production of 3-acylchromones. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1933**, (0), 1381-1389; (b) Mahal, H. S.; Venkataraman, K., 387. Synthetical experiments in the chromone group. Part XIV. The action of sodamide on 1-acyloxy-2-acetonaphthones. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1934**, (0), 1767-1769; (c) Whalley, W. B., 635. Organic fluoro-compounds. Part I. Hydroxy-derivatives of benzotrifluoride. *Journal of the Chemical Society* **1949**, (0), 3016-3020.
16. (a) Wang, Z., Kostanecki-Robinson Reaction. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, Inc.: 2010; (b) v. Kostanecki, S.; Różycki, A., Ueber eine Bildungsweise von Chromonderivaten. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1901**, *34* (1), 102-109.
17. Griffiths, P. J. F.; Ellis, G. P., Benzopyrones—VI11Part V, *Org. Mass Spectry* *4*, 857 (1971). *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy* **1972**, *28* (4), 707-713.
18. (a) Nagabalasubramanian, P. B.; Periandy, S.; Mohan, S.; Govindarajan, M., FTIR and FT Raman spectra, vibrational assignments, ab initio, DFT and normal coordinate analysis of  $\alpha,\alpha$  dichlorotoluene. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2009**, *73* (2), 277-280; (b) Badawi,

- H. M.; Förner, W., Potential energy distributions and potential scans for the internal rotation of two rotors in 3,3-dichloro and 3,3,3-trichloropropanals. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2001**, *57* (7), 1471-1489; (c) McKean, D. C.; Lavalley, J. C.; Saur, O.; Edwards, H. G. M.; Fawcett, V., Vibrational spectra of 1,1-dichloroethanes and  $\beta$ CH stretching interaction force constants. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy* **1977**, *33* (10), 913-920.
19. (a) Tkaczyk, M.; Zobel, A. M.; Plomley, J. B.; March, R. E., Mass spectrometric studies of selected coumarins and psoralens. I—negative ions. *Organic Mass Spectrometry* **1993**, *28* (10), 1148-1154; (b) Vul'fson, N. S.; Zaretskii, V. I.; Zaikin, V. G., Mass-spectrometric investigation of natural coumarins. *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science* *12* (12), 2046-2049; (c) Cisse, L.; Tine, A.; Kaboré, L.; Saba, A., Mass spectrometry study of coumarins: correlation between charges of atoms and fragmentation processes. *Spectroscopy Letters* **2009**, *42* (2), 95-99.
20. (a) Mabry, T.; Markham, K., Mass Spectrometry of Flavonoids. In *The Flavonoids*, Harborne, J. B.; Mabry, T. J.; Mabry, H., Eds. Springer US: 1975; pp 78-126; (b) Cuyckens, F.; Claeys, M., Mass spectrometry in the structural analysis of flavonoids. *Journal of Mass Spectrometry* **2004**, *39* (1), 1-15; (c) Ma, Y. L.; Li, Q. M.; Van den Heuvel, H.; Claeys, M., Characterization of flavone and flavonol aglycones by collision-induced dissociation tandem mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* **1997**, *11* (12), 1357-1364; (d) March, R.; Brodbelt, J., Analysis of flavonoids: Tandem mass spectrometry, computational methods, and NMR. *Journal of Mass Spectrometry* **2008**, *43* (12), 1581-1617.
21. (a) Schieber, A.; Berardini, N.; Carle, R., Identification of Flavonol and Xanthone Glycosides from Mango (*Mangifera indica* L. Cv. "Tommy Atkins") Peels by High-Performance Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2003**, *51* (17), 5006-5011; (b) Pachuta, R. R.; Cooks, R. G.; Cassady, J. M.; Cong, P.; McCloud, T. G.; Chang, C.-J., Antineoplastic Agents from Higher Plants: Application of Tandem Mass Spectrometry to Xanthenes from *Psorospermum febrifugum*. *Journal of Natural Products* **1986**, *49* (3), 412-423.
22. Beak, P.; Kinstle, T. H.; Carls, G. A., The Electron Impact Fragmentation of 4-Pyrone. *Journal of the American Chemical Society* **1964**, *86* (18), 3833-3835.
23. Budzikiewicz, H.; Brauman, J. I.; Djerassi, C., Massenspektrometrie und IHRE anwendung auf strukturelle und stereochemische probleme—LXVII. *Tetrahedron* **1965**, *21* (7), 1855-1879.
24. Eguchi, S., Hydrogen transfer in the retro diels-alder fragmentation of oxygen-containing heterocyclic compounds. II—Chromones. *Organic Mass Spectrometry* **1979**, *14* (7), 345-349.
25. Ribeiro, A. A.; Umayahara, K., 19F, 13C NMR analysis of an oxygen carrier, perfluorotributylamine, and perfluoropentanoic acid. *Magnetic Resonance in Chemistry* **2003**, *41* (2), 107-114.
26. Neto, A. C.; Ducati, L. C.; Rittner, R.; Tormena, C. F.; Contreras, R. H.; Frenking, G., Heavy Halogen Atom Effect on 13C NMR Chemical Shifts in Monohalo Derivatives of Cyclohexane and Pyran. Experimental and Theoretical Study. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2009**, *5* (9), 2222-2228.
27. (a) Kaupp, M., Relativistic effects on NMR chemical shifts. *Theoretical and Computational Chemistry* **2004**, *14*, 552-597; (b) Autschbach, J.; Ziegler, T., Relativistic Computation of NMR Shieldings and Spin-Spin Coupling Constants. *eMagRes* **2002**.
28. Radula-Janik, K.; Kupka, T.; Ejsmont, K.; Daszkiewicz, Z.; Sauer, S. P. A., Halogen effect on structure and 13C NMR chemical shift of 3,6-disubstituted-N-alkyl carbazoles. *Magnetic Resonance in Chemistry* **2013**, *51* (10), 630-635.
29. (a) Gorenstein, D. G., A generalized gauche NMR effect in carbon-13, fluorine-19, and phosphorus-31 chemical shifts and directly bonded coupling constants. Torsional angle and bond angle effects. *Journal of the American Chemical Society* **1977**, *99* (7), 2254-2258; (b) Wolinski, K.; Hinton, J. F.; Pulay, P., Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations. *Journal of the American Chemical Society* **1990**, *112* (23), 8251-8260.
30. (a) Brey, W. S.; Brey, M. L., Fluorine-19 NMR. In *eMagRes*, John Wiley & Sons, Ltd: 2007; (b) Weigert, F. J., Fluorine NMR parameters of two-carbon chlorofluorohydrocarbons. *Journal of Fluorine*

*Chemistry* **1990**, *46* (3), 375-384; (c) Harris, R. K., Fluorine NMR spectroscopy—Studies of <sup>13</sup>C satellite spectra. *Journal of Molecular Spectroscopy* **1963**, *10* (1-6), 309-319.

31. Spek, A. L., PLATON, a multipurpose crystallographic tool. *Utrecht University, Utrecht, The Netherlands* **2001**, 20.

32. Bondi, A., van der Waals Volumes and Radii. *The Journal of Physical Chemistry* **1964**, *68* (3), 441-451.

33. Salpage, S. R.; Smith, M. D.; Shimizu, L. S., Crystal Structures and Hirshfeld Surface Analyses of 6-Substituted Chromones. *Journal of Chemical Crystallography* **2016**, *46* (4), 170-180.

34. Suchetan, P. A.; Supriya, R.; Madanagopala, G.; Srivishnu, K. S.; Lakshmikantha, H. N.; Naveen, S.; Lokanath, N. K., Investigation of the crystal structures and Hirshfeld surfaces of three closely related N-(2-fluorobenzoyl)-arylsulfonamides. *Zeitschrift für Kristallographie-Crystalline Materials* **2016**, *231* (6), 375-384.

35. Seth, S. K.; Sarkar, D.; Kar, T., Use of [small pi]-[small pi] forces to steer the assembly of chromone derivatives into hydrogen bonded supramolecular layers: crystal structures and Hirshfeld surface analyses. *CrystEngComm* **2011**, *13* (14), 4528-4535.

36. Vidal, B., Effects of Strongly Perturbing Auxochromes on the Intensity of the Secondary Transition of the Benzene Chromophore. the Phenolate Anions. *Spectroscopy Letters* **1998**, *31* (4), 717-725.

37. Kydd, R. A.; Mah, S., The effect of CF<sub>3</sub> substitution on the large amplitude vibrations of anilines. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy* **1982**, *38* (9), 1031-1034.

## CAPÍTULO 2

### 2 3-bromometilcromonas 2-trihalometil sustituidas.

#### 2.1 Introducción

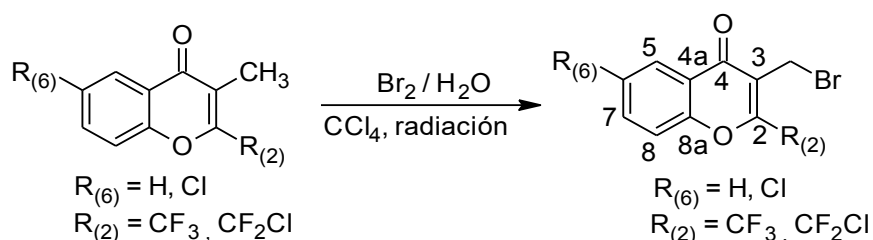
En este capítulo se presentan los estudios experimentales y teóricos de tres nuevos compuestos: 3-bromometil-2-trifluorometilcromona (7), 3-bromometil-2-clorodifluorometilcromona (8) y 2-bromometil-6-cloro-3-trifluorometilcromona (9).

Algunos derivados halogenados de cromona fueron descritos por Ellis.<sup>1</sup> Además, otros compuestos reportados por Sosnovskikh<sup>2</sup> en el año 2003 y Tomé<sup>3</sup> en el año 2014 resultan antecedentes relevantes, dada la similitud estructural con los estudiados en este capítulo. La reactividad química que el átomo de bromo genera en el enlace covalente polarizado C-X, provee de características químicas atractivas a estos derivados de cromona. De esta manera se puede acceder a nuevos derivados por funcionalización de ésta posición con reactivos nucleófilos.<sup>4</sup>

Los estudios de Kemp<sup>5</sup> y colaboradores reportaron la obtención de 6-bromometilcromonas. Asimismo, la 3-bromometil-2-metilcromona fue utilizada por Alonso<sup>6</sup> como intermediario para la síntesis de hormotamiona, un producto natural aislado de algas verdes, con potente actividad citotóxica sobre líneas celulares de linfocitos P388 y HL-60. Así también, la bromación de cromonas en posición 3<sup>7</sup> permite acceder a nuevos derivados con actividad antitumoral,<sup>8</sup> como inhibidores específicos de la transcriptasa inversa HIV-1<sup>9</sup> y con actividad anti-proliferativa de células cancerosas humanas.<sup>10</sup>

#### 2.2 Síntesis

Los compuestos fueron obtenidos por bromación, mediante halogenación radicalaria, utilizando una fuente de radiación<sup>11,1b</sup> (Figura 2.1).



**Figura 2.1.** Esquema general de síntesis para los compuestos 7 – 9.

En la tabla 2.1 se describen las condiciones de síntesis empleadas. El detalle experimental se informa en el anexo.

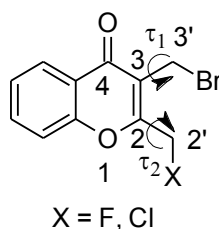
**Tabla 2.1** Condiciones de reacción para la síntesis de los compuestos **7 – 9**.<sup>[a]</sup>

Comp.	R <sub>(6)</sub>	R <sub>(2)</sub>	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
<b>7</b>	H	CF <sub>3</sub>	12	100
<b>8</b>	H	CF <sub>2</sub> Cl	18	54
<b>9</b>	Cl	CF <sub>3</sub>	18	80

[a] Condiciones: 3-metildersivado disuelto en CCl<sub>4</sub>, agua de bromo (en exceso), agitación a temperatura ambiente y radiación con lámpara fluorescente de 60 W.

### 2.3 Estudio teórico químico cuántico

Para el estudio teórico conformacional de los compuestos **7 – 9** se realizaron torsiones (con optimizaciones de energía en cada punto) alrededor de los sustituyentes en posición 2 y 3, según se muestra en el esquema 1, con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p).



**Esquema 1.** Torsiones ( $\tau_1$  y  $\tau_2$ ) utilizadas para el estudio conformacional de **7 - 9**.

Las curvas de energía potencial resultante de las torsiones  $\tau_1$  (C4-C3-C3'-Br) y  $\tau_2$  (O1-C2-C2'-X; X = F, Cl) se presentan en la figura 2.2. Para el análisis conformacional se utilizó el procedimiento detallado en el inciso a) de Métodos Teóricos (II. Métodos Experimentales), para determinar las conformaciones de menor energía.

Los parámetros estructurales alrededor de los sustituyentes en posición 2 y 3, de la conformación de mínima energía y de la conformación local, se describirá con el símbolo ( $\phi$ ), refiriéndonos a los ángulos diedros, respecto al enlace doble C2-C3, como se describen en la tabla 2.2. El análisis conformacional, predice para los compuestos **7 – 9** dos conformaciones probables, identificadas como **A** y **B**.

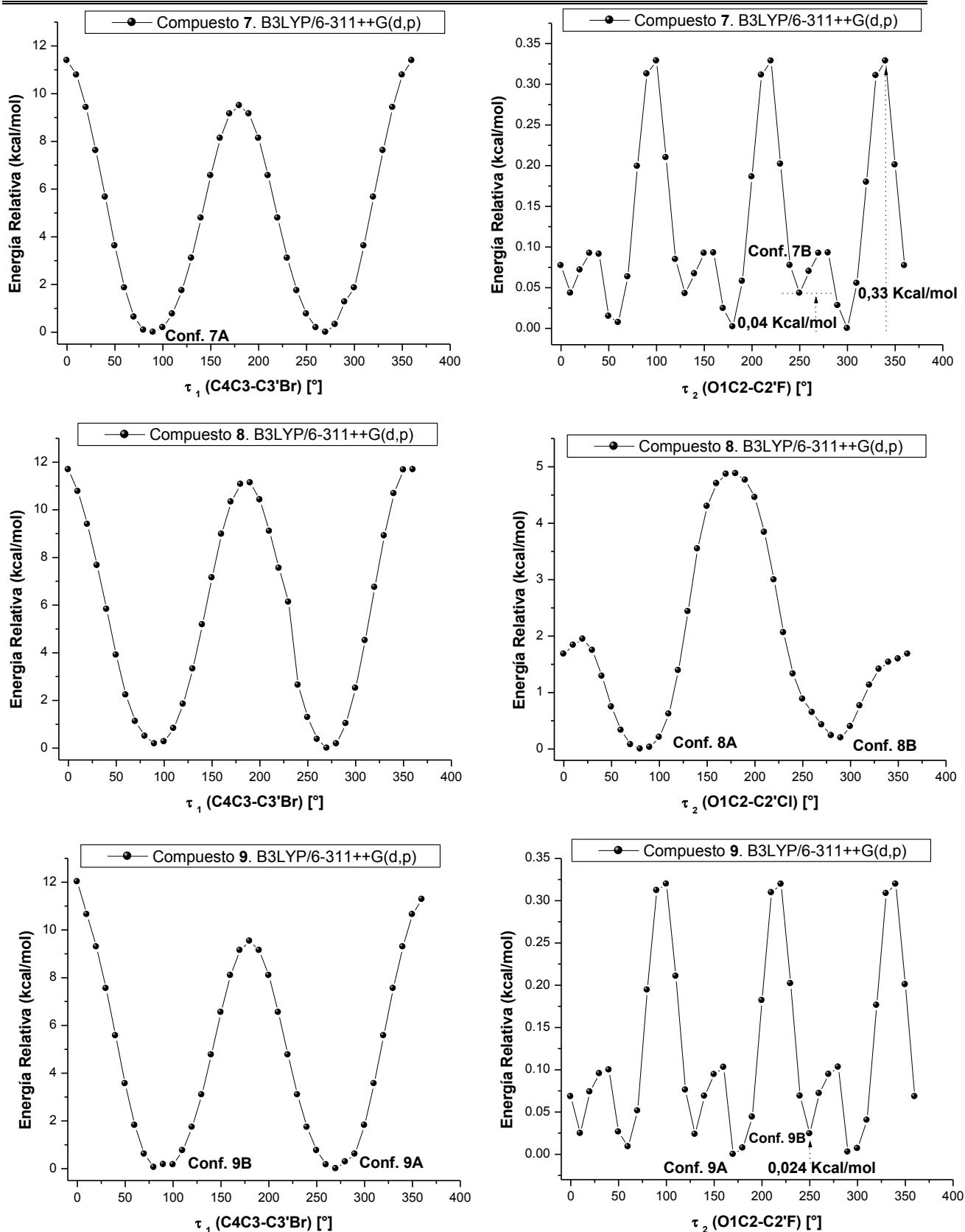


Figura 2.2. Curva de energía potencial  $\tau_1$  y  $\tau_2$  calculadas para 7 – 9.



**Tabla 2.2.** Parámetros estructurales, variación de la energía relativa y composición obtenida para el análisis conformacional de **7** – **9** en función de la torsión  $\phi$  respecto al doble enlace C2-C3.

Conf.	$\phi$ (C2C3-C3'Br) [a] [°] Grupo -CH <sub>2</sub> Br	$\phi$ (C2C3-C2'X) [a] [°] Grupo -R <sub>(2)</sub>	$\Delta E$ (kcal mol <sup>-1</sup> )	Composición del Confórmero (%)
<b>7A</b>	90 ( <i>gauche</i> )	-5 ( <i>syn</i> )	0,00	65
<b>7B</b>	98 ( <i>gauche</i> )	-172 ( <i>anti</i> )	0,04	35
<b>8A</b>	92 ( <i>gauche</i> )	99 ( <i>gauche</i> )	0,00	60
<b>8B</b>	-89 ( <i>gauche</i> )	104 ( <i>gauche</i> )	0,18	40
<b>9A</b>	90 ( <i>gauche</i> )	-4 ( <i>syn</i> )	0,00	66
<b>9B</b>	98 ( <i>gauche</i> )	-172 ( <i>anti</i> )	0,02	34

[a]: Ángulo diedro ( $\phi$ ) respecto al enlace doble C2-C3. [b]: X = F, Cl.

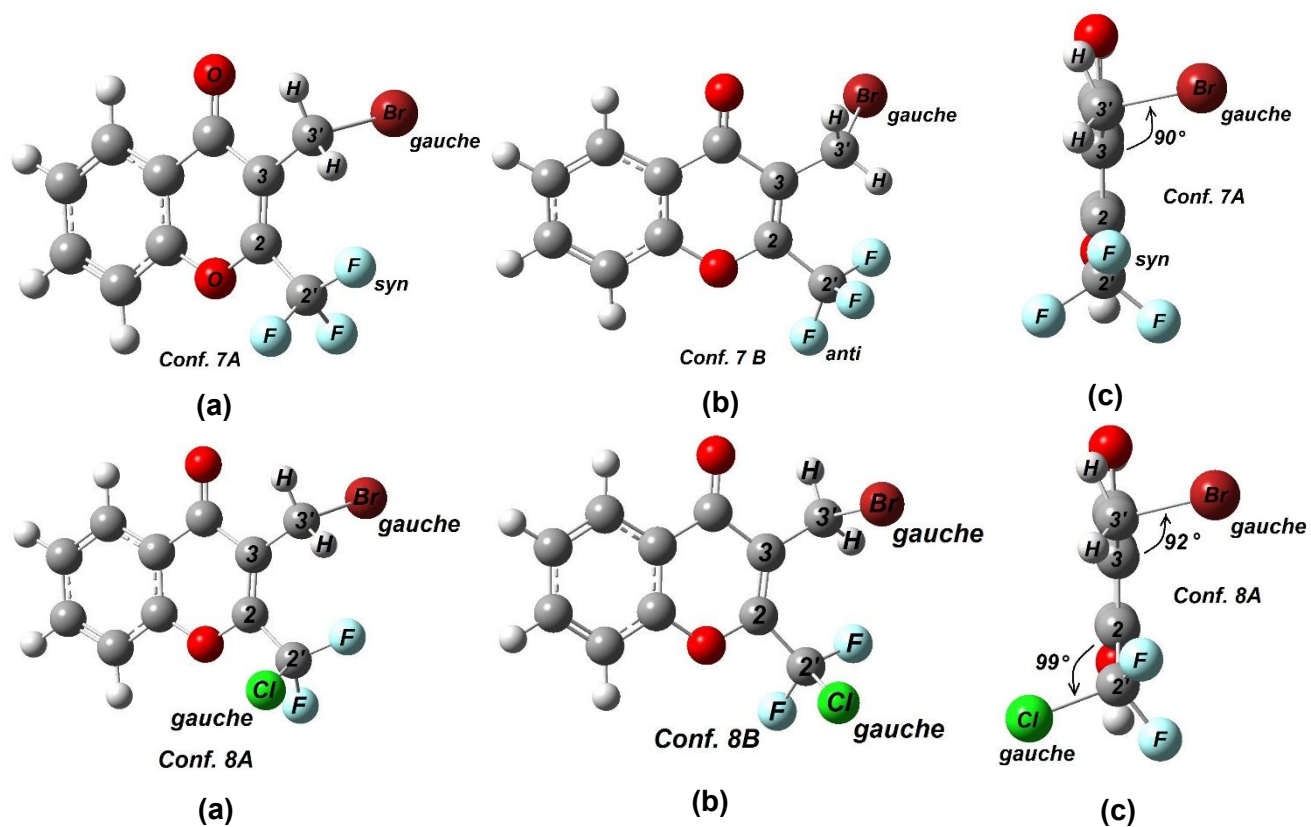
La figura 2.3 muestra las conformaciones de menor energía derivadas del análisis conformacional para **7** y **8**.

Las conformaciones **A** y **B** de **7** – **9** localizan al átomo de bromo *gauche* respecto al enlace doble C2-C3 con ángulos diedros  $\phi$  (C2C3-C3'Br) próximos a 90°.

El sustituyente CF<sub>3</sub>, en las conformaciones de menor energía **7A** y **9A**, orientan un átomo de flúor *syn* respecto al enlace doble C2-C3 (fig. 2.3. c).

Observando **8A** los átomos de cloro y bromo de los sustituyentes CF<sub>2</sub>Cl y CH<sub>2</sub>Br se sitúan opuestos con respecto al plano del anillo cromona (fig. 2.3. c) y, por lo tanto, ambos se orientan *gauche* al enlace doble C2-C3.

Así también, la conformación **8B** guarda buen acuerdo con la estructura elucidada en el cristal, con los átomos de cloro y bromo en conformación *gauche*, pero del mismo lado del anillo cromona.

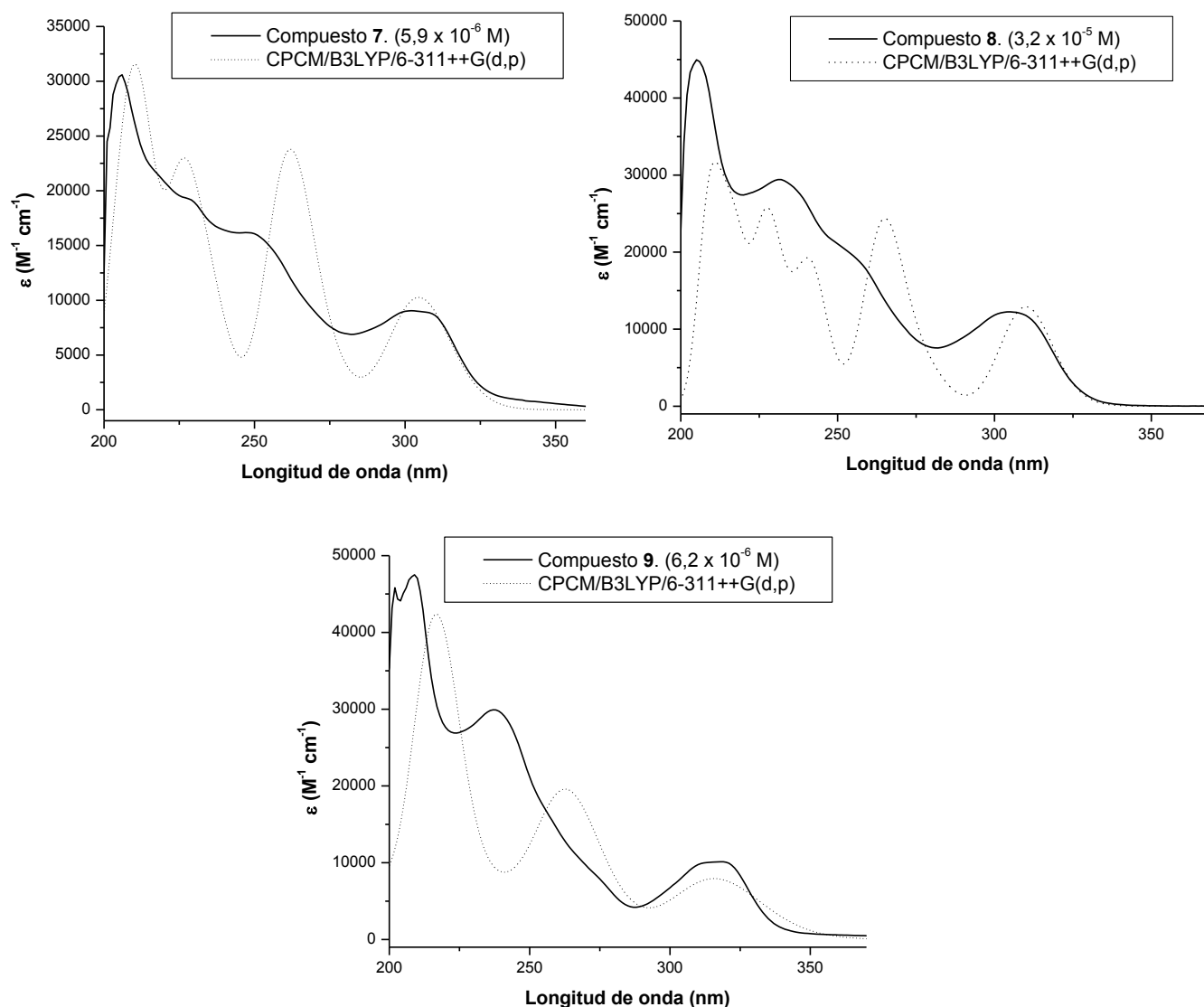


**Figura 2.3.** a) Conformaciones de menor energía de 7 y 8. b) Vista de frente del plano que contiene al anillo cromona. c) Vista de los sustituyentes CH<sub>2</sub>Br y CF<sub>2</sub>X (X = F, Cl).

## 2.4 Espectroscopia electrónica UV-visible.

Los espectros electrónicos experimentales y calculados con el nivel de teoría CPCM/B3LYP/6-311++G(d,p) (que toma en cuenta el efecto implícito del solvente (metanol)) de los compuestos **7** – **9** se presentan en la figura 2.4.

Las tablas 2.3 – 2.5 detallan las absorciones observadas y teóricas y su asignación tentativa. Las figuras 2.5 – 2.7 muestran los principales orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas.



**Figura 2.4.** Espectros electrónicos experimental (trazo continuo) y calculado (trazo discontinuo) de los compuestos **7** – **9** en solución de metanol.

### 2.4.1 Espectro UV-Visible de 7.

En el espectro del compuesto **7** (Figura 2.4) se observan dos bandas claramente definidas a 206 y 302 nm y tres hombros a 202, 228 y 247 nm.

La banda de absorción a 202 nm resulta de transiciones electrónicas HOMO → LUMO+3 y con menor contribución de HOMO → LUMO+2 y HOMO-5 → LUMO+1. La banda a 206 nm (calc. 208 y 213 nm) se origina principalmente por excitaciones electrónicas HOMO-2 → LUMO+3 y HOMO-5 → LUMO+1.

Los dos hombros que se observan en el espectro a 228 y 247 nm se atribuyen a transiciones electrónicas que involucran orbitales moleculares HOMO-2 → LUMO+1 y HOMO-3 → LUMO+1.

Finalmente, la banda de menor intensidad que presenta un máximo de absorción a 302 nm (calc. 308 nm) se debe a una única excitación electrónica dominante HOMO → LUMO, con un valor de fuerza de oscilador  $f = 0,119$ .

**Tabla 2.3.** Espectro electrónico de **7** (en metanol) y su asignación tentativa.

Experimental <sup>[a]</sup>	Calculado <sup>[b]</sup>	Asignación
202 <sup>[c]</sup>	203 (0,056)	HOMO → LUMO+3 (43%)
		HOMO → LUMO+2 (24%)
		HOMO-5 → LUMO+1 (22%)
206	208 (0,222)	HOMO-2 → LUMO+3 (73%)
	213 (0,192)	HOMO-5 → LUMO+1 (61%)
228 <sup>[c]</sup>	225 (0,202)	HOMO-2 → LUMO+1 (41%)
		HOMO-5 → LUMO (32%)
	235 (0,071)	HOMO-3 → LUMO+1 (31%) HOMO-4 → LUMO+1 (29%) HOMO-2 → LUMO+1 (19%)
247 <sup>[c]</sup>	262 (0,214)	HOMO → LUMO+1 (60%) HOMO-3 → LUMO (22%)
302	308 (0,119)	HOMO → LUMO (98%)

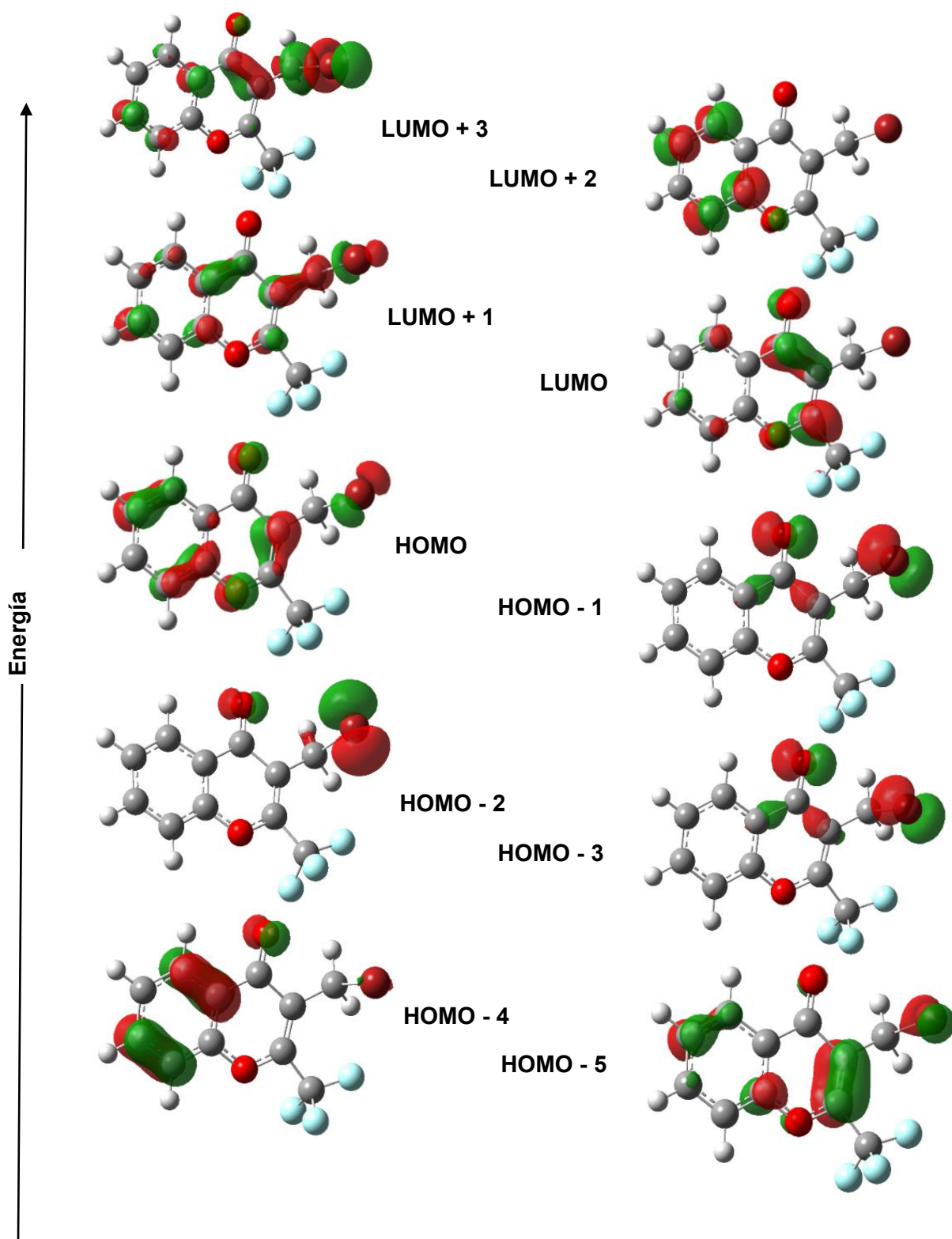
[a] En [nm]. [b] Fuerza de oscilador (entre paréntesis) en unidades atómicas. [c] Hombro.

Tomando en cuenta los orbitales moleculares observados en la figura 2.5 se infiere que HOMO involucra orbitales  $\pi$  del anillo aromático y no enlazantes de ambos oxígenos y de algunos átomos de carbono. A HOMO-2 contribuyen orbitales  $\pi$  del benceno y no enlazantes del oxígeno carbonilo. HOMO-3, HOMO-4 y HOMO-5 exhiben principalmente contribuciones de orbitales no

enlazantes situados en los átomos de bromo y oxígeno. HOMO-5 cuenta, además, con la participación de orbitales  $\pi$  del enlace doble C2-C3.

Por otra parte, el orbital LUMO posee carácter  $\pi^*$  en el anillo aromático y no enlazante de algunos átomos de carbono y oxígeno. El LUMO+1 presenta un carácter  $\pi^*$  extendido en ambos anillos y la contribución de orbitales no enlazantes del átomo de bromo. Los orbitales  $\pi^*$  del anillo aromático caracterizan al LUMO+2, mientras LUMO+3 exhibe orbitales  $d$  en el átomo de bromo y  $\pi^*$  en ambos anillos.

De lo analizado anteriormente se puede asignar el hombro a 202 nm a transiciones desde orbitales  $\pi$  de ambos anillos y orbitales no enlazantes de ambos átomos de oxígeno a la porción aromática de la molécula y al átomo bromo. Las bandas a 206, 228 y 247 nm están originadas por excitaciones en el anillo aromático y con participación de orbitales no enlazantes de los átomos de oxígeno y bromo. La banda a 302 nm está principalmente dominada por transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  en el benceno.



**Figura 2.5.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de 7.

### 2.4.2 Espectro UV-Visible de 8.

El espectro electrónico de **8** (figura. 2.4) muestra tres bandas definidas con máximos de absorción a 205, 232 y 305 nm, además se observa un hombro a 259 nm.

La banda más intensa a 205 nm (calc. 211 y 218 nm) es atribuida a la transición HOMO → LUMO+2, con menor contribución de HOMO-5 → LUMO+1. Esta banda se origina por excitaciones desde orbitales  $\pi$  del anillo aromático, del enlace doble C2-C3, de los orbitales no enlazantes de ambos oxígenos y del átomo de bromo hacia orbitales  $\pi^*$  del anillo aromático y  $\sigma^*$  del enlace C-Br.

**Tabla 2.4.** Espectro electrónico de **8** (en metanol) y su asignación tentativa.

Experimental <sup>[a]</sup>	Calculado <sup>[b]</sup>	Asignación
205	211 (0,253)	HOMO → LUMO+2 (79%)
	218 (0,171)	HOMO-5 → LUMO+1 (82%)
	227 (0,199)	HOMO-2 → LUMO+1 (64%)
232	242 (0,151)	HOMO-5 → LUMO (61%)
		HOMO-3 → LUMO+1 (20%)
259 <sup>sh</sup>	265 (0,204)	HOMO → LUMO+1(75%)
305	310 (0,123)	HOMO → LUMO (100%)

[a] En [nm]. [b] Fuerza de oscilador (entre paréntesis) en unidades atómicas. [c] Hombro.

La banda de absorción observada a 232 nm (calc. 227 y 242 nm) es asignada a la excitación monoelectrónica desde el orbital HOMO-2 al LUMO+1 y HOMO-5 al LUMO, que corresponden a tránsitos  $\pi \rightarrow \pi^*$  en el anillo aromático.

El hombro a 259 nm (calc. 265nm) está dominado por transiciones HOMO → LUMO+1 mayormente de carácter  $\pi \rightarrow \pi^*$  con participación del anillo aromático y orbitales no enlazantes en los átomo de bromo y oxígeno del grupo carbonilo.

La banda a 305 nm (calc. 310 nm, HOMO → LUMO) se origina por transiciones entre orbitales  $\pi$  del anillo aromático y electrones en orbitales no enlazantes de ambos átomos de oxígeno hacia orbitales  $\pi^*$  del anillo cromona y orbitales no enlazantes del átomo de cloro.

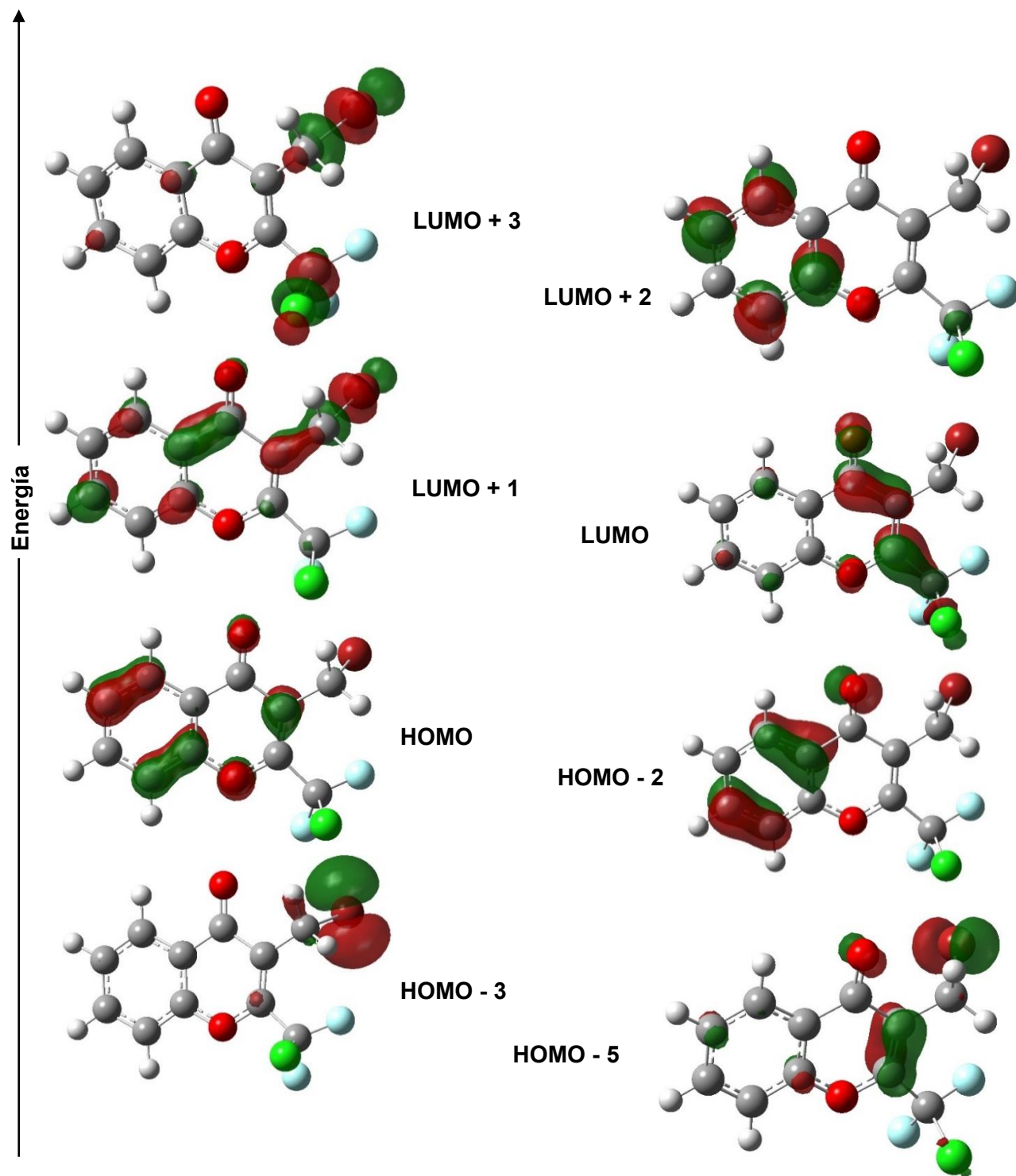


Figura 2.6. Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **8**.



### 2.4.3 Espectro UV-Visible de **9**.

En la figura. 2.4 se presenta el espectro electrónico de **9** y en la tabla 2.5 su asignación tentativa.

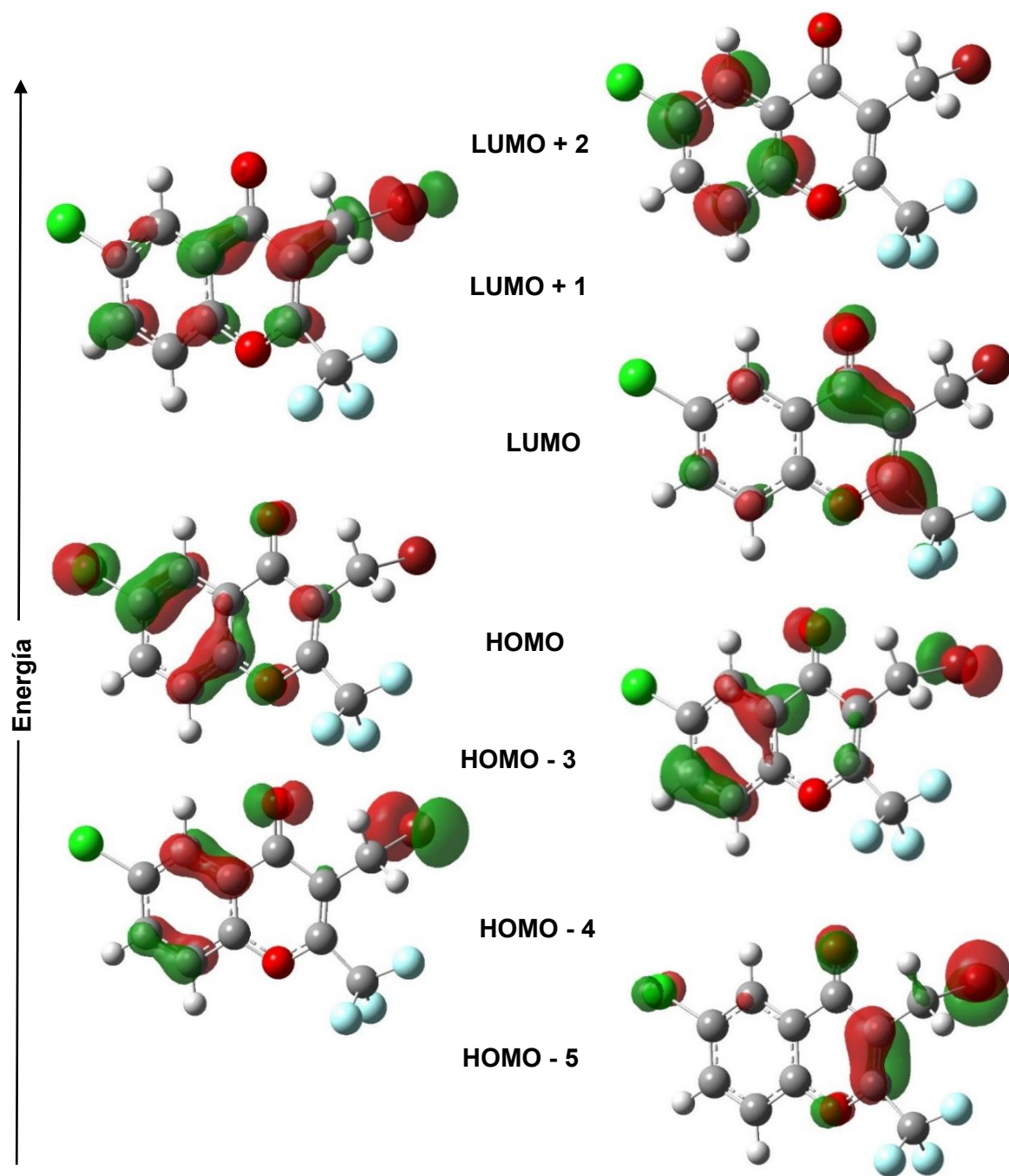
**Tabla 2.5.** Espectro electrónico de **9** (en metanol) y su asignación tentativa.

Experimental <sup>[a]</sup>	Calculado <sup>[b]</sup> (B3LYP/6-311++G(d,p))	Asignación
202 <sup>sh</sup>	213 (0,279)	HOMO → LUMO+2 (50%)
209	219 (0,444)	HOMO-5 → LUMO+1 (36%) HOMO-3 → LUMO+1 (32%)
237	262 (0,282)	HOMO-4 → LUMO (37%) HOMO-3 → LUMO (36%)
318	316 (0,134)	HOMO → LUMO (95%)

[a] En [nm]. [b] Fuerza de oscilador (entre paréntesis) en unidades atómicas. [c] Hombro.

Si bien el compuesto **9** es estructuralmente similar a **7**, el espectro electrónico de **9** presenta las bandas de absorción ligeramente desplazadas a mayores longitudes de onda.

Particularmente, para la transición HOMO → LUMO, el corrimiento batocrómico podría atribuirse a la contribución de electrones situados en orbitales no enlazantes del átomo de cloro en posición 6 (sustituyente auxocromo), que estabiliza los orbitales  $\pi^*$  localizados en ambos anillos. Este ligero desplazamiento de las bandas de absorción resulta similar a lo observado para el compuesto **6**, descrito en el capítulo 1.

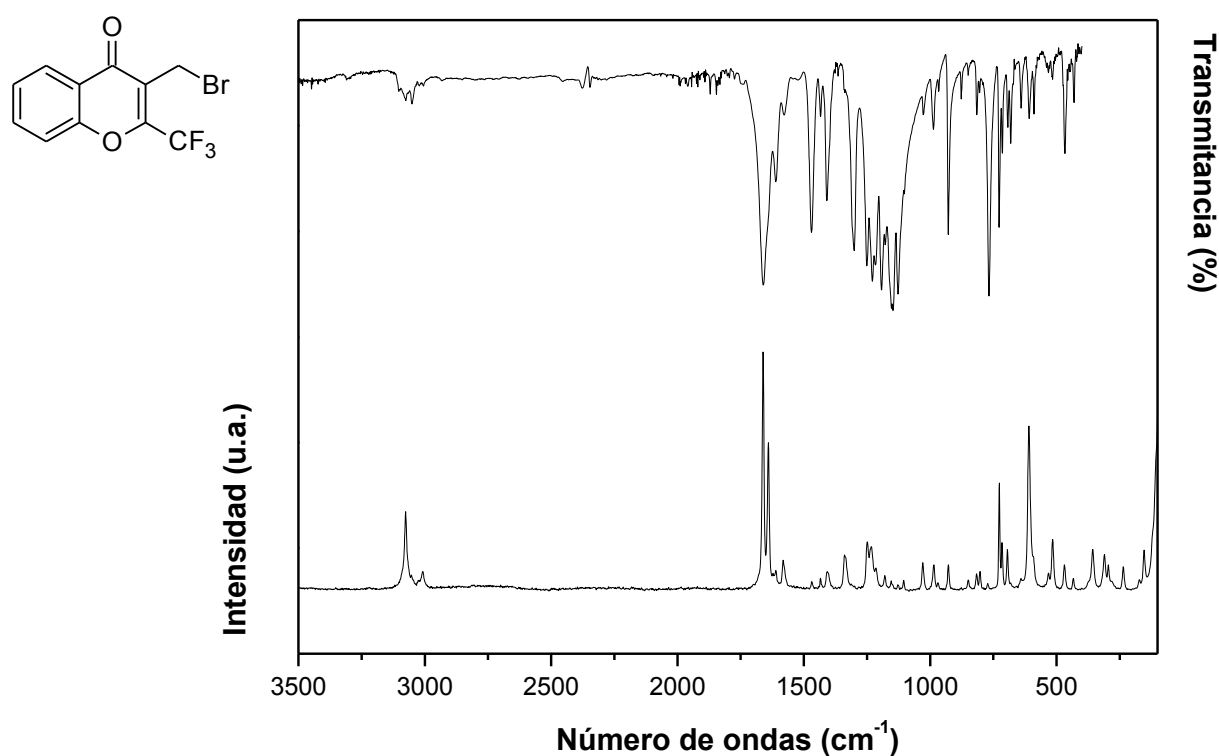


**Figura 2.7.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **9**.

## 2.5 Espectroscopia infrarroja IR y Raman.

Los espectros IR y Raman experimentales de **7** – **9** se muestran las figuras 2.8 – 2.10, respectivamente. Las tablas 2.6 – 2.8 detallan las principales frecuencias observadas y calculadas con el nivel de teoría B3LYP/6-311++g(d,p), junto con la asignación tentativa de los modos normales de vibración más relevantes. Las moléculas pertenecen al grupo puntual  $C_1$ , poseen  $3N-6 = 63$  modos normales de vibración, todos activos en IR y Raman. La numeración utilizada es la propuesta en la figura 2.1.

### 2.5.1 Espectros IR y Raman de **7**.



**Figura 2.8.** Espectros infrarrojo (trazo superior, discos de KBr) y Raman (trazo inferior) de **7** en fase sólida.

Las bandas a 3103 y 3005 cm<sup>-1</sup> (calc. 3224 y 3148 cm<sup>-1</sup>) son atribuidas a los modos de estiramiento antisimétrico y simétrico del grupo -CH<sub>2</sub>, respectivamente. En el espectro Raman se observa solamente una banda débil, a 3007 cm<sup>-1</sup>, asignada al estiramiento simétrico. Los modos de deformación angular y tipo *wagging* del -CH<sub>2</sub> se observan como bandas de intensidad media a 1434 y 1250 cm<sup>-1</sup> (Raman: 1434 y 1249 cm<sup>-1</sup>), respectivamente.

La banda intensa a 1660  $\text{cm}^{-1}$  (calc. 1716  $\text{cm}^{-1}$ ; Raman: 1661  $\text{cm}^{-1}$ ) corresponde al estiramiento del grupo carbonilo (C=O).

Las bandas fuertes IR a 1177, 1128 y 987  $\text{cm}^{-1}$  (Raman: 1154, 1112 y 985  $\text{cm}^{-1}$ ) son atribuidas a los estiramientos antisimétricos y simétrico del grupo trifluorometilo, respectivamente. Además, las bandas de débiles localizadas a 715 y 531  $\text{cm}^{-1}$  (Raman: 716 y 531  $\text{cm}^{-1}$ ) son atribuidas a las deformaciones simétricas y antisimétricas del  $\text{CF}_3$ .

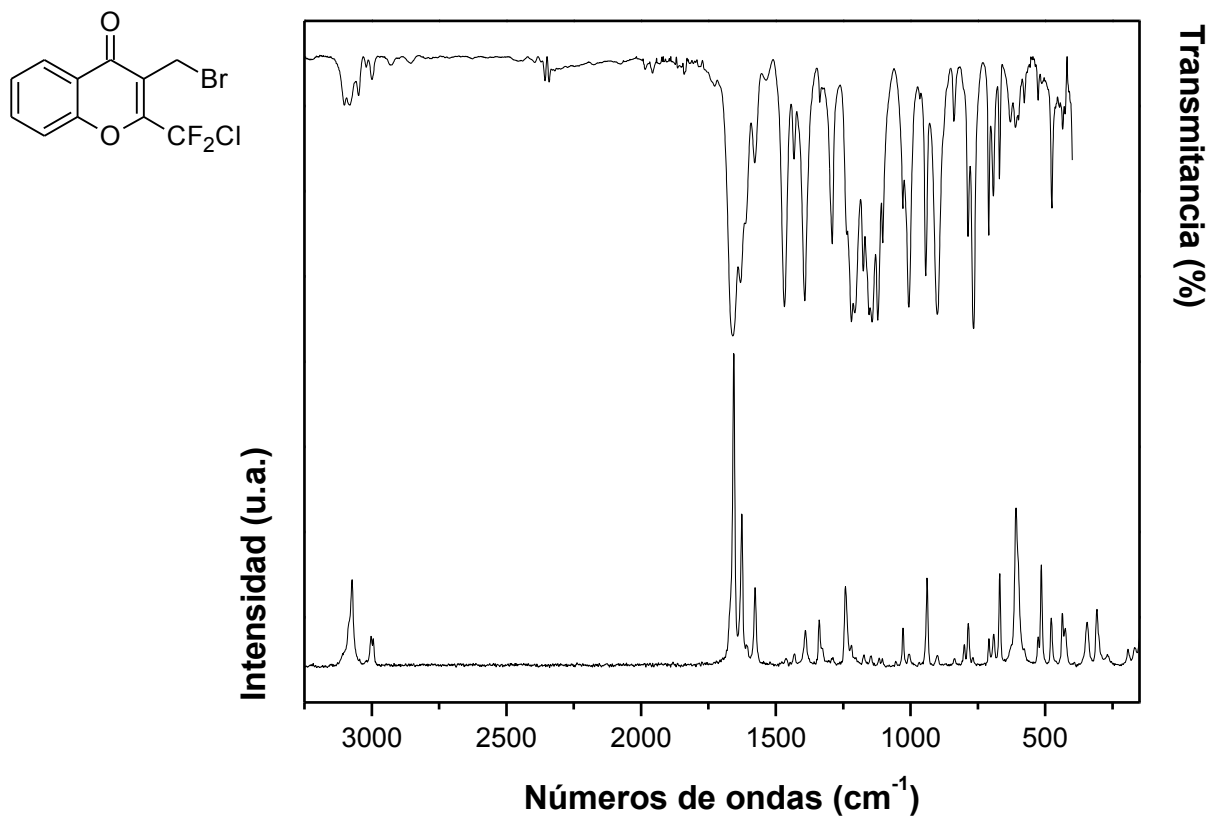
**Tabla 2.6.** Frecuencias experimentales y calculadas más relevantes [ $\text{cm}^{-1}$ ] y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración para 7.

Experimental		Calculado <sup>[b]</sup>		Asignación <sup>[c]</sup>
IR <sup>[a]</sup>	Raman	Frecuencia	Intensidad	
3103(md)	---	3224	4	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$
3075(md)	3075(38)	3199	5	$\nu(\text{C7-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C6-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C5-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C8-H})_{\text{iph}}$
3051(md)	3054(10)	3183	6	$\nu(\text{C5-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C8-H})_{\text{oph}}$
3022(md)	3023(8)	3170	3	$\nu(\text{C7-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C6-H})_{\text{iph}}$
3005(md)	3007(14)	3148	2	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$
1660(mf)	1661(100)	1716	278	$\nu(\text{C=O})$
1640 <sup>sh</sup> (m)	1639(84)	1663	103	$\nu(\text{C3-C2})$ ; $\nu(\text{C4a-C8a})$
1611(d)	1611(13)	1647	28	$\nu(\text{C7-C6})$ ; $\nu(\text{C2-C8a})$
1470(f)	1468(9)	1495	125	$\delta(\text{C3'-H})$ ; $\delta(\text{C7-H})$ ; $\delta(\text{C6-H})$
1434(d)	1434(7)	1488	15	$\delta(\text{CH}_2)$
1409(f)	1406(11)	1407	91	$\delta(\text{C6-H})$ ; $\nu(\text{C4-C3})$ ; $\nu(\text{C2-O1})$ ; $\delta(\text{C3'-H})$
1301(f)	---	1316	130	$\delta(\text{C7-H})$ ; $\delta(\text{C6-H})$ ; $\delta(\text{C5-H})$ ; $\delta(\text{C8-H})$
1250(f)	1249(29)	1262	45	$\rho_{\text{wag}}(\text{CH}_2)$
1229(mf)	1232(29)	1245	78	$\delta(\text{C6-H})$ ; $\delta(\text{C7-H})$ ; $\gamma(\text{C3-C3'-H})$
1216(mf)	1216(18)	1233	47	$\delta(\text{C3-C3'-H})$ ; $\delta(\text{C4a-C5-H})$ ; $\delta(\text{C7-C6-H})$
1192(mf)	1180(13)	1190	101	$\delta(\text{C8-C7-H})$ ; $\delta(\text{C5-C6-H})$ ; $\nu(\text{C3-C3'})$ ; $\nu(\text{C2-O1})$
1177(f)	1154(8)	1180	156	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
1147(mf)	1128(6)	1139	192	$\delta(\text{C6-C5-H})$ ; $\delta(\text{C7-C6-H})$ ; $\delta(\text{C8-C7-H})$
1128(mf)	1112 <sup>sh</sup> (3)	1129	230	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
1102(m)	1105(6)	1118	40	$\rho_{\text{tw}}(\text{CH}_2)$ ; $\delta(\text{C7-C6-H})$ ; $\nu(\text{C2-C2'})$
987(m)	985(14)	991	12	$\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3)$ , $\delta(\text{C4-C3})$ ; $\delta(\text{C3-C2-O})$ ; $\nu(\text{C5-C4a})$
928(f)	927(15)	938	48	$\gamma(\text{C3'-H})$ ; $\delta(\text{C4-C3-C3'})$ ; $\delta(\text{C6-C7-C8})$
---	803(13)	808	5	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$ ; $\gamma(\text{C4-C3'-H})$ ; $\gamma(\text{C7-C8-C8a})$
767(f)	771(5)	779	75	$\gamma(\text{C7-H})$ ; $\gamma(\text{C6-H})$ ; $\gamma(\text{C5-H})$ ; $\gamma(\text{C8-H})$
727(m)	727(53)	728	13	$\gamma(\text{C8a-C8-C7})$ ; $\gamma(\text{C6-C5-C4a})$
715(m)	716(26)	722	18	$\delta_{\text{s}}(\text{CF}_3)$ ; $\gamma(\text{C8a-C8-C7})$
609(d)	609(86)	600	15	$\nu(\text{C3'-Br})$ ; $\delta(\text{C7-C8-C8a})$ ; $\delta(\text{C6-C5-C4a})$
531(md)	531(10)	539	2	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
---	---	513	3	$\delta_{\text{as}}(\text{CF}_3)$
467(m)	469(15)	471	25	$\delta(\text{C4-C3-C2})$ ; $\delta(\text{C4a-C8a-O1})$
431(d)	433(7)	441	4	$\gamma(\text{C6-C5-C4a})$ ; $\gamma(\text{C8a-C8-O1})$
---	310(23)	318	2	$\delta(\text{C3-C3'-H})$
---	153(28)	165	3	$\tau(\text{CF}_3)$

---	---	107	2	$\gamma(\text{C3-C3'-Br})$
---	---	13	<1	$\tau(\text{C2-C6'-F})$

[a] mf, muy fuerte; f, fuerte; m, media; d, debil; md, muy debil; h, hombro. [b] Frecuencias infrarrojas [ $\text{cm}^{-1}$ ]. Nivel de teoría B3LYP/6-311++g(d,p) e intensidades [ $\text{km mol}^{-1}$ ]. [c]  $\nu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\tau$ ,  $\rho_r$ ,  $\rho_{wag}$  y  $\rho_{tw}$  representan modos vibracionales de estiramiento, deformación en el plano, deformación fuera del plano, torsión, *rocking*, *wagging* y *twisting* respectivamente. lph y oph representan modos en fase y fuera de fase.

### 2.5.2 Espectros IR y Raman de 8.



**Figura 2.9.** Espectros infrarrojo (trazo superior, discos de KBr) y Raman (trazo inferior) de 8 en fase sólida.

Las frecuencias vibracionales de los principales grupos funcionales son similares a las observadas para el compuesto **7**, indicando la escasa influencia del átomo de bromo y del sustituyente clorodifluorometilo en los modos de vibración.

El estiramiento del enlace C-Cl se asignó a la banda intensa localizada en 900 cm<sup>-1</sup> (calc. 899 cm<sup>-1</sup>), mientras que el estiramiento C-Br fue atribuido a la banda muy débil a 599 cm<sup>-1</sup> (Raman: 608 cm<sup>-1</sup>).

**Tabla 2.7.** Frecuencias experimentales y calculadas más relevantes [cm<sup>-1</sup>] y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración para **8**.

Experimental		Calculado <sup>[b]</sup>		Asignación <sup>[c]</sup>
IR <sup>[a]</sup>	Raman	Frecuencia	Intensidad	
3102(md)	3087(14)	3230	3	v <sub>as</sub> (CH <sub>2</sub> )
3083(md)	3073(28)	3207	5	v(C5-H) <sub>iph</sub> ; v(C6-H) <sub>iph</sub> ; v(C7-H) <sub>iph</sub> ; v(C8-H) <sub>iph</sub>
----	----	3203	2	v(C5-H) <sub>iph</sub> ; v(C6-H) <sub>oph</sub> ; v(C7-H) <sub>oph</sub> ; v(C8-H) <sub>iph</sub>
3049(md)	3045(5)	3191	6	v(C5-H) <sub>iph</sub> ; v(C7-H) <sub>iph</sub> ; v(C8-H) <sub>iph</sub>
3020(md)	3002(10)	3178	3	v(C5-H) <sub>iph</sub> ; v(C6-H) <sub>oph</sub> ; v(C8-H) <sub>oph</sub>
2999(md)	2994(10)	3145	3	v <sub>s</sub> (CH <sub>2</sub> )
1660(mf)	1672(18)	1713	287	v(C4-O2)
1631(m)	1656(100)	1656	125	v(C2-C3)
1613 <sup>sh</sup> (m)	1626(49)	1645	8	v(C2-C3) <sub>iph</sub> ; v(C5-C6) <sub>iph</sub> ; v(C7-C8) <sub>iph</sub>
1432(d)	1430(5)	1475	21	δ(CH <sub>2</sub> )
1290(m)	1288(4)	1309	52	δ(C6-C5-H); δ(C7-C6-H); δ(C8a-C8-H)
1236(m)	1242(26)	1263	14	ρ <sub>w</sub> (CH <sub>2</sub> )
1175(m)	1173(4)	1214	83	ρ <sub>tw</sub> (CH <sub>2</sub> ); v(C2-C2')
1154(mf)	1145(4)	1188	50	δ(C5-C6-H); δ(C8-C7-H); v(C3-C3'); v(O1-C2)
1143(mf)	1116(3)	1170	15	δ(C4a-C5-H); δ(C5-C6-H); δ(C8a-C8-H)
1121(mf)	1104(3)	1149	162	v <sub>as</sub> (CF <sub>2</sub> ); δ(C3-C3'-H); δ(C5-C6-H)
1103(m)	---	1116	120	ρ <sub>tw</sub> (CH <sub>2</sub> ); δ(C3-C3'-H)
1006(m)	1004(5)	1008	92	v <sub>s</sub> (CF <sub>2</sub> ); ρ <sub>tw</sub> (CH <sub>2</sub> ); δ(C4a-C4-O2) <sub>ip</sub>
943(f)	938(29)	949	35	ρ <sub>rock</sub> (CH <sub>2</sub> ); v(C2'-Cl); δ(C3-C4-O2)
900(mf)	900(4)	899	171	v(C2'-Cl); ρ <sub>r</sub> (CH <sub>2</sub> ); δ(C5-C6-C7)
839(md)	836(3)	852	17	ρ <sub>r</sub> (CH <sub>2</sub> ); δ(C5-C6-C7); v(C2'-Cl)
786(m)	786(14)	793	27	δ(C8a-O1-C2); v(C2'-Cl)
766(mf)	768(4)	774	81	γ(C5-C4-H) <sub>iph</sub> ; γ(C7-C6-H) <sub>iph</sub> ; γ(C8-C7-H) <sub>iph</sub>
709(m)	708(9)	723	14	γ(C4a-C8a-C8); γ(C5-C6-C7); γ(C4-C3-C3')
670(d)	669(30)	675	13	δ(CF <sub>2</sub> ); γ(C8a-O1-C2)
628(md)	---	640	7	δ(C3-C4-O2); δ(C5-C4a-C8a); δ(CF <sub>2</sub> )
611(md)	628(8)	613	16	γ(O1-C2-C3); δ(CF <sub>2</sub> ); γ(C2-C2'-Cl); δ(C7-C8-C8a)
599(md)	608(51)	594	10	v(C3'-Br)
577(md)	579(7)	582	5	δ(C7-C8-C8a); δ(C4a-C5-C6);
475(d)	477(16)	481	28	γ(C3-C3'-Br); γ(O1-C2-C3); γ(C8a-C8-C7)

435(md)	436(17)	439	4	$\gamma(\text{C4a-C5-C6})$ ; $\gamma(\text{C7-C8-C8a})$
426(md)	---	425	2	$\gamma(\text{F-C2'-Cl})$ ; $\delta(\text{O2-C4-C3})$ ; $\delta(\text{C8-8a-O1})$
---	425(13)	418	1	$\gamma(\text{F-C2'-Cl})$ ; $\gamma(\text{C4a-C5-C6})$ ; $\gamma(\text{C7-C8-C8a})$
---	344(15)	345	2	$\gamma(\text{C3-C3'-Br})$ ; $\gamma(\text{C2-C3-C4})$
---	192(6)	195	<1	$\gamma(\text{C2-C2'-Cl})$ ; $\tau(\text{C3-C2-O1-C8a})$
---	168(7)	160	2	$\delta(\text{O1-C2-C2'})$ ; $\tau(\text{C5-C4a-C8a-O1})$
---	145(14)	130	1	$\tau(\text{C5-C6-C7-C8})$ ; $\gamma(\text{C2-C2'-Cl})$
---	---	28	<1	$\tau(\text{C2-CF}_2\text{Cl})_{\text{lph}}$ ; $\tau(\text{C6-CH}_2\text{Br})_{\text{oph}}$

[a] mf, muy fuerte; f, fuerte; m, media; d, debil; md, muy debil; h, hombro. [b] Frecuencias infrarrojas [ $\text{cm}^{-1}$ ]. Nivel de teoría B3LYP/6-311++g(d,p) e intensidades [ $\text{km mol}^{-1}$ ]. [c]  $\nu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\tau$ ,  $\rho_r$ ,  $\rho_{\text{wag}}$  y  $\rho_{\text{tw}}$  representan modos vibracionales de estiramiento, deformación en el plano, deformación fuera del plano, torsión, *rocking*, *wagging* y *twisting* respectivamente. lph y oph representan modos en fase y fuera de fase.

### 2.5.3 Espectros IR y Raman de 9.

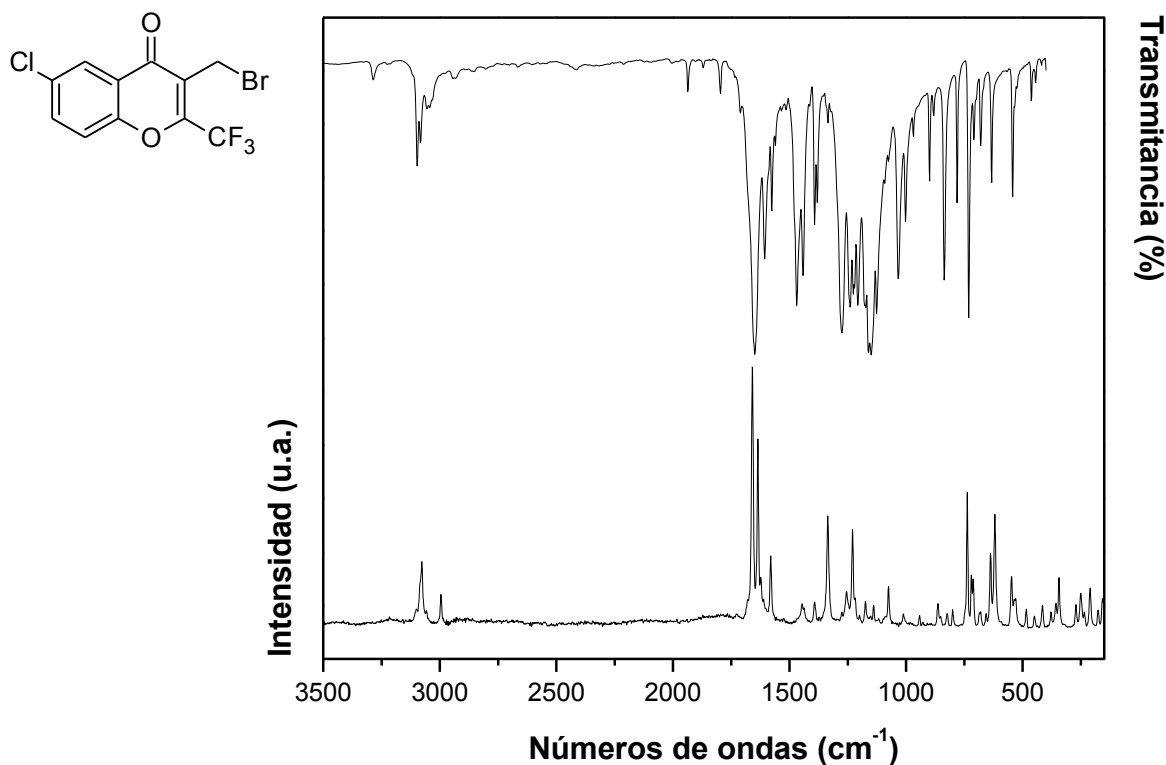


Figura 2.10. Espectros infrarrojo (trazo superior, discos de KBr) y Raman (trazo inferior) de 9 en fase sólida.

La banda atribuida al estiramiento simétrico del grupo CH<sub>2</sub> a 2995 cm<sup>-1</sup> observada en Raman, está desplazada a menores números de onda, ( $\Delta = 12 \text{ cm}^{-1}$ ) respecto a la frecuencia observada en **7**.

El estiramiento del grupo carbonilo (C=O) a 1649 cm<sup>-1</sup> (Raman: 1659 cm<sup>-1</sup>) presenta un corrimiento de 11 cm<sup>-1</sup> respecto al mismo modo vibracional en **7** y **8**, situándose la banda a menores números de ondas.

Por otra parte, el estiramiento del enlace doble C2-C3 en IR a 1606 cm<sup>-1</sup> (Raman: 1636 cm<sup>-1</sup>) exhibe un desplazamiento más significativo, a menores números de ondas, de 34 cm<sup>-1</sup> y 25 cm<sup>-1</sup> respecto al mismo modo en **7** y **8**. El cálculo de NBO predice para **8** (sustituyente CF<sub>2</sub>Cl) interacciones apreciables entre los pares de electrones libres del átomo de cloro y el orbital  $\pi^*$  del enlace doble C2-C3 (LP<sub>Cl</sub>  $\rightarrow$   $\pi^*_{(C2-C3)}$ , 5,12 kcal/mol). Como consecuencia, se debilita el enlace doble C2-C3 ocasionando el desplazamiento de la banda a menores frecuencias. Este hecho se evidencia en la mayor distancia de enlace C2-C3 (1,373 Å) observada para **8** en la estructura elucidada por difracción de rayos X.

Los modos vibracionales correspondientes a los estiramientos C-Cl y C-Br se atribuyeron en IR a las bandas débiles a 680 (Raman: 680 cm<sup>-1</sup>) y 633 cm<sup>-1</sup>, donde las frecuencias teóricas de 680 y 619 cm<sup>-1</sup> guardan buen acuerdo con las experimentales.

**Tabla 2.8** Frecuencias experimentales y calculadas más relevantes [cm<sup>-1</sup>] y asignación tentativa de los modos fundamentales de vibración para **9**.

Experimental		Calculado <sup>[b]</sup>		Asignación <sup>[c]</sup>
IR <sup>[a]</sup>	Raman	Frecuencia	Intensidad	
3097(d)	3101(8)	3224	3	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$
3083(d)	3085(13)	3213	5	$\nu(\text{C5-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C7-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C8-H})_{\text{iph}}$
3055(md)	3077(25)	3212	<1	$\nu(\text{C5-H})_{\text{oph}}$ ; $\nu(\text{C7-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C8-H})_{\text{iph}}$
3042(md)	3056(3)	3199	<1	$\nu(\text{C5-H})_{\text{oph}}$ ; $\nu(\text{C7-H})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C8-H})_{\text{oph}}$
----	2995(13)	3142	3	$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$
1649(mf)	1659(100)	1718	265	$\nu(\text{C=O})$
1606(m)	1636(72)	1662	89	$\nu(\text{C2-C3})$
1576(d)	1623(20)	1639	15	$\nu(\text{C2-C3})_{\text{oph}}$ ; $\nu(\text{C5-C6})_{\text{iph}}$ ; $\nu(\text{C8-C8a})_{\text{iph}}$
1469(m)		1495	182	$\delta(\text{C6-C5-H})$ ; $\delta(\text{C6-C7-H})$ ; $\delta(\text{C7-C8-H})$
---	1445(10)	1477	18	$\delta(\text{CH}_2)$
1442(m)	1438(9)	1455	103	$\delta(\text{C5-C4a-C8a})$ ; $\delta(\text{C6-C7-C8})$ ; $\nu(\text{C4a-C4})$
1275(mf)	1255(14)	1293	227	$\delta(\text{C6-C5-H})$ ; $\delta(\text{C7-C6-H})$ ; $\delta(\text{C8a-C8-H})$
1240(m)	1230(38)	1262	62	$\rho_{\text{w}}(\text{CH}_2)$
1226(m)	1218(14)	1249	155	$\delta(\text{C6-C5-H})$ ; $\delta(\text{C8a-C8-H})$ ; $\nu(\text{C8a-O1})$



1221(m)	---	1234	108	$\rho_{tw}$ (CH <sub>2</sub> )
1207(m)	1200(6)	1226	36	$\nu$ (C4a-C4); $\nu$ (C8-C8a); $\rho_{tw}$ (CH <sub>2</sub> )
1173(m)	1174(10)	1186	268	$\nu_{as}$ (CF <sub>3</sub> )
---	1139(9)	1178	1	$\delta$ (C8a-C8-H); $\nu$ (C3-C3')
1161(mf)	1118(4)	1148	129	$\delta$ (C8a-C8-H); $\delta$ (C7-C8-H); $\rho_{tw}$ (CH <sub>2</sub> )
1149(mf)	1098(4)	1131	221	$\nu_{as}$ (CF <sub>3</sub> )
1126(m)	1091(4)	1128	95	$\rho_{tw}$ (CH <sub>2</sub> ); $\nu_{as}$ (CF <sub>3</sub> )
1033(m)	1011(6)	1011	51	$\nu_s$ (CF <sub>3</sub> ); $\delta$ (C4-C4a-C5); $\delta$ (C6-C7-C8); $\nu$ (C3-C3')
1002(d)	942(5)	948	22	$\rho_r$ (CH <sub>2</sub> )
899(d)	863(10)	871	16	$\rho_r$ (CH <sub>2</sub> ); $\delta$ (C5-C6-C7)
836(m)	---	835	37	$\gamma$ (C6-C7-H); $\gamma$ (C8a-C8-H)
---	824(6)	821	14	$\rho_r$ (CH <sub>2</sub> )
731(m)	737(52)	737	54	$\delta_s$ (CF <sub>3</sub> ); $\nu$ (C2-C2'); $\delta$ (O1-C2-C3)
680(d)	680(7)	680	20	$\nu$ (C6-Cl); $\delta$ (C8-C8a-O1)
633(d)	619(44)	607	23	$\nu$ (C3'-Br)
543(d)	530(12)	548	6	$\delta_{as}$ (CF <sub>3</sub> )
---	---	519	2	$\delta_{as}$ (CF <sub>3</sub> )
462(md)	484(8)	485	12	$\gamma$ (C8a-O1-C2); $\nu$ (C6-Cl); $\delta_{as}$ (CF <sub>3</sub> )
444(md)	449(5)	451	6	$\gamma$ (C4a-C5-C6); $\gamma$ (C7-C8-C8a)
418(md)	415(9)	415	27	$\gamma$ (C7-C8-C8a)
	378(6)	373	2	$\rho_r$ (CH <sub>2</sub> ); $\gamma$ (C2-C2'-F); $\gamma$ (O1-C8a-C8)
		371	1	$\rho_r$ (CH <sub>2</sub> )
	357(10)	353	2	$\delta$ (C5-C6-Cl); $\rho_r$ (CH <sub>2</sub> )
	271(9)	272	1	$\rho_r$ (CF <sub>3</sub> )
	210(16)	204	2	$\gamma$ (C5-C6-Cl); $\rho_r$ (CF <sub>3</sub> )
	157(12)	145	1	$\gamma$ (C3-C3'-Br); $\gamma$ (C5-C6-Cl)
	138(17)	129	1	$\gamma$ (C5-C6-Cl); $\gamma$ (C2-C2'-F)
		48	<1	$\tau$ (C4-C3-C3'-Br)
		17	<1	$\tau$ (CF <sub>3</sub> )

[a] mf, muy fuerte; f, fuerte; m, media; d, debil; md, muy debil; h, hombro. [b] Frecuencias infrarrojas [cm<sup>-1</sup>]. Nivel de teoría B3LYP/6-311++g(d,p) e intensidades [km mol<sup>-1</sup>]. [c]  $\nu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\tau$ ,  $\rho_r$ ,  $\rho_{wag}$  y  $\rho_{tw}$  representan modos vibracionales de estiramiento, deformación en el plano, deformación fuera del plano, torsión, *rocking*, *wagging* y *twisting* respectivamente. lph y oph representan modos en fase y fuera de fase.

## 2.6 Espectrometría de masas

En la tabla 2.9, se presenta la información más relevante obtenida de los espectros de masas de los compuestos **7** – **9**. En todos ellos aparecen picos con abundancias características de los isótopos  $^{79}\text{Br}$  y  $^{81}\text{Br}$ , mientras que **8** y **9** presentan además la contribución  $^{35}\text{Cl}$  y  $^{37}\text{Cl}$ .

**Tabla 2.9** Fragmentos iónicos relevantes de los compuestos **7** – **9**.

<b>7</b> ( $R_{(3)} = \text{CH}_2\text{Br}$ , $R_{(2)} = \text{CF}_3$ )	<b>8</b> ( $R_{(3)} = \text{CH}_2\text{Br}$ , $R_{(2)} = \text{CF}_2\text{Cl}$ )	<b>9</b> ( $R_{(3)} = \text{CH}_2\text{Br}$ , $R_{(6)} = \text{Cl}$ , $R_{(2)} = \text{CF}_3$ )
<b>m/z, (%)</b>	<b>m/z, (%)</b>	<b>m/z, (%)</b>
308, (20) $[\text{M}+2]^+$	326, (5) $[\text{M}+2]^+$	342, (15) $[\text{M}+2]^+$
306, (21) $[\text{M}]^+$	324, (22) $[\text{M}+1]^+$	340, (11) $[\text{M}]^+$
227, (100) $[\text{M}-^{79}\text{Br}]^+$	322, (17) $[\text{M}]^+$	261, (100) $[\text{M}-^{79}\text{Br}]^+$
199, (8)	289, (12)	226, (4) $[\text{M}-^{79}\text{Br} \ ^{35}\text{Cl}]^+$
159, (12)	287, (12) $[\text{M}-^{35}\text{Cl}]^+$	211, (7)
151, (10)	259, (1) $[\text{M}^+-\text{COCl}]^+$	193, (4)
120, (14)	246, (4)	185, (7)
92, (26)	245, (28)	169, (3)
63, (8)	244, (14)	154, (10)
38, (4)	243, (77) $[\text{M}^+-^{79}\text{Br}]^+$	136, (3)
---	208, (100) $[\text{M}^+-^{79}\text{Br} \ ^{35}\text{Cl}]^+$	126, (13)
---	180, (16)	110, (3)
---	151, (12)	98, (6)
---	120, (63)	88, (1)
---	92, (65)	75, (9)
---	63, (22)	63, (13)
---	50, (12)	41, (9)

De la tabla 2.9 se infieren rupturas características para cada compuesto. En la figura 2.11 se muestran, a modo de ejemplo, algunas de las rupturas para el compuesto **8**.

Todas las moléculas (**7** – **9**) presentan el ion  $[\text{M}+2]^+$  (contribución del isótopo  $^{81}\text{Br}$ ). El compuesto **7** muestra el pico base a  $m/z = 227$ , resultado de la ruptura inductiva del enlace C-Br.

El pico base del compuesto **8** ( $m/z = 208$ ), proviene de un reordenamiento (ion par) con pérdida de un fragmento neutro de masa 114. Esta masa es compatible con el interhalógeno BrCl, por lo tanto, se propone la secuencia mostrada en la figura 2.11 con un reordenamiento a través de un ciclo de 6 centros.

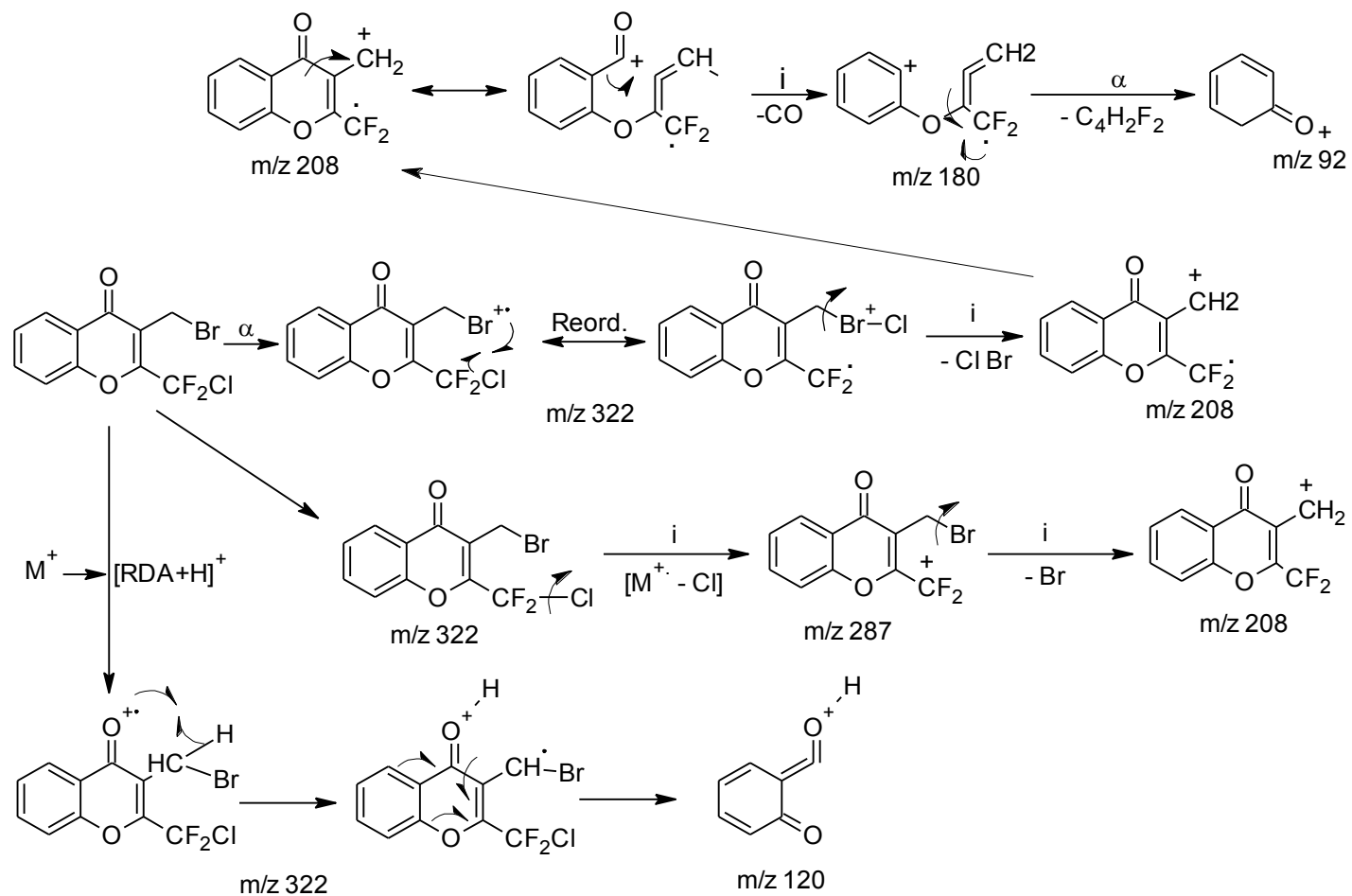


Figura 2.11. Fragmentación propuesta para el espectro de masas de 8.

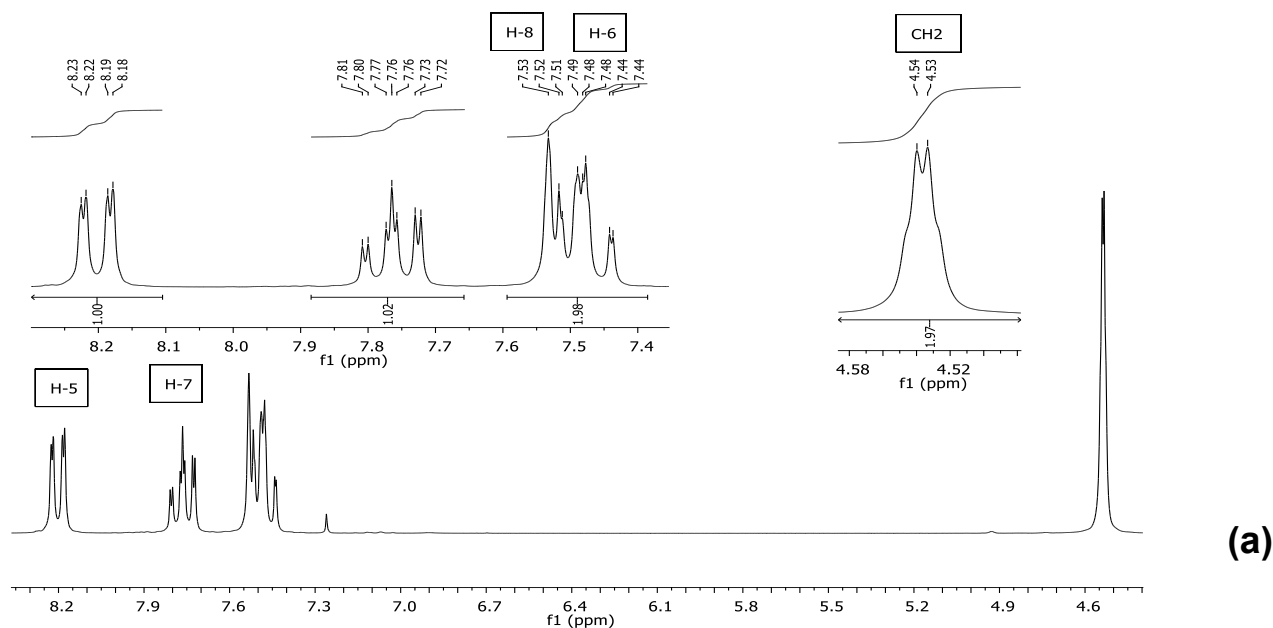
## 2.7 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Se midieron los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$  de **7** – **9**. Los desplazamientos químicos experimentales se compararon con los obtenidos por cálculos químicos cuánticos (ver, métodos experimentales). Los resultados se muestran en la tabla 2.10 y las figuras 2.12 – 2.14 presentan los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  con una asignación detallada. Asimismo, la figura 2.15 a – b muestra las curvas de linealidad entre los desplazamientos químicos experimentales y teóricos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . La numeración propuesta está basada en la figura 2.1.

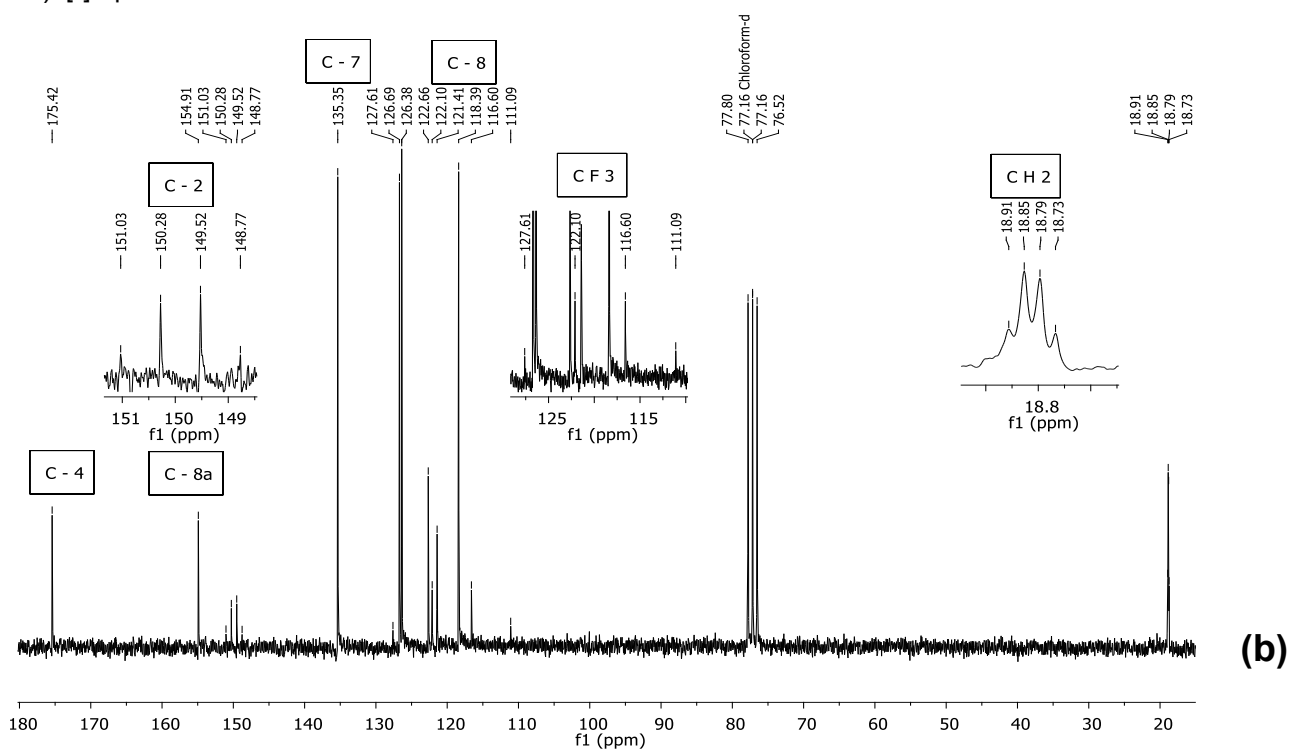
**Tabla 2.10** Comparación entre desplazamientos químicos (ppm) experimentales y calculados (B3LYP/6-311+G (2d,p) de los compuestos **7** – **9**.

	<b>7</b>			<b>8</b>			<b>9</b>		
	Exp. <sup>[a]</sup>	Calc. <sup>[b]</sup>	$\Delta$ <sup>[c]</sup>	Exp.	Calc.	$\Delta$	Exp.	Calc.	$\Delta$
<u>CH<sub>2</sub></u> Br	4,56	4,77	(-0,21)	4,61	4,96	(-0,35)	4,53	4,85	(-0,32)
<b>H-5</b>	8,23	8,63	(-0,4)	8,24	8,64	(-0,40)	8,19	8,6	(-0,41)
<b>H-6</b>	7,52	7,71	(-0,19)	7,50	7,66	(-0,16)	---	---	---
<b>H-7</b>	7,79	7,94	(-0,15)	7,79	7,90	(-0,11)	7,72	7,93	(-0,21)
<b>H-8</b>	7,54	7,70	(-0,16)	7,55	7,69	(-0,14)	7,52	7,53	(-0,01)
<b>C-2</b>	149,9	156,9	(-7,0)	153,5	161,2	(-7,7)	150,1	157,9	(-7,8)
<b>C-3</b>	121,4	131,8	(-10,4)	119,3	127,5	(-8,2)	121,4	130	(-8,6)
<b>C-4</b>	175,4	179,8	(-4,4)	175,7	179,3	(-3,6)	174,5	178,5	(-4,0)
<b>C-5</b>	126,4	132,8	(-6,4)	126,7	132,9	(-6,2)	125,9	132,5	(-6,6)
<b>C-6</b>	126,7	131,0	(-4,3)	126,5	130,6	(-4,1)	132,9	147,4	(-14,5)
<b>C-7</b>	135,4	139,6	(-4,2)	135,3	139,2	(-3,9)	135,7	139,7	(-4,0)
<b>C-8</b>	118,4	121,9	(-3,5)	118,4	122,2	(-3,8)	120,2	123	(-2,8)
<b>C-4a</b>	122,7	128,1	(-5,4)	122,5	128,5	(-6,0)	123,6	129,3	(-5,7)
<b>C-8a</b>	154,9	161,5	(-6,6)	154,8	161,4	(-6,6)	153,3	159,6	(-6,3)
<u>CH<sub>2</sub></u> Br	18,8	36,0	(-17,2)	19,3	36,1	(-16,8)	18,8	36,1	(-17,3)
<u>CF<sub>3</sub></u>	119,4	131,4	(-12,0)	---	---	---	119,9	131,4	(-11,5)
<u>CF<sub>2</sub>Cl</u>	---	---	---	121,2	139,2	(-18,0)	---	---	---

[a]: Exp. = Experimental. [b]: Calc. = Calculado. [c] :  $\Delta = \delta_{\text{exp.}} - \delta_{\text{calc.}}$

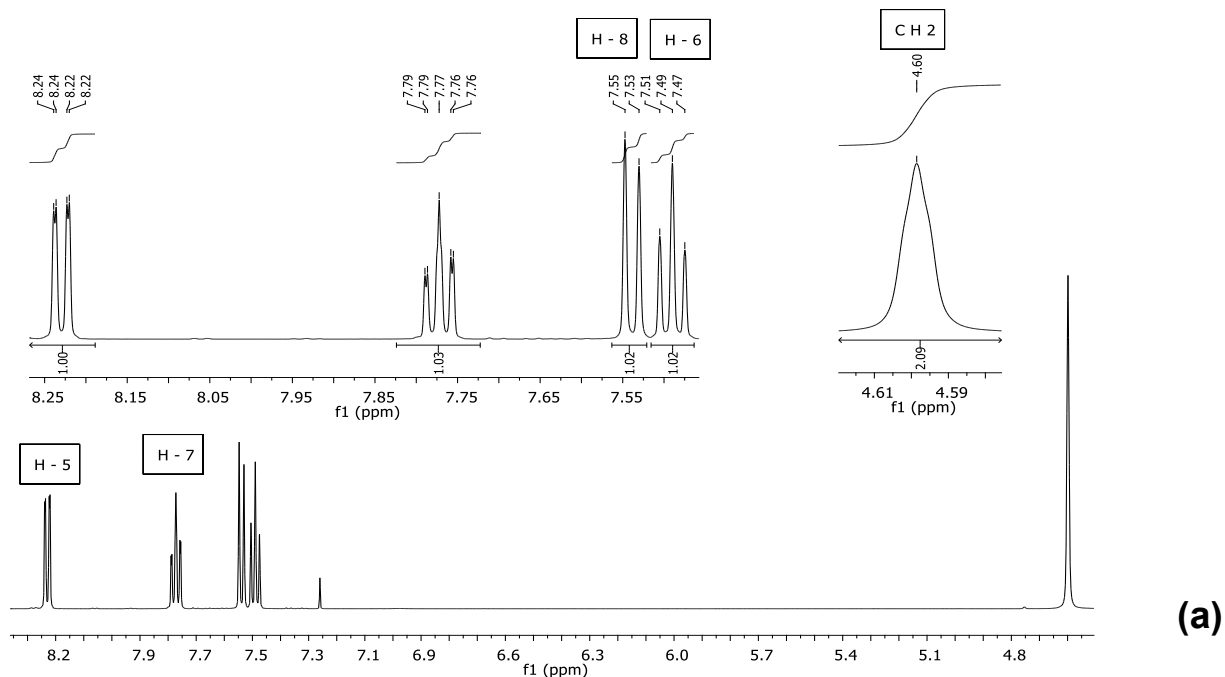


$^1\text{H}$  RMN de 7.  $\delta$  = 8,23 (dd, 1H, H-5,  $J$  = 8 y 1,5 Hz), 7,79 (ddd, 1H, H-7,  $J$  = 9, 7 y 2 Hz), 7,54 (br d, 1H, H-8,  $J$  = 9 Hz), 7,52 (ddd, 1H, H-6,  $J$  = 8, 7 y 1 Hz), 4,56 ppm (q. br [\*], 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $^5J_{\text{H,F}}$  = 1 Hz). [\*]: q. br: cuartete ancho.

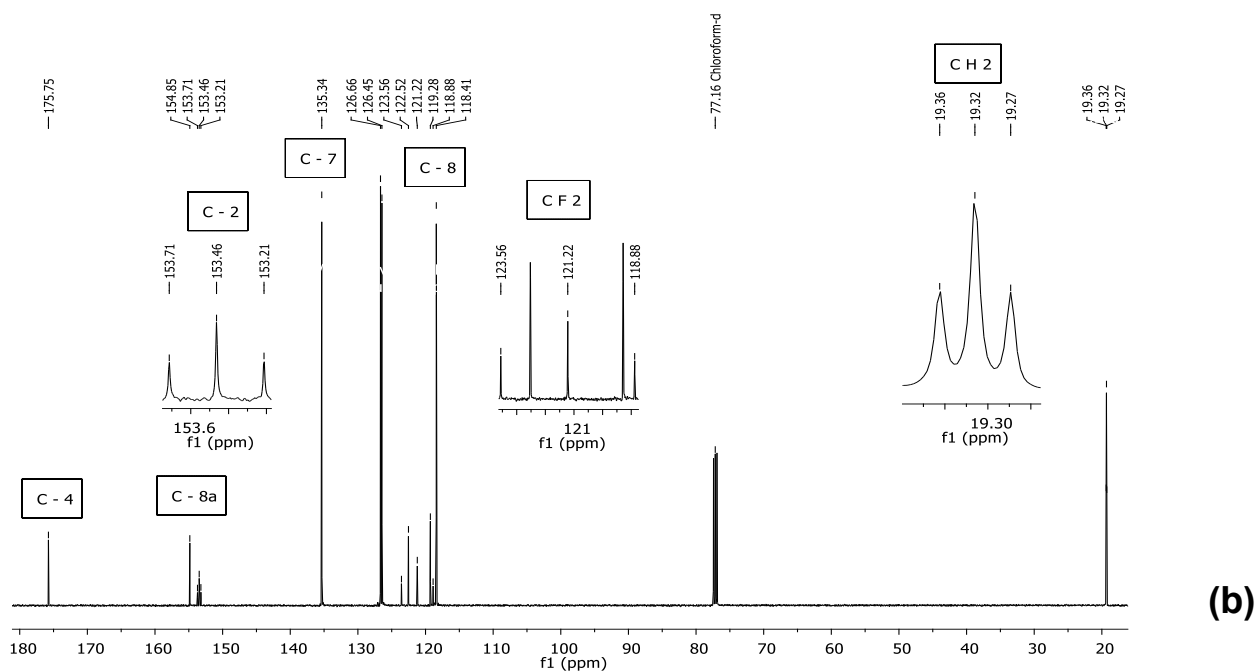


$^{13}\text{C}$  NMR de 7.  $\delta$  = 175,4 (C-4), 154,9 (C-8a), 149,9 (q, C-2,  $J$  = 38 Hz), 135,4 (C-7), 126,7 (C-6), 126,4 (C-5), 122,7 (C-4a), 121,4 (q. br., C-3,  $^3J$  = 1 Hz), 119,4 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $J$  = 277 Hz), 118,4 (C-8), 18,8 ppm (q,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $^4J$  = 3 Hz).

Figura 2.12. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (a) y  $^{13}\text{C}$  (b) del compuesto 7.

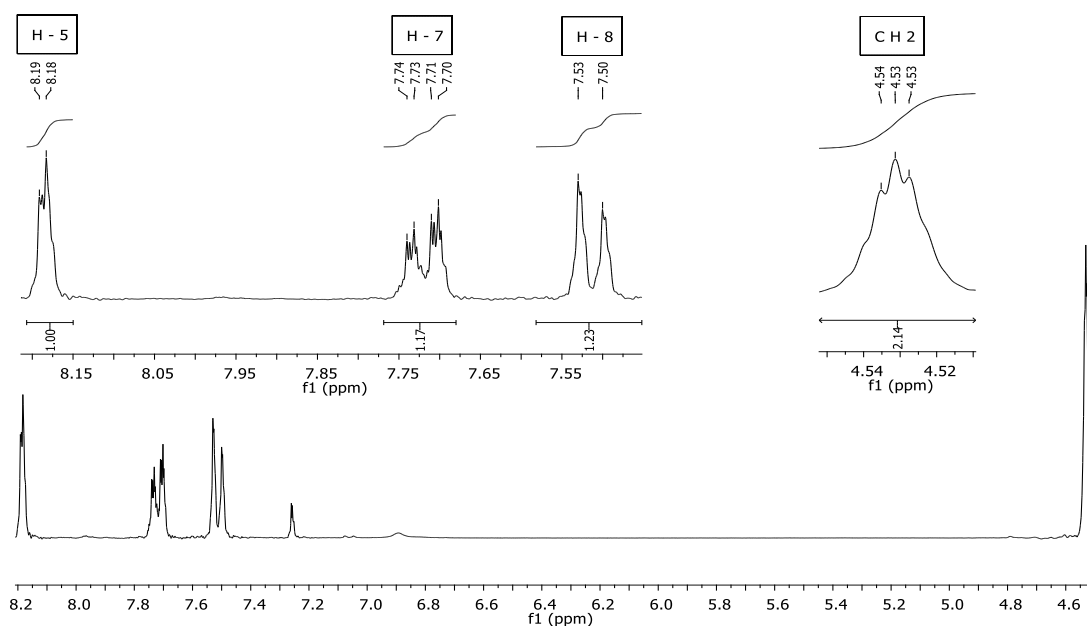


**$^1\text{H}$  RMN de 8.**  $\delta = 8,24$  (dd, 1H, H-5,  $J = 8$  y 1,5 Hz), 7,79 (ddd, 1H, H-7,  $J = 8,5$ , 7 y 1,5 Hz), 7,55 (d, 1H, H-8,  $J = 8,5$  Hz), 7,50 (t, 1H, H-6,  $J = 7,5$  Hz), 4,61 ppm (bs<sup>[\*]</sup>, 2H, CH<sub>2</sub>Br).[\*]: Singlete ancho.



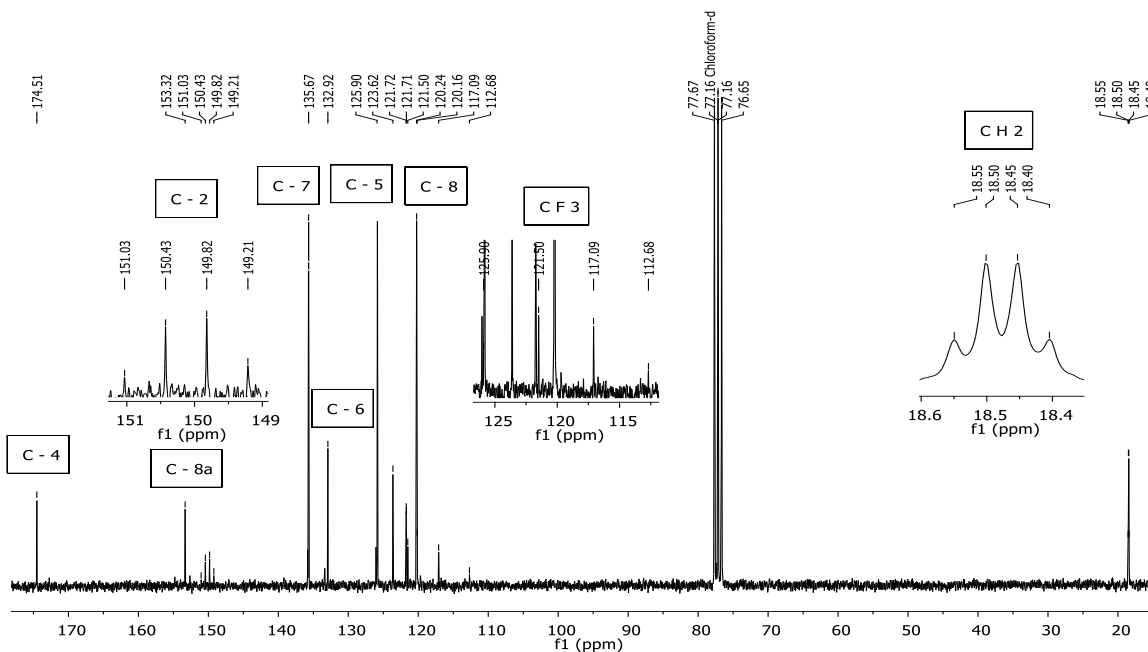
**$^{13}\text{C}$  RMN de 8.**  $\delta = 175,7$  (C-4), 154,8 (C-8a), 153,5 (t, C-2,  $^2J_{C,F} = 31$  Hz), 135,3 (C-7), 126,7 (C-5), 126,5 (C-6), 122,5 (C-4a), 121,2 (t, CF<sub>2</sub>Cl,  $^1J_{C,F} = 294$  Hz), 119,3 (C-3), 118,4 (C-8), 19,3 ppm (t, CH<sub>2</sub>Br,  $^4J_{C,F} = 5$  Hz).

**Figura 2.13.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (a) y  $^{13}\text{C}$  (b) del compuesto 8.



(a)

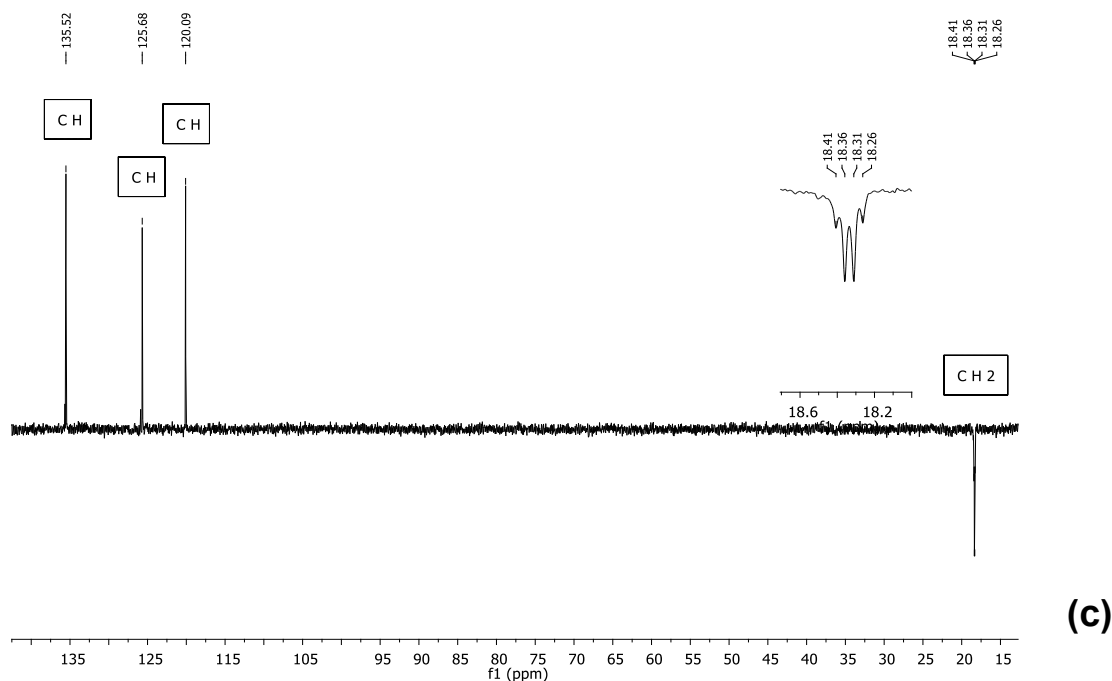
$^1\text{H}$  RMN de **9**.  $\delta = 8,19$  (d, 1H, H-5,  $J = 2,5$  Hz),  $7,72$  (dd, 1H, H-7,  $J = 9$  y  $J = 2,5$  Hz),  $7,52$  (d, 1H, H-8,  $J = 9$  Hz),  $4,53$  (quin. br  $^{\text{[*)}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $^5J_{\text{H,F}} = 1$  Hz). [ $^*$ ]: quin. br: quintuplete ancho.



(b)

$^{13}\text{C}$  RMN de **9**.  $\delta = 174,5$  (C-4),  $153,3$  (C-8a),  $150,1$  (q, C-2,  $J = 38$  Hz),  $135,7$  (C-7),  $132,9$  (C-6),  $125,9$  (C-5),  $123,6$  (C-4a),  $121,4$  (q. br  $^{\text{[*)}$ , C-3,  $J = 1$  Hz),  $120,24$  (C-5),  $120,16$  (C-8),  $119,9$  (q,  $\text{CF}_3$ ,  $J = 277$  Hz),  $18,8$  (q,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $J = 3$  Hz). [ $^*$ ]: q. br: cuartete ancho.





DEPT de 9.

 Figura 2.14. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de **9** (a y b) y espectro DEPT (c).

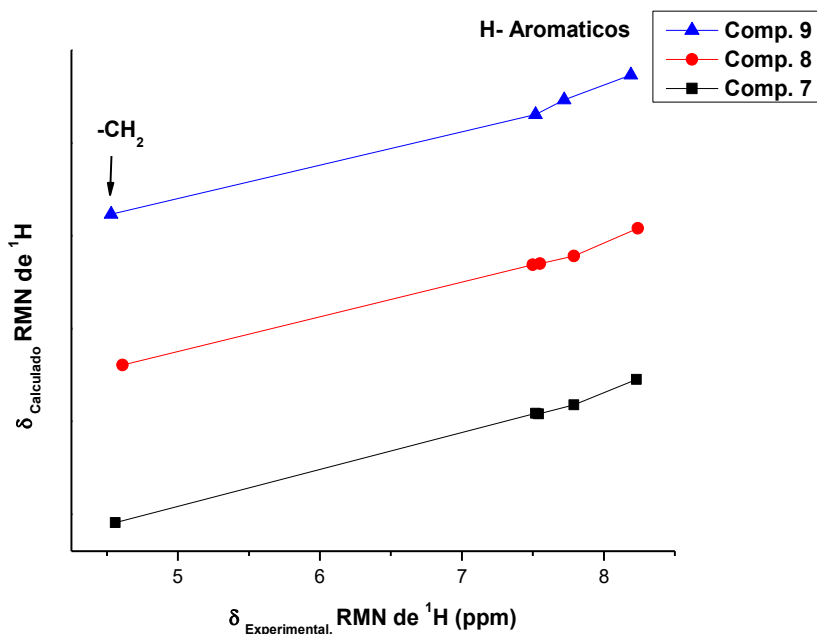
### 2.7.1 Espectros RMN de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .

Los desplazamientos químicos calculados de protón guardan buena concordancia con los experimentales (figura 2.15 a), con valores de  $\Delta = \delta_{\text{exp.}} - \delta_{\text{calc.}}$  entre -0,4 y 0,0 ppm (tabla 2.10), mientras que para el núcleo de  $^{13}\text{C}$ , las desviaciones llegan hasta -18,0 ppm en el carbono del trihalometilo.<sup>12</sup>

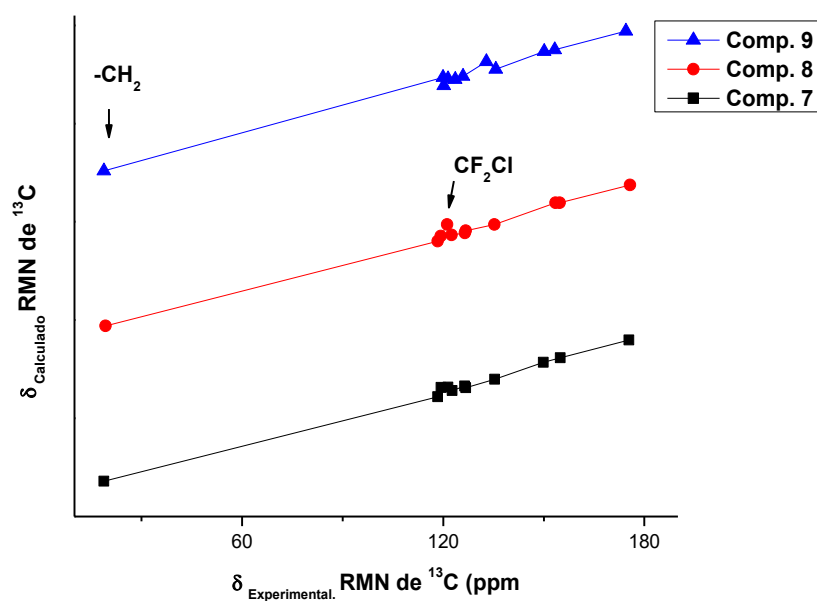
Las divergencias observadas entre los desplazamientos químicos experimentales y teóricos se deben a la influencia del átomo pesado,<sup>13</sup> en este caso debido al átomo de bromo del grupo  $\text{CH}_2\text{Br}$  y los átomos de flúor de los grupos  $\text{CF}_3$  y  $\text{CF}_2\text{Cl}$  (figura 2.15 b). Estas desviaciones son del mismo orden a las observadas para las moléculas del capítulo 1 y pueden ser explicadas con los fundamentos allí esbozados (ver inciso 1.7.1). Discrepancias similares han sido detectadas en tetrahydroisoquinolinas trifluorometiladas.<sup>14</sup>

### 2.7.2 Espectros RMN de $^{19}\text{F}$

Los espectros de RMN de  $^{19}\text{F}$  de **8** y **9** presentan desplazamientos químicos a -55.3 y -65.5 ppm, respectivamente.



(a)



(b)

Figura 2.15. Desplazamientos experimentales y teóricos (ppm) de los compuestos 7 – 9 de RMN de  $^1\text{H}$  (a) y  $^{13}\text{C}$  (b).

## 2.8 Difracción de rayos X

Para los compuestos **7** y **8** se obtuvieron monocristales con calidad suficiente para la elucidación de su estructura por difracción de rayos X. La tabla 2.11 describe los datos del cristal y la tabla 2.12 los principales parámetros estructurales experimentales y calculados de **7** y **8**.

**Tabla 2.11** Datos de las estructuras cristalinas de **7** y **8**.

Parámetros	<b>7</b> ( $R_{(3)} = \text{CH}_2\text{Br}$ , $R_{(2)} = \text{CF}_3$ )	<b>8</b> ( $R_{(3)} = \text{CH}_2\text{Br}$ , $R_{(2)} = \text{CF}_2\text{Cl}$ )
Fórmula empírica	C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> Br F <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> Br Cl F <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Peso fórmula	307,07	323,52
Temperatura (K)	295(2)	293(2) K
Longitud de onda (Å)	1,54184	1,54184
Sistema cristalino	Monoclinic	Triclinico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /c	P-1
a (Å)	7,4616(4)	7,5457(9)
b (Å)	21,1024(8)	12,4441(12)
c (Å)	7,5782(4)	14,0915(13)
α (°)	90,0	11,301(9)
β (°)	114,270(6)	104,074(9)
γ (°)	90,0	99,741(9)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1087,78(9)	1035,5(2)
Z; densidad (calculado, Mg/m <sup>3</sup> )	4; 1,875	4; 1,875
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	5,477	7,202
F(000)	600	632
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0,135 x 0,228 x 0,290	0,563 x 0,218 x 0,046
Rango θ (°) para la colección de datos	4,19 a 73,32	3,57 a 71,99
Rangos de los índices	-8 ≤ h ≤ 9, -25 ≤ k ≤ 25, -9 ≤ l ≤ 5	-5 ≤ h ≤ 9, -15 ≤ k ≤ 13, 17 ≤ l ≤ 1
Reflexiones colectadas	4277	8368
Reflexiones independientes	2145 [R(int) = 0,0160]	4470 [R(int) = 0.0313]
Reflexiones observadas [ $I > 2\sigma(I)$ ]	1856	2741
Cumplimiento (%) para θ = 71.98°	98,0	98,8
Max. y min. transmisión	1,0000; 0,6267	----
Método de refinamiento	Matriz completa de mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>	
Datos / restricciones / parámetros	2145 / 133 / 174	4470 / 0 / 307
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1,079	1,174
Índices R finales <sup>a</sup> [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0,0553, wR2 = 0,1475	R1 = 0,0954, wR2 = 0,2887
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0613, wR2 = 0,1536	R1 = 0,1300, wR2 = 0,3444
Mayor diferencia, pico y valle (e.Å <sup>-3</sup> )	0,931 y -0,861	2,227 y -1,253

$$^a R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, wR_2 = \frac{[\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2 / \sum w(|F_o|^2)^2]^{1/2}}$$

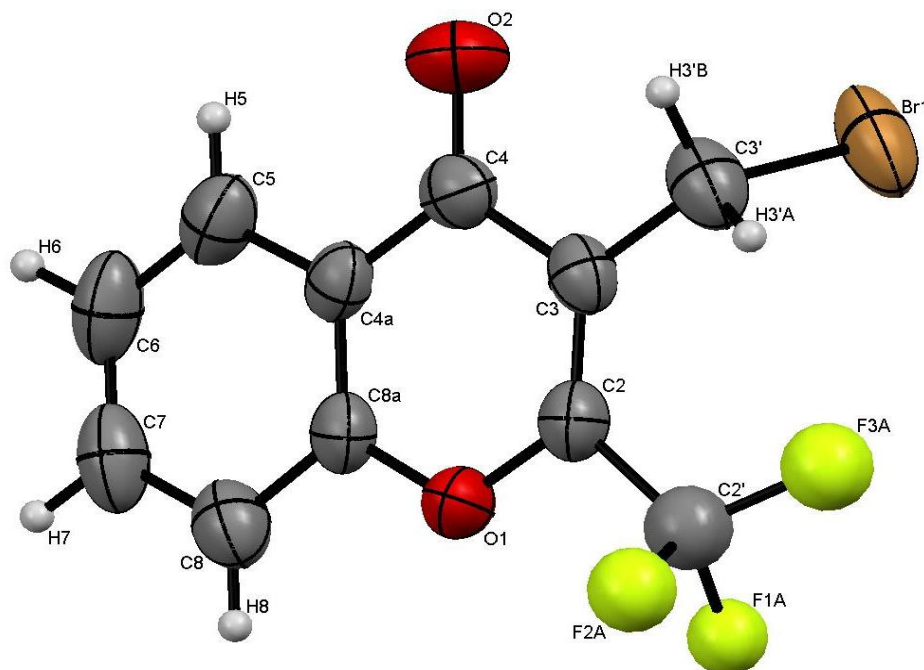
**Tabla 2.12.** Datos seleccionados de longitudes de enlace (Å), ángulos de enlace y ángulos de torsión (°)<sup>a</sup>, experimentales y calculados (B3LYP/6-311++g(d,p)), de **7** y **8**.

Parámetro	<b>7</b> (R <sub>(3)</sub> = CH <sub>2</sub> Br, R <sub>(2)</sub> = CF <sub>3</sub> )		<b>8</b> (R <sub>(3)</sub> = CH <sub>2</sub> Br, R <sub>(2)</sub> = CF <sub>2</sub> Cl)	
	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.
r (C4-O2)	1,220(0)	1,222	1,246(1)	1,222
r (C3-C4)	1,472(5)	1,490	1,443(5)	1,487
r (C2-C3)	1,336(3)	1,354	1,342(3)	1,355
r (C3-C3')	1,495(6)	1,491	1,499(4)	1,490
r (C2-O1)	1,353(1)	1,350	1,357(7)	1,348
r (C2-C2')	1,517(6)	1,523	1,505(9)	1,521
r (C2'-F1)	1,364(7)	1,350	1,322(6)	1,345
r (C2'-F2)	1,310(1)	1,345	1,340(1)	1,343
r (C2'-F3)	1,348(0)	1,340	----	----
r (C3'-Br)	1,954(8)	1,997	1,950(1)	1,997
r (C2'-Cl)	----	----	1,754(3)	1,804
∠ (C4-C3-C3')	115,86	115,4	116,52	115,7
∠ (C2-C2'-F1)	110,71	110,1	112,33	110,5
∠ (C2-C2'-F2)	112,52	110,5	111,86	112,1
∠ (C2-C2'-F3)	113,80	113,4	----	----
∠ (C3-C3'-Br)	110,79	111,3	109,98	111,6
∠ (C2-C2'-Cl)	----	----	113,61	110,4
Φ (C2-C3-C3'-H3'A)	-26,95	-23,9	-27,76	-25,3
Φ (C2-C3-C3'-H3'B)	-145,26	-150,1	-146,41	-151,4
Φ (C3-C2-C2'-F1)	-130,04	-120,64	36,01	-144,3
Φ (C3-C2-C2'-F2)	109,17	120,82	152,34	32,4
Φ (C3-C2-C2'-F3)	6,84	-0,20	----	----
Φ (C2-C2-C3'-Br)	93,87	90,41	92,96	-24,6
Φ (C2-C3-C2'-Cl)	----	----	-85,25	96,1

<sup>a</sup> La numeración de los átomos es la descrita en los diagramas ORTEP de las figuras 2.16 (comp. **7**), 2.19 (comp. **8**).

### 2.8.1 Resultados cristalográficos de 7.

La figura 2.16 muestra el diagrama ORTEP de 7. La lista completa de las distancias interatómicas, ángulos y ángulos diedros se detallan en las tablas del anexo electrónico.

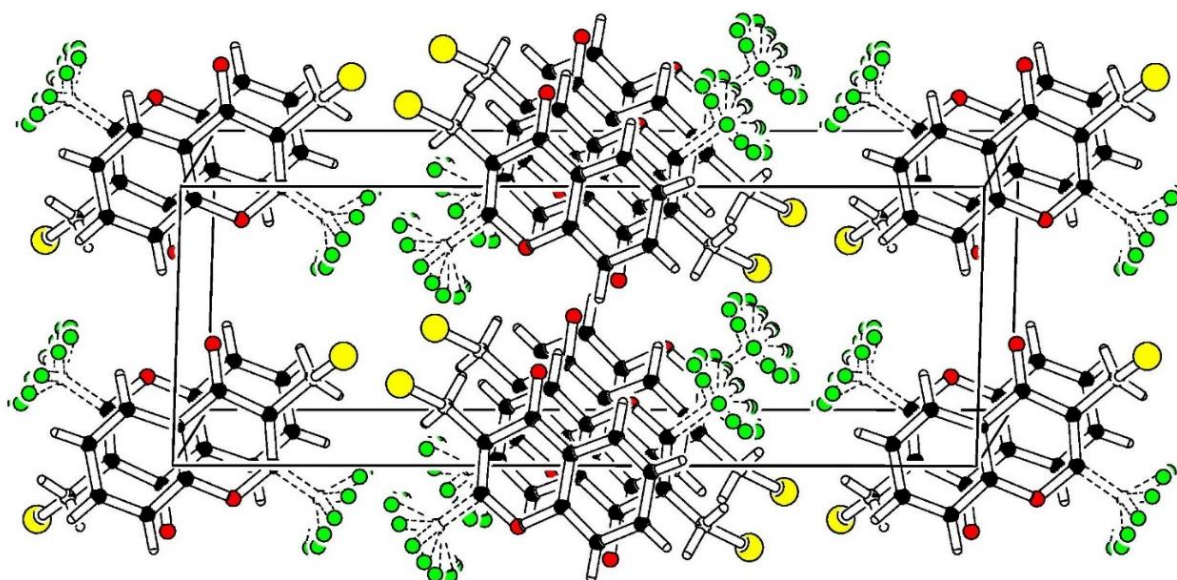


**Figura 2.16.** Diagrama ORTEP de 7, con elipsoides térmicos al 30% del nivel de probabilidad.

Las distancias entre los átomos del anillo fenilo se encuentran en el rango de 1,3642(1)-1,4002(1) Å, concordantes con una estructura de enlaces resonantes. En el anillo heterocíclico, las distancias C-(C=O) de 1,4621(1) y 1,4725(1) Å, que involucran los átomos adyacentes al enlace carbonilo (C3-C4 y C4a-C4), se corresponden con distancias de uniones simples, mientras que C2-C3 muestra un carácter de enlace doble con una distancia de 1,3363(1) Å.

Las longitudes de enlace C-F del grupo trifluorometilo están en el rango de 1,3101(1) a 1,3647(1) Å. Este intervalo relativamente amplio podría deberse a la agitación térmica de los átomos del grupo trifluorometilo en el sólido molecular, que produce un acortamiento sistemático aparente de las longitudes de enlace. La distancia C-Br de 1,9548(1) Å es característica para este tipo de enlace carbono-halógeno<sup>15</sup> y se orienta casi perpendicular al plano del anillo cromona, formando un ángulo diedro (C2-C3-C3'-Br) de 93,9°.

Una característica notable observada en el empaquetamiento cristalino de **7** es el comportamiento del grupo trifluorometilo, que muestra un desorden rotacional alrededor del enlace C-CF<sub>3</sub> (figura 2.17). En esta distribución los átomos de flúor, de color verde en la figura, se encuentran radialmente distribuidos. A cada átomo de flúor le corresponden 4 posiciones con distribución angular uniforme y una ocupación de 0,26(1), 0,18(1), 0,21(1), y 0,36(1). Este tipo de desorden se detectó también en trifluorometil hidracinas.<sup>16</sup> Es probable que el átomo voluminoso de bromo, vecino al CF<sub>3</sub>, deje espacios vacíos lo suficientemente grandes en la red cristalina como para posibilitar el desorden térmico observado. De hecho, el análisis conformacional para la torsión O(1)-C(2)-C(2')-F (ver figura 2.2, sección 2.3) muestra una barrera de energía menor a 0,35 kcal/mol, lo suficientemente baja como para permitir a temperatura ambiente ( $kT_{295K}=0,586$  Kcal.mol<sup>-1</sup>) la ocupación térmica de todos los conformeros rotacionales del grupo CF<sub>3</sub>, observados en la estructura cristalina.

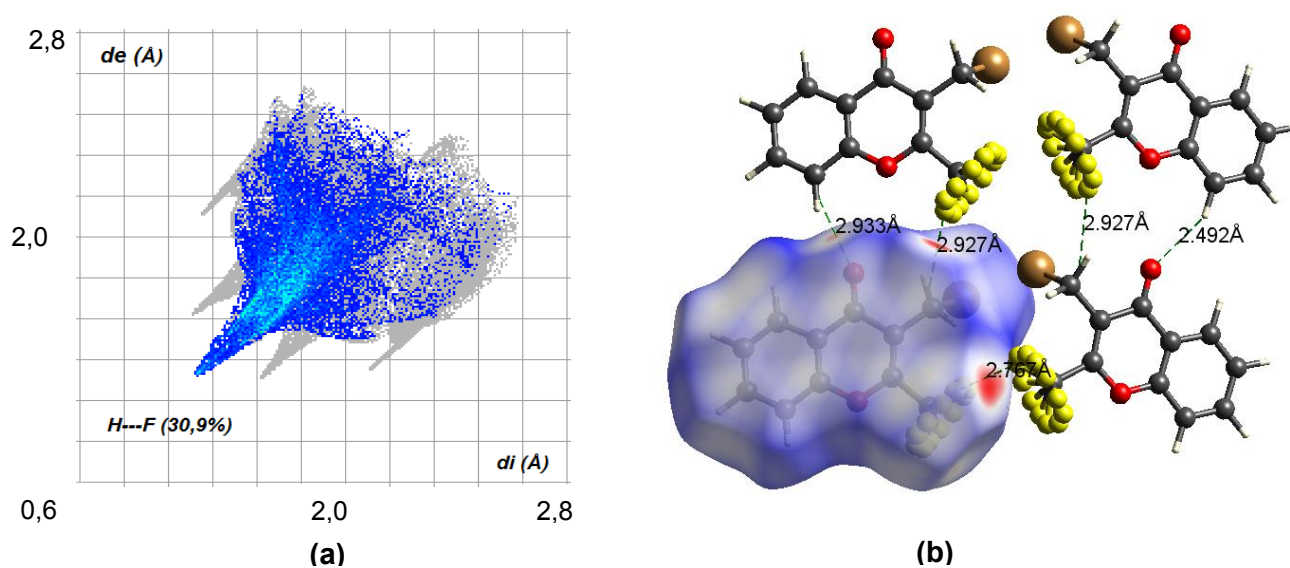


**Figura 2.17.** Empaquetamiento cristalino de **7** proyectado bajo los ejes cristalinos c y b (horizontal). Los átomos de flúor y bromo están representados como esferas de color verde y amarillo, respectivamente.

La conformación que adopta la estructura **7** en la celda unidad puede ser analizada en base a las interacciones intra e intermoleculares observadas en la red cristalina. Para evaluar las mismas se utilizó el programa PLATON<sup>17</sup> y el análisis de la superficie de Hirshfeld con la asistencia del programa Crystal Explorer 3.1.<sup>18</sup>

La conformación observada en la estructura cristalina (figura 2.16) presenta un átomo de flúor en orientación *syn* respecto al enlace doble C2-C3 y resulta similar a la conformación de mínima energía determinada en vacío por cálculos teóricos (figura 2.3).

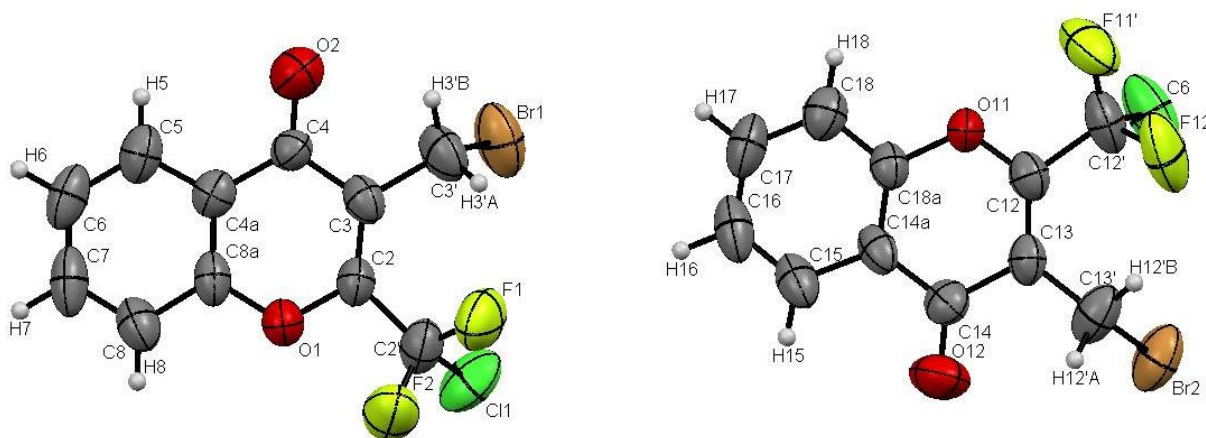
Por otra parte, la figura 2.18 a muestra el gráfico de descomposición 2D (*fingerprint*) para los contactos H···F (30,9 %) de mayor contribución en la superficie de Hirshfeld de **7**. Los contactos se dan entre un átomo de flúor del grupo CF<sub>3</sub> y un átomo de hidrógeno del sustituyente -CH<sub>2</sub>Br (figura 2.18 (b)) de la molécula contigua. La contribución de estabilización es similar a la observada en los compuestos **1** (39,9 %) y **3** (30,7 %) que presentan sustituyentes CF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>H, respectivamente. Asimismo, otros aportes significativos son las interacciones H···O (12,7 %), H···Br (11,6 %) y F···F (5,4%). La superficie de Hirshfeld muestra para esta última un contacto cercano ( $r(\text{F}\cdots\text{F}) = 2,767 \text{ \AA}$ ) entre los grupos CF<sub>3</sub> de moléculas contiguas (Figura 2.18 (b)).



**Figura 2.18.** (a) Gráfico 2D (*fingerprint*) de **7** que muestra el contacto intermolecular H···F. (b) Vista de la superficie de Hirshfeld evaluada con el descriptor  $d_{\text{norm}}$  (distancia de contacto normalizada), mostrando los contactos intermoleculares H···O y H···F.

### 2.8.2 Resultados cristalográficos de 8.

La unidad asimétrica de **8** presenta dos moléculas independientes en el cristal, las que se muestran en la figura 2.19.



**Figura 2.19.** Diagrama ORTEP de las dos moléculas independientes de **8**, con elipsoides térmicos al 50% del nivel de probabilidad.

Los átomos de cloro y bromo de los grupos  $\text{CF}_2\text{Cl}$  y  $\text{CH}_2\text{Br}$  están orientados hacia el mismo lado del plano molecular. El grupo  $-\text{C}(\text{sp}^3)\text{F}_2\text{Cl}$  dispone los dos átomos de flúor y el átomo de cloro en lados opuestos del plano, donde los átomos de flúor están a 0,651 y 0,482 Å y el átomo de cloro a 1,692 Å del mencionado plano, presentando una ligera asimetría.

Las distancias de los enlaces  $r(\text{C2-C3}) = 1,342(3)$  Å y  $r(\text{C=O}) = 1,220(0)$  corresponden a enlaces dobles. Estas distancias descritas son ligeramente más largas que las observadas para las mismas porciones moleculares en **7**. Este leve cambio estructural sugiere un efecto de deslocalización electrónica en **8**, por conjugación entre los enlaces carbonilo y C2-C3. De acuerdo con lo antes sugerido, en el espectro IR de **8** la banda atribuida al estiramiento del enlace doble  $\nu(\text{C2-C3})$  aparece desplazada a menores frecuencias con respecto a la de **7**.

Las distancias observadas para los enlaces C-F son 1,3226(2) y 1,3401(2) Å, mientras que para el enlace C-Cl es de 1,7543(2). Como se muestra en la tabla 2.13, la diferencia en la longitud de los enlaces C-F podría deberse a los distintos tipos de contactos  $\text{H}\cdots\text{F}$  observados en el empaquetamiento cristalino.

El grupo  $-\text{C}(\text{sp}^3)\text{H}_2\text{Br}$  exhibe una estructura tetraédrica con ángulos C-C-Br de  $110,0(7)^\circ$  y  $111,6(6)^\circ$  para cada molécula, mientras que la longitud de enlace C-Br observada es 1,950(9) Å y 1,962(9) Å, respectivamente.



El análisis de los probables enlaces de hidrógeno realizado con el programa PLATON, muestra una serie de interacciones intra/intermoleculares relevantes, que se detallan en la tabla 2.13. Las distancias de los contactos halógeno-halógeno<sup>19</sup> y los enlaces de hidrógeno no clásicos<sup>20</sup> son considerados fuerzas atractivas que contribuyen cooperativamente a estabilizar la red cristalina.

**Tabla 2.13.** Contactos intra e intermoleculares seleccionados de **8** [Å, °].

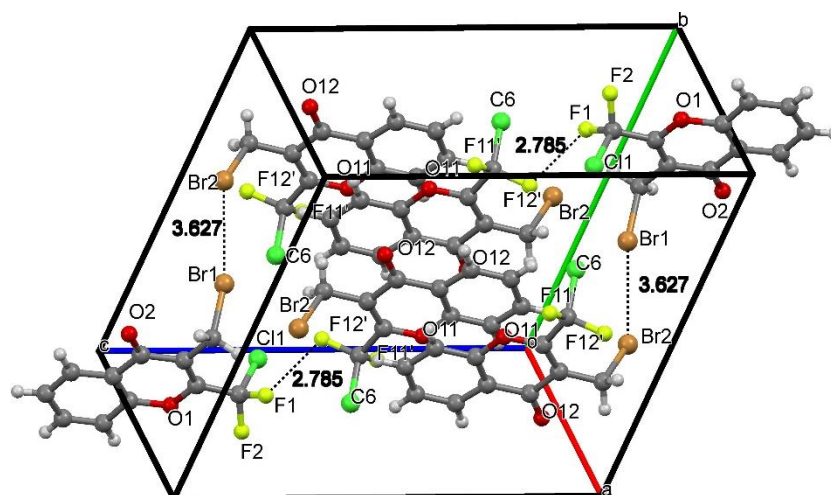
Contactos D-X...A-Y	D-X / A-Y <sup>(*)</sup>	X...A	D...A	D-X...A	X...A-Y
C3'-H3'A...F1-C2'	0,97 / 1,31(1)	2,26	2,93(1)	125,5	103,4
C13'-H12'B...F12'-C12'	0,97 / 1,36(2)	2,17	2,84(2)	125,1	107,0
C8-H8...O12 <sup>i</sup> -C14 <sup>i</sup>	0,93 / 1,23(1)	2,62	3,33(1)	133,5	130,7
C13'-H12'A...O2 <sup>ii</sup> -C4 <sup>ii</sup>	0,97 / 1,224(9)	2,48	3,41(1)	162,7	134,4
C18-H18...O2 <sup>iii</sup> -C4 <sup>iii</sup>	0,93 / 1,224(9)	2,62	3,21(1)	122,0	131,8
C3'-Br1...Br2 <sup>iv</sup> -C13' <sup>iv</sup>	1,95(1) / 1,96(1)	3,621(2)	---	169,2(4)	144,9(4)
C13'-Br2...Br2 <sup>v</sup> -C13' <sup>v</sup>	1,96(1) / 1,96(1)	3,664(2)	---	139,7(4)	139,7(4)
C2'-Cl1...Cl2 <sup>iv</sup> -C12' <sup>iv</sup>	1,76(1) / 1,73(1)	3,619(6)	---	151,7(4)	174,6(4)

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes:

(i) -x, -y, -z+1; (ii) x, y, z-1 (iii) -x+1, -y+1, -z+2; (iv) -x, 1-y, 1-z; (v) -x, 1-y, -z

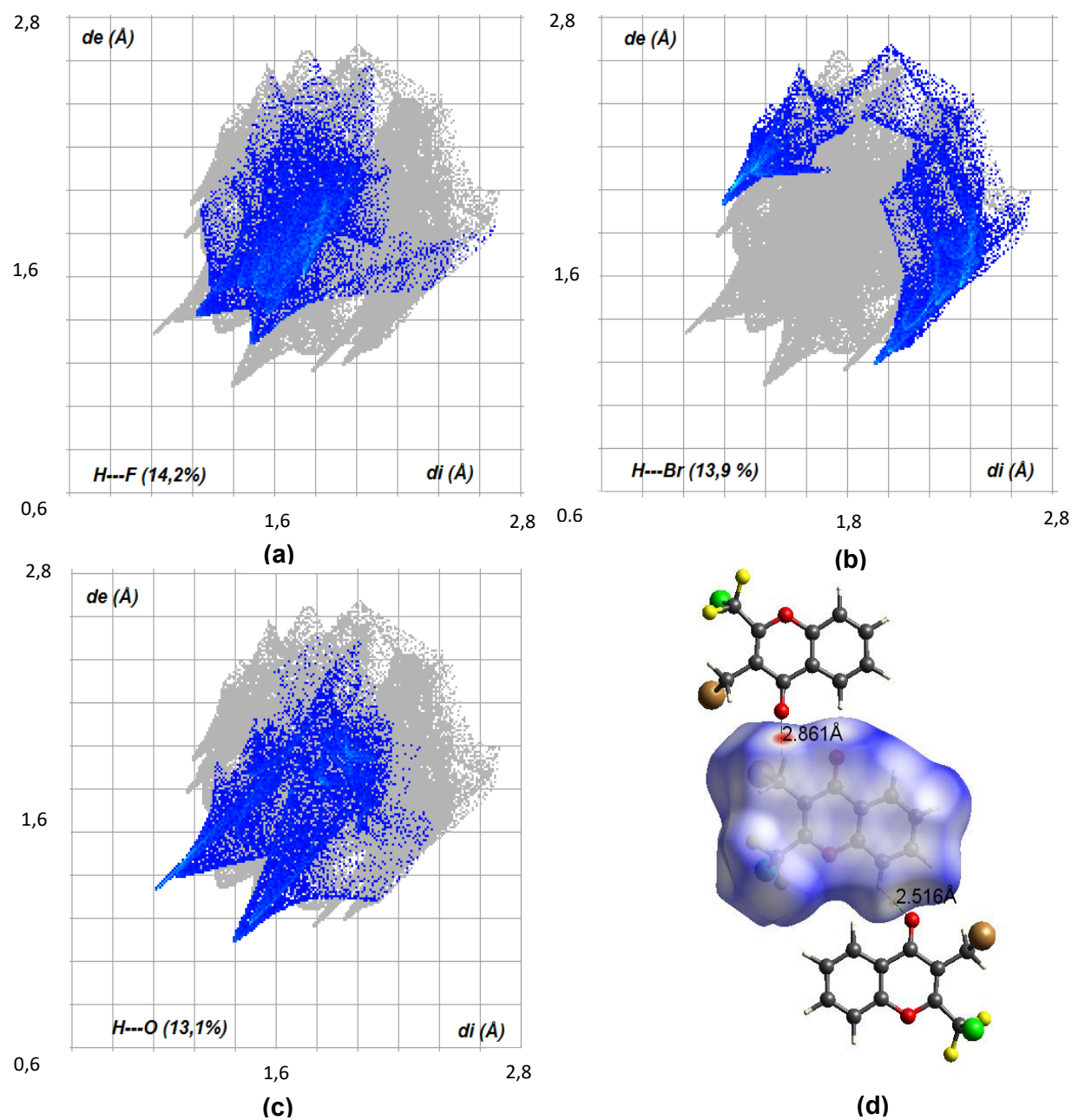
(\*) X = H, Br o Cl y A = O, Br o Cl.

Cuando se analizan los resultados obtenidos por cálculos teóricos, los átomos de cloro y bromo se ubican en la conformación de mínima energía por delante y por detrás del plano molecular de cromona, mientras que en la estructura cristalina se disponen del mismo lado de dicho plano. Este resultado parece, en principio, ser el hecho más distintivo. Analizando en mayor detalle la curva de energía potencial teórica, se observa una conformación similar a la detectada en el cristal pero con una energía ligeramente superior en 0,18 kcal/mol. La posible causa de que la molécula se acomode en el retículo cristalino con una conformación de mayor energía puede explicarse, en parte, por los contactos halógeno-halógeno (C-Cl...Cl-C y C-Br...Br-C). Si bien estas interacciones son débiles, pueden actuar colectivamente en el empaquetamiento cristalino ayudando a definir la conformación finalmente adoptada (figura 2.20).



**Figura 2.20.** Empaquetamiento molecular de **8**. El trazo discontinuo de color negro muestra los contactos intermoleculares halógeno-halógeno.

La figura 2.21 muestra el gráfico de descomposición 2D (*fingerprint*) de **8** de la red cristalina. Los contactos intermoleculares que contribuyen principalmente son los enlaces de hidrógeno H $\cdots$ F (14,2%), H $\cdots$ Br (13,9%), H $\cdots$ O (13,1%) e H $\cdots$ Cl (9,0%), con menores contribuciones de los contactos interhalógenos F $\cdots$ Cl (6,7%), Br $\cdots$ Br (4%), F $\cdots$ F (3,6%) y Cl $\cdots$ Cl (2,3%).



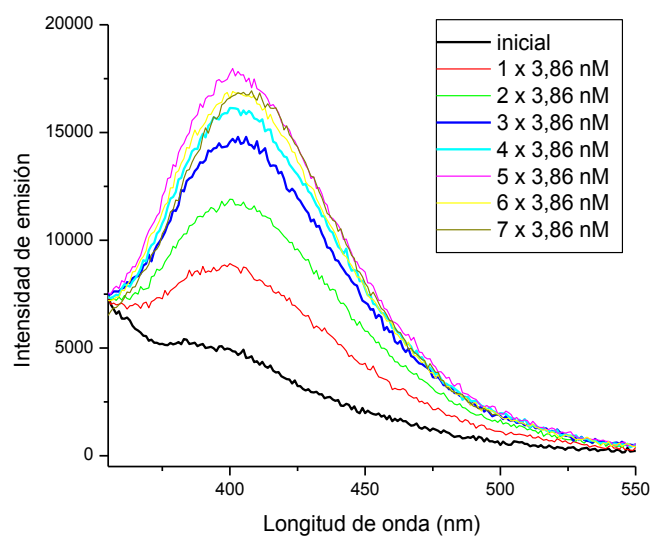
**Figura 2.21.** (a – c) Gráfico 2D (*fingerprint*) de **8** que muestra los contactos intermoleculares de hidrógeno H...F, H...Br y H...O. (d) Vista de la superficie de Hirshfeld evaluada con el descriptor  $d_{\text{norm}}$  (distancia de contacto normalizada), mostrando los contactos intermoleculares H...O.

## 2.9 Espectroscopia de Fluorescencia

Para el compuesto **8** se llevó a cabo medidas de fluorescencia, realizándose un estudio de desactivación fluorescente (*quenching*). El procedimiento inicial fue explorar y localizar un rango de excitación inicial, para luego establecer una longitud de onda fija (306 nm) y registrar el espectro de excitación con la finalidad de localizar el máximo. Posteriormente, se registraron los espectros de emisión de fluorescencia a la longitud de onda de excitación, agregando volúmenes fijos de una solución de concentración constante (figura 2.22).

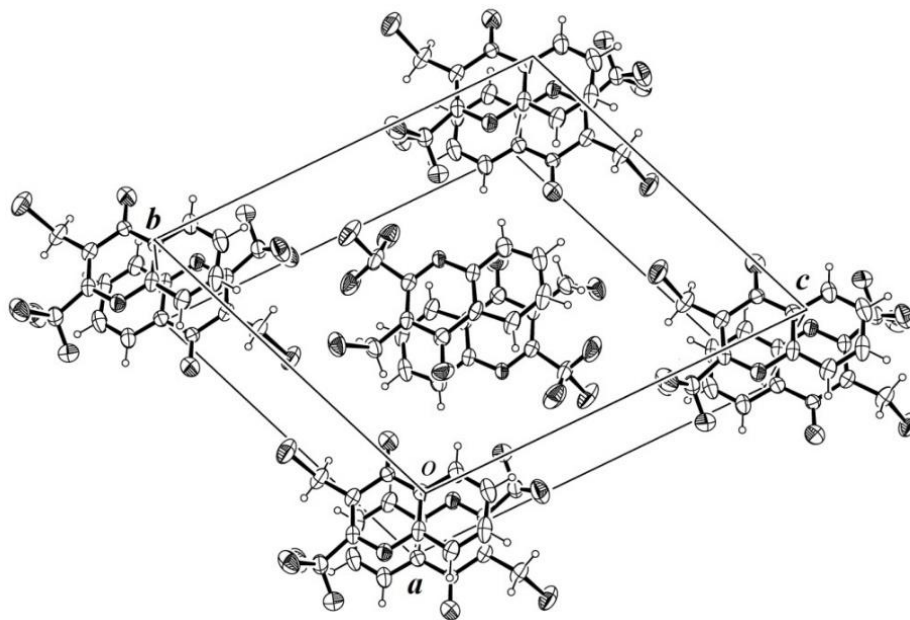
La banda de emisión está comprendida entre 350 – 550 nm con un máximo a 402 nm. Se observa que el espectro de emisión muestra un significativo corrimiento hacia el rojo en comparación con el espectro UV-Vis (figura 2.4). Esto sugiere que la geometría del estado excitado difiere apreciablemente de la del estado fundamental, haciendo evidente el carácter antienlazante del electrón promovido en el tránsito electrónico, como se discutió en el cálculo teórico del espectro UV-Vis.

La figura 2.22 muestra en un solo gráfico los espectros de emisión superpuestos, donde se observa que la intensidad de la fluorescencia aumenta con el agregado de volúmenes fijos de solución de concentración constante (3,86 nmoles). Esta tendencia es casi lineal, pero comienza a decrecer cuando el número de agregados llega a 5 x 3,86 nmoles. Este hecho pone de manifiesto la disminución del número de emisores lo que podría ser explicado por procesos de desactivación, auto-absorción o de asociación. Sin embargo, al no haberse agregado otras moléculas a la solución resulta lógico descartar fenómenos de desactivación asociados al propio soluto y a la auto-absorción dando lugar a la formación de dímeros. Este hecho es corroborado por las características observadas en el empaquetamiento cristalino donde las moléculas están ordenadas a lo largo del eje *a*, con distancias de contacto de 3,5 y 3,8 Å entre los anillos fusionados, que favorecen las interacciones intermoleculares  $\pi-\pi$  (figura 2.23).



**Figura 2.22.** Espectro de fluorescencia de **8**, a partir de una concentración de 3,86  $\mu\text{M}$  (trazo color negro) y agregado constante de alícuotas de 3,86 nmoles. El trazo de color rojo indica el máximo de intensidad de emisión y los trazos de color verde y azul muestran una disminución de la misma.

Por lo tanto, la disminución de la intensidad de fluorescencia se podría atribuir a un proceso de formación de dímeros (*quenching* estático), que proporciona evidencia de las interacciones intermoleculares similar a lo que ocurre en el empaquetamiento cristalino. Las posibles interacciones  $\pi-\pi$  observadas en el empaquetamiento cristalino entre los anillos de cromona se muestran en la figura 2.23.



**Figura 2.23.** Empaquetamiento cristalino de **8** que muestra el apilamiento (*stacking*) de los anillos cromona con las probables interacciones  $\pi - \pi$ .

## 2.10 Conclusiones

El procedimiento de síntesis utilizado para la monobromación del grupo metilo en posición 3 resultó apropiado. Se presentan tres derivados nuevos (**7** – **9**), con rendimientos que van desde moderados a cuantitativos (50 – 100 %). Estos nuevos compuestos posibilitan una posterior sustitución del halógeno, debido a que el enlace polarizado C-Br torna a este carbono un centro electrofílico de reactividad moderada.

El análisis conformacional predice que el átomo de bromo para las tres estructuras estudiadas (**7** – **9**) se encuentra casi perpendicular al plano molecular, con valores de ángulo diedro  $\phi$  (C2C3-C3'Br) próximos a  $90^\circ$  (conformación *gauche*). Por otra parte, las estructuras más abundantes **7A** y **9A** orientan un átomo de flúor, del grupo CF<sub>3</sub>, *syn* respecto al enlace doble C2-C3, mientras que en **8A** el átomo de cloro (CF<sub>2</sub>Cl) adopta una conformación *gauche*, por lo que los átomos de bromo y cloro se orientan por delante y detrás del plano molecular cromona.

Las características conformacionales de **7** y **8** obtenidas por cálculos teóricos difieren de las observadas por difracción de rayos X, resultando coincidente solo la orientación del átomo de bromo en posición 2. Una posible explicación de la preferencia conformacional de los sustituyentes CH<sub>2</sub>Br, CF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>Cl se obtuvo mediante el estudio de las interacciones intermoleculares observadas en el empaquetamiento cristalino y fueron cuantificadas por el análisis de la superficie de Hirshfeld.

El análisis de la superficie de Hirshfeld para **7** mostró una contribución significativa de contactos tipo puente de hidrógeno F...H (30,9%), dado por el sustituyente trifluorometilo sustituido en posición 2. El desorden térmico y ocupancia de los átomos de flúor observado en la red cristalina de **7** pudo ser evaluada por cálculos teóricos, observándose una baja barrera rotacional (0,33 Kcal/mol) para la torsión  $\tau_2$  (O1-C2-C2'-F) que conecta esta porción estructural al anillo cromona.

La conformación teórica **8B** con una energía 0,18 kcal/mol mayor de resultó coincidente con la elucidada por difracción de rayos X. Los átomos del cloro y bromo se ubican en el mismo lado del plano molecular. El análisis de la estructura cristalina mostró que esta configuración resulta del aporte cooperativo de diversos contactos intermoleculares y los mayoritarios son los enlaces de hidrógeno H...F, H...Br, H...O y H...Cl con un aporte relevante de contactos interhalógenos débiles Cl...Cl y Br...Br. Asimismo, para **8** se realizó un estudio de desactivación

fluorescente (*quenching*), donde se infiere que la disminución de la fluorescencia observada guarda relación con las interacciones intermoleculares para formar dímeros.



## 2.11 Referencias

1. (a) Ellis, G. P., *The chemistry of heterocyclic compounds, chromenes, chromanones, and chromones*. John Wiley & Sons: 2009; Vol. 31; (b) Ellis, G. P.; Thomas, I. L., Benzopyrones. Part X. Bromination of chromones and coumarins with dibromoisocyanuric acid. Nitrations of chromones. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1973**, 2781-2785.
2. Sosnovskikh, V. Y., Synthesis and reactions of halogen-containing chromones. *Russian chemical reviews* **2003**, 72 (6), 489-516.
3. M Tome, S.; MS Silva, A.; MM Santos, C., Synthesis and transformation of halochromones. *Current Organic Synthesis* **2014**, 11 (3), 317-341.
4. Bugera, M. Y.; Tarasenko, K. V.; Kukhar, V. P.; Röschenthaler, G.-V.; Gerus, I. I., Synthesis and properties of  $\alpha$ -bromomethyl-substituted  $\beta$ -ethoxyvinyl polyfluoroalkyl ketones. *Synthesis* **2013**, 45 (22), 3157-3163.
5. Kemp, D. S.; Hanson, G., New protective groups for peptide synthesis. 4. Chromone-derived protection for amine and carboxyl functions. *The Journal of Organic Chemistry* **1981**, 46 (24), 4971-4975.
6. Alonso, R.; Bossi, A., Synthesis of hormothamnione. *Tetrahedron Letters* **1988**, 29 (7), 735-738.
7. (a) Silva, A. M.; Vieira, J. S.; Brito, C. M.; Cavaleiro, J. A.; Patonay, T.; Levai, A.; Elguero, J., Bromination and azidation reactions of 2-styrylchromones. New syntheses of 4 (5)-aryl-5 (4)-(2-chromonyl)-1, 2, 3-triazoles. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly* **2004**, 135 (3), 293-308; (b) Bhatnagar, S.; Kaushik, S.; Sahi, S., Stereoselective Bromination of 2-Vinyl Chromones Using NBS. *Synthetic Communications®* **2010**, 41 (2), 219-226.
8. Huang, W.; Ding, Y.; Miao, Y.; Liu, M.-Z.; Li, Y.; Yang, G.-F., Synthesis and antitumor activity of novel dithiocarbamate substituted chromones. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 44 (9), 3687-3696.
9. Saari, W. S.; Wai, J. S.; Fisher, T. E.; Thomas, C. M.; Hoffman, J. M.; Rooney, C. S.; Smith, A. M.; Jones, J. H.; Bamberger, D. L., Synthesis and evaluation of 2-pyridinone derivatives as HIV-1-specific reverse transcriptase inhibitors. 2. Analogs of 3-aminopyridin-2(1H)-one. *Journal of Medicinal Chemistry* **1992**, 35 (21), 3792-3802.
10. Venkateswararao, E.; Sharma, V. K.; Manickam, M.; Yun, J.; Jung, S.-H., Synthesis and SAR studies of bis-chromenone derivatives for anti-proliferative activity against human cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2014**, 24 (22), 5256-5259.
11. Berliner, E.; Berliner, F., Hyperconjugation. III. Relative Rates of Bromination of Twelve Monoalkylbenzenes. *Journal of the American Chemical Society* **1949**, 71 (4), 1195-1200.
12. Morisso, F. D. P.; Stassen, H.; Livotto, P. R.; Costa, V. E. U.,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  chemical shift calculations for 12-oxa-pentacyclo [6.2. 1.1 6, 9. 0 2, 7. 0 2, 10] dodeca-4-eno systems using GIAO method at different levels of theory. *Journal of Molecular Structure* **2005**, 738 (1), 281-290.
13. Neto, A. C.; Ducati, L. C.; Rittner, R.; Tormena, C. F.; Contreras, R. H.; Frenking, G., Heavy halogen atom effect on  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shifts in monohalo derivatives of cyclohexane and pyran. Experimental and theoretical Study. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2009**, 5 (9), 2222-2228.
14. Cakmak, I., GIAO calculations of chemical shifts in enantiometrically pure 1-trifluoromethyl tetrahydroisoquinoline alkaloids. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2005**, 716 (1), 143-148.
15. Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R., Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1987**, (12), S1-S19.

16. Sosnovskikh, V. Y.; Irgashev, R.; Moshkin, V.; Kodess, M., Reaction of 3-(polyfluoroacyl) chromones with hydrazines: new regioselective synthesis of R F-containing pyrazoles. *Russian Chemical Bulletin* **2008**, 57 (10), 2146-2155.
17. Spek, A. L., Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography* **2009**, 65 (2), 148-155.
18. Wolff, S.; Grimwood, D.; McKinnon, J.; Turner, M.; Jayatilaka, D.; Spackman, M., Crystal Explorer. *The University of Western Australia* **2012**.
19. (a) Metrangolo, P.; Resnati, G.; Pilati, T.; Liantonio, R.; Meyer, F., Engineering functional materials by halogen bonding. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2007**, 45 (1), 1-15; (b) Metrangolo, P.; Meyer, F.; Pilati, T.; Resnati, G.; Terraneo, G., Halogen bonding in supramolecular chemistry. *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, 47 (33), 6114-6127.
20. Desiraju, G. R.; Steiner, T., *The weak hydrogen bond: in structural chemistry and biology*. Oxford University Press on Demand: 2001; Vol. 9.

## CAPÍTULO 3

### 3 2-Trifluorometilcromonas 3-R-metil-sustituidas (R = CN, NO<sub>2</sub>, OH, Ftal, SCN, N<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>)

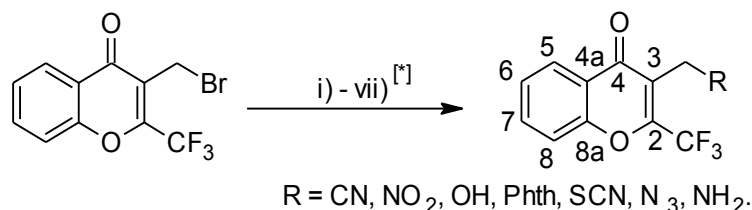
#### 3.1 Introducción

En este capítulo se abordan los estudios teóricos y experimentales de siete compuestos nuevos por espectroscopia vibracional (IR y Raman), electrónica (UV - visible), de RMN (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F) y espectrometría de masas. Además, se empleó difracción de rayos X en monocristal para elucidar la estructura cristalina de algunas de las moléculas. Los compuestos estudiados en este capítulo son: 3-cianometil-2-trifluorometilcromona (**10**), 3-nitrometil-2-trifluorometilcromona (**11**), 3-hidroximetil-2-trifluorometilcromona (**12**), 3-ftalimidoilmetil-2-trifluorometilcromona (**13**), 3-tiocianometil-2-trifluorometilcromona (**14**), 3-azidometil-2-trifluorometilcromona (**15**), 3-aminometil-2-trifluorometilcromona (**16**).

Las 2-trifluorometilcromonas presentadas en este capítulo son el resultado de la funcionalización en posición 3 de 3-bromometil-2-trifluorometilcromona (**7**) por acción de distintos nucleófilos. Estas nuevas cromonas son potenciales centros reactivos para sintetizar nuevos derivados heterocíclicos. Además, a través de un trabajo en colaboración, para cuatro de los siete derivados se realizaron cálculos de acoplamiento molecular (*docking*), con la finalidad de evaluar las interacciones con la enzima PLA<sub>2</sub> (código, PDB 2QOG), identificada en el veneno de la serpiente *Crotalus durissus terrificus*.

#### 3.2 Síntesis

La síntesis de los compuestos **10** – **16** se realizó utilizando 3-bromometil-2-trifluorometilcromona como reactivo de partida. Los procedimientos de síntesis de cada compuesto están descriptos en el Anexo. La figura 3.1 muestra la estrategia general de obtención de los nuevos compuestos, con la numeración propuesta para el anillo cromona. La tabla 3.1 detalla los reactivos, condiciones generales de reacción y rendimiento obtenido en cada proceso de síntesis.



**Figura 3.1.** Reacción general de síntesis de los compuestos **10** – **16**.

[\*]i) KCN, DMSO, 6h, 60 °C; ii) y iii) AgNO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, 24 h, 60 °C, para ambos compuestos R = NO<sub>2</sub> + R = OH; iv) C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>KNO<sub>2</sub>, DMF, 5h, 85 °C; v) KSCN, CH<sub>3</sub>(CO)CH<sub>3</sub>, 16h, t.a; vi) NaN<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>(CO)CH<sub>3</sub>, 6h, t.a; vi) NH<sub>3</sub> (l), EtOH (abs.), 3h, - 30 °C.

**Tabla 3.1.** Descripción de condiciones de reacción para la obtención de los compuestos **10** – **16**.

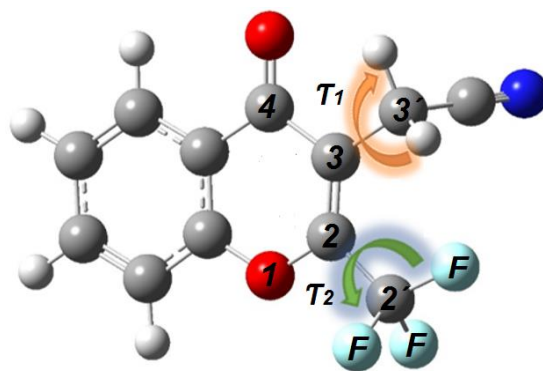
Compuesto	Reactivo	Solvente	R	tiempo	T	Rendimiento
				[h]	[°C]	[%]
<b>10</b>	KCN	DMSO <sup>[a]</sup>	-CN	6	60	21
<b>11</b>	AgNO <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	-NO <sub>2</sub>	24	60	11
<b>12</b>	AgNO <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	-OH	24	60	20
<b>13</b>	C <sub>8</sub> H <sub>4</sub> KNO <sub>2</sub> <sup>[b]</sup>	DMF <sup>[c]</sup>	-Ftal <sup>[d]</sup>	5	85	60
<b>14</b>	KSCN	CH <sub>3</sub> (CO)CH <sub>3</sub>	-SCN	16	t.a	65
<b>15</b>	NaN <sub>3</sub> (anh)	CH <sub>3</sub> (CO)CH <sub>3</sub>	-N <sub>3</sub>	12	t.a	56
<b>16</b>	NH <sub>3</sub> (l)	EtOH (abs)	-NH <sub>2</sub>	3	-30	30

<sup>[a]</sup> DMSO: Dimetilsulfóxido, <sup>[b]</sup> C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>KNO<sub>2</sub>: Ftalimida de potasio, <sup>[c]</sup> DMF: Dimetilformamida, <sup>[d]</sup> Ftal: Ftalimidoilo.

Siguiendo un método de síntesis reportado en la literatura para la obtención de nitroderivados por sustitución nucleofílica,<sup>1</sup> se hizo reaccionar 3-bromometil-2-trifluorometilcromona (**7**) y nitrito de plata en medio acuoso. Los productos de reacción fueron separados por cromatografía en columna y luego del aislamiento y purificación se aislaron los compuestos **11** y **12** con sustituyentes -NO<sub>2</sub> y -OH, respectivamente.

### 3.3 Estudio teórico químico-cuántico

Para el estudio teórico conformacional de los compuestos **10** - **16** se realizaron torsiones (con optimizaciones de energía en cada punto) alrededor de los enlaces simples -CH<sub>2</sub>R y -CF<sub>3</sub>. Estas torsiones involucran los ángulos  $\tau_1$  (C4-C3-C3'-R) y  $\tau_2$  (O1-C2-C2'-F), en posición 2 y 3 del anillo cromona. La figura 3.2 ilustra las torsiones tomadas en cuenta que serán analizadas en el presente capítulo. Para todos los compuestos se utilizó el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p).

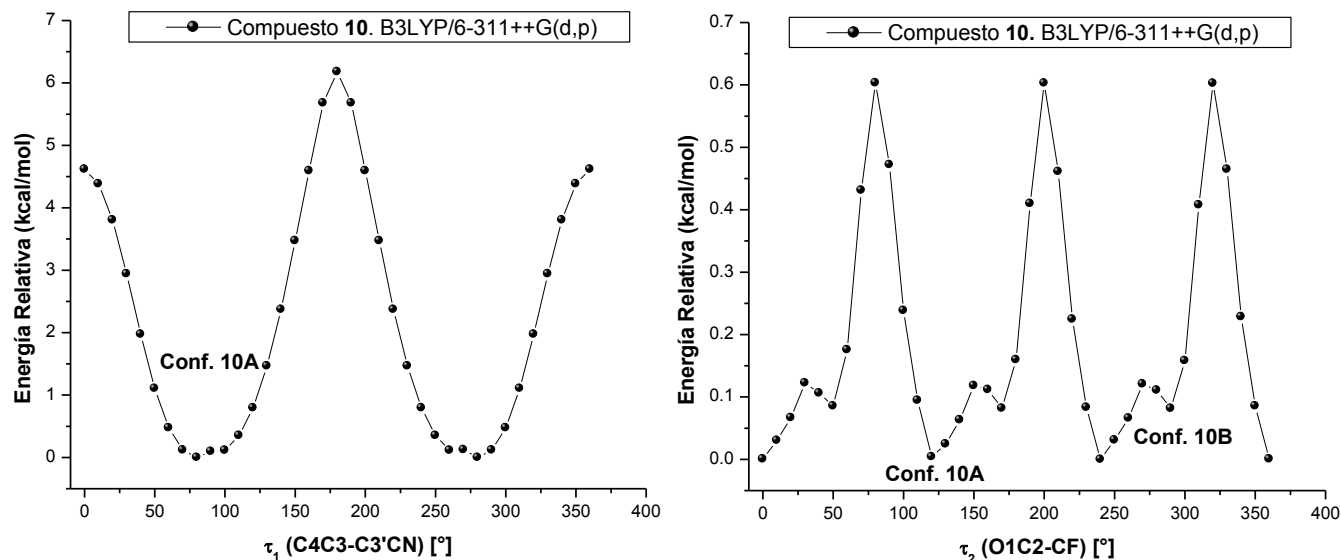


**Figura 3.2.** Estructura del compuesto **10** con la numeración y ángulos de torsión adoptados en el estudio conformacional.

Además, se analizarán independientemente los parámetros geométricos de los conformeros de menor energía. Para todos los compuestos se evaluaron las interacciones donador  $\rightarrow$  aceptor, utilizando el análisis poblacional de los orbitales naturales de enlace (NBO) con el nivel de teoría HF/6-311++G(d,p).

### 3.3.1 Análisis conformacional de 10.

La figura 3.3 muestra las curvas resultantes de la rotación de los grupos  $-\text{CF}_3$  y  $-\text{CH}_2\text{CN}$  en posición 2 y 3 del anillo cromona, respectivamente.



**Figura 3.3.** Curvas de energía potencial del compuesto **10** para las torsiones C4C3-C3'CN y O1C2-CF.

El análisis de las curvas muestra una barrera rotacional de 6,3 kcal/mol para la torsión  $\tau_1$ , observándose dos mínimos a 80° y 280° correspondientes a dos rotámeros equivalentes en energía resultando una única conformación (conf. **10A**).

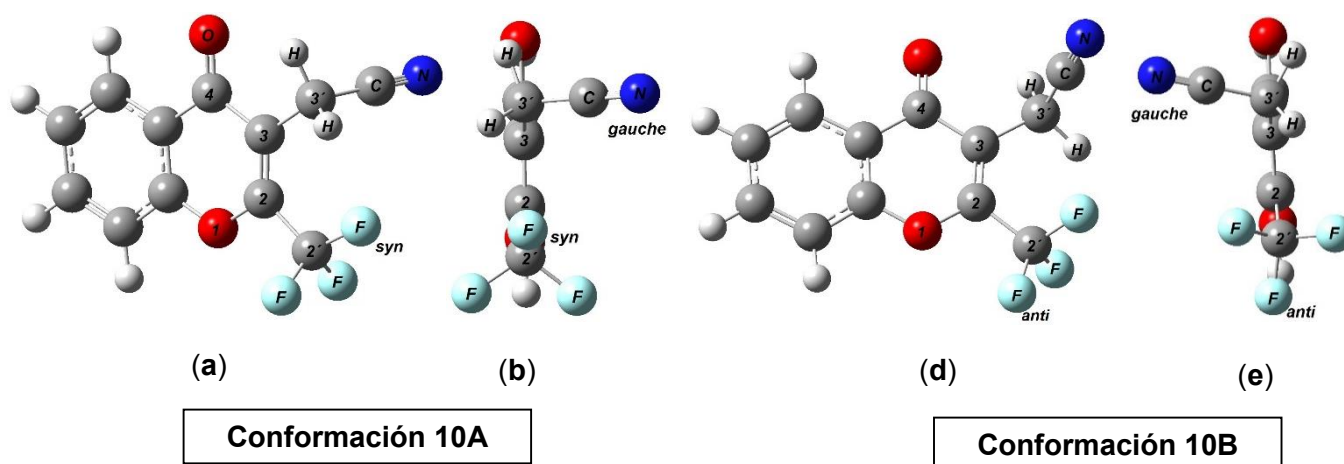
La torsión  $\tau_2$ , que involucra al sustituyente  $-\text{CF}_3$ , da origen a una curva con una barrera rotacional de 0,6 kcal/mol, lo suficientemente baja como para que todas las conformaciones contribuyan al equilibrio. Sin embargo, para el análisis sólo se tomará en cuenta la de mínima energía. Luego de combinar los ángulos de torsión y optimizar sus geometrías se obtienen dos conformaciones, una correspondiente al mínimo global (**10A**) y otra a un mínimo local (**10B**). Esta última, **10B**, guarda buen acuerdo con la elucidada por difracción de rayos X, a pesar de ser energéticamente menos favorable. Las interacciones  $\text{H}\cdots\text{F}$  intermoleculares, que serán analizadas más adelante (sección 3.8.1), son las responsables de estabilizar a la misma en el empaquetamiento cristalino.

Respecto a las características y parámetros geométricos del conformero de menor energía (**10A**), se observa que el grupo cianometilo se sitúa hacia un lado del anillo cromona, formando un ángulo diedro de  $\phi$  (C2C3-C3'C) = 79,1°. Además, el grupo trifluorometilo orienta un átomo de flúor *syn* respecto al enlace doble del heterociclo, con un ángulo diedro de  $\phi$  (C2C3-

$C2'F) = -1,8^\circ$ , y los otros dos átomos de flúor a ambos lados del plano molecular (*gauche*). La figura 3.4 muestra las conformaciones (**10A** y **10B**) de más baja energía y la composición determinada para las mismas (figura 3.4) resultó 64 y 36 %, respectivamente (tabla 3.2).

**Tabla 3.2.** Parámetros estructurales y composición porcentual de las conformaciones **10A** y **10B**.

Parámetro	Conformación A	Conformación B
$\phi$ (C2C3-C3'C)	$79,1^\circ$ ( <i>gauche</i> )	$-95,1^\circ$ ( <i>gauche</i> )
$\phi$ (C3C3'-CN)	$75,1^\circ$ ( <i>gauche</i> )	$111,2^\circ$ ( <i>gauche</i> )
$\phi$ (C2C3-C2'F)	$-1,8^\circ$ ( <i>syn</i> )	$168,0^\circ$ ( <i>anti</i> )
$\angle$ (C3-C3'-C)	$112,9^\circ$	$112,5^\circ$
$r$ (C2'F...H3'C)	2,3342 Å	2,5273 Å
<b>Composición [%]</b>	64	36



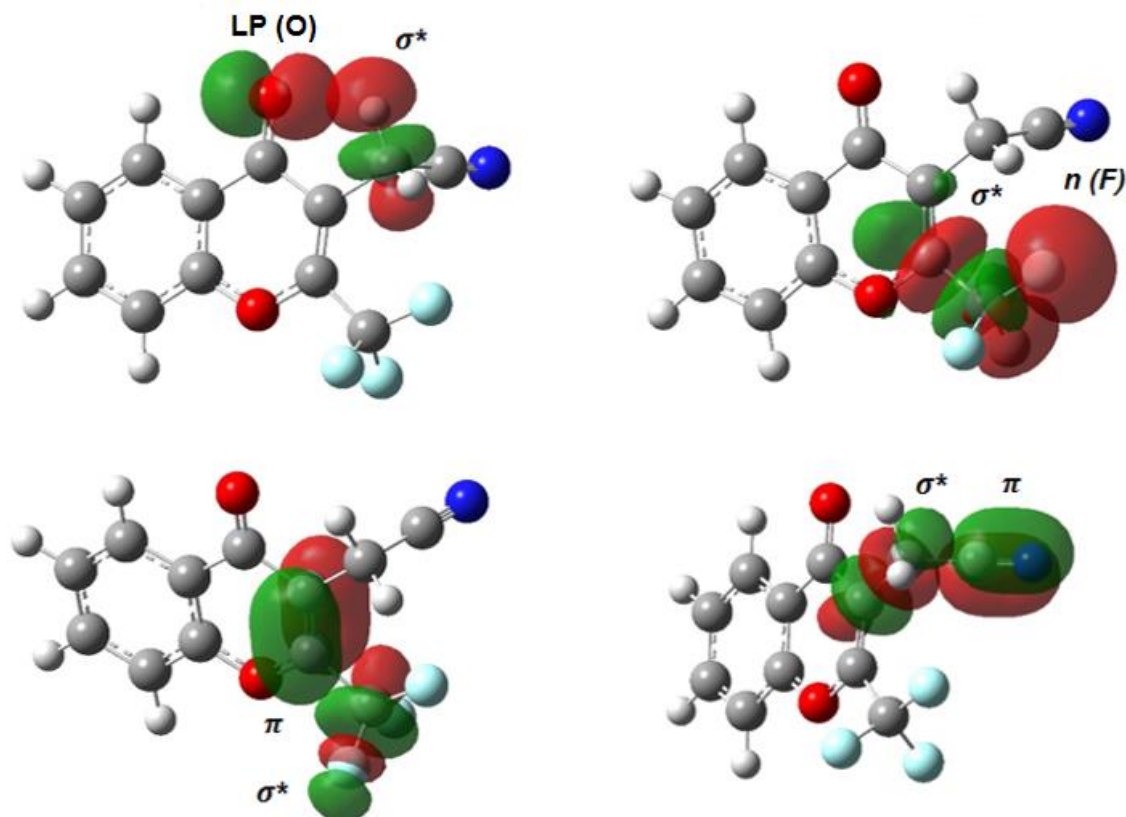
**Figura 3.4.** (a) y (d) Conformaciones resultantes del análisis teórico para el compuesto **10**. (b) y (e) Vista de lado de las conformaciones **10 A** y **10 B**.

Los cálculos de los orbitales naturales de enlace (NBO) permiten racionalizar las interacciones que estabilizan a la conformación **10A**. Estas fueron determinadas con el nivel de teoría HF/6-31g(d) y las que resultan relevantes se detallaron en la tabla 3.3.

Se observa que la orientación de grupo trifluorometilo, con un átomo de flúor *syn* respecto al enlace doble C2-C3, se ve favorecida por la interacción de los orbitales LP (F)  $\rightarrow \sigma^*$  (C2-C2') con una energía de 0,95 kcal/mol. Además, se establecen interacciones relevantes entre el enlace doble C2-C3 y los grupos trifluorometilo y cianometilo (ver tabla 3.3) de tipo  $\pi$  (C2=C3)  $\rightarrow \sigma^*$  (figura 3.5).

**Tabla 3.3.** Análisis de NBO de las conformaciones **10A** y **10B**.

Deslocalización NBO Donante (i) – Aceptor (j)	Conformación <b>10 A</b>	Conformación <b>10 B</b>
	Energía [kcal/mol]	Energía [kcal/mol]
LP O2 → $\sigma^*$ (C3'-H3')	1,44	---
LP F1 → $\sigma^*$ (C2-C2')	0,80	0,71
LP F2 → $\sigma^*$ (C2-C2')	0,77	0,85
LP F3 → $\sigma^*$ (C2-C2')	0,95	0,79
$\pi$ (C2-C3) → $\sigma^*$ (C3-F1)	5,26	6,60
$\pi$ (C2-C3) → $\sigma^*$ (C3-F2)	5,57	3,31
$\pi$ (C2-C3) → $\sigma^*$ (C3-C3')	4,08	4,55
$\pi$ (C2-C3) → $\sigma^*$ (C3-H1)	1,50	1,21
$\pi$ (C2-C3) → $\sigma^*$ (C-N)	0,88	0,82
$\pi$ (C-N) → $\sigma^*$ (C3-C3')	3,29	3,30
$\pi$ (C-N) → $\sigma^*$ (C3'-H1)	1,70	1,61

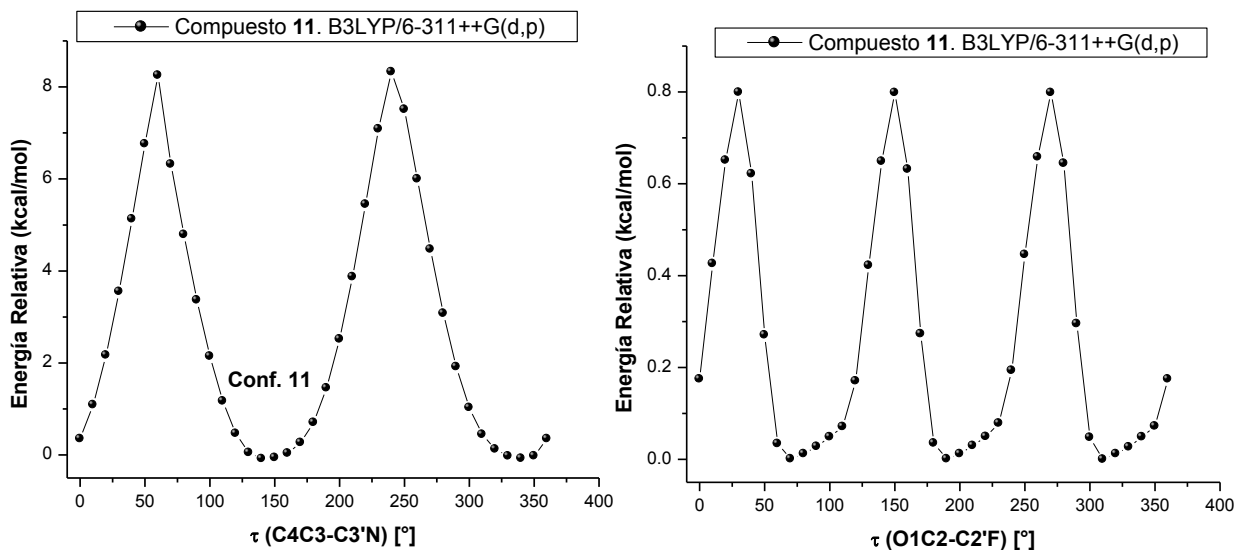


**Figura 3.5.** Interacciones estabilizantes derivadas de los NBO en la conformación **10A**.



### 3.3.2 Análisis conformacional de 11.

Las curvas resultantes de las torsiones de los sustituyentes  $-\text{CF}_3$  y  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$  en posición 2 y 3 del anillo cromona, respectivamente, se muestran en la figura 3.6.



**Figura 3.6.** Curvas de energía potencial del compuesto **11** para las torsiones C4C3-C3'N y O1C2-C2'F.

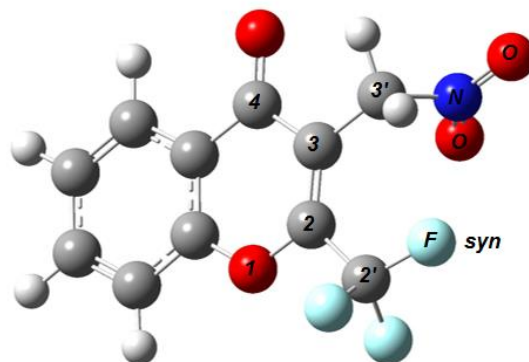
Del análisis de las dos curvas resulta una única conformación favorecida en energía.

La geometría calculada resulta similar a la elucidada por difracción de rayos X, donde el grupo  $-\text{CH}_2\text{NO}_2$  se dispone casi perpendicular al plano del anillo cromona, cuyos ángulos diedros teóricos relevantes se describen en la tabla 3.4.

Por otra parte, se predice para el grupo trifluorometilo una conformación que difiere en sus ángulos diedros de la obtenida por difracción de rayos X. En la estructura teórica un átomo de flúor se dispone *syn*, mientras que en la estructura experimental el átomo de flúor se orienta *anti*, respecto al doble enlace C2-C3. La figura 3.7 presenta la conformación teórica de mínima energía.

Tabla 3.4. Parámetros estructurales de la conformación **11**.

Parámetro	Compuesto <b>11</b>
$\phi$ (C2C3-C3'N)	80,6° ( <i>gauche</i> )
$\phi$ (C3C3'-NO)	0,9° ( <i>syn</i> )
$\phi$ (C3C2-C2'F)	-6,8° ( <i>syn</i> )
$\angle$ (C3-C3'-N)	113,4°
r (C2'F...H3'C)	2,3229 Å

Figura 3.7. Conformación teórica del compuesto **11**.

Los cálculos de los orbitales naturales de enlace (NBO) muestran las interacciones de estabilización de la conformación **11**, que fueron determinadas con el nivel de teoría HF/6-31g(d) (tabla 3.5).

El grupo trifluorometilo adopta una geometría donde uno de los átomos de flúor se dispone *syn* respecto al enlace doble, la cual resulta de la interacción del orbital  $\pi$  (C2=C3)  $\rightarrow$   $\sigma^*$ (C2'-F). Los otros dos átomos de flúor se ubican a ambos lados del plano molecular con una energía de estabilización de 4,32 y 5,83 kcal/mol. Además, la interacción LP (O1)  $\rightarrow$   $\sigma^*$ (C2-F) contribuye a la estabilización con 1,03 kcal/mol, e involucra a un átomo de flúor en conformación *syn*.

Por otra parte, la preferencia conformacional del grupo nitrometilo se debe principalmente a interacciones estabilizantes  $\pi$  (C2=C3)  $\rightarrow$   $\sigma^*$ (C3'-N) y LP (O4)  $\rightarrow$   $\sigma^*$ (C3'-N) principalmente, con energías significativas de 10,48 y 15,78 kcal/mol. Las más relevantes se muestran en la figura 3.8.

Tabla 3.5. Análisis de NBO de la conformación 11.

Deslocalización NBO Donante (i) – Aceptor (j)	Compuesto 11
	Energía [kcal/mol]
LP O1 $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C2'-F <sub>syn</sub> )	1,03
LP O2 $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C3-H)	1,17
LP (1) O3 $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C3'-N)	4,61
LP (2) O3 $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C3'-N)	19,25
LP O4 $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C3'-N)	15,78
LP F $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C2-C2')	0,94
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C3'-H)	1,47
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C3'-N)	10,48
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C2'-Fa)	4,32
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C2-Fb)	5,83

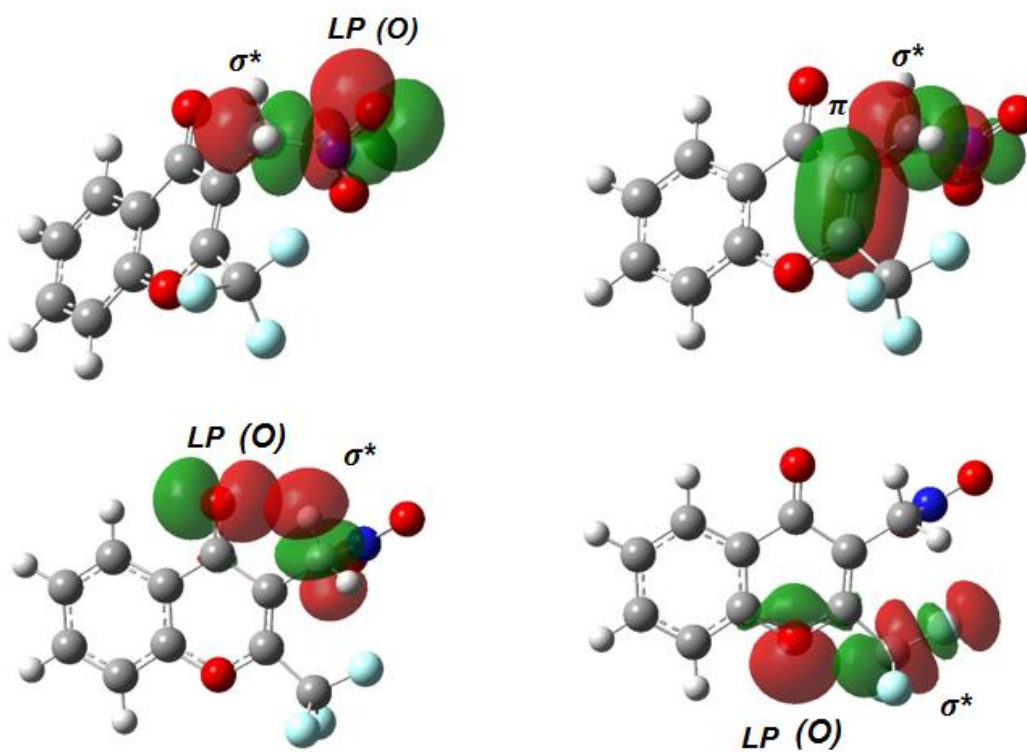
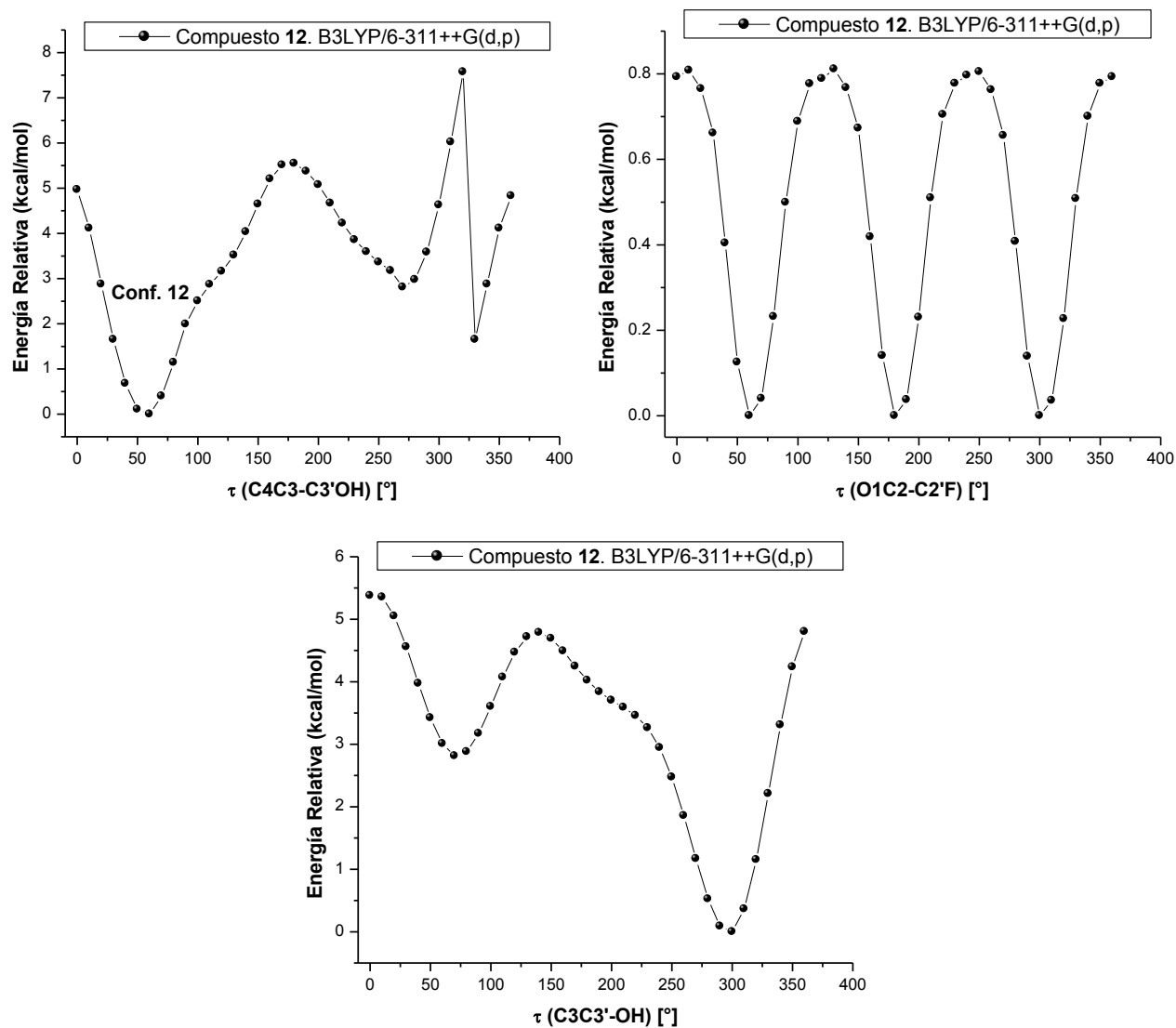


Figura 3.8. Interacciones estabilizantes más relevantes de los NBO en 11.

### 3.3.3 Análisis conformacional de 12.

La figura 3.9 muestra las curvas resultantes de la torsión de los grupos  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$  y  $-\text{OH}$ .



**Figura 3.9.** Curvas de energía potencial del compuesto **12** para las torsiones C4C3-C3'OH, O1C2-C2'F y C3C3'-OH.

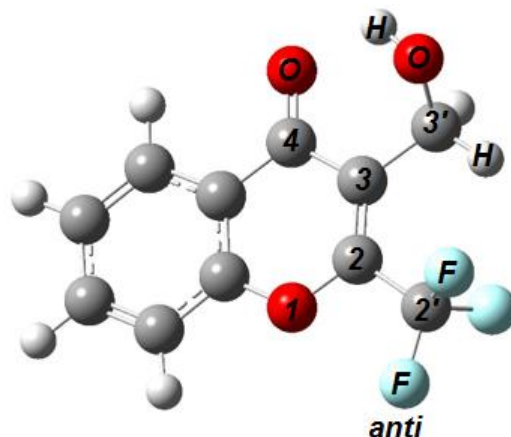
Del análisis de las tres curvas de energía potencial se deriva una sola estructura de mínima energía. Esta posee un átomo de flúor del grupo trifluorometilo en conformación *anti* respecto al doble enlace C2-C3 del anillo 4-piranona y el ángulo diedro teórico observado es  $\phi$  (C3C2-C2'F<sub>anti</sub>) = 179,3°. Por otra parte, el grupo  $-\text{CH}_2\text{OH}$  se sitúa en un lado del plano molecular, formando un ángulo diedro de  $\phi$  (C2C3-C3'O) = -120,7°.

Además, el ángulo diedro de la porción hidroximetilo es  $\phi$  (C3C3'-OH) es  $-64^\circ$  y el átomo de hidrógeno del grupo OH se orienta hacia el átomo de oxígeno del grupo carbonilo (C=O), con una distancia  $r(\text{C4O2}\cdots\text{HO}) = 2,174 \text{ \AA}$ , resultando posible un contacto de tipo puente de hidrógeno. Esta interacción resulta relevante y se podría corroborar con los resultados experimentales de IR y de difracción de rayos X.<sup>2</sup>

En la tabla 3.6 se muestran los parámetros estructurales calculados utilizando nivel de aproximación B3LYP/6-311++g(d,p).

**Tabla 3.6.** Parámetros estructurales de la conformación **12**.

Parámetro	Compuesto <b>12</b>
$\phi$ (C2C3-C3'O)	$-120,7^\circ$ ( <i>gauche</i> )
$\phi$ (C3C3'-OH)	$-64,2^\circ$ ( <i>gauche</i> )
$\phi$ (C3C2-C2'F)	$179,3^\circ$ ( <i>anti</i> )
$\sphericalangle$ (C3-C3'-O)	$111,6^\circ$
$r$ (C2'F $\cdots$ H3'C)	$2,483 \text{ \AA}$
$r$ (C4O2 $\cdots$ HO)	$2,174 \text{ \AA}$



**Figura 3.10.** Geometría optimizada de mínima energía del compuesto **12**.

Por otra parte, el análisis de las interacciones que estabilizan la conformación de mínima energía se realizó en base a los NBO con el nivel de teoría HF/6-31g(d) y se detallan en la tabla 3.7.

La conformación resultante del grupo hidroximetilo está determinada principalmente por la interacción  $\text{LP O3} \rightarrow \sigma^*(\text{C3-C3}')$  y, en menor medida, por  $\text{LP (1) O3} \rightarrow \sigma^*(\text{C3'-Ha})$  y  $\text{LP (2) O3} \rightarrow \sigma^*(\text{C3'-Ha})$ .

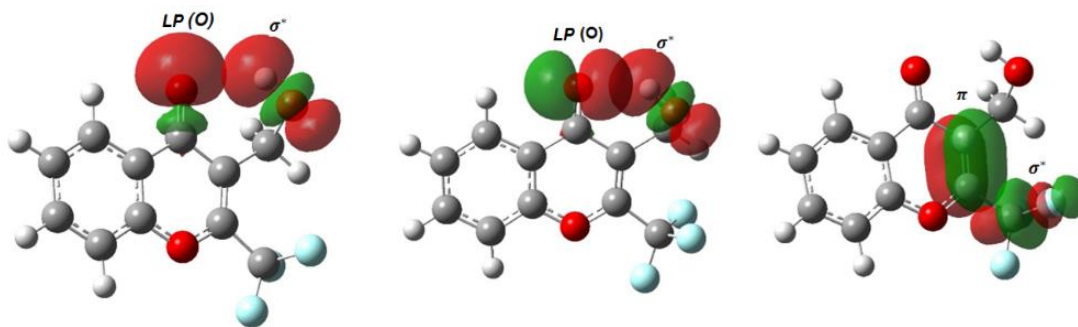
Por otra parte, cabe destacar que la orientación del grupo hidroximetilo posibilita una interacción intramolecular donante  $\rightarrow$  aceptor (figura 3.11) entre el par libre del átomo de oxígeno del carbonilo y el átomo de hidrógeno del hidroxilo [ $\text{LP (O1)} \rightarrow \sigma^*(\text{O3-H})$ ]. El valor de energía de esta interacción es  $2,82 \text{ kcal/mol}$  y, aunque resulta relativamente bajo<sup>3</sup> ( $< 4 \text{ kcal/mol}$ ), puede ser

considerado como un puente de hidrógeno intramolecular débil,<sup>4</sup> que contribuye de manera cooperativa en la estabilidad de la estructura de mínima energía.

Así también, el grupo trifluorometilo participa en interacciones  $\pi$  (C2-C3)  $\rightarrow$   $\sigma^*$ (C2'-Fa) que favorecen la conformación observada, donde un átomo de flúor se orienta *anti* respecto al enlace doble C2-C3.

**Tabla 3.7.** Análisis de NBO de la conformación **12**.

Deslocalización NBO Donante (i) – Aceptor (j)	Compuesto <b>12</b>
	Energía [kcal/mol]
LP O1 $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C2-C2')	2,26
LP (1) O3 $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C3'-Ha)	3,40
LP O3 $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C3'-Hb)	1,65
LP O3 $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C3-C3')	10,61
LP (2) O3 $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C3'-Ha)	5,12
LP (1) O1 $\rightarrow$ $\sigma^*$ (O3-H)	1,28
LP (2) O1 $\rightarrow$ $\sigma^*$ (O3-H)	2,82
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C3'-O3)	5,46
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C3'-Ha)	2,66
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C2'-Fa)	5,15
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C2'-Fb)	5,62



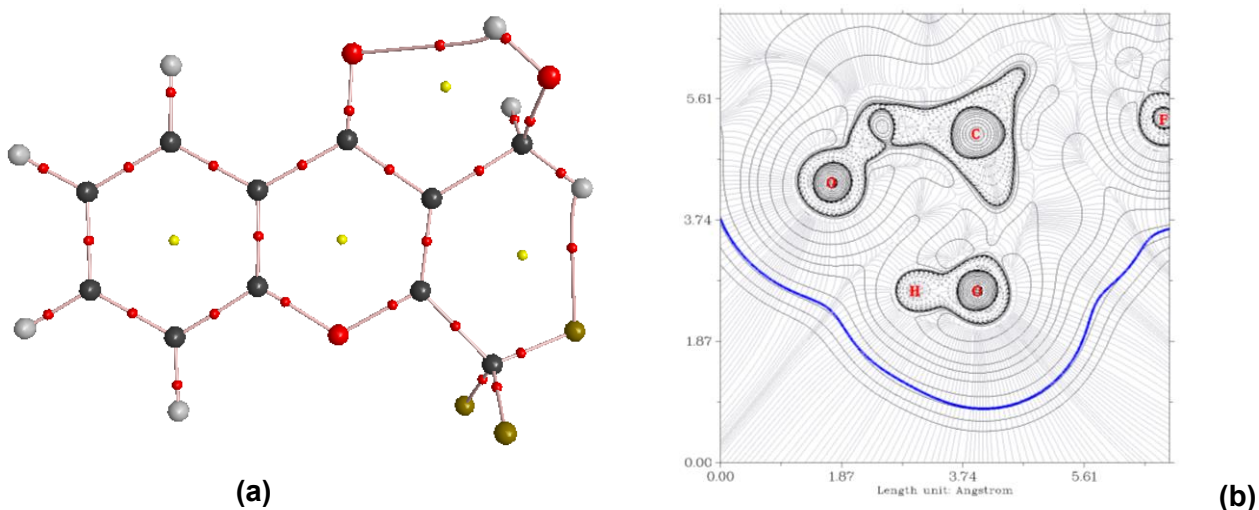
**Figura 3.11.** Interacciones estabilizantes más relevantes de los NBO en **12**.

El análisis de NBO, como se vio anteriormente, provee de un indicio relevante para la posible interacción tipo puente de hidrógeno intramolecular. Por lo tanto, se complementó la racionalización de esta interacción con un estudio topológico de la densidad electrónica a través de la Teoría de Átomos en Moléculas (AIM). Los resultados del análisis de los puntos críticos de enlace (BCP) se detallan en la tabla 3.8. La figura 3.12 muestra en color rojo los puntos críticos de enlace predichos.

Los resultados del análisis topológico revelan que la carga electrónica en la superficie interatómica entre C4-O2···H-O está debilitada, donde la función Laplaciana es  $\nabla^2\rho > 0$  (tabla 3.8),<sup>5</sup> existiendo posiblemente una interacción débil de tipo enlace de hidrógeno.<sup>6</sup> El análisis de NBO predice para esta interacción una energía de 2,82 kcal/mol. La evidencia experimental de la presencia de enlaces de hidrógeno se constatará mediante espectroscopia IR y difracción de rayos X.

**Tabla 3.8.** Parámetros topológicos del compuesto **12** según el análisis de AIM.

Enlace intramolecular	r [Å]	$\rho$	$\nabla^2\rho$	$\epsilon$	$ \lambda_1 /\lambda_3$
C4-O2···H-O	2,1736	0,0203	0,0721	0,0598	0,1957
C2'-F···H-C	2,4832	0,0177	0,0715	0,0834	0,1852



**Figura 3.12.** (a) Gráfico molecular de **12**, calculado con el nivel de teoría B3LYP/6- 311++G(d,p) utilizando el programa AIM. Puntos críticos de enlace (pequeñas esferas rojas), puntos críticos de anillo (pequeñas esferas amarillas) y enlaces (líneas color rosada). (b) Gráfico de la función Laplaciana de la densidad, tomando en cuenta los átomos O, H, O, que permiten observar la interacción predicha por AIM.

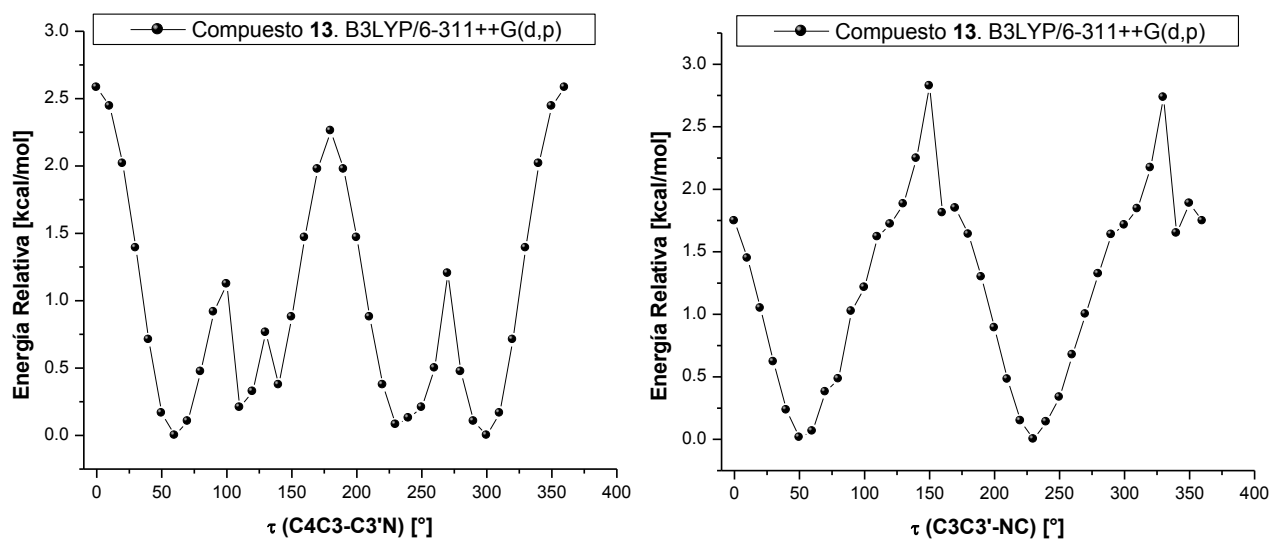
### 3.3.4 Análisis conformacional de 13.

La figura 3.13 muestra las curvas resultantes de la torsión de los grupos -CF<sub>3</sub> y ftalimidoilmetilo (Ftal).

La curva que involucra la torsión  $\tau$  (C4C3-C3'N) presenta cinco mínimos localizados a 60, 110,140, 230 y 300°. De estas conformaciones, las localizadas a 60° y 300° resultaron ser imágenes especulares y presentan idéntica energía (**13A**). Por otra parte, las localizadas a 110,

140 y 230° convergen a una sola conformación (**13B**), con parámetros geométricos y energías muy similares. Asimismo, el análisis de la curva de energía para torsión  $\tau$  (C3C3'-NC) da como resultado una conformación similar a **13A**.

Las conformaciones favorecidas en energía (< 2 kcal/mol), **13A** y **13B**, se muestran en la figura 3.14, donde **13B** es 0,30 kcal/mol mayor en energía que **13A**. Los parámetros geométricos relevantes se describen en la tabla 3.9, junto con la energía y la composición conformacional.



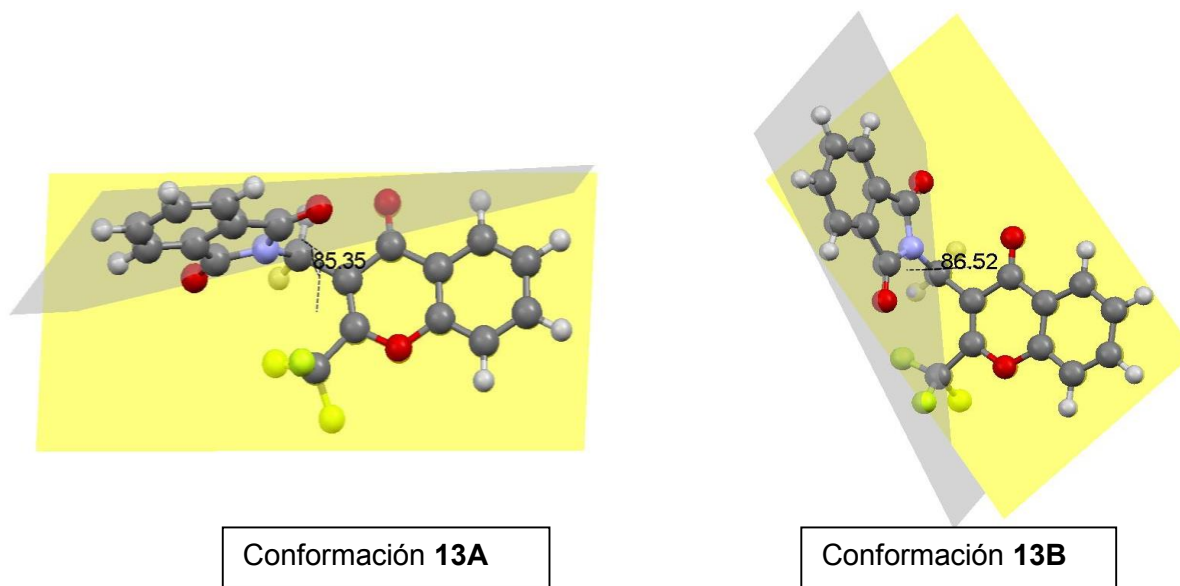
**Figura 3.13.** Curvas de energía potencial relativa del compuesto **13** para las torsiones C4C3-C3'N y C3C3'-NC.

**Tabla 3.9.** Parámetros estructurales y composición porcentual de las conformaciones **13A** y **13B**.

Parámetro	Conformación <b>13A</b>	Conformación <b>13B</b>
$\phi$ (C2C3-C3'N)	59,7° ( <i>gauche</i> )	111,7° ( <i>gauche</i> )
$\phi$ (C3C3'-NC)	50,7° ( <i>gauche</i> )	-53,8° ( <i>gauche</i> )
$\phi$ (C3C2-C2'F)	27,9° ( <i>syn</i> )	-5,6° ( <i>syn</i> )
$\chi$ (C3-C3'-N)	114,3°	112,5°
$\chi$ (Plano C - Plano F) <sup>[a]</sup>	85,3°	86,5°
$r$ (C2'F---H3'C)	2,4699 Å	2,1306 Å
$\Delta$ Energía [kcal/mol]	0,0	0,30
Composición [%]	55	45

[a] Plano C: plano del anillo cromona. Plano F: plano del anillo ftalimidoilo.





**Figura 3.14.** Conformaciones **13A** y **13B**, donde se muestran los ángulos formados entre los planos del anillo cromona y ftalimidoilo.

El análisis de los orbitales naturales de enlace (NBO) fue realizado para las conformaciones **13A** y **13B**, con la finalidad de determinar las interacciones que estabilizan las estructuras que se muestran en la tabla 3.10.

**Tabla 3.10.** Análisis de NBO de las conformaciones **13A** y **13B**.

Deslocalización NBO Donante (i) – Aceptor (j)	Conformación 13 A	Conformación 13 B
	Energía [kcal/mol]	Energía [kcal/mol]
LP N $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C3-C3')	4,82	5,30
LP N $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C3'-H)	6,84	6,62
LP (2) F <i>anti</i> $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C2-C2')	9,19	8,14
LP O2 $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C3'-H)	1,72	---
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C3'-N)	4,73	6,58
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C3'-H)	2,29	2,00
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C2'-F <i>anti</i> )	7,67	4,58
	$\Sigma = 37,26$	$\Sigma = 33,22$

La orientación del grupo ftalimidoilmetilo en la conformación **13B** (tabla 3.10) no favorece la interacción LP O2  $\rightarrow$   $\sigma^*$ (C3'-H) la que se observa en **13A** y presenta una energía de estabilización de 1,72 kcal/mol.

A la conformación **13A** contribuyen también por interacciones LP N  $\rightarrow \sigma^*(\text{C}'\text{-H})$ , LP (2)  $\text{F}_{anti} \rightarrow \sigma^*(\text{C2-C2}')$  y  $\pi(\text{C2-C3}) \rightarrow \sigma^*(\text{C2}'\text{-F}_{anti})$ . Asimismo, en **13A** el grupo  $-\text{CF}_3$  orienta un átomo de flúor casi *syn* respecto al enlace doble C2-C3, mientras que el grupo ftalimidoilmetilo se localiza a un lado del anillo cromona, formando un ángulo diedro de  $\phi$  (C2C3-C3'N) = 59,7° (*gauche*). Las interacciones relevantes que favorecen la conformación de menor energía (**13A**) se presentan en la figura 3.15.

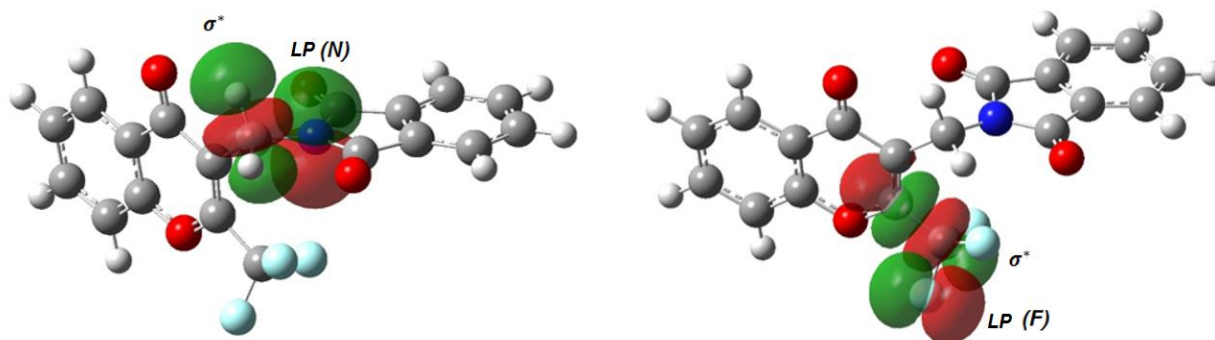


Figura 3.15. Interacciones estabilizantes de los NBO para la conformación **13A**.

### 3.3.5 Análisis conformacional de 14.

La figura 3.16 muestra las curvas resultantes de las torsiones  $\tau$  (C4C3-C3'N) y  $\tau$  (C3C3'-SC), con el nivel de aproximación B3LYP/6-311++G(d,p).

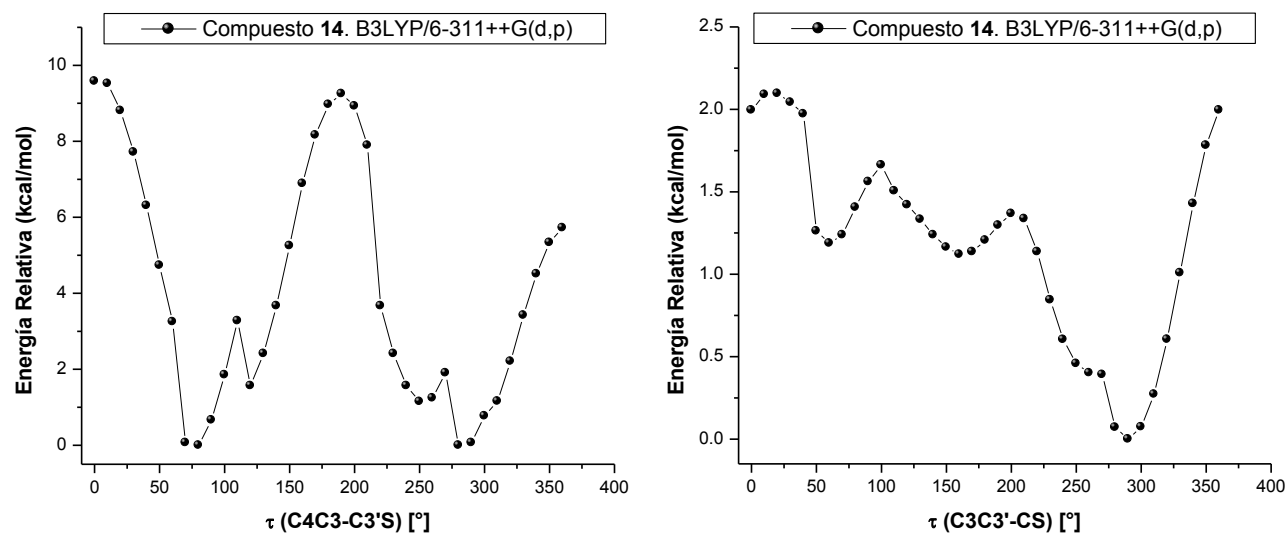


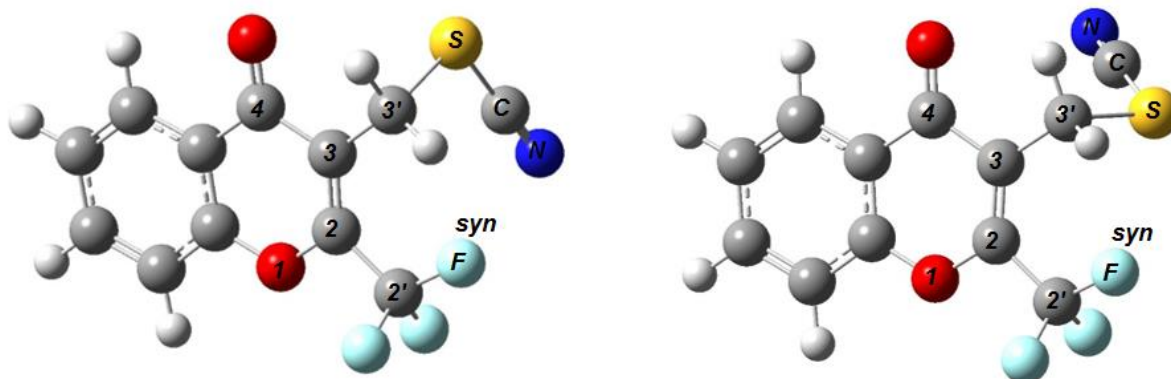
Figura 3.16. Curvas de energía potencial para las torsiones C4C3-C3'S y C3C3'-CS en el compuesto **14**.

La torsión  $\tau$  (C4C3-C3'S) presenta mínimos localizados a 80°, 120°, 250° y 280°, donde las conformaciones a 80° y 280° resultan ser imágenes especulares de igual energía, lo mismo que las conformaciones localizadas a 120° y 250°. Por lo tanto, solo dos conformaciones fueron tomadas en cuenta. Por otra parte, la curva resultante de la torsión  $\tau$  (C3C3'-SC) muestra tres conformaciones (< 2 kcal/mol) a 60°, 160° y 290°. Se combinaron los ángulos diedros de ambas curvas y se realizó la optimización de geometría de cada una de ellas, dando como resultado dos conformaciones favorecidas en energía (**14A** y **14B**), cuyos parámetros geométricos se describen en la tabla 3.11.

**Tabla 3.11.** Parámetros estructurales y composición porcentual de las conformaciones **14A** y **14B**.

Parámetro	Conformación <b>14A</b>	Conformación <b>14B</b>
$\phi$ (C2C3-C3'S)	102,1° ( <i>gauche</i> )	73,8° ( <i>gauche</i> )
$\phi$ (C3C3'-SC)	-65,7°	60,0°
$\phi$ (C3'S-NC)	158,4°	-163,4°
$\phi$ (C3C2-C2'F)	-8,3° ( <i>syn</i> )	10,1° ( <i>syn</i> )
$\chi$ (C3-C3'-S)	113,0°	115,1°
r (C2'F---H3'C)	2,1880 Å	2,3219 Å
<b><math>\Delta</math>Energía [kcal/mol]</b>	0,0	1,14
<b>Composición [%]</b>	78	22

La figura 3.16 muestra las conformaciones de mínima energía luego del análisis conformacional. En ambas conformaciones (**14A** y **14B**), el grupo tiocianometilo se sitúa a un lado del plano del anillo cromona en orientación *gauche*, en ambas conformaciones (**14A** y **14B**) con ángulos diedros  $\phi$  (C2C3-C3'S) = 102,1° y 73,8°, respectivamente. La conformación **14A** coincide con la determinada en el cristal, orientando además un átomo de flúor *syn* respecto al enlace doble C2-C3.



**Figura 3.17.** Conformaciones de mínima energía **14 A** y **14 B**.

Se realizó el análisis de los orbitales naturales de enlace (NBO) para **14A** y **14B** con el nivel de teoría HF/6-31g(d) y en la tabla 3.12 se detallan las interacciones más relevantes.

**Tabla 3.12.** Análisis de NBO de las conformaciones **14A** y **14B**.

Deslocalización NBO Donante (i) – Aceptor (j)	Conformación <b>14 A</b>	Conformación <b>14 B</b>
	Energía [kcal/mol]	Energía [kcal/mol]
LP (1) O1 $\rightarrow \sigma^*(\text{C2}'\text{-F}_{syn})$	1,13	1,05
LP (1) S $\rightarrow \sigma^*(1)$ (C-N)	12,63	12,26
LP (1) S $\rightarrow \sigma^*(3)$ (C-N)	2,77	2,83
LP (2) S $\rightarrow \pi^*(2)$ (C-N)	42,00	40,80
LP N $\rightarrow \sigma^*(\text{S-C})$	13,89	13,98
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow \sigma^*(\text{C2}'\text{-Fa}_{anti})$	5,74	4,12
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow \sigma^*(\text{C3}'\text{-Fb}_{anti})$	4,59	6,43
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow \sigma^*(\text{C3}'\text{-Ha})$	1,50	1,94
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow \sigma^*(\text{C3}'\text{-S})$	7,75	---
	$\Sigma = 92,0$	$\Sigma = 83,41$

Las interacciones estabilizantes de mayor energía para **14A** (figura 3.17) involucran la participación de orbitales no enlazantes de los átomos de azufre y nitrógeno, LP (1) S  $\rightarrow \sigma^*(1)$  (C-N), LP (2) S  $\rightarrow \pi^*(2)$  (C-N) y LP N  $\rightarrow \sigma^*(\text{S-C})$ , con energías de 12,63, 13,89 y 42,0 kcal/mol, respectivamente, que contribuyen significativamente a estabilizar el ángulo diedro  $\phi$  (C3C3'-SC) = -65,7°. Asimismo, las interacciones  $\pi$  (C2-C3)  $\rightarrow \sigma^*(\text{C3}'\text{-S})$  y  $\pi$  (C2-C3)  $\rightarrow \sigma^*(\text{C2}'\text{-Fa}_{anti})$  con energías de 7,75 y 5,74 kcal/mol favorecen la conformación observada del grupo -CF<sub>3</sub>, donde un átomo de flúor se dispone *syn* respecto al enlace doble C2-C3. Las interacciones estabilizantes de mayor energía de **14A** se detallan en la figura 3.17.

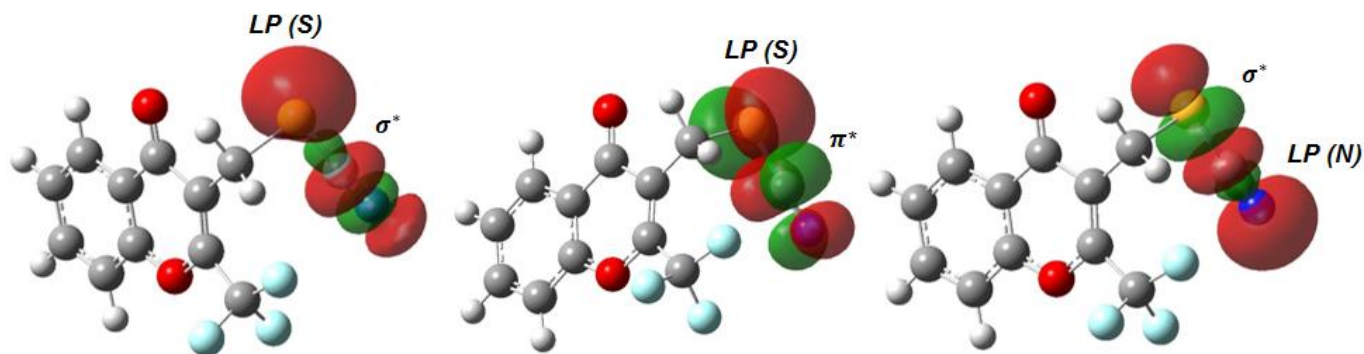


Figura 3.18. Interacciones estabilizantes de los NBO en la conformación **14A**.

### 3.3.6 Análisis conformacional de **15**.

La figura 3.19 muestra las curvas resultantes de las torsiones del grupo azidometilo (-CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>).

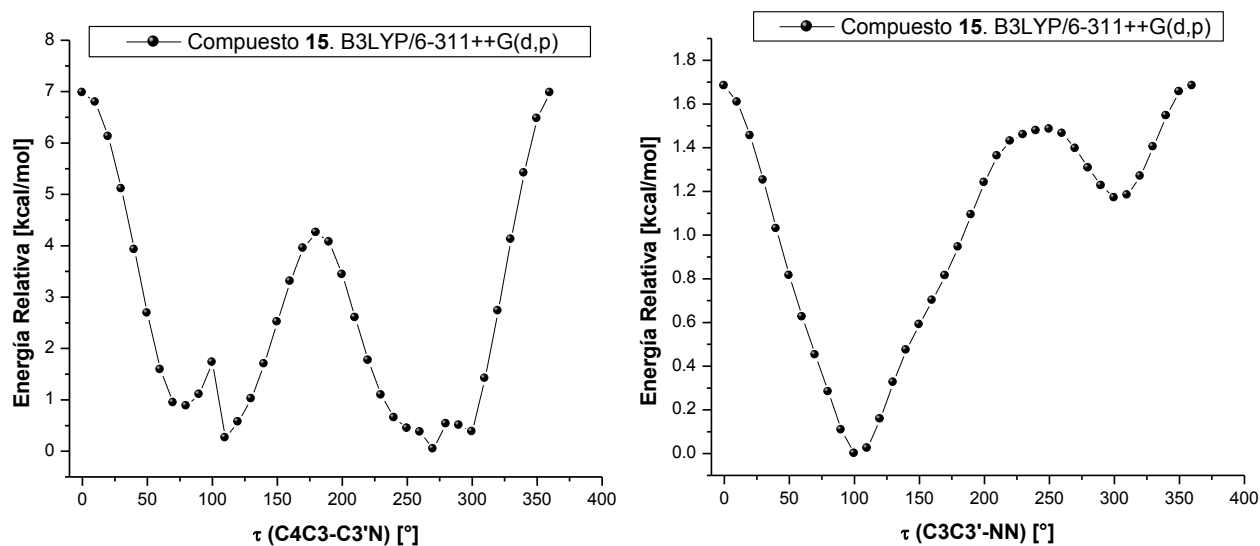


Figura 3.19. Curvas de energía potencial para las torsiones C4C3-C3'N y C3C3'-NN en el compuesto **15**.

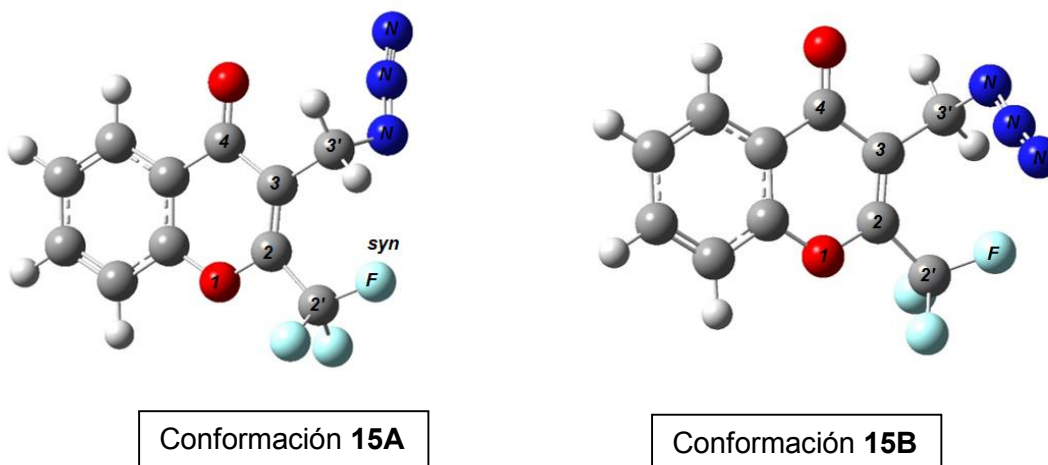
La torsión  $\tau$  (C4C3-C3'N) presenta tres mínimos en la curva de energía potencial a 80°, 110°, 270°. Las conformaciones situadas a 110° y 270° resultaron imágenes especulares de similar energía, por lo tanto se consideró una sola de ellas. Por otra parte, la torsión  $\tau$  (C3C3'-NN) presenta dos conformaciones probables localizadas en la curva a 100° y 300°. Una optimización de geometría de las estructuras derivadas de la combinación de los mínimos de ambas curvas da como resultado las conformaciones **15A** y **15B** ( $\Delta E < 2$  kcal/mol). La

conformación **15B** presenta una energía 0,88 kcal/mol mayor que **15A** y en la tabla 3.13 se describen los parámetros geométricos que caracterizan ambas conformaciones.

**Tabla 3.13.** Parámetros estructurales y composición porcentual de las conformaciones **15A** y **15B**.

Parámetro	Conformación <b>15A</b>	Conformación <b>15B</b>
$\phi$ (C2C3-C3'N)	88,2° ( <i>gauche</i> )	-100,7° ( <i>gauche</i> )
$\phi$ (C3C3'-NN)	95,0°	56,6°
$\phi$ (C3'N-NN)	174,5°	-173,7°
$\phi$ (C3C2-C2'F)	-7,8° ( <i>syn</i> )	31,5° ( <i>gauche</i> )
$\angle$ (C3-C3'-N)	111,6°	113,2°
$r$ (C2'F---H3'C)	2,2280 Å	2,2934 Å
$\Delta$ Energía [kcal/mol]	0,0	0,88
Composición [%]	67	33

La figura 3.20 presenta las dos conformaciones resultantes con el grupo -CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub> hacia uno u otro lado del plano molecular, con  $\phi$  (C3C3'-NN) de 95° y 56,6° para **15A** y **15B**, respectivamente. Además, en ambas conformaciones el grupo trifluorometilo orienta un átomo de flúor *syn* respecto al enlace doble C2-C3.



**Figura 3.20.** Conformaciones de mínima energía **15 A** y **15 B**.

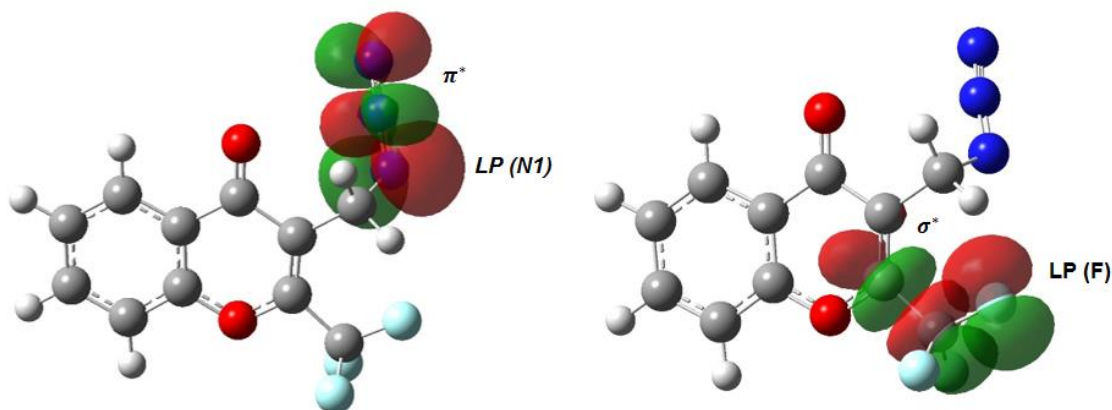
El análisis de los orbitales naturales de enlace (NBO) se realizó para ambas conformaciones (**15A** y **15B**), el que se detalla en la tabla 3.14.

La conformación de mínima energía **15A** muestra interacciones que favorecen la orientación de los grupos trifluorometilo y azidometilo. La disposición adoptada por el grupo azido esta favorecida por interacciones LP (1) N1  $\rightarrow$   $\pi^*$ (2) (N2-N3), LP (1) N1  $\rightarrow$   $\sigma^*$ (3) (N2-N3) y LP

(2)  $N2 \rightarrow \pi^*(2)$  (N2-N3) (ver tabla 3.12). Por otra parte, la conformación resultante del grupo trifluorometilo se debe a la interacción estabilizante  $\pi$  (C2-C3)  $\rightarrow \sigma^*(C2'-Fa_{anti})$  de 6,31 kcal/mol.

**Tabla 3.14.** Análisis de NBO de las conformaciones **15A** y **15B**.

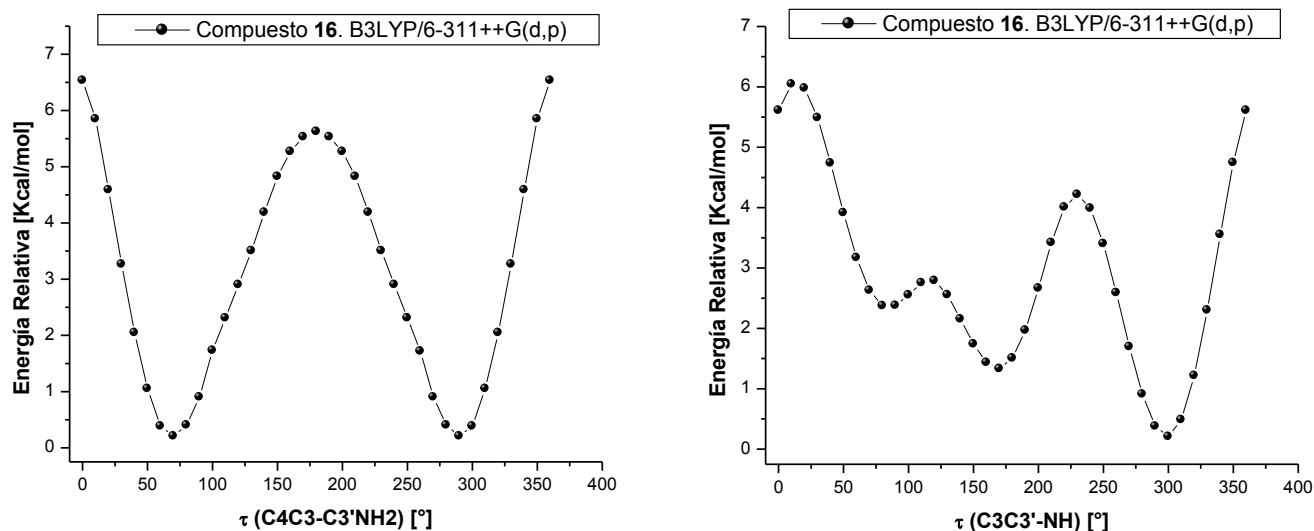
Deslocalización NBO Donante (i) – Aceptor (j)	Conformación 15 A	Conformación 15 B
	Energía [kcal/mol]	Energía [kcal/mol]
LP (1) O1 $\rightarrow \sigma^*(C2'-F_{syn})$	1,08	0,71
LP (2) F <sub>syn</sub> $\rightarrow \sigma^*(1)$ (C2-C2')	8,99	9,54
LP (1) N1 $\rightarrow \sigma^*(1)$ (C3'-H)	4,18	1,01
LP (1) N1 $\rightarrow \pi^*(2)$ (N2-N3)	17,17	17,48
LP (1) N1 $\rightarrow \sigma^*(3)$ (N2-N3)	26,28	27,82
LP (2) N1 $\rightarrow \sigma^*(1)$ (C3- C3')	8,70	6,30
LP (2) N2 $\rightarrow \pi^*(2)$ (N2-N3)	214,42	224,51
LP (2) N2 $\rightarrow \pi^*(1)$ (N2-N3)	21,20	21,34
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow \sigma^*(C2'-Fa_{anti})$	4,62	1,44
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow \sigma^*(C3'-Fb_{anti})$	6,31	7,33
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow \sigma^*(C3'-N1)$	6,47	7,11



**Figura 3.21.** Interacciones estabilizantes de los NBO en la conformación **15A**.

### 3.3.7 Análisis conformacional de 16.

La figura 3.22 muestra las curvas resultantes de las torsiones del grupo  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\tau$  (C4C3-C3'N) y  $\tau$  (C3C3'-NH).



**Figura 3.22.** Curvas de energía potencial para las torsiones C4C3-C3'NH<sub>2</sub> y C3C3'-NH del compuesto 16.

La curva generada por la torsión  $\tau$  (C4C3-C3'N) presenta dos mínimos a  $70^\circ$  y  $290^\circ$  de igual energía y conformación. Asimismo, la torsión  $\tau$  (C3C3'-NH) presenta dos mínimos a  $170^\circ$  y  $300^\circ$ . De la optimización de geometría de los conformeros deriva una única estructura probable (figura 3.23).

La estructura de mínima energía posee el grupo  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  en conformación *gauche*, con un ángulo diedro de  $\phi$  (C3C3-C3'N) =  $154,4^\circ$ . El grupo  $-\text{CF}_3$  orienta un átomo de flúor *anti* respecto al enlace doble C2-C3.

**Tabla 3.15.** Parámetros estructurales de la conformación 16.

Parámetro	Compuesto 16
$\phi$ (C2C3-C3'N)	$92,8^\circ$ ( <i>gauche</i> )
$\phi$ (C3C3'-NH)	$154,4^\circ$
$\phi$ (O1C2-C2'F)	$-167,8^\circ$ ( <i>anti</i> )
$\angle$ (C3-C3'-N)	$109,9^\circ$
$r$ (C2'-F...H3'-C)	$2,5673 \text{ \AA}$
$r$ (C2'-F...H-N)	$2,4657 \text{ \AA}$



La figura 3.23 muestra que la preferencia conformacional se debe interacciones LP (2)  $N1 \rightarrow \sigma^*(1)$  (C3- C3') que estabiliza el grupo  $-CH_2NH_2$  en conformación *gauche* (9,33 kcal/mol) y  $\pi$  (C2-C3)  $\rightarrow \sigma^*(C3'-N)$  que contribuye con una energía de 5,35 kcal/mol. La conformación del grupo trifluorometilo se favorece principalmente por la interacción  $\pi$  (C2-C3)  $\rightarrow \sigma^*(C2'-F)$ , que orienta un átomo de flúor *anti*.

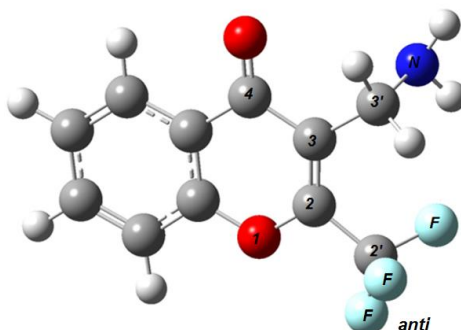


Figura 3.23. Conformación de mínima energía de 16.

Las interacciones de estabilización se determinaron con el nivel de teoría HF/6-31g(d) y se enumeran en la tabla 3.16.

Tabla 3.16. Análisis de NBO de 16.

Deslocalización NBO Donante (i) – Aceptor (j)	Conformación 16
	Energía [kcal/mol]
LP (2) O2 $\rightarrow \sigma^*(C3'-Ha)$	0,61
LP (1) N $\rightarrow \sigma^*(C3'-Hb)$	9,33
LP (2) F <sub>syn</sub> $\rightarrow \sigma^*(1)$ (C2-C2')	7,72
LP (2) F <sub>syn</sub> $\rightarrow \sigma^*(1)$ (C2-C2')	8,07
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow \sigma^*(C2'-Fa)$ <i>anti</i>	3,95
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow \sigma^*(C3'-Fb)$ <i>anti</i>	7,36
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow \sigma^*(C3'-N)$	5,35

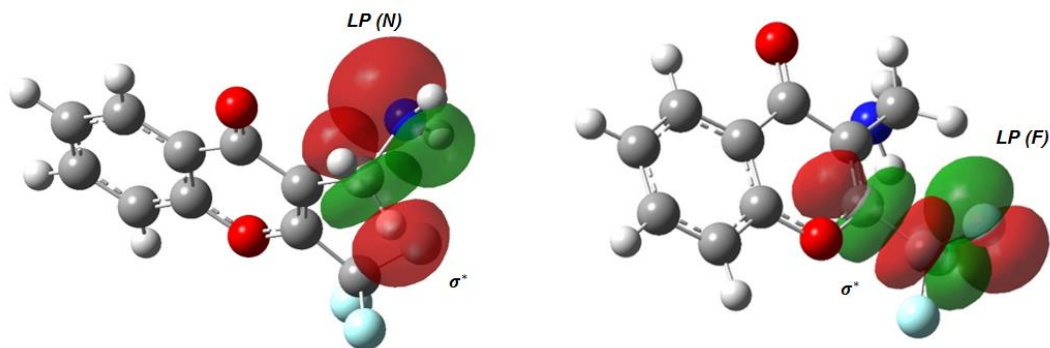


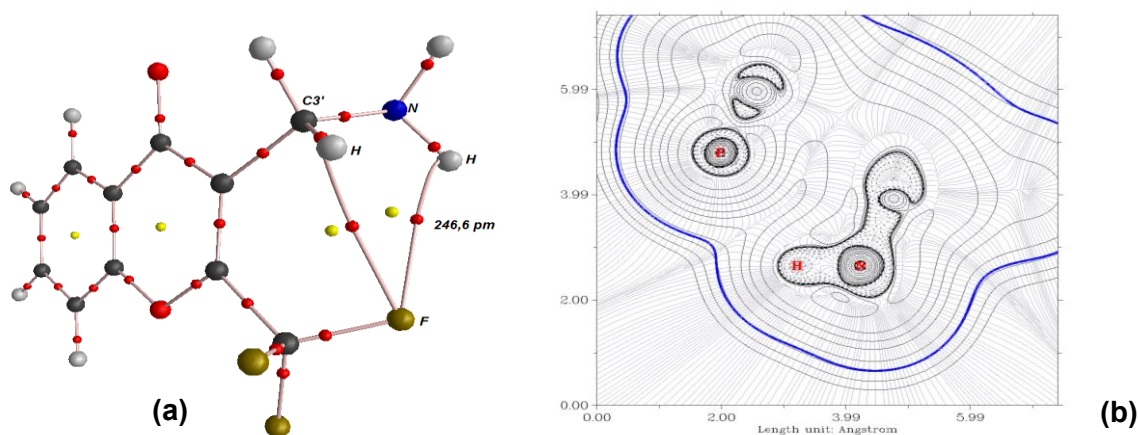
Figura 3.24. Interacciones estabilizantes de los NBO de 16.

El análisis de la conformación estructura se complementó con un estudio topológico de la densidad electrónica, a través de la teoría de átomos en moléculas (AIM). El resultado del análisis muestra puntos críticos de enlace (BCP) intramoleculares  $F \cdots H$ , que contribuyen cooperativamente a estabilizar la conformación observada. La tabla 3.17 muestra los enlaces intramoleculares calculados y los parámetros topológicos que permiten evaluar la interacción.

De forma similar al compuesto **12**, el análisis pone en evidencia contactos intramoleculares con un átomo de flúor ( $C-F \cdots H-C$ ,  $C-F \cdots H-N$ ). La menor distancia de interacción observada es entre los átomos de flúor e hidrógeno, con un valor de 2,466 Å. Los resultados del análisis topológico muestran que la concentración de la densidad de carga presenta un valor cercano a cero y la función Laplaciana ( $\nabla^2\rho$ ) de la densidad de carga es positiva. Este indicio sugiere la existencia de una interacción de tipo enlace de hidrógeno débil,<sup>7</sup> que también puede ser interpretada como una interacción atractiva.<sup>7-8</sup> El análisis de AIM en este caso resulta cuestionable para estimar la fortaleza del enlace hidrógeno intramolecular intramolecular. Sin embargo, este sugiere una interacción atractiva débil, que favorece y estabiliza la conformación observada de los grupos aminometilo y trifluorometilo.

**Tabla 3.17.** Parámetros topológicos del compuesto **16** según el análisis de AIM.

Enlace intramolecular	$r$ [Å]	$\rho$	$\nabla^2\rho$	$\epsilon$	$ \lambda_1 /\lambda_3$
C2'-F $\cdots$ H-N	2,4657	0,0081	0,0336	0,5210	0,1671
C2'-F $\cdots$ H-C	2,5673	0,0100	0,0426	0,5272	0,1156



**Figura 3.25.** (a) Gráfico molecular de **16** calculado con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) utilizando el programa AIM. Puntos críticos de enlace (pequeñas esferas rojas), puntos críticos de anillo (pequeñas esferas amarillas) y enlace (líneas color rosado). (b) Gráfico de la función Laplaciana de la densidad, tomando en cuenta los átomos N, H, F, que permiten observar la interacción predicha por AIM.

### 3.4 Espectroscopia electrónica UV-visible.

Los espectros UV-visible experimentales (trazo continuo) y teóricos (trazo discontinuo) de los compuestos **10** – **16** se muestran en las figuras 3.26 y 3.27. Para analizar los mismos se plantearon dos grupos de compuestos: **10** (-CN), **11** (-NO<sub>2</sub>), **15** (-N<sub>3</sub>) y **16** (-NH<sub>2</sub>) que se presentan en la figura 3.26 y **12** (-OH), **13** (-Ftal.)<sup>a</sup> y **14** (-SCN) en la figura 3.27.

El nivel de teoría CPCM/B3LYP/6-311++G (d,p) resultó adecuado para predecir los espectros UV-visible de los compuestos **10** – **12** y **14** – **16**. Sin embargo, para el compuesto **13** este método no mostró un buen grado de ajuste, por lo que se ensayaron con otros y el PBEPBE/6-311g(d,p) resultó contrastable con el espectro experimental.

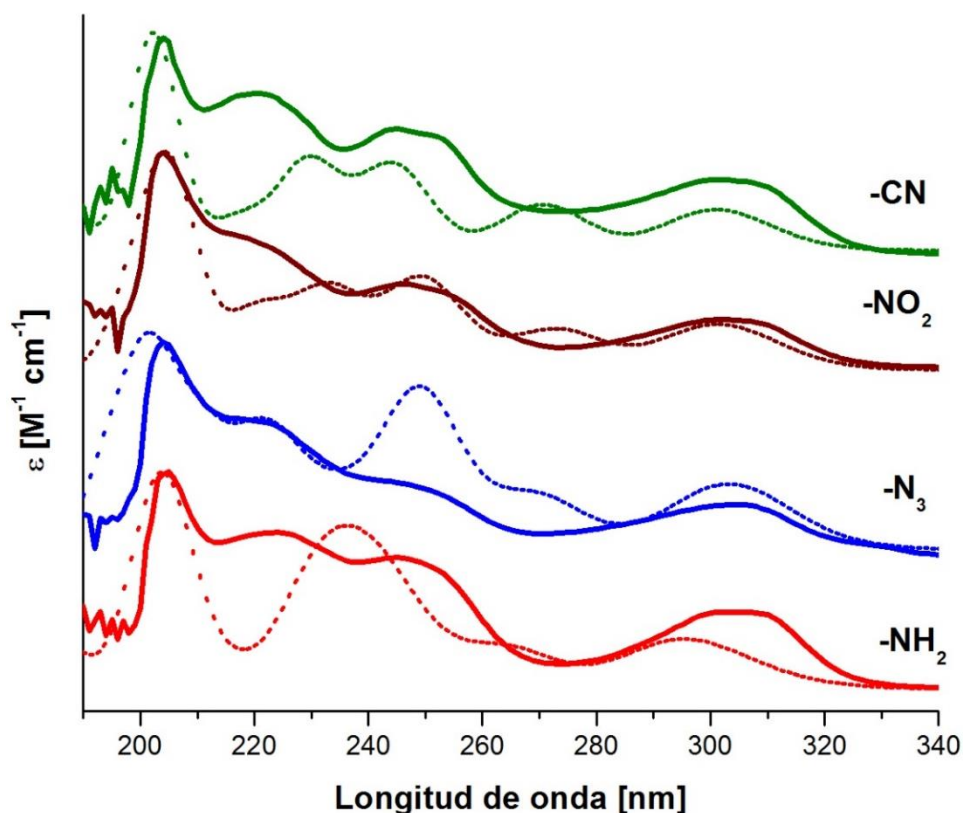
Se realizará una descripción reducida y comparativa de los espectros electrónicos. En las tablas 3.18 – 3.19 se detallan principales bandas de absorción observadas y calculadas.

#### 3.4.1 Espectros UV-visible de 10, 11, 15 y 16.

La figura 3.26 agrupa los espectros electrónicos experimentales y teóricos (trazo discontinuo) de los compuestos **10**, **11**, **15** y **16**, observándose un buen ajuste entre ellos. En términos generales, los espectros poseen características similares y los resultados se resumen en la tabla 3.18.

---

<sup>a</sup> Ftal: Abreviatura utilizada para referir al grupo ftalimidoilo, de fórmula molecular C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>N.



**Figura 3.26.** Espectros UV-visible experimentales y teóricos de **10**, **11** y **15**, **16**.

A continuación se describen las principales bandas de absorción, que resultan de las transiciones electrónicas más relevantes para cada compuesto.

De manera general, se observa que fundamentalmente las bandas surgen de transiciones electrónicas de tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  y  $\eta \rightarrow \pi^*$  en todos los compuestos, con diferencias en los orbitales moleculares involucrados. Los compuestos **11**, **15** y **16** muestran absorciones que se originan por excitaciones electrónicas con participación de orbitales moleculares localizados sobre grupos  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{N}_3$  y  $-\text{NH}_2$ . Por otra parte, la banda ancha de menor intensidad localizada entre 270 nm – 330 nm, se origina por la transición electrónica dominante HOMO  $\rightarrow$  LUMO.

El espectro UV-visible del compuesto **10** ( $-\text{CN}$ ) muestra cuatro bandas de absorción bien definidas y una banda con forma de hombro y en todas ellas no se observó la participación de orbitales que involucren al grupo ciano ( $-\text{CN}$ ). Las bandas observadas corresponden a transiciones electrónicas, entre orbitales  $\pi$  del benceno, no enlazantes localizados en el átomo

de oxígeno del grupo carbonilo (C=O) y del anillo pirano y orbitales  $\pi^*$  localizados en el anillo aromático o a lo largo del anillo cromona.

El espectro electrónico del compuesto **11** (-NO<sub>2</sub>), presenta tres bandas de absorción definidas y dos hombros. Particularmente, las bandas a 204 nm y 246 nm (calc. 205 y 234 nm) se deben a excitaciones desde orbitales no enlazantes del grupo NO<sub>2</sub> con fuerzas de oscilador de  $f = 0,307$  y  $0,118$ , respectivamente.

El espectro electrónico del compuesto **15** (-N<sub>3</sub>) presenta dos bandas de absorción definidas y dos hombros. Las transiciones electrónicas predominantes son las de tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  y  $\eta \rightarrow \pi^*$ . Particularmente, las bandas de absorción a 223, 250 y 305 nm involucran orbitales no enlazantes de los átomos de nitrógeno del grupo azido.

El espectro del compuesto **16** (-NH<sub>2</sub>) presenta cuatro bandas y un hombro. Las absorciones a 205, 244 y 305 nm se originan por excitaciones electrónicas desde los orbitales HOMO-2 y HOMO, que incluyen electrones no enlazantes localizados en el átomo de nitrógeno del grupo amino.

La banda observada de menor intensidad, asignada a la transición dominante HOMO  $\rightarrow$  LUMO en todos los compuestos, presenta máximos a aproximadamente la misma longitud de onda evidenciando la escasa influencia de los sustituyentes en estas absorciones.

Como puede notarse en la figura 3.27, los orbitales HOMO de los compuestos **10**, **11** y **15** resultan similares. Presentan orbitales  $\pi$  localizados en el anillo aromático, en el enlace doble C2-C3 y orbitales no enlazantes en ambos átomos de oxígeno del anillo cromona. Al orbital HOMO del compuesto **16** contribuyen orbitales no enlazantes del nitrógeno del grupo -NH<sub>2</sub>.

Por otra parte, a LUMO de **10**, **11**, **15** y **16** contribuyen orbitales  $\pi^*$  localizados en el anillo aromático y no enlazantes de los dos átomos de oxígeno del anillo cromona.

**Tabla 3.18.** Máximos de absorción de los espectros electrónicos de **10, 11 y 15, 16** en solución de metanol y su asignación tentativa.

10 (-CN)			11 (-NO <sub>2</sub> )			15 (-N <sub>3</sub> )			16 (-NH <sub>2</sub> )			
Exp. <sup>[a]</sup>	Calc. <sup>[b]</sup>	Asignación	Exp.	Calc.	Asignación	Exp.	Calc.	Asignación	Exp.	Calc.	Asignación	
204	202 (0,133)	H-2 → L+2 (74%)	204	198 (0,131)	H → L+3 (49%)	200 (0,077)		H-4 → L+1 (38%)	205	203 (0,225)	H-2 → L+2 (43%)	
		H → L +2 (32%)			H-3 → L+2 (31%)			H-2 → L+3 (23%)			H-3 → L+1 (23%)	
	203 (0,365)	H -1 → L +1 (22%)		205 (0,307)	H-1 → L+2 (21%)		H-2 → L+2 (43%)			H-2 → L+2 (45%)		
		H -2 → L +2 (23%)			H → L+3 (21%)	204	201 (0,185)	H-3 → L+3 (21%)			H-3 → L+1 (22%)	
221	229 (0,206)	H -3 → L (75%)	220 <sup>[c]</sup>	220 (0,088)	H-1 → L+2 (44%)		H → L+3 (19%)				H-4 → L (42%)	
245	244 (0,196)	H → L +1 (76%)				H-4 → L (27%)		H → L+3 (34%)	225	231 (0,152)		H-2 → L+1 (36%)
251 <sup>[c]</sup>	270 (0,106)	H -1 → L (84%)	246	234 (0,118)	H-3 → L (65%)		209 (0,095)					H-2 → L+1 (60%)
300	301 (0,094)	H → L (91%)	255 <sup>[c]</sup>	272 (0,060)	H-1 → L (64%)	223 <sup>[c]</sup>	223 (0,103)	H-5 → L (50%)		233 (0,084)		H-4 → L (31%)
			302	301 (0,096)	H → L (84%)			236 (0,070)	H-4 → L (72%)	244	242 (0,209)	H → L+1 (61%)
						250 <sup>[c]</sup>	250 (0,230)	H → L+1 (60%)	253 <sup>[c]</sup>	265 (0,077)	H-3 → L (81%)	
							268 (0,080)	H-2 → L (80%)	305	295 (0,097)	H → L (84%)	
						305	304 (0,091)	H → L (81%)				

[a] En [nm]. [b] Fuerza de oscilador, entre paréntesis, en unidades atómicas. [c] Hombro.

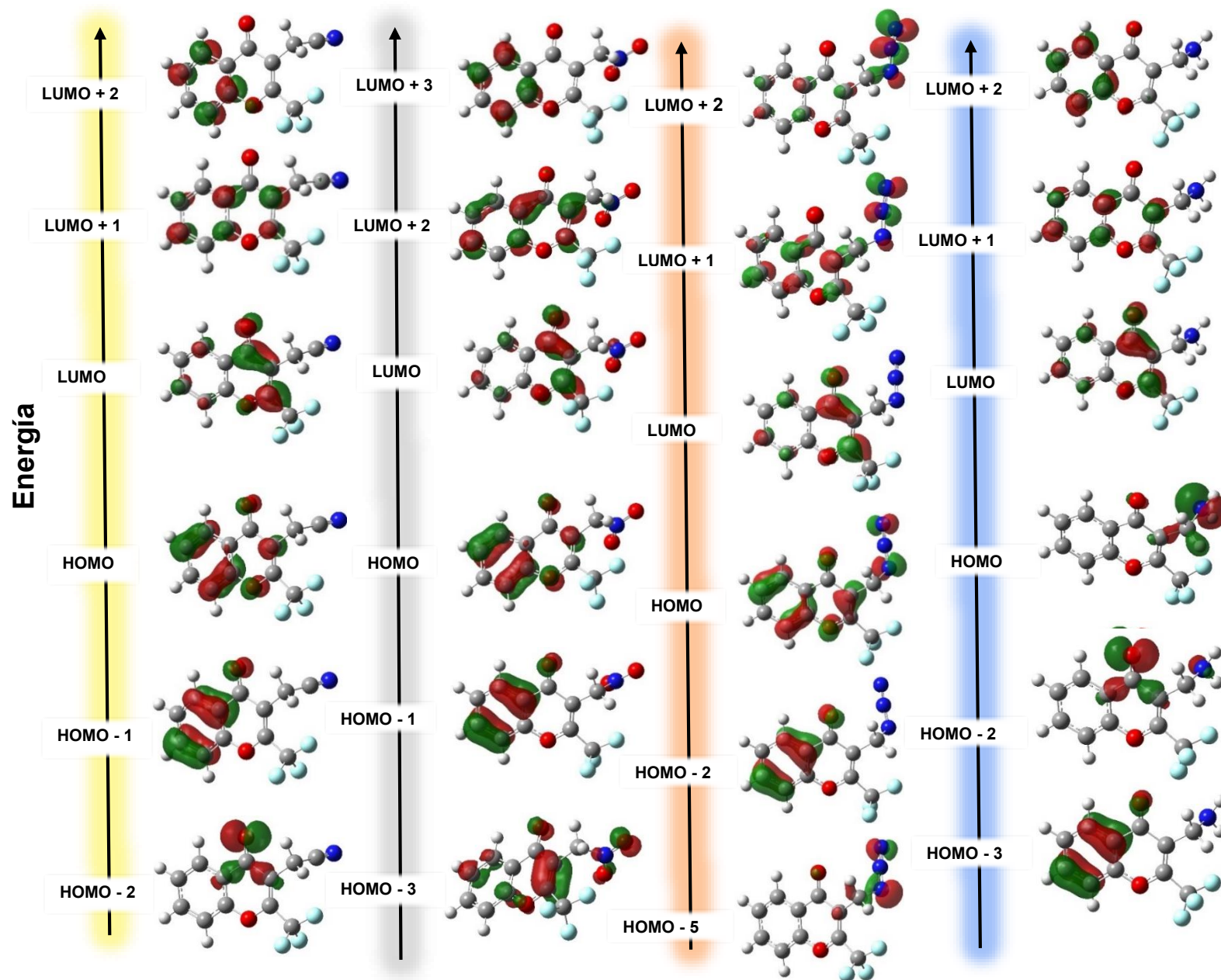


Figura 3.27. Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de los compuestos 10, 11, 15 y 16.

### 3.4.2 Espectros UV-Visible de 12, 13 y 14.

En la figura 3.28 se muestran los compuestos con los grupos funcionales -OH (**12**), ftalimidoilo (**13**) y -SCN (**14**) en posición 3 del anillo cromona se muestran en la figura 3.28. El método de cálculo CPCM/B3LYP/6-311++G(d,p) resultó adecuado para **12**. Para **13** y **14** ajustan mejor los métodos sin efecto implícito del solvente, CAM-B3LYP/6-311G(d) y B3LYP/6-311++G(d,p), respectivamente.

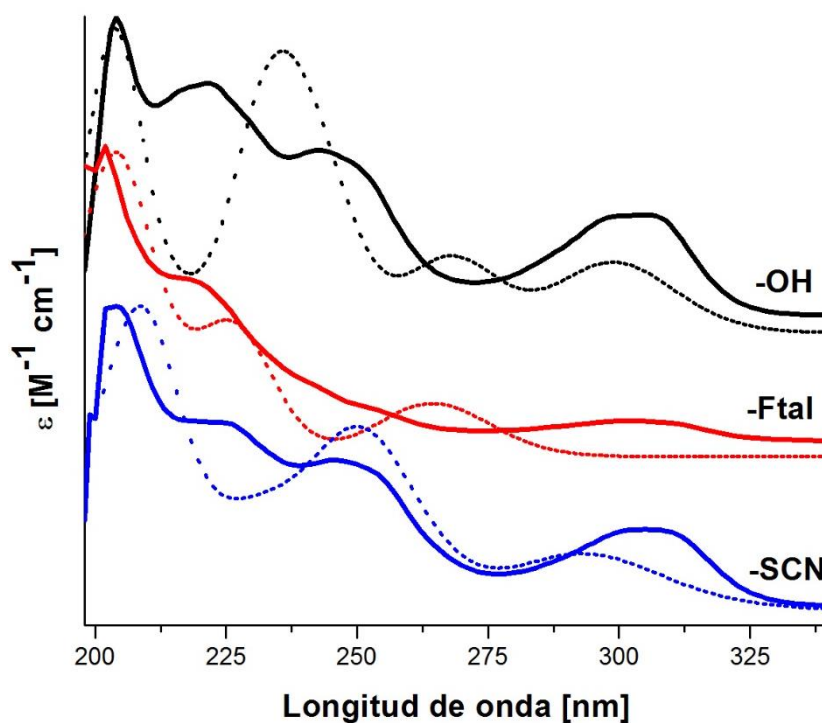


Figura 3.28. Espectros UV-visible experimentales y teóricos de **12**, **13** y **14**.



**Tabla 3.19.** Máximos de absorción de los espectros electrónicos de **12**, **13** y **14** en solución de metanol y su asignación tentativa.

12 (-OH)			13 (-Ftal) <sup>[d]</sup>			14 (-SCN)		
Exp. <sup>[a]</sup>	Calc. <sup>[b]</sup>	Asignación	Exp. <sup>[a]</sup>	Calc. <sup>[b]</sup>	Asignación	Exp. <sup>[a]</sup>	Calc. <sup>[b]</sup>	Asignación
204	203 (0.311)	H-2 → L+1 (29%)	202	202 (0,759)	H-1 → L+2 (31%)	204	209 (0,285)	H-3 → L+1 (23 %)
		H-1 → L+2 (26%)			H-1 → L+3 (23%)			H-1 → L+2 (22 %)
		H → L+2 (24%)			H-5 → L+1 (22%)	226 <sup>[c]</sup>	234 (0,081)	H-4 → L (81%)
223	232 (0.282)	H-1 → L+2 (68%)	220 <sup>[c]</sup>	227 (0,482)	H-2 → L+1 (49%)	246	252 (0,172)	H-1 → L+1 (44 %)
		H-4 → L (64%)	256 <sup>[c]</sup>	267 (0,157)	H → L+1 (85%)			H-3 → L (20 %)
		H → L+1 (19%)	302	295 (0,0003)	H-4 → L+1 (61%)			H-2 → L+1 (20 %)
H → L+1 (61%)	H-1 → L+1 (21%)	305			292 (0,064)	H-1 → L+1 (75 %)		
243	243 (0.197)		H-4 → L (19%)					
250 <sup>[c]</sup>	268 (0.102)	H-2 → L (80%)						
305	299 (0.095)	H → L (91%)						

[a] En [nm]. [b] Fuerza de oscilador, entre paréntesis, en unidades atómicas. [c] Hombro. [d] Ftal: Abreviatura para ftalimidoilo, con fórmula molecular C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>N.

Las transiciones electrónicas que dan lugar a las absorciones del compuesto **12** (-OH) son del tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  y  $\eta \rightarrow \pi^*$ . A HOMO-1 y HOMO-4 contribuyen orbitales no enlazantes situados en los átomos de oxígeno del grupo hidroxilo. La banda más intensidad observada a 204 nm se origina principalmente por excitaciones dominantes HOMO-2  $\rightarrow$  LUMO+1 ( $f = 0,311$ ).

El compuesto **13** (-Ftal) presenta dos anillos que participan en las transiciones electrónicas, el de cromona y el ftalimidoilo. Particularmente, la absorción a 202 nm se genera por excitaciones HOMO-1  $\rightarrow$  LUMO+2 ( $f = 0,759$ ) desde orbitales  $\sigma$  de los enlaces simples C3-C3' y C3'-H a orbitales  $\pi^*$  de los anillos cromona y ftalimidoilo. Por otra parte, la banda calculada a 295 nm se asocia a la observada a 302 nm e involucra transiciones HOMO-4  $\rightarrow$  LUMO+1.

El compuesto **14** (SCN) presenta cuatro bandas y las que aparecen a 204, 246 y 305 nm muestran la participación orbitales no enlazantes de los átomos de azufre, nitrógeno, oxígeno del grupo carbonilo y del heterociclo. También se observan transiciones entre orbitales  $\sigma$  de los enlaces simples C3-C3', C3'-H y C3'-S y orbitales de tipo  $\pi^*$  del anillo cromona o del benceno.

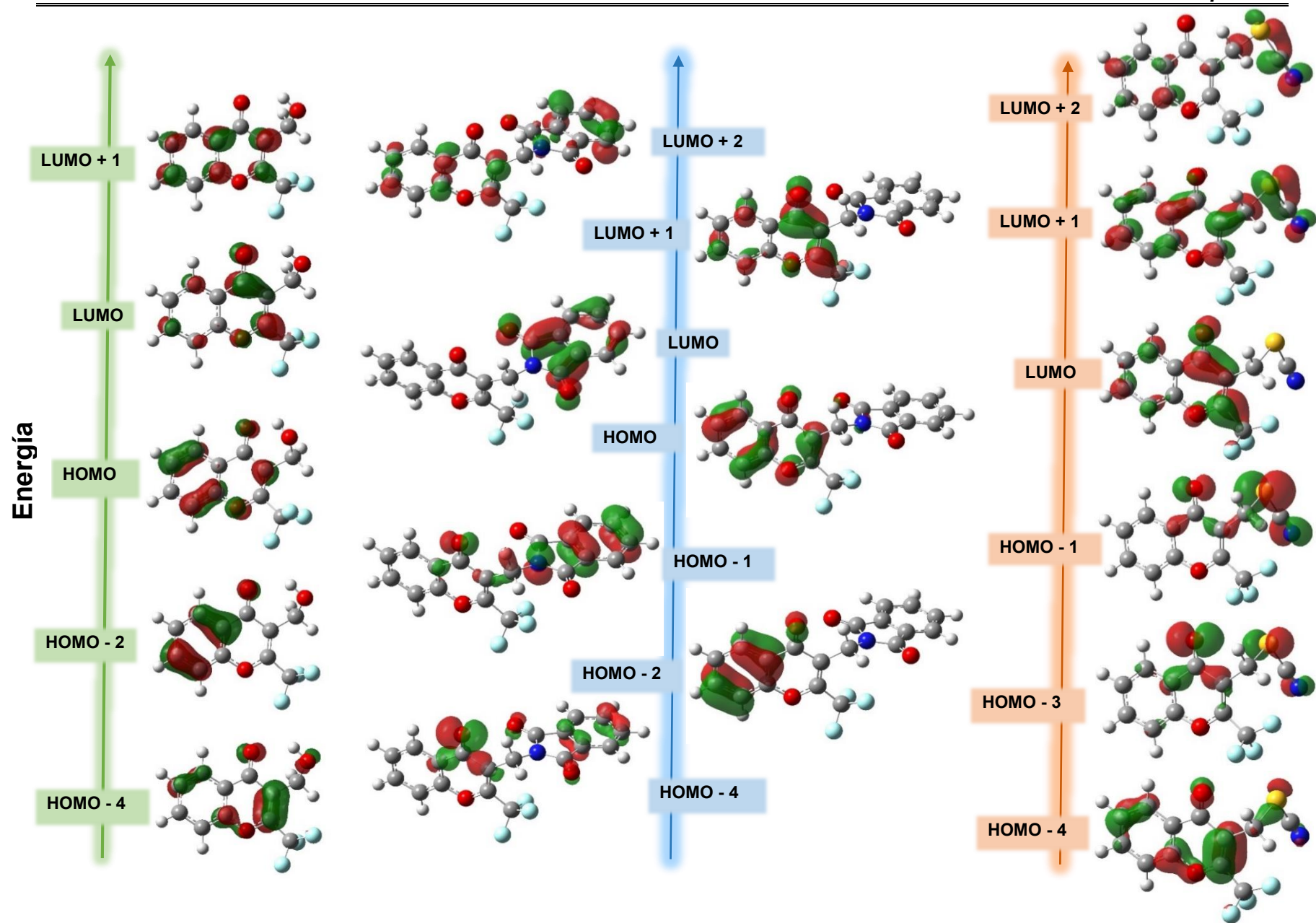


Figura 3.29. Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de los compuestos 12, 13 y 14.

### 3.5 Espectroscopia vibracional IR y Raman

Los espectros IR y Raman en fase sólida de los compuestos se analizarán comparativamente en dos grupos. Las tablas 3.20 - 3.21 muestran las frecuencias experimentales y teóricas particulares de cada molécula, junto con su correspondiente asignación. Esta última fue ratificada con cálculos teóricos utilizando el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) en todos los casos.

#### 3.5.1 Espectro IR y Raman de **10**, **11**, **15** y **16**.

El compuesto **10** (-CH<sub>2</sub>CN) presenta una banda débil a 2265 cm<sup>-1</sup> en el espectro IR y a 2264 cm<sup>-1</sup> en Raman, la cual es atribuida al modo de estiramiento del enlace C≡N en comparación con nitrilos alifáticos saturados.<sup>9</sup> En general, la disminución de la intensidad de esta banda se debe a la presencia de átomos atractores de electrones vecinos,<sup>10</sup> por lo que se deduce que el grupo trifluorometilo en posición 2 es el responsable de su baja intensidad. Compuestos relacionados presentan frecuencias similares<sup>11</sup> para este modo de vibración.

El compuesto **11** presenta dos bandas características correspondientes a los estiramientos del grupo nitro (-NO<sub>2</sub>), una banda muy intensa a 1567 cm<sup>-1</sup> y otra de mediana intensidad a 1422 cm<sup>-1</sup> atribuidas a los estiramientos antisimétrico y simétrico, respectivamente. Además, la banda débil a 865 cm<sup>-1</sup> (Raman: 895 cm<sup>-1</sup>) se asignó al estiramiento del enlace C-N.

El compuesto **15** (N<sub>3</sub>) presenta modos vibracionales característicos para el grupo -N<sub>3</sub>. La banda fuerte a 2104 cm<sup>-1</sup> en el espectro IR y débil en Raman a 2107 cm<sup>-1</sup> corresponden al estiramiento antisimétrico del grupo azido, mientras que la banda débil a 1345 cm<sup>-1</sup> (Raman: 1324 cm<sup>-1</sup>) fue asignada al modo de estiramiento simétrico.

**Tabla 3.20.** Frecuencias experimentales ( $\text{cm}^{-1}$ ), calculadas y asignación tentativa de los principales modos de vibración de los compuestos **10**, **11**, **15** y **16**.

Asignación <sup>[c]</sup>	10 (-CN)				11 (-NO <sub>2</sub> )				15 (-N <sub>3</sub> )				16 (-NH <sub>2</sub> )			
	Exp.		Calc. <sup>[b]</sup>		Exp.		Calc.		Exp.		Calc.		Exp.		Calc.	
	IR <sup>[a]</sup>	Raman	Freq.	Int.	IR <sup>[a]</sup>	Raman	Freq.	Int.	IR	Raman	Freq.	Int.	IR	Raman	Freq.	Int.
$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$													3328(d)	3329(16)	3606	7
$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$													3223(md)	3222(16)	3522	<1
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$	3025(md)	2997(23)	3116	3		3026(5)	3177	2	3028(d)	3052(3)	3170	3	2920(d)	2877(19)	3100	2
$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$	2997(d)	2938(32)	3063	10	3032(d)	2970(8)	3107	10	2953(md)	2954(7)	3079	16	2845(d)	2841(18)	3022	44
$\nu(\text{C-N})$	2265(d)	2264(25)	2357	13												
$\nu_{\text{as}}(\text{N}_3)$									2104(mf)	2107(5)	2237	587				
$\nu(\text{C=O})$	1654(m)	1652(100)	1709	295	1659(mf)	1654(100)	1713	308	1653(mf)	1647(100)	1706	267	1659(m)	1661(80)	1714	302
$\nu(\text{C2-C3})$	1612(d)	1612(27)	1674	88	1613(m)	1643 <sup>sh</sup> (8)	1675	103	1611(mf)	1641 <sup>sh</sup> (20)	1666	47	1612(d)	1652(100)	1671	50
$\delta(\text{NH}_2)$													1581(d)	1641(56)	1655	46
$\nu_{\text{s}}(\text{N}_3)$									1345(d)	1324 <sup>sh</sup> (4)	1348	94				
$\nu_{\text{as}}(\text{NO}_2)$					1567(mf)		1632	358								
$\nu_{\text{s}}(\text{NO}_2)$					1422(m)		1418	159								
$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$	1159(mf)	1157(9)	1136	283	1160(mf)	1174(2)	1136	269	1166(mf)	1145(3)	1128	211	1168(m)		1172	123
$\nu(\text{C3'-N})$					865(d)	895(12)	899	17	897(d)	897(13)	902	28	1115(m)	1041(17)	1057	19
$\gamma(\text{N}_3)$									654(d)	656(4)	660	8				

[a]  $\nu$ ,  $\delta$ , y  $\gamma$  representan estiramiento, deformación en el plano, deformación fuera del plano. [b] mf, muy fuerte; f, fuerte; m, media; d, débil; md, muy débil; sh, hombro. [c] Frecuencias ( $\text{cm}^{-1}$ ) IR calculadas con el nivel de teoría 6-311++g(d,p) e intensidades [ $\text{km mol}^{-1}$ ].

Para el compuesto **16** ( $\text{NH}_2$ ), las bandas IR de estiramiento antisimétrico y simétrico del grupo amino se observan como muy débiles a  $3328$  y  $3223\text{ cm}^{-1}$  (Raman:  $3329$  y  $3222\text{ cm}^{-1}$ ), respectivamente, en concordancia con las observadas en aminas alifáticas.<sup>12</sup> Por otra parte, la deformación angular del grupo  $\text{NH}_2$  se atribuyó a la banda poco intensa a  $1581\text{ cm}^{-1}$  (Raman:  $1641\text{ cm}^{-1}$ ), mientras que la banda IR a  $1115\text{ cm}^{-1}$  (Raman:  $1041\text{ cm}^{-1}$ ) al estiramiento C-N (calc.  $1057\text{ cm}^{-1}$ ).

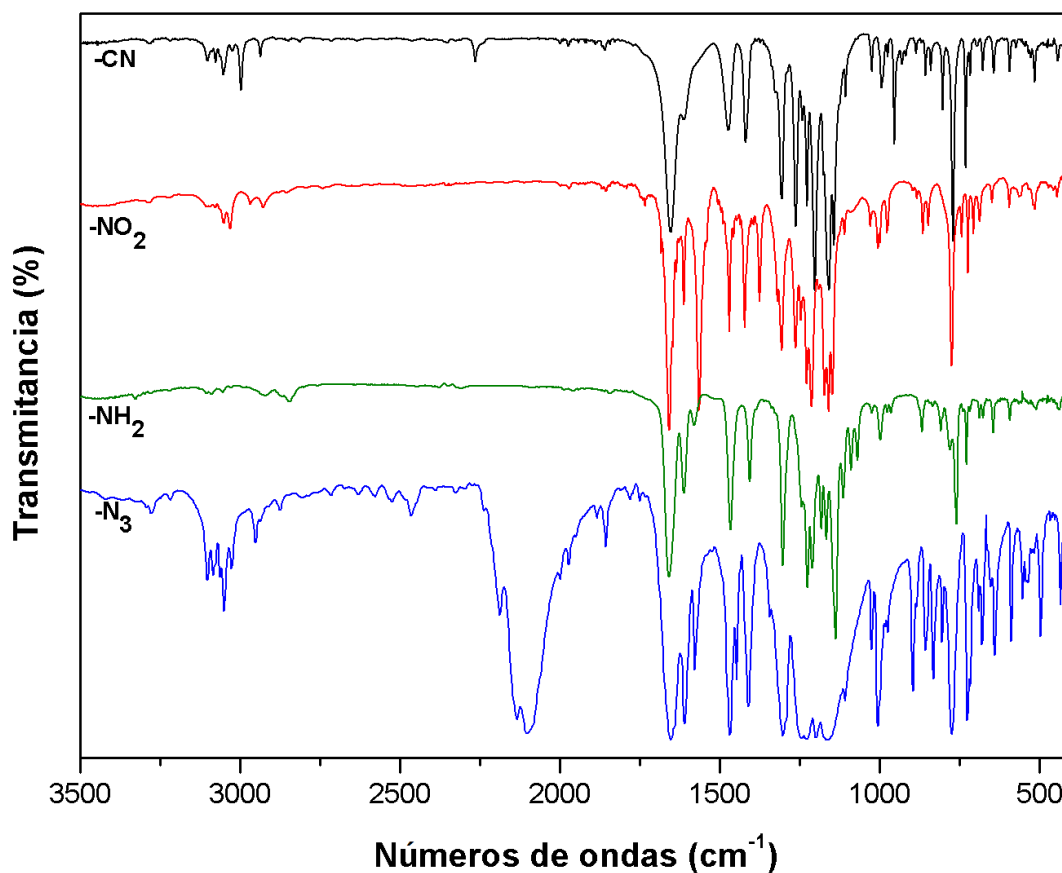
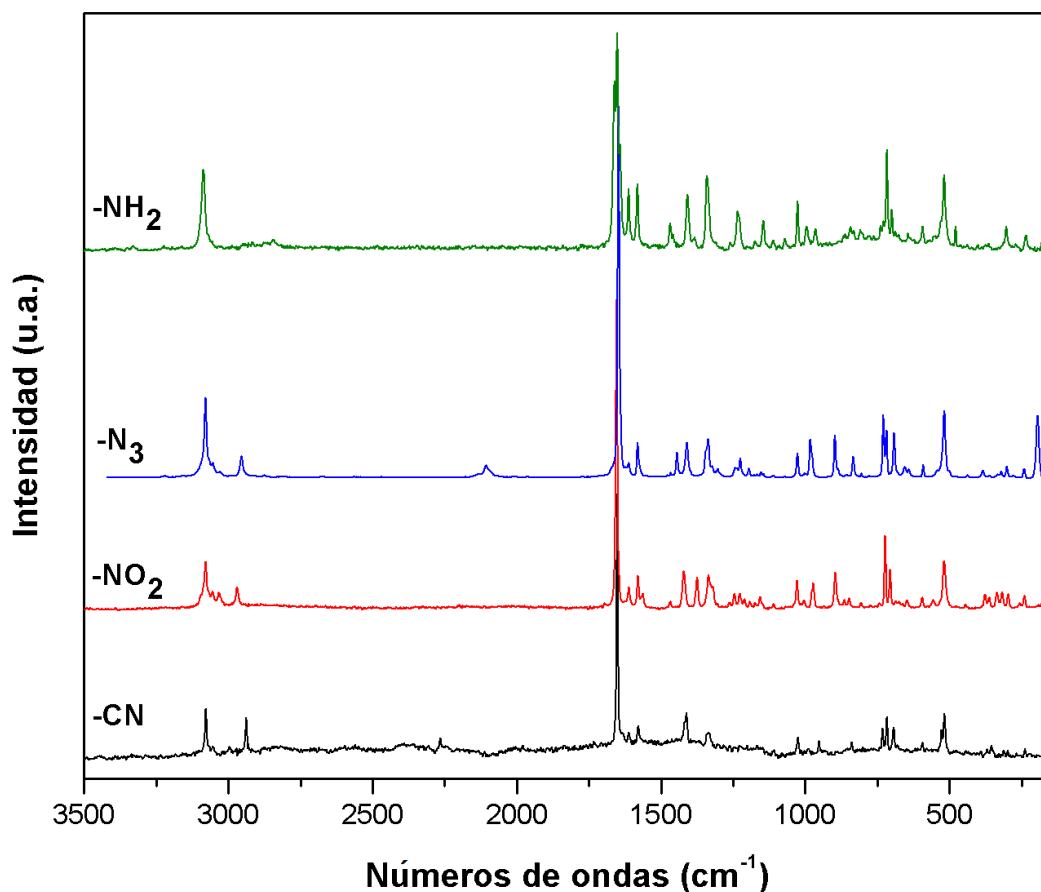


Figura 3.30. Espectros IR (sólido) de los compuestos **10**(-CN), **11**(-NO<sub>2</sub>), **15**(-NH<sub>2</sub>) y **16** (-N<sub>3</sub>).



**Figura 3.31.** Espectros Raman (sólido) de los compuestos **10**(-CN), **11**(-NO<sub>2</sub>), **15**(-NH<sub>2</sub>) y **16** (-N<sub>3</sub>).

Para este grupo de moléculas metil-sustituidas con grupos -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub> y -NH<sub>2</sub>, el estiramiento simétrico del -CH<sub>2</sub> se observa en IR como una banda débil entre 3032 y 2845 cm<sup>-1</sup>.

En los espectros Raman, la frecuencia de este estiramiento ( $\nu_s$  CH<sub>2</sub>) varía entre 2970 y 2841 cm<sup>-1</sup>. Se infiere un efecto del sustituyente en la localización de la misma para este conjunto de moléculas, que guarda el siguiente orden  $\nu_{\text{NO}_2} > \nu_{\text{N}_3} > \nu_{\text{CN}} > \nu_{\text{NH}_2}$  (Figura 3.31).

El grupo electro-atractor NO<sub>2</sub> desplaza la banda del  $\nu_s$  CH<sub>2</sub> a mayores números de ondas, mientras el grupo donador amino a menores frecuencias. La distancia promedio C3'-H observada en la estructura elucidada por difracción de rayos X de **10** (-CN) es ligeramente más larga (0,986 Å) que la promedio (0,970 Å) determinada para **11** (-NO<sub>2</sub>), lo que sugiere un debilitamiento del enlace y su constante de fuerza. Esto resulta consecuente con la tendencia observada en la frecuencia vibracional por efecto del sustituyente.

Además, la distancia del enlace C3-C3' contiguo muestra la misma tendencia. El análisis de NBO está de acuerdo con esta observación y predice para **10** (-CN) interacciones LP (O2)  $\rightarrow \sigma^*(C3'-H)$  y  $\pi(C-N) \rightarrow \sigma^*(C3'-C3')$  con energías de 1,44 y 3,29 kcal/mol, las que transfieren carga a ambos enlaces  $\sigma^*$ . Por otro lado, en **11** (-NO<sub>2</sub>) las interacciones LP (O2)  $\rightarrow \sigma^*(C3'-H)$  y  $\pi(C3-C3') \rightarrow \sigma^*(C3'-N)$  con energías de 1,17 y 10,48 kcal/mol, justifican el orden observado.

En los compuestos **10** (-CN), **11** (NO<sub>2</sub>), **15** (-N<sub>3</sub>) y **16** (-NH<sub>2</sub>), el estiramiento del grupo carbonilo se asignó a las bandas IR intensas localizadas entre 1659 – 1653 cm<sup>-1</sup> y en el espectro Raman entre 1661 y 1647 cm<sup>-1</sup>.

El efecto del sustituyente en la posición de la banda C=O presenta el siguiente comportamiento,  $\nu_{NH_2}, \nu_{NO_2} > \nu_{CN} > \nu_{N_3}$ . Se infiere que el grupo nitro, aceptor de electrones, refuerza el carácter del enlace doble a través de un efecto inductivo extendido, incrementando la constante de fuerza y, en consecuencia, desplazando la banda de estiramiento del grupo carbonilo a mayores números de ondas.

Por otra parte, en el compuesto **16** (NH<sub>2</sub>) el  $\nu_{C=O}$  (1659 cm<sup>-1</sup>) se observa a mayores números de onda en comparación con cromonas relacionadas.<sup>13</sup> La formación de enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares, predichos por cálculos y cuantificados por difracción de rayos X, son las posibles causas del desplazamiento de la frecuencia de absorción detectada.

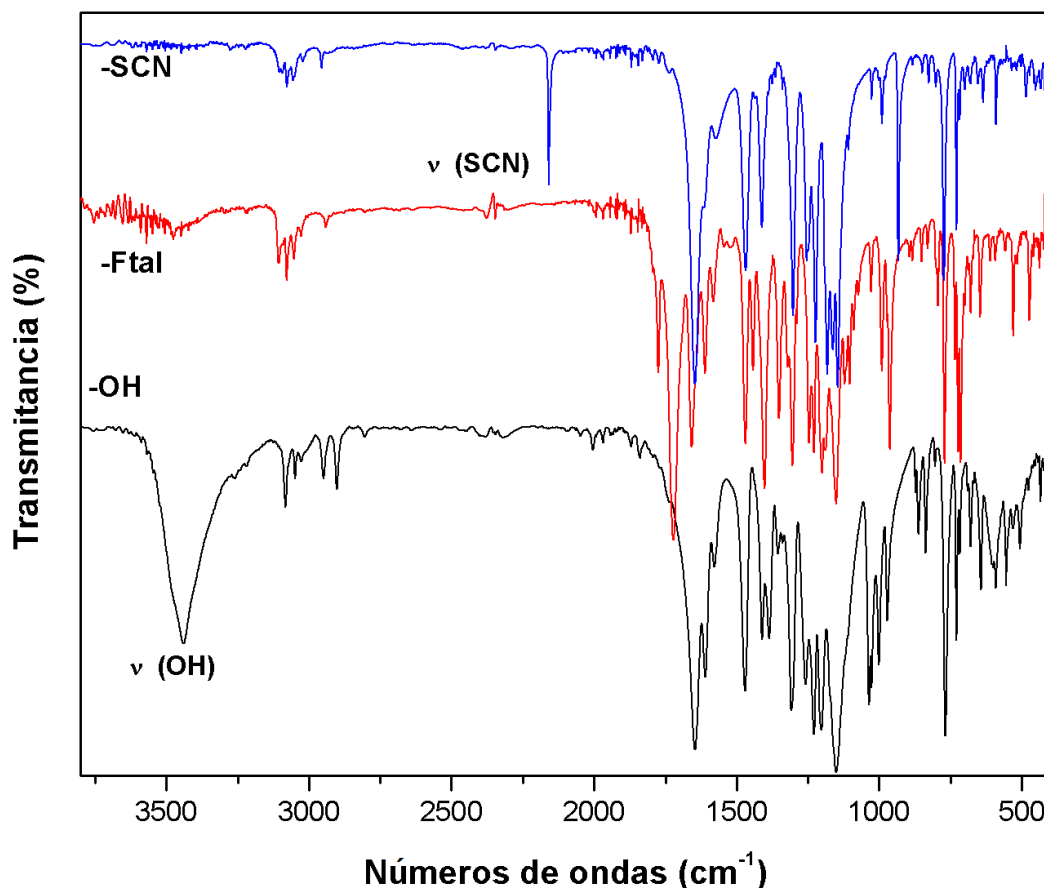
### 3.5.2 Espectro IR y Raman de **12**, **13** y **14**.

Los espectros vibracionales de los compuestos **12** (OH), **13** (Ftal.) y **14** (SCN) se presentan en la figura 3.32.

Una banda IR ancha de mediana intensidad a 3438 cm<sup>-1</sup> (Raman: 3437 cm<sup>-1</sup>) es atribuida al estiramiento O-H en el compuesto **12**.

La ubicación y la forma de la banda en IR indica la formación de puentes de hidrógeno por parte del grupo -OH, en concordancia con los resultados teóricos discutidos en la sección 3.1.3.3. El análisis de NBO predice una interacción intramolecular, donante  $\rightarrow$  aceptor, entre el par libre del átomo de oxígeno del carbonilo y el átomo de hidrógeno del OH [LP (O1)  $\rightarrow \sigma^*(O3-H)$ ], con una energía de estabilización de 2,82 kcal/mol. Además, la orientación del grupo -CH<sub>2</sub>OH, con un ángulo diedro de  $\phi(C4C3-C3'O) = -64,2^\circ$ , favorece la interacción intramolecular con el C=O.





**Figura 3.32.** Espectros IR (sólido) de los compuestos **12** (-OH), **13** (Ftal) y **14** (-SCN).

Además, otros modos de vibración que caracterizan al grupo funcional OH son la deformación en el plano  $\delta$  (C3'-O-H), el estiramiento C-O y la deformación fuera del plano  $\gamma$  (C3'-O3-H). Estos fueron atribuidos a las bandas en el espectro IR a 1410, 1036 y 591  $\text{cm}^{-1}$  (Raman: 1503, 1036 y 594  $\text{cm}^{-1}$ ), respectivamente.

El compuesto **13** (Ftal) presenta tres bandas intensas en IR a 1775, 1722 y 1658  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a los estiramientos de los grupos carbonilos. Las bandas a 1775 y 1722  $\text{cm}^{-1}$  fueron atribuidas a los estiramientos fuera de fase y en fase de los carbonilos del ftalimidoilo, asignación que está en buen acuerdo con moléculas relacionadas.<sup>14</sup> Por otra parte, la banda a 1658  $\text{cm}^{-1}$  se adjudicó al estiramiento del grupo C=O del anillo cromona y la banda IR fuerte a 1351  $\text{cm}^{-1}$  fue asignada al estiramiento C3'-N, que conecta el anillo cromona con el grupo ftalimidoilo.

Para el compuesto **14** (-SCN) se observa una banda aguda de intensidad media a 2159  $\text{cm}^{-1}$  (calc. 2255  $\text{cm}^{-1}$ ) en el espectro IR y a 2159  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro Raman, atribuidas al estiramiento  $-\text{C}\equiv\text{N}$  del grupo SCN. La banda IR débil a 681  $\text{cm}^{-1}$  (Raman: 683  $\text{cm}^{-1}$ ) se debe al estiramiento C3'-S.

**Tabla 3.21.** Frecuencias experimentales ( $\text{cm}^{-1}$ ), calculadas y asignación tentativa de los principales modos de vibración de los compuestos **12**, **13** y **14**.

Asignación [a]	12 (-OH)			13 (-Ftal) <sup>[d]</sup>				14 (-SCN)			
	Exp.		Calc. [c]	Exp.		Calc. [c]		Exp.		Calc. [c]	
	IR [b]	Raman	Freq. Int.	IR [b]	Raman	Freq. Int.	IR [b]	Raman	Freq. Int.		
$\nu(\text{O-H})$	3438(m)	3437(6)	3758 71								
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$	2948(md)	2951(2)	3147 9	2941(md)	2942(18)	3124 14	3103 (md)			3208 3	
$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$	2902(md)	2903(2)	3002 31	2804(md)	2837(22)	3075 2	2955 (md)	2956 (15)		3100 2	
$\nu(\text{S-C}\equiv\text{N})$							2159 (m)	2159 (37)		2255 27	
$\nu_{\text{oph}}(\text{C=O})$ Ftal				1775 (m)	1773 (100)	1825 94					
$\nu_{\text{iph}}(\text{C=O})$ Ftal				1722 (mf)	1730 (5)	1772 676					
$\nu(\text{C=O})$ cromona	1646(mf)	1651(100)	1688 330	1658 (f)	1655 (95)	1712 293	1647 (mf)	1641 (100)		1709 280	
$\nu(\text{C2-C3})$	1610(m)	1638 <sup>sh</sup> (10)	1666 47	1611 (m)	1641 (45)	1671 90	1612 (m)	1638 <sup>sh</sup> (55)		1665 94	
$\delta(\text{C3'-O-H})$	1410(m)		1442 49								
$\nu(\text{C3'-N})$ Ftal				1351 (f)		1370 258					
$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$	1151(mf)	1153(5)	1128 211	1150 (mf)	1124(3)	1117 142	1146 (mf)	1148 (2)		1128 246	
$\nu(\text{C3'-O3})$	1036(m)	1036 <sup>sh</sup> (5)	1060 108								
$\nu(\text{C3'-S})$							681 (d)	683 (7)		686 2	
$\gamma(\text{C3'-O3-H})$	591(d)	594(5)	571 170								

[a]  $\nu$ ,  $\delta$ , y  $\gamma$  representan estiramiento, deformación en el plano, deformación fuera del plano. [b] mf, muy fuerte; f, fuerte; m, media; d, débil; md, muy débil; sh, hombro; oph, fuera de fase; iph, en fase. [c] Frecuencias ( $\text{cm}^{-1}$ ) IR calculadas con el nivel de teoría 6-311++g(d,p) e intensidades [ $\text{km mol}^{-1}$ ]. [d] Ftal: ftalimidoilo,  $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2\text{N}$ .

Las frecuencias de los estiramientos antisimétrico y simétrico del  $-\text{CH}_2$  muestran una clara dependencia del sustituyente observándose el siguiente orden,  $\nu\text{SCN} > \nu\text{OH} > \nu\text{Ftal}$ .

Las bandas IR de estiramiento C=O se observan en el intervalo de 1658 – 1646  $\text{cm}^{-1}$ , siendo  $\nu\text{Ftal} > \nu\text{SCN} > \nu\text{OH}$ . El desplazamiento de la banda del C=O a mayores frecuencias en el compuesto **13** (Ftal) puede deberse al efecto predominantemente inductivo, a través de la conjugación de enlaces dobles en el sustituyente ftalimidoilo.

Sin embargo, en el compuesto **14** (SCN) el efecto de resonancia incrementaría la longitud del enlace C=O, disminuyendo la frecuencia de absorción. El grupo tiocianato y el enlace doble C2-C3 del heterociclo posibilitarían la deslocalización de los electrones  $\pi$  del grupo carbonilo.

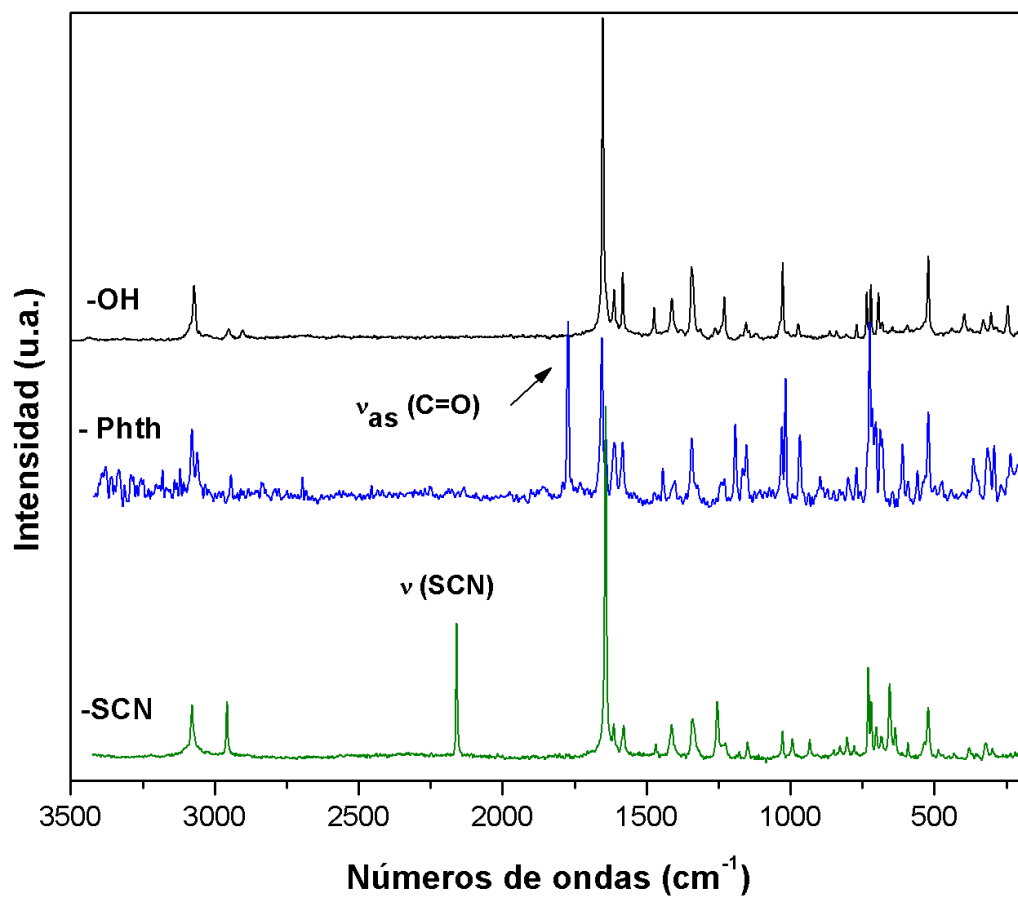
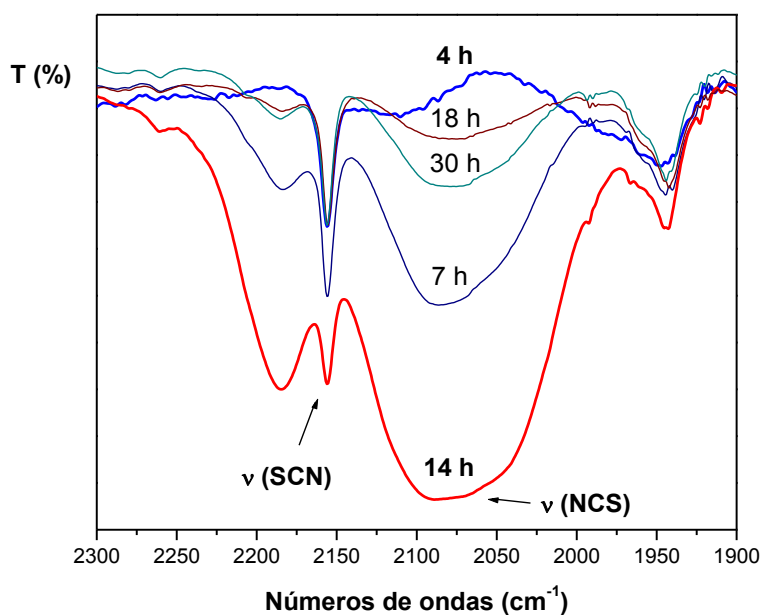


Figura 3.33. Espectros Raman (sólido) de los compuestos 12 (-OH), 13 (Ftal) y 14 (-SCN).

### 3.5.3 Isomerización inducida por temperatura (SCN → NCS) en el compuesto 14.

La isomerización (SCN → NCS) del compuesto 14 (-SCN) se llevó a cabo tomando en cuenta las condiciones empleadas por Bratenko y colaboradores.<sup>15</sup> Los tiocianatos y los isotiocianatos se pueden distinguir por sus frecuencias de vibración características.<sup>15-16</sup> Para ensayar la isomerización, se solubilizó al compuesto en tolueno y se calentó la solución a 111 °C. Se midieron los espectros IR en fase líquida a diferentes tiempos de calentamiento y los resultados de la isomerización se muestran en la figura 3.34.



**Figura 3.34.** Espectros IR de **14** en solución (tolueno), mostrando la isomerización (SCN → NCS) inducida por temperatura (130 °C) en función del tiempo, donde se destacan las bandas de estiramiento de los grupos SCN y NCS.

La banda característica de estiramiento del grupo -SCN aparece en IR a 2150  $\text{cm}^{-1}$ . Luego de 7 horas de calentamiento, se observó la aparición de una banda ancha de similar intensidad a 2058  $\text{cm}^{-1}$ , que se atribuye al estiramiento antisimétrico del -NCS. El máximo de conversión se detectó después de 14 horas de calentamiento, mientras que luego de 18 horas la banda disminuye su intensidad presumiblemente por descomposición del compuesto. Si bien no se pudo aislar la cromona sustituida con el grupo -NCS en posición 3, se posee las condiciones de isomerización y evidencia experimental que pueden resultar útiles para reacciones posteriores.

### 3.6 Espectrometría de masas

Todos los compuestos (**10** – **16**) fueron analizados por espectrometría de masas. Además, el espectro de masas de **11** (-NO<sub>2</sub>) y **12** (-OH) fue medido por la técnica de inyección directa (DIP-MS-EI). Excepto el compuesto **16** (-NH<sub>2</sub>) todos presentan el pico m/z 120 atribuido a la descomposición de tipo retro Diels Alder ( $[M]^+ \rightarrow [RDA+H]^+$ ) similar a la discutida en el capítulo 1 y mostrada en la figura 1.27 y 1.28. Algunas fragmentaciones características se muestran en la tabla 3.22 y se reseñan a continuación.

El compuesto **10** (-CN), mostró ser inusualmente estable ya que su ion molecular se detecta como el pico base. Se ha reportado que los nitrilos aromáticos presentan iones moleculares intensos mientras que sus homólogos alifáticos, como en el caso del compuesto **10**, son débiles.<sup>17</sup> Asimismo, se observó la pérdida de flúor  $[M-F]^+$  y del grupo trifluorometilo  $[M-CF_3]^+$ , dando los picos isotópicos m/z 234 y 184, respectivamente.

En el espectro de masas de **11** (NO<sub>2</sub>), no se detectó el ion molecular (m/z 273). El pico base a m/z 227 corresponde a la pérdida de  $[M-NO_2]^+$ . Esta fragmentación es característica de compuestos alifáticos mononitrados.<sup>10</sup> Para detectar el ion molecular se recurrió a la técnica DIP-MS-EI (inyección directa con impacto electrónico). En estas condiciones se observó el ion m/z 274  $[M+H]^+$  con una abundancia relativa de 83% y un pico base a m/z 245  $[M-CO]^+$

El espectro de masas del compuesto **12** (-OH), fue obtenido también con la técnica DIP-MS-EI, generando el ion molecular protonado  $[M+H]^+$  a m/z 245. Los picos a m/z 224 (pico base) y 196 (63%) fueron atribuidos a las fragmentaciones  $[M-HF]^+$  y  $[M-COHF]^+$ , respectivamente.

El espectro (CG-MS) del compuesto **13** con el sustituyente ftalimidoilo, mostró el pico base a m/z 373 que corresponde al ion molecular. Además, el pico a m/z 304 (89%) fue asignado a la pérdida del grupo trifluorometilo  $[M-CF_3]^+$ , y los picos a m/z 276 y 248, con abundancias relativas de 30 y 29%, a las fragmentaciones  $[M-COCF_3]^+$  y  $[M-(CO)_2CF_3]^+$ , respectivamente.

El pico a m/z 285 (34%) en el espectro del compuesto **14** (-SCN), fue adjudicado al ion molecular. Se detectó además el pico  $[M^++2]$  con una abundancia del 4,4% (contribución del <sup>34</sup>S) respecto a la intensidad del ion molecular. Los picos a m/z 258 y 227 (pico base) resultan de las fragmentaciones  $[M-HCN]^+$  y  $[M-SCN]^+$ .

El ion molecular no se detectó en el espectro de masas (CG-MS-EI) del compuesto **15** (-N<sub>3</sub>). Sin embargo, los picos a m/z 241, 240 y 227, pueden atribuirse a las pérdidas de  $[M-N_2]^+$ ,

$[M-HN_2]^+$  y  $[M-N_3]^+$  desde el ion molecular e indican la presencia del grupo azida. La identificación de este compuesto se complementó con un espectro de masas de alta resolución (HRMS), aplicando el método ESI-TOF/MS en modo de ionización positiva. El espectro mostró el pico  $[M+Na]^+$  con una masa de 292,03065 (calculada 292,03043) que corresponde a la fórmula  $C_{11}H_6F_3N_3O_2$ .

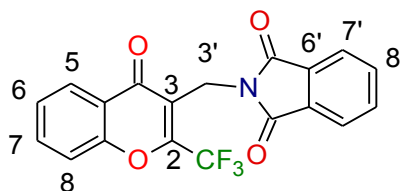
El compuesto **16** ( $-NH_2$ ), presentó en el espectro de masas el ion molecular y el pico  $[M-H]^+$  con abundancias relativas de 13% y 100%, respectivamente. Los picos a  $m/z$  227 y 199 fueron atribuidos a las fragmentaciones  $[M-NH_2]^+$  y  $[M-CO_2]^+$ .

Tabla 3.22. Fragmentos iónicos relevantes de los espectros de GC-MS de los compuestos 10 – 16.

10 (R = CN)	11 (R = NO <sub>2</sub> )	12 (R = OH)	13 (R = Ftal)	14 (R = SCN)	15 (R = N <sub>3</sub> )	16 (R = NH <sub>2</sub> )
GC-MS m/z, (%)	GC-MS m/z, (%)	DIP-MS-EI m/z, (%)	DIP-MS-EI m/z, (%)	GC-MS m/z, (%)	GC-MS m/z, (%)	GC-MS m/z, (%)
253, (100) [M] <sup>+</sup>	227, (100) [M-NO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	274, (83) [M+1] <sup>+</sup>	245, (62) [M+1] <sup>+</sup>	373, (100) [M] <sup>+</sup>	287, (2) [M+2] <sup>+</sup>	241, (10) [M-N <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
234, (10) [M-F] <sup>+</sup>	207, (5)	273, (1) [M] <sup>+</sup>	244, (11) [M] <sup>+</sup>	304, (89) [M-CF <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	286, (5)	240, (13) [M-HN <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
205, (2)	199, (10)	245, (100) [M-CO] <sup>+</sup>	227, (3) [M-H <sub>2</sub> O] <sup>+</sup>	276, (30) [M-C <sub>2</sub> OF <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	285, (34) [M] <sup>+</sup>	227, (6) [M-N <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>
184, (50) [M-CF <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	174, (15)	227, (23) [M-NO <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>	224, (100) [M-HF] <sup>+</sup>	248, (19) [M-C <sub>3</sub> O <sub>2</sub> F <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	258, (65) [M-HCN] <sup>+</sup>	214, (100)
157, (10)	159, (44)	199, (15)	196, (63) [M-COHF] <sup>+</sup>	240, (21)	227, (100) [M-SCN] <sup>+</sup>	194, (4)
129, (12)	151, (15)	179, (13)	176, (23)	184, (7)	199, (11)	166, (20)
120, (15) [M] <sup>+</sup> → [RDA+H] <sup>+</sup>	131, (13)	151, (31)	157, (12)	151, (29)	189, (20)	158, (7)
92, (30)	120, (42) [M] <sup>+</sup> → [RDA+H] <sup>+</sup>	133, (14)	148, (21)	130, (20)	177, (9)	120, (23) [M] <sup>+</sup> → [RDA+H] <sup>+</sup>
64, (11)	92, (75)	120, (10) [M] <sup>+</sup> → [RDA+H] <sup>+</sup>	129, (11)	120, (7) [M] <sup>+</sup> → [RDA+H] <sup>+</sup>	151, (19)	104, (38)
50, (8)	76, (12)	92, (18)	120, (18) [M] <sup>+</sup> → [RDA+H] <sup>+</sup>	104, (57)	133, (7)	92, (45)
	63, (20)	71, (4)	105, (7)	92, (14)	120, (15) [M] <sup>+</sup> → [RDA+H] <sup>+</sup>	76, (19)
	50, (14)	63, (9)	92, (13)	76, (50)	102, (10)	63, (24)
	39, (13)	57, (6)	76, (6)	63, (7)	92, (50)	50, (16)
			63, (6)	50, (27)	76, (16)	39, (8)
					63, (20)	
					50, (13)	
					38, (7)	

### 3.7 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Se midió los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{19}\text{F}$  de **10** – **16**. La tabla 3.23 muestra los desplazamientos químicos (ppm) experimentales y calculados de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . La correlación entre valores observados y teóricos se presenta en las figuras 3.36 y 3.37 para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , respectivamente. Los valores de desplazamiento químico calculados fueron obtenidos por el método GIAO. La numeración adoptada para la porción estructural ftalimida de **13** se muestra en la figura 3.35..



**Figura 3.35.** Numeración propuesta para el compuesto **13**.

Si bien los protones ácidos  $\text{NH}_2$  y  $\text{OH}$  pueden variar la localización del desplazamiento químico con las condiciones experimentales de medida,<sup>18</sup> se incluyen en el análisis de linealidad mostrado en la figura 3.36 debido a que estos valores presentan buen acuerdo con los calculados. El desplazamiento químico de los protones del grupo amino (3,26 ppm) concuerda con los reportados para otros grupos aminos en moléculas relacionadas.<sup>13b, 19</sup>

Comparando los desplazamientos químicos calculados y experimentales, la variación en los valores de  $\Delta$  observados fueron -0,45 a -0,1 ppm (**10**); -0,42 a -0,13 ppm (**11**); -0,45 a -0,11 ppm (**12**); -0,62 a -0,08 ppm (**13**); -0,48 a -0,10 ppm (**14**); -0,41 a -0,05 ppm (**15**) y -0,43 a -0,09 ppm (**16**). Los protones aromáticos son los que muestran el mejor acuerdo (menor  $\Delta$ ).

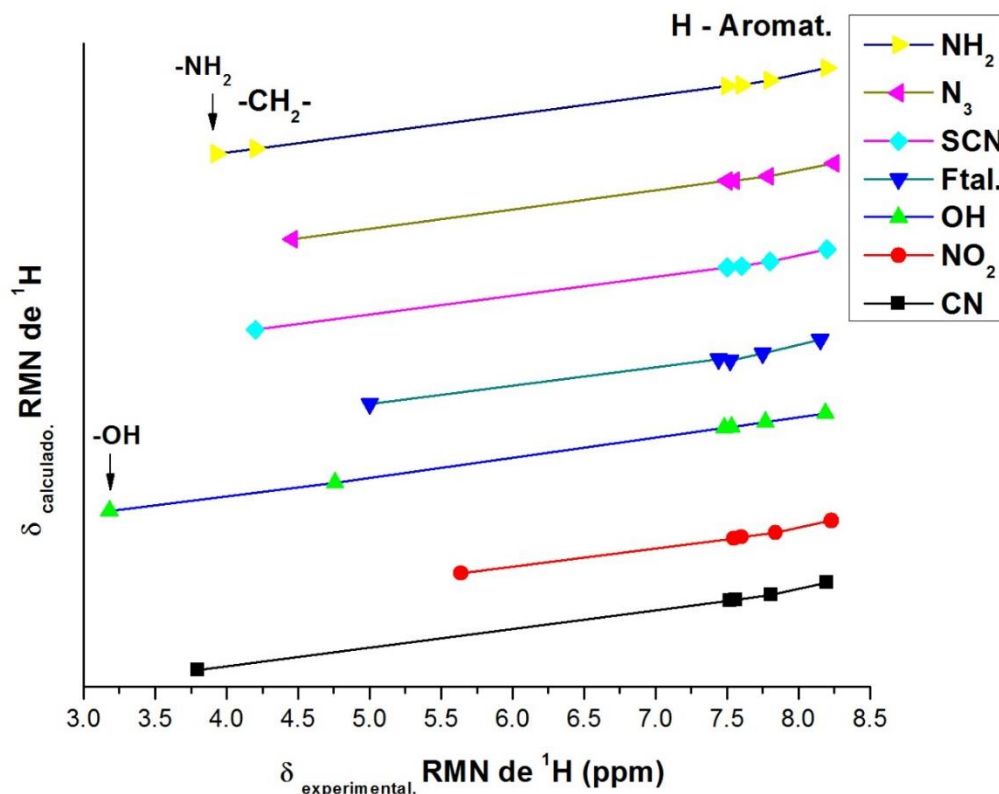
Los protones de metileno  $-\text{CH}_2-\text{R}$ , son los más afectados por la naturaleza del sustituyente directamente unido ( $-\text{R}$ ). El efecto desprotector del sustituyente sobre los protones es principalmente de naturaleza electrónica y se puede medir directamente por el valor del corrimiento químico (ppm) en dichos protones y sigue el siguiente orden ( $-\text{R}$ ): 3,80 ( $-\text{CN}$ ) < 3,93 ( $\text{NH}_2$ ) < 4,20 ( $\text{SCN}$ ) < 4,46 ( $\text{N}_3$ ) < 4,76 ( $-\text{OH}$ ) < 5,00 ( $-\text{Ftal}$ ) < 5,64 ( $-\text{NO}_2$ ). El efecto es preponderantemente inductivo y muestra la capacidad del grupo nitro como sustituyente desapantallante. Los valores calculados presentan una similar tendencia. El mencionado efecto se observa con claridad en la figura 3.37.



**Tabla 3.23.** Desplazamientos químicos (ppm) experimentales y calculados (B3LYP/6-311+G (2d,p) de los compuestos **10** – **16**.

	<b>10 (R = CN)</b>			<b>11 (R = NO<sub>2</sub>)</b>			<b>12 (R = OH)</b>			<b>13 (R = Ftal)<sup>[a]</sup></b>			<b>14 (R = SCN)</b>			<b>15 (R = N<sub>3</sub>)</b>			<b>16 (R = NH<sub>2</sub>)</b>		
	Exp.	Teor.	( $\Delta$ ) <sup>[b]</sup>	Exp.	Teor.	( $\Delta$ )	Exp.	Teor.	( $\Delta$ )	Exp.	Teor.	( $\Delta$ )	Exp.	Teor.	( $\Delta$ )	Exp.	Teor.	( $\Delta$ )	Exp.	Teor.	( $\Delta$ )
<b>CH<sub>2</sub></b>	3,8	3,9	(-0,1)	5,64	5,8	(-0,16)	4,76	4,87	(-0,11)	5,00	5,27	(-0,28)	4,20	4,3	(-0,1)	4,46	4,51	(-0,05)	3,93	4,02	(-0,09)
<b>OH</b>	---	---	---	---	---	---	3,18	3,34	(-0,16)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
<b>NH<sub>2</sub></b>	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	3,26	1,27	(-1,99)
<b>H-5</b>	8,20	8,65	(-0,45)	8,23	8,65	(-0,42)	8,19	8,64	(-0,45)	8,15	8,77	(-0,62)	8,20	8,68	(-0,48)	8,25	8,66	(-0,41)	8,19	8,62	(-0,43)
<b>H-6</b>	7,52	7,66	(-0,14)	7,55	7,68	(-0,13)	7,48	7,87	(-0,39)	7,44	7,71	(-0,27)	7,50	7,69	(-0,19)	7,50	7,7	(-0,20)	7,45	7,62	(-0,17)
<b>H-7</b>	7,81	7,99	(-0,18)	7,84	8,00	(-0,16)	7,77	8,16	(-0,39)	7,75	8,02	(-0,27)	7,80	8,02	(-0,22)	7,79	7,94	(-0,15)	7,74	7,86	(-0,12)
<b>H-8</b>	7,56	7,72	(-0,16)	7,6	7,76	(-0,16)	7,53	7,91	(-0,38)	7,52	7,6	(-0,08)	7,60	7,76	(-0,16)	7,55	7,71	(-0,16)	7,5	7,71	(-0,21)
<b>C-2</b>	150,5	158,2	(-7,7)	152,9	161,2	(-8,3)	149,5	157,0	(-7,5)	--- <sup>[c]</sup>	156,3	---	150,3	158,2	(-7,9)	151	157,7	(-6,7)	149,9	157,0	(-6,7)
<b>C-3</b>	114,8	124,2	(-9,4)	113,7	119,9	(-6,2)	122,7	132,0	(-9,0)	--- <sup>[c]</sup>	128,3	---	118,8	124,1	(-5,3)	119	127,8	(-8,8)	121,6	134,0	(-12,8)
<b>C-4</b>	175,4	179,2	(-3,8)	175,7	179,9	(-4,2)	179,0	185,0	(-6,4)	176,7	180,1	(-3,4)	175,9	180,6	(-4,7)	176,9	182,0	(-5,1)	177,9	183,0	(-4,9)
<b>C-5</b>	127,1	133,0	(-5,9)	127,3	133,1	(-5,8)	126,6	131,0	(-4,5)	126,3	133,1	(-6,8)	126,3	132,5	(-6,2)	126,4	132,7	(-6,3)	126,4	132,0	(-5,6)
<b>C-6</b>	126,3	130,9	(-4,6)	126,5	131,4	(-4,9)	126,0	132,0	(-5,6)	126,5	129,7	(-3,2)	127,1	131,1	(-4,0)	126,8	130,7	(-3,9)	126,2	130,0	(-4,0)
<b>C-7</b>	135,7	139,5	(-3,8)	135,9	139,7	(-3,8)	135,4	141,0	(-5,3)	135,2	138,1	(-2,9)	135,8	139,8	(-4,0)	135,5	139,6	(-4,1)	135,1	139,0	(-3,4)
<b>C-8</b>	118,4	121,8	(-3,4)	118,6	122,3	(-3,7)	118,5	123,0	(-4,6)	118,3	120,3	(-2,0)	118,6	122,1	(-3,5)	118,5	122,1	(-3,6)	118,3	122,0	(-3,9)
<b>C-4a</b>	122,2	128,4	(-6,2)	122,6	128,9	(-6,3)	123,0	129,0	(-5,9)	122,7	128,9	(-6,2)	122,4	127,7	(-5,3)	122,9	128,6	(-5,7)	122,9	129,0	(-6,5)
<b>C-8a</b>	155	161,9	(-6,9)	155,2	161,2	(-6,0)	155,2	162,0	(-6,8)	155,0	162,0	(-7,0)	155,2	161,8	(-6,6)	155,2	162,0	(-6,8)	155,1	162,0	(-6,6)
<b>CH<sub>2</sub>R</b>	12,2	12,1	(-0,1)	66,7	70,6	(-3,9)	55,5	61,8	(-6,3)	32,2	33,0	(-0,8)	27,0	35,5	(-8,5)	42,8	45,6	(-2,8)	42,2	41,8	(-0,4)
<b>CN</b>	115,6	119,2	(-3,6)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
<b>SCN</b>	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	111,5	116,4	(-4,9)	---	---	---	---	---	---
<b>CF<sub>3</sub></b>	119,1	131,2	(-12,1)	119,1	131,2	(-12,1)	119,5	132,0	(-12,0)	--- <sup>[c]</sup>	131,5	---	119,2	131,3	(-12,1)	119,4	131,4	(-12,0)	119,6	132,0	(-12,3)

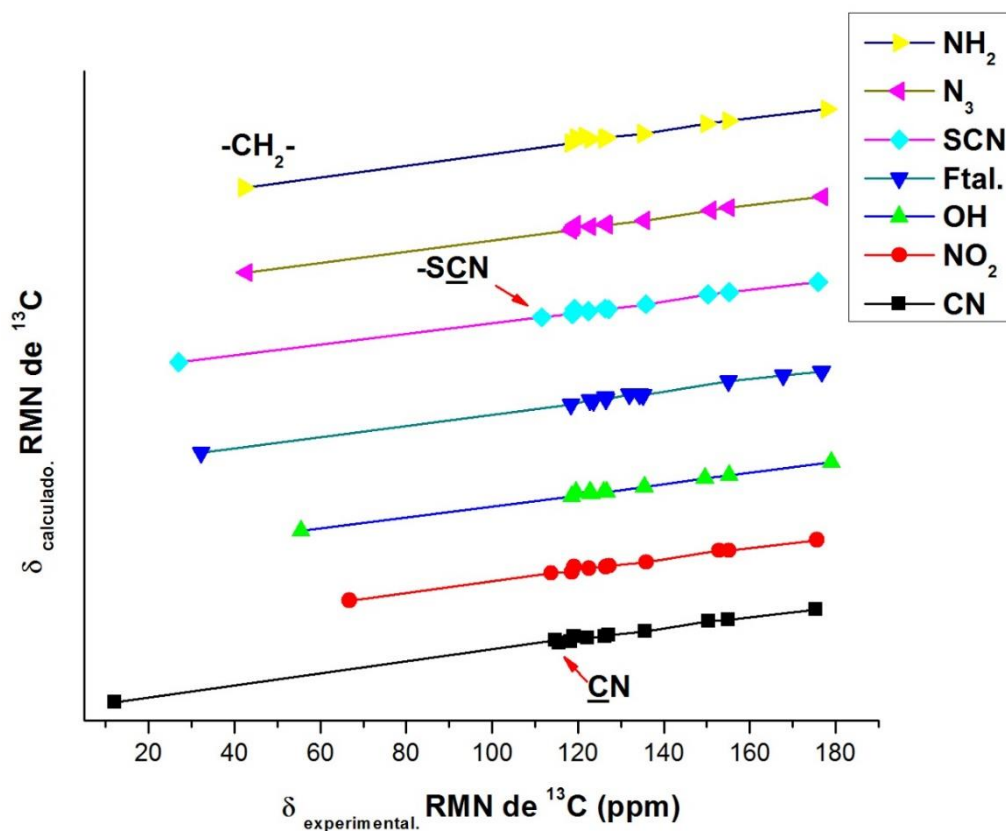
[a] Desplazamientos químicos en ppm experimentales / calculados y la variación entre ambos (en paréntesis) de la porción ftalimidoilo (**13**): **H-7'**: 7,82 / 7,96 (-0,14); **H-8'**: 7,69 / 7,78 (-0,09); **C-5'**: 167,8 / 173,3 (-5,5); **C-6'**: 132,0 / 138,5 (-6,5); **C-7'**: 123,5 / 127,5 (-4,0); **C-8'**: 134,2 / 138,7 (-4,5). [b]  $\Delta = \delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{teor}}$ . [c] No detectado.



**Figura 3.36.** Desplazamientos químicos ( $^1\text{H}$  RMN) experimentales y teóricos (ppm) de los compuestos **10** – **16**.

La tendencia observada en los espectros protónicos se reproduce para los núcleos de  $^{13}\text{C}$  del metileno ( $-\text{CH}_2\text{-R}$ ). Comparando los desplazamientos químicos calculados y experimentales, la variación en los valores de  $\Delta$  observados fueron  $-12,1$  a  $-0,1$  ppm (**10**);  $-12,1$  a  $-3,7$  ppm (**11**);  $-12,0$  a  $-4,5$  ppm (**12**);  $-7,0$  a  $-0,8$  ppm (**13**);  $-12,1$  a  $-4,0$  ppm (**14**);  $-12,0$  a  $-2,8$  ppm (**15**) y  $-12,8$  a  $-0,4$  ppm (**16**). Como se muestra en la figura 3.37, los protones aromáticos muestran un mejor acuerdo (menor  $\Delta$ ).

Por otra parte, los valores teóricos de los núcleos de carbono del grupo trifluorometilo, y en menor grado los carbonos cuaternarios C-2 y C-3, mostraron desviaciones significativas respecto de los datos experimentales, con variaciones máximas de  $-12,2$  ppm ( $-\text{CF}_3$ ). Como ya se discutió en capítulos anteriores, el acoplamiento isotrópico de los átomos de flúor es subestimado por cálculos teóricos. Compuestos relacionados<sup>20</sup> y tetraisoquinolinas trifluorometiladas, presentan un efecto similar.<sup>21</sup>



**Figura 3.37.** Desplazamientos químicos ( $^{13}\text{C}$  RMN) experimentales y teóricos (ppm) de los compuestos **10** – **16**.

Debido a la alta similitud estructural, los espectros de RMN son muy similares entre sí. Por este motivo, en este capítulo se eligieron como ejemplo los espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y DEPT del compuesto **15** ( $\text{R} = -\text{N}_3$ ), los que se muestran en las figuras 3.39 – 3.41. A continuación de estas figuras se describe la asignación de las señales de **10** – **16**.

Los espectros de RMN de  $^{19}\text{F}$  de los compuestos **10** – **12** y **14** – **16** detectan una única señal entre -64,0 y -65,6 ppm.

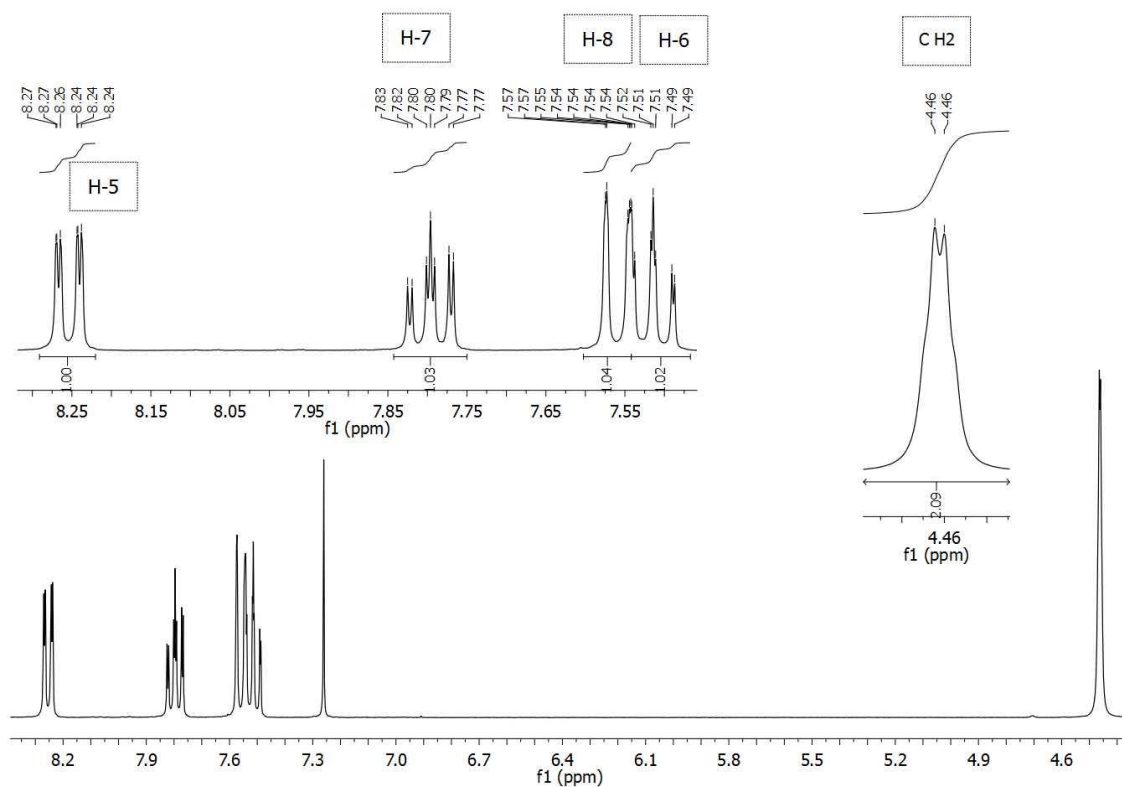


Figura 3.39. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 15.

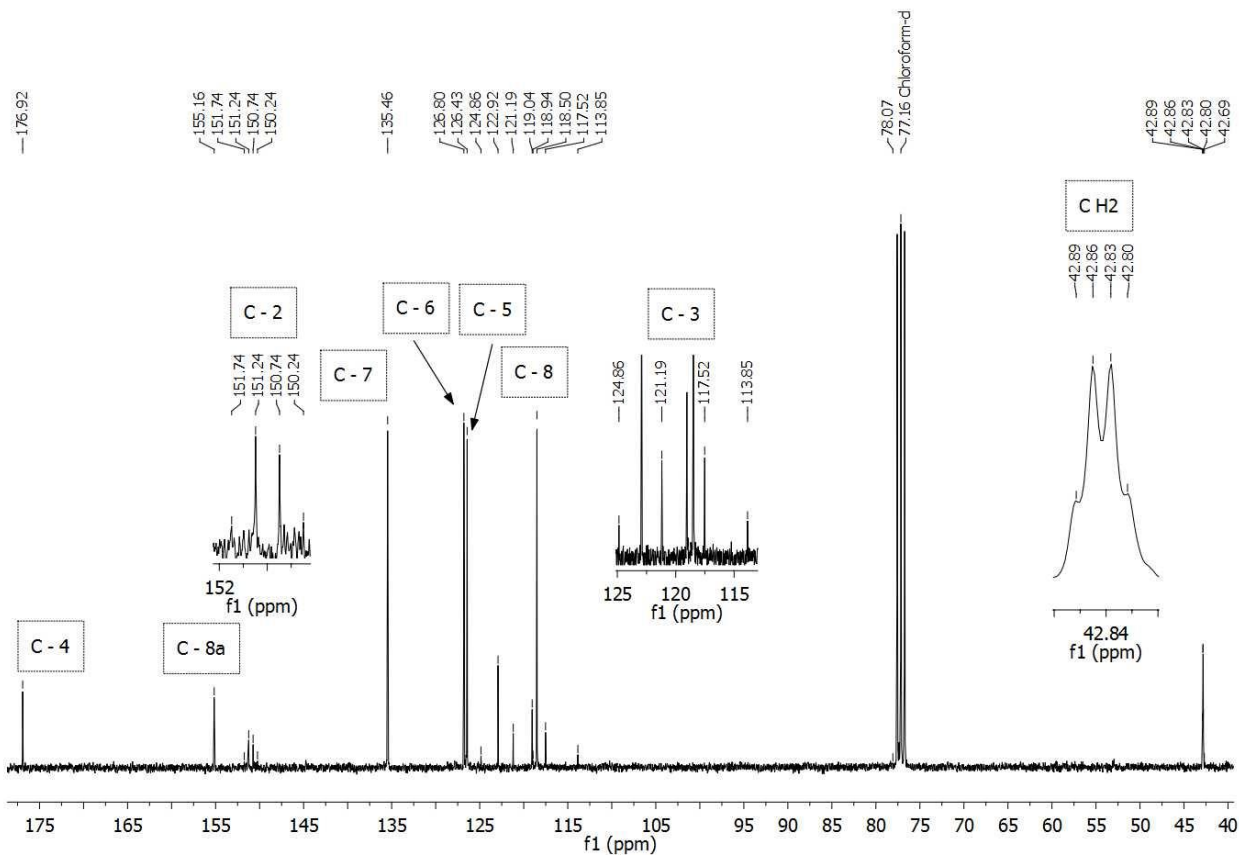
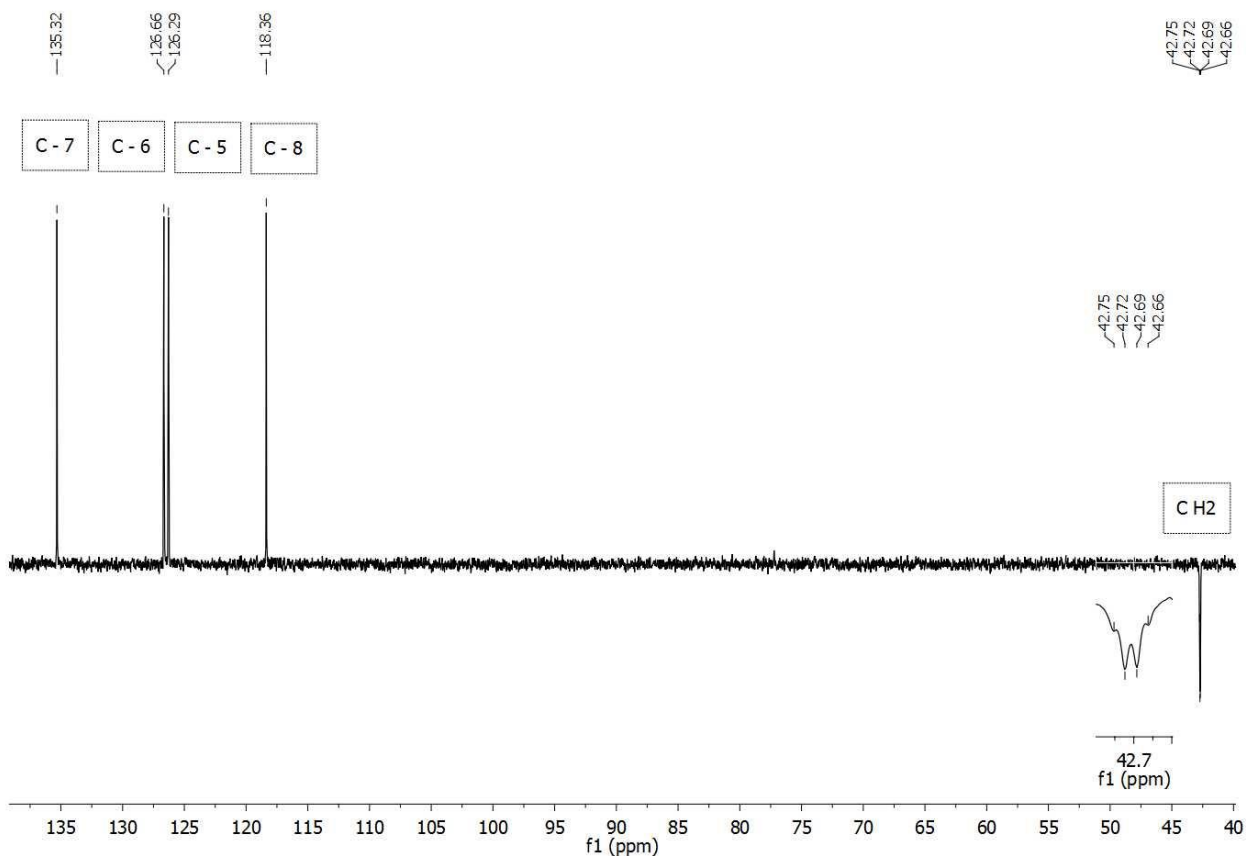


Figura 3.39. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 15.



**Figura 3.40.** Espectro mono dimensional de  $^{13}\text{C}$  (DEPT) del compuesto **15**.

La asignación de señales de RMN de-**10** – **16** se detalla a continuación:

**Compuesto 10 (R = CN).**

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,20 (d, 1H, H-5,  $J$  = 8 Hz), 7,81 (t, 1H, H-7,  $J$  = 7,5 Hz), 7,56 (d, 1H, H-8,  $J$  = 8,5 Hz), 7,52 (t, 1H, H-6,  $J$  = 7,5 Hz), 3,80 ppm (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 175,4 (C-4), 155,0 (C-8a), 150,5 (q, C-2,  $J_{\text{C,F}}$  = 38 Hz), 135,7 (C-7), 127,1 (C-5), 126,3 (C-6), 122,2 (C-4a), 119,1 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{C,F}}$  = 277 Hz), 118,4 (C-8), 115,6 (CN), 114,8 (C-3), 12,2 ppm (d,  $\text{CH}_2$ ,  $^4J_{\text{C,F}}$  = 2,5 Hz).<sup>22</sup>

$^{19}\text{F}$  RMN (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = -65,6 ppm.

**Compuesto 11 (R =  $\text{NO}_2$ ).**

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8,23 (dd, 1H, H-5,  $J$  = 8 y 1,5 Hz), 7,84 (ddd, 1H, H-7,  $J$  = 8,5, 7 y 1,5 Hz), 7,60 (d, 1H, H-8,  $J$  = 8,5 Hz), 7,55 (t, 1H, H-6,  $J$  = 7,5 Hz), 5,64 ppm (br.d, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $^5J_{\text{H,F}}$  = 1 Hz).

**<sup>13</sup>C RMN** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 175,7 (C-4), 155,2 (C-8a), 152,9 (q, C-2, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 38 Hz), 135,9 (C-7), 127,3 (C-5), 126,5 (C-6), 122,6 (C-4a), 119,1 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 277 Hz), 118,6 (C-8), 113,7 (C-3), 66,7 ppm (d, CH<sub>2</sub>, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 2,5 Hz).

**<sup>19</sup>F RMN** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -65,6 ppm.

**Compuesto 12 (R = OH).**

**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,19 (dd, 1H, H-5, J = 8 y 1,5 Hz), 7,77 (ddd, 1H, H-7, J = 8,5, 7 y 1,5 Hz), 7,53 (d, 1H, H-8, J = 8,5 Hz), 7,48 (ddd, 1H, H-6, J = 8, 7 y 1,5 Hz), 4,76 (br.s, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>5</sup>J<sub>H,F</sub> = 1 Hz), 3,18 ppm (s, 1H, HO).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 179,0 (C-4), 155,2 (C-8a), 149,5 (q, C-2, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 38 Hz), 135,4 (C-7), 126,6 (C-5), 126,0 (C-6), 123,0 (C-4a), 122,7 (q, C-3, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 1 Hz), 119,5 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 277 Hz), 118,5 (C-8), 55,5 ppm (q, CH<sub>2</sub>, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 3,0 Hz).

**<sup>19</sup>F RMN** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -64,0 ppm.

**Compuesto 13 (R = Ftal).**

**<sup>1</sup>H RMN** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,15 (dd, 1H, H-5, J = 8 y 1,5 Hz), 7,82 (dd, 2H; H-7', J = 8,5 y 3,0 Hz), 7,75 (m, 1H, H-7), 7,69 (dd, 2H; H-8', J = 8,5 y 3,0 Hz), 7,52 (d, 1H; H-8, J = 8,5 Hz), 7,44 (ddd, 1H; H-6, J = 8, 7 y 1 Hz), 5,00 ppm (q, 2H, -CH<sub>2</sub>, <sup>5</sup>J<sub>H,F</sub> = 1,0 Hz).

**<sup>13</sup>C RMN** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 176,7 (C-4), 167,8 (C-5'), 155,0 (C-8a), 135,2 (C-7), 134,2 (C-8', C-9'), 132,0 (C-6'), 126,5 (C-6), 126,3 (C-5), 123,5 (C-7'), 122,7 (C-4a), 118,3 (C-8), 32,2 ppm (q, C-2', <sup>5</sup>J<sub>C,F</sub> = 3,5 Hz).

**Compuesto 14 (R = SCN).**

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,2 (dd, 1H, H-5, J = 8,0 y 1,5 Hz), 7,8 (ddd, 1H, H-7, J = 8,5, 7 y 1,5 Hz), 7,6 (d, 1H, H-8, J = 8,5 Hz), 7,5 (ddd, 1H, H-6, J = 8,0, 7 y 1 Hz), 4,2 ppm (q, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>5</sup>J<sub>H,F</sub> = 1,0 Hz).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 175,9 (C-4), 155,2 (C-8a), 150,3 (q, C-2, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 37,5 Hz), 135,8 (C-7), 127,1 (C-6), 126,3 (C-5), 122,4 (C-4a), 119,2 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 277 Hz), 118,8 (C-3), 118,6 (C-8), 111,5 (SCN), 27,0 ppm (q, CH<sub>2</sub>, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 2,8 Hz).

**<sup>19</sup>F RMN** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -64,1 ppm.

**Compuesto 15 (R = N<sub>3</sub>).**

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,25 (dd, 1H, H-5, J = 8,0 y 1,5 Hz), 7,79 (ddd, 1H, H-7, J = 8,5, 7 y 1,5 Hz), 7,55 (d, 1H, H-8, J = 8,5 Hz), 7,50 (ddd, 1H, H-6, J = 8,0, 7 y 1 Hz), 4,46 ppm (q, 2H, CH<sub>2</sub>, <sup>5</sup>J<sub>H,F</sub> = 1 Hz).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 176,9 (C-4), 155,2 (C-8a), 151,0 (q, C-2, <sup>2</sup>J<sub>C,F</sub> = 37,7 Hz), 135,5 (C-7), 126,8 (C-6), 126,4 (C-5), 122,9 (C-4a), 119,4 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 277 Hz), 119,0 (q, C-3, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 1 Hz), 118,5 (C-8), 42,8 ppm (q, <sup>4</sup>J = 2 Hz).

<sup>13</sup>C RMN-DEPT (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 135,32 (s), 126,66 (s), 126,29 (s), 118,36 (s), 42,71 (d, *J* = 2 Hz).

<sup>19</sup>F RMN (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -64,5 ppm.

#### Compuesto 16 (R = NH<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,19 (dd, 1H, H-5, *J* = 8 y 1,5 Hz), 7,74 (ddd, 1H, H-7, *J* = 8,5, 7 y 1,5 Hz), 7,50 (d, 1H, H-8, *J* = 8,5 Hz), 7,45 (t, 1H, H-6, *J* = 8 Hz), 3,93 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,26 ppm (s, < 2H, NH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 177,9 (C-4), 155,1 (C-8a), 149,9 (q, C-2, <sup>2</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 37 Hz), 135,1 (C-7), 126,4 (C-5), 126,2 (C-6), 122,9 (C-4a), 121,6 (C-3), 119,6 (q, CF<sub>3</sub>, <sup>1</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 277 Hz), 118,3 (C-8), 42,2 ppm (d, CH<sub>2</sub>, <sup>4</sup>*J*<sub>C,F</sub> = 2 Hz).

<sup>19</sup>F RMN (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -64,1 ppm.

### 3.8 Difracción de rayos X

Se elucidó la estructura química de los compuestos **10** – **15** por difracción de Rayos X en mono-cristal. Los cristales de **15** no presentaron calidad suficiente, (el proceso de refinamiento estructural, arroja valores como el factor de acuerdo R1 y el parámetro de Flack, que muestran una estructura molecular absoluta que no puede determinarse de manera confiable. Sin embargo, para efectos de una identificación cualitativa y comparación con la conformación estructural teórica se tomará en cuenta. La tabla 3.25 detalla los resultados de refinamiento estructural de los compuestos **10** – **14**. Con valores para el factor de acuerdo F1.

**Tabla 3.24.** Resultados de refinamiento estructural y datos de los cristales de los compuestos **10 - 14**.

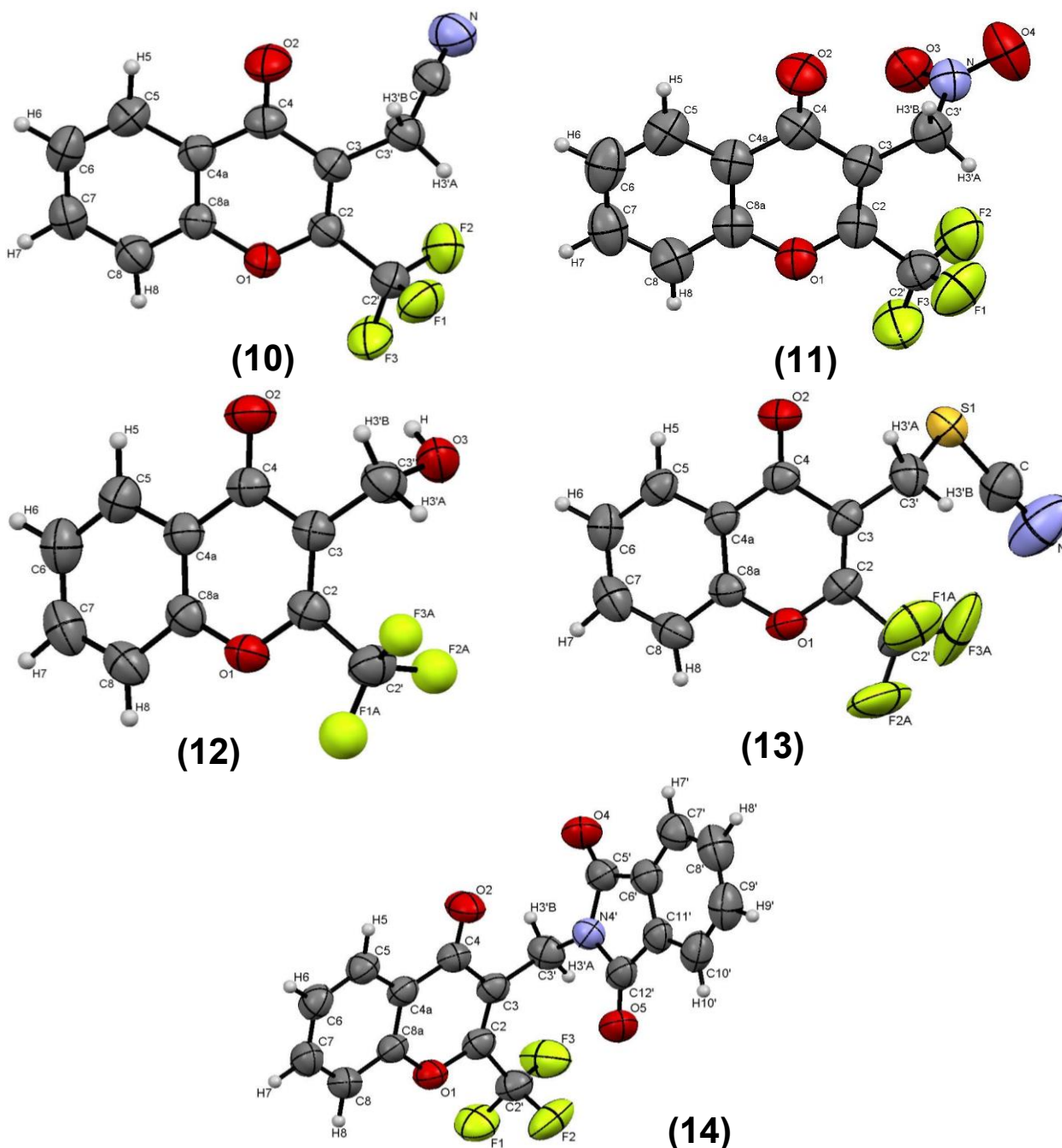
Parámetros	10 (R=CN)	11 (R=NO <sub>2</sub> )	12 (R=OH)	13 (R=Ftal)	14 (R=SCN)
Fórmula empírica	C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> N O <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> N O <sub>4</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> F <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> N O <sub>4</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> N O <sub>2</sub> S
Peso fórmula	253,18	273,17	244,17	373,28	285,24
Temperatura (K)	297(2)	297(2)	297(2)	297(2)	297(2)
Longitud de onda (Å)	1,54184	1,54184	1,54184	1,54184	1,54184
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>a</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>n</i>	<i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
a (Å)	7,6164(8)	7,5438(5)	4,7865(2)	4,8982(1)	9,7964(4)
b (Å)	19,798(2)	20,212(1)	15,3885(6)	13,4805(4)	7,8132(2)
c (Å)	7,849(1)	7,7385(6)	13,7073(5)	24,1739(7)	16,3123(6)
β (°)	114,01(1)	110,717(9)	93,722(3)	93,104(3)	107,070(4)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1081,2(2)	1103,6(1)	1007,51(7)	1593,87(7)	1193,56
Z; densidad (calculado, Mg/m <sup>3</sup> )	4; 1,555	4; 1,644	4; 1,610	4; 1,556	4; 1,904
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	1,242	1,405	1,350	1,154	2,791
F(000)	512	552	496	760	576
Forma del cristal / color	Láminas/ incoloro	Fragmento / incoloro	Agujas / incoloro	Láminas/ incoloro	Agujas / incoloro
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0,662 x 0,387 x 0,084	0,485 x 0,214 x 0,125	0,511 x 0,120 x 0,084		
Rango θ (°) para la colección de datos	4,325 - 72,418	4,467 - 73,491	4,375 - 70,959	3,76 - 71,95°	9,44 - 143,86
Rangos de los índices	-9≤h≤8, -24≤k≤17, -9≤l≤7	-9≤h≤7, -23≤k≤24, -9≤l≤9	-4≤h≤5, -16≤k≤18, -16≤l≤14	-5≤h≤2, -13≤k≤16, -29≤l≤28	-8≤h≤12, -9≤k≤3, 19≤l≤19
Reflexiones colectadas	4180	4195	6524	6060	4507
Reflexiones independientes	[R(int) = 0,0222]	1648 [R(int) = 0,0278]	2815 [R(int) = 0,0199]	3097 [R(int) = 0,0184]	2307 [R(int) = 0,0278]
Reflexiones observadas [I>2σ(I)]	1543	1247	1662		
Cumplimiento (%), θ = 71,98°	100,0 (θ = 67,684°)	98,5 (θ = 67,684°)	100,0 (θ = 67,684°)	100,0 (θ = 67,684°)	100,0 (θ = 67,684°)
Método de refinamiento			Matriz completa de mínimos cuadrados en F <sup>2</sup>		
Datos / restricciones / parámetros	2142 / 0 / 187	2092 / 0 / 173	1959 / 103 / 207	3097 / 0 / 244	2307 / 30 / 224
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1,040	1,133	1,066	1,025	1,045
Índices R finales <sup>a</sup> [I>2σ(I)]	R1 = 0,0456, wR2 = 0,1257	R1 = 0,0757, wR2 = 0,2382	R1 = 0,0609, wR2 = 0,1670	R1 = 0,0480, wR2 = 0,1308	R1 = 0,0463, wR2 = 0,1231
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0629, wR2 = 0,1447	R1 = 0,1144, wR2 = 0,3330	R1 = 0,0677, wR2 = 0,1758	R1 = 0,0644, wR2 = 0,1477	R1 = 0,0549, wR2 = 0,1328
Mayor diferencia, pico/valle (e,Å-3)	0,142 / -0,222	0,301 / -0,390	0,248 / -0,392	0,415 / -0,305	0,26 / -0,18

<sup>a</sup>R<sub>1</sub> = Σ||F<sub>o</sub> - F<sub>c</sub>|| / Σ|F<sub>o</sub>|, wR<sub>2</sub> = [Σw(|F<sub>o</sub>|<sup>2</sup> - |F<sub>c</sub>|<sup>2</sup>)<sup>2</sup> / Σw(|F<sub>o</sub>|<sup>2</sup>)<sup>2</sup>]<sup>1/2</sup>



### 3.8.1 Resultados estructurales cristalográficos de 10 – 14.

La figura 3.41 muestra los diagramas ORTEP de las cromonas 3-metilsustituidas 10 – 14. Las principales distancias y ángulos próximos al grupo  $-\text{CH}_2\text{R}$ , se muestran en la tabla 3.26. Las tablas completas de distancias y ángulos de enlace se describen en el Anexo Electrónico.



**Figura 3.41.** Diagramas ORTEP de los compuestos 10 – 14 [(CN, NO<sub>2</sub>, OH, Ftal. y SCN)], mostrando el rotulado de los átomos en una única molécula de la unidad asimétrica con elipsoides térmicos al 30% del nivel de probabilidad.

De forma similar a las cromonas presentadas en los capítulos 1 y 2, las descritas en el presente capítulo muestran una deslocalización extendida de los enlaces  $\pi$ , dando como resultado una estructura plana. Las cuatro estructuras estudiadas mostraron una desviación desde el mejor plano de mínimos cuadrados de 0,05 Å, lo que sugiere, que el anillo cromona es una estructura plana.

Las distancias de enlace observadas en el anillo de fenilo de los compuestos **10** – **14** (tabla 3.25), es concordante con una estructura de dobles enlaces resonantes.

Las distancias de enlace del grupo carbonilo varían desde 1,2161(1) hasta 1,2304(1) Å, presentando el carácter clásico de un enlace formal doble.

Por otra parte, los carbonilos C5'-O4 y C12'-O5 del grupo ftalimidoilo en **14** presentan longitudes de 1,2047(1) y 1,2065(1) Å, respectivamente (Anexo Electrónico). Estos enlaces son más cortos que el presente en el carbonilo del anillo cromona (1,216(1) Å), sugiriendo un mayor carácter de doble enlace para los carbonilos presentes en el sustituyente. La espectroscopia IR corrobora lo observado en la red cristalina, ya que la frecuencia de estiramiento de ambos carbonilos del heterociclo ftalimidoilo se localizan claramente desplazadas a mayores números de ondas respecto del carbonilo en el benzopirano.

Las distancias observadas para los enlaces simple C8a-O1 y C2-O1 se encuentran en el intervalo de 1,3690(1) - 1,3884(1) Å y 1,3433(1) - 1,3545(1) Å, respectivamente.

El grupo trifluorometilo  $-\text{C}(\text{sp}^3)\text{F}_3$  exhibe la estructura esperada de un carbono tetraédrico en todos los compuestos (**10** – **14**). El rango de valores de los ángulos  $\angle$  (C-C-F) va desde 108,67(1)° hasta 112,42(1)° y para los ángulos  $\angle$  (F-C-F) va desde 102,45(1)° hasta 110,72(1)°. Además, las distancias del enlace C-F están en el intervalo de 1,4248(1) hasta 1,2311(1) Å.

Respecto al enlace doble C2-C3, los compuestos **10** – **12** presentan un átomo de flúor orientado en conformación *anti*, mientras en las estructuras **13** y **14** se orienta *syn*. Por defecto los restantes átomos de flúor del  $-\text{CF}_3$  adoptan una conformación *gauche*. La conformación del  $-\text{CF}_3$  parece estar influenciada por los contactos  $\text{H}\cdots\text{F}$ , los que presentan una alta contribución al empaquetamiento cristalino, para cada estructura se discutirán estos contactos más adelante.

Las distancias observadas para enlace C3-C3', que conecta el anillo cromona con el  $-\text{CH}_2$ , están comprendidas entre 1,495(1) y 1,516(3) Å. Ésta disminuye, según el grupo funcional al que esté conectado, en el siguiente orden:  $-\text{CN}$  (**10**) >  $-\text{Ftal.}$  (**13**) >  $-\text{OH}$  (**12**) >  $-\text{NO}_2$  (**11**) >  $-\text{SCN}$  (**14**). El mayor valor de la longitud C3-C3' en **10** puede atribuirse a que el grupo  $-\text{CN}$  tiene

el efecto inductivo más moderado de la serie. No obstante, se debería tener en cuenta las interacciones intermoleculares presentes en el cristal que contribuyen a los valores observados. Por ejemplo, las interacciones intermoleculares atractivas C3'-H...N observadas en el empaquetamiento cristalino de **12** pueden tener una influencia importante en la mayor longitud de enlace detectada.

Los sustituyentes (**R**) muestran distancias y ángulos característicos para cada grupo funcional, los que se muestran en la tabla 3.25. En esta tabla se detalla además, las distancias, ángulos y ángulos de torsión experimentales y teóricos alrededor de los grupos -CF<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>R.

**Tabla 3.25.** Longitudes de enlace seleccionadas experimentales [Å] (difracción de rayos X) y calculadas (B3LYP/6-311++g(d,p)), ángulos de enlace y ángulos de torsión [°]<sup>a</sup> para los compuestos **10 - 14**.

Parámetro	10 (R=CN)		11 (R = NO <sub>2</sub> )		12 (R = OH)		13 (R = Ftal)		14 (R = SCN)	
	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.
r (C4-O2)	1,222(3)	1,223	1,225(6)	1,223	1,231(3)	1,230	1,216(1)	1,223	1,222(1)	1,223
r (C3-C4)	1,468(3)	1,486	1,476(7)	1,485	1,464(4)	1,474	1,476(1)	1,486	1,474(1)	1,488
r (C2-C3)	1,339(3)	1,351	1,497(6)	1,495	1,348(4)	1,350	1,339(1)	1,351	1,336(1)	1,355
r (C3-C3')	1,516(3)	1,519	1,497(6)	1,495	1,508(4)	1,517	1,512(1)	1,516	1,495(1)	1,496
r (C2-O1)	1,345(2)	1,349	1,343(5)	1,345	1,350(3)	1,350	1,354(1)	1,351	1,345(1)	1,349
r (C2-C2')	1,511(3)	1,523	1,525(7)	1,523	1,507(4)	1,526	1,514(1)	1,528	1,522(2)	1,526
r (C≡N)	1,134(3)	1,153							1,138(1)	1,159
r (C3'-N)			1,514(7)	1,535			1,452(1)	1,462		
r (C3'-S)									1,839(1)	1,870
r (C-S)									1,676(1)	1,697
r (N-O3)			1,206(5)	1,218						
r (C3'-O3)					1,407(4)	1,418				
∠(C4-C3-C3')	116,70(2)	115,2	116,2(4)	115,5	116,1(3)	116,1	115,5(4)	115,6	115,3(1)	114,8
∠(C2-C2'-F1)	111,68(2)	112,7	111,8(4)	110,8	113,43	111,3	111,7(1)	-154,7	109,5(1)	174,7
∠(C3-C3'-C)	111,44(2)	112,9								
∠(C3-C3'-N)	111,42(1)		111,8(4)	113,4			112,5(1)			
∠(C3-C3'-S)									111,2(1)	112,7
∠(C3'-S-C)									100,4(1)	100,4
∠(O3-C3'-C3)					111,0(3)	111,7				
∠(N-C-C3')	179,2(3)	179,8								
Φ (O1-C2-C2'-F1)	-113,9	-1,4	-115,2	172,9	-47,59	-121,0	34,3	-34,2	-119,2	174,7
Φ (C4-C3-C3'-S)									-67,9	-76,1
Φ (C3-C3'-S-C)									-84,5	-69,6
Φ (C3-C3'-C-N)	-128,4	75,1								
Φ (C4-C3-C3'-C)	-75,4	-101,3								
Φ (C4-C3-C3'-N)			-82,63	-98,5			60,3	-120,6		
Φ (C4-C3-C3'-O3)					-77,7	57,3				

<sup>a</sup> Numeración de los átomos (figura 3.41).

De manera complementaria, se analizaron las principales interacciones encontradas en las estructuras cristalinas de los compuestos **10** – **14**.

Los arreglos de las redes cristalinas se muestran en la figura 3.42 para los distintos compuestos como también las interacciones observadas de tipo puente de hidrógeno C-H...O, C-H...F y C-H...N. Por otra parte, la tabla 3.26 describe las distancias y ángulos, en las interacciones tipo enlace de hidrógeno, entre los átomos donador-aceptor para cada compuesto (**10** – **14**). Además, la columna del extremo derecho de esta tabla muestra identificados con número, los contactos señalados posteriormente en las superficies de Hirshfeld (ver, figura 3.45).

**Tabla 3.26.** Interacciones de enlace de hidrógeno para los compuestos **10** -**14** (Å, °).

D—H...A	d(D—H)	d(H...A)	d(D...A)	∠(D—H...A)	Identificación <sup>a</sup>
<b>Compuesto 10 (R = CN)</b>					
C8—H8...O2 <sup>i</sup>	0,96(3)	2,40(3)	3,352(1)	169	1
C3'—H3'A...N <sup>ii</sup>	1,01(3)	2,54(3)	3,475(1)	153	3
C7—H7...F2 <sup>iii</sup>	0,95(3)	2,78(3)	3,550(3)	139	2
C3'—H3'B...F3 <sup>iv</sup>	0,96(3)	2,69(3)	3,311(3)	123	2
<b>Compuesto 11 (R = NO<sub>2</sub>)</b>					
C5—H5...O3 <sup>i</sup>	0,93(3)	2,58(3)	3,3848(3)	146	1
C8—H8...O2 <sup>ii</sup>	0,93(3)	2,56(3)	3,4696(3)	165	1
C6—H6...O4 <sup>iii</sup>	0,93(1)	2,71(1)	3,312(7)	123	1
C3'—H3'B...F3 <sup>iv</sup>	0,97(1)	2,76(1)	3,480(7)	131	2
<b>Compuesto 12 (R = OH)</b>					
O3—H...O2 <sup>i</sup>	0,93(5)	1,92(5)	2,830(3)	163	1
C7—H7...O3 <sup>ii</sup>	0,94(1)	2,47(1)	3,325(1)	151	2
C7—H7...F2A <sup>ii</sup>	0,94(5)	2,83(5)	3,45(1)	124	2
<b>Compuesto 13 (R = Ftal.)</b>					
C8—H8...O2 <sup>i</sup>	0,93(1)	2,26(1)	3,133(1)	154	1
C7—H7...O4 <sup>ii</sup>	0,93(1)	2,72(1)	3,541(1)	148	1
<b>Compuesto 14 (R = SCN)</b>					
C8—H8...O2 <sup>i</sup>	0,94(1)	2,330(1)	3,212(1)	155	1
C3'—F3A...F2A <sup>ii</sup>	1,30(2)	2,748(4)	1,301(1)	170	6

Códigos de simetría para **10**: (i) 1+x, y, z; (ii) x, 1/2 -y, -1/2+z; (iii) 1-x, 1/2 +y, 3/2-z; (iv) -1+x, y, z; para **11**: (i) -x, -y, 2-z; (ii) x, y, -1+z; (iii) 1/2-x, -1/2+y, -z; (iv) 1/2-x, -1/2+y, 1-z; para **12**: (i) x, 1/2-y, 1/2+z; (ii) 1-x, -1/2+y, 3/2-z; para **13**: (i) 3/2-x, 1/2+y, 1/2-z; (ii) 3/2-x, -1/2+y, 1/2-z; para **14**: (i) x, 1+y, z; (ii) -x, -1/2+y, 1/2-z. <sup>a</sup>Etiquetas observadas en la figura 3.25.

La combinación de enlaces de hidrógeno C-H...O y C-H...F genera, en el empaquetamiento cristalino de las moléculas **10** – **12** y **13**, arreglos supramoleculares de conjuntos de anillos  $R_2^2(12)$ ,  $R_2^2(11)$  y  $R_2^2(20)$ . Además, en **12** (-OH), se evidencia la formación de un anillo  $R_1^2(7)$  entre dos moléculas contiguas, donde un mismo átomo de hidrógeno conecta mediante enlaces de hidrógeno, un átomo de oxígeno y uno de flúor, formando un anillo de 7 enlaces. Por otra parte, el compuesto **10** evidencia enlaces de hidrógeno C-H...N que forman anillos  $R_2^2(20)$  y el compuesto **14** presenta dos tipos de contactos F...F y H...O que dan lugar a anillos  $R_2^2(16)$  en el empaquetamiento cristalino (fig. 3.43).

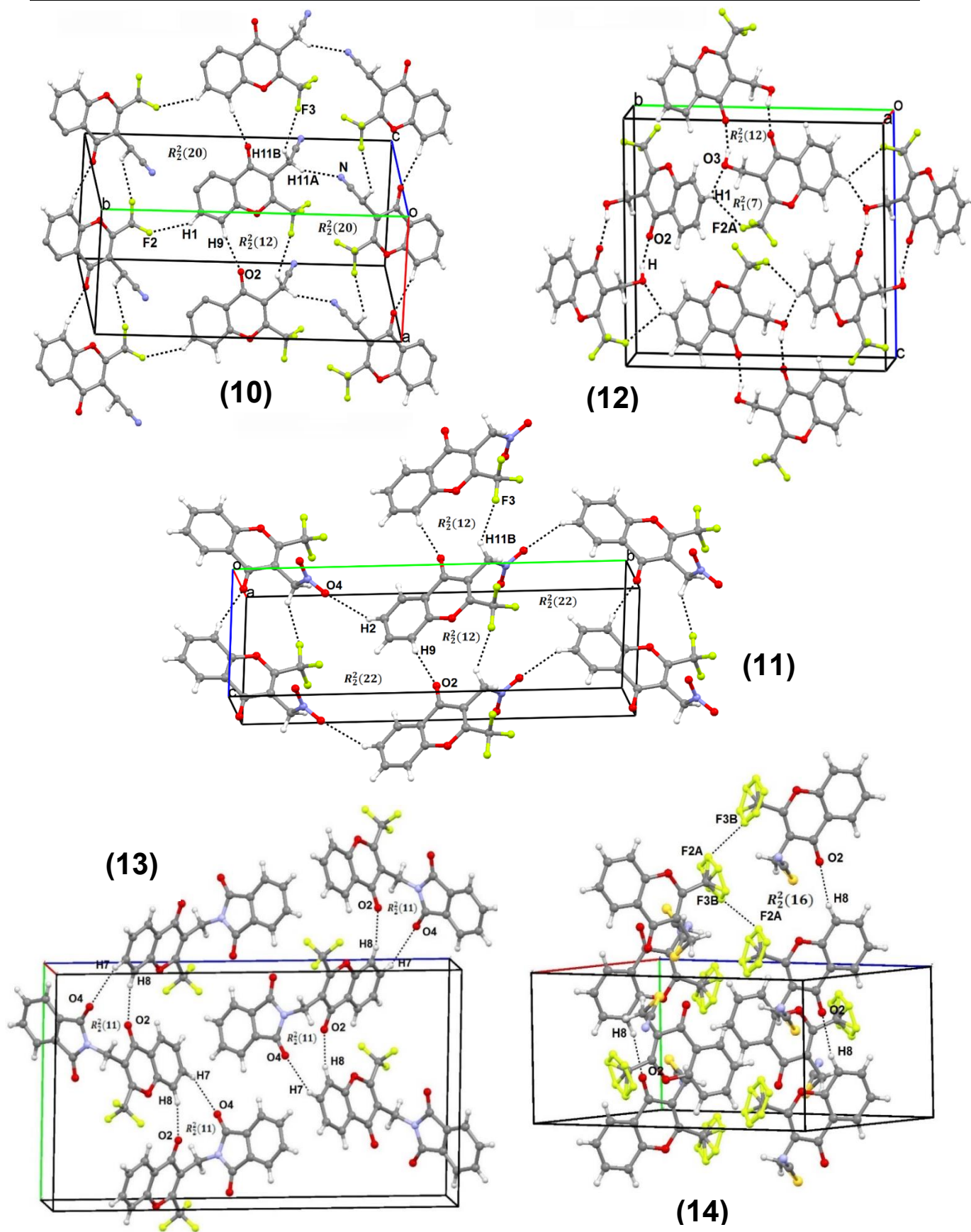


Figura 3.42. Una vista de las interacciones de enlace de hidrógeno C-H...O, C-H...F y C-H...N (trazo color negro entrecortado) para los compuestos 10 – 14.

La figura 3.43 muestra una vista de las interacciones  $\pi - \pi$  generadas por el apilamiento (*stacking*) entre los anillos fusionados de la cromona. La tabla 3.28 presenta los parámetros geométricos de las interacciones (*stacking*)  $\pi - \pi$  entre los centroides de los anillos.

**Tabla 3.27.** Parámetros geométricos para las porciones estructurales con apilamiento- $\pi$ , que involucran interacciones  $\pi - \pi$  para los compuestos **10 - 14** (Å, °).

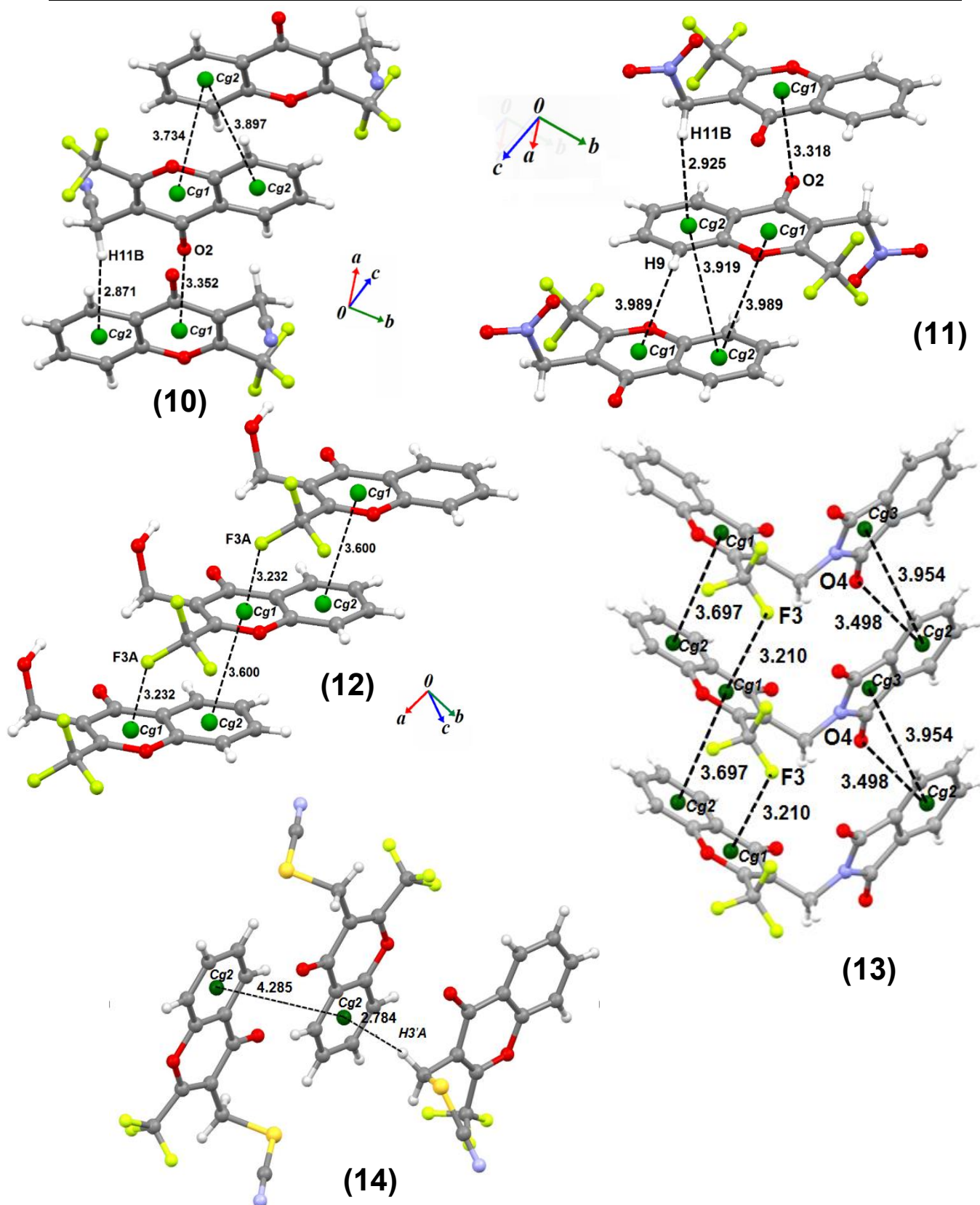
Anillos i - j <sup>a</sup>	Rc <sup>b</sup>	R1v <sup>c</sup>	R2v <sup>d</sup>	$\alpha$ <sup>e</sup>	$\beta$ <sup>f</sup>	$\gamma$ <sup>g</sup>	Simetría
<b>Compuesto 10 (R = CN)</b>							
Cg(1)···Cg(2)	3,7337(5)	3,4907(5)	3,5016(5)	2,00	20,3	20,8	1-x, -y, 1-z
Cg(2)···Cg(1)	3,7337(5)	3,5016(5)	3,4907(5)	2,00	20,8	20,3	1-x, -y, 1-z
Cg(2)···Cg(2)	3,8974(5)	3,5104(5)	3,5104(5)	2,03	28,3	27,0	1-x, -y, 1-z
<b>Compuesto 11 (R = NO<sub>2</sub>)</b>							
Cg(2)···Cg(2)	3,9190(3)	3,4756(3)	3,4756(3)	0,00	27,5	27,5	-x, -y, 1-z
Cg(1)···Cg(2)	3,9893(3)	3,4453(3)	3,4750(3)	2,00	29,4	30,3	-x, -y, 1-z
Cg(2)···Cg(1)	3,9893(3)	3,4750(3)	3,4453(3)	2,00	30,3	29,4	-x, -y, 1-z
<b>Compuesto 12 (R = OH)</b>							
Cg(1)···Cg(2)	3,5995(2)	3,4739(2)	3,5090(2)	2,00	12,9	15,2	1+x, y, z
Cg(2)···Cg(1)	3,5995(2)	3,5090(2)	3,4739(2)	2,00	15,2	12,9	-1+x, y, z
<b>Compuesto 13 (R = Ftal.)</b>							
Cg(3)···Cg(2)	3,9543(1)	3,4649(1)	3,4850(1)	1,00	28,2	28,8	1+x, y, z
Cg(1)···Cg(2)	3,6971(1)	3,4735(1)	3,5074(1)	2,00	18,4	20,0	1+x, y, z
Cg(2)···Cg(3)	3,9543(1)	3,4850(1)	3,4649(1)	1,00	28,8	28,2	1+x, y, z
<b>Compuesto 14 (R = SCN)</b>							
Cg(1)···Cg(1)	4,2855(1)	3,3261(1)	3,3261(1)	0,00	39,1	39,1	1-x, -y, -z

<sup>a</sup> Centroides de los anillos; 4-piranona [Cg(1)], fenilo [Cg(2)] y ftalimidoilo [Cg(3)]. <sup>b</sup> Distancias entre los centroides de los de los anillos i y anillo j. <sup>c</sup> Distancia vertical desde el centroide del anillo i hasta el anillo j. <sup>d</sup> Distancia vertical desde el centroide del anillo j hasta el anillo i. <sup>e</sup> Angulos diedros entre los planos i y j. <sup>f</sup> Angulos entre los vectores de los centroides Cg(i)···Cg(j) y los planos normales (i). <sup>g</sup> Angulos entre los vectores de los centroides Cg(i)···Cg(j) y los planos normales (j).

La red supramolecular se compone también de interacciones C-H $\cdots\pi$ , C-O $\cdots\pi$  y C-F $\cdots\pi$  (figura 3.43) que actúan cooperativamente para estabilizar la red cristalina. Las interacciones C-H $\cdots\pi$  evidencian la participación del hidrógeno del -CH<sub>2</sub> en los compuestos **10** (R= CN), **11** (R= NO<sub>2</sub>) y **14** (R= SCN) con el centroide del anillo fenilo (Cg). Además, la interacción C-H $\cdots\pi$  en el compuesto **11**, se da entre un hidrógeno del fenilo y el centroide del anillo fenilo de otra molécula.

Por otra parte, interacciones C-F $\cdots\pi$  se observaron en los compuestos **12** (R= OH) y **13** (R= Ftal) y tienen lugar entre un átomo de flúor del grupo trifluorometilo y el centroide del anillo 4-piranona. Este conjunto de interacciones se generaliza como C-X $\cdots\pi$  y los parámetros geométricos se presentan en la tabla 3.29.





**Figura 3.43.** Vistas de las interacciones de apilamiento (*stacking*)  $\pi \cdots \pi$ , C-H $\cdots\pi$ , C-F $\cdots\pi$  y C-O $\cdots\pi$  (trazo entrecortado) que muestran las interacciones intercentroide y distancias H $\cdots$ Cg2 y O $\cdots$ Cg1 para los compuestos **10** - **14**.

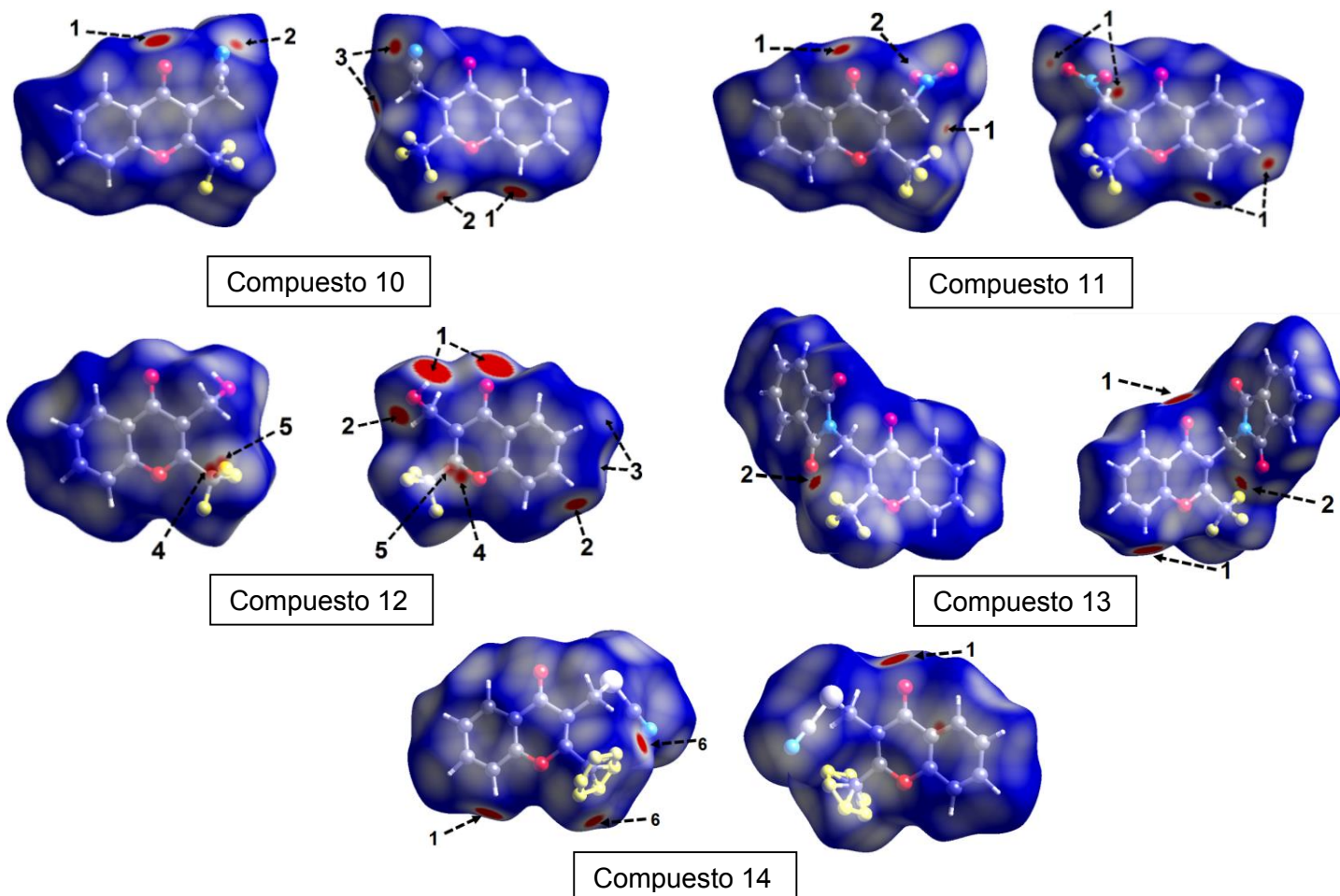
Las interacciones C-X... $\pi$  descritas en la tabla 3.28 muestran una tendencia en la longitud del contacto, resultando C-H... $\pi$  < C-F... $\pi$  < C-O... $\pi$ . Los compuestos **10**, **11** y **14**, con sustituyentes ciano, nitro y tiocianato, presentan menores valores de ángulo de torsión ( $\gamma$ ) lo que favorece la interacción C-H... $\pi$ , disminuyendo la distancia interplanar y por lo tanto la distancia de contacto con el anillo fenilo. Por otra parte, los compuestos **12** y **13**, con los grupos hidroxilo y ftalimidoilo, muestran en el empaquetamiento cristalino, una preferencia para la formación de interacciones C-F... $\pi$ <sup>23</sup> en lugar de las interacciones C-H... $\pi$ .

**Tabla 3.28.** Parámetros geométricos de las interacciones\* C-X... $\pi$  para los compuestos **10** – **14** (Å, °).

Compuesto	C-X(i)...Cg(j) <sup>a</sup>	X...Cg	X-perp <sup>b</sup>	$\gamma$ <sup>c</sup>	$\angle$ C-X...Cg(j)	Simetría
<b>10 (R = CN)</b>	C4-O2...Cg(1)	3,3515(4)	3,332	6,26	87	-x, -y, -z
	C3'-H3'B...Cg(2)	2,87	2,86	4,60	135	-x, -y, -z
<b>11 (R = NO<sub>2</sub>)</b>	C4-O2...Cg(1)	3,3178(3)	3,289	7,49	87	1-x, -y, 2-z
	C3'-H3'B...Cg(2)	2,92	2,92	3,45	131	1-x, -y, 2-z
<b>12 (R = OH)</b>	C2'-F3A...Cg(1)	3,2321(1)	2,848	28,22	129	1+x, y, z
<b>13 (R = Ftal.)</b>	C2'-F3...Cg(2)	3,2102(2)	3,146	11,51	115	1+x, y, z
	C5'-O4...Cg(4)	3,4979(1)	3,453	9,20	82	1+x, y, z
<b>14 (R = SCN)</b>	C-H3'A...Cg(2)	2,780	2,77	5,25	132	1-x, -1/2+y, 1/2-z

\* (H...Cg < 3.0 Å, O...Cg y F...Cg < 4.0 Å,  $\gamma$  < 30.0°). <sup>a</sup> Centroides de los anillos. <sup>b</sup> Distancia perpendicular de X hacia el anillo J. <sup>c</sup> Ángulo entre el vector Cg-X y la normal al anillo J.

Las principales interacciones intermoleculares en los cristales **10** – **14** fueron cuantificadas utilizando el análisis de la superficie de Hirshfeld. La figura 3.44 muestra las superficies generadas para los compuestos **10** - **14** con la propiedad  $d_{norm}$  (distancias de contacto normalizadas). Se presenta una vista frontal y un giro de 180° alrededor del eje x (horizontal de las superficies) y las regiones de color rojo evidencian contactos cercanos de tipo puente de hidrógeno C-H...O, C-H...F y C-H...N. Estos se describen en la tabla 3.26 con números 1 – 5, mientras 6 señala la interacción débil F...F en el compuesto **14** (SCN).

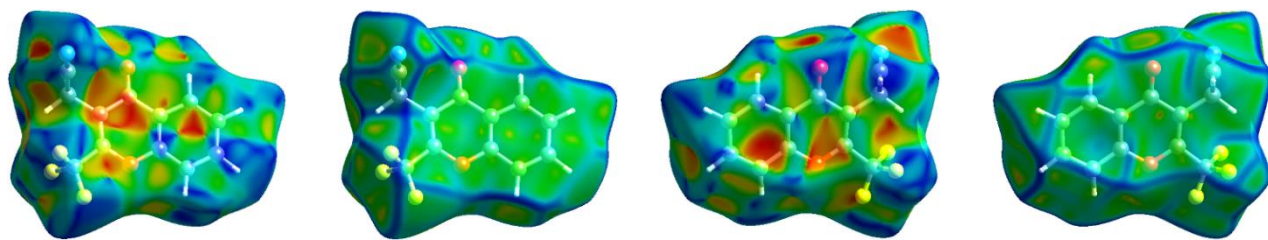


**Figura 3.44.** Vistas de las superficies de Hirshfeld en dos orientaciones para los compuestos **10 – 14**. Las flechas marcan las interacciones descritas en la tabla 3.27.

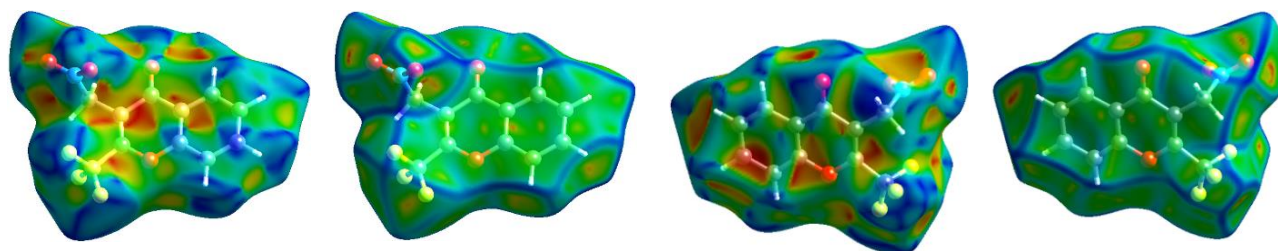
La figura 3.46 exhibe para las moléculas **10 – 14** las superficies de Hirshfeld generadas sobre las propiedades de índice de forma (*shape index*) y de curvatura (*curvedness*) en. Estas propiedades ayudan a identificar y visualizar los arreglos de apilamiento (*stacking*) planar.<sup>24</sup> Los triángulos alternados de color rojo y azul, observados en la superficie generada con la propiedad de índice de forma (*shape index*), evidencian arreglos de apilamiento (*stacking*)  $\pi - \pi$  en la red cristalina.<sup>25</sup> Los triángulos de color rojo son regiones cóncavas que asocian átomos del anillo que se localizan por encima, dando lugar al *stacking*  $\pi - \pi$ , mientras que los triángulos de color azul son regiones convexas que indican átomos del anillo aromático de la molécula dentro de la superficie. Asimismo, las interacciones  $\pi - \pi$  son evidentes como regiones planas relativamente amplias de color verde, delimitadas por contornos azules en la superficie resultante (figura 3.45,

1<sup>era</sup> columna) del índice de curvatura (*curvedness*).<sup>26</sup> Por otra parte, al girar 180° la superficie en el eje horizontal (figura 3.45, 4<sup>ta</sup> columna ) las superficies de los compuestos **10**, **11** y **14** ponen de manifiesto otras formas de contacto entre las moléculas adyacentes. Las interacciones C-H $\cdots$  $\pi$  son evidentes en las estructuras **10** y **11** como un patrón de dos triángulos grandes, uno de color rojo y otro azul (similar a una corbata de moño)<sup>27</sup> en la superficie de índice de forma (figura 3.45, 3<sup>era</sup> columna).

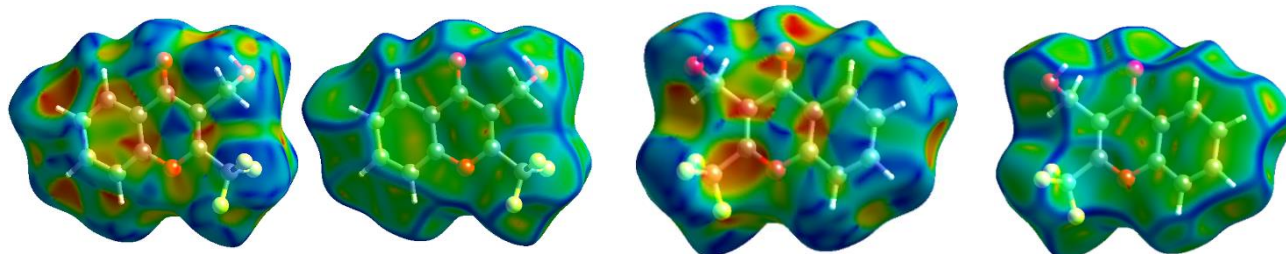




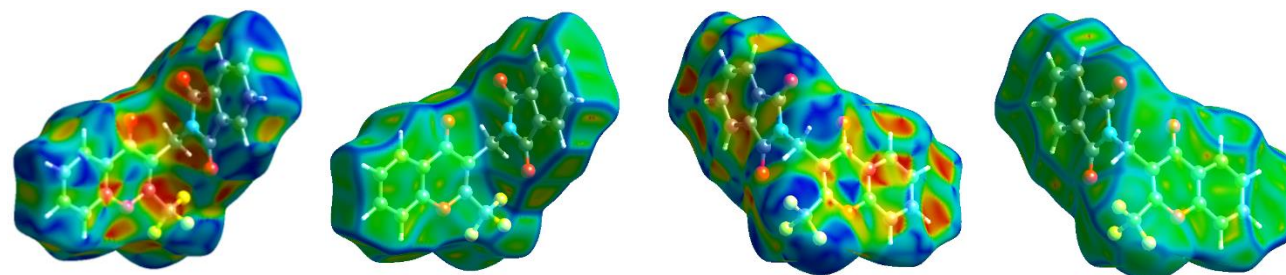
Compuesto 10 (R = CN)



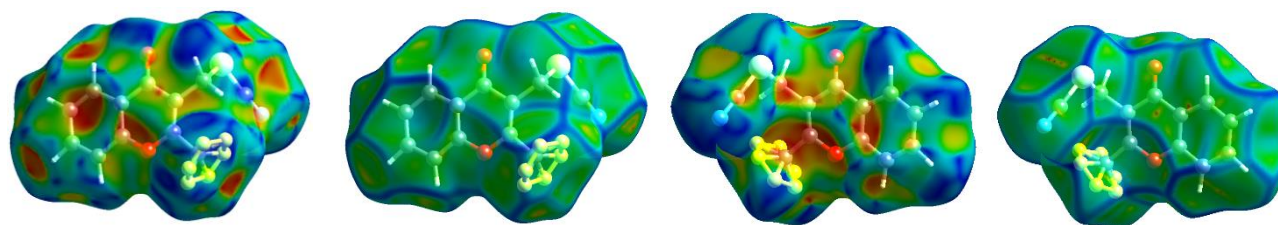
Compuesto 11 (R = NO<sub>2</sub>)



Compuesto 12 (R = OH)



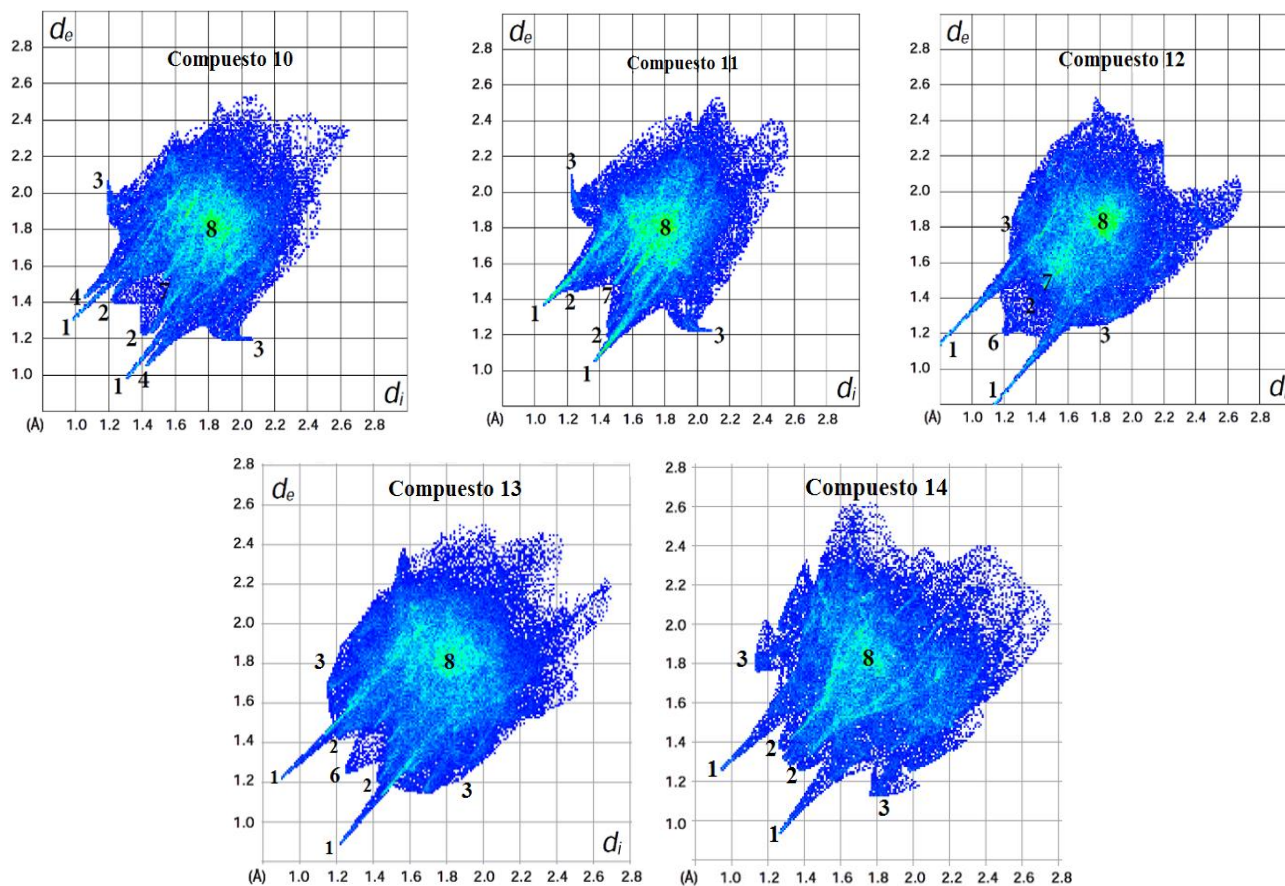
Compuesto 13 (R = Ftal.)



Compuesto 14 (R = SCN)

**Figura 3.45.** Superficies de Hirshfeld evaluadas con los índices de forma (*shape index*) y curvatura (*curvedness*) para los compuestos **10** – **14**. Las superficies de la 3<sup>ra</sup> y 4<sup>ta</sup> columna están rotadas 180° alrededor del eje horizontal del gráfico.

Las figura 3.46 muestra los gráficos de descomposición 2D (*fingerprint*) de los compuestos **10** – **14**. Los contactos intermoleculares están señalados con números sobre la superficie de cada figura. El par de picos agudos con el número **1** corresponden a las interacciones más cortas  $H\cdots O$  asociadas con los enlaces de hidrógeno  $C-H\cdots O$ , el número **2** muestra la presencia de contactos  $F\cdots H$  indicando enlaces de hidrógeno  $C-H\cdots F$ . Además, las interacciones  $C-H\cdots\pi$  y  $C-H\cdots\pi$  se identifican con el número **3** en la superficie. Las regiones de color verde con el número **8** en el centro de la superficie [ $(d_e + d_i) = 1.8 \text{ \AA}$ ] indica la presencia de contactos  $C\cdots C$ , evidenciando el apilamiento (*stacking*)<sup>25</sup>  $\pi - \pi$  entre los anillos fenilo del núcleo cromona. Esto confirma los resultados observados mediante el índice de forma (*shape index*) y curvatura (*curvedness*) antes mencionados.



**Figura 3.46.** Gráficos 2D (*fingerprint*) para los compuestos **10** – **14**. Los contactos cercanos son identificados como: (1)  $O\cdots H$ , (2)  $F\cdots H$ , (3)  $C\cdots H$ , (4)  $N\cdots H$ , (6)  $H\cdots H$ , (7)  $F\cdots F$  and (8)  $C\cdots C$ .

Las contribuciones relativas de los contactos intermoleculares en la superficie de Hirshfeld para todos los compuestos se muestran como un histograma en la figura 3.47.

La principal contribución (21 – 28 %) observada en todos los compuestos es F...H, debido a la alta proporción de átomos terminales de flúor en todas las moléculas. Este resultado evidencia el aporte significativo del grupo trifluorometilo (–CF<sub>3</sub>) y sugiere una clara preferencia de interacción entre los átomos de hidrógeno con los de flúor.<sup>28</sup> La segunda contribución relativa (7 - 35 %) es la generada por contactos O...H, que asocia al clásico enlace de hidrógeno C-H...O. Se infiere que la presencia del grupo nitro en el compuesto **13** favorece este tipo de contactos intermoleculares por la presencia de dos átomos de oxígeno del grupo funcional. Los compuestos **10**, **11** y **14**, que tienen átomos de nitrógeno en su estructura, presentan contactos N...H y la mayor contribución observada se evidencia en la cromona con el sustituyente ciano. Los contactos C...H presentes en todos los compuestos (11 – 18 %) presentan una menor contribución en el compuesto **12**(OH). Una interacción notable es la C<sub>sp3</sub>-F...F-C<sub>sp3</sub> de naturaleza dipolo – dipolo atractiva,<sup>29</sup> que muestra los mayores valores de contribución (9 y 5%) en los compuestos **12** y **14** con sustituyentes hidroxilo y tiociano, respectivamente, que ayudan a estabilizar la red cristalina.

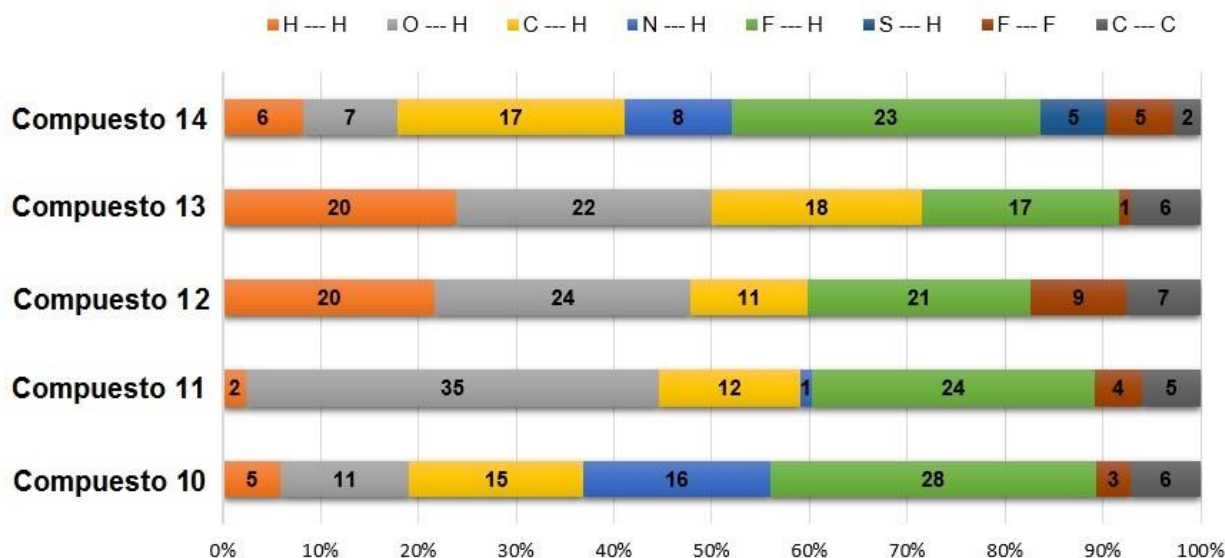


Figura 3.47. Contribuciones relativas de los principales contactos intermoleculares en la superficie de Hirshfeld para los compuestos **10** –**14**.

### 3.9 Acoplamiento (*docking*) molecular

El acoplamiento (*docking*) molecular fue calculado para los compuestos **10** – **12** y **16**, que presentan los grupos ciano, nitro, hidroxilo y amino, respectivamente. El modelado molecular de acoplamiento proteína – ligando se realizó utilizando el programa Autodock Vina.<sup>30</sup> El análisis teórico conformacional discutido en la sección 3.1.3 dio como resultado las conformaciones de mayor estabilidad, las que son tomadas en cuenta para predecir la interacción proteína - ligando. El estudio de modelado molecular se realizó en colaboración con la Dra. Isabel Henao de la Universidad de Antioquia - Colombia.

Para estos estudios se utilizó la estructura cristalina (en ausencia de moléculas de agua) de la enzima fosfolipasa A<sub>2</sub>, PLA<sub>2</sub> (código PDB: 2QOG)<sup>31</sup> identificada en las glándulas de veneno<sup>31a, 32</sup> de la serpiente *Crotalus durissus terrificus*. La estructura de la proteína fue optimizada utilizando el módulo de preparación del programa Maestro.

En una primera etapa, los átomos de hidrógeno fueron automáticamente agregados a cada proteína de acuerdo a la naturaleza química de cada aminoácido sobre la base de la forma ionizada que se espera encontrar en condiciones fisiológicas. Este módulo también controla la asignación de las cargas atómicas. Luego, cada estructura 3D de la proteína fue relajada a través de una minimización local de ajuste, utilizando el campo de fuerza OPLS (*Optimized Potentials for Liquid Simulations*). Esto último se realizó con la finalidad de remover los posibles desajustes estructurales debidos al procedimiento automático empleado para agregar los átomos de hidrógeno. Una vez que se añadieron los enlaces necesarios, orden de enlace, hibridación y átomos de hidrógeno, una carga formal de 2+ fue asignada al ión calcio. El carbono  $\alpha$  de la Histidina 48 (His48) fue utilizado como centro de una grilla (X = 44,981; Y = 27,889; Z = 46,392) cuyo tamaño alcanza 24E<sup>3</sup> y una exhaustividad (*Exhaustiveness*) = 20. Luego, se elige el ligando con mejor afinidad, realizándose una inspección visual de las interacciones en el sitio activo, procedimiento llevado a cabo con el programa de visualizado molecular Molegro (MMV 2.5.0, <http://www.clcbio.com/products/molegro/#molecular-viewer>), mientras que las imágenes del acoplamiento se generaron utilizando el programa USCF Chimera ([www.cgl.ucsf.edu/chimera/](http://www.cgl.ucsf.edu/chimera/)).



### 3.9.1 Resultados del acoplamiento (*docking*) molecular.

Los resultados del acoplamiento con las menores energías de interacción se describen en la tabla 3.30. Las energías libres de unión observadas en los compuestos **10** – **12** y **16** fueron -7,1, -7,1, -7,6 and -7,8 kcal/mol, respectivamente. Los resultados obtenidos sugieren interacciones  $\pi - \pi$  con el resto Phe5 y las probables interacciones con los residuos, a una distancia menor a los 3,0 Å, se enumeran en la tabla 3.29. Asimismo, se detectaron varias interacciones de van der Waals.

**Tabla 3.29.** Resultados del acoplamiento (*docking*) molecular entre los compuestos **10** - **12** y **16** y la enzima fosfolipasa (PLA<sub>2</sub>) identificada en la serpiente *crotalus durissus terrificus*.

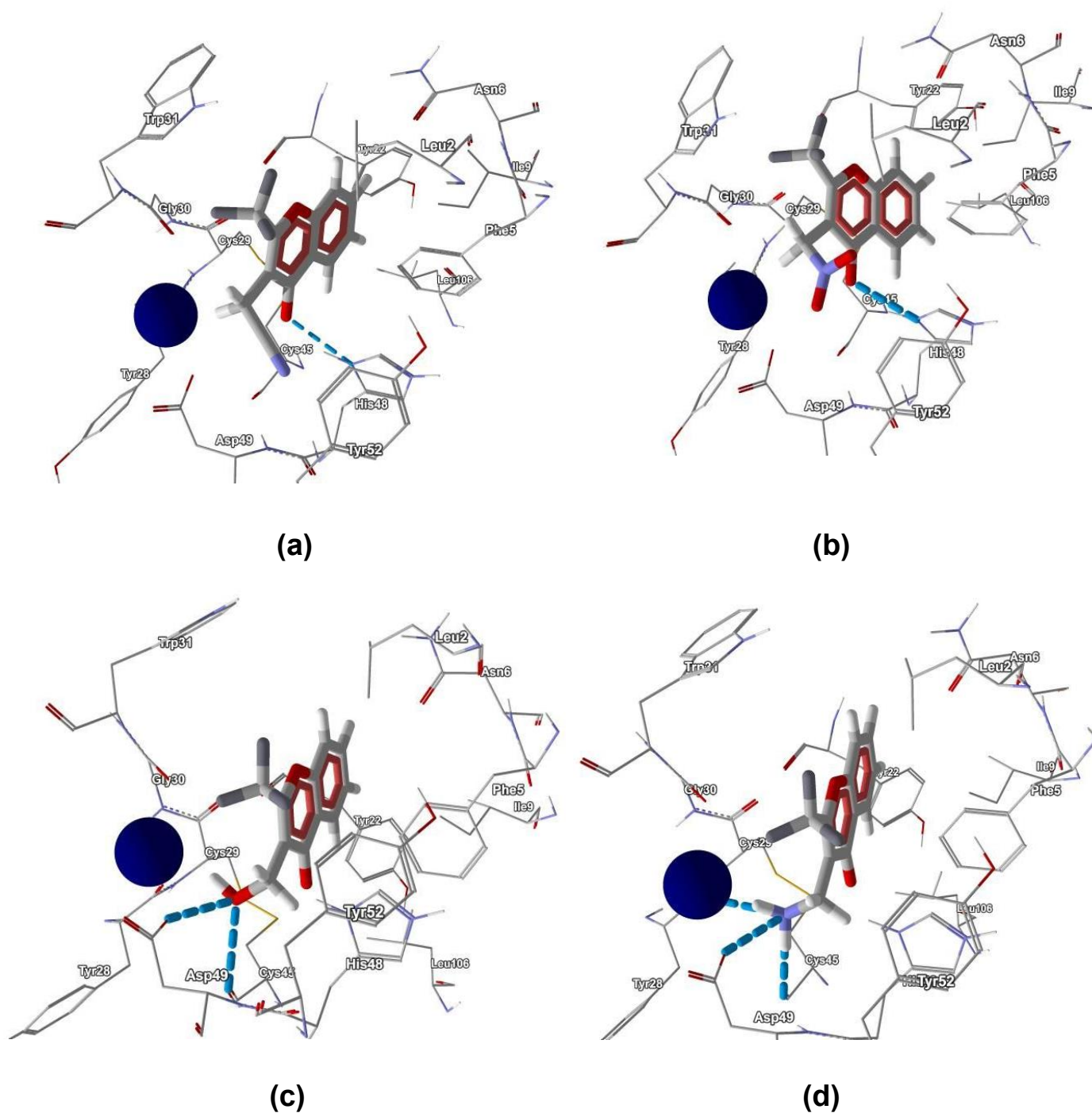
Residuo	10 (CN)			11 (NO <sub>2</sub> )			12 (OH)			16 (NH <sub>2</sub> )		
	vdW <sup>a</sup>	H-bond <sup>b</sup>	$\pi \cdots \pi$ <sup>c</sup>	vdW	H-bond	$\pi \cdots \pi$	vdW	H-bond	$\pi \cdots \pi$	vdW	H-bond	$\pi \cdots \pi$
Leu2	■			■			■			■		
Phe5			■			■			■			■
Asn6	■			■			■			■		
Ile9	■			■			■			■		
Tyr22	■			■			■			■		
Cys29	■			■			■			■		
Trp31	■			■			■			■		
Cys45	■			■			■			■		
His48		■			■			■			■	
Asp49	■			■			■			■		
Tyr52	■			■			■			■		
Leu106	■			■			■			■		

<sup>a</sup> Interacciones de Van der Waals. Fueron consideradas todos los residuos a una distancia menor que 3.5 Å. <sup>b</sup> Enlaces de hidrógeno. <sup>c</sup> Interacciones  $\pi \cdots \pi$ .

Se encontraron algunas diferencias en la forma en que las moléculas investigadas interactúan con la enzima fosfolipasa (PLA<sub>2</sub>). Los resultados muestran que los compuestos 10 y 11 presentan interacción del tipo puente de hidrógeno con la His48, presente en el sitio activo de la enzima. Tales interacciones del ligando con la enzima resultan importantes de evaluar, ya que dificultan el ciclo de catálisis normal de la enzima. El mecanismo de catálisis de la fosfolipasa (PLA<sub>2</sub>) implica la activación del residuo His48 por moléculas de agua y posteriormente se produce un ataque nucleofílico (SN<sub>2</sub>) a los glicerofosfolípidos que serán hidrolizados.<sup>33</sup>

Por otra parte, el grupo amino es un sustituyente interesante en esta clase de compuestos, como se observa en la figura 3.48 d. El átomo de nitrógeno del compuesto **16** podría actuar como un aceptor de protones formando tres enlaces N-H con los protones ácidos de la cadena lateral de los residuos Cys29, Cys45 y Asp49. De forma similar, el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo en el compuesto **12** podría actuar como un aceptor de protones formando enlaces O-H con los residuos Cys45 y Asp49 (figura 3.48c). Aparentemente, el átomo de oxígeno (con hibridación  $sp^3$ ) del grupo OH es más eficiente para formar enlaces de hidrógeno que el átomo de oxígeno (hibridación  $sp^2$ ) del grupo carbonilo. Probablemente, este resultado se deba a una mayor flexibilidad conformacional del grupo hidroxilo respecto al carbonilo.

Sin embargo, los compuestos **10** ( $-C\equiv N$ ) y **11** ( $-NO_2$ ) forman un enlace de hidrógeno a través del grupo carbonilo (figuras, 3.50 a y b). Además de los acoplamientos antes mencionados, se observaron varias interacciones de van der Waals ligando-enzima presentes en todas las moléculas. La suma de todos los contactos de van der Waals pueden formar un conjunto de interacciones débiles, que estabilicen la conexión de cada molécula con el sitio activo de la enzima. La diferencia en la alta energía de acoplamiento calculada para las cromonas **12** (OH) y **16** ( $NH_2$ ) en comparación con **10** ( $C\equiv N$ ) y **11** ( $NO_2$ ) está dada principalmente por el número de enlaces de hidrógeno detectados para los primeros.



**Figura 3.48.** Resultados del acoplamiento (*docking*) entre los compuestos 10 – 12 y 16 y la enzima fosfolipasa (PLA<sub>2</sub>) identificada en el veneno de la serpiente *crotalus durissus terrificus*. Las esferas de color azul representan iones Ca<sup>2+</sup>. Los trazos discontinuos de color azul representan los enlaces de hidrógeno.

### 3.10 Conclusiones

A partir de 3-bromometil-2-trifluorometilcromona se accedió, mediante reacciones de sustitución, a siete nuevas 2-trifluorometilcromonas.

Se realizó el cálculo de población electrónica de los orbitales naturales de enlace (*Natural Bond Orbital*, NBO) para todos los compuestos (**10** – **16**), de manera de identificar las interacciones estéreoeléctricas donante – aceptor que influyen y estabilizan las conformaciones de menor energía. Las interacciones de mayor energía se da entre pares no enlazantes y orbitales sigma antienlazantes ( $LP \rightarrow \sigma^*$ ) en todos los compuestos con menor contribución de las interacciones  $\pi \rightarrow \sigma^*$ . Los electrones de orbitales no enlazantes que actúan como donores se encuentran en los átomos de oxígeno del grupo carbonilo (C=O), de nitrógeno y de azufre. Los orbitales aceptores, con una baja ocupancia electrónica, son del tipo  $\sigma^*$  o  $\pi^*$  localizados en enlaces simples C3'-H, C3'-N o S-C.

La teoría de átomos en moléculas (AIM) permitió postular, en **12** (OH) y **16** (NH<sub>2</sub>), la existencia de probables interacciones intramoleculares (C-F $\cdots$ H y C-O $\cdots$ H) que dan lugar a la formación de pseudo anillos, los que favorecen la preferencia conformacional observada. Para **12** (OH) la conformación teórica, coincidente con la elucidada por difracción de rayos X, mostró un contacto intramolecular tipo enlace de hidrógeno C-O $\cdots$ H, con una distancia de 2,691 Å. El análisis teórico del contacto, tomando en cuenta la función Laplaciana de la densidad electrónica, predice una interacción electrostática débil (NBO: 2,82 kcal/mol).<sup>34</sup>

De todos los compuestos estudiados, la conformación calculada de menor energía que mayor divergencia presenta con la encontrada en el retículo cristalino, corresponde a **15**. Por ejemplo, los ángulos diedros ( $\phi$ ) C4-C3-C3'-N son -120,6° y 60,3° para la conformación calculada y experimental, respectivamente. El análisis de NBO reveló una deslocalización donante – aceptor,  $LP(N) \rightarrow \sigma^*(C3'-H)$  con una energía de 6,8 kcal/mol que estabiliza la conformación teórica de menor energía. Sin embargo, las interacciones intermoleculares son importantes de tener en cuenta para entender el comportamiento de la molécula en la red cristalina. El análisis de la superficie de Hirshfeld pone de manifiesto la interacciones de enlaces de hidrogeno C-H $\cdots$ O y contactos de apilamiento (*stacking*)  $\pi \cdots \pi$ , C-F $\cdots \pi$  y C-O $\cdots \pi$ , que están presentes en el cristal y actúan cooperativamente para estabilizar una conformación distinta a la predicha en vacío.

El estudio complementario de las interacciones en la estructura cristalina de **10** – **14**, a través del análisis de la superficie de Hirshfeld, puso de manifiesto las clásicas interacciones de

puente de hidrógeno (C-O $\cdots$ H) y de apilamiento  $\pi - \pi$ . Asimismo, los contactos de tipo atractivo generados por la presencia del grupo trifluorometilo, C-H $\cdots$ F, C<sub>sp3</sub>-F $\cdots$ F-C<sub>sp3</sub> y C-F $\cdots$  $\pi$ , son altamente direccionales<sup>35</sup> y contribuyen significativamente a estabilizar el ensamblaje supramolecular. Estas interacciones influyen en la conformación que adoptan los sustituyentes de la porción estructural 3-CH<sub>2</sub>-R.

Las interacciones intermoleculares (proteína-ligando) de enlace de hidrógeno,  $\pi - \pi$  y de van der Waals sugieren que los compuestos **10** – **12** y **16** son potenciales inhibidores de la enzima fosfolipasa (PLA<sub>2</sub>) identificada en el veneno de la serpiente *crotalus durissus terrificus*. El compuesto **16** mostró la mejor actividad de interacción con tres probables enlaces de hidrógeno, principalmente por la participación del grupo amino.

### 3.11 Referencias

1. Ballini, R.; Barboni, L.; Giarlo, G., The first conversion of primary alkyl halides to nitroalkanes under aqueous medium. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69* (20), 6907-6908.
2. Panini, P.; Venugopala, K. N.; Odhav, B.; Chopra, D., Quantitative Analysis of Intermolecular Interactions in 7-Hydroxy-4-methyl-2H-chromen-2-one and Its Hydrate. *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section A: Physical Sciences* **2014**, *84* (2), 281-295.
3. Steiner, T.; Koellner, G., Hydrogen bonds with  $\pi$ -acceptors in proteins: frequencies and role in stabilizing local 3D structures. *Journal of molecular biology* **2001**, *305* (3), 535-557.
4. (a) Carroll, M. T.; Bader, R. F., An analysis of the hydrogen bond in BASE-HF complexes using the theory of atoms in molecules. *Molecular Physics* **1988**, *65* (3), 695-722; (b) Cubero, E.; Orozco, M.; Hobza, P.; Luque, F., Hydrogen bond versus anti-hydrogen bond: A comparative analysis based on the electron density topology. *The Journal of Physical Chemistry A* **1999**, *103* (32), 6394-6401.
5. (a) Bader, R.; MacDougall, P.; Lau, C., Bonded and nonbonded charge concentrations and their relation to molecular geometry and reactivity. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, *106* (6), 1594-1605; (b) Ziolkowski, M.; Grabowski, S. J.; Leszczynski, J., Cooperativity in hydrogen-bonded interactions: ab initio and "atoms in molecules" analyses. *The Journal of Physical Chemistry A* **2006**, *110* (20), 6514-6521.
6. (a) Koch, U.; Popelier, P. L. A., Characterization of C-H-O Hydrogen Bonds on the Basis of the Charge Density. *The Journal of Physical Chemistry* **1995**, *99* (24), 9747-9754; (b) Trendafilova, N.; Bauer, G.; Mihaylov, T., DFT and AIM studies of intramolecular hydrogen bonds in dicoumarols. *Chemical physics* **2004**, *302* (1), 95-104; (c) Rozas, I.; Alkorta, I.; Elguero, J., Behavior of ylides containing N, O, and C atoms as hydrogen bond acceptors. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, *122* (45), 11154-11161; (d) Espinosa, E.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Molins, E., From weak to strong interactions: A comprehensive analysis of the topological and energetic properties of the electron density distribution involving X-H... F-Y systems. *Journal of Chemical Physics* **2002**, *117* (12), 5529-5542; (e) Małecka, M.; Mebs, S.; Józwiak, A., Electronic properties of two adjacent intramolecular hydrogen bonds and their effects to the molecular charge distribution: Experimental synchrotron microcrystal and DFT computational study. *Chemical Physics* **2012**, *407*, 20-28.
7. (a) Popelier, P., Characterization of a dihydrogen bond on the basis of the electron density. *The Journal of Physical Chemistry A* **1998**, *102* (10), 1873-1878; (b) Sørensen, J.; Clausen, H. F.; Poulsen, R. D.; Overgaard, J.; Schiøtt, B., Short Strong Hydrogen Bonds in 2-Acetyl-1,8-dihydroxy-3,6-dimethylnaphthalene: An Outlier to Current Hydrogen Bonding Theory? *The Journal of Physical Chemistry A* **2007**, *111* (2), 345-351.
8. Kovács, A.; Kolossváry, I.; Csonka, G. I.; Hargittai, I., Theoretical study of intramolecular hydrogen bonding and molecular geometry of 2-trifluoromethylphenol. *Journal of computational chemistry* **1996**, *17* (16), 1804-1819.
9. Jesson, J.; Thompson, H., Vibrational band intensities of the C-N group in aliphatic nitriles. *Spectrochimica Acta* **1958**, *13* (3), 217-222.
10. Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J.; Bryce, D. L., *Spectrometric identification of organic compounds*. John Wiley & Sons: 2014.
11. Gong, Y.; Kato, K., New synthesis of 2-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-quinolin-4-ones. *Journal of Fluorine Chemistry* **2004**, *125* (5), 767-773.
12. (a) Bernstein, H., The average XH stretching frequency as a measure of XH bond properties. *Spectrochimica Acta* **1962**, *18* (2), 161-170; (b) Orville-Thomas, W.; Parsons, A.; Ogden, C., 208. NH 2-stretching frequencies in primary amines. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1958**, 1047-1049.

13. (a) Mariappan, G.; Sundaraganesan, N., FT-IR, FT-Raman, NMR spectra, density functional computations of the vibrational assignments (for monomer and dimer) and molecular geometry of anticancer drug 7-amino-2-methylchromone. *Journal of Molecular Structure* **2014**, *1063*, 192-202; (b) Tanaka, M.; Murakami, Y.; Morita, H.; Takagi, K., Synthesis of New Pyrimidine Derivatives from 2-Methyl-3-nitro- and 3-Amino-2-methylchromones. *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN* **1985**, *33* (5), 2129-2132; (c) Kupcewicz, B.; Grazul, M.; Lorenz, I.-P.; Mayer, P.; Budzisz, E., The synthesis, spectroscopic properties and X-ray structure of Zn (II) complexes with amino derivatives of chromone. *Polyhedron* **2011**, *30* (6), 1177-1184; (d) Arjunan, V.; Subramanian, S.; Mohan, S., FTIR and FTR spectral studies of 2-amino-6-bromo-3-formylchromone. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2004**, *60* (5), 995-1000.
14. (a) Karthick, T.; Balachandran, V.; Perumal, S.; Nataraj, A., Rotational isomers, vibrational assignments, HOMO–LUMO, NLO properties and molecular electrostatic potential surface of N-(2-bromoethyl) phthalimide. *Journal of Molecular Structure* **2011**, *1005* (1–3), 202-213; (b) Evecen, M.; Duru, G.; Tanak, H.; Ađar, A. A., Synthesis, crystal structure, spectral analysis and DFT computational studies on a novel isoindoline derivative. *Journal of Molecular Structure* **2016**, *1118*, 1-9; (c) Arjunan, V.; Thillai Govindaraja, S.; Ravindran, P.; Mohan, S., Exploring the structure–activity relations of N-carbethoxyphthalimide by combining FTIR, FT-Raman and NMR spectroscopy with DFT electronic structure method. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2014**, *120*, 473-488.
15. Bratenko, M.; Chornous, V.; Vovk, M., 4-Functionally Substituted 3-Heterylpyrazoles: VIII. 3-Aryl (heteryl)-4-hydroxyl (chloro) methylpyrazoles. *Russian journal of organic chemistry* **2002**, *38* (3), 411-414.
16. Lieber, E.; Rao, C.; Ramachandran, J., The infrared spectra of organic thiocyanates and isothiocyanates. *Spectrochimica Acta* **1959**, *13* (4), 296-299.
17. Curran, D. J.; Siggia, S., Detection and determination of nitriles. In *The Cyano Group (1970)*, John Wiley & Sons, Ltd.: 2010; pp 167-207.
18. Athanasellis, G.; Melagraki, G.; Afantitis, A.; Makridima, K.; Igglessi-Markopoulou, O., A simple synthesis of functionalized 2-amino-3-cyano-4-chromones by application of the N-hydroxybenzotriazole methodology. *Arkivoc* **2006**, *10*, 28-34.
19. Vedachalam, S.; Zeng, J.; Gorityala, B. K.; Antonio, M.; Liu, X.-W., N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Intramolecular Aldehyde–Nitrile Cross Coupling: An Easy Access to 3-Aminochromones†. *Organic letters* **2009**, *12* (2), 352-355.
20. Henao Castañeda, I. C.; Pereañez, J. A.; Jios, J. L., Substituted thiobenzoic acid S-benzyl esters as potential inhibitors of a snake venom phospholipase A2: Synthesis, spectroscopic and computational studies. *Journal of Molecular Structure* **2012**, *1028* (0), 7-12.
21. Cakmak, I., GIAO calculations of chemical shifts in enantiometrically pure 1-trifluoromethyl tetrahydroisoquinoline alkaloids. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2005**, *716* (1), 143-148.
22. Xie, L.; Guo, H.-F.; Lu, H.; Zhuang, X.-M.; Zhang, A.-M.; Wu, G.; Ruan, J.-X.; Zhou, T.; Yu, D.; Qian, K.; Lee, K.-H.; Jiang, S., Development and Preclinical Studies of Broad-Spectrum Anti-HIV Agent (3′ R,4′ R)-3-Cyanomethyl-4-methyl-3′ ,4′ -di-O-(S)-camphanoyl-(+)-cis-khellactone (3-Cyanomethyl-4-methyl-DCK). *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *51* (24), 7689-7696.
23. D. Prasanna, M.; N. Guru Row, T., Analysis of weak interactions involving fluorine: a comparative study of crystal packing of some benzodiazepinone drug intermediates and their non-fluorinated analogues. *CrystEngComm* **2000**, *2* (25), 134-140.
24. McKinnon, J. J.; Jayatilaka, D.; Spackman, M. A., Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. *Chemical Communications* **2007**, (37), 3814-3816.
25. McKinnon, J. J.; Spackman, M. A.; Mitchell, A. S., Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science* **2004**, *60* (6), 627-668.

26. Spackman, M. A.; Jayatilaka, D., Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm* **2009**, *11* (1), 19-32.
27. Mahmoudi, G.; Castineiras, A.; Garczarek, P.; Bauza, A.; Rheingold, A. L.; Kinzhybalov, V.; Frontera, A., Synthesis, X-ray characterization, DFT calculations and Hirshfeld surface analysis of thiosemicarbazone complexes of Mn<sup>n+</sup> ions (n = 2, 3; M = Ni, Cd, Mn, Co and Cu). *CrystEngComm* **2016**, *18* (6), 1009-1023.
28. Jelsch, C.; Ejsmont, K.; Huder, L., The enrichment ratio of atomic contacts in crystals, an indicator derived from the Hirshfeld surface analysis. *IUCrJ* **2014**, *1* (2), 119-128.
29. Sun, H.; Tottempudi, U. K.; Mottishaw, J. D.; Basa, P. N.; Putta, A.; Sykes, A. G., Strengthening  $\pi$ - $\pi$  interactions while suppressing Csp<sup>2</sup>-H $\cdots$   $\pi$  (T-shaped) interactions via perfluoroalkylation: A crystallographic and computational study that supports the beneficial formation of 1-D  $\pi$ - $\pi$  stacked aromatic materials. *Crystal Growth & Design* **2012**, *12* (11), 5655-5662.
30. Trott, O.; Olson, A. J., AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry* **2010**, *31* (2), 455-461.
31. (a) Dennis, E. A., Diversity of group types, regulation, and function of phospholipase A2. *Journal of Biological Chemistry* **1994**, *269*, 13057-13057; (b) Clark, J. D.; Schievella, A. R.; Nalefski, E. A.; Lin, L.-L., Cytosolic phospholipase A 2. *Journal of lipid mediators and cell signalling* **1995**, *12* (2), 83-117.
32. Valdés Rodríguez, Y. C.; Bilbao Díaz, M.; León Álvarez, J. L.; Merchán González, F., Origen e importancia de la fosfolipasa A2 de secreción. *Revista Cubana de Farmacia* **2002**, *36* (2), 121-128.
33. Berg, O. G.; Gelb, M. H.; Tsai, M.-D.; Jain, M. K., Interfacial enzymology: the secreted phospholipase A2-paradigm. *Chemical reviews* **2001**, *101* (9), 2613-2654.
34. Saenger, W.; Jeffrey, G., *Hydrogen bonding in biological structures*. Springer-Verlag, Berlin: 1991.
35. Taylor, R., It Isn't, It Is: The C-H $\cdots$  X (X= O, N, F, Cl) Interaction Really Is Significant in Crystal Packing. *Crystal Growth & Design* **2016**, *16* (8), 4165-4168.



## CAPÍTULO 4

## 4.1 Aplicabilidad de las 2-trifluorometilcromonas en otras reacciones de interés.

## 4.1.1 Introducción

En el presente capítulo se abordará el estudio y caracterización de tres nuevos derivados de 2-trifluorometilcromonas, los compuestos **17**, **19** y **20** (fig. 4.1). En base a resultados de espectrometría de masas, se propone las estructuras **18a** y **18b** para dos compuestos que no pudieron ser convenientemente caracterizados por inconvenientes en su aislamiento y purificación.

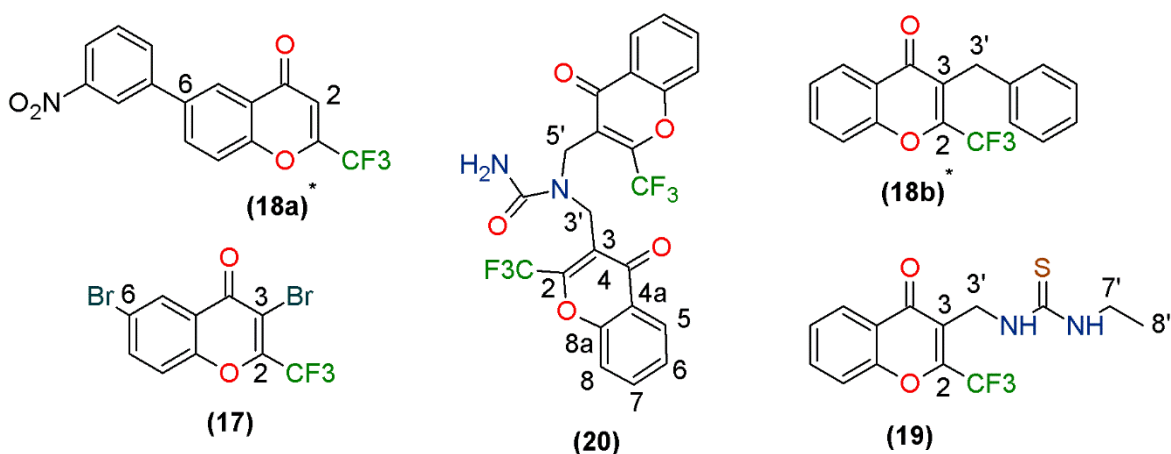


Figura 4.1. Estructuras químicas de los compuestos **17** – **20**.

La síntesis de 3,6-dibromometil-2-trifluorometilcromona (**17**) tuvo como finalidad estudiar la selectividad del acoplamiento en la reacción conocida como acoplamiento o reacción de Suzuki Miyaura.<sup>1</sup> También se investigó el mencionado acoplamiento sobre la 3-bromometil-2-trifluorometilcromona (**7**). Sin embargo, las reacciones ensayadas sobre ambos compuestos producen mezclas complejas de productos que no pudieron separarse convenientemente por métodos de cromatografía. Las estructuras **18a** y **18b** se postularon en base a los resultados de GC-MS de las fracciones más puras. La figura 4.2 (a – b) muestra las condiciones de reacción implementadas.

Por otra parte, se sintetizó 1-etil-3-(2-trifluorometilcromon-3-il) metil tiourea (**19**) y 1,1-bis-(2-trifluorometilcromon-3-il) metil urea (**20**) que presentan los grupos tiourea [R-NHC(S)NHR'] y

urea [R-N(R')C(O)NH<sub>2</sub>], respectivamente. Estas estructuras provienen de la reacción de adición de 3-aminometil-2-trifluorometilcromona (**16**) con tiocianatos e isotiocianatos.

Los compuestos **17**, **19** y **20**, sobre los que se centrará la discusión del presente capítulo, fueron estudiados por métodos experimentales de espectroscopia vibracional (IR y Raman), electrónica (UV - visible), de RMN (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F) y espectrometría de masas. Por otro lado, se utilizaron cálculos químico-cuánticos para colaborar con la interpretación de los resultados experimentales. Además, se obtuvieron cristales adecuados del compuesto **20**, lo que permitió elucidar la estructura cristalina por difracción de rayos X en monocristal. La conformación e interacciones intermoleculares fueron analizadas mediante el estudio de la superficie de Hirshfeld.

## 4.2 Reacción de Suzuki – Miyaura en 2-trifluorometilcromonas.

Esta reacción es importante debido a que permite la unión (acoplamiento) de dos porciones moleculares mediante enlace carbono-carbono. Ha sido utilizada en la síntesis de compuestos valiosos para la industria farmacéutica,<sup>2</sup> polímeros<sup>3</sup> y agroquímicos.<sup>4</sup>

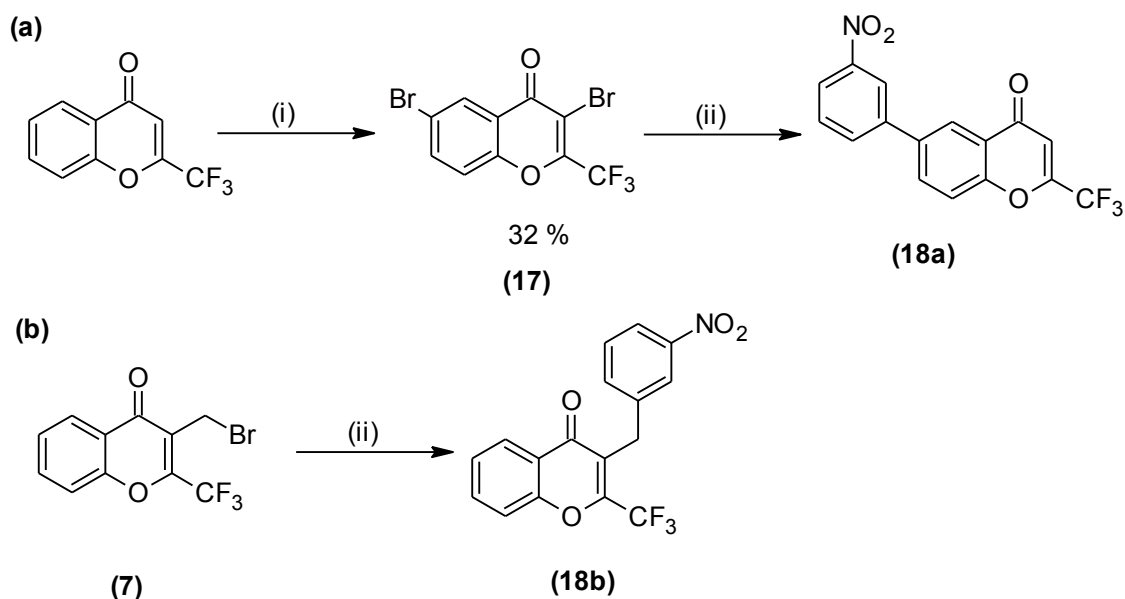
### 4.2.1 Síntesis

La figura 4.2 muestra los pasos de síntesis de los compuestos **17**, **18a** y **18b**. El proceso de bromación está basado en las condiciones de Barker y Ellis,<sup>5</sup> que procede calentando el sustrato con Br<sub>2</sub> en ácido acético. Al tratar 2-trifluorometilcromona en estas condiciones, se sustituyen las posiciones 3 y 6 dando como resultado el compuesto **17** (3,6-dibromo-2-trifluorometilcromona).

Por otra parte, la síntesis de los compuestos **18a** y **18b** se basó en las condiciones utilizadas por Samanta<sup>6</sup> y Miliutina,<sup>7</sup> aplicadas en investigaciones independientes para la obtención de isoflavonas y aminoquinolonas, respectivamente. Además, se cambió las condiciones de catálisis utilizando las reportadas en reacciones de acoplamiento de Suzuki para pentaarilpiridinas.<sup>8</sup> Como ya se mencionó, en las condiciones ensayadas todas las reacciones produjeron mezclas complejas que no pudieron ser convenientemente separadas y aisladas por técnicas cromatográficas. Las fracciones de interés fueron sometidas nuevamente a separación en columna, luego de la cual se tomó la porción en donde se detectó una mezcla con mayor proporción del compuesto de buscado. A dicha mezcla se le realizó un análisis de espectrometría de masas y de RMN para intentar su elucidación estructural, como se describe más adelante.

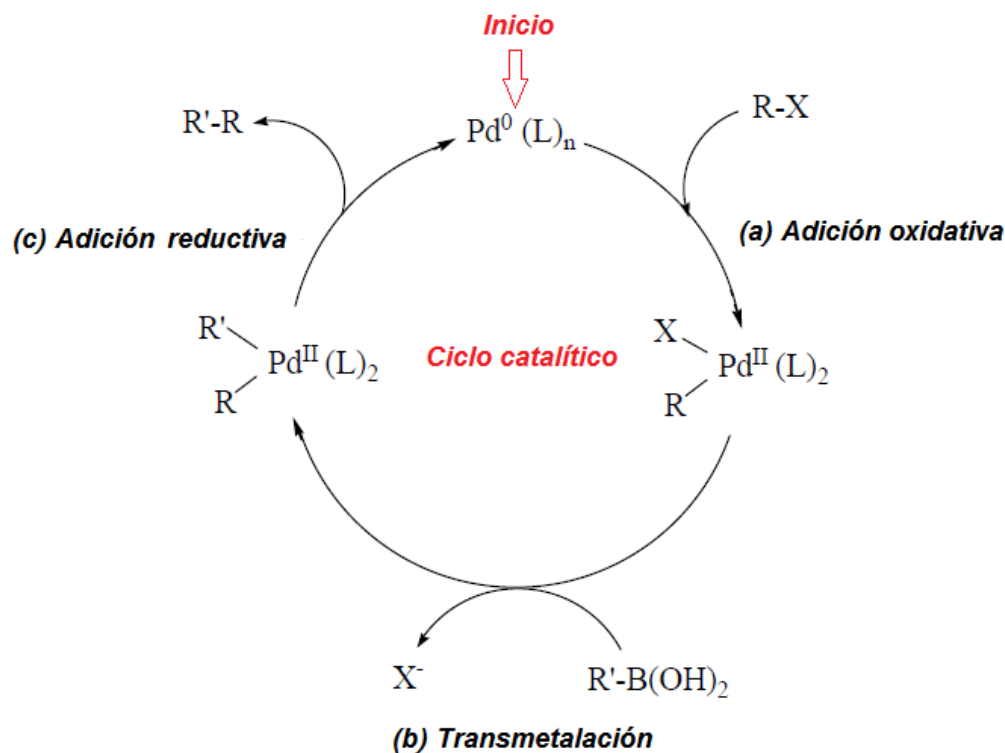
Tal como se muestra en la figura 4.2 (a), el acoplamiento sobre el compuesto **17** se produce por sustitución del átomo de bromo en posición 6. En las condiciones empleadas también se

observa la pérdida de bromo sobre el átomo de carbono C-3. Luego del análisis por espectrometría de masas, desarrollado más adelante, se propone la formación de la 6-(3-nitrofenil)-2-trifluorometilcromona (**18a**). Por otra parte, bajo las mismas condiciones se hizo reaccionar la 3-bromometil-2-trifluorometilcromona y los resultados de espectrometría de masas y de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del producto mejor purificado muestran indicios que sugieren la estructura propuesta **18b**.



**Figura 4.2.** Síntesis de los compuestos **17**, **18a** y **18b**. Reactivos y condiciones: (i) 2-trifluorometilcromona (1,1 mmol);  $\text{Br}_2$  (53,0 mmoles); ácido acético (8,0 mL); 24 h;  $120\text{ }^\circ\text{C}$ . (ii) Ácido 3-nitrofenilborónico (1,5 mmol);  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5,0 mol%);  $\text{P}(\text{ciclohexil})_3$  (10,0 mol %);  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2,1 mmol); tolueno 3 mL;  $\text{H}_2\text{O}$  0,5 mL; butanol 0,5 mL; 19h;  $100\text{ }^\circ\text{C}$ .

El mecanismo más aceptado de la reacción de Suzuki-Miyaura transcurre en una serie de etapas a través del ciclo catalítico del paladio (Pd). El mecanismo inicia con la **(a) adición oxidativa** del compuesto órgano-halogenado al complejo de  $\text{Pd}^0$  ( $\text{L Pd}^0$ ) para formar un complejo de Pd (II).<sup>9</sup> El siguiente paso es la **(b) transmetalación**,<sup>9</sup> que se facilita por la polarización del ligando orgánico (borato) y sitúa a ambos candidatos del acoplamiento sobre el mismo centro metálico. Finalmente, el proceso de **(c) eliminación reductiva**<sup>10</sup> de los fragmentos de acoplamiento regenera el catalizador y da el producto deseado. La figura 4.3 muestra el ciclo catalítico del acoplamiento cruzado de Suzuki.

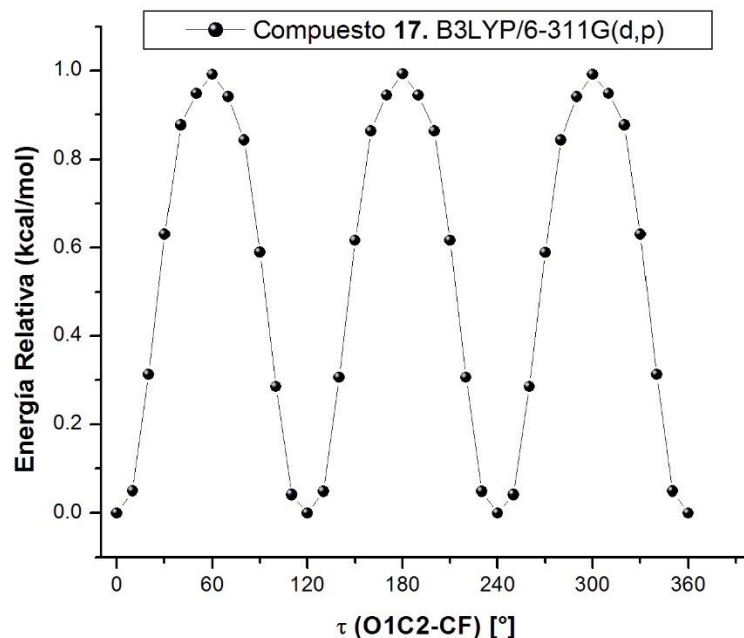


**Figura 4.3.** Ciclo catalítico de acoplamiento cruzado de Suzuki.

La reacción de Suzuki se ha aplicado para la síntesis de compuestos relevantes como flavonas<sup>11</sup> e isoflavonas,<sup>12</sup> conocidos ampliamente por ser de origen natural. Suzuki y colaboradores demostraron la versatilidad de las reacciones catalizadas por paladio en el acoplamiento de isoflavonas, utilizando 3-bromocromonas y ácidos arilborónicos.<sup>13</sup> Las síntesis de isoflavonas con el grupo trifluorometilo fueron solamente planteadas a partir de la ciclación de chalconas con anhídridos trifluorometilados,<sup>14</sup> no encontrándose reportes de síntesis a partir la reacción de Suzuki.

#### 4.2.2 Estudio teórico químico-cuántico de 17.

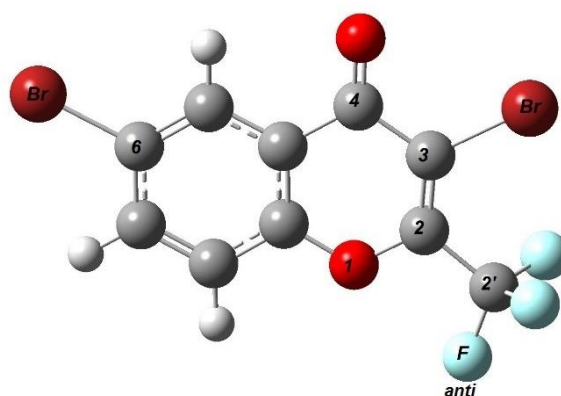
Para determinar la conformación del compuesto **17** se siguió el mismo protocolo reseñado en los capítulos anteriores. Se exploró la torsión del enlace simple que conecta el grupo trifluorometilo con el anillo cromona e involucra los átomos O1C2-C2'F. La curva de energía potencial relativa, generada por la torsión, se muestra en la figura 4.4.



**Figura 4.4.** Curva de energía potencial para el compuesto **17**.

En la curva se observan mínimos a  $0^\circ$ ,  $120^\circ$ ,  $240^\circ$  y  $360^\circ$ , que indican conformaciones equivalentes. La de menor energía indica, para el grupo trifluorometilo, la orientación de un átomo de flúor en conformación *anti* respecto al doble enlace C2-C3, con un ángulo de torsión  $\phi$  (C3C2-C2'F) =  $180^\circ$ .

La figura 4.5 muestra la geometría de mínima energía y la tabla 4.1 detalla los parámetros geométricos de mayor relevancia para **17**.



**Figura 4.5.** Conformación de mínima energía de **17** para la torsión O1C2-CF.

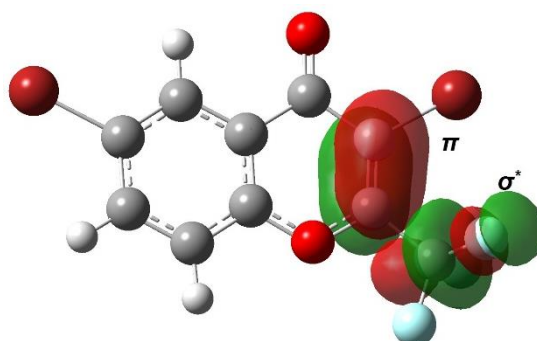
**Tabla 4.1** Longitudes de enlace [Å], ángulos de enlace y ángulos de torsión [°] teóricos de la conformación de menor energía de **17**.

Parámetro	Compuesto <b>17</b> [B3LYP/6-311G(d,p)]
$r$ (C4-O2)	1,216
$r$ (C3-C4)	1,482
$r$ (C2-C3)	1,353
$r$ (C2-C2')	1,529
$r$ (C2-O1)	1,349
$r$ (C3-Br)	1,890
$r$ (C6-Br)	1,912
$\angle$ (C4-C3-Br)	116,9
$\angle$ (C5-C6-Br)	119,9
$\phi$ (O1-C2-C2'-F)	180,0

Se realizaron cálculos de NBO, los que permitieron establecer los contactos estabilizantes entre los orbitales donante-aceptor. El compuesto **17** muestra interacciones  $\pi$  (C2=C3)  $\rightarrow$   $\sigma^*$  (C2'-F), con una energía total de  $\sum(\pi \rightarrow \sigma^*) = 9,56$  kcal/mol, que favorece la conformación observada del grupo trifluorometilo (figura 4.6) y las más relevantes se presentan la tabla 4.2.

**Tabla 4.2.** Análisis de los NBO de **17**.

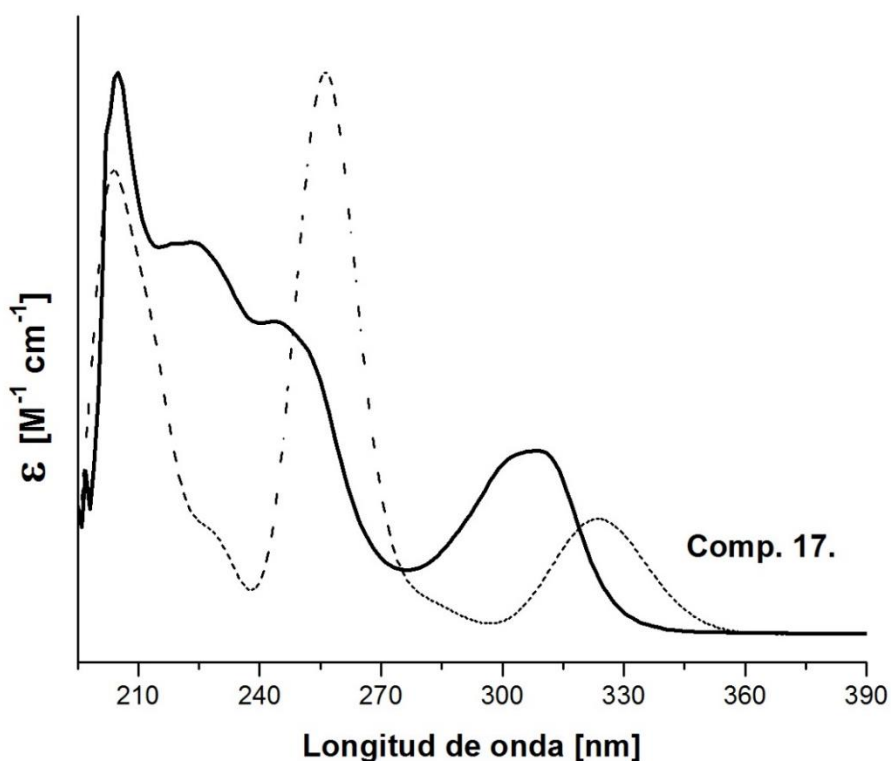
Deslocalización NBO Donante (i) – Aceptor (j)	Compuesto <b>17</b>
	Energía [kcal/mol]
LP (2) Br $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C2'-F)	0,51
LP (3) Br $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C2-C3)	16,8
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C3-F1)	4,73
$\pi$ (C2-C3) $\rightarrow$ $\sigma^*$ (C3-F2)	4,73



**Figura 4.6.** Interacción estabilizante  $\pi$  (C2=C3)  $\rightarrow$   $\sigma^*$  (C2'-F) localizada en el grupo CF<sub>3</sub> de **17**.

### 4.2.3 Espectroscopia electrónica UV-visible de 17.

El espectro electrónico de **17** fue medido en solución de metanol ( $3.3 \times 10^{-6}$  M). Además, se calculó el espectro teórico utilizando el nivel de teoría TD-DFT (B3LYP/6-311++G(d,p)) y el modelo de solvatación CPCM, tomando en cuenta el efecto implícito del solvente (metanol,  $\epsilon = 32,61$ ). La figura 4.7 presenta los espectros electrónicos experimental (tazo continuo) y calculado (tazo discontinuo) de la conformación de mínima energía.



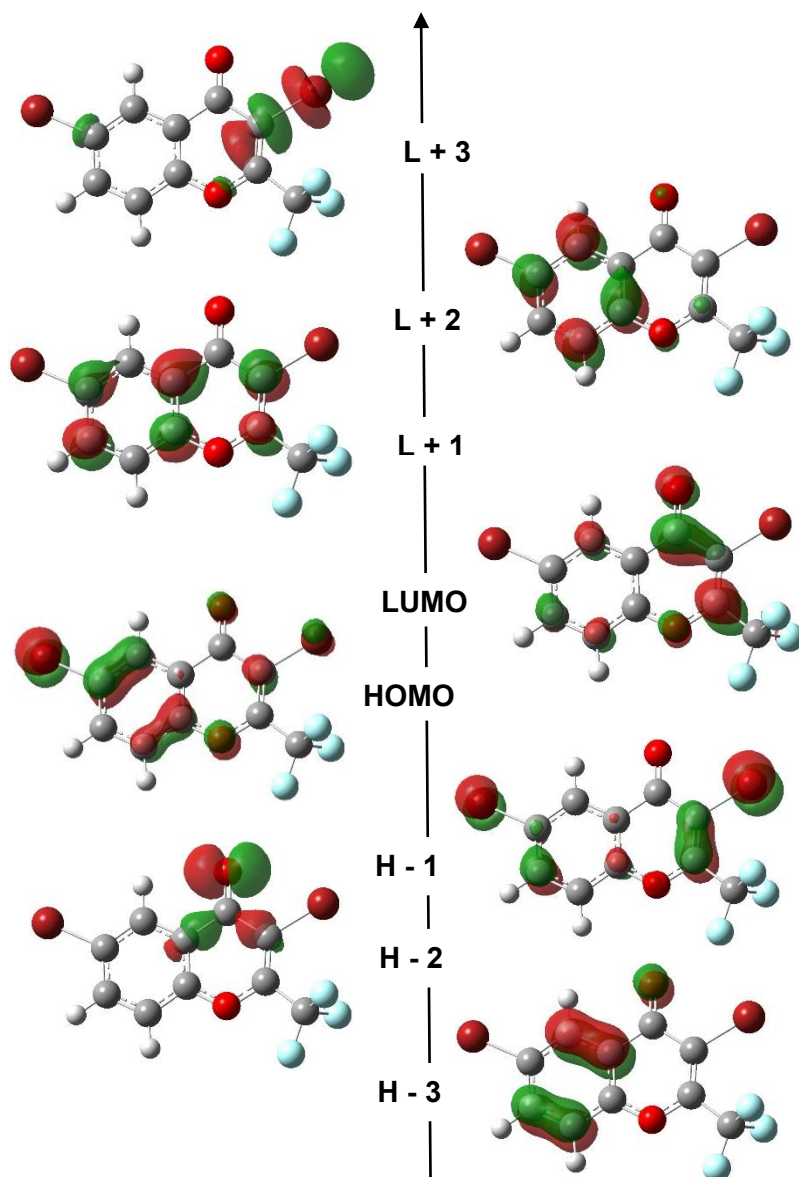
**Figura 4.7.** Espectros UV-visible experimental y teórico del compuesto **17**.

Se asignaron las bandas de absorción con la asistencia de cálculos teóricos las que se detallan en la tabla 4.3. La figura 4.8 muestra los orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas.

**Tabla 4.3.** Máximos de absorción del espectro electrónico de **17** en solución de metanol y su asignación tentativa.

Compuesto 17		
Exp. <sup>[a]</sup>	Calc. <sup>[b]</sup>	Asignación
205	202 (0,307)	HOMO-1 → LUMO+2 (54%)
		HOMO-3 → LUMO+1 (26%)
	204 (0,091)	HOMO-2 → LUMO+3 (88%)
224	211 (0,228)	HOMO-3 → LUMO+1 (41%)
		HOMO-1 → LUMO+2 (26%)
246	255 (0,460)	HOMO → LUMO+1 (49%)
		HOMO-3 → LUMO (42%)
252 <sup>[c]</sup>	261 (0,091)	HOMO-3 → LUMO (50%)
		HOMO → LUMO+1 (29%)
309	323 (0,094)	HOMO → LUMO (96%)

a) nm. [b] Fuerza del oscilador, entre paréntesis, en unidades atómicas. [c] Hombro.



**Figura 4.8.** Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de **17**.

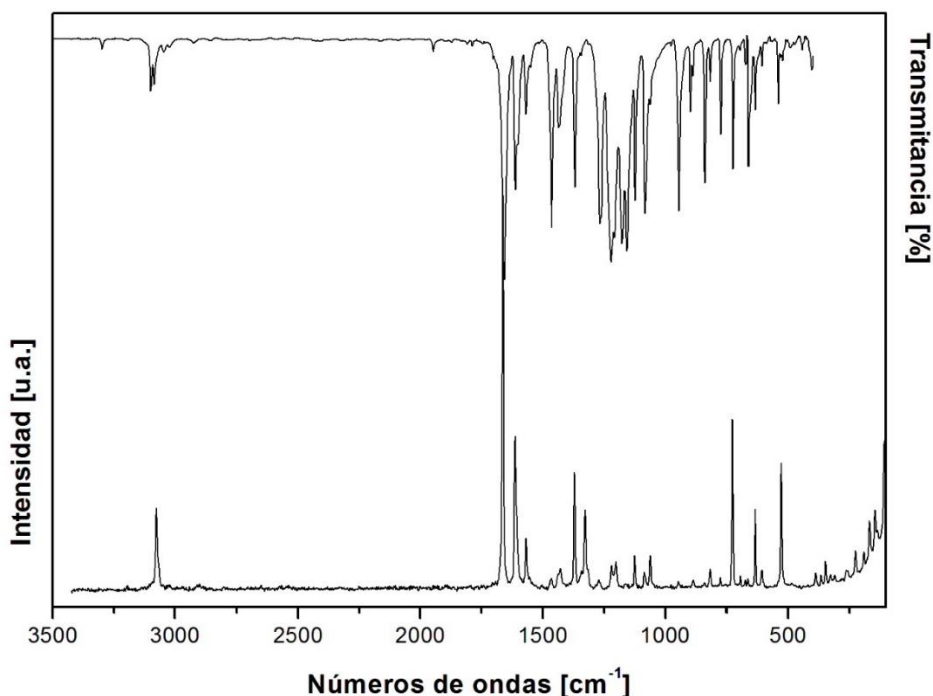


La banda de mayor absorción en el espectro a 205 nm (calc. 204 nm) se genera principalmente por transiciones de tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  entre los anillos, no-enlazantes del átomo de bromo hacia  $\pi^*$  de la cromona y entre  $\sigma_{(C-C)}$  (adyacentes al grupo carbonilo) y  $\sigma_{(C-Br)}^*$ .

Las absorciones a 224, 246, 309 nm y el hombro a 252 nm surgen del aporte de excitaciones electrónicas  $n \rightarrow \pi^*$ ,  $\pi \rightarrow \pi^*$  y su asignación resulta similar a la propuesta en cromonas y cumarinas hidroxiladas.<sup>15</sup> La banda a 309 nm se origina principalmente por la transición HOMO  $\rightarrow$  LUMO desde orbitales no enlazantes de los átomos de oxígeno del C=O y del anillo 4-piranona y de los átomos de bromo ubicados en posición 3 y 6 del anillo cromona, hacia los  $\pi^*$  de ambos anillos.

#### 4.2.4 Espectroscopia infrarroja IR y Raman de 17.

La 2-trifluorometilcromona<sup>16</sup> es el heterociclo que se presenta como núcleo estructural del compuesto **17**. El análisis detallado de las bandas IR y Raman, asistidos por cálculos teóricos, se reportaron en capítulos anteriores para los compuestos **1**, **2**,<sup>17</sup> **7** y **8**.<sup>18</sup> En la figura 4.9 se muestra los espectros IR y Raman en estado sólido de **17** y la asignación de las vibraciones relevantes se presentan en la tabla 4.4.



**Figura 4.9.** Espectros IR (superior) y Raman (inferior) en fase sólida del compuesto **17**.

Los modos vibracionales de estiramiento C-Br en posición 6 y 3 fueron asignados en IR a las bandas débiles a 663 (Raman: 665  $\text{cm}^{-1}$ ) y 607  $\text{cm}^{-1}$  (calc. 608  $\text{cm}^{-1}$ ), respectivamente.

La banda muy intensa en IR a 1657  $\text{cm}^{-1}$  (Raman. 1663  $\text{cm}^{-1}$ ) fue atribuida a estiramiento del grupo carbonilo y la de absorción media a 1613  $\text{cm}^{-1}$  corresponde al estiramiento del enlace doble C2-C3 del heterociclo.

Los estiramientos antisimétricos y simétrico del grupo  $\text{CF}_3$  se asignaron en IR a las bandas intensas a 1177, 1157 y 1123  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, mientras que las deformaciones a las bandas débiles a 816, 725 y 523  $\text{cm}^{-1}$ , en buen acuerdo con los valores calculados.

**Tabla 4.4.** Frecuencias experimentales ( $\text{cm}^{-1}$ ), calculadas y asignación tentativa de los principales modos de vibración de **17**.

Asignación <sup>[a]</sup>	Compuesto 17				
	IR <sup>[b]</sup>	Exp.		Calc. <sup>[c]</sup>	
			Raman	Freq.	Int.
$\nu_s$ (C-H) anillo	3099(d)	3076 (21)	3213	6	
$\nu_{as}$ (C-H) anillo	3085(d)	3067 <sup>sh</sup> (7)	3211	<1	
$\nu$ (C=O)	1657(mf)	1663 (100)	1729	238	
$\nu$ (C2-C3)	1613(m)	1613 (39)	1638	49	
$\nu_{as}$ (CF <sub>3</sub> )	1177(mf)	---	1189	211	
$\nu_{as}$ (CF <sub>3</sub> )	1157(mf)	---	1167	237	
$\nu_s$ (CF <sub>3</sub> )	1123(f)	1125 (8)	1147	272	
$\delta_s$ (CF <sub>3</sub> )	816(md)	817 (6)	821	9	
$\delta_{as}$ (CF <sub>3</sub> )	725(d)	727 (43)	723	25	
$\nu$ (C6-Br) anillo	663(d)	665 (3)	668	36	
$\nu$ (C3-Br)	607(md)	---	608	12	
$\delta_{as}$ (CF <sub>3</sub> )	523(md)	527 (32)	526	<1	
$\gamma$ (C7-C6-Br)	---	224 (10)	224	1	

[a]  $\nu$ ,  $\delta$  y  $\gamma$  representan modos vibracionales de estiramiento, deformación en el plano, deformación fuera del plano, respectivamente. [b] mf, muy fuerte; f, fuerte; m, media; d, debil; md, muy debil; sh, hombro. [c] Frecuencias IR [ $\text{cm}^{-1}$ ] calculadas con el nivel de teoría 6-311++g(d,p) e intensidades [ $\text{km mol}^{-1}$ ].

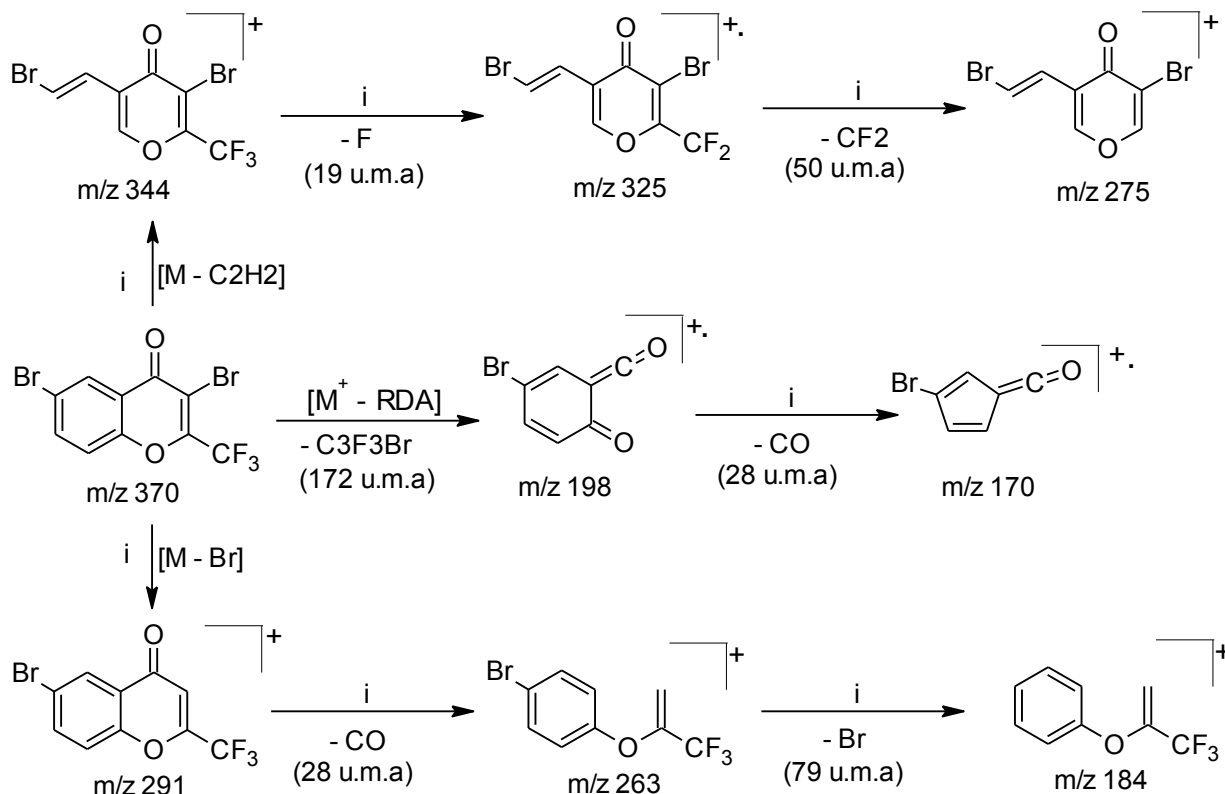
#### 4.2.5 Espectrometría de masas

El espectro de masas del compuesto **17** mostró la distribución isotópica para la combinación de dos átomos de bromo en la estructura. En el ion molecular se observó el conjunto de picos isotópicos 370 (50%,  $M^+$ ); 372 (100%,  $M^{+2}$ ) y 374 (50%,  $M^{+4}$ ).

Algunas de las fragmentaciones observadas se muestran en la figura 4.10. Se detecta la pérdida de bromo por ruptura inductiva ( $m/z = 291$  y  $293$ ) con posterior eliminación de CO ( $m/z = 263$  y  $265$ ).

El pico isotópico a  $m/z = 344$  se atribuye a la pérdida del fragmento neutro alquino desde el ion molecular. A partir de éste es posible plantear la formación del  $m/z 325$  y  $275$  por pérdidas consecutivas de flúor y  $\text{CF}_2$ .

Los procesos de fragmentación propuestos, se muestran en la figura 4.10 y los fragmentos más representativos son detallados a continuación en la tabla 4.5.



**Figura 4.10.** Mecanismos de fraccionamiento propuestos para el compuesto **17**.

Además, se realizó espectrometría de masas de alta resolución por impacto electrónico [HRMS-(EI)] para **17**. Como ya se mencionó, el compuesto **18a** no se pudo obtener puro, pero la fracción mejor resuelta luego de la separación cromatográfica se analizó mediante la técnica de ionización por electrospray y analizador de tiempo de vuelo (ESI-TOF/MS). El componente mayoritario de la mezcla presenta un espectro de masas compatible con la estructura **18a**. Por otra parte, un inconveniente similar ocurrió cuando se intentó obtener **18b**. Los resultados del análisis de GC-MS y sus los fragmentos relevantes para **18b** son descriptos en la tabla 4.5.

La composición elemental en **17** es  $C_{10}H_3O_2Br_2F_3$  m/z 369,8441 (Calculado: m/z 369,8446). Para el compuesto **18a** el análisis mostró un ion  $[M+H]^+$  con un m/z 336,04805 (Calculado: m/z 336,04782) para la composición molecular  $C_{16}H_8O_2F_3NO_4$ .

Los compuestos **18a** y **18b** mostraron algunas fragmentaciones lógicas, que permiten inferir las estructuras planteadas. En ambos casos el ion molecular es el pico de mayor abundancia. Además, se detecta la pérdida de  $NO_2$  desde el ion molecular dando los iones m/z

= 289 (**18a**) y  $m/z$  = 293 (**18b**). Asimismo, las pérdidas de flúor y  $CF_3$  dan los iones  $m/z$  = 316 (**18a**) y  $m/z$  = 280 (**18b**).

**Tabla 4.5** Fragmentos iónicos relevantes de los espectros de GC-MS de los compuestos **17** y **18a** y **18b**.

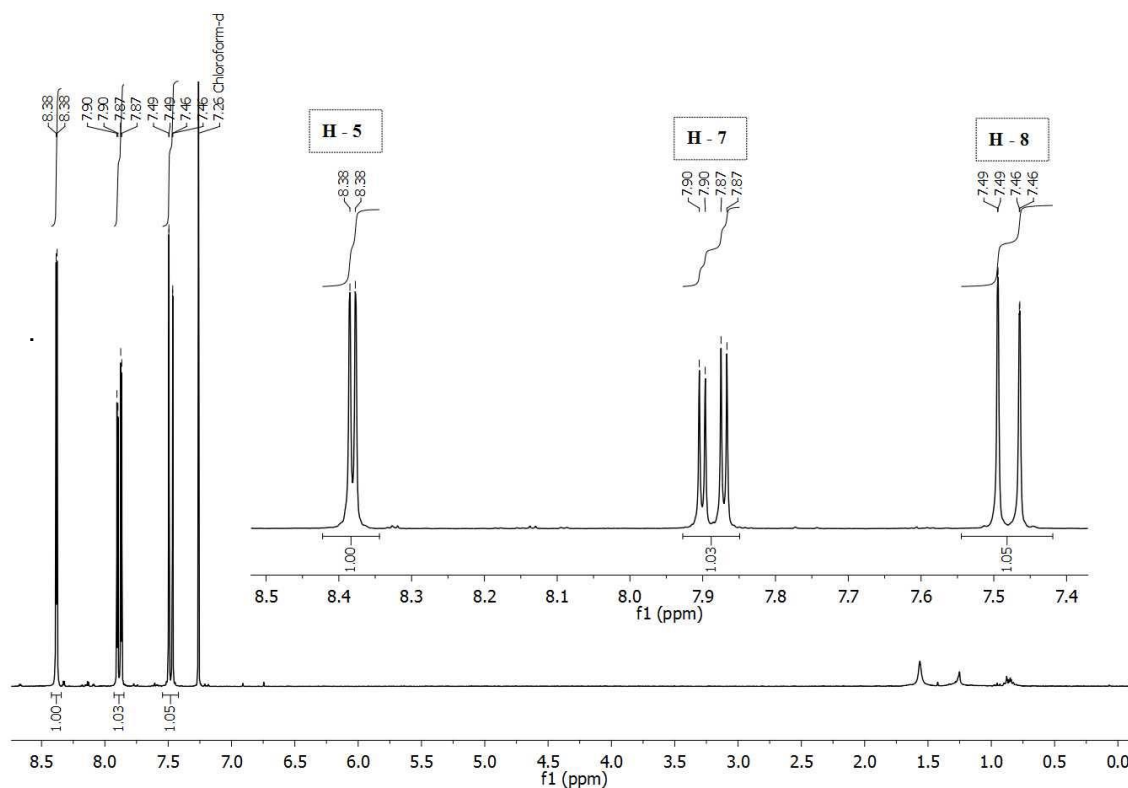
<b>17</b> ( $R_{(3)}, R_{(6)} = Br,$ $R_{(2)} = CF_3$ )	<b>18a</b> ( $R_{(3)} = 3$ -nitrofenilo, $R_{(2)} = CF_3$ )	<b>18b</b> ( $R_{(3)} =$ metil (3-nitrofenilo), $R_{(2)} = CF_3$ )
<b>m/z, (%)</b>	<b>m/z, (%)</b>	<b>m/z, (%)</b>
374, (50)	335, (100) $[M]^+$	349, (100) $[M]^+$
372, (100) $[M+2]^+$	319, (4) $[M - O]$	332, (37) $[M - OH]$
370, (50) $[M]^+$	316, (4) $[M - F]$	302, (25) $[M - NO_2]$
344, (7)	305, (1) $[M - NO]$	280, (3) $[M - CF_3]$
325, (2)	289, (46) $[M - NO_2]$	263, (15)
291, (3) $[M-^{79}Br]^+$	277, (8) $[M - C_3H_8N]$	254, (2)
275, (5)	239, (6)	233, (92)
263, (4)	213, (4) $[M - (3$ -nitrofenilo)]	205, (28)
237, (4)	192, (6)	182, (19)
216, (1)	164, (10)	176, (13)
198, (17) $[M^+ - RDA]$	151, (22)	151, (23)
184, (5)	139, (8)	143, (4)
170, (15)	125, (4)	133, (25)
156, (16)	101, (4)	126, (19)
93, (11)	92, (4)	92, (37)
87, (10)	87, (6)	76, (21)
74, (15)	75, (8)	63, (20)
69, (9)	63, (4)	50, (12)
63, (22)	53, (3)	39, (8)
37, (3)	39, (3)	---

#### 4.2.6 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de **17**.

Los desplazamientos químicos de RMN de  $^1H$ ,  $^{13}C$  y  $^{19}F$  se asignaron tomando en cuenta datos de 2-trifluorometilcromonas reportadas por Sosnovskikh,<sup>19</sup> Usachev<sup>20</sup> y Henao y colaboradores.<sup>21</sup> Además, se comparan los resultados experimentales con los obtenidos con el método GIAO con el nivel de teoría B3LYP/6-311+G (2d,p).

La figura 4.11 muestra el espectro de RMN de  $^1H$  del compuesto **17**. La zona ampliada entre 7,4 – 8,5 ppm, localiza los tres hidrógenos aromáticos. La multiplicidad y posición de las

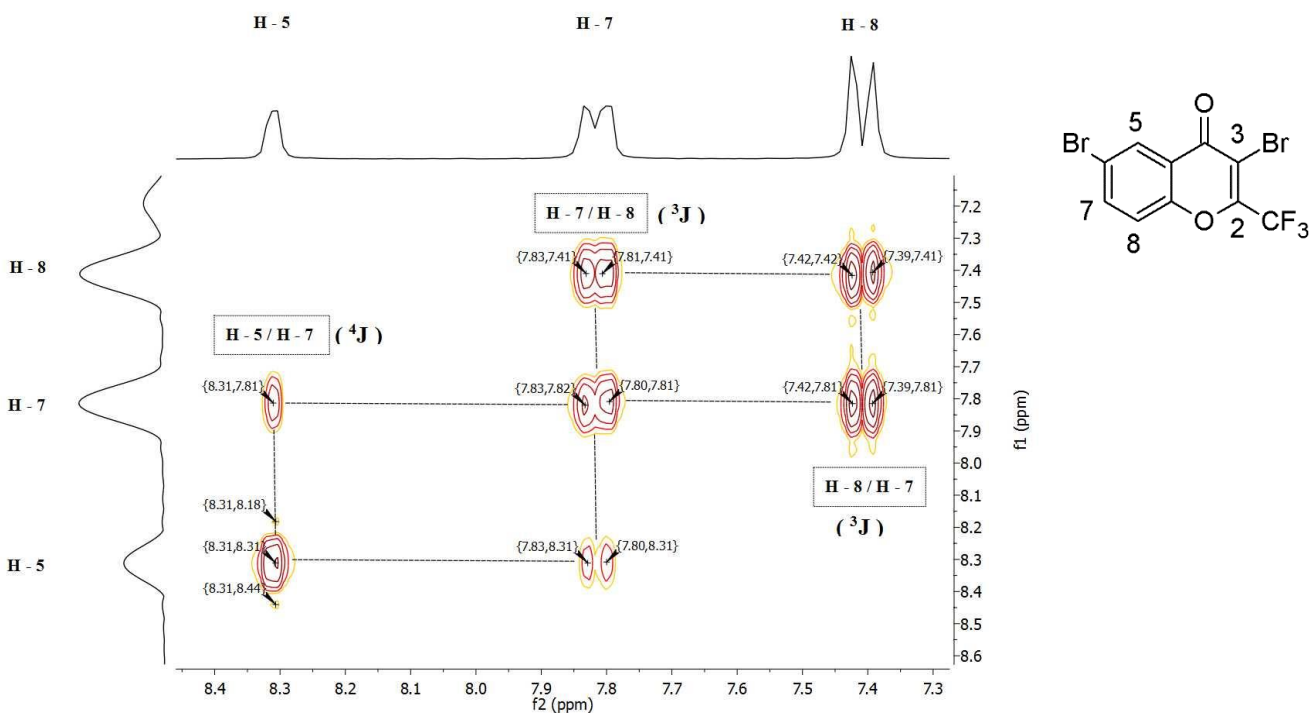
señales antes mencionadas están de acuerdo con la sustitución del átomo de bromo en posición 6.



**Figura 4.11.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **17**, con zona ampliada y etiquetas que muestran los hidrógenos asignados.

Las señales a 8,38 y 7,89 ppm (figura 4.11) pertenecientes a los hidrógenos 5 y 7 se ven afectadas por el efecto inductivo y mesomérico del átomo de bromo. Los tres hidrógenos aromáticos se resuelven satisfactoriamente mostrando la multiplicidad y valor de constante de acoplamiento acorde con la posición relativa entre ellos (acoplamientos orto y meta y constantes de 9 y 2 Hz, respectivamente)

El espectro de correlación bidimensional H,H-COSY de la figura 4.12 muestra el pico cruzado esperable de las señales H-7/H-8 y H-5/H-7, que corrobora la sustitución de la posición 6 del anillo cromona.



**Figura 4.12.** Espectro de correlación homonuclear COSY del compuesto **17**.

La figura 4.13 a - b muestra los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  y DEPT 90 de **17**. Las señales intensas a 120,3; 129,3 y 138,6 ppm corresponden a los únicos tres carbonos metilénicos (C-5, C-7 y C-8, ver figura 4.13b).

El carbono cuaternario C-3 se evidencia como un cuartete debido al acoplamiento con flúor ( $^3J_{\text{C},\text{F}} = 1 \text{ Hz}$ ), lo que permite su asignación.

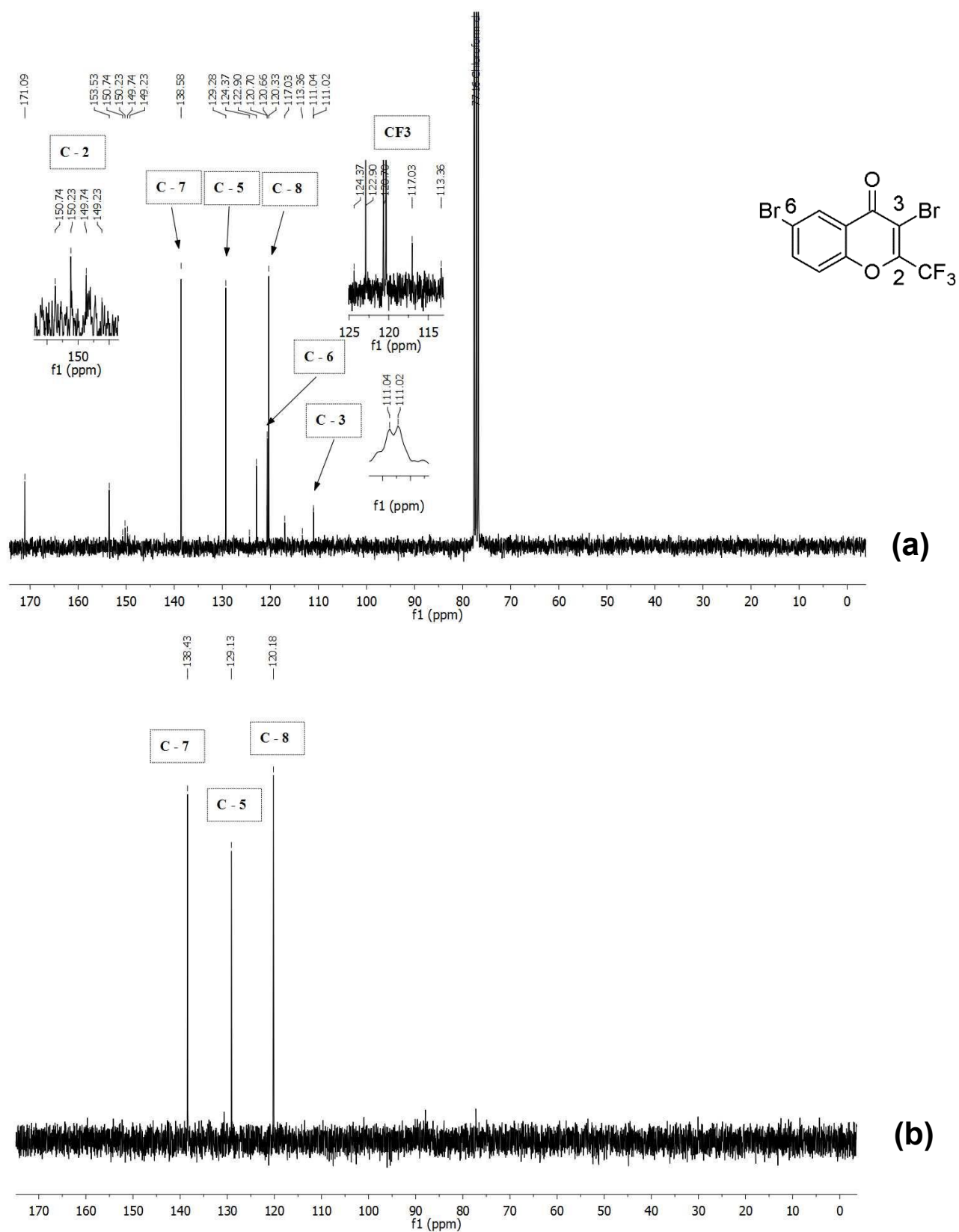


Figura 4.13. Espectro de RMN de (a)  $^{13}\text{C}$  y (b) DEPT de 17.



Tal como se discutió en los capítulos precedentes, los desplazamientos químicos de  $^{13}\text{C}$  unidos a átomos pesados (C-3 y C-6), el perteneciente al grupo  $-\text{CF}_3$  y el átomo directamente unido al grupo trifluorometilo (C-2), presentan valores de variación negativos, significativamente grandes. Como se discutió, este aparente error en la predicción del cálculo teórico se debe a que el método GIAO no toma en cuenta el efecto del átomo pesado.

**Tabla 4.6.** Comparación entre desplazamientos químicos (ppm) experimentales y calculados (B3LYP/6-311+G (2d,p) de **17**.

	<b>17</b> ( $R_{(3)}, R_{(6)} = \text{Br}, R_{(2)} = \text{CF}_3$ )		
	<b>Exp.</b>	<b>Teor.</b>	<b>(<math>\Delta</math>)</b>
<b>H-5</b>	8,38	8,68	(-0,30)
<b>H-6</b>	---	---	---
<b>H-7</b>	7,89	7,88	(-0,01)
<b>H-8</b>	7,48	7,62	(-0,14)
<b>C-2</b>	150,0	158,2	(-8,2)
<b>C-3</b>	111,0	124,2	(-13,2)
<b>C-4</b>	171,1	179,2	(-8,1)
<b>C-5</b>	129,3	133	(-3,7)
<b>C-6</b>	120,7	130,9	(-10,2)
<b>C-7</b>	138,6	139,5	(-0,9)
<b>C-8</b>	120,3	121,8	(-1,5)
<b>C-4a</b>	122,9	128,4	(-5,5)
<b>C-8a</b>	153,8	161,9	(-8,1)
<b>CF<sub>3</sub></b>	118,9	131,2	(-12,3)

La asignación detallada de **17** se expone a continuación:

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8,38$  (d, 1H, H-5,  $^4J = 2$  Hz), 7,89 (dd, 1H, H-7,  $^3J = 9$  Hz;  $^4J = 2$  Hz), 7,48 ppm (d, 1H, H-8,  $^3J = 9$  Hz).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 171,1$  (C-4), 153,5 (C-8a), 150,0 (q, C-2,  $^2J_{\text{C,F}} = 38$  Hz), 138,6 (C-7), 129,3 (C-5), 122,9 (C-4a), 120,7 (C-6),<sup>19</sup> 120,3 (C-8), 118,9 (q,  $\text{CF}_3$ ,  $^1J_{\text{C,F}} = 277$  Hz), 111,0 (br.q, C-2,  $^3J_{\text{C,F}} = 1$  Hz).

### 4.3 Síntesis de tioureido y ureido derivado de la 3-aminometil-2-trifluorometilcromona.

#### 4.3.1 Síntesis

El estudio de la reactividad de la 3-amino-2-trifluorometilcromona (**16**) permitió la obtención de dos nuevos derivados que contienen la porción tiourea [R-NHC(=S)NH-R'] y urea [R-N(R')-C(=O)NH<sub>2</sub>] en su estructura.

Partiendo de 3-bromometil-2-trifluorometilcromona (**7**) y por reacción con una solución de amoníaco 7M en metanol (Aldrich) se obtiene *in situ* 3-aminometil-2-trifluorometilcromona (**16**). Esta solución se hizo reaccionar con una cantidad estequiométrica de isotiocianato de etilo,<sup>22</sup> para obtener el compuesto **19** (1-etil-3-(2-trifluorometilcromon-3-il)metiltiourea).

Por otra parte, el compuesto **20** (1,1-bis-(2-trifluorometilcromon-3-il) metil urea) se obtuvo siguiendo el procedimiento utilizado por Ahsan y colaboradores,<sup>23</sup> partiendo de 3-aminometil-2-trifluorometilcromona (**16**). El procedimiento de síntesis de los compuestos **19** y **20** se esquematiza en la figura 4.14 a - b.

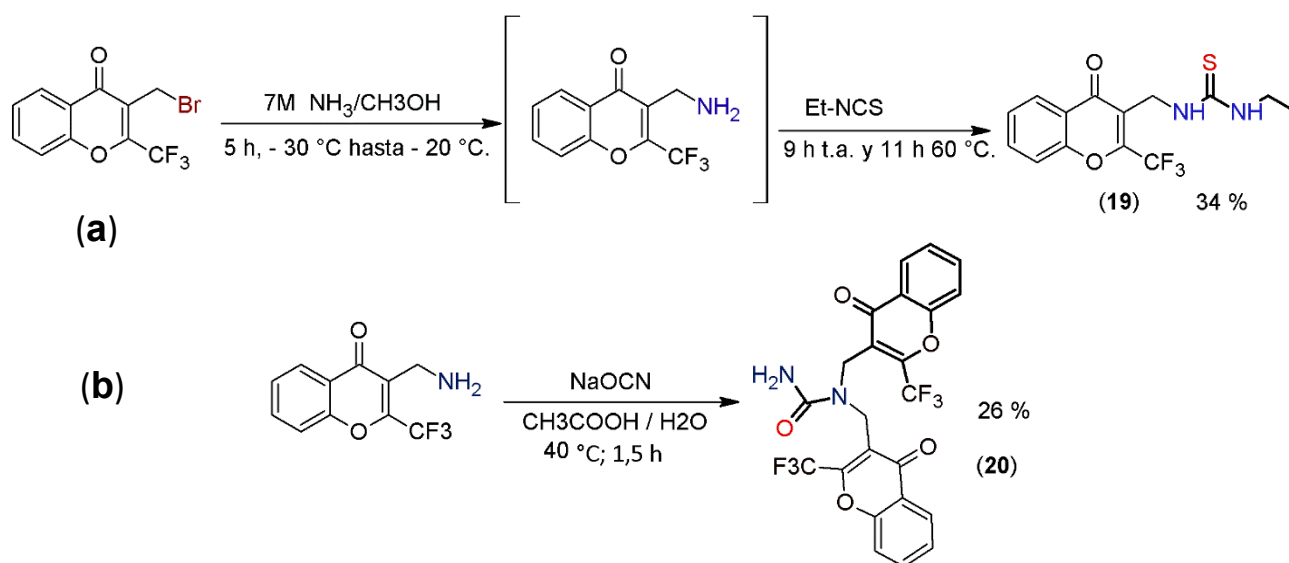
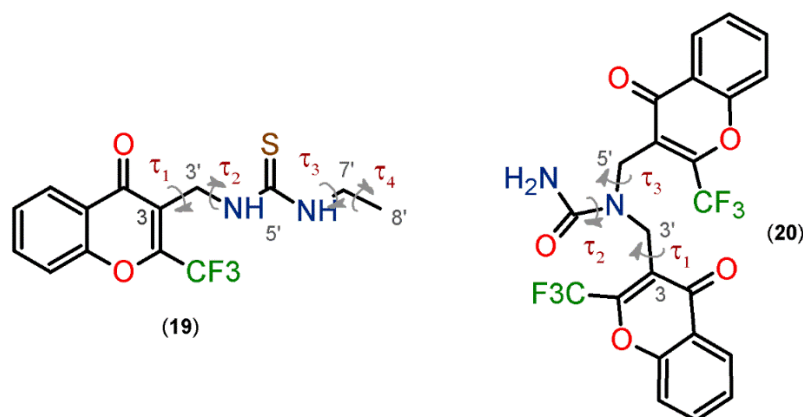


Figura 4.14. Esquema de síntesis propuesta para los compuestos **19** y **20**.

### 4.3.2 Estudio teórico químico-cuántico

Para el análisis conformacional de **19** y **20**, las curvas de energía potencial fueron obtenidas variando los ángulos diedros de interés ( $0^\circ - 360^\circ$ ) en pasos sucesivos de  $10^\circ$ , utilizando el nivel de aproximación B3LYP/6-311G(d,p) para **19** y B3LYP/6-31G(d,p) para **20**.

La figura 4.15 muestra una representación esquemática, donde se definen los ángulos diedros ( $\tau$ ) evaluados.

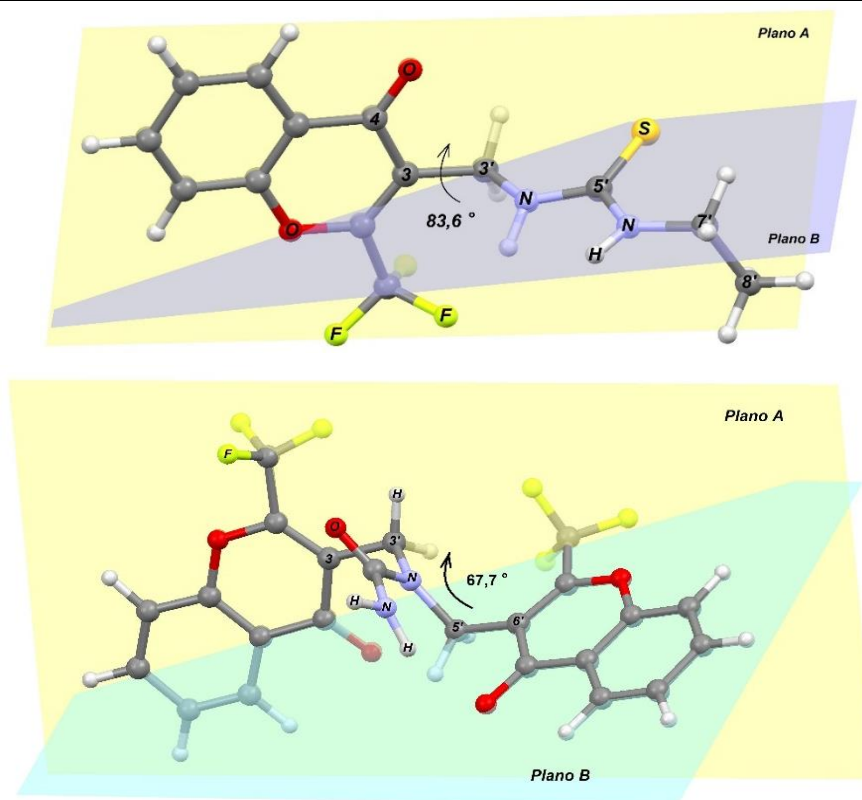


**Figura 4.15.** Representación de las torsiones ( $\tau$ ) tomadas en cuenta para el análisis conformacional de **19** y **20**.

Los compuestos **19** y **20** presentan, cada uno, una única conformación de mínima energía. Los parámetros estructurales que caracterizan ambas conformaciones se describen en la tabla 4.7. En la figura 4.16 se presentan las estructuras derivadas del análisis conformacional, donde el plano A contiene a la porción cromona y el plano B al ureido y tioureido. El ángulo entre los planos A y B es  $83,6^\circ$  y  $67,7^\circ$  para **19** y **20**, respectivamente. Los planos imaginarios se colorearon para facilitar la visualización de las estructuras.

**Tabla 4.7.** Parámetros estructurales para los compuestos **19** y **20** determinados con la aproximación B3LYP/6-311G(d,p) y B3LYP/6-31G(d,p), respectivamente.

Parámetro	Compuesto 19	Parámetro	Compuesto 20
$\phi$ (C4C3-C3'N4')	80,1°	$\phi$ (C4C3-C3'N4')	-68,3°
$\phi$ (C3C3'- N4'C5')	-162,1°	$\phi$ (C3C3'- N4'C5')	-69,3°
$\phi$ (C3'N4'-C5'N6')	-175,9°	$\phi$ (C3'N4'-CN)	-175,8°
$\phi$ (N4'C5'-N6'C7')	177,8°	$\phi$ (C3'N4'-C5'C6')	115,9°
$\phi$ (C5'N6'-C7'C8')	-93,0°	$\phi$ (N4'C5'-C6'C7')	110,3°
$\phi$ (O1C2-C2'F)	-10,3°	$\phi$ (O1C2-C2'F)	-170,8°
$\sphericalangle$ (Plano A / Plano B)	83,6°	$\sphericalangle$ (Plano A / Plano B)	67,7°
r (C4'-C5')	1,3716 Å	r (C4'-C)	1,3871 Å
<b>r (C4'-S)</b>	1,6818 Å	<b>r (C4'-O)</b>	1,2267 Å
r (C5'-N6')	1,3596 Å	r (N-C)	1,3727 Å



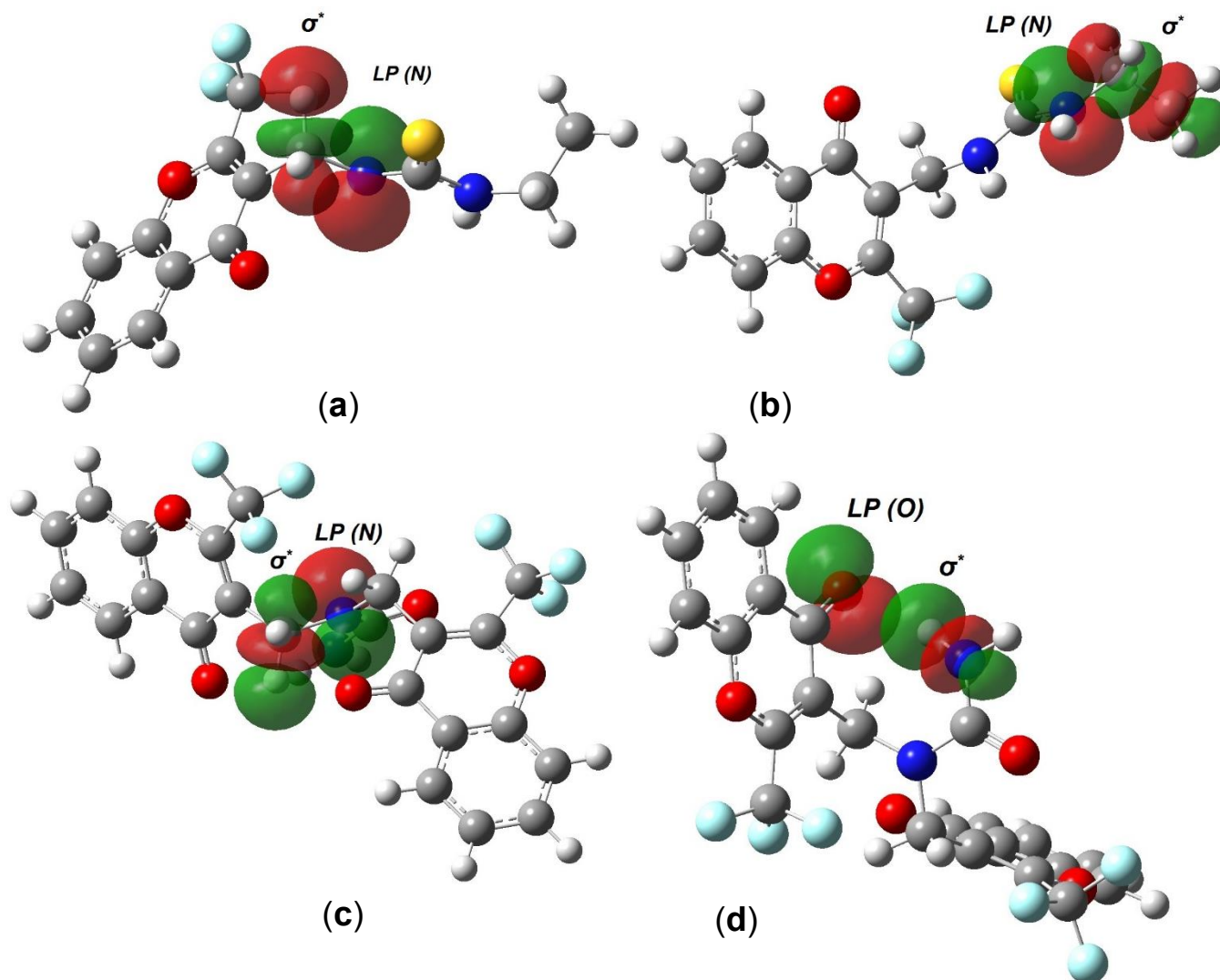
**Figura 4.16.** Conformaciones de mínima energía de **19** (superior) y **20** (inferior). Se muestran los planos A y B que ayudan a visualizar la localización de los sustituyentes tiourea y urea en la estructura geométrica.

Cálculos teóricos de los orbitales naturales de enlace (NBO) permitieron establecer las interacciones de estabilización entre los orbitales donante-aceptor en las conformaciones de mínima energía de **19** y **20**.

En el compuesto **19**, la primera porción estructural  $-\text{CH}_2\text{NHC(S)NH-R}$  del resto tioureido se estabiliza por interacciones  $\text{LP N4}' \rightarrow \sigma^*(\text{C3}'\text{-H})$  y  $\text{LP N4}' \rightarrow \sigma^*(\text{C3}'\text{-H})$ , con una energía de

$\Sigma(LP(N,S) \rightarrow \sigma^*) = 11,6$  kcal/mol. Por otra parte, la interacción  $LP(N6') \rightarrow \sigma^*(C7'-C7)$  favorece la conformación del grupo metilo con una energía de  $\Sigma(LP(N) \rightarrow \sigma^*) = 8,54$  kcal/mol, que da lugar a la orientación observada. La figura 4.17 a – b ilustra las interacciones de estabilización propuestas.

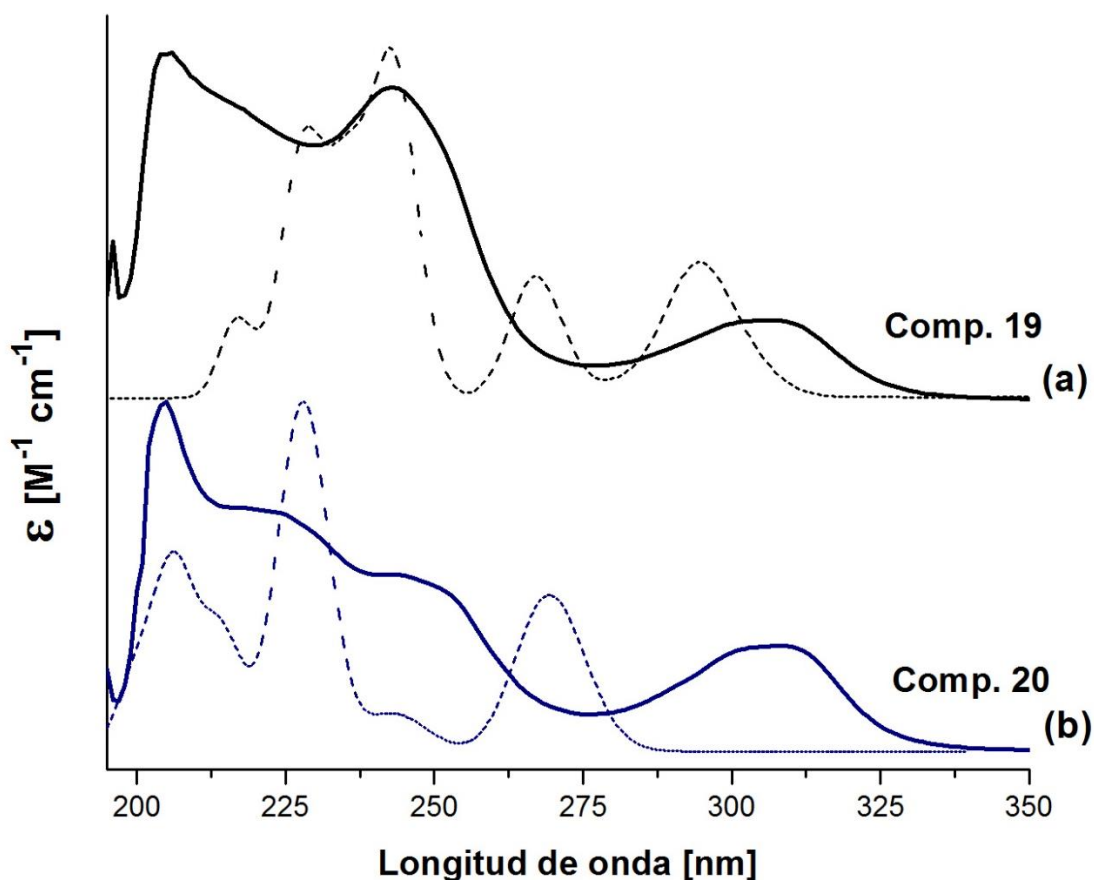
En el compuesto **20**, las interacciones  $LP(O) \rightarrow \sigma^*(C3'-H)$  tipo puente de hidrógeno (figura 4.18 – d) entre los electrones no enlazantes del átomo de oxígeno del C=O y un hidrógeno terminal del grupo urea  $[-N(R)-C(O)-NH_2]$  estabilizan la conformación con una energía de 3,0 kcal/mol. Así también, el resto de urea presenta la interacción  $LP(N) \rightarrow \sigma^*(C5'-H)$  entre la metilcromona y el nitrógeno de la urea (figura 4.18 – c), con una energía de 6,0 kcal/mol.



**Figura 4.17.** Interacciones de estabilización en los compuestos **19** (a - b) y **20** (c - d) determinados por NBO.

### 4.3.3 Espectroscopia electrónica UV-visible.

Los espectros de **19** ( $6,5 \times 10^{-6}$  M) y **20** ( $4,3 \times 10^{-6}$  M) se midieron en soluciones de metanol, entre 190 y 1100 nm. La figura 4.18 (a – b) muestra los espectros experimentales (trazo continuo) y calculados mediante TD-DFT [B3LYP/6-311++G(d,p)] para **19** y TD-DFT [CAM-B3LYP/6-311G(d)] para **20** (trazo discontinuo). En ambos cálculos se utilizó el modelo CPCM con el efecto implícito del solvente.



**Figura 4.18.** Espectros UV-visible experimentales (trazo continuo) y teóricos (trazo discontinuo) de los compuestos **19** y **20**.

En la figura 4.19 a - b se visualizan los orbitales involucrados para **19** y **20** y las transiciones electrónicas, derivadas del cálculo teórico, que se utilizaron para asignar las bandas experimentales se describen en la tabla 4.8.

**Tabla 4.8.** Máximos de absorción de los espectros electrónicos de **19** y **20** en solución de metanol y su asignación tentativa.

Compuesto 19			Compuesto 20		
Exp. <sup>[a]</sup>	Calc. <sup>[b]</sup>	Asignación	Exp. <sup>[a]</sup>	Calc. <sup>[b]</sup>	Asignación
206	228 (0,194)	H-6 → L (71%)	205	206 (0,214)	H-9 → L (28%)
242 <sup>[c]</sup>	235 (0,110)	H → L+4 (33%)	224	215 (0,152)	H → L+2 (25%)
		H-1 → L+3 (29%)	225 (0,197)	H-4 → L+1 (27%)	
244	242 (0,235)	H-3 → L +1 (67%)	246	228 (0,591)	H-6 → L (22%)
253 <sup>[c]</sup>	267 (0,109)	H-5 → L (84%)			H-2 → L+2 (21%)
306	293 (0,072)	H → L+1 (58%)	308	267 (0,158)	H-1 → L+1 (45%)
		H → L+3 (20%)			H → L+1 (40%)
				271 (0,187)	H-2 → L (46%) H-1 → L (25%)

[a] nm.[b] Fuerza del oscilador, entre paréntesis, en unidades atómicas.. [c] Hombro.

El espectro electrónico de **19** muestra la contribución de orbitales localizados en el grupo tiourea [-NHC(S)NH-]. Los orbitales moleculares HOMO, HOMO-1, LUMO+3 y LUMO+4 contribuyen a las transiciones electrónicas que dan lugar a las bandas de absorción a 242 y 306 nm.

Las dos primeras bandas del espectro experimental claramente definidas a 206 y 244nm resultan de excitaciones electrónicas entre orbitales  $\pi$  y  $\pi^*$  del anillo cromona.

La banda a 306 nm surge de transiciones entre orbitales no enlazantes en el átomo de azufre del grupo tiourea y orbitales  $\pi^*$  a lo largo del anillo cromona.

Por otra parte, el hombro a 242 nm se origina principalmente por transiciones HOMO → LUMO+4 entre orbitales no enlazantes del átomo de azufre y  $\sigma^*$  de los enlaces N-H del grupo tioureido.



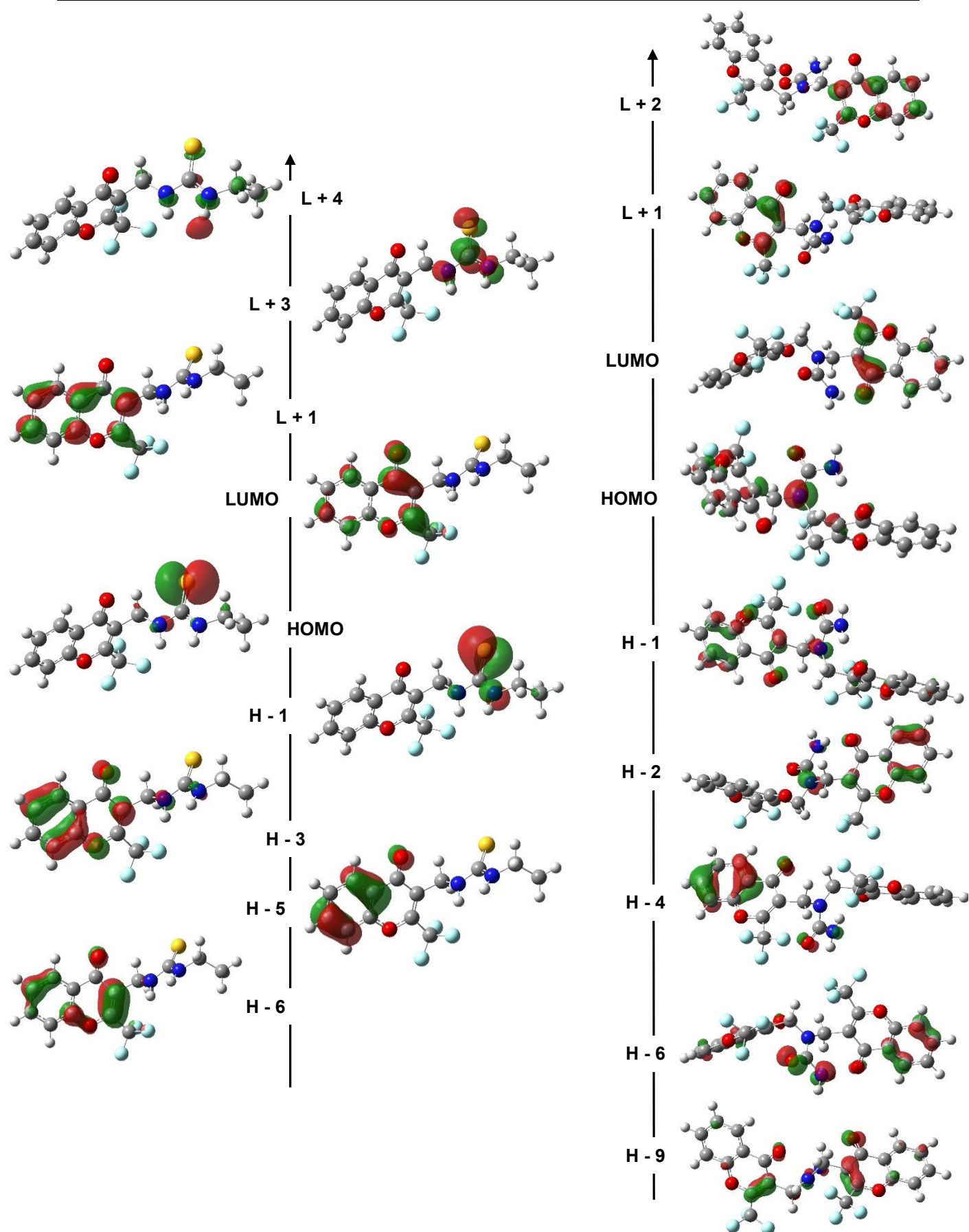


Figura 4.19. Orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas de los compuestos 19 y 20.



Las bandas en el espectro electrónico del compuesto **20** surgen mayoritariamente de excitaciones electrónicas en orbitales distribuidos a lo largo del anillo cromona.

La banda a 224 nm corresponde a una transición HOMO  $\rightarrow$  LUMO+2 entre orbitales no enlazantes del átomo de nitrógeno y  $\pi^*$  del anillo cromona.

La banda de máxima absorción en el espectro a 205 nm surge de transiciones monoeléctricas entre orbitales  $\pi$  de los enlaces dobles C2-C3 y del benceno, no enlazantes del oxígeno carbonilo y del nitrógeno de la urea y orbitales  $\pi^*$  de ambos anillos.

Las bandas a 246 y 308 nm tienen origen en excitaciones electrónicas HOMO-6  $\rightarrow$  LUMO y HOMO-2  $\rightarrow$  LUMO entre orbitales no enlazantes de los átomos de nitrógeno del grupo urea, oxígeno del carbonilo y del anillo 4-piranona y  $\pi^*$  del anillo cromona.

#### 4.3.4 Espectroscopia infrarroja IR y Raman

Las figuras 4.20 y 4.21 muestran los espectros IR y Raman de los compuestos **19** y **20**. La asignación tentativa de los modos más relevantes de ambos compuestos se detalla en la tabla 4.9, la que fue corroborada con cálculos teóricos con el nivel de aproximación B3LYP/6-311++G(d,p). La numeración IUPAC empleada para el anillo cromona y para los sustituyentes en posición 3 es la propuesta en la figura 4.1.

Las bandas características para el grupo tiourea del compuesto **19** se observan en IR entre 3350 – 3200  $\text{cm}^{-1}$ . Las bandas a 3343 y 3241  $\text{cm}^{-1}$  (Raman: 3345 y 3244  $\text{cm}^{-1}$ ) son atribuidas a los estiramientos N4'-H y N6'-H en concordancia con compuestos que presentan el grupo tioamida.<sup>24</sup>

Por otra parte, en el intervalo de 3130 – 2850  $\text{cm}^{-1}$  se observa un conjunto de bandas con diferentes intensidades, que se atribuyen a modos vibracionales del anillo aromático de la cromona y del grupo etilo de la urea (ver tabla 4.9).

La banda IR intensa a 1556  $\text{cm}^{-1}$  (Raman: 1560  $\text{cm}^{-1}$ ) es asignada al estiramiento C-N.<sup>25</sup> Las deformaciones en el plano  $\delta$  (C-N-H) fueron atribuidas a las bandas a 1302 y 1110  $\text{cm}^{-1}$  (Raman. 1305 y 1107  $\text{cm}^{-1}$ ).

El estiramiento del grupo C=S fue atribuida a la banda IR intensa a 1384 (Raman: 1387 $\text{cm}^{-1}$ ).<sup>26</sup>

El estiramiento del grupo carbonilo se corresponde con la banda IR a  $1652\text{ cm}^{-1}$  (Raman:  $1647\text{ cm}^{-1}$ ) y el estiramiento del doble enlace C2-C3 con la de  $1613\text{ cm}^{-1}$  (Raman:  $1611\text{ cm}^{-1}$ ).

Las bandas correspondientes a los estiramientos antisimétricos y simétrico del grupo trifluorometilo fueron localizadas en IR a  $1229$ ,  $1199$  y  $1150\text{ cm}^{-1}$  (Raman:  $1210$  y  $1141\text{ cm}^{-1}$ ) y la deformación simétrica a  $701\text{ cm}^{-1}$  (Raman:  $727\text{ cm}^{-1}$ ).

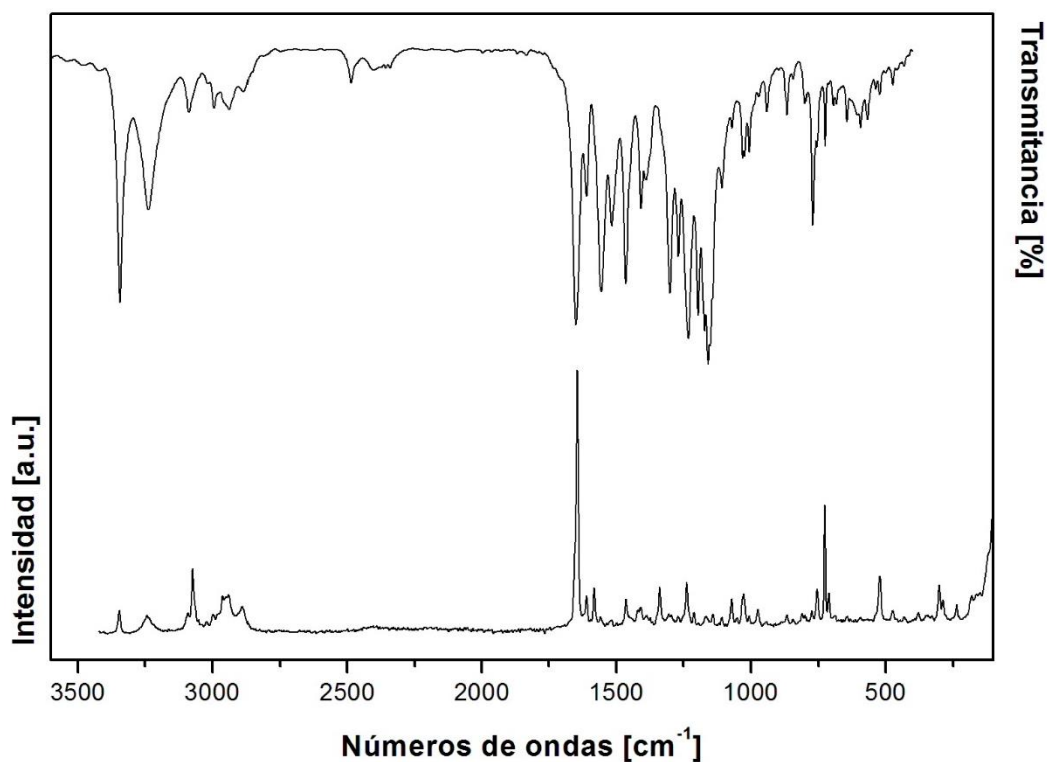
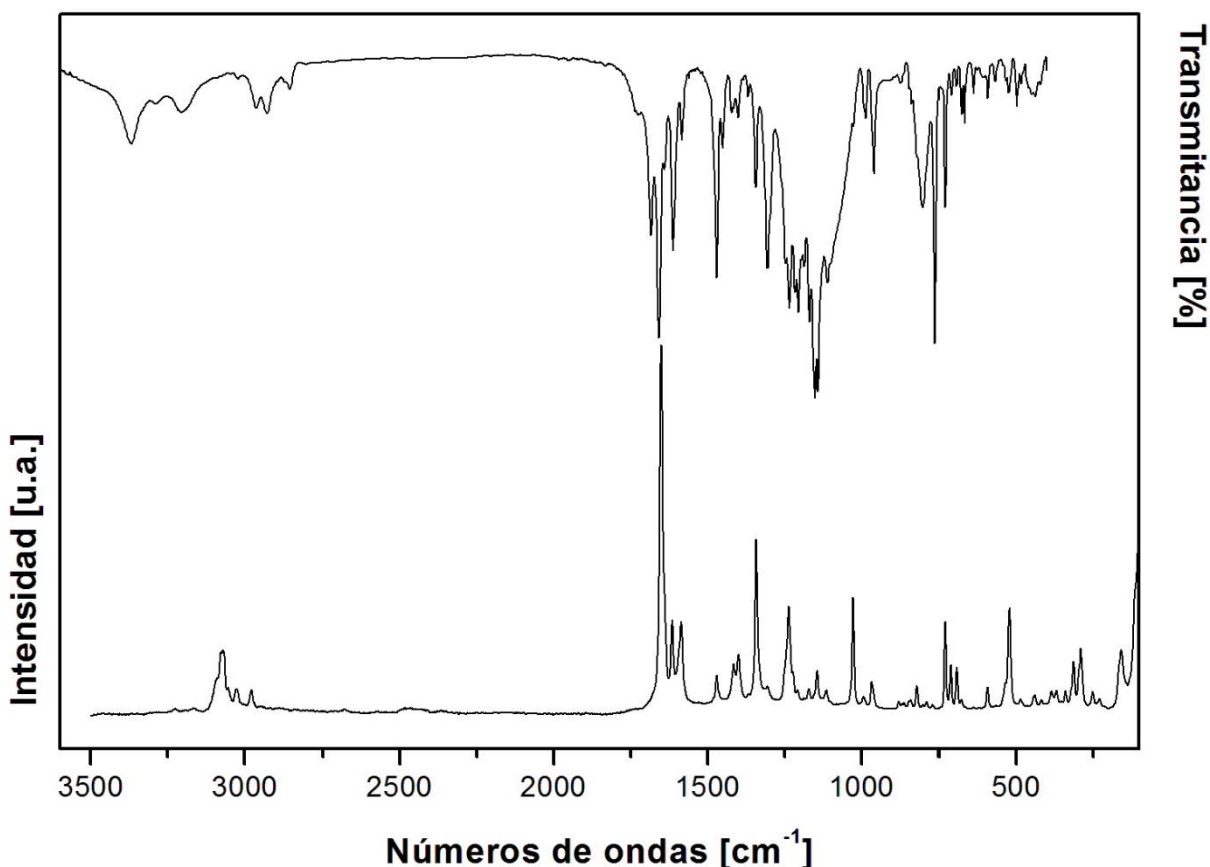


Figura 4.20. Espectros infrarrojo (superior) y Raman (inferior) en fase sólida de **19**.

**Tabla 4.9.** Frecuencias calculadas, experimentales ( $\text{cm}^{-1}$ ) y asignación tentativa de los modos de vibración fundamentales de los compuestos **19** y **20**.

Asignación <sup>[a]</sup>	Compuesto 19			Asignación <sup>[a]</sup>	Compuesto 20		
	Exp.		Calc. <sup>[c]</sup>		Exp.		Calc. <sup>[c]</sup>
	IR <sup>[b]</sup>	Raman	Freq. Int.		IR <sup>[b]</sup>	Raman	Freq. Int.
$\nu(\text{N4}'\text{-H})$	3343 (f)	3345 (9)	3594 18	$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$ urea	3370 (d)	3228 (6)	3689 87
$\nu(\text{N6}'\text{-H})$	3241 (m)	3244 (7)	3579 16	$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$ urea	3205 (d)	3169 (7)	3531 152
$\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$ anillo	----	3073 (25)	3207 7	$\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$ anillo	2965 (md)	3078 (20)	3217 9
$\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$ anillo	3051 (m)	3051 (5)	3191 8			----	3071 (20)
$\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$ anillo	----	3036 (1)	3178 3	$\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$ anillo	2930 (md)	----	3201 165
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$	3020 (d)	3021 (4)	3125 5			----	3054 (10)
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$	----	2998 (8)	3106 20	$\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$ anillo	2874 (md)	3030 (10)	3187 4
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ ; $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$	2978 (f)	2981 (8)	3086 23			----	3025 (10)
$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$	----	2962 (14)	3056 18	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$	2856 (md)	2978 (10)	3174 8
$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$	2876 (d)	2888 (11)	3028 30	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$	2807 (md)	----	3133 5
$\nu(\text{C=O})$	1652 (mf)	1647 (100)	1733 240	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$	2764 (md)	----	3086 5
$\nu(\text{C2-C3})$	1613 (f)	1611(15)	1671 70	$\nu(\text{C=O})$ urea	1685 (f)	----	1734 447
$\nu(\text{C-N}) + \delta(\text{N-H})$	1556 (mf)	1560 (6)	1555 400	$\nu(\text{C=O})$ cromona	1658 (mf)	1650 (100)	1691 312
$\delta(\text{C-H})$ anillo	1468 (mf)	1464 (15)	1495 116			----	----
$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ ; $\rho_{\text{wag}}(\text{CH}_2)$	1410 (mf)	1410 (10)	1415 79	$\delta(\text{NH}_2)$ urea	1640 (d)	1640 <sup>sh</sup> (31)	1667 146
$\nu(\text{C=S})$ ; $\delta(\text{C-N-H})$	1384 (f)	1387 (5)	1370 144	$\nu(\text{C2-C3})$	1612 (m)	1615 (28)	1658 177
$\rho_{\text{tw}}(\text{CH}_2)$ ; $\rho_{\text{rock}}(\text{CH}_3)$	1340 (f)	1338 (18)	1312 129	$\nu(\text{C2-C3})$	1584 (d)	1585 (28)	1613 37
$\delta(\text{C-N4-H})$ ; $\rho_{\text{tw}}(\text{CH}_2)$	1302 (mf)	1305 (6)	1275 283	$\delta(\text{CH}_2)$	1560 (md)	----	1534 67
$\delta(\text{C8-C8a-O1})$	1255 (mf)	1238 (20)	1241 152	$\delta(\text{C-H})$ anillo	1471 (f)	1471 (13)	1499 167
$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$	1229 (mf)	1210 (6)	1216 111	$\rho_{\text{wag}}(\text{CH}_2)$ ; $\nu(\text{C-N})$ urea	1451 (d)	----	1454 98
$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$ ; $\delta(\text{C-C-H})$ anillo	1199 (mf)	----	1177 204	$\rho_{\text{tw}}(\text{CH}_2)$	1344 (m)	1344 (48)	1370 10
$\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3)$	1150 (mf)	1141 (8)	1143 280	$\delta(\text{C-H})$ anillo	1306 (f)	1342 (11)	1316 132
$\delta(\text{C-N6-H})$ ; $\rho_{\text{rock}}(\text{CH}_3)$	1110 (m)	1007 (5)	1120 65	$\delta(\text{C8-C8a-O1})$	1235 (f)	1236 (30)	1257 15
$\rho_{\text{rock}}(\text{CH}_2)$	1016 (m)	1025 (15)	1003 68	$\nu(\text{C-N})$ urea	1215 (m)	1222 <sup>sh</sup> (14)	1227 134
$\rho_{\text{rock}}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)$	800 (d)	798 (6)	801 8	$\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3)$	1205 (f)	1208 (10)	1208 169
$\gamma(\text{C-H})$ anillo	763 (f)	----	782 63	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$	1186 (m)	----	1190 233
$\delta(\text{C3-C3'-N4}')$	725 (f)	755 (18)	754 12	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$	1169 (mf)	1169 (10)	1164 296
$\delta_{\text{s}}(\text{CF}_3)$	701 <sup>sh</sup> (d)	727 (49)	723 23	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$	1152 (mf)	----	1132 120
$\gamma(\text{N4}'\text{-C5}'\text{-N6}')$ tiourea	644 (d)	646 (5)	635 9	$\nu_{\text{as}}(\text{CF}_3)$	1142 (mf)	1143 (15)	1111 265
$\delta(\text{C5-C6-C4})$ anillo	594 (d)	594 (5)	605 10	$\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3)$	1110 (f)	1114 (10)	1000 77
$\gamma(\text{C-N-H})$ tiourea	434 (d)	432 (5)	430 112	$\delta(\text{NH}_2)$ urea	1099 <sup>sh</sup> (m)	----	1102 38
$\gamma(\text{C-N-H})$ tiourea	----	301 (20)	292 22	$\nu_{\text{s}}(\text{CF}_3)$	989 (d)	993 (8)	1000 77
				$\rho_{\text{rock}}(\text{CH}_2)$	959 (m)	966 (12)	967 80
				$\gamma(\text{C-H})$ anillo	762 (f)	769 (3)	766 77
				$\delta_{\text{s}}(\text{CF}_3)$	731 (m)	731 (28)	731 20
				$\delta_{\text{s}}(\text{CF}_3)$	712 (d)	712 (15)	722 15
				$\gamma(\text{NH}_2)$ urea	593 (md)	593 (12)	584 102
				$\nu(\text{C4}'\text{-C4a})$	522 (md)	522 (32)	522 21
				$\delta(\text{N-C-N})$	499 (md)	498 (1)	491 32
				$\gamma(\text{NH}_2)$ urea	437 (md)	439 (1)	435 240

[a]  $\nu$ ,  $\delta$  y  $\gamma$  representan modos vibracionales de estiramiento, deformación en el plano, deformación fuera del plano, respectivamente. [b] mf, muy fuerte; f, fuerte; m, media; d, debil; md, muy debil; sh, hombro. [c] Frecuencias infrarrojas [ $\text{cm}^{-1}$ ] calculadas con el nivel de teoría 6-311++g(d,p) e intensidades [ $\text{km mol}^{-1}$ ].



**Figura 4.21.** Espectros infrarrojo y Raman (trazo continuo superior e inferior) en fase sólida del compuesto **20**.

La figura 4.21 muestra los espectros IR y Raman de **20**. Las bandas débiles en IR a 3370 y 3205  $\text{cm}^{-1}$  fueron asignadas a los estiramientos simétrico y antisimétrico del  $-\text{NH}_2$  y en Raman corresponden a las bandas a 3228 y 3169  $\text{cm}^{-1}$ . La forma ancha de las bandas y el desplazamiento a menores frecuencias en IR, sugiere la posibilidad de interacciones de puente de hidrógeno. Esto se corroboró por cálculos teóricos [NBO:  $\text{LP}(\text{O}) \rightarrow \sigma^*(\text{C3}'\text{-H})$ ; 3,0 kcal/mol] y también por difracción de rayos X, donde se detectaron interacciones intermoleculares fuertes  $\text{N-H}\cdots\text{O}$  (figura 4.31).

Además, otros modos vibración que caracterizan a la porción de urea corresponden a la deformación en el plano y fuera del plano del  $-\text{NH}_2$  y el estiramiento del enlace C-N, las que se asignaron a las bandas IR a 1640, 593 y 1215  $\text{cm}^{-1}$  (Raman: 1640, 593 y 1212  $\text{cm}^{-1}$ ), respectivamente.

Los estiramientos del grupo carbonilo de la urea y de las cromonas, estos últimos se observan como una única banda, se atribuyeron en el espectro IR a las bandas de 1685 y 1658  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. En el espectro Raman, la banda que corresponde al C=O de la urea no

fue detectada, mientras que los carbonilos de ambas cromonas presenta una fuerte dispersión a  $1650\text{ cm}^{-1}$  (calc.  $1691$  y  $1685\text{ cm}^{-1}$ ).

El conjunto de bandas intensas en IR entre  $1205 - 1110\text{ cm}^{-1}$  (Raman.  $1208 - 1114\text{ cm}^{-1}$ ) fue atribuido los estiramientos antisimétricos del grupo trifluorometilo ( $\text{CF}_3$ ), mientras que las bandas a  $731$  y  $712\text{ cm}^{-1}$  en IR y Raman se asignaron a las deformaciones simétricas de los grupos trifluorometilo.

### 4.3.5 Espectrometría de masas

La tabla 4.5 detalla los fragmentos iónicos más relevantes observados en los espectros de GC-MS de los compuestos **19** y **20**. Ambos compuestos presentan iones moleculares  $[\text{M}]^+$  que resultan concordantes con el peso molecular de las estructuras esperadas,  $m/z$  330 y 512 respectivamente.

En el compuesto **19**, se observa el pico  $\text{M}+2$  con una abundancia relativa del 4%, característico de la presencia de azufre. Los picos isotópicos  $m/z$  103 y 29 concuerdan con los fragmentos cargados  $[\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_3]^+$  y  $[\text{CH}_2\text{CH}_3]^+$ . Los picos isotópicos  $m/z$  242 y 227 se dan por fragmentaciones de tipo inductiva (i), que pueden iniciar en un sitio cargado como el átomo de azufre (S) del tiocarbonilo y el primer átomo de nitrógeno de la porción tiourea, respectivamente. El pico isotópico  $m/z$  285 evidencia la descomposición del fragmento neutro  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , que puede darse por un reordenamiento de hidrógeno (rH) hacia un heteroátomo saturado (el átomo de nitrógeno de la tiourea) y una posterior ruptura inductiva (i) del enlace adyacente, produciendo migración de carga. La fragmentación inductiva (i) desde ion molecular de trifluorometilo da lugar al pico isotópico  $m/z$  261.

El compuesto **20** mostró picos isotópicos a  $m/z$  493 y 443 que se dan por la pérdida de un átomo de flúor y del grupo trifluorometilo desde el ion molecular (fragmentación inductiva (i)). El pico isotópico a  $m/z$  468 se origina por la eliminación del grupo urea  $[\text{C}(\text{O})\text{NH}_2]$  desde el ion molecular (ruptura  $\alpha$ ). La ruptura  $\alpha$  del enlace C-N elimina el radical 2-trifluorometilcromon-3-ilo originando el pico isotópico  $m/z$  285, una fragmentación del tipo rDA da el pico base a  $m/z$  121.

**Tabla 4.10.** Fragmentos iónicos relevantes de los espectros de GC-MS de los compuestos **19** y **20**.

Compuesto 19	Compuesto 20
m/e, (%)	m/e, (%)
332, (4) [M+2] <sup>+</sup>	512, (54) [M] <sup>+</sup>
330, (55) [M] <sup>+</sup>	493, (6) [M - F] <sup>+</sup>
285, (3) [M - NH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	468, (3) [M - C(O)NH <sub>2</sub> ] <sup>+</sup>
261, (3) [M - CF <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	443, (7) [M - CF <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>
242, (100) [M - C(S)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	405, (2)
227, (40) [M - NHC(S)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	391, (35)
203, (6)	343, (3)
174, (16)	285, (21) [M - C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>
237, (4)	255, (23)
159, (13)	228, (63)
151, (8)	215, (9)
131, (3)	177, (8)
121, (23) [M-RDA] <sup>+</sup>	165, (49)
120, (12) [M] <sup>+</sup> → [RDA+H] <sup>+</sup>	159, (35)
102, (5)	121, (100) [M <sup>+</sup> -RDA] <sup>+</sup>
103, (4) [NHC(S)NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	92, (87)
92, (27)	87, (6)
76, (10)	77, (10)
60, (16)	64, (25)
44, (25)	63, (19)
29, (11) [CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	39, (6)

#### 4.3.6 Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y <sup>19</sup>F se midieron en metanol deuterado (CD<sub>3</sub>OD) para **19** y dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>) para **20**.

Los desplazamientos químicos se asignaron tomando en cuenta estudios realizados en 2-trifluorometilcromonas<sup>20, 27</sup> y valores calculados. La tabla 4.6 compara los desplazamientos experimentales y teóricos en ambos compuestos. A continuación, se discuten algunas generalidades observadas entre los resultados teóricos y experimentales.

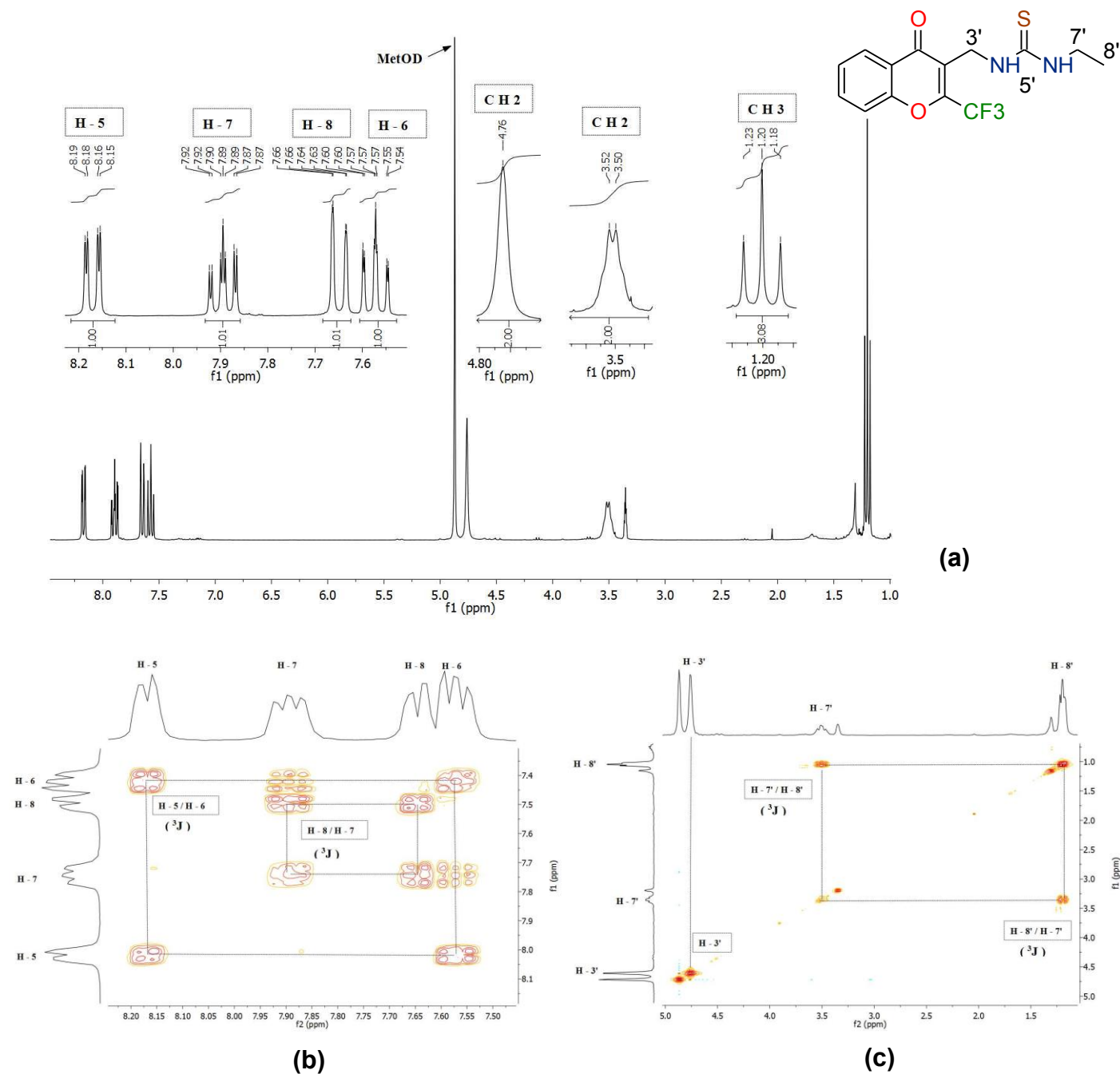
Los valores Δ para hidrógeno se encuentran en el rango de -0,29 a +0,27 para **19** y de -0,92 a +1,53 para **20**, con un mejor ajuste en los valores calculados para **19**.

Las discrepancias observadas en los valores calculados para los núcleos de  $^{13}\text{C}$  del grupo  $-\text{CF}_3$  fueron discutidos en los compuestos precedentes.

**Tabla 4.11.** Comparación entre desplazamientos químicos (ppm) experimentales y calculados (B3LYP/6-311+G (2d,p) de los compuestos **19** y **20**.

	Compuesto 19				Compuesto 20		
	Exp.	Teor.	( $\Delta$ )		Exp.	Teor.	( $\Delta$ )
<b>H-3'</b>	4,76	4,49	(0,27)	<b>H-3'</b>	4,46	5,06	(-0,60)
<b>H-7'</b>	3,51	3,59	(-0,08)	<b>NH<sub>2</sub></b>	6,07	4,54	(1,53)
<b>H-8'</b>	1,20	0,95	(0,25)	----	----	----	----
<b>H-5</b>	8,17	8,46	(-0,29)	<b>H-5</b>	7,74	8,66	(-0,92)
<b>H-6</b>	7,57	7,51	(0,06)	<b>H-6</b>	7,46	7,65	(-0,19)
<b>H-7</b>	7,89	7,68	(0,21)	<b>H-7</b>	7,86	7,94	(-0,08)
<b>H-8</b>	7,65	7,53	(0,12)	<b>H-8</b>	7,69	7,74	(-0,05)
<b>C-2</b>	151,3	156,9	(-5,6)	<b>C-2</b>	148,9	159,6	(-10,7)
<b>C-3</b>	121,6	128,9	(-7,3)	<b>C-3</b>	121,9	130,1	(-8,2)
<b>C-4</b>	179,0	175,7	(3,3)	<b>C-4</b>	176,6	184,1	(-7,5)
<b>C-5</b>	126,7	131,8	(-5,1)	<b>C-5</b>	125,2	132,3	(-7,1)
<b>C-6</b>	127,7	129,6	(-1,9)	<b>C-6</b>	126,5	129,8	(-3,3)
<b>C-7</b>	136,7	137,4	(-0,7)	<b>C-7</b>	135,6	138,7	(-3,1)
<b>C-8</b>	119,4	121,3	(-1,9)	<b>C-8</b>	118,2	121,9	(-3,7)
<b>C-4a</b>	123,7	127,5	(-3,8)	<b>C-4a</b>	120,2	128,8	(-8,6)
<b>C-8a</b>	156,4	159,6	(-3,2)	<b>C-8a</b>	154,2	161,6	(-7,4)
<b>C-3'</b>	40,2	39,2	(1,0)	<b>C-3'</b>	38,6	46,71	(-8,1)
<b>C-7'</b>	38,4	41,1	(-2,7)	----	----	----	----
<b>CH<sub>3</sub></b>	14,6	14,7	(-0,1)	----	----	----	----
<b>C=S</b>	183,2	190,1	(-6,9)	<b>C=O</b>	159,0	161,2	(-2,2)
<b>CF<sub>3</sub></b>	119,1	128,9	(-9,8)	<b>CF<sub>3</sub></b>	119,4	131,9	(-12,5)

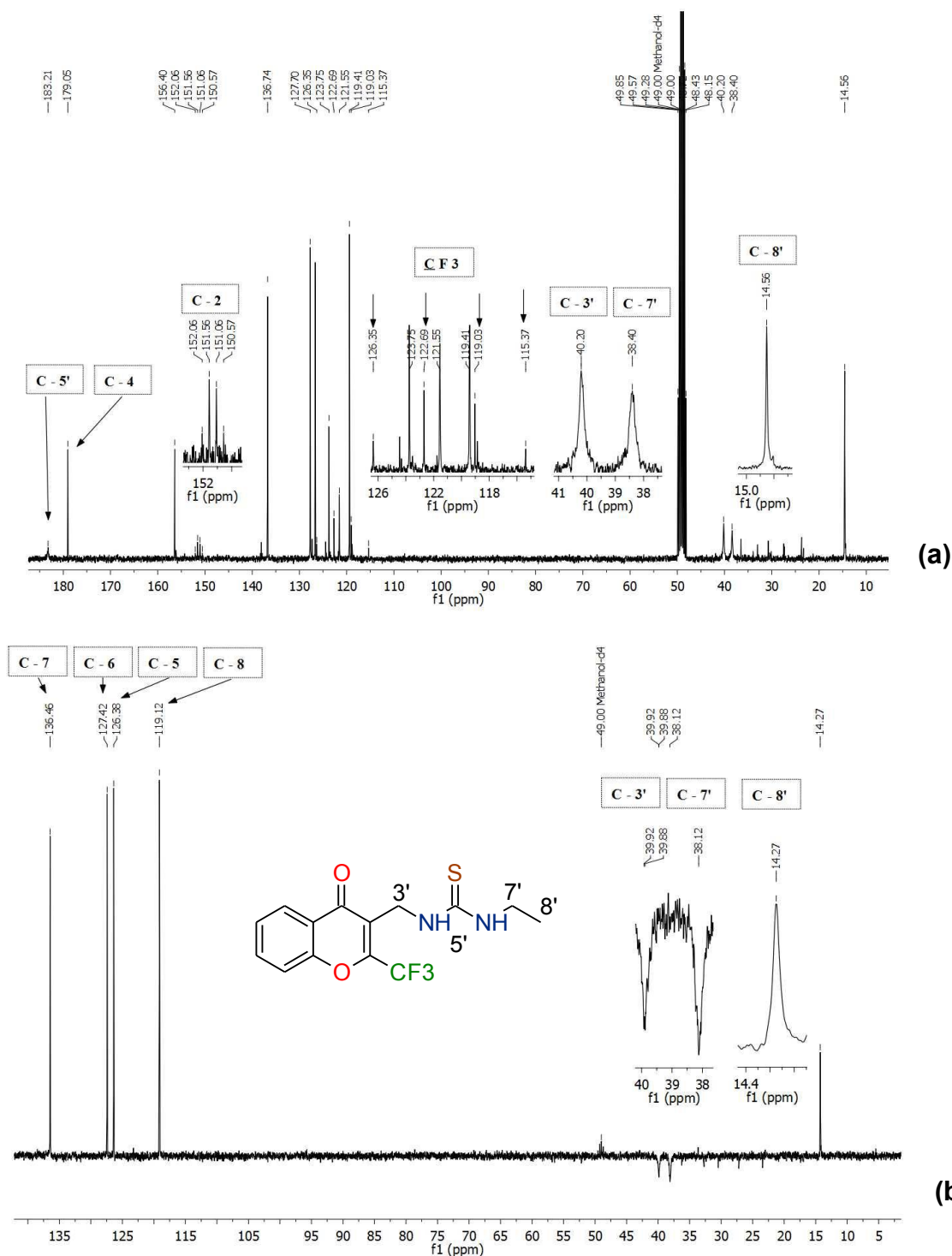
Las figuras 4.22 y 4.24 a – c muestran zonas ampliadas de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **19** y **20** y de correlación  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  COSY. A continuación se presenta una asignación del espectro para cada molécula. De forma similar, las figuras 4.23 y 4.25 a – c muestran los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  y DEPT junto con la asignación propuesta. Los espectros de flúor (no graficados) presentan una sola señal a -66,2 ppm para **19** y -64,8 ppm para **20**.



**Figura 4.22.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) y de correlación  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  COSY (b y c) de **19**, con zonas de interés ampliadas y rótulos que muestran los hidrógenos asignados.

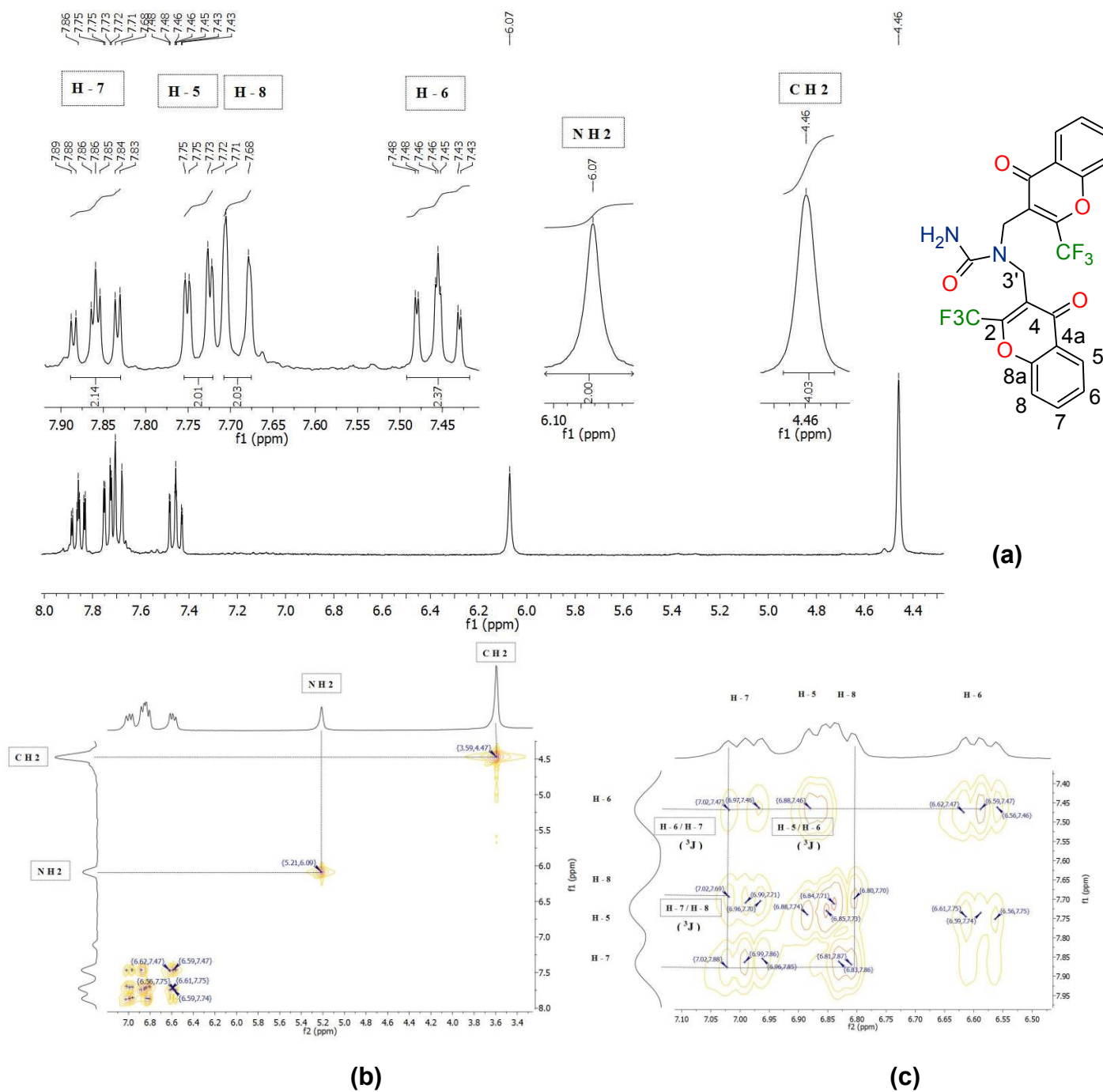
**Compuesto 19.**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, MeOD)  $\delta$  = 8,17 (dd, 1H, H-5,  $J$  = 8 y 1,5 Hz), 7,89 (ddd, 1H, H-7,  $J$  = 8, 7 y 1,5 Hz), 7,65 (dd, 1H, H-8,  $J$  = 8,5 y 1 Hz), 7,57 (ddd, 1H, H-6,  $J$  = 8, 7 y 1 Hz), 4,76 (s, 2H, H-3',  $\text{CH}_2$ ), 3,51 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  = 7 Hz), 1,20 ppm (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  = 7 Hz).





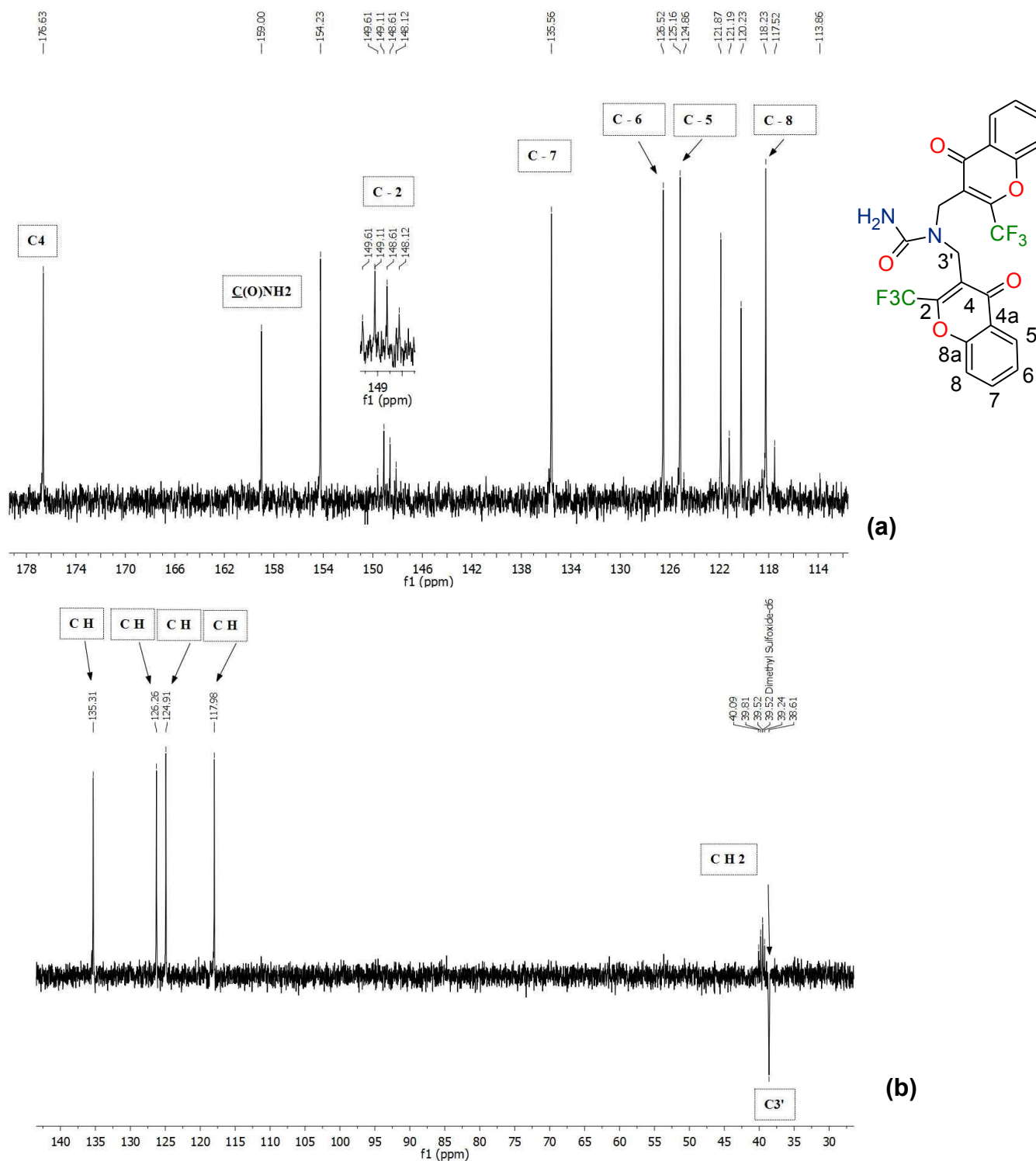
**Figura 4.23.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  y DEPT135 de **19**, con zonas de interés ampliadas y rótulos que muestran los núcleos de carbono asignados.

**Compuesto 19.**  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, MeOD)  $\delta$  = 183,2 (C-5'), 179,0 (C-4), 156,4 (C-8a), 151,3 (q, C-2,  $^2J_{\text{C,F}}$  = 38 Hz), 136,7 (C-7), 127,7 (C-6), 126,7 (C-5), 123,7 (C-4a), 121,6 (C-3), 120,9 (q,  $\text{CF}_3$   $^1J_{\text{C,F}}$  = 276 Hz), 119,4 (C-8), 40,2 (C-3'), 38,4 (C-7'), 14,6 ppm (C-8').



**Figura 4.24.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  y de correlación  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  COSY de **20**, con zonas de interés ampliadas y rótulos que muestran los hidrógenos asignados.

**Compuesto 20.**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO)  $\delta$  = 7,86 (ddd, 2H, H-7,  $J$  = 8, 7 y 1 Hz), 7,74 (dd, 2H, H-5,  $J$  = 8 y 1 Hz), 7,69 (dd, 2H, H-8,  $J$  = 8 y 1 Hz), 7,46 (ddd, 2H, H-6,  $J$  = 8, 7 y 1 Hz), 6,07 (s, 2H, C(O)NH<sub>2</sub>), 4,46 ppm (s, 4H, H-3').

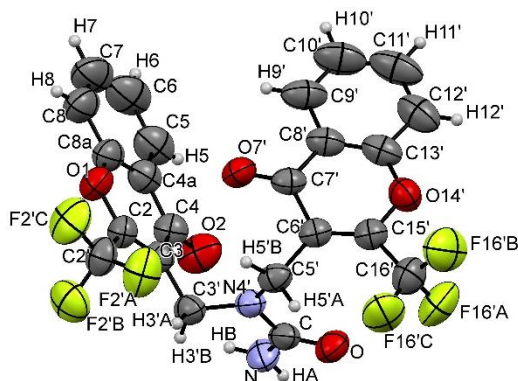


**Figura 4.25.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  y monodimensional DEPT de **20**, con zonas de interés ampliadas y rótulos que muestran los núcleos de carbono asignados.

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO)  $\delta$  = 176,6 (C-4), 159,0 (C(O)NH<sub>2</sub>), 154,2 (C-8a), 148,9 (q, C-2,  $^2J_{\text{C},\text{F}}$  = 38 Hz), 135,6 (C-7), 126,5 (C-6), 125,2 (C-5), 121,9 (C-3), 120,2 (C4a), 119,4 (q, CF<sub>3</sub>  $^1J_{\text{C},\text{F}}$  = 277 Hz), 118,2 (C-8), 38,6 (C-3') ppm.

### 4.3.7 Difracción de rayos X del compuesto 20

La figura 4.26 muestra el diagrama ORTEP de **20**. La numeración utilizada y los datos de refinamiento estructural se observan en la tabla 4.12.



**Figura 4.26.** Diagrama ORTEP del compuesto **20**, mostrando el rotulado de los átomos en una única molécula de la unidad asimétrica, con elipsoides térmicos al 30% del nivel de probabilidad.

**Tabla 4.12.** Resultados de refinamiento estructural y datos del cristal de **20**.

Parámetro	Compuesto 20
Fórmula empírica	C <sub>23</sub> H <sub>14</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
Peso fórmula	512,36
Temperatura (K)	293(2)
Sistema cristalino	Triclinico
Grupo espacial	P-1
a (Å)	8,7158(8)
b (Å)	10,9060(12)
c (Å)	12,9994(13)
α (°)	68,896(9)
β (°)	72,316(9)
γ (°)	86,891(8)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1096,19(19)
Z	2
ρ <sub>calc</sub> (g/cm <sup>3</sup> )	1,552
μ (mm <sup>-1</sup> )	1,265
F (000)	520
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0,495 x 0,210 x 0,115
Radiación	CuKα (λ = 1,54184)
Rango 2θ para la colección de datos (°)	8,7 to 144,88
Rangos de los índices	-8 ≤ h ≤ 10, -13 ≤ k ≤ 12, -15 ≤ l ≤ 15
Reflecciones colectadas	8694
Reflecciones independientes	4286 [R <sub>int</sub> = 0,0329]
Datos/restricciones/parametros	4286/0/325
Bondad de ajuste en F <sup>2</sup>	1,019
Indice final R <sup>a</sup> [I >= 2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0,0571, wR <sub>2</sub> = 0,1539
Indice final R [todos los datos]	R <sub>1</sub> = 0,0906, wR <sub>2</sub> = 0,1895
Mayor diferencia, pico/valle / e Å <sup>-3</sup>	0,21/-0,17

$$^a R_1 = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}, wR_2 = \frac{[\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2]}{\sum w(|F_o|^2)^2}]^{1/2}$$

Parámetros seleccionados de distancias de enlace, ángulos y ángulos diedros se describen en la tabla 4.13.

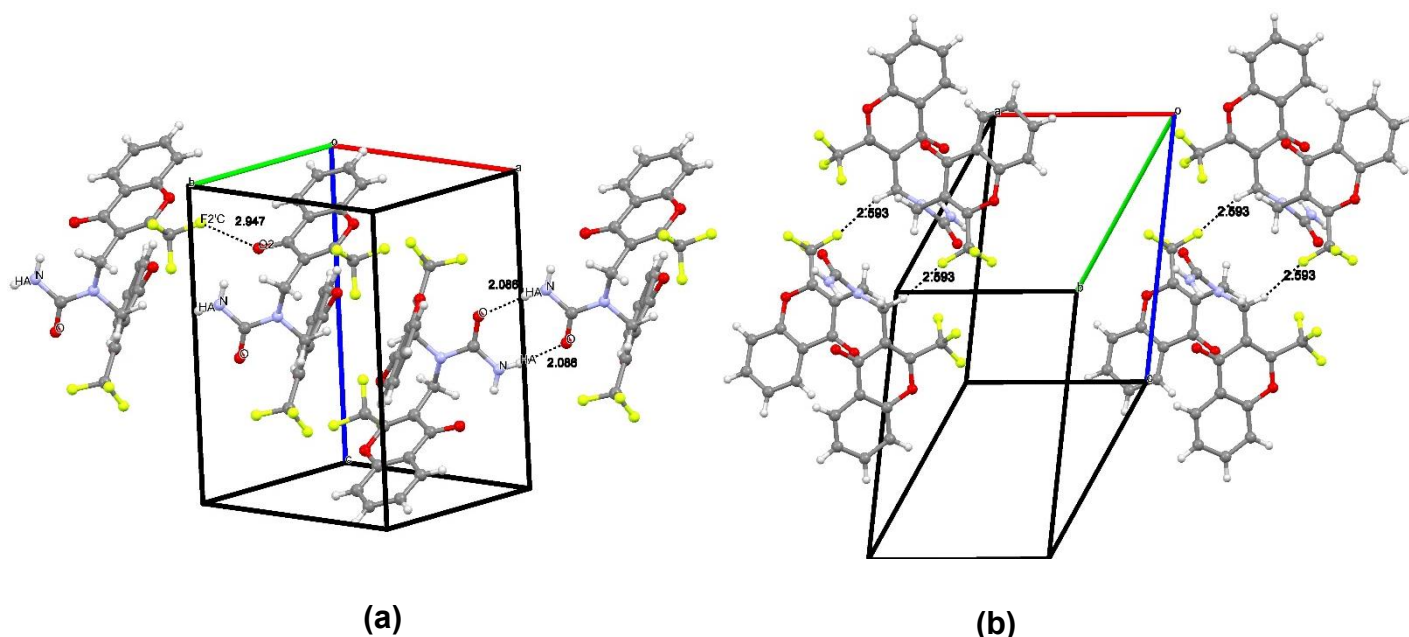
La molécula contiene dos anillos de cromona con una planaridad extendida, conectados al mismo átomo de nitrógeno (N4') conformando una urea N,N-disustituida, presenta una configuración plegada con forma de U. Las interacciones inter e intramoleculares favorecen la conformación observada y el análisis de las mismas se abordará más adelante por el método de la superficie de Hirshfeld.

**Tabla 4.13.** Distancias de enlace [Å], ángulos y ángulos de torsión [°] seleccionados experimentales (difracción de Rayos X) y calculados (B3LYP/6-311++g(d,p)) del compuesto **20**.

Parámetro	Compuesto 20	
	Exp.	Calc.
<i>r</i> (C4-O2)	1,229(7)	1,223
<i>r</i> (C3-C4)	1,465(5)	1,482
<i>r</i> (C2-C3)	1,339(6)	1,355
<i>r</i> (C3-C3')	1,499(7)	1,530
<i>r</i> (C2-O1)	1,340(9)	1,350
<i>r</i> (C2-C2')	1,522(6)	1,527
<i>r</i> (C3'-N4')	1,465(5)	1,467
<i>r</i> (N4'-C5')	1,459(2)	1,472
<i>r</i> (C5'-C6')	1,512(6)	1,520
<i>r</i> (C-N4')	1,383(6)	1,387
<i>r</i> (C-N)	1,350(1)	1,373
<i>r</i> (C-O)	1,228(8)	1,227
∠ (C4-C3-C3')	117,54	116,9
∠ (C2-C2'-F2'C)	112,05	111,5
∠ (C3-C3'-N4')	113,81	116,1
∠ (C3'-N4'-C)	121,04	123,6
∠ (N4'-C-O)	119,84	121,0
∠ (N4'-C-N)	117,05	117,1
∠ (N4'-C5-C6)	119,86	112,5
∠ (C5'-C6'-C7')	114,81	115,4
Φ (O1-C2-C2'-F2'C)	-10,5	19,8
Φ (C4-C3-C3'-N4')	61,2	110,3
Φ (C3-C3'-N4'-C5')	77,4	116,0
Φ (C3-C3'-N4'-C)	-124,6	-71,1
Φ (C3'-N4'-C-N)	28,3	2,6
Φ (C3'-N4'-C-O)	-152,9	-179,1
Φ (C7'-C6'-C5'-N4')	72,8	-63,3

La conformación observada en la estructura cristalina se presenta en la figura 4.27 a – b. Las vistas del empaquetamiento cristalino muestran las interacciones de puente de hidrógeno N-H...O, C-H...F y C-F...O intermoleculares. Probablemente, el arreglo observado es el resultado de interacciones intramoleculares e intermoleculares N-H...O y C-H...F atractivas, que favorecen

la estabilización de la red cristalina. Dichas interacciones se detallan en la tabla 4.14.



**Figura 4.27.** Vistas de las interacciones de enlace de: (a) N-H...O, C-H...F; (b) C-F...O del compuesto **20**.

**Tabla 4.14.** Interacciones de enlace de hidrógeno del compuesto **20** (Å, °).

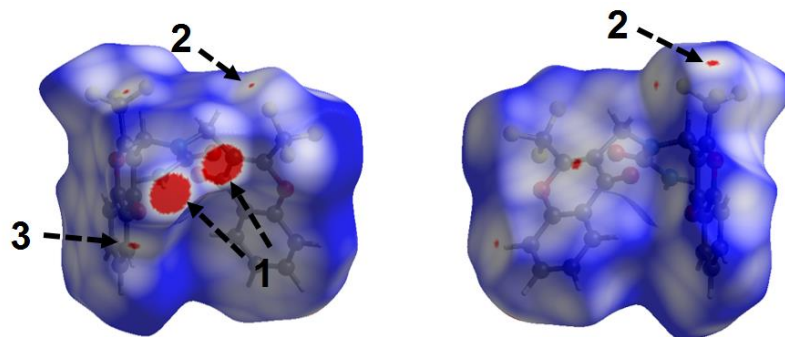
D—H...A	d(D—H)	d(H...A)	d(D...A)	∠(D—H...A)	Identificación <sup>a</sup>
N—H(A)...O <sup>i</sup> (inter)	0,86(1)	2,09(1)	2,936(2)	170	1
C3'—H3'A...F16'C <sup>ii</sup> (inter)	0,97(1)	2,59(3)	3,324(1)	130	2
C2'—F2'C...O2 <sup>iii</sup> (inter)	1,31(8)	2,94(7)	3,915(1)	129	3
N—H(B)...O2 (intra)	0,86(1)	2,39(1)	2,939(8)	122	---
C3'—H3'A...F2'A (intra)	0,97(1)	2,28(1)	2,976(1)	127	---
C5'—H5'A...F16'C (intra)	0,97(1)	2,20(1)	2,922(8)	130	---

Códigos de simetría: i)  $-x, 2-y, 1-z$ , ii)  $-x, -y+2, -z+1$ , iii)  $x+1, +y, +z$ . <sup>a</sup> Rótulos observados en la figura 4.29.

La combinación de enlaces de hidrógeno N-H...O y C-H...F, genera en el empaquetamiento cristalino, arreglos supramoleculares compuestos por conjuntos de anillos  $R_2^2(8)$  y  $R_2^2(16)$ . El enlace de hidrógeno N-H...O ocurre entre grupos urea de distintas moléculas. La distancia corta del enlace donador-aceptor  $r$  (D—H) = 0,86 Å es un indicativo de una fuerte interacción de enlace de hidrógeno.<sup>28</sup> Las zonas de color rojo en la superficie de Hirshfeld evidencian la importancia de esta interacción (figura 4.28).

Las interacciones tipo puente de hidrógeno son cuantificadas mediante el análisis de la superficie de Hirshfeld. La figura 4.28 muestra la superficie generada con la propiedad  $d_{norm}$

(distancias de contacto normalizadas), donde se observa una vista frontal y otra después de un giro de 180° alrededor del eje horizontal, que muestra zonas de color rojo que denotan las interacciones probables de contacto.



**Figura 4.28.** Vistas de las superficies de Hirshfeld en dos orientaciones para el compuesto **20**. Las flechas marcan las interacciones descritas en la tabla 4.14.

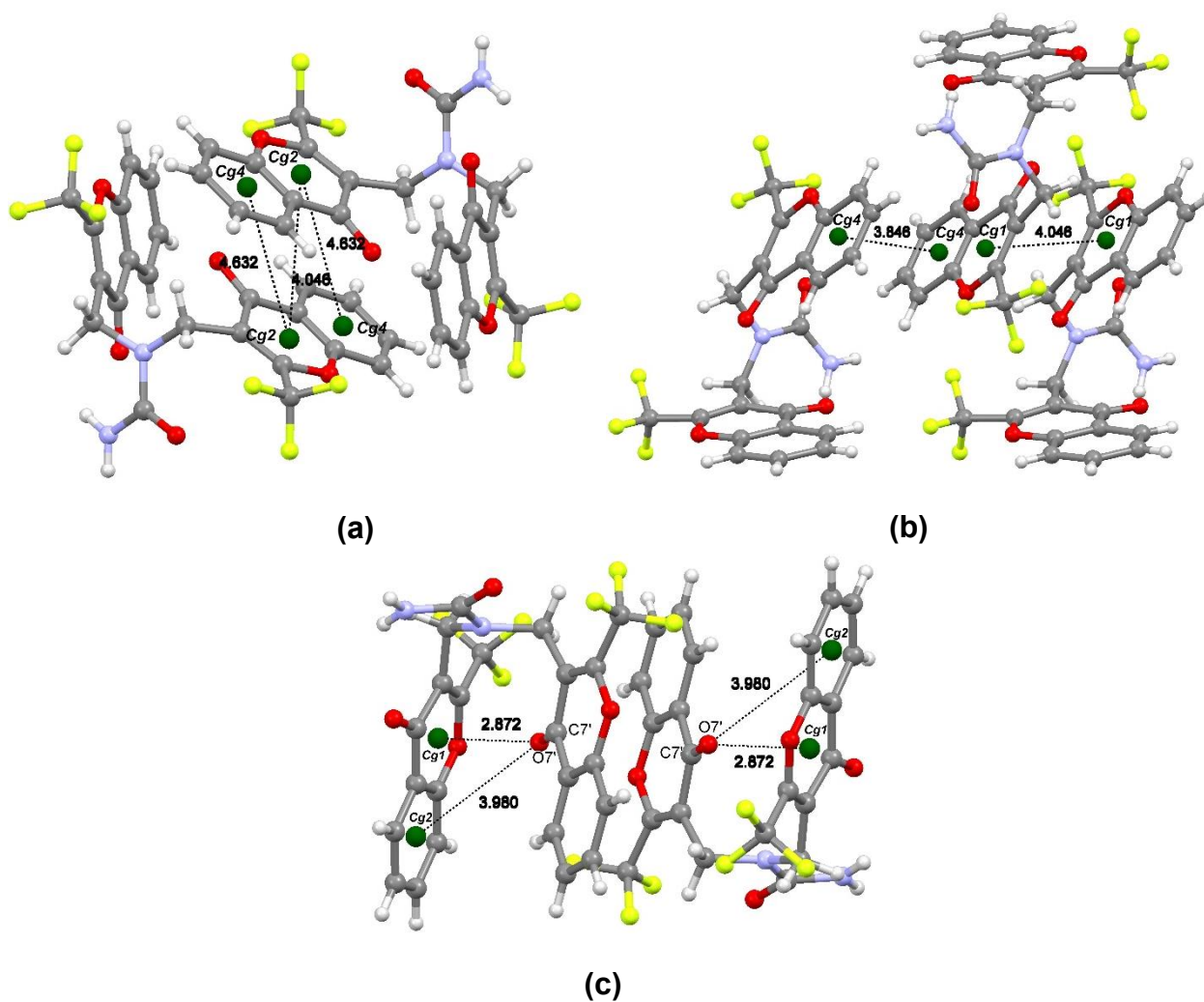
Las interacciones de apilamiento (*stacking*)  $\pi - \pi$  mostradas en la figura 4.29 a – c, ocurre entre los centroides (Cg) de los anillos fusionados benceno y 4-piranona de ambas subunidades de cromona. Los parámetros geométricos de estas interacciones se presentan en la tabla 4.15. La distancia más corta 3,8463(4) Å entre los centroides Cg(4)-Cg(4) se da entre los fenilos de cada cromona (figura 4.29 b). Las superficies de Hirshfeld generadas con las propiedades de índice de curvatura (*curvedness*) en la figura 4.30 (b) y (d) permiten deducir estas interacciones de apilamiento (*stacking*)  $\pi - \pi$ , que se identifican como regiones planas de color verde, delimitadas por contornos de color azul.<sup>29</sup>

**Tabla 4.15.** Parámetros geométricos de las porciones estructurales con apilamiento- $\pi$ , que involucran interacciones  $\pi - \pi$  en el compuesto **20** (Å, °).

Anillos i - j <sup>a</sup>	Rc <sup>b</sup>	R1v <sup>c</sup>	R2v <sup>d</sup>	$\alpha$ <sup>e</sup>	$\beta$ <sup>f</sup>	$\gamma$ <sup>g</sup>	Simetría
Cg(4)···Cg(4)	3,8463(4)	3,4464(1)	3,4464(1)	0,00	26,4	26,4	-x, 1-y, 1-z
Cg(2)···Cg(2)	4,0465(4)	3,4010(1)	3,4010(1)	0,00	32,8	32,8	1-x, 1-y, 1-z
Cg(2)···Cg(4)	4,1173(5)	3,4136(1)	3,5242(1)	3,00	31,1	34,0	-x, 1-y, 1-z
Cg(1)···Cg(1)	4,3739(5)	3,5675(1)	3,5104(1)	2,03	28,3	27,0	1-x, -y, 1-z

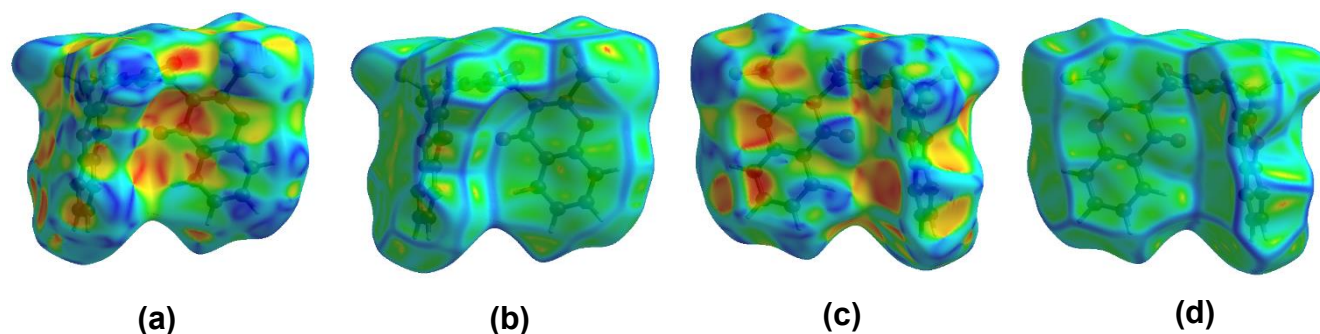
<sup>a</sup> Centroides de los anillos; 4-piranona [Cg(1)], 4-piranona [Cg(2)], fenilo [Cg(3)] y fenilo [Cg(3)]. <sup>b</sup> Distancias entre los centroides de los de los anillos i y anillo j. <sup>c</sup> Distancia perpendicular desde el centroide del anillo i hasta el anillo j. <sup>d</sup> Distancia perpendicular desde el centroide del anillo j hasta el anillo i. <sup>e</sup> Ángulos diedros entre los planos i y j. <sup>f</sup> Ángulos entre los vectores de los centroides Cg(i)···Cg(j) y los planos normales (i). <sup>g</sup> Ángulos entre los vectores de los centroides Cg(i)···Cg(j) y los planos normales (j).





**Figura 4.29.** Vistas de las interacciones de apilamiento (*stacking*)  $\pi \cdots \pi$  y C-O $\cdots\pi$  (trazo discontinuo) que muestran los contactos intercentroide y distancias Cg2 $\cdots$ Cg2, Cg2 $\cdots$ Cg4 y O $\cdots$ Cg1, Cg2 del compuesto **20**.





**Figura 4.30.** Superficies de Hirshfeld evaluadas con los índices de forma (*shape index*) y curvatura (*curvedness*) del compuesto **20**. Las superficies están rotadas 180° alrededor del eje horizontal del gráfico.

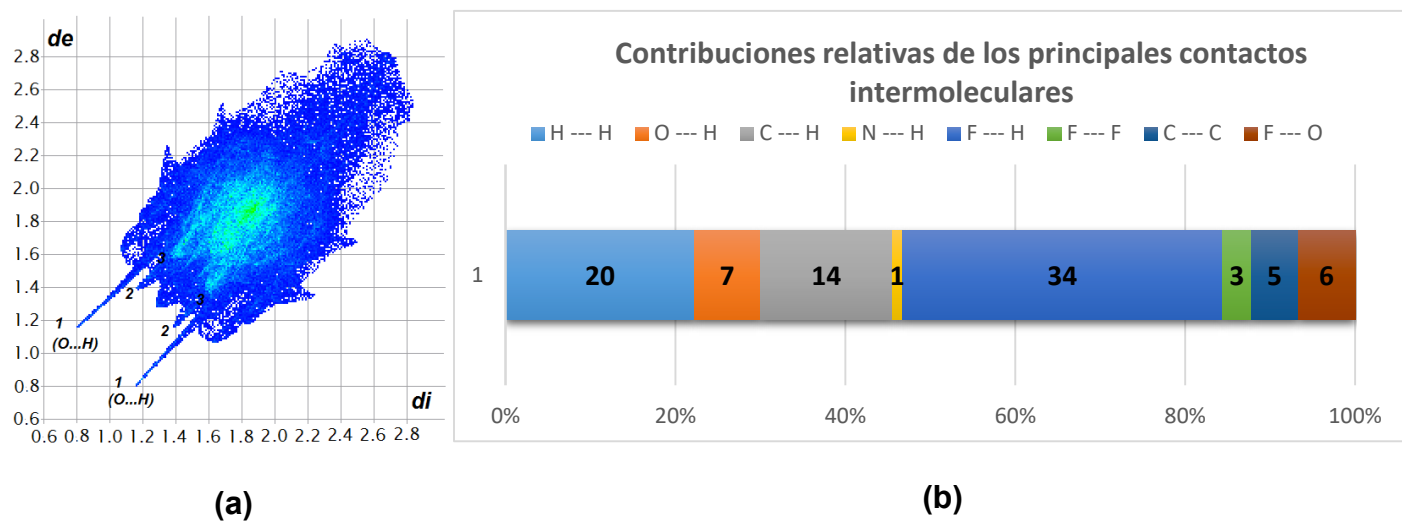
Además de las interacciones clásicas antes mencionadas, también se detectaron interacciones intramoleculares tipo  $C-X \cdots \pi$ , entre el oxígeno del grupo carbonilo y el centroide (*Cg*) del benceno o el anillo 4-pirano, que ayudan a estabilizar la conformación observada. El patrón de dos grandes triángulos de color rojo y azul, que se observan con la propiedad de índice de forma (*shape index*) en la figura 4.30 c, evidencian en la superficie de Hirshfeld este tipo de interacciones.<sup>30</sup> Los parámetros geométricos de las interacciones se detallan en la tabla 3.30.

**Tabla 4.16.** Parámetros geométricos de las interacciones\*  $C-X \cdots \pi$  del compuesto **20** (Å, °).

$C-X(i) \cdots Cg(j)^a$	$X \cdots Cg$	$X\text{-perp}^b$	$\gamma^c$	$\angle C-X \cdots Cg(j)$	Simetría
$C7'-O7' \cdots Cg(1)$	2,8723(3)	2,786	14.10	140	x, y, z
$C7'-O7' \cdots Cg(2)$	3,2083(4)	3,154	10.60	90	1-x, 1-y, 1-z

\* ( $X \cdots Cg < 4.0$  Å,  $\gamma < 30.0^\circ$ ). <sup>a</sup> Centroides de los anillos. <sup>b</sup> Distancia perpendicular de X hacia el anillo J. <sup>c</sup> Angulo entre el vector  $Cg-X$  y la normal al anillo J.

La figura 4.31 (a) muestra el gráfico de descomposición 2D (*fingerprint*) de la superficie de Hirshfeld, donde se toman en cuenta todos los probables contactos intra e intermoleculares del compuesto **20**. Por otra parte, la figura 4.31 (b) muestra la contribución de los principales contactos intermoleculares en la estructura cristalina una de las cuales es  $F \cdots H$  (34%). Debido a la presencia de cuatro grupos trifluorometilo ( $CF_3$ ), este aporte es significativo y pone de manifiesto la relevancia del sustituyente en la estructura.



**Figura 4.31.** (a) Gráfico 2D *fingerprint* para el compuesto **20**. Los contactos cercanos son identificados como: (1) O...H, (2) F...H, (3) F...O. (b) Contribuciones relativas de los principales contactos intermoleculares en la superficie de Hirshfeld para el compuesto **20**.

### 4.3.8 Conclusiones

Se estudió y caracterizó por métodos teóricos y experimentales tres derivados nuevos de 2-trifluorometilcromona, el compuesto **17**, con sustitución de bromo en posición 3 y 6 y los compuestos **19** y **20**, que presentan en la estructura porciones estructurales urea y tiourea, respectivamente.

Los resultados de GC-MS para **18a**, sugieren que el acoplamiento de la reacción de Suzuki sobre la 3,6-dibromo-2-trifluorometilcromona, se da en la posición 6 del anillo benceno con eliminación del átomo de bromo de la posición 3.

El procedimiento de síntesis implementado para obtener el compuesto **19** transcurre vía la formación del intermediario 3-aminometil-2-trifluorometilcromona **16** y posterior adición de etilisocianato (reacción de adición 1,2 de la amina al tioisocianato). La formación del intermediario pudo ser detectado por CG-MS y es máxima cuando se comprobó la conversión completa del reactivo de partida, la 3-bromometil-2-trifluorometilcromona (**7**).

La conformación de mínima energía calculada de **20** es diferente a la elucidada por difracción de rayos X. aunque se pudo calcular la interacción  $LP\ O \rightarrow \sigma^*(C3'-H)$  con una energía de 3,0 kcal/mol. Esto evidencia posibles puentes de hidrógeno intramoleculares en la conformación teórica.

Los datos experimentales muestran para **20** un arreglo periódico de las estructuras, donde las dos subunidades de cromona conectadas por el grupo urea posibilitan interacciones intramoleculares  $N-H(B)\cdots O2$ . Por otra parte, los puentes de hidrógeno intermoleculares  $N-H\cdots O$  se evidencian mediante el análisis de la superficie de Hirshfeld de la estructura cristalina. Los contactos intermoleculares tienen lugar entre los grupos amida de urea. La formación de anillos  $R_2^2(8)$  en el empaquetamiento cristalino muestra un alto direccionamiento de la interacción formando estructuras tipo dímero. Asimismo, la contribución relativa del contacto molecular  $F\cdots H$  (34%) reveló la importancia del sustituyente trifluorometilo en la estabilización de la conformación experimental obtenida y de la red supramolecular (figura 4.31).

## 4.3.9 Referencias

1. Suzuki, A., Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles, 1995–1998. *Journal of Organometallic Chemistry* **1999**, 576 (1), 147-168.
2. Garg, N. K.; Caspi, D. D.; Stoltz, B. M., The total synthesis of (+)-dragmacidin F. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126 (31), 9552-9553.
3. Wang, C.; Kilitziraki, M.; MacBride, J. A. H.; Bryce, M. R.; Horsburgh, L. E.; Sheridan, A. K.; Monkman, A. P.; Samuel, I. D. W., Tuning the Optoelectronic Properties of Pyridine-Containing Polymers for Light-Emitting Devices. *Advanced Materials* **2000**, 12 (3), 217-222.
4. Kappe, C. O.; Dallinger, D., The impact of microwave synthesis on drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery* **2006**, 5 (1), 51-63.
5. Barker, G.; Ellis, G., Benzopyrones. Part I. 6-Amino- and 6-hydroxy-2-substituted chromones. *Journal of the Chemical Society C: Organic* **1970**, (16), 2230-2233.
6. Samanta, R.; Narayan, R.; Bauer, J. O.; Strohmman, C.; Sievers, S.; Antonchick, A. P., Oxidative regioselective amination of chromones exposes potent inhibitors of the hedgehog signaling pathway. *Chemical Communications* **2015**, 51 (5), 925-928.
7. Miliutina, M.; Ivanov, A.; Ejaz, S. A.; Iqbal, J.; Villinger, A.; Iaroshenko, V. O.; Langer, P., Diversity oriented synthesis of 6-nitro- and 6-aminoquinolones and their activity as alkaline phosphatase inhibitors. *RSC Advances* **2015**, 5 (74), 60054-60078.
8. Reimann, S.; Ehlers, P.; Petrosyan, A.; Kohse, S.; Spannenberg, A.; Surkus, A. E.; Ghochikyan, T. V.; Saghyan, A. S.; Lochbrunner, S.; Kühn, O.; Ludwig, R.; Langer, P., Site Selective Synthesis of Pentaarylpyridines via Multiple Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2014**, 356 (9), 1987-2008.
9. Kurti, L.; Czakó, B., *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*. Elsevier: 2005.
10. Ridgway, B. H.; Woerpel, K., Transmetalation of alkylboranes to palladium in the Suzuki coupling reaction proceeds with retention of stereochemistry. *The Journal of organic chemistry* **1998**, 63 (3), 458-460.
11. (a) Suresh, N.; Prasanna, G. L.; Rao, M. V. B.; Pal, M., Ultrasound assisted synthesis of 6-flavonyl substituted 1,4-dihydro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ones via Suzuki–Miyaura coupling under Pd/C catalysis. *Arabian Journal of Chemistry*; (b) Harborne, J. B.; Mabry, T. J., *The flavonoids: advances in research*. Springer: 2013.
12. (a) Yokoe, I.; Sugita, Y.; Shirataki, Y., FACILE SYNTHESIS OF ISOFLAVONES BY THE CROSS-COUPPLING REACTION OF 3-iodochromone with arylboronic acids. *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN* **1989**, 37 (2), 529-530; (b) Zhang, Z.; Qiao, J.; Wang, D.; Han, L.; Ding, R., Synthesis of isoflavones by room-temperature nickel-catalyzed cross-couplings of 3-iodo(bromo)chromones with arylzincs. *Molecular Diversity* **2014**, 18 (2), 245-251; (c) Dawood, K. M., Microwave-assisted Suzuki–Miyaura and Heck–Mizoroki cross-coupling reactions of aryl chlorides and bromides in water using stable benzothiazole-based palladium(II) precatalysts. *Tetrahedron* **2007**, 63 (39), 9642-9651.
13. Hoshino, Y.; Miyaura, N.; Suzuki, A., Novel synthesis of isoflavones by the palladium-catalyzed cross-coupling reaction of 3-bromochromones with arylboronic acids or its esters. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1988**, 61 (8), 3008-3010.
14. (a) Matin, A.; Gavande, N.; Kim, M. S.; Yang, N. X.; Salam, N. K.; Hanrahan, J. R.; Roubin, R. H.; Hibbs, D. E., 7-Hydroxy-benzopyran-4-one Derivatives: A Novel Pharmacophore of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\alpha$  and  $\gamma$  (PPAR $\alpha$  and  $\gamma$ ) Dual Agonists. *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 52 (21), 6835-6850; (b) Wu, E. S.; Loch III, J. T.; Toder, B. H.; Borrelli, A. R.; Gawlak, D.; Radov, L. A.; Gensmantel, N. P., Flavones. 3. Synthesis, biological activities, and conformational analysis of isoflavone derivatives and related compounds. *Journal of medicinal chemistry* **1992**, 35 (19), 3519-3525; (c)

- Frasinyuk, M. S.; Khilya, V. P., Preparation and reactions of isoflavone heteroanalogues (a review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1999**, *35* (1), 3-22.
15. (a) Sen, K.; Bagchi, P., Studies on the Ultraviolet Absorption Spectra of Coumarins and Chromones. II. Hydroxy Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry* **1959**, *24* (3), 316-319; (b) Ganguly, B.; Bagchi, P., Studies on the Ultraviolet Absorption Spectra of Coumarins and Chromones. 1 Part I. *Journal of Organic Chemistry* **1956**, *21* (12), 1415-1419.
16. Sosnovskikh, V. Y.; Usachev, B., 2-Polyfluoroalkylchromones. 5. Nitration and chlorination of 2-trifluoromethylchromones. *Russian Chemical Bulletin* **2000**, *49* (12), 2074-2076.
17. Alcívar León, C. D.; Echeverría, G. A.; Piro, O. E.; Ulic, S. E.; Jios, J. L., A detailed experimental and theoretical study of two novel substituted trifluoromethylchromones. The influence of the bulky bromine atom on the crystal packing. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2015**, *136*, Part C, 1358-1370.
18. Alcívar León, C. D.; Echeverría, G. A.; Piro, O. E.; Ulic, S. E.; Jios, J. L.; Burgos Paci, M.; Argüello, G. A., The role of halogen C-X1...X2-C contact on the preferred conformation of 2-perhalomethylchromones in solid state. *Chemical Physics* **2016**, *472*, 142-155.
19. Sosnovskikh, V. Y.; Usachev, B. I., 2-Polyfluoroalkylchromones. 13. Synthesis and nitration of 6,8-dibromo-2-trifluoromethylchromone. *Russian Chemical Bulletin* **2002**, *51* (10), 1954-1956.
20. Usachev, B. I.; Shafeev, M. A.; Sosnovskikh, V. Y., Synthesis and reactivity of 2-polyfluoroalkylchromene-4(4H)-thiones. *Russian Chemical Bulletin* **2004**, *53* (10), 2285-2292.
21. Castañeda, I. C. H.; Ulic, S. E.; Della Védova, C. O.; Metzler-Nolte, N.; Jios, J. L., One-pot synthesis of 2-trifluoromethylchromones. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52* (13), 1436-1440.
22. Saulnier, M. G.; Zimmermann, K.; Struzynski, C. P.; Sang, X.; Velaparthi, U.; Wittman, M.; Frennesson, D. B., Microwave-assisted synthesis of primary amine HX salts from halides and 7 M ammonia in methanol. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45* (2), 397-399.
23. Ahsan, M. J.; Khalilullah, H.; Yasmin, S.; Jadav, S. S.; Stables, J. P.; Govindasamy, J., Synthesis and anticonvulsant evaluation of 2-(substituted benzylidene/ethylidene)-N-(substituted phenyl) hydrazinecarboxamide analogues. *Medicinal Chemistry Research* **2013**, *22* (6), 2746-2754.
24. Estévez-Hernández, O.; Otazo-Sánchez, E.; de Cisneros, J. H.-H.; Naranjo-Rodríguez, I.; Reguera, E., A Raman and infrared study of 1-furoyl-3-monosubstituted and 3, 3-disubstituted thioureas. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2005**, *62* (4), 964-971.
25. (a) Mohsen, A.; Omar, M.; Osman, S., Characterization of the C=S frequencies in the infrared spectra of N, N'-disubstituted thiourea derivatives. *Die Pharmazie* **1973**, *28* (1), 30-31; (b) Raper, E. S.; Creighton, J. R.; Bell, N. A.; Clegg, W.; Cucurull-Sánchez, L., Complexes of heterocyclic thiones and group twelve metals Part 1. Preparation and characterisation of 1: 1 complexes of mercury (II) halides with 1-methylimidazole-2 (3H)-thione: the crystal structure of [(μ 2-dibromo) bis (trans {(bromo)(1-methylimidazole-2 (3H)-thione)} mercury (II))] at 160 K. *Inorganica chimica acta* **1998**, *277* (1), 14-20; (c) Popović, Z.; Matković-Čalogović, D.; Soldin, Ž.; Pavlović, G.; Davidović, N.; Vikić-Topić, D., Mercury (II) compounds with 1, 3-imidazole-2-thione and its 1-methyl analogue. Preparative and NMR spectroscopic studies. The crystal structures of di-μ-iodo-bis [iodo (1, 3-imidazolium-2-thiolato-S) mercury (II)], bis [bromo (1, 3-imidazolium-2-thiolato-S)] mercury (II) and bis [μ-(1-N-methyl-1, 3-imidazole-2-thiolato-S)] mercury (II). *Inorganica chimica acta* **1999**, *294* (1), 35-46.
26. Socrates, G., *Infrared and Raman characteristic group frequencies: tables and charts*. John Wiley & Sons: 2004.
27. Hena Castañeda, I. C.; Pereañez, J. A.; Jios, J. L., Substituted thiobenzoic acid S-benzyl esters as potential inhibitors of a snake venom phospholipase A2: Synthesis, spectroscopic and computational studies. *Journal of Molecular Structure* **2012**, *1028* (0), 7-12.
28. Steiner, T., The hydrogen bond in the solid state. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (1), 48-76.

29. Spackman, M. A.; Jayatilaka, D., Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm* **2009**, *11* (1), 19-32.
30. Mahmoudi, G.; Castiñeiras, A.; Garczarek, P.; Bauzá, A.; Rheingold, A. L.; Kinzhybalov, V.; Frontera, A., Synthesis, X-ray characterization, DFT calculations and Hirshfeld surface analysis of thiosemicarbazone complexes of M<sup>n+</sup> ions (n= 2, 3; M= Ni, Cd, Mn, Co and Cu). *CrystEngComm* **2016**, *18* (6), 1009-1023.

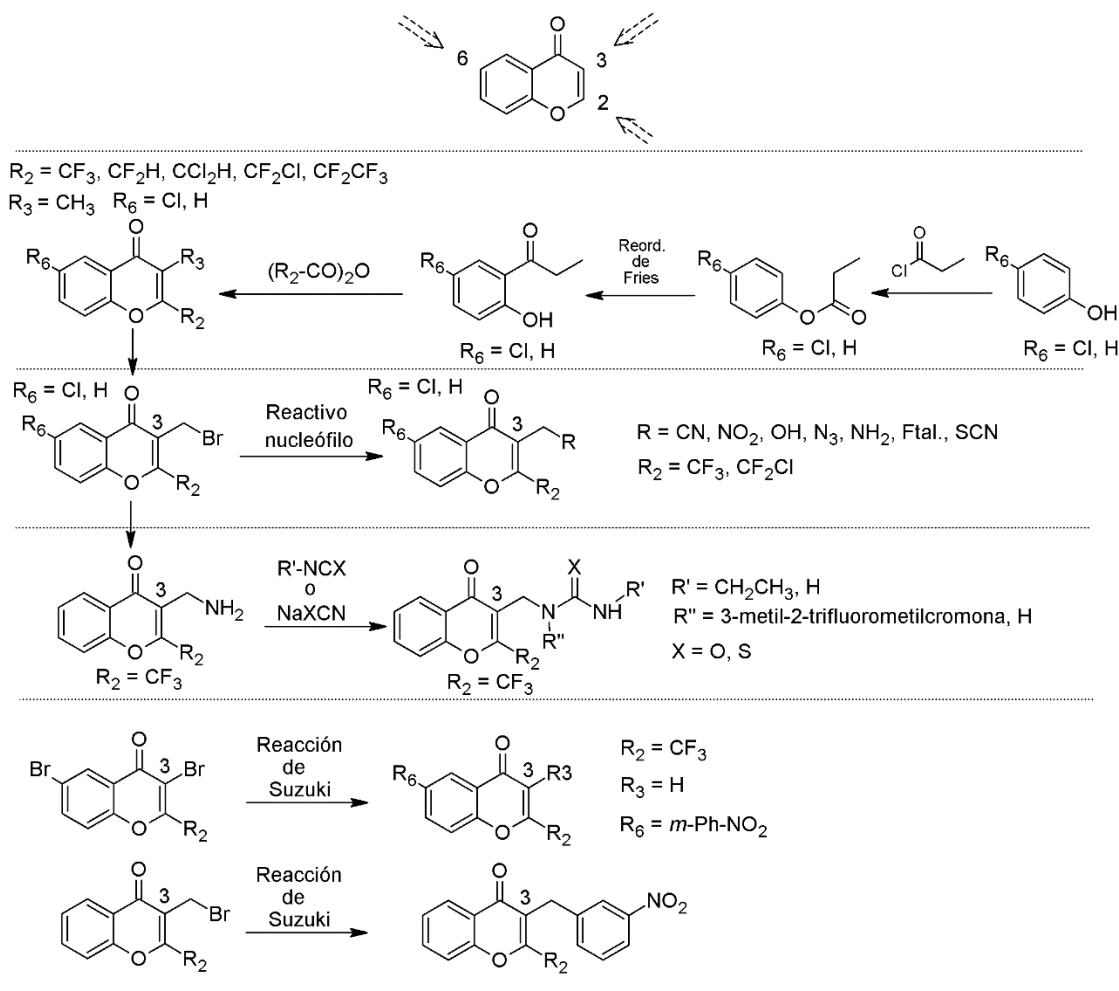
## CONCLUSIONES GENERALES

### Introducción

En base a la síntesis de 2-trifluorometilcromonas en un solo paso desarrollado por Henao y colaboradores, se pudo obtener 19 nuevas cromonas cuya elucidación espectroscópica y estructural se detallan en los distintos capítulos de la tesis y otras dos detectadas por GC-MS.

### Síntesis

La figura C.1 muestra los procesos generales de reacción empleados para la obtención de los compuestos estudiados **1 – 19** y **20** y la posibilidad de acceder al anillo cromona con distintos sustituyentes en posición 2, 3 y 6.



**Figura C.1** Esquema de las reacciones generales empleadas para la síntesis de los compuestos **1 – 20**.

La versatilidad del método de un solo paso, previamente estudiado en el grupo de investigación, sentó las bases para la utilización de distintos anhídridos polihalometilados. El capítulo 1 presenta seis ejemplos de 3-metil-polihaloalquilcromonas, en las cuales se sustituye específicamente la posición 2 del anillo cromona, dejando un grupo metilo en todos los casos en posición 3.

El procedimiento clásico de bromación radicalaria, utilizado en las cromonas con el grupo metilo en posición 3, resultó un método sencillo y conveniente para la mono bromación selectiva (se describe el estudio de tres ejemplos en el capítulo 2). De este grupo de compuestos, la reacción que da lugar a 3-bromometil-2-trifluorometilcromona presentó rendimiento cuantitativo y resultó relevante para la posterior funcionalización del CH<sub>3</sub> en posición 3, por medio de nucleófilos. Los siete ejemplos de cromonas estudiados en el capítulo tres abren un abanico de posibilidades para ensayar reacciones clásicas de la química orgánica, tomando en cuenta la reactividad de los grupos funcionales sustituidos.

Se probó la reactividad de 3-aminometil-2-trifluorometilcromona con isocianatos e isotiocianatos. Se obtuvo y caracterizó completamente un derivado de cada reacción ensayada y, a pesar de que son pocos ejemplos, se pueden hacer algunas generalizaciones sobre la reactividad de la cromona con el sustituyente metilamino. Uno de los posibles factores que disminuye la reactividad del grupo amino es la desactivación del grupo trifluorometilo en posición 2. Por lo tanto, la reactividad del grupo CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> frente a tiocianatos o isotiocianatos debería mejorar con sustituyentes que cedan carga al anillo 4-piranona. Dos buenos candidatos para ensayar *a-posteriori*, son los compuestos **8** y **9** estudiados en el capítulo 2 para obtener sustituyentes metiltiocianato y isotiocianato en posición 3 del anillo cromona.

Se probó la reacción de Suzuki en 3,6-dibromo-2-trifluorometilcromona (**17**) y en 3-bromometil-2-trifluorometilcromona (**7**). Las condiciones de reacción empleadas producen, en ambos casos, el acoplamiento del ácido *m*-nitrofenilborónico utilizado. Los indicios experimentales que sustentaron las estructuras planteadas **18a** y **18b** se basan en los resultados de GC-MS y RMN del producto de reacción mejor purificado. La racionalización de los resultados experimentales muestra, para el primer caso, que el acoplamiento ocurre en posición 6, eliminándose además el bromo de la posición 3. Para el segundo ejemplo, se produce el acoplamiento pero la mezcla resulta compleja de purificar por cromatografía en columna. Por lo tanto, se debe aún optimizar las condiciones de reacción y purificación para aislar satisfactoriamente las estructuras propuestas y extender la caracterización estructural a los compuestos puros.



## Propiedades estructurales y conformacionales

Los métodos teóricos químico-cuánticos complementaron de manera satisfactoria el análisis de los resultados experimentales espectroscópicos y estructurales.

### Los sustituyentes polihaloalquilo en posición 2 y 3

La elucidación estructural por difracción de rayos X resultó trascendental en la identificación molecular y se logró obtener doce compuestos con cristales de calidad adecuada.

Los ángulos diedros ( $\phi$ ), que definen la conformación de los sustituyentes polihaloalquilados (-CF<sub>3</sub>; -CF<sub>2</sub>Y con Y = H, Cl, CF<sub>3</sub>; -CCl<sub>2</sub>H) en posición 2, mostraron divergencias respecto a las conformaciones determinadas por difracción de rayos X. Por otra parte, la porción estructural en posición 3 mostró un mejor acuerdo en la conformación y los parámetros geométricos.

La conformación del grupo trifluorometilo determinada por difracción de rayos X presenta un átomo de flúor *anti* respecto al enlace doble C2-C3 para los compuestos **1** (R<sub>(3)</sub> = -CH<sub>3</sub>), **10** – **12** ( R<sub>(3)</sub> = -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH), **14** (R<sub>(3)</sub> = -SCN) y **15** ( R<sub>(3)</sub> = -N<sub>3</sub>), mientras que en los compuestos **7** (R<sub>(3)</sub> = CH<sub>2</sub>Br) y **13** (R<sub>(3)</sub> = CH<sub>2</sub>Ftal.) un átomo de flúor se encuentra en conformación *syn*. Por otra parte, la estructura observada por difracción de rayos X del compuesto **20** presentó una orientación del átomo de flúor *syn* y otra *anti*, en cada una de las unidades estructurales de cromona.

Como tendencia general en los resultados estructurales experimentales se encontró una preferencia conformacional donde un átomo de flúor se orienta *anti* respecto al doble enlace C2-C3, mientras que en los teóricos se preferencia una orientación del mismo átomo de flúor *syn*. El análisis de NBO para las conformaciones de mínima energía indica que el átomo de flúor *syn* ve favorecida su conformación debido a una estabilización por deslocalización de carga entre el enlace doble del anillo 4-piranona y el enlace carbono-flúor [ $\pi_{(C2-C3)} \rightarrow \sigma_{(C-F)}^*$ ].

Por otra parte, el análisis de NBO en la posición 3 de los compuestos estudiados mostró interacciones estabilizantes diversas, que dependen de la naturaleza del grupo funcional sustituido. Las interacciones estabilizantes que favorecen la orientación del sustituyente en posición 3 son generalmente LP  $\rightarrow \sigma^*$ .

Se establecieron relaciones entre la espectroscopia (IR) y la difracción de rayos X para explicar algunos resultados inusuales. Asimismo, ciertas tendencias observadas en IR se correlacionaron con interacciones detectadas por difracción de rayos X.

Los sustituyentes  $-CF_3$ ,  $-CF_2Cl$  y  $-CF_2H$  influyen en la preferencia conformacional observada en el estado sólido. Los contactos intermoleculares  $F\cdots H$  aportan hasta con un tercio del total de posibles interacciones intermoleculares, presentando una buena direccionalidad (distancia y ángulo del contacto). La cuantificación de los contactos por el método de Hirshfeld, evidenció la forma cooperativa en que actúan las interacciones y su influencia en la estabilidad de la red cristalina del estado sólido.

Particularmente, el cambio de átomos flúor por hidrógeno en el sustituyente polihaloalquilo ( $CF_3$ ,  $CF_2H$ ), debería disminuir la posibilidad de contactos  $F\cdots H$  en la estructura cristalina. Sin embargo, se observó para los ejemplos analizados un efecto no correlativo, con una mayor contribución en el compuesto **3** con el sustituyente  $CF_2H$  (31 %) y un máximo de contribución de 34% para el compuesto **20** con dos sustituyentes  $CF_3$ .

Por otra parte, el átomo de cloro en los compuestos **2** y **8**, con el sustituyente  $CF_2Cl$ , posibilitó para estas moléculas, contactos interhalógenos covalentes atractivos  $C-X1\cdots X2-C$  ( $Cl\cdots F$  (**2**);  $Cl\cdots Cl$  y  $Br\cdots Br$  (**8**)).

### **Perspectiva de utilización biológica de los derivados**

Se estudió el acoplamiento (*Docking*) molecular de cuatro cromonas presentadas en el capítulo 3. La interacción proteína-ligando se evaluó en la enzima fosfolipasa  $A_2$ ,  $PLA_2$  identificada en las glándulas de veneno de la serpiente *crotalus durissus terrificus*. La 3-aminometil-2-trifluorometilcromona es la que exhibió la mejor actividad de interacción con la enzima, presentando tres probables enlaces de hidrógeno con la proteína. Este estudio se desarrolló en colaboración con la Dra. Henao de la Universidad de Medellín, Colombia.

## Producción científica

### Congresos Científicos y divulgación de resultados

- XXIX Congreso Argentino de Química; Poster; Síntesis y estudio de las propiedades estructurales, conformacionales y vibracionales de 3-metil-2-trifluorometil-4*H*-croman-4-ona; Mar del Plata; 3-5 Oct 2012.
- XVIII Congreso Argentino de Fisicoquímica y Química Inorgánica; Poster; 2-trifluorometilcromonas 3-bromometil y 3 nitrometil sustituidas: preparación estudio estructural y espectroscópico; Rosario; 9-12 Abr 2013.
- XIX SINAQO; Poster; Síntesis y estudio de las propiedades estructurales, conformacionales y vibracionales de 2-trifluorometil-3-ftalimidoilmetilcromona; Mar del Plata; 16-19 Nov 2013.
- XXX Congreso AQA; Poster; Síntesis, estudio teórico y conformacional de nuevos derivados de 2-trifluorometilcromona: 3-cianometil y 3-aminometil 2-trifluorometilcromonas; Bs. Aires; 22-24 Oct 2014.
- V Jornadas de Ciencia y Técnica; Poster; Estudio de compuestos moleculares simples y su conexión a nuevas estructuras orgánicas con actividad modificada; La Plata; 6-10 Abr 2015.
- XXIX Congreso Argentino de Química; Poster; 2-trihalometilcromonas 3-metil y 3-bromometil sustituidas: síntesis, estudio estructural y espectroscópico; Buenos Aires; 12-15 Abr 2015.
- 13 Conferencia Latinoamericana de Fisicoquímica Orgánica; Poster; 3-Methyl substituted (NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, OH)-2-trifluoromethylchromones: A scaffold for new heterocyclic derivatives. Carlos Paz; 17-21 May 2015.

### Artículos científicos

Los resultados del trabajo de tesis doctoral, han derivado hasta la fecha dos artículos científicos en revista especializadas con revisión por pares.

- Alcívar León, C. D., Echeverría, G. A., Piro, O. E., Ulic, S. E., & Jios, J. L. (2015). **A detailed experimental and theoretical study of two novel substituted trifluoromethylchromones. The influence of the bulky bromine atom on the crystal packing.** *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 136, 1358-1370.
- Alcívar León, C. D., Echeverría, G. A., Piro, O. E., Ulic, S. E., Jios, J. L., Paci, M. B., Argüello, G. A. (2016). **The role of halogen C–X 1··· X 2–C contact on the preferred conformation of 2-perhalomethylchromones in solid state.** *Chemical Physics*, 472, 142-155.
- C. D. Alcívar León, G. A. Echeverría, O. E. Piro, S. E. Ulic, J. L. Jios, J. A. Pereañez, I. C. Henao Castañeda, H. Pérez (2016). **The role of non-covalent interactions in some 2-trifluoromethylchromones.** *Enviado a New Journal of Chemistry (en revisión solicitada por los referees).*

## ANEXOS

Se describen en este apartado, la síntesis de todos los compuestos nuevos preparados en este trabajo de tesis, indicando las cantidades empleadas y los detalles experimentales necesarios para llegar a los productos finales, así como también su modo de aislamiento, separación y purificación.

Los reactivos solventes y materiales empleados, de origen comercial son descritos a continuación y fueron usados sin posterior purificación o rectificación luego de comprobado su estado de pureza.

### Reactivos

- 2-hidroxipropiofenona 97%, Sigma - Aldrich.
- 4-clorofenol > 99%, Sigma - Aldrich.
- Anhídrido trifluoroacético 99%, Sigma - Aldrich.
- Anhídrido clorodifluoroacético 98%, Sigma - Aldrich.
- Anhídrido difluoroacético > 95%, TCI - América.
- Anhídrido tricloroacético 99%, Sigma - Aldrich.
- Anhídrido pentafluoropropiónico 99%, Sigma - Aldrich.
- Bromo (Br<sub>2</sub>), Sigma - Aldrich.
- Tricloruro de aluminio anhidro 99,9%, Sigma - Aldrich.
- Solución de amonio 7N en metanol, Sigma - Aldrich.
- Acetato de paladio 98%, Sigma - Aldrich.
- Cianuro de potasio > 97%, Sigma - Aldrich.
- Nitrato de plata 99%, Sigma - Aldrich.
- Ftalimida de potasio 98%, Sigma - Aldrich.
- Tiocianato de potasio > 99%, Sigma - Aldrich.
- Azida de sodio > 99%, Sigma - Aldrich.
- Triciclohexilfosfina, Sigma - Aldrich.
- Isocianato de sodio, Sigma - Aldrich.
- Ácido 3-nitrofenilborónico, Sigma - Aldrich.

## Reactivos

- Piridina 99,8%, Sigma - Aldrich.
- Acetato de etilo, Anhedra.
- n-Hexano (mezcla de isómeros), Anhedra.
- Heptano (solvente rectificado por destilación simple).
- Diclorometano, Anhedra.
- Acetona, Anhedra.
- Metanol anhidro, Anhedra.
- Etanol anhidro, Anhedra.
- Tetracloruro de carbono > 99%, Sigma - Aldrich.
- Acetonitrilo, Sintorgan.
- Dimetilsulfóxido, Sintorgan.
- Dimetilformamida, Anhedra.
- Tolueno, Merck, p.a. Sintorgan.

## Otros

- Ácido clorhídrico 37%, Biopack.
- Hidróxido de sodio granulado > 98%, Biopack.
- Sulfato de sodio anhidro, Anhedra.
- Fosfato de potasio anhidro, Sigma - Aldrich.
- Sílica gel 60 (0,063 – 0,200 nm) Merck.
- Cromatofolios de gel sílice 60 F<sub>254</sub>, Merck.

## Acrónimos más ampliamente usados:

DCM: Diclorometano.

EtOAc: Acetato de etilo.

MetOH: Metanol.

2-HPP: 2-Hidroxipropiofenona.

CCF: Cromatografía de capa fina.

GC-MS: Cromatografía de gases acoplada a un detector de masas.

P.f.: Punto de fusión.

### Síntesis de 3-metil-2-trifluorometilcromona (1).

Se siguió un procedimiento similar al desarrollado para sintetizar 2-trifluorometilcromonas en un solo paso.<sup>1</sup> Para la reacción se agregó en un balón de 100,0 mL provisto con un refrigerante, 2'-hidroxipropiofenona (8,7 g, 57,9 mmol) y anhídrido trifluoroacético (12,8 g, 60,8 mmol), en presencia de piridina (4,8 mL) como catalizador, y se calentó la mezcla a 120 °C durante 6 horas, con agitación. Se siguió el avance de la reacción por CCF.

La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó 15,0 mL de diclorometano (DCM) y se lavó con HCl 1 M (15,0 mL, 3 veces) para eliminar la piridina residual. Finalizado los lavados, el análisis por CCF revela que la mezcla de reacción contiene 2'-hidroxipropiofenona. Para eliminar la misma se realizaron lavados sucesivos de la fase orgánica con NaOH 1 M, hasta comprobar su desaparición por CCF. Finalmente se agregó Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro para eliminar el agua residual y se eliminó el solvente en evaporador rotatorio, obteniéndose un sólido de color blanco. Dos recristalizaciones sucesivas en hexano caliente rindió un sólido cristalino de pureza y calidad suficiente para los estudios espectroscópicos y de difracción de rayos X. Rendimiento 30%. P.f: 99 – 100 °C.

### Síntesis de 3-metil-2-clorodifluorometilcromona (2).<sup>1</sup>

En un balón de 100,0 mL se mezclaron 8,9 g (58,0 mmol) de 2'-hidroxipropiofenona y 4,8 mL de piridina, agitando hasta observar una completa disolución. Luego, se agregó 5,6 g (23,0 mmol) de anhídrido clorodifluoroacético. La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 10 horas y se obtuvo luego del enfriamiento a temperatura ambiente, una solución de consistencia viscosa de color negro. Intentos de preparación con diferentes tiempos y temperaturas condujeron a mezclas de muy difícil separación o a rendimientos aún menores. Para eliminar la piridina del medio de reacción se agregó 60,0 mL de DCM y 10,0 mL de HCl 0,3 M y se agitó la mezcla enérgicamente en un embudo de separación. Se obtuvo una mezcla oscura sin interfase visible. Para facilitar la separación de las fases, se trasvasó la solución a un Matraz de Erlenmeyer de 250 mL, se tapó y se dejó reposar a temperatura ambiente toda la noche. Luego de este reposo, se retiró con cuidado la fase orgánica inferior (DCM) con una pipeta Pasteur (no se pudo retirar completamente toda la fase orgánica por las dificultades en observar el nivel de separación). Al residuo se agregó 20,0 mL de hexano, se agitó y se centrifugó (3000 rpm). La fase orgánica, si bien se observó muy coloreada, se separó más fácilmente que con DCM. Este extracto orgánico, que ahora queda en la fase superior se separó nuevamente con una pipeta Pasteur. Este último proceso se repitió 4 veces, se reunieron las fases orgánicas de DCM y de

hexano, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se llevó a sequedad utilizando un evaporador rotatorio. Se obtuvo un aceite de color violeta. Para purificar el producto se utilizó cromatografía en columna, con hexano/EtOAc (9,5:0,5) como mezcla eluyente, obteniéndose un sólido de color blanco. Una recristalización en hexano produjo cristales para su elucidación por difracción de rayos X. Rendimiento 35%. P.f: 61 – 63 °C.

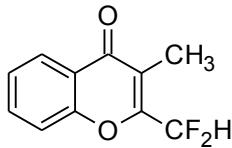
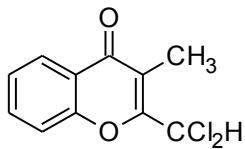
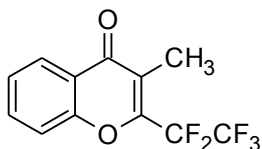
### **Síntesis de 2-halometil-3-metilcromonas (3) – (5).**

Esta serie de compuestos fue sintetizada en los laboratorios del Mult.Dr. Prof. Peter Langer en el Instituto de Química de la Universidad de Rostock - Alemania.

#### **Procedimiento general**

Empleando una línea Schlenk, a un tubo de reacción ACE® (vidrio de borosilicato de pared gruesa) se añadió, bajo una corriente continua de argón, 2'-hidroxipropiofenona y piridina, se agitó 5 minutos para homogenizar la mezcla y luego se agregó gota a gota el respectivo anhídrido. En todos los casos se observó un aumento considerable de la temperatura del tubo de reacción. Se dejó enfriar, se cerró el sistema y se calentó a 120 °C con agitación continua durante 13 h. La tabla siguiente detalla las condiciones estequiometrias utilizadas para cada caso y algunas observaciones (Tabla A.1).

Tabla A.1. Condiciones de reacción para los compuestos 3 – 5.

2-HPP [a] (mL)	Anhídrido	Piridina (mL)	Observaciones	Producto
1,4	1,5mL (CF <sub>2</sub> HCO) <sub>2</sub> O	0,83	Orden de agregado de los reactivos, 2-HPP, anhídrido trifluoroacético y piridina.	
1,4	2,0 mL (CCl <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> O	0,83	Formación de una solución viscosa de color blanco al agregar el anhídrido tricloroacético.	
1,4	2,0 mL (CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub> CO) <sub>2</sub> O	0,83	Formación de una solución viscosa de color blanco al agregar el anhídrido de pentafluoropropiónico.	

[a] 2-HPP: 2-hidroxipropiofenona.

### Síntesis de 3-metil-2-difluorometilcromona (3).

Al producto de reacción se le agregó 60,0 mL de Acetato de etilo (EtOAc) y se lavó con 10 mL de HCl 0,2 M (2 veces). Luego se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se llevó a sequedad con evaporador rotatorio. El sólido obtenido se lo sometió a separación en cromatografía en columna (Heptano/EtOAc, 8:2), obteniéndose 158,9 mg (Rendimiento, 16 %) del compuesto de interés puro. P.f: 133 – 134 °C. Adicionalmente, se separaron las primeras fracciones, se reunieron y se llevaron a sequedad recuperándose 2-HPP que no reaccionó.

### Síntesis de 3-metil-2-diclorometilcromona (4).

El producto de reacción, un sólido con aspecto de cera de color negro, se solubilizó en DCM. Se realizó siembra sólida en cromatografía de columna para separar la mezcla de productos. Se realizó una elución utilizando solventes de distinta polaridad en el siguiente orden; 50,0 mL de heptano, 30,0 mL de EtOAc y 30,0 mL de DCM, obteniéndose una solución que presenta mezcla compleja de productos (CCF). Se juntaron las fases orgánicas y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo un aceite de color amarillo obtenido que se sometió a una nueva



separación por cromatografía en columna (heptano/EtOAc, 10:1). El producto de interés un sólido de color amarillo, se recristalizó en heptano caliente. Rendimiento, 14 %. P.f: 202 – 204 °C.

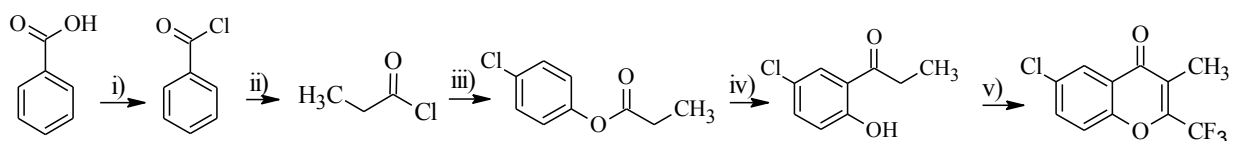
### Síntesis de 3-metil-2-pentafluoroetilcromona (5).

El producto de reacción, un líquido de color amarillo se purificó por cromatografía de columna (heptano/EtOAc, 10:1). Se obtuvo un sólido de color blanco. (84,3 mg, rendimiento, 5 %). P.f: 51 – 52 °C.

### Síntesis de 6-cloro-3-metil-2-trifluorometilcromona (6).

Para la obtención de 3-metil-6-cloro-2-trifluorometilcromona se requiere como o-hidroxipropiofenona de partida, la 5-cloro-2-hidroxipropiofenona, la cual se preparó a su vez a partir del p-clorofenol a través de la conocida ruta de reordenamiento de Fries (figura A1). La mencionada ruta requiere en el primer paso esterificar el fenol con cloruro de propanoilo. Se realizaron intentos en el laboratorio de obtener el cloruro de propanoilo a partir de ácido propanoico y pentacloruro de fósforo, pero la separación del producto deseado se vuelve dificultosa debido a la proximidad en los puntos de ebullición de los productos y reactivos. Por este motivo, se optó por preparar previamente cloruro de benzoilo como agente de cloración (ácido benzoico y  $\text{PCl}_5$ ), para luego hacerlo reaccionar con ácido propanoico. De esta forma se pudo obtener el cloruro de propanoilo, que se separa fácilmente del ácido benzoico y del cloruro de benzoilo que queda sin reaccionar. Luego, se hizo reaccionar el cloruro de propanoilo con p-clorofenol y el producto obtenido (propionato de p-clorofenilo), se utilizó sin aislamiento en el reordenamiento de Fries (reacción con cloruro de aluminio, figura A.1). Luego del aislamiento se obtuvo 5-cloro-2-hidroxipropiofenona que se empleó en la próxima etapa.

Para obtener 3-metil-6-cloro-2-trifluorometilcromona (6), se usaron las condiciones descriptas en la preparación de (1). Rendimiento 45%. P.f: 89 – 90 °C.



**Figura A.1.** Procesos de síntesis para la obtención de 3-metil-6-cloro-2-trifluorometilcromona, i)  $\text{PCl}_5$ , 2h, 60 °C. ii) Ácido propanoico, destilación simple, 130 °C. iii) p-clorofenol, piridina, temperatura ambiente iv)  $\text{AlCl}_3$ , 2h, 140 °C. v)  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ , 7h, 120 °C.

**Síntesis de 3-bromometil-2-trifluorometilcromona (7).**

Se empleó 3-metil-2-trifluorometilcromona (**1**) (1,72 g, 7,54 mmol), tetracloruro de carbono (50,0 mL), exceso de agua de bromo (160,0 mL) y una fuente de luz visible como iniciador de la reacción.<sup>2</sup> La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente con agitación constante durante 12 horas y la evolución de la misma fue monitoreada por cromatografía en capa fina. Se aisló la fase orgánica (parte inferior), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se extrajo el solvente con evaporador rotatorio. Una recristalización en hexano caliente da un sólido de color blanco. Rendimiento 100%. P.f: 137 – 138 °C.

**Síntesis de 3-bromometil-2-clorodifluorometilcromona (8).**

Se siguió el mismo procedimiento implementado para el compuesto (**7**). Se necesitó 24 h para detectar el final de la reacción por CCF (por desaparición del reactivo de partida). El producto crudo se separó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc, 7:3) y se recristalizó en hexano en caliente. Rendimiento 54%. P.f: 117 – 119 °C.

**Síntesis de 3-bromometil-6-cloro-2-trifluorometilcromona (9).**

Se usó el procedimiento descrito para (**7**) con 12 h de reacción y recristalización del producto en hexano en caliente. Rendimiento 80%. P.f: 97 – 99 °C.

**Síntesis de 3-cianometil-2-clorodifluorometilcromona (10).**

Se siguieron condiciones de reacción reportadas en la literatura para sustitución de bromo (Br) por ciano (CN<sup>-</sup>) en halometil derivados.<sup>3</sup> En un balón de 100,0 ml se pesaron 1,201 g (3,92 mmol) de 2-trifluorometil-3-bromometilcromona y 0,302 g (4,65 mmol) de KCN y se disolvieron en 7,0 mL de DMSO. La solución resultante de color marrón se calentó en un baño de aceite de siliconas a 60 °C durante 3 horas con agitación constante, siguiendo el avance de la reacción por CCF. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió 20,0 mL de H<sub>2</sub>O destilada, y se transfirió el contenido total a un embudo de separación. Se realizaron extracciones con alícuotas de 10,0 mL de EtOAc (4 veces). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con alícuotas de 10,0 mL H<sub>2</sub>O destilada, para eliminar la mayor parte del DMSO remanente. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró el desecante y se eliminó el solvente con evaporador rotatorio, obteniéndose un aceite de color marrón. Para separar el producto de interés se utilizó cromatografía en columna y como eluyente hexano/EtOAc (7:3). Una recristalización en hexano

caliente rindió monocristales adecuados para la obtención de la estructura cristalina por difracción de rayos X. Rendimiento 21%. P.f: 109 – 112 °C.

### **Síntesis de 3-nitrometil-2-trifluorometilcromona (11) y 3-hidroximetil-2-trifluorometilcromona (12).**

Se utilizaron condiciones de reacción similares a las mencionadas para la conversión de haloalquil derivados en nitro alcanos.<sup>4</sup> En un balón de 100,0 mL se pesaron 1,10 g (3,59 mmol) de (7) y 1,07 g (6,95 mmol) de AgNO<sub>2</sub>, se agregaron 20,0 mL de H<sub>2</sub>O destilada y la suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 24 horas, formándose una solución de color amarillo. El producto de reacción se trasvasó a un embudo de separación y se procedió de la siguiente manera: Se añadió 10,0 ml de EtOAc, se agitó vigorosamente y se separó la capa orgánica. La fase acuosa remanente se extrajo con 20,0 mL de EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró el desecante y la solución de color naranja se la llevó a sequedad en evaporador rotatorio resultando un aceite de color marrón. La cromatografía en capa fina mostró dos productos principales. El aceite obtenido se lo sometió a separación en columna (hexano/EtOAc (9:1). El compuesto que eluye en primer término corresponde al compuesto (11), mientras que (12) sale de la columna en segundo lugar. La recristalización en etanol absoluto en caliente generó cristales para el compuesto (11). Rendimiento de (11) 11%. p.f: 110 - 113 °C. De la segunda fracción, recristalizada en metanol caliente, se obtuvieron cristales del compuesto (12). Rendimiento de (12) 20%. P.f: 125 – 126 °C.

### **Síntesis de 3-ftalimidoilometil-2-trifluorometilcromona (13).**

En un balón de 100 mL se pesaron 0,86 g (4,6 mmol) de ftalimida de potasio se añadió 7,0 mL de DMF y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, al cabo del cual se formó una suspensión de color gris. Luego se añadió 1,22 g (3,3 mmol) de 3-bromometil-2-trifluorometilcromona, observándose un cambio de coloración del líquido a amarillo ocre. Luego se calentó la solución en un baño de siliconas a 85 °C durante 5 horas con agitación constante, obteniéndose una solución de color marrón. Se adicionaron 15,0 mL de agua destilada y 10,0 mL de DCM, se trasvasó la solución a un embudo de separación, se agitó vigorosamente, se dejó reposar y se separó la fase orgánica. Por otra parte, la fase acuosa fue tratada con alícuotas de 10,0 mL de DCM (x 2 veces). Se juntaron las fases orgánicas, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se extrajo el solvente a presión reducida. Se obtuvo un sólido amorfo de color marrón. Se

recristalizó en metanol caliente lográndose cristales de calidad suficiente para la elucidación por difracción de rayos X. Rendimiento 85%.

La ftalimida de potasio necesaria para esta reacción se obtuvo a partir de dos soluciones 0,54 M (50,0 mL en etanol absoluto) que luego de reunidas rinden un sólido blanco. El producto fue separado por filtración, y lavado con agua destilada para producir ftalimida de potasio puro. El compuesto fue secado a peso constante y se usó de esta manera sin purificación adicional.

### **Síntesis de 3-tiocianometil-2-trifluorometilcromona (14).<sup>5</sup>**

En este procedimiento se pesaron 0,3057 g (3,1 mmol) de KSCN y 0,3091 g (1,0 mmol) del compuesto (7), se añadieron 4,0 mL de acetona a temperatura ambiente, generándose una suspensión de color blanco. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante doce 16 horas, obteniéndose una solución de color naranja con un sólido de color blanco en suspensión. Se separó el sólido por filtración y se extrajo el solvente de la solución de color naranja a presión reducida. Una cromatografía de capa fina (Hexano/EtOAc, 7:3) evidenció la formación de un solo producto de reacción. Se recristalizó con una solución hexano/EtOAc (1:2) en caliente. Rendimiento 65%. P.f: 114 – 116 °C.

### **Síntesis de 3-azidometil-2-trifluorometilcromona (15).**

Las condiciones de reacción son las reportadas en la literatura<sup>5</sup> con ligeras modificaciones en temperatura y el tiempo de reacción

Empleando la línea Schlenk, en un tubo de presión ACE<sup>®</sup> (vidrio de borosilicato de pared gruesa), se pesaron 0,10129 g (0,33 mmol) del compuesto (7) y 0,08195 g (1,26 mmol) de NaN<sub>3</sub>. Se agregó 10,0 mL de acetona anhidra, se cerró el tubo y se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. Una CCF (Heptano/EtOAc, 4:1) revela una mancha de similar R<sub>f</sub> para reactivos y productos. Se cerró nuevamente el tubo y se calentó a 60° C con agitación durante 8 h. Un análisis en CCF permite observar en el producto una mancha con un R<sub>f</sub> ligeramente diferente al reactivo. Se decidió finalizar la reacción. Se filtró el sólido presente en la mezcla de reacción y se lo lavó repetidas veces con acetona fría obteniéndose una solución de color amarillo. A dicha solución se le evaporó el solvente a presión reducida y se obtuvo un aceite de color amarillo. El aceite fue sometido a cromatografía en columna (Hep/EtOAc, 9:1), obteniéndose 49 mg de un sólido puro de color blanco. Rendimiento 56 %. P.f: 80 – 81 °C.

### Síntesis de 3-aminometil-2-trifluorometilcromona (16).

Se siguieron condiciones similares de reacción reportadas en la literatura.<sup>6</sup> En un balón de 100,0 mL se pesó 0,324 g (1,1 mmol) de 2-trifluorometil-3-bromometilcromona, se agregó 8,8 mL de etanol absoluto y se agitó hasta completa disolución calentando a 60 °C. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y sobre la solución se condensó 130 torr de NH<sub>3</sub> en fase de gas, utilizando línea de vacío. La mezcla de reacción (suspensión color blanco) se sumergió en un baño de etanol enfriado con N<sub>2</sub> líquido a -30 °C y se agitó durante 2 horas a esa temperatura. La solución resultante de color amarillo, vertió en 50 mL de una mezcla 1:1 agua - hielo, formándose una suspensión de color blanco. Se eliminó la mayor parte del etanol a presión reducida, y la fase acuosa remanente se extrajo con alícuotas de 10,0 mL de EtOAc (4 veces) en un embudo de separación. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró el desecante y se eliminó con evaporador rotatorio, obteniéndose un aceite viscoso de color amarillo. Este producto se lo solubilizó en 3,0 mL de metanol absoluto en caliente y se lo dejó en reposo a -20 °C. Luego de 48 horas se observó un precipitado cristalino de color blanco correspondiente al producto de interés. El líquido sobrenadante se lo extrajo con una pipeta Pasteur y el sólido se llevó a peso constante a presión reducida. Rendimiento 30%. p.f: 163 – 164 °C.

### Síntesis de 3,6-dibromo-2-trifluorometilcromona (17).<sup>6</sup>

En un matraz de fondo redondo, se pesó 0,2292 g (0,62 mmol) de 2-trifluorometilcromona y se agregó 2,7 mL de ácido acético glacial. Bajo una campana de extracción de gases, se agregó gota a gota 3,5 mL de bromo (Br<sub>2</sub>) con una jeringa de vidrio y se completó el sistema con un refrigerante. Se calentó durante 24 horas con agitación constante a 120 °C. Luego del enfriamiento a temperatura ambiente, se observó un precipitado de color blanco, el cual es filtrado, y lavado con abundante agua destilada. El producto se sometió a cromatografía de columna (Heptano/EtOAc, 4:1) y se recristalizó en heptano caliente.

### Acoplamiento de Suzuki entre ácido *m*-nitrofenilborónico y (17).<sup>7</sup>

#### Síntesis de 6-(3-nitrofenil)-2-trifluorometilcromona (18a)

En un recipiente tubo de presión ACE<sup>®</sup>, se pesó 0,10087 g del bromo-derivado (17) (0,271 mmol), 0,06772 g (0,407 mmol) de *m*-NO<sub>2</sub>-Ph-B(OH)<sub>2</sub>, 0,00317 g de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 0,00864 g de P(Cy)<sub>3</sub> y 0,12719 g de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Todos los solventes se desgasificaron con argón y se agregó al

tubo de reacción 3,0 mL de tolueno, 0,5 mL de H<sub>2</sub>O, 0,5 mL de butanol. Se agitó durante unos minutos hasta observar completa disolución y luego se calentó a 100 °C durante 19 horas con agitación constante. Se trató al producto de reacción (color marrón) con alícuotas de 10,0 mL de EtOAc y 50 mL de H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se lava con 10 mL de EtOAc. Se colectó las fracciones de fase orgánica y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se purificó por cromatografía de columna (heptano/EtOAc, 9:1) obteniéndose 50 mg de un sólido de color blanco. El producto monitorizado por CCF (heptano/EtOAc, 7:1) reveló dos manchas (figura A.2).

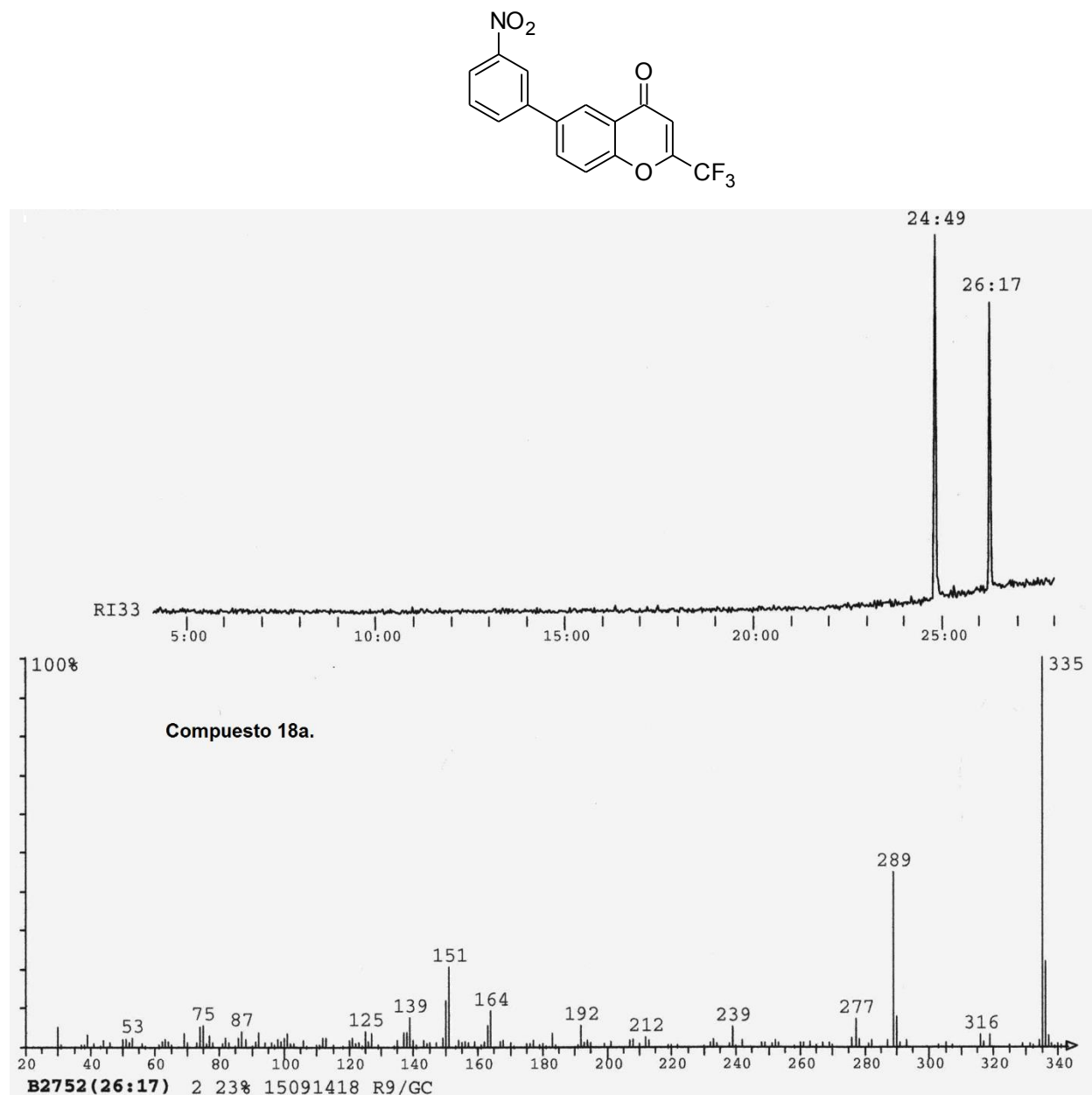


Figura A.2. Cromatograma del producto de reacción y espectro de masas de 18a.

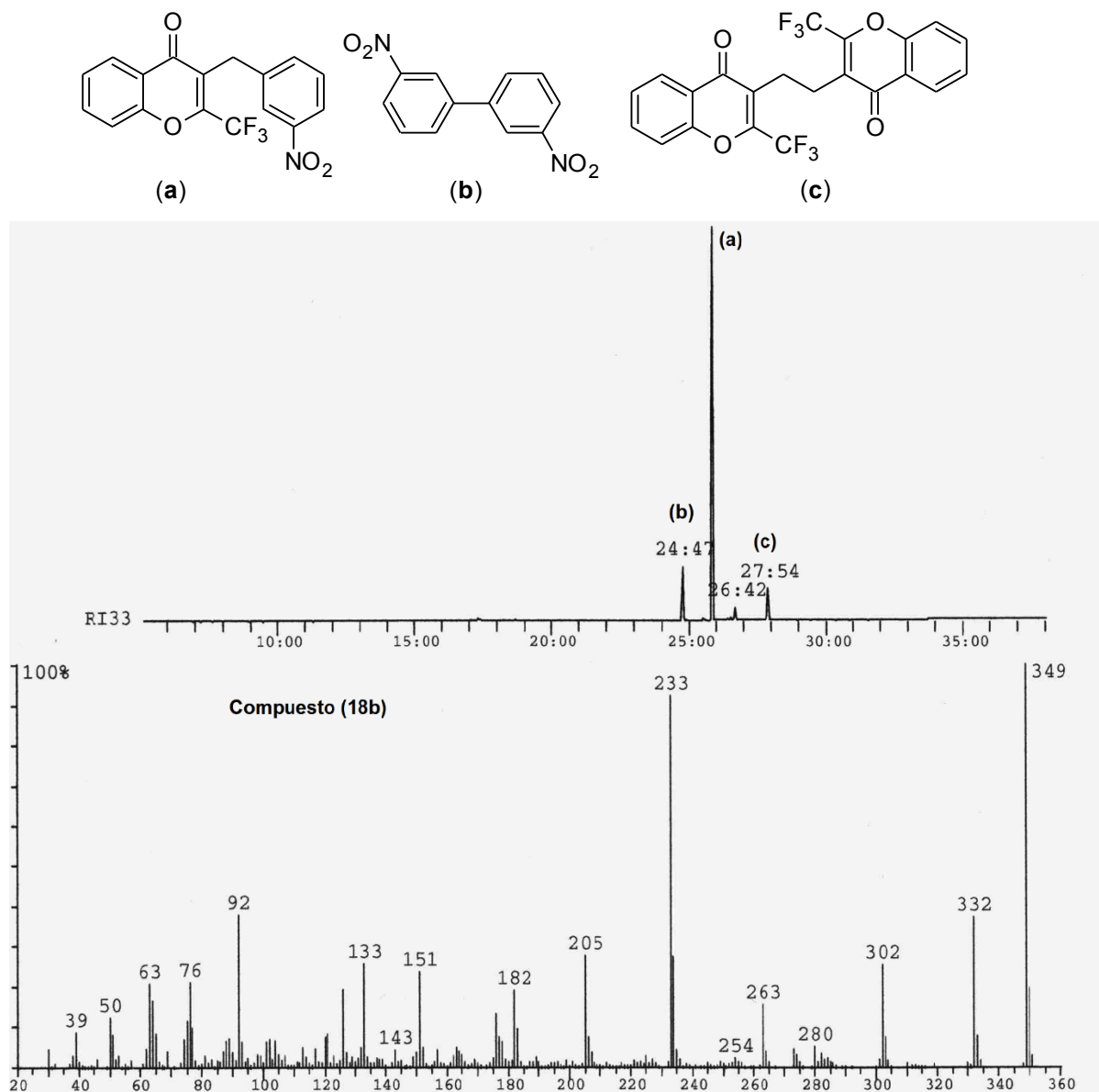
## Acoplamiento de Suzuki entre ácido *m*-nitrofenilborónico y (7).<sup>7</sup>

### Síntesis de 3-(3-nitrofenil)metil-2-trifluorometilcromona (18b)

En un tubo de presión ACE<sup>®</sup> se pesó 0,10098 g (0,33 mmol) del compuesto (7), 0,08195g (0,49 mmol) de ácido 3-nitrofenilborónico, 0,00369 g de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 0,00968 g de triciclohexilfosfina (P(Cy)<sub>3</sub>) y 0,1451 g de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Todos los solventes se desgasificaron con argón previo a su uso. A la mezcla dentro del tubo se adiciono en el siguiente orden 3,0 mL de tolueno, 0,5 mL de H<sub>2</sub>O y 0,5 mL de butanol. Se agitó durante unos minutos hasta observar disolución completa y luego calentó a 100 °C durante 19 h con agitación constante. Luego de enfriarse a temperatura ambiente, se trató al producto de reacción (color marrón) con alícuotas de 10,0 mL de EtOAc y 50,0 mL de H<sub>2</sub>O. Se agitó y separó las fases en un embudo de separación. La fase acuosa se lavó con 10,0 mL de EtOAc (x2 veces). Se colectaron las fases orgánicas y secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se llevó a sequedad en evaporador rotatorio.

El sólido resultante se sometió a una cromatografía en columna utilizando 35 g de sílica gel 60, con eluyente heptano/EtOAc (9:1), obteniéndose de las fracciones de interés luego de evaporar el solvente, 79 mg de un sólido de color amarillo. En la CCF se observan 3 productos de los cuales uno revela una mancha más intensa. Esta mezcla de 79 mg se sometió a una segunda cromatografía en columna utilizando 35 g de gel de sílice 60, y empleando como eluyente heptano/EtOAc (20:1). Se obtuvo 53 mg de un nuevo material que aún revela impurezas en CCF.

Una recristalización con heptano en caliente (5,0 mL) dió 14,6 mg de un sólido de color blanco, que todavía muestra una impureza (determinada por CCF). La mezcla resulta compleja de purificar. Sin embargo, el análisis de GC-MS (figura A.3.) del último sólido obtenido mostró 3 picos cromatográficos cuyos respectivos espectros de masas tiene picos isotópicos con masas que corresponderían a la formación de los compuestos (a) – (c) que se propone a continuación. El pico mayoritario en CG (> 98% de área) corresponde a la estructura (a) identificado en este trabajo como compuesto **18b**.



**Figura A.3.** Cromatograma del producto de reacción y espectro de masas de **18b**.

### Síntesis de 1-etil-3-(2-trifluorometilcromon-3-il) metil tiourea (**19**).

La reacción se realizó en un solo paso, partiendo de 3-bromo-2-trifluorometilcromona y produciendo 3-aminometil-2-trifluorometilcromona (**16**), por reacción con amoníaco (7M en metanol). El procedimiento continúa con el agregado de etilisocianato sin necesidad de aislar la amina **16**. Las condiciones utilizadas son similares a las reportadas en la literatura.<sup>8</sup>



En un balón de 100 mL de 2 bocas de fondo redondo, se pesó 251,4 mg (0,82 mmol) de **7**, se agregó 20,0 mL de metanol absoluto y se agitó hasta formar una suspensión de color blanca. Se cerró el sistema con dos tapones de silicona (septum). Utilizando la línea de Schlenk se evacuó el aire dentro del balón haciendo circular una corriente de argón ingresado a través de una jeringa (el aire se dejó salir por otra jeringa colocada en el segundo septum). Se sumergió el equipo en un baño a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se incrementó la temperatura hasta  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  se agregó 0,2 mL (1,4 mmol) de una solución de  $\text{NH}_3$  7M en metanol, se agitó durante 4 h y luego 2 h a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , siguiendo el avance de la reacción por CCF (heptano/EtOAc, 7:3). Luego se agregó 74,2  $\mu\text{L}$  (0,0738g; 0,822 mmol) de etililisotiocianato y se dejó reposar toda la noche a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Posteriormente, sin abrir el sistema de reacción se agitó la solución 9 h a temperatura ambiente y 11 h a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Finalmente, se eliminó el solvente y al sólido obtenido se realizó cromatografía en columna (Heptano/EtOAc, sistema de gradientes 4:1  $\rightarrow$  1:1). De los 4 productos que se observaron en la CCF, (Heptano/EtOAc, 4:1), el compuesto que eluye en cuarto lugar resultó ser el producto de interés, obteniéndose luego extraer el solvente a presión reducida, un sólido de color amarillo (93,4 mg). Rendimiento 34 %. P.f:  $113 - 115\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

### **Síntesis de 1,1-bis-(2-trifluorometilcromon-3-il) metil urea (20).**

En un balón de 100,0 mL se pesó 0,2160 g (0,889 mmol) de **16**, se agregó 1,25 mL de ácido acético glacial y 1,25 mL de agua, agitando constantemente hasta observar completa disolución de color amarillo. Luego, se añadió 0,1278 g (1,97 mmol) de NaOCN y se cale a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1,5 h. El procedimiento y condiciones de reacción es el implementado por Tang y colaboradores.<sup>9</sup>

El tratamiento de purificación se llevó a cabo tomando en cuenta las condiciones provistas por Martinez y colaboradores.<sup>10</sup> Luego de evaporar el solvente a presión reducida al sólido resultante se le realizó una extracción sólido-líquido tratando el producto con 5,0 mL de diclorometano (3 veces). Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto se sometió a cromatografía en columna (DCM/MetOH, 97:3), obteniéndose un sólido de color blanco. Rendimiento 26%. Una recrystalización en metanol caliente dio cristales adecuados para difracción de rayos X.

## Referencias

1. Henao Castañeda, I. C.; Pereañez, J. A.; Jios, J. L., Substituted thiobenzoic acid S-benzyl esters as potential inhibitors of a snake venom phospholipase A2: Synthesis, spectroscopic and computational studies. *Journal of Molecular Structure* 2012, 1028 (0), 7-12.
2. Alcívar León, C. D.; Echeverría, G. A.; Piro, O. E.; Ulic, S. E.; Jios, J. L., A detailed experimental and theoretical study of two novel substituted trifluoromethylchromones. The influence of the bulky bromine atom on the crystal packing. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 2015, 136, Part C, 1358-1370.
3. Xie, L.; Zhao, C.-h.; Zhou, T.; Chen, H.-f.; Fan, B.-t.; Chen, X.-h.; Ma, J.-z.; Li, J.-y.; Bao, Z.-y.; Lo, Z.; Yu, D.; Lee, K.-H., Molecular modeling, design, synthesis, and biological evaluation of novel 3',4'-dicamphanoyl-(+)-cis-khellactone (DCK) analogs as potent anti-HIV agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2005, 13 (23), 6435-6449.
4. Ballini, R.; Barboni, L.; Giarlo, G., The first conversion of primary alkyl halides to nitroalkanes under aqueous medium. *The Journal of organic chemistry* 2004, 69 (20), 6907-6908.
5. Bugera, M. Y.; Tarasenko, K. V.; Kukhar, V. P.; Röschenthaler, G.-V.; Gerus, I. I., Synthesis and properties of  $\alpha$ -bromomethyl-substituted  $\beta$ -ethoxyvinyl polyfluoroalkyl ketones. *Synthesis* 2013, 45 (22), 3157-3163.
6. Bevan, P. S.; Ellis, G. P.; Hudson, H. V.; Romney-Alexander, T. M.; Williams, J. M., Benzopyrones. Part 23. Cyclization of o-amino carboxamides and related compounds. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* 1986, (0), 1643-1649.
7. (a) Samanta, R.; Narayan, R.; Bauer, J. O.; Strohmman, C.; Sievers, S.; Antonchick, A. P., Oxidative regioselective amination of chromones exposes potent inhibitors of the hedgehog signaling pathway. *Chemical Communications* 2015, 51 (5), 925-928; (b) Miliutina, M.; Ivanov, A.; Ejaz, S. A.; Iqbal, J.; Villinger, A.; Iaroshenko, V. O.; Langer, P., Diversity oriented synthesis of 6-nitro-and 6-aminoquinolones and their activity as alkaline phosphatase inhibitors. *RSC Advances* 2015, 5 (74), 60054-60078; (c) Reimann, S.; Ehlers, P.; Petrosyan, A.; Kohse, S.; Spannenberg, A.; Surkus, A. E.; Ghochikyan, T. V.; Saghyan, A. S.; Lochbrunner, S.; Kühn, O., Site Selective Synthesis of Pentaarylpyridines via Multiple Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reactions. *Advanced Synthesis & Catalysis* 2014, 356 (9), 1987-2008.
8. Saulnier, M. G.; Zimmermann, K.; Struzynski, C. P.; Sang, X.; Velaparthi, U.; Wittman, M.; Frennesson, D. B., Microwave-assisted synthesis of primary amine HX salts from halides and 7M ammonia in methanol. *Tetrahedron letters* 2004, 45 (2), 397-399.
9. Tang, Q.; Zhang, G.; Du, X.; Zhu, W.; Li, R.; Lin, H.; Li, P.; Cheng, M.; Gong, P.; Zhao, Y., Discovery of novel 6,7-disubstituted-4-phenoxyquinoline derivatives bearing 5-(aminomethylene)pyrimidine-2,4,6-trione moiety as c-Met kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2014, 22 (4), 1236-1249.
10. Martínez-Vituro, C. M.; Dominguez, D., Synthesis of new chromeno [4, 3, 2-de] quinazolin-2-ones, quinazolines and-pyrrolo [2, 1-b] quinazolines. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 2007, 44 (5), 1035-1043.