



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

SÍNTESIS DE PERILENODIIMIDAS Y ANÁLOGOS CON APLICACIÓN EN TERAPIA FOTODINÁMICA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2015

Autor: Taida María Rodríguez Martínez

Modalidad: Experimental

Tutor/es: Enrique Font Sanchis

Fernando Fernández Lázaro

ÍNDICE

I. RESUMEN	3
II. ANTECEDENTES	4
III. OBJETIVOS	11
IV. EXPERIMENTAL	13
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
Síntesis y caracterización de 1-hexilheptiloxima.	17
Síntesis y caracterización de 1-hexilheptilamina.	20
Síntesis y caracterización de <i>N, N'</i> -bis(1'-hexilheptil)perileno-3,4:9,10- tetracarboxidiimida.	24
Síntesis y caracterización de <i>N, N'</i> -bis(2',5'-di- <i>terc</i> -butilfenil)perileno-3,4:9,10- tetracarboxidiimida.	29
Síntesis y caracterización de <i>N, N'</i> -bis(2',5'-di- <i>terc</i> -butilfenil)-1-bromoperileno- 3,4:9,10-tetracarboxidiimida y <i>N, N'</i> -bis(2',5'-di- <i>terc</i> -butilfenil)-1,7- dibromoperileno- 3,4:9,10-tetracarboxidiimida	33
Síntesis y caracterización de <i>N, N'</i> -bis(2',5'-di- <i>terc</i> -butilfenil)-1-(2',6'- difenilfenoxi)perileno-3,4:9,10-tetracarboxidiimida	37
VI. CONCLUSIONES	40

I. RESUMEN

En las últimas décadas, la terapia fotodinámica ha demostrado su eficacia en el tratamiento de ciertas neoplasias. En esta terapia es necesaria la presencia de un agente fotosensibilizador que absorba luz generando un estado excitado que mediante distintas reacciones da lugar a subproductos responsables de la destrucción de las células tumorales.

Los perilenos, formalmente están compuestos por dos unidades de naftaleno unidas por las posiciones α , siendo la diimida del ácido perilenotetracarboxílico (PDI) un derivado especialmente fotoestable. Debido a sus características (absorción en la región visible con altos coeficientes de extinción, altos rendimientos cuánticos de generación de oxígeno singlete,...) los PDI son moléculas precursoras de fotosensibilizadores, y, por tanto, con aplicación en la terapia fotodinámica.

En esta memoria se describe la síntesis de distintos derivados con estructura PDI mediante reacciones de adición-eliminación, sustitución electrófila aromática y sustitución nucleófila aromática. El seguimiento de las reacciones y separación de los productos se ha llevado a cabo por cromatografía en capa fina y cromatografía en columna, respectivamente.

Los productos se han caracterizado por resonancia magnética nuclear (RMN) espectroscopía ultravioleta-visible (UV-Vis), espectroscopía infrarroja (IR) y fluorescencia.

II. ANTECEDENTES

La terapia fotodinámica (TFD) es una técnica utilizada para el tratamiento de algunas neoplasias. Durante las últimas décadas ha demostrado ser eficaz en el cáncer superficial de vejiga,¹ cáncer de pulmón,² esófago de Barrett,³ cánceres de cabeza y cuello⁴ y cáncer de piel.⁵

Consiste en administrar un fotosensibilizador (FS) en la zona donde se encuentra localizado el tumor, irradiándose posteriormente con luz de una determinada longitud de onda para activarlo. Una vez se ha excitado, transfiere su energía a moléculas de oxígeno en estado basal, generando especies de oxígeno reactivo que provocan daño tisular –citotoxicidad- y destrucción selectiva de los tejidos.⁶

La reacción fotodinámica se inicia con la absorción de luz por parte del FS (**Figura 1**), generándose un estado excitado singlete ($^1PS^*$) que puede: o bien volver al estado fundamental emitiendo fluorescencia, propiedad que puede ser aprovechada para su uso como marcadores fluorescentes; o bien sufrir cruce entre sistemas y generar un estado excitado triplete ($^3PS^*$).

El triplete puede entonces interactuar directamente con un sustrato, tal como la membrana celular o una molécula, y mediante la transferencia de un protón o un electrón formar un anión o catión radical, que luego reacciona con el oxígeno para producir especies tales como anión superóxido, radicales hidroxilo o peróxidos de hidrógeno (reacción de tipo I). Alternativamente, la energía del estado excitado triplete se puede transferir directamente al oxígeno molecular, que en su estado fundamental tiene multiplicidad triplete, para formar oxígeno singlete 1O_2 (reacción de tipo II).

¹ Yavari, N.; Andersson-Engels, S.; Ulrika Segersten, U.; Malmstrom, P. An overview on preclinical and clinical experiences with photodynamic therapy for bladder cancer. *Can. J. Urol.* 2011; 18: 5343-51.

² Allison, R.; Moghissib, K.; Downie, G.; Dixon, K. Photodynamic therapy (PDT) for lung cancer. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2011; 8: 231-9.

³ Foroulis, C. N.; Thorpe, J. A. C. Photodynamic therapy (PDT) in Barrett's esophagus with dysplasia or early cancer. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2006; 29: 30-4.

⁴ Biel, M. A. Photodynamic Therapy in Head and Neck Cancer. *Curr. Oncol. Rep.* 2002; 4: 87-96.

⁵ Apalla, Z.; Sotiriou, E.; Chovarda, E.; Lefaki, I.; Devliotou-Panagiotidou, D.; Ioannides, D. Skin cancer: preventive photodynamic therapy in patients with face and scalp cancerization. A randomized placebocontrolled study. *Br. J. Dermatol.* 2010; 162: 171-5.

⁶ Lucky, S. S.; Soo, K. C.; Zhang, Y. Nanoparticles in Photodynamic Therapy. *Chem. Rev.* 2015; 115: 1990-2042.

Los subproductos formados como resultado de las reacciones de tipo I y tipo II son responsables de la destrucción de las células y del efecto terapéutico en la TFD. Si bien ambas reacciones pueden ocurrir simultáneamente, la mayoría de los estudios indican que las de tipo II juegan un papel dominante.

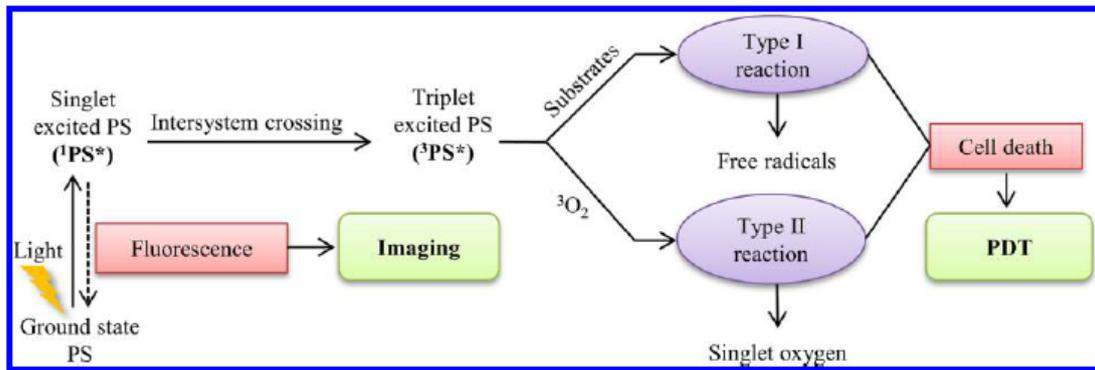


Figura 1. Ilustración esquemática de una reacción fotodinámica típica.⁶

El FS ideal sería aquel que presentase un elevado coeficiente de extinción más allá de los 600 nm, alto rendimiento cuántico de generación de oxígeno singlete, baja toxicidad en la oscuridad, una composición constante (es decir, sin mezclas isoméricas), una síntesis sencilla y un comportamiento apropiado en solución.

Los primeros agentes fotosensibilizadores que se utilizaron fueron los derivados de la porfirina (**Figura 2**). Su principal desventaja era su baja absorción en la región del espectro donde la penetración en los tejidos es óptima, por lo tanto se reducía significativamente la efectividad del tratamiento. Además presentaban baja fotoestabilidad, inestabilidad estructural y lenta eliminación desde la piel, por lo que provocaban reacciones de fotosensibilidad en los pacientes.⁷

⁷ Braathen L; Paredes B; Saksela. An open explanatory (fase I-II) study of Metvix cream 80 mg- gram and 160 m mg-gr in patients with primary actinic queratoses. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2000; 14: 38.

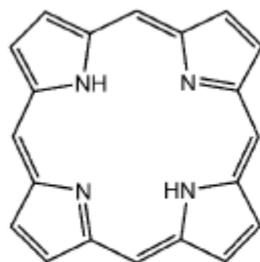


Figura 2. Estructura básica de porfirina. Fotosensibilizadores de 1ª generación.

Posteriormente, se desarrolló una segunda generación de fotosensibilizadores, entre los que se encontraban las ftalocianinas (**Figura 3**), las naftalocianinas, las antraquinonas, etc.⁸ Presentaban la ventaja de absorber a longitudes de onda superiores a 630 nm, así como altos coeficientes de extinción. Además, presentaban un mayor rendimiento cuántico de generación de oxígeno singlete, superior en el tumor que en el tejido normal y, en consecuencia, exhibieron mejor efecto antitumoral.

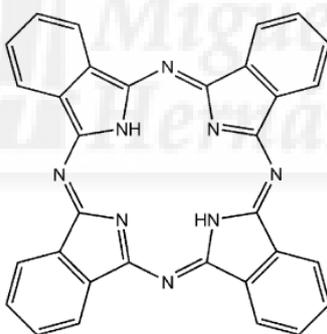


Figura 3. Estructura básica de ftalocianina. Fotosensibilizadores de 2ª generación.

Los perilenos están, formalmente, compuestos por dos naftalenos unidos por sus posiciones α , siendo su derivado más fotoestable la imida del ácido perilenotetracarboxílico (PDI) (**Figura 4**), la cual se preparó por primera vez en 1912. Debido a las excelentes propiedades fotoquímicas que presentan, estos

⁸ Capella, M. A. M.; Capella, L. S. J. Biomed. Sci. 2003, 10, 361-366.

compuestos han sido utilizados, principalmente, en el campo de la alta tecnología como colorantes en placas solares o diodos láser.^{9,10}

Las PDIs, debido a su absorción a longitudes de onda larga, alto coeficiente de extinción en la región visible, altos rendimientos cuánticos de generación de oxígeno singlete, y alta estabilidad fotoquímica, serían unos candidatos óptimos para aplicarlos en la terapia fotodinámica. Sin embargo, son altamente hidrófobos y tienden a agregarse en soluciones acuosas, incluso a bajas concentraciones, lo que presenta un gran problema para su aplicación biológica.

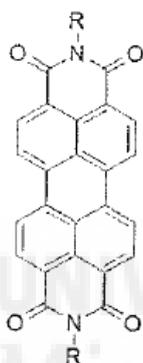


Figura 4. Estructura de una perilendiimida (PDI).

No obstante, en el año 2005 el grupo de Akkaya publicó la aplicación de derivados de PDI para TFD.¹¹ Al ser excitados con luz de más de 600 nm, generaron oxígeno singlete, que produjo efectos citotóxicos en una línea celular de eritroleucemia humana (K-562).

Akkaya describió la síntesis de una serie de PDIs solubles en agua gracias a la presencia de grupos ácido y alcohol (**Figura 5**). Además, la presencia de grupos amino en la región bahía de los PDIs, permitía obtener cromóforos que absorbían en la región del espectro deseada para la TFD. Esta propiedad ya había sido descrita previamente por Wasielewski.¹²

⁹ (a) Gregg, B. A.; Cormier, R. A. J. Am. Chem. Soc. 2001; 123: 7959-0. (b) Breeze, A. J.; Salomon, A.; Ginley, D. S.; Gregg, B. A.; Tillmann, H.; Horhold, H. H. Appl. Phys. Lett. 2002; 81: 3085-7.

¹⁰ (a) Angadi, M. A.; Gosztola, D.; Wasielewski, M. R. Mater. Sci. Eng. B 1999; 63: 191-4. (b) Ranke, P.; Bleyl, I.; Simmerer, J.; Haarer, D.; Bacher, A.; Schmidt, H. W. Appl. Phys. Lett. 1997; 71: 1332-4.

¹¹ Yukruk F.; Lale Dogan A.; Canpinar H.; Guc D.; Akkaya E.U. Org. Lett. 2005; 7 (14): 2885-7.

¹² Zhao, Y.; Wasielewski, M. R. Tetrahedron Lett. 1999; 40: 7047-50.

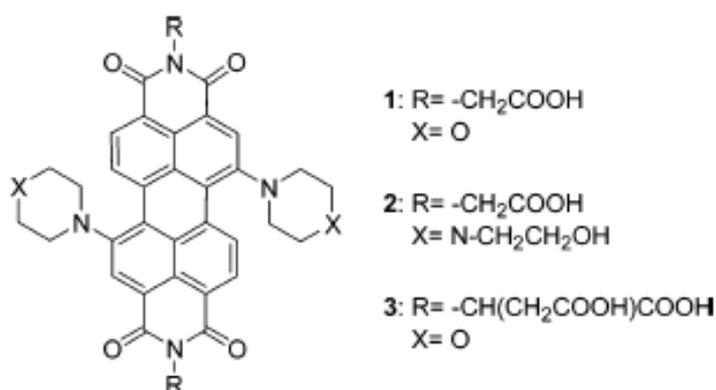


Figura 5. Perilendiimidias sustituidas en las posiciones bahía por distintos grupos amino.

Más recientemente se ha descrito la síntesis de diPDI's unidas a dos cadenas de polietilenglicol (PEG-diPDI, **Figura 6**).¹³

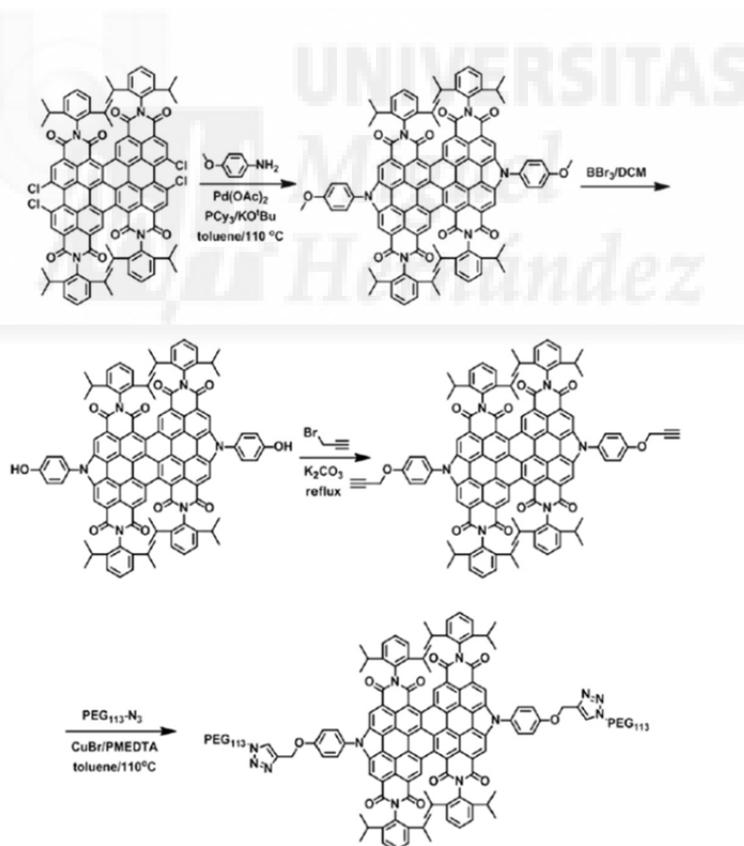


Figura 6. Síntesis de PEG-diPDI.

¹³ Cui Y.; Wu Y.; Liu Y.; Yang G.; Liu L.; Fu H.; et al. PEGylated nanoparticles of diperylene bisimides with high efficiency of ¹O₂ generation. *Dyes Pigments*. 2013; 97: 129-33

Se observó que las unidades de diPDI aparecían en forma de nanopartículas rodeadas por las cadenas de PEG, confiriendo al sistema mejoras en las propiedades fotofísicas y fotoquímicas. Las moléculas de PEG-diPDI se ensamblaban ellas mismas en micelas debido a su carácter anfipático.

Las nanopartículas en agua fueron caracterizadas mediante espectroscopías UV-Vis de fluorescencia, viéndose que la absorción de estas moléculas era similar a la de PEG-diPDI libre en disolvente orgánico (**Tabla 1**).

Samples	λ_{abs}/nm ($\log \epsilon$)
diPBI (in CH_2Cl_2) ²	414 (4.86), 614 (4.64), 671 (4.89)
PEG-diPBI (in water)	416 (4.50), 630 (4.37), 677 (4.25)

Tabla 1. Comparación de máximos de absorción UV-Vis de diPDI en disolvente orgánico y nanopartículas de PEG-diPDI en agua.

Mediante un microscopio confocal de barrido láser (CLSM) se observó la captación de partículas de PEG-diPBI por las células con carcinoma de vejiga en humano (**Figura 7**).

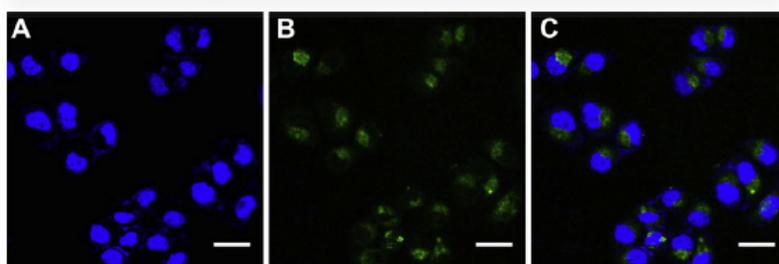


Figura 7. Imágenes de CLSM sobre células de carcinoma de vejiga en humano. (A) Las células con tinción nuclear Hoechst 33258, (B) fluorescencia de PEG-diPBI y (C) superposición de ambas.¹³

En resumen, las moléculas de PEG-diPDI mostraron una amplia absorción en la región de la luz visible, alta eficiencia de generación de oxígeno singlete y además sus nanopartículas pudieron ser captadas por las células cancerosas y mostrar fototoxicidad por irradiación con luz blanca. Todo ello indica la utilidad

de estos sistemas para su uso en TFD, además abre el campo para el diseño de nuevos fotosensibilizadores con estructura tipo PDI.

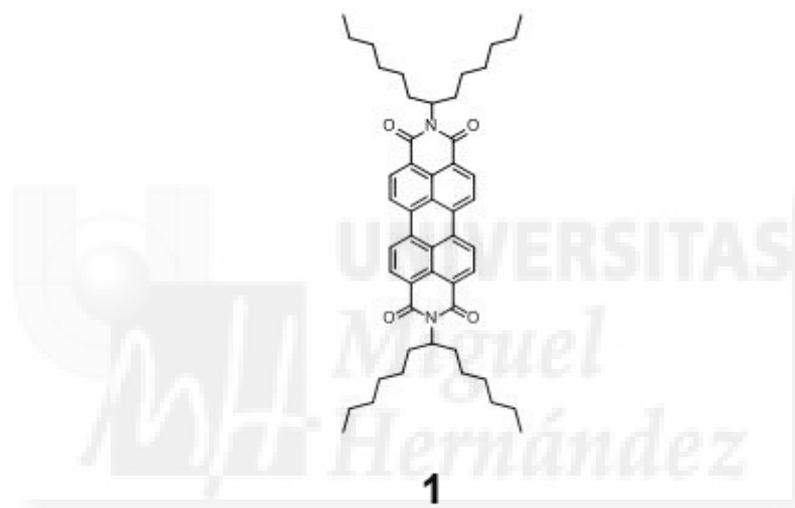


III. OBJETIVOS

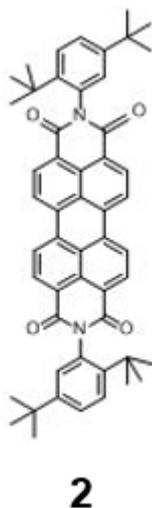
El objetivo general de este trabajo se centra en sintetizar y caracterizar PDIs, en las que se han introducido distintos sustituyentes, con el objetivo de modificar su solubilidad y propiedades fotofísicas, de manera que estas moléculas pueden ser utilizadas como precursores para las síntesis de fotosensibilizadores.

Los objetivos concretos son:

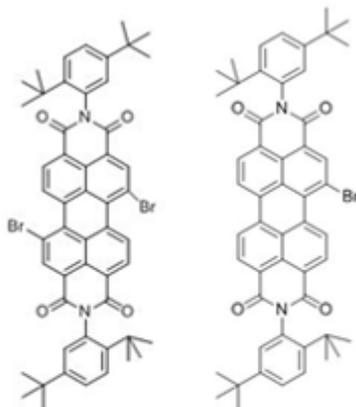
1. La síntesis y caracterización del perileno **1** a partir de la hexilheptilamina y un perilenodianhídrido mediante una reacción de adición-eliminación.



2. La síntesis y caracterización del perileno **2** a partir de la 2,5-di-*tert*-butilanilina y un perilenodianhídrido mediante una reacción de adición-eliminación.



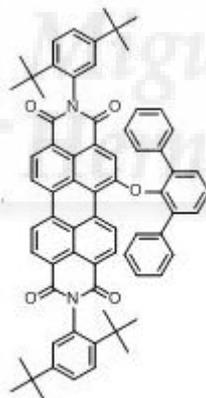
3. La síntesis y caracterización de los perilenos **3** y **4** a partir del perileno **2** y bromo mediante una sustitución electrófila aromática.



3

4

4. La síntesis y caracterización del perileno **5** a partir del perileno **4** y 2,6-difenilfenol mediante una sustitución nucleófila aromática.



5

IV. EXPERIMENTAL

Todos los reactivos y disolventes utilizados se obtuvieron a través de casas comerciales especializadas y se usaron sin purificación adicional.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN y ^{13}C -RMN) se registraron en un espectrofotómetro BRUKER AC-300. Los valores de desplazamientos químicos se dan en unidades δ (ppm) usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

Cromatografía en capa fina

Las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina analítica, utilizando cromatofolios de gel de sílice de tipo 60F254 con espesor de capa de 0,2 mm. Para visualizarlo se utilizó una lámpara de UV (354nm y 365 nm) modelo Vilder Lourmat.

En la cromatografía en capa fina, la fase estacionaria (adsorbente) se encuentra formando una capa fina sobre una lámina metálica. La mezcla a analizar se deposita a una pequeña distancia del borde inferior de la placa y se introduce en una cubeta con la fase móvil (eluyente) que asciende por la placa por capilaridad. A medida que asciende, separa los componentes, ya que los desplaza a distintas velocidades. Cuando el frente del disolvente se encuentra cercano al borde superior de la placa, se saca de la cubeta, se deja secar y se visualizan las manchas.

El procedimiento para la cromatografía en capa fina es:

1. En el borde inferior de la placa se señala con un lápiz una línea recta sobre la que marcan tantos puntos como muestras se vayan a analizar dejando el máximo espacio entre ellos.
2. Se disuelve la muestra a analizar en un disolvente de manera que no esté ni muy diluida ni concentrada.
3. Con la ayuda de un capilar de vidrio, se deposita la muestra en el punto sobre la capa, apoyando el capilar con la disolución sobre el adsorbente y dejando evaporar el disolvente. El proceso se repite 2 o 3 veces.

4. Se añade el disolvente en la cubeta de cromatografía de manera que el nivel de éste quede por debajo de la línea con las muestras de la placa y se introduce la placa en posición vertical apoyándola contra la pared. Durante la elución se tapa la cubeta.
5. Se abre la cubeta y se saca la placa cuando el disolvente este cerca del borde superior de la placa.
6. Se deja evaporar el disolvente y se visualiza la placa.

Cromatografía en columna

Para la purificación y separación de los productos por cromatografía en columna se utilizó como fase estacionaria SiO_2 de tipo 60 A, con tamaño de partícula 40-63 μm .

La cromatografía en columna es el método más general para la purificación y separación de compuestos orgánicos, donde la fase estacionaria (adsorbente) se deposita en una columna de vidrio y se impregna con la fase móvil (eluyente). La mezcla a separar se deposita en la parte superior de la fase estacionaria, y a medida que la fase móvil atraviesa el sistema, los compuestos disueltos en la fase móvil van saliendo de la columna.

Mediante cromatografía en capa fina se elige qué disolvente es el más adecuado para separar los productos.

El procedimiento para la cromatografía en columna es el siguiente:

1. Se elige la columna que presente un diámetro adecuado a la cantidad de muestra y se sujeta al soporte con dos pinzas, una en la parte superior y otra cercana a la llave.
2. Se prepara una suspensión con el disolvente y el adsorbente (SiO_2) con el que se rellenará la columna.
3. Se añaden 1-2 cm de arena para proteger el frente del adsorbente.
4. Se disuelve la mezcla en el mismo disolvente en el que se va a empezar la elución y se deposita sobre la arena dejando resbalar por las paredes con una pipeta Pasteur. Se abre la llave para que el producto se introduzca en la arena.

5. Se añade el disolvente por la pared de la columna. El volumen inicial que se recoge de disolvente se desprecia porque no contiene producto.
6. Se recogen los siguientes volúmenes en erlenmeyers o viales que contendrán el producto separado. Es importante que el adsorbente nunca llegue a secarse.
7. Mediante cromatografía en capa fina se lleva a cabo el seguimiento de la columna y las fracciones que tienen el mismo producto se juntan en el mismo matraz, eliminándose el disolvente en el rotavapor (el matraz debe estar tarado para poder conocer la cantidad de producto que se obtiene).

Espectroscopía infrarroja

Los espectros de infrarrojo se registraron en pastilla de bromuro de potasio (KBr) utilizando un espectrofotómetro Nicolet Impact 400D.

El registro de muestras sólidas se lleva a cabo preparando una pastilla que se introduce en el espectrofotómetro.

La pastilla se prepara con una mezcla de la muestra y exceso de bromuro de potasio.

El procedimiento para realizar una pastilla de bromuro potásico es el siguiente:

1. Se muele en un mortero una pequeña cantidad de muestra y se añade bromuro de potasio anhidro hasta que la mezcla tenga aspecto de polvo fino.
2. Se coloca una capa de la mezcla en el soporte de acero inoxidable y se coloca el embolo en su lugar.
3. Se introduce todo en la prensa y se presiona durante 10 minutos. Se retira el émbolo y saca del soporte la pastilla.
4. Se coloca la pastilla en el lugar habilitado para ello en el espectrofotómetro y se registra el espectro.

Espectroscopía ultravioleta y visible

Los espectros de absorción ultravioleta-visible (UV-vis) se obtuvieron siempre en disolución, en un espectrofotómetro Helios Gamma.

El procedimiento para la realización de un espectro ultravioleta es el siguiente:

1. Se prepara una disolución de la muestra de concentración 10^{-5} M.
2. Se llena una de las cubetas con el disolvente y otra con la disolución de la muestra.
3. Se limpia la parte exterior de las superficies de las cubetas y se coloca la que lleva el disolvente en el lugar adecuado del espectrofotómetro.
4. A continuación se repite con la cubeta que tiene la disolución.
5. Se registran los espectros y se retiran las cubetas.

Espectroscopía de fluorescencia

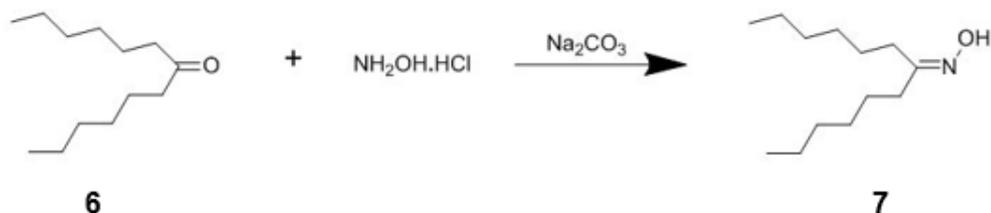
Los espectros de emisión fluorescente se registraron con un espectrofotómetro Perkin Elmer LS 55.

En un experimento típico, se miden las diferentes frecuencias de luz fluorescente emitida por una muestra, manteniendo la luz de excitación a una longitud de onda constante.

La longitud de onda empleada para excitar las moléculas coincide con la longitud de onda de máxima absorción del espectro ultravioleta.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis y caracterización de 1-hexilheptiloxima



Se obtiene la oxima **7** a través de una reacción de condensación de la cetona **6** y la hidroxilamina.

En un matraz de fondo redondo de 250 mL se pesan 5,85 g de dihexilcetona **6** (29 mmol) y 3 g de hidroxilamina (43 mmol).

Se disuelve todo en 140 mL de etanol al 60%. A la disolución formada se le añaden 5,7 g de carbonato de sodio (27 mmol), se pone a reflujo y se deja 24 horas (**Figura 8**).



Figura 8. Reacción con sistema de reflujo en el laboratorio.

A las 22 h se hace una cromatografía en capa fina para ver cómo está transcurriendo la reacción, se utiliza la cetona **6** como patrón. Como revelador se utiliza yodo que oxida tanto la oxima **7** como la cetona **6** dando lugar a productos coloreados (**Figura 9**).

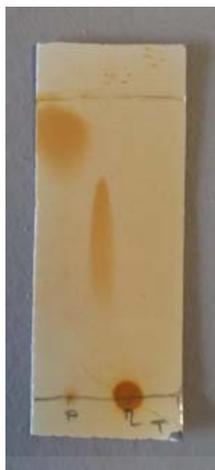


Figura 9. Cromatografía en capa fina tras 22 horas de reacción.

No se observa la presencia de la cetona de partida, por lo que se puede decir que ha reaccionado por completo y se puede parar la reacción.

Una vez enfriada la reacción, se extrae dos veces con 60 mL de hexano. Las dos fases orgánicas que se obtienen se juntan y se lava con agua para eliminar restos de carbonato.

La fase orgánica resultante se seca con sulfato de magnesio anhidro. Se filtra con un filtro de pliegues y se pone en el rotavapor para eliminar el disolvente. Finalmente se conecta a la bomba de vacío de la campana para que siga secando.

Peso del producto obtenido: 5,24g (24,6 mmol)

$$\text{Rendimiento} = \frac{24,6 \text{ mmol oxima obtenidos}}{29 \text{ mmol dihexilcetona de partida}} \times 100 = 84,83\% \cong 85\%$$

Es interesante destacar que se ha logrado mejorar el rendimiento de la obtención de la oxima **7** respecto al rendimiento descrito anteriormente en el grupo de investigación (85% frente a 67%). Esta mejora es debida al cambio en el disolvente de extracción, usando hexano en lugar de éter.

Para caracterizar el producto obtenido se obtienen los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN donde se observa que la cetona **6** ha reaccionado por completo y se ha formado la oxima **7**, pudiendo asignar las señales obtenidas de los espectros al producto sintetizado.

- ^1H -RMN (CDCl_3) δ 0,88 (t, 6H, CH_3), 1,15-1,20 (m, 16H, $-\text{CH}_2-$), 2,16 (t, 2H, $\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2-$), 2,33 (t, 2H, $\text{N}=\text{C}-\text{CH}_2-$), 9,12 (s, 1H, N-OH).

La **Figura 10** muestra el espectro ^1H -RMN de la oxima **7** sintetizada. Son características la señal que aparece a 9,12 ppm (singulete correspondiente al protón del grupo funcional de la oxima), las señales alrededor de 2,2 ppm (multipletes correspondientes a los protones de las cadenas alquílicas) y las señales a 0,88 ppm (correspondientes a los protones de los metilos terminales).

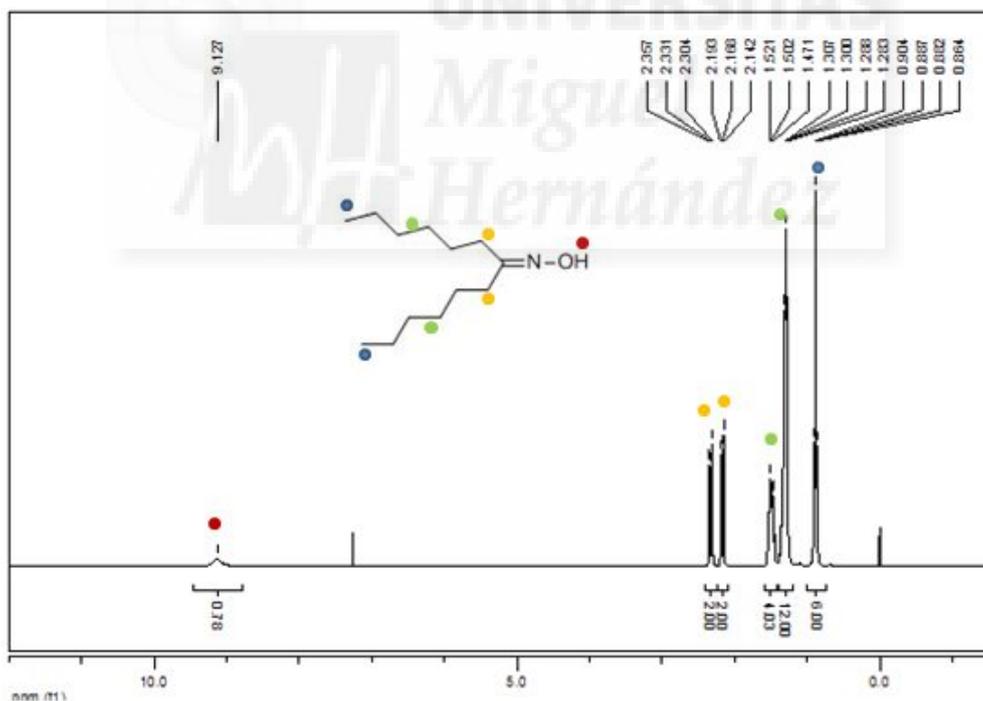


Figura 10. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3) de la oxima **7**.

La **Figura 11** muestra el espectro ^{13}C -RMN del producto de la reacción. A 161,9 ppm aparece la señal característica del grupo funcional de la oxima **7** lo que refleja que se ha sintetizado correctamente.

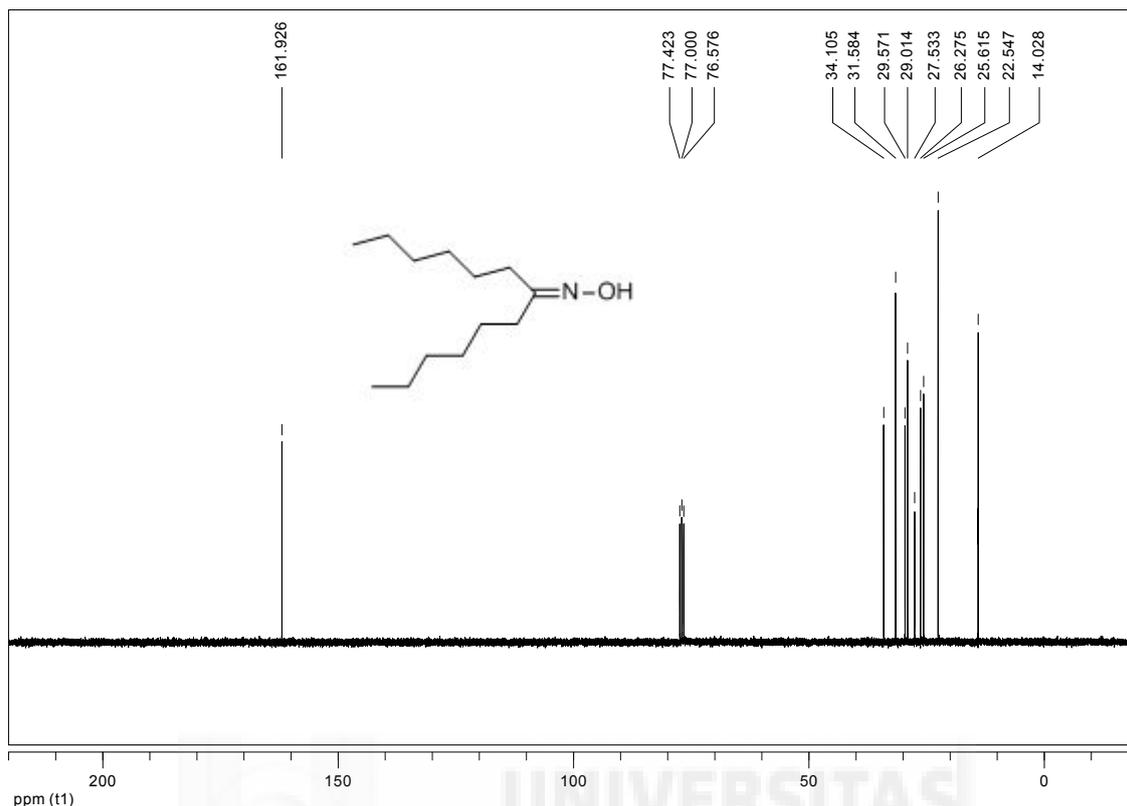
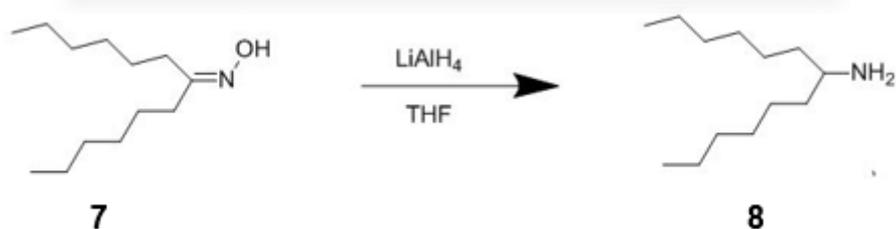


Figura 11. Espectro ^{13}C -RMN (CDCl_3) de la oxima **7**.

Síntesis y caracterización de 1-hexilheptiloxima



Se obtiene la amina **8** a través de una reacción de reducción de la oxima **7** con hidruro de litio y aluminio.

Se pesan 4,5 g de hidruro de litio y aluminio (118 mmol) en un matraz de fondo redondo y rápidamente se conecta a un refrigerante y se purga con argón para establecer una atmósfera inerte. Lentamente se añaden al matraz 70 mL de tetrahidrofurano (THF) seco. (**Figura 12**).



Figura 12. Adición del THF seco en el laboratorio.

Se pesan 4,23 g de la oxima **7** y se le añade 15 mL de THF seco. Con la ayuda de una jeringuilla se añade esta mezcla al matraz anterior y se deja reaccionar durante 7 h a 70°C.

Por otro lado se añaden 100 mL de ácido sulfúrico al 30% a un matraz de 500 mL que se encuentra en un baño de agua/hielo. Mediante un embudo de adición de presión compensada, se vierte sobre ese matraz el producto de la reacción realizada anteriormente (**Figura 13**). Este proceso se hace lentamente para evitar la liberación brusca de H₂, además se conecta a un burbujeador. Se deja reaccionar durante 5 min.

La extracción se realiza con 100 mL de acetato de etilo, un total de 3 veces. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con bicarbonato sódico saturado (200 mL aproximadamente). Se seca sobre sulfato sódico anhidro y se filtra con un filtro de pliegues. Para eliminar el disolvente, se conecta al rotavapor y se deja secando en la campana. El producto obtenido es un sólido blanquecino.



Figura 13. Montaje de la reacción con el embudo de adición de presión compensada en el laboratorio.

Para caracterizar el producto se realiza un espectro de ^1H -RMN, observándose que el producto formado es una sal de amonio y no la amina que se pretendía. Para llegar a la amina **8**, se vuelve a tratar el producto que se obtuvo anteriormente. Se vierte en 100 mL de acetato de etilo Y, como no se disuelve bien, se añaden 100 mL de NaOH 1 M, hasta completa disolución.

Se vuelve a realizar una extracción y se lava con 100 mL de agua. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se filtra con un filtro de pliegues. Se pone en el rotavapor para eliminar el disolvente. Esta vez se obtiene un producto con aspecto de aceite anaranjado.

Peso del producto obtenido: 3,07 g (15,43 mmol).

$$\text{Rendimiento} = \frac{15,43 \text{ mmol } 1\text{hexilheptilamina obtenido}}{19,8 \text{ mmol oxima de partida}} \times 100 = 77,9\% \cong 78\%$$

Se realiza un espectro de ^1H -RMN y se observa en las señales obtenidas que el producto sintetizado es la 1-hexilheptilamina **8** que se quería.

- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 0,88 (t, 6H, CH_3), 1,25-1,39 (m, 22H, $-\text{CH}_2-$), 2,66 (s, 1H, N-CH-).

La **Figura 14** muestra el espectro $^1\text{H-RMN}$ de la amina **8**. Son características la señal que aparece a 2,66 ppm (correspondiente al protón del carbono unido a la amina), las señales alrededor de 1,28 ppm (multipletes correspondientes a los protones del grupo funcional amina y metilenos de las cadenas alquílicas) y el triplete a 0,88 ppm (correspondiente a los protones de los metilos terminales).

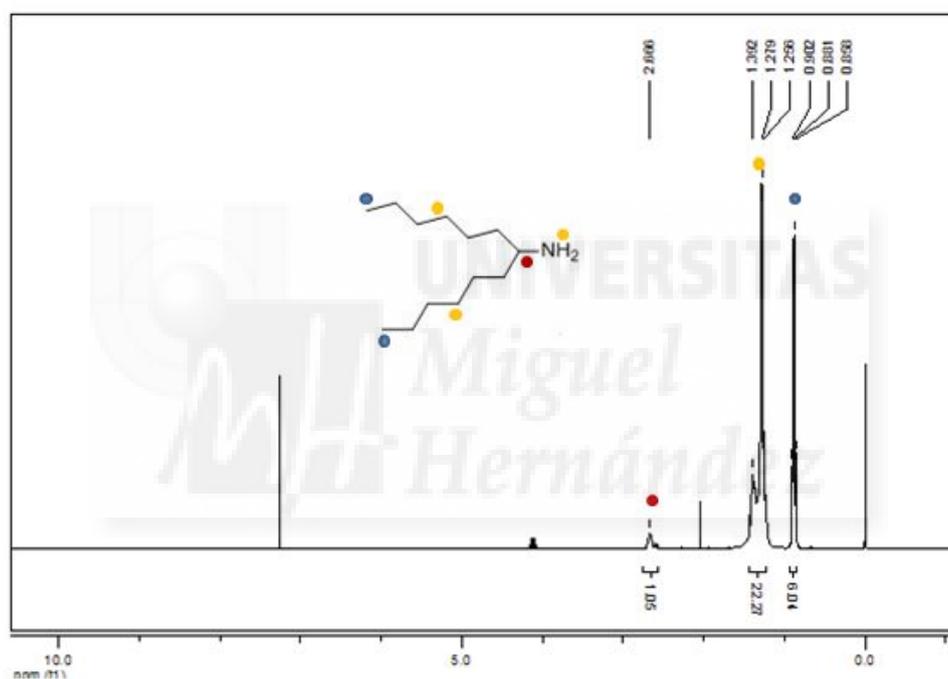


Figura 14. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de la amina **8**.

La **Figura 15** muestra el espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ de la amina **8**. A 51,16 ppm aparece una señal, más pequeña que el resto, característica del carbono unido a la amina, lo que refleja que la oxima **7** se ha reducido totalmente a amina **8**.

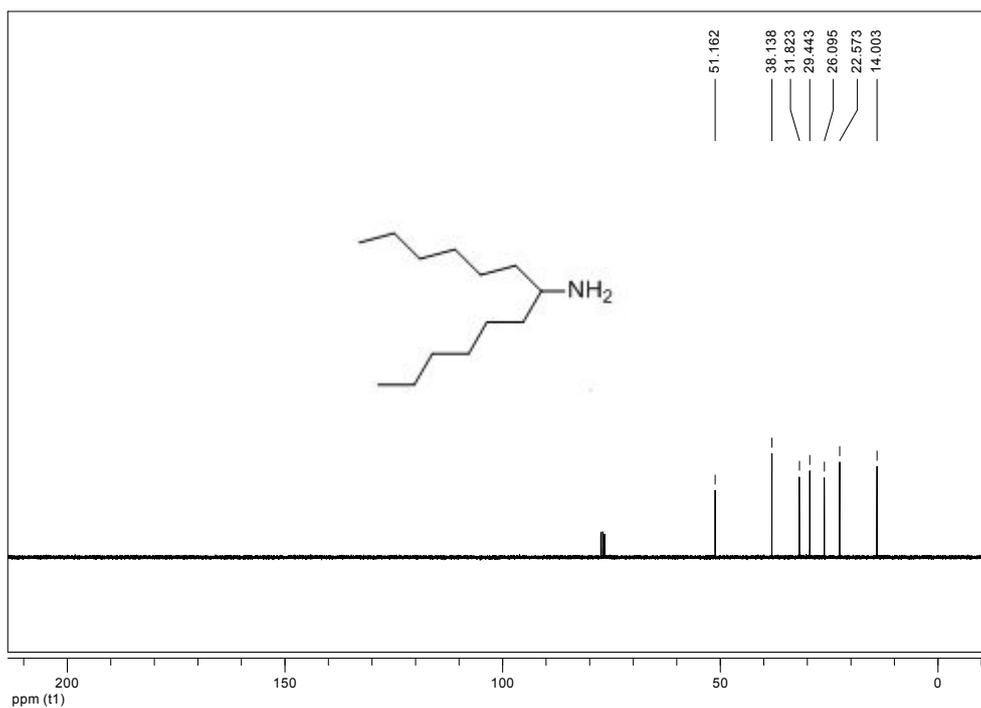
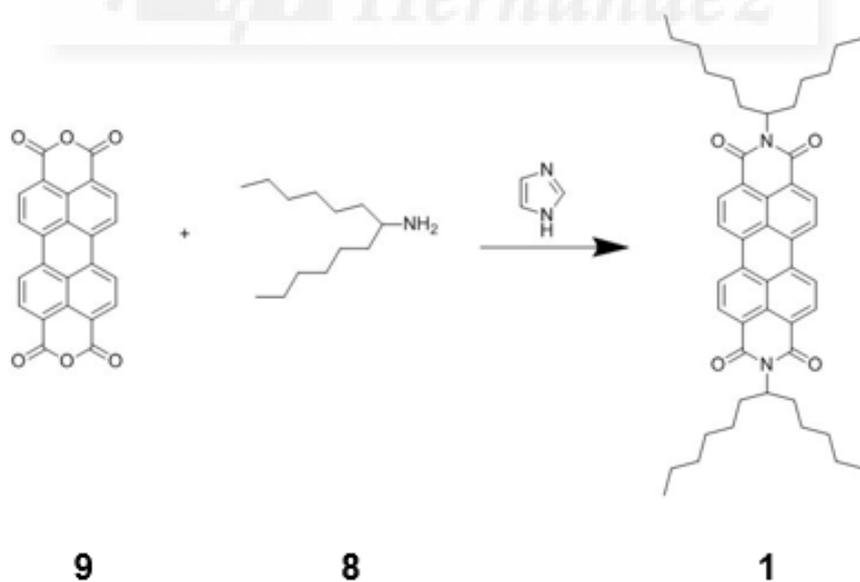


Figura 15. Espectro ^{13}C -RMN (CDCl_3) de la amina **8**.

Síntesis y caracterización de *N, N'*-bis(1'-hexilheptil)perileno-3,4:9,10-tetracarboxidiimida



La síntesis del perileno **1** se realiza a través una reacción de adición-eliminación de la amina **8** y el perilenodianhídrido **9**.

Se mezclan 2,93 g de 1-hexilheptilamina **8** (14 mmol) con 13,5 g de imidazol y 2,4 g de perileno-3,4:9,10-tetracarboxidianhídrido **9**. Bajo atmósfera de argón, se calienta a 160 °C durante 4 horas (**Figura 16**).



Figura 16. Montaje de la reacción en el laboratorio.

Con el objetivo de separar el perileno obtenido, el crudo se disuelve en 300 mL de etanol al 96% y posteriormente se añaden 400 mL de HCl 1M y se deja agitando durante 24h. Se filtra a vacío con un embudo Büchner y se lava el sólido con carbonato de potasio al 10% y agua hasta alcanzar un pH neutro.

Seguidamente se deja secar en un desecador al que se le pone P_2O_5 como agente desecante. Cuando se ha secado completamente, se realizan cromatografías en capa fina para averiguar qué eluyente es el más apropiado para la posterior cromatografía en columna.

Se elige como eluyente el diclorometano porque es el que mejor separa el producto.

Se realiza la cromatografía en columna de gel de sílice para purificar el producto (**Figura 17**) y se hace una cromatografía en capa fina de cada una de las fracciones para observar dónde se encuentra el producto (**Figura 18**).

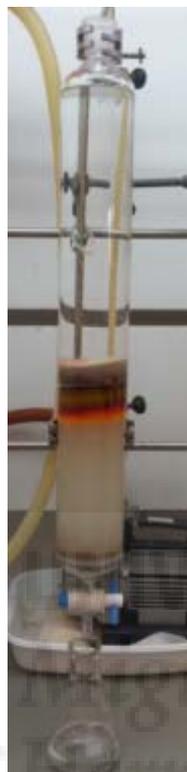


Figura 17. Montaje de la cromatografía en columna de gel de sílice en el laboratorio.

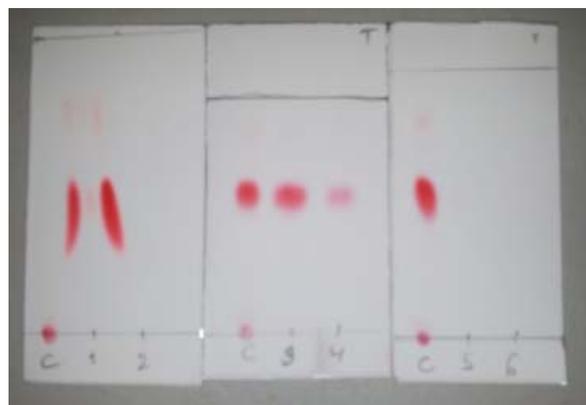


Figura 18. Cromatografías en capa fina de las fracciones recogidas de la columna.

Se observa que las fracciones 2, 3 y 4 contienen el producto, por lo que se juntan y se elimina el disolvente.

Peso del producto obtenido: 4,21 g (5,58 mmol)

$$\text{Rendimiento} = \frac{5,58 \text{ mmol PDI obtenidos}}{6,18 \text{ mmol perileno anhidro de partida}} \times 100 = 90,29\% \cong 90\%$$

Para caracterizar el producto se realizan espectros de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR, UV y fluorescencia.

Todos los datos obtenidos en los distintos métodos de caracterización que se utilizaron, concuerdan con la estructura propuesta para el producto.

- ^1H -RMN (CDCl_3) δ 0,82 (t, 12H, CH_3), 1,29 (m, 32H, $-\text{CH}_2$), 1,86 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$), 2,24 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$), 5,18 (m, 2H, N-CH), 8,61 (m, 8H, ArH).
- ^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 13,92, 22,48, 26,92, 29,13, 31,68, 32,23, 54,64, 122,92, 125,70, 129,02, 133,68, 163,02, 164,08.
- IR (KBr) (cm^{-1}); 2925, 2855, 1700, 1659 (C=O), 1594, 1404, 1336, 808.
- UV-vis (CH_2Cl_2) $\lambda_{\text{máx}}$ /nm: 457, 488, 524.

La **Figura 19** muestra el espectro ^1H -RMN de la PDI **1** sintetizado. Son características la señal que aparece a 8,61 ppm (multiplete correspondiente a los protones aromáticos) y a 5,18 ppm (quintuplete de los dos protones de los carbonos unidos a las imidas).

La **Figura 20** muestra el espectro ^{13}C -RMN de la PDI **1**. Entre 13 y 55 ppm aparecen las señales correspondientes de los carbonos alifáticos de la PDI. Entre 120 y 160 ppm aparecen las señales característica de los carbonos aromáticos.

La **Figura 21** muestra los espectros de absorción y emisión de la PDI **1**. La $\lambda_{\text{máx}}$ de absorción de mayor intensidad de este producto es 524nm, siendo ésta la λ utilizada para obtener el espectro de fluorescencia. El espectro de UV/vis es el esperable para una PDI sin sustituyentes en las posiciones bahía.

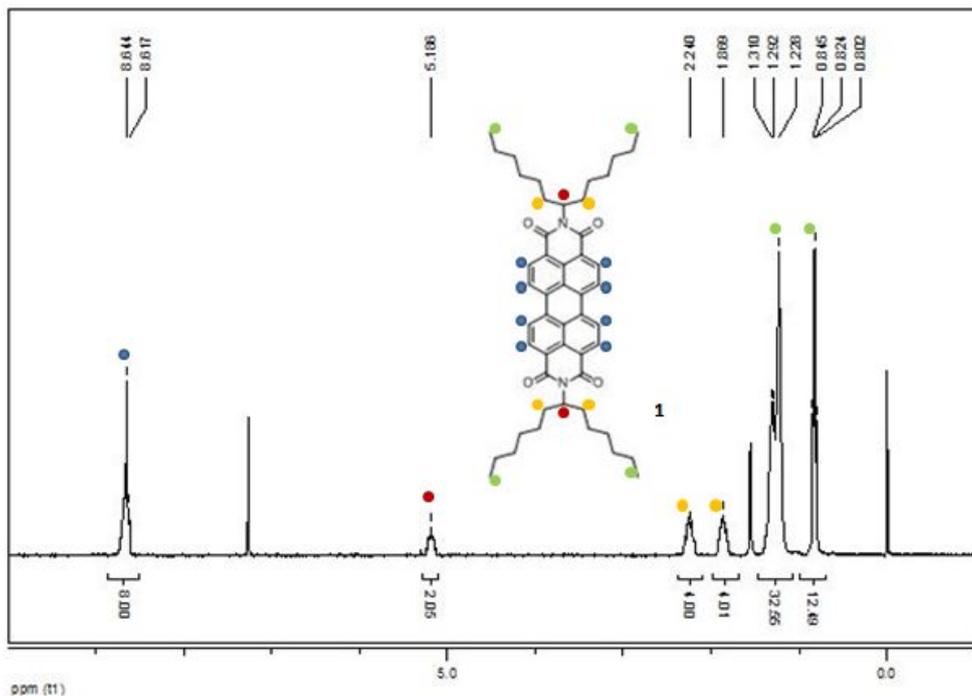


Figura 19. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3) de la PDI 1.

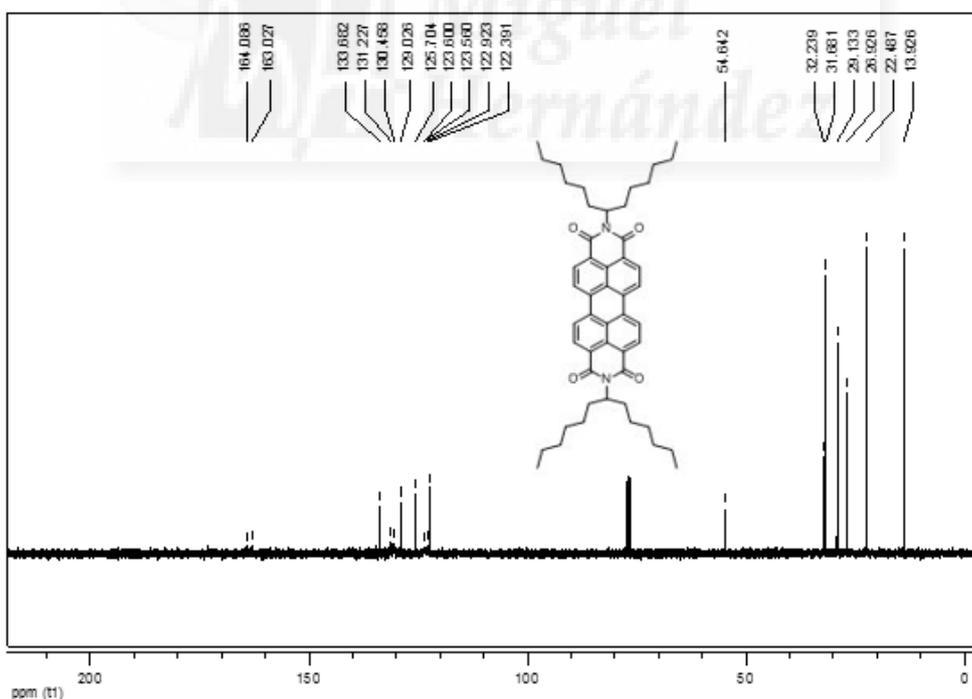


Figura 20. Espectro ^{13}C -RMN (CDCl_3) de la PDI 1.

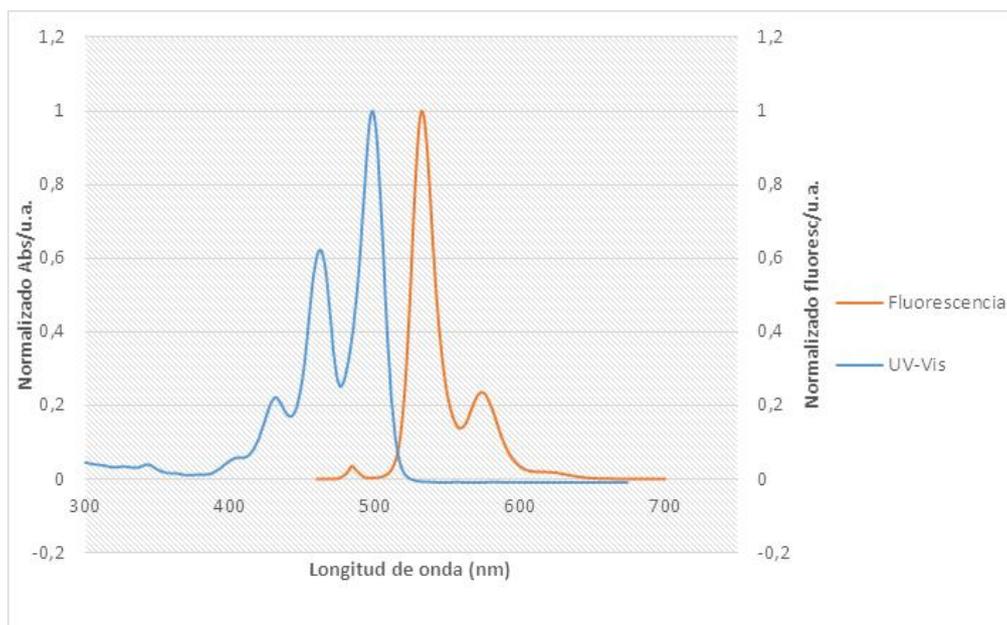
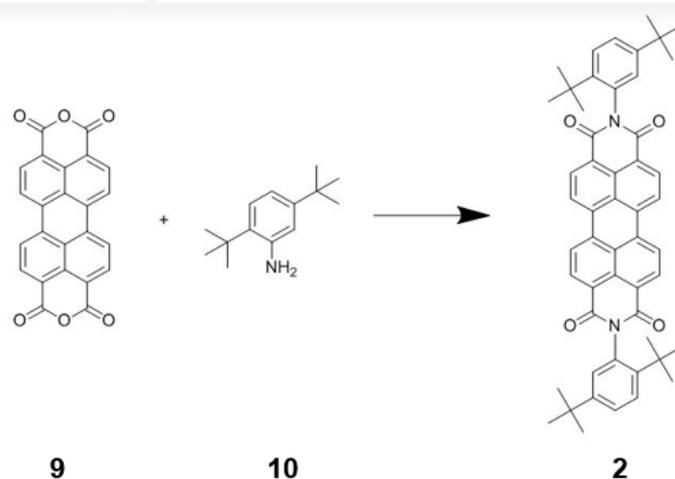


Figura 21. Espectro normalizado de absorción y emisión del perileno **1** en diclorometano.

Síntesis y caracterización de *N, N'*-bis(2',5'-di-*terc*-butilfenil)perileno-3,4:9,10-tetracarboxidiimida



La síntesis del perileno **2** se realiza a través una reacción de adición-eliminación de la 2,5-di-*terc*-butilanilina **10** y el perilenodianhídrido **9**.

Se mezclan 2,39 g del perilenodihidrido **9** (6,1 mmol) con 3 g de 2,5-di-*terc*-butilanilina **10** (14,61 mmol) y 15 g de imidazol en un matraz de fondo redondo de 250 mL.

Se purga el matraz para establecer una atmósfera de argón. Se agita a 160°C durante 8 h.

Transcurrido este tiempo, se deja enfriar y se añaden 300 mL de CH₂Cl₂.

Se lava la fase orgánica dos veces con HCl 1M, para después volver a lavar dos veces con una disolución saturada de NaHCO₃. Se recoge esta fase orgánica, se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se elimina el CH₂Cl₂.

Mediante la cromatografía en columna de gel de sílice se purifica el producto. Previamente, se realizaron cromatografías de capa fina para saber cuál era el mejor eluyente (**Figura 22**).

Como se observa, el disolvente que mejor consigue separarlo es el diclorometano, por lo que éste será el eluyente de la columna.

Se realiza la columna, y de cada una de las fracciones obtenidas se hace una capa fina para observar en cuál de ellas se encuentra el producto requerido.



Figura 22. Cromatografías en capa fina con hexano/acetato de etilo 9:1, tolueno y diclorometano como eluyentes.

Tal como señalan las capas finas, a partir de la 6^a fracción empieza a aparecer el producto, por lo que se juntaron de la 6^a a la 13^a fracción en un matraz de fondo redondo y se eliminó el disolvente al rotavapor.

Peso del producto obtenido: 2,5 g (3,26 mmol)

$$\text{Rendimiento} = \frac{3,26 \text{ mmol producto obtenidos}}{6,1 \text{ mmol perileno anhidro de partida}} \times 100 = 53,5\% \cong 54\%$$

Para caracterizar el producto purificado, se realizan espectros de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR, UV y fluorescencia.

En cada uno de ellos se observan señales características del producto requerido por lo que indica que se ha sintetizado correctamente.

- ^1H -RMN (CDCl_3) δ 1,31 (s, 36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 7,06 (d, 2H, ArH), 7,49 (d, 2H, ArH), 7,62 (d, 2H, ArH), 8,7 (m, 8H, ArH).
- ^{13}C -RMN (CDCl_3) δ 31,19, 34,24, 123,62, 126,78, 128,69, 129,85, 131,74, 134,82, 143,74, 150,17, 164,37.
- IR (KBr) (cm^{-1}); 2960, 2868, 1705, 1668 ($\text{C}=\text{O}$), 1593, 1400, 1344, 811.
- UV-vis (CH_2Cl_2) $\lambda_{\text{máx}}$ /nm: 459, 490, 526.

La **Figura 23** muestra el espectro ^1H -RMN del PDI **2**. Es característica la señal que aparece a 8,7 ppm (multiplete correspondiente a los protones aromáticos del perileno). Entre 7,0 y 7,6 ppm hay tres dobletes que corresponden a los protones de los dos fenilos y a 1,3 ppm aparecen los singuletes correspondiente a los *terc*-butilos.

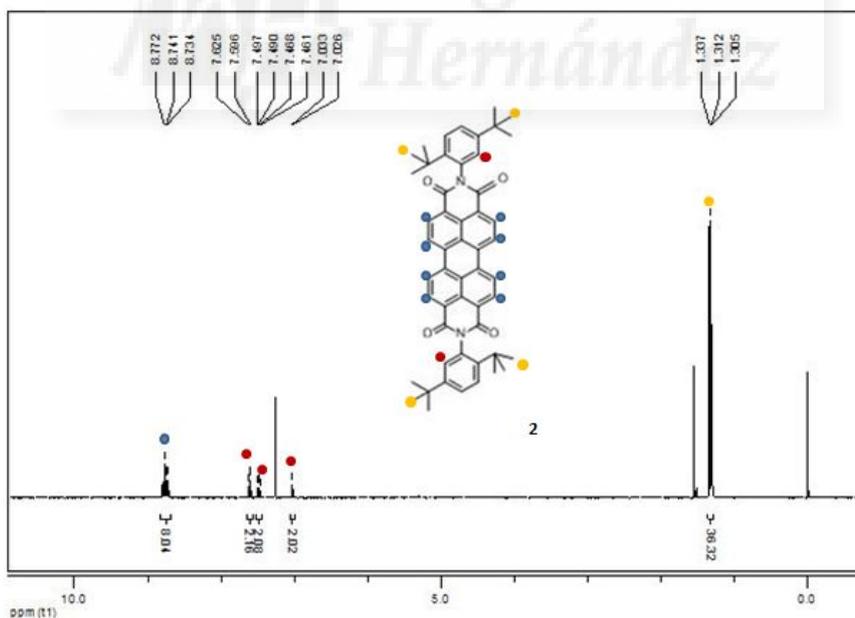


Figura 23. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3) del PDI **2**.

La **Figura 24** muestra el espectro ^{13}C -RMN del PDI **2**. Entre 120 y 160 ppm aparecen las señales de los carbonos aromáticos y entre 30 y 35 ppm las señales de los carbonos de los grupos *terc*-butilos.

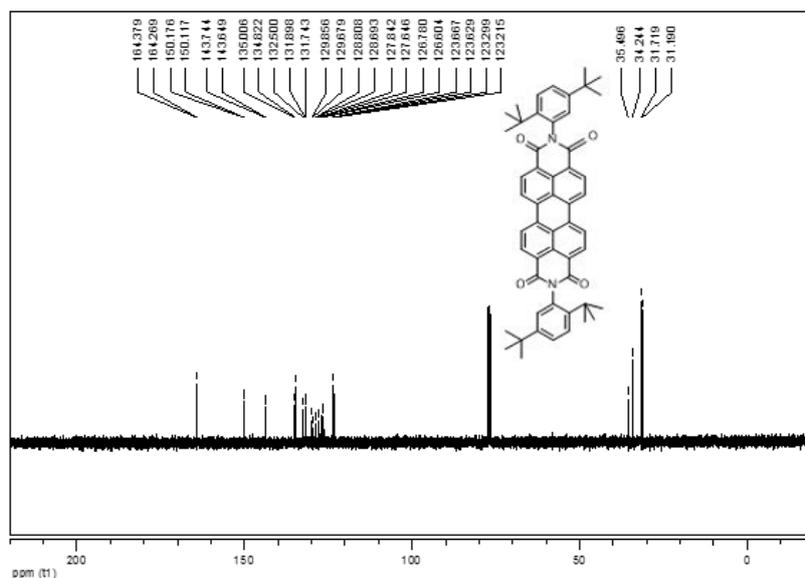


Figura 24. Espectro ¹³C-RMN (CDCl₃) del PDI 2.

La **Figura 25** muestra el espectro de absorción y emisión del PDI 2. La $\lambda_{\text{máx}}$ de absorción de mayor intensidad de este producto es 526 nm, siendo ésta la λ utilizada para obtener el espectro de fluorescencia. El espectro de UV/vis es el esperable para un PDI sin sustituyentes en posición bahía.

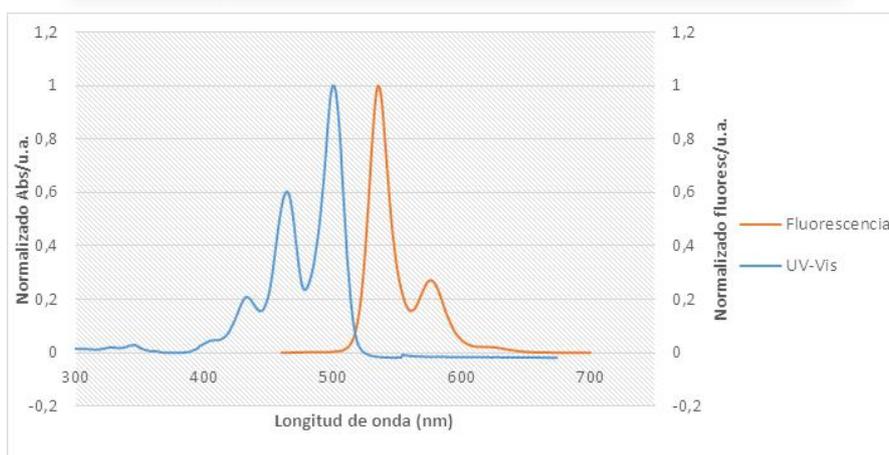
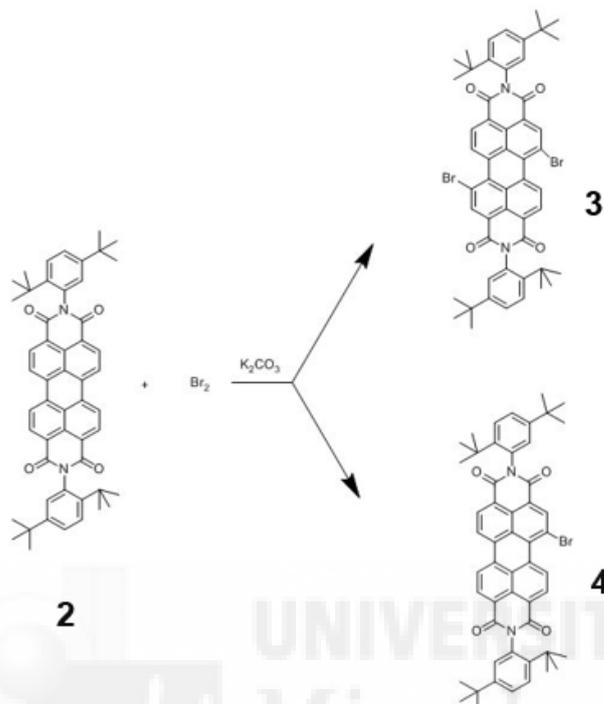


Figura 25. Espectro normalizado de absorción y emisión del perileno 2 en diclorometano.

Síntesis y caracterización de *N-N'*-bis(2',5'-di-*terc*-butilfenil)-1-bromoperileno- 3,4:9,10- tetracarboxidiimida y *N-N'*-bis(2',5'-di-*terc*-butilfenil)-1,7-dibromoperileno- 3,4:9,10- tetracarboxidiimida



La síntesis de los perilenos **3** y **4** se realiza a partir del perileno **2** y bromo mediante una sustitución electrófila aromática.

Se mezclan 1g de perileno **2** (1,3 mmol) con 0,76 g de K_2CO_3 (5,5 mmol), 3,5 mL de Br_2 (68,31 mmol) y 20 mL de CHCl_3 en un matraz de fondo redondo de 250mL.

La reacción se calienta a reflujo durante 24 horas.

Para eliminar el exceso de Br_2 , al ser volátil, basta con hacer pasar una corriente de aire por el matraz.

Se adicionan 40 mL de agua y se realizan tres extracciones con unos 40 mL de diclorometano. La fase orgánica obtenida se lava con 50 mL de agua y se seca con sulfato de sodio anhidro. Se filtra con un filtro de pliegues y se conecta al rotavapor para eliminar el disolvente.

Se purifica el producto mediante cromatografía en columna de gel de sílice, previamente haciendo capas finas para elegir el eluyente adecuado. De nuevo, es el diclorometano el que mejor separa el producto por lo que es el elegido.

Se hace la cromatografía en columna y una cromatografía de capa fina de cada una de las fracciones obtenidas. Las fracciones 2ª y 3ª se juntan porque se piensa que es ahí donde aparece el compuesto **3**, mientras que las fracciones 6ª a la 10ª también se juntan porque es ahí donde aparece el compuesto **4**.

La mayor velocidad de elución del perileno dibromado **3** respecto del perileno monobromado **4** se debe a su menor polaridad, tal vez debida a la mayor simetría de la molécula.

Peso del producto obtenido **3**: 0,5 g (0,54 mmol)

$$\text{Rendimiento} = \frac{0,54 \text{ mmol producto obtenidos}}{1,3 \text{ mmol perileno de partida}} \times 100 = 41,54\% \cong 42\%$$

Peso del producto obtenido **4**: 0,28 g (0,33 mmol)

$$\text{Rendimiento} = \frac{0,33 \text{ mmol producto obtenidos}}{1,3 \text{ mmol perileno de partida}} \times 100 = 25,38\% \cong 25\%$$

Para caracterizar los productos purificados, se realizan espectros de ¹H-RMN, IR, UV y fluorescencia.

Caracterización PDI **3**

- ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,32 (s, 36H, C(CH₃)₃), 6,99 (d, 2H, ArH), 7,50 (d, 2H, ArH), 7,63 (d, 2H, ArH), 8,77 (d, 2H, ArH), 8,80 (d, 2H, ArH), 9,58 (d, 2H, ArH).
- IR (KBr) (cm⁻¹); 2961, 2868, 1709, 1673 (C=O), 1591, 1415, 1340, 809.
- UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{máx}/nm: 459, 489, 525.

Caracterización PDI **4**

- ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,32 (s, 36H, C(CH₃)₃), 7,01 (d, 2H, ArH), 7,49 (d, 2H, ArH), 7,63 (d, 2H, ArH), 8,69 (d, 2H, ArH), 8,79 (d, 3H, ArH), 9,02 (s, 1H, ArH), 9,87 (d, 1H, ArH).
- IR (KBr) (cm⁻¹); 2960, 2867, 1711, 1674 (C=O), 1590, 1414, 1387, 809.
- UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{máx}/nm: 464, 492, 527.

La **Figura 26** muestra el espectro ¹H-RMN del PDI **3**. Son características las señales que aparecen entre 9,6 y 8,7 ppm (correspondientes a los protones

aromáticos del perileno). Entre 7,0 y 7,6 ppm hay tres dobletes que corresponden a los protones de los dos fenilos y a 1,3 ppm aparecen los protones correspondientes a los *tert*-butilos.

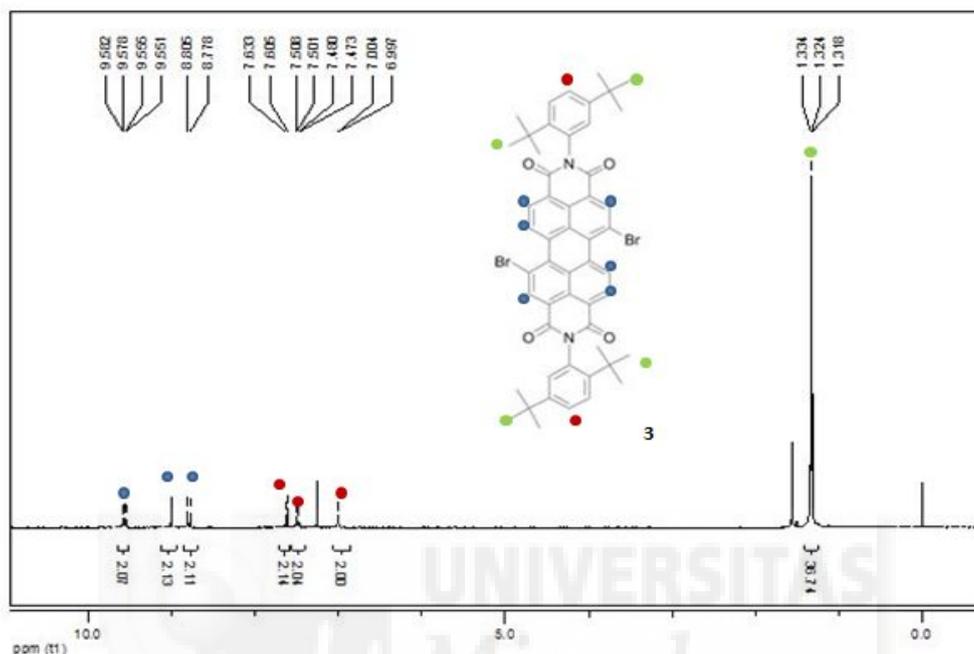


Figura 26. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3) de la PDI **3**.

La **Figura 27** muestra el espectro de absorción y emisión del perileno **3**. La $\lambda_{\text{máx}}$ de absorción de mayor intensidad de este producto es 525nm, siendo ésta la λ utilizada para obtener el espectro de fluorescencia. El espectro de UV/vis indica que la presencia de grupos electrón-atradores en las posiciones bahía no introducen ninguna modificación.

La **Figura 29** muestra el espectro de absorción y emisión del perileno **4**. La $\lambda_{\text{máx}}$ de absorción de mayor intensidad de este producto es 527nm, siendo ésta la λ utilizada para obtener el espectro de fluorescencia. De nuevo, el espectro de UV/vis indica que la presencia del bromo no introduce ninguna modificación.

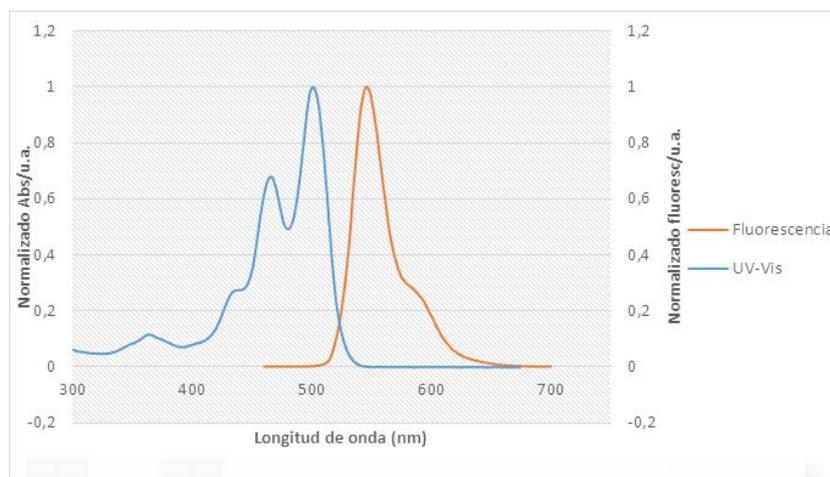
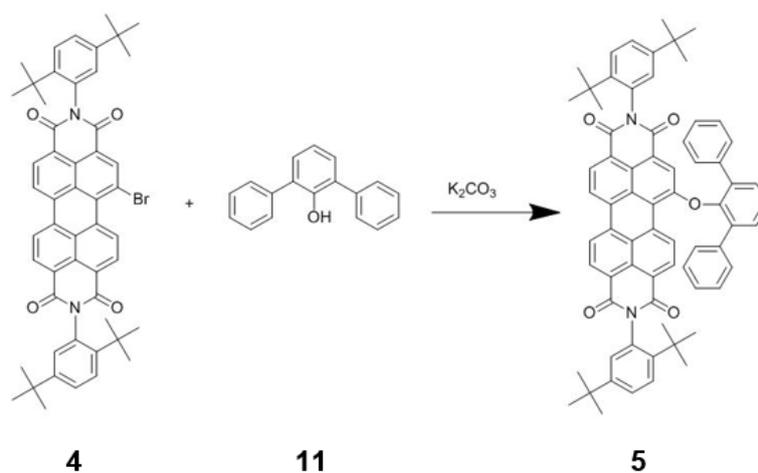


Figura 29. Espectro normalizado de absorción y emisión del perileno **4** en diclorometano.

Síntesis y caracterización de *N-N'*-bis(2',5'-di-*tert*-butilfenil)-1-(2',6'-difenilfenoxi)perileno-3,4:9,10-tetracarboxidiimida



La síntesis del perileno **5** se realiza a partir del perileno **4** y el 2,6-difenilfenol mediante una sustitución nucleófila aromática.

En un matraz de fondo redondo de 250 mL se mezclan 0,27 g del perileno **4** (0,32 mmol), 0,16 g (0,64 mmol) de difenilfenol **11**, 0,176 g de K₂CO₃ (1,28 mmol), 0,7g de 18-corona-6 (5,12 mmol) y 30 mL de tolueno. La función de la base es generar el fenolato y así aumentar su carácter nucleófilo para favorecer la sustitución. Por otra parte el éter corona aumenta la solubilidad del carbonato de potasio en tolueno.

Se pone a reflujo durante 7 horas en atmósfera de argón a 90°C.

Trascurrido este tiempo, se procede a la extracción. Se adicionan 60 mL de agua y 20 mL de éter etílico.

La fase orgánica obtenida se lava con 50 mL de agua. Seguidamente, se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se pone en el rotavapor para eliminar el disolvente. Posteriormente, se conecta a la bomba de vacío de la campana para que siga secándose.

Para purificar el producto obtenido se realiza una cromatografía en columna de gel de sílice con diclorometano como disolvente. Una vez separado el producto, se realiza el espectro ¹H-RMN.

Se observa en el espectro que aún quedan restos de difenilfenol, por lo que se repite la columna y el espectro del nuevo producto purificado.

Peso del producto obtenido: 0,26 g (0,257 mmol)

$$\text{Rendimiento} = \frac{0,257 \text{ mmol producto obtenidos}}{0,32 \text{ mmol perileno partida}} \times 100 = 80,36\% \cong 80\%$$

- ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,33 (s, 36H, C(CH₃)₃), 7,03 (m, 7H, ArH), 7,49 (m, 12H, ArH), 8,03 (s, 1H, ArH), 8,69 (m, 5H, ArH), 9,44 (m, 1H, ArH).
- IR (KBr) (cm⁻¹); 2960, 2867, 1705, 1668 (C=O), 1591, 1403, 1341, 808.
- UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{máx}/nm: 479, 510, 548.

La **Figura 30** muestra el espectro de ¹H-RMN realizado al perileno **5**. Son características las señales que aparecen entre 8,0 y 9,5 ppm correspondientes a los protones aromáticos del perileno. Entre 6,9 y 7,3 ppm se agrupan todos

los protones de los fenilos que aparecen en la molécula y a 1,3 ppm aparecen los protones de los *tert*-butilos.

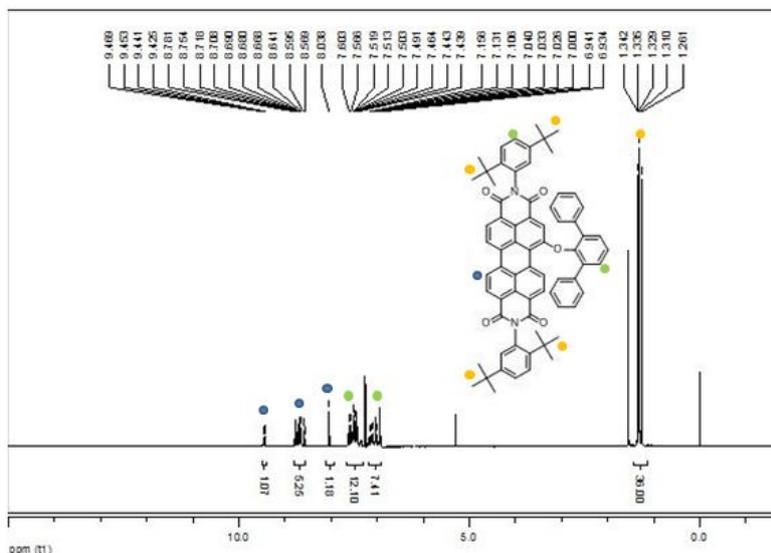


Figura 30. Espectro ^1H -RMN (CDCl_3) del PDI 5.

La **Figura 31** muestra el espectro de absorción y emisión del PDI 5. La $\lambda_{\text{máx}}$ de absorción de mayor intensidad de este producto es 548nm, siendo ésta la λ utilizada para obtener el espectro de fluorescencia. En este caso, la introducción de un grupo electrón-donante en la posición bahía produce un efecto batocrómico sobre el espectro UV-vis.

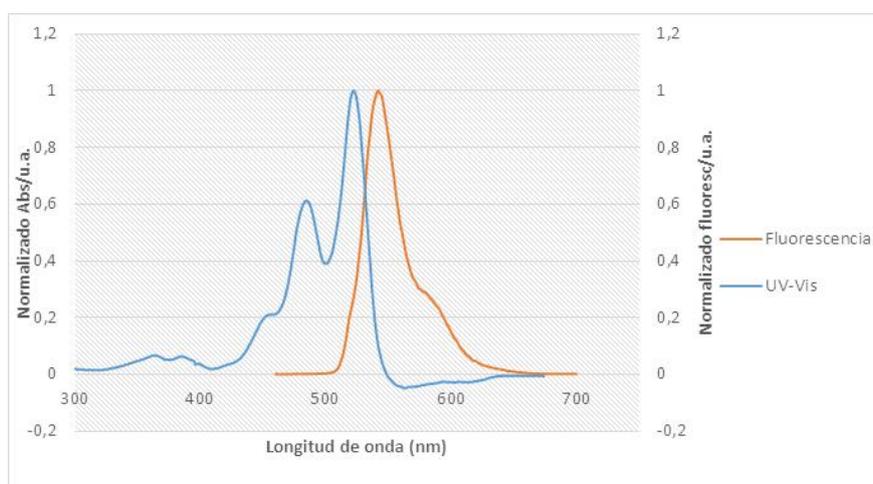
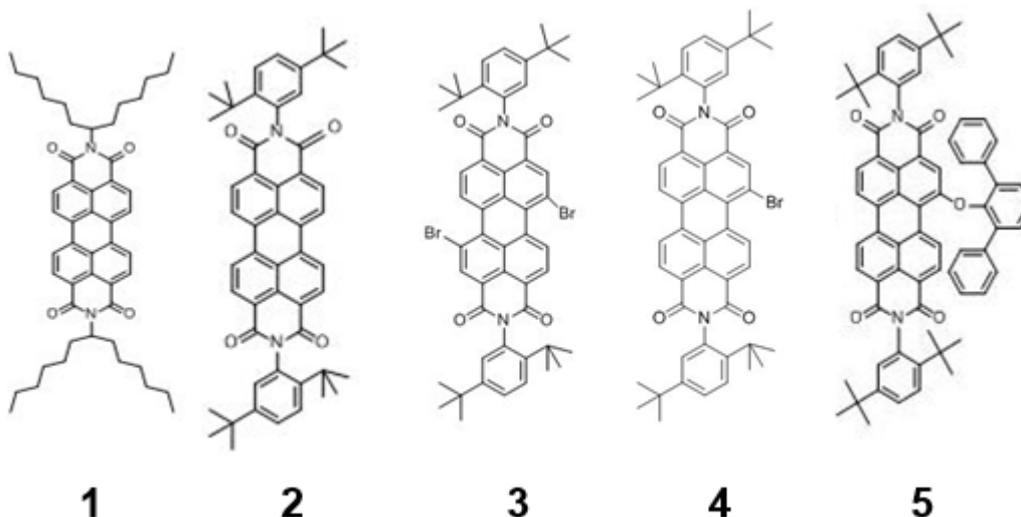


Figura 36. Espectro normalizado de absorción y emisión del perileno 5 en diclorometano.

VI. CONCLUSIONES

1. Se ha logrado sintetizar y purificar los perilenos **1**, **2**, **3**, **4** y **5**.



2. Se ha logrado caracterizar los perilenos **1**, **2**, **3**, **4** y **5** mediante las técnicas de RMN, espectroscopía UV-Vis, espectroscopía IR y fluorescencia. Además la técnica de ^1H -RMN permite demostrar el alto grado de pureza de los productos sintetizados.
3. La espectroscopía UV-Vis indica que mientras los grupos electrón-aceptores no afectan al espectro de absorción, los grupos electrón-dadores tienen un efecto batocrómico.
4. Se ha logrado mejorar el rendimiento de la reacción que da lugar a la 1-hexilheptiloxima.