

DISEÑO Y SÍNTESIS DE LIGANDOS NITROGENADOS DERIVADOS DE BIFENILOS

Guntero Vanina A.^{A,B}

^AIQAL (UNL-CONICET)-LABORATORIO FESTER-QUÍMICA ORGÁNICA (FIQ), Universidad Nacional del Litoral, Facultad de Ingeniería Química, Santa Fe, Argentina

^BUniversidad Tecnológica Nacional (UTN), Facultad Regional San Francisco, San Francisco, Córdoba, Argentina

Área: Ingeniería
Sub-Área: Química
Grupo: Y

Palabras clave: sensores químicos, ligandos, fluorescencia

INTRODUCCIÓN

El diseño de ligandos para la complejación selectiva de huéspedes adecuados tales como cationes metálicos y aniones, ha sido y sigue siendo, un objetivo importante de la química supramolecular debido a sus aplicaciones potenciales. Históricamente, se ha logrado monitorear los niveles relativos a la concentración de iones y moléculas a partir de medios complejos (como sangre, tejido biológico o muestras ambientales) mediante procesos discontinuos que involucran la recolección de muestras y el análisis retrospectivo en laboratorios usando técnicas analíticas convencionales. El principal inconveniente de estos métodos es el retraso temporal. El uso de quimiosensores que puedan permitir selectivamente diversos análisis en tales muestras, podría superar este inconveniente. En esta dirección, los sistemas fluoróforos se caracterizan por su gran sensibilidad, especificidad y fácil instrumentación. Se cuenta con una gran cantidad de fluoróforos, los cuales en su mayoría están formados por hidrocarburos aromáticos planos y rígidos. Todos ellos poseen propiedades fluorescentes útiles desde el punto de vista de la transducción, pero resultan intrascendentes con relación a la complejación de iones. Por estos motivos, la presencia de grupos en las posiciones 2,2' o 3,3' de determinados bifenilos, capaces de acomplejar diversos sustratos, resulta fundamental para llevar a cabo la detección.

El objetivo de este trabajo consiste en el diseño y la síntesis de sensores químicos fluorescentes que poseen en sus estructuras unidades bifenilo, y que puedan ser sintetizados a partir de determinados productos naturales compatibles, como la vainillina (3-metoxi-4-hidroxibenzaldehído) o el eugenol (4-alil-2-metoxifenol). En la naturaleza existen una gran cantidad de recursos renovables que contienen estructuras fenólicas, como es el caso del clavo de olor, cuyo aceite esencial tiene como componente mayoritario el eugenol. El aceite esencial de clavo de olor se aísla de la especie *Syzygium aromaticum* mediante destilación por arrastre de vapor. Posteriormente se extrae el eugenol del resto de los componentes presentes en el aceite esencial. Al eugenol así obtenido y caracterizado, se procedió a realizarle su ozonólisis/reducción como modelo reactivo. El eugenol se utilizó como precursor de adecuados sistemas bifenílicos por medio de reacciones de acoplamiento radicalario.

Proyecto: ANPCyT: PICT 2014-2017 /1587. Síntesis y exploración de sensores aromáticos Polinucleares sensibles y selectivos de cationes metálicos y aniones Halogenuro. Empleo de reacciones de cicloadición polares. Un estudio teórico-Experimental. Impacto ambiental.

Director del proyecto: Prof. Pedro M. Mancini

Director del becario/tesista: Prof. María N. Neeteman

Co-director del becario/tesista: Prof. Pedro M. Mancini

El producto resultante fue ozonizado/reducido y el compuesto obtenido se hizo reaccionar con semicarbazidas e hidrazinas sustituidas para generar sitios activos para el proceso de complejación. Se toma como base de trabajo los resultados favorables para la detección de cationes metálicos, alcanzados con los ligandos derivados de la *bis*-vainillina (Costero et al., 2015). En la nueva propuesta se intenta analizar el impacto de sistemas bifenílicos más flexibles.

OBJETIVO

Diseñar y desarrollar sensores con estructura biarílica, a partir de eugenol, que poseen la capacidad de complejar diversos cationes metálicos del tipo M^{+3} y promover su detección selectiva. Los ligandos sintetizados contienen en sus estructuras grupos hidrazonas y semicarbazonas para favorecer el proceso de complejación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se procedió a destilar, vía arrastre con vapor, material vegetal de la especie clavo de olor con la finalidad de obtener eugenol. El aceite esencial (AE) concentrado fue analizado por cromatografía gaseosa (GC). El mayor porcentaje de AE obtenido (8,66 %) fue a las 4 h mientras que el rendimiento de eugenol máximo en relación al AE obtenido fue de 49,15 % en un tiempo de 6 h.

Luego se procedió a ozonolizar/reducir al eugenol (**1**) como forma de explorar un modelo compatible con las correspondientes estructuras más complejas. Una vez determinadas las mejores condiciones que posibilitan acceder al producto **2** se procedió a sintetizar *bis*-eugenol (5,5'-dialil-3,3'-dimetoxi-(1,1'-difeníl)-2,2'-diol) (**3**) (**Figura 1**) y posterior ozonólisis/reducción para acceder al producto **4**.

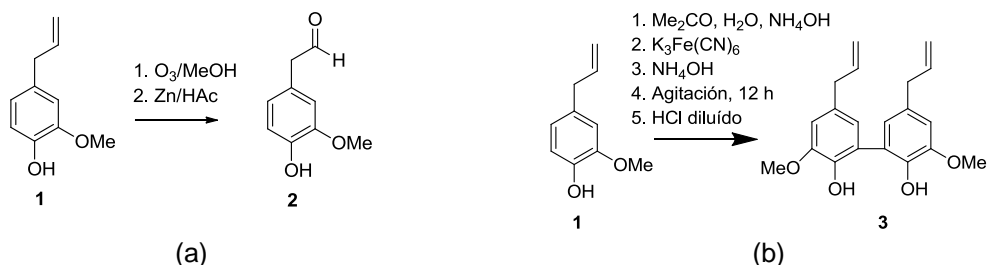


Figura 1. (a) Ozonólisis/reducción del eugenol - (b) Reacción de acoplamiento radicalario del eugenol

A partir del producto de ozonólisis/reducción del *bis*-eugenol fueron preparados los ligandos **5-11** que se indican en la **Figura 2**. En este caso se siguió la técnica convencional y los rendimientos observados fueron interesantes.

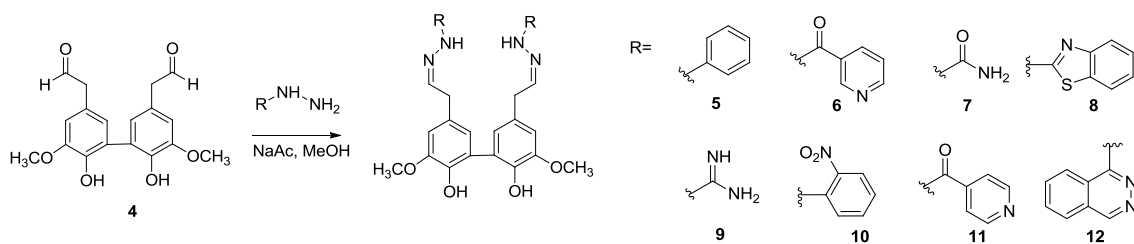


Figura 2. Ligandos biarílicos

Los datos espectrales de algunas de las moléculas se detallan a continuación:

(1) IR $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3500 (OH); 2885 (=CH); 2880 (-CH₂-); 2850 (-OCH₃); 1640 (C=C); 1590 (C=C_{Ar}); 1470 (C=C_{Ar}); 1370 (C=C_{Ar}).

¹H RMN (300 MHz, Acetona-d₆): 3,31 (d, 2H, CH₂); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 5,02 (d, 1H, HC=C); 5,10 (d, 1H, HC=C); 5,97 (m, 1H, HC=C); 6,66 (s, 1H_{Ar}); 6,67 (d, 1H_{Ar}); 6,79 (d, 1H_{Ar}).

(2) IR $\nu_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3500 (OH); 2885 (=CH); 2880 (-CH₂-); 2850 (-OCH₃); 1720 (CHO); 1590 (C=C_{Ar}); 1470 (C=C_{Ar}); 1370 (C=C_{Ar}).

¹H RMN (300 MHz, Acetona-d₆): 3,68 (d, 2H, -CH₂-); 3,89 (s, 3H, -OCH₃); 6,69 (d, 1H_{Ar}); 6,74 (d, 1H_{Ar}); 6,91 (s, 1H_{Ar}), 9,72 (t, 1H, CHO).

(3) IR (KBr) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$ (cm^{-1}): 3530 (OH); 2885 (=CH); 2880 (-CH₂-); 2850 (-OCH₃); 1665 (C=C); 1620 (C=C_{Ar}); 1470 (C=C_{Ar}); 1370 (C=C_{Ar}).

¹H RMN (Acetona-d, 300 MHz) δ (ppm): 7,18 (s, 2H, C_{Ar}-H); 6,76 (s, 1H, C_{Ar}-H); 6,73 (s, 1H, C_{Ar}-H); 6,01 (m, 2H, HC); 5,07 (d, 2H, HC=C); 5,02 (s, 2H, HC=C); 3,88 (s, 6H, CH₃); 3,34 (d, 4H, CH₂).

¹³C RMN (Acetona-d, 300 MHz) δ (ppm): 148 (C-5, C-5'); 142 (C-4, C-4'); 137 (C-8, C-8'); 131 (C-1, C-1'); 125 (C-3, C-3'); 123 (C-2, C-2'), 115 (C-9, C-9'), 110 (C6-C6'); 56 (2 -OCH₃); 40 (C-7, C-7').

Actualmente los ligandos sintetizados están siendo explorados de acuerdo a su potencialidad para detectar selectivamente cationes del tipo M⁺³.

METODOLOGÍA

Extracción del aceite esencial de clavo de olor

A la materia vegetal se le realizó una destilación por arrastre de vapor a distintos tiempos (4, 6 y 8 h) determinando para cada caso el rendimiento de aceite esencial en la muestra vegetal.

Identificación y cuantificación de los componentes del aceite esencial

El AE fue analizado en un cromatógrafo de gases Perkin Elmer Autosystem XL con detector de ionización de llama (FID). Se usó como estándar interno el salicilato de metilo. La curva de calibración se realizó con eugenol puro (Aldrich) en soluciones de etanol al 0,1 % y se calculó el rendimiento de eugenol respecto a la masa de AE.

Separación del eugenol del aceite esencial

A la mezcla (aceite esencial y agua) obtenida de la destilación se le realiza un procedimiento de extracción con diclorometano. A la fase orgánica se le agrega hidróxido de sodio al 5 %. Se lava esta fase con diclorometano. A la fase acuosa se la trata con ácido clorhídrico al 10% y se le agrega diclorometano para extraerlo.

Posteriormente se lo seca con sulfato de sodio, se filtra y evapora el solvente obteniendo como resultado el eugenol puro.

Síntesis del *bis*-eugenol

La síntesis del *bis*-eugenol se realizó siguiendo la técnica de (Farias Dias, 1988). La molécula sintetizada **3** se obtuvo con un rendimiento del 85 % luego de su purificación.

Ozonólisis/Reducción del eugenol

En un balón de 50 mL, se colocó eugenol (1,22 mmol) y 15 mL de metanol. La reacción se realizó en un baño de hielo seco y acetona, con agitación y durante 40 min. La concentración de ozono se determinó haciendo circular la mezcla de ozono/oxígeno a través de una solución de ioduro de potasio durante 1 min y luego valorando la misma con tiosulfato de sodio. Transcurrido este tiempo, se retiró la corriente de ozono/oxígeno y el baño de enfriamiento. La reducción se realizó con zinc/ácido acético glacial, en una relación 5:100, durante un tiempo de 0,5 h.

Ozonólisis/Reducción del *bis*-eugenol

Se siguió procedimiento detallado en el punto anterior, partiendo en este caso del *bis*-eugenol.

Síntesis de los derivados del *bis*-eugenol ozonizado/reducido

Para la preparación de los diferentes derivados, se suspendió el producto del *bis*-eugenol ozonizado (0,66 mmol) disueltos en la mínima cantidad posible de etanol absoluto. Paralelo a ello en un balón conteniendo 10 mL de agua destilada se adicionó la correspondiente semicarbazida o hidrazona (1,32 mmol) junto con acetato de sodio (22,55 mmol) y a esta mezcla se le agregó la solución preparada con anterioridad. Se dejó al sistema a reflujo en baño de agua caliente por 4 días generando así los ligandos **5-11** mostrados en la Figura 6, los cuales fueron aislados por precipitación, secados en estufa a baja temperatura y purificados por recristalización.

La molécula sintetizada **4** se obtuvo con un rendimiento del 70 %, y de la **5** a la **11** el rendimiento fue entre 85 y 95%.

CONCLUSIONES

Fue posible sintetizar una serie de ligandos (**5-11**) derivados del *bis*-eugenol, con potencialidad para la detección selectiva de cationes M^{+3} . Se ha procurado preparar ligandos estructuralmente similares a los derivados de la *bis*-vainillina, aumentando la flexibilidad molecular de los primeros a los efectos de analizar su influencia en el proceso de complejación.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

- Costero, A. M.; Gil, S.; Parra, M.; Mancini, P. M. E.; Kneeteman, M. N.; and Quindt, M. I.** (2015). 5,5'-*Bis*-vanillin derivatives as discriminating sensors for trivalent cations. *Tetrahedron Letters*, 56(26), 3988–3991. <http://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.04.120>
- Farias Dias, A.** (1988). An improved high yield synthesis of dehydrodieugenol. *Phytochemistry Letters*, 27(9), 3008–3009.