



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat Autònoma de Barcelona

**Nuevos colorantes hidrofóbicos aplicados
a la tinción de tejidos. Materiales
modificados con nanopartículas de plata y
antibióticos**

Autora:

Ana Maria Montagut Pérez

Tesi Doctoral

Estudis de Doctorat en Química

Directores:

Dra. Rosa María Sebastián

Prof. Adelina Vallribera

Departament de Química

Facultat de Ciències

2017

Memòria presentada per aspirar al Grau de Doctor per:

Ana Maria Montagut Pérez

Vist i plau:

Dra. Rosa María Sebastián

Prof. Adelina Vallribera

Bellaterra, 14 de Juliol de 2017

AGRADECIMIENTOS

La presente Tesis Doctoral ha sido realizada en la *Universitat Autònoma de Barcelona* gracias a la beca otorgada por el Ministerio llamada Formación de Personal Investigador (FPI), y los proyectos CTQ201122649, CTQ2013-46705-R, SEV-2013-0319 y CTQ2014-53662P, Consolider Ingenio (CSD2007-00006 y CTQ2014-51912-REDC) y DURSI-Generalitat de Catalunya (2014SGR1105 y 2014SGR1192).

Principalmente, me gustaría agradecer esta Tesis Doctoral a:

- Mis dos supervisoras, a Dr. Rosa María Sebastián y a Prof. Adelina Vallribera por haberme dado la gran oportunidad de poder realizar este trabajo, por su ayuda en cada momento, por todo lo que he aprendido junto a ellas, por todo el tiempo que me han dedicado y por todos los ánimos, motivación y lo aportado para hacer que los años dedicados a este trabajo fueran fáciles de llevar.

- Todos los compañeros con los que he compartido laboratorios todos estos años de investigación. En especial a Albert por haberme ayudado en todo momento que lo he necesitado, por la compañía a los congresos a los que hemos asistido y por hacer que fluyera el día a día en el laboratorio. Además también me gustaría agradecer la amabilidad y ayuda de Bernat y Oriol, por las escapadas al *Tagliatella* con la excusa de celebrar cualquier cosa. No puedo olvidar a todos los doctores, doctorandos, TFMs y TFGs que han compartido conmigo momentos muy especiales; Marc Soto, Joseju, Meri, Laura, Roser, Rubén, Pau, Anna, Guillem, María, Carol, Jordi, Hannes, KK, etc.

- Al Dr. Emilio Alarcón por haberme tratado tan bien desde el momento cero en que me puse en contacto con él. Por haberme acogido tan bien en cuanto llegué a la otra parte del charco y por toda la paciencia del mundo por venir a buscarme al aeropuerto aún llegando con horas de retraso. Por todas las comodidades que me facilitó durante mi estancia en su grupo de investigación, toda la ayuda aportada, todo lo aprendido junto a él, todas las oportunidades otorgadas, por su gran eficacia, aptitud y por mucho más. Además de agradecer a Emilio, también me gustaría hacer llegar mi gratitud a todo su grupo de investigación, por toda su ayuda y amabilidad: Sarah, James, Cristina, Manuel, Justina, Tara y Suzanne.

- A todos los técnicos de los diferentes institutos y universidades con los que he tenido el privilegio de trabajar y colaborar.

- A NAI por haberme acogido tan bien y haber hecho que me olvidara en cada partido de los problemas del día a día. Por haber ido todas a una. Me gustaría agradecer a Susana por haberme introducido en este fantástico grupo y, por supuesto, a tod@s l@s pertenecientes; Albert, Julia, Amanda, Mon, Silvia, Sandra, Marta, Sole, Susana, Olga, Cata, Tamara, Ari, etc.

- A mis materas preferidas...Por esas conversaciones interminables, todas las actividades realizadas juntas, todo el apoyo en todos los sentidos, por ser como unas hermanas para mi, por todo y mucho más!! Muchas gracias por estar ahí siempre!

- MON: Gracias por apoyarme siempre en todo momento, por ser como eres, por ser una columna en los momentos más difíciles, por las risas que nos hemos echado juntas, los viajes, por dar ese toque maduro pero a la vez juvenil al grupo, por escucharme, entenderme, ayudarme en todo lo que he necesitado, aconsejarme a cada paso. Por todo y mucho más...muchísimas gracias por estar ahí!

- OLGA: Guapa, sexy e inteligente...hahahahaha Qué te voy a decir que no sepas? :P muchísimas gracias por estar ahí siempre que lo he necesitado, por hacerme sentir tu apoyo en cada momento. Hace dos años ya que hicimos un viaje que siempre quedará en nuestras memorias, que nos sirvió para todavía unirnos más y conocernos más! Ahora te toca disfrutar de todo lo que te viene encima! Te deseo lo mejor con tus proyectos de vida y que seas feliz! Un beso a la rubia loca!

-SOLE: Gracias por las horas de mate tertuliando de todo y de nada a la vez, por haber querido compartir conmigo momentos inolvidables de tu vida, por invadir mi casa los días de partido, por el apoyo, los consejos, etc. Hace unos añitos llegó un ser entrañable a este mundo, gracias a ella y a tu forma de ser has creado una familia aquí contigo!

- A todas las personas que han pasado por mi vida y que han aportado un granito positivo más en mi camino.

- Por último, y no por ello menos importante, me gustaría agradecer a mis padres todos los logros que he llegado a conseguir en mi vida. Soy consciente que sin su esfuerzo del día a día por tirar adelante una familia, no me hubiera sido posible llegar hasta las palabras que estoy escribiendo ahora mismo. Muchísimas gracias por haber conseguido que nunca me faltara de nada y haberme hecho la persona que soy.

Si puedes soñarlo, puedes hacerlo

A mis padres y mi hermana

ÍNDICE

1	PRÓLOGO	1
1.1	Abreviaciones y acrónimos	1
1.2	Publicaciones	3
1.3	Conference contributions	4
1.4	Poster in Congresses	6
1.5	Awards	7
1.6	Índice de las moléculas más significantes	8
2	ABSTRACT	13
3	CAPÍTULO 1: TINTES HIDROFÓBICOS Y SUS APLICACIONES EN LA TINCIÓN	15
3.1	El color	15
3.1.1	Los tintes: colorantes y pigmentos	15
3.1.2	Tintes reactivos o bifuncionales	21
3.2	El Índigo, 1	22
3.2.1	Producción del Índigo	23
3.2.2	Propiedades del Índigo	24
3.3	Triarilmetanos	26
3.3.1	Historia y síntesis de los triarilmetanos	28
3.3.1.1	<i>Verde de Malaquita, 15b</i>	32
3.4	El noveno elemento: El flúor	33
3.4.1	Compuestos organofluorados	34
3.4.1.1	<i>Historia de los compuestos organofluorados</i>	35
3.4.1.2	<i>Propiedades de los compuestos organofluorados</i>	36
3.4.1.3	<i>Propiedades químicas de los compuestos organofluorados</i>	38

3.4.1.4	<i>Tintes fluorados</i>	39
3.5	Superficies hidrofóbicas	41
3.5.1	Superficies hidrófobas naturales	41
3.5.2	Cuantificación de la hidrofobicidad de los materiales	42
3.5.3	Superficies hidrófobas sintéticas	42
3.6	Antecedentes en nuestro grupo de investigación	44
4	OBJECTIVES	51
5	RESULTADOS Y DISCUSIONES	53
5.1	Derivados del Índigo con potencial propiedad hidrófoba ...	53
5.1.1	Síntesis de <i>o</i> -nitrobenzaldehídos modificados para la formación de derivados del Índigo con propiedades hidrófobas.....	54
5.1.1.1	<i>Derivados del o-nitrobenzaldehído con cadenas largas hidrocarbonadas y polifluoradas</i>	54
5.1.1.2	<i>Síntesis de moléculas derivadas del cloruro de cianurilo con cadenas largas hidrocarbonadas/polifluoradas y su posterior reacción con los derivados del o-nitrobenzaldehído</i>	58
5.1.2	Síntesis del Índigo y sus derivados	66
5.1.3	Tinción de telas de algodón con el Índigo (1) y los derivados de Índigo sintetizados 60, 61 y 62	70
5.1.3.1	<i>Cuantificación de la hidrofobicidad: medidas del ángulo de contacto de una gota de agua sobre las telas 1, 2, 3 y 4</i>	73
5.2	Derivados de triarilmetano.....	74
5.2.1	Diseño de los compuestos derivados de triarilmetano.....	75
5.2.2	Síntesis de los tintes derivados de triarilmetano del grupo 1 (Figura 34)	78

5.2.2.1	<i>Síntesis de 3,5-bis(dodeciltio)benzaldehído (68a) y de 3,5-bis(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptadecafluorodecil)tio)benzaldehído (68b)</i>	78
5.2.2.2	<i>Síntesis de los derivados de triarilmetano 63, 64a y 64b</i>	83
5.2.3	Síntesis de los tintes derivados de triarilmetano del grupo 2 (Figura 34)	88
5.2.4	Oxidación del <i>core</i> leuco de triarilmetano a su forma cromática (catiónica)	91
5.2.5	Preparación de los colorantes reactivos 65a y 65b.....	92
5.2.6	Medidas de lipo e hidrofobicidad de los derivados de triarilmetano sintetizados	96
5.2.7	Anclaje de los tintes reactivos 65a y 65b sobre telas de algodón	98
5.3	Caracterización de las telas teñidas	103
5.3.1	Estudios de la hidrofobicidad y lipofobicidad de las telas teñidas	103
5.3.2	Morfología y composición de la superficie de la tela A	105
5.3.3	Solidez del color de la tela B	107
6	SUMMARY AND CONCLUSIONS	109
7	ABSTRACT	117
8	CAPÍTULO 2: MATERIALES ANTIMICROBIANOS	119
8.1	Introducción a los materiales antimicrobianos	119
8.1.1	La importancia de los materiales antimicrobianos	120
8.1.2	Tipos de agentes antimicrobianos	120
8.2	Resistencia antimicrobiana.....	121

8.3	La plata.....	125
8.3.1	Métodos de aplicación de la plata	126
8.3.1.1	<i>Nanopartículas de plata (AgNPs)</i>	<i>127</i>
8.3.1.2	<i>Mecanismo de acción de la plata biocida</i>	<i>129</i>
8.4	Tejidos antimicrobianos	131
9	OBJECTIVES	135
10	RESULTADOS Y DISCUSIONES	137
10.1	Modificación de diferentes bactericidas para ser utilizados como ligandos estabilizantes de AgNPs o para ser anclados a telas de algodón.....	137
10.1.1	Síntesis del ligando derivado de triarilmetano.....	138
10.1.2	Síntesis del ligando antibiótico derivado del eugenol	155
10.1.3	Síntesis del ligando antibiótico derivado de la fluoroquinolona	157
10.2	Preparación de nanopartículas de plata estabilizadas con ligandos conteniendo antibióticos (AntiBio@AgNPs).....	160
10.2.1	Antecedentes del grupo en la preparación de NPs metálicas	160
10.2.2	Formación de AgNPs. Primera aproximación: sistema bifásico orgánico-acuoso	163
10.2.3	Formación de AgNPs. Segunda aproximación: sistema monofásico.....	167
10.2.3.1	<i>Nanopartículas de plata estabilizadas con el ligando derivado de eugenol 96 (Eug@AgNPs)</i>	<i>167</i>
10.2.3.2	<i>Nanopartículas de plata estabilizadas con el ligando derivado de triarilmetano 90 (TAM@AgNPs).....</i>	<i>170</i>

10.2.3.3	<i>Intento de formación de nanopartículas de plata estabilizadas con el ligando derivado de fluoroquinolona 98 (FQ@AgNPs)</i>	172
10.2.4	Caracterización de las nanopartículas de plata formadas; estabilizadas con el ligando derivado del eugenol 96, triarilmetano 90 y fluoroquinolona 98	172
10.2.5	Intento de estabilización de nanopartículas de plata estabilizadas con el ligando derivado de eugenol y el ligando derivado de triarilmetano en medio acuoso	179
10.2.6	Ensayos microbicidas de telas de algodón recubiertas con nanopartículas de plata estabilizadas con el ligando derivado de eugenol y el ligando derivado de triarilmetano, Eug@AgNPs y TAM@AgNPs.....	181
10.3	Preparación de telas microbicidas	184
10.3.1	Diseño de las moléculas.....	185
10.3.1.1	<i>Preparación de las moléculas 106, 107. Adición de los derivados de antibiótico 96 y 105 sobre el cloruro de cianurilo.....</i>	185
10.3.2	Adición de los Antibioticos reactivos sobre las telas	187
10.3.2.1	<i>Ensayos biológicos de los materiales preparados</i>	189
10.3.2.1.1	Ensayos microbicidas	190
10.3.2.1.2	Ensayos planctónicos	190
10.3.2.1.3	Estudios de biocompatibilidad	195
10.3.2.1.4	Resistencia a las biopelículas bacterianas	200
10.3.2.1.5	Experimentos de <i>leaching</i> de los antibióticos 106 y 107 anclados a la tela	203
11	SUMMARY AND CONCLUSIONS	205
12	REFERENCES	207

13 EXPERIMENTAL PART	217
13.1 General considerations, laboratory equipment and instrumental apparatus	217
13.2 Synthesis of indigo, 1.....	220
13.2.1 Approach A.....	220
13.2.2 Approach B.....	220
13.3 Synthesis of 5-(dodecyloxy)-2-nitrobenzaldehyde, 40a	221
13.4 Synthesis of 4,5-bis(dodecyloxy)-2-nitrobenzaldehyde, 41a	222
13.5 Synthesis of 5-((4-butoxy-6-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)-2-nitrobenzaldehyde, 52	223
13.6 Synthesis of 5-((4,6-dibutoxy-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)-2-nitrobenzaldehyde and 5,5'-((6-butoxy-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(oxy))bis(2-nitrobenzaldehyde), 53 and 54	225
13.7 Synthesis of 2-chloro-4,6-bis((3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctyl)thio)-1,3,5-triazine and 2,4,6-tris((3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctyl)thio)-1,3,5-triazine compound with 2-chloro-4,6-bis((3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctyl)thio)-1,3,5-triazine, 56b and 56b₁	227
13.8 Synthesis of 5-((4,6-bis(dodecylthio)-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)-2-nitrobenzaldehyde, 57a	228
13.9 Synthesis of 5-((4,6-bis((3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctyl)thio)-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)-2-nitrobenzaldehyde, 57b	230
13.10 Synthesis of 2-nitro-5-((perfluorophenyl)methoxy)benzaldehyde, 59	233
13.11 Synthesis of (E)-5,5',6,6'-tetrakis(dodecyloxy)-[2,2'-biindolinylidene]-3,3'-dione, 61	234

13.12	Synthesis of 4-((3,5-bis(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptadecafluorodecylthio) (4-(dimethylamino)phenyl)methyl)- <i>N,N</i> -dimethylbenzenamine, 63	235
13.13	Synthesis of 2,2'-((((3,5-bis(dodecylthio) phenyl)methylene)bis (4,1-phenylene))bis(methylazanediy))diethanol, 5aa	237
13.14	Synthesis of 2,2'-((((3,5-Bis((3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptadecafluorodecyl thio)phenyl)methylene)bis(4,1-phenylene))bis(methylazanediy))diethanol, 64b.....	238
13.15	Synthesis of 4,4'-((3,5-bis(dodecylthio)phenyl)methylene)bis(<i>N</i> -(2-((4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)ethyl)- <i>N</i> -methylaniline), 65a	240
13.1	Synthesis of 4,4'-((3,5-bis((3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptadecafluorodecyl thio)phenyl)methylene)bis(<i>N</i> -(2-((4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)ethyl)- <i>N</i> -methylaniline, 65b	242
13.17	Synthesis of 4,4'-((4-((4,6-bis(dodecylthio)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)phenyl)methylene) bis(<i>N,N</i> -dimethylaniline), 66a	244
13.18	Synthesis of <i>N</i> -(4-(bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)phenyl)-4,6-bis(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptadecafluorodecylthio)-1,3,5-triazin-2-amine, 66b.....	245
13.19Synthesis of 3,5-bis(dodecylthio)benzaldehyde, 68a	247
13.20	Synthesis of 3,5-bis((3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptadecafluorodecyl)thio) benzaldehyde, 68b.....	248
13.21	Synthesis of 4,4'-((4-nitrophenyl)methylene)bis(<i>N,N</i> -dimethylaniline), 71.....	250
13.22	Synthesis of 4,4'-((4-aminophenyl)methylene)bis(<i>N,N</i> -dimethyl aniline), 72.....	251

13.23	Synthesis of 4-((3,5-bis(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecylthio)(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)- <i>N,N</i> -dimethylbenzenaminium chloride, 73	252
13.24	Synthesis of <i>N</i> -(4-((4-((4,6-bis(dodecylthio)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)phenyl)(4-(dimethylamino)phenyl)methylene)cyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)- <i>N</i> -methylnmethanaminium chloride, 74a	253
13.25	Synthesis of <i>N</i> -(4-(bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)phenyl)-4,6-bis(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecylthio)-1,3,5-triazin-2-amine chloride, 74b	255
13.26 Synthesis of <i>N,N</i> -didodecylaniline, 75	257
13.27	Synthesis of 4,4'-((4-bromophenyl)methylene)bis(<i>N,N</i> -didodecylaniline), 76	258
13.28 Synthesis of 4-((9-mercaptononyl)thio)benzaldehyde, 78	259
13.29	Synthesis of <i>N</i> -(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctyl)aniline and <i>N,N</i> -bis(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctyl)aniline, 81 and 82	261
13.30	Synthesis of <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctyl)aniline, 83.....	262
13.31	Synthesis of 4,4'-((4-((9-((4-methoxybenzyl)thio)nonyl)thio)phenyl)methylene)bis(<i>N,N</i> -dimethylaniline), 86.....	263
13.32 Synthesis of 4-vinylbenzaldehyde, 92	265
13.33	Synthesis of 4,4'-((4-vinylphenyl)methylene)bis(<i>N,N</i> -dimethylaniline), 91.....	266
13.34	Synthesis of 9-((4-(bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)phenethyl)thio)nonane-1-thiol, 90.....	267

13.35 4-(bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)benzaldehyde, 94	269
13.361-(4-(bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)phenyl)-2-((9-mercaptononyl)thio) ethanol, 95	269
13.37	Synthesis of 4-(3-((9-mercaptononyl)thio)propyl)-2-methoxyphenol, 96	270
13.384,4'-((nonane-1,9-diylbis(sulfanediyl))bis(propane-3,1-diyl))bis(2-methoxyphenol), 97	272
13.39	Synthesis of diethyl 2-(((3-chloro-4-fluorophenyl)amino)methylene)malonate, 102	273
13.40	Synthesis of ethyl 7-chloro-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate, 101	274
13.41	Synthesis of ethyl 1-allyl-7-chloro-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate, 100	275
13.42	Synthesis of ethyl 7-chloro-6-fluoro-1-(3-((9-mercaptononyl)thio)propyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate, 105	276
13.43	Synthesis of 7-chloro-6-fluoro-1-(3-((9-mercaptononyl)thio)propyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid, 98	277
13.44	Synthesis of 4-(3-((9-((4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)thio)nonyl)thio)propyl)-2-methoxyphenol, 106	279
13.45	Synthesis of ethyl 7-chloro-1-(3-((9-((4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)thio)nonyl)thio)propyl)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate, 107	280
13.46Cotton fabric modification with an antibacterial derivative	281
13.47	Nanoparticles preparation	282
13.48	Permanent dyeing of a cotton fabric with the reactive dyes 65a and 65b. Preparation of an hydrophobic-coloured cotton fabric	283

13.49 LB Broth with agar (Lennox) for agar plates preparation	
284	
13.50 LB Broth (Lennox) cell culture medium.....	284
13.51 Protocol for streaking bacteria and overnight cultures	
.....	285
13.52 Collection spectra	287

1 PRÓLOGO

1.1 Abreviaciones y acrónimos

^{13}C -RMN	resonancia magnética nuclear de carbono
^1H -RMN	resonancia magnética nuclear de protón
AE	análisis elemental
AgNPs	nanopartículas de plata
anh.	anhidro
AntiBio@AgNPs	AgNPs estabilizadas con ligando antibiótico
Ar	argón
ATR	<i>attenuated total reflectance</i>
CA	acetato de celulosa
cat.	catalítico
cc.	concentrado
CDCl_3	cloroformo deuterado
cfu	<i>colony-forming unit</i>
CHCl_3	cloroformo
cm	centímetros
CVC	catéteres venosos centrales
d (en RMN)	doblete
dba	1,3-dibencilidenacetona
DDQ	<i>2,3-Dichloro-5,6-Dicyanobenzoquinone</i>
DIPEA	diisopropiletilamina
DMEM	<i>dulbecco's Modified Eagle's Medium</i>
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DOSY	<i>diffusion-ordered spectroscopy</i>
DPPC	dipalmitoilfosfatidilcolina
DPPF	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
DSC	<i>differential scanning calorimetry</i>
DT@AgNPs	nanopartículas de plata estabilizadas con dodecantiol
EDS	<i>energy dispersive X-Ray spectroscopy</i>
eq.	equivalentes
ESI-MS	<i>electron ionization mass spectroscopy</i>
Et_2O	dietileter
EtOH	etanol
EUG@AgNPs	AgNPs estabilizadas con un derivado de eugenol
fcc	<i>face centered cube</i>

Prólogo

FQ	fluoroquinolona
FQ@AgNPs	AgNPs estabilizadas con un derivado de fluoroquinolona
g	gramos
h	horas; <i>hours</i>
HAI	<i>hospital-acquired infection</i>
HR-MS	<i>high resolution mass spectroscopy</i>
HVAC	<i>heating, ventilation and air conditioning</i>
Hz (en RMN)	hertz, frecuencia
IR	espectroscopia de infrarojo
J (en RMN)	constante de acoplamiento
LB	<i>lysogeny broth</i>
Lit.	literatura
LMG	<i>leuco malaquite green</i>
M.W.	molecular weight
	<i>matrix assisted laser desorption ionization-time of flight</i>
MALDI-TOF	<i>mass spectroscopy</i>
MG	<i>malaquite green</i>
mm	milímetros
MS	<i>mass spectroscopy</i>
	[3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio
MTS	
NADH	nicotinamida adenina dinucleótido
NADPH	nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil litio
nm	nanómetros
NPs	nanopartículas
PBS	solución salina tamponada con fosfato
PES	etosulfato de fenazina
ppm	partes por millón
<i>p</i> -TSA	<i>para-toluene sulfonic acid</i>
PVP	polivinilpirrolidina
q (en RMN)	cuadruplete
quint (en RMN)	quintuplete
R	radical orgánico
R _F	cadena perfluorada
R _f	factor de retención en cromatografía de capa fina
RMN	resonancia magnética nuclear
rpm	revoluciones por minuto
s (en RMN)	singlete
SEM	<i>scanning electron microscopy</i>
S _N 2	sustitución nucleófila bimolecular
S _N Ar	sustitución aromática

t (en RMN)	triplete
t. a.	temperatura ambiente
TAM	triarilmetano
TAM@AgNPs	AgNPs estabilizadas con un derivado de triarilmetano
TEM	<i>transmission electron microscopy</i>
TGA	<i>termogravimetric analysis</i>
THF	tetrahidrofurano
TLC	<i>thin layer chromatography</i>
TOAB	<i>tetraoctylammonium bromide</i>
UV	ultravioleta
XPS	<i>X-ray photoelectron spectroscopy</i>
XRD	<i>X-ray spectroscopy</i>
δ (en RMN)	desplazamiento químico
ϵ (en UV)	coeficiente de absorción molar
λ	longitud de onda, luz

1.2 Publicaciones

1. Montagut, A. M.; Gálvez, E.; Shafir, A.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A., Triarylmethane dyes for artificial repellent cotton fibers, *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 3810 - 3814. DOI: 10.1002/chem.201605572.
2. Ahumada, M.; Lissi, E.; Montagut, A. M.; Valenzuela-Henriquez, F.; Pacioni, N; Alarcon. E., Association Models for Binding of Molecules to Nanostructures, *Analyst*, **2017**, 142, 2067 - 2089, DOI: 10.1039/C7AN00288B
3. Montagut, AM.; Soler, R.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A., Colorants fluorats hidrofòbics i el seu ancoratge sobre materials, *Revista de la Societat Catalana de Química*, **2014**, 13, 30, (<http://revistes.iec.cat/index.php/RSCQ/article/view/133813>)
4. Montagut, AM; Alarcon. E, Sebastián, R. M.; Vallribera, A.; Patent submitted in UK, Fabrics functionalized with pharmacologically active substances (170381-9)
5. Montagut, AM; Alarcon. E, Sebastián, R. M.; Vallribera, A., Synthesis of new drug derivatives and Antimicrobial cotton fabrics, in preparation
6. Montagut, AM; Sebastián, R.M.; Vallribera, A., New microbicidal silver nanoparticles, in preparation

1.3 Conference contributions

Authors	Ana Maria Montagut Pérez
Type of participation	Flash presentation
Title	Synergic Effect of Microbicidal Materials
Congress	IX International School on Organometallic Chemistry Marcial Moreno Mañas
Locality	San Sebastián (Spain)
Date	July 6-8 th 2016
Authors	Ana Maria Montagut Pérez
Type of participation	Seminar
Title	Microbicidal Materials and New Collagen Gels with Silver Nanoparticles
Locality	University of Ottawa Heart Institute, Ottawa (Canada)
Date	June 30 th 2016
Authors	Ana Maria Montagut Pérez
Type of participation	Flash presentation
Title	Synthesis of hydrophobic Indigo derivatives
Congress	VIII International School on Organometallic Chemistry Marcial Moreno Mañas
Locality	Seville (Spain)
Date	June 15-17 th 2015

Prólogo

Authors Ana Maria Montagut Pérez

Type of participation Flash presentation

Title Superhydrophobicity promoted by a new polyfluorinated dye with a Malachite Green core.

Congress VII International School on Organometallic Chemistry Marcial Moreno Mañas

Locality Barcelona (Spain)

Date June 25-27th 2014

Authors Ana Maria Montagut Pérez

Type of participation Flash presentation

Title Superhydrophobicity promoted by a new polyfluorinated dye with a Malachite Green core.

Congress XXV Biennial Meeting of Organic Chemistry

Locality Alicante (Spain)

Date June 4-6th 2014

Authors Ana Maria Montagut Pérez

Type of participation Communication

Title Superhidrofobicitat d'un nou colorant polifluorat de tipus Verd de Malaquita.

Congress *XVIII Jornada de Joves investigadors dels Països Catalans*

Locality Andorra la Vella (Andorra)

Date November 27-29th 2013

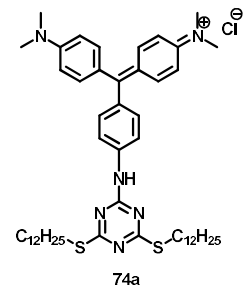
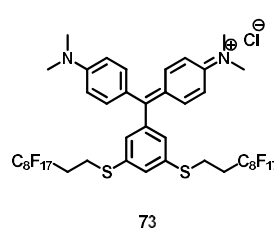
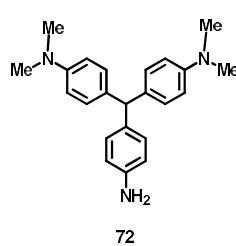
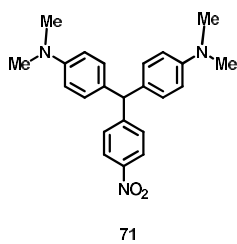
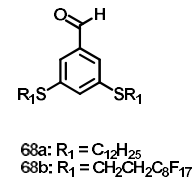
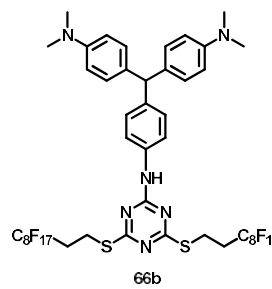
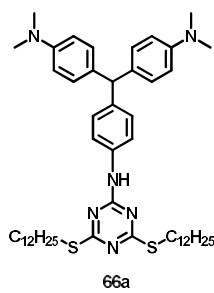
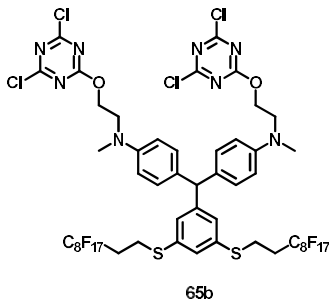
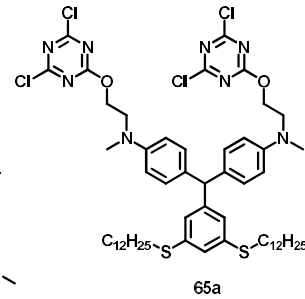
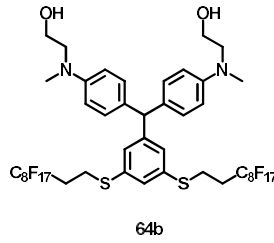
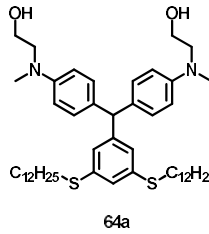
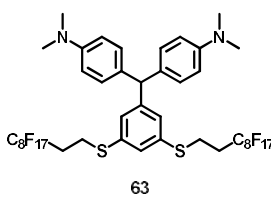
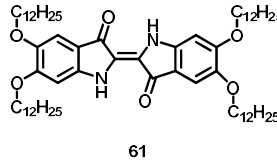
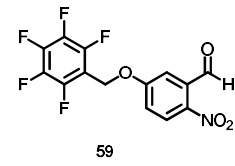
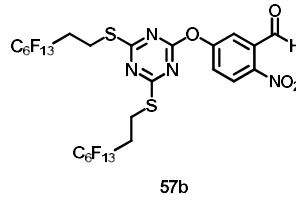
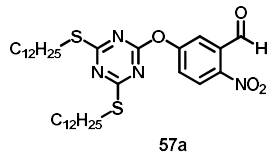
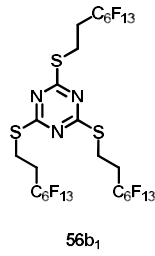
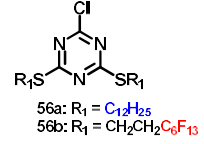
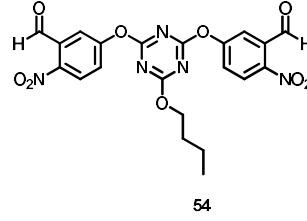
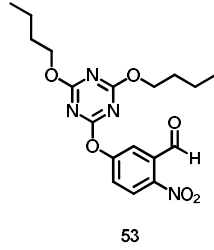
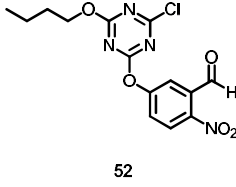
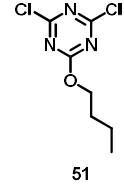
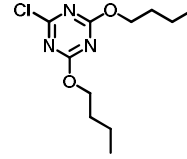
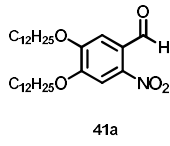
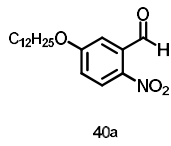
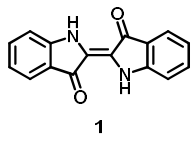
1.4 Poster in Congresses

Authors	Ana Maria Montagut Pérez
Type of participation	Poster
Title	Synergic Effect of Microbicidal Materials
Congress	IX International School on Organometallic Chemistry Marcial Moreno Mañas
Locality	San Sebastián (Spain)
Date	July 6-8 th 2016
Authors	Ana Maria Montagut Pérez
Type of participation	Poster
Title	Synthesis of hydrophobic indigo derivatives
Congress	VIII International School on Organometallic Chemistry Marcial Moreno Mañas
Locality	Seville (Spain)
Date	June 15-17 th 2015
Authors	Ana Maria Montagut Pérez
Type of participation	Poster
Title	Superhydrophobicity promoted by a new polyfluorinated dye with a Malachite Green core.
Congress	VII International School on Organometallic Chemistry Marcial Moreno Mañas
Locality	Barcelona (Spain)
Date	June 25-27 th 2014

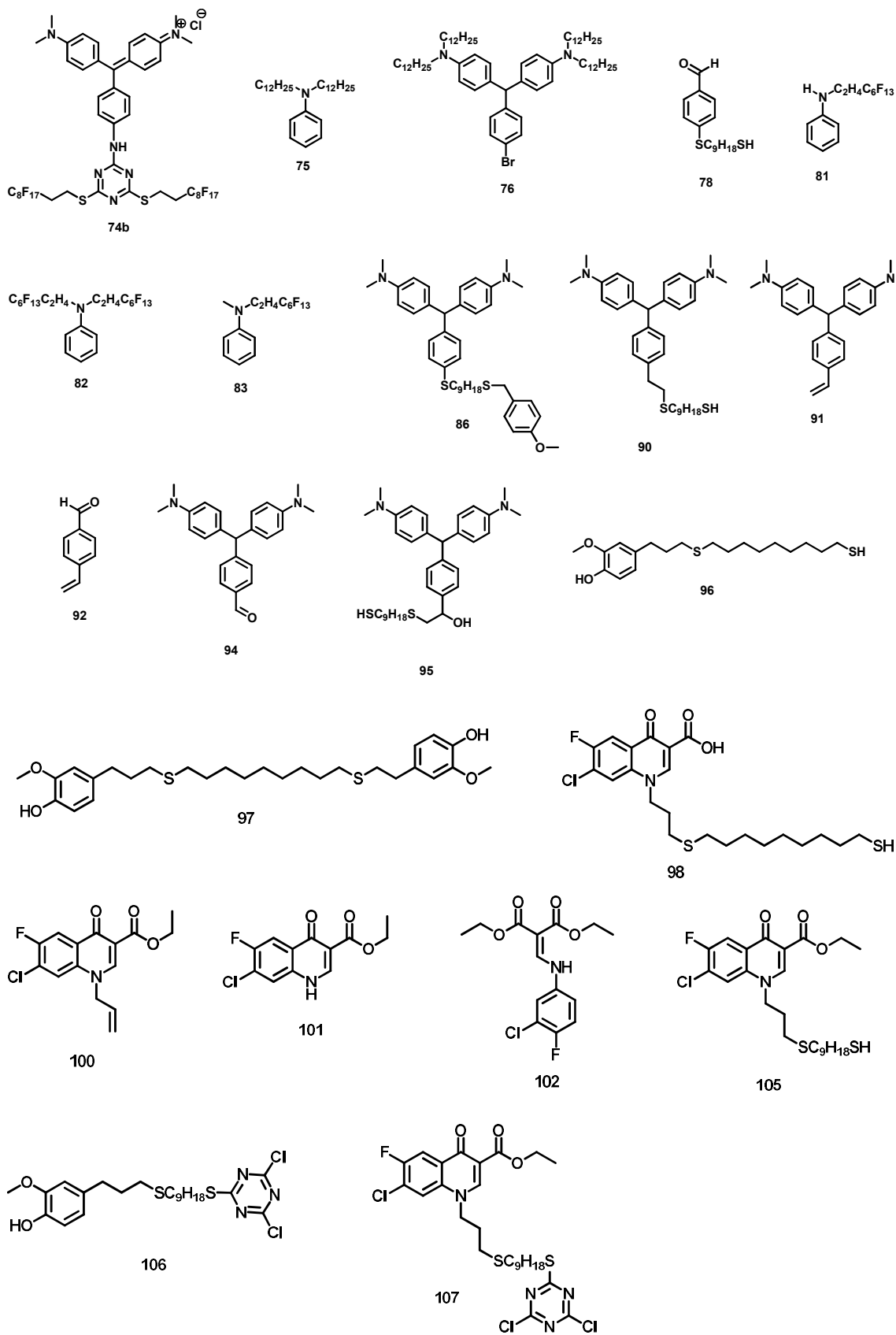
1.5 Awards

- Selected by **Roche Continents** among the 100 top-talented students from across Europe to attend **The 2016 Roche Continents programme**, August 10–16th 2016, Salzburg, Austria
- Granted by Lilly to attend the 5th Lilly chemistry symposium, October 26-28th 2016, Madrid, Spain
- Award for the best oral flash presentation, **VII International School on Organometallic Chemistry Marcial Moreno Mañas**, June 25-27th 2014, Barcelona, Spain
- Award to the best presentation of Symposium 2: Synthetic methods of organic and inorganic compounds, **XVIII Jornada de Joves investigadors dels Països Catalans**, November 27-29th 2013, Andorra la Vella, Andorra

1.6 Índice de las moléculas más significativas



Prólogo



Capítulo I

Capítulo I:

Tintes hidrofóbicos y sus aplicaciones
en la tinción

2 ABSTRACT

Artificial hydrophobic surfaces have a great potential in a wide range of industrial applications owing to their self-cleaning, anti-biofouling, anti-fogging, anti-sticking, anti-corrosion and anti-contamination properties. The equipment of fibers and textiles with hydrophobic properties is of high interest for textiles with water, oil or soil repellent properties, e.g. for special sportive clothes, home textiles like carpets or upholstered furniture and some out-door textiles like umbrellas.

Following one of the main research lines of our group in the synthesis of hydrophobic dyes (of the azo and the anthraquinone family) and the preparation of hydrophobic surfaces we have also worked with indigo and triarylmethane dyes.

We have synthesized different indigo derivatives adding to the common structure of Indigo polyfluorinated moieties or long hydrocarbonated chains. We expect to promote different features as solubility in organic solvents and hydrophobic properties. In the preparation of the Indigo core we have used different procedures like the most known Baeyer-Drewsen method.

Stained cotton fabrics with these indigo derivatives have been obtained and contact angles with water on their surface have been carried out obtaining angles higher than 130° , showing that these indigo derivatives present hydrophobic properties.

Moreover dye derivatives and functional reactive dyes derivatives of the triarylmethane family have been prepared containing long hydrocarbonated and polyfluorinated chains in their structure, and cyanuric chloride groups, that allow their grafting on a cotton fabric surface obtaining new colored hydrophobic and oleophobic material. Contact angle measurements of a droplet of water on the surface of stained fabrics with our new reactive dyes have been done, obtaining angles over 150° , probing that the stained fabrics are **superhydrophobic**.

3 CAPÍTULO 1: TINTES HIDROFÓBICOS Y SUS APLICACIONES EN LA TINCIÓN

3.1 El color

Si observamos nuestro alrededor, podemos apreciar lo importantes que son los colores en el día a día. Los colores influyen en nuestras emociones y generalmente en la manera que tenemos de disfrutar nuestro entorno. El color es un aspecto importante en la apariencia de la comida, en la ropa que vestimos, en como decoramos nuestras cosas, etc. Los colores que nos rodean pueden tener dos orígenes: naturales y sintéticos. Los naturales se encuentran en todo nuestro alrededor, en la tierra, el cielo, océanos, animales, vegetación, etc. Por otro lado, hay una amplia gama de tintes sintéticos, productos provenientes de la industria química, que se utilizan a toneladas hoy en día. Estos colores suelen utilizarse para fines puramente decorativos o estéticos, aunque en algunos casos hay colores específicos que se usan para comunicarnos, como por ejemplo en las señales de tráfico. Los tintes sintéticos se usan para teñir la ropa que vestimos, en pinturas, plásticos, en materiales impresos (posters, diarios, revistas, etc.), cosméticos, cerámicas, etc. entre otros.

3.1.1 Los tintes: colorantes y pigmentos

Los tintes se caracterizan por su capacidad de absorber luz visible de forma selectiva, entre 400-700 nm del espectro electromagnético (Figura 1), y es por ello que muestran color.



Figura 1. Espectro electromagnético.

El color se otorga a diferentes materiales, de los comentados anteriormente, utilizando sustancias conocidas como colorantes y/o pigmentos. La principal característica que difiere los colorantes de los pigmentos es que los colorantes son solubles y se utilizan principalmente en la tinción textil, mientras que los pigmentos son insolubles y se incorporan por dispersión sobre los productos finales, como por ejemplo pinturas, plásticos y tintas.

El ser humano ha utilizado los tintes desde tiempos remotos, decorando con colores sus cuerpos, sus cavernas, etc. El tipo de tintes que se utilizaban eran extraídos de fuentes naturales. Sin embargo, los tintes sintéticos también son conocidos desde miles de años atrás, ya que se sabe que la sociedad del Antiguo Egipto fue, probablemente, la responsable del desarrollo de los primeros pigmentos sintéticos. Los más conocidos fueron el azul de Alexandra (vidrio molido con mineral de cobre), el azul Egipcio (un silicato mixto de cobre y calcio) y el más antiguo de todos los conocidos hasta hoy en día el azul de Prusia (hexacianoferrato de hierro (III)).

Uno de los tintes orgánicos más utilizados desde hace siglos es el Índigo (**1**), un compuesto azul que se obtiene de ciertas plantas como por ejemplo la *Indigofera tinctoria*, la cual se encuentra en India. Un derivado del Índigo también utilizado es el púrpura de Tyrian (**2**), 6, 6'-dibromoíndigo, el cual tal y como su propio nombre indica presenta una coloración púrpura, y se obtenía a través de extracciones de glándulas hipobranquiales del *Murex brandaris*, un marisco encontrado en las costas mediterráneas y atlánticas. El colorante rojo natural más importante era el *madder*, extraído de la raíz de la planta *Rubia tinctorum* con una estructura de 1, 2-dihydroxiantraquinona (**3**, Figura 2).

Los tintes sintéticos que se utilizan en la industria textil son exclusivamente compuestos orgánicos e históricamente sus orígenes son más recientes. No fue hasta mediados del siglo XIX que se dejaron de utilizar tintes orgánicos naturales para teñir materiales textiles, debido a su alta inestabilidad tanto a la luz como a los lavados. Es por ello que en este campo se ha enfocado la investigación a la síntesis de nuevos compuestos derivados de los tintes naturales, que presenten mayor estabilidad y mejoras en los procesos de tinción textil, ya que la tinción directa con los productos

naturales implica el uso de mordientes (agentes de fijación). Los mordientes más comunes son sales metálicas de hierro, cromo, cobre y aluminio o compuestos orgánicos como el ácido tánico y el ácido tartárico, los cuales actúan formando un complejo con el tinte natural en la fibra textil. Estos complejos no son solubles, y por lo tanto son más resistentes a los procesos de lavado. Como resultado final, los mordientes además de aumentar la solidez del proceso de tinción, también realzan el color y el brillo del tinte natural.

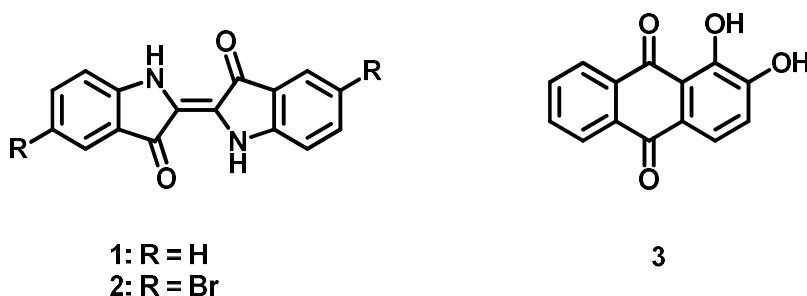


Figura 2. Primeros colorantes naturales utilizados.

En 1771 se sintetizó el ácido pícrico (**4**) (Figura 3), primer tinte sintético. Éste compuesto se obtuvo después de tratar el Índigo con ácido nítrico. Se utilizaba para dar un suave color amarillo-verdoso a los materiales. Éste tinte no fue muy usado debido a su baja estabilidad.¹

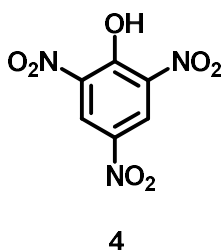


Figura 3. Ácido pícrico.

Fue en 1856 cuando un científico llamado William Henry Perkin sintetizó por primera vez un tinte de tonalidad púrpura, la *Mauveine* (**5**) (Figura 4). Éste descubrimiento fue pura serendipia ya que el propósito de su trabajo era preparar la quinina a partir de la anilina. Perkin, al ver el gran éxito que tuvo su descubrimiento, decidió patentar su nuevo tinte y comercializarlo. Fue a partir de este momento cuando la industria del

tinte se intensificó y emergió en países como Alemania, Francia y Gran Bretaña. La mayoría de los científicos de este campo, trabajaban utilizando como producto de partida principalmente la anilina, adoptando un enfoque ampliamente empírico para su conversión hacia compuestos con color. Este hecho dio lugar al descubrimiento de varios tintes textiles sintéticos con potencial comercial. De hecho, el término '*Aniline Dyes*' fue durante muchas décadas sinónimo de tintes sintéticos.

Entre los descubrimientos iniciales destacan también los tintes de tipo triarilmetano, entre los cuales, el primer derivado comercial (1859) fue el Magenta (Fucsina) (6, Figura 4). A partir de ese momento surgieron una amplia gama de nuevos tintes del tipo triarilmetano, los cuales resultaron tener características superiores y su preparación resultó más económica que la producción de la *Mauveine*. Todos estos tintes pueden ser considerados como ejemplo de los primeros tintes sintéticos, y se siguen utilizando en la actualidad.²

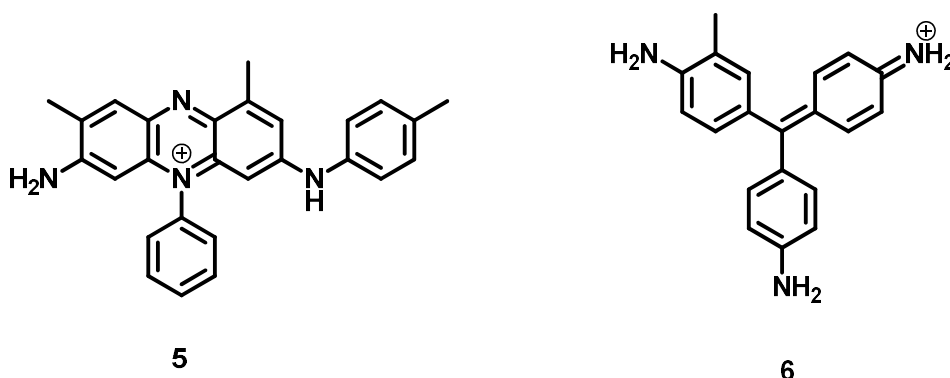


Figura 4. *Mauveine* (5) y Magenta (6).

Unos años más tarde, Peter Griess desarrolló la reacción de diazotización y con ella empezó la química de los tintes de tipo azoico, que constituye una de las clases más importantes y variadas de tintes sintéticos. Griess demostró que al tratar una amina aromática con ácido nitroso daba como producto una sal inestable (sal de diazonio), la cual se podía utilizar para preparar compuestos con colores intensos.

Concretamente, la manera que propuso para sintetizar los primeros compuestos azo fue mezclar un equivalente de una amina aromática con medio equivalente de ácido nitroso, así que la mitad de amina no reaccionante actuaba como agente de

acoplamiento en el proceso de formación del compuesto azo. El primer compuesto azo que se comercializó fue el 4-aminoazobenceno (**7**) o amarillo de anilina, preparado a partir de esta metodología. Finalmente resultó no dar buenas propiedades de tinción. El valor real que obtuvieron este tipo de compuestos fue a partir del descubrimiento de que se podía llevar a cabo el acoplamiento de diferentes compuestos azo. Este hecho llevó a la industria textil a conseguir un amplio abanico de colores. El primer compuesto comercial de este tipo fue la Crisoidina y fue ya en 1879 cuando se comercializó el *Biebrich Scarlet* (**8**), un tinte conteniendo dos grupos azo en su estructura, así como un grupo sulfonato en dos de sus anillos (Figura 5).¹

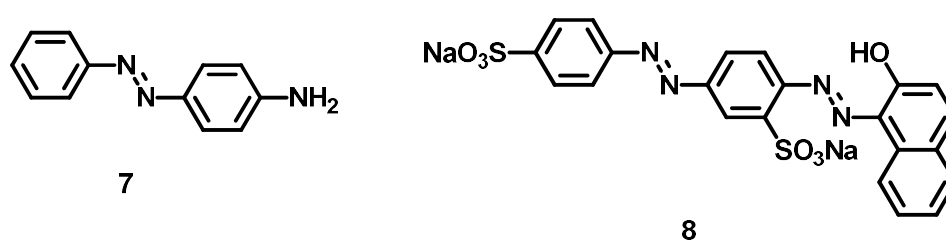


Figura 5. Amarillo de anilina (**7**) y *Biebrich Scarlet* (**8**).

Con el tiempo se fue demostrando que las rutas sintéticas que se desarrollaban para preparar todo este tipo de tintes eran mucho más asequibles, limpias, efectivas y económicas que los métodos tradicionales de extracción del tinte de fuentes naturales, además de versátiles ya que se podían crear estructuras nuevas que emitieran color. Como consecuencia de este hecho, el campo de los tintes de tipo carbonilo, en particular la antraquinona (**9**, Figura 6) y sus derivados, también se desarrolló a nivel industrial siendo hoy en día el segundo tipo de tintes más utilizados, por detrás de los de tipo azo.

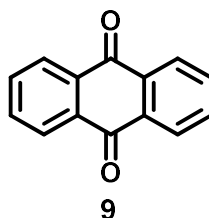


Figura 6. Core de antraquinona.

A mediados del siglo XX, todavía se iban descubriendo nuevos colorantes y pigmentos gracias al interés por parte de la industria en este sector. El descubrimiento más significativo fue el de las ftalocianinas y sus derivados, los cuales se han convertido en uno de los grupos más importantes de pigmentos orgánicos con coloración azul y verde. El descubrimiento de este tipo de tintes fue fortuito, en 1928 un químico de *Scottish Dye, Grangemouth* observó la presencia de una impureza azul en el crudo de reacción entre anhídrido ftálico y amoníaco para producir la ftalimida. Al aislar y analizar la impureza azul, vio que se trataba de una ftalocianina de hierro; el hierro provenía de las paredes de los reactores utilizados para preparar la ftalimida.

A partir de este descubrimiento, los científicos de la época centraron su investigación en la síntesis de más derivados de este tipo de tintes, y fue entonces cuando la ftalocianina de cobre (**10**, Figura 7), tomó un protagonismo excepcional respecto otros derivados de ftalocianinas. Es un pigmento capaz de proporcionar un color azul intenso, brillante y ofrece excelentes resultados en el proceso de tinción. Además puede ser manufacturado a bajo coste y obtenido con excelentes rendimientos químicos a partir de materiales de partida económicos y fácilmente asequibles. El descubrimiento de este producto en particular, dio de nuevo un empuje a la industria para seguir investigando en la química de los colorantes y pigmentos.

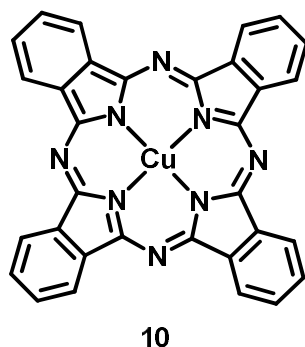


Figura 7. Ftalocianina de cobre (**10**).

A medida que iba pasando el tiempo y con él el avance de la investigación en el campo de los tintes, la industria textil se centró en la mejora de las interacciones entre el colorante o el pigmento con las fibras textiles, para así poder mejorar los procesos de

tinción del material. El avance más destacable durante el siglo XX fue el proceso de tinción con tintes reactivos.¹

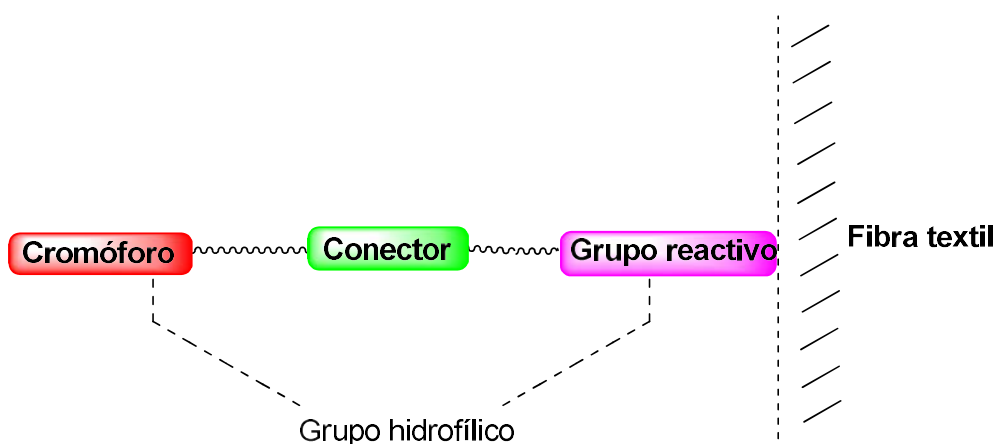
3.1.2 Tintes reactivos o bifuncionales

Los tintes reactivos³ se caracterizan por contener grupos funcionales a través de los cuales se pueden anclar a las fibras textiles formando un enlace covalente. Normalmente esta unión se realiza entre un carbono de la estructura del tinte reactivo y un oxígeno, azufre o nitrógeno de la superficie del material a teñir. De esta manera se aumenta la estabilidad del tinte sobre la fibra y su resistencia al lavado.

Fue en el año 1954 cuando la empresa *Imperial Chemical Industries* (ICI) descubrió el primer grupo para convertir los tintes en reactivos: el grupo 1,3,5-triazina. Fue tal el éxito y la utilización de los tintes reactivos que al cabo de 2 años se produjo la introducción al mercado de éstos con el derivado de triazina en sus estructuras, utilizándolos básicamente para fibras de algodón. Se utilizaban condiciones ligeramente alcalinas para llevar a cabo el anclaje del tinte reactivo, hecho que no provocaba la degradación de las fibras.

En el Esquema 1 se puede observar la representación de las partes constituyentes de la estructura general de un tinte reactivo, donde se pueden distinguir 4 bloques esenciales: el cromóforo, el grupo hidrofílico, el conector y el grupo reactivo.

Como su propio nombre indica, el cromóforo es la parte que aporta color a la estructura. Normalmente los anclajes de los tintes reactivos a las fibras textiles se realizan en medios acuosos, es por ello que se requiere el grupo hidrofílico, el cual suele ser un grupo sulfonato, por lo tanto estos tintes suelen ser sales aniónicas. Este grupo funcional suele estar unido a la estructura del cromóforo, aunque en ocasiones forma parte del grupo reactivo. La parte enlazadora sirve para conectar el cromóforo con el grupo reactivo. Y finalmente el grupo reactivo es esencial para formar un tinte reactivo, ya que es la parte que se encarga de reaccionar con la fibra textil y, por consiguiente, anclar covalentemente el tinte a ésta, proporcionándole color duradero al material en cuestión.



Esquema 1. Representación de la estructura de un tinte reactivo.

3.2 El Índigo, 1

El Índigo se ha utilizado desde tiempos remotos y es uno de los tintes más antiguos usado por la humanidad. Hay evidencias que sugieren que el Índigo ya se utilizaba para teñir las telas de las momias del Antiguo Egipto.⁴

Como se ha comentado anteriormente, antes del *boom* de la producción de los tintes sintéticos del siglo XIX, el Índigo, como muchos otros tintes, se obtenía de las plantas⁵ En Europa, se cultivó *Dyer's Woad* (*Isatis tinctoria* L.), o en español el glasto de *Dyer*, para la producción de Índigo y se utilizaron especies como la *Indigofera* (por ejemplo, *Indigofera tinctoria*) en los trópicos. La arpillera de *Dyer* (*Polygonum tinctorium*) fue cultivada para obtener Índigo en China y Japón. Es una planta bienal herbácea de clima templado y produce rosetas de hojas en el primer año (Figura 8). Este tipo de plantas se cosechan para la producción del Índigo.⁶

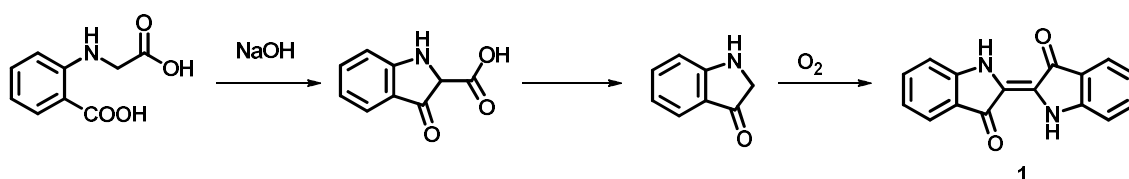


Figura 8. Planta *Isatis tinctoria* L.

El Índigo tropical alcanzó los mercados europeos en el siglo XVII. El Índigo producido en la India y Java reemplazó el glasto de tal manera que el cultivo de esta planta se redujo hasta que desapareció por completo a principios del siglo XX debido a la aparición del Índigo sintético en los mercados. Después aparecieron otros tintes sintéticos azules con cualidades superiores al Índigo, hecho que hubiera arruinado la industria relacionada con la producción del Índigo sintético si los pantalones vaqueros no hubieran comenzado su invasión en la vida cotidiana de la cultura occidental después de la segunda guerra mundial.⁴ Recientemente, ha surgido la necesidad de buscar alternativas sintéticas para la producción de los productos elaborados a partir de fuentes no renovables, como los colorantes procedentes del petróleo, para ello hay investigaciones en curso sobre el desarrollo de métodos para producir Índigo a partir de rutas biosintéticas, como pueden ser las enzimáticas a partir de bacterias.⁷

3.2.1 Producción del Índigo

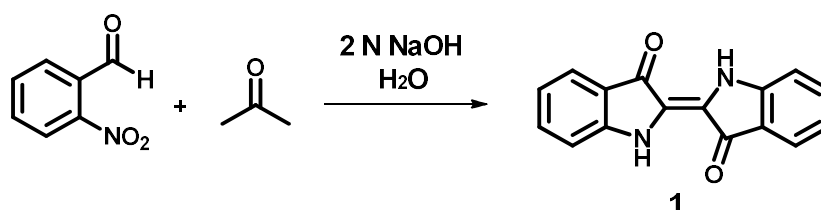
La estructura del Índigo fue sugerida por primera vez por *von Bayer* en 1869 y su primera síntesis comercialmente exitosa se basó en el proceso publicado por *Heumann* en 1890.⁸ La empresa multinacional *BASF* empezó con su producción en 1897.⁹ Esta síntesis consistía en la formación del Índigo a partir del ácido indoxil-2-carboxílico, el cual provenía de la reacción entre el hidróxido de sodio y el ácido 2-(carboximetil)amino)benzoico, a través de una adición aldólica intramolecular, descarboxilación y oxidación (Esquema 2).¹



Esquema 2. Síntesis del Índigo por *BASF*.⁹

Otra de las metodologías más antiguas, fáciles y utilizadas para la síntesis del Índigo es la *Bäyer-Drewsen*, la cual consiste en una reacción tipo aldólica entre el *o*-nitrobenzaldehído y la acetona en medio acuoso básico. Normalmente la acetona se

utiliza en exceso como codisolvente (Esquema 3).¹⁰ La síntesis del Índigo utilizando esta metodología se ha estado empleando durante más de 100 años en la industria.¹¹



Esquema 3. Síntesis del Índigo, metodología de Bayer-Drewsen.¹⁰

Otra alternativa a la síntesis química del Índigo, es la producción de éste a través de bacterias degradadoras de hidrocarburos.¹² Un ejemplo de aplicación de esta metodología se llevó a cabo en el grupo de Berry *et. al*,¹³ el cual desarrolló un proceso de fermentación de la glucosa utilizando un cepa de bacterias recombinadas genéticamente entre *Escherichia coli* y *Pseudomonas putida* para formar el Índigo. Sin embargo, este método produjo también Indirubina (**11**, Figura 9), la cual dio tono rojo indeseable al resultado de tinción.

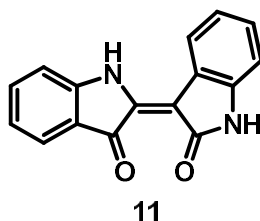


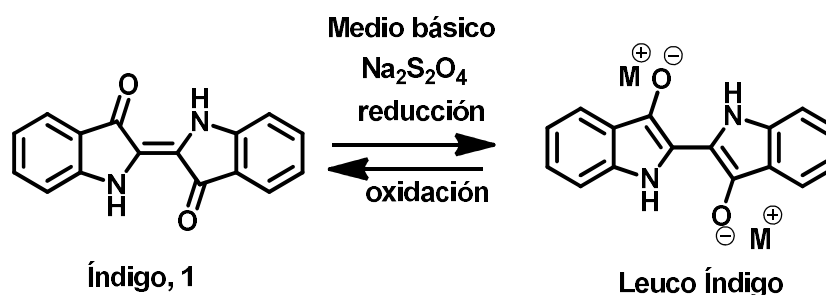
Figura 9. Indirubina.

3.2.2 Propiedades del Índigo

El Índigo, también conocido como Indigotina, se presenta a temperatura ambiente y presión atmosférica, como agujas de color azul-violeta oscuro.¹⁴ Se trata de una molécula cuasiplanar de dimensiones aproximadas de 4.8 x 12 Å que sublima por encima de 170 °C.¹⁵ Este tinte es insoluble en agua y poco soluble en la mayoría de los disolventes comunes. Su solubilidad se ve tímidamente incrementada a medida que la polaridad del disolvente orgánico aumenta.¹⁶ Esta insolubilidad es debido a las fuertes interacciones intermoleculares: puentes de hidrógeno (que se producen entre los

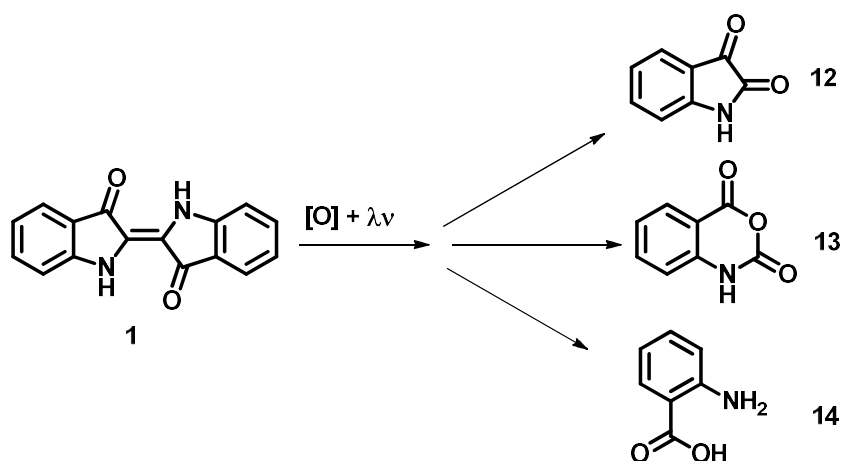
átomos de hidrógeno y nitrógeno u oxígeno, respectivamente) y π -stacking (que se producen entre los anillos aromáticos de los cristales del Índigo).¹⁷ Estas interacciones también explican el elevado punto de fusión de los cristales del Índigo (~ 390 °C), así como su cambio de color batocrómico o hipsocrómico al cambiar de fase.¹ En la fase gaseosa donde se encuentran las moléculas del Índigo aisladas, su color es rojo. En disolventes no polares es violeta, pero en fase sólida y en disolventes polares, así como cuando se aplica a textiles como tinte *vat* (*vide infra*), es azul.¹⁸ El color del Índigo depende también de los sustituyentes en los anillos aromáticos y de su entorno.¹⁹

En cuanto a la biocompatibilidad, el Índigo tiene una baja toxicidad *versus* los mamíferos y no hay indicación de sensibilidad en los seres humanos después de repetidas aplicaciones sobre la piel. El Índigo se clasifica como un tinte *vat*, su forma neutra presenta insolubilidad en agua mientras que su forma aniónica es soluble; industrialmente se utiliza el reductor ditionito de sodio para realizar el proceso de tinción (Esquema 4).²⁰



Esquema 4. Reducción del Índigo.

Presenta una estabilidad moderada-alta a la luz y es uno de los tintes naturales más fotoestable. Sin embargo, una pequeña parte del Índigo se degrada oxidativamente en presencia de luz a productos como la isatina (**12**), el anhídrido isatoico (**13**) y el ácido antranílico (**14**) (Esquema 5).²¹



Esquema 5. Degradación oxidativa del Índigo en presencia de luz.

Actualmente existen tintes sintéticos, especialmente tintes *vat*, con mejores propiedades de solidez (fotoestables), de lavado y de blanqueo con cloro, que el Índigo, pero el desvanecimiento de color tan característico de las telas teñidas con Índigo es lo que lo ha mantenido tan popular en la industria de los pantalones vaqueros.²²

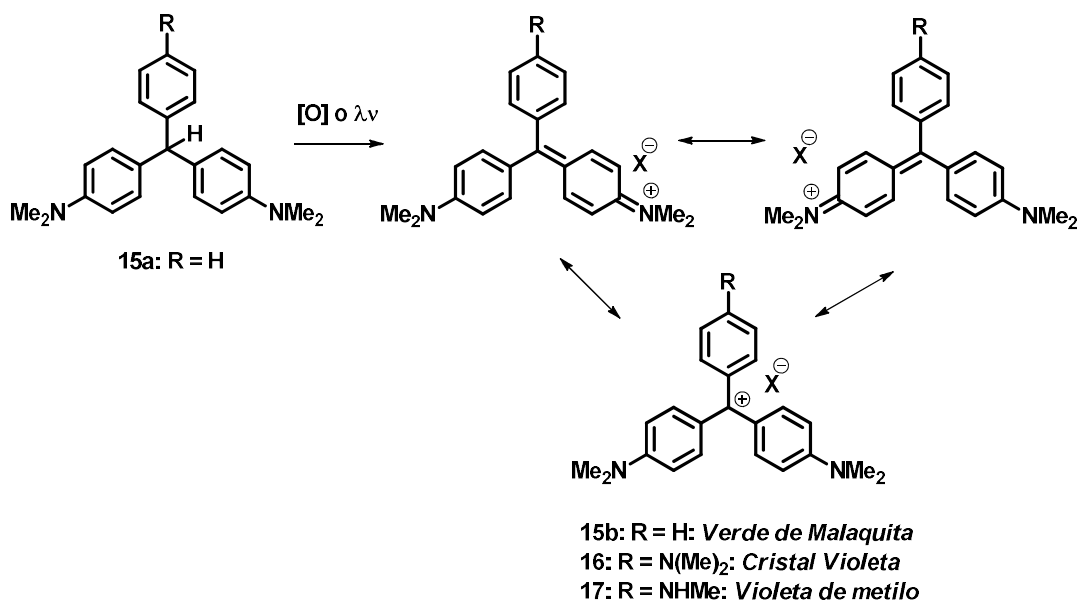
3.3 Triarilmetanos

Los triarilmetanos y sus análogos son un tipo importante de tintes sintéticos utilizados principalmente para la tinción de seda, lana, yute (planta herbácea y fibrosa), cuero, algodón y papel. Estos tintes son conocidos por su singular intensidad de color y sus tonos brillantes de colores como el rojo, azul y verde.

Los derivados de triarilmetano son hidrocarburos con la fórmula $(Ar)_3CH$, donde el arilo puede contener átomos de H, halógenos, grupos alquilo, alcóxido y amino. El sustituyente más conocido y usado es el grupo dimetilamino. Los compuestos más importantes pertenecientes a esta familia de tintes incluyen el famoso Verde de Malaquita (**15b**) y Cristal Violeta (**16**), que son algunos de los tintes sintéticos más antiguos.²³

Los derivados de triarilmetano de estructura $(Ar)_3CH$ son tintes leuco, los cuales no tienen color. La conversión de la forma leuco a la forma cromática es posible a través de un proceso de oxidación, el cual se puede llevar a cabo utilizando oxidantes

químicos o de forma fotoquímica, de esta manera el carbono central pasa de tener hibridación sp^3 a sp^2 , permitiendo una deslocalización extendida de los electrones a lo largo de la molécula (Esquema 6).²⁴

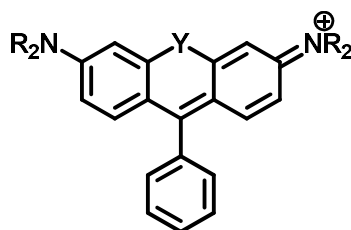


Esquema 6. Formas leuco y cromáticas de los triarilmetanos.

Estos tintes proporcionan colores extremadamente intensos y brillantes que cubren prácticamente toda la gama de tonalidades, pero generalmente son inferiores en propiedades técnicas en comparación con los tintes tipo azo, carbonilo (antraquinonas) y ftalocianina, como consecuencia su importancia ha disminuido a lo largo de los años.

Cuando los tintes tipo triarilmetano presentan un puente heteroatómico entre dos arilos se pueden clasificar de la siguiente manera (Tabla 1):

Tabla 1. Clasificación de los tintes tipo triarilmetano.



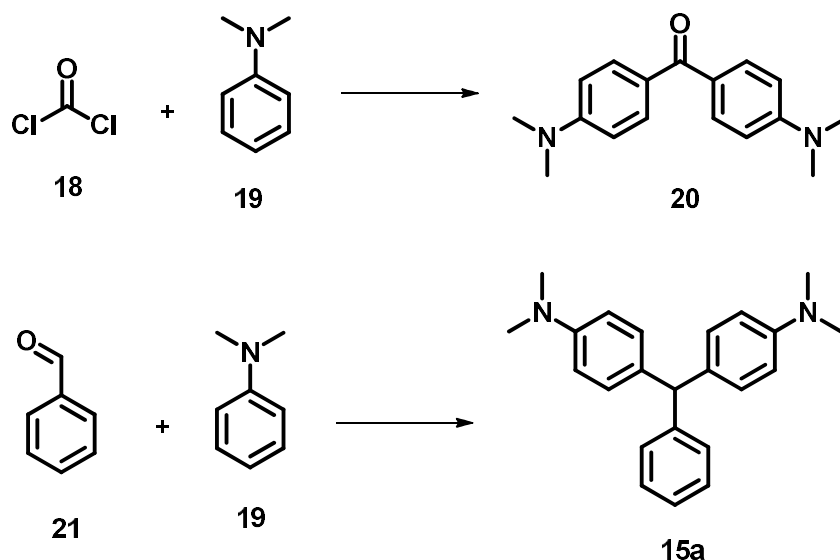
Y	Tipo
-O-	Xanteno
-S-	Tioxanteno
-NR-	Acridino

También es conocido que poseen diversas propiedades biológicas tales como antifúngica, antiproliferativa, antiviral y citotóxica, anti-VIH, actividad en el sistema nervioso central (SNC) y fototoxicidad hacia células tumorales.²⁵

3.3.1 Historia y síntesis de los triarilmetanos

Los tintes tipo triarilmetano se encuentran entre los tintes industriales más antiguos. Al principio se preparaban a través de métodos descubiertos empíricamente, ya que no se tenía conocimiento de sus estructuras. Por ejemplo, el primer proceso industrial para sintetizar Fucsina (**6**, Figura 4) fue desarrollado por Verguin en 1859. En 1861, Lauth fue capaz de sintetizar por primera vez el tinte Violeta de Metilo (**17**, Esquema 6). No fue hasta 1876 que Michler hizo reaccionar fosgeno (**18**) con *N, N*-dimetilanilina (**19**) para obtener 4,4'-bis(dimetilamino)benzofenona (**20**) (Esquema 7),²⁶ la cual es conocida como la cetona de Michler y se utiliza como compuesto de partida para la síntesis de muchos tintes triarilmetano, como por ejemplo el Cristal Violeta (**16**, Esquema 6), que fue sintetizado por Caro y Kern en 1883.

Unos años antes, concretamente en 1877, O. Fischer sintetizó por primera vez el Verde de Malaquita en su forma leuco (**15a**) utilizando como compuestos de partida el benzaldehído (**21**) y la dimetilanilina (**19**),²⁷ hoy en día este proceso todavía se utiliza industrialmente (Esquema 7).



Esquema 7. Arriba: Preparación de la cetona de Michler, precursor de triarilmetanos.²⁶ Abajo: Preparación de la forma leuco del Verde de Malaquita.²⁷

En 1971, Kast, Baumann y Mayer desarrollaron un proceso para la oxidación catalítica de la forma leuco del triarilmetano con oxígeno atmosférico.²⁸

Nota: Todos los tintes tipo triarilmetano citados a continuación se encuentran en la Figura 10.

El uso de la Lactona Cristal Violeta (**22**) para la producción de papel auto-duplicado se conoce desde 1963.²⁹

Los tintes tipo trifenilmetano conteniendo un grupo ácido se produjeron inicialmente por sulfonación de sus respectivos tintes básicos (catiónicos). Los colorantes ácidos de trifenilmetano basados en anilina sustituida, resultaron ser particularmente eficaces para teñir lana. La introducción de un grupo ácido sulfónico en la posición *orto* al sustituyente carbono metino (carbono central del triarilmetano en forma cromática, hibridación sp^2) resultó ser un avance considerable para mejorar la solidez del respectivo tinte básico. El primer colorante de este tipo fue el Azul Patentado V (**23**), que fue obtenido por Hermann en 1888 tratando 3-hidroxibenzaldehído con dietilanilina, seguido por una sulfonación. Hoy en día este tinte se utiliza como colorante alimentario.

El primer tinte de hidroxitriifenilmetano, ácido Rosólico (**24**) (utilizado como indicador de pH en el rango 5.0 - 6.8, viraje de amarillo a rojo), lo sintetizó Runge en 1834. En 1871, Von Bayer preparó Fluoresceína (**25**) (utilizada como indicador de las venas del cuerpo) por condensación de anhídrido ftálico con resorcinol, a partir de la cual H. Caro, junto con Von Bayer, produjeron Eosina (**26**) tras una bromación (se utiliza en la industria textil, en estudios biológicos y para dar coloración a la gasolina). Los primeros tintes de Rodamina, como la famosa Rodamina B (**27**) (se utiliza en biología como un medio de tinción fluorescente), fueron descritos por BASF en 1887 y las primeras sulfurodaminas (**28**) por Steiner en 1906. Los tintes tipo fluorano (lactonas de xanteno) han alcanzado una importancia económica considerable como sustancias cromóforas, ya que cuando se encuentran en forma de lactona están en su forma leuco, y una vez se abre la lactona y se forma el ácido, el compuesto se encuentra en forma cromática y, por lo tanto, da color. Estos compuestos se utilizan como indicadores al cambio de calor, pH,..., como por ejemplo la bien conocida y utilizada Fenofaleína (**29**). Los primeros fluoranos utilizados para auto-duplicar el papel fueron producidos por Fuji en 1967. Se utilizaron para producir coloraciones naranjas, como por ejemplo el 3-dietilamino-7, 8-benzofluorano (**30**), y verdes, utilizando por ejemplo el 3-dietilamino-7-*n*-dodecilaminofluorano (**31**).³⁰ En 1969, NCR descubrió que tintes de triarilmetano tipo fluorano con un metilo en la posición 6 poseían una coloración negra, este descubrimiento fue todo un éxito, ya que hasta el momento para conseguir el color negro, se realizaba una mezcla de tintes naranja, rojo, verde y violeta. Un ejemplo de tinte de coloración totalmente negra es el 3-dietilamino-6-metil-7-anilino fluorano (**32**). Éstos son solo unos cuantos ejemplos de los muchos triarilmetanos que existen hoy en día.

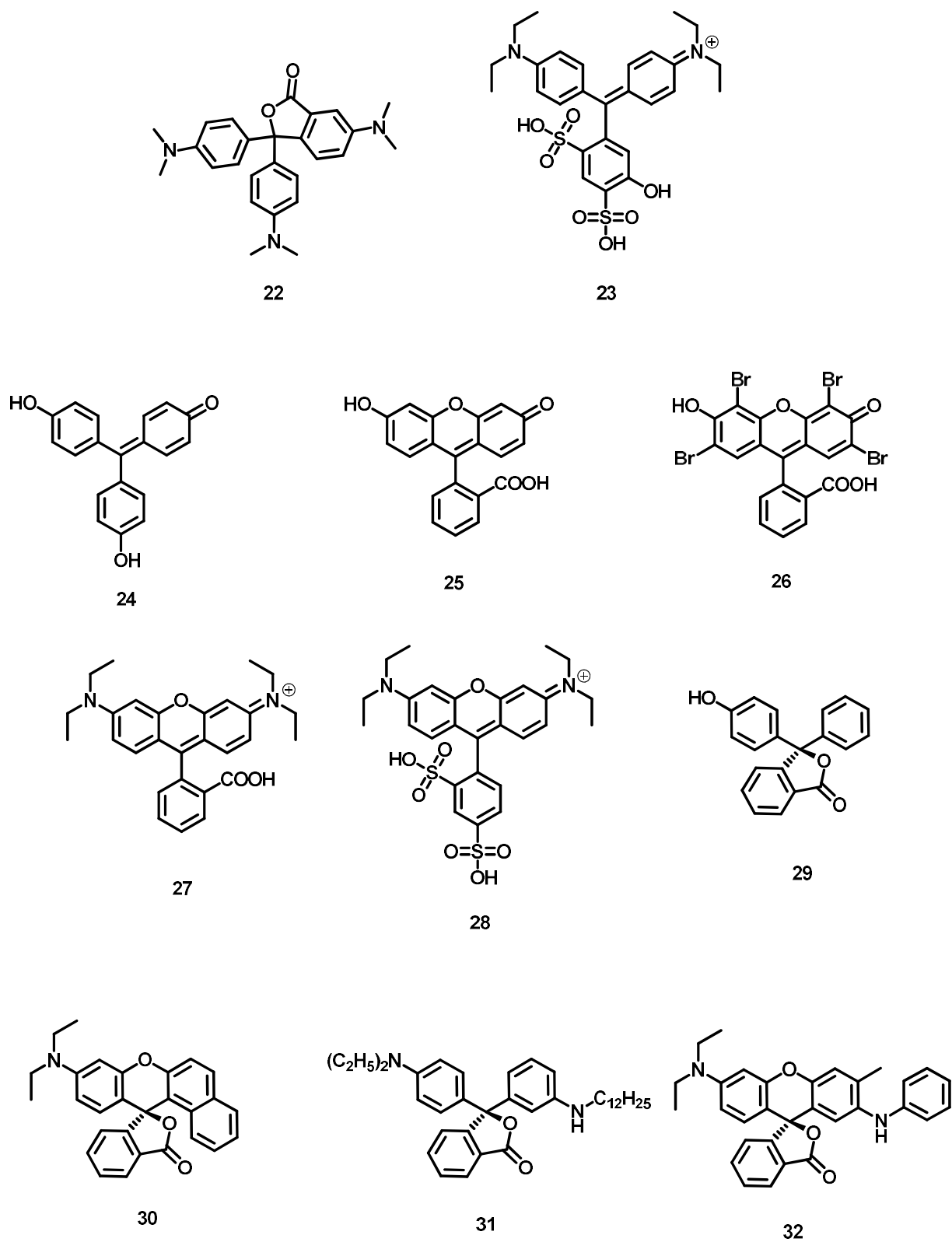


Figura 10. Ejemplo de tintes de tipo triarilmetano.

3.3.1.1 Verde de Malaquita, 15b

Tal y como se ha comentado anteriormente, uno de los tintes tipo triarilmetano más importantes es el Verde de Malaquita (**15b**, Esquema 6) (MG). Este compuesto se prepara gracias a la condensación del benzaldehído con la *N,N*-dimetilanilina en presencia de un ácido. De esta manera se obtiene la forma leuco del compuesto (LMG, **15a**); para obtener la forma cromática, se utilizan oxidantes químicos o bien un proceso fotoquímico en presencia de HCl, por ejemplo.

El cloruro del Verde de Malaquita (**15b**) es una sal soluble en agua y en disolventes polares miscibles en agua. Por lo tanto es un tinte adecuado para la producción de tintas para impresión flexográfica; tipo de impresión que utiliza una placa flexible con relieve (Figura 11).

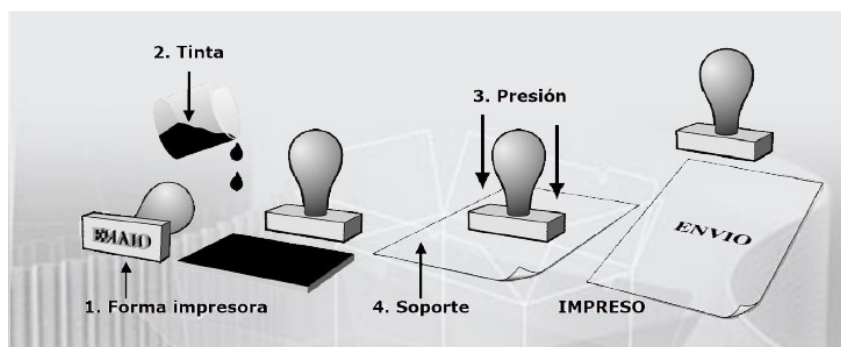


Figura 11. Impresión flexográfica.

El Verde de la Malaquita (**15b**) se utiliza para teñir papel, textiles, cuero, ceras y producir tintas. Éste produce tonalidades profundas y se emplea en mezclas de tintes para dar tonos profundos, particularmente negro y azul marino en fibras de poliacrilonitrilo. El Verde de la Malaquita (**15b**) se puede utilizar como indicador para la determinación cuantitativa de soluciones acuosas fosfatadas.³¹

En diagnósticos médicos, se utiliza el LMG (**15a**) para detectar cuantitativamente trazas de peróxido de hidrógeno en presencia de una peroxidasa observándose un cambio de color (*vide infra*).³² La ciencia forense, utiliza la forma LMG para la detección de sangre. La hemoglobina cataliza la reacción entre el LMG y el peróxido de

hidrógeno, convirtiendo el LMG incoloro en su forma cromática al oxidarlo, MG. Por lo tanto, la aparición de color verde indica la presencia de sangre.³³

También es conocido que el MG (**15b**) posee propiedades microbicidas y se utiliza en sistemas de depuración, como por ejemplo en piscifactorías, ya que este compuesto es activo contra *Oomycete Saprolegnia*, que infecta los huevos de los peces de los acuarios. Además, se utiliza como antibacteriano.³⁴

Un tratamiento muy popular en el cual se utiliza este compuesto es contra *Ichthyophthirus multifillis* en acuarios de agua dulce. Además también se puede utilizar para teñir células y realizar análisis microscópicos en biología celular. Raramente, también se puede utilizar como indicador de pH entre 0.2-1.8, virando de color de amarillo a verde.

El Verde de Malaquita (**15b**) se conoce a través de sus nombres comerciales: Aizen Malachite Green (Hodogaya), Astrazon Green M (Bayer) y Basazol Green 14 L (BASF).

3.4 El noveno elemento: El flúor

La palabra flúor proviene del latín *fluere* ('fluir'). Este elemento fue aislado como elemento independiente por el químico francés Henri Moissan en el 1886, hecho que lo hizo merecedor del Premio Nobel de Química el año 1906.³⁵ Sin embargo, este elemento ya había sido previamente descubierto por Georgius Agricola en el año 1529, a partir de una de sus fuentes minerales: la fluorita, CaF_2 . Unos cuantos años más tarde, en 1771, Karl Scheele observó que al mezclar este mineral con ácido sulfúrico se desprendía un gas corrosivo para el vidrio, el ácido fluorhídrico (HF). Fue entonces, a partir de este gran descubrimiento, que los científicos en este campo dirigieron su investigación a experimentar con el ácido fluorhídrico, aunque muchos de los ensayos que realizaron acabaron en tragedia. Siendo conscientes de la gran dificultad de manipulación de los compuestos de flúor, no fue hasta la Segunda Guerra Mundial que se empezó a dominar su reactividad y a desarrollarse la química del flúor. Fue en esta época cuando apareció la primera producción comercial del flúor destinada a la fabricación de la bomba atómica del proyecto Manhattan con la obtención del

hexafluoruro de uranio, UF_6 . Éste se utilizaba como gas portador para la separación de los isótopos de uranio por difusión. Cabe decir que este proceso se sigue utilizando hoy en día para aplicaciones relacionadas con la energía nuclear.

El flúor es omnipresente en la naturaleza, se encuentra en innumerables fuentes, ya sea constituyendo miles de minerales, disuelto en aguas de ríos y mares (1-1,4 ppm) o bien formando parte de los seres vivos. Los minerales más relevantes donde se encuentra presente son la Criolita ($AlF_3 \cdot 3NaF$), la Fluorita (CaF_2) y la Fluorapatita $Ca_5(PO_4)_3F$, que es el más abundante. El mero hecho que sus fuentes sean de la corteza terrestre hace que este halógeno sea el más abundante entre todos sus homólogos del grupo 17 de la tabla periódica.³⁶

3.4.1 Compuestos organofluorados

Un compuesto organofluorado se caracteriza por tener al menos un átomo de hidrógeno sustituido por un átomo de flúor en su estructura. Cuando nos encontramos frente a una sustitución total de los átomos de hidrógeno por átomos de flúor, hablamos de compuestos perfluorados. El simple hecho de que una estructura organofluorada sólo contenga un flúor, hace que las propiedades de dicha estructura difieran significativamente respecto a su homólogo hidrocarbonado. Cuantos más átomos de flúor haya en la estructura, mayor es la diferencia de las propiedades con su homólogo.

Es por ello que los compuestos polifluorados se caracterizan por tener unas propiedades tanto físicas como químicas propias y específicas. Generalmente este tipo de compuestos presenta una elevada estabilidad térmica y química, resistencia al agua, alta hidro- y lipofobicidad y una baja tensión superficial, ya que este tipo de compuestos tienen una baja interacción intermolecular con otro tipo de sustancias.³⁵⁻

37

Es tal la importancia de este tipo de compuestos hoy en día, que se les ha dedicado diversas monografías.³⁸ Además, existe una revista donde se publica única y exclusivamente artículos sobre los compuestos organofluorados (*Journal of Fluorine*

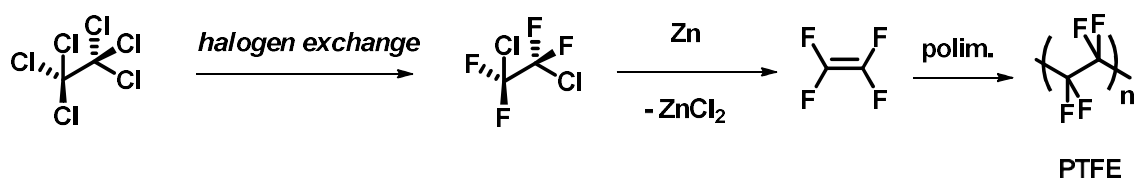
Chemistry, editada por Elsevier). Casi toda la información relacionada con los compuestos organofluorados de este manuscrito, se ha extraído de las monografías citadas anteriormente.

3.4.1.1 Historia de los compuestos organofluorados

Los inicios de la química de los compuestos organofluorados datan el año 1835, cuando Jean-Baptiste y Eugène Melchior fueron capaces de preparar por primera vez el CH_3F a partir de la mezcla de KF y $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ a alta temperatura. Unos 20 años más tarde Edmond Frémy obtenía el fluoroetano. En 1892, Frédéric Swarts consiguió obtener compuestos organofluorados a partir del intercambio de átomos de cloro por átomos de flúor de compuestos clorados utilizando SbF_3 ; dicho intercambio se conoce como *halogen exchange* y se sigue utilizando hoy en día para obtener algunos compuestos organofluorados. Además, Swarts también utilizó zinc o el proceso de dehidrohalogenación en medio básico para la formación de alquenos polifluorados. Swarts dedicó unos 40 años de su vida científica a la química del flúor, es por ello que se le considera uno de los pioneros en este tipo de química.

A partir de los descubrimientos obtenidos en la química del flúor, diversos científicos intentaron mezclar directamente F_2 con C, obteniendo reacciones muy violentas, sin embargo, en 1930 se pudo establecer unas condiciones óptimas de esta reacción para poder obtener perfluoroalcanos de hasta 6 átomos de carbonos.³⁹

En 1931, la industria de los fluidos refrigerantes centró su atención en los compuestos clorofluorocarbonados (CFC's) o Freones®, los cuales se obtenían a partir de la metodología de *halogen exchange*. El estudio de los freones derivó a la preparación del tetrafluoroetileno (TFE) por parte de la empresa *DuPont*, con tal de utilizar este compuesto como gas refrigerante. Al abrir los recipientes de acero donde se almacenaba este gas, se encontró por sorpresa con un polvo blanco altamente resistente tanto física como químicamente; totalmente insoluble en cualquier disolvente y muy difícil de mecanizar. Este producto era fruto de la polimerización del TFE, es decir era un polímero muy bien conocido hoy en día: el Teflón® (Esquema 8).



Esquema 8. Obtención del PTFE.

Los compuestos tipo perfluoroalcanos también fueron utilizados en el ámbito militar como refrigerantes, lubricantes y disolventes, debido a su alta resistencia térmica y química. El hecho de que estos compuestos fueran tan útiles, hizo que durante la Segunda Guerra Mundial se explotara este campo generándose grandes avances en lo que respecta a la química organofluorada desarrollándose: métodos para producir grandes cantidades de HF anhidro, la fluoración electroquímica utilizando HF, la obtención de yoduros de perfluoroalquilos optimizando el proceso de *halogen exchange*, y la polimerización y telomerización, entre otros.

Al acabar la guerra, todos estos conocimientos fueron expuestos a los científicos del momento, los cuales continuaron desarrollando este tipo de química.

3.4.1.2 Propiedades de los compuestos organofluorados

Las propiedades físicas más remarcables de este tipo de compuestos provienen de la combinación de dos características principales del flúor:

- Una gran electronegatividad. Es bien conocido que el flúor es el elemento más electronegativo de la tabla periódica ($\chi_s = 3,98$), lo que provoca que el enlace C-F se encuentre muy polarizado ($\sim 1,4$ D).
- Tamaño mayor al del hidrógeno. El hecho de que el flúor sea un 23 % más grande que el hidrógeno causa una distorsión en la conformación de las cadenas perfluorocarbonadas. Los hidrocarburos lineales adoptan una conformación en zigzag, mientras que las cadenas perfluoradas presentan una conformación intrínseca de tipo helicoidal, causada por las repulsiones estéricas provenientes de los átomos de flúor enlazados a los carbonos de las posiciones relativas 1,3 de la cadena (Figura 12).

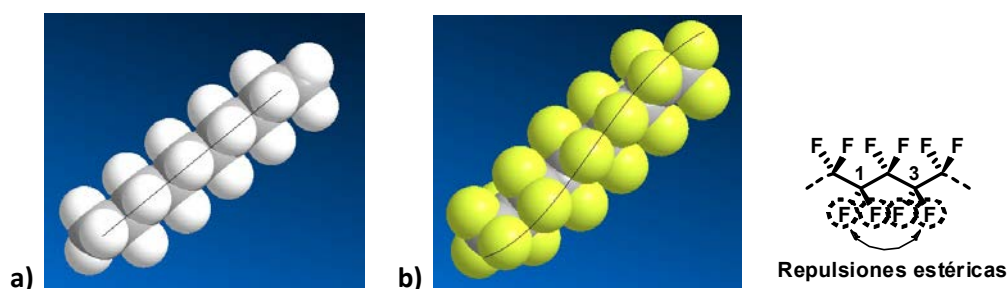


Figura 12. Conformación en zigzag del decano (a) comparado con la conformación helicoidal del perfluorooctano (b). Representación de las repulsiones estéricas de los átomos de flúor en las posiciones 1,3 en cadenas perfluoradas.

Por esta razón, los momentos dipolares dentro de la cadena se anulan entre sí, de modo que se obtienen compuestos muy apolares, menos polares que sus homólogos hidrocarbonados respectivos. Esta baja polaridad provoca que los compuestos organofluorados también tengan una baja energía de vaporización (ΔH_v), baja constante dieléctrica (ϵ) y un bajo índice de polaridad (P_s), respecto a sus homólogos hidrocarbonados.⁴⁰ Sin embargo, en el caso de los compuestos polifluorados, el momento dipolar no se cancela totalmente, por tanto, estas propiedades aumentan por encima de los valores de los homólogos hidrocarbonados (Figura 13).⁴¹

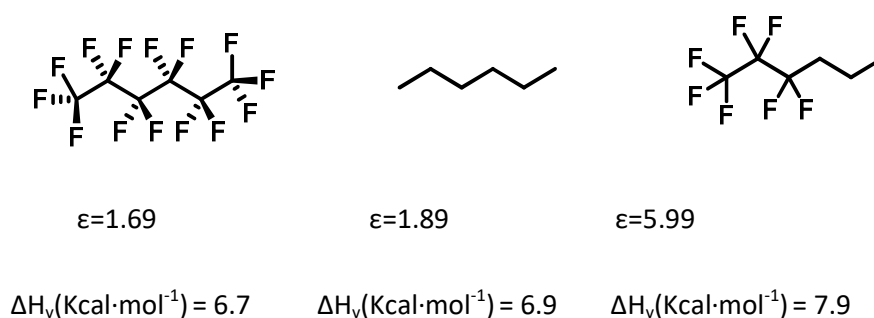


Figura 13. Influencia del grado de fluoración en las constantes dieléctricas y las energías de vaporización de los compuestos organofluorados.

El gran impedimento estérico en torno a los átomos de carbono y la baja polarizabilidad de estos compuestos hacen que tengan muy pocas interacciones intermoleculares con el resto de las moléculas, por lo tanto, presentan propiedades hidro- y lipofóbicas. Además, debido a esta poca interacción intermolecular, estos compuestos se caracterizan por tener menores puntos de ebullición que sus respectivos homólogos hidrocarbonados. Por ejemplo, el *n*-hexano hierve a 69 °C,

mientras que su equivalente perfluorado lo hace a 57 °C. Además se conoce que las ramificaciones de los compuestos perfluorados no afectan apenas al punto de ebullición, hecho que corrobora la poca interacción intermolecular de estos compuestos.

Otra consecuencia de la baja interacción intermolecular son las extremadamente bajas tensiones superficiales de los perfluoroalcanos; son de las más bajas que se conocen entre los compuestos orgánicos.

Los líquidos perfluorados tienen una baja capacidad para actuar como disolventes, y sólo lo hacen hasta un cierto punto con compuestos organofluorados o moléculas pequeñas. Este último hecho sucede gracias a la presencia de cavidades que se crean en la estructura del disolvente, debidas a la rigidez, baja interacción intermolecular y geometría de los compuestos perfluorados. Hay que resaltar que la capacidad como disolvente de este tipo de compuestos depende de la temperatura, por lo que presentan solubilidades y miscibilidades termomórficas.

3.4.1.3 Propiedades químicas de los compuestos organofluorados

Los compuestos polifluorados son muy resistentes químicamente debido a la elevada energía del enlace covalente C-F ($452\text{-}531 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$), luego, cuanto más enlaces C-F posea una molécula, más estable químicamente será.

El elevado impedimento estérico alrededor de los átomos de carbono presentes en las cadenas perfluoradas hace prácticamente imposible el ataque de nucleófilos a estas posiciones, por lo que es necesaria la ayuda de un ácido de Lewis externo, como el AlCl_3 , con el fin de poder activar estos carbonos electrofílicos.

La gran electronegatividad del átomo de flúor produce un gran efecto en las propiedades ácido-base de los compuestos organofluorados. Es decir, la sustitución de al menos un átomo de hidrógeno por un átomo de flúor en una molécula, hace que se incremente la acidez del compuesto, por ejemplo la acidez del CF_3COOH ($\text{pK}_a = 0.52$) es cuatro órdenes de magnitud mayor que la acidez de su homólogo CH_3COOH ($\text{pK}_a = 4.76$) (en agua). El efecto inductivo que produce el flúor también hace que se reduzca

la basicidad de las bases orgánicas, aproximadamente, en el mismo orden de magnitud (tabla 2).

Tabla 2. pK_a de ácidos orgánicos en comparación con sus análogos fluorados (izquierda). pK_b de bases orgánicas en comparación con sus análogas fluoradas (derecha).

Ácido	pK_a^a	Base	pK_b^a
CH ₃ COOH	4.76		
CF ₃ COOH	0.52		
C ₆ H ₅ COOH	4.21		
C ₆ F ₅ COOH	1.75		
CH ₃ CH ₂ OH	15.9	CH ₃ CH ₂ NH ₂	3.3
CF ₃ CH ₂ OH	12.4	CF ₃ CH ₂ NH ₂	8.1
C ₆ H ₅ OH	10.0	C ₆ H ₅ NH ₂	9.4
C ₆ F ₅ OH	5.5	C ₆ F ₅ NH ₂	14.36

a) En agua.

3.4.1.4 Tintes fluorados

Con el paso de los años se ha ido incorporado átomos de flúor a los tintes con el fin de mejorar y/o cambiar sus propiedades y así poder utilizarlos para diferentes aplicaciones. Principalmente, se han incorporado grupos CF₃ a colorantes tipo azo (colorantes **33** y **34**, Figura 14), creando así nuevos tintes utilizados para teñir a través de la tecnología de transferencia de impresión termal, ya que la presencia de flúor en sus estructuras hace que estos colorantes sean térmicamente más estables.⁴² También se han descrito tintes con más porcentaje en flúor debido a la presencia de cadenas polifluoradas en sus estructuras, los cuales se han utilizado en el tratamiento de materiales, como por ejemplo, la madera y el poliéster, para conseguir una mayor resistencia.⁴³ Además se han empleado ftalocianinas fluoradas, que presentan actividad en terapias fotodinámicas contra tumores cancerígenos y el diseño polifluorado permite un acceso mayor a las células cancerígenas (colorante **35**, Figura 14).⁴⁴ Los tintes tipo triarilmentano, también han sido fluorados para examinar su

toxicidad ante la levadura *Saccharomyces Cerevisiae* y ante las células epiteliales del ovario humano (colorantes **36**, Figura 14).⁴⁵

También se ha documentado que los colorantes **37** y **38** (Figura 14) se emplean como tintes y fotoestabilizantes en medios fluorados.⁴⁶

En otros casos se aprovecha el efecto electroatrayente de las cadenas perfluoradas para obtener propiedades de fluorescencia en medio perfluorado (**39**, Figura 14).⁴²

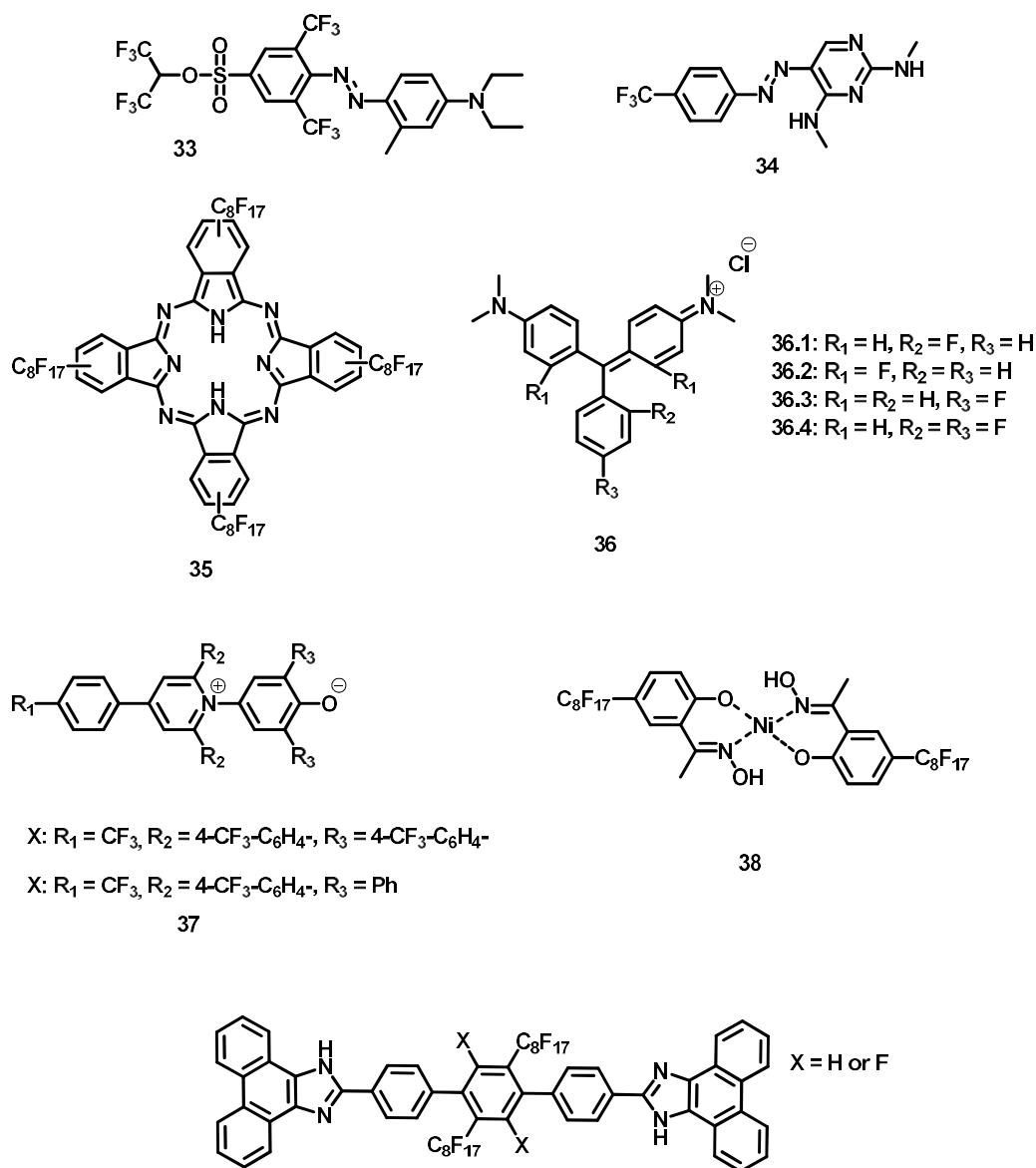


Figura 14. Ejemplos de tintes fluorados y polifluorados.

3.5 Superficies hidrofóbicas

En los últimos años, la comunidad científica, así como la industria de recubrimientos, han desarrollado superficies hidrofóbicas con el fin de repeler el agua para así mejorar las propiedades de autolavado de los materiales, repeler bacterias *ergo* prevenir infecciones superficiales de los materiales, evitar la corrosión, etc.

3.5.1 Superficies hidrófobas naturales

Hay muchos ejemplos de superficies hidrófobas naturales que incluyen plantas e insectos. La superficie natural hidrofóbica más notable es la de la hoja de loto (Figura 15). La repelencia al agua extrema que exhiben las hojas de loto es lo que inspiró a los científicos a investigar inicialmente los fenómenos hidrófobos. De hecho, el término "efecto de loto" sigue siendo sinónimo de comportamiento hidrófobo.



Figura 15. Flor de loto.

Este fenómeno es debido a la arquitectura micro y nanoscópica de la superficie de la hoja de loto, lo que minimiza la adhesión de una gota de agua a esa superficie gracias a la tensión superficial del agua (Figura 16).

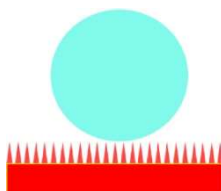


Figura 16. Rugosidad de la superficie.

3.5.2 Cuantificación de la hidrofobicidad de los materiales

Para poder cuantificar la hidrofobia de la superficie de un material, se puede medir el ángulo de contacto que hay entre una gota de agua y dicha superficie. Cuanto más grande sea este ángulo de contacto, mayor será la hidrofobia. Se conoce como material superhidrófobo el que tiene un ángulo de contacto mayor a 150° entre la gota de agua y la superficie de éste (Figura 17).^{47, 48}

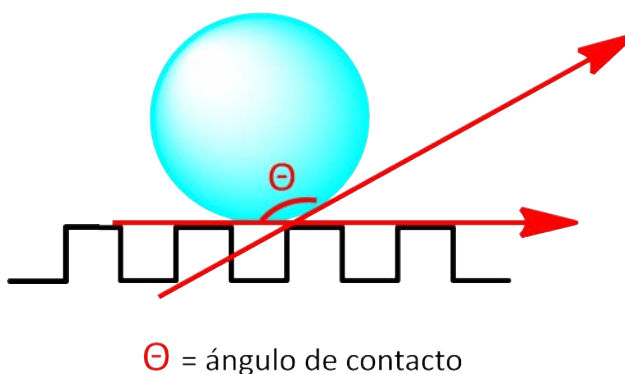


Figura 17. Representación del ángulo de contacto.

3.5.3 Superficies hidrófobas sintéticas

Varios grupos de investigación han fabricado superficies superhidrófobas sintéticas utilizando una técnica basada en fotolitografía microelectrónica. En la Figura 18 se puede ver a modo de ejemplo un conjunto de varillas de silicio fabricadas por esta técnica por Bell Labs. El resultado fue una superficie superhidrófoba con un ángulo de contacto estático de aproximadamente 160° .⁴⁹

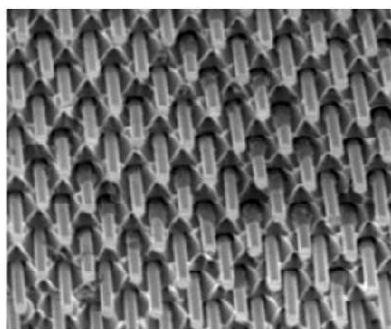


Figura 18. Superficie de varillas de silicio fabricada por Bell Labs utilizando la técnica de fotolitografía.⁴⁹

En 2004, los investigadores Dr. John Simpson y Dr. Brian D'Urso del *Oak Ridge National Lab* (ORNL) utilizaron técnicas de dibujo de fibra de vidrio para fabricar una serie de picos de cono de vidrio (Figura 19 a). Estos conos tenían una periodicidad de 7 micras y una altura de 12 micras. Este conjunto superhidrófobo de nanoconos de vidrio es la superficie más repelente al agua del mundo jamás descrita, con un ángulo de contacto medido superior a 179° .⁵⁰ Además en la Figura 19 b) se observa una imagen de un disco de vidrio de 14 mm de diámetro que tiene aproximadamente un millón de puntas de cono rodeadas de agua. El conjunto de nanoconos es tan repelente al agua que la superficie del disco prácticamente no se moja. Los investigadores de ORNL denominaron a este fenómeno el "efecto Moisés".

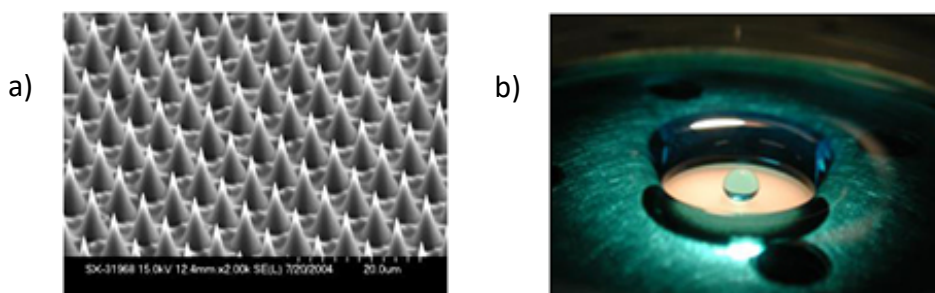


Figura 19. a): Superficie de vidrio con nanoconos. b): Efecto Moisés de una superficie de vidrio con nanoconos.⁵⁰

Además de modificar físicamente las superficies de diversos materiales, también se ha conseguido obtener superficies hidrófobas utilizando recubrimientos que aportan rugosidad a la superficie. Por ejemplo, se han utilizados nanopartículas (SiO_2 , TiO_2 y ZnO) funcionalizadas para aportar superhidrofobia a los materiales (Figura 20).^{51, 52}

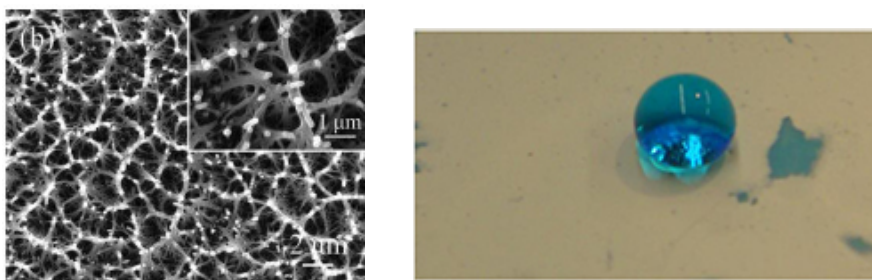


Figura 20. Izq: Superficie de mármol funcionalizada con nanopartículas de sílice. Drcha: Gota de agua sobre dicha superficie.⁵¹

En el campo de los materiales textiles también se han introducido los procesos de nanotecnología para aportar a este tipo de materiales propiedades hidrófobas, como por ejemplo la tecnología de electrohilado⁵³ (crear fibras en escala micro y nanométrica), la tecnología de plasma⁵⁴ y la tecnología sol-gel.⁵⁵

Cabe decir que estas tecnologías tienen algunos inconvenientes:

- Alto coste económico.
- Requieren estabilidad de las estructuras nanoscópicas formadas.
- Baja durabilidad de la propiedad hidrófoba o superhidrófoba por posibles problemas de impactos en las superficies tratadas; puede ser que la rugosidad provocada en la superficie se vea mermada a lo largo del tiempo por abrasión.
- Efectos surfactantes: el hecho de que una superficie con una rugosidad elevada sea hidrófoba es gracias a la tensión superficial del agua, en el caso de que el agua sea modificada con un agente surfactante, esta tensión bajará dramáticamente, haciendo perder de esta manera la propiedad hidrófoba del material.

3.6 Antecedentes en nuestro grupo de investigación

Durante muchos años, nuestro grupo de investigación ha ido desarrollando y ha puesto a punto nuevas metodologías para introducir cadenas perfluoradas en compuestos con la motivación puesta en las posibles aplicaciones que la polifluoración les puedan atribuir. Por ejemplo, se han preparado materiales híbridos orgánico-inorgánicos fluorados que se han utilizado como estabilizantes de nanopartículas

metálicas para aplicaciones como catalizadores recuperables.⁵⁶ Se prepararon también macrociclos polifluorados con propiedades de cristales líquidos.⁵⁷ Se ha estudiado el uso de fosfinas fluoradas termomórficas como organocatalizadores de adiciones de Michael⁵⁸ y se descubrió que los derivados del ácido gálico fluorados son útiles como agentes gelificantes.⁵⁹

El interés por la química de los materiales superhidrofóbicos se remonta a un trabajo de nuestro grupo de investigación que se publicó en el año 2004, dónde de una forma simple, se funcionalizaron aerogeles de sílice de textura controlada y ricos en terminaciones hidroxilo mediante agentes fluorantes de cadena larga para dar lugar a materiales superhidrofóbicos con contenido de hasta el 40 % en flúor.⁶⁰

Dando uso a estos conocimientos en la química organofluorada, se abrió una nueva línea de investigación dedicada a la preparación y al estudio de diversos tintes que contuvieran en sus estructuras largas cadenas polifluoradas con la intención de obtener tintes con un carácter tanto hidrofóbico como lipofóbico. Además, se prepararon tintes reactivos (con un grupo reactivo capaz de enlazar el tinte de forma covalente a una superficie de algodón) con el fin de aplicarlos en el área textil y obtener nuevos materiales coloreados que permitan repeler al mismo tiempo el agua y la suciedad (aceites y grasas) y que se puedan aplicar en ropa para hacer deporte, cortinas exteriores, paraguas, etc. La industria actual tiene un enorme interés por las superficies hidrófobas artificiales. Su potencialidad radica, tal y como se ha dicho, en la posibilidad de controlar la hidrofobicidad y la oleofobicidad de diferentes materiales con el fin de que posean propiedades de *self-cleaning*, *anti-graffiti*, *anti-sticking*, antihumedad y anticorrosión (cristales de las casas, de los automóviles...)

En resumen la idea principal era aprovechar el proceso de teñido, normalmente presente en todo tipo de telas, para incorporar la hidrofobia al material.

El doctor Roger Soler, dedicó parte de sus Tesis Doctoral a la síntesis de diversos nuevos tintes de tipo azo polifluorados (Figura 21).^{61, 62}

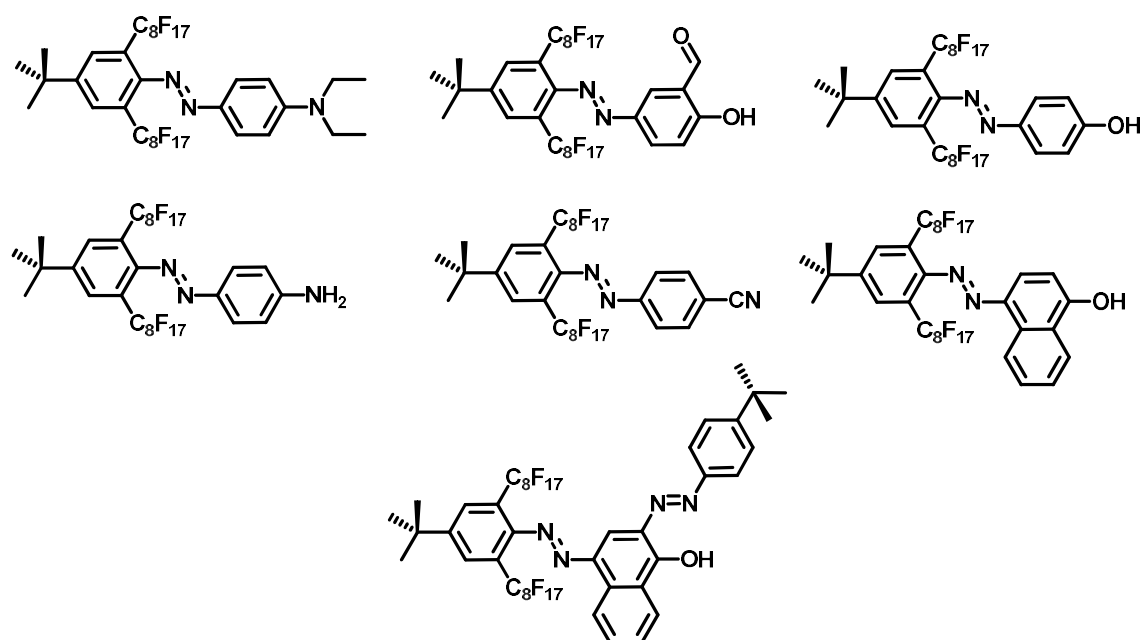


Figura 21. Colorantes azoicos polifluorados preparados por el Dr. Roger Soler en nuestro grupo de investigación.

Con el fin de medir la capacidad hidrófoba de estos tintes azoicos, se procedió a cubrir la superficie de un vidrio portaobjetos con una capa fina de cada compuesto, a partir de la técnica de recubrimiento por rotación (*spin-coating*). Posteriormente, se midieron los ángulos de contacto de una gota de agua sobre la capa de los diferentes compuestos (Figura 22). Tal y como se ha dicho anteriormente, cuán más alto es el ángulo de contacto obtenido con una gota de agua, mayor hidrofobicidad presenta el compuesto en cuestión. Tal y como se puede observar en la Figura 22, muchos de los compuestos azoicos sintetizados por el Dr. Roger Soler presentaban características hidrofóbicas (90° - 114°).⁶²

Quisiera remarcar que el compuesto con tres cadenas perfluoradas es el que presenta una mayor repelencia al agua con un ángulo de contacto de 114° (Figura 22).

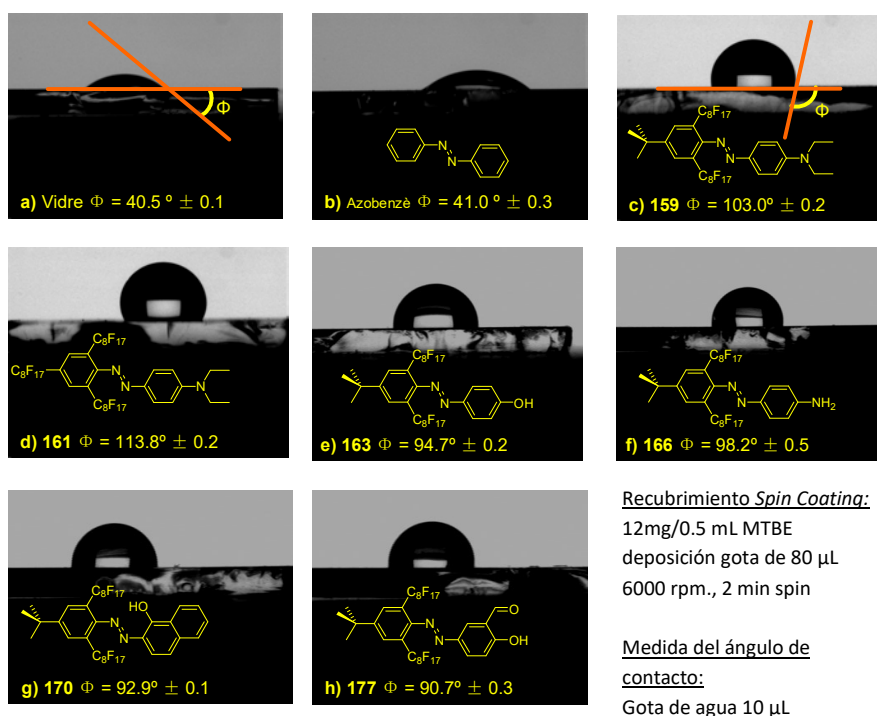


Figura 22. Medidas de los ángulos de contacto de una gota de agua (10 µL) sobre cristales recubiertos con diferentes tintes azoicos (80 µL de una solución 12 mg tinte azoico/0.5 mL en MTBE, metil *tert*-butiléter).

Con estos resultados en mente se procedió a la síntesis de tintes reactivos polifluorados, añadiendo a sus estructuras derivados del cloruro de cianurilo para anclarlos en celulosa o grupos trietoxisilano para anclarlos en vidrio (Figura 23). Se obtuvieron materiales coloreados con ángulos de contacto superiores a 140°.

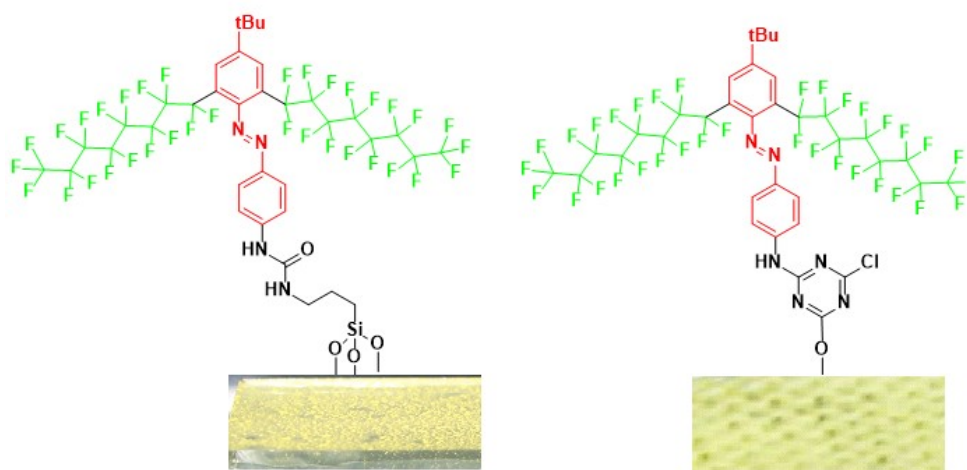


Figura 23. Tintes azoicos polifluorados anclados sobre vidrio (izq.) y algodón (drcha.).^{61, 62}

El Dr. Jordi Salabert, además de sintetizar también algunos tintes polifluorados de tipo aza, dedicó parte de su tesis doctoral a sintetizar una serie de derivados de antraquinona con largas cadenas tanto hidrocarbonadas como polifluoradas y además, transformó alguno de estos tintes en tintes reactivos (Figura 24).⁶³

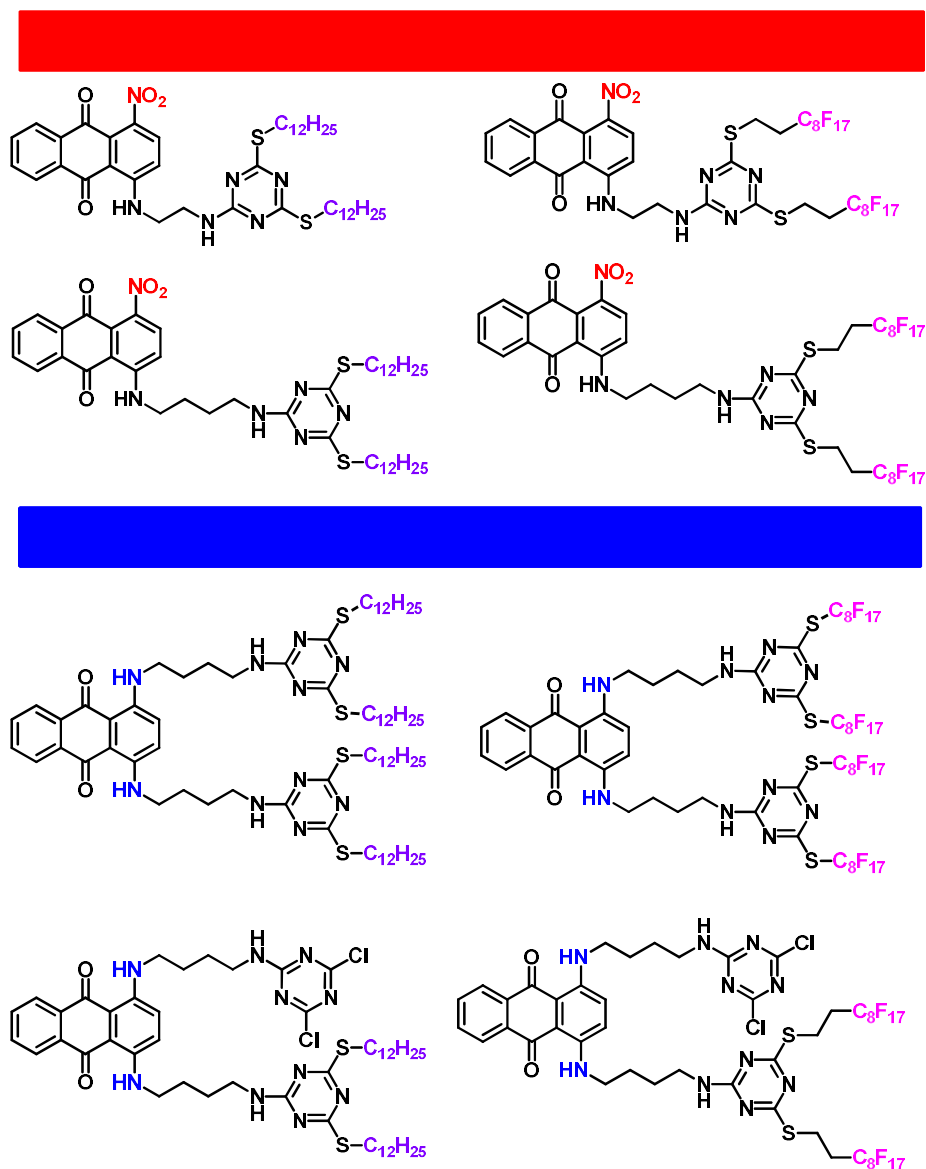


Figura 24. Alguno de los derivados de antraquinona sintetizados por el Dr. Jordi Salabert.^{63, 64}

Los derivados se prepararon a partir de un único producto, la 1,4-dinitroantraquinona. Se consiguió la S_NAr selectiva de uno de los dos grupos nitro con el 1,2-diaminoetano y el 1,4-diaminobutano. Las aminas terminales permitieron introducir derivados del cloruro de cianurilo que incorporaba la hidrofobicidad a través de largas cadenas hidrocarbonadas y polifluoradas. Todos estos compuestos que poseían un grupo nitro

eran de color rojo intenso y algunos de ellos se utilizaron para la tinción de telas de algodón por impregnación. Por otro lado se consiguió la disustitución de los dos grupos nitro de la 1,4-dinitroantraquinona forzando las condiciones y el número de equivalentes del 1,4-diaminobutano. Se consiguió sintetizar derivados no simétricos que contenían un grupo hidrofóbico y un grupo reactivo para el anclado covalente a la tela de algodón. Todos estos compuestos presentaban una coloración azul.

El resultado de tratar telas de algodón con algunos de estos derivados de antraquinona hidrocarbonados y polifluorados, derivó en algunos tejidos altamente hidrofóbicos (ángulos de contacto entre 148° - 162° , Figura 25) con propiedades excelentes de solidez y de autolimpieza. Para demostrar este hecho, se manchó con café un trozo de tela tratada y se limpió sin dificultad con agua. Además se demostró que, aunque la tela no se sumerge en agua, es transpirable al vapor de agua, propiedad muy importante para aplicaciones en prendas deportivas.

En resumen, se pudo observar que la presencia de largas cadenas polifluoradas en la estructura de los colorantes, provocaba mayor hidrofobicidad en los materiales tratados finales que sus respectivos homólogos totalmente hidrocarbonados.⁶³

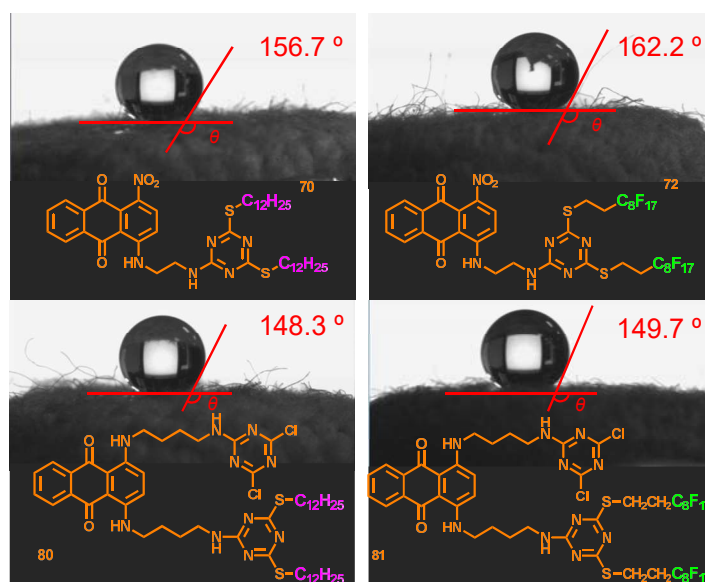


Figura 25. Micrografía de una gota de agua depositada sobre telas tratadas con derivados de antraquinona.

Capítulo I: Introducción a los tintes

Con estos antecedentes, decidimos ampliar el trabajo a otras familias de tintes tal y como se indica en los objetivos.

4 OBJECTIVES

Hitherto, our research group has prepared hydrophobic dyes from the azo and anthraquinone families having in their structures long hydrocarbonated and polyfluorinated chains, as explained in the background section.

Having into account the importance of using dyes able to promote the hidrophobicity and oleophobicity of different materials, we have targeted as a main objectives of this chapter:

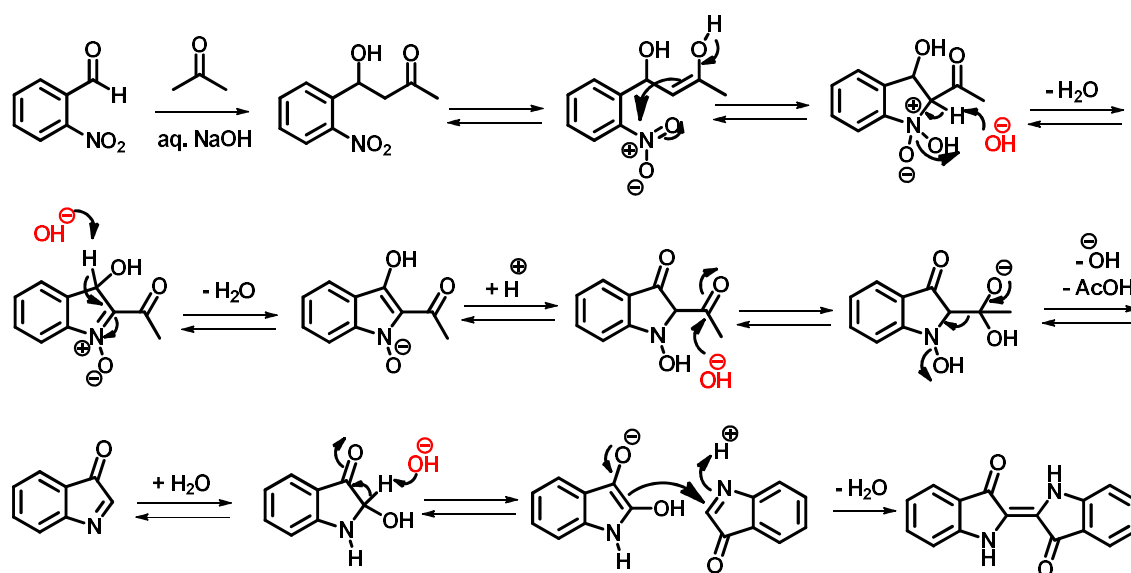
- The preparation of several hydrophobic dyes belonging to the Indigo and triarylmethane families. In order to achieve this aim we have follow the same procedure as mentioned before; adding in their main structures long hidrocarbonated and polyfluorinated chains as well as polyfluorinated moieties.
- The formation of reactive dyes from triarylmethane compounds with both, hydrocarbonated and polyfluorinated chains.
- The deposition of the new triarylmethane derivatives over glass surfaces.
- The staining process of cotton fabrics with the new hydrophobic dyes through both dispersion and covalent bonds (using the reactive dyes).
- The hydrophobic and oleophobic (in some cases) studies of the final stained materials.

5 RESULTADOS Y DISCUSIONES

5.1 Derivados del Índigo con potencial propiedad hidrófoba

Como se ha comentado en la introducción, una de las metodologías más antiguas, fáciles y utilizadas para la síntesis del Índigo es la Bayer-Drewsen. Esta ruta sintética es tan sencilla que se ha llegado a utilizar como ejemplo en laboratorios de síntesis para estudiantes.

El mecanismo de esta reacción empieza con la adición aldólica entre el *o*-nitrobenzaldehído y la acetona en presencia de NaOH en agua, formándose el aldol el cual sufrirá un tautomerismo ceto-enólico y producirá un ataque nucleófilo sobre el nitrógeno del grupo nitro del arilo del benzaldehído. Este intermedio sufrirá diversas pérdidas de moléculas de agua por eliminación en presencia de grupos OH⁻. Finalmente se formará un derivado de indol, la 3*H*-indol-3-ona, sobre la cual se adiciona una molécula de agua, que tras una posterior desprotonación, reacciona finalmente con otra indolona condensando y formando así la molécula del Índigo (Esquema 9).



Esquema 9. Mecanismo de reacción de la síntesis del Índigo a través de la metodología de Bayer-Drewsen.

En esta Tesis Doctoral se ha empleado esta metodología para sintetizar diferentes derivados del Índigo.

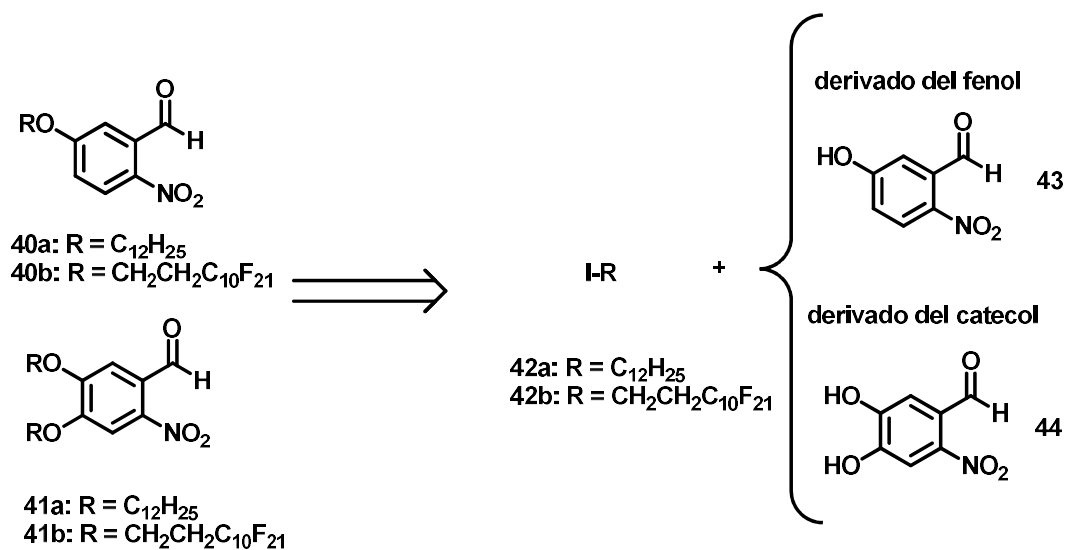
5.1.1 Síntesis de *o*-nitrobenzaldehídos modificados para la formación de derivados del Índigo con propiedades hidrófobas

Como se comenta en los objetivos de este capítulo, el propósito es sintetizar una nueva familia de tintes del tipo Índigo con propiedades hidrofóbicas y para ello se diseñaron diferentes derivados del *o*-nitrobenzaldehído conteniendo en sus estructuras largas cadenas hidrocarbonadas y/o polifluoradas además de estructuras bencílicas perfluoradas.

5.1.1.1 Derivados del *o*-nitrobenzaldehído con cadenas largas hidrocarbonadas y polifluoradas

Con el fin de poder sintetizar derivados del *o*-nitrobenzaldehído que contuvieran cadenas largas en sus estructura, se hizo una búsqueda de compuestos comerciales de derivados de este tipo que incorporaran grupos funcionales capaces de reaccionar con compuestos que aportaran cadenas largas. Encontramos que el 5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído, **43**, y el 4,5-dihidroxi-2-nitrobenzaldehído, **44**, eran especies comerciales asequibles que se podrían modificar fácilmente por alquilación de los grupos hidroxilos del anillo aromático con los yoduros correspondientes a través de una S_N2 (Esquema 10).

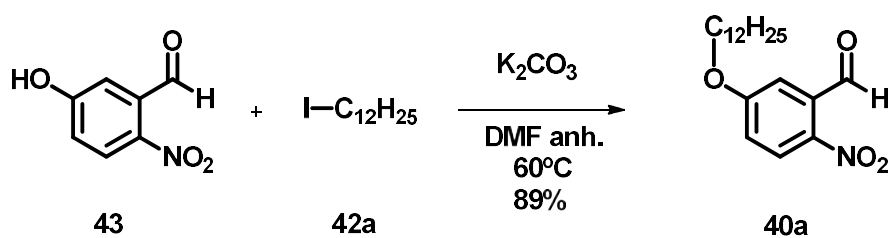
Tal y como se ha visto en los antecedentes, los tintes que contienen en sus estructuras cadenas largas hidrocarbonadas también presentan una remarcable hidrofobicidad. En el momento de diseñar nuestro trabajo decidimos utilizar tanto yoduros de cadena larga hidrocarbonada como polifluorada. Además, y dado el elevado precio de los compuestos polifluorados, por motivos económicos y prácticos, antes de trabajar con el compuesto polifluorado, se han realizado pruebas de reactividad con los compuestos hidrocarbonados. Cuando las reacciones fueron fructíferas se dió el paso a trabajar con los homólogos polifluorados.



Esquema 10. Retrosíntesis de los derivados del *o*-nitrobenzaldehído con cadenas largas hidrocarbonadas y polifluoradas.

Siguiendo la metodología normalmente empleada en nuestro grupo de investigación para la alquilación de fenoles con cadenas largas, se hizo un primer intento para sintetizar la molécula **40a** a partir del 1-yodododecano, **42a**, y el derivado de fenol **43**, utilizando como disolvente acetona anhidra y como base K_2CO_3 bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente. Se observó la precipitación de un sólido naranja que correspondía al fenolato y que era totalmente insoluble en acetona. Aun dejando la mezcla agitar a reflujo de acetona, no se obtuvo conversión. Entonces decidimos repetir la misma reacción utilizando otros disolventes. El siguiente candidato fue el acetonitrilo anhidro. Se pudo observar también la formación de un sólido insoluble a t.a., pero en el momento que se subió la temperatura del crudo de reacción hasta reflujo de acetonitrilo, el disolvente se volvió anaranjado, lo que nos llevó a pensar que parte del sólido se había solubilizado. La reacción se siguió a través de cromatografía de capa fina y 1H -RMN, observando en ambos casos la presencia mayoritaria del compuesto de partida **43**. Después de un día y medio de reacción, se decidió tratar la mezcla y purificar el producto **40a** que se obtuvo con muy bajo rendimiento, como era de esperar. Dado que al aumentar la polaridad del disolvente conseguimos solubilizar

el fenolato, quisimos probar con un disolvente más polar, la dimetilformamida (DMF) (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis del compuesto **40a**.

Entonces se mezcló el 5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído (**43**) con 5 equivalentes de K₂CO₃ en DMF anhidro bajo atmósfera inerte a 60°C. La mezcla se volvió de color naranja intenso, no hubo presencia alguna de la formación del sólido, luego, el fenolato derivado era soluble en DMF. Bajo fuerte agitación se añadieron 1,5 equivalentes de 1-yodododecano (**42a**). Después de dejar reaccionar la mezcla durante 12 h, el color de la reacción se volvió marrón, hecho que corroboraba que ya no había fenolato de partida. La reacción se siguió tanto por cromatografía de capa fina como por ¹H-RMN, observando una mancha más apolar en el primer caso y nuevas señales de protones alifáticos en el segundo caso. El hecho que nos cercioró de la formación del compuesto **40a** fue la aparición de una señal a 4.12 ppm; la señal de los protones α del yodo en **42a** se desplazaba de 3.20 ppm a 4.12 ppm al reaccionar con el fenolato a través de una S_N2, y formar el nuevo enlace arilo-O-CH₂-C₁₁H₂₃ (Figura 26). El producto final se purificó por cromatografía en columna en gel de síliceobteniendo un rendimiento excelente del 89%.

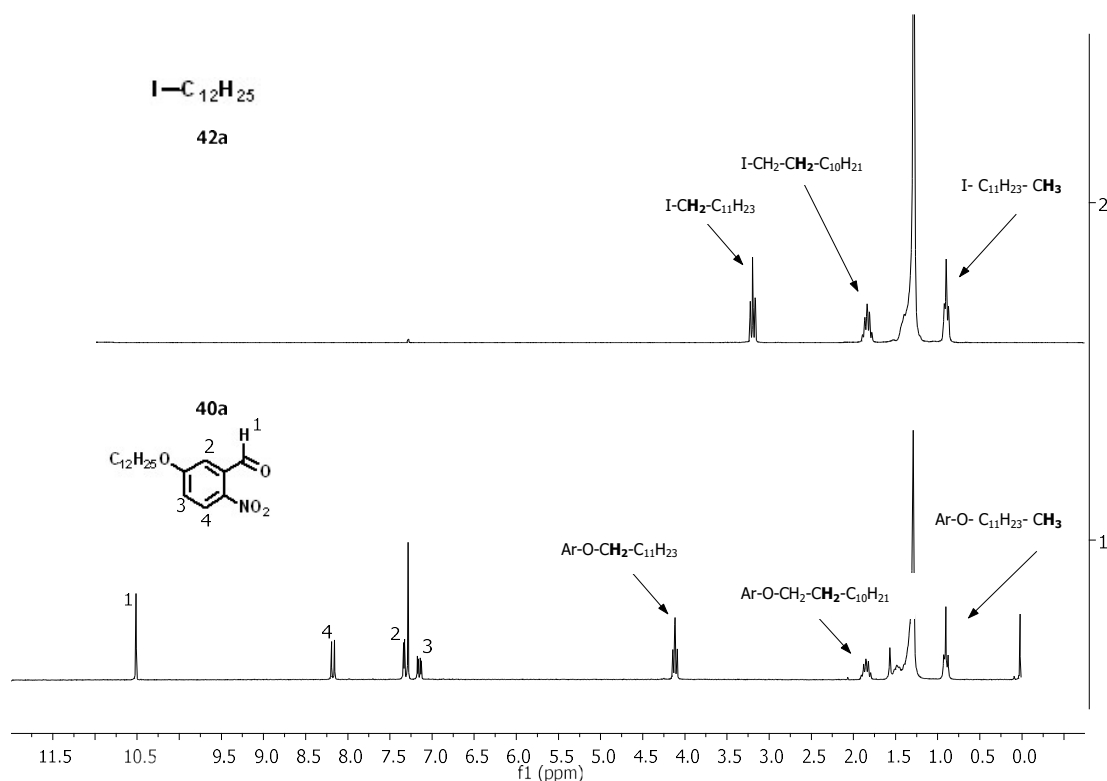
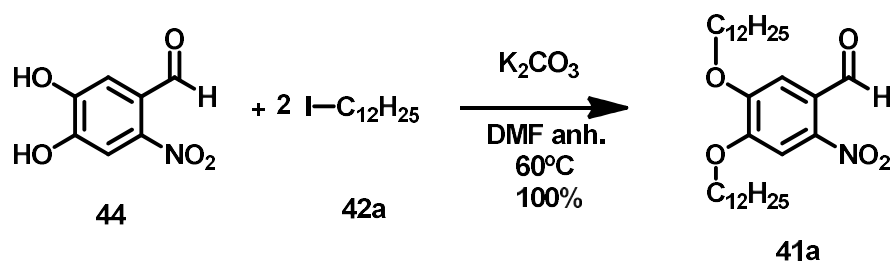


Figura 26. Espectros de ¹H-RMN del compuesto **42a** (arriba) y del compuesto **40a** (abajo) (250 MHz, CDCl₃).

La misma metodología fue empleada para obtener el 4,5-bis(dodeciloxi)-2-nitrobenzaldehido (**41a**), obteniendo rendimientos cuantitativos (Esquema 12).



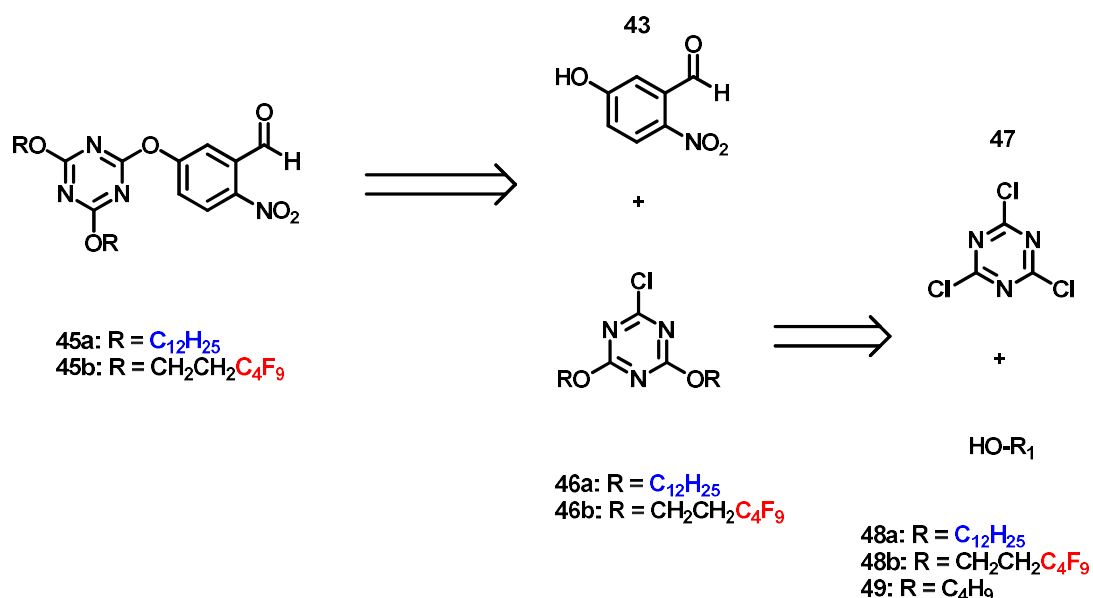
Esquema 12. Síntesis del compuesto **41a**.

Una vez obtenidos los derivados **40a** y **41a**, el siguiente paso fue intentar sintetizar los homólogos polifluorados. Así pues, el yoduro de la cadena larga hidrocarbonada (**42a**) se cambió por un yoduro de cadena polifluorada, el 1,1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10-henicosafluoro-12-yodododecano (**42b**). Entonces, se utilizó la misma metodología que se había seguido ya para la síntesis de los compuestos hidrocarbonados **40a** y **41a**, sin obtener reacción ninguna.

Observamos que el yoduro polifluorado **42b** a altas temperaturas y en presencia de base sufría una eliminación, dando lugar a la formación de la olefina terminal. Como por esta vía no era posible añadir largas cadenas polifluoradas y teniendo en cuenta los trabajos previos del grupo, recurrimos al uso de un núcleo que pudiera reaccionar fácilmente con el fenol y a la vez pudiera aportar las cadenas polifluoradas deseadas. Esta especie era el cloruro de cianurilo.

5.1.1.2 Síntesis de moléculas derivadas del cloruro de cianurilo con cadenas largas hidrocarbonadas/polifluoradas y su posterior reacción con los derivados del *o*-nitrobenzaldehído

Como se ha visto en los antecedentes, el cloruro de cianurilo (**47**, Esquema 13) se puede modificar fácilmente sustituyendo los átomos de cloro (1, 2 o 3) por nucleófilos que aporten cadenas largas. Siguiendo esta idea, se pensó en trabajar con un núcleo de cloruro de cianurilo con dos cadenas hidrocarbonadas o polifluoradas. De esta forma quedaría un punto electrófilo ($C_{Ar}-Cl$) en el núcleo de triazina, el cual podría reaccionar con el fenolato formado a partir de **43** (Esquema 13).

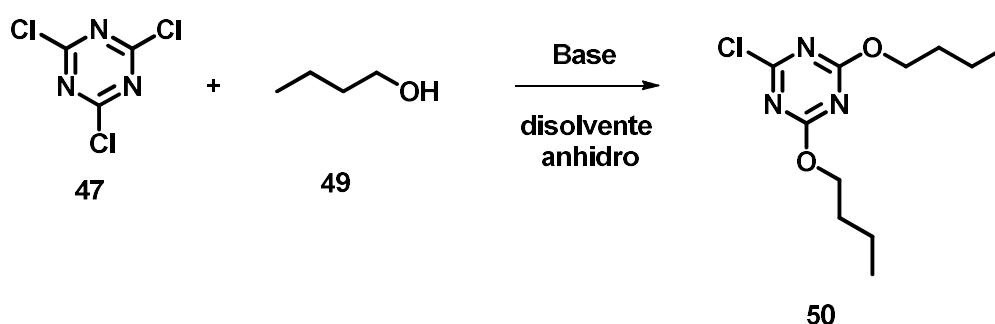


Esquema 13. Retrosíntesis de los derivados de *o*-nitrobenzaldehído conteniendo en su estructura una triazina funcionalizada con largas cadenas tanto hidrocarbonadas como polifluoradas.

A pesar de que en el grupo de investigación se tenía la costumbre de trabajar con cadenas polifluoradas largas, analizando la literatura se ha conocido que éstas no son biodegradables, y por lo tanto se bioacumulan en el medio ambiente, es por ello que quisimos utilizar cadenas polifluoradas más cortas (igual o inferiores a 6 átomos de carbono conectados al flúor).⁶⁵

Normalmente, en nuestro grupo de investigación se han utilizado tioles para sustituir los átomos de cloro del cloruro de cianurilo, gracias a la gran nucleofilia del tiolato que es superior a la de los grupos alcóxido. Sin embargo, debido a que los tioles polifluorados de cadena corta no eran accesibles por su elevado precio, decidimos utilizar alcoholes de cadena polifluorada, los cuales son mucho más económicos.

Lo primero que hicimos fue ensayar la S_NAr controlada de dos átomos de cloro de **47** con alcoholes de cadena corta hidrocarbonada, para así tantear la reactividad del alcohol y luego pasar a utilizar los alcoholes de cadena corta polifluorada (Esquema 14).



Esquema 14. Reacción modelo para la síntesis del compuesto **50**.

Para disustituir dos de los cloros del cloruro de cianurilo con butanol (**49**) primero se preparó separadamente el butóxido con NaH en éter anhidro y se añadió lentamente sobre una solución de cloruro de cianurilo (**47**) (0.5 equivalentes respecto el butanol (**49**)) en THF anhidro. La reacción se dejó evolucionar sin éxito alguno.

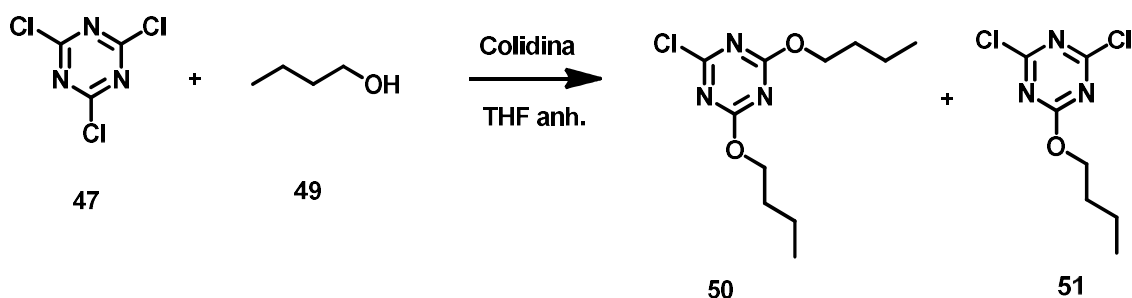
La segunda aproximación fue preparar el butóxido directamente con Na en THF anhidro, observándose la formación del butóxido de sodio en forma de sólido. Éste sólido fue aislado y utilizado para la reacción de 2 equivalentes de butóxido con un

equivalente de cloruro de cianurilo (**47**) en THF anh. El butóxido no era soluble en THF, se intentó añadir más THF y subir temperatura pero no se consiguió solubilizarlo.

Entonces se decidió realizar otro ensayo con un disolvente más polar como la DMF, pero en este caso se observó reacción del butóxido sobre el carbonilo de la DMF.

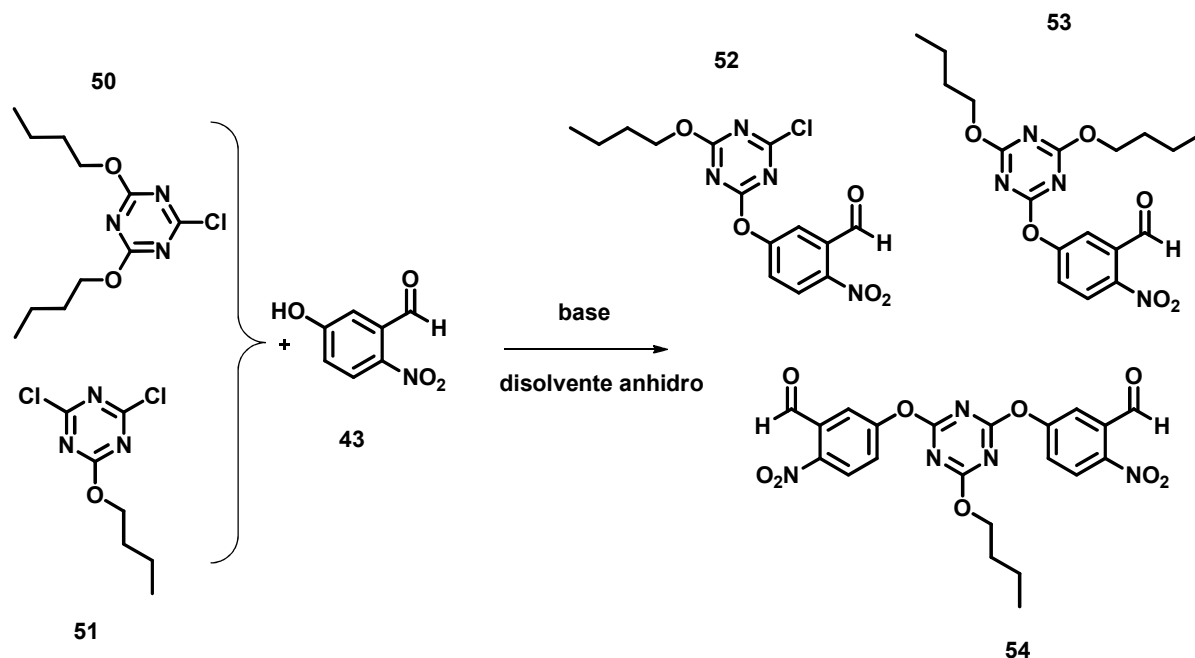
El tercer ensayo consistió en la reacción de 1 equivalente del cloruro de cianurilo (**47**) y 2 equivalentes de butanol (**49**) en THF anhidro a 0°C. Una vez la mezcla se encontraba a 0°C, se añadieron gota a gota 2 equivalentes de *n*-BuLi. La mezcla se dejó evolucionar a temperatura ambiente, sin obtener ningún tipo de reacción así que se elevó la temperatura del baño a 40°C, sin éxito alguno.

La última aproximación fue utilizar una base débil y voluminosa en THF, como por ejemplo la 2,4,6-trimetilpiridina (colidina), basándonos en resultados previos de la literatura.⁶⁶ Así que se mezcló 1 equivalente de cloruro de cianurilo junto a 2.5 equivalentes de butanol (**49**) y seguidamente se adicionaron 2 equivalentes de colidina en THF anhidro. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 36 horas, obteniendo finalmente una mezcla de los productos de mono- (**51**) y disustitución (**50**) (Esquema 15) imposibles de separar por cromatografía en columna en gel de sílice. Se intentaron separar por destilación y se obtuvieron dos fracciones, la primera era una mezcla de compuestos con un 21 % del monosustituido (**51**) y un 79 % del disustituido (**50**), la segunda fracción consistía en una mezcla mayoritaria del compuesto monosustituido, así que se decidió trabajar con la primera fracción. La síntesis del compuesto disustituido se volvió a intentar aumentando tiempos de reacción, temperatura y cambiando la longitud de la cadena del alcohol (**48a**) (Esquema 13), sin obtener mejoras en el rendimiento del compuesto disustituido.



Esquema 15. Síntesis de los compuestos mono- y disustituidos derivados del cloruro de cianurilo con grupos butóxido.

Así que se decidió continuar con esta mezcla y realizar el siguiente paso; la síntesis del derivado de benzaldehído (**53**). Se podían obtener 3 productos de esta reacción, los cuales se han representado en el Esquema 16.



Esquema 16. Reacción entre el compuesto **43** y la mezcla de **50** y **51**.

El primer ensayo se llevó a cabo utilizando K_2CO_3 como base y DMF anhidro como disolvente a $60\text{ }^\circ\text{C}$, obteniéndose una mezcla de los compuestos **53** y **54** con un 46 % y 54 % de rendimiento, respectivamente. Para evitar la formación del compuesto **54**, se ensayó la misma reacción pero esta vez a $0\text{ }^\circ\text{C}$, pero a esta temperatura no hubo reacción. Finalmente, para disminuir la reactividad del fenolato formado en presencia del K_2CO_3 , se utilizó colidina en THF anhidro, siguiendo las mismas condiciones que en la sustitución sobre el cloruro de cianurilo (**47**) con el butanol (**49**) y se obtuvo únicamente el compuesto **52** con un 77% de rendimiento, tras una purificación a través de cromatografía en columna en gel de sílice. Estos tres compuestos se identificaron y se caracterizaron completamente por $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$. En los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de los productos puros se identificó claramente cuántos grupos de benzaldehído tiene la molécula final a partir de la integral de sus señales, por ejemplo fuimos capaces de diferenciar los compuestos **53** y **54**. Además si observamos los espectros de $^{13}\text{C-RMN}$ (Figura 27) se puede ver que en la zona en torno a 170-175 ppm aparecen las típicas señales de los derivados de **47**. Diferenciar los carbonos aromáticos unidos a butóxido o fenóxido en el anillo de 1,3,5-triazina es difícil. La

asignación se ha llevado a cabo a partir de las intensidades relativas de las señales. En el caso del compuesto **53** se asigna la señal de 174 ppm como perteneciente a 2 carbonos $C_{Ar}-OBu$ dado que es más intensa que la que aparece a 173 ppm, la cual correspondería al $C_{Ar}-OAr$. Las mismas señales aparecieron en el espectro de C^{13} de la molécula **54**, pero esta vez con las intensidades inversas, luego, el pico más intenso en este caso pertenecía a la señal de 173 ppm, es decir, al carbono enlazado a los derivados del fenolato ($C_{Ar}-OAr$). Finalmente en el espectro de C^{13} del compuesto **52**, aparecieron 3 señales con la misma intensidad a 174, 173 y 172 ppm, pertenecientes al carbono del cloruro de cianurilo enlazado al grupo butóxido ($C_{Ar}-OBu$), al enlazado al grupo derivado de fenolato ($C_{Ar}-OAr$) y al enlazado al cloruro ($C_{Ar}-Cl$), respectivamente.

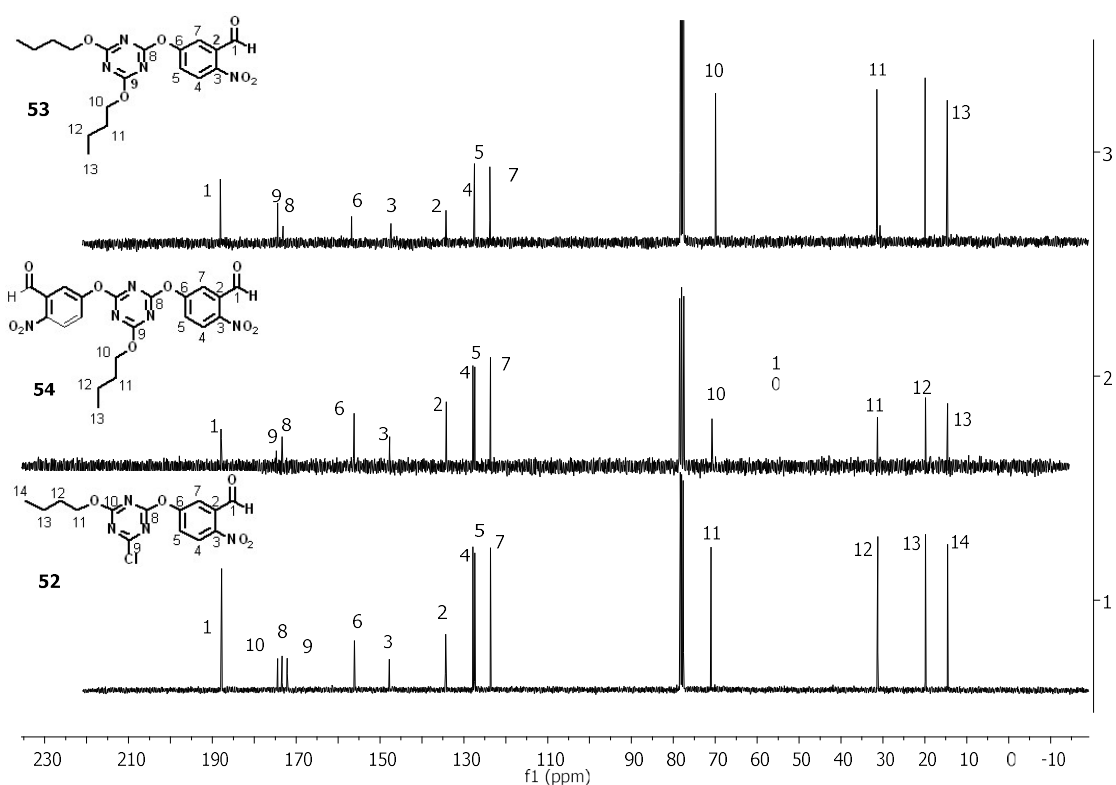


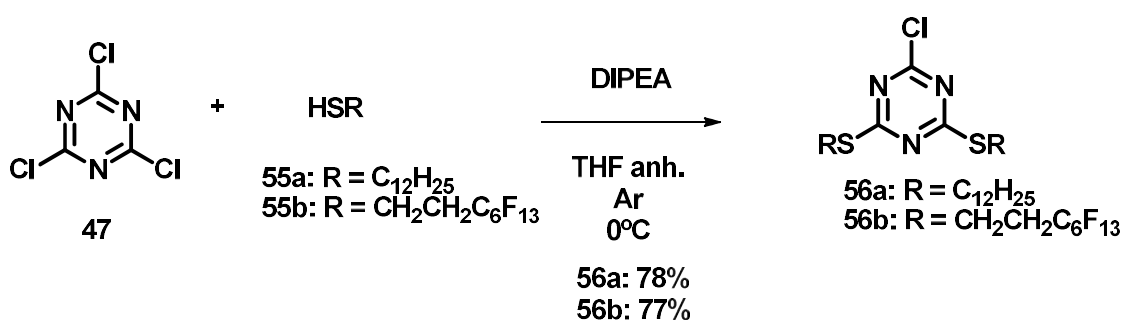
Figura 27. Espectros de ^{13}C -RMN de los compuestos **52**, **53** y **54** (91 MHz, $CDCl_3$).

Con estos resultados previos, se intentó realizar el mismo procedimiento utilizando un alcohol primario de cadena polifluorada corta como es el 3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexan-1-ol (**48b**), sin obtener reacción alguna.

Finalmente, recurrimos a una química que ya sabíamos que funcionaba y en vez de utilizar los más accesibles alcoholes primarios, utilizamos tioles de cadena larga

hidrocarbonada (HS-C₁₂H₂₅, **55a**) y de cadena moderadamente larga polifluorada (HS-C₂H₄C₆F₁₃, **55b**).

Siguiendo la misma metodología que la ya utilizada por la Dr. Sandra Niembro,⁶⁷ se mezcló 1 equivalente de cloruro de cianurilo (**47**) y 3.5 equivalentes de DIPEA en THF anhidro bajo atmósfera inerte de argón a 0°C. Sobre esta mezcla se añadió gota a gota una solución de 1.7 equivalentes de HS-C₁₂H₂₅ (**55a**) o de HS-C₂H₄C₆F₁₃ (**55b**). La adición gota a gota fue de suma importancia para evitar la trisustitución del tiol sobre el núcleo de cloruro de cianurilo (Esquema 17).



Esquema 17. Síntesis de los compuestos **56a** y **56b**.

El seguimiento de esta reacción se hizo por ¹³C-RMN, dado que por ¹H-RMN no se apreciaba cambio alguno en las señales de los protones de las cadenas. Sin embargo, en los espectros de ¹³C-RMN se podía observar la aparición de dos picos nuevos a 168 ppm y 183 ppm pertenecientes a los carbonos del núcleo de triazina; uno el enlazado al cloro y los otros dos los enlazados al azufre, respectivamente (Figura 28). Se pudo comprobar que se trataba del compuesto **56a** gracias a la comparación con el espectro previamente caracterizado por la Dra. Sandra Niembro.⁶⁷

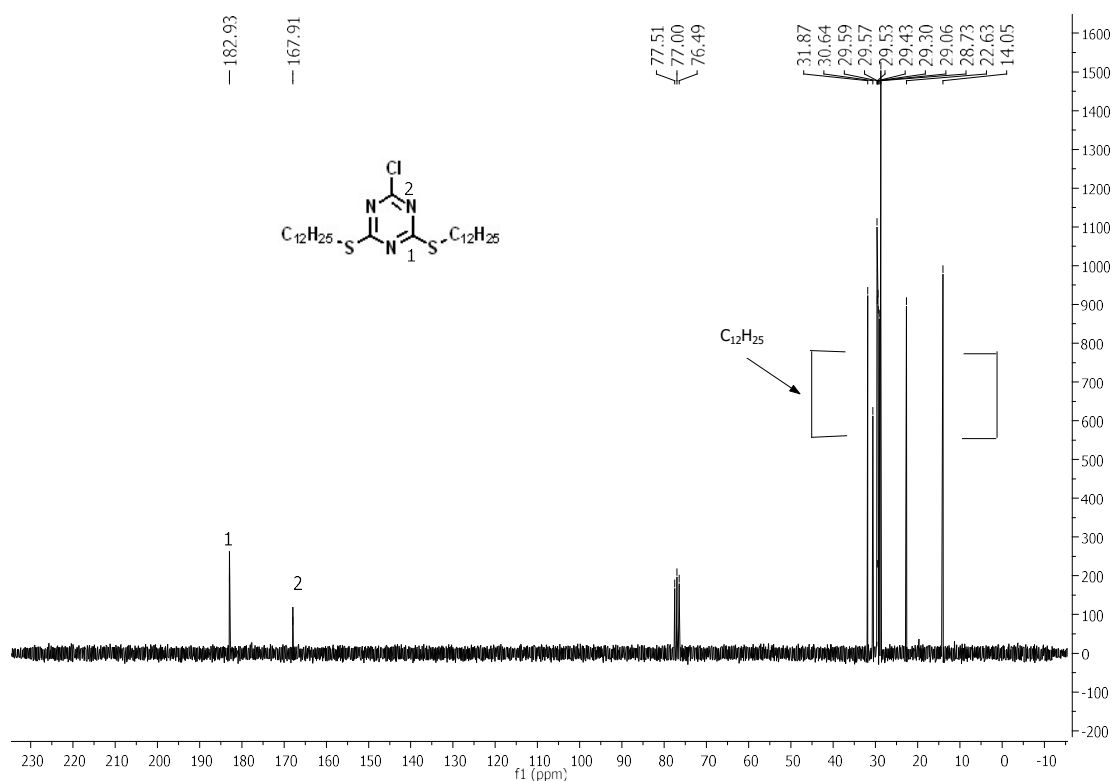
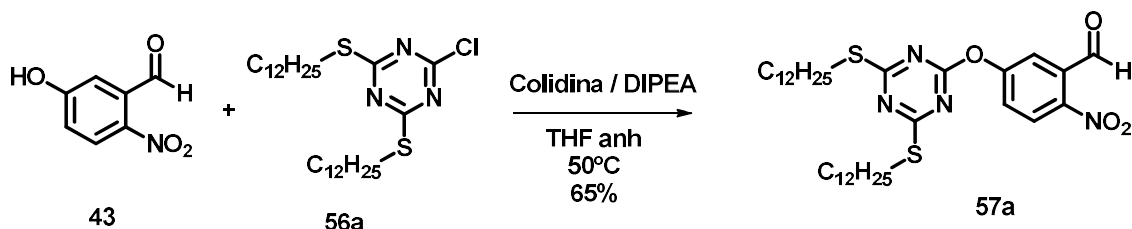


Figura 28. ^{13}C -RMN del producto final (**56a**) (91 MHz, CDCl_3).

Cabe decir que en la preparación del compuesto polifluorado también se observó la formación del producto de la triple sustitución de la cadena polifluorada tiolada sobre el cloruro de cianurilo (**47**), el cual no se pudo separar del compuesto disustituido por cromatografía en columna de gel de sílice (**56b₁**). Este compuesto está totalmente caracterizado.

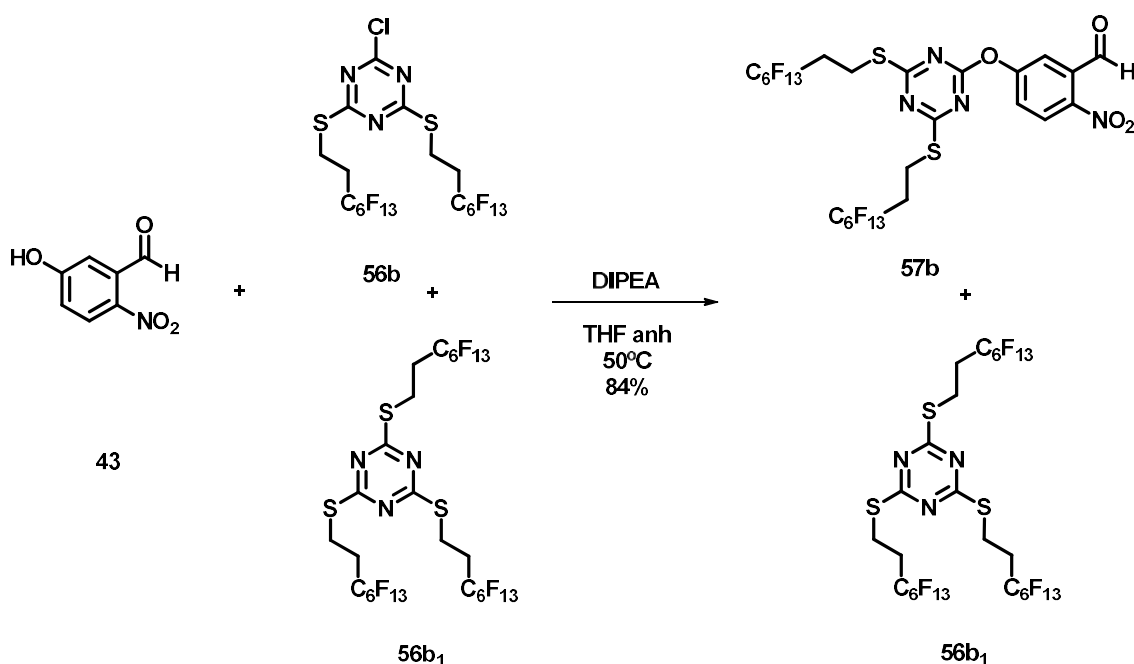
Una vez tuvimos los compuestos **56a** y **56b** sintetizados, procedimos a llevar a cabo la sustitución del átomo de cloro con el derivado del *o*-nitrobenzaldehído **43**. Para ello, se mezclaron 1.2 equivalentes del compuesto **56a**, 1 equivalente de 5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído (**43**) y 1.5 equivalentes de colidina como base en THF anhidro bajo atmósfera inerte a 30°C. El seguimiento de esta reacción se hizo a través de cromatografía en capa fina observándose aún la presencia del producto de partida después de 6 horas. Entonces la temperatura se elevó a 50°C y se dejó la mezcla reaccionar 12 h más. Al cabo de este tiempo todavía había producto de partida presente en el medio. Para verificar si la lentitud de la reacción era debido a la voluminosa base añadida, se añadió sobre la mezcla 1 equivalente de DIPEA y al cabo de de 3h la reacción ya había terminado. Entonces se evaporó el disolvente y el crudo se volvió a solubilizar en CHCl_3 , se realizaron extracciones de la fase orgánica con

medio ácido (para eliminar el exceso de aminas utilizado y las sales de amonio formadas durante la reacción). Finalmente tras una cristalización en Et₂O se obtuvo el compuesto hidrocarbonado **57a** puro con un 65% de rendimiento (Esquema 18).



Esquema 18. Síntesis del compuesto hidrocarbonado **57a**.

Para la síntesis del homólogo polifluorado **57b** se utilizó directamente DIPEA. Siguiendo el mismo procedimiento que el explicado anteriormente y usando una mezcla de **56b** y **56b₁** en exceso, se obtuvo el producto final **57b** con un 84% de rendimiento (Esquema 19).

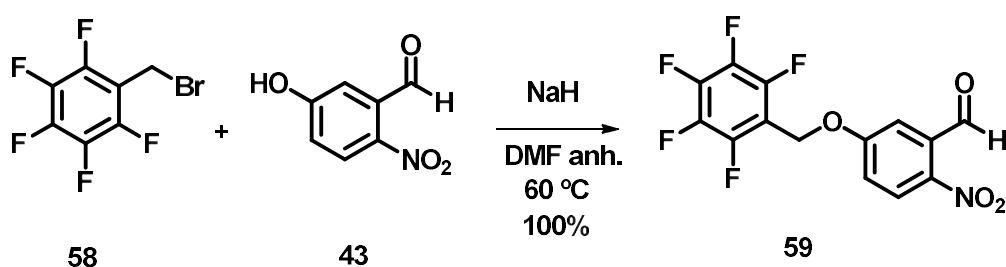


Esquema 19. Síntesis del compuesto polifluorado **57b**.

Posteriormente nos propusimos una aproximación diferente para obtener derivados polifluorados del *o*-nitrobenzaldeído utilizando el bromuro de 2,3,4,5,6-pentafluorobencilo como agente alquilante (según la reacción del Esquema 20)

Para ello se disolvió 1 equivalente de 5-hidroxi-2-nitrobenzaldeído (**43**) en DMF anhidra bajo atmósfera inerte y sobre esta disolución se añadió un equivalente de NaH

para así formar el fenolato; como era de esperar la solución adquirió un color naranja intenso. Una vez finalizó el burbujeo ($-H_2$), se añadió 1 equivalente de bromuro de 2,3,4,5,6-pentafluorobencilo (**58**). La mezcla se dejó evolucionar a 60°C . Al cabo de unos minutos se observó un cambio de color de naranja intenso a amarillo pálido. Después de 5 horas de reacción ya no se observó el producto de partida por cromatografía en capa fina. Así que se hicieron extracciones añadiendo CHCl_3 y agua a la mezcla, para así eliminar la sal formada (NaBr) y la DMF de forma parcial de la fase orgánica. Se evaporó el disolvente orgánico dando lugar a la obtención del compuesto **59** puro con un 100% de rendimiento (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis del compuesto **59**.

5.1.2 Síntesis del Índigo y sus derivados

Ya con todos los derivados de benzaldehído sintetizados (Figura 29) se procedió a la síntesis del Índigo y de sus derivados.

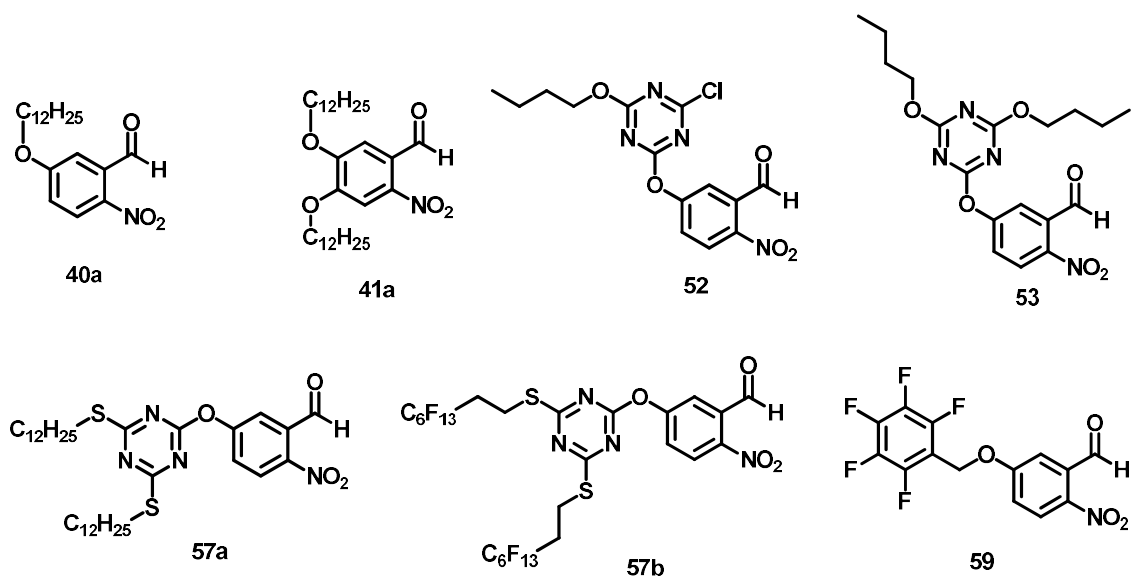
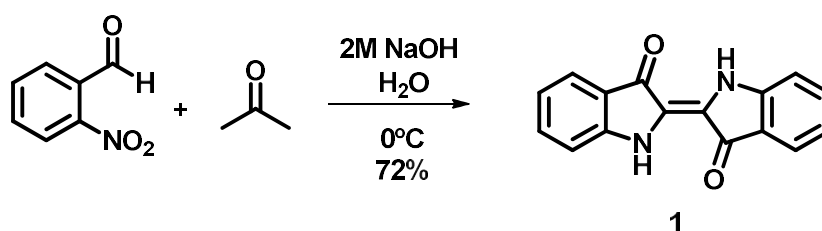


Figura 29. Derivados de *o*-nitrobenzaldehído sintetizados.

Inicialmente, se sintetizó el Índigo (**1**) siguiendo la metodología de Bayer-Drewsen,⁶⁸ la cual consiste en solubilizar 1 equivalente de *o*-nitrobenzaldehído en 10 equivalente de acetona dando lugar a una solución amarilla. Después se añaden gota a gota 1.35 equivalentes de una solución de NaOH (2 M) a la mezcla de los productos de partida bajo fuerte agitación mecánica. Mientras se añade la base, se puede observar que la formación del Índigo (**1**) es un proceso exotérmico, ya que la temperatura de la mezcla aumenta. Además, la solución adquiere un color marrón oscuro y se aprecia la precipitación del Índigo (**1**), el cual se filtra y se lava con agua y acetona. Siguiendo este procedimiento, se obtuvo un sólido azul con un 50% de rendimiento.

Con el fin de optimizar el proceso, la reacción se repitió a 0°C evitando así el sobrecalentamiento que conllevaba la formación del Índigo (**1**) y posibles reacciones secundarias. De esta forma se mejoró el rendimiento hasta obtener un 72% en la formación del Índigo (**1**) (Esquema 21).



Esquema 21. Formación del Índigo (**1**).

Entonces, siguiendo el mismo procedimiento, se intentó preparar los derivados del Índigo a partir de los derivados de *o*-nitrobenzaldehído (Figura 29) y sólo se obtuvo reacción con los compuestos **40a**, **41a** y **59** obteniendo los compuestos **60** (42 %), **61** (2 %) y **62** (30 %), respectivamente (Figura 30). Los otros derivados del Índigo no se consiguieron sintetizar por motivos de baja solubilidad en acetona.

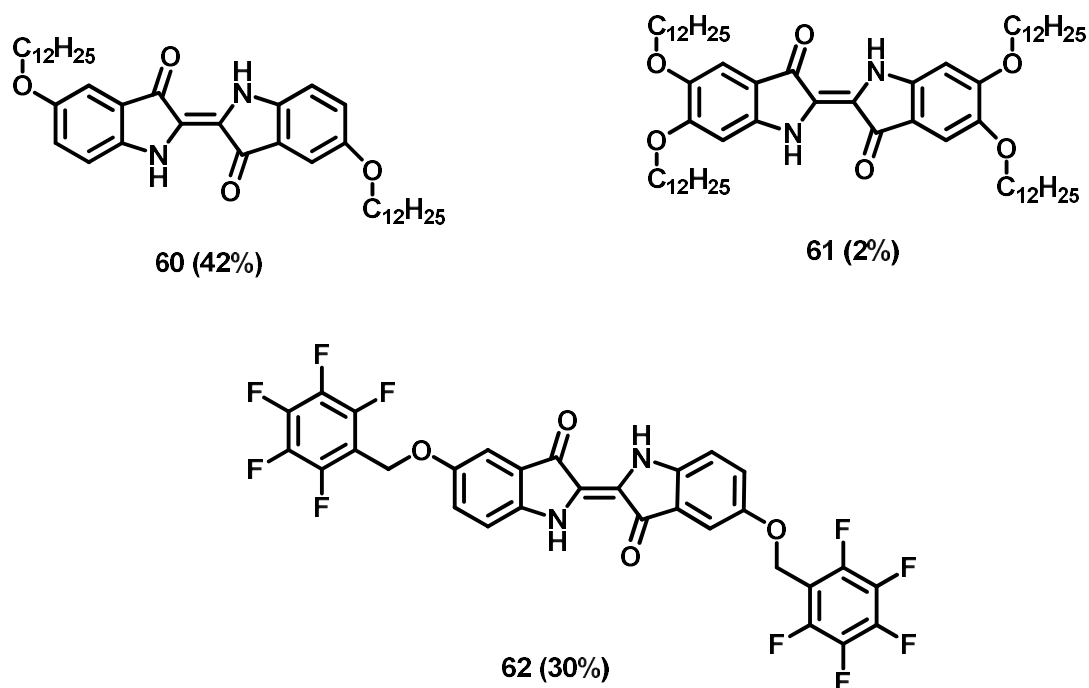
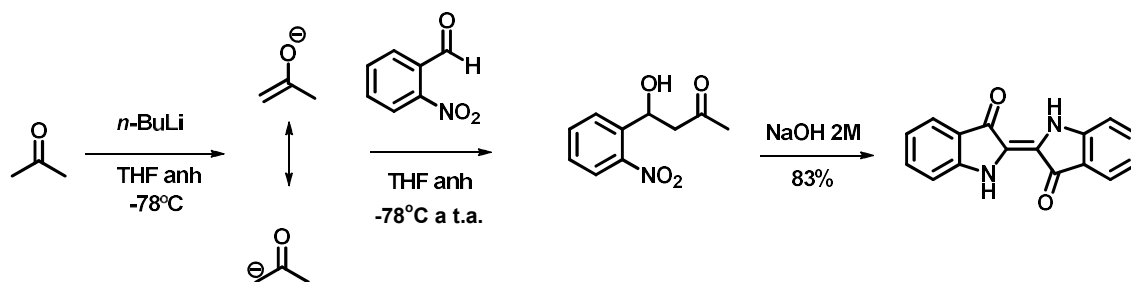


Figura 30. Derivados del Índigo sintetizados vía metodología Bayer-Drewsen.

Cabe decir que los derivados de Índigo **60** y **62** eran totalmente insolubles en cualquier tipo de disolvente (H₂O, CHCl₃, THF, DMF, etc.), por lo que no fue posible realizar la caracterización de estos compuestos. Se intentaron realizar análisis elementales de estos compuestos sin obtener resultados positivos ya que descomponían a altas temperaturas.

Debido al bajo rendimiento en este tipo de reacciones, y a las dificultades encontradas quisimos ensayar otras condiciones de reacción en medio orgánico. Para ello pensamos en generar el anión enolato de la acetona a -78 °C con *n*-BuLi en THF anhidro (para evitar la autocondensación de la acetona) y añadir después el derivado de *o*-nitrobenzaldehído con el fin de formar el β-hidroxicetona correspondiente, sobre el que se añadiría NaOH 2 M. Como prueba preliminar se ensayó esta metodología para la síntesis del Índigo (**1**). Entonces, se preparó un balón bajo atmósfera inerte a -78°C con 5 mL de THF anhidro donde se añadieron cuidadosamente 1 equivalente de acetona y 1 equivalente de *n*-BuLi. La mezcla se dejó agitar durante 5 minutos observando burbujas debido al desprendimiento de butano en el medio. Seguidamente se añadió 1 equivalente de *o*-nitrobenzaldehído. La reacción se dejó agitar hasta llegar a temperatura ambiente. Seguidamente, se añadió una solución de

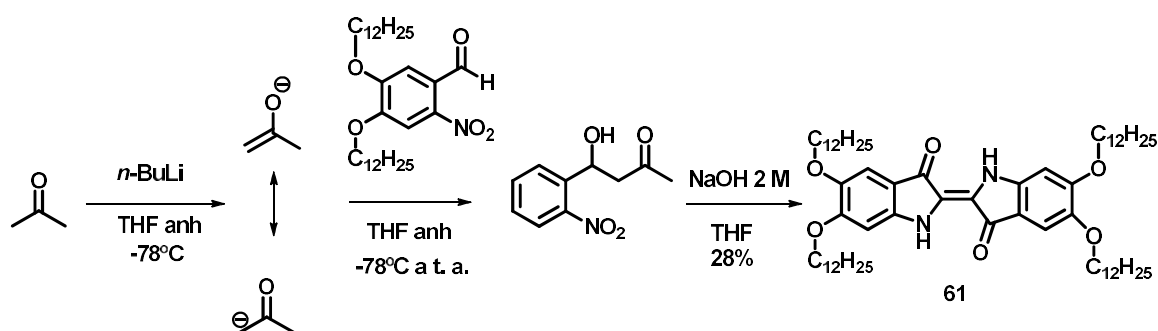
NaOH 2 M y de repente se observó cómo se formaba un precipitado de color azul, el Índigo (**1**), con un rendimiento del 83 % (Esquema 22).



Esquema 22. Síntesis del Índigo (**1**) con la nueva metodología.

Viendo que esta metodología para preparar Índigo (**1**) también funcionaba y además con mejoras en el rendimiento, se intentó aplicarla a los diferentes derivados de *o*-nitrobenzaldehído que no habían reaccionado con la metodología de Bayer-Drewsen.

El primer derivado de *o*-nitrobenzaldehído que se utilizó fue el **41a**, con dos largas cadenas hidrocarbonadas en su estructura y con el cual se había obtenido un rendimiento negligible (del 2 %) utilizando la metodología convencional. Siguiendo el mismo procedimiento que el explicado anteriormente, este derivado de Índigo **61** no precipitó al añadir la solución de NaOH 2 M ya que era soluble en la mezcla, así que después de evaporar el THF, se añadió CHCl₃ y el derivado de Índigo **61** se extrajo de forma pura con un rendimiento del 28 %, en forma de un aceite de color verde (Esquema 23).



Esquema 23. Síntesis del derivado de Índigo **61**.

El compuesto **61** era totalmente soluble en CHCl₃ por lo que pudo ser caracterizado de forma apropiada. También cabe decir que el color de este último derivado de Índigo **61** difería del típico color azulado de todos los derivados de Índigo obtenidos en este trabajo y del propio Índigo, que tanto caracteriza a estos compuestos en fase sólida.

Este producto presentaba una coloración verdosa, hecho que hizo pensar que las cuatro largas cadenas hidrocarbonadas presentes en su estructura hacían que se perdiera parte de las interacciones de puente de hidrógeno y de π *stacking* entre las moléculas de este compuesto **61**. Además con esta hipótesis, también se podía explicar el hecho de que este compuesto fuera totalmente soluble en cloroformo y se presentara en forma de aceite a t. a. y no sólido como el resto de derivados.

Lamentablemente esta metodología no funcionó para los derivados de benzaldehído restantes.

Sacando provecho de que el derivado del Índigo **61** era soluble en cloroformo, se depositó una gota de una solución de éste (2.5×10^{-3} M) sobre una superficie de vidrio, se dejó secar el disolvente y se midió el ángulo de contacto de una gota de agua ($4 \mu\text{L}$), dando como resultado un ángulo de 112° , que comparado con el valor de 41° que daba el vidrio solo, nos permite concluir que el derivado del Índigo **61** aporta hidrofobicidad (Figura 31).

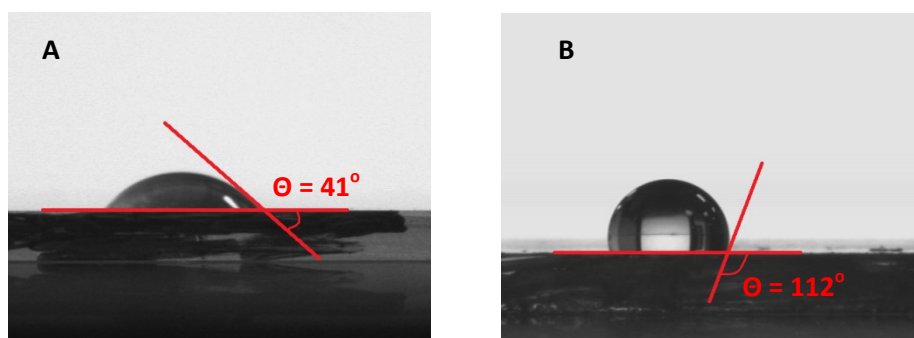


Figura 31. **A:** Micrografía de una gota de agua depositada sobre un vidrio. **B:** Micrografía de una gota de agua depositada sobre una película fina del derivado del Índigo **61** sobre un vidrio.

5.1.3 Tinción de telas de algodón con el Índigo (**1**) y los derivados de Índigo sintetizados **60**, **61** y **62**

Una vez tuvimos sintetizados el Índigo y algunos derivados del Índigo (Figura 32), procedimos a hacer la tinción de trozos de tela de algodón (1.5×1.5 cm).

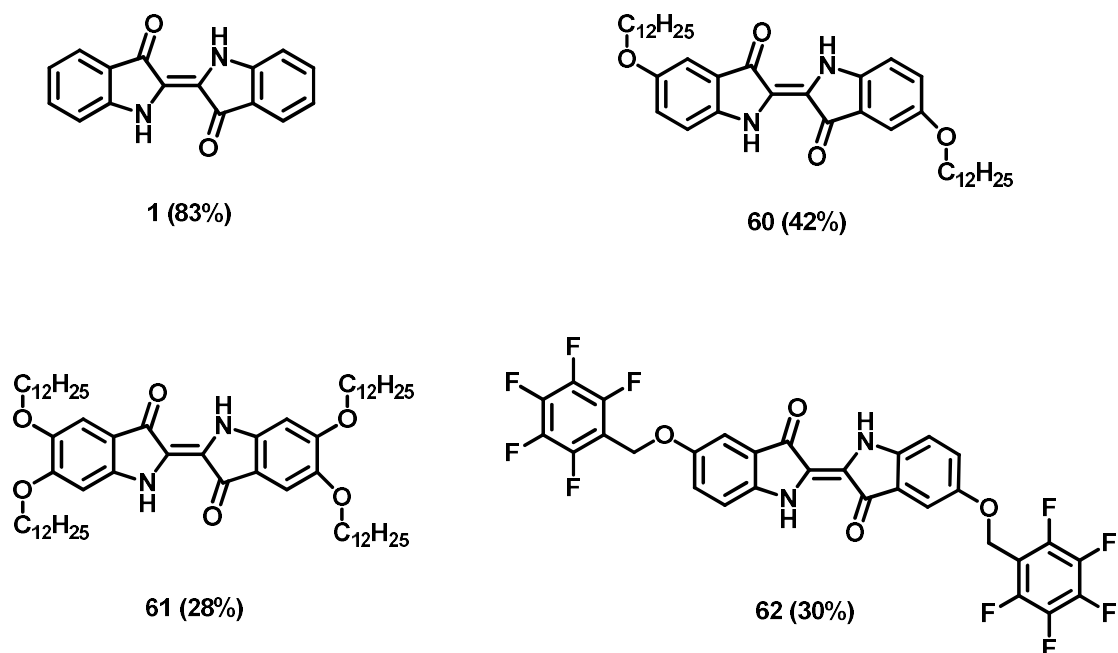
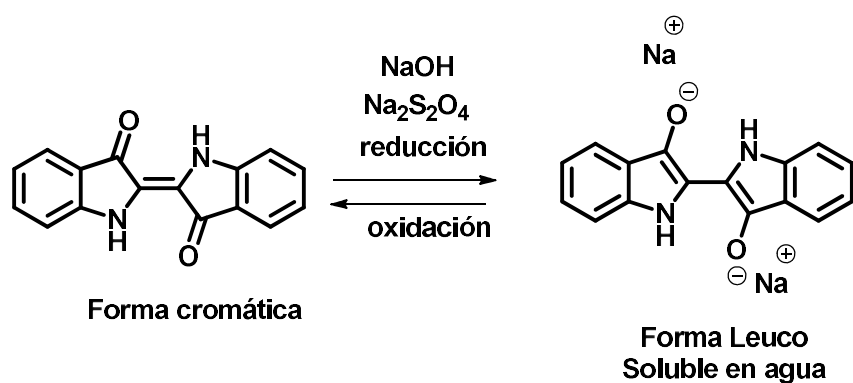


Figura 32. Índigo y derivados del Índigo sintetizados.

Tal y como se ha comentado anteriormente, el Índigo (**1**) y alguno de sus derivados presentan una alta insolubilidad. Es por ello que para realizar el proceso de tinción es necesario reducir el Índigo a su forma leuco la cual es soluble en agua (Esquema 24). Es conocido que se utiliza como agente reductor el hipodisulfito de sodio (también conocido como ditionito de sodio o hidrosulfito de sodio).



Esquema 24. Reducción química del Índigo.

Entonces hicimos un primer ensayo para teñir un trozo de tela de algodón con el Índigo (**1**) sintetizado. Se mezcló 1 equivalente de Índigo (**1**) con unas gotas de etanol, hasta conseguir una pasta azul, después se añadieron 1 mL de H_2O y 3 mL de una solución de NaOH 2 N. Una vez la mezcla se agitó vigorosamente, se añadió una

solución de 2.7 equivalentes de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ en 20 mL de agua. La mezcla se calentó hasta alcanzar una temperatura de $50\text{ }^\circ\text{C}$. Después de 4 h, el Índigo que no se redujo, se filtró y se añadió un trozo de tela a las aguas madres resultantes que tenían una coloración amarillenta-verdosa. Entonces se dejó la tela agitar lentamente en la solución de Índigo reducido a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos. Pasado este tiempo, la tela se sacó y se sumergió en una solución de H_2O_2 para oxidar el Índigo (**1**) que había quedado impregnado entre las fibras de algodón, obteniendo así una tela totalmente azul, la cual se dejó secar a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 día (**tela 1**, Figura 33).

Se empleó esta misma metodología para los derivados del Índigo **60** y **62**, ya que también presentaban insolubilidad, obteniendo unas telas con un color azul degradado (**telas 2 y 3**, respectivamente, Figura 33).

Sin embargo no hubo necesidad de emplear esta metodología para el derivado del Índigo **61**, ya que este sí era soluble en cloroformo, así que se preparó una solución de 20 mg del derivado del Índigo **61** en 3 mL de CHCl_3 (6.6g/L) y se sumergió un trozo de tela de algodón, se dejó agitando por 30 minutos y se sacó. La tela se dejó secar al aire, obteniendo un material de color verde (**tela 4**, Figura 33).



Figura 33. Telas teñidas con el Índigo (**1**) y los derivados del Índigo **60**, **62** y **61**, respectivamente de izquierda a derecha.

5.1.3.1 Cuantificación de la hidrofobicidad: medidas del ángulo de contacto de una gota de agua sobre las telas 1, 2, 3 y 4

Para saber si las telas teñidas con los derivados de Índigo presentaban propiedades hidrofóbicas, se procedió a medir los ángulos de contacto de éstas con una gota de agua (4 μ L). Estos ángulos de contacto se realizaron en una sala blanca con humedad controlada.

Los resultados se pueden ver en la tabla 3.

Tabla 3. Ángulos de contacto de las telas teñidas con Índigo y sus derivados.

Tela (tinte)	$\Theta_{\text{H}_2\text{O}}$ ($^\circ$)
1 (1)	Se absorbe
2 (60)	136
3 (62)	133
4 (61)	137

De estos resultados se puede concluir que todas la telas (**2**, **3** y **4**) teñidas con derivados del Índigo son hidrofóbicas. La tela teñida con Índigo se comportó como la tela blanca de referencia, la gota se acababa absorbiendo, mientras que en las telas teñidas con los derivados del Índigo la gota permanecía sobre la superficie sin ser adsorbida. Además también se puede concluir que el número de cadenas hidrocarbonadas presentes en la estructura del derivado de Índigo no influye en la hidrofobicidad del material tratado, pero si influye en la facilidad del proceso de tinción, ya que como se ha comprobado anteriormente cuantas más cadenas, mayor solubilidad, por lo tanto no hace falta el uso de agentes reductores para teñir la tela. La presencia de un anillo perfluorado en la estructura del derivado de Índigo tampoco influye relevantemente en la hidrofobicidad del material final, ya que la **tela 3** es la que presenta un menor ángulo de contacto con una gota de agua, siendo todos los ángulos del mismo orden.

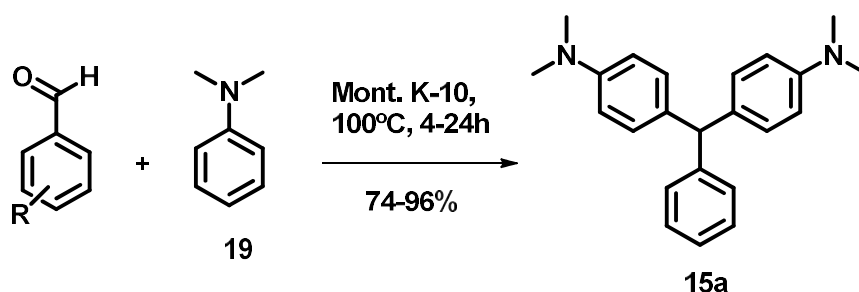
Este apartado previo engloba los resultados de una parte del primer objetivo de esta Tesis Doctoral, habiendo obtenido nuevos colorantes del tipo Índigo y teñido telas que han resultado tener propiedades hidrófobas.

Seguidamente pasaremos a comentar la parte de los objetivos de este capítulo dedicados a los derivados de triarilmetano.

5.2 Derivados de triarilmetano

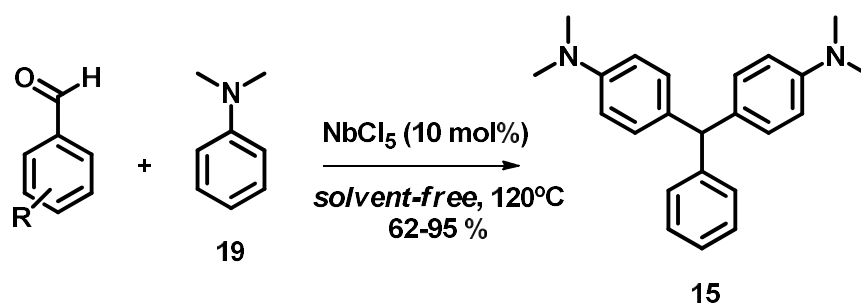
La síntesis de los triarilmetanos es antigua pero sin duda aún interesante en el campo de la síntesis orgánica, ya que este tipo de compuestos juega un rol importante en diferentes áreas, tal y como se ha comentado en la introducción de este capítulo.

En la literatura se puede encontrar un amplio abanico de posibilidades sobre como sintetizar los triarilmetanos (TAMs). De los métodos más utilizados para la síntesis de los TAMs, se puede destacar la reacción de benzaldehídos diferentemente sustituidos con derivados de anilina, en presencia de un ácido, como H_2SO_4 , HCl, *p*-TSA, además de zeolitas y montmorillonite K-10 (Esquema 25).^{23, 69, 70}



Esquema 25. Preparación del triarilmetano **15a** utilizando como ácido montmorillonite K-10.⁶⁹

En nuestro grupo se escogió el método de condensación de Bayer para sintetizar el *core* de triarilmetano, el cual consiste en mezclar un derivado de benzaldehído con un derivado de anilina en presencia de un ácido de Lewis. Esta metodología tampoco requiere el uso de disolvente, ya que se realiza a altas temperaturas (120°C) y los compuestos de partida se encuentran en fase líquida. Concretamente se utilizó como ácido de Lewis el $NbCl_5$, el cual da mejores resultados en condiciones más suaves, respecto a las bases utilizadas. (Esquema 26).⁷¹



Esquema 26. Condensación de Bayer utilizando NbCl₅ como catalizador.⁷¹

5.2.1 Diseño de los compuestos derivados de triarilmetano

En la Figura 34 se encuentran descritos los diferentes derivados de triarilmetano objetivo, los cuales fueron diseñados, teniendo en cuenta los precedentes del grupo, añadiendo en sus estructuras largas cadenas hidrocarbonadas y polifluoradas con el fin de concederles propiedades tanto hidrofóbicas como lipofóbicas. Algunos se utilizaron como colorantes por impregnación y otros como colorantes reactivos. Se han separado en dos grupos (grupo 1 y grupo 2 de la Figura 34) por su diferente preparación. Todos ellos aparecen en su forma leuco.

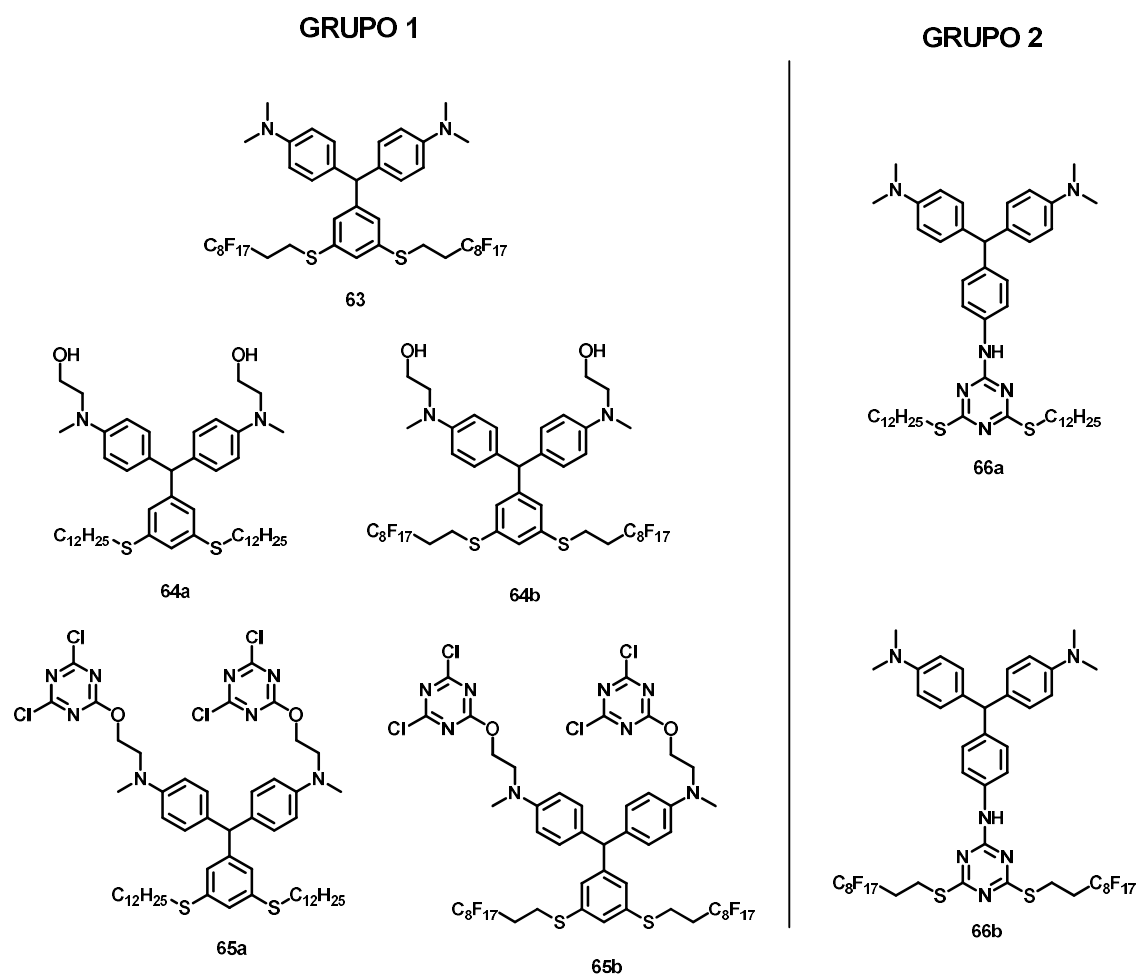
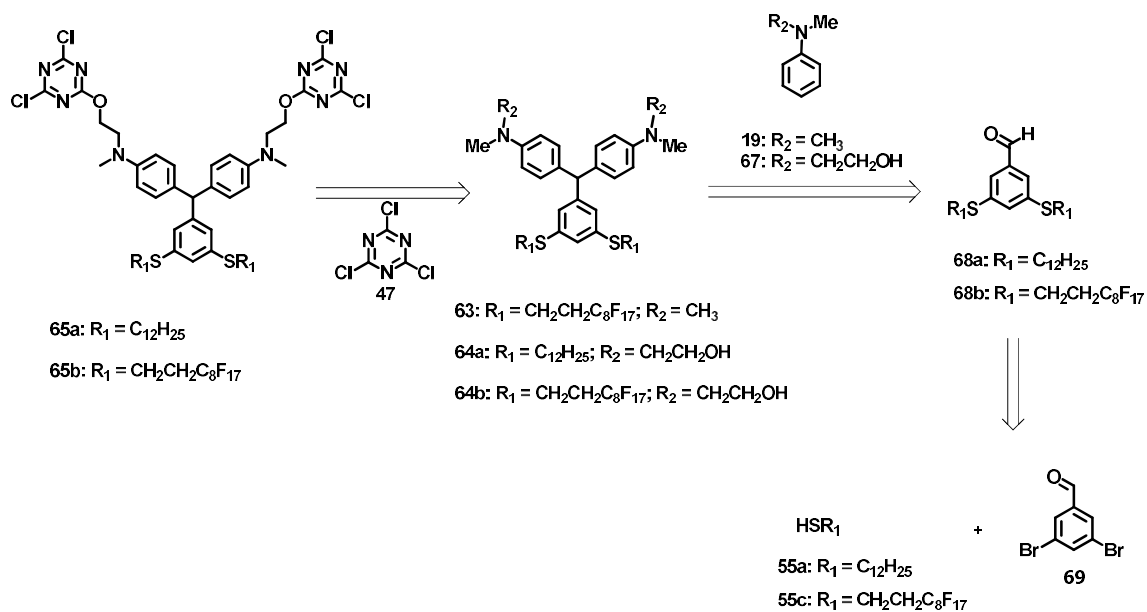


Figura 34. Estructuras de los tintes derivados de triarilmetano objetivo.

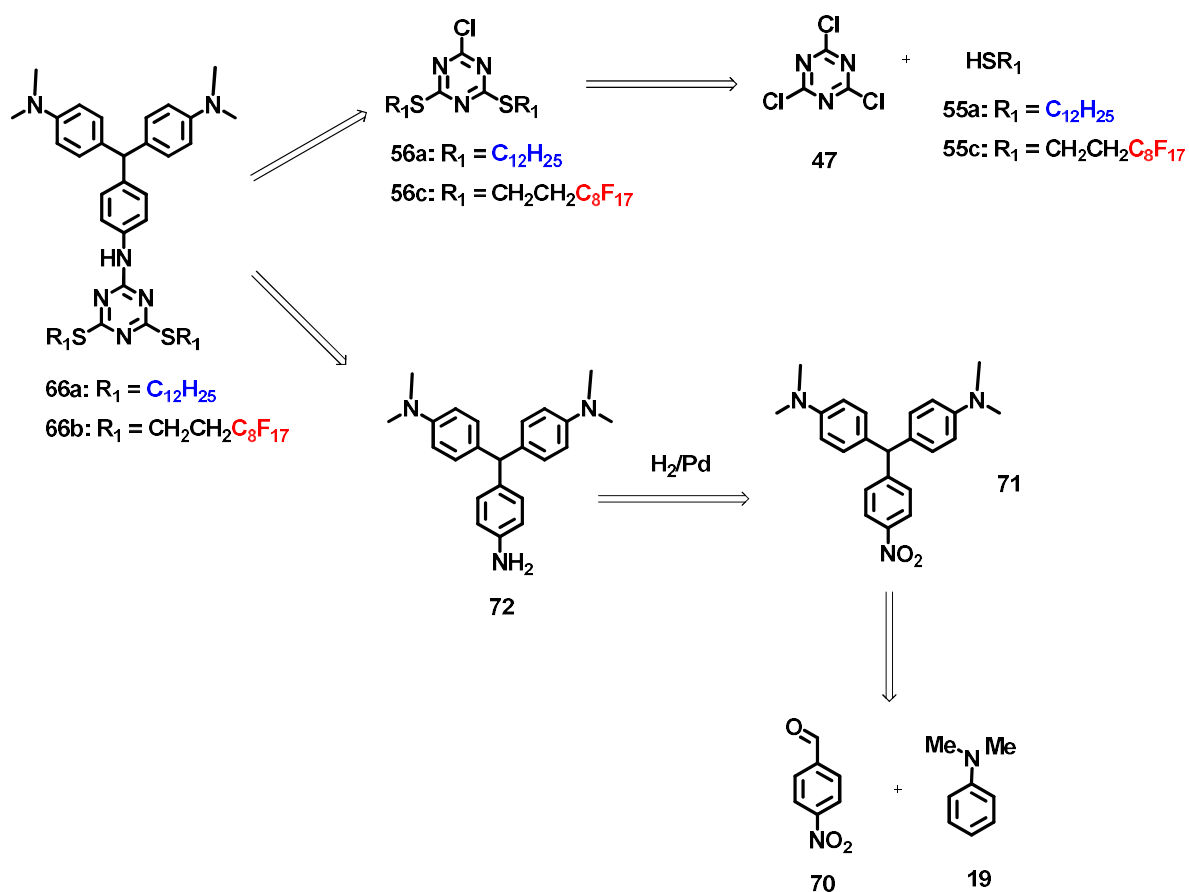
Para llevar a cabo la síntesis de los compuestos derivados de triarilmetano de la Figura 34, se diseñó una ruta retrosintética a partir de productos disponibles comercialmente y asequibles económicamente.

En el Esquema 27 se puede ver detalladamente la ruta retrosintética que planteamos para los compuestos del grupo 1 (Figura 34). Los derivados de benzaldehído **68a** y **68b** se obtendrían a partir de dos productos comerciales como son el 3,5-dibromobenzaldehído (**69**) y una cadena tiolada, hidrocarbonada (**55a**) o polifluorada (**55c**), respectivamente. Seguidamente el *core* de triarilmetano se formaría a partir de una condensación de Bayer⁷¹ entre los derivados de benzaldehído **68a** y **68b** y un derivado de anilina (**19** o **67**) para obtener los compuestos **63**, **64a** y **64b**. Posteriormente los compuestos **65a** y **65b** se prepararían a partir de la reacción de los compuestos **64a** y **64b** con cloruro de cianurilo (**47**).



Esquema 27. Ruta retrosintética de los derivados de triarilmetano del grupo 1 (Figura 34).

En el Esquema 28 se puede observar la ruta retrosintética que proponemos para los derivados de triarilmetano del grupo 2 (Figura 34). La síntesis se inicia con la reacción entre el *p*-nitrobenzaldehído (**70**) y la *N,N*-dimetilaniлина (**19**), dando lugar al *core* de triarilmetano **71** a través de una condensación de Bayer. Seguidamente, el grupo nitro es reducido a amina bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono, obteniendo así el triarilmetano **72**. Paralelamente a esta síntesis, la idea es modificar el cloruro de cianurilo (**47**) añadiendo, selectivamente, sobre su estructura dos largas cadenas hidrocarbonadas o polifluoradas (compuestos **55a** y **55c**, respectivamente), manteniendo un cloro que se sustituirá a través de una S_NAr con la anilina del derivado de triarilmetano **72**.



Esquema 28. Ruta retrosintética de los derivados de triarilmetano del grupo 2 (Figura 34).

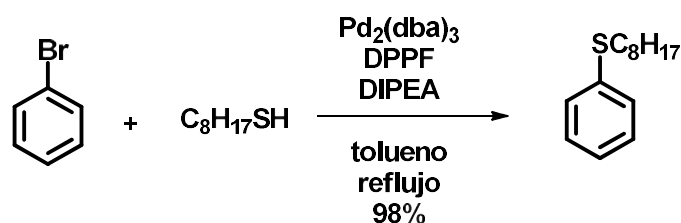
5.2.2 Síntesis de los tintes derivados de triarilmetano del grupo 1 (Figura 34)

5.2.2.1 Síntesis de 3,5-bis(dodeciltio)benzaldehído (68a) y de 3,5-bis(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecil)tio)benzaldehído (68b)

El primer paso propuesto en la síntesis de los derivados de triarilmetano del grupo 1, era la preparación de los derivados de benzaldehído **68a** y **68b**, que difieren en las cadenas que se introducen en el benzaldehído comercial (**69**), en un caso son cadenas hidrocarbonadas y en el otro caso son cadenas polifluoradas, respectivamente. Se pensó en utilizar una reacción de *cross-coupling* entre los $C_{Ar}-Br$ del 3,5-dibromobenzaldehído (**69**) y el correspondiente tiol (**55a** o **55c**).

En la literatura se pueden encontrar un amplio abanico de metales de transición para catalizar este tipo de acoplamiento, como por ejemplo, paladio, níquel, cobre, cobalto, hierro e indio.⁷² Las reacciones de *cross-coupling* catalizadas por paladio entre haluros de arilo y heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre son de gran interés para la formación de nuevos enlaces carbono-heteroátomo, sin embargo, generalmente estos procesos requieren el uso de fuertes bases y de ligandos de alto valor añadido debido a su diseño específico. Dentro de las reacciones tipo *cross-coupling*, las tioarilaciones han sido las menos estudiadas, debido a la desactivación del catalizador metálico producida por la gran capacidad de coordinación de los compuestos que contienen azufre.

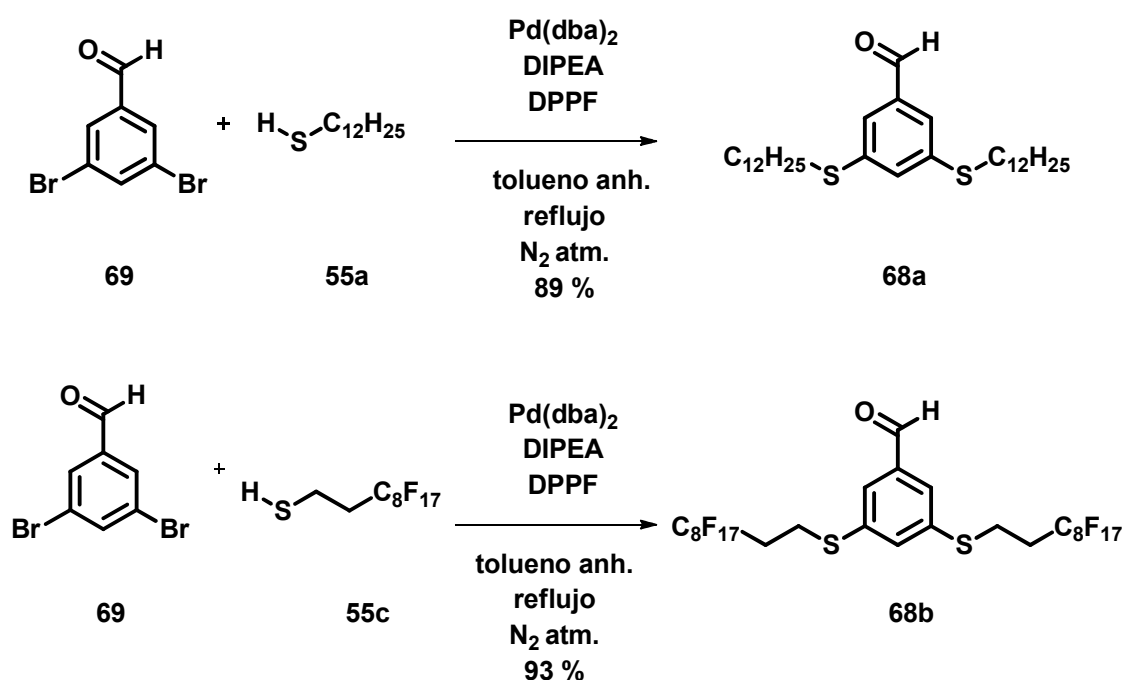
En esta Tesis Doctoral hemos seguido el trabajo de Tatsuo O. *et al.* donde utilizan una metodología de tioarilación catalizada por paladio bajo condiciones de reacción suaves, utilizando *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), evitando así el uso de condiciones agresivas de reacción (el uso de bases fuertes) y 1,1'-ferrocenodil-bis(difenolfosfina) (DPPF) como ligando del núcleo metálico. Se puede ver un ejemplo en el Esquema 29.⁷³



Esquema 29. Ejemplo de *cross-coupling* según las condiciones de Tatsuo O. *et al.*⁷³

Entonces, el 3,5-dibromobenzaldehído, **69**, se mezcló con 2 equivalentes del tiol **55c** (HSCH2CH2C8F17) o de **55a** (HSC12H25), 2.1 equivalentes de DIPEA, 0.2 mol % de DPPF y 0.1 mol % de Pd2(dba)3 bajo atmósfera de nitrógeno y en tolueno anhidro (Esquema 30).⁷³ Se pudo seguir la formación del compuesto final deseado por ¹H-RMN (Figura 35). Por ejemplo, en el caso de la reacción del tiol **55c** (polifluorado) se pudo observar la aparición de dos señales nuevas con desplazamientos a 2.4 y 3.2 ppm, correspondientes a los protones metilénicos de las cadenas polifluoradas añadidas al derivado de benzaldehído comercial **69** (C_{Ar}-SCH2CH2R_F), además se observó el

desplazamiento de la señal del protón del aldehído a campos más bajos de 9.5 (**69**) a 9.9 (**68b**) ppm y el desdoblamiento de las señales aromáticas. En el producto de partida las señales de los protones 1 y 2 se sobreponen integrando 3 protones, mientras que en el espectro del producto final **68b**, estas señales se separan a 7.68 y 7.52 ppm e integran 2 protones (correspondiente a 1') y 1 protón (correspondiente a 2'), respectivamente. En el transcurso de la reacción se observó en primer lugar la formación del compuesto monotiolado (**68b** monoalquilado) identificado por la presencia de 3 señales correspondientes a 3 protones diferentes en la región aromática, debido a la asimetría que presenta la molécula. En los casos en que la reacción no había finalizado, la separación entre los compuestos mono y ditiolados era difícil por cromatografía en columna en gel de sílice (Figura 35). Por lo tanto fue necesario dejar un tiempo de reacción de 12 h para obtener ambos compuestos **68a** y **68b** con un 89 % y 93 % de rendimiento respectivamente, igualando así los rendimientos descritos en la literatura por Tatsuo O. en la preparación de otros sustratos.⁷³



Esquema 30. Síntesis de los compuestos **68a** y **68b** derivados del 3,5-dibromobenzaldehído.

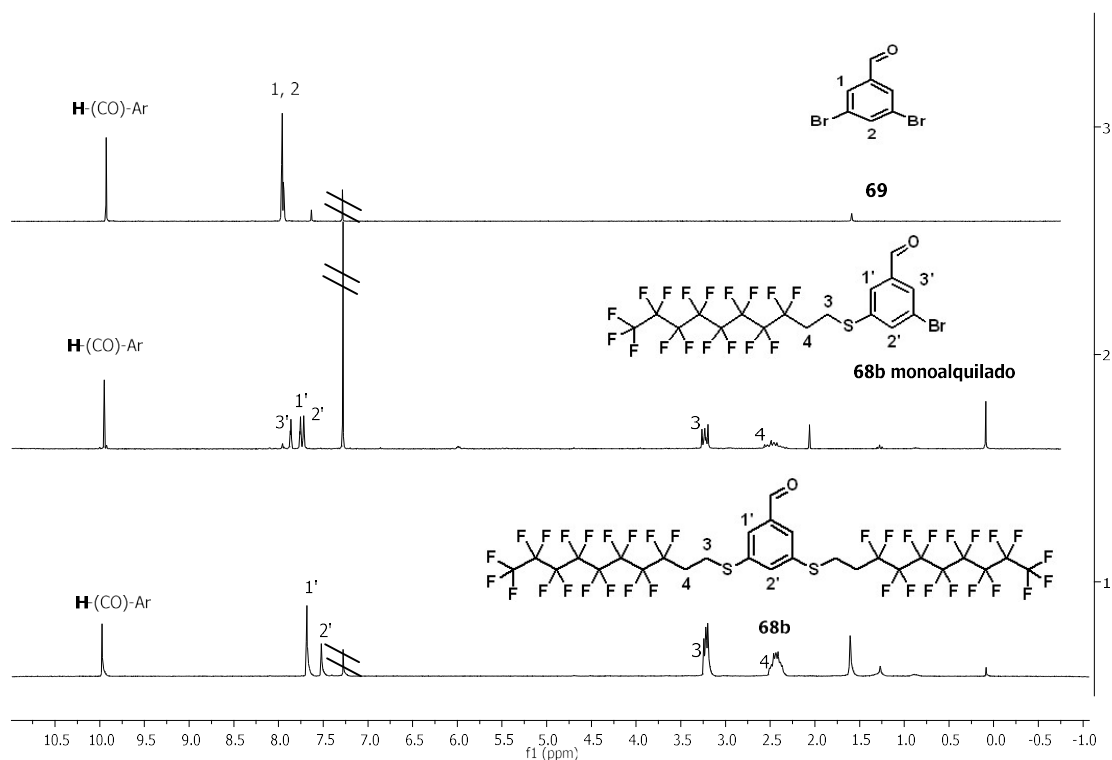
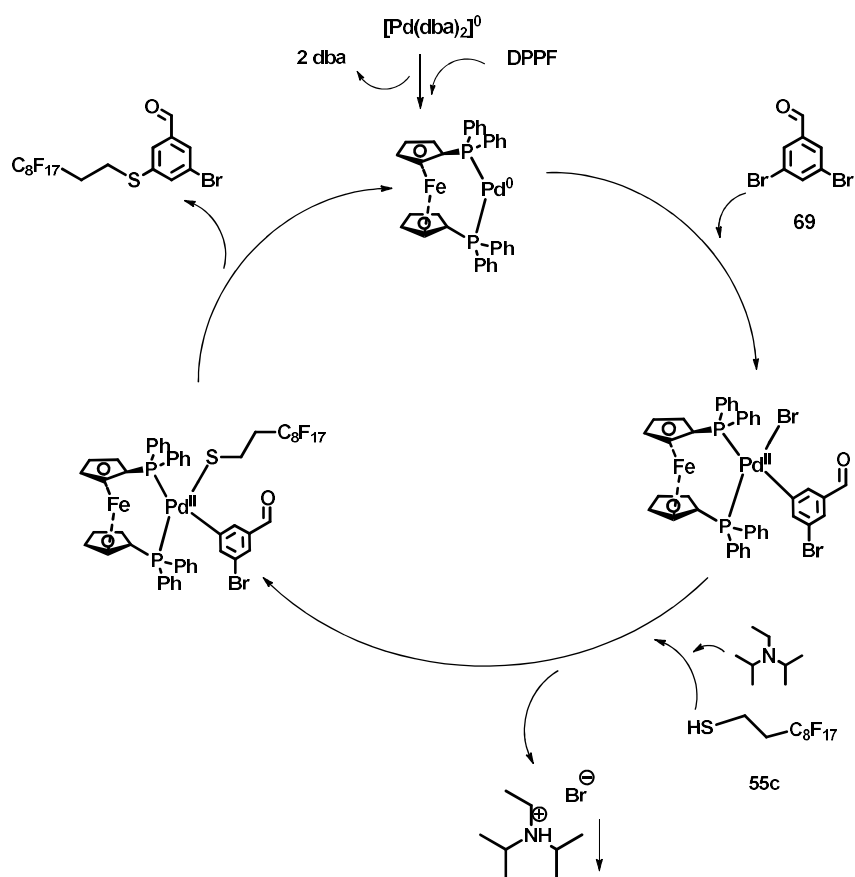


Figura 35. Espectro de ^1H -RMN de los compuestos **69** (arriba), **68b monoalquilado** (medio) y **68b** (abajo) (360 MHz, CDCl_3).

En el Esquema 31 se puede observar el ciclo catalítico de la reacción de *cross-coupling* entre el tiol polifluorado **55c** y el 3,5-dibromobenzaldehído (**69**) para dar paso a la formación del producto deseado **68b**, tal y como propone Tatsuo O. *et. al.* para los tioles en general.⁷³



Esquema 31. Ciclo catalítico de la reacción de *cross-coupling* en presencia de paladio del tiol **55c** con el haluro aromático **69**.⁷³

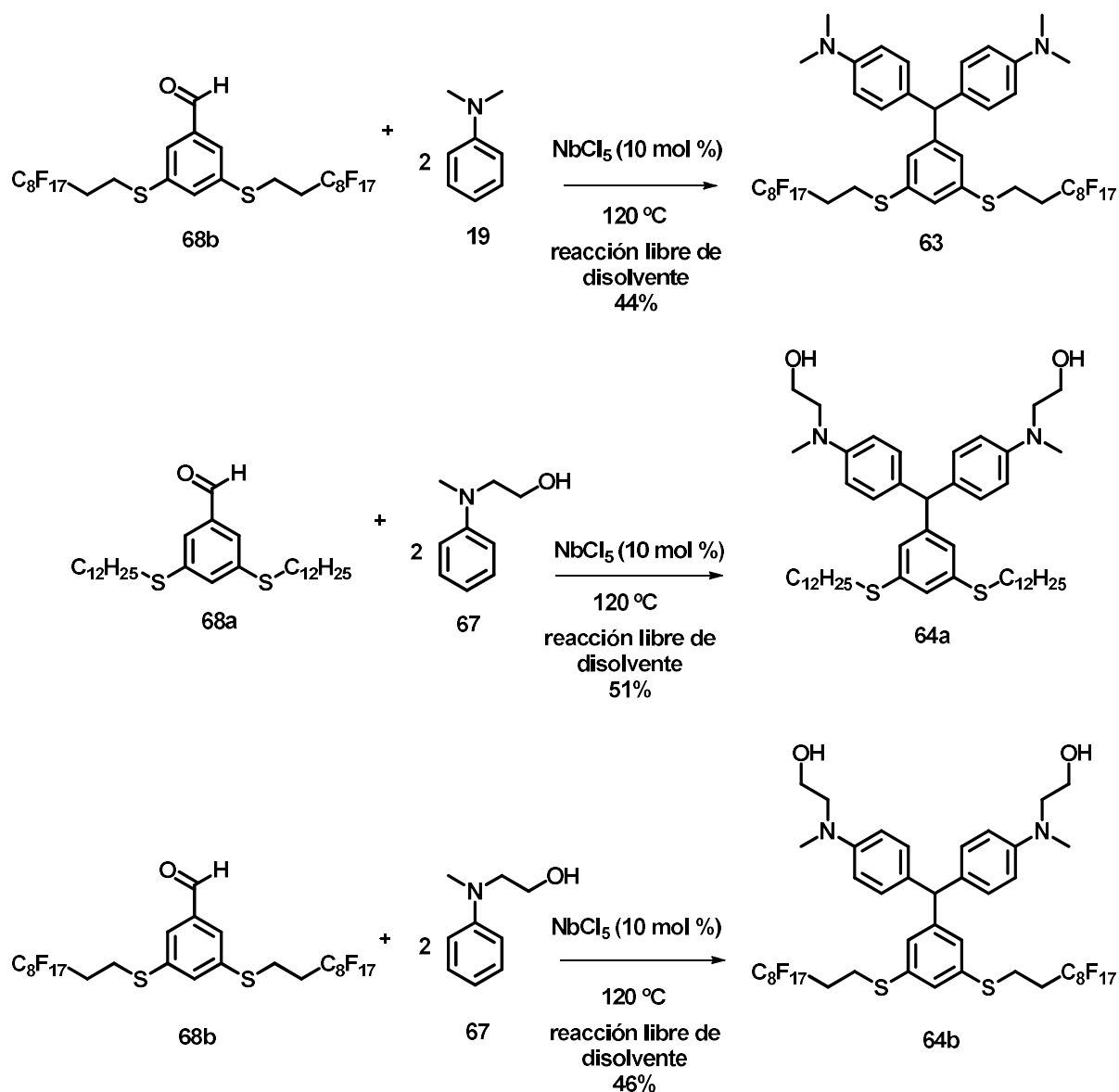
En el primer paso del ciclo catalítico se produce un intercambio de ligandos del Pd(0) entre la dibencilidenacetona (dba) y el 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF); este cambio se produce dada la estabilidad superior del complejo de paladio estabilizado por fosfinas. Es importante trabajar bajo atmósfera de argón para evitar la oxidación de los grupos fosfina presentes en el ligando bidentado DPPF, manteniendo así su capacidad de coordinación sobre el Pd(0). En los casos en los que tuvimos trazas de oxígeno en la mezcla de reacción, no se produjo producto final **68a** o **68b** alguno. Una vez el ligando DPPF coordina el núcleo de Pd(0), se produce una adición oxidativa del 3,5-dibromobenzaldehído (**69**), formando así un complejo de Pd(II). Es conocido que los compuestos de Pd(II) adoptan una conformación planocuadrada, por ello, es importante remarcar que el hecho de que el ligando DPPF sea un ligando bidentado conduce a la adición en *cis* sobre el núcleo metálico, dando paso a la adición también en *cis* del compuesto 3,5-dibromobenzaldehído (**69**). Posteriormente en presencia de medio básico (DIPEA), el tiol **55c** se desprotona y se coordina al centro metálico,

desplazando el bromuro y precipitando el bromuro de diisopropiletilamonio. La precipitación de esta sal se observa en la mezcla de reacción después de haber transcurrido 2 horas. La formación de la sal cuaternaria de amonio corrobora la eficacia del proceso. Finalmente se producirá la eliminación reductiva. Como se ha dicho anteriormente es necesario que el derivado de azufre y el anillo aromático se encuentren en posición *cis* coordinando el núcleo metálico de Pd(II), para obtener los productos deseados **68a** y **68b**.

5.2.2.2 Síntesis de los derivados de triarilmetano **63**, **64a** y **64b**

Como se ha comentado, entre todas las metodologías existentes para la formación del *core* de triarilmetano, la condensación catalizada por ácidos de Lewis de Bayer entre aldehídos aromáticos y derivados de anilina es uno de los enfoques más simples. Recientemente se ha descrito el uso del pentacloruro de niobio, NbCl₅, como catalizador para este tipo de reacciones.⁷¹

La condensación de Bayer se llevó a cabo a partir del derivado de benzaldehído correspondiente (**68a** o **68b**) y 3 equivalentes de la anilina correspondiente (**19** o **67**, ambos compuestos comerciales), usando NbCl₅ como catalizador (10 mol %) y sin utilizar disolvente alguno a 120°C (Esquema 32). Evitar el uso de disolventes orgánicos conduce a una química más limpia y segura, simplificando el *work-up* de la reacción y reduciendo los costes.



Esquema 32. Síntesis de los compuestos derivados de triarilmetano **63**, **64a** y **64b**.

Estas reacciones se siguieron a partir de los espectros de ^1H -RMN, observando la desaparición del protón del aldehído de los compuestos de partida **68a** y **68b** (~9.9 ppm) y la aparición de una nueva señal a 5.32, 5.29 y 5.32 ppm perteneciente al protón central de los compuestos tipo triarilmetano **63**, **64a** y **64b** formados, respectivamente (Figura 36).

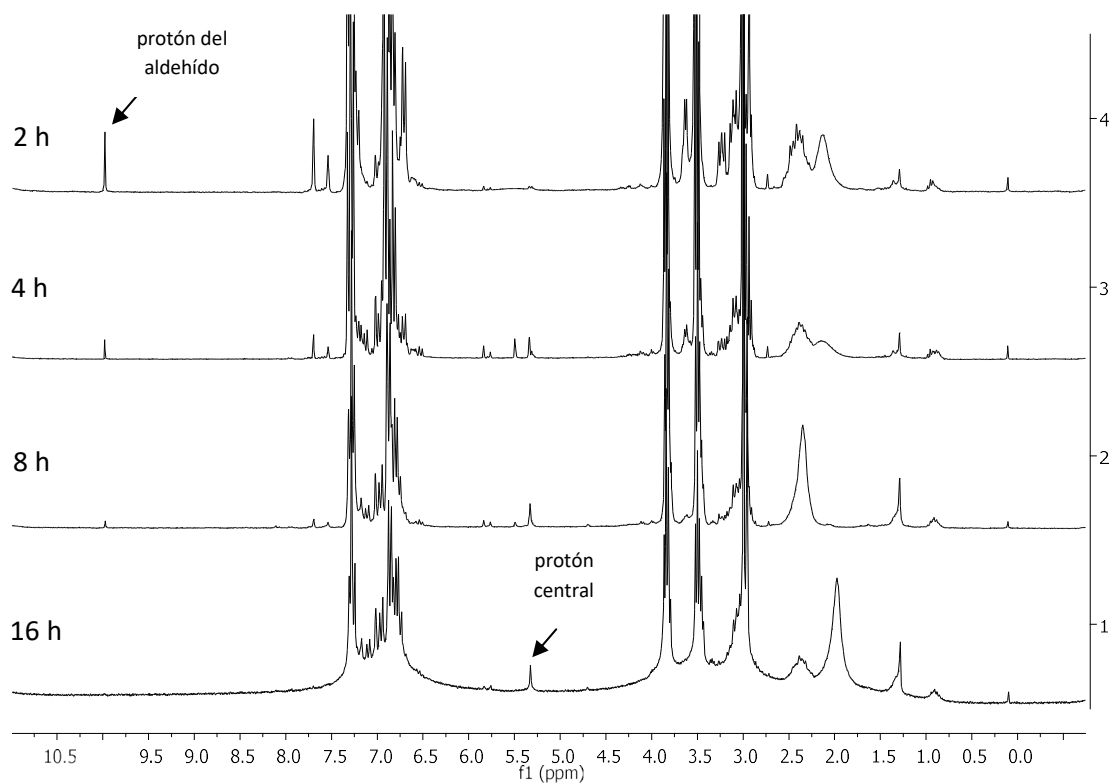


Figura 36. Espectros de ^1H -RMN de la evolución con el tiempo del crudo de reacción en la preparación de **64b** (250 MHz, CDCl_3).

También se observó la desaparición de la señal del grupo aldehído mediante espectroscopia de IR. En el espectro de IR del producto de partida **68b** aparece una banda característica a la absorción de *stretching* del grupo carbonilo, alrededor de 1695 cm^{-1} , sin embargo en el compuesto derivado de triarimetano **64b** final, esta banda ya no está, como era de esperar. Además, se puede observar una banda perteneciente al alcohol (3308 cm^{-1}) de la molécula **64b** (Figura 37). Lo mismo sucede con la reacción de **64a**.

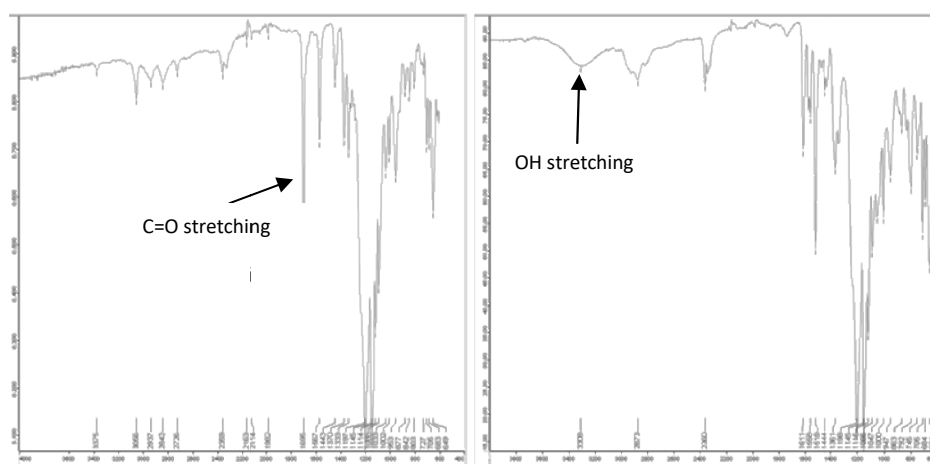
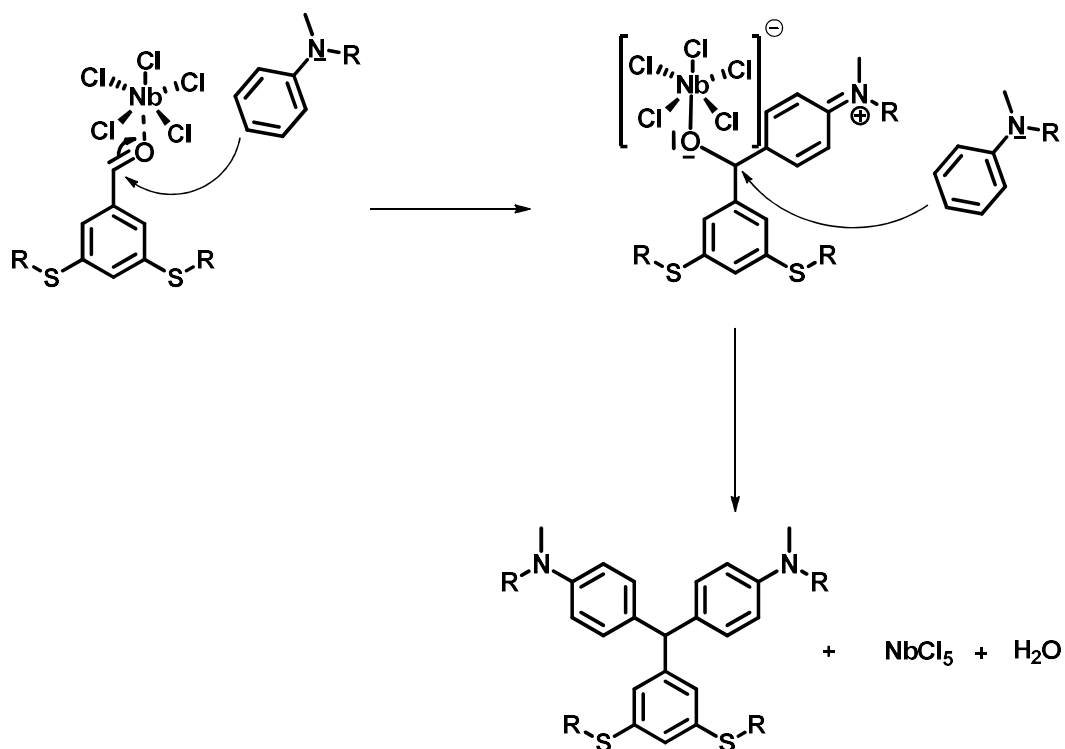


Figura 37. Espectros IR del derivado de benzaldehído **68b** (izq.) y del compuesto derivado de triarilmetano **64b** (drcha.).

Otra forma sencilla de comprobar que se formaba el *core* de triarilmetano era utilizar una capa fina revelada con luz UV. La mancha nueva correspondiente al triarilmetano, la más polar, se volvía de color verde, color típico de los tintes de triarilmetano tipo Verde de Malaquita (**15b**), cuando se oxida de la forma leuco a la cromática en presencia de luz, tal y como se comenta en la introducción de éste capítulo. Esta oxidación también se puede observar en el producto final purificado, ya que después de su aislamiento por cromatografía en columna en gel de sílice, el compuesto leuco aislado se acababa oxidando parcialmente con la luz del día. En el UV-Vis de éste tipo de compuestos, se puede observar normalmente una pequeña banda de absorción alrededor de 600 nm, la cual corresponde a la forma cromática del *core* de triarilmetano. Se puede corroborar que la proporción del compuesto leuco es mayor que la del cromóforo a través de la integración de la señal perteneciente al protón central del *core* de triarilmetano en el espectro de ^1H -RMN.

El mecanismo de la reacción de Bayer se basa en una sustitución electrófila aromática regioselectiva en tándem.⁷⁴ El grupo aldehído del arilo es activado por NbCl_5 , el cual se coordina con el átomo de oxígeno, creando una densidad de carga positiva en el carbono del grupo carbonilo, el cual sufrirá un ataque nucleófilo del carbono *para* del derivado de la anilina. Al utilizar un arilo con grupo sustituyente electrodonador, la deslocalización del par de electrones presente en el átomo de nitrógeno del derivado de anilina crea una carga negativa en las posiciones *orto*- y *para*- del anillo aromático.

Por motivos estéricos, el derivado de anilina ataca nucleófilamente por la posición *para* al carbono del grupo carbonilo. Además, gracias a la coordinación del ácido de Lewis (NbCl_5) sobre el átomo de oxígeno, se produce un segundo ataque nucleófilo de otro derivado de anilina sobre el carbono con densidad de carga positiva, liberándose finalmente una molécula de agua y regenerándose de nuevo el catalizador (Esquema 33).⁷⁴



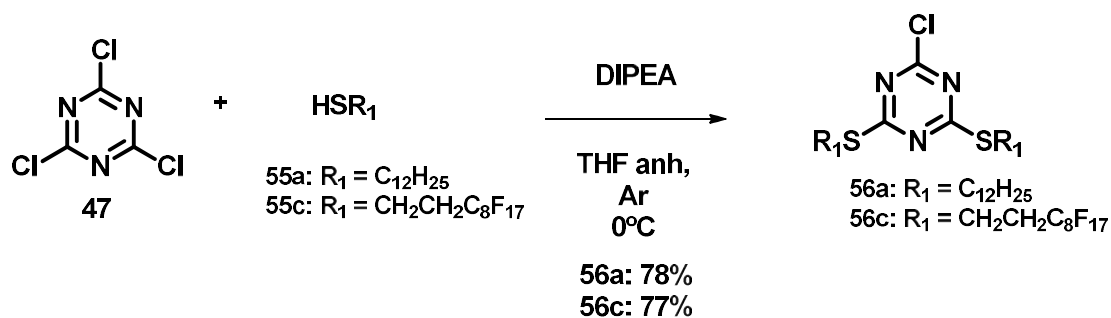
Esquema 33. Mecanismo propuesto para la condensación de Bayer.

Los sustituyentes del anillo aromático del derivado de benzaldehído son muy importantes en este tipo de reacciones, ya que la presencia de grupos electro-atrayentes mejora la formación del producto final obteniéndolo en tiempos más reducidos y con mayores rendimientos.²³

En nuestro caso, los derivados de benzaldehído tienen átomos de azufre (tioéteres) como sustituyentes, los cuales son débiles grupos electrodonadores, hecho que se refleja en largos tiempos de reacción comparados con los que se pueden encontrar en la literatura para este tipo de reacciones.⁷⁵

5.2.3 Síntesis de los tintes derivados de triarilmetano del grupo 2 (Figura 34)

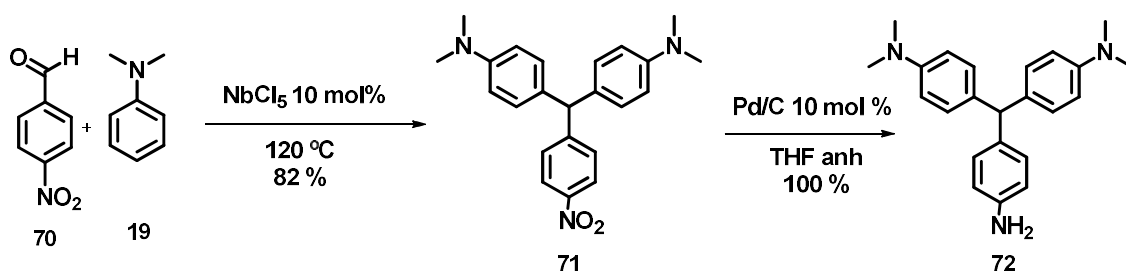
Inicialmente se prepararon los derivados de cloruro de cianurilo con dos cadenas largas (hidrocarbonadas o polifluoradas, **56a** o **56c**). Se sintetizaron siguiendo la misma metodología explicada en el apartado 5.1.1.2 del Índigo (Esquema 17).



Esquema 34. Síntesis de los compuestos **56a** y **56c**.

Paralelamente se preparó el derivado de triarilmetano **71** por reacción de dos compuestos comerciales, la *N,N*-dimetilnilina (**19**) y el *p*-nitrobenzaldehído (**70**) siguiendo la metodología de la condensación de Bayer anteriormente explicada en este manuscrito. Después de su purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvo un sólido amarillo con un 82 % de rendimiento.

El derivado de triarilmetano **72** se obtuvo a partir de la reducción del grupo nitro del compuesto **71**. Esta reducción se hizo bajo atmósfera de hidrógeno catalizada con paladio sobre carbono (15 % wt) en THF anhidro a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla durante 2 horas, se obtuvo un 100 % de rendimiento, obteniendo un sólido azul claro identificado como **72** (Esquema 35). No fue necesaria su purificación.



Esquema 35. Síntesis de los derivados de triarilmetano **71** y **72**.

El seguimiento de la última reacción se pudo hacer fácilmente por cromatografía en capa fina, ya que el compuesto final (Ar-NH₂, **72**) queda más retenido debido a su mayor polaridad con respecto al compuesto de partida (Ar-NO₂, **71**). Además, al irradiar la capa fina con luz UV, tiene lugar la oxidación de los derivados de triarilmetano, apreciándose claramente la diferencia de color; verde intenso para el compuesto nitrado y violeta intenso para el compuesto en forma de anilina. Si observamos la Figura 38, también pudimos cerciorarnos de la reducción del derivado nitrado **71** gracias al desplazamiento hacia campos altos de las señales correspondientes a los protones aromáticos, debido al apantallamiento que ejerce el grupo amina sobre los protones *orto* y *meta* en el compuesto final **72**.

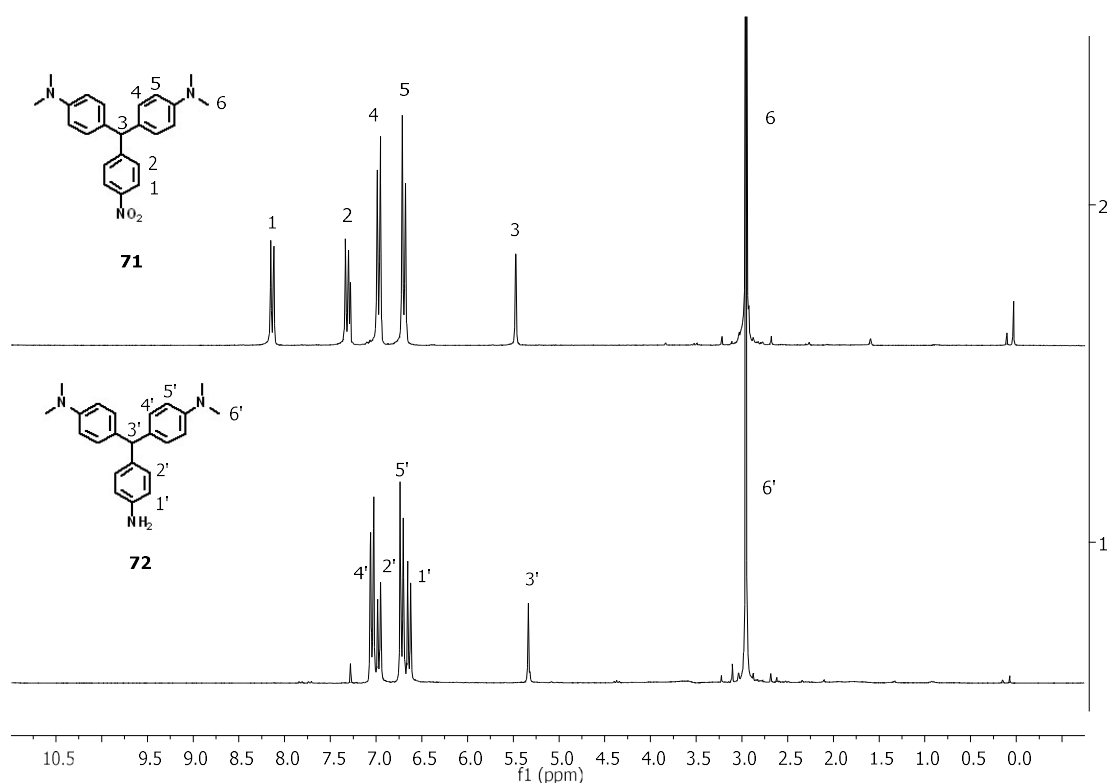


Figura 38. ¹H-RMN de los compuestos **71** (arriba) y **72** (abajo) (250 MHz, CDCl₃).

Ya con los compuestos derivados del cloruro de cianurilo **56a** y **56c** y el derivado de triarilmetano **72** aislados y puros, se procedió a la síntesis de **66a** y **66b** (Figura 34). Así pues, se mezcló 1 equivalente del derivado de triarilmetano **72** con 1 equivalente del derivado del cloruro de cianurilo **56a** y 1.6 equivalentes de DIPEA en THF anhidro bajo atmósfera de argón y a reflujo durante 38 horas. Una vez se añadió el derivado de cloruro de cianurilo **56a** a la mezcla de reacción se pudo observar un cambio de

coloración, de violeta a amarillo marronoso, hecho que indica el inicio de la reacción. Transcurrido un tiempo, la mezcla de reacción se tornó completamente verde oscura.

La evolución de la reacción se pudo seguir fácilmente por cromatografía en capa fina; aparecía una nueva mancha verde más apolar. Además, por espectroscopia de ^1H -RMN se pudo observar el desplazamiento de las señales correspondientes a los protones *orto* y *para* del arilo de anilina hacia campos bajos (Figura 39).

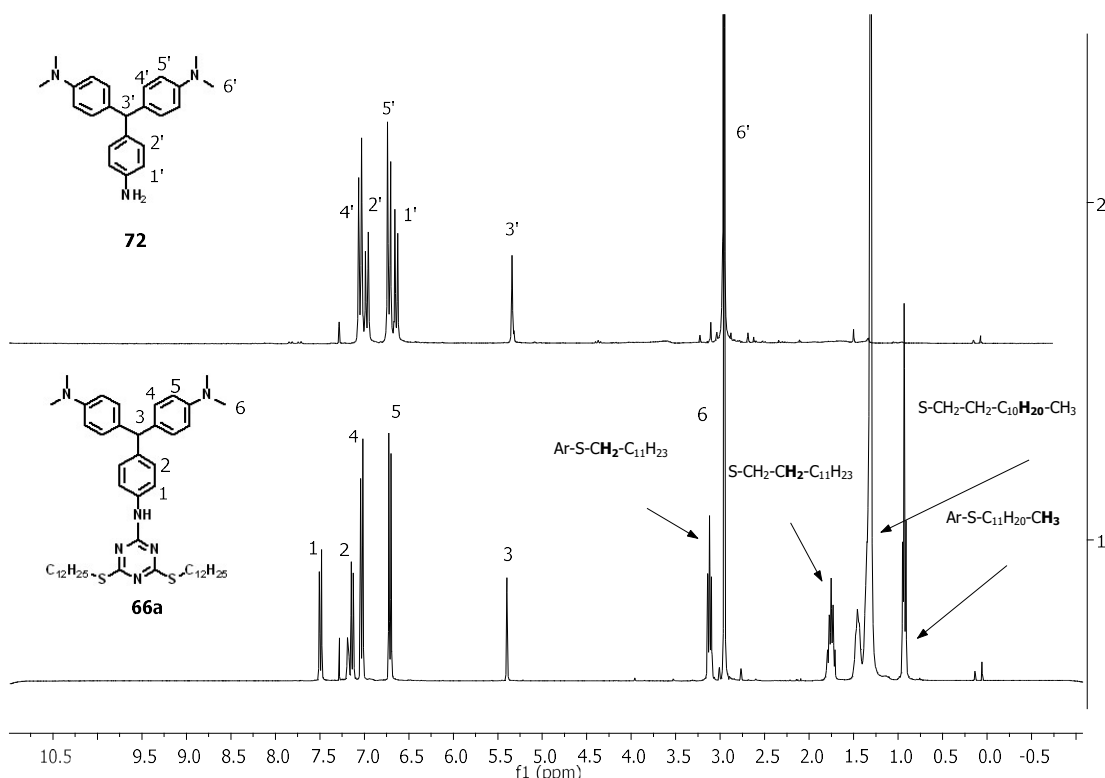


Figura 39. ^1H -RMN del compuesto **72** (arriba) y del compuesto **66a** (abajo) (360 MHz, CDCl_3).

El compuesto final **66a** se aisló por cromatografía en columna de gel de sílice con un eluyente de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente (90:10 a 80:20), con un rendimiento del 60 %. Este rendimiento moderado es debido a la tediosa purificación por cromatografía en columna, consecuencia de la presencia de largas cadenas hidrocarbonadas. El mismo hecho ocurre con la síntesis de su homólogo polifluorado **66b**, ya que se obtiene con un 65 % de rendimiento.

5.2.4 Oxidación del *core* leuco de triarilmetano a su forma cromática (catiónica)

En la literatura se describe que el compuesto cromático del *core* de triarilmetano puede ser obtenido cuantitativamente oxidando su forma leuco con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ).⁷⁶

Siguiendo esta metodología se obtuvieron los derivados cromáticos de los triarilmetanos correspondientes a **63**, **66a** y **66b**, los compuestos **73**, **74a** y **74b**, respectivamente (Figura 40)

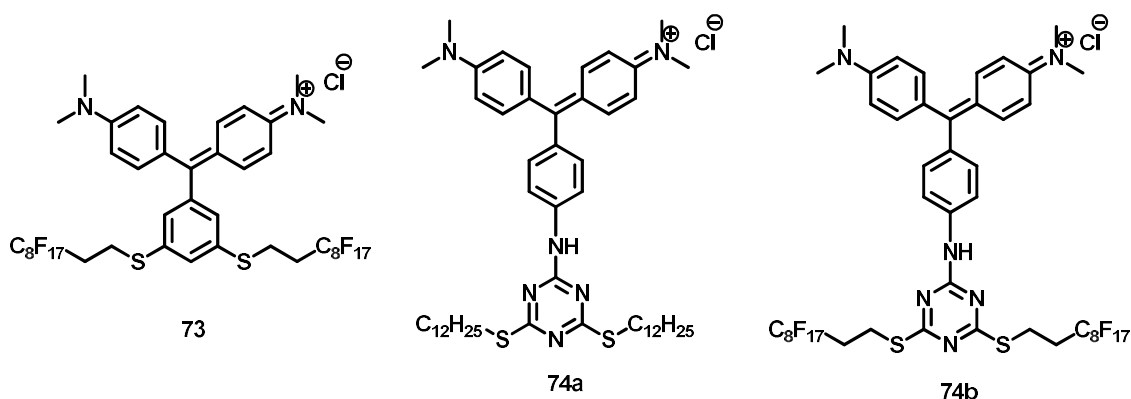


Figura 40. Estructura de los compuestos **73**, **74a** y **74b**.

Tomando como ejemplo el compuesto leuco **66a**, éste se solubilizó en THF anhidro bajo atmósfera de argón y se añadieron 1.5 equivalentes de DDQ a la solución, la cual se volvió inmediatamente de color azul oscuro. Después de agitar la mezcla durante 90 minutos a temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de óxido de aluminio utilizando como eluyente una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH 90:10, para así separar la DDQ sobrante del crudo de reacción. El eluyente se evaporó obteniendo un crudo residual azul oscuro, el cual se solubilizó en etanol y se le añadió unas gotas de HCl concentrado para obtener el cloruro como contraanión. La mezcla se llevó a reflujo durante 1h. El compuesto final **74a** se obtuvo con un 87 % de rendimiento, después de su purificación por cromatografía en columna de gel de sílice con una mezcla de eluyentes de CH₂Cl₂/MeOH 90:10. Los otros compuestos cromóforos **73** y **74b** se obtuvieron siempre siguiendo la misma metodología con rendimientos prácticamente cuantitativos.

Una manera fácil y visual de saber si la oxidación de la forma leuco a la forma cromática de los derivados de triarilmetano se estaba llevando a cabo, era el cambio drástico de color que los compuestos sufrían, de casi incoloro-azulado a azul-verde oscuro, respectivamente. Además, también se puede observar la desaparición del protón central en la posición tribencílica en el derivado de triarilmetano oxidado (ver como ejemplo **74a** en la Figura 41). En el caso de **74a** también se pudo observar el desplazamiento de la señal perteneciente al protón de la amina interarílica hacia campos bajos, concretamente de 7.19 ppm a 9.24 ppm. Este mismo hecho ocurre con las señales de todos los protones aromáticos y de los metilos ($C_{Ar}-N(CH_3)_2$) de la anilina dimetilada.

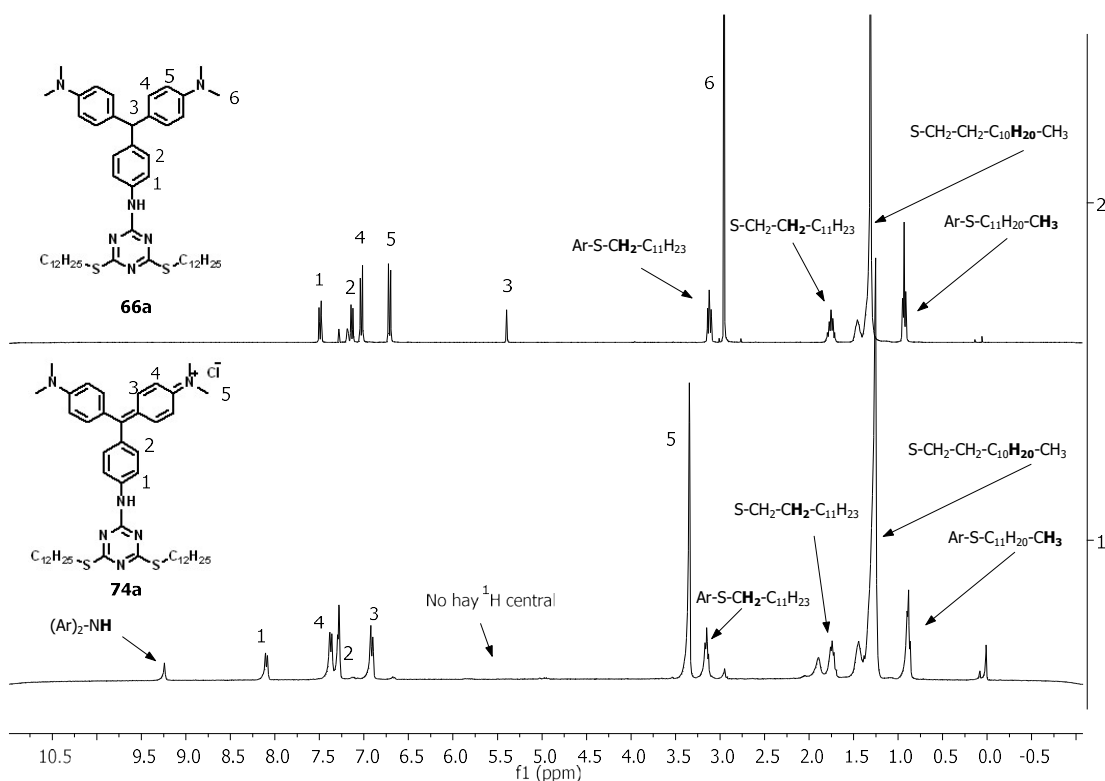


Figura 41. Espectros de ^1H -RMN del compuesto leuco **66a** (arriba) y del compuesto cromático **74a** (abajo) (360 MHz, CDCl_3).

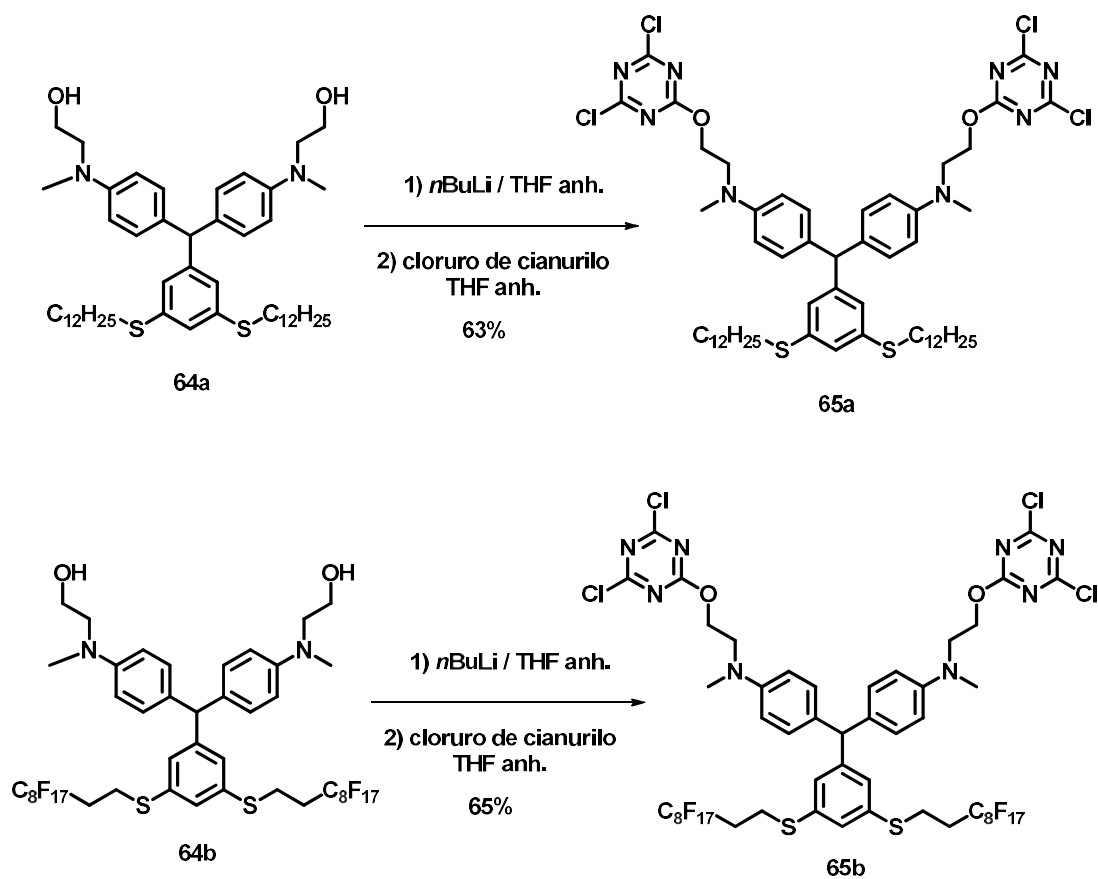
5.2.5 Preparación de los colorantes reactivos **65a** y **65b**

Como se indica en los objetivos de este capítulo, una de nuestras metas era la síntesis de nuevos colorantes reactivos derivados de triarilmetano altamente hidrofóbicos para anclarlos en telas de algodón a través de un enlace covalente, *ergo*, la formación de

nuevos materiales superhidrofóbicos (ángulo de contacto de agua sobre el material mayor a 150°).⁴⁸

Con el fin de convertir los compuestos **64a** y **64b** en colorantes reactivos, se utilizó la misma metodología que ya se había usado en nuestro grupo de investigación con otros colorantes; se le añadió un núcleo de cloruro de cianurilo (**47**) a su estructura.⁶²

Para ello, el compuesto **64b** se solubilizó en THF anhidro bajo atmósfera inerte a 0°C. Sobre esta solución se añadieron 2 equivalentes de *n*-BuLi (con sumo cuidado y lentamente) con el propósito de desprotonar los dos grupos alcoholes de la molécula. Conforme se iba añadiendo la base fuerte, la mezcla sufría un cambio de coloración de azul-verdoso a incoloro. Esta mezcla se añadió gota a gota sobre una solución que contenía un exceso de cloruro de cianurilo en THF anhidro bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. Se realizó el mismo procedimiento para la síntesis del compuesto **64a** (Esquema 36). El hecho de mezclar ambas soluciones en este orden y utilizar un exceso de cloruro de cianurilo fue para forzar la monosustitución de la molécula alcoxilada sobre el núcleo de cloruro de cianurilo y evitar la di- y trisustitución tanto inter- como intramolecular, además de la formación de productos poliméricos indeseados. Los productos **65a** y **65b** se obtuvieron con un 63 y 65 % de rendimiento, respectivamente.



Esquema 36. Reacción de formación de los colorantes reactivos **65a** y **65b**.

La evolución de esta reacción se siguió a través de espectroscopía de ^1H -RMN, donde pudimos observar el desplazamiento de las señales de los protones cercanos al núcleo de cloruro de cianurilo hacia campos bajos (comparar el desplazamiento de 13 y 14 con 13' y 14' en la Figura 42).

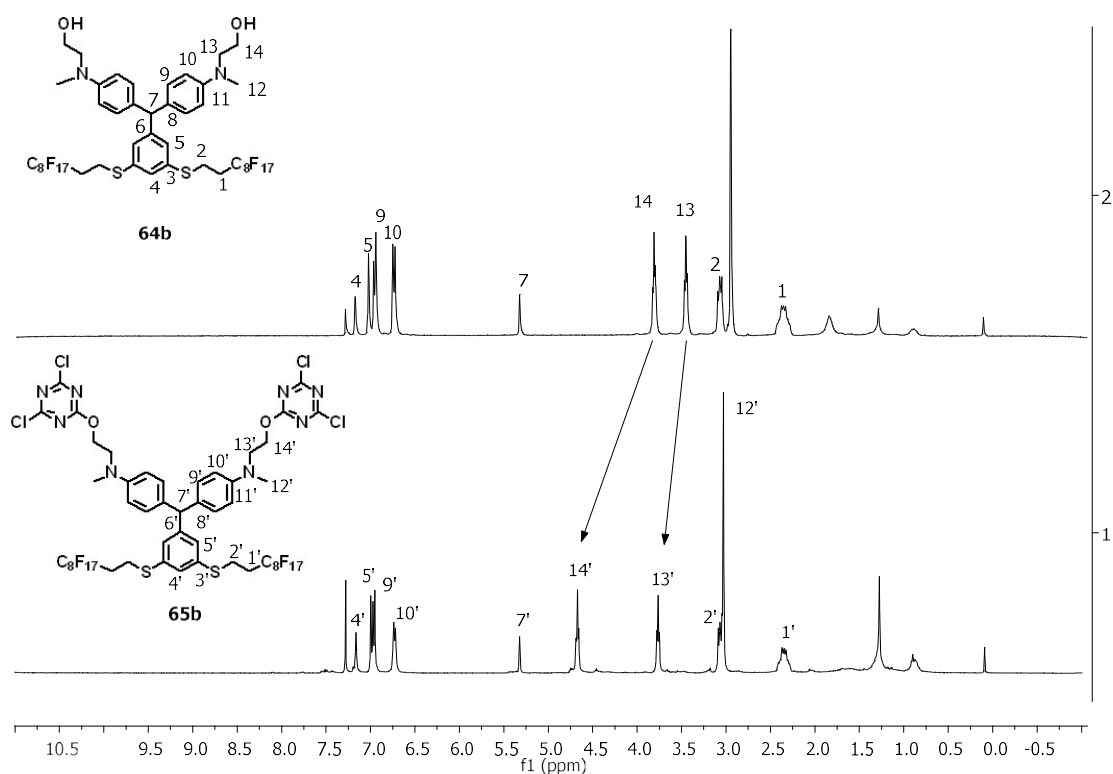


Figura 42. Comparación entre los espectros de ¹H-RMN del compuesto **64b** (arriba) y del compuesto **65b** (abajo) (360 MHz, CDCl₃).

Además, la monosustitución selectiva de un solo cloro del cloruro de cianurilo se pudo verificar por ¹³C-RMN, ya que aparecieron dos señales nuevas a 172.6 y 170.9 ppm, correspondientes al nuevo enlace formado C_{arom}-O y a los enlaces C-Cl, respectivamente (Figura 42). En el grupo es conocido que en el núcleo de cloruro de cianurilo monosustituido la señal de los carbonos C-Cl tiene un desplazamiento alrededor de 171 ppm, mientras que el núcleo de cloruro de cianurilo disustituido, la señal del carbono restante C-Cl tiene un desplazamiento alrededor de 168 nm.⁶⁷ Además se pudo comprobar a través de espectrometría de masas que el compuesto obtenido era el de monosustitución del cloruro de cianurilo.

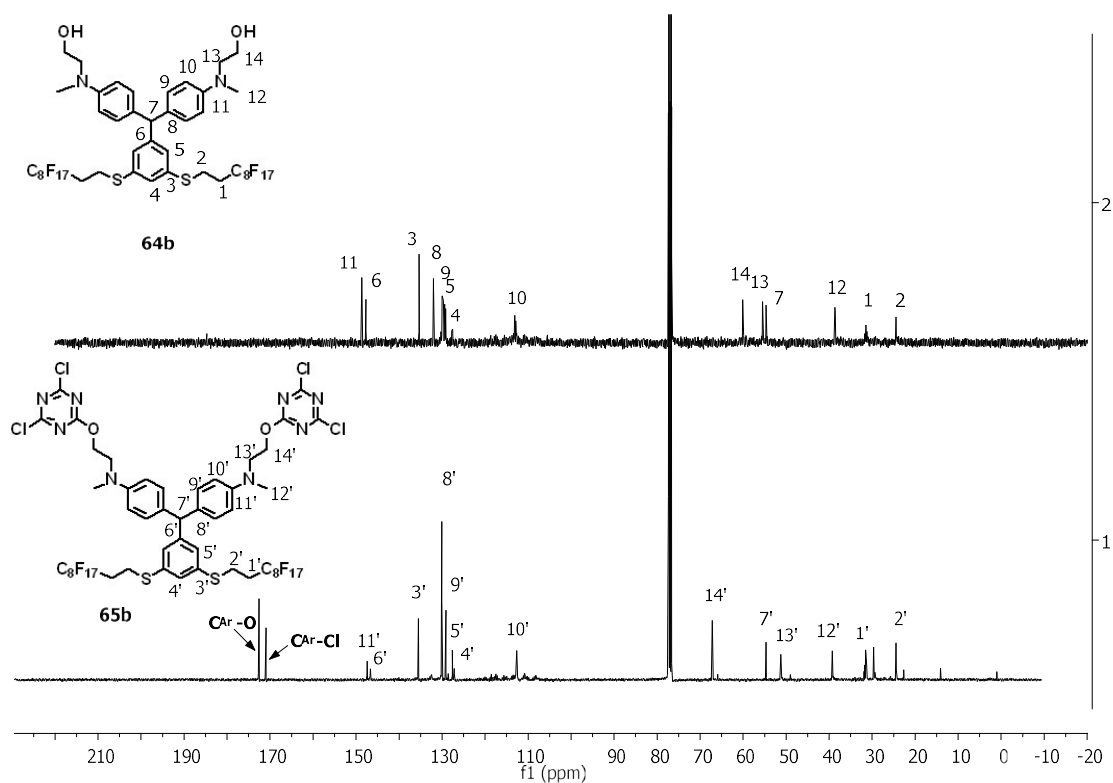


Figura 42. Comparación entre los espectros de ¹³C-RMN del compuesto **64b** (arriba) y del compuesto **65b** (abajo) (100 MHz, CDCl₃).

Aunque estos colorantes reactivos poseían grupos C_{Ar}-Cl sensibles a una posible hidrólisis, pudieron ser purificados por cromatografía en columna en gel de sílice, obteniéndose rendimientos moderados del 63 % en el caso del compuesto hidrocarbonado **65a** y del 66 % en el caso del compuesto polifluorado **65b**. Además durante este proceso, también observamos la fotoxidación de la forma leuco a la forma cromática por lo que la columna se cubrió con papel de aluminio para evitar la incidencia de la luz.

5.2.6 Medidas de lipo e hidrofobicidad de los derivados de triarilmetano sintetizados

Una vez completada la síntesis de todos nuestros derivados de triarilmetano objetivo, procedimos a hacer el estudio de sus propiedades hidro y lipofóbicas.

Se prepararon disoluciones 2.5×10^{-3} M, de cada uno de los colorantes sintetizados, en acetona o cloroformo y 0.1 mL de cada solución fueron depositados sobre una

superficie de vidrio. Una vez el disolvente se evaporó, se midió el ángulo de contacto utilizando gotas de agua (4 μL) para medir la hidrofobicidad y gotas de aceite y hexadecano para medir la lipofobicidad (4 μL). Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 4. Los compuestos con mejores propiedades hidrofóbicas fueron el derivado de triarilmetano **66b** con un ángulo de contacto superficie-agua de 140° (Tabla 4, entrada 5) y el **63a** con un ángulo de 116° (Tabla 4, entrada 3). Estos resultados no nos sorprendieron ya que se trataba de los compuestos con dos largas cadenas polifluoradas conectadas a su estructura y dos grupos dimetilamina. Al cambiar uno de los grupos metilo de la amina por un grupo alcohol ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), el ángulo de contacto superficie-agua del compuesto **64b** decreció de 116° a 108° (Tabla 4, entrada 2). La presencia del grupo alcohol (polar y prótico) contrarrestaba la aportación de hidrofobicidad por parte de las largas cadenas polifluoradas.

Por otra parte, los resultados obtenidos también indicaron que los derivados de triarilmetano con largas hidrocarbonadas (**64a** (77°), **66a** (108°) y **65a** (106°)) (Tabla 4, entradas 1, 4, 6, respectivamente) presentaban en general menores ángulos de contacto que los derivados polifluorados análogos (**64b** (108°), **66b** (140°) y **65b** (107°)) (Tabla 4, entradas 2, 5, 7, respectivamente), luego, los compuestos totalmente hidrocarbonados presentaban menor hidrofobicidad. Por lo tanto, de los resultados obtenidos en las medidas de hidrofobicidad, podemos concluir que los derivados polifluorados poseen una hidrofobicidad superior a sus análogos hidrocarbonados.

En referencia a los estudios de lipofobicidad, tal y como se ha comentado anteriormente, se midió el ángulo de una gota de hexadecano y aceite comercial depositada sobre nuestros tintes. Así, 4 μL de cada hidrocarburo se añadieron sobre una superficie de vidrio donde previamente se había depositado cada uno de nuestros derivados de triarilmetano en una fina capa. Los resultados indicaron que el triarilmetano **64b**, con cadenas fluoradas y dos grupos alcohol, tenía el mayor ángulo de contacto (104° y 105°) (Tabla 4, entrada 2). Además, si se compara estos resultados con los de su triarilmetano homólogo con cadenas hidrocarbonadas **64a**, el ángulo de contacto decrecía unos 66° (38° y 17°), debido a la lipofilia de las cadenas hidrocarbonadas (Tabla 4, entrada 1).

De estos resultados también podemos concluir que los compuestos polifluorados presentan mayor propiedad lipofóbica que sus compuestos hidrocarbonados análogos. De todos estos compuestos, el derivado de triarilmetano **64b** (con dos grupos alcohol en su estructura y cadenas polifluoradas) fue el que presentó mayor propiedad anfifóbica, tanto para el agua como para fluidos oleosos (Tabla 4, entrada 2).⁷⁷

Tabla 4. Ángulos de contacto de una gota (agua, aceite y hexadecano) sobre una superficie de vidrio modificada previamente con los compuestos mencionados.

Entrada	Compuesto ^[a]	Agua	Aceite	Hexadecano
	Vidrio	41	35	15
1	64a	77	38	17
2	64b	108	104	105
3	63a	116	85	78
4	66a	108	42	19
5	66b ^[b]	140	-	-
6	65a	106	45	15
7	65b	107	89	77

[a] 2.5×10^{-3} M solución en acetona. [b] Debido a problemas de solubilidad se utilizó CHCl_3 .

5.2.7 Anclaje de los tintes reactivos 65a y 65b sobre telas de algodón

El algodón es un polímero compuesto por fibras de celulosa, formadas a la vez por moléculas de glucosa que se encuentran enlazadas entre ellas a través de enlaces glucosídicos entre las posiciones 1 y 4. Las cadenas de monosacáridos adquieren una estructura paralela debido a la formación de enlaces por puentes de hidrógeno entre

las moléculas de glucosa (Figura 43), formando una estructura compacta que presenta una alta resistencia mecánica, térmica y química.

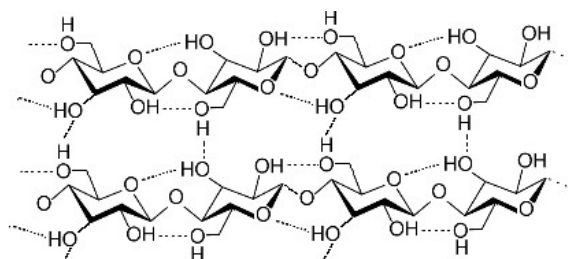


Figura 43. Estructura química de las fibras de algodón y puentes de hidrógeno formados entre las moléculas de glucosa.

Normalmente las tinciones sobre tela de algodón de los tintes reactivos formados a partir de cloruro de cianurilo se llevan a cabo utilizando agua como disolvente y en medio básico para neutralizar el HCl formado en el medio de reacción. Las moléculas polares del agua pueden solvatar las fibras de celulosa, rompiendo así las interacciones supramoleculares de los enlaces por puente de hidrógeno, permitiendo la reacción con el núcleo de cloruro de cianurilo enlazado al colorante. Sin embargo trabajar en medio acuoso también tiene sus inconvenientes; por una parte, para aumentar la solubilidad del tinte reactivo en agua, éste debe presentar grupos hidrofílicos, y en algunas ocasiones, se requiere el uso de surfactantes. Por otra parte, el uso de medios acuosos básicos hace que parte del tinte reactivo pueda reaccionar con el mismo medio (agua), perdiendo hasta un 30% del tinte por hidrólisis. Este tinte hidrolizado no reacciona con el algodón y por lo tanto es uno de los mayores contaminantes en este tipo de procesos.

Como es de esperar en nuestro caso, nuestros tintes reactivos son completamente insolubles en agua, así que tuvimos que utilizar otro disolvente para llevar a cabo el anclaje de **65a** y **65b** sobre telas de algodón. Decidimos utilizar THF como disolvente, como ya se había hecho en nuestro grupo de investigación para anclar tintes reactivos de tipo azo altamente fluorados.⁶²

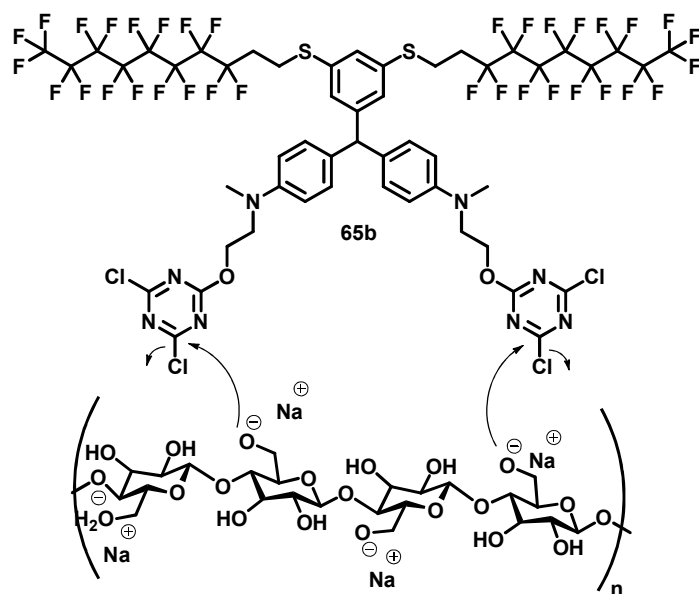
Las telas de algodón se lavaron previamente con jabón en un baño de agua destilada a reflujo, para eliminar los residuos que éstas pudieran tener.

Con el fin de facilitar el anclaje de los tintes reactivos sobre la tela de algodón, primero fue necesario activar la tela con una solución de 0.1 M NaOH, para desprotonar los grupos hidroxilo presentes en la celulosa. Estas telas activadas fueron teñidas con nuestro tinte reactivo **65b** usando diferentes metodologías que se explican a continuación. Además se realizó un experimento en blanco para saber si el THF podría alterar las propiedades finales del material.

Los experimentos consistieron en sumergir un trozo de tela de algodón (3 x 3 cm) durante 3 días en las siguientes soluciones y bajo las siguientes condiciones:

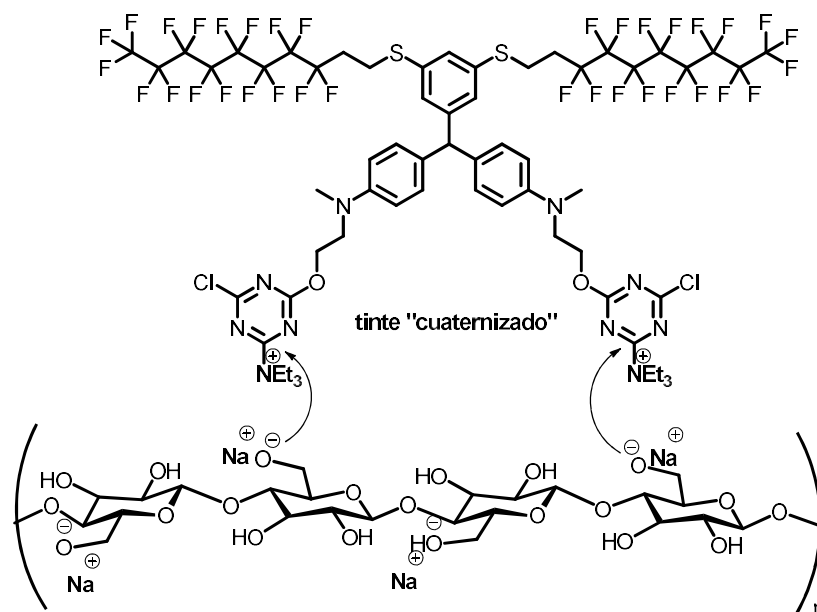
- **Tela 5:** 1 mL de NEt_3 , 0.02 g del colorante reactivo **65b** (0.23 % en peso), 9 mL de THF anh. a temperatura ambiente.
- **Tela 6:** 1 mL de NEt_3 , 0.02 g del colorante reactivo **65b** (0.23 % en peso), 9 mL de THF anh. a reflujo.
- **Tela 7:** 0.02 g del colorante reactivo **65b** (0.23 % en peso), 9 mL de THF anh. a reflujo.
- **Tela 8:** 9 mL de THF anh. a reflujo (blanco).

El anclaje de nuestro tinte reactivo sobre la tela de algodón debería ocurrir a través de la reacción de los grupos alcóxido formados en la tela bajo condiciones básicas, los cuales actúan como nucleófilos en una $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ sobre los enlaces $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Cl}$ presentes en nuestro tinte reactivo tal y como se indica en el Esquema 37.



Esquema 37. Anclaje del colorante reactivo **65b** sobre la tela de algodón activada.

En las **telas 5 y 6**, realizamos el anclaje del tinte reactivo **65b** sobre la tela de algodón siguiendo la misma metodología que la utilizada por el Dr. Roger Soler, añadiendo una base auxiliar, NEt_3 . El principal motivo por el cual se utilizó esta base fue para llevar a cabo el proceso de "cuaternización"⁷⁸ que se produce en los carbonos adyacentes al cloro del núcleo de triazina de nuestro tinte reactivo. Estos carbonos sufren un ataque nucleófilo de la amina, obteniéndose así una sal de cloruro de amonio cuaternaria. Este nuevo derivado del tinte ahora presenta una mayor reactividad y susceptibilidad a un ataque nucleófilo por parte de los alcóxidos del algodón activado, o por parte de los grupos alcoholes que no han sido desprotonados. Además, también se utilizó esta base para mejorar la ruptura de las interacciones intermoleculares de enlace de hidrógeno entre las fibras de la tela y para neutralizar la posible formación de HCl, formado a partir de la reacción entre la celulosa protonada y los cloruros del colorante reactivo.



Esquema 38. Propuesta de anclaje de **65b** sobre celulosa en presencia de NEt_3 .

Se hicieron dos experimentos en presencia de NEt_3 a temperatura ambiente y a reflujo, para ver si la temperatura influía en el teñido, **tela 5** y **tela 6**, respectivamente.

Una vez pasados los 3 días todas las telas se secaron durante 3 días a 100°C en un horno. Pasado este tiempo procedimos a realizar la oxidación del colorante **65b** utilizando como agente oxidante la DDQ y siguiendo las condiciones y metodología descritas en la literatura.²³ Se introdujeron las telas en diferentes balones con EtOH y se les añadió unas gotas de HCl concentrado más una punta de espátula de DDQ. Se observó como las telas se volvían verdes.

Después de este proceso de oxidación, los trozos de las tela de algodón tratadas fueron lavados 3 veces con THF, para eliminar el resto de DDQ dispersada en la telas. Se pudo observar que las telas teñidas en presencia de NEt_3 , perdían claramente coloración verdosa después de lavar la tela verde 3 veces. Además la tela tratada a temperatura ambiente (**tela 5**), no tenía apenas coloración, a diferencia de la tela tratada a reflujo, la cual tenía una leve coloración verdosa (**tela 6**). Por el contrario el THF utilizado en los lavados de la tela teñida tratada sin presencia de NEt_3 y a reflujo en THF (**tela 7**) quedaba totalmente incoloro, demostrando que el colorante se había anclado perfectamente a través de un enlace covalente (Figura 44).

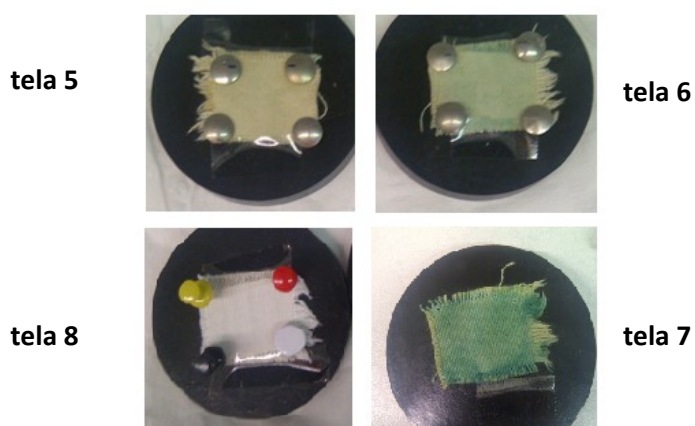


Figura 44. Telas de algodón teñidas con **65b** bajo diferentes condiciones.

Al ver que la presencia NEt_3 no aportaba mejoras en el proceso de tinción, pensamos que podía ser debido al tipo de colorante utilizado, ya que esta base ya había sido utilizada anteriormente en nuestro grupo de investigación para hacer reaccionar otros colorantes reactivos, también modificados con el cloruro de cianurilo, con telas de algodón activadas, obteniendo unos tejidos con una coloración excelente.

Teniendo en cuenta estos resultados, el anclaje covalente de **65a** (**tela A**) se llevó a cabo según el procedimiento de la **tela 7**, la cual a partir de ahora se llamará **tela B**.

5.3 Caracterización de las telas teñidas

5.3.1 Estudios de la hidrofobicidad y lipofobicidad de las telas teñidas

Una vez tuvimos nuestras telas teñidas (**tela A**, teñida con el colorante reactivo **65a** (hidrocarbonado) y **tela B**, teñida con el colorante reactivo **65b** (polifluorado)), se llevó a cabo una primera medida cualitativa de la hidrofobicidad, que consistió en introducir un trozo de cada tela en un baño de agua. Se compararon los resultados con un trozo de tela de algodón sin teñir (**tela 8**, tela de referencia). Lo que pudimos observar es que tanto la tela de referencia como la **tela A** acabaron sumergidas en agua, mientras que la **tela B** quedaba flotando sobre la superficie de agua minimizando el contacto con ésta a través de una capa de aire (Figura 45). Cabe decir que las telas tratadas con

NEt₃ (**tela 5 y 6**), después de sumergirlas en agua varias veces se acabaron mojando y quedaron hundidas. Este hecho nos indicó que había menos colorante anclado sobre la superficie de éstas.

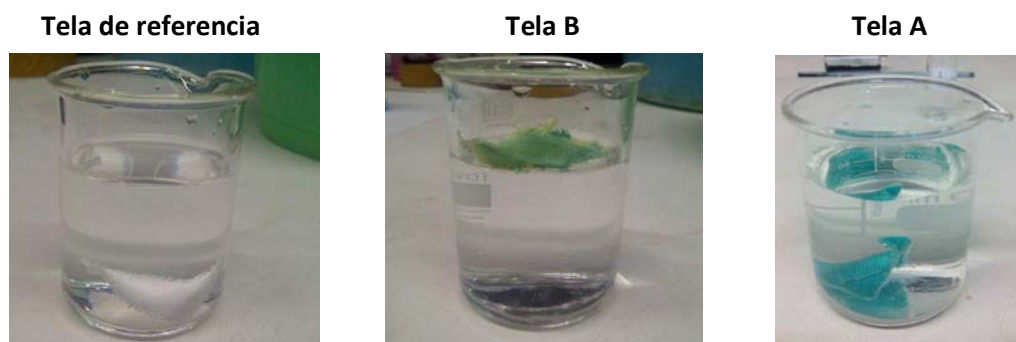


Figura 45. Telas sumergidas en agua.

Para poder cuantificar la hidrofobicidad y lipofobicidad de estos materiales, procedimos a realizar la medida del ángulo de contacto de una gota de agua y de hexadecano (4 μ L), respectivamente, sobre las superficies teñidas de la **tela A** y la **tela B**.

Dada la baja tensión superficial del hexadecano, no pudimos observar ningún efecto lipofóbico de nuestras telas ya que la gota se absorbía a la tela por capilaridad. Por otra parte, la gota de agua se mantuvo claramente sobre la superficie de nuestra **tela B** (Figura 46) hasta evaporación, mientras que sobre la **tela A** la gota acababa siendo absorbida. De los experimentos con una gota de agua observamos que la **tela A** presentó un ángulo de contacto de 134° mientras que la **tela B** presentaba un ángulo de contacto con una gota de agua superior a 150° (152°), indicativo de **superhidrofobicidad**.⁴⁸

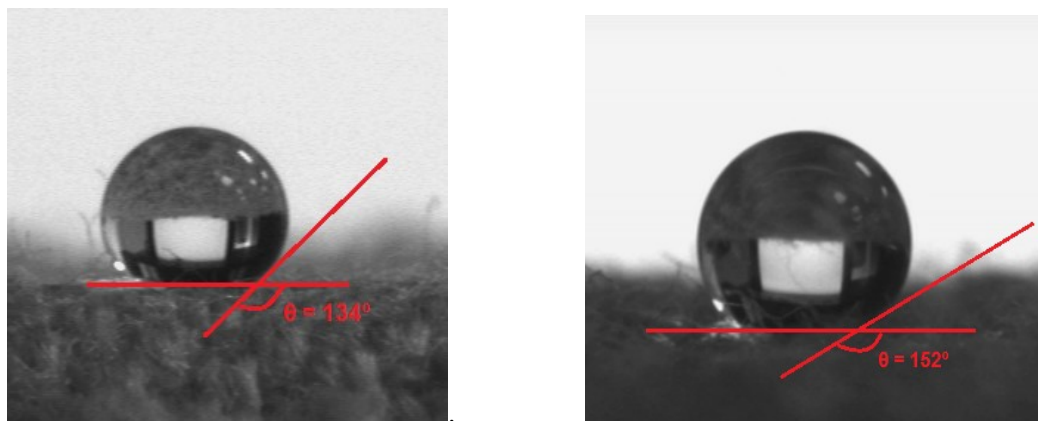


Figura 46. Izq: Gota de agua sobre la superficie de la **tela A** (134°). Drcha: Gota de agua sobre la superficie de la **tela B** (152°).

Además un trozo de la **tela B** (1 x 3 cm) fue sometida a tres lavados con jabón a 30°C durante 30 minutos y se volvió a medir el ángulo de contacto, viéndose decrecido en 10° con una desviación máxima de $\pm 6^\circ$ respecto el primer ángulo de contacto medido antes de los lavados (152°). Otro trozo de **tela B** (1 x 3 cm) fue sometido a seis lavados siguiendo el mismo protocolo, y al medir su ángulo de contacto con la gota de agua, éste decreció 11° con una desviación máxima de $\pm 2^\circ$.

Estos resultados nos indicaron que la **tela B** mantiene sus propiedades de hidrofobicidad después de ser lavada bajo estas condiciones, confirmando la estabilidad del colorante bifuncional **65b** anclado a través de un enlace covalente a la celulosa.

Como conclusión en el caso de las **telas A y B** y para los derivados de triarilmetano, las propiedades en cuanto a la hidrofobicidad para los compuestos polifluorados son realmente relevantes.

5.3.2 Morfología y composición de la superficie de la tela A

Llegados a este punto nos preguntamos si el proceso de teñido podía provocar cambios en la superficie de las telas. Nos centramos en la **tela superhidrofóbica B** ya que era la que mejores propiedades tenía. Así que se llevó a cabo un estudio con un microscopio electrónico de barrido (SEM) de la **tela de referencia** y la **tela B** (Figura 47). En las imágenes obtenidas se pudo observar que la morfología de la tela antes y

después del proceso de tinción era parecida, sin cambios apreciables. Este hecho nos hace pensar que la **tela B** bajo el tratamiento del tinte **65b**, mantiene las características mecánicas de una tela de algodón sin tratar.

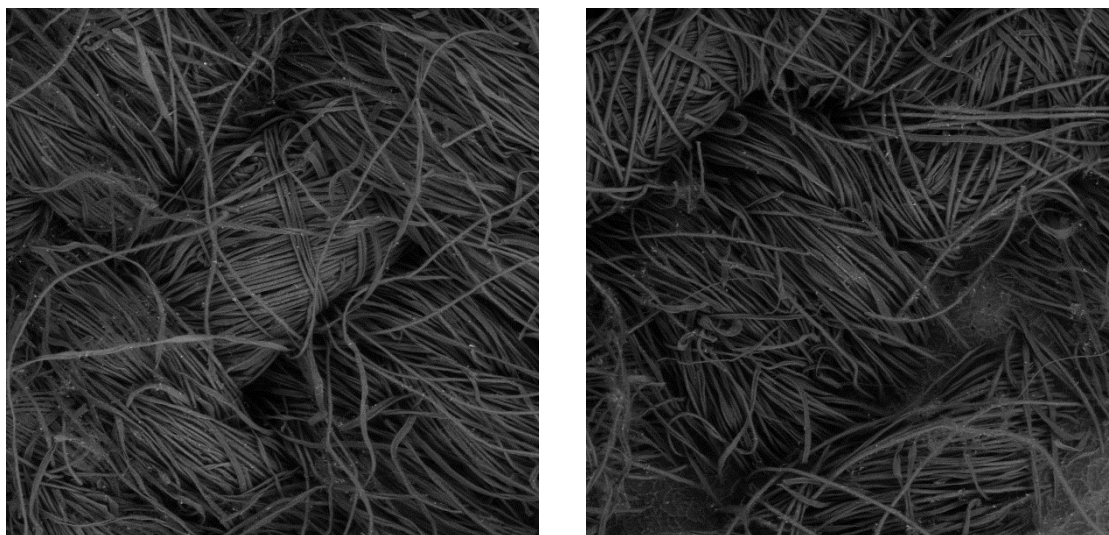


Figura 47. Imágenes de microscopía electrónica de barrido. Izq. **tela de referencia**. Drcha: **Tela B**.

Además, se hicieron análisis de espectroscopía de dispersión de energía de rayos X (EDS) sobre la superficie de la **tela B** observándose la presencia de flúor, azufre, y cloro. La aparición de estos elementos en el EDS nos confirma la presencia del derivado de triarilmetano **65b** sobre la superficie. Dado que la **tela B** se lavó a consciencia con THF y acetona después del anclaje del colorante reactivo **65b**, estos resultados de EDS indican que el colorante se encuentra enlazado covalentemente a la tela (Figura 48).

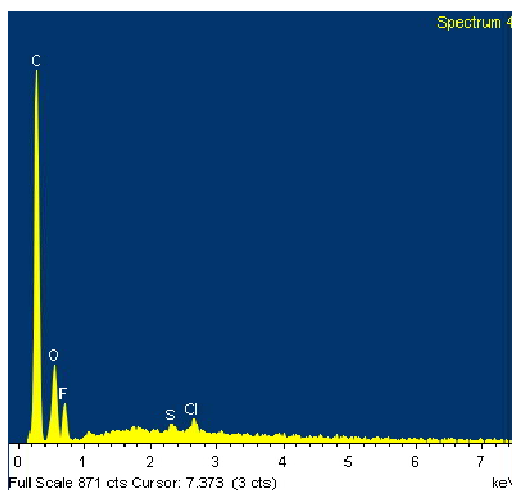


Figura 48. Espectroscopía de dispersión de energía de rayos X de la superficie de la **tela B**.

5.3.3 Solidez del color de la tela B

Con el fin de valorar la solidez del color de la **tela B**, se llevaron a cabo medidas de reflectancia que se realizaron en el Instituto de Investigación Textil y Cooperación Industrial de Terrassa con un espectrofotómetro de reflectancia.

Se realizaron 3 medidas, a lo largo de 63 días para verificar que el color perduraba sobre la tela y no variaba para una misma longitud de onda. En la Figura 49 se puede observar como la curva del porcentaje de reflectancia se mantenía constante con el paso del tiempo, hecho que corrobora que el color de la tela no varía y se mantiene constante.

Estos ensayos se realizaron según las normas siguientes:

- UNE-EN ISO 105-J01: 2000: Textiles. Ensayos de solidez del color. Principios generales para la medición del color de superficies.
- UNE-EN ISO 105-J03: 2010: Textiles. Ensayos de solidez del color. Cálculo de diferencias de color.

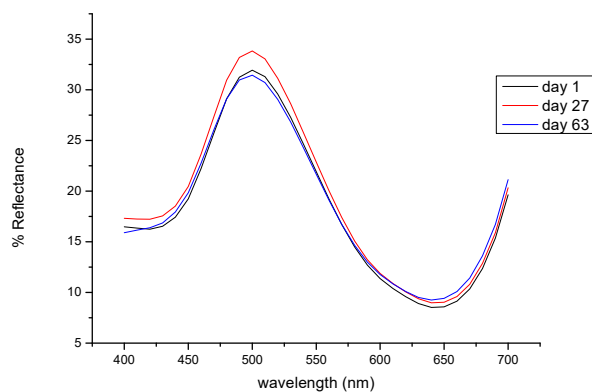


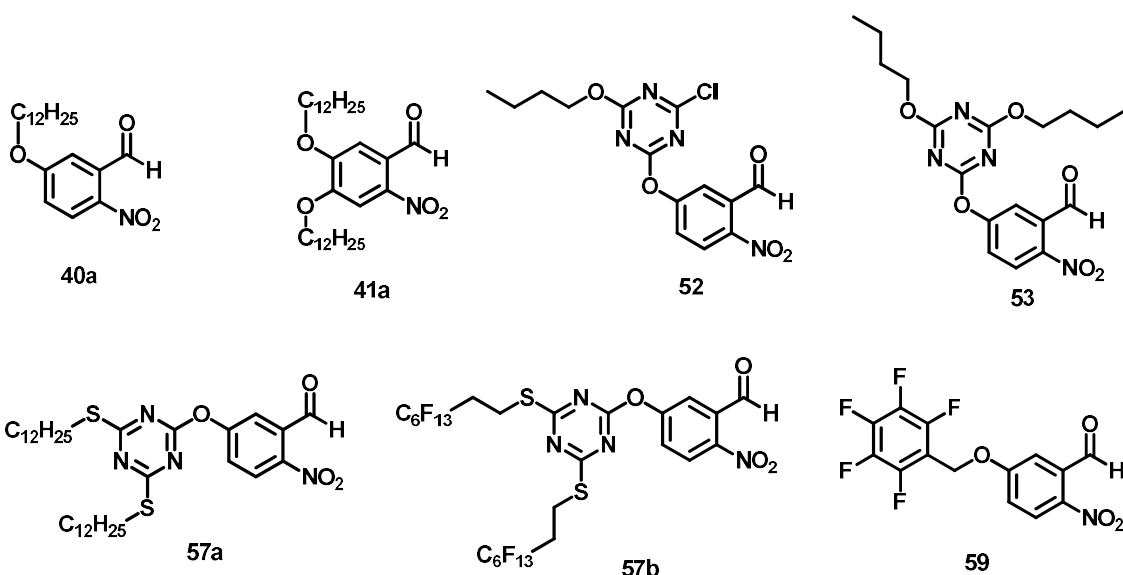
Figura 49. Medidas de reflectancia de la **tela B** con el paso del tiempo.

Con estos resultados se pudo comprobar que la **tela B** además de ser resistente a los lavados y mantuviera la hidrofobicidad, no perdía color con el paso del tiempo.

Estos resultados han sido recogidos en un artículo recientemente publicado en un revista internacional de alto impacto.⁷⁹

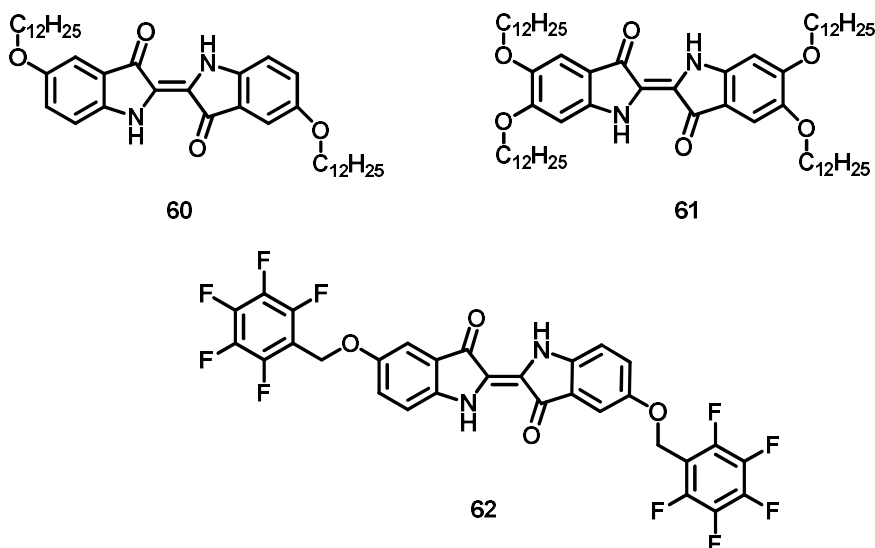
6 SUMMARY AND CONCLUSIONS

In this chapter we have prepared different Indigo compounds with long hydrocarbonated chains and perfluorinated moieties following the proposed methodology. Seven compounds derived from 5-hydroxy- and 4,5-hydroxy-*o*-nitrobenzaldehydes were synthesized by alkylation of the phenols contained in the commercial starting structures. Hydrocarbonated chains and perfluorinated moieties were added either directly or through a previously modified 1,3,5-triazine nucleus. The products were obtained with acceptable yields (65-100%).



The usual Indigo synthesis, the Baeyer-Drewsen method, was tested but there were solubility problems, however, two new indigo derivatives were obtained in good yields (**60** and **62**). We proposed a one-pot synthesis that was optimized along this Thesis and one more Indigo derivative was obtained (**61**), then three Indigo-type structures with hydrocarbonated chains and polyfluorinated moieties have finally been obtained with moderate yields. We observed alkylation problems with polyfluorinated chains; elimination reaction was observed from long polyfluorinated iodides under basic conditions.

Capítulo I: Summary and Conclusions



Contact angle of a water droplet over a glass surface covered by **61**, the soluble Indigo derivative, was 112° , showing hydrophobic properties. This compound has been fully characterized by the conventional techniques.

The insoluble compounds could not be able to be characterized by conventional techniques.

The final Indigo dyes have been dispersed on cotton fabrics which have shown hydrophobic behaviour (contact angles of a drop of water on them between $133-137^\circ$). The change of two to four hydrocarbonated chains in the final dye did not modify the hydrophobicity. Similar results were obtained with the presence of the polyfluorinated moieties.

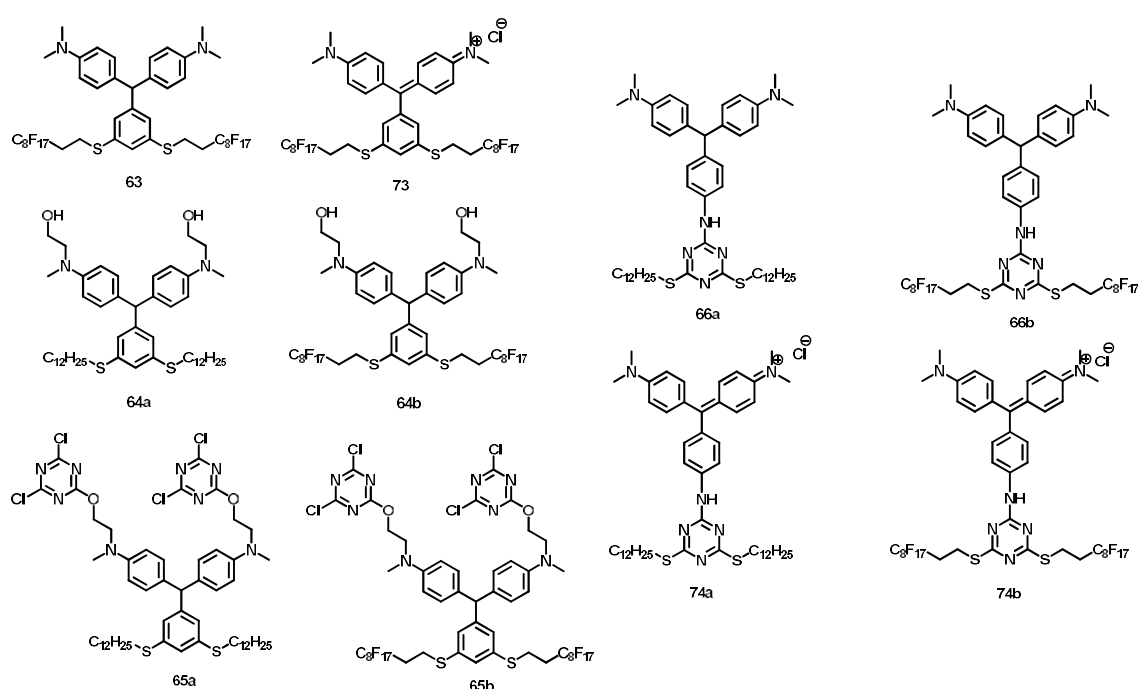
As a global conclusion we could say that it is very complex to prepare compounds derived from Indigo with long hydrocarbonated or polyfluorinated chains by the route that we had proposed. The last step of the synthesis is difficult and the insolubility of the precursors of *o*-nitrobenzaldehyde greatly limits their reactivity.

However, we can say that we have achieved the desired objectives. We have synthesized 3 new Indigo derivatives and we have dyed by dispersion 3 fabrics. After analysing them, they have shown hydrophobic behaviour.

The preparation of dyes from the triarylmethane family has been much more successful. All the derivatives that we had proposed, taking into account the

experience and the previous results of the research group, have been obtained with moderate to good yields.

In total we have synthesized eight hydro- and lipophobic triarylmethane derivatives of the family of “malachite green” dyes, containing long polyfluorinated and hydrocarbonated chains in their structures, some of them have been isolated in their leuco and chromatic form. To more functional reactive dyes have been prepared, containing cyanuric chloride groups, that have allowed their grafting on cotton fabrics obtaining new colored hydrophobic material after oxidation.



The incorporation of the long chains to the structure of the triarylmethane molecules has been done following two strategies:

- By a cross coupling reaction between long hydrocarbonated or polyfluorinated thiols and 3,5-bromobenzaldehyde (direct precursor of the dyes).
- By incorporation of a disubstituted 1,3,5-triazine nucleus containing these type of chains on previously prepared dyes.

Capítulo I: Summary and Conclusions

The yields of the triarylmethanes following the Bayer condensation synthesis have been moderated due to the partial oxidation of the TAMs in the purification process, *ergo* the retention of them in the silica gel chromatography.

All the compounds have been fully characterized by the common techniques.

After depositing the dyes over a glass surface and measuring the contact angle of a drop of water on them, angles between 77° and 140° were obtained. The lowest belonged to the TAM derivative with polar groups in its structure. The best results belonged to dyes containing long polyfluorinated chains.

The lipophobicity against oil and hexadecane was also studied, being remarkable the repulsion obtained by **64b**, containing polar groups and long polyfluorinated chains.

As previously commented, two compounds have been prepared containing cyanuryl chloride derivatives that have allowed their covalent attachment to the fabric. The molecules were synthesized in leuco form, then anchored on cotton fabrics and finally oxidized using DDQ. Covalently modified colored fabrics were obtained.

The anchorage to the fabrics of 2 dyes, **65a** and **65b**, was assayed under different conditions, the best being the one using THF at high temperatures. The use of NEt_3 during the dyeing process of the fabrics gave the worst result.

The fabrics obtained showed hydrophobicity. The fabric containing the polyfluorinated dye being much more hydrophobic. This cloth floated in water and had a contact angle over 150°, that is, a superhydrophobic fabric. In addition we studied its fastness among 2 months obtaining excellent results. An analysis by EDS showed that the dye was attached to the fabric and the fibers did not show modification of their morphology by SEM after the dyeing process.

This work has been published in an international journal.

*Empieza haciendo lo necesario,
después lo posible,
y de repente te encontrarás
haciendo lo imposible*

Capítulo II

Capítulo II:

Materiales antimicrobianos

7 ABSTRACT

Nowadays, surface contamination by microbes is a universal challenge in medical, domestic, and industrial settings. For that reason it is important the creation of new microbicidal materials in order to solve this problem.

Due to the development of antibiotic resistance by different kind of bacteria, the pharmaceutical industry and scientists are focused on the research of new non-classic antibacterial agents.⁸⁰

Silver nanoparticles are well known for their properties against a wide range of bacteria, viruses, and fungi. Owing to their characteristics they are now one of the most commercialized nanomaterials having applications in over 200 products such as antimicrobial coatings, medical devices, molecular diagnostics and photonic devices, sensors, textiles, home water purifiers, household appliances, etc.⁸¹

Accordingly, in the present work new silver nanoparticles have been prepared using as a ligand different antibiotics, such as eugenol, triarylmethane and fluoroquinolones. All these nanoparticles have been characterized and microbicidal tests have been carried out.

Moreover we have prepared microbicidal cotton fabrics. In the literature there are different kind of fabrics treated with some antibiotics and nanoparticles. In this work, we have used a simple way to anchor antibiotics to cotton fabrics. The direct anchorage of the antibiotic on the cotton fabric, avoid both the loss of antibiotic and the use of metals, decreasing in this sense the possible high toxicity promoted by the metal nanoparticles.⁸² These materials can be used in a wide range of different fields, from the medical one (bandaids, gauzes, surgical materials, etc) to the water treatment one (purification filters).

Since in some countries of the third world the main population cannot afford the expensive commercial antibiotics, these lowcost materials could be used by them in order to avoid and treat some skin infections coming from different kind of injuries.

8 CAPÍTULO 2: MATERIALES ANTIMICROBIANOS

8.1 Introducción a los materiales antimicrobianos

Los materiales antimicrobianos son una clase especial de materiales que poseen actividad microbicida, es decir que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de microorganismos patógenos tales como bacterias, hongos, levaduras y algas. Es tal la necesidad de este tipo de materiales hoy en día, que su diseño y aplicación está creciendo rápidamente.

Los materiales antimicrobianos ayudan a reducir el deterioro y a aumentar la vida útil de los productos, así como, a prevenir infecciones en el campo de la salud. Se utilizan en una gran variedad de aplicaciones y se han convertido en indispensables. En la actualidad, la higiene y la seguridad de cualquier producto en el mercado se están convirtiendo en un gran tema de preocupación entre los consumidores. Este hecho ha llevado a la aparición de una serie de tecnologías para garantizar la seguridad de los productos. Los antimicrobianos o biocidas son sustancias químicas frecuentemente añadidas a polímeros o materiales para prevenir el crecimiento de microbios en sus superficies. Las aplicaciones de estos materiales antimicrobianos se pueden clasificar en tres grandes grupos:

- Medicina y asistencia sanitaria: Dispositivos médicos de infección adquirida en el hospital (HAI), catéteres, dispositivos de tracto urinario, superficies de equipos duraderos, cuidado de heridas, ambiente hospitalario y servicios públicos, etc.
- Industrial: Agrícola, arquitectónico, calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC).
- Bienes de consumo: Para el hogar, deportes y ocio, electrónica, cuidado infantil, cocina y baño, equipos de preparación y manipulación de alimentos, superficies de aparatos y artículos de cuidado personal, entre otros.

Hoy en día, los principales problemas de infección suceden en el ámbito hospitalario: infecciones del torrente sanguíneo, neumonía, infecciones del tracto urinario e

infecciones en los quirófanos. Estos cuatro problemas son responsables de casi 1,7 millones de infecciones anuales y provocan aproximadamente 148.000 muertes. La Organización Mundial de la Salud estima que cada año 2 millones de pacientes desarrollan infecciones graves como resultado de la hospitalización.

8.1.1 La importancia de los materiales antimicrobianos

Se conoce que en la antigüedad, la primeras civilizaciones ya practicaban distintos procedimientos de desinfección de la comida, como por ejemplo el procedimiento del salazón, ahumado, escabechado y secado, entre otros. Para controlar el crecimiento microbiano en los tejidos, se exponían a plena luz solar. Además, se utilizaban especias en la cocina para enmascarar el sabor del alimento estropeado y se conocía que el uso de algunas especias prevenía el deterioro de los alimentos. A mediados del siglo XIX, los Drs. Semmelweiss y Lister desarrollaron técnicas asépticas para prevenir la contaminación de heridas quirúrgicas, ya que antes, las infecciones nosocomiales* (infecciones contraídas durante la estancia en el hospital o durante los 30 días posteriores al alta hospitalaria) provocaban la muerte del 10% de los pacientes que habían sufrido una cirugía y hasta el 25% de madres que daban a luz en los hospitales.

En el mundo moderno, los desinfectantes y los agentes antimicrobianos han sustituido a todos los otros métodos de control microbiano superficial. Por definición, los productos químicos desinfectantes y antimicrobianos tienen la capacidad de matar o inactivar microorganismos actuando ya sea como una fuente de iones o moléculas esterilizantes.⁸³

8.1.2 Tipos de agentes antimicrobianos

Se conoce como agente antimicrobiano un compuesto que mata microorganismos o inhibe su crecimiento (definición del Diccionario de la Real Academia Española).

*«Nosocomial» se deriva de la palabra griega nosokomeion (nosokomeon) que significa hospital (nosos = enfermedad, komeo = cuidar).

Los medicamentos antimicrobianos se pueden clasificar dependiendo del tipo de microorganismo sobre el que actúan y de dónde actúan. Por ejemplo, un antibiótico se utiliza para eliminar bacterias, mientras que un antifúngico se utiliza para eliminar hongos. Además, este tipo de medicamentos también se pueden agrupar según cuales sean su funciones. A los agentes que matan microbios se les llaman microbicidas, a diferencia de los agentes que solo inhiben su crecimiento que son conocidos como agentes microbioestáticos. Los desinfectantes son agentes antimicrobianos que se aplican a objetos no vivos para destruir microorganismos que viven en la superficies de los materiales. Por lo tanto, la desinfección significa reducir el número de microorganismos patógenos hasta el punto en el que ya no causan enfermedades.

La desinfección es menos eficaz que la esterilización, que es un proceso físico y/o químico extremo que mata todo tipo de vida. Los desinfectantes, que actúan sobre objetos inanimados son diferentes de otros agentes antimicrobianos como los antibióticos, que destruyen los microorganismos dentro del cuerpo, y los antisépticos, que destruyen los microorganismos en el tejido vivo. Los desinfectantes también son diferentes de los biocidas, estos últimos tienen el poder de destruir cualquier forma de vida, no sólo microorganismos.

8.2 Resistencia antimicrobiana

La resistencia a los agentes antimicrobianos es la capacidad que tienen algunos microbios, como bacterias, virus, parásitos u hongos, de crecer en la presencia de un fármaco que normalmente los mataría o limitaría su crecimiento.

Desde su descubrimiento durante el siglo XX, los agentes antimicrobianos (antibióticos y medicamentos relacionados) han reducido sustancialmente la amenaza que representan las enfermedades infecciosas. El uso de estas "drogas maravillosas", junto con mejoras en el saneamiento, la vivienda y la nutrición, y el advenimiento de programas de inmunización generalizados, ha llevado a una disminución de las muertes por enfermedades que antes eran muy comunes, intratables y frecuentemente fatales. A lo largo de los años, los antimicrobianos han salvado la vida y aliviado el sufrimiento de millones de personas. A finales del siglo pasado, el hecho

de ayudar a controlar muchas enfermedades infecciosas graves, ha contribuido a aumentar significativamente la esperanza de vida de la población.

Estas mejoras están ahora seriamente amenazadas por la aparición y propagación de microbios que son resistentes a los fármacos que se han ido utilizando a lo largo de estos años. Las infecciones bacterianas que más afectan a la especie humana (enfermedades diarreicas, infecciones del tracto respiratorio, meningitis, tuberculosis, infecciones de transmisión sexual e infecciones adquiridas en el hospital) son también aquellas en las que la resistencia emergente y microbiana es más evidente. Algunos ejemplos importantes incluyen *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Enterococos* resistentes a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Salmonelas* multirresistentes y *Mycobacterium Tuberculosis* multirresistentes a diversos medicamentos.

Una amplia gama de otros agentes patógenos, los virus causantes de la gripe, los parásitos causantes de la malaria y los hongos, se están volviendo resistentes a los agentes antimicrobianos utilizados para los tratamientos respectivos.

La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno biológico natural que puede ser amplificado o acelerado por una variedad de factores, incluyendo las prácticas humanas. El uso de un antimicrobiano para cualquier infección, en cualquier dosis y durante cualquier período de tiempo, obliga a los microbios a adaptarse o morir en un fenómeno conocido como "presión selectiva". Los microbios tienen una gran capacidad de adaptación, luego, de supervivencia. Las bacterias son particularmente eficaces en resistir a los agentes antimicrobianos, no sólo debido a su capacidad para multiplicarse exponencialmente y colonizar, sino también por su capacidad de transferir sus genes de resistencia, los cuales se transmiten cuando las bacterias se replican. Además, las bacterias resistentes también pueden transmitir sus genes de resistencia a otras bacterias relacionadas a través de la "conjugación", por lo que los plásmidos que llevan los genes saltan de un organismo a otro. Esto conlleva a que en un entorno médico, tales microbios resistentes no son sacrificados por un agente antimicrobiano durante un proceso estándar de tratamiento y desinfección. La resistencia a un solo fármaco puede propagarse rápidamente a través de una

población bacteriana. Cuando los antimicrobianos se usan incorrectamente (en un tiempo demasiado corto, a una dosis demasiado baja, o en una enfermedad equivocada) la probabilidad de que las bacterias y otros microbios se adapten y se repliquen en lugar de ser sacrificados se ve dramáticamente incrementada.

En el pasado, la medicina y la ciencia fueron capaces de vencer este fenómeno natural a través del descubrimiento de nuevas clases potentes de antimicrobianos, proceso que floreció entre 1930 y 1970 y que desde entonces se ha ralentizado hasta estancarse debido en parte a la confianza errónea en que las enfermedades infecciosas ya han sido superadas. En las últimas décadas, el desarrollo de microbios resistentes se ha acelerado mucho por varias tendencias concurrentes. Tales tendencias incluyen lo siguiente:

- La urbanización de territorios, la cual implica grandes acumulaciones de personas en poco espacio con su asociado hacinamiento y saneamiento, lo que facilita enormemente la propagación de enfermedades como la tifoidea, la tuberculosis, las infecciones respiratorias y la neumonía.
- Los cambios demográficos, que han dado lugar a una creciente proporción de personas de edad avanzada que necesitan intervenciones en hospitales y por lo tanto están en riesgo de exposición a patógenos de alta resistencia que se encuentran en entornos hospitalarios.
- La epidemia de SIDA, que ha ampliado enormemente la población de pacientes inmunocomprometidos que corren el riesgo de numerosas infecciones.
- El enorme crecimiento del comercio global y los viajes que han aumentado la velocidad y la facilidad con la que tanto las enfermedades infecciosas como los microorganismos resistentes pueden propagarse entre los continentes.
- El aumento del número de infecciones y el uso correspondiente de antimicrobianos, ha hecho que la prevalencia de resistencia también haya aumentado.
- La mejora de los requisitos alimentarios de una población mundial en expansión ha llevado al uso generalizado de antimicrobianos como promotores del crecimiento o

agentes preventivos en animales productores de alimentos y aves de corral. Tales prácticas también han contribuido al aumento de microbios resistentes, que pueden ser transmitidos de los animales al ser humano.

Las consecuencias de la resistencia antimicrobiana o antibiótica son graves. Las infecciones causadas por microbios resistentes no responden al proceso de tratamiento, hecho que da resultado a una enfermedad prolongada *ergo* a un mayor riesgo de muerte. Los fracasos del tratamiento también conducen a periodos más largos de infección, hecho que aumenta el número de personas infectadas que se mueven en la comunidad y exponen a la población general al riesgo de contraer una cepa resistente de infección.

Cuando las infecciones se vuelven resistentes a los antimicrobianos de primera línea (antimicrobianos económicos), el tratamiento tiene que ser cambiado a fármacos de segunda o tercera línea, que son casi siempre mucho más caros y, a veces, más tóxicos. Por ejemplo, los fármacos necesarios para tratar formas multirresistentes de la tuberculosis son 100 veces más caros que los medicamentos de primera línea utilizados para tratar las formas no resistentes.

En muchos países, el alto coste de estos medicamentos de reemplazo hace que su uso esté prohibido, esto provoca que algunas enfermedades ya no puedan ser tratadas en áreas donde la resistencia a los medicamentos de primera línea es generalizada. Lo que más alarma a la sociedad de hoy en día, son las enfermedades donde la resistencia antimicrobiana se está desarrollando para prácticamente todos los fármacos que disponemos, elevando así el espectro de una era postantibiótica. De hecho, la tendencia actual sugiere que algunas enfermedades no tendrán terapias eficaces en los próximos 10 años, aunque la industria farmacéutica intensifique los esfuerzos para desarrollar nuevos medicamentos de reemplazo.⁸⁴

Por todo lo comentado, es patente la necesidad de encontrar nuevos tipos de agentes antibióticos que no provoquen resistencia bacteriana. En este sentido son importantes los microbicidas basados en la plata.

8.3 La plata

La plata se conoce desde la antigüedad por sus propiedades antimicrobianas. La aplicación de la plata como agente conservador y antimicrobiano se remonta a hace unos 6000 años, al año 4000 aC.

Los antiguos egipcios, griegos y romanos usaban sales metálicas (zinc, cobre, plata y mercurio) para limpiar las heridas, las cuales se suturaban con hilos de plata. Además también dejaban caer una moneda de plata en sus aguas o leches como método de preservación.⁸⁵

Desde el punto de vista médico, la plata tiene una larga trayectoria en la historia de este campo. El uso de soluciones de plata (principalmente nitrato de plata) se convirtió en una terapia aceptada en el siglo XIX.⁸⁶ Por ejemplo, se utilizaban soluciones de nitrato de plata como gotas oculares para prevenir y combatir infecciones en los ojos. A finales del siglo XIX, el cierre de heridas y fístulas utilizando suturas de plata demostró ser muy exitoso en la prevención de infecciones. El uso de plata y sales de plata para limpiar las heridas y promover la curación se mantuvo incluso en el siglo XX. A modo de antecedentes, la plata y sus compuestos iónicos y coloidales fueron uno de los pilares de la práctica médica en Europa y en América, desde 1900 hasta el comienzo de la era antibiótica moderna.

La plata se usa ampliamente en los vendajes y se aplica con éxito en heridas infectadas, úlceras cutáneas, fracturas compuestas y quemaduras.⁸⁷ Además, también se utiliza en dispositivos para implantes, ya sea como revestimientos o incorporados en la matriz polimérica, para inhibir el crecimiento bacteriano y prevenir infecciones.

Los antimicrobianos basados en plata han demostrado ser seguros y eficaces en la lucha contra una amplia gama de microbios. De hecho la plata es el antimicrobiano más utilizado, evita de forma natural y continua al crecimiento de microbios bacterianos, hongos, levaduras, moho, algas y biopelículas. Dependiendo del microorganismo, se ha demostrado que la tecnología antimicrobiana con iones de plata reduce inicialmente las poblaciones microbianas en cuestión de minutos y mantiene un rendimiento óptimo durante años. Es conocido que los iones de plata

atraviesan la pared celular bacteriana bloqueando la replicación del microorganismo. Además, se observa que la plata tiene efectos de toxicidad despreciables cuando interactúa con tejidos y fluidos humanos.

8.3.1 Métodos de aplicación de la plata

La formas disponibles de la plata para fines antimicrobianos se clasifican en:

- Plata metálica: Se impregna en vendajes, apósitos, además se tejen telas con fibras de plata.
- Sales de plata (forma catiónica de la plata): El uso de cloruro de plata es especialmente frecuente en los textiles para el control de olores y de bacterias.
- Sistemas de intercambio iónico del catión de plata: Estos sistemas consisten en una estructura de coordinación con cationes de plata. Estos materiales incluyen hidrogenofosfato de plata-zirconio, zeolitas de plata y vidrios ricos en plata.

La clave para la acción antimicrobiana en los sistemas basados en plata depende de su capacidad para generar cationes de plata. La incorporación de iones de plata a diferentes materiales (plásticos, siliconas, caucho y otras mezclas de polímeros) es en sí misma muy flexible. La plata proporciona al material un carácter antimicrobiano duradero, no lixiviable y no da lugar al desarrollo de cepas bacterianas resistentes.

A diferencia de los antibióticos, se ha demostrado que la plata ataca simultáneamente varios objetivos en la célula bacteriana y, por lo tanto, es menos probable que las bacterias se vuelvan resistentes a todos estos mecanismos de muerte y creen una nueva cepa de bacterias resistente a la plata. Ésta puede ser la razón por la cual la resistencia bacteriana a la plata no ha sido ampliamente observada a pesar de su uso desde tiempos remotos. Esto puede ser particularmente importante en hospitales, hogares de ancianos y otras instituciones de atención médica donde los pacientes corren el riesgo de desarrollar infecciones.

8.3.1.1 Nanopartículas de plata (AgNPs)

Las nanopartículas de plata tienen una actividad bactericida muy fuerte. Se ha demostrado que esta actividad depende del tamaño y forma de las partículas,⁸⁸ de manera que las de menor tamaño (<10 nm) demuestran mayor actividad antibiótica que las partículas más grandes. Las AgNPs más pequeñas tienen una proporción superficie/volumen mayor, lo que facilita la interacción con proteínas y orgánulos celulares (diferentes estructuras contenidas en el citoplasma de las células) además de la liberación de iones Ag^+ que produce una elevada toxicidad e inhibición de la actividad metabólica en las células. Aunque el tamaño es un factor importante, otras características tales como el recubrimiento superficial, el potencial de aglomeración / agregación, la forma y el tipo de célula también desempeñan papeles esenciales en la determinación del potencial citotóxico de las AgNPs *in vitro*.⁸⁹

Tan sólo hace unos 25 años que se publicó uno de los primeros trabajos científicos que habla de las nanopartículas de plata, es por ello que este campo es relativamente nuevo para los científicos y por consiguiente todavía se están evaluando los efectos nocivos que las nanopartículas de plata podrían tener en los mamíferos.

Desde que se conoce que el efecto antibacteriano de las nanopartículas de plata depende de su entorno químico, los científicos interesados en este campo han diseñado, preparado y testado las propiedades bactericidas de un gran número de nanopartículas de plata recubiertas por diferentes agentes estabilizantes.

Se han realizado diferentes experimentos y diseños de materiales (apósitos, catéteres,...) con plata y nanopartículas de plata, demostrándose que los materiales modificados o impregnados con las nanopartículas de plata presentaban mayores propiedades de sanación y antimicrobianas que los materiales tratados meramente con plata macrocristalina. Miller *et. al.* realizaron un ensayo aleatorio y controlado para saber el efecto de la plata nanocristalina sobre la cicatrización de úlceras en las piernas. El vendaje de plata no aumentó la tasa de curación general, pero se asoció con una cicatrización más rápida en las úlceras mayores.⁹⁰ Gravante *et. al.* demostraron que el uso de nanopartículas de plata permitía una mejora en la prevención de las infecciones por quemaduras en comparación con otras formulaciones de plata

(sulfadiazina de plata y nitrato de plata).⁹¹ Un año más tarde, estos investigadores describieron que la curación más rápida de quemaduras profundas se asociaba con el uso de apósitos nanocristalinos impregnados con nanopartículas plata.⁹²

Existen estudios que demuestran la viabilidad de recubrimientos de nanopartículas de plata sobre catéteres de poliuretano en experimentos con animales⁹³ que demostraron la eficacia de éstas en la reducción o prevención de la formación de biopelículas bacterianas. Debido a que los catéteres se utilizan en un amplio abanico de pacientes, el número total de infecciones relacionadas con los mismos es muy alta y esto provoca un gasto médico importante. Especialmente, los catéteres que permanecen en el paciente durante períodos prolongados son susceptibles a la infección, como por ejemplo, los catéteres venosos centrales (CVC). Estos se utilizan para facilitar el acceso al torrente sanguíneo del paciente para aplicar medicamentos o recoger muestras de sangre. La contaminación de estos dispositivos es muy a menudo causada por la formación de biopelículas o un trombo en la superficie. El catéter adsorbe las proteínas al entrar en contacto con la sangre, y esto puede ser un caldo de cultivo para bacterias y microbios.

También se han preparado nanopartículas de plata recubiertas por polivinilpirrolidona (PVP) y acetato de celulosa (CA) a partir de $[Ag(C_6F_5)]$ en solución como fuente de plata y utilizando como reductor la PVP o el CA. Así se han obtenido nanopartículas de plata de tamaños pequeños (4.8 ± 3.0 nm para PVP-AgNPs y 3.0 ± 1.2 nm para CA-AgNPs) mostrando en ambos casos efecto antibacteriano contra *E. Coli*.⁹⁴

Además se han preparado AgNPs estabilizadas por ácidos grasos (ácido oleico: AgNP-O, linoleico: AgNP-L, y palmítico: AgNP-P). En estos trabajos se pudo observar que estas AgNPs tenían actividad bactericida en agua dada su gran capacidad de penetrar la membrana bacteriana y que su toxicidad dependía de su tamaño. De entre todas las AgNPs que prepararon observaron que las AgNPs-O mostraban una mayor actividad antibacteriana, penetración en la bacteria, citotoxicidad, eficiencia y estabilidad.⁹⁵

También se han obtenido AgNPs utilizando quitosán (polisacárido lineal compuesto de cadenas distribuidas aleatoriamente de β -D-glucosamina y *N*-acetil-D-glucosamina) como agente estabilizante y nitrato de plata como fuente de plata, irradiando la

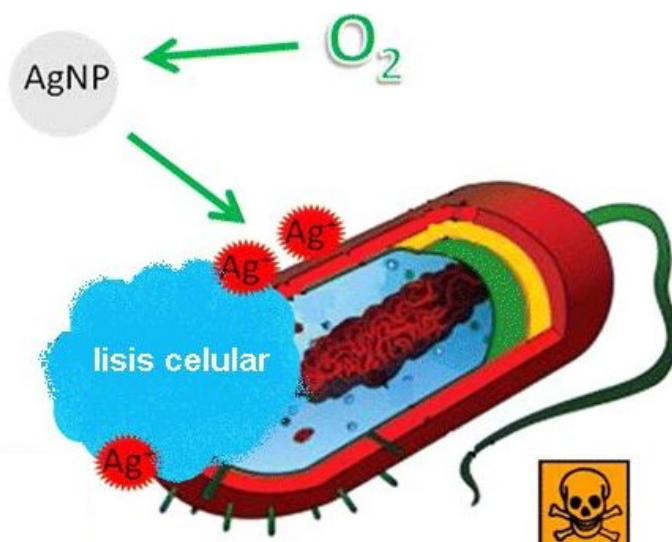
mezcla con rayos UV para hacer más eficaz la formación de AgNPs. El resultado fueron unas AgNPs con un tamaño de 25-30 nm, un plasmón de 402 nm (plasmón típico de las AgNPs) y un XRD con los picos cristalinos Ag (1,1,1), Ag (200) y Ag (220) pertenecientes a la fase *face-centered cubic*. Estas AgNPs también mostraron efecto antibacteriano contra *E. coli*.⁹⁶

El grupo de investigación del Dr. Emilio Alarcón ha utilizado también una metodología fotoquímica utilizando irradiación UV para obtener la formación *in situ* de AgNPs e introducirlas en polímeros. Por ejemplo, han introducido AgNPs en matrices de poliuretano para uso en el ámbito médico, obteniendo un material con actividad antibacteriana contra *Pseudomonas aeruginosa* y una citotoxicidad despreciable para las células primarias de la piel humana y eritrocitos (glóbulos rojos).⁹⁷ De la misma manera prepararon un nuevo material de colágeno con AgNPs esféricas de un diámetro de 3.5 nm que resultó estable frente a medios con alta fuerza iónica y a ácidos. Se examinaron las propiedades biocompatibles y antibacterianas de este material, no mostrando efectos nocivos hacia células epidérmicas (fibroblastos y queratinocitos) y mostrando efecto antibacteriano contra *Bacillus megaterium* y *E. coli* y solo efecto bacterioestático contra *S. epidermidis*.⁹⁸

Jin-Feng *et. al.* utilizaron por primera vez lignina (sustancia natural que forma parte de la pared celular de muchas células vegetales, a las cuales da dureza y resistencia) para preparar *in situ* AgNPs a partir de la sal de AgNO₃ y utilizando como reductor borohidruro sódico o ácido ascórbico. El resultado de esta mezcla dio AgNPs con forma esférica y tamaños entre 45-55 nm. Además, este material demostró nuevamente actividad antimicrobiana contra *E. coli*; esta actividad fue estudiada utilizando la técnica de cromatografía de gases para monitorizar el crecimiento de las bacterias midiendo el CO₂ desprendido por éstas.⁹⁹

8.3.1.2 Mecanismo de acción de la plata biocida

El mecanismo básico de actuación se basa en que la plata de la nanopartícula es oxidada por el oxígeno atmosférico, formando así iones de plata, los cuales actúan sobre el microbio (Esquema 39).



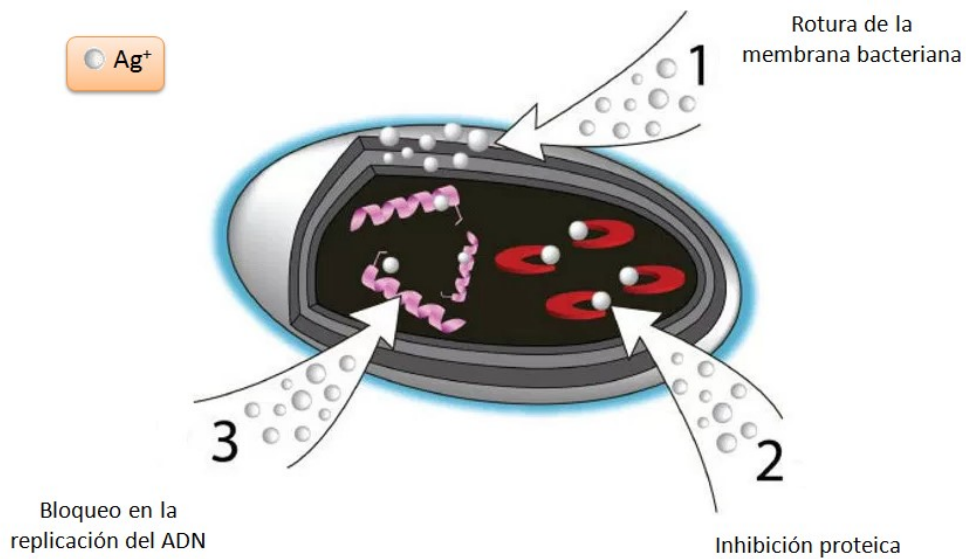
Esquema 39. Oxidación de los átomos de plata y su efecto antimicrobiano.

Se ha descrito que los cationes de plata atacan a las bacterias por ocho mecanismos diferentes comparándose con una ametralladora antibacteriana. Tal vez los microorganismos pueden esquivar una bala, pero no ocho a la vez. Estos mecanismos son:

- Bloqueo de la replicación y la síntesis de proteínas por unión a ADN, ARN y proteínas asociadas.¹⁰⁰
- Oxidación de los compuestos sulfhidrilo o, comúnmente conocidos como tioles; aminoácidos que contienen azufre son inactivados al pasar a la forma disulfuro.¹⁰¹
- Generación de especies reactivas de oxígeno que provocan la inactivación de moléculas vitales, como por ejemplo la formación de superóxidos.¹⁰²
- Inhibición de la cadena respiratoria.¹⁰³
- Perturbación del transporte iónico.¹⁰⁴
- Interferencia con el transporte de electrones en el sistema citocromo.¹⁰⁵
- Interferencia con la adhesión bacteriana por unión a componentes de la matriz extracelular.¹⁰⁶

- Inactivación irreversible de las isomerasas fosfomanas.¹⁰⁷

El catión de plata *per se* no mata microorganismos como podría hacerlo un desinfectante. En su lugar, el catión de plata antimicrobiano suprime la reproducción celular interrumpiendo el mecanismo de producción de energía de la célula, impidiendo la replicación del ADN en la célula y debilitando la pared celular (Esquema 40).



Esquema 40. Alguno de los métodos de acción del catión Ag^+ sobre una bacteria.

8.4 Tejidos antimicrobianos

Con el creciente conocimiento de los efectos patógenos sobre la salud pública, la necesidad de reducción de malos olores y de formaciones de manchas causadas por microorganismos, existe una creciente necesidad de materiales textiles antibacterianos con aplicaciones en diferentes áreas como en los dispositivos médicos, en el cuidado de la salud, en la aplicación de medidas higiénicas, en los sistemas de purificación de agua, en los hospitales, en los equipos de cirugía dental, en el embalaje de alimentos, en el deporte y en el almacenamiento.

Los microorganismos causan problemas no solamente en las materias primas textiles sino también una vez procesados, como por ejemplo, en las telas enrolladas a granel. Esto puede ser extremadamente crítico para un operador de sala limpia, una

instalación médica o una planta de procesamiento de alimentos, además de un problema para el consumidor final del tejido en cuestión. El impacto económico de la contaminación microbiana es significativo y los intereses de los consumidores y las demandas de protección están en su punto más alto.¹⁰⁸ La necesidad de textiles antimicrobianos es inminente. Entre ellos difiere ampliamente el rendimiento biocida y la durabilidad. Por ejemplo, los tejidos que se usan en vendajes para heridas o prendas protectoras contra riesgos biológicos se clasifican y comparan en términos de "zona de inhibición" y "tasa de muerte" de bacterias. Es altamente deseable obtener tejidos antimicrobianos que posean una alta actividad antibacteriana a la vez que muestren también propiedades biocidas de amplio espectro.

Está documentado que un tejido antimicrobiano se puede obtener mediante la aplicación de productos químicos específicos, ya sea durante la fase de acabado o mediante la incorporación de estas sustancias en las fibras durante el proceso de prensado. A continuación se indican algunas de las diferentes metodologías utilizadas:¹⁰⁹

- La adición de sustancias bactericidas al proceso de hilatura, utilizando sustancias tales como Triclosan (5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)fenol), un miembro de la familia de antisépticos y desinfectantes.

- Combinaciones de plata y sílice. Una empresa inglesa ha creado un método diferente para la producción de fibras antimicrobianas y fungicidas. Sus fibras "Stayfresh" explotan las propiedades de la plata y la sílice, las cuales, al entrar en contacto con el agua o la humedad, detienen el crecimiento de las poblaciones bacterianas en alfombras, telas, muebles, colchones y ropa de cama. Además, con propiedades antimicrobianas y fungicidas, estas fibras son seguras, no tóxicas y garantizan el control total del moho y hongos, evitando la propagación de bacterias como *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*.

- Modificación mediante injerto u otras reacciones químicas. En este proceso, cadenas de moléculas que contienen sustancias antisépticas se injertan sobre los polímeros de la base del tejido.

- Tratamientos de acabado textil con agentes activos. Después del tratamiento térmico (secado y condensación), sustancias microbidas, incorporadas en productos poliméricos y resinogénicos, se fijan a la estructura del textil.

- Revestimiento de plasma (pulverización catódica). Consiste en modificar la superficie del material añadiendo el agente activo sobre ella. La adherencia se produce mediante uniones físicas como la adhesión (fuerza de atracción) o las fuerzas de van der Waals (interacción).¹¹⁰

El grupo de investigación de Alexander M. Klivanov *et. al.* es uno de los que tiene una gran experiencia en preparar materiales textiles con propiedades microbidas depositando o anclando a través de un enlace covalente policationes hidrofóbicos (sales de amonio) sobre superficies de algodón (también sobre vidrio y otras superficies textiles), creando así materiales con una gran habilidad de matar bacterias, hongos y virus rompiendo sus membranas lipídicas, a la vez que no se dañan las células mamíferas.¹¹¹

Jeffrey F. Williams *et. al.* también prepararon un tejido de algodón con propiedades microbidas anclando directamente sobre su superficie un agente precursor biocida (dimetilol dimetil hidantoína) el cual se activaba a través de un proceso de *bleaching* (blanqueamiento). Éste material podía ser reutilizado una vez había actuado como agente biocida reactivándolo de nuevo con el proceso de *bleaching*.¹¹²

Danko Abramiuc *et. al.* funcionalizaron tejidos de algodón utilizando compuestos naturales biológicamente activos (propóleos, cera de abejas y quitosano) para lograr las características antibacterianas requeridas para la aplicación médica. Los resultados mostraron que las telas de algodón tratadas tenían una alta actividad antibacteriana frente a bacterias gram positivas *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* β hemolíticas y bacterias Gram negativas *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*.¹¹³

Además, se han preparado tejidos con AgNPs dispersadas para aportar la microbicidad que tanto caracterizan a este tipo de nanopartículas. K. Bajpai *et. al.* modificaron químicamente tejidos de algodón con quitosano y posteriormente les incorporaron nanopartículas de plata. Gracias a las excelentes propiedades quelantes del quitosano,

iones metálicos de plata se unieron al tejido y posteriormente se redujeron a nanopartículas dando lugar a un tejido con una acción antibacteriana excelente contra las bacterias modelo *E. coli*.¹¹⁴

Casi de la misma manera, Hossam E. Emam *et. al.* introdujeron en un tejido de algodón nanopartículas de plata formadas a partir de la reducción del ión Ag^+ con xantano (polisacárido extracelular).¹¹⁵

Madheswaran Balamurugan *et. al.* prepararon nanopartículas de plata recubiertas por el propio tejido de algodón utilizando ultrasonidos. Investigaron la actividad antibacteriana de la tela revestida con nanopartículas de plata contra la cepa del cultivo de *Staphylococcus aureus*, dando resultados positivos. Además observaron que al introducir las nanopartículas de plata, la resistencia a la tracción de la tela de algodón aumentó.¹¹⁶

Battu Satyanarayana *et. al.* sumergieron telas de algodón en soluciones acuosas de nitrato de plata de 1 mM a 5 mM a 80°C durante veinticuatro horas para generar in situ nanopartículas de plata. Los espectros FTIR indicaron el papel de los grupos hidroxilo y carboxilo del tejido de algodón en la reducción de la sal de plata a nano plata. Las telas de algodón con AgNPs mostraron una buena actividad antibacteriana contra bacterias gram negativas y gram positivas.¹¹⁷

Tal y como se ha intentado mostrar en la introducción de este segundo capítulo, el interés por el desarrollo de nuevos materiales microbicidas está en auge. Como se verá en los siguientes apartados, intentaremos contribuir a ello en esta Tesis Doctoral.

9 OBJECTIVES

Having into account the background of our research group in the preparation of nanoparticles and in the modification of cotton fabrics, we decided to enforce our knowledge and prepare new microbicidal materials.

In one hand we focused on the preparation of new silver nanoparticles stabilized with antibiotic derivatives in order to find a synergistic effect between the ligand and the nanoparticle, thus, create a new microbicidal material able to act in a wide range against bacteria.

In another hand we focused on the preparation of new microbicidal cotton fabrics, anchoring through a covalent bond to their surfaces different antibiotic derivatives in order to create a new microbicidal material able to keep the antibiotic on its surface without leaching.

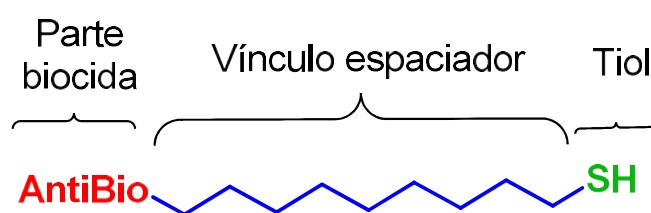
10 RESULTADOS Y DISCUSIONES

Tal y como se ha comentado en el apartado anterior, el primero de nuestros objetivos de este capítulo, fue la preparación de AgNPs que pudieran estar estabilizadas por ligandos portadores de un compuesto que presentara alguna actividad microbicida, con la intención de ver si era posible observar un efecto sinérgico entre la plata y este compuesto. Lo primero que tuvimos que hacer fue plantearnos las síntesis de dichos ligandos, tal y como veremos a continuación. En una segunda etapa se sintetizarán y caracterizarán las AgNPs deseadas y posteriormente se realizarán los estudios microbicidas pertinentes.

Con el fin de cumplir el segundo objetivo, se utilizaron los ligandos previamente modificados para anclarlos sobre telas de algodón convirtiéndolas en materiales potencialmente bactericidas, que también serán estudiadas.

10.1 Modificación de diferentes bactericidas para ser utilizados como ligandos estabilizantes de AgNPs o para ser anclados a telas de algodón

Con el fin de poder preparar las nanopartículas de plata, primeramente tuvimos que sintetizar los ligandos estabilizantes, tal y como se ha comentado previamente. Dichos ligandos fueron diseñados de forma que contuvieran en su estructura una parte con efecto bactericida, una cadena larga que permitiera introducir un gran número de ligandos en la superficie de la nanopartícula al decrecer los impedimentos estéricos que podría provocar el tamaño de los antibióticos, y finalmente un tior, el cual se encargaría de interaccionar con la plata estabilizando las nanopartículas (Esquema 41).



Esquema 41. Diseño del ligando estabilizante de las AgNPs.

10.1.1 Síntesis del ligando derivado de triarilmetano

La estructura general que nos propusimos para el ligando estabilizante conteniendo triarilmetano se puede observar en la Figura 50. Cabe recordar que estos derivados tricíclicos poseen propiedades bactericidas tal y como se ha comentado en la introducción del capítulo I.

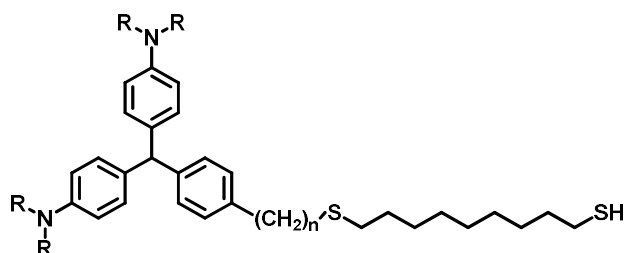
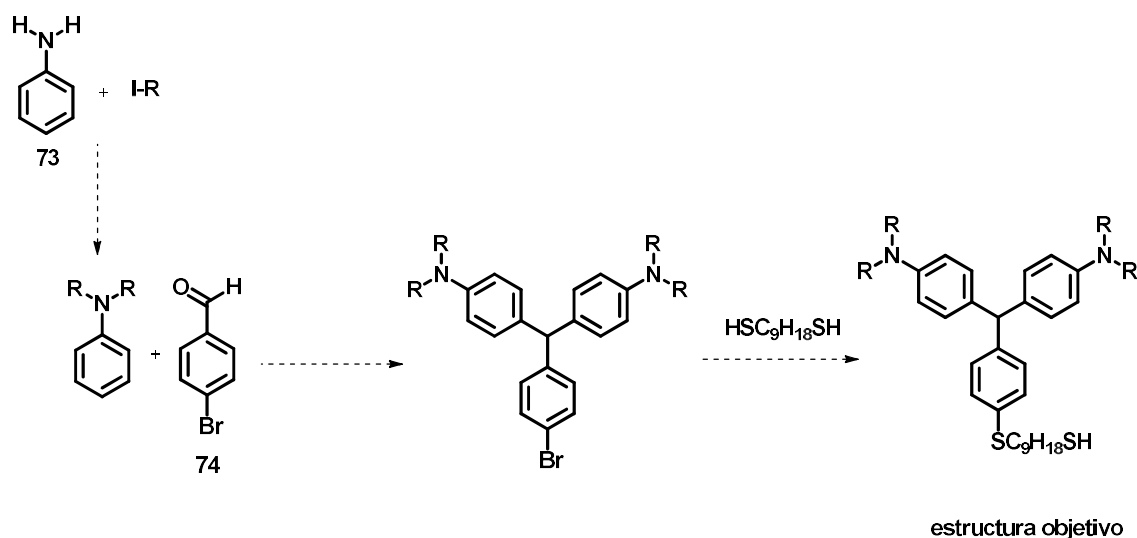


Figura 50. Diseño del ligando conteniendo triarilmetano.

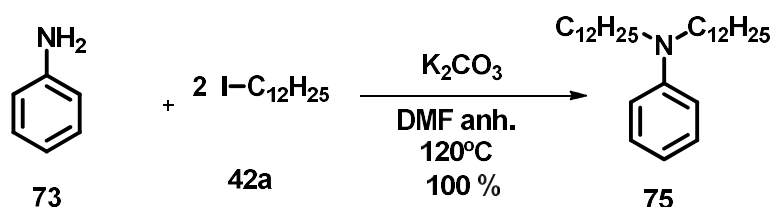
La síntesis del ligando conteniendo triarilmetano se intentó realizar a través de dos aproximaciones diferentes, la primera (aproximación 1, Esquema 42) preparando primero el *core* de triarilmetano y después añadiendo la cadena con un tiol terminal y la segunda (aproximación 2, Esquema 46, *vide infra*) invirtiendo el orden, introduciendo la cadena con el tiol en un precursor del triarilmetano, previamente a su formación.



Esquema 42. Aproximación 1: Síntesis de triarilmetano conteniendo un tiol primario en su estructura.

Inicialmente se pensó en trabajar con anilinas sustituidas con cadenas largas tanto hidrocarbonadas como polifluoradas, con el fin de poder aportar hidrofobicidad al material final y de alguna manera ahuyentar las bacterias, las cuales sobreviven en medios acuosos.

Se empezó la primera ruta sintética, siguiendo la aproximación 1, con la alquilación de la anilina utilizando 3.75 equivalentes del 1-yodododecano, en presencia de una base débil como es el K_2CO_3 y utilizando como disolvente DMF. La DMF es un disolvente orgánico polar aprótico con un alto punto de ebullición ($153\text{ }^\circ\text{C}$) que facilita las S_N2 . Gracias a este elevado punto de ebullición se pudo llevar a cabo la reacción a $120\text{ }^\circ\text{C}$, obteniendo rendimientos cuantitativos de **75** (Esquema 43).

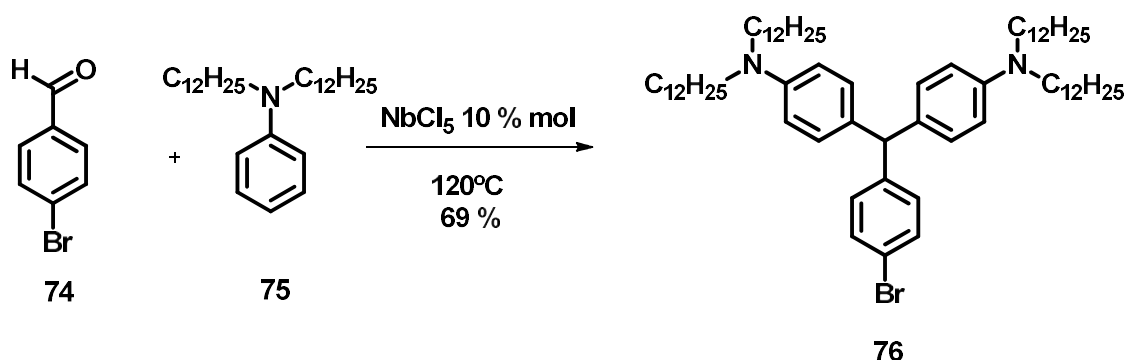


Esquema 43. Síntesis de la *N,N*-didodecil anilina, **75**.

Una vez obtuvimos el derivado de anilina **75**, el siguiente paso fue formar el triarilmetano, para ello, se siguió la misma metodología utilizada en el capítulo anterior para preparar el *core* de triarilmetano, la condensación de Bayer. En este caso se utilizó el *p*-bromobenzaldehído (**74**) con la idea de introducir en la posición bromada una cadena larga acabada en tiol.

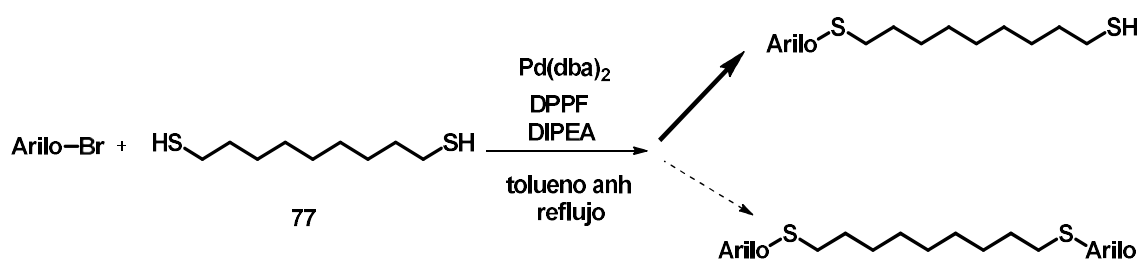
Así pues se procedió a sintetizar el triarilmetano en presencia $NbCl_5$ como catalizador a través de una reacción sin disolvente, partiendo del derivado de anilina **75** y *p*-bromobenzaldehído (**74**) a $120\text{ }^\circ\text{C}$. El seguimiento de la evolución de esta reacción se realizó por $^1\text{H-RMN}$. La señal a 9.92 ppm correspondiente al protón aldehídico de **74** desaparecía con el tiempo a la vez que aparecía la señal del protón central del triarilmetano a 5.29 ppm. La purificación del producto **76** se llevó a cabo a través de cromatografía en columna de gel de sílice. Dado que el derivado de anilina **75** y el producto final **76** tenían un R_f muy similar, se empezó la purificación utilizando como eluyente hexano puro, eluyendo únicamente la *N,N*-didodecilanilina (**75**). Después, se

incrementó la polaridad del eluyente utilizando una mezcla de hexano:Et₂O (95:5) para obtener el triarilmetano **76** con un 69% de rendimiento (Esquema 44).



Esquema 44. Síntesis del triarilmetano **76**.

El último paso que debíamos realizar para finalmente obtener nuestro ligando objetivo, era el de adicionar una cadena larga ditiolada sobre el triarilmetano **76** (aproximación 1). Para ello se utilizó el 1,9-nonanoditiol (**77**) con la idea de realizar un acoplamiento catalítico sobre el C_{sp2}-Br por uno de los dos tioles primarios de **77**, quedando así libre el otro tiol de la punta contraria de la cadena. Para evitar la formación de dímeros por doble sustitución (Esquema 45), se adicionó gota a gota (una gota cada 5 segundos) una solución diluida de 1 equivalente del bromuro de arilo **76** disuelto en tolueno anhidro sobre una solución de 5 equivalentes de la cadena ditiolada, mezclada previamente con DIPEA, DPPF y Pd(dba)₂ en tolueno anhidro. El gran exceso de cadena ditiolada estaba pensado para obtener exclusivamente la mono sustitución.

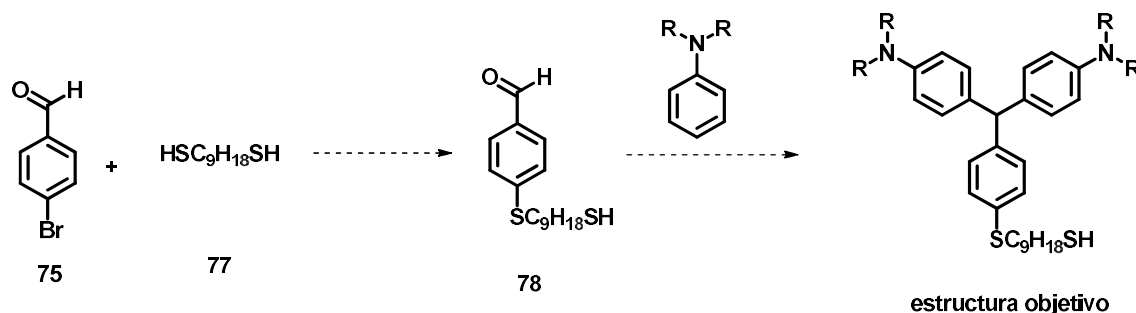


Esquema 45. Posibles productos de la reacción entre el bromuro de arilo con 1,9-nonaditiol.

Los resultados no fueron los esperados, por dos posibles razones: por un lado, debido a la existencia de posibles impedimentos estéricos entorno al átomo de bromo del

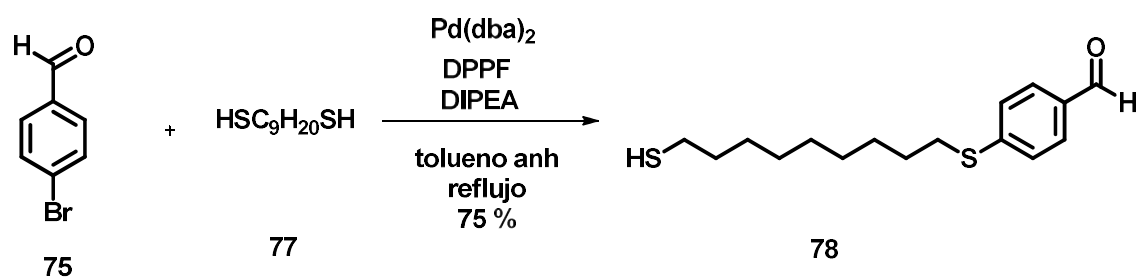
triarilmetano dificultando la adición oxidativa sobre el paladio y/o por otro lado, al envenenamiento del paladio causada por las aminas del triarilmetano.

Por este motivo, se decidió intentar sintetizar el ligando del triarilmetano por otra vía (aproximación 2, Esquema 46).



Esquema 46. Aproximación 2: Síntesis de triarilmetano conteniendo un tiol primario en su estructura.

Esta vez la idea era llevar a cabo primero la reacción del *p*-bromobenzaldehído (**75**) con el 1,9-nonanoditiol (**77**) siguiendo la misma metodología explicada anteriormente. El bromuro de arilo (**75**) se adicionó gota a gota sobre la mezcla de la cadena ditiolada con el resto de reactivos y catalizadores necesarios (Esquema 47).



Esquema 47. Síntesis del compuesto **78**.

El seguimiento de esta reacción por $^1\text{H-RMN}$ fue simple gracias a la pérdida de simetría en la cadena ditiolada (**77**). En la Figura 51 se puede observar este hecho claramente con el aumento de señales en la parte alifática del espectro de $^1\text{H-RMN}$ de la molécula **78**. Concretamente aparecían dos tripletes nuevos a 2.68 y 3.01 ppm correspondientes a las señales del tiol libre y a los protones del carbono directamente enlazado al tioarilo, respectivamente (**SH** y **H₈** de **78**, Figura 51). Cabe decir que el cuadruplete que aparece a 2.53 ppm se mantiene ya que corresponde a los protones del carbono

metilénico contiguo al tiol libre, sin embargo su integración se redujo a la mitad respecto al resto de protones alifáticos (H₁₆ de la molécula **78** y H₂ de la molécula **77** en Figura 51). El compuesto **78** se obtuvo con un rendimiento del 75 % después de su purificación a través de una cromatografía en columna de gel de sílice.

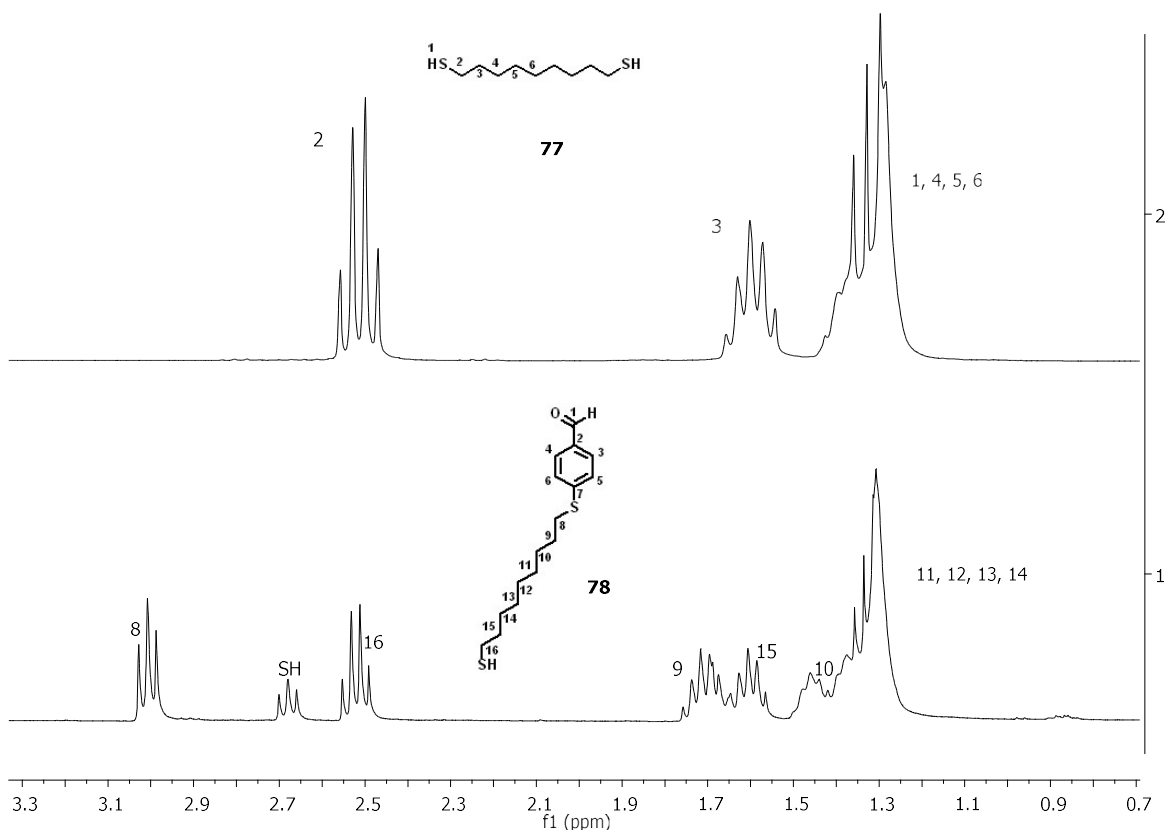
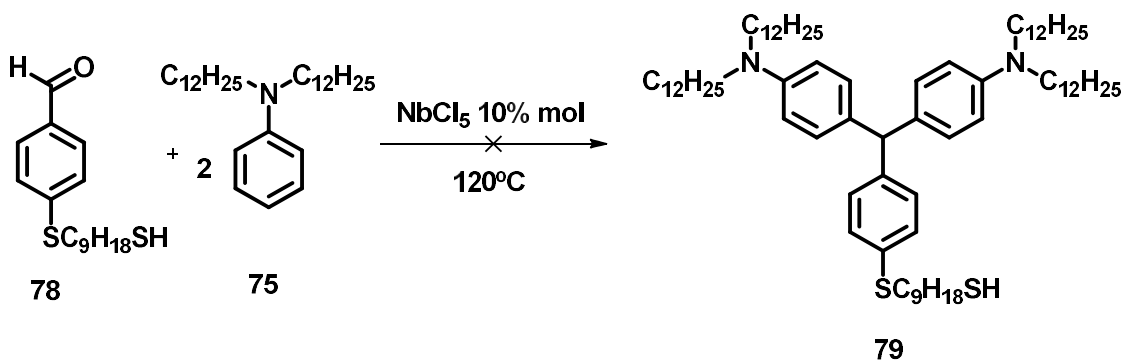


Figura 51. ¹H-RMN del 1,9-nonanoditiol (**77**) (arriba) y de la molécula **78** (abajo) (250 MHz, CDCl₃).

Seguidamente se procedió a realizar la síntesis del *core* del triarilmetano **79**, siguiendo la misma metodología ya comentada anteriormente; utilizando como catalizador el ácido de Lewis, NbCl₅, y sin disolvente a 120 °C (Esquema 48).



Esquema 48. Intento de formación del triarilmetano **79**.

Lamentablemente esta reacción dio lugar a una mezcla de productos que no se pudieron separar. Posiblemente, debido a la tiolisis del NbCl_5 producida por parte del tiol libre, destruyendo de esta manera el catalizador. Otras posibilidades podrían ser la formación de productos procedentes del ataque nucleofílico del tiol sobre el aldehído (creando en el medio de reacción tiocetales), además de la esperada reacción de sustitución electrófila aromática para la creación del *core* de triarilmetano. En el espectro de resonancia de ^1H -RMN del crudo de reacción (Figura 52), se pueden observar cuatro picos diferentes en el rango de 5.30-4.70 ppm, que corresponden a 4 productos diferentes conteniendo un protón bencílico. Cabe decir que este tipo de compuestos con cadenas tan largas, son difíciles de aislar vía columna cromatográfica.

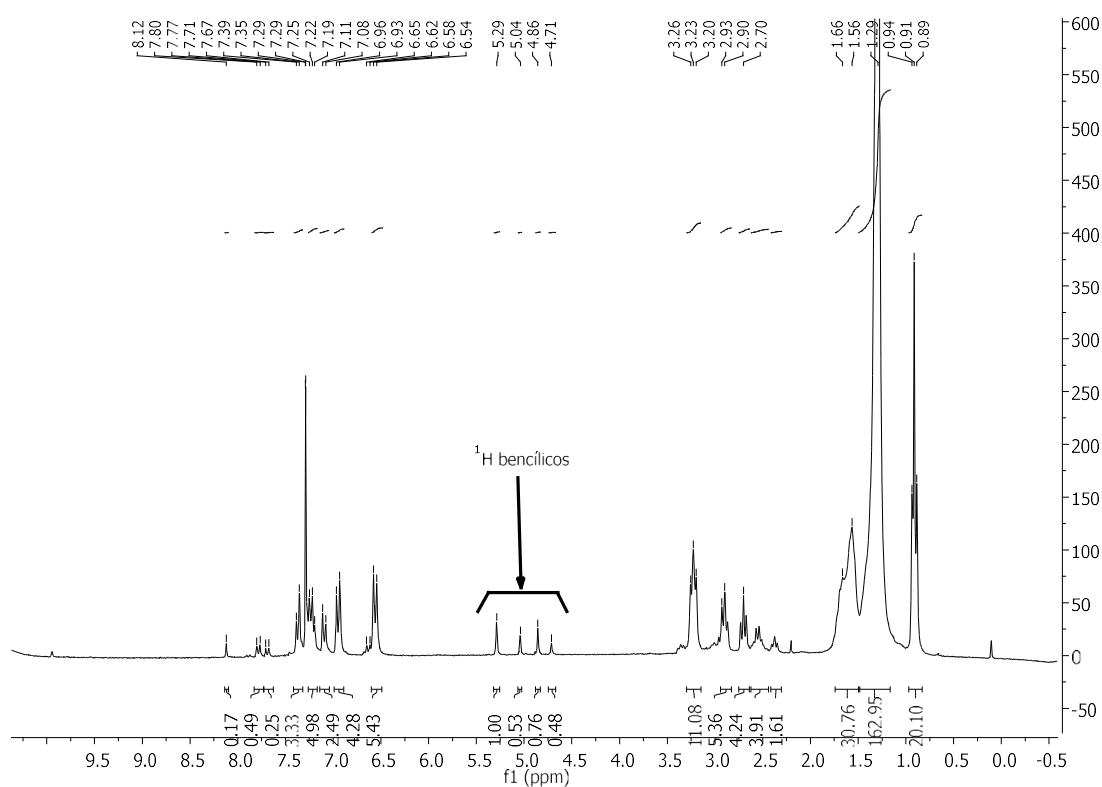


Figura 52. ^1H -RMN de la reacción para obtener el triarilmetano **79** (Equema 48) después de realizar el *work-up* (250 MHz, CDCl_3).

Paralelamente y siguiendo la línea de trabajo con cadenas polifluoradas para dar propiedades hidrofóbicas a nuestros materiales, se quiso introducir cadenas polifluoradas en el *core* de triarilmetano. Para ello basándonos en la aproximación 1 y 2 se alquiló la anilina (**73**) utilizando 3.75 equivalentes del yoduro de *1H,1H,2H,2H*-perfluorooctilo (**42c**) en DMF anhidro y 120°C en presencia de K_2CO_3 . Después de 16 h

de reacción sólo se obtuvo la monoalquilación de la anilina (**81**), pero además tanto por cromatografía en capa fina como por ^1H -RMN se observó que se había consumido todo el yoduro polifluorado (**42c**) y apareció un nuevo compuesto derivado de la DMF utilizada como disolvente. La DMF se hidrolizaba en presencia de base a altas temperaturas para dar lugar a dimetilamina y ácido fórmico. El ácido en medio básico reaccionó con el yoduro polifluorado para dar lugar al formiato **80** cuyos protones se señalan en el espectro del crudo de reacción (Figura 53).

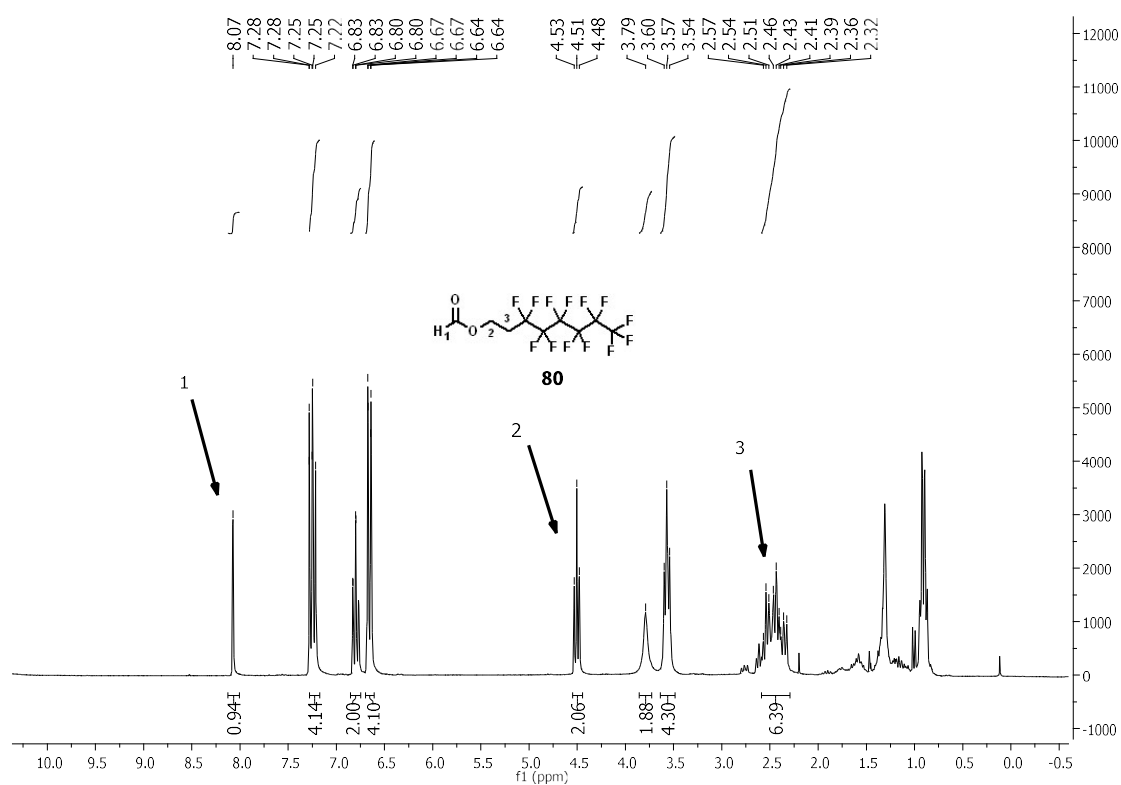
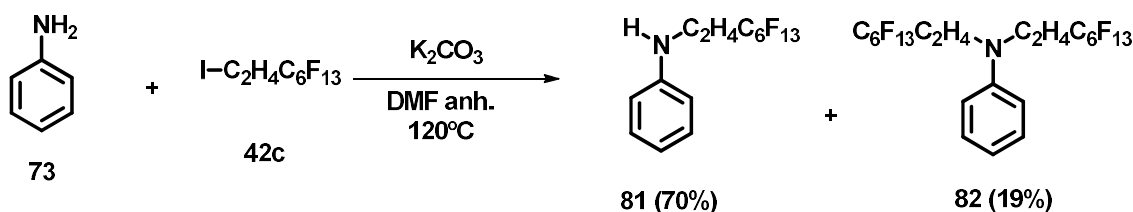


Figura 53. Crudo de reacción de la formación del derivado de anilina polifluorada **82** (250 MHz, CDCl_3).

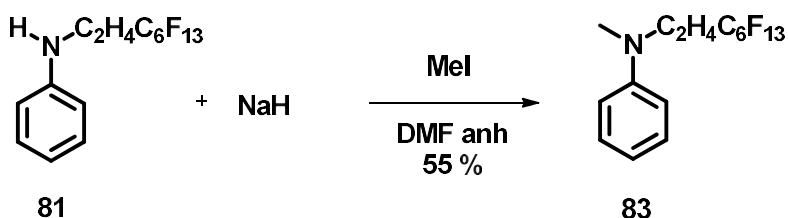
Para fomentar la formación de la anilina disustituida, se añadieron 1.2 equivalentes más del yoduro polifluorado (**42c**) obteniendo, después de 24 horas más de reacción, una mezcla de productos de los derivados de anilina mono y disustituida, **81** y **82** respectivamente, la cual fue purificada via columna cromatográfica utilizando como eluyente un gradiente de hexano (100) a hexano: Et_2O (9:1), con unos rendimientos del 70% y 19%, respectivamente (Esquema 49). Cabe decir que no fue posible de purificar 100% la anilina monoalquilada por que siempre quedaban trazas del compuesto

secundario de adición del ácido fórmico al yoduro polifluorado (**80**) formado durante la reacción.



Esquema 49. Reacción de alquilación de la anilina con un yoduro polifluorado.

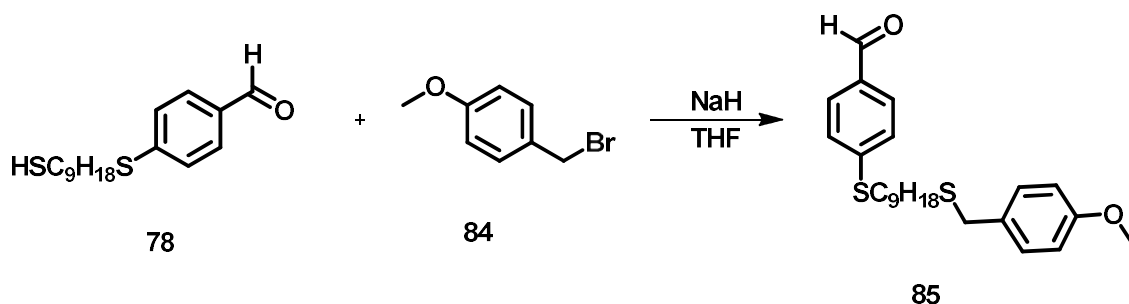
Para sacar provecho de la anilina monoalquilada (**81**), se procedió a metilarla con 1.8 equivalentes de yoduro de metilo en DMF anhidro utilizando como base NaH a 0°C , obteniendo el producto **83** con un rendimiento del 55 % después de purificarlo via cromatografía en columna de gel de sílice (Esquema 50).



Esquema 50. Síntesis de la anilina polifluorada **83**.

A pesar de que obtuvimos estos derivados de anilina, decidimos no usarlos para la formación de los TAMs con el derivado de tiol ya que en experimentos previos hemos descrito que no nos es posible su obtención. Además, debido a la tediosa purificación de este tipo de anilinas con cadenas largas, no se volvieron a utilizar más adelante. En su lugar se utilizó la *N,N*-dimetilanilina.

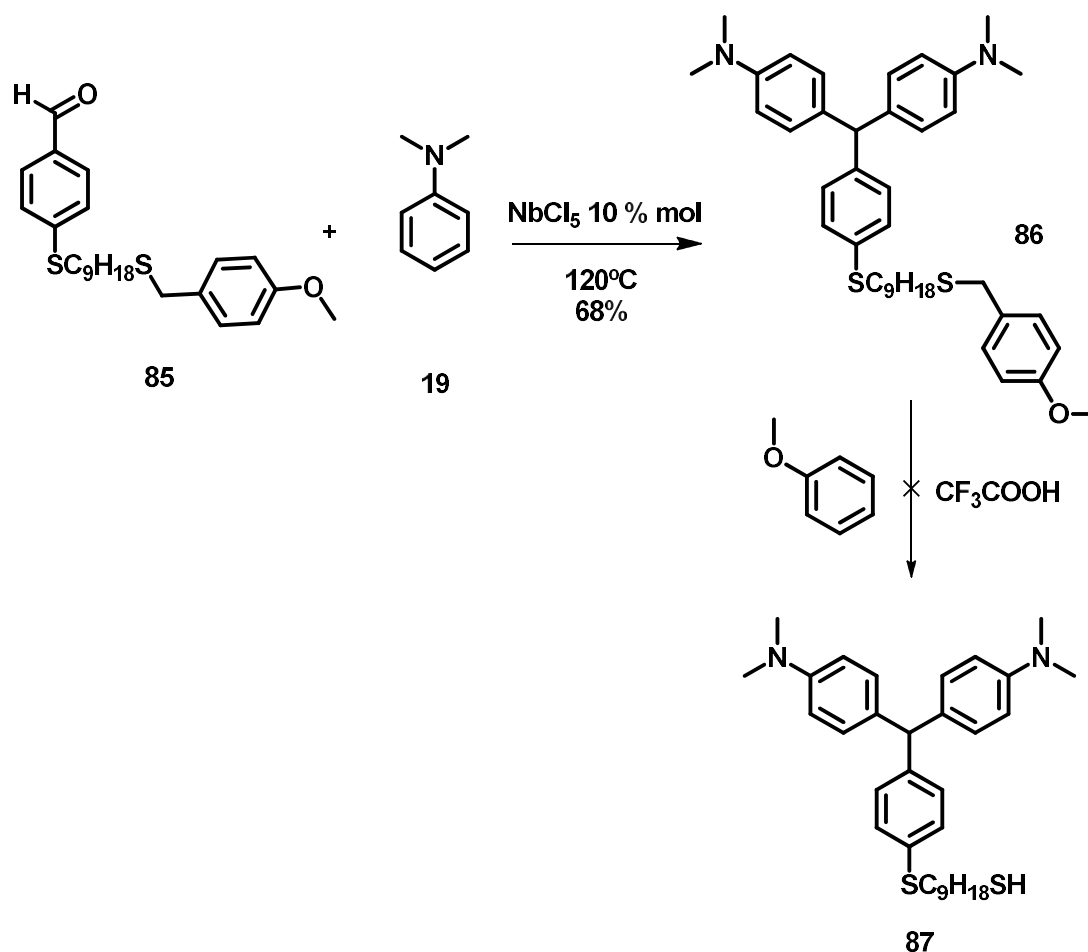
Para solventar el problema de la formación del *core* de triarilmetano en presencia de tiol libre, una posibilidad era la protección de este grupo funcional del derivado de benzaldehído **78**. Bajo atmósfera inerte y utilizando 1.5 equivalentes de 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (**84**) en presencia de NaH y dejando reaccionar una noche a temperatura ambiente (Esquema 51), se obtuvo el derivado de benzaldehído protegido **85**. La purificación por columna cromatográfica en gel de sílice de este compuesto no fue posible por lo que se decidió llevar a cabo el siguiente paso con la fracción más pura posible de **85**.



Esquema 51. Protección del tior; formación del derivado de benzaldehído **85**.

El siguiente paso fue la formación del *core* de triarilmetano haciendo reaccionar el derivado de benzaldehído **85** con 3 equivalentes de la *N,N*-dimetilamina (**19**) en presencia del catalizador NbCl_5 (10 % mol) a 120°C . Pudiéndose purificar exitosamente vía cromatografía en columna de gel de sílice nuestro derivado de triarilmetano **86** con un rendimiento del 68 %.

Seguidamente se ensayó la desprotección de **86** sumergiéndolo en una solución de 0.1 mL de anisol en 1 mL de ácido trifluoroacético a 50°C .¹¹⁸ Lamentablemente al someter el triarilmetano protegido **86** a dichas condiciones, éste descompuso dando lugar a una mezcla compleja de productos (Esquema 52).



Esquema 52. Síntesis del compuesto **86** e intento de síntesis del compuesto **87**.

Otra aproximación que se quiso estudiar fue la formación del *core* de triarilmetano teniendo una amina primaria en la posición *para* del carbono central (Figura 54), de esta manera cabía la posibilidad de introducir cadenas con carbonos electrófilos sobre el triarilmetano a través de la reacción con la amina primaria. Una posibilidad era añadir un diyoduro de tal manera que quedara un yodo en el carbono terminal, de la otra punta de la cadena, susceptible a reaccionar a través de una $\text{S}_\text{N}2$ con el 1,9-nonanoditiol (**77**) (Esquema 53).

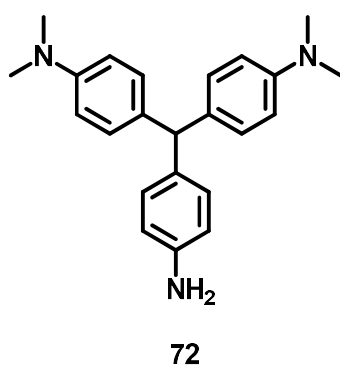
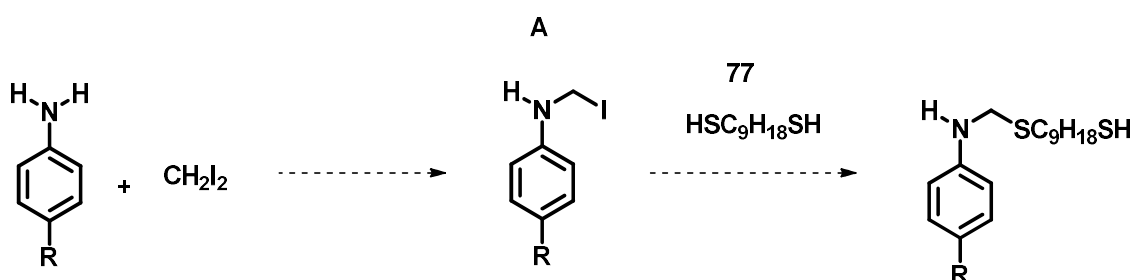


Figura 54. Triarilmetano con una amina primaria en la posición *para* del carbono central.



Esquema 53. Propuesta de introducción de una cadena larga ditiolada sobre un derivado de anilina.

Inicialmente la idea de provó utilizando la anilina (**73**).

Ésta síntesis podía derivar en la polimerización del intermedio **A** dando lugar a una cadena de anilinas conectadas entre sí (Figura 55), por lo que era sumamente importante jugar con los equivalentes de la anilina y del diyoduro utilizado.

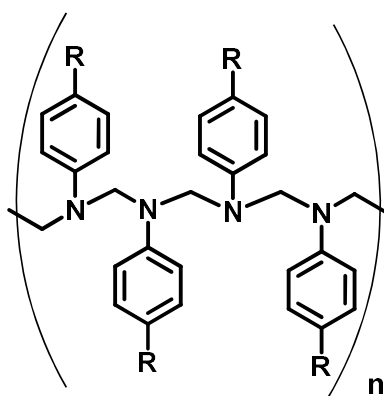
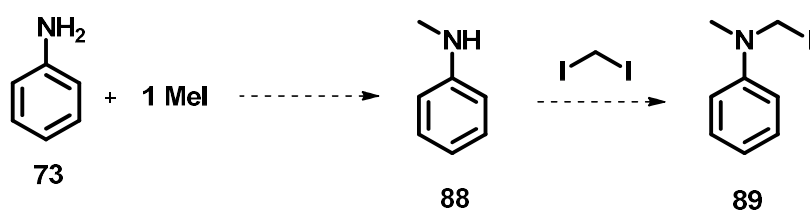


Figura 55. Polimerización de la anilina **A** con yoduros terminales (Esquema 53).

Entonces, se procedió a mezclar la anilina comercial con 1 equivalente de K_2CO_3 y 1 equivalente de CH_2I_2 en acetonitrilo anhidro. La mezcla se dejó reaccionar a

temperatura ambiente durante 3 horas sin observar ningún tipo de reacción a través de cromatografía en capa fina. La temperatura del montaje se elevó a 50°C y se dejó reaccionar la mezcla durante 24 h, sin observarse formación del producto final. Entonces, siguiendo las condiciones utilizadas para la síntesis de las anilinas dialquiladas comentadas en párrafos anteriores, se intentó hacer la misma síntesis en presencia de DMF anhidra a 120°C. Tras unos minutos de reacción, se formó un sólido polimérico solamente soluble en DMF y DMSO. Para evitar esta polimerización, se repitió la reacción en DMF a temperatura ambiente. Después de 1 hora y media nada había reaccionado, así que se aumentó la temperatura a 50°C obteniendo la polimerización comentada anteriormente al poco tiempo de reacción.

Para evitar la polimerización, se intentó mono alquilar la anilina con yoduro de metilo, de esta manera se formaría una amina secundaria y evitaríamos la doble adición del diyoduro sobre la anilina (Esquema 54).

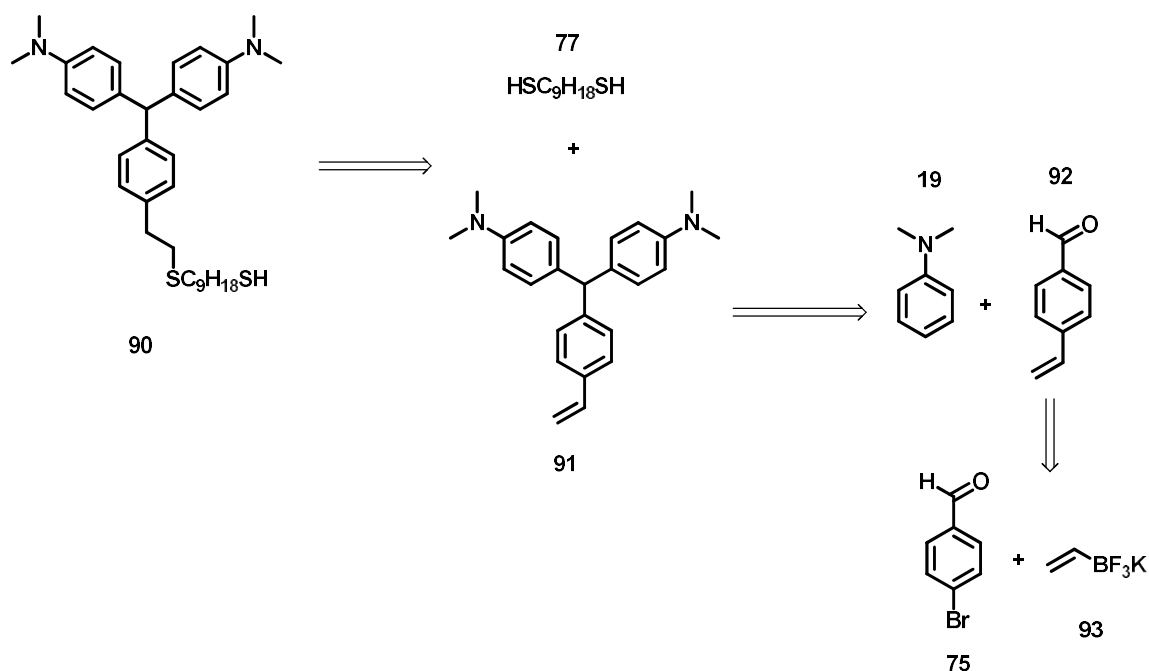


Esquema 54. Propuesta sintética para obtener **89**.

Se llevó a cabo la reacción sobre un baño de hielo y agua a 0°C, utilizando 1 equivalente de yoduro de metilo junto con 1 equivalente de NaH en DMF anhidro. Una vez se mezcló todo bajo agitación magnética, se añadió gota a gota una solución de la anilina (**73**) en DMF anhidro. La disolución final se dejó reaccionar obteniendo una mezcla del producto de partida (**73**), anilina monoalquilada (**88**) y anilina dialquilada (**19**).

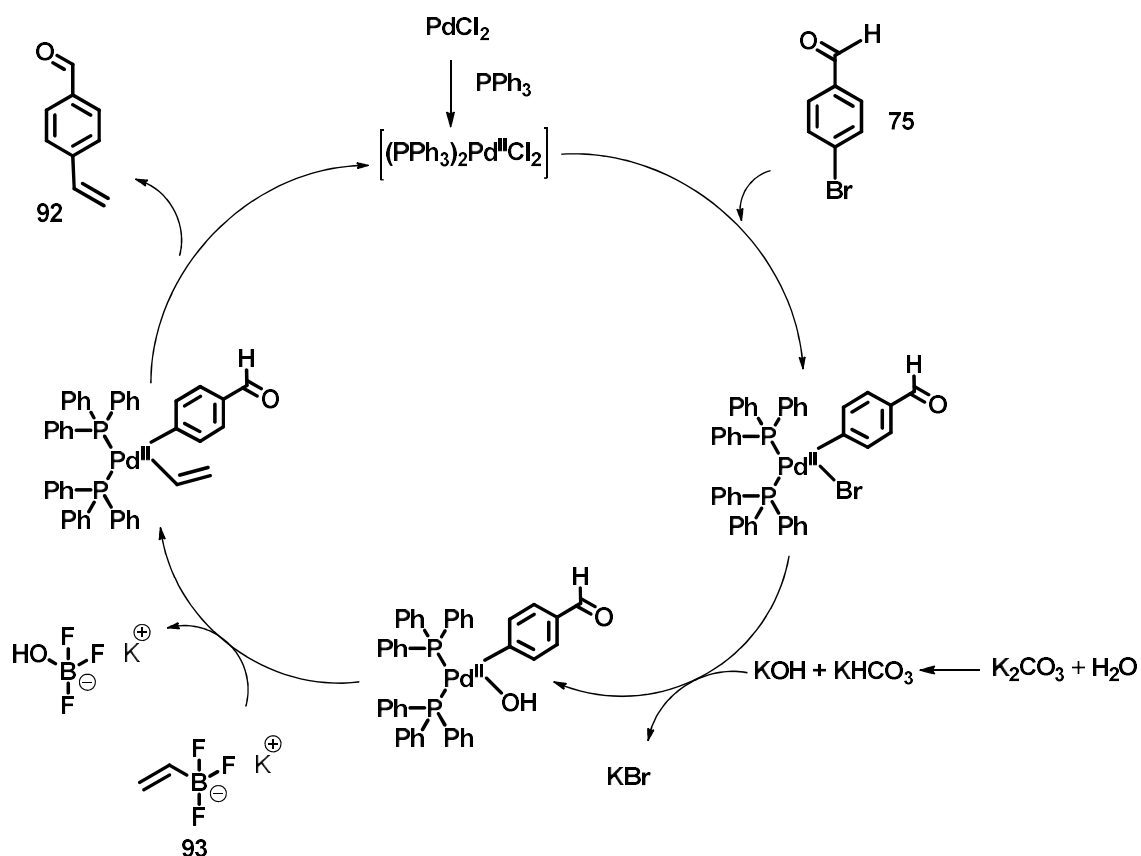
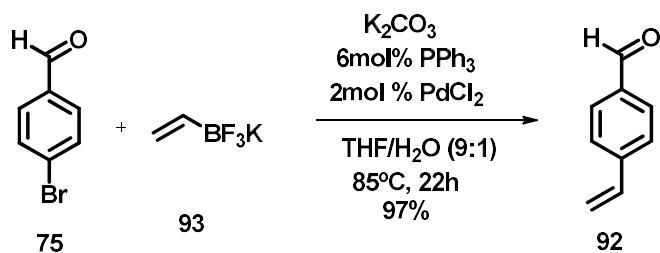
Dado que esta aproximación parecía compleja y no dio resultados positivos se decidió abandonarla.

Finalmente y después de una exhaustiva búsqueda bibliográfica, se consiguió dar con una metodología que nos permitió obtener el compuesto deseado (Figura 50). La ruta retrosintética se puede ver en el Esquema 55.



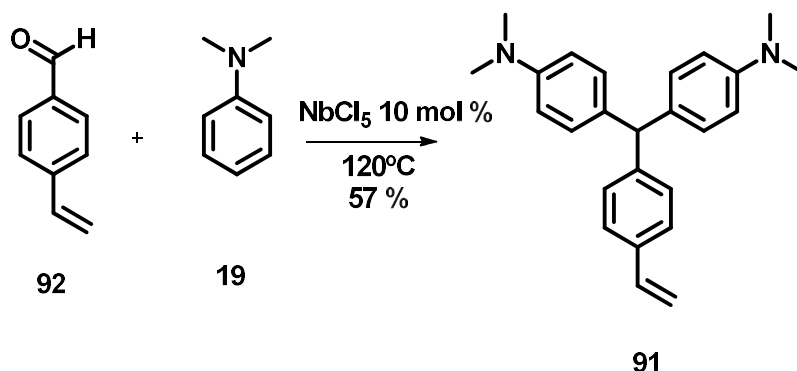
Esquema 55. Ruta retrosintética para la formación del triarilmetano objetivo **90**.

Siguiendo la metodología de Molander *et. al.*¹¹⁹ se procedió a realizar una reacción de *cross-coupling* Suzuki-Miyaura con 1 equivalente de alqueniltrifluoroborato de potasio (**93**) y otro del *p*-bromobenzaldehído (**75**), en presencia de PdCl₂ (2 % mol), PPh₃ (6 % mol), y utilizando como base 3 equivalentes de Cs₂CO₃ en una mezcla de THF/H₂O (9:1) a 85°C, obteniendo después de 22 horas el producto final (**92**) con un 85% de rendimiento. Debido al coste del Cs₂CO₃ en comparación con el K₂CO₃, se decidió ensayar de nuevo la reacción utilizando como base este último, obteniendo como rendimiento de reacción un 97% bajo las mismas condiciones (Esquema 56). En el Esquema 56 se muestra el mecanismo propuesto para este tipo de reacciones.



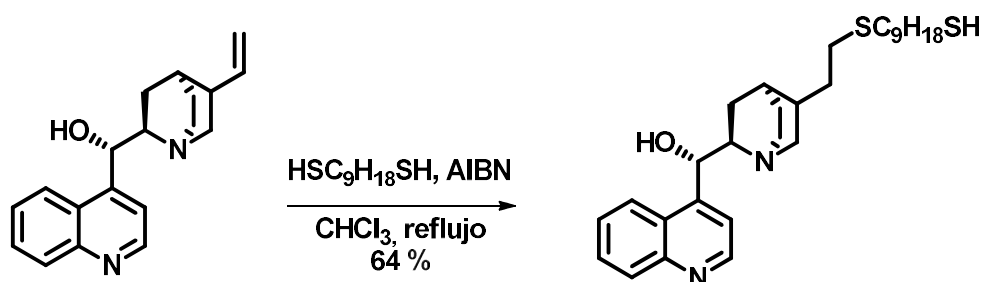
Esquema 56. Reacción de *cross-coupling* Suzuki-Miyaura entre el alqueniltrifluoroborato de potasio (**93**) y el *p*-bromobenzaldehído (**75**) y ciclo catalítico.¹¹⁹

Seguidamente se procedió a la formación del *core* del triarilmetano **91**, mezclando **92** y la *N,N*-dimetilnilina, utilizando las mismas condiciones citadas anteriormente en esta tesis, obteniendo un sólido amarillento con un 57% de rendimiento, tras ser purificado vía cromatografía en columna de sílice-gel utilizando como eluyente una mezcla de hexano y dietil éter (8:1) (Esquema 57).



Esquema 57. Formación del derivado de triarilmetano **91**.

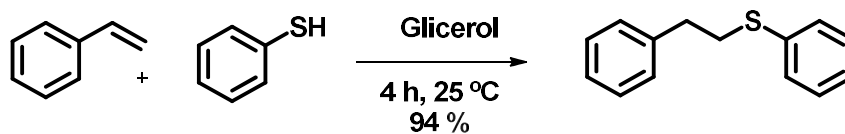
El último paso a realizar era la adición anti-Markovnikov del tiol sobre el doble enlace. En nuestro grupo de investigación, la Dra. Sandra Niembro¹²⁰ hizo reacciones de este tipo en condiciones radicalarias en presencia de AIBN, utilizando una cincona y el mismo ditiol de cadena larga **77**, obteniendo rendimientos moderados alrededor del 60 % (Esquema 58).



Esquema 58. Reacción de una cincona con el 1,9-nonanoditiol (**77**) en presencia de AIBN.¹²⁰

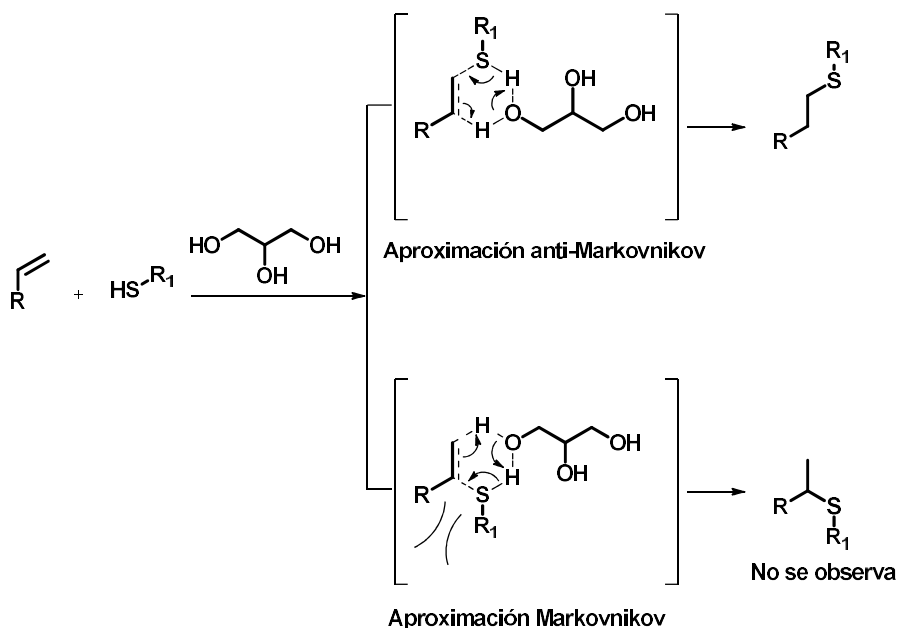
Por lo tanto, se decidió realizar el mismo procedimiento, pero en nuestro caso no llegó a funcionar, ya que se pudo observar tanto por capa fina como por ¹H-RMN, que el *core* de triarilmetano descomponía dando otros compuestos difícilmente reconocibles. Posiblemente se podría formar un radical sobre el *core* del triarilmetano, identificado previamente en publicaciones científicas, y que derivaba en una mezcla de compuestos difícil de identificar y de separar.¹²¹

Otra metodología descrita por G. Perin *et. al* consiste en adicionar un tiol sobre un doble enlace únicamente utilizando glicerol como disolvente (Esquema 59).¹²²



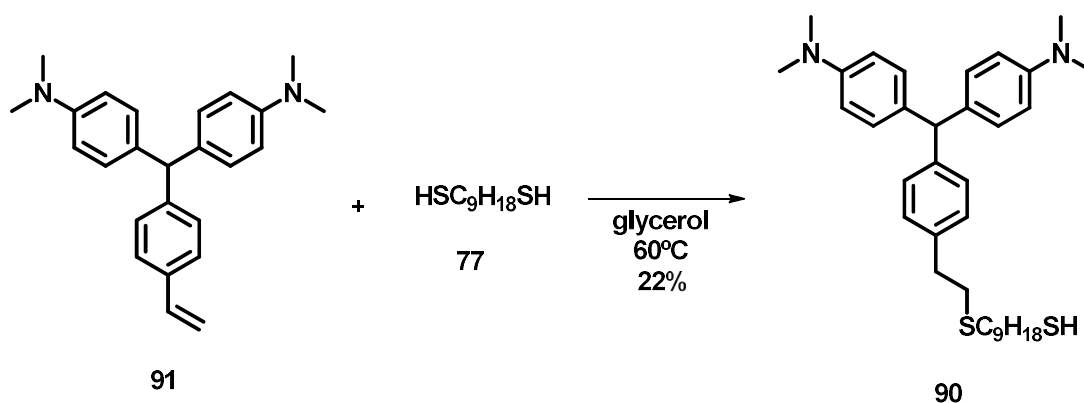
Esquema 59. Reacción de adición de un tiol sobre un doble enlace en presencia de glicerol.¹²²

Según este artículo, el mecanismo de esta adición pasa por un estado de transición polar que da lugar a la adición anti-Markovnikov debido a impedimentos estéricos (Esquema 60).



Esquema 60. Mecanismo polar de adición de un tiol sobre un doble enlace en presencia de glicerol.¹²²

Siguiendo estas condiciones, conseguimos preparar nuestra molécula objetivo **90**, obteniendo una fracción pura con un 22% de rendimiento después de una tediosa cromatografía en columna en gel de sílice con un eluyente de polaridad creciente de hexano: Et₂O (8:1) a Et₂O 100% (Esquema 61).



Esquema 61. Formación del triarilmetano objetivo **90**.

El seguimiento de esta reacción se llevó a cabo por ^1H -RMN; en los espectros se pudo observar la desaparición de los picos pertenecientes a los protones olefínicos de **91** (a 5.74 ppm y 5.23 ppm pertenecientes al protón *cis* y *trans* respecto al átomo de hidrógeno bencílico, respectivamente) y la aparición de dos señales alifáticas alrededor de 2.89 - 2.72 ppm, correspondientes a los protones de los metilenos generados tras la adición (protones 11, 12 de **90** en Figura 56). Además, también se observa un efecto en las señales de los protones pertenecientes al anillo aromático enlazado al vinilo, ya que la señal del protón 9 de **91** se desplaza a campos más altos en la moléculas **90**, llegándose a sobreponer sobre la señal del protón 8 que permanece inalterado (Figura 56).

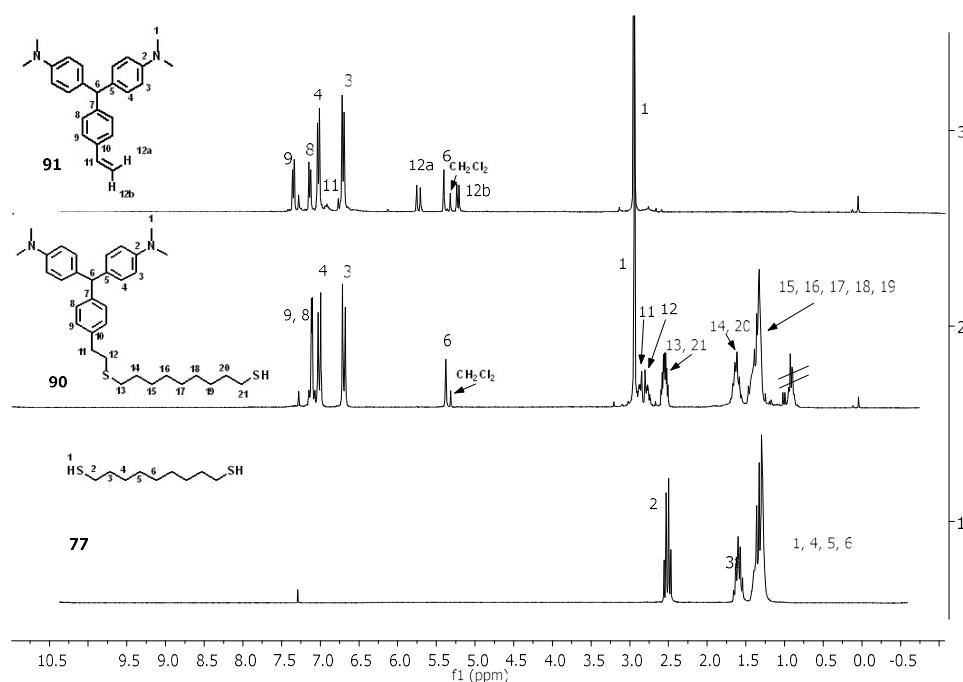


Figura 56. Espectros de ^1H -RMN en CDCl_3 de las moléculas **91**, **90** y **77**, de arriba a abajo (360 MHz, CDCl_3).

Durante la purificación del crudo de reacción, además de obtener la molécula objetivo **90**, también aislamos dos productos más. Por un lado un triarilmetano conteniendo un grupo aldehído y sin cadenas hidrocarbonadas en su estructura (**94**) y por otro lado un triarilmetano con un grupo alcohol y con una cadena hidrocarbonada en su estructura (**95**) con un 5 % y 10 % de rendimiento, respectivamente (Figura 57). Estos compuestos fueron también totalmente caracterizados, aunque su mecanismo de formación nos es desconocido.

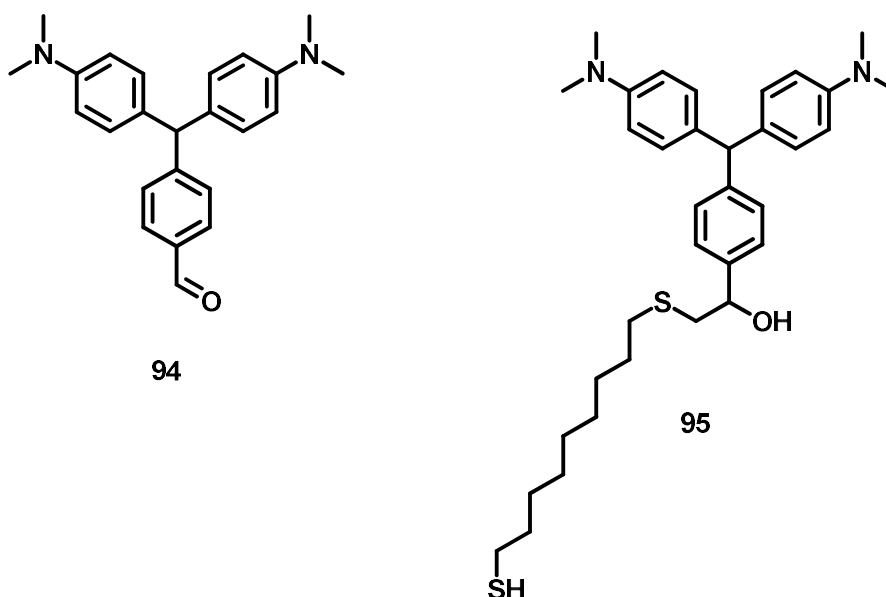


Figura 57. Subproductos aislados en la reacción de formación de la molécula objetivo **90**.

10.1.2 Síntesis del ligando antibiótico derivado del eugenol

Otro de los antibióticos seleccionados para preparar ligandos estabilizantes de nanopartículas de plata, es el eugenol (Figura 58). Es un líquido oleoso de color amarillo pálido extraído de ciertos aceites esenciales, especialmente del clavo de olor, la nuez moscada y la canela. Se emplea como antiséptico y anestésico local. Aprovechando que su estructura contiene un doble enlace, nos propusimos aplicar la misma metodología que se realizó para obtener el ligando derivado de triarilmetano, para así obtener el ligando de eugenol objetivo **96**.

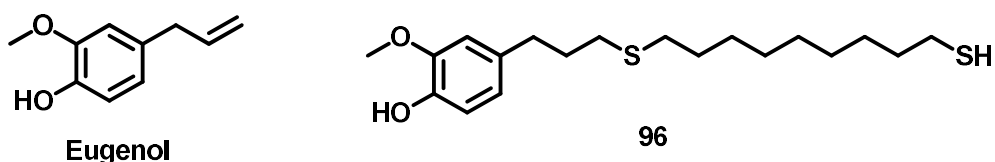


Figura 58. Eugenol y su derivado, diseñado como ligando estabilizante (**96**).

Como se ha comentado anteriormente en la reacción ensayada con el derivado de triarilmetano se obtuvieron productos de su oxidación, por lo cual decidimos llevar a cabo la reacción bajo atmósfera de argón y desgasando previamente el glicerol, para evitar los productos secundarios formados anteriormente (productos derivados de posibles reacciones radicalarias). Así que mezclamos en un schlenk de 10 mL y bajo una atmósfera de argón, el eugenol con 3 equivalentes de 1,9-nonanoditiol (**77**) y 6 mL de glicerol desgasado. Una vez que la mezcla alcanzó los 80 °C, se fue monitorizando cada hora por capa fina y ^1H -RMN, observando sólo los productos de partida. Por lo tanto se decidió dejar la reacción toda la noche. Viendo que al cabo de 24 horas de reacción no había ninguna evolución, se decidió abrir al aire el montaje, obteniendo al cabo de una hora la conversión total al no observarse por ^1H -RMN ningún pico perteneciente al grupo alilo del producto de partida (eugenol). Tras una purificación por columna cromatográfica (Hex:Et₂O, 2:1), obtuvimos un sólido blanco que correspondía a la molécula objetivo **96** con un 85 % de rendimiento. Además también se obtuvo una fracción más polar que pertenecía a la molécula formada por la doble adición de una molécula de 1,9-nonanoditiol sobre dos de eugenol (**77**) (8 % de rendimiento, **97**), la cual fue caracterizada completamente (Figura 59).

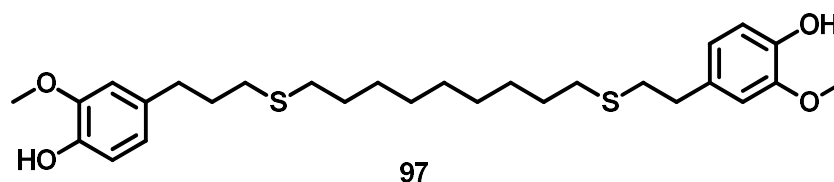


Figura 59. Molécula obtenida a partir de la adición de una molécula de 1,9-nonanoditiol sobre dos de eugenol (**77**), **97**.

10.1.3 Síntesis del ligando antibiótico derivado de la fluoroquinolona

Finalmente el último antibiótico que utilizamos para derivatizar y convertirlo en un ligando estabilizante de nanopartículas de plata fue la fluoroquinolona (Figura 60).

Las quinolonas son compuestos con estructura base de 2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona, con actividad antimicrobiana y con toxicidad selectiva. Generalmente los derivados de éstas más utilizados son las fluoroquinolonas, caracterizadas por tener un grupo fluoruro en el anillo central, normalmente en posición 6. Hoy en día existen fluoroquinolonas comerciales como la ciprofloxacina comercializadas como Cipro® (Figura 60).

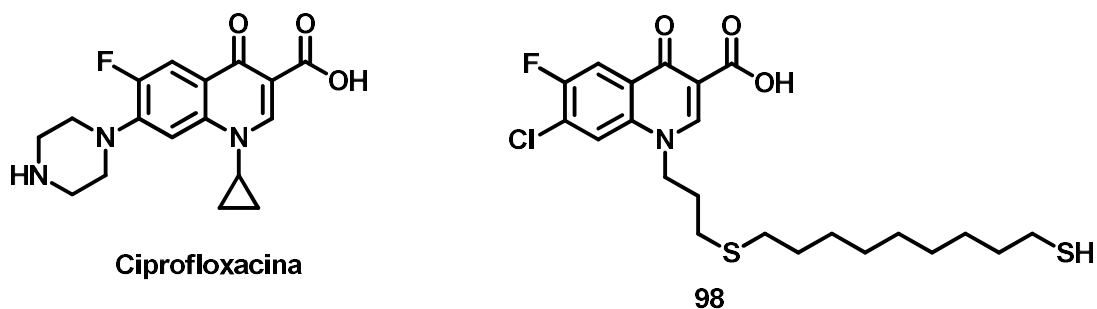
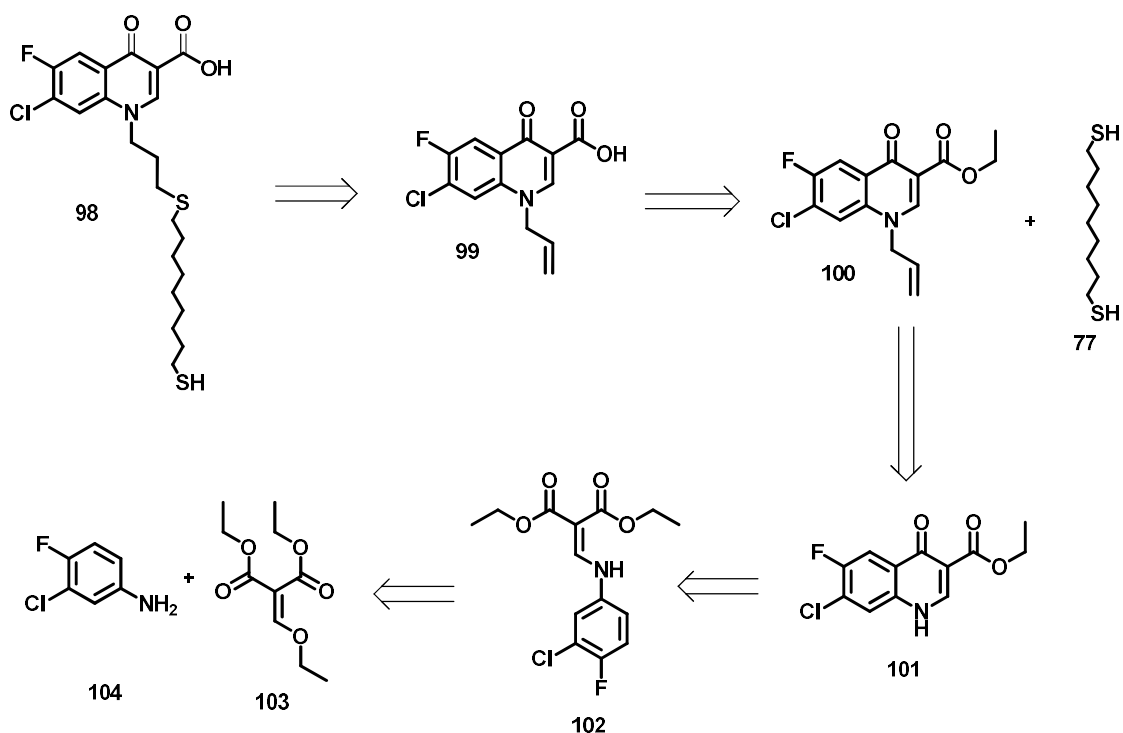


Figura 60. Ciprofloxacina y ligando diseñado como estabilizante de nanopartículas conteniendo un derivado de fluoroquinolona, **98**.

El esquema retrosintético que se diseñó para sintetizar esta molécula objetivo **98** se ha resumido en el Esquema 62.



Esquema 62. Ruta retrosintética para sintetizar el derivado de fluoroquinolona **98**

La fluoroquinolona **99** se sintetizó siguiendo una metodología clásica descrita por Hiroshi Koga *et. al.*¹²³ La primera etapa consistió en mezclar estequiométricamente dos compuestos comerciales como son la 3-cloro-4-fluoroanilina (**104**) y el 2-(etoximetilen)malonato de dietilo (**103**) sin añadir disolvente y elevando la temperatura de reacción a 120°C. Tras 2 horas de reacción se obtuvo un sólido blanco identificado como **102** (100 % de rendimiento), el cual era el resultado de una adición conjugada seguida de una eliminación de EtOH. Una vez se evaporó el etanol formado en la reacción, el crudo se disolvió en difenil éter. La mezcla se llevó a reflujo (258 °C); cabe decir que es de suma importancia llevar la reacción a reflujo para obtener buenos rendimientos. Después de 3 horas de reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, obteniendo el producto **101** (*core* de fluoroquinolona) en forma de un sólido blanco procedente de una S_EAr, tipo Friedel-Crafts intramolecular.

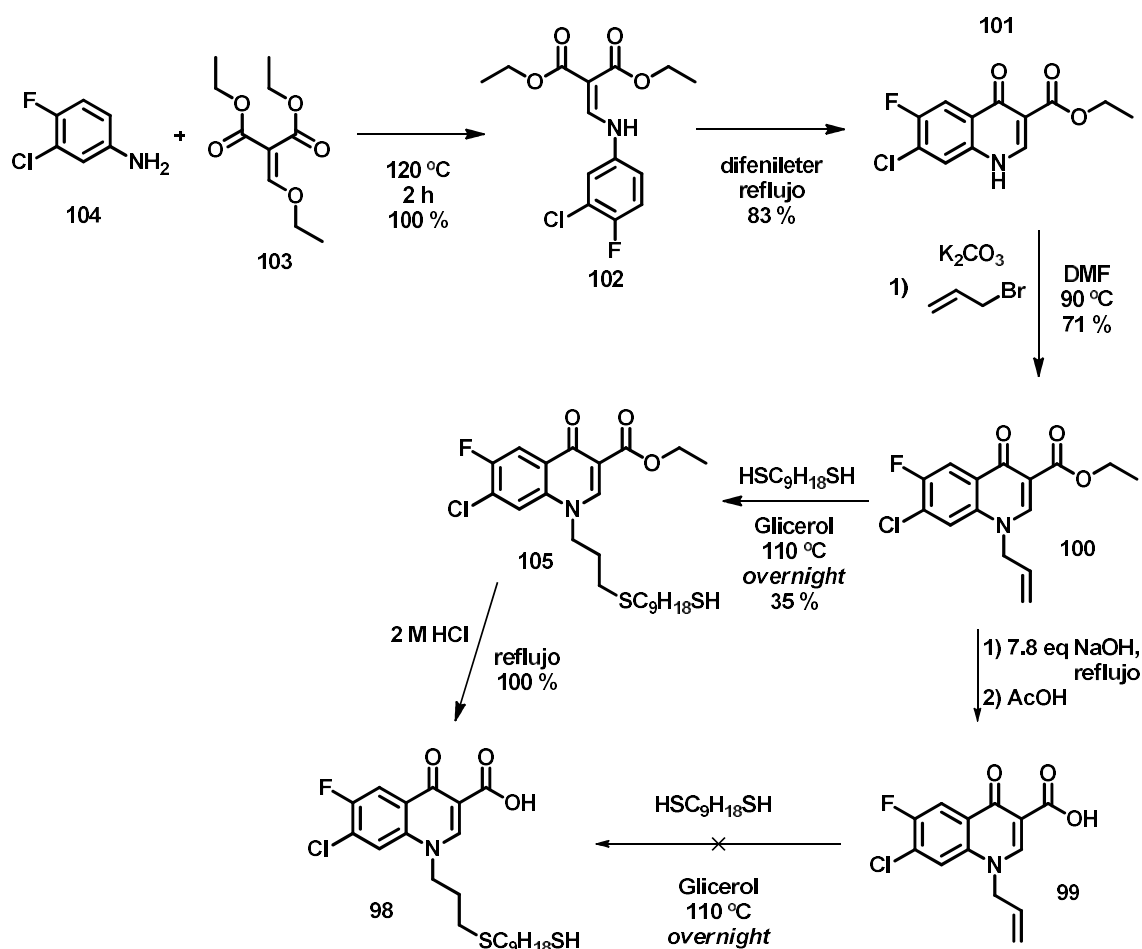
Después de filtrar el compuesto **101** y lavarlo con benceno, se procedió a derivatizar la fluoroquinolona añadiendo un grupo alilo en la amina secundaria cíclica, para así poder introducir posteriormente la cadena larga ditiolada **77**. Entonces, se mezcló **101** con 5 equivalentes de bromuro de alilo, 2.5 equivalentes de K₂CO₃ en DMF a 90°C. Después de 12 h de reacción, se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente. Se

hicieron extracciones con CH_2Cl_2 , la fase orgánica se secó y evaporó, obteniendo un crudo sólido marronoso el cual fue recristalizado con dietil éter para obtener **100** de forma cuantitativa.

Seguidamente se procedió a la hidrólisis del grupo éster de la molécula **100** en una solución acuosa de 7.8 equivalentes de NaOH a reflujo. Después de 2 horas la mezcla fue acidificada con AcOH. El sólido formado fue filtrado y lavado con agua. Así se obtuvo el compuesto **99** con un rendimiento del 100%.

Finalmente se intentó adicionar el ditiol de cadena larga **77** sobre el doble enlace terminal del compuesto **99** utilizando las mismas condiciones que las usadas anteriormente; trabajando con una mezcla de glicerol como disolvente y 1,9-nonanoditiol (**77**). Debido a la baja solubilidad del compuesto **99** causada por la presencia del grupo ácido, no se obtuvo el producto deseado.

Así que decidimos que el paso de la hidrólisis del éster fuera el último. Por lo tanto se hizo reaccionar el éster derivado de la fluoroquinolona **100** y lo mezclamos con 3 equivalentes de 1,9-nonanoditiol (**77**) utilizando como disolvente glicerol; esta vez **100** mostraba buena solubilidad. Una vez preparada la mezcla, la temperatura del baño calefactor se elevó a $110\text{ }^\circ\text{C}$. Después de una noche de reacción y una tediosa columna, debido a la presencia de la larga cadena y el tiol primario, se obtuvo un sólido amarillento que correspondía al éster derivado de fluoroquinolona **105** con un rendimiento del 35 % (Esquema 63). Este compuesto se añadió sobre una solución de 2 M HCl y se refluyó toda una noche, obteniendo finalmente con un 100 % de rendimiento el derivado de fluoroquinolona **98**. Se llevó a cabo una hidrólisis en medio ácido en lugar de en medio básico para evitar la desprotonación del tiol primario de la cadena hidrocarbonada, *ergo*, el posible ataque nucleófilo del tiolato formado sobre el carbonilo del ester del *core* de la fluoroquinolona (Esquema 63).



Esquema 63. Síntesis del ligando estabilizante de nanopartículas conteniendo fluoroquinolona 98.

10.2 Preparación de nanopartículas de plata estabilizadas con ligandos conteniendo antibióticos (AntiBio@AgNPs)

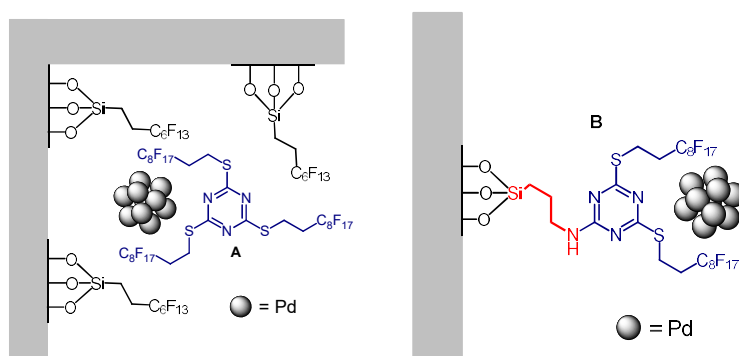
Una vez sintetizados los ligandos objetivo, procedimos a la preparación de las nanopartículas de plata (AgNPs) utilizando dichos ligandos como estabilizantes de las AgNPs.

10.2.1 Antecedentes del grupo en la preparación de NPs metálicas

Nuestro grupo de investigación cuenta con una extensa experiencia en la preparación de nanopartículas utilizando diferentes metales. Por ejemplo se han preparado PdNPs estabilizadas por la triazina polifluorada **A** (ver **A** en Esquema 64, 64 % contenido de F

en la molécula) (**Pd_{NP-A}**) con un tamaño medio de 2 nm de diámetro a partir de la reducción de Na₂[Pd₂Cl₆] con metanol a 60 °C, resultando un método muy reproducible a diferencia de otras aproximaciones descritas en la literatura. Estas NPs dieron resultados excelentes actuando como catalizadores heterogéneos en reacciones de Heck, Suzuki y Sonogashira, pudiéndose reutilizar hasta en cinco ciclos.¹²⁴

Las **Pd_{NP-A}** se soportaron en un gel de sílice fluorado comercial (**Pd_{NP-A-FSG}**) a través de débiles interacciones flúor-flúor. Este material fue utilizado como catalizador en reacciones del mismo tipo. Cuando se utilizó un 0.001% M de **Pd_{NP-A-FSG}** después de tres ciclos el TON acumulado fue de 265000.¹²⁵



Esquema 64. Izquierda: **Pd_{NP-A-FSG}**, derecha: **Pd_{NP-B}**.

Además, se prepararon NPs de Pd por reducción de Na₂Pd₂Cl₆ en presencia del estabilizante **B** (Esquema 64). El método resultó ser altamente reproducible dando lugar a NPs de un tamaño medio de 4 nm de diámetro. La reacción de Heck entre el yodobenceno y el acrilato de *t*-butilo se llevó a cabo bajo catálisis por **Pd_{NP-B}** (4 % Pd) y bajo irradiación de microondas reduciéndose los tiempos de reacción hasta 1.5 h sin pérdida aparente de actividad después de 6 ciclos (rdto. medio 95 %).¹²⁶

Por otra parte se han soportado nanopartículas metálicas en aerogeles. Los aerogeles más habituales son los derivados de sílice, obtenidos principalmente por la hidrólisis y condensación de derivados de tetrametoxi o tetraetoxiortosilicatos (TMOS, TEOS respectivamente) bajo catálisis ácida o básica, y posterior secado del gel húmedo por diversas técnicas, como por ejemplo el secado supercrítico (método aplicado por el grupo). El tratamiento de los geles húmedos durante su proceso de formación o una

vez formados (cosíntesis o postsíntesis) con disoluciones de sales de metales como por ejemplo: Ni(acac)₂, Ni(NO₃)₂·6H₂O,¹²⁷ Fe(NO₃)₃,¹²⁸ Pd(acac)₂,¹²⁷ o Eu(OTf)₃¹²⁹ dio lugar, tras el secado, a aerogeles conteniendo en sus estructuras nanopartículas metálicas (Pd(0), Ni(0), Fe₅HO₈·4H₂O, por ejemplo). La mayoría de los nuevos materiales generados han sido utilizados como catalizadores fácilmente recuperables y reutilizables en reacciones orgánicas, como por ejemplo las reacciones de: Mizoroki-Heck¹³⁰ y adiciones de Michael.^{128, 129}

También se prepararon aerogeles híbridos orgánico-inorgánicos,¹³¹ en los que el aerogel contenía partes orgánicas introducidas en el proceso de gelificación, utilizando *N*-[(aminoetil)aminopropil]trimetoxisilano y [*N*((*N*-aminoetil)aminoetil)aminopropil]trimetoxisilano junto al TEOS o TMOS, precursores de la estructura básica. Estos grupos incorporados en el gel húmedo, coordinaban cationes de metales de transición como el Pd(II) o el Ni(II), y tras ser secados en condiciones supercríticas, se observaba que los materiales resultantes contenían nanopartículas de Pd(0) y Ni(0).¹³² Estos materiales también fueron utilizados como catalizadores recuperables y reutilizables en la reacción de Mizoroki-Heck.

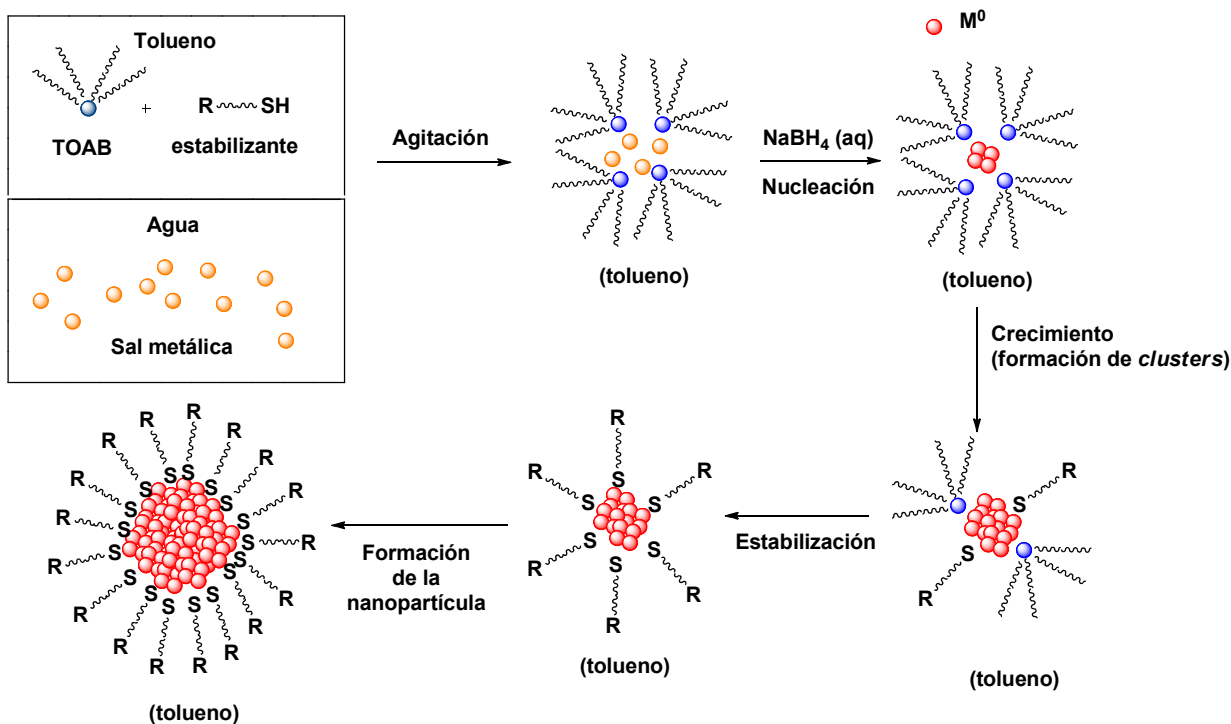
Y por último en este tema, también se han preparado aerogeles de carbono dopados con nanopartículas de Pd(0) a partir del secado supercrítico y la pirólisis a $T > 1000$ °C de los geles húmedos obtenidos por polimerización del ácido 2,4-dihidroxibenzoico con formaldehído en medio básico, e impregnados con disoluciones de sales de Pd(II). Estos materiales han resultado buenos catalizadores para reacciones de hidroxicarbonilación de yoduros de arilo¹³³ y reacciones de acoplamiento de tipo Sonogashira.¹³⁴

Además también se han utilizado otro tipo de estabilizantes de NPs de Pd¹³⁵ y Pt¹³⁶, como por ejemplo, macrociclos y dendrímeros usados en catálisis y para la obtención de materiales autoestructurados.

10.2.2 Formación de AgNPs. Primera aproximación: sistema bifásico orgánico-acuoso

*La caracterización de las diferentes nanopartículas de plata preparadas en este apartado se encuentra en el siguiente apartado 10.2.3

Durante su tesis doctoral, la Dra. Sandra Niembro¹²⁰ preparó nanopartículas de Au a partir de una variante del método Brust.¹³⁷ Esta variante consiste en realizar la reducción de la sal metálica utilizada en un sistema bifásico orgánico-acuoso, bajo una agitación vigorosa en presencia de una agente de transferencia de fase. Inicialmente, la fase acuosa contiene la sal metálica (en nuestro caso AgNO_3) y la fase orgánica el estabilizante. Añadiendo bromuro de tetraoctilamonio (TOAB) como agente de transferencia de fase, la sal metálica se reparte entre la fase acuosa y la orgánica. En la fase orgánica se forman micelas gracias a la presencia del TOAB y la sal del metal. Una vez se añade el borohidruro de sodio, éste actúa como fuente de electrones y el catión metálico se reduce al metal correspondiente en la fase orgánica. Es en este punto cuando empieza la nucleación y a medida que este núcleo va creciendo, el metal queda estabilizado por los ligandos en forma de nanopartículas (Esquema 65).



Esquema 65. Método Brust esquematizado.

Basándonos en estos resultados, se procedió a hacer una primera prueba de preparación de nanopartículas utilizando como estabilizante el dodecantiol (**55a**). Se preparó una disolución en tolueno con 1 equivalente de dodecantiol (**55a**) y con 4.3 equivalentes del agente de transferencia de fase, bromuro de tetraoctilamonio (TOAB). Seguidamente se añadió sobre esta disolución orgánica una solución acuosa con nuestra fuente de plata (AgNO_3). Estas dos fases se agitaron vigorosamente mientras se añadía gota a gota una disolución acuosa de 11 equivalentes del agente reductor, NaBH_4 . Es importante que esta adición sea gota a gota (una gota cada 5 segundos), para generar nanopartículas uniformes y evitar la formación del *bulk* metálico. La adición del NaBH_4 sobre el sistema bifásico, provocó el cambio de color de la fase orgánica de incoloro a rojo tinto, indicativo de la formación de las nanopartículas. Después de 3 horas de agitación, se separaron las fases, a la fase orgánica se le añadió EtOH y se dejó reposar la mezcla en el congelador durante 1 hora precipitando las nanopartículas de plata estabilizadas con dodecantiol (DT@AgNPs). Esta suspensión de nanopartículas se centrifugó 6 veces en presencia de EtOH, con la finalidad de purificarlas del dodecantiol sobrante. Obtuvimos las nanopartículas con un diámetro medio de 2.6 ± 0.7 nm (Figura 61) según las imágenes obtenidas del microscopio electrónico de transmisión (TEM).

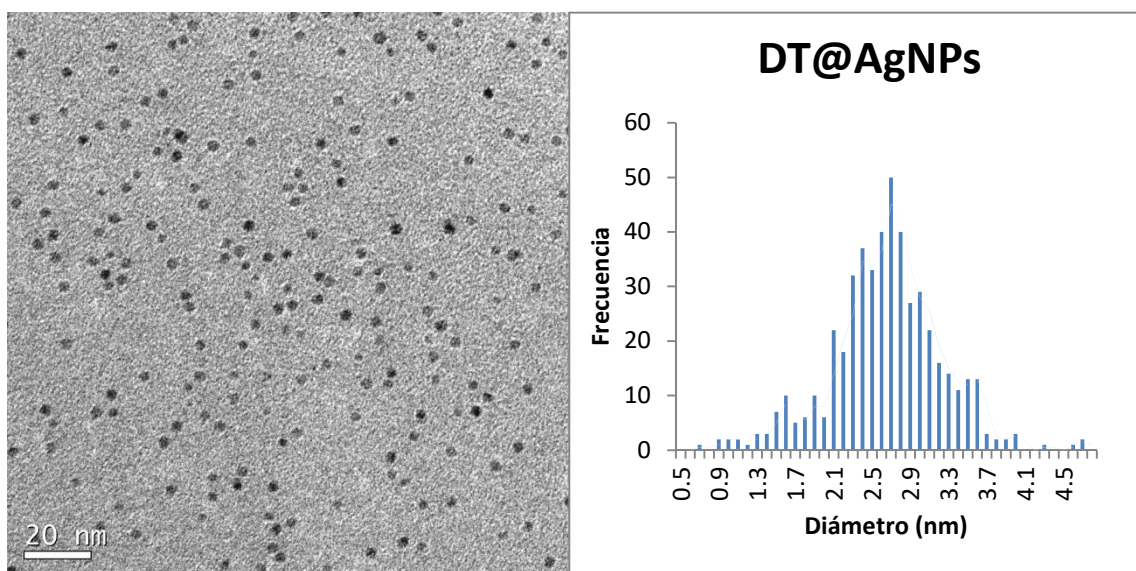
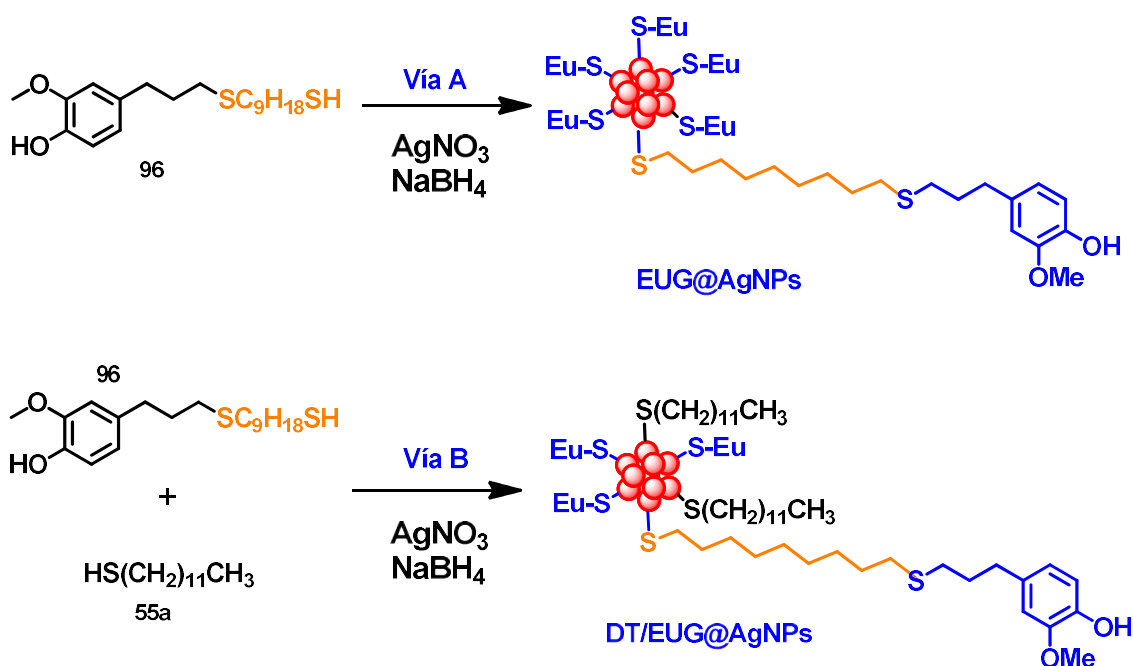


Figura 61. Imagen TEM de las nanopartículas estabilizadas con dodecantiol y su histograma (recuento de 250 NPs).

Después de haber comprobado que se podían preparar nanopartículas de plata siguiendo la variante de método de Brust, se decidió utilizar el mismo procedimiento para preparar las nanopartículas estabilizadas con los ligandos portando antibióticos sintetizados (**90**, **96** y **98**).

Entonces, llegados a este punto, nos planteamos dos vías diferentes para preparar las nanopartículas estabilizadas con nuestros ligandos (Esquema 66):

- Vía A: Preparación de las nanopartículas de plata utilizando como estabilizante únicamente uno de los ligandos sintetizados (**90**, **96** o **98**).
- Vía B: Preparación de las nanopartículas de plata a partir de la mezcla de dos estabilizantes: el 1-dodecantiol (**55a**) y cada uno de los ligandos sintetizados (**90**, **96** o **98**).



Esquema 66. Diferentes vías para la preparación de nanopartículas conteniendo Eugenol en el ligando.

Primeramente se utilizó como estabilizante el derivado de eugenol (molécula **96**) para preparar las nanopartículas de plata. Al realizar la misma metodología explicada anteriormente, no hubo formación de nanopartículas. Se observaba como la plata se

reducía hasta formar *bulk*, sin ningún tipo de estabilización por parte del ligando derivado de eugenol.

Seguidamente, intentamos preparar las nanopartículas de plata con una mezcla del ligando del derivado de eugenol **96** y dodecantiol (**55a**) en relación molar 1 a 1. En el momento que mezclamos los dos ligandos en tolueno, se formó una pequeña emulsión, sin embargo, decidimos continuar con la preparación de nanopartículas. Al añadir gota a gota la solución de NaBH_4 , observamos de nuevo la formación de plata metálica.

El tolueno no parecía un buen disolvente orgánico en este caso. Para intentar evitar la formación de la emulsión utilizamos cloroformo. En este caso ambos ligandos eran totalmente solubles en cloroformo y cuando procedimos a añadir gota a gota la solución del reductor, observamos un leve cambio de color (rojo) en la fase orgánica, indicativo de la formación de nanopartículas de plata. Después de 3 horas de agitación, las fases se separaron. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó, obteniendo un residuo rojizo. Después de añadir etanol, la solución se dejó reposando en el congelador. Al cabo de una hora se observó la presencia de nanopartículas precipitadas y en solución, ya que el etanol tenía un leve color rojizo. El sólido se limpió y centrifugó 5 veces con etanol frío. En cada lavado se observaba pérdida del sólido ya que éste era parcialmente soluble en etanol. Para comprobar que teníamos las nanopartículas de plata estabilizadas con ambos ligandos, se hizo un espectro de ^1H -RMN al sólido obtenido, observando que solo había ligando dodecantiol (**55a**) estabilizando las nanopartículas, ya que aparecían señales abultadas (típicas de los ligandos cuando están estabilizando a nanopartículas) en la misma zona que las señales del 1-dodecantiol (**55a**) y no se observaba ninguna señal en la zona aromática perteneciente al Eugenol (Figura 62).

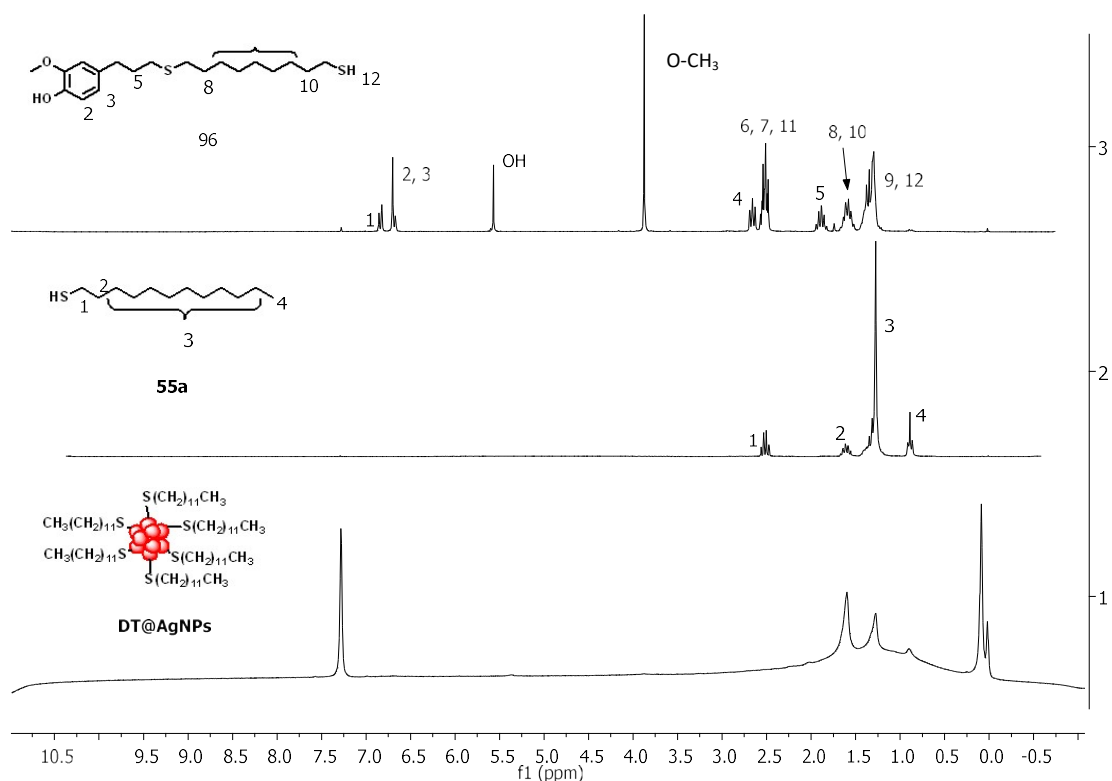


Figura 62. Espectros de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) del ligando eugenol **96** (arriba), 1-dodecantiol **55a** (medio) y DT@AgNPs (abajo).

Decidimos entonces cambiar la condiciones e intentar preparar las nanopartículas de plata estabilizadas con nuestros ligandos en un disolvente miscible en agua.

10.2.3 Formación de AgNPs. Segunda aproximación: sistema monofásico

Ya que utilizando la metodología descrita anteriormente no conseguimos la preparación de nanopartículas estabilizadas con nuestro ligando derivado del Eugenol, nos propusimos prepararlas utilizando un sistema monofásico.

10.2.3.1 Nanopartículas de plata estabilizadas con el ligando derivado de eugenol **96** (Eug@AgNPs)

Después de ensayar la solubilidad del ligando eugenol **96** en diferentes disolventes miscibles en agua, decidimos usar el tetrahidrofurano (THF).

Se preparó una disolución del eugenol **96** (1 equivalente) disuelto en THF y seguidamente se añadió una solución de AgNO_3 (1 equivalente) en agua. Después de agitar vigorosamente durante 5 minutos, se añadió gota a gota una solución acuosa de NaBH_4 (3.2 equivalentes). Es importante añadir la mínima cantidad de agua para evitar la precipitación del ligando. Tras unos minutos de reacción se pudo observar un cambio de coloración en la disolución, de amarillo a rojo, dato indicativo de la presencia de nanopartículas de plata. Después de agitar la solución durante 24 horas, el THF se evaporó (no en su totalidad, para evitar la precipitación de las nanopartículas en el agua restante) y se añadió cloroformo para extraer las nanopartículas de plata formadas, además de salmorra ya que se había formado una gran interfase que hacía muy difícil la separación de las fases. Una vez las fases estuvieron bien separadas, se observó claramente como la fase acuosa quedaba incolora y la orgánica coloreada con un tono rojizo, demostrando una vez más que la extracción fue todo un éxito y que había nanopartículas de plata (**Eug@AgNPs**). Cuando la fase orgánica se secó y se evaporó, quedó un sólido rojo el cual fue lavado con dietil éter, de esta manera solubilizamos el ligando sobrante pero no las nanopartículas. Para verificar la pureza de las nanopartículas de plata estabilizadas con el ligando eugenol, se procedió a hacer una espectroscopia ordenada por coeficiente de difusión (DOSY), dónde pudimos observar la presencia de solo una especie con ligando de eugenol **96**, correspondiente a las nanopartículas de plata **Eug@AgNPs**, ya que el coeficiente de difusión del ligando libre es menor y debería haberse observado si estuviera presente (Figura 63).

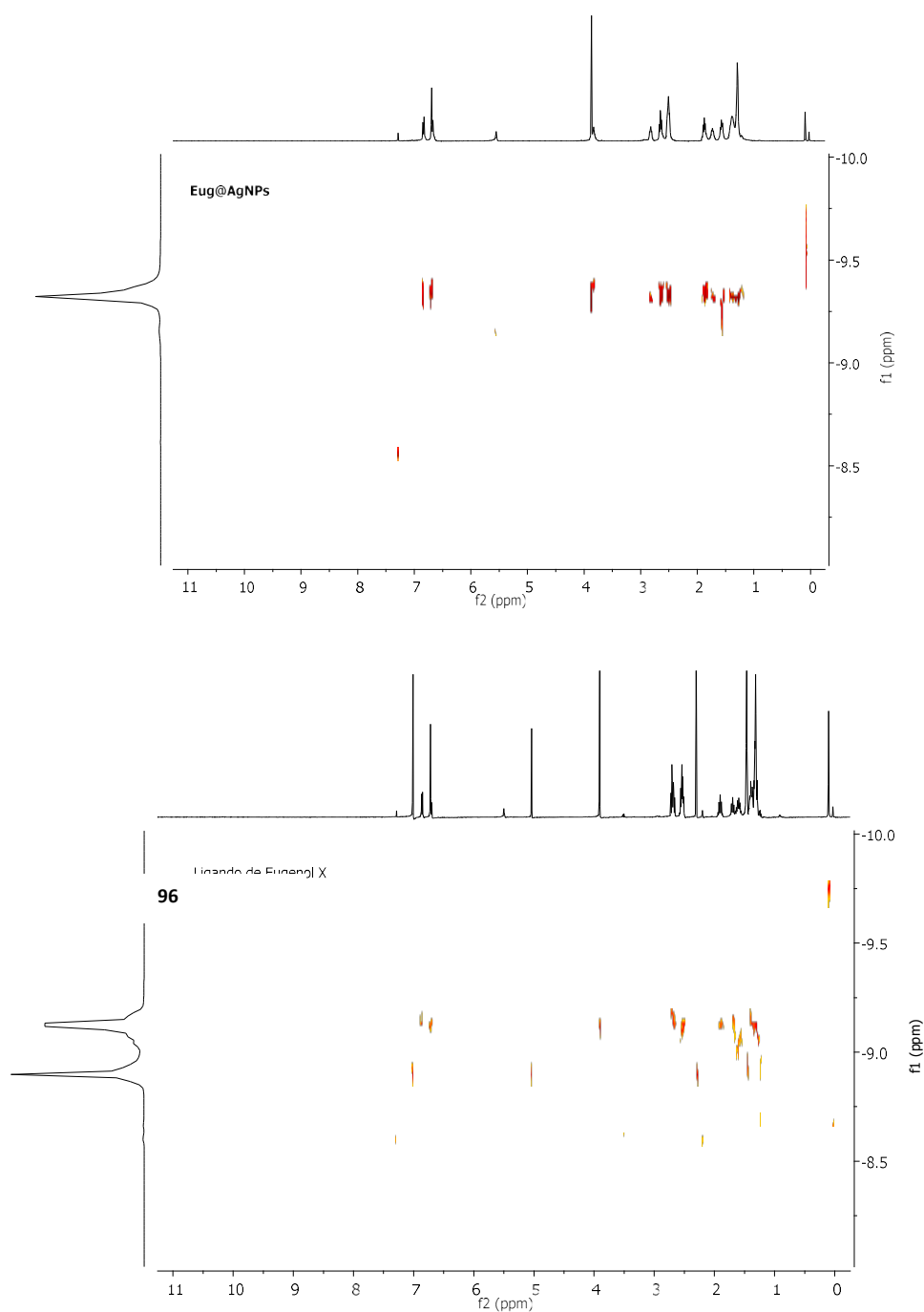


Figura 63. Arriba: Espectro correspondiente al experimento DOSY (400 MHz, CDCl_3) de las nanopartículas de plata estabilizadas con el derivado de eugenol **96**, **Eug@AgNPs**. Abajo: Espectro correspondiente al experimento DOSY (400 MHz, CDCl_3) del ligando de eugenol **96** libre.

10.2.3.2 Nanopartículas de plata estabilizadas con el ligando derivado de triarilmetano 90 (TAM@AgNPs)

Con el fin de preparar las nanopartículas de plata estabilizadas con el ligando derivado de triarilmetano **90** (TAM@AgNPs), se utilizó la misma metodología monofásica explicada anteriormente utilizando THF como disolvente y los mismo equivalentes de cada uno de los materiales de partida.

Se disolvió en THF el ligando derivado de triarilmetano **90** y cuando se añadió la disolución acuosa de la sal de plata, se observó un cambio de color de incoloro a verde oscuro, debido a la oxidación del *core* de triarilmetano. Después de añadir el reductor gota a gota, este verde se fue transformando en rojo, mostrando la presencia de nanopartículas de plata que se filtraron y lavaron con dietileter.

Para comprobar que la nanopartícula estaba limpia de ligando libre, se procedió a hacer un DOSY, no observándose ligando libre (Figura 64).

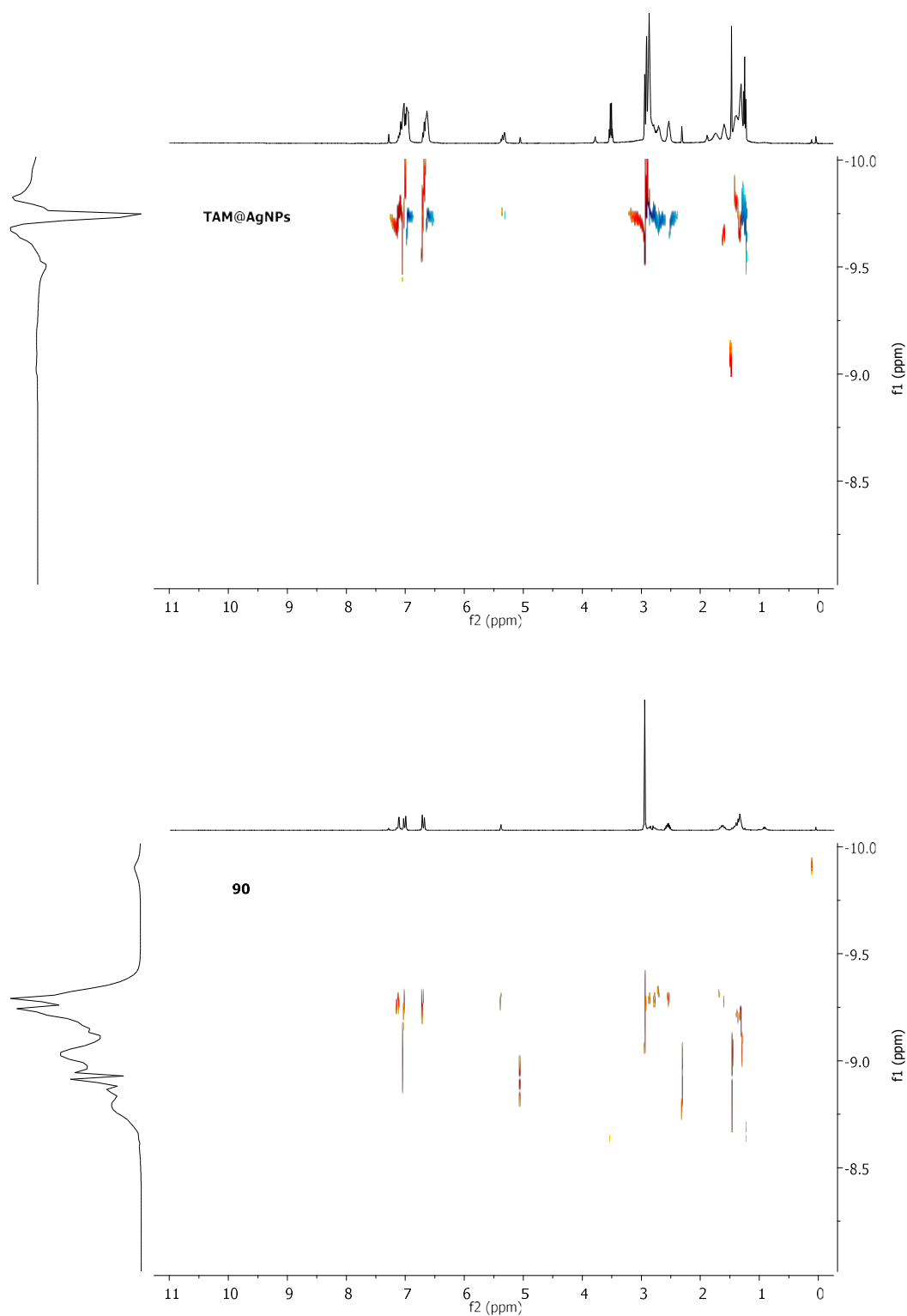


Figura 64. Arriba: Espectro correspondiente a experimento DOSY (400 MHz, CDCl_3) de las nanopartículas de plata estabilizadas con el derivado de triarilmetano **90**, **TAM@AgNPs**. Abajo: Espectro correspondiente a experimento DOSY (400 MHz, CDCl_3) del ligando de triarilmetano **90** libre.

10.2.3.3 Intento de formación de nanopartículas de plata estabilizadas con el ligando derivado de fluoroquinolona 98 (FQ@AgNPs)

Finalmente, se procedió a preparar las nanopartículas de plata estabilizadas con el derivado de fluoroquinolona (98).

Utilizando la misma metodología anterior, cabe decir que después de la adición de la sal de plata en disolución acuosa, se observó como el ligando de fluoroquinolona 98 precipitaba parcialmente; aún así se decidió dejar la mezcla bajo agitación mientras se añadía gota a gota el reductor. Se obtuvo un sólido oleoso amarillo, el cual emitía fluorescencia bajo luz ultravioleta, denotando la formación de *clusters*, en vez de nanopartículas.¹³⁸

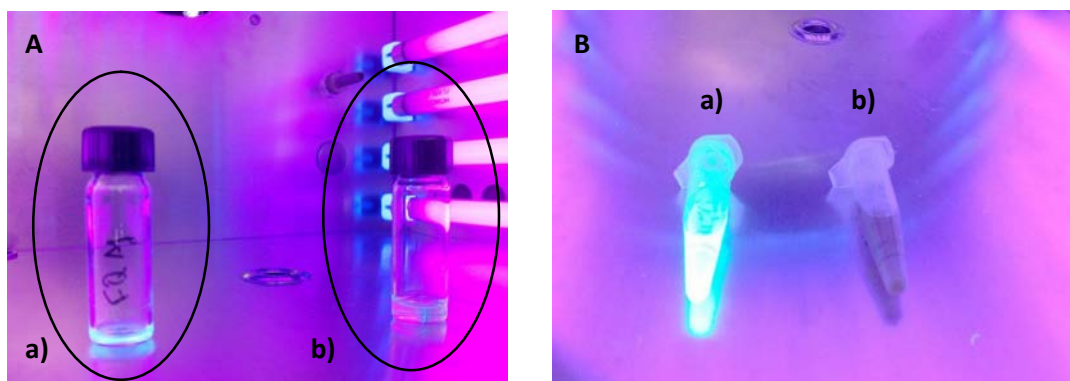


Figura 65. **A:** a) Disolución en THF de los *clusters* de plata estabilizados con el derivado de fluoroquinolona 98; b) Disolución del ligando de fluoroquinolona 98 libre. **B:** A: a) Disolución en THF de los *clusters* de plata estabilizadas con el derivado de fluoroquinolona 98, b) Disolución de las nanopartículas de plata estabilizadas con el derivado de eugenol 96, Eug@AgNPs.

10.2.4 Caracterización de las nanopartículas de plata formadas; estabilizadas con el ligando derivado del eugenol 96, triarilmetano 90 y fluoroquinolona 98

Los plasmones de superficie son uno de los fenómenos más notables que tienen lugar en las nanopartículas metálicas. Consisten en oscilaciones colectivas de electrones restringidos en pequeños volúmenes metálicos. Para que este fenómeno ocurra, la

partícula tiene que ser mucho menor que la longitud de onda de la luz incidente. El campo eléctrico oscilante de la luz incidente induce un dipolo eléctrico en la partícula desplazando a una parte de los electrones móviles deslocalizados en una dirección lejos del resto de la partícula metálica, generando así una carga neta negativa en un lado de la partícula. Como el resto de los núcleos y sus electrones internos no se han desplazado, constituyen una carga opuesta positiva (red catiónica).¹³⁹ Este efecto se refleja en una banda de absorción.

Dicho esto, es conocido que una banda de absorción alrededor (plasmón) de 400 nm es característica de las nanopartículas de Ag, así que, en primer lugar se llevaron a cabo los espectros de absorbancia de las AntiBio@AgNPs.¹⁴⁰

En la Figura 66 se pueden observar los espectros de absorbancia en el rango UV-Vis en cloroformo de nuestros materiales de plata y de sus ligandos libres conteniendo antibióticos. Es destacable comentar que en todos los casos aparece una nueva banda de absorción, la cual pertenece al plasmón de las nanopartículas o *clusters* de plata formados. En el caso del derivado de triarilmetano **90** se puede observar dos absorbancias a 438 y a 622 nm, respectivamente, debido a la oxidación parcial que sufre el triarilmetano cuando es irradiado con luz, en este caso la luz natural del día.

Capítulo II: Resultados y Discusiones

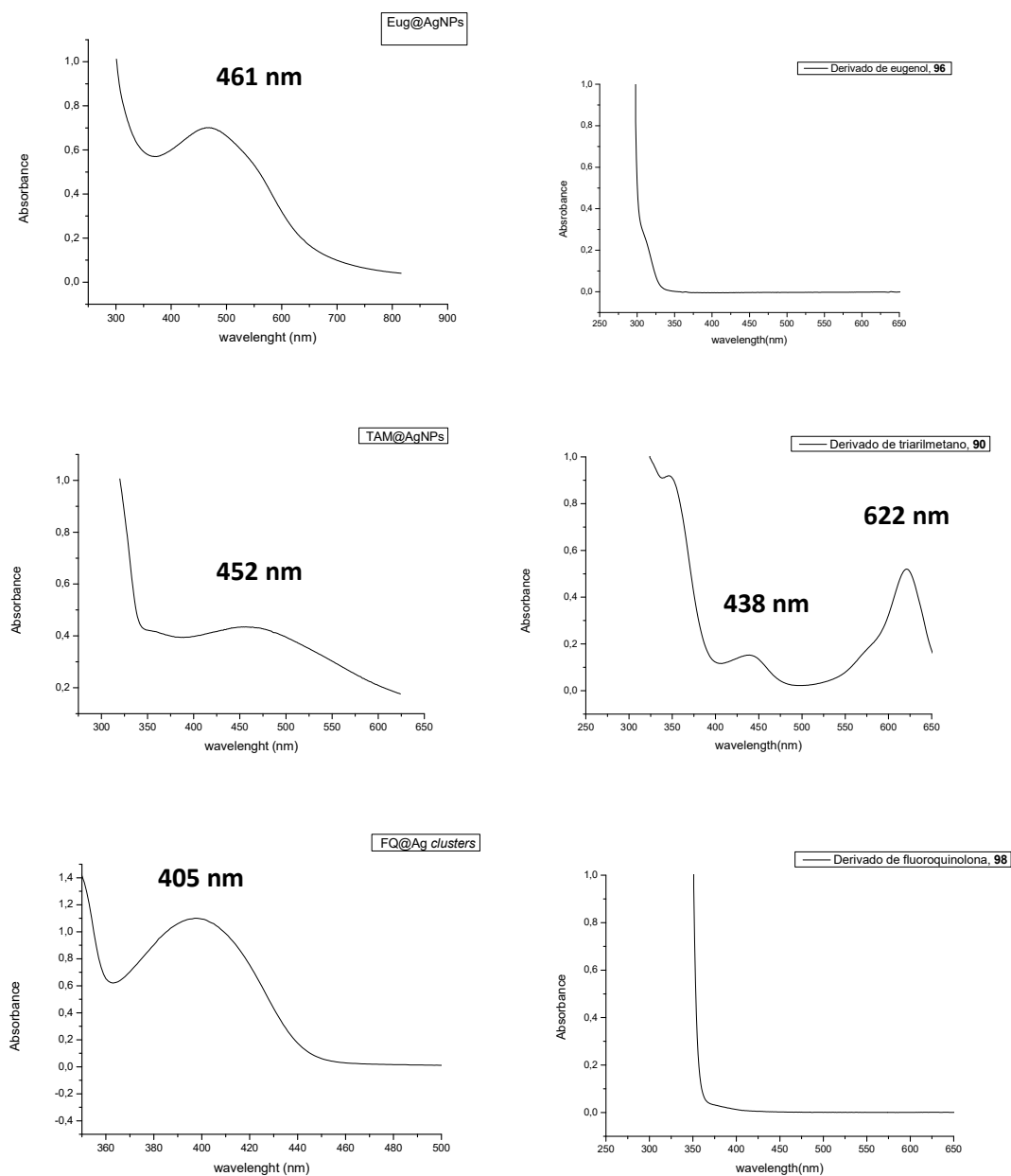


Figura 66. Espectros de absorción. Arriba izq: **Eug@AgNPs**, drcha: ligando derivado de eugenol **96**. Medio izq: **TAM@AgNPs**, drcha: ligando derivado de triarilmetano **90**. Abajo izq: **FQ@Ag clusters**, drcha: ligando derivado de fluoroquinolona **98**.

Un vez comprobamos la posible existencia de nanopartículas debido a la presencia del plasmón característico de las nanopartículas de plata, a fin de conocer el tamaño de las nanopartículas formadas con nuestros ligandos, hicimos estudios con el microscopio electrónico de transmisión (TEM). En las imágenes pudimos observar la presencia de nanopartículas de 2.33 ± 0.78 nm y 3.24 ± 0.77 nm de las nanopartículas de plata estabilizadas con eugenol y triarilmetano, respectivamente. En el caso del material de

plata preparado con el ligando derivado de fluoroquinolona **98**, no se llegó a ver ninguna presencia de nanopartículas, como era de esperar al tratarse de especies tan pequeñas (*clusters* de plata estabilizados con dicho ligando). Seguidamente, hicimos análisis espectroscopios de energía dispersiva de rayos X (EDS) a las muestras, observándose en cada caso la presencia de plata Ag (0), además de la presencia de azufre, proveniente de los ligandos derivados de los antibióticos (Figura 67 y 68).

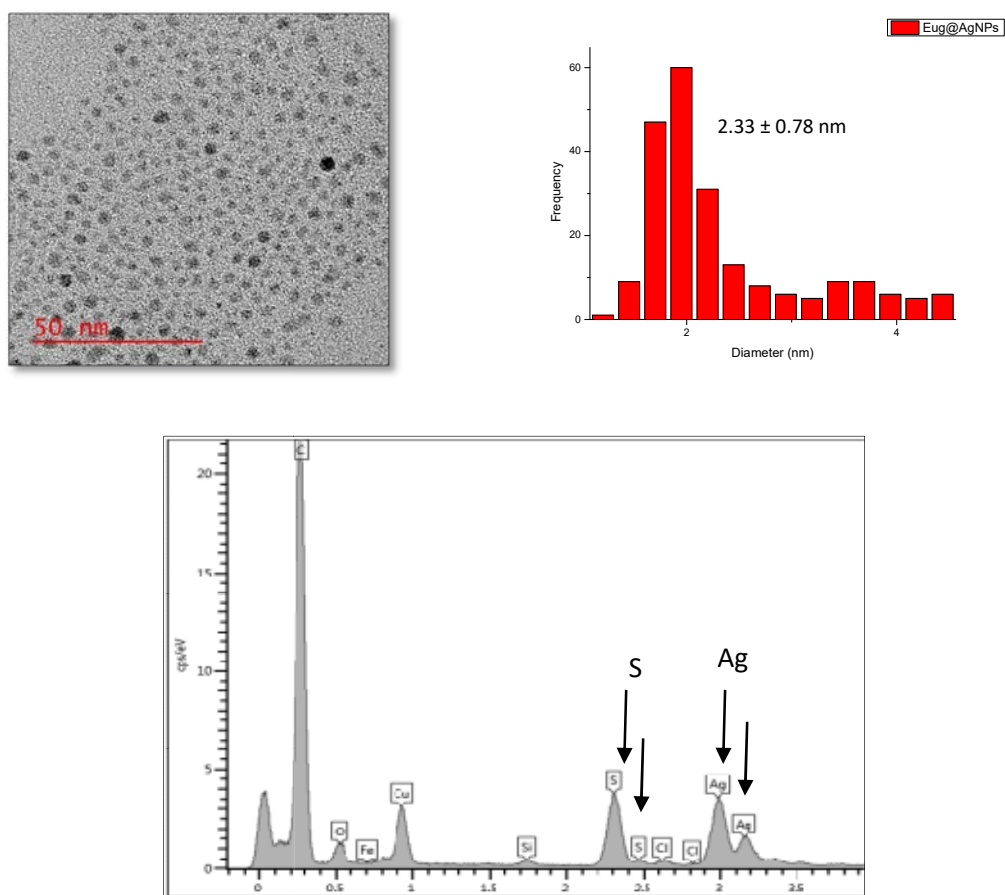


Figura 67. Foto de TEM, histograma (200 NPs contadas) y espectro de EDS de las nanopartículas de plata estabilizadas con ligando derivado de eugenol **96**.

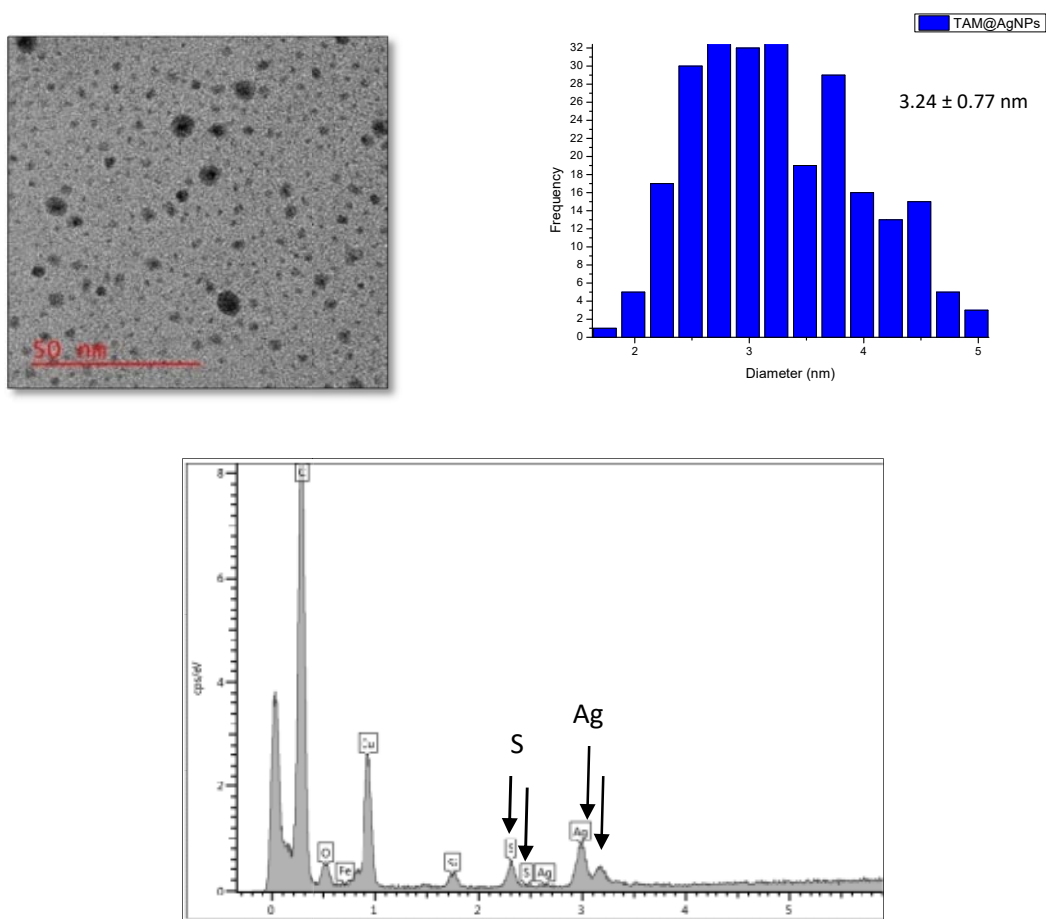


Figura 68. Foto de TEM, histograma (200 NPs contadas) y espectro de EDS de las nanopartículas de plata estabilizadas con ligando derivado de triarilmetano **90**.

Para saber cuál era la proporción de plata y de materia orgánica de nuestras AgNPs, se llevaron a cabo análisis termogravimétricos (TGA) de nuestros materiales **Eug@AgNPs**, **TAM@AgNPs** y **FQ@Ag clusters**, obteniendo unos porcentajes en masa de plata del 30%, 17% y 3% (*clusters*), respectivamente. En la Figura 69 se pueden ver las curvas de TGA y de DSC (calorimetría diferencial de barrido) de estos materiales. En dicha Figura se puede observar que cada pérdida de materia va acompañada de una emisión energética. Cabe decir que en los experimentos de TGA realizados para los ligandos libres, no quedó residuo alguno de materia carbonizada, así que, de esta manera podemos considerar que el residuo obtenido en los experimentos de TGA de las nanopartículas pertenece a la cantidad de plata que hay en el material analizado.

Capítulo II: Resultados y Discusiones

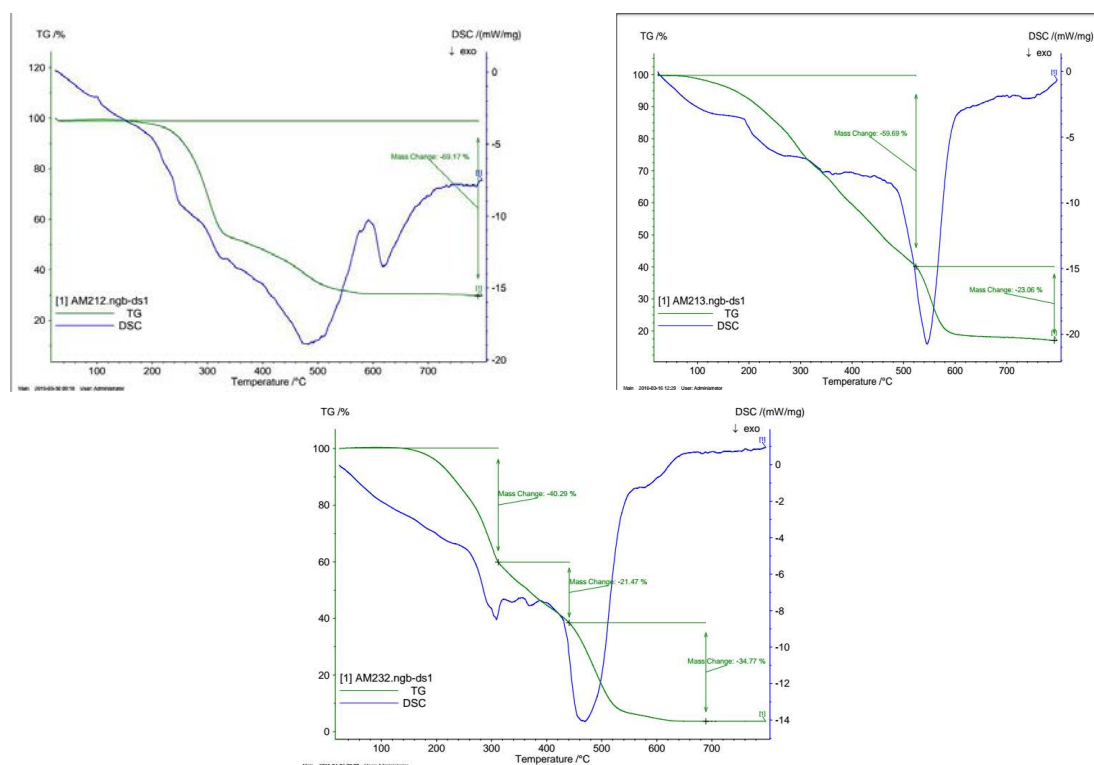


Figura 69. Curvas de TGA de los materiales (línea verde) acoplado a DSC (línea azul); Arriba izq: **Eug@AgNPs**. Arriba drcha: **TAM@AgNPs**. Abajo: **FQ@Ag clusters**.

A partir de aquí, decidimos seguir con la caracterización y pruebas de microbicidad sólo con los materiales de plata **Eug@AgNPs** y **TAM@AgNPs**.

Con el fin de saber cuál era la organización espacial de los átomos de plata que formaban la nanopartícula y el estado de oxidación del metal, llevamos a cabo medidas de difracción de rayos X en polvo (XRD), observándose los planos cristalinos correspondientes a la Ag(0) (fcc) a (1, 1, 1), (2, 0, 0), (2, 2, 0) y (3, 1, 1), para las **TAM@AgNPs**. Además, estas nanopartículas también se caracterizaron por espectroscopía de fotoelectrones emitidos por rayos X (XPS), para confirmar en qué estado de oxidación se encontraba la plata, observándose las señales típicas de la Ag(0) a 369 eV y 375 eV (Figura 70).¹⁴¹

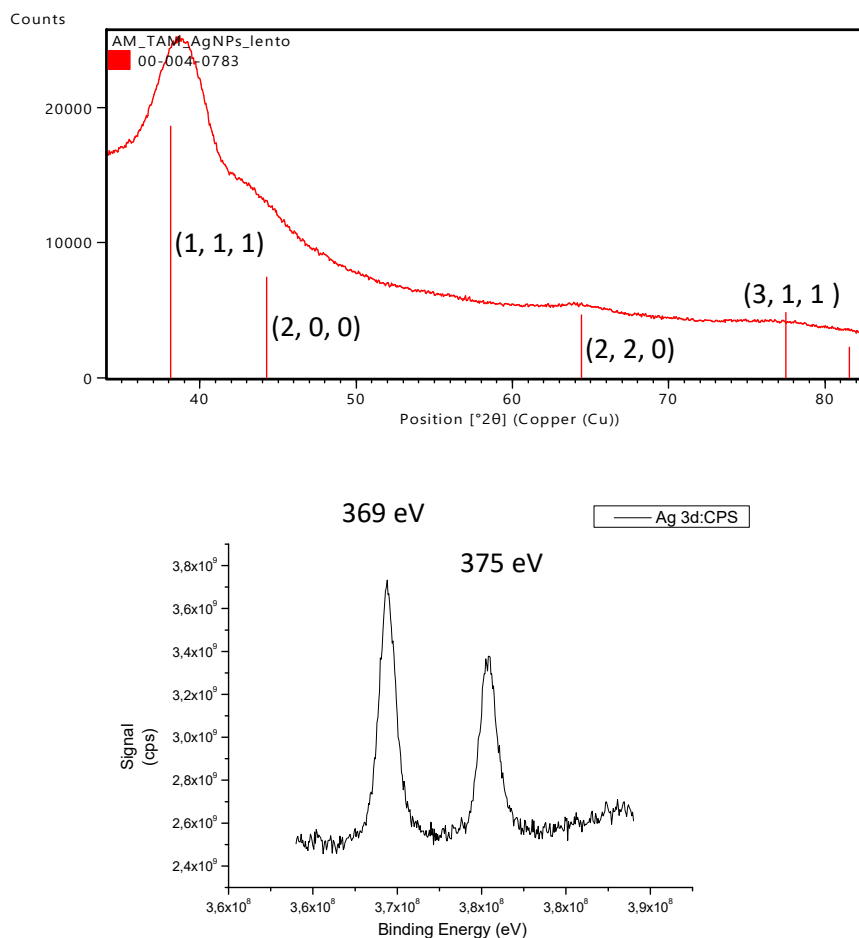


Figura 70. Arriba: Difractograma de rayos X en polvo de las nanopartículas de plata estabilizadas con el derivado de triarilmetano **90**, **TAM@AgNPs**. Abajo: Espectro XPS de las nanopartículas de plata estabilizadas con el derivado de triarilmetano **90**, **TAM@AgNPs**.

En el caso de las **Eug@AgNPs**, el espectro de XPS fue idéntico al mostrado en la Figura 70 para las **TAM@AgNPs**, sin embargo no fue posible la definición de los planos correspondientes a la Ag(0) utilizando la técnica XRD.

En el apartado de *Experimental part*, se encuentra la caracterización completa de los tres nanomateriales preparados en este apartado.

10.2.5 Intento de estabilización de nanopartículas de plata estabilizadas con el ligando derivado de eugenol y el ligando derivado de triarilmetano en medio acuoso

Estos experimentos se llevaron a cabo durante una estancia doctoral en la Universidad de Ottawa *Heart Institute* bajo la supervisión del Dr. Emilio Alarcón.

Para llevar a cabo los ensayos microbicidas era necesario que las nanopartículas de Ag fueran solubles en medio acuoso, dado que las pruebas se realizaban en agua. Debido a la insolubilidad en medio no orgánico de los materiales que habíamos preparado se intentó en primer lugar utilizar una proteína como la albúmina que pudiera estabilizarlos y disolverlos en medio acuoso.

Para ello se preparó una disolución (disolución madre) de albúmina en agua (500 μ M) en una solución de PBS (solución salina tamponada con fosfato) (100 mM de fosfato de sodio). A partir de la misma se separaron 3 fracciones. En todos los casos se utilizó THF como codisolvente, dado que solubilizaba las AgNPs:

1. Disolución blanco mezclando 10 mL de disolución madre y 50 μ L de THF.
2. Disolución mezclando 10 mL de disolución madre y 50 μ L de una disolución de 200 μ M de **Eug@AgNPs** en THF.
3. Disolución mezclando 10 mL de disolución madre y 50 μ L de una disolución de 200 μ M de **TAM@AgNPs** en THF.

El momento de la adición de los 50 μ L de las disoluciones de nuestros materiales sobre los 10 mL de disolución madre era crucial, ya que si se añadía de golpe las nanopartículas precipitaban inmediatamente. Por lo tanto se añadió con la ayuda de un adicionador automático, gota a gota la solución orgánica sobre el centro del *vortex* de la disolución acuosa con la proteína bajo agitación mecánica.

Las disoluciones se dejaron a 0°C toda la noche agitándose lentamente. Al día siguiente se les hicieron diversas diálisis en PBS (100 mM de fosfato de sodio), para rebajar al

máximo la concentración de THF, ya que la presencia de éste nos podría interferir en los resultados microbicidas.

Finalmente las soluciones se liofilizaron obteniendo un polvo blanco (es la mejor forma de guardar las muestras para evitar la contaminación bacteriana). Después se redisolvieron en 5 mL de agua Milli-Q obteniendo en cada muestra una concentración de Ag igual a 2 μ M. Se midió la absorbancia de las disoluciones no observándose el plasmón correspondiente a las AgNPs. Por lo tanto en estas condiciones no conseguimos estabilizar las AgNPs.

Otra metodología que utilizamos para tratar de estabilizar y solubilizar las nanopartículas de plata en medio acuoso, fue intentar preparar liposomas. Utilizamos un fosfolípido llamado dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) (Figura 71).

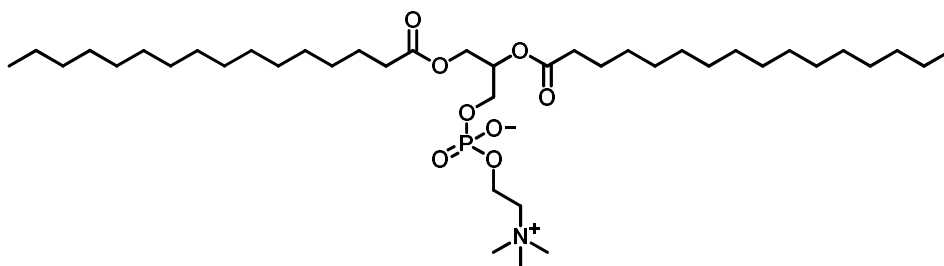


Figura 71. Fosfolípido utilizado para intentar formar liposomas, DPPC.

Siguiendo la misma idea, también se utilizó THF para disolver las nanopartículas. En el momento en el que se fue añadiendo gota a gota esta disolución orgánica sobre la solución acuosa con DPPC, se observó una ligera turbidez, indicativo de que las AgNPs precipitaban.

En resumen, no pudimos estabilizar ni solubilizar las AgNPs en medio acuoso utilizando albúmina como estabilizante ni utilizando DPPC como promotor de liposomas, por lo que no pudimos realizar los estudios biocidas que nos habíamos propuesto inicialmente.

10.2.6 Ensayos microbicidas de telas de algodón recubiertas con nanopartículas de plata estabilizadas con el ligando derivado de eugenol y el ligando derivado de triarilmetano, Eug@AgNPs y TAM@AgNPs

Otra manera de llevar a cabo los estudios microbicidas de las AgNPs preparadas, era depositarlas en un material capilar, de tal manera que el contacto entre la nanopartícula y la bacteria fuera más eficiente que con la aglomeración de nanopartículas obtenidas cuando se intentó su estabilización y solubilización en medio acuoso utilizando albúmina o la formación de liposomas.

Como material capilar, escogimos trabajar con telas de algodón. Se añadió 1 mol de Ag por trozo de tela (3 x 3 mm). Para verificar si las nanopartículas estaban depositadas sobre el material, se llevaron a cabo imágenes de microscopio electrónico de barrido (SEM) (Figura 72), donde se pudo observar perfectamente pequeños puntitos brillantes pertenecientes a las AgNPs en cada caso, **Eug@AgNPs** y **TAM@AgNPs**.

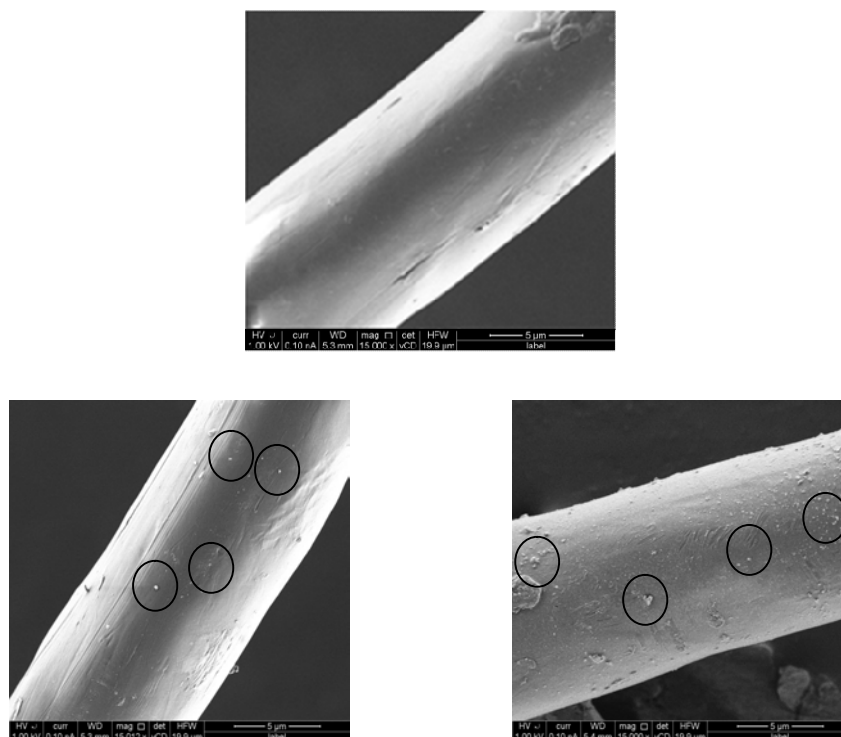


Figura 72. Arriba: Imagen SEM de tela blanco. Abajo (izq): Imagen SEM de tela de algodón recubierta de **Eug@AgNPs**. Abajo (drcha): Imagen SEM de tela de algodón recubierta de **TAM@AgNPs**.

Seguidamente, se realizaron experimentos microbicidas utilizando *Staphylococcus aureus* y *Pseudomona* como bacterias. Se escogieron estas dos cepas de bacterias para representar a las gram positivo y gram negativo, respetivamente. Dichos experimentos consistían en sumergir 3 trozos diferentes de cada tela en una suspensión bacteriana 10^7 cfu/mL y 100 μ L de LB al 25%. Después se dejaban incubar dichas suspensiones con las telas en un rotador mecánico a 50 rpm y 37 °C durante 14h. Estos experimentos se realizaron en el Departamento de Microbiología de la Universidad Autónoma de Barcelona bajo la supervisión de la Dra. Montserrat Llagostera.

Los resultados fueron positivos ya que la presencia de las telas impregnadas con las AgNPs que habíamos preparado hacía que decrecieran las colonias de bacterias respecto al blanco (Figura 73). Se observó que había un decrecimiento de las colonias bacterianas por mL de hasta al menos 2 órdenes de magnitud para la cepa bacteriana *Pseudomona* y de 1.5 órdenes de magnitud para la cepa de *S. aureus*.

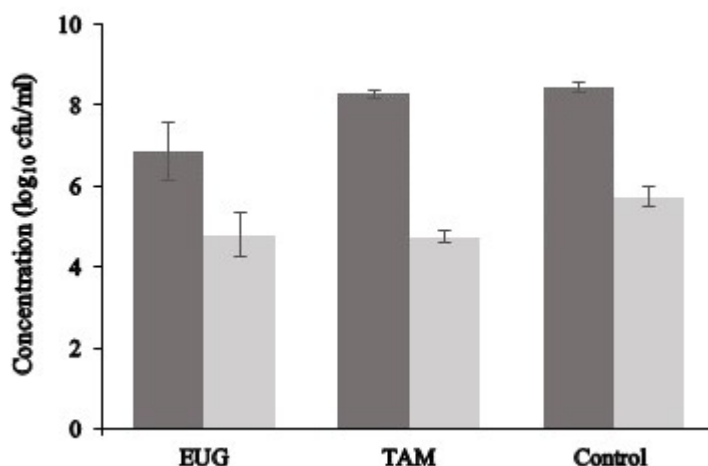


Figura 73. Gráfico exponencial que representa el logaritmo del número de colonias bacterianas por mL (gris oscuro: *Pseudomonas aeruginosa* y gris claro: *Staphylococcus aureus*) tras 14 h de incubación de las telas con **EUG@AgNPs**, **TAM@AgNPs** y la tela de referencia sin AgNPs (control).

Con el fin de estudiar si había sinergia entre el antibiótico y la AgNPs y de si había influencia con la concentración de Ag utilizada, se llevó a cabo el mismo experimento (utilizando solamente *Staphylococcus aureus*) aumentando la concentración de Ag diez veces y añadiendo como blanco la tela impregnada con **DT@AgNPs** (de estas NPs también se hizo el TGA para saber el porcentaje en masa de Ag que contenían).

Cabe decir que no se observó un aumento en la microbicidad de las telas con diferente concentración de Ag en ellas.

Además, tampoco se observó una sinergia entre el ligando con potencial antibiótica y la AgNPs, ya que, la tela con **DT@AgNPs** dispersadas en ella dio los mismo resultados que la tela sin AgNPs control. Con estos resultados pudimos concluir que la plata no era la que aportaba el efecto microbicida, sino que era el ligando antibiótico (Figura 74). Estos hechos podrían ser explicados debido al gran recubrimiento que ejercen los ligandos hidrofóbicos sobre las AgNPs, privandolas de tener contacto con el medio acuoso, luego, con las bacterias.

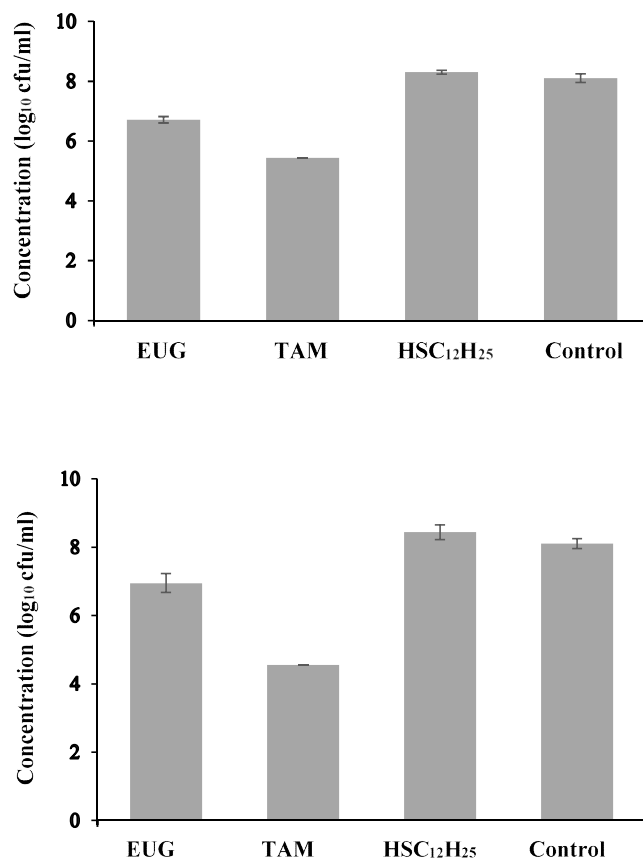


Figura 74. Gráficos exponenciales que representan el logaritmo del número de colonias bacterianas por mL (*Pseudomonas aeruginosa*) tras 14 h de incubación con las telas impregnadas con **EUG@AgNPs**, **TAM@AgNPs**, **DT@AgNPs** y la tela de referencia sin AgNPs (control). Arriba: 1 x [Ag]. Abajo: 10 x [Ag].

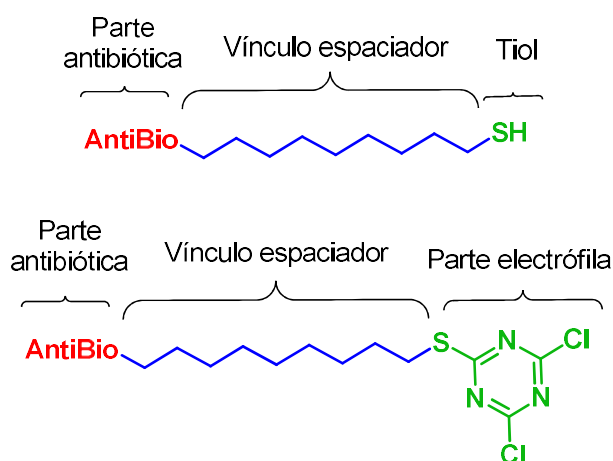
Al ver que la microbicidad venía dada por los ligandos con potencial microbicida, se decidió ver qué pasaba si se anclaban estos ligandos directamente sobre la tela sin necesidad del uso de la Ag y además mejorando la fijación del antibiótico sobre ella.

10.3 Preparación de telas microbicidas

Después de haber preparado nanopartículas de plata estabilizadas con ligandos derivados de diferentes antibióticos y aprovechando la experiencia propia y del grupo en el anclaje covalente de moléculas en telas de algodón activadas, nos propusimos anclar algunos de los derivados antibióticos previamente sintetizados en el capítulo anterior sobre telas de algodón.

10.3.1 Diseño de las moléculas

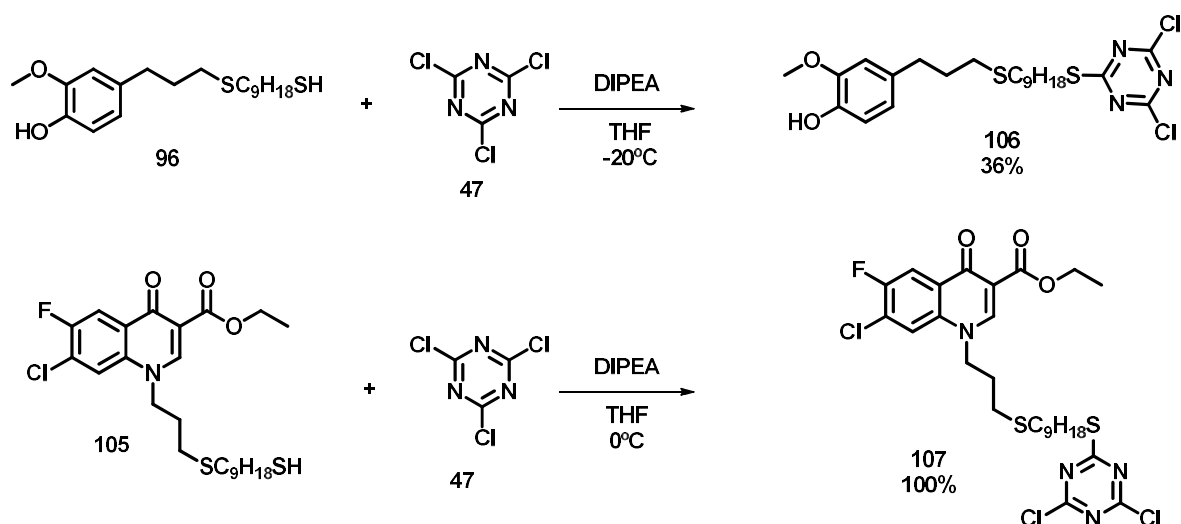
Se hizo un diseño de molécula a anclar sobre la tela semejante al de los tintes reactivos presentados en el capítulo I: antibiótico, vínculo espaciador y conector. Sacando provecho de los ligandos sintetizados en el apartado anterior, si nos fijamos en su estructura (Esquema 67), observamos que necesitamos convertir estos ligandos en "ligandos reactivos" añadiendo un grupo capaz de reaccionar con los grupos alcóxido de la tela de algodón activada. Se pensó en utilizar el cloruro de cianurilo (**47**) que se podría unir a la molécula a través de una sustitución nucleófila aromática con el tiol terminal.



Esquema 67. Comparación de los diseños de la molécula ligando para estabilizar AgNPs y de la molécula para anclar sobre telas de algodón.

10.3.1.1 Preparación de las moléculas **106**, **107**. Adición de los derivados de antibiótico **96** y **105** sobre el cloruro de cianurilo

Como se observa en el Esquema 68, la unión del cloruro de cianurilo (**47**) con el ligando antibiótico **96** o **105** se hizo a través de una sustitución nucleófila aromática en un disolvente polar aprótico como el THF, a una temperatura controlada inferior o igual a 0 °C y en presencia de una base como la diisopropiletilamina (DIPEA), amina débil y voluminosa, tal y como se ha realizado en casos anteriores en el capítulo I de esta tesis.



Esquema 68. S_NAr de los ligandos **96** y **105** sobre **47**.

En esta reacción se pretendía aislar selectivamente el compuesto derivado de la monosustitución del cloruro de cianurilo (**47**). Al tratarse de un electrófilo muy reactivo, las condiciones de esta reacción debían ser suaves y la temperatura es uno de los factores clave para evitar la di- o trisustitución de los átomos de cloro del electrófilo por los del nucleófilo. En todos los casos se utilizaron 1 equivalente del derivado de tior (**96**, **105**), 1.25 equivalentes del compuesto **47** y 1.65 equivalentes de DIPEA en THF anhidro. El montaje se realizó de la misma forma que para la síntesis de los compuestos **56a** y **56b**.

En el caso del compuesto **106**, la reacción se tuvo que llevar a cabo a -20°C , ya que a 0°C solo se obtuvo un 15 % de rendimiento del producto dado que además se formaron los derivados di-, trisustituidos. Además, se observó la reacción del OH fenólico del compuesto **96** sobre el cloruro de cianurilo. Sin embargo, a -20°C se obtuvo el compuesto **106** tras purificación por cromatografía en columna en gel de sílice con una mezcla de eluyentes de hexano:Et₂O (3:1 a 1:1), obteniéndose un líquido incoloro con un rendimiento del 36 %.

En el caso del compuesto **107**, la reacción se llevó a cabo a 0°C , obteniéndose tras una extracción con medio acuoso ácido, un líquido incoloro caracterizado como **107** y con un rendimiento del 100 %.

El siguiente derivado que queríamos hacer reaccionar con **47** era el compuesto **98**, sin embargo esta especie era muy insoluble en las condiciones de reacción. Además, al

trabajar en medio básico desprotonaríamos el grupo ácido y esta insolubilidad posiblemente aumentaría más. Por este motivo decidimos utilizar el derivado **107** y cuando éste estuviera anclado sobre la tela, realizar una hidrólisis para obtener el ácido derivado de la fluoroquinolona directamente anclado sobre la superficie de la tela.

El seguimiento de estas reacciones se realizó de la misma forma que ya se había hecho anteriormente utilizando ^{13}C -RMN, observándose las señales correspondientes a los carbonos pertenecientes al núcleo de triazina enlazados a S y Cl (Figura 75).

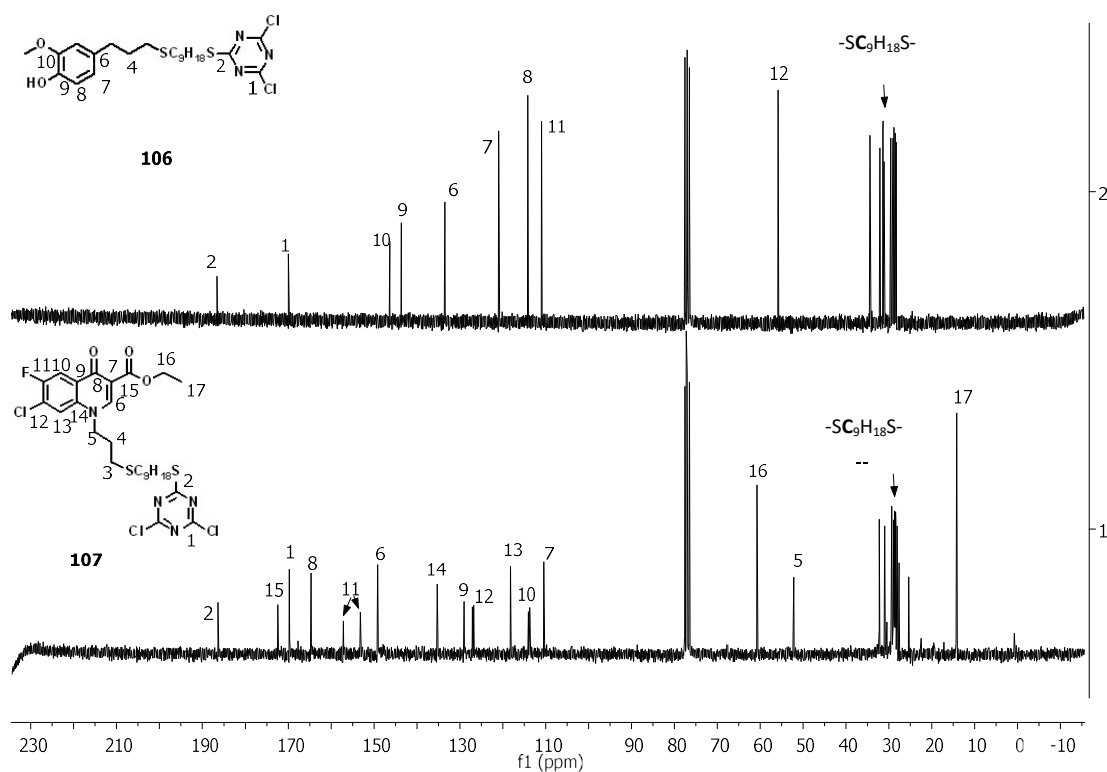
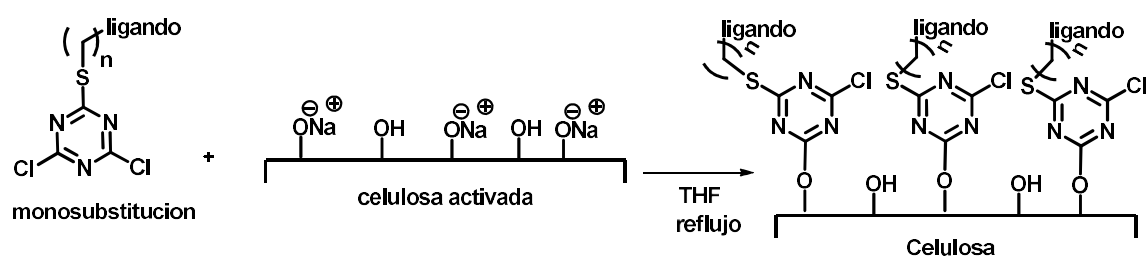


Figura 75. Espectros de ^{13}C -RMN (91 MHz en CDCl_3) de **106** (arriba) y **107** (abajo).

10.3.2 Adición de los Antibióticos reactivos sobre las telas

Una vez se unió el cloruro de cianurilo a los derivados de antibióticos utilizados para hacer las AgNPs, se procedió a realizar el anclaje covalente de las moléculas **106** y **107** sobre telas de algodón. Para ello se siguió el mismo procedimiento que se realizó para anclar los colorantes reactivos sobre el mismo tipo de telas.

Se lavaron 3 trozos de tela de algodón (3 x 3 cm) en un reflujo de agua con jabón y K_2CO_3 durante 3 horas, seguidamente se activó cada tela con una disolución de NaOH 1 M durante 1 hora para desprotonar los grupos alcohol de la celulosa, como se puede observar en el Esquema 69. Cada trozo de tela se lavó después con acetona anhidra y se dejó secar al vacío. Finalmente se añadió una solución de 0.02 g de cada derivado de antibiótico (**106** o **107**) en 10 mL de THF anhidro sobre cada tela. El derivado de antibiótico **107** se añadió sobre dos telas diferentes por que en una de ellas se pretendía realizar la hidrólisis del ester de la fluoroquinolona. Las mezclas se dejaron a reflujo de THF durante 3 días, para asegurar el anclaje de **106** y **107** a través de una S_NAr entre los alcóxidos de la tela y la triazina.



Esquema 69. Anclaje de los antibióticos derivados con cloruro de cianurilo sobre telas de algodón.

Con el fin de obtener anclado sobre la tela el derivado de fluoroquinolona con el grupo ácido, se procedió a hidrolizar la tela modificada con **107**. Esta hidrólisis se realizó en medio ácido para evitar la posible hidrólisis de los cloruros restantes del cloruro de cianurilo y del propio alcóxido de la celulosa enlazado sobre el derivado de antibiótico.

En la Figura 76 se ha representado de forma esquemática la superficie de las telas una vez realizado el anclaje de los ligandos. Hemos supuesto la reacción preferente con los alcóxidos derivados de los alcoholes primarios de la unidades de celulosa.

En el caso del triarilmetano se utilizó la tela tratada cuya preparación se ha comentado en el capítulo 1; la tela con el derivado de triarilmetano con cadenas largas polifluoradas.

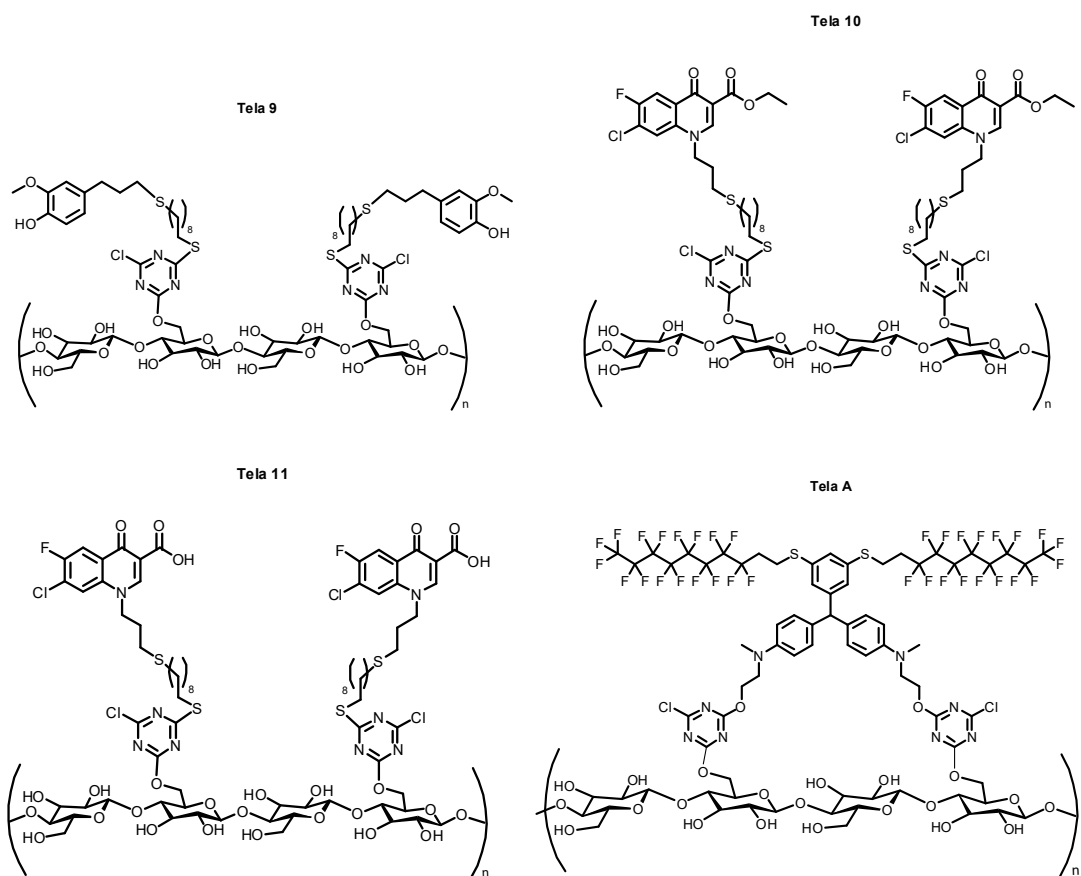


Figura 76. Derivados de antibiótico anclados sobre tela de algodón.

10.3.2.1 Ensayos biológicos de los materiales preparados

Una vez los materiales con potencial microbicida fueron preparados, se procedió a realizar los ensayos biológicos para así poder corroborar su actividad. Dichos ensayos fueron también realizados durante la estancia de investigación doctoral de tres meses que se hizo en la Universidad de Ottawa, *Heart Institute* (UOHI), Canadá, bajo la supervisión del Dr. Emilio Alarcón. Es importante remarcar que el procedimiento a seguir en este tipo de ensayos es que una vez se comprueba la microbicidad de los materiales, se debe comprobar también su biocompatibilidad frente organismos celulares eucariotas (se estudió su proliferación) y finalmente frente biopelículas de bacterias.

10.3.2.1.1 Ensayos microbicidas

Para realizar los ensayos microbicidas se utilizaron las mismas familias bacterianas que en el caso de las telas con AgNPs, *S. aureus* y *P. aeruginosa*.

En el momento de llevar a cabo la preparación de la suspensión de bacterias, se debe trabajar con sumo cuidado para evitar infección de otro tipo de bacterias. Así que siempre se trabajó en un radio de 30 cm de distancia a una llama de fuego. Todo debía ser desinfectado con una solución de etanol:agua (70:30). En el apartado de *Experimental Part*, se explica claramente cómo se preparan las suspensiones de cada tipo de bacterias y los tiempos que se requieren para tener una buena suspensión.

Entonces, se utilizó una suspensión de 10^7 cfu/mL para realizar las medias microbicidas con las telas. Se utilizó un plato con 96 pocillos donde se añadieron 100 μ L de la suspensión de cada bacteria, 100 μ L de una solución LB al 25 % (LB, Luria-Bertani, es el medio de cultivo de las bacterias) y finalmente un trozo de cada tela por pocillo (3 mm x 3 mm). Con el fin de poder saber si la actividad bactericida era reproducible en todos los casos, se hicieron dos replicados con cada tela.

10.3.2.1.2 Ensayos planctónicos

Después de incubar el plato de 96 pocillos durante toda la noche a 37 °C y 50 rpm, se procedió a hacer el sembrado en placas de agar de la solución incubada con cada tela, para así saber si todavía había bacterias en suspensión o no, el hecho de no observar colonias u observar pocas colonias, denotaría que la tela presentaba actividad microbicida.

Para realizar los sembrados, se diluyó paso a paso cada disolución de cada pocillo desde una dispersión de bacteria hipotética de 10^9 cfu/mL hasta 10^5 cfu/mL y 10^4 cfu/mL. Se dividió cada plato de agar en dos partes y en una de ellas se sembró la dispersión de 10^4 cfu/mL y en la otra de 10^5 cfu/mL. Las placas de agar se incubaron durante 14 h a 37 °C.

En la Figura 77 se recogen las imágenes de los cultivos de las telas que dieron mejores resultados microbicidas: las tratadas covalentemente con el eugenol y el éster de la

fluoroquinolona. Como se puede ver, no se observan o se observan pocas colonias de bacterias.

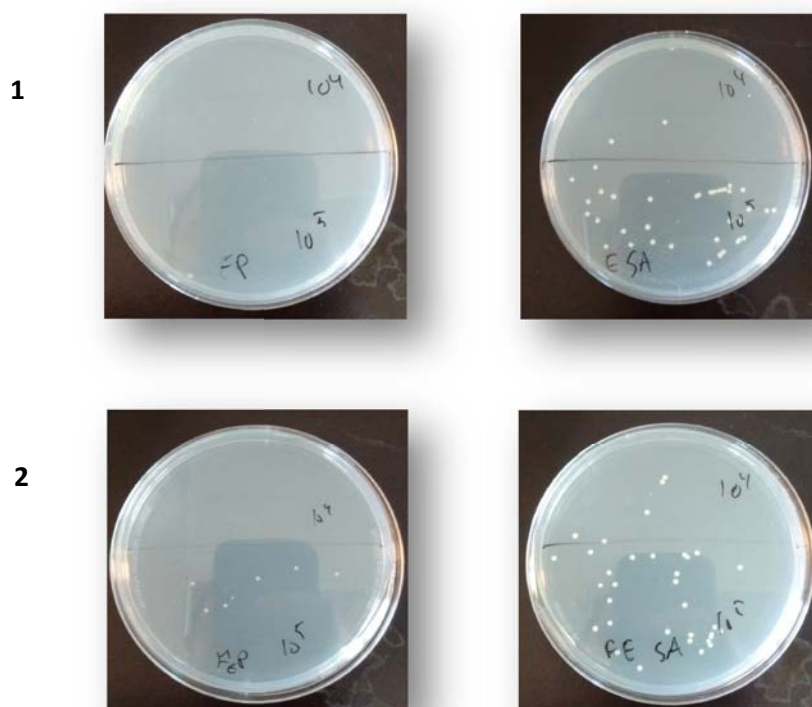


Figura 77. Fotos de los experimentos planctónicos de la actividad microbicida de las telas modificadas con antibiótico. Izq.: test con *Pseudomona*: 1. primer ensayo con la tela de eugenol; 2. primer ensayo con la tela del éster de la fluoroquinolona. Drcha.: test con *S. Aureus*: 1. primer ensayo con la tela de eugenol; 2. primer ensayo con la tela del éster de la fluoroquinolona.

Con el fin de saber si estas telas tendrían actividad bactericida al ser utilizadas sucesivamente, se procedió a realizar los mismos experimentos planctónicos de nuevo con los mismos trozos de tela que dieron resultados positivos. Como se puede observar en la Figura 78 en el segundo test microbicida, estas telas no presentaron ninguna actividad ya que se observaron más de 100 colonias por placa de agar en la dilución de 10^4 cfu/mL. Estos resultados podrían ser debidos al proceso de lavado de la tela, ya que, quizá quedarían restos de materia orgánica (bacterias muertas) y podría bloquear la actividad del ligando. En el grupo se tiene pensado mejorar el proceso de lavado y estudiar las telas a fondo.



Figura 78. Fotos de los experimentos plancónicos de la actividad microbica de las telas modificadas con antibiótico. Izq.: test con *Pseudomona*: 1. segundo ensayo con la tela de eugenol; 2. segundo ensayo con la tela del éster de la fluoroquinolona. Drcha.: test con *S. Aureus*: 1. segundo ensayo con la tela de eugenol; 2. segundo ensayo con la tela del éster de la fluoroquinolona.

El hecho de que la tela tratada covalentemente con el ácido de la fluoroquinolona (**tela 11**) no diera resultados microbicidas, puede ser debido a que al llevar a cabo la hidrólisis en medio ácido de la tela modificada con el éster de la fluoroquinolona (**tela 10**) para conseguir la fluoroquinolona en su forma ácida, ésta hubiera sufrido una hidrólisis a través del enlace covalente existente entre el carbono enlazado al derivado de triazina y la tela, perdiéndose el ligando en los lavados.

En el caso de la no actividad microbica de la tela tratada covalentemente con el triarilmetano hidrofóbico podría ser debido a la poca interacción que hay entre dicha tela y la solución acuosa de la dispersión bacteriana, ya que como es de esperar, la tela queda flotando sobre la solución, minimizando el contacto con el medio acuoso. Este hecho podría dirigir este tipo de tela hacia una aplicación contraria a la esperada en

este apartado, en vez de tener actividad microbicida, esta tela podría usarse para repeler los microorganismos.

Cabe decir que el límite de detección del test planctónico es de 10^2 cfu/mL así que si no se observa ninguna colonia en el plato de agar, se puede decir que la tela ha tenido una actividad microbicida de hasta 7 órdenes de magnitud, de 10^9 a 10^2 cfu/mL. En la Figura 79 se encuentran representados cuantitativamente los resultados del test planctónico utilizando la familia bacteriana *S. aureus*. Como se puede observar tanto en el caso de la tela tratada con eugenol como en el caso de la tela tratada con el éster de la fluoroquinolona, la población de bacterias *S. aureus* decreció casi 2 órdenes de magnitud respecto a los experimentos de referencia, disolución sin tela y la tela de algodón sin tratar.

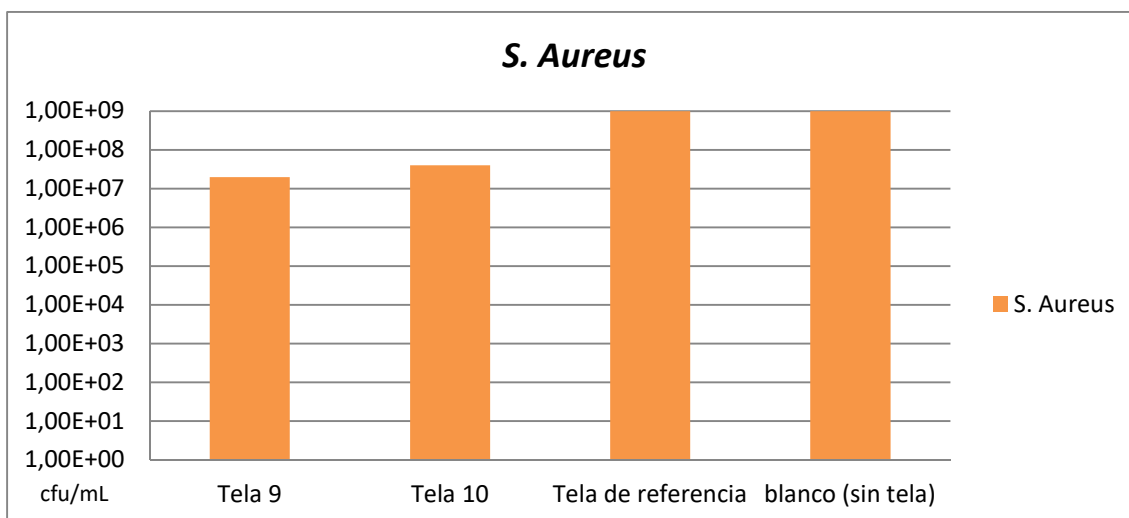


Figura 79. Representación exponencial del test planctónico utilizando la familia *S. Aureus* en contacto con las **tela 9**, **tela 10**, tela de referencia y sin tela (blanco).

En el caso del test planctónico utilizando la familia bacteriana *Pseudomona* se puede observar como en presencia de la tela tratada con el éster de la fluoroquinolona, la población bacteriana decreció hasta poco más de 2 órdenes de magnitud y en presencia de la tela tratada con eugenol, dicha población decreció hasta 7 órdenes de magnitud, hasta el límite de detección de esta técnica 10^2 cfu/mL. Este resultado se puede observar en la representación de la gráfica exponencial de la Figura 80.

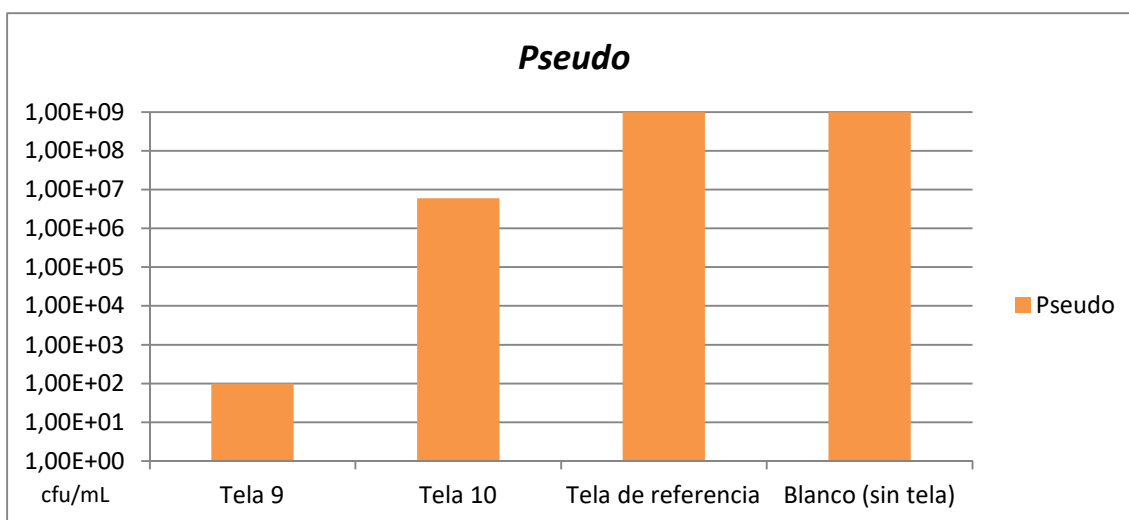


Figura 80. Representación exponencial del test planctónico utilizando la familia *Pseudomona* en contacto con las **tela 9**, **tela 10**, Tela de referencia y sin tela (blanco).

Una vez se hizo el recuento de las colonias bacterianas crecidas en cada plato de agar, se procedió a hacer la lectura del *scattering* de las bacterias que quedaban en suspensión en cada pocillo del experimento. Dicha lectura se realizó en un lector de placas de pocillo *Synergy Mx* a 600 nm.

Cuando la absorbancia está en el rango de 0.2-0.25 se puede decir que no ha habido actividad microbicida por parte del material, ya que es la típica absorbancia que presenta una dispersión bacteriana de 10^9 cfu/mL.

En la Figura 81 se puede observar que el *scattering* de los pocillos de *Pseudomona*, donde había estado la tela tratada con eugenol y fluoroquinolona ester, es cuatro veces menor que el pocillo que había contenido el blanco, la tela sin tratar. Este hecho acaba de corroborar que, efectivamente, ambas telas tratadas tienen un fuerte efecto microbicida frente a este tipo de familia bacteriana.

En el caso de la familia *S. aureus*, tal y como se observa en los experimentos planctónicos, este decrecimiento se observa en menor medida, hecho que refleja que la presencia de nuestras telas tratadas no tiene tanto efecto frente a esta familia. Cabe recordar que la placa de pocillos donde se realizaba el experimento, se encontraba en un *shacker* a 37 °C, cosa que hace que alguna tela se deshilache *ergo* que en algunos pocillos queden fibras de tela, por lo tanto, pueda haber algunos errores en el

scattering como parece ser en el caso de la medida del pocillo donde había estado la tela tratada con eugenol, por ello mismo presenta una absorbancia mayor.

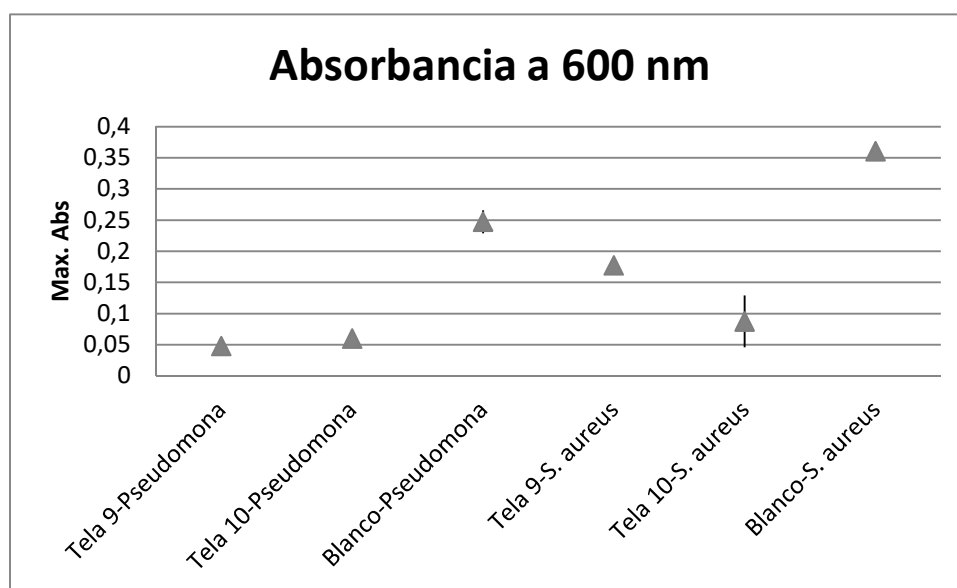


Figura 81. Absorbancia de la suspensión de bacterias en cada pocillo a 600 nm.

10.3.2.1.3 Estudios de biocompatibilidad

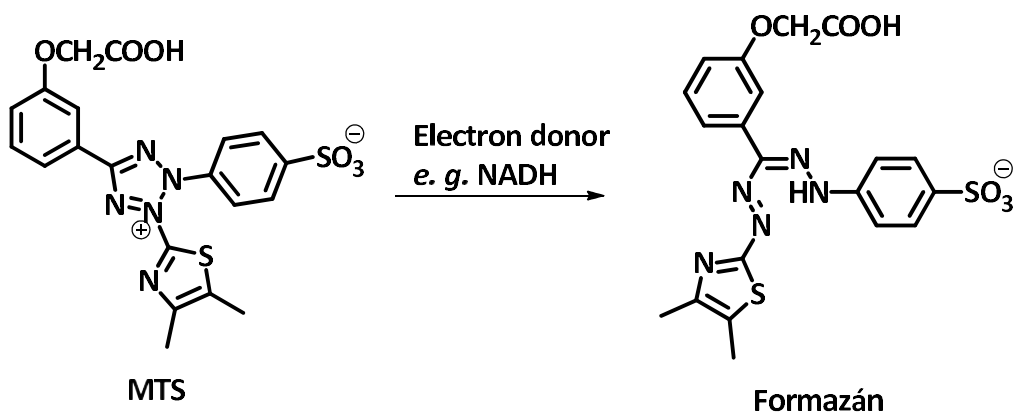
Una vez se había demostrado que las telas tratadas con eugenol y el éster de la fluoroquinolona tenían actividad microbicida, el siguiente paso a realizar eran los estudios de biocompatibilidad. Para ello se utilizaron como células eucariotas los fibroblastos de la piel, ya que, la aplicación más directa de este material sería en contacto con la piel. Así que en una placa de 96 pocillos se añadió una solución de 5000 células en 200 μ L de DMEM (medio esencial mínimo modificado por Dulbecco, medio de cultivo). La placa se dejó incubar durante 2 días a 37 °C y 5 % de atmósfera de CO₂, ambiente propicio para que las células proliferen sanamente. Pasado este tiempo, las células ya estaban bien aposentadas en cada pocillo, por lo tanto, se procedió a llevar a cabo el estudio de la biocompatibilidad. En cada pocillo se añadió un trozo de tela de 3 x 3 mm y se dejó incubar la placa toda la noche en las mismas condiciones citadas anteriormente, 37 °C y 5 % de atmósfera de CO₂. Se hicieron 3 replicados de cada tela, **tela 9** y **tela 10**.

Con tal de saber cuántas células seguían vivas después de estar en contacto con las telas durante un periodo largo de tiempo, se utilizó el procedimiento de *CellTiter 96*[®]

Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay(a), que trata de un método colorimétrico que se emplea para determinar las células vivas en fase de proliferación o en ensayos citotóxicos.

El *CellTiter 96® Aqueous One Solution* contiene un compuesto tipo tetrazolio, el [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS) y un reactivo de acoplamiento de electrones (Etosulfato de fenacina; PES). El PES tiene una alta estabilidad química, hecho que permite formar una solución estable con el MTS.

Como se puede observar en el Esquema 70, el compuesto tetrazolio MTS, conocido también como reactivo de Owen, es bireducido por las células formando formazán, un producto coloreado, el cual es soluble en el medio de cultivo. Dicha reducción se lleva a cabo presumiblemente por NADPH o NADH producido por las enzimas deshidrogenasas de las células metabólicamente activas.¹⁴²



Esquema 70. Bireducción del reactivo MTS a su forma coloreada Formazán.

Generalmente, los ensayos se realizan añadiendo una pequeña cantidad de *CellTiter 96® Aqueous One Solution* directamente sobre los pocillos de la placa, se incuba la placa unas 2-4 horas y finalmente se mide la absorbancia de cada pocillo a 490 nm.

La cantidad de formazán producido medido por absorbancia a 490 nm, es directamente proporcional al número de células vivas que hay en el cultivo, tal y como se puede observar en la Figura 82. Así pues, si tuviéramos una absorbancia de 0,5 significaría que habría unas 4×10^4 células vivas en el pocillo.

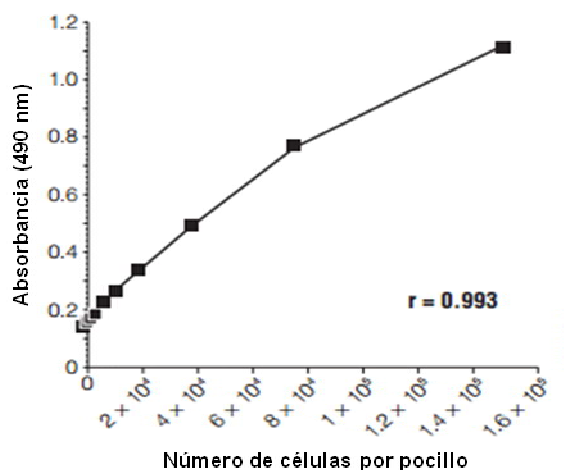


Figura 82. Gráfico que representa la máxima absorbancia a 490 nm del Formazán formado vs el número de células vivas.¹⁴²

Por lo tanto, en nuestro caso, pasada la noche de incubación, se procedió a añadir 20 μ L de la solución MTS en cada pocillo, se dejó incubar de nuevo la placa durante 3 h y se realizó la lectura de absorbancia a 490 nm, obteniéndose como resultado las absorbancias que se pueden observar en la Figura 83. Las disoluciones de células que habían contenido todo tipo de telas tenían una absorbancia mayor al blanco sin tela. Éste hecho nos lleva a concluir que las células en presencia de tela no solo sobreviven, sino que además se encuentran envueltas de un ambiente propicio como para proliferar. Los resultados indicaron que en los pocillos con la tela tratada con eugenol habían $\sim 1 \times 10^5$ células vivas, en el de la tela tratada con el éster de la fluoroquinolona habían $\sim 3 \times 10^4$ células vivas y en el del blanco de la tela habían $\sim 8 \times 10^4$ células vivas. Recordemos que inicialmente se habían añadido 5000 células en cada pocillo.

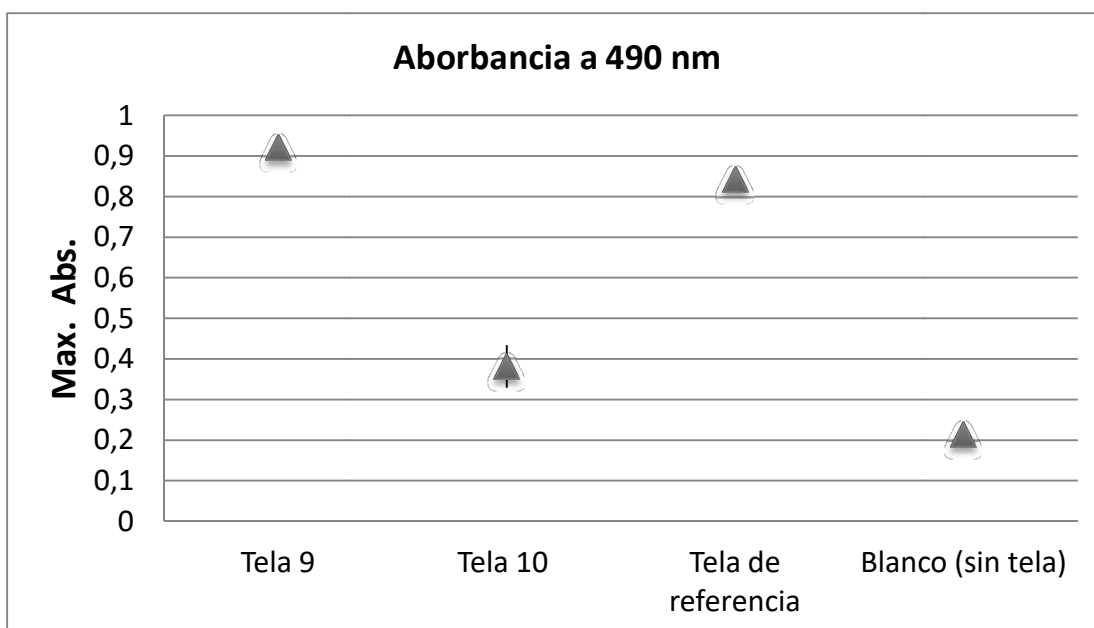


Figura 83. Gráfico que indica las absorbancias máximas de las disoluciones de células en los pocillos sin tela y en presencia de los diferentes tipos de telas.

Dados los excelentes resultados obtenidos tanto en los ensayos microbicidas como en los ensayos de biocompatibilidad, se procedió a realizar ensayos de proliferación de las mismas células en presencia de las telas tratadas. Para ello, se utilizó una placa de 24 pocillos y en cada pocillo se añadieron 200 células en 0,5 mL de DMEM y un trozo de cada tela (**tela blanco, 9 y 10**). La placa se dejó incubar durante 15 días a 37 °C y 5 % de atmósfera de CO₂. En la Figura 84 se puede observar cómo las células proliferaron en presencia de todo tipo de telas. En el caso de las telas tratadas, se puede observar claramente por microscopio cómo las células proliferaron mejor en presencia de la tela tratada con eugenol (**tela 9**) que en presencia de la tela tratada con el éster de la fluoroquinolona (**tela 10**). En las imágenes recogidas en la Figura 84 se pueden reconocer fácilmente las células fibroblastos por su forma alargada.

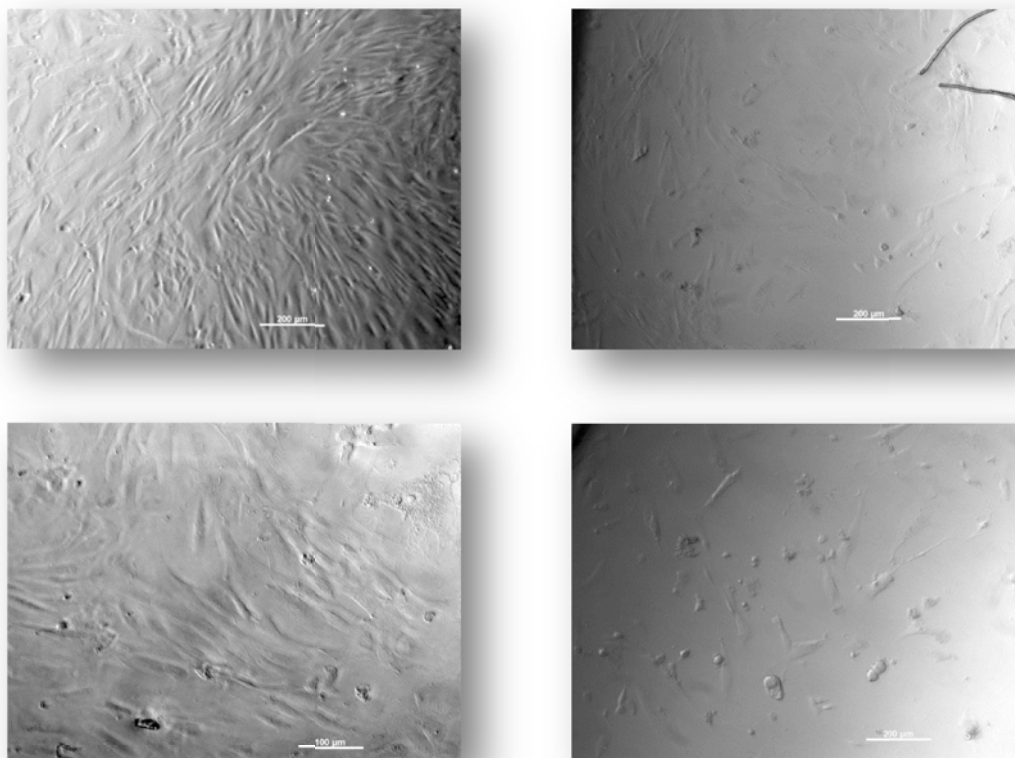


Figura 84. Imágenes a través de un microscopio de los pocillos después de 15 días de incubación de células de la piel. Izq. arriba: blanco sin tela, izq. abajo: blanco con tela, drcha. arriba: tela tratada con eugenol (**tela 9**) y drcha. abajo: tela tratada con el éster de la fluoroquinolona (**tela 10**).

Con el fin de poder cuantificar el número de células vivas en cada pocillo se procedió a realizar los experimentos con MTS, en las mismas condiciones que se realizaron en los ensayos de biocompatibilidad.

Los resultados de máxima absorbancia a 490 nm se pueden observar en la Figura 85, donde efectivamente, se pudo verificar que las células en presencia de tela sin tratar o sin presencia de tela, proliferaron de tal manera que se llegó a sobrepasar el máximo de la metodología empleada (utilizando MTS), que es de 1,2 de absorbancia. El mismo resultado se pudo observar en el caso de los pocillos en presencia de tela tratada con eugenol, pero en menor medida, ya que la máxima absorbancia a 490 nm de dichos pocillos fue de $\sim 1,7$, lo cual supondría que en cada pocillo había más de $1,6 \times 10^5$ células vivas. En el caso de las disoluciones que se cultivaron en presencia de la tela tratada

con el éster de la fluoroquinolona , tenían una absorbancia de $\sim 0,5$, lo cual significa que en cada pocillo habían $\sim 4 \times 10^4$ células vivas.

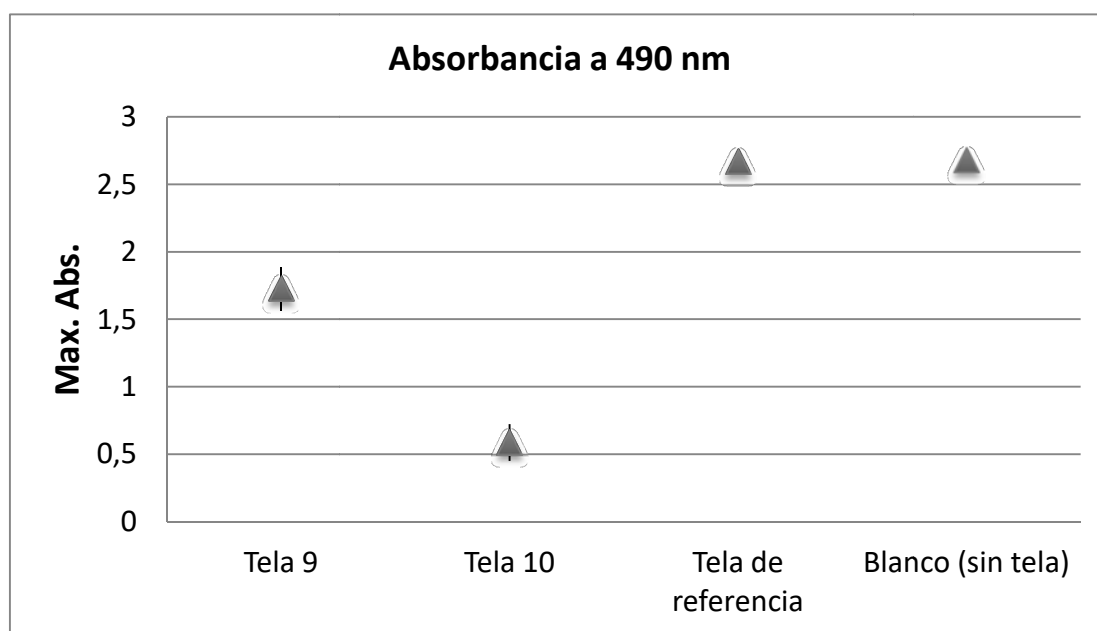


Figura 85. Gráfico que representa la máxima absorbancia de las disoluciones a 490 nm después de 15 días en presencia de las telas y en ausencia de ellas.

Teniendo en cuenta que este experimento se inició con tan solo 200 células por pocillo, se puede concluir que las células proliferaron en presencia de nuestras telas tratadas. Como se ha dicho anteriormente éstas proliferaron, en mayor medida en presencia de la tela tratada con eugenol (**tela 9**) que en presencia de la tela tratada con el éster de la fluoroquinolona (**tela 10**).

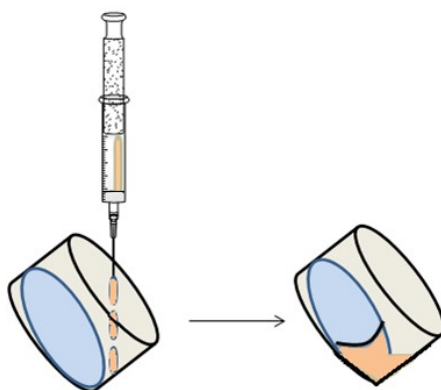
10.3.2.1.4 Resistencia a las biopelículas bacterianas

A lo largo de miles de años de evolución, las bacterias han desarrollado un armamento de mecanismos de supervivencia. Un mecanismo clave que facilita la supervivencia es el fenómeno de la formación de biopelículas, mediante el cual los organismos planctónicos se adhieren a las superficies y forman comunidades multicelulares,¹⁴³ fuertemente unidas, resistentes al cizallamiento e incrustadas en la matriz. Después de la colonización superficial, estos organismos secretan una sustancia pegajosa (polisacáridos) que les permite anclarse firmemente en la superficie y formar conexiones con otros organismos. Después de la adherencia superficial, estos organismos se dividen y se expanden en comunidades multicelulares o microcolonias y

crean una barrera protectora comúnmente conocida como biopelícula (*biofilm*). Una vez que se forma una biopelícula, los microorganismos se vuelven excepcionalmente resistentes a ataques tanto físicos como químicos.¹⁴⁴

Así que finalmente, después de haber comprobado que nuestras telas tratadas eran biocompatibles y microbicidas ante bacterias en suspensión, se procedió a realizar experimentos para estudiar si eran capaces de erradicar biopelículas bacterianas, las cuales, como se ha comentado, son más difíciles de eliminar.¹⁴⁵

Las biopelículas se prepararon sobre una superficie utilizando una técnica llamada *air-liquid interphase*, la cual consiste en depositar una solución de bacterias dispersadas sobre una superficie con una inclinación de 45°, dejar incubar la superficie en contacto con la dispersión, y finalmente hacer crecer el biofilm. La biopelícula crece justo en el menisco formado por la solución sobre la superficie, es decir, crece justo en la frontera entre las fases líquido y aire. En el Esquema 71 se puede ver de forma clara como debería ser el montaje para formar las biopelículas.



Esquema 71. Montaje esquemático para la preparación de biopelículas bacterianas.

Primeramente se intentó hacer crecer una biopelícula de la familia bacteriana *Pseudomona* PA14, la cual es fluorescente, sobre una tela sin tratar. La idea de realizar este procedimiento con tela, era para ver si las bacterias eran capaces de crear una biopelícula sobre ella y seguir este crecimiento a través de un microscopio de fluorescencia, y después hacer lo mismo sobre nuestras telas tratadas. Lamentablemente, las bacterias no formaron biopelícula sobre la tela, así que, se procedió a formar la biopelícula sobre una superficie de vidrio y posteriormente

depositar las telas sobre la biopelícula crecida. De esta manera seríamos capaces de ver si la biopelícula desaparecía sobre el vidrio o no con el contacto con la tela.

Para realizar este experimento se utilizó la cepa bacteriana *Pseudomona aeruginosa* la cual no está modificada genéticamente para dar fluorescencia. En la Figura 86 se puede ver el montaje que se utilizó para preparar las biopelículas. Se introdujo una placa de 12 pocillos con una inclinación de $\sim 45^\circ$ dentro de un recipiente con agua; en cada pocillo se introdujo una superficie de vidrio y 0,5 mL de una dispersión bacteriana (10^7 cfu/mL) en M63 como medio de cultivo. El recipiente se cerró para crear unas condiciones de humedad óptimas y se introdujo en la incubadora a 37°C durante 6 h.



Figura 86. Montaje utilizado para formar biopelículas sobre superficies de vidrio.

Una vez la biopelícula se formó, el líquido sobrante se desechó y se añadió sobre su superficie un trozo de cada tela: tela tratada con eugenol (**tela 9**), con el éster de la fluoroquinolona (**tela 10**) y la tela de referencia (sin modificar). Se utilizaron 3 pocillos para cada tela, de esta manera se pudieron obtener triplicados en cada caso. El recipiente se volvió a cerrar y se introdujo nuevamente en la incubadora a 37°C durante 12 h.

Pasado este tiempo, se sacó la placa del recipiente y se retiraron las telas. Se dejaron secar los vidrios de cada pocillo y se procedió a realizar una tinción de las biopelículas con cristal violeta (**16**) (0,1 %) durante 90 minutos. Seguidamente se eliminó el tinte sobrante lavando con agua destilada y los vidrios se dejaron secar de nuevo.

Una vez los vidrios con las biopelículas teñidas estuvieron secos, se hicieron fotos con un microscopio, para ver si las telas habían tenido actividad microbicida sobre la biopelícula.

En la Figura 87 se observa como la biopelícula en contacto con las telas tratadas con eugenol y el éster de la fluoroquinolona (**tela 9 y 10**, respectivamente) había desaparecido, denotando la eficacia antibiopelículas de estos materiales. También se puede ver cómo la biopelícula había sobrevivido al contacto con la tela de referencia.

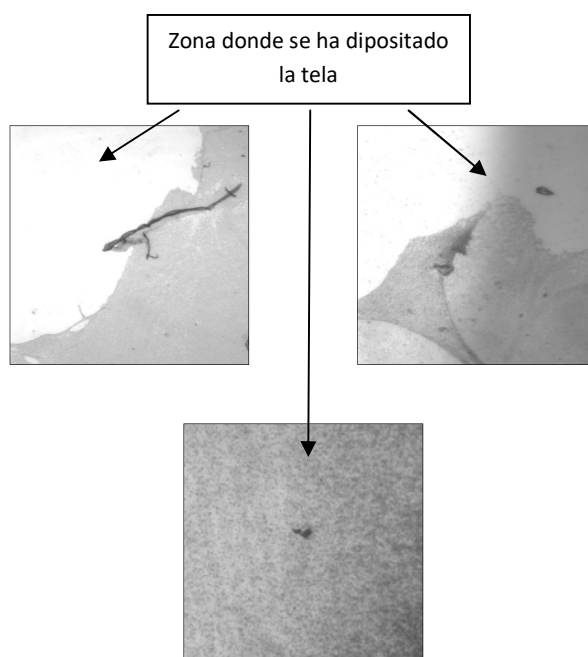


Figura 87. Imágenes de las biopelículas teñidas después de haber estado en contacto con las telas tratadas. Arriba: Izq: **tela 9**, drcha: **tela 10**. Abajo: biopelícula con tela de referencia.

10.3.2.1.5 Experimentos de *leaching* de los antibióticos 106 y 107 anclados a la tela

Uno de los propósitos de anclar a través de un enlace covalente el antibiótico a la tela, es evitar su pérdida para no contribuir a la acumulación de antibióticos en el medio ambiente *ergo* el aumento de resistencia bacteriana. Además, dependiendo de su aplicación dichas telas se podrían lavar y reutilizar varias veces sin perder su actividad.

Para estudiar si nuestros antibióticos se mantenían en las telas una vez se habían utilizado, se hizo un experimento rápido y sencillo. Se incubó una tela utilizando las mismas condiciones que en los ensayos planctónicos pero esta vez no se añadieron

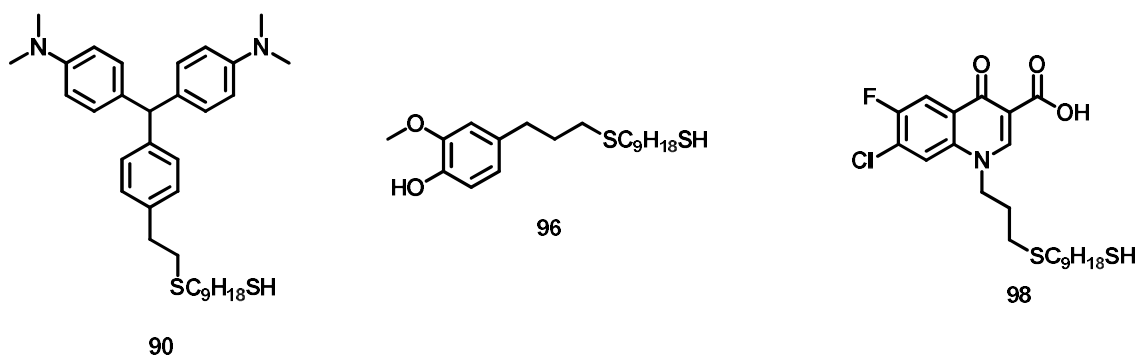
bacterias a la solución. La tela se dejó incubar en el medio de cultivo durante toda la noche y al día siguiente ésta se extrajo de la solución y se añadieron bacterias a dicha solución.

Al dejar incubar de nuevo las bacterias en la solución que había estado en contacto con la tela antibiótica, las bacterias crecieron correctamente. Este resultado parece indicar que no había presencia de antibiótico hidrolizado en la solución y que, por lo tanto, no se había desprendido de la tela.

Como se ha mostrado y tal y como habíamos propuesto, hemos sido capaces de modificar 3 antibióticos con cadenas con tioles primarios que nos han permitido utilizarlos con dos fines: estabilización de AgNPs y anclaje a telas. Los estudios microbicidas para estudiar la capacidad biocida de las telas obtenidas han dado resultados muy prometedores. Estos últimos resultados han sido patentados recientemente.

11 SUMMARY AND CONCLUSIONS

In this chapter we have synthesized new antibiotic derivatives coming from triarylmethane, eugenol and fluoroquinolone.



The synthesis of the triarylmethane derivative was complicated, since the presence of the thiol group was incompatible with the methodology of tricyclic system formation. The incorporation of the chain with a primary thiol group in the last stage was the solution. The addition of the thiol was possible through vinyl or allylic groups, for this reason, this was the strategy followed in all cases.

These ligands were used as stabilizers of silver nanoparticles (AntiBio@AgNPs) when they were produced by a reduction of the silver salt (AgNO₃) with NaBH₄. The eugenol and triarylmethane derivatives could generate NPs, which did not contain free ligands, as it could be verified by DOSY-NMR experiments. These AntiBio@AgNPs have a spherical shape and a size between 2-3 nm. However, the fluoroquinolone derivative only allowed the formation and stabilization of clusters.

These materials have been analyzed by UV-Vis detecting in all cases the plasmon of Ag around 405 - 461 nm. In addition, EDX experiments were performed on the NPs observing the presence of Ag and S, the latter coming from the ligands.

TGA studies have determined the Ag percentage in these materials, obtaining results of 30 % for **Eug@AgNPs**, 17 % for **TAM@AgNPs** and 3 % for clusters formed by the fluoroquinolone ligand.

XRD studies for **TAM@AgNPs** allowed to identify the spatial arrangement of the silver atoms, the face centered cube disposition was observed.

Microbicidal studies of these materials could not be carried out due to the lack of solubility of the AntiBio@AgNPs in aqueous medium.

The AntiBio@AgNPs were dispersed in cotton fabrics in order to obtain potential biocidal materials. We tested their microbicity against *S. aureus* and *Pseudomona*. It was observed that the microbicidal activity mainly comes from the presence of the antibiotic ligands but not due to the existence of Ag.

Then, we anchored these ligands through a triazine moiety to the cotton fabric successfully as we previously did with the reactive dyes. Different studies were performed with these fabrics, observing its antibiotic activity against *S. aureus* and *Pseudomona*, its compatibility with skin fibroblast cells, the non-leaching of antibiotic and its capacity to remove biofilms formed by *Pseudomonas*. It is worth highlighting the excellent results obtained by the fabric treated with the eugenol derivative, since its biocidal activity caused the decrease of population of bacteria 7 orders of magnitude, being a very relevant and significant value for this type of experiments.

These last results leaded us to the writing of a patent and submitted in the UK.

12 REFERENCES

1. Christie, R.M. *Colour Chemistry*, The Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2001**.
2. Plater, M., Raab, J. A., *J. Chem. Res.*, **2015**, *39*, 180 - 183.
3. a) Theory and practice of dyeing reactive dyes on cellulose, National Technical Conference, Charlotte, **1977**. b) Tintura de fibres tèxtils: De la teoria a la pràctica, Agrupacions Narcís Giralt, Sabadell, **1982**.
4. a) Gilbert, K.G., Cooke, D.T., *J. Plant Growth Regul.*, **2001**, *34*, 57-69. b) Balfour-Paul, J. *Indigo*, British Museum Press: London, **2000**.
5. Garcia-Macias, P., John, P., *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, *52*, 7891-7896.
6. Angelini, L.G., Tozzi, S., Nassi o Di Nasso, N. Effect of different sowing dates on leaf yield and indigo production of woad (*Isatis tinctoria* L.) in the mediterranean environment. In: Pascual-Villalobos, M.J., Nakayama, F.S., Bailey, C.A., Correal, E., Schloman Jr., W.W. (Ed.) *Industrial Crops and Rural Development, Proceedings of the Annual Meeting of The Association for the Advancement of Industrial Crops*, 17-21 September **2005**, Murcia, Spain, 535-545.
7. a) Yuanyuan, Q., Qiao, M., Xuwang, Z., Hao, Z., Xinliang, L., Jiti Z., *J. Basic Microbiol.*, **2012**, *52*, 687-694. b) Mutnuri, S., Bandi, C., Ganguly, A., *Res. J. Microbiol.*, **2009**, *4*, 82 - 88.
8. a) Clark, R.J.H., Cooksey, C.J., Daniels, M.A.M., Withnall, R., *Endeavour*, **1993**, *17*, 191-199. b) Vandenabeele, P., Moens, L., *The Analyst*, **2003**, *128*, 187-193.
9. Seefelder, M., *Indigo in culture, science and technology*, Ecomed AG & Co. KG: Landsberg, **1994**.
10. McKee, J. R., and Zanger, M., *J. Chem. Ed.*, **1991**, *68*, A242-A244.
11. Helmut, S., *Chemie in unserer Zeit*, **1997**, *31*, 121-128.
12. a) O'Connor, K.E., Hartmans, S., *Biotechnol. Lett.*, **1998**, *20*, 219-223. b) Bhushan, B., Samanta, S.K., Jain, R.K., *Lett. Appl. Microbiol.* **2000**, *31*, 5-9

References

13. Berry, A., Dodge, T.C., Pepsin, M., Weyler, W., *J. Ind. Microbiol. Biot.*, **2002**, *28*, 127-133.
14. Božič, M., Kokol, V., *Dyes Pigm.* **2008**, *76*, 299-309.
15. Domenech, A., Domenech-Carbo, M.T., Vazquez de Agredos Pascual, M.L., *J. Phys. Chem. C.*, **2007**, *111*, 4585-4595.
16. a)Steingruber, E. Indigo and Indigo colorants Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Online edition, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. **2004**. b) Green, L.R., *Hist. Archaeol.*, **1989**, *8*, 15-16.
17. Holt, S.J., Sadler, P.W., *Proc. Royal Soc. London Ser. B Biol. Sci.*, **1958**, *149*, 495-505.
18. Christie, R.M., *Biotech. Histochem.*, **2007**, *82*, 51-56.
19. Monahan, A.R., Kuder, J.E., *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 4182-4184.
20. Aspland, J.R., *Text. Chem. Color.*, **1992**, *24*, 22-24.
21. Novotna, P., Boon, J. J., van der Horst, J., Pacakova, V., *Color Technol.*, **2003**, *119*, 121-127.
22. Eters, J. N., *Text. Chem. Color.*, **1989**, *21*, 25-31.
23. Ghasem R. B., *Cent. Eur. J. Chem.*, **2009**, *7*, 138-142.
24. a) Malpert, J. H., Grinevich, O., Strehmel, B., Jarikov, V., Mejiritski, A., Neckers, D. C., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 967-974. b) Bongsup P. Cho., Yang, T., Blankenship, L. R., Moody, J. D., Churchwell, M., Beland, F. A., Culp, S. J., *Chem. Res. Toxicol.*, **2003**, *16*, 285-294. c) Viktor V., Neckers, D. C., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 659-671.
25. Jun-Tao H., Jian-Wu G., Zhan-Hui Z., *Monatsh. Chem.*, **2011**, *142*, 495-499.
26. Michler, W., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1876**, *9*, 400-402.
27. Fischer, O., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1877**, *10*, 1623-1626.
28. H. Kast, H. Baumann, U. Mayer, A. Oberlinner, BASF, DE 2 138 931, **1971**.
29. Kanzaki Paper, Phthalide compounds and their preparation, U.S. Patent 3,244,730, **1963**.
30. Nisso Kako, Fluoranverbindungen und sie enthaltende chromogene materialien, DE 3612618, **1985**.
31. Finetech Japan, JP 20 1441, **1982**.

References

32. a) Exp. Metrology Ins., SU 1 286 995, **1984**. b) Akad. Wissenschaft DDR, DD 235 115, **1985** (F. Duttrich, M. Scholz).
33. Protocol 2.18 Leucomalachite Green Presumptive Test for Blood, *National Forensic Science Technology Center*, **2010**.
34. Srivastava, S, Sinha, R, Roy, D., *Aquatic Toxicology*., **2004**, *66*, 319–329.
35. Navarrini, W., *Chimica Oggi*, **2011**, *29*, 4-7.
36. Moreno-Mañas, M., *Anales*, **2005**, *2*, 5-12.
37. O'Hagan, D., *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 308-319.
38. a) Banks, R. E., Smart, B. E., Tatlow, J.C., *Organofluorine Chemistry Principles and Commercial Applications*, Plenum Press. New York, **1994**.
b) Gladysz, J. A., Curran, D. P., Horváth, I. T., *Handbook of Fluorous Chemistry*. WILEY-VCH_Verlag GmbH & Co. Weinheim. **2004**. c) Kirsch, P., *Modern Fluoroorganic Chemistry*. WILEY-VCH_Verlag GmbH & Co. Weinheim. **2004**. d) Banks, R. E., *Organofluorine Chemicals and their Industrial Applications*, Ellis Horwood, Chichester, **1979**.
39. Simons, J. H., Block, L. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1407-1407.
40. Barthel-Rosa, I. P., Gladysz, J. A., *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, *587*, 190-192.
41. Freed, B. K., Biesecker, J., Middleton, W. J., *J. Fluorine Chem.*, **1990**, *48*, 63-75.
42. Krebs, F. C., Spaangaard, H. J., *Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7185-7192.
43. Banks, R. E., Smart, B. E., Tatlow, J. C. *Organofluorine chemistry: Principles and commercial applications*. Nova York: Springer, **1994**.
44. Alléman, E., Brasseur, N., Kudrevich, S. V., La Madeleina, C., Van Lier, J. E., *Int. J. Cancer*, **1995**, *72*, 289-293.
45. George, A. K., Insik, J., Marit, N. H., Ahmed, M. A., Jayeeta, B., Bahram, P. *Molecules*, **2008**, *13*, 986-993.
46. Feng, K. C., Li, Y. S., Ynag, J., Zang, H., Gu, H., Ananthavel, S., Liang, R. C., US Patent 71411688, **2006**.
47. Chu, Z., Fen, Y. and Seeger, S., *Angew. Chem.*, **2015**, *54*, 2328-2338.
48. Crick, C.R., Parkin, I.P., *Chem.Eur. J.*, **2010**, *19*, 3568-3588.
49. Krupenkin, T., *Bell Labs Tech. J.*, **2005**, *10*, 161–170.
50. D'Urso, B. and Simpson, J. T., *Appl. Phys. Lett.*, **2007**. *90*, 044102

References

51. Kamegawa, T., Shimizu, Y., Yamashita, H., *Adv. Mater.*, **2012**, *24*, 3697–3700.
52. Zang, D., Chen, Z., Zhang, Y., Lin, K., Geng, X., Binks, B. P., *Soft Matter*, **2013**, *9*, 5067–5073.
53. Duque Sánchez, L. M., Rodríguez, L. & López, M., *Polímeros Vol. Iber. Polímeros*, **2014**, *14*, 10–27.
54. Patiño, A., Canal, C., Rodríguez, C., Caballero, G., Navarro, A., Canal, J. M., *Cellulose*, **2011**, *18*, 1073-1083.
55. Mangesh D., Bhagyashri N., *Journal of the Textile Institute*, **2017**, *108*, 460-466.
56. Bernini, R., Cacchi, S., Fabrizi, G., Forte, G., Petrucci, F., Prastaro, A., Niembro, S., Shafir, A., Vallribera, A., *Green Chem.*, **2010**, *12*, 150-158.
57. Soler, R., Badetti, E., Moreno-Mañas, M., Vallribera, A., Sebastian, R. M., Vera, F., Serrano, J. L., Sierra, T., *Liq. Cryst.*, **2007**, *34*, 235-240.
58. Gimbert, C., Vallribera, A., Gladysz, J. A., Jurisch, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4662.
59. Faggi, C. E., Sebastián, R. M., Vallribera, A., *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5190-5195.
60. Roig, A., Molins, E., Rodríguez, E., Martínez, S., Moreno-Mañas, M., Vallribera, A., *Chem. Commun.*, **2004**, *40*, 2316-2317.
61. Soler i Palau, R. Compostos altament fluorats: Aplicacions en catàlisi i preparació de nous materials. Tesi doctoral. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Química, **2009**.
62. Soler, R., Salabert, J., Sebastián, R.M., Vallribera, A., Roma, N., Ricart, S., Molins, E., *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 2889-2891.
63. Salabert, J., Sebastian, R. M., Vallribera, A., *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 14251-14254.
64. Salabert Sabaté, J., " Reacció de Matsuda-Heck : estudi de la seva viabilitat en medi aquós, utilització per a la síntesi de compostos altament fluorats. Part II Preparació de colorants hidrofòbics derivats d'azobenzè i d'antraquinona" Tesi Doctoral, Departament de Química, Universitat Autònoma de Barcelona, **2013**.

References

65. Murphy, C. D., *Biotechnol. Lett.*, **2010**, *32*, 351-359.
66. Yimin, L., Wei, Z., *QSAR Comb Sci.*, **2006**, *25*, 728–731.
67. Niembro, S., Shafir, A., Vallribera, A., Alibés, R., *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3215–3218.
68. James R. McKee and Murray Z., *J. Chem. Ed.*, **1991**, *68*, A242-A244.
69. Zhang, Z. -H., Yang, F., Shuang Li, T., Fu, C.-G., *Synthetic Commun.*, **1997**, *27*, 3823-3828.
70. Pasha, M. A., Nagashree, A., *Int. J. Res. Chem. Environ.*, **2013**, *3*, 54-58.
71. Hou, J. -T., Gao, J. -W., Zhang, Z. -H., *Monatsh. Chem.*, **2011**, *142*, 495-499.
72. Beletskaya, I., Ananikov, V. P., *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1596-636
73. Tatsuo O., Kouji K., *Synlett* **2010**, *19*, 2891-2894.
74. Pasha, M. A., Nagashree S., *Int. J. Res. Chem. Environ.*, **2013**, *3*, 54-58.
75. Jun-Tao H., Jian-Wu G., Zhan-Hui Z., *Monatsh, Chem.*, **2011**, *142*, 495-499.
76. a) Malpert, J. H., Grinevich, O., Strehmel, B., Jarikov, V., Mejiritski, A., Neckers, D. C., *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 967-974. b) Bongsup P. C., *Chem. Res. Toxicol.*, **2003**, *16*, 285-294. c) Jarikov, V. V., Neckers, D. C., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 659-671.
77. Zhou, H., Wang, H., Niu, H., Gestos, A., Ling, T., *Adv. Funct. Mater.*, **2013**, *23*, 1664-1670.
78. a) Rouette, H. K, *Encyclopedia of textile finishes*, Springer, **2011**, Cap. Q, 14, ISBN-10: 3540654909. b) Beckham, H. W., Cook, F. L., *NTC Project:105-CT04 Novel, High Yield Applications of Permanent Colorant and Finishes*, National Textile Center Annual Report, **2006**, <http://www.ntcresearch.org/pdf-rpts/AnRp06/C05-GT04-A6.pdf>.
79. Montagut, A. M., Gálvez, E., Shafir, A., Sebastián, R. M., Vallribera, A., *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 3810 - 3814.
80. Vignoni, M., Weerasekera, H. A., Simpson, M. J., Phopase, J., Mah, T. F., Griffith, M., Alarcon, E. I., Scaiano, J., *Nanoscale*, **2014**, *6*, 5725–5728.
81. Singh, R., Shedbalkar, U. U., Wadhvani, S. A., Chopade, B. A., *Appl Microbiol Biotechnol.* **2015**, *99*, 4579-93.

References

82. Danko A., Luminita C., Rodica M., Magda C., Augustin M., *Fibers and Polymers*, **2013**, *14*, 1826-1833.
83. Ahmed, A. E. I., Hay, J. N., Bushell, M. E., Wardell, J. N., Cavalli, G., *React. Funct. Polym.*, **2008**, *68*, 248–260.
84. Szycher, M., *Antimicrobial Materials for Medical Devices*, *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, **2015**.
85. Spear, M., *Plast. Surg. Nurs.*, **2010**, *30*, 90–93.
86. J. W. Alexander, *Surg. Infect.*, **2009**, *10*, 289–292.
87. a) Atiyeh, B. S., Costagliola, M., Hayek, S. N., Dibo, S. A., *Reconstr. Surg. Burns*, **2007**, *33*, 139–148. b) Silver, S., Phung, L. T., Silver, G., *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.*, **2006**, *33*, 627–634.
88. a) Pal, S., Tak, Y. K., Song, J. M., *Appl. Environ. Microbiol.*, **2007**, *73*, 1712–1720. b) Panacek, A., Kvittek, L., Pucek, R., Kolár, M., Vecerová, R., Pizurová, N., Sharma, V. K., Nevecna, T., Zboril, R., *J. Phys. Chem., B* **2006**, *110*, 16248–16253. c) Sotiriou, G. A., Pratsinis, S. E., *Environ. Sci. Technol.*, **2010**, *44*, 5649–5654.
89. Riaz Ahmed, K. B., Nagy, A. M., Brown, R. P., Zhang, Q., Malghan, S. G., Goering, P. L., *Toxicol. in Vitro*, **2017**, *38*, 179–192.
90. Miller, C. N., Newall, N., Kapp, S. E., Lewin, G., Karimi, L., Carville, K., Gliddon, T., Santamaria, N. M., *Wound Repair Regen.*, **2010**, *18*, 359–367.
91. Gravante, G., Caruso, R., Sorge, R., Nicoli, F., Gentile, P., Cervelli, V., *Reconstr. Surg. Burns*, **2009**, *63*, 201–205.
92. Gravante, G., Montone, A., *Ann. Rev. Coll. Surg. Engl.*, **2010**, *92*, 118–123.
93. Roe, D., Karandikar, B., Bonn-Savage, N., Gibbins, B., Roullet, J. B., *J. Antimicrob. Chemther.*, **2008**, *61*, 869–876.
94. Crespo, J., García-Barrasa, J., López-de-Luzuriaga, J. M., Monge, M., Olmos, M. E., Sáenz, Y., Torres, C., *J. Nanopart. Res.*, **2012**, *14*, 1281-1294.

References

95. Azócar, M. I, Tamayo, L., Vejar, N., Gómez, G., Xiangrong Z., Thompson, G., Cerda, E., Kogan, M. J., Salas, E., Paez, M. A., *J. Nanopart. Res.*, **2014**, 16, 2465-2474.
96. Ching-Wen L., An-Pang C., Ting-Ting L., Jia-Horng L., *Mater. Lett.*, **2014**, 128, 248–252.
97. Saez, S., Fasciani, C., Stamplecoskie, K. G., Brian-Patrick Gagnon, L., Mah,, T., Marin, M. L., Alarcon, E. I., Scaiano, J. C., *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2015**, 14, 661-664.
98. Alarcon, E. I., Udekwu, K., Skog, M., Pacioni, N. L., Stamplecoskie, K. G., González-Béjar, M., Polisetti, N., Wickham, A., Richter-Dahifors, A., Griffith, M., Scaiano, J., C., *Biomaterials*, **2012**, 33, 4947-4956.
99. Jin-Feng Z., Li X., Xiao-Li Q., *J. Compos. Mater.*, **2015**, 49, 2329–2335.
100. a) Arakawa, H., Neault, J. F., Tajmir-Riahi, H. A., *Biophys J.*, **2001**, 81, 1580–1587. b) Kozasa, T., Miyakawa, Y., Ono, A., Torigoe, H., *Nucleic Acids Symp. Ser. (Oxf).*, **2008**, 197–198.
101. a) Liau, S. Y., Read, D. C., Pugh, W. J., Furr, J. R., Russell A. D., *Lett. Appl. Microbiol.*, **1997**, 25, 279–283. b) Gordon, O., Slenters, T. V., Brunetto, P. S., Villaruz, A. E., Sturdevant, D. E., Otto, M., Landmann, R., Fromm, K. M., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2010**, 54, 4208–4218. c) Feng, Q. L., Wu, J., Chen, G. Q. Cui, F. Z., Kim, T., N., Kim, J. O., *J. Biomed. Mater. Res.*, **2000**, 52, 662–668. d) Yamanaka, M., Hara, K., Kudo, J., *Appl. Environ. Microbiol.*, **2005**, 71, 7589–7593.
102. Park, H. J., Kim, J. Y., Kim, J., Lee, J. H., Hahn, J. S., Gu, M. B., Yoon, J., *Water Res.*, **2009**, 43, 1027–1032.
103. Holt, K. B., Bard, A. J., *Biochemistry*, **2005**, 44, 13214–13223.
104. a) Jung, W. K. and co-workers, *Appl. Environ. Microbiol.*, **2008**, 74, 2171–2178. b) Dibrov, P., Dzioba, J., Gosink, K. K., Hase, C. C., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2002**, 46, 2668–2670.
105. Bragg P. D., Rainnie, D. J., *Can. J. Microbiol.*, **1974**, 20, 883–889.
106. Chaw, K. C., Manimaran, M., Tay, F. E., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2005**, 49, 4853–4859.

References

107. Wells, T. N., Scully, P., Paravicini, G., Proudfoot, A. E., Payton, M. A., *Biochemistry*, **1995**, *34*, 7896–7903.
108. Curtis White, M. S., Monticello, R. A., *A Comparison of Antimicrobials for the Textile Industry*, AEGIS Environments, **2005**.
109. Shahidi, S., Wiener, J., Shahidi, S., Wiener, J., *Antibacterial Agents in Textile Industry*, *Cdn. Intechopen. Com*, **2007**.
110. Schindler, W. D., Hauser, P. J., *Chemical Finishing of Textiles*, Woodhead Publishing, **2004**.
111. a) Lin, J., Qiu, S., Lewis, K., Klibanov, A. M., *Biotechnol. Prog.*, **2002**, *18*, 1082-1089. b) Lin, J., Qiu, S., Lewis, K., Klibanov, A. M., *Biotechnol. Bioeng.*, **2003**, *83*, 168-172.
112. Gang S., Xiangjing X., Bickett, J. R., Williams, J. F., *Eng. Chem. Res.*, **2001**, *40*, 1016-1021.
113. Danko A., Luminita C., Rodica M., Magda C., Muresan, A., *Fibers and Polymers*, **2013**, *14*, 1826-1833.
114. Thomas, V., Bajpai, M., Bajpai, S. K., *Journal of Industrial Textiles*, **2011**, *40*, 229-245.
115. Emam, H. E., Zahean, M. K., *Int. J. Biol. Macromol.*, **2015**, *75*, 106–114.
116. Madheswaran B., Shanmugam S., Tetsuo S., *J. Coat. Technol. Res.*, **2017**, *14*, 735–745.
117. Vajja S., Huafeng T., Rajulu A. V., Battu S., *Int. J. Polym. Anal. Charact.*, **2017**, *22*, 1-12.
118. Tang, W., Li, H., Doud, E, Chen, Y., Choing, S., Plaza, C., Kelleher, N. L., Poulos, T. L., Silverman, R. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 5980–5989.
119. Molander, G. A., Brown, A. R., *J. Org. Chem*, **2006**, *71*, 9681-9686.
120. Santacruz, L., Niembro, S., Santillana, A., Shafir, A., Vallribera, A., *New J. Chem.*, **2014**, *38*, 636-640.
121. Tormyshev, V. M., Rogozhnikova, O. Y., Bowman, M. K., Trukhin, D. V., Troitskaya, T. I., Vasiliev, V. G., Shundrin, L. A., Halpern, H. J., *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 371–380.

References

122. João Lenardão, E., Jacob, R. G., Mesquita, K. D., Lara, R. G., Webber, R., Martinez, D. M., Savegnago, L., Mendes, S. R, Alves, D., Perin, G., *Green Chem. Lett. Rev.*, **2013**, *6*, 269-276.
123. Koga, H., Itoh, A., Murayama, S., Suzue, S., Irikura, T., *J. Med. Chem.*, **1980**, *23*, 1358-1363.
124. Niembro, S., Vallribera, A., Moreno-Mañas, M., *New J. Chem.*, **2008**, *32*, 94-98.
125. Bernini, R., Cacchi, S., Fabrizi, G., Forte, G., Niembro, S., Petrucci, F., Pleixats, R., Prastaro, A., Sebastián, R. M., Soler, R., Tristany, M., Vallribera, A., *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 561-564.
126. Niembro, S., Shafir, A., Vallribera, A., Alibés, R., *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3215-3218.
127. Martínez, S., Vallribera, A., Cotet, C. L., Popovici, M., Martín, L., Roig, A., Moreno-Mañas, M., Vallribera, A., Molins, E., *New J. Chem.*, **2005**, *29*, 1342-1345.
128. Martínez, S., Meseguer, M., Casas, Ll., Rodríguez, E., Molins, E., Moreno-Mañas, M., Roig, A., Sebastián, R. M., Vallribera, A., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 1553-1556.
129. Martínez, S., Martín, L., Molins, E., Moreno-Mañas, M., Roig, A., Vallribera, A., *Monatsh. Chem.*, **2006**, *137*, 627-633.
130. Martínez, S., Vallribera, A., Cotet, C. L., Popovici, M., Martín, L., Roig, A., Moreno-Mañas, M., Roig, A., Vallribera, A., Molins, E., *New J. Chem.*, **2005**, *29*, 1342-1345.
131. Gimbert, C., Moreno-Mañas, M., Pérez, E., Vallribera, A., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 8305-8310.
132. Martínez, S., Moreno-Mañas, M., Vallribera, A., Schubert, U., Roig, A., Molins, E., *New J. Chem.*, **2006**, *1*, 1093-1097.
133. Cacchi, S., Cotet, C. L., Fabrizi, G., Forte, G., Goggiamani, A., Martín, L., Martínez, S., Molins, E., Moreno-Mañas, M., Petrucci, F., Roig, A., Vallribera, A., *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 2519-2523.

References

134. Soler, R., Cacchi, S., Fabrizi, G., Forte, G., Martín, L., Martínez, S., Molins, E., Moreno-Mañas, M., Petrucci, F., Roig, A., Sebastián, R.M., Vallribera, A., *Synthesis*, **2007**, *19*, 3068-3072.
135. a) Serra-Muns, A., Soler, R., Badetti, E., Mendoza, P., Moreno-Mañas, M., Pleixats, R., Sebastián, R.M., Vallribera, A., *New J. Chem.*, **2006**, *30*, 1584-1594. b) Badetti, E. Caminade, A. M., Majoral, J. P., Moreno-Mañas, M., Sebastián, R.M., *Langmuir*, **2008**, *24*, 2090–2101.
136. a) Franc, G., Badetti, E., Duhayon, C., Coppel, Y., Turrin, C. O., Majoral, J. P., Sebastián, R.M., Caminade, A. M., *New J. Chem.*, **2010**, *34*, 547-555. b) Franc, G., Badetti, E., Collière, V., Majoral, J. P., Sebastián, R.M., Caminade, A. M., *Nanoscale*, **2009**, *1*, 233-237.
137. Brust, M., Walker, M., Bethell, D., Schiffrin, D. J., Whyman, R., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 801-802.
138. Wei-Ta, C., Yung-Jung, H., Prashant, V., Kamat, J., *Phys. Chem. Lett.*, **2012**, *3*, 2493–2499.
139. Cruz, D. A., Rodríguez, M., López, J. M., Herrera, V. M., Orive, A. G., Creus, A. H., *Av. Cien. Ing.*, **2012**, *3*, 67-78.
140. Linga, A., Rao, M., Savithramma, N., *J. Pharm. Sci. Res.*, **2011**, *3*, 1117-1121.
141. Liao, Y., Wang, Y., Feng, X., Wang, W., Xu, F., Zhang, L., *Materials Chemistry and Physics*, **2010**, *121*, 534–540.
142. TECHNICAL BULLETIN CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay Instructions for Use of Products G3580, G3581 and G3582.
143. O’Toole, G., Kaplan, H. B., Kolter, R., *Annu. Rev. Microbiol.*, **2000**, *54*, 49–79.
144. a) Costerton, W. J., Stewart, P. S., Greenberg, E. P., *Science*, **1999**, *284*, 1318–1322. b) Costerton, J. W., Lewandowski, Z., Cladwell, D. E., Korber, D. R., Lappin-Scott, H. M., *Annu. Rev. Microbiol.*, **1995**, *49*, 711-745.
145. Stewart, P. S., Costerton, J. W., *The Lancet*, **2001**, *358*, 135–138.

13 EXPERIMENTAL PART

13.1 General considerations, laboratory equipment and instrumental apparatus

- Nuclear Magnetic Resonance (NMR). Spectra were recorded at the Servei de Resonància Magnètica Nuclear of the Universitat Autònoma de Barcelona, using Bruker instruments (DRX-250, DPX-360 and AVANCE-III 400). All chemical shifts are given in δ (ppm). ^1H -NMR and ^{13}C NMR are refereed with respect to TMS.
- IR (Infrared) spectra (neat) were performed in a *Bruker Tensor 27* using an ATR (Attenuated Total Reflectance) *Golden Gate* modulus provided with a diamond tip. All data are given in wave number ν and cm^{-1} .
- UV-Vis (Ultra Violet-Visible) spectra were performed using a *Hewlett-Packard 8453* model with diode array and 1 cm quartz cells.
- HR-MALDI-TOF-MS experiments were performed using a *MicroTof* from *Bruker* in a positive ionization mode at 4500 V coupled to an *Agilent 1100* HPLC with a $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (50:50)/formic acid (0.2%) as eluent at a flow rate of 0.2 mL/min injected via FIA (Flow Injection Analysis).
- High resolution mass spectra (HRMS) were recorded at Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona in a *MicroTof-Q* from *Bruker daltronics* spectrometer using ESI-MS (QTOF)
- Elemental Analysis were recorded at Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona using EA 3010, EuroVector.
- Thermogravimetric Analysis were performed at *Instituto de Ciencia de Materiales de Barcelona* (ICMAB) installations. The instrument includes two equipments, a simultaneous thermogravimetric analysis (TG): differential scanning calorimetry/differential thermal analysis (heat flow DSC /DTA) system NETZSCH - STA 449 F1 Jupiter, and a differential scanning calorimeter (power compensation DSC) Perkin Elmer DSC8500 LAB SYS (N5340501) equipped with a Liquid N_2 controller CRYOFILL (N534004).

Experimental Part

- Melting points were measured in a *bloc Kofler* apparatus from *Reichert* or in a *B-545* apparatus from *Büchi* and are uncorrected.
- Column chromatographies were performed with commercial silica gel (*SDS* or *Fluka*) of 35-70 μm grain size.
- Thin-Layer Chromatography (TLC) was performed using 0.25 mm plates (*Alugram Sil G/UV254*).

Several methods were used to visualize the spots:

- Irradiation under a LED UV-light (UV254), using a *VILBER LOURMAT®* lamp, VL-4LC model.
- Staining thin-layers under acid solution of para-anisaldehyde or vanillin in ethanol 96%.
- Staining thin-layers under basic solution of KMnO_4 in water.
- Contact angle measurements: the hydrophobic/oleophobic tests performed were the measurement of the contact angle of a water droplet (4 μL), olive oil (4 μL) and hexadecane droplet (4 μL) deposited on top of each fabric or glass. This experiments were carried out in *Instituto de Ciencia de Materiales de Barcelona* (ICMAB) installations with a *Contact Angle Measuring System DSA 100* from *KRÜSS* which is located in physico-chemical laboratory (humidity control).
- Electron microscopy: TEM images and EDX were performed at University of Ottawa Heart Institute using *FEI Tecnai G2 F20 TEM*. SEM images and EDX for colored fabrics were performed at Universitat Autònoma de Barcelona using *MERLIN FE-SEM*. SEM images for microbicidal fabrics with Antibio@AgNPs dispersed were performed at ICN2 using *FEI Magellan 400L SEM High Resolution SEM*.
- Powder X-Ray diffraction experiment were performed at *Universitat Autònoma de Barcelona Servei de Difracció de raigs X* using ***Philips XPert powder diffractometer***.
- X-Ray Photoelectron Spectroscopy (XPS) measurements were performed at ICN2 with a Phoibos 150 analyzer (SPECS GmbH, Berlin, Germany)) in ultra-high vacuum conditions (base pressure 5E-10mbar) with a monochromatic aluminium Kalpha X-ray source (1486.74eV).). The energy resolution as measured by the FWHM of the Ag 3d5/2 peak for a sputtered silver foil was 0.58 eV.

Experimental Part

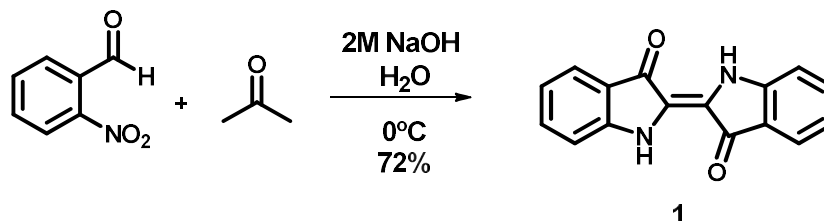
- The colorimetric measurements were made on a Minolta Reflectance Spectrophotometer CM-3600d, d / 8 measurement geometry, with source D65, observer 10o and small measurement area.

Others:

- Be careful when drying organic solvents with fluorinated chains compounds solved in it. Foams are formed.
- When required, experiments were carried out with standard high vacuum and Schlenk flask techniques under N₂ or Ar atmosphere using dry solvents, which were degassed by the freeze-and-thaw method and cannula or syringe-transferred.
- Dry solvents were obtained from two instruments: PureSolv (Innovative Technologies: THF, CH₂Cl₂ and pentane)
- Other dry solvents were prepared using standard methods: all the amines and anilines used, DMF, toluene were distilled over CaH₂. Acetone was distilled over K₂CO₃. When needed, deuterated NMR solvents such as CDCl₃ was dried by distillation over CaH₂.
- In this work some of the compounds prepared were already described in the literature. Therefore, only the physical and/or spectroscopic data necessary for their identification are presented.

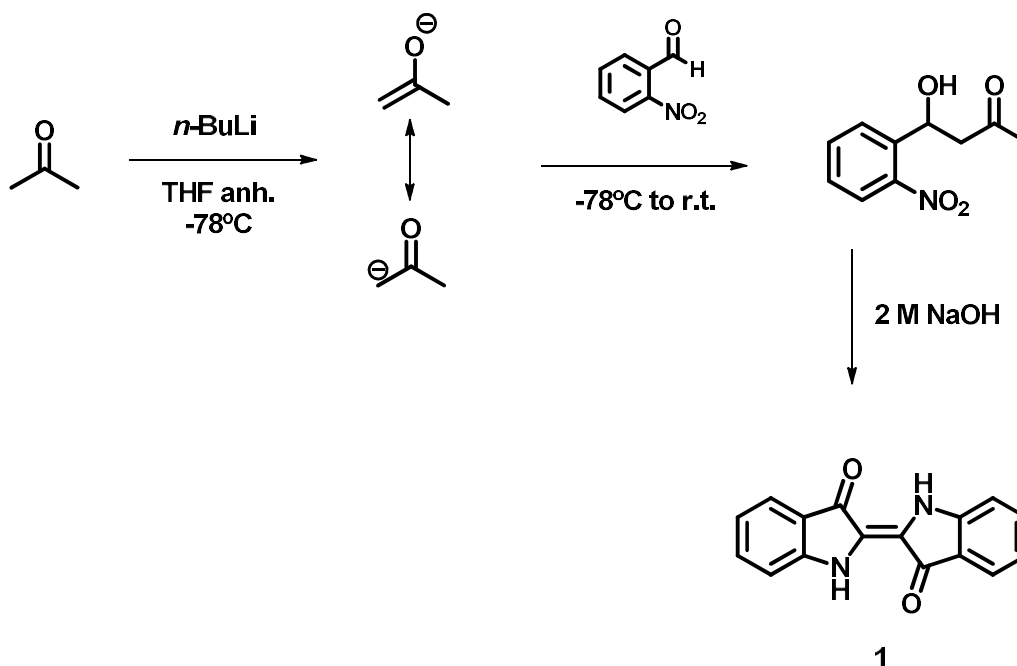
13.2 Synthesis of indigo, 1

13.2.1 Approach A



In a 10 mL round bottom flask, *o*-nitrobenzaldehyde (0.50 g, 3.3 mmol, 1 eq.), acetone (2.50 mL, 33.1 mmol, 10 eq.) and water (2.50 mL) were added. After mixing, a solution of 2M NaOH (2.50 mL, 4.4 mmol, 1.35 eq.) was added. The mixture was let stirring for 5 minutes. The dark blue solid was filtered out, washed with H₂O and EtOH. Obtaining 0.482 g of a blue solid (1), 72% yield.

13.2.2 Approach B

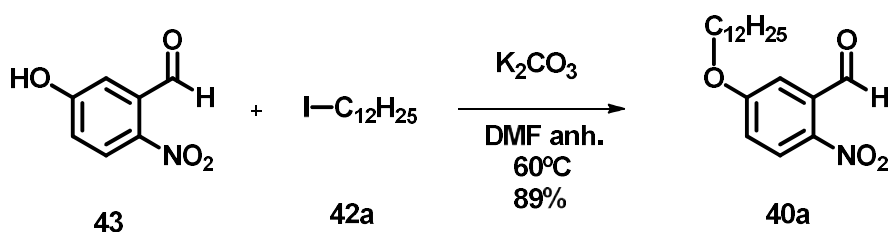


In a 10 mL Schlenk flask under N₂ atmosphere, acetone (0.048 mL, 0.6 mmol, 1 eq.) and 5 mL of THF anh. were added. The set-up was cooled down to -78°C, then *n*-BuLi

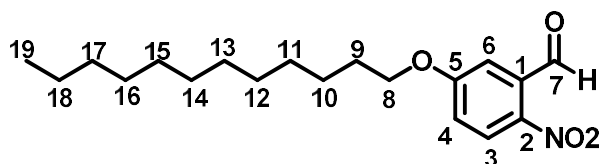
Experimental Part

(0.40 mL, 0.6 mmol, 1 eq.) was added stepwise and carefully. The mixture was let stirring for 5 minutes. Then a solution of *o*-nitrobenzaldehyde (0.10 g, 0.6 mmol, 1 eq.) in 2 mL of THF anh. was added over the mixture. The mixture was let stirring until room temperature and a solution of 2M NaOH was added. The indigo was formed. The dark blue solid was filtered out, washed with H₂O and EtOH. Obtaining 0.28 g of a blue solid (**1**), 83% yield.

13.3 Synthesis of 5-(dodecyloxy)-2-nitrobenzaldehyde, **40a**



In a 10 mL Schlenk flask under N₂ atmosphere, 5-hydroxy-2-nitrobenzaldehyde (**43**) (0.20 g, 1.2 mmol, 1eq.), K₂CO₃ (0.80 g, 6 mmol, 5eq) and 6 mL of DMF anh. were added. The mixture was stirred and 1-iodododecane (**42a**) (0.43 mL, 1.8 mmol, 1.5 eq.) was added. All the set up was warmed up to 60°C and let stirred for 12 h. Then, K₂CO₃ was filtrated and the organics were evaporated. The final product was purified through chromatographic column from 95/5 to 90/10 (Hex/EA), obtaining 0.244 g of a yellow solid (**40a**), 89% yield.



m. p.: 73.60 °C

R_f: 0.30 (hexane/EA 95:5). IR ATR (U, cm⁻¹): 2917, 2848, 1742, 1662, 1577, 1489, 1289, 1233.

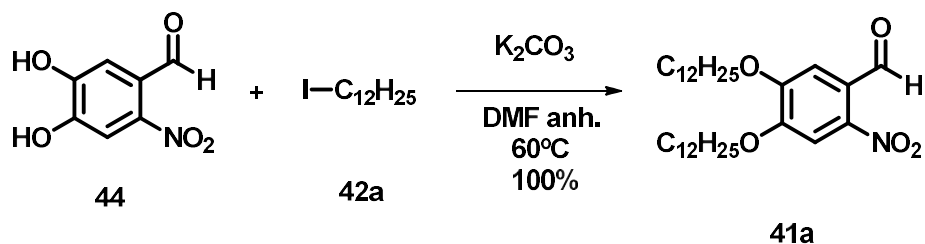
Experimental Part

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.51 (s, H₇, 1H), 8.18 (d, H₃, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.33 (d, H₆, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.15, (dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz, H₄, 1H), 4.12 (t, H₈, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.85 (quint, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.55 – 1.24 (m, 18H), 0.90 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H).

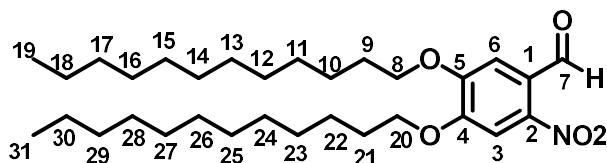
¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 189.1 (C₇), 164.1 (C₅), 134.8 (C₁), 127.7 (C₃), 119.3 (C₄), 114.1 (C₆), 69.8 (C₈), 32.3 (C₉), 30.2 – 29.3 (C_{10,15}), 29.3 (C₁₆), 26.2 (C₁₇), 23.1 (C₁₈), 14.5 (C₁₉).

MS (ESI⁺): HRMS calcd for C₁₉H₁₉NO₄ [M+Na⁺]: 358.1989, found: 358.1980.

13.4 Synthesis of 4,5-bis(dodecyloxy)-2-nitrobenzaldehyde, **41a**



In a 10 mL Schlenk flask under N₂ atmosphere, 4,5-dihydroxy-2-nitrobenzaldehyde (**44**) (0.10 g, 0.5 mmol, 1 eq.), K₂CO₃ (0.38 g, 2.5 mmol, 5eq) and 3 mL of DMF anhydrous were added. The mixture was stirred and 1-iodododecane (**42a**) (0.37 mL, 1.15 mmol, 2.3 eq.) was added. All the set up was warmed up to 60°C and let stirred for 12 h. Then, K₂CO₃ was filtrated and the organics were evaporated, obtaining 0.298 g of a yellow solid (**41a**), 100% yield.



R_f: 0.65 (hexane/EA 80:20). **IR ATR (U, cm⁻¹):** 2915, 2848, 1677, 1515, 1342, 1282, 1219.

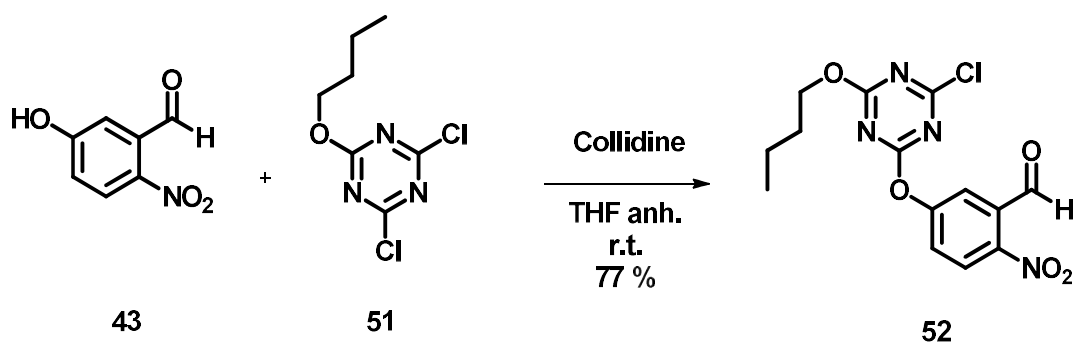
m. p.: 70-73°C

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.43 (s, H₇, 1H), 7.58 (s, H₃, 1H), 7.38 (s, H₆, 1H), 4.14 (t, *J* = 6.5 Hz, H_{8, 20}, 4H), 1.98 – 1.71 (m, H_{9, 21}, 4H), 1.57 – 1.10 (m, H_{10-18, 22-30}, 36H), 0.89 (t, *J* = 6.5 Hz, H_{19, 31}, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 188.9 (C₇), 154.2 (C₄), 153.3 (C₅), 144.6 (C₂), 126.3 (C₁), 111.7 (C₆), 109.2 (C₃), 70.9 (C₈), 70.2 (C₂₀), 32.9 (C_{9, 21}), 30.9 – 29.6 (C_{10-16, 22-28}), 26.9 (C_{17, 29}), 23.7 (C_{18, 30}), 15.1 (C_{19, 31}).

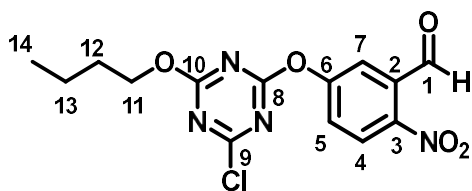
MS (ESI⁺): HRMS calcd for C₃₁H₅₃NO₅ [M+Na⁺]: 542.3816, found: 542.3807.

13.5 Synthesis of 5-((4-butoxy-6-chloro-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)-2-nitrobenzaldehyde, **52**



In a 10 mL Schlenk flask under N₂ atmosphere, 5-hydroxy-2-nitrobenzaldehyde (**43**) (0.10 g, 0.6 mmol, 1 eq.), 1.00 mL of THF anh. **51** (0.194 g, 0.9 mmol, 1.5 eq.), and Collidine (0.10 mL, 1.5 mmol, 2.5eq) were added. The mixture was let stirring for 7 h at room temperature. Then, the THF was evaporated and extractions with acid aqueous phase and ethyl acetate were done. Organics were dried and evaporated and a chromatographic column (Hex:Et₂O, 1:1) was carried out, obtaining 0.162 g of a brown oil (**52**), 77% yield.

Experimental Part



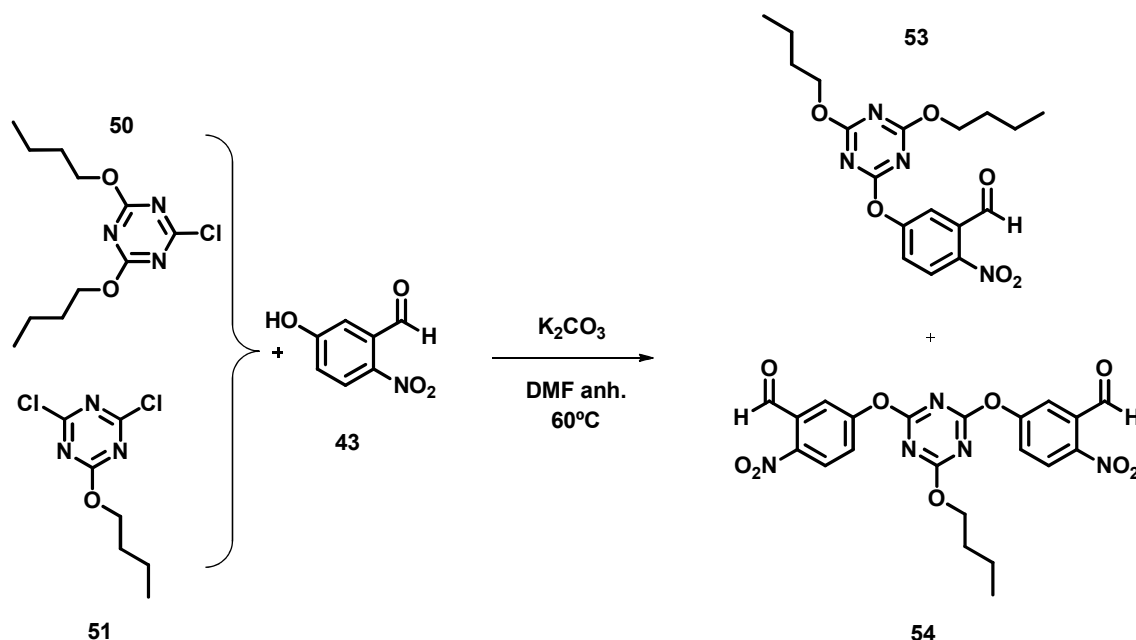
R_f: 0.48 (Hex:Et₂O, 1:1).

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.46 (s, H₁, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.9 Hz, H₄, 1H 1H), 7.79 (d, *J* = 2.6 Hz, H₇, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, H₅, 1H), 4.43 (t, *J* = 6.6 Hz, H₁₁, 2H), 1.77 (quin, *J* = 7.4 Hz, H₁₂, 2H), 1.45 (sextet, *J* = 7.4 Hz, H₁₃, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.4 Hz, H₁₄, 3H).

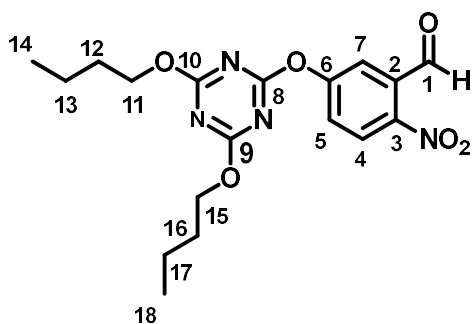
¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 187.8 (C₁), 174.5 (C₁₀), 173.4 (C₈), 172.1 (C₉), 156.1 (C₆), 147.8 (C₃), 134.3 (C₂), 127.8 (C₄), 127.4 (C₅), 123.6 (C₇), 71.0 (C₁₁), 31.2 (C₁₂), 19.81 (C₁₃), 14.5 (C₁₄).

MS (ESI+): HRMS calcd for C₁₄H₁₃ClN₄O₅ [M+Na⁺]: 407.0729, found: 407.0725.

13.6 Synthesis of 5-((4,6-dibutoxy-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)-2-nitrobenzaldehyde and 5,5'-((6-butoxy-1,3,5-triazine-2,4-diyl)bis(oxy))bis(2-nitrobenzaldehyde), **53** and **54**



In a 10 mL Schlenk flask under N_2 atmosphere, 5-hydroxy-2-nitrobenzaldehyde (**43**) (0.10 g, 0.6 mmol, 1 eq.), K_2CO_3 (0.38 g, 3 mmol, 5eq) and 3 mL of DMF anh. were added. The mixture was stirred and a mixture of compounds **50** and **51** (0.15 g) was added. All the set up was warmed up to $60^\circ C$ and let stirred for 10 h. Then, K_2CO_3 was filtrated and the organics were evaporated. The crude was purified through a chromatographic column (Hex:Et₂O, 1:1) and two products were obtained, 0.054 g of a white solid (**5,3** 70% yield) and 0.078 g of a white solid (**54**, 82% yield).



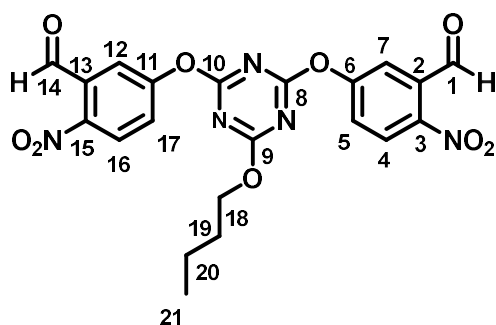
R_f : 0.65 (hexane/Et₂O 1:1). IR ATR (U, cm^{-1}): 2962, 1695, 1576, 1525, 1336, 1214.

Experimental Part

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.47 (s, H₁, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.8 Hz, H₄, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.6 Hz, H₇, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, H₅, 1H), 4.40 (t, *J* = 7.4 Hz, H_{11, 15}, 4H), 1.75 (quin, *J* = 7.4 Hz, H_{12, 16}, 4H), 1.46 (sextet, *J* = 7.4 Hz, H_{13, 17}, 4H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, H_{14, 18}, 6H).

¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 188.1 (C₁), 174.4 (C_{9, 10}), 173.1 (C₈), 156.8 (C₆), 147.4 (C₃), 134.3 (C₂), 127.7 (C₄), 127.5 (C₅), 123.8 (C₇), 69.9 (C_{11, 15}), 31.5 (C_{12, 16}), 19.9 (C_{13, 17}), 14.7 (C_{14, 18}).

MS (ESI+): HRMS calcd [M+NH⁺]: 391.1612, found: 391.1615.



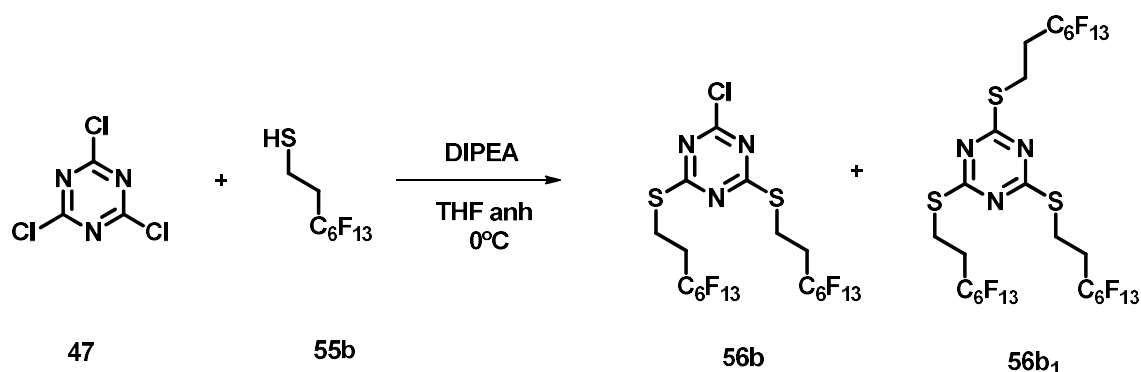
R_f: 0.5 (hexane/Et₂O 1:1). **IR ATR (U, cm⁻¹):** 2924, 1696, 1575, 1526, 1335, 1212.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.44 (s, H_{1, 14}, 2H), 8.24 (d, *J* = 8.9 Hz, H_{4, 16}, 2H), 7.77 (d, *J* = 2.6 Hz, H_{7, 12}, 2H), 7.57 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, H_{5, 17}, 2H), 4.37 (t, *J* = 7.2 Hz, H₁₈, 2H), 1.75 (quin, *J* = 7.2 Hz, H₁₉, 2H), 1.43 (sextet, *J* = 7.2 Hz, H₂₀, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, H₂₁, 3H).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 187.9 (C₁), 174.7 (C₉), 173.4 (C_{8, 10}), 156.2 (C_{6, 11}), 147.7 (C_{3, 15}), 134.2 (C_{2, 13}), 127.8 (C_{4, 16}), 127.4 (C_{5, 17}), 123.6 (C_{7, 12}), 70.8 (C₁₈), 31.26 (C₁₉), 19.8 (C₂₀), 14.6 (C₂₁).

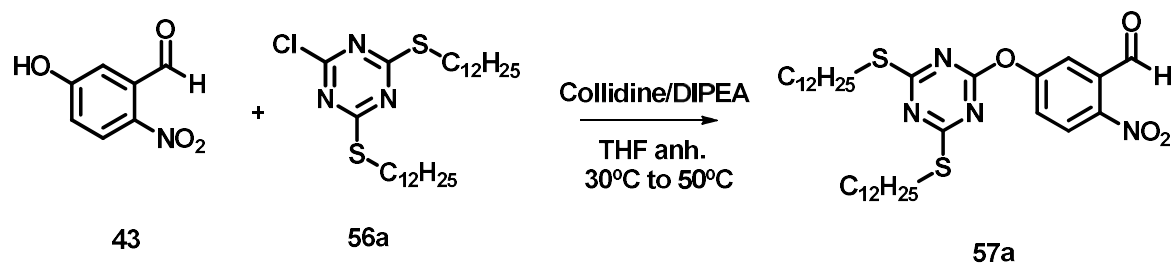
MS (ESI+): HRMS calcd [M+NH⁺]: 484.1099, found: 484.1105.

13.7 Synthesis of 2-chloro-4,6-bis((3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctyl)thio)-1,3,5-triazine and 2,4,6-tris((3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctyl)thio)-1,3,5-triazine compound with 2-chloro-4,6-bis((3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctyl)thio)-1,3,5-triazine, **56b and **56b₁****



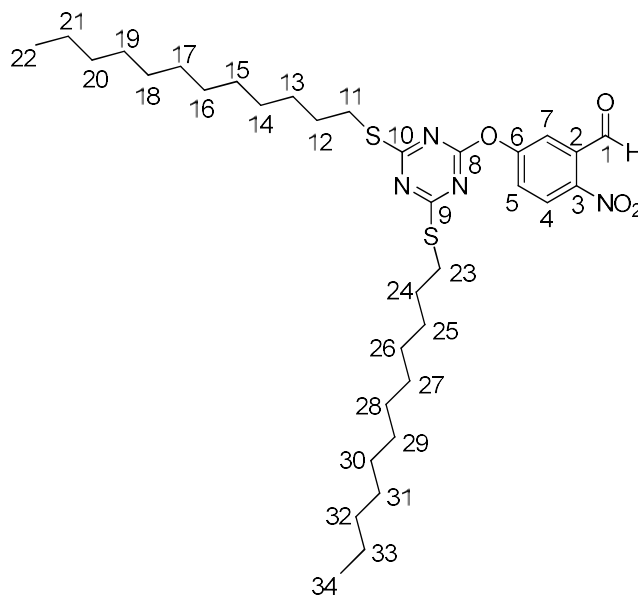
In a 50 mL Schlenk flask under N₂ atmosphere, 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (**47**) (0.28 g, 1.2 mmol, 1 eq.), 15 mL of THF anh. and DIPEA (0.80 mL, 4.6 mmol, 3 eq.) were added. The mixture was cooled down to 0°C. Then a solution of 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctane-1-thiol (**55b**) (1.00 g, 2.0 mmol, 1.7 eq.) and 15 mL of THF anh. were added, dropwise, through an addition funnel. The reaction was let stirring for 3 h. The organics were evaporated. The residue was purified by a flash chromatography on silica-gel (95:5, hexane:Et₂O) and 1.01 g of a white solid were obtained, corresponding to a mixture of compounds **56b** and **56b₁**, 76%. Via ¹³C-NMR was observed that there was a mixture of compounds di- and tri-substituted.

13.8 Synthesis of 5-((4,6-bis(dodecylthio)-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)-2-nitrobenzaldehyde, **57a**



In a 25 mL Schlenk flask under N_2 atmosphere, 5-hydroxy-2-nitrobenzaldehyde (**43**) (0.360 g, 2.2 mmol, 1 eq.), 5 ml of THF anh., 2-chloro-4,6-bis(dodecylthio)-1,3,5-triazine (**56a**) (1.10 mL, 2.6 mmol, 1.2 eq.), and collidine (0.42 mL, 3.3 mmol, 1.5 eq.) were added. The mixture was stirred at 30°C . After 7 h, 0.80 mL of DIPEA were added into the mixture, the set up was warmed up to 50°C , and let stirring overnight. Extractions with acidic aqueous solution (1.2 M) in CHCl_3 were done. The organics were dried and evaporated. A brown solid was obtained (**57a**), 1.104 g. After recrystallization with Et_2O , we obtained 0.883 g of pure **57a**, 65% yield.

Experimental Part



m. p.: 75.87°C

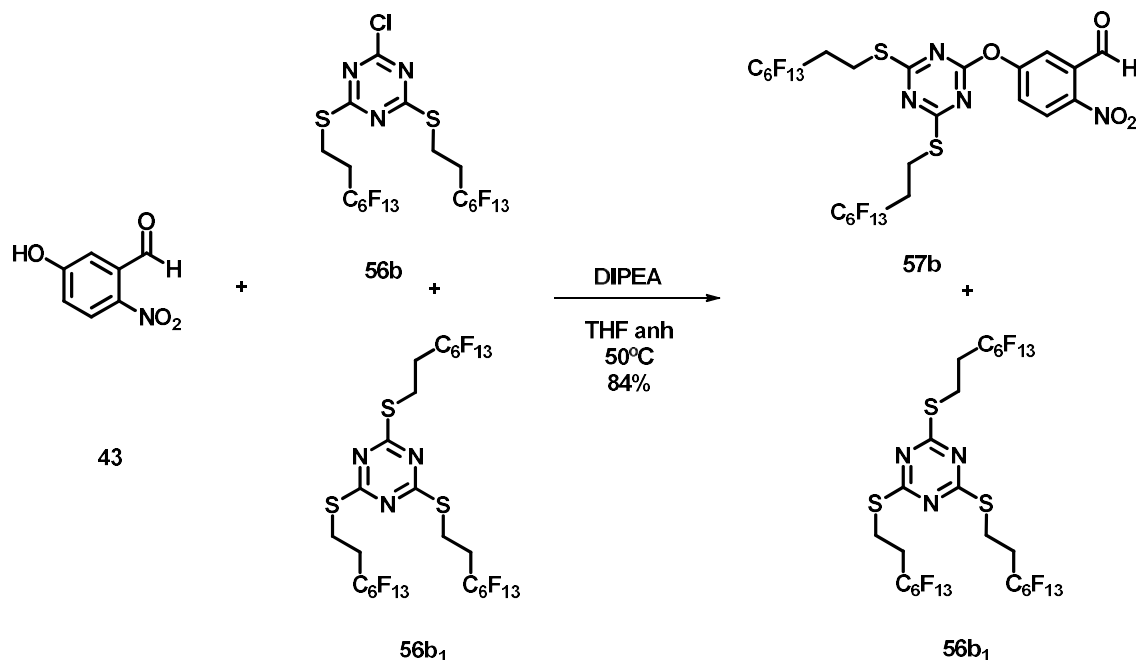
R_f: 0.65 (hexane/AcOEt 1:1). **IR ATR (U, cm⁻¹):** 2918, 2849, 1703, 1494, 1401, 1256, 1214.

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.48 (s, H₁, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.9 Hz, H₄, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.6 Hz, H₇, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, H₅, 1H), 3.06 (t, *J* = 7.4 Hz, H_{11, 23}, 4H), 1.67 (quin, *J* = 6.8 Hz, H_{12, 24}, 4H), 1.42 – 1.15 (m, H_{13, 21-24, 33}, 36H), 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, H_{22, 34}, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 187.9 (C₁), 184.9 (C_{9, 10}), 167.9 (C₈), 156.8 (C₆), 147.3 (C₃), 134.2 (C₂), 127.5 (C₄), 123.8 (C₇), 32.9 (C_{11, 23}), 31.6 (C_{12, 16}), 30.7 – 30.3 (C_{13-18, 17-30}), 30.1 (C_{19, 31}), 29.8 (C_{20, 32}), 23.7 (C_{21, 33}), 15.1 (C_{22, 34}).

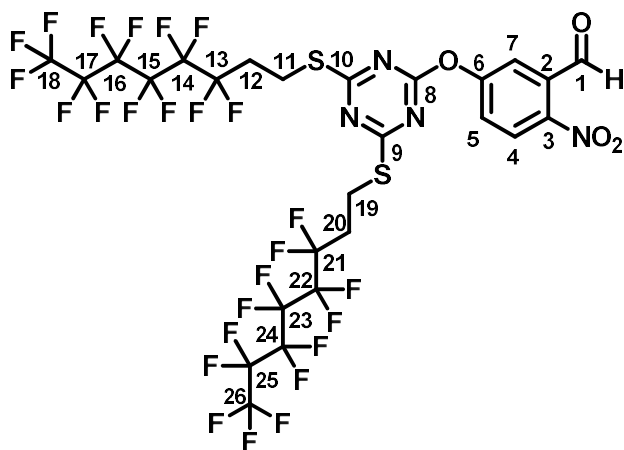
MS (ESI⁺): HRMS calcd for C₃₄H₅₄N₄O₄S₂ [M+NH⁺]: 647.3659, found: 647.3639.

13.9 Synthesis of 5-((4,6-bis((3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctyl)thio)-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)-2-nitrobenzaldehyde, **57b**



In a 10 mL Schlenk flask under N₂ atmosphere, 5-hydroxy-2-nitrobenzaldehyde (**43**) (0.065 g, 0.4 mmol, 1 eq.), 1 mL of THF anh., 2-chloro-4,6-bis((3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctyl) thio)-1,3,5-triazine (**56b**) (0.80 g, 0.5 mmol, 1.2 eq.), and DIPEA (0.10 mL, 0.6 mmol, 1.5 eq.) were added. The mixture was warmed up to 50°C and let stirring for 5 h. Organics were evaporated and the solid was dissolved in CHCl₃, then extractions with acidic aqueous phase were done and the organics were dried and evaporated. A chromatographic column was carried out (1:1, Hex:Et₂O) and 0.327 g of a white solid corresponding to pure **57a** were obtained, 84 % yield.

Experimental Part



m. p.: 111.75°C

R_f: 0.64 (hexane/Et₂O 6:4). **IR ATR (U, cm⁻¹):** 1740, 1525, 1487, 1183, 1138.

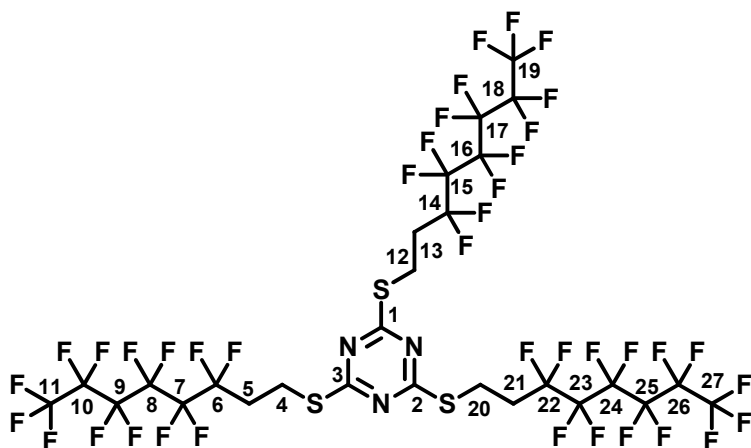
¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.47 (s, H₁, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.8 Hz, H₄, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.3 Hz, H₇, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, H₅, 1H), 3.28 (t, *J* = 7.2 Hz, H_{11, 19}, 4H), 2.72 – 2.33 (m, H_{12, 20}, 4H).

¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 187.8 (C₁), 183.9 (C_{9, 10}), 168.3 (C₈), 156.3 (C₆), 147.7 (C₃), 134.4 (C₂), 127.8 (C₄), 127.3 (C₅), 123.7 (C₇), 32.2 (t, *J*_{C-F} = 22.4 Hz, C_{11, 19}), 22.6 (C_{12, 20}).

¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -81.31 (t, *J* = 8.7 Hz), -113.76 – -116.38 (m), -122.37 (s), -123.36 (s), -123.87 (s), -126.63 (s).

MS (ESI+): HRMS calcd for C₂₆H₁₂F₂₆N₄O₄S₂ [M+NH⁺]: 1000.9812, found: 1000.9802.

Experimental Part



m. p.: 78.08°C

R_f: 0.72 (hexane/AcOEt 90:10). **IR ATR (U, cm⁻¹):** 1471, 1183, 1139, 1073.

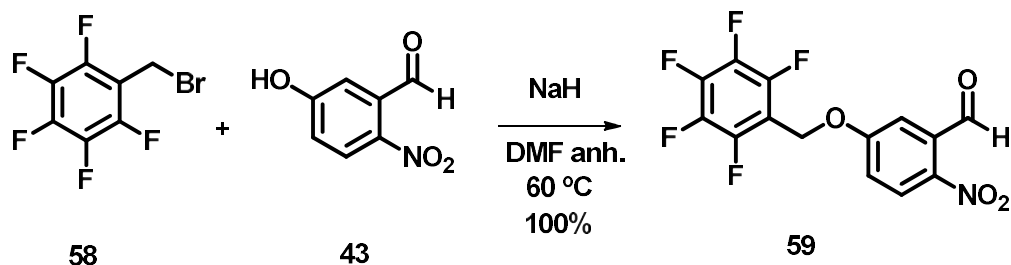
¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.34 (d, *J* = 7.2 Hz, H_{4, 12, 20}, 6H), 2.65 – 2.46 (m, H_{5, 13, 21}, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 180.1 (C_{1, 2, 3}), 121.3-112.2 (C_{6-11, 14-19, 22-27}) 32.3 (t, *J*_{C-F} = 21.9 Hz, C_{5, 13, 21}), 22.3 (C_{4, 12, 20}).

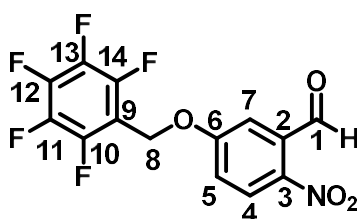
¹⁹F NMR (235 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -81.32 (t, *J* = 9.2 Hz), -112.76 – -118.15 (m), -122.38 (s), -123.39 (s), -123.88 (s), -126.65 (s).

MS (ESI+): HRMS calcd for C₂₇H₁₂F₃₉N₃S₃ [M+NH⁺]: 1215.9643, found: 1215.9611.

13.10 Synthesis of 2-nitro-5- ((perfluorophenyl)methoxy)benzaldehyde, **59**



In a 10 mL Schlenk flask under N₂ atmosphere, 5-hydroxy-2-nitrobenzaldehyde (**43**) (0.20 g, 1.2 mol, 1 eq.) was solved in 2 mL of DMF anh. Then sodium hydride (0.047 g, 1.2 mmol, 1 eq.) was added. The mixture was stirred until no H₂ bubbles were observed. Subsequently, 1-(bromomethyl)-2,3,4,5,6-pentafluorobenzene (**58**) (0.27 mL, 1.8 mmol, 1.5 eq.) was added via syringe. The mixture was warmed up to 60°C and let stirring for 5 h. Then, CHCl₃ and water were added to the mixture and extractions were done. The organics were dried with Na₂SO₄ and evaporated to afford 0.409 g of white solid (**59**) afforded, 100% yield.



m. p.: 105-107°C

R_f: 0.36 (hexane/AcOEt 90:10). **IR ATR (U, cm⁻¹):** 1736, 1587, 1503, 1328, 1244.

¹H-NMR (250 MHz CDCl₃) δ (ppm): 10.52 (s, H₁, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.1 Hz, H₄, 1H), 7.47 (d, *J* = 2.8 Hz, H₇, 1H), 7.24 (dd, *J* = 9.1, 2.8 Hz, H₅, 1H), 5.28 (s, H₈, 2H).

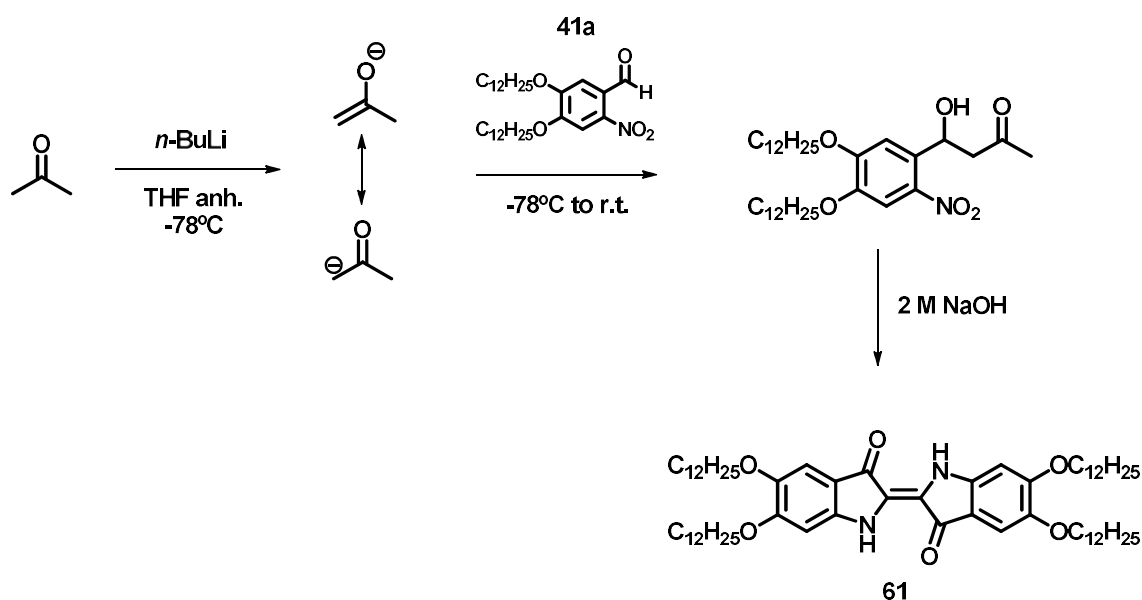
¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 189.1 (C₁), 163.1 (C₆), 148.2-145.4 (C_{14,10}), 144.1 (C₃), 144.7-136.6 (C_{11,12,13}), 135.2 (C₂), 128.4 (C₄), 120.4 (C₅), 114.7 (C₇), 109.5 (C₉), 59.2 (C₈).

Experimental Part

^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -142.37 (dd, $J = 21.7, 7.8$ Hz), -151.32 (t, $J = 20.8$ Hz), -161.10 (td, $J = 20.9, 7.4$ Hz).

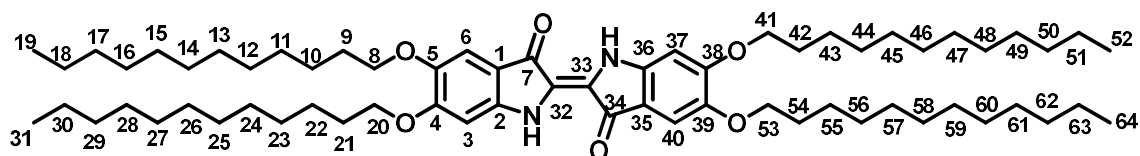
MS (ESI+): HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{F}_5\text{NO}_4$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 370.0109, found: 370.0116.

13.11 Synthesis of (E)-5,5',6,6'-tetrakis(dodecyloxy)-[2,2'-biindolinylidene]-3,3'-dione, **61**



In a 10 mL Schlenk flask under N_2 atmosphere, acetone (0.014 mL, 0.2 mmol, 1 eq.) and 3 mL of THF anh. were added. The set-up was cooled down to -78°C , then $n\text{-BuLi}$ (0.12 mL, 0.2 mmol, 1 eq.) was added stepwise and carefully. The mixture was let stirring for 5 minutes. Then a solution of 4,5-bis(dodecyloxy)-2-nitrobenzaldehyde (**41a**) (0.10 g, 0.2 mmol, 1 eq.) in 2 mL of THF anh. was added over the mixture. The mixture was let stirring at room temperature and a solution of 2 M NaOH was added. The Indigo derivative was formed. The organics were evaporated and the crude was dissolved in CH_3Cl . Extractions with H_2O and MeOH were done. The organics were dried and evaporated, affording 0.025 g of a blue-green oil compound (**61**), 26% yield.

Experimental Part



IR ATR (U, cm^{-1}): 3307, 2920, 2851, 1615, 1484, 1464, 1295, 1225, 1132.

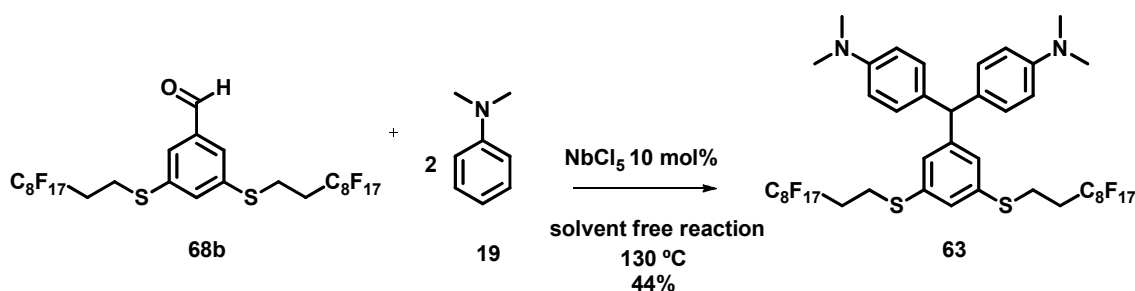
UV/Vis (CHCl_3) λ ($\log \epsilon$): 297 (4.95), 393 (3.34), 587 (1.13).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz CDCl_3) δ (ppm): 8.65 (s, NH, 1H), 7.15 (s, $\text{H}_6, 40$, 2H), 6.49 (s, $\text{H}_3, 37$, 2H), 4.08 (t, $J = 6.5$ Hz, $\text{H}_8, 53$, 4H), 3.97 (t, $J = 6.5$ Hz, $\text{H}_{20}, 41$, 4H), 1.97 – 1.69 (m, $\text{H}_9, 21, 42, 54$, 8H), 1.59 – 1.16 (m, $\text{H}_{10-18}, 22-30, 43-51, 55-63$, 72H), 0.90 (t, $J = 6.4$ Hz, $\text{H}_{19}, 31, 52, 64$, 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 187.7 ($\text{C}_7, 34$), 158.8 ($\text{C}_4, 38$), 150.8 ($\text{C}_2, 36$), 145.3 ($\text{C}_5, 39$), 123.6 ($\text{C}_1, 35$), 112.5 ($\text{C}_6, 40$), 95.8 ($\text{C}_3, 37$), 70.7 ($\text{C}_8, 20, 41, 53$), 32.9 ($\text{C}_9, 21, 42, 54$), 31.99 – 29.5 ($\text{C}_{10-18}, 22-30, 43-51, 55-63$), 23.70 ($\text{C}_{19}, 31, 52, 64$).

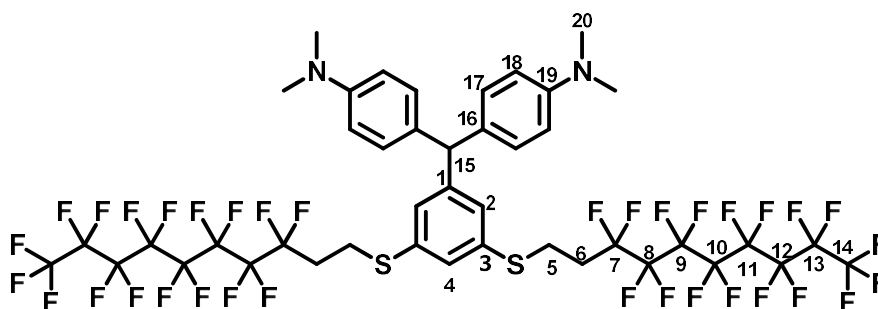
MS (ESI⁺): HRMS calcd for $\text{C}_{64}\text{H}_{106}\text{N}_2\text{O}_6$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 999.8124, found: 999.8092.

13.12 Synthesis of _____ 4-((3,5-bis(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecylthio)(dimethylamino)phenyl)methyl)-*N,N*-dimethylbenzenamine, 63



Experimental Part

A mixture of **68b** (1.06 g, 1 mmol, 1 eq.), *N,N*-dimethylaniline, **19**, (380 mL, 3 mmol, 3 eq.) and NbCl₅ (0.003 g, 0.1 mmol, 0.1 eq.) was heated at 130 °C for 16 h. The mixture was cooled to room temperature and AcOEt (10 mL) was added followed by SiO₂. The volatiles were evaporated under vacuum and the resulting residue was purified by column chromatography in silica gel (gradient from hexane/AcOEt 95:5 to 80:20) furnishing a pale green solid (0.56 g, 44% yield) of **63**.



M_p = 55-56 °C.

R_f = 0.35 (hexane/AcOEt 80:20). **IR (ATR) (ν, cm⁻¹):** 2857, 2801, 1704, 1562, 1198, 1145.

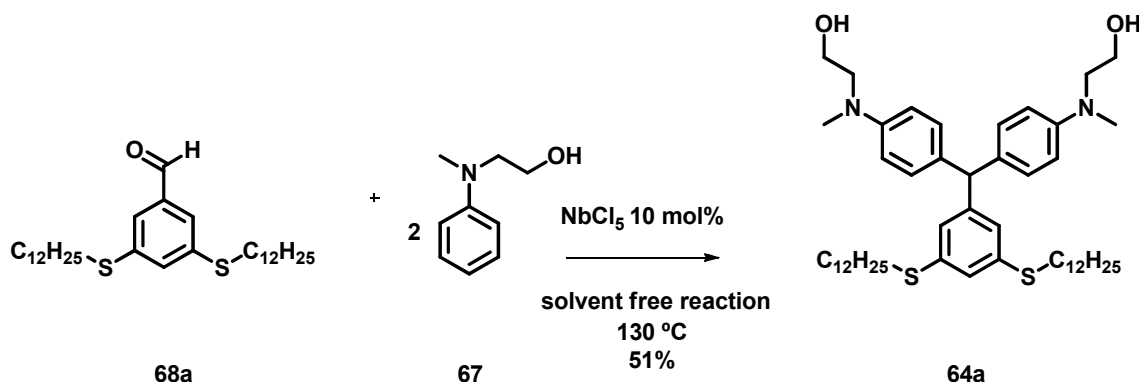
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.16 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, H₄), 7.01 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H, H₂), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H, H₁₇), 6.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H, H₁₈), 5.32 (s, 1H, H₁₅), 3.12 – 2.97 (m, 4H, H₅), 2.92 (s, 12H, H₂₀), 2.46 – 2.20 (m, 4H, H₆).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 149.2 (C₁₉), 148.0 (C₁), 135.2 (C₃), 131.5 (C₁₆), 129.7 (C₁₇), 129.5 (C₂), 128.0 (C₄), 121.7-106.5 (m, CF₂, CF₃), 112.5 (C₁₈), 54.7 (C₁₅), 40.5 (C₂₀), 31.1 (C₆, t), 24.6 (C₅, bs).

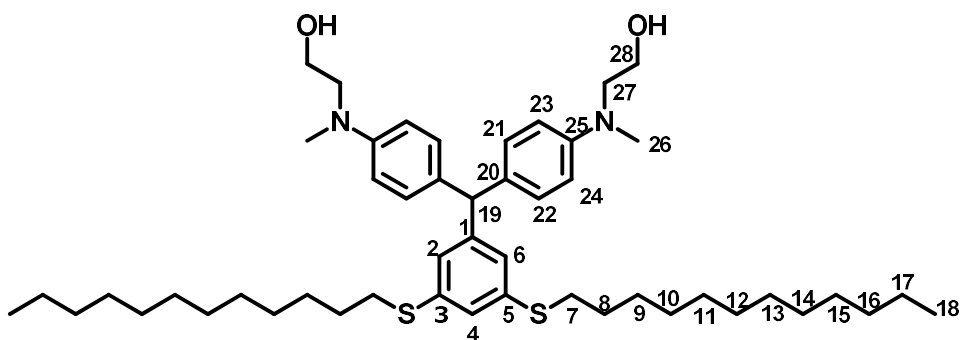
¹⁹F-NMR {¹H} (235 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -81.34 (t, *J* = 9.9 Hz, 6F, F₁₄), -114.83 (s, 4F, F₇), -121.03 – -124.06 (m, 20F, F₉₋₁₃), -126.50 – -127.0 (m, 4F, F₈).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₄₃H₃₂F₃₄N₂S₂ [M+H⁺]: 1287.1537, found: 1287.1553.

13.13 Synthesis of 2,2'-((((3,5-bis(dodecylthio)phenyl)methylene)bis(4,1-phenylene))bis(methylazanediy))diethanol, 5aa



In a 10 mL Schlenk flask **68a** (400 mg, 0.8 mmol, 1.0 eq.), NbCl_5 (21 mg, 0.08 mmol, 0.1 eq.) and **67** (0.69 mL, 4.8 mmol, 6.0 eq.) were introduced under nitrogen atmosphere. Then the mixture was warmed up to 130°C (at this temperature compound **68a** was a liquid) and maintained during 24 hours. The color was getting dark blue/green and finally resulted in blue. The mixture was cooled down to room temperature and the residue was dissolved in 2 mL of AcOEt. SiO_2 was added into the organics and the volatiles were evaporated. The resulting crude was purified by column chromatography using as eluent a gradient of hexane:AcOEt (80:20 to 50:50). Compound **64a** was obtained as a pale green oil (0.32 g, 51% yield).



R_f : 0.48 (Hex:AcOEt, 1:1). IR ATR (ν , cm^{-1}): 2923, 2852, 1612, 1517.

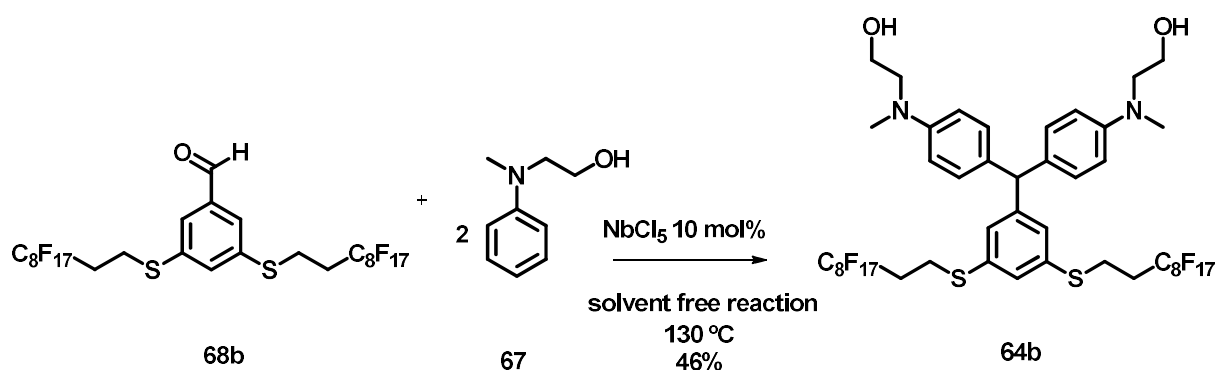
Experimental Part

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.08 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, H₄), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H, H_{21, 22}), 6.89 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H, H_{2, 6}), 6.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H, H_{23, 24}), 5.29 (s, 1H, H₁₉), 3.79 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H, H₂₈), 3.44 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H, H₂₇), 2.94 (s, 6H, H₂₆), 2.86 (t, *J* = 8.3 Hz, 4H, H₇), 1.63 (quint, *J* = 8.3 Hz 4H, H₈), 1.43 – 1.11 (m, 36H), 0.92 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 149.4 (C₂₅), 147.2 (C₁), 138.4 (C_{3, 5}), 133.6 (C₂₀), 130.8 (C_{22, 21}), 127.7 (C_{2, 6}), 126.2 (C₄), 113.0 (C_{23, 24}), 60.9 (C₂₈), 56.5 (C₂₇), 55.7 (C₁₉), 39.7 (C₂₆), 34.2 (C₇), 32.8 (C₈), 30.6 (C₉), 30.5 (C₁₀), 30.5 (C₁₁), 30.4 (C₁₂), 30.3 (C₁₃), 30.1 (C₁₄), 30.0 (C₁₅), 29.8 (C₁₆), 23.6 (C₁₇), 15.1 (C₁₈).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₄₉H₇₈N₂O₂S₂ [M+H⁺]: 791.5505, found:791.5577.

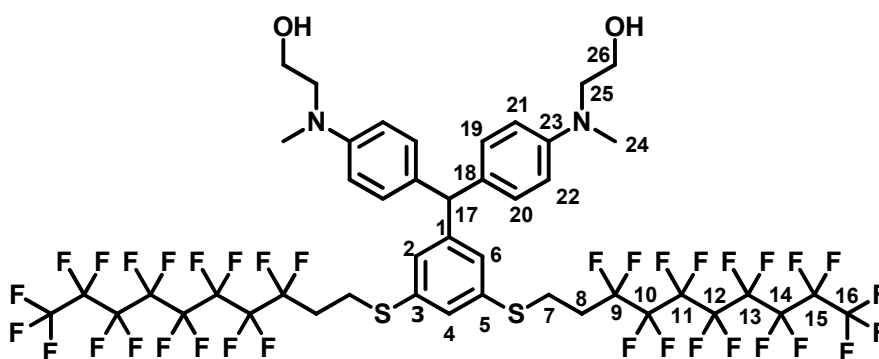
13.14 Synthesis of 2,2'-((((3,5-Bis((3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10-heptafluorodecyl) thio)phenyl)methylene)bis(4,1-phenylene))bis(methylazanediyl))diethanol, **64b**



In a 10 mL Schlenk flask compound **68b** (500 mg, $4.7 \cdot 10^{-1}$ mmol, 1.0 eq.), NbCl_5 (13 mg, $4.7 \cdot 10^{-3}$ mmol, 0.1 eq.) and **67** (0.42 mL, 2.82 mmol, 6.0 eq.) were introduced under nitrogen atmosphere. Then the mixture was warmed up to 130 °C (at this temperature compound **68b** was liquid) and maintained during 24 hours. The color was getting dark blue/green and finally resulted in blue. The mixture was cooled down to room

Experimental Part

temperature and the residue was dissolved in 2 mL of AcOEt. SiO₂ was added into the organics and the volatiles were evaporated. The resulting crude was purified by a column chromatography using as eluent a gradient of hexane: AcOEt (70:30 to 60:40). Compound **68b** was obtained as a pale green solid (0.29 g, 46% yield).



M_p: 113-115°C.

R_f: 0.25 (hexane/AcOEt 50:50). **IR ATR (ν, cm⁻¹)**: 3308, 2873, 2360, 1611, 1361, 1066.

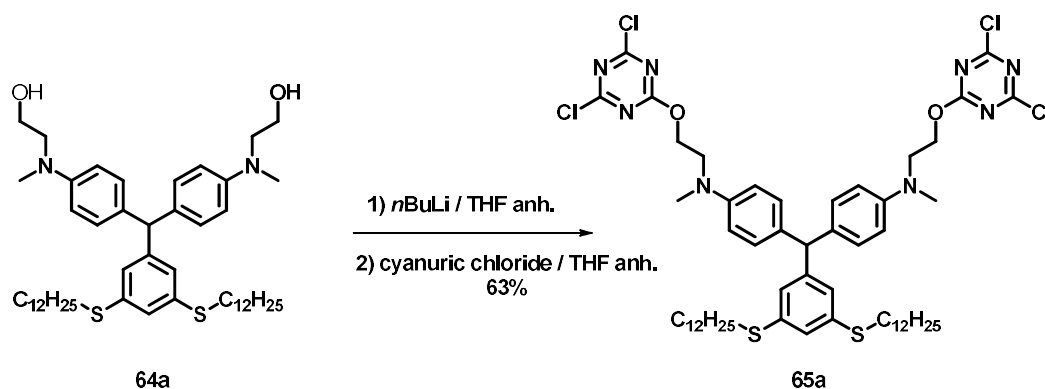
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.17 (s, 1H, H₄), 7.01 (s, 2H, H₂, 6), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H, H₁₉, 20), 6.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H, H₂₁, 22), 5.32 (s, 1H, H₁₇), 3.81 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H, H₂₆), 3.45 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H, H₂₅), 3.09-3.04 (m, 4H, H₇), 2.95 (s, 6H, H₂₄), 2.37-2.32 (m, 4H, H₈).

¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148.7 (C₂₃), 147.7 (C₁), 135.4 (C₃, 5), 132.0 (C₁₈), 129.8 (C₂₀), 129.3 (C₂, 6), 127.7 (C₄), 121.8-106.8 (m, CF₂, CF₃), 113.0 (C₂₁, 22), 60.11 (C₂₆), 55.5 (C₂₅), 54.7 (C₁₇), 38.7 (C₂₄), 31.5 (t, *J*_{C-F} = 22.1 Hz, C₈), 24.5 (C₇).

¹⁹F-NMR (235 MHz CDCl₃) δ (ppm): -81.39 (t, *J* = 10.0 Hz, 6F, F₁₆), -114.68 (s, 4F, F₉), -122.44 (bs, 12F, F₁₀₋₁₂), -123.29 (bs, 4F, F₁₃), -123.77 (bs, 4F, F₁₄), -126.68 (bs, 4F, F₁₅).

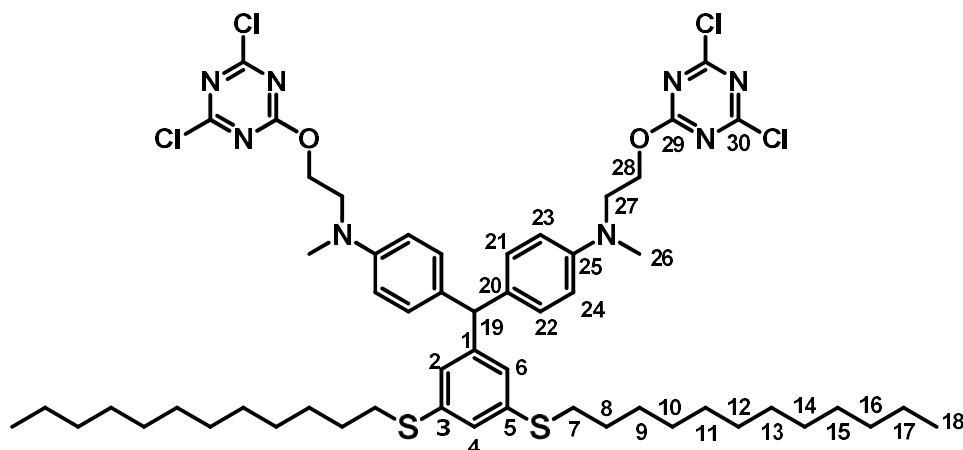
HRMS (ESI⁺): calcd for C₄₅H₃₇F₃₄N₂O₂S₂ [M+H⁺]: 1347.1748, found: 1347.1755.

13.15 Synthesis of 4,4'-((3,5-bis(dodecylthio)phenyl)methylene)bis(*N*-(2-((4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)ethyl)-*N*-methylaniline), 65a



In a 10 mL Schlenk flask under nitrogen atmosphere compound **64a** (150 mg, 0.2 mol, 1.0 eq.), THF anh. (5 mL) and *n*-BuLi (1.6 M (hexane), 248 μ l, 0.4 mmol, 2.1 eq.) were slowly and carefully introduced at 0°C. This solution A was stirred for 5 minutes. In a 10 mL Schlenk flask, under nitrogen atmosphere, cyanuric chloride (**47**) (209 mg, 1.2 mmol, 6.0 eq.) and THF anh. (5 mL) were introduced (solution B). Solution A was slowly added via syringe over solution B. After 16 h at room temperature the reaction was finished. SiO₂ was added to the reaction mixture and the volatiles were evaporated. The resulting crude was purified by a chromatographic column using as eluent a gradient of hexane: AcOEt (90:10 to 80:20). Compound **65a** was obtained as a green solid (0.13 g, 63% yield).

Experimental Part



R_f: 0.58 (hexane/AcOEt 80:20). **IR ATR (ν , cm⁻¹):** 2924, 2853, 1612, 1541, 1254, 1052.

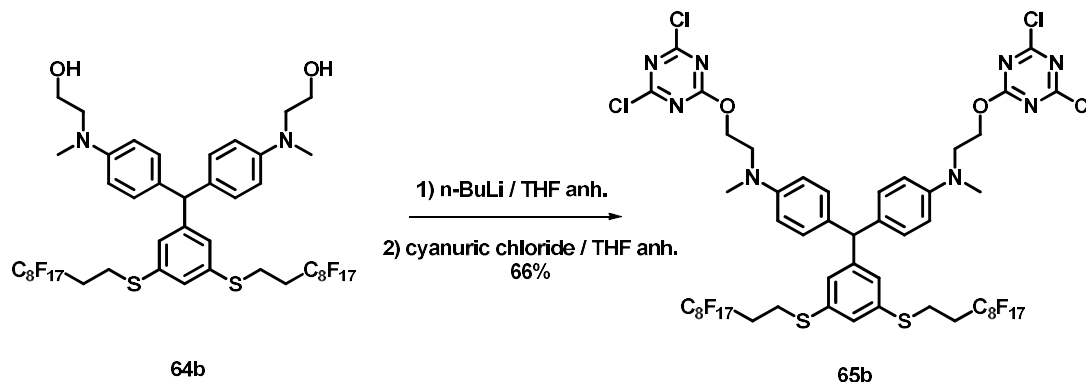
UV/Vis (CHCl₃) λ (log ϵ): 439 (3.55), 626 (4.30).

¹H-NMR (250 MHz CDCl₃) δ (ppm): 7.06 (t, J = 1.5 Hz, 1H, H₄), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 4H, H₂₁, 22), 6.87 (d, J = 1.5 Hz, 2H, H₂, 6), 6.67 (d, J = 8.7 Hz, 4H, H₂₃, 24), 5.28 (s, 1H, H₁₉), 4.66 (t, J = 5.8 Hz, 4H, H₂₈), 3.76 (t, J = 5.8 Hz, 4H, H₂₇), 3.03 (s, 6H, H₂₆), 2.85 (t, J = 7.3 Hz, 4H, H₇), 1.61 (quint, J = 7.3 Hz, 4H, H₈), 1.46 – 1.21 (m, 36H, H₉₋₁₇), 0.90 (t, J = 6.5 Hz, 6H, H₁₈).

¹³C-NMR (63 MHz CDCl₃) δ (ppm): 173.5 (C₂₉), 171.9 (C₃₀), 147.7 (C₂₅), 147.1 (C₁), 138.5 (C₃, 5), 133.5 (C₂₀), 131.1 (C₂₁, 22), 127.7 (C₂, 6), 126.2 (C₄), 112.7 (C₂₃, 24), 68.4 (C₂₈), 55.7 (C₁₉), 51.9 (C₂₇), 40.1 (C₂₆), 34.2 (C₇), 32.9 (C₈), 30.6 (C₉), 30.6 (C₁₀), 30.5 (C₁₁), 30.5 (C₁₂), 30.3 (C₁₃), 30.2 (C₁₄), 30.0 (C₁₅), 29.8 (C₁₆), 23.6 (C₁₇), 15.1 (C₁₈).

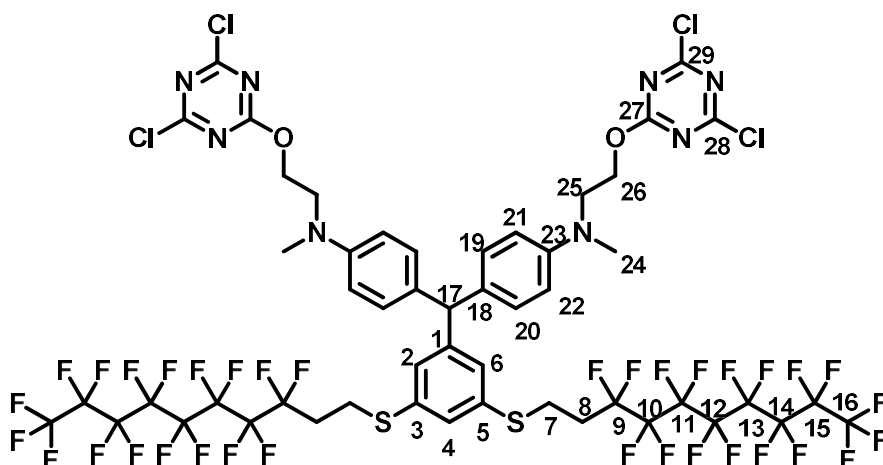
HRMS (MALDI+): calcd for C₅₅H₇₆Cl₄N₈O₂S₂ [M+H⁺]: 1085.4287, found: 1085.4360.

13.16 Synthesis of 4,4'-((3,5-bis((3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecyl)thio)phenyl)methylene)bis(*N*-(2-((4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)oxy)ethyl)-*N*-methylaniline, **65b**



In a 10 mL Schlenk flask under nitrogen atmosphere compound **64b** (200 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq.), THF anh. (5 mL) and *n*-BuLi (1.6 M (hexane), 196 μ l, 0.2 mmol, 2.1 eq.) were slowly and carefully introduced at 0°C. This solution A was stirred for 5 minutes. In a 10 mL Schlenk flask, under nitrogen atmosphere, cyanuric chloride (**47**) (166 mg, 0.6 mmol, 6.0 eq.) and THF anh. (5 mL) were introduced (solution B). Solution A was slowly added via syringe over solution B. After 36 h at room temperature the reaction was finished. SiO₂ was added to the reaction mixture and the volatiles were evaporated. The resulting crude was purified by a chromatographic column using as eluent a gradient of hexane: AcOEt (90:10 to 80:20). Compound **65b** was obtained as a green solid (0.16 g, 66% yield).

Experimental Part



R_f: 0.38 (hexane/AcOEt 80:20). **IR ATR (ν , cm⁻¹)**: 2928, 1612, 1541, 1302, 1200, 1145, 1051. **UV/Vis (CHCl₃) λ (log ϵ)**: 430 (2.13), 633 (3.14).

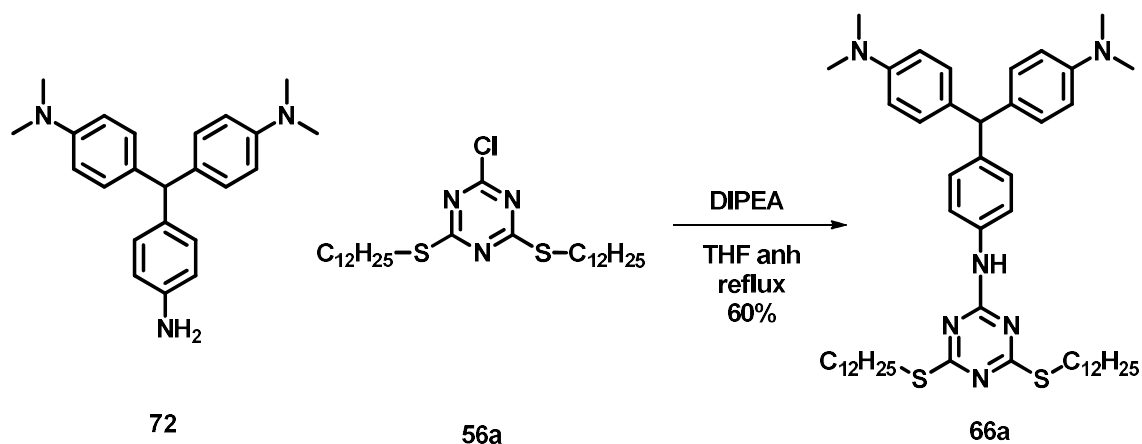
¹H-NMR (400 MHz CDCl₃) δ (ppm): 7.16 (s, 1H, H₄), 7.00 (s, 2H, H₂, ₆), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 4H, H₁₉, ₂₀), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 4H, H₂₁, ₂₂), 5.32 (s, 1H, H₁₇), 4.67 (t, J = 5.7 Hz, 4H, H₂₆), 3.76 (t, J = 5.7 Hz, 4H, H₂₅), 3.09-3.04 (m, 4H, H₇), 3.03 (s, 6H, H₂₄), 2.41-2.28 (m, 4H, H₈).

¹³C-NMR (100 MHz CDCl₃) δ (ppm): 172.6 (C₂₇), 170.9 (C₂₈, ₂₉), 147.4 (C₂₃), 146.7 (C₁), 135.5 (C₃, ₅), 132.4 (C₁₈), 130.1 (C₁₉, ₂₀), 129.1 (C₂, ₆), 127.6 (C₄), 112.7 (C₂₁, ₂₂), 120.0-108.2 (m, CF₂, CF₃), 67.2 (C₂₆), 54.7 (C₁₇), 51.2 (C₂₅), 39.3 (C₂₄), 31.5 (t, J_{C-F} = 22.0 Hz, C₈), 24.5 (C₇).

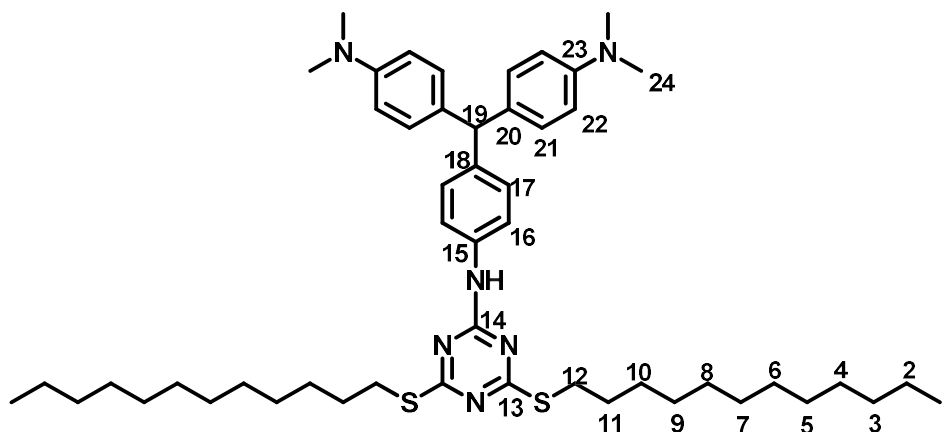
¹⁹F-NMR (235 MHz CDCl₃) δ (ppm): -81.30 (t, J = 10.0 Hz, 6F, F₁₆), -114.74 (bs, 4F, F₉), -122.40 (bs, 12F, F₁₀₋₁₂), -123.24 (bs, 4F, F₁₃), -123.73 (bs, 4F, F₁₄), -126.62 (bs, 4F, F₁₅).

HRMS (MALDI+): HRMS calcd for C₅₁H₃₅Cl₄F₃₄N₈O₂S₂ [M+H⁺]: 1641.0457, found: 1641.20.

13.17 Synthesis of 4,4'-((4-((4,6-bis(dodecylthio)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)phenyl)methylene) bis(N,N-dimethylaniline), **66a**



In a 10 mL Schlenk flask under nitrogen atmosphere, a mixture of **72** (144 mg, 0.4 mmol, 1 eq.), **56a** (0.18 mL, 214 mg, 0.4 mmol, 1 eq.) and DIPEA (0.12 mL, 0.6 mmol, 1.6 eq.) in 2 mL of THF anhydrous was refluxed for 38 h. After that time, the reaction mixture was cooled down and SiO₂ was added. The solvent was evaporated under vacuum very carefully and the resulting crude was purified by column chromatography (gradient from hexane/AcOEt 90:10 to 80:20), affording **66a** as a blue oil (0.20 g, 60% yield).



Experimental Part

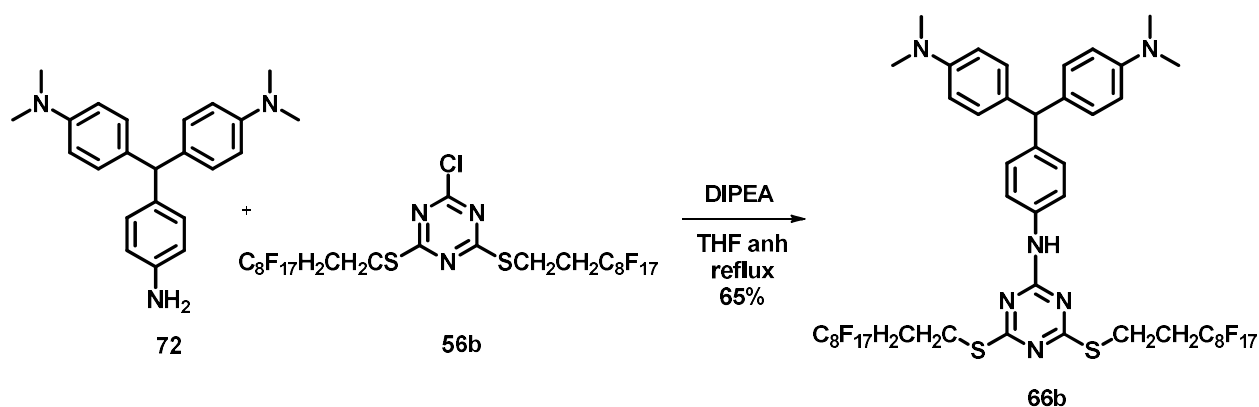
R_f: 0.50 (hexane/AcOEt 80:20). IR ATR (ν , cm⁻¹): 2920, 2851, 1607, 1492, 1238, 795.

¹H-NMR (360 MHz CDCl₃) δ (ppm): 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₁₆), 7.19 (s, 1H, NH), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H₁₇), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 4H, H₂₁), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 4H, H₂₂), 5.40 (s, 1H, H₁₉), 3.12 (t, J = 7.4 Hz, 4H, H₁₂), 2.96 (s, 12H, H₂₄), 1.75 (quin, J = 7.4 Hz, 4H, H₁₁), 1.50 – 1.41 (m, 4H, H₁₀), 1.33 (s, 32H, H₂₋₉), 0.93 (t, J = 6.6 Hz, 6H, H₁).

¹³C-NMR (63 MHz CDCl₃) δ (ppm): 161.9 (C_{14,13}), 149.9 (C₂₃), 142.1 (C₁₈), 136.4 (C₂₀), 133.7 (C₁₅), 130.8 (C₂₁), 130.6 (C₁₇), 121.1 (C₁₆), 113.5 (C₂₂), 55.4 (C₁₉), 41.7 (C₂₄), 32.9 (C₁₂), 31.1 (C₁₁), 30.6 (C₁₀), 30.6 (C₉₋₈), 30.6 (C₇), 30.5 (C₆), 30.3 (C₅), 30.2 (C₄), 29.9 (C₃), 23.6 (C₂), 15.1 (C₁).

MS (MALDI+): HRMS calcd for C₅₀H₇₆N₆S₂ [M+H⁺]: 825.5573, found: 825.5646.

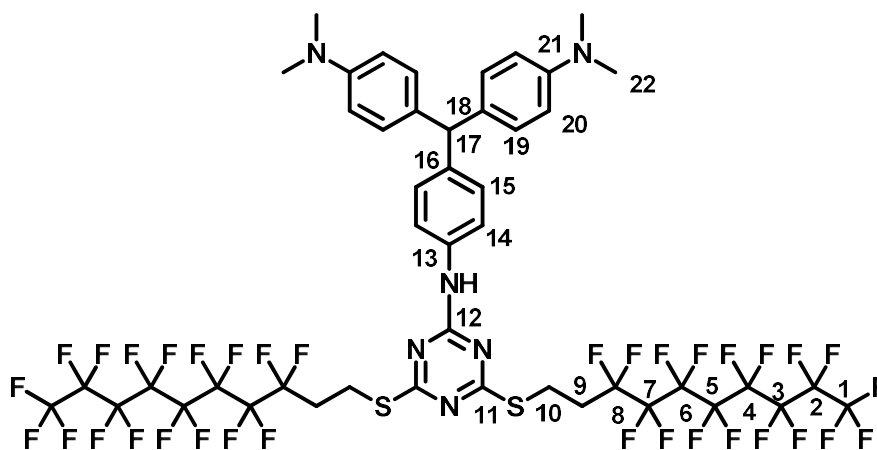
13.18 Synthesis of *N*-(4-(bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)phenyl)-4,6-bis(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecylthio)-1,3,5-triazin-2-amine, 66b



In a 10 mL Schlenk flask under nitrogen atmosphere, a mixture of **72** (232 mg, 0.7 mmol, 1.5 eq.), **56b** (478 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) and DIPEA (0.12 mL, 0.7 mol, 1.5 eq.) in

Experimental Part

THF anh. was refluxed for 16 h. After that time the reaction mixture was cooled down and SiO₂ was added. The solvent was evaporated under vacuum very carefully and the resulting crude was purified by column chromatography (gradient from hexane/AcOEt 90:10 to 80:20), affording **66b** as a bluish solid (0.40 g, 65% yield).



M_p = 163-165 °C.

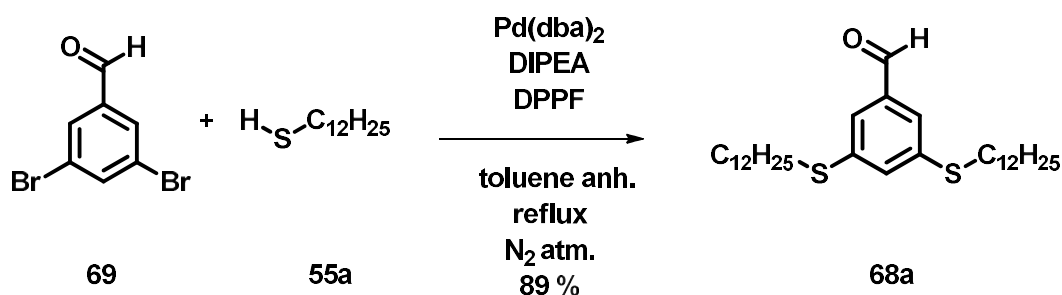
R_f = 0.45 (hexano/AcOEt 80:20). **IR (ATR) (ν, cm⁻¹):** 2793, 1613, 1598, 1517, 1496, 1199, 1146.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.39 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₁₅), 7.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₁₄), 7.00 (s, 1H, NH), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H, H₁₉), 6.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H, H₂₀), 5.34 (s, 1H, H₁₇), 3.37–3.20 (m, 4H, H₁₀), 2.91 (s, 12H, H₂₂), 2.68–2.38 (m, 4H, H₉).

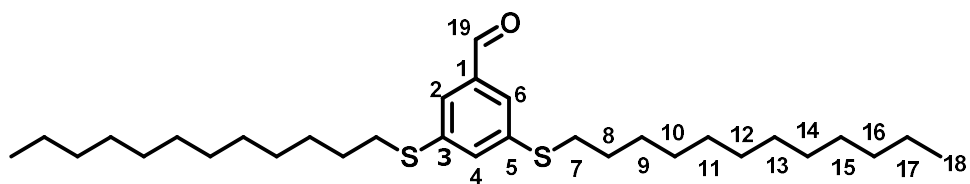
¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 161.0 (C_{12, 11}), 149.0 (C₂₁), 142.2 (C₁₆), 134.6 (C₁₈), 132.5 (C₁₃), 129.9 (C₁₉), 129.8 (C₁₅), 120.6 (C₁₄), 112.5 (C₂₀), 105-115 (C-F), 54.5 (C₁₇), 40.7 (C₂₂), 31.7 (t, *J* = 21.6 Hz, C₉), 21.1 (C₁₀).

¹⁹F-NMR ¹H decoupled (235 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -81.22 (t, *J* = 10.0 Hz, 6F, F₁), -114.58 – -115.14 (m, 4F, F₈), -121.88 – -124.09 (m, 20F, F₂₋₆), -126.37 – -126.83 (m, 4F, F₇).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₄₆H₃₄F₃₄N₆S₂ [M+H⁺]: 1381.1816, found: 1381.1781.

13.19 Synthesis of 3,5-bis(dodecylthio)benzaldehyde, **68a**

In a 10 mL Schlenk flask Pd(dba)₂ (24 mg, 0.04 mmol, 0.01 eq.), **1,1'-ferrocenediyl-bis(diphenylphosphine)**, DPPF (44 mg, 0.08 mmol, 0.02 eq.) and 4 mL of anhydrous toluene were introduced under nitrogen atmosphere. Then compound **69** (1.00 g, 3.8 mmol, 1.0 eq.) was added into the mixture and stirred. Once compound **69** was dissolved, *N,N*-diisopropylethylamine, DIPEA (1.6 mL, 9.1 mmol, 2.4 eq.) and thiol **55a** (2.04 mL, 8.4 mmol, 2.2 eq.) were added and the mixture was heated to reflux. After 12 h the reaction mixture was quenched with 2 mL of water and extracted with AcOEt (3x4 mL). The organic phase was dried with Na₂SO₄ and filtered. Then SiO₂ was added to the filtrate and the volatiles were evaporated. The resulting crude was purified by a chromatographic column using as eluent mixtures of hexane:AcOEt (98:2). Compound **68a** was obtained as a yellow solid (1.73 g, 89% yield).



M_p: 43-45°C.

R_f: 0.58 (hexane/AcOEt 98:2). **IR ATR (ν, cm⁻¹)**: 2918, 2848, 1692, 1565, 1463, 1376, 1210.

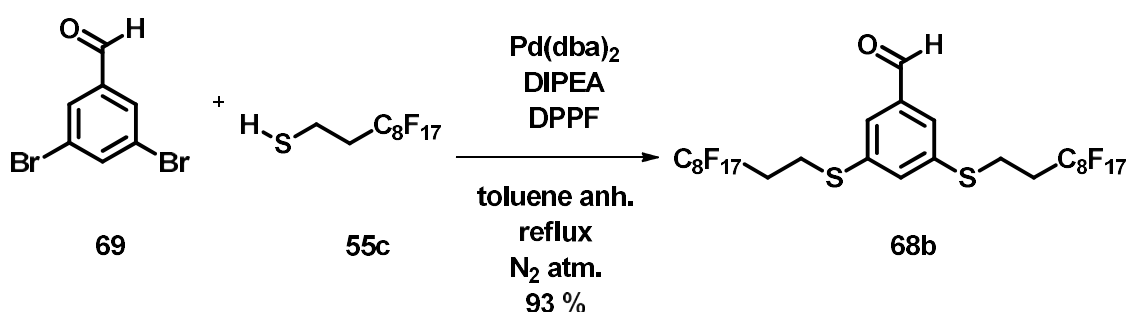
Experimental Part

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.93 (s, 1H, H₁₉), 7.54 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, H_{2, 6}), 7.43 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₄), 3.05 – 2.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H, H₇), 1.67 (m, 4H, H₈), 1.52 – 1.39 (m, 4H, H₉), 1.28 (s, 32H, H₁₀₋₁₇), 0.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H, H₁₈).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192.5 (C₁₉), 140.9 (C_{3, 5}), 138.1 (C₁), 133.5 (C₄), 126.6 (C_{2, 6}), 34.0 (C₇), 32.9 (C₈), 30.6 (C_{9, 10, 11}), 30.5 (C₁₂), 30.4 (C₁₃), 30.3 (C₁₄), 30.1 (C₁₅), 29.8 (C₁₆), 23.6 (C₁₇), 15.1 (C₁₈).

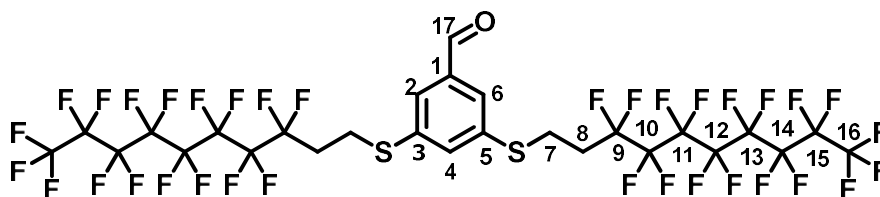
Elemental analysis: calcd for C₃₁H₅₄OS₂: C%: 73.45, H%: 10.74, found: C%: 73.22, H%: 11.17.

13.20 Synthesis of 3,5-bis((3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecyl)thio) benzaldehyde, **68b**



In a 10 mL Schlenk flask Pd(dba)₂ (6 mg, 0.01 mmol, 0.01 eq.), DPPF (12 mg, 0.02 mmol, 0.02 eq.) and 1 mL of anhydrous toluene were introduced under nitrogen atmosphere. Then, compound **69** (262 mg, 1 mmol, 1.0 eq.) was added into the mixture and stirred. Once compound **69** was dissolved, DIPEA (0.38 mL, 2.2 mmol, 2.2 eq.) and compound **55c** (0.59 mL, 2.0 mmol, 2.0 eq.) were added and the mixture was heated to reflux. After 12h the reaction mixture was quenched with 2 mL of water and extracted with AcOEt (3x3 mL). The organic phase was dried with Na₂SO₄ and filtered. Then, SiO₂ was added to the filtrate and the volatiles were evaporated. The resulting crude was purified by a chromatographic column using as eluent a gradient of hexane:AcOEt (99:1 to 95:5). Compound **68b** was obtained as a white solid (0.99 g, 93% yield).

Experimental Part



M_p: 86-87°C.

R_f: 0.51 (hexane/AcOEt 90:10). **IR ATR (ν, cm⁻¹)**: 3056, 2842, 1696, 1567, 1197, 1145.

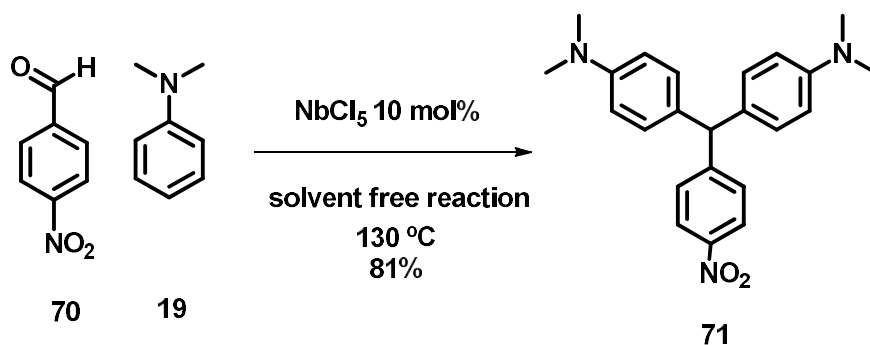
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 9.98 (s, 1H, H₁₇), 7.68 (s, 2H, H_{2, 6}), 7.52 (s, 1H, H₄), 3.25-3.20 (m, 4H, H₇), 2.49-2.39 (m, 4H, H₈).

¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 190.6 (C₁₇), 137.9 (C_{3, 5}), 137.7 (C₁), 133.9 (C₄), 127.9 (C_{2, 6}), 121.8-106.8 (complex absorption, CF₂, CF₃), 31.4 (m, C₈), 24.3 (C₇).

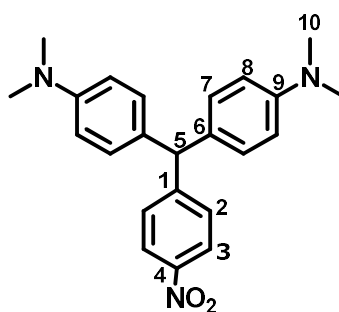
¹⁹F-NMR {¹H} (235 MHz CDCl₃) δ(ppm): -81.36 (t, *J* = 10.0 Hz, 6F, F₁₆), -114.68 (bs, 4F, F₉), -122.43 (bs, 12F, F₁₀₋₁₂), -123.27 (bs, 4F, F₁₃), -123.75 (bs, 4F, F₁₄), -126.69 (bs, 4F, F₁₅).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₇H₁₂F₃₄OS₂ [M+Na⁺]: 1084.9679, found: 1084.9668.

13.21 Synthesis of 4,4'-((4-nitrophenyl)methylene)bis(*N,N*-dimethylaniline), **71**



A mixture of nitrobenzaldehyde, **70**, (755 mg, 5.0 mmol, 1 eq.), *N,N*-dimethylaniline, **19**, (1.9 mL, 15 mmol, 3 eq.) and NbCl_5 (135 mg, 0.5 mmol, 0.1 eq.) was heated at 130°C for 2 h under N_2 atm. Afterwards, the reaction mixture was cooled to room temperature and diluted in AcOEt (20 mL) and H_2O (20 mL). The aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 10 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO_4 anh. and concentrated. The crude adsorbed over SiO_2 was purified by column chromatography (eluted with hexane/AcOEt 80:20) affording **71** as a yellow solid (1.52 g, 81% yield).



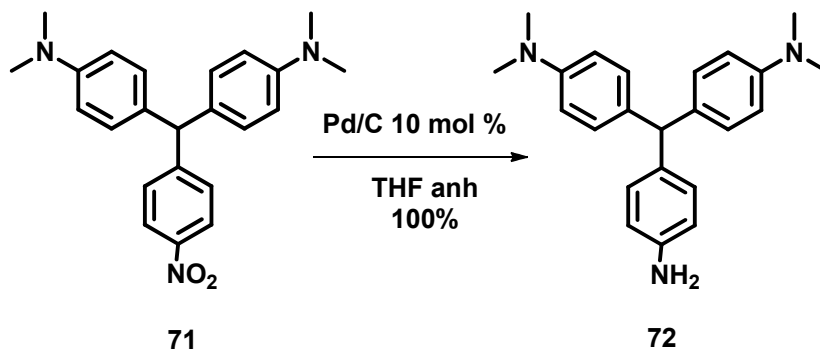
M_p = 179-180 °C (lit^{1a}: 181-182 °C; lit^{1b}: 184-185 °C).

R_f = 0.30 (hexane/AcOEt 80:20).

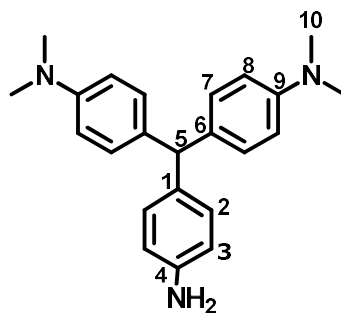
¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_3), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H_2), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 4H, H_7), 6.67 (d, J = 8.6 Hz, 4H, H_8), 5.45 (s, 1H, H_5), 2.93 (s, J = 4.7 Hz, 12H, H_{10}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 153.5 (C_1), 149.3 (C_9), 146.2 (C_4), 130.9 (C_6), 130.1 (C_7), 129.8 (C_2), 123.4 (C_3), 112.5 (C_8), 54.9 (C_5), 40.6 (C_{10}).

13.22 Synthesis of 4,4'-((4-aminophenyl)methylene)bis(*N,N*-dimethyl aniline), **72**



A suspension of **72** (257 mg, 0.7 mmol, 0.68 mmol) and Pd/C (45 mg, 15% weight) in EtOH absolute (15 mL) was stirred for 2 h under H₂ atm. Then, the mixture was filtered through a pad of celite and evaporated. The crude ¹H-NMR reveals 100% conversion and no by-products, yielding **72** as a white solid (0.23g, 100% yield). Compound **72** was used directly without any further purification.



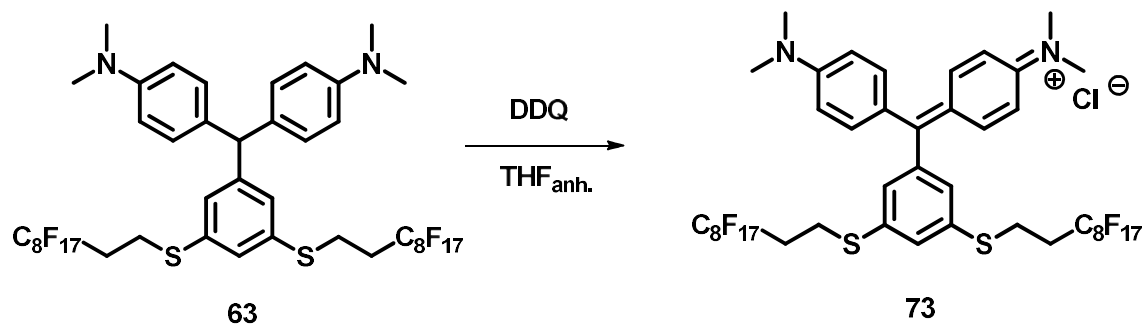
$M_p = 135\text{-}137\text{ }^\circ\text{C}$ (lit.^{2a, 2b}: 142-144 $^\circ\text{C}$).

$R_f = 0.30$ (hexane/AcOEt 80:20).

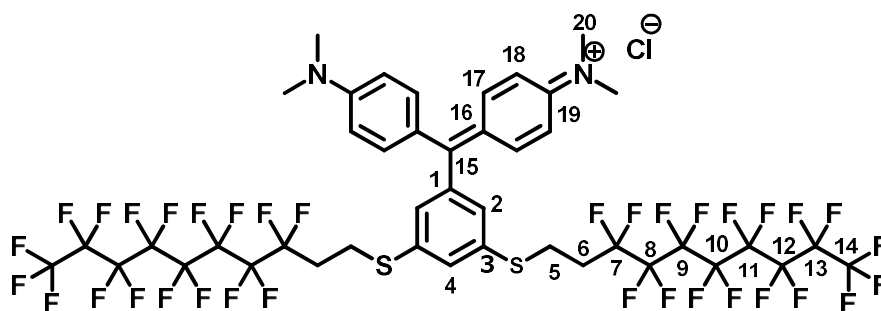
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H, H₇), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H₂), 6.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H, H₈), 6.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H₃), 5.27 (s, 1H, H₅), 2.90 (s, 12H, H₁₀).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148.8 (C₉), 144.1 (C₄), 135.6 (C₁), 133.5 (C₆), 130.1 (C₇), 129.8 (C₂), 114.9 (C₃), 112.5 (C₈), 54.1 (C₅), 40.7 (C₁₀).

13.23 Synthesis of 4-((3,5-bis(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecylthio)(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)-*N,N*-dimethylbenzenaminium chloride, **73**



A mixture of **63** (200 mg, 0.15 mmol, 1 eq.) and DDQ (53 mg, 0.2 mmol, 1.4 eq.) in THF anh. (2 mL) was stirred for 1 h. The volatiles were eliminated under vacuum and the resulting residue was dissolved in MeOH (25 mL) and 3 drops of conc. HCl were added. The mixture was heated to reflux for 1 h and then it was cooled down to room temperature. Then, SiO₂ was added and concentrated under vacuum. The purification by column chromatography (gradient from CH₂Cl₂/MeOH 100: to 90:10) afforded **73** as an intense green solid (0.12 g, 60% yield).



$M_p = 100-103\text{ }^\circ\text{C}$.

$R_f = 0.25$ (CH₂Cl₂/MeOH 95:5)..IR (ATR) (ν , cm⁻¹): 2918, 2851, 1583, 1359, 1196, 1168, 1145.

UV/Vis (CHCl₃) λ (log ε): 500 (3.63), 636 (4.63).

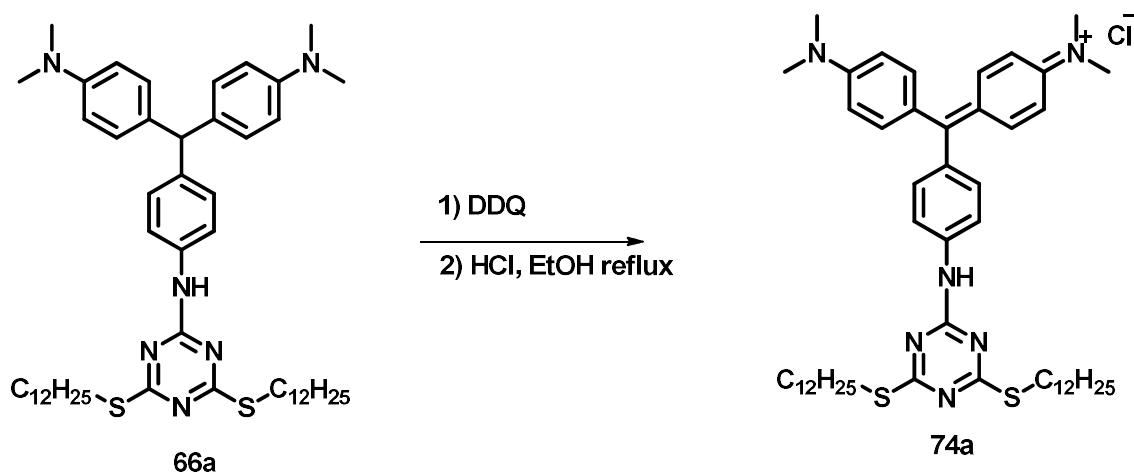
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.52 – 7.47 (m, 1H, H₄), 7.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H, H₁₈), 7.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H, H₂), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H, H₁₇), 3.36 (s, 12H, H₂₀), 3.21 – 3.12 (m, 4H, H₅), 2.53 – 2.34 (m, 4H, H₆).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.6 (C₁₅), 157.0 (C₁₉), 141.6 (C₁₇), 140.4 (C₁), 137.3 (C₃), 132.0 (C₁₆), 131.4 (C₂), 127.0 (C₄), 120.4 – 104.0 (m, CF₂, CF₃), 114.2 (C₁₈), 41.1 (C₂₀), 31.4 (C₆), 24.3 (C₅).

¹⁹F-NMR (235 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -80.84 (t, *J* = 10.0 Hz, 6F, F₁₄), -113.83 – -114.46 (m, 4F, F₇), -121.40 – -123.48 (m, 20F, F₉₋₁₃), -125.91 – -126.51 (m, 4F, F₈).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₄₃H₃₁ClF₃₄N₂S₂ [M⁺]: 1285.1380, found: 1285.1383.

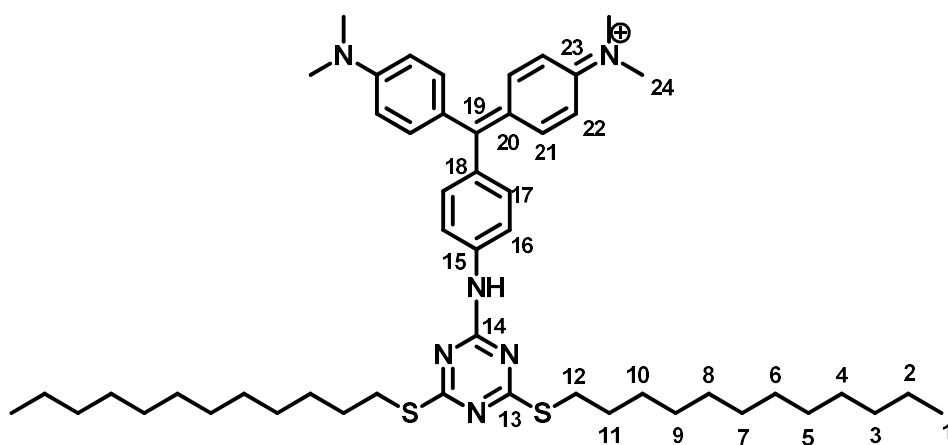
13.24 Synthesis of N-(4-((4-((4,6-bis(dodecylthio)-1,3,5-triazin-2-yl)amino)phenyl)(4-(dimethylamino)phenyl)methylene)cyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)-N-methylmethanaminium chloride, 74a



In a 10 mL round bottom flask, DDQ (40 mg, 0.16 mmol, 1.5 eq.) was added to a solution of **66a** (90 mg, .1 mmol, 1 eq.), in THF anhydrous (1 mL) under N₂ atm. forming a deep blue solution. After it was stirred for 90 minutes at room temperature,

Experimental Part

the reaction mixture was poured onto a short column containing aluminium oxide. Elution with CH₂Cl₂/MeOH 90:10 gave a blue residue after the evaporation of volatiles (with extreme caution). The crude was treated with 50 mL of EtOH containing 3 drops of HCl conc. and refluxed for 1 h. Afterwards, it was added SiO₂ and the solvent evaporated with caution under vacuum. The resulting crude was purified by column chromatography (eluted with CH₂Cl₂/MeOH (9:1)) affording **74a** as a blue oil (0.078 g, 87% yield).



R_f: 0.25 (90:10 DCM:MeOH). IR ATR (ν , cm⁻¹): 2920, 2850, 1579, 1485, 1354, 1163.

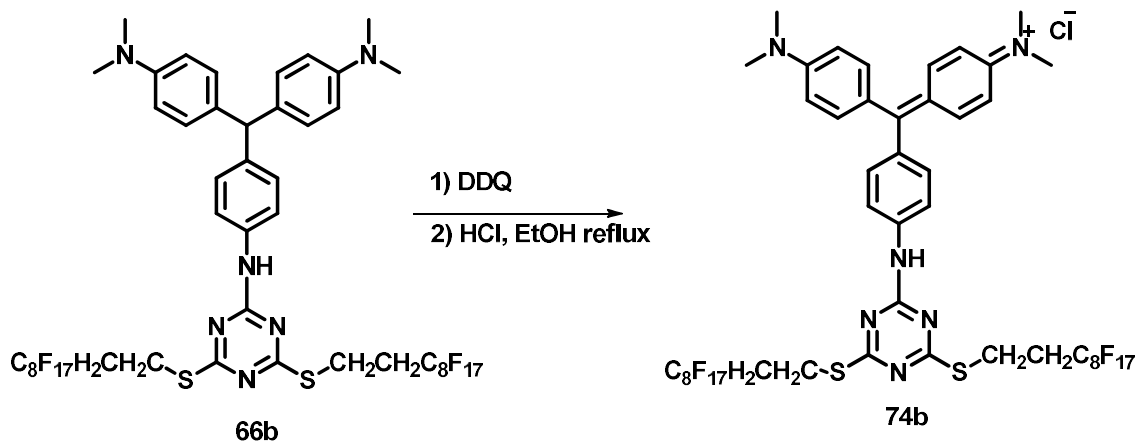
UV/Vis (CHCl₃) λ (log ϵ): 261 (3.67), 491 (3.45), 614 (3.87).

¹H-NMR (360 MHz CDCl₃) δ (ppm): 9.24 (s, 1H, NH), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H₁₆), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 4H, H₂₂), 7.31 – 7.25 (m, 2H, H₁₇), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 4H, H₂₁), 3.35 (s, 12H, H₂₄), 3.15 (t, J = 6.9 Hz, 4H, H₁₂), 1.82 – 1.69 (m, 4H, H₁₁), 1.51 – 1.39 (m, 4H, H₁₀), 1.25 (s, 32H, H₂₋₉), 0.88 (t, J = 6.3 Hz, 6H, H₁).

¹³C-NMR (63 MHz CDCl₃) δ (ppm): 181.7 (C₁₃), 179.0 (C₁₉), 162.0 (C₁₄), 157.5 (C₂₃), 146.2 (C₁₈), 141.8 (C₂₁), 137.9 (C₁₇), 134.1 (C₂₀), 128.1 (C₁₅), 120.7 (C₁₆), 114.3 (C₂₂), 41.8 (C₂₄), 32.9 (C₁₂), 31.9-30.3 (C₁₁₋₃), 23.7 (C₂), 15.1 (C₁).

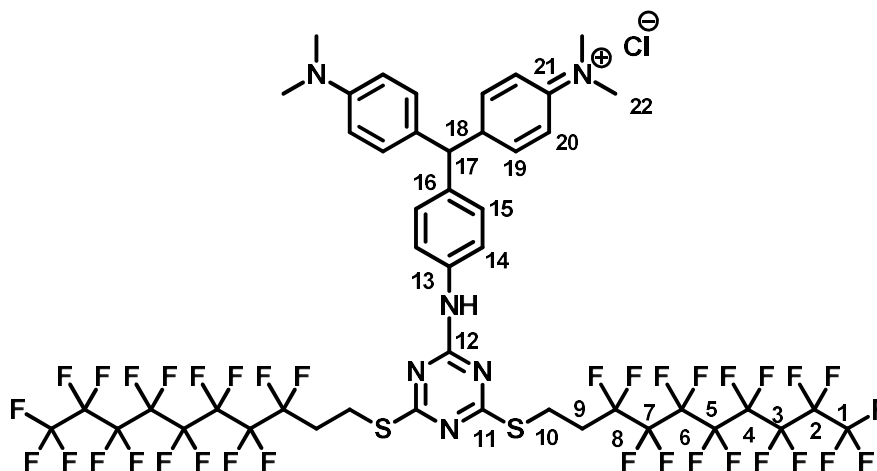
HRMS (MALDI+): calcd for C₅₀H₇₅N₆S₂ [M+H⁺]: 823.5489, found: 823.5480.

13.25 Synthesis of *N*-(4-(bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)phenyl)-4,6-bis(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecylthio)-1,3,5-triazin-2-amine chloride, **74b**



In a 10 mL round bottom flask, DDQ (24 mg, 0.11 mmol, 1.5 eq.) was added to a solution of **66b** (100 mg, 0.07 mmol, 1 eq.), in THF anh. (1 mL) under N₂ atm. forming a deep blue solution. After it was stirred for 1 h at room temperature, the reaction mixture was poured onto a short column containing aluminium oxide. Elution with CH₂Cl₂/MeOH (90:10) gave a blue residue after the evaporation of volatiles (with extreme caution). The crude was treated with 50 mL of EtOH containing 2 drops of HCl conc. and refluxed for 1 h. Afterwards, it was added SiO₂ and the solvent evaporated with caution under vacuum. The resulting crude was purified by column chromatography (eluted with CH₂Cl₂/MeOH) affording **74b** as a deep blue solid (0.099 g, 97% yield).

Experimental Part



$M_p = 166-167\text{ }^\circ\text{C}$.

$R_f = 0.30$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10). IR (ATR) (ν , cm^{-1}): 3377, 2920, 1618, 1507, 1361, 1175, 1143.

UV/Vis (CHCl_3) λ ($\log \epsilon$): 500 (4.04), 610 (4.93).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 90:10) δ (ppm): 7.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{14}), 7.30 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H, H_{20}), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{15}), 6.81 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H, H_{19}), 4.09 (s, 12H, H_{22}), 3.32–3.19 (m, 4H, H_{10}), 2.58–2.40 (m, 4H, H_9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 90:10) δ (ppm): 179.4 (C_{11}), 177.9 (C_{17}), 161.0 (C_{12}), 156.5 (C_{21}), 144.1 (C_{16}), 140.5 (C_{19}), 136.5 (C_{15}), 133.6 (C_{18}), 126.8 (C_{13}), 119.5 (C_{14}), 119.0 - 106.0 (C_{1-8}), 112.9 (C_{20}), 40.2 (C_{22}), 31.2 (t, $J = 20.5$ Hz, C_9), 20.7 (C_{10}).

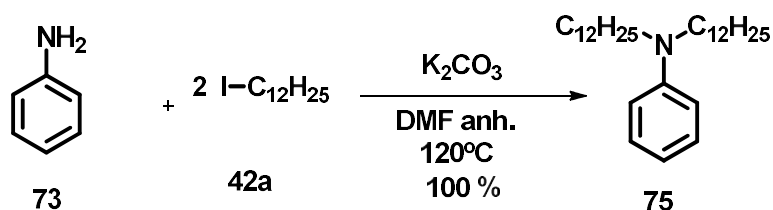
$^{19}\text{F-NMR}$ (235 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 90:10) δ (ppm): -81.22 (t, $J = 10.0$ Hz, 6F, F_1), -114.58 – -115.14 (m, 4F, F_8), -121.88 – -124.09 (m, 20F, F_{2-6}), -126.37 – -126.83 (m, 4F, F_7).

HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{33}\text{ClF}_{34}\text{N}_6\text{S}_2$ [M^+]: 1379.1660, found: 1379.1680.

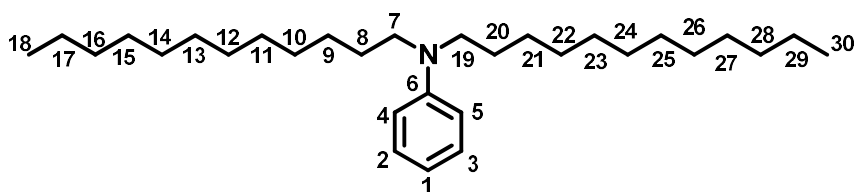
References:

NO2 1a) *Monatsh Chem*, **2011**, *142*, 495. 2b) *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 3823. c) *Tet. Lett.*, **2010**, *51*, 2370.

NH2 1a) Kim, Junwoo; *Macromolecular Research* **2008**, *16*, 81. 2b) *Chemwasche Berichte*, **1990**, *11*, 2207

13.26 Synthesis of N,N-didodecylaniline, **75**

In a 50 mL Schlenk flask under N_2 atmosphere, K_2CO_3 (4.42 g, 47.5 mmol, 2 eq.), aniline (**73**) (1.46 mL, 23.8 mmol, 1 eq.), 10 mL of DMF anh., and 1-iodododecane (**42a**) (15.11 mL, 89.1 mmol, 3.75 eq.) were added. The mixture was warmed up at 120°C and stirred overnight. Extractions with CH_2Cl_2 and water were done. A flash chromatographic column was done eluted with hexane, affording 9.08 g of a yellow-brown liquid (**75**), 100 % yield.

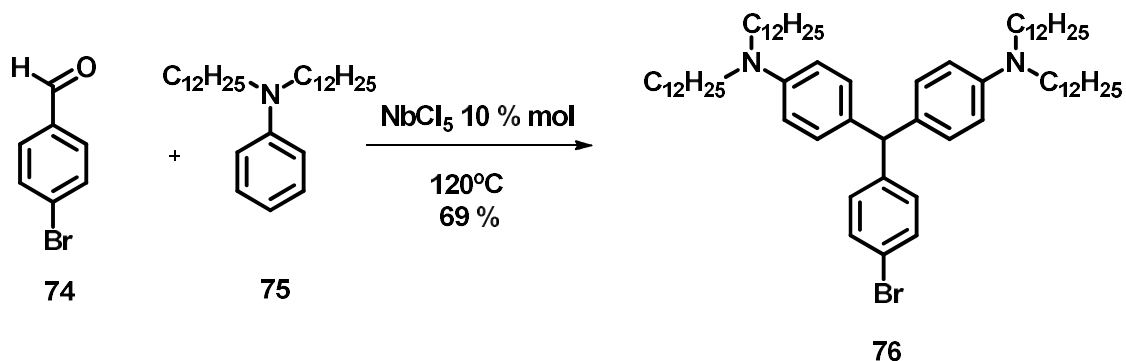


^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.36 – 7.15 (m, $\text{H}_{4,5}$, 2H), 6.70 (m, $\text{H}_{1,2,3}$, 3H), 3.31 (t, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{7,19}$, 4H), 1.74 – 1.53 (m, $\text{H}_{9,20}$, 4H), 1.46 – 1.23 (m, $\text{H}_{9-17,21-29}$, 13H), 0.96 (t, $J = 6.4$ Hz, $\text{H}_{18,30}$, 6H).

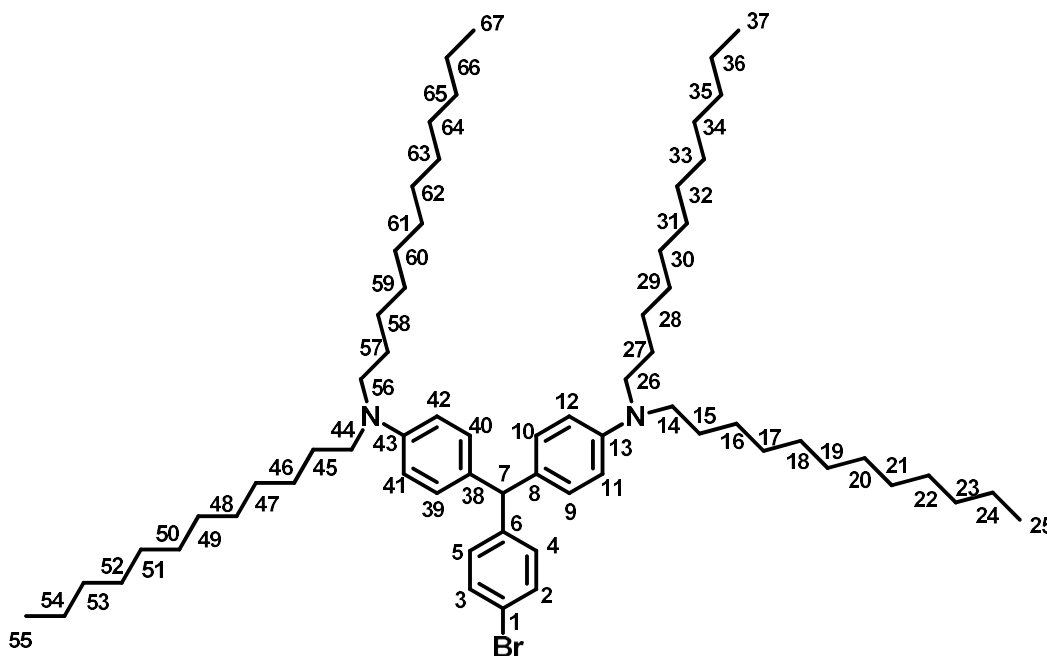
^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149.18 (C_6), 130.16 ($\text{C}_{2,3}$), 116.05 (C_1), 112.67 ($\text{C}_{4,5}$), 52.06 ($\text{C}_{7,19}$), 32.94 ($\text{C}_{8,20}$), 30.90 – 30.08 (m, $\text{C}_{9-14,21-26}$), 28.26 ($\text{C}_{15,27}$), 28.22 ($\text{C}_{16,28}$), 23.71 ($\text{C}_{17,29}$), 15.11 ($\text{C}_{18,30}$).

Zou, Q., Wang, C., Smith, J., Xue, D. and Xiao, J., Chem. Eur. J., **2015**, *21*, 9656–9661.

13.27 Synthesis of 4,4'-((4-bromophenyl)methylene)bis(*N,N*-didodecylaniline), **76**



In a 50 mL Schlenk flask under Ar/ N_2 atmosphere, 4-bromobenzaldehyde (**74**) (0.2 g, 1.1 mmol, 1 eq.), *N,N*-didodecylaniline (**75**) (2.83 g, 6.6 mmol, 6 eq.), and NbCl_5 (10% mol) were added. The mixture was warmed up at 120°C and stirred for 6 h. Afterwards a chromatographic column with a gradient of hexane (100) to Hex: Et₂O (98:2) was performed, affording 0.71 g of a brown oil (**76**), 69% yield.



R_f : 0.54 (hexane/AcOEt 98:2). IR ATR (U, cm^{-1}): 2924, 2853, 1593, 1516, 1467

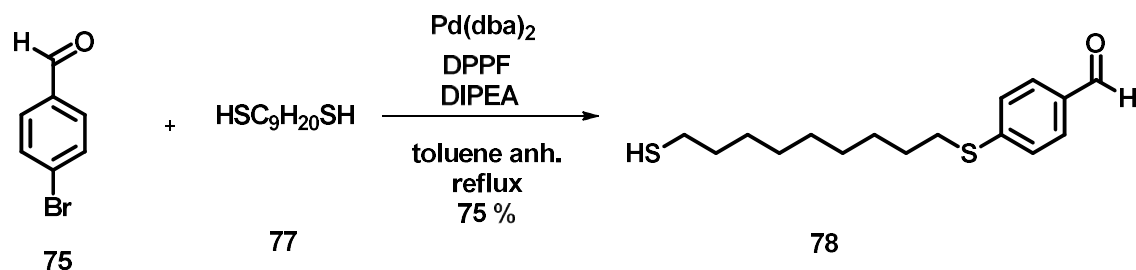
Experimental Part

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, $\text{H}_{2,3}$, 2H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, $\text{H}_{4,5}$, 2H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, $\text{H}_{9,10,39,40}$, 4H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Hz, $\text{H}_{11,12,41,42}$, 4H), 5.29 (s, H_7 , 1H), 3.24 (t, $J = 7.6$ Hz, $\text{H}_{14,27,44,56}$, 8H), 1.69 – 1.48 (m, $\text{H}_{15,28,45,57}$, 8H), 1.43 – 1.23 (m, $\text{H}_{16-24,28-36,46-54,58-66}$, 72H), 0.92 (t, $J = 6.8$ Hz, $\text{H}_{25,37,55,67}$, 12H).

^{13}C NMR (91 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 147.56 ($\text{C}_{13,43}$), 145.97 (C_6), 132.15 ($\text{C}_{8,38}$), 132.01 ($\text{C}_{2,3}$), 131.59 ($\text{C}_{4,5}$), 130.93 ($\text{C}_{9,10,39,40}$), 120.48 (C_1), 112.35 ($\text{C}_{11,12,41,42}$), 55.36 (C_7), 52.10 ($\text{C}_{14,26,44,56}$), 32.92 ($\text{C}_{15,27,45,57}$), 30.88 – 30.23 ($\text{C}_{16-21,28-33,46-51,48-63}$), 28.30 ($\text{C}_{22,34,52,64}$), 28.21 ($\text{C}_{23,35,53,65}$), 23.69 ($\text{C}_{24,36,54,66}$), 15.12 ($\text{C}_{25,37,55,67}$).

MS (ESI+): HRMS calcd for $\text{C}_{67}\text{H}_{111}\text{BrN}_6$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 1025.8160, found: 1025.8097.

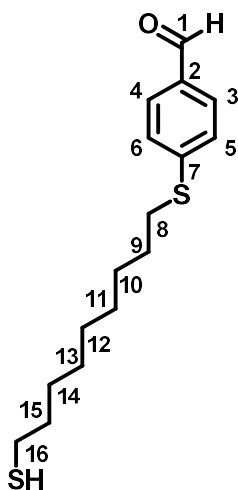
13.28 Synthesis of 4-((9-mercaptononyl)thio)benzaldehyde, **78**



In a 10 mL two necked round bottom flask under Ar atmosphere, DPPF (0.0034 g, 0.026 mmol, 0.02 eq.), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0.008 g, 0.013 mmol, 0.01 eq.), 1 mL of toluene anh., nonane-1,9-dithiol (**77**) (1.42 mL, 6.5 mmol, 5 eq.), and DIPEA (0.46 mL, 2.6 mmol, 2 eq.) were added. Then the mixture was vigorously stirred and warmed up to toluene reflux temperature. Once the mixture was boiling, a solution of 4-bromobenzaldehyde (**75**) (0.250 g, 1.3 mol, 1 eq.) in 2 mL of toluene anh. was added dropwise into it through a pressure equalizing dropping funnel (1 drop every 3-4 seconds). When the addition was finished, the mixture was let stirring under reflux for 90 minutes.

Experimental Part

Extractions with water were done. Organics were dried and evaporated. A chromatographic column was carried out using as eluent a gradient from hexane to Hex:Et₂O (1:1), affording 1.2 g of a yellow oil (**78**), 75 % yield.



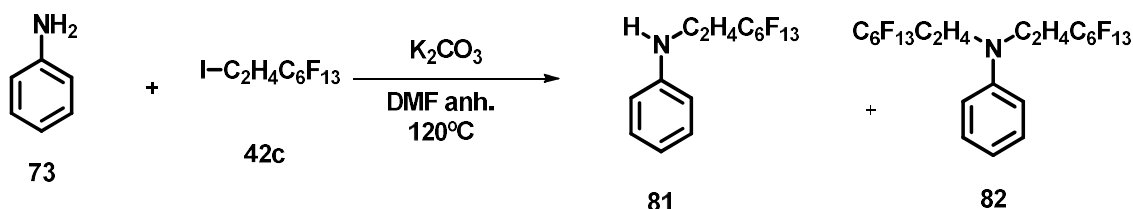
R_f: 0.28 (hexane:Et₂O, 80:20). **IR ATR (U, cm⁻¹)**: 2920, 2850, 1696, 1590, 1461, 1215, 1089, 812.

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.92 (s, H₁, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, H_{3, 4}, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, H_{5, 6}, 2H), 3.01 (t, *J* = 7.2 Hz, H₈, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.2 Hz, SH, 1H), 2.52 (q, *J* = 7.2 Hz, H₁₆, 2H), 1.77 – 1.52 (m, H_{9, 15}, 4H), 1.52 – 1.24 (m, H_{10, 14}, 12H).

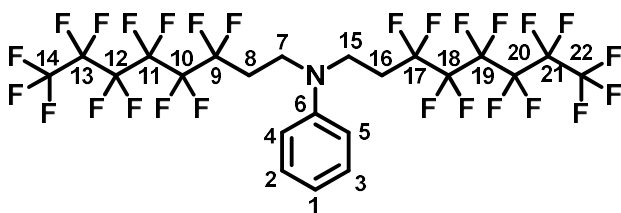
¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192.13 (C₁), 148.03 (C₇), 134.02 (C₂), 130.94 (C_{3, 4}), 127.20 (C_{5, 6}), 40.05 (C₈), 34.90 (C₁₅), 32.70 (C₁₄), 30.43 – 29.12 (C_{9, 13}), 25.55 (C₁₆).

MS (ESI+): HRMS calcd for C₁₆H₂₄OS₂ [M+H⁺]: 297.1341, found: 297.1333.

13.29 Synthesis of N-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctyl)aniline and N,N-bis(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctyl)aniline, **81 and **82****



In a 25 mL Schlenk flask under N_2 atmosphere, K_2CO_3 (1.11 g, 8 mmol, 2 eq.), aniline (**73**) (0.365 mL, 4 mmol, 1 eq.), 5 mL of DMF anh., and 1,1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-tridecafluoro-8-iodooctane (**42c**) (3.83 mL, 14.7 mmol, 3.75 eq.) were added. The mixture was warmed up at $120^\circ C$ and stirred overnight. Then 1.2 eq. of 1,1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-tridecafluoro-8-iodooctane (**42c**) were added and the mixture was stirred for 9 h. Extractions with CH_2Cl_2 and water were done. A flash chromatographic column was done with a gradient of hexane (100) to Hex: Et_2O (9:1), obtaining 0.583 g of a non-color oil, **81** (19% yield) and 1.229 g of a non-color oil, **82** (70 % yield).



not stable

R_f : 0.72 (Hex: Et_2O (9:1))

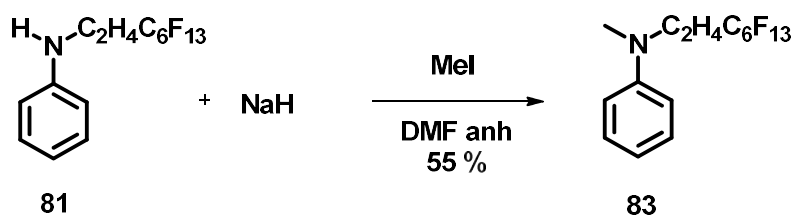
1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.36 – 7.30 (m, $H_{2,3}$, 2H), 6.88 – 6.82 (m, H_1 , 1H), 6.76 – 6.68 (m, $H_{4,5}$, 2H), 3.73 – 3.65 (m, $H_{7,15}$, 4H), 2.49 – 2.30 (m, $H_{8,16}$, 4H).

^{13}C NMR (91 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 146.60 (C_6), 130.93 ($C_{2,3}$), 119.19 (C_1), 113.54 ($C_{4,5}$), 44.20 ($C_{7,15}$), 29.61 ($C_{8,16}$).

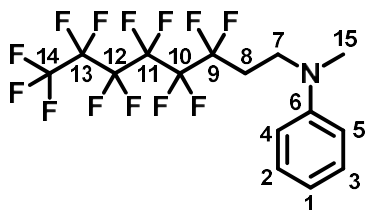
Experimental Part

^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -81.28 (t, $J = 9.2$ Hz, $F_{9, 17}$), -111.43 – -117.67 (m, $F_{10, 18}$), -122.34 (s, $F_{11, 19}$), -123.33 (s, $F_{12, 20}$), -123.86 ($F_{13, 21}$), -126.60 ($F_{14, 22}$).

13.30 Synthesis of N-methyl-N-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctyl)aniline, **83**



In a 10 mL Schlenk flask under Ar/ N_2 atmosphere, 5 mL of DMF anh., N-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctyl)aniline (1.5 g, 3.4 mmol, 1 eq.), and NaH (0.15 g, 5.1 mmol, 1.5 eq.) were added at 0°C . The mixture was stirred for 15 minutes then NaH (0.25 mL, 6.1 mmol, 1.8 eq.) was added into the reaction. The mixture was let stirring for 12 h while it warmed up to room temperature. The organics were evaporated and dissolved in CH_2Cl_2 . Extractions with water were done, the organics were dried and evaporated and a chromatographic column was done (Hex:Et₂O, 95:5), obtaining 0.557 g of a non-color oil (**83**), 55% yield.



R_f : 0.47 (Hex:Et₂O, 95:5). IR ATR (U , cm^{-1}): 2925, 1601, 1506, 1234, 1190, 1143.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.42 – 7.20 (m, $\text{H}_{2, 3}$, 2H), 6.86 – 6.68 (m, $\text{H}_{1, 4, 5}$, 3H), 3.93 – 3.59 (m, H_7 , 2H), 2.57 – 2.21 (m, H_8 , 2H).

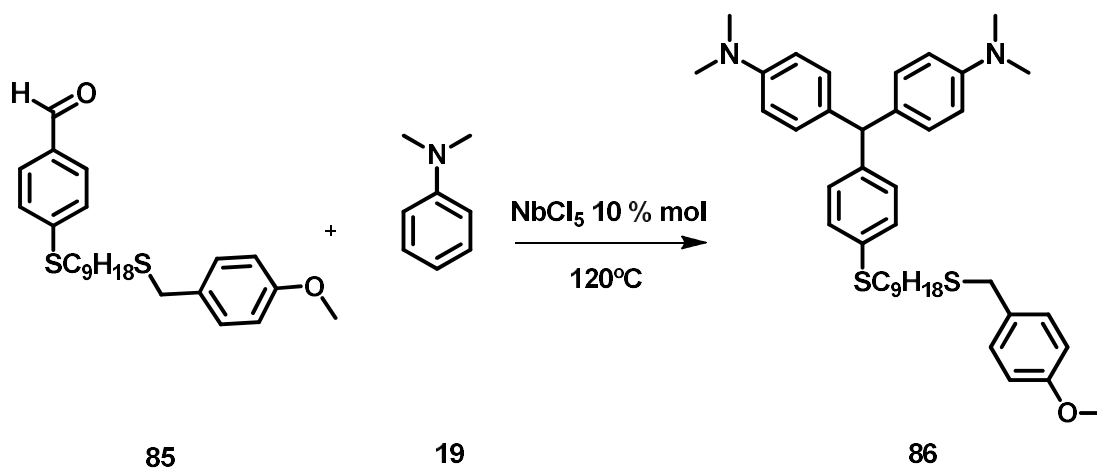
Experimental Part

^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.96 (C_6), 130.50 ($\text{C}_{2,3}$), 118.20 (C_1), 113.31 ($\text{C}_{4,5}$), 49.26 – 42.72 (C_7), 39.17 (C_{15}), 30.27 – 24.76 (C_8).

^{19}F NMR (235 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -81.31 (t, $J = 8.6$ Hz), -113.76 – -116.38 (m), -122.37 (s), -123.36 (s), -123.87 (s), -126.63 (s).

MS (ESI+): HRMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_{13}\text{N}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 454.0835, found: 454.0849.

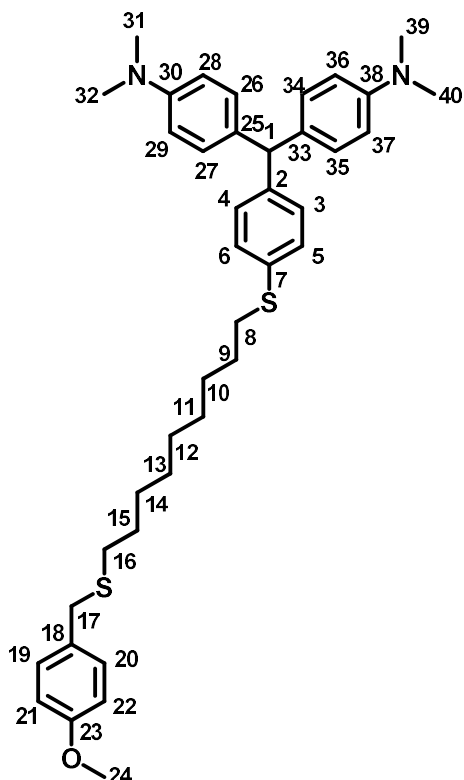
13.31 Synthesis of 4,4'-((4-((9-((4-methoxybenzyl)thio)nonyl)thio)phenyl)methylene)bis(N,N-dimethylaniline), **86**



In a 10 mL Schlenk flask under Ar/N_2 atmosphere, 4-((9-((4-methoxybenzyl)thio)nonyl)thio) benzaldehyde (**85**) (0.073 g, 0.2 mmol, 1 eq.), N,N-dimethylaniline (**19**) (0.07 mL, 0.6 mmol, 3 eq.), and NbCl_5 (5 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq.) were added. The mixture was warmed up at 120°C and stirred for 15 h. Then, a

Experimental Part

chromatographic column (Hex:Et₂O, 6:3) was performed, affording 0.034 g of yellow-green oil (**86**), 68% of yield.



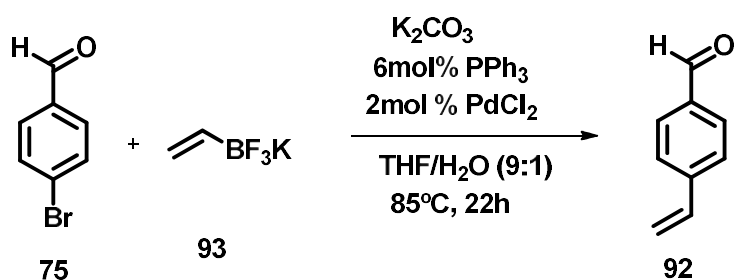
R_f: 0.27 (hexane/AcOEt 70:30). **IR ATR (U, cm⁻¹)**: 2926, 2852, 2360, 1611, 1595, 1512, 1202.

¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.26 – 7.20 (m, H₁₉₋₂₂, 4H), 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, H_{5, 6}, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, H_{26, 27, 34, 35}, 4H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, H_{3, 4}, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.7 Hz, H_{28, 29, 36, 37}, 4H), 5.35 (s, H₁, 1H), 3.82 (s, H₂₄, 3H), 3.68 (s, H₁₇, 2H), 2.94 (s, H_{31, 32, 39, 40}, 12H), 2.92 – 2.84 (m, H₈, 2H), 2.45 – 2.39 (m, H₁₆, 2H), 1.72 – 1.22 (m, H₉₋₁₅, 14H).

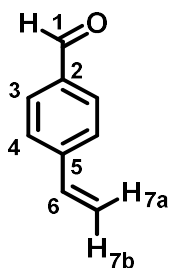
¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.49 (C₂₃), 149.96 (C_{30, 38}), 144.26 (C₂), 134.83 (C_{25, 33}), 133.58 (C₇), 131.36 – 130.39 (m), 129.89 (s), 114.81 (C_{21, 22}), 113.48 (C_{28, 29, 36, 37}), 56.24 (s), 55.49 (s), 41.69 (s), 36.61 (s), 34.86 (s), 32.25 (s), 30.35 – 29.63 (m).

MS (ESI+): HRMS calcd for $C_{40}H_{52}N_2OS_2$ [$M+H^+$]: 641.3594, found: 641.3580.

13.32 Synthesis of 4-vinylbenzaldehyde, 92



In a 5 mL Schlenk flask under Ar atm., 4-bromobenzaldehyde (75) (1 g, 5.4 mmol, 1 eq.), potassium vinyltrifluoroborate (93) (0.75g, 5.4 mmol, 1 eq.), $PdCl_2$ (0.02 g, 0.1 mmol, 2%), PPh_3 (0.084 g, 0.3 mmol, 6%), K_2CO_3 (2.24 g, 16.2 mmol, 3 eq.) and 2 mL of THF/ H_2O (9:1) were added. The mixture was warmed up to 85 °C and let stirring for 12 h. Afterwards, CH_2Cl_2 was added to the crude and extractions with water were carried out, the organics were dried and evaporated and a flash chromatographic column was done (Hex: Et_2O , 8:1), obtaining 0.685 g of a yellowish solid (92), 97 % yield



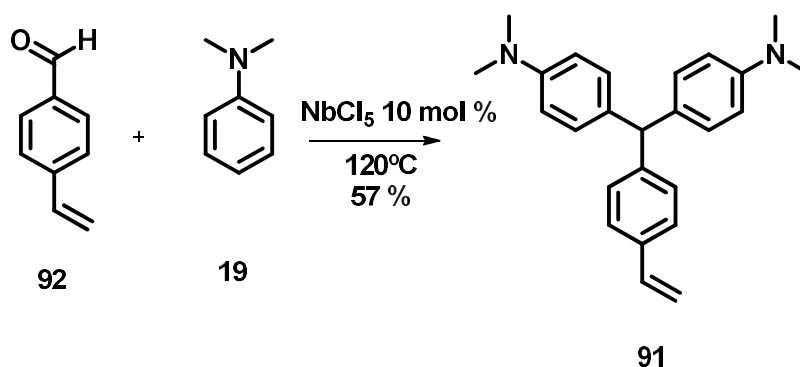
Experimental Part

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.00 (s, H_1 , 1H), 7.85 (d, $J = 10$ Hz, H_3 , 2H), 7.55 (d, $J = 10$ Hz, H_4 , 2H), 6.78 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, H_6 , 1H), 5.92 (dd, $J = 17.6, 0.6$ Hz, H_{7a} , 1H), 5.45 (dd, $J = 10.9, 0.6$ Hz, H_{7b} , 1H).

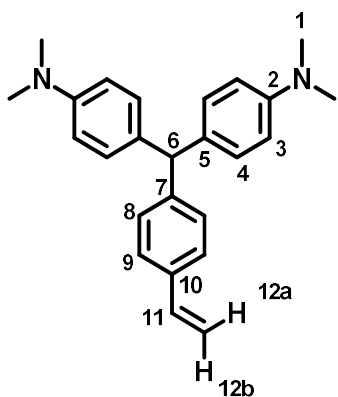
^{13}C NMR (63 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 192.1 (C_1), 143.86 (C_5), 136.29 (C_2), 136.18 (C_6), 130.49 (C_3), 127.14 (C_4), 117.85 (C_7).

Molander et. al. *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 9681-9686

13.33 Synthesis of 4,4'-((4-vinylphenyl)methylene)bis(*N,N*-dimethylaniline), **91**



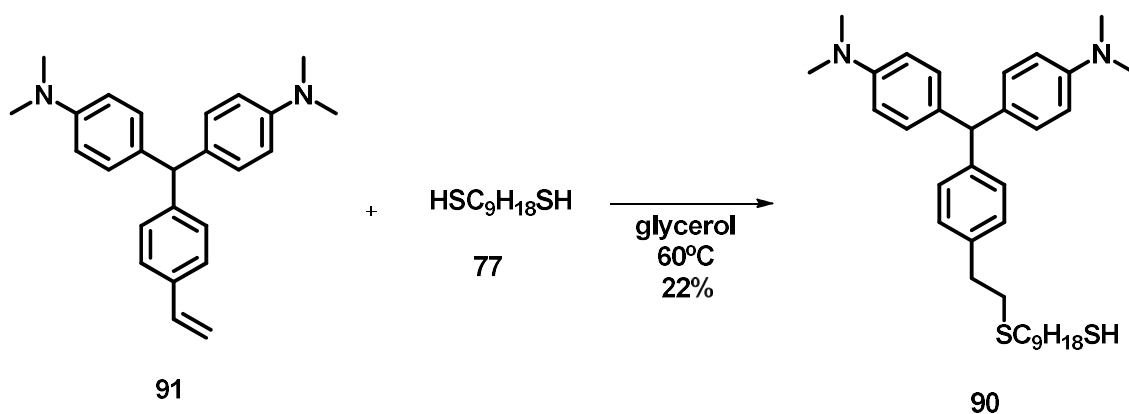
In a 10 mL Schlenk flask under Ar atm, 4-vinylbenzaldehyde (**92**) (0.5 g, 3.8 mmol, 1 eq.), *N,N*-dimethylaniline (**19**) (1.4 mL, 11.4 mmol, 3 eq.) and NbCl_5 (0.1 g, 0.4 mmol, 0.1 eq.) were added. The mixture was warmed up to 120°C and let stirring for 4 h. A chromatographic column (Hex: Et_2O , 8:1) was performed, affording 0.77 g of a yellow oil (**91**), 57% yield.



$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, H_9 , 2H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, H_8 , 2H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, H_4 , 4H), 6.73 (dd, $J = 17.6, 10.9$ Hz, H_{11} , 1H), 6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, H_3 , 4H), 5.73 (d, $J = 17.6$ Hz, H_{12a} , 1H), 5.40 (s, H_6 , 1H), 5.22 (d, $J = 10.9$ Hz, H_{12b} , 1H), 2.95 (s, H_1 , 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149.95 (C_2), 146.26 (C_7), 137.70 (C_{11}), 136.14 (C_{10}), 133.65 (C_5), 130.89 (C_4), 130.47 (C_8), 126.95 (C_9), 113.98 (C_{12}), 113.50 (C_3), 55.70 (C_6), 41.70 (C_1).

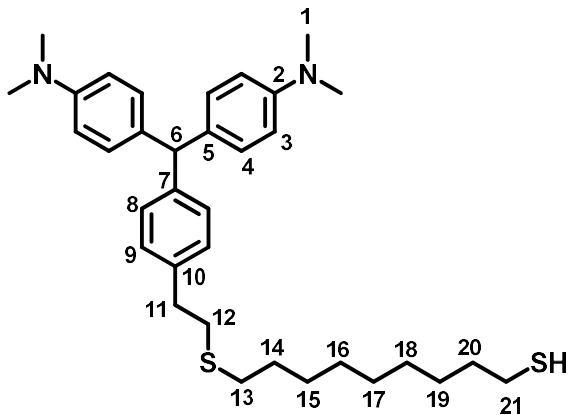
13.34 Synthesis of 9-((4-(bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)phenethyl)thio)nonane-1-thiol, **90**



In a 25 mL round bottom flask, 4,4'-((4-vinylphenyl)methylene)bis(*N,N*-dimethylaniline) (**91**) (0.63 g, 0.2 mmol, 1 eq.), 6 mL of glycerol and nonane-1,9-dithiol (**77**) (1.13 mL, 0.5 mmol, 3 eq.) were added. The mixture was warm up to 60 °C and let stirring overnight. Extractions with H_2O and CH_2Cl_2 were done. The organics were dried and evaporated.

Experimental Part

A chromatographic column with a gradient of Hex:Et₂O (8:1) to Et₂O was performed, affording 0.21 g of a non-color oil (**90**), 22% yield.



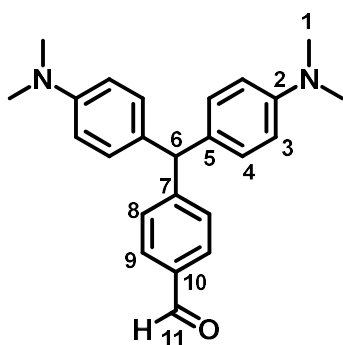
R_f: 0.54 (hexane/AcOEt 80:20). **IR ATR (U, cm⁻¹)**: 2922, 2851, 2370, 2324, 1594, 1515, 1358.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.16 – 7.06 (m, H_{8, 9}, 4H), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, H₄, 4H), 6.69 (d, *J* = 8.7 Hz, H₃, 4H), 5.38 (s, H₆, 1H), 2.94 (s, H₁, 12H), 2.89 – 2.72 (m, H_{11, 12}, 4H), 2.55 (m, H_{13, 21}, 4H), 1.61 (m, H_{14, 20}, 4H), 1.38 (m, H_{15, 19}, SH, 11H).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148.90 (C₂), 143.43 (C₇), 138.06 (C₁₀), 132.89 (C₅), 129.86 (C₄), 129.35 (C₈), 128.10 (C₉), 112.49 (C₃), 54.62 (C₆), 40.70 (C₁), 36.07 (C₁₁), 33.98 (C₂₀), 33.62 (C₁₂), 32.26 (C₁₃), 29.61 (C₁₄), 29.34 (C₁₅), 29.13 (C₁₉), 28.96 (C₁₆), 28.83 (C₁₈), 28.30 (C₁₇), 24.59 (C₂₁).

MS (ESI⁺): HRMS calcd for C₃₄H₄₈N₂S₂ [M+H⁺]: 549.3332, found: 549.3326.

**13.354-(bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)benzaldehyde,
94**



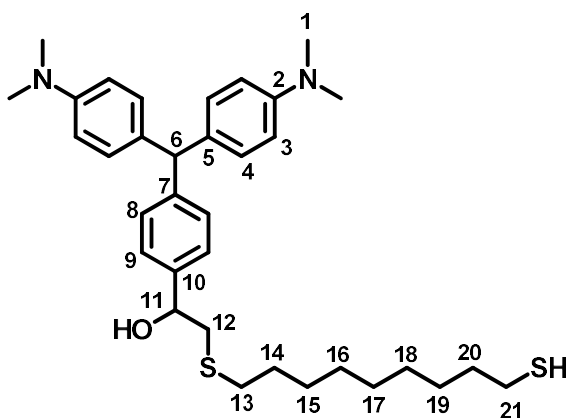
R_f : 0.45 (hexane/AcOEt 80:20). IR ATR (U, cm^{-1}): 2920, 2851, 1696, 1604, 1516, 1347, 1202.

$^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.99 (s, H_{11} , 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, H_9 , 4H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, H_8 , 4H), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, H_4 , 4H), 6.68 (d, $J = 8.7$ Hz, H_3 , 4H), 5.46 (s, H_6 , 1H), 2.94 (s, H_1 , 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.12 (C_{11}), 153.94 (C_7), 150.06 (C_2), 135.34 (C_{10}), 132.54 (C_5), 130.96 (C_8), 130.87 (C_4), 130.68 (C_9), 113.56 (C_{13}), 56.16 (C_6), 41.65 (C_1).

MS (ESI⁺): HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 359. 2045, found: 359. 2106.

13.361-(4-(bis(4-(dimethylamino)phenyl)methyl)phenyl)-2-((9-mercaptonyl)thio) ethanol, 95



Experimental Part

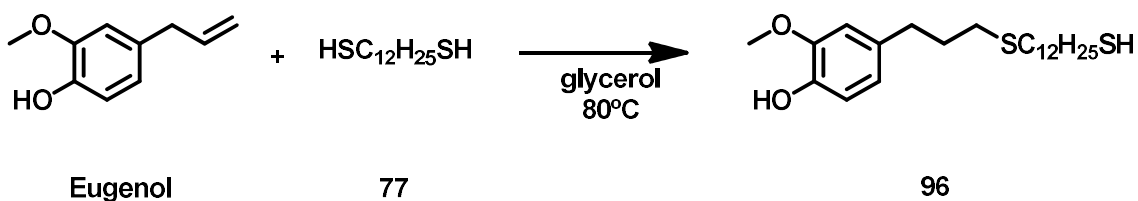
R_f: 0.33 (hexane/AcOEt 80:20). IR ATR (ν , cm^{-1}): 3489, 2922, 2851, 1611, 1516, 1345, 1201.

^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, H₉, 2H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, H₈, 1H), 6.99 (d, $J = 8.6$ Hz, H₄, 4H), 6.68 (d, $J = 8.6$ Hz, H₃, 4H), 5.38 (s, H₆, 1H), 4.73-4.70 (m, H₁₁, 1H), 2.93 (s, H₁₂, 12H), 2.75-2.70 (m, H₁₂, 2H), 2.57-2.51 (m, H_{13, 21}, 4H), 1.62-1.58 (m, H_{14, 20}, SH, 5H), 1.38-1.30 (m, H₁₅₋₁₉, 10H),

^{13}C NMR (91 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.85 (C₁₂), 145.08 (C₇), 139.90 (C₁₀), 132.65 (C₅), 129.82 (C₄), 129.34 (C₈), 125.53 (C₉), 112.46 (C₃), 71.54 (C₁₁), 54.63 (C₆), 41.88 (C₁₂), 40.66 (C₁), 33.92 (C₂₀), 32.05 (C₁₃), 29.55 (C₁₄), 29.27 (C₁₅), 29.04 (C₁₉), 28.91 (C₁₆), 28.69 (C₁₈) 28.24 (C₁₇), 24.54 (C₂₁).

MS (ESI⁺): HRMS calcd for C₃₄H₄₈N₂OS₂ [M+H⁺]: 565. 3208, found: 565. 3255.

13.37 Synthesis of 4-(3-((9-mercaptononyl)thio)propyl)-2-methoxyphenol, 96

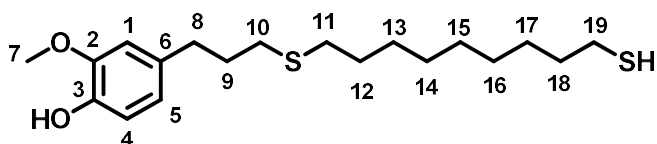


Experimental Part

In a 25 mL round bottom flask, eugenol (0.5 g, 3.0 mmol, 1 eq.), **77** (1.3 mL, 9.0 mmol, 3 eq.) and 6 mL of glycerol were added. The mixture was warmed up to 80 °C and let stirring for 3h.

Extractions were done with Et₂O and water. Then, the organics were dried and evaporated.

The resulting crude was purified by a chromatographic column using as eluent a mixture of 2:1 (Hex:Et₂O), affording 0.76 g of a white solid (**96**), 85 % yield, and 10 % of a white solid **97**.



m. p.: 78.5-79.2°C

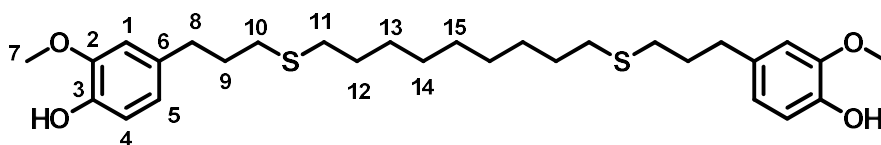
R_f: 0.43 (hexane/Et₂O 2:1). **IR ATR (ν , cm⁻¹):** 3429, 2919, 2850, 2571, 1602, 1524, 1466, 1426, 1352, 1240, 1201, 1123, 1032, 796.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.84 (d, J = 8.2 Hz, H₁, 1H), 6.71 – 6.66 (d+s, H₄, 5, 2H), 5.57 (s, OH, 1H), 3.88 (s, H₇, 3H), 2.66 (t, J = 7.5 Hz, H₈, 2H), 2.58 – 2.46 (m, H₁₀, 11, 19, 6H), 1.88 (quint, J = 7.5 Hz, H₉, 2H), 1.60 (m, H₁₂, 18, 4H), 1.44 – 1.25 (m, H₉₋₁₃, SH, 11H).

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.3 (C₂), 144.6 (C₃), 134.4 (C₆), 121.9 (C₅), 115.1 (C₄), 111.9 (C₁), 56.8 (C₇), 35.4 (C₈), 34.9 (C₁₈), 33.0 (C₁₁), 32.3 (C₁₀), 32.3 (C₉), 30.6 (C₁₂), 32.3 (C₁₄), 30 (C₁₆), 29.9 (C₁₅), 29.8 (C₁₃), 29.2 (C₁₇), 25.5 (C₁₉).

HRMS (ESI+): calcd for C₁₉H₃₂O₂S₂ [M+H⁺]: 379.1736, found: 379.1733.

13.384,4'-((nonane-1,9-diylbis(sulfanediy))bis(propane-3,1-diyl))bis(2-methoxyphenol), 97



m. p.: 92.2-94°C

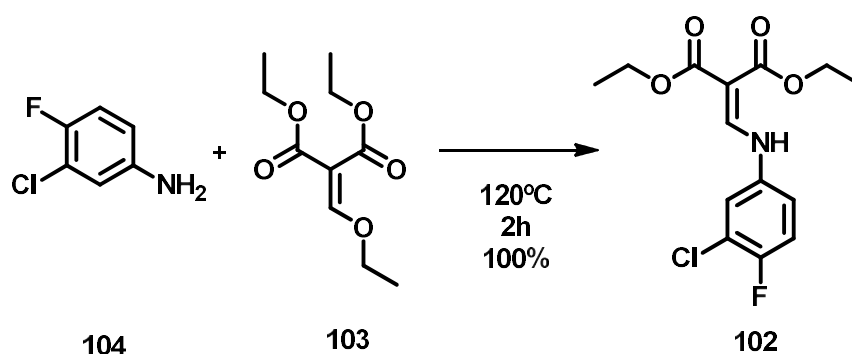
R_f: 0.32 (hexane/Et₂O 2:1). **IR ATR (u, cm⁻¹):** 3516, 2921, 2851, 1609, 1518, 1456, 1435, 1272, 1217, 150, 1029 857.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.85 (d, *J* = 7.8 Hz, H₁ 1H), 6.70 (d, *J* = 7.8 Hz, H_{4, 5}, 2H), 5.57 (s, OH, 1H), 3.89 (s, H₇, 3H), 2.67 (t, *J* = 7.5 Hz, H₈, 4H), 2.52 (m, H_{10, 11}, 8H), 1.98 – 1.83 (quint, *J* = 7.5 Hz, H₉, 4H), 1.65 – 1.48 (m, H_{12, 13}, 4H), 1.38-1.30 (m, H₉₋₁₁, 10H).

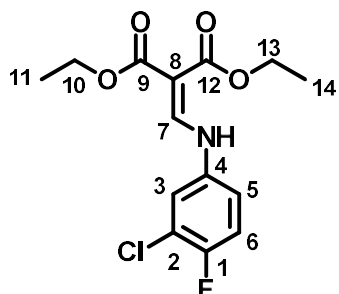
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.3 (C₂), 144.6 (C₃), 134.4 (C₆), 121.9 (C₅), 115.1 (C₄), 111.9 (C₁), 56.8 (C₇), 35.42 (C₉), 33.07 (C₁₁), 32.37 (C₁₀), 30.60 (C₁₅), 30.32 (C₁₄), 30.10 (C₁₃), 29.82 (C₁₂).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₉H₄₄O₄S₂ [Na⁺]: 543.2575, found: 543.2573.

13.39 Synthesis of diethyl 2-(((3-chloro-4-fluorophenyl)amino)methylene)malonate, **102**



In a 25 mL round bottom flask, **104** (1.46 g, 10 mmol, 1 eq.) and **103** (2.16 g, 10 mmol, 1 eq.) were added. The mixture was warmed up to 120 °C and let stirring for 2h. Then the mixture was cooled down to r.t. and the EtOH formed was evaporated. A brown liquid corresponding to **102** was obtained, 3.16 g, 100%.



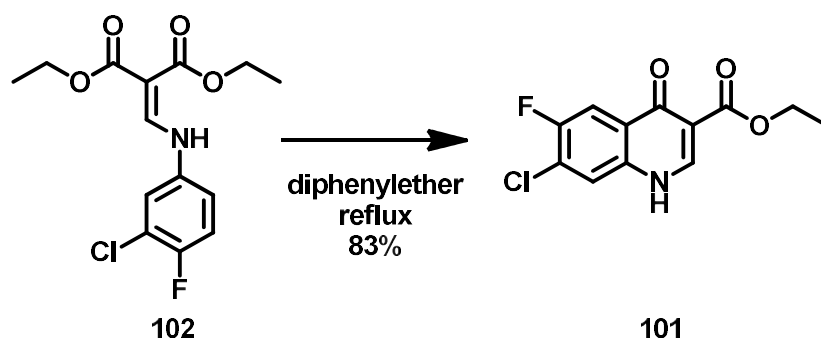
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.96 (d, *J* = 13.4 Hz, NH, 1H), 8.36 (d, *J* = 13.4 Hz, H₇, 1H), 7.18 (s, H₃, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, H₆, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, H₅, 1H), 4.33 – 4.14 (m, H_{10, 13}, 4H), 1.36 – 1.29 (m, H_{11, 14}, 6H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.8 (C₉), 165.3 (C₁₂), 155.2 (d, *J*_{C-F} = 248.4 Hz, C₁), 151.55 (C₇), 136.10 (d, *J*_{C-F} = 3.2 Hz, C₄), 122.18 (d, *J*_{C-F} = 19.2 Hz, C₂), 119.07 (C₃), 117.5 (d, *J*_{C-F} = 22.8 Hz, C₆), 116.7 (d, *J* = 7.0 Hz, C₅), 94.5 (C₈), 60.44 (C₁₀), 60.2 (C₁₃), 14.3 (C₁₁), 14.10 (C₁₄).

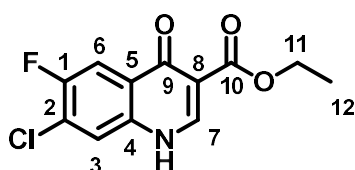
Koga, H., Itoh, A., Murayama, S., Suzue, S., Irikura, T., *J. Med. Chem.*, **1980, *23*, 1358-1363**

13.40 Synthesis of ethyl 7-chloro-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate, **101**

J. Med. Chem, **1980**, *23*, 1358-1363



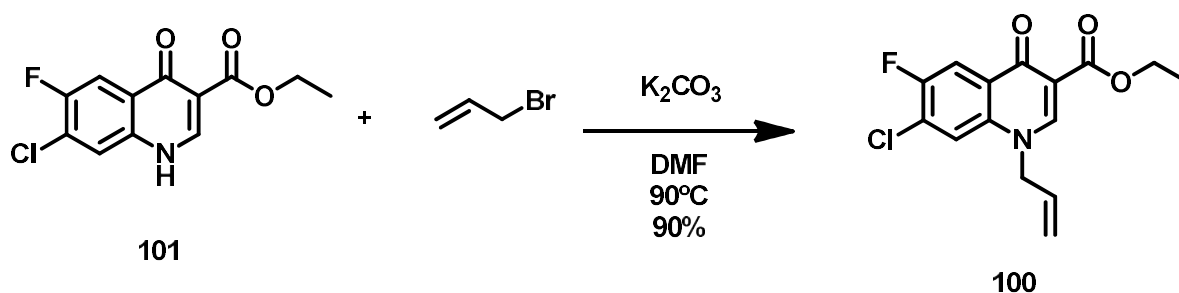
In a 25 mL round bottom flask, **102** (3.16 g, 10 mmol, 1 eq.) and 50 mL of diphenyl ether were added. the mixture was warmed up to reflux. After 3 h, the mixture was cooled down to r.t. and the white solid was filtered and washed with benzene. A colorless solid (**101**) was obtained, 2.1 g, 83 % yield.



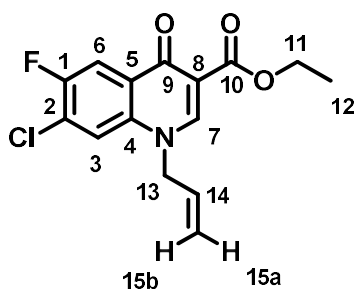
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃/TFA) δ (ppm): 9.35 (s, H₇, 1H), 8.35 (d, *J*_{H-F} = 5.9 Hz, H₃, 1H), 8.30 (d, *J*_{H-F} = 7.8 Hz, H₆, 1H), 4.66 (q, *J* = 7.2 Hz, H₁₁, 2H), 1.52 (t, *J* = 7.2 Hz, H₁₂, 3H).

Koga, H., Itoh, A., Murayama, S., Suzue, S., Irikura, T., *J. Med. Chem.*, **1980**, *23*, 1358-1363

13.41 Synthesis of ethyl 1-allyl-7-chloro-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate, **100**



In a 10 mL Schlenk flask under Ar atmosphere, ethyl 7-chloro-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate (**101**) (0.5 g, 1.9 mmol, 1 eq.), allyl bromide (0.81 mL, 3.5 mmol, 5 eq.), K_2CO_3 (0.65 g, 1.7 mmol, 2.5 eq.) and 5 mL of DMF anh. were added. The mixture was warmed up to 90 °C and let stirring over night. After 12h, the mixture was cooled down and extractions with CH_2Cl_2 were done. The organics were dried and evaporated affording 0.51 g of **100** as a brown solid, 90 % yield.



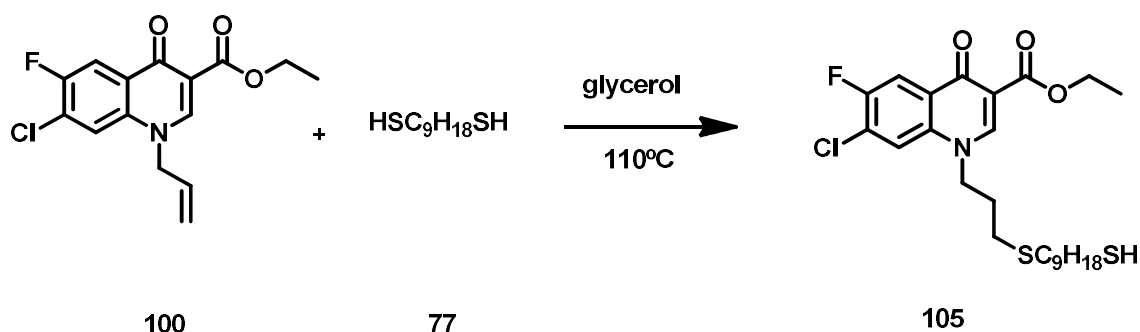
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.44 (s, H_7 , 1H), 8.20 (d, $J_{\text{H-F}} = 9.0$ Hz, H_6 , 1H), 7.48 (d, $J_{\text{H-F}} = 5.6$ Hz, H_3 , 1H), 6.08 – 5.89 (m, H_{14} , 1H), 5.42 (d, $J = 10.5$ Hz, $\text{H}_{15\text{b}}$, 1H), 5.21 (d, $J = 17.2$ Hz, $\text{H}_{15\text{a}}$, 1H), 4.79 (d, $J = 4.5$ Hz, H_{13} , 2H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, H_{11} , 2H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, H_{12} , 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.71 (C_9), 165.09 (C_{10}), 155.41 (d, $J_{\text{C-F}} = 250.8$ Hz, C_1), 149.28 (C_7), 135.66 (C_4), 129.94 (C_{14}), 129.12 (d, $J_{\text{C-F}} = 5.9$ Hz, C_5), 127.08 (d, $J_{\text{C-F}} =$

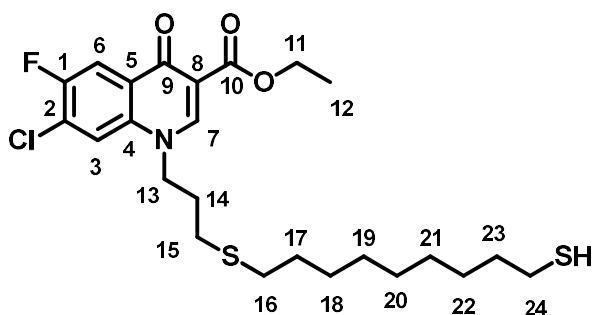
20.7 Hz, C₂), 119.89 (C₃), 118.76 (C₁₅), 113.98 (d, J_{C-F} = 22.9 Hz, C₆), 110.95 (C₈), 61.05 (C₁₁), 56.04 (C₁₃), 14.33 (C₁₂).

Koga, H., Itoh, A., Murayama, S., Suzue, S., Irikura, T., *J. Med. Chem.*, **1980**, *23*, 1358-1363

13.42 Synthesis of ethyl 7-chloro-6-fluoro-1-(3-((9-mercaptononyl)thio)propyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate, **105**



In a 10 mL round bottom flask, ethyl 1-allyl-7-chloro-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate (**100**) (650 mg, 2.1 mmol, 1 eq.), **77** (0.91 mL, 4.2 mol, 2 eq.) and 40 mL of glycerol were added. The mixture was warmed up to 110 °C and let stirring overnight. Then, extractions with CH₂Cl₂ and H₂O were done, the organics were dried and evaporated. The crude mixture was purified by a chromatographic column (9:1 Et₂O:CH₂Cl₂), obtaining 200 mg of a yellow solid (**105**), 35 % yield.



Experimental Part

m. p.: 152-154 °C

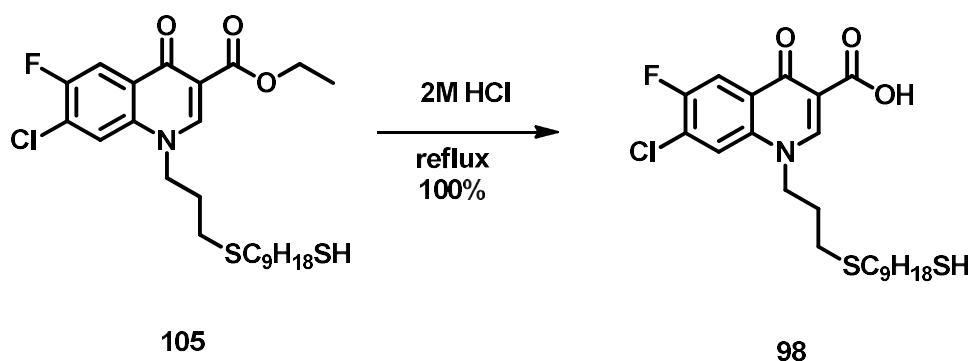
R_f: 0.47 (hexane/Et₂O 9:1). IR ATR (ν , cm⁻¹): 3095, 2987, 1693, 1607, 1527, 1469, 1379, 1290, 1170, 1032, 899, 800.

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.50 (s, H₇, 1H), 8.19 (d, J_{H-F} = 9.0 Hz, H₆, 1H), 7.67 (d, J_{H-F} = 5.7 Hz, H₃, 1H), 4.42 – 4.27 (m, H_{11, 13}, 4H), 2.60 – 2.48 (m, H_{15, 16, 24}, 6H), 2.15 (quin, J = 7.2 Hz, H₁₄, 2H), 1.64 – 1.53 (m, H_{17, 23}, 4H), 1.39 – 1.22 (m, H_{18-22, 12}, SH, 14H).

¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.6 (C₉), 164.9 (C₁₀), 155.3 (d, J_{C-F} = 252.1 Hz, C₁), 149.3 (C₇), 135.3 (C₄), 129.3 (d, J_{C-F} = 6.4 Hz, C₅), 127.1 (J_{C-F} = 20.0 Hz, C₂), 118.2 (C₃), 114.1 (d, J_{C-F} = 22.8 Hz, C₆), 110.7 (C₈), 60.9 (C₁₁), 52.2 (C₁₃), 33.9 (C₂₃), 32.3 (C₁₆), 29.4 (C₁₄), 29.2 (C₁₇), 29.0 (C₁₅), 28.9 (C₂₄), 28.7 (C₂₀), 28.5 (C₂₁), 28.2 (C₁₉), 27.7 (C₁₈), 24.5 (C₂₂), 14.3 (C₁₂).

HRMS (ESI⁺): calcd for C₂₄H₃₃ClFNO₃S₂ [Na⁺]: 524.1467, found: 524.1459

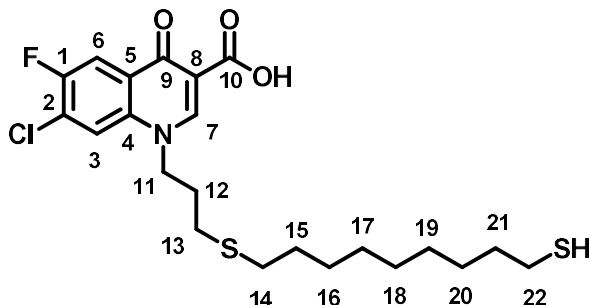
13.43 Synthesis of 7-chloro-6-fluoro-1-(3-((9-mercaptononyl)thio) propyl)-4-oxo-1,4-dihydro quinoline-3-carboxylic acid, **98**



In a 100 mL round bottom flask, 25 mL of a 2M HCl solution is added over 200 mg (0.4 mmol) of **105**. The mixture was warmed up to reflux and let stirring overnight. Then, the mixture was cooled down to r.t. and extractions with chloroform were done. The

Experimental Part

organic phases were dried and evaporated affording 0.178 g of a yellowish solid (**98**), 100% yield.



m. p.: 183-184 °C

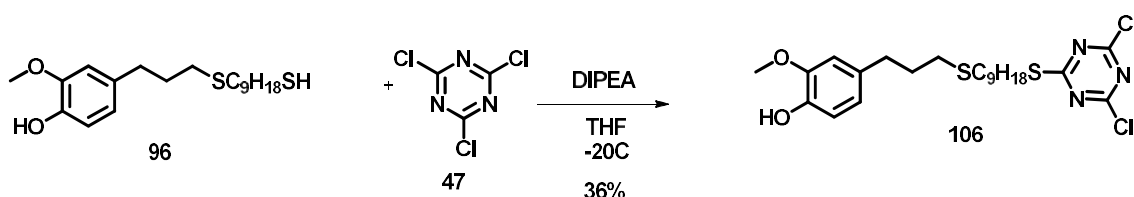
IR ATR (ν , cm^{-1}): 3437, 2923, 2851, 1613, 1518, 1348.

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.88 (s, H_7 , 1H), 8.21 (d, $J_{\text{H-F}} = 8.5$ Hz, H_6 , 1H), 7.93 (d, $J_{\text{H-F}} = 5.6$ Hz, H_3 , 1H), 4.52 (bs, H_{11} , 2H), 2.66 - 2.46 (m, $\text{H}_{13, 14, 22}$, 6H), 2.21 (bs, H_{12} , 2H), 1.72 - 1.49 (m, $\text{H}_{15, 21}$, 4H), 1.44 - 1.20 (m, H_{16-20} , SH, 11H).

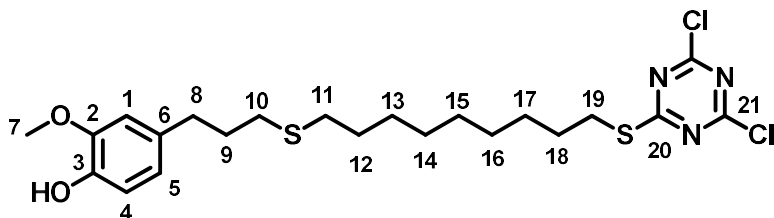
$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 177.1 (C_9), 166.3 (C_{10}), 155.78 (d, $J_{\text{C-F}} = 253.7$ Hz, C_1), 149.09 (C_7), 135.95 (C_4), 129.17 (d, $J_{\text{C-F}} = 20.5$ Hz, C_2), 126.53 (d, $J_{\text{C-F}} = 6.6$ Hz, C_5), 119.22 (C_3), 113.21 (d, $J_{\text{C-F}} = 23.0$ Hz, C_6), 108.63 (C_8), 53.24 (C_{11}), 33.9 (C_{21}), 32.36 (C_{14}), 29.38 (C_{12}), 29.23 (C_{15}), 29.00 (C_{13}), 28.85 (C_{21}), 28.72 (C_{18}), 28.50 (C_{19}), 28.32 (C_{17}), 28.18 (C_{16}), 28.12 (C_{20}), 24.53 (C_{22}).

HRMS (ESI+): calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClFNO}_3\text{S}_2$ [Na^+]: 496.1157, found: 496.1154.

13.44 Synthesis of 4-(3-((9-((4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)thio)nonyl)thio)propyl)-2-methoxyphenol, **106**



In a 100 mL Schlenk flask under Ar atmosphere, cyanuril chloride (0.28 g, 1.4 mmol, 1.26 eq.), DIPEA (0.3 mL, 1.8 mmol, 1.67 eq.) and 30 mL of THF anh. were added. The mixture was cooled down at -20°C. Over this mixture a solution of 4-(3-((9-mercaptanonyl)thio)propyl)-2-methoxyphenol (0.38 g, 1.1 mmol, 1 eq.) and 60 mL of THF anh. were added dropwise. The addition time was 5 hours and the reaction was stirred for 1h. Afterwards, the THF was dried and evaporated. The residue was purified by a chromatographic column using as an eluent a gradient of a mixture of Hex:Et₂O (3:1 to 1:1). The chromatographic column made long tails of the final product, so it was a tedious purification. A white solid was obtained corresponding to **106**, 143 mg, 36 % yield.



m. p.: 62-63.5°C

R_f: 0.45 (hexane/Et₂O 3:1). **IR ATR (ν, cm⁻¹):** 2928, 2854, 1517, 1469, 1268, 1243, 844.

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.84 (dd, *J* = 7.1, 1.3 Hz, H₁, 1H), 6.71 – 6.66 (d+s, H_{4, 5}, 2H), 5.51 (s, OH, 1H), 3.89 (s, H₇, 3H), 3.18 (t, *J* = 7.2 Hz, H₁₉, 2H), 2.66 (t, H₈, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.55 - 2.48 (m, H_{10, 11}, 4H), 1.88 (quin, *J* = 7.2 Hz, H₉, 2H), 1.74 (quin, *J* = 7.2 Hz, H₁₈, 2H), 1.57 (quin, *J* = 7.2 Hz, H₁₂, 2H), 1.48 – 1.19 (m, H₁₃₋₁₇, 10H).

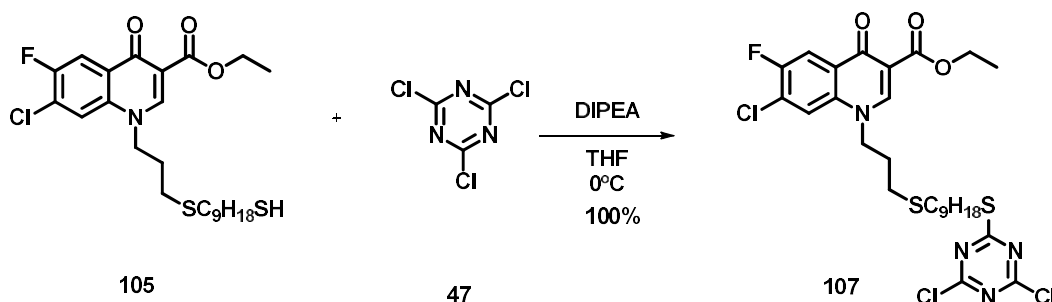
¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 186.6 (C₂₀), 170.0 (C₂₁), 146.3 (C₂), 143.7 (C₃), 133.5 (C₆), 121.0 (C₅), 114.1 (C₄), 111.0 (C₁), 55.8 (C₇), 34.4 (C₈), 32.1 (C₁₉), 31.4 (C₁₀), 31.4

Experimental Part

(C₁₁), 31.12 (C₉), 29.6 (C₁₂), 29.2 (C₁₈), 29.1(C₁₃), 28.8 (C₁₇), 28.8 (C₁₄), 28.5(C₁₆), 28.3(C₁₅).

HRMS (ESI+): calcd for C₂₂H₃₁Cl₂N₃O₂S₂ [Na⁺]: 526.1127, found: 526.1112.

13.45 Synthesis of ethyl 7-chloro-1-(3-((9-((4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)thio)nonyl)thio) propyl)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate, **107**

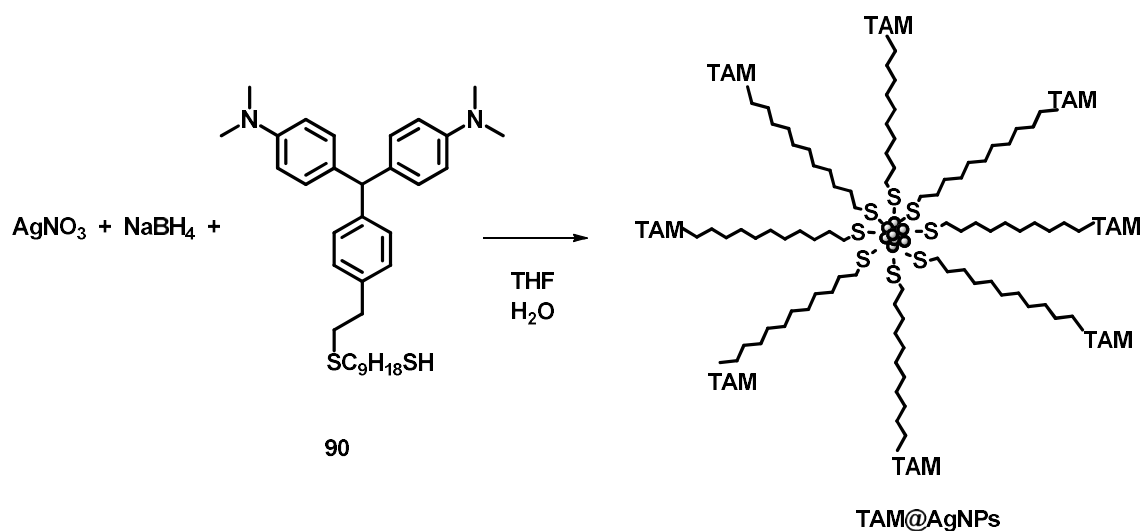


In a 100 mL Schlenk flask under Ar atmosphere, cyanuril chloride (0.046 g, 12 eq.), DIPEA (0.06 mL, 0.3 mmol, 1.5 eq.) and 10 mL of THF anh. were added. The mixture was cooled down to -0°C. Over this mixture a solution of ethyl 7-chloro-6-fluoro-1-(3-((9-mercaptononyl)thio)propyl)-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate (0.1 g, 0.15 mmol, 1 eq.) and 50 mL of THF anh. was added dropwise. The addition time was 5 hours and the reaction was stirred for 1h. Afterwards, the organics were evaporated, extractions with CH₂Cl₂ were done. The organics were dried and evaporated. Then, acidic extractions were done, affording without further purifications a pure non-color liquid characterized as **107**, 0.197 g, 100 % yield.

molecule to be anchored (the antibiotic derivative) in 10 mL of anhydrous THF. The set up was let under reflux for 3 days.

13.47 Nanoparticles preparation

All the nanoparticles were prepared following the methodology explained below (example for the preparation of **TAM@NPs**)



In a 250 mL erlenmeyer, **90** (0.155 g, 0.3 mmol, 1 eq.) and 50 mL of THF were added. Then a solution of AgNO_3 (49 mg, 0.3 mmol, 1 eq.) in 6 mL of water was added. Over this mixture a solution of NaBH_4 (36 mg, 0.9 mmol, 3.2 eq.) was added dropwise (1 drop every 10 seconds). The mixture was let stirring. After 3h, the solution was dried (evaporating part of THF, but not all, in order to avoid the agglomeration of nanoparticles in water). Then chloroform was added. Afterwards, a extraction with water was done and the organic phase was dried with Na_2SO_4 anh. and evaporated. The red wine solid afforded was washed with diethyl ether obtaining 0.154 g of **TAM@AgNPs**.

13.48 Permanent dyeing of a cotton fabric with the reactive dyes 65a and 65b. Preparation of an hydrophobic-coloured cotton fabric

We took six pieces of commercial cotton fabric from a 100% cotton T-shirt which were first washed with liquid soap, rinsed with distilled water and then dried at 105° for three days. The activation of the cotton pieces was carried out by sinking them in a 0.1 M of NaOH aqueous solution for 30 minutes and then rinsed with acetone (4x5mL). The staining process was carried out in a multireactor tube of 40 mL, by immersion of activated cotton fabrics in two different conditions:

- **Stained cotton fabric A (3x3 cm):** A piece of cotton fabric was immersed in a solution of 0.02 g of compound **13a** (0.23% weight) in 9 mL of THF anhydrous and refluxed during 3 days. Afterwards DDQ (6 mg, $2.38 \cdot 10^{-5}$ mol) and 3 drops of HCl cc. were added into the reactor. All the mixture was refluxed again for 1h.
- **Stained cotton fabric B (3x3 cm):** A piece of cotton fabric was immersed in a solution of 0.02 g of compound **13b** (0.23% weight) in 9 mL of THF anhydrous and refluxed during 3 days. Afterwards DDQ (6 mg, $2.38 \cdot 10^{-5}$ mol) and 3 drops of HCl cc. were added into the reactor. All the mixture was refluxed again for 1h.
- **Blank experiment:** A piece of cotton fabric was immersed in a solution of 9 mL of THF anh. at reflux durin 3 days.

After the whole staining process, the pieces of cotton fabric were washed with THF (2x2 mL) and stored in an oven (105°C) for further hydrophobic and oleophobic measurements.

13.49 LB Broth with agar (Lennox) for agar plates preparation

Components

15g/L Agar

10g/L Tryptone

5 g/L Yeast Extract

5 g/L NaCl

General description

Lennox LB was one of the most common microbial growth medium used for the cultivation of *E. coli* and other bacteria strains. The addition of agar provides a solid medium for microbial growth in the form of colonies.

Reconstitution

Add 35 g powder in 1 L of ultrapure WFI or milli Q water, then add a stirrer bar to the bottle. Heat to boiling while stirring to dissolve powder. Once dissolved, transfer the half of the content into other autoclaved 1 L bottle. Close both bottles and send them to autoclave, use wet cycle for this. **Note that once the LB agar solution has solidified this cannot be used anymore.** Prior pouring the LB agar, allow it to cool to ≈ 40 °C while stirring and pour into petri dishes and allow to solidify at room temperature. If desired, antibiotics can be added just before start the pouring of the plates when antibiotic resistant strains were being used.

13.50 LB Broth (Lennox) cell culture medium

Components

10g/L Tryptone

5 g/L Yeast Extract

5 g/L NaCl

General description

Experimental Part

Lennox LB was one of the most common microbial growth medium used for the cultivation of *E. coli* and other bacteria strains.

Reconstitution

Resuspend 20g powder in 1L of milli Q water add a stirrer bar to the bottle. Once dissolved, transfer the half of the content into other autoclaved 1 L bottle. Close both bottles and put autoclave tape on the cap and send them to autoclave, use wet cycle for this. It was recommended to split the LB medium into 50 mL falcon tubes to avoid contamination of the medium. Always when working with LB keep clean your workstation and wear personal protection. The use of flame was recommended if large volume of experiments and different bacteria strains will be carried out. If desired, antibiotics can be added after LB has been autoclaved.

13.51 Protocol for streaking bacteria and overnight cultures

Materials

Streaking bacteria

PCR tubes containing the bacteria strain

Sterile 10 μ L micropipet tips

LB agar plates, it could content antibiotics depending of the chosen bacteria (see Micro-01)

Overnight cultures

Sterile disposable 15 mL falcon tubes or sterile glass tubes

100 % LB medium (see Micro-02)

1.0 mL sterile tips

Procedure

Streaking bacteria

Take 10 μ L of the bacteria suspension, prior vigorous mixing with a vortex, and streak that on the agar plate, using a zigzag movement. Put the agar plate in the 37°C

Experimental Part

incubator upside down and incubate for 18h. Note that some strains need longer incubation times or different temperatures.

Overnight cultures

After single colonies have grown on the agar plate, a single colony must be taken with either a loop or a 10 μ L tip and resuspended into 2.0 mL of 100% LB agar. Put the culture in the orbital shaker and let it grow for other 18h.

Protocol for Freezing Bacteria

Materials

Glycerol for Molecular Biology (99%).

2.0 mL sterile freezing vials.

Overnight bacteria culture in 100 % LB.

General description

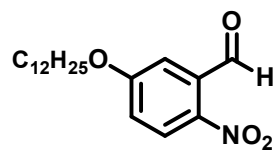
This protocol works for most of gram positive and gram-negative bacteria strains. However, if you were using a new bacteria strain, please consult the protocols with your provider before using this protocol. Note that some bacteria strains do better in a 50% glycerol-freezing medium.

Procedure

Prepare a 12.5 % glycerol solution (e.g., 1.25 mL Glycerol + 8.75 mL sterile H₂O) mix and put 1.8 mL of this solution in the cryo vials. Then, add 0.2 mL of the overnight culture to each vial tight the lid and gently vortex it. Put the vials into the -80°C freezer.

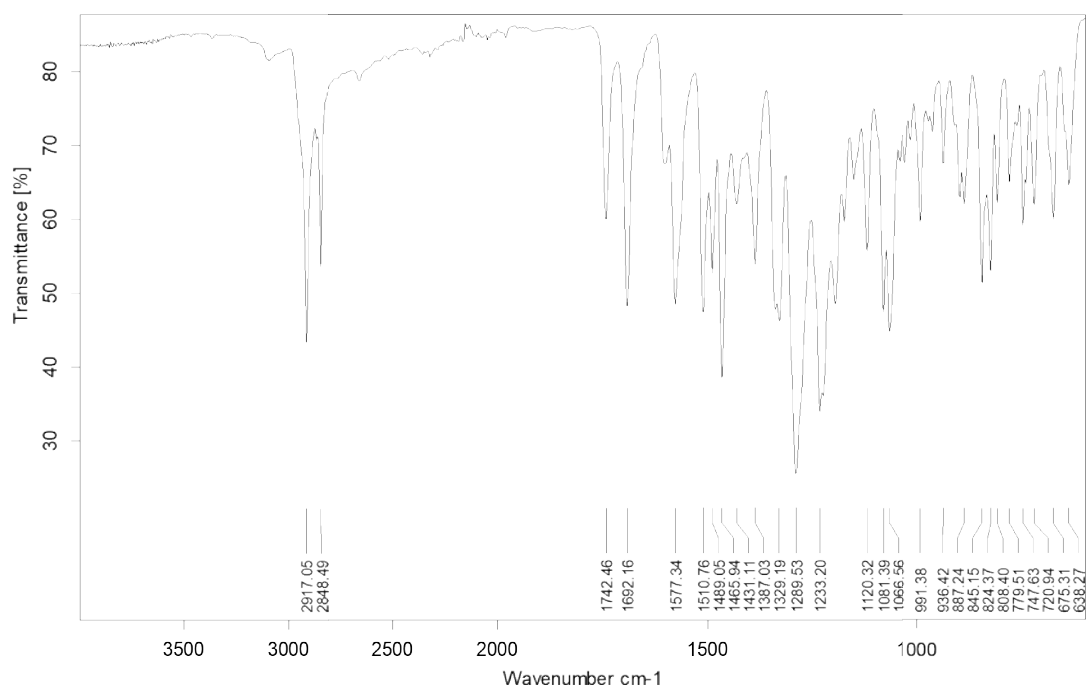
Note: No more than 0.2 mL of an overnight culture of bacteria should be frozen for 1.8 mL of glycerol.

13.52 Collection spectra



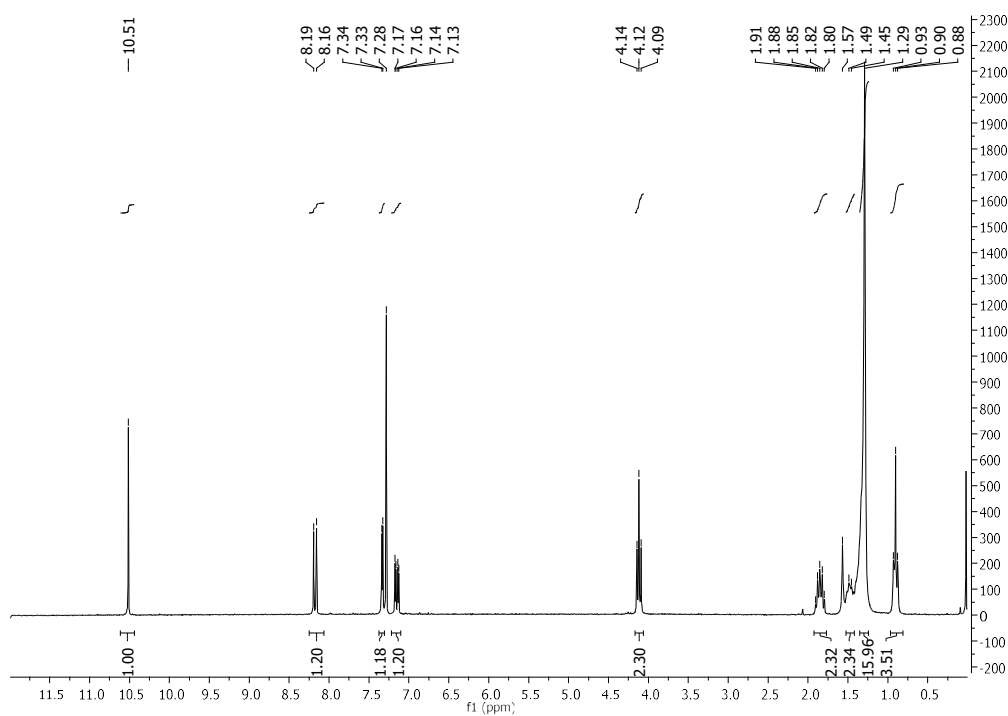
40a

IR (ATR) ν (cm^{-1})

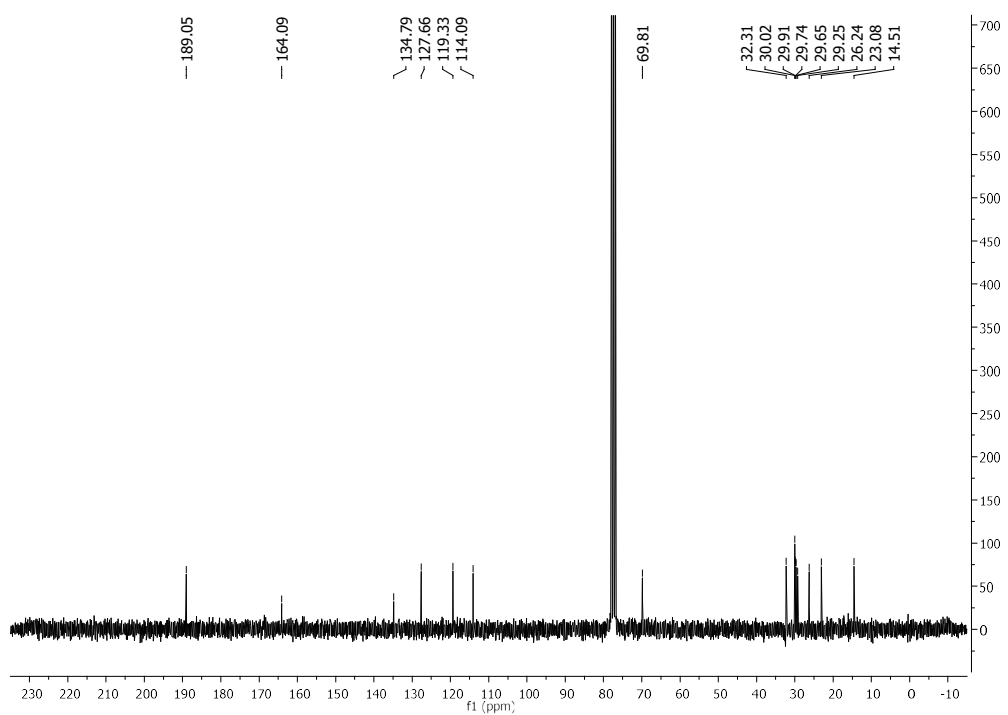


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), **40a**

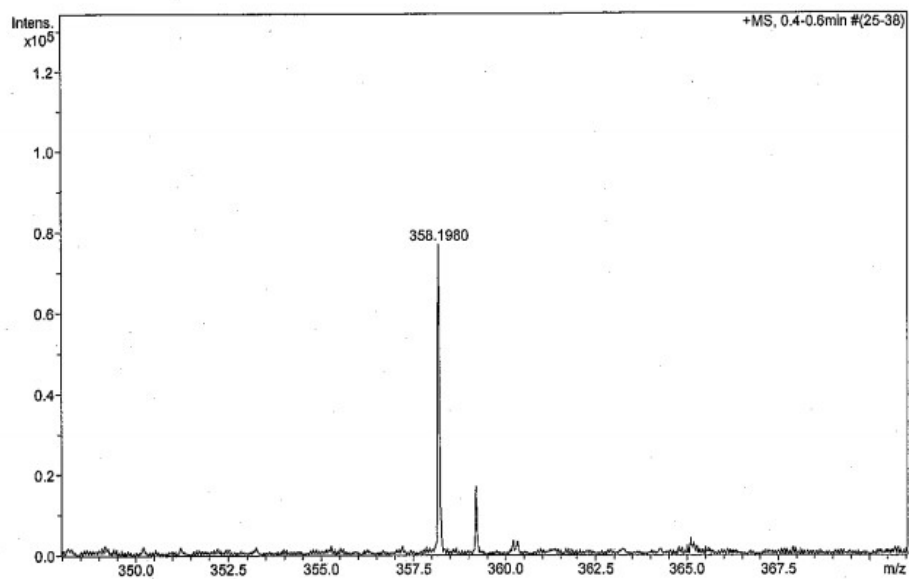
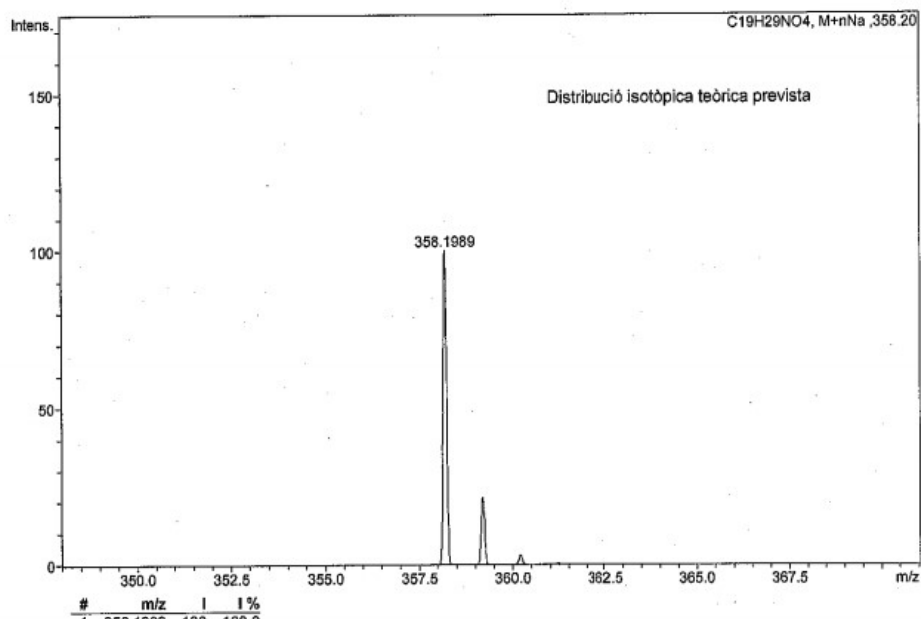


$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3), **40a**

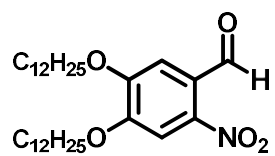


Experimental Part

ESI-MS, 40a

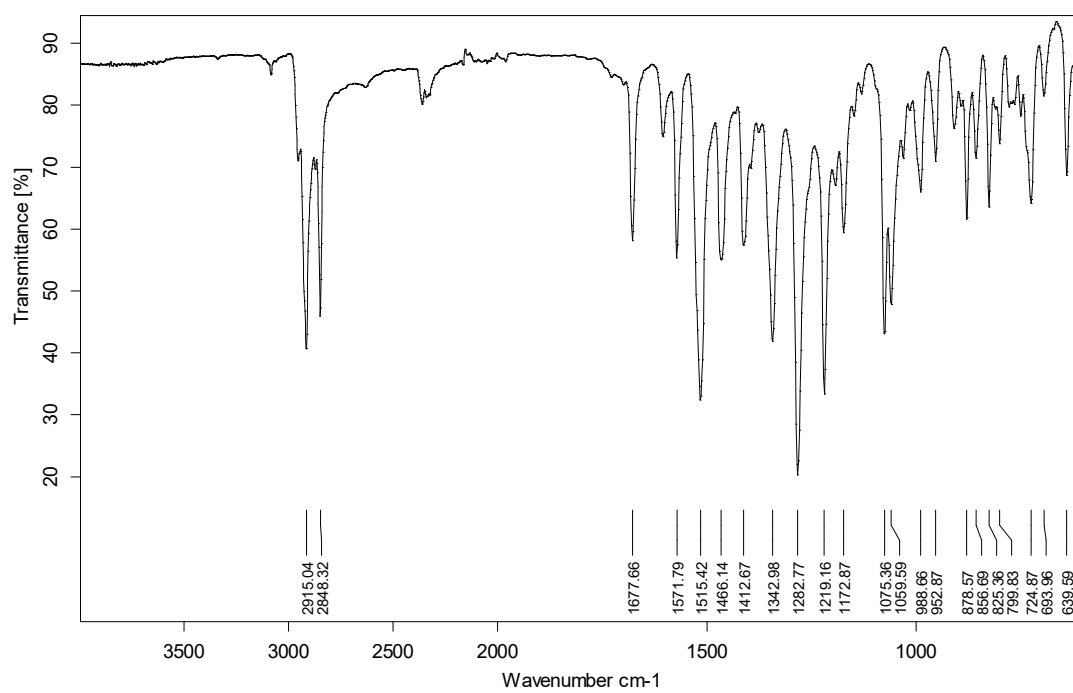


Experimental Part



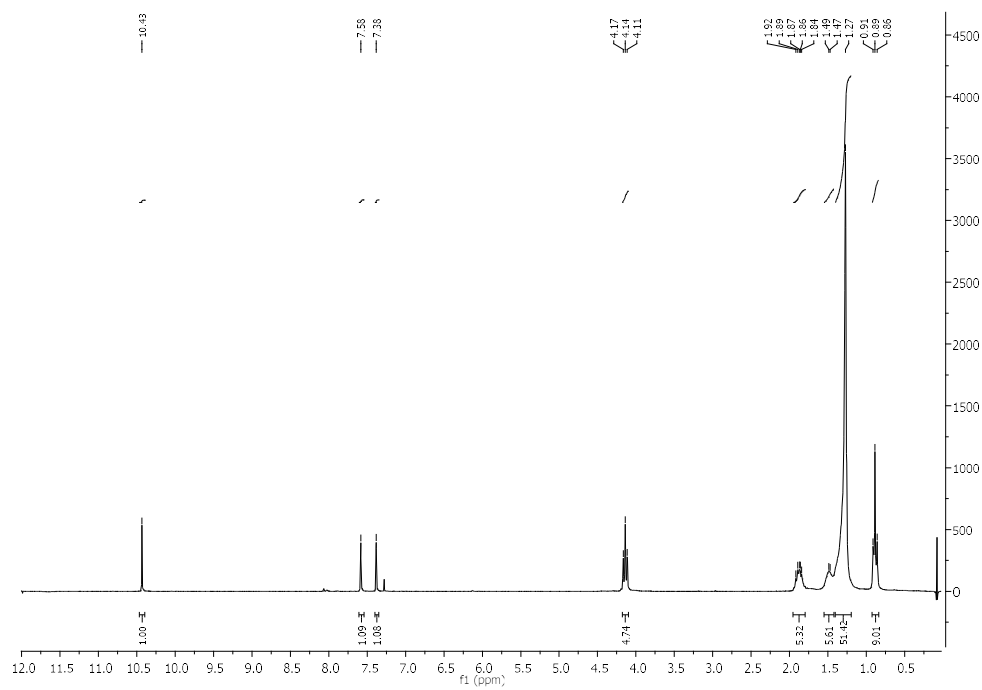
41a

IR (ATR) ν (cm⁻¹), 41a

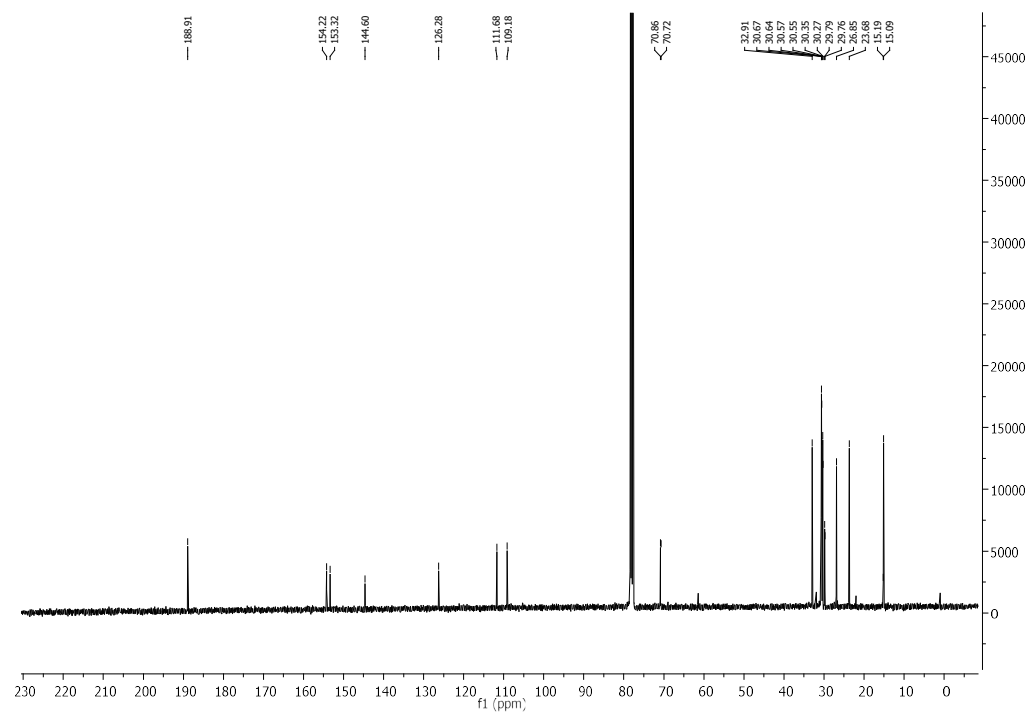


Experimental Part

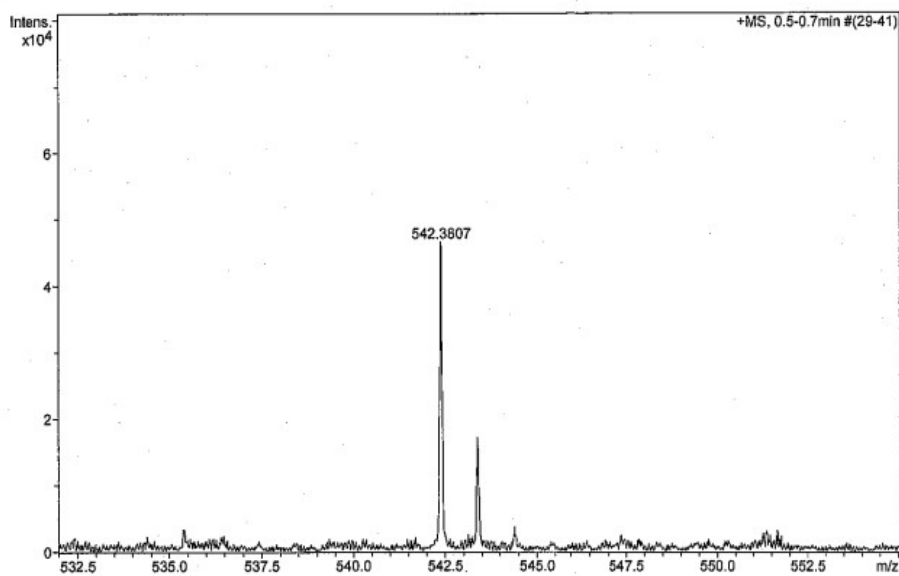
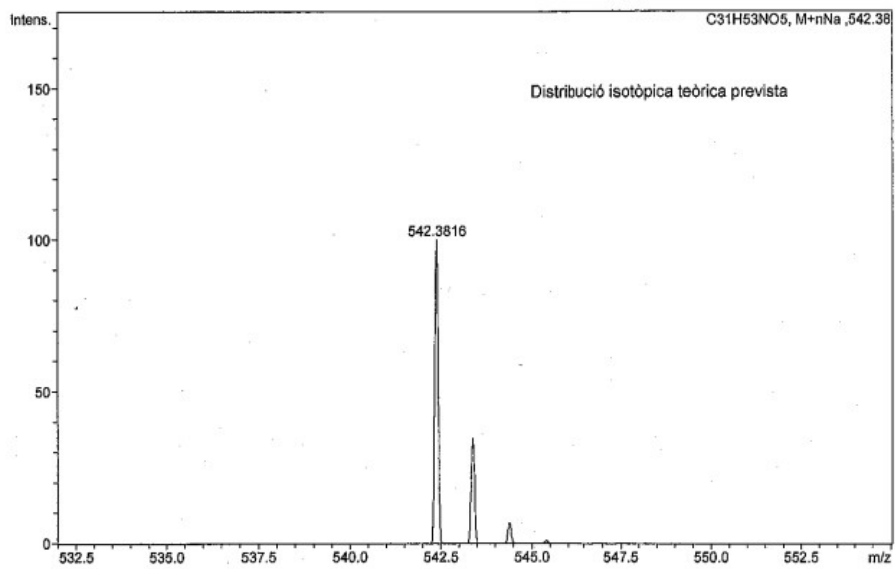
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), **41a**



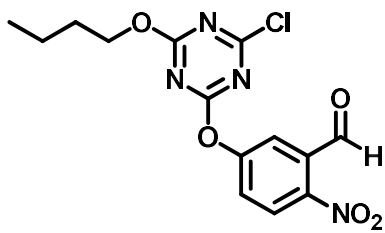
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3), **41a**



Experimental Part

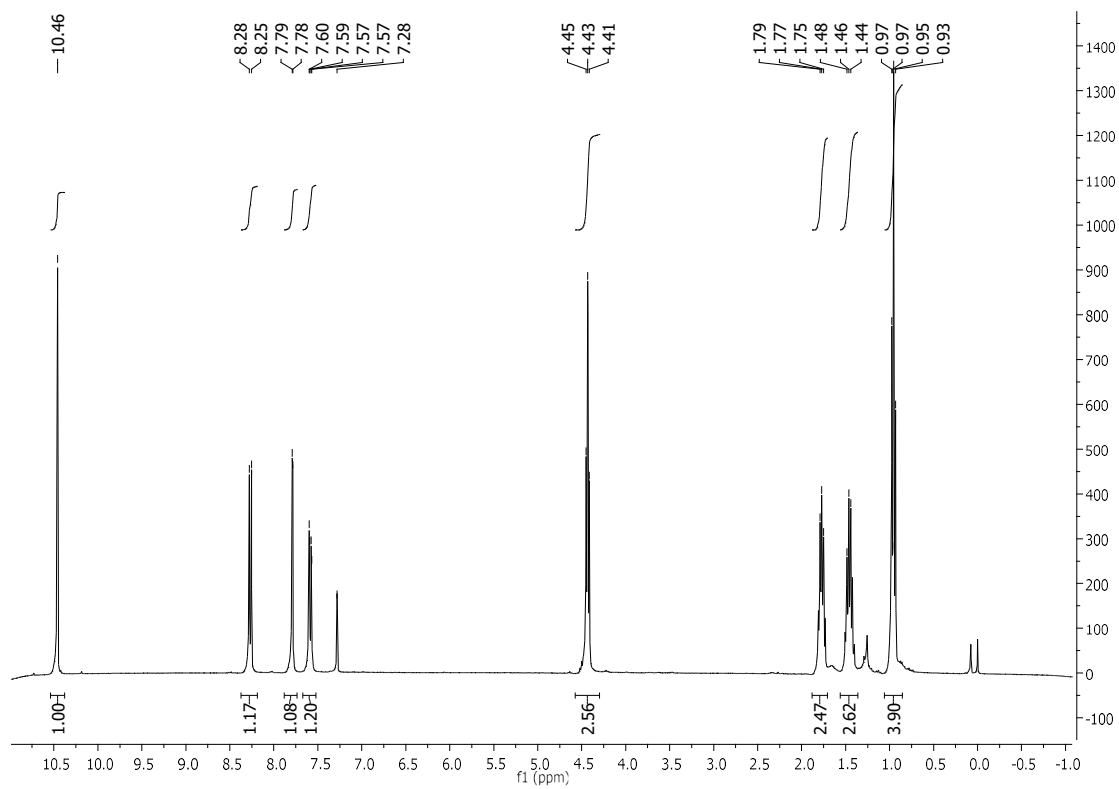


Experimental Part



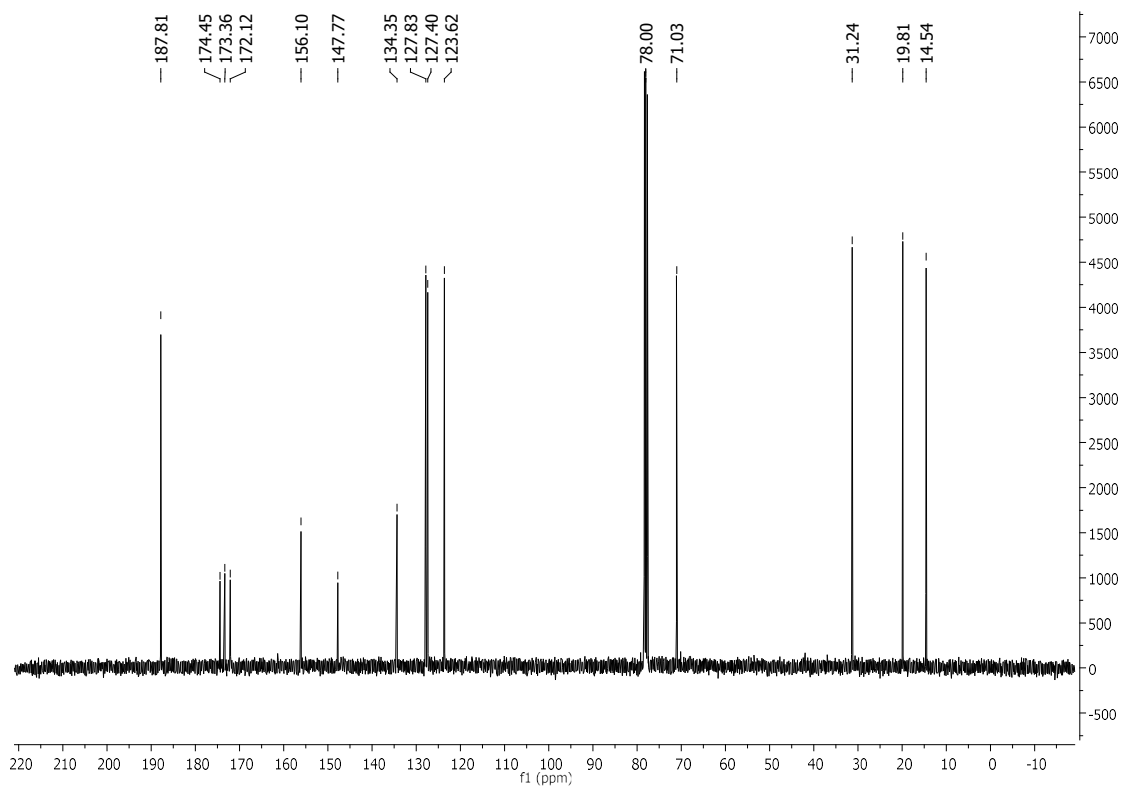
52

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3), **52**

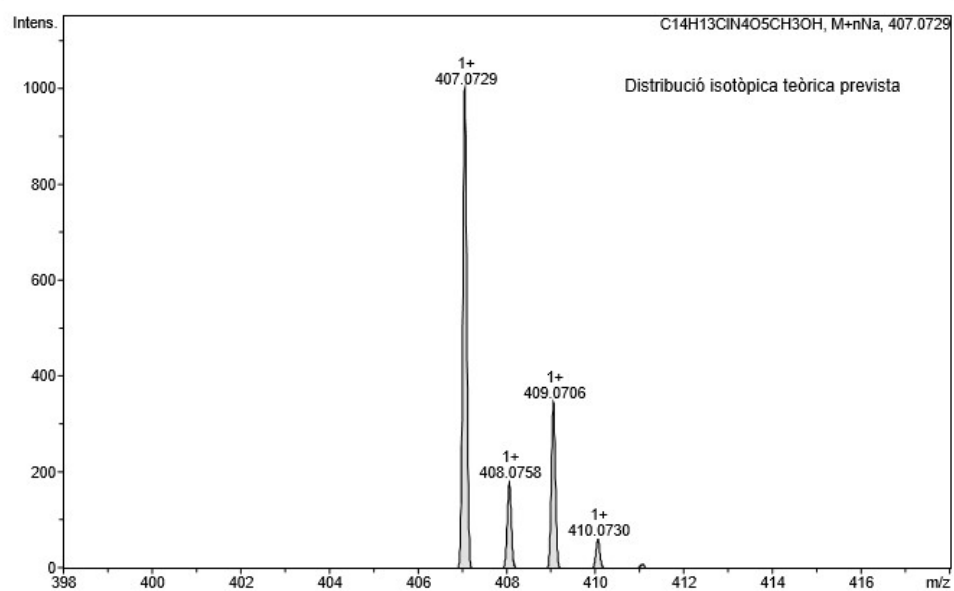


Experimental Part

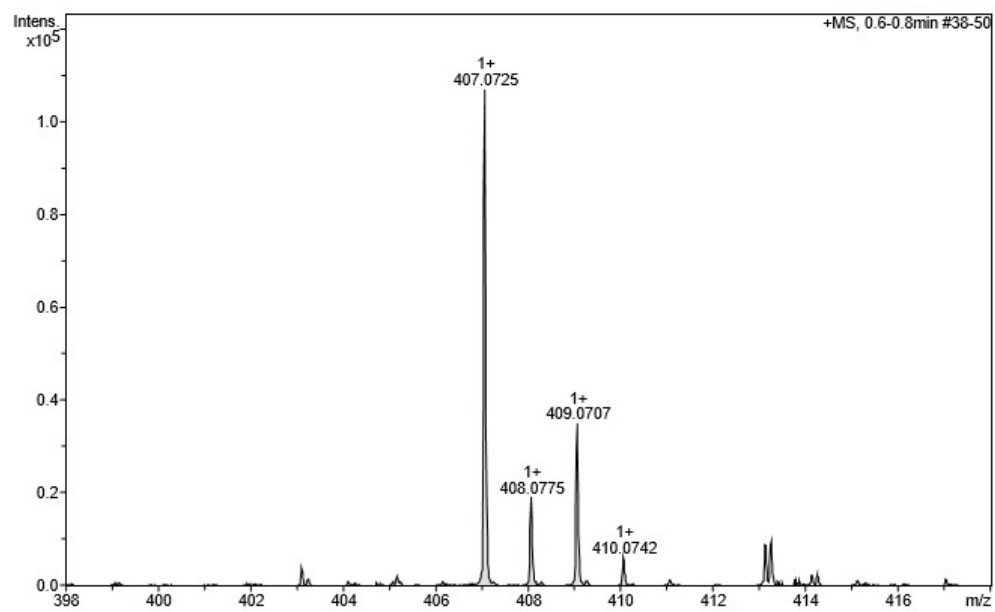
^{13}C -NMR (90 MHz, CDCl_3), **52**



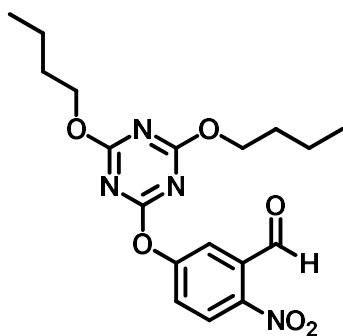
ESI-MS, **52**



Experimental Part

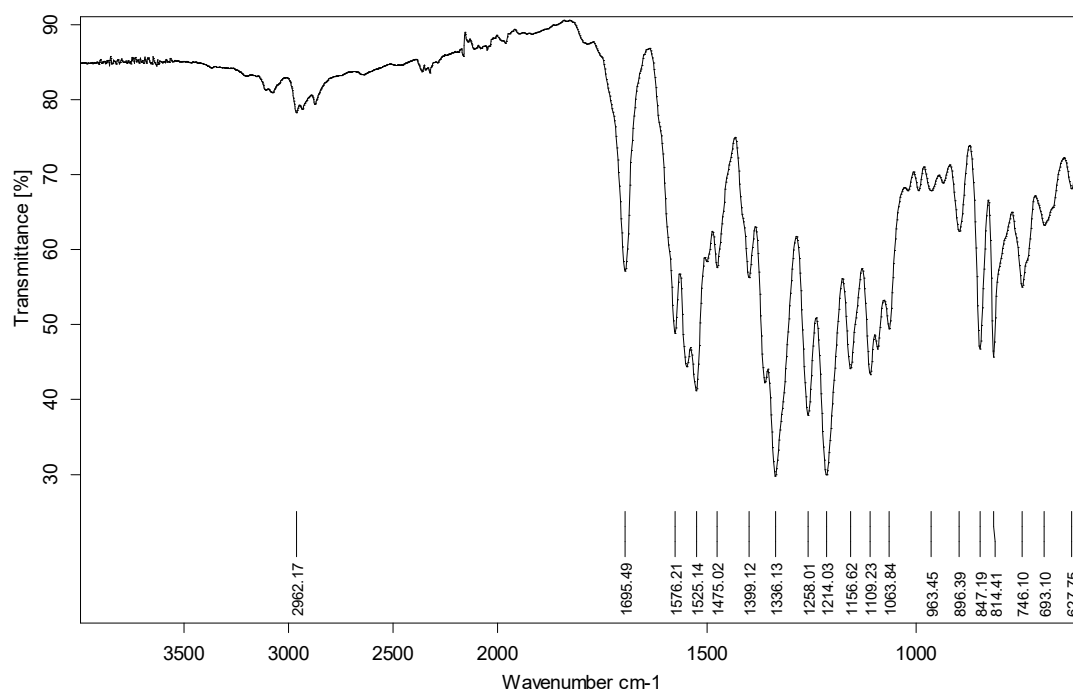


Experimental Part



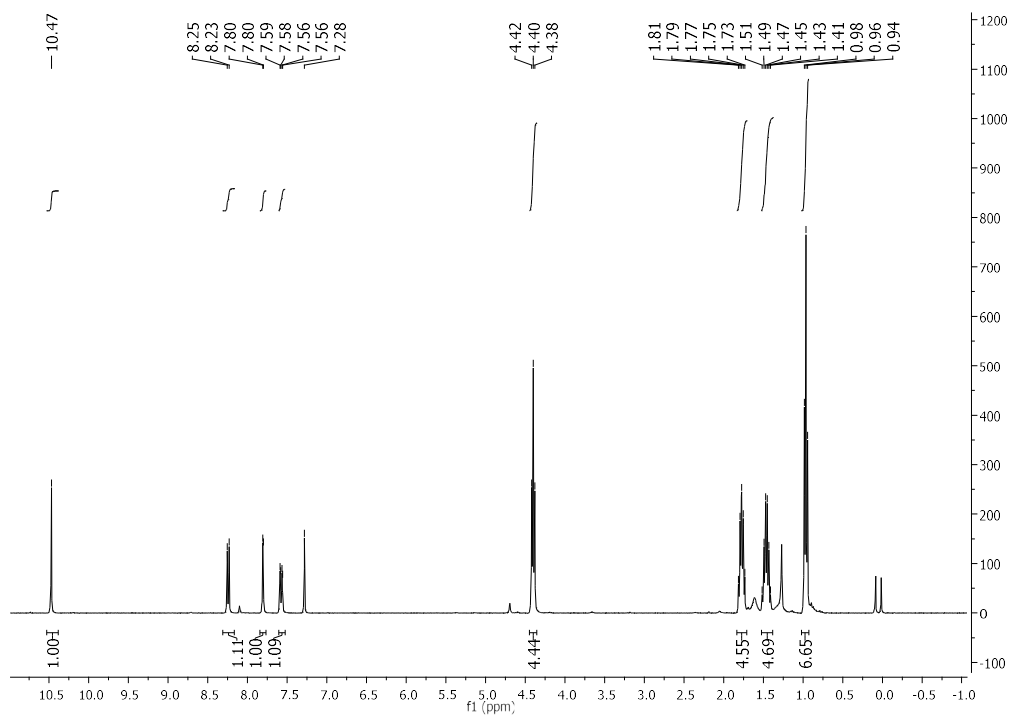
53

IR (ATR) ν (cm^{-1}), 53

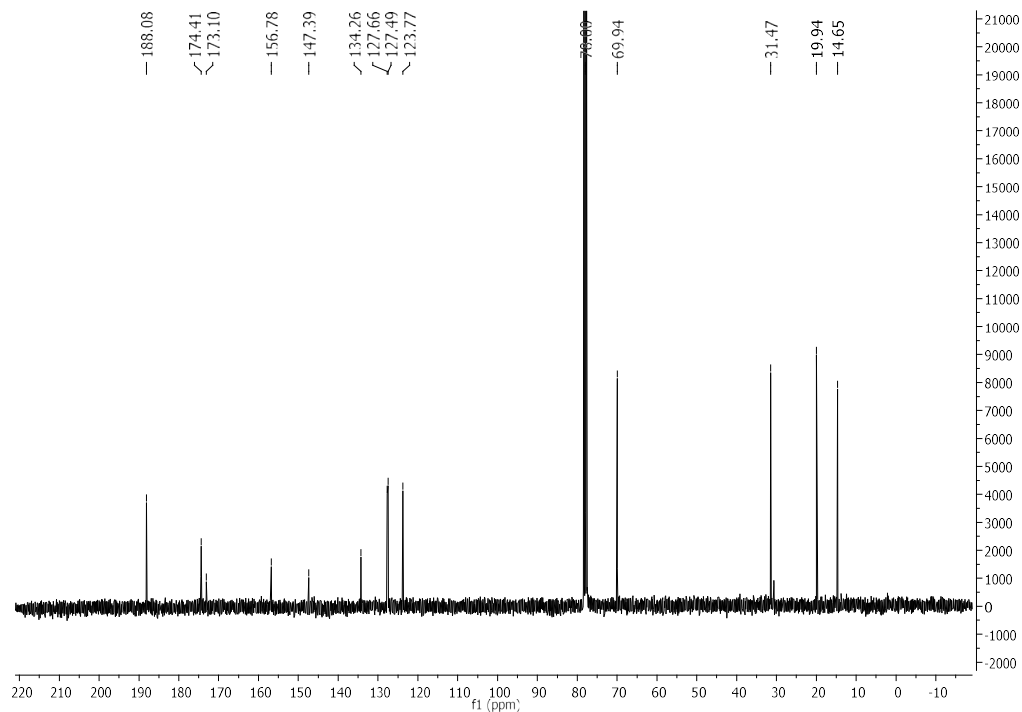


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3), **53**

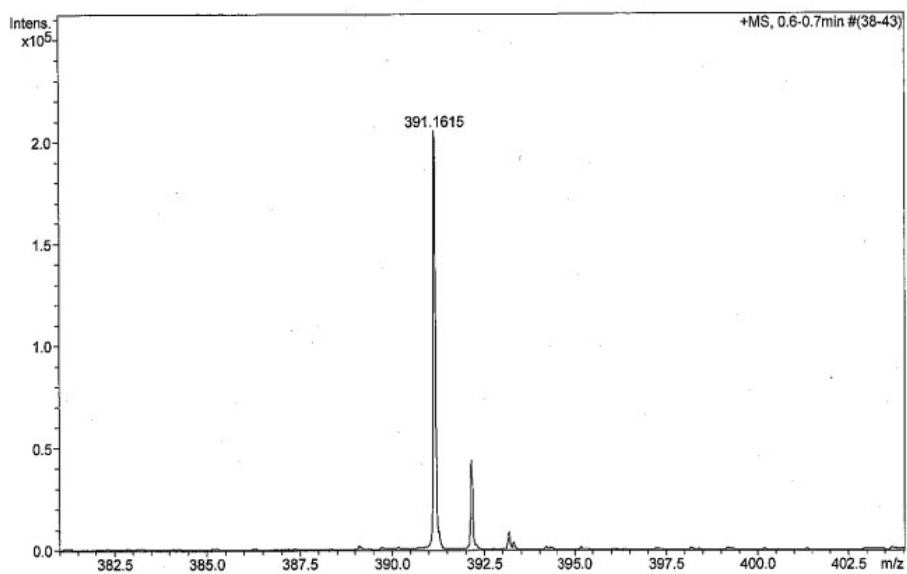
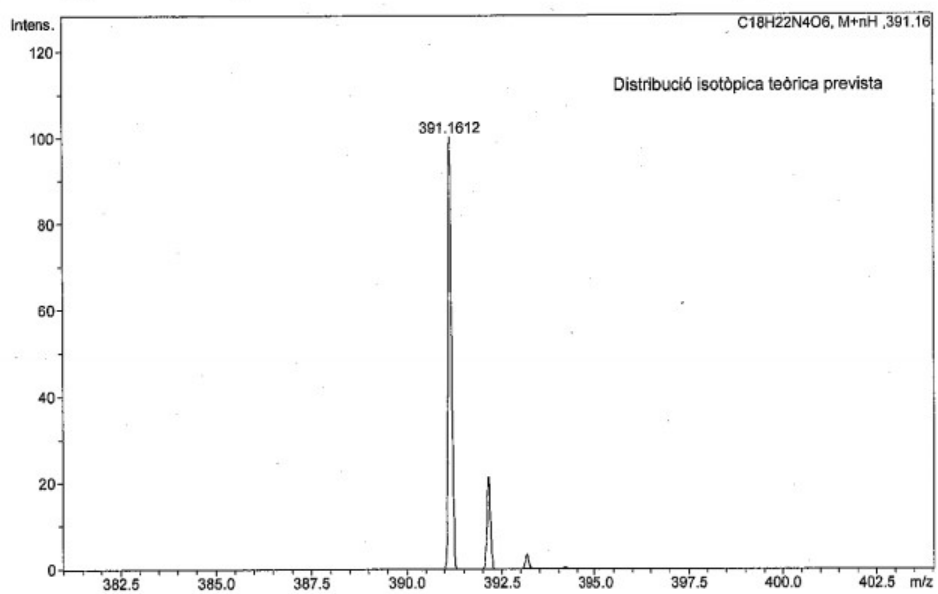


$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3), **53**

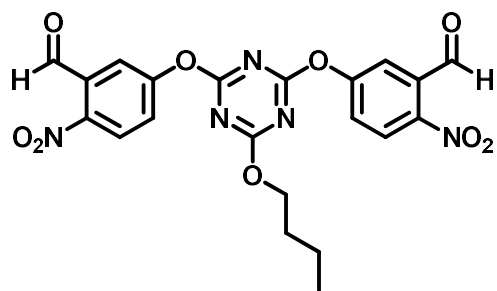


Experimental Part

ESI-MS, 53

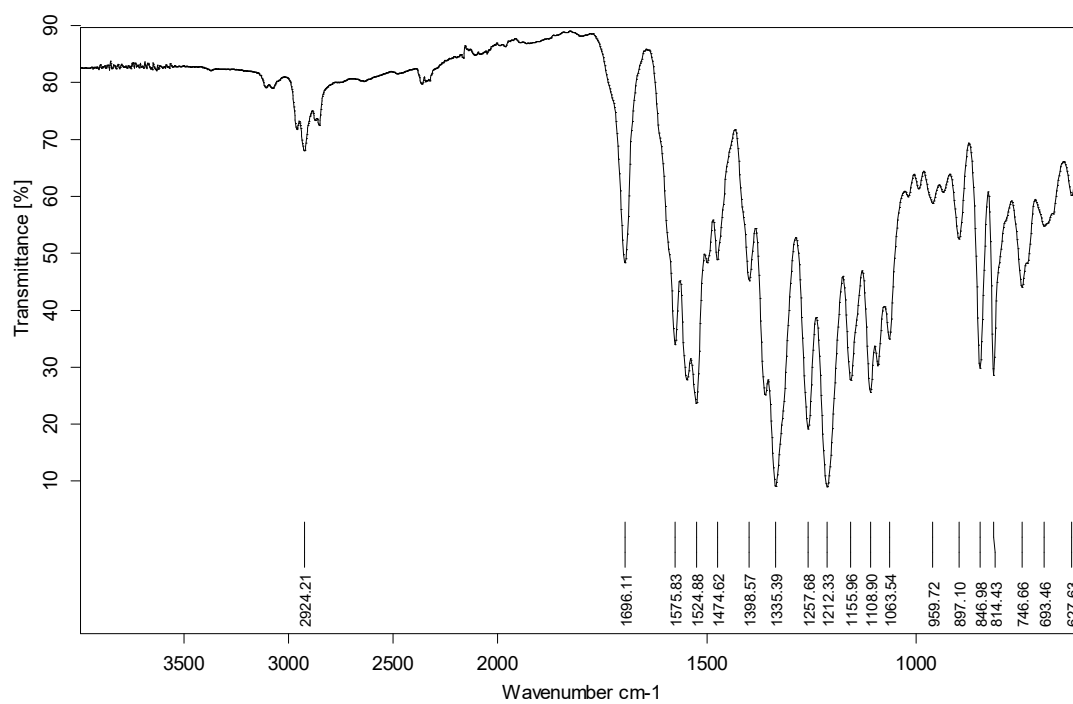


Experimental Part



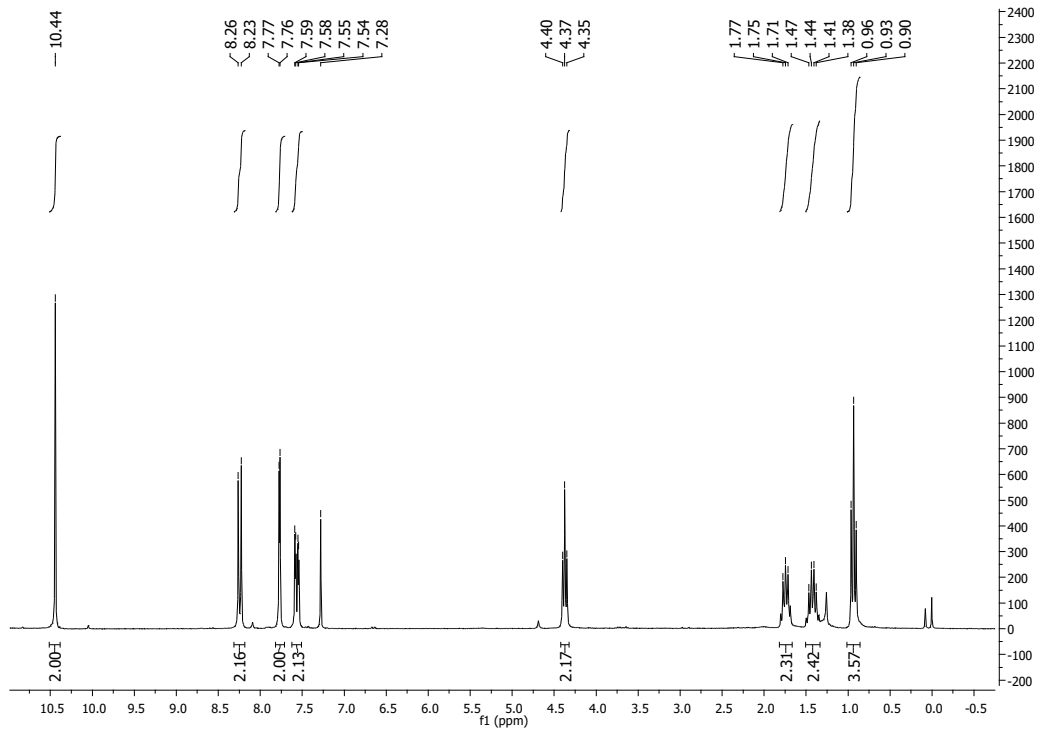
54

IR (ATR) ν (cm^{-1}), 54

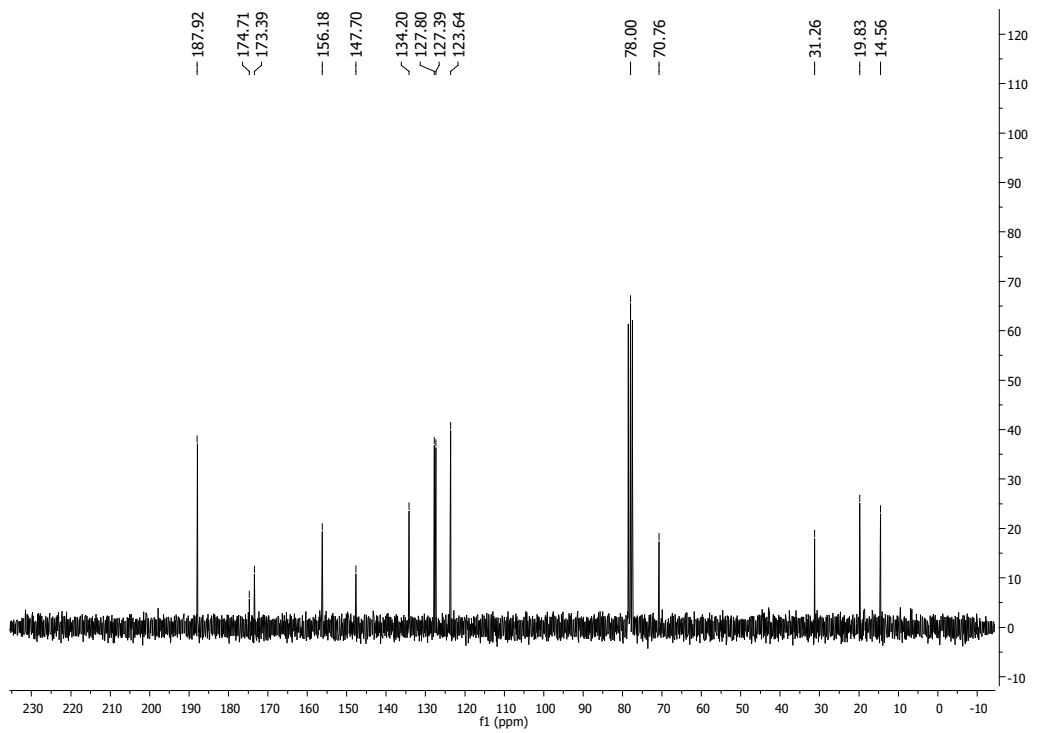


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), **54**

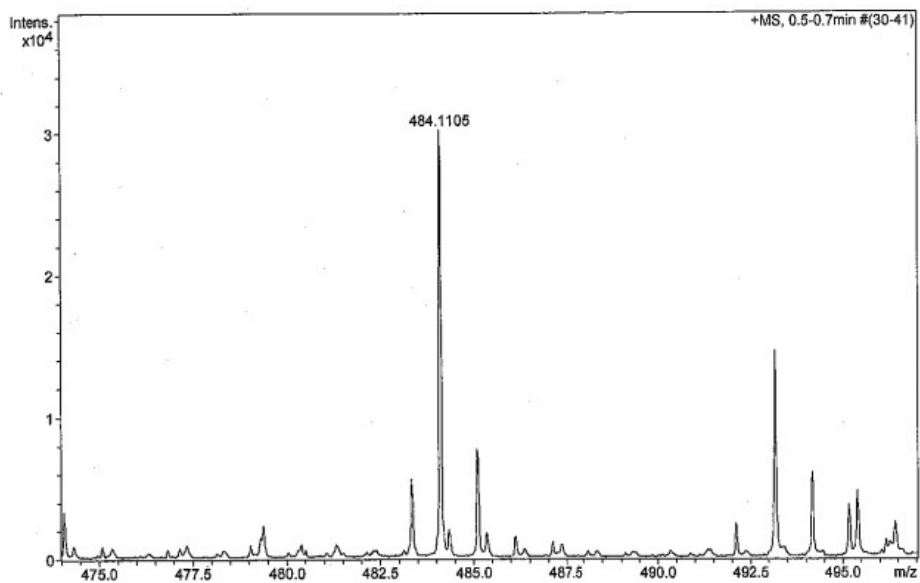
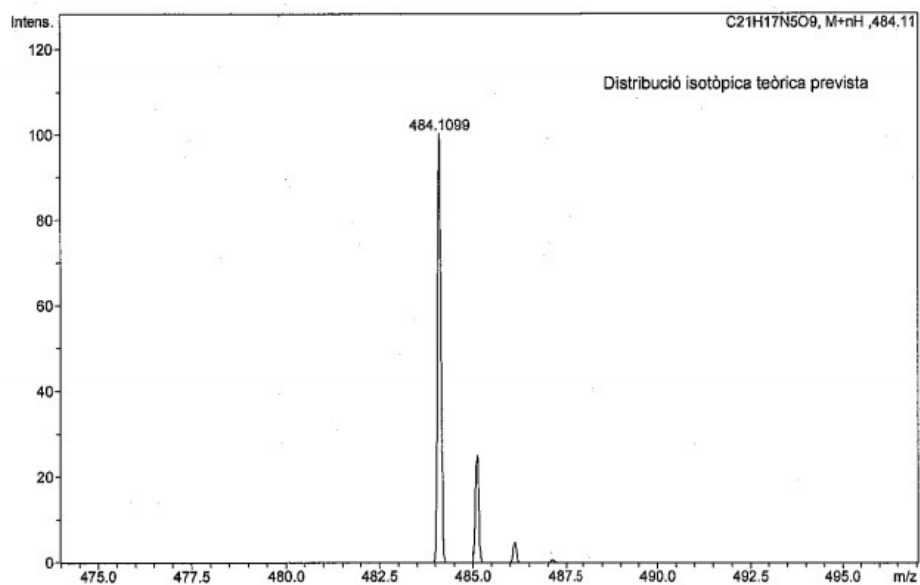


$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3), **54**

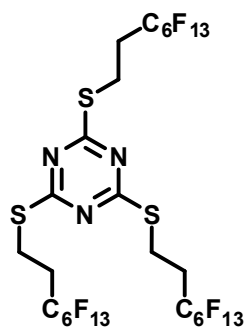


Experimental Part

ESI-MS, 54

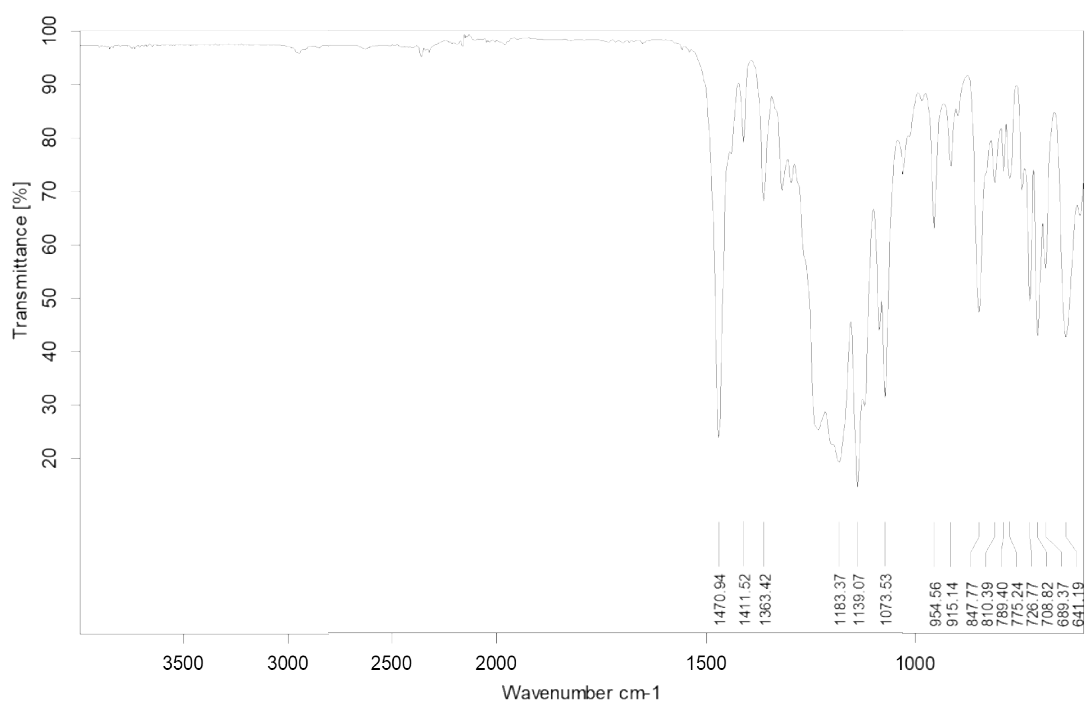


Experimental Part



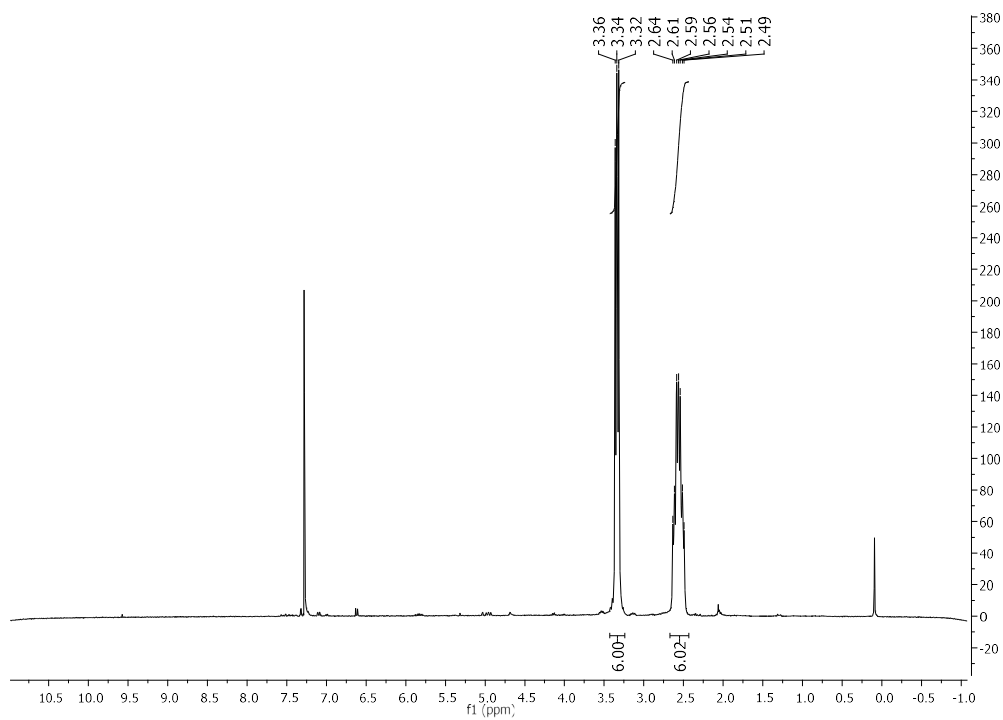
56b₁

IR (ATR) ν (cm⁻¹), **56b₁**

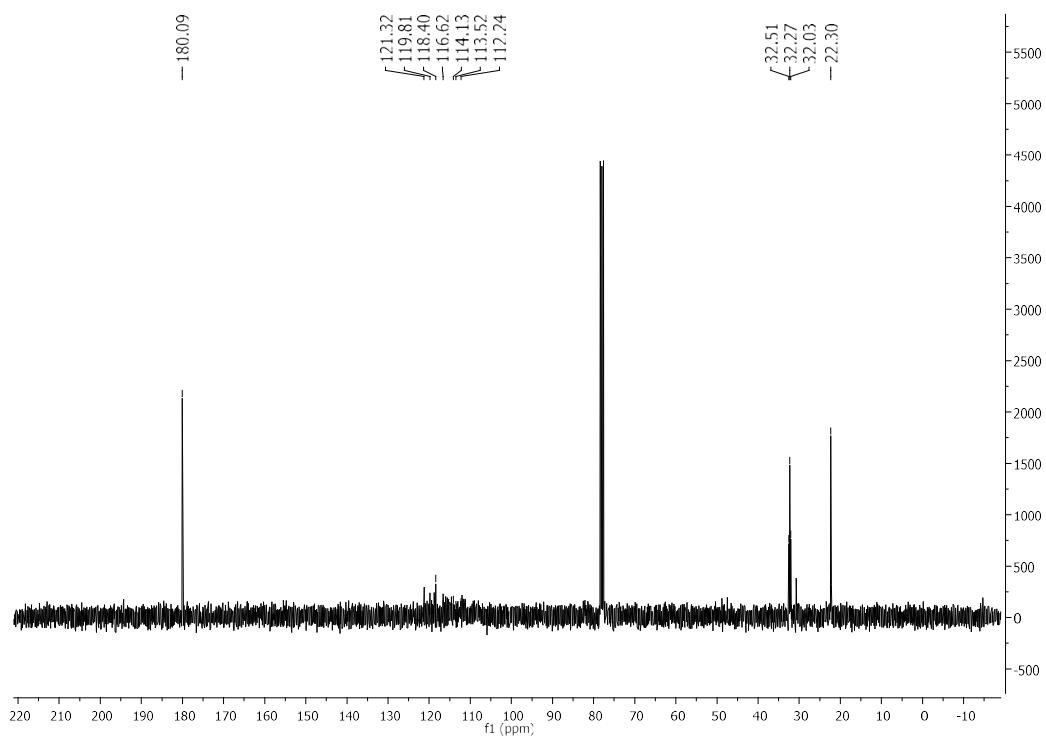


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3), **56b₁**

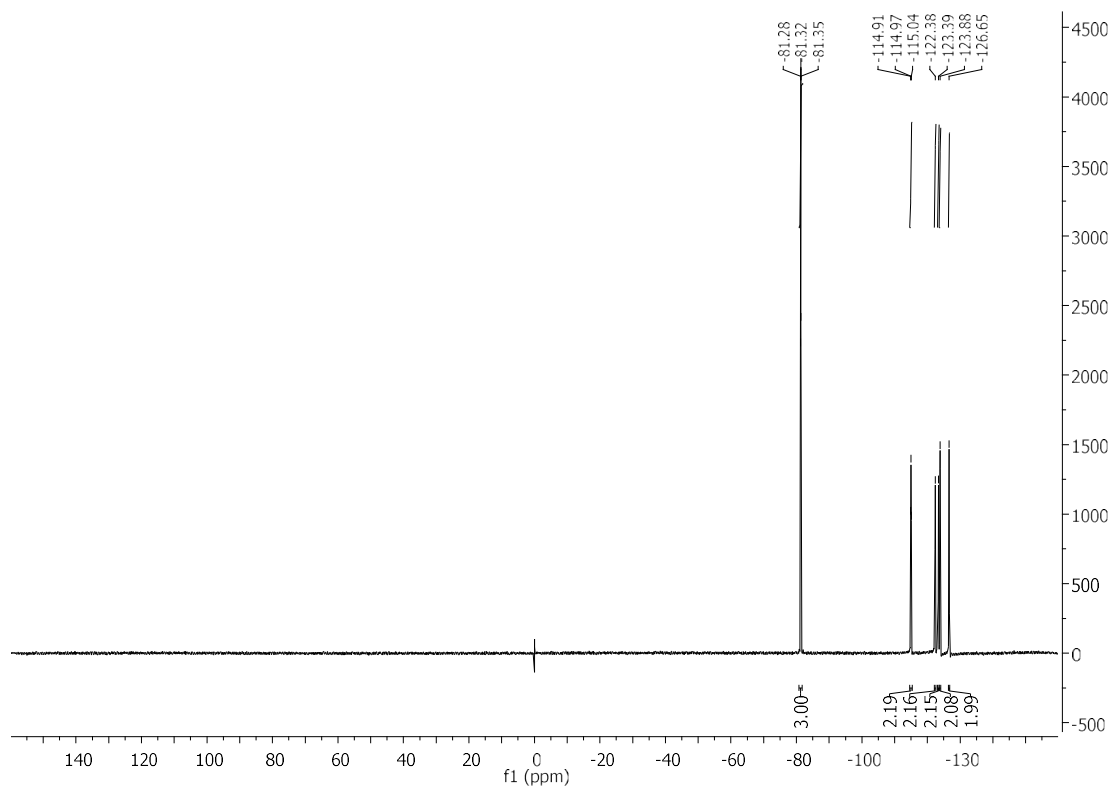


$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3), **56b₁**

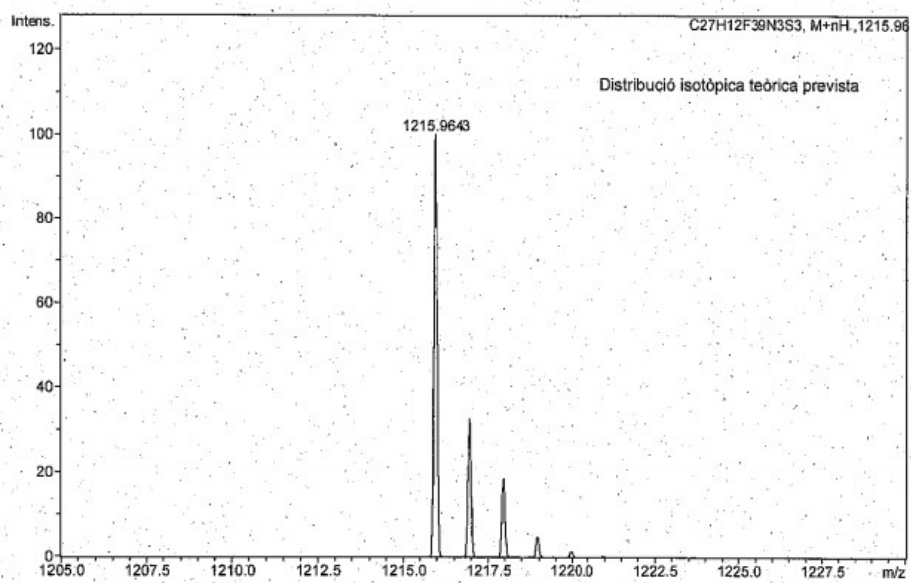


Experimental Part

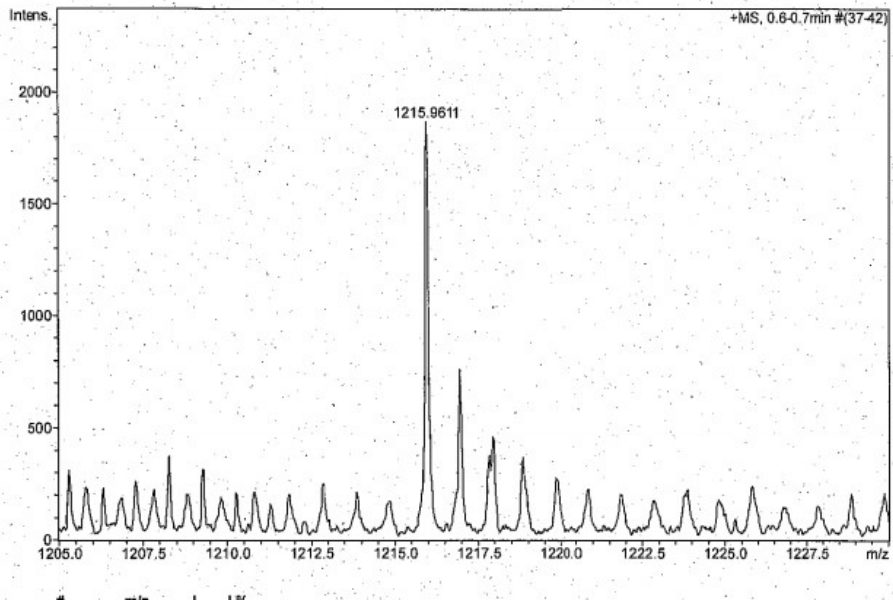
^{19}F -NMR (235 MHz, CDCl_3), **56b₁**



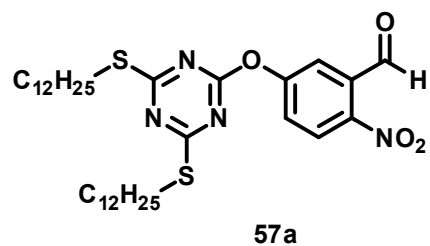
ESI-MS, **56b₁**



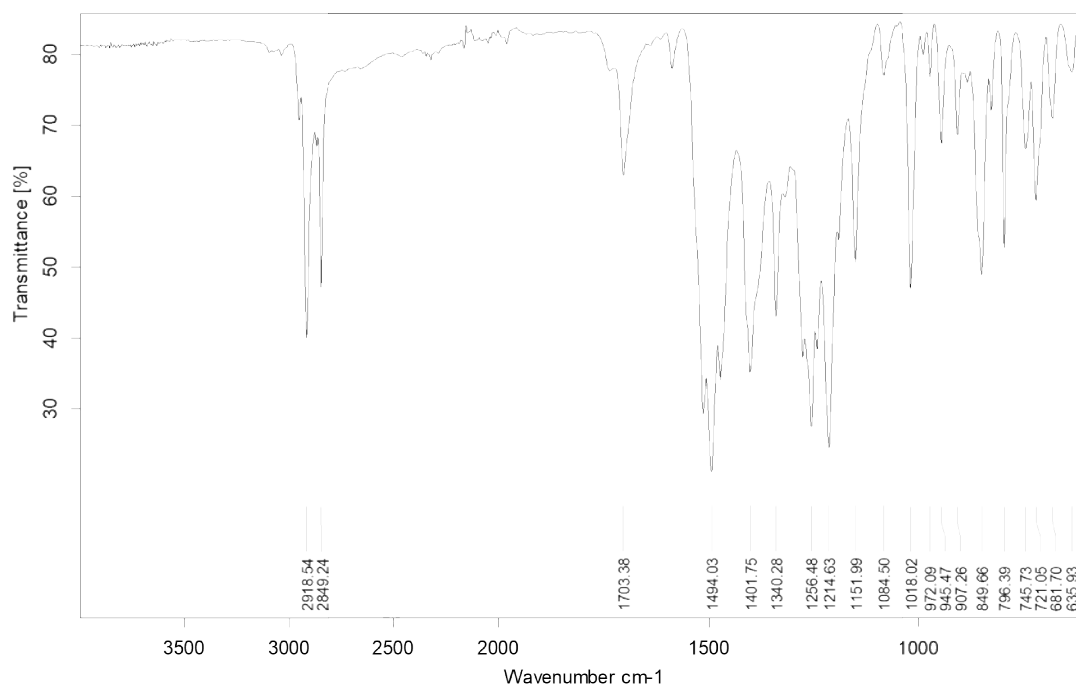
Experimental Part



Experimental Part

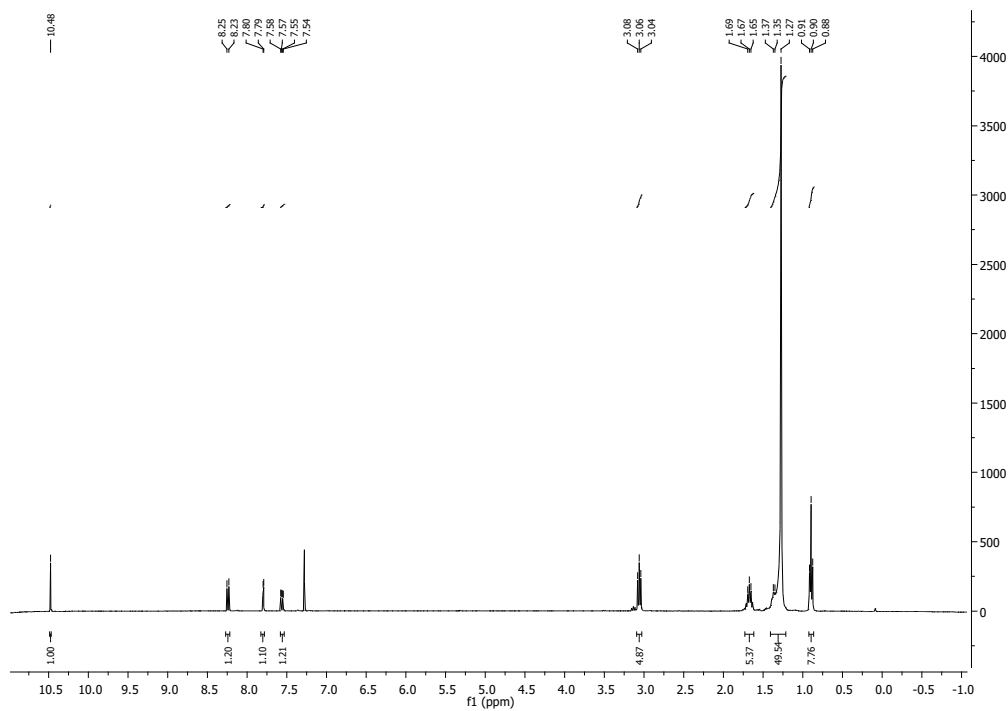


IR (ATR) ν (cm⁻¹), **57a**

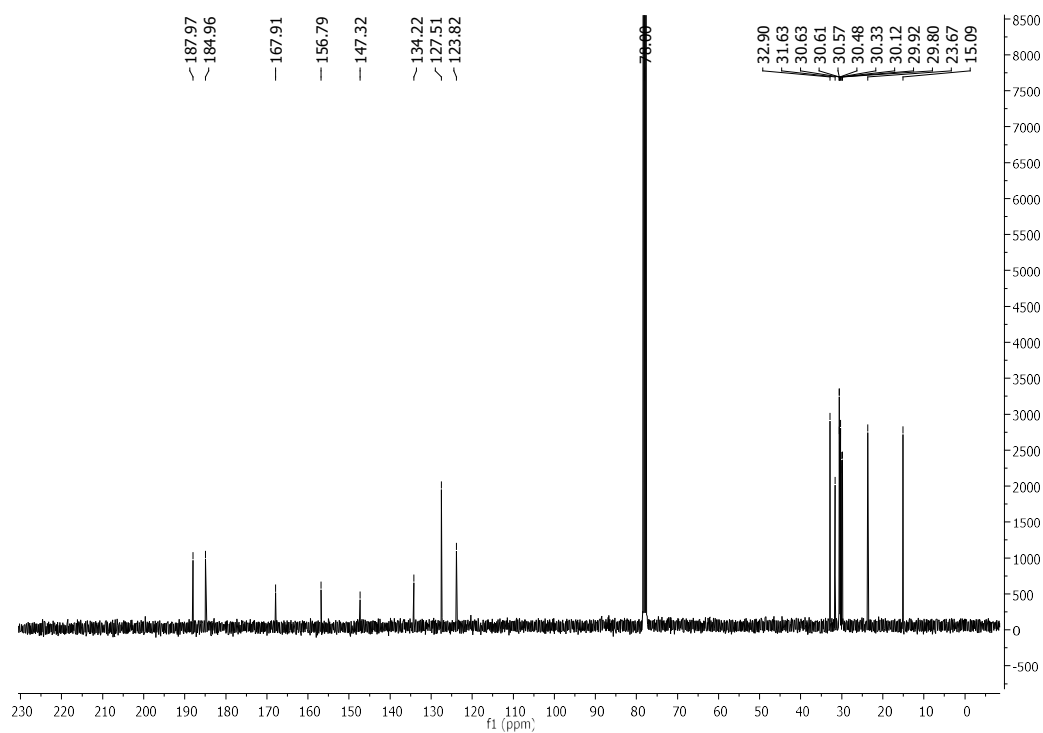


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3), **57a**

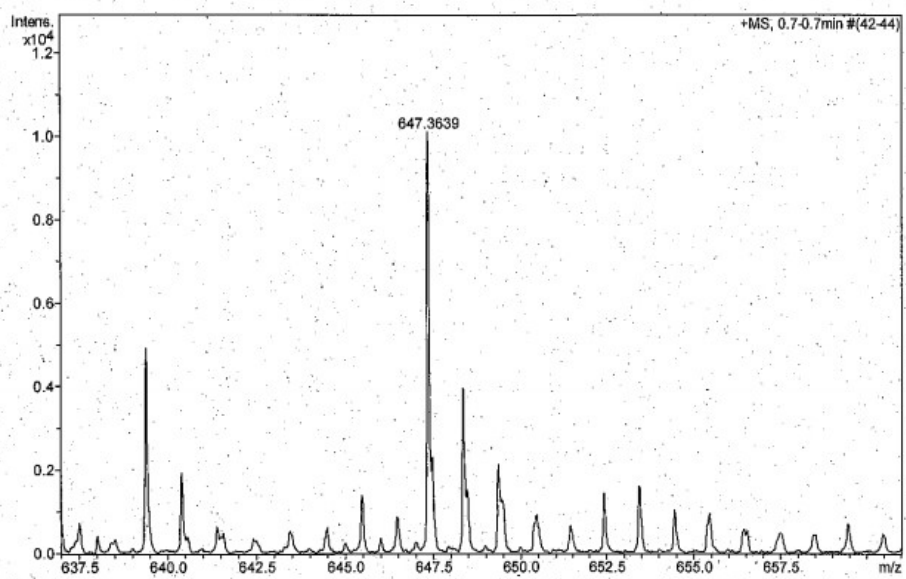
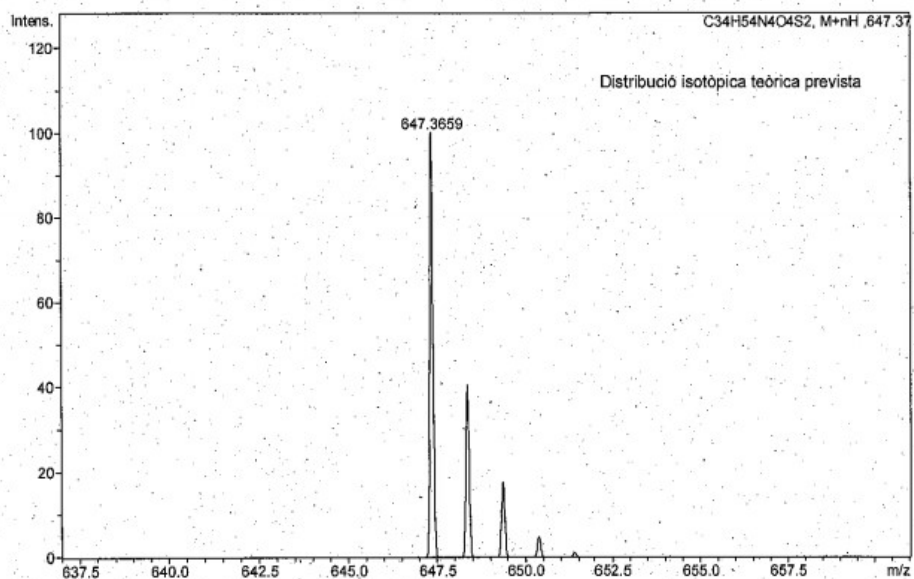


$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3), **57a**

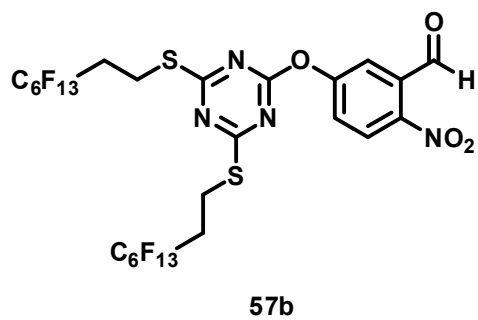


Experimental Part

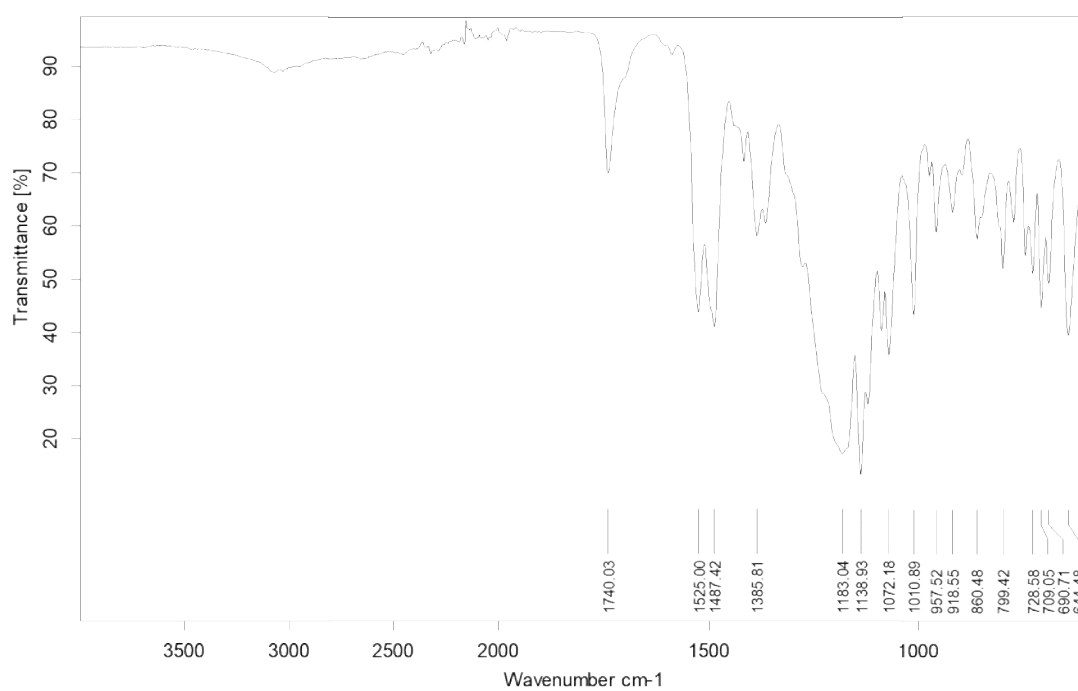
ESI-MS, 57a



Experimental Part

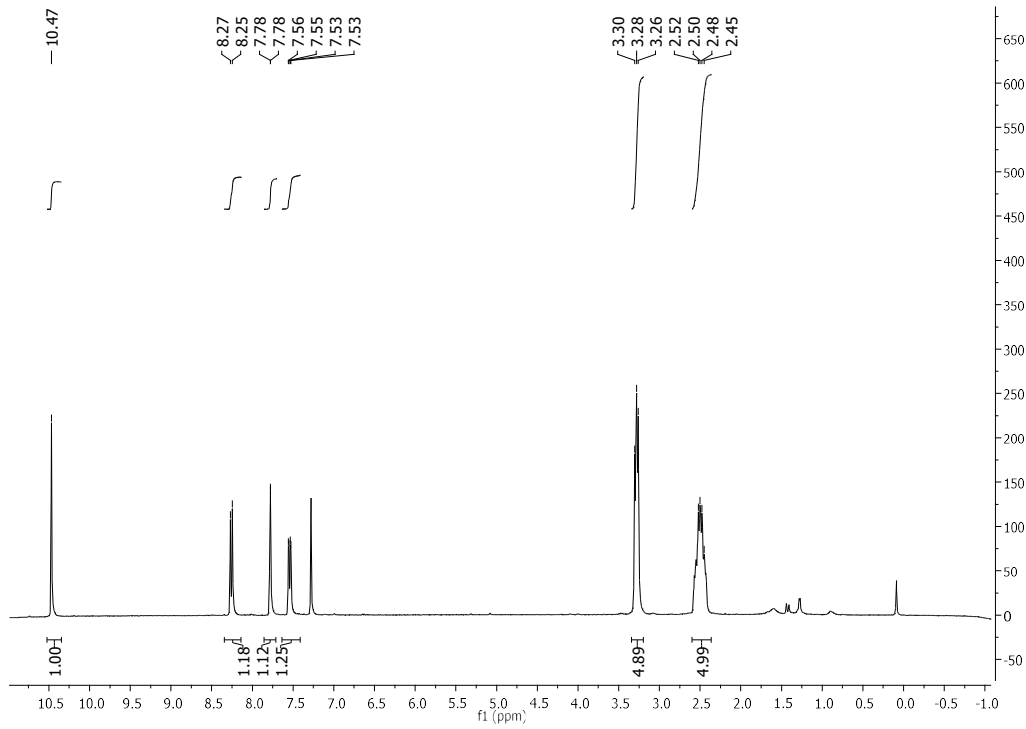


IR (ATR) ν (cm⁻¹), **57b**

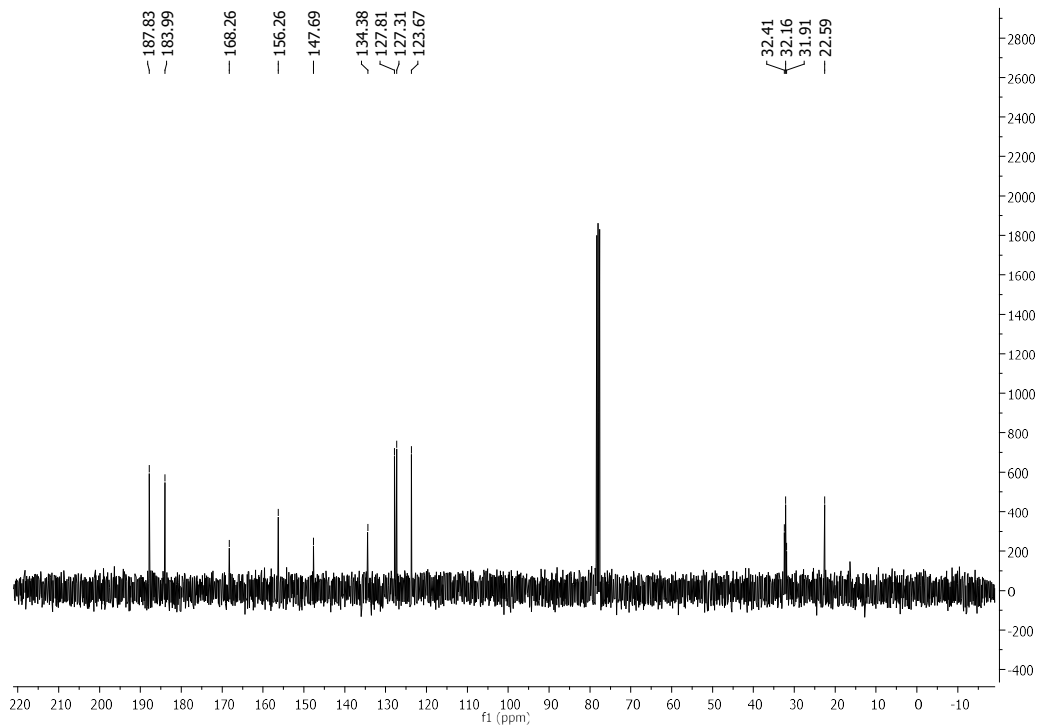


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3), **57b**

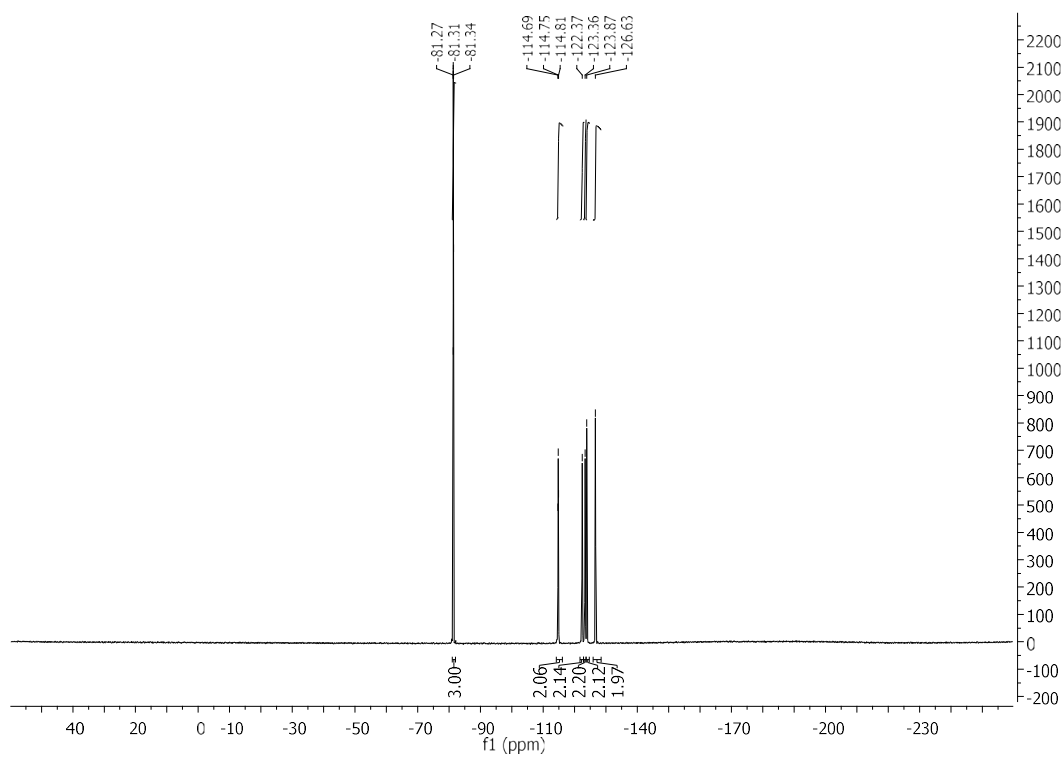


$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3), **57b**

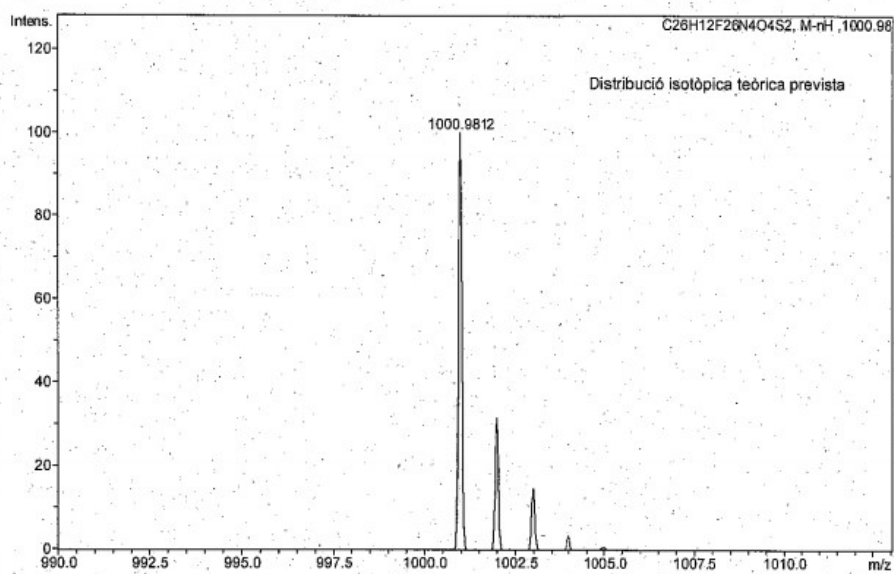


Experimental Part

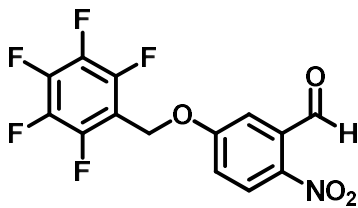
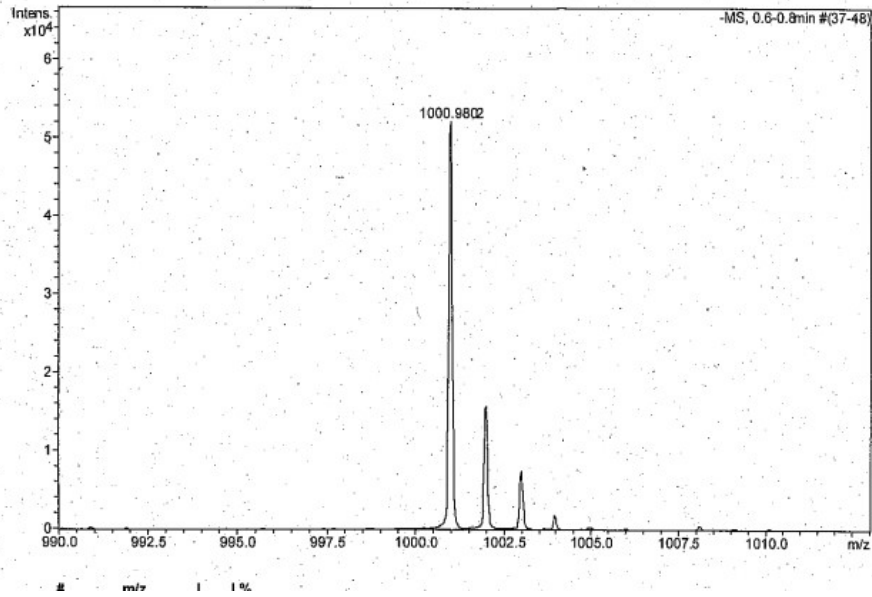
^{19}F -NMR (235 MHz, CDCl_3), **57b**



ESI-MS, **57b**

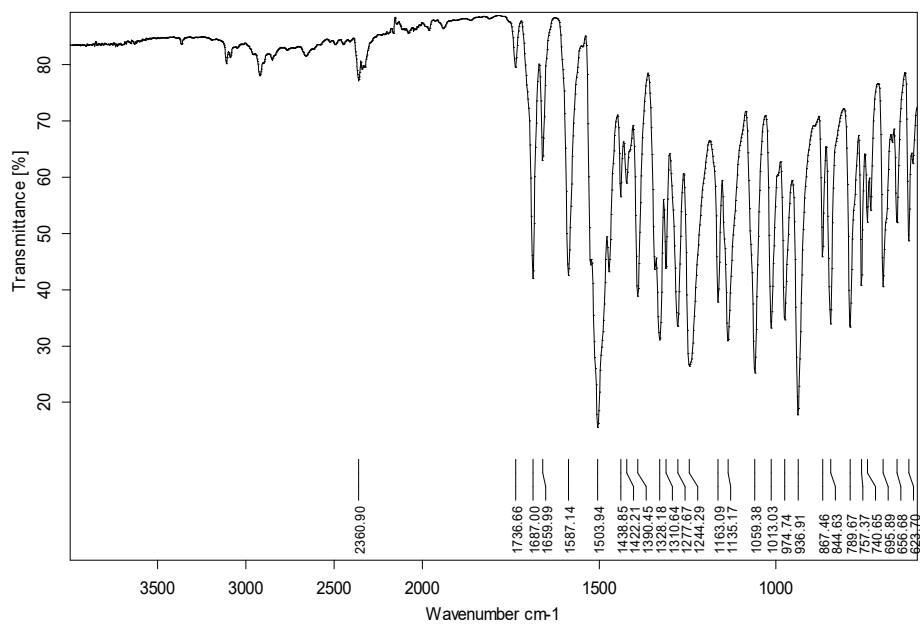


Experimental Part



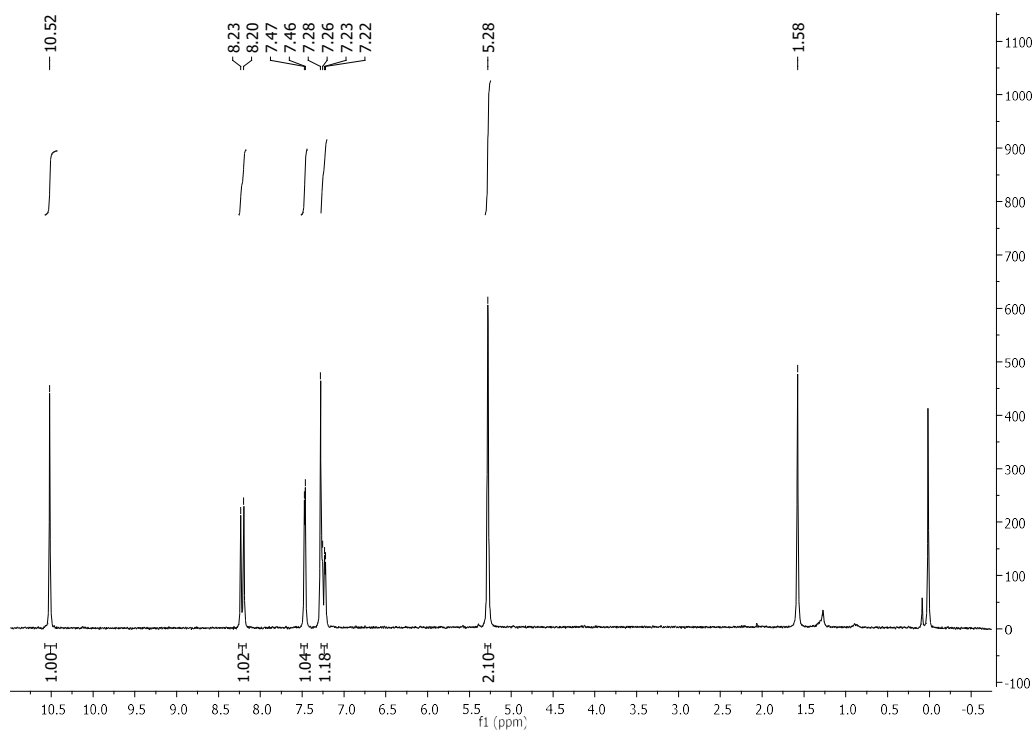
59

IR (ATR) ν (cm⁻¹), 59

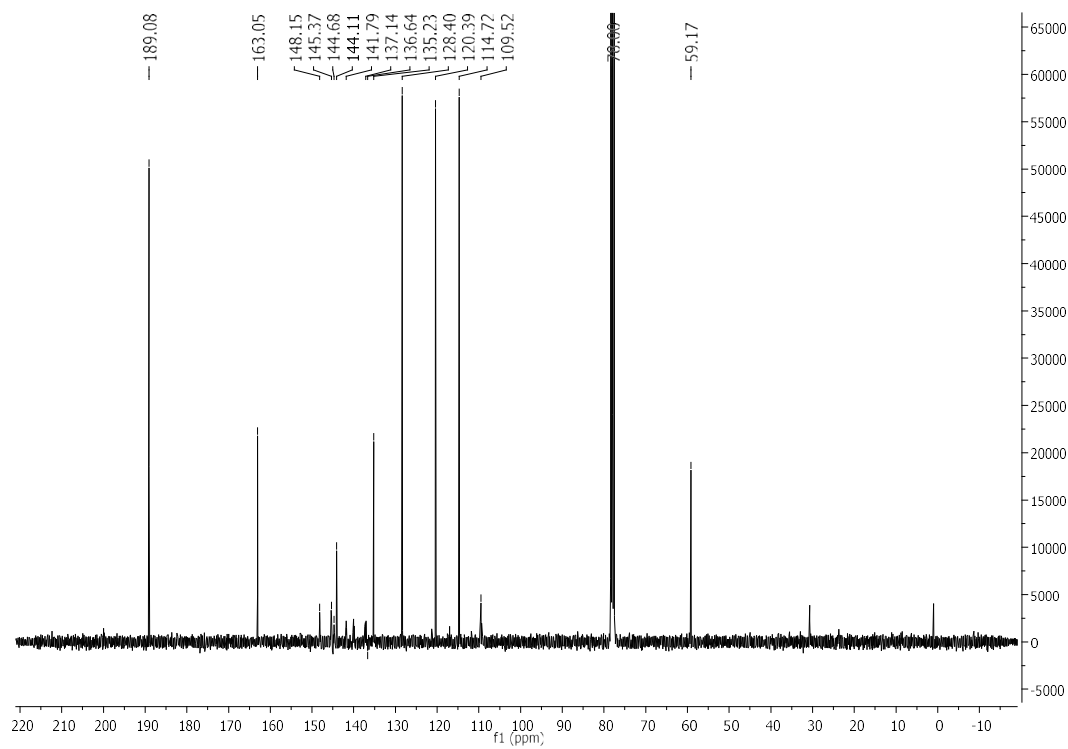


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), **59**

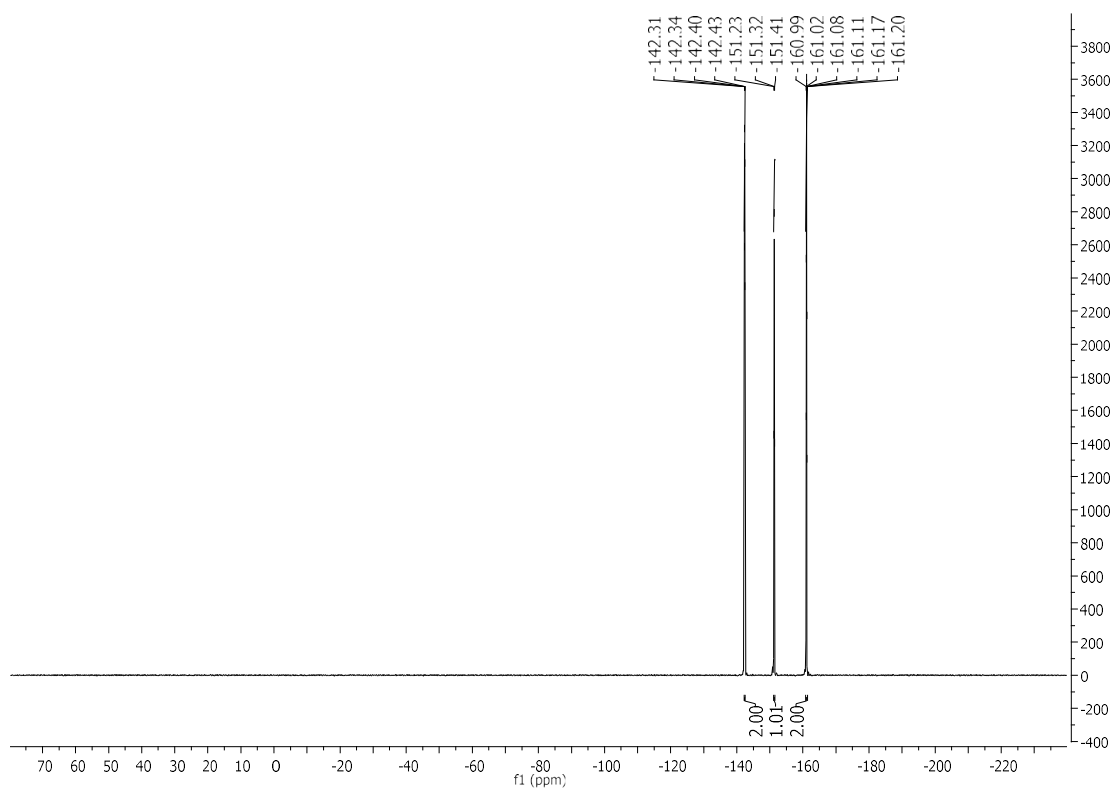


$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3), **59**

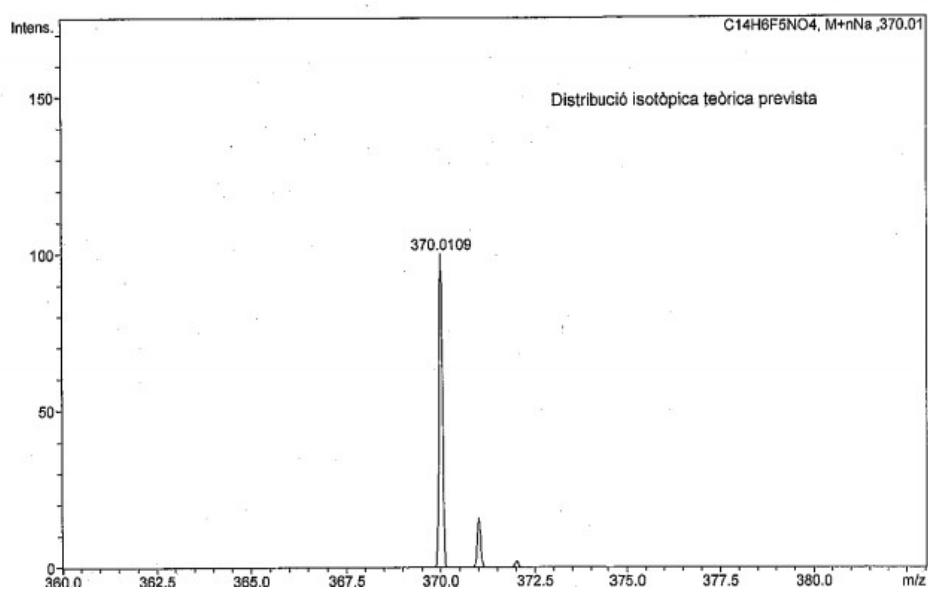


Experimental Part

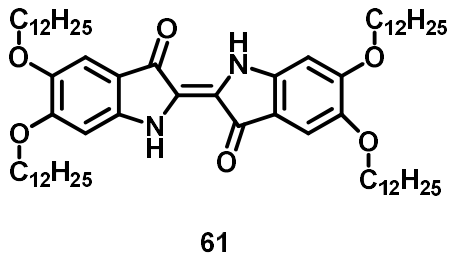
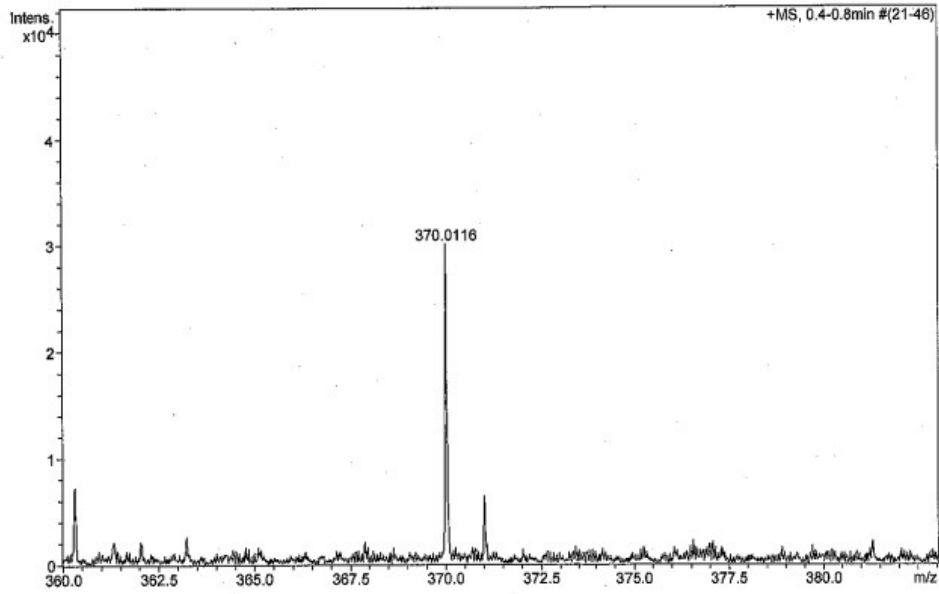
^{19}F -NMR (235 MHz, CDCl_3), **59**



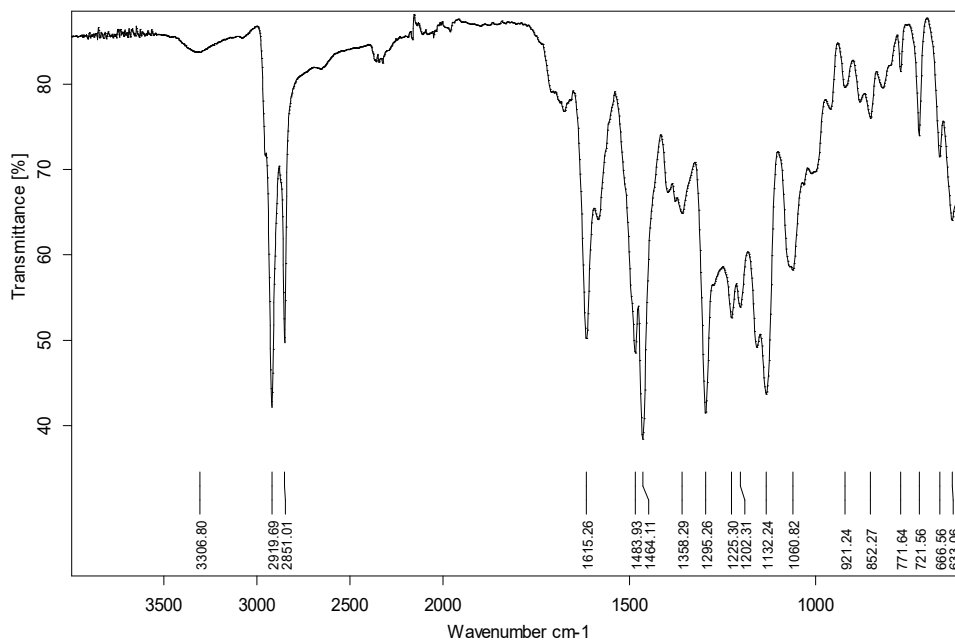
ESI-MS, **59**



Experimental Part

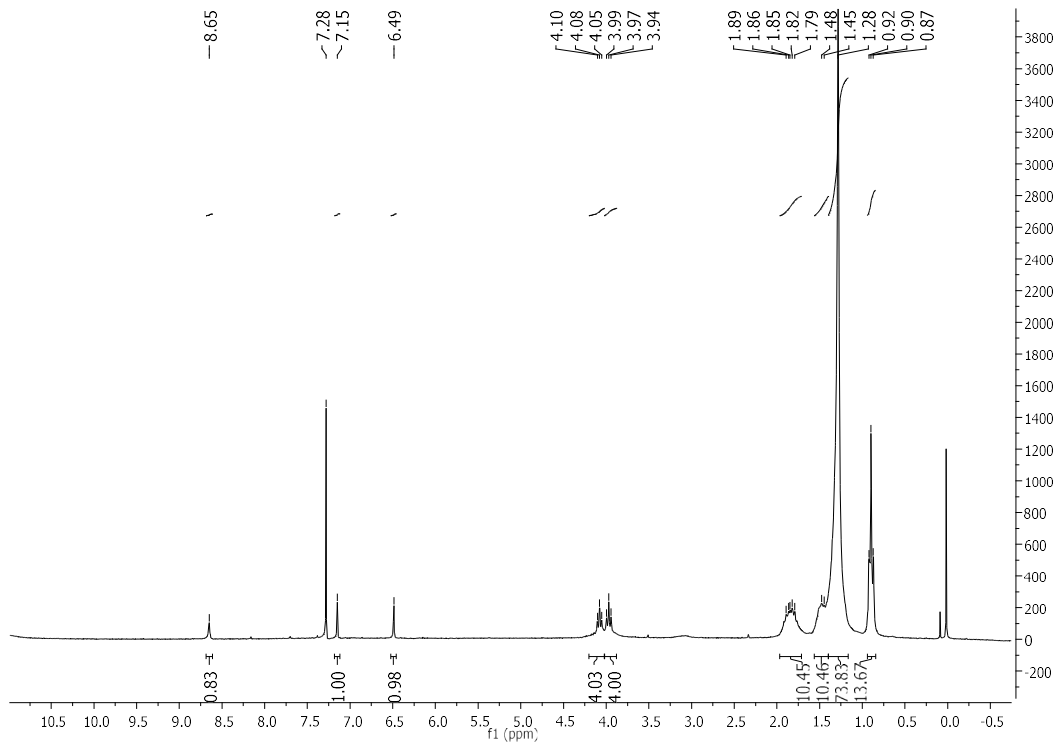


IR (ATR) ν (cm⁻¹), **61**

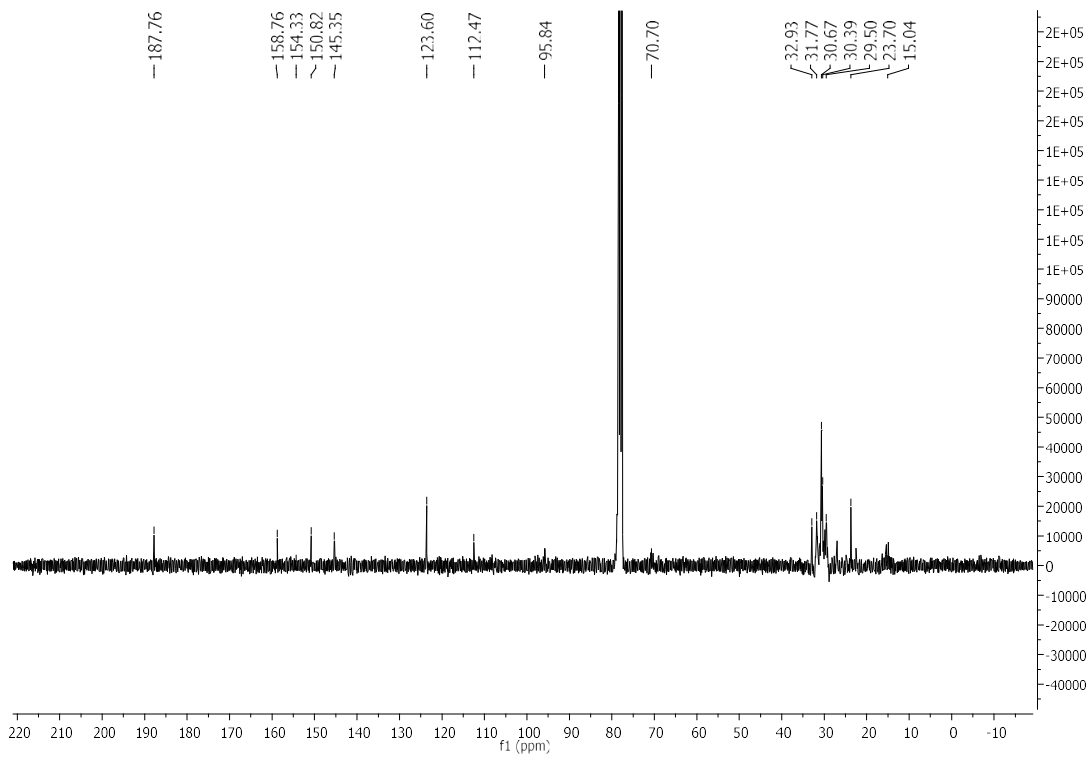


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), **61**

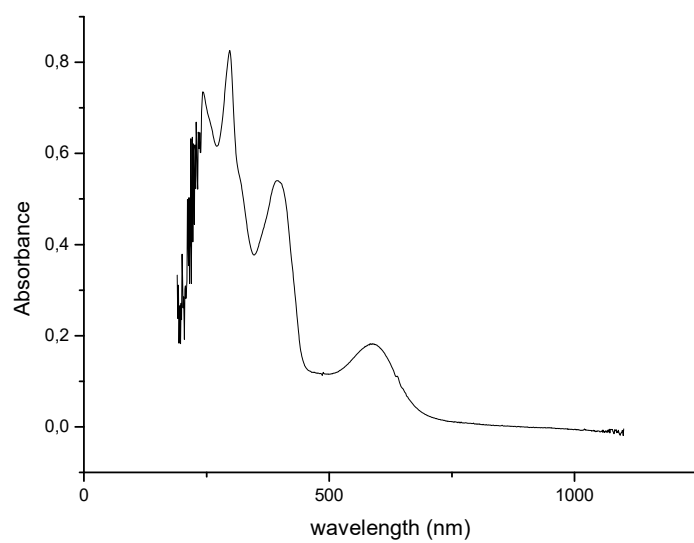


$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3), **61**

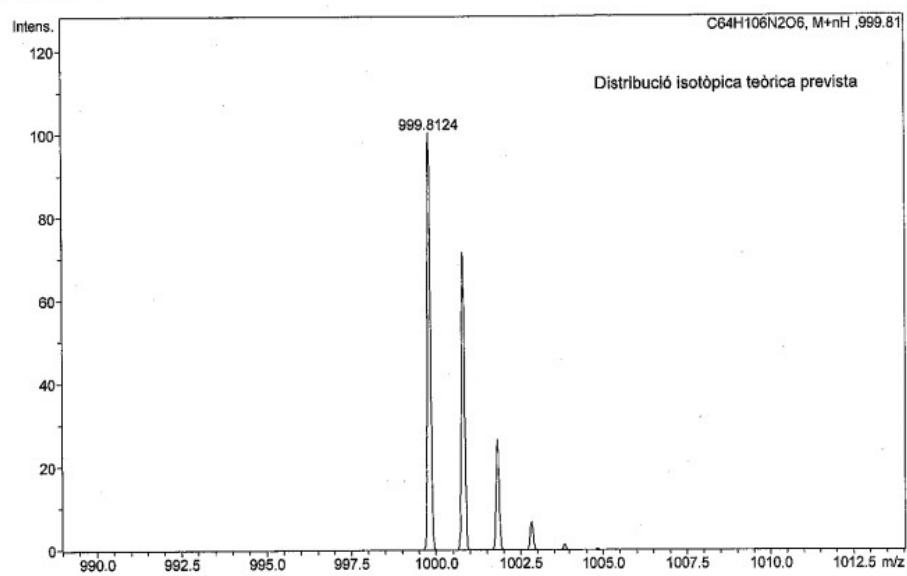


Experimental Part

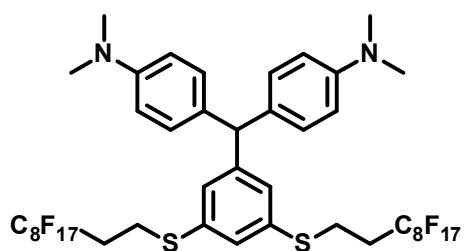
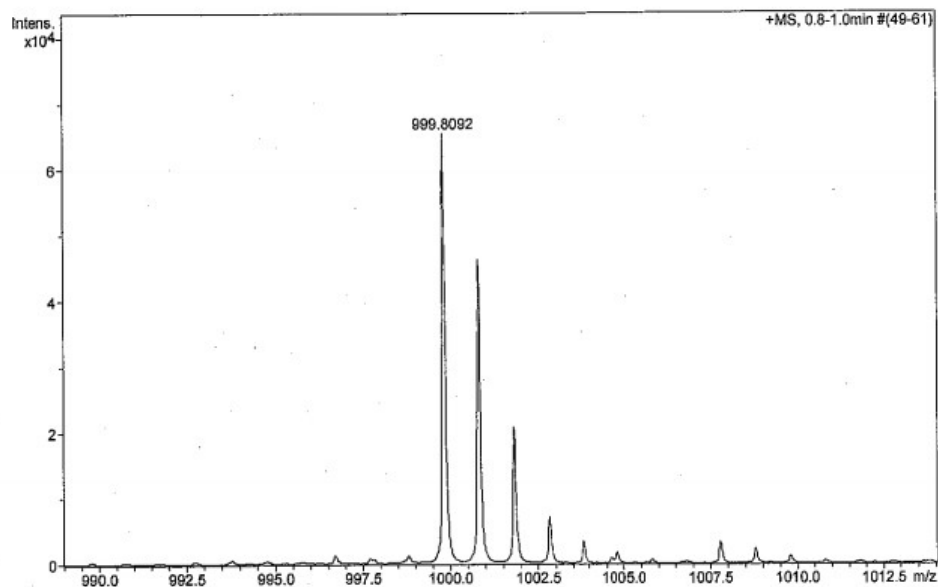
UV-Vis (CHCl_3) λ (nm), **61**



ESI-MAS, **61**

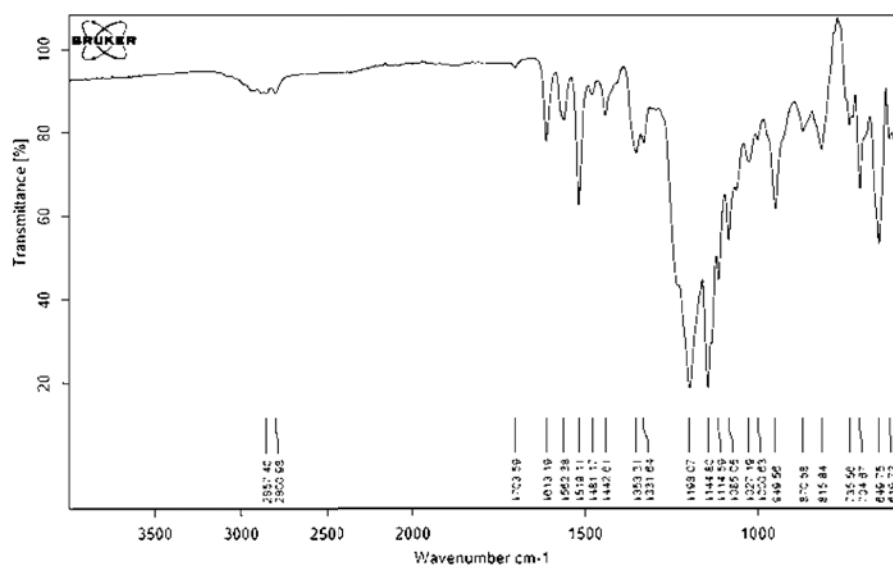


Experimental Part



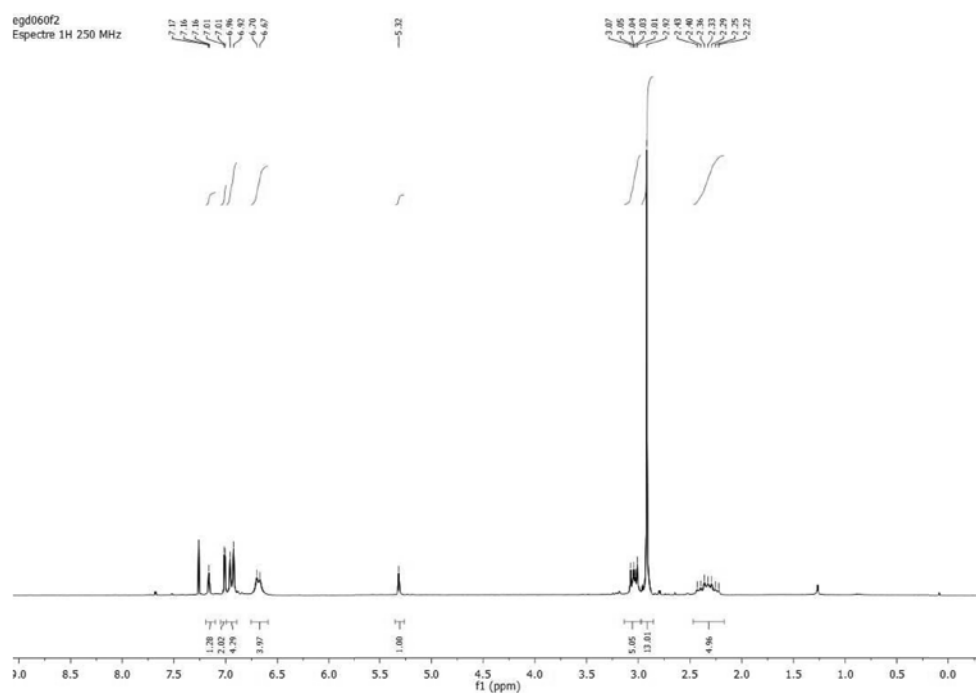
63

IR (ATR) ν (cm⁻¹), 63

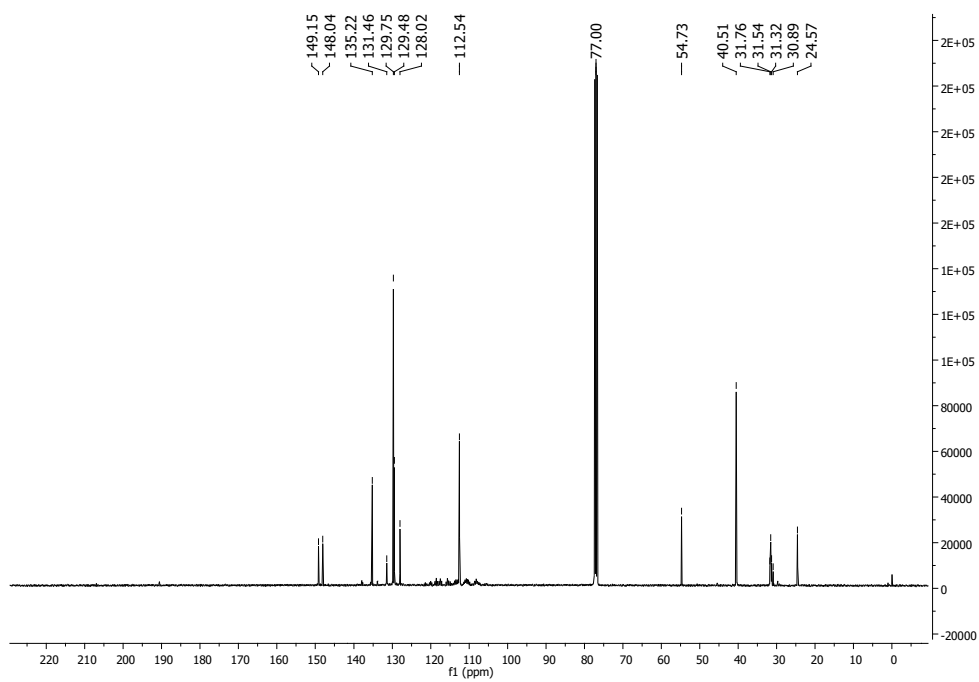


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), **63**

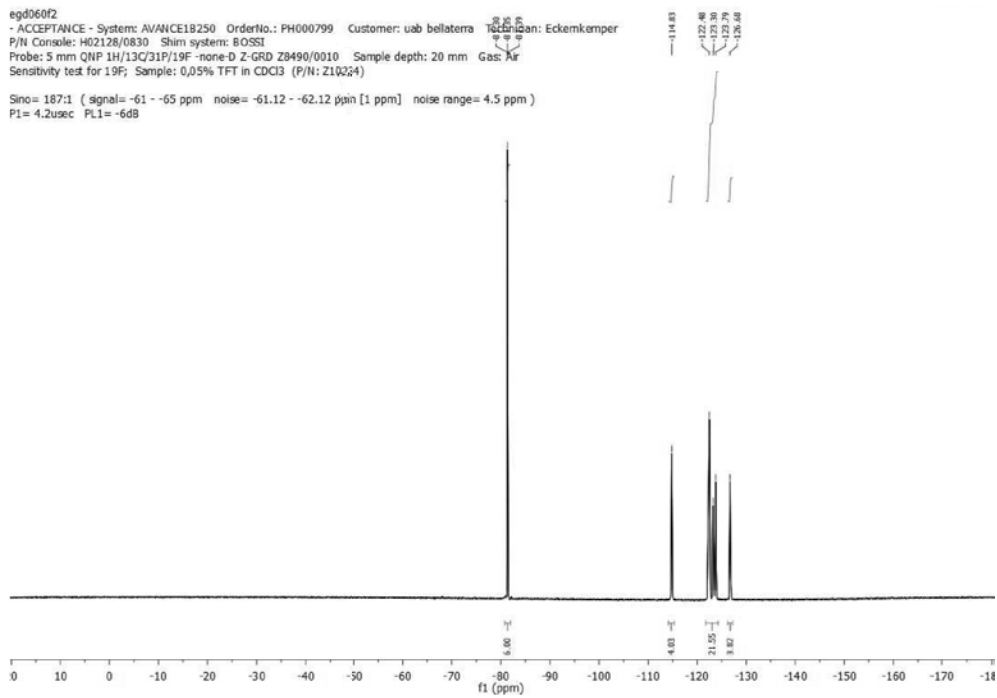


$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3), **63**

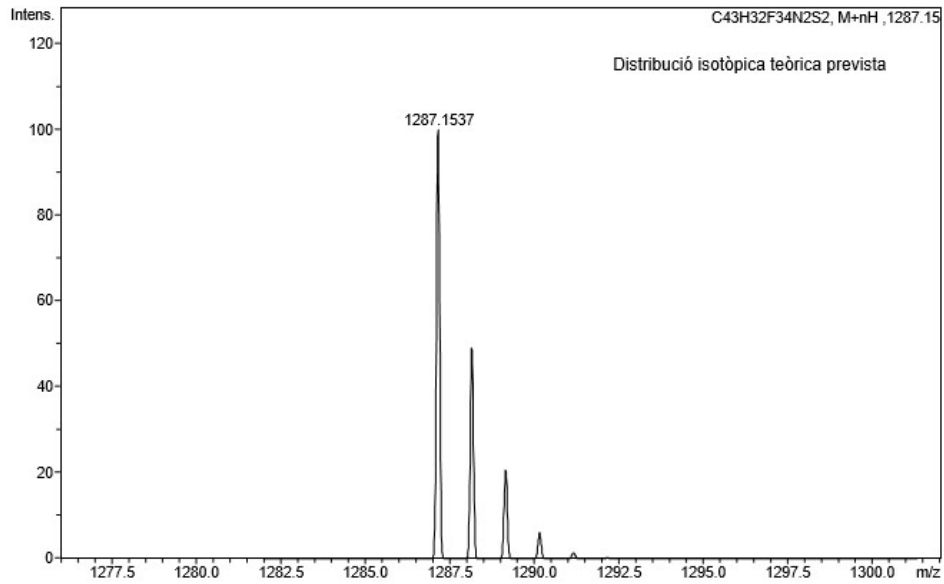


Experimental Part

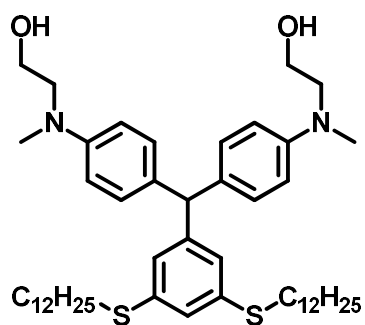
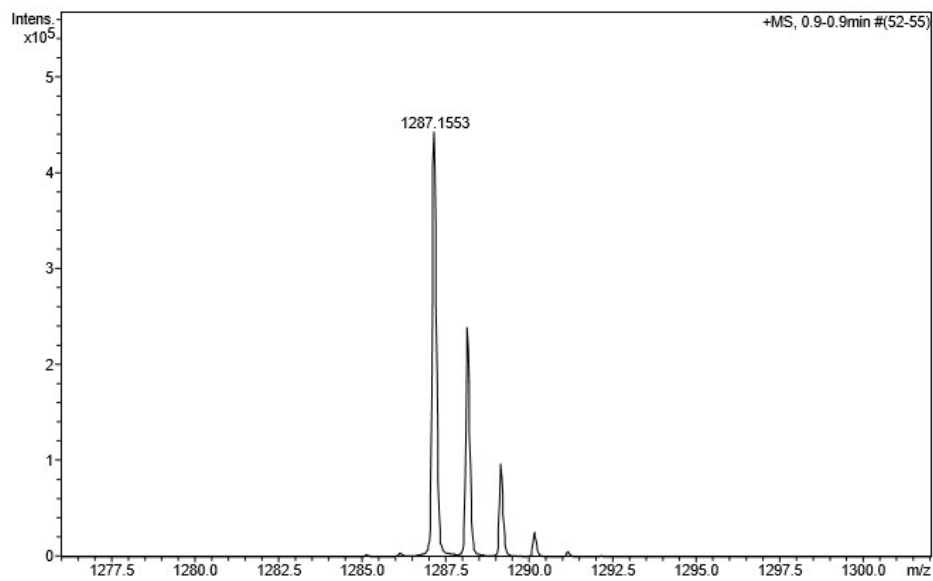
^{19}F -NMR 1H decoupled (235 MHz, CDCl_3), **63**



ESI-MS, **63**

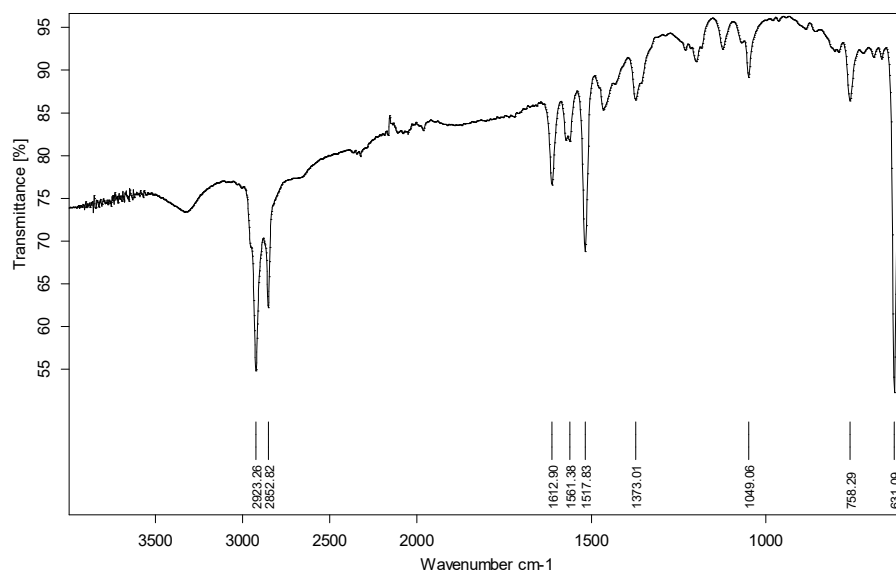


Experimental Part



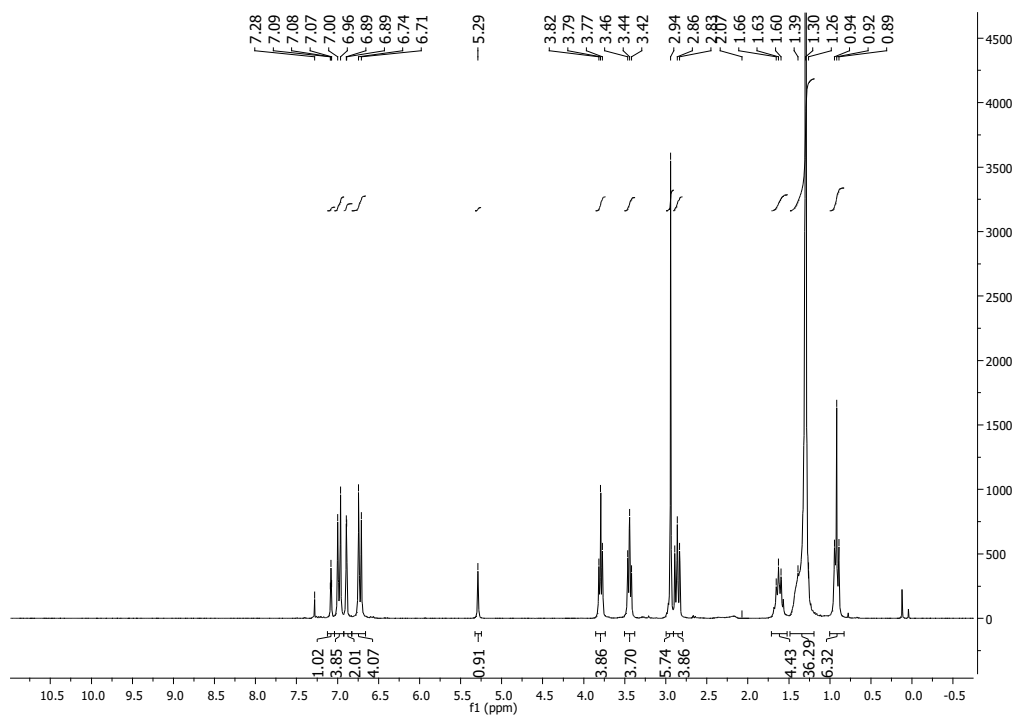
64a

IR (ATR) ν (cm⁻¹), 64a

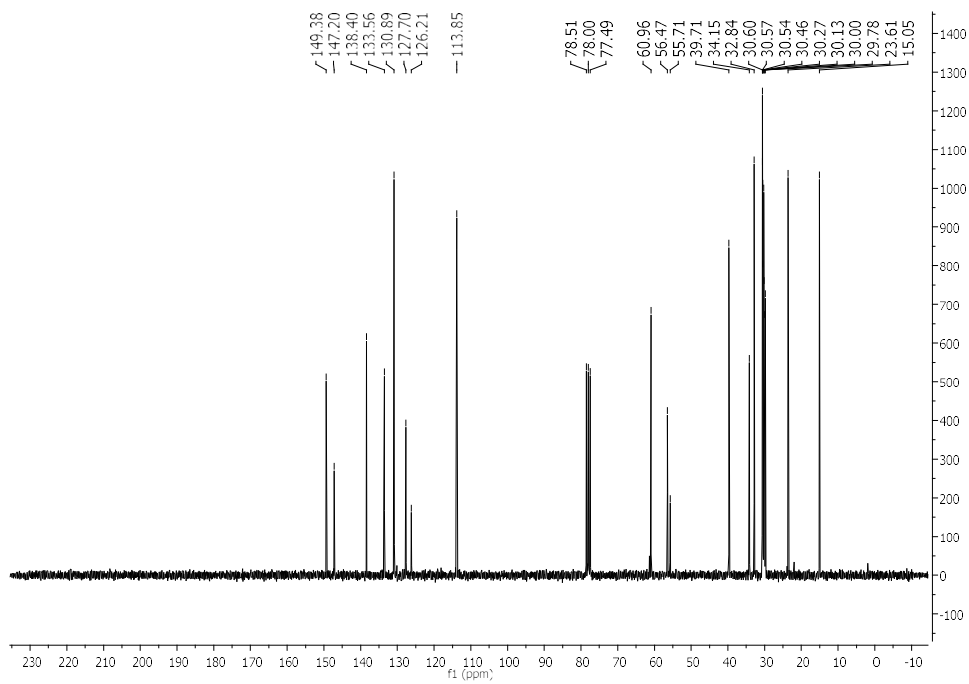


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), **64a**

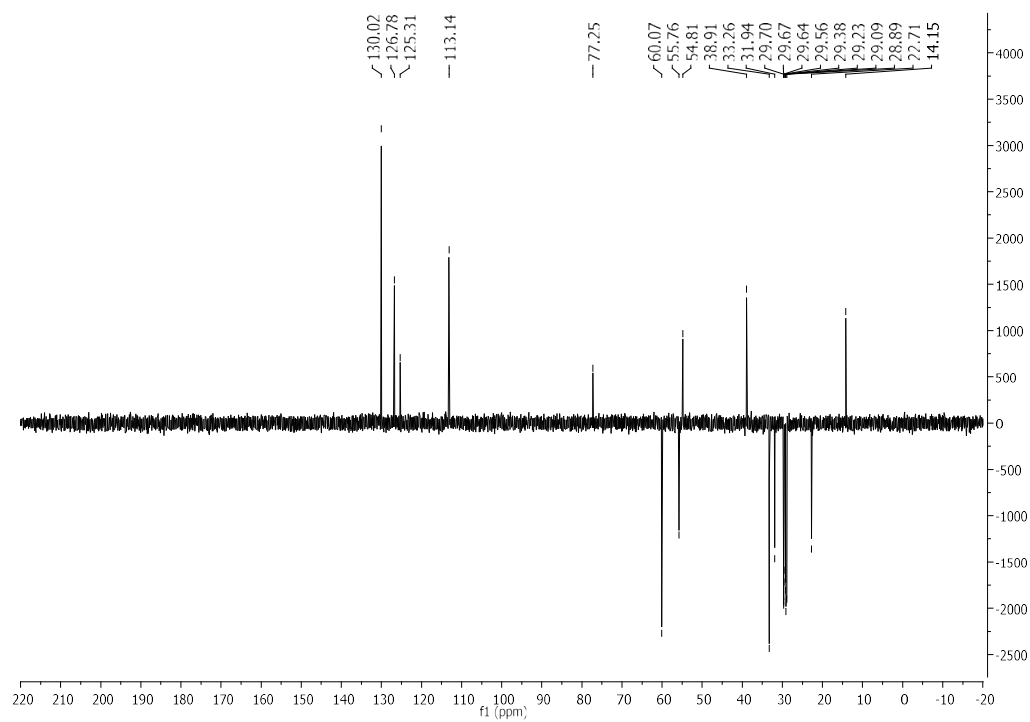


$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3), **64a**

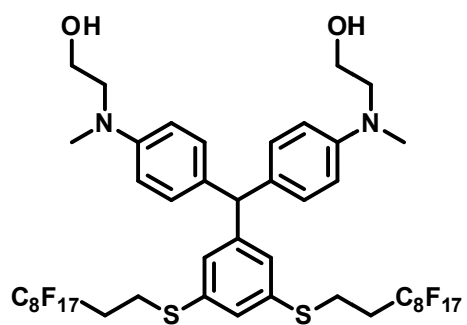


Experimental Part

DEPT (91 MHz, CDCl₃), **64a**

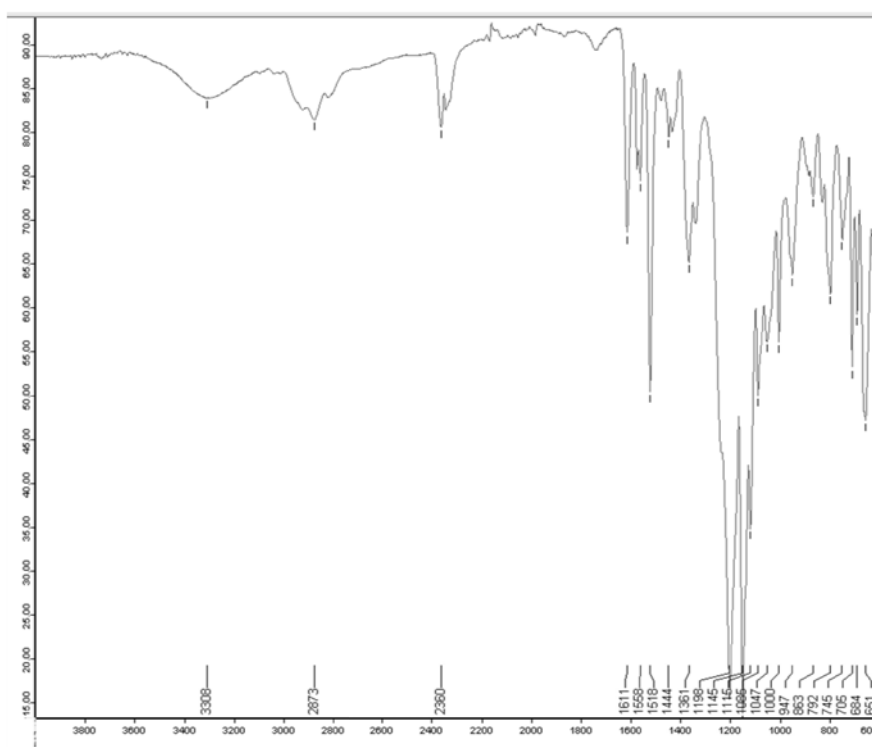


Experimental Part



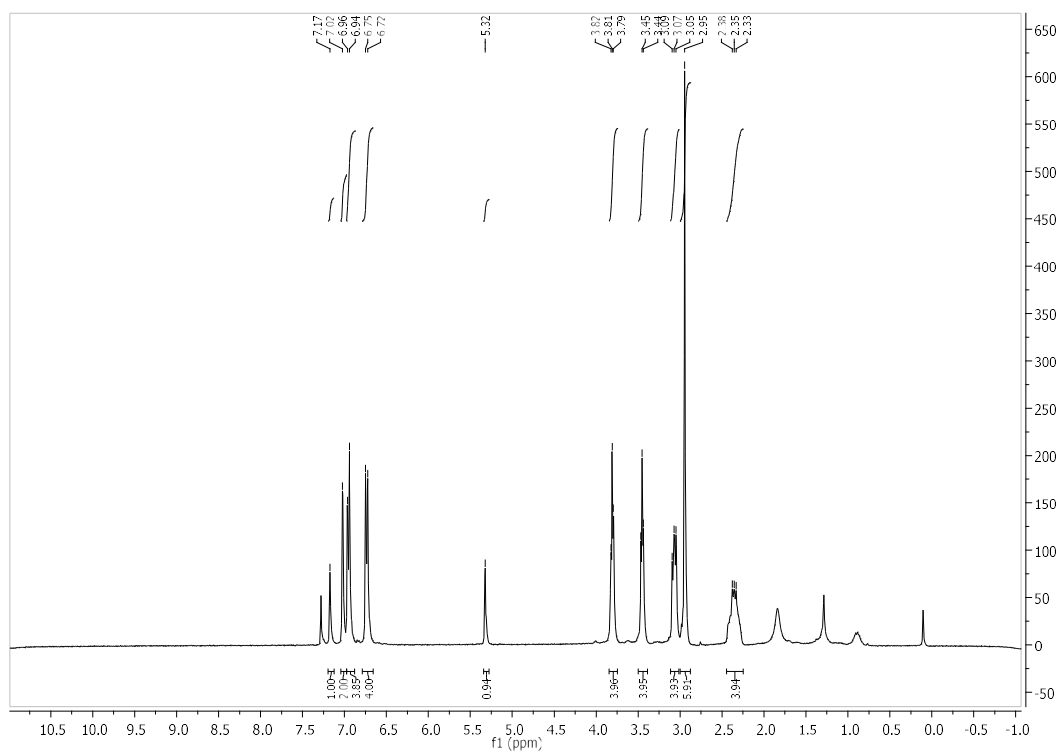
64b

IR (ATR) ν (cm^{-1}), 64b

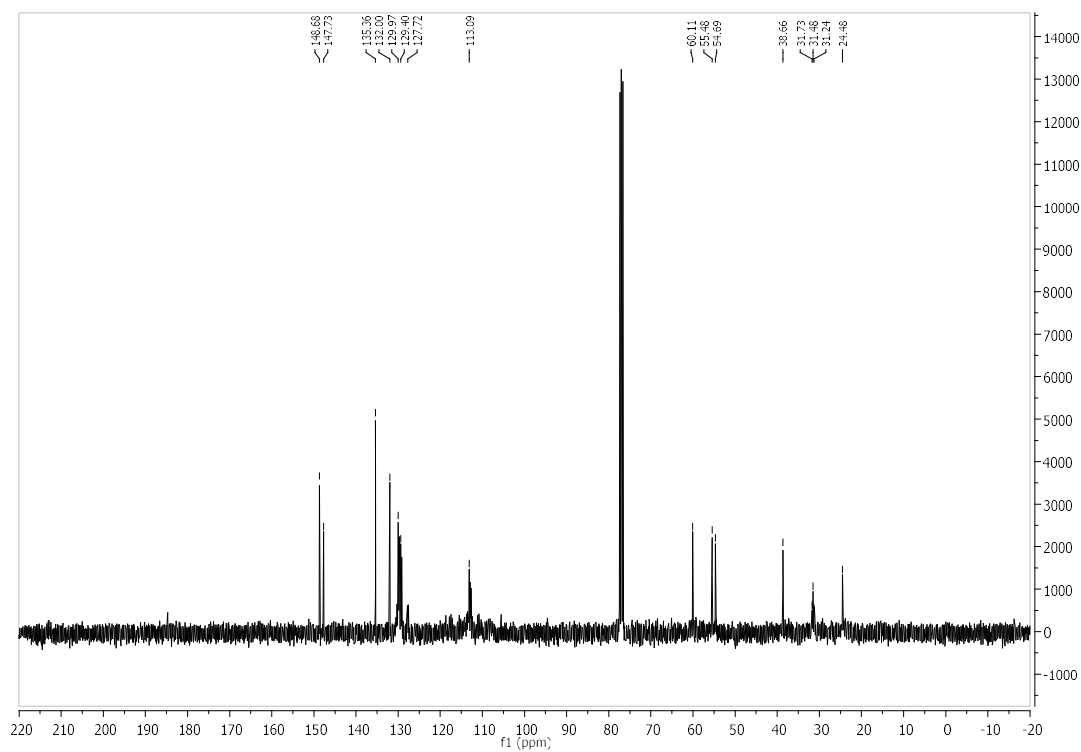


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3), **64b**

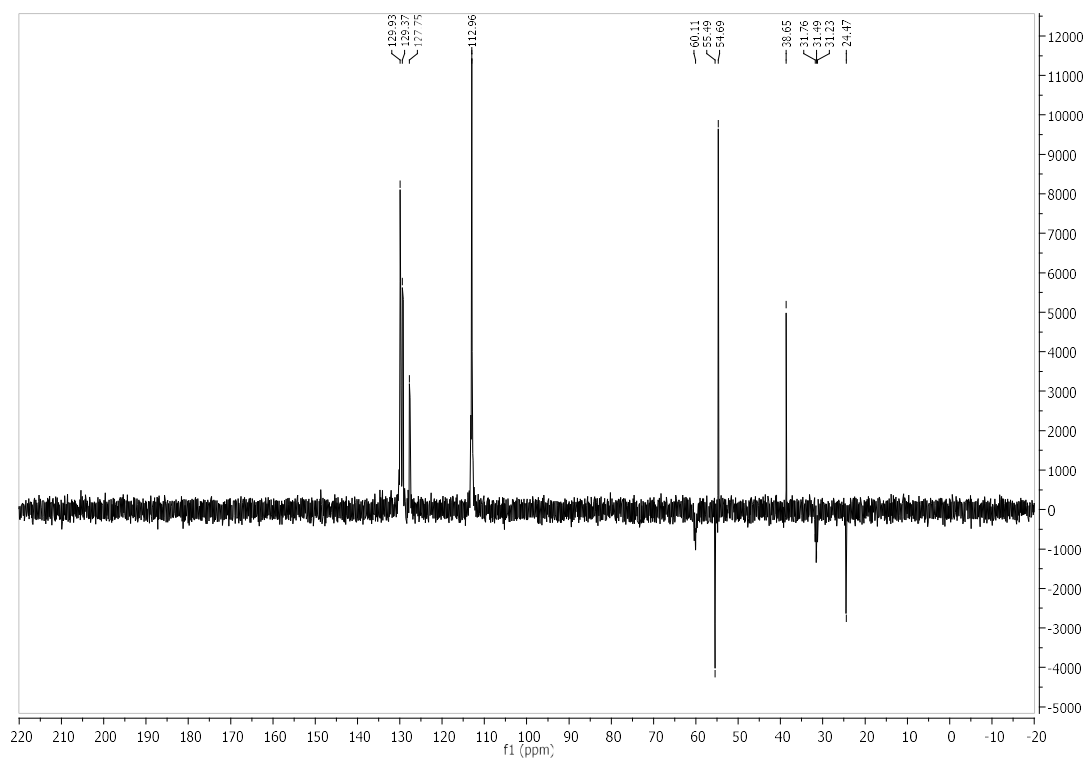


$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3), **64b**

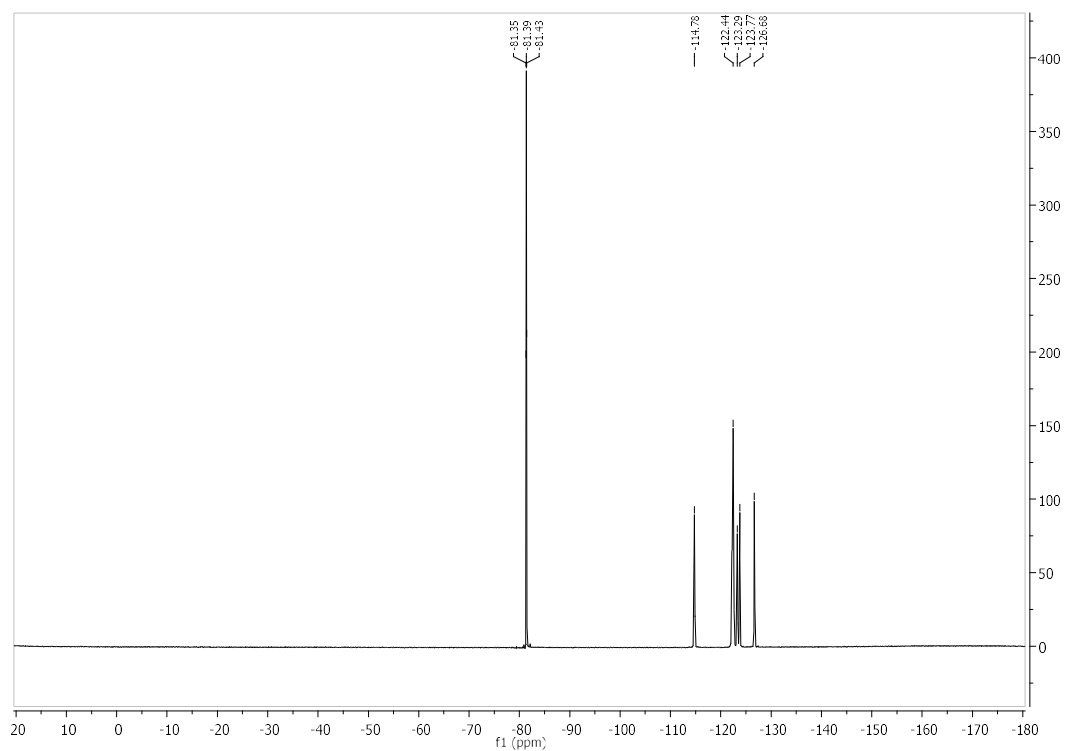


Experimental Part

DEPT (91 MHz, CDCl₃), **64b**

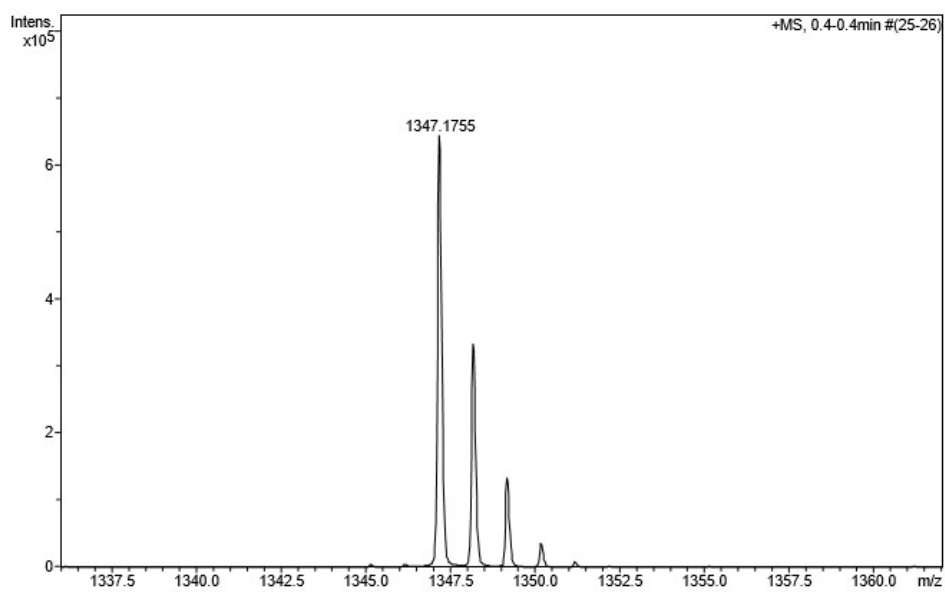
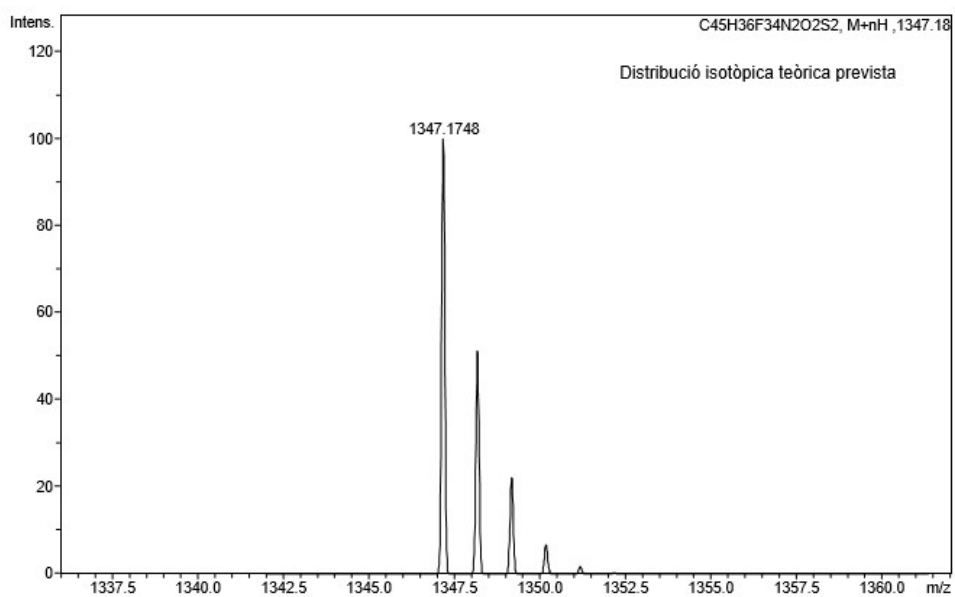


¹⁹F-NMR (235 MHz, CDCl₃), **64b**

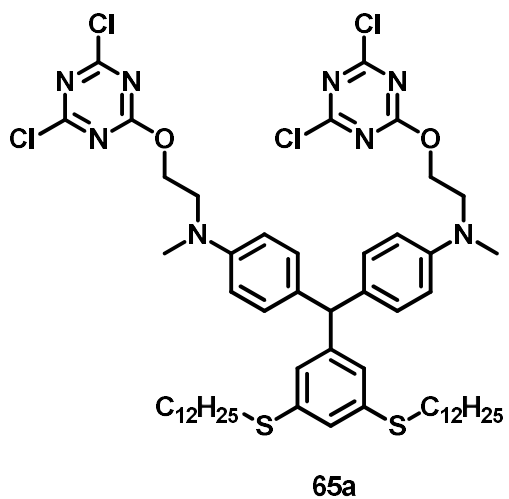


Experimental Part

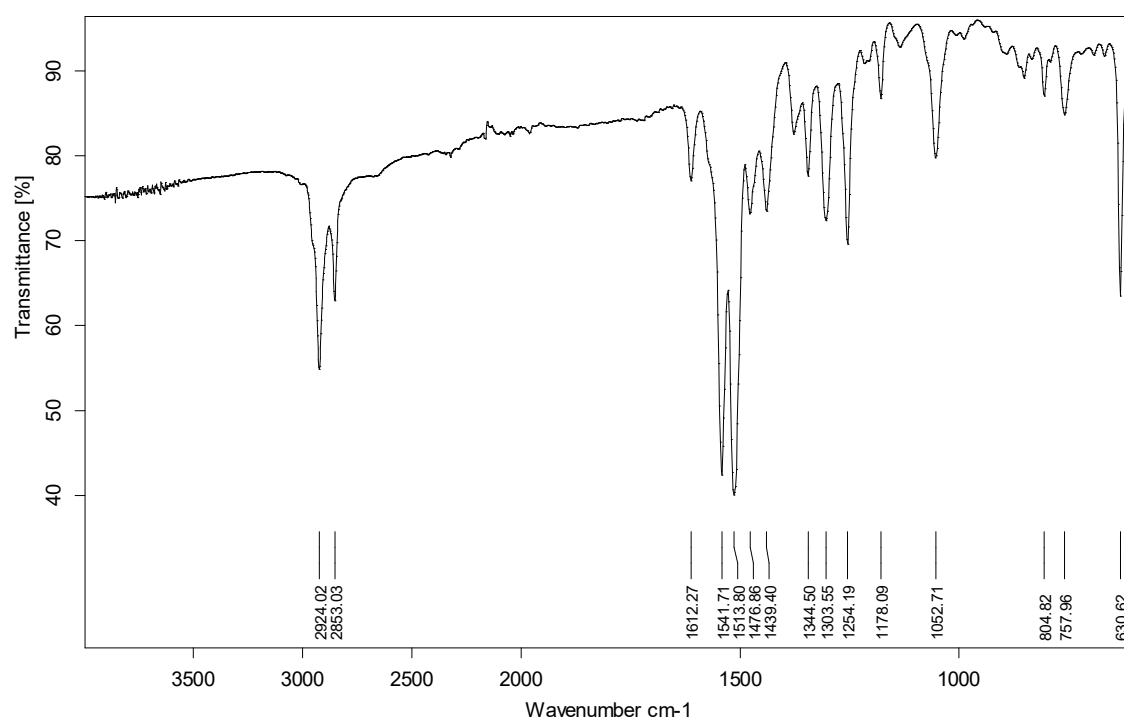
ESI-MS, 64b



Experimental Part

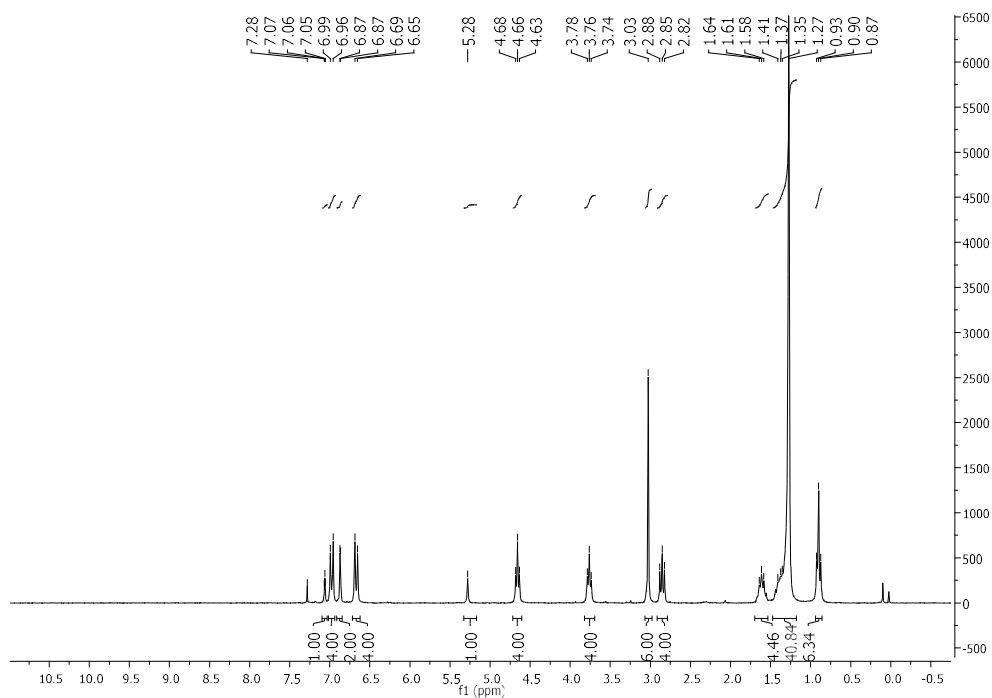


IR (ATR) ν (cm^{-1}), 65a

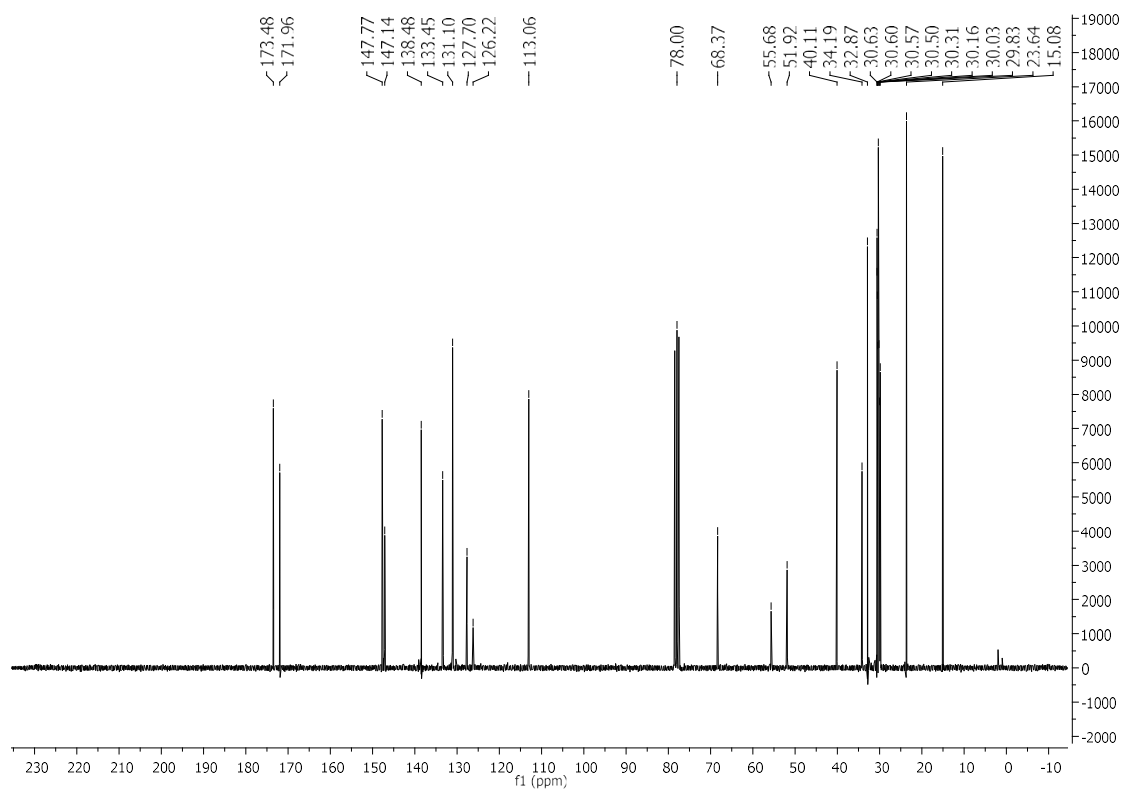


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), **65a**

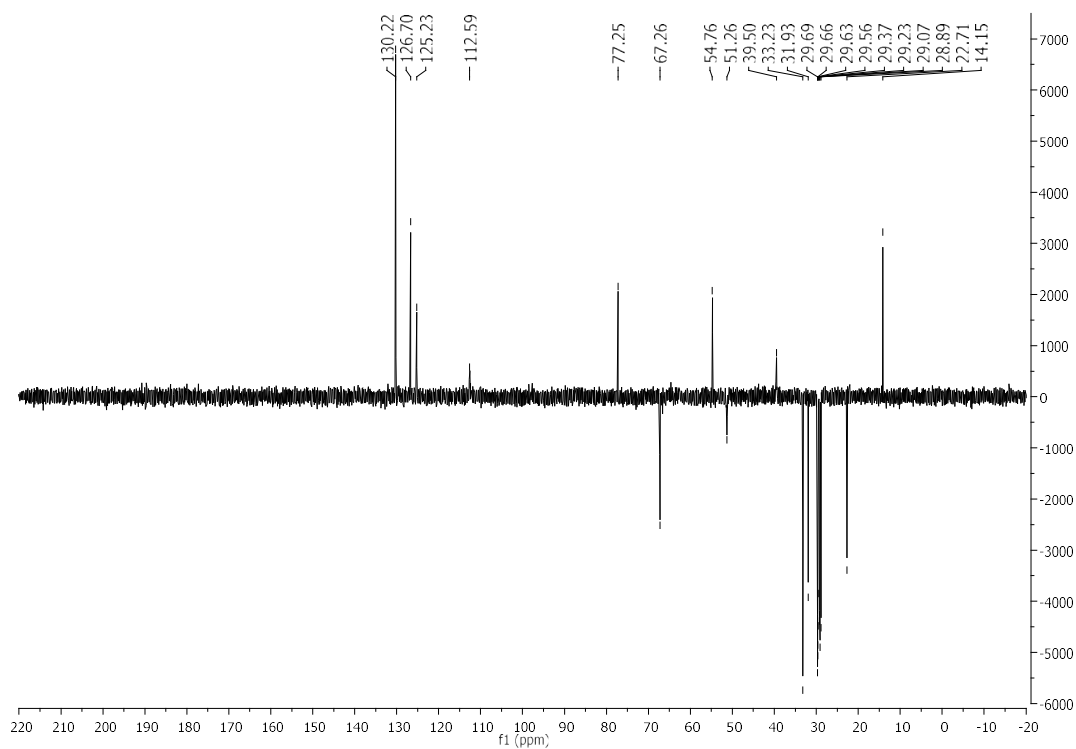


$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3), **65a**

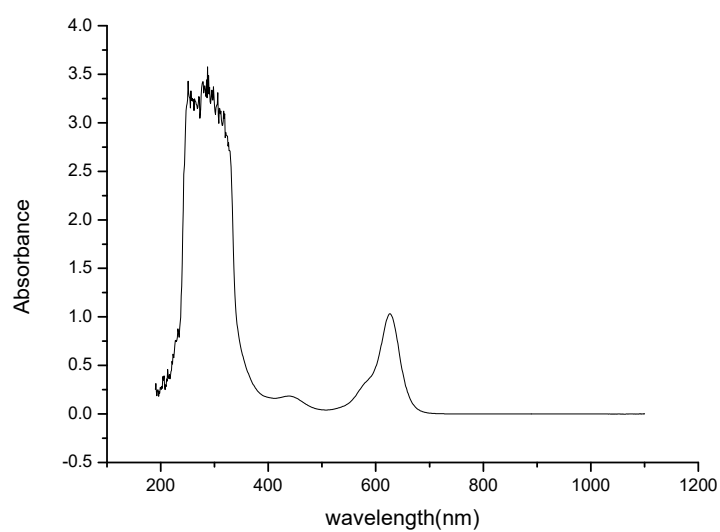


Experimental Part

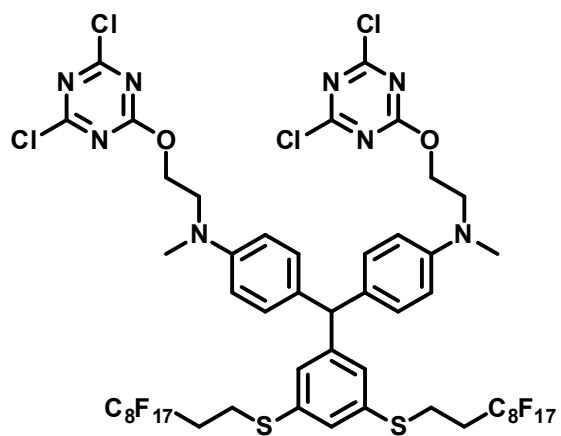
DEPT (91 MHz, CDCl₃), 65a



UV-Vis (CHCl₃) λ (nm), 65a

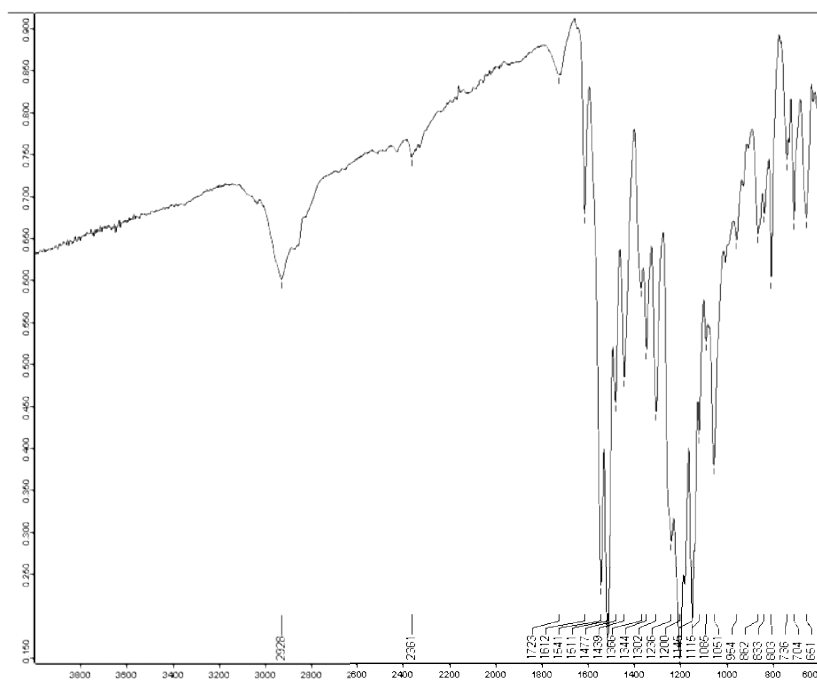


Experimental Part



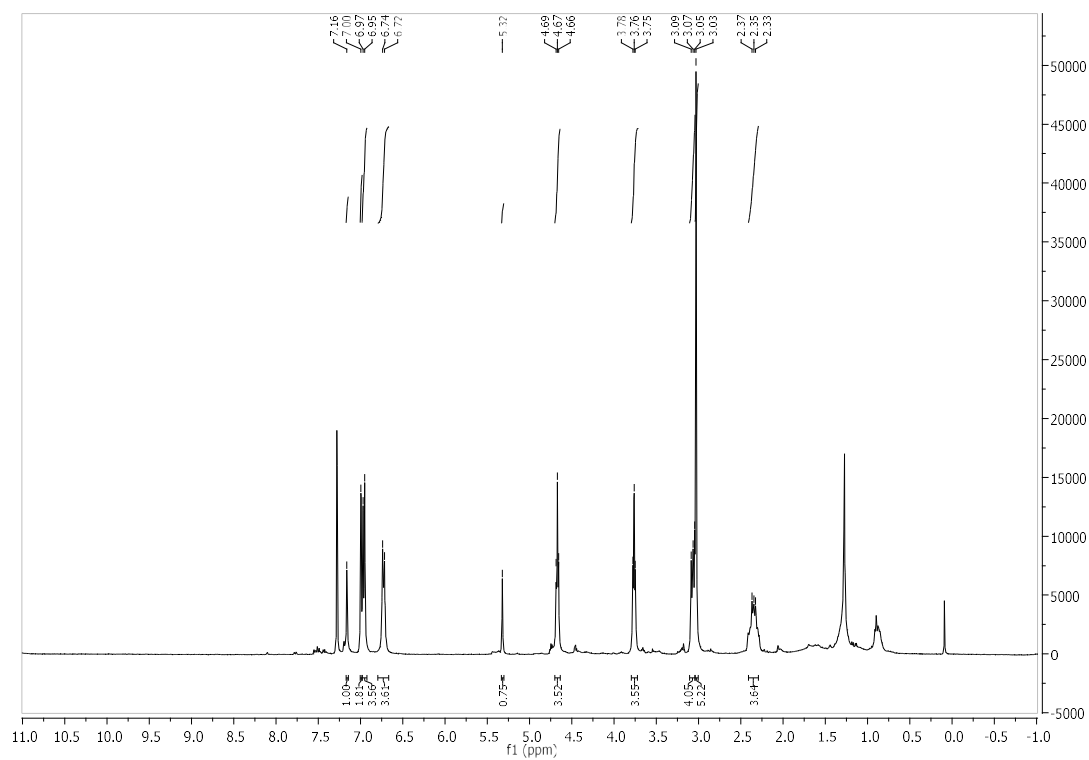
65b

IR (ATR) ν (cm^{-1}), 65b

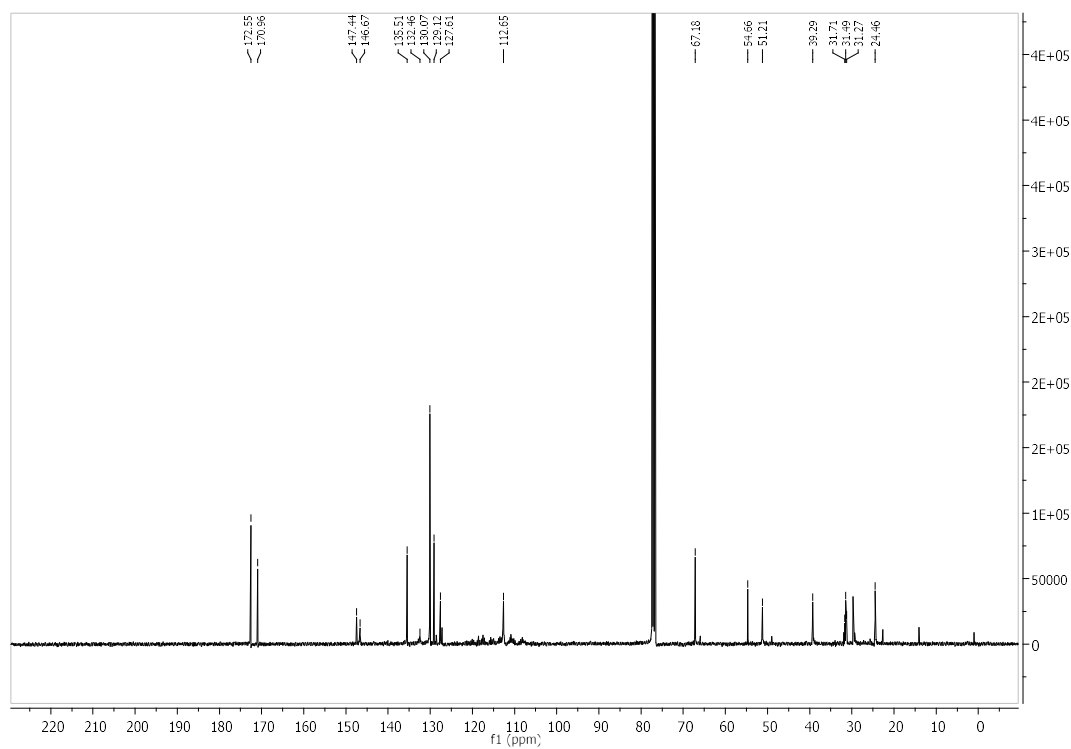


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), **65b**

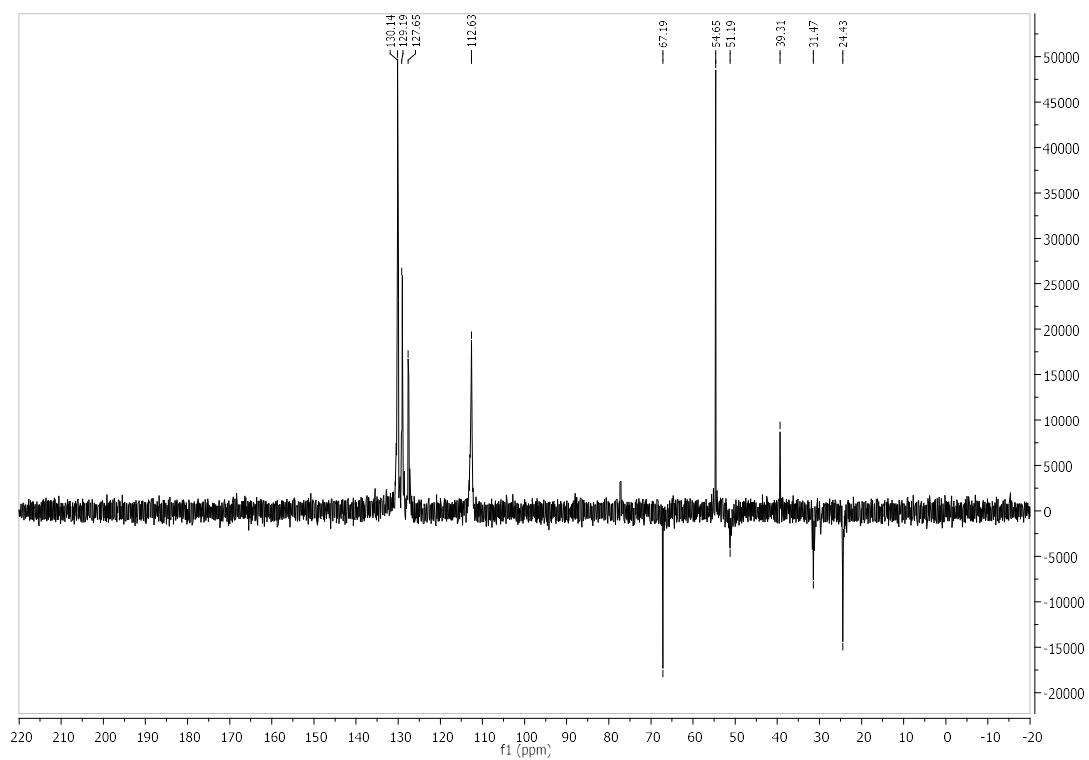


$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), **65b**

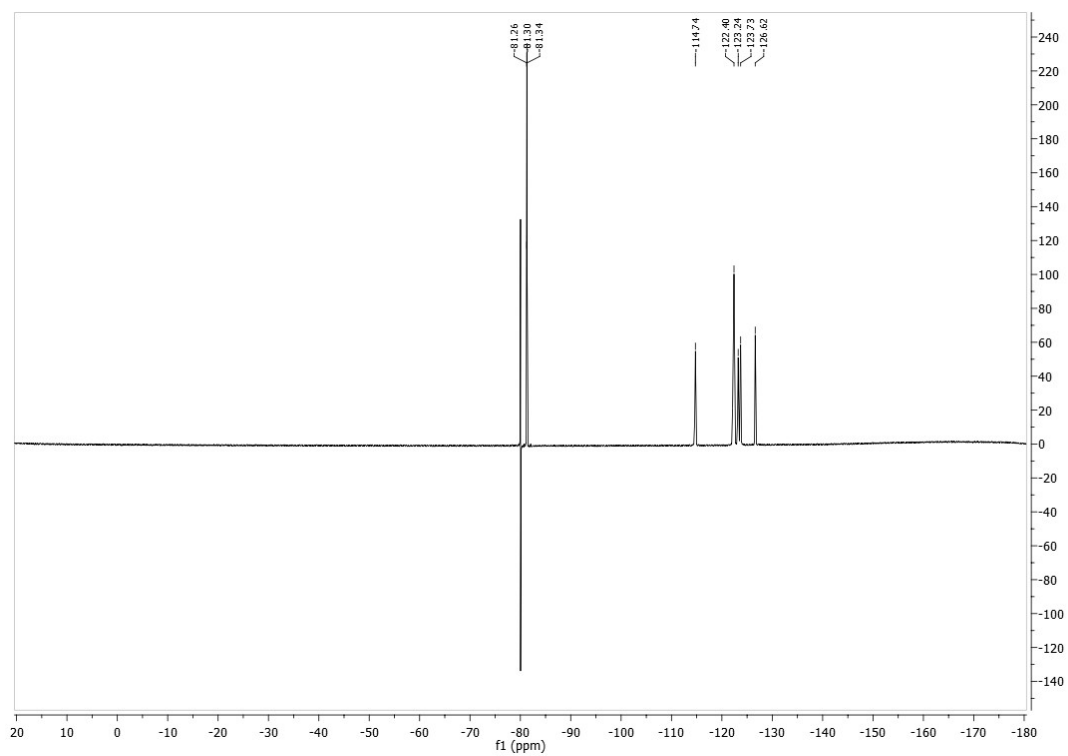


Experimental Part

DEPT (91 MHz, CDCl₃), **65b**

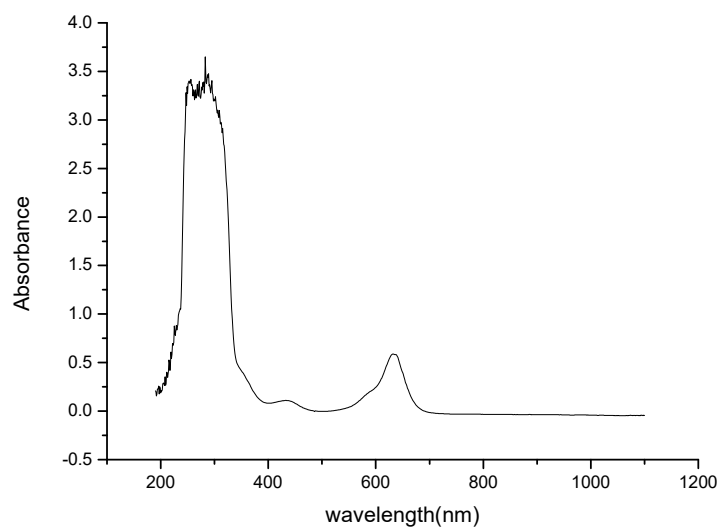


¹⁹F-NMR (235 MHz CDCl₃), **65b**

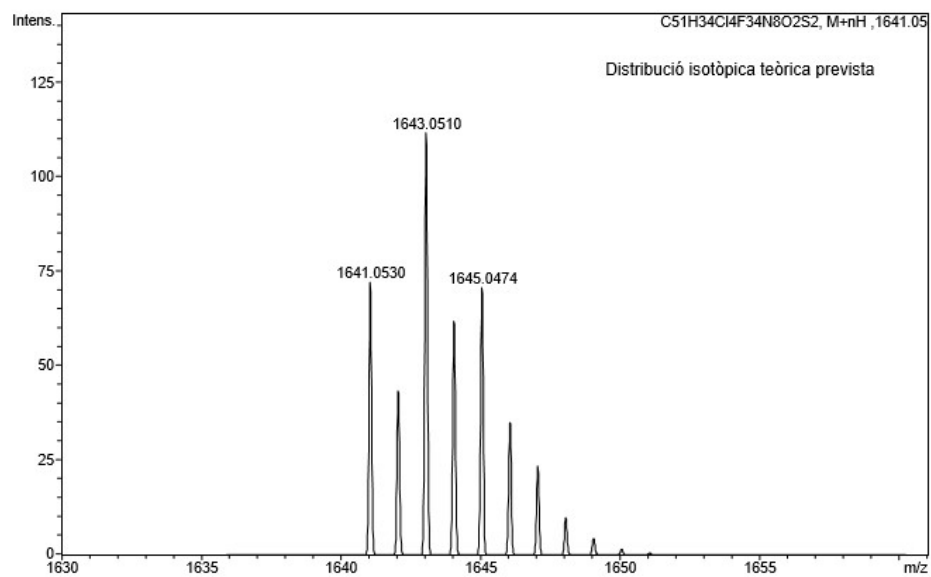


Experimental Part

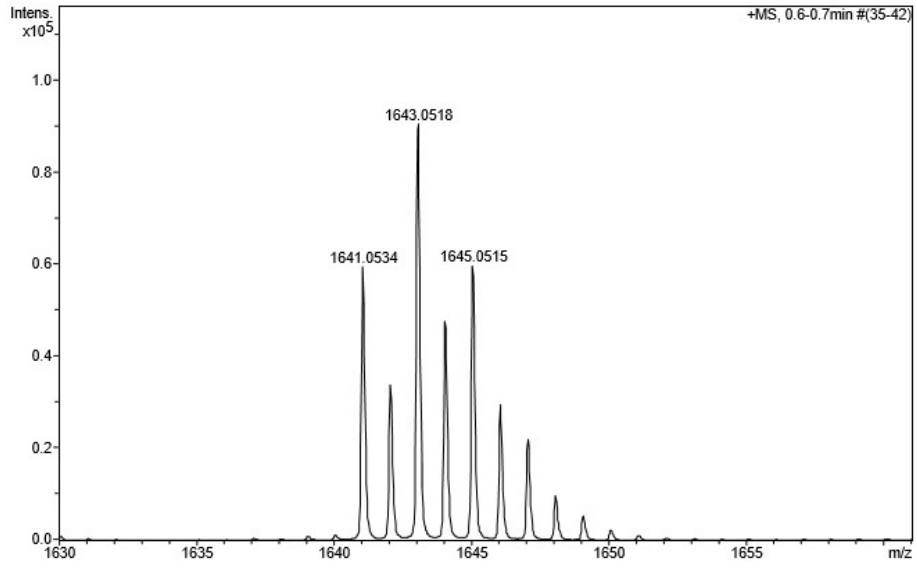
UV-Vis (CHCl_3) λ (nm), **65b**



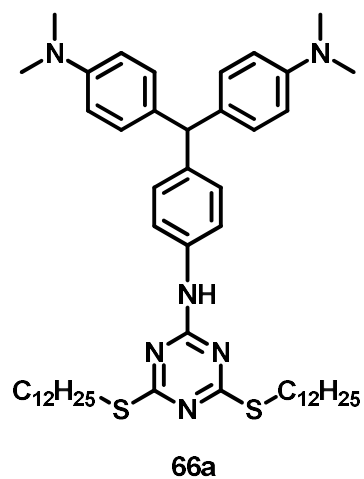
ESI-MS, **65b**



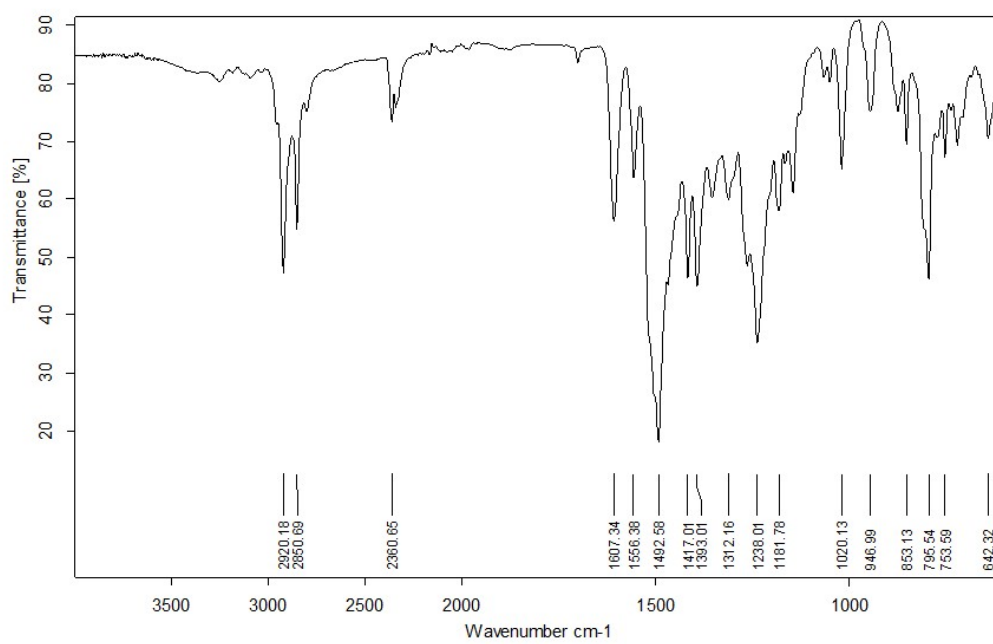
Experimental Part



Experimental Part

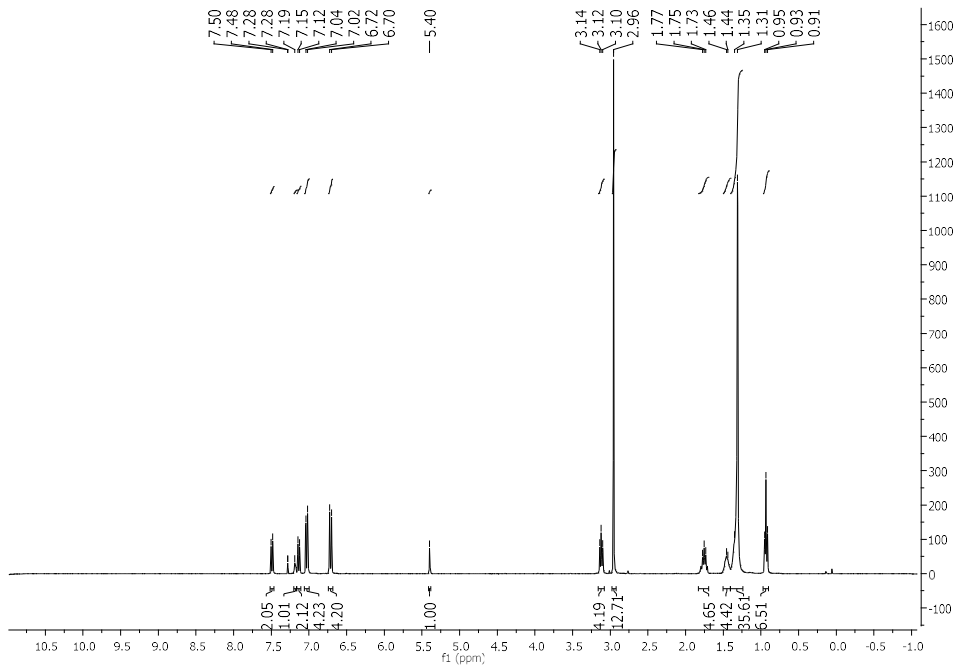


IR (ATR) ν (cm⁻¹), 66a

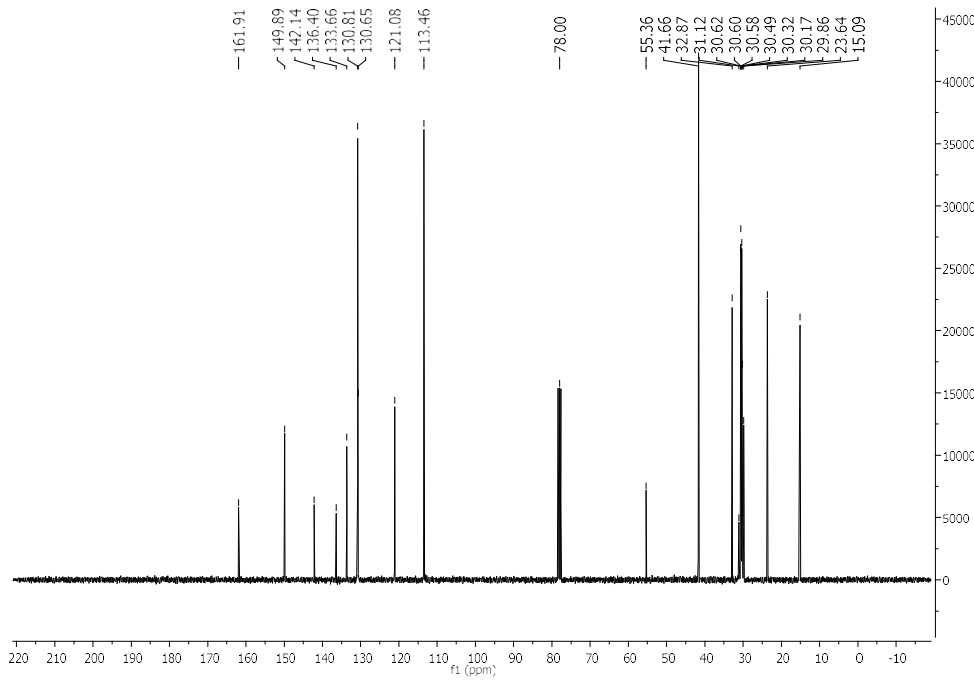


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz CDCl_3), **66a**

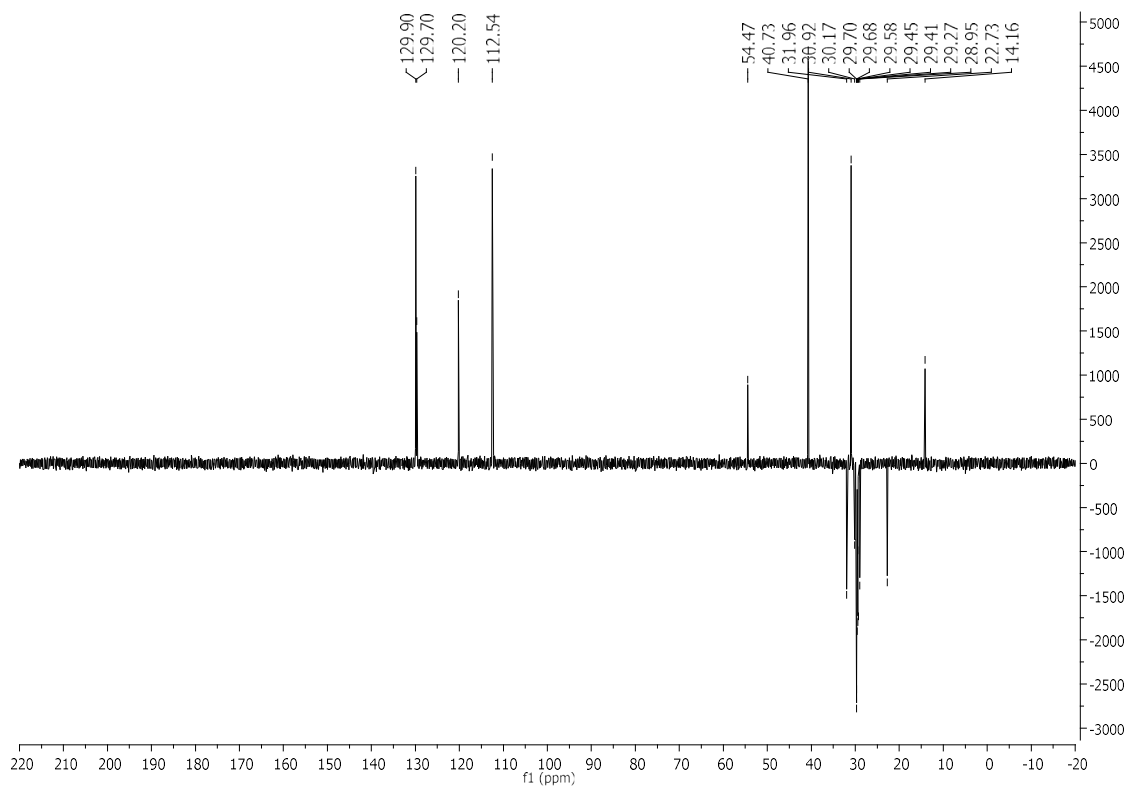


$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3), **66a**

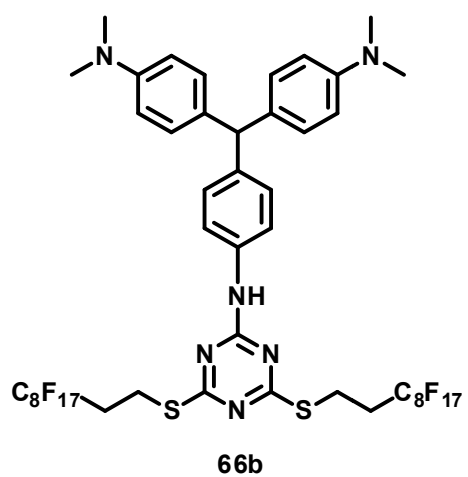


Experimental Part

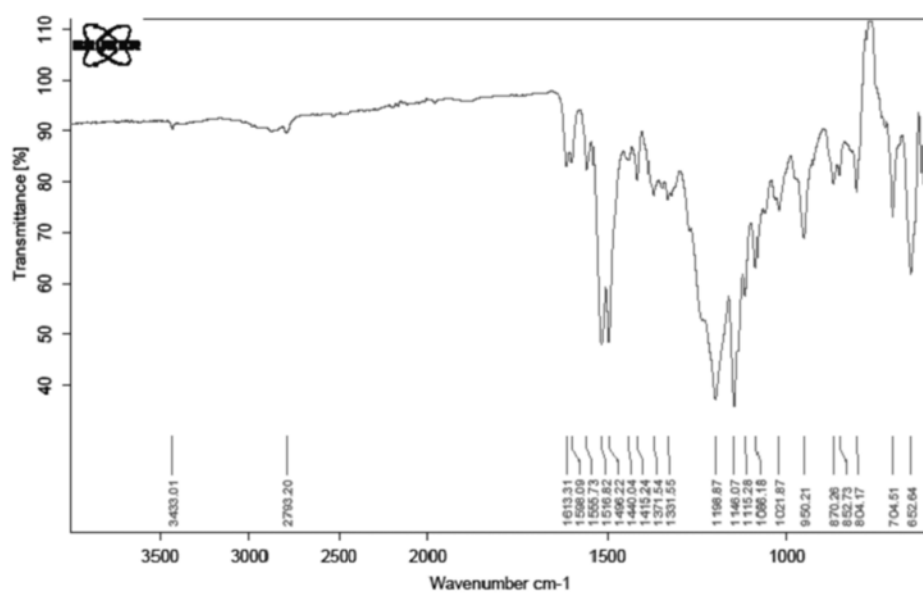
DEPT (91 MHz, CDCl₃), **66a**



Experimental Part

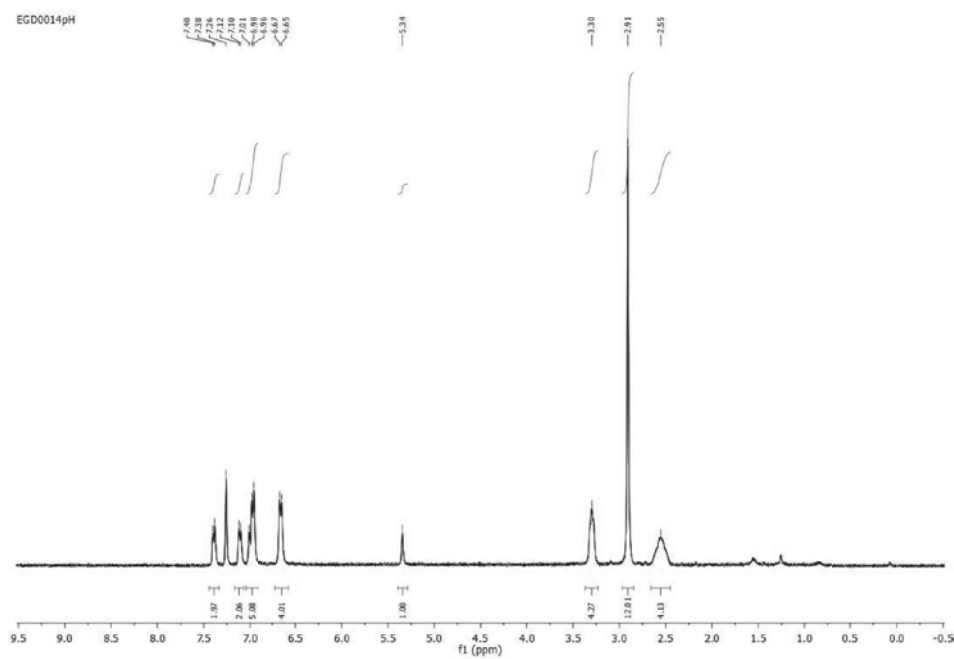


IR (ATR) ν (cm^{-1}), **66b**

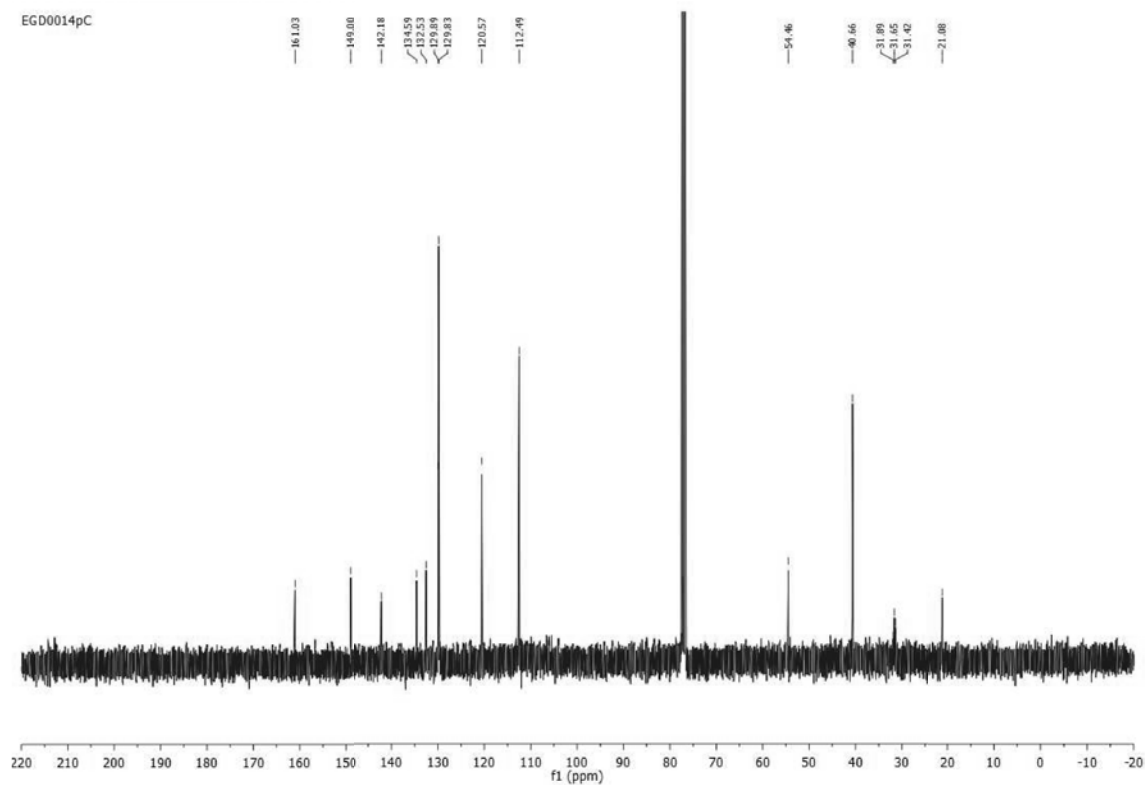


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3), **66b**

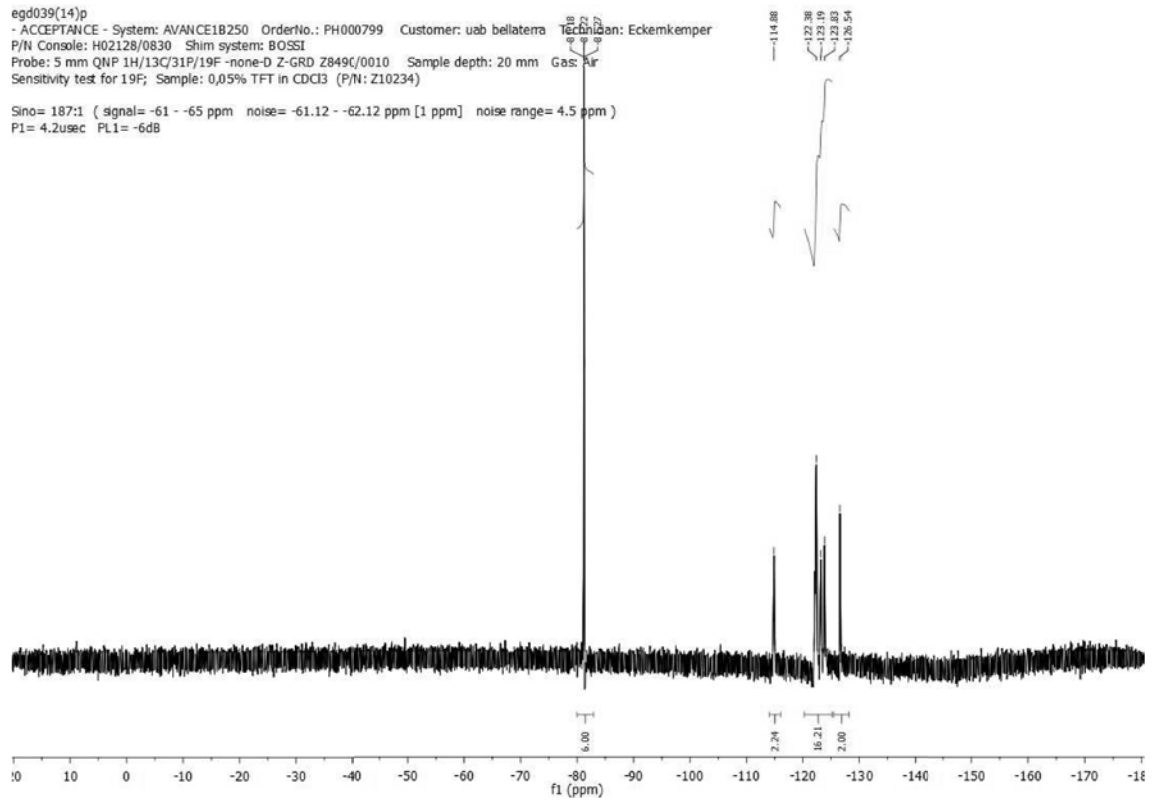


$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3), **66b**

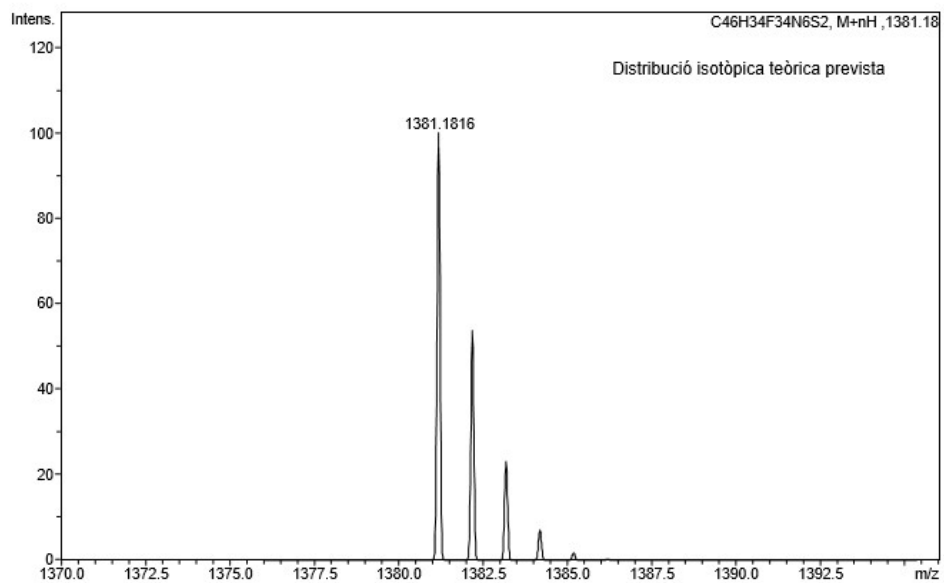


Experimental Part

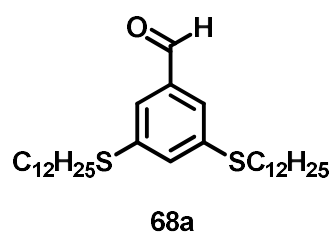
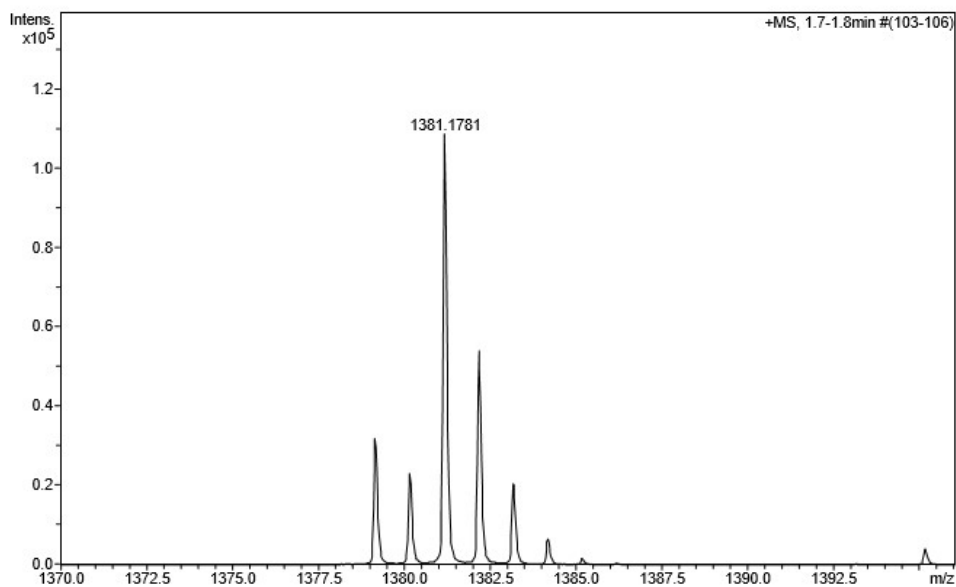
^{19}F -NMR ^1H decoupled (235 MHz, CDCl_3), **66b**



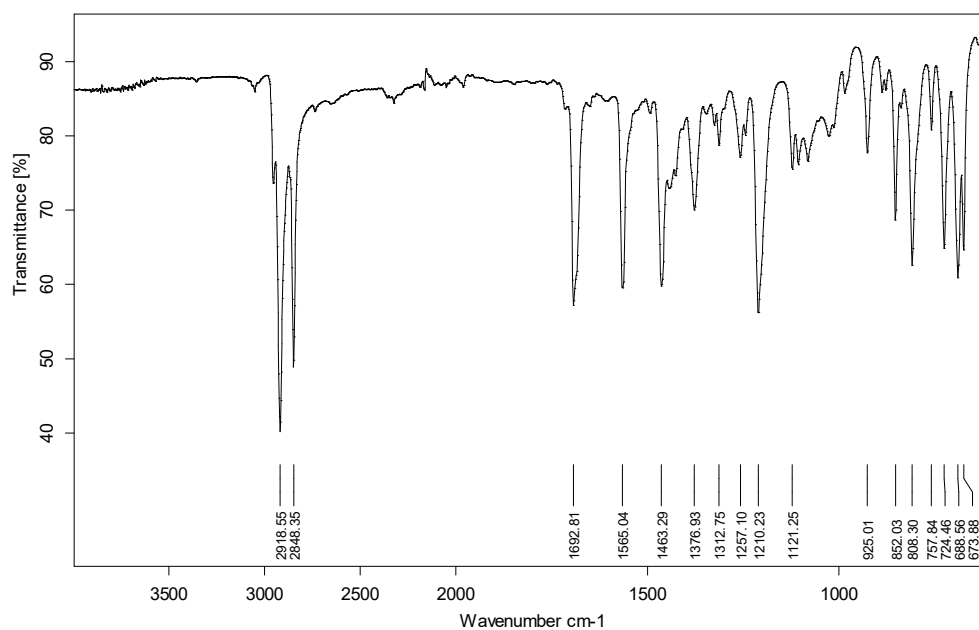
ESI-MS, **66b**



Experimental Part

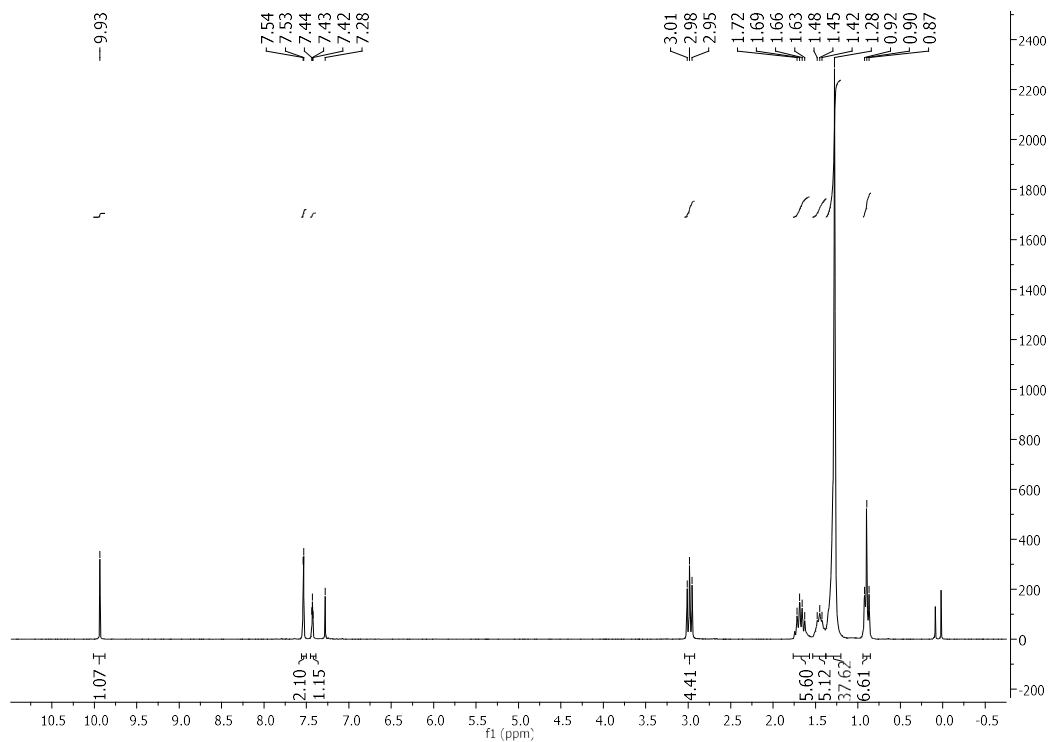


IR (ATR) ν (cm^{-1}), **68a**

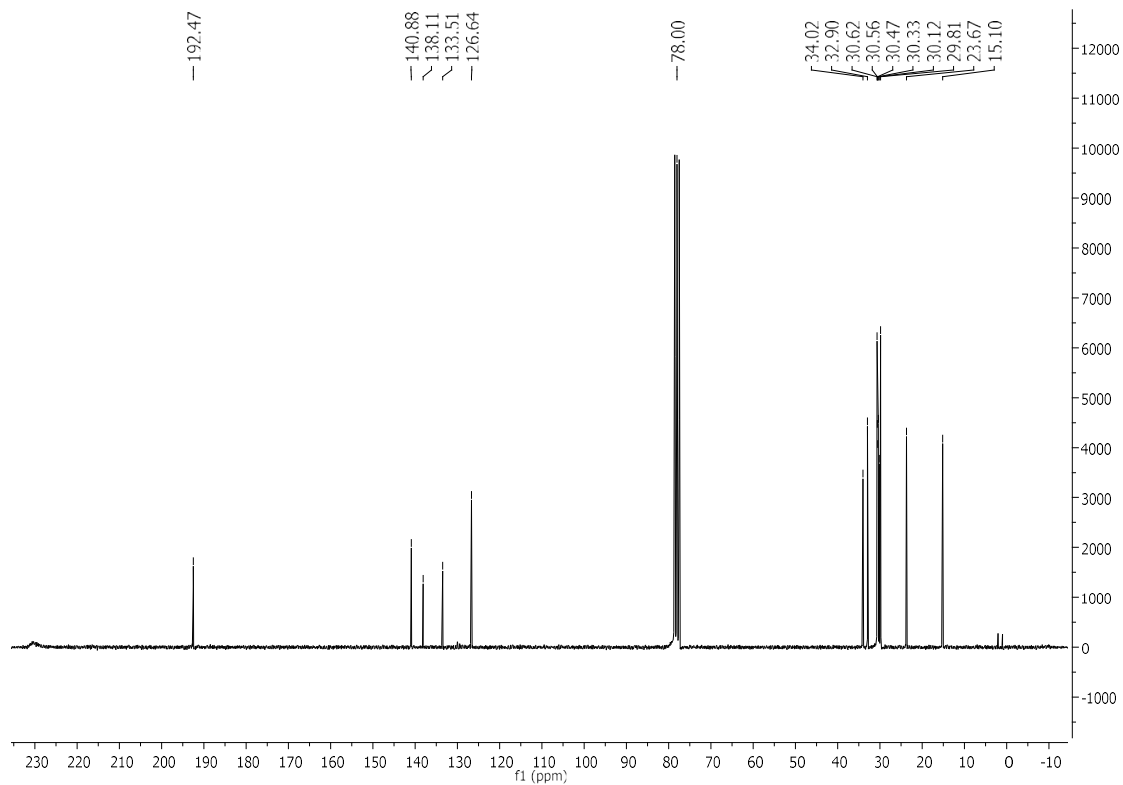


Experimental Part

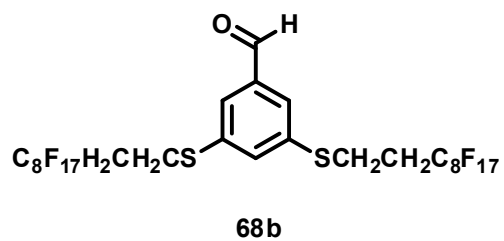
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), **68a**



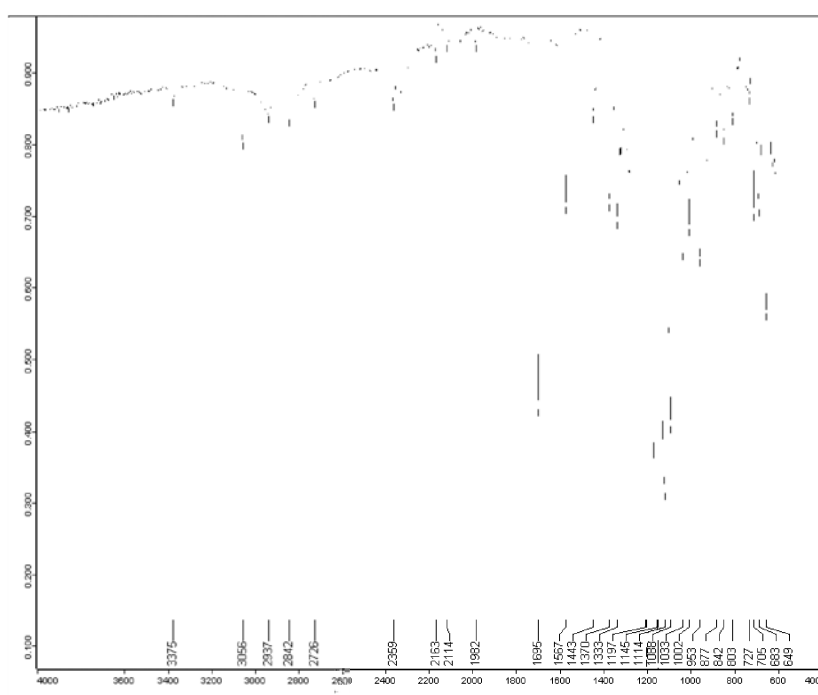
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz CDCl_3), **68a**



Experimental Part

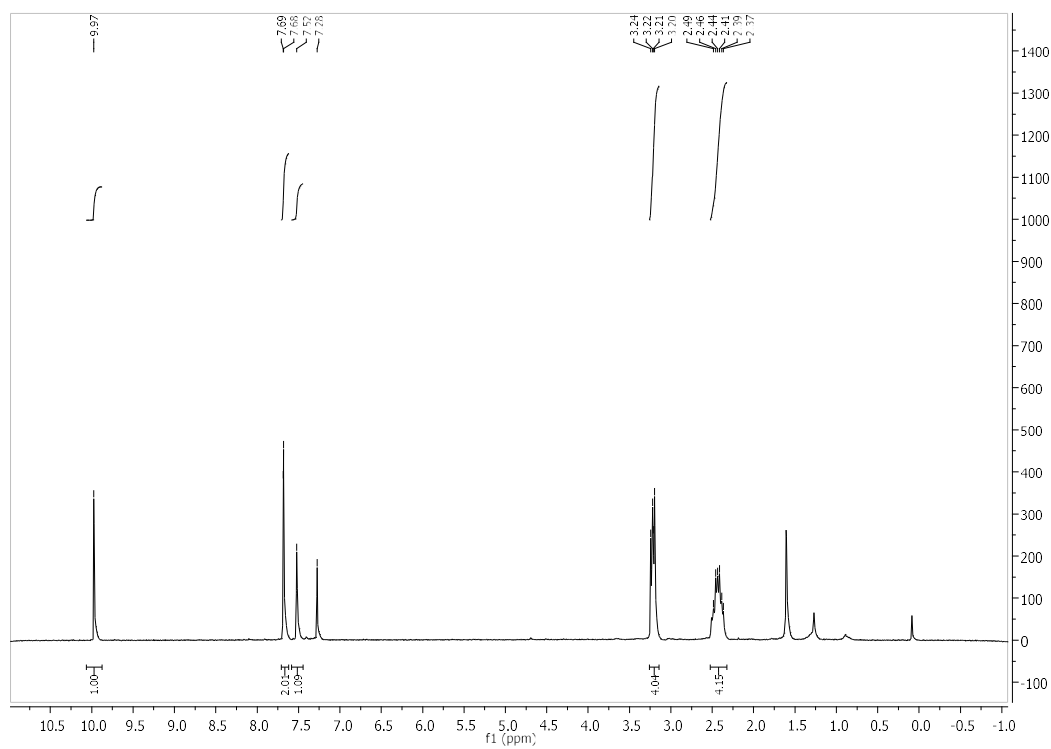


IR (ATR) ν (cm^{-1}), **68b**

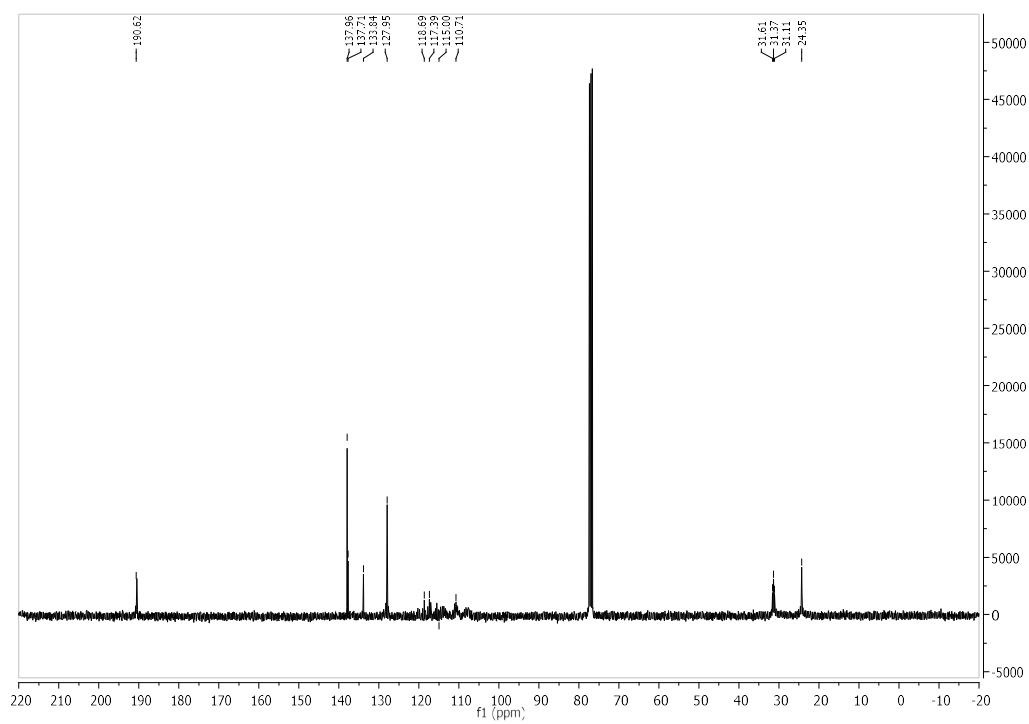


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3), **68b**

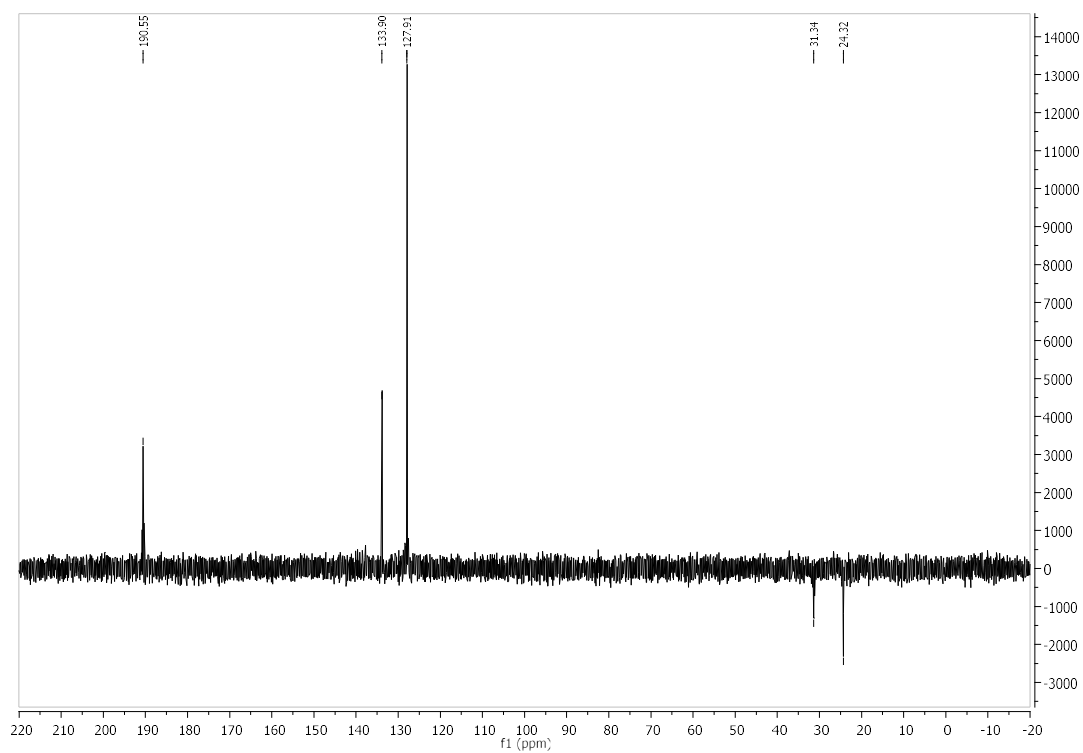


$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3), **68b**

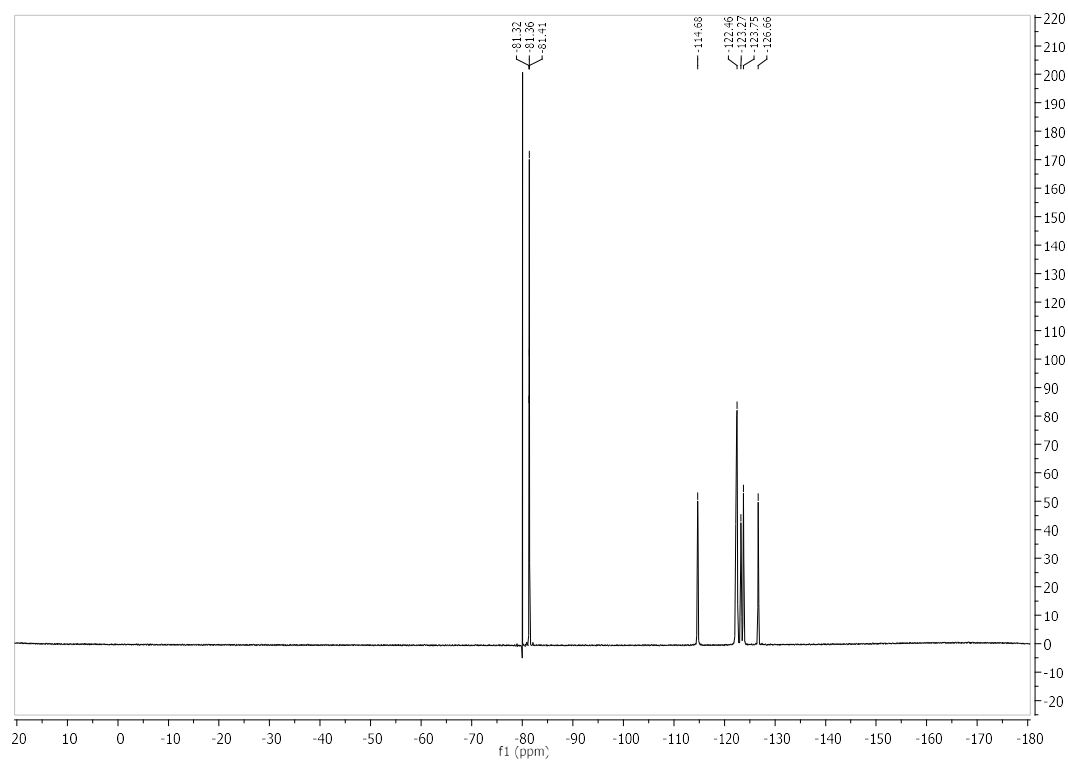


Experimental Part

DEPT (91 MHz, CDCl₃), **68b**

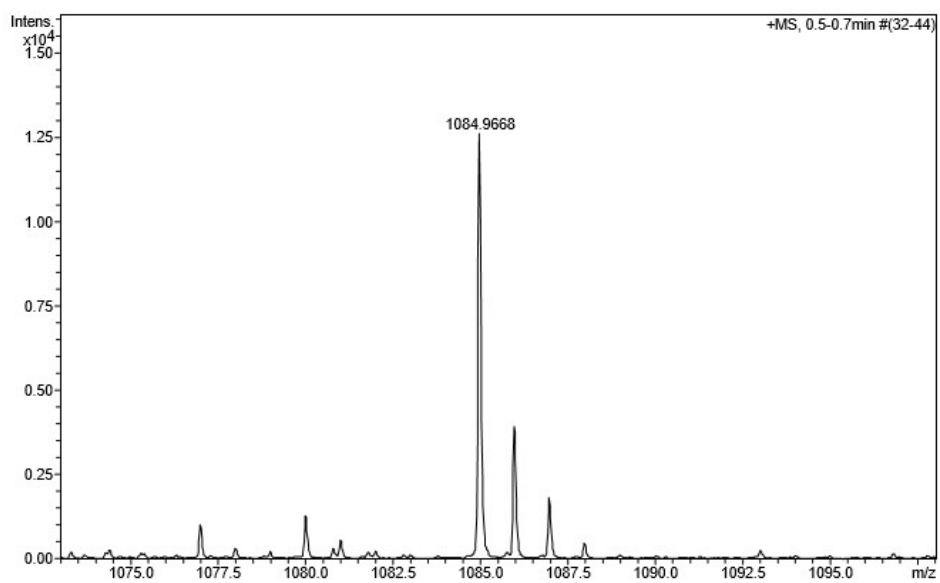
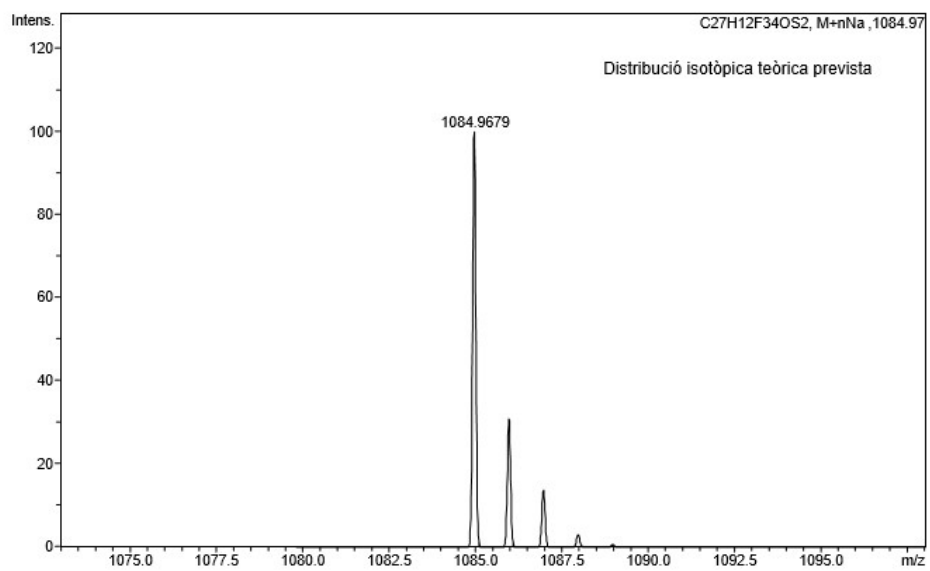


¹⁹F-NMR (235 MHz, CDCl₃), **68b**

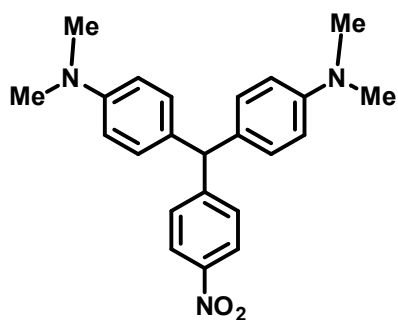


Experimental Part

ESI-MS, 68b

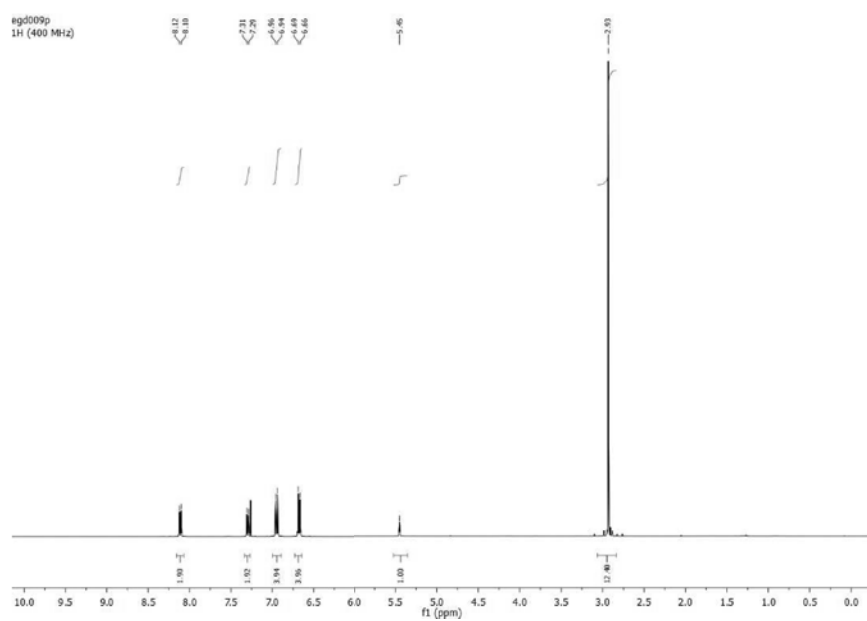


Experimental Part

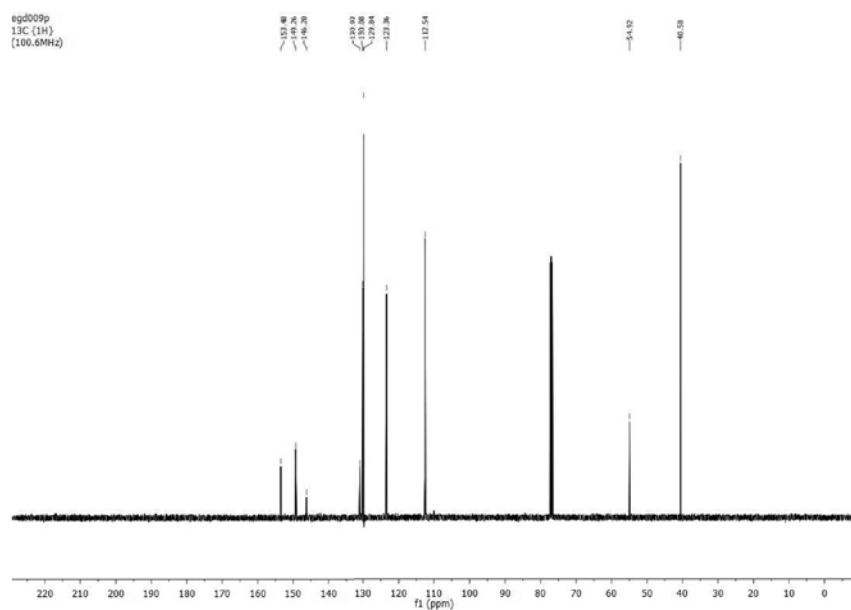


71

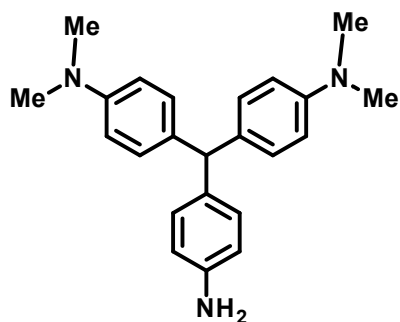
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), 71



¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃), 71

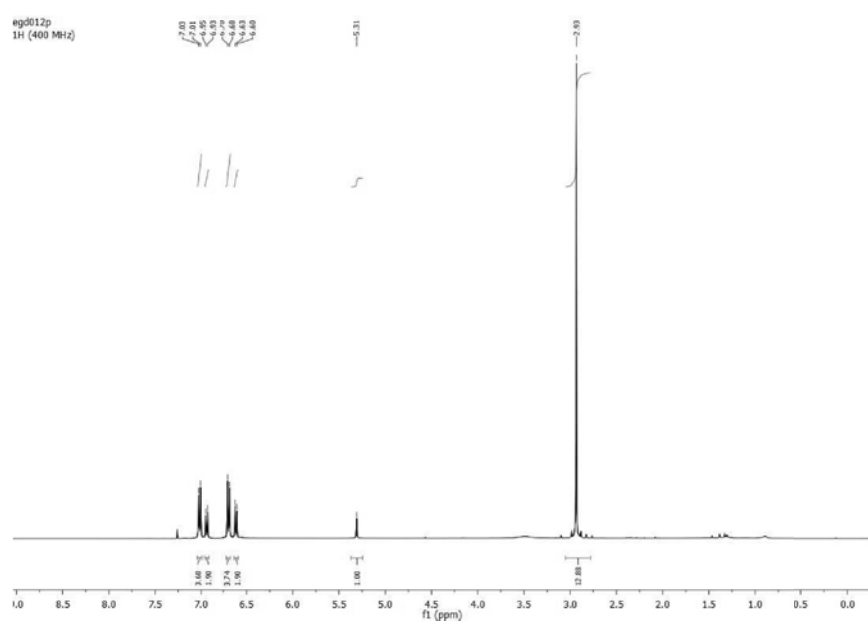


Experimental Part

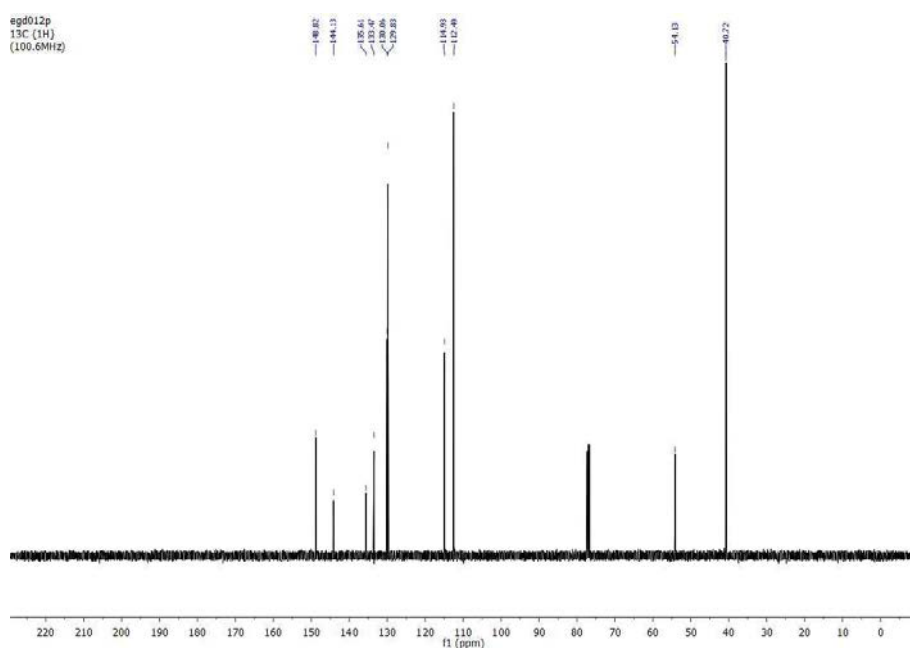


72

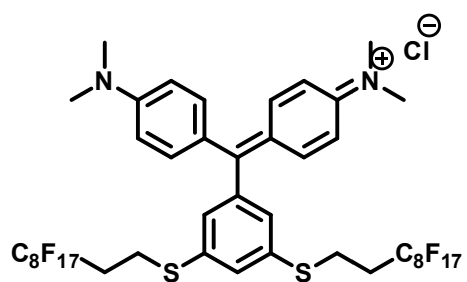
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), **72**



$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3), **72**

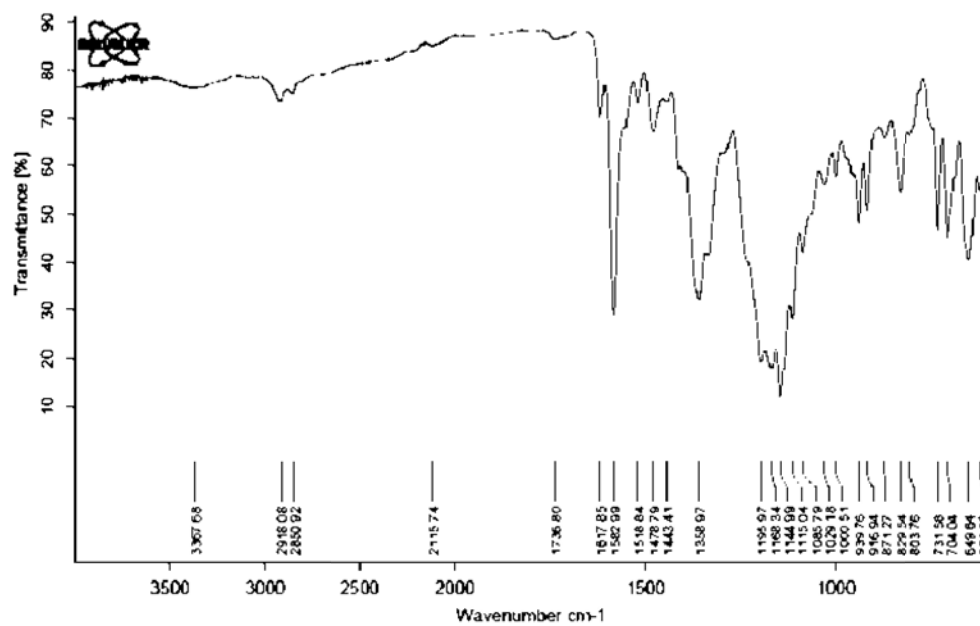


Experimental Part



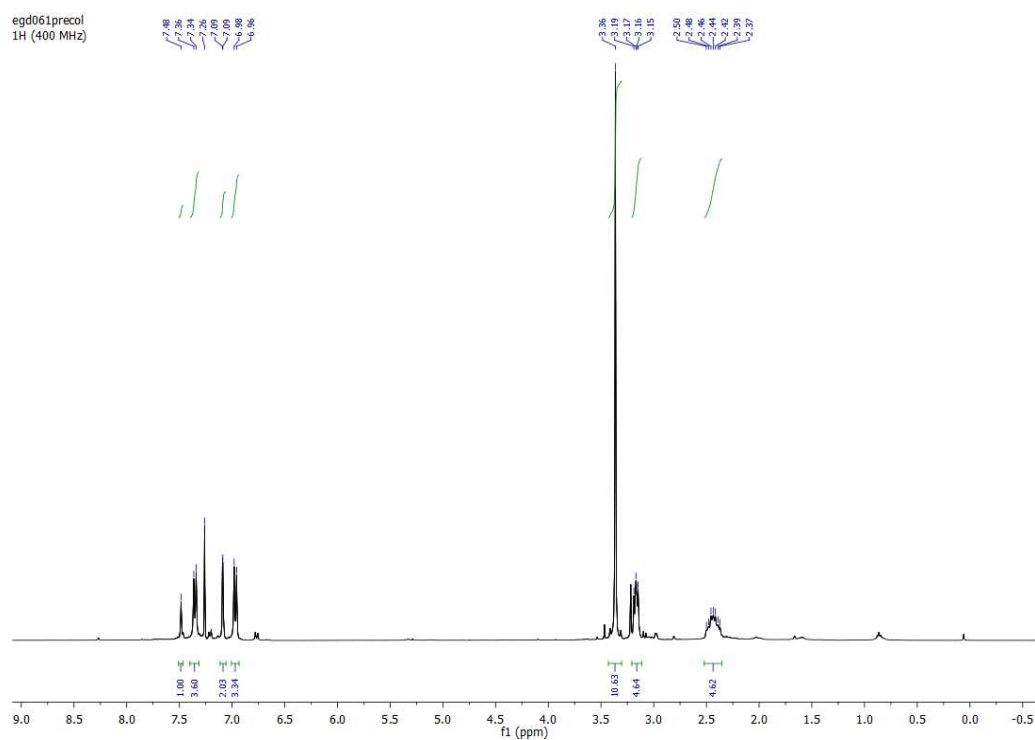
73

IR (ATR) ν (cm^{-1}), **73**

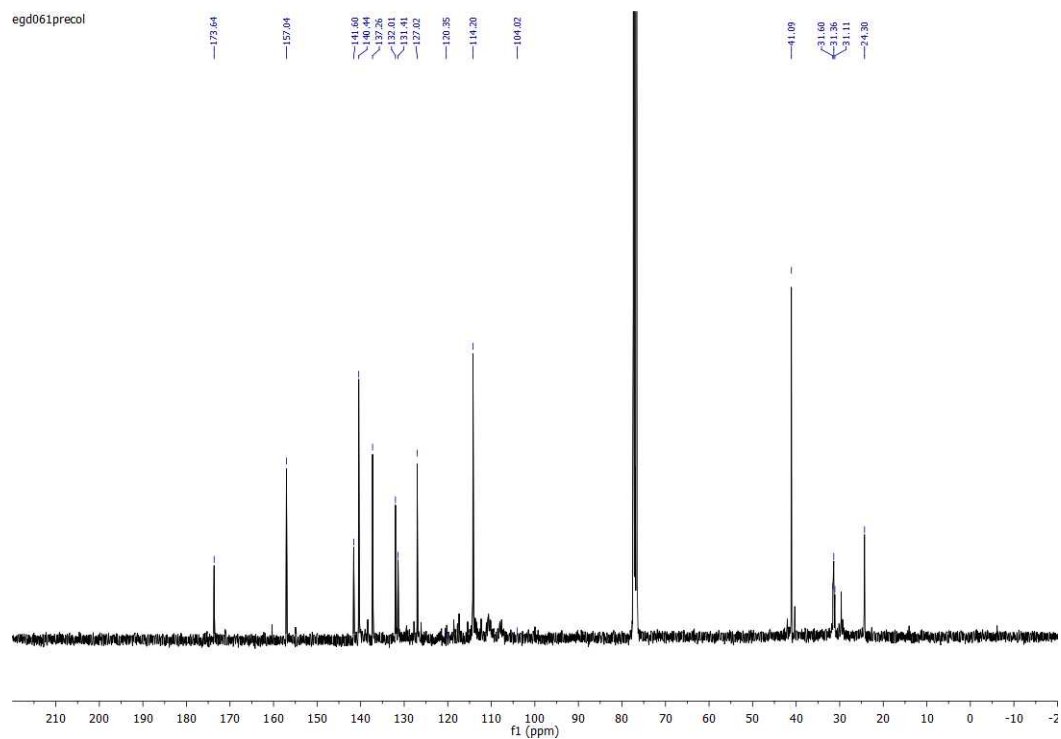


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), **73**



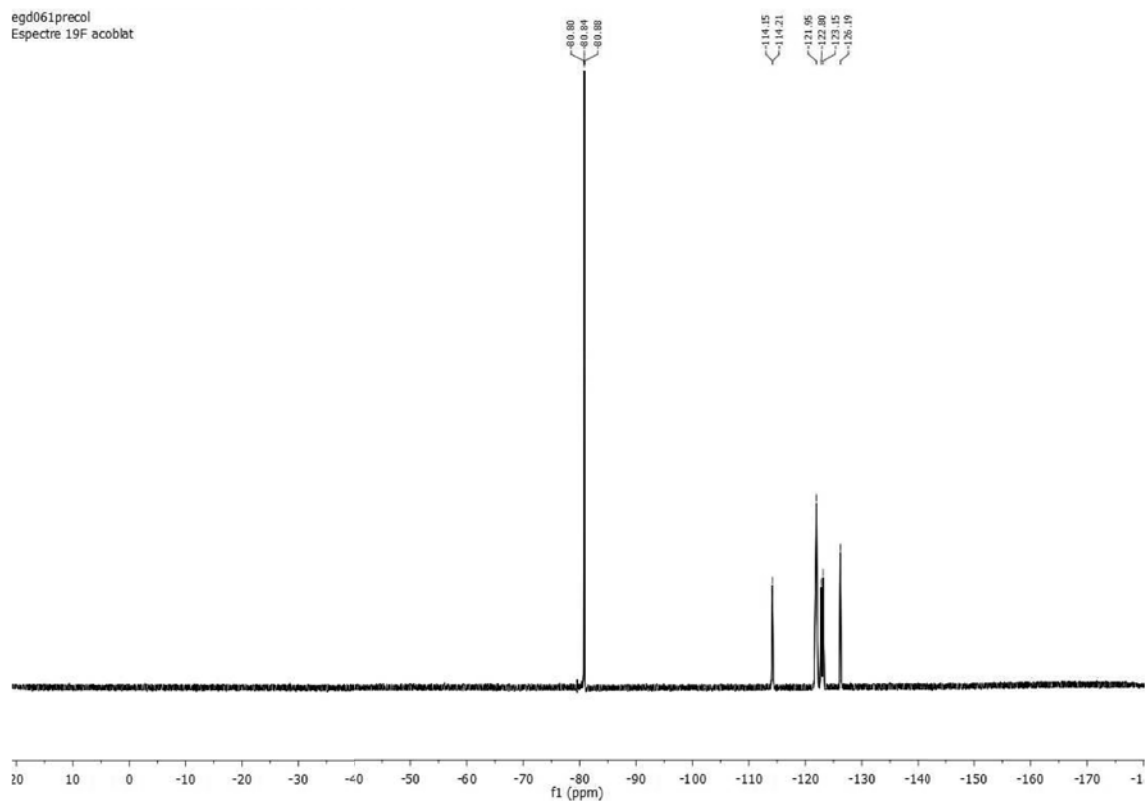
$^{13}\text{C-NMR}$ (91 MHz, CDCl_3), **73**



Experimental Part

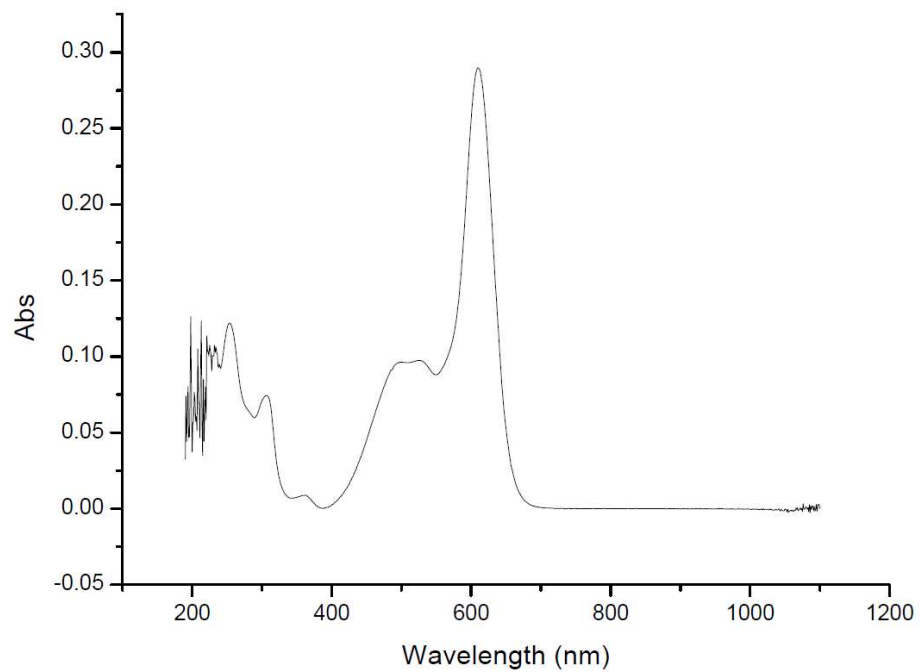
^{19}F -NMR (235 MHz, CDCl_3), **73**

egd061precol
Espectre 19F acoblat



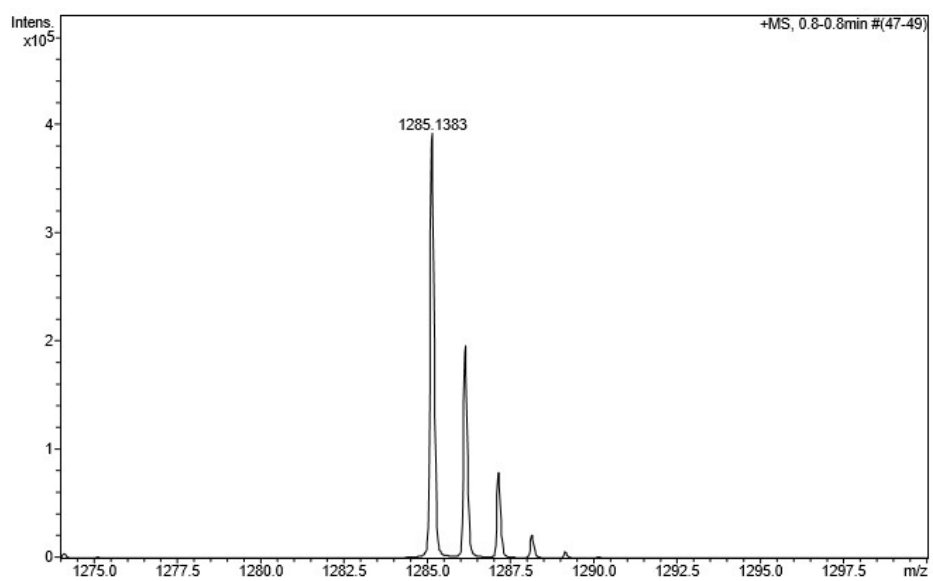
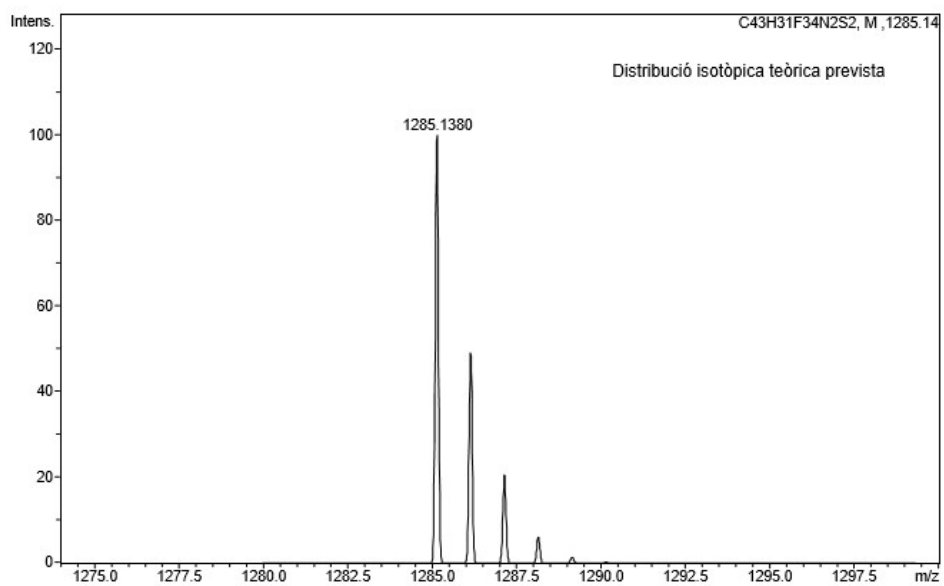
4

UV-Vis (CHCl_3) λ (nm), **73**

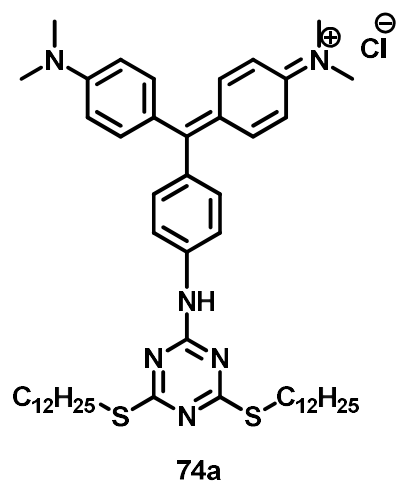


Experimental Part

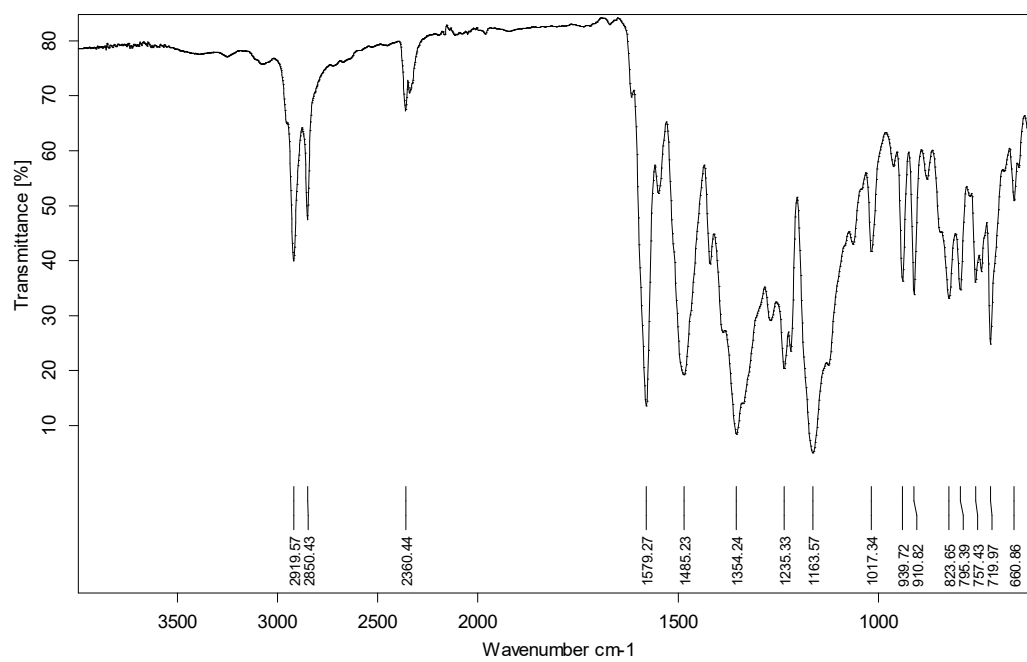
ESI-MS, 73



Experimental Part

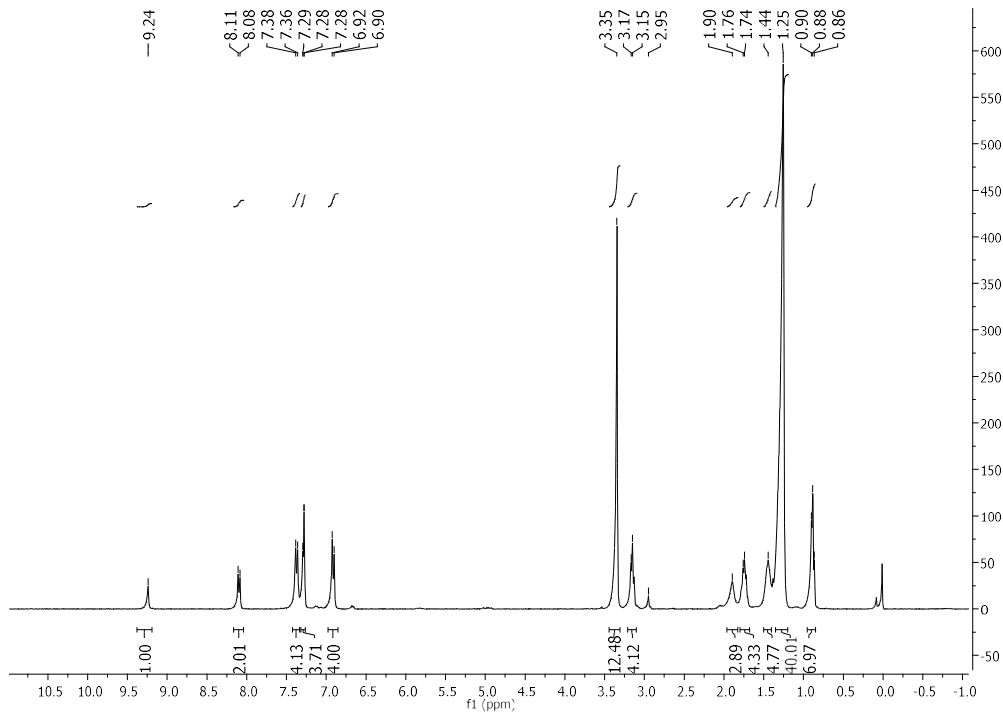


IR (ATR) ν (cm⁻¹), **74a**

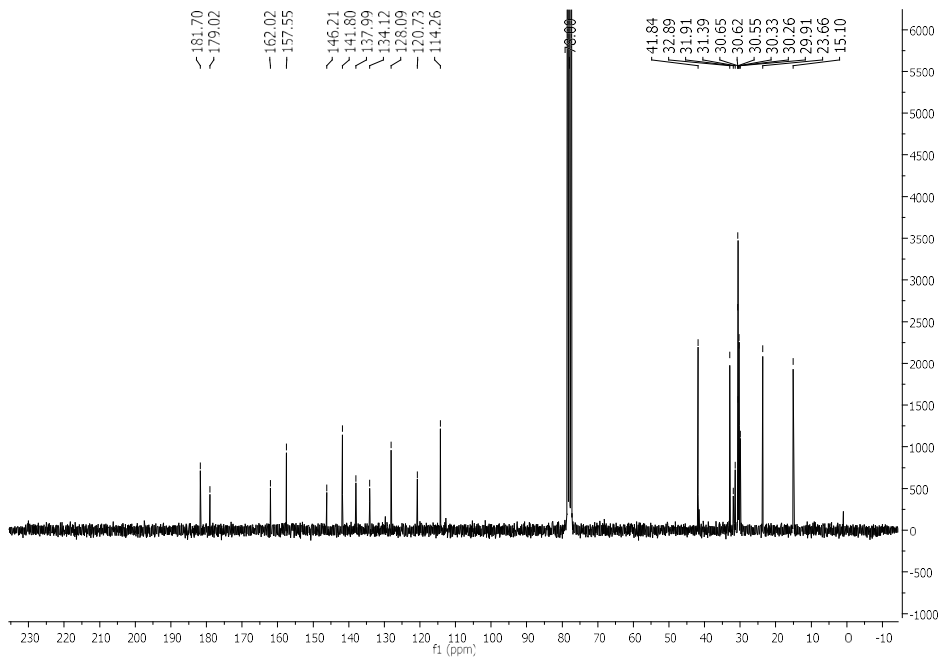


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3), **74a**

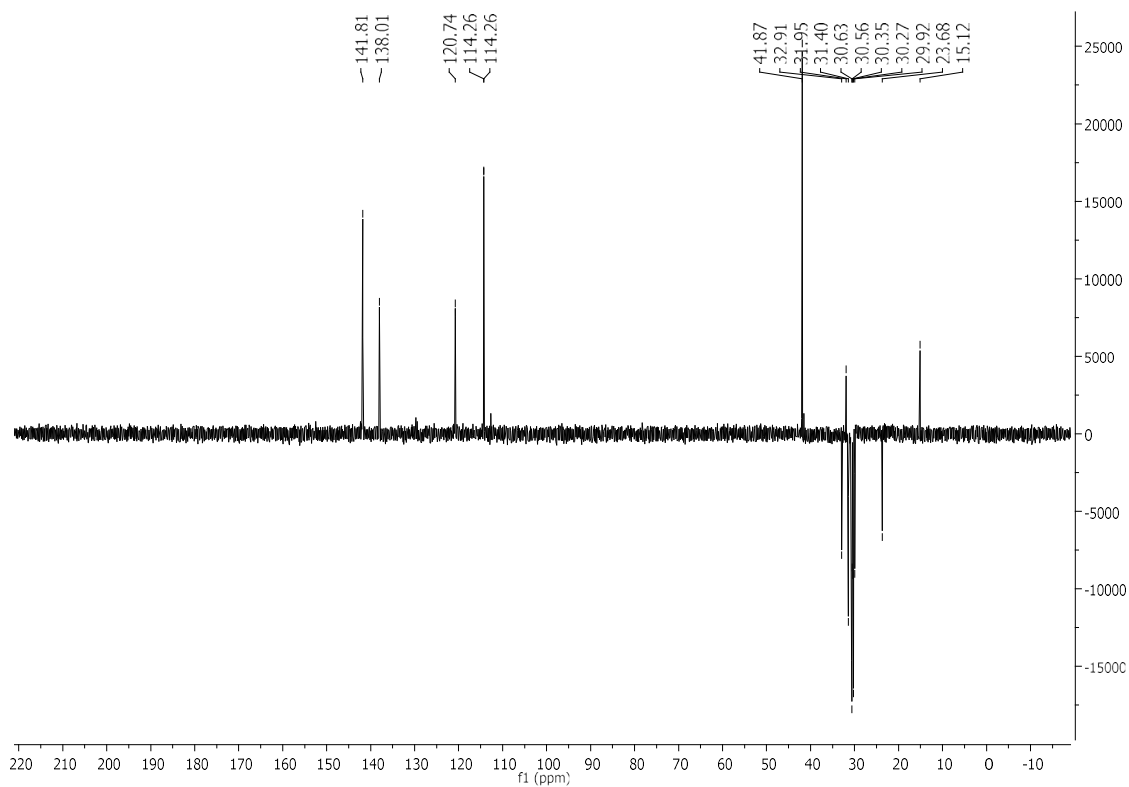


$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3), **74a**

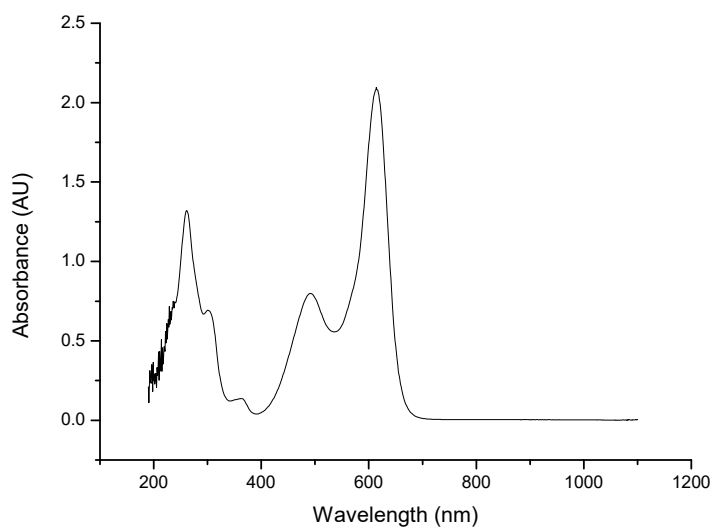


DEPT (91 MHz, CDCl_3), **74a**

Experimental Part

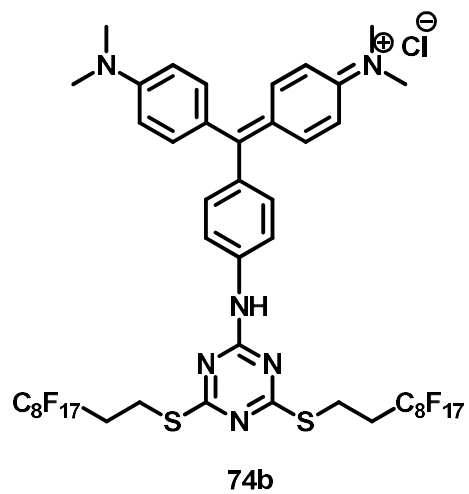
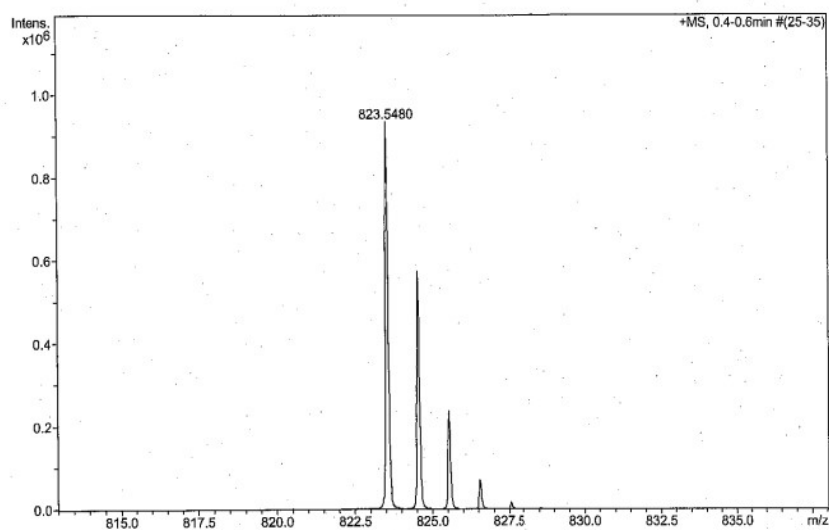


UV-Vis (CHCl₃) λ (nm), 74a



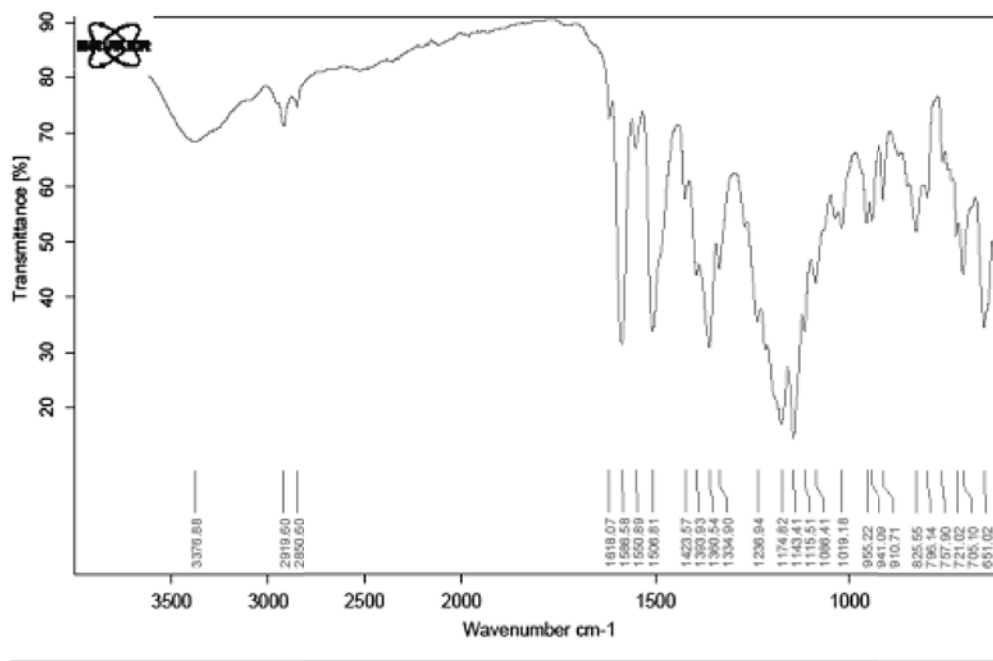
Experimental Part

ESI- MS, 74a

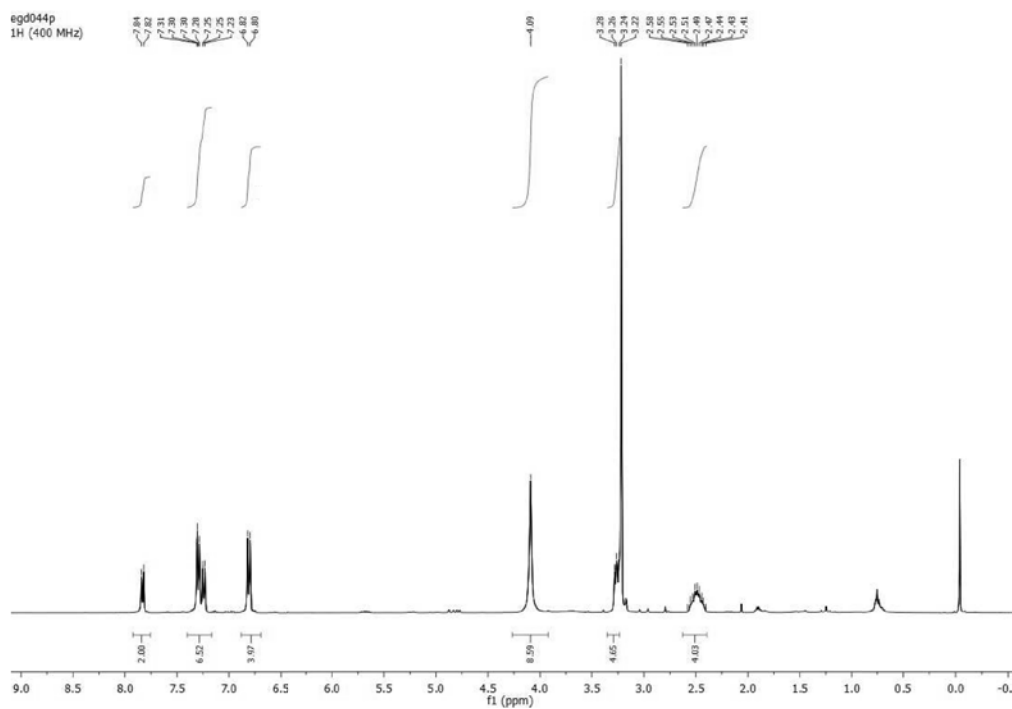


Experimental Part

IR (ATR) ν (cm^{-1}), **74b**

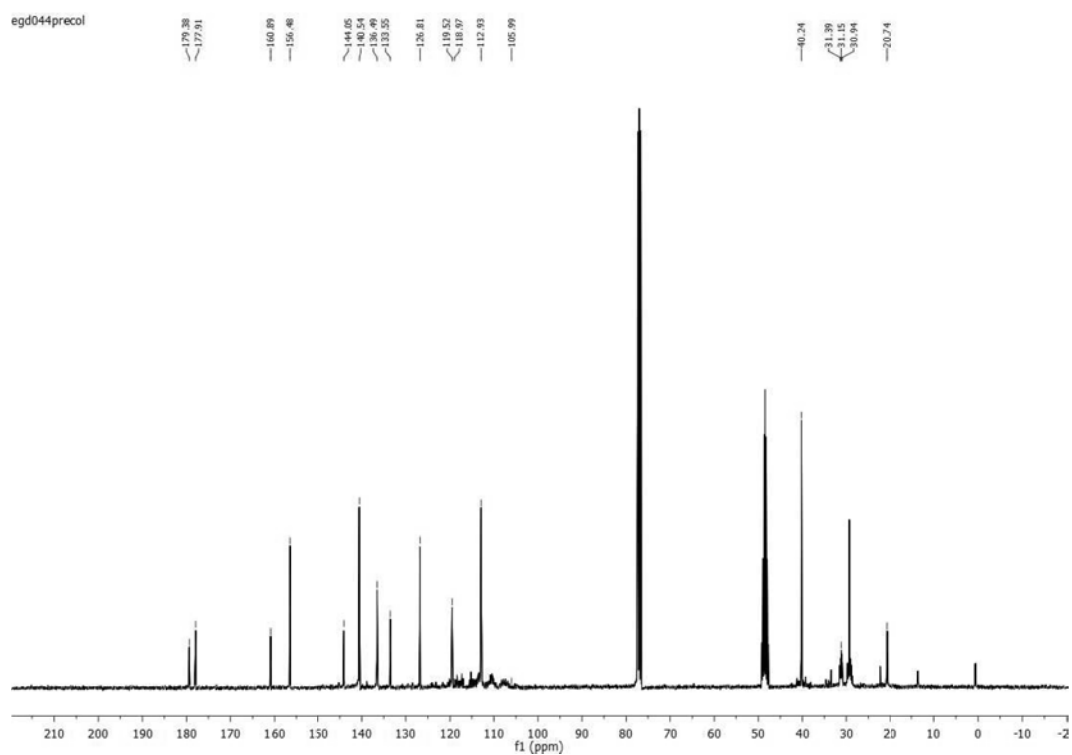


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 90:10), **74b**

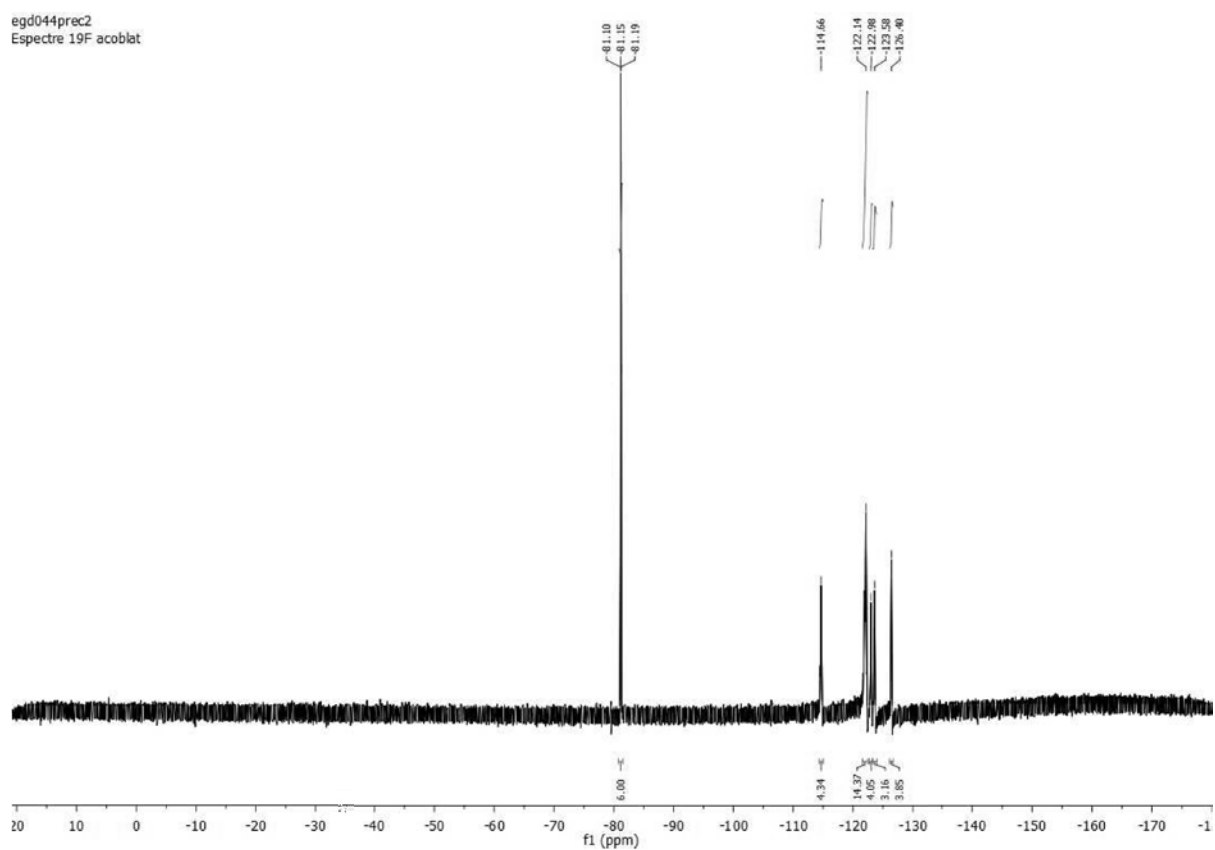


Experimental Part

^{13}C -NMR (91 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 90:10), **74b**

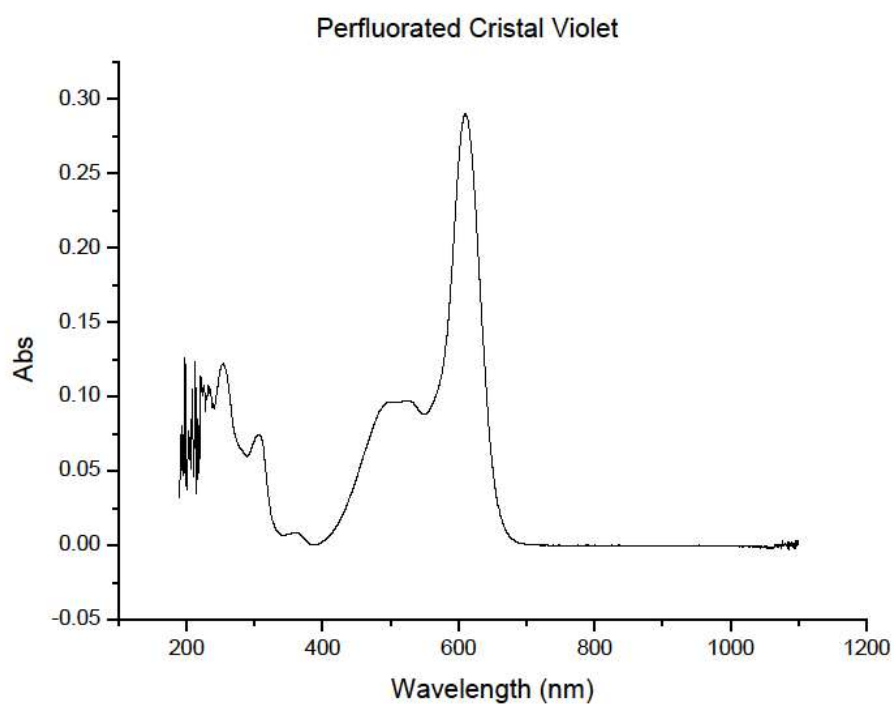


^{19}F -NMR (235 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 90:10), **74b**

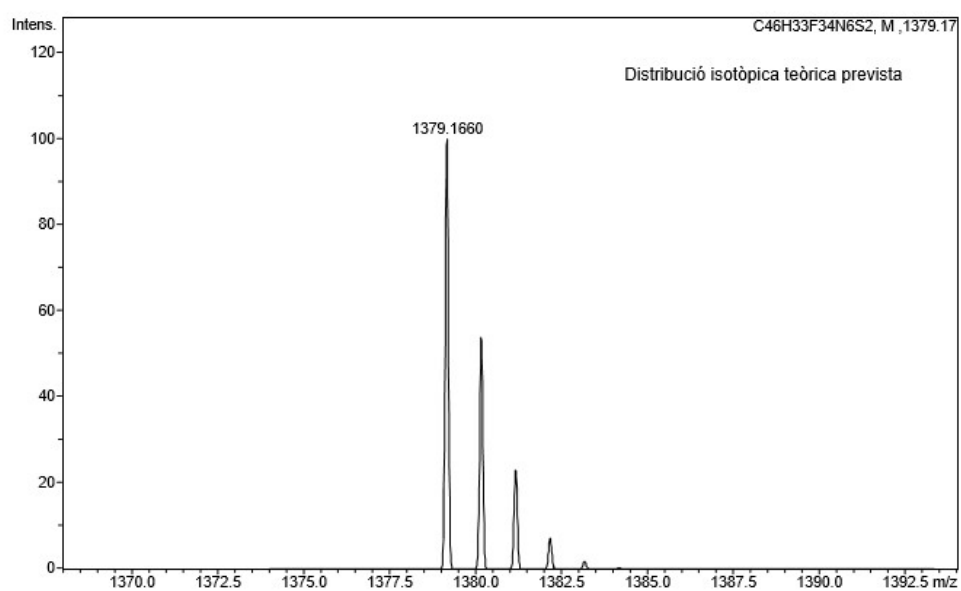


Experimental Part

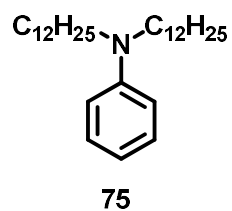
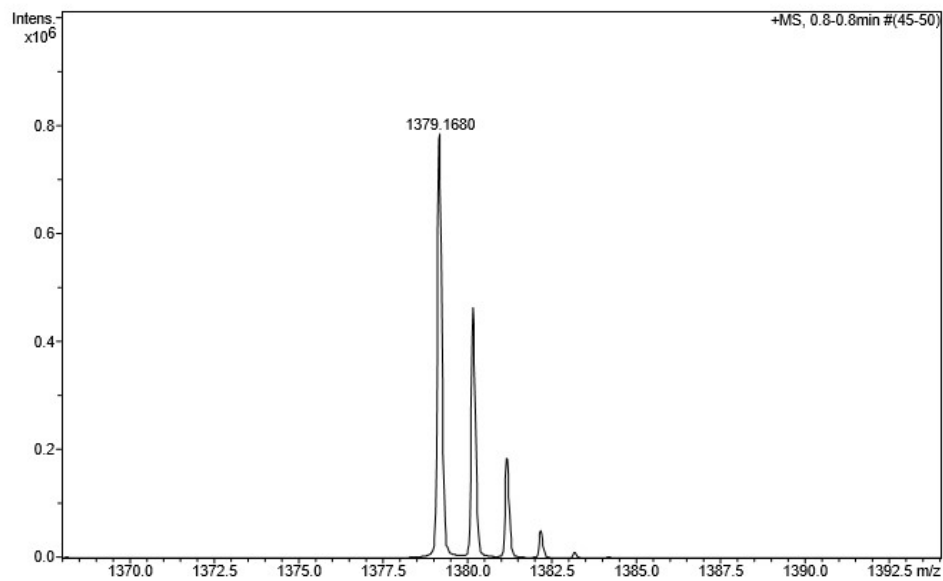
UV-Vis (CHCl_3) λ (nm), **74b**



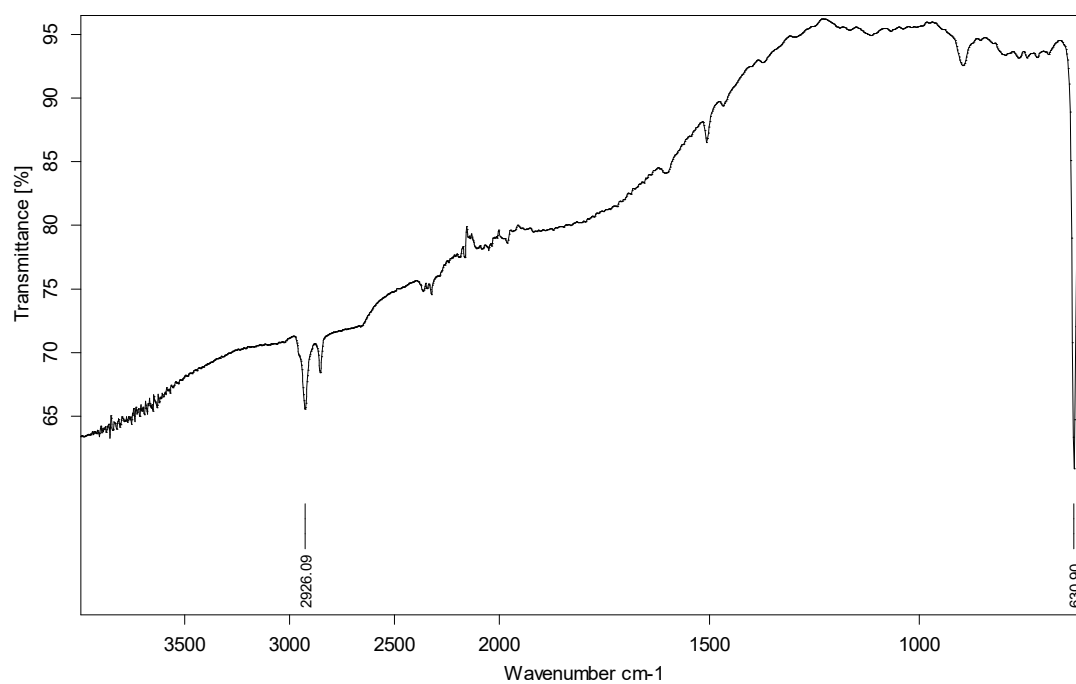
ESI-MS, **74b**



Experimental Part

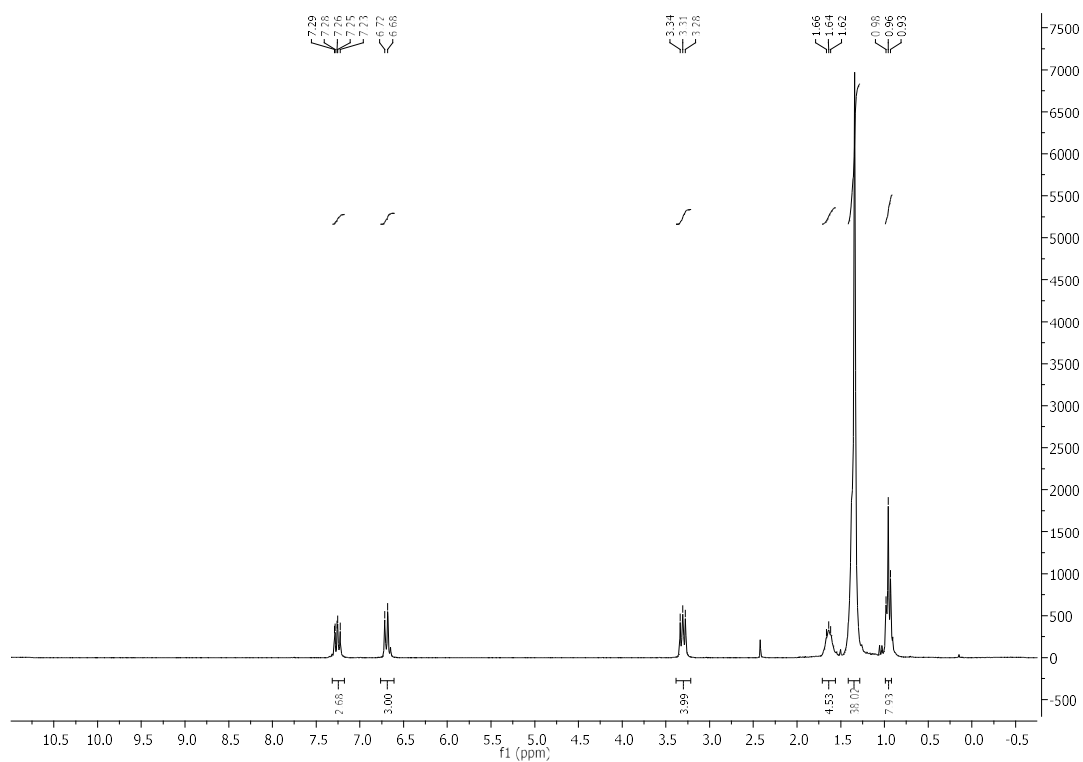


IR (ATR) ν (cm^{-1}), **75**

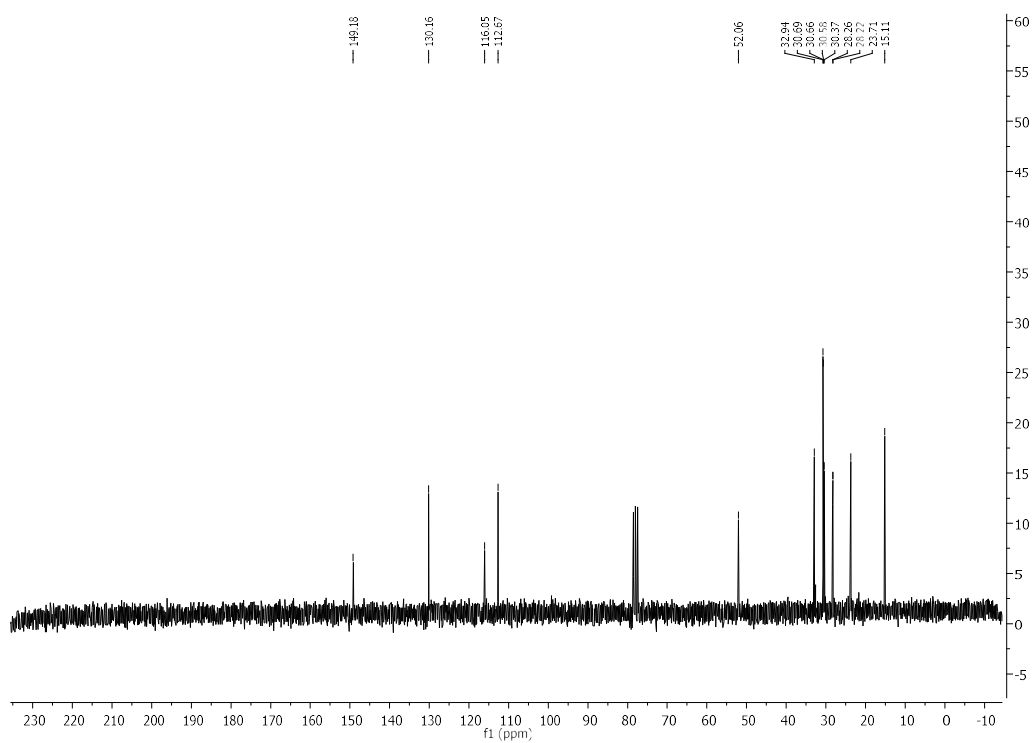


Experimental Part

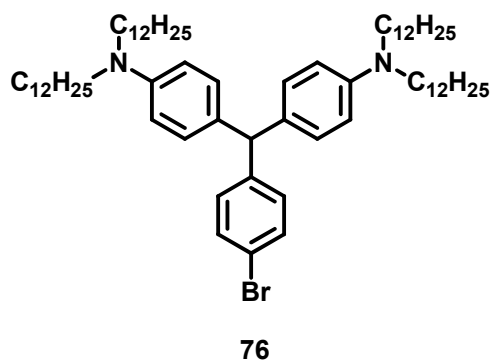
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), **75**



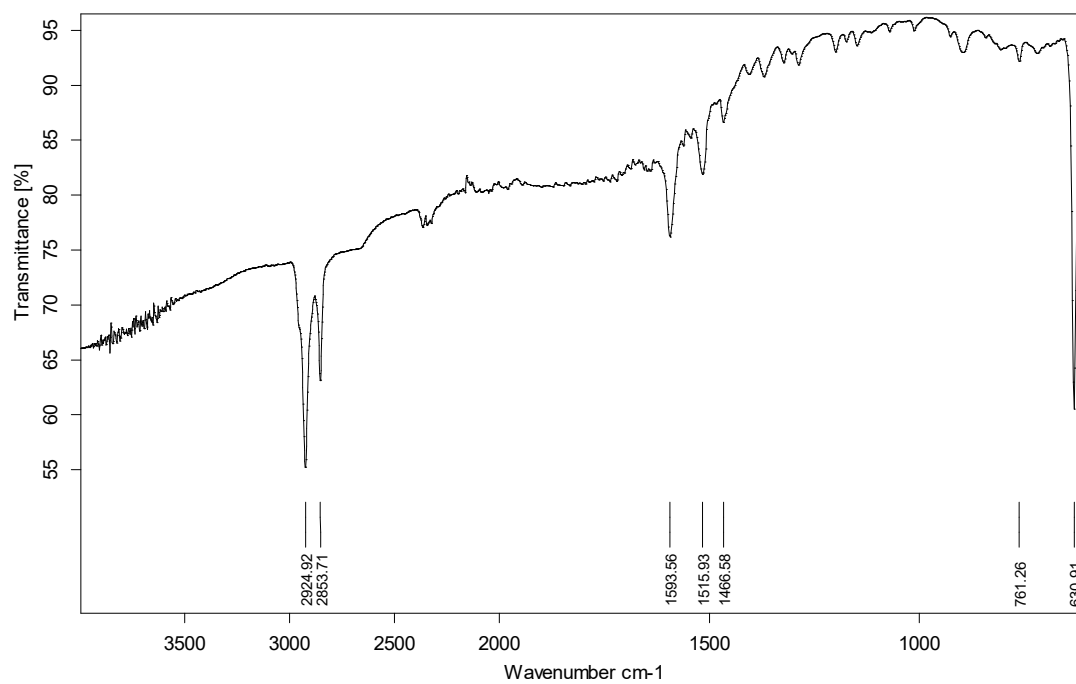
$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3), **75**



Experimental Part

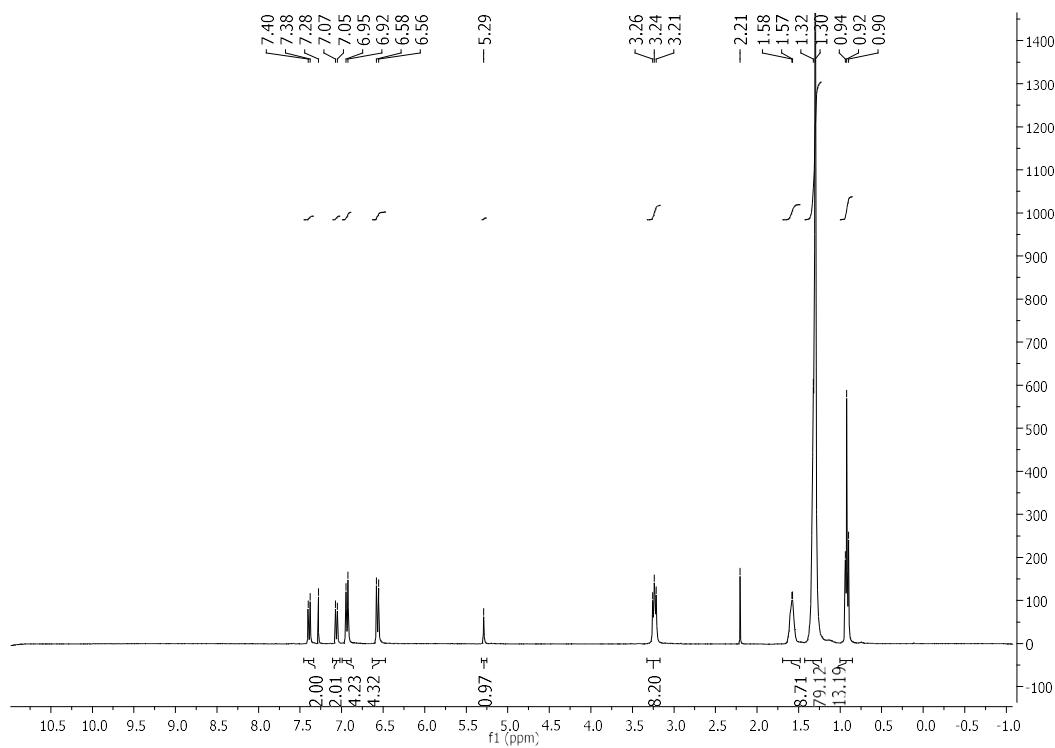


IR (ATR) ν (cm⁻¹), **76**

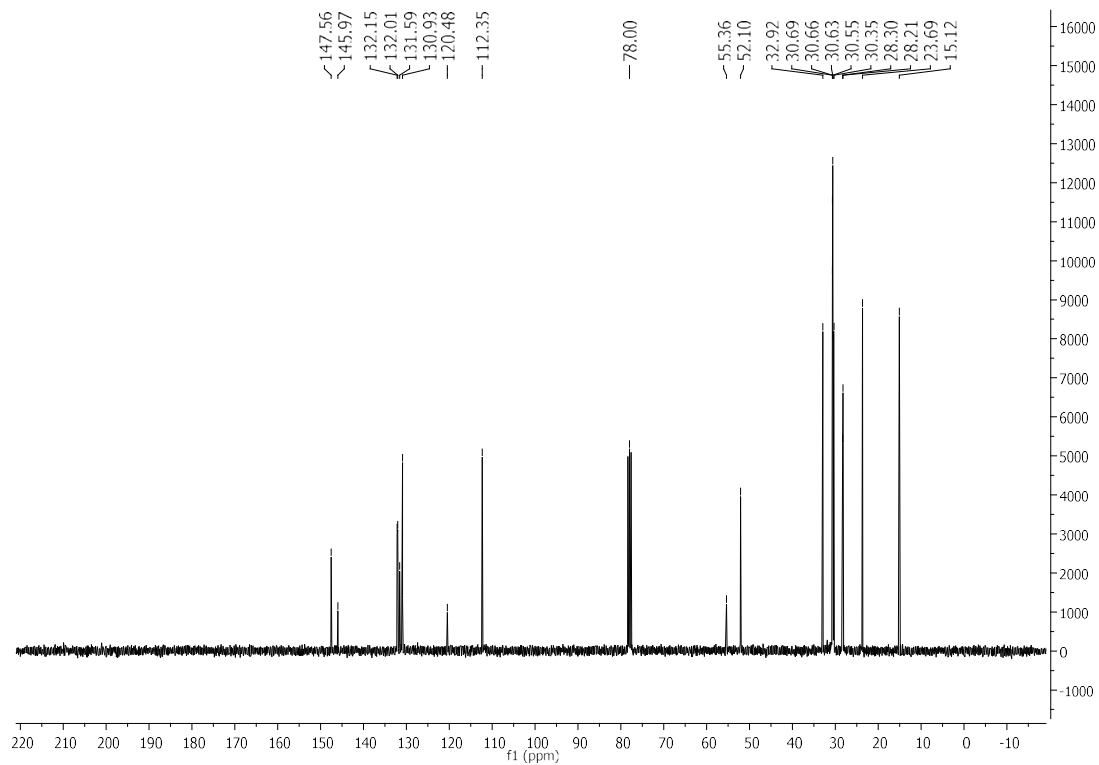


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3), **76**

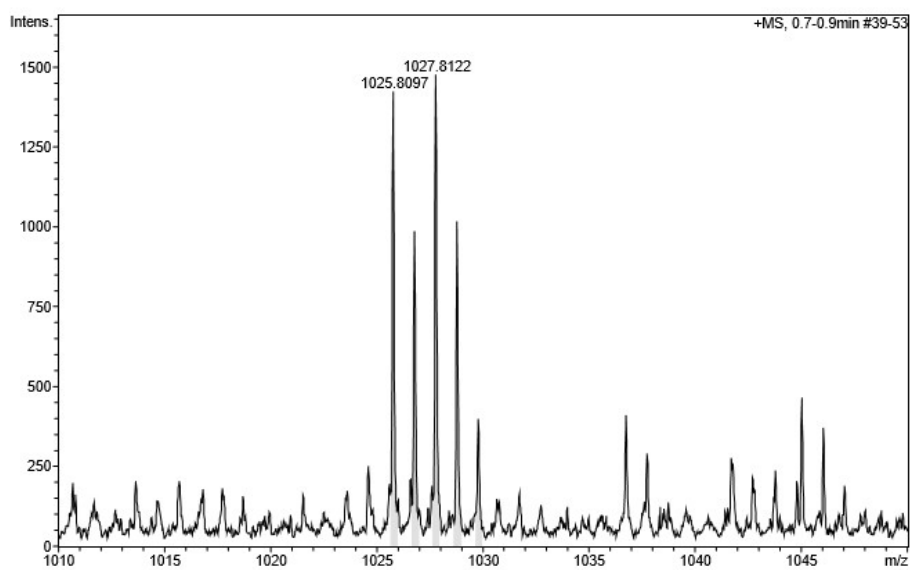
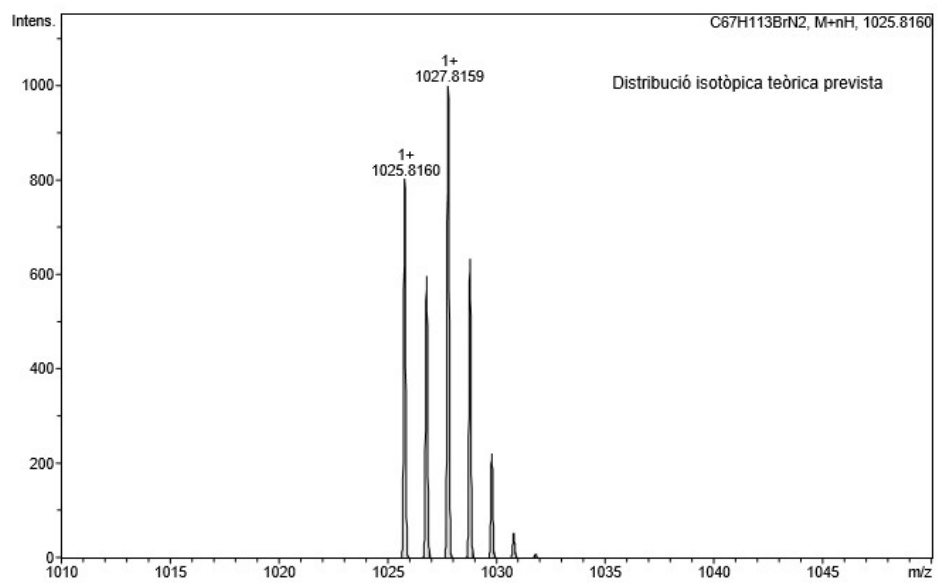


$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3), **76**

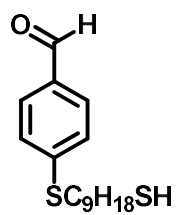


Experimental Part

ESI-MS, 76

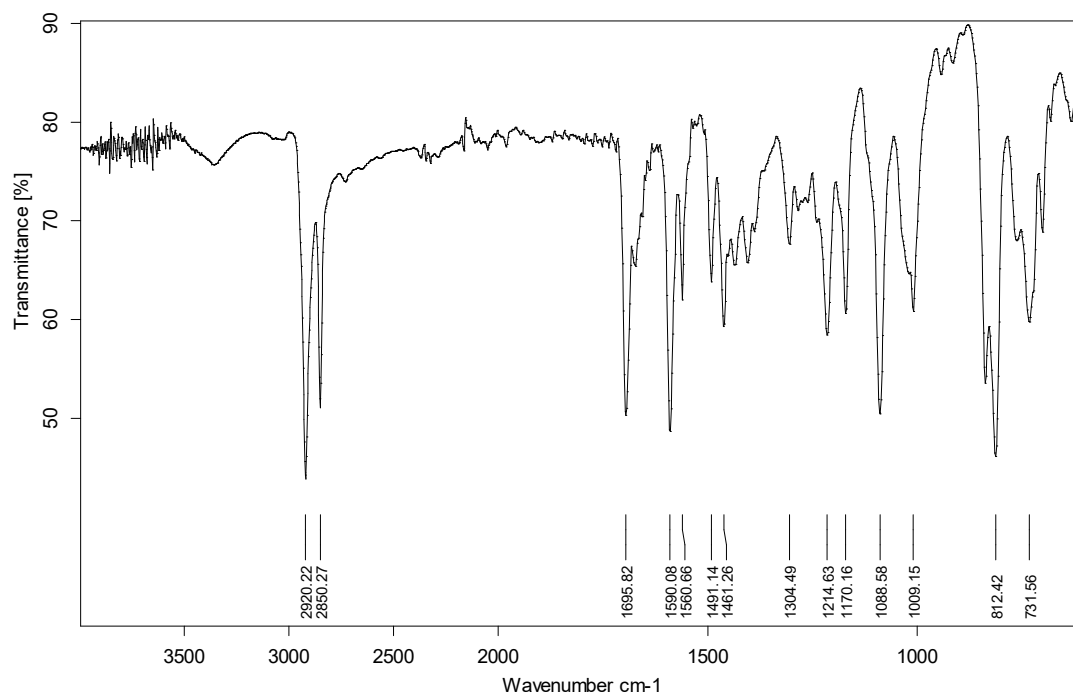


Experimental Part



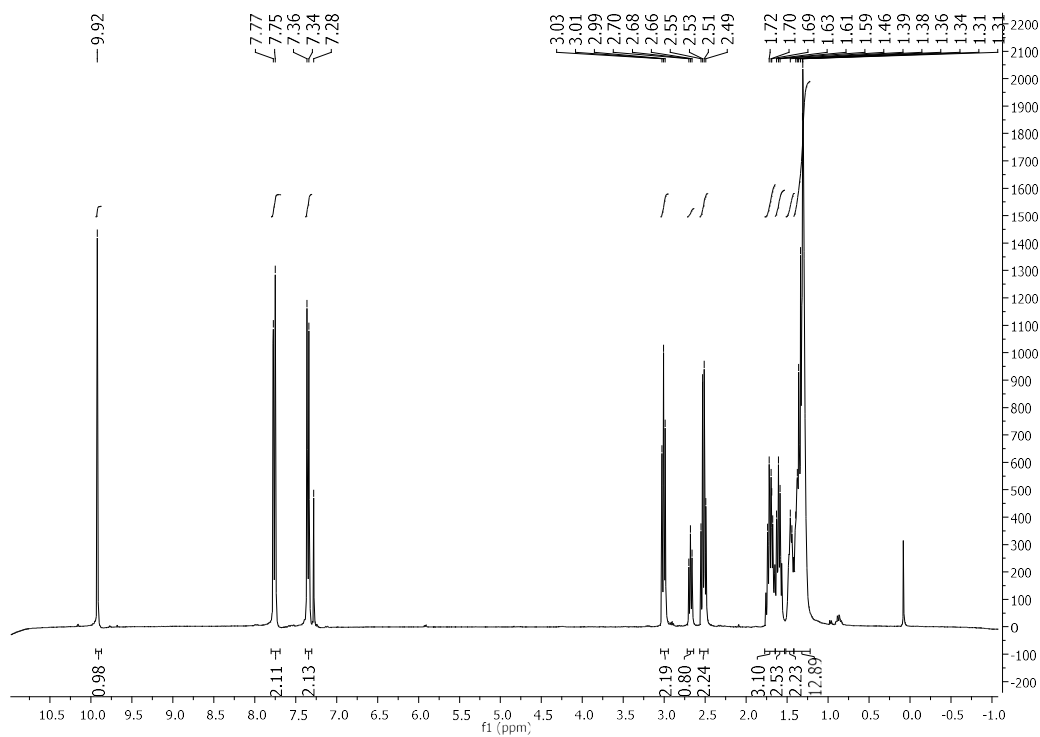
78

IR (ATR) ν (cm⁻¹), **78**

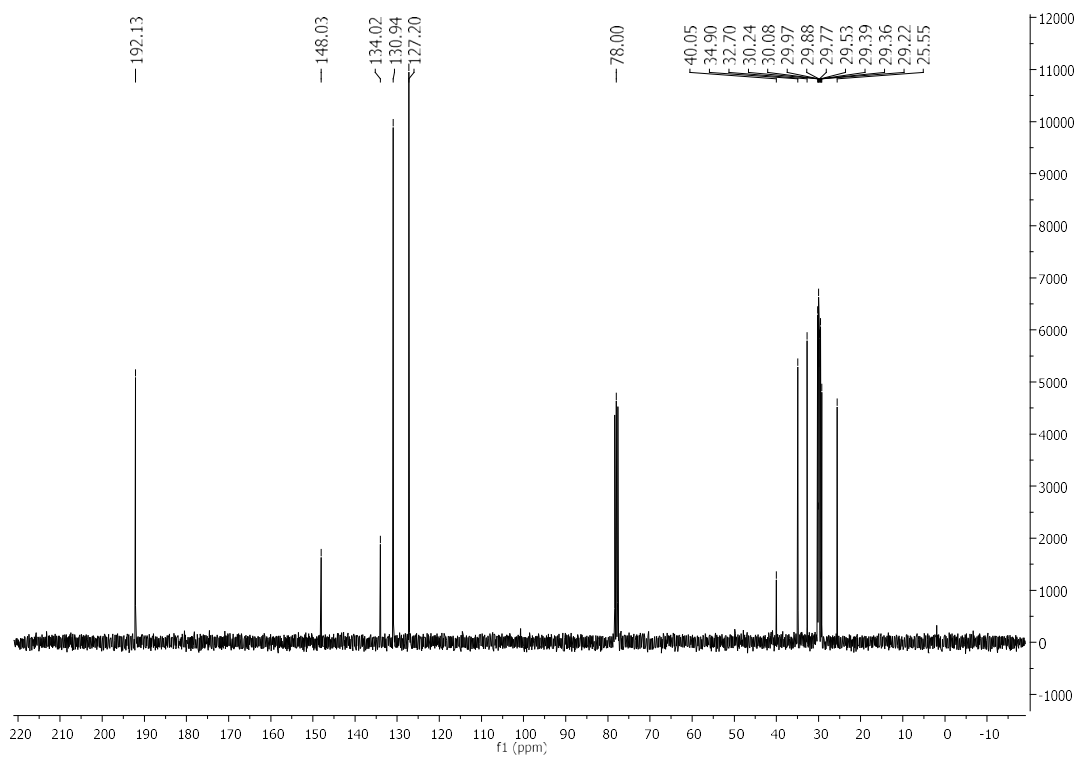


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3), **78**

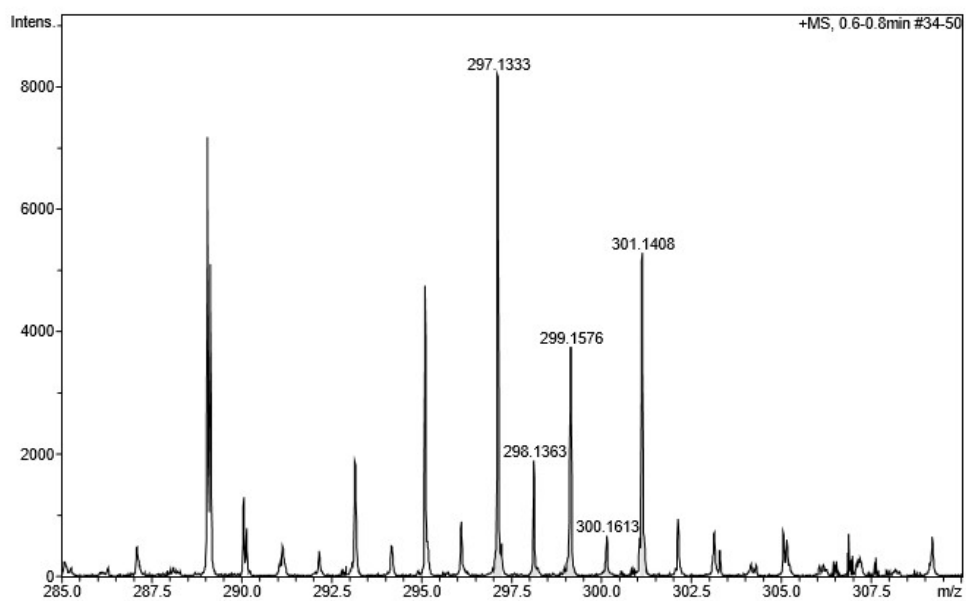
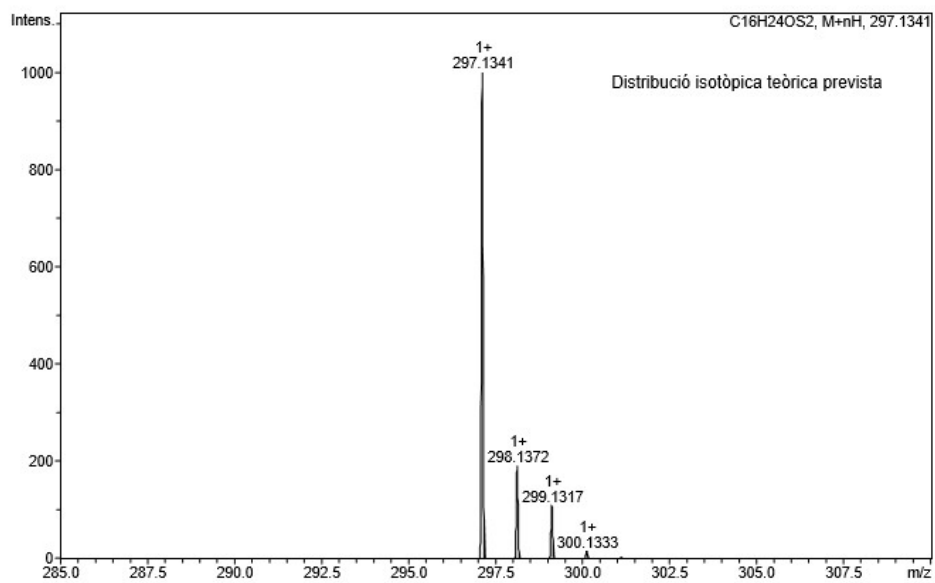


$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3), **78**

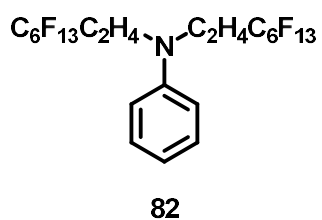


Experimental Part

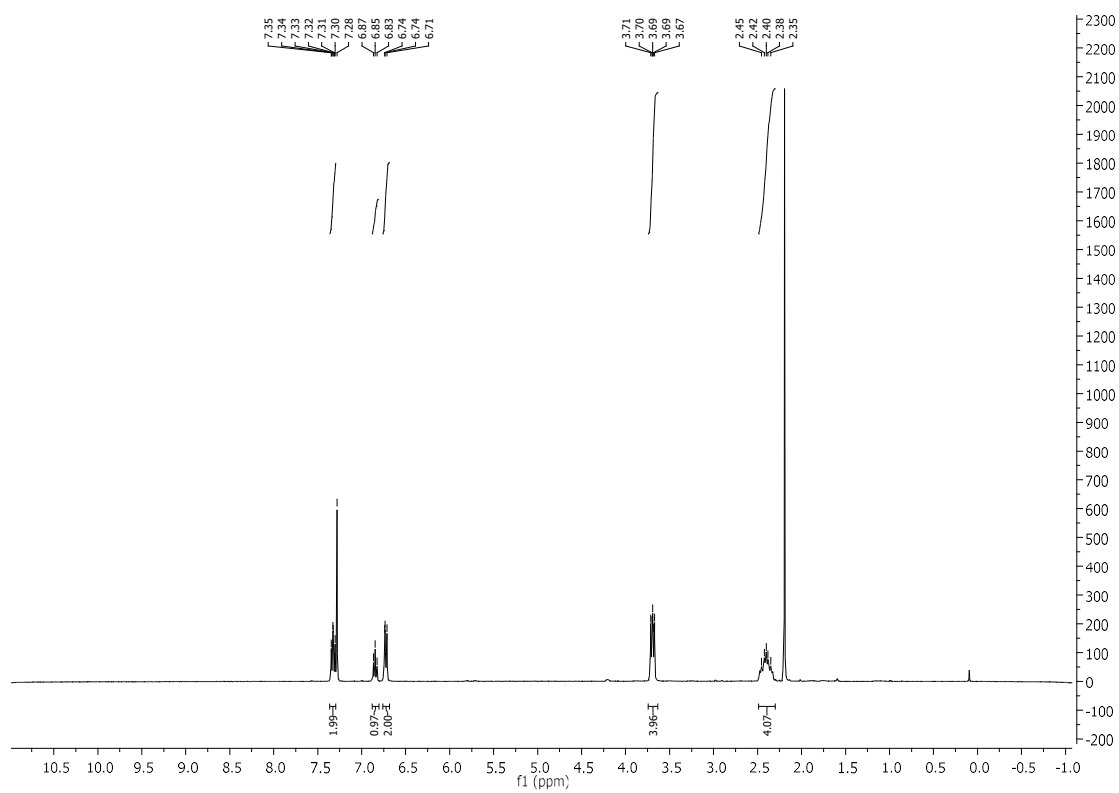
ESI-MS, 78



Experimental Part

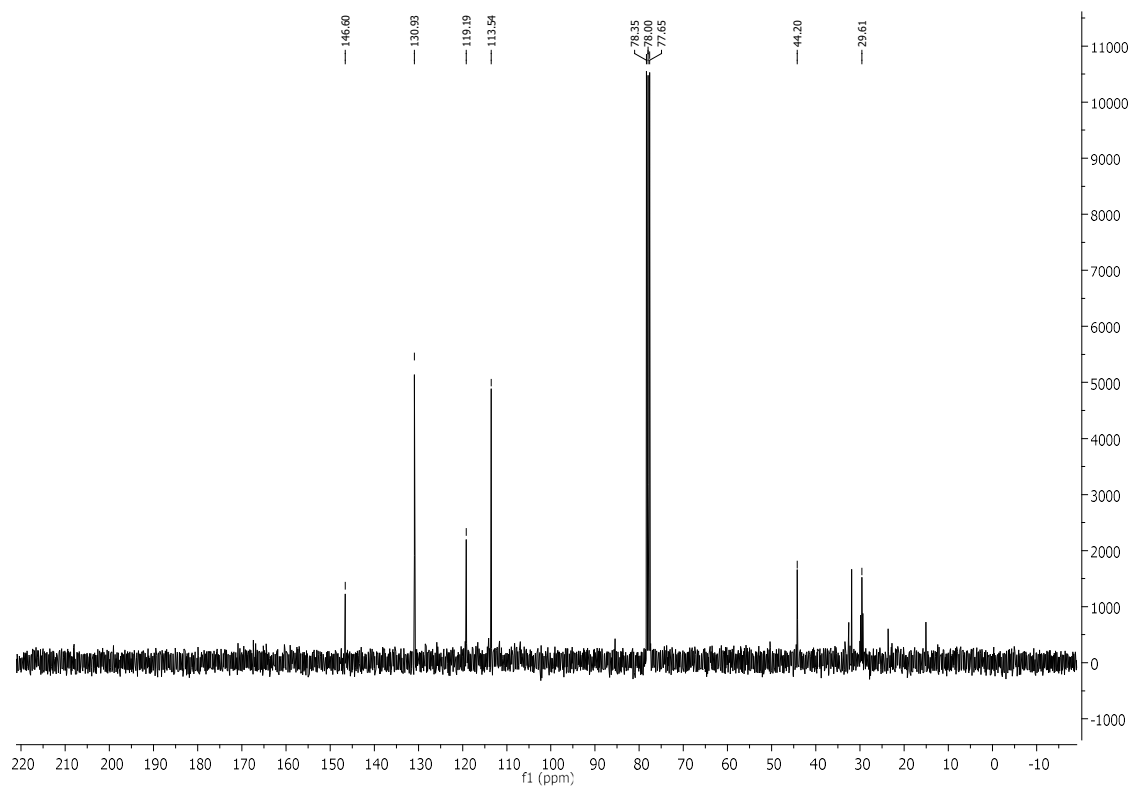


$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3), **82**

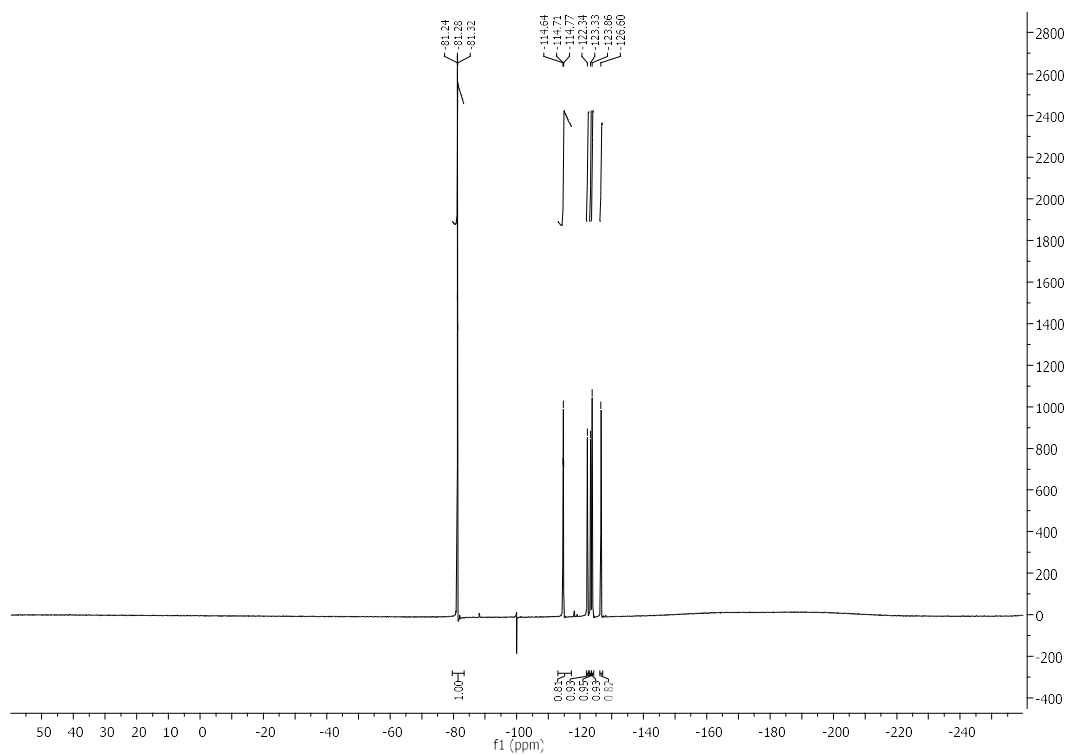


Experimental Part

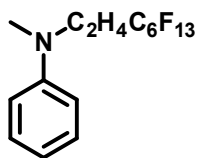
^{13}C -NMR (90 MHz, CDCl_3), **82**



^{19}F -NMR (235 MHz, CDCl_3), **82**

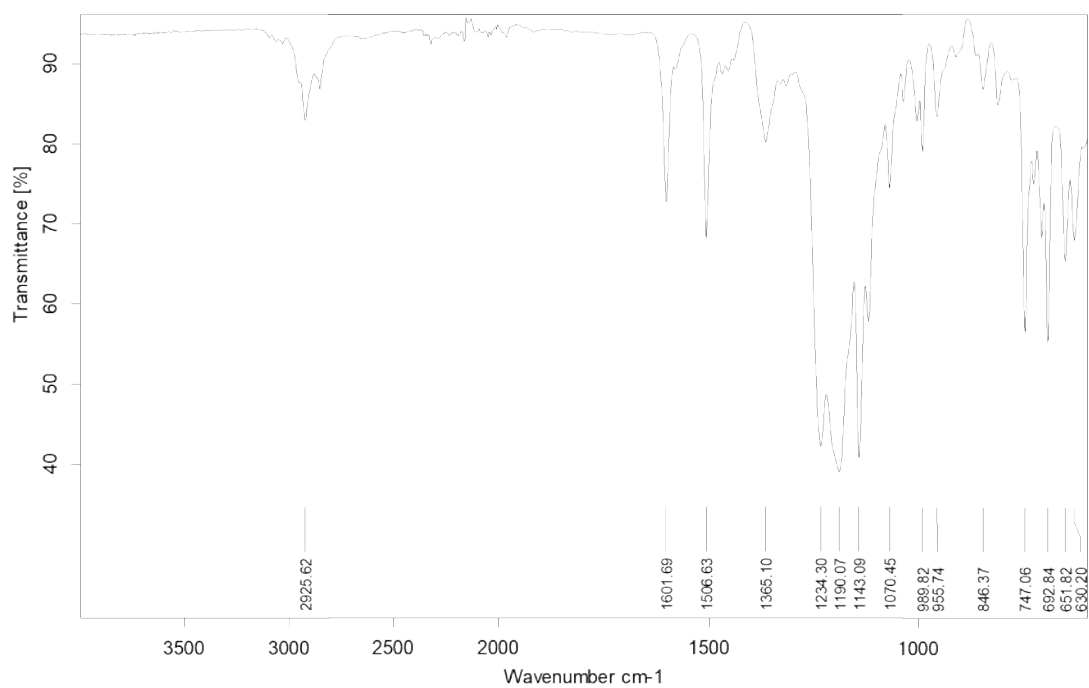


Experimental Part



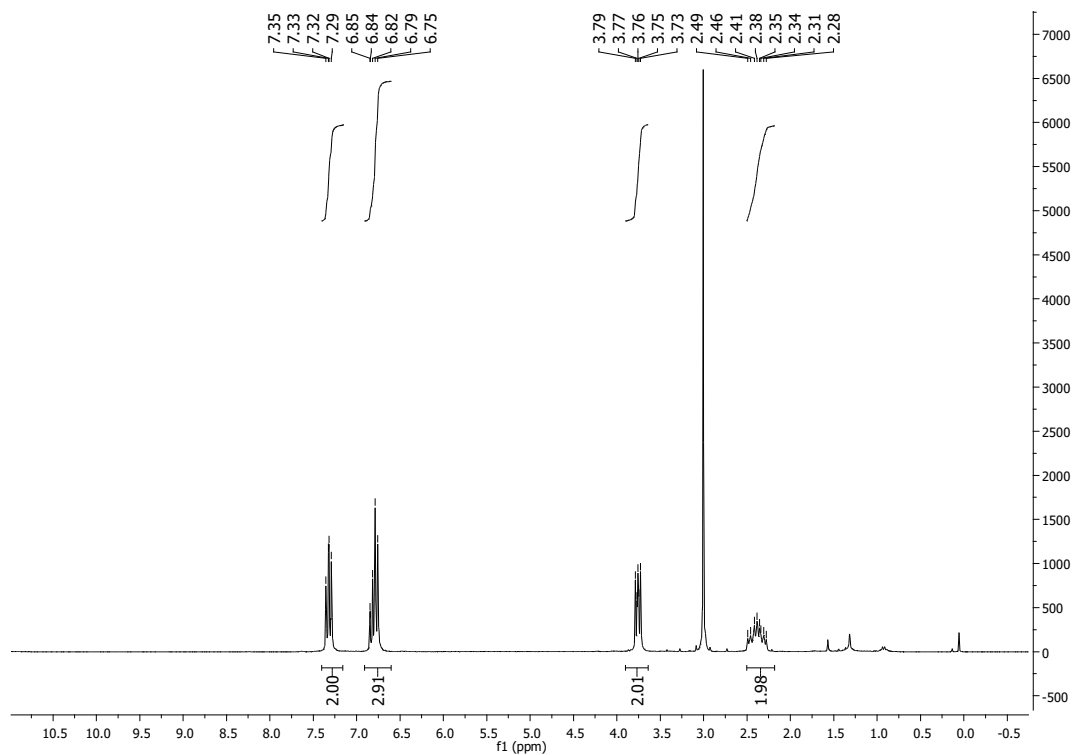
83

IR (ATR) ν (cm^{-1}), **83**

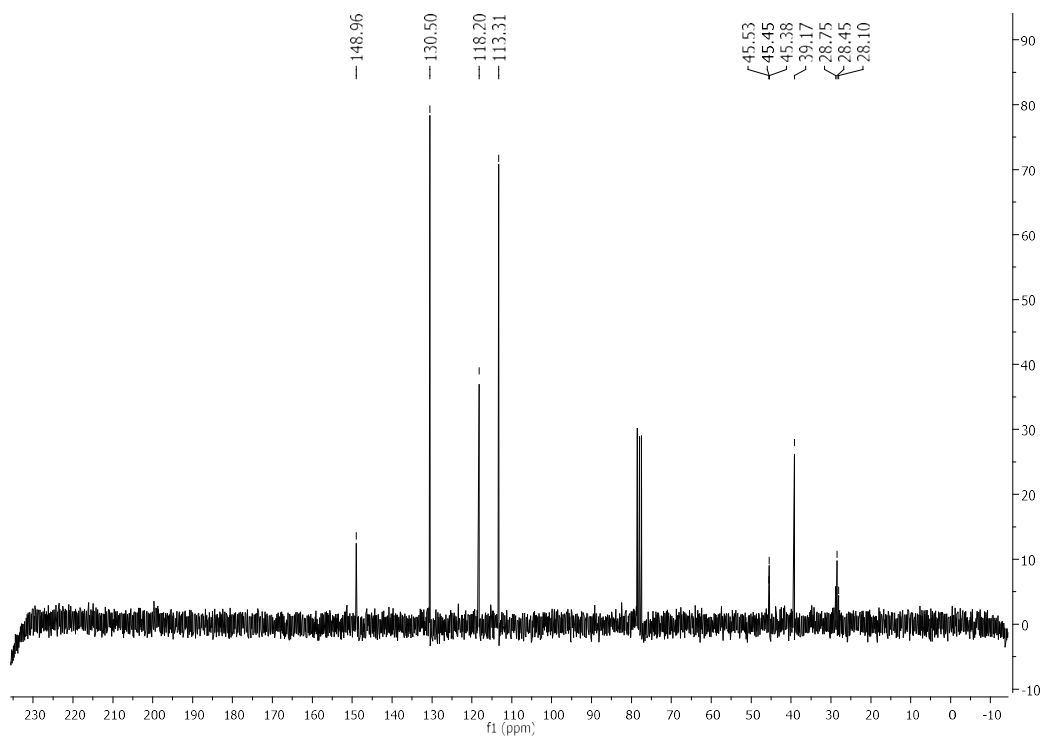


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), **83**

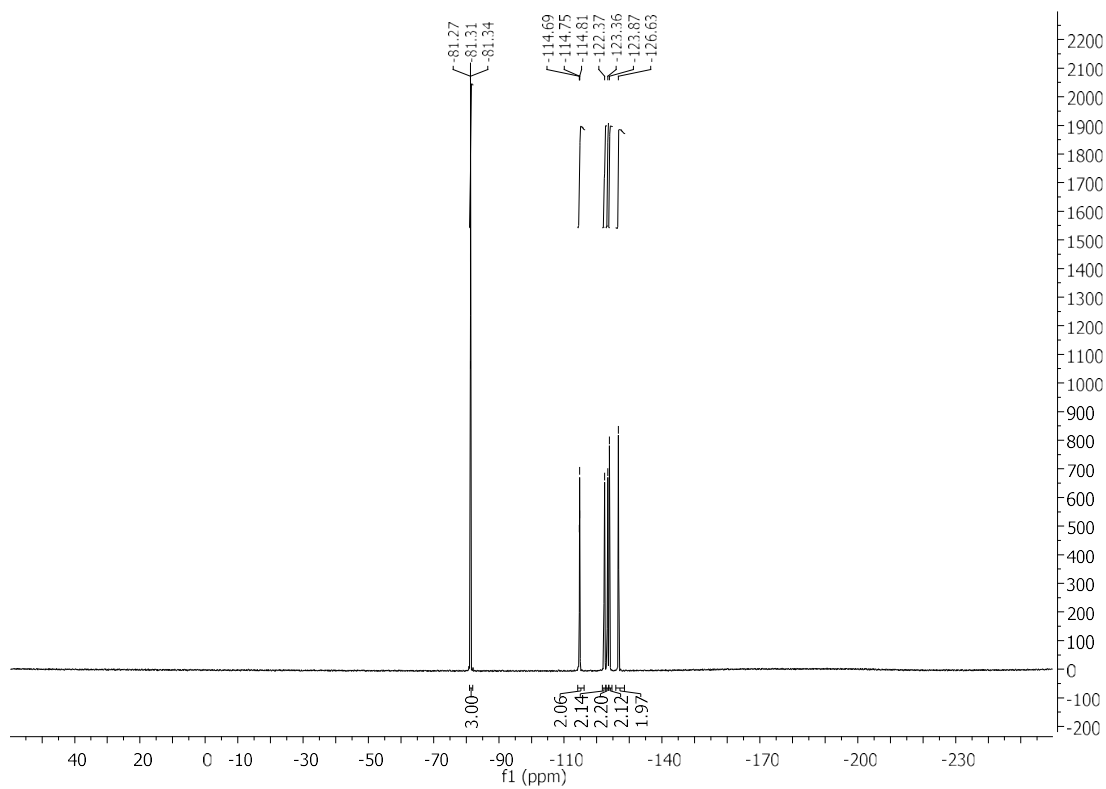


$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3), **83**

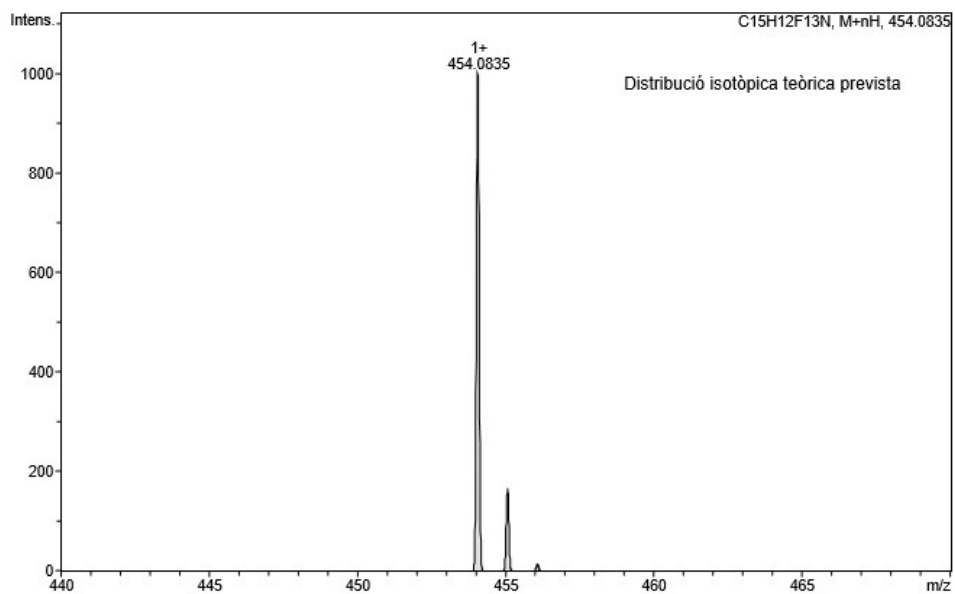


Experimental Part

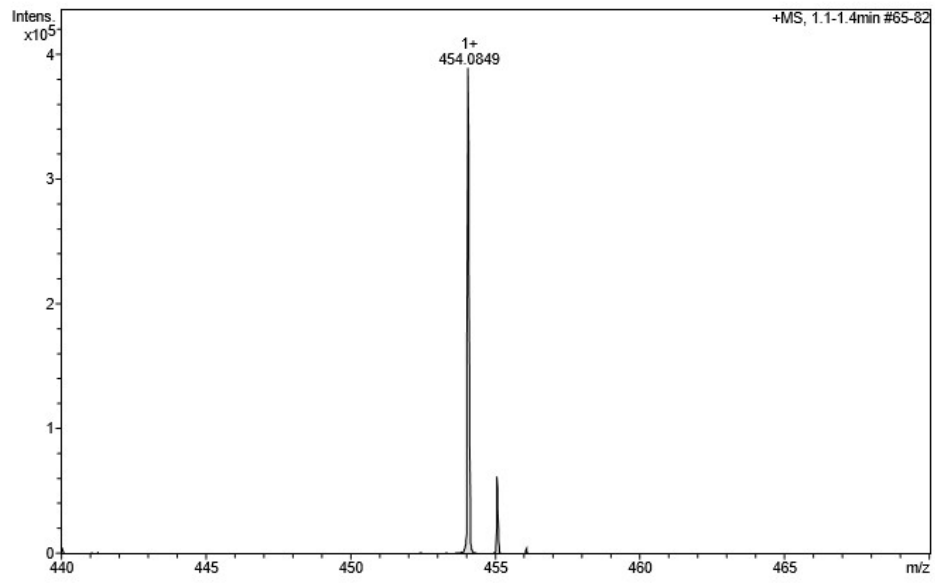
^{19}F -NMR (235 MHz, CDCl_3), **83**



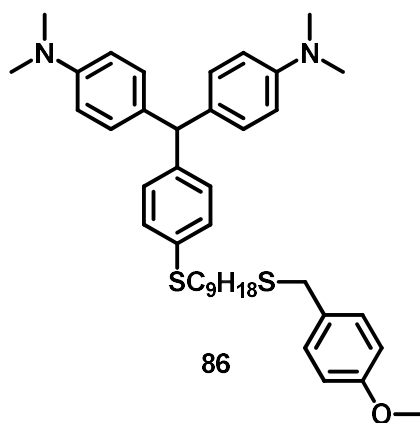
ESI-MS, **83**



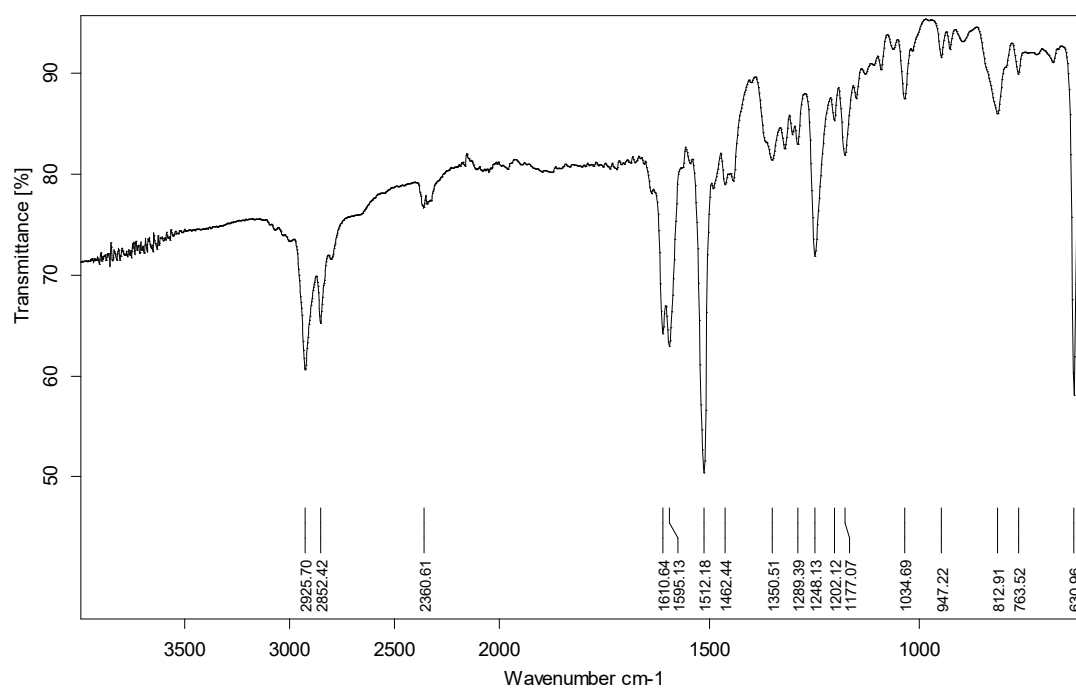
Experimental Part



Experimental Part

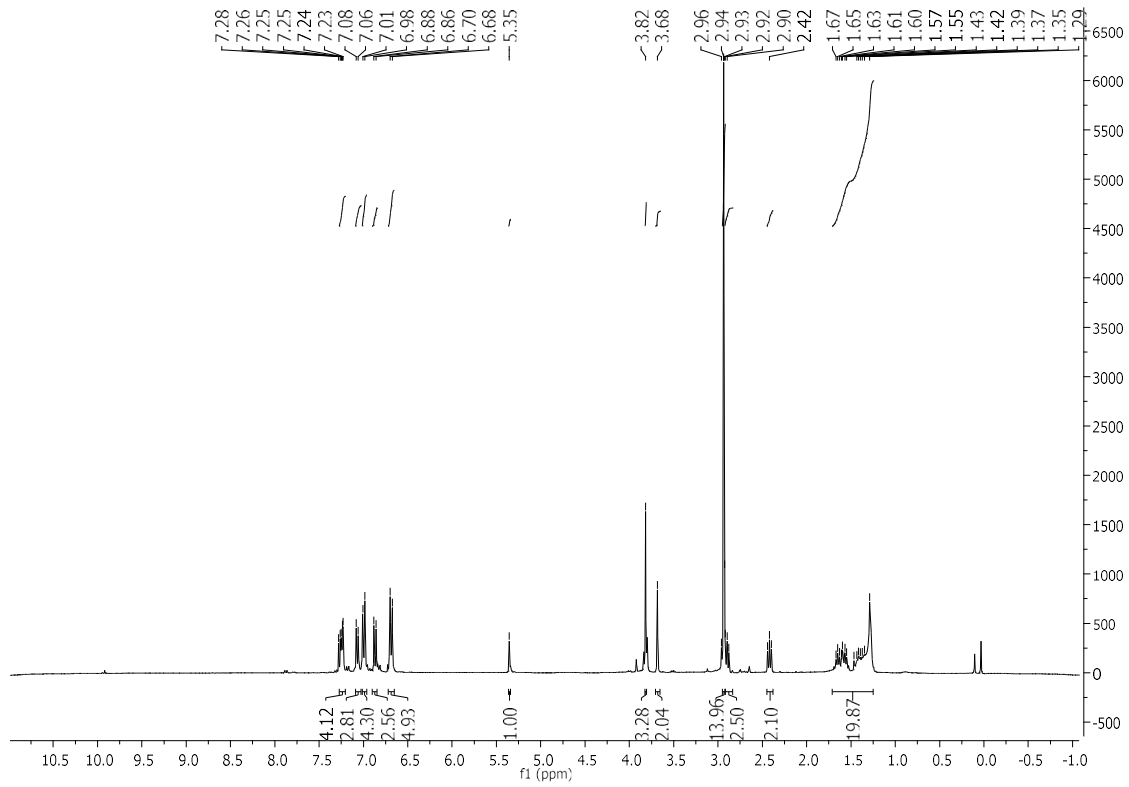


IR (ATR) ν (cm^{-1}), 86

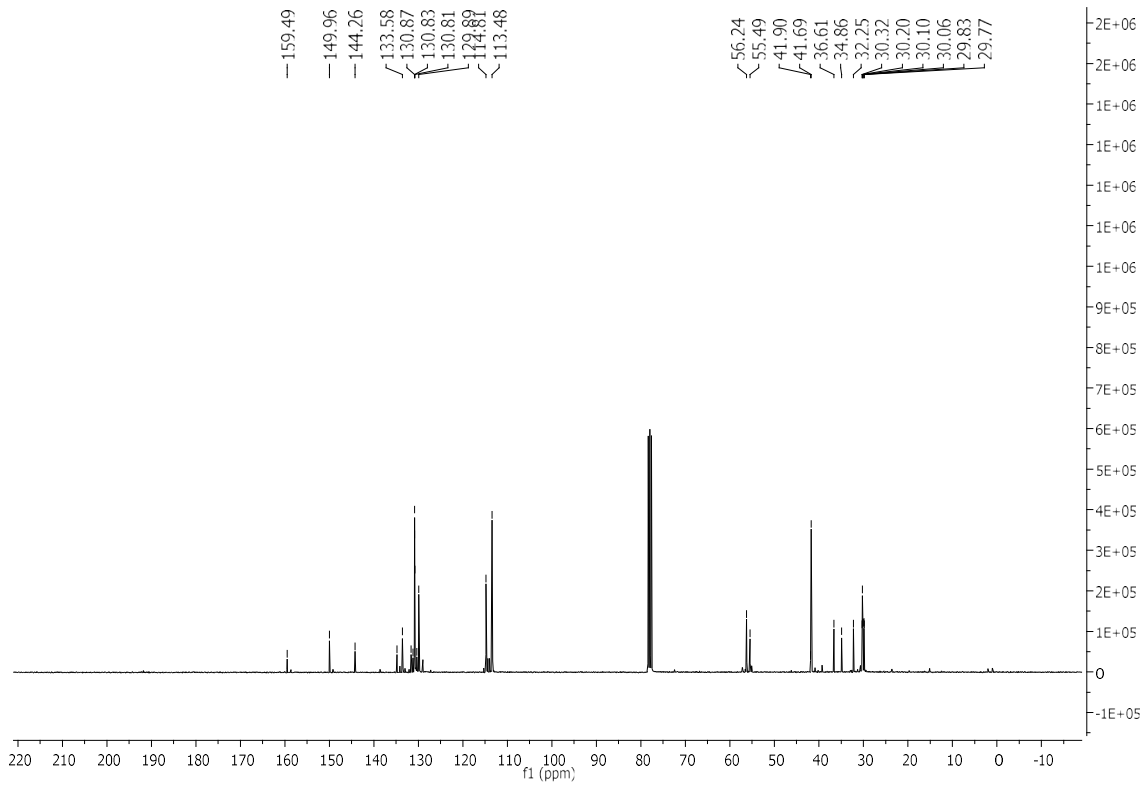


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3), **86**

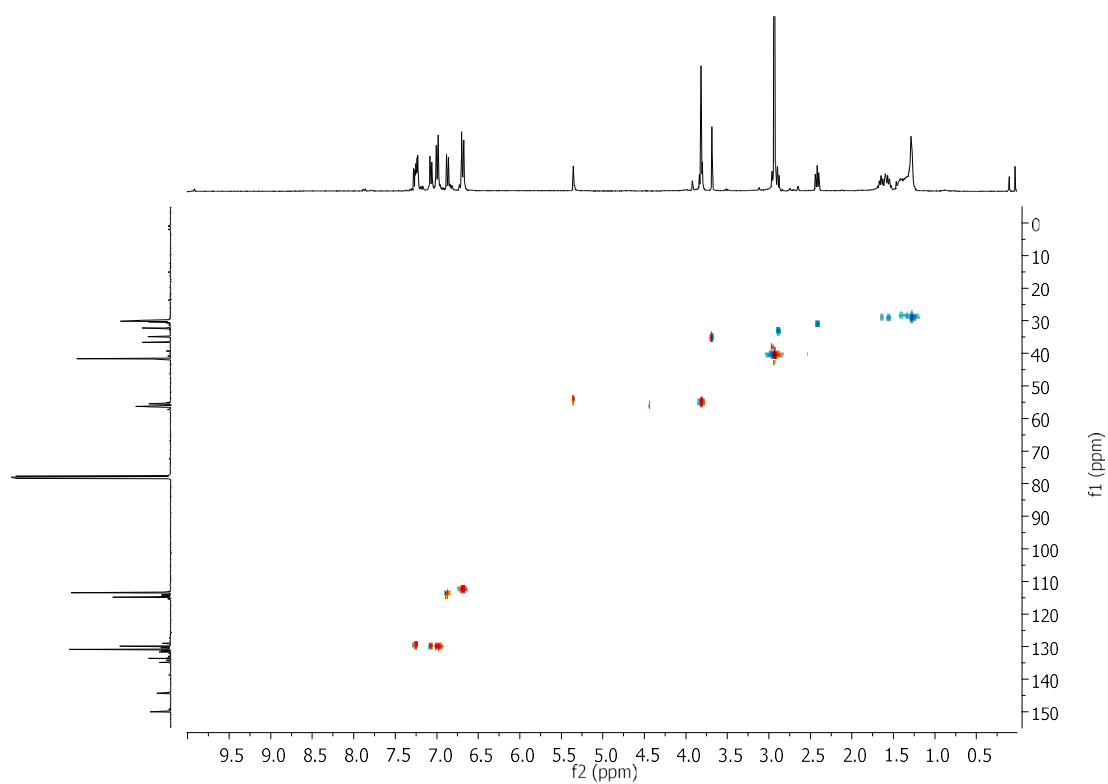


$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3), **86**

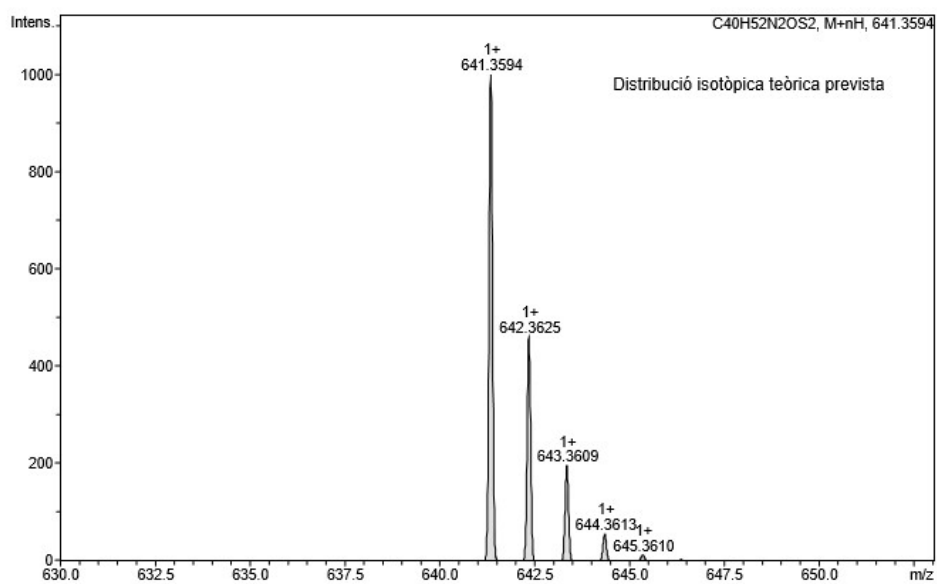


Experimental Part

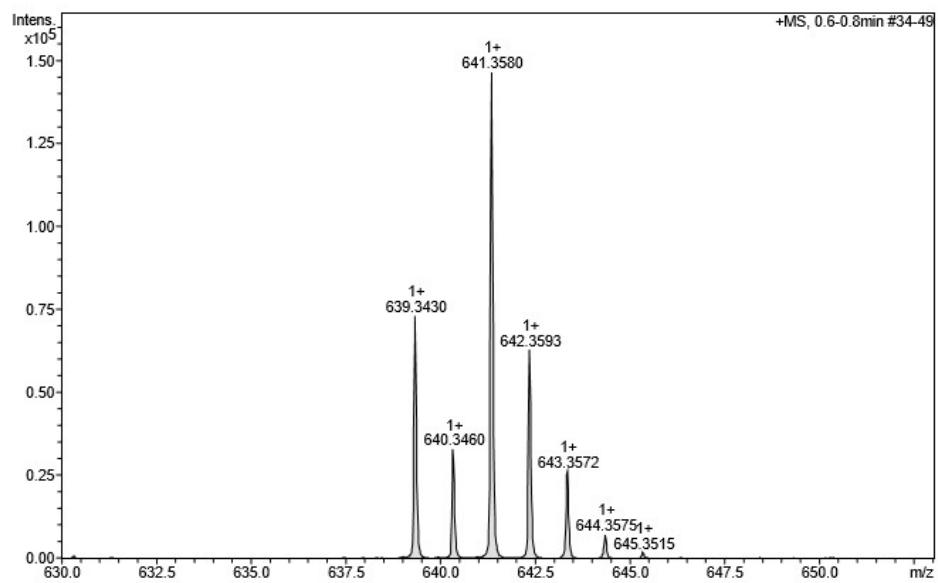
HSQC (400 MHz, CDCl₃), **86**



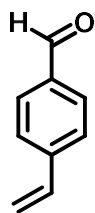
ESI-MS, **86**



Experimental Part

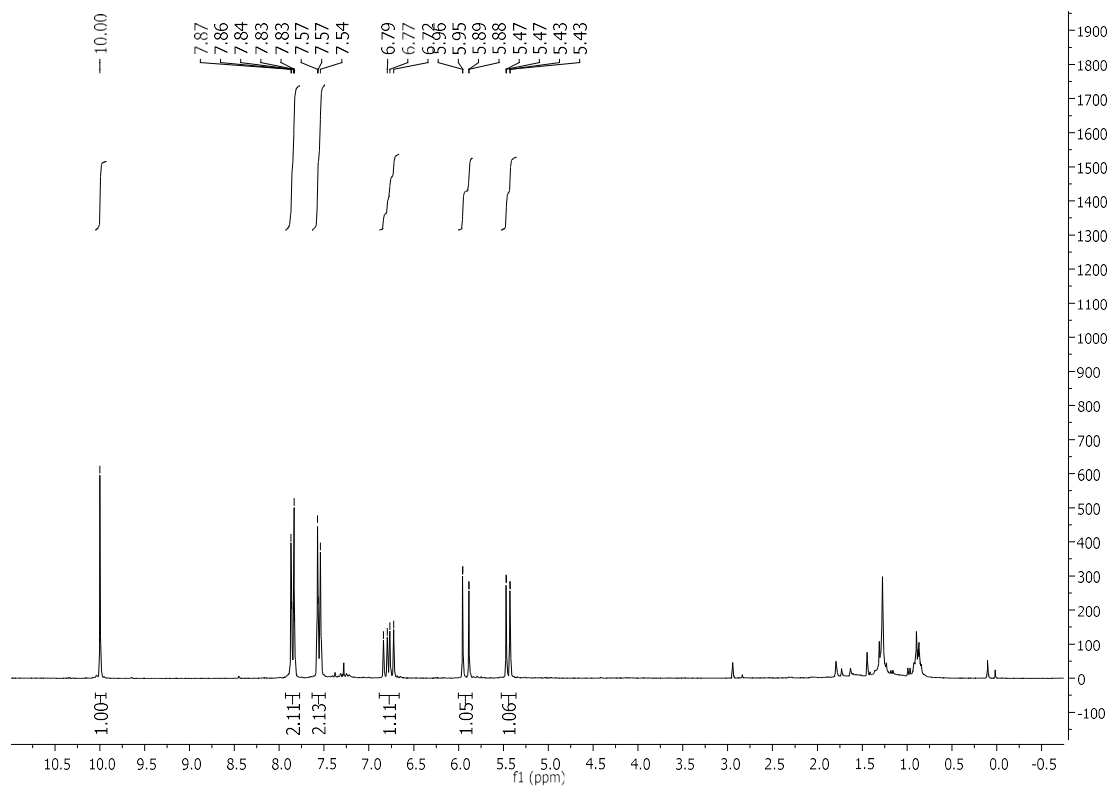


Experimental Part



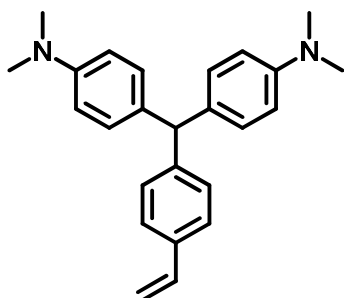
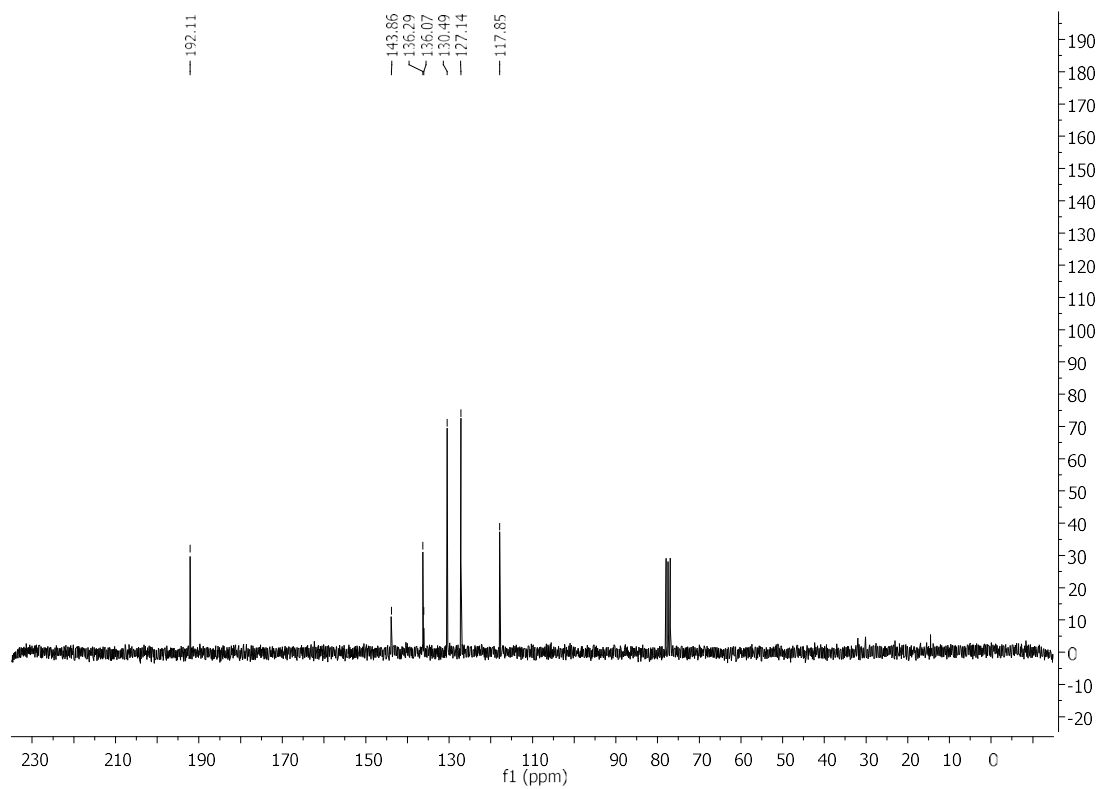
92

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), **92**



Experimental Part

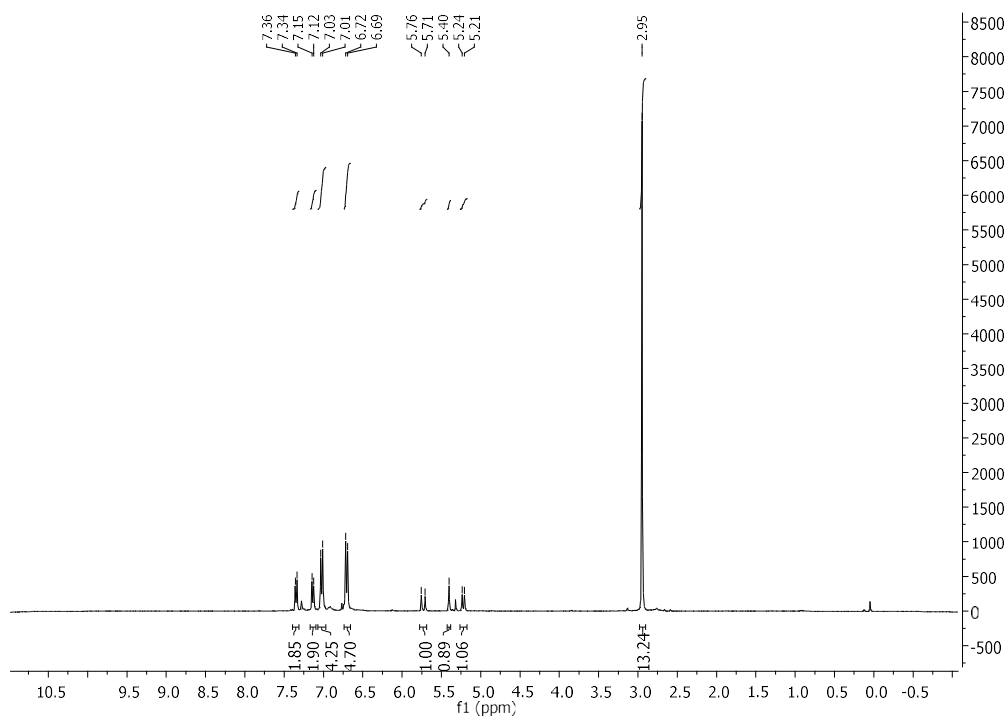
^{13}C -NMR (63 MHz, CDCl_3), **92**



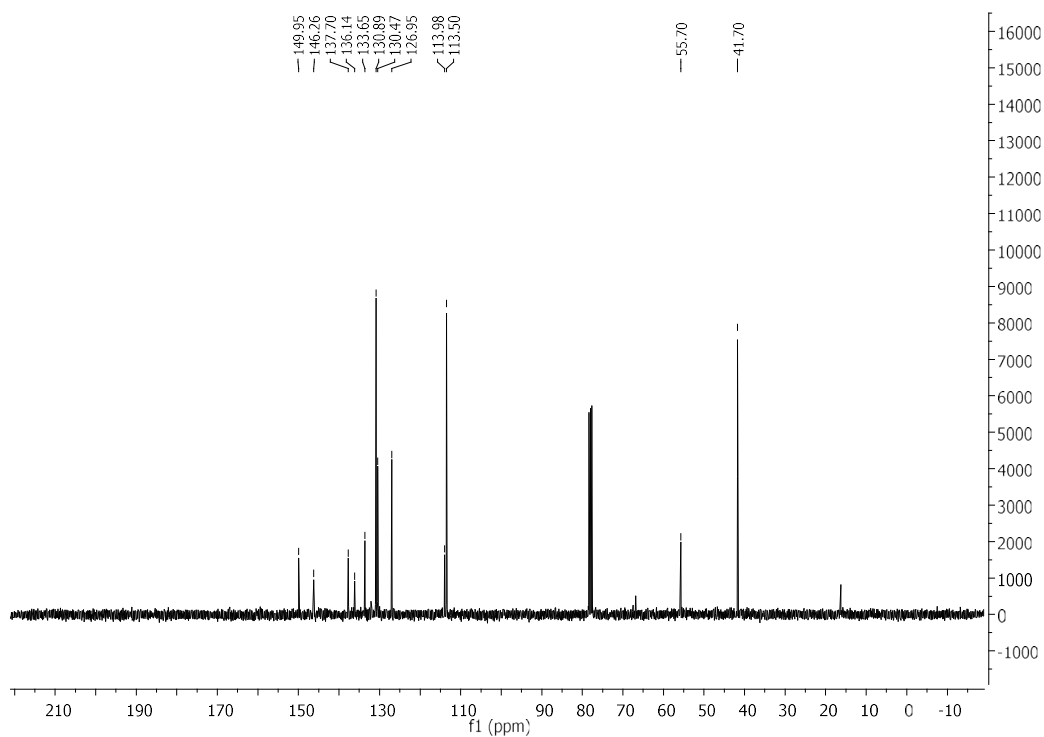
91

Experimental Part

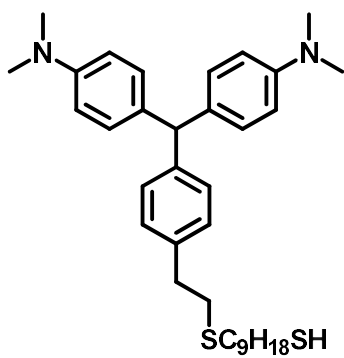
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3), **91**



$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3), **91**

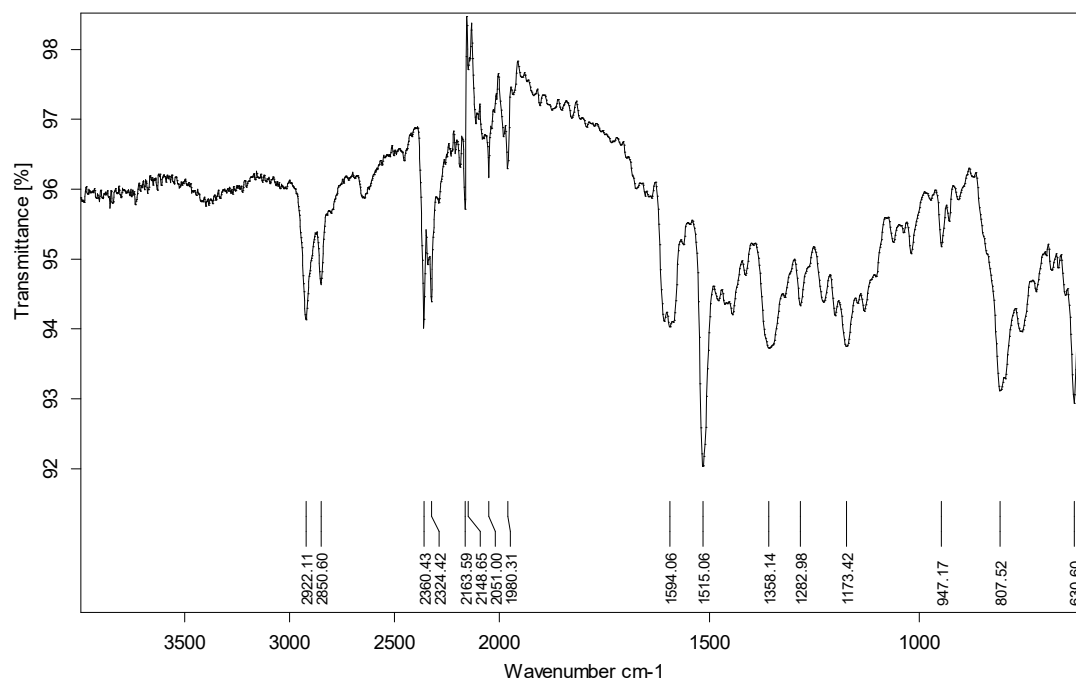


Experimental Part



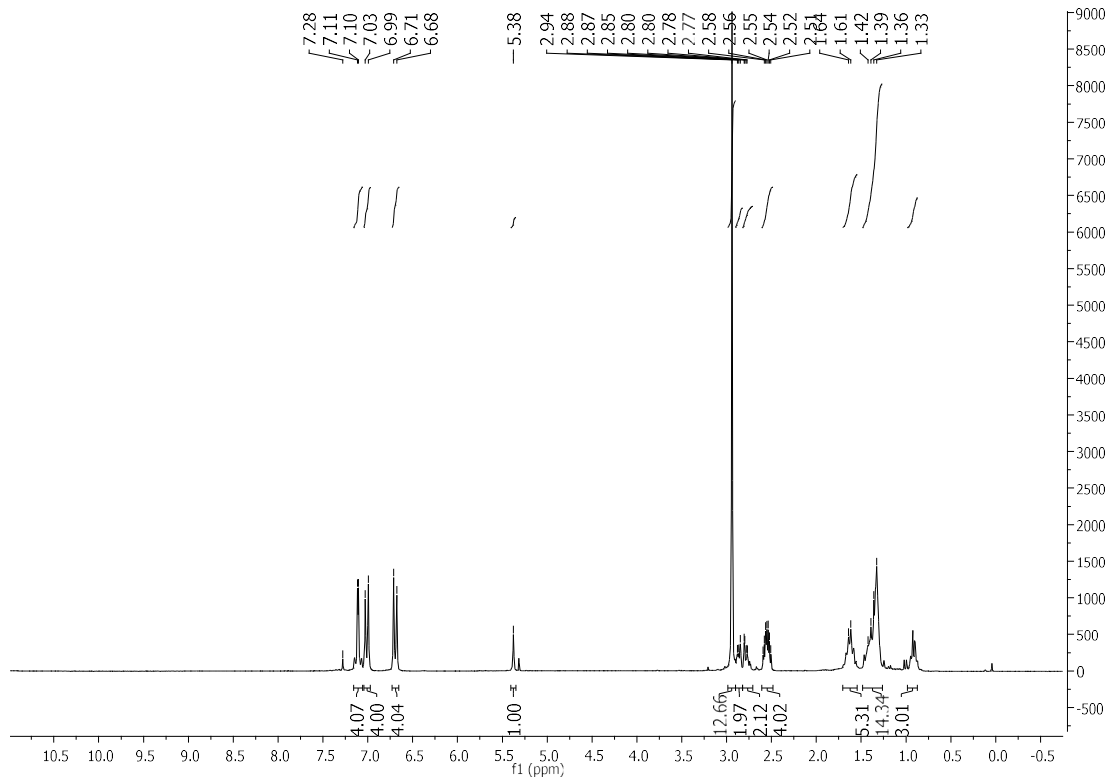
90

IR (ATR) ν (cm^{-1}), 90

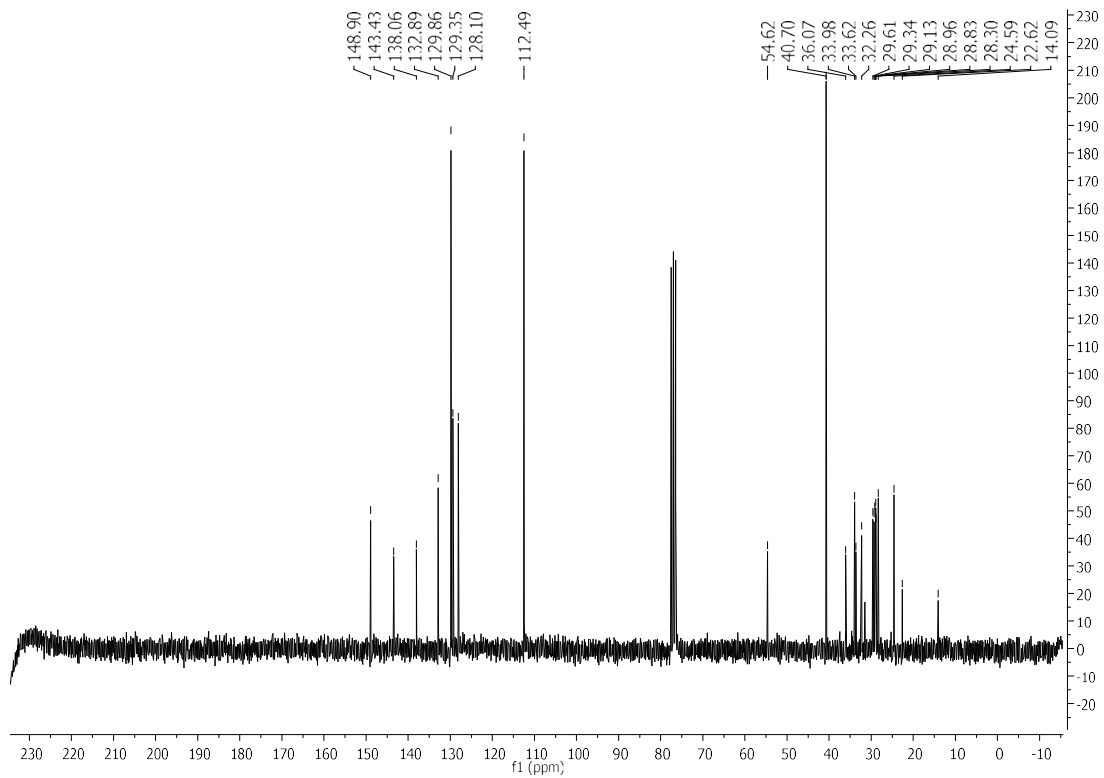


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), **90**

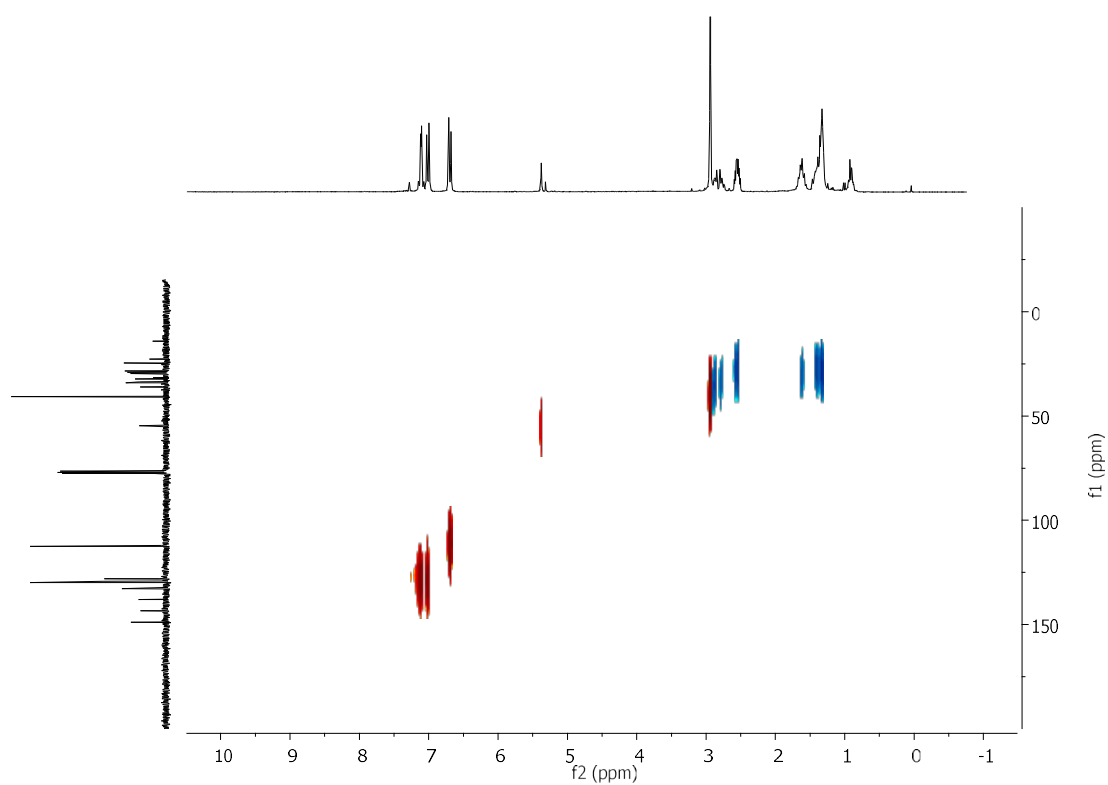


$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3), **90**

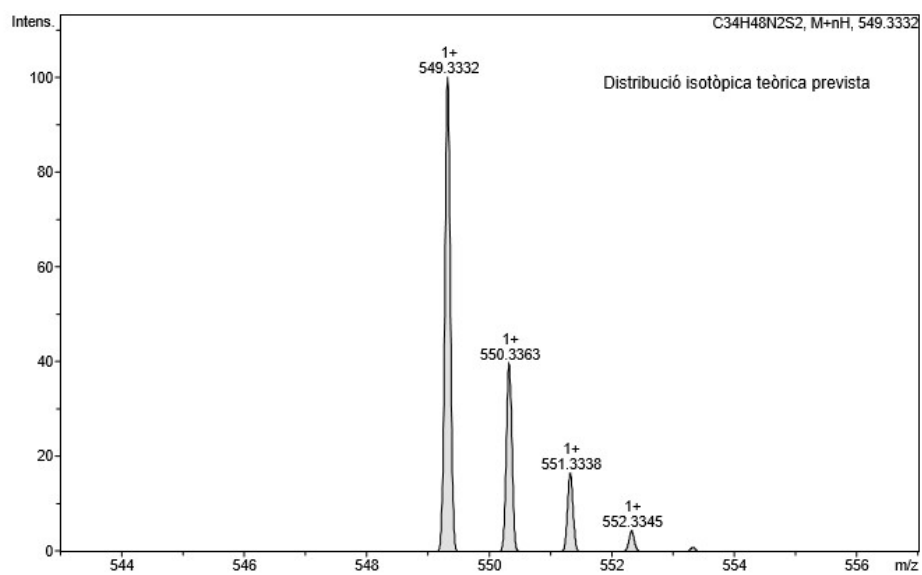


Experimental Part

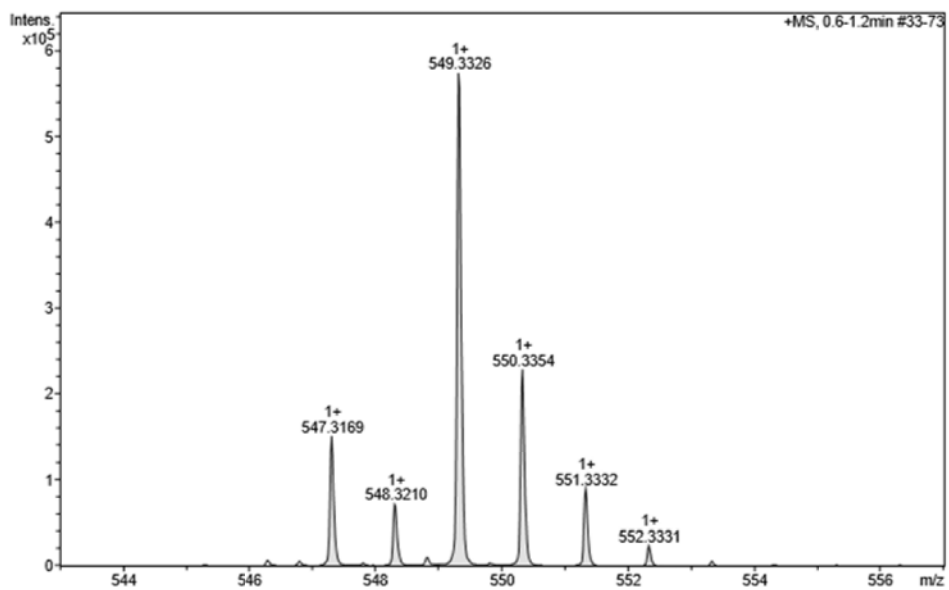
HSQC (400 MHz, CDCl₃), **90**



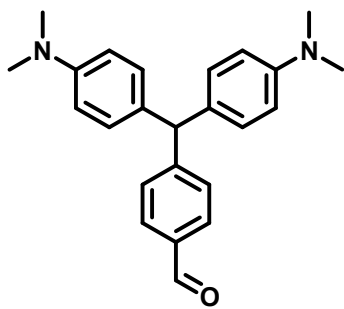
ESI-MS, **90**



Experimental Part

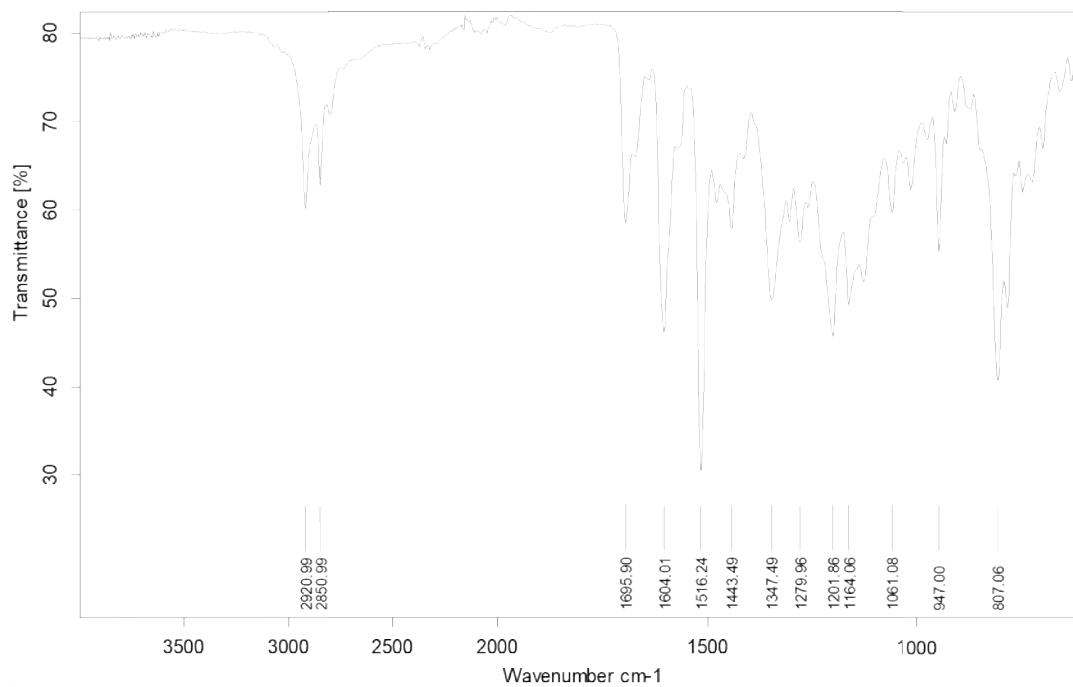


Experimental Part



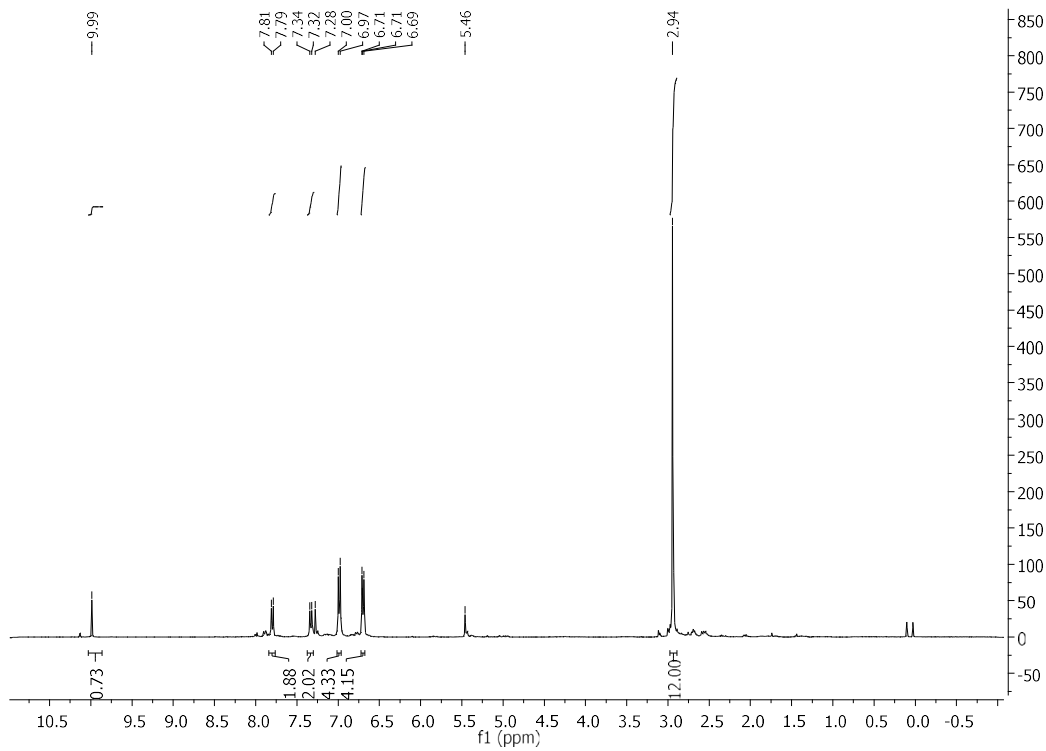
94

IR (ATR) ν (cm^{-1}), 94

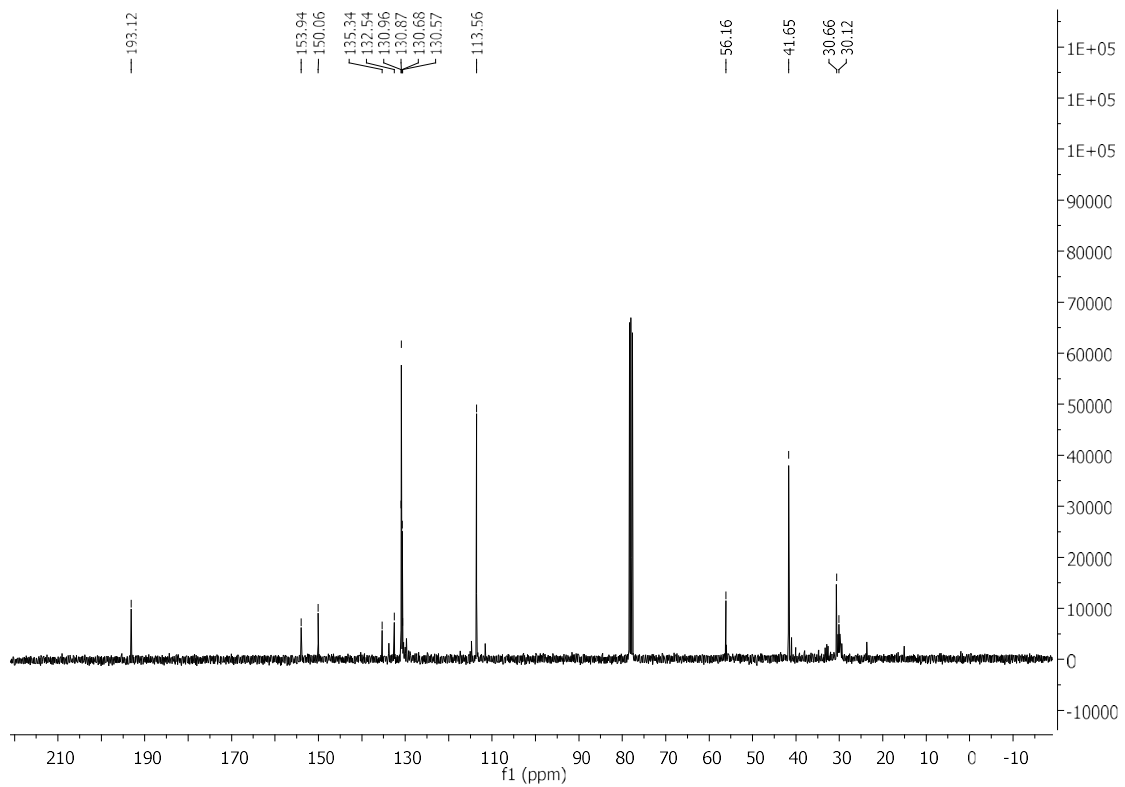


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3), **94**

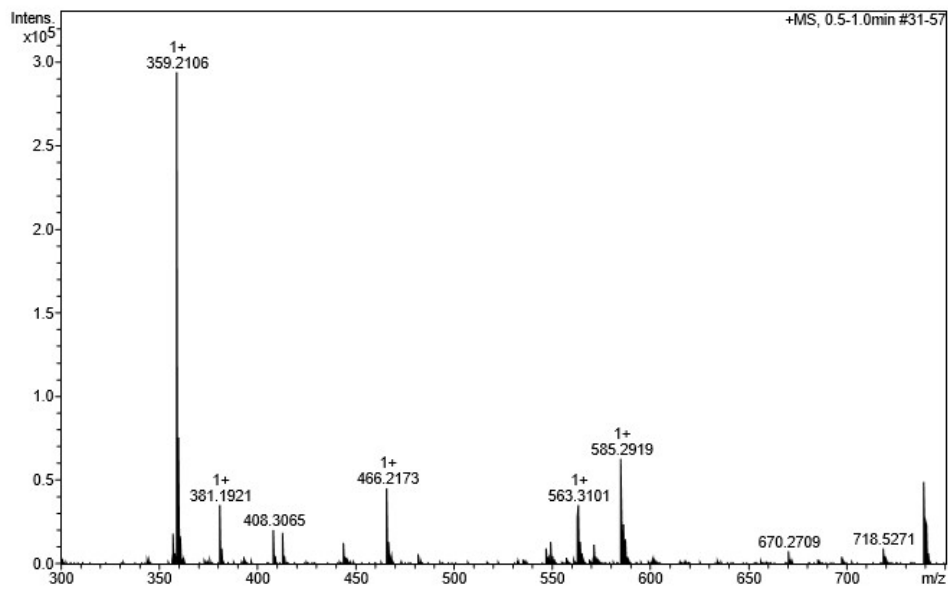


$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3), **94**

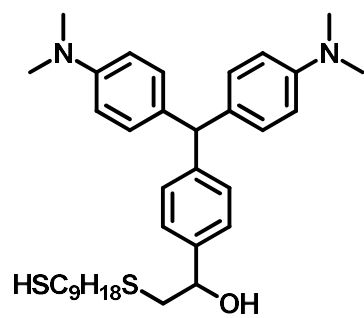


ESI-MS, **94**

Experimental Part

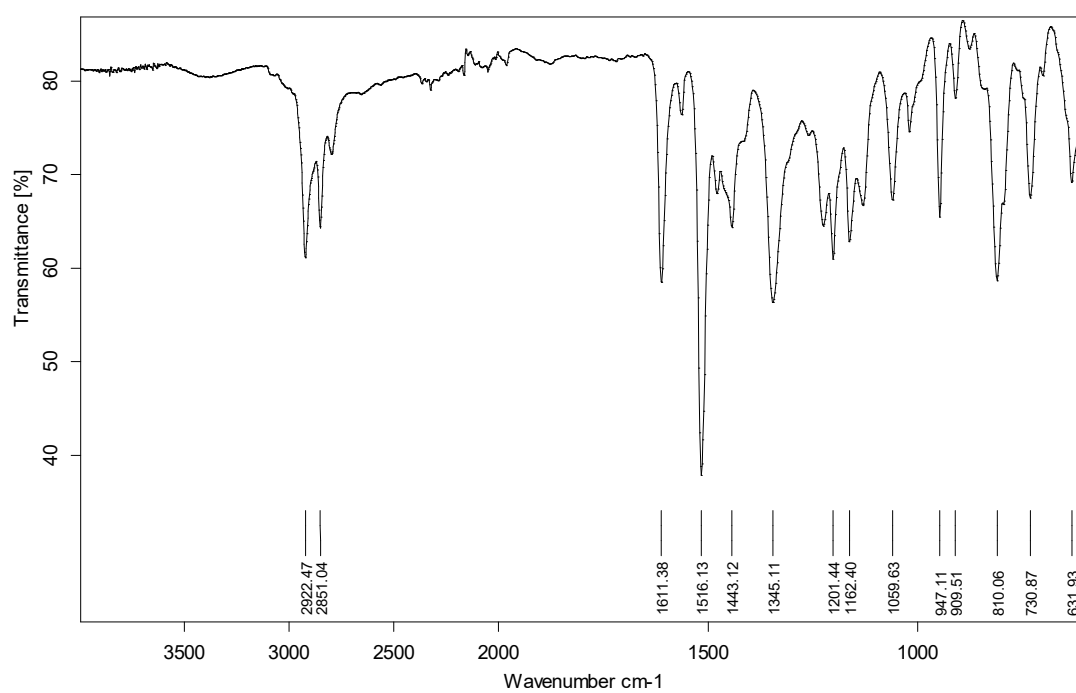


Experimental Part



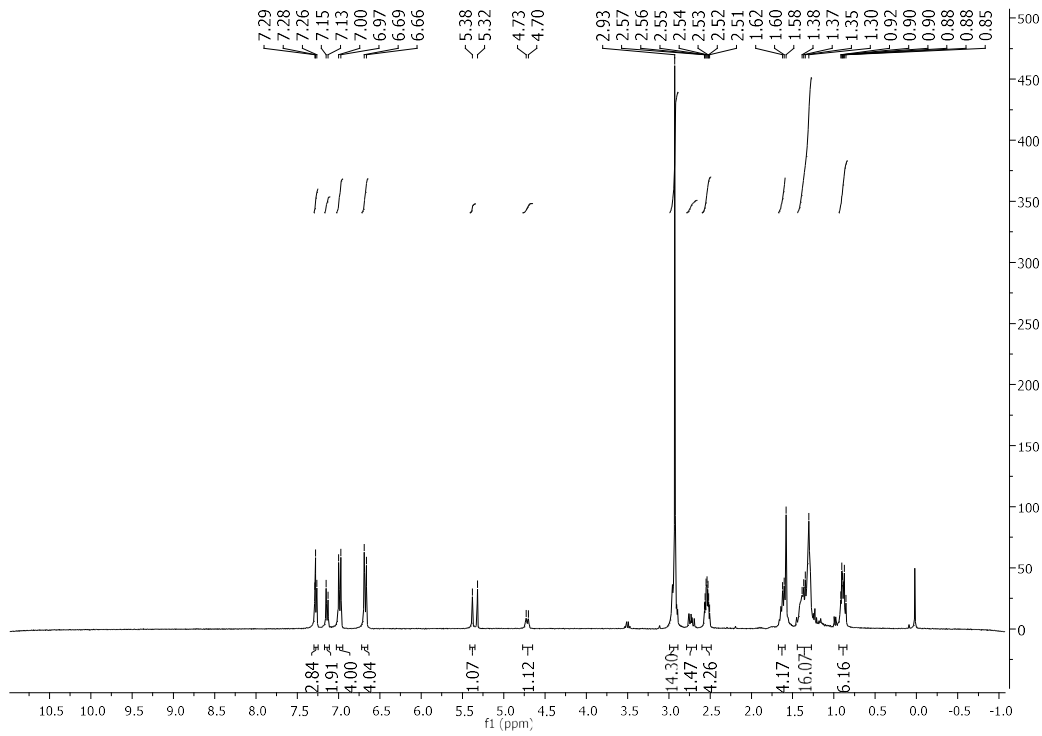
95

IR (ATR) ν (cm⁻¹), 95

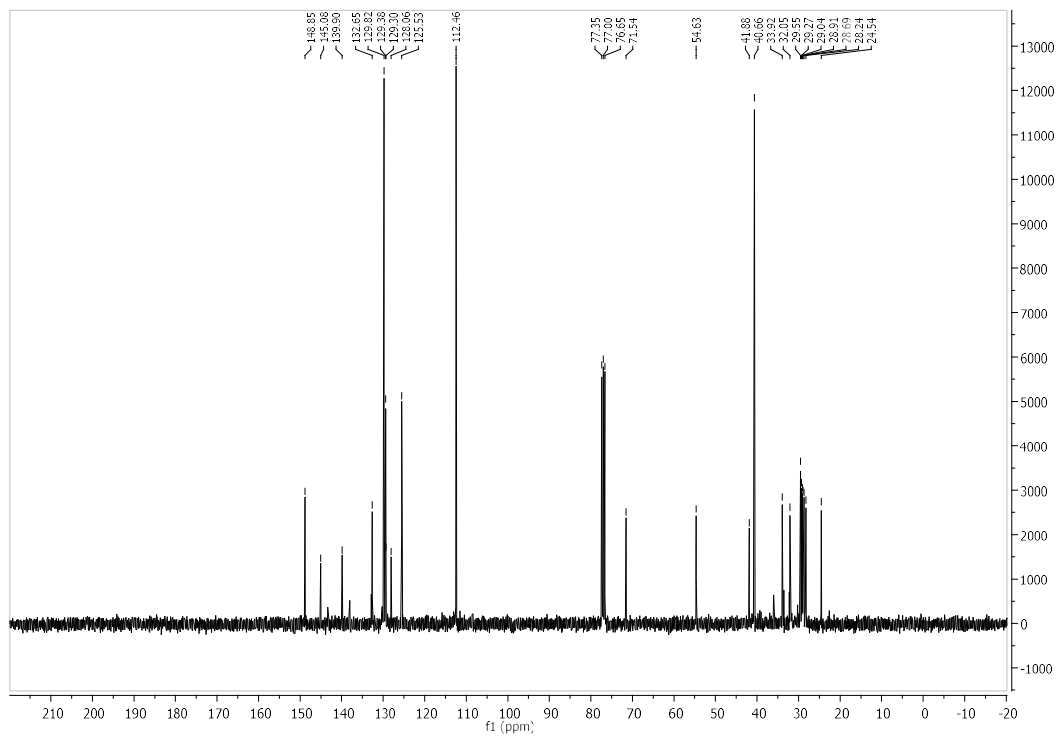


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3), **95**

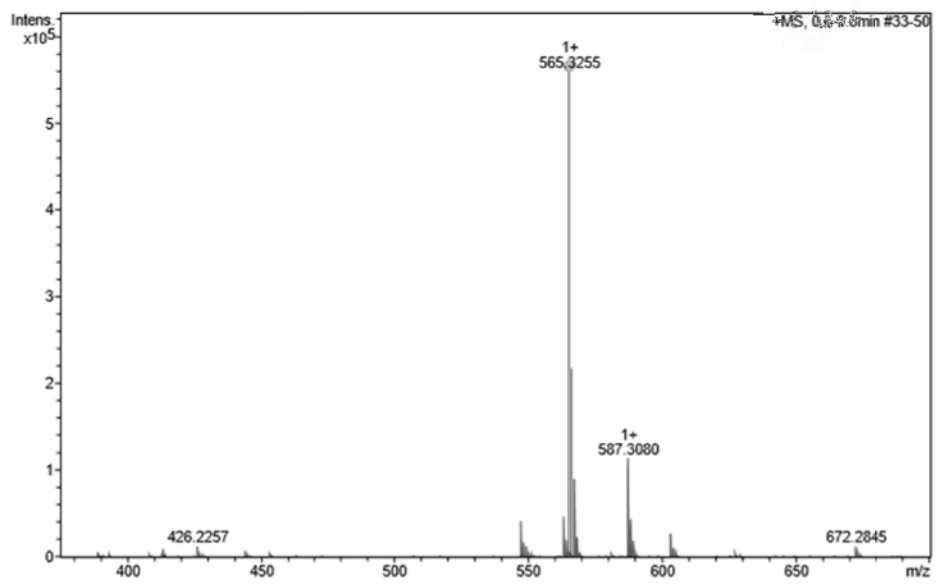


$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3), **95**

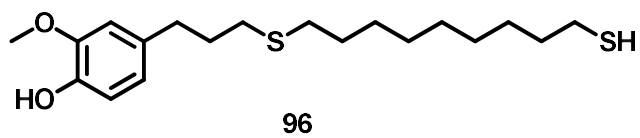


Experimental Part

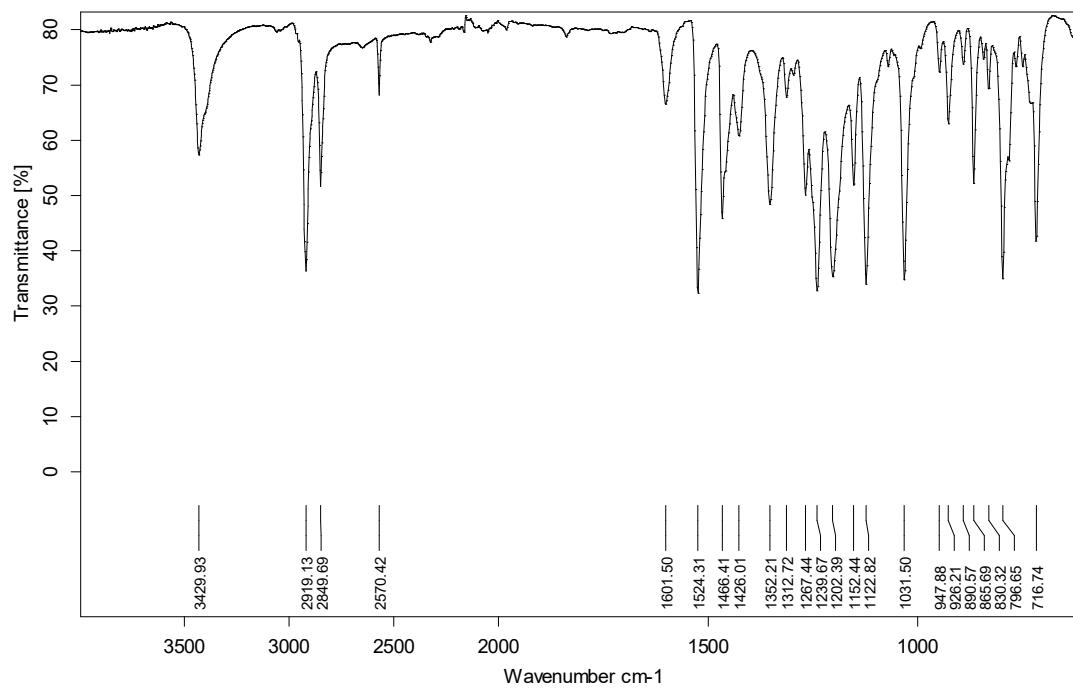
ESI-MS, 95



Experimental Part

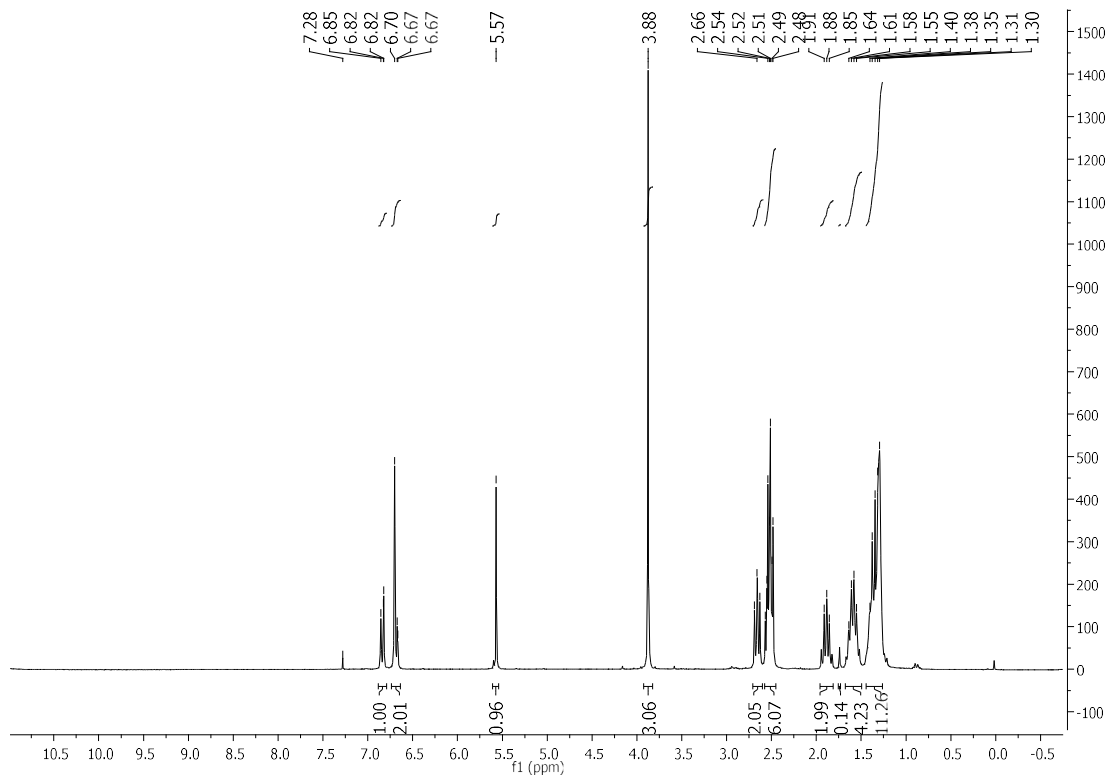


IR (ATR) ν (cm^{-1}), 96

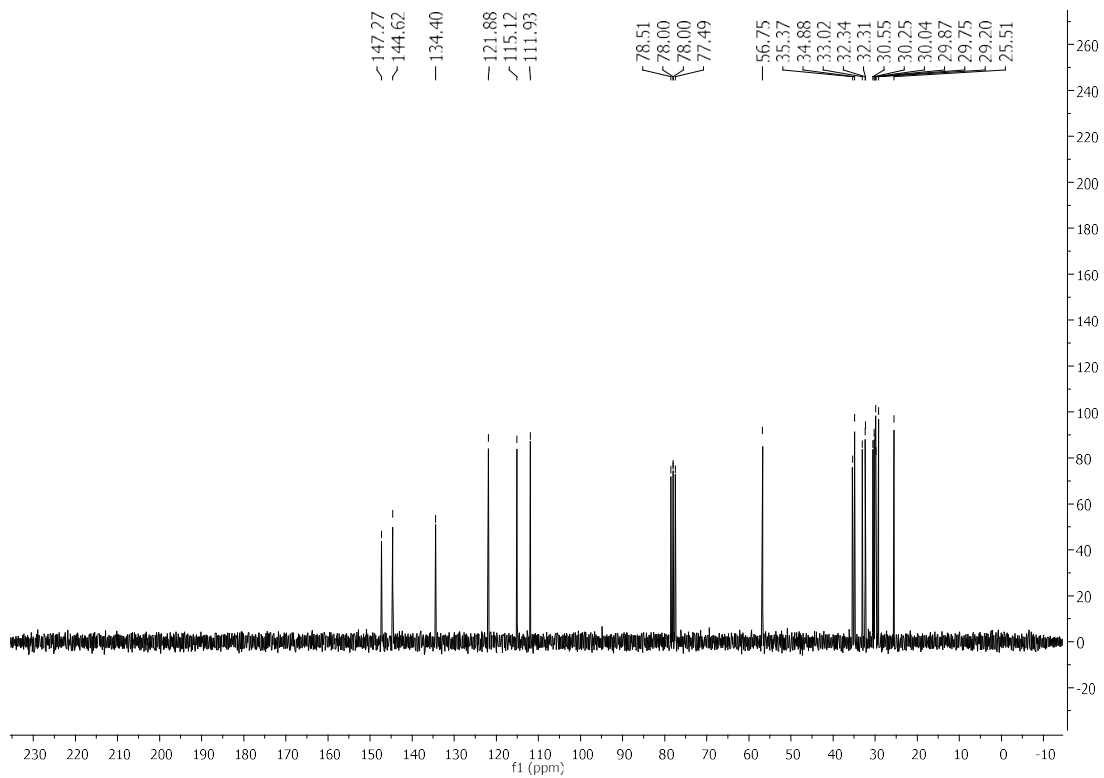


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), **96**

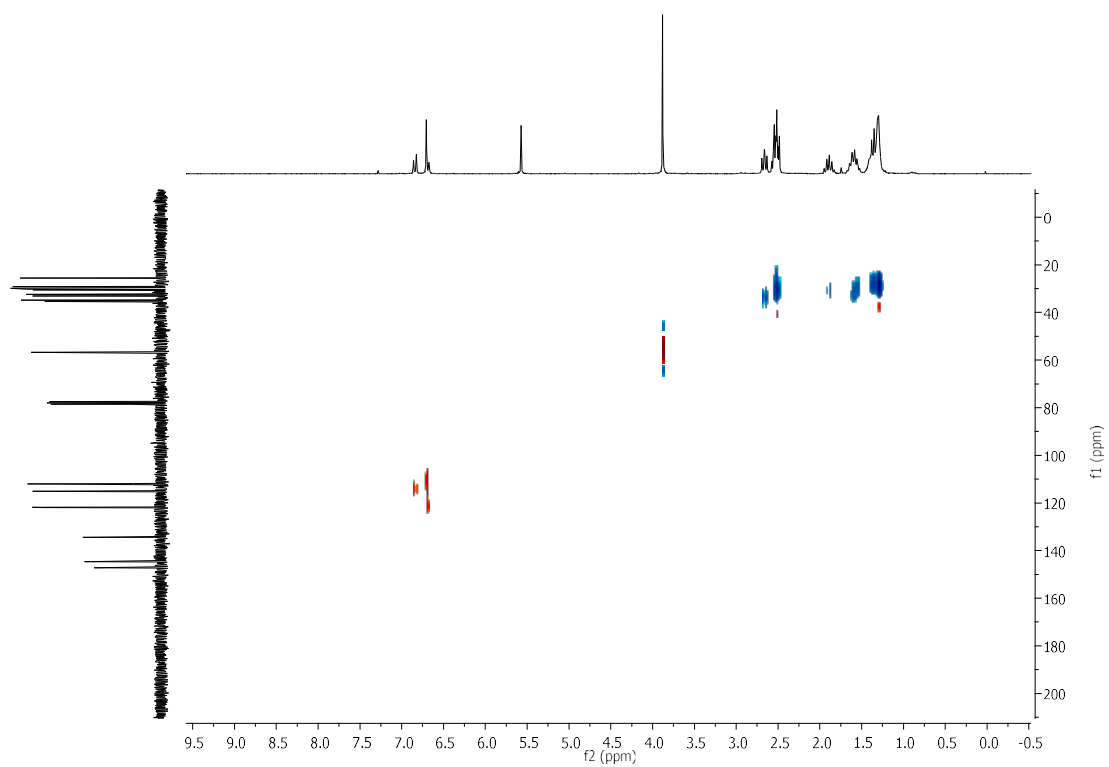


$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3), **96**

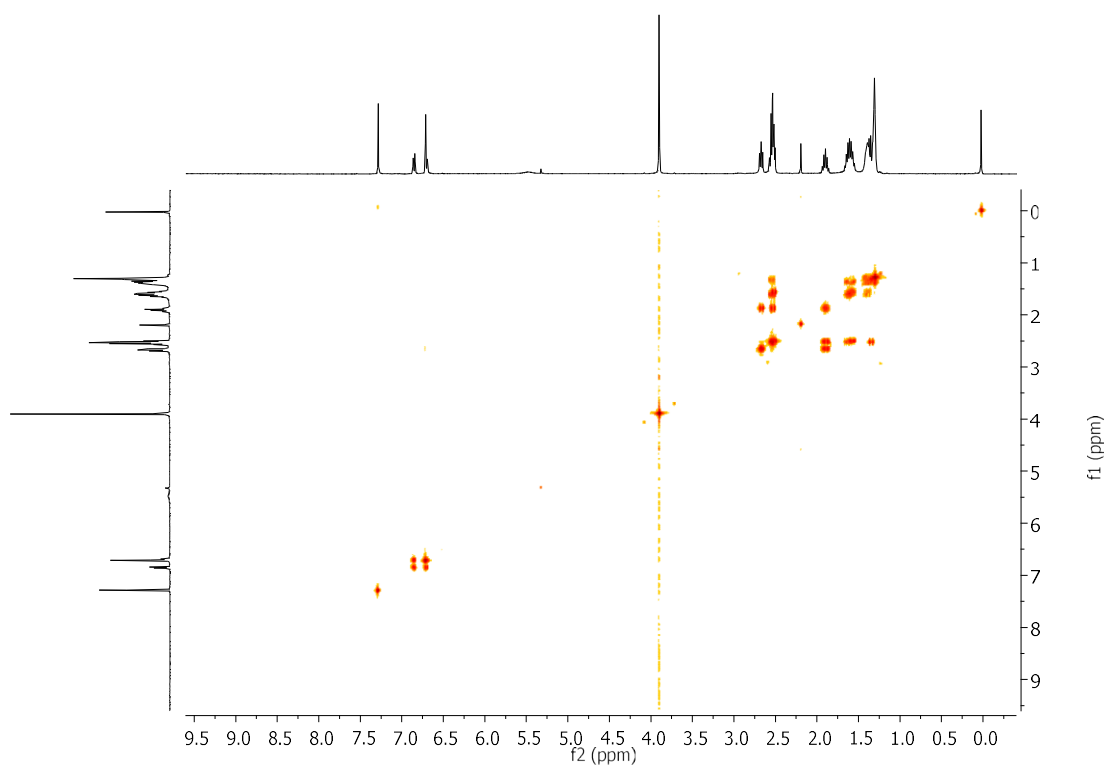


Experimental Part

HSQC (400 MHz, CDCl₃), **96**

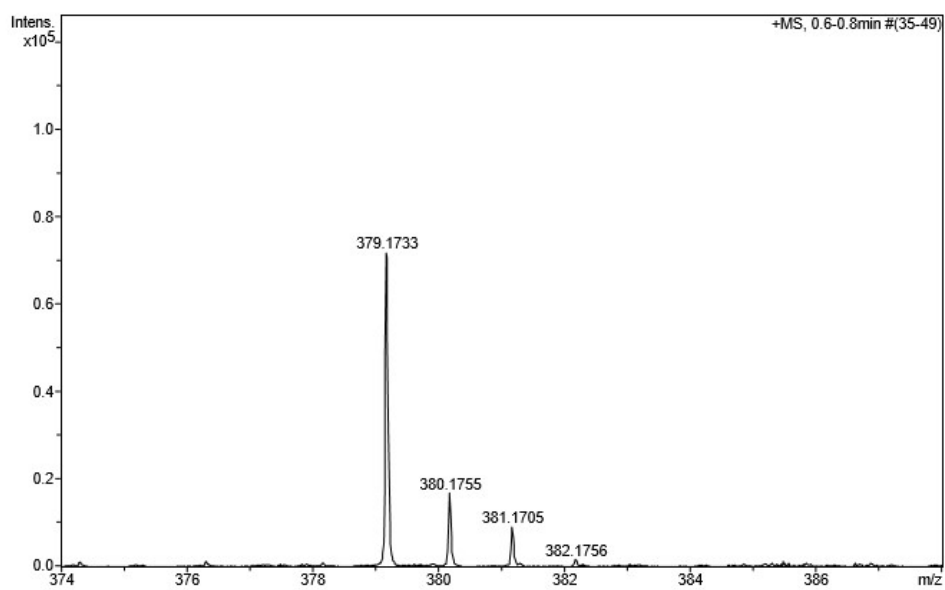
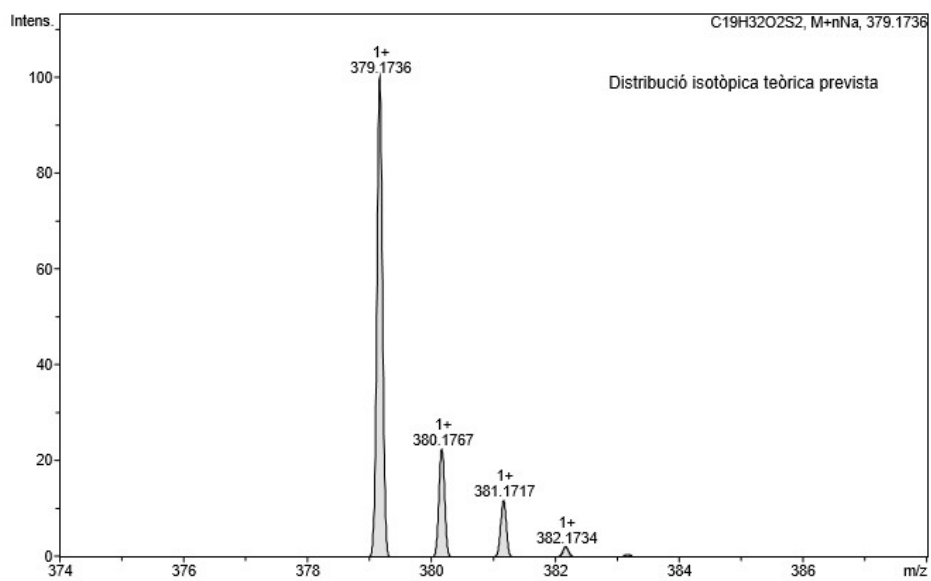


COSY (400 MHz, CDCl₃), **96**

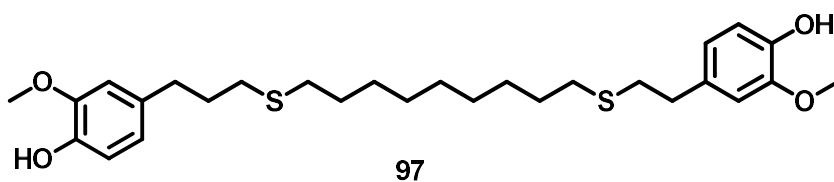


Experimental Part

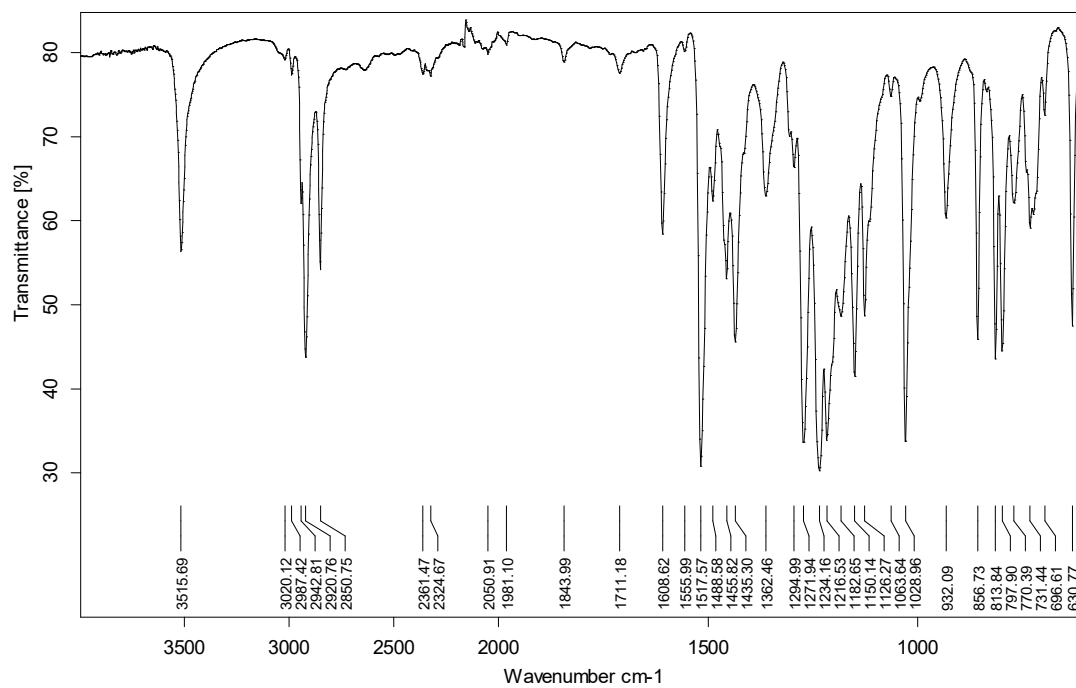
ESI-MS, 96



Experimental Part

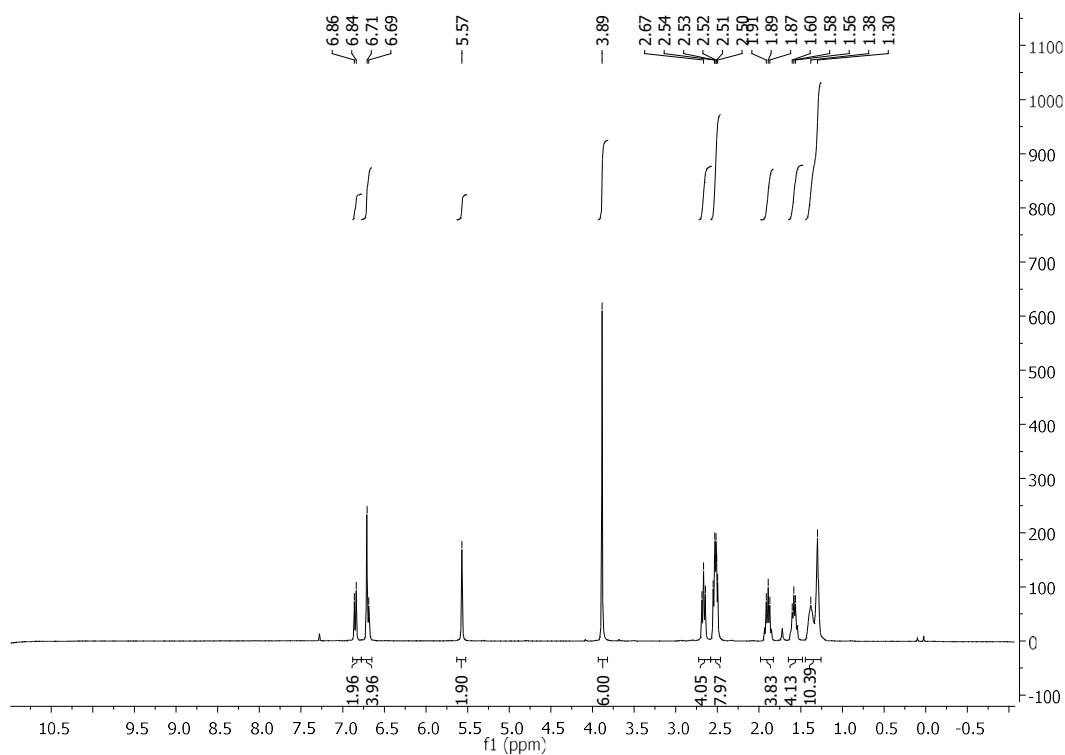


IR (ATR) ν (cm⁻¹), 97

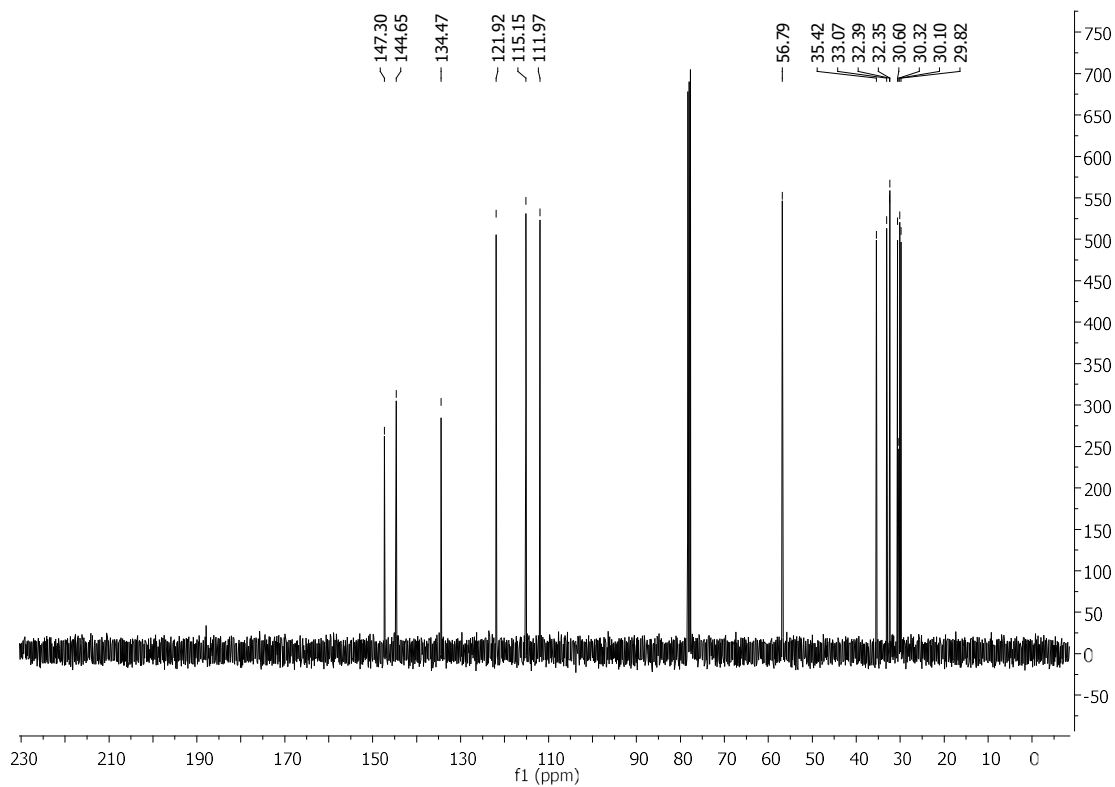


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3), **97**

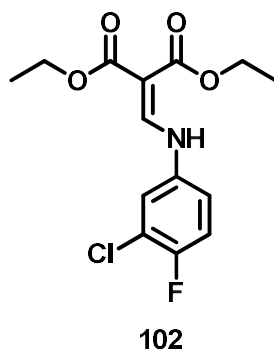
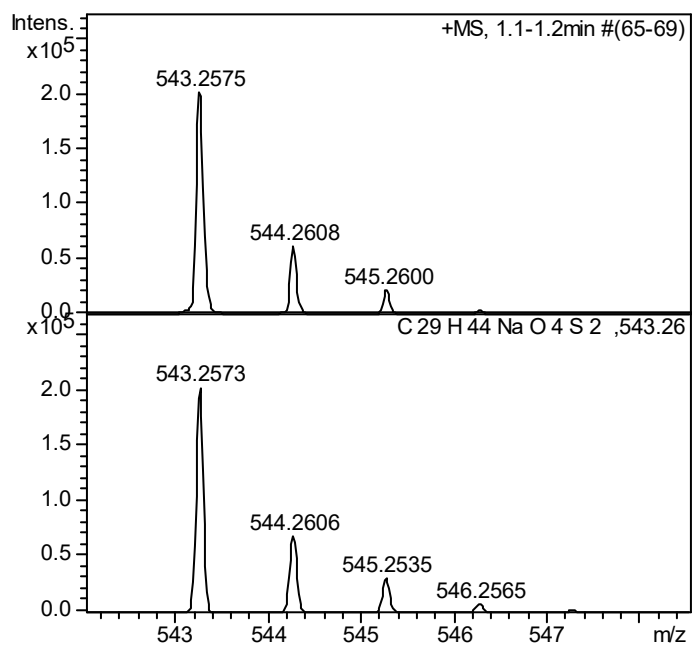


$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3), **97**



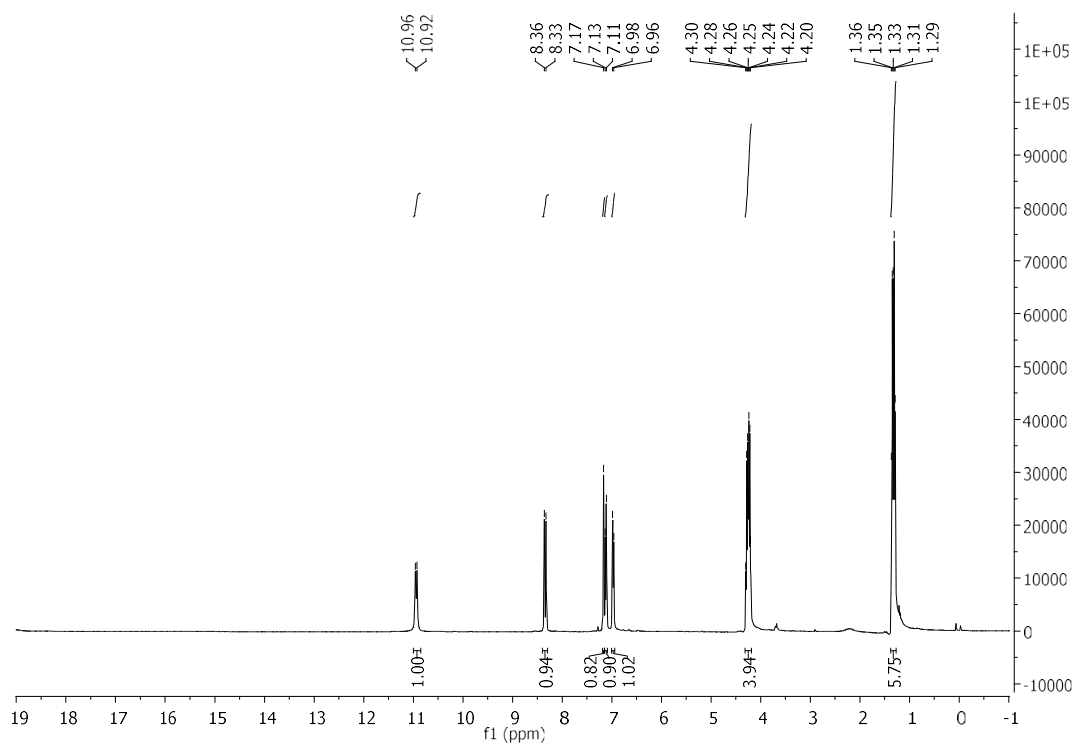
Experimental Part

ESI-MS, 97

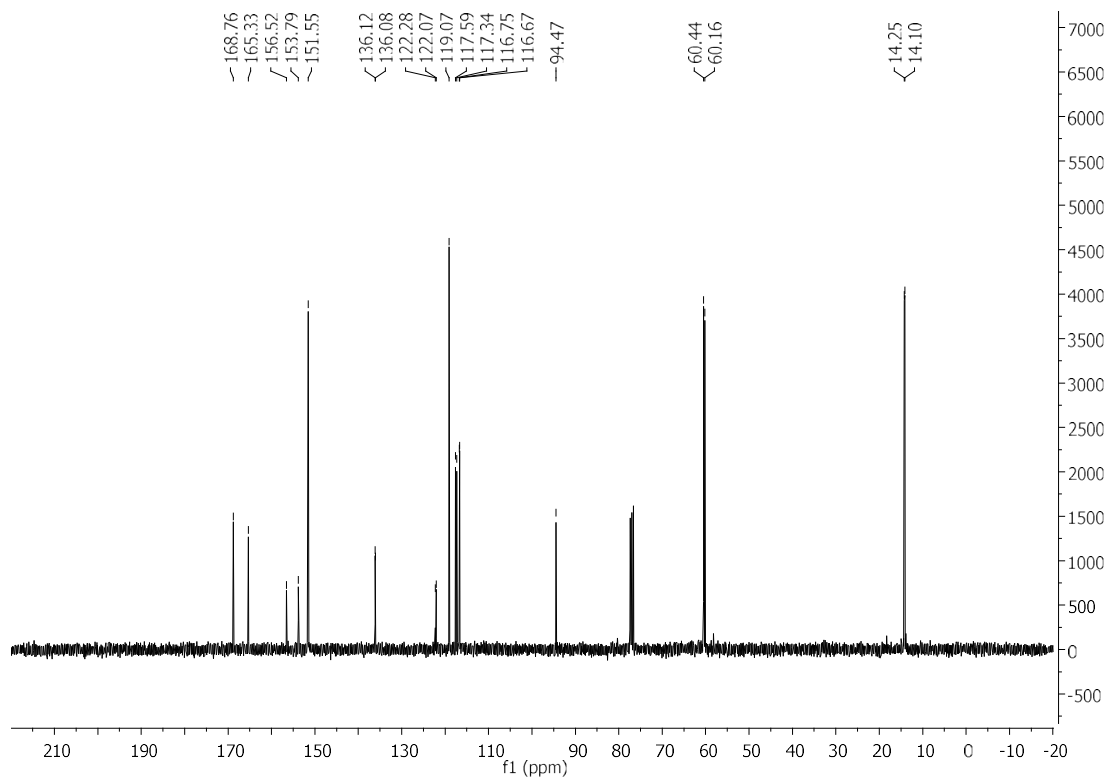


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ ^{19}F decoupled (400 MHz, CDCl_3), **102**

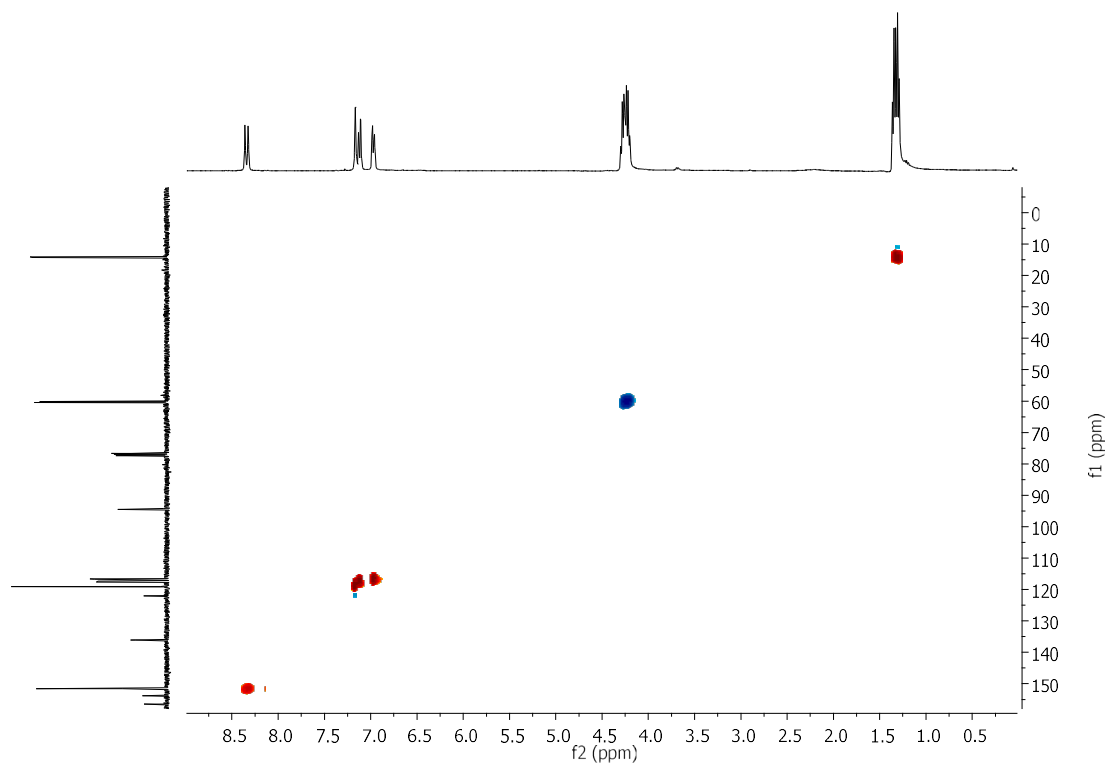


$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3), **102**

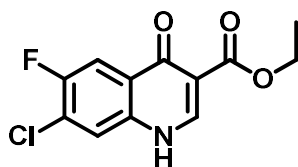


Experimental Part

HSQC (400 MHz, CDCl₃), **102**

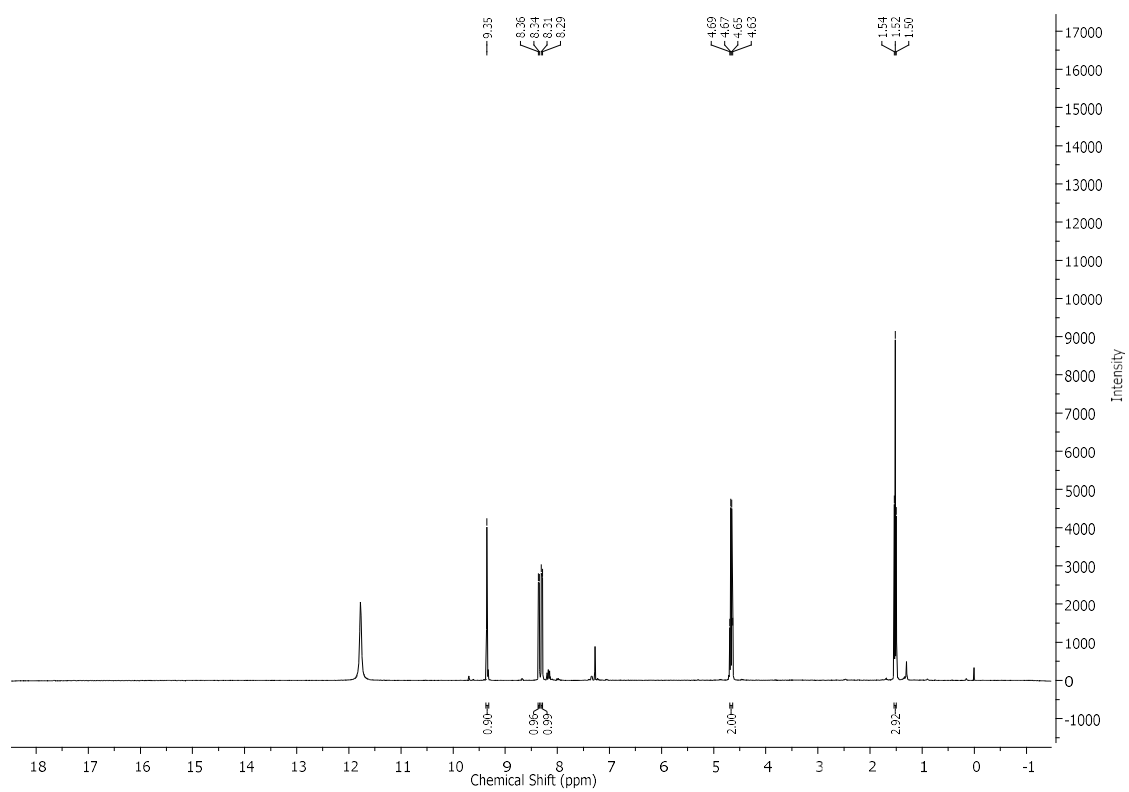


Experimental Part

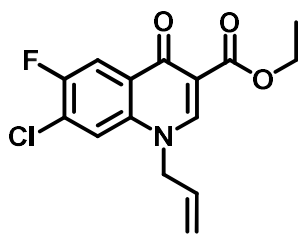


101

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃/TFA), 101

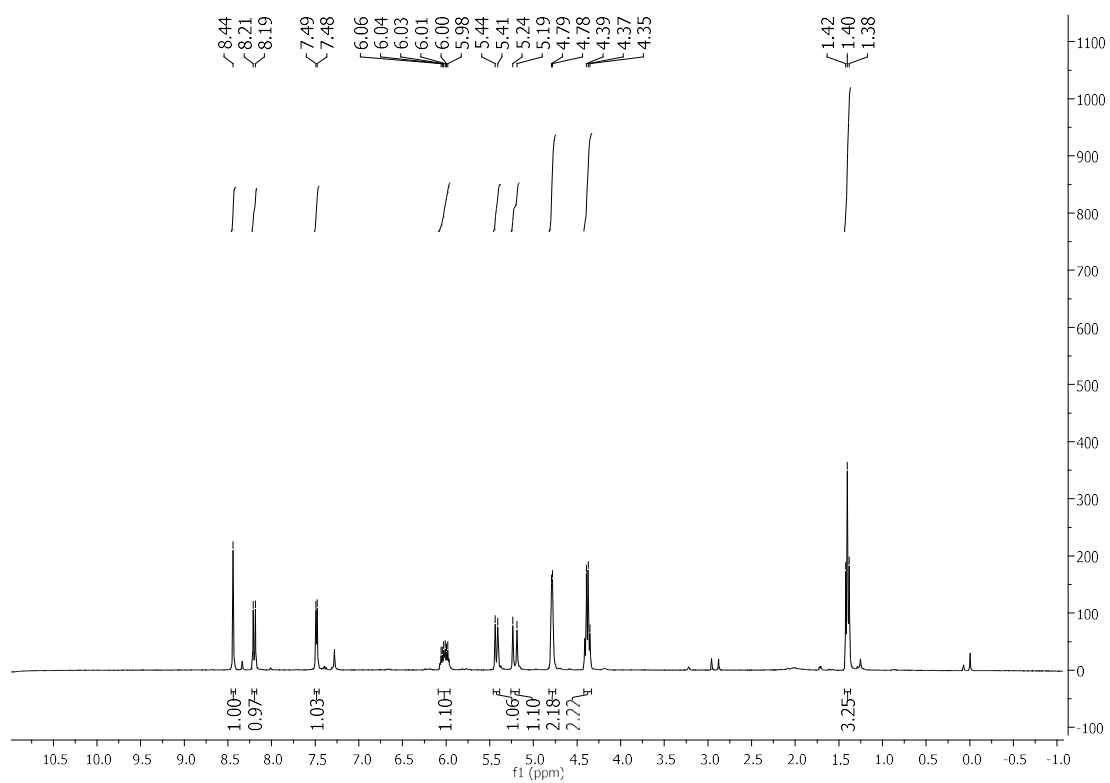


Experimental Part



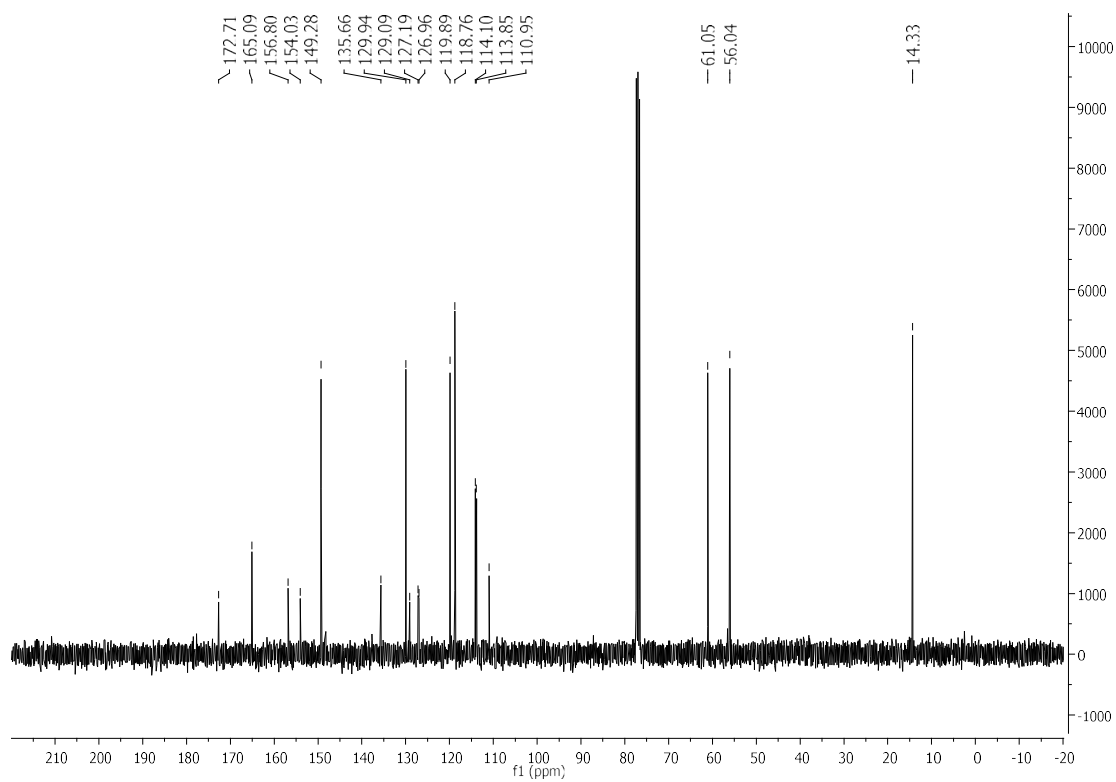
100

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃), **100**

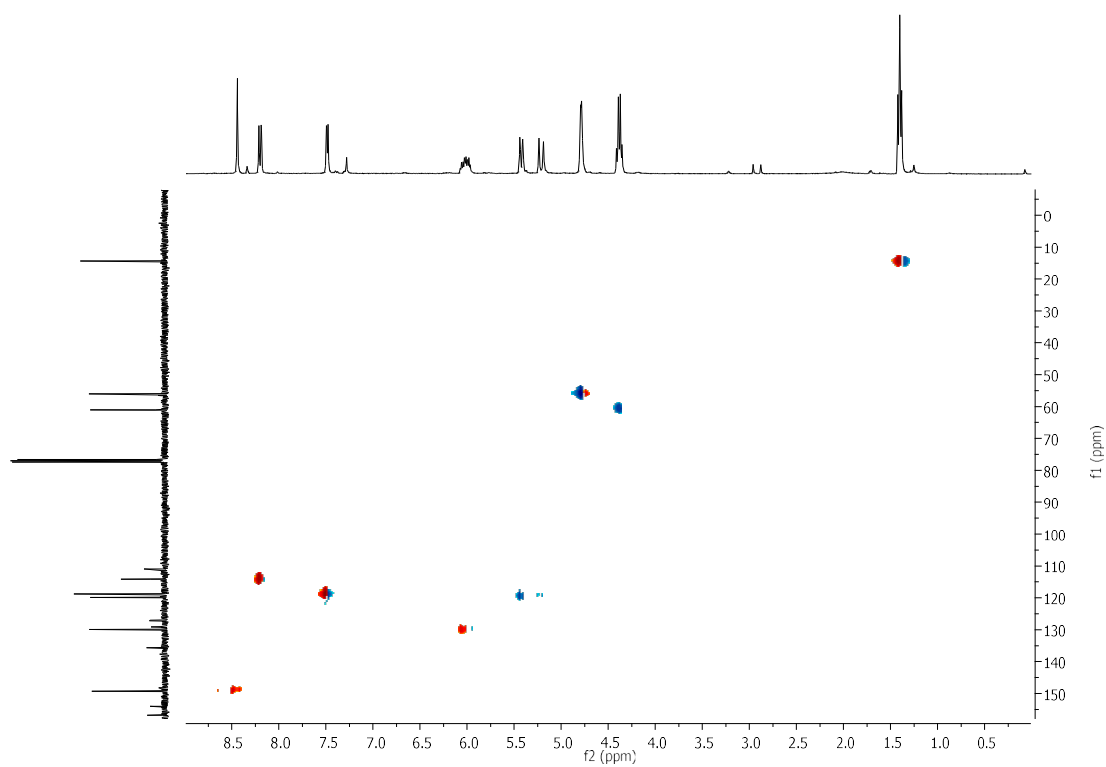


Experimental Part

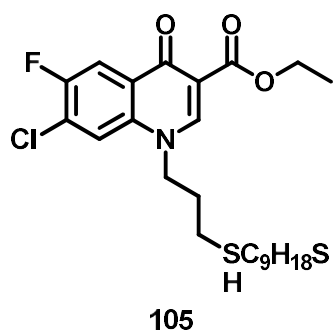
^{13}C -NMR (90 MHz, CDCl_3), **100**



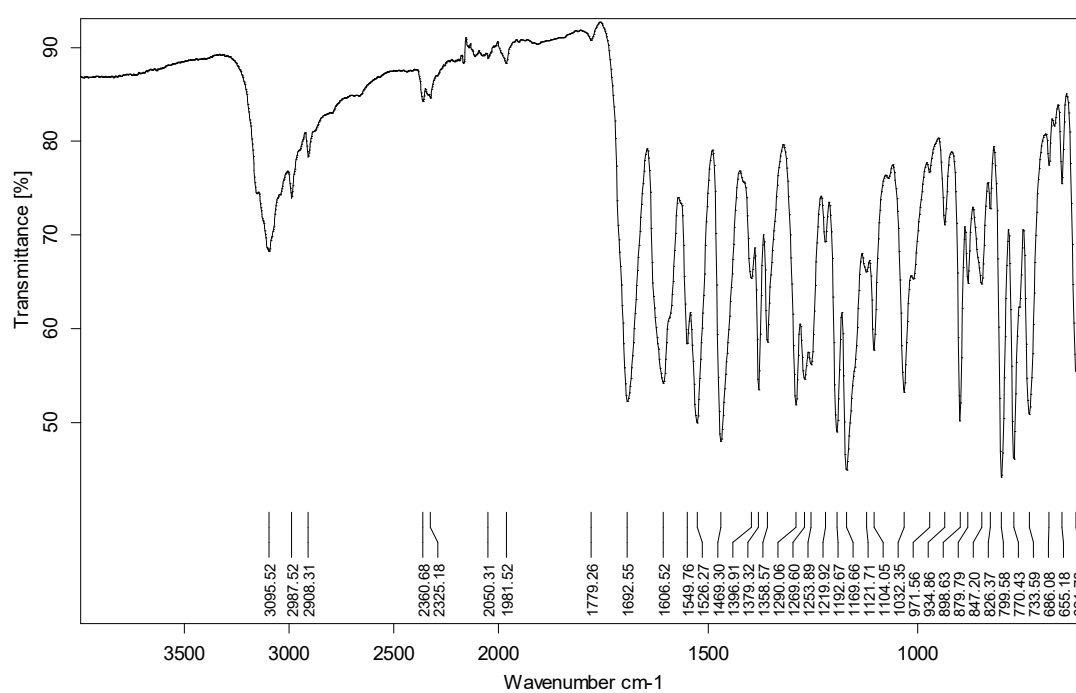
HSQC (400 MHz, CDCl_3), **100**



Experimental Part

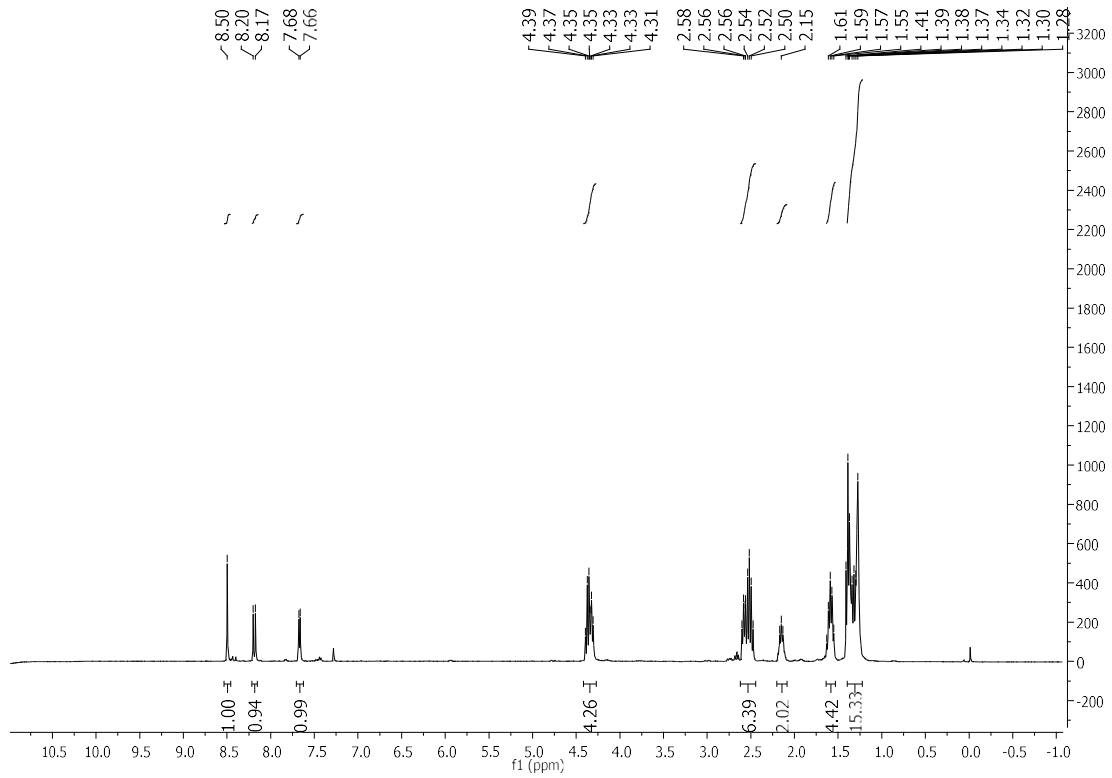


IR (ATR) ν (cm⁻¹), **105**

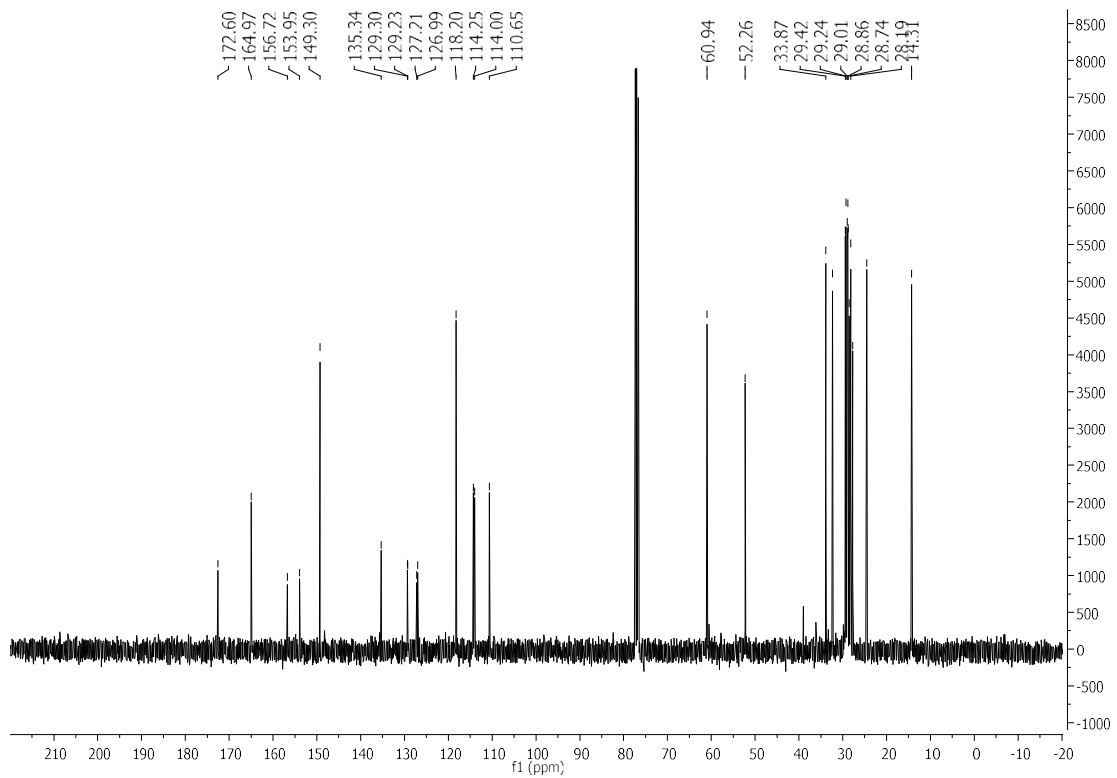


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3), **105**

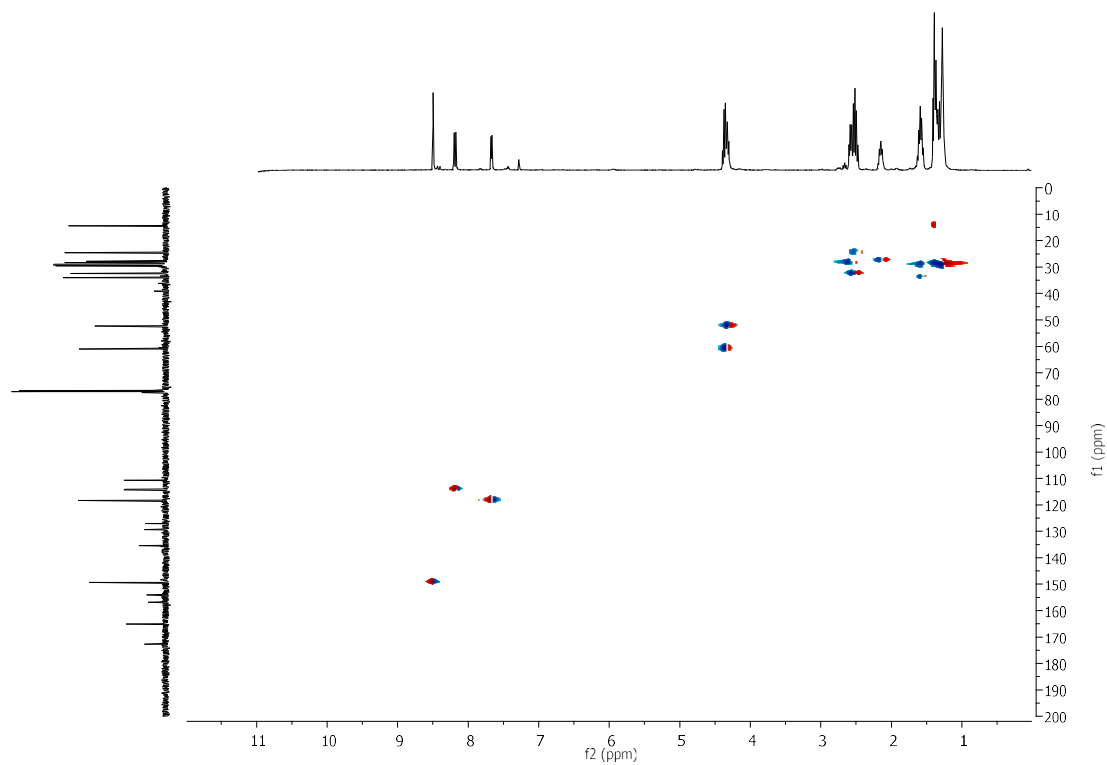


$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3), **105**

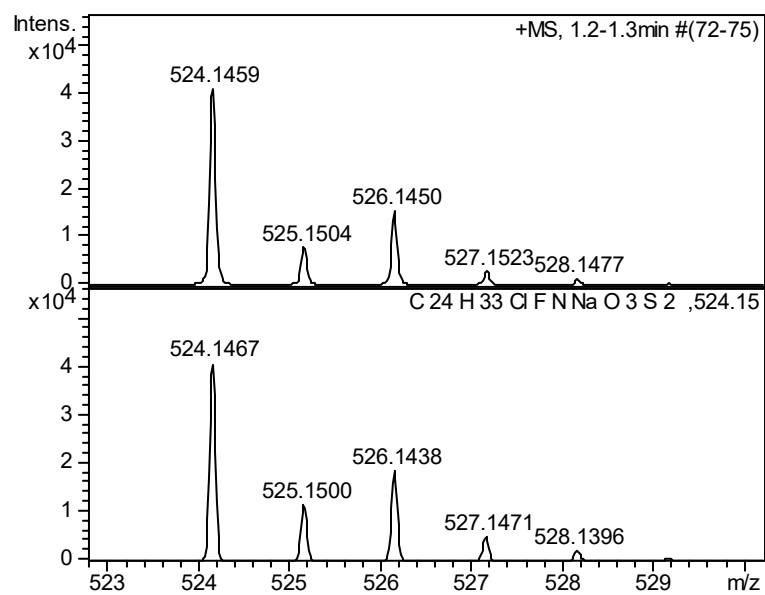


Experimental Part

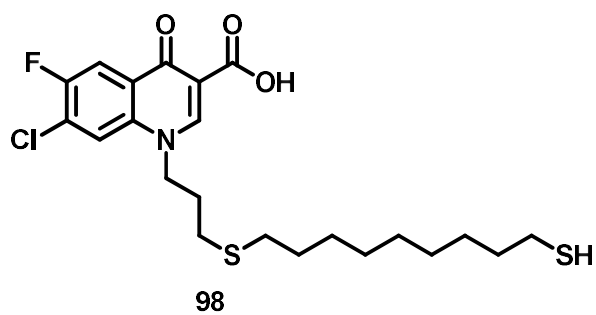
HSQC (400 MHz, CDCl₃), **105**



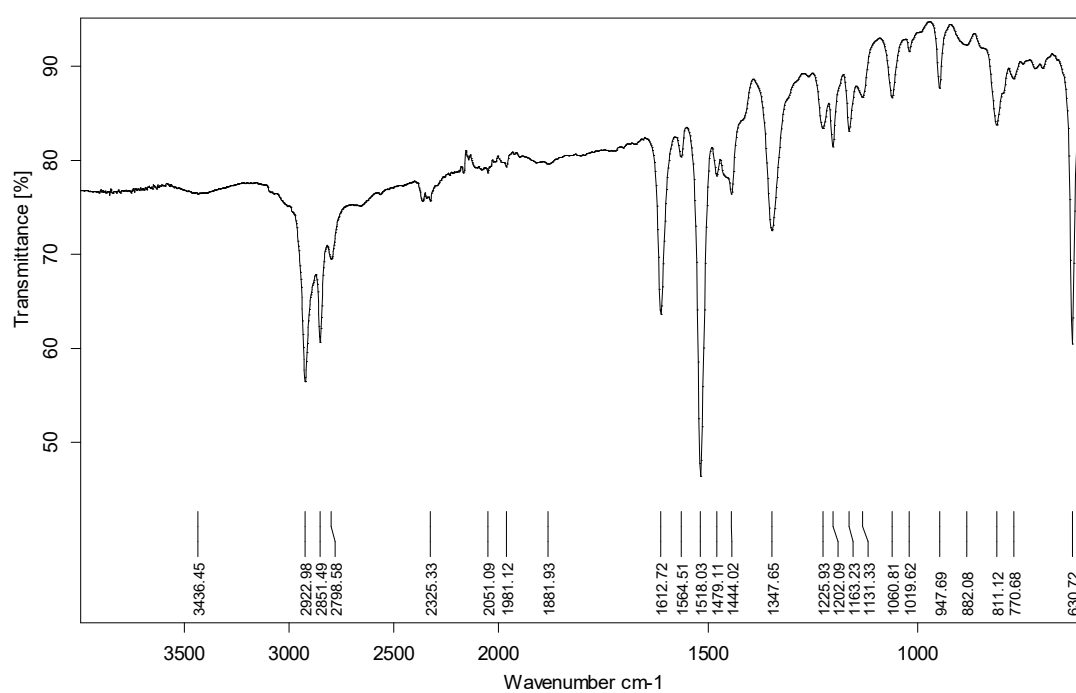
ESI-MS, **105**



Experimental Part

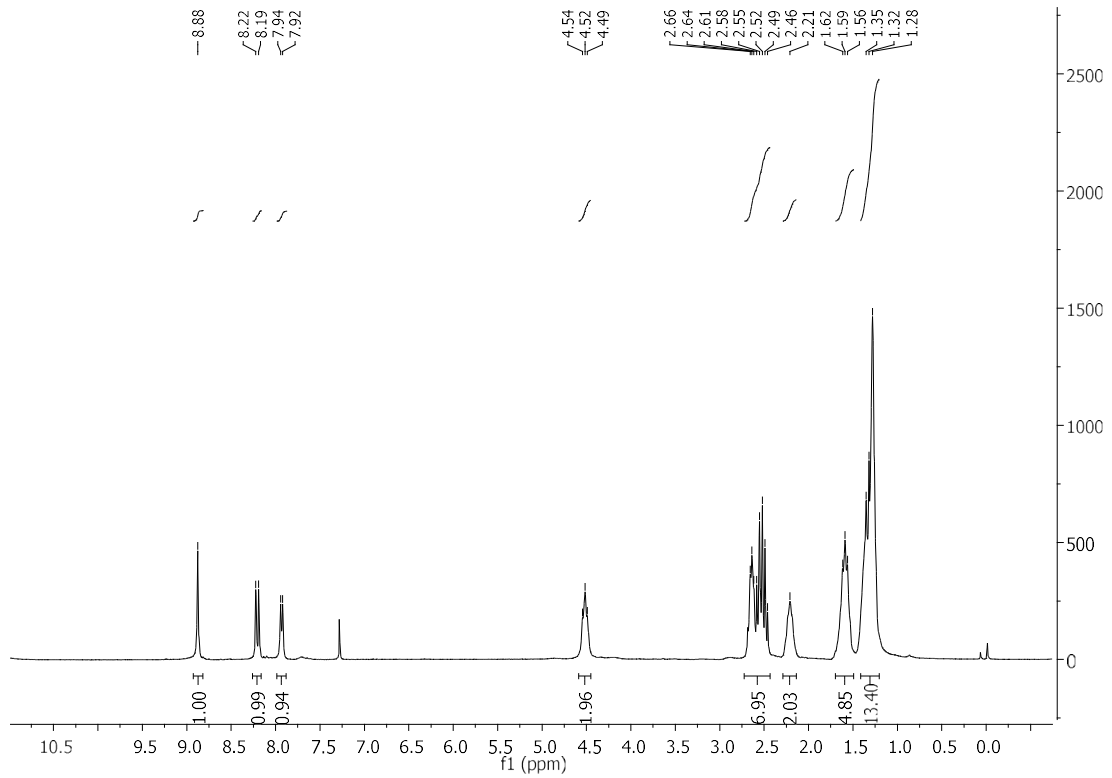


IR (ATR) ν (cm^{-1}), 98

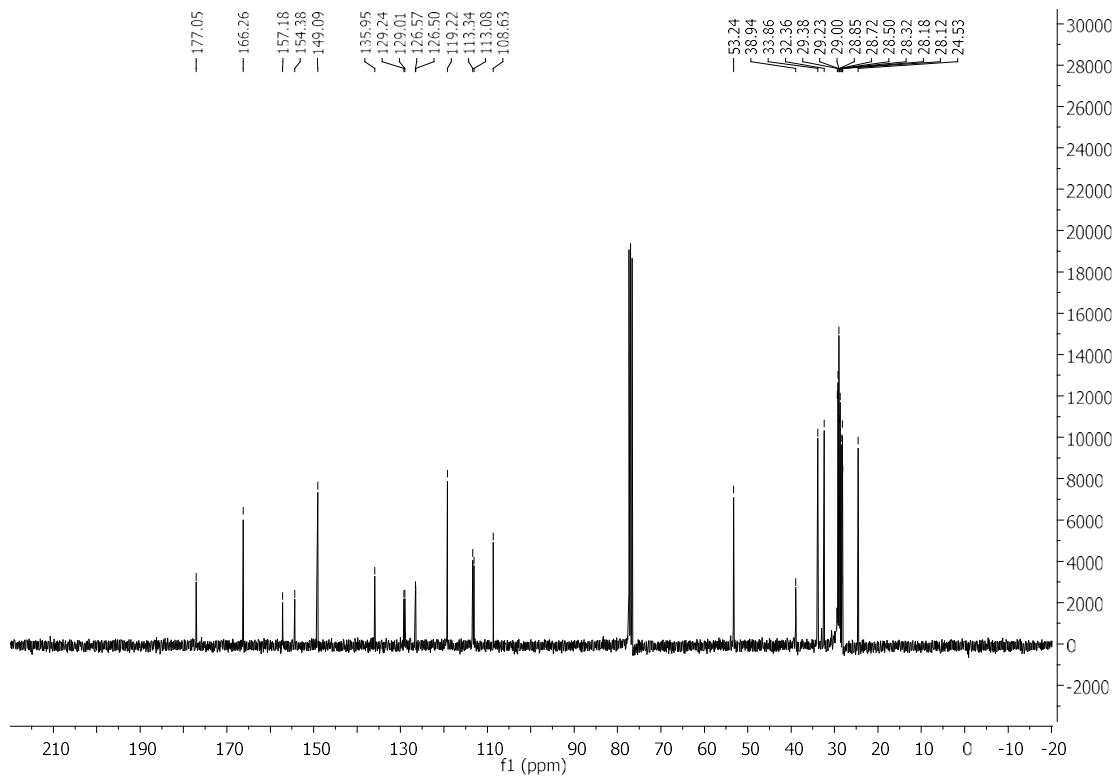


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), **98**

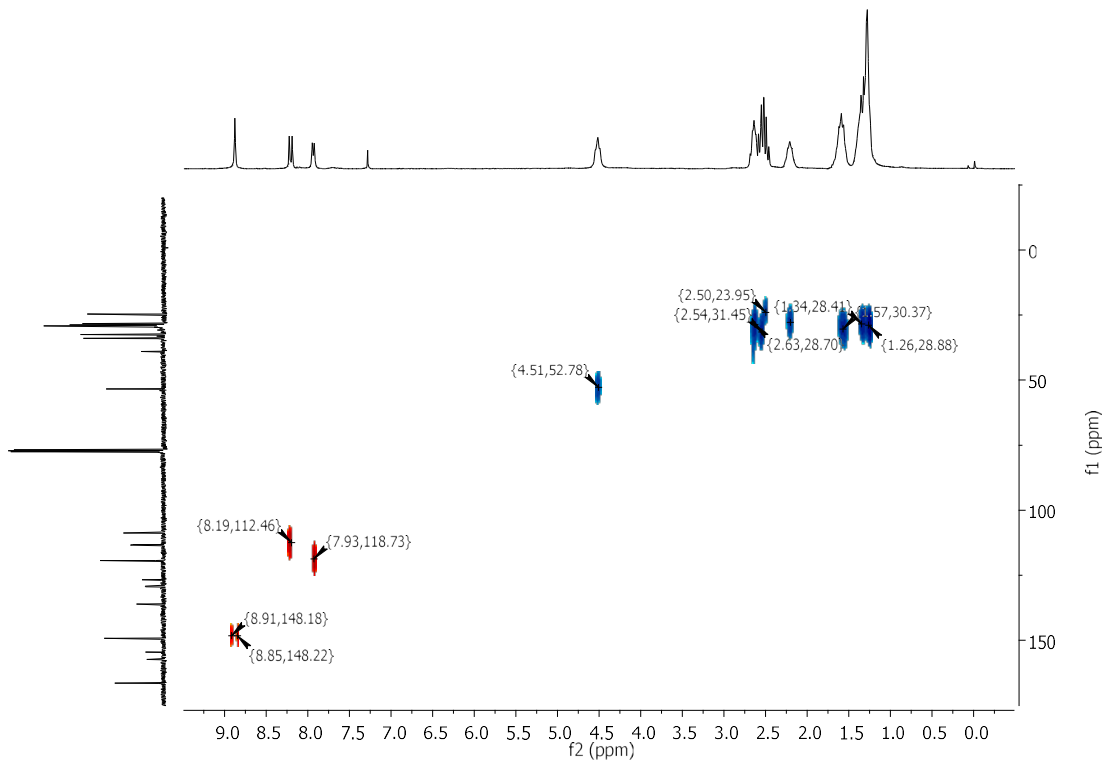


$^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3), **98**

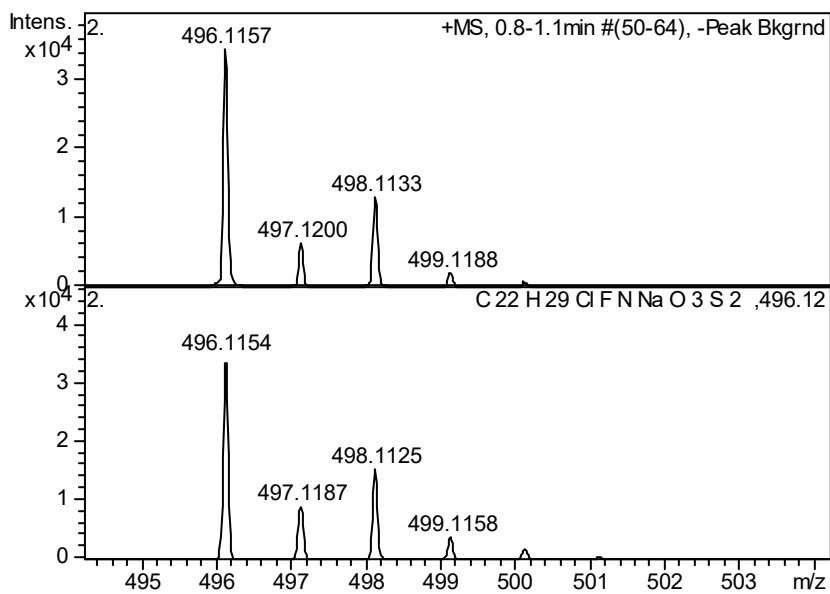


Experimental Part

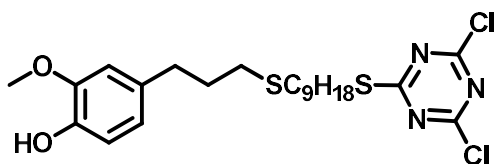
HSQC (400 MHz, CDCl₃), **98**



ESI-MS, **98**

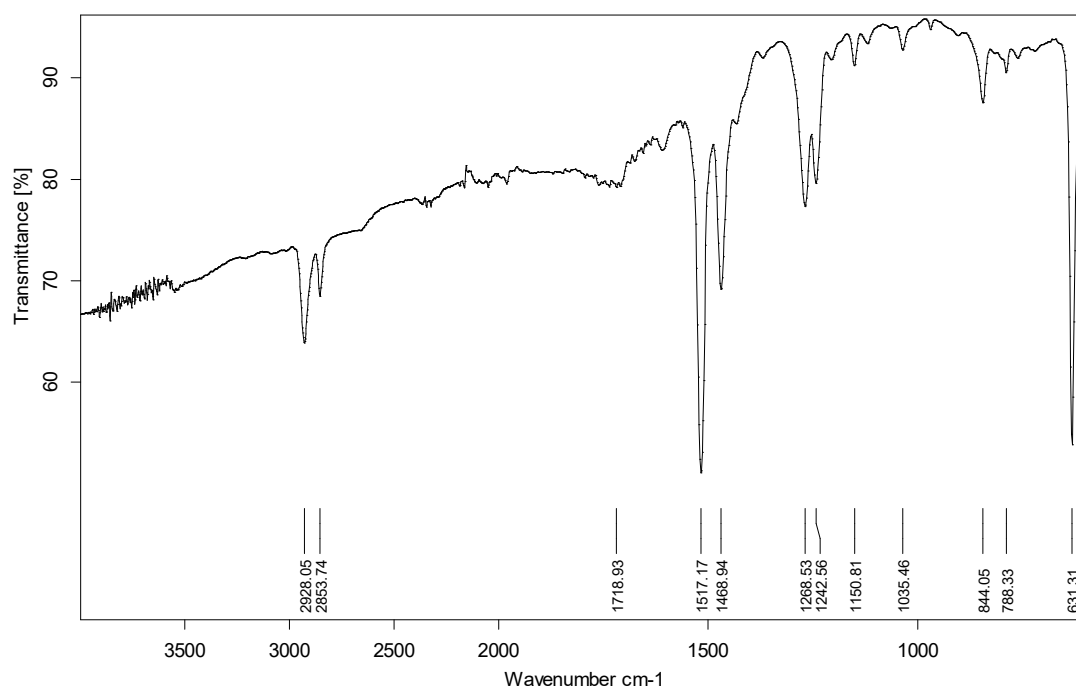


Experimental Part



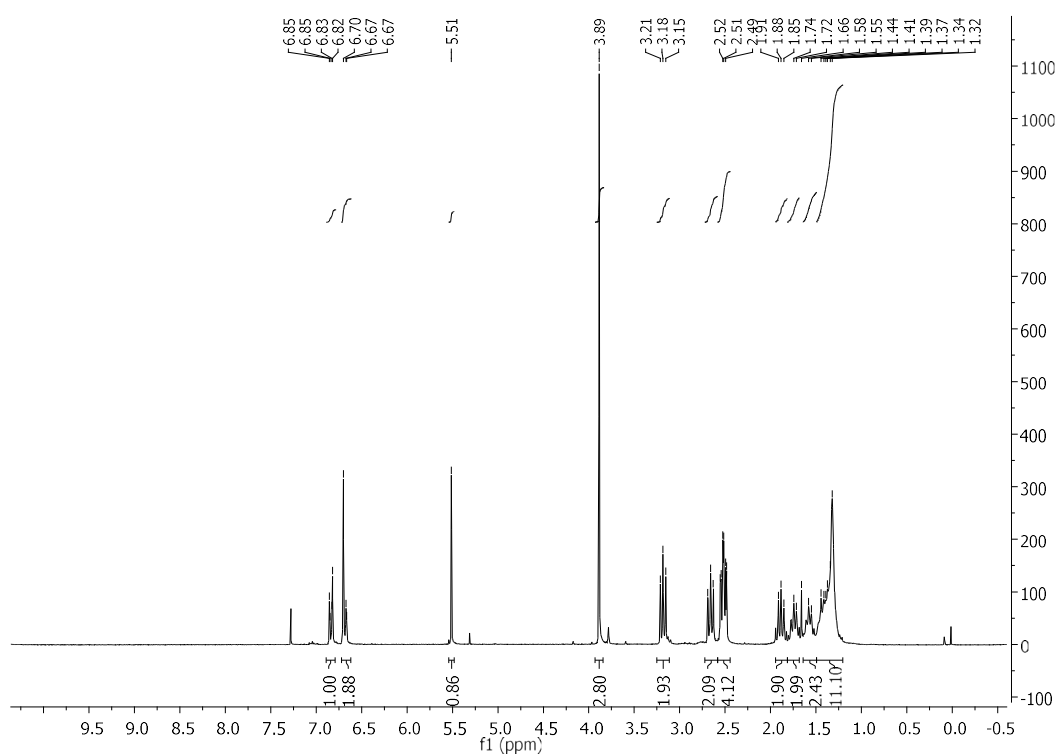
106

IR (ATR) ν (cm⁻¹), 106

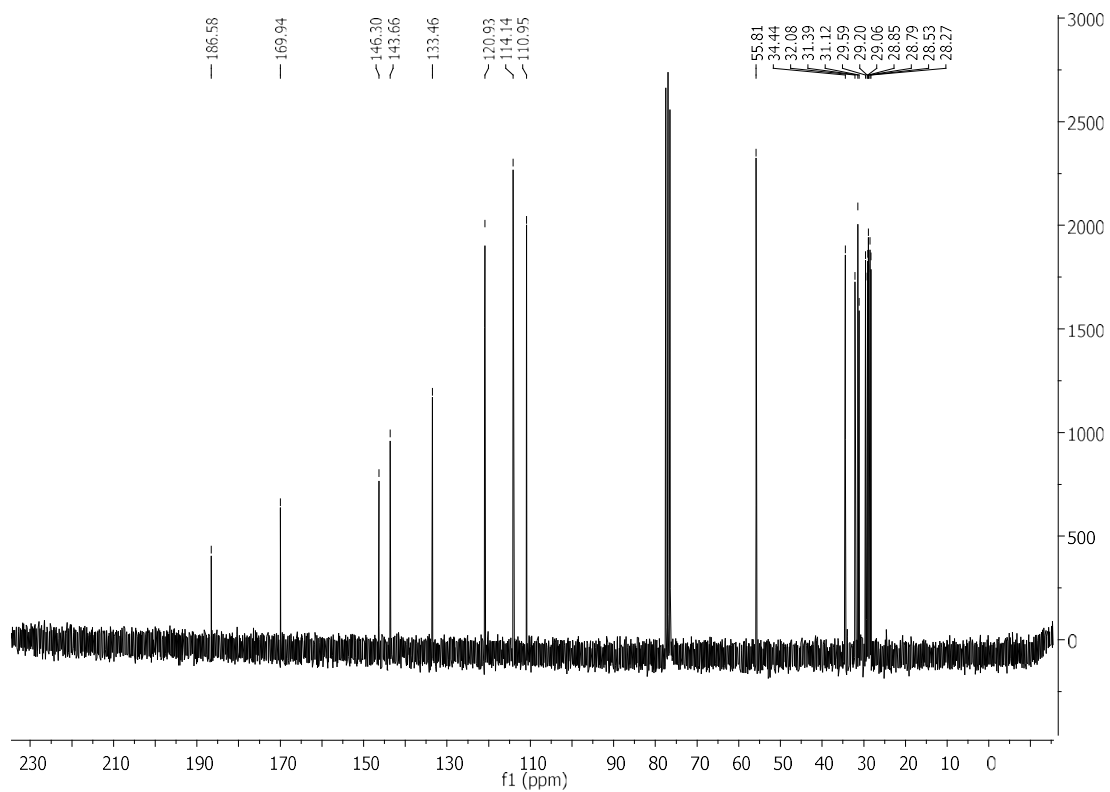


Experimental Part

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), **106**

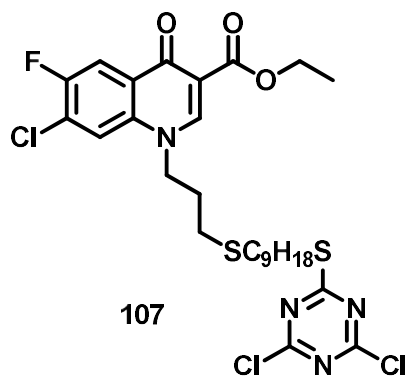
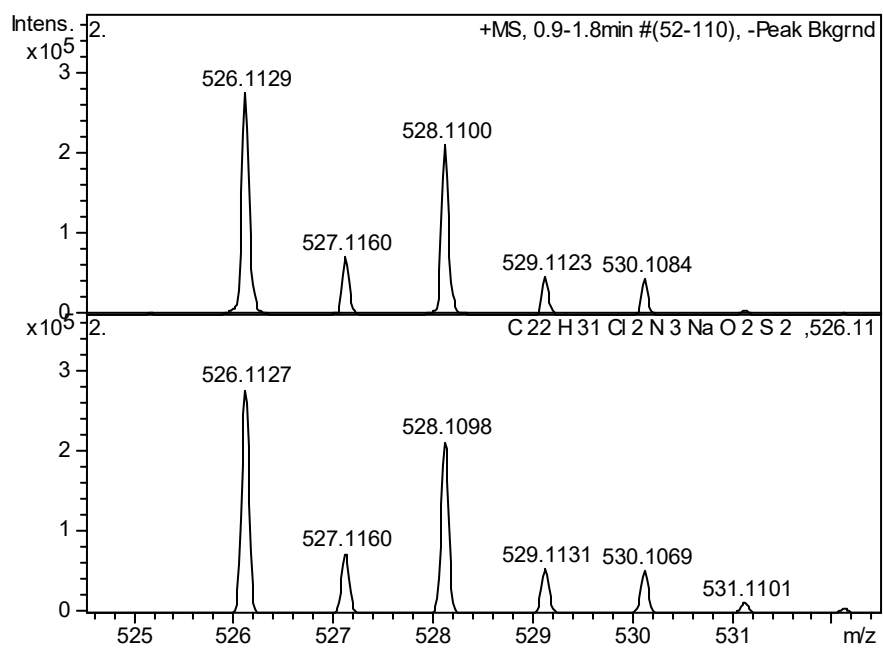


$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, CDCl_3), **106**



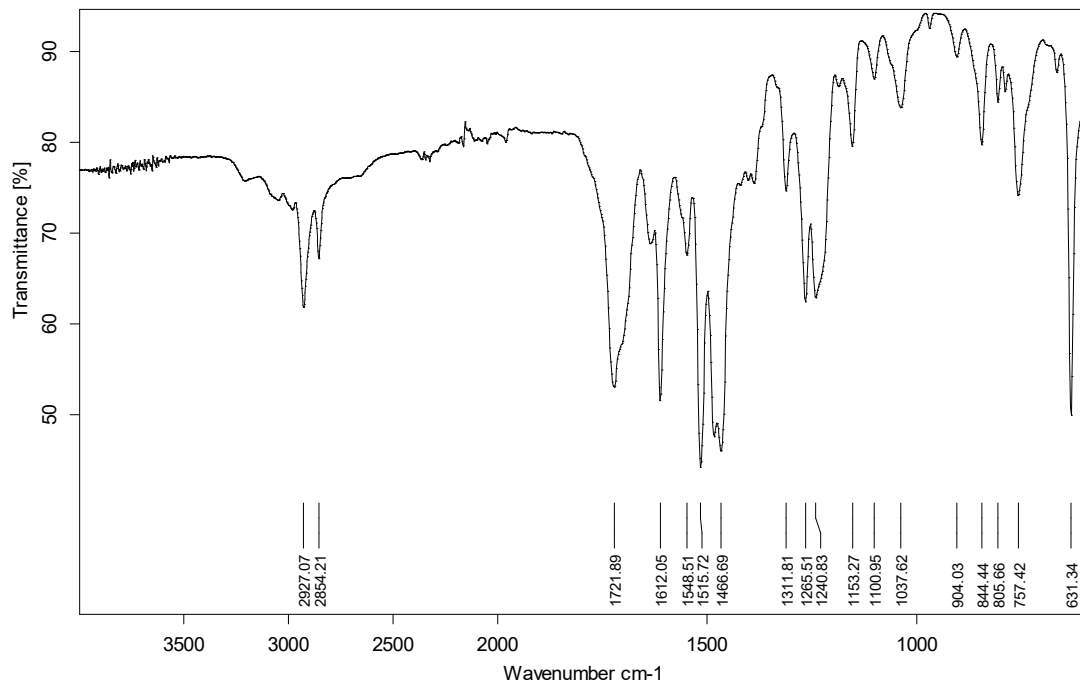
Experimental Part

ESI-MS, 106

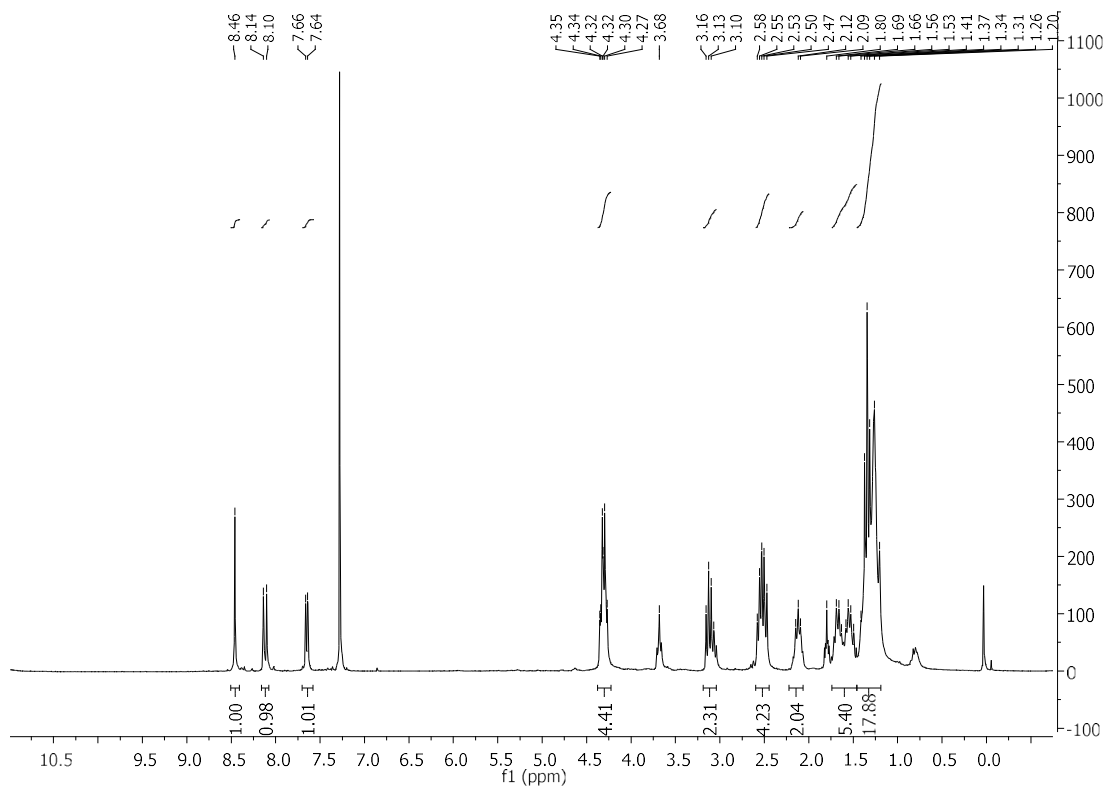


Experimental Part

IR (ATR) ν (cm^{-1}), **107**

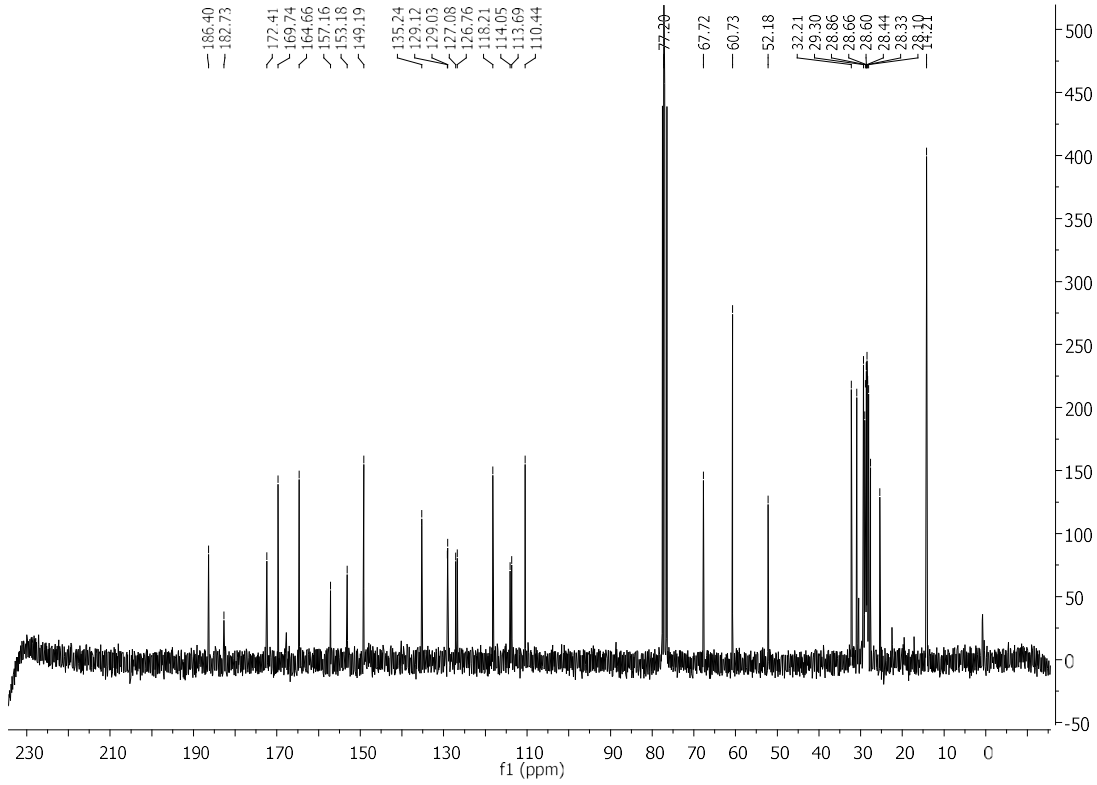


$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3), **107**

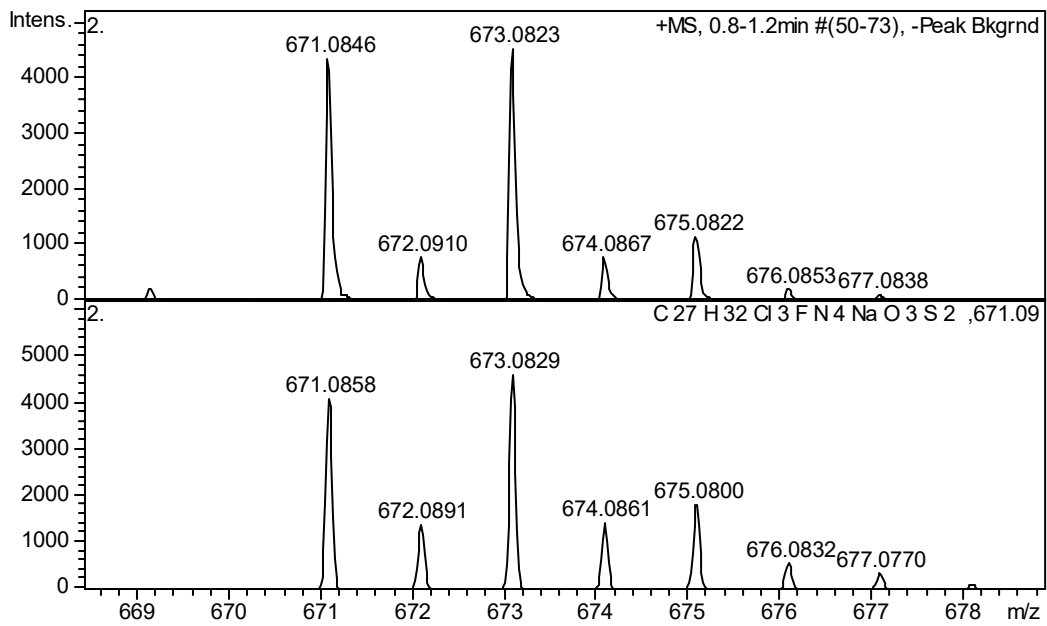


Experimental Part

¹³C-NMR (63 MHz, CDCl₃), **107**



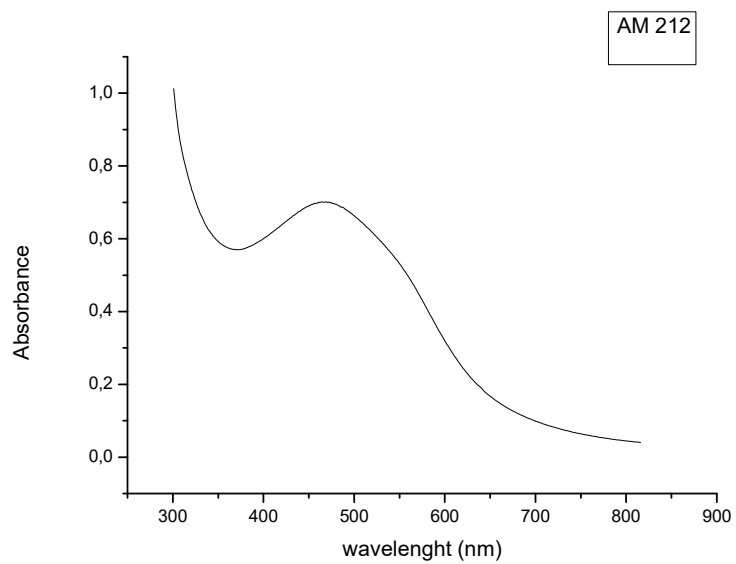
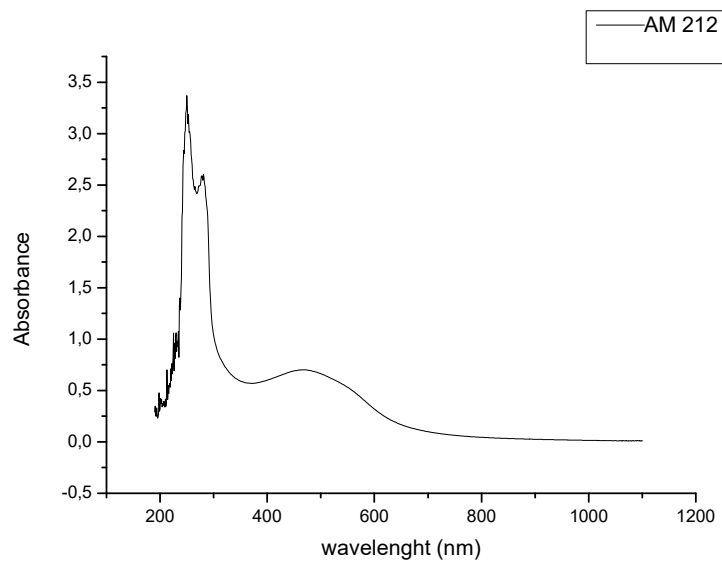
ESI-MS, **107**



AgNPs characterization

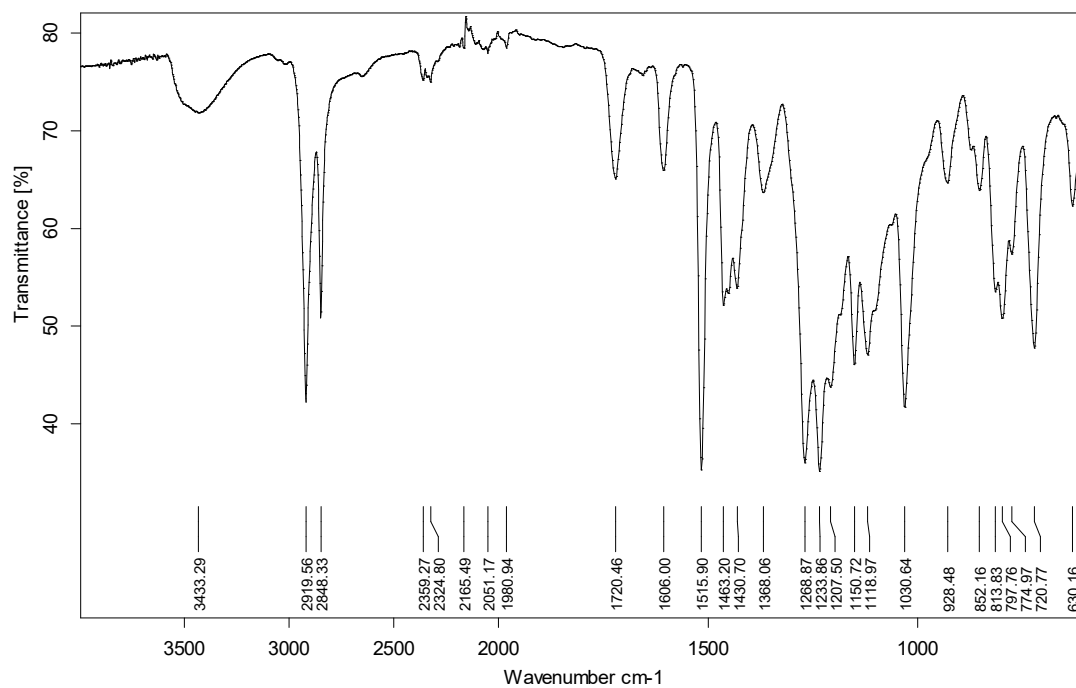
Eu@AgNPs

Absorbance : 461 nm



Experimental Part

IR

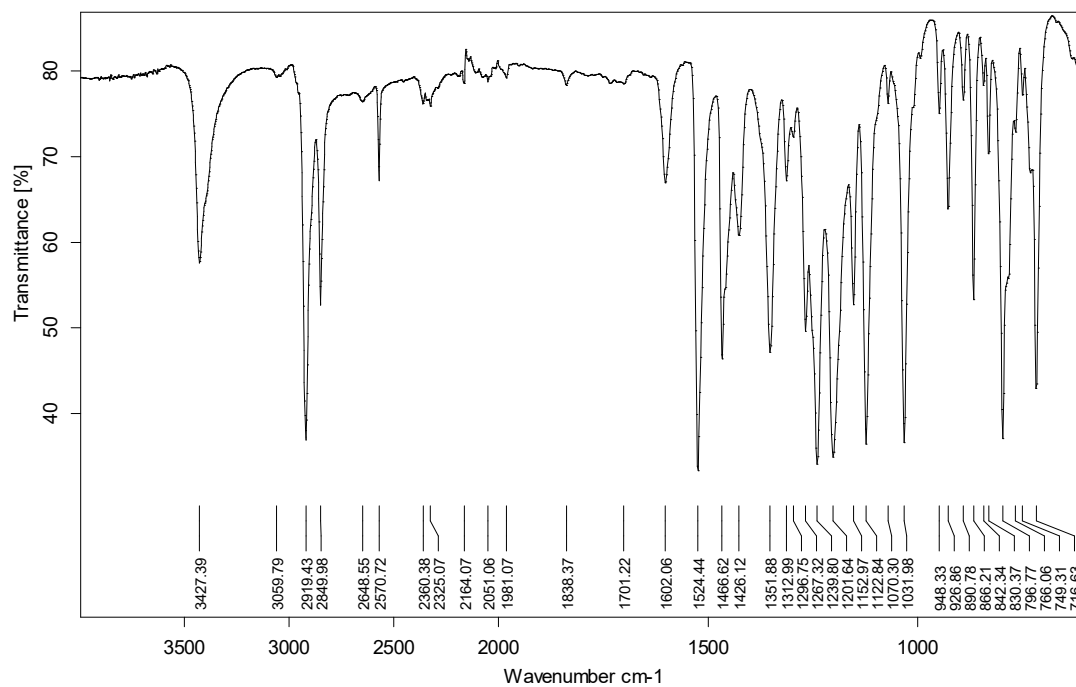


D:\USUARIS_IRVANA MARIA_MIAM 212.0	AM 212	MKII Golden Gate	11/03/2016
------------------------------------	--------	------------------	------------

Page 1/1

Free ligand

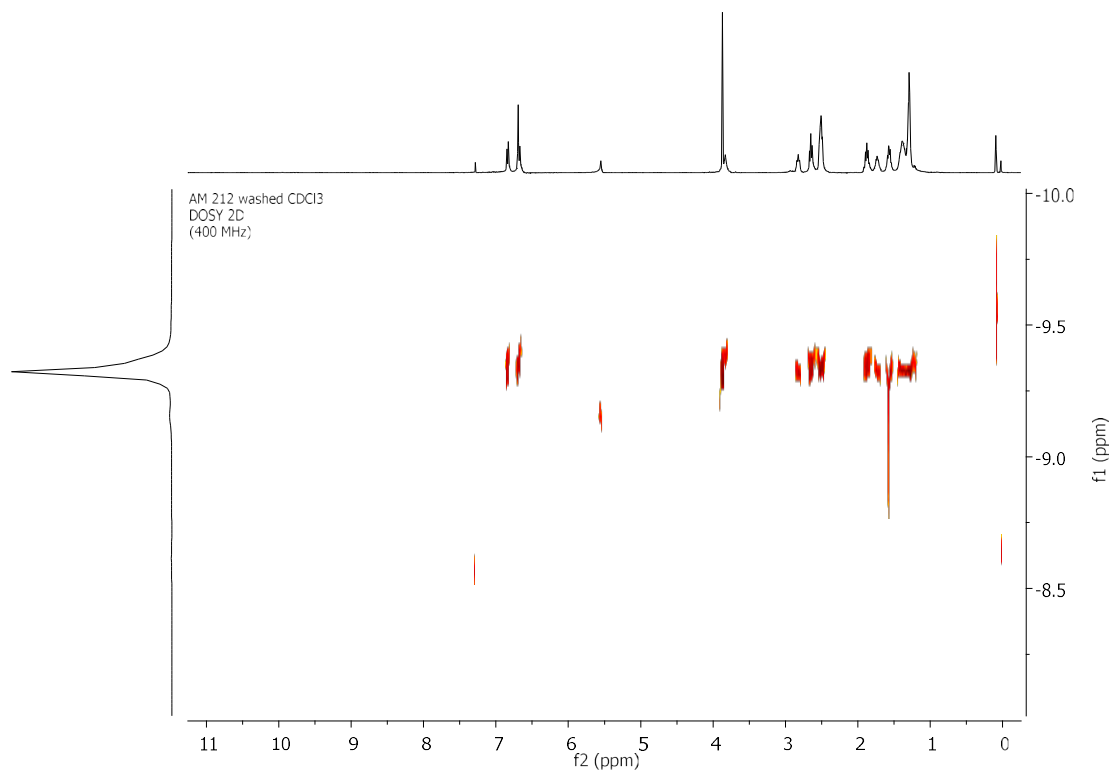
Experimental Part



D:\USUARIS_IRIANA MARIA_MIAM 189.1	AM 189	MKII Golden Gate	11/03/2016
------------------------------------	--------	------------------	------------

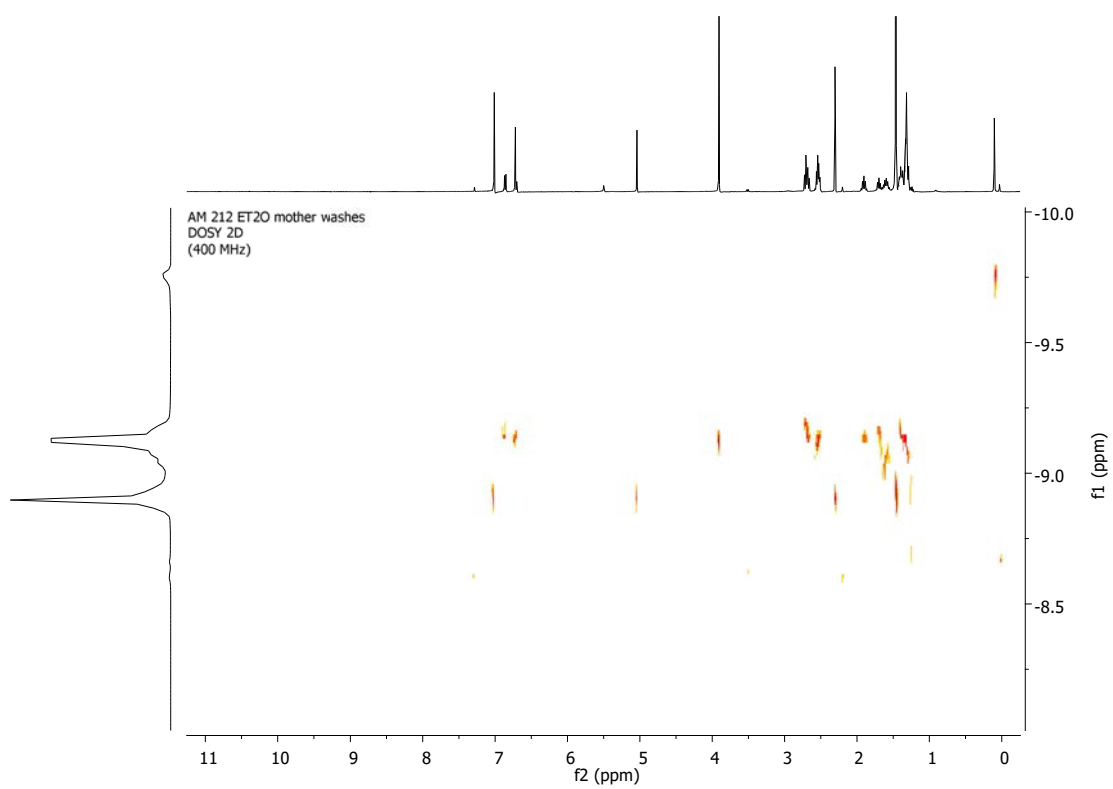
Page 1/1

DOSY

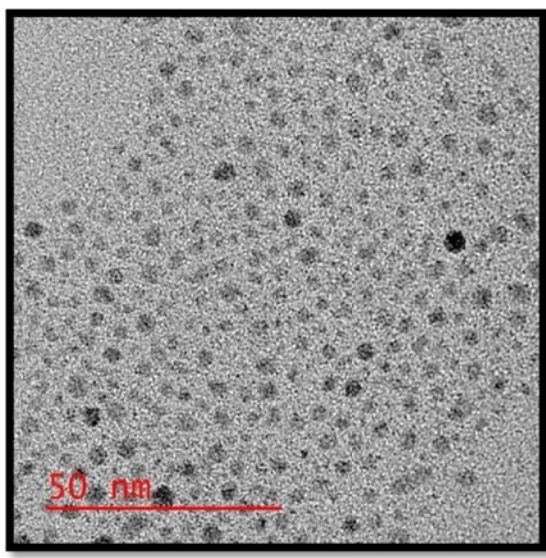


Free ligand

Experimental Part

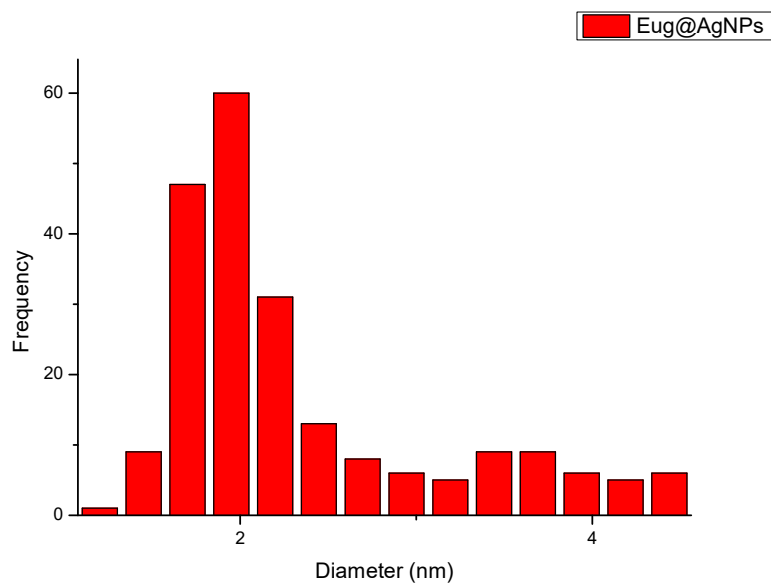


TEM

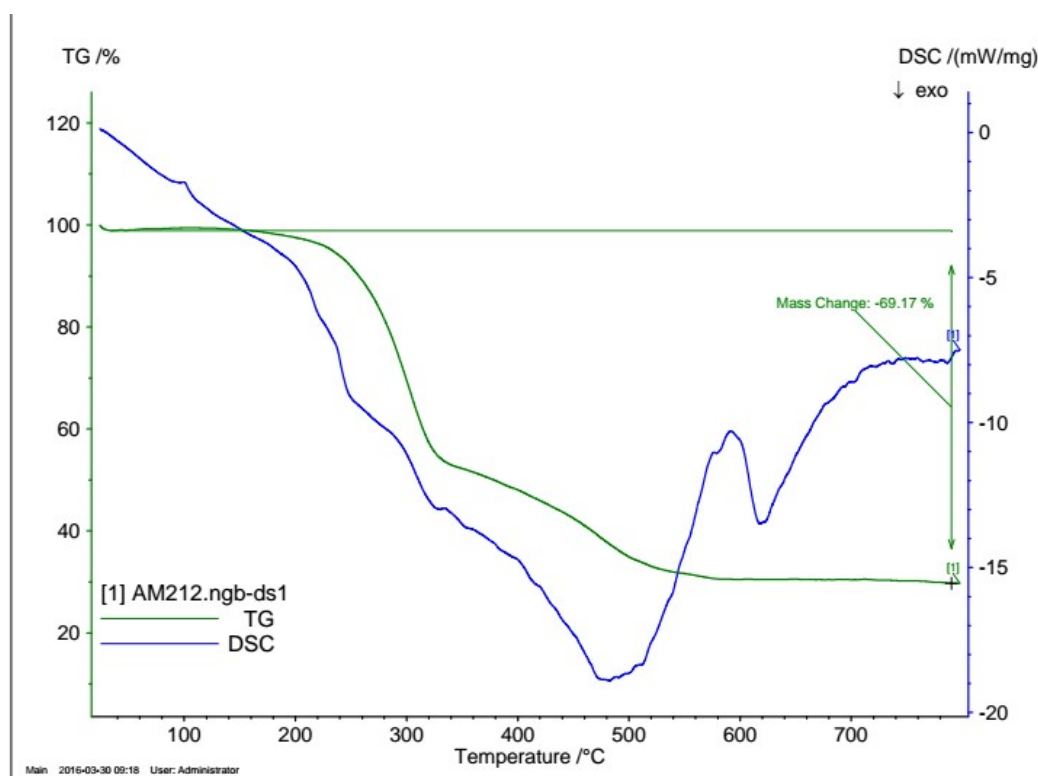


Experimental Part

Histogram

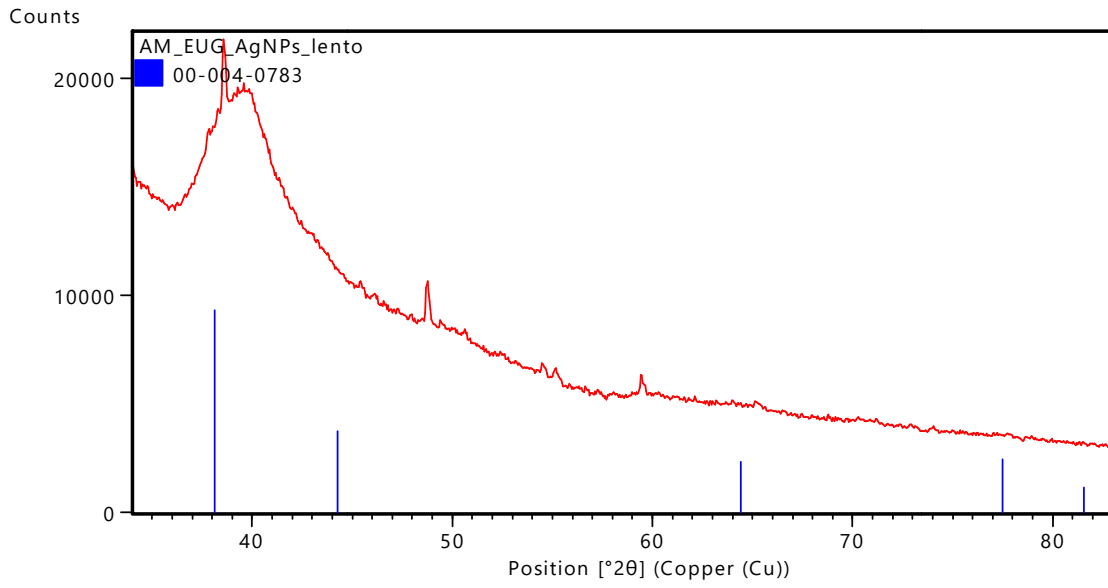


TGA and DSC



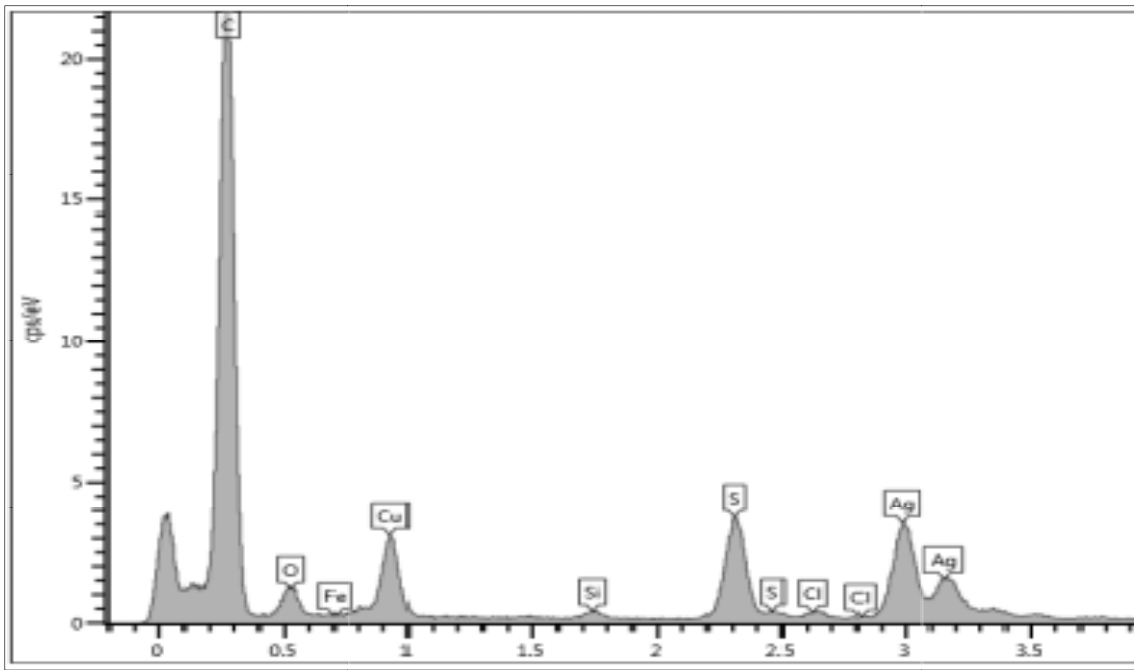
Experimental Part

XRD

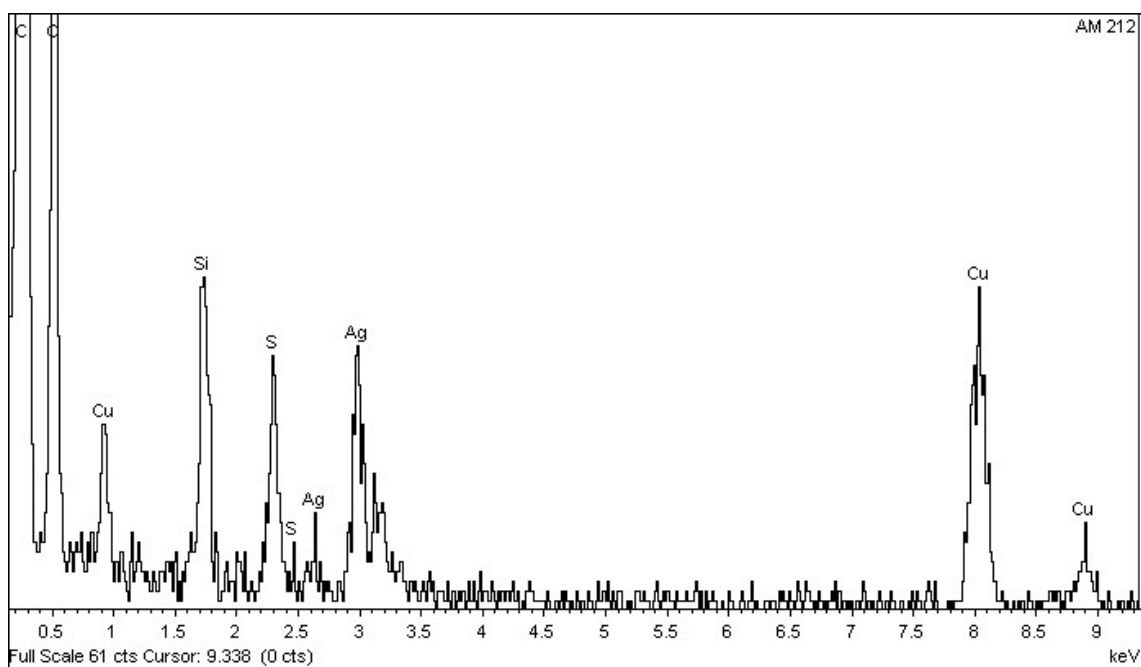


Counts

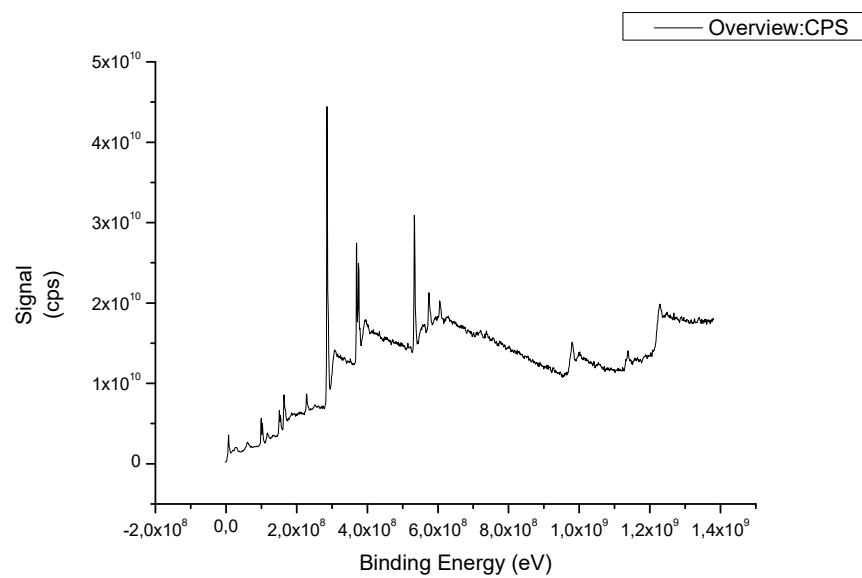
EDX



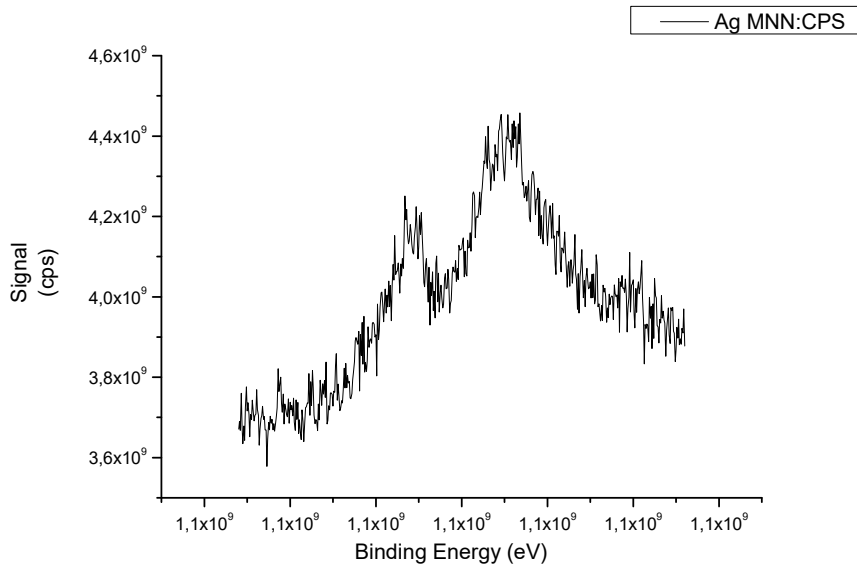
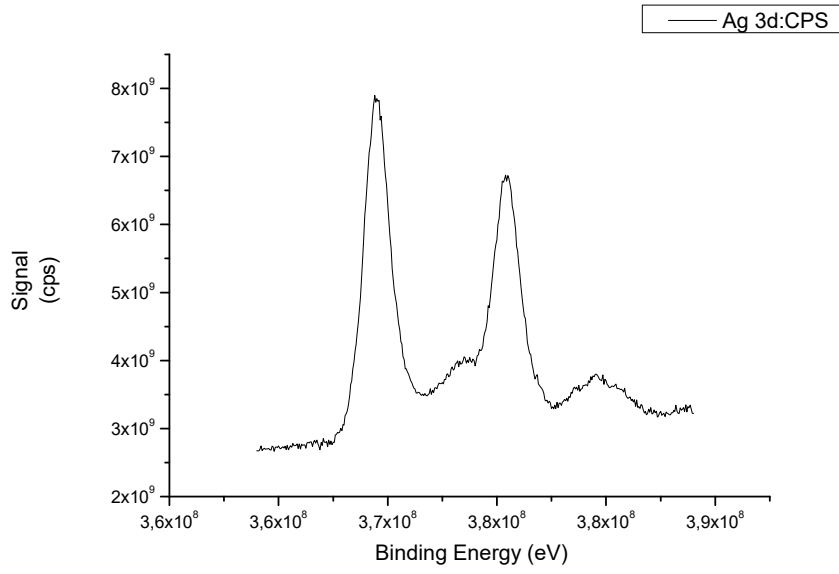
Experimental Part



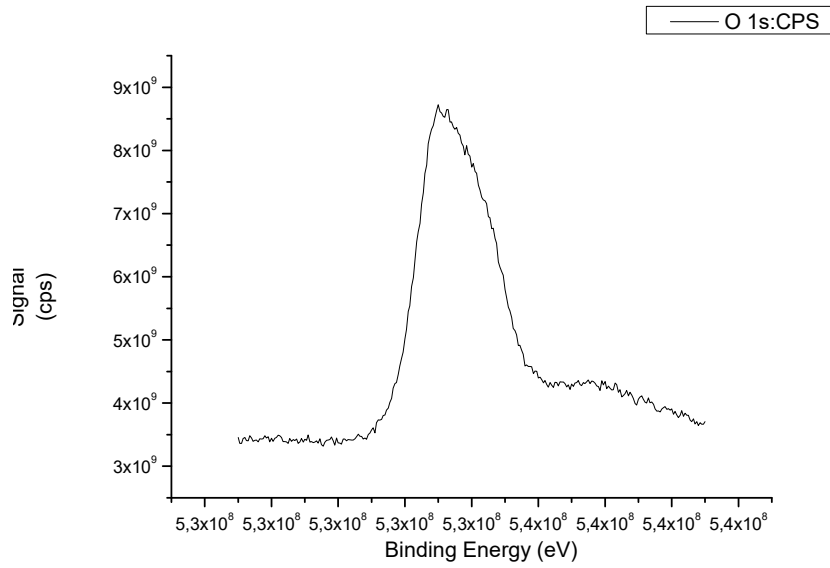
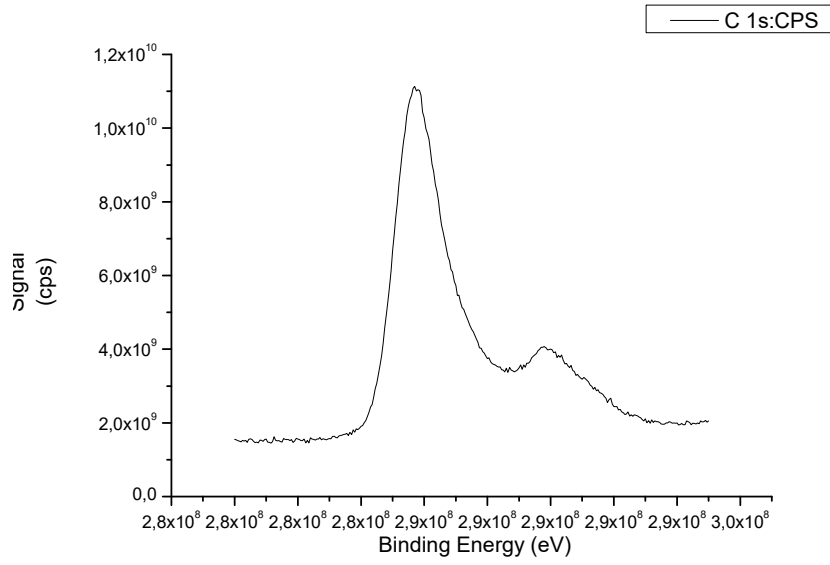
XPS



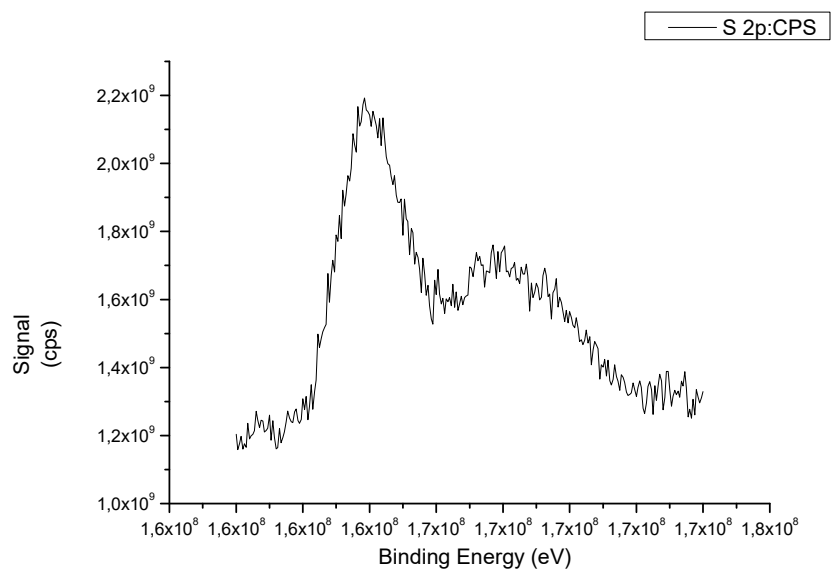
Experimental Part



Experimental Part



Experimental Part

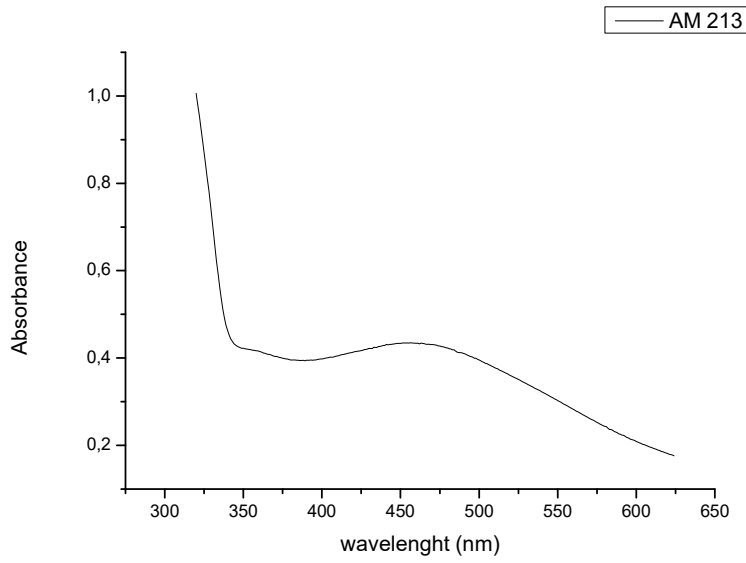
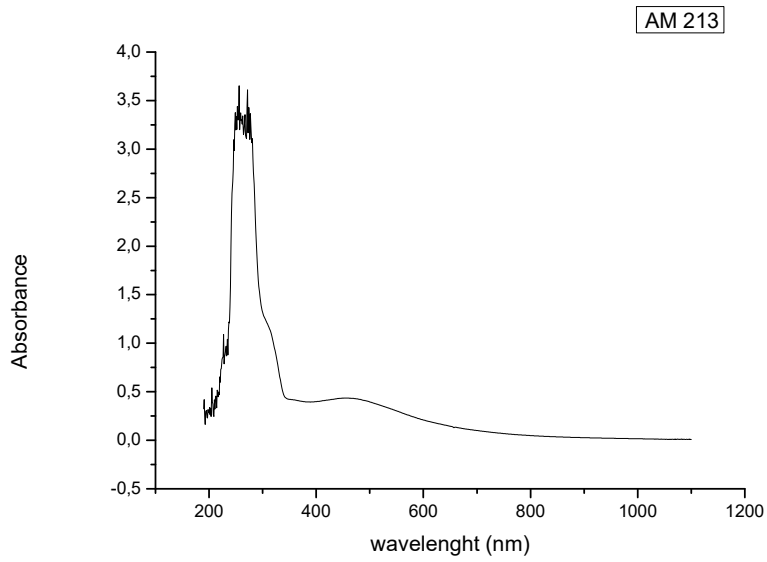


Elemental analysis

	% C	% H	% N	% S
<i>teòric</i>				
<i>experimental</i>	45.59	6.71	<0.1	11.10
	46.21	6.76	<0.1	11.17
	46.53	6.75	<0.1	9.65

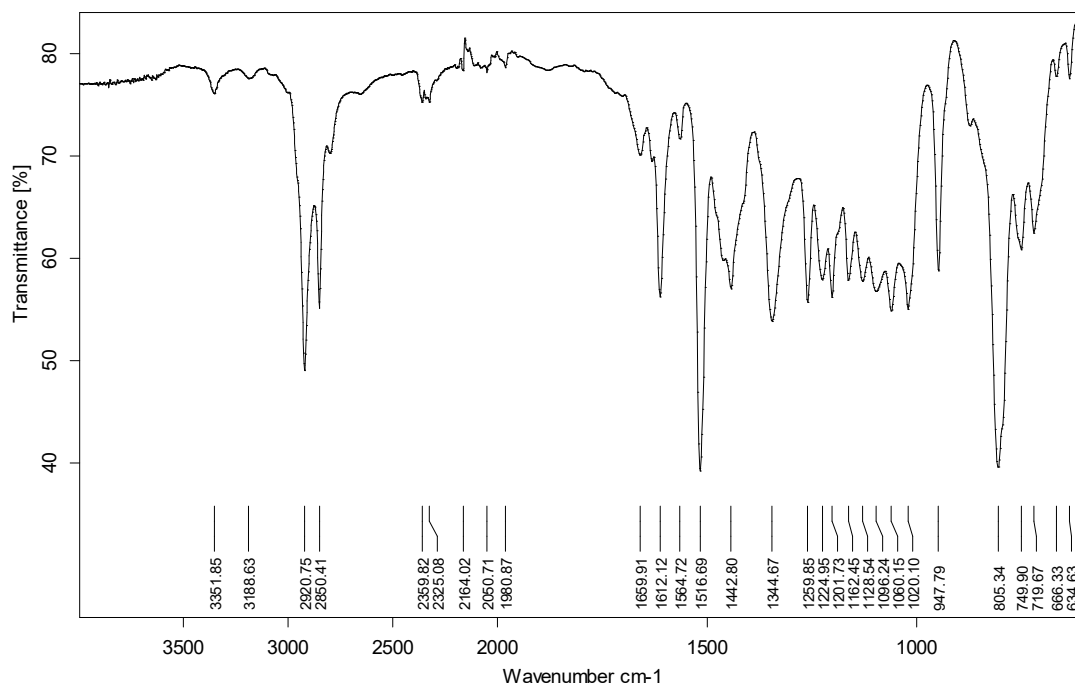
TAM@AgNPs

Absorbance: **452 nm**



Experimental Part

IR



D:\USUARIS_IRIANA MARIA_MIAM 213.0

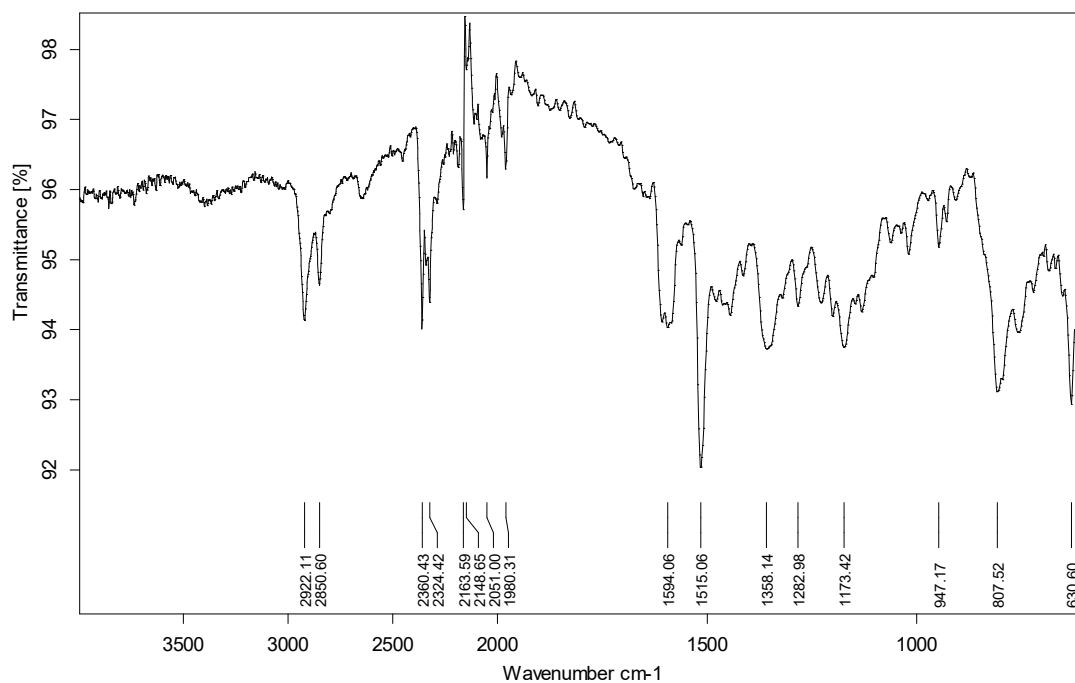
AM 213

MKII Golden Gate

11/03/2016

Page 1/1

Free ligand



D:\USUARIS_IRIANA MARIA_MIAM TAM-SH.0

AM TAM-SH

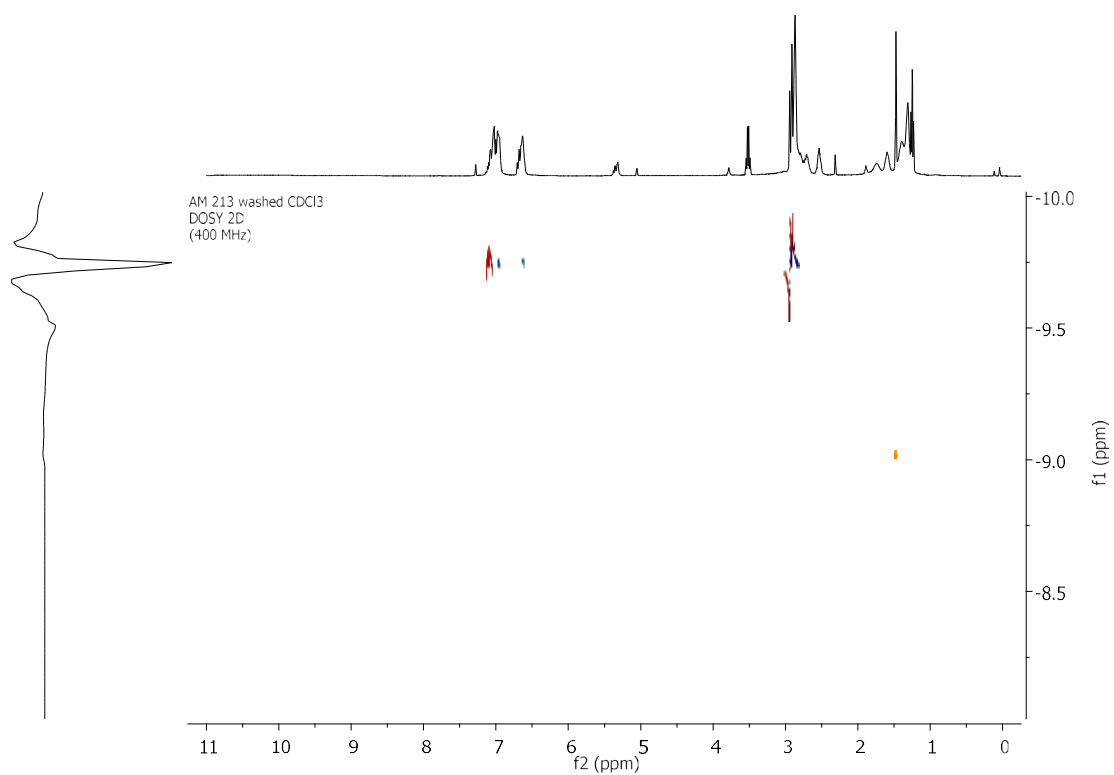
MKII Golden Gate

22/03/2016

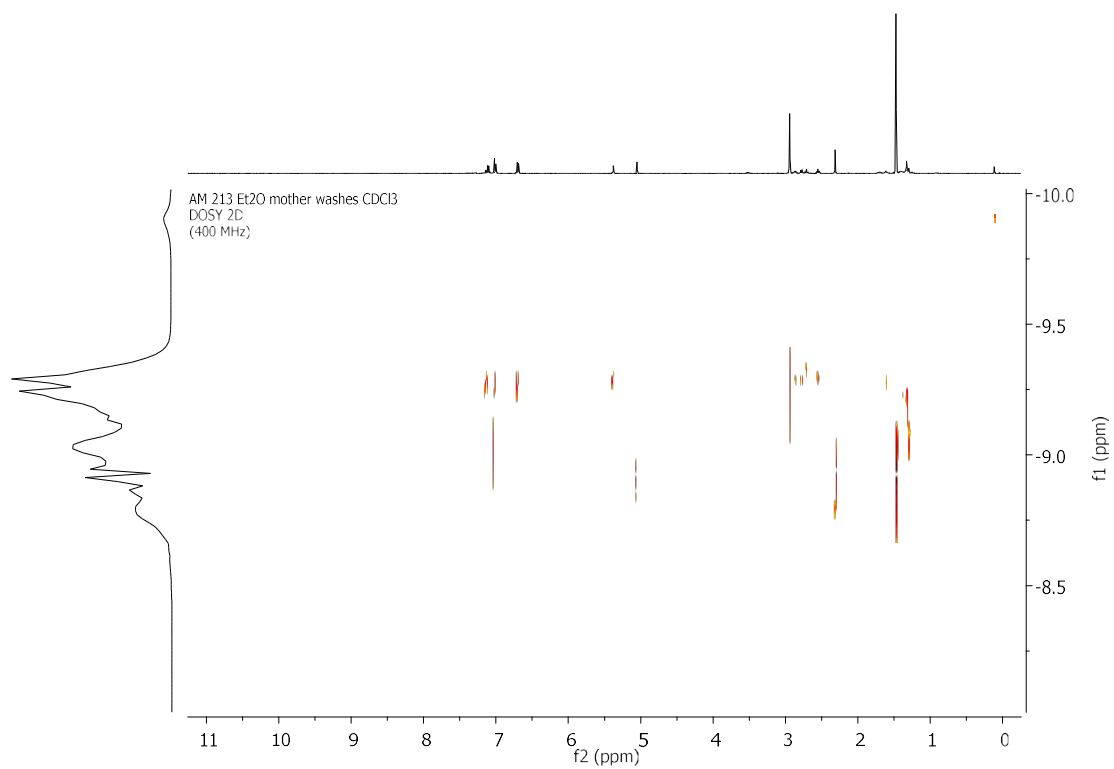
Page 1/1

Experimental Part

H NMR

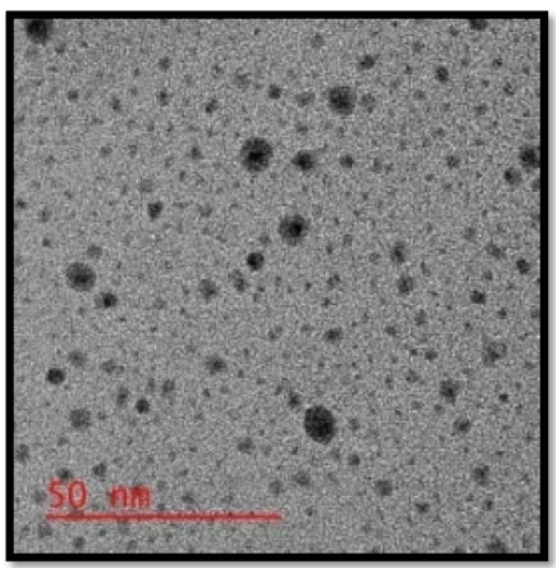


Free ligand

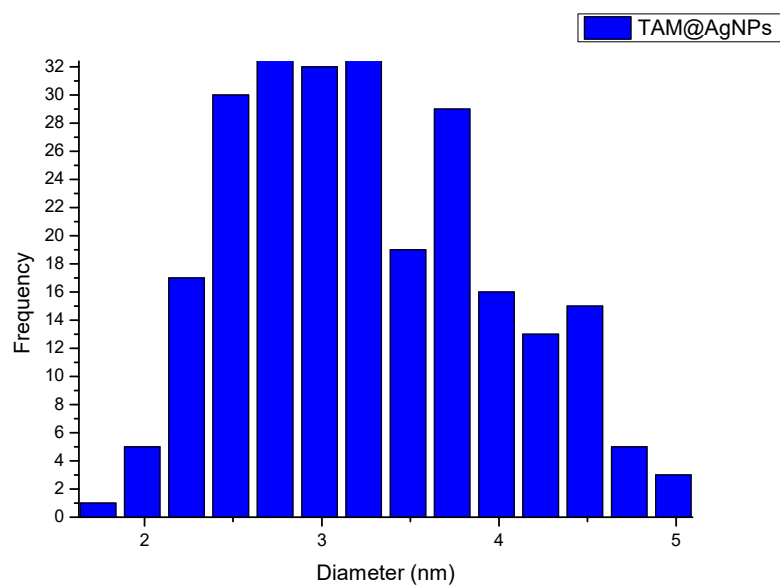


Experimental Part

TEM

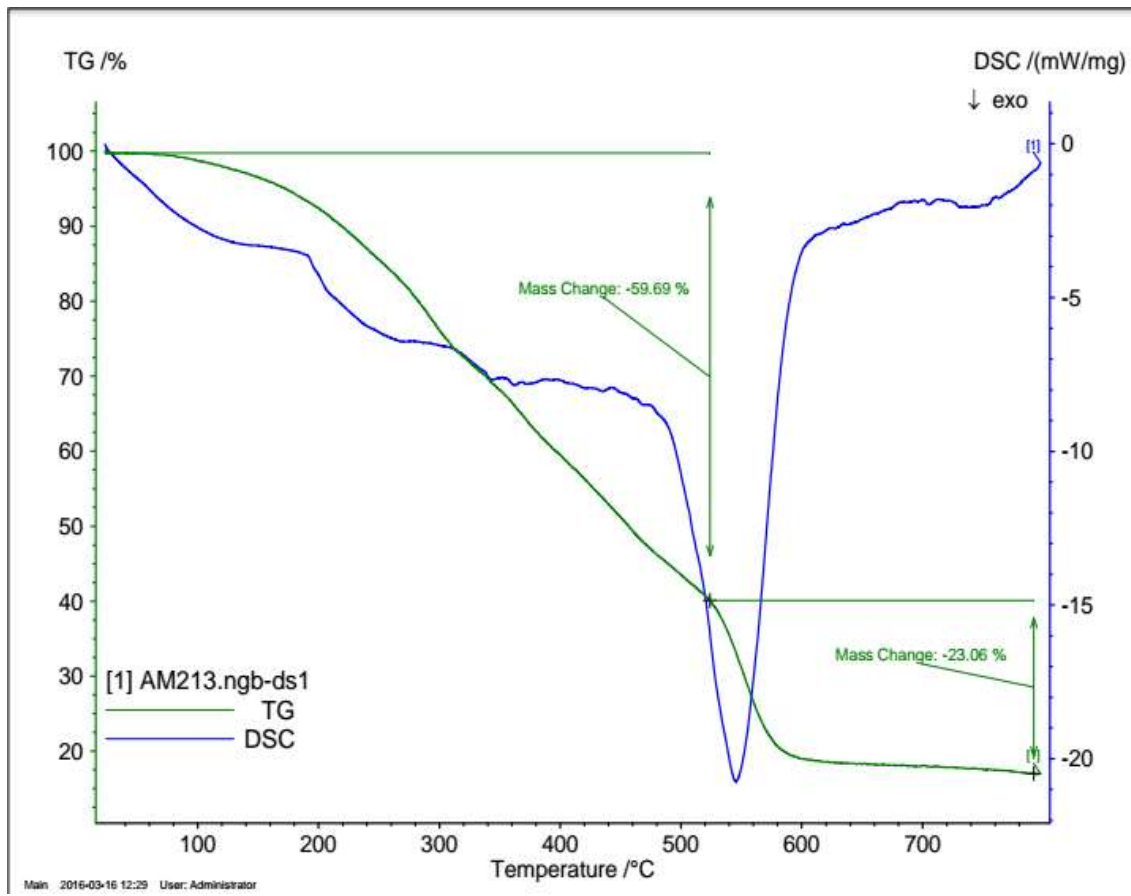


Histogram

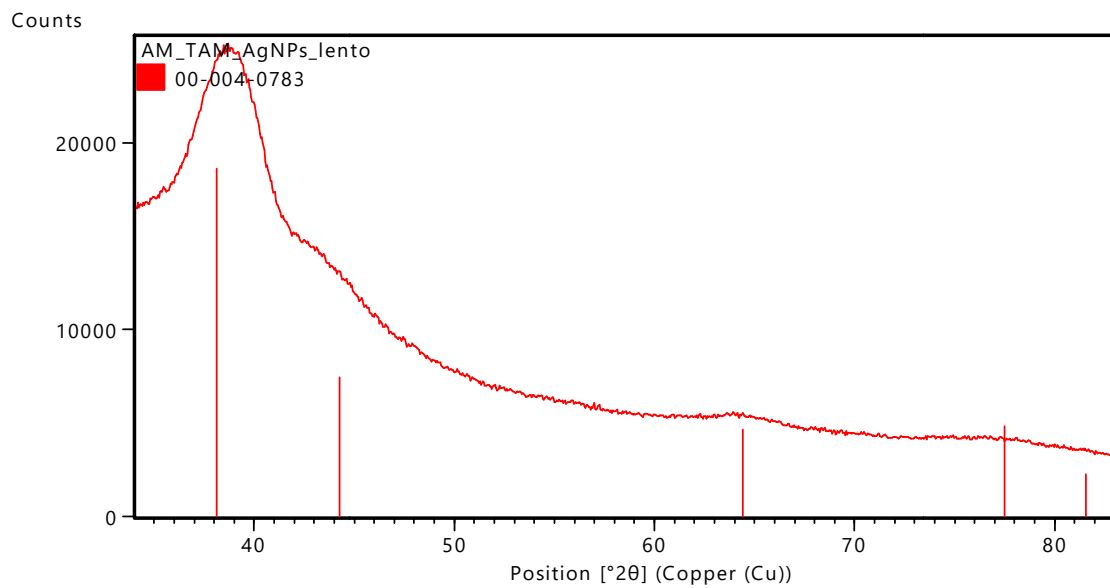


Experimental Part

TGA and DSC



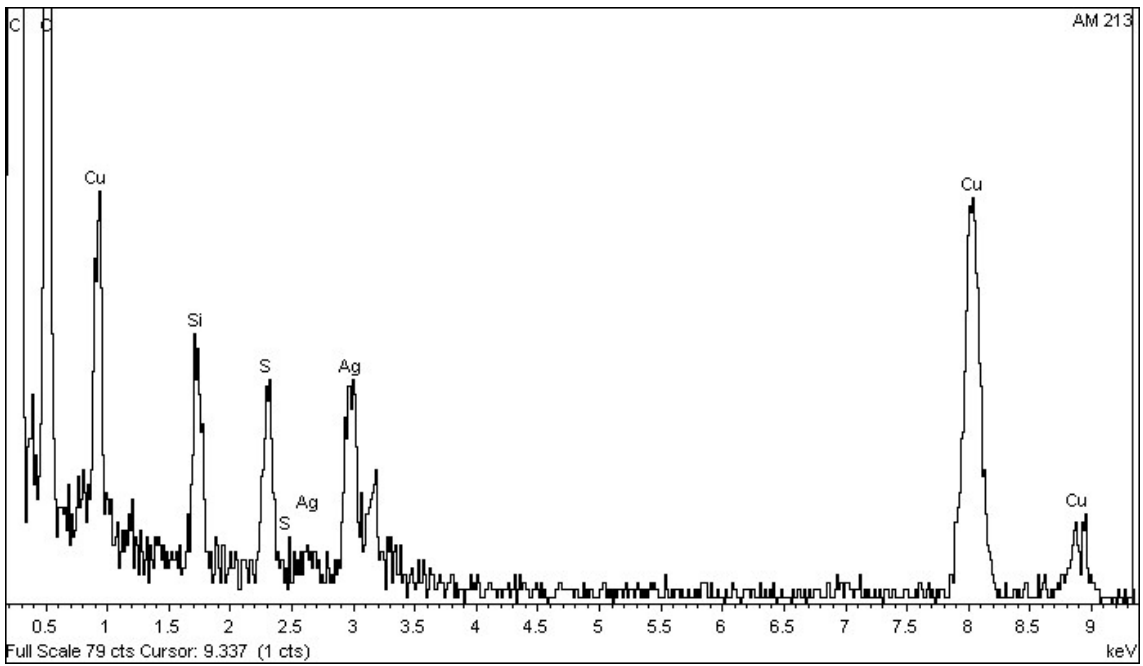
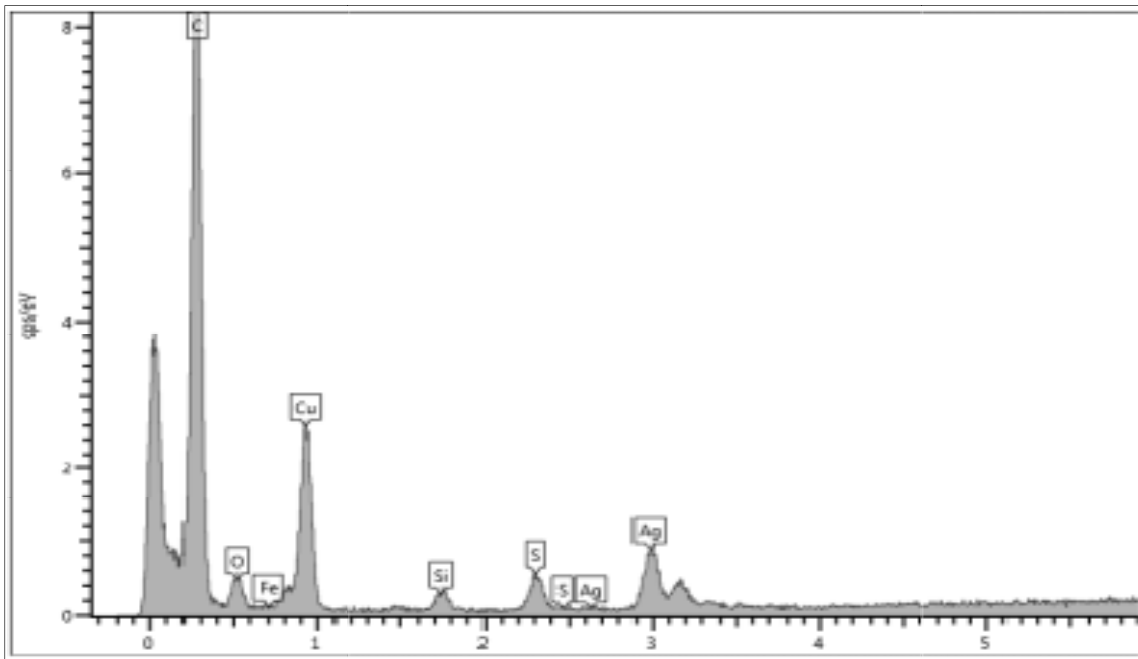
XRD



Counts

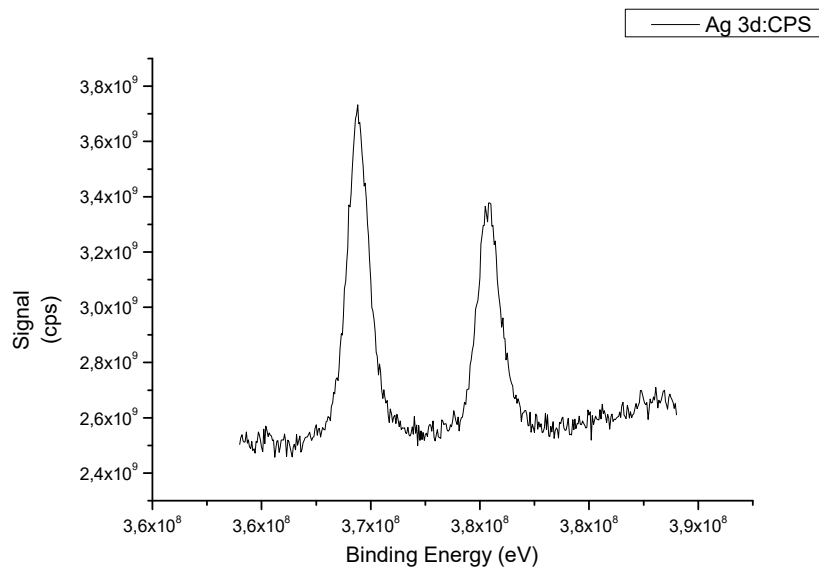
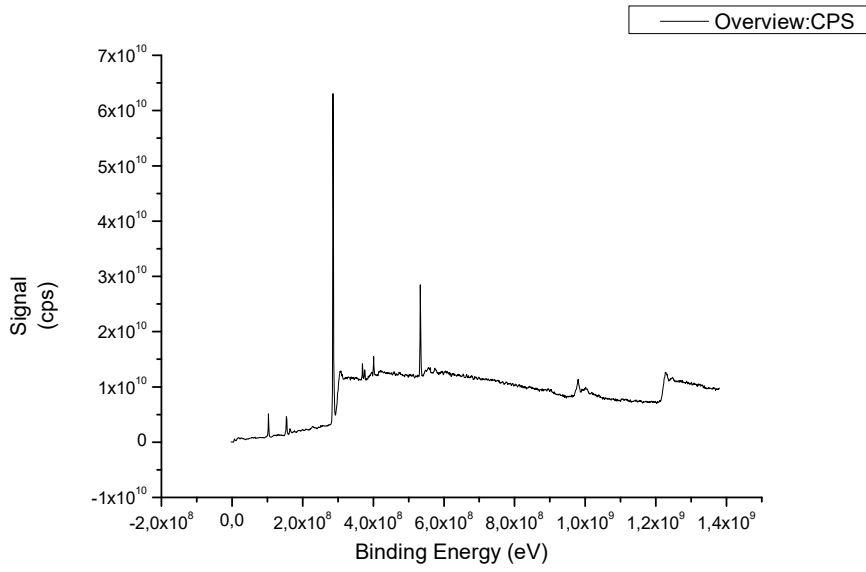
Experimental Part

EDX

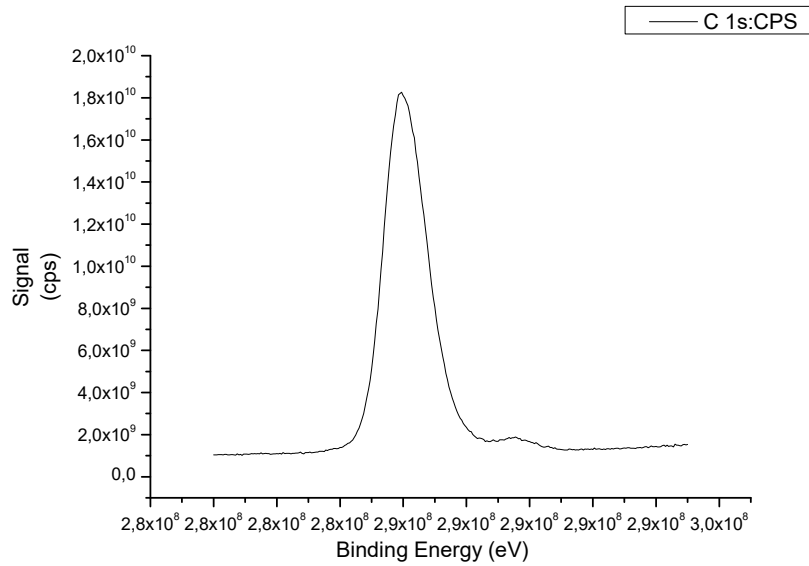
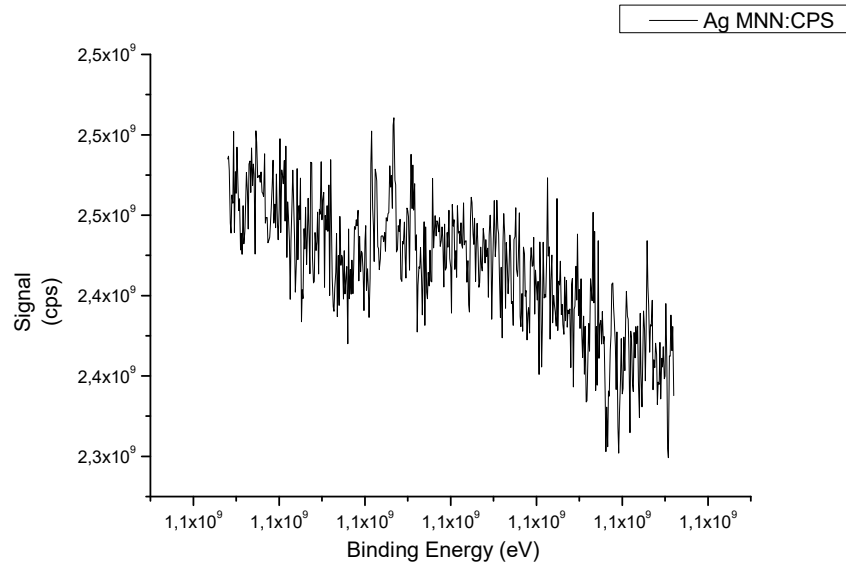


Experimental Part

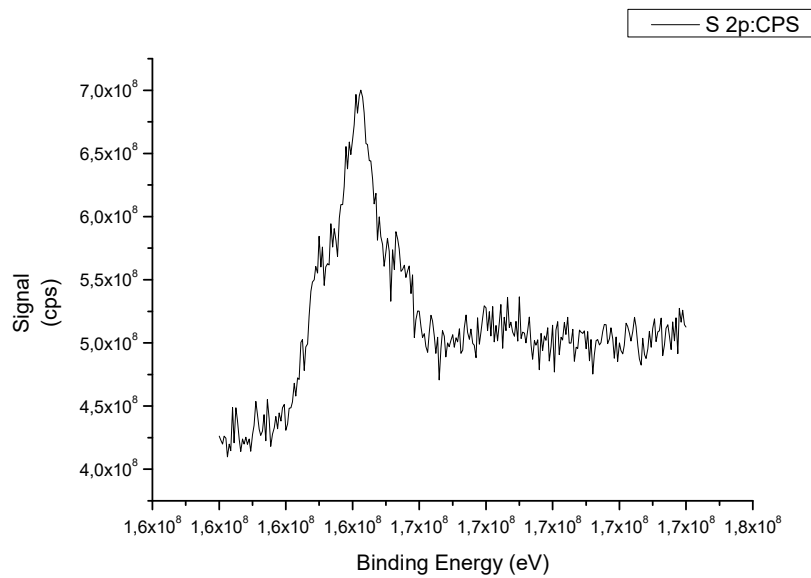
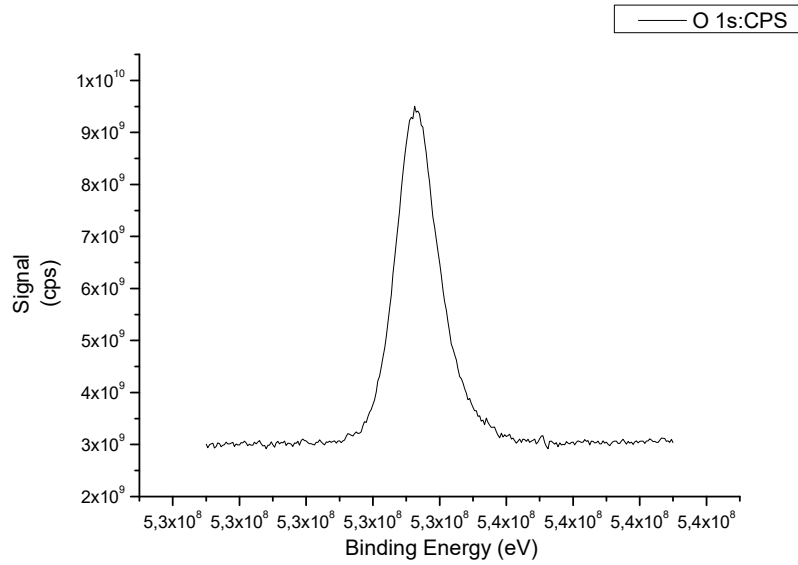
XPS



Experimental Part



Experimental Part

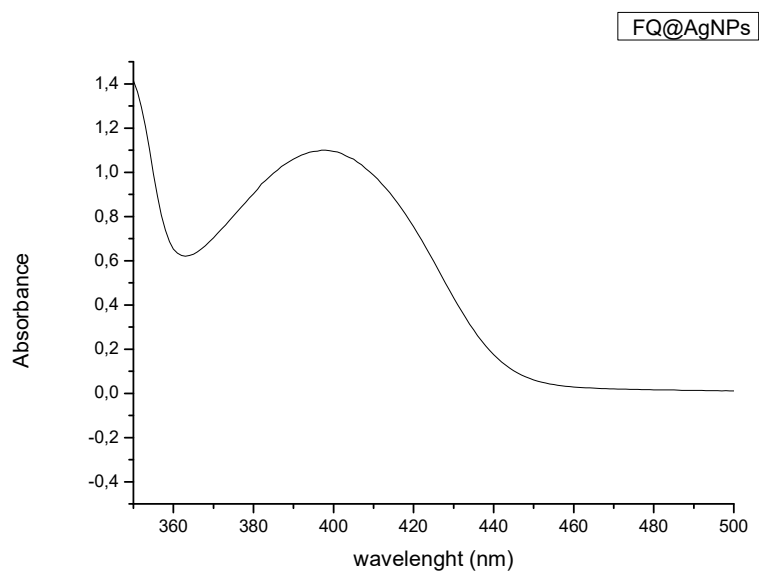
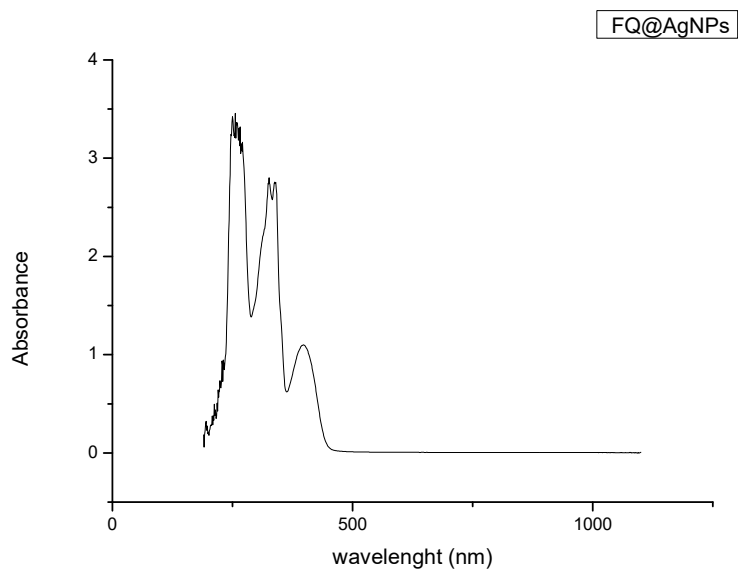


Elemental analysis

	% C	% H	% N	% S
<i>teòric</i>				
<i>experimental</i>	52.39	6.35	3.11	7.54
	51.22	6.17	3.10	6.56
	51.83	6.37	3.01	6.28

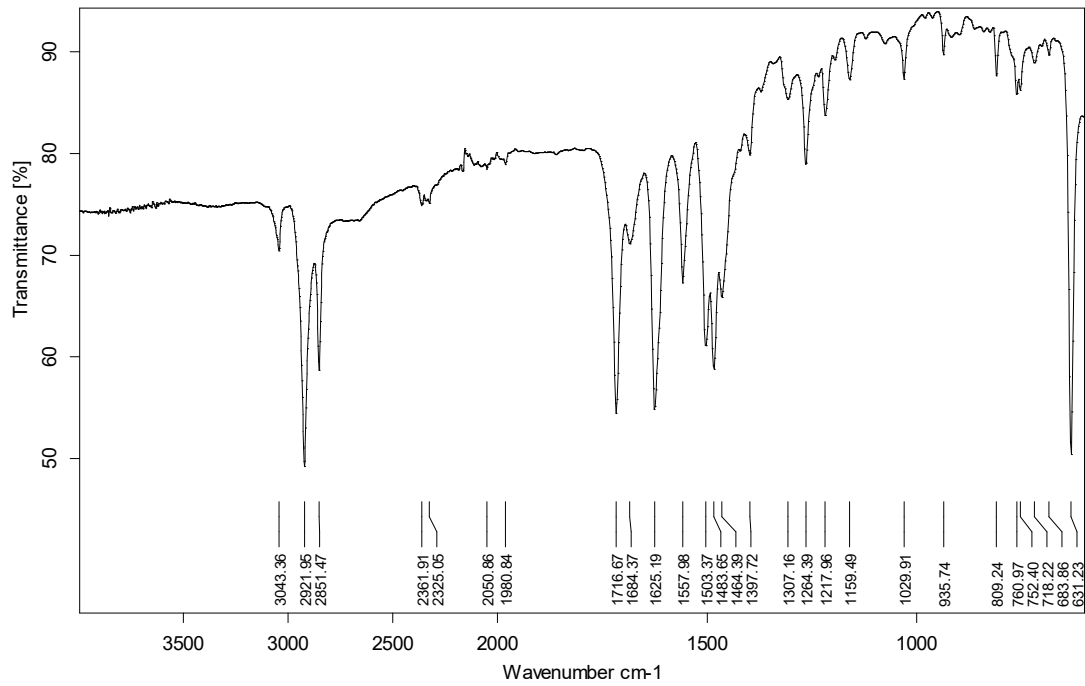
FQ@AgNPs

Absorbance: **398 nm**



Experimental Part

IR



D:\USUARIS_IRIANA MARIA_MIAM 232.0

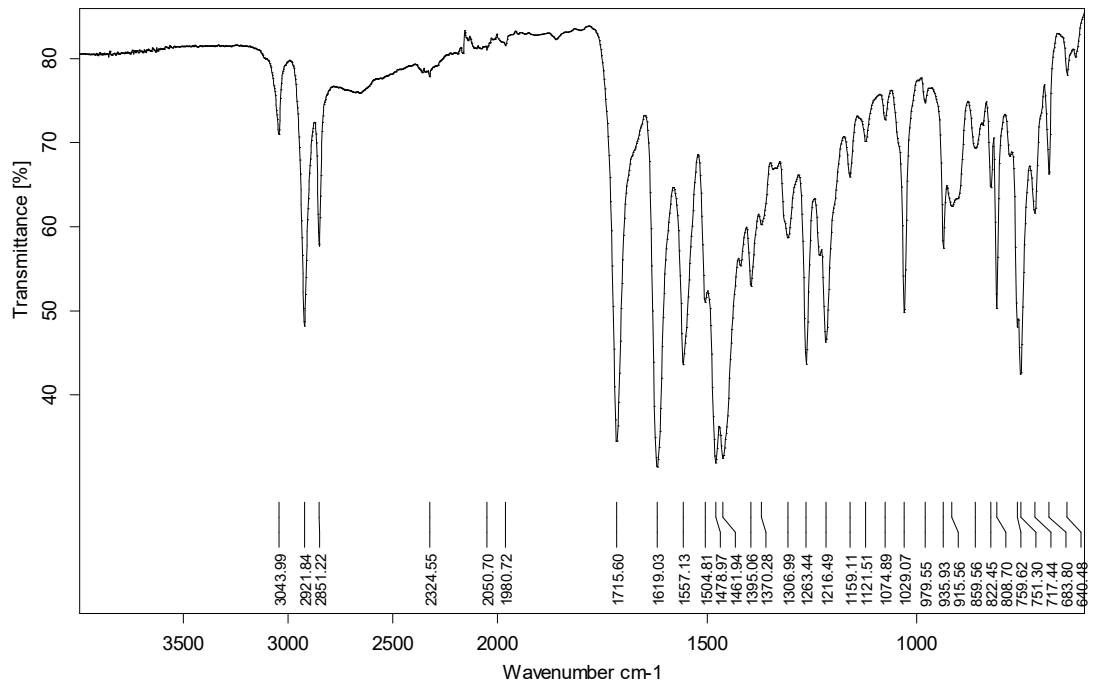
AM 232

MKII Golden Gate

11/03/2016

Page 1/1

Free ligand



D:\USUARIS_IRIANA MARIA_MIAM 226.0

AM 226

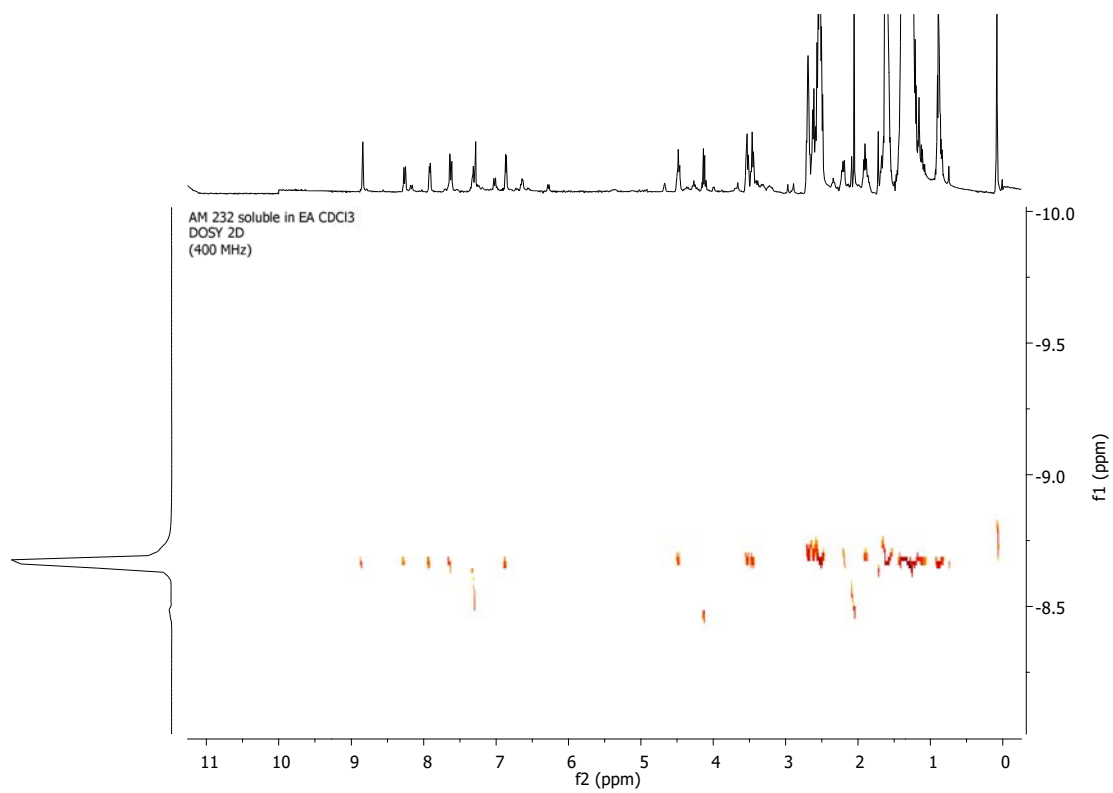
MKII Golden Gate

11/03/2016

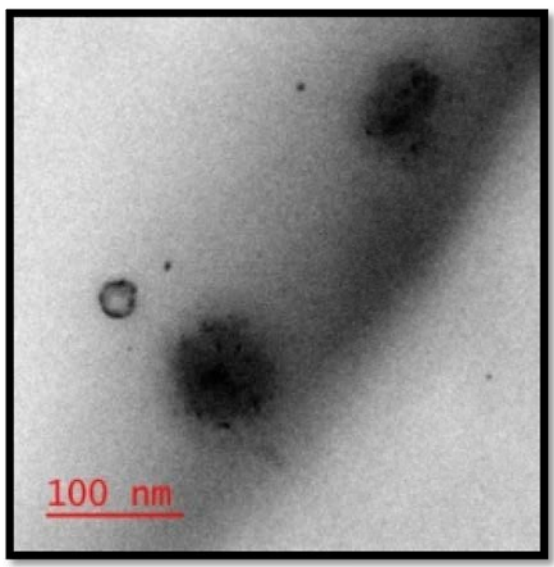
Page 1/1

Experimental Part

DOSY

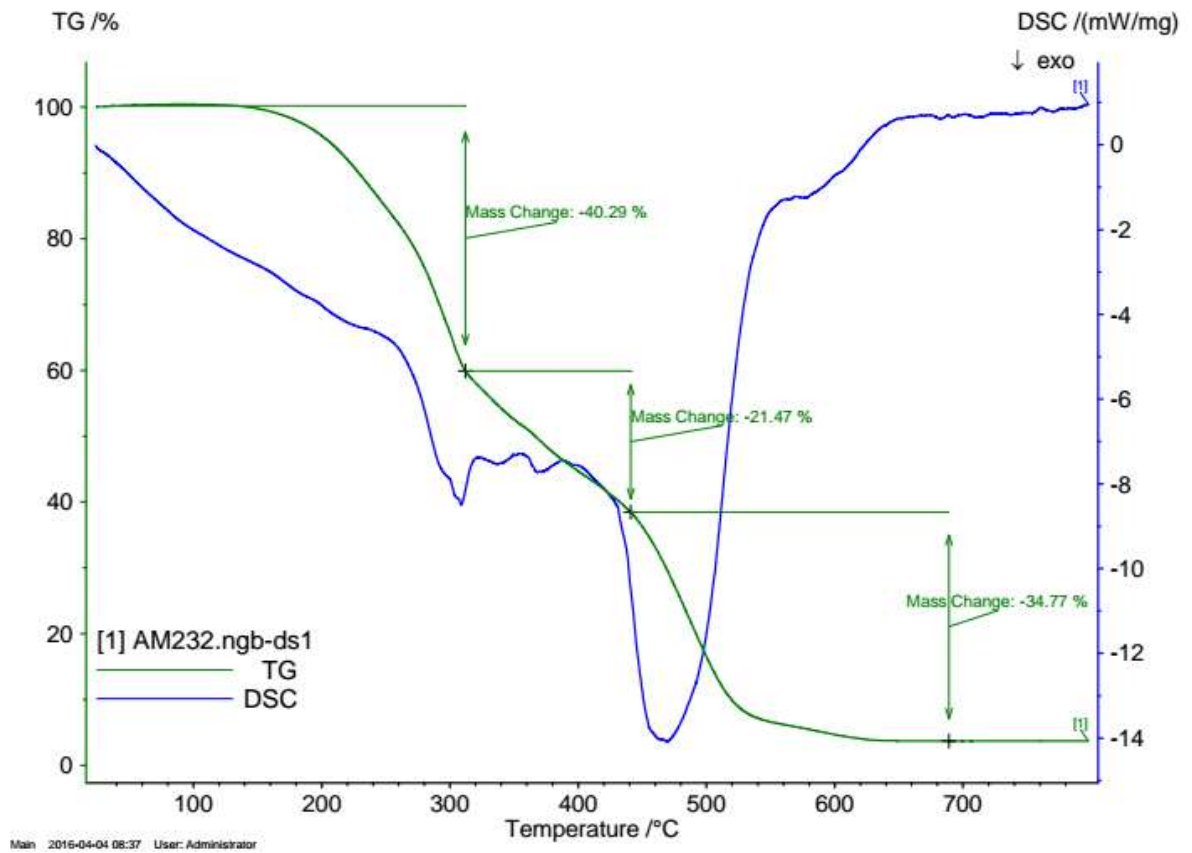


TEM

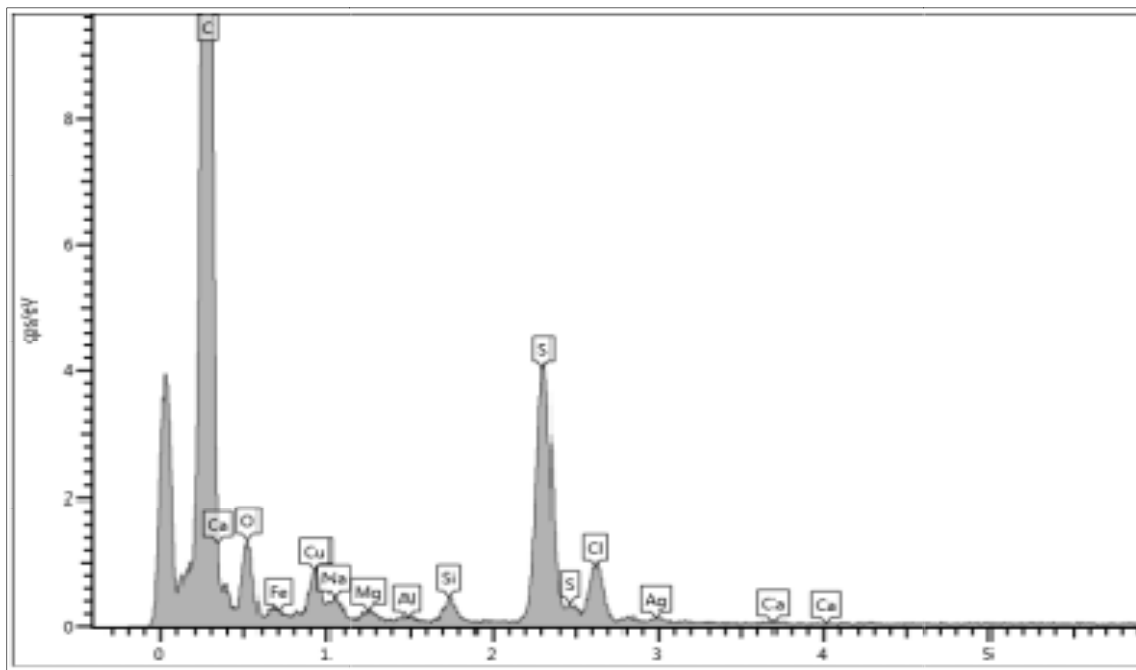


Experimental Part

TGA and DSC

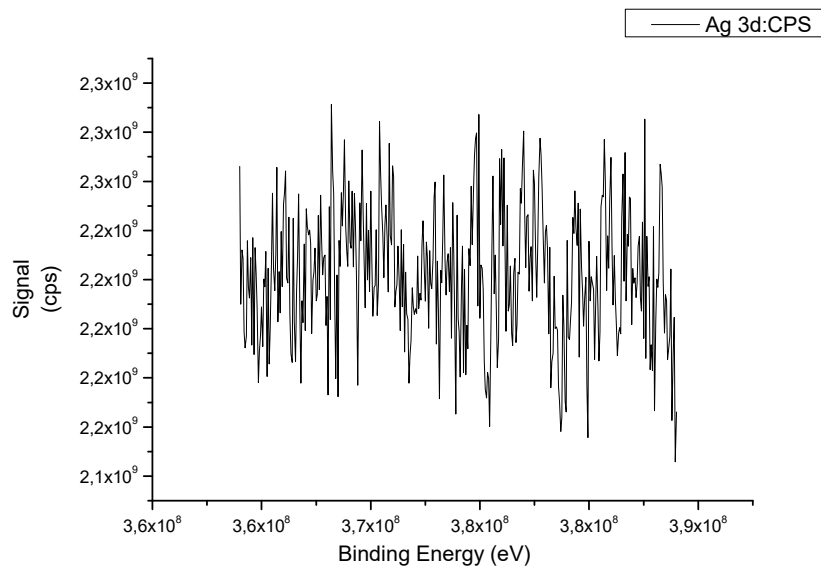
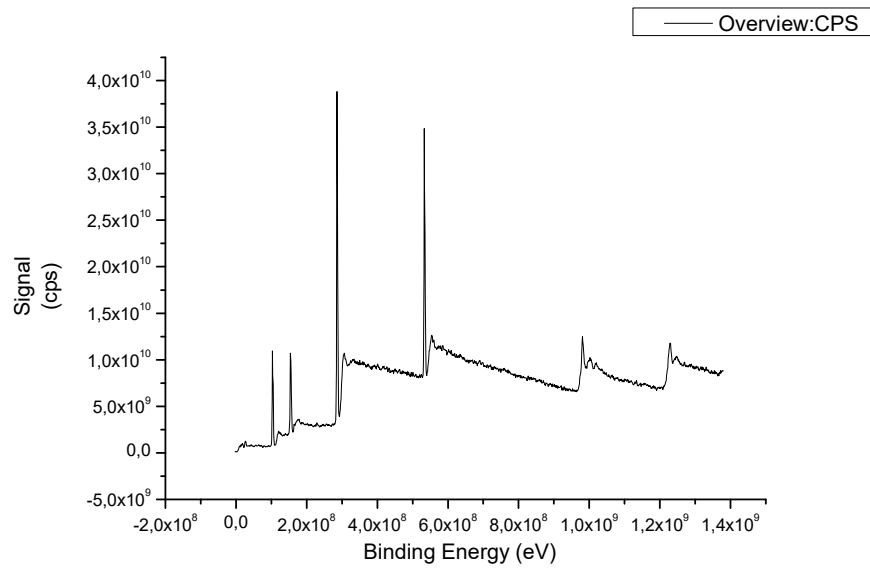


EDX

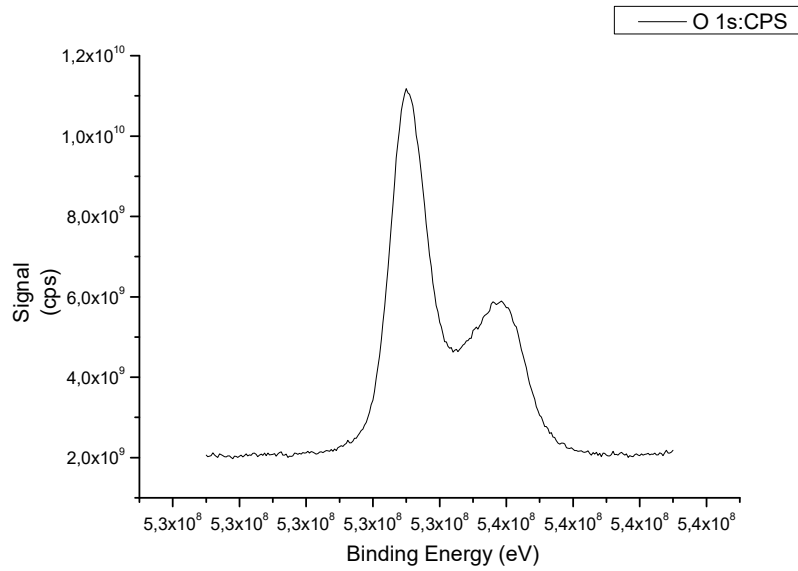
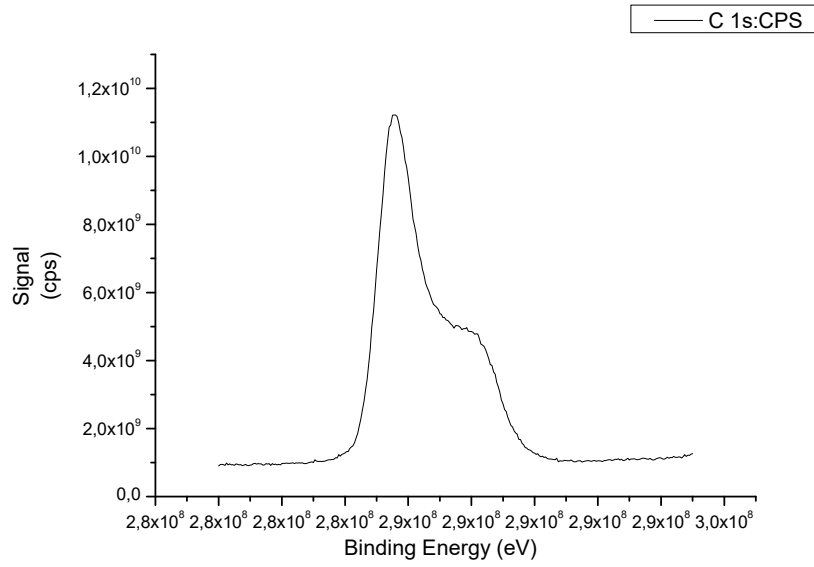


Experimental Part

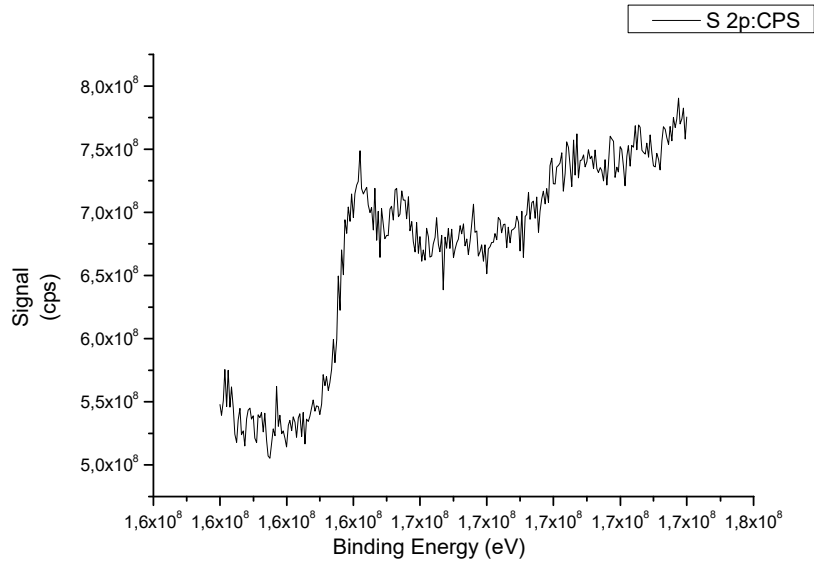
XPS (Ag is not observed)



Experimental Part



Experimental Part



Elemental analysis

	% C	% H	% N	% S
<i>teòric</i>				
<i>experimental</i>	59.54	7.83	2.34	
	59.24	7.82	2.32	

SEM

