

SÍNTESI I CARACTERITZACIÓ DE COMPOSTOS AZOBENZÈNICS PER LA PREPARACIÓ DE NOUS INTERRUPTORS MOLECULARS



Màster en Experimentació Química
Treball de Recerca

Marta Gascón Moya

Directors:

Félix Busqué Sánchez

Jordi Hernando Campos

Memòria presentada per aspirar al títol de
Màster en Experimentació en Química.

Marta Gascón Moya

Vist i plau,

Dr. Félix Busqué Sánchez

Dr. Jordi Hernando Campos

Bellaterra, 1 de juny de 2010

Agraïments

Un pensa que quan té tot el treball escrit aquesta seria la part més fàcil però, no és així. Durant aquest temps moltes persones m'han ajudat en un moment o altre i és molt difícil donar les gràcies en un simple full de paper.

En primer lloc voldria agrair molt sincerament als Drs. Félix Busqué i Jordi Hernando per la confiança dipositada en mi, per la seva dedicació, bon humor i per les paraules d'ànims en moments difícils. Félix, gracias por preocuparte desde el principio. Jordi, gràcies per les llargues converses durant les estones del microscopi.

També voldria agrair al Dr. Pau Gorostiza pel seu entusiasme i per la seva disponibilitat, per ajudar sempre. Al Dr. Font voldria agrair el fet d'acceptar la meva incorporació en aquest grup de Recerca. Vull fer extensiu l'agraïment Dr. Ramón Alibés, Dra. Marta Figueredo i al Dr. Pau Bayón pel seu tracte humà i el humor amb què sovint amenitzen les seves explicacions.

Agrair a tots els companys dels quatre laboratoris per les llargues xerrades sobre química, sobre *LOST*...per l'ajuda rebuda en tot moment, pels riures, pels sopars....espero que en fem més!!!

No em puc oblidar d'agrair a dues persones que estan a pisos més avall: a la Cata i a la Tami. Gràcias por todas las conversiones en la comida (por las nuevas palabras que hemos aprendido; *poleron*, *durazno*), por las risas y las salidas que deseo que continúen siendo así!!!

I, sobretot, a la Mireia, Míriam i Anna per estar sempre al meu costat en bons i mals moments, pels viatges, per les festes, per les xerrades fins altes hores de la matinada...per tots els moments viscuts juntes, moltes gràcies!!!!

El més sincer agraïment a la meua família, en especial als meus pares i el meu germà, por estar siempre a mi lado apoyándome en todas las decisiones y aguantando mi mal humor en momentos difíciles. Muchas gracias!!!

Per últim, **MOLTES GRÀCIES Joan!!!** Què t'haig de dir que tu no sàpigues ja, gràcies per estar al meu costat i per treure el millor de mi. Sense tu hagués sigut més difícil!!!

*Als meus pares,
Al Joan*

Índex

Abreviatures.....	III
Resum	IV
1. Introducció	1
1.1. Interruptors moleculars	1
1.1.1. Interruptors moleculars per al control de l'activitat neuronal.....	3
1.2. Cromòfors azobenzènics	6
1.2.1. Cromòfors azobenzènics substituïts	9
2. Objectius	11
3. Resultats i discussió	13
3.1. Síntesi dels compostos azobenzènics	13
3.1.1. Síntesi de l'azobenzè simètric 1	13
3.1.2. Síntesi dels azobenzens asimètrics 6 , 10 i 14	14
3.2. Caracterització de les propietats òptiques dels fotocroms azobenzènics en dissolució	20
3.2.1. Espectre d'absorbància.....	20
3.2.2. Fotoisomerització <i>trans</i> → <i>cis</i>	21
3.2.2.1. Estat fotoestacionari	21
3.2.2.2. Rendiments quàntics d'isomerització.....	25
3.2.3. Isomerització <i>cis</i> → <i>trans</i>	26
3.2.3.1. Fotoisomerització <i>cis</i> → <i>trans</i>	27
3.2.3.2. Isomerització tèrmica <i>cis</i> → <i>trans</i>	28
4. Conclusions	35
5. Part experimental.....	37
5.1. Materials i mètodes de caracterització estructural	37
5.2. Síntesi dels compostos azobenzènics	39
5.2.1. Síntesi de 4,4'-diacetilaminoazobenzè, 1	39
5.2.2. Síntesi de <i>N</i> -isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]benzamida, 6	40
5.2.2.1. Síntesi d'(anilinetil)en)sulfonat de sodi, 2	40
5.2.2.2. Síntesi de l'àcid 4-[(4-aminofenil)azo]benzoic, 4	40
5.2.2.3. Síntesi de l'àcid 4-[(4-acetilaminofenil)azo]benzoic, 5	42
5.2.2.4. Síntesi de <i>N</i> -isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]- benzamida, 6	43
5.2.3. Síntesi de <i>N</i> -isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3- nitrobenzamida, 10	44

5.2.3.1. Síntesi de l'àcid 4-[(4-aminofenil)azo]-3-nitrobenzoic, 8	44
5.2.3.2. Síntesi de l'àcid 4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-nitrobenzoic, 9	45
5.2.3.3. Síntesi de <i>N</i> -isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-nitrobenzamida, 10	46
5.2.4. Síntesi de <i>N</i> -isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-fluorobenzamida, 14	48
5.2.4.1. Síntesi de l'àcid 4-[(4-aminofenil)azo]-3-fluorobenzoic, 12	48
5.2.4.2. Síntesi de l'àcid 4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-fluorobenzoic, 13	49
5.2.4.3. Síntesi de <i>N</i> -isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-fluorobenzamida, 14	50
5.3. Materials i mètodes utilitzats per la caracterització de les propietats òptiques	51
5.3.1. Monitorització per absorbància dels canvis fotoinduïts i tèrmics	51
5.3.2. Determinació del percentatge d'interconversió <i>E</i> vs. <i>Z</i> per RMN	52
5.3.3. Determinació dels rendiments quàntics d'isomerització	53
5.3.4. Estudis d'absorbància transitòria de <i>N</i> -isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-nitrobenzamida, 10	53
6. Bibliografia	55

Annex

Abreviatures

AcOEt	Acetat d'etil
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propiletilamina
DTE	Ditieniletilè
<i>d</i> -DMSO	Dimetilsulfòxid deuterat
<i>c</i>	Concentració
ϵ	Coefficient d'absortivitat molar
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ESI	Electrospray Ionization
HOBt	Hidroxibenzotriazola
HMRS	High Resolution Mass Spectrometry
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
^1H RMN	Ressonància Magnètica Nuclear de protó
^{13}C RMN	Ressonància Magnètica Nuclear de carboni
$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -RMN	Ressonància Magnètica Nuclear de fluor desacoblat de protó
δ	Desplaçament químic
IR (ATR)	Infrared Spectroscopy in Attenuated Total Reflection
Φ	Rendiment quàntic
MAG	Maleïmida-azobenzè-glutamat
P.F	Punt de Fusió
Pir.	Piridina
PSS	Estat fotoestacionari
<i>t</i>	Temps
THF	Tetrahidrofurà

Resum

Aquest treball de recerca té com a objectiu la síntesi i caracterització de nous interruptors moleculars basats en cromòfors azobenzènics i amb aplicació a nivell biològic. Més concretament, es planteja el desenvolupament d'interruptors moleculars basats en el sistema MAG (veure figura 1) per a controlar el funcionament d'un canal iònic de les cèl·lules del sistema nerviós central governat pel receptor iGluR. Tot i que ja s'han descrit interruptors moleculars tipus MAG que permeten el control d'aquest canal, en aquest treball es pretenen optimitzar dues de les seves propietats: augmentar el rendiment quàntic de fotoisomerització entre els estats *trans* i *cis* de l'interruptor ($\Phi_{trans \rightarrow cis}$) i augmentar la constant tèrmica d'isomerització *cis*→*trans* ($k_{cis \rightarrow trans}$). Aquestes dues propietats depenen de les característiques estructurals del cromòfor azobenzènic central del sistema MAG.

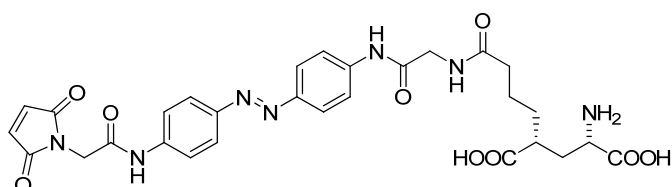
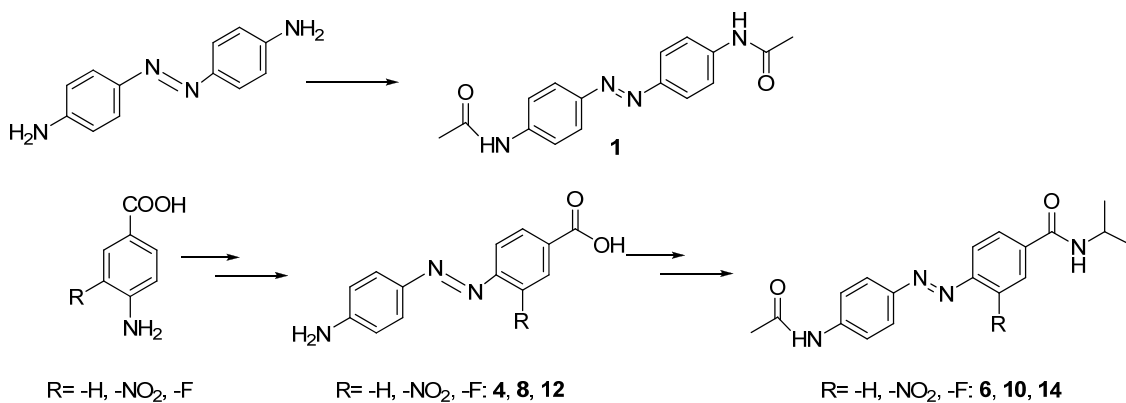


Figura 1: Estructura de l'interruptor molecular MAG.

Per tal d'optimitzar aquestes propietats, en aquest treball de Màster en Experimentació Química s'han sintetitzat i caracteritzat els nous derivats azobenzènics asimètrics **6**, **10** i **14**, els quals s'han comparat amb el compost simètric **1** que forma part del sistema MAG ja descrit. La síntesi d'aquests quatre productes s'ha dut a terme a partir dels corresponents precursors azobenzènics 4,4'-diaminoazobenzè, **4**, **8** i **12**, dels quals **4**, **8** i **12** han hagut de ser preparats mitjançant reaccions de copulació entre els àcids comercials aminobenzoic, 4-amino-3-nitrobenzoic i 4-amino-3-fluorobenzoic i un derivat de l'anilina, tal i com es mostra a l'esquema 1.



Esquema 1: Resum dels estudis sintètics realitzats en aquest treball de recerca.

Un cop sintetitzats, purificats i caracteritzats estructuralment, les propietats òptiques i els processos d'isomerització *cis-trans* dels compostos **1**, **6**, **10** i **14** en dissolució han estat investigats mitjançant espectroscòpia d'absorció electrònica d'UV-Vis, espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear i espectroscòpia d'absorció transitòria. D'aquests estudis s'ha pogut concloure que, per una banda, la introducció d'asimetria electrònica als derivats **6**, **10** i **14** no fa augmentar el valor de $\Phi_{trans \rightarrow cis}$ respecte de **1**. En canvi, s'ha observat per a **10** un gran augment de $k_{cis \rightarrow trans}$, el que el converteix en un bon candidat per a preparar un interruptor molecular tipus MAG amb propietats millorades.

1. INTRODUCCIÓ

La nanociència i la nanotecnologia són disciplines que es proposen l'anàlisi i la manipulació de la matèria a escala atòmica i molecular amb l'objectiu de dissenyar i construir dispositius funcionals de mida nanomètrica.

Els interruptors moleculars constitueixen un dels casos més senzills d'aquest tipus de dispositius. Tot i així, s'hi han proposat aplicacions en camps tan diversos com la química, la ciència de materials o la biomedicina.¹

En aquest treball de Màster en Experimentació Química s'ha plantejat la síntesi i caracterització d'interruptors moleculars basats en cromòfors azobenzènics i amb aplicació a nivell biològic. És per aquest motiu que en la introducció d'aquesta memòria es tractaran, en primer terme, els interruptors moleculars i les seves aplicacions en el camp de les biociències i, a continuació, els sistemes azobenzènics objecte d'estudi d'aquest treball.

1.1. Interruptors moleculars

Els interruptors moleculars són compostos que es caracteritzen per tenir dos o més estats diferenciats i estables, entre els quals el sistema pot evolucionar de manera reversible. A aquests estats se'ls acostuma a anomenar "On" i "Off" i la interconversió entre ells es produeix per aplicació d'un estímul extern, tal i com es mostra en la figura 2a.

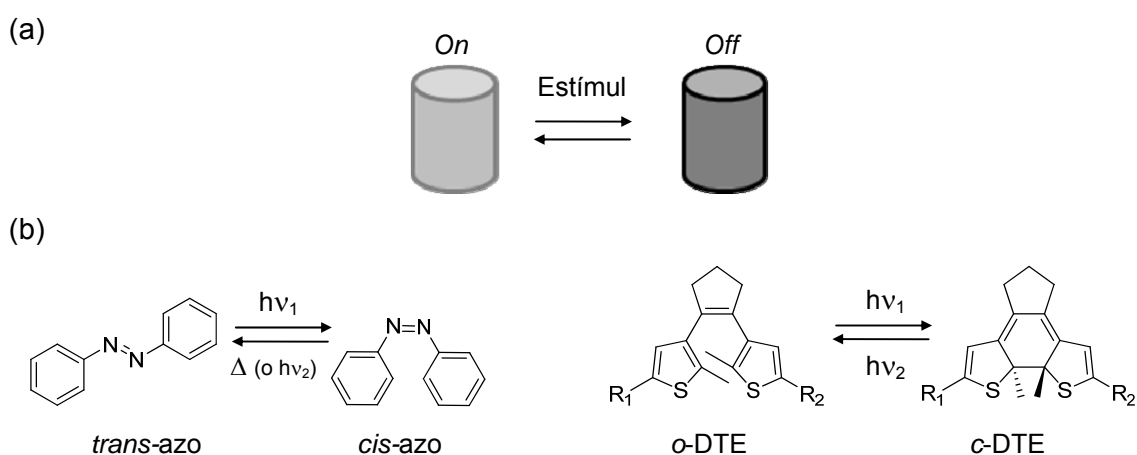


Figura 2: (a) Dibuix esquemàtic de la interconversió entre els estats "On" i "Off" d'un interruptor molecular induïda per l'aplicació d'un estímul extern. (b) Interconversió entre els estats *trans* i *cis* de l'azobenzè i els estats *obert* i *tancat* del ditieniletilè.

Habitualment, els dos estats d'un interruptor molecular presenten una relació d'estereoisomeria o d'isomeria constitucional. A la figura 2b es mostra un exemple de cadascuna d'aquestes dues situacions: (i) la interconversió entre les formes estereoisomèriques *trans* i *cis* d'interruptors moleculars de tipus azobenzènic;² (ii) la interconversió entre els isòmers constitucionals *obert* i *tancat* dels derivats de ditienilè.³ En qualsevol d'aquests dos casos, i com a resultat de les seves diferents estructures moleculars, els dos estats d'un interruptor molecular difereixen en les seves propietats físico-químiques. Aquest fet permet detectar selectivament cadascun d'aquests estats mitjançant una àmplia varietat de tècniques basades en mesures elèctriques,⁴ magnètiques⁵ o òptiques,⁶ entre d'altres.

A més a més, els interruptors moleculars també poden respondre a un gran ventall d'estímuls externs. Els estímuls utilitzats més habitualment són de tipus químic (per exemple, variació del pH⁷ o complexació d'ions metàl·lics⁸), tèrmic,⁹ fotoquímic¹⁰ i electroquímic.¹¹ Cal destacar que, en funció de l'estímul al qual sigui sensible el sistema desenvolupat, així com de les condicions a les quals hagi de ser utilitzat, s'obtidran interruptors moleculars amb diferents aplicacions. D'especial interès és l'ús d'estímuls fotoquímics, ja que a més de no ser invasius, permeten controlar l'activitat de l'interruptor a distància. El grup de compostos més important que és capaç de respondre a aquest tipus d'estímuls són els fotocroms.

El fotocromisme és defineix com una transformació reversible entre dues formes, A i B, amb diferents espectres d'absorció, induïda en una o ambdues direccions per la radiació electromagnètica, tal i com es mostra en la figura 3. El canvi produït és típicament espectral, tot i que pot venir acompanyat de diferències en altres propietats físico-químiques.

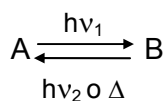


Figura 3: Esquema de la interconversió entre els dos estats d'un compost fotocromic.

En un fotocrom, la forma termodinàmicament estable A es transforma per irradiació en la B i aquesta pot retornar a l'estat inicial o bé tèrmicament (fotocromisme de tipus T) o bé fotoquímicament (fotocromisme de tipus P). En la figura 2b es donen dos exemples d'aquests dos tipus de fotocromisme: la isomerització *cis*→*trans* de l'azobenzè està induïda tèrmicament (tot i que també es pot produir fotoquímicament), mentre que la isomerització *c*→*o* del DTE només es produeix fotoquímicament. Per tant, el tipus de fotocromisme que adopti una molècula influirà, entre d'altres coses, en les aplicacions que aquesta pugui tenir.

Els interruptors moleculars s'utilitzen en diverses àrees. Per exemple, en el camp de la ciència de materials s'han proposat per ser utilitzats com a memòries moleculars capaces d'emmagatzemar informació i com a vàlvules i màquines moleculars.¹² D'altra banda, els interruptors moleculars també poden ser utilitzats com a sensors sensibles a protons,¹³ ions metàl·lics¹⁴ o variacions de la temperatura.¹⁵ Finalment, un dels àmbits en què els interruptors moleculars han trobat una major aplicació en els darrers anys és en el camp de les biociències. En aquesta àrea, els interruptors moleculars poden jugar un doble paper: (i) com a sensors per a monitoritzar espècies biològiques¹⁶ i, fins i tot, el desenvolupament de malalties;¹⁷ (ii) com a eines per a controlar i modificar l'estructura de biomolècules^{18,19} i l'activitat cel·lular normal.^{20,21} En aquest treball de Màster en Experimentació Química s'han investigat interruptors moleculars que puguin tenir aplicació en el control de l'activitat neuronal.

1.1.1. Interruptors moleculars per al control de l'activitat neuronal

Durant les darreres dècades, el treball conjunt de bioquímics, químics i biofísics ha fet possible el somni de controlar i manipular externament l'activitat cel·lular. Tot i que la major part de la recerca en aquest camp encara està enfocada cap a l'elucidació dels processos cel·lulars, el seu objectiu final no és un altre que el d'incorporar sistemes moleculars artificials dins dels teixits biològics per tal de regular la seva activitat mitjançant l'aplicació d'estímuls externs.²²

Una de les estratègies més simples per assolir aquest objectiu consisteix en modificar el material biològic (per exemple, una proteïna) de tal manera que sigui sensible a la llum.²³ Aquesta modificació es podria aconseguir afegint-hi un compost fotocromic sintètic que pogués activar ("On") o desactivar ("Off") el sistema biològic en aplicar un estímul lumínic.

Els avantatges de la manipulació òptica de l'activitat biològica són molt diversos. Per una banda, es tracta d'una tècnica no invasiva i selectiva que es pot activar a distància. A més a més, l'elevada resolució amb què la llum pot ser manipulada tant temporalment com espacialment fa possible investigar processos biològics ràpids que estiguin confinats en zones de mida sub-micromètrica d'un teixit.

Una de les aplicacions més rellevants del control òptic de l'activitat cel·lular es produeix en el camp de la neurotransmissió i del control de l'activitat neuronal. Els neurotransmissors són molècules que utilitzen els sistemes biològics per transmetre, amplificar i modular senyals entre una neurona i una altra cèl·lula. Per tant, assolir el control de la seva activitat mitjançant l'aplicació d'estímuls externs lumínics no només

permetria l'estimulació neuronal a voluntat, sinó també l'estudi del paper que juguen les diferents cèl·lules que constitueixen el sistema nerviós.

Un primer exemple de control òptic de l'activitat neuronal es va descriure l'any 1980. Aquest exemple va consistir en la modificació del receptor d'acetilcolina nicotínic de cèl·lules del sistema nerviós central de tal forma que pogués ser fotoactivat al ser irradiat amb llum de diferents longituds d'ona.²⁴

A l'hora de dur a terme el control òptic de l'activitat neuronal s'acostumen a seguir dos tipus d'estratègies diferents: (i) modificar químicament els compostos que actuen com a neurotransmissors, de manera que es pugui activar o desactivar la seva capacitat per a interaccionar amb els llocs d'unió neuronal sota irradiació;²⁵ (ii) modificar químicament els receptors neuronals, de forma que es permeti o s'inhabiliti la seva interacció amb els neurotransmissors en aplicar un estímul lumínic.²⁶ En aquest treball de Màster en Experimentació Química s'han estudiat interruptors moleculars que puguin desenvolupar aquest primer tipus de paper. En concret, el nostre interès s'ha centrat en interruptors moleculars que permetin controlar òpticament el receptor ionotrópic de glutamat (iGluR) que s'encarrega de l'obertura i el tancament d'un canal iònic selectiu a potassi que és present en la majoria de les cèl·lules del sistema nerviós central i que, per tant, és un dels principals responsables de la seva activitat.

Els grups dels Profs. Pau Gorostiza (Institut de Bioenginyeria de Catalunya, Barcelona), Dirk Trauner (Universitat de Munich, Alemanya) i Ehud Y. Isacoff (Universitat de Califòrnia, Estats Units) han desenvolupat una família d'interruptors moleculars que controlen el funcionament del receptor iGluR.²⁷ La molècula MAG (maleïmida-azobenzè-glutamat) és el cas més paradigmàtic d'aquesta família d'interruptors.²⁸ Aquest compost conté tres unitats bàsiques tal i com es mostra a la figura 4: (i) un grup maleïmida que permet ancorar l'interruptor MAG a una unitat de cisteïna en l'exterior del domini de la unió del lligand; (ii) un grup azobenzè fotoisomeritzable; i (iii) una unitat de glutamat que controla l'obertura i el tancament del canal iònic en unir-se al receptor iGluR.

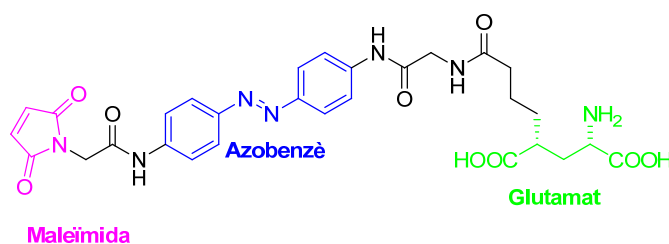


Figura 4: Estructura de l'interruptor molecular MAG.²⁹

A la figura 5 es mostra una representació esquemàtica de com es desenvolupa el control de l'activitat del canal iònic de potassi governat pel receptor iGluR mitjançant l'interruptor molecular tipus MAG. En primer terme, aquest compost ha de ser unit covalentment a una regió de l'espai propera al centre actiu del receptor mitjançant l'acoblament entre el seu grup maleïmida i el grup tiol d'un residu de cisteïna del sistema iGluR. Un cop unit al receptor, i en absència d'irradiació, l'interruptor MAG es troba en la seva forma estesa *trans* afavorida termodinàmicament. Tal i com s'indica a la figura, en aquesta configuració, el grup terminal glutamat de MAG es troba allunyat del lloc d'unió del receptor, per la qual cosa no hi interacciona i el canal iònic es manté tancat. Ara bé, en irradiar amb llum de freqüència adient ($\nu_1 \sim 360$ nm), la unitat central azobenzènica de MAG s'interconverteix a la seva forma isomèrica plegada *cis*. Això permet l'apropament entre la seva unitat de glutamat i el lloc d'unió del receptor, la qual cosa facilita la interacció entre tots dos i condueix finalment a l'obertura del canal iònic. Finalment, aquest procés es pot revertir o bé de forma espontània un cop la forma *cis* de MAG es relaxi tèrmicament al seu estat *trans*, o bé per irradiació amb llum de freqüència adient ($\nu_2 \sim 450$ nm) per a fotoinduir la transformació *cis*→*trans*. La capacitat per a controlar el procés d'obertura-tancament del canal iònic governat pel receptor iGluR mitjançant l'estimulació òptica de l'interruptor molecular MAG, així com la reversibilitat i reproduïbilitat d'aquest funcionament ha estat demostrada mitjançant mesures electroquímiques.³⁰

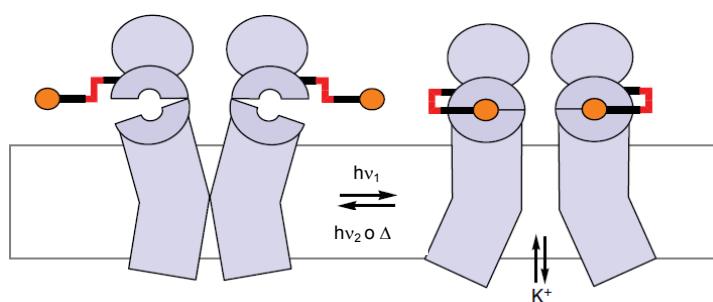


Figura 5: Mecanisme d'obertura i tancament del canal iònic controlat pel receptor iGluR mitjançant la interconversió fotoquímica entre els dos estats de l'interruptor molecular MAG.³¹

Malgrat els bons resultats aconseguits en el control òptic de l'activitat del receptor iGluR mitjançant l'interruptor molecular MAG, hi ha un seguit de paràmetres que caldria modificar per tal d'optimitzar el seu funcionament:

(i) Augmentar el rendiment quàntic d'isomerització *trans*→*cis* de l'interruptor molecular, de manera que s'aconsegueixin majors conversions entre els seus dos estats amb menor potència i temps d'irradiació.

(ii) Disminuir l'estabilitat tèrmica de l'estat *cis* de l'interruptor, de tal manera que el tancament del canal es produeixi de manera immediata i espontània un cop s'aturi la irradiació que fotoindueix la transició *trans*→*cis*. D'aquesta manera s'evitaria la necessitat d'utilitzar dues fonts d'irradiació diferents per a controlar el procés d'obertura i tancament del canal.

(iii) Permetre que la interconversió fotoinduïda entre els dos estats de l'interruptor pugui tenir lloc per absorció multifotònica de llum infraroja. D'aquesta forma s'evitaria la fotodegradació dels teixits biològics per irradiació amb llum UV, s'assolirien majors profunditats de penetració en la irradiació d'aquests teixits i es podria disminuir el volum en què tingués lloc el procés fotoinduït.

En aquest treball de Màster en Experimentació Química s'han abordat els punts (i) i (ii) de l'optimització del funcionament dels interruptors moleculars de tipus MAG. Amb aquest objectiu s'han sintetitzat i caracteritzat una sèrie de variants d'aquest tipus de sistemes basats en la modificació de la unitat central del cromòfor azobenzènic que controla la seva activitat fotoquímica.

1.2. Cromòfors azobenzènics

Els azobenzens són compostos amb dos anells fenílics separats per un enllaç azo (veure figura 2b), els quals són àmpliament estudiats degut a les seves propietats òptiques i estructurals. Així, per una banda, el fet que els espectres d'absorció d'aquestes espècies puguin ser desplaçats des de l'ultraviolat fins a la regió del vermell de l'espectre visible mitjançant l'addició de diversos substituents, així com que els grups azo siguin relativament fotoestables, ha motivat l'aplicació dels azobenzens com a tints i colorants.³² A més, a causa de la seva rigidesa estructural, també s'han sintetitzat polímers dopats o funcionalitzats amb azobenzens a causa de la seva gran capacitat per formar cristalls líquids.^{33,34} Finalment, aquests compostos també s'han proposat per aplicacions en òptica no lineal, ja que es pot afavorir aquest comportament en afegir substituents electrodonadors i electroacceptors a cadascun dels anells del sistema azobenzènic.^{35,36}

Tot i això, segurament la propietat més interessant dels sistemes azobenzènics és la seva capacitat interconvertir-se entre dos estereoisòmers diferents emprant irradiació amb llum, tal i com es mostra a la figura 6a. Aquest procés de fotoisomerització és ràpid, reversible i amb un alt rendiment quàntic (Φ). A més a més, les freqüències a les quals s'ha d'irradiar l'azobenzè per a que aquesta isomerització tingui lloc es poden modificar variant els substituents del cromòfor. Finalment, cal

destacar que, una de les particularitats del procés de fotoisomerització d'azobenzens, és que existeix un gran canvi estructural entre els seus dos estats, tal i com s'indica a la figura 6a. Això permet explotar l'ús de cromòfors azobenzènics com a màquines moleculars fotoinduïdes que puguin dur a terme treballs mecànics, com ara el tancament i obertura dels canals iònics governats pel receptor iGluR.

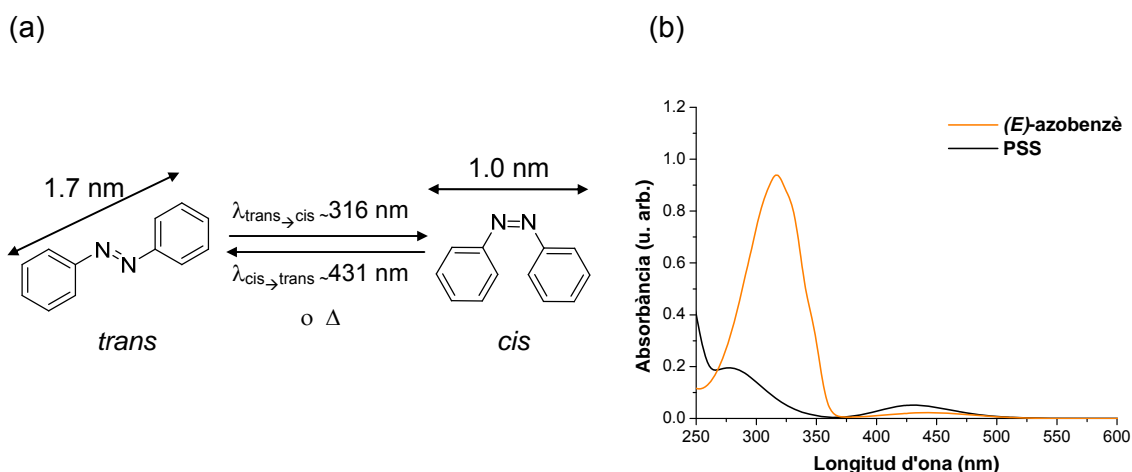


Figura 6: (a) Procés d'isomerització reversible de l'azobenzè. (b) Espectres d'absorció en acetonitril de *trans*-azobenzè i de la mescla resultant d'irradiar-lo fins assolir l'estat fotoestacionari.

A la figura 6b es mostren els espectres d'absorbància en acetonitril del *trans*-azobenzè i de la mescla resultant d'irradiar aquest estereoisòmer a 316 nm fins assolir l'estat fotoestacionari (PSS). Donat que aquesta mescla consta d'un 95% de *cis*-azobenzè,³⁷ el seu espectre es pot considerar una bona aproximació del de l'estat *cis* del sistema. L'isòmer *trans* mostra dues bandes d'absorció en l'espectre d'absorbància electrònica: una de molt intensa a $\lambda_{\text{màx}} = 316$ nm de tipus $\pi-\pi^*$ i una altra de no permessa i de baixa intensitat a $\lambda_{\text{màx}} = 442$ nm, que correspon a una transició de tipus $n-\pi^*$. En canvi, el màxim d'absorbància de la banda $\pi-\pi^*$ de *cis*-azobenzè s'observa a $\lambda_{\text{màx}} = 282$ nm, mentre que la seva banda $n-\pi^*$, que apareix a $\lambda_{\text{màx}} = 431$ nm, és d'una intensitat significativament major a la de l'isòmer *trans*. Això permet que la fotointerconversió entre les dues formes isomèriques de l'azobenzè es pugui produir de manera eficient. Així, doncs, quan s'irradia l'estat *trans* termodinàmicament més afavorit amb llum de $\lambda = 316$ nm, aquest s'isomeritza a la configuració *cis* amb un rendiment quàntic d'isomerització prou elevat ($\Phi_{\text{trans} \rightarrow \text{cis}} = 0.14$)³⁷ i assolint una conversió del 95% a l'estat fotoestacionari.³⁷ I al seu torn, en irradiar *cis*-azobenzè a $\lambda = 431$ nm, aquesta espècie retorna a l'estat amb configuració *trans* amb $\Phi_{\text{cis} \rightarrow \text{trans}} = 0.35$ ³⁸ i assolint una conversió de gairebé el 100% a l'estat fotoestacionari.³⁸ A més a més, donat que el *trans*-azobenzè és de l'ordre de 50 KJ/mol més estable que el *cis*-azobenzè, aquest

també pot retornar espontàniament mitjançant un procés tèrmic a l'estat inicial *trans*. Per a azobenzè a 25 °C i en acetonitril, aquest procés tèrmic té associada una constant de velocitat de $k_{cis \rightarrow trans} = 4.3 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ (és a dir, $t_{1/2} = 45 \text{ h}$).³⁹

Els dos mecanismes a través dels quals es produeix la fotoisomerització *trans-cis* en cromòfors azobenzènics es troben recollits en la figura 7.³ Per una banda, aquest procés pot produir-se per gir al voltant de l'enllaç N=N del grup azo. En el cas de l'azobenzè, es creu que aquest mecanisme està afavorit en excitar la transició $\pi-\pi^*$ del cromòfor (per exemple, irradiant a $\lambda = 316 \text{ nm}$ la forma *trans*), ja que això debilita suficientment l'enllaç N=N com per a permetre el gir al seu voltant. Una alternativa a aquest mecanisme seria la transformació *trans-cis* mitjançant la inversió d'un dels enllaços C-N, procés que, per l'azobenzè, està afavorit en promoure fotoquímicament la transició $n-\pi^*$ del sistema (per exemple, irradiant a $\lambda = 431 \text{ nm}$ l'isòmer *cis*).

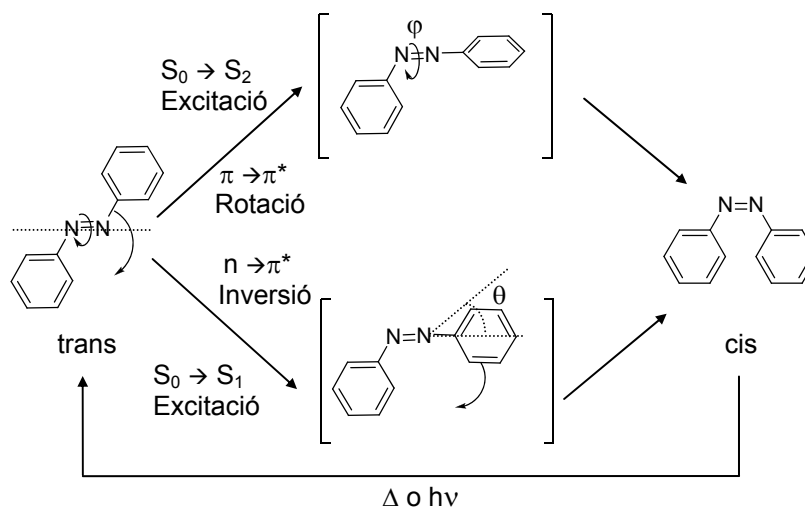


Figura 7: Mecanismes proposats per a la isomerització *trans-cis* d'azobenzè.

Independentment del mecanisme implicat, la fotoconversió *trans-cis* d'azobenzens pot tenir lloc durant un gran nombre de cicles sense observar signes de fatiga. Aquest fet, sumat a la rapidesa del procés, els seus elevats rendiments quàntics i conversions, la baixa fotodegradabilitat del sistema i les significatives diferències òptiques i estructurals dels seus dos estats, ha generalitzat l'ús de cromòfors azobenzènics com a interruptors moleculars en múltiples aplicacions.

A l'hora, però, d'optimitzar les propietats d'aquests interruptors per tal que desenvolupin la funcionalitat desitjada cal considerar l'efecte dels substituents presents en el cromòfor azobenzènic sobre les seves propietats òptiques.

1.2.1. Cromòfors azobenzènics substituïts

A causa de la influència dels substituents en les propietats òptiques dels azobenzens, s'han estudiat una gran varietat de derivats azobenzènics.⁴⁰ A la taula 1 hi ha recollides les propietats òptiques de tres d'aquests derivats que es comparen amb les de l'azobenzè. Aquests compostos s'han escollit per tal de poder analitzar l'efecte de grups electrodonadors (-NH₂) i grups electroacceptors (-NO₂) sobre les propietats del sistema azobenzènic.

Taula 1: Propietats òptiques de derivats d'azobenzè.

	$\lambda_{\text{abs}}^{\text{trans}}$ (nm)	$\Phi_{\text{trans} \rightarrow \text{cis}}$	% ^Z PSS	$k_{\text{cis} \rightarrow \text{trans}}$ (s ⁻¹)
X,Y= H^a	316	0.14	95	$4.3 \cdot 10^{-6}$ (22°C) ³⁹
X, Y= -NH₂^a	382	0.15	80	$1.7 \cdot 10^{-4}$ (22°C) ²⁹
X= H, Y=-NO₂^b	335	0.07	37	$8.1 \cdot 10^{-1}$ (45°C) ⁴¹
X= -NH₂, Y=-NO₂^b	410	-	17	$6.9 \cdot 10^{-1}$ (20°C) ⁴⁰

(a) En acetonitril; (b) En metilciclohexà.

Com s'observa a la taula, la introducció de substituents electrodonadors en el sistema azobenzènic no comporta canvis significatius ni en els rendiments quàntics d'isomerització ni en el percentatge d'interconversió en l'estat fotoestacionari. Sí que s'observa però, un augment en la constant tèrmica d'isomerització. Tot i així, en aquest cas el temps de vida de l'estat *cis* ($t_{1/2}$ = 1.1 h) continua sent molt elevat. Per contra, a l'afegir substituents electroacceptors s'aprecia un gran augment de la constant tèrmica d'isomerització, tot i que el rendiment quàntic empitjora. Aquest efecte encara és més pronunciat en afegir substituents electrodonadors en un dels anells i electroacceptors en l'altra, aconseguint que la durada de l'estat *cis* a temperatura ambient sigui de l'ordre de segons ($t_{1/2}$ = 1 s).

Tenint en compte els resultats mostrats en la taula 1, en el present Màster en Experimentació Química s'han preparat diversos cromòfors azobenzènics amb substituents electrodonadors i electroacceptors, a fi de poder millorar els rendiments quàntics $\Phi_{\text{trans} \rightarrow \text{cis}}$ i les constants de relaxació tèrmica $k_{\text{cis} \rightarrow \text{trans}}$ que presenta el sistema MAG ja descrit.

Per a facilitar el procés d'optimització de les propietats òptiques dels interruptors moleculars anàlegs a MAG, s'ha tingut en compte: (i) sintetitzar-los sense la presència dels grups terminals maleïmida i glutamat, ja que aquests no influeixen en les propietats òptiques del cromòfor azobenzènic central i la seva absència facilita la

seva síntesi; (ii) mantenir en posició 4 i 4' substituents amb grups terminals amino i/o àcid carboxílic per a facilitar la futura incorporació de les unitats de maleïmida i glutamat mitjançant la formació d'enllaços peptídics, preservant d'aquesta manera l'analogia estructural amb MAG. Tenint en compte aquestes aproximacions, els compostos estudiats en aquest treball de recerca han estat **1**, **6**, **10** i **14**, tal i com es mostra en la figura 8.

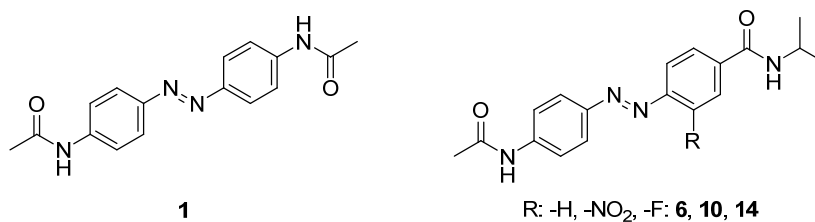


Figura 8: Compostos azobenzènics objectiu d'aquest treball.

2. OBJECTIUS

Com s'ha discutit al llarg de la introducció, en aquest Màster en Experimentació Química es planteja el desenvolupament de nous interruptors moleculars azobenzènics per a controlar el funcionament del receptor iGluR de canals iònics de cèl·lules del sistema nerviós central. En concret en aquest treball es pretenen optimitzar dues de les propietats que governen el funcionament d'aquests interruptors moleculars: (i) el rendiment quàntic de fotoisomerització entre els estats *trans* i *cis* del sistema azobenzènic; i (ii) la constant d'isomerització tèrmica des de l'estat *cis* al *trans*. Amb aquesta finalitat, s'han estudiat els compostos azobenzènics **1**, **6**, **10** i **14** recollits a la figura 9, els quals haurien de constituir el nucli central de potencials interruptors moleculars futurs per al control del receptor iGluR de canals iònics cel·lulars.

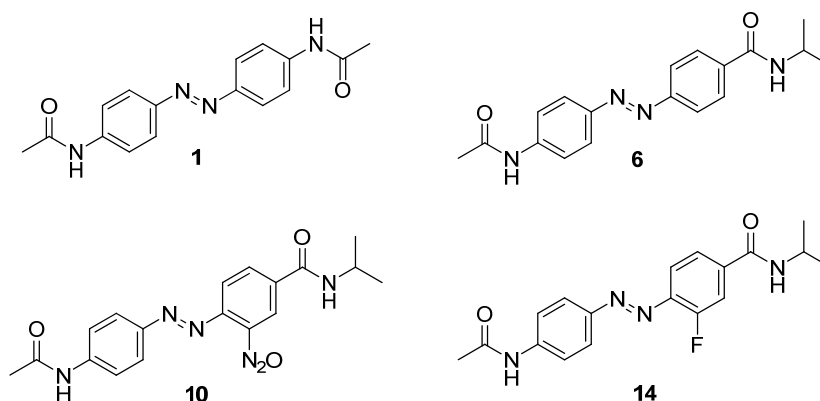


Figura 9: Compostos azobenzènics objectiu d'aquest treball.

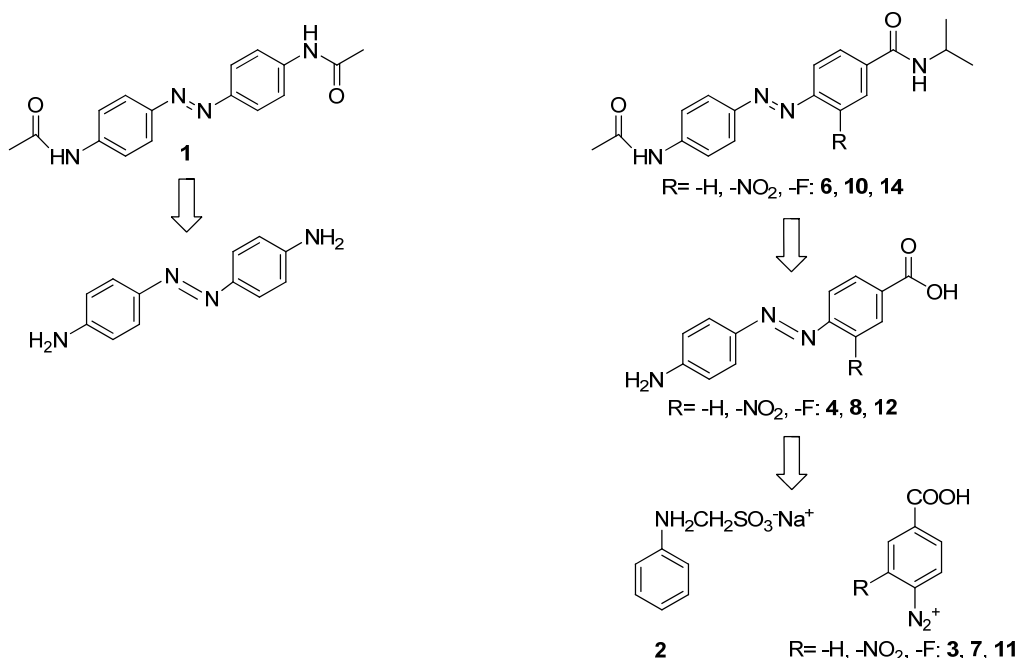
En aquest context, els objectius plantejats en aquest Màster en Experimentació Química han estat els següents:

1. La síntesi del compost azobenzènic simètric **1**, que és la unitat central d'interruptors moleculars descrits a la bibliografia per a controlar el receptor iGluR.
2. La síntesi dels compostos azobenzènics asimètrics **6**, **10** i **14**, que presenten un anell aromàtic empobrit electrònicament i un altre enriquit.
3. La caracterització i comparació de les propietats òptiques i, dels processos d'isomerització dels compostos **1**, **6**, **10** i **14**.

3. RESULTATS I DISCUSSIÓ

3.1. Síntesi dels compostos azobenzènics

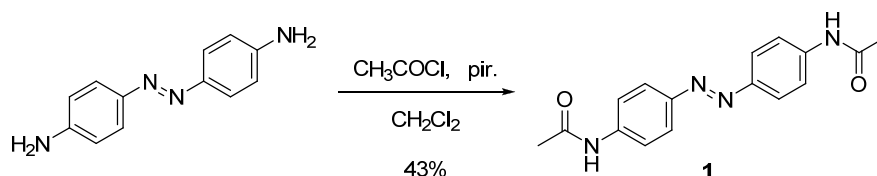
Des d'un punt de vista retrosintètic, es preveu obtenir l'azobenzè simètric **1** a partir del corresponent 4,4'-diaminoazobenzè comercial. D'altra banda, els compostos asimètrics **6**, **10** i **14** es sintetitzaran per derivatització dels corresponents azobenzens més senzills **4**, **8** i **12**, respectivament, els quals s'obtidran mitjançant una reacció de copulació de les sals de diazoni **3**, **7** i **11** amb el derivat de l'anilina **2**. En l'esquema 2 es mostren els procediments que s'han realitzat en aquest treball de recerca.



Esquema 2: Anàlisi retrosintètica per la preparació dels compostos azobenzènics **1**, **6**, **10** i **14** desenvolupats en aquest treball.

3.1.1. Síntesi de l'azobenzè simètric **1**

El compost 4,4'-diacetilaminoazobenzè apareix descrit de manera incompleta a la bibliografia com a producte d'una reacció de diazotació oxidativa de la *p*-acetilaminoanilina.⁴² Tot i així, en el present treball de recerca es va abordar la seva síntesi mitjançant una reacció d'acetilació en condicions estàndard del 4,4'-diaminoazobenzè comercial, tal i com es mostra en l'esquema 3.^{43,44-47}



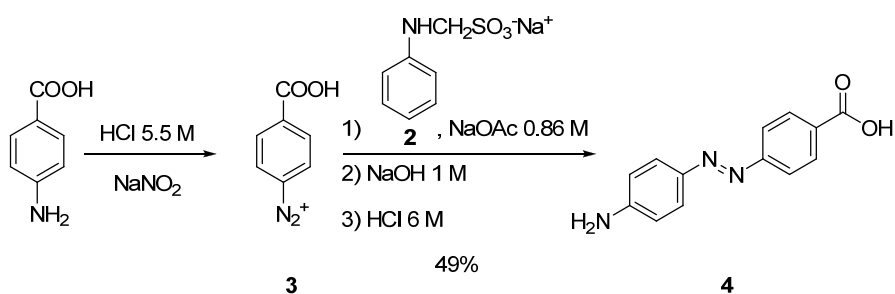
Esquema 3: Reacció d'acetilació del 4,4'-diaminoazobenzè.

Així, la reacció del 4,4'-diaminoazobenzè amb clorur d'acetil com a agent acilant i piridina com a base en el si de clorur de metilè, seguida d'una recristal·lització en metanol del cru de reacció obtingut, va permetre obtenir l'azobenzè simètric **1** amb un 43% de rendiment. A l'espectre de ressonància magnètica nuclear de protó es pot constatar la formació dels grups acetilamides, per la presència d'un senyal de singlet a 2.09 ppm corresponent als sis protons dels grups metílics, així com per l'aparició d'un senyal de singlet ample a 10.30 ppm corresponent als dos protons dels grups amida.

3.1.2. Síntesi dels azobenzens asimètrics **6**, **10** i **14**

(a) Síntesi dels derivats d'azobenzè **4**, **8** i **12**

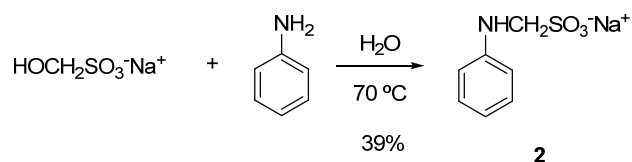
La síntesi dels azobenzens asimètrics objectiu **6**, **10** i **14** no ha estat descrita prèviament a la bibliografia. Com s'ha comentat amb anterioritat, en el present Màster en Experimentació Química es va plantejar la seva preparació a partir dels precursors **4**, **8** i **12**. El motiu d'aquesta estratègia sintètica és que l'obtenció del compost **4** ja havia estat descrita mitjançant la ruta sintètica mostrada en l'esquema 4,⁴⁸ i es va considerar que seria fàcilment extrapolable per a l'obtenció dels altres azobenzens asimètrics **8** i **12**, els quals no havien estat sintetitzats prèviament.

Esquema 4: Formació de l'azobenzè **4** descrita per Morishima *et al.*⁴⁸

Com es pot observar, la síntesi descrita pel compost **4** es basa en una reacció de copulació entre la corresponent sal de diazoni **3** i el derivat de l'anilina **2** mitjançant una substitució electròfila aromàtica. Aquesta reacció d'acoblament de sals

d'arildiazoni amb altres compostos aromàtics tipus anilina és una metodologia sintètica àmpliament emprada per a l'obtenció de diversos tipus d'azocompostos.⁴⁹ Tot i així, tant la conversió de l'arilamina en la corresponent sal de diazoni, com la posterior reacció d'acoblament d'aquesta amb l'altre anell aromàtic, requereixen de condicions de reacció molt controlades. Així, per tal de garantir l'estabilitat del catió arildiazoni la temperatura no pot superar els 10 °C i el pH del medi ha de ser àcid. A la vegada, però, donat que els cations arilamoni no són prou reactius en processos de copulació amb sals de diazoni, el pH del medi no ha de ser massa baix, ja que s'ha de mantenir una concentració suficientment gran de la forma desprotonada del derivat de l'anilina **2**.⁵⁰

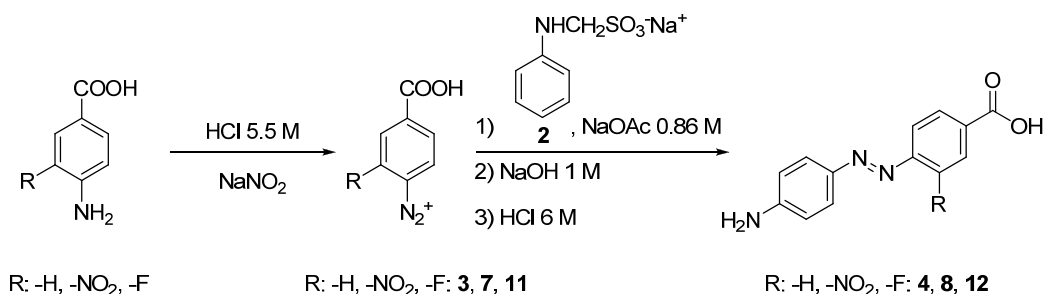
Aquest derivat **2** es va preparar per reacció entre l'anilina i l'hidroximetilensulfonat de sodi, ambdós comercialment assequibles, seguint la metodologia descrita a la bibliografia, tal i com es mostra a l'esquema 5.^{48,51}



Esquema 5: Síntesi d'(anilino)metilensulfonat de sodi, **2**.

Després del tractament de la reacció, es va obtenir la sal **2** amb un rendiment del 39%. La caracterització química d'aquest producte es va realitzar per ressonància magnètica nuclear de protó i carboni, obtenint-se els mateixos resultats que a la bibliografia.

Una vegada obtingut aquest compost, es va procedir a la síntesi dels azobenzens **4**, **8** i **12**, seguint la metodologia descrita amb anterioritat i que es resumeix a l'esquema 6.



Esquema 6: Obtenció dels derivats d'azobenzè **4**, **8** i **12**.

En aquest procés i per tractament amb nitrit sòdic de l'àcid aminobenzoic, l'àcid 4-amino-3-nitrobenzoic i l'àcid 4-amino-3-fluorobenzoic, es van formar en primer lloc

les corresponents sals de diazoni **3**, **7** i **11**, les quals es van fer reaccionar amb el derivat de l'anilina **2** a un pH lleugerament àcid durant dotze hores. Transcorregut aquest temps, es va filtrar el sòlid obtingut i es va recristal·litzar amb una dissolució 1 M d'hidròxid sòdic. Finalment, es va procedir a l'alliberació per hidròlisi àcida del grup amino, tenint lloc en tots els casos la precipitació del corresponent compost azobenzènic. Així, es va aïllar el compost descrit **4** amb un rendiment del 49%, lleugerament superior al publicat, i els nous derivats d'azobenzè **8** i **12** amb uns rendiments del 19% i 45%, respectivament.

L'anàlisi dels espectres de ressonància magnètica nuclear de protó dels productes obtinguts permet confirmar la síntesi dels compostos **4**, **8** i **12**. Per una banda, per l'àcid 4-[(4-aminofenil)azo]benzoic es van obtenir els mateixos resultats que a la bibliografia.

Per l'àcid 4-[(4-aminofenil)azo]-3-nitrobenzoic **8** l'anàlisi de l'espectre de ressonància magnètica nuclear de protó mostra cinc senyals corresponents a protons aromàtics: (i) un doblet a 8.40 ppm per al protó en *orto*- respecte del grup nitro; (ii) un doblet a 8.22 ppm per al protó en *para*- respecte del grup nitro; (iii) un doblet a 7.70 ppm corresponent als dos protons més pròxims al grup azo de l'anell que conté el grup amino; (iv) un doblet a 7.67 ppm per al protó en *meta*- respecte del grup nitro; i (v) un doblet a 6.70 ppm pels dos protons més pròxims al grup amino.

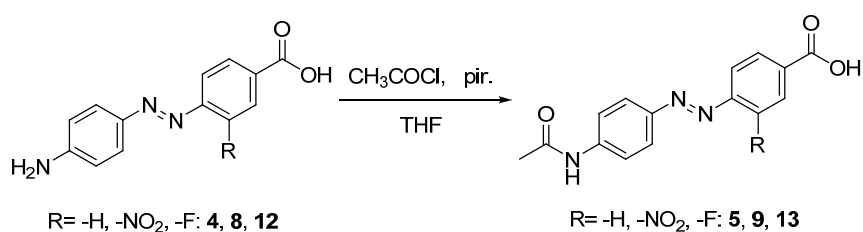
Per una altra banda, cal destacar que l'assignació dels senyals de protons obtinguts per ressonància magnètica nuclear de protó de l'àcid 4-[(4-aminofenil)azo]-3-fluorobenzoic **12** va ser més difícil a causa de l'acoblament ^1H - ^{19}F . Tot i així, es poden diferenciar tres tipus de senyals a l'espectre: (i) un multiplet a 7.83 ppm que correspon als protons en *orto*- i *para*- respecte del fluor; (ii) un multiplet a 7.71 per al protó en *meta*- respecte del fluor i per als dos protons més pròxims al grup azo de l'altre anell aromàtic; i (iii) un doblet a 6.70 ppm per als dos protons més pròxims al grup amino.

(b) Síntesi dels derivats d'azobenzè **6, **10** i **14****

Un cop obtinguts els nous derivats d'azobenzè **4**, **8** i **12**, es va procedir a la seva transformació final en els compostos objectiu **6**, **10** i **14**. Aquest procés es va dur a terme en dues etapes: (i) l'acetilació del grup amino de **4**, **8** i **12**; i (ii) la formació de les *N*-isopropilamides **6**, **10** i **14**.

En primer lloc, les acetamides **5**, **9** i **13** es van preparar per reacció dels *p*-aminoazobenzens **4**, **8** i **12** amb clorur d'acetil en condicions anhidres, piridina com a base i THF com a dissolvent, tal i com es mostra en l'esquema 7. Després del

tractament de les barreges de reacció, els compostos **5**, **9** i **13** es van aïllar per recristal·lització amb uns rendiments del 93%, 63% i 45%, respectivament.



Esquema 7: Reacció d'acetilació dels compostos **4**, **8** i **12**.

Cal esmentar que les reaccions d'acetilació de **5**, **9** i **13** es van realitzar en el si de tetrahidrofurà i no en clorur de metilè com en el cas del compost **1**, ja que es va observar una major solubilitat, tot i que limitada, dels substrats de partida. De fet la purificació dels cruds de reacció obtinguts no va ser possible dur-la a terme mitjançant cromatografia en gel de sílice a causa de la baixa solubilitat dels compostos implicats. Això va fer que s'haguessin de trobar les condicions adequades per tal de purificar els productes obtinguts per recristal·lització.⁵² Amb aquest objectiu, es van realitzar proves de solubilitat de **5** en diversos dissolvents. A la taula 2 es mostren els resultats obtinguts per al compost **5**.

Taula 2: Solubilitat de **5** en diferents dissolvents en funció de la temperatura (I: Insoluble; S: Soluble; PS: Parcialment soluble).

	Fred	Calent
Pentà	I	I
Hexà	I	I
Tetrahidrofurà	PS	PS
Clorur de metilè	PS	PS
Cloroform	PS	PS
Acetat d'etil	PS	PS
Isopropanol	PS	PS
Metanol	I	S

Com pot observar-se a la taula 2, el compost **5** és insoluble en dissolvents apolars com pentà i hexà. En canvi, la seva solubilitat augmenta per a dissolvents orgànics més polars. Per a tots ells, l'únic dissolvent que proporciona les condicions adients per purificar el producte **5** per recristal·lització és el metanol, que també es va

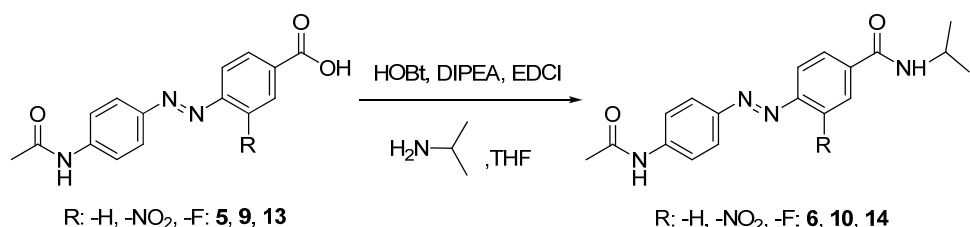
emprar en la purificació de **9** i **13**. Un cop aïllats, els compostos **5**, **9** i **13** es van caracteritzar per ressonància magnètica nuclear.

En l'espectre de ressonància magnètica nuclear de protó de l'àcid 4-[(4-acetilaminofenil)azo]benzoic **5** s'observa l'aparició de dos nous senyals que es poden assignar als protons dels grups amida i metil. També s'observa com els protons aromàtics més pròxims al grup amino de **4** es desplacen cap a camps més baixos en l'amida **5**.

De la caracterització de l'àcid 4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-nitrobenzoic **9** per ressonància magnètica nuclear de protó, cal destacar la desaparició dels senyals corresponents als protons de l'amina i, en el seu lloc, l'aparició d'un senyal de singlet a 10.41 ppm corresponent a l'amida generada, i un senyal de singlet a 2.11 ppm corresponent al grup metil. A més a més, també s'observa com el senyal de doblet que correspon als dos protons de l'anell aromàtic més pròxims al grup amino es desplacen cap a camps més baixos en formar l'amida.

Finalment l'anàlisi de l'espectre de ressonància magnètica nuclear de protó de l'àcid 4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-fluorobenzoic **13** també confirma l'acetilació del grup amino de **12**. Així, en ell s'observa la desaparició del senyal corresponent als protons d'aquest grup amino i l'aparició de dos nous senyals: (i) un singlet a 10.38 ppm corresponent al protons de l'amida formada; i (ii) un singlet a 2.11 ppm per al grup metil. A més a més, també s'observa com els protons més pròxims al grup amino de **12** es desplacen cap a camps més baixos per al producte **13**.

Un cop obtingut els compostos **5**, **9** i **13**, el darrer pas de la síntesi dels productes d'interès va consistir en la formació de les amides derivades dels àcids carboxílics preparats i l'isopropilamina. Per a dur a terme aquest procés, es van utilitzar HOBt i EDCI com a agents d'acoblament, DIPEA com a base i en el si de THF, tal i com ha estat descrit en la bibliografia i com es pot observar en l'esquema 8.^{27,53}



Esquema 8: Formació de les amides derivades de **5**, **9** i **13**.

En tots els casos, l'evolució de la reacció de formació dels productes **6**, **10** i **14** es va seguir mitjançant cromatografia en capa prima fins a observar la desaparició del

substrat de partida. Després del posterior tractament del cru, la purificació d'aquests productes es va dur a terme de diverses formes.

En el cas de la *N*-isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]benzamida **6**, es va purificar, primer, per cromatografia en gel de sílice i, en segon terme, per recristal·lització en metanol, obtenint-se un rendiment final del 71% (del 32% des de productes comercials). De la caracterització d'aquest compost per ressonància magnètica nuclear de protó, cal destacar la desaparició del senyal corresponent al protó de l'àcid carboxílic i l'aparició de tres nous senyals: (i) un doblet a 8.38 ppm corresponent al protó de l'amida formada; (ii) un multiplet a 4.12 ppm corresponent al grup CH del substituent isopropil; i (iii) un doblet a 1.19 ppm per als protons metílics d'aquest substituent.

Per al producte **10**, es va aprofitar la seva menor solubilitat per a dur a terme la seva purificació. Així, es va realitzar una digestió del cru de reacció obtingut amb clorur de metilè, seguida d'una recristal·lització amb metanol, obtenint-se *N*-isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-nitrobenzamida **10** amb un 56% de rendiment (del 7% des de productes comercials). L'espectre de ressonància magnètica nuclear de protó de **10** mostra l'aparició d'un senyal de singlet corresponent al protó de l'amida formada. A més a més, també s'observen els senyals corresponents al grup isopropil.

Finalment, i seguint el mateix tractament descrit per **10**, es va aïllar la *N*-isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-fluorobenzamida **14** amb un 75% de rendiment (del 23% des de productes comercials). La desaparició del senyal de ressonància magnètica nuclear del protó de l'àcid carboxílic del substrat de partida, juntament amb l'aparició de tres nous senyals que es poden assignar al protó de l'amida i als del grup isopropil, permeten confirmar l'obtenció d'aquest compost.

3.2. Caracterització de les propietats òptiques dels fotocroms azobenzènics en dissolució

3.2.1. Espectres d'absorbància

Una vegada realitzada la síntesi i caracterització estructural dels interruptors moleculars, es va prosseguir amb l'estudi de les seves propietats òptiques en dissolució. Així, en primer terme, es van enregistrar els espectres d'absorció dels productes **1**, **6**, **10** i **14**, els quals es mostren a la figura 10.

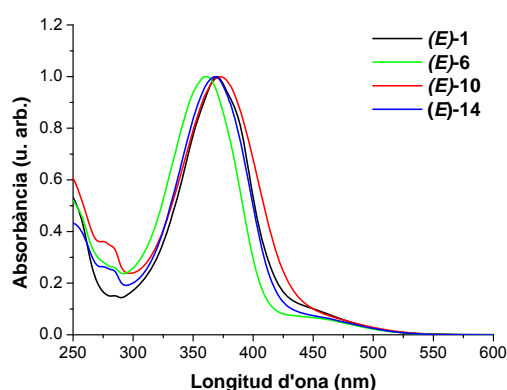


Figura 10: Espectres d'absorció de **1**, **6**, **10** i **14** en acetonitril ($c = 10^{-5}$ M). Els quatre espectres han estat normalitzats a la unitat en el màxim d'absorció.

A la taula 3 es donen les longituds d'ona dels màxims d'absorció d'aquests quatre espectres i els corresponents coeficients d'absortivitat molar.

Taula 3: Valors de les longituds d'ona dels màxims d'absorció i dels coeficients d'absortivitat molar per **1**, **6**, **10** i **14** en acetonitril.

	$\pi-\pi^*$	
	$\lambda_{\text{màx}}$ (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)
(E)-1	370	31694
(E)-6	360	23842
(E)-10	373	35007
(E)-14	368	33439

Tal i com s'ha descrit per a la configuració *trans* termodinàmicament estable d'azobenzè, els espectres de **1**, **6**, **10** i **14** presenten dues bandes d'absorció: (i) una de més intensa entre 300 i 400 nm, corresponent a una transició de tipus $\pi-\pi^*$; i (ii)

una de menor intensitat i de tipus $n-\pi^*$ entre 400 i 500 nm. Això confirma que aquests quatre compostos es troben en la configuració *trans* o *E*.

En el cas del compost **1** simètric, el seu espectre d'absorció presenta la banda de tipus $\pi-\pi^*$ a $\lambda_{\text{màx}}=370$ nm. Per als productes asimètrics **6**, **10** i **14** s'observen desplaçaments espectrals molt poc importants respecte de **1**: $\lambda_{\text{màx}}=360$, 373 i 368 nm per a **6**, **10** i **14**, respectivament. I aquest mateix resultat s'observa per a la banda d'absorció de tipus $n-\pi^*$. Per tant, l'addició de grups electroacceptors en un dels anells aromàtics de l'azobenzè per tal de fer-lo electrònicament asimètric no sembla variar significativament l'espaiat energètic entre els estats electrònics d'aquest sistema.

3.2.2. Fotoisomerització *trans*→*cis*

3.2.2.1. Estat fotoestacionari

Donat que els espectres d'absorció dels compostos **1**, **6**, **10** i **14** demostren que aquests productes es troben en dissolució en la seva configuració *trans*, es va procedir a estudiar el seu procés de fotoisomerització per a formar els seus corresponents estats *cis* o *Z*. Per a fer-ho es van irradiar dissolucions d'aquests compostos a la longitud d'ona del màxim dels seus espectres d'absorció fins a assolir l'estat d'equilibri fotoestacionari. Aquest estat es va caracteritzar mitjançant dues tècniques diferents: (a) espectroscòpia d'absorció electrònica d'ultraviolat-visible (UV-Vis) i (b) ressonància magnètica nuclear de protó.

(a) Mesures d'espectroscòpia d'absorció electrònica

En la figura 11 es mostren els espectres d'absorbància inicials en acetonitril de l'isòmer *trans* de **1**, **6**, **10** i **14** i de l'estat fotoestacionari obtinguts en irradiar-los a la longitud d'ona del màxim del seu espectre d'absorbància.

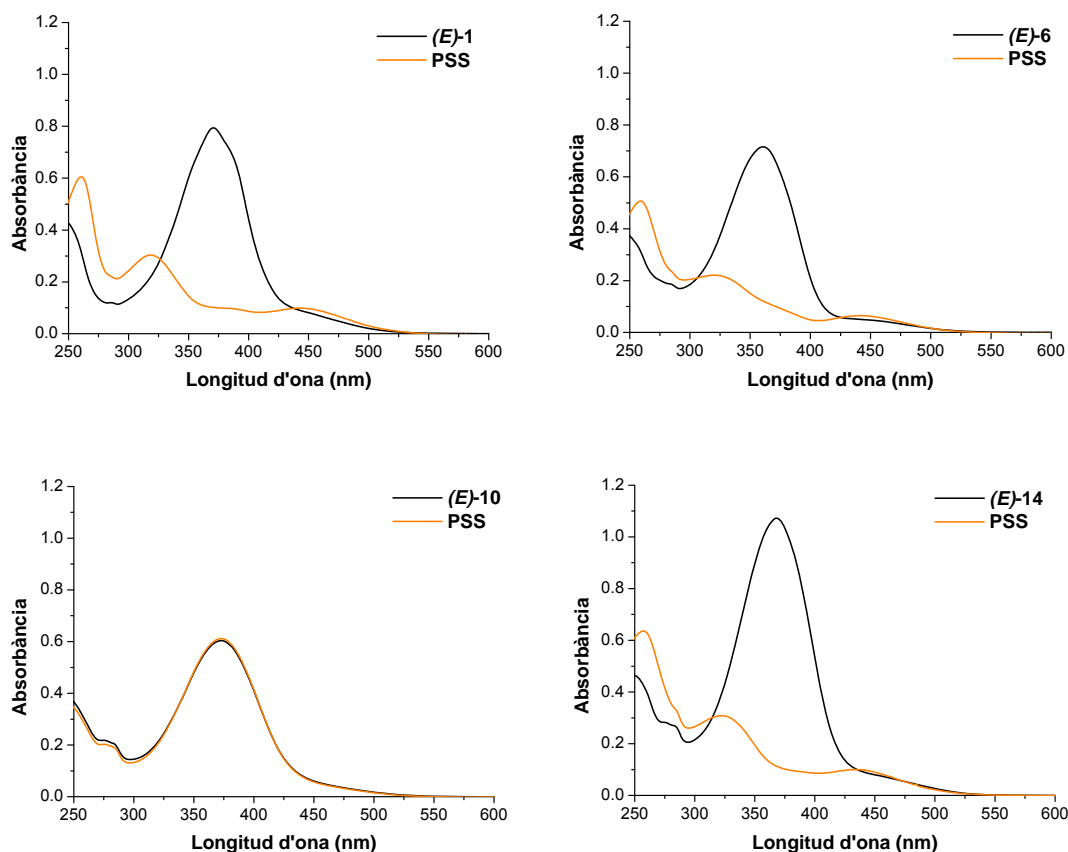


Figura 11: Espectres d'absorció de la configuració *E* i del PSS de **1**, **6**, **10** i **14** en acetonitril ($c = 10^{-5}$ M).

A la figura 11 clarament s'aprecia un canvi significatiu entre el espectres d'absorbància inicials i en l'estat fotoestacionari dels compostos **1**, **6** i **14**. Així, s'observa una disminució de la banda $\pi-\pi^*$ característica de l'isòmer *trans* a $\lambda \sim 360$ nm i un augment de les bandes $\pi-\pi^*$ i $n-\pi^*$ de l'isòmer *cis* a $\lambda \sim 320$ nm i $\lambda \sim 450$ nm, respectivament. Això és conseqüent amb la formació de l'estat *cis* d'aquests compostos, com és conegut per a l'azobenzè. Per tant, es pot concloure que s'ha produït la fotoisomerització *trans* \rightarrow *cis* dels compostos **1**, **6** i **14** estudiats. Però, en irradiar el compost **10** a les mateixes condicions que els derivats azobenzènics **1**, **6** i **14**, no s'observa cap canvi en el seu espectre d'absorbància, fet que sembla indicar que la fotoisomerització *trans* \rightarrow *cis* no està tenint lloc en aquest cas.

(b) Mesures de ressonància magnètica nuclear de protó

La irradiació de mostres en dissolució de **1**, **6**, **10** i **14** fins assolir l'estat fotoestacionari, seguida de la seva caracterització per RMN, permet determinar la proporció relativa dels isòmers *trans* i *cis* en aquest estat i, per tant, el percentatge de fotoconversió *trans* \rightarrow *cis*. Cal esmentar que, a causa de la baixa solubilitat dels

compostos estudiats, la irradiació i les posteriors mesures de RMN no es van poder realitzar per a dissolucions en acetonitril, sinó en DMSO.

A la figura 12 es comparen l'espectre de RMN de protó, en la zona de desplaçaments majors a 6.5 ppm, del compost **1** en l'estat inicial i l'estat fotoestacionari. Clarament s'observa l'aparició de tres nous senyals a l'espectre de PSS: un senyal de singlet a 10.10 ppm i dos senyals de doblet a 7.50 i 6.80 ppm, corresponents a (*Z*)-**1**. Per una altra banda, a l'espectre PSS es continuen observant els senyals de (*E*)-**1**. De la relació entre les seves integrals es pot calcular el percentatge de fotoconversió *trans*→*cis* (%^Z PSS) expressat com la proporció de l'isòmer *cis* a l'estat fotoestacionari. Per a **1** en DMSO, %^Z PSS és del 64%.

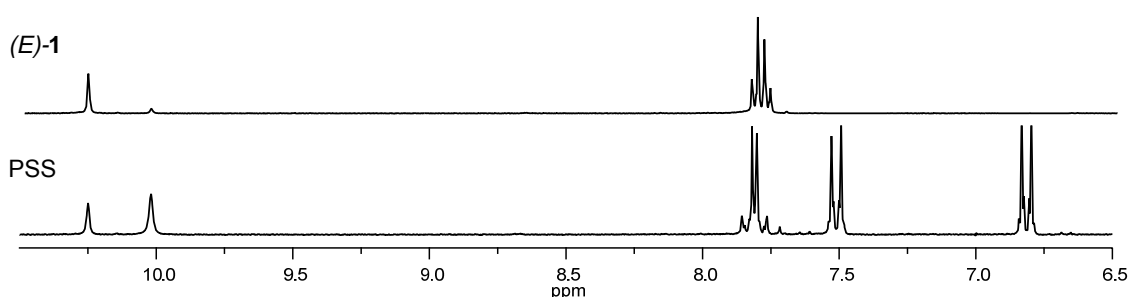


Figura 12: Espectres de ¹H-RMN (δ majors de 6.5 ppm) de (*E*)-**1** i del seu PSS en *d*-DMSO (400 MHz).

De manera similar, a les figures 13, 14 i 15 es comparen els espectres de ¹H-RMN dels productes **6**, **10** i **14** en la seva configuració estable *trans* i en els seus corresponents estats fotoestacionaris en DMSO.

Per al producte **6** en el seu PSS s'observa l'aparició de sis senyals de ¹H-RMN nous, en la zona de desplaçaments majors a 6.5 ppm, corresponents a l'isòmer *cis*, tal i com es mostra en la figura 13. Per exemple, en aquest cas s'observen quatre nous senyals de doblet a 7.71, 7.50, 6.88 i 6.85 ppm corresponents als quatre tipus de protons aromàtics de la molècula en la seva configuració *cis*. A partir de les integrals d'aquests senyals i dels corresponents a l'isòmer *trans*, s'ha determinat un valor del 74% de fotoconversió *trans*→*cis* de **6** en DMSO.

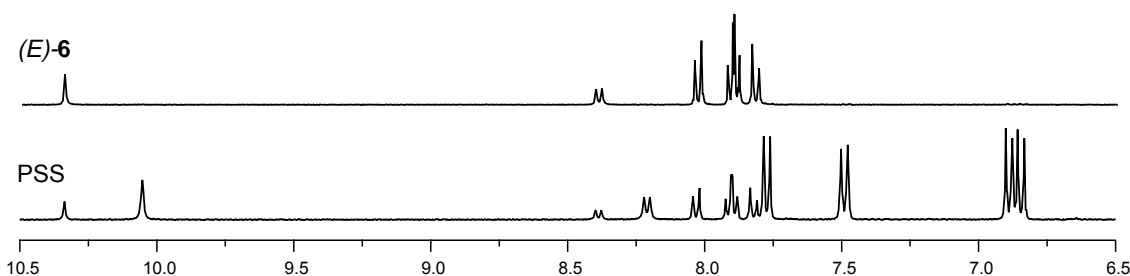


Figura 13: Espectres de ¹H-RMN (δ majors de 6.5 ppm) de (*E*)-**6** i del seu PSS en *d*-DMSO (400 MHz).

En canvi, en els espectres de ^1H -RMN de **10** no s'observa cap canvi entre el seu estat *trans* i l'estat fotoestacionari, tal i com es mostra en la figura 14. Aquest fet és conseqüent amb les mesures realitzades per espectroscòpia d'absorció electrònica d'UV-Vis de **10** en acetonitril, i reforça la conclusió que aquest compost no experimenta fotoisomerització *trans*→*cis*. Per tant, sembla que l'addició d'un grup nitro electroacceptor en l'anell aromàtic més empobrit de **6**, suprimeix el procés de fotoisomerització típic del sistema azobenzènic.

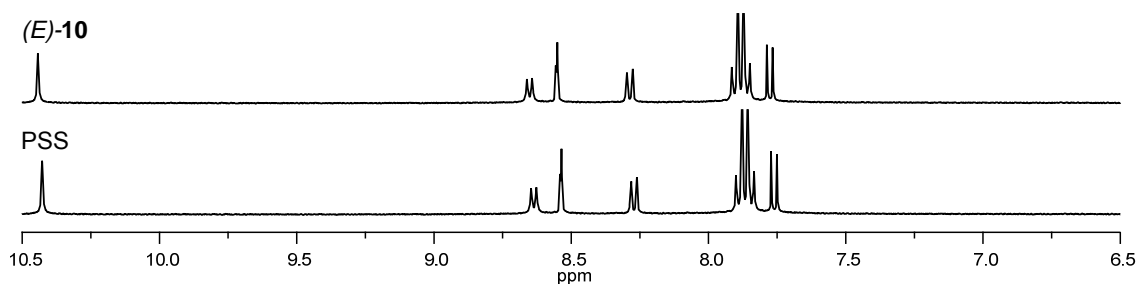


Figura 14: Espectres de ^1H -RMN (δ majors de 6.5 ppm) de (*E*)-**10** i del seu PSS en *d*-DMSO (400 MHz).

Finalment, pel que fa al compost **14**, s'observa l'aparició de set nous senyals de ^1H -RMN, en la zona de desplaçaments majors a 6.5 ppm, en el seu estat fotoestacionari respecte del seu isòmer *trans*, tal i com es mostra en la figura 15. Per exemple, s'aprecien cinc nous senyals corresponents als protons aromàtics de l'estat *cis* resultant de la fotoisomerització: (i) un doblet a 7.66 ppm; (ii) un doblet a 7.59 ppm; (iii) un doblet a 7.53 ppm; (iv) un triplet a 7.14 ppm; i (v) un doblet a 6.93 ppm. A partir d'aquests senyals i dels de l'isòmer *trans* a l'espectre de PSS es pot determinar que **14** presenta un valor de %^z PSS del 48% en DMSO.

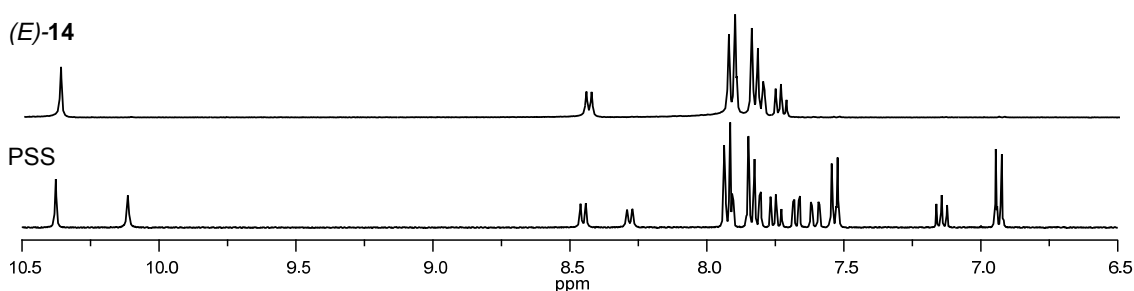


Figura 15: Espectres de ^1H -RMN (δ majors de 6.5 ppm) de (*E*)-**14** i del seu PSS en *d*-DMSO (400 MHz).

A la taula 4 es troben recollits els percentatges de fotoconversió *trans*→*cis* en DMSO determinats per a **1**, **6**, **10** i **14** mitjançant mesures de ^1H -RMN, i on es comparen amb el determinat per azobenzè en aquest treball utilitzant el mateix procediment.

Taula 4: Valors de %^Z PSS de l'azobenzè, **1**, **6**, **10** i **14** en DMSO.

	% ^Z PSS
(E)-Azobenzè	94
(E)-1	64
(E)-6	74
(E)-10	0
(E)-14	48

A partir de les dades de la taula 4 es pot concloure que la substitució als anells aromàtics de l'azobenzè fa disminuir el valor de %^Z PSS i que aquest efecte es fa més important a mesura que augmentem l'asimetria electrònica del derivat azobenzènic.

3.2.2.2. Rendiments quàntics d'isomerització

Un cop finalitzada la caracterització de l'estat fotoestacionari per a **1**, **6**, **10** i **14**, es va procedir a la mesura dels seus rendiments quàntics d'isomerització $\Phi_{\text{trans} \rightarrow \text{cis}}$, ja que aquesta era una de les propietats que es volia optimitzar en els sistemes preparats. És conegut que els valors $\Phi_{\text{trans} \rightarrow \text{cis}}$ en sistemes azobenzènics són sensibles a la polaritat del medi.²¹ En aquest treball el dissolvent escollit per a dur a terme aquestes mesures va ser acetonitril i, a més, es van realitzar sota atmosfera d'argó per evitar l'efecte de l'oxigen sobre els resultats obtinguts.

Per tal de determinar $\Phi_{\text{trans} \rightarrow \text{cis}}$ per una mostra es pot emprar un compost de referència del qual es coneix el seu rendiment quàntic de fotoisomerització. En aquest treball s'ha pres l'azobenzè com a compost de referència, el qual presenta un valor de $\Phi_{\text{trans} \rightarrow \text{cis}} = 0.14$ en acetonitril lliure d'oxigen.³⁷ Un cop escollida aquesta referència, dissolucions d'aquest compost i del producte d'interès són irradiades a la mateixa longitud d'ona durant un cert període de temps i, a continuació, els canvis produïts per fotoisomerització són quantificats utilitzant espectroscòpia d'absorció electrònica d'UV-Vis, espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear o alguna altra tècnica. En aquest cas, la irradiació s'ha realitzat a $\lambda = 340$ nm i els canvis produïts s'han monitoritzat per espectroscòpia d'UV-Vis. Per una altra banda, és important que el temps d'irradiació escollit sigui tal que condueixi a un petit percentatge de fotoisomerització (de l'orde del 5-10%), de manera que es puguin negligir els efectes del procés invers de fotoisomerització *cis*→*trans*. Sota aquestes condicions, el valor $\Phi_{\text{trans} \rightarrow \text{cis}}$ de la mostra d'interès es pot determinar mitjançant l'equació 1:

$$\Phi_{\text{trans} \rightarrow \text{cis}}^{\text{mostra}} = \Phi_{\text{trans} \rightarrow \text{cis}}^{\text{ref.}} \cdot \frac{\ln([\text{trans}]_0 / [\text{trans}]_t)^{\text{mostra}}}{\ln([\text{trans}]_0 / [\text{trans}]_t)^{\text{ref.}}} \cdot \frac{\epsilon_{\text{trans}}^{\text{ref.}}}{\epsilon_{\text{trans}}^{\text{mostra}}} \cdot \frac{t^{\text{ref.}}}{t^{\text{mostra}}} \quad (1)$$

Segon l'equació 1, els paràmetres necessaris per a calcular $\Phi_{\text{trans} \rightarrow \text{cis}}^{\text{mostra}}$ són: (i) $\Phi_{\text{trans} \rightarrow \text{cis}}$ de la referència a les condicions de l'experiment; (ii) els temps d'irradiació; (iii) els coeficients d'absortivitat molar dels estats inicials *trans* de la mostra i de la referència a la longitud d'ona d'irradiació, els quals es poden obtenir dels espectres d'absorció d'azobenzè, (*E*)-**1**, (*E*)-**6** i (*E*)-**14** en dissolucions de concentració coneguda; (iv) la variació en la concentració de l'isòmer *trans* en dissolució en produir-se la irradiació. En aquest cas, aquesta variació s'ha determinat a partir del canvi en el màxim d'absorció de l'espectre de la mostra i de la referència i assumint que la contribució de l'isòmer *cis* a l'absorbància en aquesta longitud d'ona és menyspreable. Aquesta és una aproximació força raonable ja que, per exemple, el coeficient d'absortivitat molar de (*E*)-azobenzè al màxim del seu espectre d'absorció és unes trenta vegada més gran que el de (*Z*)-azobenzè.³⁷ Tenint en compte aquestes consideracions, els valors de $\Phi_{\text{trans} \rightarrow \text{cis}}$ determinats per **1**, **6** i **14** en acetonitril es recullen a la taula 5.

Taula 5: Valors de $\Phi_{\text{trans} \rightarrow \text{cis}}$ de **1**, **6** i **14** en acetonitril.^a

	$\Phi_{\text{trans} \rightarrow \text{cis}}$
(<i>E</i>)-Azobenzè ³⁷	0.14
(<i>E</i>)- 1	0.40
(<i>E</i>)- 6	0.27
(<i>E</i>)- 14	0.22

^a No s'ha mesurat $\Phi_{\text{trans} \rightarrow \text{cis}}$ per a **10**, ja que no s'havia observat la formació fotoinduïda del seu estat *cis*.

Dels resultats de la taula 5 es pot concloure que l'addició de substituents en els derivats azobenzènics **1**, **6** i **14** comporta un augment significatiu de $\Phi_{\text{trans} \rightarrow \text{cis}}$, tal i com es pretenia en aquest treball de recerca. Tot i així, els millors resultats s'obtenen per al compost simètric **1** que es troba en els interruptors tipus MAG ja descrits. En canvi, la introducció d'asimetria electrònica a **6** i **14** condueix a un menor valor de $\Phi_{\text{trans} \rightarrow \text{cis}}$, tal i com ja s'havia observat prèviament per altres derivats azobenzènics (veure taula 1).

3.2.3. Isomerització *cis*→*trans*

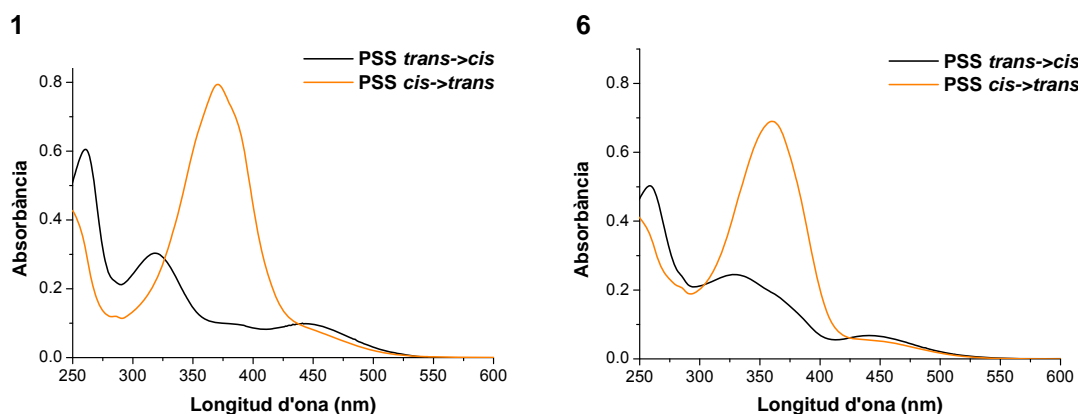
Els resultats presentats en l'apartat anterior demostren que és possible fotoconvertir els isòmers *trans* de **1**, **6** i **14** en els seus corresponents estats *cis*. Ara bé, per tal de demostrar que aquests compostos són veritables fotocroms, cal comprovar que aquest procés és reversible; és a dir, cal estudiar la seva isomerització

cis→*trans*. En principi, aquest procés es pot dur a terme de dues maneres diferents: (i) per isomerització *cis*→*trans*; i (ii) tèrmicament.

3.2.3.1. Fotoisomerització *cis*→*trans*

De la mateixa manera que l'isòmer *trans* de sistemes azobenzènics pot ser fotoconvertit en el corresponent estat amb configuració *cis*, aquest procés també ha de poder ser revertit per irradiació del compost *cis* format. Per a que aquest procés sigui eficient, cal irradiar el compost *cis* en el màxim d'absorció de la seva banda n- π^* . Així doncs, per a estudiar la fotoisomerització *cis*→*trans* en aquest treball s'ha procedit de la següent forma: (i) en primer lloc, dissolucions en acetonitril de (*E*)-**1**, (*E*)-**6** i (*E*)-**14** s'han irradiat fins assolir la mescla d'isòmers *E* i *Z* de l'estat fotoestacionari del procés *trans*→*cis*; (ii) a continuació, aquestes mescles s'han irradiat en el màxim d'absorbància de la banda n- π^* de l'isòmer *cis* ($\lambda \sim 440$ nm) fins a deixar d'observar canvis en l'espectre d'absorció del sistema, és a dir, fins a assolir l'estat fotoestacionari de la fotoisomerització *cis*→*trans*.

A la figura 16 es mostren els resultats obtinguts en aquests experiments per a **1**, **6** i **14**. En concret, en aquesta figura es representen per a cadascun d'aquests compostos l'espectre d'absorbància inicial corresponent a l'estat fotoestacionari del procés *trans*→*cis* i l'espectre d'absorbància final corresponent a l'estat fotoestacionari *cis*→*trans*. Les longituds d'ona d'irradiació utilitzades per assolir aquest darrer estat fotoestacionari han estat 441 nm (**1**), 436 nm (**6**) i 441 nm (**14**). En el cas del compost **10** no es va investigar la seva fotoisomerització *cis*→*trans*, ja que en els estudis previs s'havia observat que no era possible preparar l'isòmer *cis* per fotoisomerització.



14

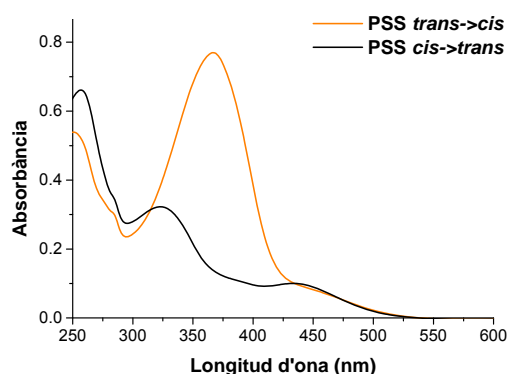


Figura 16: Mesura de l'absorbància dels processos de fotoisomerització *trans*→*cis* dels compostos **1**, **6** i **14**.

Com es pot observar en la figura 16, la irradiació a $\lambda = 440$ nm d'una barreja *E/Z* en acetonitril de **1**, **6** i **14** (PSS *trans*→*cis*) condueix en tots els casos a una variació significativa de l'espectre d'absorbància de la mostra i, per tant, de la proporció relativa dels dos isòmers en la dissolució. De fet, l'augment significatiu de la banda d'absorbància a $\lambda \sim 350$ nm característica de l'isòmer *trans* i la petita disminució de la banda d'absorbància a $\lambda \sim 450$ nm de l'isòmer *cis* indiquen que la fotoisomerització *cis*→*trans* està tenint lloc. A més a més, tenint en compte que l'espectre final obtingut en tots els casos és pràcticament idèntic al de les dissolucions de l'isòmer *trans* pur (veure figura 11), això indica que el procés de fotoisomerització *cis*→*trans* és molt eficient. Per tant, es pot concloure que la interconversió fotoinduïda entre la configuració *trans* i *cis* dels compostos azobenzènics **1**, **6** i **14** és reversible.

3.2.3.2. Isomerització tèrmica *cis*→*trans*

(a) Isomerització tèrmica *cis*→*trans* de **1**, **6** i **14**

A causa de la major estabilitat de l'isòmer *trans* i l'existència d'una barrera de reacció d'isomerització relativament petita a l'estat electrònic fonamental del sistema, s'espera que els compostos azobenzènics en configuració *cis* no siguin estables tèrmicament en dissolució i isomeritzin cap a les seves corresponents formes *trans* sense necessitat de ser irradiats. Per tal d'investigar aquest procés d'isomerització, s'han seguit els següents passos en aquest treball: (i) s'han irradiat dissolucions d'(*E*)-**1**, (*E*)-**6** i (*E*)-**14** en acetonitril fins a assolir les mesclades *cis/trans* d'aquests compostos corresponents a l'estat fotoestacionari; (ii) per seguir l'evolució a les fosques i a

temperatura ambient de les mostres així preparades s'ha realitzat mesures d'espectroscòpia d'absorció electrònica d'UV-Vis cada deu a trenta minuts i durant un interval de quatre a vint hores.

A la figura 17 es mostren els resultats obtinguts en aquests experiments, els quals no s'han realitzat per al compost **10** ja que no s'havia observat la formació fotoinduïda del seu estat *cis*. Clarament s'aprecia un canvi significatiu dels espectres d'absorbància dels estats fotoestacionaris del procés *trans*→*cis* amb el temps. De fet, tenint en compte que s'observa un augment de la banda π - π^* característica de l'isòmer *trans* i una petita disminució de la banda n - π^* característica de l'isòmer *cis*, es pot concloure que s'està produint la isomerització tèrmica *cis*→*trans* dels compostos estudiats. A més a més, ja que s'observa la presència de punts isosbèstics en el gràfics de **1**, **6** i **14**, això és indicatiu de que les seves formes *cis* evolucionen únicament cap a les corresponents configuracions *trans* i que no existeix cap procés competitiu.

Un dels paràmetres que es pretén optimitzar en aquest treball amb la variació estructural dels cromòfors azobenzènics dels interruptors moleculars de tipus MAG és la constant del procés d'isomerització tèrmica *cis*→*trans*. Les mesures de la dependència de l'espectre d'absorbància amb el temps representades a la figura 17 permeten mesurar els valors d'aquesta constant per a cadascun dels sistemes estudiats. Per a fer-ho cal utilitzar l'equació 2, que assumeix que la conversió de *cis* a *trans* es produeix mitjançant una cinètica de primer ordre.

$$\ln[Abs_0 - Abs_t] = K - k_{cis \rightarrow trans} \cdot t \quad \text{on} \quad K = \ln[Abs_0 - Abs_{PSS}] \quad (2)$$

En aquesta equació, Abs_0 és l'absorbància de la mostra inicial de l'isòmer *E* abans de ser fotoirradiada, Abs_{PSS} és l'absorbància de l'estat fotoestacionari i Abs_t és l'absorbància a cada temps, totes tres mesurades a la longitud d'ona màxima dels espectres de la forma *trans* de cada compost. En representar el logaritme de la diferència entre aquests valors respecte del temps s'obté com a pendent de la recta resultant la constant d'isomerització tèrmica *cis*→*trans* ($k_{cis \rightarrow trans}$). A la figura 17 es mostra la representació de les dades experimentals de $\ln [Abs_0 - Abs_t]$ respecte del temps per a **1**, **6** i **14** en acetonitril, així com el corresponent ajust per mínims quadrats realitzat amb l'equació 2.

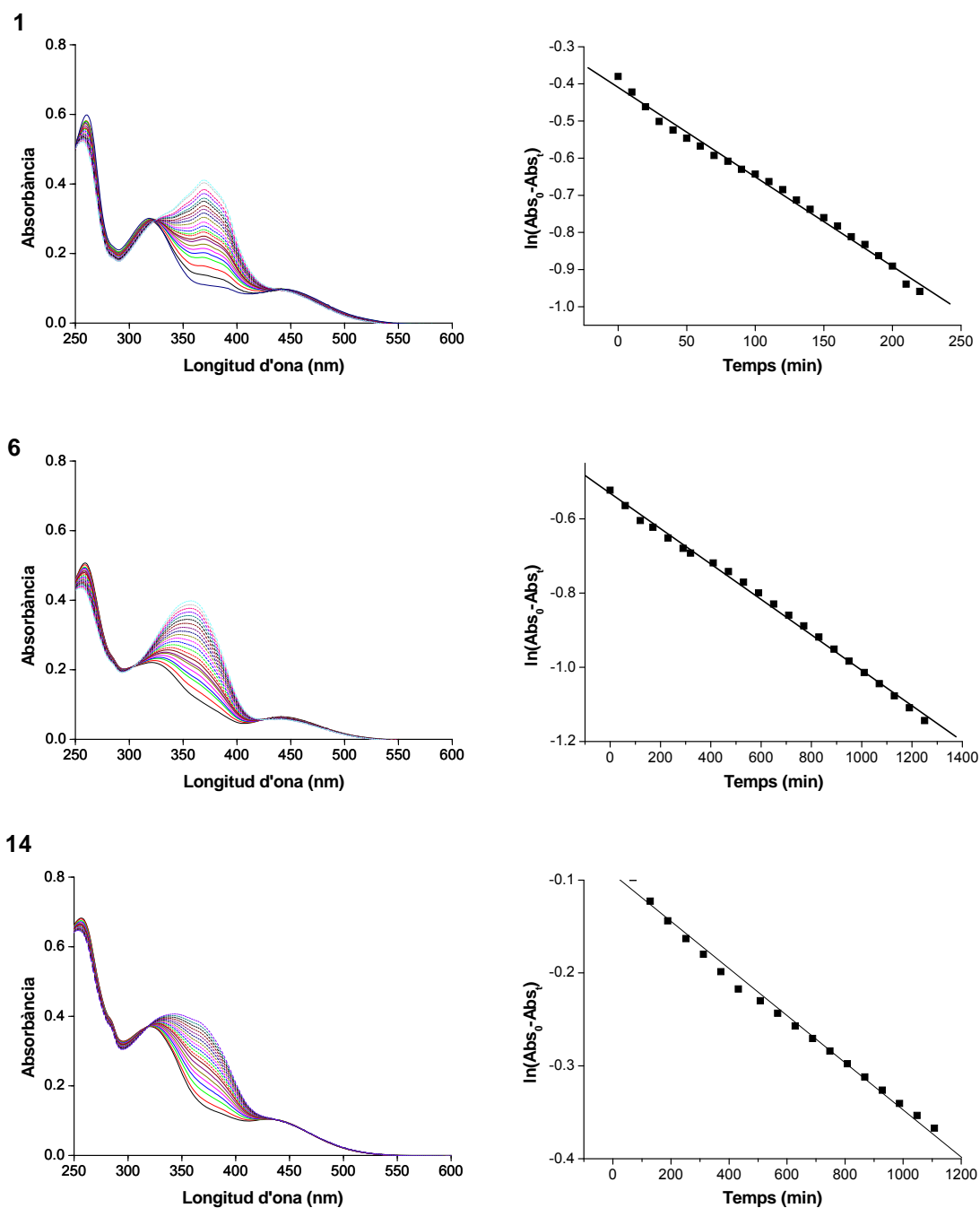


Figura 17: Els gràfics de l'esquerra mostren els canvis d'absorbància produïts amb el temps en les mostres de barreges *cis-trans* de **1**, **6** i **14** corresponents als seus estats fotoestacionaris i que romanen a la foscor i a temperatura ambient. Els gràfics de la dreta mostren la representació d'aquests canvis d'absorbància en funció del temps segons l'equació 2.

Pels tres compostos analitzats les dades experimentals de $\ln [Abs_0 - Abs_t]$ s'ajusten satisfactòriament al model representat per l'equació 2. Els valors de les constants tèrmiques per la isomerització *cis*→*trans* derivats d'aquests ajusts es mostren a la taula 6, així com els corresponents temps de semireacció ($t_{1/2}$) determinats a partir de $k_{cis \rightarrow trans}$.

Taula 6: Valors de les constants tèrmiques d'isomerització *cis*→*trans* i dels temps de semireacció determinats per azobenzè, **1**, **6** i **14** en acetonitril i a temperatura ambient.

	$k_{cis \rightarrow trans}$ (s ⁻¹)	$t_{1/2}$ (h)
Azobenzè ³⁹	$4.3 \cdot 10^{-6}$	45
1	$4.0 \cdot 10^{-5}$	4.8
6	$8.3 \cdot 10^{-6}$	23
14	$5.0 \cdot 10^{-6}$	39

De les dades de la taula 6 es pot concloure que el compost que presenta una constant tèrmica d'isomerització *cis*→*trans* més elevada és el derivat d'azobenzè simètric **1**, seguit del compost asimètric **6** i per últim de **14**. Sembla doncs, que la preparació de derivats azobenzènics electrònicament asimètrics com **6** i **14** no disminueix el temps de reversió tèrmica des de l'isòmer *cis* cap al *trans*, sinó que l'augmenta. En qualsevol cas, i tot i que la introducció de substituents fa augmentar el valor de $k_{cis \rightarrow trans}$ respecte de l'azobenzè, els temps necessaris per a que es produeixi el procés tèrmic *cis*→*trans* a **1**, **6** i **14** són d'ordres de magnitud més grans que els necessaris per a dur a terme la mateixa transformació a nivell fotoquímic. Per tant, si es dissenyessin interruptors moleculars tipus MAG basats en aquestes unitats azobenzèniques, no es podria evitar l'ús d'una font addicional d'irradiació per a induir la interconversió *cis*→*trans*, tal i com es volia aconseguir en aquest treball.

(b) Isomerització tèrmica *cis*→*trans* de **10**

Les mesures d'espectroscòpia d'absorció electrònica d'UV-Vis utilitzades per a caracteritzar les constant tèrmiques d'isomerització *cis*→*trans* de **1**, **6** i **14** són únicament aplicables si el temps de semireacció d'aquests compostos és suficientment llarg, tal i com s'ha demostrat. En canvi, en sistemes azobenzènics amb estats *cis* de molt curta durada ($t_{1/2} < 1$ minut), el temps necessari per a fotoirradiar l'isòmer *trans* per a generar la barreja *cis/trans* de l'estat fotoestacionari i, a continuació, monitoritzar els canvis de l'espectre d'absorbància del sistema és massa gran com per a poder arribar a detectar la formació de l'isòmer *cis* i, posteriorment estudiar la cinètica del procés tèrmic d'isomerització tèrmica *cis*→*trans*. Els nitroderivats d'azobenzè són espècies susceptibles de mostrar aquest comportament. De fet, la constant tèrmica del procés *cis*→*trans* del 4-amino-4'-nitroazobenzè en acetonitril és de $6.9 \cdot 10^{-1}$ s,⁴⁰ el que implica un temps de semireacció de només 1 s. Aquesta situació, doncs, es podria també produir en el compost **10** preparat en aquest treball, per la qual cosa s'explicaria

perquè no s'ha pogut detectar la formació fotoinduïda de l'estat *cis* del fotocrom per aquesta espècie mitjançant mesures d'espectroscòpia d'absorció electrònica d'UV-Vis o d'espectroscòpia $^1\text{H-RMN}$.

Per tal de poder investigar la possible formació d'estats *cis* de curta durada en derivats azobenzènics cal utilitzar una tècnica de detecció de major resolució temporal com, per exemple, l'espectroscòpia d'absorció d'estats transitoris. En aquesta tècnica, s'utilitza un pols de radiació de curta durada per a generar un estat fotoinduït metaestable, la desaparició del qual es monitoritza mitjançant mesures d'absorció resoltes en el temps. En aquest treball els experiments d'absorció transitòria s'han realitzat amb un equip de flaix-fotòlisi disponible als laboratoris del nostre grup de recerca. Amb aquest equip s'han desenvolupat els següents experiments: (i) primer s'ha excitat una dissolució de **10** en acetonitril amb un pols de làser de 10 ns de durada a $\lambda = 355$ nm i una potència de 1 mJ/pols; (ii) a continuació, s'ha seguit la dependència amb el temps de l'absorció de la dissolució a $\lambda = 380$ nm. Els resultats d'aquests experiments es mostren a la figura 18.

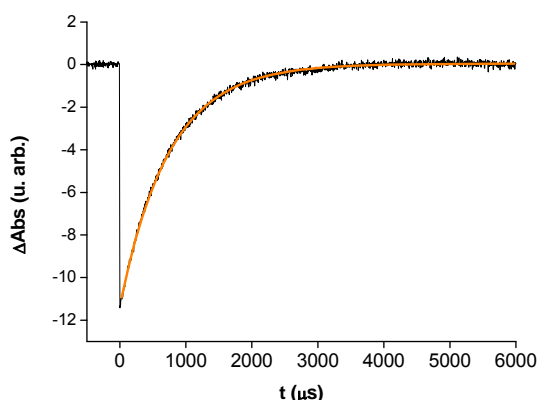


Figura 18: Evolució temporal de l'absorció transitòria a $\lambda = 380$ nm de **10** i en taronja es mostra l'ajust segons l'equació 3.

A la figura 18 es mostra l'evolució temporal de l'absorció a $\lambda = 380$ nm del compost **10** en acetonitril després de ser excitat amb radiació de $\lambda = 355$ nm. Els canvis d'absorció observats es donen en forma de ΔAbs , és a dir, com a diferència de l'absorció de la mostra després i abans de ser irradiada a $\lambda = 355$ nm. Per tant, senyals de ΔAbs negatius com els observats per **10** a la figura 18 impliquen que, en irradiar la mostra, disminueix la seva absorció a $\lambda = 380$ nm. Tenint en compte que, inicialment, **10** es troba en la seva configuració més estable *trans*, aquest compost ha d'absorbir a $\lambda = 355$ nm (veure figura 11). Per tant, en irradiar-lo amb un pols de llum d'aquesta

longitud d'ona, (*E*)-**10** serà fotoexcitat, produint-se una disminució de la concentració de l'estat electrònic fonamental d'aquesta espècie en dissolució. Com que aquesta espècie presenta una elevada absorció entre 325 i 400 nm, això implica que la disminució de la seva concentració en dissolució comporti una pèrdua d'absorció a la longitud d'ona de detecció de $\lambda = 380$ nm (és a dir, valors de ΔAbs negatius).

Un cop excitat electrònicament, el compost (*E*)-**10** podria donar lloc a diversos estats de curta vida: (i) l'estat electrònic excitat singlet de menor energia (S_1); (ii) l'estat electrònic triplet excitat de menor energia (T_1); (iii) l'isòmer amb una configuració *Z*. El temps de vida d'aquests estats pot ser determinat a partir del decaïment de l'espectre d'absorció transitòria. Aquest decaïment correspon al temps que triga l'estat fotogenerat (per exemple S_1 , T_1 o l'isòmer *Z*) a retornar a l'estat inicial (l'isòmer *E* a S_0) i, per tant, el temps necessari per a recuperar l'absorció inicial de la mostra (és a dir, $\Delta\text{Abs} = 0$). Si la cinètica d'aquest procés és de primer ordre, llavors el decaïment observat ha de poder ser ajustat a una funció exponencial, tal i com es mostra en l'equació 3:

$$\Delta\text{Abs}_{(t)} = \Delta\text{Abs}_{(t=0)} \cdot \exp(-kt) \quad (3)$$

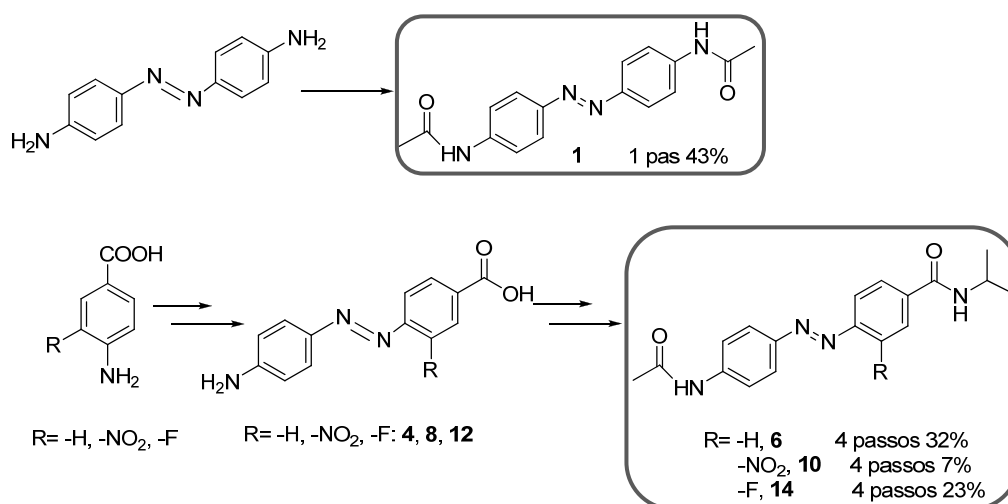
En aquesta equació, *k* és la constant del procés de conversió de l'estat fotogenerat cap a l'estat inicial. Tal i com s'observa a la figura 18, el senyal de ΔAbs enregistrat per a **10** en acetonitril s'ajusta satisfactòriament a l'equació 3. D'aquest ajust s'obté un valor de $k = 1.3 \cdot 10^3 \text{ s}^{-1}$ ($t_{1/2} = 0.52 \text{ ms}$) per **10** en acetonitril. El temps de semireacció determinat a partir de les mesures d'absorció transitòria de **10** en acetonitril és de l'ordre de mil·lisegons. Tenint en compte que els temps de vida del primer estat electrònic excitat de singlet de molècules orgàniques es troba a l'escala de nanosegons,⁵⁴ es pot considerar que l'estat fotogenerat a partir de (*E*)-**10** i detectat amb l'equip de flaix-fotòlisi no es correspon a S_1 . En canvi, els estats de triplet d'aquests sistemes sí que presenten temps de vida més llargs, com ara de l'ordre de microsegons.⁵⁴ Ara bé, en aquest cas, és també conegut que la durada d'aquests estats de triplet és molt sensible a la presència d'oxigen en el medi.⁵⁴ En aquest treball, però, en repetir les mesures d'absorció transitòria per a (*E*)-**10** en acetonitril i a l'aire en lloc d'en atmosfera d'argó, no es van observar diferències en els resultats obtinguts. Per tant, l'estat fotogenerat i detectat en aquestes mesures tampoc pot assignar-se a T_1 . Davant d'això, es pot considerar que aquest estat correspon a l'isòmer *cis* del compost irradiat amb un pols làser a $\lambda = 355$ nm. De fet, tal i com s'ha demostrat a la figura 16 per a **1**, **6** i **14**, la interconversió *trans*→*cis* de compostos azobenzènics comporta una disminució significativa de la seva absorció a $\lambda = 380$ nm.

Així doncs, la constant cinètica determinada a partir del decaïment de la figura 18 ha de correspondre a la isomerització tèrmica *cis*→*trans* de **10** en acetonitril, que fa recuperar la concentració de la forma *trans* en dissolució i, per tant, l'absorció inicial de la mostra. Aquesta constant és molt gran, el que indica que el retorn des de l'estat *cis* de **10** fotogenerat cap a la forma termodinàmicament més estable *trans* es produeix molt ràpidament (de l'ordre de mil·lisegons). Això explica perquè no s'havia pogut observar prèviament amb mesures d'espectroscòpia d'absorció electrònica d'UV-Vis i de ressonància magnètica nuclear la formació fotoinduída de (*Z*)-**10**, ja que la durada dels experiments realitzats en aquests casos era clarament massa llarga per a poder detectar una espècie de tan curta vida. De fet, el valor $k_{cis \rightarrow trans}$ determinat pel compost **10** està en concordança amb d'altres mesurats per nitroderivats electrònicament asimètrics de l'azobenzè,⁴¹ pels quals s'han mesurat temps de vida de l'estat *cis* menors de 1 s. Per tant, els resultats obtinguts de les mesures d'absorció transitòria realitzades per a **10** permeten concloure que la constant tèrmica d'isomerització *cis*→*trans* pot augmentar-se fins a varis ordres de magnitud en compostos azobenzènics amb l'addició de substituents adequats. Així doncs, el fotocrom **10** constitueix un bon punt de partida per a sintetitzar un interruptor molecular de tipus MAG que pugui ser controlat amb l'ús d'una única font d'irradiació, tal i com es pretenia en un dels objectius d'aquest treball de Màster en Experimentació Química.

4. CONCLUSIONS

En aquest Màster en Experimentació Química s'ha abordat la preparació d'una nova família de potencials interruptors moleculars per a controlar el funcionament del receptor iGluR de canals iònics cel·lulars. En concret, en aquest treball s'ha descrit la síntesi i caracterització de nous fotocroms azobenzènics que puguin constituir la unitat central d'aquests interruptors. De fotocroms azobenzènics se n'han estudiat de dos tipus: l'azobenzè simètricament substituït **1** ja descrit, i els nous derivats azobenzènics asimètrics **6**, **10** i **14**. Les conclusions obtingudes en aquest treball han estat les següents:

1. La síntesi dels compostos **1**, **6**, **10** i **14** s'ha dut a terme satisfactòriament, tal i com es mostra en l'esquema 9. L'azobenzè simètricament substituït **1** s'ha obtingut en únic pas de reacció i amb un 43% de rendiment des del compost comercial 4,4'-diaminoazobenzè. L'obtenció dels compostos azobenzènics asimètrics **6**, **10** i **14** s'ha assolit a partir dels àcids comercials aminobenzoïc, 4-amino-3-nitrobenzoïc i 4-amino-3-fluorobenzoïc, en quatre passos de reacció i amb un rendiment del 32%, 7% i 23%, respectivament.



Esquema 9: Resum dels estudis sintètics realitzats en aquest treball de recerca.

2. La caracterització òptica dels compostos **1**, **6**, **10** i **14** ha demostrat que tots ells presenten caràcter fotocromic de manera que poden interconvertir-se de manera reversible entre els seus estats *trans* i *cis*.

3. El compost simètricament substituït **1** presenta el major valor de rendiment quàntic d'isomerització *trans*→*cis* ($\Phi_{\text{trans} \rightarrow \text{cis}} = 0.40$). Així, i a diferència del que es pretenia en aquest treball, la introducció d'asimetria electrònica al sistema azobenzènic fa disminuir aquest paràmetre.
4. L'estabilitat tèrmica dels isòmers *cis* de **1**, **6** i **14** és força elevada ($t_{1/2} > 4$ hores en els tres casos) i no sembla dependre significativament de la simetria-asimetria electrònica del sistema. Tot i així, la introducció d'un substituent nitro a l'anell més empobrit electrònicament del compost, fa disminuir dràsticament el temps de vida de l'estat *cis* del fotocrom ($t_{1/2} \ll 1$ s per **10**), tal i com es pretenia en aquest treball. Això converteix el derivat **10** en un bon candidat per a preparar interruptors moleculars per a controlar el receptor iGluR de canals iònics cel·lulars amb propietats millorades.

5. PART EXPERIMENTAL

5.1. Materials i mètodes de caracterització estructural

Espectroscòpia

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN) han estat enregistrats al *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*. Els espectres de protó de 250 MHz han estat enregistrats amb un aparell *Bruker DPX250*, els espectres de protó de 360 MHz amb un aparell *Bruker DPX-360* i els espectres de protó de 400 MHz, fluor de 400 MHz i carboni de 100.6 MHz amb un aparell *Bruker AVANCEIII-400*. Tots ells han estat enregistrats a una temperatura de 298 K.

Els desplaçaments es donen en δ (ppm), utilitzant com a referència interna el propi dissolvent residual no deuterat. Les abreviatures utilitzades per descriure la multiplicitat dels senyals observats són les següents: s (singlet), d (doblet), dd (doble doblat), t (triplet), tt (triple triplet), m (multiplet). L'abreviatura J s'utilitza per indicar les constants d'acoblament.

Els espectres d'infraroig (IR) han estat enregistrats en un espectrofotòmetre model *Tensor 27* (*Bruker*) equipat amb un accessori ATR model *MKII Golden Gate* (*Specac*) amb finestra de diamant amb una sola reflexió.

Els espectres d'absorció electrònica ultraviolat visible (UV-Vis) s'han enregistrat al *Servei d'Anàlisi Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*, utilitzant un espectròmetre model 8453 de la marca *Hewlett-Packard*. En tots els casos, les mostres es van mesurar en dissolució, utilitzant cubetes de quars d'un centímetre de camí òptic i dissolvents de qualitat espectroscòpica.

Cromatografia

Les cromatografies en capa fina han estat efectuades sobre cromofolis *Alugram Sil G/UV₂₅₄* de 0.25 mm de gruix. El revelat de les mateixes s'ha realitzat sota una làmpada de llum ultraviolada de 254 nm i/o amb una dissolució saturada de molibdat de ceri (IV) amb posterior escalfament.

Les cromatografies en columna s'han realitzat seguint la tècnica flaix, emprant gel de sílice de 230-400 mesh o gel de sílice tipus *Baker* de 40 μm com a fase estacionària. La fase mòbil s'indica en cada cas. La fase mòbil es troba indicada en cada cas.

Punts de fusió

Els punts de fusió (P.F) s'han determinat en un bloc kofler de la marca Reichert i no han estat corregits.

Dissolvents anhidres

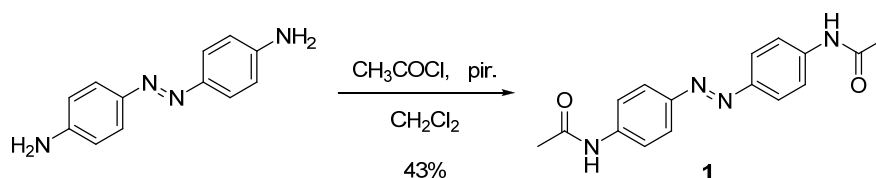
Per a les reaccions sensibles a la presència d'aigua, els dissolvents han estat prèviament anhidritzats.

Espectrometria de masses

Els espectres de masses d'alta resolució (HRMS) han estat enregistrats al *Servei d'Anàlisi Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*, utilitzant tècniques d'ionització per electroesprai (ESI).

5.2. Síntesi dels compostos azobenzènics

5.2.1. Síntesi de 4,4'-diacetilaminoazobenzè, 1



En un matràs Schlenck de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 100 mg (0.45 mmol) de 4,4'-diaminoazobenzè en 20 ml de clorur de metilè anhidre i s'hi afegeixen 181 μl (2.24 mmol) de piridina.

La solució es refreda a 0 °C en un bany de gel i s'hi addicionen, gota a gota, 80 μl (1.19 mmol) de clorur d'acetil. La mescla roman a temperatura ambient durant dues hores, controlant l'evolució de la reacció per cromatografia en capa prima (7CH₂Cl₂: 3AcOEt).

Transcorregut aquest temps, la solució es filtra i el cru de reacció es renta amb 20 ml d'una solució aquosa d'àcid clorhídric 2 M, observant-se l'aparició d'una emulsió en la fase orgànica. Es separen les dues fases i s'evapora la fase orgànica.

El sòlid obtingut es recristal·litza emprant metanol, obtenint-se 60 mg (0.20 mmol, 43% de rendiment) d'un precipitat verd identificat com a 4,4'-diacetilaminoazobenzè, **1**.⁴²

Dades físiques i espectroscòpiques de 1:

¹H-RMN (400 MHz, *d*-DMSO): δ 10.27 (s, 2H, 2NHCO), 7.83 (d, $J_{3,2} = 9.0$ Hz, 2H, H-3), 7.78 (d, $J_{2,3} = 9.0$ Hz, 2H, H-2), 2.09 (s, 6H, 2COCH₃).

¹³C-RMN (100.6 MHz, *d*-DMSO): δ 168.7 (COCH₃), 147.5 (C-4), 141.9 (C-1), 123.3 (C-3), 119.1 (C-2), 24.1 (COCH₃).

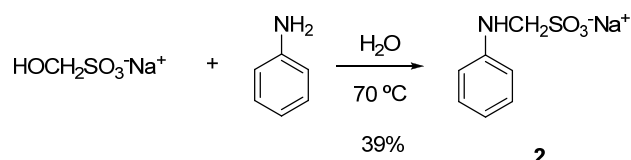
IR (ATR): ν 3299(ν_{NH}), 1660($\nu_{\text{C=O}}$), 1595, 1538, 841 cm⁻¹.

HMRS m/z (ESI+) (C₁₆H₁₆N₄O₂): Calculat ([M+Na]⁺): 319.1165
 Experimental: 319.1163

P.F.: > 300 °C.

5.2.2. Síntesi de *N*-isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]benzamida, 6

5.2.2.1. Síntesi d'(anilinetilensulfonat de sodi, 2



En un matràs de fons rodó de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i de refrigerant de reflux, es dissolen 33.29 g (248 mmol) d'hidroximetilensulfonat de sodi en 100 ml d'aigua. A continuació s'addicionen, sota constant agitació, 21 ml (224 mmol) d'anilina i s'escalfa la mescla a 70 °C durant vint i cinc minuts, observant-se com les dues fases inicials donen lloc a una solució transparent.

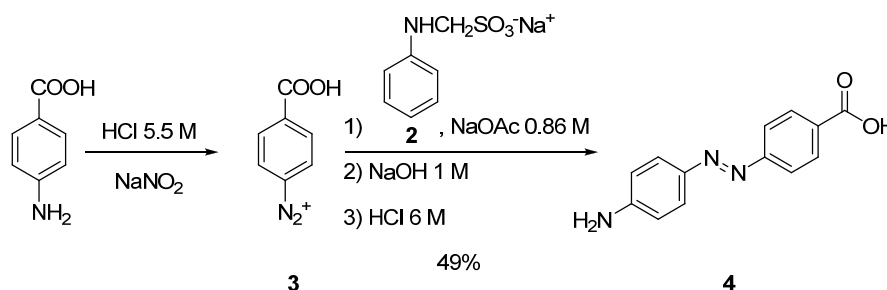
Transcorregut aquest temps, es deixa refredar la solució i s'observa l'aparició d'uns cristalls blancs. El precipitat es filtra al buit, es renta amb 100 ml d'aigua i d'èter dietílic fred, obtenint-se 19.62 g (93.9 mmol, 39% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat com a (anilinetilensulfonat de sodi, **2**).⁵¹

Dades espectroscòpiques de 2:

¹H-RMN (250 MHz, *d*-DMSO): δ 7.01 (dd, $J_{3,2} = 8.6$ Hz, $J_{3,4} = 7.2$ Hz, 2H, H-3), 6.68 (dd, $J_{2,3} = 8.6$ Hz, $J_{2,4} = 1.2$ Hz, 2H, H-2), 6.48 (tt, $J_{4,3} = 7.2$ Hz, $J_{4,2} = 1.2$ Hz, 1H, H-4), 5.85 (t, $J_{\text{NH},\text{CH}_2} = 6.7$ Hz, 1H, -NH-), 3.84 (d, $J_{\text{CH}_2,\text{NH}} = 6.7$ Hz, 2H, -CH₂-).

¹³C-RMN (100.6 MHz, *d*-DMSO): δ 148.1 (C-1), 128.5 (C-3), 115.9 (C-4), 112.6 (C-2), 60.6 (-CH₂-).

5.2.2.2. Síntesi de l'àcid 4-[(4-aminofenil)azo]benzoic, 4



En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es prepara una suspensió de 5.13 g (37.4 mmol) d'àcid aminobenzoic en 22 ml d'àcid clorhídric 5.5 M i es refreda a 0 °C en un bany de gel. A continuació s'hi addiciona, gota a gota i en constant agitació, una solució de 2.30 g (42.4 mmol) de nitrit de sodi en 8 ml d'aigua, observant-se l'aparició d'una escuma groga que correspon a la sal de diazoni.

Per altra banda, es prepara en un matràs de fons rodó de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, una dissolució de 10.00 g (47.8 mmol) d'(anilinetil)ensulfonat de sodi, **2**, en 133 ml d'una solució d'acetat de sodi 0.86 M. La solució es refreda a 0 °C en un bany de gel i s'hi addiciona, gota a gota, en constant agitació i en un interval de 30 minuts, la solució que conté la sal de diazoni, **3**. Es deixa la mescla de reacció en agitació a 4 °C durant dotze hores.

La pasta negra formada es filtra al buit, es renta amb aigua i es dissol amb 160 ml d'hidròxid de sodi 1 M. La solució alcalina s'escalfa a 90 °C durant dues hores. Transcorregut aquest temps es deixa refredar la solució i s'observa l'aparició d'un precipitat de color taronja.

El sòlid obtingut es filtra al buit i es recristal·litza en calent amb hidròxid de sodi 1 M. A continuació, es dissol en la mínima quantitat d'aigua i se li afegeix, gota a gota i sota constant agitació, àcid clorhídric 6 M fins obtenir un pH= 2-3. A mesura que el pH va disminuint s'observa l'aparició d'un precipitat ataronjat.

El precipitat es filtra al buit, es renta amb 100 ml d'aigua calenta i èter dietílic, obtenint-se 4.68 g (19.4 mmol, 49% de rendiment) d'un sòlid ataronjat identificat com a àcid 4-[(4-aminofenil)azo]benzoic, **4**.⁵¹

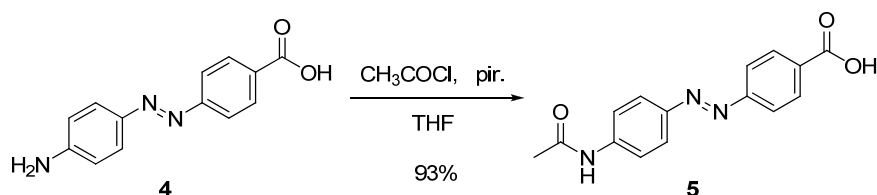
Dades espectroscòpiques de 4:

¹H-RMN (250 MHz, *d*-DMSO): δ 13.01 (s, 1H, COOH), 8.06 (d, $J_{2,3} = 8.5$ Hz, 2H, H-2), 7.80 (d, $J_{3,2} = 8.5$ Hz, 2H, H-3), 7.71 (d, $J_{2',3'} = 8.8$ Hz, 2H, H-2'), 6.69 (d, $J_{3',2'} = 8.8$ Hz, 2H, H-3'), 6.29 (s, 2H, NH₂).

¹³C-RMN (100.6 MHz, *d*-DMSO): δ 166.9 (COOH), 155.1 (C-4), 153.6 (C-4'), 143.0 (C-1'), 130.7 (C-1), 130.5 (C-2), 125.8 (C-2'), 121.6 (C-3), 113.5 (C-3').

S'ha enregistrat l'espectre HSQC.

5.2.2.3. Síntesi de l'àcid 4-[(4-acetilaminofenil)azo]benzoic, 5



En un matràs de fons rodó de 250 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 500 mg (2.08 mmol) de l'àcid 4-[(4-aminofenil)azo]benzoic, **4**, en 125 ml de tetrahidrofurà anhidre i s'hi afegeixen 839 μ l (10.4 mmol) de piridina.

La solució es refreda a 0 °C en un bany de gel, s'hi addicionen gota a gota 221 μ l (3.11 mmol) de clorur d'acetil i la mescla es deixa a temperatura ambient durant dues hores.

Transcorregut aquest temps la solució es filtra al buit i el filtrat s'evapora fins a sequedat, observant-se l'aparició d'un precipitat ataronjat.

El cru de reacció es recristal·litza emprant metanol*, obtenint-se 553 mg (1.95 mmol, 93% de rendiment) d'un sòlid ataronjat identificat com a àcid 4-[(4-acetilaminofenil)azo]benzoic, **5**.

* Cerca del dissolvent de recristal·lització:

Es pesen 25 mg de l'àcid 4-[(4-acetilaminofenil)azo]benzoic en un tub d'assaig i s'hi addicionen 0.25 ml del dissolvent a estudiar. S'escalfa la suspensió fins a ebullició suau i si no es produeix la dissolució total del sòlid, es van addicionant 0.125 ml de solvent fins a arribar a un volum total de 0.75 ml. Si un cop afegit aquest volum el sòlid roman sense dissoldre's, el dissolvent d'estudi no és l'apropiat. D'aquesta manera s'obtindrà una taula on apareixerà la solubilitat de **5**, en funció dels dissolvents estudiats.

Dades físiques i espectroscòpiques de 5:

¹H-RMN (250 MHz, *d*-DMSO): δ 13.20 (s, H, COOH), 10.34 (s, H, NHCO), 8.12 (d, $J_{2,3}$ = 8.6 Hz, 2H, H-2), 7.92 (d, $J_{3,2}$ = 8.6 Hz, 2H, H-3), 7.92 (d, $J_{2',3'}$ = 9.1 Hz, 2H, H-2'), 7.83 (d, $J_{3',2'}$ = 9.1 Hz, 2H, H-3'), 2.11 (s, 3H, COCH₃).

¹³C-RMN (100.6 MHz, *d*-DMSO): δ 168.9 (COCH₃), 165.0 (COOH), 154.5 (C-4), 147.4 (C-1'), 143.0 (C-4'), 132.3 (C-1), 130.6 (C-2), 124.0 (C-2'), 122.3 (C-3), 119.1 (C-3'), 24.2 (COCH₃).

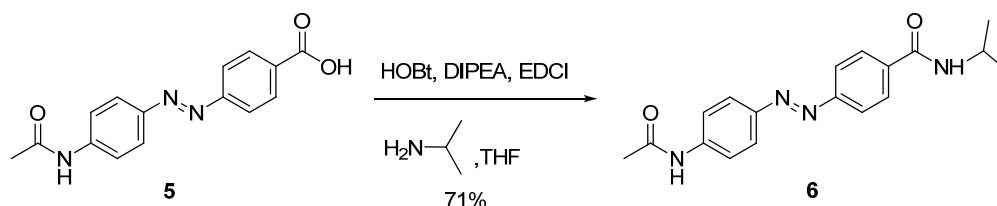
IR (ATR) : ν 3330(ν_{NH}), 1666($\nu_{\text{C=O}}$), 1592, 1518($\nu_{\text{NHC=O}}$), 1293 cm^{-1} .

HMRS m/z (ESI+) ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$) Calculat ($[\text{M-H}]^+$): 282.0884

Experimental: 282.0878

P.F: > 300 °C.

5.2.2.4. Síntesi de *N*-isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]benzamida, 6



En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 250 mg (0.83 mmol) de l'àcid 4-[(4-acetilaminofenil)azo]benzoic, **5**, en 40 ml de tetrahidrofurà anhidre (solució A).

Per una altra banda, es prepara en un matràs Schlenck de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, una dissolució de 171 mg (1.27 mmols) de HOBt i 220 mg (1.15 mmol) d'EDCI en 20 ml de tetrahidrofurà anhidre, juntament amb 615 μl (3.53 mmol) de DIPEA i 72 μl (1.06 mmol) d'isopropilamina prèviament destil·lada per eliminar les petites traces d'aigua que pugui contenir (solució B). Aquesta solució B s'addiciona a l'A i la barreja resultant es deixa agitant durant dotze hores a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia en capa prima (4 CH_2Cl_2 : 1THF).

Transcorregut aquest temps, la solució es filtra al buit i el filtrat s'evapora fins a sequedat. El cru de reacció es purifica primer per cromatografia en columna a través de gel de sílice utilitzant com eluent una barreja de CH_2Cl_2 :THF (4:1), seguida d'una recristal·lització emprant com a solvent metanol, obtenint-se 145 mg (0.45 mmol, 71% de rendiment) d'un precipitat ataronjat identificat com a *N*-isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]benzamida, **6**.

Dades físiques i espectroscòpiques de 6:

$^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, d -DMSO): δ 10.34 (s, 1H, NHCO), 8.38 (d, $J_{\text{NH,CH}} = 7.8$ Hz, 1H, CONHCH), 8.03 (d, $J_{2,3} = 8.6$ Hz, 2H, H-2), 7.90 (d, $J_{3,2} = 8.6$ Hz, 2H, H-3), 7.90 (d, $J_{2',3'} = 8.9$ Hz, 2H, H-2'), 7.82 (d, $J_{3',2'} = 8.9$ Hz, 2H, H-3'), 4.12 (m, $J_{\text{CH,NH}} =$

7.8 Hz, $J_{\text{CH},\text{CH}_3} = 6.6$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 2.10 (s, 3H, COCH_3), 1.19 (d, $J_{\text{CH}_3,\text{NH}} = 6.6$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100.6 MHz, d -DMSO): δ 169.0 (COCH_3), 164.6 (CONHCH), 153.3 (C-4), 147.5 (C-1'), 142.9 (C-4'), 136.5 (C-1), 128.5 (C-2), 124.0 (C-2'), 122.0 (C-3), 119.1 (C-3'), 41.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.2 (COCH_3), 22.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

IR (ATR): ν 3290(ν_{NH}), 2920(ν_{NH}), 2851, 1658($\nu_{\text{C=O}}$), 1626($\nu_{\text{C=O}}$), 1523($\nu_{\text{NHC=O}}$) cm^{-1} .

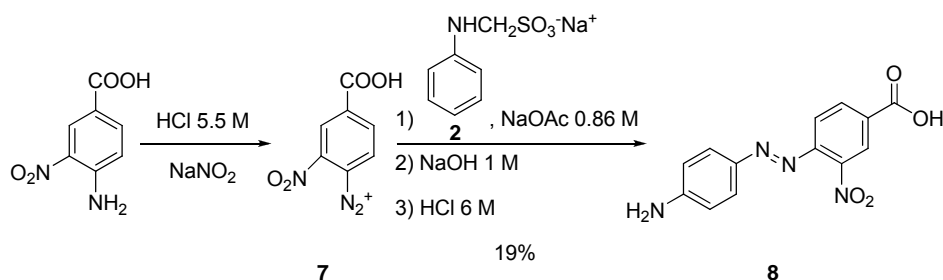
HMRS m/z (ESI+) ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$) Calculat ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 347.1478
Experimental: 347.1466

P.F: > 300 °C.

S'ha enregistrat l'espectre HMBC.

5.2.3. Síntesi de *N*-isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-nitrobenzamida, 10

5.2.3.1. Síntesi de l'àcid 4-[(4-aminofenil)azo]-3-nitrobenzoic, 8



En un matràs de fons rodó de 10 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es prepara una suspensió de 1.00 g (5.49 mmol) d'àcid 4-amino-3-nitrobenzoic en 3.2 ml d'àcid clorhídric 5.5 M i es refreda a 0 °C en un bany de gel. A continuació se li addiciona, gota a gota i en constant agitació, una solució de 0.43 g (6.20 mmol) de nitrit de sodi en 1.2 ml d'aigua, observant-se l'aparició d'una escuma groga que correspon a la sal de diazoni.

Per altra banda, es prepara en un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, una dissolució de 1.47 g (7.02 mmol) d'(anilino)metilensulfonat de sodi, 2, en 20 ml d'una solució d'acetat de sodi 0.86 M. La solució es refreda a 0 °C en un bany de gel i s'hi addiciona, gota a gota, sota constant agitació i en un interval de 30 minuts, la solució que conté la sal de diazoni, 7. Es deixa la mescla de reacció en agitació a 4 °C durant dotze hores.

La pasta negra formada es filtra al buit, es renta amb aigua i es dissol amb 140 ml d'hidròxid de sodi 1 M. La solució alcalina s'escalfa a 90 °C durant dues hores. Transcorregut aquest temps es deixa refredar la solució i s'observa l'aparició d'un precipitat marró.

El sòlid obtingut es filtra al buit i es recristal·litza en calent amb hidròxid de sodi 1 M. A continuació, es dissol en la mínima quantitat d'aigua i se li afegeix gota a gota àcid clorhídric 6 M fins obtenir un pH= 2-3. A mesura que el pH va disminuint s'observa l'aparició d'un precipitat grana.

El precipitat es filtra al buit, es renta amb 20 ml d'aigua calenta i èter dietílic, obtenint-se 296 mg (1.03 mmol, 19% de rendiment) d'un sòlid grana identificat com a àcid 4-[(4-aminofenil)azo]-3-nitrobenzoic, **8**.

Dades físiques i espectroscòpiques de 8:

¹H-RMN (400 MHz, *d*-DMSO): δ 13.57 (s, 1H, COOH), 8.40 (d, $J_{2,6} = 1.7$ Hz, 1H, H-2), 8.22 (dd, $J_{6,5} = 8.4$ Hz, $J_{6,2} = 1.7$ Hz, 1H, H-6), 7.70 (d, $J_{5,2} = 8.4$ Hz, 1H, H-5), 7.67 (d, $J_{2',3'} = 8.9$ Hz, 2H, H-2'), 6.70 (d, $J_{3',2'} = 8.9$ Hz, 2H, H-3'), 6.68 (s, 2H, -NH₂).

¹³C-RMN (100.6 MHz, *d*-DMSO): δ 165.4 (COOH), 155.2 (C-4'), 147.2 (C-4), 146.5 (C-3), 143.2 (C-1'), 133.5 (C-6), 130.7 (C-1), 127.0 (C-2'), 124.7 (C-2), 118.7 (C-5), 113.7 (C-3').

IR (ATR): ν 3497, 3386, 1687($\nu_{C=O}$), 1622, 1596(ν_{NO_2}), 1115 (ν_{C-NO_2}) cm⁻¹.

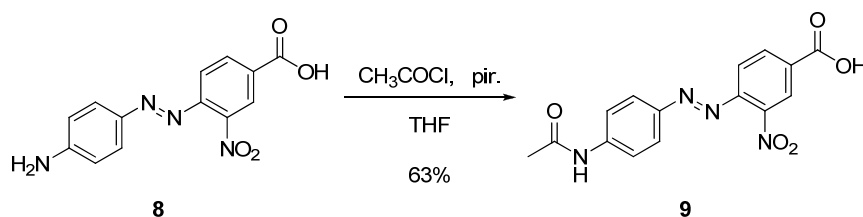
HMRS *m/z* (ESI+) (C₁₃H₁₀N₄O₄) Calculat (M⁺): 285.0631

Experimental: 285.0629

P.F: Descomposició a temperatures majors de 276 °C.

S'han enregistrat espectres HSQC i HMBC.

5.2.3.2. Síntesi de l'àcid 4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-nitrobenzoic, 9



En un matràs de fons rodó de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 100 mg (0.35 mmol) de l'àcid 4-[(4-

aminofenil)azo]-3-nitrobenzoic, **8**, en 25 ml de tetrahidrofurà anhidre i se li afegeixen 142 μ l (1.75 mmol) de piridina.

La solució es refreda a 0 °C en un bany de gel, s'hi addicionen gota a gota 37 μ l (0.53 mmol) de clorur d'acetil i es deixa la mescla a temperatura ambient durant dues hores.

Transcorregut aquest temps, la solució es filtra al buit i el filtrat s'evapora fins a sequedat, observant-se l'aparició d'un precipitat vermellós. Aquest es dissol amb 30 ml d'una solució THF:AcOEt (4:1) i es renta dos cops amb 30 ml d'una solució d'àcid clorhídric 1 M. Es separen les dues fases, s'asseca l'extracte orgànic amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el residu a sequedat.

El cru de reacció es recristal·litza emprant metanol, obtenint-se 73 mg (0.22 mmol, 63% de rendiment) d'un precipitat vermellós identificat com a àcid 4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-nitrobenzoic, **9**.

Dades físiques i espectroscòpiques de 9:

¹H-RMN (400 MHz, *d*-DMSO): δ 13.70 (s, H, COOH), 10.41 (s, H, NHCO), 8.50 (d, $J_{2,6}$ = 1.7 Hz, 1H, H-2), 8.30 (dd, $J_{6,5}$ = 8.4 Hz, $J_{6,2}$ = 1.7 Hz, 1H, H-6), 7.88 (d, $J_{2',3'}$ = 9.0 Hz, 2H, H-2'), 7.84 (d, $J_{3',2'}$ = 9.0 Hz, 2H, H-3'), 7.74 (d, $J_{5,6}$ = 8.4 Hz, 1H, H-5), 2.11 (s, 3H, COCH₃).

¹³C-RMN (100.6 MHz, *d*-DMSO): δ 169.1 (COCH₃), 165.2 (COOH), 147.5 (C-1'), 146.8 (C-4), 146.5 (C-3), 144.2 (C-4'), 134.2 (C-6), 132.7 (C-1), 125.1 (C-2), 125.0 (C-2'), 119.3 (C-3'), 119.1 (C-5), 24.3 (COCH₃).

IR (ATR): ν 3341, 1670($\nu_{C=O}$), 1595(ν_{NO_2}), 1115 (ν_{C-NO_2}), 1530($\nu_{NHC=O}$) cm^{-1} .

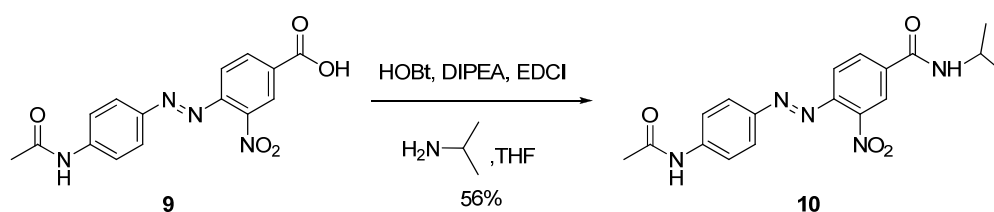
HMRS m/z (ESI+) (C₁₅H₁₂N₄O₅) Calculat ([M-H]⁺): 327.0734

Experimental: 327.0724

P.F: Descomposició a temperatures majors de 255 °C.

S'han enregistrat espectres HSQC i HMBC.

5.2.3.3. Síntesi de N-isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-nitrobenzamida, 10



En un matràs Schlenck de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 100 mg (0.20 mmol) de l'àcid 4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-nitrobenzoic, **9**, en 10 ml de tetrahidrofurà anhidre.

Per altra banda, es prepara en un matràs Schlenck de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, una dissolució de 40 mg (0.30 mmol) de HOBt i 49 mg (0.26 mmol) d'EDCI en 10 ml de tetrahidrofurà anhidre, juntament amb 138 µl (0.79 mmol) de DIPEA i 20 µl (0.24 mmol) d'isopropilamina prèviament destil·lada per eliminar les petites traces d'aigua que pugui contenir. Aquesta solució s'addiciona a l'anterior i la barreja es deixa agitant durant dotze hores a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia en capa prima (4AcOEt:1THF).

Transcorregut aquest temps, la solució es filtra al buit i el filtrat s'evapora fins a sequedat. Al sòlid obtingut, se li afegeixen 5 ml de clorur de metilè i es deixa una estona en agitació. Es filtra el precipitat i es recristal·litza emprant com a solvent metanol, obtenint-se 41 mg (0.11 mmol, 56% de rendiment) d'un precipitat ataronjat identificat com a *N*-isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-nitrobenzàmid, **10**.

Dades físiques i espectroscòpiques de 10:

¹H-RMN (400 MHz, *d*-DMSO): δ 10.43 (s, 1H, NHCO), 8.64 (d, $J_{\text{NH,CH}} = 7.5$ Hz, 1H, CONHCH), 8.54 (d, $J_{2,6} = 1.8$ Hz, 1H, H-2), 8.27 (dd, $J_{6,5} = 8.4$ Hz, $J_{6,2} = 1.8$ Hz, 1H, H-6), 7.89 (d, $J_{2',3'} = 9.0$ Hz, 2H, H-2'), 7.84 (d, $J_{3',2'} = 9.0$ Hz, 2H, H-3'), 7.76 (d, $J_{5,6} = 8.4$ Hz, 1H, H-5), 4.12 (m, $J_{\text{CH,NH}} = 7.5$ Hz, $J_{\text{CH,CH}_3} = 6.6$ Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 2.12 (s, 3H, COCH₃), 1.20 (d, $J_{\text{CH}_3,\text{CH}} = 6.6$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C-RMN (100.6 MHz, *d*-DMSO): δ 169.1 (COCH₃), 162.6 (CONHCH), 147.4 (C-1'), 146.4 (C-3), 145.7 (C-4), 143.9 (C-4'), 136.4 (C-1), 132.4 (C-6), 124.7 (C-2'), 123.0 (C-2), 119.2 (C-3'), 118.8 (C-5), 41.5 (CH(CH₃)₂), 24.2 (COCH₃), 22.2 (CH(CH₃)₂).

IR (ATR): ν 3293(ν_{NH}), 2975(ν_{NH}), 1674($\nu_{\text{C=O}}$), 1638($\nu_{\text{C=O}}$), 1598(ν_{NO_2}), 1525($\nu_{\text{NHC=O}}$) cm⁻¹.

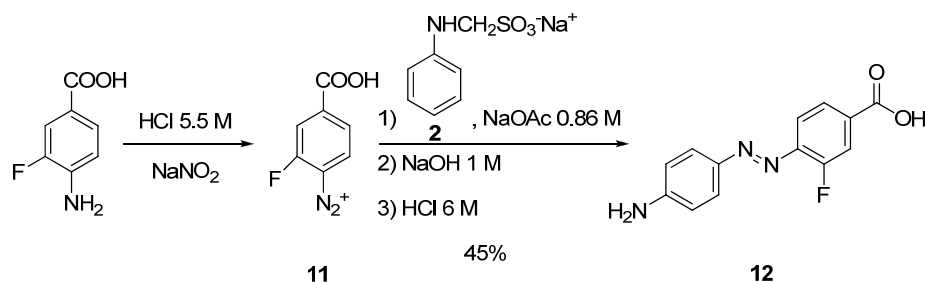
HMRS *m/z* (ESI+) (C₁₈H₁₉N₅O₄) Calculat ([M-H]⁺): 368.1353
Experimental: 368.1360

P.F: 290-297 °C.

S'han enregistrat espectres HSQC i HMBC.

5.2.4. Síntesi de *N*-isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-fluoro benzamida, 14

5.2.4.1. Síntesi de l'àcid 4-[(4-aminofenil)azo]-3-fluorobenzoic, 12



En un matràs de fons rodó de 5 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es prepara una suspensió de 500 mg (3.23 mmol) d'àcid 4-amino-3-fluorobenzoic en 2 ml d'àcid clorhídric 5.5 M i es refreda a 0 °C en un bany de gel. A continuació se li addiciona, gota a gota i en constant agitació, una solució de 251 mg (3.65 mmol) de nitrit de sodi en 2 ml d'aigua, observant-se l'aparició d'una escuma groga que correspon a la sal de diazoni.

Per altra banda, es prepara en un matràs de fons rodó de 25 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica, una dissolució de 863 mg (4.13 mmol) d'(anilinetil)ensulfonat de sodi, **2**, en 12 ml d'una solució d'acetat de sodi 0.86 M. La solució es refreda a 0 °C en un bany de gel i s'hi addiciona, gota a gota, en constant agitació i en un interval de 30 minuts, la solució que conté la sal de diazoni, **11**. Es deixa la mescla de reacció en agitació a 4 °C durant dotze hores.

La pasta negra formada es filtra al buit, es renta aigua i es dissol amb 100 ml d'hidròxid de sodi 1 M. La solució alcalina s'escalfa a 90 °C durant dues hores. Transcorregut aquest temps es deixa refredar la solució i s'observa l'aparició d'un precipitat marró.

El sòlid es filtra al buit i es recristal·litza en calent amb hidròxid de sodi 1 M. A continuació, es dissol en la mínima quantitat d'aigua i se li afegeix gota a gota àcid clorhídric 6 M fins obtenir un pH= 2-3. A mesura que el pH va disminuint s'observa l'aparició d'un precipitat ataronjat.

El precipitat obtingut es filtra al buit, es renta amb 2 ml d'aigua calenta i èter dietílic, obtenint-se 381 mg (1.47 mmol, 45% de rendiment) d'un sòlid ataronjat identificat com a àcid 4-[(4-aminofenil)azo]-3-fluorobenzoic, **12**.

Dades físiques i espectroscòpiques de 12:

¹H-RMN (400 MHz, *d*-DMSO): δ 13.29 (s, 1H, COOH), 7.83 (m, 2H, H-2/H-6), 7.71 (m, $J_{2',3'} = 8.9$ Hz, 3H, H-2'/H-5), 6.70 (d, $J_{3',2'} = 8.9$ Hz, 2H, H-3').

¹³C-RMN (100.6 MHz, *d*-DMSO): δ 166.0 (d, $^4J_{C-F} = 2.3$ Hz, COOH), 157.8 (d, $^1J_{C-F} = 253.5$ Hz, C-3), 154.2 (s, C-4'), 143.6 (s, C-1'), 143.3 (d, $^2J_{C-F} = 7.2$ Hz, C-4), 132.2 (d, $^3J_{C-F} = 7.2$ Hz, C-1), 126.3 (s, C-2'), 125.8 (d, $^4J_{C-F} = 3.3$ Hz, C-6), 117.6 (s, C-5), 117.5 (d, $^2J_{C-F} = 21.1$ Hz, C-2) 113.6 (s, C-3').

¹⁹F{¹H}-RMN (400 MHz, *d*-DMSO): δ -125.3 (s, F).

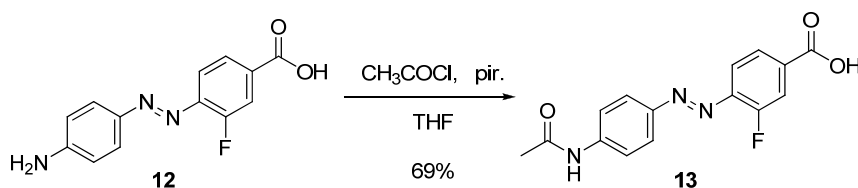
IR (ATR): ν 3391(ν_{OH}), 1678($\nu_{C=O}$), 1595($\nu_{NHC=O}$), 1387, 1295, 1141 cm^{-1} .

HMRS m/z (ESI+) (C₁₃H₁₀N₃O₂F) Calculat ([M-H]⁺): 258.0673

Experimental: 258.0675

P.F: Descomposició a temperatures majors de 265 °C.

S'han enregistrat espectres HSQC i HMBC.

5.2.4.2. Síntesi de l'àcid 4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-fluorobenzoic, 13

En un matràs de fons rodó de 100 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 200 mg (0.77 mmol) de l'àcid 4-[(4-aminofenil)azo]-3-fluorobenzoic, **12**, en 50 ml de tetrahidrofurà anhidre i se li afegeixen 312 μ l (3.86 mmol) de piridina.

La solució es refreda a 0 °C en un bany de gel, s'hi addicionen gota a gota 82 μ l (1.16 mmol) de clorur d'acetil i la mescla es deixa a temperatura ambient durant dues hores.

Transcorregut aquest temps, la solució es filtra al buit i el filtrat s'evapora fins a sequedat, observant-se l'aparició d'un precipitat ataronjat. Aquest es dissol amb 30 ml d'una solució THF:AcOEt (4:1) i es renta dos cops amb 30 ml d'una solució d'àcid clorhídric 1 M. Es separen les dues fases, s'asseca l'extracte orgànic amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i s'evapora el residu a sequedat.

El cru de reacció es recristal·litza emprant metanol, obtenint-se 168 mg (0.56 mmol, 69% de rendiment) d'un precipitat ataronjat identificat com a àcid 4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-fluorobenzoic, **13**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **13**:

¹H-RMN (400 MHz, *d*-DMSO): δ 13.44 (s, 1H, COOH), 10.38 (s, H, NHCO), 7.88 (m, 6H, H-3'/H-2'/H-2/H-6), 7.76 (m, 1H, H-5), 2.11 (s, 3H, COCH₃).

¹³C-RMN (100.6 MHz, *d*-DMSO): δ 169.0 (s, COCH₃), 165.8 (d, ⁴J_{C-F} = 2.3 Hz, COOH), 158.4 (d, ¹J_{C-F} = 256.7 Hz, C-3), 147.7 (s, C-1'), 143.5 (s, C-4'), 142.5 (d, ²J_{C-F} = 7.3 Hz, C-4), 134.2 (d, ³J_{C-F} = 7.2 Hz, C-1), 125.9 (d, ⁴J_{C-F} = 3.4 Hz, C-6), 124.5 (s, C-2'), 119.1 (s, C-3'), 117.9 (s, C-5), 117.9 (d, ²J_{C-F} = 21.1 Hz, C-2), 22.24 (s, COCH₃).

¹⁹F{¹H}-RMN (400 MHz, *d*-DMSO): δ -124.3 (s, F).

IR (ATR): ν 3291(ν_{OH}), 1662(ν_{C=O}), 1585(ν_{NHC=O}), 1408, 1293, 1147 cm⁻¹.

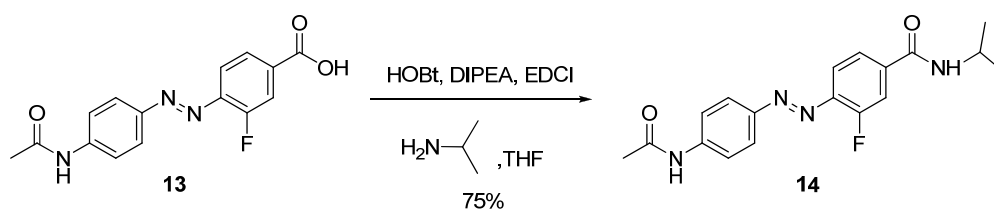
HMRS *m/z* (ESI+) (C₁₅H₁₂N₃O₃F) Calculat ([M-H]⁺): 300.0790

Experimental: 300.0792

P.F: >290 °C.

S'han enregistrat espectres HSQC i HMBC.

5.2.4.3. Síntesi de **N**-isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-fluorobenzamida, **14**



En un Schlenck de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 100 mg (0.33 mmol) de l'àcid 4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-fluorobenzoic, **13**, en 10 ml de tetrahidrofurà anhidre.

Per una altra banda, es prepara en un matròs Schlenck de 50 ml de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, una dissolució de 67 mg (0.50 mmols) de HOBt, 83 mg (0.43 mmol) d'EDCI en 10 ml de tetrahidrofurà anhidre juntament amb 231 µl (1.33 mmol) de DIPEA i 34 µl (0.40 mmol) d'isopropilamina prèviament destil·lada per eliminar les petites traces d'aigua que pugui contenir.

Aquesta solució s'addiciona a l'anterior i la barreja es deixa agitant durant dotze hores a temperatura ambient. L'evolució de la reacció es controla per cromatografia en capa prima (4CH₂Cl₂: 1THF).

Transcorregut aquest temps, la solució es filtra al buit i el filtrat s'evapora fins a sequedat. Al sòlid obtingut, se li afegeixen 5 ml de clorur de metilè i es deixa una estona en agitació. Es filtra el precipitat i es recristal·litza emprant com a solvent metanol, obtenint-se 89 mg (0.26 mmol, 75% de rendiment) d'un precipitat ataronjat identificat com a *N*-isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-fluorobenzamida, **14**.

Dades físiques i espectroscòpiques de 14:

¹H-RMN (360 MHz, *d*-DMSO): δ 10.37 (s, 1H, NHCO), 8.44 (d, *J*_{NH,CH} = 7.6 Hz, 1H, CONHCH), 7.92 (m, 3H, H-2'/H-2), 7.82 (m, 3H, H-3'/H-6), 7.74 (m, 1H, H-5), 4.11 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.11 (s, 3H, COCH₃), 1.19 (d, *J*_{CH₃,CH} = 6.6 Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

¹³C-RMN (100.6 MHz, *d*-DMSO): δ 168.9 (s, COCH₃), 163.3 (d, ⁴*J*_{C-F} = 1.8 Hz, CONHCH), 158.5 (d, ¹*J*_{C-F} = 255.2 Hz, C-3), 147.7 (s, C-1'), 143.5 (s, C-4'), 141.2 (d, ²*J*_{C-F} = 7.2 Hz, C, C-4), 138.2 (d, ³*J*_{C-F} = 6.8 Hz, C-1), 124.3 (s, C-2'), 123.9 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.3 Hz, C-6), 119.1 (s, C-3'), 117.5 (s, C-5), 116.5 (d, ²*J*_{C-F} = 21.3 Hz, C-2), 41.3 (s, CH(CH₃)₂), 24.2 (s, COCH₃), 22.2 (s, CH(CH₃)₂).

¹⁹F{¹H}-RMN (400 MHz, *d*-DMSO): δ -124.6 (s, F).

IR (ATR): ν 3293(*v*_{NH}), 2964(*v*_{NH}), 1672(*v*_{C=O}), 1637(*v*_{C=O}), 1533(*v*_{NHC=O}) cm⁻¹.

HMRS *m/z* (ESI+) (C₁₈H₁₉N₄O₂F) Calculat ([M+Na]⁺): 365.1384

Experimental: 365.1389

P.F: 278-280 °C.

S'han enregistrat espectres HSQC i HMBC.

5.3. Materials i mètodes utilitzats per la caracterització de les propietats òptiques

5.3.1. Monitorització per absorbància dels canvis fotoinduits i tèrmics

Es preparen en un matràs aforat 10 ml de solucions de concentració 10⁻³ M en THF de 4,4'-diacetilaminoazobenzè, **1**, *N*-isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]benzamida, **6**, *N*-isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-nitrobenzamida, **10** i *N*-

isopropil-4-[(4-(acetilaminofenil)azo]-3-fluorobenzamida, **14**. S'agafen 100 μl d'aquestes solucions i es dilueixen amb 3 ml d'acetonitril prèviament desgasat, obtenint solucions de concentració $3 \cdot 10^{-5}$ M. Amb aquestes solucions es mesuren les variacions d'absorbància a causa de canvis fotoinduïts o tèrmics:

(i) *Tèrmics*: S'inicia l'experiment realitzant una mesura d'absorbància a temps inicial. Tot seguit s'irradia, en atmosfera inert i emprant una làmpada de xenó de 100 W acoblada a un espectrògraf (Applied Photophysics), a una longitud d'ona específica en què majoritàriament absorbeix l'isòmer *E* del sistema ($\lambda_{\text{trans1}} = 370$ nm, $\lambda_{\text{trans6}} = 360$ nm, $\lambda_{\text{trans10}} = 373$ nm i $\lambda_{\text{trans14}} = 368$ nm). Cada 10 minuts es realitzen mesures d'absorbància fins que aquesta roman constant (estat fotoestacionari). Quan s'ha arribat a l'estat fotoestacionari, es deixa d'irradiar i es mesuren els canvis d'absorbància produïts cada 10-30 minuts durant 4-12 hores.

(ii) *Fotoproduïts*: S'inicia l'experiment realitzant una mesura d'absorbància a temps inicial. Tot seguit s'irradia, en atmosfera inert i emprant una làmpada de xenó de 100 W acoblada a un espectrògraf (Applied Photophysics) a la mateixa longitud d'ona i durant el mateix temps que s'ha realitzat a l'experiment anterior. Un cop assolit l'estat fotoestacionari, s'irradia la mostra a una longitud d'ona específica en què majoritàriament absorbeix l'isòmer *Z* del sistema ($\lambda_{\text{cis1}} = 443$ nm, $\lambda_{\text{cis6}} = 441$ nm i $\lambda_{\text{cis14}} = 443$ nm). Cada 10 minuts es realitzen mesures d'absorbància fins que aquesta roman constant (estat fotoestacionari).

5.3.2. Determinació del percentatge de interconversió *E* vs. *Z* per RMN

Es prepara 1 ml de solucions de concentració 10^{-2} M en dimetilsulfòxid deuterat de 4,4'-diacetilaminoazobenzè, **1**, *N*-isopropil-4-[(4-(acetilaminofenil)azo]benzamida, **6**, *N*-isopropil-4-[(4-(acetilaminofenil)azo]-3-nitrobenzamida, **10** i *N*-isopropil-4-[(4-(acetilaminofenil)azo]-3-fluorobenzamida, **14**.

S'irradia la mostra, en atmosfera inert i emprant el tercer harmònic ($\lambda = 355$ nm, potència = 20 mJ/pols) d'un làser polsat de Nd:YAG (Brilliant, Quantel). Cada 30 minuts s'extreuen alíquotes de 5 μl , es dilueixen fins 3 ml amb acetonitril i es mesura l'absorbància. Quan aquesta roman constant (és a dir, en assolir l'estat fotoestacionari), es caracteritza la mostra per ressonància magnètica nuclear.

5.3.3. Determinació dels rendiments quàntics d'isomerització

Es preparen 10 ml en un matràs aforat, de solucions de concentració 10^{-3} M en THF de l'azobenzè, 4,4'-diacetilaminoazobenzè, **1**, *N*-isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]benzamida, **6** i *N*-isopropil-4-[(4-(acetilaminofenil)azo)-3-fluorobenzamida, **14**. S'agafen 100 μ l d'aquestes solucions i es dilueixen amb 3 ml d'acetonitril prèviament desgasat, obtenint-se solucions de concentració $3 \cdot 10^{-5}$ M.

A continuació, es mesura l'absorbància inicial de la dissolució i s'irradia a $\lambda = 340$ nm en atmosfera inert i amb una làmpada de xenó de 100 W acoblada a un espectrògraf (Applied Photophysics) mentre la temperatura roman constant a 25 °C. Cada 10 minuts es mesura l'absorbància fins que el canvi assoleixi un 5%-10%.

5.3.4. Estudi d'absorbància transitòria de *N*-isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-nitrobenzamida, **10**

Es preparen dues solucions d'absorbància 0.3 a la longitud màxima en acetonitril, a partir de les de 10^{-3} M en THF de *N*-isopropil-4-[(4-acetilaminofenil)azo]-3-nitrobenzamida, **10**. L'absorbància transitòria resolta en el temps d'aquestes mostres a $\lambda = 380$ nm s'estudia amb un equip de flaix-fotòlisi (Applied Photophysics) i utilitzant com a font d'irradiació el tercer harmònic ($\lambda = 355$ nm, potència = 1 mJ/pols) d'un làser polsat de Nd:YAG (Brilliant, Quantel).

6. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Balzani, V.; Venturi, M.; Credi, A. *Molecular Devices and Machines*. VCH: Weinheim, Germany, **2003**.
- ² Halabieh, R.; Mermut, O.; Barrett, C. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1445-1465.
- ³ Naoto, T.; Hiroshi, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1875-1890.
- ⁴ Henzl, J.; Mehlhorn, M.; Gawronski, H.; Rieder, K. H.; Morgenstern, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 603-606.
- ⁵ Murria, M.; Teat, S. J.; Stoeckli-Evans, H.; Gudel, H. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4653-4653.
- ⁶ (a) Irie, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1683-1684. (b) de Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; Gunnlausson, T.; Huxley, A. J. M.; McCoy, C. P.; Rodemacher, J. T.; Rice T. E. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1515-1566.
- ⁷ Callan, J. D.; de Silva, A. P.; McCleghaghan, N. D. *Chem. Commun.* **2004**, 2048-2049.
- ⁸ Callan, J. F.; de Silva, A. P.; Magri, D. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8551-8588.
- ⁹ Van Delden, R. A.; Hurenkamp, J. H.; Feringa, B. L. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2845-2853.
- ¹⁰ Coulston, R. J.; Onagi, H.; Lincoln, S. F.; Easton, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14750-14751.
- ¹¹ Deans, R.; Niemz, A.; Breinlinger, E. C.; Rotello, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10863-10864.
- ¹² (a) Bissell, R. A.; Cordova, E.; Kaifer, A. E.; Stoddart, J. F. *Nature* **1994**, *369*, 133-137. (b) Badjic, J. D.; Balzani, V.; Credi, A.; Silvi, S.; Stoddart, J. F. *Science* **2004**, *303*, 1845-1849.
- ¹³ (a) de Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; McCoy, C. P. *Chem. Commun.* **1996**, 2399-2400. (b) Cao, Y. D.; Zheng, Q. Y.; Chen, C. F.; Huang, Z. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4751-4755.
- ¹⁴ (a) de Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N.; McCoy, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7891-7892. (b) de Silva, S. A.; Amorelli, B.; Isidor, D. C.; Loo, K. C.; Crooker, K. E.; Pena, Y. E. *Chem. Commun.* **2002**, 1360-1361.
- ¹⁵ Uchiyama, S.; Kawai, N.; de Silva, A. P.; Iwai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3032-3033.
- ¹⁶ Folling, J.; Betov, V.; Kunetsky, R.; Medda, R.; Schonle, A.; Eggeling, C.; Bossi, M.; Hell, S. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6266-6270.
- ¹⁷ Waldmann, H.; Wittinghofer, A. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2000**, *39*, 4192-4214.

- ¹⁸ (a) Renner, C.; Kusebauch, U.; Loweneck, M.; Milbradt, A.G.; Moroder, L. *J. Peptide Res.* **2005**, *65*, 4-14. (b) Pieroni, O.; Fissi, A.; Angelini, N.; Lenci, F. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *31*, 9-17. (c) Jurt, S.; Aemissegger, A.; Guntert, P.; Zerbe, O.; Hilvert, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6297-6300. (d) Moroder, L.; Renner, C. *Chem. Bio. Chem.* **2006**, *7*, 868-878.
- ¹⁹ (a) Natansohn, A.; Rochon, P. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4139-4176. (b) Iftime, G.; Labarthe, F. L.; Natansohn, A.; Rochon, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12646-12650.
- ²⁰ Blaustein R. O.; Cole P. A.; Williams C.; Miller C. *Nat. Struct. Biol.* **2000**, *7*, 309-311.
- ²¹ Bortolus P.; Monti S. *J. Phys. Chem.* **1979**, *83*, 648-652.
- ²² Gorostiza, P.; Isacoff, E. Y. *Science* **2008**, *322*, 395-399.
- ²³ Gorostiza, P.; Isacoff, E. Y. *Mol. Biosyst.* **2007**, *3*, 686-704.
- ²⁴ Lester, H. A.; Krouse, M. E.; Nass, M. M., Wassermann, N.H.; Erlanger, B. F. *J. Gen. Physiol.* **1980**, *75*, 207-232.
- ²⁵ Szobota, S.; Gorostiza, P.; Del Bene, F.; Wyart, C.; Fortin, D. L.; Kolstad, K. D.; Tulyathan, O.; Volgraf, M.; Numano, R.; Aaron, H.L.; Scott, E. K.; Trauner, D.; Isacoff, E. Y. *Neuron* **2007**, *54*, 535-545.
- ²⁶ Harada, T.; Harada, C.; Nakayama, N.; Okuyama, S.; Yoshida, K.; Kohsaka, S.; Matsuda, H.; Wada, K. *Neuron* **2000**, *2*, 285-286
- ²⁷ Volgraf, M.; Gorostiza, P.; Numano, R.; Kramer, R. H.; Isacoff, E. Y.; Trauner, D. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*, 47-52.
- ²⁸ Gorostiza, P.; Isacoff, E. Y. *Physiology*, **2008**, *23*, 238-247.
- ²⁹ Gorostiza, P.; Volgraf, M.; Numano, R.; Szobota, S.; Trauner, D.; Isacoff, E.Y. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 10865-10870.
- ³⁰ Volgraf, M.; Gorostiza, P.; Szobota, S.; Helix, M. R.; Isacoff, E. Y.; Trauner, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 260-261.
- ³¹ Numano, R.; Szobota, S.; Lau, A. Y.; Gorostiza, P.; Volgraf, M.; Roux, B.; Trauner, D.; Isacoff, E. Y. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 6814-6819.
- ³² Zollinger, H. *Colour Chemistry. Synthesis, Properties, and Applications of Organic Dyes*; VCH, **1987**, Weinheim.
- ³³ Kwole, S.; Morgan, P.; Schaeffgen, J. *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*; New York, **1989**.
- ³⁴ Möhlmann. G.; Van der Vorst, C. *Side Chain Liquid Crystal Polymers*; Glasgow, **1989**.
- ³⁵ Burland, M. D.; Miller, D. R.; Walsh, A. C. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 31-75.
- ³⁶ Dalton, L. R.; Harper, W. A.; Ghosn, R.; Steier, H. W.; Ziari, M.; Fetterman, H.; Shi, Y., Mustacich, V. R.; Jen, A.; Shea, Y. K. *Chem. Mater.* **1995**, *7*, 1060-1081.

- ³⁷ Cisnetti, F.; Ballardini R.; Credi, A.; Gandolfi, M. T.; Masiero, S.; Negri, F.; Pieraccini, S.; Spada G. P. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2011-2021.
- ³⁸ Altoè, P.; Bernardi, F.; Conti, I.; Garavelli, M.; Negri, F.; Orlandi, G. *Theor. Chem. Acc.* **2007**, *11*, 1041-1059.
- ³⁹ Bassotti, E.; Carbone, P.; Credi, A.; Stefano, M.; Masiero, S.; Negri, F.; Orlandi, G.; Piero, G. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *10*, 12385-12394.
- ⁴⁰ King, N. R.; Whale, E.; Davis, F.; Gilbert, A.; Mitchell, G. *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 625-630.
- ⁴¹ Gegiou, D.; Muszkat, K.; Fischerlb, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *15*, 3907-3918.
- ⁴² Castell, P.; Galia, M.; Serra, A. *Macromol. Chem. Phys.* **2001**, *202*, 1649-1657.
- ⁴³ Shin, F.; Whitten, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5206-5208.
- ⁴⁴ Blanchard, G. J.; Blevins, A. A. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 4962-4968.
- ⁴⁵ Laursen, E.; Breiby, W.; Kjaer, K.; Sorensen, T. *Langmuir* **2008**, *24*, 3223-3227.
- ⁴⁶ Kobayashi, H.; Koumoto, K.; Jung, J. H.; Shinkai, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1930-1936.
- ⁴⁷ Schmitzer, A.; Gomy, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3865-3868.
- ⁴⁸ Supuran, C., Vullo, D.; Scozzafava, A.; Maresca, A.; Carta, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7093-7099 .
- ⁴⁹ Hegarty, A. *The Chemistry of the Diazonium and Diazo Group*. VCH, Wiley, New York, **1978**.
- ⁵⁰ Fraga, S.; Gonçalves, M.; Moura, J.; Rani, K. *Eur. J. Org.Chem.* **2004**, *8*,1750-1760.
- ⁵¹ Kamachi, M.; Seki, M.; Tsuji, M.; Mosrshima, Y. *Macromolecules* **1993**, *26*, 3299-3305.
- ⁵² Baumann, J. B. *J. Chem. Edu.* **1957**, *56*, 64-64.
- ⁵³ McDonald, M. Black, W. J.; M. Buck, M. I.; Dunstone, J. D.; Griffin, P. E.; Harper, A. E.; Hull, D. R.; Kalindjian, B. S.; Lilley, J. E.; Linney, D. I.; Pether, J. M.; Roberts, P. S.; Shaxted, E. M; Spencer, J.; Steel, K.; Sykes, D.; Walker, M.; Watt, G.; Wright, L.; Wright, P.; Xun, W. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3101-3112.
- ⁵⁴ Lakowich, J.R. *Principles of fluorescence spectroscopy*. Kluwer Academic: New York, **1999**.



Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Ciències
Departament de Química

ANNEX

SÍNTESI I CARACTERITZACIÓ DE COMPOSTOS AZOBENZÈNICS PER LA PREPARACIÓ DE NOUS INTERRUPTORS MOLECULARS

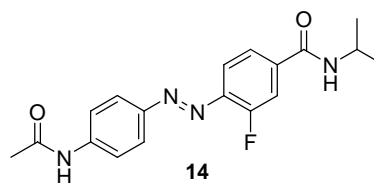
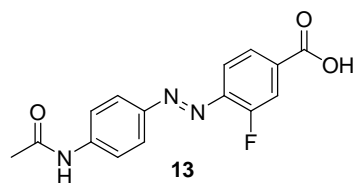
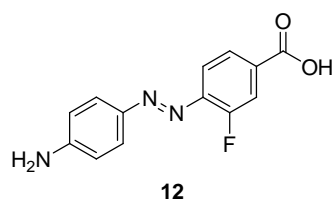
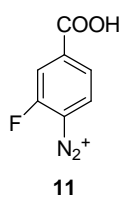
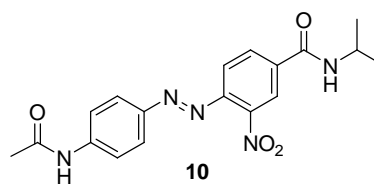
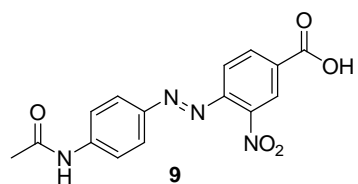
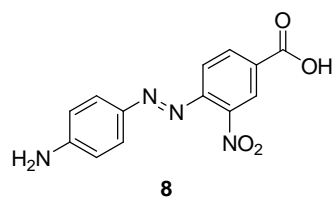
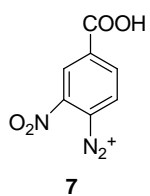
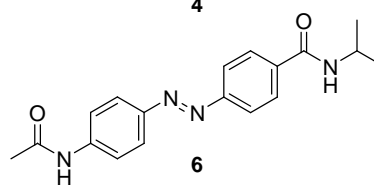
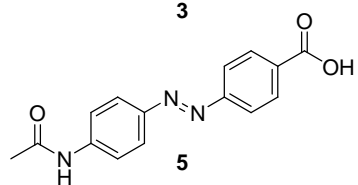
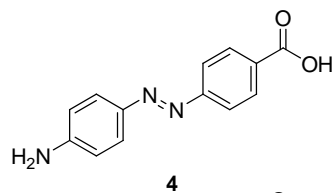
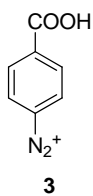
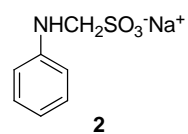
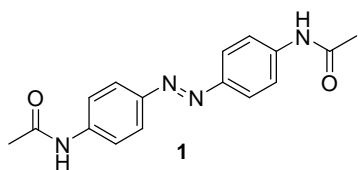
Màster en Experimentació Química
Treball de Recerca

Marta Gascón Moya

Directors: Félix Busqué Sánchez i Jordi Hernando Campos

Bellaterra, 1 de juny del 2010

i. Índice de fórmulas



ii. Espectres i RMN

