



UNIVERSIDAD DE CHILE
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Departamento de Química Orgánica y Fisicoquímica
Laboratorio de Cinética y Fotoquímica
Laboratorio de Síntesis Orgánica

DIODURO DE 2,5-BIS-(N,N,N-TRIMETILAMONIOMETIL)-FURANO, UNA
PRUEBA SOLUBLE EN AGUA PARA ESTUDIAR EL COMPORTAMIENTO DEL
 $O_2(^1\Delta_g)$ EN SISTEMA MICROHETEROGÉNEOS

Tesis para optar al título profesional de

QUÍMICO

IVAN EDUARDO SALINAS BARRIOS

DIRECTORES DE TESIS

DRA. ELSE LEMP MIRANDA

PROF. DR. FERNANDO CASTAÑEDA MAGLIONA

PROFESOR PATROCINANTE

DRA. ELSE LEMP MIRANDA

Santiago, Chile

2006

Esta tesis fue financiada por el proyecto FONDECYT n° 1030742

*A mi familia...
...por el esfuerzo de soportarme y apoyarme.*

AGRADECIMIENTOS

Es difícil poner en este papel a todas las personas a las cuáles me gustaría agradecer, así que sólo haré el intento.

En primer lugar a la profesora Else Lemp, por ofrecerme la oportunidad de trabajar con ella. Al profesor Fernando Castañeda, por la entrega generosa, humilde y honesta de sus conocimientos. Al profesor Günther por su apoyo y también generosidad.

A mis padres Pedro y Yanett, por ser pacientes, comprensivos y aguantar todo este tiempo a que su hijo jugara a estudiar... por apoyarme. Espero que el término de esta etapa retribuya en parte el esfuerzo que ustedes han realizado por educarme. A mis hermanos Naty y Pelly, simplemente por soportarme.

A mis compañeras, Claudia, Natalia, Yoyi, Evelyn, por brindarme su amistad a apoyo, por las alegrías y penas que hemos pasado juntos.

A Poli, porque la vida a veces nos juega raro, pero es hermoso cuando uno se siente acompañado por alguien como tú. Gracias por estar conmigo, por escuchar mis reclamos y ser parte de mis sueños y anhelos.

A mi gran amigo Assaf. Nuestros proyectos, nuestras discusiones y nuestra amistad han sido un gran aporte a mi vida. Gracias por tu abierta y honesta amistad, por tu palabra siempre animosa, por tu generosidad y humildad, por tu apoyo incondicional. Espero encontrar nuevas excusas para hacer más proyectos en común.

Agradezco a todos aquellos y aquellas que he conocido y con quienes he compartido distintos proyectos en la U. Simplemente por tener los mismos grandes sueños, que no son de uno solo, sino que se construyen colectivamente, tal y como lo hemos intentando hasta ahora.

Y a todos aquellos que no están nombrados acá, mis compañeros de laboratorio, compañeros de generación, los que me preguntaban cómo iba, o cuándo terminaba, a todos los que han sido fuente de amistad y compañía en estos largos años de universidad.

Agradezco el financiamiento del proyecto FONDECYT n° 1030742

RESUMEN

El oxígeno molecular singulete es la especie excitada de menor energía del oxígeno y se encuentra presente en los sistemas biológicos junto a otras especies reactivas del oxígeno. La alteración del balance normal de las especies reactivas del oxígeno conduce al estrés oxidativo, siendo el $O_2(^1\Delta_g)$ la especie excitada de mayor energía. En esta situación, se producen reacciones con biomoléculas dando lugar a estados inflamatorios, mutagénesis, generación de tumores, envejecimiento y por último la muerte celular. Dada la naturaleza compleja y microheterogénea del medio biológico, el estudio del comportamiento del oxígeno molecular singulete en estos sistemas es complejo. Debido a su microheterogeneidad, la utilización de modelos como vesículas y liposomas permite imitar las principales características del medio celular.

En nuestro grupo se han sintetizado furanos sustituidos que permiten el estudio de la reactividad y movilidad del oxígeno molecular singulete en la bicapa lipídica de vesículas. Estos furanos son sustituidos con cadenas alquílicas de diferente largo y en una de ellas se localiza un grupo trimetilamonio el cual se ancla a la interfase de la vesícula. La incorporación de este tipo de moléculas a las vesículas y la medición de la reactividad del $O_2(^1\Delta_g)$ con los furanos ubicados a diferentes profundidades de su bicapa lipídica, permite bajo ciertas restricciones obtener información sobre la variación de la concentración estacionaria del $O_2(^1\Delta_g)$ en distintas zonas de la bicapa y sobre la constante de reparto de esta especie entre la pseudofase lipídica y la acuosa. En este contexto, junto a los furanos descritos se ha también diseñado un sensor de oxígeno excitado con sustituyentes que permitieran su solubilización sólo en la pseudofase acuosa de la solución de vesículas. Para este efecto, se sintetizó la molécula diioduro de 2,5-*bis*-(trimetilamonioetil)-furano. Este compuesto, al igual que los alquifuranos ya estudiados, debía presentar una alta reactividad química con el $O_2(^1\Delta_g)$. Los estudios realizados permitieron determinar que es un muy buen desactivante del oxígeno excitado pero sin embargo su reactividad química es muy baja. Este comportamiento, inusual para la mayoría de los furanos descritos, permitió proponer un mecanismo de reacción entre el $O_2(^1\Delta_g)$ y el diioduro de 2,5-*bis*-(trimetilamonioetil)-furano, el cual consiste en un exciplexo con separación de carga que, al desestabilizarse, genera el sustrato inicial y oxígeno molecular.

SUMMARY**“2,5-BIS(N,N,N-TRIMETHYLAMMONIUMMETHYL)-FURAN DIIODIDE, A WATER-SOLUBLE TEST MOLECULE TO STUDY THE SINGLET OXYGEN BEHAVIOR IN MICROHETEROGENEOUS SYSTEMS”**

Singlet molecular oxygen is the first excited specie of oxygen present in biological systems in addition to other reactive oxygen species. Modification of the normal balance of the reactive oxygen specie leads to oxidative stress, $O_2 (^1\Delta_g)$ being the highest energy specie. Under this condition, reactions with biomolecules take place that give rise to inflammatory states, mutagenesis, tumor generation, aging and eventually the cellular death. Due to the complexity and microheterogenous nature of the biological medium, the study of the behaviour of singlet molecular oxygen in these systems is complex. The microheterogeneity of model systems, such as vesicles and liposomes, allows to mimic the main characteristics of cellular media.

In our research group, substituted furan molecules have been synthesized to study of the reactivity and mobility of singlet molecular oxygen in the lipidic bilayer of vesicles. These furans were substituted with alkyl chains of different length with trimethylammonium group, which could be anchored to the vesicle interphase. Under certain restrictions, the incorporation of this type of molecules in the vesicles and the measurement of the reactivity between $O_2 (^1\Delta_g)$ and the furan ring located at different depths of their lipidic bilayer allow to obtain information on both the variation of the stationary concentration of $O_2 (^1\Delta_g)$ in different zones of the bilayer, and on the distribution constant of this specie between the lipidic and the aqueous pseudophases. In this context, another substituted furan compound was designed whose substitution made it soluble only in the water pseudophase of the vesicle solution. For this effect, 2,5-bis-(trimethylammoniummethyl)-furan diiodide was synthesized. This compound, like the other reported alkylfurans, should exhibit a high chemical reactivity with $O_2 (^1\Delta_g)$. However, the current study shows that substituted furan is an efficient quencher for excited oxygen, its chemical reactivity being very low. This behaviour, unusual for most reported furans, permits to postulate a mechanism of reaction for $O_2 (^1\Delta_g)$ and 2,5-bis-(trimethylammoniummethyl)-furan diiodide, consisting of an exciplex with charge separation character, which generates the initial substrate and molecular oxygen.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN	ii
SUMMARY	iii
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Oxígeno molecular singulete, propiedades y reactividad frente a furanos. Síntesis de la prueba reactiva.....	2
2. MATERIALES Y MÉTODOS.	14
2.1 Materiales	14
2.1.1. Síntesis.....	14
2.1.2. Estudio Cinético.	14
2.2. Instrumentos.....	15
2.2.1. Síntesis.....	15
2.2.2. Estudio Cinético.	15
2.3. Síntesis.....	16
2.3.1. Obtención de solución de 2,5-dibromometilfurano.	16
2.3.2. Síntesis de 2,5-bis-(dietilaminometil)furano	17
2.3.3. Síntesis de 2,5-bis-(dimetilaminometil)-furano.	18
2.3.4. Método general para la síntesis de ioduros de amonio cuaternario. Síntesis de diioduro de 2,5-bis-(trimetilamonioetil)furano.	19
2.4. Estudio Cinético: Determinación de las constantes de velocidad de reacción con $O_2(^1\Delta_g)$.	20
2.4.1. Método estacionario de las velocidades competitivas	21
2.4.2. Método estacionario para la determinación de la constante de velocidad de reacción química.....	23
2.4.3. Método Resuelto en el tiempo	23
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	26
3.1. Síntesis de diioduro 2,5-bis-(trialquilamonioetil)-furano.....	26
3.2. Estudio Cinético de la reacción entre oxígeno molecular singulete y BTAMF	38
3.2.1. Resultados.....	38
3.2.1.1. Constantes de velocidad de reacción total. Método estacionario de las velocidades competitivas.....	38

3.2.1.2. Constante de velocidad de reacción química de BTAMF con $O_2(^1\Delta_g)$	42
3.2.1.3. Constantes de velocidad de reacción total. Método resuelto en el tiempo.	45
3.2.2. Discusión de resultados.	49
4. CONCLUSIONES	58
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60
ANEXO: ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTONES	63

TABLA DE FIGURAS

TABLA DE FIGURAS	1
Figura 1. Esquema de distribución electrónica para los estados triplete basal y estados singlete excitados del oxígeno molecular.	4
Figura 2. Esquema general de formación de exciplexo para la desactivación de oxígeno singlete por un sustrato Q.....	6
Figura 3. Esquema del mecanismo de formación de exciplexo, adaptado desde referencia 11.	10
Figura 4. Esquema de síntesis propuesto.	13
Figura 5. Decaimiento de la señal luminiscente a 1270 nm del oxígeno molecular singlete.	24
Figura 6. a) Comparación del sistema alílico con el extremo del 2-metilfurano. b) Esquema de la reacción de Wohl-Ziegler para 2-metilfurano y 2,5-dimetilfurano y productos obtenidos por Buu-Hoy y Lecocq. Ambos productos son descritos como inestables e incluso explosivos. No se informan rendimientos para esta reacción.	27
Figura 7. Reacción de Leuckart aplicada a la síntesis de furfurilaminas por Weilmuenster y Jordan [ref. 29]. Los mismos autores obtuvieron sales de amonio cuaternarias a partir de las furfurilaminas sintetizadas y un halogenuro de alquilo primario.....	28
Figura 8. Reacción de Mannich aplicada a la síntesis de furfurilaminas por Holdren [ref. 34]. El autor señala que hubo polimerización del alcohol debido a la presencia de ácidos.....	28
Figura 9. Esquema de síntesis para la obtención de 2,5-bis-(dimetilaminometil)-furano mediante el método de Mannich propuesto por Eliel y Peckham [ref. 35]. La furfurildimetilamina se obtiene mediante el método de Leuckart propuesto por Weilmuenster y Jordan [ref. 29].	29
Figura 10. Esquemas de síntesis de furfurilaminas de Gill e Ing [ref. 36]. a) El grupo hidroxilo es reemplazado por un halógeno en una molécula que proviene de la reacción de Mannich sobre 2-dimetilaminometil-5-hidroximetilfurano con posterior reacción con yoduro de metilo. El desplazamiento posterior del halógeno por dimetilamina se hace en condiciones de alta presión y temperatura. b) Reacción de Mannich –en condiciones más drásticas- aplicada a dimetilfurfurilamina donde se obtiene como producto 2,5-bis-(dimetilaminometil)-furano.	30
Figura 11. Esquema del mecanismo de bromación alílica de 2,5-dimetilfurano con N-bromosuccinimida. 1. Iniciación. 2. Abstracción de hidrógeno en posición “alílica”. 3. Formación bromuro orgánico 4. y 5. Reacción similar en el otro extremo de la molécula. 6. Término de cadena de radicales.....	32
Figura 12. Esquema de complejo activado en la abstracción de hidrógeno sucesiva en los extremos metílicos de A: 2,5-dimetilfurano y B: 2-bromometil.5.metilfurano.	34
Figura 13. Tratamiento de pseudoprimer orden para la reacción entre $O_2(^1\Delta_g)$ y 9,10-dimetilantraceno (DMA) en ausencia y presencia de diferentes concentraciones de BTAMF, utilizando etanol como solvente y como sensibilizador Azul de metileno a 20°C.	38
Figura 14. Tratamiento Gráfico del cociente entre las constantes experimentales de la reacción entre $O_2(^1\Delta_g)$ y DMA, en ausencia y en presencia de BTAMF versus la concentración de BTAMF, en etanol como solvente y azul de metileno como sensibilizador.....	39
Figura 15. Tratamiento cinético para la obtención de la constante de velocidad total de la reacción entre $O_2(^1\Delta_g)$ y BTAMF en 1-propanol como solvente y azul de metileno como sensibilizador.	40

Tabla de Figuras

Figura 16. Tratamiento cinético para la obtención de la constante de velocidad total de la reacción entre $O_2(^1\Delta_g)$ y BTAMF en acetonitrilo como solvente y azul de metileno como sensibilizador.....	40
Figura 17. Tratamiento cinético para la obtención de la constante de velocidad total de la reacción entre $O_2(^1\Delta_g)$ y BTAMF en acetona como solvente y azul de metileno como sensibilizador.....	41
Figura 18. Espectros de absorción de BTAMF, (a) acetonitrilo y (b) etanol. En acetonitrilo se muestra además el espectro de absorción de MB (azul).	42
Figura 19. Gráficos de la absorbancia versus concentración de BTAMF en acetonitrilo a 210 nm y 247 nm.	43
Figura 20. (a) Gráfico de la variación en el espectro de absorción del BTAMF a diferentes tiempos de fotólisis estacionaria en presencia de azul de metileno en acetonitrilo como solventes. (b) Gráfico de la absorbancia de los máximos de absorción para el BTAMF y MB versus el tiempo de fotólisis.	44
Figura 21. Tratamiento cinético de pseudoprimer orden para la obtención de los valores de k_{exp} para (a) BTAMF y (b) 9-metilantraceno en acetonitrilo y azul de metileno como sensibilizador.....	44
Figura 22. Tratamiento cinético de pseudoprimer orden para la obtención de los valores de k_{exp} para (a) BTAMF y (b) 9-metilantraceno en etanol con azul de metileno como sensibilizador.	45
Figura 23. Señal de decaimiento de $O_2(^1\Delta_g)$ en acetonitrilo y en presencia de BTAMF $5,4 \times 10^{-4}$ M. Se usó fenalenona como sensibilizador.	46
Figura 24. Gráficos tipo Stern-Volmer de la constante de desactivación, k_D , versus la concentración de BTAMF en a) acetonitrilo, b) acetona, c) N,N-dimetilacetamida, d) formamida. Como sensibilizador se usó fenalenona.....	47
Figura 25. Gráficos del tratamiento tipo Stern-Volmer Curvas desactivación de oxígeno singulete por BTAMF en a) D_2O , sensibilizador fenalenona y b) solución acuosa de vesículas de DODAC 5 mM y fenalenona.	48
Figura 26. Exciplexo propuesto para la reacción entre $O_2(^1\Delta_g)$ y el derivado de furano estudiado.	54

1. INTRODUCCIÓN

El oxígeno molecular singulete, $O_2(^1\Delta_g)$, se encuentra presente en los sistemas biológicos junto a otras especies reactivas del oxígeno, como peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos orgánicos y radicales libres como el ión superóxido, perhidroxilo, hidroxilo y alcoxi. Estas especies se forman a partir de procesos enzimáticos y no enzimáticos y en específico el oxígeno molecular singulete se genera por reacciones de fotosensibilización y mediante reacciones de excitación. La formación de $O_2(^1\Delta_g)$ en ausencia de luz ha sido mencionada como fotoquímica en la oscuridad, por ejemplo, se ha propuesto que la estimulación de macrófagos produce superóxido, el cual por dismutación produce el oxígeno excitado¹.

En estado de estrés oxidativo, situación que se presenta cuando en el sistema biológico hay una alteración del balance normal de las especies reactivas del oxígeno, siendo el $O_2(^1\Delta_g)$ una especie de alta energía, se producen reacciones con biomoléculas dando lugar a estados inflamatorios, mutagénesis, generación de tumores, envejecimiento y por último muerte celular. Estos procesos causados por el oxígeno molecular singulete en el medio celular, que hacen que se le considere como un agente altamente citotóxico, son la base de la terapia fotodinámica, PDT, tratamiento médico usado para destruir tejidos incluyendo tumores cancerosos.²

Los estudios, de reactividad y comportamiento del $O_2(^1\Delta_g)$, en el medio homogéneo no son extrapolables a los sistemas biológicos dada su organización compleja y microheterogénea. En un medio microheterogéneo el $O_2(^1\Delta_g)$ puede presentar gradientes en su concentración de acuerdo con su ubicación, en la bicapa lipídica de las membranas biológicas o en el medio acuoso dispersante. Por consiguiente sus reacciones con diferentes aceptores, en su gran mayoría no gobernadas por difusión, dependerían de la concentración local del $O_2(^1\Delta_g)$, la que determinaría el daño provocado por esta especie en el medio biológico³.

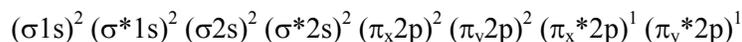
Para el estudio de los sistemas más complejos se utilizan modelos que representan las características más importantes del medio biológico, sistemas compartimentalizados – microagregados- como micelas y vesículas.

El tipo de microagregado es determinado por la geometría del anfífilo, el cual tiene una cabeza polar, zwitteriónica o iónica y una cola formada por una o dos cadenas hidrocarbonadas de igual o diferente largo. En un medio polar, como el acuoso, el extremo polar de la molécula anfífilica se orientará hacia el agua o medio dispersante, mientras el extremo hidrofóbico se orientará semiestructuradamente formando un micromedio lipídico. En el caso de las vesículas se produce un ordenamiento de las cadenas hidrocarbonadas formando una bicapa lipídica cerrada. El sistema es análogo a la célula del medio biológico: membrana celular (bicapa lipídica), el medio externo (pseudofase acuosa externa) y el citoplasma celular (pseudofase acuosa interna).

Para el estudio del comportamiento fisicoquímico del $O_2(^1\Delta_g)$ en vesículas o liposomas se ha propuesto el modelo de tres pseudofases³. En este sistema modelo, es posible controlar algunas de las variables para el estudio del $O_2(^1\Delta_g)$. Por ejemplo, se puede prever el sitio o pseudofase en el cual se genera $O_2(^1\Delta_g)$ y la ubicación de una molécula reactiva frente a éste. En el último caso, resulta conveniente el diseño y síntesis de moléculas que reaccionen eficientemente con $O_2(^1\Delta_g)$ y cuya estructura permita localizarlas en determinadas posiciones, en la bicapa lipídica o en el medio acuoso, con el fin de obtener información cinética y termodinámica acerca del comportamiento del $O_2(^1\Delta_g)$ en el sistema.

1.1. Oxígeno molecular singulete, propiedades y reactividad frente a furanos. Síntesis de la prueba reactiva.

El oxígeno molecular en su estado basal presenta la siguiente configuración electrónica:



Esta configuración muestra dos orbitales degenerados antienlazantes π^* , por lo que, a pesar de presentar un número par de electrones en el orbital molecular de mayor energía, el oxígeno molecular presenta las características de dirradical. En la figura 1 se muestran las diferentes distribuciones posibles para el par de electrones desapareados del HOMO del oxígeno molecular. Es posible distinguir cuatro estados para el oxígeno, tres con multiplicidad de espín singulete y uno con multiplicidad triplete.

El estado de máxima multiplicidad de espín será el de menor energía, de acuerdo con la regla de Hund. De esta forma, el estado triplete corresponde al estado basal del oxígeno, representado por el símbolo $^3\Sigma_g$. Los estados excitados singulete, $^1\Delta_x$ y $^1\Delta_y$, son los más próximos en energía al estado basal (22,5 kcal) y el otro estado singulete, $^1\Sigma_g$, es de mayor energía (37,5 kcal). El oxígeno en estado singulete Δ presenta carácter diamagnético debido a su estructura electrónica y su reactividad es diferente –electrofilica-. Las prohibiciones cuánticas relativas a la conservación del espín no operan en el caso del O_2 ($^1\Delta_g$), permitiéndole reaccionar con una amplia variedad de sustratos orgánicos que en estado basal presentan multiplicidad de espín singulete.

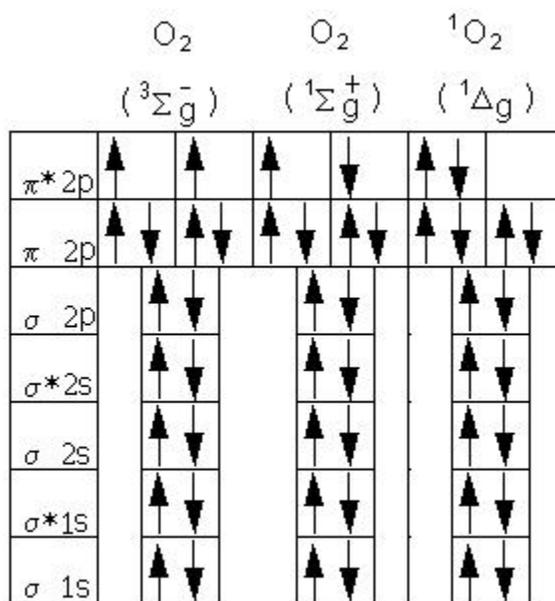


Figura 1. Esquema de distribución electrónica para los estados triplete basal y estados singlete excitados del oxígeno molecular.

Las transiciones electrónicas de las especies de oxígeno excitadas son permitidas por el momento dipolar magnético y prohibidas por el momento dipolar eléctrico y por espín. Los tiempos de vida del oxígeno en fase gaseosa, para el estado $^1\Sigma_g$ es entre 7 y 12 seg, mientras que para $^1\Delta_g$ alrededor de 45 min⁴. Estos tiempos disminuyen considerablemente cuando es posible la colisión con otras moléculas, como en fase condensada o altas presiones de O_2 . En la tabla 1 pueden observarse los tiempos de vida para el oxígeno molecular singlete en algunos solventes. La desactivación del estado excitado $^1\Delta_g$ es un proceso prohibido por espín, por lo cual tiene tiempos de vida significativamente mayores que el estado $^1\Sigma_g$, que se desactiva en un proceso rápido y no radiativo al primer estado excitado, $^1\Delta_g$.

Solvente	$\tau / \mu\text{s}$
Etanol	14,4
1-propanol	15,8
Acetonitrilo	77,2
Acetona	51,0
Agua deuterada	58,0
DODAC 5mM	58,0
Diclorometano	93,1
N,N-Dimetilacetamida	12,0
Formamida	10,0
Metanol	9,9
Trifluoroetanol	31,3

Tabla 1. Tiempos de vida de oxígeno singulete en alguno solventes. ⁵

Uno de los métodos más utilizados para generar $\text{O}_2(^1\Delta_g)$ es la fotosensibilización⁶, en la cual el sensibilizador, una molécula orgánica, es capaz de absorber radiación electromagnética y transferirla al oxígeno en estado basal, pasando éste a estados electrónicos de mayor energía. Para ello, el sensibilizador debe tener: una diferencia de energía entre su estado basal y el triplete excitado mayor a la del estado excitado del oxígeno, $^1\Delta_g$, rendimiento cuántico de triplete alto, tiempo de vida de triplete largo como para permitir que la reacción de transferencia de energía al oxígeno en estado basal ocurra eficientemente, un coeficiente de extinción molar alto a una longitud de onda en la que otros componentes del medio no absorban y –para un sistema en particular- debe ser químicamente inerte.

El $\text{O}_2(^1\Delta_g)$ en presencia de un sustrato dado puede reaccionar química y/o físicamente. La reacción química da lugar a la formación de productos, mientras que la reacción física involucra transferencia de energía y desactivación al estado basal.

Gorman y cols.,^{7, 8} han demostrado que las reacciones del oxígeno molecular singlete proceden vía la formación rápida y reversible de un exciplexo $[O_2(^1\Delta_g)\text{-sustrato}]$. Esta proposición se sustenta fundamentalmente en los valores de las energías de activación cercanas a cero, para las reacciones entre el $O_2(^1\Delta_g)$ y β -caroteno, estricnina y difenilisobenzofurano y en los valores de entropías de activación altos y negativos, los cuales son compatibles con la formación de una especie intermediaria altamente ordenada. A bajas temperaturas las reacciones de desactivación del $O_2(^1\Delta_g)$, proceden por tres diferentes mecanismos; transferencia de energía electrónica, transferencia de carga por cruce entre sistemas y cicloadición para dar endoperóxidos. Se demuestra además la existencia de una competencia entre la fotofísica y la fotoquímica del exciplexo.

En la figura 2 se observa el mecanismo propuesto para las reacciones del $O_2(^1\Delta_g)$, donde k_{exc} y k_{-exc} son las constantes de velocidad de formación y disociación del exciplexo respectivamente (constante de equilibrio entre el exciplexo y los reactantes, $K = k_{exc}/k_{-exc}$), k_r es la constante de velocidad para la formación de productos, k_{ISC} es la constante de velocidad de cruce entre sistemas singlete triplete y k_q corresponde a la constante de velocidad para la desactivación física del $O_2(^1\Delta_g)$. La constante de desactivación de $O_2(^1\Delta_g)$ por el medio es k_d ($\tau^{-1} = k_d$).

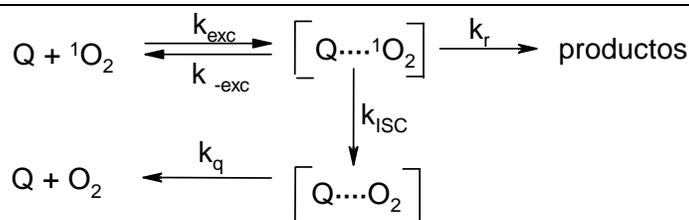


Figura 2. Esquema general de formación de exciplexo para la desactivación de oxígeno singlete por un sustrato Q.

El tiempo de vida del $O_2(^1\Delta_g)$ es significativamente mayor que el del exciplexo. Siendo así, y con concentraciones de desactivante Q adecuadas se cumple que $k_d + k_{exc}[Q] \ll k_{-exc} + (k_{isc} + k_r)$. La constante de desactivación total, k_T , con el esquema de la figura 3 queda definida como se muestra en la ecuación (1):

$$k_T = \frac{k_{exc}(k_{ISC} + k_r)}{k_{-exc} + k_{ISC} + k_r} \quad (1)$$

En presencia de un desactivante eficiente, la constante de velocidad de disociación del exciplejo, k_{-exc} , será mucho menor que $k_{ISC} + k_r$, cuando el desactivante es poco eficiente ocurre lo contrario. Dependiendo del tipo de desactivante, se definen dos situaciones límite: reacciones controladas por difusión y límite de preequilibrio. En la primera la constante de velocidad de desactivación total, k_T , será igual a la constante de velocidad de formación del exciplejo, k_{exc} , ecuación (2). Cuando el límite es de preequilibrio, la constante de desactivación total será igual al producto entre la constante de equilibrio para la formación del exciplejo y la suma de las constantes de desactivación por cruce entre sistemas y de formación de productos, k_{ISC} y k_r respectivamente, ecuación (3).

$$k_T = k_{exc} \quad (2)$$

$$k_T = K(k_{ISC} + k_r) \quad (3)$$

Gorman y cols. concluyen de su trabajo que, en los procesos de desactivación de oxígeno molecular singulete, sean de naturaleza física o química, existe un intermediario – exciplejo- cuya formación depende, en parte, de la orientación en la colisión entre las moléculas participantes. Los exciplejos, como ya se mencionó, son especies altamente ordenadas, presentando valores negativos para la entropía de activación, ΔS^\ddagger , por lo cual su formación depende de factores entálpicos favorables. Cualquier disminución en la velocidad de formación del exciplejo –aumento de incidencia de factores entrópicos desfavorables- debiera ser consecuencia de un incremento en el valor de entalpía de activación para la desactivación del oxígeno singulete por el sustrato. Cuando los valores obtenidos para este parámetro en las reacciones de oxígeno molecular singulete son cercanos a cero, la formación del exciplejo no puede ser la etapa determinante de la velocidad. Los valores de las constantes de velocidad de desactivación total determinadas a temperatura ambiente deberían corresponder a la situación de preequilibrio, ecuación (3).

En los procesos donde la estabilidad del exciplejo disminuye (el potencial de ionización del desactivante electrodonor aumenta), k_{-exc} aumenta llegando a una situación

límite, en la cual las colisiones entre las moléculas sólo llevan a complejos de encuentro cuyas constantes de velocidad de disociación están controladas por parámetros de difusión. Con ello se concluye que: i) cuando la formación del exciplexo es la etapa determinante de la velocidad, la desactivación debe ser eficiente; y ii) cuando el proceso de desactivación no es eficiente, las vías posibles para el decaimiento son la formación rápida y reversible de un exciplexo seguido de una etapa posterior lenta, o la formación rápida y reversible de un complejo de encuentro seguido de la formación, más lenta, del exciplexo. En el primer caso las entalpías de activación deben ser menores que para el proceso controlado por difusión, pero no tan negativas como las de los desactivantes rápidos. En el segundo caso se espera que sean al menos tan altas como las del control por difusión en el medio particular de cada reacción.

Entre los compuestos orgánicos que presentan una alta reactividad frente al $O_2(^1\Delta_g)$ se encuentran los derivados del furano. Su reacción procede mayoritariamente por la vía química con un aporte muy bajo de la desactivación física del estado excitado del oxígeno, es por esto que sustratos como el 2,5-dimetilfurano y el difenilisobenzofurano se han utilizado como actinómetros para evaluar la reactividad de otras moléculas con el oxígeno molecular singulete⁵.

Clennan y *cols.*⁹, estudiaron la reacción entre el $O_2(^1\Delta_g)$ y dienos conjugados, como furanos y ciclopentadienos, con el fin de dilucidar si este tipo de reacciones transcurren vía un mecanismo de cicloadición caracterizado por una adición sincrónica o asincrónica del oxígeno excitado a las posiciones 1,4 del dieno o vía un mecanismo tipo Diels-Alder. Las reacciones de Diels-Alder responden positivamente a la pruebas de cooperatividad¹⁰, en las cuales se definen dos extremos mecanísticos –sincrónico o asincrónico- que dependen de la sustitución de uno de los reaccionantes. Estas pruebas, aplicadas a furanos mono y disustituídos caen fuera del rango sugerido para los dos extremos mecanísticos de la reacción concertada de Diels-Alder. La reacción de oxígeno singulete con furanos es algo distinta, presentándose una superficie de reacción compleja e inconsistente con un mecanismo concertado simple sincrónico o asincrónico como Diels-Alder. Estos resultados se explican satisfactoriamente si se acepta la proposición de Gorman y *cols.*,

que involucra inicialmente la formación reversible de un exciplexo y luego un colapso simétrica o asimétricamente concertado para dar lugar al cicloaducto [4+2].

Además, Clennan y *cols.* enfocaron su trabajo en el efecto, sobre la constante de reactividad, de los sustituyentes en furanos simétricos y asimétricos, descubriendo que el $O_2(^1\Delta_g)$ presenta selectividad diferenciada de derivados de furanos asimétricos respecto a los simétricos, indicando que los furanos simétricos son menos afectados por el efecto del sustituyente. Basándose en Relaciones Lineales de Energía Libre (LFER) mediante el formalismo de Hammett, Clennan observó una correlación dual para la reactividad de furanos simétricos y asimétricos. En ambos tipos de moléculas, la reacción se vio favorecida con la sustitución de grupos electrodonores, otorgando ambos valores de constante de reacción (ρ) menores que cero¹¹ ($\rho = -4,5$ para asimétricos y $\rho = -2,2$ para simétricos), de acuerdo con la ecuación (4). La ecuación muestra que las constantes de reacción son un valor compuesto, que mide la susceptibilidad de K –constante de equilibrio para la formación del exciplexo- y k –constante de velocidad de cicloadición- al efecto de los sustituyentes.

$$\log \frac{k_{obs}}{k_{obsH}} = \log \frac{k}{k_H} + \log \frac{K}{K_H} = \sigma_X (\rho_k + \rho_K) \quad (4)$$

El hecho de que la reacción se vea favorecida por los grupos electrodonores se puede deber a la gran electrofilia que presenta el $O_2(^1\Delta_g)$, siendo por tanto responsable de la sensibilidad del anillo furano al patrón de sustitución.

Por la correlación dual observada, Clennan y *cols.* sugieren la existencia de dos estados de transición para la reacción de $O_2(^1\Delta_g)$ con furanos -simétricos y asimétricos-. Para el caso de los furanos simétricos, se postula inicialmente que existe un estado de transición tipo Diels-Alder. Gorman señala que si la reacción ocurre mediante un mecanismo tipo Diels-Alder no se debiesen esperar valores de energías de activación parecidas a las reacciones típicas de Diels-Alder –como es el caso de las reacciones de $O_2(^1\Delta_g)$ con furanos-, ya que debe existir un camino por el cual se utilice el exceso de energía del oxígeno molecular singulete⁷, ello aun considerando que las reacciones

sincrónicas en las cuales se forman dos enlaces tienen altos requerimientos energéticos¹². En el caso de los furanos asimétricos la aproximación de la molécula de $O_2(^1\Delta_g)$ dependería del sustituyente y su demanda electrónica y/o de los requerimientos de solvatación de las distintas especies, para los cuales los efectos del sustituyente son más importantes. Clennan señala que las pendientes obtenidas para las relaciones lineales de energía libre de Hammett, ρ , dependen del valor de la constante de equilibrio para la formación de un exciplexo, K (ver figura 3); y que la velocidad de la cicloadición, k , depende de los efectos del sustituyente.

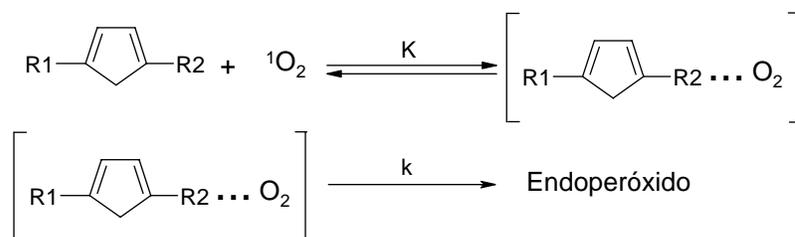


Figura 3. Esquema del mecanismo de formación de exciplexo, adaptado desde referencia 11.

Si aceptamos que existe un exciplexo en equilibrio con el derivado de furano antes de la formación del endoperóxido* la velocidad de desaparición de oxígeno singulete será el producto de la constante de reactividad, la constante de equilibrio (k y K en la ecuación (4) y figura 3) y las concentraciones de furano y $O_2(^1\Delta_g)$.

$$\frac{\partial[{}^1O_2]}{\partial t} = k_T K [{}^1O_2] [Q] \quad (5)$$

Gollnick y Griesbeck¹³ estudiaron la dependencia de la velocidad de reacción química con el solvente para tres tipos de mecanismos de reacción del $O_2(^1\Delta_g)$ con 1,3-dienos; “ene”, cicloadición [4+2] y cicloadición [2+2]. Para la reacción entre $O_2(^1\Delta_g)$ y 1,3-ciclohexadieno, reacción que transcurre vía el mecanismo de cicloadición [4+2], no encontraron una dependencia notable con el medio. Al estudiar el efecto del sustituyente concuerdan con los resultados presentados por Clennan *et al.*

* Gorman indica que el exciplexo viene precedido de un complejo de encuentro, cuyo tiempo de vida es relativamente despreciable respecto al tiempo de vida del exciplexo.

Cuando los estudios de efecto del solvente sobre la cicloadición de $O_2(^1\Delta_g)$ a derivados de naftaleno se han realizado en solventes de mayor polaridad, se ha encontrado una mayor dependencia de la constante de velocidad de reacción con el medio¹⁴. En el caso de furanos los estudios iniciales de Clennan y Gollnick señalaban que las reacciones de cicloadición [4+2] de $O_2(^1\Delta_g)$ a varios derivados de furano eran casi insensibles al solvente. En estudios posteriores¹⁵, se usan Relaciones Lineales de Energía de Solvatación (LSER) para evaluar el efecto del solvente sobre la constante de velocidad de reacción entre el $O_2(^1\Delta_g)$ y el 2-metilfurano y el 2-aminometilfurano. Los resultados muestran un leve efecto del solvente para estas reacciones, la constante de velocidad de reacción depende principalmente del valor del parámetro de polaridad/dipolarizabilidad, π^* , y del parámetro de energía cohesiva de Hildebrand, ρ_H . Además se observa que en ambos furanos la constante de velocidad de reacción disminuye con solventes donores de hidrógeno (ácidos) y aumenta levemente con aceptores de hidrógeno (básicos). Este efecto es atribuido a la probable interacción tipo puente de hidrógeno entre el oxígeno del anillo furano y las moléculas de solvente, lo que impediría estéricamente el acercamiento del $O_2(^1\Delta_g)$ al centro reactivo de la molécula. En el caso de 2-aminometilfurano, el valor para el coeficiente del parámetro α es más negativo que para 2-metilfurano, lo que se explica si existe una interacción más favorable entre el grupo amino y el solvente ácido. El efecto estabilizante de los solventes básicos parece ser anómalo, pero se puede explicar por una disminución de la aromaticidad del heterociclo y/o a la naturaleza asimétrica de los furanos estudiados. Con esos factores podría esperarse una localización de carga positiva en el anillo furano, otorgando a la reacción un carácter menos concertado.

Para comprender el comportamiento del $O_2(^1\Delta_g)$ en los sistemas biológicos se realizan estudios cinéticos y termodinámicos en sistemas que mimetizan a los sistemas vivos, para ello se utilizan como modelo de la membrana biológica sistemas agregados como vesículas. El sistema aún así es complejo y una de las variables a controlar, junto con el sitio de generación de esta especie activa del oxígeno, es la localización del sustrato reactivo en alguna de las pseudofases. Es por ello que se han utilizado diferentes tipos de pruebas conducentes a obtener información sobre reactividad, concentración y dinámica

del $O_2(^1\Delta_g)$ en el sistema lipídico. Bajo este contexto en nuestro laboratorio se han diseñado moléculas prueba que permiten ubicar al grupo reactivo en diferentes profundidades de la bicapa lipídica^{6, 16}. Para este propósito, es necesario que tal grupo presente una alta reactividad frente al $O_2(^1\Delta_g)$, que la vía principal de reacción sea de tipo químico y que su constante de velocidad de reacción con el $O_2(^1\Delta_g)$ no tenga una gran dependencia con el solvente. Por ello, se utilizaron furanos n-alkil sustituidos en las posiciones 2 y 5 presentando en el extremo de una de las cadenas alquílicas un grupo trimetilamonio, esto último permite anclar a la interfase a éstas moléculas, ubicando a diferentes profundidades al grupo furano si se varían los largos de las cadenas alquílicas unidas al grupo polar. Estos furanos alkil derivados permiten medir las concentraciones estacionarias del $O_2(^1\Delta_g)$ y, bajo ciertas aproximaciones, la constante de reparto de esta especie entre el medio lipídico y el medio acuoso. Esta información permite determinar si en la bicapa lipídica se presenta un gradiente de concentración del oxígeno molecular singulete. Los resultados de esta investigación serían menos aproximados si se dispusiera de un compuesto que permitiera medir la concentración estacionaria del $O_2(^1\Delta_g)$ en el medio acuoso de la solución de liposomas o vesículas.

En la presente tesis se propone sintetizar una molécula prueba que se localice en la pseudofase acuosa en soluciones de vesículas de Dipalmitoilfosfatilcolina (DPPC) y de Cloruro de Dioctadecildimetilamonio (DODAC). Esta molécula debe tener las mismas características en cuanto a reactividad de los alkilfuranos ya mencionados^{6, 16}, con la sustitución adecuada en las posiciones 2 y 5 del furano que permita su solubilización en la pseudofase acuosa de la solución de vesículas. Con los requisitos antes mencionados es posible que un derivado de furano sustituido en las posiciones 2 y 5 con grupos iónicos de carga positiva impida la incorporación de la molécula prueba a la pseudofase lipídica, en específico de vesículas de DODAC.

El compuesto que se propone como sensor de $O_2(^1\Delta_g)$ soluble en agua es un furano sustituido en ambas posiciones con grupos trimetilamonio. La síntesis de este compuesto se realizará centrándose en los siguientes puntos; a) la obtención de un dihalogenuro heterocíclico, b) la obtención de una diamina terciaria simétrica, c) la

obtención de un halogenuro de diamonio cuaternario. La figura 4 muestra el esquema propuesto de síntesis.

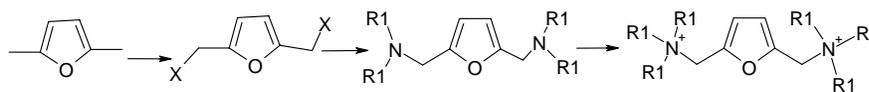


Figura 4. Esquema de síntesis propuesto.

Una vez sintetizado este compuesto se propone estudiar su reactividad frente al $O_2(^1\Delta_g)$. Como se requiere generar esta especie se realiza en medios condensados, es importante la elección del sensibilizador tanto para el medio polar como el medio apolar. En general, las interacciones no deseadas en estos sistemas son: sensibilizador- sustrato en ausencia de luz, lo que se puede deber a reacción térmica o en presencia de luz debido a que el sensibilizador excitado puede reaccionar con el sustrato por desactivación física, por reacciones de transferencia de electrón, etc. También puede existir interacción de un producto de la reacción con el sensibilizador excitado. En todo caso, todas las interacciones que puedan ocurrir con el sensibilizador excitado se pondrán en evidencia al hacer el tratamiento cinético de los datos de consumo del sustrato o de la señal de decaimiento del $O_2(^1\Delta_g)$. En fotólisis en estado estacionario, se determinarán las constantes de velocidad de la reacción química entre $O_2(^1\Delta_g)$ y el derivado del furano y mediante el método resuelto en el tiempo se medirá la constante de velocidad total (k_T). A partir de estos resultados se podrá determinar si este compuesto es apropiado como actinómetro del $O_2(^1\Delta_g)$ en fase acuosa.

2. MATERIALES Y MÉTODOS.

2.1 Materiales

2.1.1. Síntesis

Los solventes usados para la síntesis: etanol, acetona, éter etílico, agua destilada (p.a. Merck) se usaron sin purificación previa. El tetracloruro de carbono (p.a. Merck) se secó con sulfato de magnesio anhidro.

Los reactivos 2,5-dimetilfurano (Fluka o Aldrich), clorhidratos de dimetil y trimetilamina (Aldrich), se usaron sin purificación previa. Los reactivos restantes: hidróxido de sodio en pastillas, Cloruro de Calcio anhidro, Iodometano estabilizado con Ag⁰, dietilamina (Merck), sulfato de magnesio anhidro (Merck o Sigma-Aldrich), fueron usados en sus condiciones comerciales. La N-bromosuccinimida (Merck) fue recristalizada en agua antes de usarla.

2.1.2. Estudio Cinético.

Los solventes usados: acetonitrilo, acetona, etanol, metanol (Merck), agua deuterada, n-propanol, trifluoroetanol, formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida (Aldrich), fueron todos de calidad HPLC. El agua bidestilada se purificó con un equipo Milli-Q PLUS MILLIPORE.

Los sensibilizadores y pruebas reactivas: Azul de metileno (MB), perinaftenona (fenalenona o Phen) y pireno (Py) fueron recristalizados en etanol antes de su uso. Rosa de bengala (RB), 2,5-difenilisobenzofurano, 9-metilantraceno, 9,10-dimetilantraceno (Aldrich) se usaron sin purificar.

2.2. Instrumentos

2.2.1. Síntesis.

Las temperaturas de fusión no fueron corregidas y se determinaron en un equipo Electrothermal 9200. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones se obtuvieron en un espectrómetro Bruker DRX-300. Los desplazamientos químicos están referidos a tetrametilsilano. Los Microanálisis Elementales fueron determinados en un instrumento Fisons EA-1108.

2.2.2. Estudio Cinético.

La irradiación en condiciones de fotólisis estacionaria se llevó cabo en una celda UV de 1 cm de paso, ubicada en un portaceldas termostatzado a 20 °C con una pared no protegida a la cual se le hace llegar la luz de la longitud de onda apropiada intercalando entre la celda y la luz incidente filtros de corte Schott. Los espectros de absorción y las medidas de consumo del sustrato se llevaron a cabo en un espectrofotómetro UV-Visible ATI- Unicam UV2 o en un espectrofotómetro UV-Visible ATI- Unicam UV4, para la adquisición de datos se utilizó el programa Vision v. 1.24.

Las medidas resueltas en el tiempo de la emisión luminiscente del $O_2(^1\Delta_g)$ a 1270 nm se llevaron a cabo en celdas de fluorescencia de 1 cm y 0,5 cm de paso, los sensibilizadores fueron excitados con el segundo armónico (532 nm, 9 mJ por pulso) o tercer armónico (335 nm), de un láser Quantel Brilliant Q-Switched Nd:YAG o a longitud de onda de 337 nm con un láser de nitrógeno PTI modelo PL2300 (pulso de 1 ns).

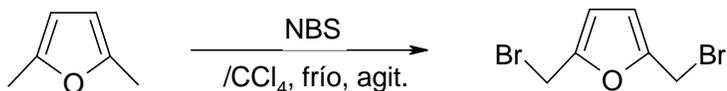
La emisión del oxígeno excitado fue detectada con un detector de fotodiodo de Germanio, North Coast modelo EO-817P, enfriado con nitrógeno líquido, ubicado en ángulo recto con respecto al haz del láser y una cara de la celda. Un filtro de interferencia (1270 nm, Spectrogon US, Inc.) y un filtro de corte (995 nm, Andover Corp.) son los únicos elementos entre la cara de la celda y la cubierta del diodo. Acoplado al detector se encuentra un preamplificador, cuya salida se comunica con la entrada de 1M Ω de un osciloscopio Hewlett-Packard, modelo 54540 A, que convierte la señal. El control del experimento, la adquisición de datos y el análisis

automatizado se realizó utilizando un *software* basado en LabView desarrollado en el Laboratorio de Cinética y Fotoquímica.

2.3. Síntesis

Para la síntesis del sustrato, diioduro de 2,5-bis-(trimetilamonioetil)-furano, se obtiene previamente un compuesto dihalogenado simétrico, que posteriormente reacciona con una amina. Se realiza inicialmente una prueba con el 2,5-dihalometilfurano y dietilamina. El método de síntesis permitió obtener otros compuestos, cuyos resultados se discuten posteriormente.

2.3.1. Obtención de solución de 2,5-dibromometilfurano[†].



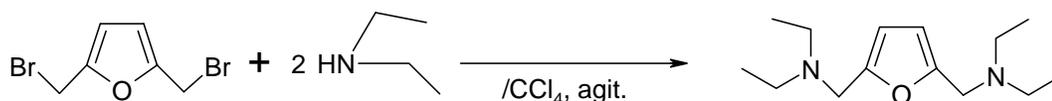
2,5-dimetilfurano (4,20 g; 0,0437mol) es disuelto en 30 ml de tetracloruro de carbono seco, CCl_4 , y trasladado a un balón de dos bocas de 100 ml equipado con un refrigerante vertical con una trampa con cloruro de calcio anhidro, CaCl_2 , y agitación magnética. La solución es enfriada con un baño de agua-hielo. Se adiciona con agitación constante N-bromosuccinimida (NBS; 22,04 g; 1,1238 mol) durante 15-25 min. El sistema se agita enfriando con el baño agua-hielo durante 3h y 20 min aproximadamente. Se filtra la mezcla obteniendo una solución en CCl_4 de color amarillo y un sólido blanquecino. Al tomar contacto con el aire la solución se torna oscura. La fase orgánica es lavada con tres porciones (aprox. 25 ml c/u) de solución acuosa al 25% de hidróxido de sodio (NaOH). Ambas fases se oscurecen al tomar contacto, y entre éstas se forma una interfase espesa y oscura que se adhiere a las paredes del embudo. La fase orgánica separada fue secada con MgSO_4 , oscureciéndose aún más cuando se añade este desecante. Se deja reposar por una noche. La solución filtrada está lista para ser usada en la siguiente etapa de síntesis. No

[†] En el texto se usará el término “dibromuro”, para referirse al compuesto 2,5-dibromometilfurano.

es posible determinar un rendimiento en esta etapa ya que siempre se mantuvo el producto en solución.

Se hacen, además, pruebas en condiciones modificadas de esta reacción. Las principales modificaciones son: uso de volúmenes de CCl_4 entre 70 y 130 ml, y relaciones molares de 2,5-dimetilfurano/NBS de aproximadamente 1/2,3. La fase orgánica obtenida en estas condiciones fue utilizada en la síntesis posterior con dimetilamina (g) y trimetilamina (g).

2.3.2. Síntesis de 2,5-bis-(dietilaminometil)furano



Una solución de dibromuro, preparada como fue descrito, se coloca en un balón de tres bocas, provisto de un baño agua-hielo, agitación magnética, refrigerante vertical con trampa de CaCl_2 anhidro y embudo de adición. El embudo contiene una solución de dietilamina en 20 ml CCl_4 , de tal manera que la relación molar entre el reactivo inicial 2,5-dimetilfurano/amina sea de 1/ 3 (considerando las cantidades descritas en la síntesis del dibromuro). Bajo agitación constante, se adiciona gota a gota la solución de dietilamina durante aprox. 20 minutos. El baño se remueve 10 minutos después del término de la adición y la mezcla de reacción de mantiene con agitación y a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez detenida la agitación, la mezcla presenta un precipitado y se deja reposar durante toda una noche. Después de filtrar se obtiene una solución de color café oscuro y un precipitado higroscópico. Se elimina el solvente en evaporador rotatorio sin sobrepasar los 30-40°C. El líquido remanente es destilado en un equipo de destilación de paso corto, provisto de una corta columna de vigreux, para obtener 1,352 g de un líquido translúcido y levemente amarillo, 2,5-bis-(dietilaminometil)furano (**BDEAMF** p eb. 100-110°C/13 mm, rendimiento 13,6%). $^1\text{H-RMN}^\dagger/\text{CDCl}_3$: 1,08 (t, 12H, $-\text{CH}_3$), 2,52 (c, 8H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3,66 (s, 4H, $-\text{CH}_2-$), 6,09 (s, 2H, aromático) (v. 1 en anexo 1)

[†] La unidad de los corrimientos químicos de los espectros de resonancia magnética nuclear de protones es ppm.

2.3.3. Síntesis de 2,5-bis-(dimetilaminometil)-furano.

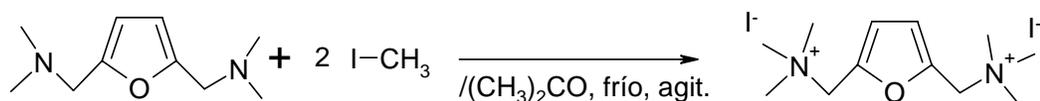


La solución preparada de 2,5-dibromometilfurano –sección 2.3.1- se ubica en un balón de tres bocas de 100 ml provisto de agitación magnética, refrigerante vertical con una trampa con CaCl_2 anhidro, tubo de entrada de gases y baño hielo-sal. Por otro lado, en un balón de tres bocas de 500 ml provisto de un embudo de adición a presión constante, agitador magnético y tubo de salida de gases; se agrega clorhidrato de dimetilamina (29,51 g; 0,357 mol). El embudo de adición recibe aprox. 60 ml de solución acuosa de NaOH (14 g; 0,35 mol). Ambos balones están conectados por un sistema de trampas con NaOH sólido para secar. Una vez que todo está preparado, comienza la adición lenta de solución de NaOH sobre el balón que contiene clorhidrato de dimetilamina, observando, después de unos segundos, burbujeo en el otro balón. Se continúa hasta que no se observe más burbujeo, si esto sucede, se sollama suavemente el balón que contiene dimetilamina acuosa. El proceso dura aprox. 2 horas desde el término de la adición de NaOH. Al finalizar, el balón de reacción contiene un precipitado, manteniendo un color café claro, que después de una noche de reposo se oscurece levemente. Al filtrar se observa que el precipitado tiene propiedades higroscópicas. A la fase líquida filtrada, de color café oscuro, se le elimina el solvente (CCl_4) en evaporador rotatorio. El líquido remanente es trasladado a un balón de 5 ml y destilado al vacío en un microdestilador, obteniéndose a 96-103°C/30 mm, 1,12 g (14,6% rendimiento) de un líquido transparente, levemente amarillo y soluble en cloroformo (CHCl_3), 2,5-bis-(dimetilaminometil)-furano, **BDMAMF**. En otro ensayo a partir de 4,31 g y 4,53 g de 2,5-dimetilfurano se obtienen 1,07g y 0,31 g de BDMAMF (13,09% y 3,61% rendimiento respectivamente). $^1\text{H-RMN/DMSO } d_6$: 2,25 (s, 12H, $-\text{CH}_3$), 3,44 (s, 4H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 6,13 (s, 2H, aromático) (v. 2.1 en anexo 1).

La reacciones de prueba modificadas para la obtención del “dibromuro” a partir de 4,53 g (0,0471 mol) de 2,5-dimetilfurano dieron como producto 1,56 g de un líquido transparente, 2-dimetilaminometil-5-metilfurano (**DMAMMF**, 23,79% rendimiento, p. eb. 66-68°C/30 mm). $^1\text{H-RMN/CDCl}_3$: 2,25 (s, 6H, $-\text{CH}_3$), 2,28 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 3,38 (c, 2H, Ar- CH_2-NR_2), 5,87 (d, 1H, aromático), 6,05 (d, 1H, aromático) (v. 2.2 en anexo 1).

En otra experiencia sobre el “dibromuro” obtenido por reacción modificada, se burbujeó trimetilamina gaseosa. Como producto, a partir de 0,0623 mol de 2,5-dimetilfurano, se obtuvo 5,60 g de un sólido color café, bromuro de 2-trimetilamonioetil-5-metilfurano (**MFMA**, 38,39% rendimiento crudo, pf. desc. 170°C). $^1\text{H-RMN/D}_2\text{O}$: 2,15 (s, 3H, -CH₃), 2,93 (s, 9H, -CH₃), 4,32 (c, 2H, Ar-CH₂-NR₃), 6,02 (d, 1H, aromático), 6,54 (d, 1H, aromático) (v. 2.3 en anexo 1)

2.3.4. Método general para la síntesis de ioduros de amonio cuaternario. Síntesis de diioduro de 2,5-bis-(trimetilamonioetil)furano.



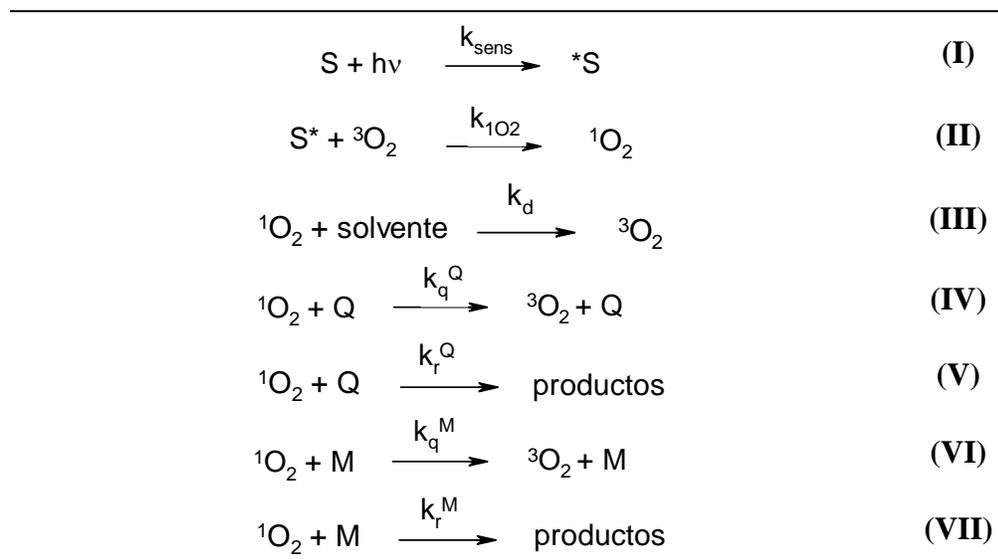
1,06 g de 2,5-bis-(dimetilaminometil)-furano –sección 2.3.3.- (p.eb. 96-103°C/30 mm; 0,0058 mol) se agregan a un balón de dos bocas de 50 ml, provisto de agitación magnética, baño de agua-hielo, embudo de adición y refrigerante vertical. El embudo contiene una solución de ioduro de metilo (CH₃I; 15 g; 0,1057 mol) en acetona (10 ml). Con agitación constante, se adiciona gota a gota la solución de CH₃I durante aprox. 20 minutos, tiempo después del cual se retira el baño agua-hielo. Se nota casi inmediatamente la formación de un sólido blanquecino, que precipita. Se mantiene la agitación por aproximadamente dos horas, luego se filtra y se lava primero con pequeñas porciones de acetona fría y luego con éter etílico frío. Se obtienen 2,05 g de producto, diioduro de 2,5-bis-(trimetilamonioetil)-furano (**BTAMF**, p.f. desc. 200-205°C, 75,63% rendimiento), recristalizado repetidas veces en EtOH, tiene color blanco (p.f. desc. 202-205°C). $^1\text{H-RMN/D}_2\text{O}$: 3,05 (s, 18H, R-N(CH₃)₃), 4,53 (s, 4H, Ar-CH₂-), 6,86 (s, 2H, aromático) (v. 3.1 en anexo 1). Microanálisis elemental (C: 30,32%, H: 5,29%, N: 6,08%; calculado: C: 30,92%, H: 5,19%, N: 6,01%)

Igual procedimiento para 1,259 g (0,0053 mol) de 2,5-bis-(dietilaminometil)furano –sección 2.3.2.- dio como producto 1,681 g (60,94% rendimiento) de sólido blanco (p.f. desc. 180-186 °C), diioduro de 2,5-bis-(dietilmetilamonioetil)-furano, **BDEMAMF**. $^1\text{H-RMN/D}_2\text{O}$: 1,33 (t, 12H, -CH₂CH₃), 2,93 (s, 6H, Ar-CH₃) 3,29 (c, 8H, -CH₂-CH₃), 4,52 (s, 4H, Ar-CH₂-NRR'₂), 6,87 (s, 2H, aromático) (v. 3.2 en anexo 1)

Si se utiliza el procedimiento general para 4,05 g (0,0291mol) de líquido obtenido en 2.3.3 (p. eb. 66-68°C/30mm), 2-dimetilaminometil-5-metilfurano, se obtiene un sólido blanco, ioduro de 2-metil-5-trimetilamoniometilfurano (**MFMAI**, p.f. desc. 157-160 °C, 3,15 g, 38,51% rendimiento). ¹H-RMN/D₂O: 2,18 (s, 3H, -CH₃), 2,96 (s, 9H, R-N⁺(CH₃)₃), 4,36 (s, 2H, Ar-CH₂-NR₃), 6,05 (d, 1H, aromático), 6,57 (d, 1H, aromático) (v. 3.3 en anexo 1)

2.4. Estudio Cinético: Determinación de las constantes de velocidad de reacción con O₂(¹Δ_g).

En el siguiente esquema se muestran los procesos mas importantes que ocurren en la reacción fotosensibilizada de un sustrato Q con O₂(¹Δ_g) y en presencia además de un segundo desactivante, M.



Esquema 1. Procesos de generación y desactivación de O₂(¹Δ_g).

En este esquema, el proceso I corresponde a la excitación del sensibilizador, el cual puede conducir a los estados singulete o triplete excitado, la constante de velocidad asociada a este proceso se denomina k_{sens} . El proceso II da cuenta de la transferencia de energía desde el

sensibilizador excitado al oxígeno molecular en su estado basal. La desactivación del $O_2(^1\Delta_g)$ por el solvente se muestra en el proceso III, cuya constante de velocidad es k_d , el valor del inverso de esta constante corresponde al tiempo de vida del $O_2(^1\Delta_g)$ en el solvente, τ . Los procesos IV y VI corresponden a la desactivación física del $O_2(^1\Delta_g)$ por los sustratos Q y M respectivamente, la constante de velocidad para este tipo de reacción es k_q^M y k_q^Q . Finalmente, los procesos V y VII corresponden a la reacción química entre el oxígeno molecular singulete y los sustratos Q y M, la constante de velocidad reactiva se simboliza como k_r^M y k_r^Q .

2.4.1. Método estacionario de las velocidades competitivas

El método de las velocidades competitivas permite obtener la constante de velocidad de reacción total entre el $O_2(^1\Delta_g)$ y un sustrato dado. El valor de esta constante se obtiene observando la variación de la concentración estacionaria del $O_2(^1\Delta_g)$ en la reacción con un compuesto de reactividad conocida, que cumple con el requisito de reaccionar con $O_2(^1\Delta_g)$ solamente por la vía de la reacción química, en función de la concentración del sustrato dado.

El 9,10-dimetilantraceno (DMA) es un compuesto que reacciona eficientemente con el $O_2(^1\Delta_g)$ y lo hace principalmente por el camino de reacción química mediante una cicloadición parcialmente concertada del oxígeno excitado a las posiciones 9,10 del anillo antraceno dando lugar a la formación de un endoperóxido. El consumo del 9,10-dimetilantraceno con respecto al tiempo, en condiciones de iluminación estacionaria, sigue una cinética de pseudoprimer orden cuyo tratamiento gráfico permite determinar la constante de velocidad experimental, k_{exp} , que corresponde al producto entre la constante de velocidad específica de reacción, k_r , y la concentración estacionaria del oxígeno molecular singulete, $[^1O_2]$ como se muestra en la ecuaciones (6) y (7).

$$-Ln \frac{[DMA]}{[DMA]_0} = k_{exp} t \quad (6)$$

$$k_{exp} = k_r [^1O_2] \quad (7)$$

Si al sistema descrito se le adiciona concentraciones conocidas de un segundo desactivante de $O_2(^1\Delta_g)$ -Q-, cuya reactividad es desconocida, éste compite con el DMA por el oxígeno excitado, observándose experimentalmente que el valor de k_{exp} , obtenido midiendo el consumo

en el tiempo del DMA, disminuye ya que el $O_2(^1\Delta_g)$ también reacciona con el sustrato Q. El valor de la constante experimental para la segunda situación corresponde a k_{exp}^Q .

La concentración estacionaria de oxígeno molecular singulete en ausencia y en presencia del segundo desactivante, (Q), se puede expresar en términos de las ecuaciones (8) y (9) respectivamente.

$$[{}^1O_2] = \frac{k_{sens}}{k_d + k_{DMA}[DMA]} \quad (8)$$

$$[{}^1O_2]^Q = \frac{k_{sens}}{k_d + k_{DMA}[DMA] + k_r^Q[Q] + k_q^Q[Q]} = \frac{k_{sens}}{k_d + k_{DMA}[DMA] + k_T^Q[Q]} \quad (9)$$

El cociente entre el valor de la constante de velocidad experimental k_{exp} en ausencia y en presencia de Q, es igual a la razón entre las concentraciones estacionarias de $O_2(^1\Delta_g)$ en ausencia y presencia de Q, ecuación (10).

$$\frac{k_{exp}}{k_{exp}^Q} = \frac{k_{DMA}[{}^1O_2]}{k_{DMA}[{}^1O_2]^Q} = \frac{[{}^1O_2]}{[{}^1O_2]^Q} = \frac{k_d + k_{DMA}[DMA] + k_q^Q[Q]}{k_d + k_{DMA}[DMA]} \quad (10)$$

El inverso del tiempo de vida del $O_2(^1\Delta_g)$ ($k_d^{H_2O} = 2,5 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$, $k_d^{CH_2Cl_2} = 0,11 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$), es mayor al producto entre la concentración de DMA, ($[DMA] \approx 10^{-5} \text{ M}$), y la constante de velocidad de reacción entre el DMA y $O_2(^1\Delta_g)$, ($k_r^{DMA} \geq 10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) en la mayoría de los solventes orgánicos, por lo tanto, la ecuación (10) puede aproximarse a la ecuación (11):

$$\frac{[{}^1O_2]}{[{}^1O_2]^Q} = 1 + \frac{k_T^Q[Q]}{k_d} = 1 + k_T^Q \tau^{1O_2} [Q] \quad (11)$$

donde $\tau^{O_2(^1\Delta_g)} = k_d^{-1}$. Por lo tanto el valor de la constante de velocidad de reacción entre el $O_2(^1\Delta_g)$ y el sustrato Q, se obtiene a partir de las pendientes de un gráfico del cociente entre k_{exp} en ausencia de Q y k_{exp}^Q en presencia de Q, en función de la concentración del sustrato Q.

En el desarrollo experimental de este trabajo se utilizó el método de las velocidades competitivas para obtener los valores de las constantes de velocidad de desactivación total entre oxígeno molecular singulete y el compuesto diioduro de 2,5-bis-(trimetilamonioetil)-furano

(BTAMF). El consumo en el tiempo del DMA se midió siguiendo el cambio de la absorbancia de este compuesto a la longitud de onda de 377 nm, en ausencia y presencia de BTAMF a distintas concentraciones. Los solventes utilizados fueron agua deuterada, etanol, acetonitrilo, acetona y 1-propanol. En todos los casos se usó como sensibilizador MB ($A_{665\text{nm}} \approx 1$) y un filtro de corte de 550 nm para la irradiación del sensibilizador.

2.4.2. Método estacionario para la determinación de la constante de velocidad de reacción química.

Para determinar la constante de velocidad de reacción química entre el $O_2(^1\Delta_g)$ y un sustrato de interés se mide el consumo del sustrato, Q , en el tiempo en condiciones de iluminación estacionaria. Los datos siguen una cinética de pseudoprimer orden, y la pendiente de un gráfico del logaritmo natural del cociente entre las concentraciones a tiempo t y la concentración inicial a tiempo cero del sustrato versus el tiempo permite obtener el valor de la constante de velocidad experimental, k_{exp}^Q , ecuaciones (6) y (7). La concentración estacionaria del $O_2(^1\Delta_g)$ se obtiene observando en el tiempo el consumo de un sustrato de reactividad conocida con el oxígeno excitado, en las mismas condiciones de iluminación, solvente, temperatura y concentración del sensibilizador. Algunos de los actínómetros -A- más empleados son; difenilisobenzofurano, 9,10-dimetilantraceno, 9-metilantraceno y 2,5-dimetilfurano. El cociente entre los valores de las constantes experimentales del sustrato Q , k_{exp}^Q , y del actínometro, k_{exp}^A , permite obtener el valor de k_r^Q , conociendo el valor de k_r^A en el solvente utilizado, ecuación (12).

$$\frac{k_{\text{exp}}^Q}{k_{\text{exp}}^A} = \frac{k_r^Q [^1O_2]}{k_r^A [^1O_2]} = \frac{k_r^Q}{k_r^A} \quad (12)$$

En esta memoria se hicieron experimentos conducentes al valor de la constante experimental en etanol y acetonitrilo, utilizando como sensibilizador MB y como actinómetro 9-metilantraceno.

2.4.3. Método Resuelto en el tiempo

La detección en el tiempo de la intensidad de la emisión luminiscente del $O_2(^1\Delta_g)$ permite obtener la curva del decaimiento de esta especie. Esta curva es monoexponencial y la intensidad de la emisión es proporcional a la concentración de $O_2(^1\Delta_g)$ presente, por lo tanto la pendiente de

un gráfico del logaritmo natural de la intensidad luminiscente versus el tiempo corresponderá al inverso del tiempo de vida del $O_2(^1\Delta_g)$ en el medio, que en ausencia de otro desactivante corresponderá a la constante de desactivación de la especie excitada por el solvente puro, ecuación (13).

$$I = I_0 e^{-(t/\tau)}$$

$$\ln \frac{I}{I_0} = -\frac{t}{\tau} = -k_D t \quad (13)$$

Donde I_0 corresponde a la intensidad de emisión en el tiempo cero, I a la intensidad de emisión en el tiempo t y τ al tiempo de vida del $O_2(^1\Delta_g)$ en el medio, k_D es la constante de velocidad de desactivación total de $O_2(^1\Delta_g)$. En la figura 5 se muestra una curva de decaimiento del $O_2(^1\Delta_g)$ en acetonitrilo en ausencia y en presencia de **BTAMF**.

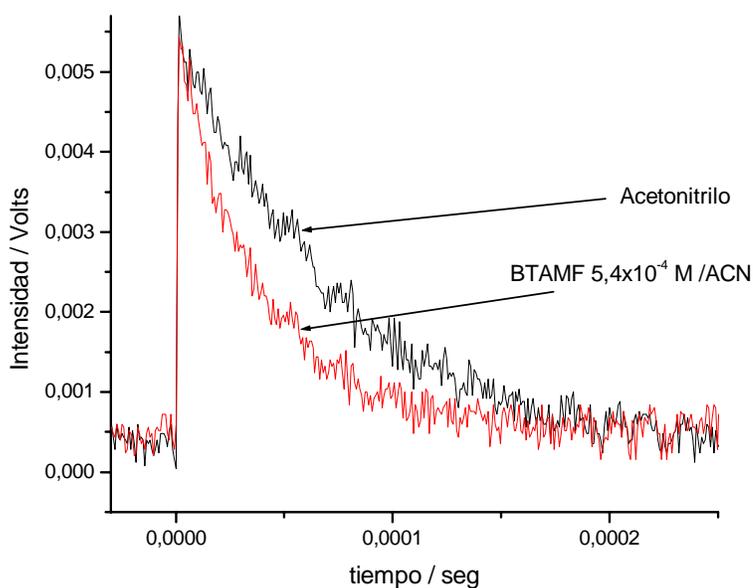


Figura 5. Decaimiento de la señal luminiscente a 1270 nm del oxígeno molecular singulete.

En presencia de un compuesto que desactive química y/o físicamente al $O_2(^1\Delta_g)$, el tiempo de vida se hará menor, y la constante de velocidad de desactivación, k_D ($\tau^{BTAMF} = 1/k_D$), corresponderá a la suma de la constante de velocidad de desactivación por el solvente, k_d , mas el

producto entre la constante de velocidad de desactivación total y la concentración del compuesto, ecuación (14).

$$\frac{1}{\tau} = k_D = k_d + k_T[Q] \quad (14)$$

Según la ecuación (14), la pendiente de un gráfico de k_D versus $[Q]$ permitirá obtener el valor de la constante de velocidad de reacción total entre Q –BTAMF- y $O_2(^1\Delta_g)$. Para ello se miden los tiempos de vida del $O_2(^1\Delta_g)$ en función de diferentes concentraciones del sustrato en estudio.

En este trabajo se determinaron las constantes de velocidad de reacción total para **BTAMF** en soluciones homogéneas de diferentes solventes y en medio microheterogéneo de vesículas de cloruro de dioctadecildimetilamonio¹⁷, obtenidas por el método de inyección. Los sensibilizadores usados fueron Rosa de Bengala (RB), fenalenona (Phen) y pireno (Py).

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

3.1. Síntesis de diioduro 2,5-bis-(trialquilamonioetil)-furano

En el esquema general que se muestra en la introducción –figura 4-, se propone obtener dos grupos dimetilaminometilo en las posiciones 2 y 5 del anillo furano mediante un desplazamiento nucleofílico de un halógeno por dimetilamina. De este modo un aspecto importante, al formular la síntesis del compuesto requerido, fue cómo obtener 2,5-dihalometilfuranos que reaccionen posteriormente con la amina. En la literatura se describen algunos métodos con los cuáles se han obtenido furfuril-halogenuros[†]. Gilmann y Vernon¹⁸ prepararon 2-clorometilfurano mediante dos métodos usando como reactivo primario 2-hidroximetilfurano. En el primero se usa cloruro de tionilo, y en el segundo HCl_(g), obteniendo rendimientos de 10% y 5% respectivamente - calculados sobre la base un éter derivado del halogenuro en medio básico-. Kirner¹⁹, con el mismo método, usó el 2-clorometilfurano como precursor de alfa-furfuril éteres. Previamente Zanetti²⁰ usando el mismo compuesto de partida y trihalogenuros de fósforo, preparó soluciones de ioduro y bromuro de furfurilo en éter etílico, estimando en ellas un 40% de conversión alcohol-halogenuro para el ioduro y 70% para el bromuro. El mismo autor²¹, posteriormente, purificó y caracterizó el 2-bromometilfurano, describiéndolo con una descomposición violenta e incluso explosiva. Kirner¹⁹ señaló que las estabildades relativas de los halogenuros de furfurilo eran, de mayor a menor, Cl>Br>I, similares a las de otros halogenuros orgánicos.

Buu-Hoi y Lecocq²² describieron la síntesis de bromuro de furfurilo mediante la reacción de Wohl-Ziegler²³. Para ello consideraron al 2-metilfurano y al 2,5-dimetilfurano como sistemas alílicos $\mathbf{R1=CH(R2)CH_3}$, donde $\mathbf{R1=CH(R2)}$ es parte del anillo furano (figura 6). Los autores dan cuenta de la formación del bromuro de furfurilo y 2-bromometil-5-metilfurano, siendo este último relativamente más inestable, sufriendo incluso una violenta descomposición. Las relaciones estequiométricas en la reacción son aproximadamente equimolares, manteniendo un leve exceso de ambos derivados de furano de partida.

[†] Se usará la denominación furfurilo para aquellos radicales donde el grupo metilénico está en posición alfa al oxígeno del heterociclo furano.

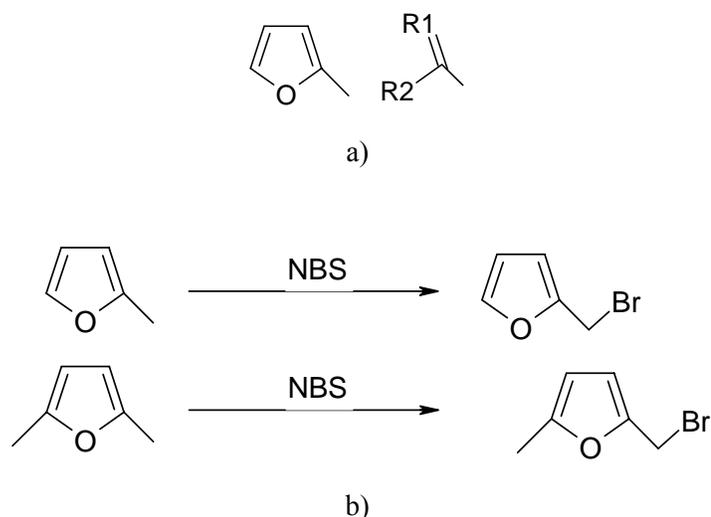


Figura 6. a) Comparación del sistema alílico con el extremo del 2-metilfurano. b) Esquema de la reacción de Wohl-Ziegler para 2-metilfurano y 2,5-dimetilfurano y productos obtenidos por Buu-Hoy y Lecocq. Ambos productos son descritos como inestables e incluso explosivos. No se informan rendimientos para esta reacción.

Clarke y Meth-Cohn²⁴ indican los principales productos de la bromación alílica con Br_2 de 2,5-dimetilfurano y 2,5-dimetiltiofeno, catalizada con luz y azo-bis-isobutironitrilo (AIBN) como iniciador. Para el caso del derivado de furano, al aumentar la relación molar (furano/ Br_2) de 0,6 a 1,8 se observa que la bromación ocurre en ambos grupos metilos en igual proporción que lo hace en uno de ellos. Si la relación entre furano/ Br_2 es menor a 1 sólo se observa bromación en uno de los metilos. Dihalometilfuranos han sido sintetizados por reacción de 2,5-furandimetanol con cloruro de tosilo o por reacción de NBS sobre 2,5-dimetilfurano²⁵.

Otro método, más antiguo, para la obtención de bromuros de furfurilo^{18, 19} corresponde a la reacción de una amina terciaria con bromuro de cianógeno²⁶ (BrCN). Con alfa-furfuriletimetilamina y BrCN en éter, se obtiene una solución de bromuro de furfurilo, estimando la conversión de la amina en un 80%. Al igual que en los casos anteriores, esta solución es inestable en el tiempo.

Los métodos desarrollados a mediados de la década de 1920, para la síntesis de halogenuros de furfurilo, permitieron la obtención más directa de aminas con sustituyentes furfurilos. Antes

de ello, los métodos estaban limitados a la reducción de nitrilos, azidas u oximas con sustituyentes furfurilos²⁷. La síntesis de furfurilalquilaminas mediante reacción de bromuro de furfurilo con aminas primarias o secundarias se describe en la literatura²⁸. Otro método de síntesis de furfurilaminas fue el adaptado por Weilmuenster y Jordan²⁹, quienes prepararon furfurilaminas mediante la reacción de Leuckart³⁰, que consiste básicamente en la formación de dialquilformamida y su reacción con un carbonilo, en este caso furfural (alfa-carbonilfurano), para dar como productos dialquilmurfurilamina y CO₂, figura 7.

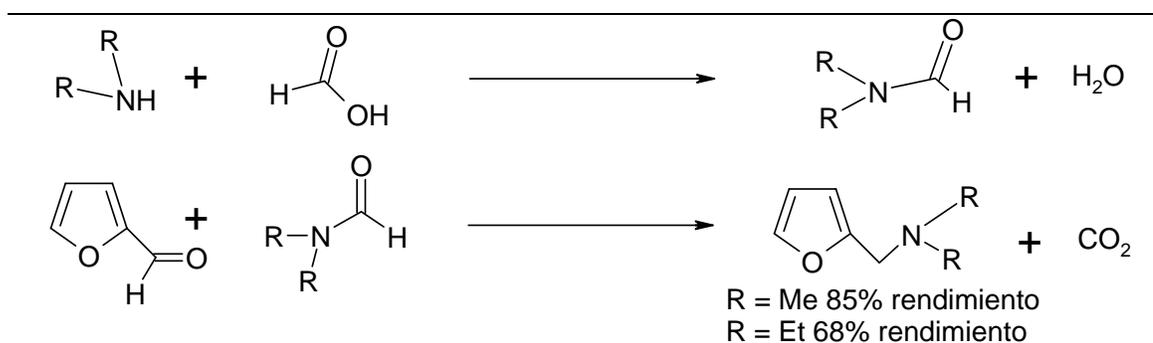


Figura 7. Reacción de Leuckart aplicada a la síntesis de furfurilaminas por Weilmuenster y Jordan [ref. 29]. Los mismos autores obtuvieron sales de amonio cuaternarias a partir de las furfurilaminas sintetizadas y un halogenuro de alquilo primario.

Reacciones de sustitución del hidrógeno alfa de 2-metilfurano³¹ fueron llevadas a cabo por Holdren y Hixon³², quienes mediante la reacción de Mannich³³ sintetizaron (2-metilfurfuril)-alquil y dialquil aminas con rendimientos entre 25% y 74%. Holdren concluyó además³⁴ que la reacción de Mannich ocurre con 2-hidroximetilfurano y con un rendimiento de 12% -figura 8-, pero no con anillos que tengan grupos negativos unidos al anillo en posición 2, como ácido furoico o furoato de etilo.

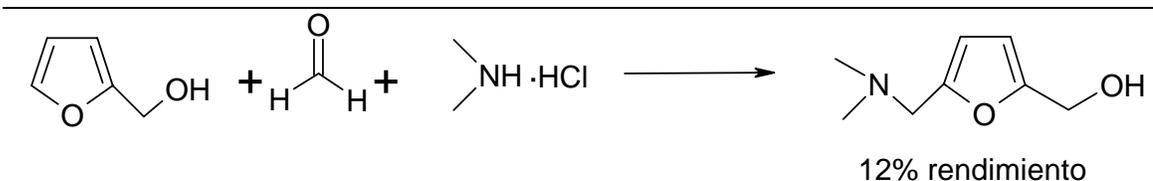


Figura 8. Reacción de Mannich aplicada a la síntesis de furfurilaminas por Holdren [ref. 34]. El autor señala que hubo polimerización del alcohol debido a la presencia de ácidos.

Estos nuevos métodos de síntesis permiten la obtención de compuestos aminometilalquilados en las posiciones 2 y 5 del anillo furano. Eliel y Peckham³⁵ usaron el método de Leuckart descrito por Weilmuenster²⁹ para obtener la furfurildimetilamina. En una posterior reacción de Mannich modificada, se hizo reaccionar el acetato de dimetilamina en formaldehído con furfurildimetilamina. Los resultados muestran la obtención de 2,5-bis-(dimetilaminometil)-furano (p. eb. 140-146°C, p. eb. 107-109°/10mm) en una bajísima cantidad (3,8% recuperado, figura 9). Los autores también dan cuenta de la síntesis de 2-dimetilaminometil-5-metilfurano (p. eb. 161-164°C) y el ioduro de 2-trimetilamoniometil-5-metilfurano (p. f. desc. 161-2°C).

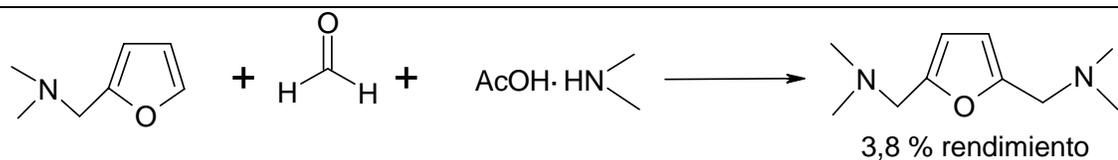


Figura 9. Esquema de síntesis para la obtención de 2,5-bis-(dimetilaminometil)-furano mediante el método de Mannich propuesto por Eliel y Peckham [ref. 35]. La furfurildimetilamina se obtiene mediante el método de Leuckart propuesto por Weilmuenster y Jordan [ref. 29].

Gill e Ing³⁶ aplicaron la reacción de Mannich a furfurilalcohol, obteniendo 2-dialquilaminometil-2-hidroximetilfurano* y su sal de amonio cuaternaria, al reaccionar con **CH₃I**. La conversión del alcohol con cloruro de tionilo¹⁸ y su posterior tratamiento con dialquilamina da lugar a 2-dialquilaminometil-5-dialquilmetilamoniometilfurano –figura 10-. Los autores repitieron la reacción de Mannich con 2-dimetilaminometilfurano y obtuvieron el compuesto 2,5-bis-(dimetilaminometil)-furano con un 28,8% de rendimiento, señalando que este aumento se debe al uso de condiciones más drásticas que las normales para la reacción de Mannich. Asimismo, describen el bromuro de 2,5-bis-(trimetilamoniometil)-furano, **BTAMFB** (p. f. desc. 238°C). Otros autores usaron el compuesto dihalogenado para obtener las diaminas²⁵ y sus metilhalogenuros³⁷.

* J. Price posteriormente patenta un método general similar para la obtención de este tipo de compuestos, US pat 4,128,658 (1978)

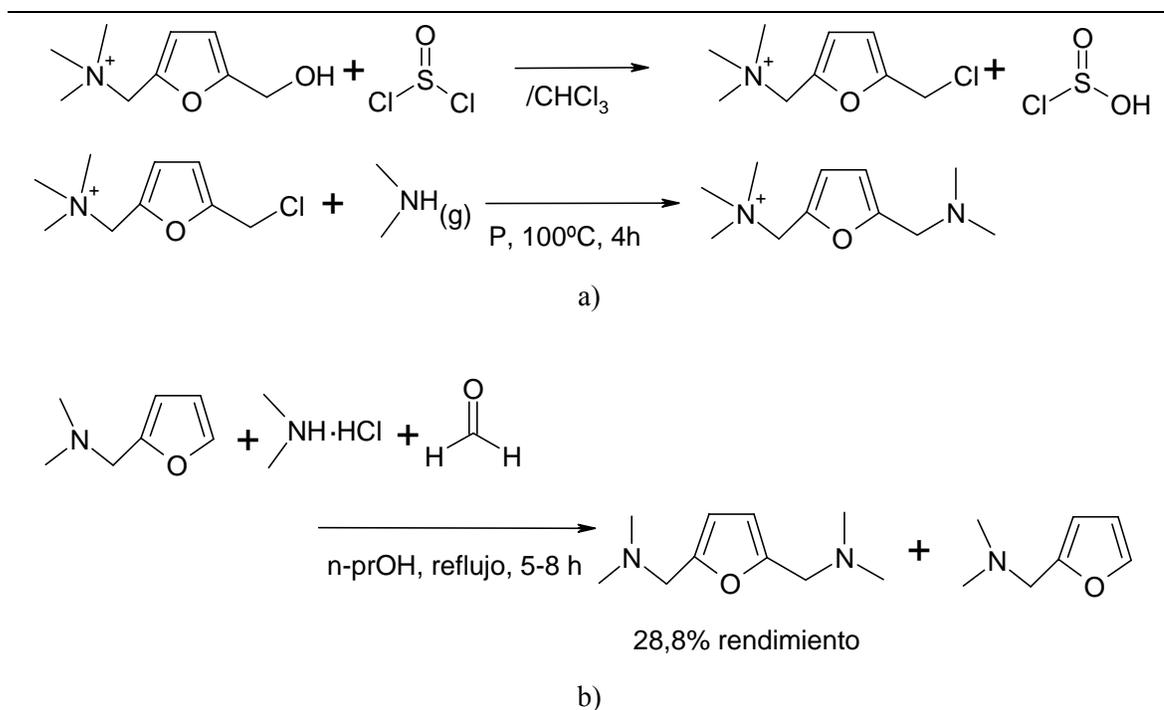


Figura 10. Esquemas de síntesis de furfurilaminas de Gill e Ing [ref. 36]. a) El grupo hidroxilo es reemplazado por un halógeno en una molécula que proviene de la reacción de Mannich sobre 2-dimetilaminometil-5-hidroximetilfuran con posterior reacción con ioduro de metilo. El desplazamiento posterior del halógeno por dimetilamina se hace en condiciones de alta presión y temperatura. b) Reacción de Mannich –en condiciones más drásticas– aplicada a dimetilfurfurilamina donde se obtiene como producto 2,5-bis-(dimetilaminometil)-furan.

Para la síntesis descrita en esta tesis, la reacción de Wohl-Ziegler aplicada a 2,5-dimetilfuran produce el dibromuro, como se comprueba por el resultado final de la síntesis. El producto dibromado no fue observado por Buu-Hoy y Lecocq²², puesto que las relaciones entre 2,5-dimetilfuran y NBS que estos autores usaron en la reacción fueron casi equimolares. El esquema mecanístico de la bromación alílica ha sido estudiado³⁸. De acuerdo con ello, el mecanismo que parece ser el más aceptado corresponde a una cadena de radicales libres que comenzaría con la ruptura homolítica del enlace N-Br de NBS. Esta ruptura bien puede ser inducida por peróxidos o moléculas iniciadores (generadoras de radicales libres). Es aceptado también que la ruptura puede ocurrir vía una reacción fotoquímica, inducida incluso por luz día. La figura 11 muestra el esquema propuesto para el mecanismo de la reacción de NBS con el 2,5-

dimetilfurano. Como en todas las reacciones de radicales libres, es necesaria una etapa de iniciación (**1**). Dauben y McCoy^{38-b)} señalan la posibilidad de inclusión de Br₂ en el sistema por descomposición de NBS, así como también la posibilidad de que el sistema alílico (furano) presente reacciones laterales previas que lleven a la formación de peróxidos por reacción con oxígeno molecular ambiental. Todas estas posibilidades darían justificación al no uso de condiciones que incluyan generadores de radicales libres. Sin embargo, la posibilidad de formar peróxidos estables es relativamente baja para el caso del sistema heterocíclico del 2,5-dimetilfurano, lo que será discutido posteriormente. Por ello, es posible que la reacción de halogenación alílica contemple como primer paso la ruptura homolítica fotoinducida del NBS – etapa **1**-, ya que no se incluyeron en el sistema generadores de radicales libres. Los mismos autores indican que incluso con luz natural dispersada es posible la iniciación. En el mecanismo, la etapa determinante de la velocidad sería la abstracción del hidrógeno en posición alílica – etapas **2**. y **4**-. El agente que se encargaría de abstraer el hidrógeno alílico sería el radical succinimidilo, quedando un radical alílico y succinimida. Una segunda molécula de NBS sería la que entregue un átomo radical Bromo al alil radical y regenere el radical succinimidilo, produciendo la molécula alil bromada –etapa **3**-. Suponiendo el mismo esquema para la abstracción del otro hidrógeno alílico del 2,5-dimetilfurano, es posible formar el dibromuro – etapas **4**. y **5**-. De acuerdo a lo señalado por Zanetti²¹, es esperable que este compuesto presente una alta inestabilidad, por lo cual siempre se mantuvo en solución. Esta misma inestabilidad ha sido señalada por Buu-Hoy y Lecocq²².

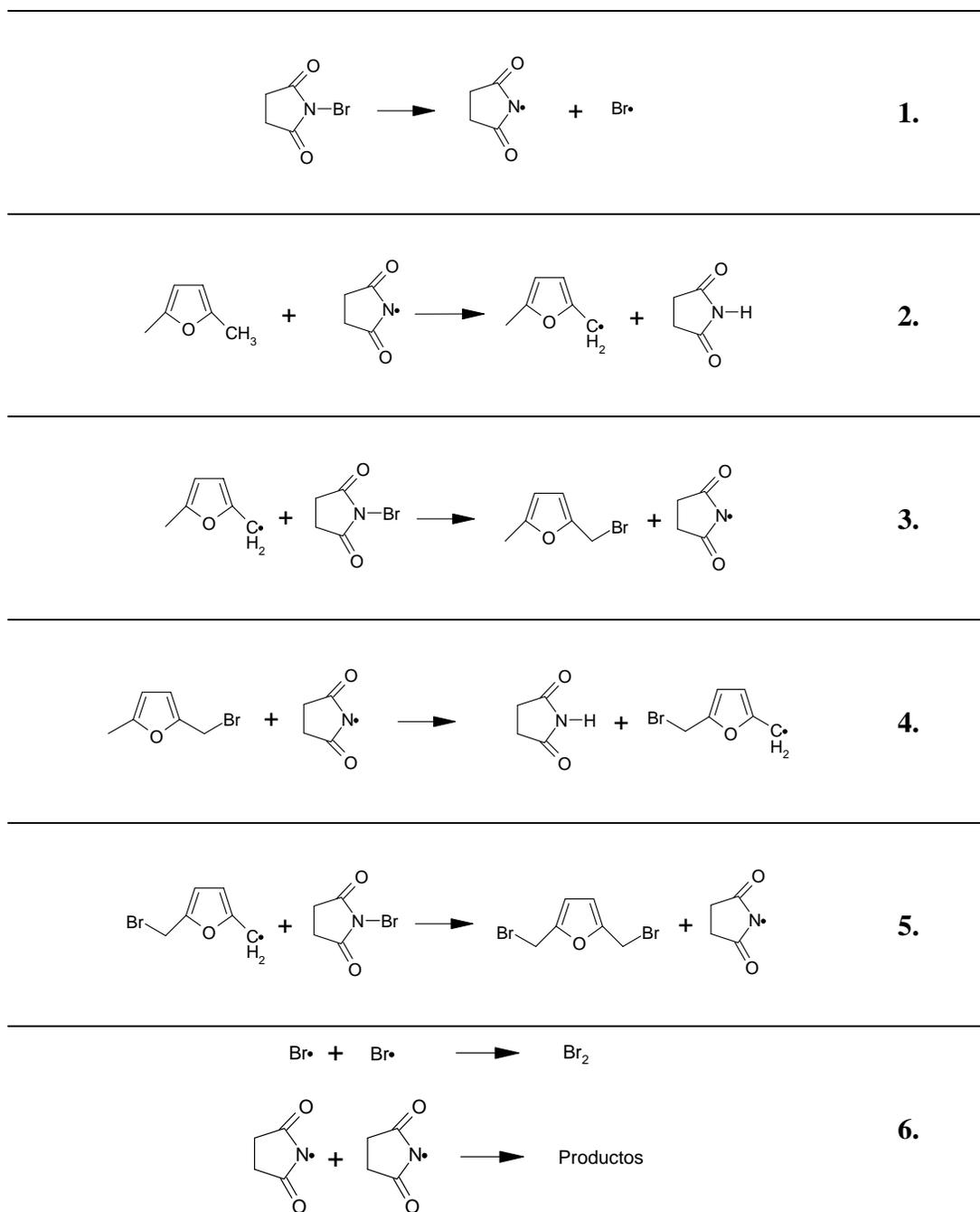


Figura 11. Esquema del mecanismo de bromación alílica de 2,5-dimetilfuran con N-bromosuccinimida. 1. Iniciación. 2. Abstracción de hidrógeno en posición “alílica”. 3. Formación bromuro orgánico 4. y 5. Reacción similar en el otro extremo de la molécula. 6. Término de cadena de radicales.

Lo anterior requiere que la reacción en ambos extremos alílicos de la molécula derivada de furano sea rápida y se evite al máximo la descomposición violenta del compuesto. Según otro estudio^{38 d)}, hidrógenos alílicos en sistemas no sustituidos (primarios) tendrían menor reactividad que sistemas sustituidos (secundarios o terciarios) frente a la bromación alílica con NBS, lo cual estaría relacionado con la energía del enlace C-H y la estabilización de las estructuras polares del estado de transición. Si aceptamos este postulado, la abstracción de hidrógenos en ambos sistemas alílicos extremos del 2,5-dimetilfurano se vería menos favorecida en relación a sistemas con sustituyentes alquílicos en el carbono del sustituyente metilo. Lo anterior no cuenta el efecto posible que tiene la inclusión del halógeno en uno de los extremos respecto a la inclusión en el otro extremo. Clarke y Meth Cohn²⁴ concluyeron a partir de datos empíricos que la adición de bromo al sistema 2,5-dimetilfurano, en presencia de generadores de radicales libres y/o luz, ocurría con un extremo a la vez. Esta situación nos obliga a considerar el efecto del átomo de bromo en uno de los extremos alílicos al momento de determinar si la siguiente reacción de bromación alílica se verá favorecida o desfavorecida. Como cada extremo alílico del anillo furano está unido a un sistema (hetero)cíclico aromático, es posible extrapolar el comportamiento de sistemas similares, o sea, metilos unidos a un sistema aromático. Dado el carácter aromático del anillo furano, podríamos considerar al 2,5-dimetilfurano como un análogo al tolueno. La información disponible que relaciona la reactividad de sistemas metil-aromáticos con la abstracción de hidrógeno por radicales libres muestra la existencia de un efecto del sustituyente en la velocidad de reacción respecto al compuesto no sustituido. Para el tolueno³⁹, se ha estudiado la reactividad de radicales libres en la abstracción del hidrógeno alfa del sistema respecto al cambio del sustituyente en posiciones meta y para del anillo aromático. En la mayor parte de los estudios se han realizado correlaciones de Hammett, cuyos resultados muestran que los sustituyentes electroaceptores son los que disminuyen la reactividad del sistema.

La disminución de la reactividad ha sido asociada al “efecto polar” del sustituyente sobre el estado de transición de la reacción de abstracción de hidrógeno. Este efecto polar parece tener dos interpretaciones: la primera está relacionada con la disminución de la densidad electrónica en el enlace C-H con grupos electroaceptores, lo que aumenta la energía necesaria para romper el enlace, y por ende, lo fortalece. La segunda tiene que ver con la capacidad del sustituyente de “acomodar” las cargas en el estado de transición. La figura 12 muestra el esquema de las

estructuras posibles del estado de transición que podría formarse con el radical succinimidilo y el 2,5-dimetilfurano y 2-bromometil-5-metilfurano.

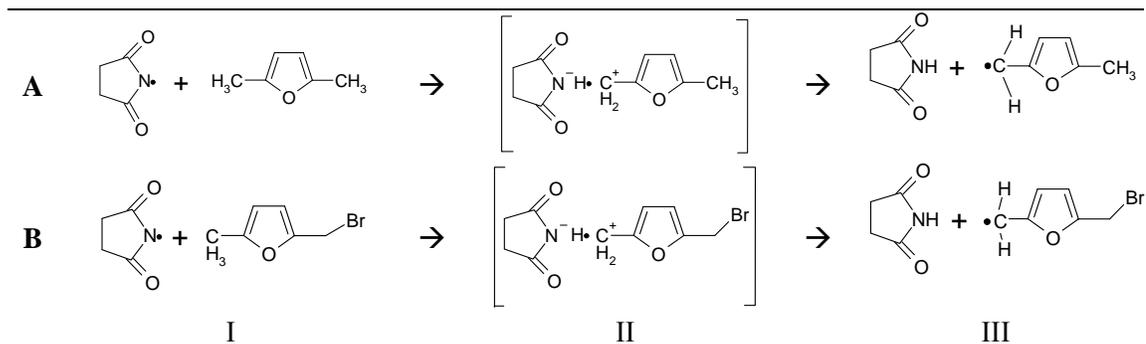


Figura 12. Esquema de complejo activado en la abstracción de hidrógeno sucesiva en los extremos metílicos de A: 2,5-dimetilfurano y B: 2-bromometil.5.metilfurano.

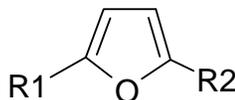
De acuerdo con el esquema de la figura 12 y lo observado en toluenos, un sustituyente cuyo efecto sea electrodonor favorecería la estructura **II** con separación de cargas entre el átomo de carbono que está cargado positivamente y el nitrógeno con carga negativa. Grupos electroaceptores en el anillo furano desestabilizan esta estructura, por lo que la reacción de abstracción de hidrógeno sería menos favorecida. Este comportamiento, para el tolueno, es independiente de las características resonantes o inductivas de los sustituyentes, siempre que se consideren estos factores al relacionarlos en la ecuación de Hammett. En términos cualitativos, los grupos electroaceptores disminuyen la reactividad relativa en toluenos. En los estudios referidos³⁹, se ha observado una disminución relativa de la abstracción de H para tolueno con sustituyentes halógenos en las posiciones meta y para del anillo aromático. El efecto inductivo en la abstracción de hidrógeno desde el carbono alfa del tolueno puede ser de largo alcance⁴⁰. Si aceptamos que las estructuras de la fig. 12 representan el estado de transición para la abstracción de hidrógeno desde el carbono “alílico” del derivado de furano, y que el efecto inductivo del bromo es similar al que se produce en el tolueno, podemos predecir una disminución de la reactividad relativa para **B** respecto de **A** en la fig. 12. Lo anterior implicaría que el éxito en la obtención del dibromuro requiere considerar las variables cinéticas que influyen una vez que uno de los extremos de 2,5-dimetilfurano ha sido bromado. Este factor no fue considerado previamente al trabajo de síntesis. Un estudio cinético con distintos sustituyentes en el carbono

alfa-metilénico de derivados de 2,5-dimetilfurano permitiría fundamentar la analogía supuesta en esta explicación, lo cual escapa a los objetivos de esta tesis.

En el solvente original de la reacción (tetracloruro de carbono), la mezcla de reacción forma un medio heterogéneo, lo cual es señalado como ventajoso^{38 b)}, puesto que entregaría una concentración constante (de saturación) de NBS, y permitiría visualizar el avance de la reacción, ya que la densidad de la succinimida es menor y la de NBS mayor que la del solvente, CCl₄. Los resultados de algunos ensayos realizados con relaciones estequiométricas 2,5-dimetilfurano/NBS de 1/~2,3 presentan claras evidencias de la formación del compuesto monohalogenado, a diferencia de las pruebas donde las relaciones estequiométricas eran 1/~3. Si bien esta relación podría explicar la formación del compuesto monobromado preferentemente al dibromado (menor disponibilidad de NBS), el que se considere una concentración de saturación en el sistema heterogéneo sugiere que estos ensayos “no exitosos” podrían deberse a diferencias de reactividad entre el compuesto inicial y el que ya ha sido halogenado en un extremo, como fue explicado anteriormente. Otro antecedente que podemos señalar es que en ciertas experiencias “no exitosas” se usó un volumen mayor de solvente; lo que puede haber aumentado la cantidad relativa de NBS en solución, pero pudo también dar facilidades a las reacciones paralelas radical-radical, generando productos indeseables y poniendo término a la cadena de radicales libres sin que el encuentro alil radical y NBS ocurriera para dar los productos deseados.

La tabla 2 resume los resultados del trabajo de síntesis. Los compuestos obtenidos se comparan en sus propiedades con datos obtenidos de la literatura. Comparativamente la obtención de **BTAMF/BDEMAMF** y **MFMAI** son experiencias cuya diferencia crítica parece estar relacionada principalmente con la relación estequiométrica de 2,5-dimetilfurano y NBS. Las características inestables de bromuro de furfurilo, extensible al dibromometilfurano, no permiten al método de síntesis un control del rendimiento y eficacia de la etapa inicial, lo que transforma la etapa de bromación en una “etapa ciega”. Esta característica limita el método hasta la etapa de purificación de la amina derivada, posterior a la segunda etapa reactiva, donde recién es posible un diagnóstico del éxito de la reacción. Las reacciones exitosas son las que consideraron al menos la relación 1/2,9 de dimetilfurano/NBS. En aquellas que la relación fue menor al valor indicado, sólo se logró aislar el producto sustituido en un solo extremo del anillo furano.

La etapa final de metilación exhaustiva, a diferencia de la etapa que le precede, es de alto rendimiento y no presenta dificultades para realizarla. En ésta ocurre la reacción de un halogenuro primario y una amina terciaria para dar como producto la sal de amonio cuaternario. Bajo este razonamiento, resulta coherente suponer que la reacción de un halogenuro primario como el dibromuro preparado en la etapa inicial, reaccione directamente con una amina terciaria, como trimetilamina, dando como producto la sal de amonio cuaternario en altos rendimientos. En una prueba -sección 2.3.3.- cuyos productos no fueron purificados, la comparación del espectro de resonancia magnética nuclear con el obtenido para **MFMAI** hace suponer que la reacción fue exitosa considerando que sólo hay monobromación en el 2,5-dimetilfurano. Para todos los efectos, es indispensable considerar la inestabilidad del compuesto dihalogenado, ya que parece ser la principal explicación de los bajos rendimientos de reacción.



	R1	R2	Temperatura ebullición o fusión (desc.)/°C
DMAMMF	CH ₃	CH ₂ N(CH ₃) ₂	peb. 66-68°/30 mm ^a . 161-164° ^{b 35} , 62-63°/13 mm ^{b 41} , 68-70°/25 mm ^{b 32} .
MFMAF	CH ₃	CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃ Br ⁻	pf. (desc.) 170° ^{a, c}
MFMAI	CH ₃	CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃ I ⁻	pf. (desc.) 157° ^a , 161-162° ^{b 35} , 160-162° ^{b 16} .
BDMAMF	CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₂ N(CH ₃) ₂	peb. 96-103°/30 mm ^a ; 140-150°/20mm ^{b 36} ; 107-109°/10 mm ^{b 35} ; 81-2°/4 mm, 59/0.9 mm ^{b 25} , 76°/2 mm ^{b 37} .
BTAMF	CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃ I ⁻	CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃ I ⁻	pf. (desc.) 202-205° ^a , 200-203° ^{b 37}
BTAMFB	CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃ Br ⁻	CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃ Br ⁻	pf. (desc.) 238° ^{d, b 36}
BDEAMF	CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	peb. 100-110°/13 mm ^a ; 124-126°/7mm ^{b 37}
BDEMAMF	CH ₂ N ⁺ (CH ₂ CH ₃) ₂ CH ₃ I ⁻	CH ₂ N ⁺ (CH ₂ CH ₃) ₂ CH ₃ I ⁻	pf. (desc.) 180-186° ^a , 184-186° ^{b 37}

Tabla 2. Compuestos obtenidos y propiedades comparadas con datos de literatura. ^a datos obtenidos en el trabajo de esta tesis. ^b Datos de referencias indicadas. ^c Producto no purificado, los datos fueron obtenidos sobre el crudo obtenido. ^d Producto no obtenido en este trabajo de tesis.

En resumen, la obtención del compuesto requerido para este estudio tiene bajos rendimientos, como ya ha sido señalado en la literatura. Las características inestables y la descomposición violenta del compuesto halogenado es un factor que parece ser clave en los bajos rendimientos observados.

3.2. Estudio Cinético de la reacción entre oxígeno molecular singlete y BTAMF

3.2.1. Resultados

3.2.1.1. Constantes de velocidad de reacción total. Método estacionario de las velocidades competitivas.

El método estacionario de las velocidades competitivas fue utilizado en esta memoria para evaluar la constante de velocidad de reacción total entre $O_2(^1\Delta_g)$ y **BTAMF**. Uno de los factores a considerar al utilizar este método es la solubilidad de ambos sustratos, la molécula cuya reactividad con $O_2(^1\Delta_g)$ es conocida, DMA, tiene una solubilidad adecuada en la mayoría de los solventes -excepto en agua- y el sustrato en estudio, **BTAMF**, presenta una solubilidad limitada debido a que es una sal doble de amonio.

El tratamiento cinético de pseudoprimer orden, ecuación (5), para el consumo de DMA en ausencia y en presencia de **BTAMF** en etanol, se puede observar en la figura 13, donde se muestra el gráfico del $\ln ([DMA]_0/[DMA])$ versus tiempo de fotólisis. Las curvas de primer orden muestran un comportamiento lineal y una disminución en el valor de la pendiente a medida que aumenta la concentración del derivado de furano.

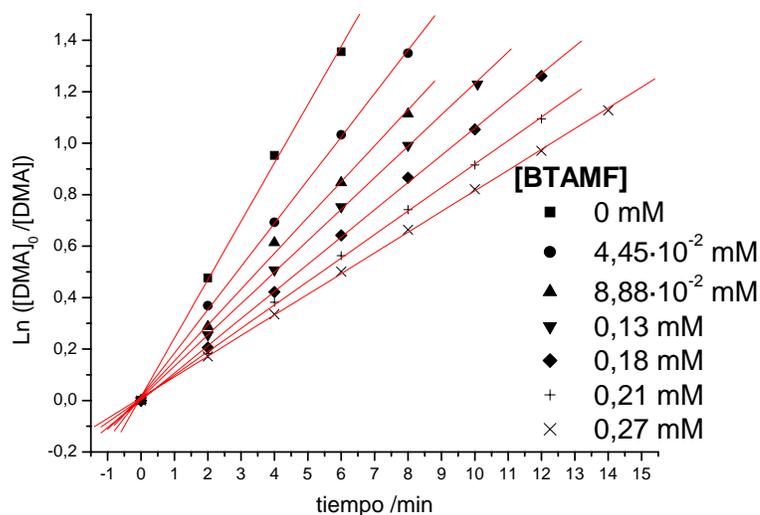


Figura 13. Tratamiento de pseudoprimer orden para la reacción entre $O_2(^1\Delta_g)$ y 9,10-dimetilantraceno (DMA) en ausencia y presencia de diferentes concentraciones de BTAMF, utilizando etanol como solvente y como sensibilizador Azul de metileno a 20°C.

Los valores de las pendientes de las curvas de la figura 13 permiten obtener el valor de k_T , ecuación (8) y (9). En la figura 14 se muestra un gráfico de $k_{\text{exp}}/k_{\text{exp}}^{\text{BTAMF}}$ versus la concentración del derivado de furano, la curva resultante muestra una respuesta lineal.

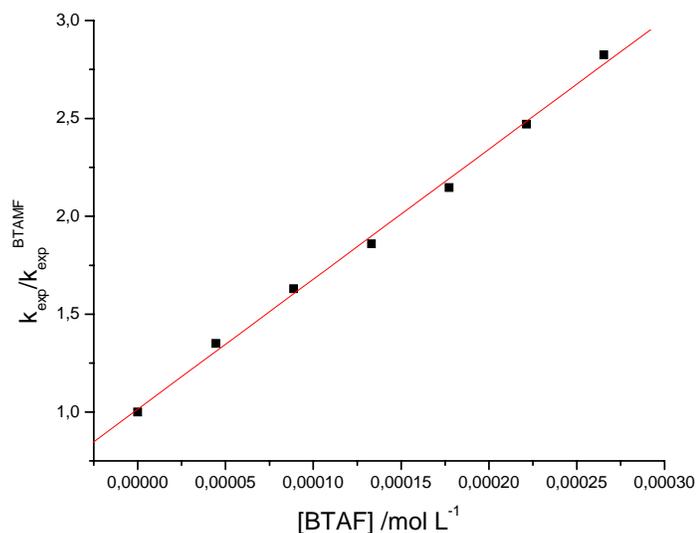


Figura 14. Tratamiento Gráfico del cociente entre las constantes experimentales de la reacción entre $\text{O}_2(^1\Delta_g)$ y DMA, en ausencia y en presencia de BTAMF versus la concentración de BTAMF, en etanol como solvente y azul de metileno como sensibilizador.

En las figuras 15, 16 y 17 se muestran los resultados del tratamiento cinético obtenido para la reacción entre $\text{O}_2(^1\Delta_g)$ y **BTAMF** en los solventes: 1-propanol, acetonitrilo y acetona respectivamente.

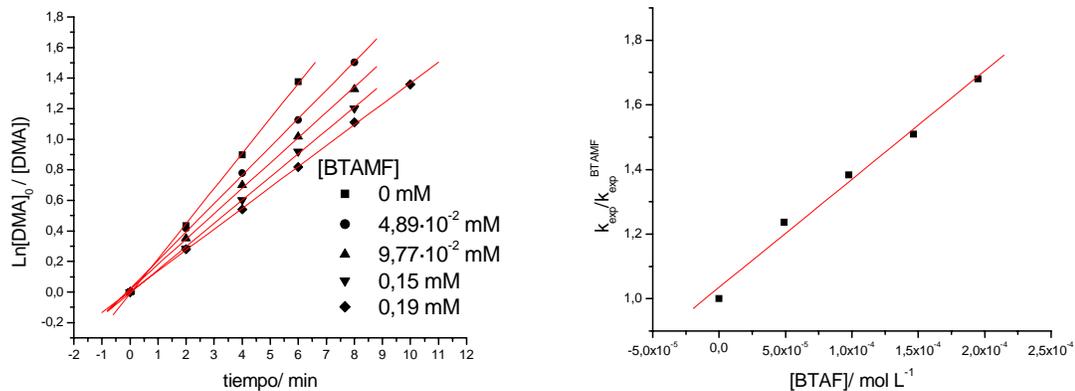


Figura 15. Tratamiento cinético para la obtención de la constante de velocidad total de la reacción entre $O_2(^1\Delta_g)$ y BTAMF en 1-propanol como solvente y azul de metileno como sensibilizador.

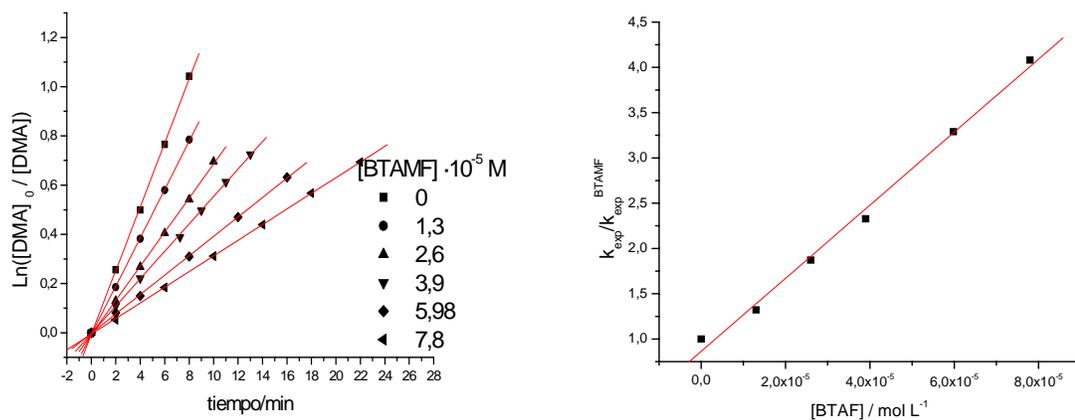


Figura 16. Tratamiento cinético para la obtención de la constante de velocidad total de la reacción entre $O_2(^1\Delta_g)$ y BTAMF en acetonitrilo como solvente y azul de metileno como sensibilizador.

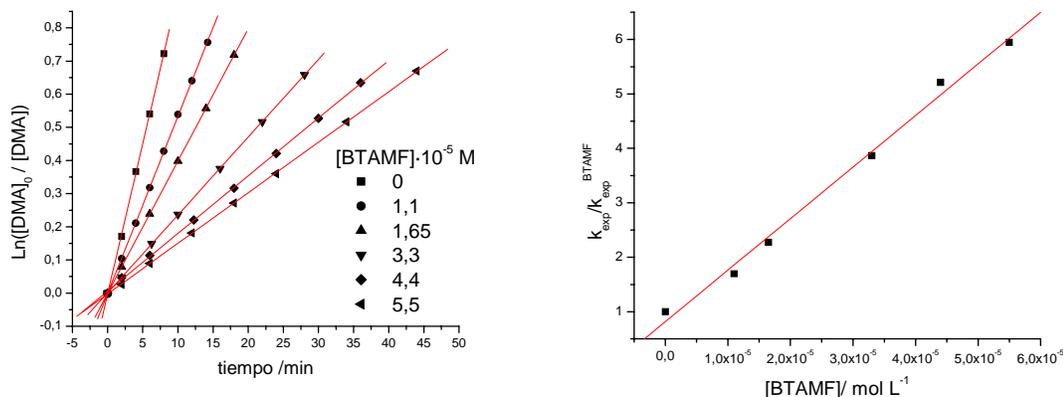


Figura 17. Tratamiento cinético para la obtención de la constante de velocidad total de la reacción entre $O_2(^1\Delta_g)$ y BTAMF en acetona como solvente y azul de metileno como sensibilizador.

En los gráficos de las figuras 13 a 17 se puede observar que la respuesta es lineal, lo que indica que en este sistema no se producen interacciones que alteren la concentración estacionaria de $O_2(^1\Delta_g)$. Estas interacciones pueden involucrar la desactivación del sensibilizador excitado por el BTAMF o por algún producto que se genere en el tiempo de reacción.

A partir del valor del tiempo de vida del $O_2(^1\Delta_g)$ en el solvente y la pendiente de la curva en cada gráfico del cociente k_{exp}/k_{exp}^{BTAMF} versus la concentración de BTAMF, se obtienen los valores de las constantes de velocidad de reacción total entre el $O_2(^1\Delta_g)$ y BTAMF en los distintos solventes. Los valores obtenidos se muestran en la tabla 3.

Solvente	$k_q / 10^8 M^{-1} s^{-1}$	n
Etanol	$4,13 \pm 0,37$	3
1-propanol	$3,64 \pm 0,27$	5
Acetonitrilo	$2,74 \pm 0,14$	4
Acetona	$17,25 \pm 1,25$	2

Tabla 3. Valores de las constantes de reacción total entre el $O_2(^1\Delta_g)$ y BTAMF obtenidas mediante método de velocidades competitivas en distintos solventes.

3.2.1.2. Constante de velocidad de reacción química de BTAMF con $O_2(^1\Delta_g)$.

El valor de la constante de velocidad de reacción química para la reacción entre el sustrato y $O_2(^1\Delta_g)$, ecuación (6), se obtuvo midiendo la absorbancia de **BTAMF** en presencia del sensibilizador en el medio de reacción. En la figura 18 se muestran los gráficos de los espectros de absorción de **BTAMF** en etanol y acetonitrilo. En acetonitrilo el **BTAMF** presenta dos picos de absorción en la zona UV, a 210 nm y a 247 nm, en etanol sólo se observa un pico de absorción a 221 nm. En el gráfico (a) de la figura 18 se incluye además el espectro de absorción del sensibilizador azul de metileno.

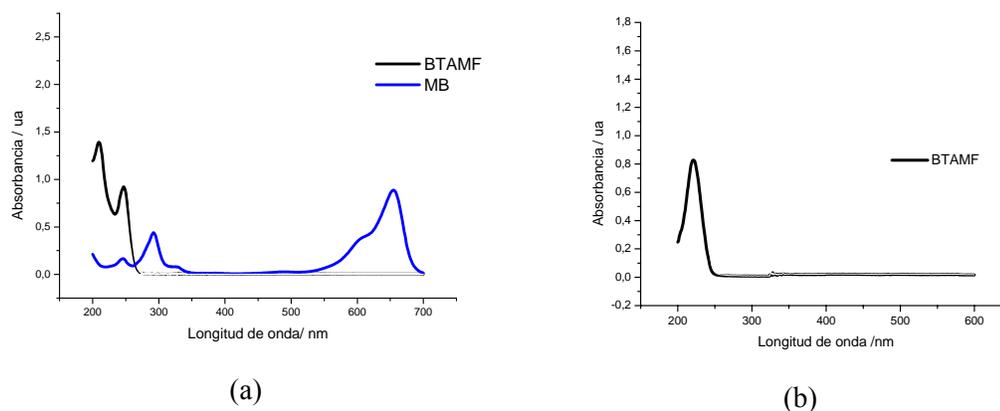


Figura 18. Espectros de absorción de BTAMF, (a) acetonitrilo y (b) etanol. En acetonitrilo se muestra además el espectro de absorción de MB (azul).

Los máximos de los espectros de absorción responden linealmente a la concentración de **BTAMF** en ambos solventes: acetonitrilo y etanol. En la figura 19 se muestra el gráfico de la absorbancia a 210 nm y 247 nm para un rango de concentraciones del **BTAMF** en acetonitrilo. Los coeficientes de absorción para estos dos picos son de $45.730 \text{ cm}^{-1}\cdot\text{M}^{-1}$ a 210 nm y de $30.779 \text{ cm}^{-1}\cdot\text{M}^{-1}$ a 247 nm. Las variaciones de estos valores son despreciables en presencia del sensibilizador.

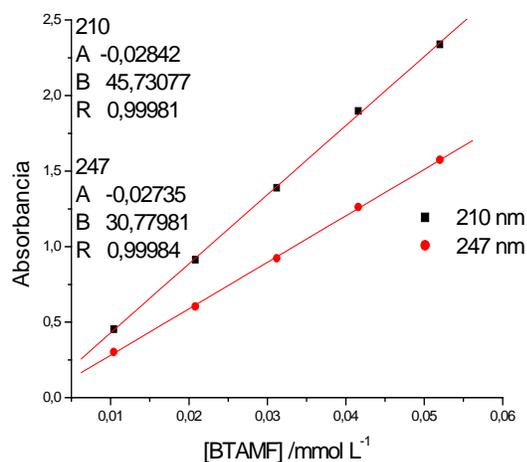


Figura 19. Gráficos de la absorbancia versus concentración de BTAMF en acetonitrilo a 210 nm y 247 nm.

En el gráfico (a) de la figura 20 se muestra el cambio en los espectros de absorción de **BTAMF** en acetonitrilo a tiempos crecientes de iluminación estacionaria del sensibilizador Azul de Metileno. En la misma figura, en el gráfico (b), se puede observar la disminución en la absorbancia del **BTAMF** a las longitudes de onda 210 y 247 nm, a medida que aumenta el tiempo de irradiación. Además se puede advertir que hay un ligero aumento en la absorbancia del pico a 292 nm correspondiente al azul de metileno a medida que aumenta el tiempo de fotólisis. Asimismo, aparece un nuevo pico a 365 nm cuya absorbancia aumenta con el tiempo de fotólisis. Cualitativamente se observa, además, una disminución en la absorbancia del azul de metileno a 655 nm.

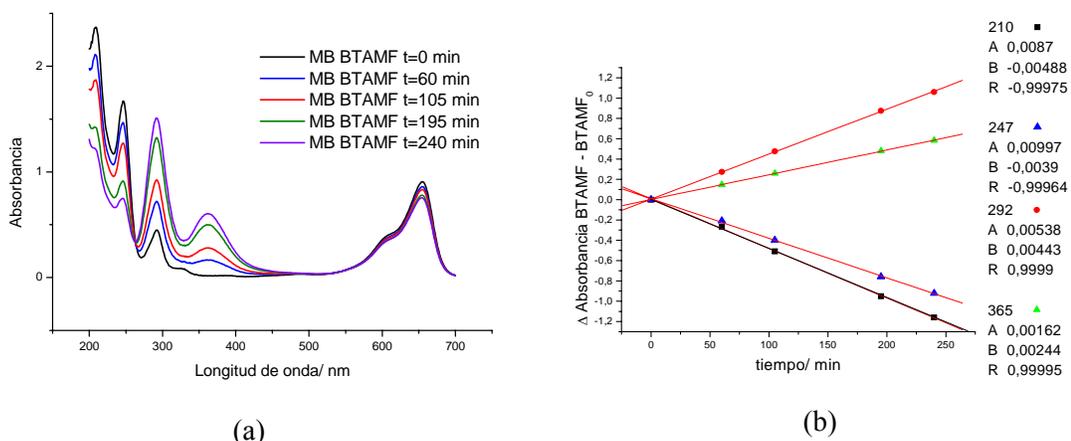


Figura 20. (a) Gráfico de la variación en el espectro de absorción del BTAMF a diferentes tiempos de fotólisis estacionaria en presencia de azul de metileno en acetonitrilo como solventes. (b) Gráfico de la absorbancia de los máximos de absorción para el BTAMF y MB versus el tiempo de fotólisis.

Habiendo establecido las condiciones necesarias para evaluar la constante de velocidad química entre el **BTAMF** y el $O_2(^1\Delta_g)$ se determinó la constante de velocidad experimental, k_{exp}^Q , para el **BTAMF** observando la disminución de la absorbancia en el pico a 247 nm. En iguales condiciones de fotólisis y de sensibilizador se obtuvo el valor de k_{exp}^A para el actínometro 9-metilantraceno, 9-MA, siguiendo la absorbancia a 367 nm, ecuación (12). En la figura 21 se observan los resultados del tratamiento cinético de pseudoprimer orden para los datos de absorbancia para **BTAMF** y 9-MA.

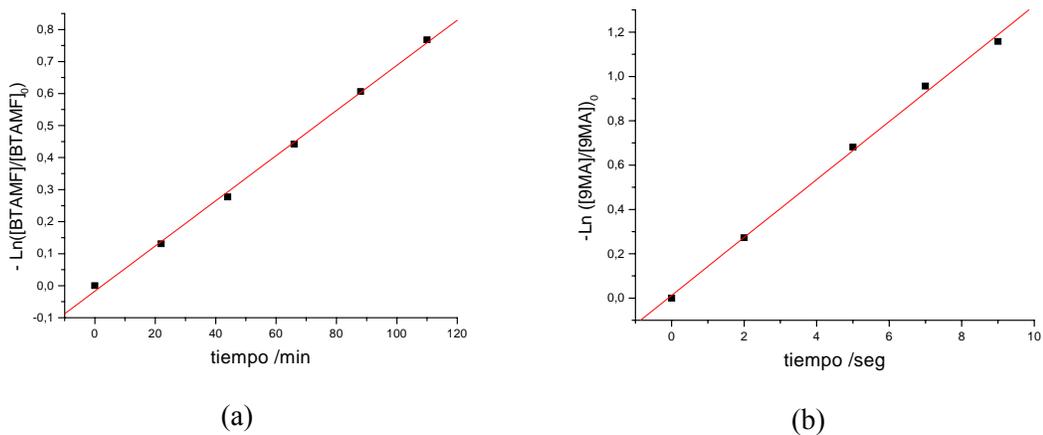


Figura 21. Tratamiento cinético de pseudoprimer orden para la obtención de los valores de k_{exp} para (a) BTAMF y (b) 9-metilantraceno en acetonitrilo y azul de metileno como sensibilizador.

Realizando el cociente entre ambos valores de k_{exp} , ecuación (10) y el valor* de $k_r^{9\text{-MA}} = 1,76 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ se obtuvo para la constante de velocidad reactiva entre $\text{O}_2(^1\Delta_g)$ y **BTAMF**, k_r^{BTAF} , un valor promedio de $1,47 \pm 0,06 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ en acetonitrilo.

En forma similar se calculó el valor de la constante reactiva de **BTAMF** con oxígeno singulete en etanol. En la figura 22 se muestran los gráficos para la obtención de los k_{exp} para **BTAMF** y 9-MA en este solvente.

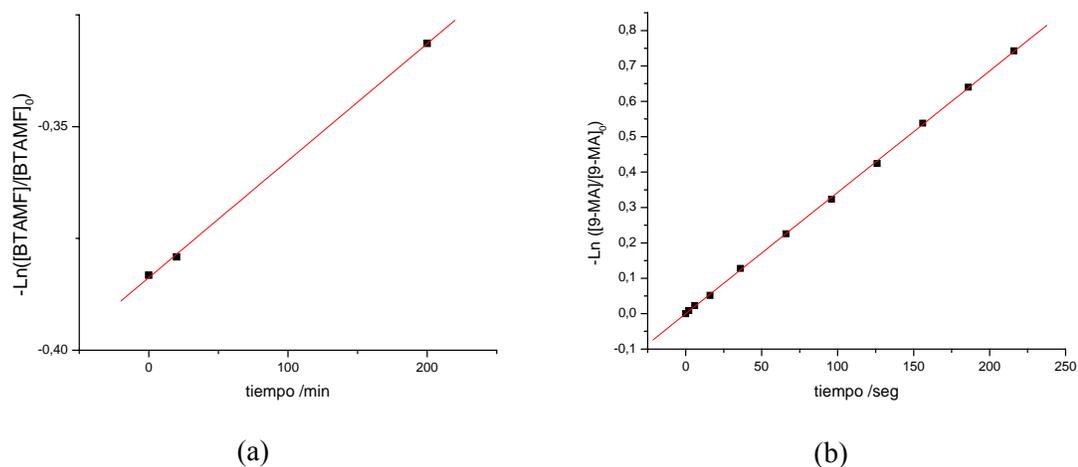


Figura 22. Tratamiento cinético de pseudoprimer orden para la obtención de los valores de k_{exp} para (a) BTAMF y (b) 9-metilantraceno en etanol con azul de metileno como sensibilizador.

Aplicando este método se obtuvo para la constante de velocidad reactiva entre el $\text{O}_2(^1\Delta_g)$ y **BTAMF** en etanol, k_r^{BTAF} , el valor de $3,02 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ utilizando para el 9-MA, $k_r^{9\text{MA}} = 2,38 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

3.2.1.3. Constantes de velocidad de reacción total. Método resuelto en el tiempo.

En el segundo método utilizado para determinar la constante de velocidad total para la reacción entre $\text{O}_2(^1\Delta_g)$ y **BTAMF**, se mide la intensidad de la emisión infrarroja a 1270 nm del

* Los valores para la constante de reactividad de 9-metilantraceno en acetonitrilo y etanol han sido obtenidos en el laboratorio en trabajos independientes y aun no están publicados. Se consideraron los valores promedio de dichos valores en este cálculo.

oxígeno excitado. La intensidad de la luminiscencia es proporcional a la concentración del $O_2(^1\Delta_g)$ presente, como se mencionó en la sección 2.4.3. Si el decaimiento de la luminiscencia responde a un comportamiento monoexponencial, la pendiente de un gráfico del logaritmo natural de la intensidad versus el tiempo corresponderá al tiempo de vida cuyo inverso es la constante de desactivación del $O_2(^1\Delta_g)$, k_D , que determinado a diferentes concentraciones del sustrato permite obtener la constante de velocidad total para la reacción, entre $O_2(^1\Delta_g)$ y **BTAMF**, ecuaciones (13) y (14).

En la figura 23 se puede observar dos señales de decaimiento del $O_2(^1\Delta_g)$ en acetonitrilo en ausencia y en presencia de **BTAMF**. En estas señales se puede observar el efecto de la presencia del derivado de furano sobre el tiempo de vida del oxígeno excitado.

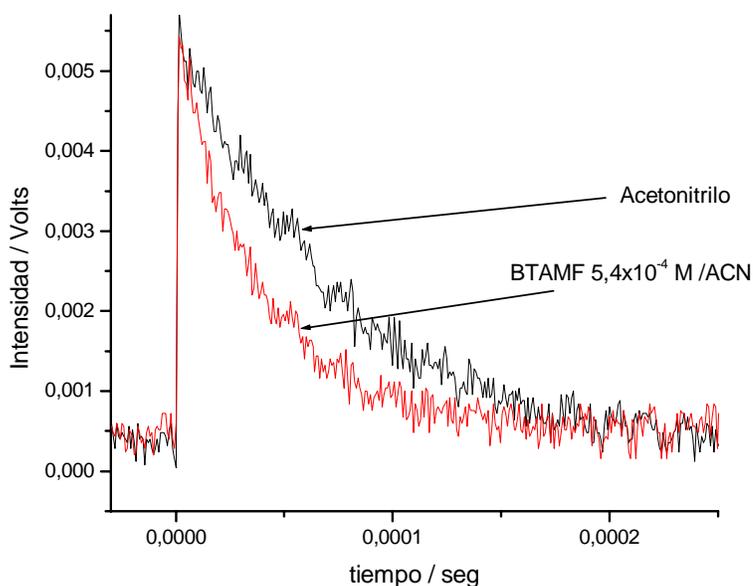


Figura 23. Señal de decaimiento de $O_2(^1\Delta_g)$ en acetonitrilo y en presencia de **BTAMF** $5,4 \times 10^{-4}$ M. Se usó fenalena como sensibilizador.

En la figura 24 se muestran los gráficos, obtenidos a partir del tratamiento tipo Stern-Volmer, de los tiempos de vida del oxígeno excitado versus diferentes concentraciones de **BTAMF**, en los solventes: acetonitrilo, acetona, N,N-dimetilacetamida y formamida.

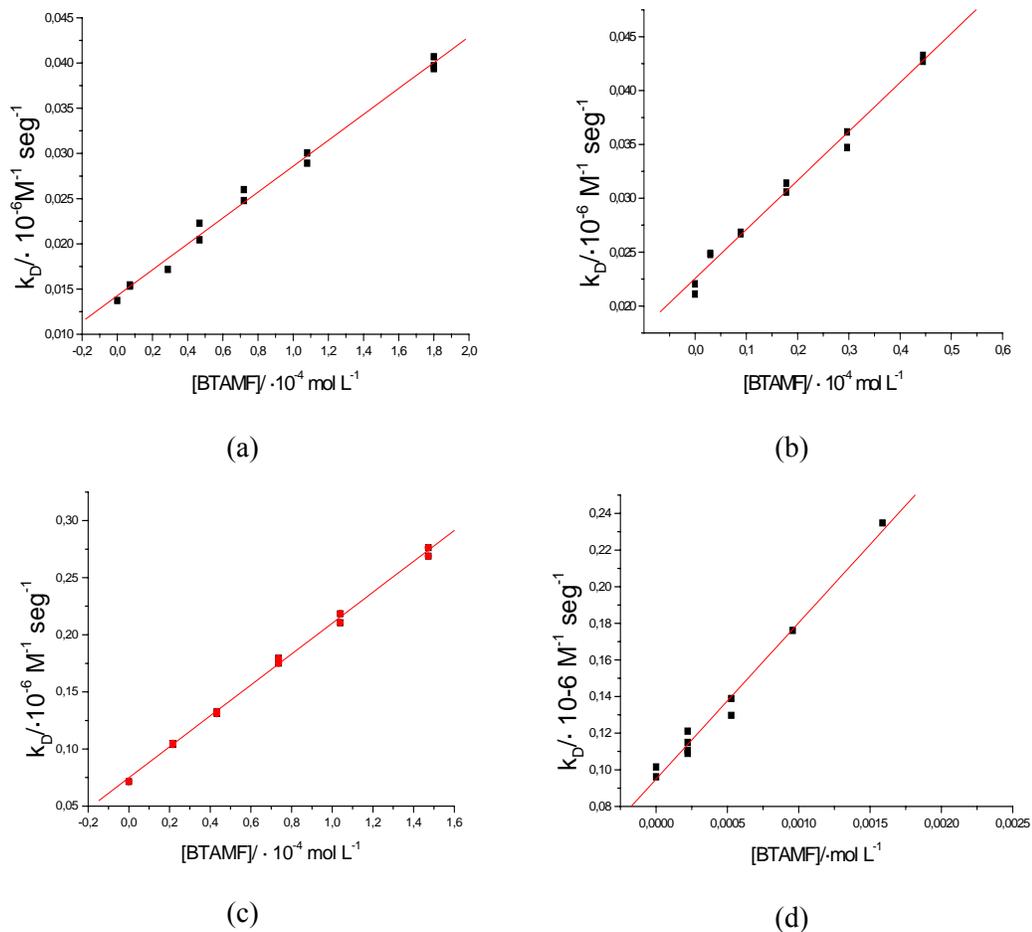


Figura 24. Gráficos tipo Stern-Volmer de la constante de desactivación, k_D , versus la concentración de BTAMF en a) acetonitrilo, b) acetona, c) N,N-dimetilacetamida, d) formamida. Como sensibilizador se usó fenalenona.

En la figura 25 se pueden observar los tratamientos tipo Stern-Volmer para la reacción en agua deuterada y en solución acuosa de vesículas de DODAC.

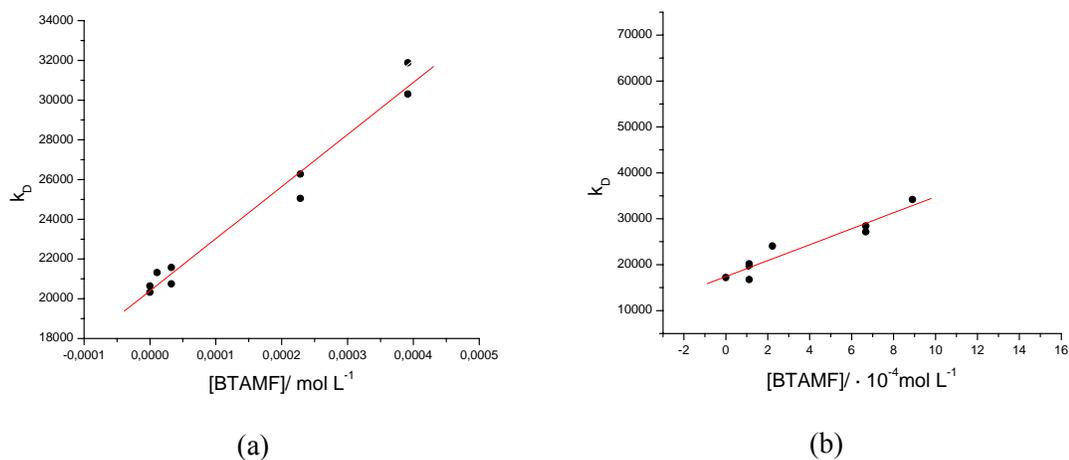


Figura 25. Gráficos del tratamiento tipo Stern-Volmer Curvas desactivación de oxígeno singlete por BTAMF en a) D₂O, sensibilizador fenalenona y b) solución acuosa de vesículas de DODAC 5 mM y fenalenona.

La tabla 4 resume los valores de la constante de desactivación total, k_T , obtenidos por el método resuelto en el tiempo para cada solvente o medio de reacción.

Solvente	$k_T / 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$		
	Phen	RB	Py
Acetonitrilo	1,70	3,89	-
Acetona	4,66	1,54	4,18
Agua deuterada	0,22	0,21	-
DODAC 5mM	0,29	-	-
N,N-Dimetilacetamida	15,65	-	-
Formamida	0,53	-	0,42
Metanol	-	-	0,0222
Etanol	-	-	0,0362
1-Propanol	-	-	0,0310
Trifluoroetanol	-	-	0,016

Tabla 4. Resumen de constantes de desactivación total de $\text{O}_2(^1\Delta_g)$ por BTAMF obtenidas mediante método resuelto en el tiempo. El error promedio de las mediciones es 9,7%. Las mediciones con mayor error son las realizadas en solventes polares próticos.

3.2.2. Discusión de resultados.

La constante de velocidad de reacción total entre $O_2(^1\Delta_g)$ y **BTAMF** se determinó utilizando el método en condiciones de estado estacionario y el método resuelto en el tiempo. El método utilizado en condiciones de estado estacionario se basa en el efecto de la adición de **BTAMF** sobre el consumo en el tiempo de un sustrato de reactividad conocida con el $O_2(^1\Delta_g)$, en este caso DMA. Esta información permite obtener los valores de la constante de velocidad de reacción total en algunos solventes. En este método resulta crítico mantener constante la generación de oxígeno molecular singulete y así su concentración estacionaria, con este fin las condiciones experimentales -potencia y distancia de la fuente lumínica, filtros, absorbancia del sensibilizador, temperatura- deben ser rigurosamente controladas. En el método resuelto en el tiempo, el tratamiento de la señal de la emisión luminiscente del $O_2(^1\Delta_g)$, en ausencia y en presencia de **BTAMF** permite observar el efecto que tiene la adición del sustrato reactivo sobre el tiempo de vida del $O_2(^1\Delta_g)$ y además sobre la cantidad de $O_2(^1\Delta_g)$ generada inicialmente, ya que ésta es proporcional a la intensidad inicial de la señal de decaimiento que se observa.

Los valores de las constantes de velocidad de reacción obtenidas por ambos métodos se muestran en las tablas 3 y 4. Cuando el solvente es acetonitrilo los valores son similares para los dos métodos, sin embargo, en acetona el valor obtenido en estado estacionario es casi cuatro veces mayor al obtenido por el método resuelto en el tiempo, diferencia que se hace aun mayor en etanol y propanol donde la diferencia es de alrededor de dos ordenes de magnitud, siendo mayores los determinados en condiciones estacionarias. La explicación a estas diferencias requiere considerar los distintos factores que podrían alterar el comportamiento cinético en condiciones estacionarias o resueltas en el tiempo.

En el método estacionario, la concentración del $O_2(^1\Delta_g)$ puede ser modificada por la presencia de átomos pesados, los cuales asisten el cruce entre sistemas facilitando el paso de singulete a triplete del sensibilizador. En el caso de **BTAMF** la presencia de los iones yoduro podría causar este efecto. Al ir aumentando la concentración de este sustrato se haría mayor la concentración del sensibilizador excitado en estado triplete, afectando el rendimiento cuántico de generación de $O_2(^1\Delta_g)$ y, por lo tanto, el sistema tendría una mayor concentración de oxígeno excitado. La consecuencia directa se manifestaría en mayores valores de k_{exp}^Q y,

consecuentemente, un menor valor de la constante de velocidad de reacción total, ecuación (9). El gráfico tipo Stern-Volmer podría presentar una curvatura hacia el eje de las abscisas o una menor pendiente, lo que depende de la asistencia al cruce entre sistemas.

Por otra parte, el sensibilizador excitado podría ser desactivado por el sustrato, con lo cual la concentración estacionaria de $O_2(^1\Delta_g)$ sería menor dando como resultado valores de k_{exp}^Q menores. Este hecho daría como resultado un mayor valor en la constante de velocidad total de reacción y, en el gráfico tipo Stern-Volmer, la curva podría ser excepcionalmente lineal y más comúnmente curvarse hacia arriba.

Por último, también en este sistema se podría considerar la intervención de un producto de la reacción entre el $O_2(^1\Delta_g)$ y el **BTAMF**, que se manifestaría a tiempos mayores de fotólisis provocando una curvatura en el tratamiento gráfico de la cinética de pseudoprimer orden, tanto en el caso de una desactivación del sensibilizador como en una reacción entre el producto y el oxígeno excitado.

En el método resuelto en el tiempo la desactivación del sensibilizador excitado por el sustrato disminuye la intensidad inicial de la curva de decaimiento, que es proporcional a la cantidad de $O_2(^1\Delta_g)$. Esta situación no modifica la curva de decaimiento del oxígeno excitado, por lo tanto es posible observar la modificación en el tiempo de vida debido a la presencia del sustrato y obtener el valor de la constante de velocidad de desactivación total para la reacción. Si la desactivación del sensibilizador excitado por el sustrato fuese muy efectiva y por tanto disminuyera significativamente la cantidad generada de oxígeno excitado, la medición no entregaría resultados confiables debido a que en la señal la relación señal-ruido no sería la adecuada.

La asistencia al cruce entre sistemas del sensibilizador excitado, al igual que en el caso anterior, sólo se observaría en la intensidad inicial de la señal de decaimiento y, de igual modo, no modificaría la curva de decaimiento del $O_2(^1\Delta_g)$ a tiempos mayores. En cuanto a la presencia de un producto que desactive al oxígeno excitado a velocidades cercanas a las del sustrato tendría como resultado una curvatura hacia arriba en la respuesta gráfica de las medidas experimentales, ecuación (12).

Según lo expuesto anteriormente, la diferencia observada entre ambos métodos sería adjudicable a una desactivación del sensibilizador excitado por parte del **BTAMF**, que en el método estacionario daría lugar a constantes de velocidad mayores que las reales. En el método estacionario el sensibilizador que se usó fue azul de metileno aunque se observó un leve consumo en un tiempo de fotólisis no superior a los diez minutos.

En el método resuelto en el tiempo se obtiene la curva de decaimiento del $O_2(^1\Delta_g)$, la cual permite determinar el valor de la intensidad inicial, I_0 , y el valor del tiempo de vida del oxígeno excitado, ecuación (11). El inverso del tiempo de vida del $O_2(^1\Delta_g)$ en función de la concentración de **BTAMF** permite obtener una curva que responde a una línea recta, si no existe otro proceso que compita por el oxígeno excitado, ecuación (12). El valor de I_0 , que es proporcional a la cantidad inicial de $O_2(^1\Delta_g)$, debe permanecer constante para cada medición a diferentes concentraciones del sustrato. Si el sustrato asiste a un cruce entre sistemas en el sensibilizador, el valor de I_0 debería aumentar; y si hubiese desactivación del sensibilizador excitado por el sustrato, el valor de I_0 debiera de disminuir. En los cuatro sensibilizadores utilizados en este trabajo se observaron ambos efectos sobre la intensidad inicial, considerando concentraciones relativamente similares para cada solvente: con azul de metileno en agua deuterada hubo una ligera disminución en el valor de I_0 . Con rosa de bengala disminuía en agua deuterada (<30%) y, en menor grado, en acetonitrilo mientras que permanecía constante en acetona y etanol. Con fenalenona como sensibilizador, distintos grados de disminución de la intensidad inicial se observaron en agua deuterada y en formamida (<40%), por otra parte en acetonitrilo y en dimetilacetamida se observa un aumento en la intensidad (<16%). Se decidió utilizar pireno como sensibilizador y también se observó disminución en el valor de I_0 en un número mayor de solventes (<50%) y un aumento en I_0 en el caso acetona, formamida y etanol (<15%). De los antecedentes expuestos, se podría concluir que el **BTAMF** desactivaría al estado excitado de los cuatro sensibilizadores y asistiría el cruce entre sistemas $S \rightarrow T$ de la fenalenona y el pireno. En un intento por comprobar si el cruce entre sistemas es asistido por los iones yoduro del **BTAMF**, se midió valor de I_0 en soluciones de diferentes concentraciones de KI ($\approx 10^{-3}$ M) en agua deuterada con rosa de bengala como sensibilizador. Los resultados mostraron que el valor de I_0 permanece constante en estos experimentos y que, probablemente debido a que los solventes en los cuales se observó el aumento en la intensidad corresponden a no próticos, la desactivación

ocurriría con el par iónico del **BTAMF** y/o sería observable a mayores concentraciones de yoduro. Con todo lo anterior, se requieren más experimentos para concluir si existe un efecto del **BTAMF** -o el par iónico de éste- sobre la cantidad inicial de estados excitados del oxígeno generados por cada sensibilizador.

Las constantes de reactividad química se obtienen midiendo la disminución de la absorbancia UV de **BTAMF** a longitudes de onda de absorción inferiores a 250 nm, lo que limita las posibilidades de medir en varios solventes. El desarrollo de un método de análisis mediante HPLC falló por dificultades técnicas. Los valores obtenidos permiten estimar valores de la constante de velocidad para la reacción química que son al menos cuatro órdenes de magnitud menor que la constante de velocidad total. Este hecho representa una gran diferencia de comportamiento respecto al resto de los furanos sustituidos¹⁶, donde el único canal reactivo es el que conduce a productos, es decir con un aporte bajo de la desactivación física.

Los valores más representativos de la constante de velocidad total, k_T , para la reacción entre el $O_2(^1\Delta_g)$ y **BTAMF** se muestran en la tabla 5, además se incluyen los valores de k_T para las reacciones entre el oxígeno excitado y 2-metilfurano (MF), 2,5-dimetilfurano (DMF) y yoduro de 2-metil-5-trimetilamonioetilfurano (MFMAI), en un conjunto de solventes junto a los parámetros de polaridad-dipolarizabilidad, π^* , capacidad donora de enlace de hidrógeno, α , capacidad aceptora de enlace de hidrógeno, β , y el parámetro de cohesividad de Hildebrand, ρ_H^2 , de cada uno de ellos.

Solvente	Parâmetros Solvatocrômicos					$k_T / 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$			
	π^*	α	β	ρ_H^2	MF ^a	DMF ^b	MFMAI ^c	BTAF	
n-Propanol	0,52	0,84	0,90	11,9	0,882	4,18	-	0,0339	
Etanol	0,54	0,86	0,75	12,7	0,828	4,78	0,109	0,0357	
Metanol	0,60	0,98	0,66	14,5	1,16	5,33	0,118	0,022	
Trifluoroetanol	0,73	1,51	0,00	11,7	-	3,01	0,035	0,0135	
Agua Deuterada	1,09	1,17	0,47	23,4	-	4,43	0,370	0,150	
Dimetilformamida	0,88	0,00	0,69	12,1	2,84	7,94	-	6,50	
Acetonitrilo	0,75	0,19	0,40	11,9	1,88	5,60	2,06	1,92	
Acetona	0,71	0,08	0,43	9,9	1,39	5,03	2,90	4,22	

Tabla 5. Constantes de velocidad total para las reacciones entre el $O_2(^1\Delta_g)$ y BTAMF, 2-metilfurano (MF), 2,5-dimetilfurano (DMF) y ioduro de 2-metil-5-trimetilamonioetilfurano (MFMAI) en diferentes solventes a 20°C. ^a[ref 42], ^b[ref 3], ^c[16].

En las reacciones de cicloadición parcialmente concertada del $O_2(^1\Delta_g)$, la doble sustitución en el anillo aromático o dieno en las posiciones donde ocurre la cicloadición del $O_2(^1\Delta_g)$ da lugar a mayor reactividad respecto a la monosustitución¹¹, como se puede observar en los valores de k_T para DMF y MF. Además, en estos compuestos la constante de velocidad no tiene gran dependencia con el medio, siendo el monosustituído el que presenta la mayor variación con el solvente. Por otra parte, las reacciones de cicloadición parcialmente concertada entre el $O_2(^1\Delta_g)$ y sustratos aromáticos son favorecidas principalmente por solventes con gran capacidad de estabilizar cargas, π^* , y de alta energía cohesiva¹⁵, ρ_H^2 .

En los solventes dimetilformamida, acetonitrilo y acetona, la magnitud de los valores de k_T se encuentra en el mismo orden para los cuatro compuestos. Sin embargo, en los solventes polares próticos los valores de la constante de velocidad son para el MFMAI y **BTAMF** entre uno y dos ordenes de magnitud menores a los de MF y DMF. Esta diferencia es más notable para el furano disustituído **BTAMF**.

El efecto del solvente sobre la reacción entre $O_2(^1\Delta_g)$ y los furanos sustituidos por el grupo trimetilamonioetilo no es usual en las reacciones de cicloadición parcialmente concertada del

$O_2(^1\Delta_g)^{15}$. Valores de π^* altos favorecen la reacción de cicloadición, sin embargo al observar los solventes en la tabla 5 cuyo valor de π^* y α es alto las constantes de velocidad de reacción son relativamente bajas respecto a los solventes con valores de π^* altos y α bajos, como el caso del trifluoroetanol comparado con acetona. El hecho de que los valores de k_T disminuyan en casi dos órdenes de magnitud en los solventes polares próticos con respecto a los apróticos, indica que la reacción es inhibida por solventes HBD (Donores de Enlace de Hidrógeno). Por lo tanto, se podría decir que la capacidad ácida del solvente inhibe la formación del complejo de encuentro y que la presencia del grupo trimetilamoniometilo en las posiciones 2 y/o 5 del anillo furano modifica el mecanismo propuesto para la reacción entre el $O_2(^1\Delta_g)$ y los derivados del furano como MF y DMF.

Con los antecedentes descritos es posible proponer que la adición parcialmente concertada del $O_2(^1\Delta_g)$ procedería por la interacción electrofílica del oxígeno en un extremo de la molécula con una de las posiciones -2 o 5- del derivado de furano. El acercamiento del segundo oxígeno extremo se orientaría hacia la carga positiva del grupo trimetilamoniometilo en lugar de interaccionar con la posición 2 o 5 de anillo furano, quedando éste cargado positivamente. Este exciplexo propuesto –figura 26- sería energéticamente favorecido con una mayor estabilización y no evolucionaría hacia la formación de un endoperóxido, lo cual es respaldado por la baja reactividad química del **BTAMF** frente al $O_2(^1\Delta_g)$.

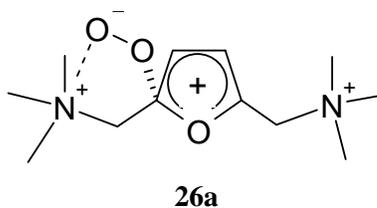


Figura 26. Exciplexo propuesto para la reacción entre $O_2(^1\Delta_g)$ y el derivado de furano estudiado.

Las relaciones lineales de energía libre de solvatación, LSER, a partir de un análisis estadístico multiparamétrico, permiten obtener una ecuación que relaciona la constante de velocidad de reacción con las propiedades microscópicas del solvente. Cuando el análisis se

realiza sobre las constantes de velocidad total de reacción del $O_2(^1\Delta_g)$ con un sustrato dado, el análisis estadístico de la ecuación que describe la dependencia de la constante de velocidad con los parámetros del solvente permite dar cuenta de las características del complejo de encuentro o exciplexo y proponer un mecanismo probable para una reacción dada. Si se comparan ecuaciones LSER obtenidas para reacciones que transcurren por el mecanismo parcialmente concertado - $O_2(^1\Delta_g)$ y DMF y MF¹¹- con las ecuaciones obtenidas a partir de la reacción entre $O_2(^1\Delta_g)$ y MFMAI⁴³ y **BTAMF**, es posible reconocer las diferencias en la estructura molecular que eventualmente inciden en el mecanismo, principalmente la presencia del grupo trimetilamonio metilo como sustituyente en las posiciones 2 y/o 5 del anillo furano.

En la tabla 6 se muestran las ecuaciones obtenidas a partir del tratamiento LSER de las constantes de velocidad total para la reacción entre $O_2(^1\Delta_g)$ y DMF, MF, MFMAI y **BTAMF** y los parámetros solvatocrómicos del solvente. El valor de los coeficientes de los parámetros que tienen una mayor influencia en la velocidad de la reacción permiten concluir que en la reacción entre el oxígeno excitado y los alquil furanos, DMF y MF, el exciplexo formado tiene un carácter parcial de transferencia de carga, lo que se observa en el valor del coeficiente para π^* . Además la formación del exciplexo es inhibida por los solventes aceptores de carga, HBD, probablemente debido a una interacción del solvente con la nube π del anillo furano, impidiendo el acceso del $O_2(^1\Delta_g)$ al centro reactivo. En la reacción entre el $O_2(^1\Delta_g)$ y MF el complejo formado tiene un mayor carácter relativo de transferencia de carga respecto a DMF y de ahí que los coeficientes sean mayores, lo que implica un complejo menos concertado y probablemente una mayor inhibición por parte de los solventes HBD, ya sea por interacción con la nube π o con el oxígeno terminal, inhibiendo la cicloadición. Se observa también una estabilización por parte de los solventes HBA o dadores de carga, que estabilizaría la carga parcialmente positiva sobre el anillo furano luego del ataque electrofílico del $O_2(^1\Delta_g)$. Finalmente la influencia del coeficiente del parámetro de Hildebrand, ρ_H^2 , da cuenta de un complejo de encuentro más compacto que los reactantes por separado.

$\log k = \log k_0 + s(\pi^* + d\delta) + a\alpha + b\beta + h\rho_H^2$						
	$\log k_0$	s	d	a	b	h
BTAMF	5,663	4,464	-	-1,017	-	-0,004
	N = 12 R= 0,993 RMS= 0,145 F= 198,7					
MFMAI	6,905	2,176		-1,194		
	N = 11 R= 0,988 RMS= 0,185 F= 61,4					
DMF⁴⁴	8,392	0,363	-	-0,147	0,253	.
	N = 20 R= 0,927 RMS= 0,064 F= 32,595					
MF¹⁵	7,228	0,520	0,358	-0,498	0,472	0,003
	N = 18 R= 0,987 RMS= 0,049 F= 93,462					

Tabla 6. Ecuaciones lineales de energía libre de solvatación, LSER, para el efecto del solvente sobre la constante de velocidad de reacción total entre $O_2(^1\Delta_g)$ y derivados del furano.

Debido a la presencia del grupo trimetilamonio metilo como sustituyente en los compuestos **BTAMF** y **MFMAI**, el número de solventes en los cuales se han medido hasta el momento son los mínimos necesarios para un tratamiento estadístico. En estas reacciones se debe tener especial cuidado en las interacciones solvente-sensibilizador-sustrato al realizar la medición, muchas veces implica un mayor tiempo que el destinado para tales efectos.

Los resultados del tratamiento LSER para el efecto del solvente en las reacciones entre $O_2(^1\Delta_g)$ y **MFMAI** y **BTAMF** muestran que la velocidad de la reacción aumenta en solventes polares y es inhibida por los solventes HBD, como lo indican los valores de los coeficientes de los parámetros π^* y α . Si se comparan los valores de los coeficientes relativos a cada reacción, se puede decir que el exciplexo que estos compuestos forman en reacción con $O_2(^1\Delta_g)$ tiene un marcado carácter de transferencia de carga, particularmente el **BTAMF**, donde el coeficiente de π^* es más de cuatro veces mayor al de acidez del solvente, α . Además, el complejo de encuentro

podría ser compatible con una geometría menos compacta que los reactantes por separado, como lo indica el coeficiente negativo del parámetro de Hildebrand.

La reacción entre el oxígeno molecular singulete y **BTAMF** ocurriría por el ataque electrofílico del $O_2(^1\Delta_g)$ a una de las posiciones -2 o 5- del anillo furano, formándose con mayor probabilidad un exciplexo en el cual el oxígeno terminal de carga negativa interacciona con la carga positiva del grupo trimetilamonio. El exciplexo así formado no tiene posibilidad de estabilizarse, dando intermediarios y, consecuentemente, el sustrato inicial y oxígeno molecular, sin conducir a productos. Es muy probable que la baja reactividad que se observa en la reacción entre el **BTAMF** y $O_2(^1\Delta_g)$ sea consecuencia de que la formación del exciplexo que luego evoluciona a productos es el camino de reacción menos favorecido para este compuesto.

Los antecedentes aportados por este trabajo permiten concluir que el compuesto propuesto no cumple con los requerimientos necesarios para sensar la concentración estacionaria localizada de $O_2(^1\Delta_g)$ en una solución acuosa de vesículas sintéticas.

4. CONCLUSIONES

- La síntesis de 2,5-*bis*-(dialquilaminometil)-furanos es posible desplazando ambos átomos de bromo del compuesto 2,5-dibromometilfurano con una dialquilamina. La formación de este dihalogenuro procede mediante la reacción de bromación alílica de Wohl-Ziegler, usando N-bromosuccinimida con 2,5-dimetilfurano.

- El rendimiento de la reacción de bromación alílica para formar el 2,5-dibromometilfurano puede estar influenciado por la formación del grupo bromometilo en la posición 2 del anillo furano, dificultando la etapa de abstracción del hidrógeno alílico que permite formar el compuesto dihalogenado. Igual influencia tiene la relación estequiométrica entre 2,5-dimetilfurano y N-bromosuccinimida, que siendo menor a 1:2,9 sólo forma el compuesto monobromado.

- El sustrato, diioduro de 2,5-*bis*-(trimetilamonioetil)-furano, es un eficiente desactivador del oxígeno molecular singlete en los solventes polares apróticos.

- La presencia del grupo trimetilamonioetil en las posiciones 2 y 5 del anillo furano modifica el mecanismo usualmente aceptado para reacción de furano con $O_2(^1\Delta_g)$. Se propone un mecanismo de reacción que involucra la formación de un complejo de encuentro con separación parcial de carga, lo que aumenta el efecto de solventes con alto valor de π^* en la constante de velocidad de reacción con $O_2(^1\Delta_g)$.

- La reacción entre el oxígeno molecular singlete y **BTAMF** ocurriría por el ataque electrofílico del $O_2(^1\Delta_g)$ a una de las posiciones -2 o 5- del anillo furano, formándose con mayor probabilidad un exciplexo en el cual el oxígeno terminal, con carga negativa, interacciona con la carga positiva del grupo trimetilamonioetil. El exciplexo no conduce a productos y revierte para generar el sustrato inicial y oxígeno molecular.

- Los bajos valores relativos de la constante de velocidad de reacción química para la reacción entre diioduro de 2,5-*bis*-(trimetilamonioetil)-furano y $O_2(^1\Delta_g)$ indican que la formación de un endoperóxido es el camino de menor probabilidad.

- El compuesto diioduro de 2,5-*bis*-(trimetilamonioetil)-furano no es una prueba reactiva ideal para detectar la concentración local de oxígeno singulete, ya que no cumple con los requisitos de reaccionar de la forma exclusivamente química con $O_2(^1\Delta_g)$.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

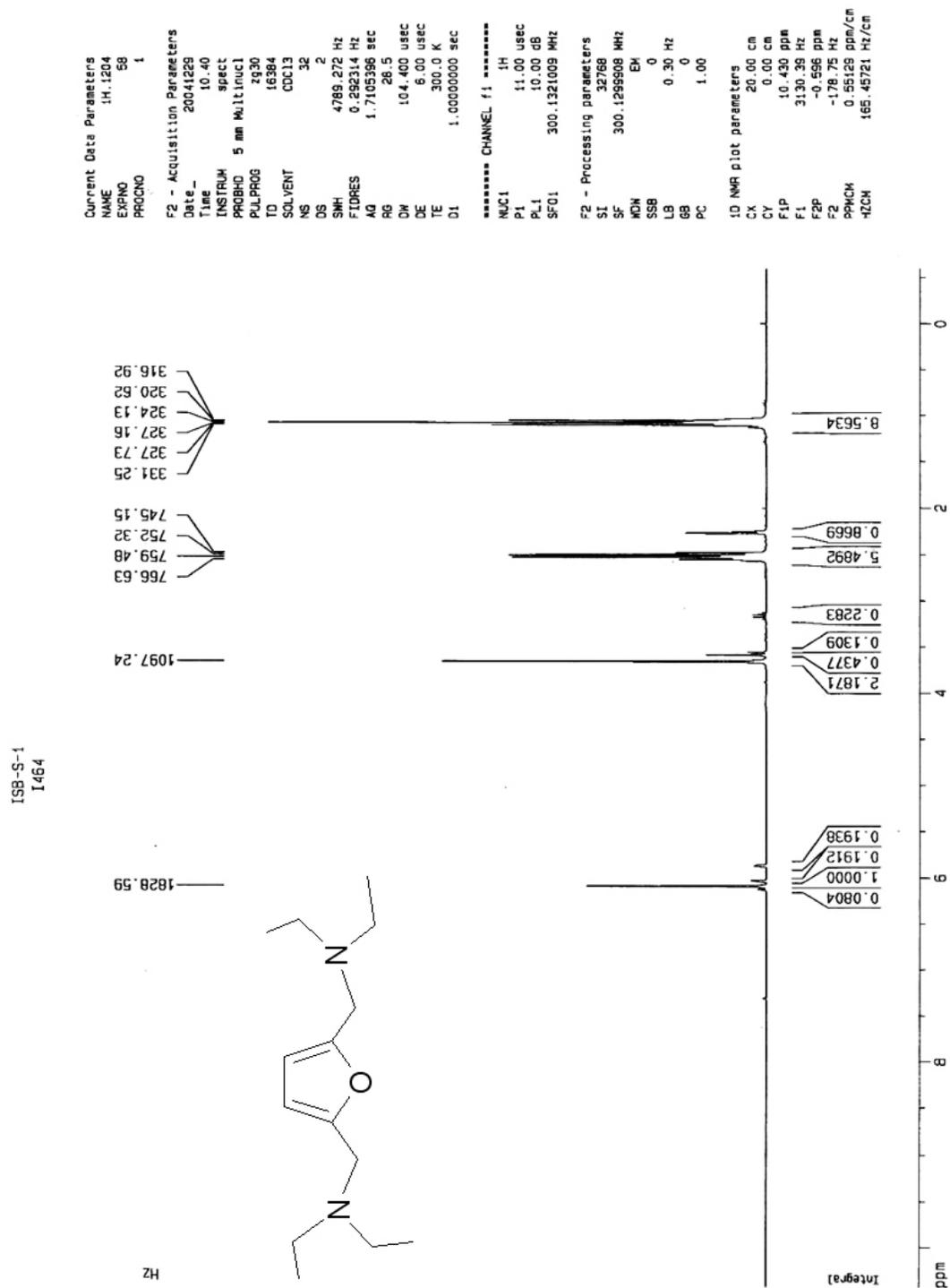
- ¹ M. J. STEIBECK, A. U. KHAN AND M. J. KARNOVSKY, *The Journal of Biological Chemistry*, 268(21), (1993), 15649-15654.
- ² I. L. KOICHEVAR., M. C. LYNCH, S. ZHUANG, C. R. LAMBERT, *Photochem. Photobiol.*, 72, (2000)548-553; T. J. DOUGHERTY, C. J. GOMER, B. W. HENDERSON, G. JORI, D. KESSEL, M. KORBELIK, J. MOAN, Q. J. Peng, *Natl. Cancer Inst.* 90, (1998) 889-905.
- ³ E. A. LISSI, E. LEMP, A. ZANOCCO, *Singlet-Oxygen Reactions: Solvent and Compartmentalization Effects*, en : V. Ramamurthy, K. S. Schanze (Editores) *Understanding and manipulating Excited-states Processes*, M. Dekker, New York, (2001) 287-316
- ⁴ D. R. KEARNS, *Chem. Rev.*, 71 (4), (1971) 394-427.
- ⁵ G. GÜNTHER SAPUNAR, “Reacciones de Fotooxigenación Sensibilizada de Xenobióticos de Interés Farmacológico”, Tesis Doctoral en Química, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, 1999.
- ⁶ M. MELÉNDREZ CANCINO, “Furanos sustituidos. Sensores de Oxígeno Molecular Singulete en sistemas Microheterogéneos”, Tesis Doctoral en Química, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, 2005.
- ⁷ A. A. GORMAN, G. LOVERING, M.A.J. RODGERS, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 3050-55.
- ⁸a) A.A GORMAN, I. HAMBLETT, C. LAMBERT, B. SPENCER, M.C. STANDEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (1988) 8053-59; b) A.A. GORMAN, I.R. GOULD, I. HAMBLETT, *J. Am. Chem. Soc.*, 104 (1982) 7098-104.
- ⁹ a) E. CLENNAN, M.E. MERHSHEIKH-MOHAMMADI, *J. Am Chem. Soc.* 105 (1983) 5932-33; b) E. CLENNAN, M.E. MERHSHEIKH-MOHAMMADI, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 1321-22; c) E. CLENNAN, M.E. MERHSHEIKH-MOHAMMADI, *J. Am Chem. Soc.* 106 (1984) 7112-18.
- ¹⁰ M.J.S. DEWAR, *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 203-08.
- ¹¹ E. L. CLENNAN, *Tetrahedron*, 47 (1991) 1343-82
- ¹² M.J.S. DEWAR, *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 209-19
- ¹³ K. GOLLNICK, A. GRIESBECK, *Tetrahedron*, 25(7), (1984) 725-28; K. GOLLNICK, A. GRIESBECK, *Tetrahedron*, 41(11), (1985) 2057-68
- ¹⁴ J.M. AUBRY, B. MANDARD-CAZIN, M. ROUGGE, R.V. BENSASSON, *J. Am. Chem. Soc.* 117 (1995) 9159-64.
- ¹⁵ E. LEMP, A. L. ZANOCCO, E. A. LISSI, *Current Org. Chem.* 7 (2003), 799-819.

-
- ¹⁶ F. CASTAÑEDA, A. L. ZANOCCHO, M. MELÉNDREZ, G. GÜNTHER, E. LEMP, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, 168, (2004) 175-183.
- ¹⁷ M. V. ENCINAS, E. LEMP, E. A. LISSI, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* 3 (1989) 113-122.
- ¹⁸ H. GILMAN, C. C. VERNON, *J. Am. Chem. Soc.*, 46, (1929) 2576-79.
- ¹⁹ a) W. R. KIRNER, *J. Am. Chem. Soc.*, 50, (1928) 1955-61, b) W. R. KIRNER, G. H. RICHTER, *J. Am. Chem. Soc.*, 51, (1929) 3131-35.
- ²⁰ a) J. E. ZANETTI, *J. Am. Chem. Soc.*, 49, (1927) 1061-65, b) J. E. ZANETTI, *J. Am. Chem. Soc.*, 49, (1927) 1065-67.
- ²¹ J. E. ZANETTI, J. T. BASHOUR, *J. Am. Chem. Soc.*, 61, (1939) 2249-51.
- ²² BUU-HOI, J. LECOCQ, *Compt. Rend.* 222, (1946) 1441.
- ²³ Para revisiones v. C. DJERASSI, *Chem Revs.*, 43, (1946) 271.
- ²⁴ J. A. CLARKE, O. METH. COHN, *Tetrahedron Letters*, 52, (1975) 4705-08.
- ²⁵ a) MERCK & CO., INC. Brito. 911,221, Nov. 21, 1962; US Appl. May 6, 1958, ver en CA 58:9027f, b) K. YU. NOVITSKII, YU. K. YUR'EV, V. N. ZHINGAREVA, *Zh. Obshch. Khim.*, 32, (1962) 1824-28, v. CA 58:3396f
- ²⁶ Para detalles, v. H. A. HAGEMAN, *Organic Reactions*, vol VII, Chapter 4, (1953) 198-262,
- ²⁷ J. E. ZANETTI, C. O. BECKMANN, *J. Am. Chem. Soc.*, 50, (1928) 2031-33
- ²⁸ J. E. ZANETTI, J. T. BASHOUR, *J. Am. Chem. Soc.*, 61, (1939) 3133-34.
- ²⁹ E. A. WEILMUNSTER, C. N. JORDAN, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, (1945) 415-16
- ³⁰ Para detalles ver M. L. MOORE, *Organic Reactions*, vol V, Chapter 7, (1949) 301-330.
- ³¹ Para una discusión sobre la reactividad de la posición alfa del anillo furano, v. H. GILMAN, G. F. WRIGHT, *Chem. Revs.*, 11 (3), (1932) 323-367
- ³² R. F. HOLDREN, R. M. HIXON, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, (1946) 1198-1200
- ³³ Para detalles de la reacción de Mannich v. F. F. BLICKE, *Organic Reactions*, vol 1, (1942) 303-341
- ³⁴ R. F. HOLDREN, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, (1947) 464-65.
- ³⁵ E. L. ELIEL, E. E. PECKHAM, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, (1950) 1209-12.

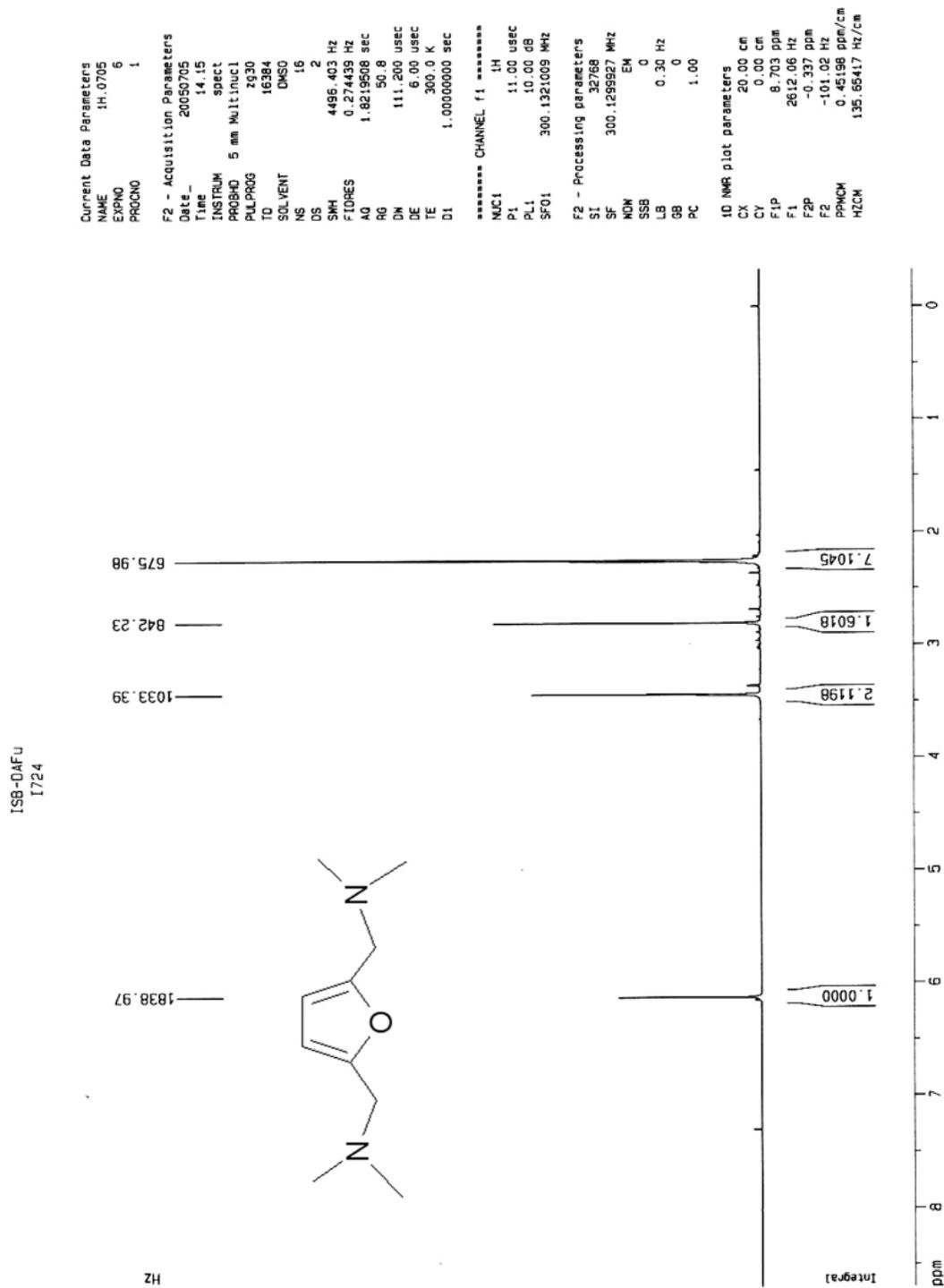
-
- ³⁶ E. W. GILL, H. R. Ing, *J. Chem Soc.*, (1958) 4728-31.
- ³⁷ YU. K. YUR'EV, K. YU. NOVITSKII, V. N. ZHINGAREVA, *Doklady Akad. Nauk S.S.S.R.*, 126, (1959) 806-08, v. en **CA 53:21863c**
- ³⁸ Discusiones respecto al mecanismo de la bromación alílica con NBS, v. a) G. A. RUSSEL, *J. Org. Chem.*, 23, (1958) 1407-09; b) H. P. DAUBEN JR., L. L. MCCOY, *J. Am. Chem. Soc.* 81, (1959) 4863-73; c) H. P. DAUBEN JR., L. L. MCCOY, *J. Am. Chem. Soc.* 81, (1959) 5404-09; d) H. P. DAUBEN JR., L. L. MCCOY, *J. Org. Chem.* 24, (1959) 1577-79; e) R. E. PEARSON, J. C. MARTIN, *J. A. Chem. Soc.*, 85, (1962) 354-55; f) G. A. RUSSELL, C. DEBOER, K. M. DESMOND, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, (1963) 365-366; g) C. WALLING, A. L. RIEGER, D. D. TANNER, *J. Am. Chem Soc.*, 85, (1963) 3129-34; h) D. GORENSTEIN, F. H. WESTHEIMER, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, (1972) 627-34.
- ³⁹ Para correlación de datos de reactividad de toluenos frente a la abstracción de hidrógeno por radicales libres, v. a) C. WALLING, B. MILLER, *J. Am. Chem. Soc.* 79(1957) 4181-86; b) G. A. RUSSELL, *J. Org. Chem.*, 23 (1958)1407-09; c) E. S. HUYSER, *J. Am. Chem. Soc.* 82(1960) 394-96; d) C. WALLING, B. B. JACKNOW, *J. Am. Chem. Soc.* 82(1960) 6113-15; e) R. E. LOVINS, L. J. ANDREWS, R. M. KEEFER, *J. Org. Chem.*, 29(1964)1616-19; f) R. D. GILLIOM, B. I. WARD, *J. Am. Chem. Soc.* 87(1965) 3944-48; g) R. E. LOVINS, L. J. ANDREWS, R. M. KEEFER, *J. Org. Chem.*, 30(1965) 1577-80; h) H. SAKURAI, A. HOSOMI, *J. Am. Chem. Soc.* 89(1967) 458-60; i) A. A. ZAVITSAS, J. A. PINTO, *J. Am. Chem. Soc.* 94(1972) 7390-96; j) R. W. HENDERSON, W. A. PRYOR, *J. Am. Chem. Soc.* 97(1975) 7437-41; k) W. H. DAVIS, JR, W. A. PRYOR, *J. Am. Chem. Soc.* 99(1977) 6365-72; l) R. D. GILLION, *J. Org. Chem.*, 50(1985) 4336-40; m) N. KOSHINO, B. SAHA, J. H. ESPENSON, *J. Org. Chem.*, 68(2003) 9364-70.
- ⁴⁰ D. D. NEWRICK, G. J. GLEICHER, *J. Am. Chem. Soc.*, 96(1974) 3543-48.
- ⁴¹ L. ELIEL, M. T. FISK, *Organic Syntheses*, 35, (1955)78-79.
- ⁴² A. L. ZANOCCO, G. GÜNTHER, E. LEMP, J. R. DE LA FUENTE, N. PIZARRO, *Photochem. Photobiol.*, 68 (1998) 487-93
- ⁴³ Ecuaciones obtenidas a partir de datos de referencia 16 y de experimentos posteriores no publicados.
- ⁴⁴ Datos no publicados.

ANEXO: Espectros de resonancia magnética nuclear de protones

1. Espectro 2.3.2. 2,5-bis-(dietilaminometil)-furano

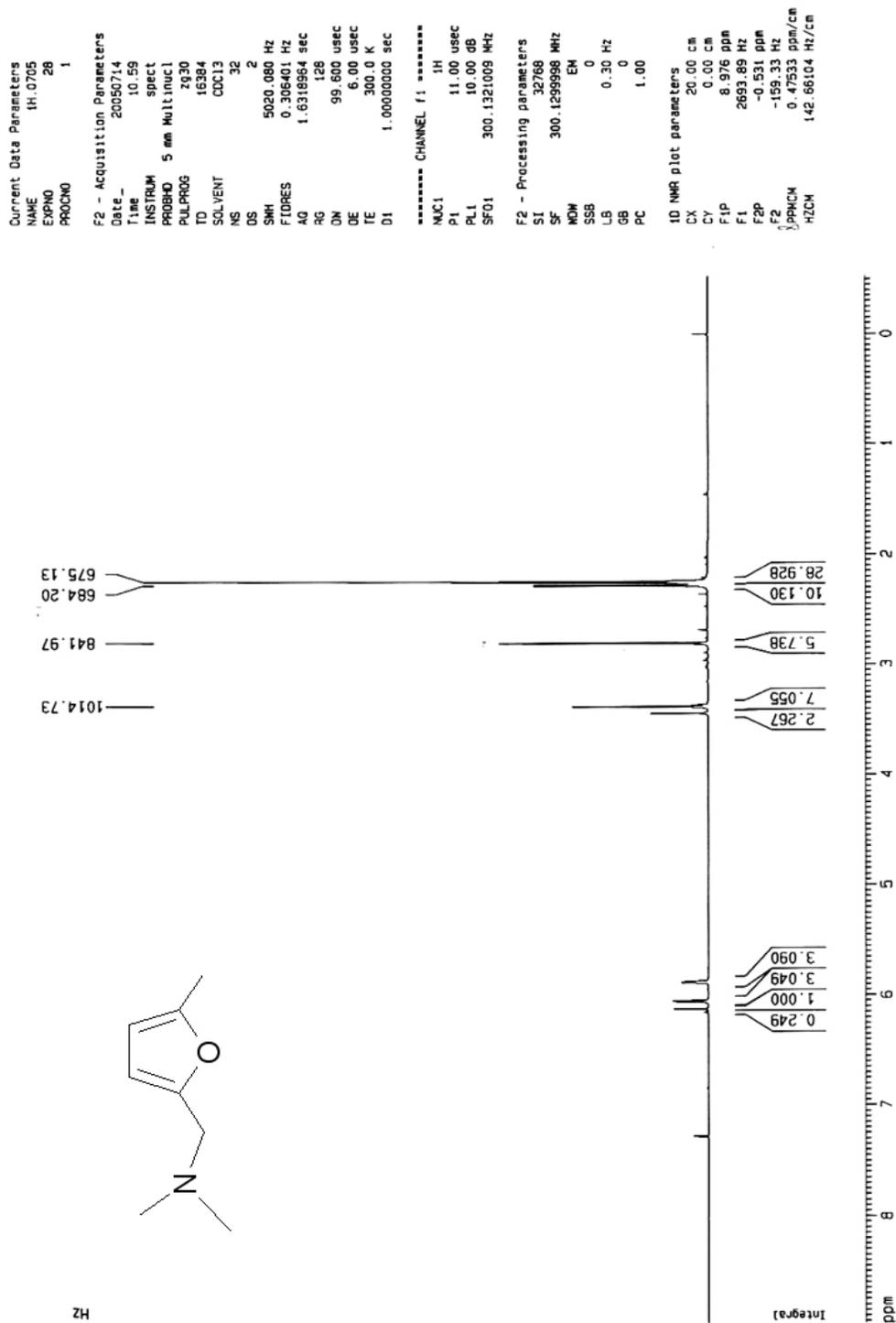
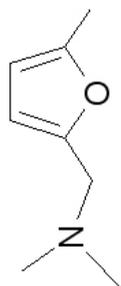


2.1 Espectro 2.3.3. 2,5-bis-(dimetilaminometil)-furano

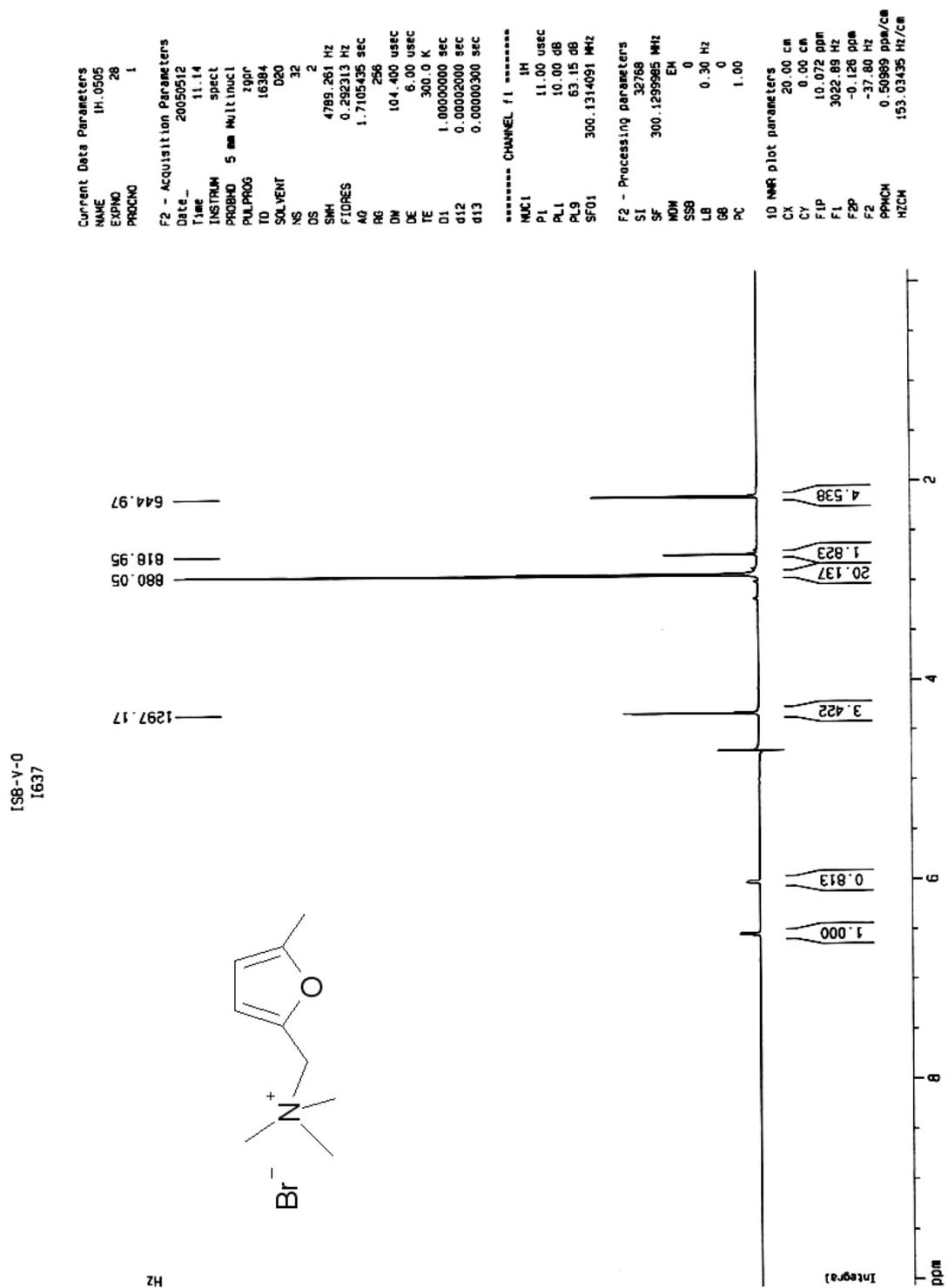


2.2. Espectro 2.3.3. 2-dimetilaminometil-5-metilfurano

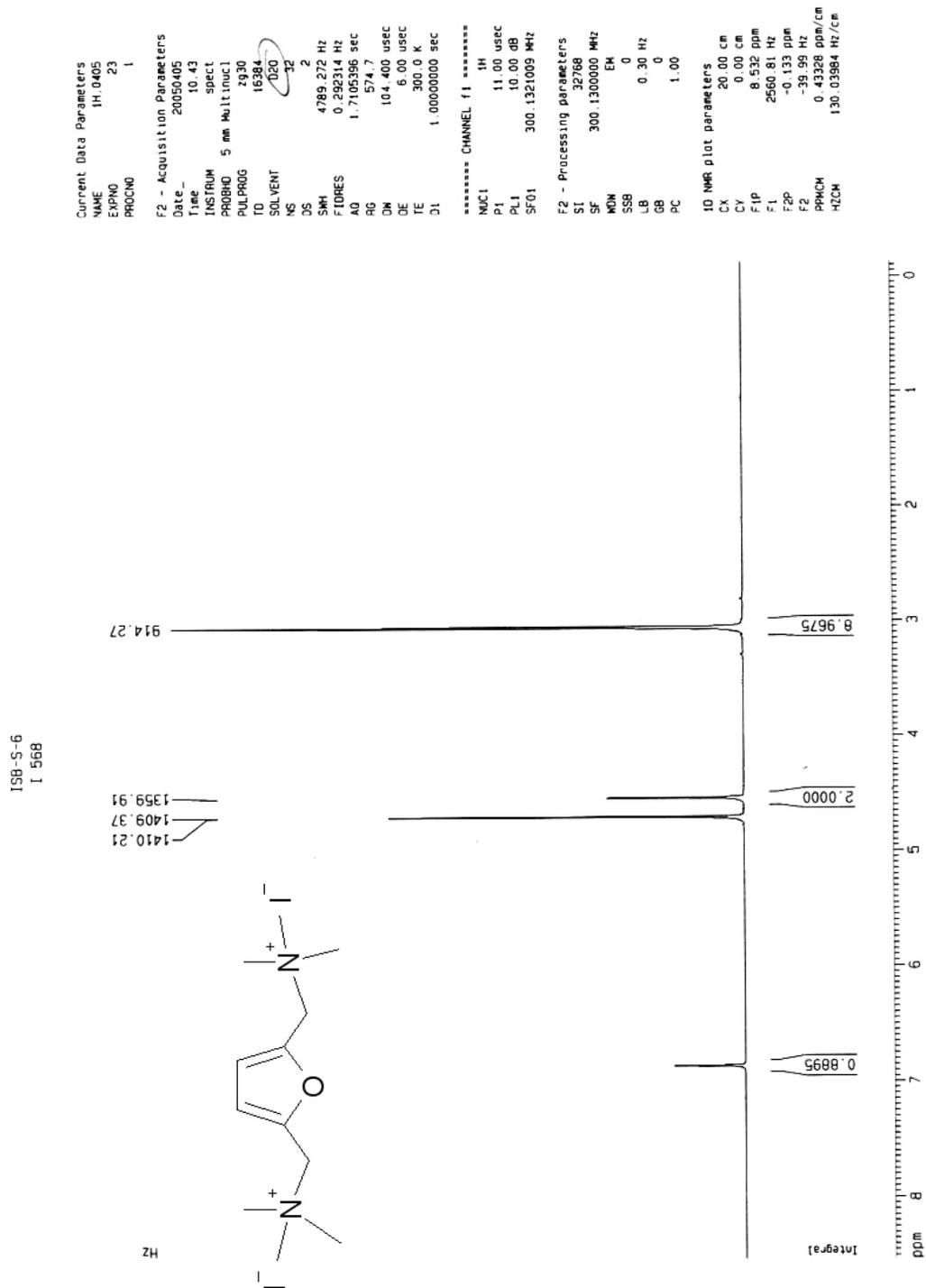
138-DAFU-2
1735



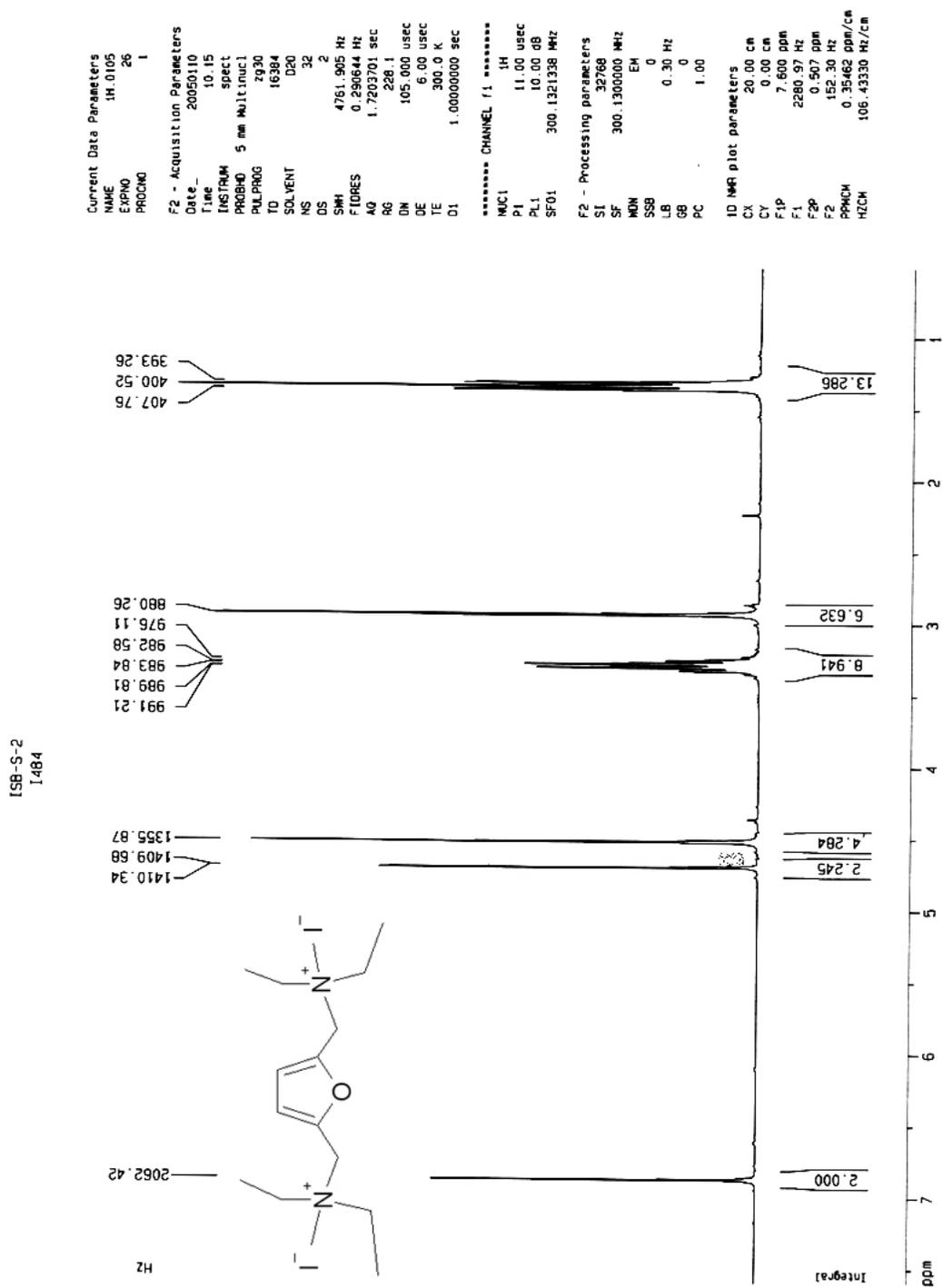
2.3. Espectro 2.3.3. Bromuro de 2-trimetilamonioetil-5-metilfurano



3.1. Espectro 2.3.4. Diioduro de 2,5-bis-(trimetilamonioetil)-furano



3.2. Espectro 2.3.4. Diioduro de 2,5-bis-(diethylamoniometil)-furan.



3.3. Espectro 2.3.4. Ioduro de 2-metil-5-trimetilamoniometilfurano

