



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

**REACCIONES DE ACOPLAMIENTOS CRUZADOS PARA
LA PREPARACIÓN DE MOLÉCULAS ORGÁNICAS CON
POSIBLE ACTIVIDAD OPTOELECTRÓNICA**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTOR EN QUÍMICA

PRESENTA:

Q. MARIANA FLORES JARILLO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ALEJANDRO ÁLVAREZ HERNÁNDEZ

MINERAL DE LA REFORMA, HIDALGO. 2016



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

Institute of Basic Sciences and Engineering

Dirección

Dean

M. en A. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO

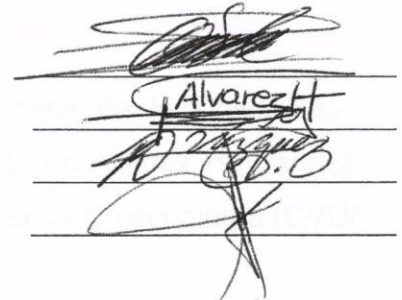
DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR

PRESENTE

Por este conducto le comunico que el Comité Revisor asignado la alumna Mariana Flores Jarillo del Doctorado en Química, con número de cuenta 106914, que presenta el manuscrito de tesis titulado "Reacciones de Acoplamientos Cruzados para la Preparación de Moléculas Orgánicas con Posible Actividad Optoelectrónica", después de revisar el trabajo antes referido, ha decidido autorizar la impresión del mismo hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación se registran las firmas de conformidad de los integrantes del Comité Revisor.

PRESIDENTE	Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo
SECRETARIO	Dr. Alejandro Álvarez Hernández
VOCAL	Dra. Rosa Ángeles Vázquez García
SUPLENTE	Dra. Myriam Meléndez Rodríguez



Sin otro particular, reitero a Usted la seguridad de mi atenta consideración.

ATENTAMENTE
"Amor, Orden y Progreso"

Mineral de la Reforma, Hgo. a 25 de mes de noviembre de 2015



Orlando Avila Pozos
Director del ICBI



Ciudad del Conocimiento
Carretera Pachuca - Tulancingo km. 4.5
Colonia Carboneras
Mineral de la Reforma, Hidalgo, México, C.P. 42184
Tel. +52 771 7172000 exts 2231, Fax 2109
direccion_icbi@uaeh.edu.mx

www.uaeh.edu.mx

Este trabajo se realizó en el Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, dirigido por el Dr. Alejandro Álvarez Hernández gracias a una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CVU/ Becario: 384976/256653)

Este trabajo se llevó a cabo con el apoyo financiero del Proyecto de Ciencia Básica 2013 CONACyT 221360 “Reacciones de Acoplamiento cruzados para la preparación de moléculas orgánicas con posible actividad optoelectrónica”.

Gracias a Dios

por ponerme en el mundo

junto a personas maravillosas.

*“El objeto de la educación
es formar seres aptos para gobernarse a sí mismos
y no para ser gobernados por los demás.”*

Herbert Spencer



Índice

Capítulo 1

1.1 Introducción	1
1.1.1 Semiconducción	1
1.1.2 Fluorescencia	2
1.1.2.1 Medición de la fluorescencia.	6
1.1.3 La reacción de Sonogashira.	8
1.1.3.1 El sustrato.	9
1.1.3.2 Los alquinos.	9
1.1.3.3 La fuente de paladio.	10
1.1.3.4 Ligantes (fosfinas).	10
1.1.3.5 Disolventes.	11
1.1.3.6 Bases.	11
1.1.3.7 Cul (co-catalizador).	12
1.1.3.8 Temperatura.	12
1.2 Justificación.	13
1.3 Objetivo.	14
1.4 Resultados y discusión.	15
1.5 Conclusiones	36
1.6 Parte experimental	37
1.6.1 Generalidades.	37
1.6.2 Síntesis de la morfolinamida del ácido 2,5-diyodobenzoico 1 .	38
1.6.3 Procedimiento general para efectuar el doble acoplamiento de Sonogashira entre 1 y los arilacetilenos 4a-i en DMSO.	39
1.6.4 Síntesis de la morfolinamida del ácido 5-bromo-2-yodobenzoico 8 .	43
1.6.5 Procedimiento general para el acoplamiento regioselectivo de Sonogashira en el enlace C-I de 8 con arilacetilenos.	44
1.6.6 Procedimiento general para el acoplamiento regioselectivo de Sonogashira para preparar los compuestos 5j-p .	46



1.7 Referencias.	50
1.8 Espectros de resonancia magnética nuclear	52
Capítulo 2	
2.1 Introducción.	97
2.1.1 Microscopía óptica por absorción de dos fotones.	102
2.2 Justificación.	114
2.3 Objetivo.	116
2.4 Resultados y discusión.	117
2.4.1 2-Aril-6-ariletinilindoles.	117
2.4.1.1 Síntesis	117
2.4.1.2 Análisis estructural.	120
2.4.1.3 Propiedades fotofísicas.	127
2.4.1.4 Propiedades electroquímicas	138
2.4.2 Modificación de los 2-aril-6-ariletinilindoles.	142
2.5 Conclusiones	149
2.6 Experimental	151
2.6.1 Generalidades	151
2.6.2 Síntesis del (2,5-diyodofenil)-bencilcarbamato 17 y el (5-bromo-2-yodofenil)-bencilcarbamato 18 .	152
2.6.3 Procedimiento general para la síntesis de A) 2-aril-6-fenilalquinil indoles 16 y B) 2-aril-6-Br indoles 21 .	154
2.6.4 Procedimiento general para la <i>N</i> -alquilación de indoles.	156
2.6.5 Procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira en el enlace C-Br de los 2-aril-6-Br-indoles 22c y 22e para preparar los indoles 16h y 16i .	157
2.6.6 Procedimiento para la síntesis de la escuaraina 26	161
2.7 Referencias.	162
2.8 Espectros de resonancia magnética nuclear	167
2.9 Voltamperometría cíclica	192



Índice de Figuras

Capítulo 1

Figura 1.1. Estados de espín excitados.

Figura 1.2. Diagrama de Jablonski. Diagrama de Energía parcial para un sistema fotoluminiscente.

Figura 1.3. Ciclo catalítico de la reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira.

Figura 1.4. Ejemplos de arilnetinilenos que incorporan unidades a) arilo, b) eteroarilo y c) organometálicas que además se probaron como sensores.

Figura 1.5. oligo-*p*-fenilnetinilenos OPE3s.

Figura 1.6. Porción del espectro HMBC de resonancia magnética nuclear de **6a**.

Figura 1.7. Diagrama ORTEP del compuesto **6a**. Las elipsoides se muestran al 50% de probabilidad.

Figura 1.8. Porción aromática del espectro de RMN de ^1H de la mezcla de **6a** y **7a**. Las señales correspondientes a **6a** se marcaron con una flecha.

Figura 1.9. El punto de congelación del DMSO puro es 18°C , el de una mezcla de DMSO con 33% de agua es -73°C . Referencia 4.

Figura 1.10. Ajuste lineal de absorbancia vs Área bajo la curva para distintas concentraciones del estándar de sulfato de quinina.

Figura 1.11. Espectro de absorción (línea punteada) y de emisión de **5b** y **5m**. El desplazamiento Stokes en **5b** es mayor al de **5m** evidenciando transferencia de carga.



Figura 1.12. a) Gráfico de Tauc para el compuesto **5h** ($R_1=R_2=NO_2$). b) Región lineal del gráfico de Tauc, linearización por ajuste de mínimos cuadrados y extrapolación para obtener E_g .

Figura 1.13. Comportamiento redox de las moléculas **5a** y **5n** en electrodos composite.

Capítulo 2

Figura 2.1 Comparación entre un proceso de absorción lineal y uno no lineal.

Figura 2.2 Polarización o cambio de posición de la densidad electrónica en los orbitales excitados.

Figura 2.3. Diseño de materiales para absorción de dos fotones.

Figura 2.4. Puentes π comunes. Tomado de referencia 3.

Figura 2.5. Grupos comunes usados como donadores de electrones.

Figura 2.6. Grupos comunes usados como atractores de electrones.

Figura 2.7. Tipos de sondas de absorción de dos fotones.

Figura 2.8. Aplicaciones clínicas de sondas de absorción de dos fotones.

Figura 2.9. Moléculas capaces de absorber en la región del IR.

Figura 2.10. Planos formados por los anillos aromáticos en los indoles preparados en este estudio.

Figura 2.11. Fragmento del diagrama HMBC del compuesto **16c** que muestra las interacciones de H-3 con los carbonos a 2 y 3 enlaces.

Figura 2.12. Orbitales moleculares HOMO y LUMO calculados para los indoles **16a-c** y **20 f,g**.



Figura 2.13. Moléculas con orbitales HOMO y LUMO claramente separados.

Figura 2.14. Espectros de absorción (excitación, plano principal) y emisión (fluorescencia, en el recuadro) de los indoles **16a-e,h,i** y **20f,g** en tolueno.

Figura 2.15. Espectros de absorción (excitación, principal) y emisión (fluorescencia, en el recuadro) de los indoles **16a-e,h,i** y **20f,g** en CH₂Cl₂.

Figura 2.16. Espectros de absorción (excitación, principal) y emisión (fluorescencia, en el recuadro) de los indoles **16a-e,h,i** y **20f,g** en DMSO.

Figura 2.17. Espectros de fluorescencia de los compuestos **16a** (a) y **16d** (b) obtenidos en CH₂Cl₂ a diferentes longitudes de onda de excitación.

Figura 2.18. Comparación de los voltamogramas cíclicos de los compuestos a) 5-bromo-2-Metilindol (**23**); b) indol **16h**; c) OPE3 **24**.

Figura 2.19. Comparación de los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H del indol **16a** y de la escuaraína **24**.

Figura 2.20. Comparación de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ¹³C del indol **16a** y la escuaraína **24**.

Figura 2.21. Espectros de absorción ultravioleta del indol **16c** y la escuaraína **26**.

Figura 2.22. Escuaraína **27** y su espectro de absorción UV.

Figura 2.23. Residuo de color café como resultado de polimerización en la síntesis de escuaraínas. Tomado de la referencia 35.



Índice de Tablas.

Capítulo 1

Tabla 1.1. Efecto del disolvente en la reacción de Sonogashira entre el diyodoareno **1** y **4a** de acuerdo al Esquema 3.

Tabla 1.2. Efecto del contenido de agua en el DMSO en la reacción de Sonogashira de **1** con arilacetilenos de acuerdo al Esquema 4.

Tabla 1.3. Ejemplos de reacciones catalíticas con Pd en DMSO donde el disolvente afecta el curso de la reacción.

Tabla 1.4. Síntesis de OPE3s **5a-i** vía Esquema 1.5.

Tabla 1.5. Reacción regioselectiva de Sonogashira del compuesto **8**.

Tabla 1.6. Preparación de los OPE3s **5j-p** vía el Esquema 1.8.

Tabla 1.7. Caracterización óptica de los OPE3s **5a-o**.

Capítulo 2

Tabla 2.1 Comparación de las técnicas de microscopía óptica de fluorescencia y microscopía de fluorescencia por absorción de dos fotones

Tabla 2.2. Identificación de analitos con sondas de fluorescencia por absorción de dos fotones.

Tabla 2.3. Moléculas con alta sección cruzada de absorción de dos fotones usadas en microscopía óptica.

Tabla 2.4. Preparación de los indoles **20a-g** y **21c,e** por reacciones secuenciales de acoplamiento de Sonogashira y ciclación en el mismo matraz.



Tabla 2.5. N-alquilación de los indoles **20a-g** y **21c,e**.

Tabla 2.6. Ángulos diedros α y β y desplazamiento químico (δ) de la señal del C-2 de los indoles **16a-j** por RMN de ^{13}C .

Tabla 2.7. Valores teóricos de HOMO y LUMO

Tabla 2.8. Propiedades fotofísicas de los indoles **16a-e,h,i** y **20f,g** en tolueno.

Tabla 2.9. Propiedades fotofísicas de los indoles **16a-e,h,i** y **20f,g** en CH_2Cl_2 .

Tabla 2.10. Propiedades fotofísicas de los indoles **16a-e,h,i** y **20f,g** en DMSO.

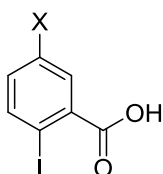
Tabla 2.11. Valores de potenciales de oxidación y reducción electroquímicos de los indoles **16a-e,h,i** y **20f,g** y 5-bromo indol (**23**) y OPE3 **24** por comparación.

Tabla 2.12. Comparación de las rutas de síntesis de escaraínas.

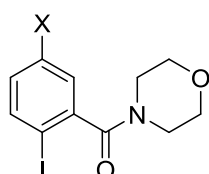


Índice de Compuestos

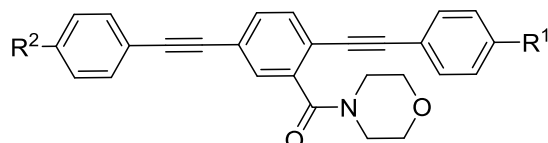
Capítulo 1



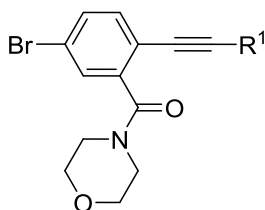
3 X= I
7 X= Br



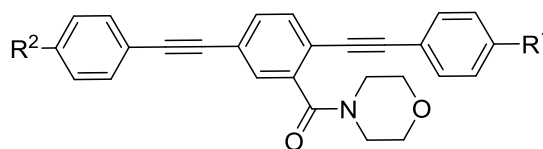
1 X= I
8 X= Br



5a R¹= R²= OCH₃
5b R¹= R²= H
5c R¹= R²= 3-Piridil
5d R¹= R²= 3-Tiofenil
5e R¹= R²= CH₃
5f R¹= R²= NMe₂
5g R¹= R²= CN
5h R¹= R²= NO₂
5i R¹= R²= COCH₃



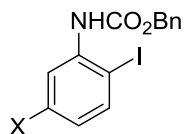
9a R¹= OCH₃
9f R¹= NMe₂
9g R¹= CN
9h R¹= NO₂



5j R¹= OMe R²= CN
5l R¹= OMe R²= COCH₃
5m R¹= NMe₂ R²= CN
5n R¹= NMe₂ R²= NO₂
5o R¹= NMe₂ R²= COCH₃
5p R¹= NO₂ R²= OMe

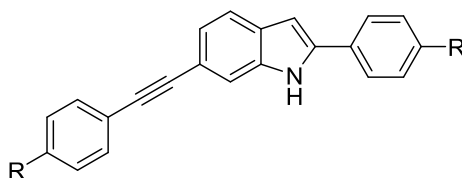


Capítulo 2



17 X= I

18 X= Br



20a R= H

20b R= CH₃

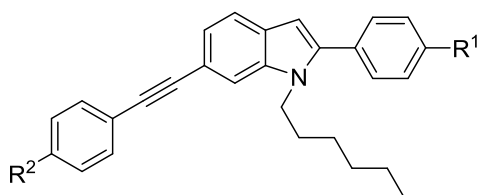
20c R= CN

20d R= NO₂

20e R= OMe

20f R= COH

20g R= COMe



16a R¹= R²= H

16b R¹= R²= CH₃

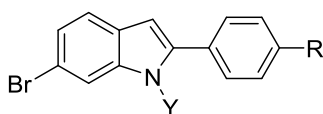
16c R¹= R²= CN

16d R¹= R²= NO₂

16e R¹= R²= OMe

16h R¹= CN R²= OMe

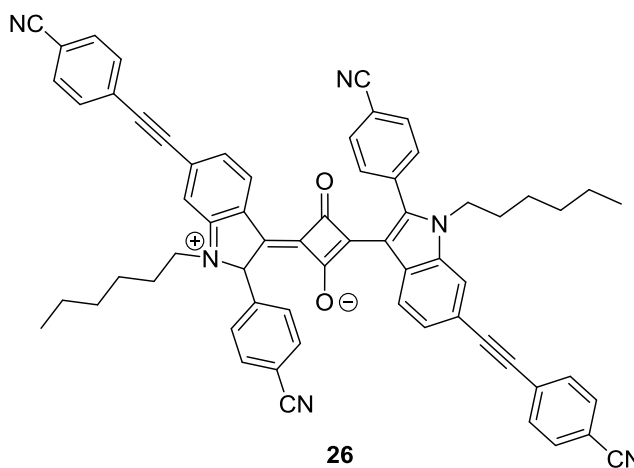
20i R¹= OMe R²= CN



21c R = CN, Y= H

21e R= OMe, Y= H

22c,e R= Hexilo



26



Abreviaturas, acrónimos y símbolos

A	Absorción
A	Grupos aceptores de electrones (ver contexto)
Å	Angstroms
AcOEt	Acetato de etilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
°C	Grados centígrados
CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
cm	Centímetro
δ	Desplazamiento químico (ver contexto)
δ	Sección cruzada de absorción multifotónica
d	Doble
D	Grupos donadores de electrones
dd	Doble de doble
DMSO	Dimetilsulfóxido
equiv.	Equivalentes
g	Gramos
Gap	Brecha energética
GM	Unidades Göppert-Mayer
h	Horas
HOMO	Orbital más alto ocupado
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo



<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LUMO	Orbital más bajo desocupado
m	Múltiple
M	Molar
mg	Miligramos
mg	Miligramos
MHz	Mega Hertz
min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
MSAR	Masas de alta resolución
N ₂	Nitrógeno molecular
NBS	N-Bromosuccinimida
nm	nanómetro
OLED	Diodo orgánico emisor de luz
OPE3	Oligo <i>p</i> -fenilinetileno de tres unidades
pf	Punto de fusión
pH	Potencial de hidrógeno
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	segundo
S	Estado electrónico singulete
sa	Señal ancha
t	Triplete
T	Estado electrónico triplete



TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
THF	Tetrahidrofurano
TIC	Transferencia de carga intramolecular
TLC	Cromatografía en capa fina
TMEDA	Tetrametilendiamina
UV	Ultravioleta
μL	Microlitros
ε	Coefficiente de absorción molar
ϕ	Rendimiento cuántico de fluorescencia



C A P Í T U L O 1

SÍNTESIS Y PROPIEDADES DE OPE3s

1.1 INTRODUCCIÓN

Las moléculas orgánicas pueden ser utilizadas como materiales gracias a la aplicación de sus propiedades. Muchas de estas propiedades son intrínsecas a la molécula y como ocurre en el caso de la conductividad eléctrica y la fluorescencia, estas propiedades son consecuencia directa del enlace químico. Por tanto, en el diseño de materiales orgánicos de alto rendimiento óptico y electrónico es necesario entender la estructura a nivel molecular.

1.1.1 Semiconducción

Para que una molécula orgánica pueda mostrar semiconducción eléctrica y/o luminiscencia debe tener enlaces conjugados ya que la superposición de orbitales “p” en átomos de carbono adyacentes posibilita la deslocalización de electrones π a través de los enlaces. Cuando una molécula orgánica presenta varios átomos con hibridación sp^2 o sp , unidos entre sí, los orbitales atómicos se combinan para dar lugar a orbitales moleculares. Cuando varios de estos orbitales están muy próximos en energía se forma una banda. En un conductor eléctrico metálico esta banda es continua ya que los electrones tienen muy baja energía de enlace y, bajo un campo eléctrico aplicado pueden redistribuirse fácilmente y moverse libremente de un átomo a otro. De manera análoga, en materiales orgánicos con el suficiente número de electrones π deslocalizados se puede esperar que las propiedades electrónicas también se puedan describir como una banda de energía. Sin embargo ésta no es una banda continua. En las moléculas orgánicas existe una banda de valencia



(banda pi) formada por el orbital molecular ocupado de más alta energía (HOMO) y una banda de conducción (banda pi de antienlace) formada por el orbital molecular desocupado de menor energía (LUMO) y existe una diferencia de energía (aunque pequeña) entre la banda de valencia y la de conducción (Gap); en consecuencia los materiales orgánicos no son conductores sino semiconductores. La aplicación de un potencial eléctrico externo permite que algunos electrones ubicados en la banda de valencia (HOMO) sean promovidos a la banda de conducción (LUMO) transportando así la corriente eléctrica. La diferencia de energía (band gap) depende de la estructura molecular y del número de electrones pi deslocalizados y por tanto se puede controlar. Por ejemplo, los grupos¹ de MacDiarmid, Shirakawa y Heeger demostraron que se puede reducir el gap y aumentar la conductividad eléctrica hasta conseguir propiedades cuasi metálicas mediante dopaje. El dopaje es la alteración de la densidad electrónica de un material y se efectúa mediante oxidación (lo que remueve densidad electrónica) o reducción química (lo que aumenta la densidad electrónica).

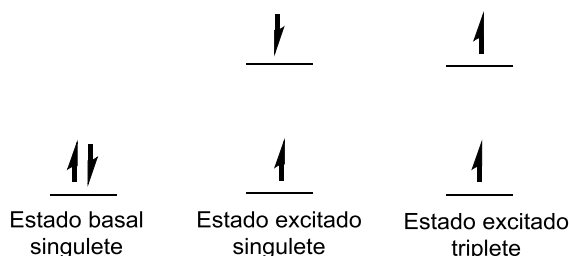
1.1.2 Fluorescencia

La luminiscencia es el proceso en el cual las moléculas emiten luz a partir de estados electrónicos excitados creados por mecanismos físicos (por ejemplo absorción de luz), mecánicos (fricción) o químicos. La generación de luminiscencia a partir de la excitación de una molécula por fotones de luz ultravioleta o visible se llama fotoluminiscencia y se divide en dos categorías: fluorescencia y fosforescencia, que dependen de la configuración electrónica del estado excitado (singulete o triplete) y del tiempo de emisión. La fluorescencia es la propiedad de algunas moléculas de absorber luz de una longitud de onda en particular y emitir rápidamente luz de una longitud de onda más larga (de menor energía) durante un periodo de tiempo breve desde estados excitados singulete. El proceso de fosforescencia ocurre desde estados excitados triplete con emisión de vida media mucho más larga.



Para entender la diferencia entre fluorescencia y fosforescencia es importante tener en cuenta el espín electrónico para formar estados de singulete o triplete. El principio de exclusión de Pauli establece que dos electrones en un orbital no pueden tener iguales los cuatro números cuánticos (principal n , azimutal l , magnético m y de espín s),² por ello sólo dos electrones, pero de espín opuesto, pueden ocupar un orbital.

En las moléculas diamagnéticas (con electrones apareados) se forma un estado singulete cuando se excita un electrón a un nivel de energía más alto y se mantiene la orientación de espín del estado basal; por otro lado se forma un estado triplete cuando en la excitación electrónica hay un cambio de orientación del espín. El espín se denota como $+1/2$ (arriba) o $-1/2$ (abajo) y al usar la ecuación de multiplicidad $(2S+1)$, donde S es el momento angular de espín total (suma de todos los espines electrónicos) se tiene la denominación de singulete o triplete (Figura 1.1).



$$\text{Singulete} = 2[(+1/2) + (-1/2)] + 1 = 2(0) + 1 = 1$$

$$\text{Triplete} = 2[(+1/2) + (+1/2)] + 1 = 2(1) + 1 = 3$$

Figura 1.1. Estados excitados singulete y triplete.

Ambos procesos de fotoluminiscencia, fluorescencia y fosforescencia, implican tres eventos importantes: excitación, relajación vibracional y emisión. En el proceso de fosforescencia hay un cambio de espín electrónico de singulete a triplete que hace que la transición inversa sea menos probable y que el estado excitado triplete esté



más poblado, por ello el tiempo de vida (10^{-3} a 100 s) es mucho más largo que el del estado singlete (10^{-9} a 10^{-7} s). (Figura 1.2).

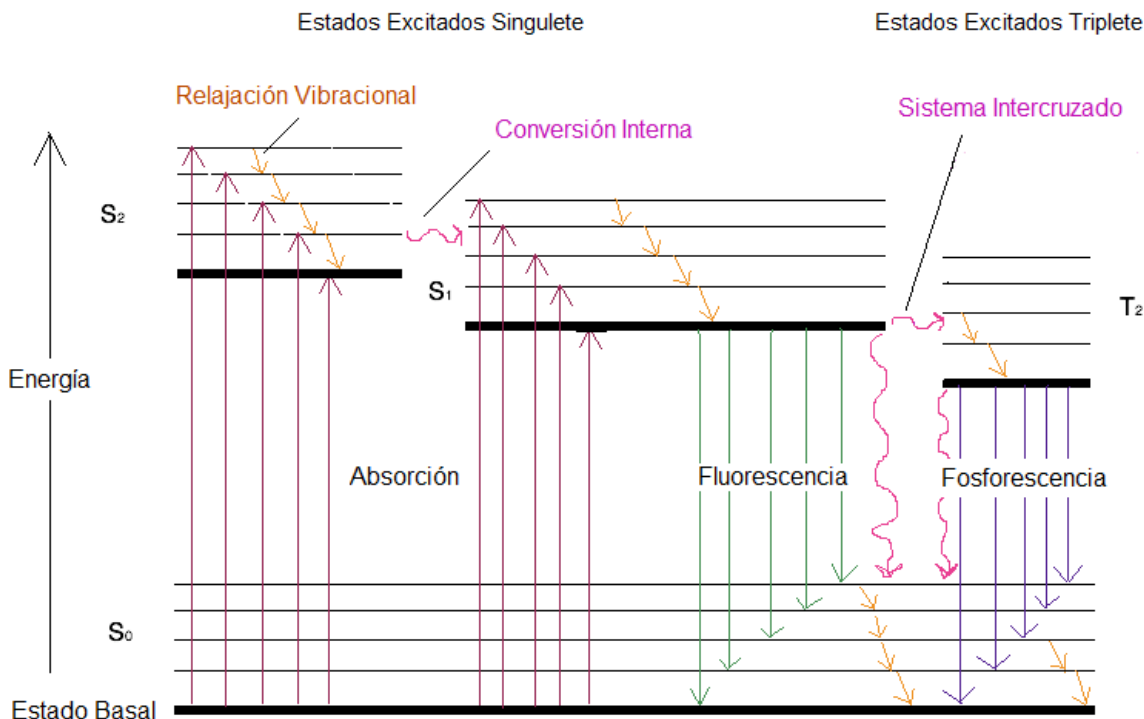


Figura 1.2. Diagrama de Jablonski. Energía parcial para un sistema fotoluminiscente.²

La absorción de energía, es decir la excitación electrónica, ocurre muy rápidamente (en femtosegundos = 10^{-15} s) en cantidades discretas llamadas cuantos que corresponden a la energía necesaria para la transición desde el estado basal hasta el estado excitado. Así, la emisión de un fotón por un proceso de fluorescencia también se mide en términos de cuantos cuya energía es igual a:

$$E = h \cdot \nu = h \cdot c / \lambda$$



Donde E es la energía, h es la constante de Planck, ν es la frecuencia, λ la longitud de onda del fotón absorbido y c la velocidad de la luz.

La absorción de un fotón por un fluoróforo ocurre debido a la interacción del vector oscilante de campo eléctrico de la onda de luz con una carga (electrones) y es un fenómeno que sólo ocurre a una longitud de onda específica de la luz incidente. Si el fotón incidente contiene más energía de la necesaria para la transición electrónica el exceso de energía se transforma en energía vibracional o rotacional. En cambio, si el fotón no tiene la energía suficiente para promover la transición, la absorción no ocurre. La banda espectral de absorción se vuelve ancha debido a que los niveles de energía vibracionales se encuentran muy cercanos entre sí y por ello la energía térmica en el sistema hace posible que un solo fotón permita varias transiciones. La irradiación de una molécula con luz que está compuesta por un amplio espectro de longitudes de onda genera un intervalo de transiciones permitidas que ocupan los niveles de energía vibracionales de los estados excitados. Algunas de estas transiciones tienen mayor grado de probabilidad que otras y constituyen el espectro de absorción de una molécula.

Una molécula excitada permanece en el estado excitado singulete más bajo (S_1) por periodos de nanosegundos antes de relajarse al estado basal. Si la relajación está acompañada por la emisión de un fotón el proceso se conoce como fluorescencia. La cercanía de los estados vibracionales en el estado basal y el movimiento térmico producen fotones de un amplio intervalo de energías durante la emisión y por tanto la banda espectral de emisión también es ancha. Normalmente un fluoróforo puede repetir el ciclo de excitación-emisión cientos o miles de veces antes de que ocurra la desaparición de la fluorescencia. Existen otros procesos que compiten con la relajación por fluorescencia por ejemplo, la energía se puede disipar de forma no radiativa al liberar calor.

El espectro de emisión es independiente de la energía de excitación debido a la rápida conversión interna desde el estado excitado de mayor energía (S_n) hasta el nivel más bajo de energía vibracional del primer estado excitado (S_1).



La energía asociada con la emisión de fluorescencia es menor que la de absorción, es decir, los fotones emitidos tienen menor energía y se desplazan a longitudes de onda mayores. Este fenómeno se conoce como desplazamiento Stokes y ocurre en la mayoría de los fluoróforos empleados en solución. Este desplazamiento es debido al decaimiento de los electrones excitados al nivel vibracional más bajo del estado excitado, pero otros eventos como la orientación en un disolvente o la formación de complejos también pueden contribuir al fenómeno.

1.1.2.1 Medición de la fluorescencia. ³

El rendimiento cuántico de fluorescencia (ϕ) es una medida de la eficiencia de esta emisión relativa a todos los posibles caminos de relajación y se expresa generalmente sin dimensiones, como el cociente de los fotones emitidos entre el número de fotones absorbidos. De acuerdo a esta definición sólo se necesitaría conocer estas dos cantidades, sin embargo, es difícil obtener medidas confiables de manera directa. La forma más fácil de abordar el problema es el empleo de soluciones diluidas mediante el uso de espectrómetros estándar de absorción y emisión para poder comparar la intensidad integrada del espectro de fluorescencia de la muestra con el de un sistema de referencia, de rendimiento cuántico conocido. El rendimiento cuántico de una muestra puede ser calculado a partir de la siguiente ecuación:

$$\Phi_f^i = \frac{F^i f_s n_i^2}{F^s f_i n_s^2} \Phi_f^s$$

Donde:

Φ_f^i y Φ_f^s son respectivamente el rendimiento cuántico de la muestra y del estándar. F^i y F^s se refieren respectivamente a las intensidades integradas (áreas) del espectro de la muestra y del estándar.



f_i y f_s es la absorbancia o fracción de luz que incide en la muestra que es absorbida.

n_i y n_s son los índices de refracción de las soluciones de la muestra y referencia.

En principio, las longitudes de onda de excitación para la muestra y la referencia pueden ser diferentes, sin embargo, no es aconsejable ya que introduce una incertidumbre adicional en lo relativo al flujo de fotones a dos longitudes de onda. El factor de absorción debe ser medido a partir de concentraciones de baja absorbancia ($A < 0.1$) con el fin de evitar efectos de filtro interno y errores derivados de la distribución desigual de especies excitadas en el volumen detectado. Por ello es importante tomar en cuenta posibles impurezas en el disolvente y la dispersión perdida en la interfase. Es recomendable usar la misma celda y la misma absorbancia a la longitud de onda de excitación para la muestra y la referencia. También debe usarse, tanto como sea posible, el mismo intervalo espectral de emisión e intensidad de emisión para la muestra y la referencia. El espectro del estándar debe coincidir con el espectro de emisión de la muestra tan cercanamente como sea posible.

El rendimiento cuántico es independiente de la longitud de onda de excitación, sin embargo, ya que se necesita integrar la banda de emisión entera, la excitación debe hacerse a una longitud de onda más corta que la del inicio de la banda de emisión.

El rendimiento cuántico típicamente cae en un intervalo de 0 a 1 y se mide con respecto a una referencia, por ejemplo el sulfato de quinina (0.55), fluoresceína (0.93) o rodamina 6G (0.95) y puede variar con factores como el pH, la temperatura, la concentración y la polaridad del disolvente. Por ejemplo, los incrementos en la polaridad del disolvente reducen la energía del estado excitado. Los fluoróforos polares y los que tienen carga son más susceptibles al efecto del disolvente.

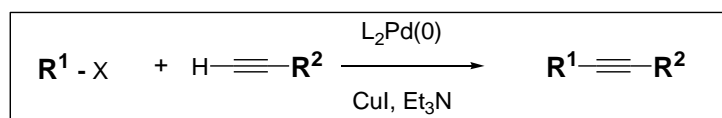
Otra información que podemos obtener del espectro de absorción de la muestra es el coeficiente de extinción molar (ϵ) que se determina al medir la absorbancia a una



longitud de onda de referencia (λ , característica de la molécula) a una determinada concentración molar (c) en una celda de 1 cm de longitud (l) ($\epsilon = A/cl$). La longitud de onda de máxima absorción en el espectro de UV-VIS es generalmente la de referencia. El coeficiente de extinción es una medida directa de la habilidad de un fluoróforo de absorber luz. Aquellos cromóforos que tienen alto coeficiente de extinción tienen alta probabilidad de emisión de fluorescencia.

1.1.3 La reacción de Sonogashira.

La reacción de Sonogashira⁴ es una de las variantes de la clase de reacciones conocidas como acoplamientos cruzados y se utiliza para preparar alquinos mediante la reacción entre un alquino terminal y un halogenuro de arilo, catalizada por compuestos de Pd(0) y Cu(I) en presencia de una amina. En general la reacción es tolerante a muchos grupos funcionales.



El ciclo catalítico (Figura 1.3) se compone de tres etapas: 1) la adición oxidante de Pd(0) al enlace C-X de un haluro de arilo o vinilo seguida por 2) la transmetalación de un grupo acetiluro desde el cobre al paladio, con la incorporación de los dos fragmentos orgánicos al Pd(II) y finalmente 3) la eliminación reductora que proporciona el alquino, producto del acoplamiento cruzado, y regenera el catalizador de Pd(0). En esta reacción existen variables a controlar experimentalmente como el sustrato R-X, el alquino, la fuente de paladio, los ligandos del metal y el disolvente.

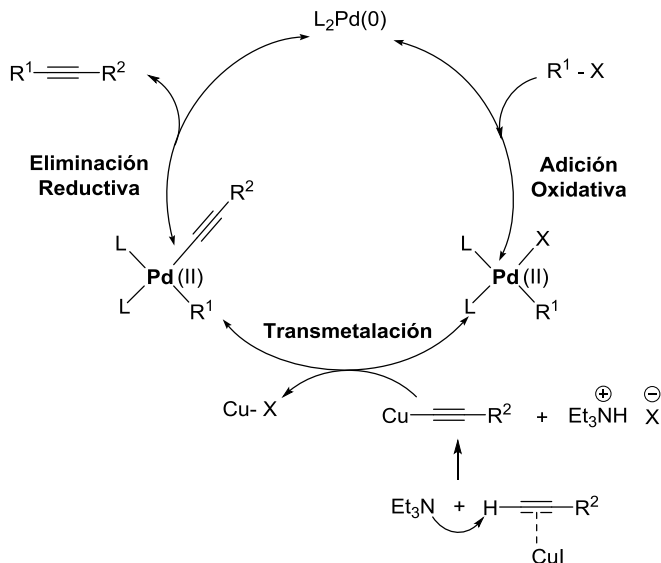


Figura 1.3. Ciclo catalítico de la reacción de Sonogashira.

1.1.3.1 El sustrato.

La reactividad de los haluros de arilo en la reacción de Sonogashira se atribuye a la etapa de adición oxidante del paladio al enlace C-X para formar un intermediario X-Pd-C que es considerado el paso determinante de la reacción global.⁵ La reactividad observada es paralela a la fuerza del enlace C-X (Ar-I 65 kcal/mol, Ar-Br 81 kcal/mol, Ar-Cl 96 kcal/mol). Además, la adición oxidante se favorece por la presencia de grupos electroattractores en el anillo aromático, y por el contrario, los bromuros de arilo electrónicamente ricos y estéricamente demandantes requieren de mayor cantidad de catalizador.⁶

1.1.3.2 Los alquinos.

La presencia de grupos sustituyentes donadores de electrones en los acetilenos empleados retarda la reacción. Es probable que la causa de este fenómeno sea una desprotonación del acetileno más difícil que tiene por consecuencia una transmetalación menos efectiva y por ello una conversión menos eficiente.⁷



En el aspecto estérico, los sustituyentes voluminosos cercanos al enlace C-X son más dañinos para el acoplamiento cruzado que los sustituyentes estéricamente demandantes en el acetileno.

1.1.3.3 La fuente de paladio.

El catalizador activo en estas reacciones es un compuesto de Pd(0). Se pueden utilizar compuestos de Pd(0) como Pd₂(dba)₃⁸ o precatalizadores de Pd(II) como Pd(OAc)₂, PdCl₂ o Pd(MeCN)₂Cl₂ que se deben reducir a Pd(0) antes de entrar al ciclo catalítico; esta reducción se logra por la oxidación de alquinos terminales, fosfinas o aminas presentes en el medio de reacción. Como la mayoría de los complejos de Pd (0) son inestables frente al oxígeno del aire, las reacciones requieren atmósfera inerte.

1.1.3.4 Ligantes (fosfinas).

La reactividad de los complejos paladio-fosfina en la adición oxidativa con haluros de arilo se incrementa con el uso de ligantes ricos en electrones que incrementan la densidad electrónica del centro metálico.⁹ Las triarilfosfinas simples (como PPh₃) usualmente no son lo suficientemente ricas en electrones para llevar a cabo la adición oxidativa de haluros de arilo demandantes. Sin embargo, las trialquilfosfinas son considerablemente más ricas en electrones que sus contrapartes de arilo, como lo sugieren los pK_a de sus ácidos conjugados.⁵

	PPh ₃	P(<i>o</i> -tol) ₃	PCy ₃	P(<i>t</i> -Bu) ₃
pK _a del ácido conjugado	2.7	3.1	9.7	11.4
Ángulo de cono	145°	194°	170°	182°

El sistema Pd/P(*t*-Bu)₃ es efectivo en procesos de acoplamiento de bromuros y cloruros de arilo.^{5,10} El impedimento estérico en el ligante también es importante ya



que los ligantes voluminosos promueven la eliminación reductiva. El impedimento estérico de una fosfina se mide por el ángulo de cono.⁹ Sin embargo, se debe notar que la elección de la mejor fosfina para una reacción en particular también debe tomar en cuenta la congestión estérica del alquino, si este es muy voluminoso, una fosfina voluminosa puede ser contraproducente.⁷

1.1.3.5 Disolventes.

Varios disolventes con diferente polaridad han sido empleados en acoplamientos de Sonogashira.⁴ De forma general, se puede racionalizar que en los sustratos más demandantes (Ar-Br y Ar-Cl) los disolventes más polares favorecen el acoplamiento. Los disolventes (en orden creciente de polaridad) que se han usado en la reacción de Sonogashira son: tolueno (33.9), alquilaminas (dietilamina 35.4), dioxano (36.0), THF (37.4), DMF (43.8), DMSO¹¹ (45.1), CH₃CN (46.7), y agua¹² (63.1). Este valor de polaridad denominado $E_T(30)$ ¹³ es una medida empírica basada en el desplazamiento de la banda de absorción del colorante de referencia betaína *N*-fenolato de piridinio en el disolvente cuya polaridad se mide, a mayor valor $E_T(30)$, es mayor la polaridad del disolvente. El disolvente puede ser muy importante en estas reacciones: estudios mecanísticos predicen que la adición oxidativa da lugar a la formación de un complejo *cis*-R-PdL₂-X que luego se isomeriza al complejo *trans*-R-PdL₂-X, en un paso asistido por el disolvente.⁵

1.1.3.6 Bases.

Se cree que el papel de la base en el ciclo catalítico es el de ayudar a abstraer el protón ácido del alquino para que pueda formar un acetiluro de cobre que sea capaz de facilitar la transmetalación a temperatura moderada y además facilitar la reducción de Pd (II) a Pd(0) por oxidación de una amina a una imina.⁵ Las aminas secundarias y terciarias como la diisopropilamina y la trietilamina son las más utilizadas en reacciones donde se emplean ioduros de arilo. Sin embargo, se



requieren otras bases como carbonato de sodio, potasio o cesio en las reacciones de bromuros y cloruros de arilo.¹⁴

1.1.3.7 CuI (co-catalizador).

Las aminas como dietilamina o *N,N*-diisopropilamina, empleadas en la reacción de Sonogashira no son por sí mismas lo suficientemente básicas para abstraer el protón ácido del alquino y que se genere un anión acetiluro. Se ha sugerido que la formación de un complejo Cu- π alquino⁵ incrementa la acidez del alquino y solo entonces la amina reacciona, el acetiluro de cobre resultante realiza la trasmetalación con paladio, promoviendo el ciclo catalítico y regenerando el haluro de cobre inicial. El acetiluro de cobre también puede efectuar la reducción de Pd(II), primero se forma el complejo dialquino-PdL₂ y luego, por eliminación reductiva, se forma la especie activa de Pd(0) y un dialquino. En las reacciones en las que se emplean bases inorgánicas, como Cs₂CO₃ en lugar de aminas, se ha demostrado que los compuestos de cobre lejos de ayudar al acoplamiento retardan o suprimen la transformación deseada. Por ello se han desarrollado protocolos libres de sales de Cu.¹⁵

1.1.3.8 Temperatura.

Aunque se han desarrollado protocolos para el acoplamiento de Sonogashira a temperatura ambiente con los substratos más reactivos, el acoplamiento de bromuros y cloruros de arilo es más difícil y requiere temperaturas mayores. Muchos de los protocolos empleados en las reacciones con bromuros de arilo emplean grandes cantidades de bases inorgánicas y fosfinas muy voluminosas; en el caso de cloruros de arilo incluso se usa un exceso estequiométrico¹² de estos reactivos y mayores temperaturas.



1.2 JUSTIFICACIÓN.

La reacción de acoplamiento Sonogashira y sus variantes han sido utilizadas ampliamente en la síntesis de materiales basados en arilenetilenos. Estos materiales conjugados pueden incorporar unidades arilo, heteroarilo y organometálicas unidas por enlaces acetileno (Figura 1.4) y muestran propiedades electrónicas y ópticas notables, como semiconducción y fluorescencia, que se han aprovechado para construir cables moleculares, sensores químicos, materiales para microscopía, y como la capa que emite luz en dispositivos de diodo orgánico que emiten luz (OLEDs).

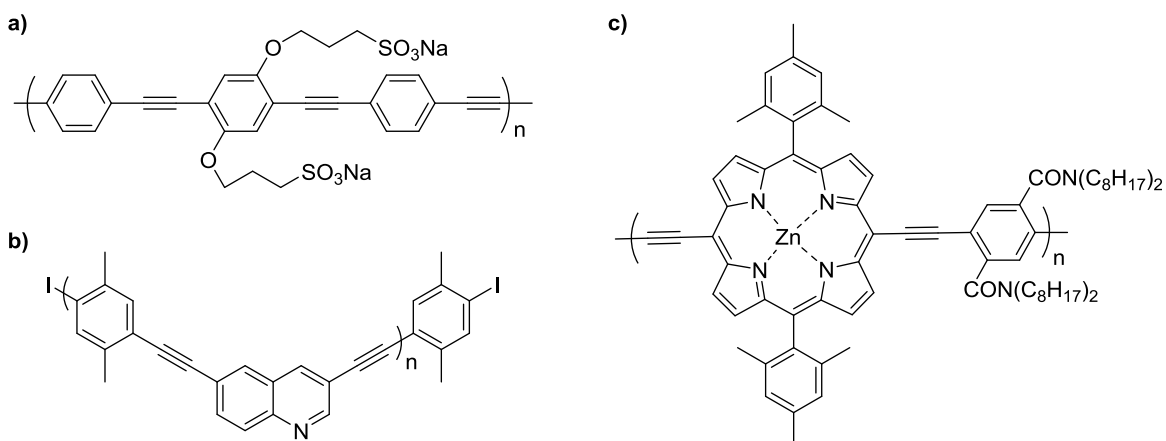


Figura 1.4. Ejemplos de arilenetilenos que incorporan unidades estructurales de **a)** arilo, **b)** heteroarilo, **c)** organometálicas que además se probaron como sensores. Tomado de la referencia 16.

Los oligómeros y moléculas pequeñas de estructura precisa pueden retener algunas de las propiedades ópticas y electrónicas de sus contrapartes poliméricas, con la ventaja de ser más fácilmente preparadas y manipuladas, por lo que la síntesis de estas moléculas es de interés en el área química y de materiales.



1.3 OBJETIVO.

Preparar mediante reacciones de acoplamientos cruzados de Sonogashira una serie de oligo-*p*-fenilene-*n*-tinilenos de tres unidades aromáticas (OPE3s) como los mostrados en la Figura 1.5 en busca de moléculas altamente fluorescentes y de bajo peso molecular para estudiar algunas de sus propiedades ópticas y electrónicas y que sirvan como base estructural en el diseño de moléculas con potencial para sondas fluorescentes en aplicaciones biológicas.

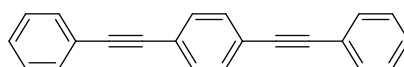


Figura 1.5. Oligo-*p*-fenilene-*n*-tinilenos OPE3s.

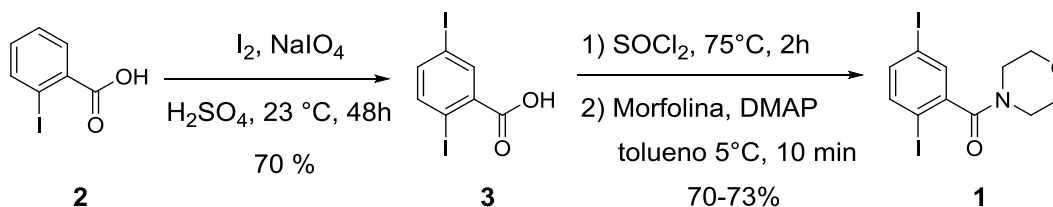


1.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Se planeó la síntesis de OPE3s con grupos sustituyentes en los grupos arilo terminales que permitieran modular las propiedades ópticas de las moléculas tales como la brecha energética (Gap), el rendimiento cuántico de fluorescencia, el coeficiente de absorción molar y las longitudes de máxima absorción y emisión.

La utilidad de las moléculas orgánicas en aplicaciones como materiales depende de la solubilidad en el medio adecuado para su aplicación. Por ejemplo, las fuertes interacciones intramoleculares que usualmente presentan moléculas conjugadas rígidas y planas limitan su solubilidad en disolventes orgánicos y restringen su aplicación en dispositivos electrónicos. La falta de solubilidad origina la formación de agregados que dificultan el procesamiento de películas nanométricas que son necesarias para obtener voltajes de operación adecuados. Para solucionar este problema usualmente se añaden a la estructura del cromóforo grupos alquilo que confieran solubilidad. En el caso del presente estudio, se diseñó el grupo morfolinamida en el anillo central para conferir solubilidad a las moléculas en disolventes orgánicos.

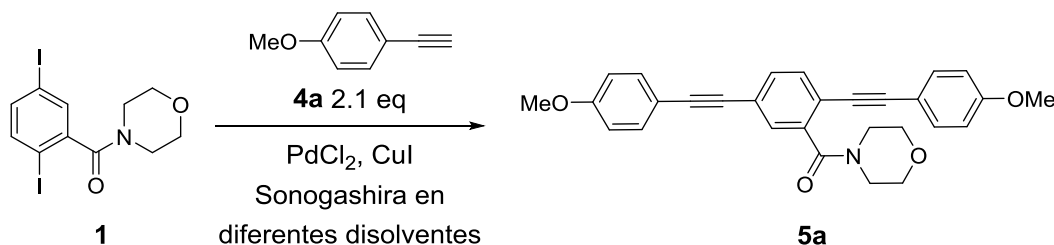
La síntesis de los OPE3s deseados se planeó a partir de la síntesis del diyodo compuesto **1** para efectuar dos acoplamientos de Sonogashira y unir dos unidades de arilo. La síntesis de **1** empezó con la yodación del ácido 2-yodobenzoico (**2**) mediante el tratamiento con $I_2/NaIO_4$ en ácido sulfúrico para obtener el ácido 2,5-diyodo benzoico (**3**), el cual fue convertido a **1** por reacción secuencial con cloruro de tionilo seguido por la adición de morfolina en presencia de DMAP catalítico (Esquema 1.1).



Esquema 1.1.

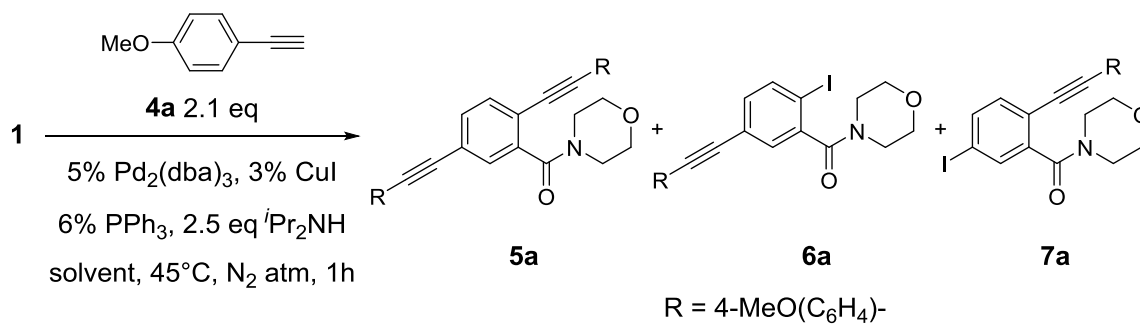


Se escogió como reacción modelo para establecer el protocolo general de preparación de los OPE3 deseados el doble acoplamiento del compuesto **1** con dos equivalentes de 4-etinilanisol **4a** para producir **5a** (Esquema 1.2).



Esquema 1.2.

Inesperadamente, la reacción de doble acoplamiento resultó ser problemática usando PdCl₂, CuI, trifenilfosfina en tolueno, THF y trietilamina, que son condiciones estándar. Además de ser una reacción lenta, no fue selectiva pues se observó una mezcla de materia prima sin consumir y productos de mono (**6a** y **7a**) y doble acoplamiento (**5a**) (Esquema 1.3).



Esquema 1.3.

A continuación se estudió el efecto de otros disolventes de diferente polaridad, medida según la escala E_T(30), en la reacción modelo. También se decidió utilizar



$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como catalizador para evitar ambigüedades en la obtención de $\text{Pd}(0)$ a partir de un precatalizador. Los resultados se muestran en la Tabla 1.1.

Tabla 1.1. Efecto del disolvente en la reacción de Sonogashira entre el diyodoareno **1** y el alquino **4a** de acuerdo al Esquema 1.3.

	Disolvente ^a	Polaridad ^b	5a(%) ^c	6a(%) ^c	7a(%) ^c	1(%) ^c
1	TEA	32.1	56	24	0	0
2	tolueno seco	33.9	0	0	0	^d
3	THF seco	37.4	^d	^d	0	^d
4	DMF	43.2	48	34	0	0
5	DMSO	45.1	81	0	0	0
6	CH_3CN	45.6	73	8	0	0
7	CH_3NO_2	46.3	52	21	0	0
8	9:1 TMEDA- H_2O	--	48	(14) ^e	^e	25

^a Se utilizaron disolventes anhidros tal como se recibieron (contenido de agua por titulación Karl Fisher: DMF 0.150% ; DMSO 0.013%). Para secar TEA, THF y tolueno se usaron procedimientos estándar.

^b La polaridad de los disolventes está basada en la escala $E_T(30)$.Ref. 15.

^c Los rendimientos se refieren a productos aislados por cromatografía en columna. La identidad del producto de acoplamiento **6a** está basada en estudios de RMN (HMBC) y difracción de rayos X.

^d Compuestos detectados por CCF.

^e Mezcla inseparable de isómeros **6a** y **7a** en proporción 2:1 (RMN) aislada en 14% de rendimiento.

Únicamente la reacción en DMSO fue favorable, la reacción en tolueno no procede y los experimentos en Et_3N , THF, DMF, CH_3CN y CH_3NO_2 produjeron una mezcla del OPE3 **5a** y el monoalquino **6a**. La identidad inequívoca de este isómero fue elucidada por un estudio HMBC de resonancia magnética nuclear en el cual hay correlaciones a tres enlaces de los protones H_B y H_C con C_b , uno de los carbonos del grupo alquino (Figura 1.6). Por el contrario, el isómero **7a** mostraría únicamente la correlación a tres enlaces del protón H_A con un carbono de alquino. Este resultado se confirmó por difracción de rayos X de monocristal del compuesto **6a** (Figura 1.7).

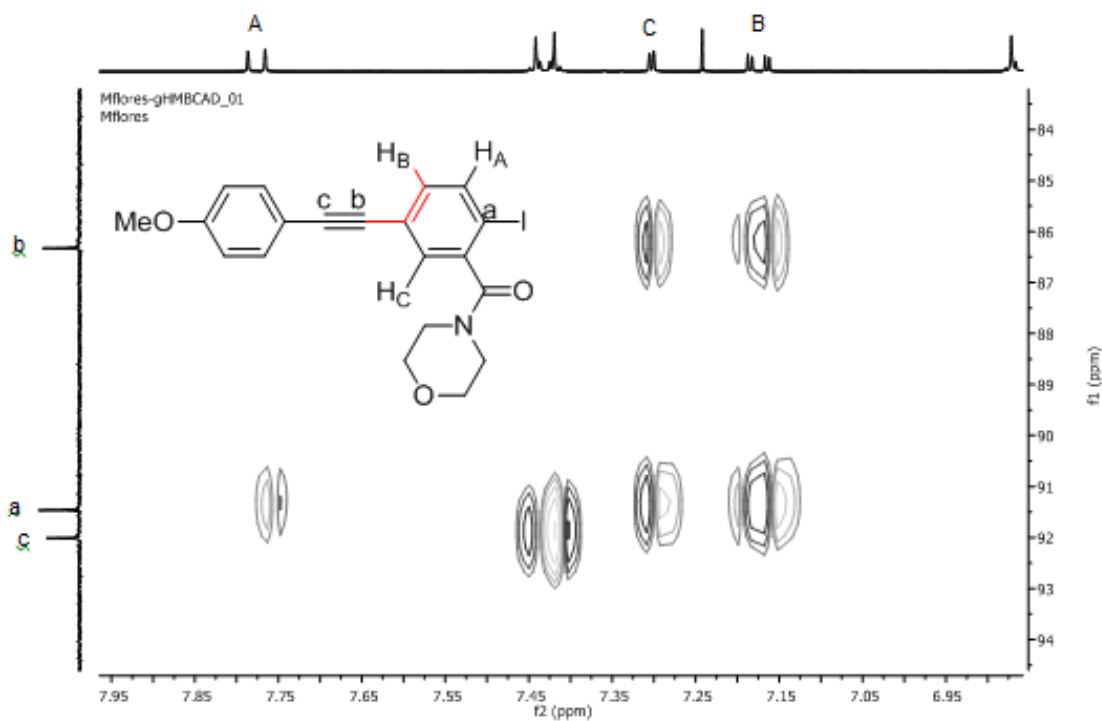


Figura 1.6. Porción del diagrama HMBC de **6a** a 400 MHz en CH₃Cl.

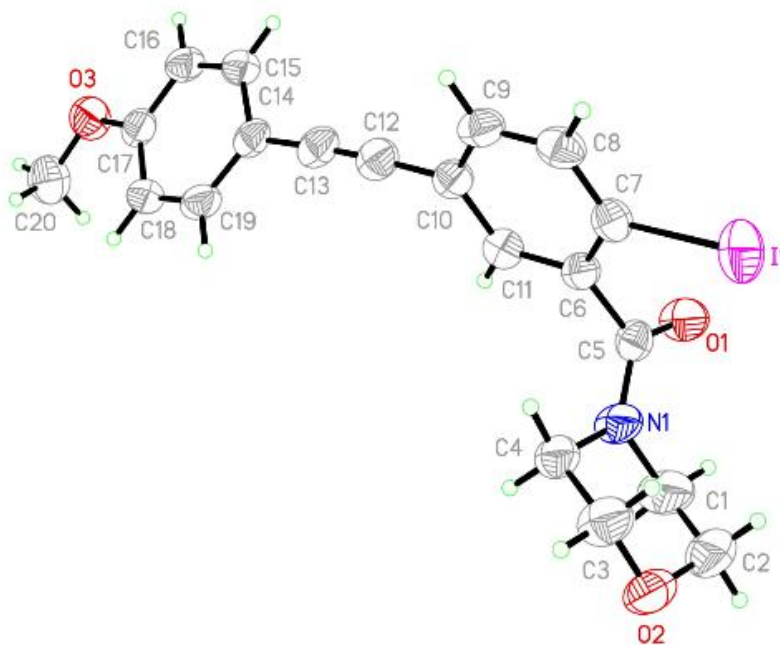


Figura 1.7. Diagrama ORTEP del compuesto **6a**. Las elipsoides se muestran al 50% de probabilidad.



Por otra parte, solo la reacción en TMEDA:H₂O 9:1 dio lugar a la formación de ambos productos de mono acoplamiento **6a** y **7a**, según lo revela el análisis de la porción aromática del espectro de RMN de ¹H (Figura 1.8). Este experimento tuvo como fundamento un reporte de Ulven y colaboradores sobre el efecto favorable de la adición de agua a la tetrametiletilendiamina (TMEDA) en la eficiencia de una reacción de Sonogashira problemática.

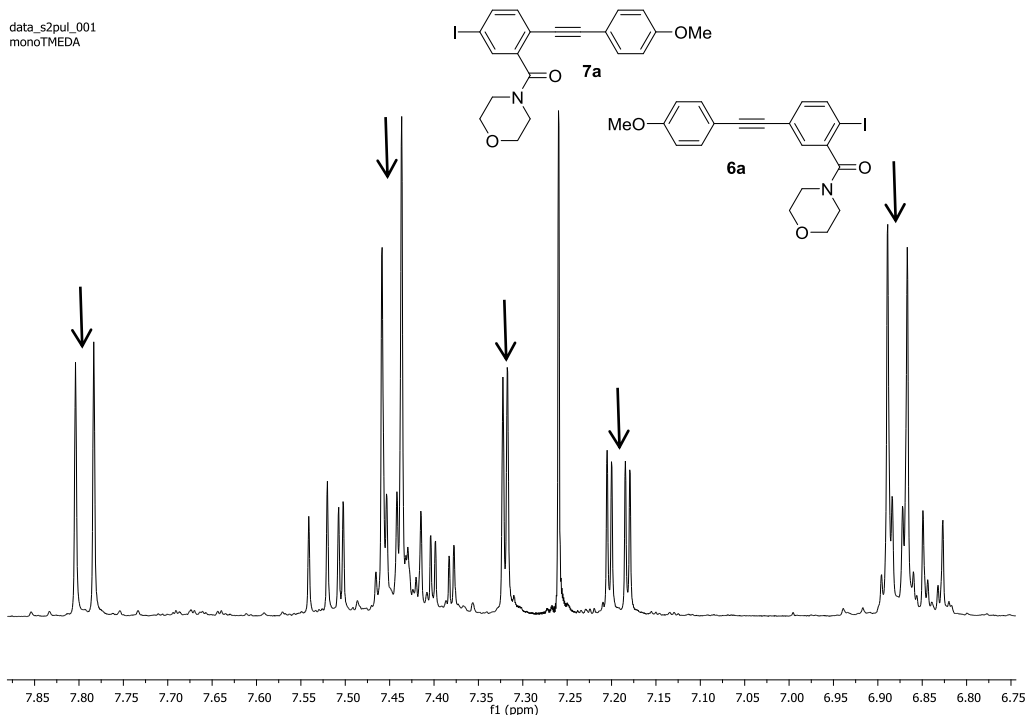


Figura 1.8. Porción aromática del espectro de RMN de ¹H de la mezcla de **6a** y **7a**. Las señales correspondientes a **6a** se indican con una flecha.

Contrario a los experimentos mencionados, la reacción en DMSO procedió por completo en una hora y dio exclusivamente el producto de doble acoplamiento **5a** en 81% de rendimiento. Este disolvente es higroscópico y es conocido que sufre desviaciones extremas en propiedades tales como la densidad, la viscosidad y el punto de congelación en presencia de agua (Figura 1.9);⁴ por tanto se decidió probar la reacción modelo en mezclas DMSO:H₂O.

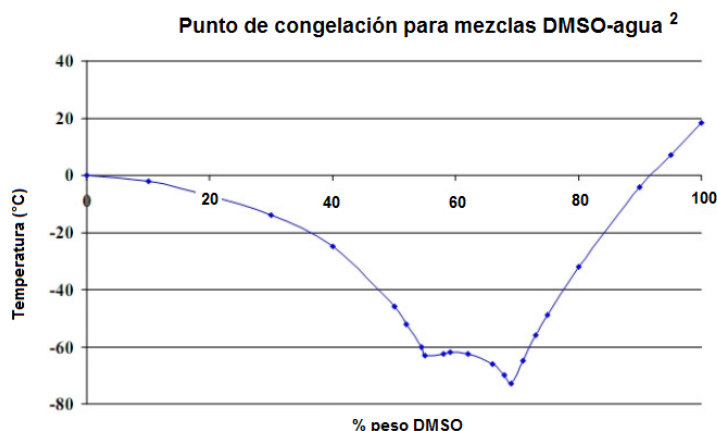


Figura 1.9. Punto de congelación de mezclas de DMF y agua. El punto de congelación del DMSO puro es 18°C, en cambio la mezcla de DMSO con 33% de agua se congela a -73 °C. Referencia 4.

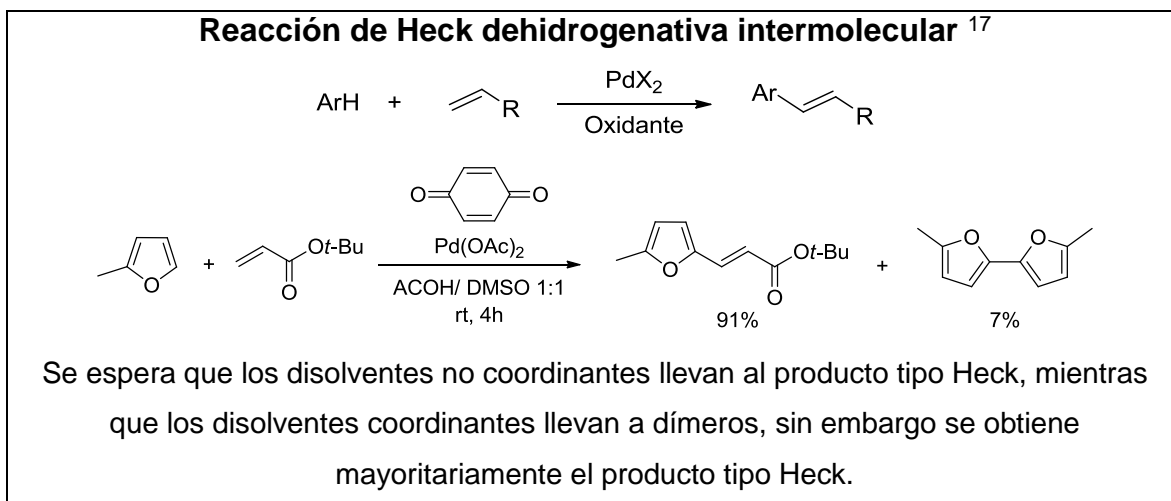
Las reacciones de acoplamiento de **1** y **4a** en se llevaron a cabo en DMSO con un contenido de agua de 5, 33 y 67% y los resultados se muestran en la Tabla 1.2. El acoplamiento en DMSO anhidro comercial (0.013% de agua) dio 81% del producto **5a** y la reacción en DMSO con 5% de agua elevó el rendimiento a 91%. La reacción en DMSO con 33% de agua tuvo un decremento significativo en el rendimiento de **5a** y se observó la formación del producto de monoacoplamiento **6a** como producto mayoritario. La reacción en DMSO que contiene 67% de agua conlleva problemas de solubilidad de los reactivos y dio cantidades casi iguales de los productos de mono (**6a**) y doble (**5a**) acoplamiento. En resumen las reacciones en DMSO “anhidro” y con 5% de agua fueron óptimas.

A continuación se llevó a cabo la reacción de Sonogashira de otros arilacetilenos y el diyodo compuesto **1** en la mezcla DMSO:H₂O 95:5 (Tabla 1.2, Esquema 1.4). Los resultados muestran que los acoplamientos usando arilacetilenos sustituidos con grupos electrodonadores mejoran el rendimiento químico aproximadamente por 10% (con respecto a la reacción sin agua agregada), mientras que en el



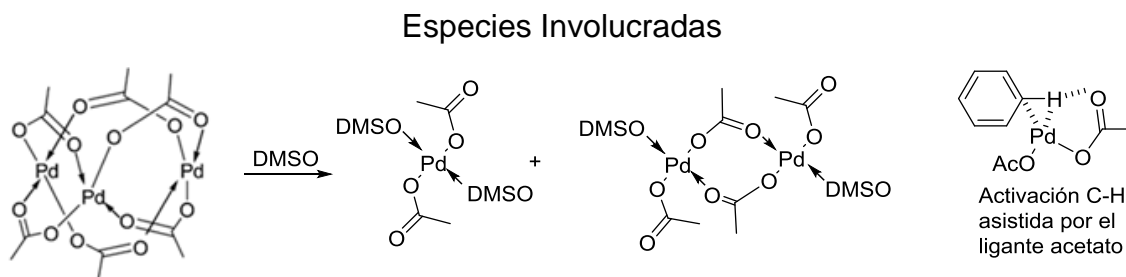
El efecto de disolvente observado en estas reacciones con DMSO puede deberse no solo a la polaridad de este disolvente sino a su conocida habilidad coordinante hacia el paladio manteniéndolo en solución y evitando la formación de paladio negro inactivo. Se conocen otros ejemplos de alquínización catalizada por Pd en DMSO y existen estudios de algunas otras reacciones que envuelven el uso de Pd y DMSO en las que se demuestra el rol activo de este disolvente en la catálisis (Tabla 1.3).¹⁷
¹⁸ Si el DMSO se coordina al paladio es posible que el ciclo catalítico proceda en ausencia de fosfina. Para probar esta hipótesis se llevó a cabo la reacción modelo (entre **1** y **4a**) en ausencia de fosfina. Aunque el resultado positivo (formación de **5a** en 18%, de **6a** en 52.7%) no es inequívoco, sustenta la idea que el disolvente funciona como ligante y permite el ciclo catalítico del paladio. Los estudios de la dependencia del disolvente en las reacciones de Sonogashira problemáticas son muy limitados, y además el cambio de disolvente es más práctico si se comparan con la búsqueda exhaustiva de un sistema ligante-catalizador.

Tabla 1.3. Ejemplos de reacciones catalíticas con Pd en DMSO donde el disolvente afecta el curso de la reacción.



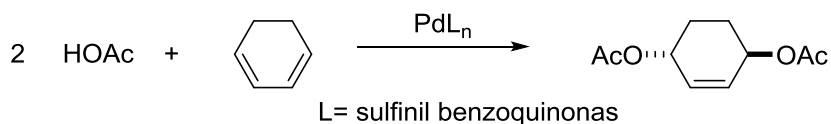


Explicación:

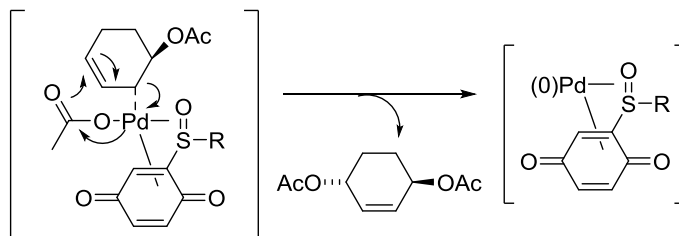


Aunque el DMSO es coordinante, permite la formación del producto Heck ya que su coordinación a Pd permite que el ligante acetato pueda asistir la activación C-H

1,4-diacetoxilación de 1,3-dienos¹⁸

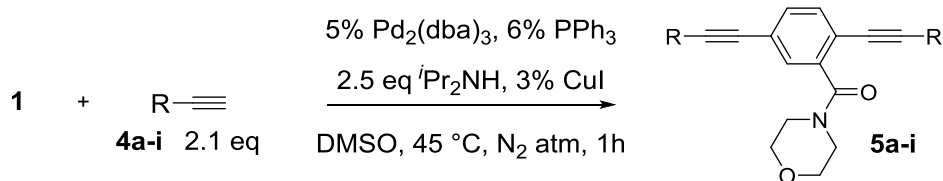


Especies Involucradas



Al utilizar sulfinil-benzoquinonas como ligantes de Pd no sólo se incrementó la velocidad de reacción comparada con la reacción libre de sulfóxido, sino que también hubo un incremento en la proporción trans/cis del producto (> 95%). Este efecto no se observó cuando se agregó únicamente 1,4-benzoquinona, lo que demuestra la complejación del sulfóxido.

Con las condiciones de reacción establecidas, se preparó la serie de OPE3s **5a-i**, en buenos rendimientos (Esquema 1.5, Tabla 1.4). Los acoplamientos en DMSO funcionaron bien tanto para alquinos sustituidos con grupos electroattractores como para los sustituidos con electrodonadores. Los compuestos sintetizados fueron solubles en disolventes orgánicos comunes.

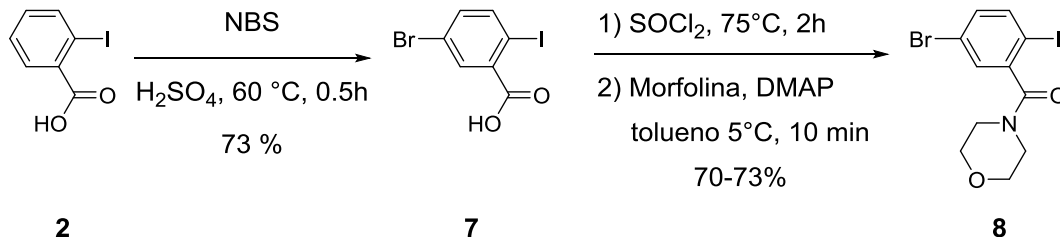


Esquema 1.5

Tabla 1.4. Síntesis de OPE3s **5a-i** vía Esquema 1.5.

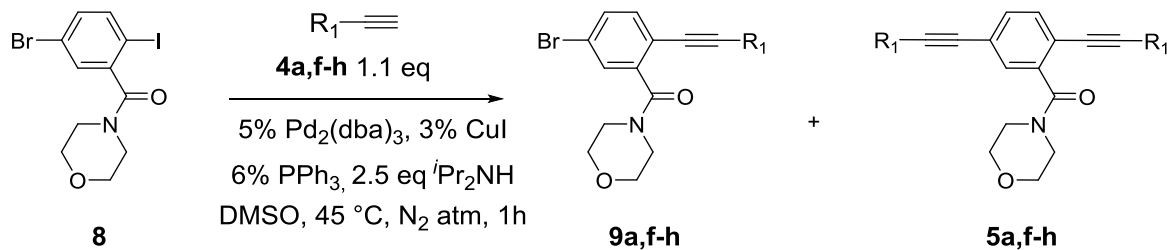
	Alquino	R	Producto	Rendimiento (%)
1	4a	4-MeO(C ₆ H ₄)-	5a	81
2	4b	C ₆ H ₅ -	5b	60
3	4c	3-Piridil	5c	86
4	4d	3-Tiofenil	5d	90
5	4e	4-Me(C ₆ H ₄)-	5e	70
6	4f	4-Me ₂ N(C ₆ H ₄)-	5f	83
7	4g	4-NC(C ₆ H ₄)-	5g	80
8	4h	4-O ₂ N(C ₆ H ₄)-	5h	80
9	4i	4-MeC(O)(C ₆ H ₄)-	5i	71

En este punto decidimos preparar OPE3s con ambos grupos: electrodonadores y electroattractores en una arquitectura electrónica donador-aceptor que es común en materiales optoelectrónicos. Fue entonces necesario instalar secuencialmente los diferentes grupos arilacetilenos al fragmento central. El dihaloareno **8** permite un acoplamiento de Sonogashira regioselectivo en el enlace C-I que es más reactivo. El compuesto **8** fue preparado por bromación del ácido **2** con NBS en ácido sulfúrico, seguido por tratamiento con cloruro de tionilo y morfolina (Esquema 1.6).



Esquema 1.6.

La reacción regioselectiva de Sonogashira en el enlace C-I del compuesto **8** con los arilacetilenos **4a,f-h** permitió preparar los compuestos **9a,f-h** (ver Esquema 1.7 y Tabla 1.5). Además del producto deseado se obtuvieron los subproductos de doble acoplamiento. Los arilacetilenos sustituidos con grupos electrodonadores (OCH_3 , NMe_2) dan mejores resultados en términos de rendimiento y selectividad con respecto a los resultados observados con arilacetilenos sustituidos con grupos electroattractores (CN , NO_2).



Esquema 1.7



Tabla 1.5. Reacción regioselectiva de Sonogashira del compuesto **8** vía Esquema 1.7.

	Alquino	R ₁	8 %	9 %	5 %
1	4a	4-MeO-(C ₆ H ₄)-	0	9a 73	5a 15
2	4f	4-Me ₂ N-(C ₆ H ₄)-	0	9f 72	5f 10
3	4g	4-NC-(C ₆ H ₄)-	20	9g 43	5g 22
4	4h	4-O ₂ N-(C ₆ H ₄)-	16	9h 42	5h 20

La instalación del segundo grupo arilacetileno en el enlace C-Br de los compuestos **9a,f-h** probó ser más difícil de lo esperado, pero eventualmente pudo llevarse a cabo para dar los compuestos **5j-p** usando condiciones de reacción reportadas por Buchwald (Esquema 1.8, Tabla 1.6).

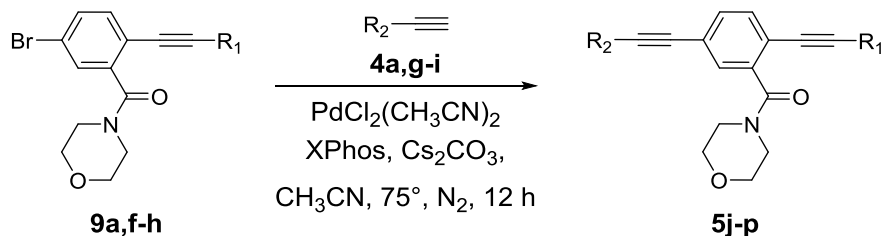


Tabla 1.6. Preparación de los OPE3s **5j-p** vía el Esquema 1.8.

	9	R ¹	Alquino	R ²	5	[%]
1	9a	4-MeO-C ₆ H ₄	4g	4-NC-C ₆ H ₄	5j	80
2	9a	4-MeO-C ₆ H ₄	4h	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	5k	0
3	9a	4-MeO-C ₆ H ₄	4i	4-MeC(O)-C ₆ H ₄	5l	55
4	9f	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	4g	4-NC-C ₆ H ₄	5m	36
5	9f	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	4h	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	5n	35
6	9f	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	4i	4-MeC(O)-C ₆ H ₄	5o	35
7	9h	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	4a	4-MeO-C ₆ H ₄	5p	65



La baja reactividad de los sustratos **9a** y **9f** puede ser explicada por el aumento de la densidad electrónica en el enlace C-Br que hace más difícil el paso de adición oxidativa a Pd(0) en la reacción de acoplamiento en el caso de los arilalquinos con los grupos electrodonadores metoxi y dimetilamino. En comparación, el bromoareno **9h**, que posee un grupo nitro unido al arilacetileno dio el compuesto **5p** en mejor rendimiento.

Una vez que se obtuvieron los compuestos **5a-p**, se midieron sus propiedades ópticas, los resultados se resumen en la Tabla 1.7. Los compuestos **5b-d** (R= H, Me, 3-piridil y 3-tiofenil) muestran máximos de absorbancia al UV casi idénticos. El resto de los compuestos muestran desplazamiento batocrómico (a mayor longitud de onda, al rojo). Todos los compuestos son activos al UV y sus valores de ϵ indican bandas de absorción intensas debidas a transiciones $\pi - \pi^*$. Los nitro compuestos **5h,n,p** y la dicetona **5i** no muestran fluorescencia. Los demás compuestos emiten en el intervalo de 352-505 nm (violeta a verde), confirmando que un cambio en las propiedades electrónicas de las moléculas se traduce en un cambio en las propiedades ópticas como la longitud máxima de absorción y emisión y la brecha energética óptica.

En cuanto al rendimiento cuántico de fluorescencia, se empezó por medir la linealidad del sistema midiendo la absorbancia del estándar de sulfato de quinina a 347 nm a diferentes concentraciones. Una vez que se midió la absorbancia, las soluciones se pasaron a celdas de fluorescencia para medir su emisión en el espectrofluorímetro. Con los datos obtenidos se construyeron gráficos en los que se integró el área bajo la curva. Al graficar la absorbancia contra el área integrada de fluorescencia, se obtuvo el gráfico mostrado en la Figura 1.10. Se puede ver un buen ajuste lineal ($r= 0.9981$).

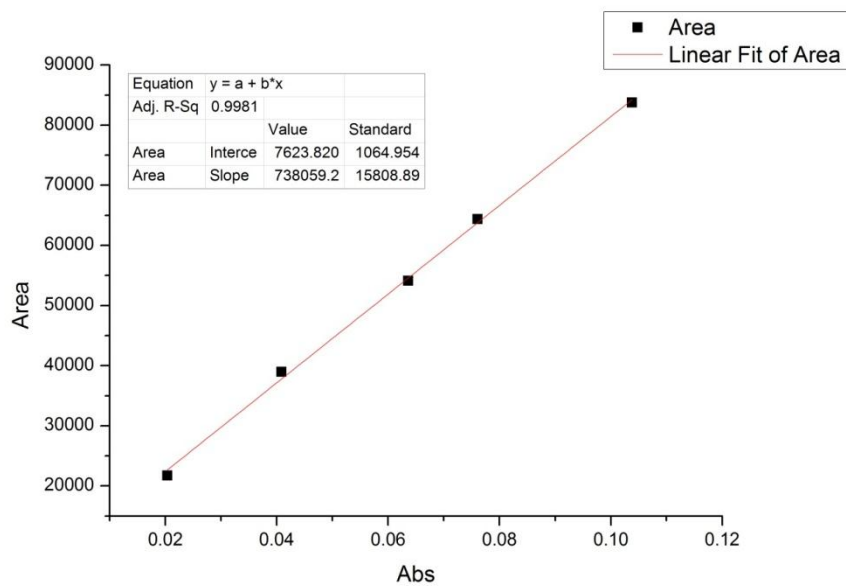


Figura 1.10. Ajuste lineal de absorbancia vs Área bajo la curva para distintas concentraciones del estándar de sulfato de quinina.



Tabla 1.7. Caracterización óptica de los OPE3s **5a-o**.

	OPE3	R ²	R ¹	λ_{\max}^a (nm)	$\epsilon(10^4)$ cm ⁻¹ M ⁻¹	λ_{mx}^b (nm)	Desplazamiento Stokes (nm)	GAP ^c E _g	Φ^d
1	5a	MeO	MeO	338	5.50	389	51	3.27	0.475
2	5b	H	H	325	5.56	375	50	3.44	0.103
3	5c	3-pir ^e	3-pyr	326	5.57	352	26	3.46	0.121
4	5d	3-tiof ^f	3-thioph	326	4.54	380	54	3.43	0.077
5	5e	Me	Me	330	6.93	380	50	3.38	0.178
6	5f	Me ₂ N	Me ₂ N	385	6.58	441	56	2.87	0.792
7	5g	CN	CN	338	6.71	369	31	3.30	0.708
8	5h	NO ₂	NO ₂	359	5.30	nd	-	3.00	0
9	5i	MeC(O)	MeC(O)	344	6.99	nd	-	3.22	0
10	5j	CN	OMe	341	5.52	406	65	3.15	0.874
11	5l	COMe	OMe	345	5.19	416	71	3.14	0.130
12	5m	CN	NMe ₂	388	4.65	495	157	2.70	0.786
13	5n	NO ₂	NMe ₂	328	3.09	nd	-	2.49	0
14	5o	COMe	NMe ₂	384	3.48	505	121	2.71	0.494
15	5p	OMe	NO ₂	364	4.63	nd	-	2.84	0

^a Absorción UV (solución 10⁻⁶ M in CHCl₃).

^b Emisión de fluorescencia (solución 10⁻⁶ M en CHCl₃) con excitación UV 10 nm por debajo de cada cada máximo de absorción.

^c Determinado a través del espectro de absorción por gráficos de Tauc. Ref 19

^d Rendimiento cuántico de fluorescencia determinado usando sulfato de quinina/H₂SO₄ como estandar. Ref. 27

^e 3-piridil

^f 3-tiofenil

nd No se detectó emisión de fluorescencia.



El estándar de sulfato de quinina se calibró midiendo el rendimiento cuántico del fenol ($\phi = 0.075$).³ El experimento en agua a una longitud de onda de excitación de 275 nm dio un valor experimental de 0.072. Luego se midieron los ϕ de los OPE3s **5a-p** en cloroformo. Entre los compuestos con grupos arilo iguales, el compuesto **5f** con sustituyentes dimetilamino (electrodonador) y el compuesto **5g** con sustituyentes CN (electroatractor) muestran los rendimientos cuánticos de fluorescencia más altos de la serie.

Por otro lado, los compuestos con arquitectura donador-aceptor muestran transferencia de carga intramolecular, evidenciado por el valor del desplazamiento de Stokes mayor con respecto al compuesto sin sustituyentes ($R = H$) (Figura 1.11). El desplazamiento Stokes es la diferencia entre la λ máxima de emisión y la de absorción. Aunque un valor grande del desplazamiento de Stokes se asocia a la extinción de la fluorescencia, los compuestos **5j** y **5m** tienen rendimientos cuánticos altos.

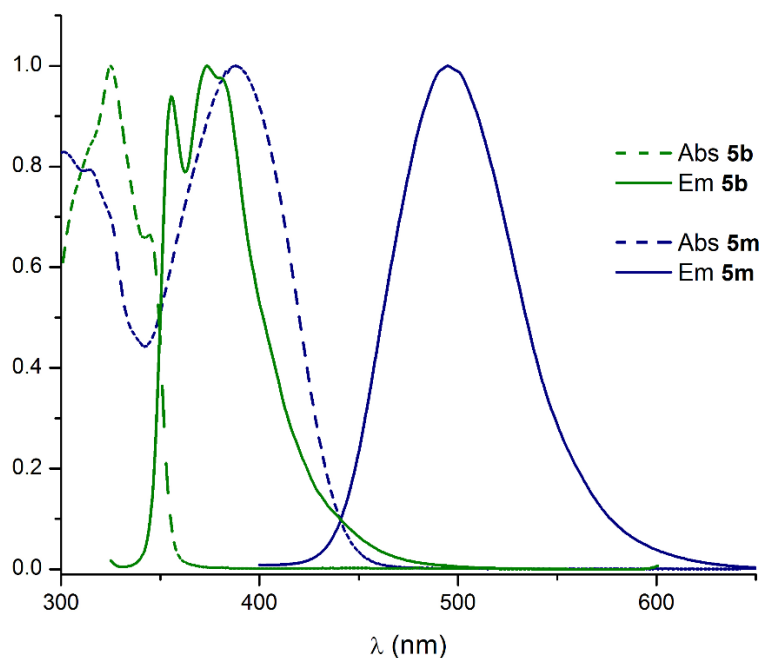


Figura 1.11. Espectro de absorción (línea punteada) y de emisión de **5b** y **5m**. El desplazamiento Stokes en **5b** es mayor al de **5m** evidenciando transferencia de carga.



Aunque la medición exacta de la brecha energética entre los orbitales HOMO y LUMO (en inglés “band gap”) en las moléculas es crucial para diseñar adecuadamente un dispositivo, no determina si las moléculas tendrán comportamiento de semiconducción. La semiconducción se mide en los dispositivos mediante el paso de una corriente eléctrica a través de él.

Existen dos formas experimentales por medio de las cuales se puede medir el band gap de un material: usando espectroscopia ultravioleta y por medio de electroquímica. En la espectroscopia ultravioleta el proceso de absorción mide la diferencia de energía entre el estado basal y el estado excitado como radiación electromagnética absorbida. Debido a que existe un número de estados vibracionales asociados tanto al estado basal como al excitado (Figura 1.2), el espectro de absorción aparece como una banda ancha. Es por ello que el band gap exacto, que corresponde a la diferencia de energía entre los estados vibracionales más bajos del estado basal y el excitado, es difícil de medir. Sin embargo, la aproximación comúnmente aceptada es tomar el inicio de la absorción en el lado de más baja energía y extrapolar la parte lineal del espectro para así obtener lo que se conoce como band gap óptico (E_g).

El band gap óptico de los OPE3s **5a-o** se calculó en solución de cloroformo (E_g) mediante gráficos de Tauc.¹⁹ Se graficó la energía de absorción (en eV) contra la $[(\text{energía por la absorción})^{1/2}]$, se tomó la región lineal y se extrapolaron en el eje de las X (Figura 1.12, Tabla 1.7). Los resultados obtenidos oscilan entre 3.5 y 2.5 eV. Es interesante resaltar que la brecha energética para polímeros de este tipo es de 2.5 eV y que esta puede ser igualada en moléculas de bajo peso molecular con solo modificar los sustituyentes y provocar la polarización de la molécula.

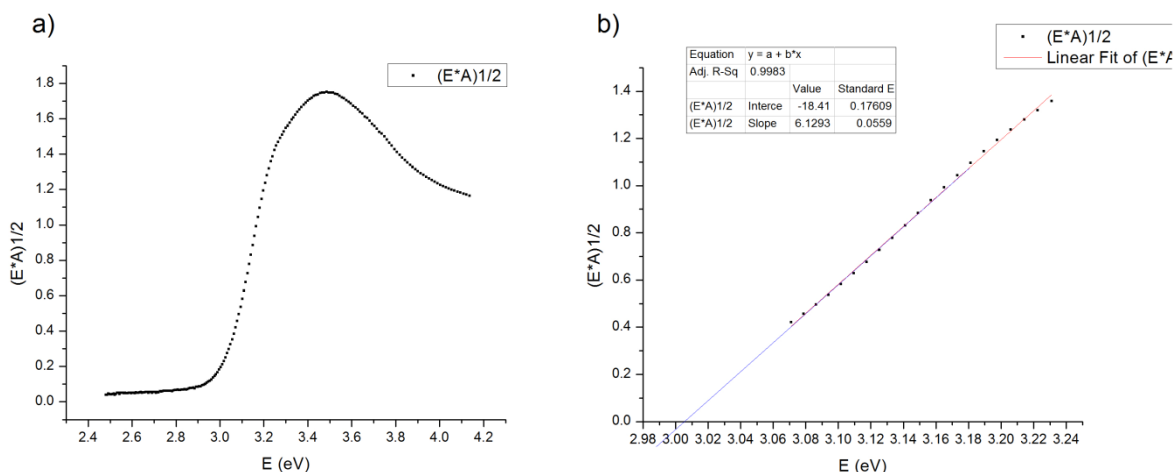


Figura 1.12. a) Gráfico de Tauc para el compuesto **5h** ($R_1= R_2= NO_2$). b) Región lineal del gráfico de Tauc, linearización por ajuste de mínimos cuadrados y extrapolación para obtener E_g .

Por el lado electroquímico, la voltamperometría, sea cíclica o por diferencia de pulsos, permite determinar el potencial de pico de oxidación y de reducción de un material.²⁰ La suposición bajo la que se opera cuando se utiliza la electroquímica para determinar la brecha energética, es que cuando se oxida una molécula o un material, se pierde un electrón del HOMO (la banda de valencia) y cuando se reduce, el electrón excedente se coloca en el LUMO (la banda de conducción). Así el potencial de oxidación se relaciona con el HOMO y el potencial de reducción se relaciona con el LUMO.

En voltametría cíclica el material orgánico se disuelve en un disolvente que contiene un electrolito y un soluto de referencia, se colocan electrodos de trabajo, auxiliar y de referencia y se hace un barrido de potencial a través de los electrodos, tanto en sentido directo como inverso, lo que se denomina barrido triangular de potencial, para inducir una corriente. El barrido puede ser iniciado en cualquier sentido (anódico o catódico) y se puede repetir el ciclo las veces que sea necesario. Para evitar caídas resistivas y polarización interna, el voltaje medido es aquel del electrodo de trabajo relativo al electrodo de referencia.



Si el barrido se inicia en el sentido anódico se observa que al contacto con el electrodo de trabajo la corriente aumenta notablemente hasta un valor máximo cuando se alcanza el potencial de la reacción de oxidación. Dado que la especie que reacciona es consumida totalmente en la superficie del electrodo, la corriente de oxidación cae a medida que se aumenta el potencial. Durante el proceso la muestra se oxida al estado (+1) al voltaje correspondiente al promedio de las corrientes de pico anódica y catódica. Este voltaje es relativo a la energía del HOMO ya que sólo un electrón de este orbital está implicado en el proceso de oxidación. Una vez alcanzado el valor de potencial de corte anódico, el barrido de potencial es invertido y se obtiene un aumento de la corriente catódica correspondiente a la reacción de reducción. A medida que el potencial del electrodo se aproxime al potencial de la reducción, la corriente comenzará a aumentar proporcionalmente a la cantidad de especie que esté reaccionando hasta alcanzar un valor estable, un valor límite. En principio, la energía del LUMO puede ser determinada a partir del potencial de reducción electroquímico que es un proceso análogo a la inyección de carga en películas orgánicas. Sin embargo, el potencial de reducción debe ser ajustado para tomar en cuenta los diferentes medios dieléctricos en los cuales se llevan a cabo las mediciones.

En voltamperometría se deben considerar efectos del disolvente, el electrolito, los electrodos, y la reversibilidad de la reacción redox de la muestra. Obtener un valor exacto del potencial de oxidación depende de que el disolvente resista dicha oxidación. Además, ni el electrolito ni el electrodo deben reaccionar con la muestra y la oxidación de las muestras debe ser reversible, resultando en curvas cerradas de corriente-voltaje (a 25°C la separación de picos debería ser aproximadamente de 60 mV por electrón intercambiado). A mayor separación de picos se tendrá un proceso cada vez más irreversible. En el contexto de electroquímica, una reacción redox reversible es aquella donde el intermediario electrogenerado es estable durante el tiempo del experimento.



Para estudiar el comportamiento redox de los OPE3s sintetizados y medir el gap electroquímico, en caso de hallar procesos reversibles, se construyeron electrodos composite con los compuestos **5a** y **5n**. Se mezclaron 120 mg de resina Araldid, 80 mg de endurecedor HY y 50 mg del compuesto a estudiar hasta formar una pasta que se empacó en un tubo de PVC al que se pegó un contacto eléctrico. El electrodo así formado se calentó a 75°C por 20 horas y se probó como electrodo de trabajo; se usó como electrodo auxiliar una barra de grafito y como referencia un electrodo de Ag/AgCl. Como electrolito soporte se empleó KCl en agua para evitar la disolución de los compuestos. Los resultados del barrido a 100 mV/s se muestran en la Figura 1.13.

De los resultados obtenidos en estos experimentos de voltamperometría cíclica se puede concluir que en los fenilenetilenos estudiados predominan procesos de reducción irreversibles y que, en la mayoría de las moléculas, no se observa ciclo de oxidación dentro del intervalo de estudio con el disolvente utilizado (acetonitrilo-Bu₄NBr y agua-KCl).

En el intento para encontrar un sistema electroquímico que permita observar procesos de oxidación en estas moléculas, se diseñó un experimento utilizando acetonitrilo/Bu₄NClO₄, pues el sistema agua-KCl limita la ventana electroquímica. Se emplearon electrodos serigrafados del sistema DropSense compuestos por electrodos de trabajo y auxiliar de carbono y electrodo de referencia de plata. La concentración de la muestra puede ser determinante para observar los procesos redox y este sistema permite usar micro litros de una solución concentrada de la muestra. Se analizó el compuesto **5f** (doble terminación NMe₂) ya que químicamente es el más susceptible de oxidación.

Aunque la ventana electroquímica se amplió de 2 a -2 V y la muestra se concentró aproximadamente a 0.5 M, no se observaron ciclos de oxidación para este compuesto; sin embargo, se confirmó el proceso de reducción irreversible.

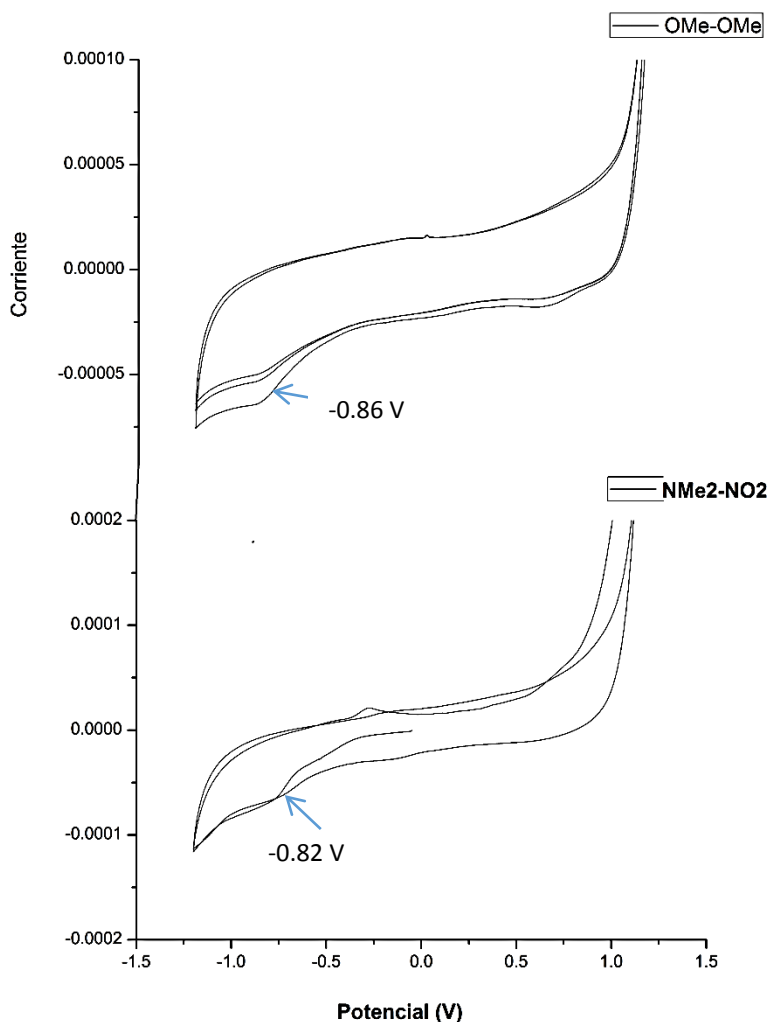


Figura 1.13. Comportamiento redox de las moléculas **5a** y **5n** en electrodos composite.

Otros trabajos con moléculas pequeñas como el del grupo de Bryce²¹ y los resultados con poliarilnetinilenos demuestran la reducción irreversible de la cadena del arilnetinileno a potenciales muy energéticos, confirmando la dificultad de oxidar este tipo de moléculas.



1.5 CONCLUSIONES

Los procesos que involucran el doble acoplamiento de Sonogashira del sustrato diyodado **1** resultaron dependientes del disolvente empleado. El DMSO probó ser el disolvente óptimo para obtener productos de doble acoplamiento tipo **5** con buenos rendimientos en tan sólo 1 hora, a 45 °C cuando se utiliza Pd₂(dba)₃ como catalizador. El efecto de disolvente observado en estas reacciones puede deberse a la coordinación del DMSO al Pd. La habilidad coordinante del DMSO hacia el Pd puede asociarse a que mantiene el paladio catalíticamente activo en solución, evitando la formación de paladio negro inactivo.

Los acoplamientos en DMSO que contienen 5% de agua condujeron a un incremento en el rendimiento con respecto a las reacciones donde no se agregó agua cuando se utilizaron sustratos que contienen grupos electrodonadores.

En esta serie de moléculas tipo OPE3 la naturaleza electrónica de los sustituyentes determina propiedades como la longitud de onda máxima de absorción y emisión, el desplazamiento de Stokes, la transferencia de carga intramolecular y la brecha energética, sin embargo, la naturaleza electroattractora o electrodonadora de los sustituyentes no tiene injerencia en el rendimiento cuántico de fluorescencia; esta propiedad depende sobre todo de las transiciones electrónicas que predominan (por ejemplo $n \rightarrow \pi^*$ vs $\pi \rightarrow \pi^*$).

De los resultados obtenidos en los experimentos de voltamperometría cíclica se puede concluir que en las moléculas estudiadas predominan procesos de reducción irreversibles, atribuibles a la reducción de los triples enlaces y que las moléculas estudiadas no presentan ciclos de oxidación visibles en las ventanas electroquímicas empleadas. Debido a este fenómeno no fue posible medir el band gap de las moléculas por medios electroquímicos. Al igual que los poliarilinetinilenos, estas moléculas son difíciles de oxidar, lo que las hace clasificarse como inyectoras de electrones (en términos de química orgánica: aceptores electrónicos que forman aniones), no como inyectoras de hoyos (donadores de electrones que se convierten en cationes), como lo son la mayoría de los semiconductores orgánicos.



1.6 PARTE EXPERIMENTAL

1.6.1 Generalidades.

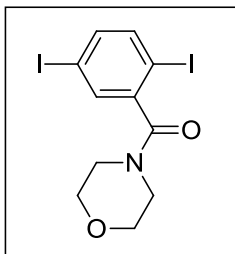
Todas las reacciones fueron llevadas a cabo en material de vidrio previamente secado en la estufa a 110 °C durante toda la noche. Los disolventes y compuestos líquidos fueron transferidos con jeringas hipodérmicas de plástico o micro jeringas de vidrio. Los disolventes se removieron mediante un evaporador rotatorio. La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía flash en columna utilizando sílica gel Whatman 60 (malla 230-400) y gradientes de los sistemas de disolventes indicados. Para la cromatografía en capa fina (CCF) se utilizaron placas de sílica gel Merck F₂₅₄ y las manchas fueron visualizadas con una lámpara UV a 254 y 365 nm. La acetona se secó agitando toda la noche sobre drierita (CaSO₄ anhidro, malla 6) y luego se destiló sobre N₂; el tolueno se secó sobre sodio. El tetrahidrofurano (THF) se calentó a reflujo en presencia de trifenilfosfina para eliminar peróxidos, se destiló y se secó sobre malla molecular activada de 4 Å o alternativamente fue secado mediante sodio/ benzofenona y usado inmediatamente. Los hexanos, éter de petróleo, acetato de etilo y acetona utilizados en el proceso de purificación mediante cromatografía en columna fueron destilados fraccionadamente. El cloroformo (estabilizado con amilenos) y de grado espectrofotométrico fue utilizado como se recibió, sin ninguna purificación adicional. Todos los compuestos químicos fueron adquiridos en Sigma-Aldrich S. de R. L. Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FT-IR Spectrum GX. Los espectros de masas de alta resolución fueron obtenidos en un espectrómetro JEOL GCmate por impacto electrónico a 70 eV. Los puntos de fusión de los compuestos se obtuvieron en un aparato Büchi Melting Point B-540 y no están corregidos. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de protón (¹H) y carbono (¹³C) fueron adquiridos en un espectrómetro Varian VNMR System 400 MHz. Para obtener los espectros de RMN se usó cloroformo deuterado (CDCl₃) y dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆). Se usó TMS δ= 0.0 como referencia interna para los espectros de ¹H. Para los espectros de ¹³C se usó como referencia interna CDCl₃ δ= 77.16 y DMSO-*d*₆ δ= 39.52. Los datos de RMN ¹H se



dan en el orden: desplazamiento químico δ en ppm, multiplicidad y constantes de acoplamiento J , en Hertz, y número de hidrógenos para los que integra esa señal. Los espectros de UV fueron obtenidos en un espectrómetro Perkin-Elmer Lambda XLS y los espectros de fluorescencia se obtuvieron a temperatura ambiente en un espectrofluorímetro Perkin Elmer LS 55 usando celdas de cuarzo.

1.6.2 Síntesis de la morfolinamida del ácido 2,5-diiodobenzoico (1).

La yodación del ácido 2-yodobenzoico (**2**) fue llevada a cabo de acuerdo al método reportado.²² Así, en un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con una barra de agitación magnética y que contiene 30 mL de ácido sulfúrico concentrado se agregaron 1.2 g de I_2 y 0.34 g de $NaIO_4$ a temperatura ambiente bajo agitación magnética vigorosa. Cuando se disolvieron los sólidos, se agregaron 2.48 g del ácido 2-yodobenzoico y la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 48 h. Entonces el crudo de reacción se vació sobre hielo y el sólido rosa precipitado se filtró y se lavó con agua. El sólido obtenido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de tiosulfato de sodio; la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a vacío para obtener 2.62 g (70%) de **2** como un polvo blanco. Posteriormente 1.68 g (4.5 mmol) de **2** se disolvieron en 8 mL de cloruro de tionilo y se calentó a reflujo por 2 h bajo atmósfera de N_2 . El exceso de cloruro de tionilo se removió a vacío y la mezcla de reacción se diluyó con tolueno anhidro. Se agregó un cristal de DMAP y morfolina (1.6 mL, 18.0 mmol) bajo agitación a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (15 min), indicado por análisis de TLC, la mezcla se lavó con solución al 3% de HCl, después con solución saturada de $NaHCO_3$ y posteriormente se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró para dar un aceite amarillo que se precipita al agregar hexano. La recristalización a partir de tolueno-hexano da 1.40 g de **1** (70 %) como un polvo blanco.



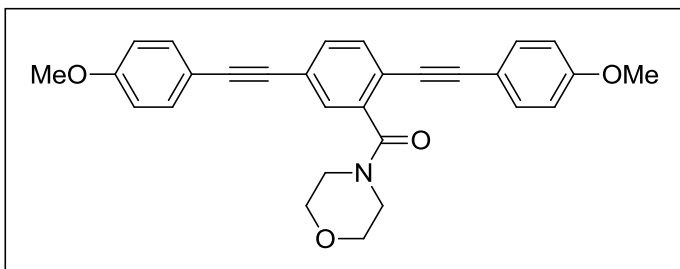
Polvo crema, pf. 145-146 °C; IR (KBr): λ 1600 ($\nu_{N-C=O}$), 1700 ($\nu_{C=O}$) cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.53 (d, $J=8.34$, 1H), 7.50 (d, $J=1.99$, 1H), 7.39 (dd, $J=8.33$, $J=2.04$, 1H), 3.9-3.1 (sa, 8H); NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 167.8, 143.8, 140.9, 139.5, 135.9, 94.2, 91.8, 66.8, 66.6, 47.4, 42.1; HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{I}_2\text{NO}_2$: 442.8880, encontrado: 442.8886.

1.6.3 Procedimiento general para efectuar el doble acoplamiento de Sonogashira entre 1 y los arilacetilenos 4a-i en DMSO.

En un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y condensador se colocaron la morfolinamida del ácido 2,5-diyodobenzoico 1 (177.2 mg, 0.40 mmol), el alquino 4a-i (0.84 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10.4 mg, 10 μmol), CuI (2.3 mg, 12 μmol), trifenilfosfina (6.3 mg, 24 μmol) y DMSO bajo atmósfera de N_2 , fue desgasada a vacío. Posteriormente se agregó $^i\text{Pr}_2\text{NH}$ (140 μL , 1 mmol) y se calentó a 45 °C bajo agitación vigorosa. La reacción termina tras una hora de reacción (TLC). Después del trabajo acuoso y extracción con acetato de etilo, el residuo se absorbe en sílica gel y se purifica por cromatografía en columna usando gradientes de hexano/ acetato de etilo.

Se empleó el mismo procedimiento para aquellas reacciones en las que se utilizaron mezclas de DMSO-agua al 5, 33 y 67 %.

2,5-bis((4-metoxifenil)etininil) morfolinbenzamida (5a)

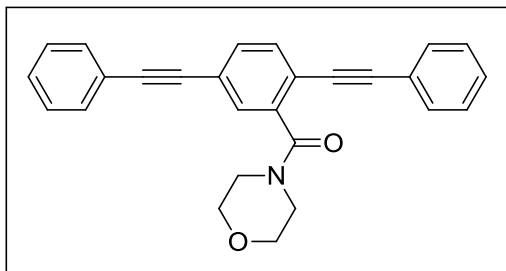


Polvo blanco, pf. 149 - 151 °C, IR (KBr.): λ 1604 ($\nu_{N-C=O}$), 1633 ($\nu_{C=O}$), 2213 ($\nu_{C_{sp}-C_{sp}}$) cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.50-7.41 (m, 7H), 6.89 (d ap, 4H), 3.90-3.25 (sa, m, 8H), 3.84 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 168.3, 160.2, 160.1, 138.5, 133.32, 133.26, 132.0, 131.8, 129.6, 124.0, 119.9, 114.9, 114.7, 114.3,



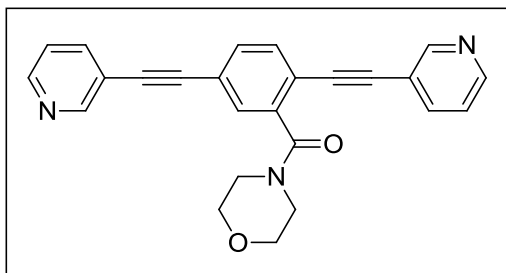
114.2, 95.0, 92.4, 87.3, 85.6, 67.1, 67.0, 55.50, 55.48, 47.5, 42.3; HRMS (EI) m/z calculado para $C_{29}H_{25}NO_4$: 451.1784, encontrado: 451.1765.

2,5-bis(feniletinil)morfolinbenzamida (5b)



Miel amarilla que solidifica lentamente. IR (película, cm^{-1}) = λ 1599 ($\nu_{N-C=O}$), 1639 ($\nu_{C=O}$), 2216 ($\nu_{Csp-Csp}$) cm^{-1} , RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55-7.47 (m, 7H), 7.38-7.34 (m, 6H), 3.95-3.20 (sa, m, 8H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 168.0, 138.7, 132.2, 132.0, 131.8, 131.7, 129.7, 129.1, 128.9, 128.6, 128.5, 124.0, 122.7, 122.5, 119.8, 94.9, 92.4, 88.3, 86.6, 67.0, 66.9, 47.5, 42.2; HRMS (EI) m/z calculado para $C_{27}H_{21}NO_2$: 391.1572, encontrado: 391.1589.

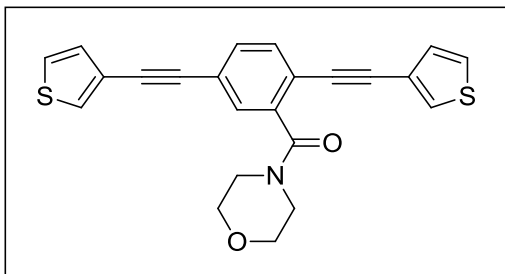
2,5-bis(3-piridiniletinil)morfolinbenzamida (5c)



Polvo color crema, pf. 157.7 - 158.2 °C, IR (KBr): λ 1613 ($\nu_{C=O}$), 2211 ($\nu_{Csp-Csp}$) cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.70 (sa, d ap, 2H), 7.80 (t ap, 3H), 7.61-7.51 (m, 4H), 7.33 (sa, s, 2H), 3.90-3.25 (sa, m, 8H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.6, 152.4, 152.3, 149.4, 149.2, 139.0, 138.6, 138.5, 132.5, 132.1, 129.8, 123.8, 119.7, 123.25, 123.34, 91.5, 91.3, 89.6, 89.2, 67.0, 66.9, 47.5, 42.3; HRMS (EI) m/z calculado para $C_{25}H_{19}N_3O_2$: 393.1477, encontrado: 393.1482.



2,5-bis(3-tiofeniletinil)morfolinbenzamida (5d)

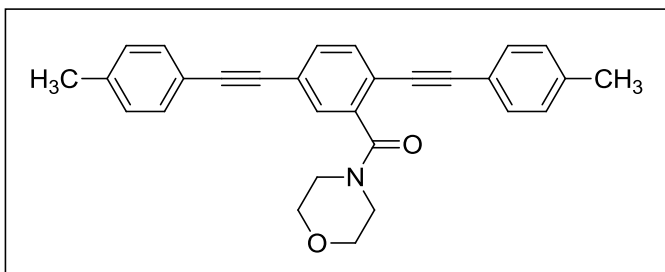


Polvo café, pf. 156.0 - 156.5 °C, IR (KBr):

λ 1633 ($\nu_{C=O}$), 2207 ($\nu_{Csp-Csp}$) cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (dd, $J=2.97$ Hz, $J=1.18$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=2.98$ Hz, $J=1.17$ Hz, 1H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.49-7.48 (dap, 1H),

7.33 (t, $J=2.93$, 1H), 7.32 (t, $J=2.93$, 1H), 7.19 (dd, $J=5.02$ Hz, $J=1.18$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=4.97$ Hz, $J=1.18$ Hz, 1H), 3.90-3.25 (sa, m, 8H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.9, 138.5, 132.0, 131.8, 129.7, 129.6, 129.53, 129.46, 129.3, 125.6, 123.8, 121.7, 121.5, 119.6, 89.9, 87.8, 87.5, 86.0, 66.9, 66.8, 47.3, 42.1; HRMS (EI) m/z calculado para $C_{23}H_{17}NO_2S_2$: 403.0701, encontrado: 403.0706.

bis(*p*-tolyletinil)morfolinbenzamida (5e)



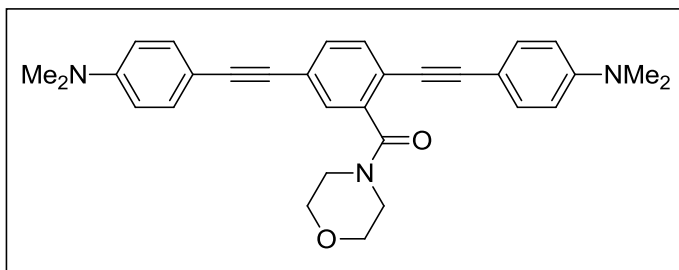
Polvo blanco, pf. 179.9 - 180.8 °C,

IR (KBr): λ 1630 ($\nu_{C=O}$), 2213 ($\nu_{Csp-Csp}$) cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.52-7.48 (m, 3H), 7.42 (d ap, 2H), 7.38 (d ap, 2H), 7.17

(d ap, 4H), 3.95-3.20 (sa, m, 8H), 2.38 (s, 6H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 168.0, 139.2, 139.0, 138.5, 132.0, 131.8, 131.5, 131.5, 129.6, 129.3, 129.2, 123.9, 119.7, 119.5, 119.3, 95.0, 92.5, 87.7, 85.9, 66.9, 66.8, 47.3, 42.1; HRMS (EI) m/z calculado para $C_{29}H_{25}NO_2$: 419.1885, encontrado: 419.1890.



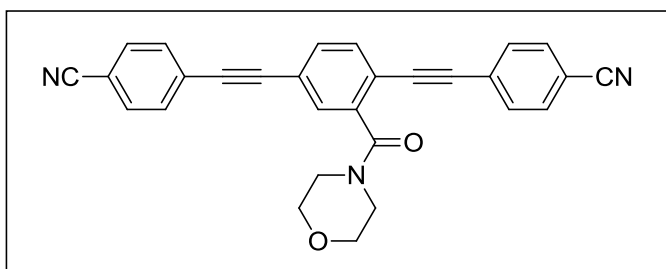
2,5-bis((4-(dimetilamino)fenil)etinin)morfolinbenzamida (5f)



Polvo amarillo, pf. 209.4 - 210.2 °C, IR (KBr): λ 1607($\nu_{\text{N-C=O}}$), 1630 ($\nu_{\text{C=O}}$), 2204 ($\nu_{\text{Csp-Csp}}$) cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.45 (s, 3H), 7.41-7.34 (m, 4H),

6.68-6.62 (m, 4H), 3.92-3.20 (sa, m, 8H), 3.00 (s, 12H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 168.6, 150.5, 150.4, 138.1, 133.0, 132.9, 131.7, 131.6, 129.4, 124.0, 119.9, 111.91, 111.89, 109.5, 109.2, 96.3, 93.6, 86.9, 85.2, 67.1, 67.0, 47.5, 42.2, 40.33, 40.31; HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$: 477.2416, encontrado: 477.2432.

2,5-bis((4-cianofenil)etinin)morfolinbenzamida (5g)

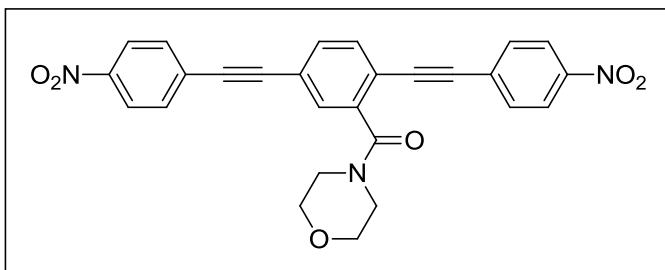


Polvo amarillo, pf. 228.0 - 230.0 °C (dec.), IR (KBr): λ 1602 ($\nu_{\text{N-C=O}}$), 1640 ($\nu_{\text{C=O}}$), 2217 ($\nu_{\text{Csp-Csp}}$), 2227 ($\nu_{\text{Csp-N}}$) cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (dd ap, 4H),

7.64-7.54 (m, 7H), 3.9-3.25 (sa, m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 167.3, 139.1, 132.5, 132.3, 132.3, 132.2, 132.1, 129.9, 127.3, 127.0, 123.7, 119.6, 118.3, 118.2, 112.4, 112.1, 93.1, 92.0, 90.9, 90.2, 66.9, 66.8, 47.4, 42.2; HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$: 441.1477, encontrado: 441.1488.



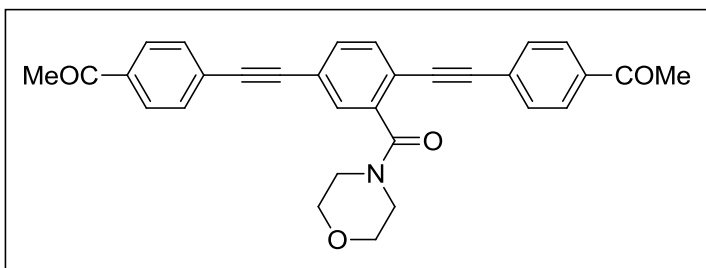
2,5-bis((4-nitrophenyl)ethynyl)morpholinebenzamida (5h)



Polvo Amarillo, pf. 204.8 - 205.7 °C, IR (KBr): λ 1347 and 1519 (ν_{NO_2}), 1593 ($\nu_{\text{N-C=O}}$), 1638 ($\nu_{\text{C=O}}$), 2218 ($\nu_{\text{Csp-Csp}}$), cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (d ap, 4H),

7.71-7.55 (m, 7H), 3.90-3.25 (sa, m, 8H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 167.4, 147.6, 147.4, 139.3, 132.7, 132.6, 132.5, 132.3, 130.0, 129.4, 129.0, 124.0, 123.8, 119.7, 93.0, 92.9, 91.1, 90.8, 67.0, 66.9, 47.5, 42.3; HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$: 481.1274, encontrado: 481.1280.

2,5-bis((4-acetofenil)etinil)morfolinbenzamida (5i)



Polvo amarillo-verde, pf. 194.1 - 196.0 °C, IR (KBr): 1600 ($\nu_{\text{N-C=O}}$), 1630 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1677 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$), 2208 ($\nu_{\text{Csp-Csp}}$) cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):

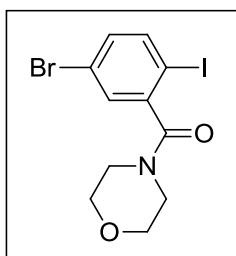
δ 7.95 (d ap, 4H), 7.63-7.52 (m, 7H), 3.90-3.25 (sa, m, 8H), 2.61 (s, 6H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 197.4, 197.3, 167.7139.1, 136.9, 136.7, 132.5, 132.2, 131.9, 131.9, 129.9, 128.6, 128.5, 127.4, 127.1, 123.8, 119.8, 94.2, 91.8, 91.2, 89.5, 67.0, 66.9, 47.5, 42.3, 26.8; HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: 475.1784, encontrado: 475.1800.

1.6.4 Síntesis de la morfolinamida del ácido 5-bromo-2-yodobenzoico (8).

La bromación del ácido comercial 2-yodobenzoico **2** fue llevada a cabo de acuerdo al método reportado.²³ Es decir, en un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con agitador magnético que contiene 30 mL de ácido sulfúrico concentrado a 60 °C se agregaron 3.72 g del ácido 2-yodobenzoico (15 mmol) y tres porciones de NBS



(6 mmol, 1 cada 15 min), para un total de 3.2 g (18 mmol) de NBS. La mezcla se mantuvo en agitación a 60°C por 1 h. Entonces el crudo de reacción se enfría a temperatura ambiente y se vacía sobre hielo. El sólido rosa precipitado se filtró y lavó con agua. El sólido se disolvió en acetato de etilo y fue lavado con solución saturada de tiosulfato de sodio. La fase orgánica se separó y secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a vacío para obtener 3.58 g (73%) de **7** como un polvo blanco. Posteriormente 1.471 g (4.5 mmol) de **7** se disolvieron en 8 mL de cloruro de tionilo y se calentó a reflujo por 2 h bajo atmósfera de N₂. El exceso de cloruro de tionilo se removió a vacío y la mezcla de reacción se diluyó con tolueno anhidro. Se agregó un cristal de DMAP y morfolina (1.6 mL, 18.0 mmol) bajo agitación a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción (15 min), indicado por análisis de TLC, la mezcla se lavó con solución al 3% de HCl, después con solución saturada de NaHCO₃ y posteriormente se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para dar un aceite amarillo que se precipita al agregar hexano. La recristalización a partir de tolueno-hexano da 1.30 g de **9** (73 %) como un polvo blanco.



Polvo blanco, pf. 148 °C, IR (KBr) λ 1620 ($\nu_{\text{N-C=O}}$) cm⁻¹, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.68 (d, J = 8.44, 1H), 7.34 (d, J = 2.31, 1H), 7.22 (dd, J =8.43, J =2.35, 1H), 3.9-3.1 (sa, 8H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 167.92, 143.60, 140.76, 133.67, 130.15, 123.09, 90.55, 66.76, 66.62, 47.31, 42.12; HRMS (EI) m/z calculado para C₁₁H₁₁BrINO₂: 394.9018, encontrado: 394.9020.

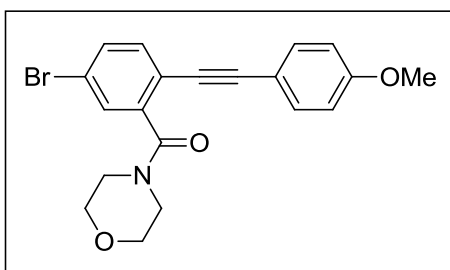
1.6.5 Procedimiento general para el acoplamiento regioselectivo de Sonogashira en el enlace C-I de **8** con arilacetilenos.

Una mezcla de **8** (158.4 mg, 0.40 mmol), el alquino **4a,f-h** (0.44 mmol), Pd₂(dba)₃ (10.4 mg, 10 μ mol), CuI (2.3 mg, 12 μ mol), trifenilfosfina (6.3 mg, 24 μ mol) y DMSO (5mL) bajo atmósfera de N₂, fue desgasada a vacío. Posteriormente se agregó ⁱPr₂NH (140 μ L, 1 mmol) y se calentó a 45 °C bajo agitación vigorosa. La reacción termina tras una hora de reacción (TLC). Después del trabajo acuoso y extracción



con acetato de etilo, el residuo se absorbe en sílica gel y se purifica por cromatografía en columna usando gradientes de hexano/ acetato de etilo para obtener el producto deseado **9a,f-h**.

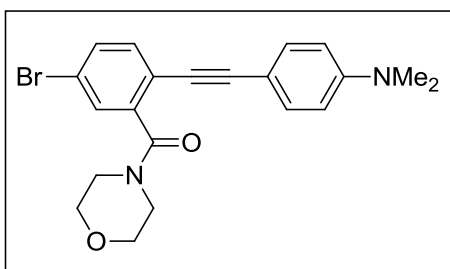
5-bromo-2-((4-metoxifenil)etnil)morfolinbenzamida (9a)



Polvo Amarillo, pf. 138-139 °C, IR (KBr): λ 1600 (vN-C=O), 1692 (vC=O), 2212 (vC_{sp}-C_{sp}) cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52-7.47 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 3H), 6.88 (d ap, 2H), 3.90-3.25 (sa, m, 8H), 3.84 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 167.2, 160.1, 139.7, 133.2, 133.1, 132.2, 129.7, 122.5, 119.5, 114.24, 114.19, 94.4, 84.6, 66.8, 66.7, 55.4, 47.3, 42.1; HRMS (EI) *m/z* calculado para C₂₀H₁₈BrNO₃: 399.0470, encontrado: 399.0472.

5-bromo-2-((4-(dimetilamino)fenil)etnil)morfolinbenzamida (9f)

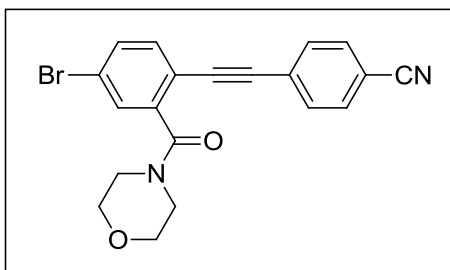


Polvo Amarillo, pf. 123-124 °C, IR (KBr): λ 1604 (vN-C=O), 1688(vC=O), 2204 (vC_{sp}-C_{sp}) cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.49-7.45 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 6.64 (d ap, 2H), 3.90-3.25 (sa, m, 8H), 3.00 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.4,

150.4, 139.4, 133.0, 132.8, 132.1, 129.7, 121.7, 120.1, 111.7, 108.6, 96.0, 84.0, 66.8, 66.7, 47.3, 42.1, 40.1; HRMS (EI) *m/z* calculado para C₂₁H₂₁BrN₂O₂: 412.0786, encontrado: 412.0770.

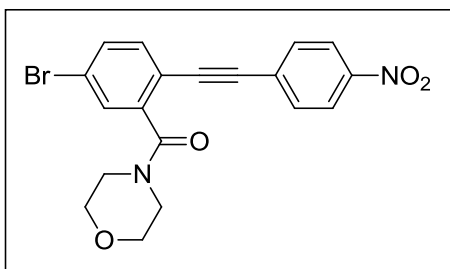


5-bromo-2-((4-cianofenil)etnil)morfolinbenzamida (9g)



Polvo Amarillo, pf. 237-238 °C (desc), IR (KBr): λ 1602 ($\nu_{\text{N-C=O}}$), 1687 ($\nu_{\text{C=O}}$), 2224 ($\nu_{\text{Csp-N}}$) cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.66 (d ap, 2H), 7.58-7.54 (m, 3H), 7.51 (d ap, 1H), 7.44(dd, $J=8.2$ Hz $J=0.26$ Hz, 1H), 3.90-3.25 (bs, m, 8H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 166.9, 140.4, 133.8, 132.6, 132.4, 132.2, 130.0, 127.2, 124.2, 118.4, 118.3, 112.5, 92.2, 89.9, 67.0, 66.9, 47.5, 42.3; HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$: 394.0317, encontrado: 394.0306.

5-bromo-2-((4-nitrofenil)etnil)morfolinbenzamida (9h)



Polvo amarillo, pf. 229-230 °C (dec), IR (KBr): λ 1347 and 1528 (ν_{NO_2}), 1600 ($\nu_{\text{N-C=O}}$), 1691 ($\nu_{\text{C=O}}$), 2217 ($\nu_{\text{Csp-Csp}}$) cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.23 (d ap, 2H), 7.62 (d ap, 2H), 7.56 (dd, $J=8.30$ Hz $J=2.01$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=1.97$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.27$ Hz, 1H), 3.90-3.25 (sa, m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 166.7, 147.4, 140.3, 133.7, 132.5, 132.3, 129.8, 129.0, 124.2, 123.8, 118.0, 91.8, 90.6, 66.8, 66.8, 47.4, 42.2; HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4$: 414.0215, encontrado: 414.0227.

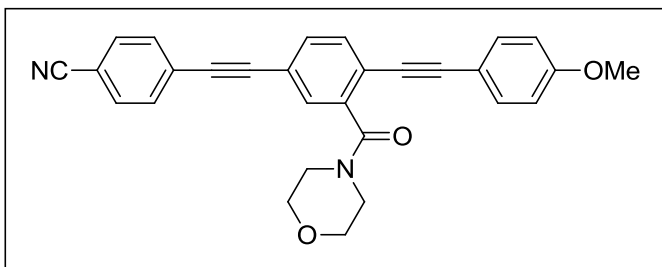
1.6.6 Procedimiento general para el acoplamiento regioselectivo de Sonogashira para preparar los compuestos 5j-p.

Los compuestos **10a**, **10f**, y **10h** fueron sometidos a acoplamientos de Sonogashira en el enlace C-Br con arilacetilenos siguiendo las condiciones reportadas por Buchwald.^{14a} Una mezcla del bromoareno **9a,f-h** (0.40 mmol, 1 equivalente), el alquino **4a,g-l** (0.44 mmol, 1.1 equiv), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (3.1 mg, 0.03 equiv), Cs_2CO_3 (338.9 mg, 1.04 mmol, 2.6 equiv), XPhos (11.4 mg, 24 μmol , 0.06 equiv) y CH_3CN (6mL) bajo atmósfera de N_2 , fue desgasada a vacío. Se calentó a 75 °C bajo



agitación vigorosa por 12 h. Después del trabajo acuoso y extracción con acetato de etilo, el residuo se absorbe en sílica gel y se purifica por cromatografía en columna usando gradientes de hexano/ acetato de etilo para obtener el producto deseado **5j-p**.

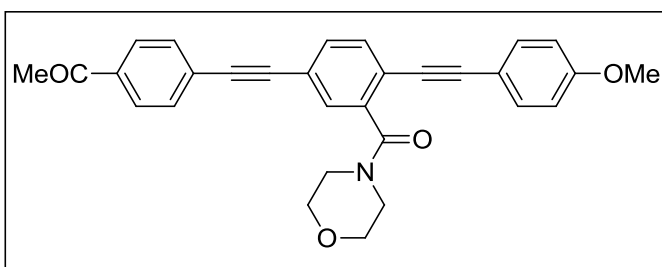
5-((4-cianofenil)etnil)-2-((4-metoxifenil)etnil)morfolinbenzamida (5j)



Polvo amarillo, pf. 188.4 - 188.8 °C (dec), IR (KBr): λ 1605 ($\nu_{N-C=O}$), 1625 ($\nu_{C=O}$), 2205 ($\nu_{Csp-Csp}$), 2225 (ν_{Csp-N}) cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 (d ap, 2H), 7.60 (d

ap, 2H), 7.54-7.52 (m, 3H), 7.44 (d ap, 2H), 6.90 (d ap, 2H), 3.90-3.25 (sa, m, 8H), 3.85 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.8, 160.2, 138.5, 133.2, 132.1, 131.98, 132.02, 132.0, 129.9, 127.6, 122.3, 121.1, 118.4, 114.2, 114.2, 111.9, 95.7, 92.4, 90.2, 85.2, 66.9, 66.8, 55.4, 47.3, 42.1; HRMS (EI) m/z calculado para $C_{29}H_{22}N_2O_3$: 446.1631, encontrado: 446.1627.

5-((4-acetofenil)etnil)-2-((4-metoxifenil)etnil)morfolinbenzamida (5l)

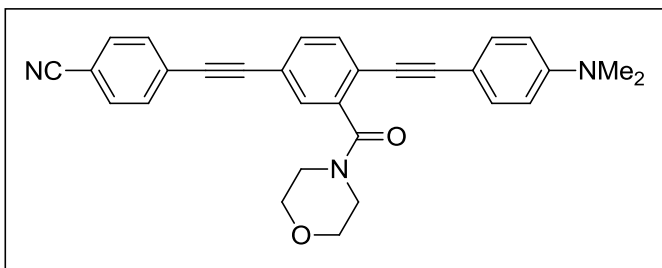


Polvo amarillo, pf. 182.0 - 182.5 °C, IR (KBr): λ 1605 ($\nu_{N-C=O}$), 1627 ($\nu_{C=O}$), 1677 ($\nu_{C=O}$), 2208 ($\nu_{Csp-Csp}$) cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (d ap, 2H), 7.60 (d ap, 2H),

7.53 (s, 3H), 7.44 (d ap, 2H), 6.90 (d ap, 2H), 3.90-3.25 (sa, m, 8H), 3.85 (s, 3H), 2.63 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 197.2, 167.9, 160.2, 138.5, 136.4, 133.2, 132.0, 131.9, 131.7, 129.8, 128.3, 127.5, 122.8, 120.8, 114.3, 114.2, 95.5, 91.4, 91.2, 85.3, 66.9, 66.8, 55.3, 47.3, 42.1, 26.7; HRMS (EI) m/z calculado para $C_{30}H_{25}NO_4$: 463.1784, encontrado: 463.1804.



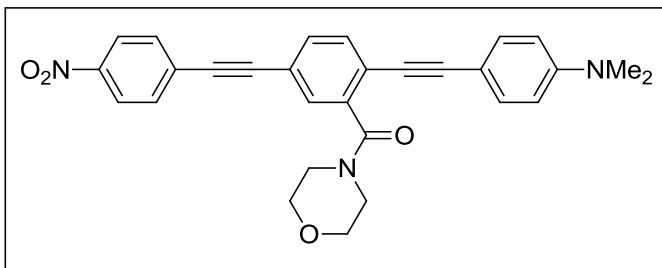
5-((4-cianofenil)etnil)-2-((4-(dimetilamino)fenil)etnil)morfolinbenzamida (5m)



Polvo amarillo, pf. 210.7 - 212.1 °C, IR (KBr): λ 1593 ($\nu_{\text{N-C=O}}$), 1633 ($\nu_{\text{C=O}}$), 2213 ($\nu_{\text{Csp-Csp}}$), 2223 ($\nu_{\text{Csp-N}}$) cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.65 (d ap, 2H), 7.59 (d

ap, 2H), 7.50 (s, 3H), 7.36 (d ap, 2H), 6.65 (d ap, 2H), 3.95-3.20 (sa, m, 8H), 3.01 (s, 6H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 168.0, 150.5, 138.1, 132.9, 132.09, 132.07, 132.0, 131.7, 130.0, 127.7, 121.8, 121.6, 118.5, 111.7, 111.7h, 108.5, 97.5, 92.7, 89.9, 84.8, 66.9, 66.8, 47.3, 42.1, 40.1; HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$: 459.1947, encontrado: 459.1968.

2-((4-(dimetilamino)fenil)etnil)-5-((4-nitrofenil)etnil)morfolinbenzamida (5n)

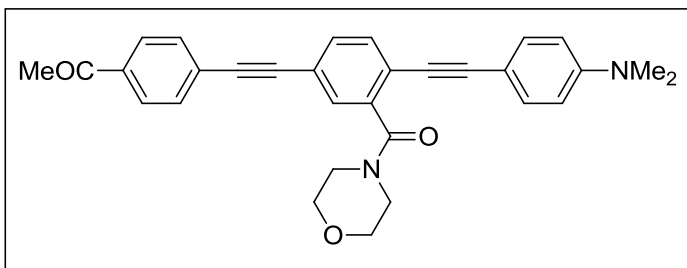


Polvo rojo, pf. 227.3 - 227.9 °C, IR (KBr): λ 1339 and 1512 (ν_{NO_2}), 1589 ($\nu_{\text{N-C=O}}$), 1624 ($\nu_{\text{C=O}}$), 2205 ($\nu_{\text{Csp-Csp}}$) cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (app d, 2H), 7.64 (d

ap, 2H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.36 (d ap, 2H), 6.64 (d ap, 2H), 3.95-3.20 (sa, m, 8H), 3.00 (s, 6H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 167.9, 150.5, 147.1, 138.2, 132.9, 132.3, 132.0, 131.7, 130.0, 129.7, 123.7, 122.0, 121.4, 111.7, 108.5, 97.6, 93.6, 89.7, 84.8, 66.9, 66.8, 47.4, 42.1, 40.1; HRMS (EI) m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$: 479.1845, encontrado: 479.1832.



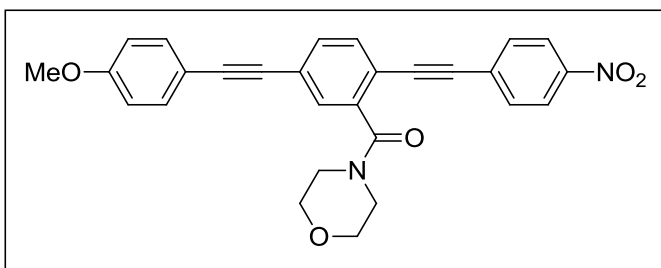
5-((4-acetofenil)etnil)-2-((4-(dimetilamino)fenil)etnil)morfolinbenzamida (5o)



Polvo amarillo, pf. 214.8 - 215.3 °C, IR (KBr): λ 1592 ($\nu_{N-C=O}$), 1641 ($\nu_{C=O}$), 1677 ($\nu_{C=O}$), 2199 ($\nu_{Csp-Csp}$) cm^{-1} ; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (app d, 2H),

7.59 (d ap, 2H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.35 (d ap, 2H), 6.64 (d ap, 2H), 3.95-3.20 (sa, m, 8H), 2.99 (s, 6H), 2.60 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 197.3, 168.0, 150.5, 138.1, 136.4, 132.9, 131.9, 131.7, 131.6, 129.9, 128.3, 127.6, 122.0, 121.4, 111.7, 108.6, 97.2, 91.7, 90.9, 84.8, 66.9, 66.8, 47.3, 42.1, 40.1, 26.7; HRMS (EI) m/z calculado para $C_{31}H_{28}N_2O_3$: 476.2100, encontrado: 476.2130.

5-((4-metoxifenil)etnil)-2-((4-nitrofenil)etnil)morfolinbenzamida (1p)



Polvo amarillo, pf. 194.3 - 194.5 °C, IR (KBr): λ 1340 y 1513 (ν_{NO_2}), 1590 ($\nu_{N-C=O}$), 1636 ($\nu_{C=O}$), 2209 ($\nu_{Csp-Csp}$), cm^{-1} , RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.24 (d ap, 2H), 7.63 (d

ap, 2H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.47 (d ap, 2H), 6.90 (d ap, 2H), 3.90-3.25 (sa, m, 8H), 3.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.8, 160.3, 147.4, 139.1, 133.4, 132.6, 132.4, 131.9, 129.5, 129.4, 125.6, 124.0, 118.2, 114.5, 114.3, 93.5, 92.4, 91.7, 87.0, 67.1, 67.0, 55.5, 47.5, 42.3; HRMS (EI) m/z calculado para $C_{28}H_{22}N_2O_5$: 466.1529, encontrado: 466.1512



1.7 REFERENCIAS:

1. Voskerician, G.; Weder, C.; *Adv Polym Sci*, **2005**, 177, 209–248.
2. Principios de Análisis Instrumental. Skoog, Holler, Nieman. Mc Graw Hill. Quinta edición en español. Madrid, España, **2001**.
3. Brouwer, A. M.; *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 2213-2228
4. Sonogashira, K. J.; *Organomet. Chem.* **2002**, 653, 46-49; b) Chinchilla, R.; Nájera, C.; *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 5084-5121; c) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874-922.
5. Sikk, L.; Tammiku-Taul, J.; Burk, P.; *J Mol Model*, **2012**, 18, 3025-3033.
6. Adam F. Littke. Tesis doctoral. Massachusetts Institute of Technology. **2002**
7. Schilz, M.; Plenio, H.; *J. Org. Chem*, **2012**, 77, 2798.
8. Wagner, R. W.; Johnson, T. E.; Li, F.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem*, **1995**, 60, 5266-5273.
9. Modern Physical Organic Chemistry. E. V. Anslyn, Dennis A. Dogherty. University Science Books. **2006**
10. Littke, S. L.; Buchwald, G. C.; Fu.; *Org. Lett*, **2000**, 2, 1729-1731
11. Lee, H. B.; Huh, D. H.; Oh, J. S.; Min, G. H.; Kim, B. H.; Lee, D. H.; Hwang, J. K.; Kim, Y. G. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 8283-8290; b) Köllhofer A.; Plenio H. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1416-1425; c) Remmele, H.; Köllhofer, A.; Plenio, H. *Organometallics*, **2003**, 22, 4098-4103; d) Shirakawa, E.; Kitabata, T.; Otsuka, H.; Tsuchimoto, T. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 9878-9885; e) Yi C.; Hua R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2535-2537; f) Huang M.; Feng Y.; Wu Y. *Tetrahedron* **2012**, 68, 376-381.
12. Guan J. T.; Weng, T. Q.; Yu, G.; Liu. S. H.; *Tet Lett.*, **2007**, 48, 7129-7133
13. DeVasher, R. B.; Moore, L.; Shaughnessy. K.; *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 7919-7927
14. Reichardt, C.; *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2319-2358; b) Reichardt, C.; Schäfer, G. *Liebigs Ann.* **1995**, 1579-1582; c) Eberhardt, R.; Löbbecke, S.; Neidhardt, B.; Reichardt, C. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, 1195-1199; d) Reichardt, C. *Green Chem.* **2005**, 7, 339-351



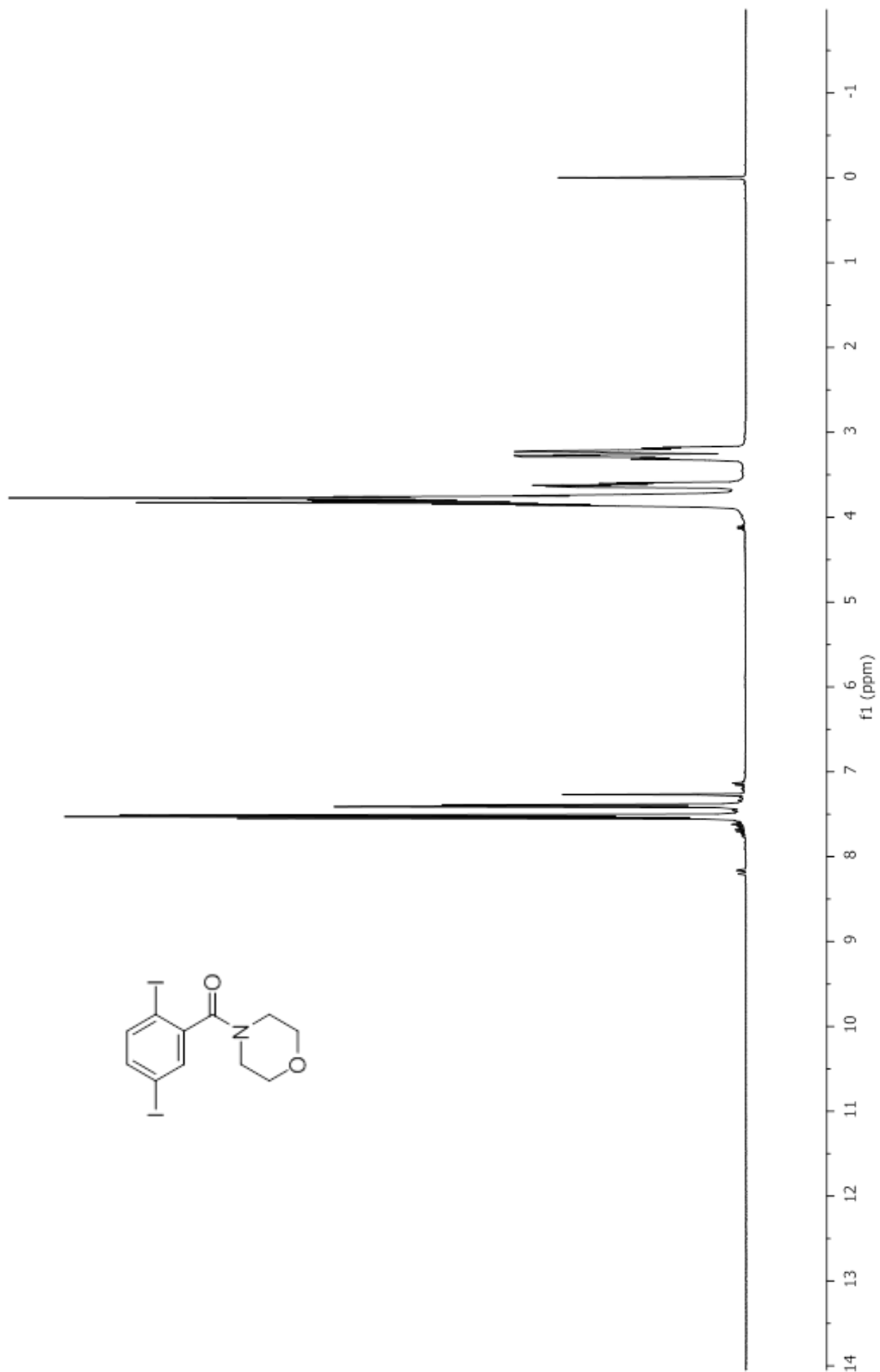
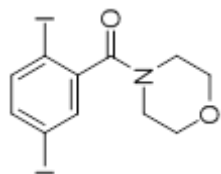
15. Gelman, D.; Buchwald S. L.; *Angew. Chem. Int.*, **2003**, *42*, 5993-5996 b)
Moore L. R.; Gogoll, A; *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 225-228
16. Por ejemplo Verkade, J. G.; *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5752-5755
17. Zheng, J.; Swager, T. M.; *Adv. Polym. Sci.* **2005**, *177*, 151-179.
18. Christiansen E.; Due-Hansen M. E.; Ulven T.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1301–1304
19. Grennberg, H.; Gogoll, A.; Bäckvall, J.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5808-5811
20. Cody, G. D.; Brooks, B. G.; Abeles. B.; *Solar Energy Materials.* **1982**, *8*, 231-240.
21. D´Andrade, B. W.; Datta, S.; Forrest, S. R.; P.Djurovich, E.; Polikarpov, M. E.; *Thompson Organic Electronics*, **2005**, *6*, 11–20.
22. Wang C.; Batsanov A. S.; Bryce M. R.; Sage I.; *Org. Lett.*, **2004**, *13*, 2181-2184
23. Kraszkievicz, L.; Sosnowski, M.; Skulski, L; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 9113-9119; b) Kraszkievicz, L.; Sosnowski, M.; Skulski L. *Synthesis*, **2006**, 1195-1199.
24. Rajesh, K.; Somasundaram, M.; Saiganesh, R.; Balasubramanian, K. K.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5867.



1.8 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear



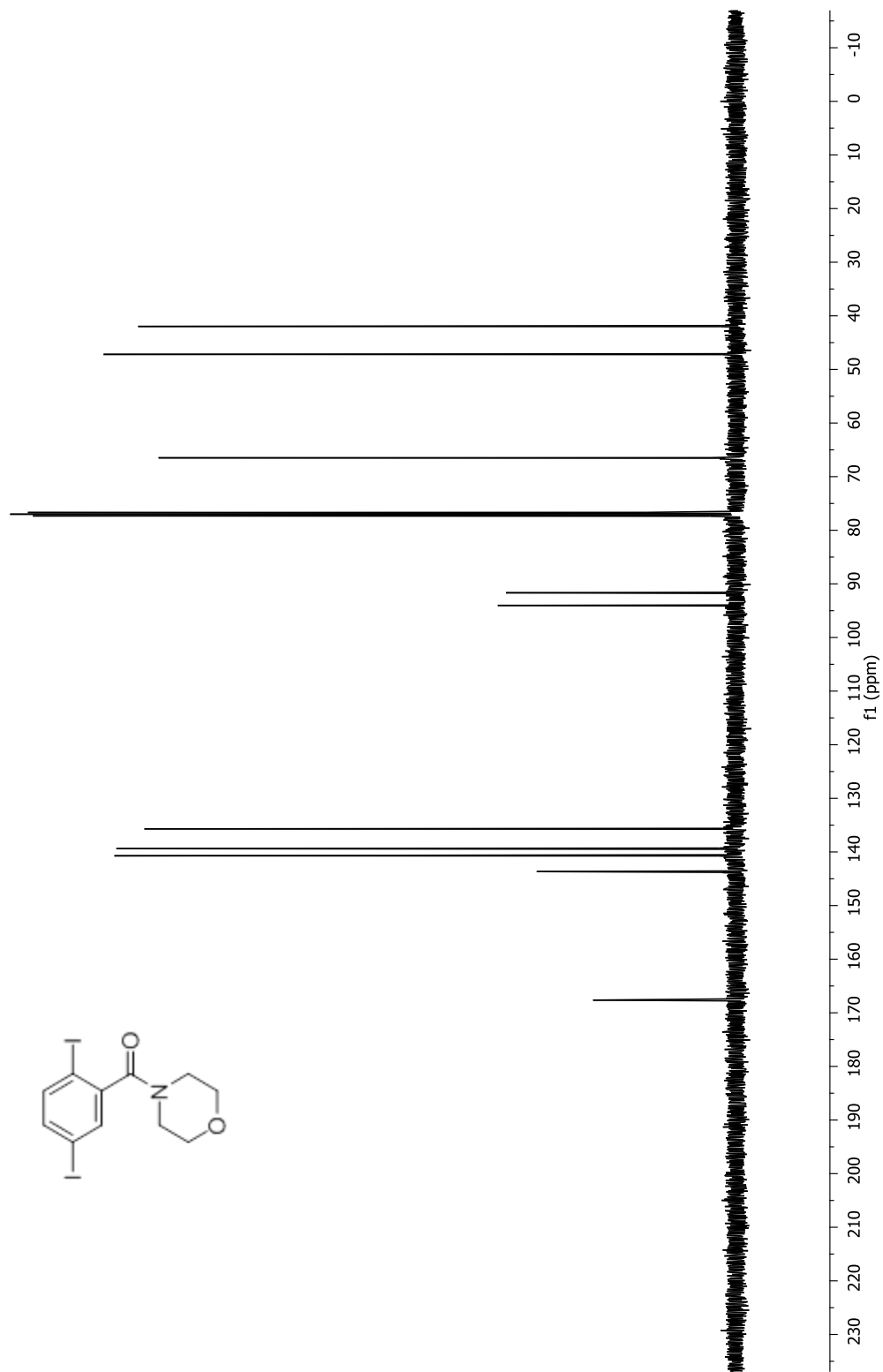
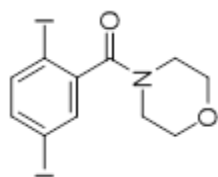
data_s2pul_001
I-A-I



Espectro de RMN de ^1H del compuesto **1** en CDCl_3 a 400 MHz



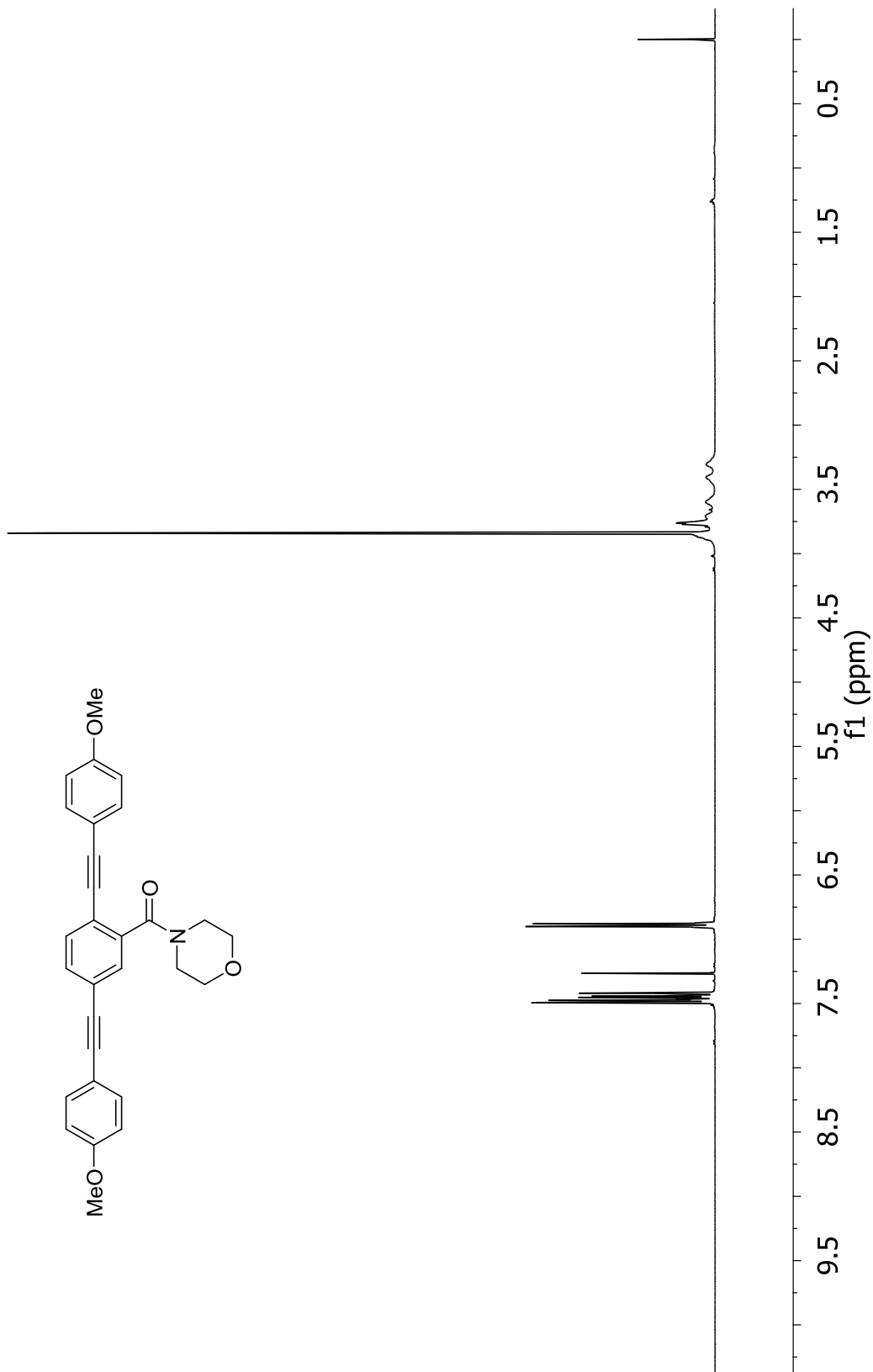
data_s2pul_001
I-A-I



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 1 en CDCl_3 a 100 MHz

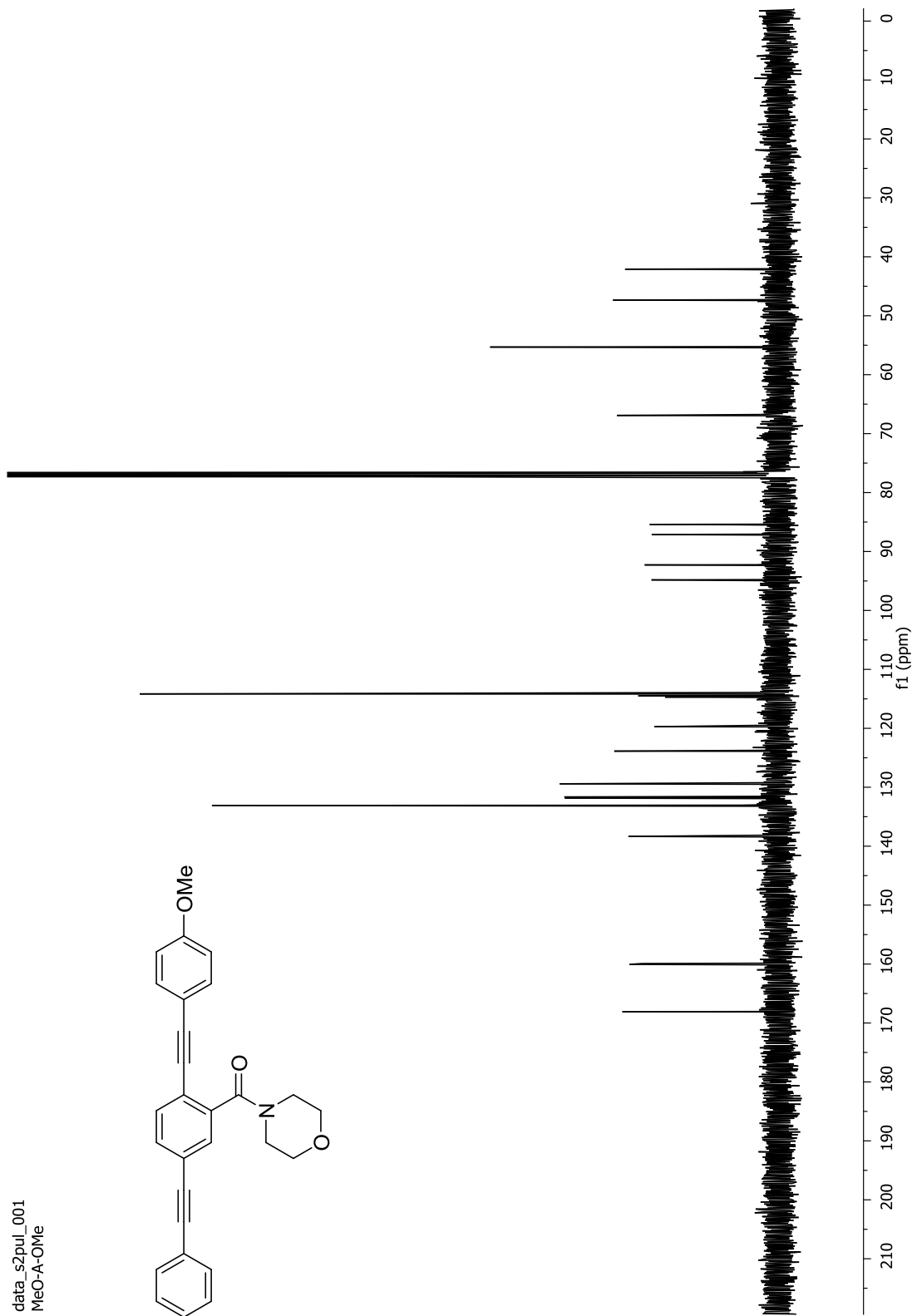
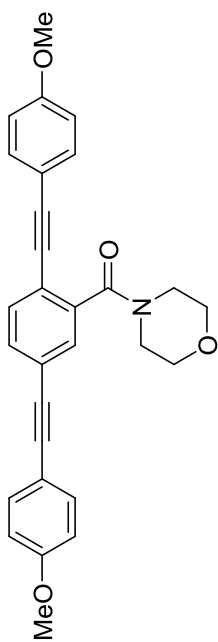


data_s2pul_001
MeO-A-OMe





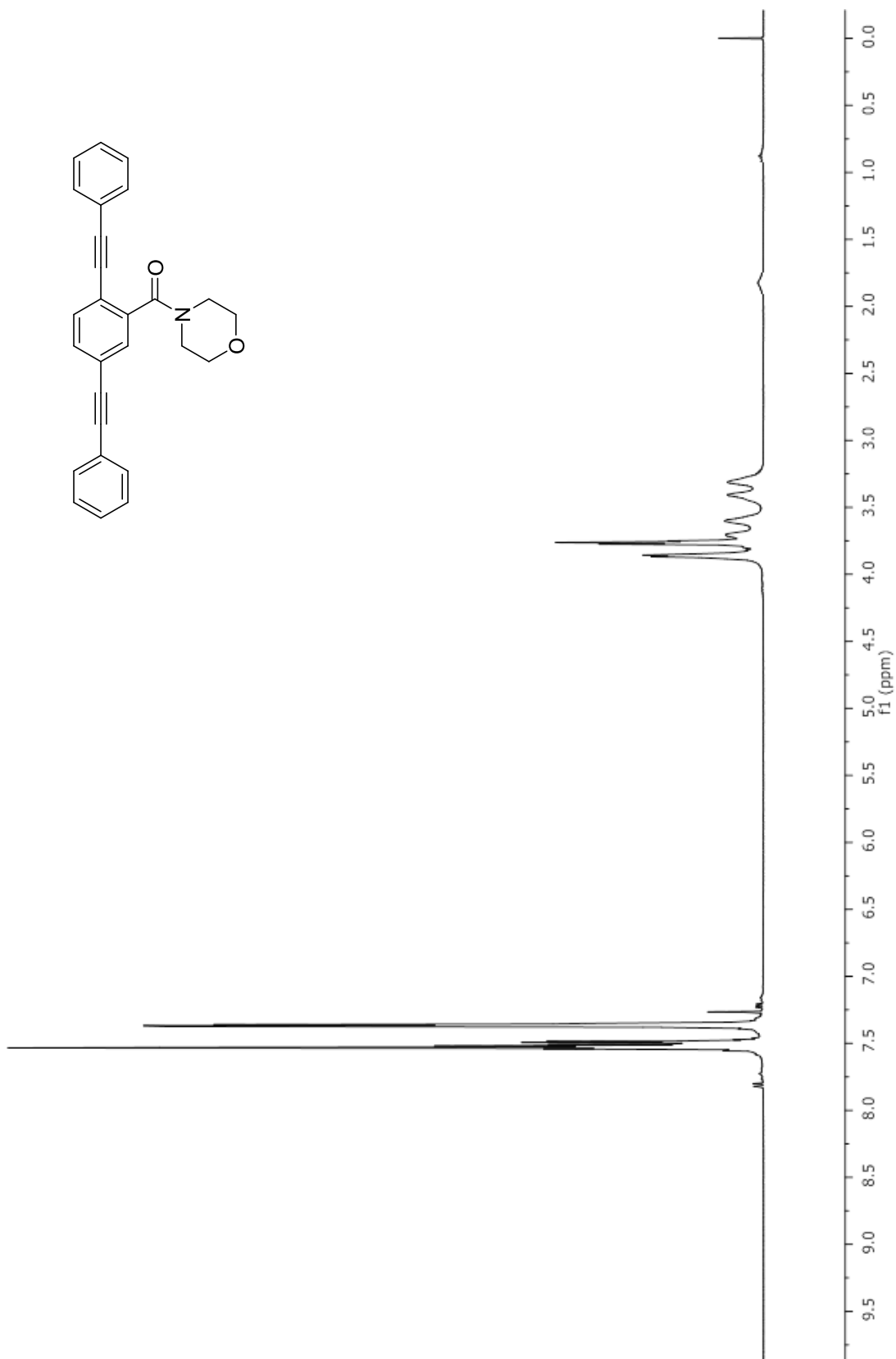
data_s2pul_001
MeO-A-OMe



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **5a** en CDCl_3 a 100 MHz



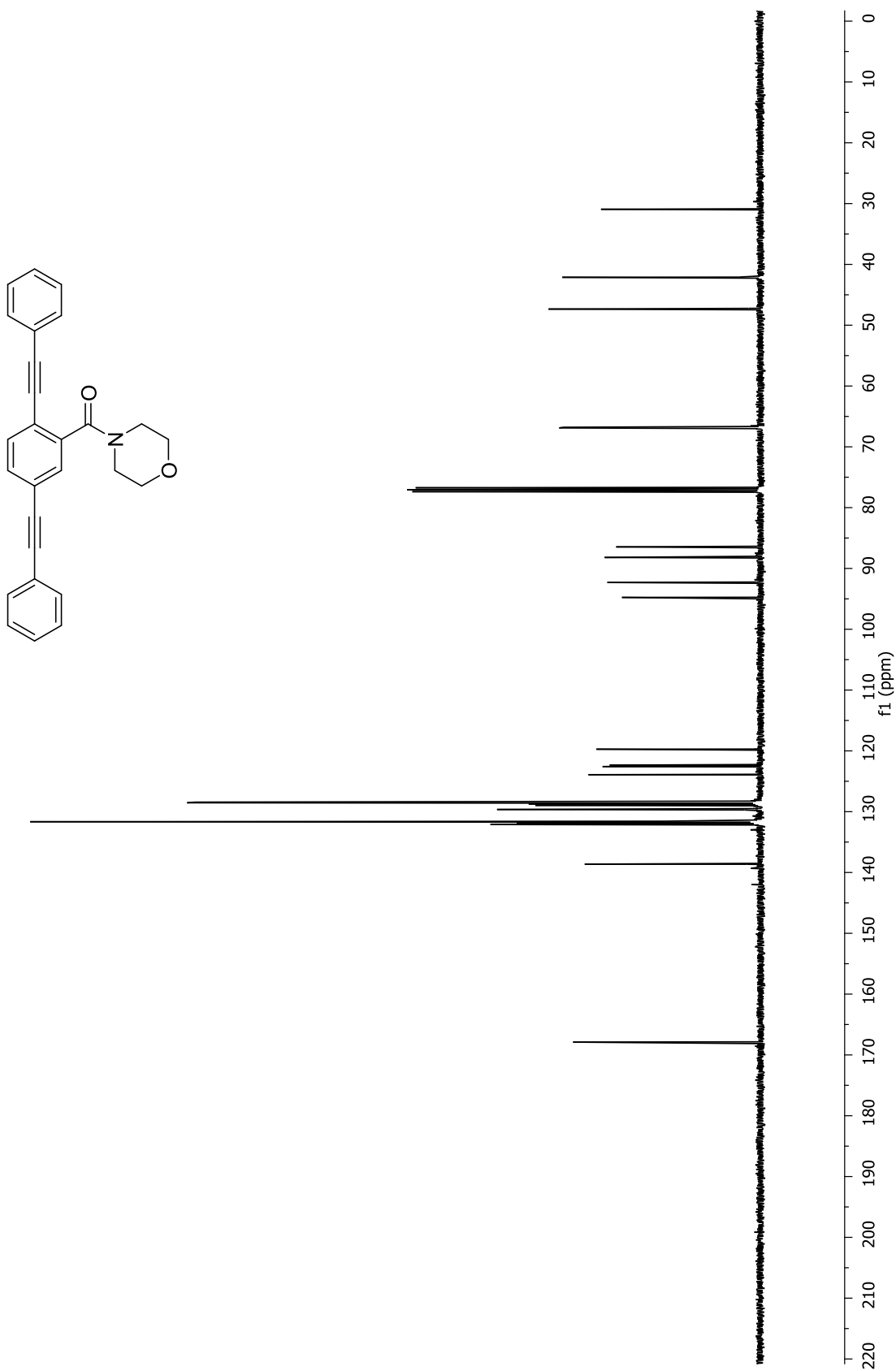
data_s2pul_001
B-A-B



Espectro de RMN de ¹H del compuesto **5b** en CDCl₃ a 400 MHz

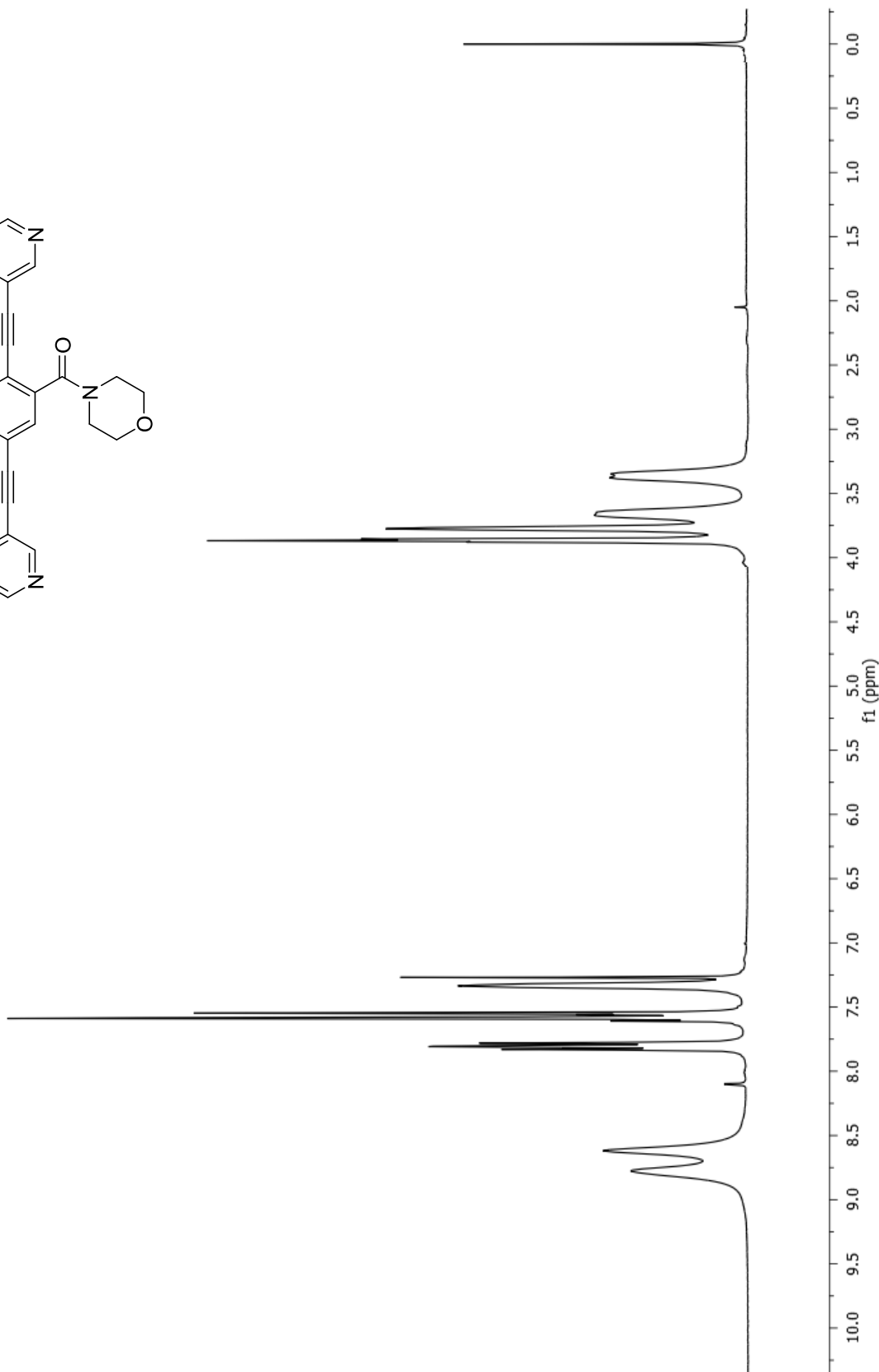
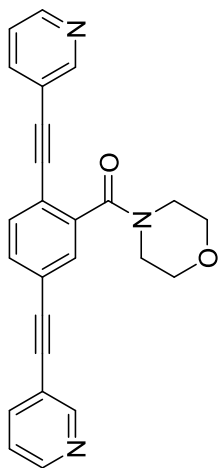


data_s2pul_001
B-A-B





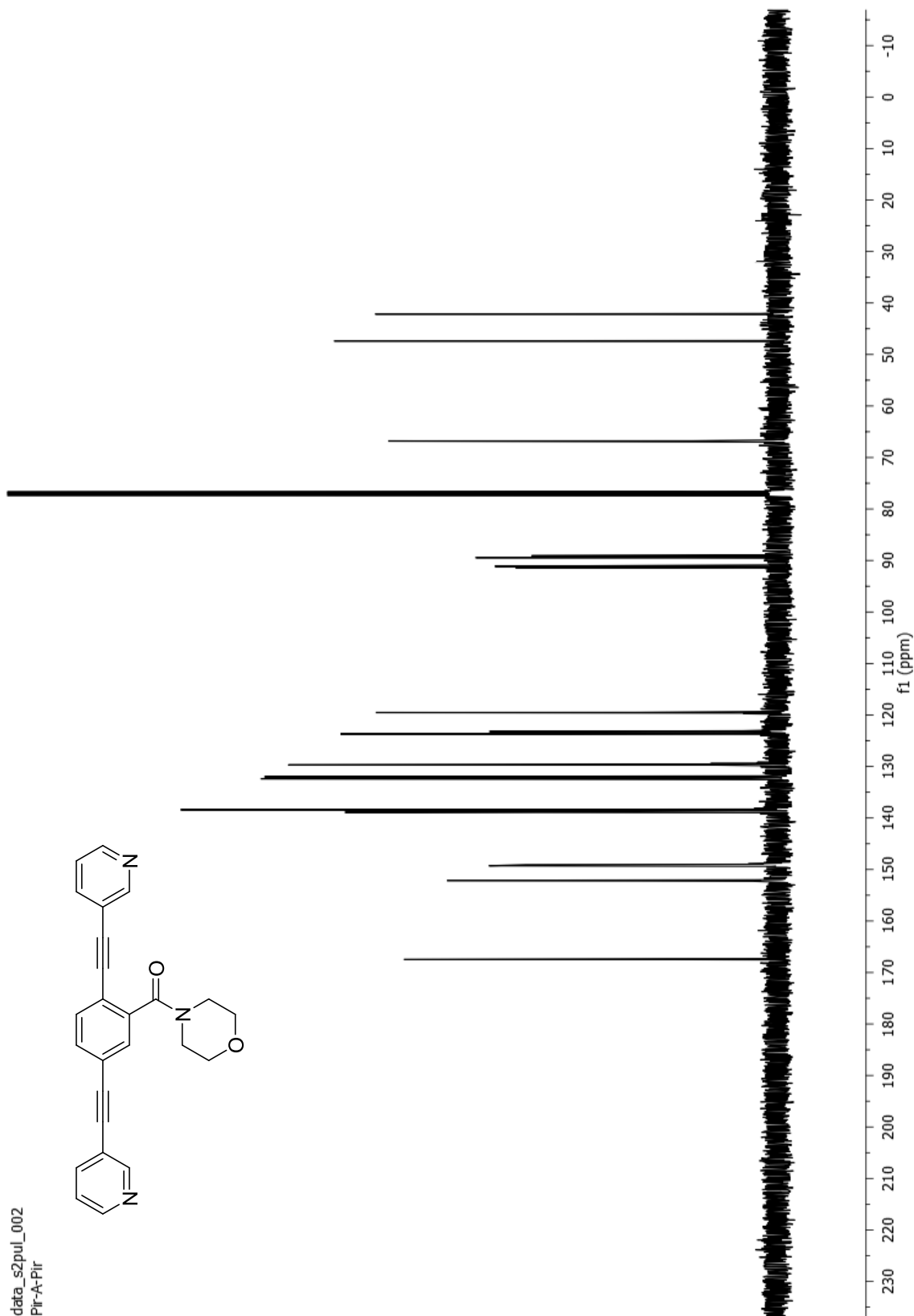
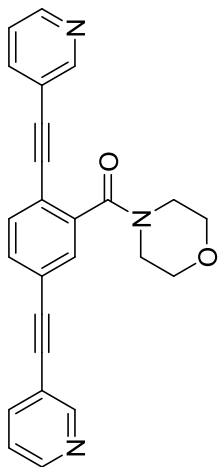
data_s2pul_001
Pyr-A-Pyr



Espectro de RMN de ^1H del compuesto **5c** en CDCl_3 a 400 MHz



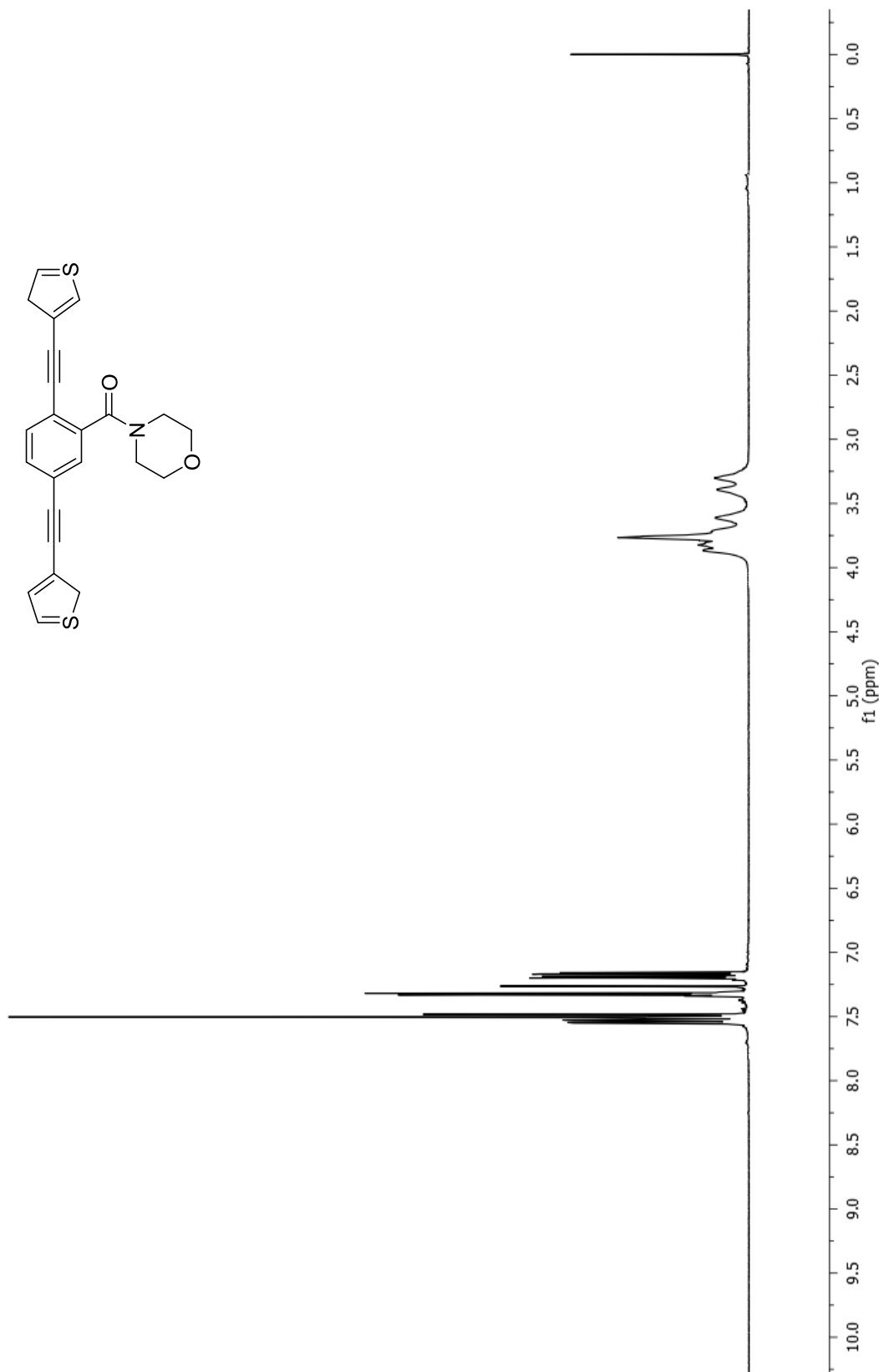
data_s2pul_002
Pir-A-Pir



Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **5c** en CDCl₃ a 100 MHz



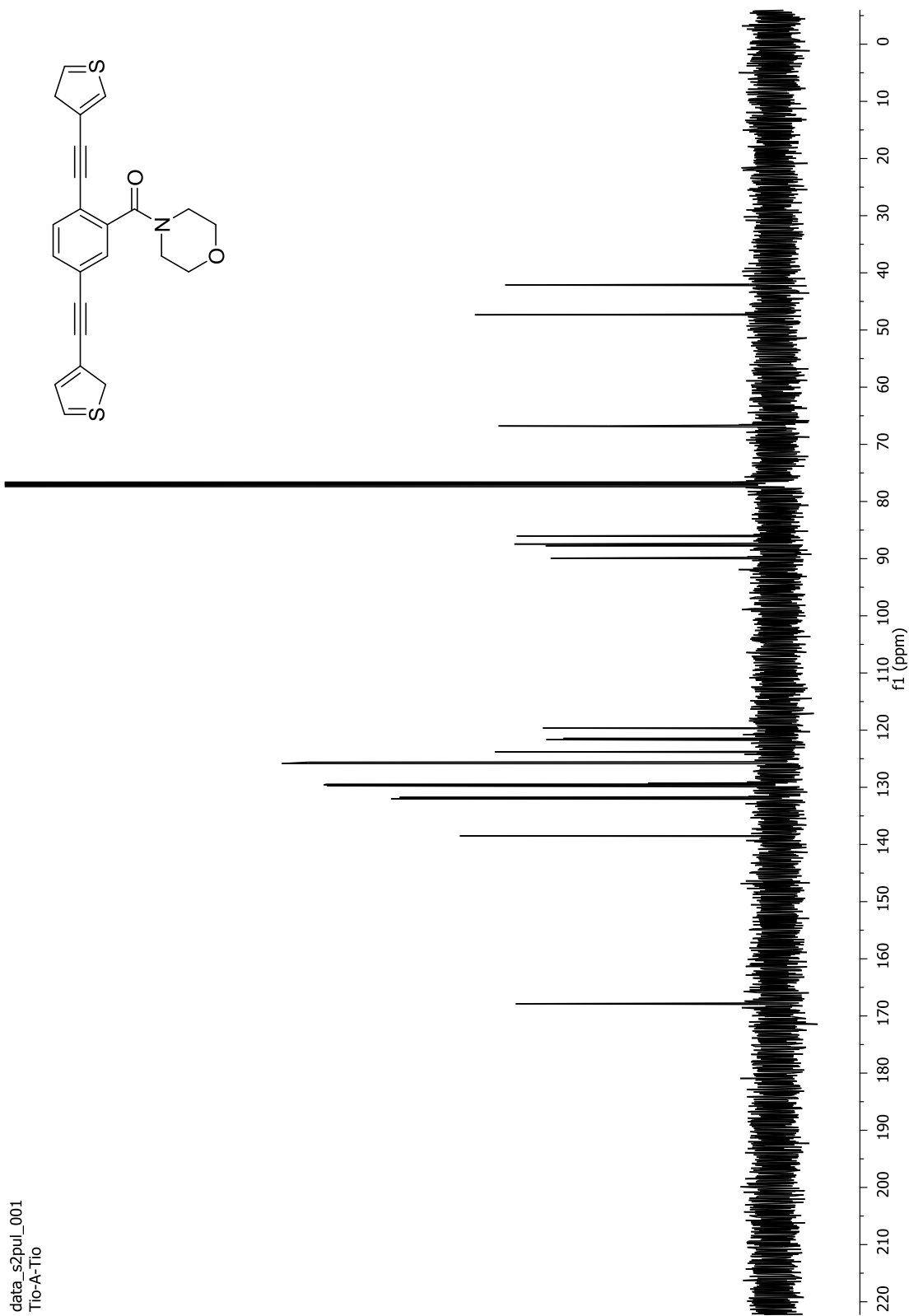
data_s2pul_001
T10-A-T10



Espectro de RMN de ¹H del compuesto **5d** en CDCl₃ a 400 MHz



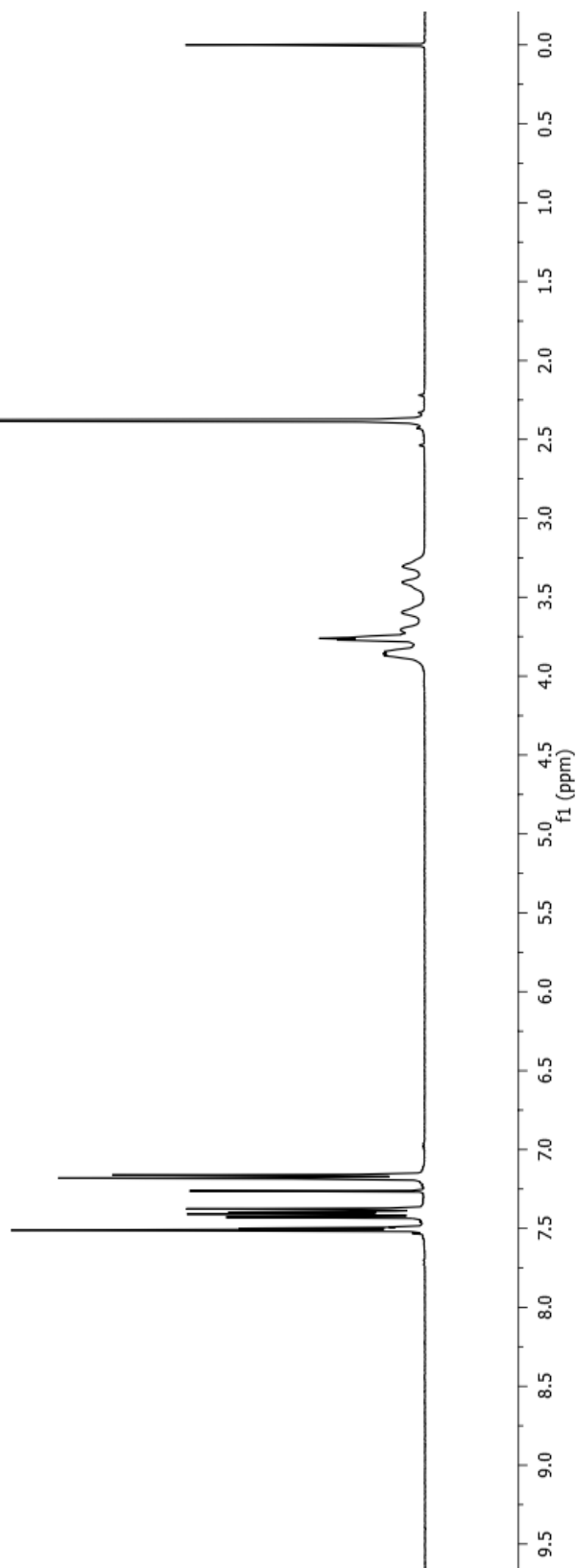
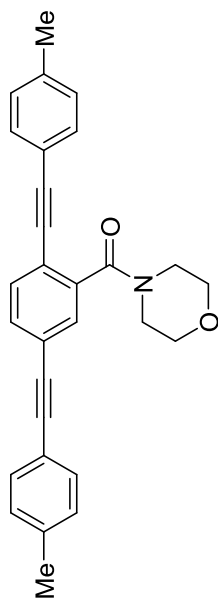
data_s2pul_001
Tio-A-Tio



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **5d** en CDCl_3 a 100 MHz



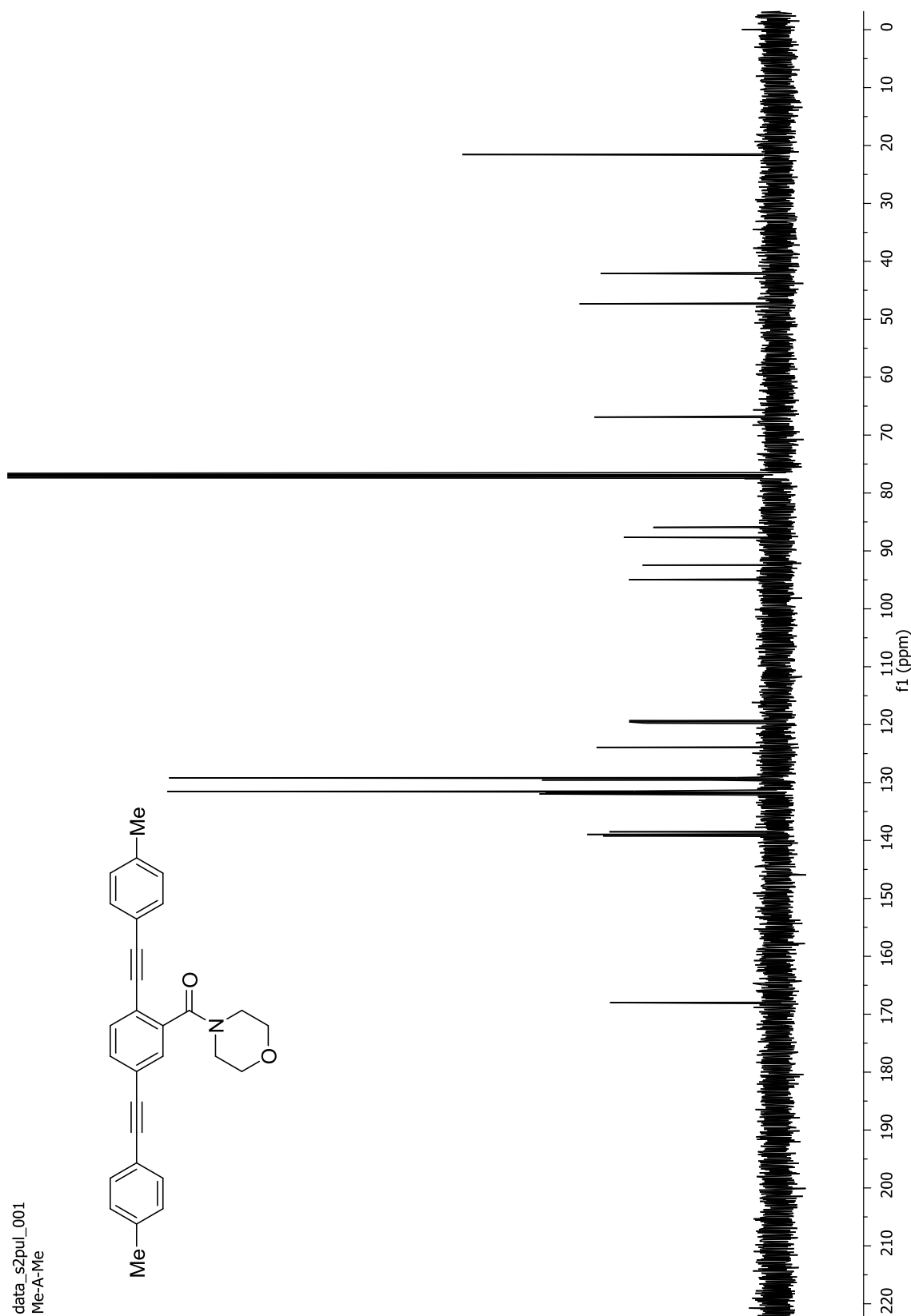
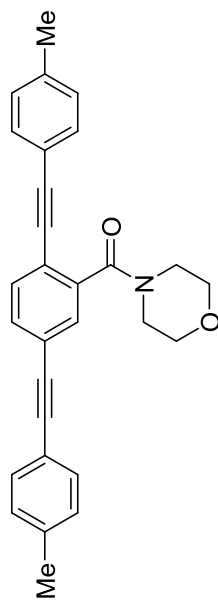
data_s2pul_001
Me-A-Me



Espectro de RMN de ^1H del compuesto **5e** en CDCl_3 a 400 MHz



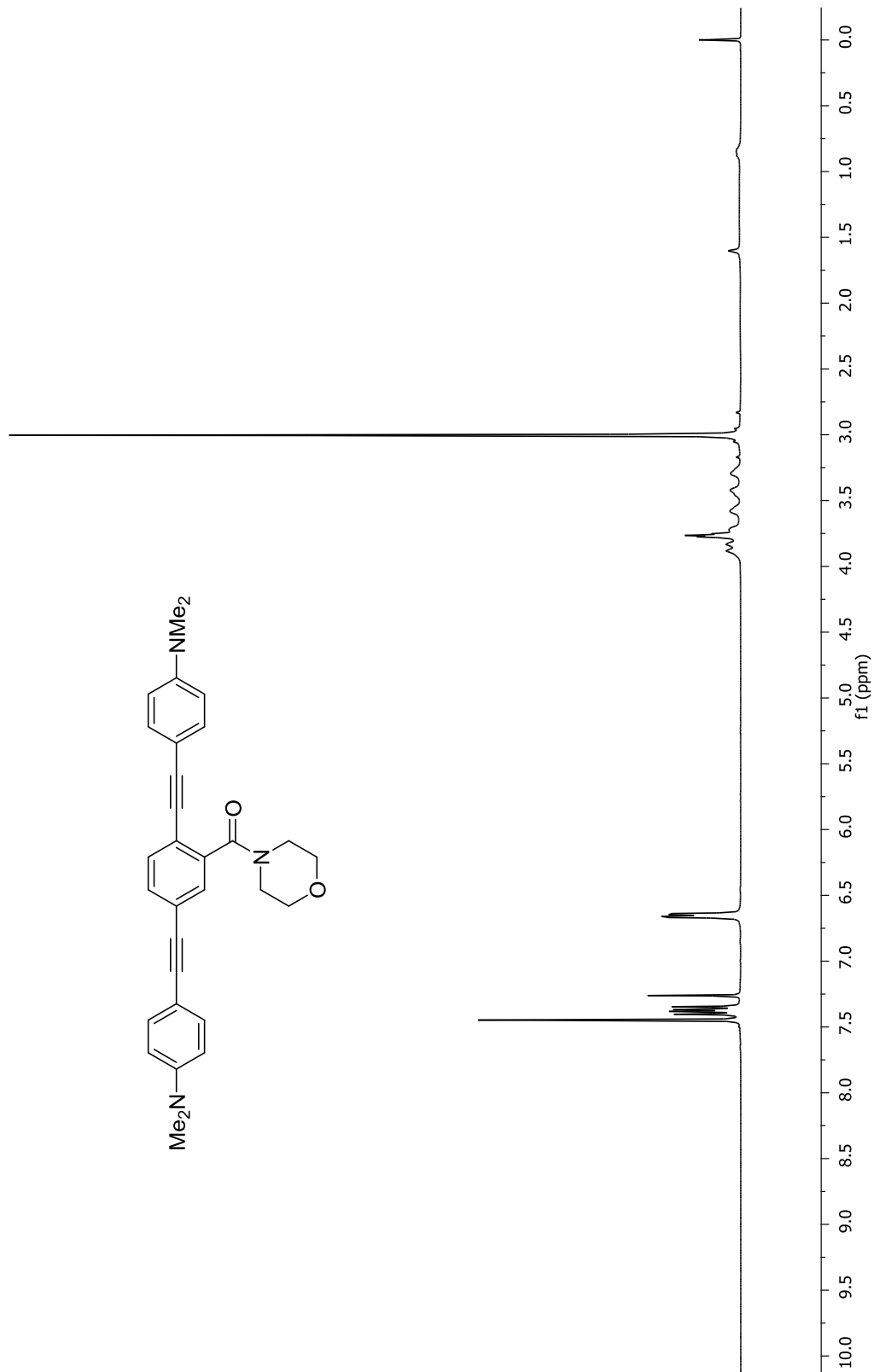
data_s2pul_001
Me-A-Me



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **5e** en CDCl_3 a 100 MHz



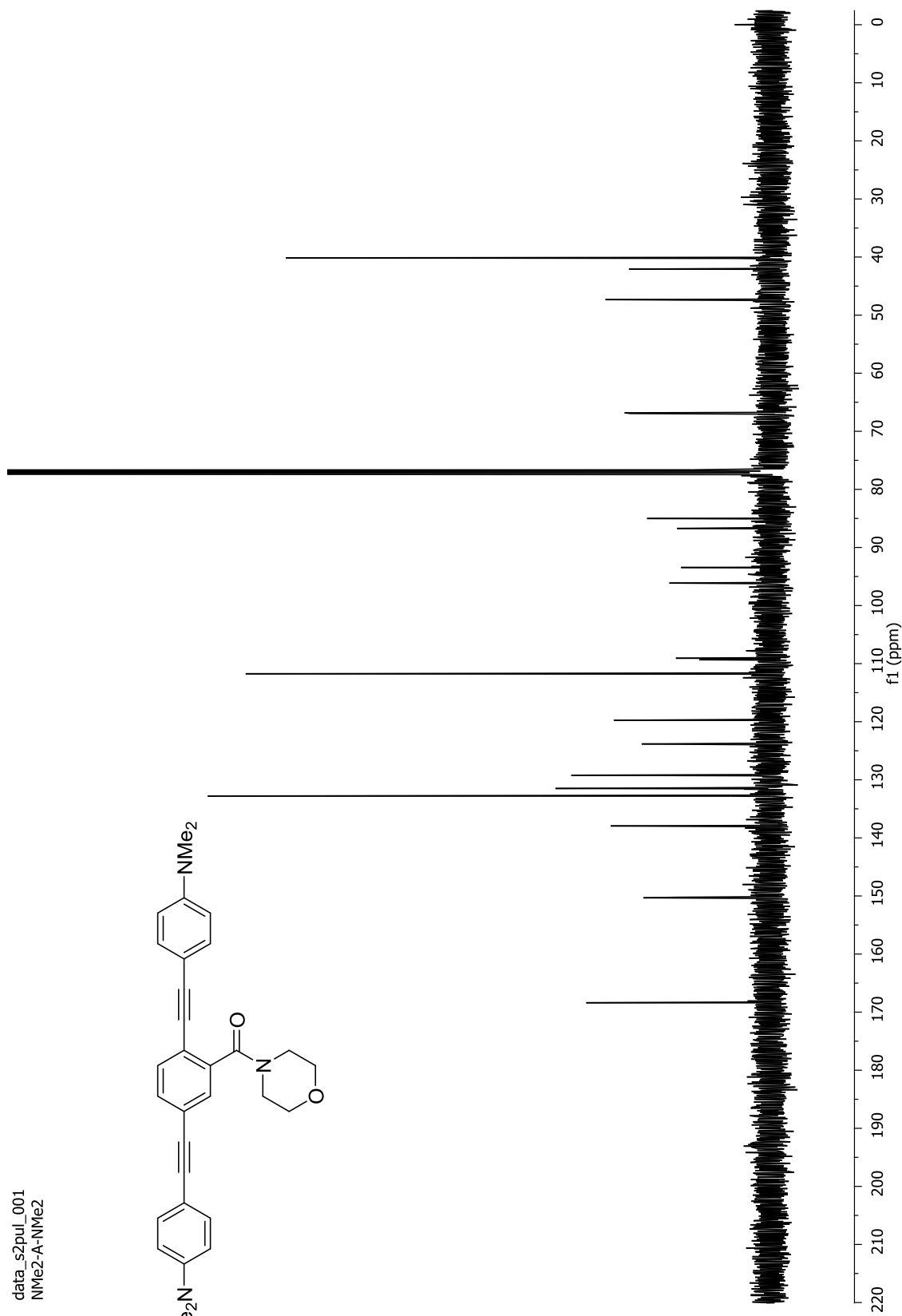
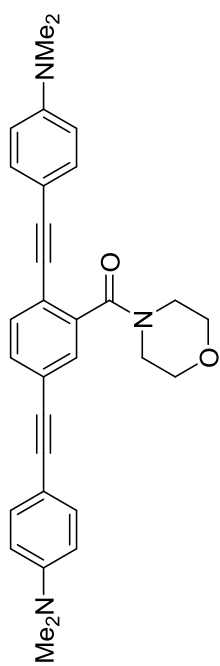
data_s2pul_001
NMe2-A-NMe2



Espectro de RMN de ^1H del compuesto **5f** en CDCl_3 a 400 MHz



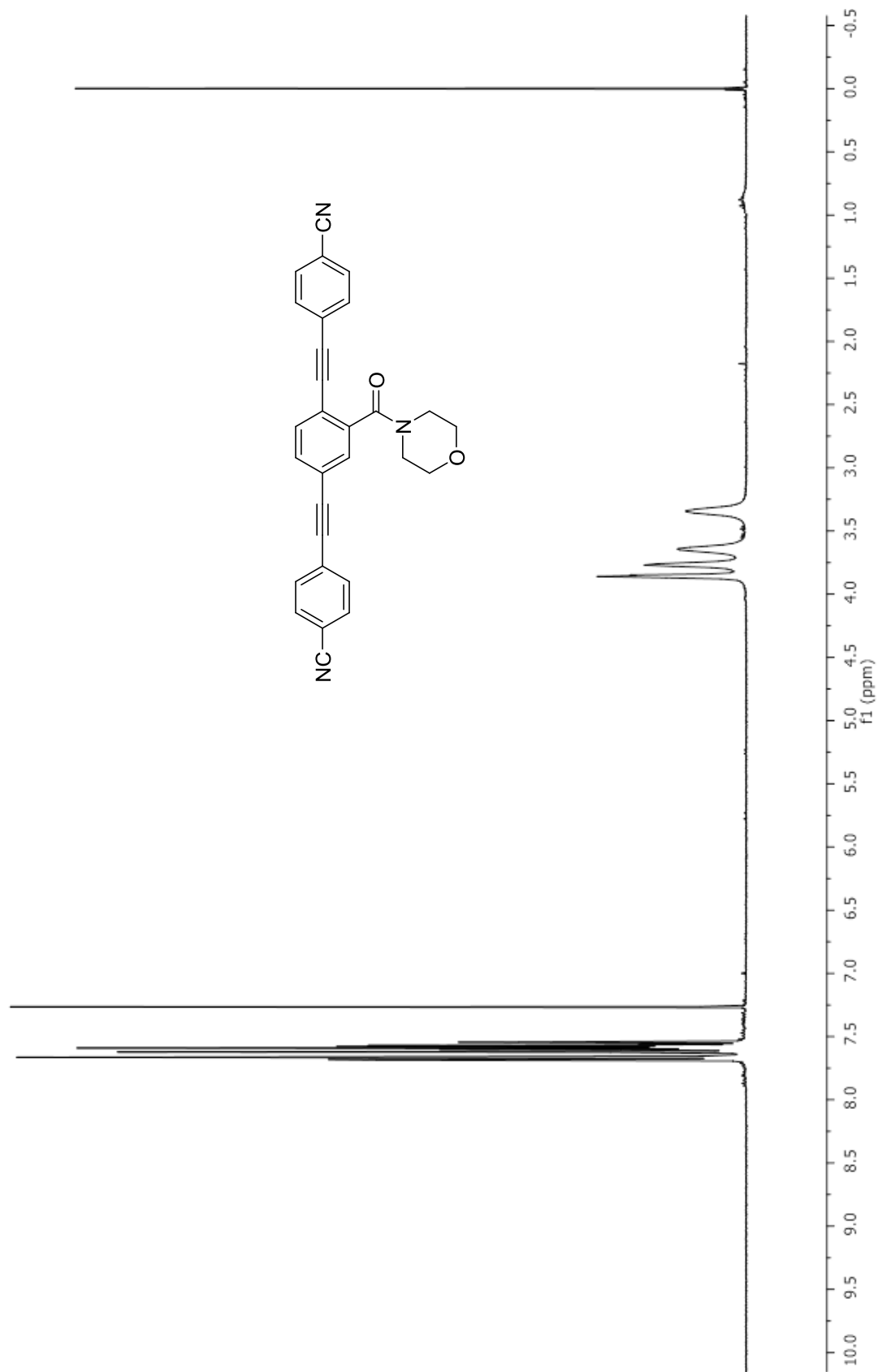
data_s2pul_001
NMe2-A-NMe2



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **5f** en CDCl_3 a 100 MHz



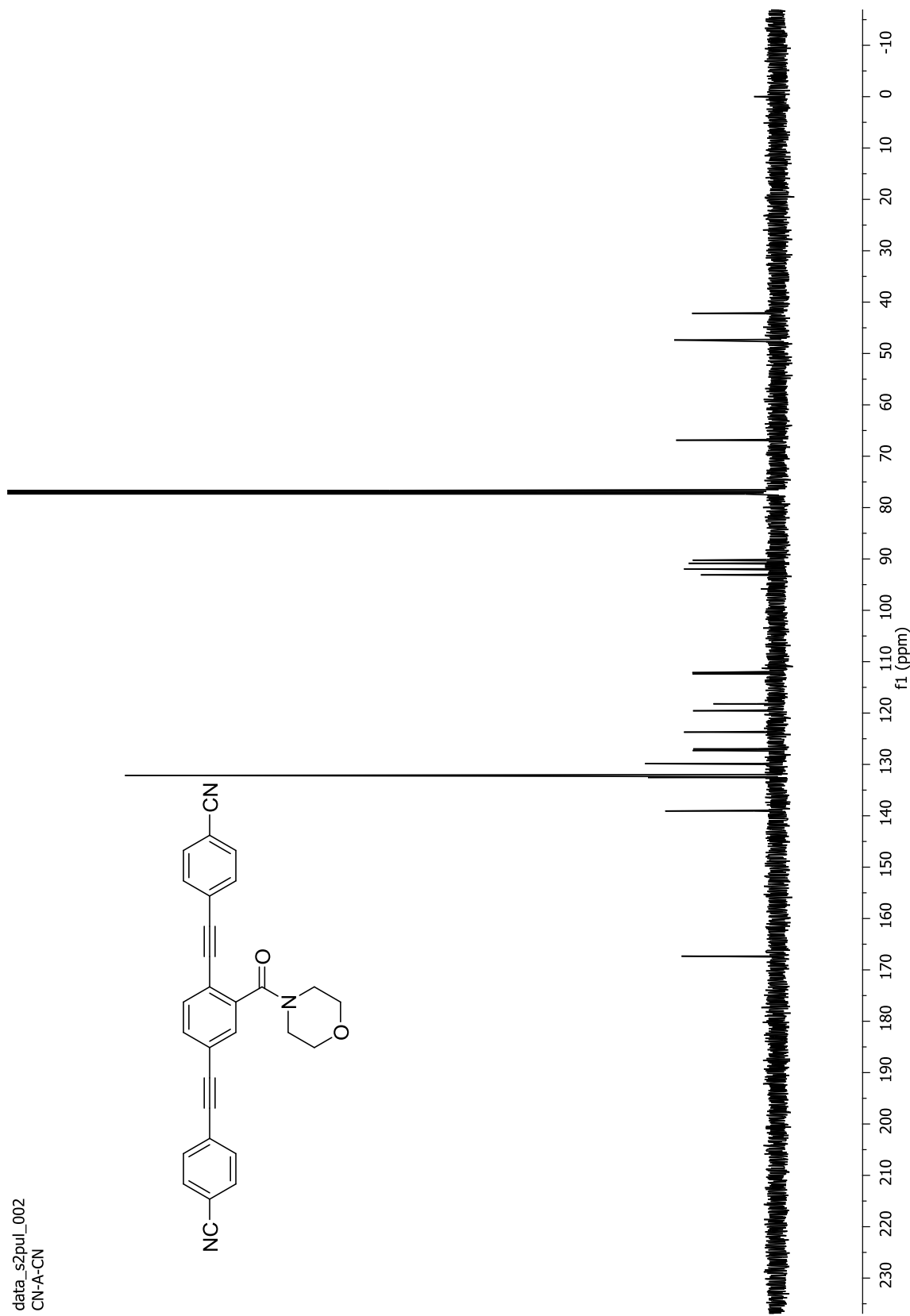
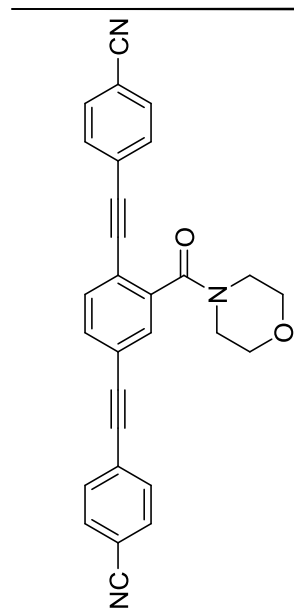
data_s2pul_001
CN-A-CN



Espectro de RMN de ¹H del compuesto **5g** en CDCl₃ a 400 MHz



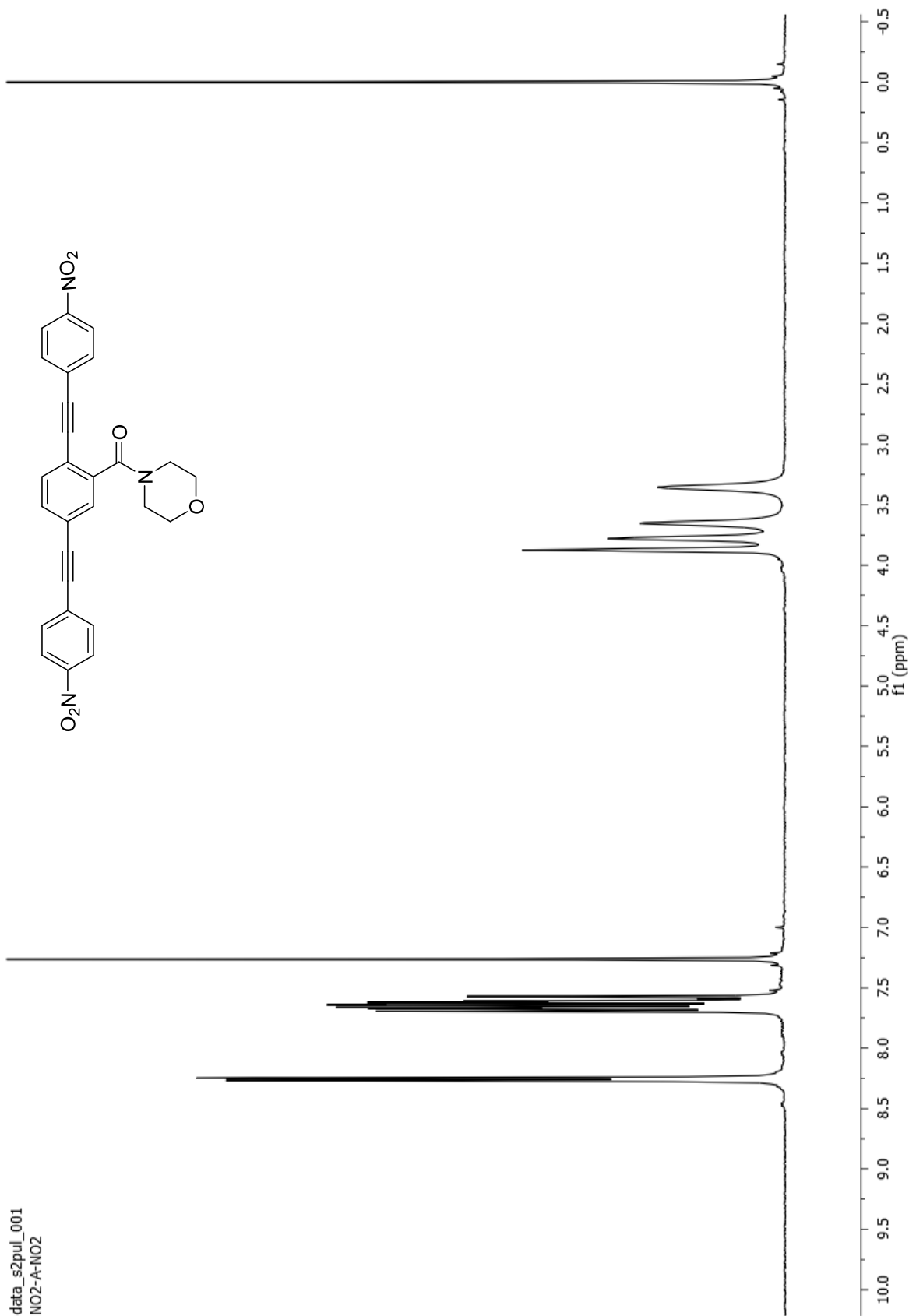
data_s2pul_002
CN-A-CN



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **5g** en CDCl_3 a 100 MHz



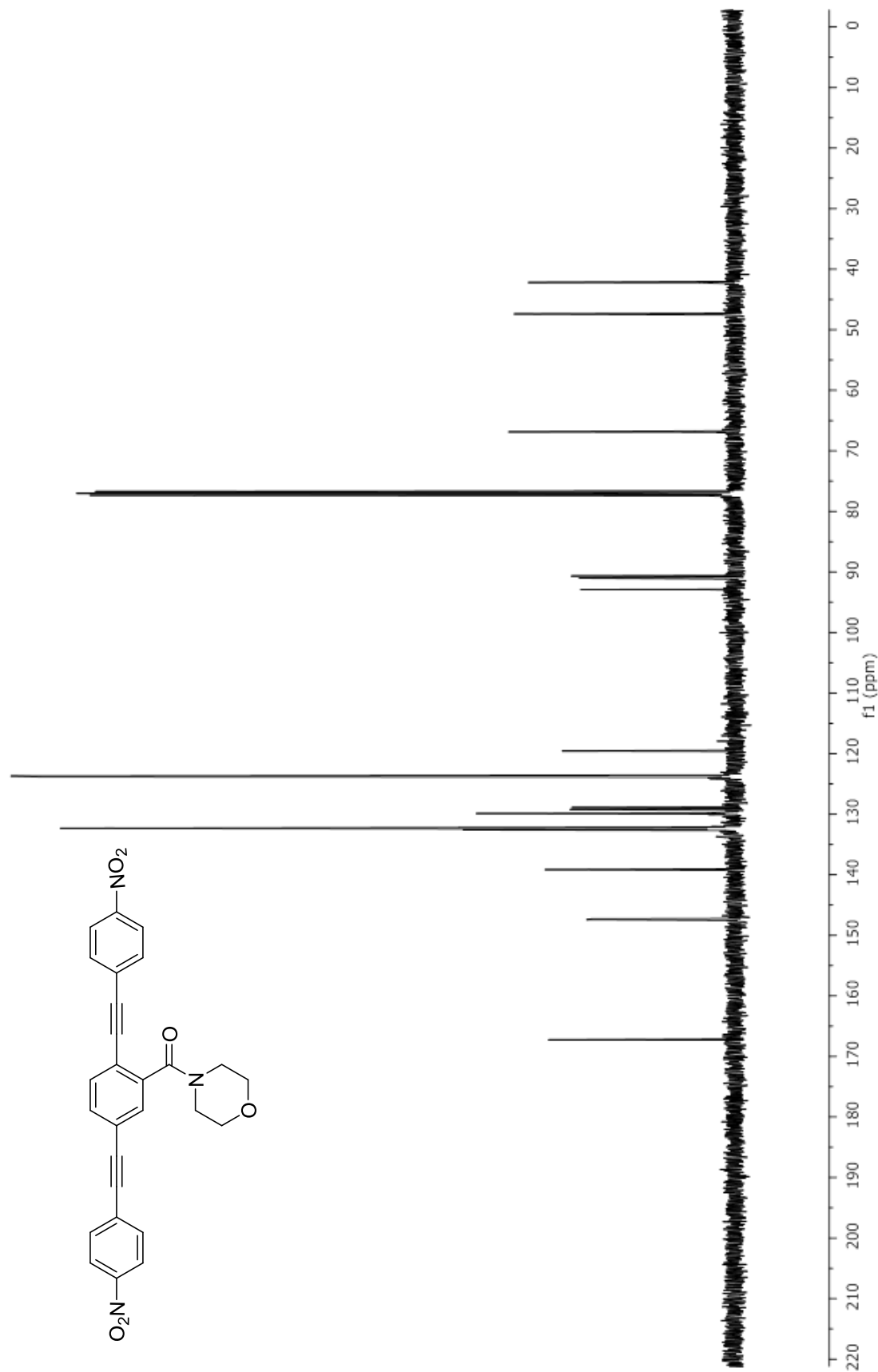
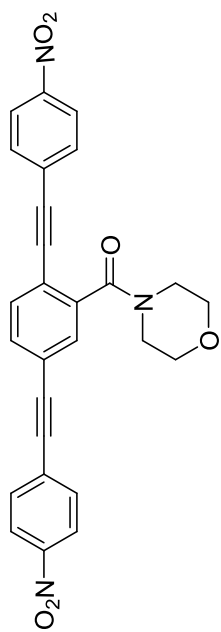
data_s2pul_001
NO2-A-NO2



Espectro de RMN de ¹H del compuesto **5h** en CDCl₃ a 400 MHz



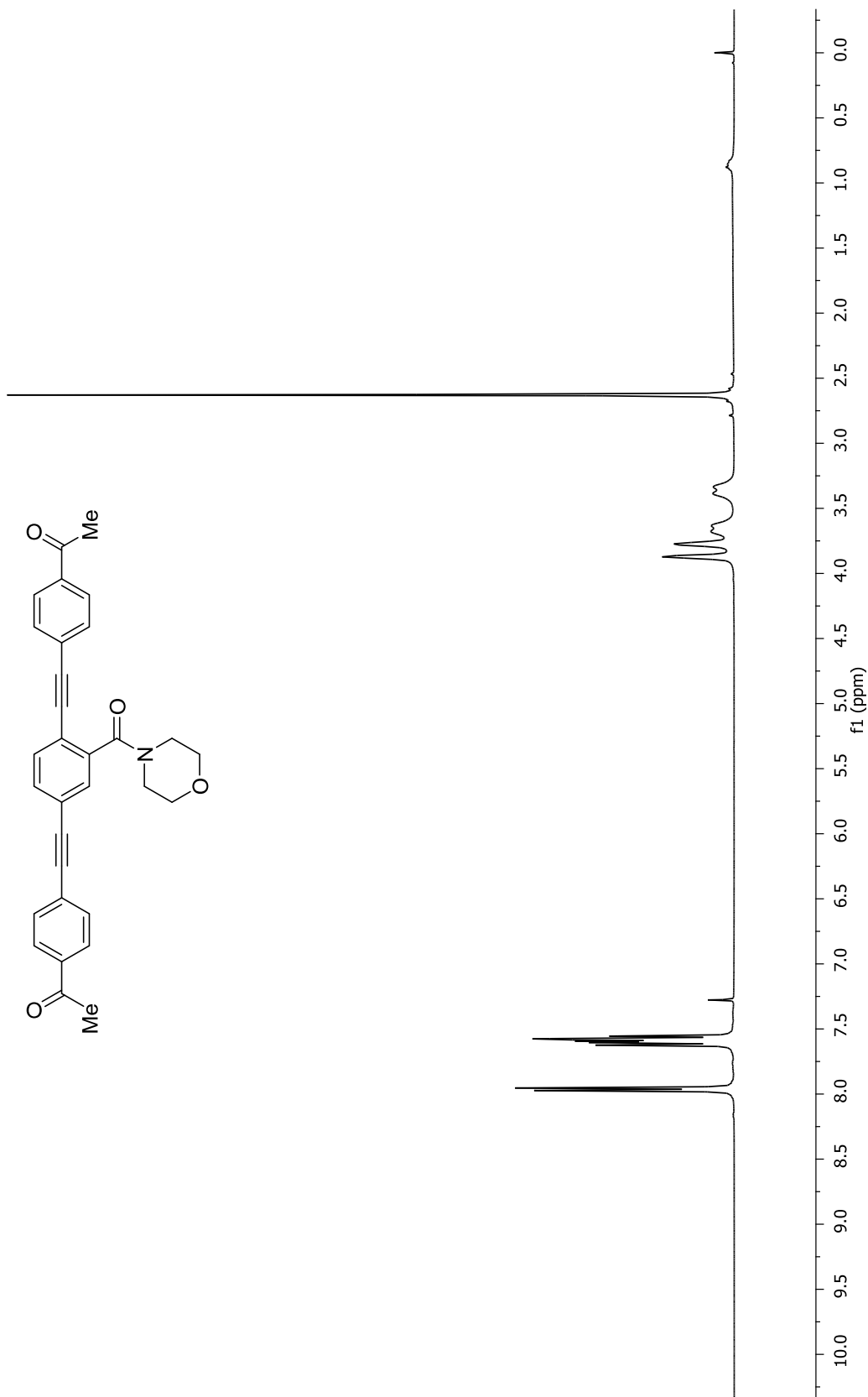
data_s2pul_002
NO2-A-NO2



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **5h** en CDCl_3 a 100 MHz

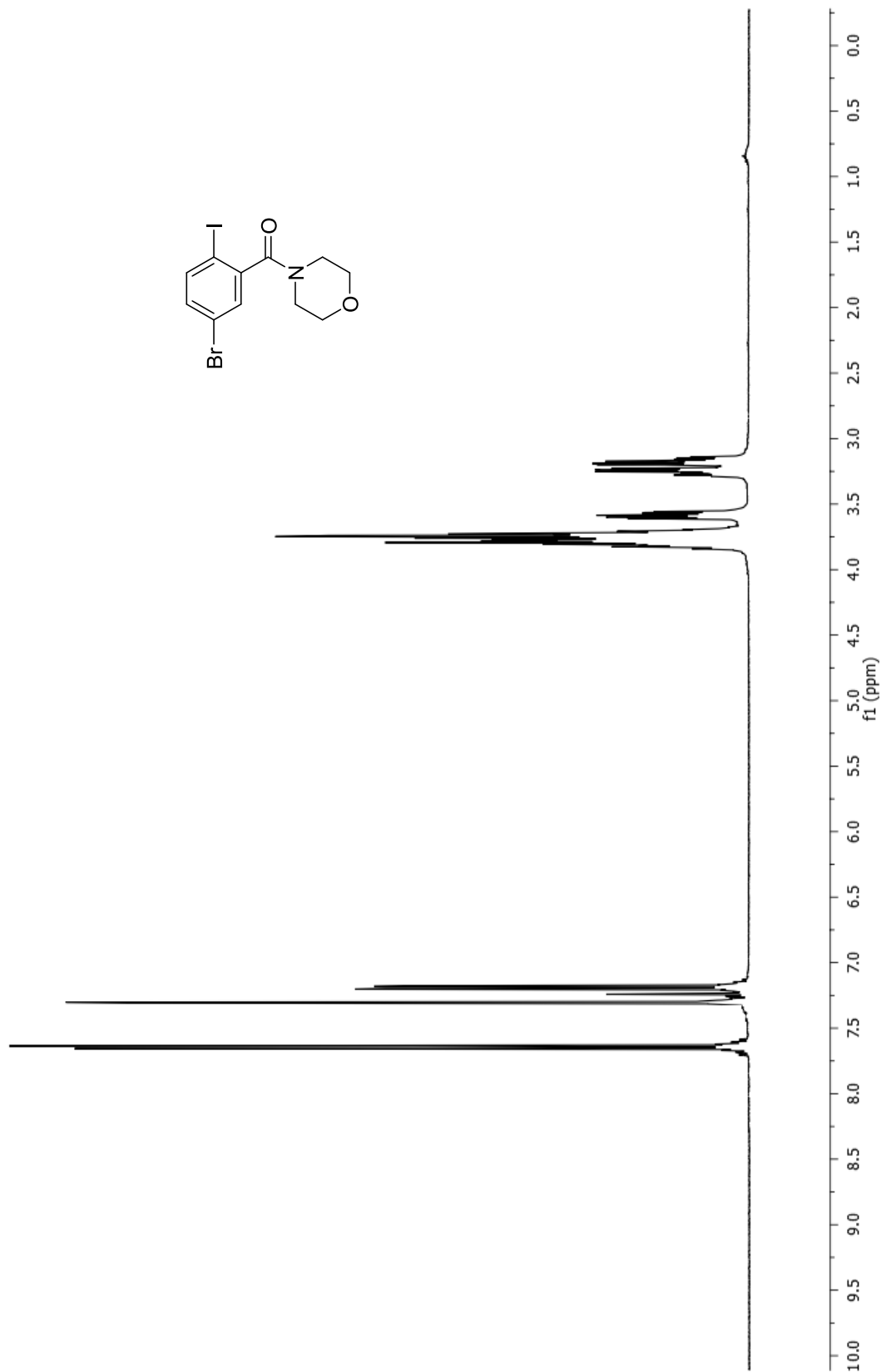


data_s2pul_001
C-A-C





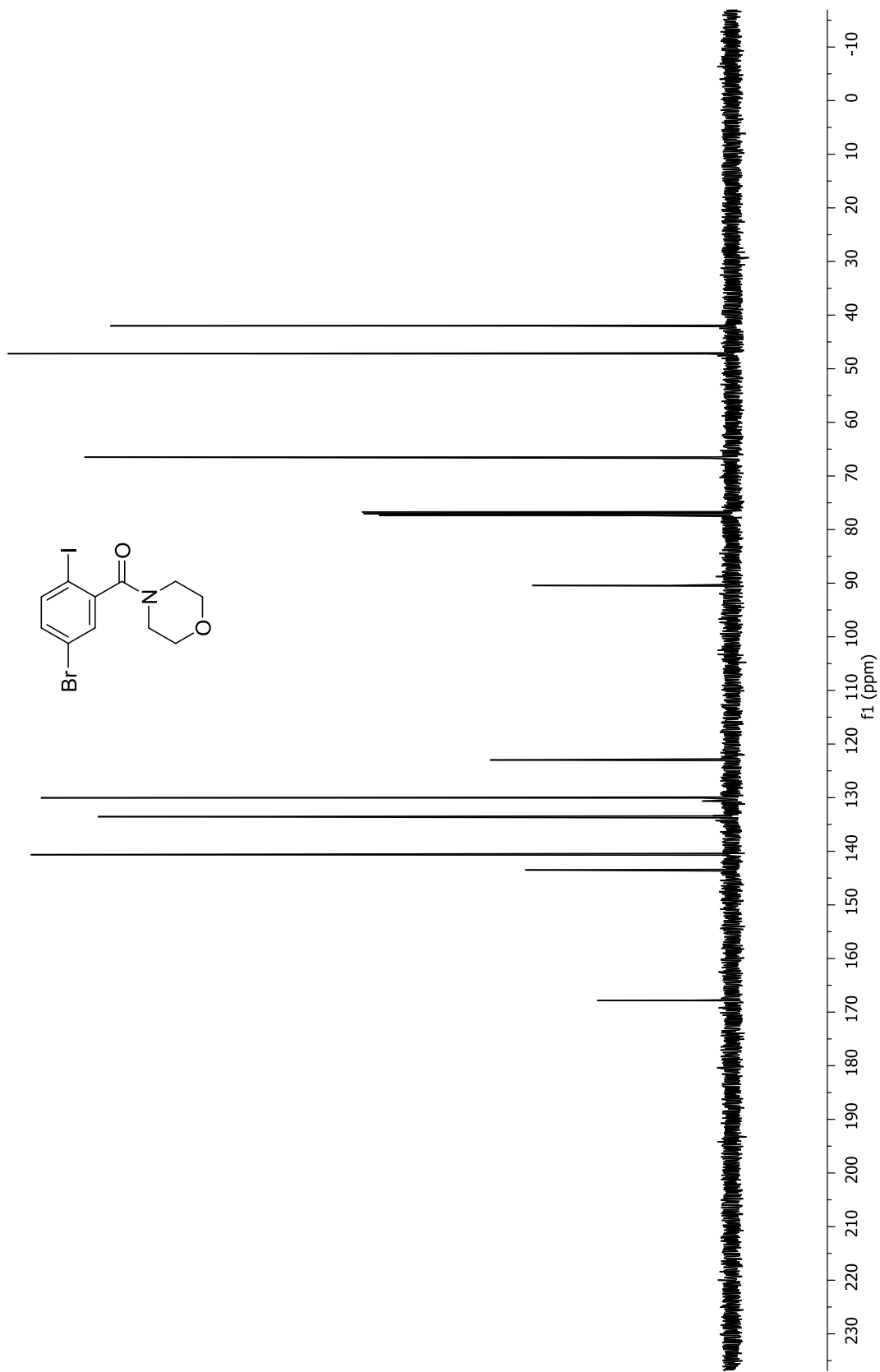
data_s2pul_001
dihaloamida



Espectro de RMN de ¹H del compuesto **8** en CDCl₃ a 400 MHz



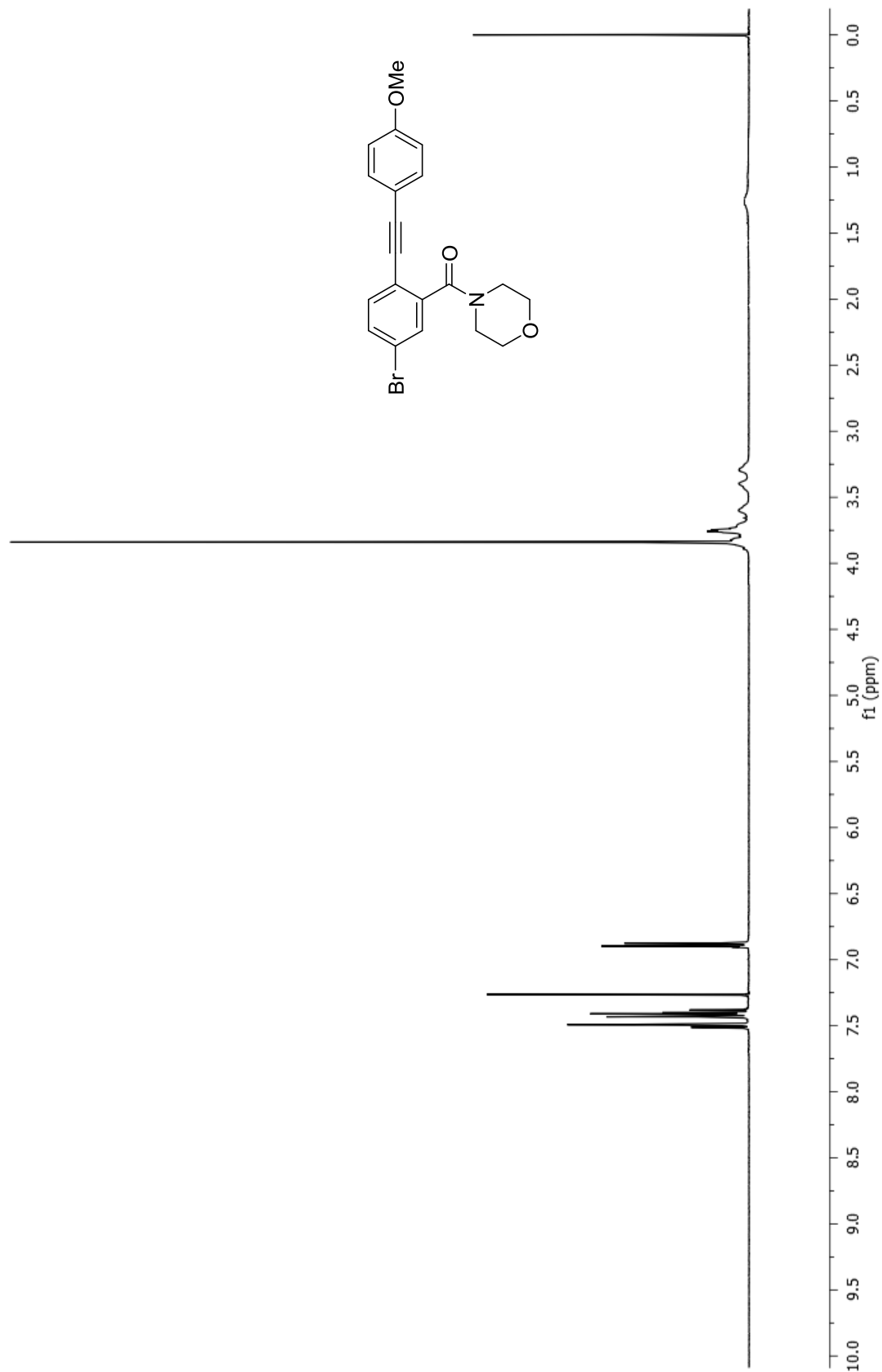
data_s2pul_001
amida



Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **8** en CDCl₃ a 100 MHz



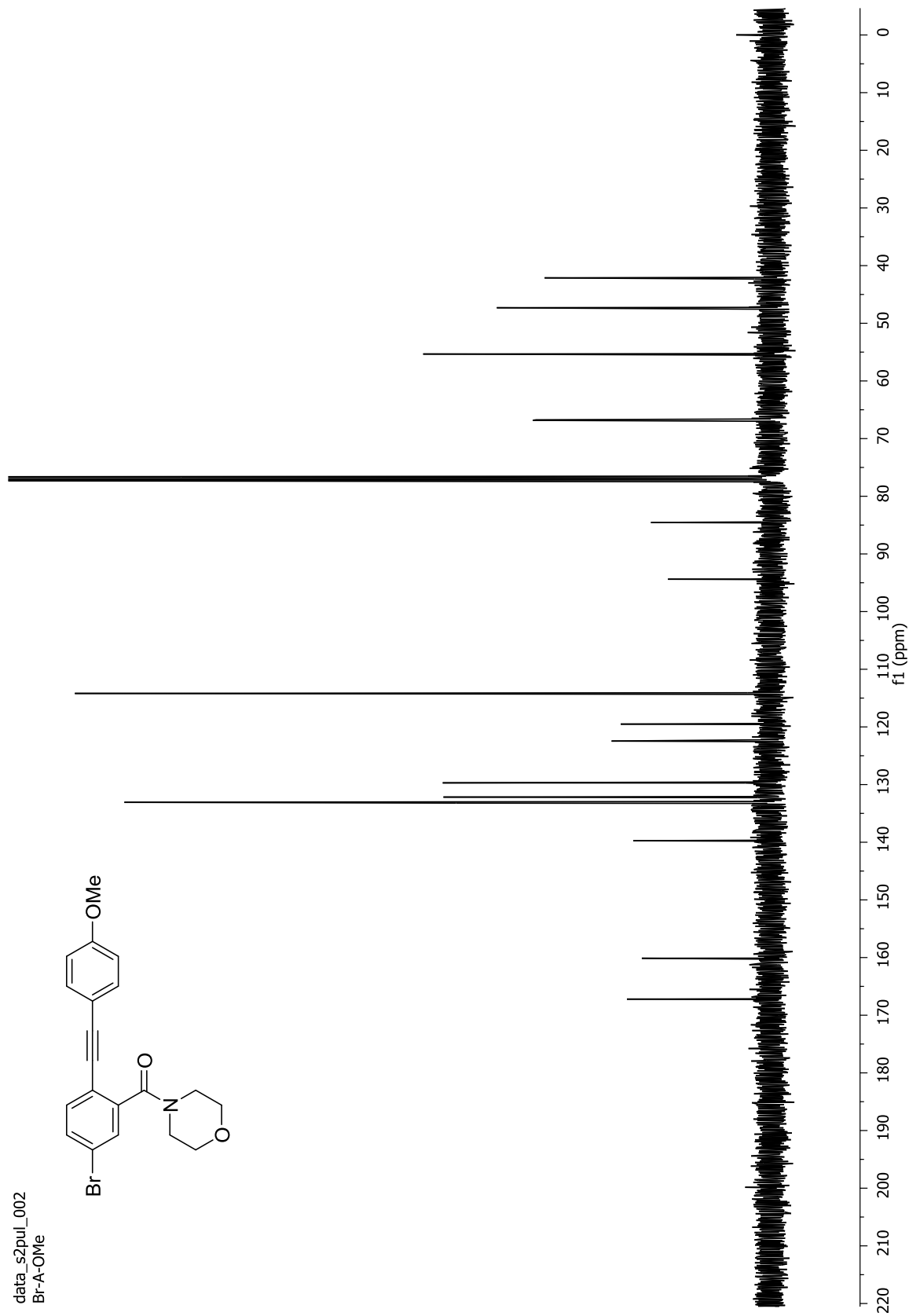
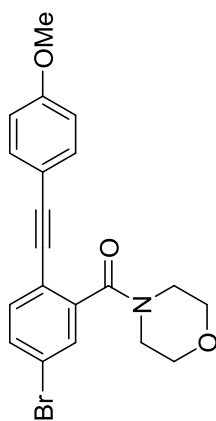
data_s2pul_001
Br-A-OMe-2



Espectro de RMN de ¹H del compuesto **9a** en CDCl₃ a 400 MHz



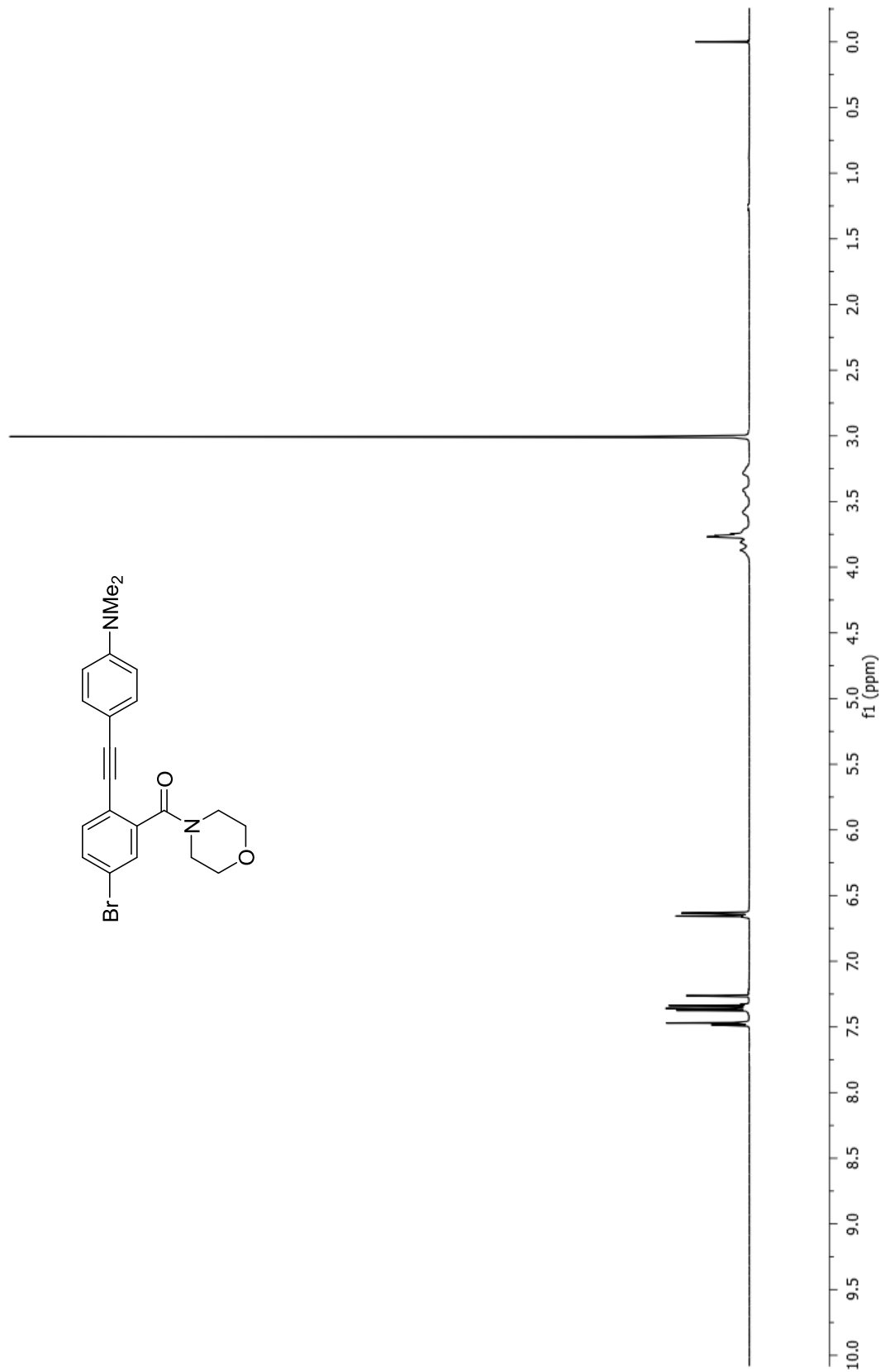
data_s2pul_002
Br-A-OMe



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **9a** en CDCl_3 a 100 MHz



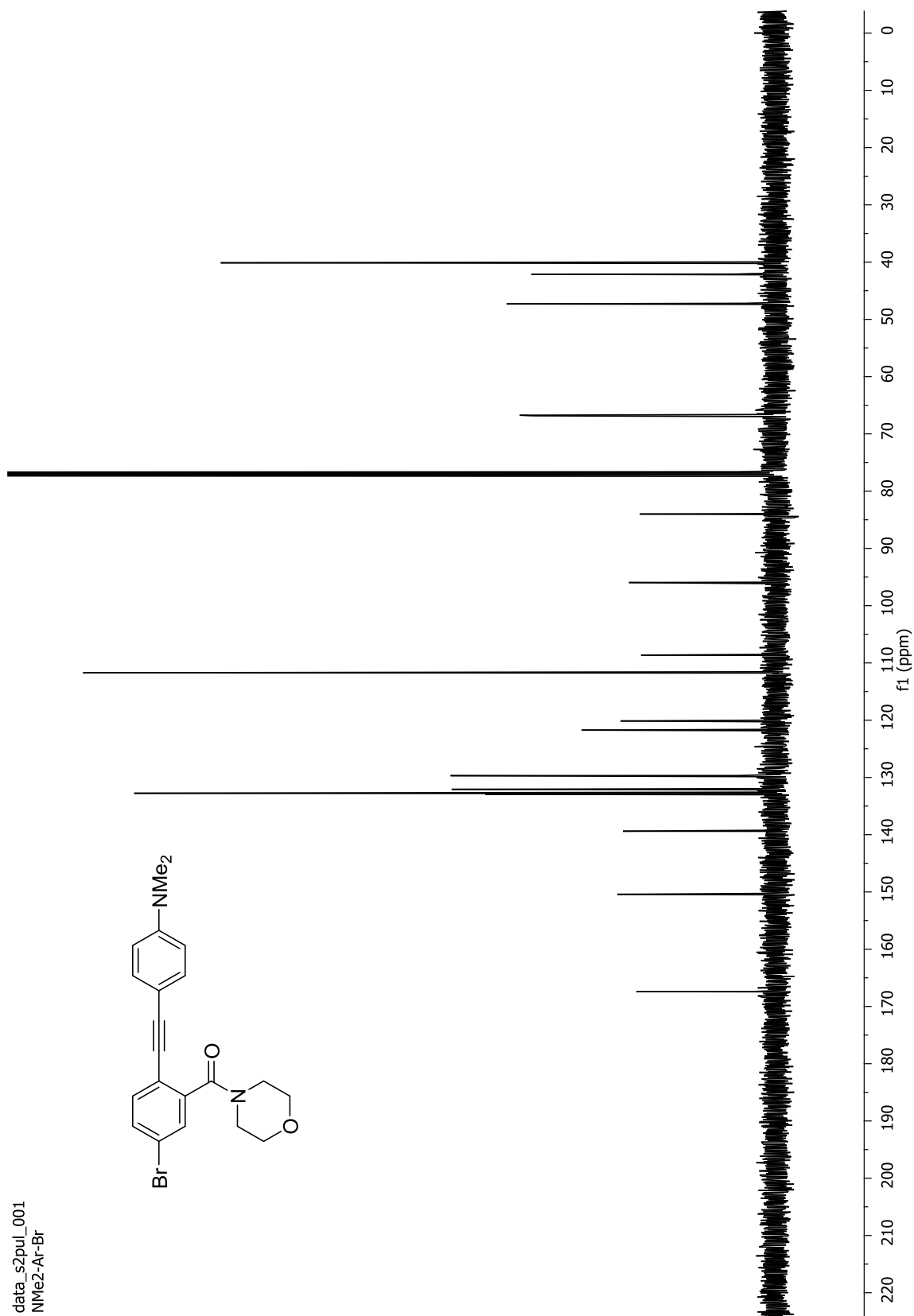
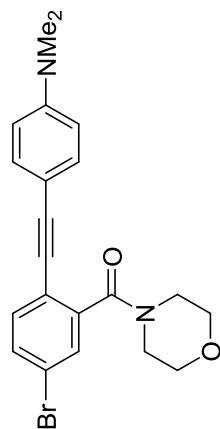
data_s2pul_001
NMe2-Ar-Br



Espectro de RMN de ¹H del compuesto **9f** en CDCl₃ a 400 MHz



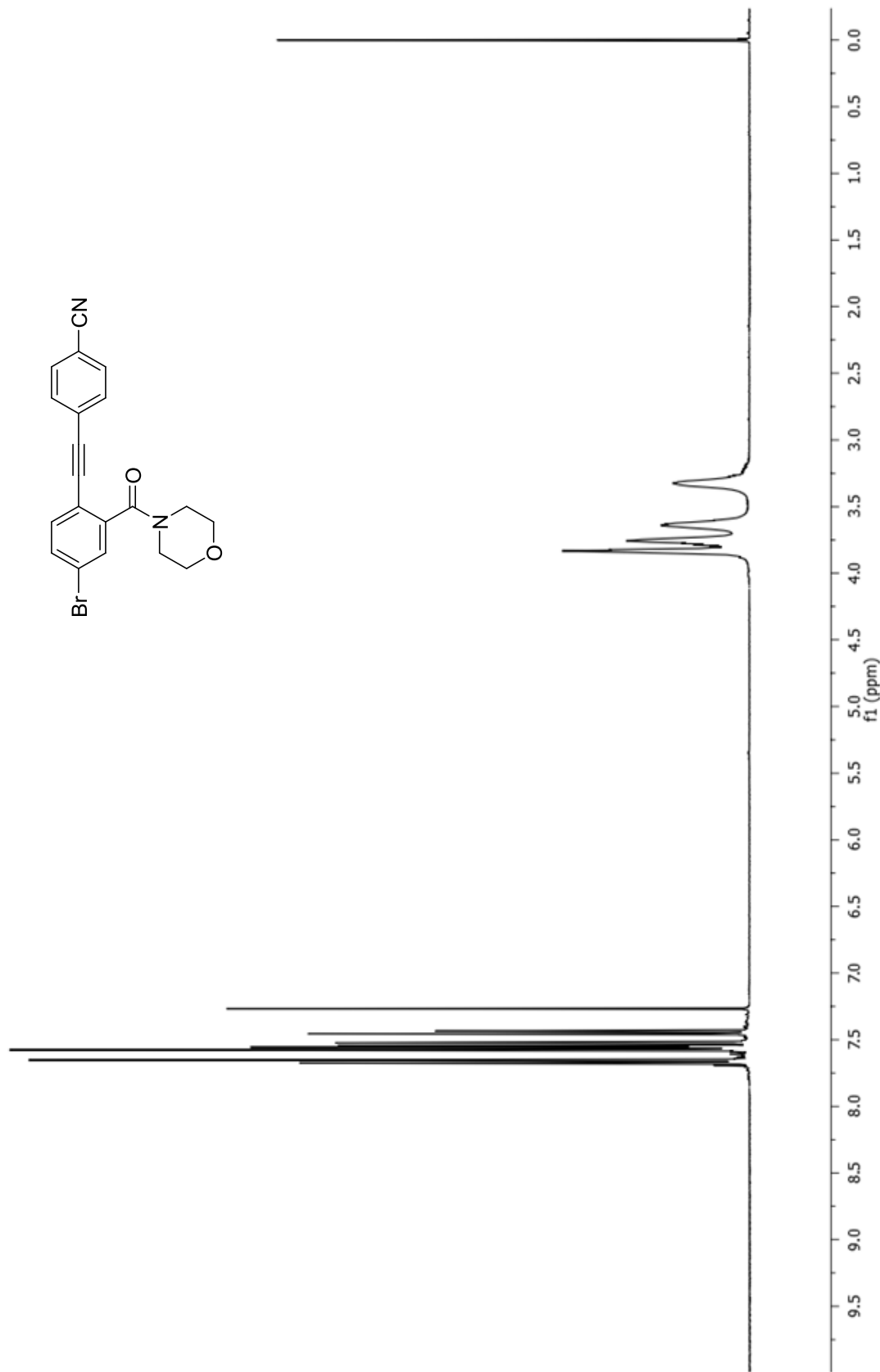
data_s2pul_001
NMe2-Ar-Br



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **9f** en CDCl_3 a 100 MHz



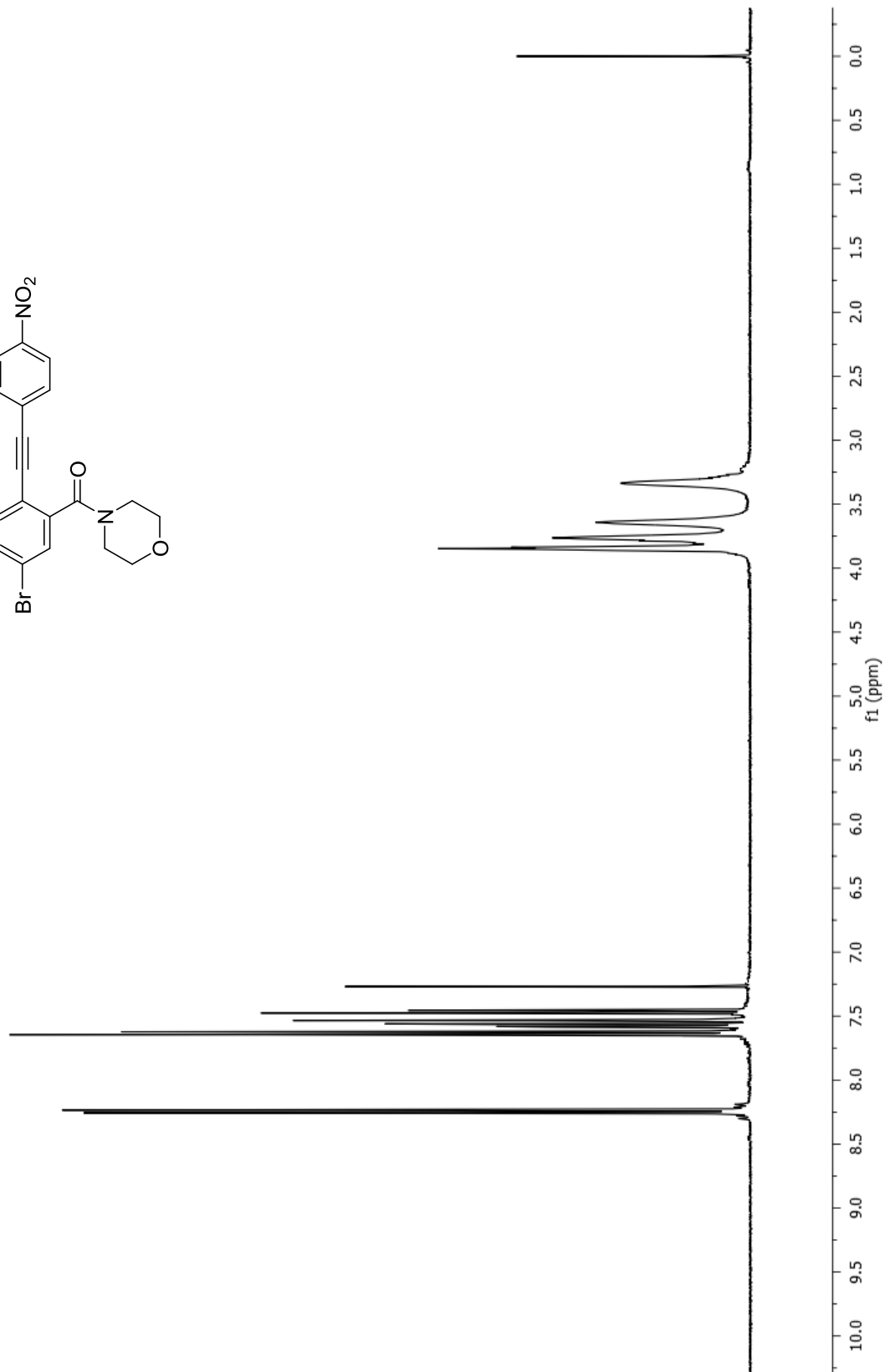
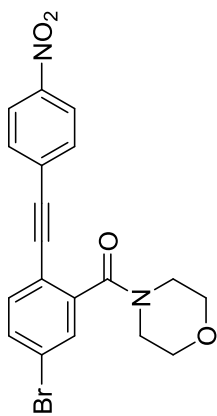
data_s2pul_001
Br-A-CN



Espectro de RMN de ¹H del compuesto **9g** en CDCl₃ a 400 MHz



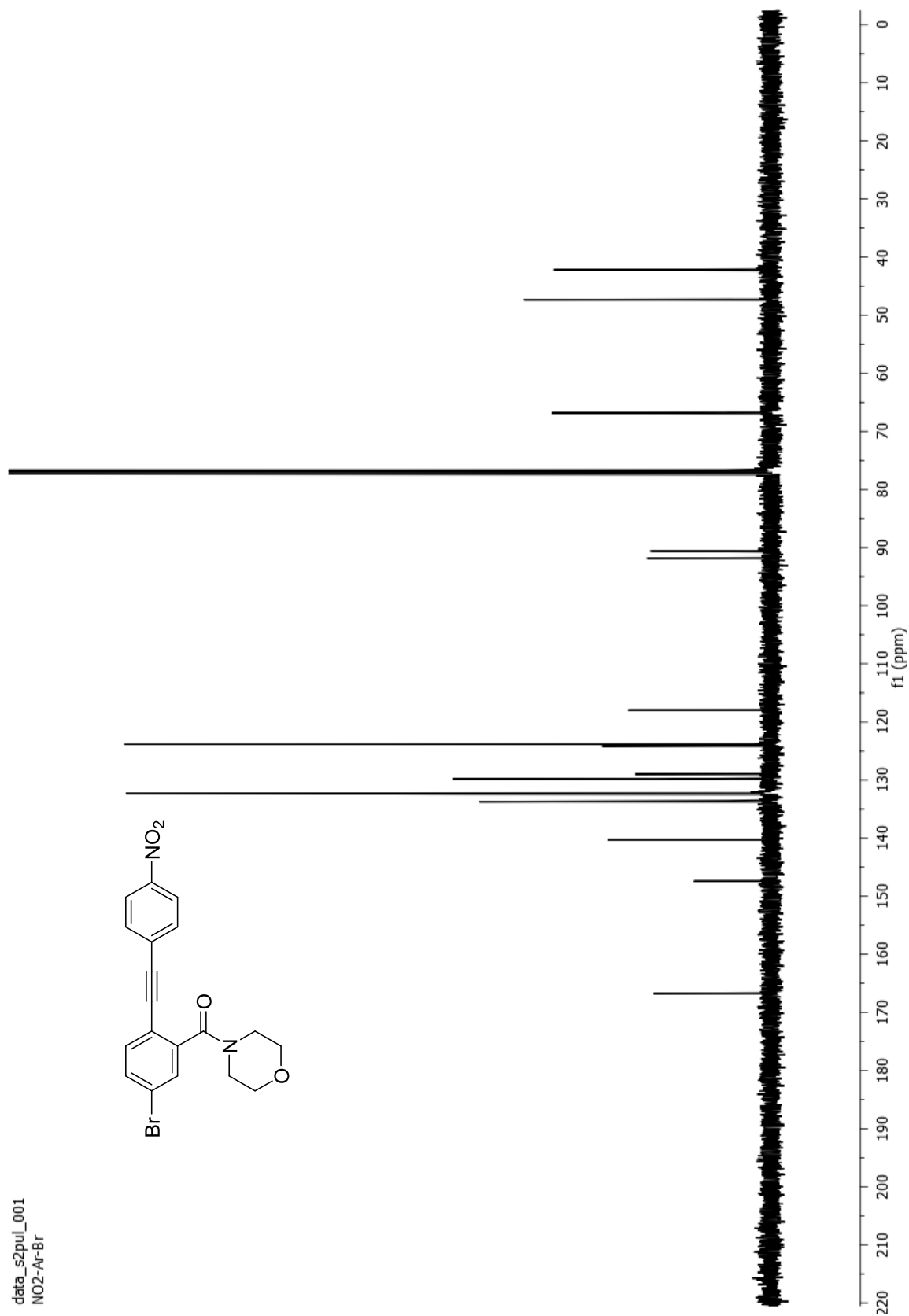
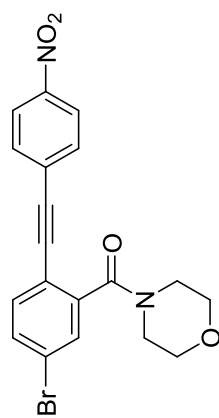
data_s2pul_001
NO2-Ar-Br



Espectro de RMN de ^1H del compuesto **9h** en CDCl_3 a 400 MHz



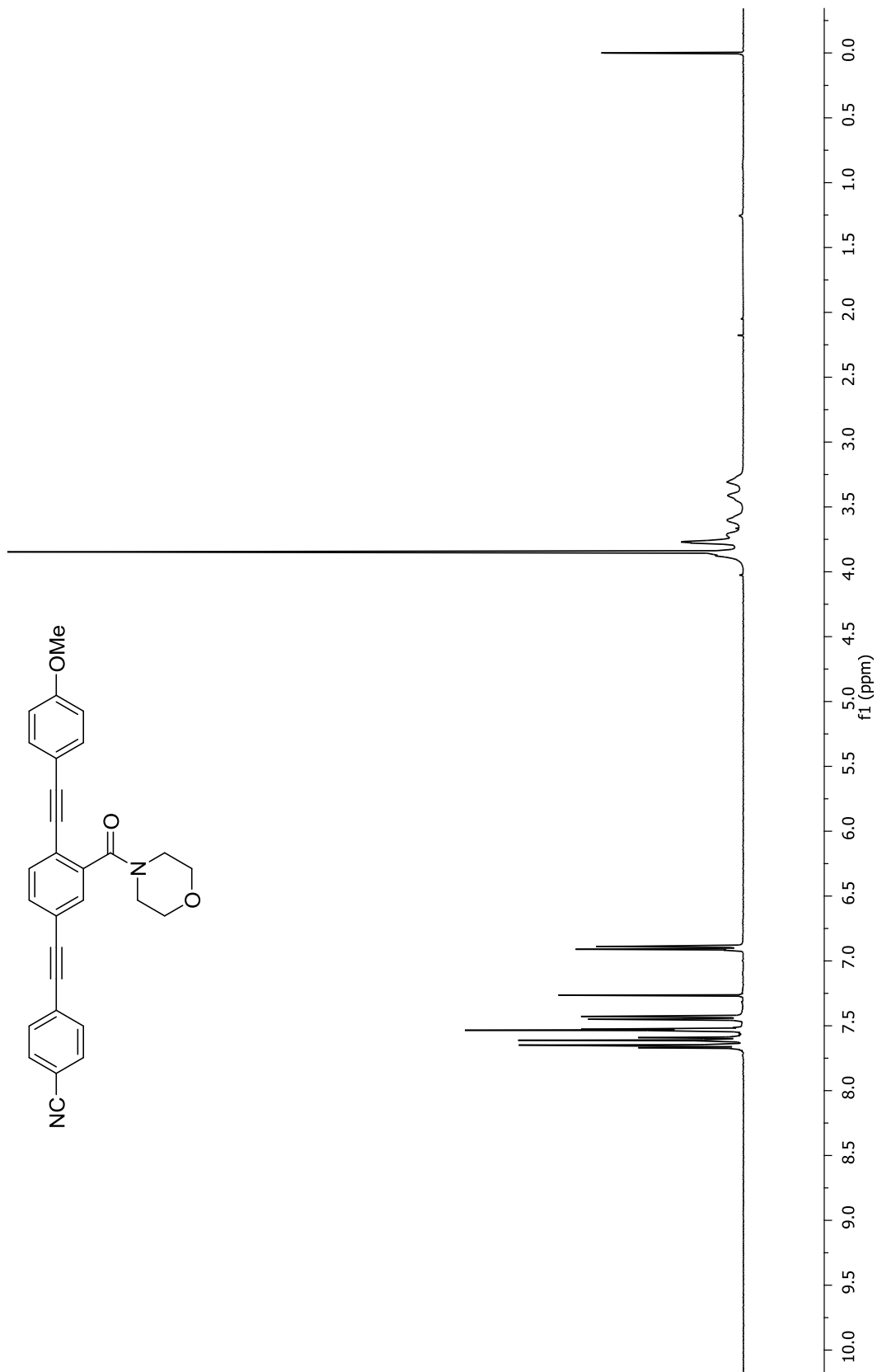
data_s2pul_001
NO2-Ar-Br



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **9h** en CDCl_3 a 100 MHz

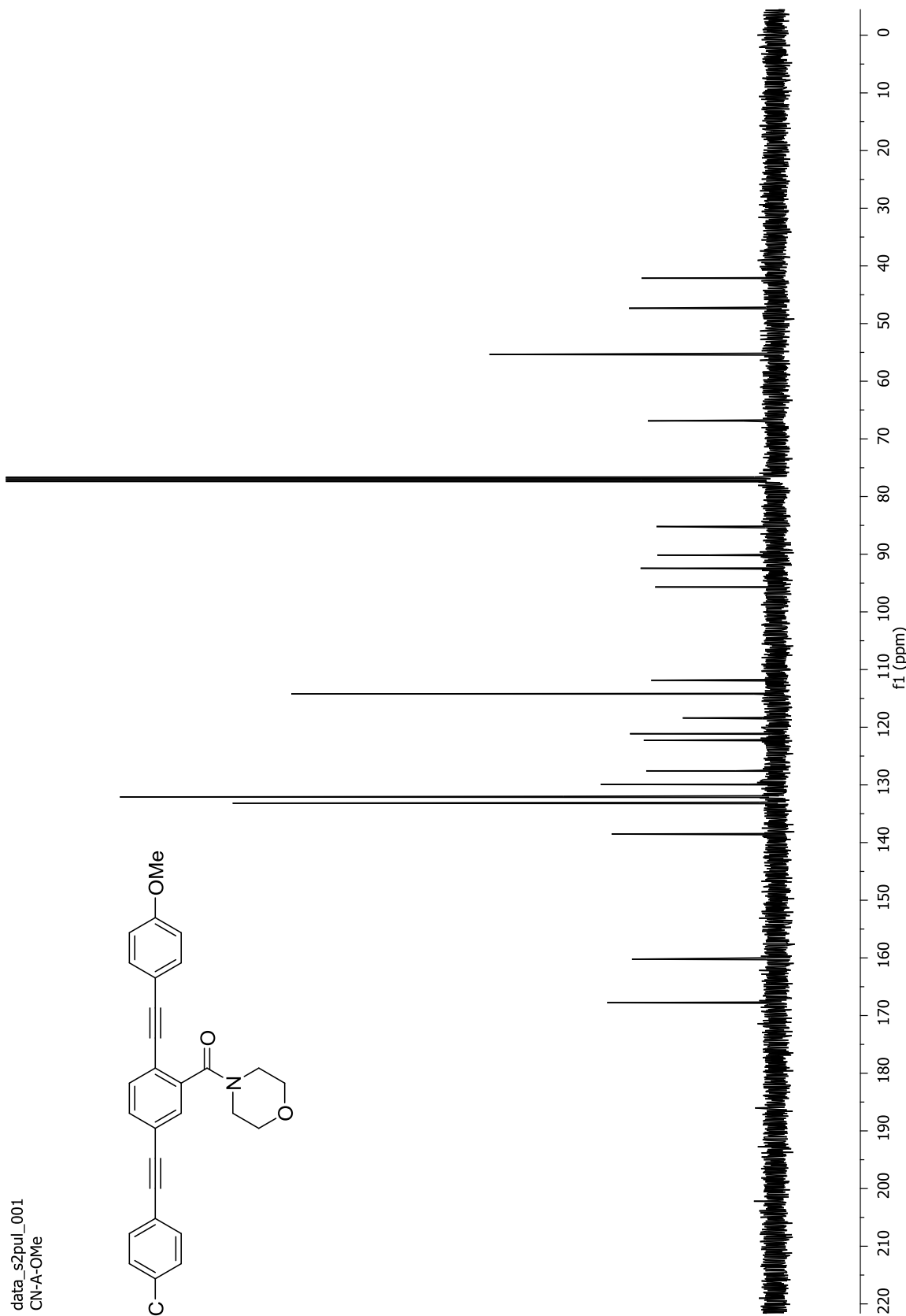
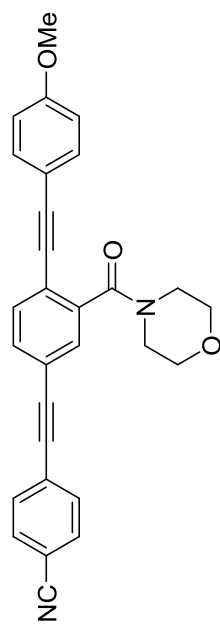


data_s2pul_001
OMe-At-CN





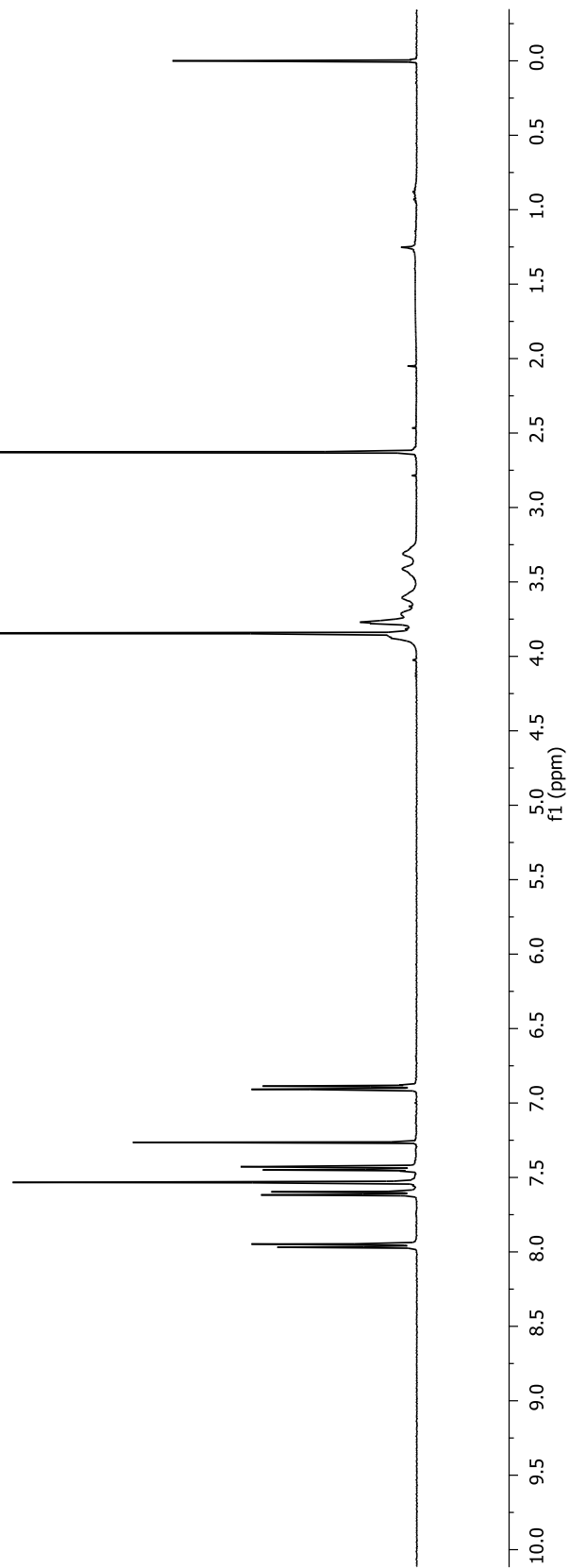
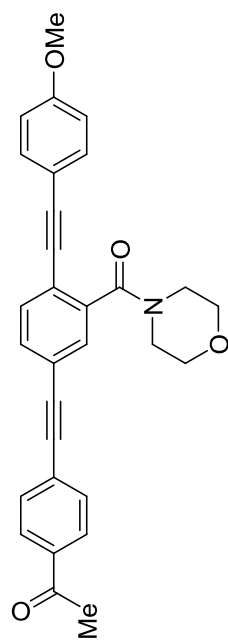
data_s2pul_001
CN-A-OMe



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **5j** en CDCl_3 a 100 MHz



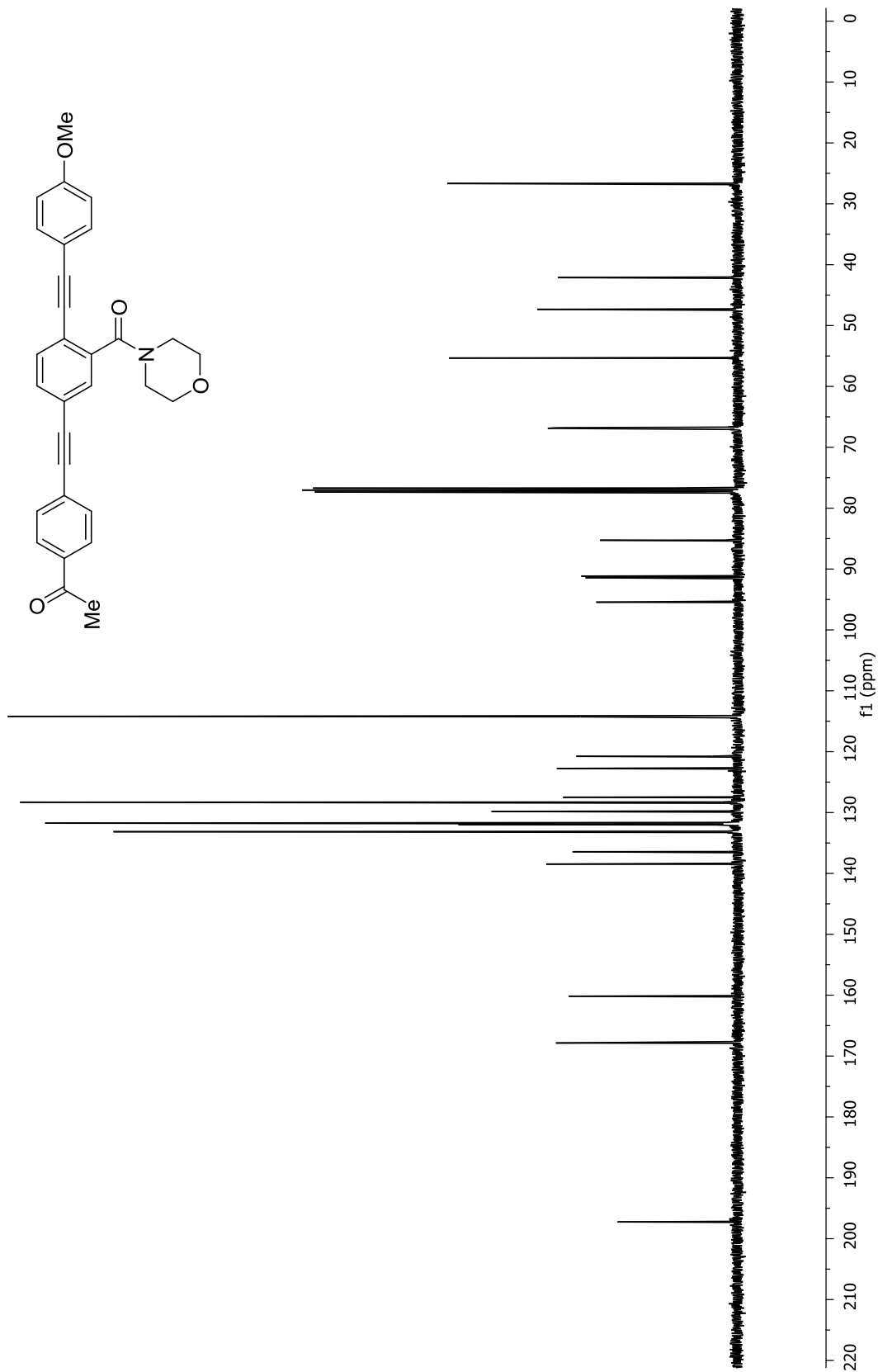
data_s2pul_001
OMe-Ar-COMe



Espectro de RMN de ^1H del compuesto **5I** en CDCl_3 a 400 MHz



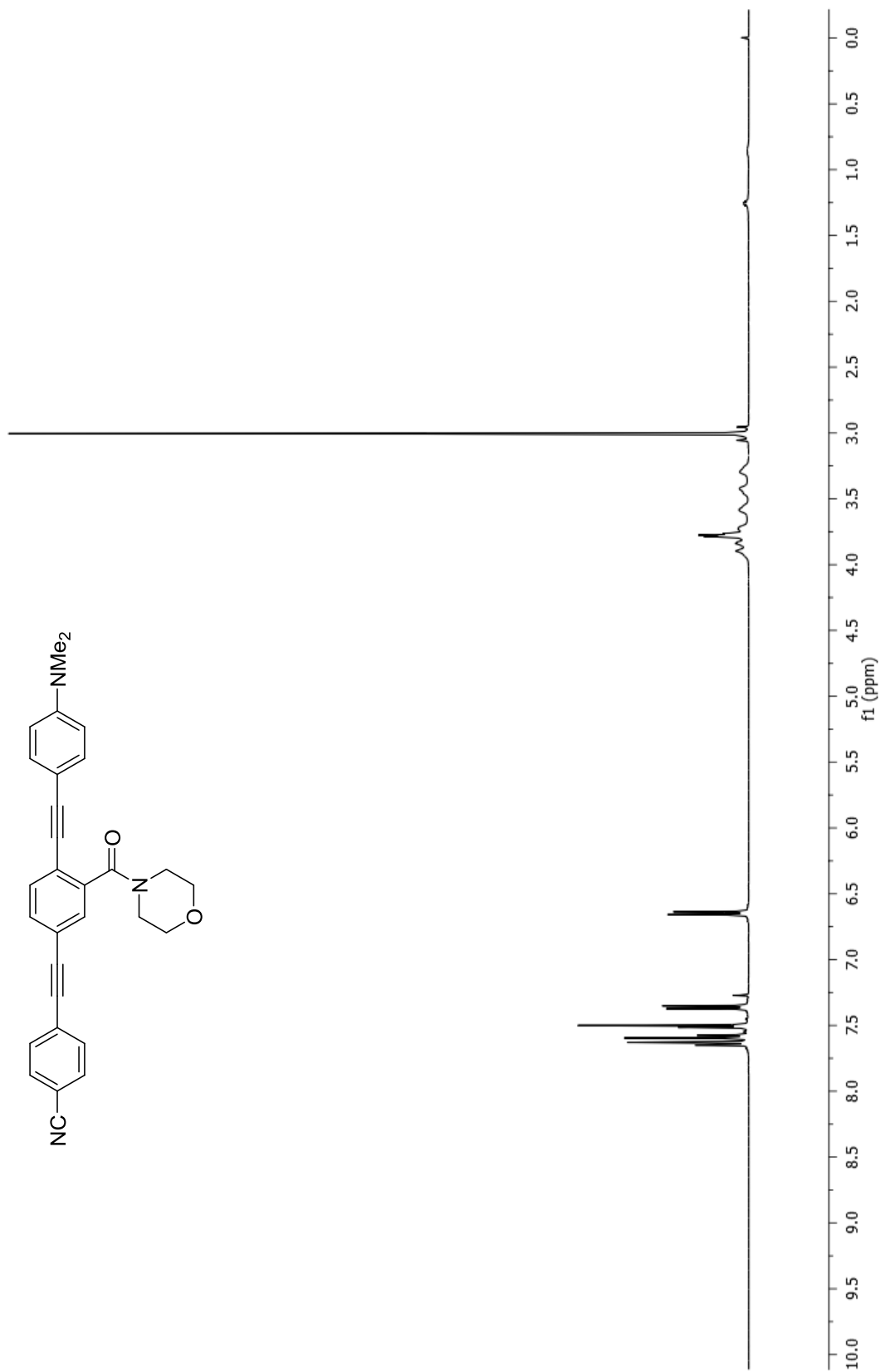
data_s2pul_001
OMe-Ar-COMe



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **5l** en CDCl_3 a 100 MHz



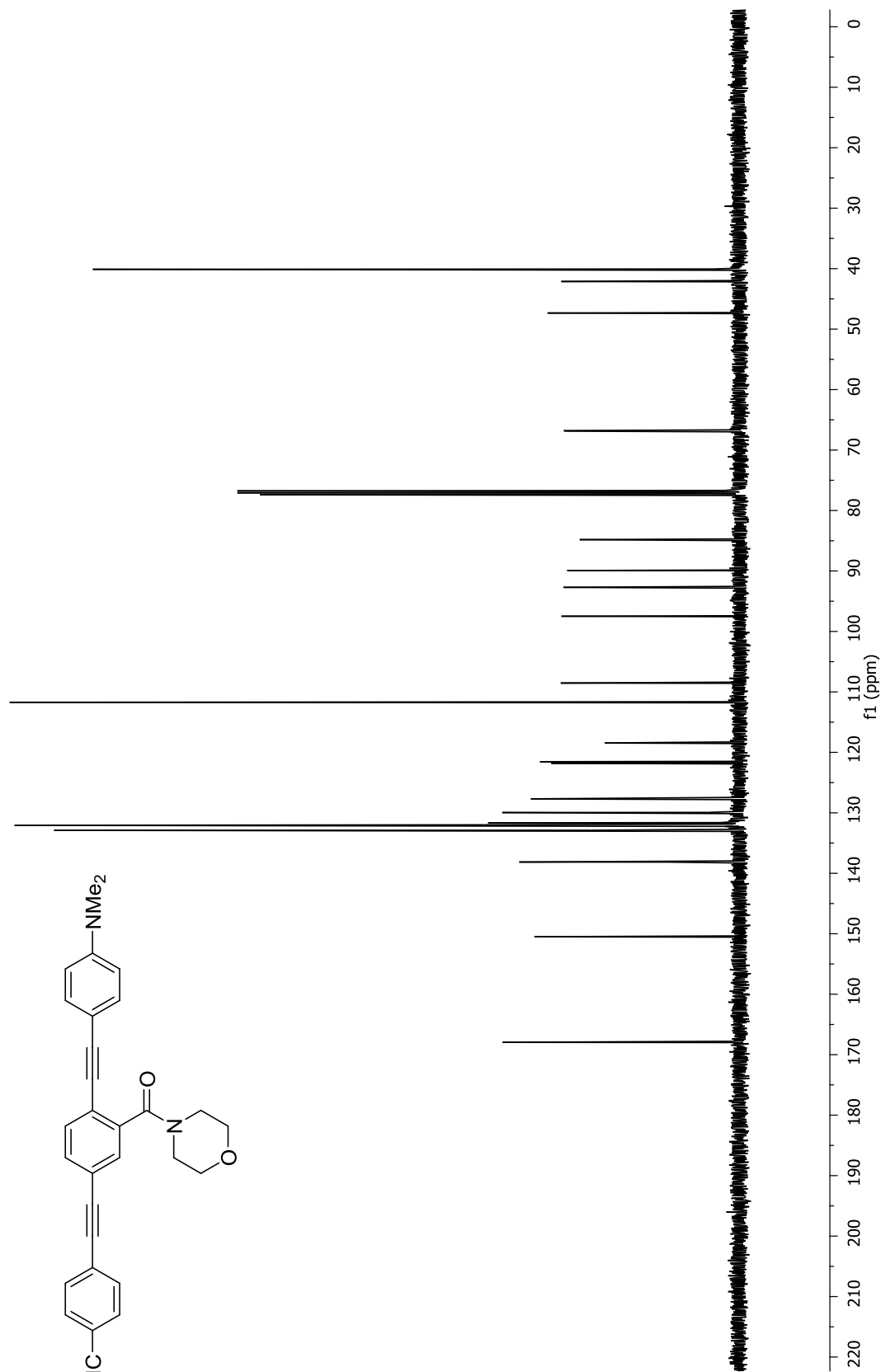
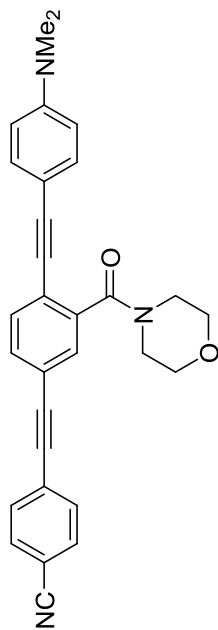
data_s2pul_001
CN-NMe2



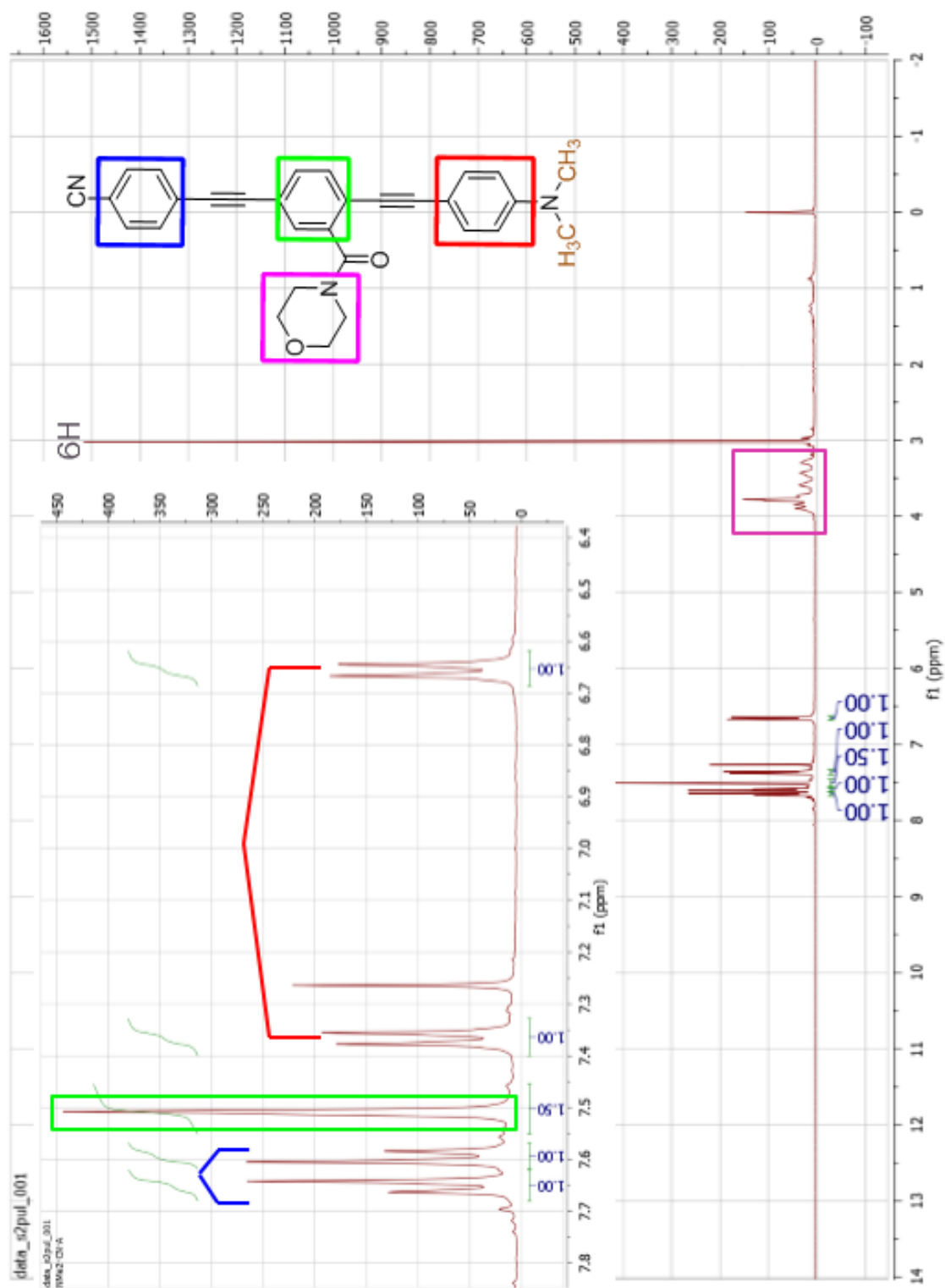
Espectro de RMN de ¹H del compuesto **5m** en CDCl₃ a 400 MHz



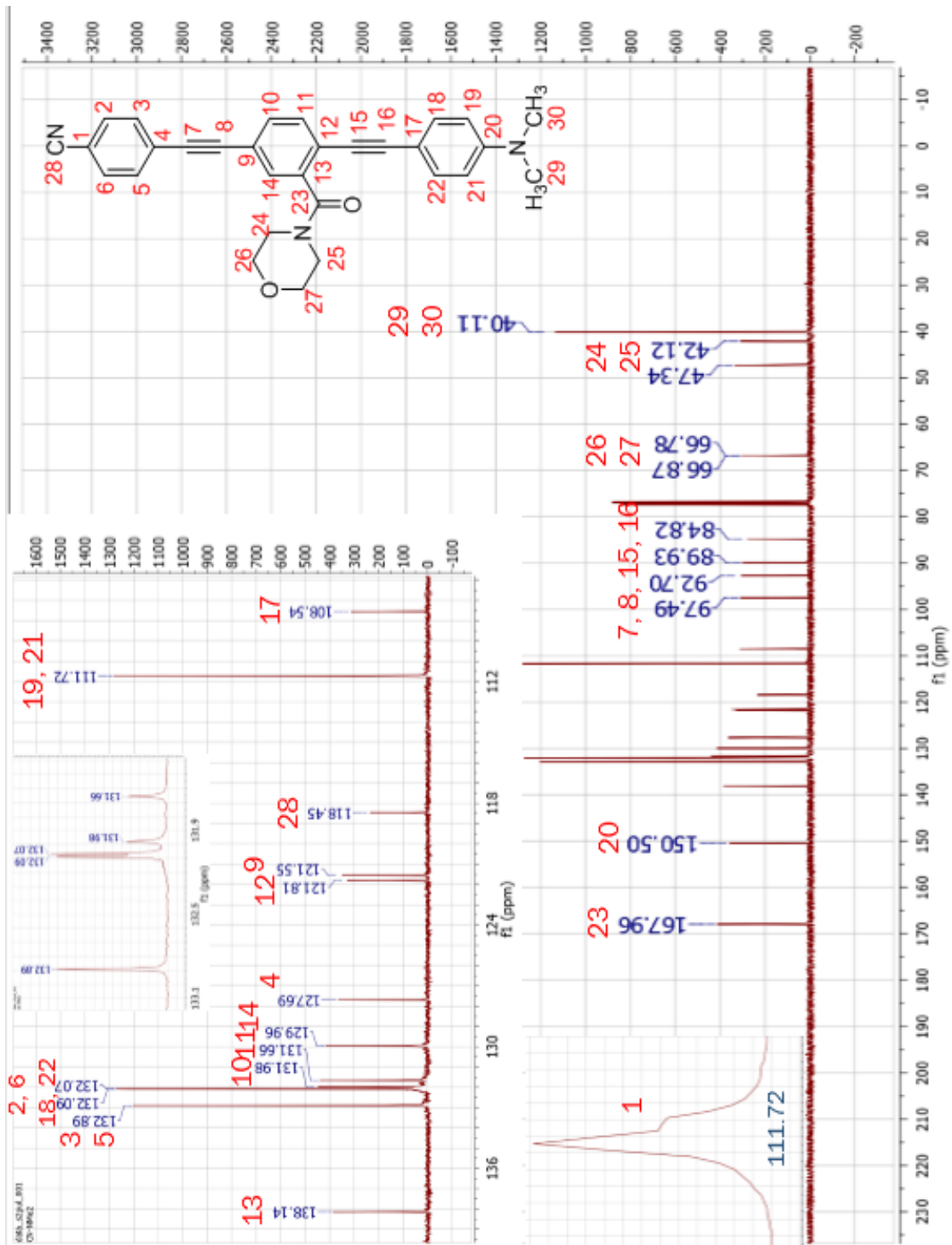
data_s2pul_001
CN-NMe2



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **5m** en CDCl_3 a 100 MHz



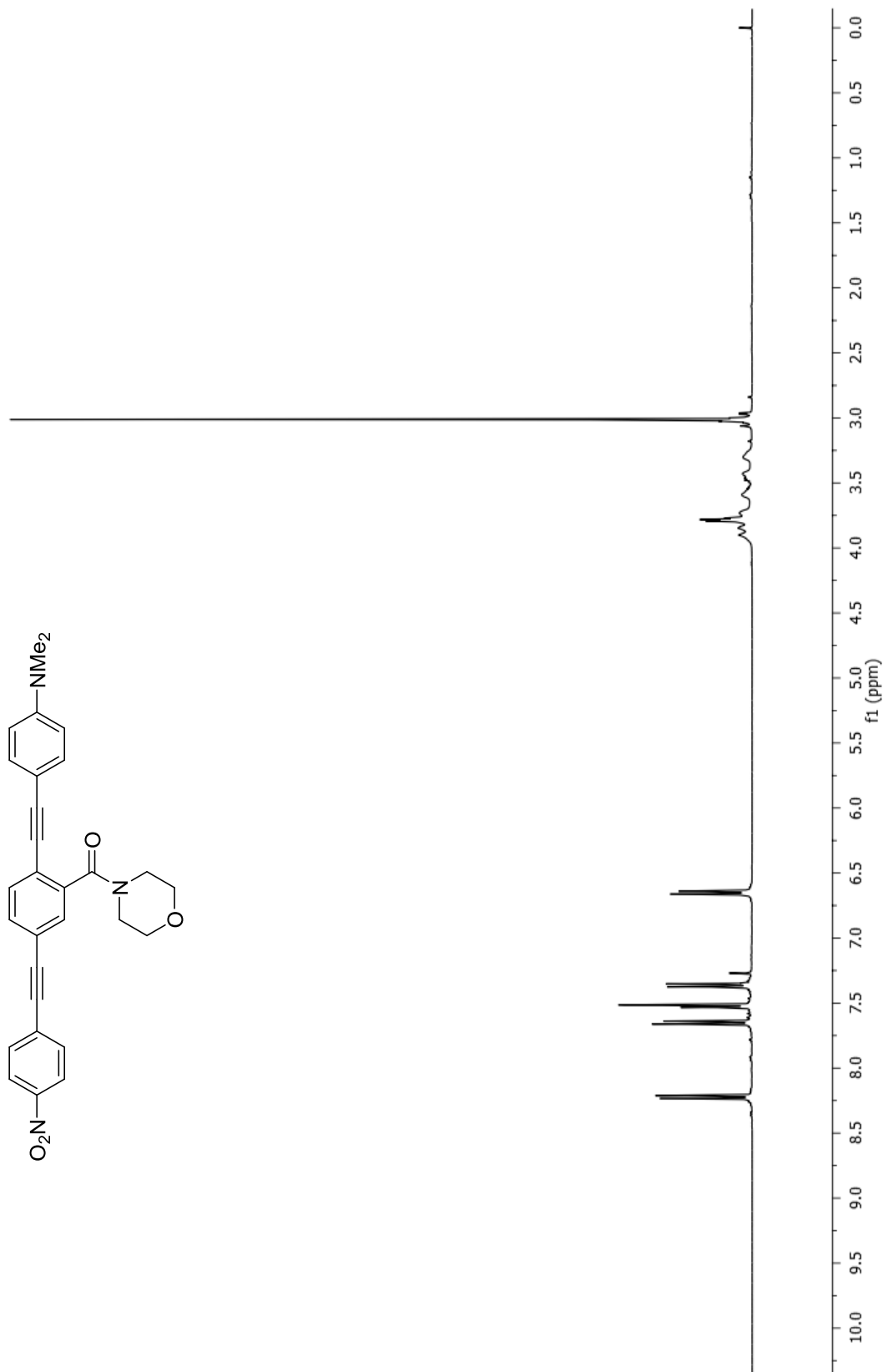
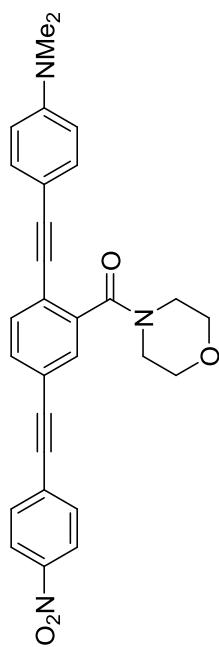
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **5m** en CDCl_3 a 400 MHz



Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **5m** en CDCl₃ a 100 MHz



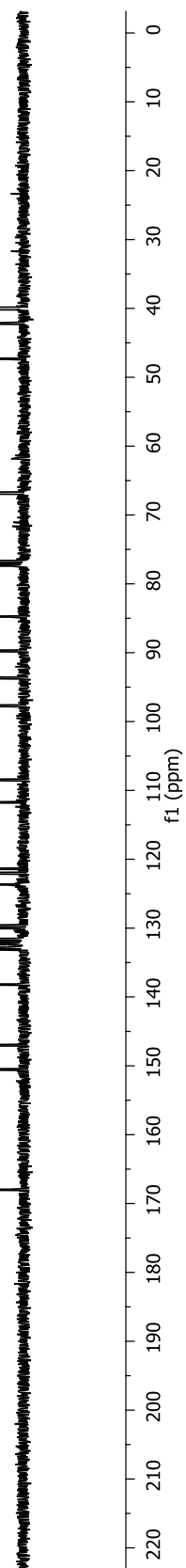
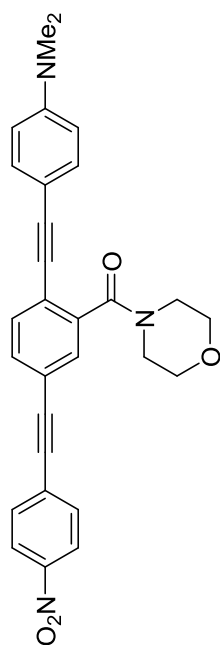
data_s2pul_001
NMe2-NO2



Espectro de RMN de ^1H del compuesto **5n** en CDCl_3 a 400 MHz



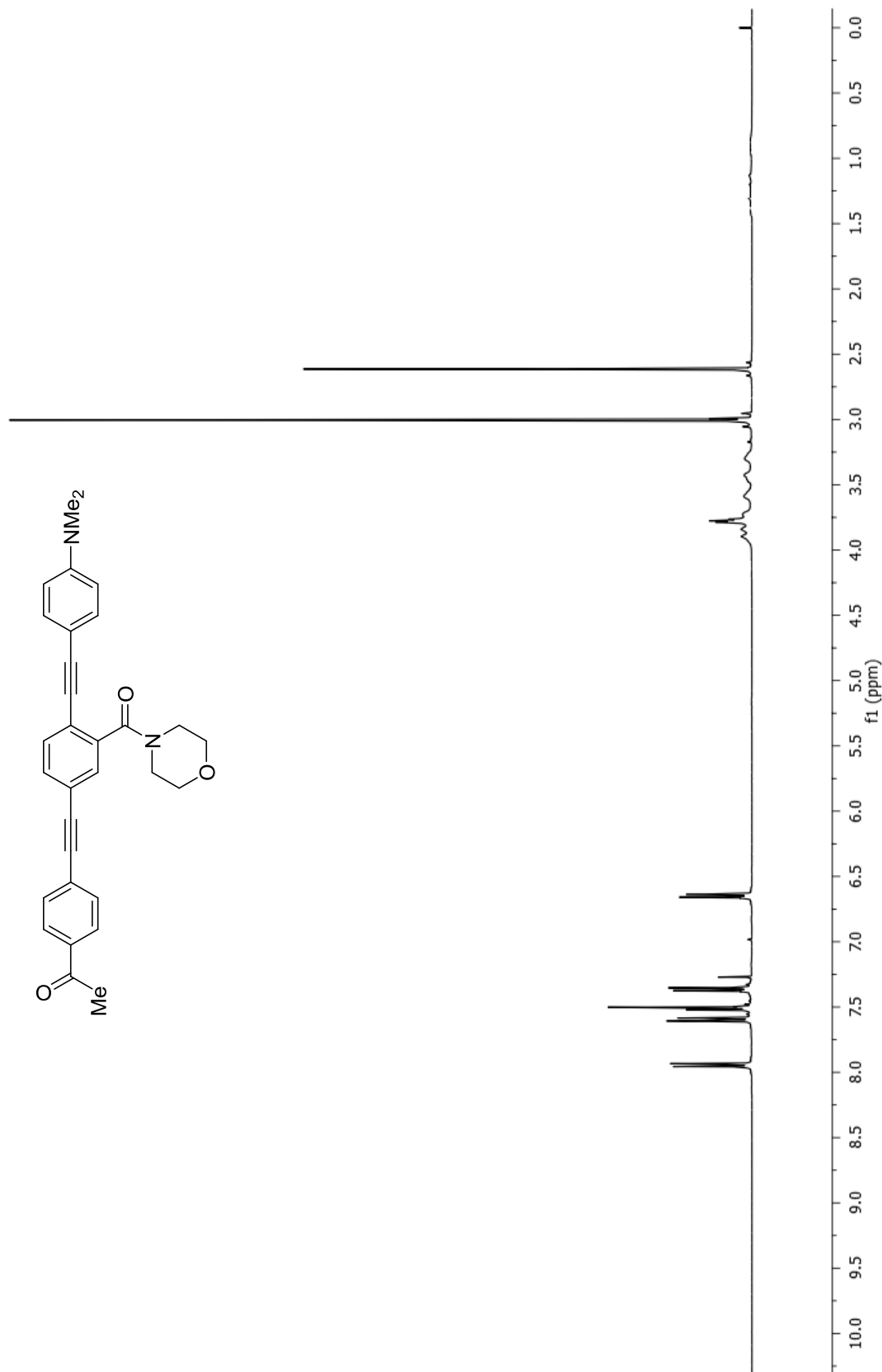
data_s2pul_001
NMe2-NO2



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **5n** en CDCl_3 a 100 MHz



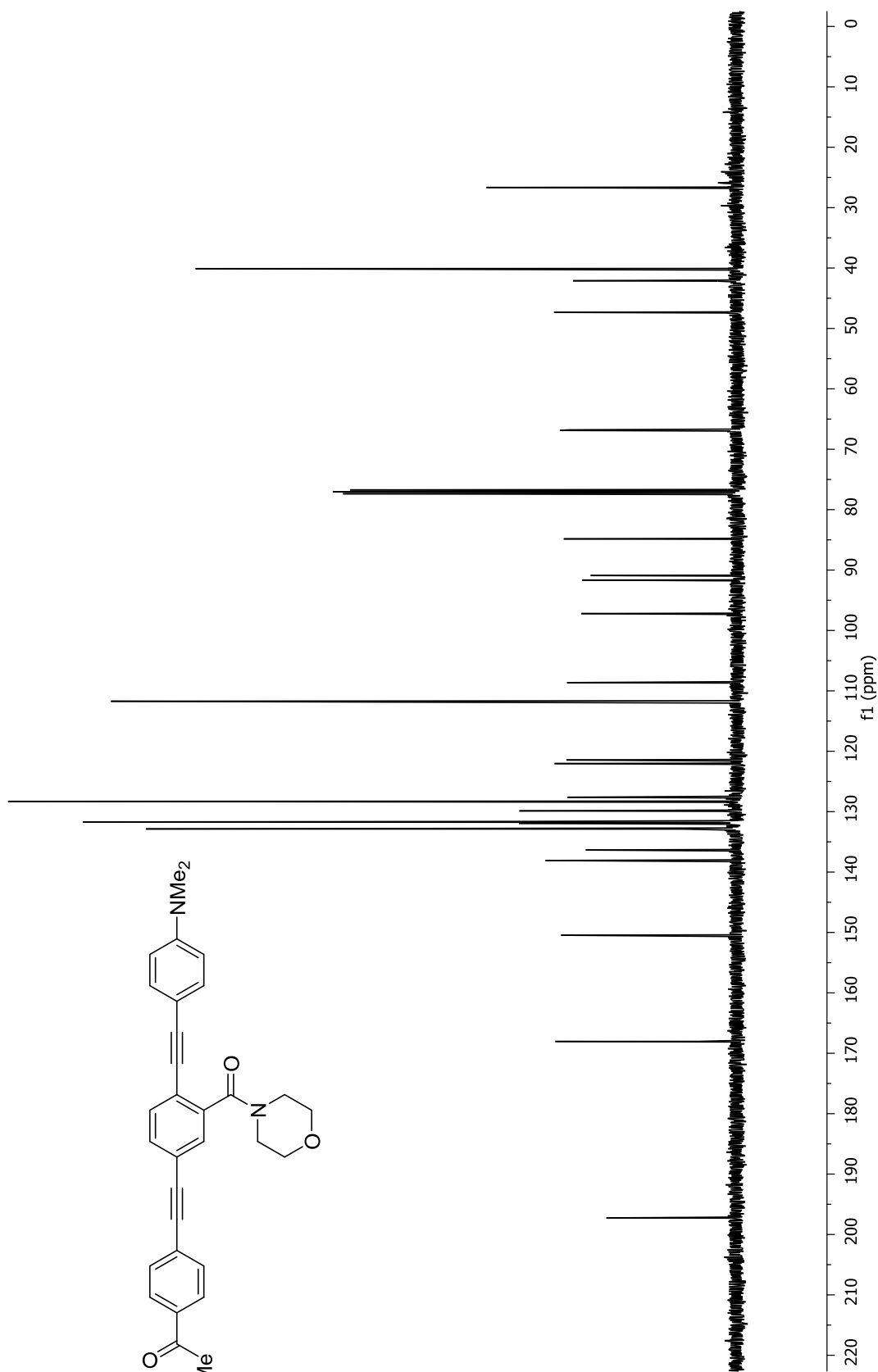
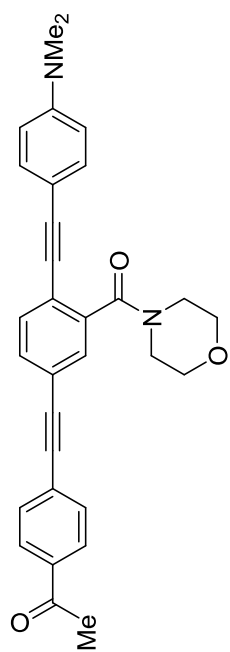
data_s2pul_001
NMe2-Ar-CoMe



Espectro de RMN de ¹H del compuesto **5o** en CDCl₃ a 400 MHz



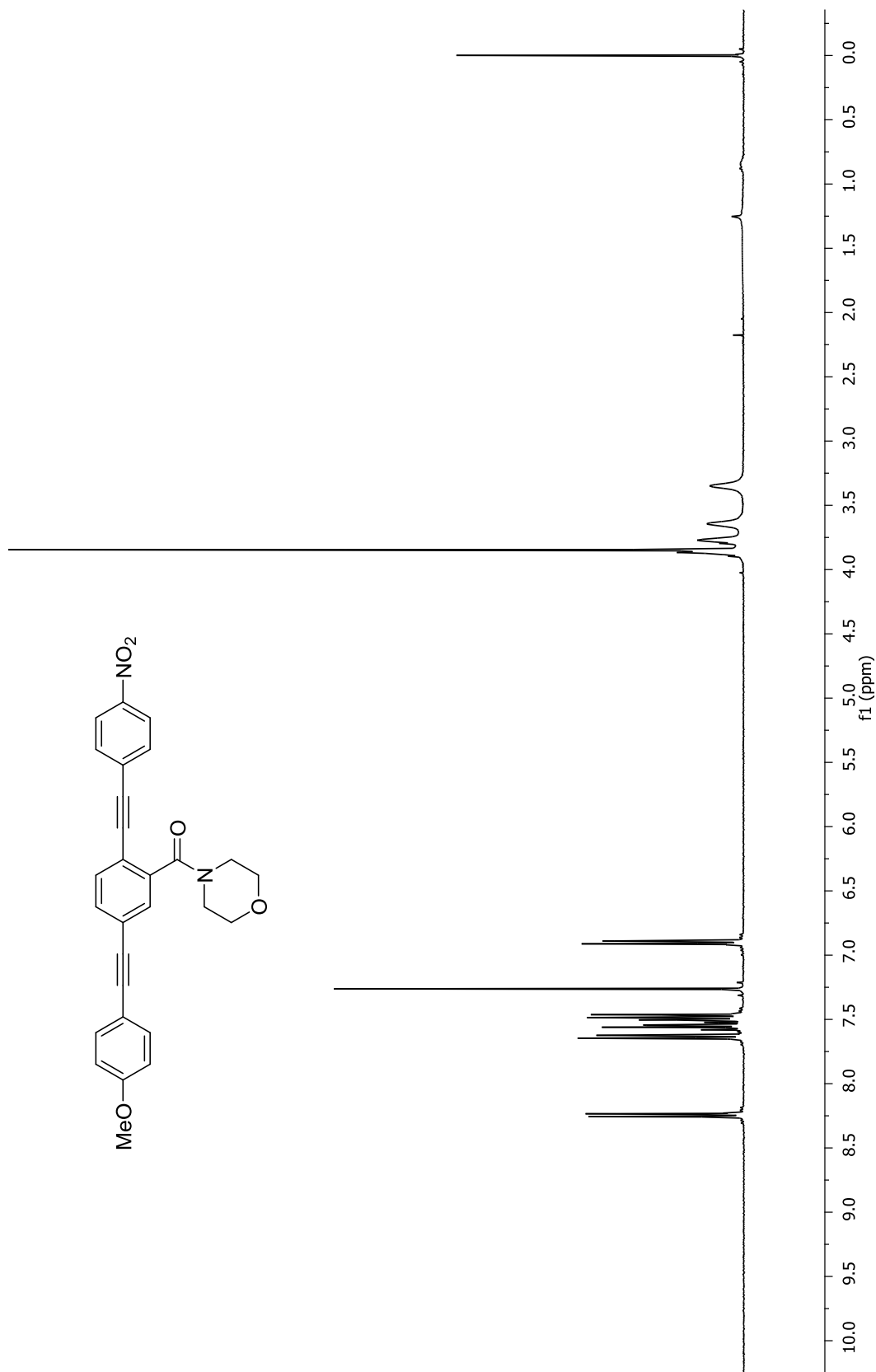
data_s2pul_002
NMe2-Ar-CoMe



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **50** en CDCl_3 a 100 MHz



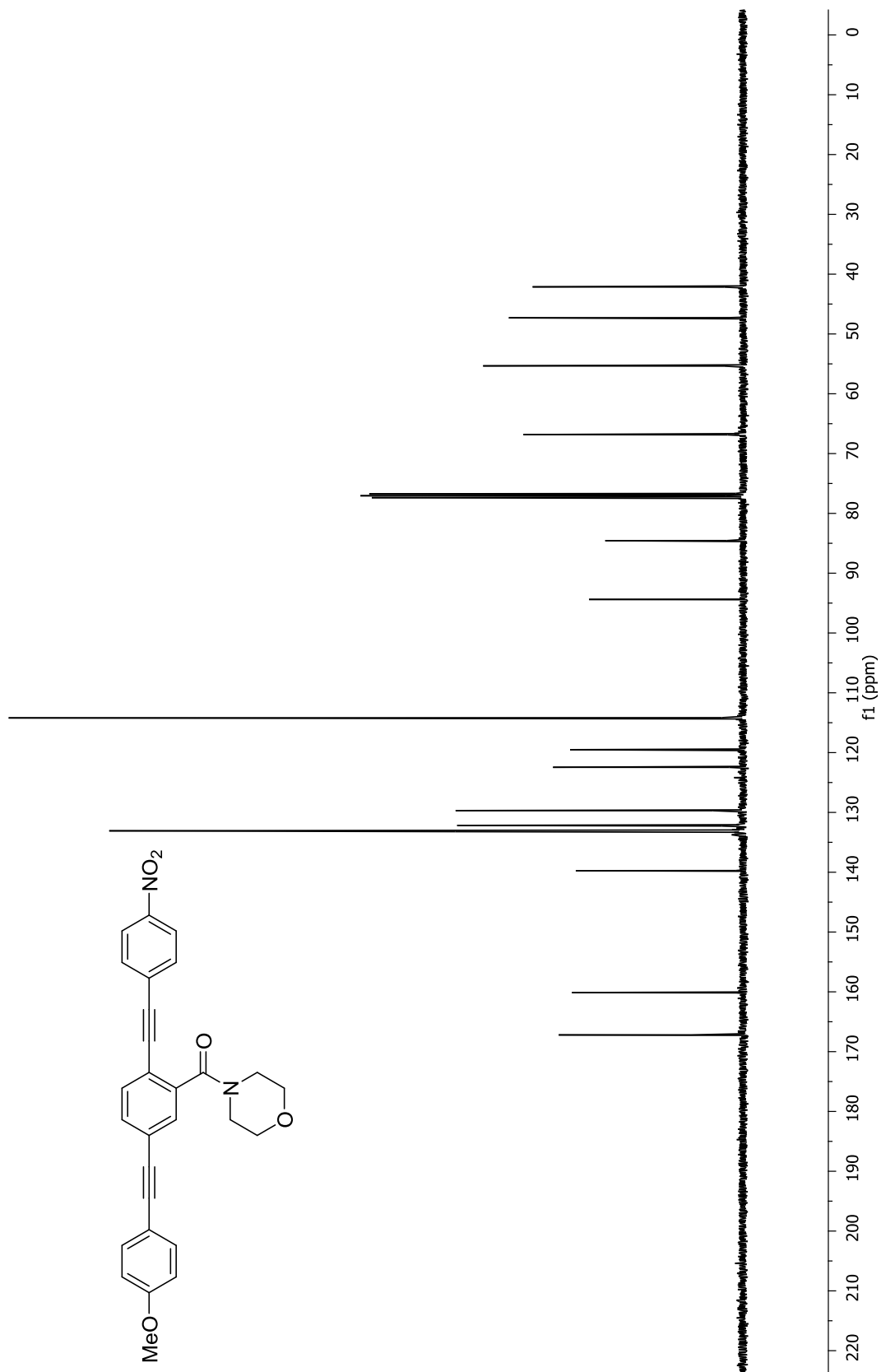
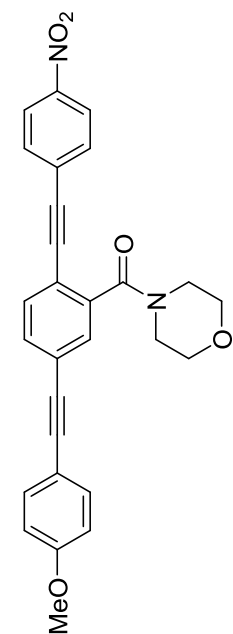
data_s2pul_001
no2-ome



Espectro de RMN de ¹H del compuesto **5p** en CDCl₃ a 400 MHz



data_s2pul_001
OMe-NO2



Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **5p** en CDCl₃ a 100 MHz



C A P Í T U L O 2

INDOLES ALTAMENTE FLUORESCENTES.

2.1 INTRODUCCIÓN.

La excitación simultánea de dos fotones constituye un proceso óptico no lineal fundamentado en la absorción simultánea de dos fotones de baja energía por un fluoróforo que se desactiva por la emisión de un fotón de energía mayor que la de los dos fotones que causaron la excitación. (Figura 2.1)

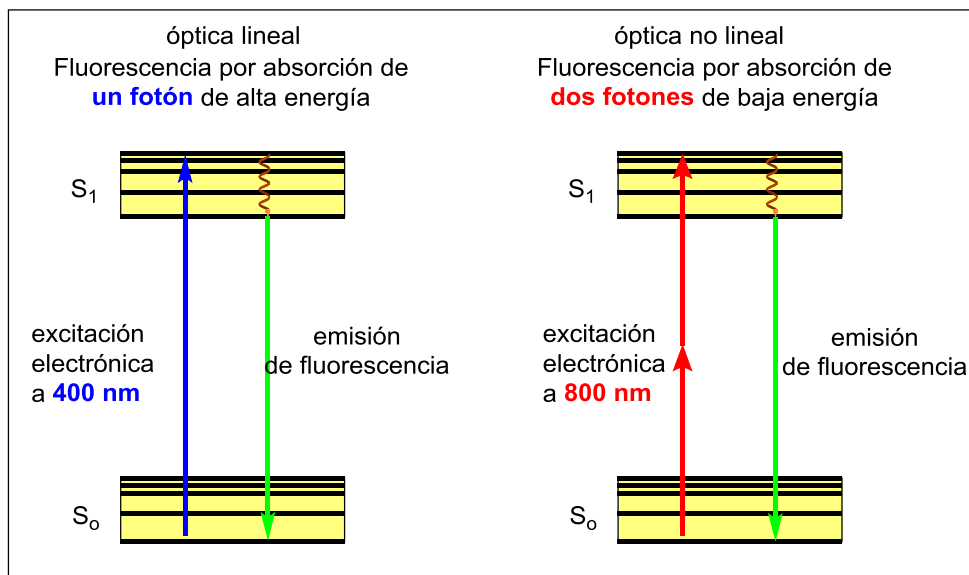


Figura 2.1 Comparación entre un proceso de absorción lineal y uno no lineal.

Aunque la teoría de la absorción simultánea de dos fotones por la misma molécula fue desarrollada por María Göppert-Mayer en 1930, la demostración experimental llegó hasta 1961 con la invención del láser. El láser concentra la luz y permite un alto flujo de electrones lo que posibilita el fenómeno de absorción no lineal, que de



otra manera tiene una probabilidad de existir extremadamente baja.¹ Las moléculas orgánicas que muestran la emisión de fluorescencia por absorción de dos fotones deben reunir ciertas características estructurales y electrónicas como un sistema π extendido, alta polarización en el estado excitado y un valor grande de sección cruzada de absorción multifotónica (δ), expresada en unidades GM ($1 \text{ GM} = 10^{-50} \text{ cm}^4 \text{ s fotón}^{-1} \text{ molécula}^{-1}$).²

Excluyendo el tratamiento matemático detallado de la sección cruzada δ , que se puede consultar en otras fuentes,² la magnitud de la sección cruzada es dependiente del cambio de ubicación de la densidad electrónica en el estado excitado respecto de su posición en el estado basal. Esto es, durante la excitación los electrones no solo aumentan su nivel de energía, sino que cambian ubicación dentro de la molécula y esto provoca una “transferencia de carga” o “polarización” con la formación de nuevos polos de carga positiva y negativa dentro de la molécula (Figura 2.2).

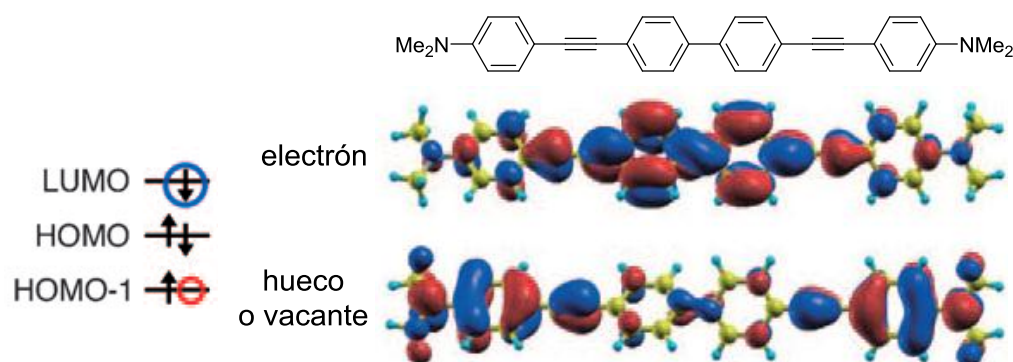


Figura 2.2. Polarización o cambio de posición de la densidad electrónica en los orbitales excitados. Imagen tomada de la referencia 2.

En consecuencia, el diseño de moléculas con alto δ requiere incrementar la polarización en el estado excitado y esto se logra a través de la unión de tres elementos estructurales: grupos donadores de electrones (D), grupos atrectores de electrones (A) y sistemas π conjugados polarizables que actúan como puente. Con



estas unidades se pueden diseñar moléculas de tipo dipolar, cuadrupolar, octupolar y dendrítico (Figura 2.3).³

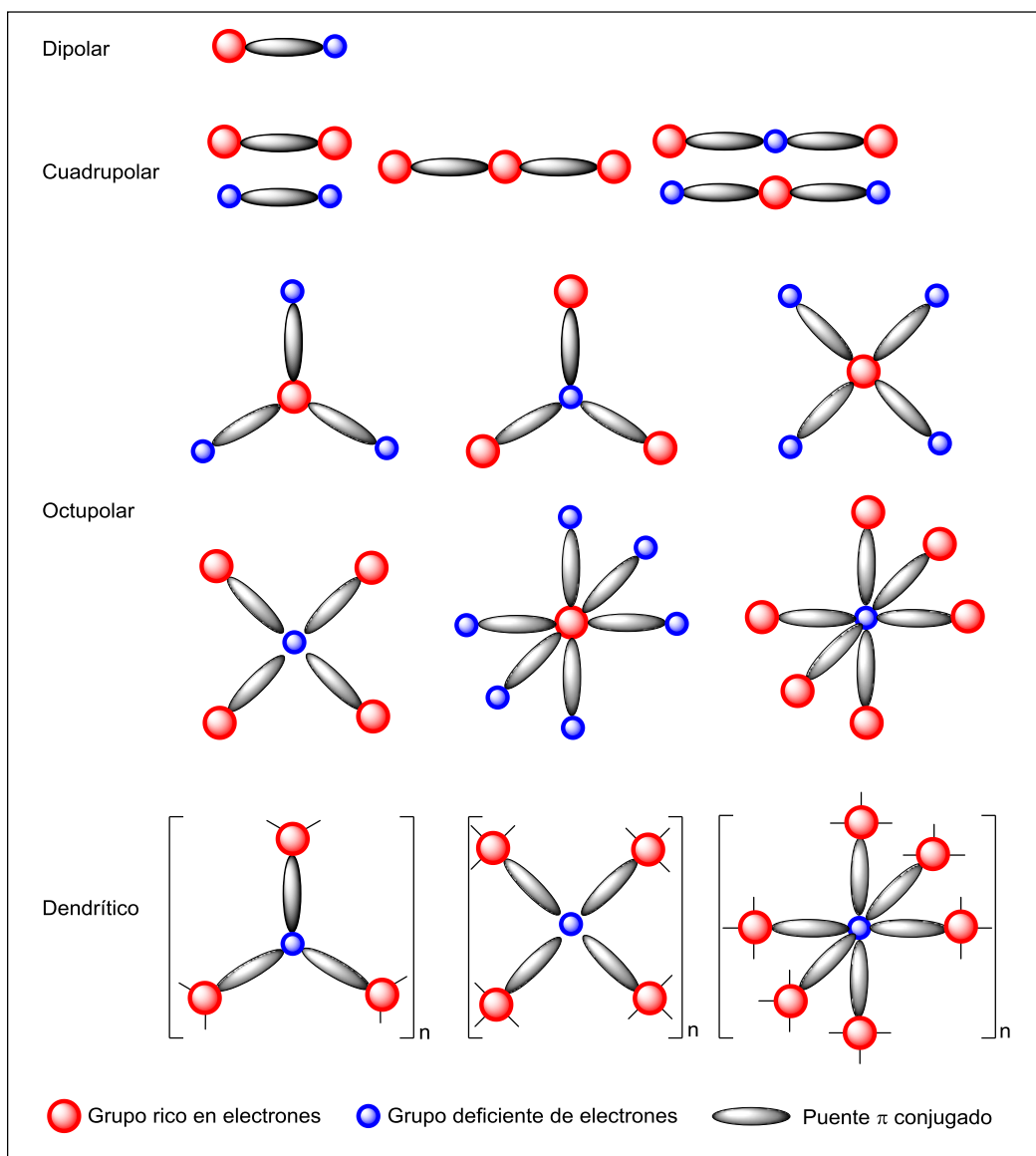


Figura 2.3. Diseño de materiales para absorción de dos fotones. Imagen creada a partir de la referencia 3.

Los puentes polarizables π están basados en átomos de carbono e incluyen fragmentos vinilo y polivinilo, vinilfenileno, etinilfenileno, butadiino, arilo, fenantreno,



biarilo, fluoreno y también sistemas heterocíclicos como tiofeno, pirrol, benzotiadiazol, ditienuotiofeno y fenantrolina. (Figura 2.4)³

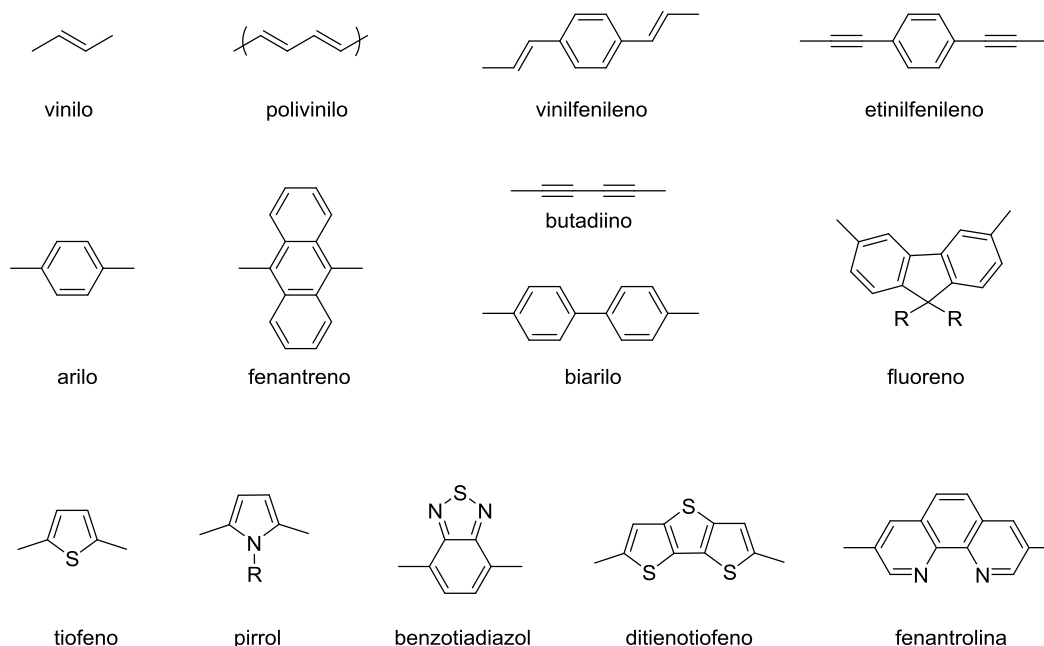


Figura 2.4. Puentes π comunes. Tomado de referencia 3.

Por su estabilidad química y disponibilidad se utilizan compuestos de nitrógeno donadores de electrones tales como diarilanilinas, dialquilanilinas, alquil-arilanilinas, pirroles y carbazoles *N*-sustituidos. La donación de electrones de estos grupos aumenta la transferencia de carga y la polarización durante la excitación electrónica y por tanto la absorción de dos fotones (Figura 2.5).³

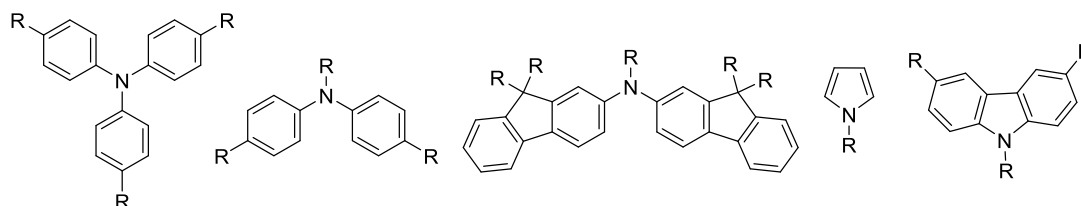


Figura 2.5. Grupos comunes usados como donadores de electrones.

Tomado de la referencia 3



es necesario que la estructura de la molécula sea rígida a lo largo de todo el sistema electrónico π para asegurar la coplanaridad del sistema lo cual permite la conjugación electrónica. El diseño de sistemas octupolos y dendritas (Figura 2.3) permite que el movimiento de electrones se pueda dar en múltiples trayectorias, lo cual aumenta la polarización electrónica y tiene un efecto positivo en la absorción de dos fotones. Hay que resaltar que la agrupación de varias moléculas puede aumentar o disminuir la fluorescencia. La disminución de la fluorescencia inducida por la agrupación⁴ es el fenómeno más común, en este caso las cadenas largas de grupos alquilo que se incluyen en la estructura de las moléculas no solo cumplen el propósito de hacerlas solubles en diferentes disolventes sino que por su tamaño y movilidad impiden la agrupación de las moléculas planas, evitan mecanismos de radiación de la energía de los estados excitados entre moléculas y promueven la fluorescencia. La formación de moléculas con diseño de dendrita puede servir para el mismo propósito: aislar a las moléculas fluorescentes en el centro de la dendrita de tal manera que las ramificaciones eviten la disminución de la fluorescencia por agrupamiento.

2.1.1 Microscopía óptica por absorción de dos fotones.

El fenómeno de absorción no lineal llevó eventualmente a la invención de la microscopía de fluorescencia por absorción de dos fotones para la elaboración de imagen celular. En contraste a la antigua microscopía óptica, la microscopía de fluorescencia con moléculas que poseen óptica no lineal presenta considerables ventajas (Tabla 2.1).

Una molécula con fluorescencia por absorción de dos fotones puede usarse como sonda para obtener imagen de sistemas biológicos pero debe reunir varios requisitos: ser muy brillantes, tener apreciable solubilidad en agua para teñir células y tejidos (micro molar, μM), alta especificidad para el analito objetivo y mostrar alta fotoestabilidad.⁵



Tabla 2.1 Comparación de las técnicas de microscopía óptica de fluorescencia y microscopía de fluorescencia por absorción de dos fotones.

Microscopía óptica de fluorescencia	Microscopía de fluorescencia por absorción de dos fotones
Absorción de un fotón de luz UV-Vis (λ 350-550 nm de longitud de onda)	Absorción simultánea de dos fotones de luz infrarroja ($\lambda \geq 600$ nm)
Inútil en imágenes de tejido profundo (< 100 μ m)	Imagen celular y de tejidos. La luz IR penetra profundamente (> 100 μ m)
Fluorescencia de dinucleótido flavina-adenina y nicotinamida-adenina = menor resolución	Mayor resolución espacial
Luz UV-Vis daña tejidos	IR permite mayor tiempo de observación, menor daño a tejidos, excitación más confinada.

La brillantez que pueda obtenerse de una sonda depende simultáneamente del rendimiento cuántico de fluorescencia (ϕ) y de la sección cruzada de absorción de dos fotones (δ) de la molécula. Sin embargo hay un delicado balance entre estas propiedades: la sección cruzada se favorece por la polarización electrónica en el estado excitado, pero una polarización demasiado alta en la molécula abate el rendimiento cuántico. Por lo tanto, la brillantez efectiva se puede medir como el producto de ambas propiedades, es decir la magnitud de ($\phi \cdot \delta$). Las moléculas con óptica no lineal que permitieron el descubrimiento de la fluorescencia por absorción de dos fotones fueron las mismas que se usaron en fluorescencia de absorción de un fotón y, aunque son muy fluorescentes (ϕ), su sección cruzada es muy pequeña ($\delta < 50$ GM) lo que resulta en una brillantez baja. Aún con estas limitaciones, el gran potencial de aplicación de estos compuestos llevó a la preparación de una gran variedad de sondas para la detección de gran cantidad de analitos. A la fecha las



sondas fluorescentes de óptica no lineal se pueden clasificar⁵ (ver Figura 2.7) de la siguiente manera:

1. Moléculas trazadoras.

Una molécula trazadora se forma al unir un fluoróforo a un organelo, proteína o anticuerpo para que estos puedan ser detectados por fluorescencia.

2. Sondas Apagado-Encendido

Se componen de fluoróforos específicamente diseñados para funcionar como receptor de un analito y que al unirse provocan el encendido, o un cambio evidente en la intensidad, de la fluorescencia.

3. Sondas de Apagado-Encendido con referencia interna.

Se compone de una sonda de apagado-encendido como la que se describió anteriormente, a la que se ha unido además una referencia interna que emite un segundo pico de fluorescencia a menor longitud de onda que la molécula receptora del analito. La molécula receptora responde a la concentración del analito mientras que la referencia permanece constante, lo que permite que la concentración del ion sea cuantitativamente estimada al calcular el cociente: Emisión del receptor/ Emisión de la referencia interna).

4. Sondas radiométricas

Son moléculas que responden con un desplazamiento en el espectro de emisión, al rojo o al azul, al unirse a un analito.

5. Sondas basadas en reacciones químicas.

Dan alta selectividad, sin embargo, conllevan reacciones irreversibles por lo que pueden usarse sólo de forma cualitativa.

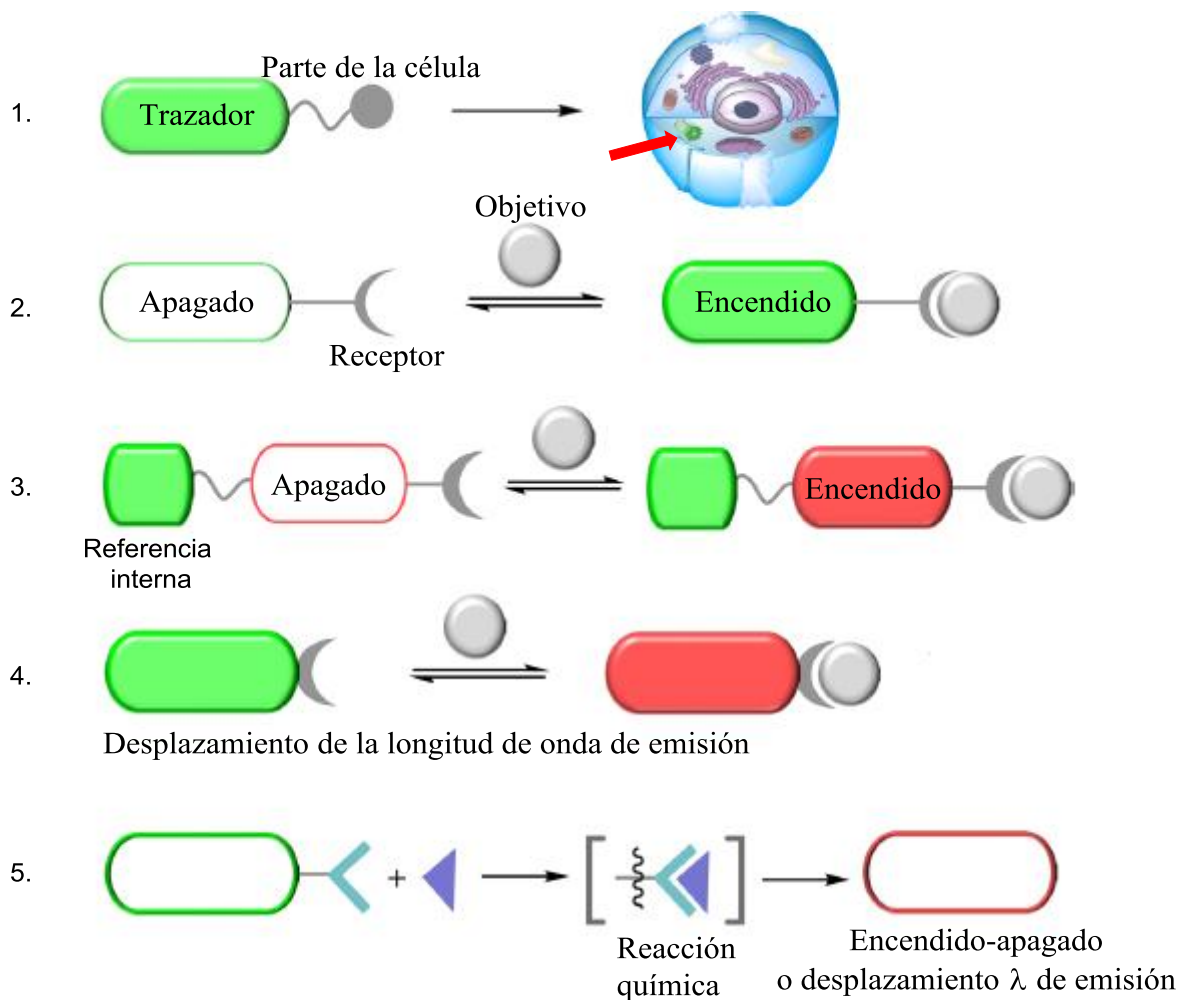
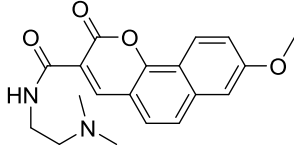
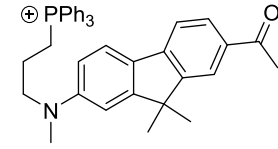
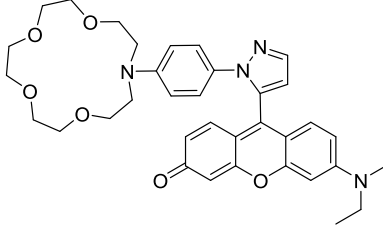
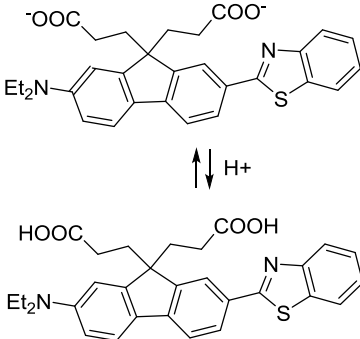
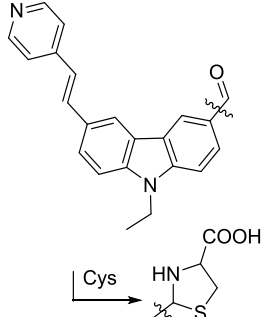


Figura 2.7. Sondas de absorción de dos fotones. Editado de la referencia 5.

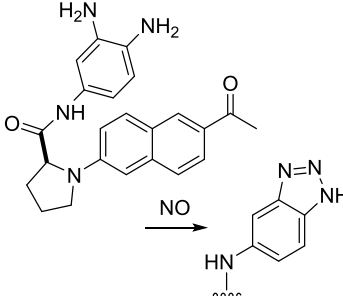
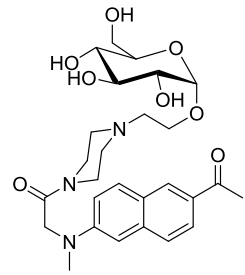
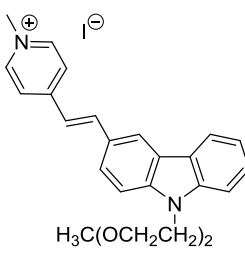
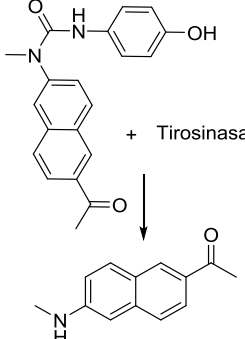
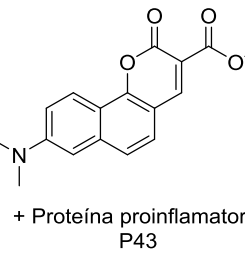
A su vez el número de analitos que han sido detectados por esta técnica usando este tipo de sondas es muy amplio, algunos ejemplos seleccionados se muestran en la Tabla 2.2.



Tabla 2.2. Identificación de analitos con sondas de fluorescencia por absorción de dos fotones. Construida con datos tomados de la referencia 5.

Analito y función biológica	Estrategia	Sonda
<p>Lisosomas: organelos acídicos, activan funciones enzimáticas y degradan proteínas</p>	<p>Usa un grupo amino unido al fluoróforo como sitio de protonación que activa o modifica la fluorescencia</p>	
<p>Mitocondria: suministra energía a las células. Sitio primario de consumo de O₂ y mayor fuente de especies de oxígeno reactivo.</p>	<p>La mitocondria tiene un potencial de membrana negativo, se han empleado especies catiónicas como iones trifenilfosfonio o piridinio</p>	
<p>Iones metálicos: regulan el nivel de electrolitos, activan metalo-enzimas y transcripción de genes. Su alteración puede causar Alzheimer y Parkinson</p>	<p>Se emplean grupos funcionales capaces de coordinar al metal como éteres corona y grupos amino</p>	
<p>pH: procesos metabólicos de señalización, endocitosis, apoptosis y proliferación.</p>	<p>Grupos con fluorescencia susceptible al cambio de pH como aminas, bencimidazoles</p>	
<p>Tioles: en aminoácidos y péptidos; mantienen estructuras de orden superior de proteínas, homeostasis redox</p>	<p>El fluoróforo contiene grupos funcionales capaces de reaccionar con los tioles o H₂S presentes en el organismo</p>	



<p>Especies reactivas de O y N: H_2O_2 y $O_2^{\cdot-}$ permiten señalización y defensa en las células. El NO interviene en la actividad sináptica y en el sistema inmune</p>	<p>El fluoróforo contiene grupos funcionales capaces de reaccionar con las especies reactivas de O y N</p>	
<p>Glucosa y ATP: fuente primaria de energía del crecimiento y función de las células; consumo más rápido en células cancerosas; la oxidación de glucosa produce ATP.</p>	<p>Trazadores que incorporan glucosa. Moléculas que coordinan ATP a través de los grupos fosfato presentes en la molécula.</p>	
<p>ADN, ARN: información genética necesaria para la producción de proteínas.</p>	<p>Utilizan la interacción electrostática entre grupos catiónicos en la sonda y grupos electronegativos en el ADN (fosfato)</p>	
<p>Enzimas: catalizadores de las reacciones bioquímicas</p>	<p>Incorporar un grupo susceptible a la acción de la enzima específica</p>	
<p>Proteínas: funciones fisiológicas, estructurales, inmunitarias</p>	<p>Unir la proteína a un fluoróforo de forma covalente o no covalente</p>	 <p>+ Proteína proinflamatoria P43</p>



En algunos casos la detección de un analito de interés biológico ha generado aplicaciones médicas⁵ (Figura 2.8) que pueden incluso llegar a pruebas clínicas.

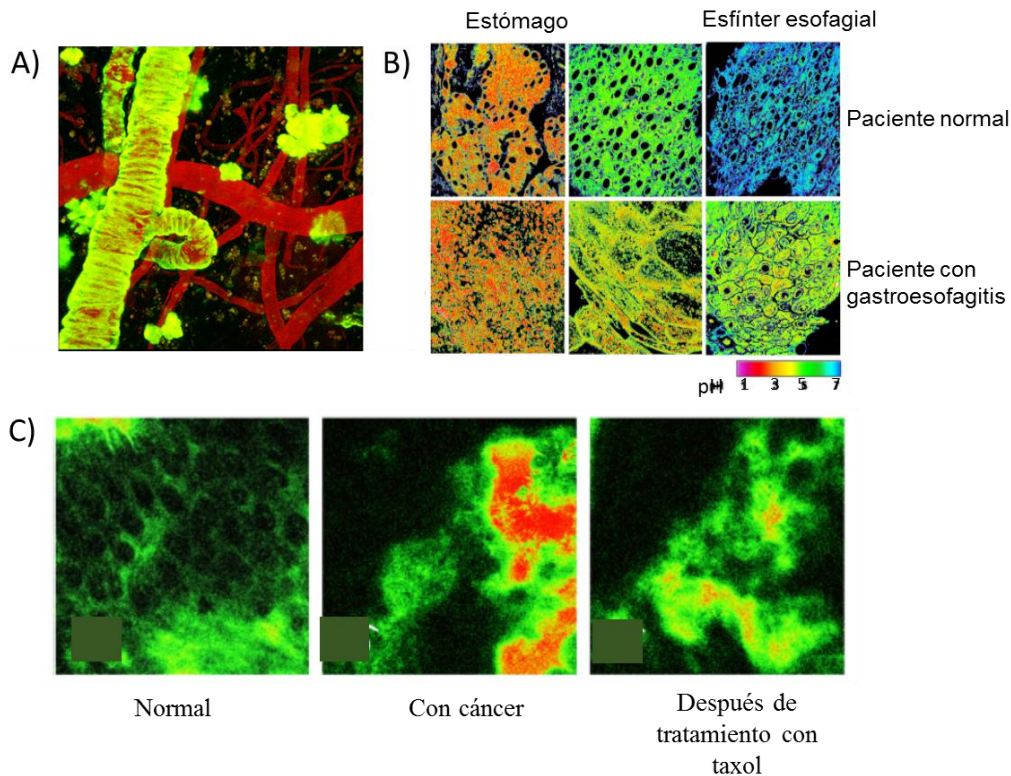


Figura 2.8. Aplicaciones clínicas de sondas de absorción de dos fotones. Tomado de las referencias 5 y 7. **A)** Placas beta-amiloidales (en amarillo) en el cerebro de un ratón vivo; el Alzheimer y el Parkinson son desórdenes neurodegenerativos directamente relacionados a la formación de estas placas. **B)** La gráfica muestra tejidos de estómago y esfínter esofagial de individuos sanos y de enfermos con gastro-esofagitis causada por reflujo del ácido estomacal asociada. La sonda radiométrica marca cambio del color de emisión en tejido esofagial expuesto a la variación del pH. **C)** Sonda trazadora de glucosa en tejido de colon humano. La absorción de la sonda es más rápida en células cancerosas con respecto a células normales y decrece dramáticamente después de tratamiento con Taxol®. La sonda permite diagnosticar tejido canceroso y encontrar el anticancerígeno más eficiente.



Otra aplicación relevante de las sondas de fluorescencia de dos fotones es la estimación de la concentración de cobre [Cu²⁺] en tejidos de colon humano a 90-160 μm de profundidad, que corresponde a las capas de mucosa que tienen importancia clínica durante la formación de pólipos malignos. Los tejidos cancerosos presentan una concentración de Cu²⁺ mucho más alta que los tejidos normales. Estos resultados sugieren que la sonda puede ser utilizada como una herramienta clínica para diagnosticar cáncer de colon.

Tejido normal + EDTA	Tejido normal	Pólipos	Cáncer	
0.0	8.2	13.0	22.0	μM [Cu ²⁺]

El estado del arte es el diseño de moléculas especializadas que absorban en la región del infrarrojo (IR) y su aplicación en sistemas biológicos. La irradiación IR produce daño mínimo a las células y penetra en los tejidos mas profundamente que la luz visible.⁶ Estas moléculas pueden clasificarse según su estructura en cianinas, análogos de rodamina, bodipys, escuarainas, naftalendiimidias, fenoxacinas y porfirinas (Figura 2.9). Algunos ejemplos de aplicación se listan en la Tabla 2.3.⁸

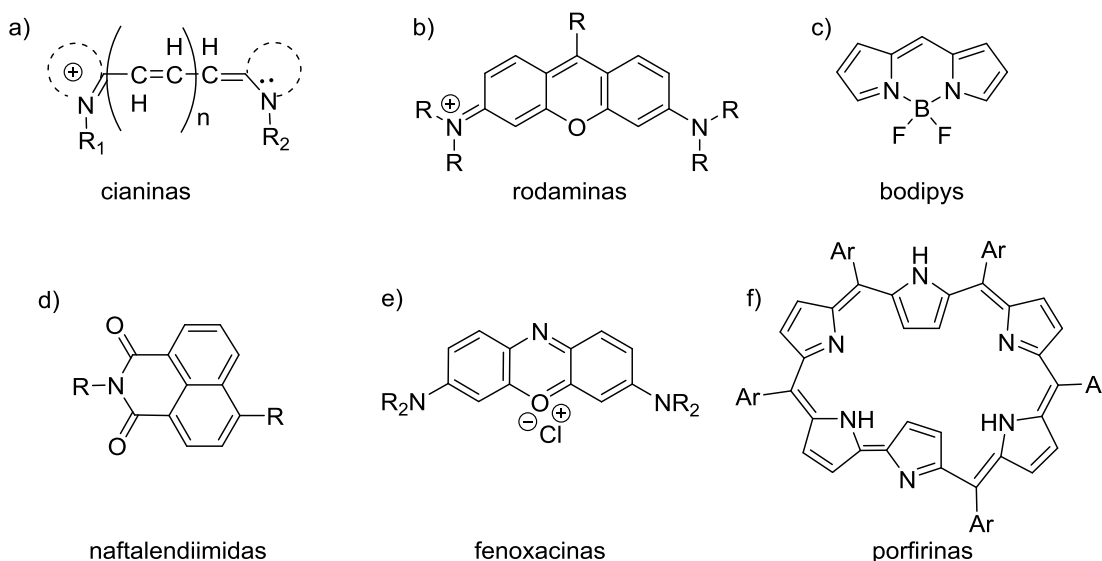
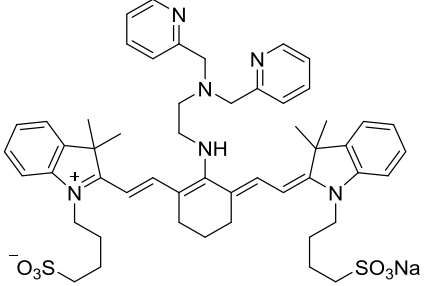
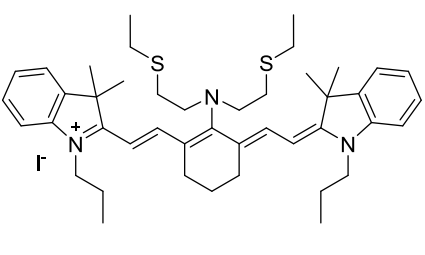
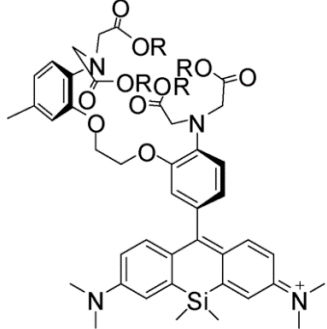


Figura 2.9. Moléculas capaces de absorber en la región del IR.



Tabla 2.3. Moléculas con alta sección cruzada de absorción de dos fotones usadas en microscopía óptica. Según datos de la referencia 8.

Molécula	Analito que detecta	Mecanismo de acción
Cianinas		
	Iones Zn^{2+}	Se excita con luz infrarroja y cambia la longitud de onda de emisión de 627 nm a 671 nm al reconocer el Zn^{2+} .
	iones Hg^{2+}	La sonda se enciende cuando el ion mercurio se compleja a los átomos de azufre y nitrógeno. Con esta molécula se pudo seguir la incorporación de mercurio en células hepáticas en tiempo real.
Se han usado otras cianinas para detectar cambios de pH, hidroperóxidos, nitritos, agua oxigenada y otras moléculas de oxígeno reactivo.		
Rodaminas y análogos		
 <p>CaSiR-1: R = H CaSiR-1 AM: R = CH_2OCOCH_3</p>	iones Ca^{2+}	La sustitución del átomo de oxígeno en el anillo central por elementos del grupo 14 como Si, Sn y Zn permiten que las rodaminas absorban luz infrarroja y emitan fluorescencia en presencia de iones Ca^{2+}



Las rodaminas poseen altos coeficientes de extinción molar, altos valores de eficiencia cuántica, resistencia a la degradación fotoquímica y la posibilidad de controlar la emisión/supresión de fluorescencia por la apertura o cierre de anillo a la detección de un analito.

Bodipys

	<p>iones Hg^{2+}</p>	<p>La adición de un ligando con átomos de azufre permite secuestrar iones mercurio, lo que induce la fluorescencia</p>
	<p>Proteínas</p>	<p>Se incorporaron grupos fosfonato,⁹ amonio,¹⁰ y sulfonato¹¹ para solubilizar el compuesto y emitir fluorescencia en agua. El grupo carboxilo permite la formación de bioconjugados para la detección de proteínas.</p>



	<p>Iones F⁻</p>	<p>La fluorescencia cambia de 573 nm a 676 nm al ocurrir la reacción química.</p>
<p>Escuaráinas</p>		
	<p>células HCT116 y COS 7</p>	<p>La encapsulación de la escuaráina en surfactante permitió observar células HCT116 (carcinoma colorectal humano) y COS 7 (células de riñón de mono que se usan para estudiar infección viral) por fluorescencia de absorción de dos fotones.</p>
<p>Sin embargo, el núcleo de escuaráina es muy susceptible de reacción con nucleófilos.</p>		
<p>Otros cromóforos</p>		
	<p>Aun sin ser aplicado a la detección</p>	<p>Tiene la propiedad especial de retardar la emisión de fluorescencia porque tiene dos núcleos que emiten fluorescencia y son capaces de capturar independientemente la energía de excitación de diferentes estados electrónicos.</p>



	<p>proteína BSA</p>	<p>Dicetopirrole pirrol (DPP).²³ Soluble en agua, se ha demostrado su capacidad de detectar proteínas mediante la detección de la albúmina del suero vacuno (BSA) por microscopia de fluorescencia.</p>
	<p>secuencias ricas en adenina y timina en ADN</p>	<p>Aunque el DAPI es soluble en agua y atraviesa las membranas celulares, posee un valor muy bajo de δ lo que limita su aplicación en la microscopia.</p>

La brillantez de la fluorescencia permite usar cantidades muy pequeñas de un compuesto lo que ayuda a disminuir el problema de toxicidad, además se cuenta con otras estrategias como la nano-encapsulación en sílica gel¹² y otros materiales inocuos como fosfolípidos.¹³ La sílica gel es esencialmente óxido de silicio, el componente del vidrio y su toxicidad es muy reducida. En consecuencia, las técnicas de nanoencapsulación han demostrado ser viables para obtener imagen celular por microscopia de fluorescencia de materiales orgánicos.

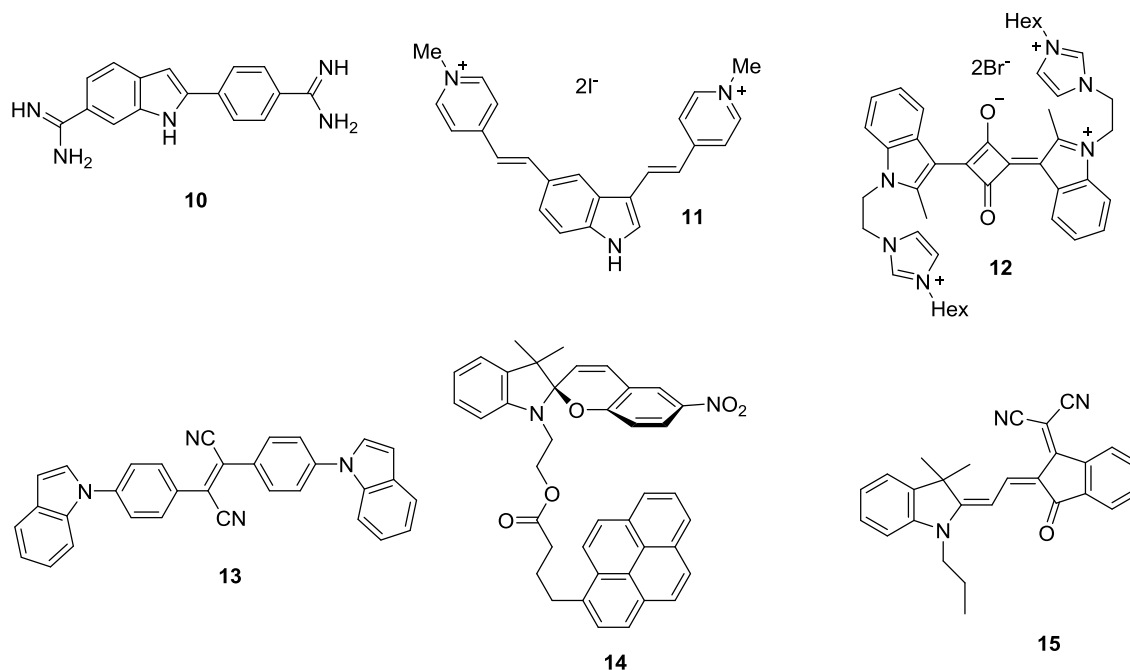


2.2 JUSTIFICACIÓN.

Es razonable pensar que la modificación estructural del indol y la optimización de propiedades de lugar a la formación de compuestos adecuados para desarrollar nuevos materiales fluorescentes que muestren los requisitos de sección cruzada, estabilidad, selectividad y biodisponibilidad para ser usados en la obtención de imagen celular con aplicaciones biomédicas. Debe considerarse que la mayoría de compuestos químicos en algún grado son tóxicos hacia las células vivas y que eventualmente se puede recurrir a las técnicas de nanoencapsulación para disminuir la toxicidad de los compuestos fluorescentes.

Los indoles son estructuras privilegiadas. Además de su ubicuidad en productos naturales y de la amplia extensión de su actividad biológica, los indoles son compuestos ricos en electrones, con una estructura plana e insaturada capaz de mostrar propiedades físicas de gran potencial para el diseño de materiales funcionales.

Puesto que muchos indoles son fluorescentes, no es sorprendente que estas moléculas hayan sido diseñadas como sondas fluorescentes para un sinnúmero de aplicaciones analíticas.¹⁴ Por ejemplo el indol **10**^{14a}, ha sido utilizado para detectar ADN. Además, algunos indoles fluorescentes muestran óptica no lineal y se han utilizado para preparar sondas que operan bajo el principio de fluorescencia por absorción de dos fotones para uso en microscopía celular¹⁵ y en ablación fototérmica de células cancerígenas.¹⁶ Por ejemplo, el indol-cianina **11**¹⁷ puede usarse para observar el núcleo de células vivas ya que se une selectivamente al ARN o la escuaraina basada en indol **12**¹⁸ que se han utilizado para teñir células cancerígenas, mientras que el indol **13**¹⁹ que se ha utilizado para preparar nanopartículas fluorescentes. Por otro lado, algunos indoles pueden presentar fotocromismo²⁰ y/o electroluminiscencia²¹ y tener potencial para su aplicación en materiales optoelectrónicos y celdas solares.²² El compuesto **14**^{20a}, por ejemplo, fue empleado en la construcción de interruptores moleculares y el compuesto **15**^{22a} fue reportado como un componente en el diseño de celdas solares. (Esquema 2.1).



Esquema 2.1

El potencial de las moléculas basadas en el núcleo de indol en aplicaciones ópticas y electrónicas alienta la síntesis y caracterización de nuevos compuestos. En especial, es nuestro interés la modificación del indol por incorporación de sustituyentes arilalquinos que además de extender el sistema pi conjugado puede inducir altos rendimientos cuánticos de fluorescencia, como lo demuestran los resultados obtenidos con arilnetinilenos.²³



2.3 OBJETIVO.

Efectuar en reacciones consecutivas en un solo matraz acoplamiento de Sonogashira con carbamatos de arilo y arilalquinos, seguido de la ciclación inducida por fluoruro para preparar una serie de 2-aril-6-ariletinilindoles y después efectuar reacciones de N-alquilación para aumentar su solubilidad en disolventes orgánicos para iniciar el estudio de las propiedades ópticas de estos materiales para su futura optimización y potencial aplicación como materiales fluorescentes de detección de analitos y elaboración de bioimagen.

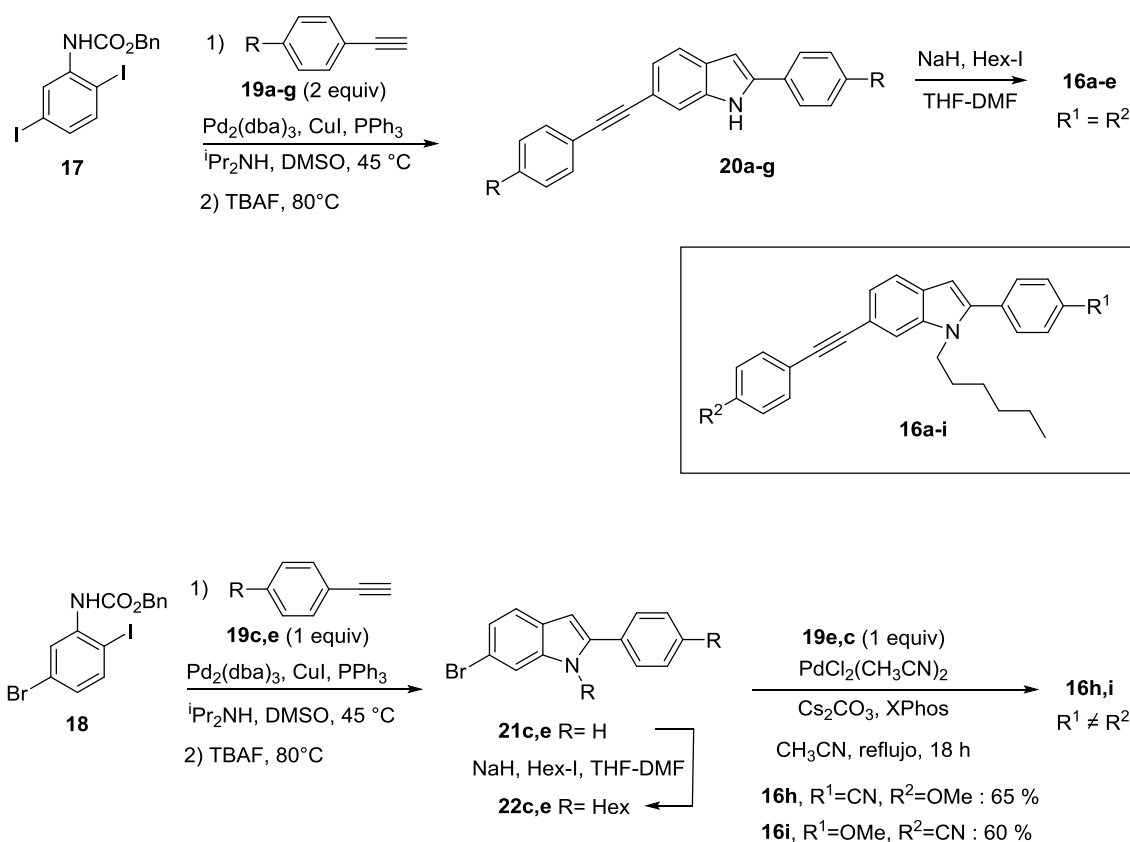


2.4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

2.4.1 2-Aril-6-ariletinilindoles.

2.4.1.1 Síntesis

El trabajo realizado en esta tesis planteó la síntesis química de 2-aryl-6-ariletinilindoles del tipo **16** mediante reacciones de acoplamiento de Sonogashira de los carbamatos de arilo **17** y **18** con arilalquinos **19**, ciclación inducida por fluoruro para formar los indoles correspondientes y su posterior N-alquilación. (Esquema 2.2)



Esquema 2.2

El acoplamiento doble o secuencial Sonogashira permitió la introducción de grupos arilo con sustituyentes R iguales o diferentes en los indoles sintetizados para



modular los efectos electrónicos en estas moléculas. La N-alkilación tuvo el objetivo de mejorar la solubilidad de los compuestos en disolventes orgánicos comunes y facilitar el estudio de sus propiedades en solución y además evitar el posible apilamiento de las moléculas, que se sabe es perjudicial para la fluorescencia.

El acoplamiento doble de Sonogashira del diyodo areno **17** con dos equivalentes de arilacetilenos **19a-g** bajo condiciones previamente establecidas²³ fue seguido por la adición, en el mismo matraz, de un exceso de TBAF en solución 1 M en THF para formar los indoles **20a-g** deseados. En estos compuestos los grupos arilo son iguales. Por otro lado, cuando se prepararon compuestos con grupos arilos diferentes se recurrió al acoplamiento regio selectivo de Sonogashira en el enlace C-I del carbamato **18** con los arilacetilenos **19c** y **19e**, seguido de ciclación con TBAF lo que proporcionó los 6-Br-indoles **21c** y **21e**. Los rendimientos de las reacciones de acoplamiento-ciclación para formar los indoles **20a-g** y **21c,e** se enumeran en la Tabla 2.4.

Tabla 2.4. Preparación de los indoles **20a-g** y **21c,e** por reacciones secuenciales de acoplamiento de Sonogashira y ciclación en el mismo matraz.

	Carbamato	Arilalquino	R	Indol	Rendimiento (%)
1	17	19a	H	20a	68
2	17	19b	CH ₃	20b	70
3	17	19c	CN	20c	75
4	17	19d	NO ₂	20d	90
5	17	19e	OCH ₃	20e	74
6	17	19f	COH	20f	35
7	17	19g	COCH ₃	20g	80
8	18	19c	CN	21c	90
9	18	19e	OCH ₃	21e	93



Posteriormente los indoles **20a-g** y **21c,e** se trataron con hidruro de sodio y yoduro de hexilo para dar los productos *N*-alquilados **16a-e** y **22c,e**. (Tabla 2.5) Los indoles con sustituyentes carbonilo **20f** (aldehído) y **20g** (cetona) sufrieron descomposición bajo las condiciones experimentales y no se observó producto alquilado. (Tabla 2.5, entradas 6 y 7).

Tabla 2.5. *N*-alquilación de los indoles **20a-g** y **21c,e**.

	N-H Indol	R	N-hexilindol	Rendimiento (%)
1	20a	H	16a	80
2	20b	CH ₃	16b	82
3	20c	CN	16c	73
4	20d	NO ₂	16d	75
5	20e	OMe	16e	78
6	20f	HC=O	16f	0
7	20g	COCH ₃	16g	0
8	21c	CN	22c	82
9	21e	OCH ₃	22e	72

Posteriormente, el acoplamiento de Sonogashira en el enlace C-Br de los 6-bromoindoles **21c,e**, con los arilacetilenos **19c,e** se llevó a cabo en las condiciones descritas por Buchwald²⁴ para proporcionar los indoles isoméricos **16h** y **16i** en los cuales los sustituyentes OMe y CN en las unidades arilo se muestran intercambiados (Esquema 2.2).



2.4.1.2 Análisis estructural.

Los indoles **20f** y **20g** con grupo NH y los N-hexilindoles **16a-e,h,i** constituyen la serie de compuestos a los que se les midieron sus propiedades físicas. En estos compuestos pueden visualizarse tres planos: uno que comprende el anillo del sustituyente ariletinileno en posición 6 (plano I), el segundo plano corresponde a los anillos fusionados del fragmento indol (plano II) y por último, el plano del sustituyente arilo en la posición 2 del indol (plano III), (Figura 2.10).

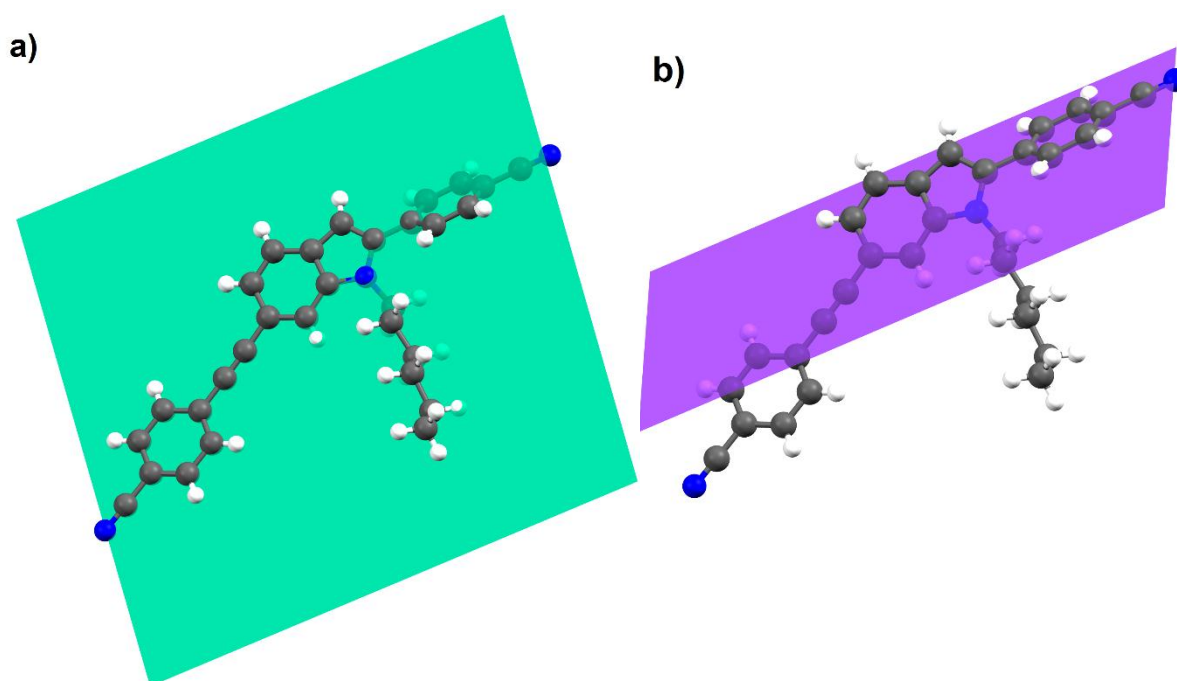


Figura 2.10. Planos formados por los anillos aromáticos en los indoles preparados en este estudio. **a)** Los planos I y II (en verde) son casi coplanares, por claridad solo se muestra uno; **b)** plano III (en magenta), correspondiente al arilo en el C-2 de la serie de indoles.

Por medio de cálculos teóricos y, en el caso de las moléculas **16b**, **16c** y **20d**, por difracción de rayos X de monocristal, se pudieron medir los ángulos diedros formados entre los planos lo cual ilustra el grado de conjugación de los fragmentos de la molécula. La Tabla 2.6 contiene los valores de los ángulos α (medido entre los



planos I y II) y β (medido entre los planos II y III). En dicha tabla se puede observar que en toda la serie de compuestos el ángulo α es muy cercano a cero. Los fragmentos indol y arilenetnilo son casi coplanares, lo que sugiere que esta parte de la molécula está altamente conjugada. Por el contrario, el ángulo β entre los planos II y III indica una desviación de la planaridad muy pronunciada, lo que significa que en el estado basal, el arilo en posición 2 no está en conjugación con el fragmento indol. Como puede apreciarse en la Tabla 2.5, la magnitud del ángulo β depende principalmente del grupo sustituyente en N-1 (el ángulo es marcadamente menor en los indoles libres (NH) con respecto a los N-hexilindoles) y depende en menor grado del arilo en posición C-2 (β es menor cuando el arilo en posición 2 posee un grupo electroattractor).

Tabla 2.6. Ángulos diedros α y β y desplazamiento químico (δ) de la señal del C-2 de los indoles **16a-j** por RMN de ^{13}C .

Indol	R	α (°)		β (°)		δ C-2 en ppm (^{13}C RMN)	
		Cálculos DFT	Rayos X	Cálculos DFT	Rayos X	Calc.	Obsv.
16a	H	0.48	nd	51.6	nd	125	142
16b	Me	1.20	8.2	51.5	84.5	125	143
16c	CN	0.46	7.9	49.2	43.8	125	141
16d	NO ₂	0.32	nd	48.9	nd	125	141
16e	OMe	1.52	nd	53.0	nd	125	143
20d	NO ₂	nd	1.2	nd	14.6	138	138
20f	HC=O	0.83	nd	27.3	nd	138	138
20g	COMe	2.61	nd	27.3	nd	138	138
16h	2-CN, 6-OMe	1.90	nd	48.4	nd	125	140
16i	2-OMe, 6-CN	0.54	nd	52.3	nd	125	143



La no-planaridad del sustituyente arilo también es evidente por el desplazamiento de la señal de C-2 de los indoles en el espectro de RMN de ^{13}C . En los indoles *N*-alquilados de esta serie la señal se calcula en 125 ppm si el arilo es coplanar al resto de la molécula. Sin embargo, estudios de HMBC muestran la señal de este carbono desplazado a 141-143 ppm (Tabla 2.6). En la Figura 2.11 se muestra como ejemplo el espectro del compuesto **16c**. De manera opuesta, en los *N*-H indoles **20f** y **20g** se observan desplazamientos prácticamente iguales a los esperados, lo que significa que la desviación de la planaridad entre el indol y el arilo es menor en estos compuestos.

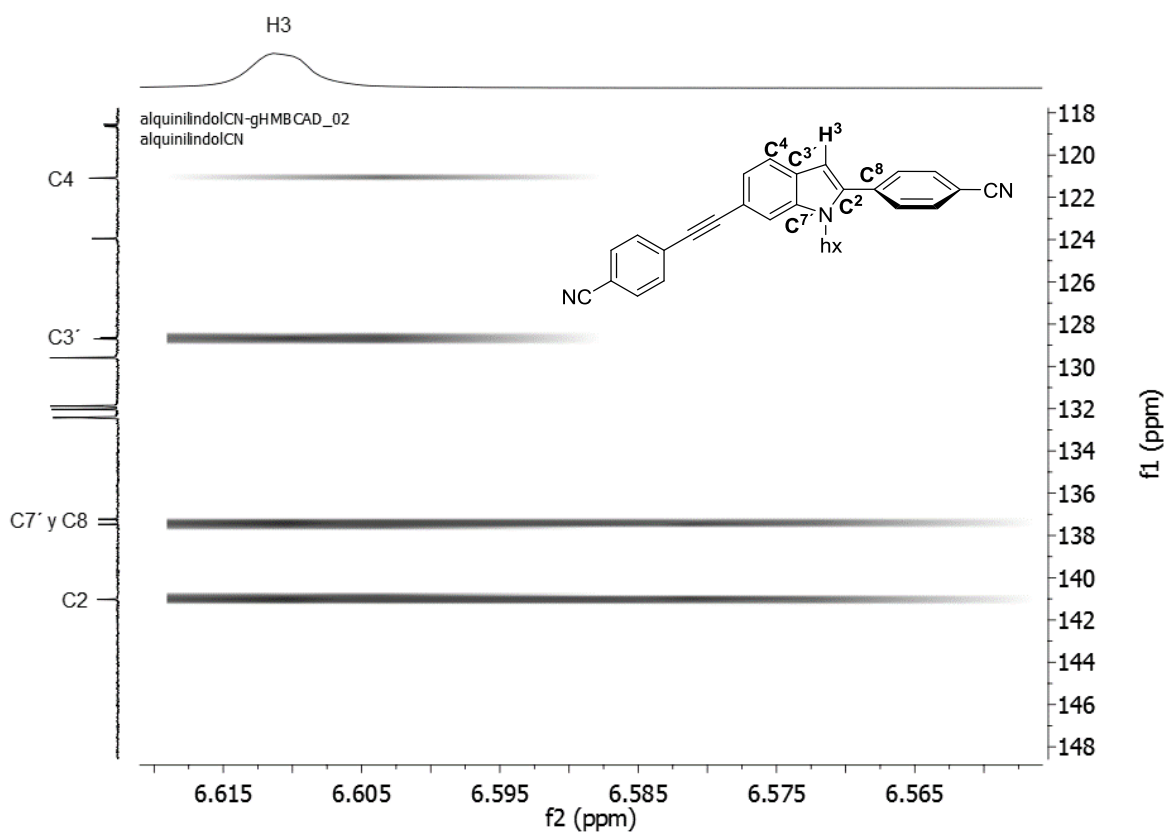


Figura 2.11. Fragmento del diagrama HMBC del compuesto **16c** que muestra las interacciones de H-3 con los carbonos a 2 y 3 enlaces.



Por otra parte, es necesario determinar la distribución de densidad electrónica en la molécula en el estado basal y en el estado excitado para predecir el grado de la transferencia de carga intramolecular (TIC) durante la excitación electrónica. Esta transferencia se puede observar en el gráfico de los orbitales de frontera HOMO y LUMO si estos orbitales se encuentran lo suficientemente separados. En las Figuras 2.12 y 2.13 se muestra el gráfico de estos orbitales colocados en una escala de energía (la Tabla 2.7 muestra los correspondientes valores en eV). En general, se puede observar que el HOMO se concentra sobre el fragmento indol de las moléculas, lo cual concuerda con la evidencia química de que el indol es un sistema rico en electrones. Por su parte el LUMO se distribuye por toda la molécula y sólo en los compuestos **16d** (que está sustituido por grupos nitro), **16h** y **16i** (que tienen grupos OCH₃ y CN, electrónicamente opuestos, en los extremos de la molécula) el LUMO se halla concentrado en la región de los grupos electroattractores y separado del HOMO (Figura 2.13).

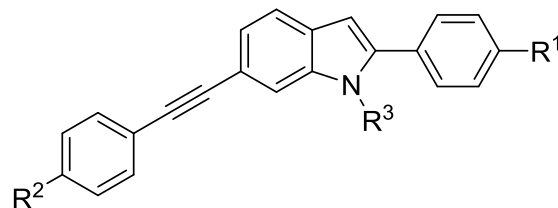


Tabla 2.7. Valores teóricos de HOMO y LUMO

Indol	R ¹	R ²	R ³	$\lambda_{\text{abs,teor}}^{\text{a}}$ [nm]	HOMO _{teor} [eV]	LUMO _{teor} [eV]	E _g _{teor} ^a [eV]
16a	H	H	hexil	342	-5.02	-1.22	3.80
16b	Me	Me	hexil	342	-4.91	-1.13	3.78
16c	CN	CN	hexil	383	-5.62	-2.21	3.41
16d	NO ₂	NO ₂	hexil	454	-5.75	-2.78	2.97
16e	OMe	OMe	hexil	344	-4.76	-0.97	3.79
20f	CHO	CHO	H	405	-5.57	-2.36	3.21
20g	COMe	COMe	H	398	-5.43	-2.15	3.28
16h	CN	OMe	hexil	407	-5.10	-1.82	3.28
16i	OMe	CN	hexil	386	-5.22	-1.82	3.40

teor: el nivel de teoría para obtener estos valores se indica en la parte experimental. ^a Los valores teóricos son mayores con respecto a los experimentales, como usualmente se aprecia en cálculos DFT, sin embargo, las técnicas semiempíricas, que arrojan resultados más exactos no están disponibles para Spartan.

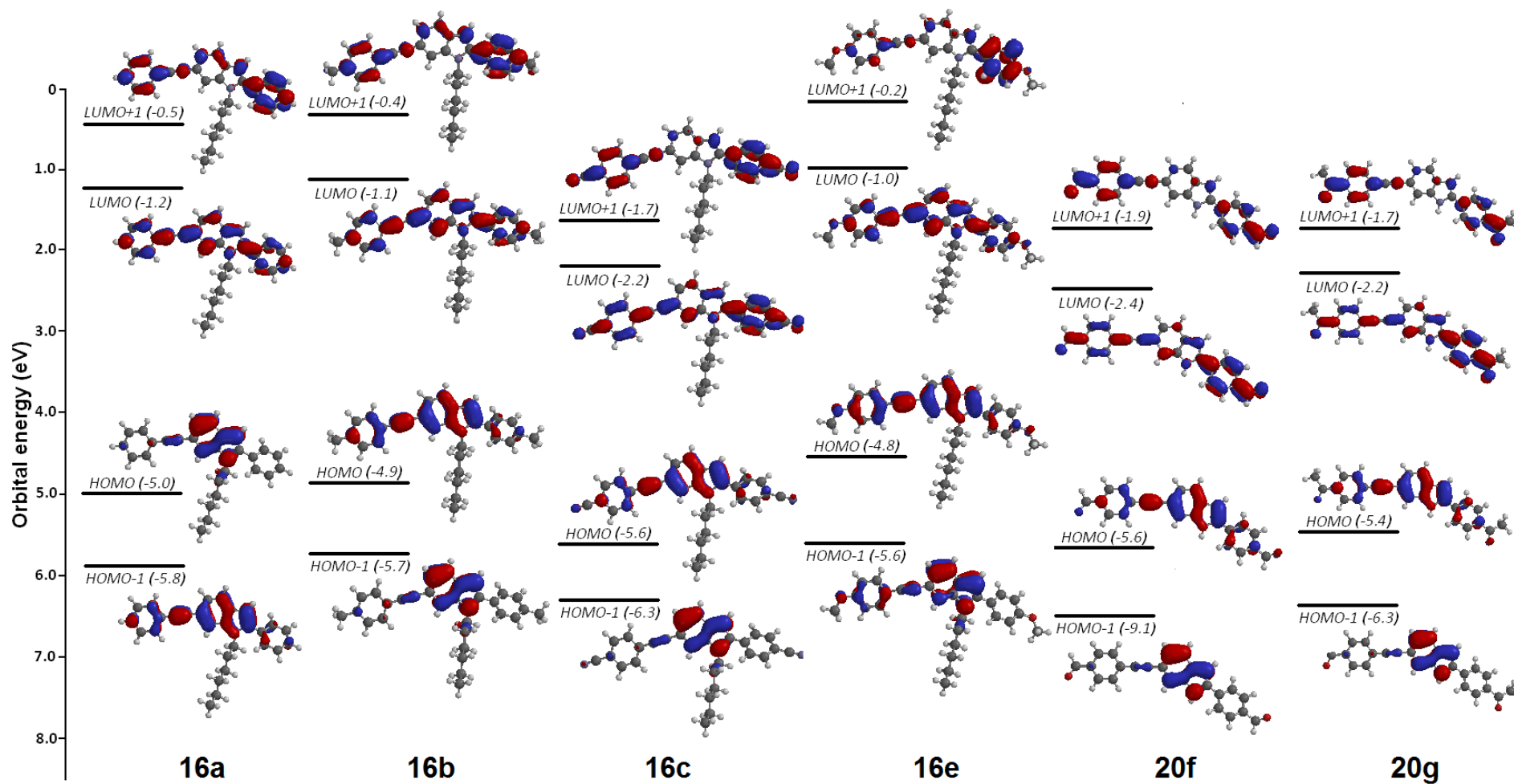


Figura 2.12. Orbitales moleculares HOMO y LUMO calculados para los indoles 16a-c y 20 f,g.

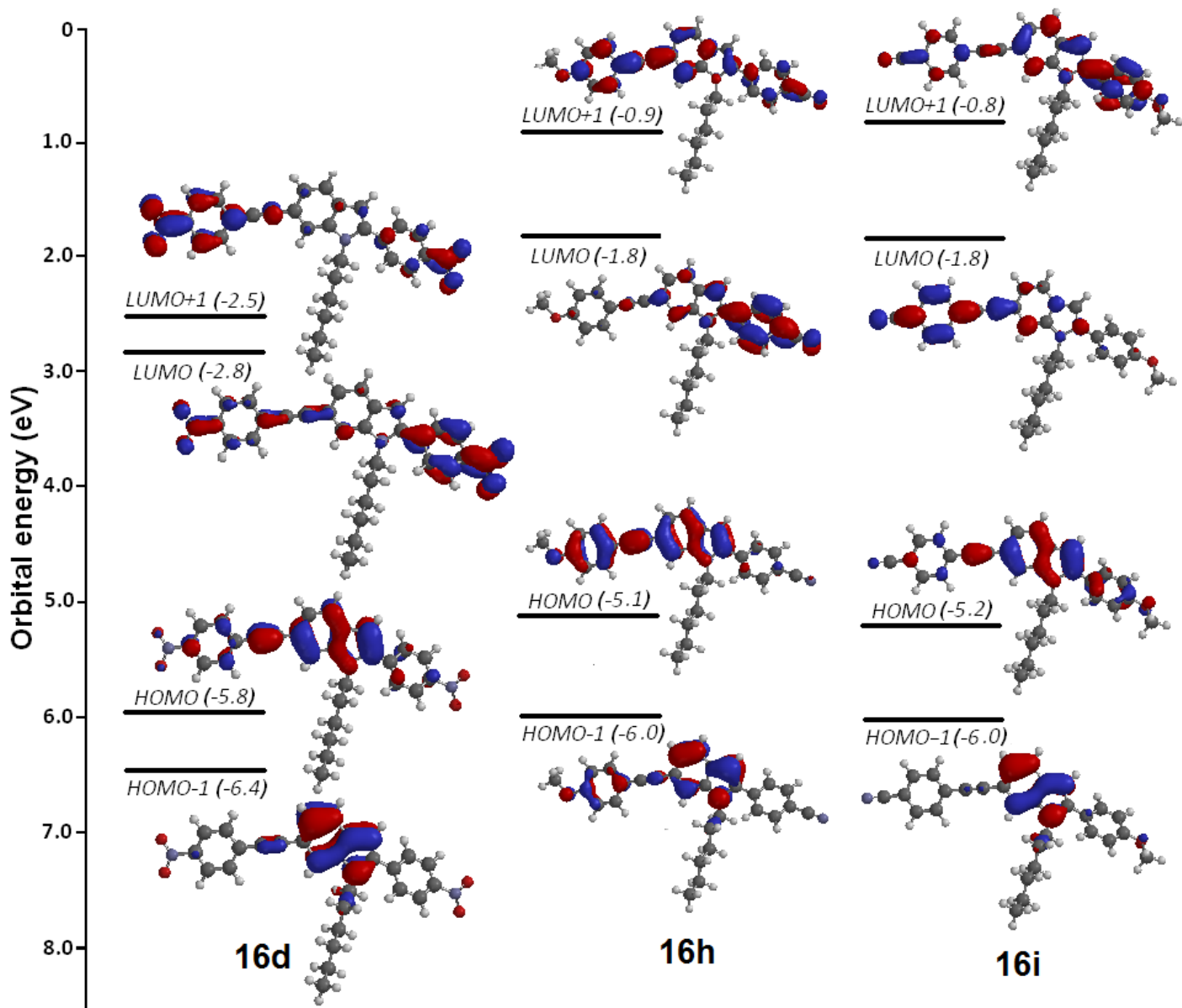


Figura 2.13. Moléculas con orbitales HOMO y LUMO claramente separados.



2.4.1.3 Propiedades fotofísicas.

Los espectros UV-Vis de los compuestos **16a-e,h,i** y **20f,g** se obtuvieron en disolventes con diferente constante dieléctrica: tolueno (2.38) (Figura 2.14), diclorometano (8.93) (Figura 2.15) y dimetilsulfóxido (46.7) (Figura 2.16). En estos espectros se observa que el máximo de absorción se encuentra en la región UV entre 330-406 nm, en función de los sustituyentes de cada compuesto (Tablas 2.8-2.10), y que no hay un cambio significativo en la longitud máxima de absorción al cambiar la polaridad del disolvente. El coeficiente de absorción molar (ϵ) indica la capacidad de una molécula de absorber luz y para esta serie de compuestos en el máximo de absorción ϵ es alto, especialmente en las moléculas **16c,h,i** con sustituyentes CN.

La fotofísica de los indoles se basa en la coexistencia de dos transiciones electrónicas, denominadas 1L_a y 1L_b según la nomenclatura sugerida por Platt o S_1 y S_1' según la sugerida por Catalán.²⁵ Como se discute mas adelante la evidencia experimental es que la transición 1L_b (S_1) ocurre primero y mediante distorsiones estructurales en el estado excitado da lugar a la transición 1L_a (S_1'). Así, mientras la transición 1L_b (S_1) es de menor energía y tiene un momento dipolar muy similar al del estado basal, la transición 1L_a (S_1') es más energética y tiene un momento dipolar mayor al del estado basal y además es sensible al disolvente empleado en la medición debido a que un estado excitado polar se estabiliza mejor en un medio polar.²⁵ Aunque no es común observar las dos transiciones separadas en el mismo espectro de UV (aún cuando se cambia el disolvente en el que se hace la medición) existen algunos casos en los que sí es posible ver ambas transiciones, por ejemplo en el 5-hidroxi- y el 6-hidroxiindol.²⁶ Los espectros de los indoles **16a-e,h,i** y **20f,g** muestran picos de absorción a 270-300 nm (Figura 2.15) además del máximo de absorción que se encuentra entre 330-406 nm. Es posible atribuir los picos más energéticos a detalles vibrónicos que forman parte de la transición 1L_a que se encuentra solapada a 1L_b .

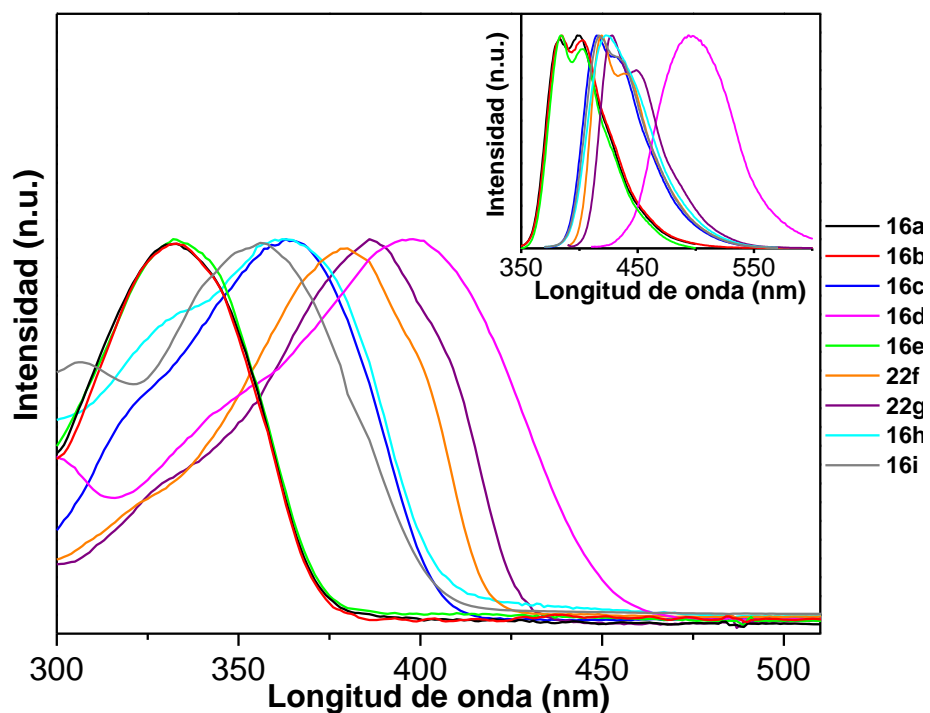


Figura 2.14. Espectros de absorción (excitación, plano principal) y emisión (fluorescencia, en el recuadro) de los indoles **16a-e,h,i** y **20f,g** en tolueno.

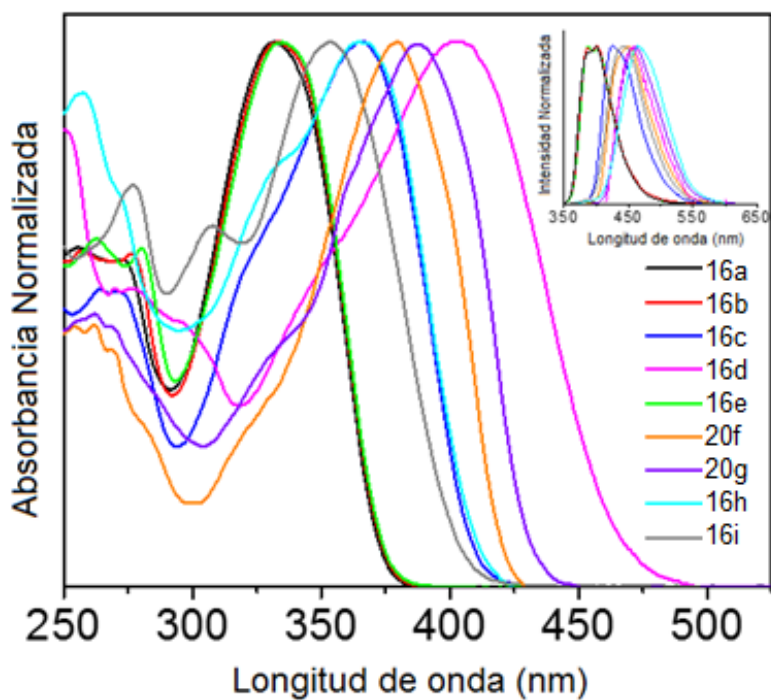


Figura 2.15. Espectros de absorción (excitación, principal) y emisión (fluorescencia, en el recuadro) de los indoles **16a-e,h,i** y **20f,g** en CH_2Cl_2 .

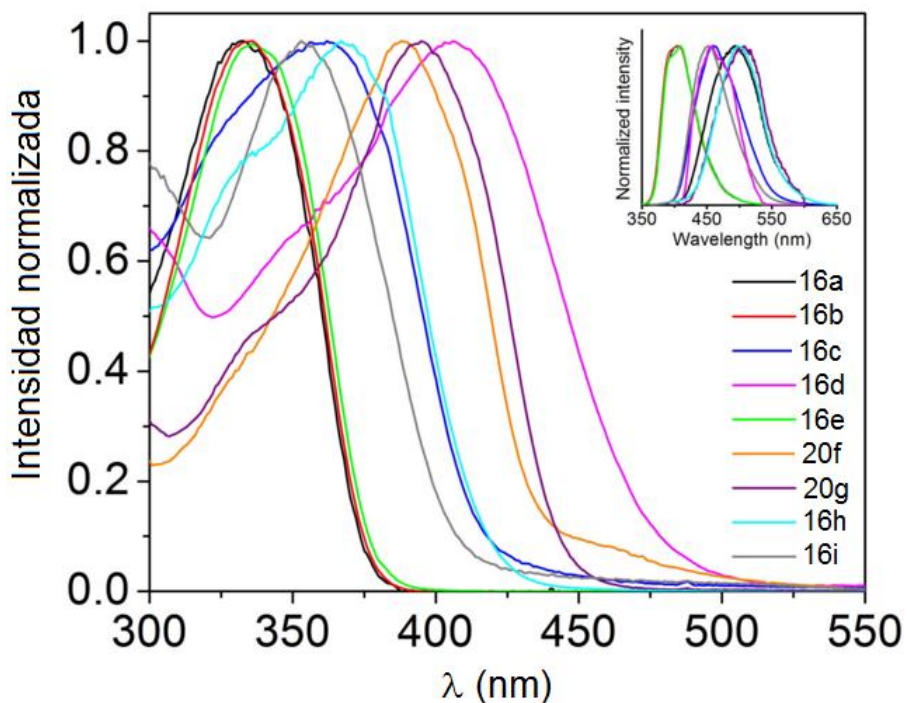


Figura 2.16. Espectros de absorción (excitación, principal) y emisión (fluorescencia, en el recuadro) de los indoles **16a-e,h,i** y **20f,g** en DMSO.

Por su parte, los máximos de emisión (fluorescencia) son dependientes del disolvente usado en la medición (ver Tablas 2.8-2.10). En general, se obtiene emisión a mayores longitudes de onda en el disolvente más polar, DMSO (Tabla 2.10). De acuerdo a la literatura, en los indoles es común observar que el cambio de la polaridad del disolvente provoca cambios pronunciados en el espectro de emisión de fluorescencia sin observar desplazamientos similares en los espectros de excitación y de absorción UV.²⁵ Existen numerosos intentos de racionalizar los desplazamientos en la fluorescencia del indol en términos de la naturaleza del disolvente y se ha llegado a proponer que el cromóforo indol emite a partir de su estado electrónico excitado 1L_b en disolventes de baja polaridad y a partir del estado 1L_a en disolventes relativamente polares.²⁶ Sin embargo, esto implicaría que los espectros de excitación fueran diferentes al medirse en disolventes polares o no polares, pues la emisión provendría de transiciones diferentes, y esto no se observa experimentalmente.²⁵ De aquí se concluye que el papel que juega la polaridad del



medio es importante pero debe ser complementado por algún factor estructural o conformacional durante el proceso de excitación y emisión. Esto se demuestra en un estudio realizado por Catalán²⁷ con monometil indoles isoméricos en el que se observó que su sensibilidad solvatocrómica a la polaridad del medio no siempre está relacionada con la facilidad con la cual llevan a cabo el proceso de conversión de 1L_b a 1L_a . Según los resultados de Catalán, el indol sustituido por un grupo metilo en las posiciones 1, 2, 3 o 6 activa significativamente la fluorescencia asignada al segundo estado electrónico excitado 1L_a (S_1), el cual prevalece aún en ambientes no polares; por otra parte, la presencia de un grupo metilo en las posiciones 4, 5 o 7 dificulta la emisión a partir de 1L_a a cualquier nivel de polaridad del disolvente. Claramente existe un factor estructural que determina el comportamiento fotofísico de estos indoles.

Tomando en cuenta estas observaciones, los indoles **20f,g** de este trabajo están sustituidos en las posiciones 2 y 6 mientras que los indoles **16a-e,h,i** están sustituidos en las posiciones 1, 2 y 6, por lo cual la fluorescencia a partir de la excitación 1L_a sería favorecida. Sin embargo, el mismo investigador señala que existe evidencia de que la transición 1L_a no es accesible por fotoexcitación.²⁸ Es decir, no es posible llegar directamente al estado 1L_a mediante la excitación con luz de ninguna longitud de onda, en ningún medio, independiente de su polaridad sin observar 1L_b . Por ello se cree que la transición 1L_a proviene invariablemente de la 1L_b : primero ocurre la transición de menor energía (1L_b) esta causa alguna distorsión estructural en el estado excitado, probablemente en el anillo de benceno, lo cual causa un cambio del momento dipolar porque experimentalmente se observa un desplazamiento en la banda de emisión y solo entonces ocurre la transición 1L_a .

Cuando una transición electrónica cambia el momento dipolar de un compuesto, la banda para tal transición se desplaza (al rojo o al azul) en magnitud dependiente de la polaridad del disolvente y de la diferencia del momento dipolar del soluto entre los estados inicial y final de la transición. Se espera que en un disolvente polar la banda de emisión esté desplazada hacia el rojo (desplazamiento batocrómico), a



mayor λ y menor energía, que sea ancha y que no tenga detalles vibrónicos distintivos,²⁶ tal como aparece en los espectros de emisión de los indoles **16a,b,c,e,h,i** y **20f,g** en DMSO (Figura 2.16); en la Tabla 2.10 se puede ver el valor del ancho de banda, HHBW.

Por el contrario, en un medio no-polar se espera que el espectro de emisión se desplace al azul (desplazamiento hipsocrómico), a menor λ y mayor energía y que además tenga mayor detalle.²⁵ Esto se observa experimentalmente en los espectros de emisión de los indoles de este trabajo medidos en tolueno: las λ de emisión adquieren valores más bajos (excepto en **16d** con dos sustituyentes NO₂) y en su mayoría se distinguen dos máximos (Figura 2.14, Tabla 2.8).

La sensibilidad de las transiciones ¹L_a al disolvente está bien documentada y es la causa de un desplazamiento de Stokes grande en ambientes polares.² Los valores de desplazamiento de Stokes para los compuestos **16a-e,h,i** y **22f,g** en solución de tolueno están en el intervalo de las moléculas que sufren un cambio de la geometría después de la excitación,²⁹ pero no alcanzan los valores esperados para estados de transferencia de carga (TIC); ver la Tabla 2.8 que muestra el resultado esperado según cálculos teóricos. En cambio, cuando la determinación se realiza en DMSO, el valor de desplazamiento de Stokes es considerablemente más grande (ver Tabla 2.10).

Con excepción de la molécula **16d**, todas las moléculas presentan un rendimiento cuántico de fluorescencia ϕ muy alto, con tiempos de decaimiento entre 1 y 2 nanosegundos. En particular, en los compuestos **16a**, **16b**, **16c** y **16e** experimentalmente se obtuvieron mediciones de rendimiento cuántico de fluorescencia mayores a 100%. Este valor está dado por el cociente de la cantidad de fotones emitidos entre los absorbidos y debe estar entre 0 y 100%. Por tanto el rendimiento cuántico aparentemente superior al 100% no es físicamente real y puede deberse a un número de factores.



Una posible explicación es que la irradiación de estos indoles produce un estado excitado singulete 1L_b que puede sufrir conversión interna para formar otro estado excitado singulete de mayor energía 1L_a , que resulta muy accesible en los indoles, con lo cual las bandas de absorción y emisión que se usan para determinar el valor de rendimiento cuántico no se correspondan exactamente. Esto es, la excitación corresponde a la formación del estado 1L_b y la emisión corresponde al relajamiento de ambos estados excitados 1L_b y 1L_a , por lo cual el valor de ϕ está sobreestimado.^{25,27,28}

Alternativamente, puede ocurrir un entrecruce reversible de sistemas y fluorescencia retardada.³⁰ Esto se explica así: la excitación produce inicialmente un estado singulete (1L_b) que por efecto de acoplamiento espín-orbita experimenta el cruce de sistemas y genera un triplete (T) el cual es capaz de absorber energía térmica y por la proximidad que existe entre los niveles de energía en lugar de emitir fosforescencia, se relaja a un estado singulete que finalmente decae y produce lo que se conoce como fluorescencia retardada.

Otra posibilidad, aunque menos probable, es que el rendimiento cuántico anómalo se deba a efectos no lineales durante la excitación de los indoles. Estos efectos se han observado en la excitación de fluoróforos cuando la luz de excitación es muy intensa (cercana a los 100 watts/cm², proveniente de un láser).³¹ Sin embargo, la intensidad de la lámpara de excitación del espectrofluorímetro es menor de 10 watts, por lo cual esta opción parece implausible. Sin embargo, no se tienen estudios o evidencia experimental para ofrecer una explicación inequívoca.

Es importante especificar que se excluye la posibilidad de errores experimentales al determinar el rendimiento cuántico de fluorescencia de manera indirecta por el método de dilución, en el que se usó sulfato de quinina como estándar con rendimiento cuántico conocido. Esta técnica es comúnmente aceptada y, con las precauciones necesarias, puede ser muy exacta. En cada caso se prepararon por lo menos tres soluciones para cada compuesto y el experimento se repitió tres veces, en días diferentes y con tres soluciones frescas diferentes, las soluciones se



diluyeron a una densidad óptica inferior a 0.05, (de lo contrario la intensidad de fluorescencia se satura a pesar de utilizar en todos los casos el valor más bajo para la rendija de emisión). El error, calculado como la desviación estándar entre los diferentes experimentos, fue de 10%. La longitud de onda de excitación elegida fue 10 nm menor a la absorción máxima con el fin de evitar la autoabsorción. Para los compuestos con rendimientos cuánticos mayores a la unidad, se probó además la excitación a 310 nm, la misma longitud de onda utilizada para el estándar, y el rendimiento cuántico de fluorescencia fue incluso mayor.

Analizando los resultados de medición de ϕ respecto al disolvente empleado en la medición, en general se puede apreciar que en DMSO los valores son más pequeños (excepto **16b**; Tabla 2.10) probablemente debido a que al aumentar la transferencia de carga, también incrementan los mecanismos de decaimiento no radiativo.

Usando la técnica denominada espectroscopia fotoelectrónica resuelta en el tiempo, Park³² ha propuesto rutas de desactivación que implican tripletes (T_2) o singuletes $^1\pi\sigma^*$ y confirma la no-planaridad del indol en el estado excitado. También encontró que en las condiciones de sus experimentos los estados 1L_a y 1L_b están fuertemente mezclados, aun así 1L_a (S_2) tiene mayor contribución que 1L_b (S_1) en la desactivación por estados triplete y existe competencia entre los procesos de entrecruce de sistemas al estado triplete y transferencia de carga al estado $\pi\sigma^*$, este último es el proceso que domina a energía más alta.

Otro ejemplo de molécula orgánica que puede desactivarse por entrecruce de sistemas es la citosina, la cual puede tener un acoplamiento espín-orbita significativo y en consecuencia un eficiente cruce de sistemas, siempre que sus estados singulete ($^1\pi\pi^*$) y triplete ($^3\pi\pi^*$) se crucen en una geometría no planar.³²

Aunque gran parte de la discusión sobre el comportamiento fotofísico de estas moléculas es debido al fragmento indol, es necesario hacer hincapié en que los feniltilinilenos también son fluoróforos que generalmente solo emiten a través de



transiciones π a π^* . La emisión en estos estados es usualmente independiente del disolvente, debido a la formación de estados excitados localizados (los orbitales π y π^* se superponen en el espacio sin crear una polarización significativa por lo cual la polaridad del disolvente no tiene efecto) y además presentan rendimientos cuánticos de fluorescencia (ϕ) con valores de medios a altos como se describió en el primer capítulo y se demostró con la preparación de los OPE3.

Los espectros de emisión de los indoles obtenidos no cambian al modificar la longitud de onda de excitación (Figura 2.17a) con excepción del dinitro compuesto **16d** en cuyo espectro de fluorescencia hay un desplazamiento al rojo y una disminución en la intensidad cuando se incrementa la longitud de onda de excitación (Figura 2.17b). Los espectros de excitación a diferentes longitudes de onda del compuesto **16d** no presentan el máximo de absorción a 403 nm observado en su espectro de UV lo que podría sugerir que esta banda se debe a un cromóforo no emisor de luz, probablemente el grupo nitro.

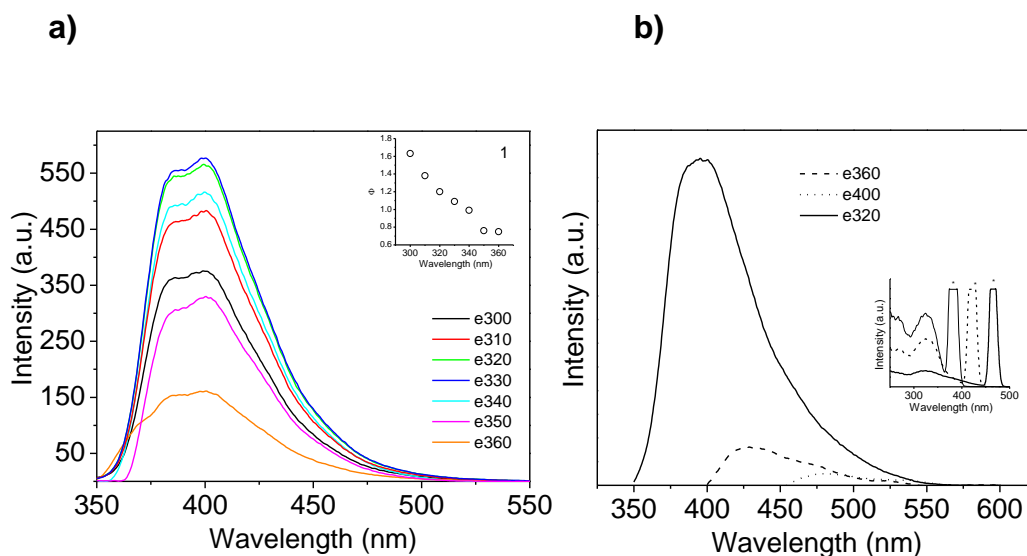


Figura 2.17. Espectros de fluorescencia de los compuestos **16a** (a) y **16d** (b) obtenidos en CH_2Cl_2 a diferentes longitudes de onda de excitación. En a) el recuadro muestra el rendimiento cuántico contra λ . En b) el recuadro muestra el espectro de excitación de **16d**



Tabla 2.8. Propiedades fotofísicas de los indoles **16a-e,h,i** y **20f,g** en tolueno.

Compuesto	E_{gopt} [eV]	λ_{abs} [nm]	ϵ [$10^4 M^{-1}cm^{-1}$]	λ_{em} [nm]	HHBW _{em} [nm]	$\Delta\nu$ [cm^{-1}]	Φ [%]*	τ [ns]	k_{rad} [$10^9 s^{-1}$]
16a	3.31	330	2.3	382, 399	56	4125	108.0	1.21	0.892
16b	3.29	333	4.0	385, 403	56	4056	124.5	1.14	1.09
16c	3.04	363	49.3	416, 431	55	3510	123.0	1.34	0.92
16d	2.69	397	4.3	495	75	4987	15.7	1.51	0.10
16e	3.27	333	23.6	384, 402	56	3989	101.9	1.14	0.89
20f	2.94	382	8.4	419, 440	49	2312	91.2	1.10	0.83
20g	2.89	385	38.8	427, 450	53	2555	76.3	1.12	0.68
16h	2.98	360	3.0	422	63	4081	60.0	1.51	0.39
16i	2.99	357	4.2	417, 435	45	4030	43.7	1.18	0.37

E_{gopt} es el bandgap óptico; λ_{abs} es la longitud de onda de máxima absorción; ϵ es el coeficiente de extinción molar; λ_{em} es la longitud de onda de emisión de fluorescencia; HHBW es el ancho de la banda de emisión a la mitad de la máxima altura; $\Delta\nu$ es el desplazamiento de Stokes; ϕ es el rendimiento cuántico de fluorescencia $\pm 10\%$ de error; τ es el tiempo de vida de la especie excitada; k_{rad} es la velocidad de decaimiento.



Tabla 2.9. Propiedades fotofísicas de los indoles **16a-e,h,i** y **20f,g** en CH₂Cl₂.

Compuesto	E_{gopt} [eV]	λ_{abs} [nm]	ε [10 ⁴ M ⁻¹ cm ⁻¹]	λ_{em} [nm]	HHBW_{em} [nm]	Δν [cm ⁻¹]	Φ [%]*	τ [ns]	k_{rad} [s ⁻¹]
16a	3.33	332	13.1	387, 399	59	4281	120.0	1.35	8.88 10 ⁸
16b	3.28	333	12.7	387, 400	59	4190	94.0	1.23	7.64 10 ⁸
16c	2.98	367	74.4	426	62	3774	99.2	1.43	6.94 10 ⁸
16d	2.58	403	14.7	456	64	2884	0.2	0.42	4.76 10 ⁶
16e	3.27	335	29.5	386	59	3944	114.4	1.18	9.69 10 ⁸
20f	2.92	381	14.7	449	79	3975	77.2	1.47	5.25 10 ⁸
20g	2.86	390	12.9	460	76	3902	62.7	1.66	3.78 10 ⁸
16h	2.99	364	65.3	463	79	5874	100.0	2.08	4.81 10 ⁸
16i	3.04	353	72.0	444	67	5806	100.7	2.06	4.89 10 ⁸

E_{gopt} es el bandgap óptico; **λ_{abs}** es la longitud de onda de máxima absorción; **ε** es el coeficiente de extinción molar; **λ_{em}** es la longitud de onda de emisión de fluorescencia; **HHBW** es el ancho de la banda de emisión a la mitad de la máxima altura; **Δν** es el desplazamiento de Stokes; **φ** es el rendimiento cuántico de fluorescencia ±10% de error; **τ** es el tiempo de vida de la especie excitada; **k_{rad}** es la velocidad de decaimiento.



Tabla 2.10. Propiedades fotofísicas de los indoles **16a-e,h,i** y **20f,g** en DMSO.

Compuesto	$E_{g_{opt}}$ [eV]	λ_{abs} [nm]	ϵ [$10^4 M^{-1}cm^{-1}$]	λ_{em} [nm]	HHBW _{em} [nm]	$\Delta\nu$ [cm^{-1}]	Φ [%]*	τ [ns]	k_{rad} [s^{-1}]
16a	3.27	333	4.6	403	58	5216	89.5	1.36	$0.66 \cdot 10^9$
16b	3.23	335	3.6	405	58	5159	111.6	1.23	$0.91 \cdot 10^9$
16c	2.88	360	6.0	460	82	6039	43.4	1.92	$0.23 \cdot 10^9$
16d	2.51	406	0.9	458	73	2766	$2.8 \cdot 10^{-2}$	0.17	$1.64 \cdot 10^6$
16e	3.22	337	11.9	410	58	5283	56.9	1.23	$0.46 \cdot 10^9$
20f	2.76	386	5.5	493	89	5623	12.7	1.40	$0.91 \cdot 10^8$
20g	2.71	395	14.3	506	86	5554	4.4	0.58	$0.76 \cdot 10^8$
16h	2.87	367	15.1	499	86	7208	64.8	2.32	$0.28 \cdot 10^9$
16i	2.93	353	6.0	451	69	6156	40.0	2.22	$0.18 \cdot 10^9$

$E_{g_{opt}}$ es el bandgap óptico; λ_{abs} es la longitud de onda de máxima absorción; ϵ es el coeficiente de extinción molar; λ_{em} es la longitud de onda de emisión de fluorescencia; HHBW es el ancho de la banda de emisión a la mitad de la máxima altura; $\Delta\nu$ es el desplazamiento de Stokes; ϕ es el rendimiento cuántico de fluorescencia $\pm 10\%$ de error; τ es el tiempo de vida de la especie excitada; k_{rad} es la velocidad de decaimiento.



2.4.1.4 Propiedades electroquímicas

Las propiedades electroquímicas de los compuestos fueron investigados por voltamperometría cíclica. El sistema consistió en una celda convencional de tres electrodos: platino o carbón vítreo como electrodos de trabajo (pulidos con alúmina o polvo de diamante después de cada serie), alambre de Pt como electrodo contador, Ag/AgCl como electrodo de referencia y ferroceno/ferrocenio (FOC) como referencia interna ($E_{ox} = 0,58$ V, $E_{red} = 0.701$ V) y se consideró un valor de -4.8 eV por debajo del nivel de vacío. Las mediciones voltamétricas se realizaron a temperatura ambiente en CH_2Cl_2 con Bu_4NPF_6 (0.1 M) como electrólito soporte. Antes de obtener los voltamogramas, a todas las soluciones (~ 0.5 mmol) se les pasó una corriente de nitrógeno por al menos 15 min. Los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a una velocidad de barrido de 50 mV/s. En general, todos los compuestos fueron activos en la ventana de +3 a -3 V y mostraron procesos de oxidación-reducción irreversibles. Con excepción de los compuestos **16c**, **16d**, y **20f**, los compuestos tienden a depositarse en el electrodo durante el proceso de oxidación. La película depositada fluoresce cuando se le observa bajo la lámpara de UV del laboratorio a 365 nm. La formación del depósito explica la alta intensidad de corriente de pico observada en la parte anódica del voltamograma. Con el fin de entender mejor el comportamiento electroquímico de los indoles sintetizados, en la Figura 2.18 se muestra el voltamograma del compuesto **16h** junto con el del OPE3 **23** y el del 5-Br-2-metilindol **24** utilizados como referencias estructurales para modelar el comportamiento electroquímico de los fragmentos indol y arilnetinileno en las moléculas de estudio.

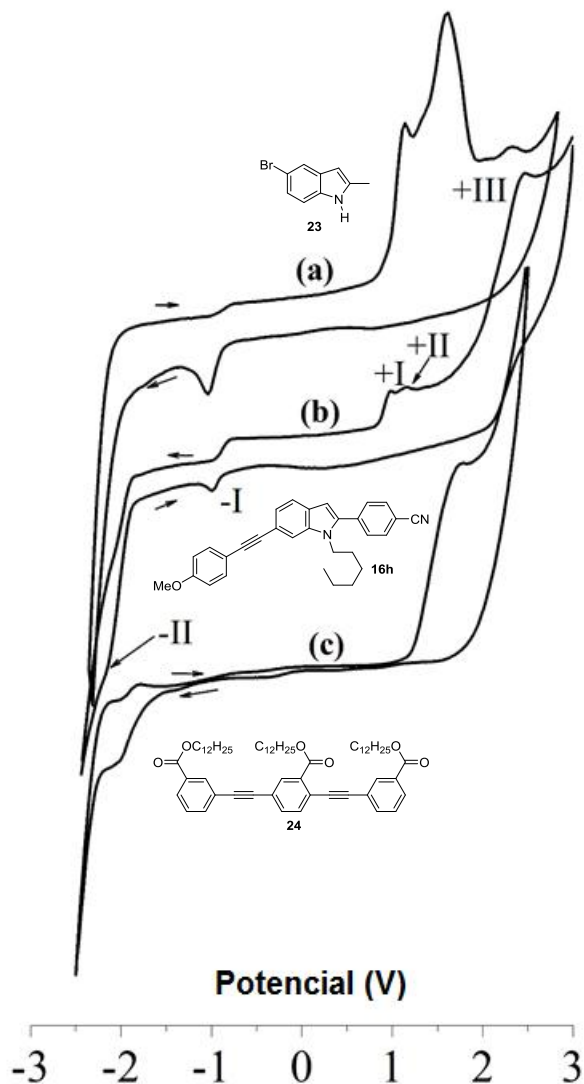


Figura 2.18. Comparación de los voltamogramas cíclicos de los compuestos a) 5-bromo-2-Metilindol (**23**); b) indol **16h**; c) OPE3 **24**.

Como se observa, el feniletinileno **24** es difícil tanto de oxidar (+1.78V) como de reducir (-2.09 V). Por el contrario, en el 5-bromo-2-metilindol la primera oxidación (+1.13 V) y reducción (-1.04 V) indican que estos procesos ocurren más fácilmente, pero aún son irreversibles. Se ha reportado que bajo oxidación anódica los indoles pueden formar productos poliméricos³³ que tienen como sitios de unión las posiciones C-2 y C-3. El 5-bromo-2-metilindol usado como referencia en este trabajo



sufre electrooxidación, evidenciada por el desarrollo de una coloración verde en la solución y un depósito sólido en el electrodo de trabajo (por similitud con otros indoles reportados), además los picos anódicos son muy anchos. En contraste, en el ciclo catódico sólo se observa un pico a -1.04 V que se desplaza a valores más negativos (-1.67 V) en ciclos subsecuentes, probablemente debido a cambios estructurales inducidos electroquímicamente. A partir de la comparación hecha en la Figura 2.18 es claro que la oxidación y reducción que son más favorables energéticamente ocurren en el fragmento indol, mientras que los procesos que requieren más energía para ocurrir se asocian al grupo alquino. Consecuentemente, los primeros picos anódico y catódico se asignaron a la oxidación-reducción del fragmento indol en toda la serie de compuestos y con estos valores se calcularon las energías del HOMO y LUMO (Tabla 2.11).

Tabla 2.11. Valores de potenciales de oxidación y reducción electroquímicos de los indoles **16a-e,h,i** y **20f,g** y 5-bromo indol (**23**) y OPE3 **24** por comparación.

Compuesto	E_{red}^{II} (V)	E_{red}^I (V)	E_{ox}^I (V)	E_{ox}^{II} (V)	E_{ox}^{III} (V)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	E_g (eV)
16a	—	-1.07	+1.07	+1.42	+2.37	-5.87	-3.73	2.14
16b	—	-0.99	+1.07	+1.48	+2.25	-5.87	-3.81	2.06
16c	-2.23	-1.01	+1.32	+1.70	+2.26	-6.12	-3.79	2.33
16d	-1.64	-1.11	+1.31	+1.70	+2.38	-6.11	-3.69	2.42
16e	—	-1.09	+0.89	+1.66	+2.26	-5.69	-3.71	1.98
20f	-1.93	-1.02	+1.04	+1.60	+2.52	-5.84	-3.78	2.06
20g	-1.98	-1.04	+1.07	+1.52	+1.99	-5.87	-3.76	2.11
16h	-2.14	-0.99	+0.96	—	+2.45	-5.76	-3.81	1.95
16i	—	-1.09	+1.19	+1.52	+2.17	-5.99	-3.71	2.28
23	—	-1.04	+1.13	+1.61	—	-5.93	-3.76	2.17
24	—	-2.09	+1.78	—	—	-6.58	-2.71	3.87

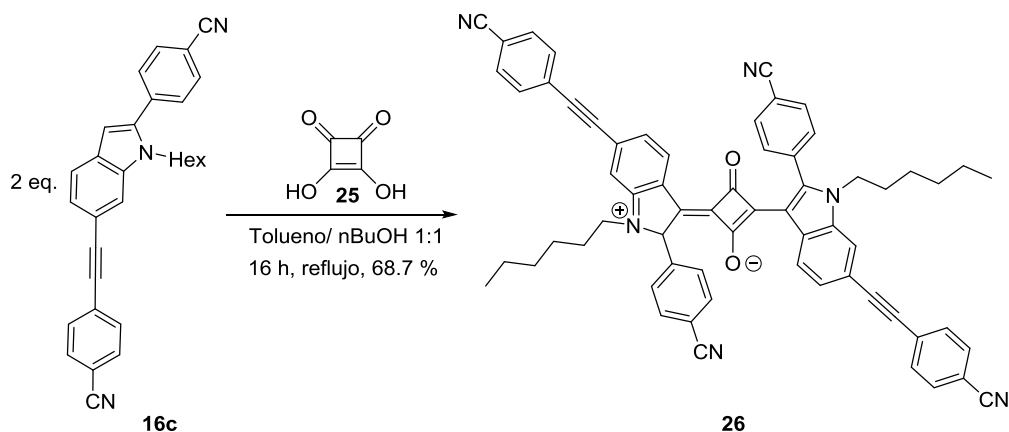


Las variaciones en la magnitud de estas energías es consecuencia de los efectos electrónicos de los grupos funcionales en los extremos de las moléculas. El pico esperado para la reducción del fragmento arilnetinileno sólo fue observable para los compuestos que portan grupos electroattractores (**16c-e,h**, **20f,g**). Aunque estrictamente hablando, el band gap (E_g) de una molécula se obtiene por medio de voltamperometría cíclica únicamente a partir de procesos reversibles, en la Tabla 2.11 se incluyen como aproximación, los valores de E_g obtenidos a partir de las mediciones de HOMO y LUMO obtenidas en experimentos irreversibles.



2.4.2 Modificación de los 2-aryl-6-aryletinilindoles.

En el intento de que los indoles sintetizados absorban luz a menor energía (mayor longitud de onda) que permita su aplicación en microscopía óptica por absorción de dos fotones, el compuesto **16c** se condensó con la 3,4-dihidroxi-3-ciclobuten-1-diona, también conocida como ácido escuárico (**25**), para formar la molécula **26**. El protocolo de síntesis de este tipo de compuestos implica calentar a reflujo varias horas el ácido escuárico con dos equivalentes del nucleófilo, en este caso el indol **16c**, en una mezcla 1:1 de tolueno:n-butanol con remoción azeotrópica de agua por medio de una trampa de Dean-Stark (Esquema 2.3).³⁴



Esquema 2.3

Algunas de las pruebas experimentales de la formación del **26** se obtuvieron por medio de estudios de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C y por espectroscopia de infrarrojo. En el espectro de ^1H (Figura 2.19) se puede observar la desaparición de la señal en 6.60 ppm correspondiente a H-3 del indol **16c**. En el espectro de ^{13}C cabe resaltar la aparición de la señal a 194 ppm correspondiente a los carbonilos de la molécula y la desaparición de la señal del indol sin sustituyente en C-3 a 104.2 ppm (Figura 2.20). En la espectroscopia de infrarrojo la banda a 1624 cm^{-1} en el espectro del compuesto **26** puede asignarse a los carbonilos presentes en la molécula.

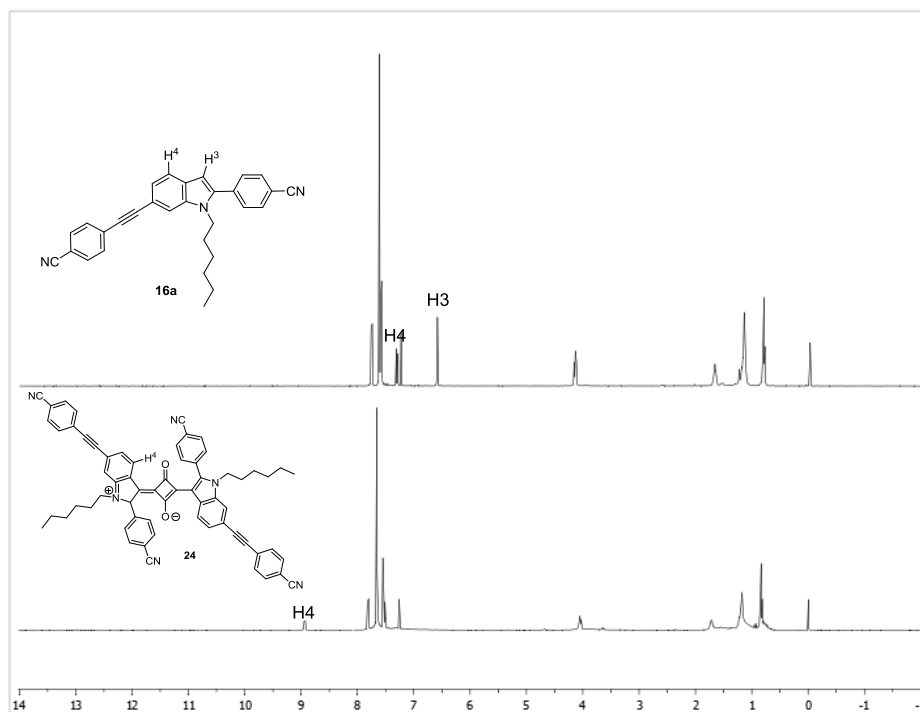


Figura 2.19. Comparación de los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H del indol **16a** y de la escuarina **24**.

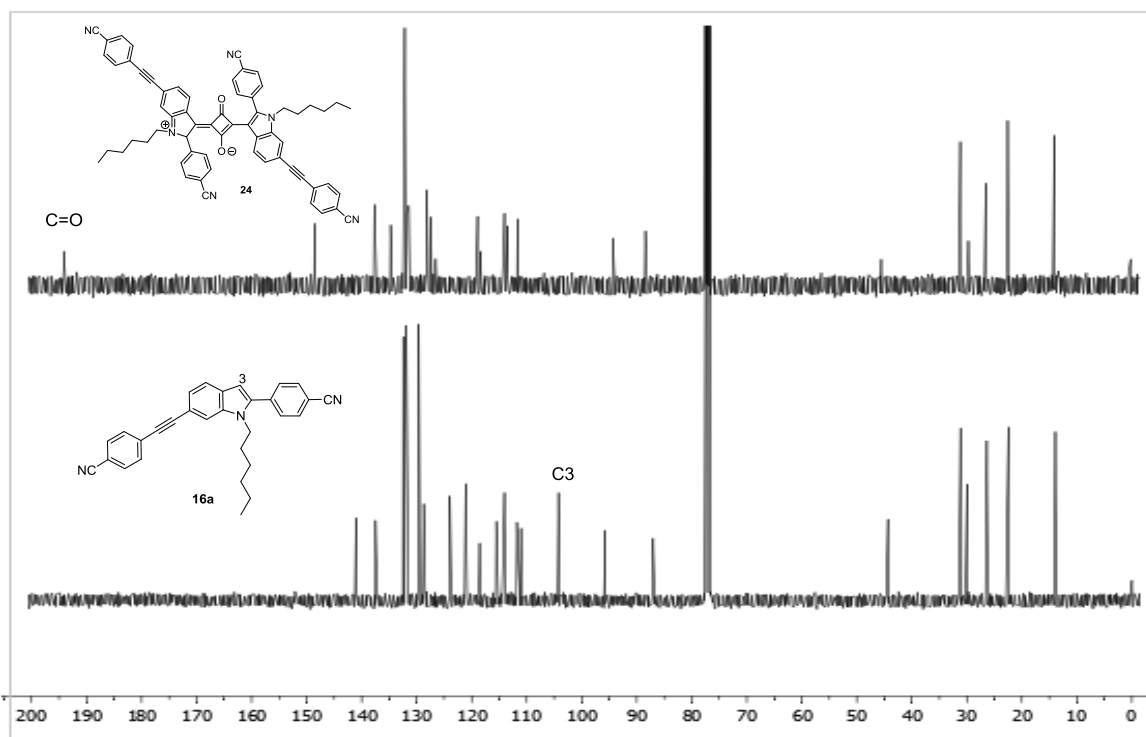


Figura 2.20. Comparación de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C del indol **16a** y la escuarina **24**.



Por su parte, el espectro de absorción UV de la escuaraina **26** en cloroformo mostró una banda intensa de absorción localizada en 619 nm (la región del rojo - infrarrojo cercano) característica de este tipo de moléculas (Figura 2.21). El espectro muestra además un máximo a 328 nm y un hombro a 364 nm. Como el máximo de absorción del indol **16c** se encuentra a 367 nm, el hombro mostrado en el espectro de la escuaraina es posiblemente debido a restos del indol precursor. La cromatografía en capa fina resultó de poca ayuda para ver las posibles impurezas pues el compuesto muestra una banda muy alargada. Cabe destacar que el compuesto sólido tiene color verde oscuro y apariencia lustrosa y la solución de cloroformo es intensamente azul.

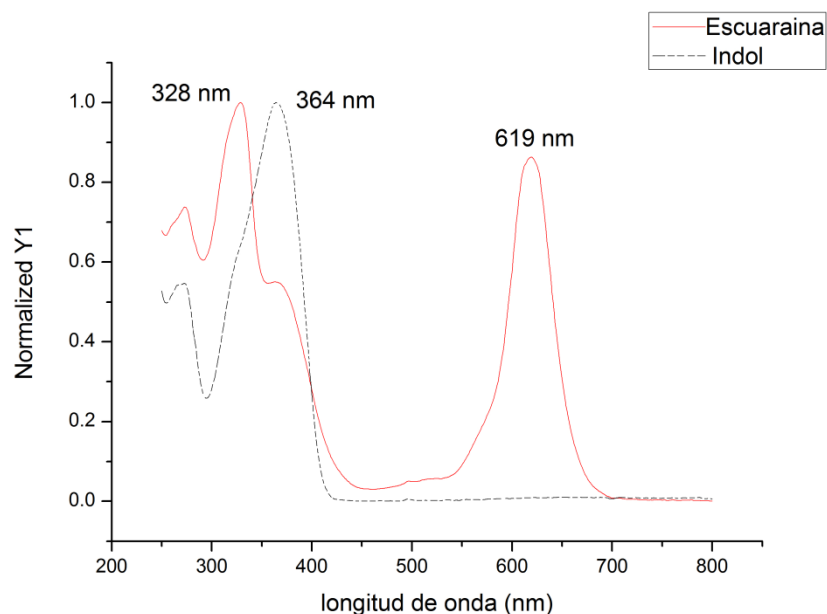


Figura 2.21. Espectros de absorción ultravioleta del indol **16c** y la escuaraina **26**.

Los intentos para efectuar la purificación de esta sustancia resultaron infructuosos. Los reportes de literatura incluyen la cristalización por evaporación lenta del disolvente del crudo de la reacción y la cromatografía en columna, sin embargo, estos métodos no funcionaron para la purificación de la escuaraina **26**: por cristalización la solución se torna café después de unas horas (lo que indica



descomposición) y por cromatografía en columna, el compuesto queda atrapado en el gel de sílice. Sin embargo, en estudios modelo la cromatografía funcionó para la purificación de la escuaraína **27** sintetizada en el laboratorio (Figura 2.22).

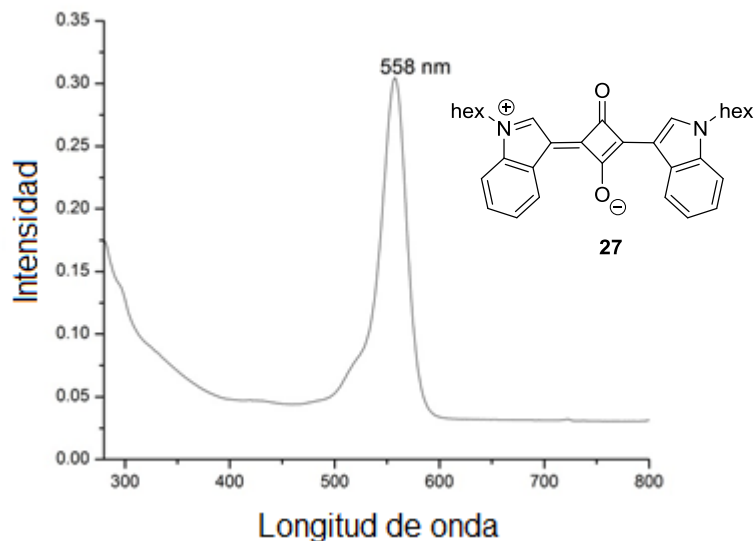


Figura 2.22. Escuaraína **27** y su espectro de absorción UV.

Acerca de los compuestos de color café encontrados de manera común en la síntesis y purificación de escuaraínas, estudios pioneros los asocian a productos de polimerización de la escuaraína, como el mostrado en la Figura 2.23.³⁵

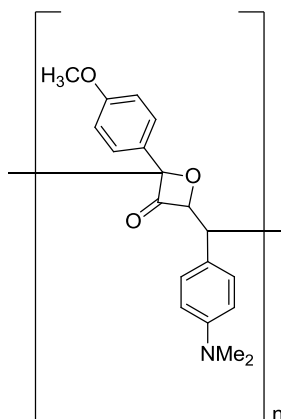


Figura 2.23. Residuo de color café como resultado de polimerización en la síntesis de escuaraínas. Tomado de la referencia 35.



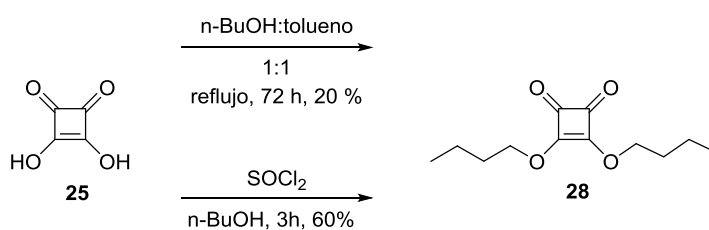
Ya que no se pudo llevar a cabo la purificación de la escuaraína **26**, se decidió trabajar en la optimización de la síntesis. En contraste con el gran número de reportes sobre la aplicación de las escuaraínas³⁶ existen muy pocas modificaciones a la ruta de síntesis desarrollada por Sprenger, que requiere la reacción de dos equivalentes del nucleófilo con un equivalente de ácido escuárico, preferiblemente en n-butanol o isopropanol con tolueno o benceno (1:1) a temperatura de reflujo. Una de estas limitadas modificaciones consiste en transformar el ácido escuárico en un diéster antes de someterlo a sustitución nucleofílica. Algunas de las características de esta ruta de muestran en la Tabla 2.12.³⁷ Cabe destacar que las síntesis reportadas usan invariablemente un alcohol, sin el cual la reacción no procede.

Tabla 2.12. Comparación de las rutas de síntesis de escuaraínas.

A partir del ácido escuárico	A partir del diéster
Condensación de un equivalente de ácido escuárico y dos equivalentes del compuesto heterocíclico o aromático.	Un dialquiléster del ácido escuárico se condensa a un compuesto heterocíclico o aromático
El agua es el subproducto de la síntesis.	No se genera agua como subproducto sino un alcohol
El agua se remueve azeotrópicamente o con algún agente de secado	Se agrega agua para acelerar la reacción
Se prefiere para escuaraínas simétricas	Predominantemente usado en la síntesis de escuaraínas asimétricas.
El ácido escuárico es a la vez reactivo y catalizador, pKa = 1.5	Requiere catálisis de ácido sulfúrico y agua para que la síntesis comience con el semiescuarato.
La principal reacción secundaria es la esterificación.	La principal reacción secundaria es la re-esterificación.



Para probar la ruta del éster en la síntesis de la escuaraina **26** se preparó el dibutilescurato **28** según el esquema 2.4. La esterificación mediante la remoción azeotrópica de agua en tolueno:n-BuOH 1:1, no fue eficiente. A pesar del prolongado tiempo de reacción, la reacción no se completa y el crudo se torna café, evidenciando la formación de material polimérico. La conversión del ácido escuárico en el cloruro correspondiente por tratamiento con cloruro de tionilo mejora la síntesis considerablemente.



Esquema 2.4

El diéster **28** se hizo reaccionar con dos equivalentes del indol **16c**, primero bajo irradiación de microondas y posteriormente bajo calentamiento normal con catálisis ácida durante 5 horas. La reacción no procedió, posiblemente porque la habilidad electro-donadora del indol **16c** se ve disminuida por la presencia de los grupos nitrilo electro-attractores.

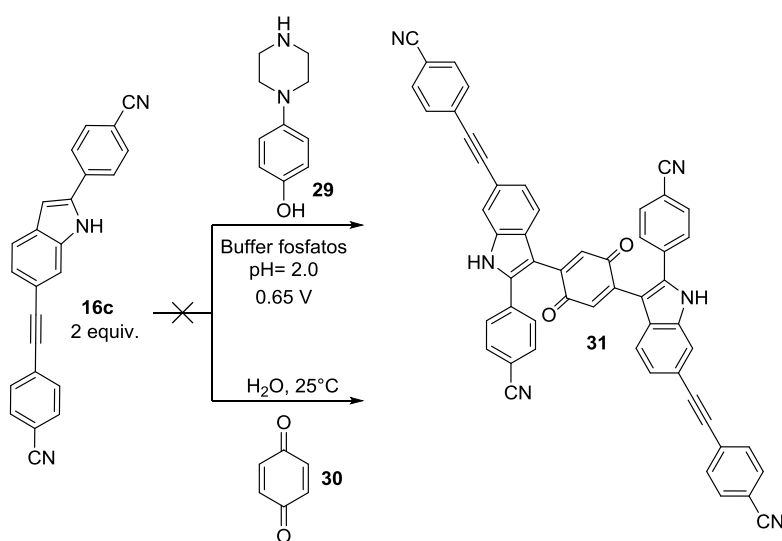
Por otro lado no se estudió la síntesis a partir del dicloruro del ácido escuárico ya que es conocido que conduce a los isómeros 1,2-disustituídos o la formación de semiescurainas.³⁸

En otro enfoque de síntesis, el grupo de Law propuso que se puede obtener un rendimiento óptimo de escuarainas cuando se evita la esterificación de la ciclobutendiona.³⁹ Se encontró que el uso de 2-propanol como disolvente puede, por efecto estérico, evitar la esterificación y minimizar las reacciones secundarias al bajar la temperatura de reacción (78-98 °C) respecto al uso de butanol y además se propuso el uso de tributilortoformato para consumir el agua formada en la reacción.



Cuando la reacción en isopropanol y trietilortofornato se mantuvo a reflujo se observó el desarrollo de una intensa coloración azul. Sin embargo, al bajar la temperatura, desaparece el color azul, evidenciando la reversibilidad de la reacción y la paulatina e inevitable descomposición del compuesto **16c**. Este resultado confirma que la escuaraina se descompone progresivamente en solución, incluyendo durante el intento de cristalización.

La reactividad de las escuarainas se debe principalmente a la tensión del ciclo de cuatro miembros en su estructura y su naturaleza electrofílica. Se intentó condensar el indol **16c** a un ciclo sin tensión como el de la *p*-benzoquinona. (Esquema 2.5) Siguiendo el reporte de Amani⁴⁰ se intentó la síntesis del compuesto **31** por medio de electroquímica, empleando un buffer de fosfatos pH= 2 como disolvente, un electrodo de trabajo de carbono, referencia de Ag/AgCl y electrodo auxiliar de acero inoxidable bajo agitación a 65 V. Sin embargo, después de 12 horas se obtuvo un compuesto azul que corresponde a la polimerización de la benzoquinona, no del producto **31** deseado. Otra prueba se realizó empleando benzoquinona en agua como disolvente bajo agitación intensa a temperatura ambiente según lo reportado por Zhang,⁴¹ sin embargo, en este caso no hubo reacción (observado por TLC, el crudo sólo contiene las materias primas).



Esquema 2.5



2.5 CONCLUSIONES

Se realizó la síntesis de 2-aril,6-ariletinilindoles altamente fluorescentes y se estudiaron sus propiedades fotofísicas, electroquímicas y estructurales.

La síntesis de estos indoles se llevó a cabo mediante reacciones consecutivas en un solo matraz de acoplamiento de Sonogashira entre dihaloarenos y arilalquinos y posterior ciclación del producto de acoplamiento inducida por fluoruro.

La *N*-alquilación de estos compuestos permitió la solubilidad en disolventes orgánicos y facilitó el estudio de sus propiedades fotofísicas en solución, además tuvo influencia en la estructura de los compuestos al inducir mediante efecto estérico que el anillo de arilo de la posición 2 del indol no sea coplanar al resto de la molécula.

La *N*-alquilación de indoles con grupos carbonilo no fue posible por el método utilizado debido a la inestabilidad de los compuestos en las condiciones de reacción. Estos indoles no alquilados muestran menor solubilidad pero pudieron ser estudiados y comparados al resto de los compuestos de la serie.

La fotofísica de los indoles es compleja, el posible solapamiento de dos transiciones electrónicas durante la excitación conduce a compuestos en los que existe una marcada dependencia de los espectros de emisión con la polaridad del disolvente (solvatocromismo).

La medición del rendimiento cuántico de fluorescencia indica que los compuestos de la serie son altamente fluorescentes y en algunos casos los valores de ϕ exceden la unidad, posiblemente porque están implicados mecanismos de decaimiento solapados. No es posible determinar si los resultados anómalos de fluorescencia se deben a la existencia de dos estados excitados singulete simultáneos (1L_a y 1L_b) o a un entrecruce reversible de sistemas singulete-triplete-singulete muy cercanos en energía con la emisión de fluorescencia retardada.



Por su parte, la polaridad del disolvente no afecta los espectros de absorción y excitación.

La incorporación de fragmentos de distinta naturaleza electrónica en los grupos arilo permitió desplazar la longitud de onda de absorción y de emisión en esta serie de indoles.

Los estudios de voltamperometría indican que los compuestos no tienen procesos de óxido-reducción reversibles y que las reacciones inducidas electroquímicamente se centran en el indol y no en el grupo alquino.

Se intentó obtener un sistema indol-escuaraína-indol (donador-aceptor donador) para desplazar la absorción de los indoles hacia la región de luz roja visible y existe evidencia espectroscópica de su formación. Sin embargo, la purificación del compuesto no fue posible debido a su inestabilidad química en solución.



2.6 EXPERIMENTAL

2.6.1 GENERALIDADES

Todos los reactivos comerciales incluyendo $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$, CuI (99.999%), PPh_3 (Reagent Plus[®], 99%), $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (99.5%) y solución 1M de TBAF en THF fueron comprados a Aldrich y usados como se adquirieron; los disolventes DMSO y DMF secos se adquirieron de la marca J. T Baker. El tolueno fue destilado sobre sodio. El THF y DME fueron destilados de sodio/benzofenona antes de usarse. La Acetona se agitó con drierita (sulfato de calcio) por una noche y se destiló bajo atmósfera N_2 para su secado. Las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina (TLC) en placas de aluminio recubiertas con sílica gel F₂₅₄ marca Merck y las manchas fueron visualizadas en una lámpara UV a 254 y 365 nm. La cromatografía rápida en columna se realizó usando sílica gel Whatman 60 (malla 230-400). Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C fueron adquiridos en un espectrómetro Varian VNMR System de 400 MHz usando tetrametilsilano (TMS $\delta=0.0$ ppm) y CDCl_3 ($\delta = 77.16$ ppm) como estándar interno. Los espectros de infrarrojo fueron tomados usando pastillas de KBr en un espectrómetro Perkin-Elmer FT-IR Spectrum GX. Las masas de alta resolución fueron adquiridas en un equipo Maxis Impact ESI-QTOF MS, Bruker Daltonics con ionización química (CI). Los puntos de fusión fueron medidos en un aparato Büchi Melting Point B-540 y no están corregidos. La caracterización fotofísicas se llevó a cabo en diclorometano grado espectrofotométrico Aldrich. Los espectros de absorción UV fueron medidos en un espectrofotómetro Shimadzu 2401PC. El band gap óptico ($E_{g\text{opt}}$) se determinó a partir del intercepto con el eje de las X de la tangente trazada a partir de la parte lineal del espectro de absorción a una absorbancia de 0.1. El desplazamiento de Stokes ($\delta\nu$) fue determinado como la diferencia entre el máximo de absorción de menor energía y el máximo de emisión de mayor energía en número de onda. El espectro de emisión y excitación se midió con un espectrofluorímetro Perkin-Elmer LS 50B. El espectro de excitación se obtuvo al fijar la longitud de onda de emisión a la longitud de onda del máximo de emisión. El rendimiento cuántico de



fluorescencia en solución (ϕ) fue determinado por método indirecto usando como referencia sulfato de quinina en H_2SO_4 0.1 M ($\phi = 0.54$ a 310 nm) de acuerdo al procedimiento reportado. La longitud de onda de excitación para medir el rendimiento cuántico de fluorescencia fue 10 nm menor del máximo de absorción. Las medidas se llevaron a cabo controlando la temperatura a 25.0 ± 0.5 °C con recirculación de agua. Se analizaron tres soluciones de cada compuesto con absorbancia a la longitud de onda de excitación menor a 0.1 de intensidad y el rendimiento cuántico obtenido fue promediado. Los tiempos de vida de fluorescencia se obtuvieron por recuento de fotones individuales correlacionado con el tiempo (TCSPC) con un equipo Temprow Horiba con nanoLEDs a 370 nm. Se utilizó una suspensión 0,01% de Ludox AS40 (Aldrich) en agua ultrapura para la señal inicial. La calibración del equipo se realizó con [1,4-Bis(4-metil-5-fenil-2-oxazolil)benceno], POPOP, en solución de metanol (densidad óptica < 0.1 y tiempo de vida de 0.93 ns). Los datos se concentraron en el software DAS6, disponible en el equipo. Los cálculos se llevaron a cabo con el programa Spartan v12. El primer cónformero al equilibrio y el estado basal de cada molécula se calcularon con un nivel AM1 y posteriormente, la geometría fue optimizada a través de Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) a un nivel B3LYP con una base 6-31G(d). Las coordenadas generadas en la optimización por DFT fueron el punto de partida para el cálculo de la geometría en estado excitado por TDDFT con la misma base de datos, en el vacío. Para la voltamperometría cíclica se empleó una celda C3 Basi, acoplada a un potenciostato-galvanostato ACM Gill AC.

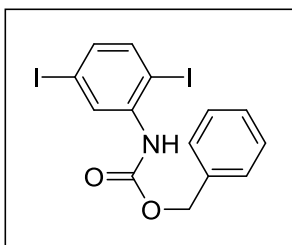
2.6.2 Síntesis del (2,5-diiodofenil)-bencilcarbamato 17 y el (5-bromo-2-yodofenil)-bencilcarbamato 18.

La yodación y bromación del ácido 2-yodobenzoico comercial se describen en el capítulo 1 de esta tesis. Estos ácidos carboxílicos fueron convertidos en su correspondiente bencilcarbamato según la siguiente técnica: En un matraz de fondo redondo, seco y equipado con refrigerante y agitador magnético se colocó ácido 2,5-



diyodobenzoico o 5-bromo-2-yodobenzoico (5 mmol, 1.0 equiv.), cloruro de tionilo 436 μL (6 mmol, 1.2 equiv.) y dimetoxietano (DME) 13 mL. La mezcla se calentó a reflujo bajo atmósfera de N_2 durante 2 h, transcurrido este tiempo, el DME se removió a presión reducida. Al residuo, se le adicionó, bajo atmósfera de N_2 azida de sodio 0.390 g (6 mmol, 1.2 equiv.) y acetona anhidra (8 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, la acetona se removió a presión reducida y se adicionó tolueno seco (8 mL). La mezcla se agitó a 85°C bajo atmósfera de N_2 durante 3.5 h. Pasado este tiempo se adicionó alcohol bencílico 532 μL (6 mmol, 1.02 equiv.) y un cristal de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y se continuó la agitación a 85°C durante 1h. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se pasó a un embudo de separación, se lavó con agua (200 mL) y con solución saturada de NaCl (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anh, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se trituró y se lavó con una mezcla 95:5 hexano/acetona, luego se secó a presión reducida para obtener los carbamatos **17** (2.16 g, 90 %) y **18** (1.94 g, 90%).

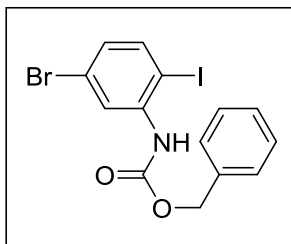
(2,5-diyodofenil)-bencilcarbamato (**17**).



Polvo blanco, pf: $154.2\text{-}155.1^\circ\text{C}$; IR (KBr, cm^{-1}) 3272 ($\nu_{\text{N-H}}$) 1691 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1565 y 1522 ($\nu_{\text{C=C}}$); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.46 (d $J=1.5$ Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 6H), 7.11 (dd, $J=8.3$ Hz, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.97 (sa, 1H), 5.22 (s, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 169.2, 152.9, 139.9, 139.3, 135.5, 134.1, 134.0, 128.7, 128.6, 128.5, 94.4, 67.5; EMAR (IE+) m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{I}_2$: 478.8880, encontrado 478.8878.

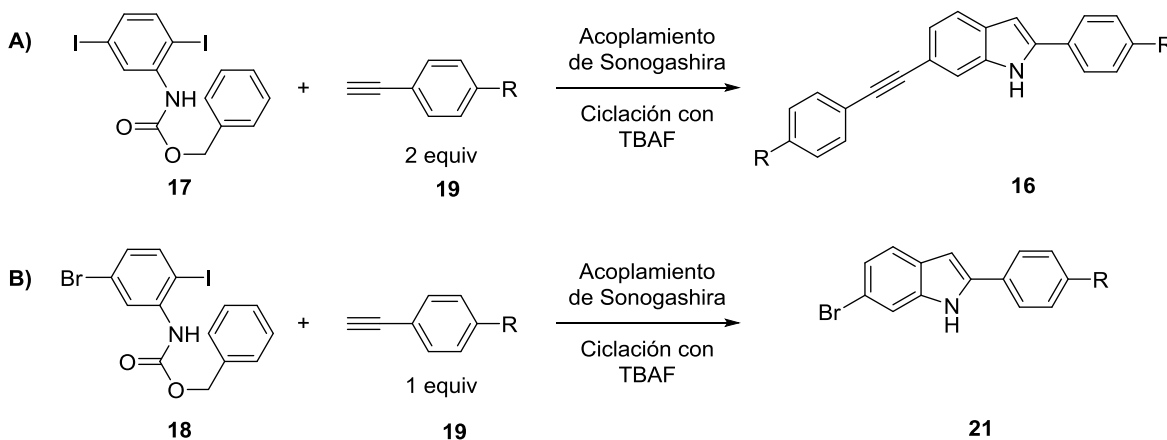


(5-bromo-2-yodofenil)-bencilcarbamato (18).



Polvo blanco, pf: 138.5-139.1 °C; IR (KBr, cm^{-1}) 3275 ($\nu_{\text{N-H}}$) 1692 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1567 ($\nu_{\text{C=C}}$); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.32 (d $J=2.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.45-7.36 (m, 5H), 7.02 (sa, 1H), 6.94 (dd, $J=8.4$ Hz, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 153.0, 139.8, 139.6, 135.7, 128.8, 128.7, 128.6, 128.2, 123.4, 122.9, 86.3, 67.7; Análisis elemental calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{BrI}$: C, 38.92, H, 2.57, N, 3.24; encontrado: C, 38.60, H, 2.50, N, 3.09.

2.6.3 Procedimiento general para la síntesis de A) 2-aryl-6-fenilalquinil indoles 16 y B) 2-aryl-6-Br indoles 21.

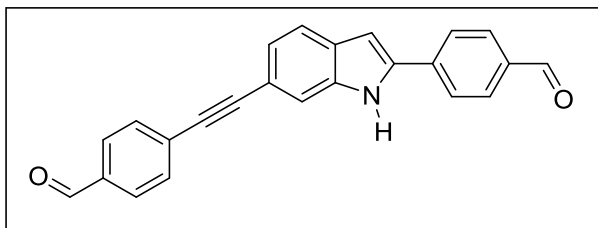


En un matraz de fondo redondo previamente secado en la estufa, equipado con barra magnética y bajo atmósfera de N_2 se adicionaron el alquino **19**: **A)** (2.0 mmol, 2.0 equiv) para un acoplamiento doble, o **B)**, 1.0 mmol (1.0 equiv) para un acoplamiento selectivo; el carbamato **17** o **18** (1 mmol, 1 equiv); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (25.9 mg; 0.05 equiv); CuI (5.7 mg; 0.03 equiv); PPh_3 (15.7 mg; 0.06 equiv) y DMSO (15 mL). El matraz fue purgado alternando ciclos de vacío- N_2 , posteriormente se agregó $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ (180 μL ; 2.50 equiv) y la mezcla de reacción se agitó a 45° C por una hora (es el tiempo necesario para que termine la reacción de acoplamiento, la



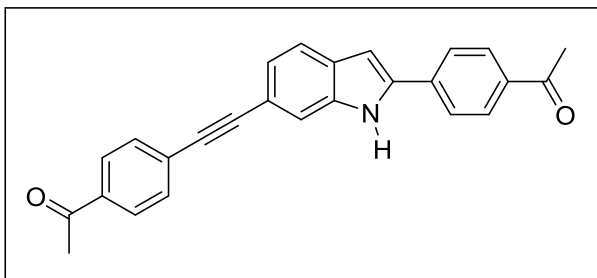
reacción se monitorea por TLC por el consumo de la molécula de carbamato). Entonces se agregan 5 mL (5.0 equiv) de solución 1M de TBAF en THF y se aumentó la temperatura a 80°C (temperatura del baño) hasta que, por medio de TLC, se observa sólo la mancha correspondiente al indol producto de la ciclación (1 a 3 h). Para remover el DMSO, el crudo de reacción se diluye con 50 mL de acetato de etilo y se lava con agua (3 x 60 mL). Se descarta la fase acuosa y la porción orgánica se colecta. En algunos casos, cuando el indol precipita, se añade a la mezcla suficiente THF para mantener la homogeneidad (5-10 mL). A esta solución se le agrega sílica gel y el disolvente se evapora a presión reducida para embeber el producto y realizar cromatografía en columna usando una mezcla de hexano:THF (8:2) como eluyente. En los casos donde fue posible, los indoles se alquilaron en posición 1 para su caracterización y medición de propiedades. Ya que los compuestos 20f y 20g no pudieron ser alquilados se caracterizaron como NH indoles:

2-(4-formilfenil)-6-((4-formilfenil)etininil)-1-H-indol (20f).



Polvo amarillo, $pf = 187.0-187.7\text{ }^{\circ}\text{C}$ (descompone); IR (KBr, cm^{-1}) = 3357 ($\nu_{\text{N-H}}$), 2923 ($\nu_{\text{Csp}^3\text{-H}}$), 2853 ($\nu_{\text{Csp}^2\text{-H}}$), 2729 ($\nu_{\text{CO-H}}$), 2201 ($\nu_{\text{Csp-Csp}}$), 1679 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1599 y 1429 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1281 ($\nu_{\text{C-O}}$), 818 ($\tau_{\text{C-H}}$);

RMN ^1H (400 MHz, DMSO d_6): δ 12.02 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.09 (d ap, 2H), 7.99 (d ap, 2H), 7.93 (d ap, 2H), 7.76 (d ap, 2H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.21$, $J = 1.41$, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO d_6): δ 192.8, 192.7, 138.7, 137.6, 137.5, 135.6, 135.5, 132.2, 130.7, 130.1, 129.7, 129.3, 126.0, 123.8, 121.5, 115.5, 115.4, 102.3, 95.7, 88.3; HMRS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 350.1177, encontrado: 350.1185.

**2-(4-acetofenil)-6-((4-acetofenil)etnil)-1-H-indol (20g).**

Polvo amarillo, $pf = 279.6-281.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ (descompone); IR (KBr, cm^{-1}) = 3345 ($\nu_{\text{N-H}}$), 2924 ($\nu_{\text{Csp}^3\text{-H}}$), 2858 ($\nu_{\text{Csp}^2\text{-H}}$), 2203 ($\nu_{\text{Csp-Csp}}$), 1678 y 1671 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1598 y 1427 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1268 ($\nu_{\text{C-CO-C}}$), 816

($\tau_{\text{C-H}}$); RMN ^1H (400 MHz, DMSO d_6): δ 11.98 (s, 1H), 8.07-7.98 (m, 6H), 7.70 (d ap, 2H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.14$, $J = 1.47$, 1H), 7.16 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO d_6): δ 197.7, 197.6, 139.0, 137.5, 136.3, 136.3, 136.1, 131.8, 129.7, 129.5, 128.9, 128.0, 125.6, 123.7, 121.4, 115.3, 115.3, 101.8, 95.1, 88.2, 27.2, 27.2; HMRS calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 378.1489, encontrado: 378.1495

2.6.4 Procedimiento general para la *N*-alquilación de indoles.

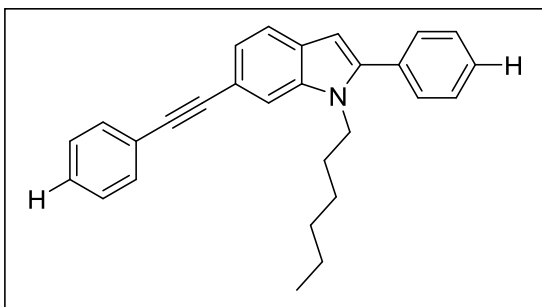
En un matraz de fondo redondo secado en la estufa, equipado con un agitador magnético y bajo atmósfera de N_2 se adicionaron 0.5 mmol (1 equiv) de indol, 3 mL de THF anh. y 2 mL de DMF anh. El matraz se purgó alternando ciclos de vacío y corriente de N_2 y se enfrió a 0°C . Se agregó NaH (18.0 mg, 0.75 mmol) y se agitó por 15 min. Se retira el baño frío y una vez que se alcanza la temperatura ambiente, se agrega yoduro de hexilo (110 μL , 0.75 mmol) y se agita hasta completar la reacción (1.5 a 4.5 h, observado por TLC). El crudo de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua (3 x 30 mL) y solución saturada de NaCl (1 x 30 mL). La porción orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra, y se concentra sobre sílica gel. Después de cromatografía rápida (SiO_2 -gel, eluido con gradientes de hexano/ EtOAc) y evaporación de las fracciones, se obtienen los productos deseados **16a-g** y **22c,e**. Se muestra la caracterización espectroscópica de estos productos después del segundo acoplamiento de Sonogashira.



2.6.5 Procedimiento general para el acoplamiento de Sonogashira en el enlace C-Br de los 2-aryl-6-Br-indoles **22c** y **22e** para preparar los indoles **16h** y **16i**.

Los Compuestos **22c** y **22e** se sometieron a un acoplamiento de Sonogashira en el enlace C-Br siguiendo las condiciones reportadas por Buchwald.²¹ Así, en un matraz de fondo redondo provisto de agitador magnético y refrigerante para reflujo, una mezcla de 2-aryl-6-Br indol **22c,e** (0.40 mmol, 1.0 equiv), arilalquino **19e,c** (0.44 mmol, 1.1 equiv), PdCl₂(CH₃CN)₂ (3.1 mg, 0.03 equiv, 12 μmol), XPhos (11.4 mg, 24 μmol, 0.06 equiv), Cs₂CO₃ (338.9 mg, 1.04 mmol, 2.6 equiv) and CH₃CN (6 mL) bajo atmósfera de N₂, fue desgasada. La mezcla se calentó a 75 °C (temperatura del baño) bajo agitación vigorosa por 12h. Después de este tiempo, el análisis por TLC indicó la terminación de la reacción. Después del trabajo acuoso y extracción con acetato de etilo (3 x 15 mL), el crudo de la reacción fue secado sobre sulfato de sodio anhidro, filtrado y absorbido en sílica gel. Se realizó cromatografía en columna (SiO₂-gel, gradientes de hexano/EtOAc) y después de evaporar las fracciones deseadas se obtuvieron los productos **16 h** y **16 i**.

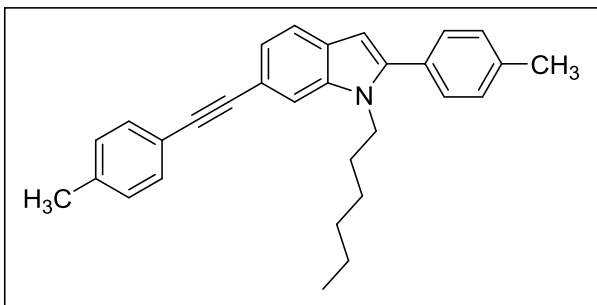
1-hexil-2-fenil-6-(feniletinil)-indol (**16a**).



Polvo blanco, pf = 90.7 - 92.0 °C ; IR (KBr, cm⁻¹) = 2926 (ν_{Csp3-H}), 2854 (ν_{Csp2-H}), 2204 (ν_{Csp-Csp}), 1638 y 1464 (ν_{C=C}), 817 (τ_{C-H}), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61-7.56 (m, 4H), 7.51-7.40 (m, 5H), 7.38-7.29 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 4.15 (t, *J* = 7.67, 2H), 1.71 (q, *J* = 7.38, 2H), 1.21-1.14 (m, 6H), 0.82 (t, *J* = 6.87, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 142.9, 136.9, 132.8, 131.5, 129.3, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 127.8, 123.8, 123.5, 120.4, 115.5, 113.5, 102.4, 91.4, 87.9, 44.1, 31.2, 30.0, 26.4, 22.5, 13.9; HMRS calculado para C₂₈H₂₈N [M+H]⁺: 378.2215, encontrado: 378.2216.



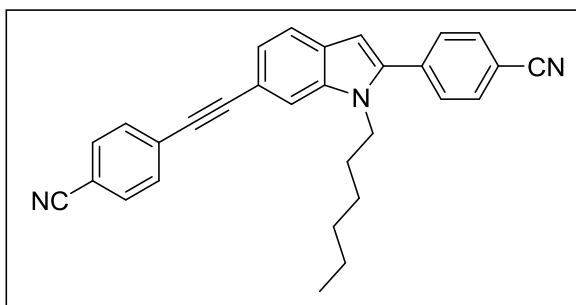
1-hexil-2-(4-tolil)-6-(4-toliletinil)-indol (16b).



Polvo blanco, $pf = 102.4-103.5\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (KBr, cm^{-1})= 2925 ($\nu_{\text{Csp}^3\text{-H}}$), 2854 ($\nu_{\text{Csp}^2\text{-H}}$), 2204 ($\nu_{\text{Csp-Csp}}$), 1736 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1464 ($\nu_{\text{C=C}}$), 817 ($\tau_{\text{C-H}}$); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (m, 2H), 7.50 (d ap, 2H), 7.40 (d ap, 2H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.18

(d ap, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.15 (t, $J = 7.67$, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.73 (q, $J = 7.13$, 2H), 1.24-1.20 (m, 6H), 0.84 (t, $J = 6.90$, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 143.0, 138.0, 137.9, 136.9, 131.4, 130.0, 129.3, 129.2, 129.1, 128.3, 123.5, 120.8, 120.3, 115.6, 113.4, 102.1, 90.8, 88.0, 44.1, 31.3, 30.0, 26.5, 22.5, 21.5, 21.3, 14.0; HMRS calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 406.2527, encontrado: 406.2540.

1-hexil-2-(4-cianofenil)-6-((4-cianofenil)etinil)-indol (16c).

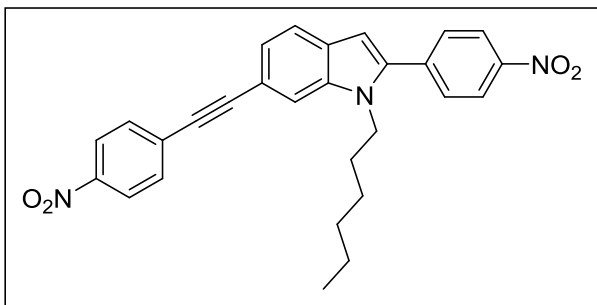


Polvo amarillo brillante, $pf = 145.4-146.5^{\circ}\text{C}$; IR (KBr, cm^{-1})= 2922 ($\nu_{\text{Csp}^3\text{-H}}$), 2854 ($\nu_{\text{Csp}^2\text{-H}}$), 2222 ($\nu_{\text{Csp-N}}$), 2203 ($\nu_{\text{Csp-Csp}}$), 1740 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1599 y 1470 ($\nu_{\text{C=C}}$), 845 y 822 ($\tau_{\text{C-H}}$); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.77 (d ap, 2H), 7.63-7.59 (m, 8H),

7.32 (dd, $J = 8.15$, $J = 1.26$, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.15 (t, $J = 7.61$, 2H), 1.68 (q, $J = 7.28$, 2H), 1.24-1.14 (m, 6H), 0.81 (t, $J = 6.90$, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 141.0, 137.5, 137.2, 132.4, 132.0, 131.9, 129.6, 128.7, 128.6, 124.0, 121.1, 118.7, 118.6, 115.5, 114.0, 111.8, 111.0, 104.2, 95.8, 87.0, 44.3, 31.1, 30.0, 26.4, 22.4, 13.9; HMRS calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 428.2121, encontrado: 428.2114.

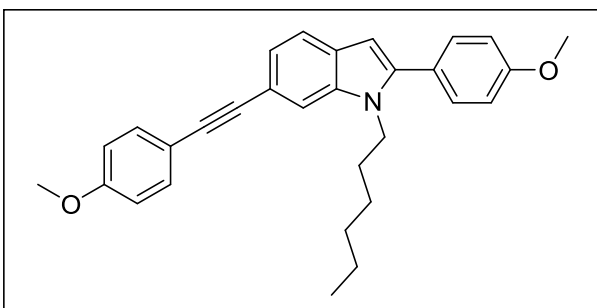


1-hexil-2-(4-nitrofenil)-6-((4-nitrofenil)etnil)indol (16d).



Polvo anaranjado brillante, $pf = 132.9-134.0\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (KBr, cm^{-1}) = 2950 ($\nu_{\text{Csp}^3\text{-H}}$), 2858 ($\nu_{\text{Csp}^2\text{-H}}$), 2205 ($\nu_{\text{Csp-Csp}}$), 1591 y 1464 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1505 ($\nu_{\text{as C-NO}_2}$), 1346 ($\nu_{\text{sim C-NO}_2}$), 853 ($\tau_{\text{C-H}}$); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.35 (d ap, 2H), 8.21 (d ap, 2H), 7.71-7.62 (m, 6H), 7.35 (dd, $J = 8.12$, $J = 1.36$, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.19 (t, $J = 7.61$, 2H), 1.70 (q, $J = 7.28$, 2H), 1.24-1.15 (m, 6H), 0.81 (t, $J = 6.90$, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 147.5, 146.8, 140.9, 139.2, 137.8, 132.2, 130.8, 129.8, 129.0, 124.2, 124.1, 123.8, 121.4, 115.7, 114.3, 104.9, 96.9, 87.2, 44.6, 31.3, 30.2, 26.5, 22.6, 14.0; HMRS calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 468.1917, encontrado: 468.1920.

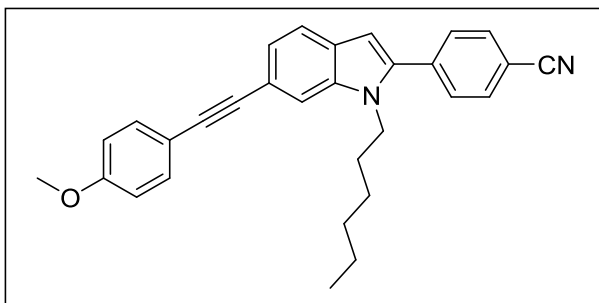
1-hexil-2-(4-metoxifenil)-6-((4-metoxifenil)etnil)indol (16e).



Polvo beige, $pf = 94.9-96.2\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (KBr, cm^{-1}) = 2912 ($\nu_{\text{Csp}^3\text{-H}}$), 2856 ($\nu_{\text{Csp}^2\text{-H}}$), 2046 ($\nu_{\text{Csp-Csp}}$), 1608 y 1441 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1174 ($\nu_{\text{C-O-C}}$), 835 ($\tau_{\text{C-H}}$); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.59-7.50 (m, 4H), 7.42 (d ap, 2H), 7.30 (dd, $J = 8.25$, $J = 1.17$, 1H), 7.01 (d ap, 2H), 6.90 (d ap, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.12 (t, $J = 7.66$, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.71 (q, $J = 6.95$, 2H), 1.25-1.13 (m, 6H), 0.84 (t, $J = 6.88$, 3H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 159.6, 159.3, 142.6, 136.8, 132.9, 130.6, 128.2, 125.3, 123.4, 120.2, 116.0, 115.6, 114.0, 114.0, 113.2, 101.9, 90.1, 87.7, 55.3, 55.3, 44.0, 31.3, 30.0, 26.5, 22.5, 14.0; HMRS calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 438.2428, encontrado: 438.2417.



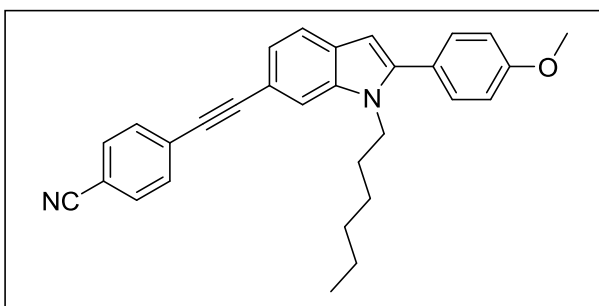
1-hexil-2-(4-cianofenil)-6-((4-metoxifenil)etininil)-indol (16h).



Polvo beige, $pf = 139.6-140.5\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (KBr, cm^{-1}) = 2926 ($\nu_{\text{Csp}^3\text{-H}}$), 2856 ($\nu_{\text{Csp}^2\text{-H}}$), 2225 ($\nu_{\text{Csp-N}}$), 1606 y 1464 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1171 ($\nu_{\text{C-O-C}}$), 828 ($\tau_{\text{C-H}}$), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.77 (d ap, 2H), 7.62-7.57 (m, 4H), 7.52 (d ap, 2H),

7.32 (dd, $J = 8.15$, $J = 1.32$, 1H), 6.90 (d ap, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.15 (t, $J = 7.63$, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.69 (q, $J = 7.32$, 2H), 1.22-1.14 (m, 6H), 0.83 (t, $J = 6.92$, 3H); NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 159.4, 140.4, 137.7, 137.5, 132.9, 132.4, 129.6, 127.9, 123.9, 120.9, 118.7, 117.1, 115.7, 114.0, 113.5, 111.5, 104.2, 89.6, 88.4, 55.3, 44.3, 31.2, 30.0, 26.4, 22.5, 13.9; HMRS calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 433.2274, encontrado: 433.2266.

1-hexil-2-(4-metoxifenil)-6-((4-cianofenil)etininil)-indol (16i).



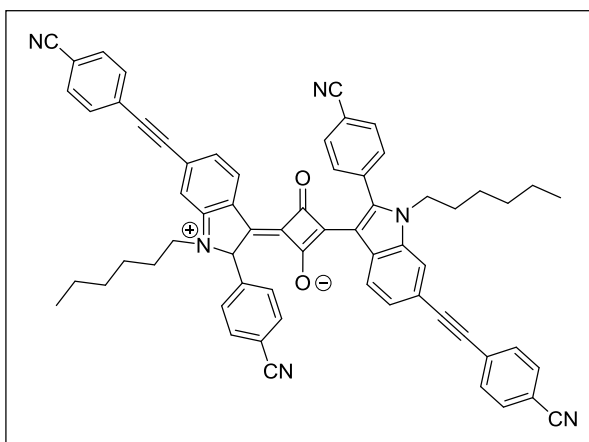
Polvo beige, $pf = 119.2-121.0\text{ }^{\circ}\text{C}$; IR (KBr, cm^{-1}) = 2926 ($\nu_{\text{Csp}^3\text{-H}}$), 2853 ($\nu_{\text{Csp}^2\text{-H}}$), 2227 ($\nu_{\text{Csp-N}}$), 2202 ($\nu_{\text{Csp-Csp}}$), 1600 y 1462 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1176 ($\nu_{\text{C-O-C}}$), 837 ($\tau_{\text{C-H}}$), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.67-7.53 (m, 6H), 7.42 (ap d, 2H),

7.31 (dd, $J = 8.03$, $J = 1.44$, 1H), 7.02 (d ap, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.13 (t, $J = 7.65$, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.71 (q, $J = 7.26$, 2H), 1.24-1.15 (m, 6H), 0.83 (t, $J = 6.86$, 3H); NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 159.7, 143.4, 136.7, 132.0, 131.8, 130.6, 129.1, 129.0, 125.0, 123.5, 120.4, 118.8, 114.0, 113.8, 110.7, 102.0, 96.5, 86.5, 55.4, 44.0, 31.2, 30.0, 26.4, 22.5, 14.0; HMRS calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 433.2274, encontrado: 433.2265.



2.6.6 Procedimiento para la síntesis de la Escuaraina 26.

En un matraz de fondo redondo provisto de agitador magnético, trampa de Dean-Stark y refrigerante para reflujo se agregaron 1-hexil-2-(4-cianofenil)-6-((4-cianofenil)etinil)-indol **16c** (171 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.); 3,4-dihidroxi-3-ciclobuten-1-diona **23** (22.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) y 15 mL de una mezcla 1:1 n-butanol:tolueno y se calentó a reflujo por 16 h. La mezcla de reacción se torna azul-violeta. Una vez transcurrido ese tiempo se recupera el sólido verde oscuro que queda adherido a las paredes del matraz y se descarta el sobrenadante.



Polvo verde oscuro con brillo metálico. IR (KBr, cm^{-1})= 2923 ($\nu_{\text{Csp}^3\text{-H}}$), 2853 ($\nu_{\text{Csp}^2\text{-H}}$), 2228 ($\nu_{\text{Csp-N}}$), 2212 ($\nu_{\text{Csp-Csp}}$), 1744 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1624 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1600 y 1460 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1225 y 1209 ($\nu_{\text{C-O-C}}$) 843 ($\tau_{\text{C-H}}$); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 8.94 (d, $J= 8.69$, 1H), 7.81 (d, $J= 8.25$, 2H), 7.66 (m, 4H), 7.55-7.51

(m, 4H), 4.05 (t, $J= 7.68$, 2H), 1.72 (q, $J= 6.83$, 2H), 1.18 (m, 6H), 0.83 (t, $J= 6.90$, 3H); NMR ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 194.0, 148.5, 137.6, 134.6, 132.1, 132.1, 131.6, 131.3, 128.0, 127.3, 126.4, 118.8, 118.5, 118.3, 114.1, 113.9, 113.4, 111.6, 94.2, 88.3, 45.4, 31.0, 29.5, 26.4, 22.4, 13.9.



2.7 REFERENCIAS

1. So, P. T. C.; Dong, C. Y.; Masters, B. R.; Berland, K. M. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **2000**, *2*, 399-429.
2. Pawlicki, M.; Collins, H. A.; Denning, R. G.; Anderson, H. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3244-3266.
3. Guo, L.; Wong, M. S. *Adv. Mater.* **2014**, *26*, 5400-5428.
4. Hong, Y.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5361-5388.
5. Kim, H. M.; Cho, B. R. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5014-5055.
6. Helmchen, F.; Denk, W. *Nature Methods*, **2005**, *2*, 932-940.
7. <http://sackler.tufts.edu/Faculty-and-Research/Faculty-Research-Pages/Philip-Haydon>. Último acceso 14 octubre 2015
8. Yuan, L.; Lin, W.; Zheng, K.; He, L.; Huang, W. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 622-661.
9. Bura, T.; Ziessel, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3072-3075.
10. Poirel, A.; Retailleau, P.; De Nicola, A.; Ziessel, R. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1-7
11. Niu, S.; Massif, C.; Ulrich, G.; Renard, P. Y.; Romieu, A.; Ziessel, R. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7229-7242.
12. Herz, E.; Marchincin, T.; Connelly, L.; Bonner, D.; Burns, A.; Switalski, S.; Wiesner, U. *J. Fluoresc.* **2010**, *20*, 67-72.
13. Dubertret, B.; Skourides, P.; Norris, D. J.; Noireaux, V.; Brivanlou, A. H.; Libchaber, A. *Science*, **2002**, *298*, 1759-1762.
14. Ver por ejemplo: (a) Kapuscinski, J. *Biotech. Histochem.* **1995**, *70*, 220. (b) Lin, D.; Fei, X.; Gu, Y.; Wang, C.; Tang, Y. Li, R.; Zhou, J. *Analyst*, **2015**, *140*, 5772. (c) Fan, Li.; Gao, S. -Q.; Li, Z. -B.; Niu, W.-F.; Zhang, W.-J.; Shuang, S.-M.; Dong, C. *Sens. Actuators B* **2015**, *221*, 1069. (d) Xu, W.; Kim, T.-H.; Zhai, D.; Ar, J. C.; Zhang, L.; Kale, A. A.; Agrawalla, B. K.; Cho, Y.-K.; Chang, Y.-T. *Sci. Rep.* **2013**, *3*, 2255. (e) Muthuraj, B.; Layek, S.; Balaji, S. N.; Trivedi, V.; iyer, P. K.; *Chem. Neurosci.* **2015**. DOI: 0.1021/acchemneuro.5b00205. (f)



- Singla, N.; Tripathi, A.; Rana, M.; Goswami, S. K.; Pathak, A. Chowdhury, P. J. *Lumin.* **2015**, *165*, 46. (g) Samala, S.; Pallavi, P.; Kumar, R.; Arigela, R. K.; Singh, G.; Ampapathi, R. S.; Priya, A.; Datta, S. Patra, A.; Kundu, B. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14344. (h) Jeyanthi, D.; Iniya, M.; Krishnaveni, K.; Chellappa, D.; *Spectrochim. Acta, Part A.* **2015**, *136*, 1269. (i) Kaur, P.; Kaur, S.; Singh, K.; Sharma, P. R.; Kaur, T. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 10818. (j) Bohländer, P. R.; Wagenknecht, H.-A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7458. (k) Chang, G.; Yang, L.; Liu, S.; Lin, R.; You, J. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 697. (l) Li, Q.; Kim, Y.; Namm, J.; Kulkarni, A.; Rosanla, G. R.; Ahn, Y.-H.; Chang, Y.-T. *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 615. (m) Karpenko, I.A.; Klymchenko, A. S.; Gioria, S.; Kreder, R.; Shulov, I.; Villa, P.; Mély, Y.; Hibert, M.; Bonnet, D. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2960.
15. (a) Pawlicki, M.; Collins, H. A.; Denning, R. G.; Anderson, H. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3244. (b) Bort, G.; Gallavardin, T.; Ogden, D.; Dalko, P. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4526. (c) Guo, L.; Wong, M. S. *Adv. Mater.* **2014**, *26*, 5400. (d) Kim, H. M.; Cho, B. R. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5014.
16. (a) Cheng, L.; He, W.; Gong, H.; Wang, C.; Chen, Q.; Cheng Z.; Liu, Z. *Adv. Funct. Mater.* **2013**, *23*, 5893. (b) Li, M.; Teh, C.; Ang, C. Y.; Tan, S. Y.; Luo, Z.; Qu, Q.; Zhang, Y.; Korzh, V.; Zhao, Y. *Adv. Funct. Mater.* **2015**, *25*, 5602.
17. Guo, L.; Chan, M. S.; Xu, D.; Tam, D. Y.; Bolze, F.; Lo, P. K.; Wong, M. S. *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 1171.
18. Wang, W.; Fu, A.; Lan, J.; Gao, G.; You, J.; Chen, L. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5129.
19. Panthi, K.; Adhikari, R. M.; Kinstle, T. H. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2010**, *215*, 179.
20. Por ejemplo: (a) Setaro, A.; Bluemel, P.; Chandan, M.; Hecht, S.; Reich, S. *Adv. Funct. Mater.* **2012**, *22*, 2425. (b) Lv, N.; Sang, A.; Zhang, Y. *Adv. Mat. Res.* **2013**, *821-822*, 522. (c) Makarova, N. I.; Shepelenko, E. N.; Metelitsa, A. V.; Bren, V. A.; Minkin, V. I. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, *62*, 2424. (d) Li, H.; Pang, M.; Wu, B.; Meng, J. *J. Mol. Struct.* **2015**, *1087*, 73. (e) Cheng, H.-B.; Tan, X.; Pang, M.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7933. (f) Zheng, C.; Pu, S.; Pang, Z.;



- Chen, B.; Liu, G.; Dai, Y. *Dyes Pigm.* **2013**, *98*, 565. (g) Tomasulo, M.; Deniz, E.; Benelli, T.; Sortino, S.; Raymo, F. *Adv. Funct. Mater.* **2009**, *19*, 3956.
21. Por ejemplo: (a) Lee, J.; Yuan, Y.-Y.; Kang, Y.; Jia, W.-L.; Lu, Z.-H.; Wang, S. *Adv. Funct. Mater.* **2006**, *16*, 681. (b) Jin, Y.; Kim, K.; Song, S.; Kim, J.; Kim, J.; Park, S. H.; Lee, K.; Suh, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 1043. (c) Yeh, T.-S.; Chow, T. J.; Tsai, S.-H.; Chiu, C.-W.; Zhao, C.-X. *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 832. (d) Li, Q.; Zou, J.; Chen, J.; Liu, Z.; Qin, J.; Li, Z.; Cao, Y. *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 5816. (e) Lengvinaite, S.; Grazulevicius, J. V.; Grigalevicius, S.; Gu, R.; Dehaen, W.; Jankauskas, V.; Zhang, B.; Xie, Z. *Dyes Pigm.* **2010**, *85*, 183. (f) Park, N. G.; Lee, J. E.; Park, Y. H.; Kim, Y. S. *Synth. Metals* **2004**, *145*, 279. (g) Shimizu, M.; Mochida, K.; Asai, Y.; Yamatani, A.; Kaki, R.; Hiyama, T., Nagai, N.; Yamagishi, H.; Furutani, H. *J. Mater. Chem.*, **2012**, *22*, 4337. (h) Hwu, J. H.; Hsu, Y. C.; Josephrajan, T.; Tsay, S.-C. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 3084. (i) Liu, S.-F.; Wu, Q.; Schmider, H. L.; Aziz, H.; Hu, N.-X.; Popovic, Z.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3671. (j) Ahmed, E.; Briseno, A. L.; Xia, Y.; Jenekhe, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1118. (k) Lin, Z.; Lin, Y.-D.; Wu, C.-Y.; Chow, P.-T.; Sun, C.-H.; Chow, T. *J. Macromolecules*, **2010**, *43*, 5925. (l) Liu, Q.; Mudadu, M. S.; Schmider, H.; Thummel, R.; Tao, Y.; Wang, S. *Organometallics* **2002**, *21*, 4743. (m) Paspargelyte, R.; Grazulevicius, J. V.; Grigalevicius, S.; Jankauskas, V. *React. Funct. Polym.* **2009**, *69*, 183. (n) Kirkus, M.; Tsai, M.-H.; Grazulevicius, J. V.; Wu, C.-C.; Chi, L.-C.; Wong, K.-T. *Synth. Metals*, **2009**, *159*, 729. (o) Park, M. S.; Lee, J. Y. *Thin Solid Films*, **2013**, *548*, 603.
22. Por ejemplo: (a) Ojala, A.; Petersen, A.; Fuchs, A.; Lovrincic, R.; Pölking, C.; Trollmann, J.; Hwang, J.; Lennartz, C.; Reichelt, H.; Höffken, H. W.; Pucci, A.; Erk, P.; Kirchartz, T.; Würthner, F. *Adv. Funct. Mater.* **2012**, *22*, 86. (b) Qin, C.; Numata, Y.; Zhang, S.; Yang, X.; Islam, A.; Zhang, K.; Chen, H.; Han, L. *Adv. Funct. Mater.* **2014**, *24*, 3059. (c) Qin, C.; Numata, Y.; Zhang, S.; Islam, A.; Yang, X.; Sodeyama, K.; Tateyama, Y.; Han, L. *Adv. Funct. Mater.* **2013**, *23*, 3782. (d) Graham, K. R.; Wieruszewski, P. M.; Stalder, R.; Hartel, M. J.; Mei, J.; So, F.; Reynolds, J. R. *Adv. Funct. Mater.* **2012**, *22*, 4801. (e) Vandewal, K.;



- Ma, Z.; Berqvist, J.; Tang, Z.; Wang, E.; Henriksson, P.; Tvingstedt, K.; Andersson, M. R.; Zhang, F.; Inganäs, O. *Adv. Funct. Mater.* **2012**, *22*, 3480.
- (f) Li, Q.; Lu, L.; Zhong, C.; Shi, J.; Huang, Q.; Jin, X.; Peng, T.; Qin, J.; Li, Z. *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 14588. (g) de Miguel, G.; Marchena, M.; Cohen, B.; Pandey, S. S.; Hayase, S.; Douhal, A. *J. Phys. Chem. C*, **2012**, *116*, 22157.
- (h) Connell, A.; Holliman, P. J.; Davies, M. L.; Gwenin, C. D.; Weiss, S.; Pitak, M. B.; Horton, P. N.; Coles, S. J.; Cooke, G. *J. Mater. Chem. A*. **2014**, *2*, 4055.
23. Flores-Jarillo, M.; Ayala-Mata, F.; Zepeda-Vallejo, G.; Vazquez-García, R. A.; Ramos-Ortiz, G.; Mendez-Rojas, M. A.; Suarez-Castillo, O. R.; Alvarez-Hernandez, A. *J. Mex. Chem. Soc.* **2015**, *59*, 151.
24. Gelman, D.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int.*, **2003**, *42*, 5993-5996
25. Catalán, J.; Catalán, J. P.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 15022-15030.
26. Meng, X.; Harricharran, T.; Juszczak; *Photochem. Photobiol.* **2013**, *89* 40-50.
27. Catalán, J.; *J. Phys. Org. Chem.* **2015**, *28*, 329-336.
28. Catalán, J.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 12515-12520.
29. Handbook of Fluorescence Spectra of Aromatic Molecules, 2nd Ed. I.B. Berlman Ed, Acad. Press Inc, New York 1971.
30. a) Endo, A.; Sato, K.; Yoshimura, K.; Kai, T.; Kawada, A.; Miyazaki, H.; Adachi, C.; *App. Phys Lett.* **2011**, *98*, 083302 b) Uoyama, H.; Goushi, K.; Shizu, K.; Nomura, H. Adachi, C.; *Nature*, **2012**, *492*, 234.
31. <http://www.leica-microsystems.com/science-lab/basic-principles-of-luminescence>. Última vista 09 noviembre 2015
32. Park, S. T.; Gahlmann, Y. H.; Feenstra J. S.; Zewail, A. H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9496-9499.
33. Waltman, R.J.; Diaz, A.F.; Bargon, J. *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 4343-4346.
34. Beverina, L.; Crippa, M.; Salice, P.; Ruffo, R.; Ferrante, C.; Fortunati, I.; Signorini, R; Maria-Mari, C.; Bozio, R.; Facchetti, A.; Pagani, G.; *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 3242-3244.
35. Law, K.Y.; Bailey F.C.; *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 2267-2273
36. Por ejemplo: a) Sreejith, S.; Carol, P.; Chithra, P.; Ajayaghosh, A.; *J. Mater. Chem.*, **2008**, *18*, 264-274 b) Yum, J. H.; Walter, P.; Huber, S.; Rentsch, D.;



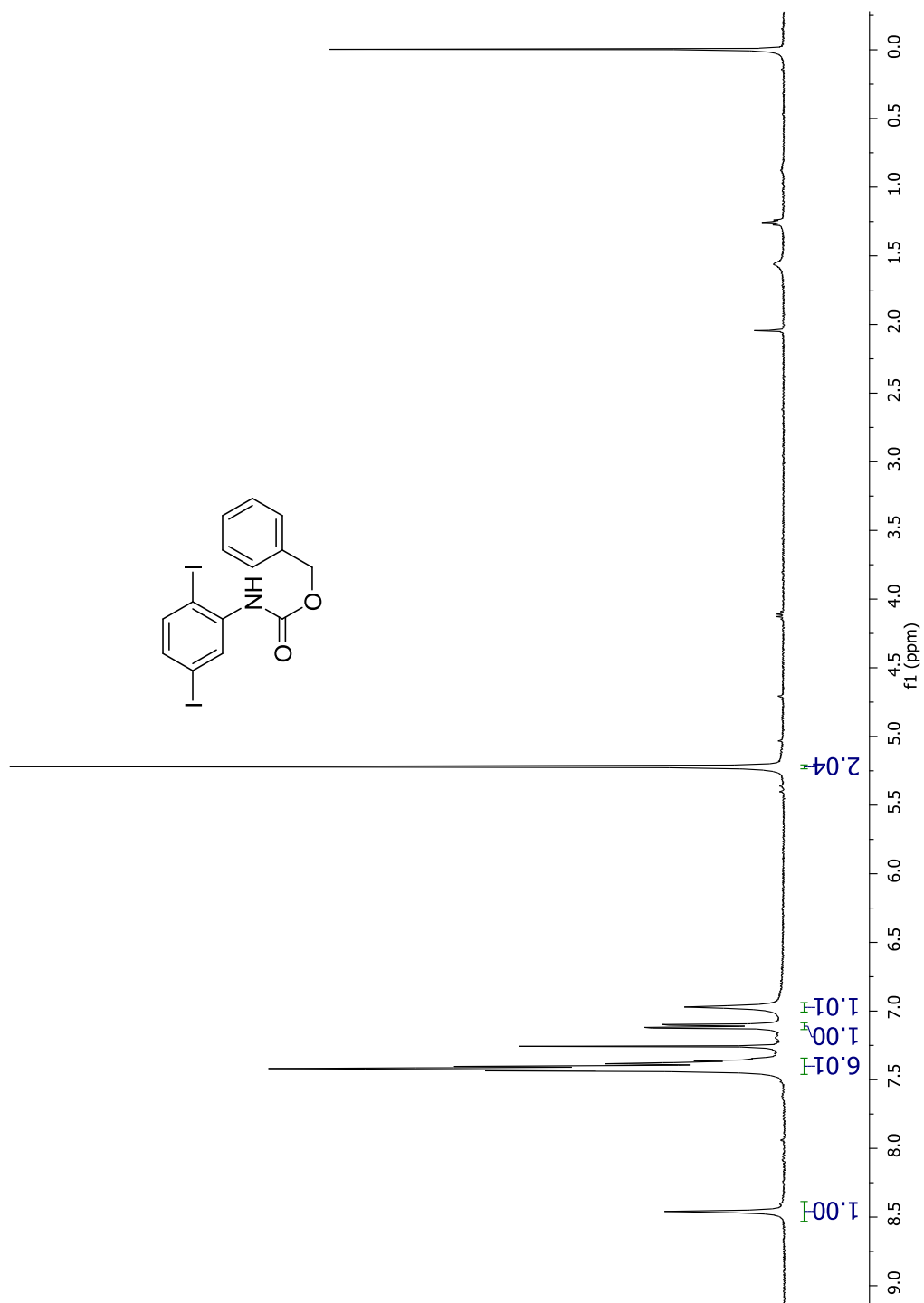
-
- Geiger, T.; Nüesch, F.; De-Angelis, F.; Grätzel, M.; Nazeeruddin, M. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10320-10321 c) Ajayagosh, A.; *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 449-459.
37. a) Beverina, L.; Sassi, M.; *Synlett*, **2014**, *25*, 0477-0490 b) Law, K.Y.; Bailey F.C.; *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 2267-2273.
38. Ivanovsky, S. A.; Dorogov, M. V.; *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2527-2542.
39. Law, K.Y.; Bailey F.C.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3278-3286.
40. Amani, A.; Khazalpour, S.; Nematollahi, D.; *J. Electroanalytical Chem.*, **2012**, *670*, 36-41
41. Zhang, H.B.; Liu, L.; Chen, Y. J.; Wang, D.; Li, C. J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *4*, 869-873



2.8 Espectros de Resonancia Magnética Nuclear



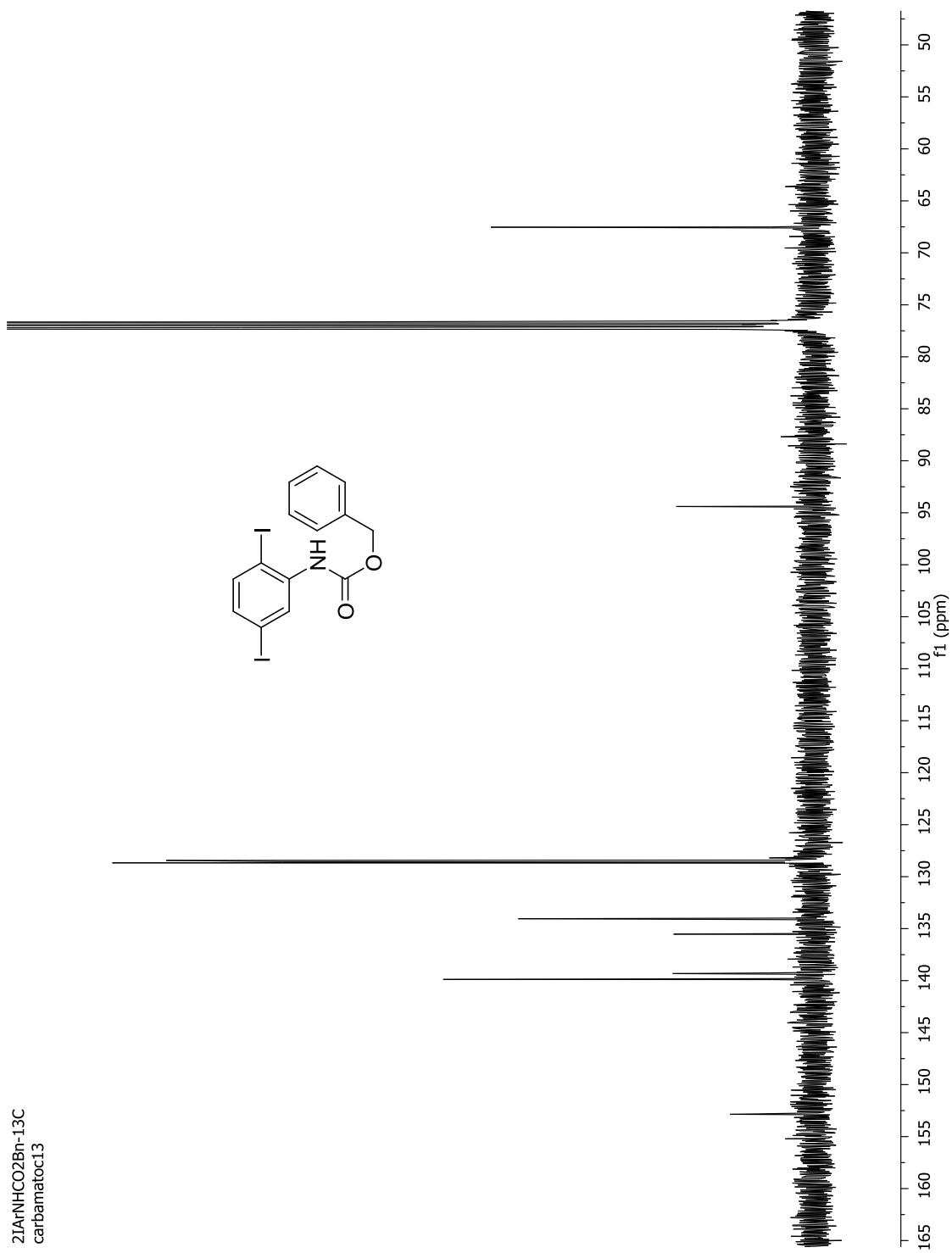
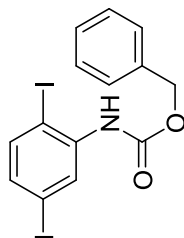
a-carbamato_I-I-PROTON_01
a-carbamato_I-I



Espectro de RMN de ¹H del compuesto 17 en DMSO-d₆ a 400 MHz



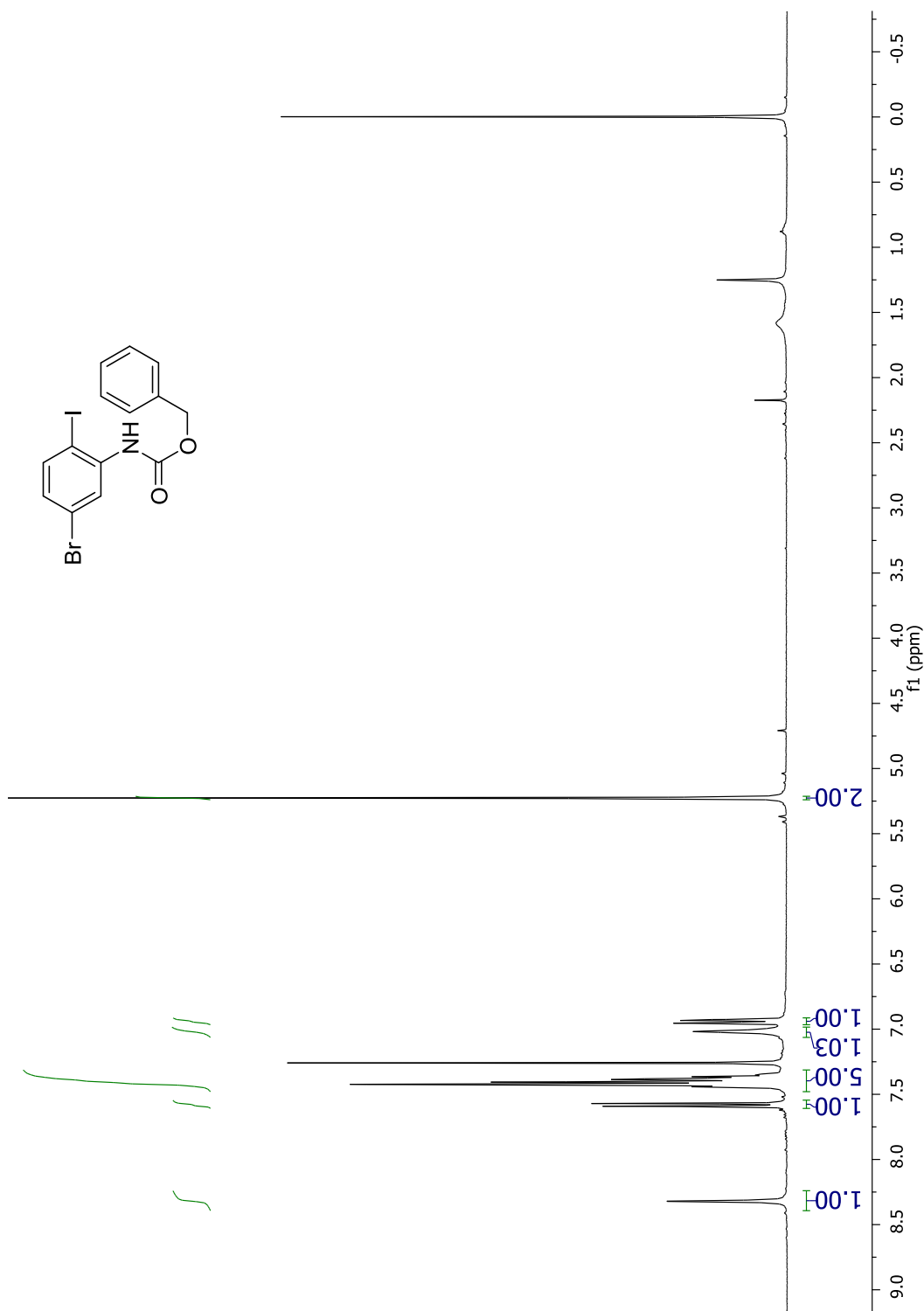
2Ia^rNHCO2Bn-13C
carbamato13



Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **17** en DMSO-d₆ a 100 MHz



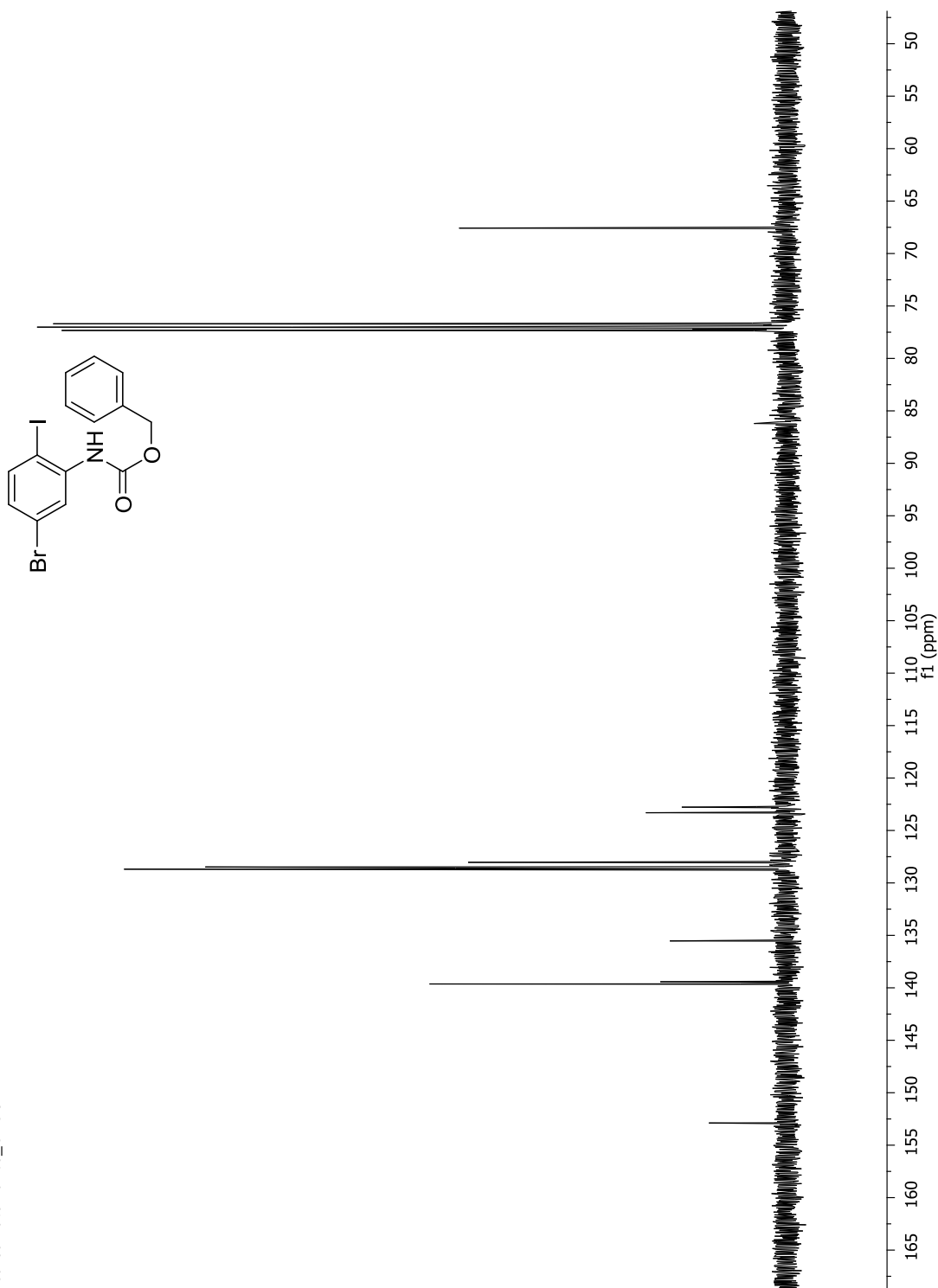
carbamatofeb14-PROTON_01
carbamatofeb14



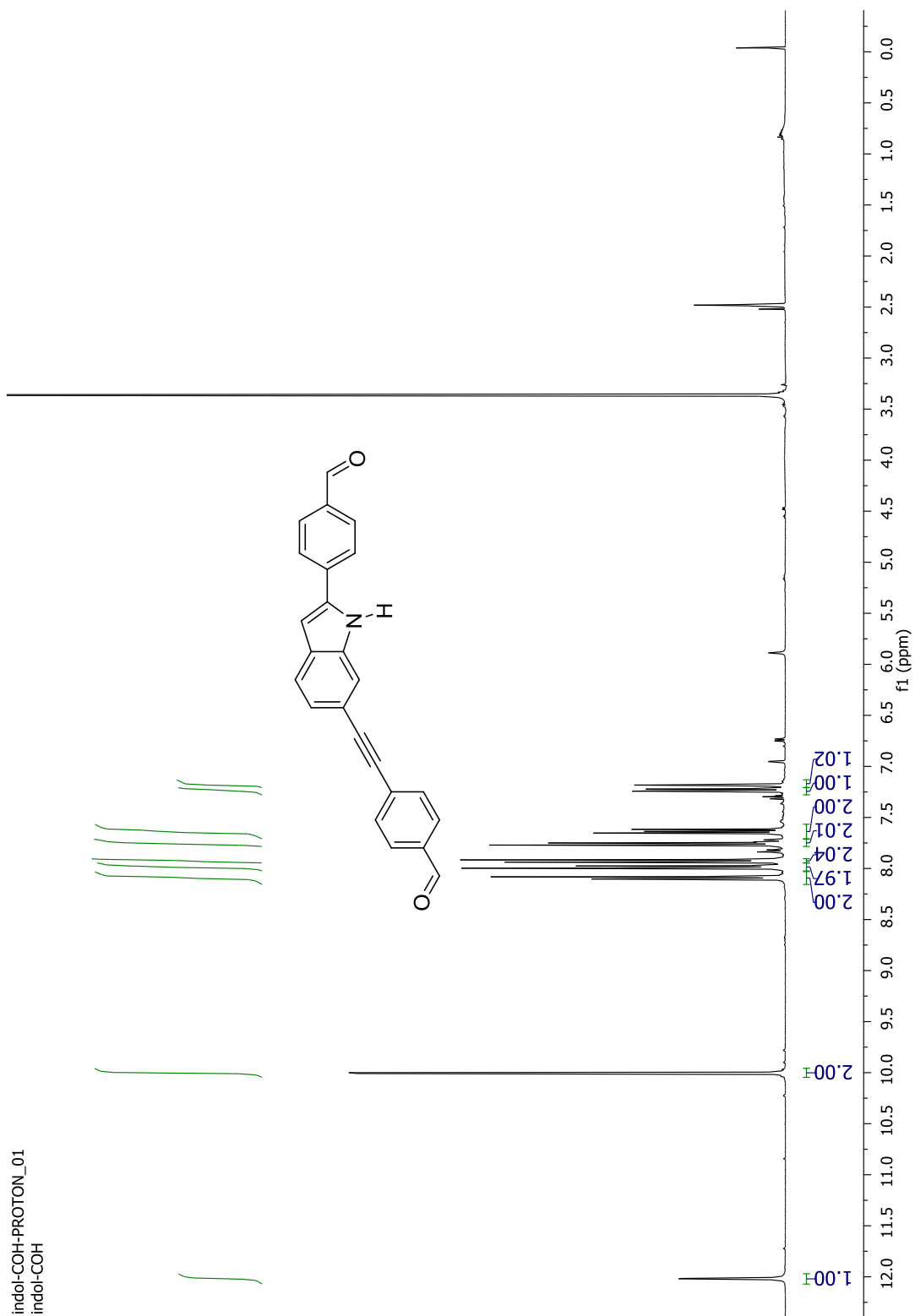
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **18** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz



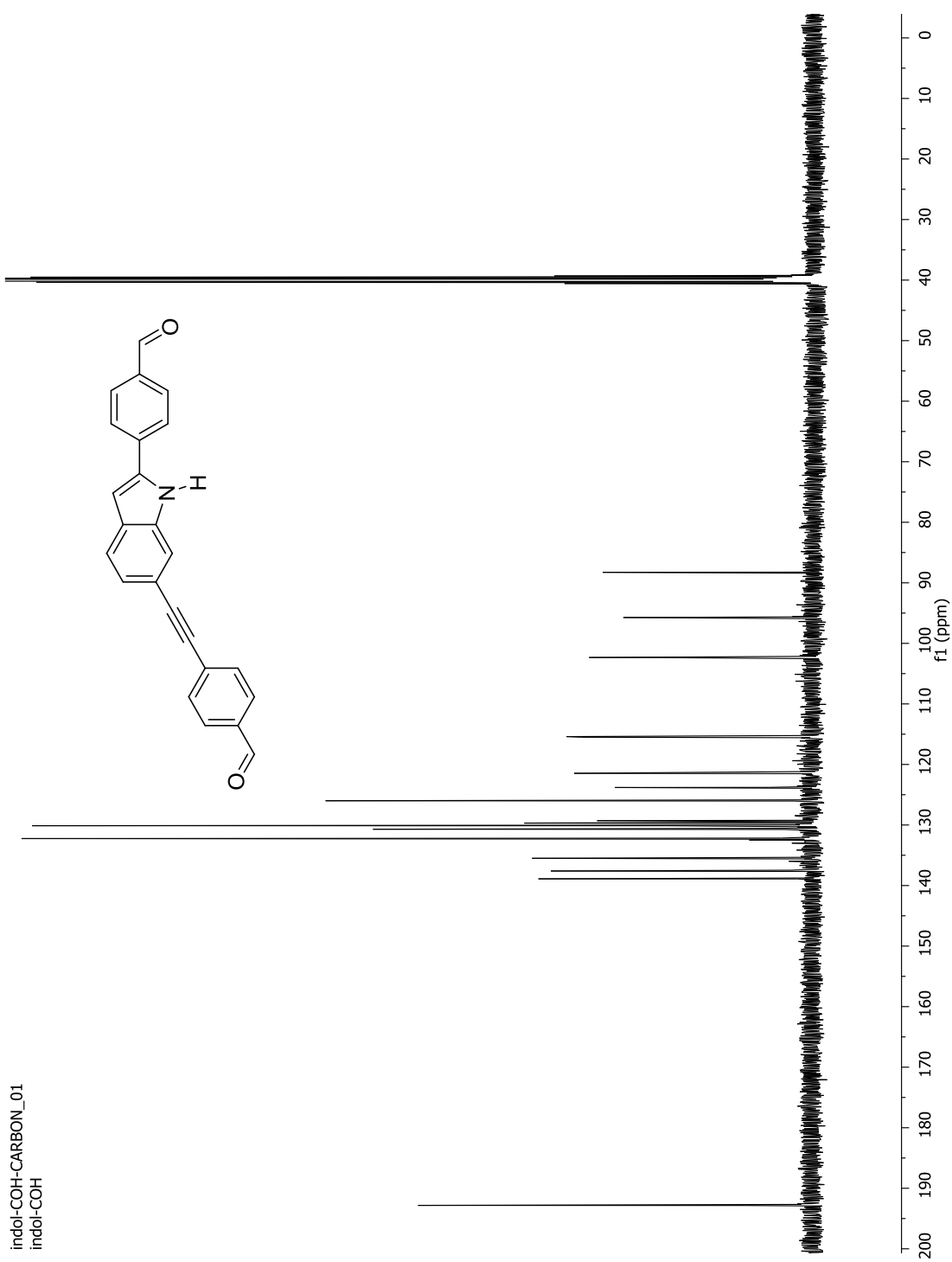
CarbamatoBlanco_CDCl3-CARBON_01
 CarbamatoBlanco_CDCl3

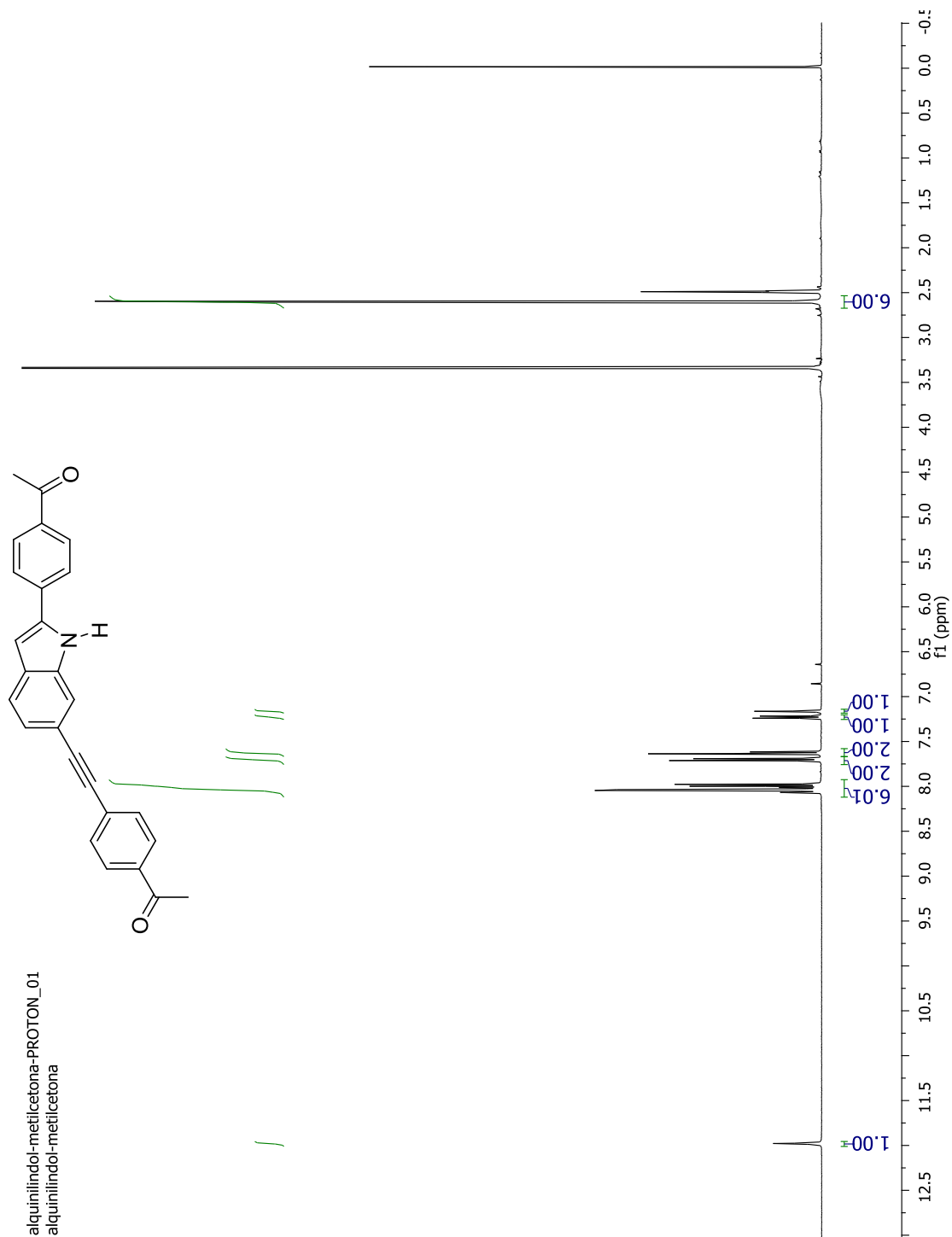


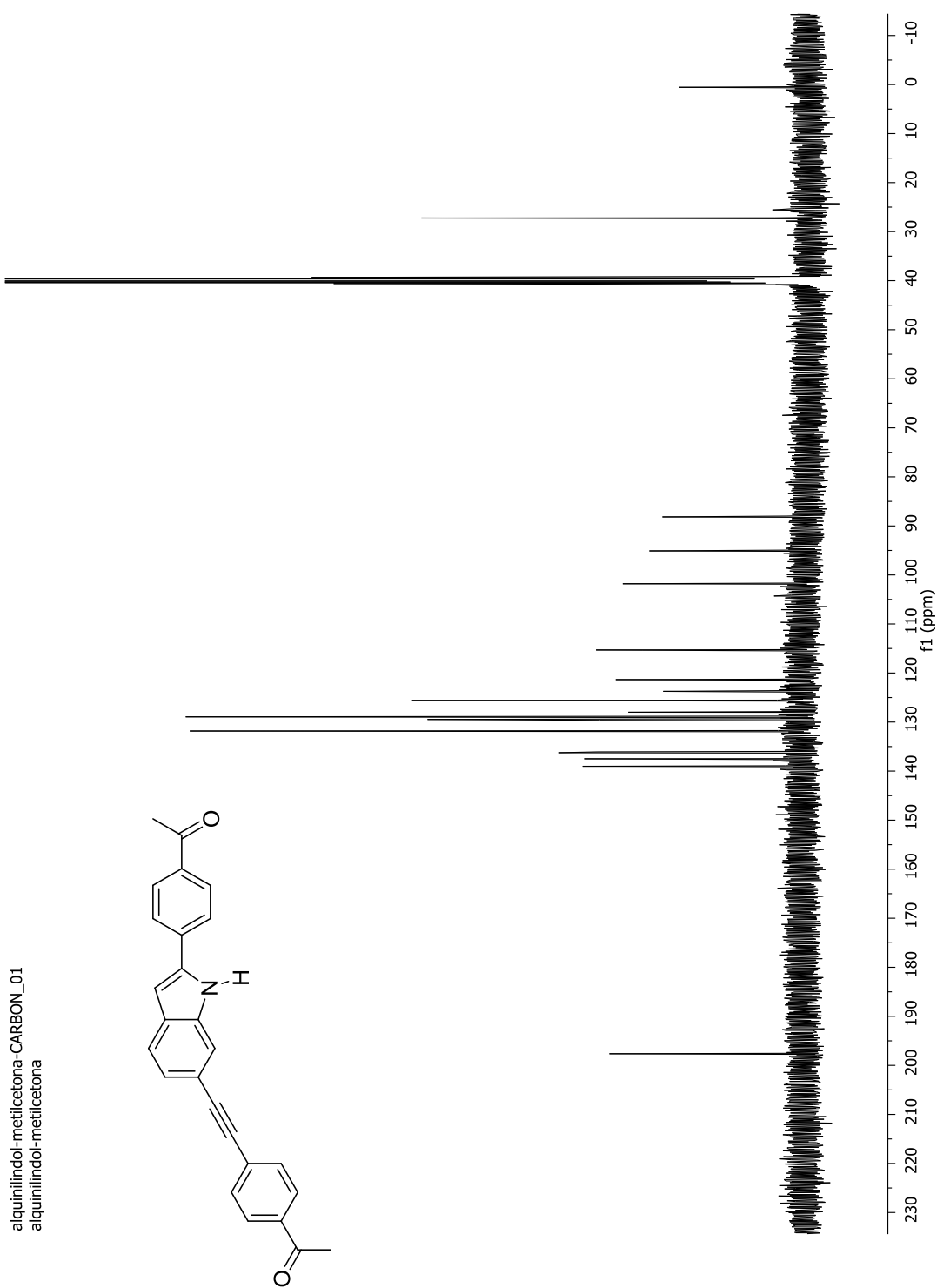
Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **18** en DMSO-d₆ a 100 MHz



Espectro de RMN de ^1H del compuesto **20f** en DMSO-d_6 a 400 MHz

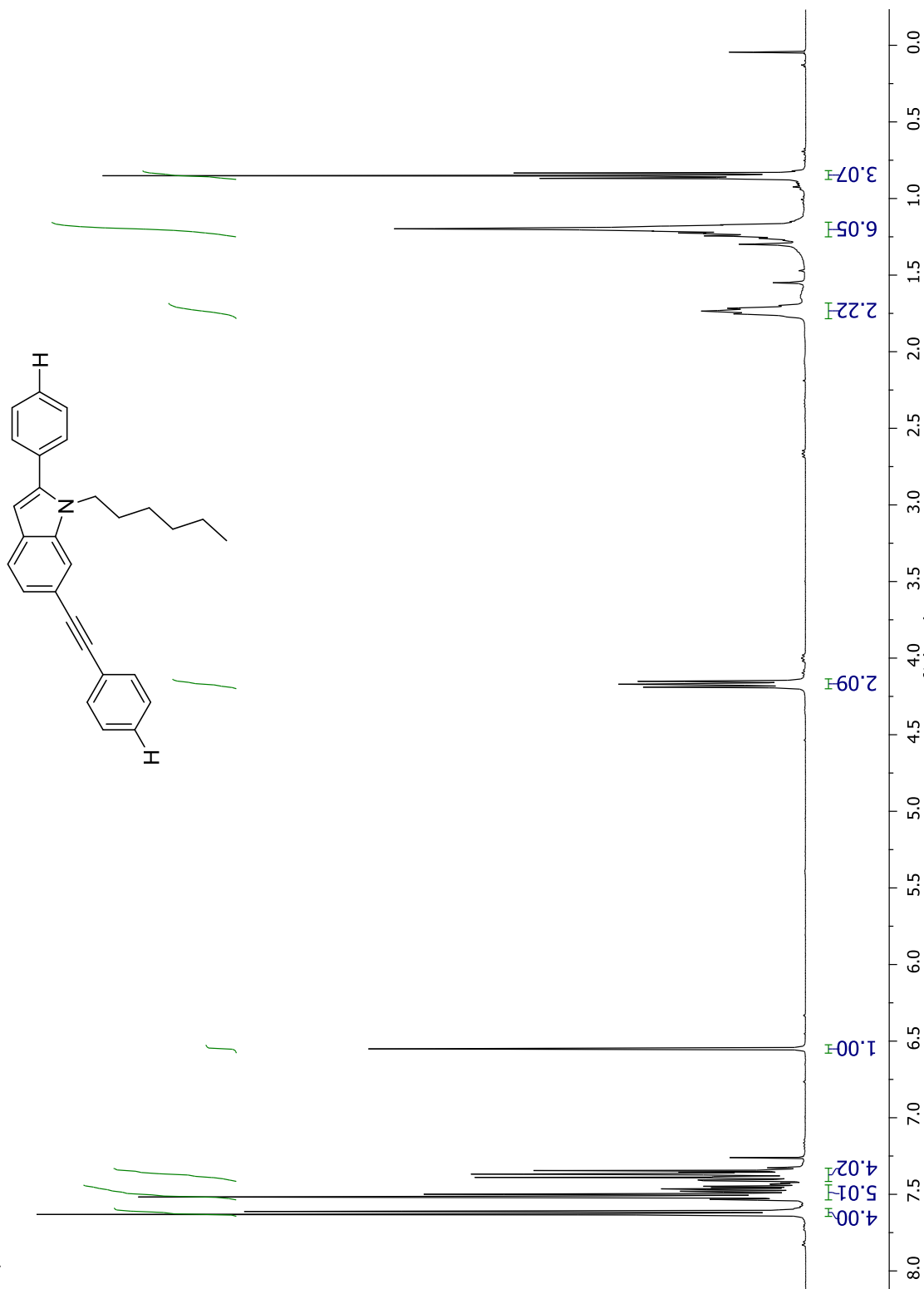








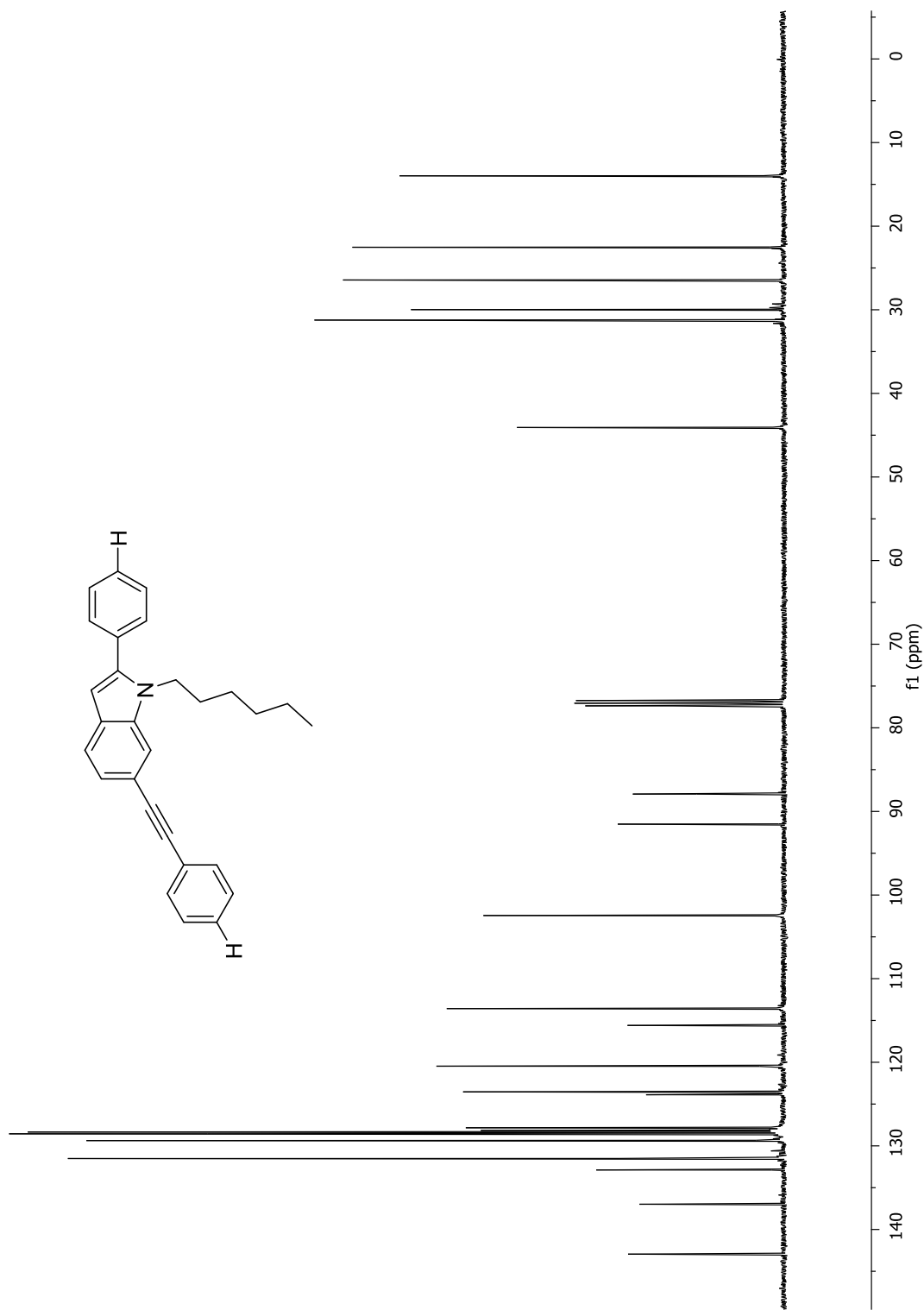
Alquinilindol-H-PROTON_01
Alquinilindol-H



Espectro de RMN de ¹H del compuesto 16a en CDCl₃ a 400 MHz

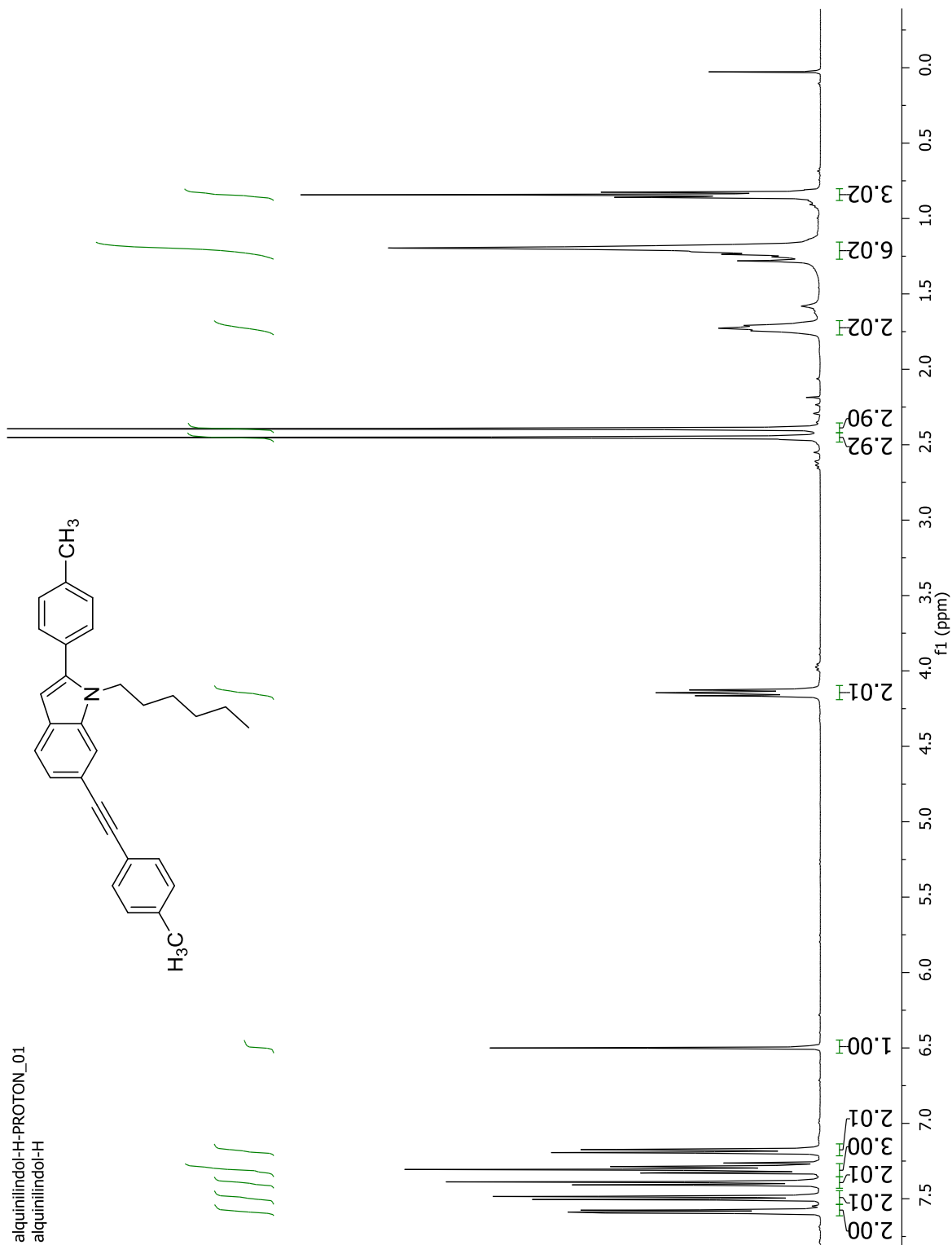


Alquiniindol-H-CARBON_01
Alquiniindol-H





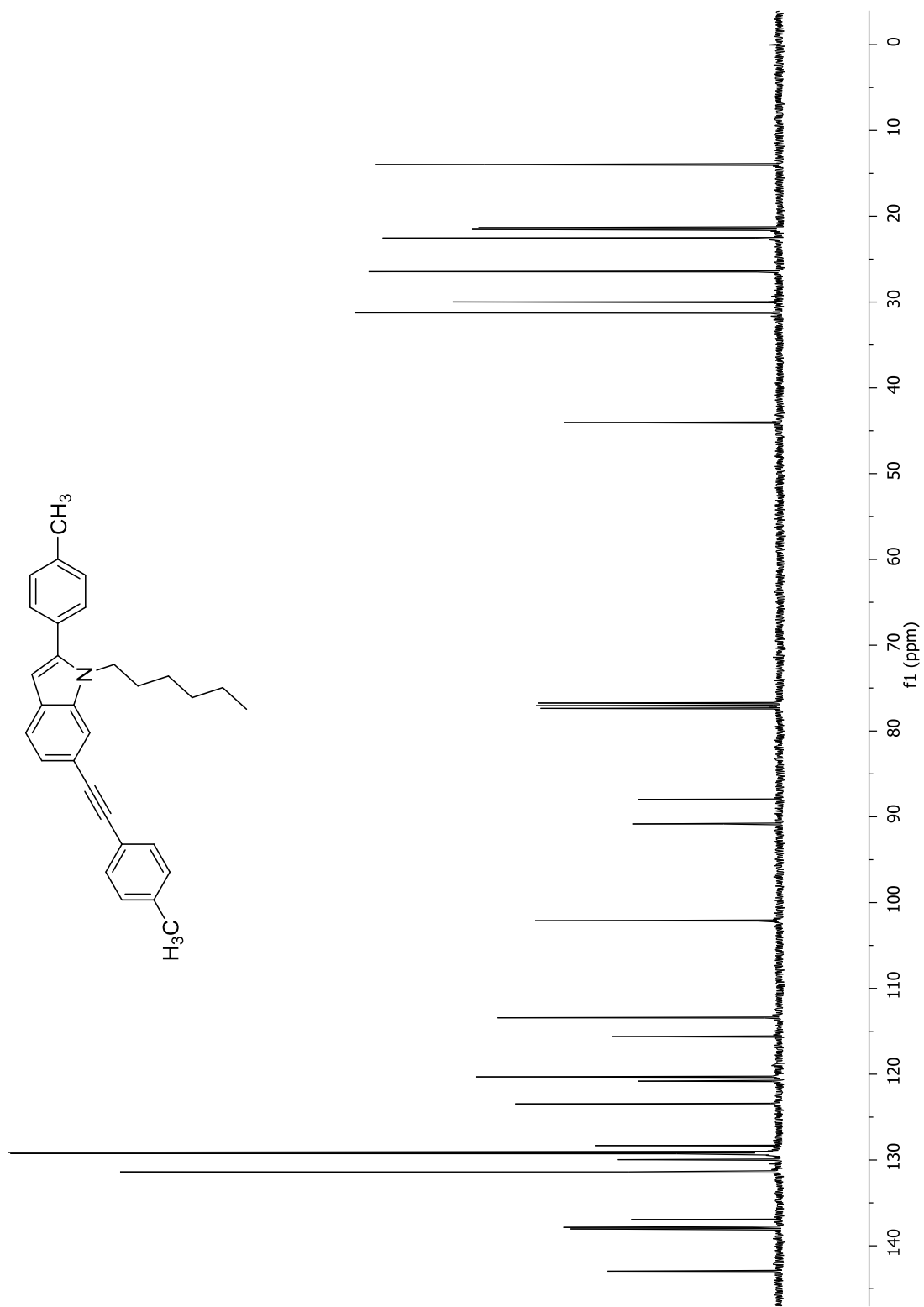
alquiniindol-H-PROTON_01
alquiniindol-H



Espectro de RMN de ^1H del compuesto **16b** en CDCl_3 a 400 MHz



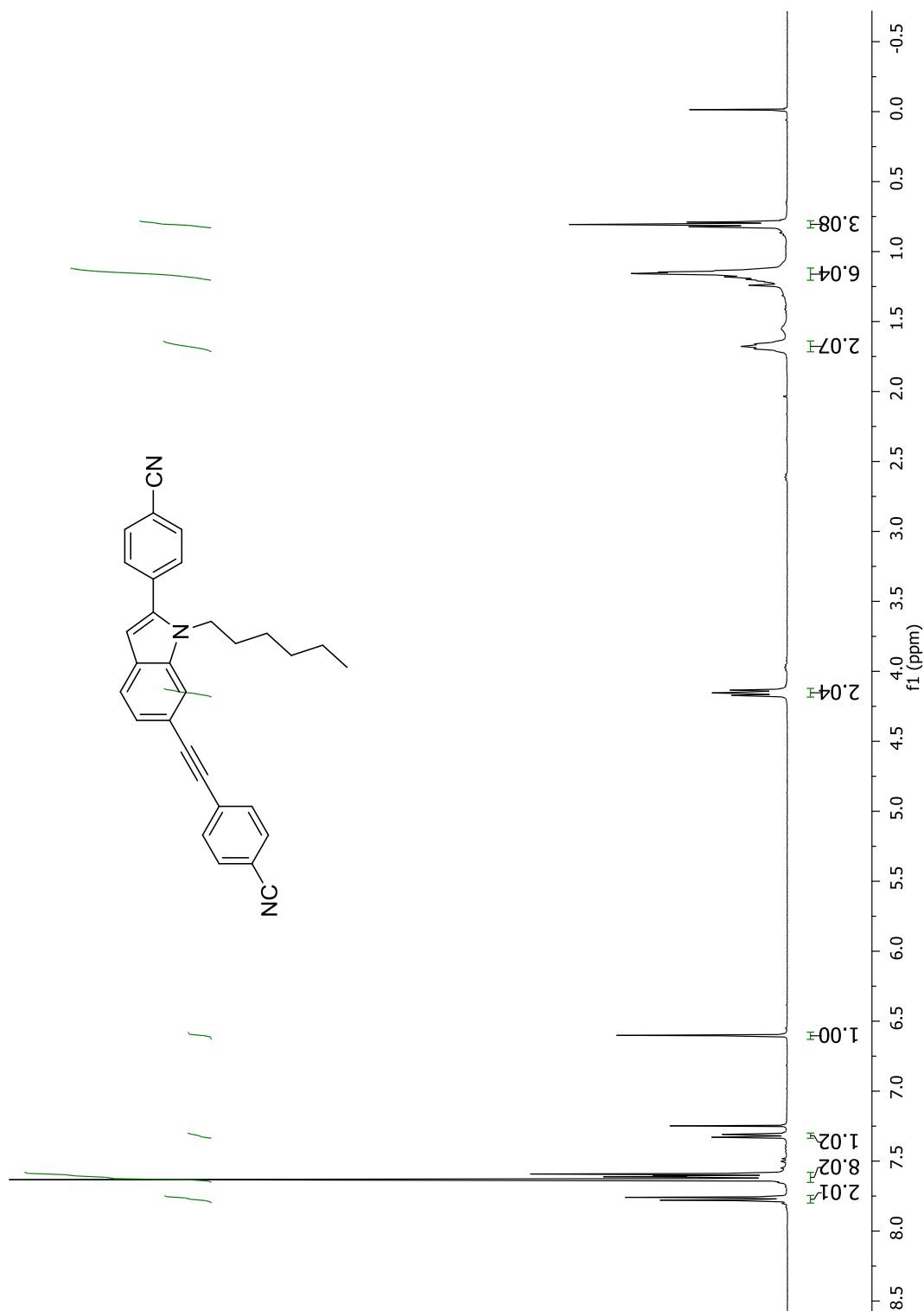
alquiniindol-Me-CARBON_01
alquiniindol-Me

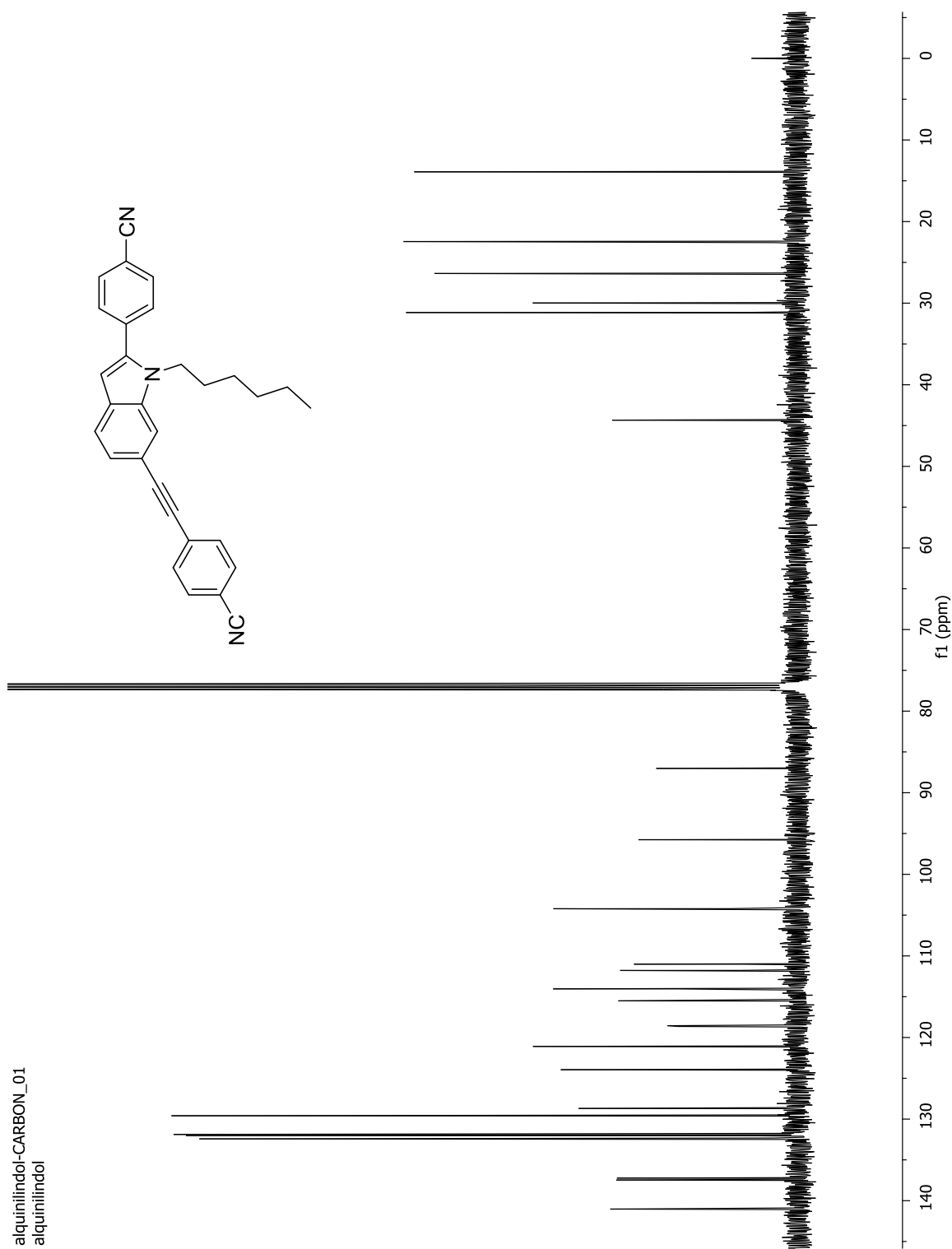


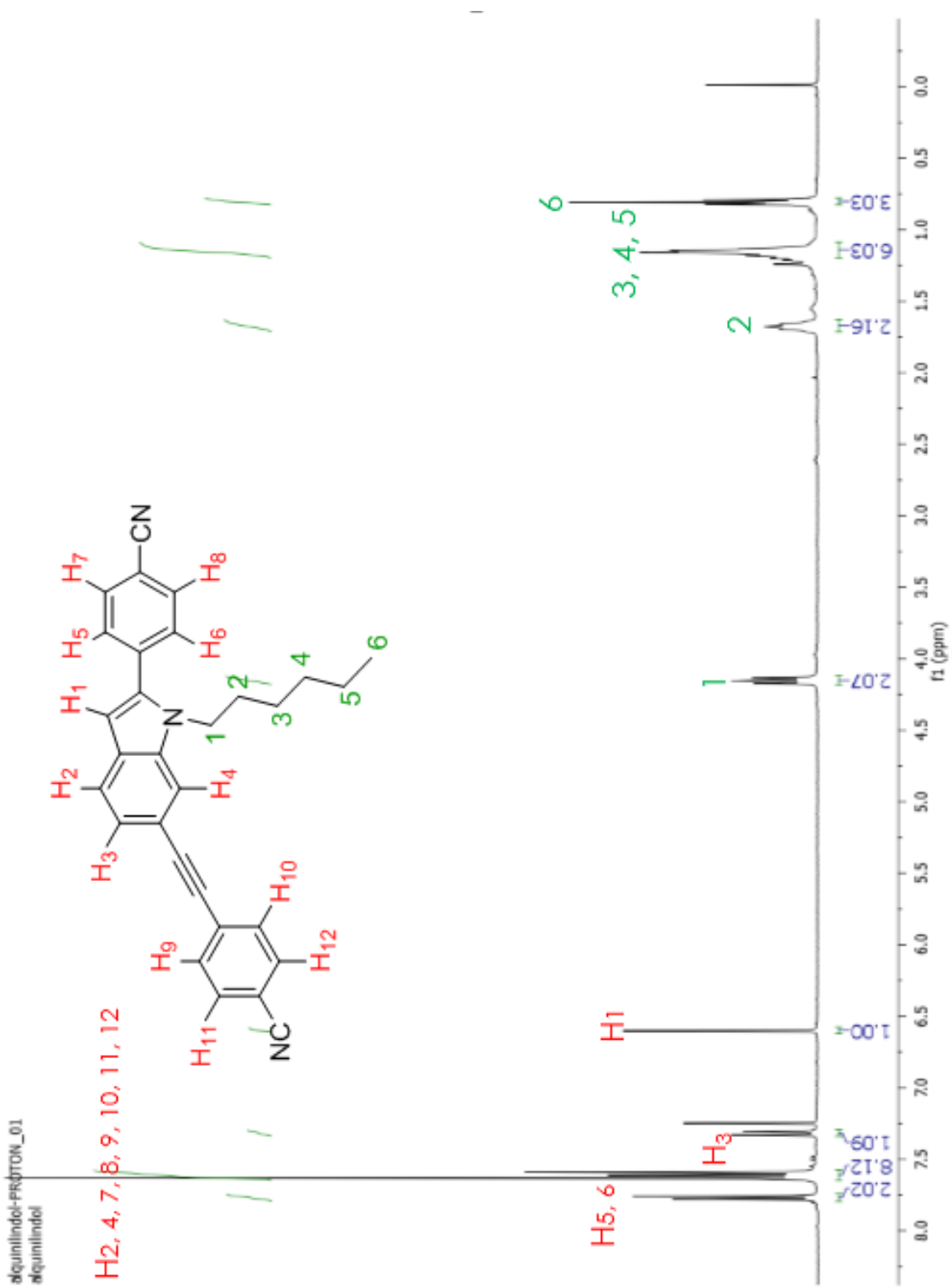
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **16b** en CDCl_3 a 100 MHz



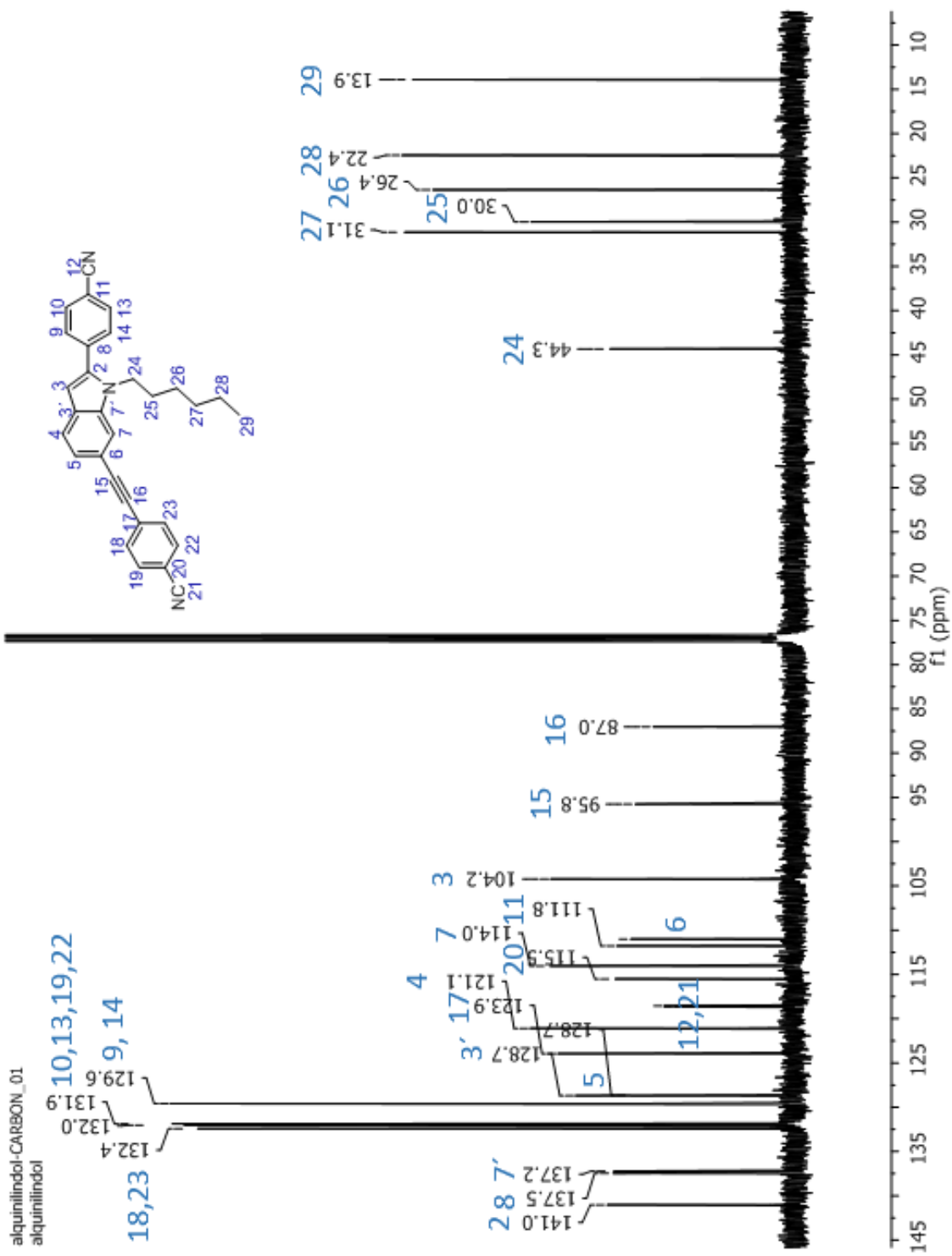
alquiniindol-PROTON_01
alquiniindol







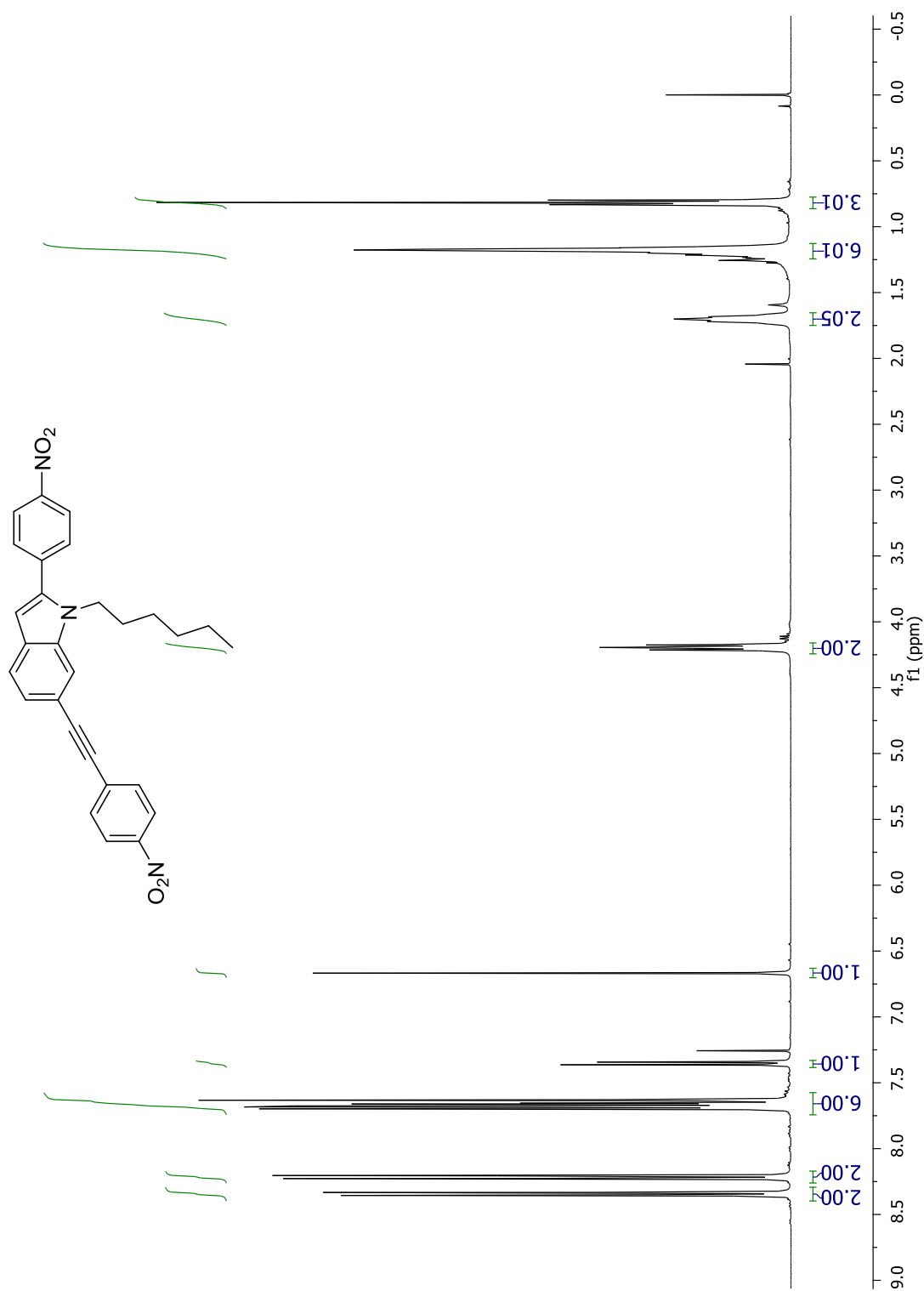
Espectro de RMN de ¹H del compuesto **16c** en CDCl₃ a 400 MHz



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **16c** en CDCl_3 a 100 MHz



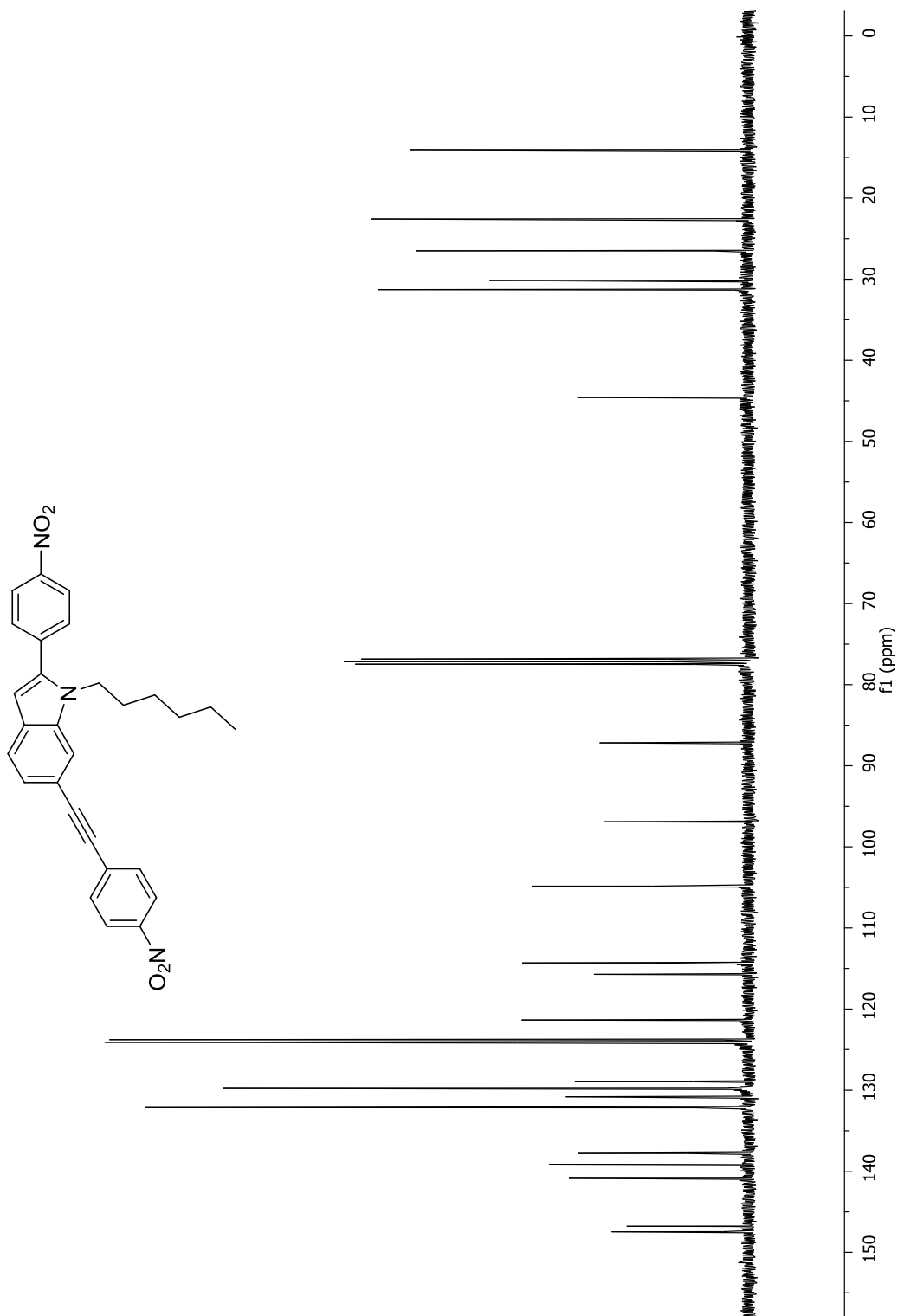
alquiniindol-NO2-PROTON_01
alquiniindol-NO2



Espectro de RMN de ^1H del compuesto **16d** en CDCl_3 a 400 MHz

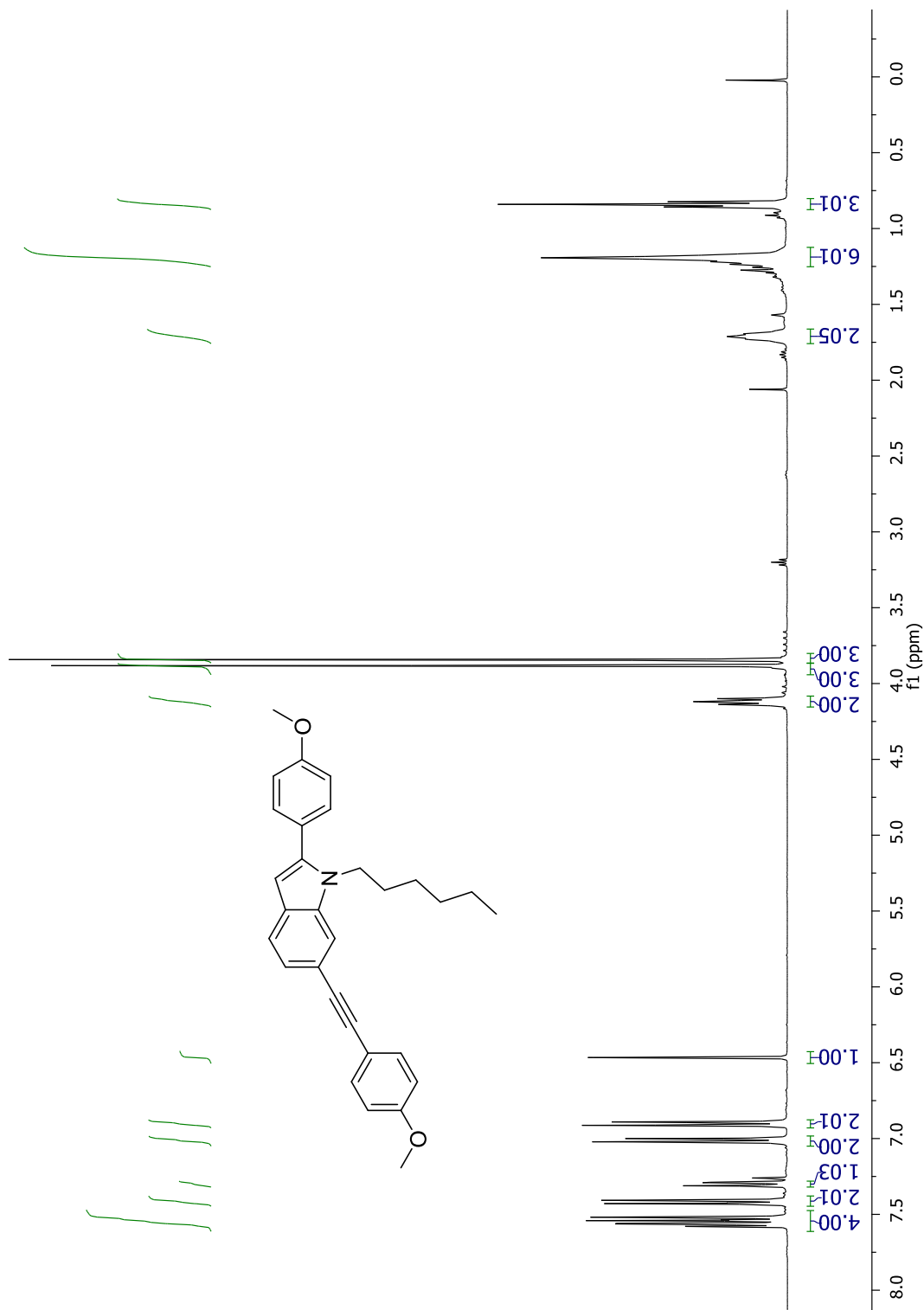


alquilindol-NO2-CARBON_01
alquilindol-NO2





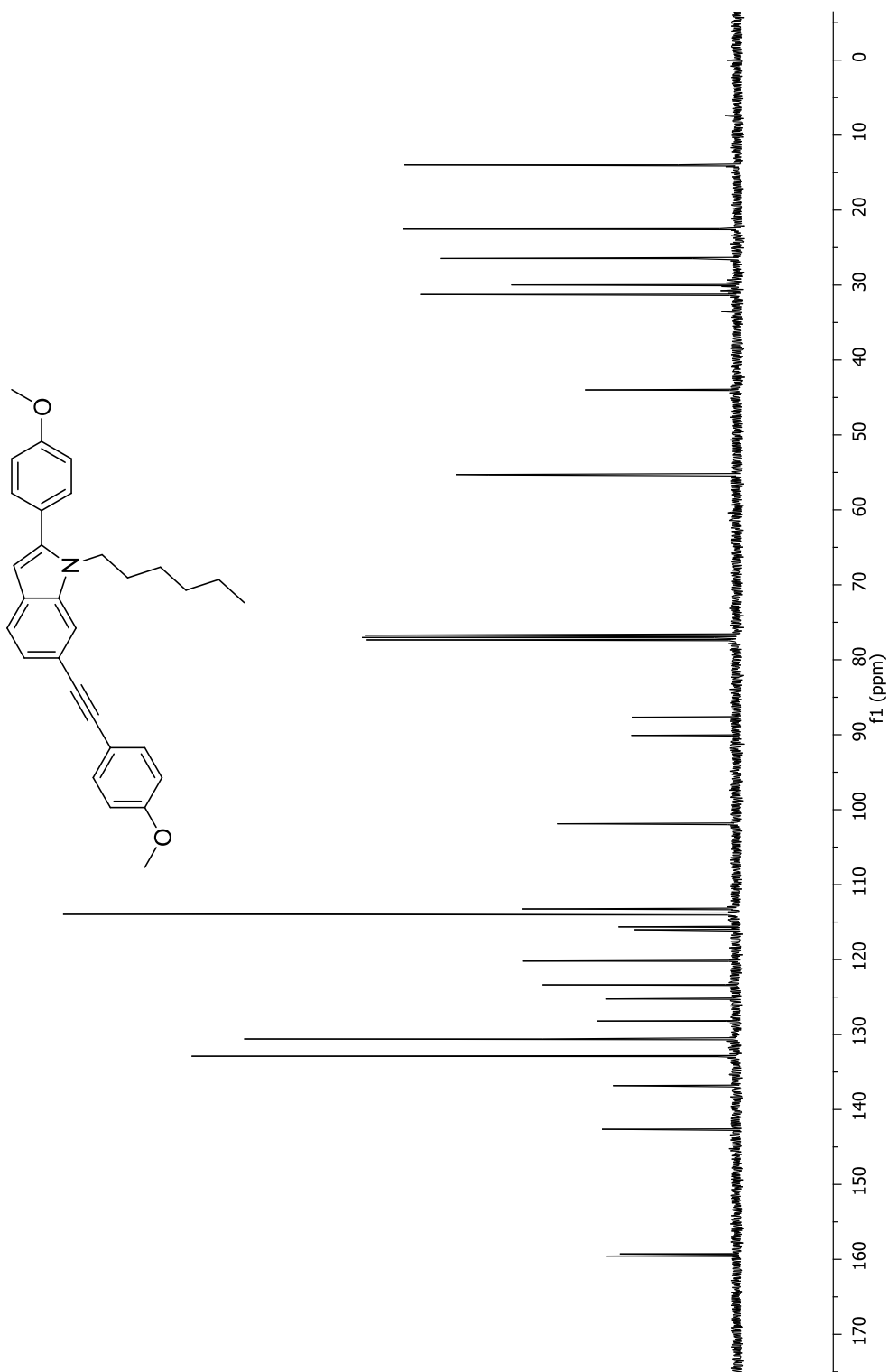
indol_MeO-PROTON_01
indol_MeO



Espectro de RMN de ¹H del compuesto **16e** en CDCl₃ a 400 MHz



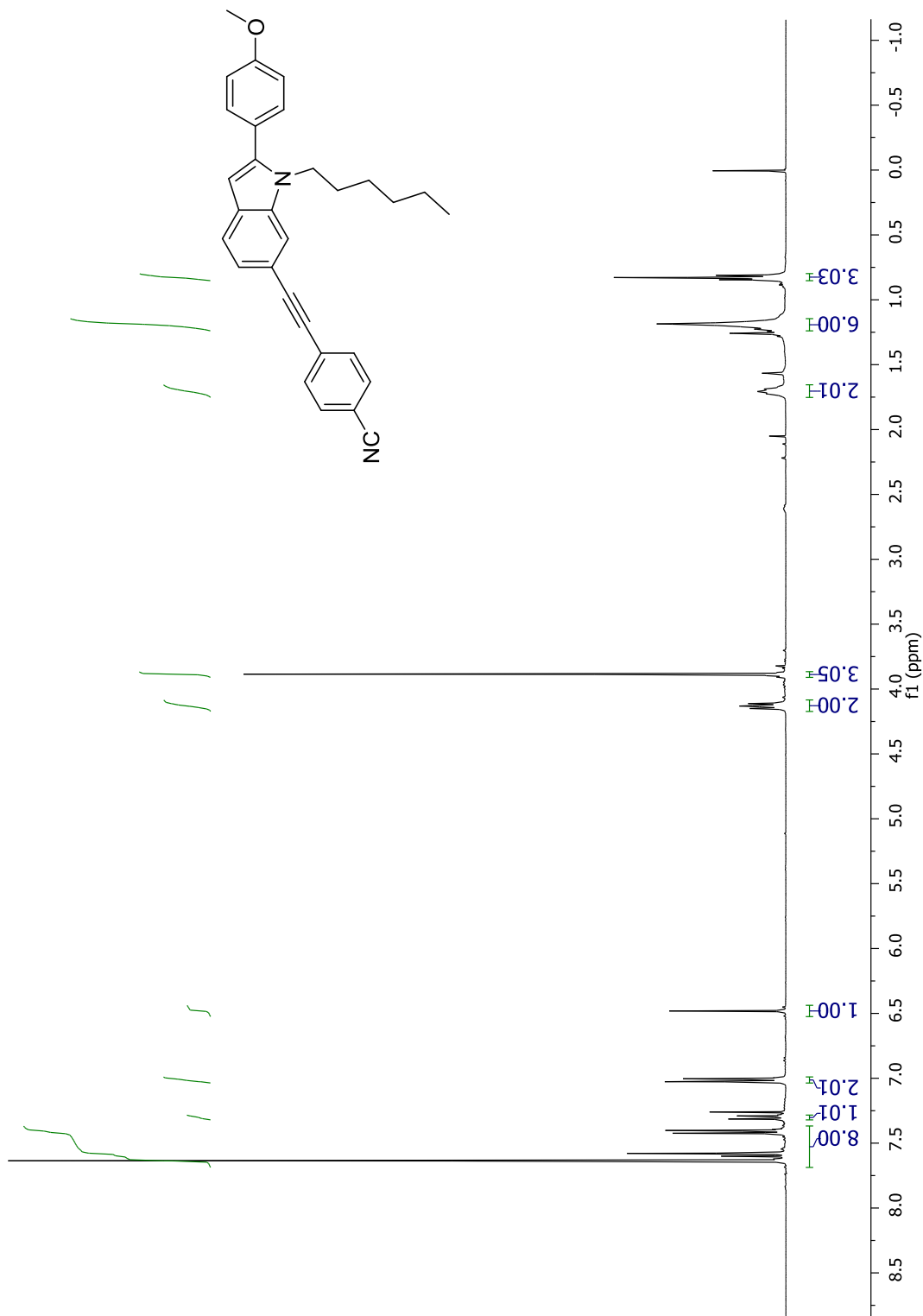
indol_MeO-CARBON_01
indol_MeO



Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **16e** en CDCl₃ a 100 MHz



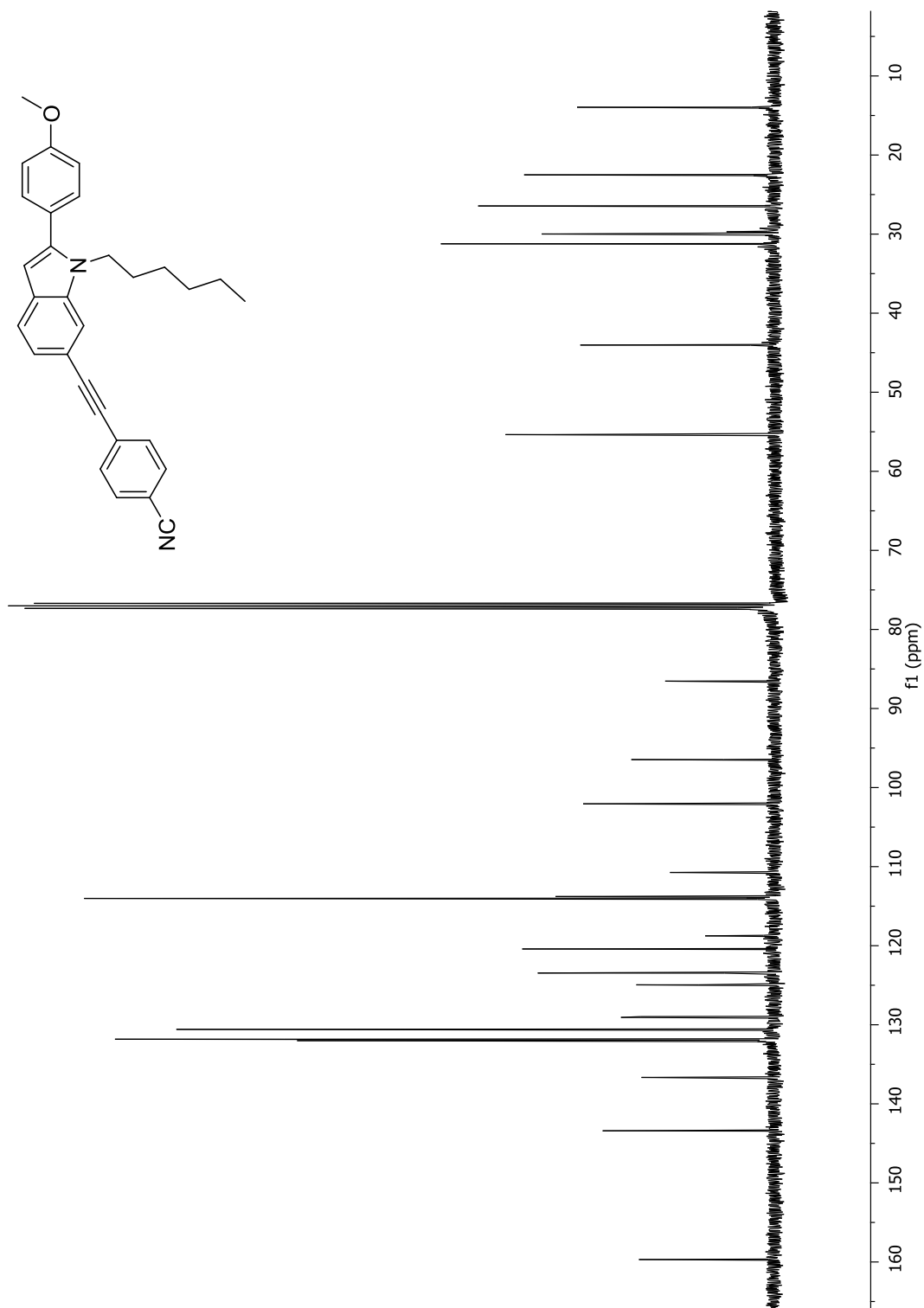
OMe-CN_indol-PROTON_01
OMe-CN_indol



Espectro de RMN de ¹H del compuesto **16h** en CDCl₃ a 400 MHz



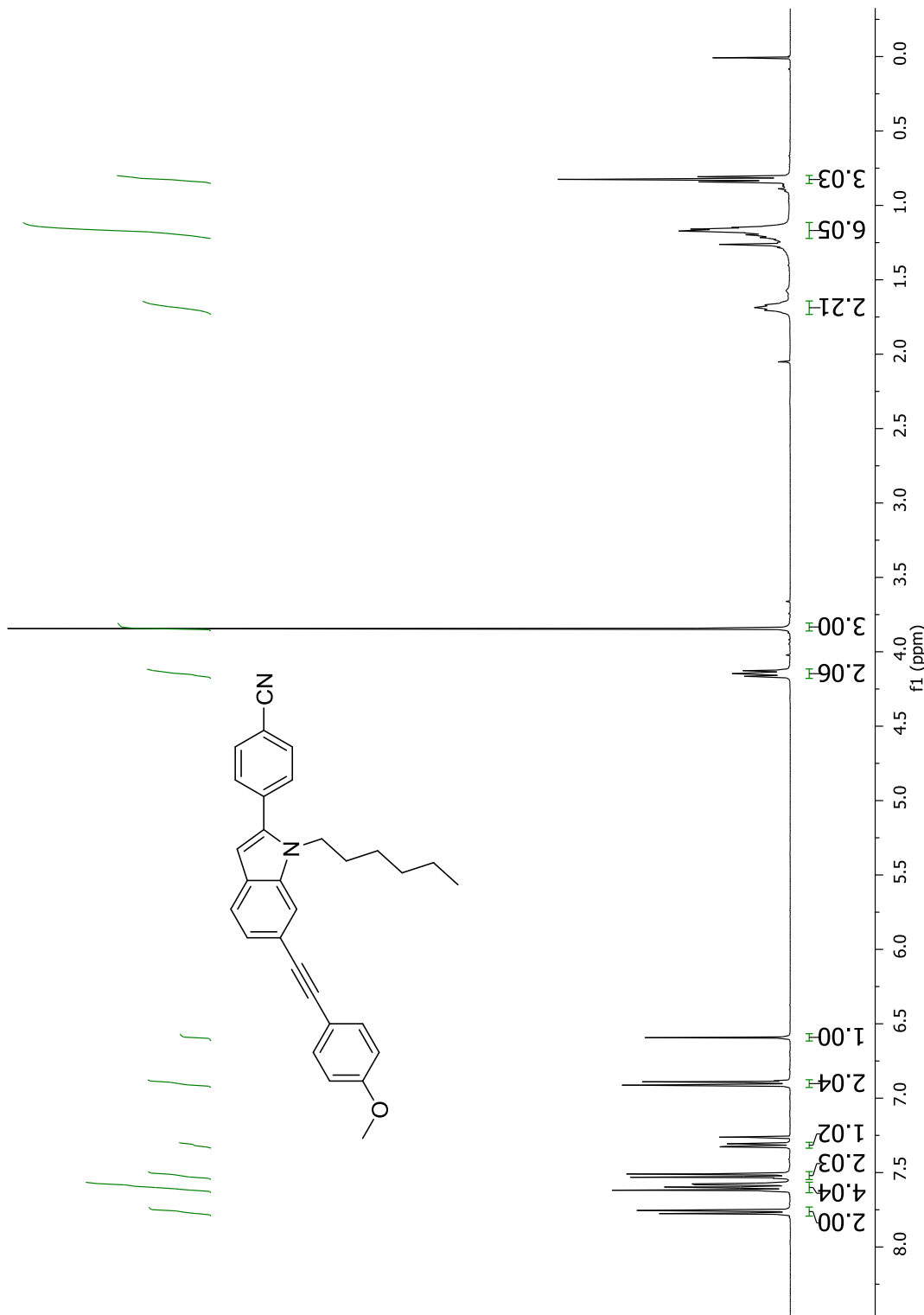
OMe-CN_indol-CARBON_01
OMe-CN_indol



Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **16h** en CDCl₃ a 100 MHz



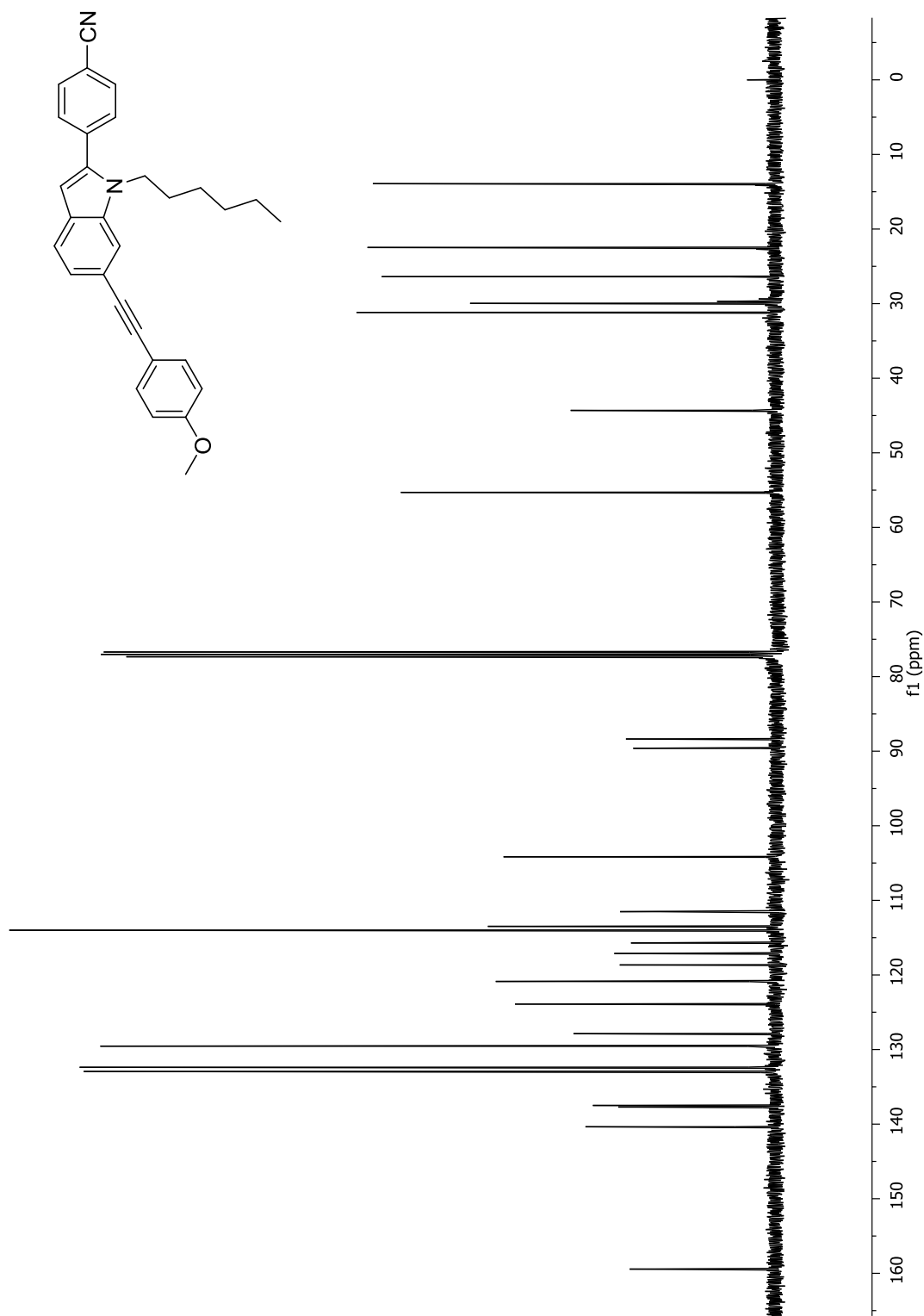
CN-OMe_Indol-PROTON_01
CN-OMe_Indol



Espectro de RMN de ¹H del compuesto **16i** en CDCl₃ a 400 MHz



CN-OMe_Indol-CARBON_02
CN-OMe_Indol



Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **16i** en CDCl₃ a 100 MHz



2.9 Voltamperometría Cíclica

