



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**MAESTRÍA EN QUÍMICA**

**TESIS**

**SÍNTESIS Y DETERMINACIÓN DE LAS  
PROPIEDADES ÓPTICAS DE LOS COMPUESTOS  
4,7-BIS(1-INDOLIL)-2,1,3-BENZOTIAZOL Y  
2,7-BIS(1-INDOLIL)-9-FLUORENONA**

Para obtener el grado de

**Maestra en Química**

**PRESENTA**

I.B.T. Brenda Vera Arcos

**Director**

Dr. Alejandro Álvarez Hernández

**Comité tutorial**

Dr. Daniel Mendoza Espinosa

Dr. Simplicio González Montiel

Dr. Salvador Pérez Estrada

Mineral de la Reforma, Hgo., México., 2026



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

School of Engineering and Basic Sciences

Área Académica de Química

Department of Chemistry

Número de control: ICBI-AAQ/145/2026

Asunto: Autorización de impresión

**Mtra. Ojuky del Rocío Islas Maldonado**  
**Directora de Administración Escolar**  
**Presente.**

El Comité Tutorial de la Tesis de Maestría titulada “**Síntesis y determinación de las propiedades ópticas de los compuestos 4,7-bis(1-indolil)-2,1,3-benzotiadiazol y 2,7-bis(1-indolil)-9-fluorenona**”, realizada por la sustentante **Brenda Vera Arcos** con **número de cuenta 319799** perteneciente al programa de **Maestría en Química**, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:

### AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

Por lo que la sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

**Atentamente**

**“Amor, Orden y Progreso”**

**Mineral de la Reforma, Hidalgo a 26 de enero de 2026.**

El Comité Tutorial

Dr. Alejandro Álvarez Hernández  
Director de Tesis

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

Dr. Daniel Mendoza Espinosa



Dr. Simplicio González Montiel

Dr. Salvador Pérez Estrada

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

Área Académica de Química

Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5 Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México. C.P. 42184  
Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 40088, 40087  
aaq\_icbi@uaeh.edu.mx, nandrade@uaeh.edu.mx

“Amor, Orden y Progreso”



2025



uaeh.edu.mx

Este trabajo se realizó en el Laboratorio 5 del Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, dirigida por el Dr. Alejandro Álvarez Hernández gracias a la beca otorgada por la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (CVU/No. Apoyo: 1299664/4003502).

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero dar gracias a Dios por brindarme la oportunidad de concluir mi maestría, por ayudarme a superar cada obstáculo con constancia y dedicación, por darme la suficiente sabiduría para comprender cada uno de los nuevos conocimientos adquiridos, así como la fortaleza necesaria para seguir adelante y poner en mi camino a personas maravillosas que me ayudaron a renacer.

A mis padres Benigno y Esther por confiar en mí, por su fé y sus sabios consejos que me han guiado siempre hacia adelante.

A mis hermanos y hermanas Emiliano, Santiago, Alejandra y Abigail, por hacer ameno cada instante y verme como un ejemplo a seguir.

A mis abuelas y abuelos Irma, Yolanda, José y Lorenzo por su cariño y compartir su sabiduría conmigo.

A mi novio y colega Isaac quien me ha acompañado y apoyado en cada una de mis decisiones, que siempre me escucha, me da sabios consejos y me motiva a salir adelante. Gracias por compartir tus conocimientos y tu vida conmigo.

A mis asesores, Dra. Mariana y Dr. Alejandro por brindarme la confianza y por aceptarme en el grupo de investigación a pesar de que mi perfil profesional, gracias por compartir sus conocimientos de química y apoyarme en esta etapa de superación personal, por sus sabios consejos y el apoyo incondicional, así como las experiencias extraordinarias que hemos tenido en el grupo de investigación.

A mi comité tutorial, Dr. Daniel, Dr. Simplicio y Dr. Salvador por guiarme y darme consejos en el desarrollo de mi proyecto de investigación, por su paciencia y la retroalimentación profesional.

A mis amigos y colegas del Área Académica de Química, Diana, Angélica, Aylin, Gabriela, Leslie, Reyna, Patricia, Guadalupe, Giovani, Benjamín, Oliver, Juan, Gustavo, Jesús y Amador les doy gracias por compartir sus conocimientos, por sus consejos y por los momentos de convivencia llenos de alegría. Y por

supuesto a mis compañeros de generación Zyanya, Xanat, Anahi, Fernando, Carlos, Eduardo y Norberto por su compañerismo y apoyo incondicional.

A mis amigos y colegas de Biotecnología, Samantha, Shanty, Dayli, Adriana, y Jovany quienes siempre han confiado en mí, me motivan y están presentes en cada uno de mis logros.

En especial quiero dar gracias y por supuesto dedicar mi tesis a mi abuelito José, mi Yeye, quien siempre me consideró una persona exitosa, quien me motivó siempre a salir adelante y que, en las circunstancias más complicadas de mi vida, me dio una señal de esperanza diciendo todo estará bien.

*"Cree en tí mismo y en lo que eres. Sé consciente de que hay algo en tu interior que es más grande que cualquier obstáculo".*

*Christian D. Larson.*



## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENERALIDADES .....</b>	<b>1</b>
<b>2.1 Fluorescencia .....</b>	<b>1</b>
<b>2.2 Parámetros de fluorescencia.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2.1 Rendimiento cuántico .....</b>	<b>3</b>
<b>2.2.2 Tiempo de vida útil de la fluorescencia .....</b>	<b>7</b>
<b>2.2.3. Coeficiente de extinción molar.....</b>	<b>8</b>
<b>2.2.4. Intensidad de la fluorescencia .....</b>	<b>8</b>
<b>2.2.5. Desplazamiento de Stokes .....</b>	<b>8</b>
<b>2.3. Consideraciones para el diseño de compuestos fluorescentes ..</b>	<b>9</b>
<b>2.3.1 Efecto de la estructura química .....</b>	<b>9</b>
<b>2.3.2. Efecto de la temperatura.....</b>	<b>12</b>
<b>2.3.3. Efecto del disolvente.....</b>	<b>12</b>
<b>2.3.4. Efecto de pH .....</b>	<b>15</b>
<b>3. ANTECEDENTES .....</b>	<b>17</b>
<b>3.1. Propiedades y funcionalización del indol.....</b>	<b>17</b>
<b>3.1.1. Propiedades químicas del indol.....</b>	<b>17</b>
<b>3.1.2. Propiedades fotofísicas del indol.....</b>	<b>23</b>
<b>3.1.3. Incorporación de grupos aceptores de electrones en el indol</b> <b>.....</b>	<b>25</b>
<b>3.1.4 Aplicación de la reacción de Buchwald-Hartwig para la</b> <b>obtención de indoles N-funcionalizados .....</b>	<b>38</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>45</b>
<b>5. OBJETIVOS .....</b>	<b>46</b>



5.1 Objetivo general .....	46
5.2 Objetivos específicos.....	47
6. RESULTADOS Y DISCUSIONES .....	48
6.1. Síntesis de los derivados de indol N-(heteroaril)sustituídos (91 y 92) por medio de la reacción de Buchwald-Hartwig.....	48
6.2. Caracterización por espectroscopia de resonancia magnética nuclear de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ , y espectroscopía de IR de los compuestos 4,7-bis(1-indolil)benzotiadiazol (91) y 2,7-bis(1-indolil)fluorenona (92).....	51
6.3. Estudio de las propiedades ópticas de los compuestos 4,7-bis(1-indolil)benzotiadiazol (91) y 2,7-bis(1-indolil)fluorenona (92).....	58
7. CONCLUSIONES .....	78
8. PARTE EXPERIMENTAL.....	81
8.1. Síntesis y caracterización estructural de los compuestos 4,7-bis(1-indolil)benzotiadiazol (91) y 2,7-bis(1-indolil)fluorenona (92) .....	81
8.1.1. Generalidades.....	81
8.1.2. Síntesis de 4,7-dibromobenzotiadiazol (29) .....	82
8.1.3. Obtención de 4,7-bis(indolil)benzotiadiazol (91).....	82
8.1.4. Preparación de 2,7-bis(indolil)fluorenona (92).....	83
8.2. Medición de las propiedades ópticas .....	84
8.3. Cálculos teóricos.....	85
9. BIBLIOGRAFÍA .....	86
10. ANEXOS.....	105
10.1 Resonancia Magnética Nuclear .....	105
10.2. Propiedades fotofísicas .....	116
10.2.1. Espectros de absorción y emisión de 4,7-bis(indolil)benzotiadiazol (91).....	116





---

10.2.2. Cálculo del coeficiente de extinción molar de 4,7-bis(indolil)benzotiadiazol (91).....	118
8.2.3. Espectros de absorción y emisión de 2,7-bis(indolil)fluorenona (92).....	121
10.2.4 Cálculo del coeficiente de extinción molar de 2,7-bis(indolil)fluorenona (92).....	123
10.3 Cálculos computacionales.....	126



## ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Diagrama del estado electrónico excitado singlete.<sup>12</sup>
- Figura 2.** Diagrama de Jablonski.<sup>16</sup>
- Figura 3.** Espectro de absorción y emisión de cumarina 314 en etanol.<sup>14</sup>
- Figura 4.** Efecto de la conjugación en el desplazamiento de la longitud de onda de absorción y emisión en hidrocarburos policíclicos aromáticos.<sup>31</sup>
- Figura 5.** Efecto de la rigidez estructural por la contracción del anillo en la intensidad de fluorescencia en dos emisores NIR.<sup>32</sup>
- Figura 6.** Efecto del grupo donador y aceptor en derivados de naftalimida.<sup>33</sup>
- Figura 7.** Efecto de la temperatura en el rendimiento cuántico de fluorescencia del derivado de indol **BTP-EIP**.<sup>36</sup>
- Figura 8.** Diagrama de Jablonski para fluorescencia con relajación del disolvente.<sup>37</sup>
- Figura 9.** Espectro de emisión de 7-dietilamino-4-metilcumarina en disolventes puros y mixtos a diferentes composiciones, en volumen (disolvente-agua).<sup>38</sup>
- Figura 10.** Cambio del rendimiento cuántico de fluorescencia de **BTB** en glicerina, comparado con disolventes orgánicos comunes de menor viscosidad.<sup>39</sup>
- Figura 11.** Derivado fluorescente de indol sensible al pH.<sup>43</sup>
- Figura 12.** Estructura de indol.<sup>44</sup>
- Figura 13.** Reactividad del indol frente a electrófilos.<sup>47</sup>
- Figura 14.** Reacciones de sustitución electrofílica aromática del indol.<sup>46</sup>
- Figura 15.** N-alquilación (**8**) y N-acilación del indol (**9**).<sup>7,48</sup>
- Figura 16.** N-protección del indol con grupos Boc (**10**) y Ts (**12**).<sup>48,49</sup>
- Figura 17.** Síntesis del indol **15** a partir del acoplamiento de Suzuki-Miyaura.<sup>50</sup>
- Figura 18.** Obtención del indol **18** mediante la reacción de Sonogashira.<sup>51</sup>



- Figura 19.** Acoplamiento de Buchwald-Hartwig en la síntesis del N-arilindol **20**.<sup>52</sup>
- Figura 20.** Estructura de 6-arilalquil,2-fenilindol (**21**).<sup>7</sup>
- Figura 21.** Grupos aceptores usados en compuestos fluorescentes.<sup>59,60</sup>
- Figura 22.** Estructura de benzotiadiazol **BTD** y de su fluoróforo **BDT-indol**.
- Figura 23.** Bromación de BTD.<sup>66,67</sup>
- Figura 24.** Doble reacción de Sonogashira del BTD **29**.<sup>68</sup>
- Figura 25.** Doble reacción de Suzuki del dibromo compuesto **29**.<sup>69</sup>
- Figura 26.** Doble reacción de Stille del dibromo compuesto **29**.<sup>70</sup>
- Figura 27.** Reacción de Ullman del compuesto **29** con carbazol.<sup>71</sup>
- Figura 28.** Reacción de Buchwald-Hartwig del dibromo BTD **29**.<sup>72</sup>
- Figura 29.** Rendimiento cuántico de fluorescencia de derivados de BTD **42** y **43**.<sup>76</sup>
- Figura 30.** Estructura química de la fluorenona.<sup>77</sup>
- Figura 31.** Reducción de fluorenona (**44**) para formar fluorenol (**45**).<sup>80</sup>
- Figura 32.** Reacciones de fluorenona (**44**) con aminas primarias.
- Figura 33.** Reacción de Knoevenagel de la bis fluorenona **50** con malononitrilo.<sup>83</sup>
- Figura 34.** Reacciones de sustitución aromática electrofílica de la fluorenona (**44**).<sup>84</sup>
- Figura 35.** Reacción de Suzuki-Miyaura de la 2,7-dibromofluorenona (**65**).<sup>85</sup>
- Figura 36.** Obtención de 2,7-bis(3-piridiniletinil)fluorenona (**68**) por la reacción de Sonogashira.<sup>86</sup>
- Figura 37.** Doble reacción de Buchwald-Hartwig de la fluorenona **65**.<sup>87</sup>
- Figura 38.** Síntesis de (-)-aspergilazina A (**81**).<sup>94</sup>
- Figura 39.** Síntesis de N-arilindoles **84** a partir de tosilatos de arilo.<sup>96</sup>
- Figura 40.** Uso de (t-Bu)<sub>3</sub>P como ligante en el acoplamiento de Buchwald-Hartwig.<sup>97</sup>



**Figura 41.** Acoplamiento de Buchwald-Hartwig.<sup>98</sup>

**Figura 42.** Ciclo catalítico del acoplamiento de Buchwald-Hartwig.<sup>99</sup>

**Figura 43.** Fosfinas voluminosas empleadas en la reacción de Buchwald-Hartwig.

**Figura 44.** Propuesta de fluoróforos de indol-BTD e indol-fluorenona para desplazar la longitud de onda de absorción al intervalo visible.

**Figura 45.** Estrategia de síntesis de los cromóforos **91** y **92**.

**Figura 46.** Bromación de benzotiadiazol.<sup>67</sup>

**Figura 47.** Reacción de Buchwald-Hartwig para la obtención del compuesto **92**.

**Figura 48.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **91** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.  $\delta(\text{ppm})$ : 7.91 (s, 2H), 7.81 (d,  $J = 3 \text{ Hz}$ , 2H), 7.76 (dd,  $J = 7.3$ , 2 Hz, 2H), 7.60 (dd,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 2H), 7.30 – 7.25 (m, 4H), 6.86 (d,  $J = 3 \text{ Hz}$ , 2H).

**Figura 49.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **91** en  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.  $\delta(\text{ppm})$ : 151.8, 136.5, 129.9, 129.6, 129.2, 123.3, 122.9, 121.6, 121.3, 110.9, 104.9.

**Figura 50.** Espectro de infrarrojo del compuesto **91** en KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3052  $\nu(\text{C-H Ar})$ , 1684  $\nu(\text{C=N BTD})$ , 1601 – 1451  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$  y  $\nu(\text{C-N})$ , 1362 – 1242  $\nu(\text{C-N pirrol})$ , 1320 – 1017  $\delta(\text{C-H})$ , 923 – 739  $\gamma(\text{C-H})$ .

**Figura 51.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **92** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.  $\delta(\text{ppm})$ : 7.84 (s, 2H), 7.72 – 7.65 (m, 6H), 7.60 (dd,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 2H), 7.36 (d,  $J = 3 \text{ Hz}$ , 2H), 7 (td,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 2H), 7.22 (td,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 6.74 (d,  $J = 3 \text{ Hz}$ , 2H).

**Figura 52.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **92** en  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.  $\delta(\text{ppm})$ : 192.2, 141.5, 140.8, 136.0, 135.7, 129.9, 129.6, 127.5, 122.9, 121.6, 121.5, 120.9, 120.2, 110.6, 104.7.

**Figura 53.** Espectro de infrarrojo del compuesto **92** en KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3051  $\nu(\text{C-H Ar})$ , 1713  $\nu(\text{C=O})$ , 1600 – 1478  $\nu(\text{C=C})$  y  $\nu(\text{C-N})$ , 1329 - 1203  $\nu(\text{C-N pirrol})$ , 1243 - 1013  $\delta(\text{C-H})$ , 847 – 715  $\gamma(\text{C-H})$ .



**Figura 54.** Compuesto **91** en solución. **a)** tolueno, **b)** tetrahidrofurano y **c)** cloroformo irradiados con una lámpara de 356 nm.

**Figura 55.** Espectros de absorción del compuesto **91** en solución.

**Figura 56.** Espectros de emisión del compuesto **91** en solución.

**Figura 57.** Espectros de emisión del compuesto **91** en solución y estado sólido (polvo).

**Figura 58.** Compuesto **92** en solución. **a)** tolueno, **b)** tetrahidrofurano y **c)** cloroformo irradiados con una lámpara de 356 nm.

**Figura 59.** Espectros de absorción del compuesto **92** en solución.

**Figura 60.** Espectros de emisión del compuesto **92** en solución.

**Figura 61.** Espectros de emisión del compuesto **92** en solución y estado sólido (polvo).

**Figura 62.** Geometría molecular más estable calculada empleando CAM-B3LYP-6-31G(d,p) para los compuestos **91** y **92**.

**Figura 63.** Planos formados para el compuesto a) **91** y b) **92**. Plano I (rojo), plano II (amarillo), plano III (azul).

**Figura 64.** Orbitales moleculares HOMO y LUMO calculados empleando CAM-B3LYP-6-31G(d,p) para los compuestos **91** y **92**.

**Figura 65.** Espectros de UV-Vis teóricos y experimentales del compuesto **91**.

**Figura 66.** Espectros de UV-Vis teóricos y experimentales del compuesto **92**.

**Figura A1.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **91** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

**Figura A2.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **91** en  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.

**Figura A3.** Espectro de RMN en 2D COSY del compuesto **91** en  $\text{CDCl}_3$ .

**Figura A4.** Espectro de RMN en 2D HSQC del compuesto **91** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura A5.** Espectro de RMN en 2D HMBC del compuesto **91** en  $\text{CDCl}_3$ .

**Figura A6.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **92** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

**Figura A7.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **92** en  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.

**Figura A8.** Espectro de RMN en 2D COSY del compuesto **92** en  $\text{CDCl}_3$ .

**Figura A9.** Espectro de RMN en 2D HSQC del compuesto **92** en  $\text{CDCl}_3$ .

**Figura A10.** Espectro de RMN en 2D HMBC del compuesto **92** en  $\text{CDCl}_3$ .

**Figura A11.** Espectros de UV-Vis y emisión del compuesto **91** en tolueno.

**Figura A12.** Espectros de UV-Vis y emisión del compuesto **91** en tetrahidrofurano.

**Figura A13.** Espectros de UV-Vis y emisión del compuesto **91** en cloroformo.

**Figura A14.** Espectro de emisión en estado sólido del compuesto **91**.

**Figura A15.** Segunda banda del espectro de absorción a diferentes concentraciones del compuesto **91** en tolueno.

**Figura A16.** Curva de calibración de los datos de absorbancia vs. concentración del compuesto **91** en tolueno.

**Figura A17.** Segunda banda del espectro de absorción a diferentes concentraciones del compuesto **91** en tetrahidrofurano.

**Figura A18.** Curva de calibración de los datos de absorbancia vs. concentración del compuesto **91** en tetrahidrofurano.

**Figura A19.** Segunda banda del espectro de absorción a diferentes concentraciones del compuesto **91** en cloroformo.

**Figura A20.** Curva de calibración de los datos de absorbancia vs. concentración del compuesto **91** en cloroformo.

**Figura A21.** Espectros de UV-Vis y emisión del compuesto **92** en tolueno.

**Figura A22.** Espectros de UV-Vis y emisión del compuesto **92** en tetrahidrofurano.



**Figura A23.** Espectros de UV-Vis y emisión del compuesto **92** en cloroformo.

**Figura A24.** Espectro de emisión del compuesto **92** en estado sólido.

**Figura A25.** Tercera banda del espectro de absorción a diferentes concentraciones del compuesto **92** en tolueno.

**Figura A26.** Curva de calibración de los datos de absorbancia vs. concentración del compuesto **92** en tolueno.

**Figura A27.** Tercera banda del espectro de absorción a diferentes concentraciones del compuesto **92** en tetrahidrofurano.

**Figura A28.** Curva de calibración de los datos de absorbancia vs. concentración del compuesto **92** en tetrahidrofurano.

**Figura A29.** Tercera banda del espectro de absorción a diferentes concentraciones del compuesto **92** en cloroformo.

**Figura A30.** Curva de calibración de los datos de absorbancia vs. concentración del compuesto **92** en cloroformo.

**Figura A31.** Comparación de los espectros de infrarrojo experimental y teórico del compuesto **91**.

**Figura A32.** Comparación de los espectros de infrarrojo experimental y teórico del compuesto **92**.



## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Propiedades espectroscópicas de estándares de fluorescencia.<sup>14</sup>

**Tabla 2.** Parámetros de fluorescencia de los isómeros de indol-vinilpiridinio.<sup>58</sup>

**Tabla 3.** Propiedades fotofísicas del BTD **41** en disolventes de distinta polaridad.<sup>75</sup>

**Tabla 4.** Parámetros de fluorescencia de metoxi-fluorenonas.<sup>89</sup>

**Tabla 5.** Condiciones de reacción para la obtención del compuesto **91**.

**Tabla 6.** Propiedades ópticas del compuesto **91**.

**Tabla 7.** Propiedades ópticas del compuesto **92**.

**Tabla A1.** Energías relativas de los conformeros del compuesto **91** obtenidas mediante el funcional CAM-B3LYP/6-31G(d,p).

**Tabla A2.** Energías relativas de los conformeros del compuesto **92** obtenidas mediante el funcional CAM-B3LYP/6-31G(d,p).

**Tabla A3.** Comparación de los números de onda infrarroja experimentales ( $\text{cm}^{-1}$ ) con las frecuencias teóricas ( $\text{cm}^{-1}$ ).

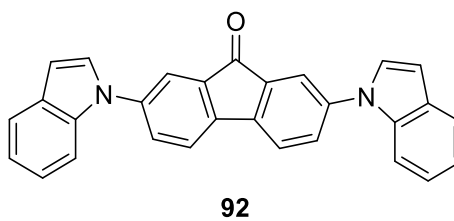
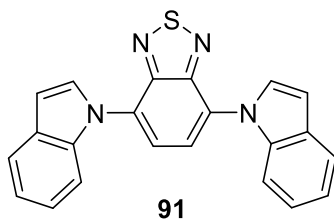
**Tabla A4.** Parámetros geométricos de la estructura molecular de mínima energía del compuesto **91**, obtenidos a partir de cálculos DFT al nivel CAM-B3LYP/6-31G(d,p).

**Tabla A5.** Parámetros geométricos de la estructura molecular de mínima energía del compuesto **92**, obtenidos a partir de cálculos DFT al nivel CAM-B3LYP/6-31G(d,p).





## ÍNDICE DE COMPUESTOS





## ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SÍMBOLOS

$\Delta$	Temperatura
$\Delta E$	Del inglés, <i>bandgap</i> , brecha de energía
$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	Dimetilamina
$(\text{t-Bu})_3\text{P}$	Tri- <i>tert</i> -butilfosfina
$(\text{t-BuOCO})_2$	Anhídrido de di- <i>tert</i> -butil dicarbonato
$I_0$	Intensidad de luz incidente
$k_f$	Constante de velocidad del proceso radiativo de fluorescencia
$k_{nr}$	Constante de velocidad de los procesos no radiativos
$\lambda_{exc}$	Longitud máxima de excitación
$\lambda_{abs}$	Longitud máxima de absorción
$\lambda_{em}$	Longitud máxima de emisión
$[\text{Pd}(\text{alil})\text{Cl}]_2$	Dicloro-alil-dipaladio(II)
$[\text{t-Bu}_3\text{PH}]\text{BF}_4$	Tetrafluoroborato de tri- <i>tert</i> -butilfosfina
$^\circ\text{C}$	Grados Celsius
$^{13}\text{C}$	Carbono-13
$^1\text{H}$	Protón
A	Absorbancia o absorción de luz
A	Átomo Aceptor
$\text{Ac}_2\text{O}$	Anhídrido acético
Ar	Argón
ArCl	Cloruro de arilo



BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Br <sub>2</sub>	Bromo molecular
BrettPhos	2-(díciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo
BTB	Benzotiadiazol
C	Átomo de carbono
CCF	Cromatografía de capa fina
CCl <sub>4</sub>	Tetracloruro de carbono
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
CH <sub>2</sub> (CN) <sub>2</sub>	Malononitrilo
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
cm <sup>-1</sup>	Inverso de centímetro
CM-phos	(S)- or (R)-2-(difenilfosfino)-1-(dimetilamino)ferroceno
COSY	Del inglés, Correlation Spectroscopy, Espectroscopia de correlación <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de cesio
CuBr	Bromuro de cobre (I)
CuI	Yoduro de cobre (I)
d	Señal doble de Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H
D	Átomo donador
DavePhos	2-(Difenilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)-bifenilo
DFT	Teoría del funcional de la densidad
DMA	Dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina



DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMPU	N,N'-dimetilpropilenurea
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPEphos	Éter bis[(2-difenilfosfino)fenilo]
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
E	Electrófilo
equiv.	Equivalentes
Et <sub>2</sub> NH	Dietilamina
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
EtOH	Etanol
eV	Electrón - voltios
FTIR	Espectroscopía de Infrarrojo por Transformada de Fourier
g	Gramos
h	Horas
H <sub>2</sub> O	Agua
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Ácido sulfúrico
HBr	Ácido bromhídrico
HCl	Ácido clorhídrico
Hex-I	Yoduro de hexilo
HMBC	Del inglés, Heteronuclear Multiple Bond Correlation, Correlación Heteronuclear de Enlaces Múltiples.
HNO <sub>3</sub>	Ácido Nítrico



HOMO	Orbital molecular de mayor energía ocupado
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
HSQC	Del inglés, Heteronuclear Single Quantum Coherence Coherencia Cuántica Única Heteronuclear $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$
Hz	Hertz
$\text{I}_2$	Yodo molecular
ICT	Transferencia intramolecular de carga
IR	Espectroscopía de Infrarrojo
$J$	Constante de acoplamiento
K	Kelvin
$\text{K}_2\text{CO}_3$	Carbonato de potasio
$\text{K}_3\text{PO}_4$	Fosfato de potasio tribásico
KOH	Hidróxido de potasio
L	Ligante
LHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
LUMO	Orbital molecular de menor energía desocupado
M	Molaridad
m	Múltiple
M	Multiplicidad
$\text{M}^{-1}$	Inverso de la molaridad
MeCN	Acetonitrilo
MeI	Yoduro de metilo
MeOH	Metanol




---

mg	Miligramos
MHz	Megahertz
mL	Mililitros
mmol	Milimol
N	Átomo de nitrógeno
N <sub>2</sub>	Nitrógeno molecular
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sodio anhidro
NaBH <sub>4</sub>	Borohidruro de sodio
NaCl	Cloruro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaOAc	Acetato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
t-BuONa	Terbutóxido de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
nm	Nanómetros
O	Átomo de oxígeno
OLEDs	Diodos orgánicos emisores de luz
Pd(0)	Paladio (0)
Pd(II)	Paladio (II)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	Acetato de paladio(II)



$\text{Pd(PPh}_3)_4$	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	Tri(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$	Cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	Dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II)
pf.	Punto de fusión
pH	Potencial de hidrógeno
pka	Constante de disociación ácida
$\text{POCl}_3$	Cloruro de fosforilo
ppm	Partes por millón
$R_f$	Factor de Retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
rt	Temperatura ambiente
S	Espín electrónico
s	Señal simple en Resonancia Magnética Nuclear de $^1\text{H}$
$S_0$	Estado basal o fundamental
$S_1$	Estado electrónico excitado de menor energía
$S_2$	Estado electrónico excitado de mayor energía
TBAF	Trifluoruro de tetrabutilamonio
t-BuOH	Terbutanol
t-BuXPhos	2-di- <i>tert</i> -butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano



TsOH	Ácido p-toluenosulfónico
u.a.	Unidades arbitrarias
UV	Ultravioleta
Vis	Visible
vs.	Comparado con
XPhos	2-Di- <i>tert</i> -butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
$\delta$	Desplazamiento químico
$\Delta\bar{\nu}$	Desplazamiento de Stokes
$V$	Banda de estiramiento
$C$	Concentración
$F$	Intensidad de fluorescencia integrada
$I$	Intensidad de luz transmitida
$f$	Fracción de luz absorbida
$l$	Longitud del camino de la medición
$\varepsilon$	Coeficiente de extinción molar
$\eta$	Índice de refracción
$\mu E$	Momento dipolar en el estado excitado
$\mu G$	Momento dipolar en el estado fundamental
$\tau$	Tiempo de vida de fluorescencia
$\Phi$	Rendimiento cuántico de fluorescencia





## 1. INTRODUCCIÓN

El diseño y desarrollo de compuestos orgánicos fluorescentes ha sido esencial en el avance de técnicas como la microscopía de fluorescencia para imagen celular,<sup>1,2</sup> la detección de biomarcadores patológicos,<sup>3</sup> el desarrollo de dispositivos electrónicos como los diodos orgánicos emisores de luz (OLEDs),<sup>4</sup> incluso en la visualización de huellas digitales en procesos forenses.<sup>5,6</sup>

El indol es un compuesto fluorescente y sus derivados se pueden utilizar para modular sus propiedades ópticas mediante modificaciones estructurales precisas. A pesar de que muchos derivados fluorescentes del indol muestran rendimientos cuánticos elevados, persiste una limitación relacionada con su absorción en la región cercana al ultravioleta (aproximadamente 380 – 400 nm),<sup>7</sup> lo que restringe su uso en sistemas sensibles, como tejidos biológicos o materiales optoelectrónicos donde se requiere excitación por luz visible. Por lo tanto, resulta necesaria la búsqueda de nuevas estructuras de materiales fluorescentes basados en indol que permitan desplazar la absorción hacia mayores longitudes de onda, sin comprometer el rendimiento cuántico de fluorescencia y la fotoestabilidad.

## 2. GENERALIDADES

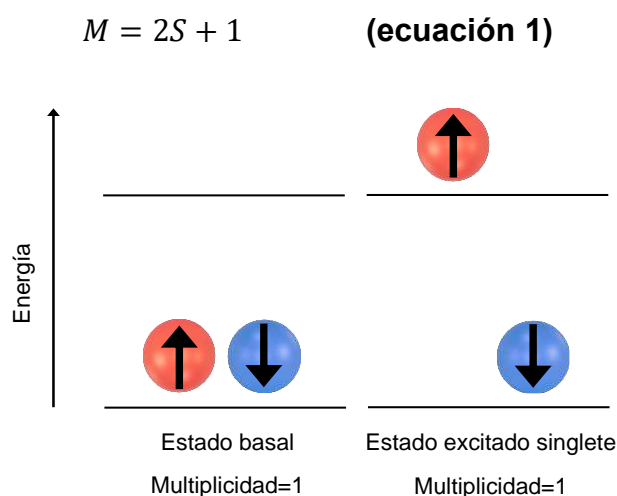
Para el diseño racional de compuestos con propiedades ópticas, es necesario comprender algunos conceptos fundamentales de la fluorescencia molecular y los factores estructurales y electrónicos que influyen en el rendimiento cuántico y el comportamiento espectral.

### 2.1 Fluorescencia

La fluorescencia es la emisión de luz que ocurre cuando una molécula (fluoróforo) es excitada por una fuente de alta energía.<sup>8</sup> Los electrones del estado basal absorben energía durante la irradiación con luz ultravioleta, visible o incluso



infrarrojo,<sup>9,10</sup> posteriormente, uno de los electrones del estado basal pasa al primer estado electrónico excitado ( $S_1$ ) conservando su orientación de espín respecto al estado fundamental ( $S_0$ ), es decir, no hay inversión del espín.<sup>11</sup> De acuerdo con la ecuación de multiplicidad del espín (**ecuación 1**) donde  $S$  es el momento angular de espín total (la suma de los espines electrónicos  $S = +1/2$  y  $S = -1/2$ ) por tanto la multiplicidad de la fluorescencia es una transición tipo singlete, con  $S = 0$  y  $M = 1$  (Figura 1).<sup>12</sup>

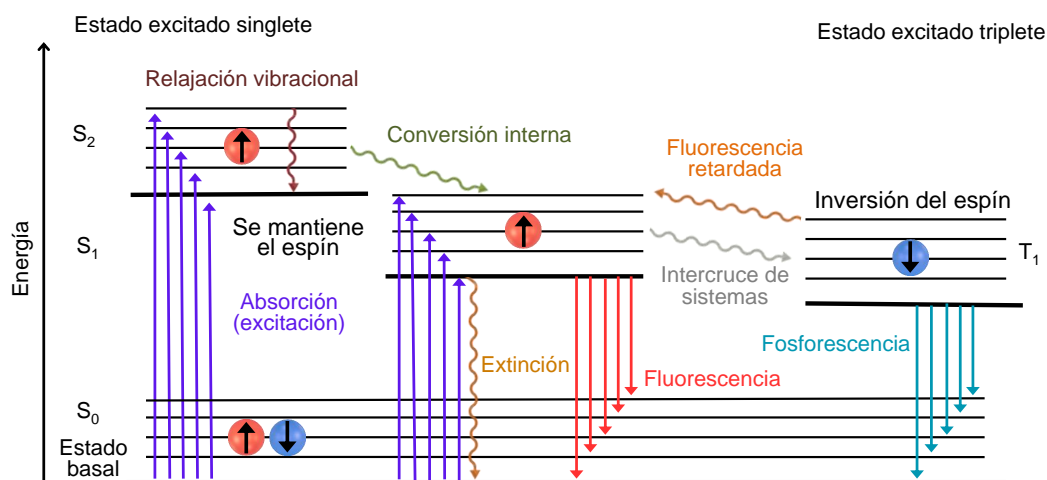


**Figura 1.** Diagrama del estado electrónico excitado singlete.<sup>12</sup>

El diagrama de Jablonski (Figura 2) muestra los distintos estados electrónicos de una molécula (estado fundamental  $S_0$  y estados excitados  $S_1$ ,  $S_2$ ) y las transiciones radiativas (fluorescencia y fosforescencia) y no radiativas posibles.<sup>13</sup> El fenómeno de fluorescencia se basa en tres procesos: absorción, relajación vibracional y emisión. La absorción en una molécula irradiada con un haz de luz ocurre cuando un fotón promueve a un electrón del estado electrónico fundamental ( $S_0$ ) hacia diferentes niveles vibracionales dentro del mismo estado excitado ( $S_1$ ,  $S_2$ ), en un tiempo de  $10^{-15}$  segundos.<sup>14,15</sup> Posteriormente, la molécula excitada pierde parte de su energía en forma de calor mediante la relajación vibracional debido a que la energía del estado excitado se intercambia con otras moléculas del mismo soluto o con moléculas del disolvente.<sup>16</sup> Este proceso permite



que la energía del electrón excitado descienda hacia el nivel vibracional más bajo del estado excitado ( $S_1$ ) en un tiempo de  $10^{-12}$  a  $10^{-10}$  segundos.<sup>14</sup> Una vez que el electrón excitado se encuentra en el estado  $S_1$  puede regresar al estado fundamental  $S_0$  mediante la emisión de un fotón. Esta emisión de fluorescencia ocurre en un tiempo de  $10^{-9}$  a  $10^{-7}$  segundos.<sup>14</sup>



**Figura 2.** Diagrama de Jablonski.<sup>16</sup>

## 2.2 Parámetros de fluorescencia

Los parámetros de la fluorescencia que más interesan son el rendimiento cuántico, el tiempo de vida útil de la fluorescencia, el coeficiente de extinción molar, la intensidad de la fluorescencia y el desplazamiento de Stokes. A continuación, se describe cada uno de ellos.

### 2.2.1 Rendimiento cuántico

El rendimiento cuántico de fluorescencia es una propiedad que cuantifica la eficiencia del proceso de emisión de una molécula fluorescente. Se define como la relación entre el número de fotones emitidos y el número de fotones absorbidos por



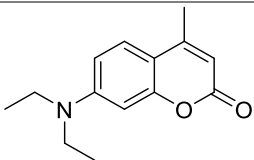
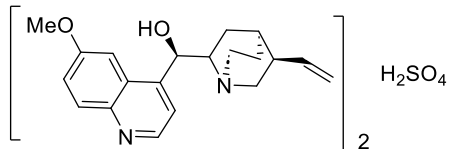
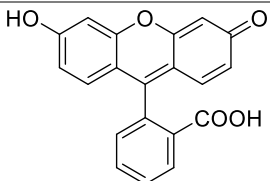
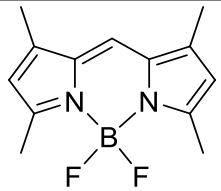
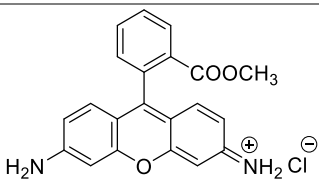
la muestra al ser excitada electrónicamente y se mide en una escala de 0 (0%) a 1 (100%)<sup>17</sup> (**ecuación 2**).

$$\phi = \frac{\text{Fotones emitidos}}{\text{Fotones absorbidos}} \quad \text{(ecuación 2)}$$

Los principales métodos para la determinación experimental del rendimiento cuántico son el método absoluto y el método relativo. El método absoluto se basa en la medición directa de los fotones absorbidos y emitidos con el uso de un dispositivo llamado esfera de integración.<sup>18</sup> Esta consiste en una cavidad recubierta con material altamente reflectante (hasta un 95%) que permite que la luz se distribuya homogéneamente y sea captada en todas las direcciones. Este método es especialmente útil cuando se dispone de patrones confiables en la región espectral de estudio, o cuando se analizan materiales con propiedades ópticas complejas como sólidos, películas delgadas, nanopartículas, bioconjugados o nanocristales de conversión ascendente.<sup>19</sup> El sistema de medición absoluto calcula los fotones absorbidos como la diferencia en la intensidad de la luz incidente registrada dentro de la esfera. Por su parte la radiación emitida es recolectada de forma integral por la esfera y dirigida hacia el detector para obtener mediciones con alta precisión en un solo paso.<sup>11</sup>

El método relativo se basa en la medición del rendimiento cuántico de fluorescencia de la muestra desconocida respecto a un compuesto estándar cuyo valor de rendimiento cuántico ha sido determinado.<sup>18</sup> Para seleccionar el compuesto estándar se requiere que tenga propiedades espectroscópicas de absorción y emisión aproximadamente coincidentes con las del compuesto que se va a medir. En la Tabla 1, se muestran las propiedades fotofísicas de algunos compuestos fluorescentes que son usados como estándar.

**Tabla 1.** Propiedades espectroscópicas de estándares de fluorescencia.<sup>14</sup>

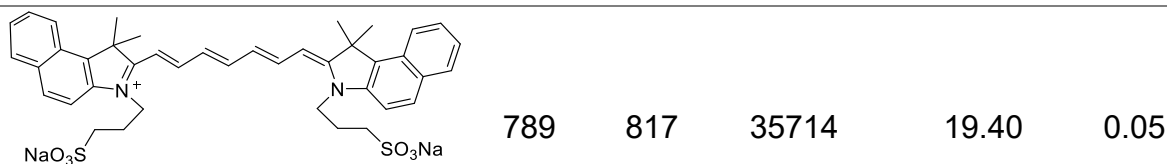
Compuesto	$\lambda_{abs}^a$ [nm]	$\lambda_{em}^b$ [nm]	$\Delta\bar{\nu}^c$ [cm <sup>-1</sup> ]	$\epsilon^d$ [10 <sup>4</sup> M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> ]	$\Phi^e$
 7-dimetilamino-4-metilcumarina	373	445	13888	2.35	0.50
 Sulfato de quinina	349	450	9901	2.27	0.55
 Fluoresceína	500	541	24390	9.23	0.97
 BODIPY505/515	505	515	1000000	>8.00	0.94
 	512	530	55555	8.57	0.86




---

 Rodamina 123
 

---



Verde de indocianina

<sup>a</sup>Absorción, <sup>b</sup>Emisión, <sup>c</sup>Desplazamiento de Stokes, <sup>d</sup>Coeficiente de extinción molar, <sup>e</sup>Rendimiento cuántico de fluorescencia.

Para el estándar se prepara una serie de soluciones diluidas (aproximadamente  $10^{-5}$  a  $10^{-6}$  M) de ambas muestras con absorbancias similares. Posteriormente, se obtiene el espectro de absorción con un espectrofluorómetro para determinar la longitud de onda de excitación máxima y la absorbancia, así como el espectro de emisión de fluorescencia con excitación a la longitud de onda de máxima absorción de las muestras, para realizar las integraciones del área bajo la curva del espectro de emisión.<sup>11</sup> Con los datos de absorbancia y del área bajo la curva del espectro de emisión de fluorescencia de la muestra estándar y la muestra desconocida, se calcula el rendimiento cuántico de la muestra desconocida  $\Phi_m$  usando la **ecuación 3**.

$$\Phi_m = \Phi_s \cdot \left(\frac{f_s}{f_m}\right) \cdot \left(\frac{F_m}{F_s}\right) \cdot \left(\frac{\eta_s}{\eta_r}\right)^2 \quad \text{(ecuación 3)}$$

En la **ecuación 3**,  $\Phi_m$  es el rendimiento de fluorescencia de la muestra desconocida,  $\Phi_s$  el rendimiento cuántico del estándar;  $f_m$  representan la fracción de luz absorbida por la muestra y  $f_s$  la del estándar que se estiman con la **ecuación 4** donde  $A$  es la absorbancia de la longitud máxima de absorción;  $F_m$  que indica la intensidad de fluorescencia integrada de la muestra desconocida y la del estándar como  $F_s$ ; los índices de refracción de los disolventes donde se encuentra la muestra desconocida que se indica como  $\eta_m$  y  $\eta_s$  de la muestra estándar.<sup>20</sup>



$$f = 1 - 10^{-A} \quad \text{(ecuación 4)}$$

### 2.2.2 Tiempo de vida útil de la fluorescencia

El tiempo de vida útil de la fluorescencia se define como el tiempo promedio en el que la molécula permanece en el estado excitado antes de regresar al estado fundamental y comúnmente es de nanosegundos.<sup>21</sup> Durante este tiempo, un fluoróforo experimenta cambios conformacionales, interactúa con otras moléculas, rota y se difunde en solución. Cuando la muestra del fluoróforo se excita mediante un pulso de luz, se crea una población de fluoróforos en el estado excitado. Esta población decae con el tiempo debido a la emisión de fluorescencia y a los procesos no radiativos. El recíproco del decaimiento, es el tiempo de vida de fluorescencia que está dado por la **ecuación 5** donde  $k_f$  es la constante de velocidad del proceso radiativo de fluorescencia,  $k_{nr}$  representa la constante de velocidad de todos los procesos no radiativo (las cuales pertenecen a la vida útil del estado excitado) y  $\tau$  es el tiempo de la fluorescencia.<sup>22</sup>

$$\tau = \frac{1}{k_f + k_{nr}} \quad \text{(ecuación 5)}$$

El tiempo de vida de fluorescencia se puede medir por el dominio del tiempo o en el dominio de la frecuencia. Para el método del dominio del tiempo, la muestra es excitada mediante un pulso corto de radiación, y la intensidad de fluorescencia se registra como función del tiempo transcurrido tras dicha excitación. Esta información temporal permite evaluar directamente la cinética de desactivación del estado excitado.<sup>23</sup> En el método del dominio de la frecuencia, la muestra es excitada con una fuente continua cuya intensidad está modulada a frecuencias elevadas. Como consecuencia, la emisión fluorescente también se modula, pero debido al tiempo finito de permanencia del fluoróforo en el estado excitado, se produce un retraso de fase con respecto a la señal de excitación. Este desfase permite calcular el tiempo de vida de fluorescencia, conocido como tiempo de vida por fase.<sup>22</sup>



### 2.2.3. Coeficiente de extinción molar

El coeficiente de extinción molar ( $\varepsilon$ ) es la capacidad que tiene un fluoróforo para absorber luz incidente de una longitud de onda determinada. Es una medida de la cantidad de impedancia que da una sustancia al paso de la radiación electromagnética de una onda determinada.<sup>22</sup> Este se relaciona con la absorbancia de la muestra dada por la ley de Beer-Lambert, donde la absorción de luz ( $A$ ) está relacionada directamente con la concentración de la especie ( $C$ ), la longitud del camino de la medición ( $l$ ) y la medida de absorbancia de luz específica del compuesto ( $\varepsilon$ ) cuya relación se establece mediante la **ecuación 6**.<sup>24</sup>

$$A(\lambda) = \varepsilon(\lambda)Cl \text{ (ecuación 6)}$$

### 2.2.4. Intensidad de la fluorescencia

La intensidad de la fluorescencia o brillantez es la relación entre la cantidad de luz absorbida y su rendimiento cuántico.<sup>25</sup> Este se puede calcular mediante las ecuaciones (7) o (8):

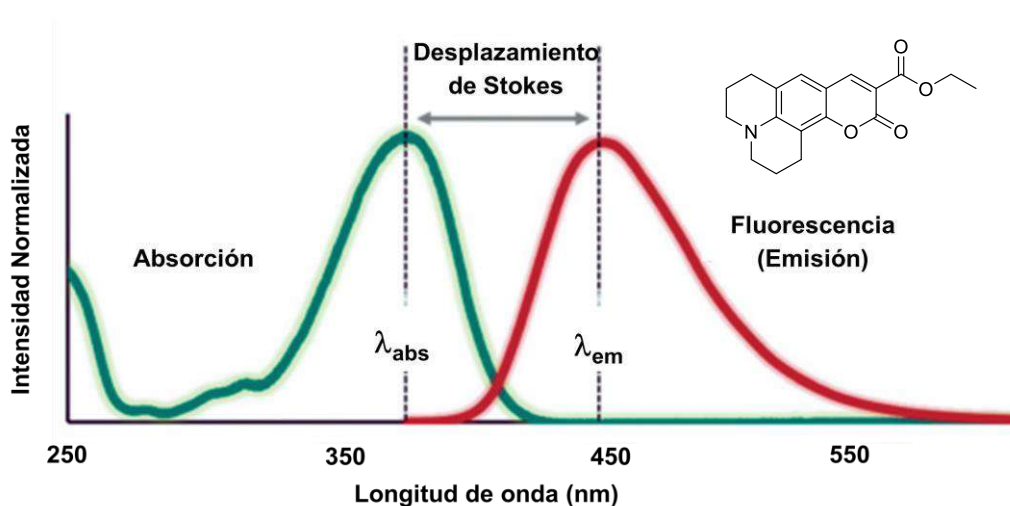
- a)  $F = \Phi(I_o - I)$  (**ecuación 7**) donde,  $I$  es la intensidad de luz transmitida y  $I_o$  es la intensidad de luz incidente y  $\Phi$  es el rendimiento cuántico.
- b)  $F = \Phi * \varepsilon$  (**ecuación 8**) donde  $\Phi$  es el rendimiento cuántico y  $\varepsilon$  es el coeficiente de extinción molar.

### 2.2.5. Desplazamiento de Stokes

Es importante señalar que aún en el caso de que el rendimiento cuántico de fluorescencia sea de 100% los fotones emitidos son de una longitud de onda mayor y por tanto de menor energía.<sup>26</sup> En términos espectroscópicos, el desplazamiento de Stokes (Figura 3) se define como la diferencia entre los máximos de absorción ( $\lambda_{\text{abs}}$ ) y de emisión ( $\lambda_{\text{em}}$ ), y se expresa en unidades de longitud de onda (nm) o preferentemente en número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ ).<sup>12</sup> Este parámetro permite calcular la



cantidad de energía de excitación que se disipa debido a las vibraciones moleculares<sup>22</sup> o a las interacciones con otras moléculas del mismo soluto o con moléculas del disolvente que puede verse afectado por factores como la polaridad del disolvente, reacciones en el estado excitado, transferencia de energía o formación de complejos moleculares.<sup>27,28,29</sup>

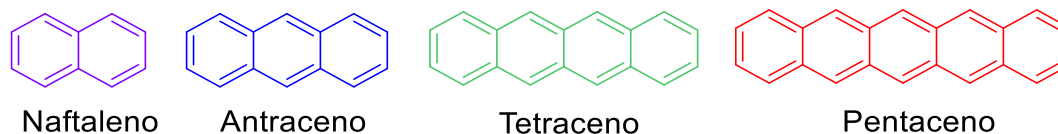


**Figura 3.** Espectro de absorción y emisión de cumarina 314 en etanol.<sup>14</sup>

## 2.3. Consideraciones para el diseño de compuestos fluorescentes

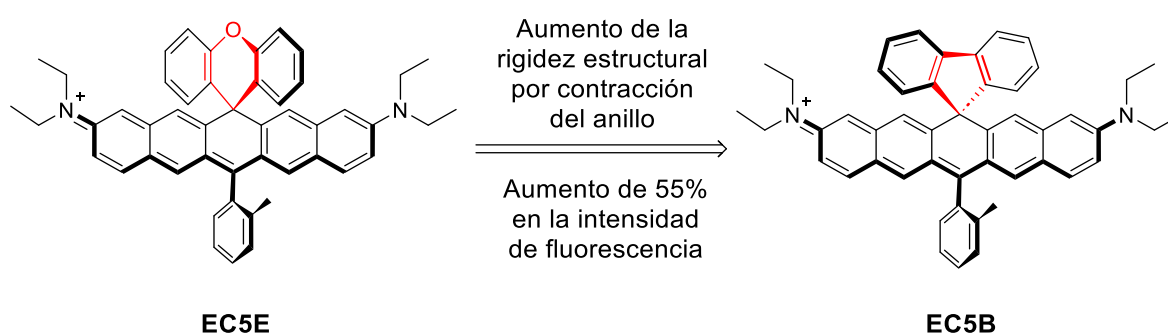
### 2.3.1 Efecto de la estructura química

La estructura química de los compuestos suele ser una variable que afecta la fluorescencia. Los compuestos que presentan un sistema conjugado extendido permiten una deslocalización de electrones sobre todo el sistema, lo que disminuye la energía de transición electrónica  $\pi \rightarrow \pi^*$  y favorece la absorción y emisión a longitudes de onda mayores.<sup>30</sup> Por ejemplo, al comparar naftaleno, antraceno, pentaceno y tetraceno se observa que a mayor número de anillos aromáticos conjugados la absorción y emisión presenta un desplazamiento batocrómico desde el ultravioleta hacia el rojo (Representada en la Figura 4 por el color de la molécula).<sup>31</sup>



**Figura 4.** Efecto de la conjugación en el desplazamiento de la longitud de onda de absorción y emisión en hidrocarburos policíclicos aromáticos.<sup>31</sup>

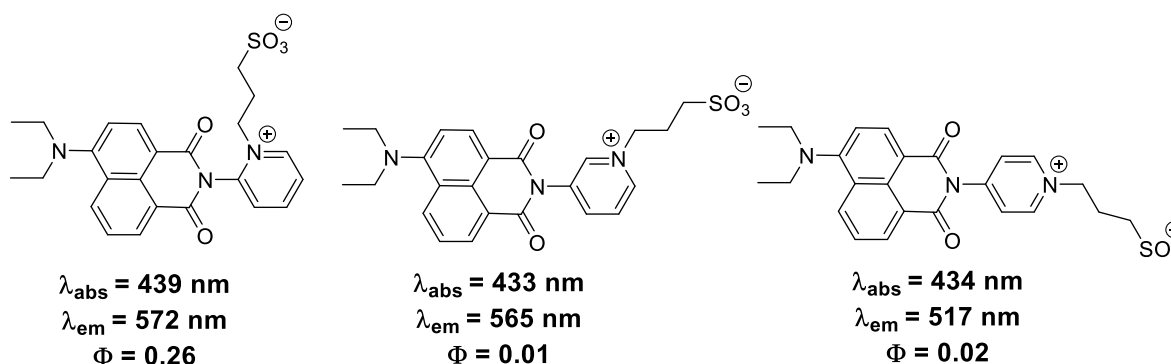
La rigidez estructural y la planaridad de los sistemas conjugados favorecen la emisión intensa de fluorescencia. Cuando una molécula es más rígida, se restringen sus modos vibracionales y rotacionales internos, lo que reduce las vías no radiativas de desactivación del estado excitado. Esto significa que una mayor proporción de la energía absorbida se disipa como luz (fluorescencia) en lugar de calor, aumentando así la intensidad de la fluorescencia. Por el contrario, las moléculas con alta flexibilidad pueden disipar su energía a través de vibraciones y rotaciones, lo que conduce a una menor fluorescencia. Por ejemplo, un emisor en el infrarrojo cercano, NIR (EC5E), que contiene una fracción de difenil éter exhibe mayor flexibilidad estructural y menor intensidad de fluorescencia que su análogo bifenilo (EC5B) el cual exhibe un aumento de 55% de intensidad de fluorescencia (Figura 5).<sup>32</sup>



**Figura 5.** Efecto de la rigidez estructural por la contracción del anillo en la intensidad de fluorescencia en dos emisores NIR.<sup>32</sup>



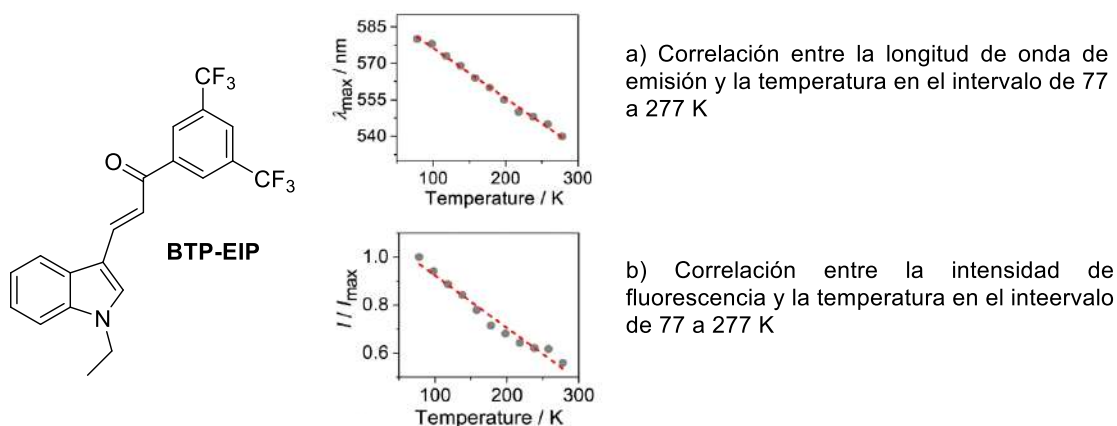
Por otra parte, la presencia de grupos donadores como fenol y amina y sus derivados (-OH, -OR, -NH<sub>2</sub>, -NHR, -NR<sub>2</sub>) y grupos aceptores (-NO<sub>2</sub>, -CN) en un sistema conjugado modifican la densidad electrónica y promueven la transferencia intramolecular de carga (ICT) en el estado excitado, lo que favorece un mayor desplazamiento de Stokes. Por ejemplo, los derivados de 1,8-naftalimida mostrados en la Figura 6 contienen un anillo naftaleno conjugado con un grupo donador dietilamino en el C-4 y un grupo aceptor de imida sustituido con un grupo N-piridinio en posiciones *orto/meta/para*. La presencia de los grupos amina e imida extiende el sistema  $\pi$  promueve la transferencia de carga en el estado excitado y produce el desplazamiento de emisión hasta longitudes de emisión de 517 - 572 nm así como aumento en el rendimiento cuántico de fluorescencia. En general, la extensión del puente  $\pi$  entre el anillo imida y los donadores-aceptores determina el máximo de emisión, y una carga intramolecular elevada genera grandes desplazamientos de Stokes.<sup>33</sup> Cabe destacar que un estado electrónico excitado muy polarizado experimenta interacción electrostática con otras moléculas y con el disolvente, lo que permite disipar la energía y disminuir el rendimiento cuántico de fluorescencia como se observa en los compuestos al alejar la carga positiva del anillo de piridinio del efecto donador del átomo de N de la imida desde el isómero *orto* hasta el *para* y producir una mayor polarización.



**Figura 6.** Efecto del grupo donador y aceptor en derivados de naftalimida.<sup>33</sup>

### 2.3.2. Efecto de la temperatura

El aumento de la temperatura genera una disminución en el rendimiento cuántico de fluorescencia y en el tiempo de vida útil de la fluorescencia. Esto se debe al incremento en la frecuencia de las colisiones moleculares a temperaturas más altas. Además, las vibraciones y rotaciones intramoleculares aumentan la probabilidad de que ocurra una desactivación por procesos no radiativos.<sup>34,35</sup> En un estudio del compuesto (*E*)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-(1-etil-1H-indol-3-il)prop-2-en-1-ona **BTP-EIP**, se observó que al aumentar la temperatura de 77 K a 298 K, el rendimiento cuántico disminuye de 0.3 a 0.16 debido al incremento de los modos vibracionales que facilitan las transiciones no radiativas (Figura 7).<sup>36</sup>



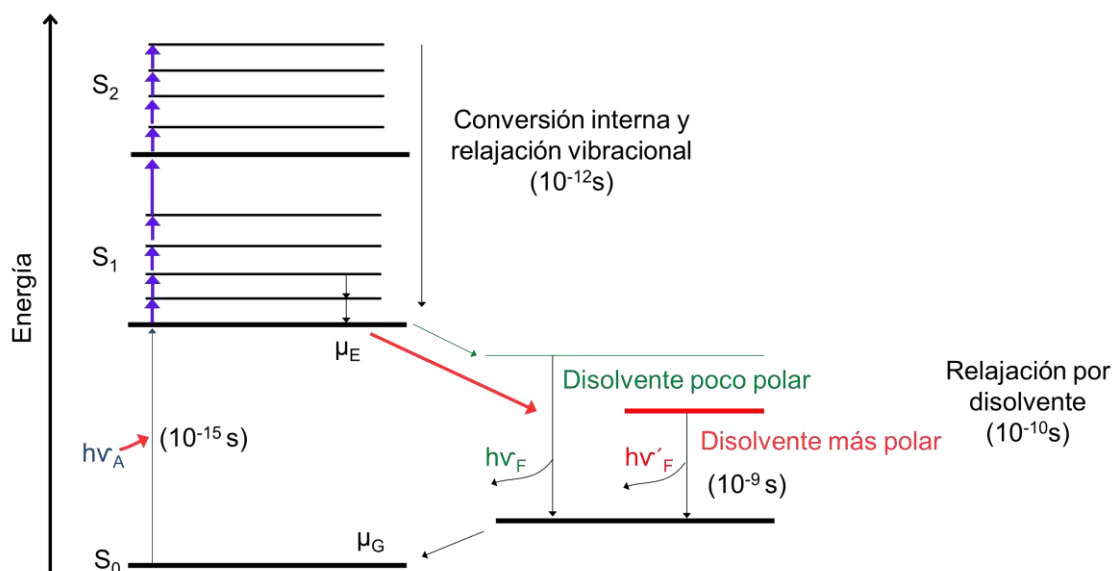
**Figura 7.** Efecto de la temperatura en el rendimiento cuántico de fluorescencia del derivado de indol **BTP-EIP**.<sup>36</sup>

### 2.3.3. Efecto del disolvente

La polaridad, la viscosidad y la capacidad de formar enlaces de puente de hidrógeno de un disolvente afecta la intensidad de fluorescencia de un soluto. En disolventes poco polares, el estado excitado polarizado tiene menor solvatación en comparación con un disolvente polar que disipa parte de la energía de excitación por interacciones electrostáticas y disminuye la intensidad de fluorescencia. Normalmente, la fluorescencia tiene un momento dipolar mayor en el estado

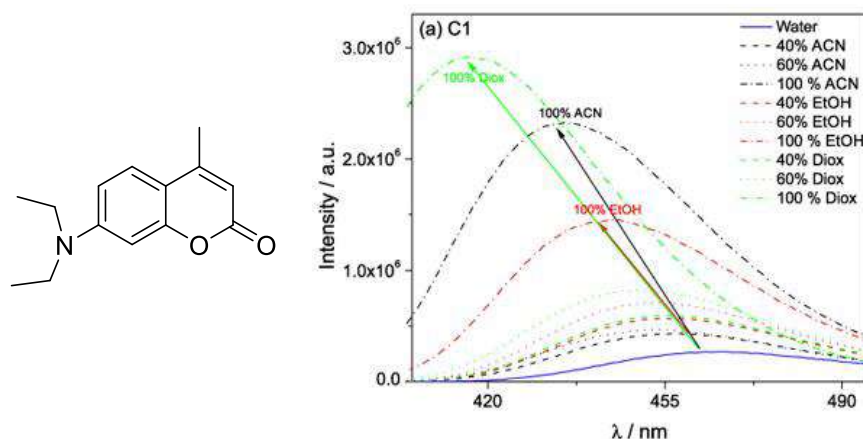


excitado  $\mu E$  que en el estado fundamental  $\mu G$ . Tras la excitación, los dipolos del disolvente pueden reorientarse o relajarse alrededor de  $\mu E$ , lo que reduce la energía del estado excitado (Figura 8).<sup>37</sup>



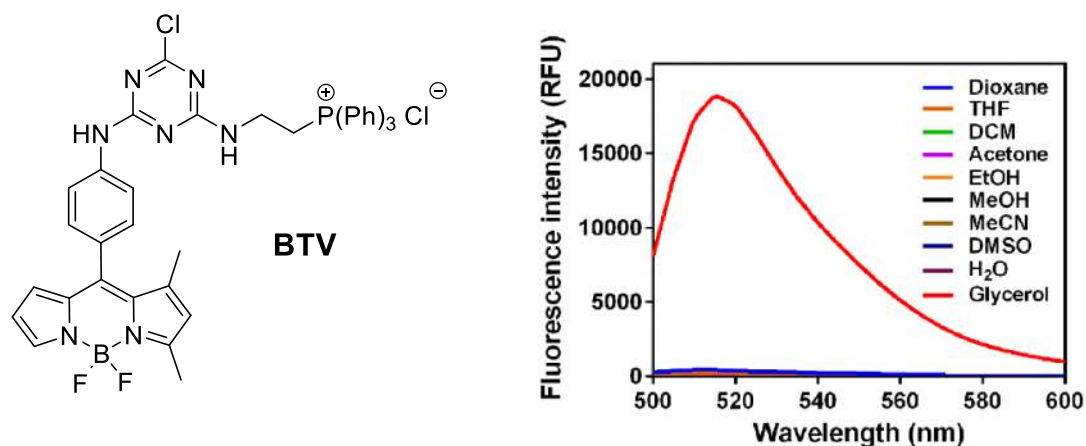
**Figura 8.** Diagrama de Jablonski para fluorescencia con relajación del disolvente.<sup>37</sup>

Por ejemplo, en la 7-dietilamino-4-metilcumarina se observa que los máximos de excitación y emisión se desplazan hacia el azul en disolventes orgánicos no polares, mientras que en medios muy polares (agua o etanol) la emisión se desplaza al rojo, esto indica que la polaridad estabiliza diferencialmente al estado fundamental y al estado excitado (más polarizado) con la concurrente disminución de la intensidad de fluorescencia (Figura 9).<sup>38</sup>



**Figura 9.** Espectro de emisión de 7-dietilamino-4-metilcumarina en disolventes puros y mixtos a diferentes composiciones, en volumen (disolvente-agua).<sup>38</sup>

La viscosidad del disolvente es otro factor clave, en medios muy viscosos se restringen las rotaciones y vibraciones internas del fluoróforo, lo que disminuye las vías de disipación de energía no radiativas, y en consecuencia aumenta la intensidad y la vida útil de la fluorescencia. Por el contrario, en disolventes poco viscosos, las moléculas excitadas tienen mayor libertad de movimiento y se favorece la conversión externa (perdida no radiativa). En la Figura 10 se observa que el derivado de Bodipy **BTV**, que fue desarrollado como una sonda para observar la viscosidad en la mitocondria celular, prácticamente carece de fluorescencia en disolventes orgánicos comunes de baja viscosidad y se “enciende” en glicerol un disolvente viscoso.<sup>39</sup> Así en metanol (viscosidad = 0.6cP) el compuesto **BTV** muestra un rendimiento de fluorescencia de 0.01 a 515 nm, mientras que en glicerol (viscosidad = 950 cP) la intensidad de fluorescencia aumenta a 0.56.



**Figura 10.** Cambio del rendimiento cuántico de fluorescencia de **BTV** en glicerina, comparado con disolventes orgánicos comunes de menor viscosidad.<sup>39</sup>

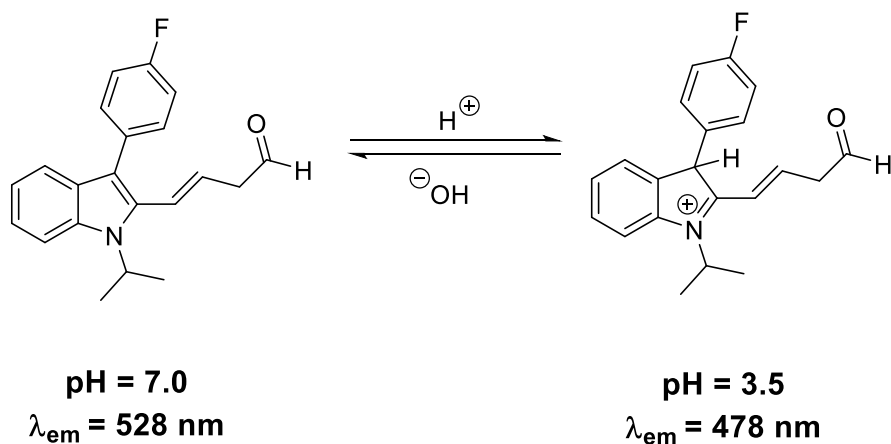
La capacidad para formar enlaces de hidrógeno del disolvente con el fluoróforo también modifica la estabilidad de la fluorescencia debido a que la energía del estado excitado se transfiere a vibraciones de alta frecuencia (por ejemplo, estiramientos -OH) en el disolvente promoviendo la desactivación no radiativa con tendencia a suprimir la fluorescencia.<sup>40</sup>

#### 2.3.4. Efecto de pH

El pH afecta directamente la estructura electrónica de compuestos orgánicos fluorescentes que poseen en su estructura molecular grupos ácidos o bases de Bronsted-Lowry, debido a la protonación y deprotonación de los grupos ionizables. Estos cambios afectan tanto los espectros de absorción y emisión como el rendimiento cuántico de fluorescencia ( $\Phi$ ). La protonación suele romper la conjugación  $\pi$ , desplazando los máximos de absorción hacia longitudes de onda menores y facilita transferencias de protón en el estado excitado o las rotaciones internas que reducen el rendimiento cuántico. En cambio, las especies desprotonadas tienen mayor conjugación y tienden a mostrar mayor emisión de fluorescencia.<sup>41,42</sup> Por ejemplo, el derivado del indol de la Figura 11 sirve para



detectar el pH en el intervalo 3.3 - 4.5 mediante imagen celular *in vivo*. Este compuesto tiene dos bandas de emisión fluorescente que cambia de intensidad según la protonación del anillo del indol. Cuando predomina la forma no protonada (pH neutro 7.0) la banda de emisión aparece en 528 nm, mientras que en la forma protonada (pH ácido 3.5) aparece una intensa banda de emisión alrededor de 478 nm. Esto ocurre debido a que la protonación del indol suprime su carácter donador electrónico y debilita la transferencia intramolecular de carga (ICT) hacia el grupo fluorofenilo, un atractor electrónico, lo que provoca un desplazamiento hacia el azul en la emisión.<sup>43</sup>



**Figura 11.** Derivado fluorescente de indol sensible al pH.<sup>43</sup>

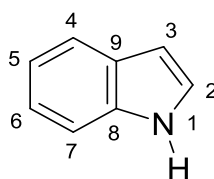




### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1. Propiedades y funcionalización del indol

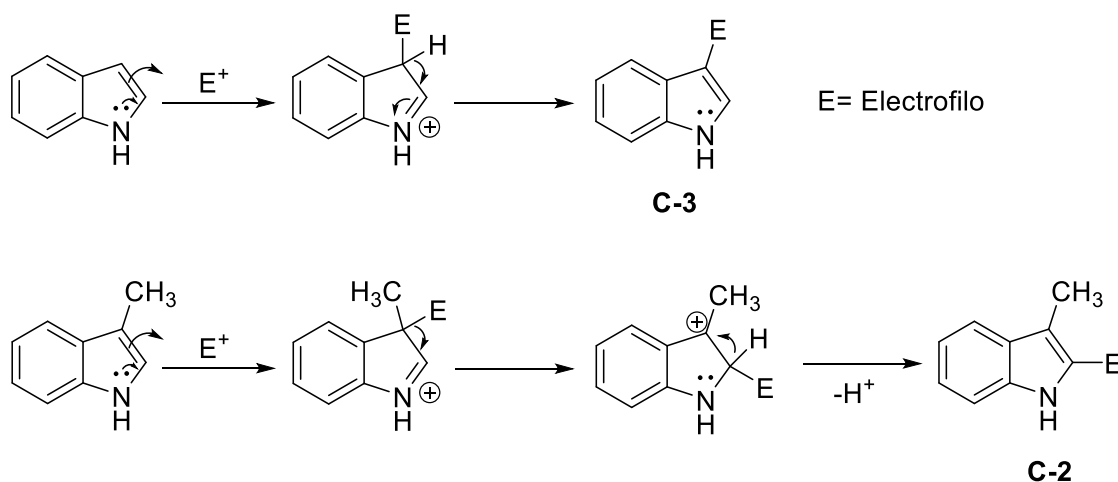
El indol es un compuesto heterocíclico aromático<sup>44</sup> que se compone por un anillo de benceno fusionado a un anillo de pirrol (Figura 12) que muestra absorción y emisión de luz en la región del ultravioleta y visible, lo que lo hace valioso en aplicaciones de fluorescencia.<sup>45</sup>



**Figura 12.** Estructura de indol.<sup>44</sup>

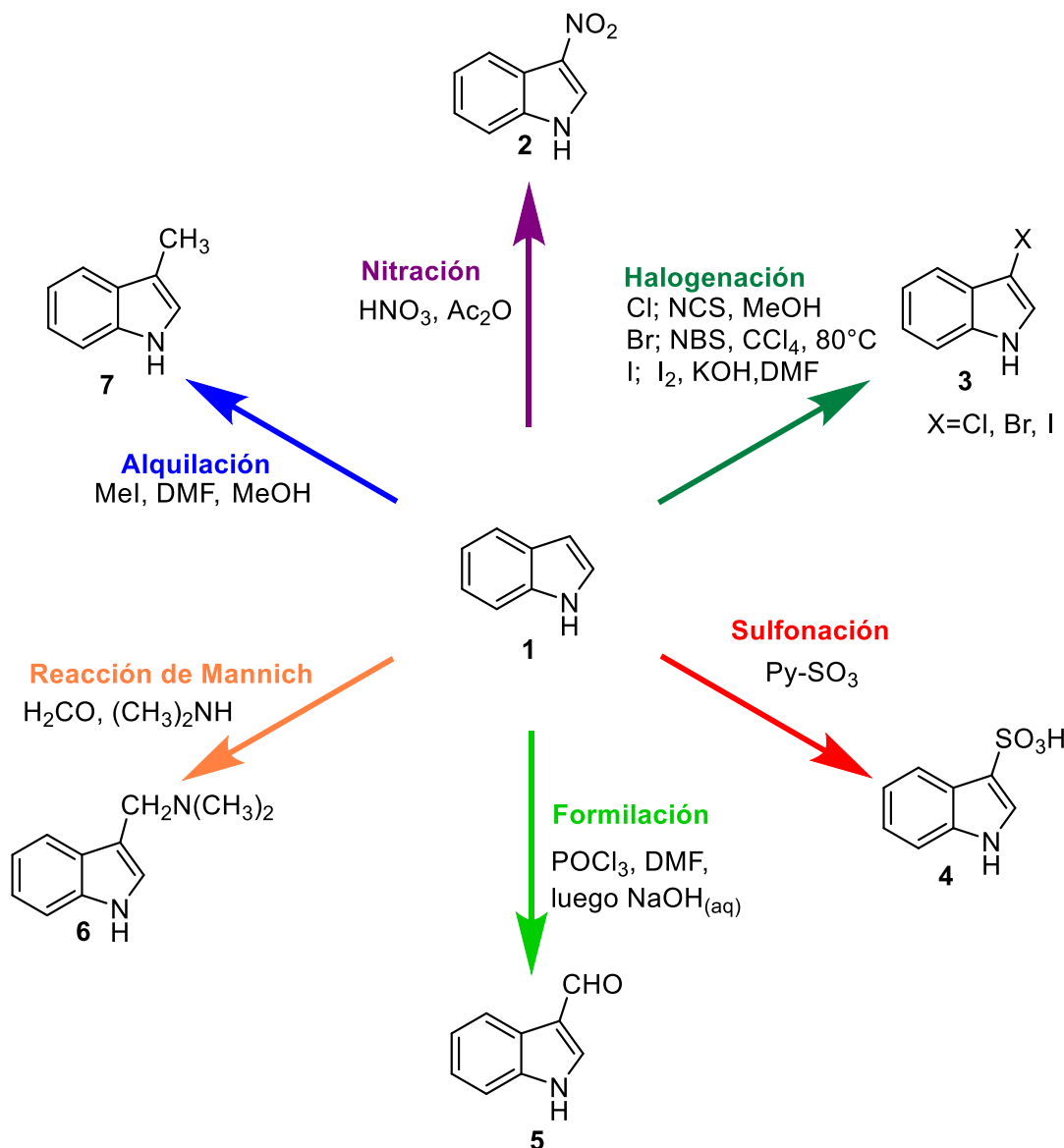
##### 3.1.1. Propiedades químicas del indol

La estructura química del indol da lugar a una molécula aromática con geometría molecular plana y un sistema aromático de 10 electrones  $\pi$ .<sup>45</sup> La deslocalización electrónica no es completamente uniforme, las estructuras de resonancia muestran una mayor densidad electrónica en la posición C-3 que es la más nucleofílica y la más susceptible a reacciones de sustitución electrofílica aromática.<sup>46</sup> Cuando hay un sustituyente en C-3 se observa la reacción en la posición C-2 (Figura 13).<sup>47</sup>



**Figura 13.** Reactividad del indol frente a electrófilos.<sup>47</sup>

Las reacciones sustitución electrofílica aromática del indol más comunes son la protonación, halogenación, alquilación, acilación, sulfonación, formilación y reacción de Mannich las cuales se muestran en el Figura 14.

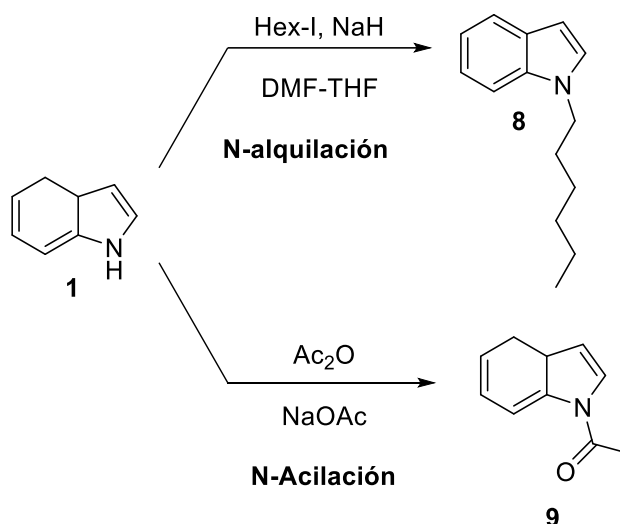


**Figura 14.** Reacciones de sustitución electrofílica aromática del indol.<sup>46</sup>

El par de electrones libres del átomo de nitrógeno del indol presenta una menor basicidad en comparación con aminas convencionales, debido a la participación parcial de este par electrónico en el sistema aromático. El hidrógeno del indol es ligeramente ácido ( $\text{pK}_a = 16.2$ ) y puede ser sustraído por bases fuertes para dar el anión indolilo que pueden ser atrapados por electrófilos para dar indoles N-sustituídos<sup>48</sup>. Por ejemplo, la N-alkilación se lleva a cabo usando halogenuros

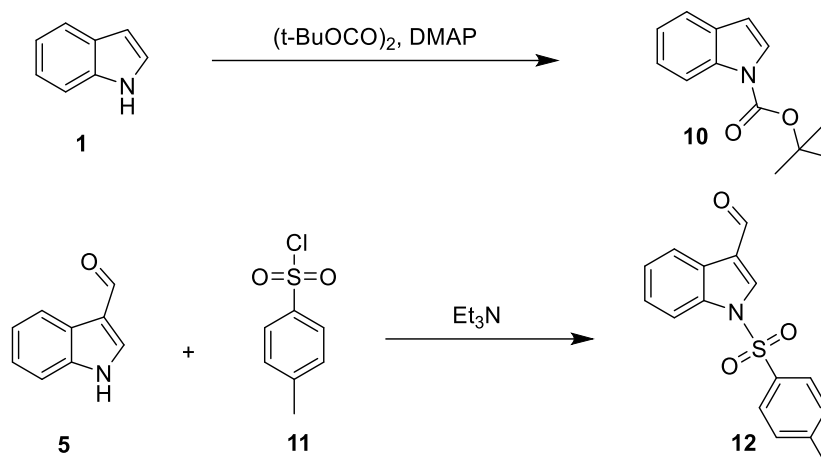


de alquilo y bases como carbonatos ( $K_2CO_3$  y  $Cs_2CO_3$ ) o hidruros (NaH) en disolventes polares (DMF, THF, acetonitrilo).<sup>7</sup> Por su parte la N-acilación se lleva a cabo tratando el indol con bases seguido de la reacción con cloruro de acilo o anhídridos (Figura 15).<sup>48</sup>



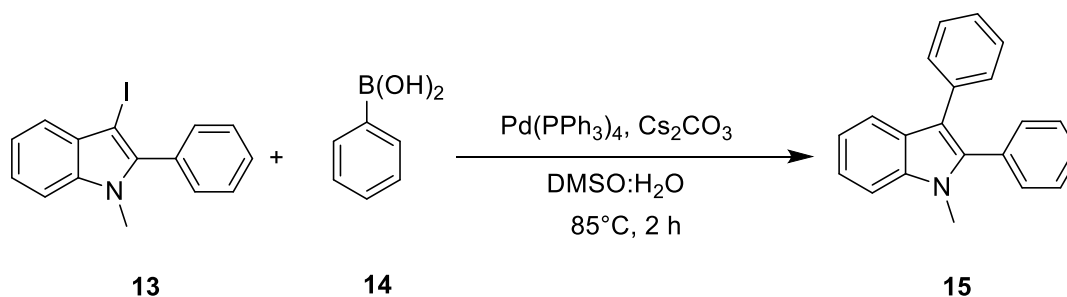
**Figura 15.** N-alquilación (8) y N-acilación del indol (9).<sup>7,48</sup>

La protección del átomo de nitrógeno del indol con grupos Boc (*tert*-butilcarbonilo) **10** o tosilo ( $SO_2(C_6H_4)CH_3$ ) **12** (Figura 16) se utiliza para evitar la reactividad del átomo de nitrógeno o para dirigir la reactividad hacia la posición C-2 mediante coordinación con el grupo protector, un ejemplo común es la litiación.<sup>48, 49</sup>



**Figura 16.** N-protección del indol con grupos Boc (**10**) y Ts (**12**).<sup>48,49</sup>

Adicionalmente, los derivados organometálicos o halogenados del indol participan en diversas reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición. Destacan las reacciones de acoplamiento que forman enlaces C-C de Suzuki-Miyaura, Stille y Sonogashira; y el acoplamiento C-N de Buchwald-Hartwig. Por ejemplo, para la síntesis de N-metil-2,3-difenilindol (**15**) se realizó la reacción de Suzuki-Miyaura a partir de N-metil-2-fenil-3-iodoindol (**13**) y ácido fenilborónico (**14**) usando tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) [ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ], carbonato de cesio ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) en una mezcla de dimetilsulfóxido y agua ( $\text{DMSO}:\text{H}_2\text{O}$ ) (Figura 17).<sup>50</sup>

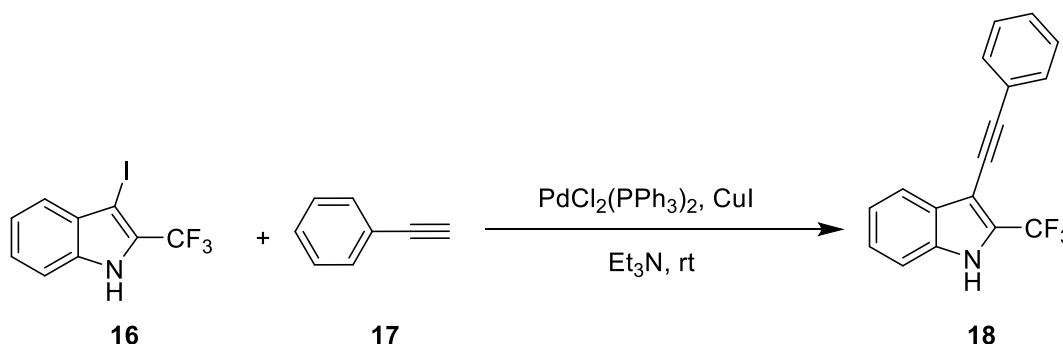


**Figura 17.** Síntesis del indol **15** a partir del acoplamiento de Suzuki-Miyaura.<sup>50</sup>

La obtención de 3-(etnil)fenil-2-(trifluorometil)indol (**18**) se llevó a cabo por la reacción de acoplamiento de Sonogashira usando 3-iodo-2-(trifluorometil)-indol (**16**)

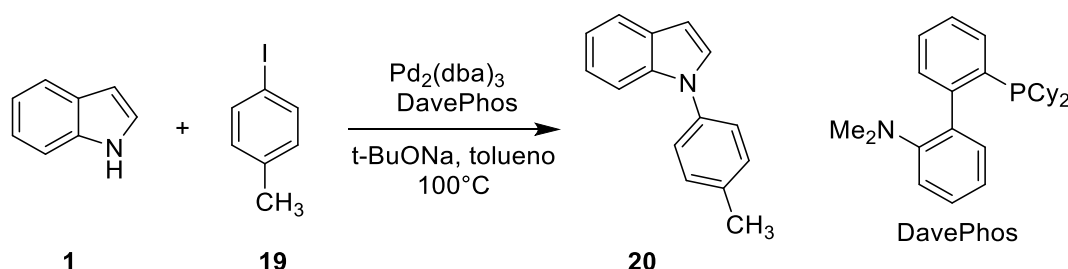


con fenilacetileno (**17**) en presencia de dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II)  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ , yoduro de cobre (I) (CuI) y trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) (Figura 18).<sup>51</sup>



**Figura 18.** Obtención del indol **18** mediante la reacción de Sonogashira.<sup>51</sup>

Por otra parte, la arilación del átomo de N del indol utiliza la reacción de Buchwald-Hartwig. Por ejemplo, la preparación de 1-(p-tolil)indol (**20**) se realizó a partir de indol (**1**) y 4-metiliodobenceno (**19**) en presencia de  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ , DavePhos y *tert*-butoxido de sodio (t-BuONa) en tolueno (Figura 19).<sup>52</sup>



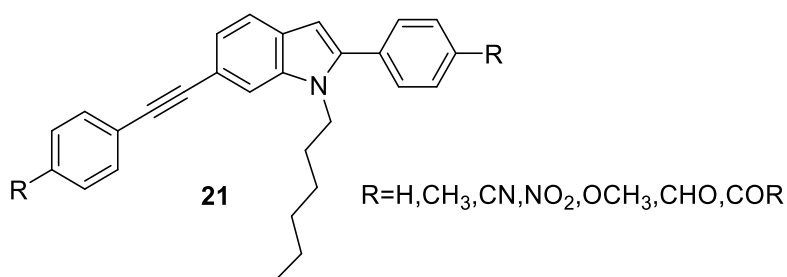
**Figura 19.** Acoplamiento de Buchwald-Hartwig en la síntesis del N-arilindol **20**.<sup>52</sup>

La reactividad nucleofílica del indol puede ser aumentada mediante la incorporación de grupos sustituyentes electrodonadores, ( $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ) que aumentan la densidad electrónica del sistema y favorecen la reactividad frente a electrófilos.<sup>53</sup> En cambio, los grupos electroattractores, ( $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}$ ) reducen la reactividad e incluso pueden modificar la regioselectividad.<sup>54</sup>



### 3.1.2. Propiedades fotofísicas del indol

La fluorescencia del indol se origina principalmente por las transiciones electrónicas del tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  dentro del sistema aromático conjugado. Generalmente el indol absorbe en el ultravioleta en el intervalo de 270 - 280 nm y emite en el intervalo de 300 - 350 nm.<sup>55</sup> Presenta un desplazamiento de Stokes que oscila entre 50 – 70 nm, asociado con el momento dipolar en el estado excitado y la interacción con el entorno polar.<sup>56</sup> El indol tiene un rendimiento cuántico de fluorescencia de 0.49 en disolventes apolares como el ciclohexano y 0.46 en disolventes polares como el agua.<sup>57</sup> Las propiedades fotofísicas del indol pueden variar por factores como la incorporación de grupos donadores o aceptores como sustituyentes y la posición que ocupen en el anillo del indol. La introducción de estos grupos en la estructura del indol puede inducir una mayor transferencia intramolecular de carga en el estado excitado, lo que favorece la interacción con disolventes polares y disminuye la fluorescencia. En un estudio sobre la síntesis de derivados fluorescentes de 2-aryl-6-arylethynyl indol (**21**) (Figura 20) se observó que la molécula funcionalizada con grupos nitro ( $-\text{NO}_2$ ), presenta un rendimiento cuántico muy bajo ( $\Phi = 2.8 \times 10^{-2}$ ) mientras que los compuestos que contienen grupos metoxi ( $\Phi = 0.56$ ) o nitrilo ( $\Phi = 0.43$ ) mostraron rendimientos cuánticos más altos.<sup>7</sup>



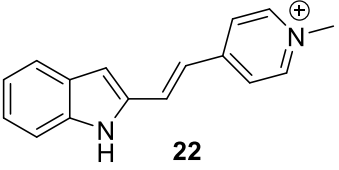
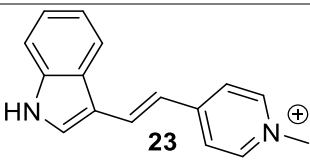
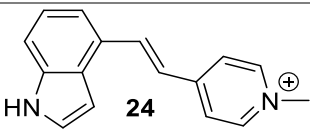
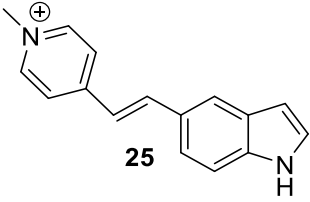
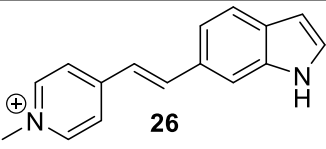
**Figura 20.** Estructura de 6-arylalkynyl,2-fenilindol (**21**).<sup>7</sup>

La posición de los sustituyentes tiene efectos en las propiedades fotofísicas del indol que no son fácilmente predecibles, como lo muestran los isómeros **22-27** del (vinil-N-metilpiridinio)indol en DMSO (Tabla 2). El isómero **24** sustituido en C-4 presenta la mayor longitud de onda de emisión ( $\lambda_{em} = 640$  nm) y el mayor

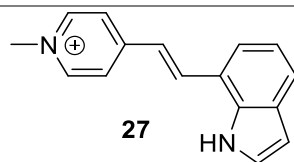


desplazamiento de Stokes ( $\Delta\bar{\nu} = 47179 \text{ cm}^{-1}$ ), mientras que el isómero **26** sustituido en C-6 tiene el mayor rendimiento cuántico de fluorescencia ( $\Phi = 0.31$ ). En cambio, los isómeros **25** y **27** sustituidos en C-5 y C-7 mostraron una fluorescencia insignificante ( $\Phi < 1$ ).<sup>58</sup>

**Tabla 2.** Parámetros de fluorescencia de los isómeros de indol-vinilpiridinio.<sup>58</sup>

Estructura	$\lambda_{abs}^a$	$\lambda_{em}^b$	$\Delta\bar{\nu}^c$	$\epsilon^d$	$\Phi^e$
	[nm]	[nm]	[ $\text{cm}^{-1}$ ]	[ $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ]	
 <b>22</b>	427	590	88496	3.5	0.04
 <b>23</b>	432	548	86206	3.0	0.09
 <b>24</b>	428	640	47169	2.2	0.27
 <b>25</b>	402	488	116279	3.8	<0.01
 <b>26</b>	417	606	52910	2.8	0.31





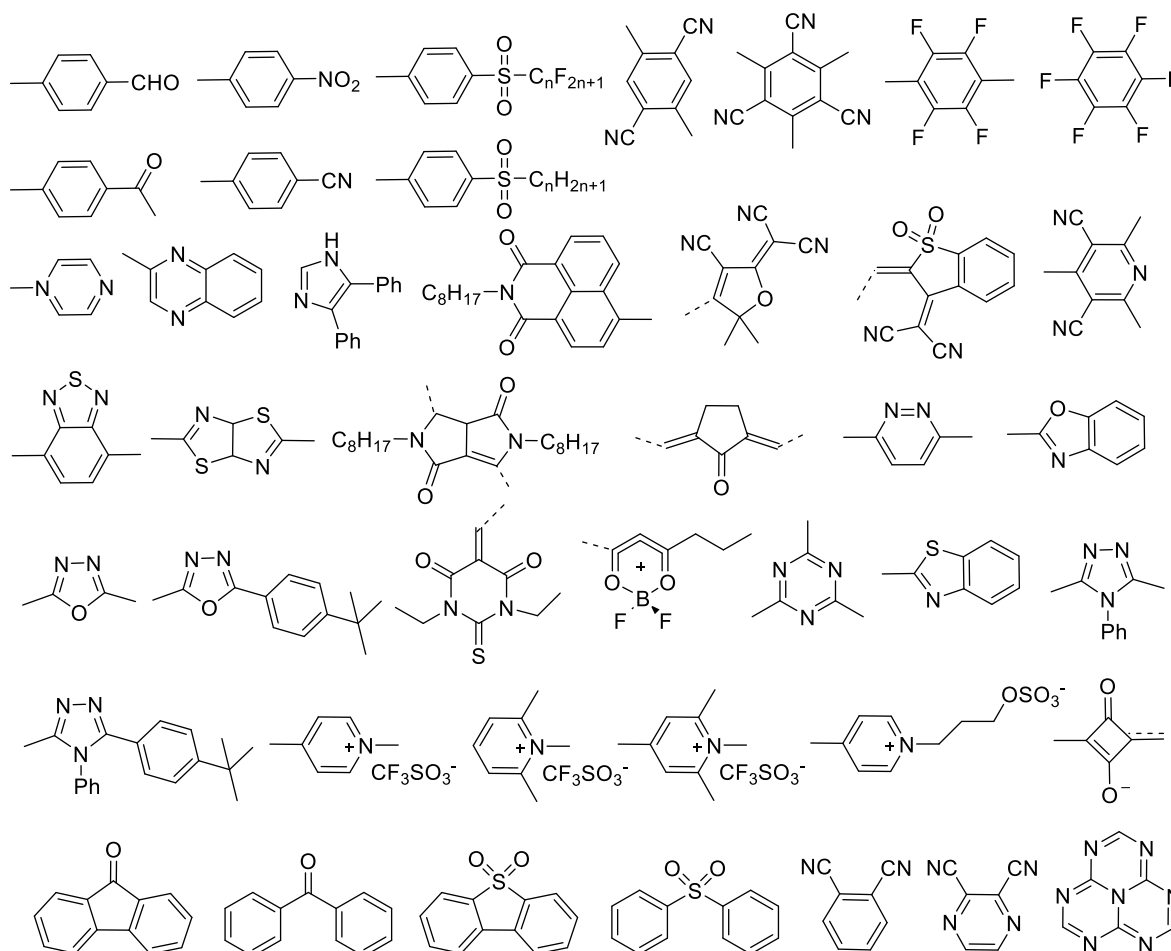
420	631	47847	2.3	<0.01
-----	-----	-------	-----	-------

<sup>a</sup>Absorción, <sup>b</sup>Emisión, <sup>c</sup>Desplazamiento de Stokes, <sup>d</sup>Coeficiente de extinción molar,

<sup>e</sup>Rendimiento cuántico de fluorescencia usando Rodamina B como estándar.

### 3.1.3. Incorporación de grupos aceptores de electrones en el indol

Los fluoróforos orgánicos más comunes se caracterizan por poseer una estructura electrónica donador-aceptor (D-A) que les permite absorber y emitir a una longitud de onda que abarca desde la luz visible hasta el infrarrojo cercano. Existe una gran variedad de grupos aceptores usados en compuestos fluorescentes<sup>58</sup> que pueden ser incorporados a la estructura del indol. El grupo aceptor incluye átomos electronegativos como el flúor o heterociclos con enlaces dobles imidas (O=C-N-C=O), nitrilo (-CN), nitro (-NO<sub>2</sub>), carbonilo (C=O), sulfona (SO<sub>2</sub>) (Figura 21).<sup>59</sup>



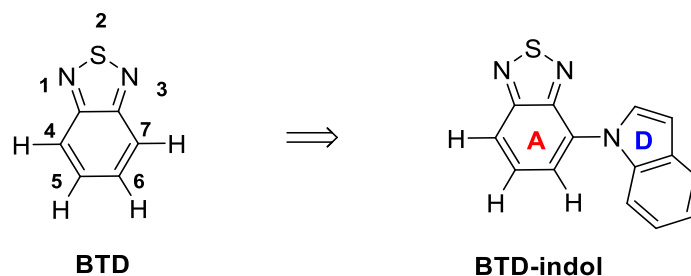
**Figura 21.** Grupos aceptores usados en compuestos fluorescentes.<sup>59,60</sup>

### 3.1.3.1 Benzotiadiazol (BTD) como grupo aceptor fuerte

El benzotiadiazol (BTD) es un compuesto heterocíclico aromático que se compone de un anillo de benceno fusionado a un anillo de cinco miembros con dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 3 y un átomo de azufre en la posición 2 (Figura 22).<sup>61</sup> Este compuesto actúa como un núcleo fuertemente electroatractor por su elevada afinidad electrónica y bajo nivel de ionización, además induce efectos de transferencia intramolecular de carga (ICT) en presencia de grupos donadores. Estas cualidades han servido para construir sistemas donador-aceptor útiles en aplicaciones de fluorescencia como semiconductores y bioimagen celular.<sup>62,63,64</sup> En base a esto el 2,1,3-benzotiadiazol (BTD) actúa como la unidad estructural aceptor



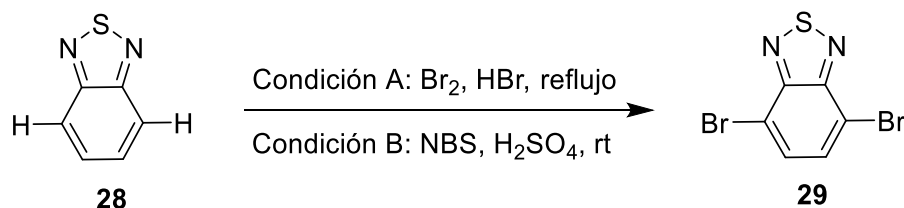
que al unirla al indol como grupo donador, forman un fluoróforo D-A indol-benzotiadiazol.



**Figura 22.** Estructura de benzotiadiazol **BTD** y de su fluoróforo **BDT-indol**.

### 3.1.3.1.1 Propiedades químicas

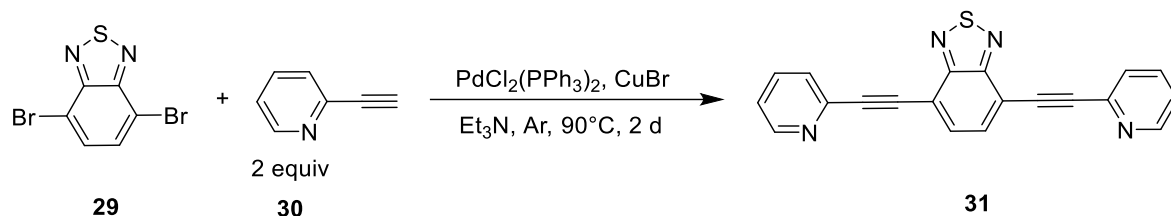
La estructura química del benzotiadiazol da lugar a un sistema  $\pi$  conjugado de 10 electrones que se comparten con el anillo insaturado de seis miembros y el heterociclo tiadiazol junto con los pares de electrones libres del S.<sup>61</sup> Esta aromaticidad permite que se lleven a cabo reacciones de sustitución electrofílica en el anillo de benceno, aunque la presencia de los heteroátomos lo hacen deficiente de electrones. El benzotiadiazol se comporta como un derivado de benceno desactivado hacia las sustituciones electrofílicas, por lo que se requieren condiciones de reacción muy fuertes.<sup>65</sup> Por ejemplo, la bromación del benzotiadiazol se lleva a cabo con bromo molecular ( $\text{Br}_2$ ) y ácido bromhídrico (HBr) (condición A)<sup>66</sup> o con N-bromosuccinimida (NBS) y ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) (condición B)<sup>67</sup> (Figura 23).



**Figura 23.** Bromación de BTD.<sup>66,67</sup>

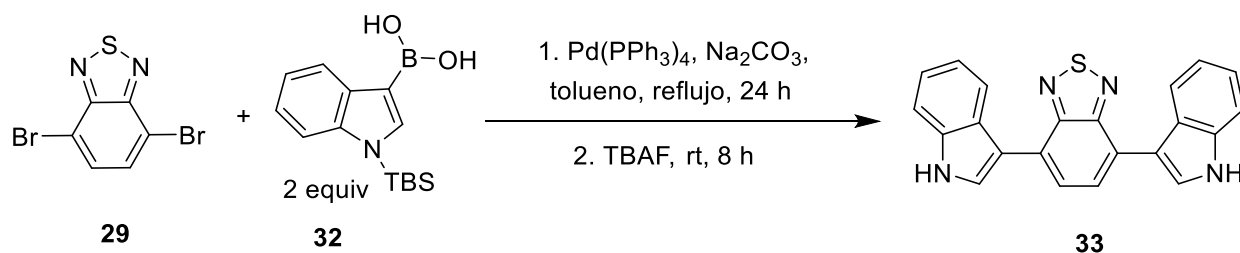


Por otra parte, el 4,7-dibromobenzotiadiazol (**29**) se puede funcionalizar por reacciones de acoplamiento cruzado para formar enlaces C-C (Sonogashira, Suzuki, Stille) y enlaces C-N (Buchwald-Hartwig y Ullmann). Por ejemplo, la reacción de Sonogashira se ha utilizado para la síntesis de bis(piridiniletinil)benzotiadiazol (**31**) usando  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ , bromuro de cobre (I) ( $\text{CuBr}$ ) y trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ )<sup>68</sup> (Figura 24).



**Figura 24.** Doble reacción de Sonogashira del BTB **29**.<sup>68</sup>

De manera análoga, el acoplamiento de Suzuki de **29** permite obtener el compuesto disustituido **33** usando el ácido indolil borónico **32**, en presencia de  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  y carbonato de sodio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) en tolueno seguido por la N-desprotección con trifluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (Figura 25).<sup>69</sup>



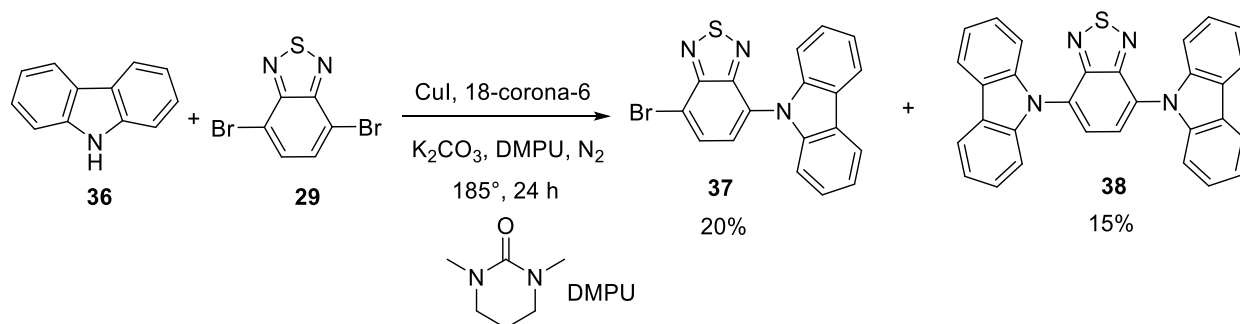
**Figura 25.** Doble reacción de Suzuki del dibromo compuesto **29**.<sup>69</sup>

Otro ejemplo de modificación del dibromo BTB **29** es la doble reacción de Stille con el 2-tributylestaniltiofeno (**34**) usando  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$  en tolueno para formar el bis(tiofenil) benzotiadiazol (**35**) (Figura 26).<sup>70</sup>



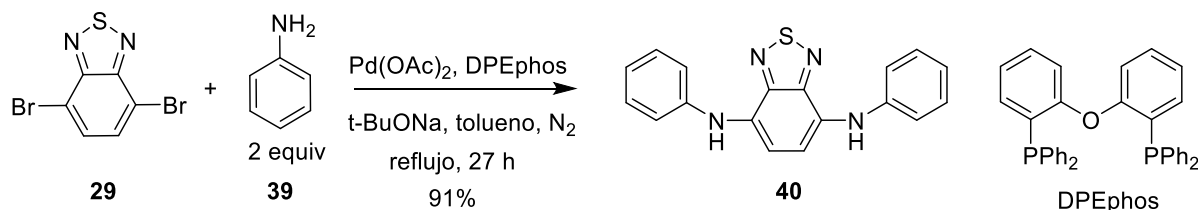
**Figura 26.** Doble reacción de Stille del dibromo compuesto **29**.<sup>70</sup>

Por otra parte, la reacción de Ullmann entre el carbazol (**36**) y el dibromo BTD (**29**) da lugar a la formación de enlaces C-N y se pueden obtener, aunque en bajo rendimiento, los compuestos de mono sustitución (**37**) y doble sustitución (**38**) usando yoduro de cobre (I) (CuI) como catalizador, el éter 18-corona-6 como ligante y carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) en N,N'-dimetilpropileno urea (DMPU) (Figura 27).<sup>71</sup>



**Figura 27.** Reacción de Ullman del compuesto **29** con carbazol.<sup>71</sup>

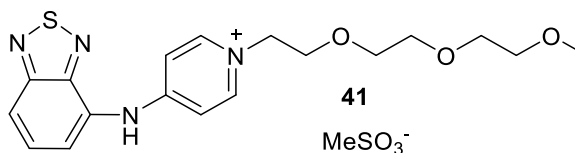
La reacción de acoplamiento C-N de Buchwald-Hartwig se ha utilizado para modificar la estructura del BTD. Por ejemplo, la reacción de dibromo BTD (**29**) con anilina (**39**) en presencia de acetato de paladio(II) [Pd(OAc)<sub>2</sub>], DPEphos y *tert*-butóxido de sodio (t-BuONa) en tolueno se utilizó para preparar bis(fenilamino)benzotiadiazol (**40**) (Figura 28).<sup>72</sup>



**Figura 28.** Reacción de Buchwald-Hartwig del dibromo BTD **29**.<sup>72</sup>

### 3.1.3.1.2 Propiedades fotofísicas

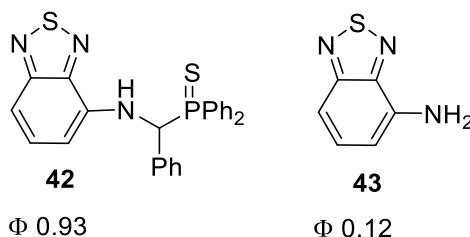
Los derivados fluorescentes de benzotiadiazol suelen ser fluoróforos eficientes y estables, incluso en el estado excitado. El anillo del benzotiadiazol tiene una fuerte capacidad de atraer electrones lo que facilita los procesos de estabilización de la transferencia intramolecular de carga (ICT) en sistemas conjugados tipo aceptor-donador.<sup>64,73</sup> El benzotiadiazol actúa como un grupo aceptor de electrones en un sistema donador-aceptor y favorece la excitación en el intervalo visible, exhibe grandes desplazamientos de Stokes y presenta un alto rendimiento cuántico de fluorescencia.<sup>64,74</sup> Generalmente el benzotiadiazol y sus derivados absorben en el intervalo ultravioleta-visible, con bandas intensas de 350 nm a 400 nm y emiten en la región visible, con bandas de emisión de 500 nm a 550 nm que corresponde a la transición  $\pi \rightarrow \pi^*$ . Por ejemplo, el derivado fluorescente de benzotiadiazol **41** (Tabla 3) presenta una longitud máxima de absorción entre 362 nm a 383 nm en disolventes de diferente polaridad, mientras que la longitud máxima de emisión se encuentra entre 512 nm y 543 nm, aunque los rendimientos de fluorescencia de este compuesto en particular son muy bajos. Los desplazamientos de Stokes de los derivados de benzotiadiazol son generalmente muy grandes y varían desde  $6767\text{ cm}^{-1}$  hasta  $8611\text{ cm}^{-1}$  con el aumento de la polaridad del disolvente.<sup>75</sup>

**Tabla 3.** Propiedades fotofísicas del BTD **41** en disolventes de distinta polaridad.<sup>75</sup>

Disolvente	$\lambda_{abs}^a$ (nm)	$\lambda_{em}^b$ (nm)	$\Delta\bar{\nu}^c$ (cm <sup>-1</sup> )	$\Phi^d$
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	368	512	7643	0.02
DMSO	375	525	7619	0.02
MeCN	363	518	8243	0.002
MeOH	362	523	8504	0.03
Tolueno	383	517	6767	0.002
Agua	370	543	8611	0.01

<sup>a</sup>Absorción, <sup>b</sup>Emisión, <sup>c</sup>Desplazamiento de Stokes, <sup>d</sup>Rendimiento cuántico de fluorescencia.

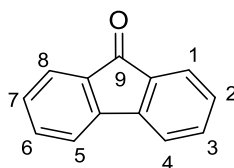
El rendimiento cuántico de fluorescencia de algunos compuestos que contienen benzotriazol llega a ser muy alto ( $\Phi = 0.9 - 1.0$ ), por ejemplo, en el compuesto **42** (Figura 29) que tiene un rendimiento de 0.93 en estado sólido a temperatura ambiente. Sin embargo, otros compuestos pueden tener rendimientos de fluorescencia significativamente menores como el 4-aminobenzotriazol **43** ( $\Phi$  0.12 en tolueno).<sup>76</sup>

**Figura 29.** Rendimiento cuántico de fluorescencia de derivados de BTD **42** y **43**.<sup>76</sup>



### 3.1.3.2 Fluorenona como grupo aceptor moderado

La 9-fluorenona posee un sistema aromático extendido con estructura rígida y plana, altamente polarizado en el estado basal por la presencia de una cetona (Figura 30).<sup>77</sup> El grupo carbonilo posee un efecto electroatractor que induce efectos de transferencia intramolecular de carga (ICT) en presencia de grupos donadores sobre los anillos de benceno. Esto permite que la fluorenona se considere como un aceptor electrónico moderado para el diseño de compuestos fluorescentes con estructura donador-aceptor que han sido empleadas en el diseño de sondas biológicas excitadas por la absorción de dos fotones.<sup>78,79</sup>

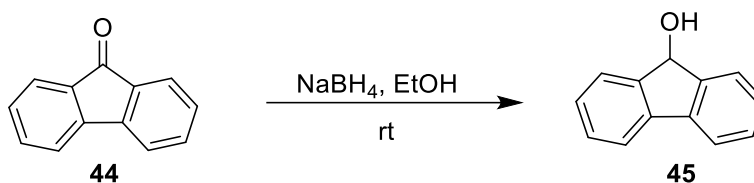


**Figura 30.** Estructura química de la fluorenona.<sup>77</sup>

#### 3.1.3.2.1 Propiedades químicas

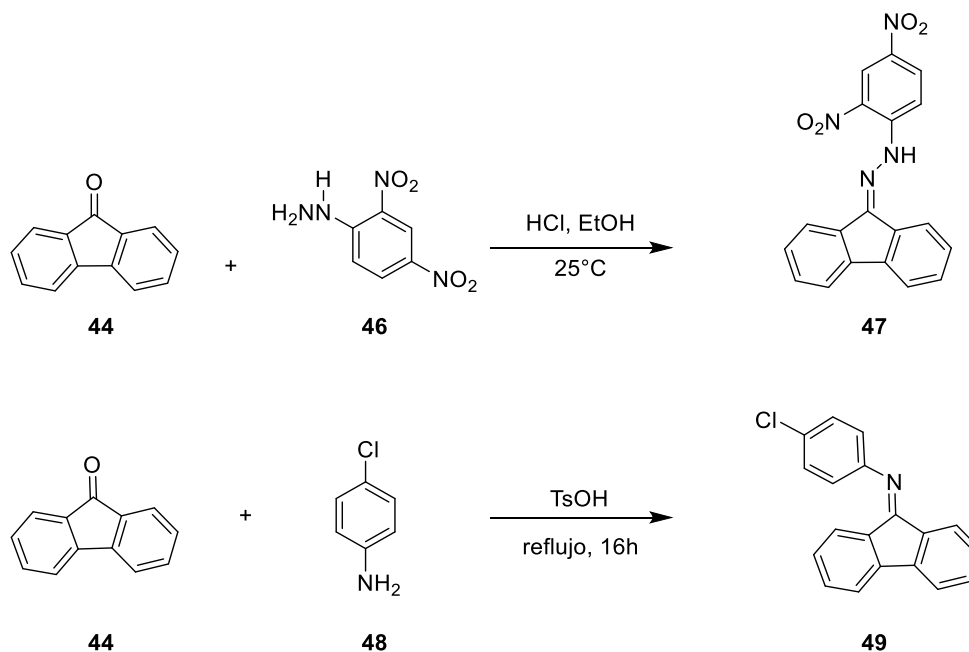
La 9-fluorenona presenta una estructura aromática tricíclica con un grupo carbonilo en la posición C-9, el cual le confiere una doble reactividad: el carbonilo es electrofílico y participa en reacciones de adición nucleofílica y condensación, mientras que los anillos aromáticos, aunque desactivados por el grupo carbonilo, pueden someterse a reacciones de sustitución electrofílica aromática, como la halogenación, que sirve para proporcionar compuestos útiles en reacciones de acoplamientos cruzados. Entre las reacciones de adición nucleofílica al grupo carbonilo, la reducción con hidruros suaves como  $\text{NaBH}_4$ , transforma la fluorenona (**44**) en el alcohol secundario 9-fluorenol (**45**) (Figura 31).<sup>80</sup>





**Figura 31.** Reducción de fluorenona (**44**) para formar fluorenol (**45**).<sup>80</sup>

El grupo carbonilo también reacciona con aminas primarias para formar las iminas correspondientes. Por ejemplo, la condensación de la fluorenona **44** con 2,4-dinitrofenilhidracina (**46**) en medio ácido, produce la hidrazona **47**,<sup>81</sup> mientras que la reacción con 4-cloroanilina (**48**) genera la 9-fluorenilimina (**49**)<sup>82</sup> (Figura 32).

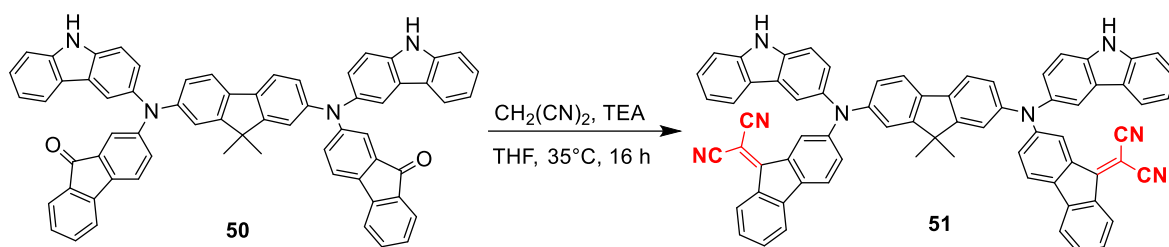


**Figura 32.** Reacciones de fluorenona (**44**) con aminas primarias.

La fluorenona reacciona con compuestos de metileno activos como el malonitrilo o el éster malónico bajo condiciones básicas y da lugar a la reacción de Knoevenagel para obtener derivados de fluorenilideno. Por ejemplo, la reacción de

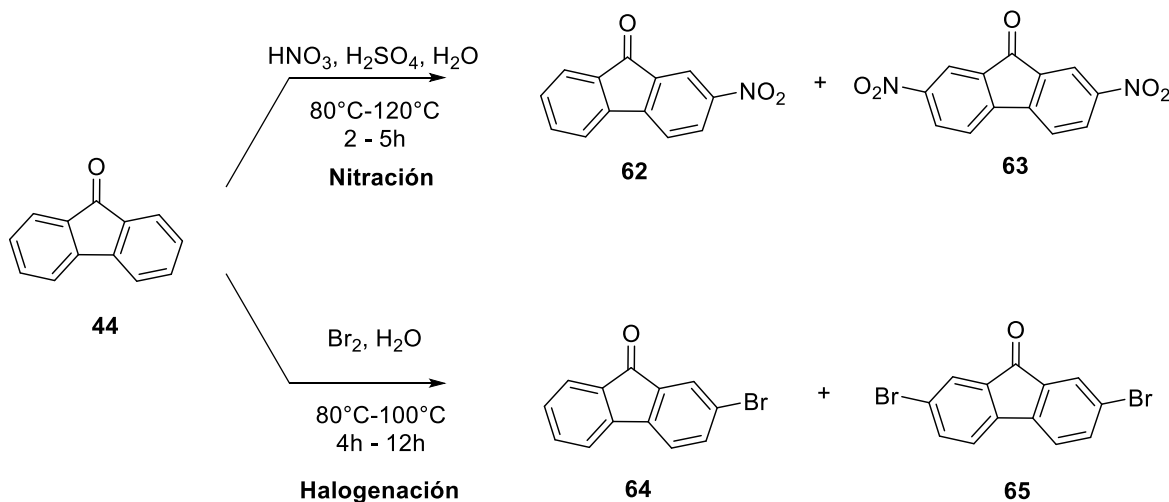


**50** con malononitrilo permite obtener el compuesto de 2-(fluoren-9-ilideno) malononitrilo (**51**) (Figura 33).<sup>83</sup>



**Figura 33.** Reacción de Knoevenagel de la bis fluorenona **50** con malononitrilo.<sup>83</sup>

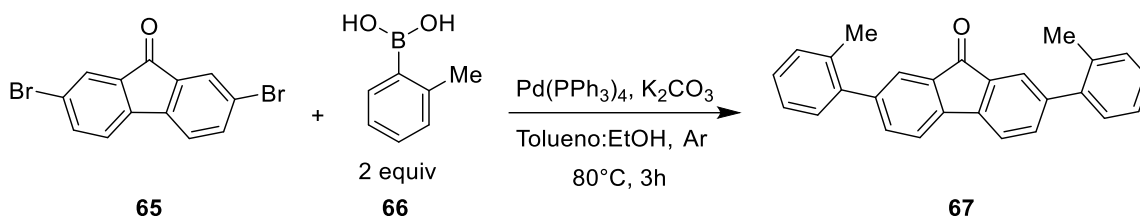
La 9-fluorenona puede llevar a cabo reacciones de sustitución electrofílica aromática actuando como un derivado de benceno desactivado electrónicamente. Por ejemplo, la nitración y la halogenación de la fluorenona producen la mezcla de mono y doble sustitución electrofílica en las posiciones *meta* al grupo carbonilo (Figura 34).<sup>84</sup>



**Figura 34.** Reacciones de sustitución aromática electrofílica de la fluorenona (**44**).<sup>84</sup>

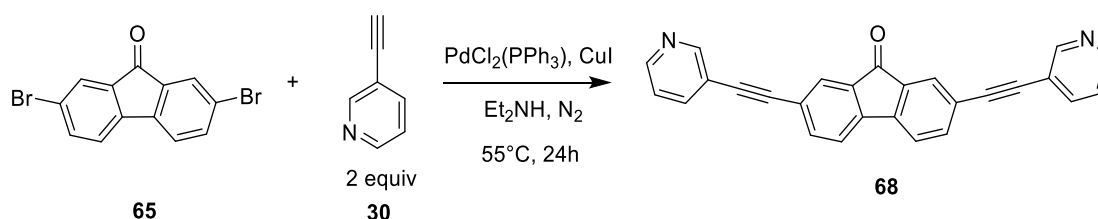


Los derivados halogenados de la fluorenona son componentes útiles en las reacciones de acoplamiento cruzado. Por ejemplo, la reacción de Suzuki-Miyaura de la 2,7-dibromofluorenona (**65**) con el ácido-2-metilfenilborónico (**66**) forma el producto de doble acoplamiento **67** (Figura 35).<sup>85</sup>



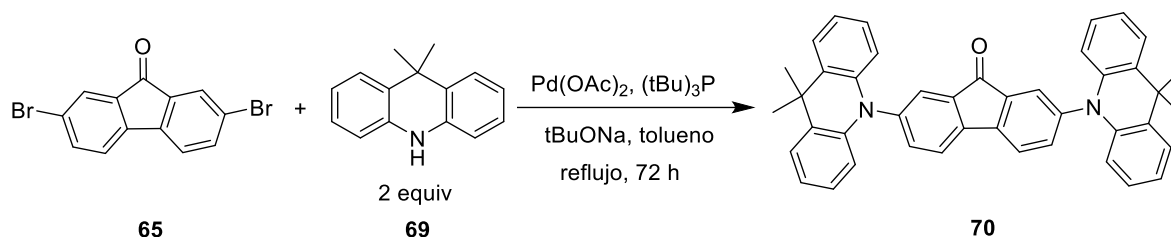
**Figura 35.** Reacción de Suzuki-Miyaura de la 2,7-dibromofluorenona (**65**).<sup>85</sup>

La 2,7-dibromofluorenona (**65**) reacciona con 3-etinilpiridina (**30**) bajo las condiciones de la reacción de Sonogashira para obtener la 2,7-bis(3-piridiniletinil)fluorenona (**68**) (Figura 36).<sup>86</sup>



**Figura 36.** Obtención de 2,7-bis(3-piridiniletinil)fluorenona (**68**) por la reacción de Sonogashira.<sup>86</sup>

La reacción de Buchwald-Hartwig de **65** con 9,9-dimetil-9,10-dihidroacridina (**69**) produce el compuesto de doble acoplamiento C-N para generar la 2,7-bis(9,9-dimetilacridinil)fluorenona (**70**) (Figura 37).<sup>87</sup>

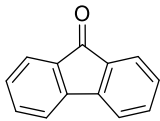
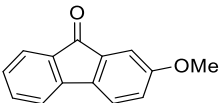
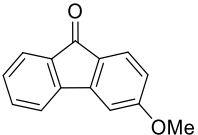
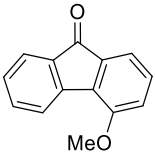
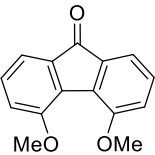


**Figura 37.** Doble reacción de Buchwald-Hartwig de la fluorenona **65**.<sup>87</sup>

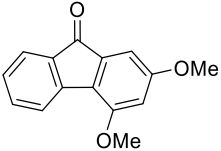
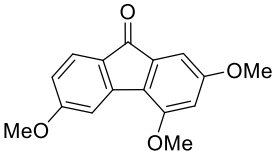
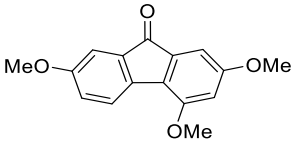
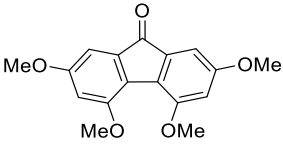
### 3.1.3.2.2 Propiedades fotofísicas

La 9-fluorenona se caracteriza por absorber luz en el ultravioleta cercano (377 nm y 382 nm)<sup>88</sup> que corresponde a una transición  $\pi \rightarrow \pi^*$ , mientras que la emisión de fluorescencia ocurre en la región visible (463 nm a 553 nm), dependiendo del disolvente, aunque el rendimiento cuántico de fluorescencia es bajo ( $\Phi$  0.02 a 0.03) debido a que el estado excitado suele desactivarse por procesos no radiativos. El desplazamiento de Stokes es grande y sensible al disolvente. Por ejemplo, en el disolvente no polar ciclohexano el desplazamiento de Stokes es 123457  $\text{cm}^{-1}$  mientras que en el disolvente polar etanol el desplazamiento de Stokes es 57471  $\text{cm}^{-1}$ , esto se atribuye a que el estado excitado polarizado es más estable en disolventes no polares ya que los disolventes polares tienen mayor capacidad de solvatación y desactivan el estado excitado.<sup>89</sup> La posición de los sustituyentes presenta efectos en las propiedades fotofísicas de la fluorenona como lo muestran los isómeros de metoxifluorenona en acetonitrilo (Tabla 4). La 2,4,7-trimetoxi fluorenona (**77**) presenta la emisión a la mayor longitud de onda ( $\lambda_{em} = 628$  nm), por otra parte, la 3-metoxifluorenona (**72**) tiene el mayor rendimiento cuántico de fluorescencia ( $\Phi = 0.034$ ) y el mayor desplazamiento de Stokes ( $\Delta\bar{\nu} = 76336 \text{ cm}^{-1}$ ). En cambio, la 2,4,5,7-tetrametoxifluorenona (**78**) mostró fluorescencia insignificante ( $\Phi < 0.0001$ ).<sup>89</sup>

**Tabla 4.** Parámetros de fluorescencia de metoxi-fluorenonas.<sup>89</sup>

Fluorenona	$\lambda_{abs}^a$ [nm]	$\lambda_{em}^b$ [nm]	$\Delta\bar{\nu}^c$ [cm <sup>-1</sup> ]	$\epsilon^d$ [10 <sup>3</sup> M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> ]	$\Phi^e$
 <b>44</b>	377	507	76923	0.26	0.027
 <b>71</b>	432	568	73529	0.33	0.0018
 <b>72</b>	379	510	76336	0.78	0.034
 <b>73</b>	432	568	73529	0.32	0.0017
 <b>74</b>	376	514	72464	0.93	0.028



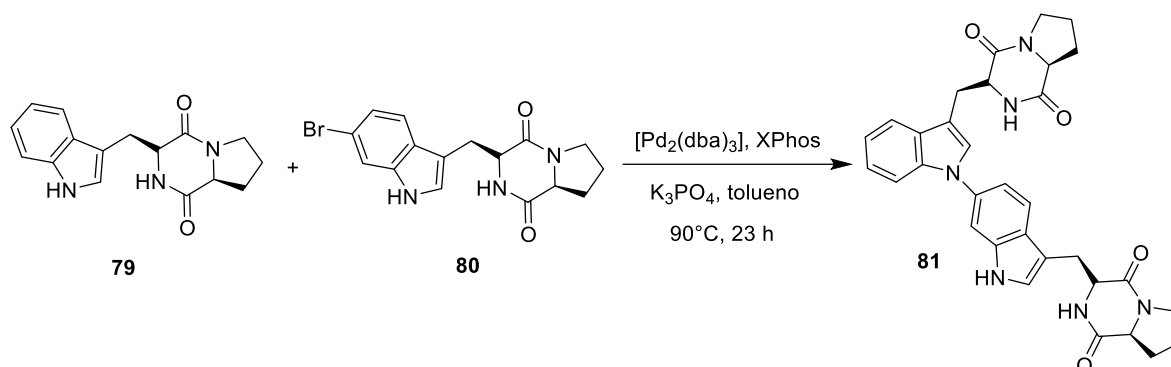
	455	592	72993	0.85	0.0012
<b>75</b>					
	441	578	72993	0.44	0.0012
<b>76</b>					
	491	628	72993	0.54	0.0001
<b>77</b>					
	504	-	-	1.26	<0.0001
<b>78</b>					

<sup>a</sup>Absorción, <sup>b</sup>Emisión, <sup>c</sup>Desplazamiento de Stokes, <sup>d</sup>Coeficiente de extinción molar, <sup>e</sup>Rendimiento cuántico de fluorescencia.

### 3.1.4 Aplicación de la reacción de Buchwald-Hartwig para la obtención de indoles N-funcionalizados

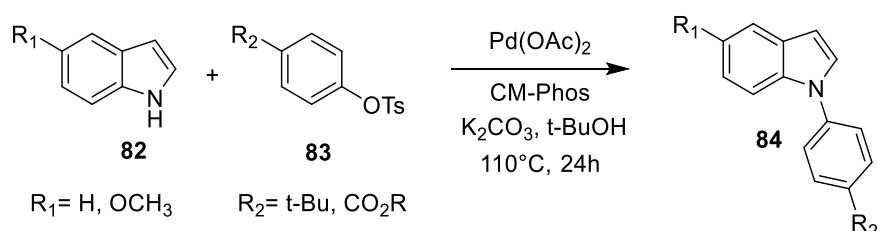
Los derivados de indol N-sustituidos se encuentran ampliamente distribuidos en alcaloides naturales,<sup>90</sup> fármacos<sup>91</sup> y compuestos bioactivos.<sup>92</sup> La reacción de Buchwald-Hartwig es una metodología eficiente para la formación de enlaces C-N con altos rendimientos y una amplia tolerancia a la presencia de diferentes grupos funcionales.<sup>93</sup> Un ejemplo representativo de esta reacción es la síntesis de (-)-

aspergilazina A (**81**), llevada a cabo por la reacción del indol **79** y el bromoindol **80** (Figura 38).<sup>94,95</sup>



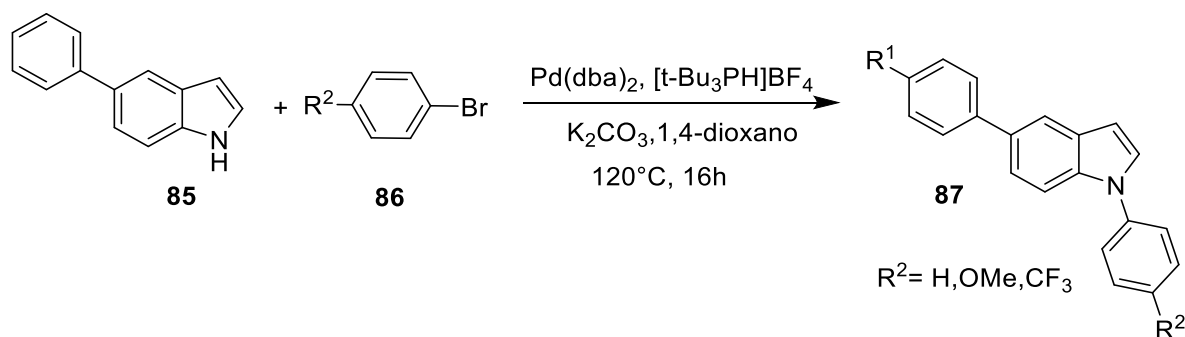
**Figura 38.** Síntesis de (-)-aspergilazina A (**81**).<sup>94</sup>

La arilación del indol no solo puede llevarse a cabo con sustratos aril halogenuro sino también con aril tosilatos como lo muestra la reacción reportada por Buchwald de los indoles **82** con los tosilatos de arilo **83** para generar los correspondientes N-aril indoles **84** (Figura 39).<sup>95,96</sup>



**Figura 39.** Síntesis de N-arilindoles **84** a partir de tosilatos de arilo.<sup>96</sup>

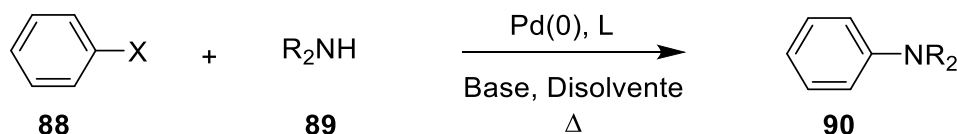
De manera complementaria, la N-arilación del indol puede llevarse a cabo con bromuros de arilo usando tri-*tert*-butilfosfina como ligante. Por ejemplo, la reacción de los indoles **85** con bromuros de arilo **86** permite obtener los N-arilindoles **87** (Figura 40).<sup>95,97</sup>



**Figura 40.** Uso de (t-Bu)<sub>3</sub>P como ligante en el acoplamiento de Buchwald-Hartwig.<sup>97</sup>

### 3.1.4.1 Mecanismo de reacción de la reacción de Buchwald-Hartwig

La reacción de Buchwald-Hartwig es un acoplamiento cruzado entre una amina (alifática primaria o secundaria, hetero-aromática) o amida (**89**) que funciona como el componente nucleofílico y un haluro de arilo (**88**) (electrófilo) que forma los compuestos (**90**) con enlaces C-N. La reacción, catalizada por Pd(0), se realiza en presencia de una base y una fosfina voluminosa y rica en electrones (Figura 41).<sup>98</sup>



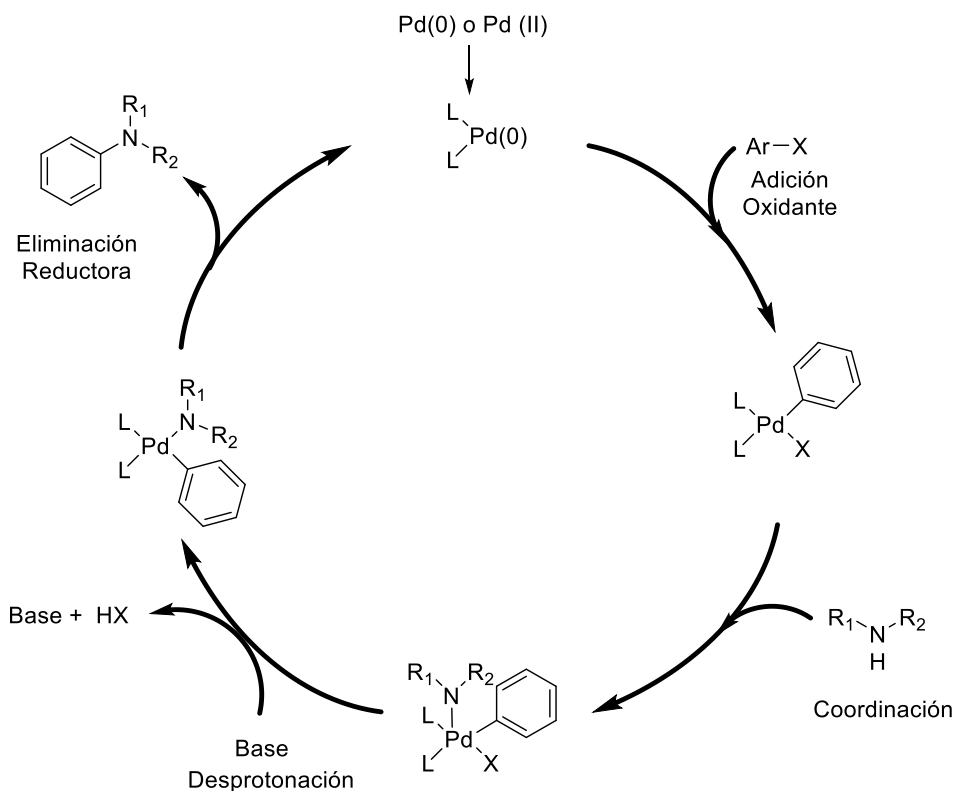
**Figura 41.** Acoplamiento de Buchwald-Hartwig.<sup>98</sup>

El ciclo catalítico de la reacción de Buchwald-Hartwig (Figura 42) se compone de tres etapas: 1) adición oxidante de Pd(0) al enlace C-X de un halogenuro de arilo que forma una especie de Pd(II); 2) la desprotonación y coordinación de la amina a la especie de Pd(II) y 3) eliminación reductora que forma el producto del acoplamiento y regenera el catalizador de Pd(0). La función de la fosfina rica en electrones es coordinarse al Pd(0) y promover la adición oxidante. Luego, en la etapa de eliminación reductora el impedimento estérico de una fosfina voluminosa





promueve la eliminación, regenerando la especie activa de Pd(0) y además disminuye la ruta de eliminación  $\beta$  que compite con la eliminación en el caso de aminas alifáticas.<sup>99</sup>



**Figura 42.** Ciclo catalítico del acoplamiento de Buchwald-Hartwig.<sup>99</sup>

### 3.1.4.2 Sustratos nucleofílicos de la reacción de Buchwald-Hartwig

Las aminas alifáticas, hetero-aminas aromáticas y amidas se usan comúnmente como nucleófilos en la reacción de Buchwald-Hartwig. Las anilinas permiten obtener diarilaminas o triarilaminas con alta selectividad debido a su baja nucleofilicidad.<sup>99</sup> En cuanto a las aminas alifáticas, el acoplamiento es más eficiente con aminas primarias que con aminas secundarias, ya que la eliminación  $\beta$ -hidruro puede competir con la eliminación reductora.<sup>99,100</sup> Las amidas son buenos nucleófilos cuando reaccionan con cloruros de arilo,<sup>101</sup> incluso es posible el acoplamiento con lactamas, carbamatos y sulfonamidas. Finalmente, los



heterociclos NH (indol, imidazol, pirazol, benzimidazol) favorecen el acoplamiento C-N aunque el impedimento estérico puede generar complicaciones en la etapa de eliminación reductora y en la regioselectividad.<sup>99</sup> A mayor acidez del enlace N-H se facilita la etapa de desprotonación; la nucleofilicidad de la amina aumenta la coordinación al catalizador y los efectos estéricos retardan la coordinación por una parte, pero por otra, aceleran la eliminación reductora.<sup>99</sup>

### 3.1.4.3 Sustratos electrofílicos en la reacción de Buchwald-Hartwig

Los bromuros y cloruros de arilo son los más empleados,<sup>102</sup> mientras que los yoduros de arilo aunque son más reactivos resultan problemáticos en los acoplamientos C-N debido a la formación de dímeros inactivos de paladio.<sup>99</sup> Además de los haluros de arilo, otros electrófilos como los haluros de vinilo, triflatos de vinilo o triflatos de arilo, mesilatos de arilo, tosilatos de arilo pueden participar en el ciclo catalítico, aunque suelen dificultar la etapa de adición oxidante.<sup>93,99</sup> Por otro lado, los haloheteroarilos como halopiridinas, haloquinolinas, halopirimidinas y los heteroarilos de anillos de cinco miembros halogenados (halotiofenos, halofuranos, halobenzoxazoles, halobenzotiazol y halobenzotiadiazoles) también se han usado como el componente electrofílico en acoplamientos de Buchwald-Hartwig, sin embargo, la posible coordinación de los heteroátomos con el metal puede desactivar el catalizador.<sup>99</sup>

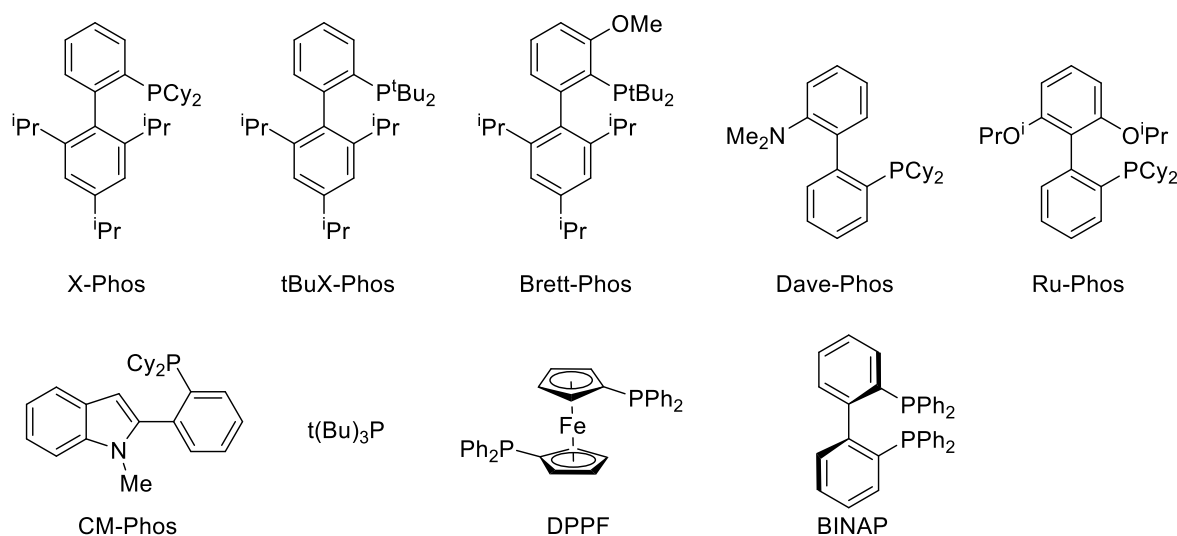
### 3.1.4.4. Catalizador

El catalizador activo es un compuesto de Pd(0). Se usan como precatalizadores compuestos como  $[Pd_2(dba)_3]$  o compuestos de paladio (II) como acetato de paladio(II), cloruro de paladio(II) o dicloro-alil-dipaladio(II)  $[Pd(alil)Cl]_2$  que se reducen *in situ* a Pd(0) al coordinarse con el ligante.<sup>99</sup> La mayoría de los complejos de Pd(0) son inestables frente al oxígeno y requieren de una atmósfera inerte.



### 3.1.4.5. Fosfinas

Las fosfinas monodentadas voluminosas y ricas en electrones, como los ligantes tipo Buchwald (XPhos, t-BuXPhos, BrettPhos, DavePhos, RuPhos, CM-Phos), la tri-*tert*-butilfosfina de Fu y en algunas ocasiones ligantes bidentados (BINAP, DPPF)<sup>93</sup> (Figura 43) se coordinan al paladio y aumentan la estabilidad del catalizador al prevenir la ciclometalación y la formación de Pd(0) coloidal inactivo, estabilizan los intermediarios de Pd(II), facilitan el acoplamiento de haluros poco reactivos (ArCl). Las fosfinas aumentan la velocidad de la adición oxidante y la presencia de sustituyentes voluminosos promueve la eliminación reductora y suprime la eliminación beta en el caso de aminas alifáticas.<sup>99</sup>



**Figura 43.** Fosfinas voluminosas empleadas en la reacción de Buchwald-Hartwig.

### 3.1.4.6. Bases

Los alcóxidos como *t*-butóxido de sodio y *t*-butóxido de potasio son las bases más utilizadas para desprotonar el nucleófilo NH coordinado al Pd(II) en la reacción de Buchwald-Hartwig. Aunque estas bases inducen mayor velocidad de reacción y permiten bajas cargas de catalizador, son incompatibles con grupos éster, nitro y algunos heterociclos aromáticos.<sup>97</sup> La bis(trimetilsilil)amida de litio (LHMDS) es otra base fuerte que permite a baja temperatura el acoplamiento C-N en presencia de



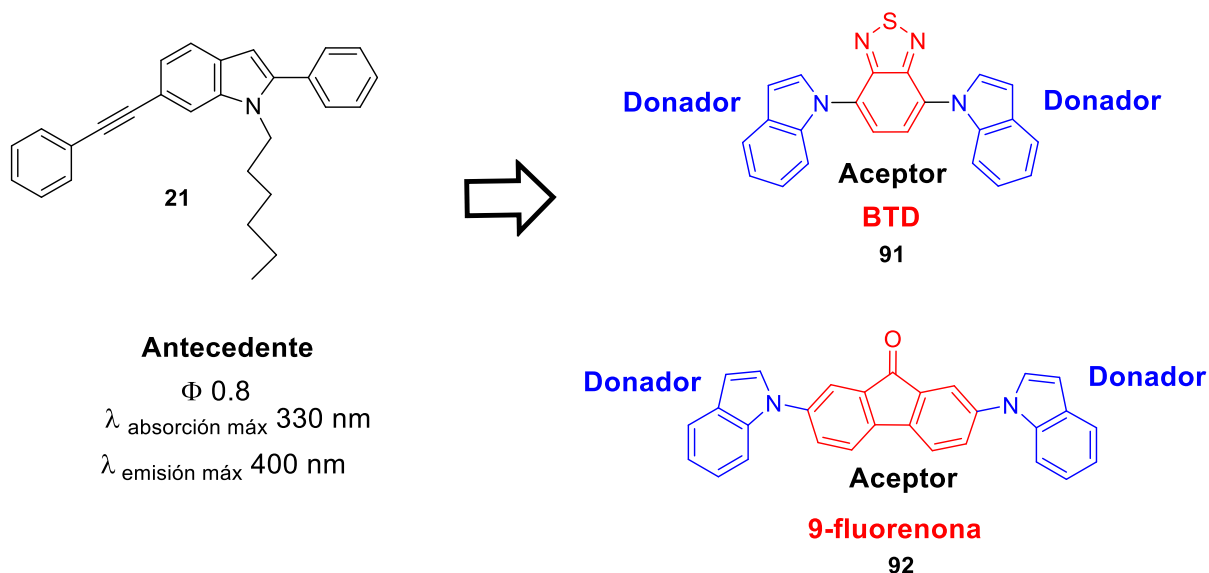
grupos funcionales como fenoles, alcoholes alifáticos y amidas, así como heterociclos que poseen un grupo NH libre. También se han usado bases débiles como el carbonato de cesio ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ), fosfato de potasio ( $\text{K}_3\text{PO}_4$ ) o carbonato de potasio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) para compuestos que poseen grupos funcionales cetona, éster, nitro aromático, arilsulfonato y amidas. Sin embargo, la carga de catalizador suele ser más alta y los tiempos de reacción más largos.<sup>99</sup>

### 3.1.4.7. Disolventes

La elección del disolvente en la reacción de Buchwald-Hartwig depende de la solubilidad de los sustratos y la base que se usa. Se emplea una variedad de disolventes que incluyen no polares como el tolueno y poco polares como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano (THF) o dimetoxietano (DME) para acoplamientos de haluros de arilo. El t-butanol es un disolvente que facilita la solubilidad de bases inorgánicas débiles lo que conduce a una mejora en la velocidad de la reacción.<sup>103</sup> De forma similar los disolventes polares apróticos como dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) y dimetilacetamida (DMA) se usan en conjunto con fosfato de potasio ( $\text{K}_3\text{PO}_4$ ). Sin embargo, los disolventes polares dan rendimientos de reacción bajos y favorecen la reducción del haluro de arilo.<sup>99</sup>

#### 4. JUSTIFICACIÓN

El indol se encuentra en una gran variedad de productos naturales biológicamente activos<sup>104</sup> y por ser un compuesto fluorescente, rico en electrones posee un gran potencial para preparar fluoróforos con estructura electrónica Donador-Aceptor que puedan servir como sondas que proporcionen información en procesos biológicos. En estudios previos se han preparado derivados fluorescentes de 2-arilindol como **21** que son solubles en disolventes orgánicos y tienen altos rendimientos cuánticos de fluorescencia. Estos compuestos, muestran absorción en la región del ultravioleta (380 - 400 nm) lo que resulta un inconveniente para su potencial uso en aplicaciones de imágenes moleculares en tejidos vivos.<sup>7</sup> Para desplazar la absorción de un cromóforo de indol a mayor longitud de onda en este trabajo se propone utilizar grupos aceptores como el benzotiadiazol **91** y la fluorenona **92** unidos directamente al átomo de N del indol (Figura 44) con el propósito de mantener altos rendimientos cuánticos de fluorescencia y desplazar la absorción de luz hacia una mayor longitud de onda.



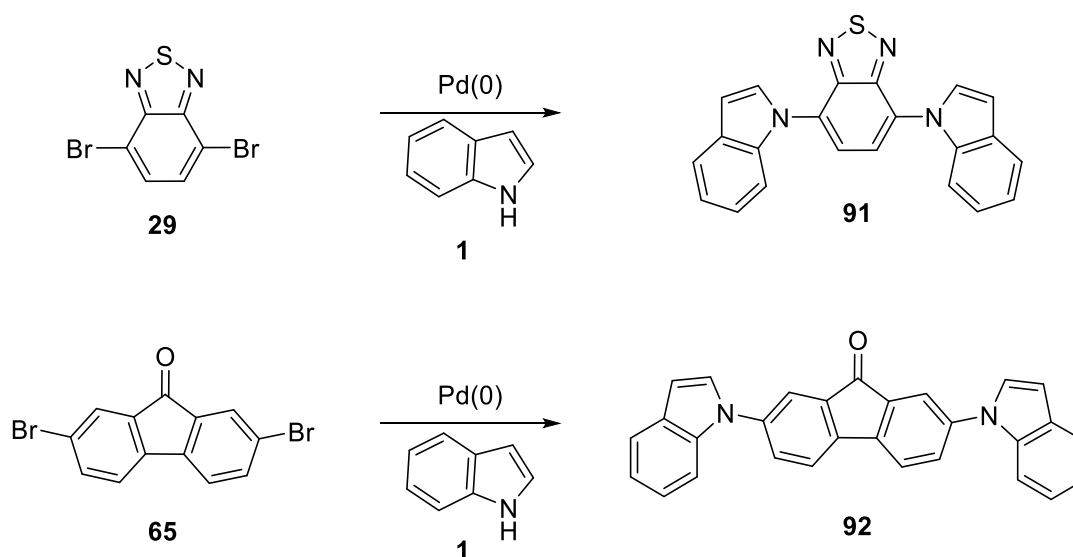
**Figura 44.** Propuesta de fluoróforos de indol-BTD e indol-fluorenona para desplazar la longitud de onda de absorción al intervalo visible.



## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo general

Preparar los compuestos 4,7-bis(1-indolil)benzotiadiazol (**91**) y 2,7-bis(1-indolil)fluorenona (**92**) mediante la reacción de Buchwald-Hartwig con el fin de determinar sus propiedades ópticas (Figura 45).



**Figura 45.** Estrategia de síntesis de los cromóforos **91** y **92**.



## 5.2 Objetivos específicos

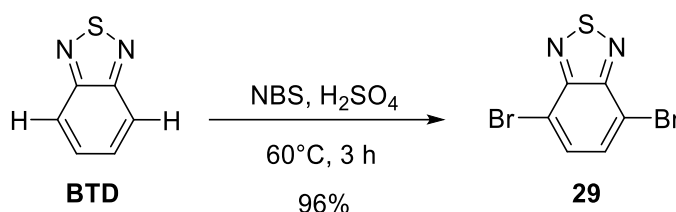
- Efectuar la reacción de Buchwald-Hartwig del indol (**1**) con 4,7-dibromo benzotiadiazol (**29**) y 2,7-dibromo-9-fluorenona (**65**) para preparar los respectivos productos de acoplamiento 4,7-bis(1-indolil)benzotiadiazol (**91**) y 2,7-bis(1-indolil)fluorenona (**92**).
- Determinar por métodos espectroscópicos la estructura química de los compuestos 4,7-bis(1-indolil)benzotiadiazol (**91**) y 2,7-bis(1-indolil)fluorenona (**92**).
- Analizar las propiedades ópticas (espectro de absorción, coeficiente de absorción, espectro de emisión de fluorescencia, desplazamientos de Stokes, rendimiento cuántico de fluorescencia) de los compuestos 4,7-bis(1-indolil)benzotiadiazol (**91**) y 2,7-bis(1-indolil)9-fluorenona (**92**).



## 6. RESULTADOS Y DISCUSIONES

### 6.1. Síntesis de los derivados de indol N-(heteroaril)sustituídos (**91** y **92**) por medio de la reacción de Buchwald-Hartwig

El compuesto 4,7-dibromobenzotiadiazol (**29**) se obtuvo en un rendimiento del 96%, a partir de la reacción de bromación del benzotiadiazol (**BTD**) de acuerdo con la metodología descrita por Tan et al.<sup>67</sup> empleando N-bromosuccinimida (NBS) y ácido sulfúrico concentrado al 96% (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) (Figura 46).



**Figura 46.** Bromación de benzotiadiazol.<sup>67</sup>

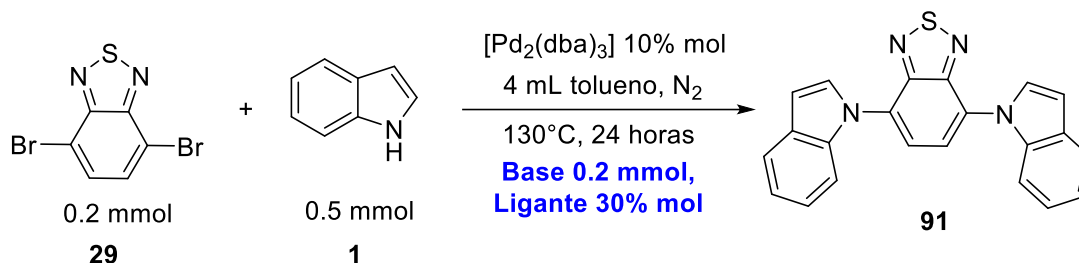
Las diferentes condiciones de la reacción de Buchwald-Hartwig para efectuar la N-heteroarilación del indol con 4,7-dibromobenzotiadiazol (**29**) para generar el compuesto **91**<sup>105,106</sup> se muestran en la Tabla 5. En todas las reacciones se empleó [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] como fuente de Pd(0), tolueno como disolvente y diferentes ligantes y bases a una temperatura de 130 °C durante 24 horas. Entre las condiciones evaluadas, el sistema catalítico conformado por 10 mol% de [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>], 30 mol% de (t-Bu)<sub>3</sub>P en presencia de 0.4 mmol de t-BuOK (Entrada 6), resultó ser el más eficiente debido a que favoreció la formación del compuesto **91** con un rendimiento del 11%. Este resultado puede atribuirse a que la (t-Bu)<sub>3</sub>P es una fosfina donadora altamente voluminosa, la cual acelera las etapas de la adición oxidativa y la eliminación reductora al aumentar la densidad electrónica en el centro metálico, esto permite que los complejos de Pd(II) que se forman en el ciclo catalítico sean más reactivos para el acoplamiento C-N.<sup>107,108</sup> En cambio, ligantes menos voluminosos como 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo (RuPhos) (entradas 1 y 2) generan complejos de





Pd(II) menos reactivos, lo que limita el avance de la reacción. El uso de la base *t*-BuOK más fuerte que  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  favorece la desprotonación del indol de manera más eficiente.<sup>97, 99</sup> Los bajos rendimientos de estas reacciones se atribuyen a la desactivación del catalizador por la coordinación del Pd(0) con los átomos de N y S del **BTD**. El compuesto **29** es un sustrato ineficiente para el acoplamiento de Buchwald-Hartwig como quedará en evidencia por la comparación de la reacción del indol con la 2,7-dibromo-9-fluorenona (**65**) que es más favorecida, lo cual se discute a continuación.

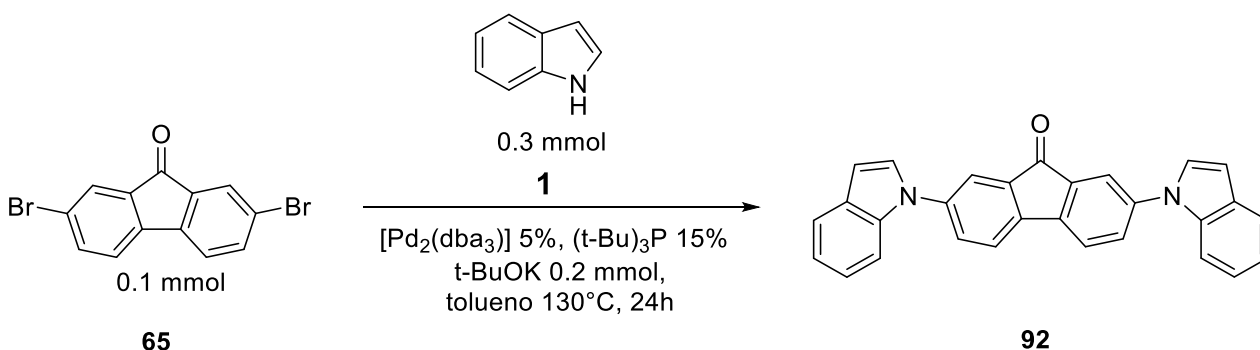
**Tabla 5.** Condiciones de reacción para la obtención del compuesto **91**.



Entrada	Fosfina	Base	Rendimiento
1	XPhos	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	2%
2	RuPhos	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	3%
3	$(\text{t-Bu})_3\text{P}$	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	5%
4	XPhos	<i>t</i> -BuOK	3%
5	RuPhos	<i>t</i> -BuOK	7%
6	$(\text{t-Bu})_3\text{P}$	<i>t</i> -BuOK	11%



Posteriormente, se llevó a cabo la reacción de N-heteroarilación del indol (**1**) con la 2,7-dibromofluorenona (**65**) bajo condiciones análogas a las que se usaron previamente (Entrada 6, Tabla 5) empleando una menor carga de catalizador (5 mol% de Pd) y de ligante (15% mol de tri-*tert*-butilfosfina) lo cual permitió el acoplamiento C-N en cada uno de los dos enlaces C-Br de la fluorenona y la obtención de la 2,7-bis(indolil)fluorenona (**92**) con un rendimiento del 55% (Figura 47).



**Figura 47.** Reacción de Buchwald-Hartwig para la obtención del compuesto **92**.

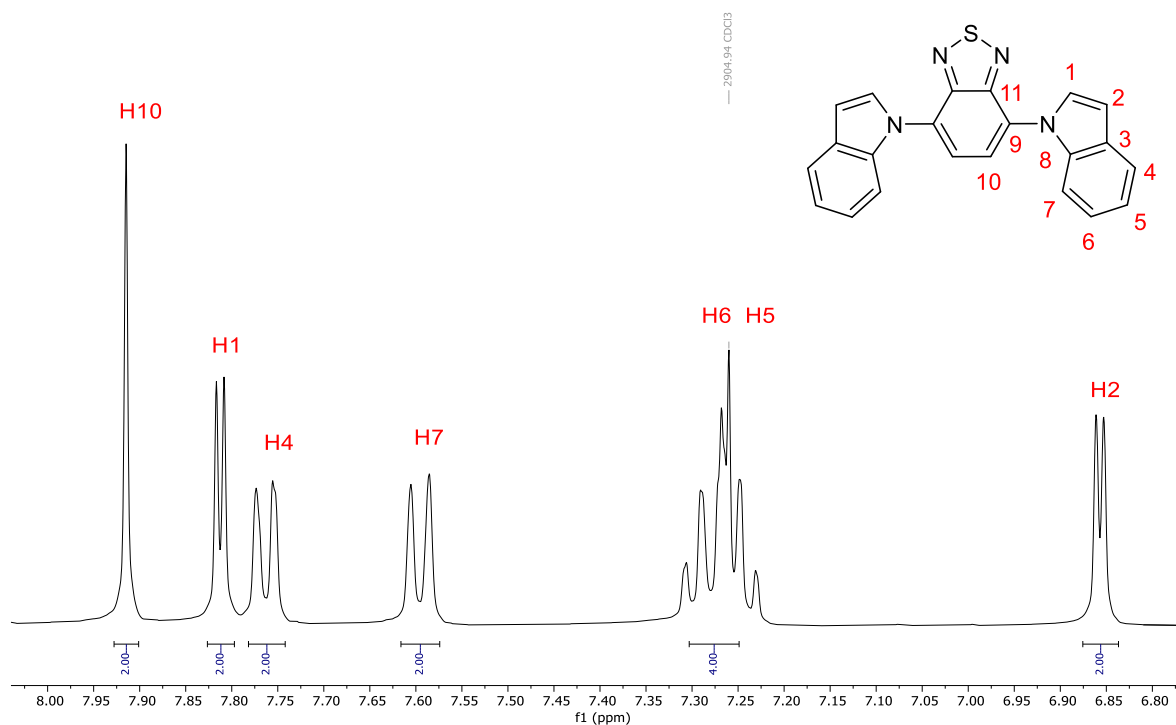
La comparación de la reactividad del 4,7-dibromobenzotiadiazol (**29**) y la 2,7-dibromofluorenona (**65**) en el acoplamiento de Buchwald-Hartwig con indol (**1**) muestra que la presencia de heteroátomos fuertemente coordinantes como S y N en el dibromobenzotiadiazol **29** disminuye la cantidad de catalizador activo para llevar a cabo el ciclo catalítico del acoplamiento.<sup>109</sup> La coordinación del Pd(0) con el N del **BTD** compite con la adición oxidante del Pd(0) al enlace  $\sigma$  C-Br lo que tiene como consecuencia que el **BTD** sea un sustrato de baja reactividad en el acoplamiento C-N.<sup>110</sup> En contraste, en la 2,7-dibromofluorenona (**65**) la interacción del átomo de O del grupo carbonilo con Pd(0) es débil y no interfiere significativamente con el ciclo catalítico. Además, la polarización electrónica ocasionada por el grupo C=O facilita la adición oxidativa al enlace C-Br,<sup>111</sup> lo que permite que la reacción proceda de forma más eficiente y se complete el doble acoplamiento con un mayor rendimiento, incluso empleando una menor carga de catalizador.



## 6.2. Caracterización por espectroscopia de resonancia magnética nuclear de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ , y espectroscopía de IR de los compuestos 4,7-bis(1-indolil)benzotiadiazol (**91**) y 2,7-bis(1-indolil)fluorenona (**92**)

Los compuestos de acoplamiento C-N **91** y **92** se caracterizaron mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y por espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier con reflectancia total atenuada (FTIR-ATR). Para la asignación inequívoca de las señales de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **91** y **92**, se realizaron con experimentos de correlación en dos dimensiones COSY, HSQC y HMBC (Apartado 10.1).

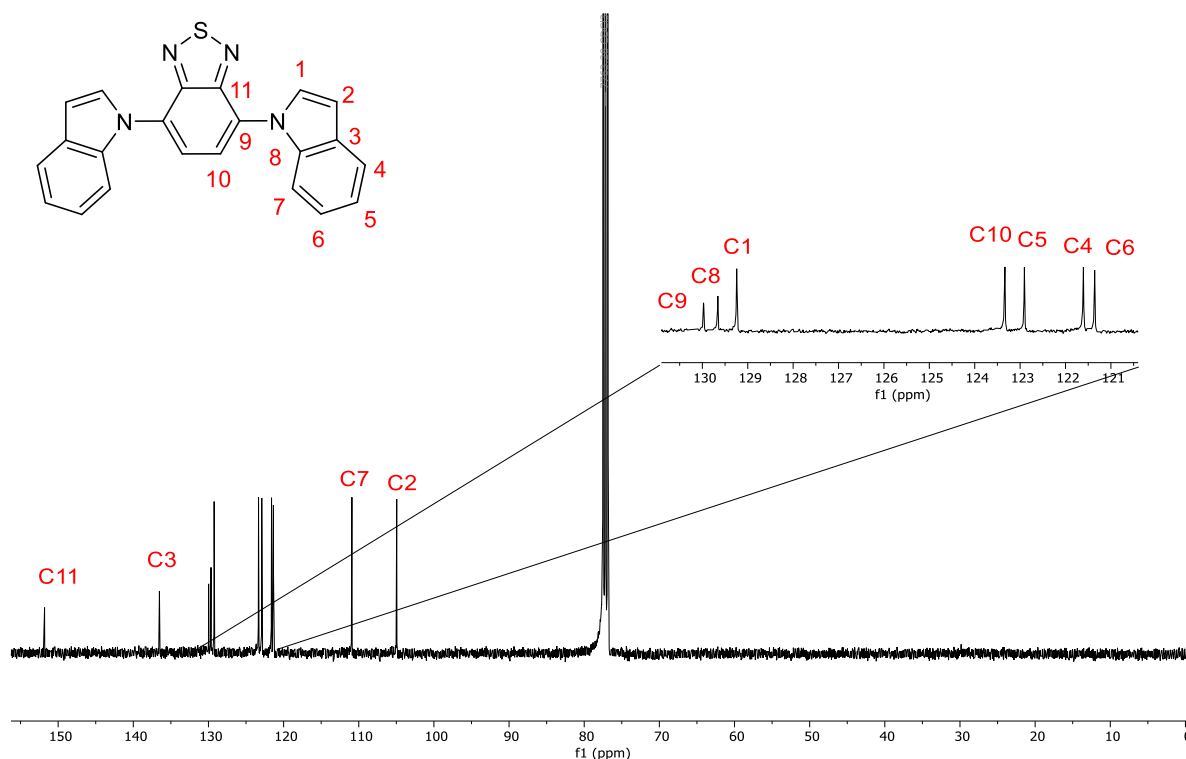
El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del 4,7-bis(1-indolil)benzotiadiazol (**91**) (Figura 48) muestra, a frecuencias altas, una señal simple a 7.91 ppm, correspondiente a los dos protones equivalentes del anillo de benzotiadiazol (**H10**). Las señales del anillo de pirrol del fragmento indol se observan como dobles en un sistema AX con un desplazamiento químico en 7.81 ppm para los protones de la posición 2 (**H1**) y 6.86 ppm que pertenece a los protones de la posición 3 (**H2**) mientras que las cuatro señales en un sistema ABCD en un desplazamiento químico entre 7.76 y 7.23 ppm corresponde a los protones del anillo aromático del indol.



**Figura 48.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **91** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

$\delta(\text{ppm})$ : 7.91 (s, 2H), 7.81 (d,  $J = 3$  Hz, 2H), 7.76 (dd,  $J = 7.3$ , 2 Hz, 2H), 7.60 (dd,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 4H), 6.86 (d,  $J = 3$  Hz, 2H).

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **91** (Figura 49) muestra una señal en 129.9 ppm que corresponde a los carbonos señalado como **C9** del enlace C-N formado por el acoplamiento entre el átomo de nitrógeno del anillo de pirrol del indol y el átomo de carbono de la posición 4 y 7 del benzotiadiazol. Las señales **C1** en 129.2 ppm y **C2** en 104.9 ppm pertenecen a los átomos de carbono de las posiciones 2 y 3 del anillo de pirrol del fragmento indol y las señales entre 122.9 - 110.9 ppm se asignan a los átomos de carbono ( $\text{C}=\text{C}$ ) del anillo aromático del indol (**C4**, **C5**, **C6**, **C7**). Las señales en 151.81 ppm y 123.34 ppm corresponden a los átomos de carbono de las posiciones señaladas como **C10** y **C11** del benzotiadiazol respectivamente.



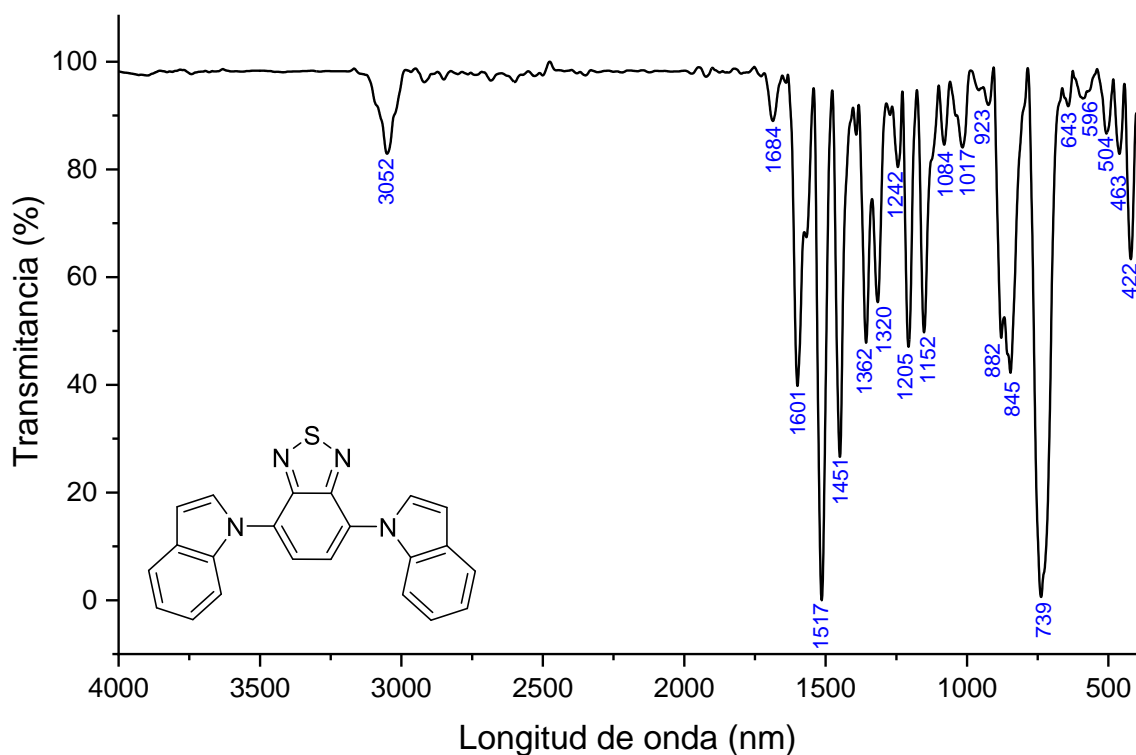
**Figura 49.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **91** en  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.

$\delta(\text{ppm})$ : 151.8, 136.5, 129.9, 129.6, 129.2, 123.3, 122.9, 121.6, 121.3, 110.9, 104.9.

El espectro de infrarrojo del compuesto **91** (Figura 50) muestra la ausencia de la banda característica de N-H ( $\sim 3400\text{ cm}^{-1}$ ), lo cual afirma la N-sustitución del indol. Se observa una banda en  $3052\text{ cm}^{-1}$ , atribuida a la vibración de tensión  $\nu(\text{C-H})$  de carbonos  $\text{sp}^2$  del sistema aromático conjugado. En la región de  $1601$  y  $1451\text{ cm}^{-1}$  se identifican bandas correspondientes a las vibraciones del sistema aromático conjugado del indol y benzotiadiazol con contribución de  $\nu(\text{C}=\text{C})$ ,  $\nu(\text{C}=\text{N})$  y  $\nu(\text{C-N})$ .<sup>112</sup> La banda que aparece alrededor de  $1684\text{ cm}^{-1}$  se atribuye a un modo vibracional acoplado del fragmento de benzotiadiazol, el cual se ve desplazado hacia mayores números de onda en comparación con el precursor 4,7-dibromobenzotiadiazol ( $1650\text{ cm}^{-1}$ )<sup>67</sup> debido a que el indol es un sustituyente donador por resonancia que aumenta la conjugación y el carácter  $\pi$  de los enlaces lo que ocasiona un aumento de la constante de fuerza en los enlace  $\text{C}=\text{N}$  incluso en los enlace  $\text{C}=\text{C}$ . Las bandas en la región de  $1362 - 1242\text{ cm}^{-1}$  se asignan a



modos vibracionales del anillo aromático del indol con contribución del enlace C-N del anillo de pirrol. Las bandas de deformación en el plano  $\delta(\text{C-H})$  del sistema aromático conjugado se encuentran en  $1320 - 1017 \text{ cm}^{-1}$ , mientras que en la región de  $923 - 739 \text{ cm}^{-1}$  aparecen bandas debidas a las vibraciones fuera del plano  $\gamma(\text{C-H})$  de los anillos indol y benzotiadiazol.<sup>112</sup>

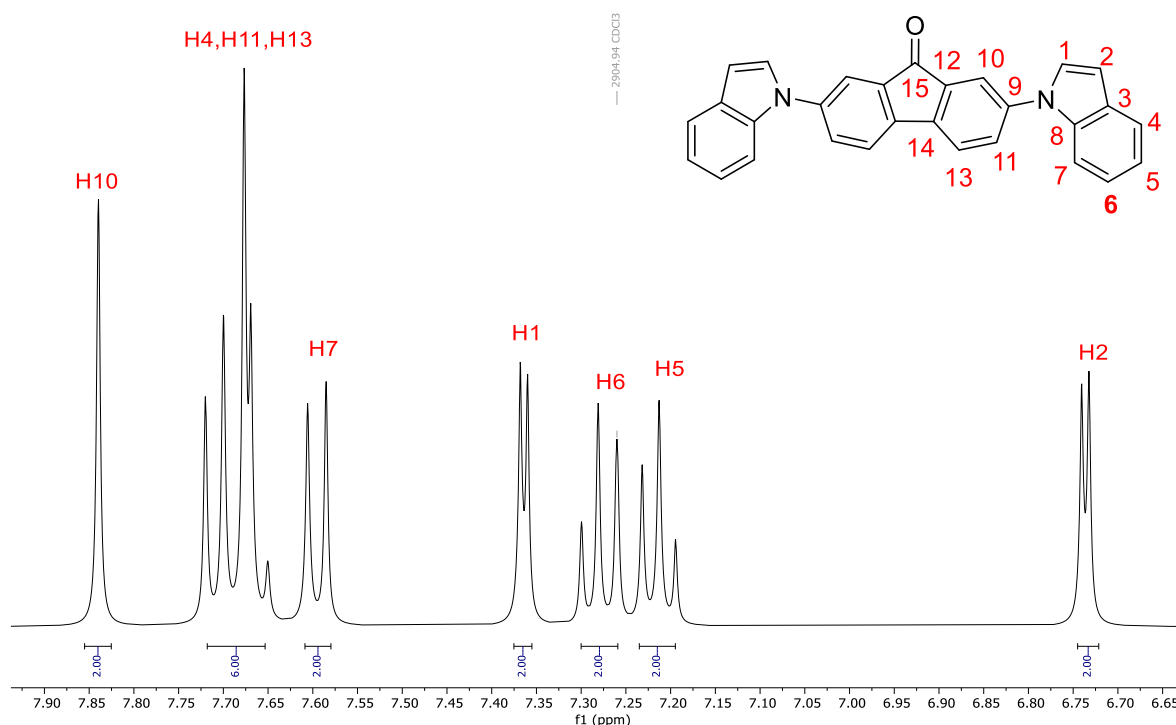


**Figura 50.** Espectro de infrarrojo del compuesto **91** en KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3052  $\nu(\text{C-H Ar})$ , 1684  $\nu(\text{C=N BTD})$ , 1601 – 1451  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$  y  $\nu(\text{C-N})$ , 1362 – 1242  $\nu(\text{C-N pirrol})$ , 1320 – 1017  $\delta(\text{C-H})$ , 923 – 739  $\gamma(\text{C-H})$ .

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la bis(indolil)fluorenona **92** se muestra en la Figura 51. De acuerdo con la numeración que se indica en la estructura, se observan las señales de los protones aromáticos de la fluorenona en un sistema ABC en desplazamientos químicos a frecuencias altas debido al efecto de anisotropía



magnética asociada al carbonilo de la fluorenona ya que este genera un campo magnético inducido que desprotege a los protones en la posición *orto*,<sup>113</sup> por lo tanto los dos protones de los carbonos vecinos del grupo carbonilo de la fluorenona (**H10**) se muestran en 7.84 ppm, mientras que los protones de la posición 3 (**H11**) y 4 (**H13**) se encuentran en un desplazamiento químico entre 7.74 – 7.63 ppm. Las señales del anillo de pirrol del fragmento indol se muestran como dobles en un sistema AX en un desplazamiento químico de 7.36 ppm para los protones de la posición 2 (**H1**) y 6.74 ppm para los protones de la posición 3 (**H2**). Las cuatro señales en un sistema ABCD que se observan en un desplazamiento químico entre 7.74 - 7.17 ppm corresponden al anillo aromático del indol (**H4**, **H5**, **H6**, **H7**).

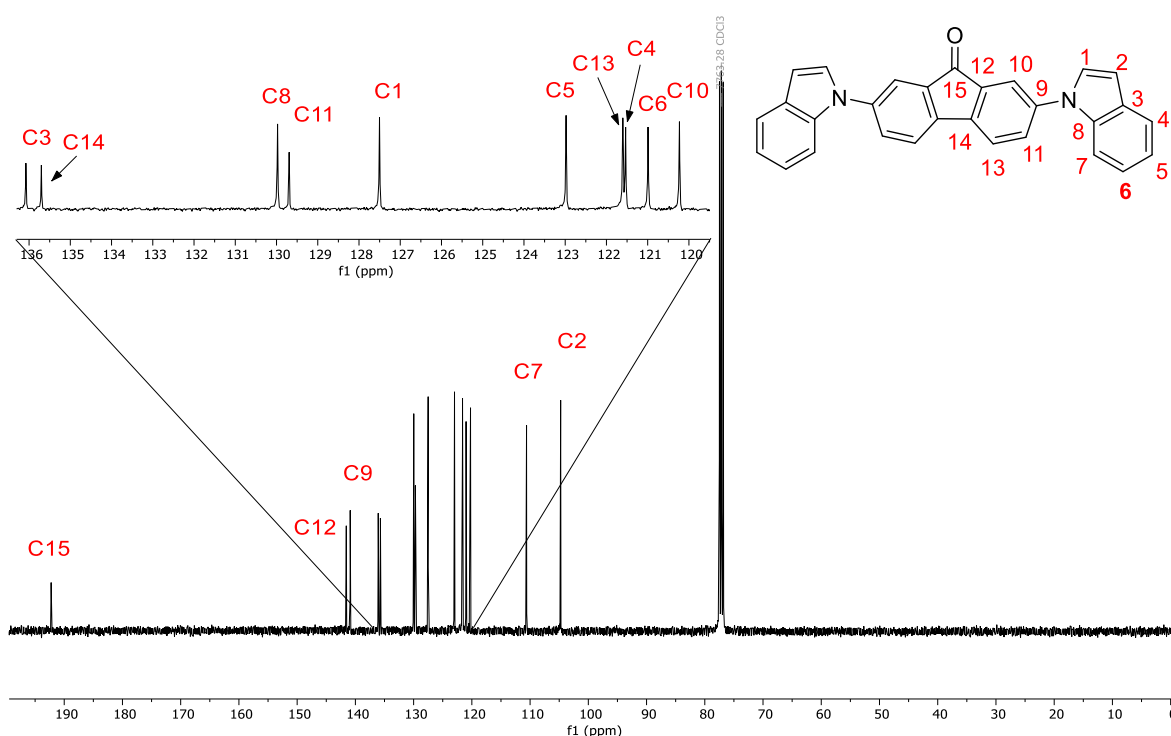


**Figura 51.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **92** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

$\delta(\text{ppm})$ : 7.84 (s, 2H), 7.72 – 7.65 (m, 6H), 7.60 (dd,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 3$  Hz, 2H), 7 (td,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.22 (td,  $J = 7$  Hz, 2H), 6.74 (d,  $J = 3$  Hz, 2H).



El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **92** se muestra en la Figura 52. En el se observa la señal de **C9** en 140.8 ppm que corresponde a los átomos de carbono de la posición 2 y 7 de la fluorenona unido al átomo de nitrógeno del indol. Las señales en 127.5 ppm y en 104.75 ppm que corresponden a los carbonos **C1** y **C2** de las posiciones 2 y 3 del anillo de pirrol del fragmento indol, mientras que las señales de los átomos de carbono ( $\text{C}=\text{C}$ ) que corresponde al anillo aromático del fragmento indol (**C3**, **C4**, **C5**, **C6**, **C7**, **C8**) se encuentran en un desplazamiento químico de 136.0, 129.9, 122.9, 121.5, 120.9, 110.6 ppm, respectivamente. La señal en 192.25 ppm que se asigna a **C15** corresponde al grupo carbonilo de la fluorenona y las señales en 141.5, 135.7, 129.6, 121.6, 120.2 ppm son asignadas a los átomos de carbono ( $\text{C}=\text{C}$ ) del anillo aromático del fragmento fluorenona (**C10**, **C11**, **C12**, **C13**, **C14**).



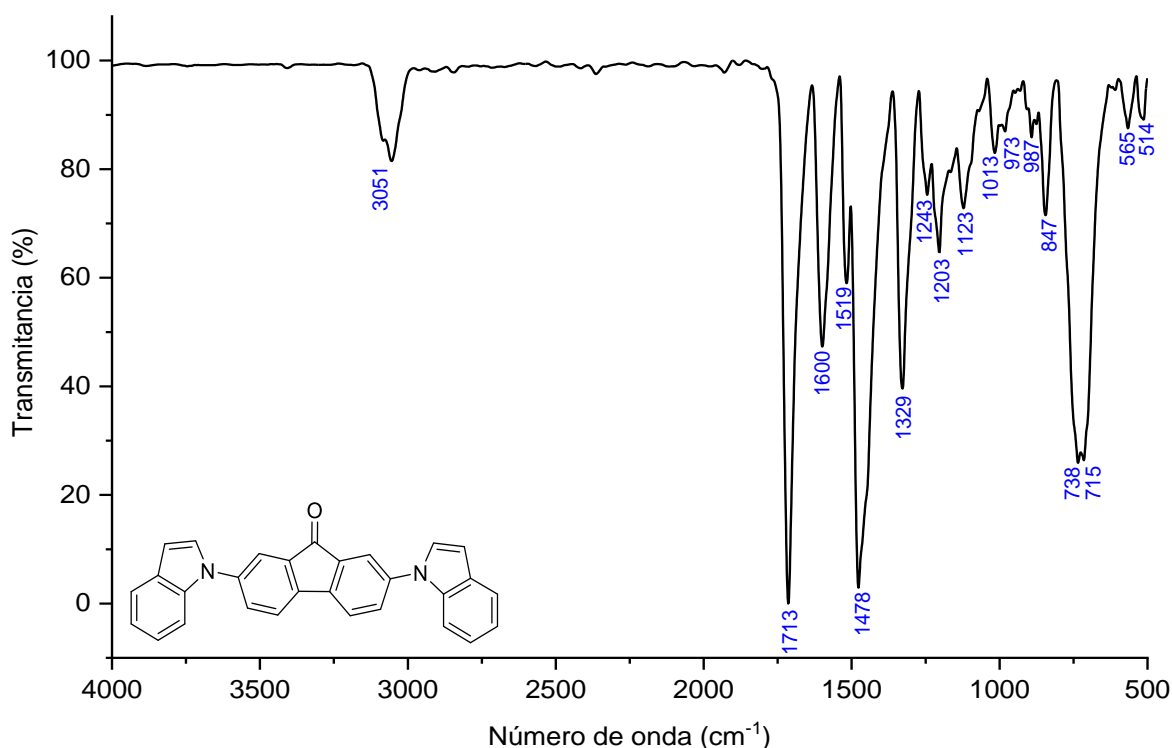
**Figura 52.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **92** en  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.

$\delta(\text{ppm})$ : 192.2, 141.5, 140.8, 136.0, 135.7, 129.9, 129.6, 127.5, 122.9, 121.6, 121.5, 120.9, 120.2, 110.6, 104.7.





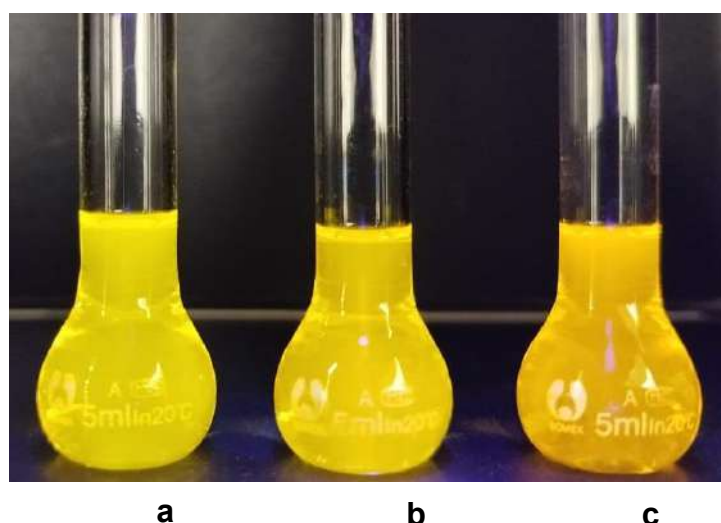
El espectro de infrarrojo del compuesto **92** se muestra en la Figura 53. En él se aprecia las bandas de vibración de tensión y de deformación debidas a los anillos aromáticos del indol y la fluorenona. En  $3051\text{ cm}^{-1}$  se presenta la banda  $\nu(\text{C-H})$ , mientras que las bandas observadas en la región de  $1600 - 1478\text{ cm}^{-1}$  corresponden a vibraciones  $\nu(\text{C=C})$  del sistema aromático conjugado, con contribución de los enlaces C-N del indol.<sup>112</sup> Las bandas de deformación en el plano  $\delta(\text{C-H})$  se encuentran en  $1243 - 1013\text{ cm}^{-1}$ , y fuera del plano  $\gamma(\text{C-H})$  en  $847 - 715\text{ cm}^{-1}$ . Asimismo, se observa una banda intensa de vibración de tensión  $\nu(\text{C=O})$  del grupo carbonilo de la fluorenona en  $1713\text{ cm}^{-1}$  la cual es similar a lo reportado por Fawzy et al.<sup>114</sup> Las bandas que se encuentra en  $1329 - 1203\text{ cm}^{-1}$  se asignan a modos de vibración del anillo aromático del indol con contribución del enlace C-N del anillo de pirrol. La ausencia de la banda de N-H en  $\sim 3400\text{ cm}^{-1}$  confirma la N-sustitución del indol.



**Figura 53.** Espectro de infrarrojo del compuesto **92** en KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $3051\text{ } \nu(\text{C-H Ar})$ ,  $1713\text{ } \nu(\text{C=O})$ ,  $1600 - 1478\text{ } \nu(\text{C=C})$  y  $\nu(\text{C-N})$ ,  $1329 - 1203\text{ } \nu(\text{C-N pirrol})$ ,  $1243 - 1013\text{ } \delta(\text{C-H})$ ,  $847 - 715\text{ } \gamma(\text{C-H})$ .

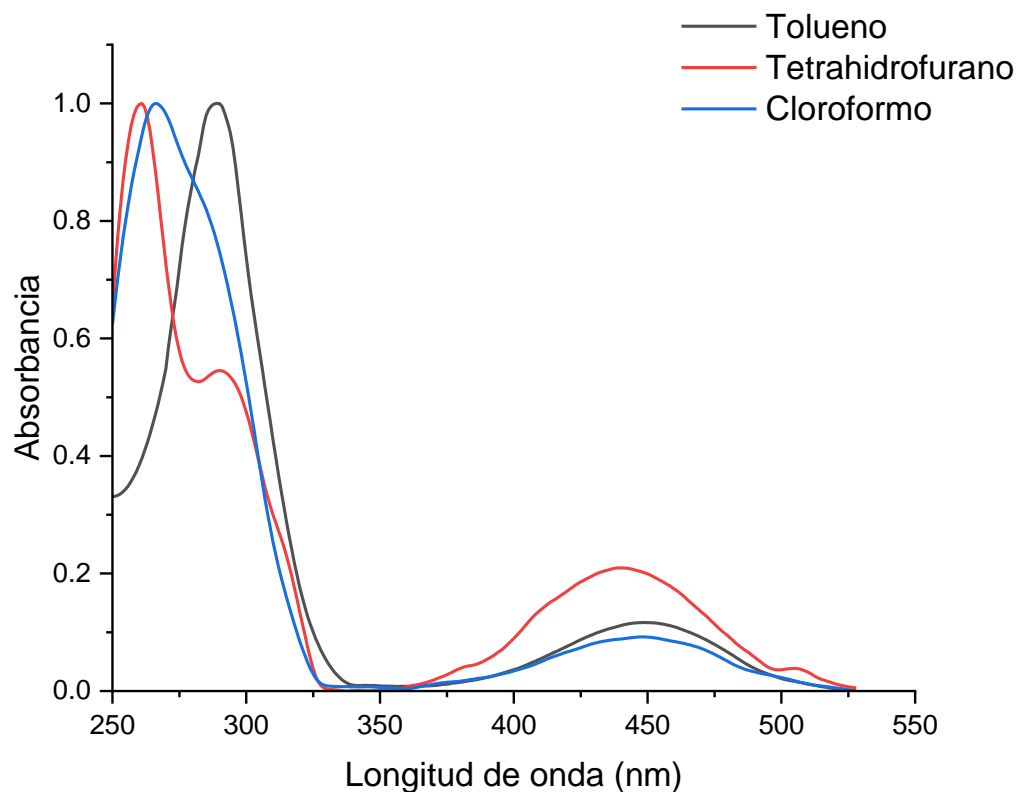
### 6.3. Estudio de las propiedades ópticas de los compuestos 4,7-bis(1-indolil)benzotiadiazol (**91**) y 2,7-bis(1-indolil)fluorenona (**92**)

Las propiedades ópticas de los compuesto 4,7-bis(1-indolil)benzotiadiazol (**91**) y 2,7-bis(1-indolil)fluorenona (**92**) se evaluaron en solución y en estado sólido. En la Figura 54 se muestra el compuesto **91** en diferentes disolventes bajo la irradiación de una lámpara de 356 nm. De manera cualitativa, se observa que este compuesto emite fluorescencia en el intervalo visible en color amarillo.



**Figura 54.** Compuesto **91** en solución. **a)** tolueno, **b)** tetrahidrofurano y **c)** cloroformo irradiados con una lámpara de 356 nm.

En los espectros de UV-Vis (Figura 55) se observan dos bandas de absorción definidas, las cuales son asignadas en base a lo descrito por Zajac et al.<sup>115</sup> y Gudim et al.<sup>70</sup> La banda más intensa está en la región de ultravioleta, oscila entre 261 y 289 nm, según el disolvente usado y corresponde a una transición  $\pi \rightarrow \pi^*$  del sistema aromático del indolil-benzotiadiazol. La banda ancha que está en el intervalo visible, entre 360 y 525 nm corresponde a la transición de transferencia intramolecular de carga (ICT) desde el indol (donador) hacia el benzotiadiazol (aceptor) la cual es característica de compuestos con sistemas D – A – D.

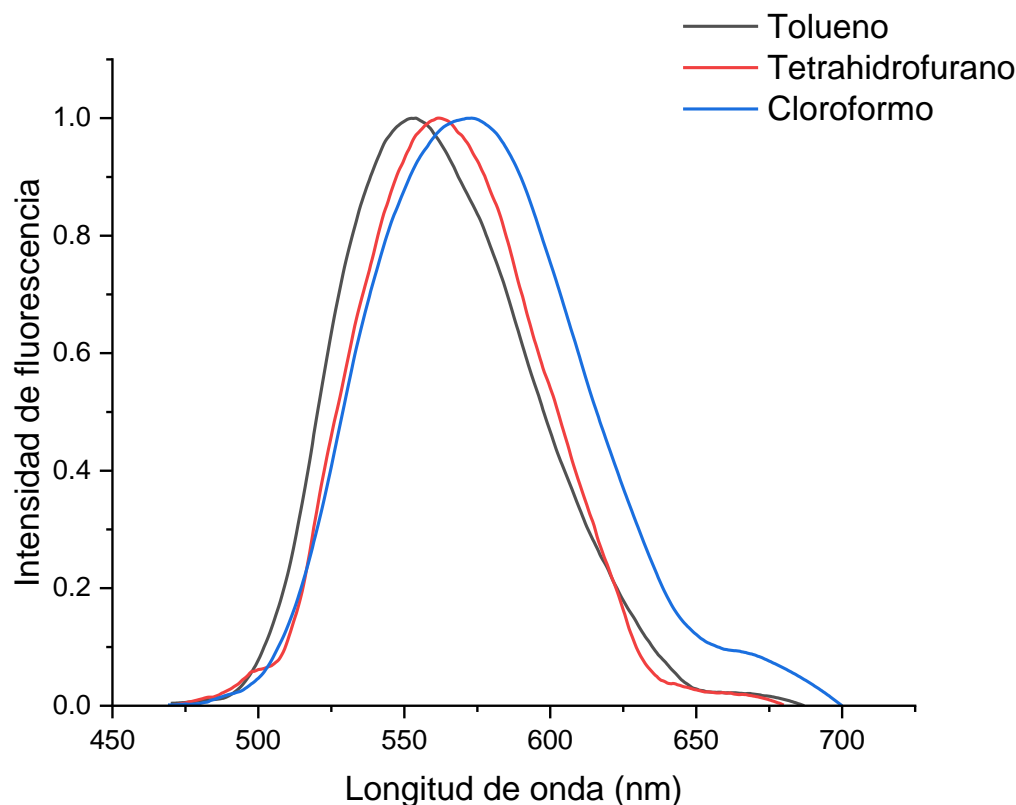


**Figura 55.** Espectros de absorción del compuesto **91** en solución.

Los espectros de emisión del compuesto **91** (Figura 56) muestran una dependencia con la polaridad del disolvente. En tolueno la emisión máxima de fluorescencia se encuentra en 554 nm, mientras que en disolventes de mayor polaridad la emisión se desplaza hacia el rojo, en tetrahidrofurano la emisión máxima está en 562 nm y en cloroformo en 573 nm. Yang et al.<sup>116</sup> determinaron a partir de las propiedades ópticas de derivados de benzotiadiazol con donadores como la trifenilamina, carbazol y tetrafeniletieno que este comportamiento esta asociado a la estabilización del estado excitado con carácter de transferencia de carga intramolecular. En este sentido, el desplazamiento batocrómico observado en la emisión indica que la polaridad del disolvente estabiliza de manera más eficiente



el estado excitado polarizado, lo cual reduce la energía del estado excitado y, por lo tanto, la energía del fotón que emite.<sup>117</sup>



**Figura 56.** Espectros de emisión del compuesto **91** en solución.

De manera similar, el desplazamiento de Stokes ( $\Delta\bar{\nu}$ ) aumenta en función de la polaridad del disolvente. En un disolvente apolar como el tolueno, el  $\Delta\bar{\nu}$  es igual a  $4122\text{ cm}^{-1}$  mientras que, en disolventes moderadamente polares como el tetrahidrofurano y cloroformo aumenta a  $4934\text{ cm}^{-1}$  y  $4919\text{ cm}^{-1}$ . El aumento del desplazamiento de Stokes determina que, tras la excitación, el compuesto **91** experimenta una mayor reorganización electrónica y estructural inducida por las interacciones con el disolvente, lo que conduce a la estabilización del estado excitado con carácter de transferencia de carga intramolecular.<sup>118</sup>



El rendimiento cuántico ( $\Phi$ ) se determinó por el método relativo usando fluoresceína como estándar ( $\Phi = 0.92$ ,  $\lambda_{exc}$  490 nm). Se observa que en tolueno el rendimiento de fluorescencia ( $\Phi = 0.84$ ) es mayor que en los disolventes moderadamente polares como tetrahidrofurano ( $\Phi = 0.48$ ) y cloroformo ( $\Phi = 0.34$ ) lo cual se debe a que el aumento de la polaridad fomenta procesos no radiativos, que desactivan el estado excitado y por ende disminuyen el rendimiento cuántico.<sup>119,120</sup>

Los coeficientes de extinción, que se determinaron a partir de la pendiente de la ecuación de la recta obtenida en la curva de calibración de absorción con un coeficiente de correlación cercano a 0.99 (Apartado 10.2.2), dan valores entre  $2.0 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  y  $5.4 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  los cuales evidencian que la absorción es eficiente por lo tanto, las variaciones observadas en la emisión de fluorescencia se deben principalmente a procesos que ocurren en el estado excitado y no por la eficiencia de absorción.<sup>121</sup>

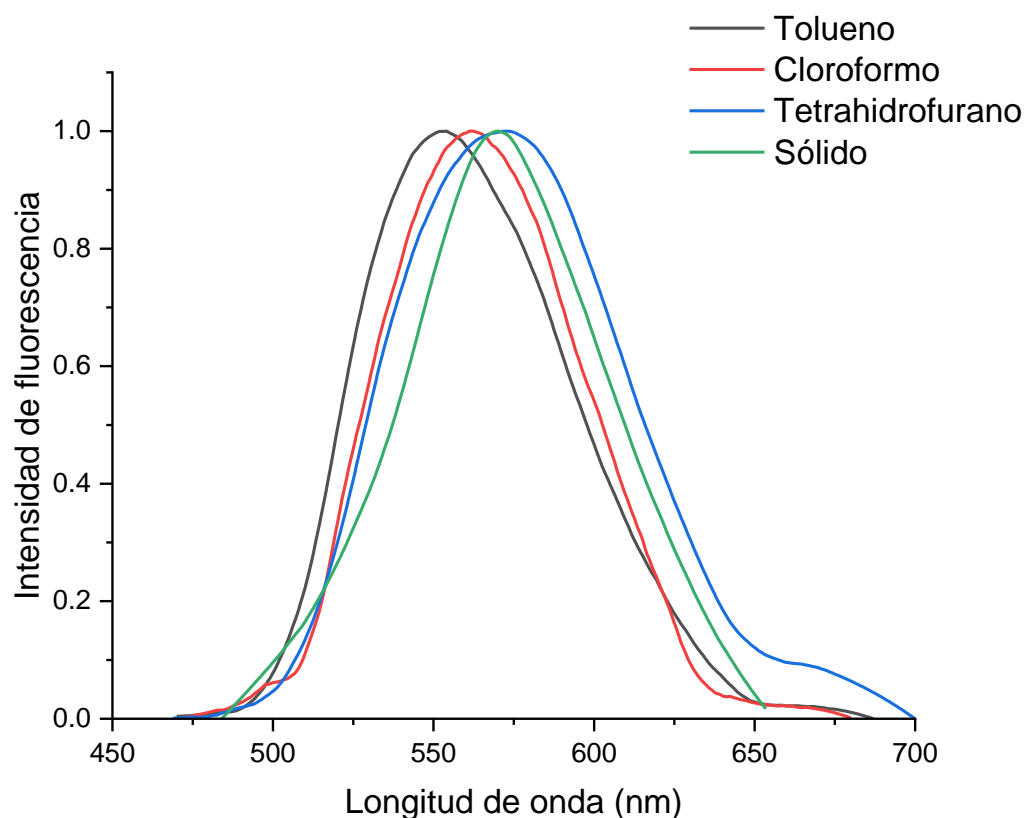
**Tabla 6.** Propiedades ópticas del compuesto **91**.

Disolvente	$\lambda_{abs}^a$	$\lambda_{em}^b$	$\Delta\bar{\nu}^c$	$\Phi^d$	$\epsilon^e$
	[nm]	[nm]	[ $\text{cm}^{-1}$ ]		[ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ]
Tolueno	289, 451	554	4122	0.84	$3.2 \times 10^3$
Tetrahidrofurano	261, 440	562	4934	0.48	$2.0 \times 10^3$
Cloroformo	266, 447	573	4919	0.34	$5.4 \times 10^3$

<sup>a</sup>Absorción UV (solución  $10^{-5}$  -  $10^{-6}\text{M}$ ). <sup>b</sup>Emisión de fluorescencia (solución  $10^{-5}$  -  $10^{-6}\text{M}$ ) con excitación UV 10 nm por debajo de la segunda longitud máxima de absorción. <sup>c</sup>Desplazamiento de Stokes. <sup>d</sup>Rendimiento cuántico de fluorescencia determinado con fluoresceína en NaOH 0.1M como estándar con slit de excitación 7 y emisión 2.5. <sup>e</sup>Coeficiente de extinción molar estimado a partir de los datos de la segunda banda de absorción.

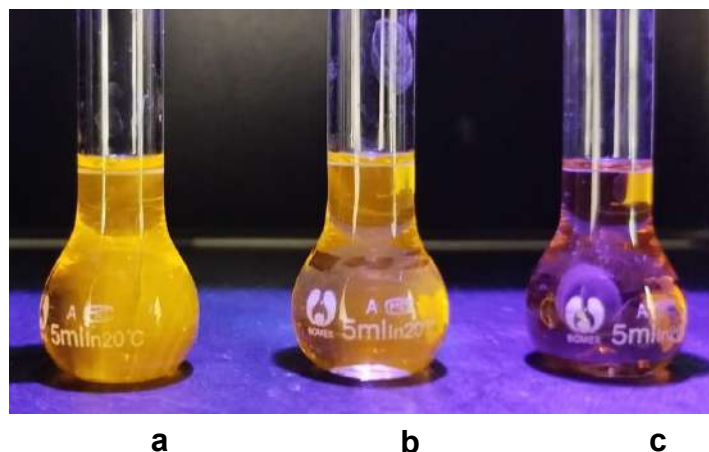


En estado sólido (polvo), el pico máximo de emisión del compuesto **91** se encuentra en 570 nm, este desplazamiento batocrómico es similar con el comportamiento observado en solución cuando se emplea cloroformo ( $\lambda_{em}$  573 nm) un disolvente de polaridad moderada (Figura 57).



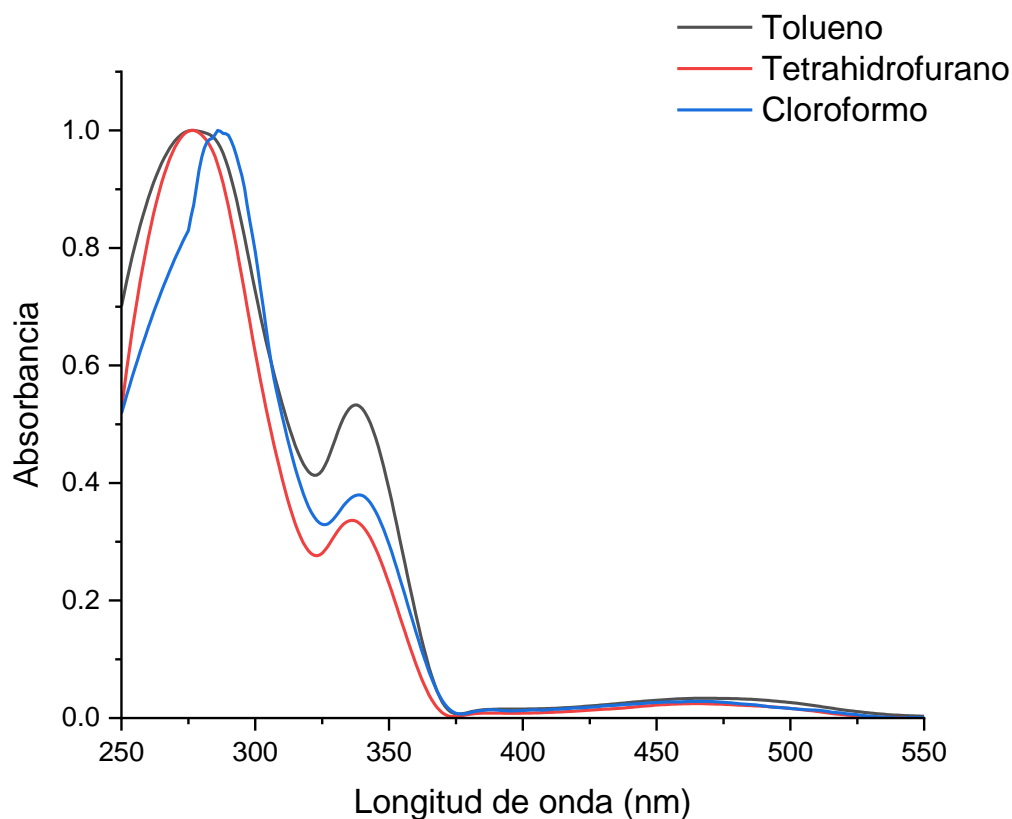
**Figura 57.** Espectros de emisión del compuesto **91** en solución y estado sólido (polvo).

En la Figura 58 se muestra el compuesto 2,7-bis(indolil) fluorenona (**92**) en solución de tolueno, tetrahidrofurano y cloroformo bajo la irradiación de una lámpara de 356 nm. De manera cualitativa se puede observar la baja fluorescencia de este compuesto en comparación con el compuesto **91**.



**Figura 58.** Compuesto **92** en solución. **a)** tolueno, **b)** tetrahidrofurano y **c)** cloroformo irradiados con una lámpara de 356 nm.

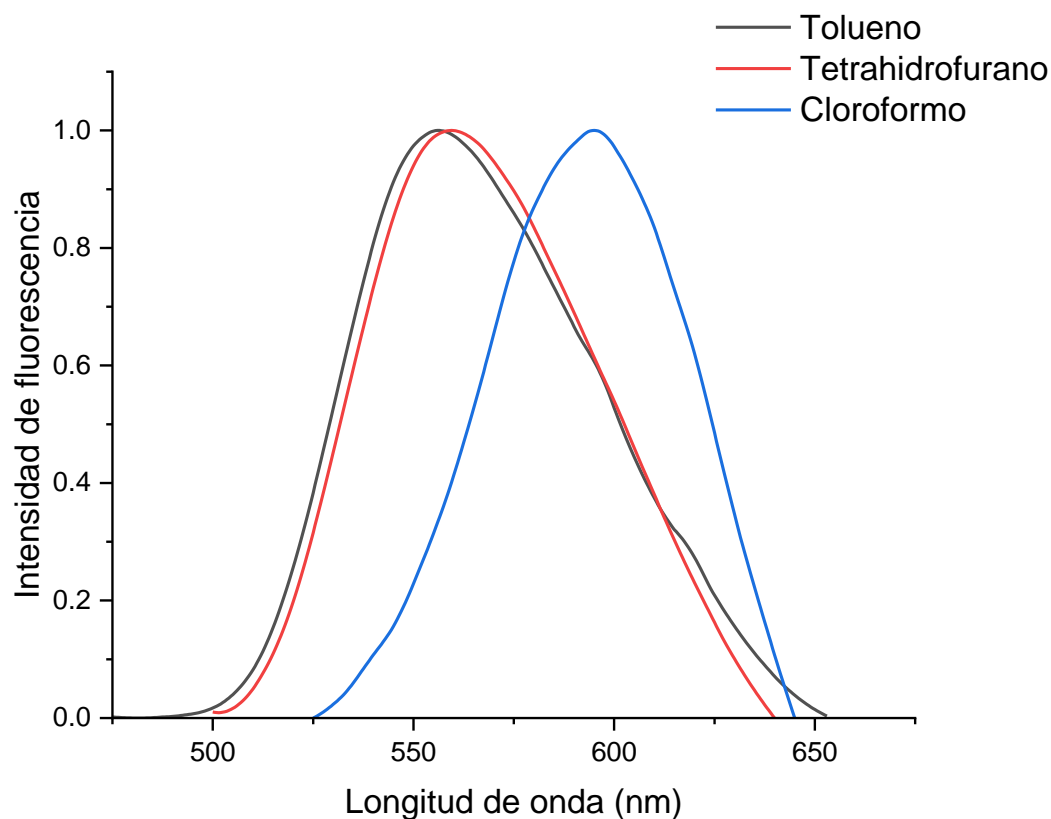
Los parámetros de fluorescencia obtenidos para el compuesto **92** presentan un comportamiento similar con los obtenidos para el compuesto **91**. Los espectros de absorción UV-Vis del compuesto **92** en solución de tolueno, tetrahidrofurano y cloroformo se muestran en la Figura 59, los cuales se observan tres bandas principales: una en la región de ultravioleta (271 - 286 nm) que corresponde a la transición  $\pi \rightarrow \pi^*$  del sistema conjugado extendido de indolil-fluorenona; la banda de absorción en el ultravioleta cercano (341 - 344 nm) que corresponde a la transición  $n \rightarrow \pi^*$  de grupo carbonilo de la fluorenona y en el intervalo visible (400 - 525 nm) una banda de absorción ancha débil que se asigna a la transición de transferencia intramolecular de carga (ICT) desde el indol (donador) hacia la fluorenona (aceptor), la cual es similar a la banda de absorción reportada por Ghosh et al.<sup>89</sup> para derivados de fluorenona disustituidos con grupos donadores.



**Figura 59.** Espectros de absorción del compuesto **92** en solución.

Los espectros de emisión del compuesto **92** (Figura 60) muestran que las longitudes de onda de emisión máximas se encuentran entre 556 nm y 595 nm dependiendo del disolvente utilizado. El desplazamiento batocrómico observado al aumentar la polaridad del disolvente indica que el estado excitado tiene un momento dipolar mayor que el estado fundamental y los disolventes polares estabilizan con mayor eficiencia un estado excitado polarizado.<sup>89, 118</sup>





**Figura 60.** Espectros de emisión del compuesto **92** en solución.

El coeficiente de extinción molar ( $\epsilon$ ) del compuesto **92** se determinó con la misma metodología que el compuesto **91** (Apartado 10.2.4) dando valores entre  $7.0 \times 10^2 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  y  $9.5 \times 10^2 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  dependiendo del disolvente utilizado (Tabla 7). Estos valores indican que el proceso de absorción es eficiente como para el compuesto **91**, por lo tanto, la emisión no es afectada por el proceso de absorción si no por los procesos no radiativos que desactivan el estado excitado.<sup>121</sup> Por otra parte, los desplazamientos de Stokes ( $\Delta\bar{\nu}$ ) se determinaron a partir de la diferencia de la longitud máxima de absorción de los espectros UV-Vis y la longitud de la fluorescencia obtenida de los espectros de emisión. Así, para el compuesto **92** los valores de  $\Delta\bar{\nu}$  en diferentes disolventes están en el intervalo de  $3201 \text{ cm}^{-1}$  a  $4335 \text{ cm}^{-1}$ , lo que indica que la pérdida de energía en el estado excitado sucede



posiblemente debido a la interacción con las moléculas del disolvente, lo que afecta directamente la disminución del rendimiento cuántico de fluorescencia.<sup>89, 119, 120</sup> La medición del rendimiento cuántico de fluorescencia ( $\Phi$ ) se llevó a cabo por el método relativo, usando sulfato de quinina como estándar  $\Phi = 0.54$ ,  $\lambda_{exc}$  350 nm. Se observa que la fluorenona **92** en tolueno tiene un valor de  $\Phi = 0.047$ , en tetrahidrofurano  $\Phi = 0.013$ , y en cloroformo  $\Phi = 0.009$ . Cabe destacar que independientemente de la polaridad del disolvente, estos valores de  $\Phi$  son demasiado bajos comparado con los rendimientos cuánticos del derivado de benzotiadiazol **91** posiblemente debido a que el grupo benzotiadiazol es mejor aceptor electrónico que la fluorenona. Además, Ghosh et al.<sup>89</sup> indica que la baja emisión de fluorescencia está dominada por procesos no radiativos eficientes, promovidos por la presencia del grupo carbonilo y la participación de estados  $n \rightarrow \pi^*$

**Tabla 7.** Propiedades ópticas del compuesto **92**.

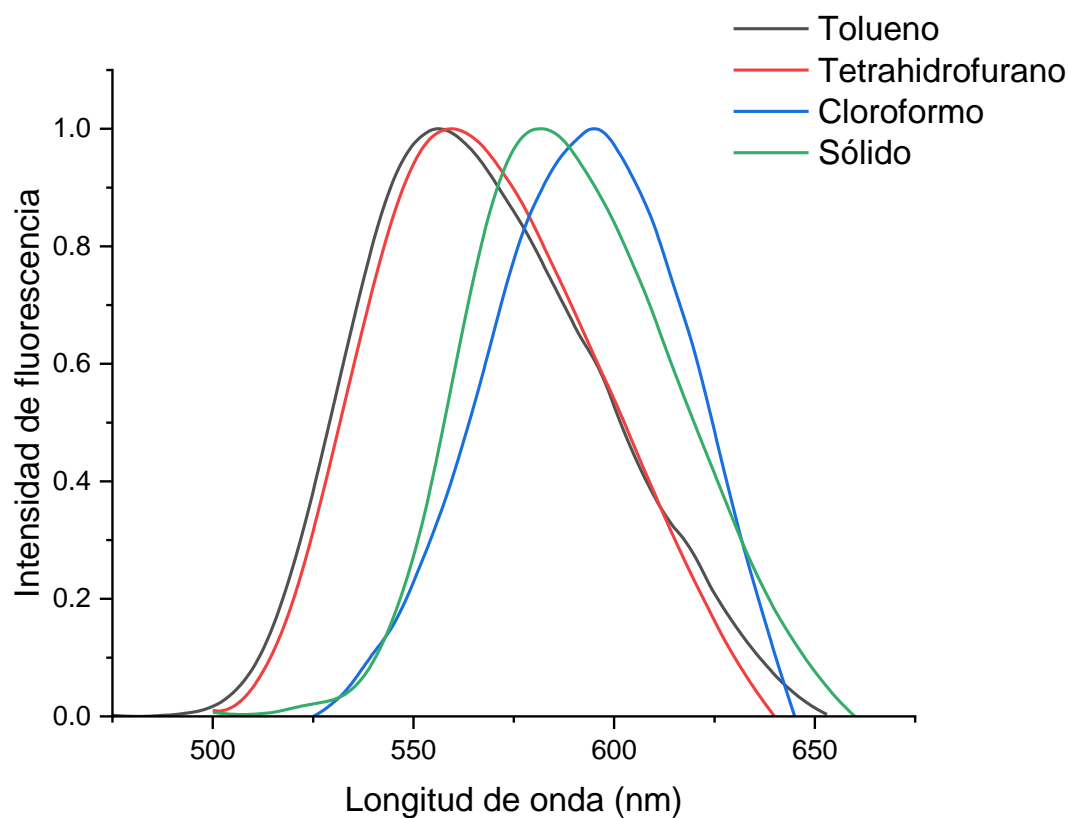
Disolvente	$\lambda_{abs}^a$ [nm]	$\lambda_{em}^b$ [nm]	$\Delta\bar{\nu}^c$ [cm <sup>-1</sup> ]	$\Phi^d$	$\epsilon^e$ [M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> ]
Tolueno	282, 344, 472	556	3201	0.047	7.5x10 <sup>2</sup>
Tetrahidrofurano	271, 341, 462	560	3788	0.013	9.5 x10 <sup>2</sup>
Cloroformo	276, 343, 473	595	4335	0.009	7.0x10 <sup>2</sup>

<sup>a</sup>Absorción UV (solución 10<sup>-5</sup> - 10<sup>-6</sup>M). <sup>b</sup>Emisión de fluorescencia (solución 10<sup>-5</sup> - 10<sup>-6</sup>M) con excitación UV 10 nm por debajo de la tercera longitud máxima de absorción.

<sup>c</sup>Desplazamiento de Stokes. <sup>d</sup>Rendimiento cuántico de fluorescencia determinado con sulfato de quinina en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.1M como estándar con slit de excitación 15 y emisión 3. <sup>e</sup>Coeficiente de extinción molar estimado a partir de los datos de la tercera banda de absorción.



Por otra parte, las propiedades fotofísicas del compuesto **92** en el estado sólido (polvo) son similares a las observadas en solución. En el espectro de emisión, se observa un desplazamiento batocrómico, alrededor de 581 nm, cuyo comportamiento coincide con la tendencia observada en solución cuando se emplean disolventes polares (Figura 61).



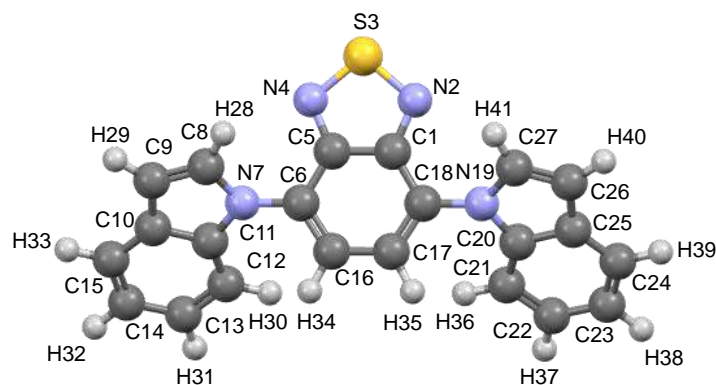
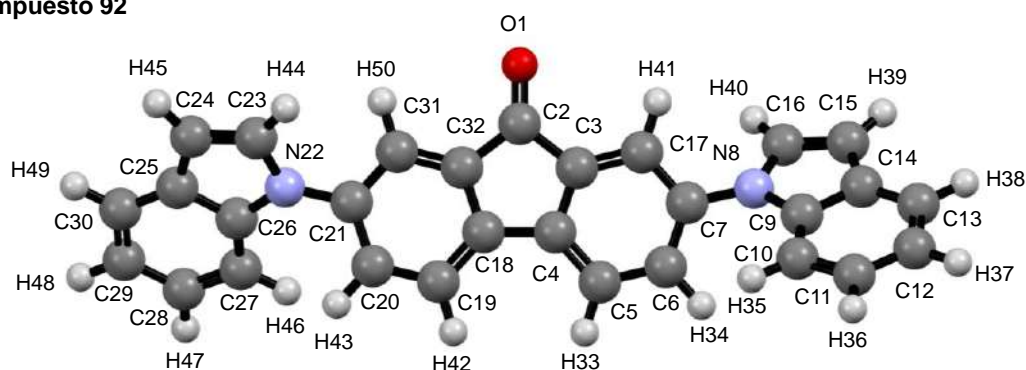
**Figura 61.** Espectros de emisión del compuesto **92** en solución y estado sólido (polvo).



#### 6.4 Estudio computacional de los compuestos 4,7-bis(indolil)benzotiadiazol (**91**) y 2,7-bis(indolil)fluorenona (**92**).

Para identificar la conformación más estable de los compuestos **91** y **92** y analizar su influencia en las propiedades electrónicas y fotofísicas, se realizaron estudios computacionales basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). Las geometrías moleculares fueron optimizadas en el estado fundamental empleando el funcional CAM-B3LYP y el conjunto de bases 6-31G(d,p), a partir de las cuales se analizaron las energías relativas y la distribución de los orbitales moleculares (HOMO y LUMO). Posteriormente, las propiedades ópticas y las transiciones electrónicas responsables de los espectros de absorción UV-Vis se estudiaron mediante DFT dependiente del tiempo (TD-DFT), utilizando el mismo nivel de teoría para comparar con los espectros experimentales obtenidos y validar los cálculos computacionales.

El análisis conformacional de los compuestos **91** y **92** se llevó a cabo mediante la optimización geométrica de las diferentes disposiciones iniciales, generadas a partir de la variación de los ángulos diedros definidos por los átomos C-C-N-C (Apartado 10.3, Tabla A1, Tabla A2). La comparación de las energías relativas obtenidas permitió establecer que la estructura 3 (Tabla A1) para el compuesto **91** y la estructura 4 para el compuesto **92** (Tabla A2) corresponden al mínimo global de la superficie de energía potencial. En la Figura 62 se presentan las geometrías moleculares más estable de los compuestos **91** y **92**. Cabe destacar que la ausencia de las frecuencias imaginarias en los análisis vibracionales, confirma que dichas estructuras corresponden a mínimos verdaderos (Apartado 10.3, Tabla A3, Figura 31A).<sup>122</sup>

**Compuesto 91****Compuesto 92**

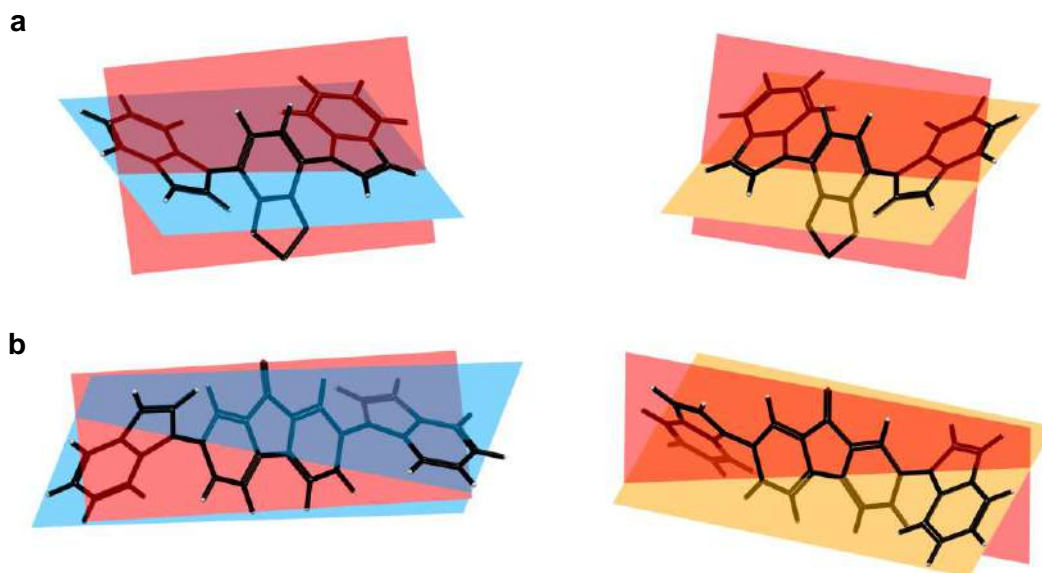
**Figura 62.** Geometría molecular más estable calculada empleando CAM-B3LYP-6-31G(d,p) para los compuestos **91** y **92**.

La conformación más estable para el compuesto **91** presenta ángulos diedros C16-C6-N7-C8 y C17-C18-N19-C27 de aproximadamente 136.0 - 136.1°, mientras que para el compuesto **92**, se obtienen ángulos diedros C31-C21-N22-C26 y C17-C7-N8-C10 de 135.6°. Estos valores indican que ambos compuestos adoptan una conformación anti. Por su parte, los ángulos entre los planos describen la coplanaridad y la conjugación del sistema. Para el compuesto **91**, el ángulo  $\alpha$  se conforma del plano I (S3-N4-C5-C6-C16-C17-C18-C1-N2) y del plano II (N19-C27-C26-C25-C24-C23-C22-C21-C20) y presenta un valor de 42.8° mientras que el ángulo  $\beta$  que está medido con respecto al plano I y el plano III (N7-C8-C9-C10-C15-C14-C13-C12-C11) tiene un valor de 42.9° (Figura 63). Los valores prácticamente idénticos de los ángulos indican que esta geometría corresponde a una disposición



no coplanar, lo que permite conservar un grado apreciable de conjugación electrónica entre los fragmentos donadores y el núcleo aceptor. Esta conformación es debida a dos factores; la tendencia del sistema a aumentar la conjugación  $\pi$  y la deslocalización electrónica a lo largo del sistema donador–aceptor; y las repulsiones estéricas entre los anillos aromáticos adyacentes, que impiden una disposición completamente coplanar. En este sentido, el benzotiadiazol, debido a su naturaleza aromática plana favorece una interacción electrónica más eficiente con los indoles en comparación con núcleos aceptores más voluminosos.<sup>123, 124</sup>

Para el compuesto **92**, el ángulo  $\alpha$  se conforma del plano I (O1-C2-C3-C17-C7-C6-C5-C4-C18-C19-C20-C21-C31-C32) y del plano II (N8-C16-C15-C14-C13-C12-C11-C10-C9) con un valor de  $45.3^\circ$  mientras que el ángulo  $\beta$  del plano I y el plano III (N22-C23-C24-C25-C30-C29-C28-C27-C26) con un valor de  $45.4^\circ$  (Figura 63). Los ángulos  $\alpha$  y  $\beta$  presentan valores similares, lo que evidencia una conformación aproximadamente simétrica del sistema. Esta disposición sugiere una coplanaridad relativa de los fragmentos donadores respecto al núcleo de la fluorenona lo cual puede atribuirse a la mayor rigidez estructural y a la presencia del grupo carbonilo, los cuales imponen restricciones geométricas adicionales que limitan la planaridad completa del sistema<sup>125</sup> y, en consecuencia, reducen la conjugación electrónica extendida en comparación con el sistema basado en benzotiadiazol.



**Figura 63.** Planos formados para el compuesto a) **91** y b) **92**. Plano I (rojo), plano II (amarillo), plano III (azul).

Los compuestos **91** y **92** presentan ángulos de enlace C–N–C con valores cercanos a  $124 - 125^\circ$ , lo que indica que el átomo de nitrógeno del indol conserva su hibridación  $sp^2$ , aunque muestra una ligera apertura angular atribuible a la no coplanaridad del sistema. Por su parte, la distancia de enlace C–N, de aproximadamente  $1.402 \text{ \AA}$ , sugiere un carácter parcialmente doble debido a la deslocalización electrónica y resonancia del indol, lo que evidencia una conjugación electrónica efectiva entre los fragmentos indol y el núcleo central.<sup>126</sup> No obstante, las conformaciones previamente descritas limitan la coplanaridad del sistema  $\pi$ , lo que modula el grado de deslocalización electrónica. En conjunto, estos parámetros estructurales respaldan la separación espacial de los orbitales HOMO y LUMO y el carácter donador-aceptor, además explican de manera coherente las variaciones observadas experimentalmente en las propiedades electrónicas y fotofísicas, y resaltan la importancia del control conformacional en el diseño de compuestos orgánicos donador-aceptor con propiedades ópticas ajustables.<sup>127</sup>



Para el estudio de las propiedades electrónicas de los compuestos **91** y **92**, se analizó la distribución espacial de los orbitales moleculares HOMO y LUMO correspondientes a las geometrías más estables (Figura 64). Estos orbitales proporcionan información sobre la naturaleza de las transiciones electrónicas, la eficiencia de la separación de carga y la extensión de la conjugación electrónica dentro del sistema donador-aceptor.<sup>128</sup> Asimismo, la diferencia energética entre el HOMO y el LUMO (*Bandgap*) se empleó como un parámetro fundamental para racionalizar las tendencias observadas en los espectros de absorción y emisión. Aunque los compuestos **91** y **92** comparten un sistema donador-aceptor-donador constituida por dos unidades indol conectadas a un núcleo electroatractor, el análisis de los orbitales revela diferencias significativas en el grado de deslocalización electrónica y en la naturaleza del estado excitado responsable de la emisión.

En el compuesto **91**, el HOMO se encuentra principalmente localizado sobre las unidades de indol, lo que evidencia su carácter donador, mientras que el LUMO se distribuye predominantemente sobre el núcleo benzotiadiazol, lo que confirma su su carácter aceptor electrónico. Esta separación espacial entre los orbitales indica que la transición HOMO  $\rightarrow$  LUMO implica un proceso de transferencia de carga intramolecular (ICT) definido desde los indoles hacia el núcleo aceptor. No obstante, a pesar de dicha separación, se observa que el LUMO mantiene cierta deslocalización a lo largo del sistema  $\pi$ -conjugado, lo que favorece un adecuado traslape orbital y conserva el carácter parcialmente permitido de la transición electrónica.<sup>129</sup> Esta combinación de transferencia de carga moderada y buena conjugación promueve estados excitados más rígidos y con menor acoplamiento vibracional, reduciendo así los procesos de desactivación no radiativa, lo que justifica el rendimiento cuántico de fluorescencia observado en solución.<sup>130</sup>

En el compuesto **92**, aunque también se identifica un sistema ICT con el HOMO localizado en los indoles y el LUMO centrado en la unidad de fluorenona, la distribución electrónica del LUMO aparece más confinada en el grupo C=O y menos extendida sobre el resto del sistema conjugado. Esta mayor localización incrementa el carácter aceptor fuerte del núcleo fluorenona y conduce a una separación





espacial más pronunciada. Como consecuencia, el traslape HOMO-LUMO disminuye significativamente, reduciendo la probabilidad de transición radiativa y favoreciendo procesos no emisivos. La presencia del grupo carbonilo introduce estados de tipo  $n \rightarrow \pi^*$ , los cuales son conocidos por facilitar mecanismos de conversión interna y cruce entre sistemas. Estos estados pueden promover la disipación de energía por vías no radiativas, este efecto ha sido ampliamente asociado con eficiencias de emisión reducidas, aun cuando existan procesos de transferencia de carga.<sup>131</sup>

En conjunto, aunque los compuestos presentan naturaleza ICT, la diferencia radica en el grado de deslocalización del estado excitado y en la naturaleza electrónica del aceptor. Mientras que el benzotiadiazol genera un estado de transferencia de carga más conjugado y radiativamente permitido, la fluorenona favorece estados más localizados y con mayor carácter  $n \rightarrow \pi^*$ , que incrementan la probabilidad de desactivación no radiativa. Esta diferencia electrónica explica de manera consistente que el compuesto **91** exhibe una fluorescencia intensa, mientras que el compuesto **92** presente un rendimiento cuántico considerablemente menor.

Los compuestos **91** y **92** presentan un bandgap reducido característico de sistemas donador-aceptor altamente conjugados, lo cual favorece transiciones de menor energía y confirma la presencia de procesos de transferencia de carga intramolecular (ICT).<sup>132</sup> Sin embargo, pequeñas variaciones en la magnitud del *bandgap* pueden tener consecuencias significativas en la eficiencia de emisión. Un *bandgap* moderadamente estrecho, como el observado para el compuesto **91** (5.13 eV), promueve una deslocalización electrónica efectiva a lo largo del sistema conjugado, lo que estabiliza el estado excitado sin comprometer el traslape orbital. Esta condición mantiene un carácter parcialmente permitido de la transición  $S_1 \rightarrow S_0$ , lo que favorece la desactivación radiativa, que es consistente con el alto rendimiento cuántico de fluorescencia observado experimentalmente.<sup>133</sup> En contraste, en el compuesto **92** el núcleo fluorenona, debido al fuerte carácter electroatractor del grupo carbonilo, induce una estabilización más pronunciada del LUMO, lo que



modifica el *bandgap* (5.39 eV) y favorece un estado excitado con mayor separación espacial de carga. Esta localización electrónica reduce el traslape HOMO - LUMO y, por ende, disminuye la probabilidad de una transición radiativa.<sup>134</sup>

Las transiciones electrónicas obtenidas a partir de los espectros de absorción UV-Vis teóricos se compararon con los resultados experimentales, con el fin de validar el modelo computacional y profundizar en la naturaleza de los estados excitados de estos sistemas conjugados. Tanto el compuesto **91** como el **92** presentan un perfil espectral característico de cromóforos orgánicos tipo donador - aceptor, donde coexisten transiciones localizadas de alta energía y transiciones de menor energía con contribución significativa de transferencia de carga intramolecular (ICT).<sup>134</sup> En ambos sistemas se observan bandas intensas en la región UV (300 - 360 nm), atribuibles principalmente a transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  localizadas sobre los fragmentos aromáticos conjugados. Estas bandas muestran una dependencia limitada con la polaridad del disolvente, lo cual respalda su carácter predominantemente localizado. En contraste, la banda de menor energía, que se extiende hacia la región visible, presenta un ensanchamiento y una mayor sensibilidad al medio, lo que indica la participación de estados excitados más polares.<sup>118</sup>

Para el compuesto **91**, esta banda visible (430 - 500 nm) se asocia a una transición electrónica deslocalizada con contribución importante de transferencia de carga intramolecular desde los fragmentos indol donadores hacia el núcleo benzotiadiazol, que actúa como unidad aceptora.<sup>115,70</sup> De manera análoga, en el compuesto **92**, la banda de menor energía puede atribuirse a un proceso ICT desde los grupos indol hacia el fragmento fluorenona, donde el grupo carbonilo contribuye al carácter aceptor del sistema.<sup>89</sup> En ambos compuestos, la estructura molecular favorece una deslocalización electrónica efectiva a lo largo del sistema conjugado.

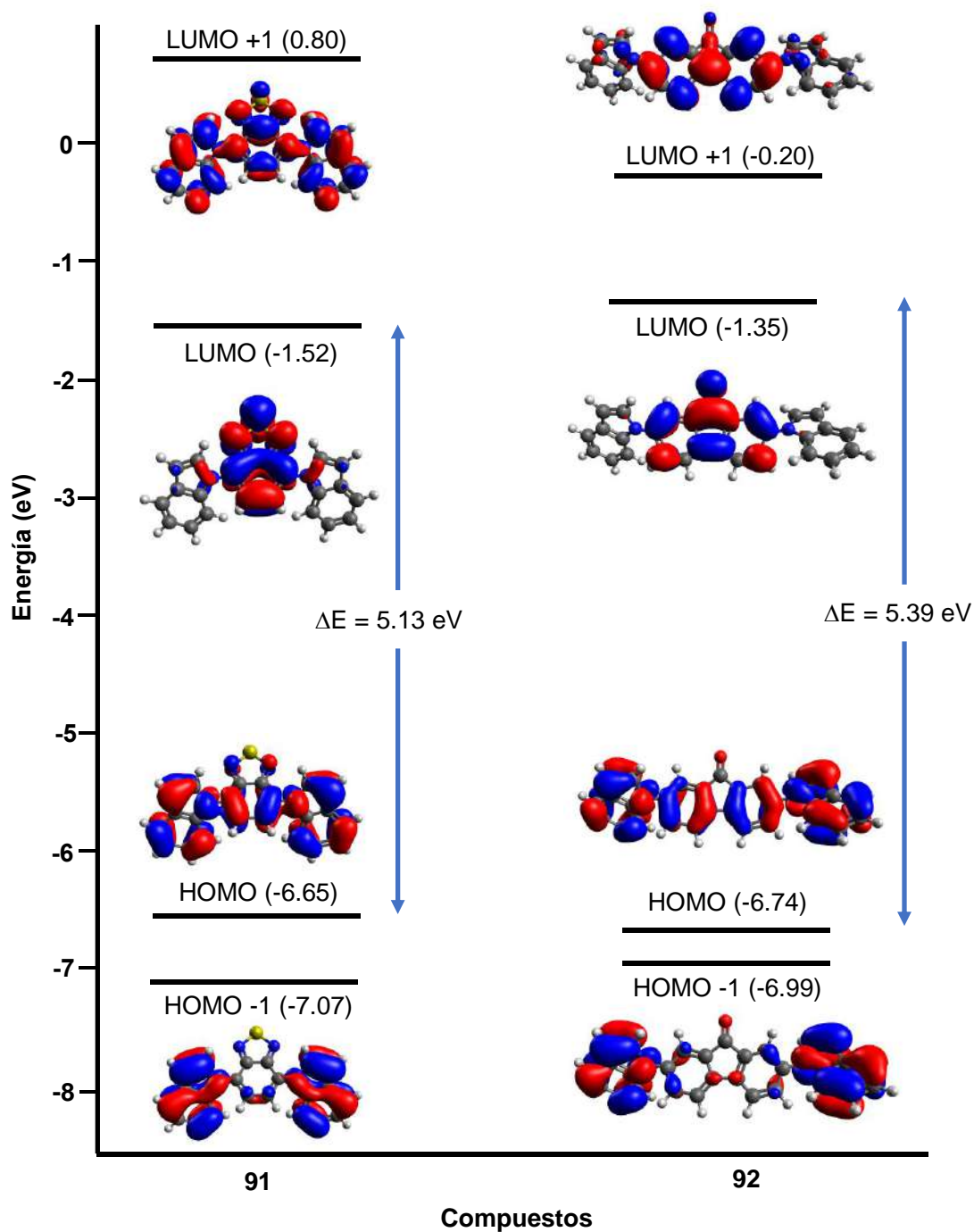
La comparación de los espectros experimentales en tolueno, tetrahidrofurano y cloroformo revela un desplazamiento batocrómico progresivo de la banda de baja energía al aumentar la polaridad del disolvente, fenómeno consistente con la



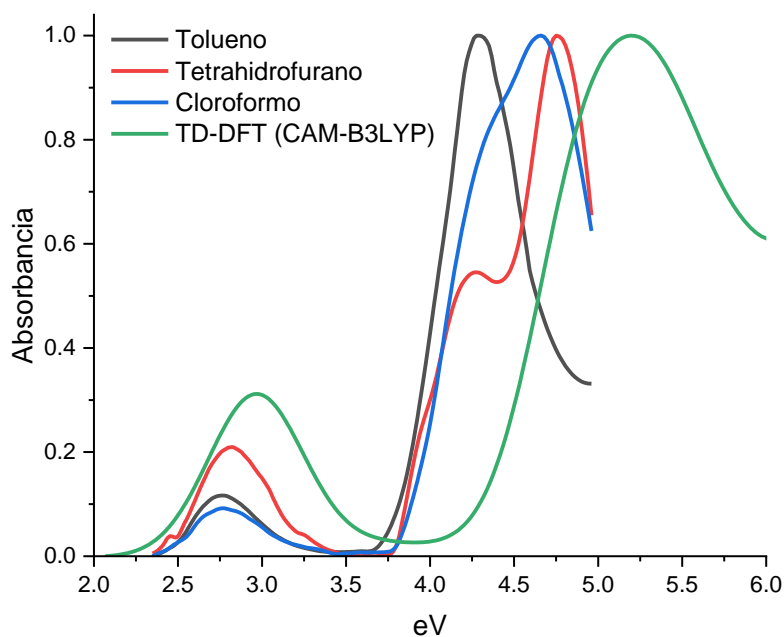
estabilización preferencial del estado excitado respecto al fundamental.<sup>117</sup> Este comportamiento confirma el carácter de transferencia de carga.

Los espectros simulados mediante TD-DFT con el funcional CAM-B3LYP reproducen de manera satisfactoria las principales características de los perfiles experimentales de los compuestos **91** y **92**, particularmente la posición relativa de las bandas, la forma general del espectro y la separación energética entre las transiciones de alta y baja energía. Para establecer una correspondencia cuantitativa entre el conjunto de datos, las longitudes de onda experimentales ( $\lambda$ ) se transformaron a energía utilizando la relación  $E(\text{eV}) = 1240 / \lambda \text{ (nm)}$ , lo que permitió expresar tanto los resultados experimentales como los teóricos en la misma magnitud física y evaluar de manera directa las diferencias energéticas entre transiciones electrónicas equivalentes. Las energías calculadas para las transiciones visibles muestran desviaciones dentro del rango típico reportado para métodos TD-DFT basados en funcionales híbridos de largo alcance ( $\sim 0.1 - 0.5 \text{ eV}$ ), lo cual respalda la capacidad del funcional CAM-B3LYP para describir estados excitados con carácter de transferencia de carga y reducir errores asociados a la deslocalización electrónica.<sup>135</sup>

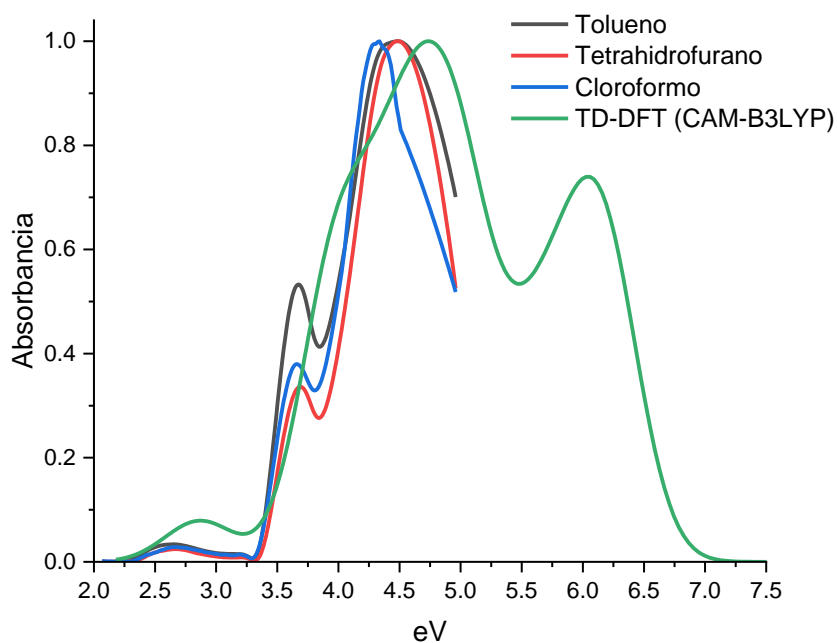
Las diferencias observadas en el ancho y la intensidad relativa de las bandas entre los espectros experimentales y el espectro teórico pueden atribuirse a efectos vibrónicos o interacciones soluto-disolvente, los cuales no se consideran explícitamente en los cálculos TD-DFT verticales.<sup>136</sup> No obstante, la buena correspondencia global entre experimento y teoría valida el modelo computacional empleado y permite asignar con confianza las transiciones electrónicas dominantes, estableciendo una base sólida para la interpretación de sus propiedades fotofísicas y su comportamiento dependiente del entorno.



**Figura 64.** Orbitales moleculares HOMO y LUMO calculados empleando CAM-B3LYP-6-31G(d,p) para los compuestos **91** y **92**.



**Figura 65.** Espectros de UV-Vis teóricos y experimentales del compuesto **91**.



**Figura 66.** Espectros de UV-Vis teóricos y experimentales del compuesto **92**.



## 7. CONCLUSIONES

La optimización de la reacción de acoplamiento de Buchwald-Hartwig entre el indol y los derivados dibromados de benzotiadiazol y fluorenona permitió obtener los compuestos 4,7-bis(1-indolil)benzotiadiazol (**91**) y 2,7-bis(1-indolil)-9-fluorenona (**92**) con rendimientos del 11% y 55% respectivamente.

La caracterización estructural de ambos compuestos que se llevó a cabo mediante espectroscopía de infrarrojo (IR) y resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , la asignación inequívoca se realizó con ayuda de experimentos de correlación de dos dimensiones HSQC, HMBC y COSY.

El estudio de las propiedades ópticas en solución y en estado sólido evidenció que ambos compuestos presentan un comportamiento característico de sistemas donador-aceptor-donador (D-A-D) con transiciones de transferencia de carga intramolecular (ICT), fuertemente influenciadas por la naturaleza del grupo aceptor.

El compuesto **91** mostró dos bandas de absorción principales; una banda intensa en la región UV (261 - 289 nm) y una banda ancha en la región visible (440 - 451 nm) atribuida a ICT desde los indoles hacia el benzotiadiazol. La emisión de fluorescencia presentó máximos en 554 nm (tolueno), 562 nm (tetrahidrofurano) y 573 nm (cloroformo), con desplazamiento batocrómico al aumentar la polaridad del disolvente. El incremento del desplazamiento de Stokes, de 4122 a 4930  $\text{cm}^{-1}$ , indicó una mayor reorganización del estado excitado polar, manteniéndose rendimientos cuánticos elevados ( $\Phi = 0.84 - 0.34$ ) y coeficientes de extinción de  $2.0 \times 10^3$  a  $5.4 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . En estado sólido, la emisión en 570 nm fue comparable a la observada en disolventes moderadamente polares.

El compuesto **92** presentó tres bandas de absorción correspondiente a las transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  (271 - 286 nm),  $n \rightarrow \pi^*$  del carbonilo (341 - 344 nm) y una banda visible débil de ICT (462 - 473 nm). La emisión se observó entre 556 y 595 nm con desplazamiento batocrómico debido a la polaridad del disolvente pero con desplazamientos de Stokes menores (3201 - 4335  $\text{cm}^{-1}$ ) y rendimientos cuánticos



significativamente bajos ( $\Phi \leq 0.047$ ), a pesar de coeficientes de extinción del orden de  $10^2 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , lo que indica que la baja emisión está dominada por procesos no radiativos eficientes, promovidos por la presencia del grupo carbonilo y la participación de estados  $n \rightarrow \pi^*$ . En estado sólido, la emisión en 581 nm mantuvo la misma tendencia observada en solución.

Los cálculos DFT y TD-DFT a nivel CAM-B3LYP/6-31G(d,p) establecieron una relación directa entre estructura, distribución electrónica y comportamiento fotofísico. Los compuestos **91** y **92** presentan conformaciones no coplanares con mínimos globales caracterizados por ángulos diedros de  $135 - 136^\circ$  entre los indoles y el núcleo central, correspondientes a disposiciones anti. Esta geometría surge del equilibrio entre la conjugación  $\pi$  y las repulsiones estéricas, lo que permite una conjugación efectiva pero modulada, favorable para estados ICT.

El análisis de orbitales moleculares mostró que el HOMO se localiza principalmente en los indoles, mientras que el LUMO se concentra en el núcleo aceptor, lo que confirma la naturaleza ICT de la transición HOMO  $\rightarrow$  LUMO. En el compuesto **91**, el LUMO se extiende sobre el benzotiadiazol y parte del sistema  $\pi$ , manteniendo un traslape HOMO-LUMO moderado que favorece transiciones radiativas. En el compuesto **92**, el LUMO está más localizado en el grupo carbonilo, lo que incrementa la separación espacial de carga y reduce la probabilidad de emisión, además de facilitar vías no radiativas.

Los valores de bandgap (5.13 eV para **91** y 5.39 eV para **92**) muestran que el compuesto **91** posee una conjugación más efectiva y un mejor traslape HOMO-LUMO, lo que favorece transiciones radiativas y mayor emisión. En cambio, el mayor *bandgap* del compuesto **92** indica una mayor localización electrónica en la fluorenona, menor acoplamiento orbital y predominio de procesos no radiativos.

Finalmente, los cálculos TD-DFT reproducen adecuadamente los espectros UV-Vis experimentales, con desviaciones de 0.1 - 0.5 eV, validando el enfoque teórico empleado. La modulación estructural y electrónica del núcleo aceptor es un



factor clave para ajustar la eficiencia de emisión y las propiedades ópticas de cromóforos orgánicos D-A-D.





## 8. PARTE EXPERIMENTAL

### 8.1. Síntesis y caracterización estructural de los compuestos 4,7-bis(1-indolil)benzotiadiazol (91) y 2,7-bis(1-indolil)fluorenona (92)

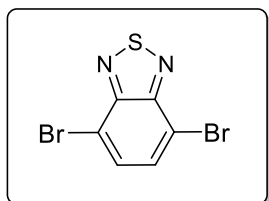
#### 8.1.1. Generalidades

Todos los compuestos químicos fueron adquiridos en Sigma-Aldrich. Las reacciones se llevaron a cabo en un matraz Schlenk previamente secado en la estufa a 110°C. Para dar seguimiento a la reacción se utilizó la cromatografía en capa fina (CCF) con placas de sílica gel Merck F<sub>254</sub>. Para visualizar la formación de compuestos se usó una lámpara UV a 254 nm y 365 nm. La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía flash en columna usando sílica gel Whatman 60 (malla 230-400) y gradientes de los sistemas de disolventes indicados. Los disolventes utilizados en el proceso de purificación como los hexanos, acetato de etilo, acetona y el tetrahidrofurano se destilaron fraccionadamente. El cloroformo anhidro, la trietilamina y el éter de petróleo fueron utilizados como se tenían disponibles. Para efectuar las reacciones, el tolueno se secó previamente sobre sodio y benzofenona. Los disolventes fueron removidos por evaporación a presión reducida en un rotavapor Buchi.

Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofluorómetro Perkin Elmer FT-IR Spectrum GX usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> destilado. Los puntos de fusión se midieron en tubos capilares abiertos en un aparato Buchi Melting Point B-540 y no están corregidos. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H (400 MHz) y <sup>13</sup>C (101 MHz) se adquirieron en un equipo BRUKER usando cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>). Para todos los espectros de protón se usó TMS δ=0.0 ppm como referencia interna, mientras que para los espectros de carbono se usó como referencia interna CDCl<sub>3</sub> δ=77.16 ppm. Los datos de RMN de protón se dan en el siguiente orden: desplazamiento químico δ en ppm, multiplicidad, constantes de acoplamiento *J*, en Hertz y número de hidrógenos para los que integra la señal.

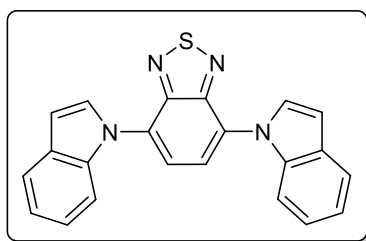


### 8.1.2. Síntesis de 4,7-dibromobenzotiadiazol (**29**)



En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto con agitador magnético, se adicionó 1.0 g de 2,1,3-benzotiadiazol (7.3 mmol) y 25 mL de ácido sulfúrico concentrado al 96%. La mezcla de reacción se agitó por 20 minutos a temperatura ambiente hasta disolver uniformemente el compuesto. A continuación, se adicionó 2.7 g de N-bromosuccinimida (15.4 mmol) y nuevamente se mantuvo en agitación vigorosa a una temperatura de 60 °C durante 3 horas. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina hasta observar la formación del producto deseado. Cuando la reacción terminó, el crudo de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente (23°C) y se vertió sobre agua con hielo. El precipitado blanco se filtró y se recrystalizó con una solución de cloroformo: hexano (2:1). Se obtuvo 2.1 g del compuesto **29** (96%) como un sólido blanco.  $R_f$  0.45 (95%Hexano/Acetato de etilo).  $mp$  183 – 185°C. **RMN de  $^1H$**  (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.71 (s, 2H).

### 8.1.3. Obtención de 4,7-bis(indolil)benzotiadiazol (**91**)

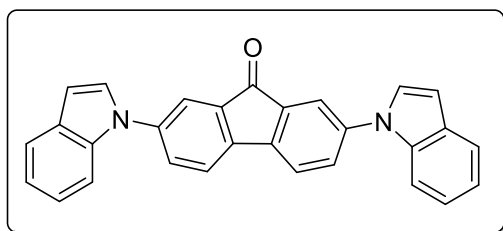


En un matraz Schlenk provisto con agitador magnético, se adicionó 58.8 mg de 4,7-dibromobenzotiadiazol **29** (0.2 mmol), 58.6 mg de indol **1** (0.5 mmol) y 44.9 mg de t-butoxido de potasio (0.4 mmol). La mezcla de reacción se purgó tres veces (vacío, luego nitrógeno) y se mantuvo bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente se agregaron 4 mL de tolueno anhidro y se adicionó a la solución 17.5 mg de tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfinio (0.06 mmol, 30% mol) y 18.3 mg de  $[Pd_2(dba_3)]$  (0.02 mmol, 10% mol). La solución se purgó nuevamente y permaneció en agitación vigorosa bajo atmósfera de nitrógeno a 130°C por 24 horas. La formación del compuesto **91** se monitoreó por cromatografía en capa fina usando como fase móvil Hexano: Acetona (8:2). Cuando la reacción ya no mostró ningún cambio, se dejó enfriar a temperatura ambiente. El crudo de reacción se



disolvió en una mezcla de hexano y acetato de etilo y lavó con agua (200 mL) y una solución saturada de NaCl (20 mL). La fase orgánica se separó y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , luego se filtró y el disolvente restante se evaporó a presión reducida. Para purificar el compuesto **91** se realizó una cromatografía en columna usando como fase móvil hexano: acetona: trietilamina (87:12:1). Se obtuvieron 8.1 mg del compuesto **91** (11%) como un sólido naranja.  $R_f$  0.41 (80%Hexano/Acetona). pf 213 - 217°C. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.91 (s, 2H), 7.81 (d,  $J$  = 3 Hz, 2H), 7.76 (dd,  $J$  = 7.3, 2 Hz, 2H), 7.60 (dd,  $J$  = 8 Hz, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 4H), 6.86 (d,  $J$  = 3 Hz, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 151.8, 136.5, 129.9, 129.6, 129.2, 123.3, 122.9, 121.6, 121.3, 110.9, 104.9. **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3052  $\nu(\text{C-H Ar})$ , 1684  $\nu(\text{C=N BTD})$ , 1601 – 1451  $\nu(\text{C=C})$ ,  $\nu(\text{C=N})$  y  $\nu(\text{C-N})$ , 1362 – 1242  $\nu(\text{C-N pirrol})$ , 1320 – 1017  $\delta(\text{C-H})$ , 923 – 739  $\gamma(\text{C-H})$ .

#### 8.1.4. Preparación de 2,7-bis(indolil)fluorenona (**92**)



En un matraz Schlenk provisto con agitador magnético, se adicionó 33.8 mg de 2,7-dibromofluorenona **65** (0.1 mmol), 35.2 mg de indol **1** (0.3 mmol) y 22.4 mg de t-butoxido de potasio (0.2 mmol.). La mezcla de reacción

se purgó tres veces (vacío y luego nitrógeno) y se mantuvo bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente se inyectó 2 mL de tolueno anhidro y a esta solución se adicionó 4.3 mg de tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfinio (0.015 mmol, 15% mol) y 5.1 mg de  $\text{Pd}_2(\text{dba}_3)$  (0.005 mmol, 5% mol). La solución se purgó nuevamente y permaneció en agitación vigorosa bajo atmósfera de nitrógeno a 130°C por 24 horas. La formación del compuesto **92** se monitoreó por cromatografía en capa fina usando como fase móvil Hexano: Acetato de etilo (9:1). Cuando la reacción ya no mostró ningún cambio se dejó enfriar a temperatura ambiente. El crudo de reacción se disolvió en una mezcla de hexano y acetato de etilo, se lavó con agua (200 mL) y una solución saturada de NaCl (20 mL). La fase orgánica se separó y se secó con



$\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y el disolvente restante se evaporó a presión reducida. Para purificar el compuesto **92** se realizó una cromatografía en columna usando como fase móvil hexano, 300 mL por 5 ciclos para mejorar la separación y posteriormente se procedió a cambiar la fase móvil por hexano: acetato de etilo: tetrahidrofurano (90:5:5). Se obtuvo 22.5 mg del compuesto **92** (55%) como un sólido naranja.  $R_f$  0.27 (90% Hexano/Acetato de etilo). pf 217 - 221°C. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.84 (s, 2H), 7.72 – 7.65 (m, 6H), 7.60 (dd,  $J$  = 8 Hz, 2H), 7.36 (d,  $J$  = 3 Hz, 2H), 7 (td,  $J$  = 8 Hz, 2H), 7.22 (td,  $J$  = 7 Hz, 2H), 6.74 (d,  $J$  = 3 Hz, 2H). **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 192.2, 141.5, 140.8, 136.0, 135.7, 129.9, 129.6, 127.5, 122.9, 121.6, 121.5, 120.9, 120.2, 110.6, 104.7. **IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3051  $\nu(\text{C-H Ar})$ , 1713  $\nu(\text{C=O})$ , 1600 – 1478  $\nu(\text{C=C})$  y  $\nu(\text{C-N})$ , 1329 - 1203  $\nu(\text{C-N pirrol})$ , 1243 - 1013  $\delta(\text{C-H})$ , 847 – 715  $\gamma(\text{C-H})$ .

## 8.2. Medición de las propiedades ópticas

Para la obtención de las propiedades fotofísicas en solución, se preparó una solución inicial de cada compuesto mediante la disolución de 1.0 mg de los compuestos **91** y **92** en 5 mL de los disolventes empleados: tolueno y tetrahidrofurano (previamente destilados y secos sobre sodio/benzofenona), así como cloroformo grado HPLC. Las soluciones preparadas presentaron concentraciones de  $4.9 \times 10^{-4}\text{M}$  para el compuesto **91** y  $5.5 \times 10^{-4}\text{M}$  para el compuesto **92**. A partir de cada solución inicial, se prepararon disoluciones del compuesto **91** ( $1 \times 10^{-5}$  -  $1 \times 10^{-6}$  M) y del compuesto **92** ( $5 \times 10^{-5}$  -  $5 \times 10^{-6}$  M) usando celdas de cuarzo para obtener los espectros de absorción UV-Vis (espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda XLS) y emisión (espectrofluorímetro Perkin Elmer LS 55). Con los datos obtenidos se estimó el rendimiento cuántico de fluorescencia en solución a partir del método relativo (Apartado 2.2.1) utilizando fluoresceína en NaOH 0.1 M como estándar para el compuesto **91** con slit de excitación 7.0 y emisión 2.5; y sulfato de quinina en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  0.1M para el compuesto **92** con slit de excitación 15 y emisión 3.



El desplazamiento Stokes se calculó como la diferencia entre el máximo de absorción y el máximo de emisión, empleando la segunda banda de absorción para el compuesto **91** y la tercera banda de absorción para el compuesto **92**. El coeficiente de extinción molar de cada compuesto se determinó a partir de la pendiente de la ecuación de la recta obtenida de la curva de calibración (absorbancias vs. concentración, Apartado 10.2.2 y 10.2.4)

Para la obtención de la emisión de fluorescencia en el estado sólido se colocaron 7 mg de cada compuesto en el portamuestra y se midió la emisión con los mismos slit de excitación y emisión que se usaron para estimar el rendimiento cuántico.

### 8.3. Cálculos teóricos

La optimización de la geometría molecular y el cálculo de las energías de los orbitales HOMO y LUMO se realizaron empleando la teoría del funcional de la densidad (DFT) con el funcional CAM-B3LYP y el conjunto de base 6-31G(d,p). Las propiedades ópticas y las transiciones electrónicas se estimaron mediante DFT dependiente del tiempo (TD-DFT), utilizando el mismo nivel de teoría con el programa Gaussian 16, Multiwfn, VMD y Mercury.



## 9. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Chen, W.; Xian, M. Washington Red (WR) Dyes and Their Imaging Applications; 2020; pp 149–163. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2020.04.027>.
- (2) Patsenker, L.; Tatarets, A.; Kolosova, O.; Obukhova, O.; Povrozin, Y.; Fedyunyayeva, I.; Yermolenko, I.; Terpetschnig, E. *Fluorescent Probes and Labels for Biomedical Applications. Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2008**, 1130 (1), 179–187. <https://doi.org/10.1196/annals.1430.035>.
- (3) Zhang, C.; Sun, Y.-T.; Gan, S.; Ren, A.; Milaneh, S.; Xiang, D.-J.; Wang, W.-L. Recent Progress of Organic Fluorescent Molecules for Bioimaging Applications: Cancer-Relevant Biomarkers. *J. Mater. Chem. C Mater.* **2023**, 11 (48), 16859–16889. <https://doi.org/10.1039/D3TC03664B>.
- (4) Lian, C.; Yoshida, K.; Nogues, C.; Samuel, I. D. W. Organic Light-Emitting Diode Based Fluorescence Sensing System for DNA Detection. *Adv. Mater. Technol.* **2022**, 7 (5). <https://doi.org/10.1002/admt.202100806>.
- (5) Boonyaras, P.; Boonpang, S.; Dangudom, K. Latent Fingerprint Detection Using Fluorescent Powder Dusting Technique. *J. Phys. Conf. Ser.* **2023**, 2653 (1), 012075. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/2653/1/012075>.
- (6) Jain, R. K.; Sunil, D.; Bhagavath, P. Organic Fluorophores in Developing Latent Fingerprints: An up-to-Date Review. *J. Coat. Technol. Res.* **2025**, 22 (1), 117–147. <https://doi.org/10.1007/s11998-024-00991-8>.
- (7) Flores-Jarillo, M.; Alvarez-Hernandez, A.; Vazquez-García, R. Á.; Arias, E.; Moggio, I.; Torres, J. R. Synthesis and Photophysical Properties of Highly Fluorescent 2-Aryl-6-(Aryleneethynylene)-1H-Indoles. *Dyes and Pigments* **2016**, 133, 41–50. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2016.05.017>.
- (8) Ventura-Cruz, S.; Fall, C.; Esparza-Soto, M. Caracterización de La Materia Orgánica En El Efluente de Un Reactor Nitrificante Utilizando Espectroscopía de Fluorescencia. *Rev. Mex. Ing. Quim.* **2014**, 13 (1), 279–289.



- (9) Aswathy Bose; Thomas Irene; Kavitha G; Elesy Abraham. Fluorescence Spectroscopy and Its Applications: A Review. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Analysis* **2018**, 8 (1). <https://doi.org/https://doi.org/10.7439/ijapa.v8i1.4578>.
- (10) Flores-Jarillo, M.; Álvarez-Hernández, A. Moléculas Pequeñas Como Materiales Fluorescentes En Bioimagen Por Microscopía de Absorción de Dos Fotones. *Tópicos de Investigación en Ciencias de la Tierra y Materiales* **2015**, 2 (2), 15–24. <https://doi.org/10.29057/aactm.v2i2.9699>.
- (11) Jameson, D. M. *Introduction to Fluorescence*; CRC Press, 2014. <https://doi.org/10.1201/b16502>.
- (12) Albani, J. R. *Principles and Applications of Fluorescence Spectroscopy*; Wiley, 2007. <https://doi.org/10.1002/9780470692059>.
- (13) Nayek, S.; Mittal, M. Fluorescence Characteristics of Organic Tracer Molecules for Planar Laser-Induced Fluorescence Studies in Internal Combustion Engines, Part A: Non-Aromatics. *Applied Physics B* **2024**, 130 (9), 164. <https://doi.org/10.1007/s00340-024-08272-3>.
- (14) Jun, J. V.; Chenoweth, D. M.; Petersson, E. J. Rational Design of Small Molecule Fluorescent Probes for Biological Applications. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18 (30), 5747–5763. <https://doi.org/10.1039/D0OB01131B>.
- (15) Hochreiter, B.; Pardo-Garcia, A.; Schmid, J. Fluorescent Proteins as Genetically Encoded FRET Biosensors in Life Sciences. *Sensors* **2015**, 15 (10), 26281–26314. <https://doi.org/10.3390/s151026281>.
- (16) Briones-Vázquez, C. A.; Álvarez-Hernández, A. Sondas Fluorescentes, Una Revisión General: Propiedades, Diseño y Aplicaciones. *Pädi Boletín Científico de Ciencias Básicas e Ingenierías del ICBI* **2021**, 9 (17), 9–16. <https://doi.org/10.29057/icbi.v9i17.7143>.



- (17) Matarazzo, A.; Hudson, R. H. E. Fluorescent Adenosine Analogs: A Comprehensive Survey. *Tetrahedron* **2015**, *71* (11), 1627–1657. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.12.066>.
- (18) Würth, C.; Grabolle, M.; Pauli, J.; Spieles, M.; Resch-Genger, U. Relative and Absolute Determination of Fluorescence Quantum Yields of Transparent Samples. *Nat. Protoc.* **2013**, *8* (8), 1535–1550. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.087>.
- (19) Faulkner, D. O.; McDowell, J. J.; Price, A. J.; Perovic, D. D.; Kherani, N. P.; Ozin, G. A. Measurement of Absolute Photoluminescence Quantum Yields Using Integrating Spheres – Which Way to Go? *Laser Photon. Rev.* **2012**, *6* (6), 802–806. <https://doi.org/10.1002/lpor.201200077>.
- (20) Kandi, D.; Mansingh, S.; Behera, A.; Parida, K. Calculation of Relative Fluorescence Quantum Yield and Urbach Energy of Colloidal CdS QDs in Various Easily Accessible Solvents. *J. Lumin.* **2021**, *231*, 117792. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2020.117792>.
- (21) Dai, J.; Zhang, X. Chemical Regulation of Fluorescence Lifetime. *Chemical & Biomedical Imaging* **2023**, *1* (9), 796–816. <https://doi.org/10.1021/cbmi.3c00091>.
- (22) Jain, A.; Blum, C.; Subramaniam, V. Fluorescence Lifetime Spectroscopy and Imaging of Visible Fluorescent Proteins. In *Advances in Biomedical Engineering*; Elsevier, 2009; pp 147–176. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53075-2.00004-6>.
- (23) Datta, R.; Heaster, T. M.; Sharick, J. T.; Gillette, A. A.; Skala, M. C. Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy: Fundamentals and Advances in Instrumentation, Analysis, and Applications. *J. Biomed. Opt.* **2020**, *25* (07), 1. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.25.7.071203>.
- (24) Schaub, J. M.; Best, Q. A.; Zhao, C.; Haack, R. A.; Ruan, Q. Three Sample-Sparing Techniques to Estimate the Molar Absorption Coefficient of





- Luminescent Dyes. *Biochem. Biophys. Rep.* **2025**, 42, 101971. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2025.101971>.
- (25) Ashoka, A. H.; Aparin, I. O.; Reisch, A.; Klymchenko, A. S. Brightness of Fluorescent Organic Nanomaterials. *Chem. Soc. Rev.* **2023**, 52 (14), 4525–4548. <https://doi.org/10.1039/D2CS00464J>.
- (26) Paschotta, R. Stokes Shift - an Encyclopedia Article. In *RP Photonics Encyclopedia*; RP Photonics AG, 2005. <https://doi.org/10.61835/q9d>.
- (27) Vangindertael, J.; Camacho, R.; Sempels, W.; Mizuno, H.; Dedeker, P.; Janssen, K. P. F. An Introduction to Optical Super-Resolution Microscopy for the Adventurous Biologist. *Methods Appl. Fluoresc.* **2018**, 6 (2), 022003. <https://doi.org/10.1088/2050-6120/aaae0c>.
- (28) Mohd Yusof Chan, N. N.; Idris, A.; Zainal Abidin, Z. H.; Tajuddin, H. A.; Abdullah, Z. White Light Employing Luminescent Engineered Large (Mega) Stokes Shift Molecules: A Review. *RSC Adv.* **2021**, 11 (22), 13409–13445. <https://doi.org/10.1039/D1RA00129A>.
- (29) Abbyad, P.; Childs, W.; Shi, X.; Boxer, S. G. Dynamic Stokes Shift in Green Fluorescent Protein Variants. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2007**, 104 (51), 20189–20194. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706185104>.
- (30) Zhang, J.; Chen, M.; Ren, X.; Shi, W.; Yin, T.; Luo, T.; Lan, Y.; Li, X.; Guan, L. Effect of Conjugation Length on Fluorescence Characteristics of Carbon Dots. *RSC Adv.* **2023**, 13 (40), 27714–27721. <https://doi.org/10.1039/D3RA05031A>.
- (31) Kastrati, A.; Oswald, F.; Scalabre, A.; Fromm, K. M. Photophysical Properties of Anthracene Derivatives. *Photochem* **2023**, 3 (2), 227–273. <https://doi.org/10.3390/photochem3020015>.
- (32) Hu, X.; Dong, Y.; Zhang, Y.; Chen, X.; Yuan, C.; Wang, D.; Qian, X.; Luo, X.; Yang, Y. Optimization of the Structural Rigidity of a Deep-NIR Scaffold for



- Bioimaging. *ChemPhotoChem* **2024**, *8* (12).  
<https://doi.org/10.1002/cptc.202400156>.
- (33) Nandhikonda, P.; Paudel, S.; Heagy, M. D. Minimal Modification Approach to Red-Shifted Absorption and Fluorescence in 1,8-Naphthalimides. *Tetrahedron* **2009**, *65* (11), 2173–2177. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.01.048>.
- (34) Valeur, B.; Berberan-Santos, M. N. *Molecular Fluorescence*; Wiley, 2012. <https://doi.org/10.1002/9783527650002>.
- (35) McKay, G.; Korak, Julie. A.; Rosario-Ortiz, F. L. Temperature Dependence of Dissolved Organic Matter Fluorescence. *Environ. Sci. Technol.* **2018**, *52* (16), 9022–9032. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b00643>.
- (36) Di, Q.; Li, L.; Miao, X.; Lan, L.; Yu, X.; Liu, B.; Yi, Y.; Naumov, P.; Zhang, H. Fluorescence-Based Thermal Sensing with Elastic Organic Crystals. *Nat. Commun.* **2022**, *13* (1), 5280. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32894-w>.
- (37) Asmaa S. J. Mheesin Al-Ragehey. Effect Of Solvent Polarity On The Quantum Yield Of (C17H19N3). *Journal of Multidisciplinary Engineering Science Studies (JMESS)* **2016**, *2* (6).
- (38) Moreira, L. M.; Melo, M. M. de; Martins, P. A.; Lyon, J. P.; Romani, A. P.; Codognoto, L.; Santos, S. C. dos; Oliveira, H. P. M. de. Photophysical Properties of Coumarin Compounds in Neat and Binary Solvent Mixtures: Evaluation and Correlation Between Solvatochromism and Solvent Polarity Parameters. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20140051>.
- (39) Su, D.; Teoh, C.; Gao, N.; Xu, Q.-H.; Chang, Y.-T. A Simple BODIPY-Based Viscosity Probe for Imaging of Cellular Viscosity in Live Cells. *Sensors* **2016**, *16* (9), 1397. <https://doi.org/10.3390/s16091397>.
- (40) Maillard, J.; Klehs, K.; Rumble, C.; Vauthey, E.; Heilemann, M.; Fürstenberg, A. Universal Quenching of Common Fluorescent Probes by Water and



- Alcohols. *Chem. Sci.* **2021**, 12 (4), 1352–1362. <https://doi.org/10.1039/D0SC05431C>.
- (41) McLoughlin, C. K.; Kotroni, E.; Bregnhøj, M.; Rotas, G.; Vougioukalakis, G. C.; Ogilby, P. R. Oxygen- and PH-Dependent Photophysics of Fluorinated Fluorescein Derivatives: Non-Symmetrical vs. Symmetrical Fluorination. *Sensors* **2020**, 20 (18), 5172. <https://doi.org/10.3390/s20185172>.
- (42) Le Guern, F.; Mussard, V.; Gaucher, A.; Rottman, M.; Prim, D. Fluorescein Derivatives as Fluorescent Probes for PH Monitoring along Recent Biological Applications. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, 21 (23), 9217. <https://doi.org/10.3390/ijms21239217>.
- (43) Nan, M.; Niu, W.; Fan, L.; Lu, W.; Shuang, S.; Li, C.; Dong, C. Indole-Based PH Probe with Ratiometric Fluorescence Behavior for Intracellular Imaging. *RSC Adv.* **2015**, 5 (121), 99739–99744. <https://doi.org/10.1039/C5RA19180G>.
- (44) Pino-Rios, R.; Solà, M. The Relative Stability of Indole Isomers Is a Consequence of the Glidewell-Lloyd Rule. *J. Phys. Chem. A* **2021**, 125 (1), 230–234. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.0c09549>.
- (45) Sravanthi, T. V.; Manju, S. L. Indoles — A Promising Scaffold for Drug Development. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2016**, 91, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.05.025>.
- (46) Sundberg, R. J. Electrophilic Substitution Reactions of Indoles; 2010; pp 47–115. [https://doi.org/10.1007/7081\\_2010\\_52](https://doi.org/10.1007/7081_2010_52).
- (47) Deka, B.; Deb, M. L.; Baruah, P. K. Recent Advances on the C2-Functionalization of Indole via Umpolung. *Top. Curr. Chem.* **2020**, 378 (2), 22. <https://doi.org/10.1007/s41061-020-0287-7>.
- (48) Soria Arteche, O.; Pérez Villanueva, J.; Palacios Espinosa, J. F.; Cortés Benítez, J. F. *Bases de La Química Heterocíclica Aplicada a La Obtención de Compuestos Orgánicos de Interés Farmacéutico*, 1.<sup>a</sup> ed.; Universidad Autónoma Metropolitana: México, 2020.



- (49) Batool, Z.; Ullah, S.; Khan, A.; Mali, S. N.; Gurav, S. S.; Jawarkar, R. D.; Alshammari, A.; Albekairi, N. A.; Al-Harrasi, A.; Shafiq, Z. Design, Synthesis, QSAR Modelling and Molecular Dynamic Simulations of N-Tosyl-Indole Hybrid Thiosemicarbazones as Competitive Tyrosinase Inhibitors. *Sci. Rep.* **2024**, *14* (1), 25754. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75100-1>.
- (50) Ledermann, N.; Moubsit, A.-E.; Müller, T. J. J. Consecutive Four-Component Synthesis of Trisubstituted 3-Iodoindoles by an Alkynylation–Cyclization–Iodination–Alkylation Sequence. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2023**, *19*, 1379–1385. <https://doi.org/10.3762/bjoc.19.99>.
- (51) Muzalevskiy, V. M.; Sizova, Z. A.; Nenajdenko, V. G. Synthesis and Reactions of 3-Halogenated 2-CF<sub>3</sub>-Indoles. *Molecules* **2022**, *27* (24), 8822. <https://doi.org/10.3390/molecules27248822>.
- (52) Old, D. W.; Harris, M. C.; Buchwald, S. L. Efficient Palladium-Catalyzed *N*-Arylation of Indoles. *Org. Lett.* **2000**, *2* (10), 1403–1406. <https://doi.org/10.1021/ol005728z>.
- (53) Otero, N.; Mandado, M.; Mosquera, R. A. Nucleophilicity of Indole Derivatives: Activating and Deactivating Effects Based on Proton Affinities and Electron Density Properties. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111* (25), 5557–5562. <https://doi.org/10.1021/jp0708953>.
- (54) Rkein, B.; Bigot, A.; Birbaum, L.; Manneveau, M.; De Paolis, M.; Legros, J.; Chataigner, I. Reactivity of 3-Nitroindoles with Electron-Rich Species. *Chemical Communications* **2021**, *57* (1), 27–44. <https://doi.org/10.1039/D0CC06658C>.
- (55) Borisevich, N. A.; Raichenok, T. F. Absorption, Fluorescence, and Fluorescence Excitation Spectra of Free Molecules of Indole and Its Derivatives. *J. Appl. Spectrosc.* **2007**, *74* (2), 245–250. <https://doi.org/10.1007/s10812-007-0038-3>.



- (56) Sharma, N.; Jain, S. K.; Rastogi, R. C. Excited-State Dipole Moments of Indoles Using Solvatochromic Shift Methods: An Experimental and Theoretical Study. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76* (9), 1741–1746. <https://doi.org/10.1246/bcsj.76.1741>.
- (57) Klein, R.; Tatischeff, I.; Bazin, M.; Santus, R. Photophysics of Indole. Comparative Study of Quenching, Solvent, and Temperature Effects by Laser Flash Photolysis and Fluorescence. *J. Phys. Chem.* **1981**, *85* (6), 670–677. <https://doi.org/10.1021/j150606a012>.
- (58) Jiang, K.; Huang, Y.; Wang, Z.; Tian, X.; Wu, A.; Liang, W.; Liu, B. Understanding the Effect of Indole as a Donor in Fluorophores by the Localization of Acceptor. *Dyes and Pigments* **2025**, *239*, 112735. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2025.112735>.
- (59) Guo, L.; Wong, M. S. Multiphoton Excited Fluorescent Materials for Frequency Upconversion Emission and Fluorescent Probes. *Advanced Materials* **2014**, *26* (31), 5400–5428. <https://doi.org/10.1002/adma.201400084>.
- (60) Liu, Y.; Li, C.; Ren, Z.; Yan, S.; Bryce, M. R. All-Organic Thermally Activated Delayed Fluorescence Materials for Organic Light-Emitting Diodes. *Nat. Rev. Mater.* **2018**, *3* (4), 18020. <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2018.20>.
- (61) Miranda, M. S.; Matos, M. A. R.; Morais, V. M. F.; Liebman, J. F. 2,1,3-Benzothiadiazole: Study of Its Structure, Energetics and Aromaticity. *J. Chem. Thermodyn.* **2012**, *50*, 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2012.02.005>.
- (62) Miranda-Olvera, M.; Arcos-Ramos, R.; Maldonado-Domínguez, M.; Salmon, L.; Molnár, G.; Bousseksou, A.; del Pilar Carreón-Castro, M. Design and Synthesis of Benzothiadiazole-Based Molecular Systems: Self-Assembly, Optical and Electronic Properties. *New Journal of Chemistry* **2022**, *46* (11), 4992–5001. <https://doi.org/10.1039/D1NJ04559H>.
- (63) Kolaczowski, M. A.; Garzón-Ruiz, A.; Patel, A.; Zhao, Z.; Guo, Y.; Navarro, A.; Liu, Y. Design and Synthesis of Annulated Benzothiadiazoles via Dithiolate



- Formation for Ambipolar Organic Semiconductors. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12* (47), 53328–53341. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c16056>.
- (64) Neto, B. A. D.; Carvalho, P. H. P. R.; Correa, J. R. Benzothiadiazole Derivatives as Fluorescence Imaging Probes: Beyond Classical Scaffolds. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (6), 1560–1569. <https://doi.org/10.1021/ar500468p>.
- (65) Kunz, S.; Barnå, F.; Urrutia, M. P.; Ingner, F. J. L.; Martínez-Topete, A.; Orthaber, A.; Gates, P. J.; Pilarski, L. T.; Dyrager, C. Derivatization of 2,1,3-Benzothiadiazole via Regioselective C–H Functionalization and Aryne Reactivity. *J. Org. Chem.* **2024**, *89* (9), 6138–6148. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c00122>.
- (66) Neto, B. A. D.; Lapis, A. A. M.; da Silva Júnior, E. N.; Dupont, J. 2,1,3-Benzothiadiazole and Derivatives: Synthesis, Properties, Reactions, and Applications in Light Technology of Small Molecules. *European J. Org. Chem.* **2013**, *2013* (2), 228–255. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201201161>.
- (67) Tan, S. E.; Sarjadi, Mohd. S. Alternative Pathway to Brominate 2,1,3-Benzothiadiazole: Preparation of 4,7-Dibromobenzo[c]-1,2,5-Thiadiazole via N-Bromosuccinimide. *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences* **2017**, *13* (4), 760–763. <https://doi.org/10.11113/mjfas.v0n0.549>.
- (68) Akhtaruzzaman, Md.; Tomura, M.; Zaman, Md. B.; Nishida, J.; Yamashita, Y. Synthesis and Characterization of New Linear  $\pi$ -Conjugated Molecules Containing Bis(Ethynylpyridine) Units with a Benzothiadiazole Spacer. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (22), 7813–7818. <https://doi.org/10.1021/jo0202334>.
- (69) Fang, Q.; Xu, B.; Jiang, B.; Fu, H.; Chen, X.; Cao, A. Bisindoles Containing a 2,1,3-Benzothiadiazole Unit: Novel Non-Doping Red Organic Light-Emitting Diodes with Excellent Color Purity. *Chemical Communications* **2005**, No. 11, 1468. <https://doi.org/10.1039/b417810f>.



- (70) Gudim, N. S.; Knyazeva, E. A.; Mikhailchenko, L. V.; Golovanov, I. S.; Popov, V. V.; Obruchnikova, N. V.; Rakitin, O. A. Benzothiadiazole vs. Iso-Benzothiadiazole: Synthesis, Electrochemical and Optical Properties of D–A–D Conjugated Molecules Based on Them. *Molecules* **2021**, *26* (16), 4931. <https://doi.org/10.3390/molecules26164931>.
- (71) Tao, Y.-M.; Li, H.-Y.; Xu, Q.-L.; Zhu, Y.-C.; Kang, L.-C.; Zheng, Y.-X.; Zuo, J.-L.; You, X.-Z. Synthesis and Characterization of Efficient Luminescent Materials Based on 2,1,3-Benzothiadiazole with Carbazole Moieties. *Synth. Met.* **2011**, *161* (9–10), 718–723. <https://doi.org/10.1016/j.synthmet.2011.01.020>.
- (72) Ritonga, M. T. S.; Sakurai, H.; Hirao, T. Synthesis and Characterization of P-Phenylenediamine Derivatives Bearing a Thiadiazole Unit. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (50), 9009–9013. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)02315-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)02315-8).
- (73) de la Hoz Tomás, M.; Organero, J. Á.; di Nunzio, M. R.; Hashimoto, T.; Hisaki, I.; Douhal, A. Unravelling the Photobehavior of a 2,1,3-Benzothiadiazole-Based HOF and Its Molecular Units: Experimental and Theoretical Insights into Their Spectroscopic Properties in Solution and in the Solid State. *J. Mater. Chem. C Mater.* **2024**, *12* (25), 9112–9129. <https://doi.org/10.1039/D4TC01368A>.
- (74) Paisley, N. R.; Tonge, C. M.; Mayder, D. M.; Thompson, K. A.; Hudson, Z. M. Tunable Benzothiadiazole-Based Donor–Acceptor Materials for Two-Photon Excited Fluorescence. *Mater. Chem. Front.* **2020**, *4* (2), 555–566. <https://doi.org/10.1039/C9QM00627C>.
- (75) Carvalho, P. H. P. R.; Correa, J. R.; Paiva, K. L. R.; Machado, D. F. S.; Scholten, J. D.; Neto, B. A. D. Plasma Membrane Imaging with a Fluorescent Benzothiadiazole Derivative. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2019**, *15*, 2644–2654. <https://doi.org/10.3762/bjoc.15.257>.
- (76) Khisamov, R. M.; Ryadun, A. A.; Konchenko, S. N.; Sukhikh, T. S. Molecular Environment Effects That Modulate the Photophysical Properties of Novel 1,3-



- Phosphinoamines Based on 2,1,3-Benzothiadiazole. *Molecules* **2022**, 27 (12), 3857. <https://doi.org/10.3390/molecules27123857>.
- (77) Neha; Kaur, N. Unveiling the Versatile Applications of 9-Fluorenone: A Comprehensive Review 2010–2024. *Coord. Chem. Rev.* **2024**, 521, 216173. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2024.216173>.
- (78) Alsaab, H. O. DFT and QTAIM Analysis of Fluorenol and Fluorenone in Molecular Nanoelectronics. *Sci. Rep.* **2025**, 15 (1), 21452. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-06924-8>.
- (79) Capodilupo, A. L.; Vergaro, V.; Fabiano, E.; De Giorgi, M.; Baldassarre, F.; Cardone, A.; Maggiore, A.; Maiorano, V.; Sanvitto, D.; Gigli, G.; Ciccarella, G. Design and Synthesis of Fluorenone-Based Dyes: Two-Photon Excited Fluorescent Probes for Imaging of Lysosomes and Mitochondria in Living Cells. *J. Mater. Chem. B* **2015**, 3 (16), 3315–3323. <https://doi.org/10.1039/C4TB02116A>.
- (80) Wu, R.; ‘Pete’ Silks, L. A.; Olivault-Shiflett, M.; Williams, R. F.; Ortiz, E. G.; Stotter, P.; Kimball, D. B.; Martinez, R. A. A General Route for <sup>13</sup>C-labeled Fluorenols and Phenanthrenols via Palladium-catalyzed Cross-coupling and One-carbon Homologation. *J. Labelled Comp. Radiopharm.* **2013**, 56 (11), 581–586. <https://doi.org/10.1002/jlcr.3066>.
- (81) De la Cruz Argüello, B. E.; Gálvez Cardoza, B. E.; Díaz Crespín, G.; Morán Rodríguez, A. E. SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIFUNGICA DE HIDRAZONAS AROMÁTICAS. *Ingeniería Investigación y Desarrollo* **2022**, 22 (2), 6–15. <https://doi.org/10.19053/1900771X.v22.n2.2022.15016>.
- (82) Crundwell, G.; Glagovich, N. M.; Reed Heinrich, E. M.; Ouellette, P. N -(4-Chlorophenyl)-9 H -Fluoren-9-Imine. *IUCrdata* **2019**, 4 (4), x190555. <https://doi.org/10.1107/S2414314619005558>.





- (83) Jegorovė, A.; Daškevičienė, M.; Kantminienė, K.; Jankauskas, V.; Čepas, R. J.; Gruodis, A.; Getautis, V.; Genevičius, K. New Fluorene-Based Bipolar Charge Transporting Materials. *RSC Adv.* **2024**, *14* (5), 2975–2982. <https://doi.org/10.1039/D3RA07583D>.
- (84) Zhang, X.; Han, J.-B.; Li, P.-F.; Ji, X.; Zhang, Z. Improved, Highly Efficient, and Green Synthesis of Bromofluorenones and Nitrofluorenones in Water. *Synth. Commun.* **2009**, *39* (21), 3804–3815. <https://doi.org/10.1080/00397910902838904>.
- (85) Yuan, M.-S.; Du, X.; Xu, F.; Wang, D.-E.; Wang, W.-J.; Li, T.-B.; Tu, Q.; Zhang, Y.; Du, Z.; Wang, J. Aggregation-Induced Bathochromic Fluorescent Enhancement for Fluorenone Dyes. *Dyes and Pigments* **2015**, *123*, 355–362. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2015.08.011>.
- (86) Podda, E.; Arca, M.; Pintus, A.; Demontis, V.; Lippolis, V.; Ferino, G.; Orton, J. B.; Coles, S. J.; Aragoni, M. C. 2,7-Bis(Pyridin-3-Ylethynyl)Fluoren-9-One. *Molbank* **2023**, *2023* (1), M1540. <https://doi.org/10.3390/M1540>.
- (87) Gan, L.; Li, X.; Cai, X.; Liu, K.; Li, W.; Su, S.-J. D–A–D-Type Orange-Light Emitting Thermally Activated Delayed FLuorescence (TADF) Materials Based on a Fluorenone Unit: Simulation, Photoluminescence and Electroluminescence Studies. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2018**, *14*, 672–681. <https://doi.org/10.3762/bjoc.14.55>.
- (88) Semin, S.; Li, X.; Duan, Y.; Rasing, T. Nonlinear Optical Properties and Applications of Fluorenone Molecular Materials. *Adv. Opt. Mater.* **2021**, *9* (23). <https://doi.org/10.1002/adom.202100327>.
- (89) Ghosh, I.; Mukhopadhyay, A.; Koner, A. L.; Samanta, S.; Nau, W. M.; Moorthy, J. N. Excited-State Properties of Fluorenones: Influence of Substituents, Solvent and Macrocyclic Encapsulation. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16* (31), 16436–16445. <https://doi.org/10.1039/C4CP01724B>.



- (90) Singh, T. P.; Singh, O. M. Recent Progress in Biological Activities of Indole and Indole Alkaloids. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2017**, *18* (1). <https://doi.org/10.2174/1389557517666170807123201>.
- (91) Urbina, K.; Tresp, D.; Sipps, K.; Szostak, M. Recent Advances in Metal-Catalyzed Functionalization of Indoles. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363* (11), 2723–2739. <https://doi.org/10.1002/adsc.202100116>.
- (92) Chen, X.; Zhou, X.-Y.; Bao, M. Base-Catalyzed Nucleophilic Addition Reaction of Indoles with Vinylene Carbonate: An Approach to Synthesize 4-Indolyl-1,3-Dioxolanones. *Molecules* **2023**, *28* (21), 7450. <https://doi.org/10.3390/molecules28217450>.
- (93) van Leeuwen, P. W. N. M. Homogeneous Metal Catalysis. In *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*; Elsevier, 2016. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.11101-1>.
- (94) Boyd, E. M.; Sperry, J. Total Synthesis of (–)-Aspergilazine A. *Org. Lett.* **2014**, *16* (19), 5056–5059. <https://doi.org/10.1021/ol5024097>.
- (95) Oeser, P.; Koudelka, J.; Petrenko, A.; Tobrman, T. Recent Progress Concerning the N-Arylation of Indoles. *Molecules* **2021**, *26* (16), 5079. <https://doi.org/10.3390/molecules26165079>.
- (96) Crawford, S. M.; Lavery, C. B.; Stradiotto, M. BippyPhos: A Single Ligand With Unprecedented Scope in the Buchwald–Hartwig Amination of (Hetero)Aryl Chlorides. *Chemistry – A European Journal* **2013**, *19* (49), 16760–16771. <https://doi.org/10.1002/chem.201302453>.
- (97) Mayer, L.; Kohlbecher, R.; Müller, T. J. J. Concatenating Suzuki Arylation and Buchwald–Hartwig Amination by A Sequentially Pd-Catalyzed One-Pot Process—Consecutive Three-Component Synthesis of C , N -Diarylated Heterocycles. *Chemistry – A European Journal* **2020**, *26* (66), 15130–15134. <https://doi.org/10.1002/chem.202003837>.



- (98) Dorel, R.; Grugel, C. P.; Haydl, A. M. The Buchwald–Hartwig Amination After 25 Years. *Angewandte Chemie* **2019**, *131* (48), 17276–17287. <https://doi.org/10.1002/ange.201904795>.
- (99) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. Dialkylbiaryl Phosphines in Pd-Catalyzed Amination: A User's Guide. *Chem. Sci.* **2011**, *2* (1), 27–50. <https://doi.org/10.1039/C0SC00331J>.
- (100) Maiti, D.; Fors, B. P.; Henderson, J. L.; Nakamura, Y.; Buchwald, S. L. Palladium-Catalyzed Coupling of Functionalized Primary and Secondary Amines with Aryl and Heteroaryl Halides: Two Ligands Suffice in Most Cases. *Chem. Sci.* **2011**, *2* (1), 57–68. <https://doi.org/10.1039/C0SC00330A>.
- (101) Fors, B. P.; Dooleweerd, K.; Zeng, Q.; Buchwald, S. L. An Efficient System for the Pd-Catalyzed Cross-Coupling of Amides and Aryl Chlorides. *Tetrahedron* **2009**, *65* (33), 6576–6583. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.04.096>.
- (102) Green, R. A.; Hartwig, J. F. Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Chlorides and Bromides with Ammonium Salts. *Org. Lett.* **2014**, *16* (17), 4388–4391. <https://doi.org/10.1021/ol501739g>.
- (103) Sherwood, J.; Clark, J. H.; Fairlamb, I. J. S.; Slattery, J. M. Solvent Effects in Palladium Catalysed Cross-Coupling Reactions. *Green Chemistry* **2019**, *21* (9), 2164–2213. <https://doi.org/10.1039/C9GC00617F>.
- (104) Sravanthi, T. V.; Manju, S. L. Indoles — A Promising Scaffold for Drug Development. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2016**, *91*, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.05.025>.
- (105) Peng, Z.; Wang, Z.; Huang, Z.; Liu, S.; Lu, P.; Wang, Y. Expression of Anti-Kasha's Emission from Amino Benzothiadiazole and Its Utilization for Fluorescent Chemosensors and Organic Light Emitting Materials. *J. Mater. Chem. C Mater.* **2018**, *6* (29), 7864–7873. <https://doi.org/10.1039/C8TC02416B>.



- (106) Joucla, L.; Djakovitch, L. Transition Metal-Catalysed, Direct and Site-Selective N1-, C2- or C3-Arylation of the Indole Nucleus: 20 Years of Improvements. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (5), 673–714. <https://doi.org/10.1002/adsc.200900059>.
- (107) Firsan, S. J.; Sivakumar, V.; Colacot, T. J. Emerging Trends in Cross-Coupling: Twelve-Electron-Based  $L_1$  Pd(0) Catalysts, Their Mechanism of Action, and Selected Applications. *Chem. Rev.* **2022**, *122* (23), 16983–17027. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00204>.
- (108) Ma, F.; Xie, X.; Ding, L.; Gao, J.; Zhang, Z. Palladium-Catalyzed Coupling Reaction of Amino Acids (Esters) with Aryl Bromides and Chlorides. *Tetrahedron* **2011**, *67* (48), 9405–9410. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.09.109>.
- (109) Doherty, S.; Knight, J. G.; Backhouse, T.; Abood, E.; Al-shaikh, H.; Clemmet, A. R.; Ellison, J. R.; Bourne, R. A.; Chamberlain, T. W.; Stones, R.; Warren, N. J.; Fairlamb, I. J. S.; Lovelock, K. R. J. Heteroatom Donor-Decorated Polymer-Immobilized Ionic Liquid Stabilized Palladium Nanoparticles: Efficient Catalysts for Room-Temperature Suzuki-Miyaura Cross-Coupling in Aqueous Media. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360* (19), 3716–3731. <https://doi.org/10.1002/adsc.201800561>.
- (110) Galushko, A. S.; Prima, D. O.; Burykina, J. V.; Ananikov, V. P. Comparative Study of Aryl Halides in Pd-Mediated Reactions: Key Factors beyond the Oxidative Addition Step. *Inorg. Chem. Front.* **2021**, *8* (3), 620–635. <https://doi.org/10.1039/D0QI01133A>.
- (111) Delbosc, N.; Yahya, W. Z. N.; Lemaitre, N.; Berson, S.; Fuchs, F.; Grévin, B.; Faure-Vincent, J.; Travers, J.-P.; Demadrille, R. Synthesis, Optoelectronic and Photovoltaic Properties of Conjugated Alternating Copolymers Incorporating 2,1,3-Benzothiadiazole or Fluorenone Units: A Comparative Study. *RSC Adv.* **2014**, *4* (29), 15236–15244. <https://doi.org/10.1039/C4RA00335G>.



- (112) Socrates, George. *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies: Tables and Charts*; John Wiley & Sons, 2013.
- (113) Abraham, R. J.; Mobli, M.; Smith, R. J. <sup>1</sup>H Chemical Shifts in NMR: Part 19. Carbonyl Anisotropies and Steric Effects in Aromatic Aldehydes and Ketones. *Magnetic Resonance in Chemistry* **2003**, *41* (1), 26–36. <https://doi.org/10.1002/mrc.1125>.
- (114) Fawzy, A.; Ahmed, S. A.; Althagafi, I. I.; Morad, M. H.; Khairou, K. S. Kinetics and Mechanistic Study of Permanganate Oxidation of Fluorenone Hydrazone in Alkaline Medium. *Advances in Physical Chemistry* **2016**, *2016*, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2016/4526578>.
- (115) Zając, D.; Honisz, D.; Łapkowski, M.; Sołoducho, J. 2,1,3-Benzothiadiazole Small Donor Molecules: A DFT Study, Synthesis, and Optoelectronic Properties. *Molecules* **2021**, *26* (5), 1216. <https://doi.org/10.3390/molecules26051216>.
- (116) Yang, Y.; Deng, D.; Deng, X.; Chen, Z.; Pu, S. Triphenylamine, Carbazole or Tetraphenylethylene-Functionalized Benzothiadiazole Derivatives: Aggregation-Induced Emission (AIE), Solvatochromic and Different Mechanoresponsive Fluorescence Characteristics. *Molecules* **2022**, *27* (15), 4740. <https://doi.org/10.3390/molecules27154740>.
- (117) Fang, H.; Gao, H.; Wang, T.; Zhang, B.; Xing, W.; Cheng, X. Benzothiadiazole-Based D- $\pi$ -A- $\pi$ -D Fluorophores: Synthesis, Self-Assembly, Thermal and Photophysical Characterization. *Dyes and Pigments* **2017**, *147*, 190–198. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2017.07.045>.
- (118) Anandhan, K.; Cerón, M.; Perumal, V.; Ceballos, P.; Gordillo-Guerra, P.; Pérez-Gutiérrez, E.; Castillo, A. E.; Thamocharan, S.; Percino, M. J. Solvatochromism and PH Effect on the Emission of a Triphenylimidazole-Phenylacrylonitrile Derivative: Experimental and DFT Studies. *RSC Adv.* **2019**, *9* (21), 12085–12096. <https://doi.org/10.1039/C9RA01275C>.



- (119) Ebersol, C. P.; Debia, N. P.; Zimba, H. C.; Moraes, E. S.; Lüdtke, D. S.; Rodembusch, F. S.; Moro, A. V. Photoactive Benzothiadiazole-N-Heterocycle Derivatives: Synthesis, Photophysics and Water Sensing in Organic Solvents. *New Journal of Chemistry* **2024**, *48* (11), 4680–4689. <https://doi.org/10.1039/D4NJ00185K>.
- (120) Hoche, J.; Schulz, A.; Dietrich, L. M.; Humeniuk, A.; Stolte, M.; Schmidt, D.; Brixner, T.; Würthner, F.; Mitric, R. The Origin of the Solvent Dependence of Fluorescence Quantum Yields in Dipolar Merocyanine Dyes. *Chem. Sci.* **2019**, *10* (48), 11013–11022. <https://doi.org/10.1039/C9SC05012D>.
- (121) Garcia-Alvarez, J. C.; Gozem, S. Absorption Intensities of Organic Molecules from Electronic Structure Calculations versus Experiments: The Effect of Solvation, Method, Basis Set, and Transition Moment Gauge. *J. Chem. Theory Comput.* **2024**. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.4c00642>.
- (122) Srivastava, R.; Al-Omary, F. A. M.; El-Emam, A. A.; Pathak, S. K.; Karabacak, M.; Narayan, V.; Chand, S.; Prasad, O.; Sinha, L. A Combined Experimental and Theoretical DFT (B3LYP, CAM-B3LYP and M06-2X) Study on Electronic Structure, Hydrogen Bonding, Solvent Effects and Spectral Features of Methyl 1H-Indol-5-Carboxylate. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1137*, 725–741. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.02.084>.
- (123) Nobuyasu, R. S.; Ward, J. S.; Gibson, J.; Laidlaw, B. A.; Ren, Z.; Data, P.; Batsanov, A. S.; Penfold, T. J.; Bryce, M. R.; Dias, F. B. The Influence of Molecular Geometry on the Efficiency of Thermally Activated Delayed Fluorescence. *J. Mater. Chem. C Mater.* **2019**, *7* (22), 6672–6684. <https://doi.org/10.1039/C9TC00720B>.
- (124) Hacıfendioğlu, T.; Yildirim, E. Design Principles for the Acceptor Units in Donor–Acceptor Conjugated Polymers. *ACS Omega* **2022**, *7* (43), 38969–38978. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c04713>.



- (125) Neha; Kaur, N. Unveiling the Versatile Applications of 9-Fluorenone: A Comprehensive Review 2010–2024. *Coord. Chem. Rev.* **2024**, 521, 216173. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2024.216173>.
- (126) Kumar, J.; Kumar, N.; Hota, P. K. Optical Properties of 3-Substituted Indoles. *RSC Adv.* **2020**, 10 (47), 28213–28224. <https://doi.org/10.1039/D0RA05405D>.
- (127) Sen, R.; Singh, S. P.; Johari, P. Strategical Designing of Donor–Acceptor–Donor Based Organic Molecules for Tuning Their Linear Optical Properties. *J. Phys. Chem. A* **2018**, 122 (2), 492–504. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.7b07381>.
- (128) Zaier, R.; Martel, A.; Antosiewicz, T. J. Effect of Benzothiadiazole-Based  $\pi$ -Spacers on Fine-Tuning of Optoelectronic Properties of Oligothiophene-Core Donor Materials for Efficient Organic Solar Cells: A DFT Study. *J. Phys. Chem. A* **2023**, 127 (50), 10555–10569. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.3c04866>.
- (129) Chaiwai, C.; Kitisriworaphan, W.; Petdee, S.; Nalaoh, P.; Chawanpunyawat, T.; Chasing, P.; Manyum, T.; Sudyoadsuk, T.; Promarak, V. Solid-State Fluorophores Featuring a Combined Hybridized Local and Charge Transfer Excited State and Aggregation-Induced Emission as Efficient Emitters for Electroluminescent Devices. *Dyes and Pigments* **2023**, 216, 111311. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2023.111311>.
- (130) Humbert-Droz, M.; Piguet, C.; Wesolowski, T. A. Fluorescence Quantum Yield Rationalized by the Magnitude of the Charge Transfer in  $\pi$ -Conjugated Terpyridine Derivatives. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2016**, 18 (42), 29387–29394. <https://doi.org/10.1039/C6CP04252J>.
- (131) Estrada, L. A.; Yarnell, J. E.; Neckers, D. C. Revisiting Fluorenone Photophysics via Dipolar Fluorenone Derivatives. *J. Phys. Chem. A* **2011**, 115 (24), 6366–6375. <https://doi.org/10.1021/jp200507j>.
- (132) van Mullekom, H. Developments in the Chemistry and Band Gap Engineering of Donor–Acceptor Substituted Conjugated Polymers. *Materials Science and*



*Engineering: R: Reports* **2001**, 32 (1), 1–40. [https://doi.org/10.1016/S0927-796X\(00\)00029-2](https://doi.org/10.1016/S0927-796X(00)00029-2).

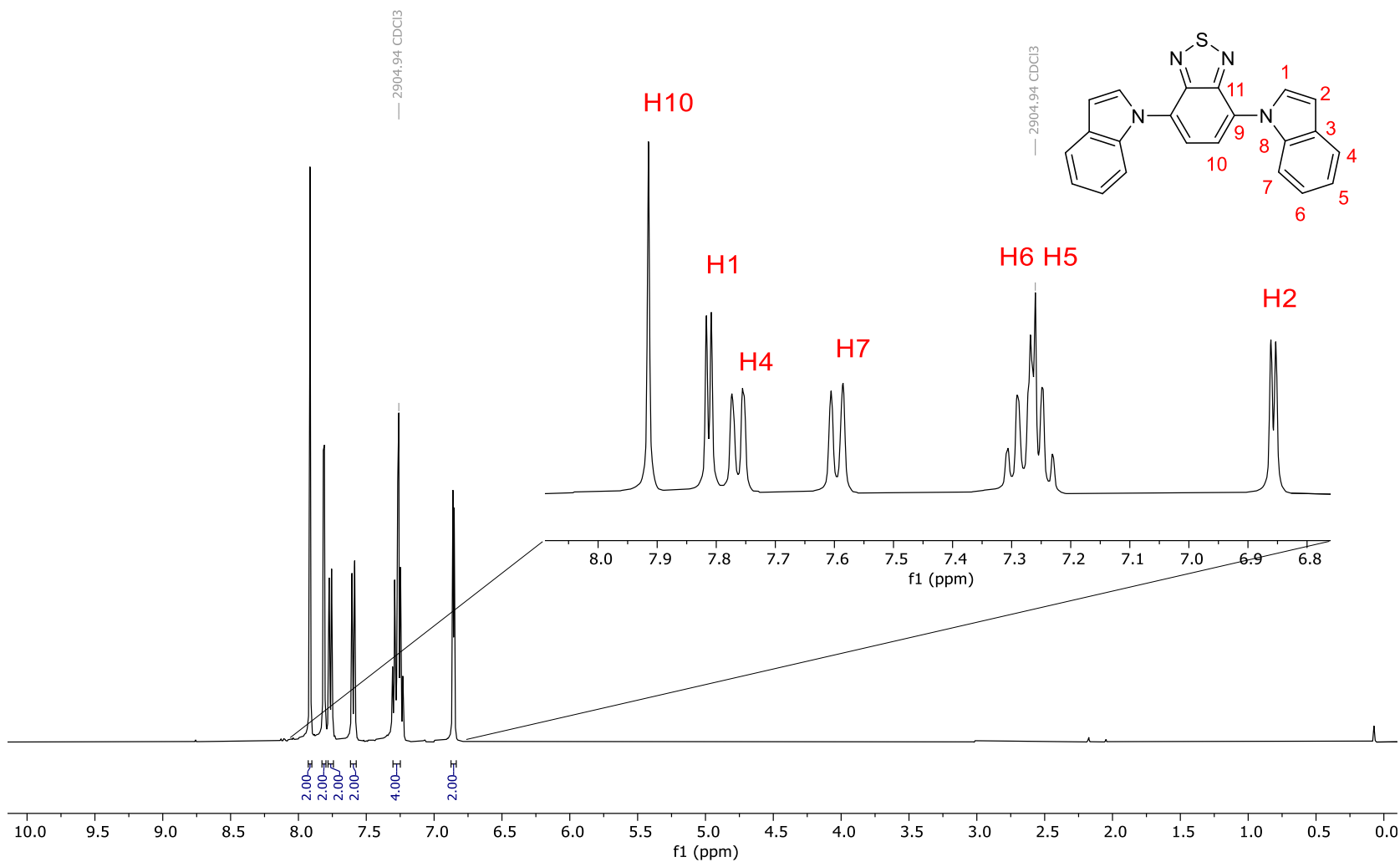
- (133) Cekli, S.; Winkel, R. W.; Alarousu, E.; Mohammed, O. F.; Schanze, K. S. Triplet Excited State Properties in Variable Gap  $\pi$ -Conjugated Donor–Acceptor–Donor Chromophores. *Chem. Sci.* **2016**, 7 (6), 3621–3631. <https://doi.org/10.1039/C5SC04578A>.
- (134) Essid, M.; Mughal, E. U. Push–Pull Heterocycles and beyond: Recent Developments in Absorption, Emission, and ICT Properties. *RSC Adv.* **2025**, 15 (45), 37609–37644. <https://doi.org/10.1039/D5RA06623A>.
- (135) Bertoloni, R. R.; Ramos, V. M.; de Lima Batista, A. P.; de Oliveira-Filho, A. G. S. Benchmarking Structures and UV–Vis Spectra of Iron Complexes Against Experimental Data. *J. Phys. Chem. A* **2025**, 129 (45), 10481–10495. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.5c06391>.
- (136) Cerezo, J.; Avila Ferrer, F. J.; Santoro, F. Disentangling Vibronic and Solvent Broadening Effects in the Absorption Spectra of Coumarin Derivatives for Dye Sensitized Solar Cells. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2015**, 17 (17), 11401–11411. <https://doi.org/10.1039/C5CP00370A>.



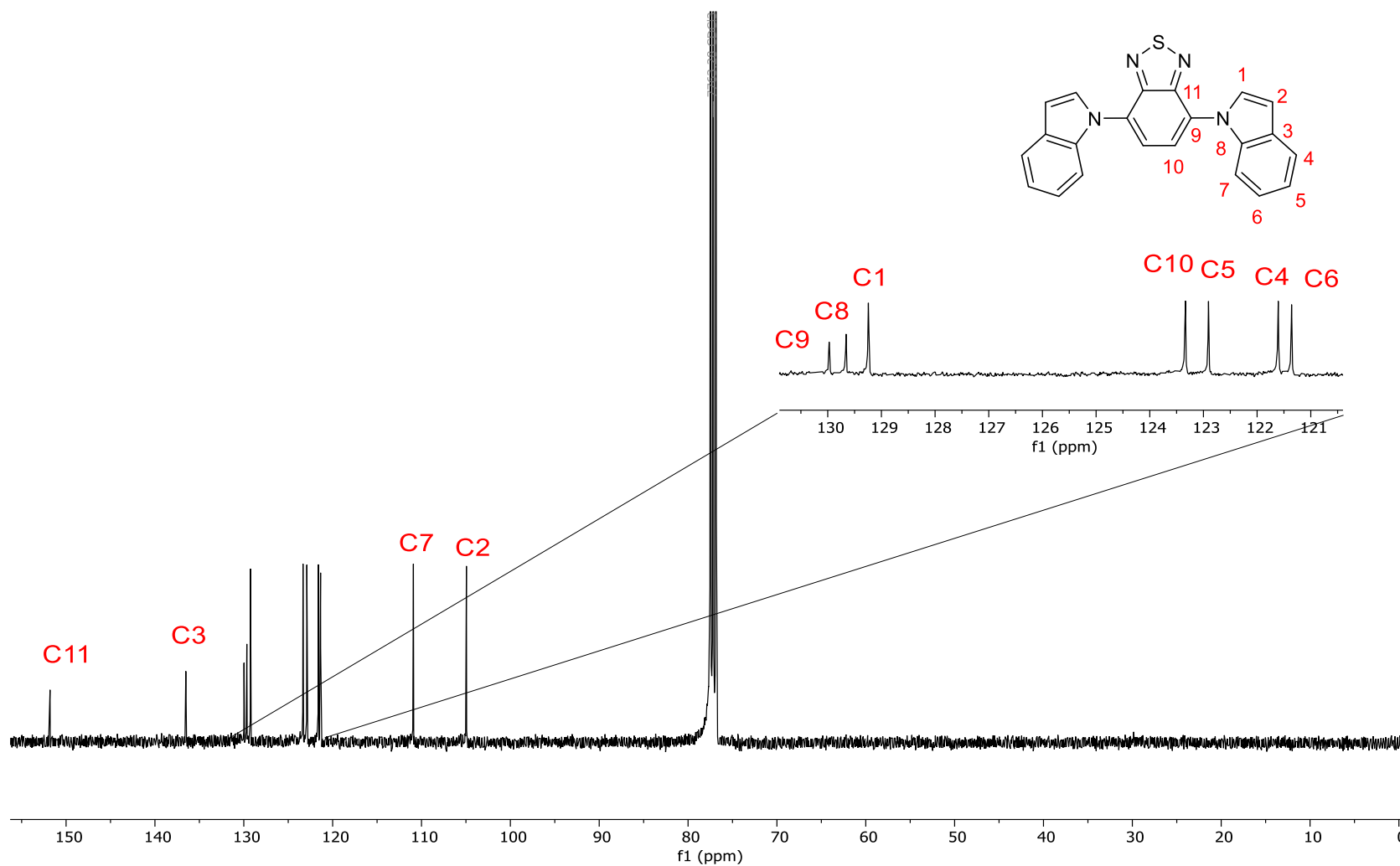


## **10. ANEXOS**

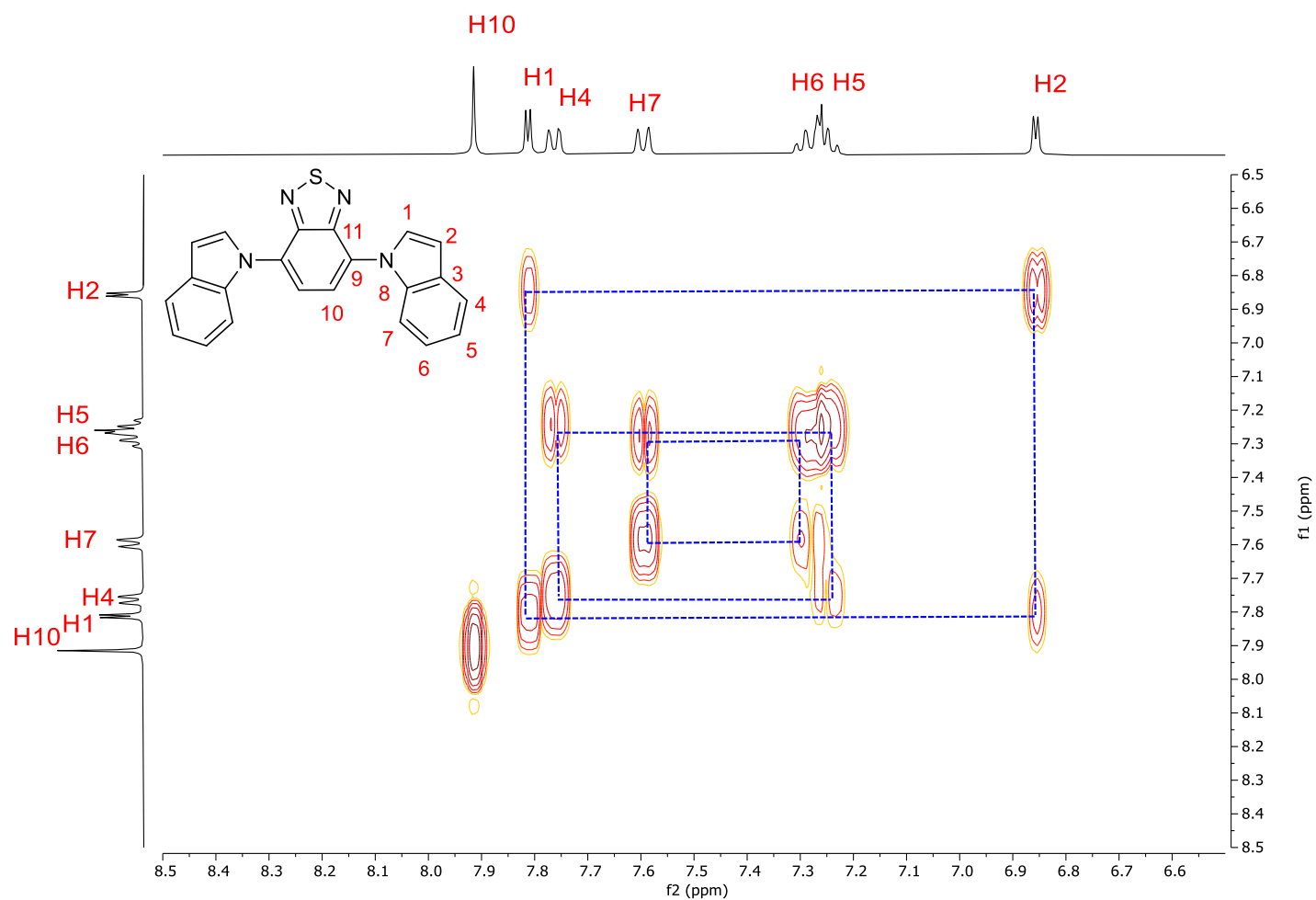
### **10.1 Resonancia Magnética Nuclear**



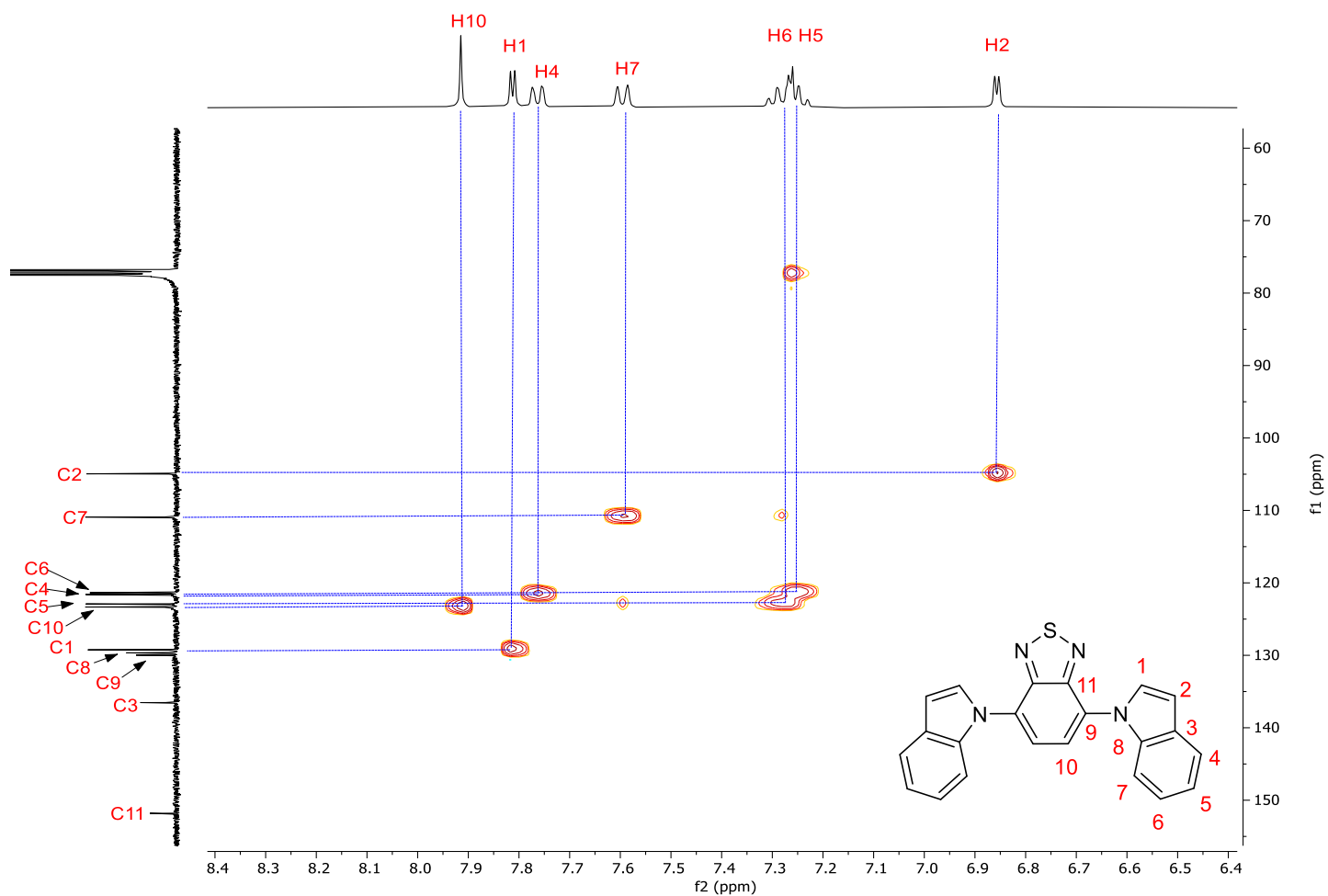
**Figura A1.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **91** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



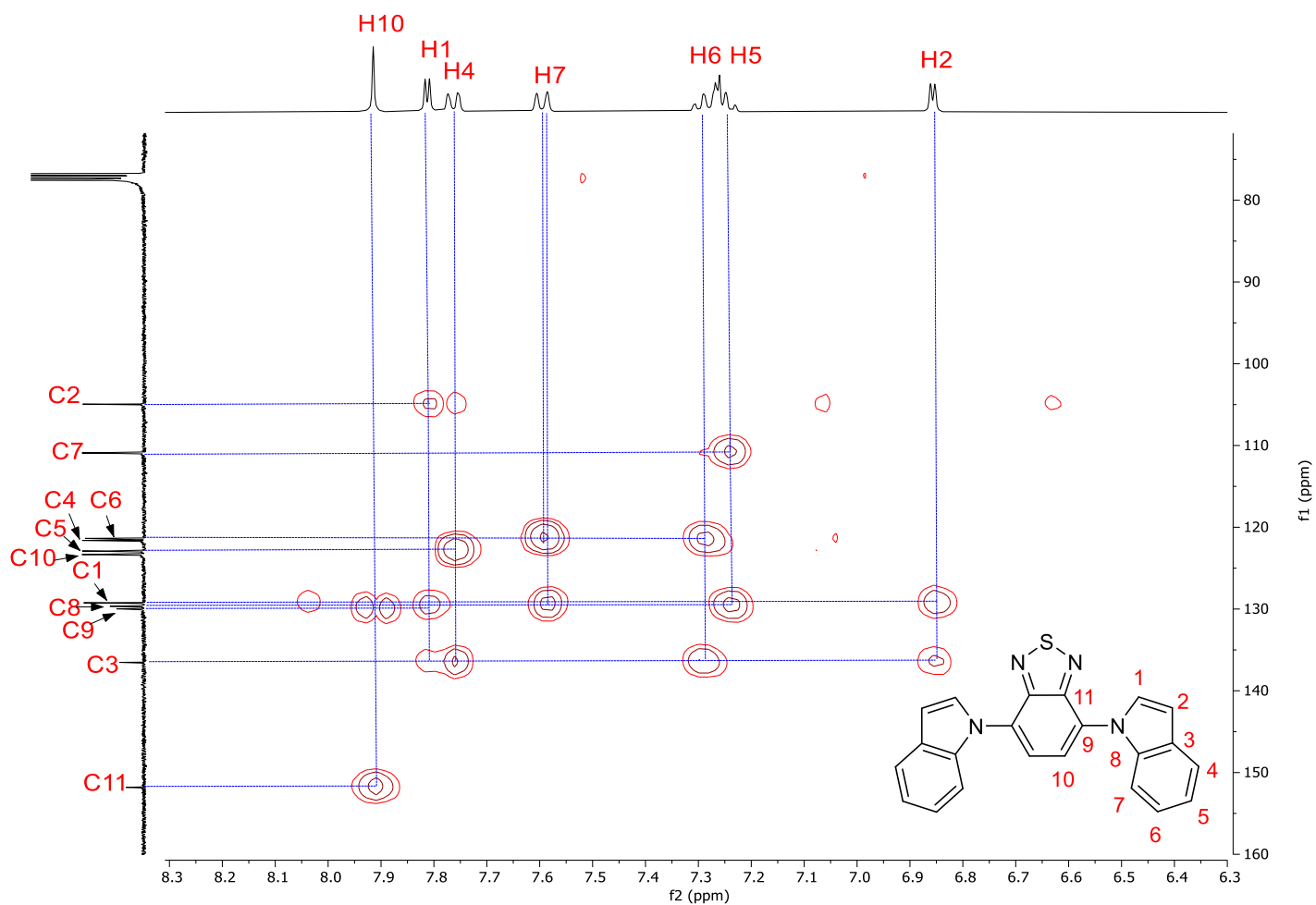
**Figura A2.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **91** en  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.



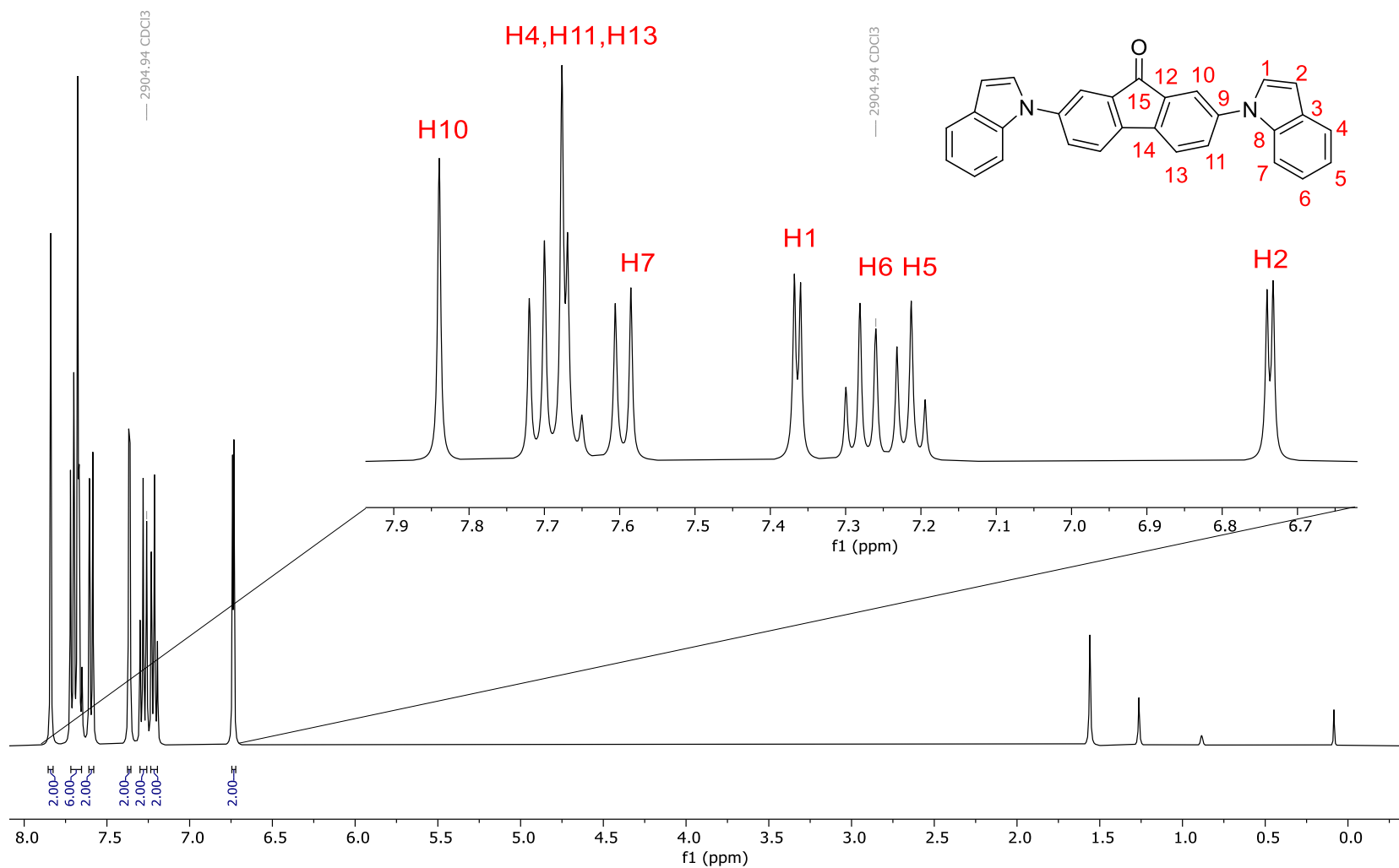
**Figura A3.** Espectro de RMN en 2D COSY del compuesto **91** en  $\text{CDCl}_3$ .



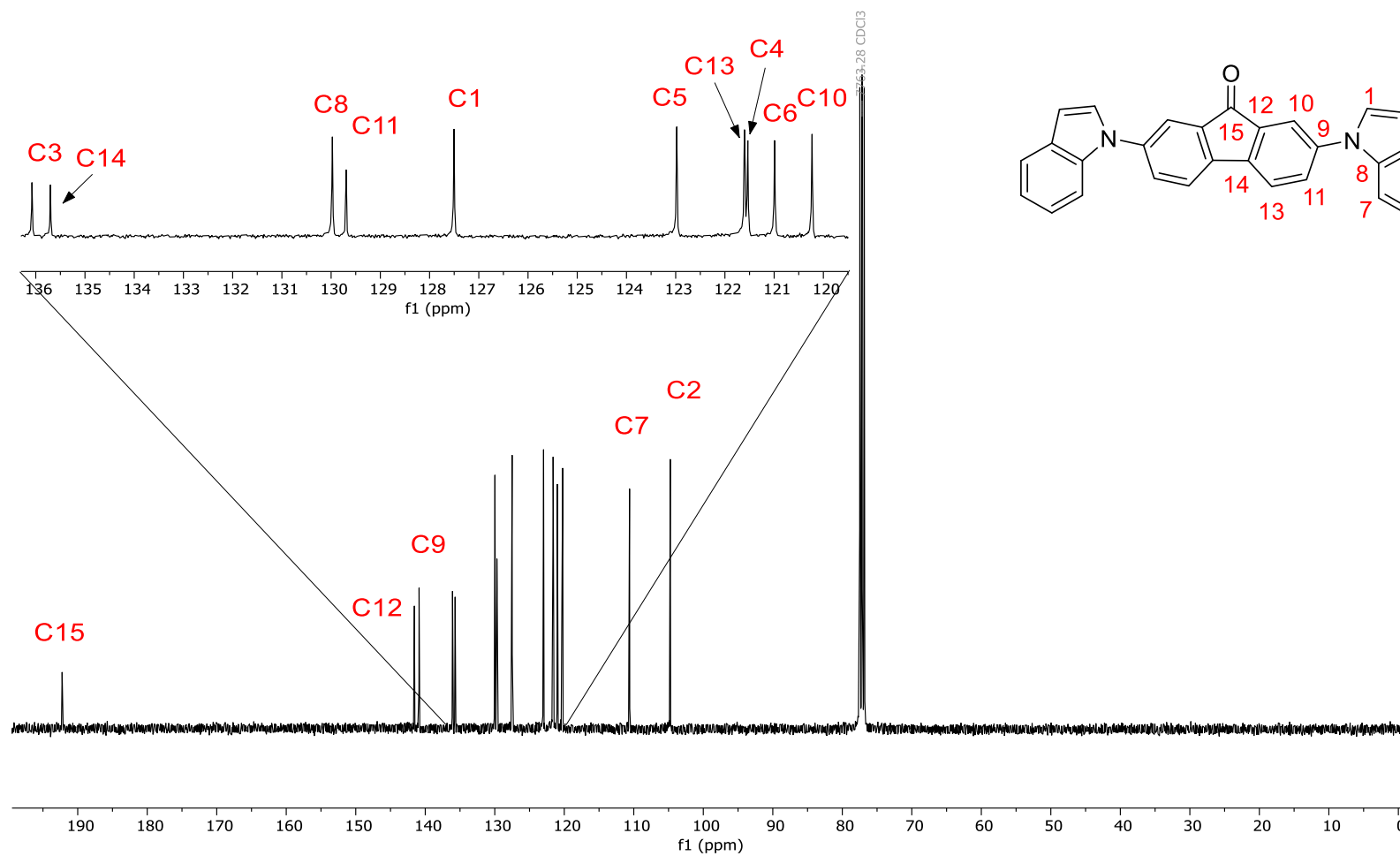
**Figura A4.** Espectro de RMN en 2D HSQC del compuesto **91** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura A5.** Espectro de RMN en 2D HMBC del compuesto **91** en  $\text{CDCl}_3$ .

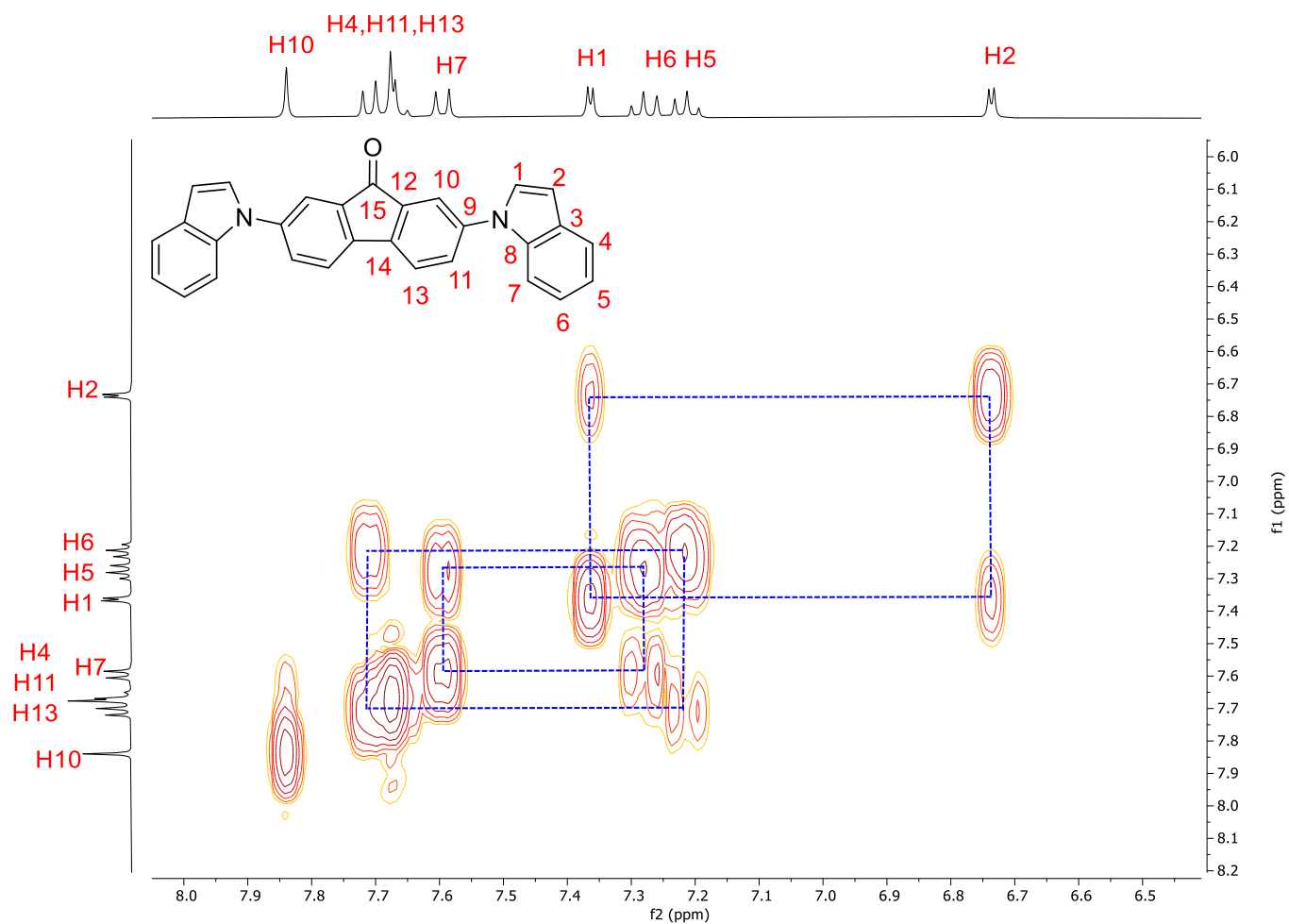


**Figura A6.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **92** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

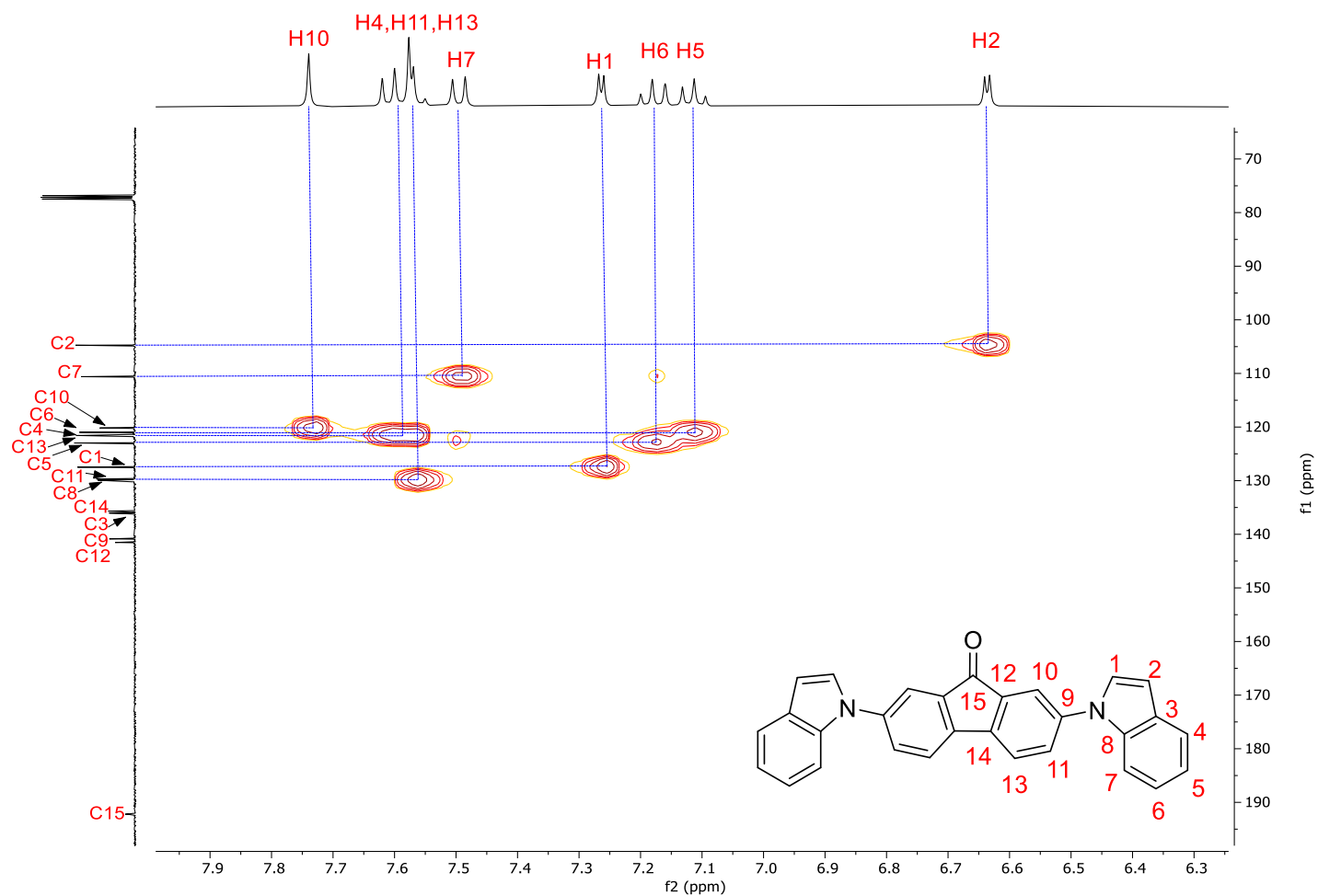


**Figura A7.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **92** en  $\text{CDCl}_3$  a 101 MHz.

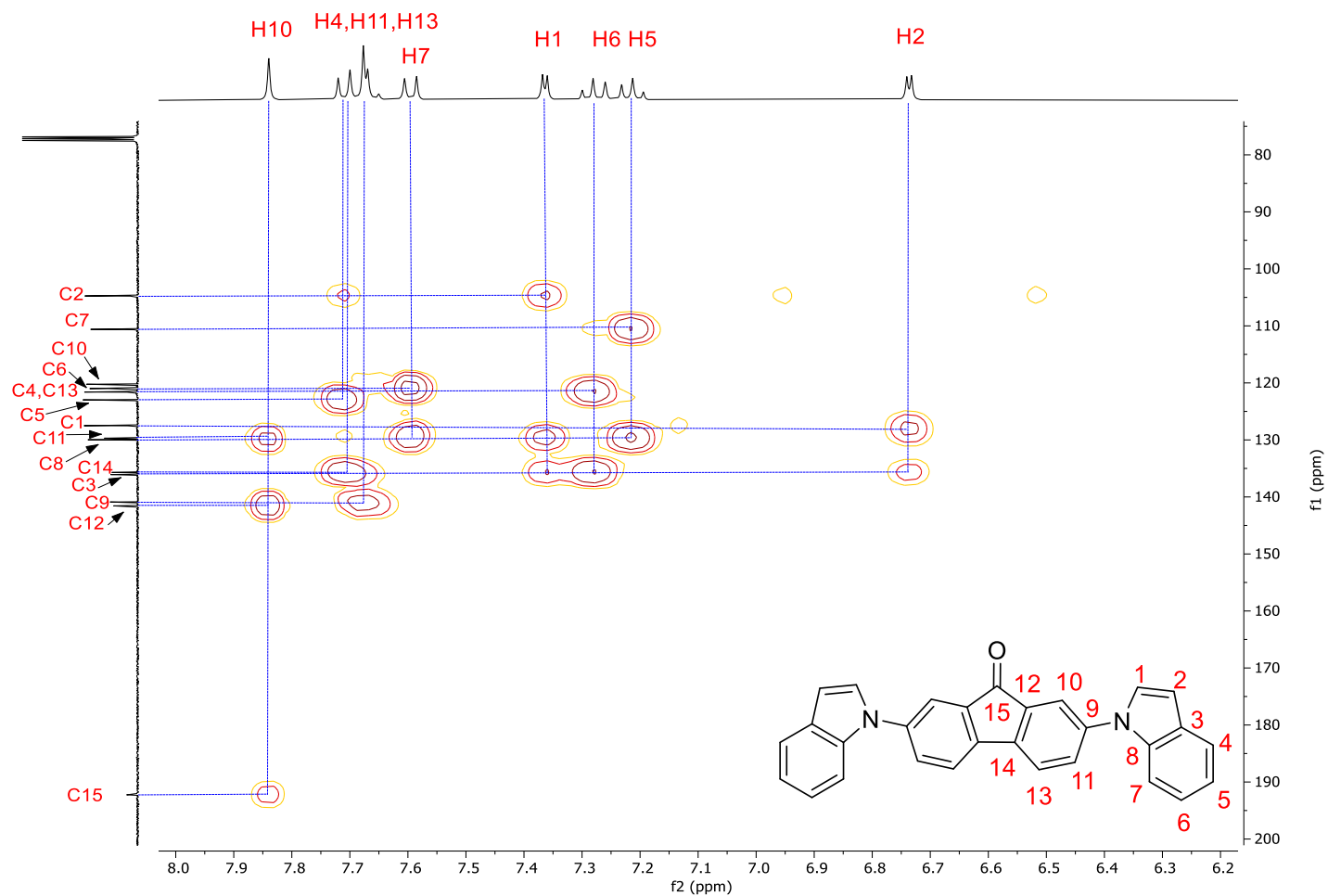




**Figura A8.** Espectro de RMN en 2D COSY del compuesto **92** en  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura A9.** Espectro de RMN en 2D HSQC del compuesto **92** en  $\text{CDCl}_3$ .

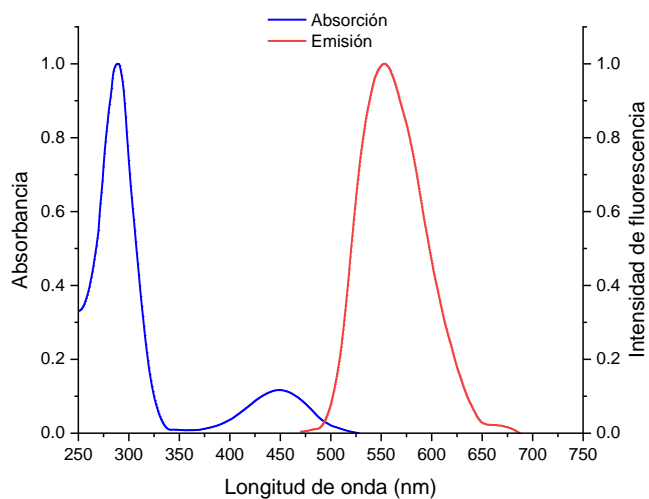


**Figura A10.** Espectro de RMN en 2D HMBC del compuesto **92** en  $\text{CDCl}_3$ .

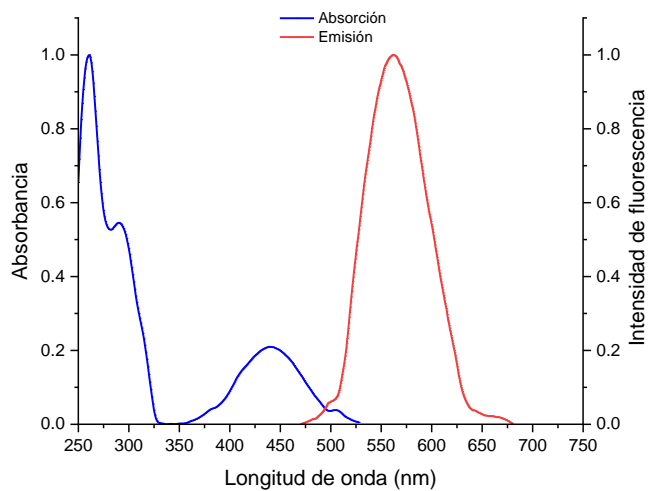


## 10.2. Propiedades fotofísicas

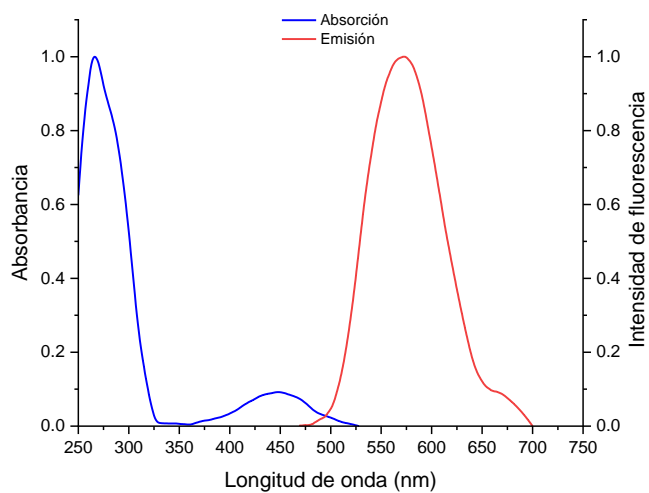
### 10.2.1. Espectros de absorción y emisión de 4,7-bis(indolil)benzotiadiazol (**91**)



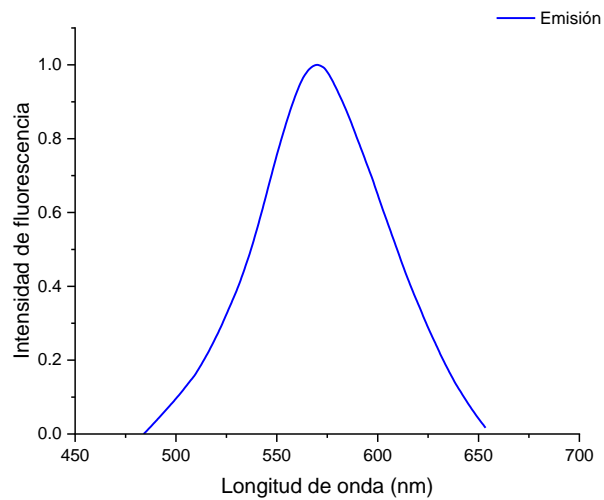
**Figura A11.** Espectros de UV-Vis y emisión del compuesto **91** en tolueno.



**Figura A12.** Espectros de UV-Vis y emisión del compuesto **91** en tetrahidrofurano.



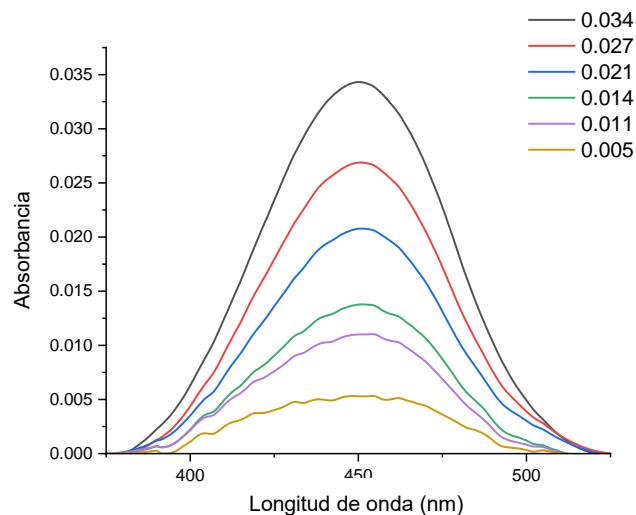
**Figura A13.** Espectros de UV-Vis y emisión del compuesto **91** en cloroformo.



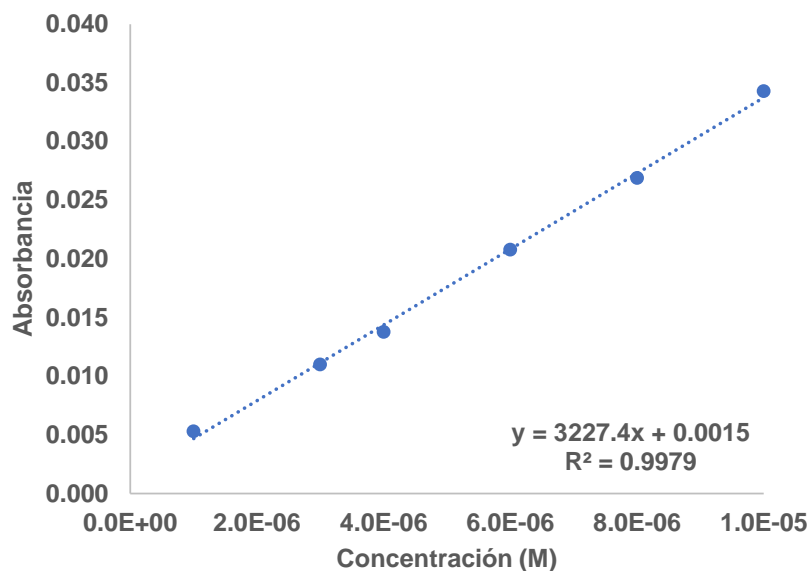
**Figura A14.** Espectro de emisión en estado sólido del compuesto **91**.



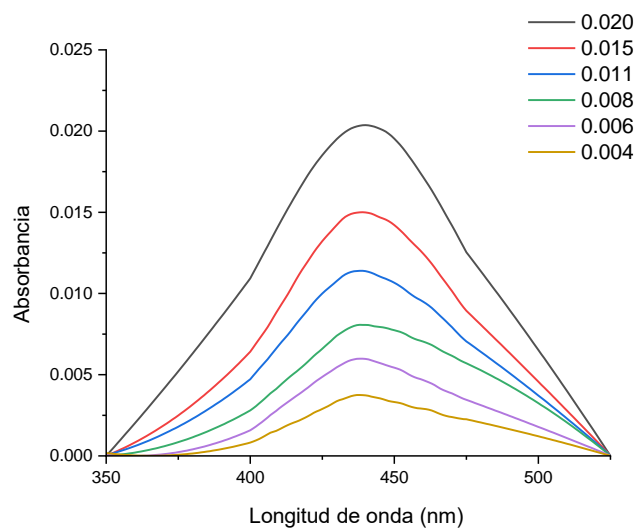
### 10.2.2. Cálculo del coeficiente de extinción molar de 4,7-bis(indolil)benzotiadiazol (91)



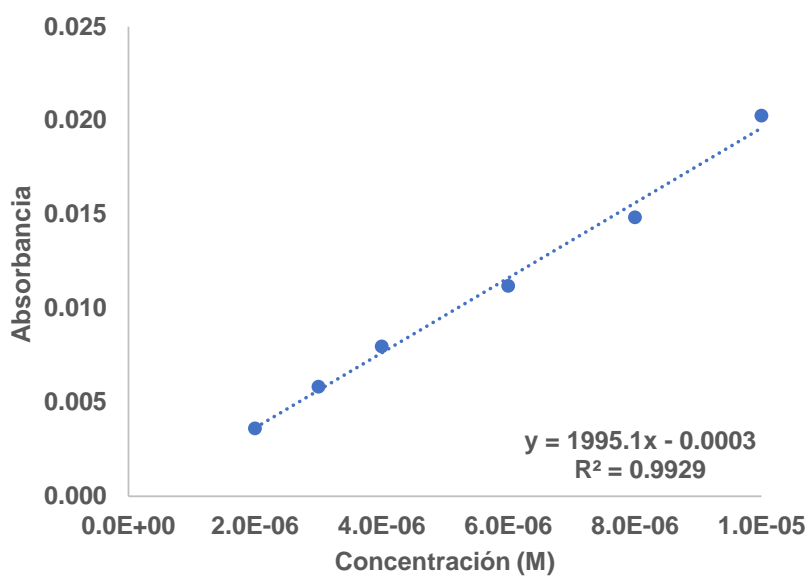
**Figura A15.** Segunda banda del espectro de absorción a diferentes concentraciones del compuesto **91** en tolueno.



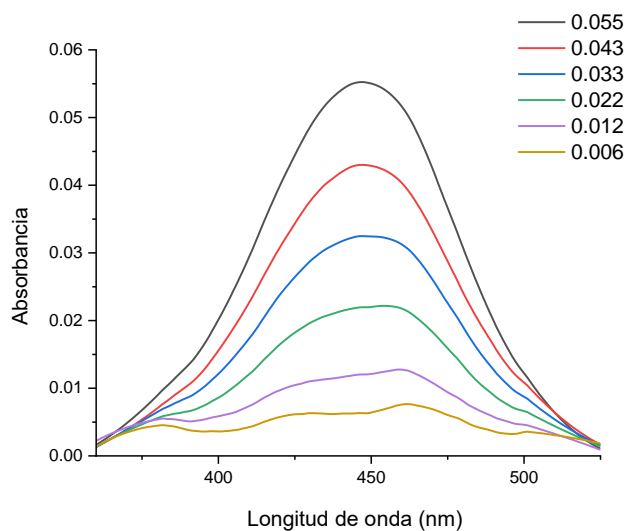
**Figura A16.** Curva de calibración de los datos de absorbancia vs. concentración del compuesto **91** en tolueno.



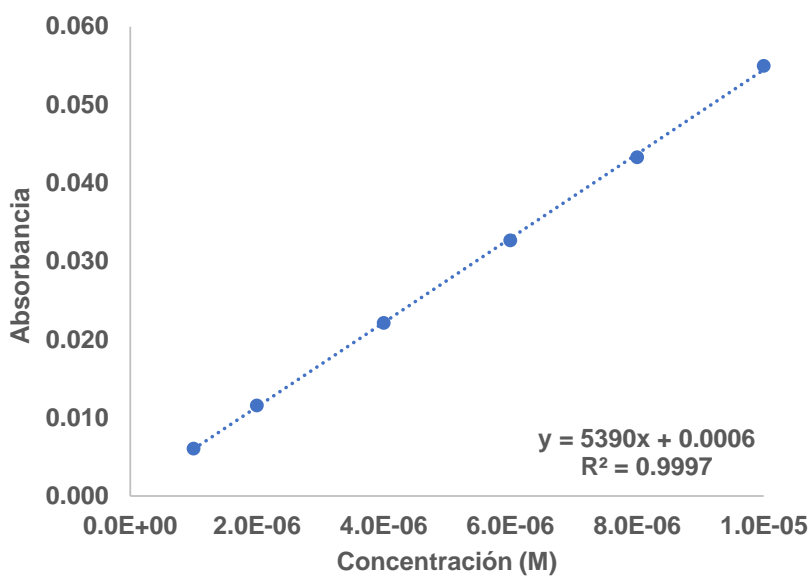
**Figura A17.** Segunda banda del espectro de absorción a diferentes concentraciones del compuesto **91** en tetrahidrofurano.



**Figura A18.** Curva de calibración de los datos de absorbancia vs. concentración del compuesto **91** en tetrahidrofurano.



**Figura A19.** Segunda banda del espectro de absorción a diferentes concentraciones del compuesto **91** en cloroformo.

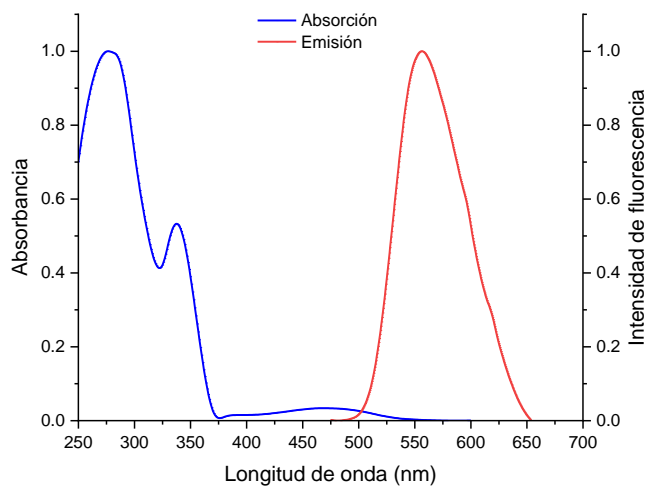


**Figura A20.** Curva de calibración de los datos de absorbancia vs. concentración del compuesto **91** en cloroformo.

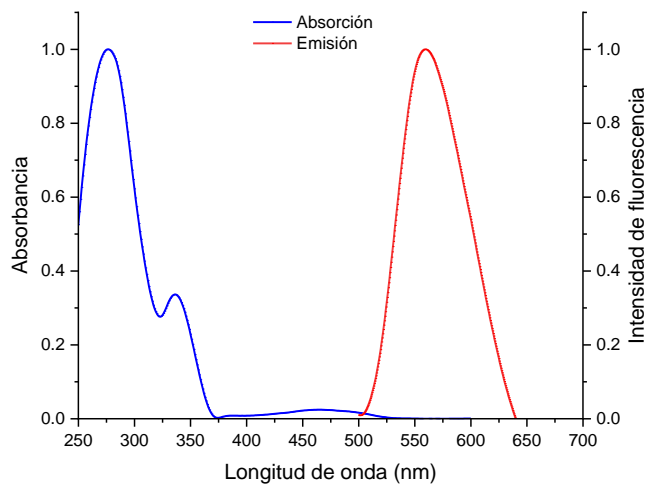




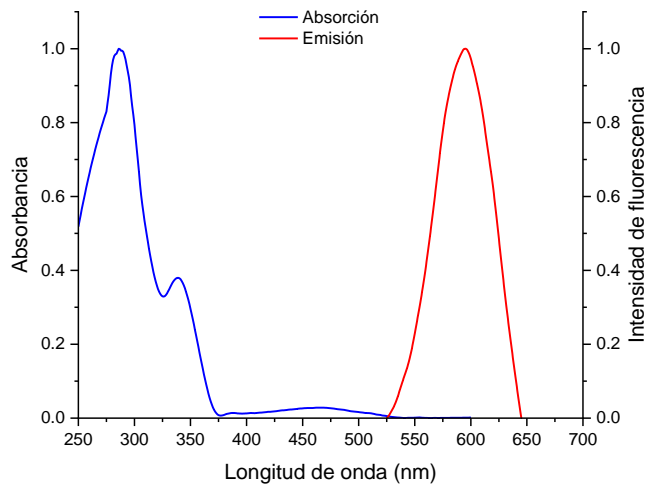
### 8.2.3. Espectros de absorción y emisión de 2,7-bis(indolil)fluorenona (92)



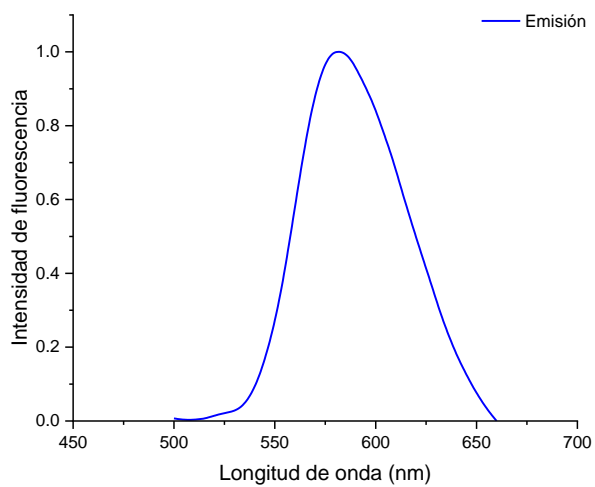
**Figura A21.** Espectros de UV-Vis y emisión del compuesto **92** en tolueno.



**Figura A22.** Espectros de UV-Vis y emisión del compuesto **92** en tetrahidrofurano.



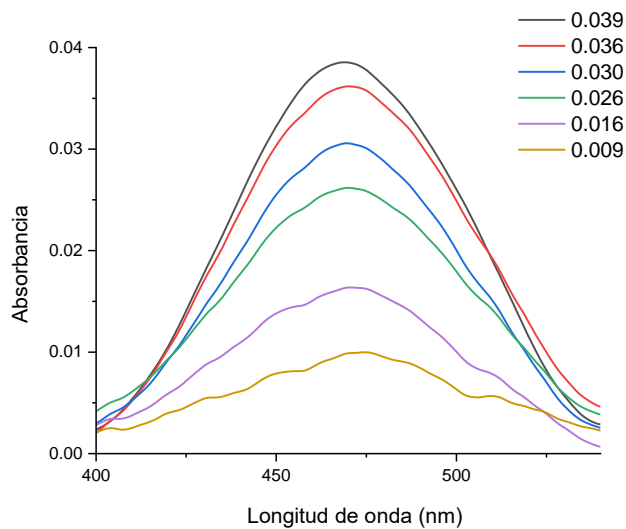
**Figura A23.** Espectros de UV-Vis y emisión del compuesto **92** en cloroformo.



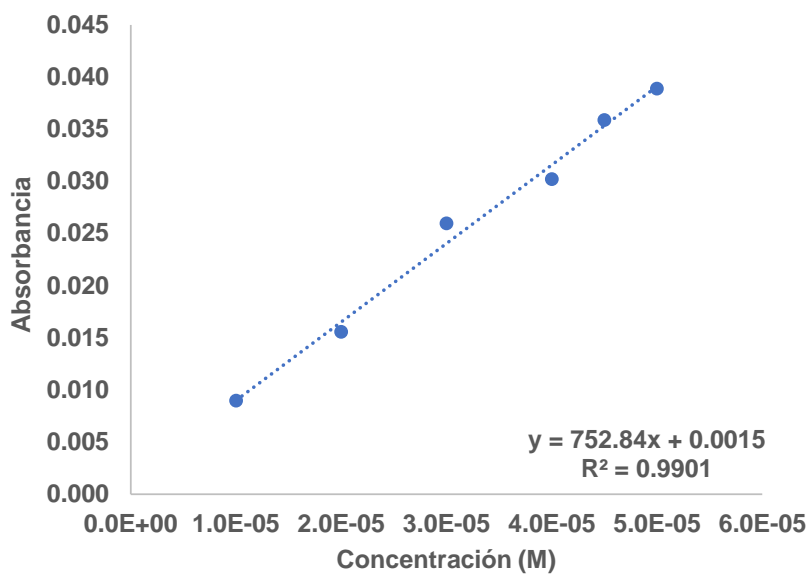
**Figura A24.** Espectro de emisión del compuesto **92** en estado sólido.



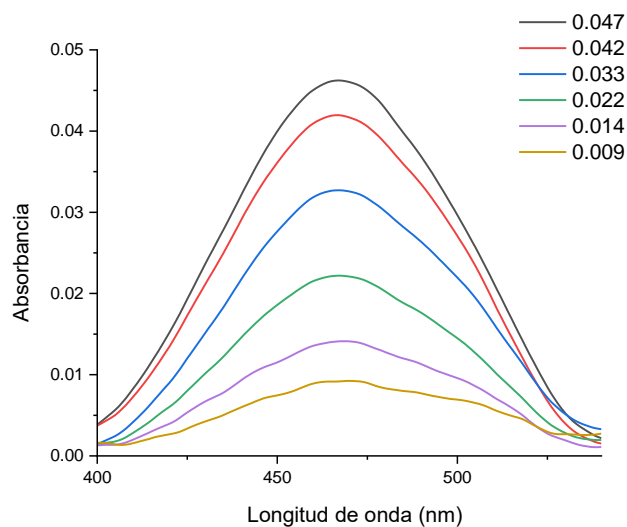
#### 10.2.4 Cálculo del coeficiente de extinción molar de 2,7-bis(indolil)fluorenona (92)



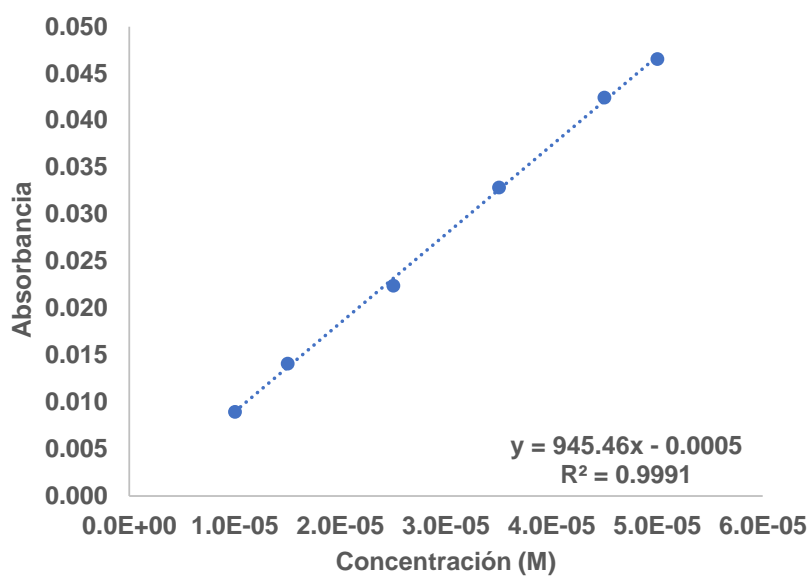
**Figura A25.** Tercera banda del espectro de absorción a diferentes concentraciones del compuesto **92** en tolueno.



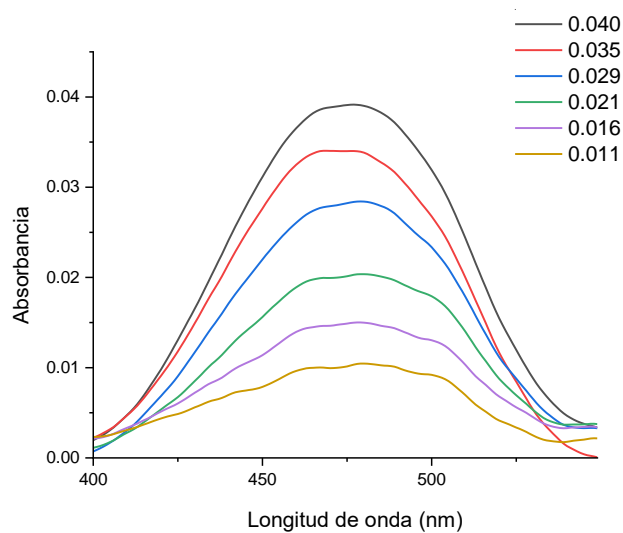
**Figura A26.** Curva de calibración de los datos de absorbancia vs. concentración del compuesto **92** en tolueno.



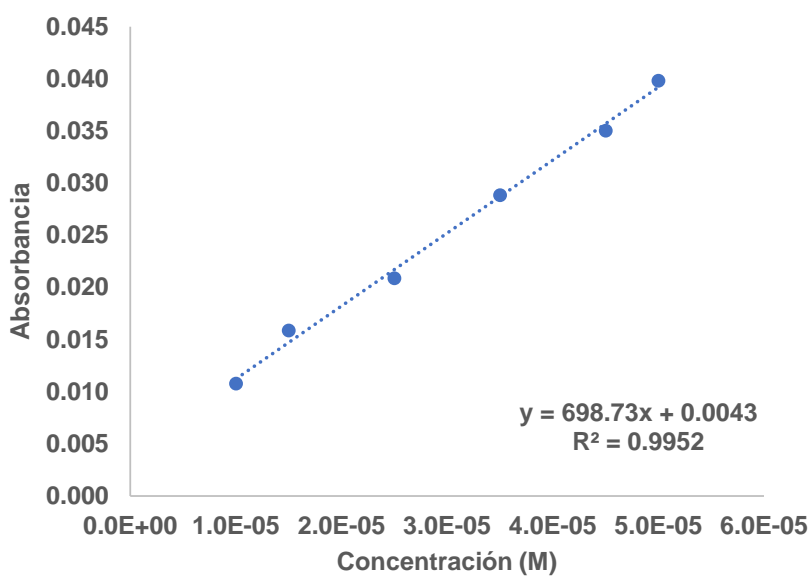
**Figura A27.** Tercera banda del espectro de absorción a diferentes concentraciones del compuesto **92** en tetrahidrofurano.



**Figura A28.** Curva de calibración de los datos de absorbancia vs. concentración del compuesto **92** en tetrahidrofurano.



**Figura A29.** Tercera banda del espectro de absorción a diferentes concentraciones del compuesto **92** en cloroformo.



**Figura A30.** Curva de calibración de los datos de absorbancia vs. concentración del compuesto **92** en cloroformo.



### 10.3 Cálculos computacionales

**Tabla A1.** Energías relativas de los conformeros del compuesto **91** obtenidas mediante el funcional CAM-B3LYP/6-31G(d,p).

Estructura	Ángulo diedro	Ángulo diedro	Energía (Hartree)	DE (Kcal mol <sup>-1</sup> )
	inicial C16-C6-N7-C8 (°)	inicial C17-C18-N19-C27 (°)		
1	0	0	-1463.120825	0.94
2	0	180	-1463.119233	1.94
3	180	0	-1463.122319	0.00
4	180	180	-1463.120825	0.94
5	-30	30	-1463.120823	0.94
6	30	-30	-1463.120824	0.94

**Tabla A2.** Energías relativas de los conformeros del compuesto **92** obtenidas mediante el funcional CAM-B3LYP/6-31G(d,p).

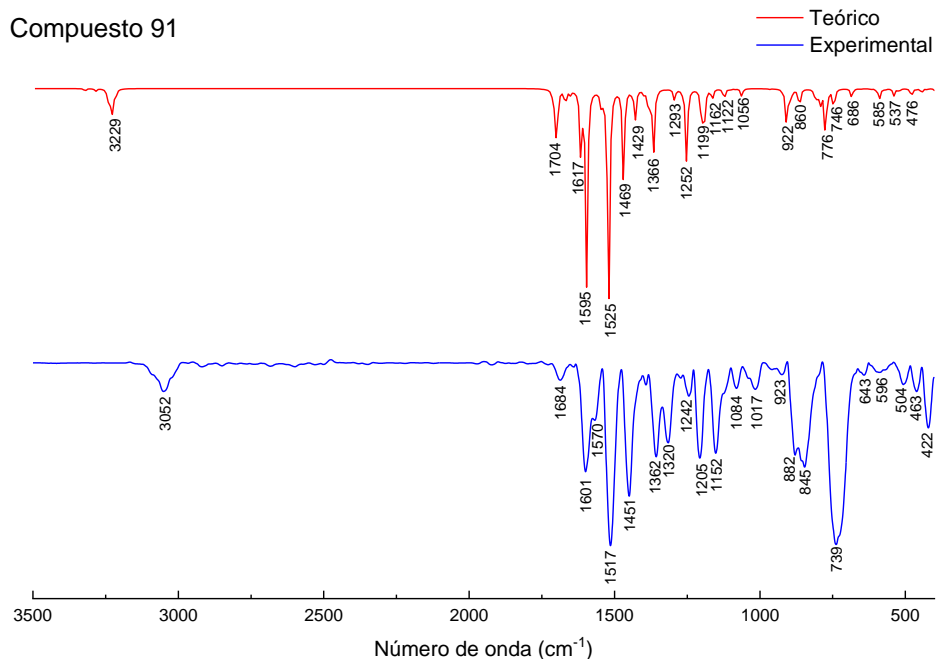
Estructura	Ángulo diedro	Ángulo diedro	Energía (Hartree)	$\Delta E$ (Kcal mol <sup>-1</sup> )
	inicial C31-C21-N22-C26 (°)	inicial C17-C7-N8-C10 (°)		
1	0	0	-1299.649647	0.17
2	0	180	-1299.649772	0.10
3	180	0	-1299.649772	0.10
4	180	180	-1299.649925	0.0



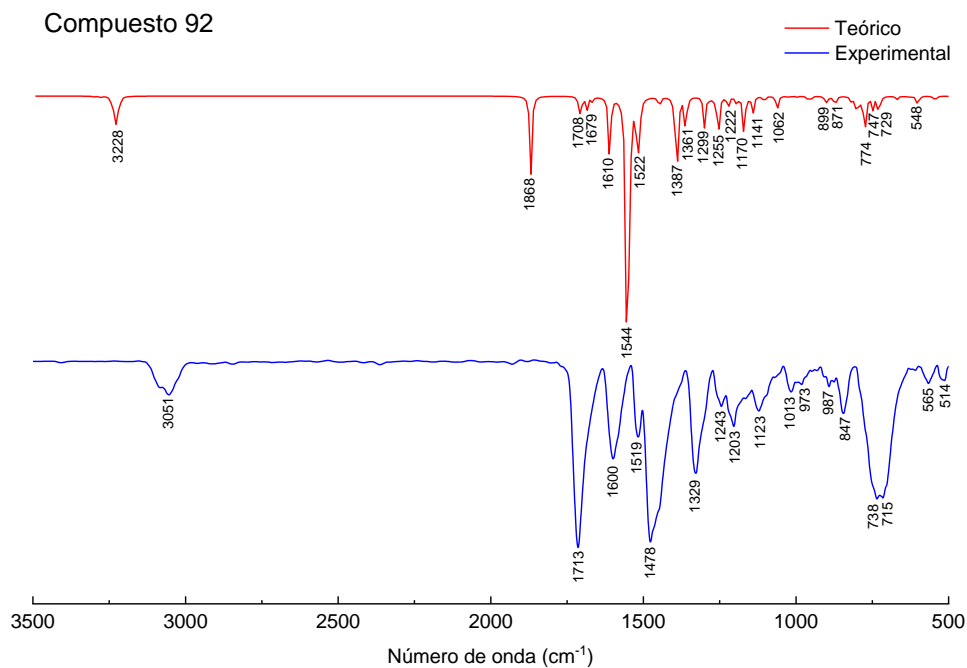
<b>5</b>	-30	30	-1299.649621	0.19
<b>6</b>	30	-30	-1299.649621	0.19

**Tabla A3.** Comparación de los números de onda infrarroja experimentales ( $\text{cm}^{-1}$ ) con las frecuencias teóricas ( $\text{cm}^{-1}$ ).

Compuesto	Banda	Experimental ( $\text{cm}^{-1}$ )	Teórico ( $\text{cm}^{-1}$ )
<b>91</b>	$\nu(\text{C-H Ar})$	3052	3229
	$\nu(\text{C=C}), \nu(\text{C=N}), \nu(\text{C-N})$	1601 - 1451	1617 - 1469
	$\nu(\text{C=N BTD})$	1684 - 1601	1704 - 1617
	$\nu(\text{C-N pirrol})$	1362 - 1242	1429-1293
	$\delta(\text{C-H Ar})$	1320 - 1017	1293 - 1056
	$\gamma(\text{C-H Ar})$	923 - 739	922 - 774
<b>92</b>	$\nu(\text{C-H Ar})$	3051	3228
	$\nu(\text{C=O})$	1713	1868
	$\nu(\text{C=C}), \nu(\text{C-N})$	1600 -1478	1610 - 1522
	$\nu(\text{C-N pirrol})$	1329 - 1203	1387-1299
	$\delta(\text{C-H Ar})$	1243 - 1013	1300 - 1062
	$\gamma(\text{C-H Ar})$	847 - 715	899 - 774



**Figura A31.** Comparación de los espectros de infrarrojo experimental y teórico del compuesto **91**.



**Figura A32.** Comparación de los espectros de infrarrojo experimental y teórico del compuesto **92**.





**Tabla A4.** Parámetros geométricos de la estructura molecular de mínima energía del compuesto **91**, obtenidos a partir de cálculos DFT al nivel CAM-B3LYP/6-31G(d,p).

Longitud de enlace (Å)		Ángulo de enlace (°)		Ángulo diedro (°)	
N2-C1	1.329	S3-N2-C1	107.0	N4-S3-N2-C1	0.0
S3-N2	1.626	N4-S3-N2	99.8	C5-N4-S3-N2	0.0
N4-S3	1.626	C5-N4-S3	107.0	C6-C5-N4-S3	-179.3
C5-N4	1.329	C6-C5-N4	126.4	N7-C6-C5-N4	0.8
C6-C5	1.435	N7-C6-C5	120.6	C8-N7-C6-C5	-44.4
N7-C6	1.403	C8-N7-C6	125.2	C9-C8-N7-C6	-175.3
C8-N7	1.392	C9-C8-N7	110.2	C10-C9-C8-N7	-0.5
C9-C8	1.355	C10-C9-C8	107.3	C11-C7-C6-C5	140.7
C10-C9	1.436	C11-C7-C6	126.7	C12-C11-N7-C6	-7.4
C11-C7	1.395	C12-C11-N7	130.7	C13-C12-C11-N7	-178.1
C12-C11	1.396	C13-C12-C11	117.7	C14-C13-C12-C11	0.2
C13-C12	1.384	C14-C13-C12	121.4	C15-C14-C13-C12	0.8
C14-C13	1.403	C15-C14-C13	120.8	C16-C6-C5-N4	-179.7
C15-C14	1.382	C16-C6-C5	116.7	C17-C16-C6-C5	-1.1
C16-C6	1.367	C17-C16-C6	122.7	C18-C17-C16-C6	0.0
C17-C16	1.424	C18-C17-C16	122.7	N19-C18-C17-C16	-178.4
C18-C17	1.367	N19-C18-C17	122.6	C20-N19-C18-C17	38.8
N19-C18	1.403	C20-N19-C18	126.7	C21-C20-N19-C18	7.4



C20-N19	1.395	C21-C20-N19	130.7	C22-C21-C20-N19	178.1
C21-C20	1.396	C22-C21-C20	117.7	C23-C22-C21-C20	-0.2
C22-C21	1.384	C23-C22-C21	121.4	C24-C23-C22-C21	-0.8
C23-C22	1.403	C24-C23-C22	120.8	C25-C24-C23-C22	0.6
C24-C23	1.382	C25-C24-C23	119.1	C26-C25-C24-C23	-178.2
C25-C24	1.399	C26-C25-C24	133.6	C27-C26-C25-C24	178.5
C26-C25	1.437	C27-C26-C25	107.3	H28-C8-N7-C6	4.9
C27-C26	1.355	H28-C8-N7	119.6	H29-C9-C8-N7	179.9
H28-C8	1.078	H29-C9-C8	125.9	H30-C12-C11-N7	0.9
H29-C9	1.080	H30-C12-C11	121.6	H31-C13-C12-C11	179.9
H30-C12	1.083	H31-C13-C12	119.2	H32-C14-C13-C12	-179.8
H31-C13	1.085	H32-C14-C13	119.4	H33-C15-C14-C13	179.0
H32-C14	1.085	H33-C15-C14	120.7	H34-C16-C6-C5	177.4
H33-C15	1.085	H34-C16-C6	119.0	H35-C17-C16-C6	178.5
H34-C16	1.083	H35-C17-C16	118.2	H36-C21-C20-N19	-0.9
H35-C17	1.083	H36-C21-C20	121.6	H37-C22-C21-C20	-179.9
H36-C21	1.083	H37-C22-C21	119.2	H38-C23-C22-C21	179.7
H37-C22	1.085	H38-C23-C22	119.4	H39-C24-C23-C22	-179.0
H38-C23	1.085	H39-C24-C23	120.7	H40-C25-C24-C24	-1.2
H39-C24	1.085	H40-C25-C24	126.9	H41-C26-C25-C25	-179.3
H40-C25	1.080	H41-C26-C25	130.2		



H41-C26	1.078
---------	-------

**Tabla A5.** Parámetros geométricos de la estructura molecular de mínima energía del compuesto **92**, obtenidos a partir de cálculos DFT al nivel CAM-B3LYP/6-31G(d,p).

Longitud de enlace (Å)		Ángulo de enlace (°)		Ángulo diedro (°)	
C2-O1	1.210	C3-C2-O1	127.6	C4-C3-C2-O1	180.0
C3-C2	1.497	C4-C3-C2	109.0	C5-C4-C3-C2	-180.0
C4-C3	1.401	C5-C4-C3	119.5	C6-C5-C4-C3	-0.3
C5-C4	1.384	C6-C5-C4	118.8	C7-C6-C5-C4	1.2
C6-C5	1.395	C7-C6-C5	121.3	N8-C7-C6-C5	-179.7
C7-C6	1.397	N8-C7-C6	120.4	C9-N8-C7-C6	-45.6
N8-C7	1.411	C9-N8-C7	127.4	C10-C9-N8-C7	-2.9
C9-N8	1.390	C10-C9-N8	130.6	C11-C10-C9-N8	-178.6
C10-C9	1.397	C11-C10-C9	117.6	C12-C11-C10-C9	0.3
C11-C10	1.383	C12-C11-C10	121.4	C13-C12-C11-C10	0.7
C12-C11	1.405	C13-C12-C11	120.8	C14-C13-C12-C11	-0.5
C13-C12	1.381	C14-C13-C12	119.1	C15-C14-C13-C12	178.4
C14-C13	1.400	C15-C14-C13	133.7	C16-C15-C14-C13	-178.9
C15-C14	1.435	C16-C15-C14	107.0	C17-C3-C2-O1	0.8
C16-C15	1.357	C17-C3-C2	128.7	C18-C4-C3-C2	0.1
C17-C3	1.378	C18-C4-C3	108.6	C19-C18-C4-C3	180.0



C18–C4	1.481	C19–C18–C4	131.9	C20–C19–C18–C4	179.6
C19–C18	1.384	C20–C19–C18	118.8	C21–C20–C19–C18	1.2
C20–C19	1.395	C21–C20–C19	121.3	N22–C21–C20–C19	-179.7
C21–C20	1.397	N22–C21–C20	120.3	C23–C22–C21–C20	134.5
N22–C21	1.411	C23–C22–C21	124.5	C24–C23–N22–C21	-179.5
C23–C22	1.388	C24–C23–N22	110.3	C25–C24–C23–N22	-0.4
C24–C23	1.357	C25–C24–C23	107.0	C26–N22–C21–C20	-45.6
C25–C24	1.435	C26–N22–C21	127.4	C27–C26–N22–C21	-2.9
C26–N22	1.390	C27–C26–N22	130.6	C28–C27–C26–N22	-178.6
C27–C26	1.397	C28–C27–C26	117.6	C29–C28–C27–C26	0.3
C28–C27	1.383	C29–C28–C27	121.4	C30–C29–C28–C27	0.7
C29–C28	1.405	C30–C29–C28	120.8	C31–C21–C20–C19	-1.0
C30–C29	1.381	C31–C21–C20	119.9	C32–C31–C21–C20	-0.1
C31–C21	1.400	C32–C31–C21	118.1	H33–C5–C4–C3	-179.2
C32–C31	1.378	H33–C5–C4	121.4	H34–C6–C5–C4	-177.7
H33–C5	1.085	H34–C6–C5	119.9	H35–C10–C9–C8	0.6
H34–C6	1.084	H35–C10–C9	121.6	H36–C11–C10–C9	-180.0
H35–C10	1.084	H36–C11–C10	119.2	H37–C12–C11–C10	-179.8
H36–C11	1.085	H37–C12–C11	119.3	H38–C13–C12–C11	179.0
H37–C12	1.085	H38–C13–C12	120.7	H39–C15–C14–C13	1.6
H38–C13	1.085	H39–C15–C14	127.0	H40–C16–C15–C14	-178.2



H39-C15	1.080	H40-C16-C15	130.1	H41-C17-C3-C2	1.0
H40-C16	1.080	H41-C17-C3	120.7	H42-C19-C18-C4	0.7
H41-C17	1.085	H42-C19-C18	121.4	H43-C20-C19-C18	-177.7
H42-C19	1.085	H43-C20-C19	119.9	H44-C23-N22-C21	-1.5
H43-C20	1.084	H44-C23-N22	119.6	H45-C24-C23-N22	179.1
H44-C23	1.080	H45-C24-C23	126.0	H46-C27-C26-N22	0.6
H45-C24	1.080	H46-C27-C26	121.6	H47-C28-C27-C26	-180.0
H46-C27	1.084	H47-C28-C27	119.2	H48-C29-C28-C27	-179.8
H47-C28	1.085	H48-C29-C28	119.3	H49-C30-C29-C28	179.0
H48-C29	1.085	H49-C30-C29	120.7	H50-C31-C21-C20	178.9
H49-C30	1.085	H50-C31-C21	121.2		
H50-C31	1.085				