



# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

---

---

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

## SÍNTESIS DE 1,1,4,4- TETRACIANO BUTADIENOS DERIVADOS DE INDOL CON POSIBLE ACTIVIDAD OPTOELECTRÓNICA

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

LICENCIADO EN QUÍMICA

PRESENTA:

**CRISTIAN ALAIN BRIONES VÁZQUEZ**

DIRECTORES DE TESIS:

DRA. MARIANA FLORES JARILLO

DR. ALEJANDRO ÁLVAREZ HERNÁNDEZ

MINERAL DE LA REFORMA, HIDALGO.

2019



Mineral de la Reforma, Hgo., a 20 de septiembre de 2019

Número de control: ICBI-D/1178/2019  
 Asunto: Autorización de impresión.

**M. EN C. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO**  
**DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH**

Por este medio le comunico que el Jurado asignado al Pasante de la Licenciatura en Química **Cristian Alain Briones Vázquez**, quien presenta la tesis **"Síntesis de 1,1,4,4-tetracianobutadienos derivados de indol con posible actividad optoelectrónica"** después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación firman de conformidad los integrantes del Jurado:

PRESIDENTE: Dr. José Roberto Villagómez Ibarra  
 PRIMER VOCAL: Dra. Mariana Flores Jarillo  
 SEGUNDO VOCAL: Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia  
 TERCER VOCAL: Dr. Alejandro Álvarez Hernández  
 SECRETARIO: Dra. Verónica Salazar Pereda  
 PRIMER SUPLENTE: Dr. Daniel Mendoza Espinosa  
 SEGUNDO SUPLENTE: Dr. Salvador Pérez Estrada

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

Atentamente  
 "Amor, Orden y Progreso"  
  
 Dr. Óscar Rodolfo Suárez Castillo  
 Director del ICBI

ORSC/SEPC



Ciudad del Conocimiento  
 Carretera Pachuca-Tulancingo km 4.5 Coahuila Carboneras  
 Mineral de la Reforma, Hidalgo México C.P. 42184  
 Teléfono +52 (771) 71 720 00 ext 2231 Fax 2109  
 direccion icbi@uaeh.edu.mx

www.uaeh.edu.mx

*“La única cosa que se interpone entre un hombre y lo que quiere de la vida es a menudo simplemente la voluntad de intentarlo y la fe para creer que es posible.”*

*Richard M. Devos*



Este trabajo se realizó en el Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, fue dirigido por la Dra. Mariana Flores Jarillo y el Dr. Alejandro Álvarez Hernández con el apoyo financiero, incluida una beca de licenciatura para el autor de esta tesis, del Proyecto de Ciencia Básica 2013 **CONACyT 221360** “Reacciones de Acoplamientos cruzados para la preparación de moléculas orgánicas con posible actividad optoelectrónica”



## AGRADECIMIENTOS

*Primero que todo, agradezco a Dios y a la vida, por brindarme esta oportunidad de éxito que hoy se me presenta.*

*A mi mami, **Isabel**, sabiendo que jamás existirá la forma de agradecer una vida de lucha, dedicación y sacrificios; solo quiero que entiendas que un logro mío, es logro tuyo, que mi esfuerzo es inspirado en ti y que mi único ideal eres tú. Gracias por t  apoyo incondicional y por siempre creer en mí. Te amo.*

*A mi familia en general por todo el apoyo durante estos años de mi vida.*

*A mis asesores, el **Dr. Alejandro  lvarez Hernández** y la **Dra. Mariana Flores Jarillo**, por abrirme las puertas de su laboratorio y la confianza brindada en este trabajo.*

*A mis profesores de la licenciatura, por el conocimiento transmitido durante mi formación académica.*

*A mis amigos de vida, **Fernanda, Alejandra, Rafael y Areli**. Por su valiosa amistad y el apoyo incondicional .*

*A mis compañeras y amigas de la licenciatura, **Lupita, Mairet y Vivian**, por los momentos vividos, las risas y por hacer menos tediosa mi etapa en la universidad.*

*A mis compañeros de laboratorio, **Carlos, David y Carmen**, por brindarme su apoyo cuando algo se complicaba.*

Gracias.



## Índice

1. Introducción .....	1
1.1 La absorción y los cromóforos.....	1
1.2 Fenómenos fotoluminiscentes: fluorescencia y fosforescencia.....	2
1.3 Procesos de desactivación .....	5
1.4 Estructuras que presentan fluorescencia .....	5
1.5 Teoría de absorción simultánea .....	6
1.6 Acoplamientos cruzados: reacción de Sonogashira.....	10
1.7 Tetracianoetilenos. ....	12
1.8 Cicloadiciones [2+2] para la formación de 1,1,4,4-tetracianobutadienos.....	12
2. Justificación .....	14
3. Objetivo.....	16
3.1 Objetivo general.....	16
3.2 Objetivos específicos .....	16
4. Resultados y discusiones .....	17
4.1 Síntesis de 1,1,4,4-tetracianobutadieno derivado de 2-aril- 6-ariletinilindol (11).....	17
4.2 Síntesis de los 1,1,4,4-tetracianobutadienos 16 y 21 derivados de bis(etinil)indoles.....	21
4.3 Síntesis del 1,1,4,4-tetracianobutadieno 26 derivado del sistema indol-carbazol-indol.....	26
5. Conclusiones .....	32
6. Parte experimental .....	34
6.1 Generalidades .....	34
6.2 Síntesis de compuestos 1-26 .....	35
6.3 Espectros de resonancia magnética nuclear .....	51
7 Bibliografía.....	78



## Índice de figuras

<b>Figura 1.1.1.</b> Transiciones de excitación electrónica de moléculas orgánicas representadas con OM .....	2
<b>Figura 1.2.1.</b> Esquema de estados excitados.....	3
<b>Figura 1.2.2.</b> Diagrama de Jablonski.....	4
<b>Figura 1.4.1.</b> Estructuras de moléculas nitrogenas que presentan fluorescencia	6
<b>Figura 1.4.2.</b> Moléculas basadas en indoles que incrementan la longitud de onda de absorción por efecto de la conjugación.....	6
<b>Figura 1.5.1.</b> Proceso de la excitación simultánea de dos fotones comparado con el proceso de absorción de un fotón .....	6
<b>Figura 1.5.2.</b> Arquitecturas de moléculas que absorben dos fotones.....	7
<b>Figura 1.5.3.</b> Donadores pi utilizados en fluoróforos que absorben dos fotones ...	8
<b>Figura 1.5.4.</b> Aceptores pi utilizados en fluoróforos que absorben dos fotones ....	9
<b>Figura 1.6.1.</b> Ciclo catalítico de la reacción de Sonogashira.....	11
<b>Figura 2.1.</b> Indol fluorescente .....	14
<b>Figura 2.2.</b> A) etinilindol B)1,1,4,4-tetracianobutadieno .....	15
<b>Figura 4.2.1</b> Espectro de infrarrojo para <b>16</b> .....	25
<b>Figura 4.2.2</b> Espectros de absorción y emisión de fluorescencia para <b>16</b> en DMSO.....	26
<b>Figura 4.2.3</b> Espectro de emisión de fluorescencia en estado sólido para <b>16</b> .....	26
<b>Figura 4.3.1</b> Espectro de infrarrojo para <b>26</b> .....	29
<b>Figura 4.3.2</b> Espectros de absorción y emisión de fluorescencia para <b>26</b> en DMSO.....	29
<b>Figura 4.3.3</b> Principales confórmeros del compuesto <b>26</b> .....	30



## Índice de esquemas

<b>Esquema 1.6.1.</b> Esquema general de la reacción de Sonogashira. ....	10
<b>Esquema 1.7.1</b> Esquema de reacción entre TCNE y un alquino sustituido para formar el respectivo TCBD.....	12
<b>Esquema 4.1.1</b> Esquema de síntesis de <b>3</b> .....	17
<b>Esquema 4.1.2</b> Esquema de síntesis de <b>5</b> .....	18
<b>Esquema 4.1.3</b> Esquema de síntesis de <b>6</b> .....	18
<b>Esquema 4.1.4</b> Esquema de síntesis de <b>7</b> .....	19
<b>Esquema 4.1.5</b> Esquema de síntesis de <b>9</b> .....	19
<b>Esquema 4.1.6</b> Intentos de síntesis del compuesto <b>11</b> .....	20
<b>Esquema 4.1.7</b> Estructuras de resonancia de compuesto <b>11</b> .....	21
<b>Esquema 4.2.1</b> Esquema de síntesis de los yodoindoles <b>13 y 18</b> .....	22
<b>Esquema 4.2.2</b> Esquema de síntesis de los etinilindoles <b>14 y 19</b> .....	22
<b>Esquema 4.2.3</b> Esquema de síntesis de <b>15</b> .....	23
<b>Esquema 4.2.4</b> Esquema de síntesis de <b>20</b> .....	23
<b>Esquema 4.2.4</b> Esquema de síntesis de <b>16 y 21</b> .....	24
<b>Esquema 4.2.5</b> Estructuras de resonancia de <b>15 y 20</b> .....	24
<b>Esquema 4.3.1</b> Esquema de síntesis <b>24</b> .....	27
<b>Esquema 4.3.2</b> Esquema de síntesis <b>25</b> .....	27
<b>Esquema 4.3.3</b> Esquema de síntesis del tetracianobutadieno <b>26</b> .....	28



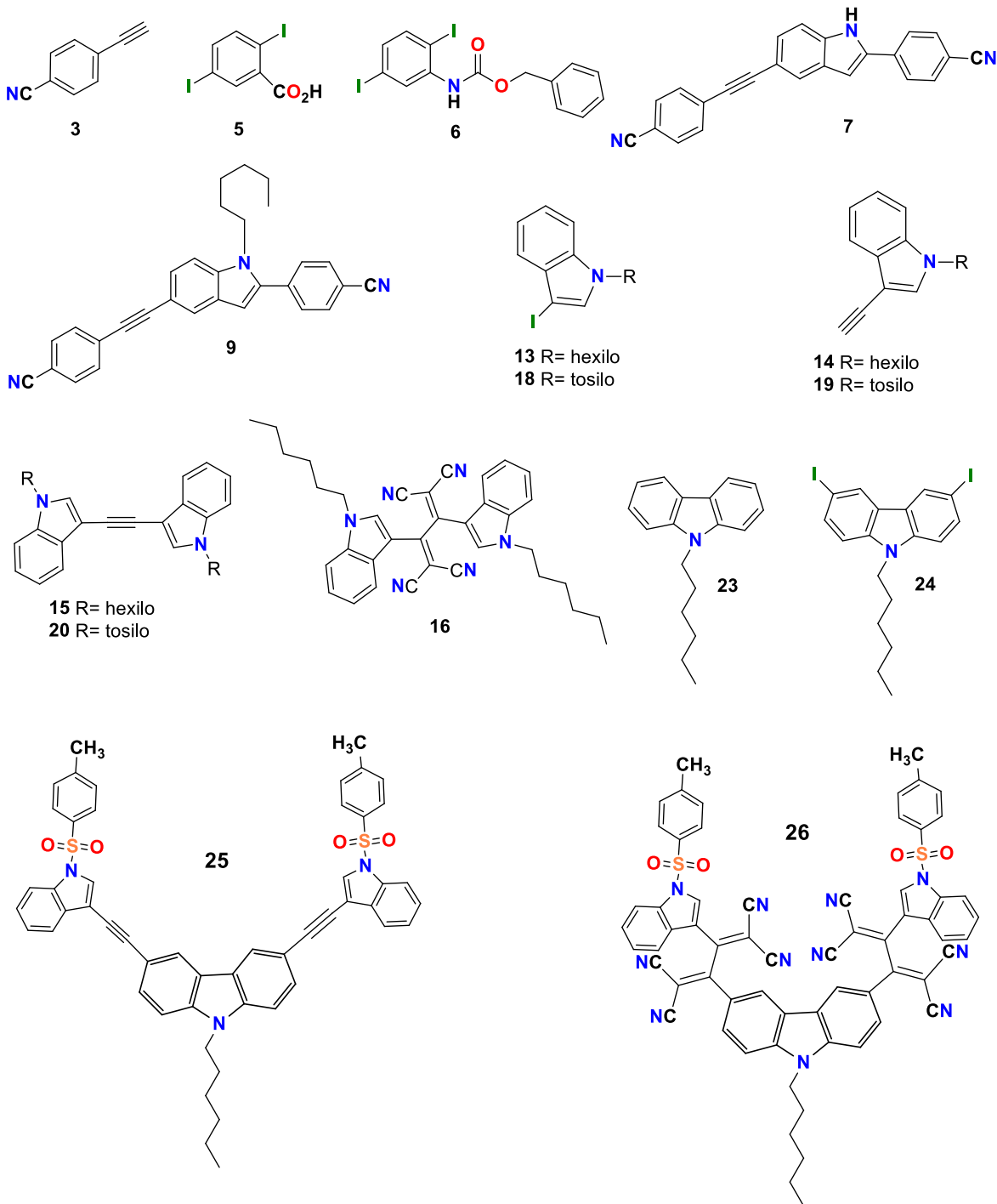
---

## Índice de tablas

<b>Tabla 4.1.1</b> Condiciones de reacción para el intento de síntesis del compuesto <b>11</b> .....	<b>20</b>
<b>Tabla 4.2.1</b> Tabla de condiciones de reacción para la síntesis de los compuestos <b>16 y 21</b> .....	<b>23</b>



### Compuestos sintetizados



**Abreviaturas, acrónimos y símbolos.**

<b>A</b>	Aceptor
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribunucleico
<b>CT</b>	Transferencia de carga (CT)
<b>D</b>	Donador
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>h</b>	Horas
<b>HOMO</b>	Orbital molecular ocupado de mayor energía (siglas en inglés)
<b>ICT</b>	Transferencia de carga intramolecular (siglas en inglés)
<b>J</b>	Constante de acoplamiento
<b>LUMO</b>	Orbital molecular desocupado de menor energía (siglas en inglés)
<b>M</b>	Multiplicidad
<b>M</b>	Molar
<b>mg</b>	Miligramos
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>min</b>	Minutos
<b>mL</b>	Mililitros
<b>mmol</b>	Milimoles
<b>n</b>	Orbitales de no-enlace
<b>NIS</b>	N-yodosuccinimida
<b>NLO</b>	Óptica no lineal (por sus siglas en inglés)
<b>nm</b>	Nanómetros
<b>OM</b>	Orbitales moleculares
<b>OSC</b>	Celdas solares orgánicas (por sus siglas en inglés)
<b>ppm</b>	Desplazamiento químico
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>s</b>	Segundos
<b>S</b>	Número de spin (ver contexto)
<b>TBAF</b>	Fluoruro de tetrabutilamonio
<b>TCBD</b>	Tetracianobutadieno
<b>TCNE</b>	Tetracianoetileno
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>UV</b>	Ultravioleta
<b>δ</b>	Desplazamiento químico
<b>°C</b>	Celsius



## 1. INTRODUCCIÓN

Una de las áreas que tiene una gran relevancia en la química orgánica, es la preparación de compuestos orgánicos con propiedades fotoluminiscentes, para su aplicación en la microscopia de fluorescencia y la obtención de imágenes celulares de diferentes partes del cuerpo humano.

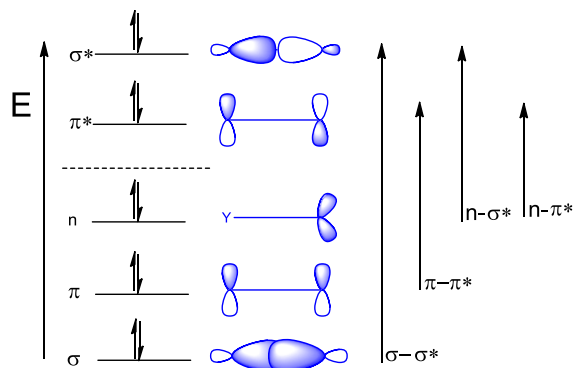
La mayoría de las moléculas orgánicas tienen la capacidad de absorber la luz a diferentes longitudes de onda, los compuestos que logran absorber luz y a su vez emitir radiación en forma de fluorescencia son llamados fluoróforos. Estas moléculas tienen una amplia aplicación en el área de la biomédica y ciencias de los materiales.

### 1.1 La absorción y los cromóforos.

Cuando se irradia una sustancia química con luz se absorben fotones que excitan a algunos electrones que pasan de un estado fundamental de baja energía a un estado excitado de mayor energía. La energía del fotón de luz absorbido por la molécula corresponde a la diferencia de energía entre los dos estados. Hablando en términos de orbitales moleculares, el estado fundamental donde se encuentra el electrón antes de la excitación es el orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) y el orbital que pasa a ocupar luego de la excitación es el orbital molecular desocupado de menor energía (LUMO). El proceso de absorción tiene lugar en un tiempo del orden de  $10^{-15}$  segundos.

Por su parte, un cromóforo es la región electrónica de una especie química que contiene electrones  $\pi$  en un sistema conjugado con átomos adyacentes de hibridación  $sp^2$  o  $sp^3$  que son capaces de excitarse a un nivel energético más alto al absorber energía electromagnética (luz) a diferentes longitudes de onda. El exceso de energía absorbida se puede perder por varios procesos radiativos y no radiativos.

Cuando un cromóforo absorbe radiación electromagnética pueden ocurrir diferentes transiciones electrónicas en la capa de valencia (figura 1.1.1), sin embargo, las transiciones responsables de que ocurra una emisión de fotones después de la absorción, son las transiciones electrónicas entre los orbitales pi de enlace a pi de antienlace ( $\pi \rightarrow \pi^*$ ) y las transiciones de orbitales de no-enlace,  $n$ , a orbitales pi de antienlace ( $n \rightarrow \pi^*$ ).



**Figura 1.1.1-** Transiciones electrónicas de moléculas orgánicas representadas con orbitales moleculares.

## 1.2 Fenómenos fotoluminiscentes: fluorescencia y fosforescencia.

Los fenómenos fotoluminiscentes son procesos en los cuales las moléculas absorben fotones y luego emiten luz; estos pueden ser de dos tipos: fluorescencia y fosforescencia. La diferencia entre ellos radica en la naturaleza electrónica del estado excitado de la molécula y el tiempo de vida media del fenómeno.

El principio de exclusión de Pauli establece que no puede haber dos electrones en un átomo que tengan los cuatro números cuánticos iguales, para que el principio se cumpla, en los electrones del mismo orbital el espín de cada uno debe ser diferente,  $\frac{1}{2}$  y  $-\frac{1}{2}$ .<sup>1</sup> Así, las moléculas que tienen un número par de electrones tienen un número cuántico de espín igual a cero ( $\frac{1}{2} + -\frac{1}{2} = 0$ ).

Una molécula excitada puede conservar el espín que poseía la molécula en el estado basal y su estado sigue siendo singulete:  $M = 2(+1/2 - 1/2) + 1 = 1$ . Sin embargo, cuando el espín del electrón excitado cambia (Figura 1.2.1) se tiene un estado triplete, ya que el número de espín es  $M = 2(+1/2 + 1/2) + 1 = 3$  de acuerdo a la ecuación:

$$M = 2S + 1$$

Dónde  $S$  = número de espín.

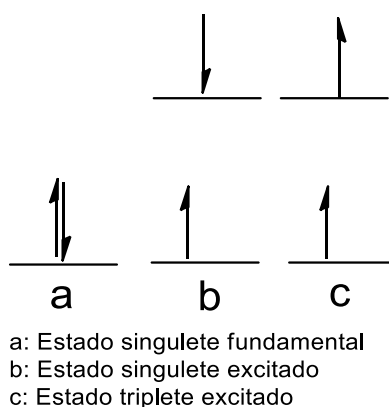


Figura 1.2.1.- Esquema de estados excitados.<sup>1</sup>

La fluorescencia ocurre cuando se emite un fotón desde el estado singulete excitado hasta el estado singulete fundamental. El fenómeno ocurre  $10^{-9}$  a  $10^{-7}$  s después de la excitación, por lo que no es posible percibir visualmente la emisión de fluorescencia una vez eliminada la fuente de excitación. Por su parte, la fosforescencia se da cuando se emite el fotón desde el estado triplete excitado hasta el estado singulete fundamental, después de aproximadamente  $10^{-3}$  a 100 s, por lo que es posible observar el fenómeno aún si se ha retirado la fuente de excitación. Cabe resaltar que la excitación electrónica siempre ocurre desde el estado singulete basal hasta el estado singulete excitado (espín apareado  $\uparrow\downarrow$ ), el cual puede emitir luz para relajarse o intercambiarse a un estado triplete (espín no apareado  $\uparrow\uparrow$ ) mediante un intercruce de sistemas.

En el *Diagrama de Jablonski* que se ilustra en la Figura 1.2.2 se pueden observar todos estos procesos de absorción y excitación electrónica, la relajación y la interconversión de sistemas singlete-triplete, la emisión de fluorescencia y la fosforescencia.<sup>1</sup>

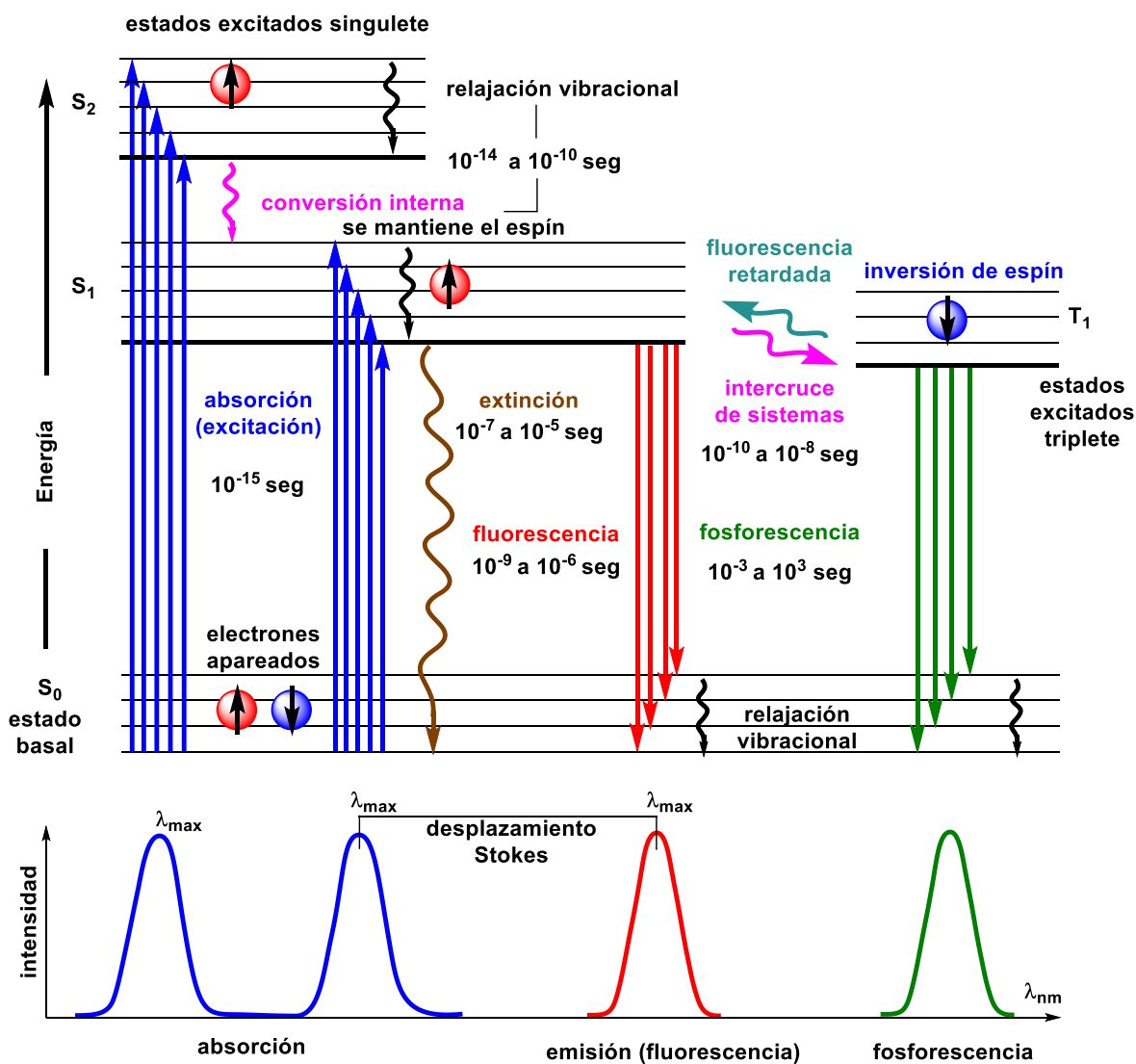


Figura 1.2.2. Diagrama de Jablonski.<sup>1</sup>



### 1.3 Procesos de desactivación

Las moléculas después de sufrir el proceso de excitación a causa de la absorción electromagnética de un fotón, deben volver al estado fundamental pasando por diversos procesos en los cuales se pierde la energía de excitación. Uno de estos procesos es la relajación vibracional, en el cual se pierde instantáneamente el exceso de energía vibracional mediante las colisiones que existen entre las moléculas excitadas y el disolvente. También puede ocurrir que una molécula excitada transfiera su energía a otra. Además, el proceso de conversión interna se produce cuando dos niveles de energía electrónicos están muy próximos entre sí para que haya un solapamiento de los niveles de energía vibracionales. Los procesos de conversión interna y de relajación vibracional transcurren en un tiempo muy pequeño del orden de  $10^{-12}$  s. Aunado a estos procesos, existe un proceso de desactivación no radiante en el cual se libera la energía absorbida en forma de calor.<sup>1</sup>

### 1.4 Estructuras que presentan fluorescencia

Las moléculas que no pierden fácilmente su energía de excitación por procesos térmicos pueden emitir luz y son fluorescentes. Las moléculas fluorescentes más comunes tienen grupos funcionales aromáticos que presentan transiciones electrónicas entre niveles  $\pi$  a  $\pi$  de antienlace ( $\pi \rightarrow \pi^*$ ) de baja energía (Figura 1.4.1). La modificación química de diversas moléculas aromáticas nitrogenadas como los indoles, quinolinas e isoquinolinas con grupos sustituyentes puede ayudar a que dichas moléculas presenten este tipo de transiciones al ser excitadas con luz mediante la absorción de un fotón de luz ultravioleta o visible o incluso, por la absorción de dos fotones de infrarrojo cercano. (Figura 1.4.2)

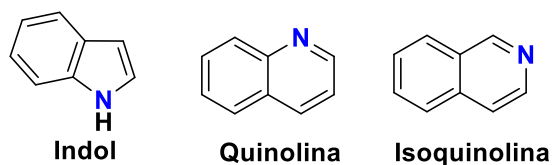


Figura 1.4.1.- Estructura de moléculas nitrogenadas que presentan fluorescencia.<sup>1</sup>

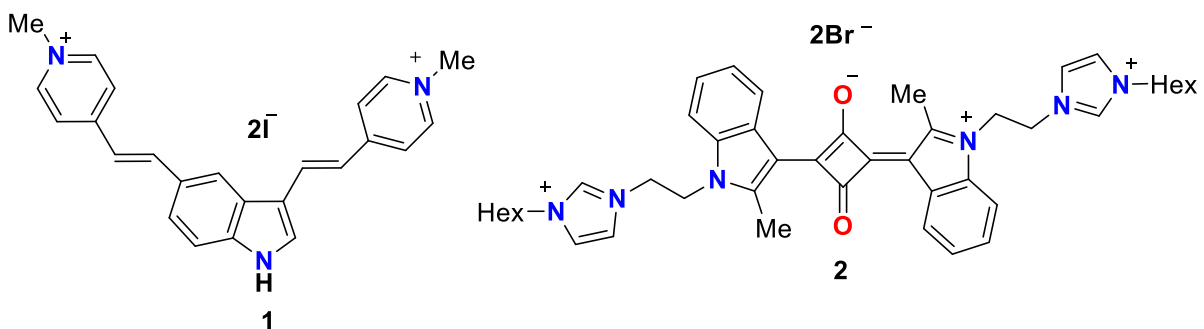


Figura 1.4.2. Moléculas basadas en indoles que incrementan la longitud de onda de absorción por efecto de la conjugación.<sup>12</sup>

## 1.5 Teoría de absorción simultánea

La absorción simultánea de dos fotones de igual o diferente energía puede provocar la excitación electrónica de una molécula (Figura 1.5.1). El suceso fue predicho por María Göppert-Mayer en 1931, pero fue demostrado hasta 1960 por W. Kaiser y C. G. B. Garret con la invención del láser, debido a que este artefacto en su momento, fue capaz de emitir luz muy potente, concentrada y direccionada en un punto fijo, lo cual permitió tener la suficiente energía concentrada y no dispersa para que una molécula pudiese absorber más de un fotón.<sup>2</sup>

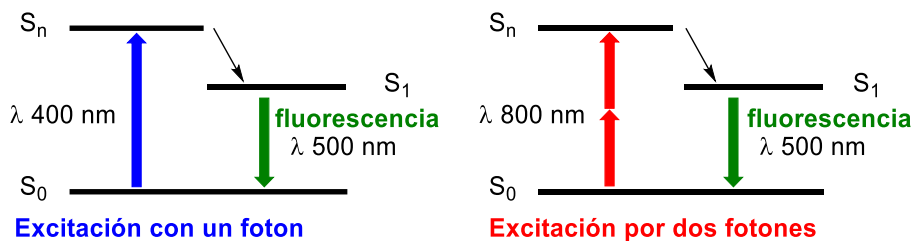
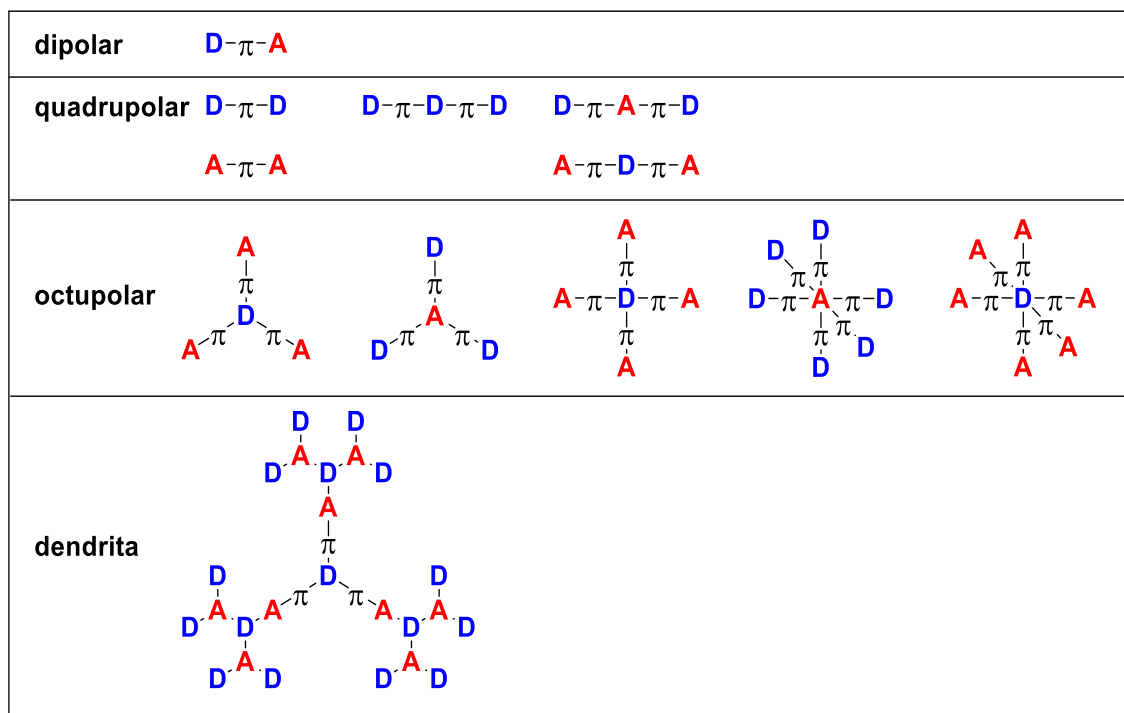


Figura 1.5.1 Proceso de excitación simultánea de dos fotones, comparado al proceso de absorción de un fotón.<sup>12</sup>

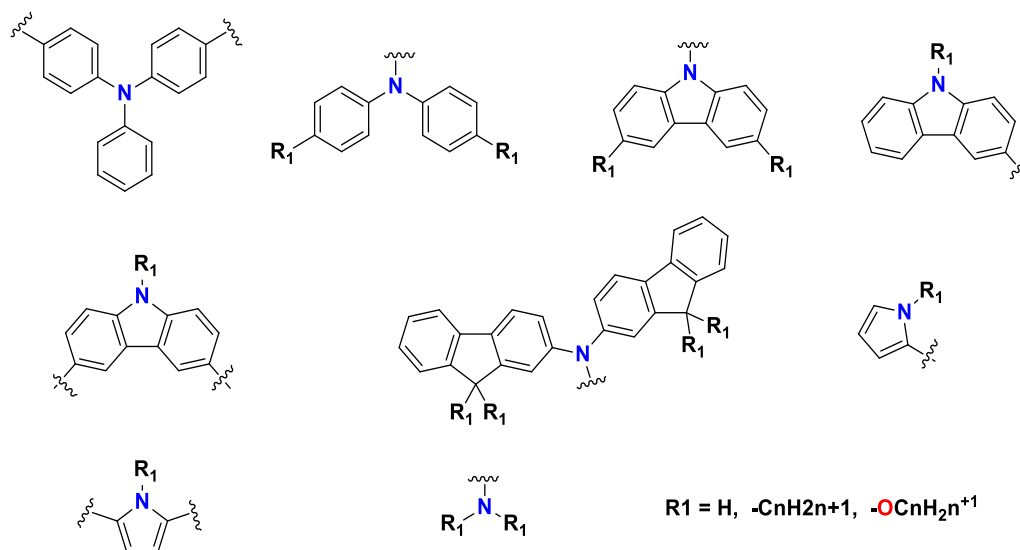
Los estudios enfocados en el diseño de fluoróforos con absorción de dos fotones indican que es necesaria una estructura química con un sistema  $\pi$  extendido que contiene grupos donadores (**D**) y aceptores (**A**) conectados con puentes  $\pi$  ricos en electrones. Además, las moléculas deben tener coplanaridad y rigidez para impedir que la energía de excitación se pierda mediante mecanismos vibracionales.<sup>3</sup> Con estas nociones básicas se pueden diseñar cromóforos con diferentes arquitecturas electrónicas que permiten la conjugación y la polarización en el estado excitado: dipolos, cuadrupolos, octupolos o dendritas.<sup>4</sup> (Figura 1.5.2)



**Figura 1.5.2.** Arquitecturas de moléculas que absorben dos fotones.<sup>4</sup>

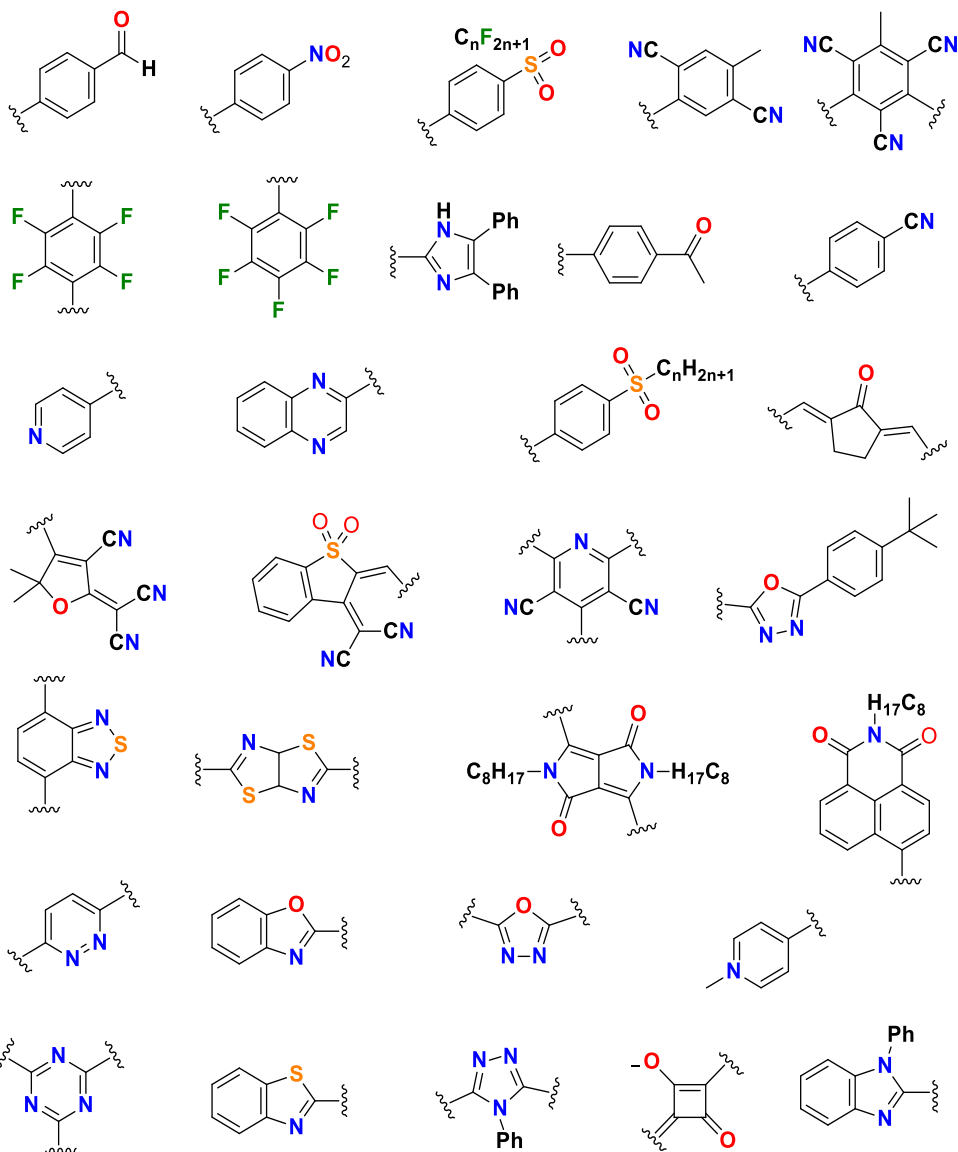
Hay una gran variedad de grupos donadores y aceptores que han sido muy utilizados como fragmentos estructurales para la elaboración de sistemas conjugados que presenten absorción simultánea de dos fotones. En general, entre los grupos donadores de electrones más utilizados se encuentran moléculas aromáticas que contienen átomos de nitrógeno, principalmente trifenilaminas y difenilaminas que son excelentes donadores, además pirroles y carbazoles *N*-sustituídos que tienen una fuerza moderada de donación de electrones (Figura

1.5.3).<sup>4</sup> Estas moléculas son estables, fácilmente disponibles y su estructura química se puede modificar fácilmente para adaptarse a la elaboración de moléculas complejas. Estos grupos donadores facilitan la transferencia de carga intramolecular en el estado excitado, lo cual aumenta el momento dipolar en la transición del estado fundamental a los estados excitados y en consecuencia promueve la absorción de dos fotones.



**Figura 1.5.3.** Donadores pi utilizados en fluoróforos que absorben dos fotones.<sup>4</sup>

Por otra parte, los fragmentos estructurales que funcionan como aceptores de electrones pi necesariamente incluyen en su estructura átomos y grupos electronegativos que atraen y dispersan la densidad electrónica que se transfiere desde el polo donador del sistema conjugado en el estado de excitación. Estas estructuras incluyen anillos aromáticos sustituidos con grupos atractores como nitrilo, nitro, carbonilos y carbonilos alfa beta insaturados, sulfonas, perfluoroarilos y sistemas heterocíclicos nitrogenados como imidazol, pirazol, oxadiazol, piridinas, diazinas, triazinas, benzotiadiazol, dicetopirrolpirrol y los análogos iónicos relacionados como las escuaráinas, sólo por mencionar algunos (Figura 1.5.4).



**Figura 1.5.4.** Aceptores pi utilizados en fluoróforos que absorben dos fotones.<sup>4</sup>

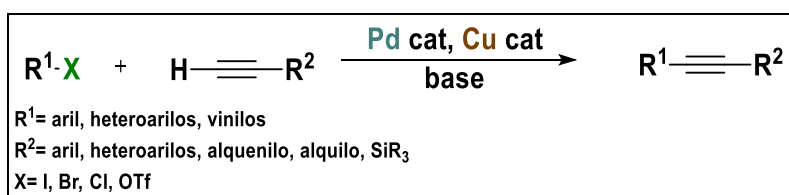
Debe tenerse en cuenta que la característica donadora o atractora de electrones de los sustituyentes es relativa y está en función del sistema molecular. Además, ya que algunas características físicas de la molécula, tales como el rendimiento cuántico de fluorescencia y la sección cruzada, dependen inversamente del aumento de la polaridad en el estado excitado, la elección de los componentes donador y aceptor debe hacerse con un fino balance que se puede optimizar de



acuerdo a las aplicaciones ópticas no lineales que se persigan con la estructura química.<sup>4</sup>

## 1.6 Acoplamientos cruzados: Reacción de Sonogashira.

Las reacciones de acoplamiento cruzado para la formación de nuevos enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo son de suma importancia en la síntesis de compuestos orgánicos. Estas reacciones combinan dos fragmentos moleculares y son catalizadas por un metal de transición. Se ha trabajado mucho para mejorar las capacidades de los acoplamientos cruzados, incluida la expansión a nuevos sustratos, mejor tolerancia a grupos funcionales y menores cargas de catalizador. La reacción de Sonogashira (Figura 1.6.1), es un acoplamiento para la formación de enlaces de átomos de carbono  $C_{(sp^2)}-C_{(sp)}$  entre un haluro de arilo/vinilo y un alquino terminal. Tradicionalmente se usan catálisis de paladio en combinación con una sal de cobre(I) que funciona como co-catalizador y una base. Sin embargo, también se han utilizado otros metales de transición como catalizadores.<sup>5</sup>



**Esquema 1.6.1.** Esquema general de la reacción de Sonogashira.<sup>6</sup>

Estas reacciones se han convertido en uno de los métodos más importantes para preparar arilalquinos y eninos conjugados, que son precursores de productos naturales, productos farmacéuticos, y materiales orgánicos moleculares.<sup>6</sup> Aunque se desconoce el mecanismo exacto de la reacción de Sonogashira, es sabido que a este ciclo catalítico lo rigen 3 etapas importantes: a) la adición oxidativa que, como su nombre lo indica, consiste en la adición del fragmento haluro de arilo/vinilo al

metal que se oxida de Pd(0) a Pd(II), b) la transmetalación en la que participa el co-catalizador de cobre (I) quien hace un intercambio de ligandos con el paladio (II), generando el alquínilpaladio(II) y c) la eliminación reductora en la que se genera el producto del acoplamiento y se regenera el catalizador Pd(0). (Figura 1.6.1)

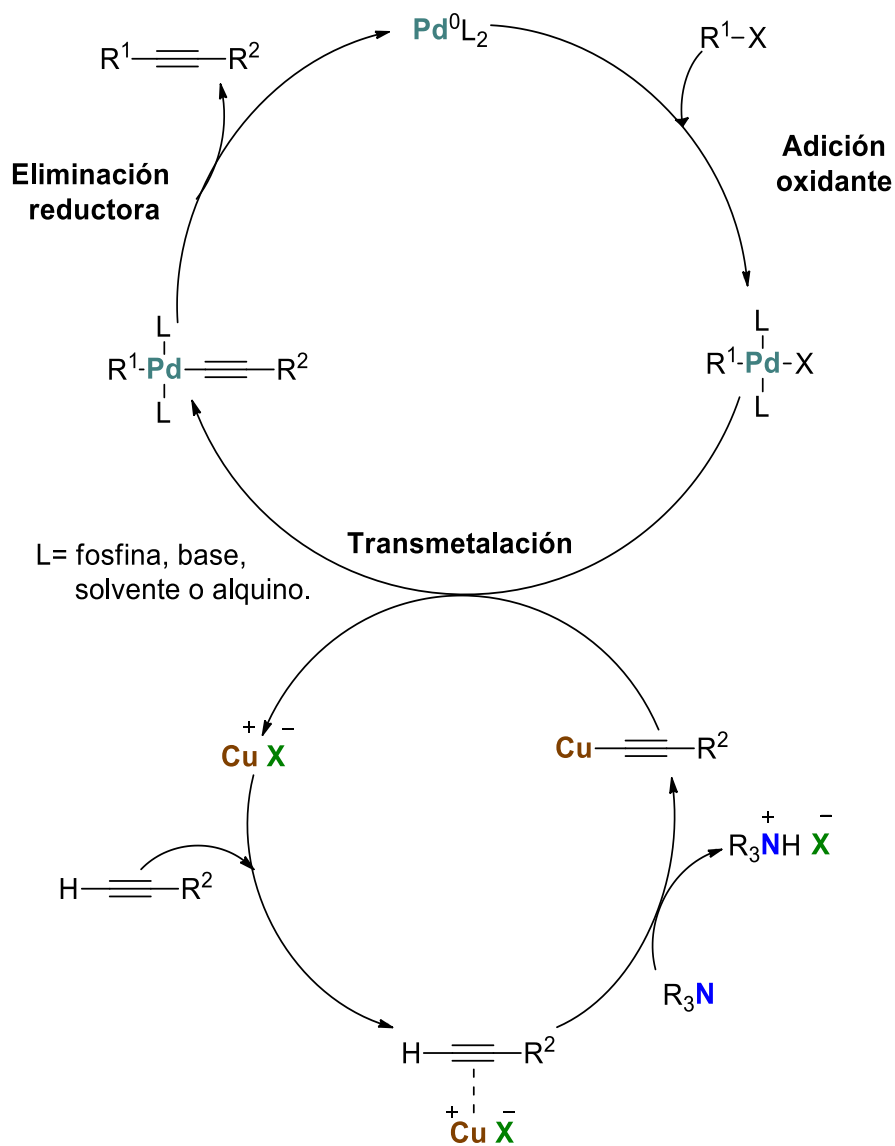


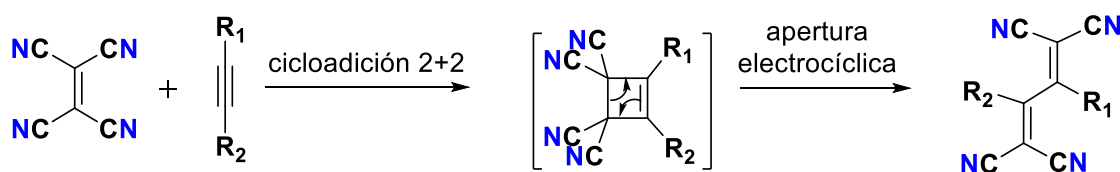
Figura 1.6.1. Ciclo catalítico de la reacción de Sonogashira.<sup>6</sup>

## 1.7 Tetracianoetilenos.

El tetracianoetileno (TCNE) es un ácido fuerte de tipo pi, según se deduce de los valores de equilibrio en la formación de complejos con bases pi. En esos complejos de transferencia de carga hay una transferencia parcial de electrones. Además, los TCNE reaccionan con potasio, sodio, aluminio, magnesio y cobre a temperatura ambiente para dar la respectiva sal de TCNE.<sup>7</sup> Los TCNE poseen una alta deficiencia de electrones en el enlace C=C con un orbital LUMO susceptible a diversas reacciones tales como cicloadiciones [2+2] con moléculas ricas en electrones para formar un 1,1,4,4-tetracianobutadieno (TCBD)<sup>8</sup>, reacciones Diels-Alder por la adición de 1,3-dienos debido a su gran potencia como dienófilo<sup>9</sup>, adición de hidrógeno de compuestos activos y la adición de radicales<sup>10</sup>. Debido a la alta reactividad del TCNE hacia los reactivos ricos en electrones nos permite introducir fragmentos fuertemente aceptores en moléculas orgánicas.

## 1.8 Cicloadiciones [2+2] para la formación de 1,1,4,4-tetracianobutadienos

Los primeros reportes de la reacción de cicloadición [2+2] en 1981 por Bruce y colaboradores mostraron los productos de reacciones entre acetiluros de rutenio ricos en electrones con TCNE. Se observó que al realizar la cicloadición para generar los derivados de ciclobutenos, se presentaba una apertura de anillo y consecuente a eso se formaban los butadienos correspondientes.



**Esquema 1.7.1** Esquema de reacción entre TCNE y un alquino disustituido para formar el respectivo tetracianobutadieno TCBD.<sup>8</sup>



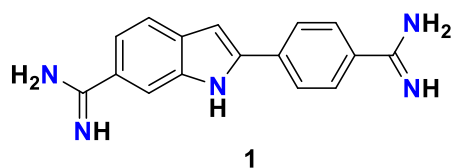
Otros estudios han reportado las reacciones de TCNE con alquinos ricos en electrones por la sustitución con aminas y heterociclos donadores en disolventes de diferentes polaridades y que se llevan a cabo con buenos rendimientos. Además, los butadienos obtenidos han presentado absorción máxima en el intervalo de la luz visible del espectro electromagnético. En consecuencia, el butadieno puede funcionar como un fragmento atractor de electrones en un cromóforo que incluya indoles o carbazoles como grupos donadores de electrones. Estas moléculas pudieran presentar fluorescencia por absorción de uno o dos fotones y tener potencial aplicación como sondas fluorescentes.

## 2. JUSTIFICACIÓN

La utilización de moléculas orgánicas en microscopía de fluorescencia de células vivas, se ve limitada debido a que la mayor parte de estas moléculas excitan sus electrones por absorción de luz ultravioleta que daña a los sistemas vivos. Sin embargo, existen moléculas que son capaces de emitir fluorescencia después de absorber fotones de luz infrarroja, de menor energía, y que por lo tanto pueden usarse en sistemas biológicos sin dañarlos. Estas moléculas deben absorber simultáneamente dos fotones de luz infrarroja que, al sumar sus energías, logran la misma excitación electrónica que un fotón de luz UV. Este proceso se conoce como absorción no lineal.

Las moléculas que pueden utilizarse para microscopía de fluorescencia en sistemas vivos deben además reunir varios requisitos para teñir células y tejidos. Por ejemplo, tener apreciable solubilidad en agua, mostrar alta especificidad para el analito objetivo, ser fotoestables y emitir luz muy brillante.<sup>11</sup>

Los heterociclos de nitrógeno como el indol y el carbazol son excelentes sistemas donadores de electrones. Algunos de sus derivados son fluorescentes y han servido para diversas aplicaciones, por ejemplo, el indol **1** conocido como DAPI, aún sin la excitación multifotónica, se ha empleado para detectar ADN<sup>10</sup> (Figura 2.1).



**Figura 2.1.** DAPI, un indol fluorescente.<sup>12</sup>

En trabajos previos se han preparado y estudiado las propiedades optoelectrónicas de arilindoles altamente fluorescentes y solubles en disolventes orgánicos que absorben luz de longitud de onda 330-400 nm (Figura 2.2).<sup>11</sup> Para que estas moléculas puedan usarse en alguna aplicación biológica es necesario, entre otras cosas, modificar la estructura química para desplazar la longitud de onda de excitación hacia el intervalo visible-infrarrojo. En este trabajo se planteó utilizar

una reacción de alquinos disustituidos con TCNE que ocurre por una cicloadición [2+2] seguida por una apertura de anillo espontánea. Esta reacción logra insertar un grupo atractor tetracianobutadieno entre los dos sustituyentes del alquino original. Al aumentar la polaridad del sistema electrónico se busca que las moléculas muestren propiedades no lineales de absorción que les permitiría ser utilizadas en microscopía de fluorescencia.

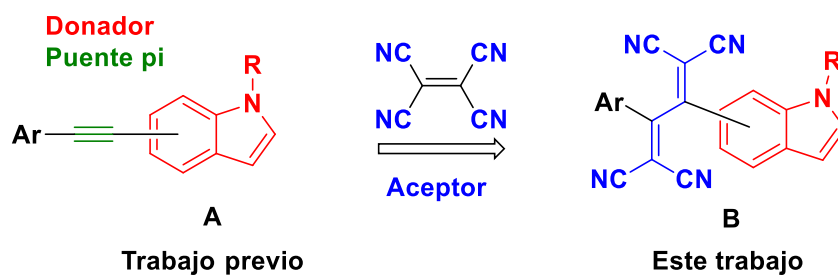


Figura 2.2. A) etinilindol; B) 1,1,4,4-tetracianobutadieno



### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo general

Sintetizar etinilindoles mediante reacciones de acoplamiento cruzado de Sonogashira y posteriormente someterlos a reacción con tetracianoetileno para obtener mediante la secuencia de cicloadición [2+2] y reordenamiento electrónico por apertura de anillo, una serie de derivados de tetracianobutadienos sustituidos con indol, con potencial aplicación optoelectrónica.

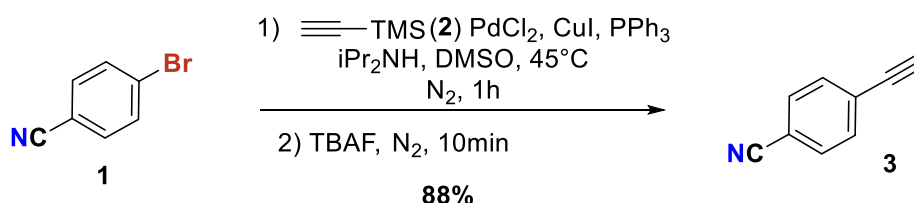
#### 3.1 Objetivos específicos

- Realizar la síntesis de etinilindoles sustituidos mediante reacciones de acoplamiento cruzado de Sonogashira.
- Llevar a cabo la cicloadición [2+2] con apertura de anillo en los etinilindoles sintetizados.
- Evaluar las propiedades ópticas de los compuestos finales para evaluar su posible uso como sondas fluorescentes.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIONES

### 4.1 Síntesis de 1,1,4,4-tetracianobutadieno derivado de 2-aril-6-ariletinilindol (11).

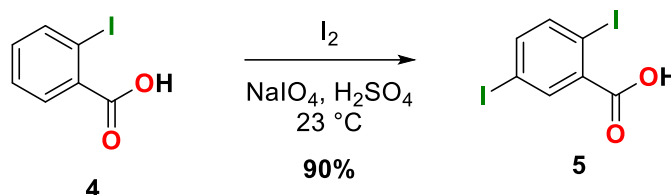
Para comenzar con esta investigación se preparó el 2-aril-6-ariletinilindol **7** previamente sintetizado en el equipo de trabajo. La síntesis comenzó con la preparación del arilalquino **3** mediante una reacción de acoplamiento de Sonogashira entre el 4-bromo benzonitrilo **1** y trimetilsilacetileno **2**, en DMSO a 45 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente se hizo la remoción del grupo protector del alquino con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), como se muestra en el esquema 4.1.1. El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto obtenido mostró una señal en 3.3 ppm correspondiente al H terminal del alquino y un sistema AA'BB' para los hidrógenos aromáticos en 7.7 ppm aproximadamente, lo que demuestra la presencia del compuesto **3**.



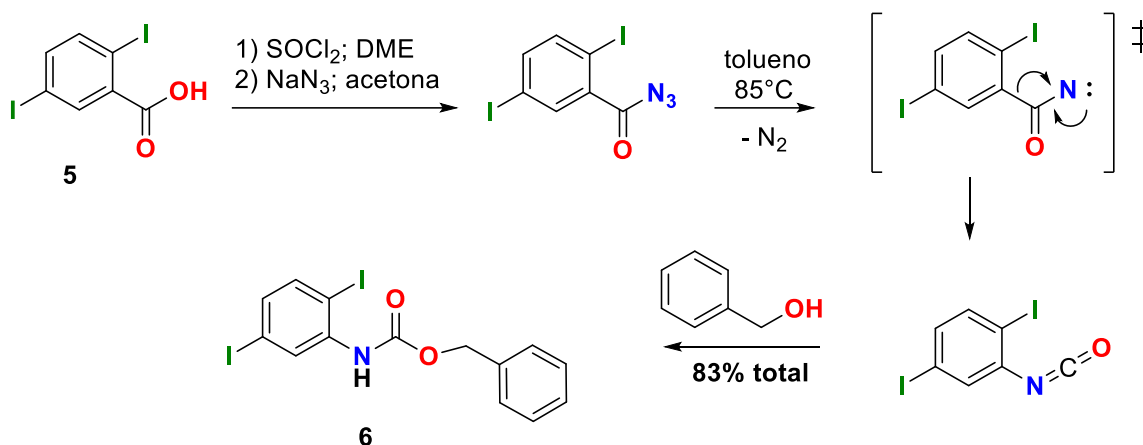
Esquema 4.1.1 Esquema de síntesis de **3**

A continuación, se realizó la yodación del ácido 2-yodobenzoico **4** con una mezcla de yodo y peryodato de sodio en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  para dar el compuesto diyodado **5** (Esquema 4.1.2). En el compuesto **5** se llevó a cabo una secuencia de reacciones con la finalidad de transformar el grupo carboxilo por un átomo de nitrógeno y preparar el carbamato de la anilina **6**. Primero, al compuesto diyodado **5** se le adicionó  $\text{SOCl}_2$  en DME seco para preparar el correspondiente cloruro de acilo. El intercambio del átomo de cloro por nitrógeno se realizó por evaporación del disolvente y adición de  $\text{NaN}_3$  en acetona anhidra. A la acilazida resultante se le evaporó el disolvente, se añadió tolueno anhidro y se sometió a calentamiento para

promover un reacomodo de Curtius. Finalmente, el isocianato resultante se hizo reaccionar con alcohol bencílico para formar el carbamato **6** (Esquema 4.1.3). El compuesto final **6** se identificó por la señal N-H del carbamato que se encuentra en 8.46 ppm RMN de  $^1\text{H}$  por comparación con muestras tomadas previamente.

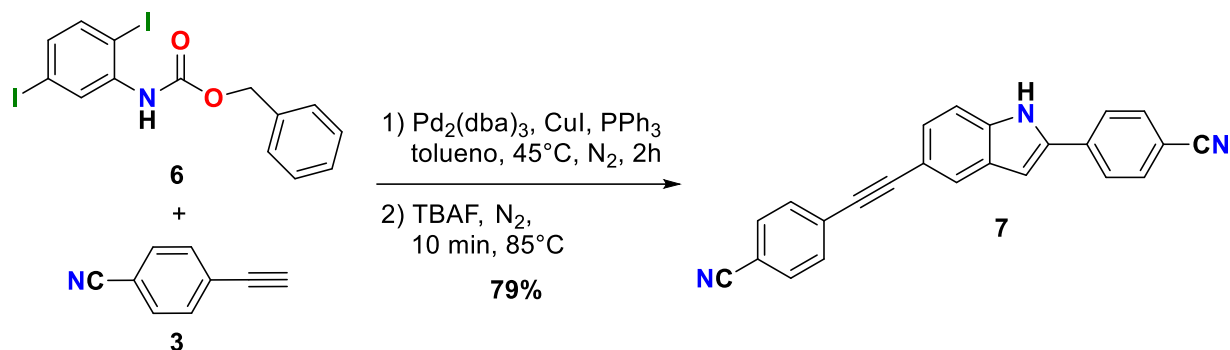


Esquema 4.1.2. Esquema de síntesis de **5**



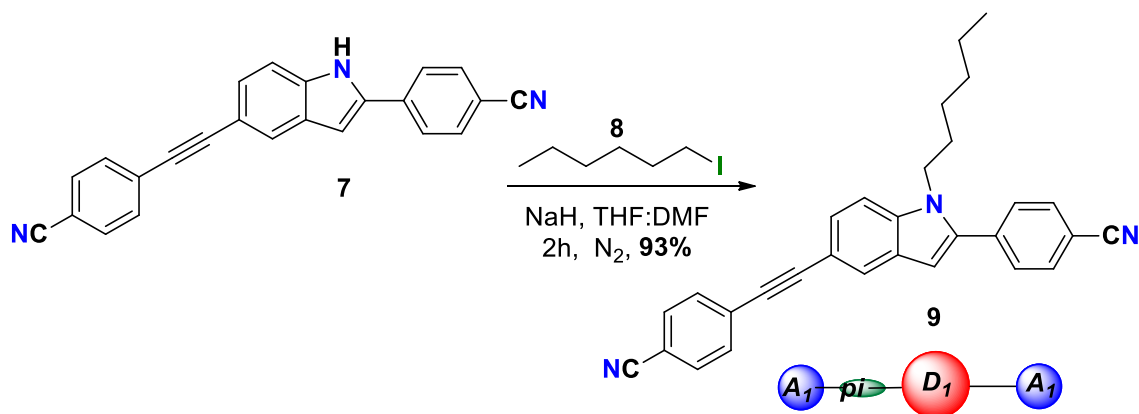
Esquema 4.1.3 Esquema de síntesis de **6**

Una vez sintetizado el carbamato **6** se hizo reaccionar, mediante un doble acoplamiento de Sonogashira, con dos equivalentes del alquino **3** en DMSO. Terminado el tiempo de la reacción de acoplamiento se adicionó TBAF en el mismo matraz para llevar a cabo la ciclación que llevó a la formación del 2-aryl-6-ariletinilindol **7**, cuya estructura se verificó mediante RMN de  $^1\text{H}$  ya que en el espectro aparece una señal en 6.98 ppm característica del hidrógeno en la posición 3 del indol, además de las señales aromáticas de los fenilos (Esquema 4.1.4).



Esquema 4.1.4 Esquema de síntesis de 7

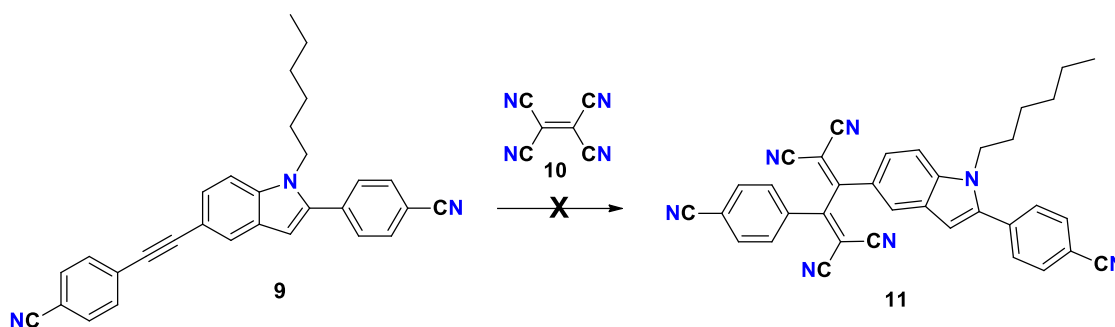
Debido a que el compuesto **7** es sólo parcialmente soluble en disolventes orgánicos se realizó la N-alkilación del indol con yoduro de hexilo **8** en DMF para aumentar la solubilidad, obteniendo el compuesto **9**. La obtención del compuesto se verificó mediante RMN de  $^1\text{H}$  por la presencia de las señales alifáticas que corresponden al grupo hexilo (Esquema 4.1.5).



Esquema 4.1.5 Esquema de síntesis de 9

Electrónicamente el 2-aryl-6-etinilindol **9** es un sistema  $A_1-\pi-D_1-A_1$  en el cual el grupo alquino funciona como puente pi ( $\pi$ ). Teóricamente, este puente alquino se puede transformar en un grupo aceptor mucho más potente (A) a través de la reacción con tetracianoetileno **10** que llevaría al derivado 1,1,4,4-tetracianobutadienil **11** a través de cicloadición [2+2] y reordenamiento (esquema

4.1.6). Sin embargo, esta reacción no procedió a pesar de que se probó en diferentes condiciones (Tabla 4.1.1).



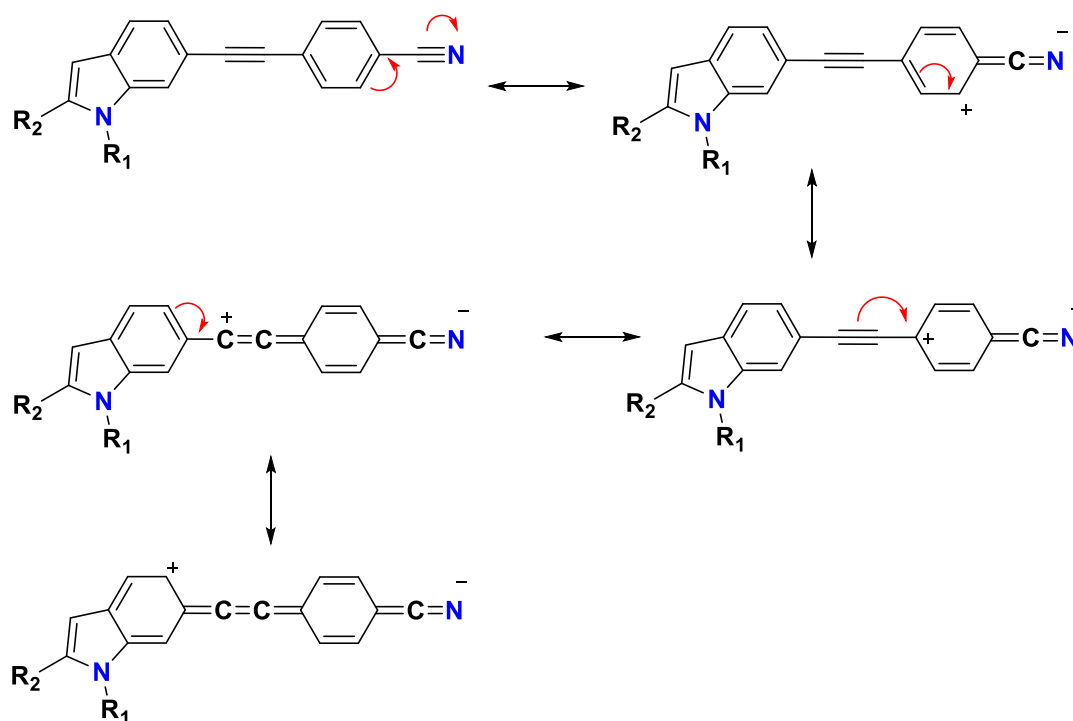
**Esquema 4.1.6** Intentos de síntesis del compuesto 11.

**Tabla 4.1.1** Condiciones de reacción para el intento de síntesis del compuesto 11.

Disolvente	temperatura	tiempo
Tolueno	25°C	1 h
<sup>a</sup> Tolueno	Reflujo	24 h
THF	25°C	1h
THF	Reflujo	8h
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25°C	4 h

<sup>a</sup> La reacción llevó a la descomposición de la materia prima evidenciado por la aparición de varias manchas en la cromatografía de placa que no correspondieron al producto esperado.

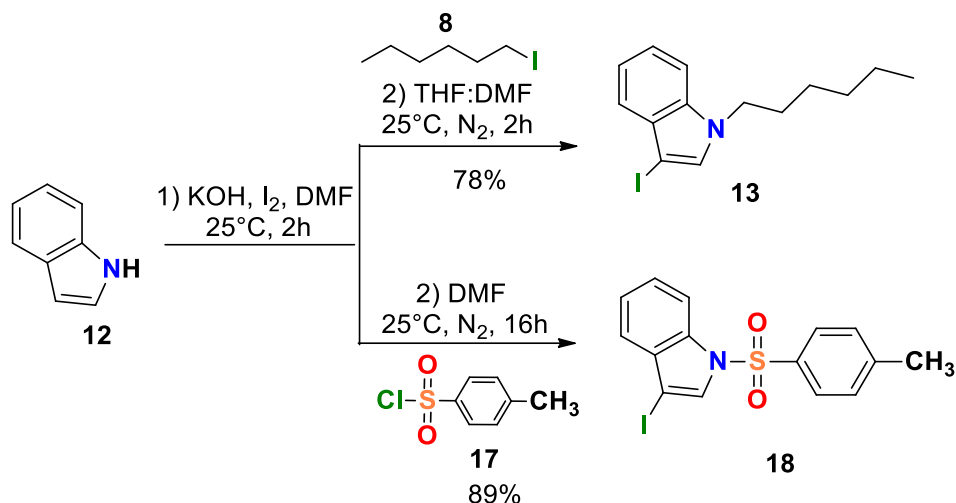
Tras los intentos de síntesis se llegó a la conclusión de que el grupo aceptor 4-benzonitrilo del compuesto **9** desactiva en tal forma al enlace triple del indol **9**, (esquema 4.1.7), que ocasiona que el alquino no sea susceptible a la cicloadición [2+2] con TCNE. Esto concuerda con reportes de la literatura que mencionan que la reacción procede más fácilmente con alquinos sustituidos con grupos electrodonadores.<sup>8</sup> Por otro lado, debe tomarse en cuenta que el grupo nitrilo por sí mismo es un enlace triple por lo que posiblemente genere reacciones secundarias.



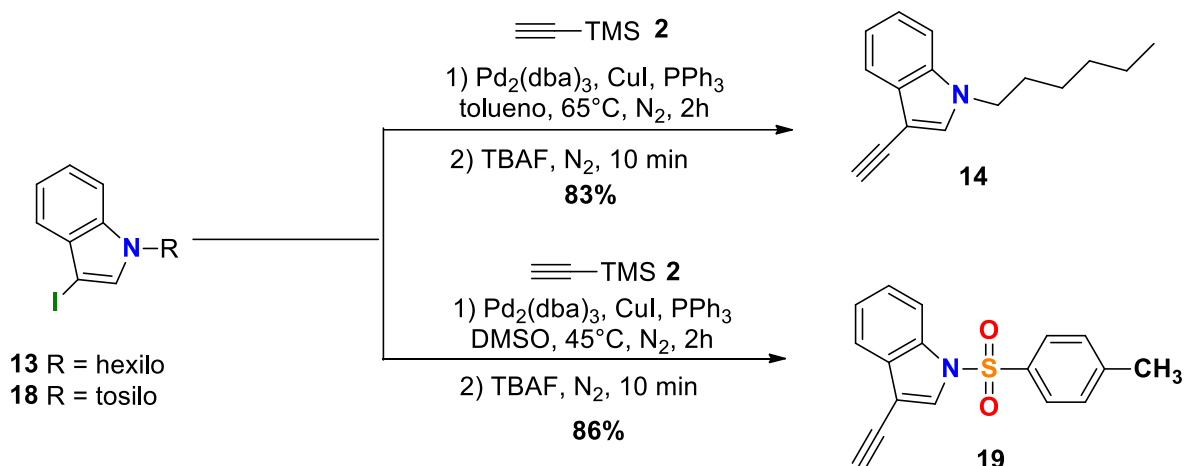
Esquema 4.1.7 Estructuras de resonancia del compuesto 11

## 4.2 Síntesis de los 1,1,4,4-tetracianobutadienos 16 y 21 derivados de bis(etinil)indoles.

A continuación, se decidió preparar una estructura bis(indolil)acetileno que asegurara la reactividad del alquino frente a la cicloadición con TCNE por la donación de electrones del indol. Así que, mediante yodación de indol comercial en la posición 3 y su *N*-protección con grupos hexilo o tosilo **12**, se obtuvieron los compuestos **13** y **18** respectivamente (esquema 4.2.1). A estos indoles se les realizó una reacción de acoplamiento de Sonogashira con trimetilsilil acetileno **2** y se les adicionó TBAF para obtener el derivado alquino terminal correspondiente (compuestos **14** y **19** del esquema 4.2.2). Estos compuestos se corroboraron mediante RMN de  $^1\text{H}$  con la señal del alquino terminal la cual se encuentra a 3.34 para **14** y 3.29 ppm para **19**.

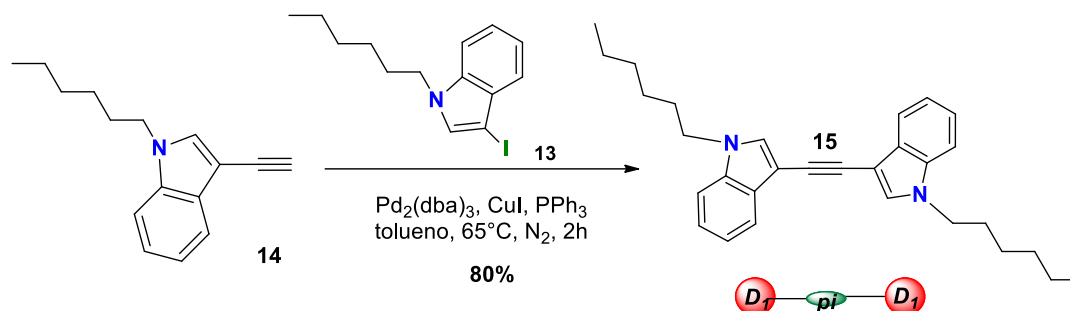
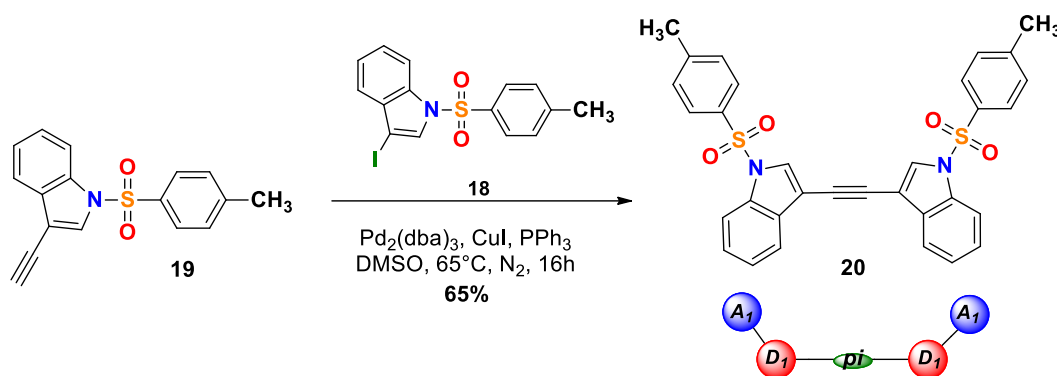


Esquema 4.2.1 Esquema de síntesis de los yodoindoles 13 y 18



Esquema 4.2.2 Esquema de síntesis de los etinilindoles 14 y 19

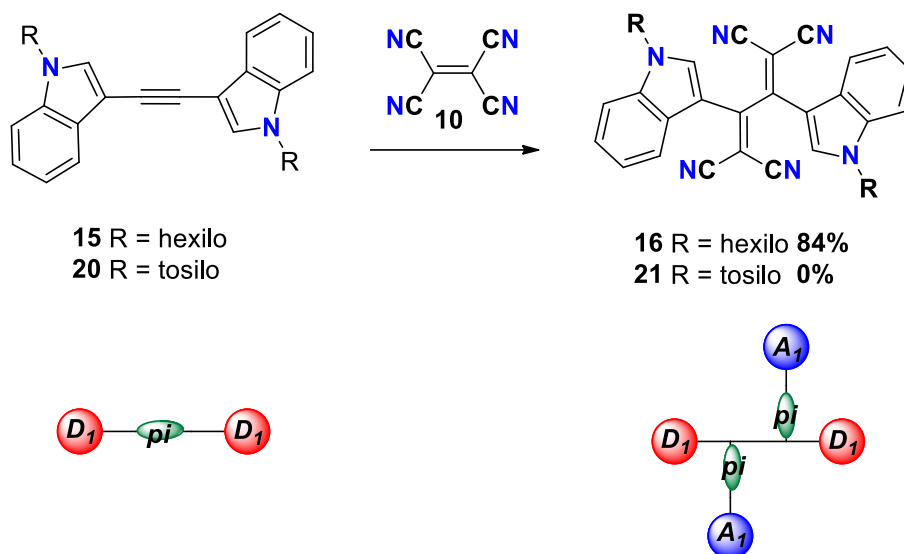
Los etinilindoles **14** y **19** se sometieron a acoplamiento de Sonogashira con los indoles homólogos **13** y **18** para obtener los bis(indolil)alquinos **15** y **20**. Para la síntesis de **15** se hizo reaccionar el yodoindol **13** con el etinilindol **14** en tolueno por 16 h con catálisis de paladio y cobre. El compuesto presenta un sistema D<sub>1</sub>-π-D<sub>1</sub>, (esquema 4.2.3). De manera análoga, para la síntesis de **20** se dejó reaccionar el yodoindol **18** con el alquino **19** en DMSO por 16 h con catálisis con paladio y cobre. El compuesto resultante presenta un sistema A<sub>1</sub>-D<sub>1</sub>-π-D<sub>1</sub>-A<sub>1</sub>, (Esquema 4.2.4).


**Esquema 4.2.3** Esquema de síntesis de **15**

**Esquema 4.2.4** Esquema de síntesis de **20**

Por último, se intentó la cicloadición [2+2] con TCNE **10** en los compuestos **15** y **20**. La reacción fue exitosa en producir el derivado 1,1,4,4-tetracianobutadieno **16**, con estructura D<sub>1</sub>-pi-(A<sub>1</sub>)-D<sub>1</sub>, para el compuesto con sustituyente alquilo (esquema 4.2.5). En contraste, la reacción análoga del bisindol **20** con TCNE no procedió aun cuando se intentó en diferentes disolventes. (Tabla 4.2.1).

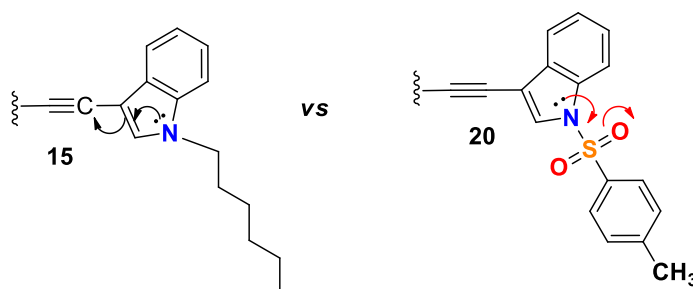
**Tabla 4.2.1** Tabla de condiciones de reacción para la síntesis de los compuestos **16** y **21**

Disolvente/condiciones	Temperatura	Tiempo
Tolueno ( <b>16</b> )	25°C	1 h
Tolueno ( <b>21</b> )	Reflujo	1.5 h
THF ( <b>21</b> )	25°C	1h
THF ( <b>21</b> )	Reflujo	8h



**Esquema 4.2.4** Esquema de síntesis de **16** y **21**

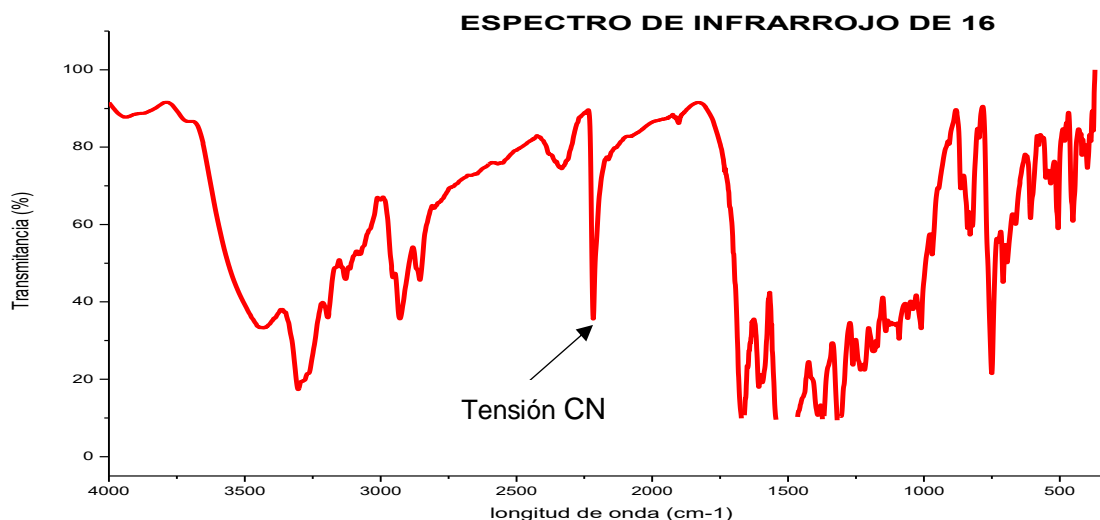
Resulta evidente que el carácter atractor de electrones del grupo *N*-tosilo del bisindol **20** anula la donación de electrones del indol hacia el enlace triple lo que resulta en la desactivación hacia la cicloadición con el TCNE. Esto se ilustra con las estructuras de resonancia del esquema 4.2.5 en las cuales el flujo de electrones va dirigido hacia el grupo tosilo comparado a un indol protegido con un grupo hexilo.



**Esquema 4.2.5** Estructuras de resonancia de los etinilindoles **15** y **20**

La estructura del compuesto **16** fue determinada por RMN de  $^1\text{H}$  ya que la señal del protón de la posición 2 del indol se ve desplazada hacia frecuencias mayores de 7.39 a 8.66 ppm por la desprotección que tienen los grupos CN sobre este hidrógeno. De igual manera en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observa la señal característica de carbono de los grupos -CN aproximadamente en 109 y 112 ppm.

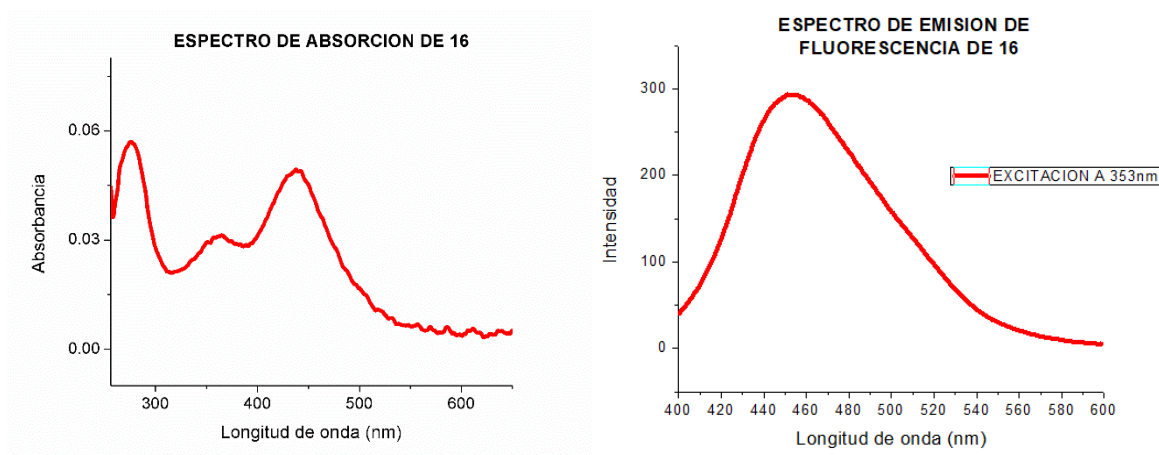
En el espectro de IR (Figura 4.3.1) se observa la banda de tensión de los grupos CN en  $2240\text{ cm}^{-1}$ .



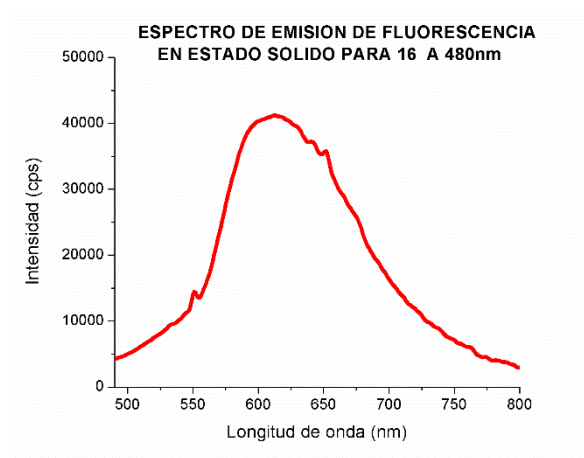
**Figura 4.2.1** Espectro de infrarrojo en estado sólido para **16**

Se midieron los espectros de absorción UV-Visible y emisión de fluorescencia del compuesto **16**, el cual presentó dos máximos de absorción en 298 nm y 449 nm. Así mismo, fue posible determinar que emite fluorescencia muy débil con máximo a 450 nm en disolución de DMSO (Figura 4.2.2) y en 617 nm en estado sólido (Figura 4.2.3).

Adicionalmente, al compuesto **16** se le realizó una prueba para determinar si lleva a cabo la absorción simultánea de dos fotones a una concentración de  $1 \times 10^{-5}$  M en THF. Sin embargo, el compuesto no presentó absorción simultánea de dos fotones, efecto que se le atribuye a la débil fluorescencia que este compuesto presenta.



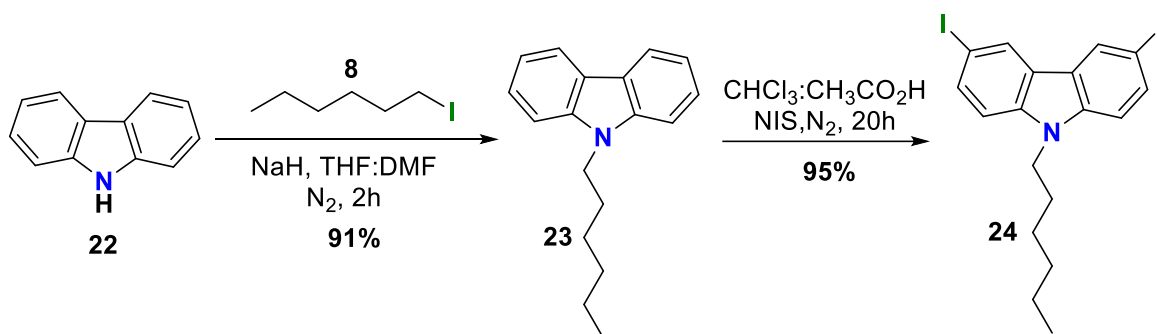
**Figura 4.2.1** Espectros de absorción y emisión de fluorescencia para **16** en DMSO



**Figura 4.2.1** Espectro de emisión de fluorescencia en estado sólido para **16**

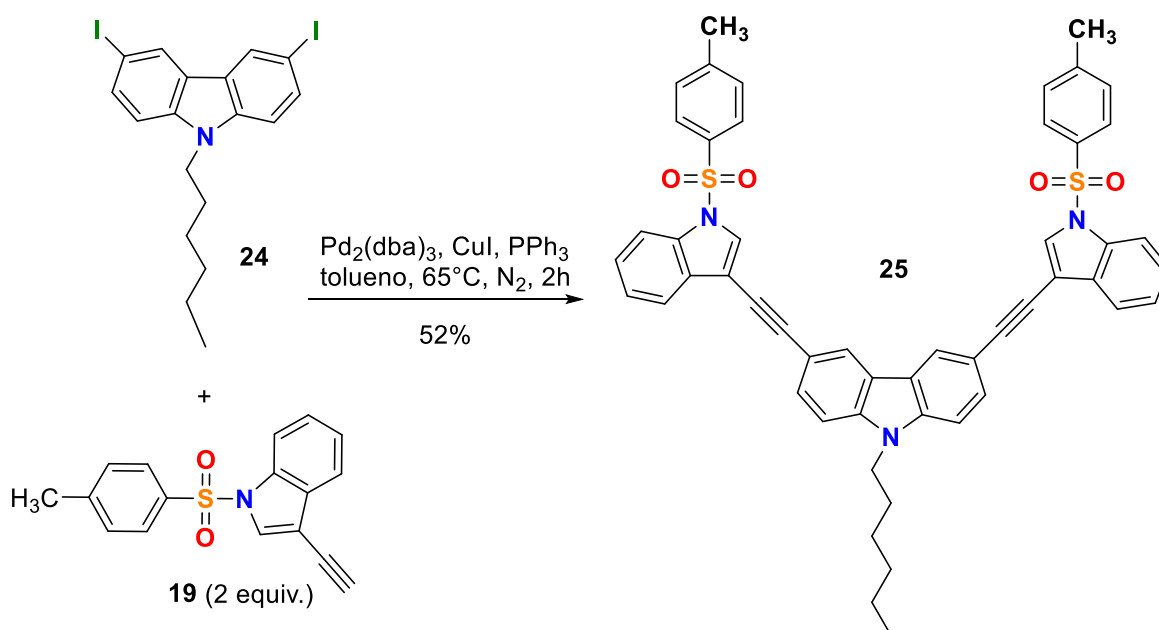
### 4.3 Síntesis del 1,1,4,4-tetracianobutadieno **26** derivado del sistema indol-carbazol-indol

Ya que los tetracianobutadienos derivados de indol no presentaron fluorescencia, se decidió incluir un núcleo carbazol para extender el sistema conjugado y observar si esta modificación lograba producir compuestos fluorescentes. La síntesis del compuesto **26** comenzó por la *N*-hexilación del carbazol **22** con yoduro de hexilo **8** e NaH en DMF que produjo el compuesto **23**. Este compuesto se sometió a yodación en las posiciones 3 y 6 con *N*-yodo succinimida (NIS) para obtener el compuesto **24** (Esquema 4.3.1).



**Esquema 4.3.1** Esquema de síntesis **24**

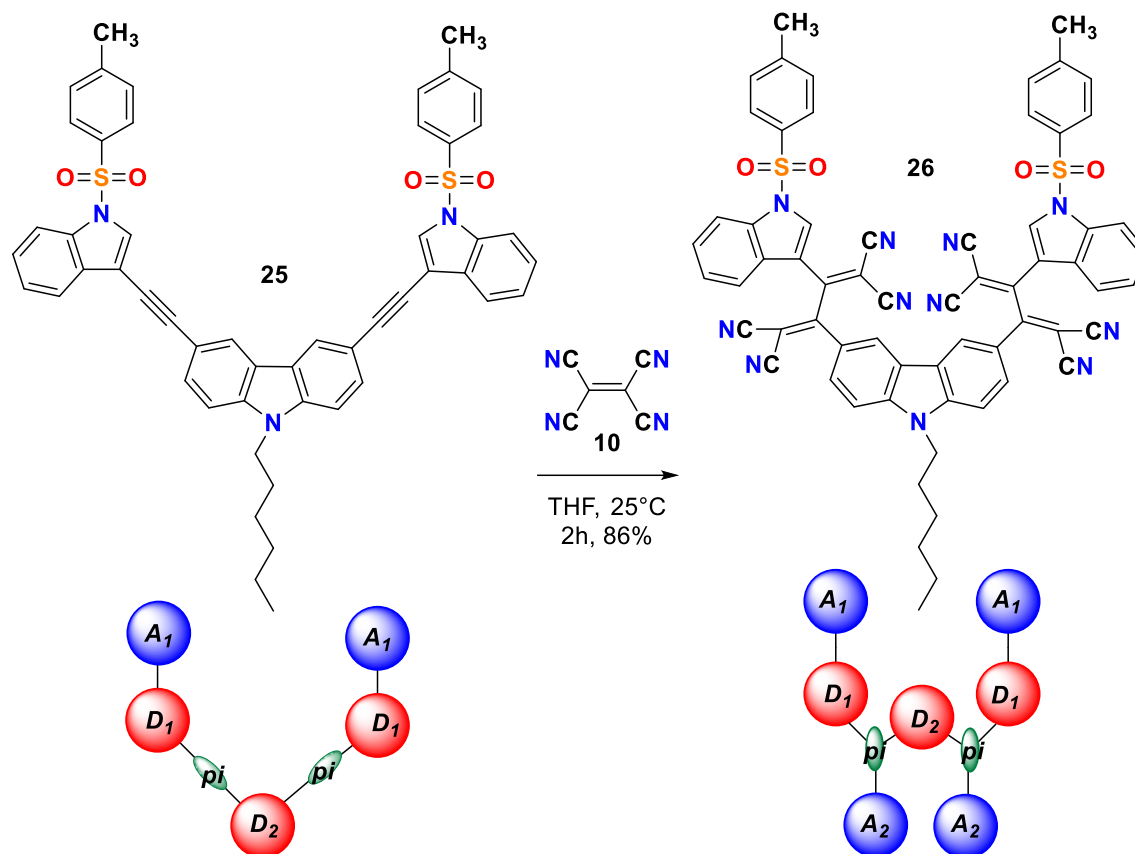
Una vez preparado el carbazol diiodado **24** se le realizó un acoplamiento doble de Sonogashira con dos equivalentes del etinilindol **19** para formar el compuesto **25**, que contiene un sistema electrónico A<sub>1</sub>-D<sub>1</sub>-π-D<sub>2</sub>-π-D<sub>1</sub>-A<sub>1</sub> (Esquema 4.3.2).



**Esquema 4.3.2** Esquema de síntesis **25**

Enseguida, se realizó la doble cicloadición [2+2] de **25** con TCNE **10** para cambiar el puente pi alquino por un grupo atractor butadieno y así obtener el respectivo bis 1,1,4,4-butadieno **26** como un sistema A<sub>1</sub>-D<sub>1</sub>-pi-A<sub>2</sub>-pi-D<sub>2</sub>-pi-A<sub>2</sub>-pi-D<sub>1</sub>-A<sub>1</sub>

(Esquema 4.3.3). Cabe resaltar que la presencia del grupo electro atractor tosilo en el fragmento indol de la molécula no impidió la reacción como ocurrió con el bisindol **20** que daría el tetracianobutadieno **21**.



**Esquema 4.3.3** Síntesis del tetracianobutadieno **26**

La estructura del compuesto **26** fue determinada por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Las señales aromáticas correspondientes a los protones de la posición 4 del indol y 4 del carbazol se ven desplazadas hacia frecuencias mayores. En el caso del hidrógeno 4 del carbazol, existe un desplazamiento de la señal que pasa de 8.31 ppm a 8.78 ppm esto debido a la desprotección electrónica por parte de los grupos CN. Mientras tanto, los hidrógenos de la posición 4 del indol tienen un comportamiento diferente, ya que uno se mantiene en 8.03 ppm y el otro sufre un desplazamiento de 8.02 a 8.56 ppm generado por los grupos CN. En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observa la señal característica de carbono de los grupos CN en 114-

116 ppm. Por su parte, En el espectro de IR (Figura 4.3.1) se observa la banda de tensión de los grupos CN en  $2300\text{ cm}^{-1}$

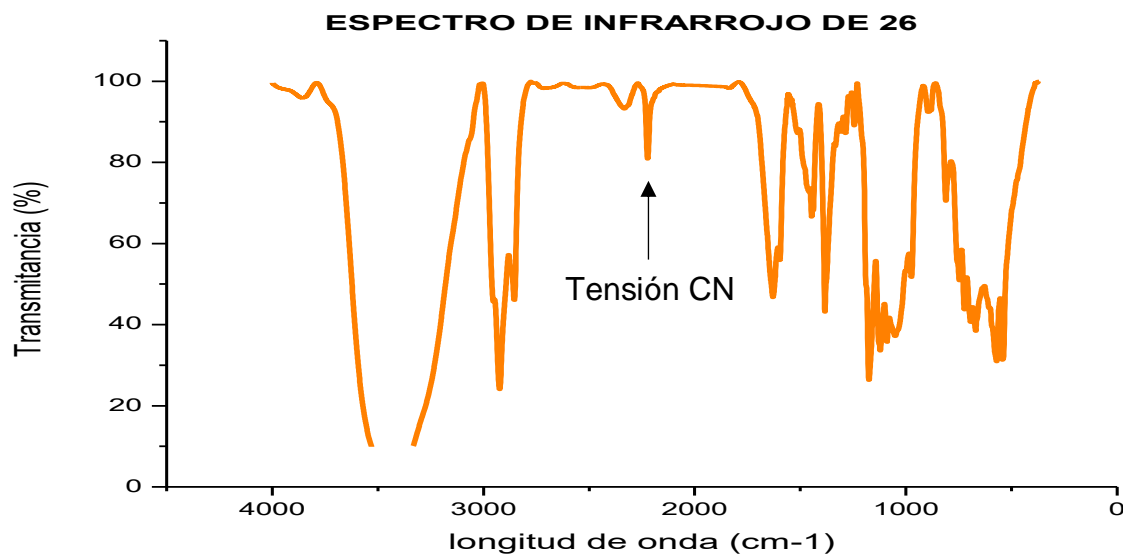


Figura 4.3.1 Espectro de infrarrojo de 26

Una vez obtenido el compuesto **26** se le realizó espectroscopia de absorción UV-vis y emisión de fluorescencia en disolución. Este compuesto presentó dos máximos de absorción en 298 nm y 325 nm y emisión de fluorescencia débil en 460 nm cuando fue excitado a 325 nm (Figura 4.3.1).

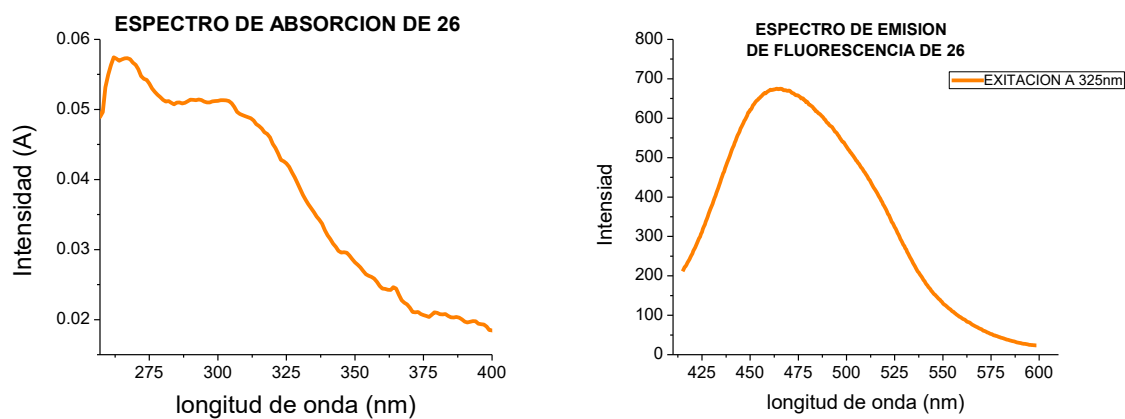
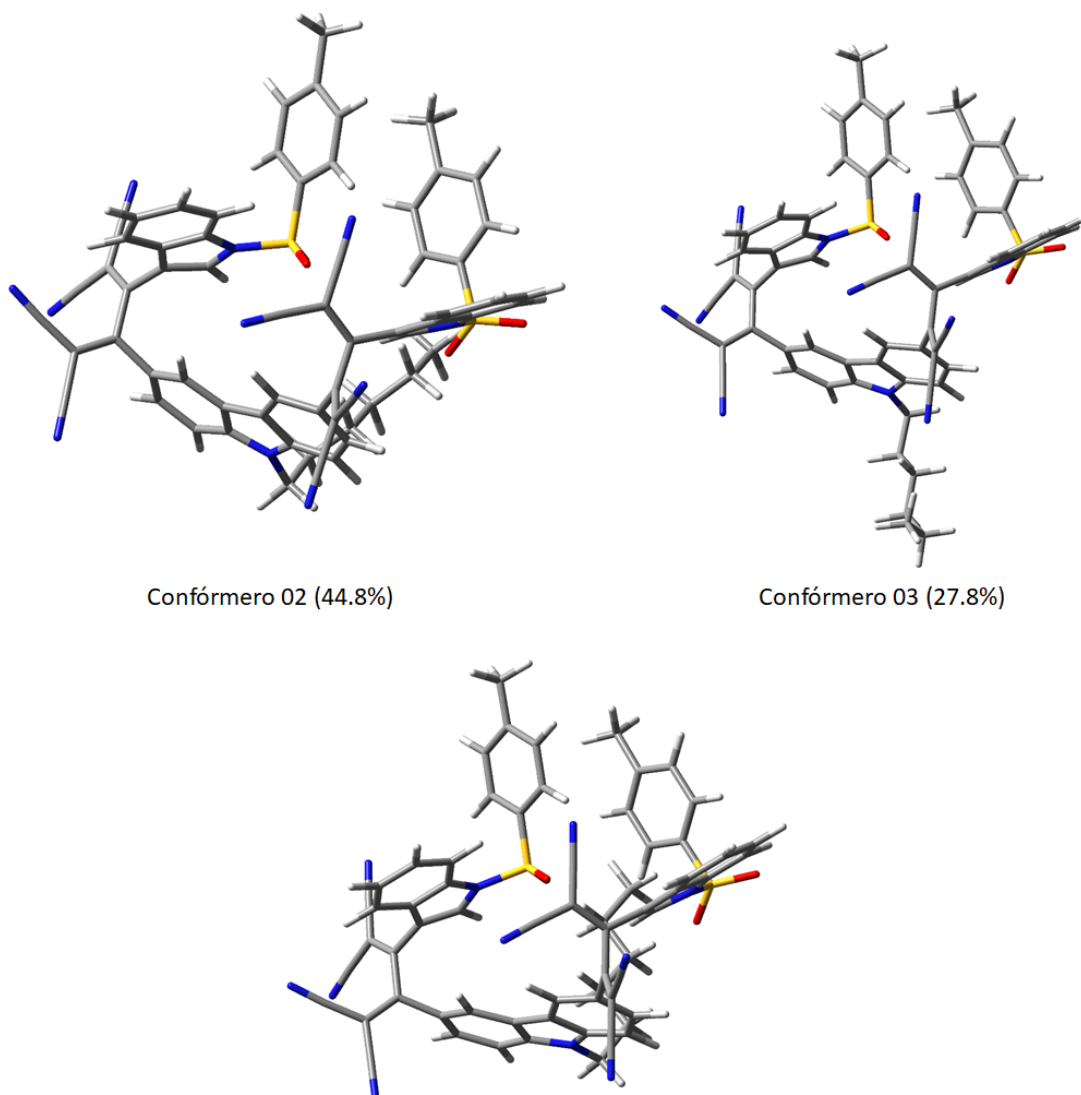


Figura 4.3.2 Espectros de absorción y emisión de fluorescencia de 26 en DMSO



**Figura 4.3.3** Confórmeros principales del compuesto **26**

Con la finalidad de explicar la débil fluorescencia de los compuestos sintetizados, se llevó a cabo un análisis conformacional del butadieno **26** como compuesto representativo. Para ello, se construyó su modelo molecular y se sometió a una búsqueda conformacional por el método Monte Carlo al nivel de Mecánica Molecular, seguido por el cálculo de single-point (energía de punto único) en el nivel de teoría DFT//B3LYP/6-31G\*. Lo anterior, permitió obtener tres



conórmeros principales que contribuyen al 97% de la población (Figura 4.3.3), en los tres conórmeros se puede observar la no-planaridad de la molécula. En las estructuras tridimensionales se observa que existe interacción  $\pi$  entre los fragmentos aromáticos del grupo tosilo unido a cada uno de los indoles de la molécula. Esta interacción obliga a la estructura a torcerse, lo que puede explicar su falta de fluorescencia. La comprobación de este resultado podría hacerse por difracción de monocristal una vez obtenidos los cristales adecuados. Otro experimento posible es la remoción del grupo tosilo para observar el cambio en las propiedades de la molécula una vez que se elimine la interacción  $\pi$ .



## 5. CONCLUSIONES

Se sintetizaron los compuestos **16** y **26** derivados de indolil-1,1,4,4-tetracianobutadienos a partir de la formación de alquinos utilizando acoplamiento de Sonogashira y su posterior reacción de cicloadición [2+2] con TCNE y apertura espontánea de anillo.

Estos compuestos presentaron bandas de absorción anchas desde 325 hasta 450 nm y emisión débil de fluorescencia cercana a 500 nm. En especial, el espectro de emisión del compuesto **16** presenta un desplazamiento batocrómico y mayor intensidad de emisión en estado sólido debido a una mayor absorción de radiación de las moléculas compactadas en el sólido respecto a la disolución.

Se intentó determinar la sección transversal de absorción de dos fotones del compuesto **16** en disolución de THF y se comprobó que este compuesto no es sensible a la excitación bifotónica. A pesar de que el sistema es conjugado y rico en electrones, es probable que la geometría de esta molécula no permita que la deslocalización electrónica o la polarización en el estado excitado se efectúe de manera no lineal.

El análisis conformacional de **26** mediante cálculos teóricos apoya la hipótesis de que las moléculas sintetizadas no tienen geometría plana. Esto se debe a la torsión de los enlaces C-C del fragmento tetracianobutadieno. La pérdida de conjugación entre los fragmentos carbazol-butadieno-indol en estado basal podría deberse a interacciones pi-pi entre los anillos aromáticos de los grupos N-tosilo en los indoles.

De acuerdo a las características de los compuestos sintetizados, estos compuestos no podrán ser utilizados en microscopía de fluorescencia para la obtención de imágenes biológicas, cuyo principio requiere alta brillantez de fluorescencia. Sin embargo, de acuerdo a la literatura<sup>13,14</sup> los compuestos que exhiben bandas de absorción anchas y carecen de fluorescencia podrían ser útiles en la fabricación de celdas solares orgánicas (OSC). Diversos estudios reportan que las moléculas que contienen en su estructura el grupo tetracianobutadieno muestran



un nivel bajo de orbital LUMO, necesario para mejorar el rendimiento de celdas solares orgánicas por la fuerte interacción intramolecular de transferencia de carga (ICT) que se da cuando se tienen grupos donadores muy fuertes unidos al TCBD.

Ya que los reportes de literatura han establecido la dificultad de efectuar la reacción con TCNE en alquinos sustituidos con grupos que no son donadores de electrones, es de resaltar que se logró realizar la reacción de cicloadición [2+2] y reacomodo en el dialquino **25** que contiene un carbazol unido a dos indoles con sustituyente N-tosilo. Esta reacción dio como resultado la formación del compuesto **26**. La donación electrónica del carbazol es suficiente para activar el enlace triple a la reacción con el TCNE a pesar de que experimentos similares mostraron que el sustituyente N-tosilindol desactiva al grupo alquino frente a la cicloadición.



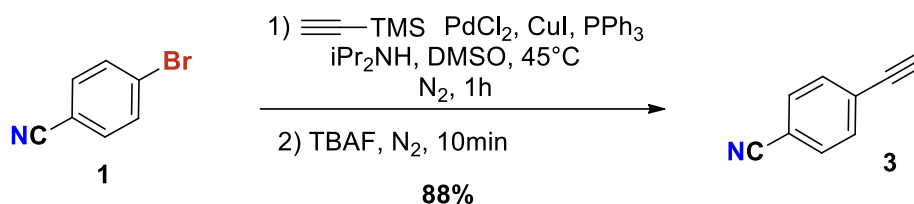
## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1 GENERALIDADES

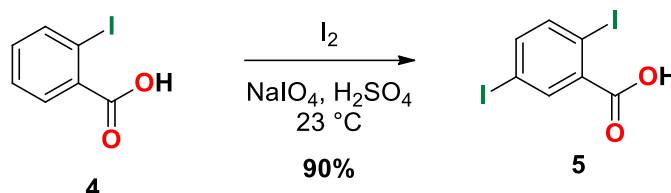
Todas las reacciones se llevaron a cabo en material de vidrio previamente secado en estufa a 110 °C. Los reactivos se adquirieron de Sigma-Aldrich y fueron usados tal como se recibieron. Los disolventes y reactivos líquidos se adicionaron con jeringas hipodérmicas de plástico. Los disolventes se evaporaron a presión reducida en un rotavapor BÜCHI. La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía flash en columna utilizando sílica gel Whatman 60 (malla 230-400) y gradientes de los sistemas de disolventes indicados. En la cromatografía en capa fina (CCF) se utilizaron placas de sílica gel Merck F<sub>254</sub> y las manchas fueron visualizadas con lámpara UV a 254 y 365 nm. El tolueno se secó con sodio/benzofenona bajo atmósfera de nitrógeno. La acetona se secó en agitación bajo atmósfera de nitrógeno en drierita anhidra (CaSO<sub>4</sub>). El CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se secó por destilación con CaH<sub>2</sub>. El dimetilsulfóxido (DMSO) se secó con mallas moleculares activadas de 4Å. El tetrahidrofurano (THF) y dimetoxietano (DME) se destilaron con sodio/benzofenona bajo atmósfera de nitrógeno. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN de <sup>1</sup>H, 400 MHz) y carbono (RMN de <sup>13</sup>C, 100 MHz) fueron obtenidos en equipos Varian NMR System y BRUKER Advanced 400 usando cloroformo (CDCl<sub>3</sub>). En los espectros de RMN de <sup>1</sup>H se usó TMS = 0.0 ppm como referencia y los datos se dan en el siguiente orden: desplazamiento químico en ppm, multiplicidad, constantes de acoplamiento J en Hertz y número de hidrógenos que integran la señal. Para la identificación de los átomos ver la estructura que numera las posiciones en las imágenes de los espectros respectivos.

## 6.2 Síntesis de compuestos 1-26

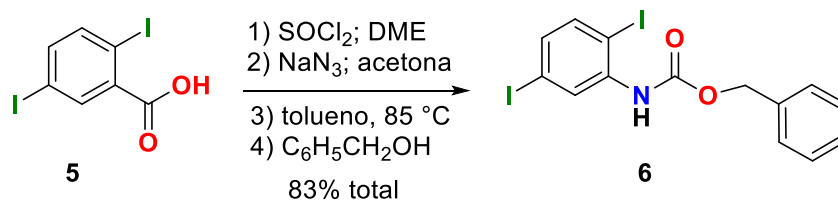
### Síntesis de 4-etinilbenzonitrilo (**3**)



En un matraz de fondo redondo de 50 mL provisto con un agitador magnético, se pesaron 546 mg de *p*-bromo benzonitrilo **1** (3.00 mmol, 1.0 equiv.), 15 mg de  $\text{PdCl}_2$  (0.10 mmol,  $3 \times 10^{-2}$  equiv.), 17 mg de  $\text{CuI}$  (0.10 mmol,  $3 \times 10^{-2}$  equiv), 47 mg de  $\text{PPh}_3$  (0.20 mmol,  $6 \times 10^{-2}$  equiv.) en 10 mL de DMSO seco, el matraz fue purgado alternando ciclos de vacío- $\text{N}_2$ , posteriormente se agregó 1 mL de  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  (7.50 mmol, 2.5 equiv.) y 462 mg de trimetilsilil acetileno (3.30 mmol, 1.1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h a  $45^\circ\text{C}$ , monitoreada por TLC. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, posteriormente se adicionaron 3 mL de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (3.000 mmol, 3.0 equiv.) y la mezcla se dejó agitar durante 10 minutos. Finalizado el tiempo de reacción la mezcla fue extraída con acetato de etilo y lavada con agua (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se adicionó sílica gel; luego el disolvente se evaporó a presión reducida y finalmente la mezcla se separó por cromatografía en columna utilizando una fase hexano/acetato de etilo (8:2) como eluyente, se obtuvo el compuesto **3** como un polvo amarillo en 88% de rendimiento.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) H2-H5  $\delta$  7.66 – 7.63 (m, 2H), H3-H4 7.59 – 7.55 (m, 2H), 3.30 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) C3-C5  $\delta$  132.81, C2-C6 132.17, C4 127.13, C7 118.41, C1 112.46, C8 82.00, C9 81.69.

Síntesis de ácido *p*-diyodobenzoico (**5**)

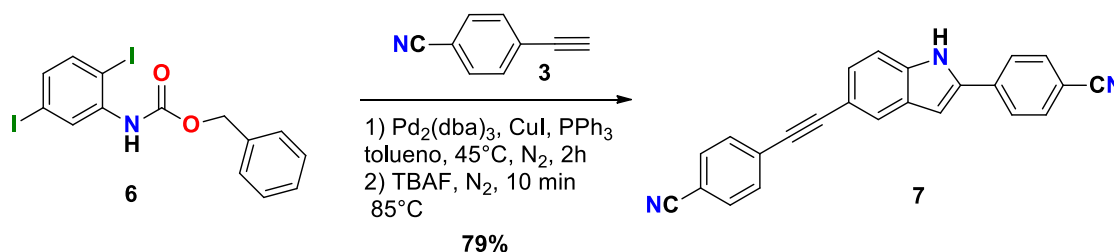
En un matraz de fondo redondo de 250 mL provisto de un agitador magnético se agregaron 1.2 g de  $I_2$  (5.00 mmol) y 30 mL de  $H_2SO_4$ . Posteriormente se adicionaron 340 mg de  $NaIO_4$  (2.00 mmol), la mezcla de reacción se dejó agitar por 30 min. Posteriormente se agregó 2.48 g del ácido 2-yodobenzoico **4** (10.00 mmol) y se dejó agitar por 48 h a  $25^\circ\text{C}$ . Terminado el tiempo de reacción, la mezcla vertió sobre hielo en un matraz Erlenmeyer de 250 mL. El precipitado resultante se filtró a vacío, luego se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con una solución acuosa saturada de  $Na_2S_2O_3$  (3x30 mL). La fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se adicionó sílica gel; el disolvente se evaporó a presión reducida. Finalmente, la mezcla se separó por cromatografía en columna utilizando hexano/acetato de etilo (9:1) como eluyente para dar el compuesto **5** como un polvo blanco en 90% de rendimiento.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) **H6**  $\delta$  8.31 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), **H3** 7.76 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), **H4** 7.50 (dd,  $J = 8.3, 2.1$  Hz, 1H).

Síntesis del bencil-(2,5-diyodofenil)-carbamato (**6**)

En un matraz de fondo redondo de 50 mL provisto con un agitador magnético se agregaron 500 mg (1.30 mmol, 1.0 equiv.) del ácido *p*-diyodobenzoico **5**, 116  $\mu\text{L}$  (1.60 mmol, 1.2 equiv) de  $SOCl_2$  y 13 mL de DME seco y la mezcla de reacción se

dejó a reflujo durante 2 horas bajo atmósfera de  $N_2$ . Transcurrido el tiempo de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida. Bajo atmósfera de  $N_2$  el precipitado obtenido se disolvió en 7 ml de acetona anhidra, se agregó 313 mg de  $NaN_3$  (1.60 mmol, 1.2 equiv.) y se dejó agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se evaporó el disolvente a presión reducida y bajo atmósfera de  $N_2$  se agregó 7 mL de tolueno seco, 425  $\mu$ L (1.32 mmol, 1.0 equiv.) de alcohol bencílico y el matraz de reacción se colocó en un baño de aceite a 85 °C durante 3 horas en agitación y bajo atmósfera de  $N_2$ . El crudo de reacción fue repartido en acetato de etilo y agua. La porción orgánica se lavó con agua (3x30 mL), se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. Finalmente, el precipitado obtenido se lavó con una mezcla de hexano/acetona (95:5) para dar el compuesto **6** como un polvo blanco en 83% de rendimiento.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) **H7**  $\delta$  8.46 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), **H10-14** 7.42 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 5H), **H3** 7.37 (dd,  $J$  = 6.0, 3.2 Hz, 1H), **H4** 7.11 (dd,  $J$  = 8.3, 2.0 Hz, 1H), **H6** 6.97 (s, 1H), **H8** 5.22 (s, 2H).

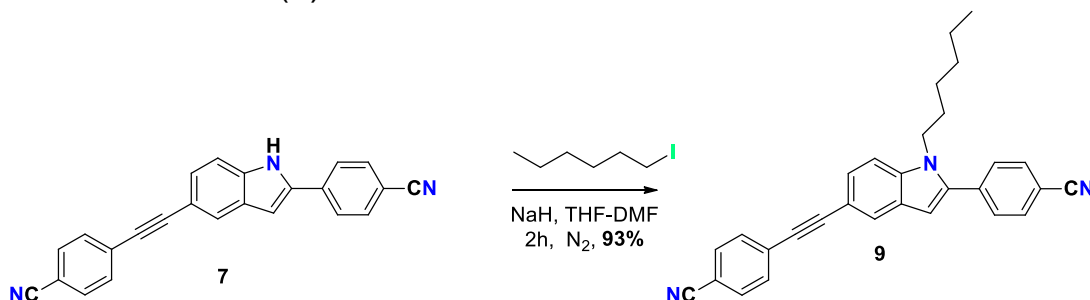
### Síntesis de 4-((2-(4-cianofenil)-1*H*-indol-6-il)etinil)benzonitrilo (**7**)



En un matraz de fondo redondo de 50 mL provisto de un agitador magnético, se adicionó 60 mg (0.13 mmol, 1.0 equiv) del carbamato **6** 31 mg (0.25 mmol, 2.0 equiv.) del 4-cianofenil acetileno **3**, 3 mg ( $3 \times 10^{-3}$  mmol,  $2 \times 10^{-2}$  equiv.) de  $Pd_2(dba)_3$ , 1 mg ( $4 \times 10^{-3}$  mmol,  $3 \times 10^{-2}$  equiv.) de  $CuI$ , 2 mg ( $7.5 \times 10^{-3}$  mmol,  $6 \times 10^{-2}$  equiv.) de  $PPh_3$  y 10 mL de DMSO. El matraz de reacción se purgó alternando ciclos de vacío- $N_2$ , posteriormente se adicionó diisopropilamina  $iPr_2NH$  (0.39 mmol, 3.0 equiv.) y la

mezcla se dejó reaccionar durante 1 hora a 45 °C con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno. Después de una hora se agregó con una jeringa 130  $\mu\text{L}$  (1.0 equiv.) de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF y se incrementó la temperatura de reacción a 85 °C y se mantuvo agitando durante dos horas. El crudo de reacción se repartió en acetato de etilo y agua, la porción orgánica se lavó con agua (3x30 mL) y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, luego se filtró, se le adicionó sílica gel y el disolvente se evaporó a presión reducida. Finalmente, la mezcla embebida en sílica se separó por cromatografía en columna utilizando hexano/acetato de etilo (7:3) como eluyente para dar el indol **7** como un polvo amarillo brillante en 79% de rendimiento.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **H1**  $\delta$  8.56 (s, 1H), **H4** 7.76 (s, 1H), **H7** 7.75 (s, 1H), **H2'-6'**, **H4''-8''** 7.64 (m,  $J = 4.2, 3.0$  Hz, 8H), 7.33 (d,  $J = 8.2, 1.4$  Hz, 1H), 6.98 (s, 1H).

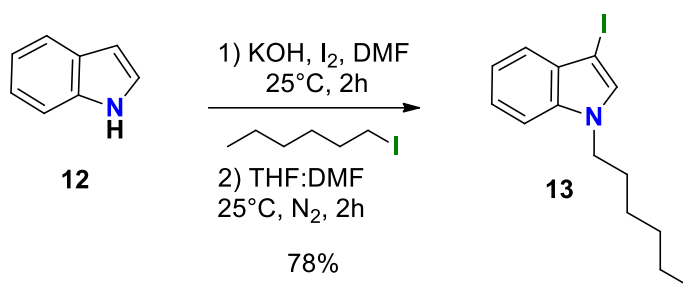
### Síntesis de 4-((2-(4-cianofenil)-1-hexil-1H-indol-6-il)etnil)benzonitrilo (**9**)



En un matraz de fondo redondo de 50 mL provisto de un agitador magnético, se adicionó 100 mg (0.30 mmol, 1.0 equiv.) del indol **7**, 14 mg (0.6 mmol, 2.0 equiv.) de NaH, 6 mL de THF y 4 mL de DMF. La mezcla fue purgada 3 veces alternando ciclos de vacío-N<sub>2</sub>, posteriormente se adicionaron 51  $\mu\text{L}$  de yodohexano (0.33 mmol, 1.1 equiv) y se dejó reaccionar durante 1.5 h a 25°C en ausencia de luz. El crudo de reacción se repartió en acetato de etilo y agua. La porción orgánica se lavó con agua (3x35 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se adicionó sílica gel y el disolvente se evaporó a presión reducida. Finalmente, la mezcla embebida en sílica se separó por cromatografía en columna utilizando hexano/acetato de etilo (9:1)

como eluyente para dar el compuesto **9** como un polvo amarillo brillante en 93% de rendimiento.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **H4**  $\delta$  7.78 (s, 1H), **H4** 7.76 (s, 1H), **H2'-H6'-H4''-H8''** 7.65-7.59 (m, 8H), **H5** 7.33 (dd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz, 8H), **H3** 6.61 (s, 1H), **H1''** 4.31 – 3.99 (m, 3H), **H2'''** 1.67 (dd,  $J = 14.1, 7.1$  Hz, 2H), **H3'''-H4'''-H5'''** 1.31 – 1.10 (m, 6H), **H6'''** 0.82 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H).

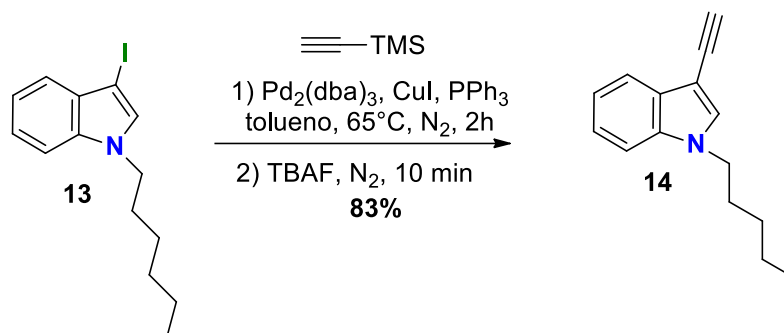
### Síntesis de 1-hexil-3-yodo-1*H*-indol (**13**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL provisto de un agitador magnético, se adicionaron 300 mg (2.50 mmol, 1.0 equiv.) de indol **12**, 350 mg (6.30 mmol, 2.5 equiv.) de KOH, en 5 mL de DMF seco, la mezcla fue purgada 3 veces alternando ciclos de vacío-N<sub>2</sub> y se dejó en agitación por 15 min a 25°C en ausencia de luz. Posteriormente, se adicionaron 634 mg de I<sub>2</sub> disueltos en 2 mL de DMF seco. La reacción monitoreada por TLC continuó por 2 h a 25°C. Transcurrido el tiempo de reacción se adicionó otro lote de 350 mg (6.30 mmol, 2.5 equiv.) de KOH en 3 mL de THF seco y 416  $\mu\text{L}$  de yodohexano (2.75 mmol, 1.1 equiv.). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 1h. El crudo de reacción se repartió en acetato de etilo y agua, la porción orgánica se lavó con una solución de HCl (6%) (4x40 mL), luego se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se le agregó sílica gel. El disolvente se evaporó a presión reducida y finalmente, el compuesto se purificó por cromatografía en columna utilizando hexano/acetato de etilo (95:5) como eluyente para obtener el compuesto **13** como un polvo blanco en 78% de rendimiento.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **H4**  $\delta$  7.54 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), **H7** 7.40 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), **H6** 7.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), **H5** 7.29 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), **H2** 7.26 (s, 1H), **H1'** 4.18 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), **H2'** 2.03 – 1.79 (m, 2H), **H3'-H4'-H5'** 1.39 (s, 5H), **H6'** 0.97 (t,  $J =$

6.6 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **C8**  $\delta$  136.14, **C9** 131.75, **C2** 130.48, **C4** 122.49, **C6** 121.26, **C5** 120.20, **C7** 109.63, **C3** 54.93, **C1'** 46.81, **C4'** 31.42, **C2'** 30.29, **C3'** 26.63, **C5'** 22.54, **C6'** 14.05.

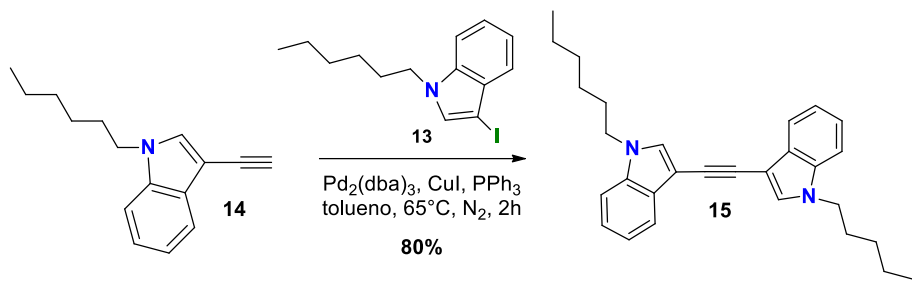
### Síntesis de 3-etinil-1-hexil-1H-indol (**14**)



En un matraz de fondo redondo de 20 mL provisto con un agitador magnético se agregó 300 mg de indol (**16**) (1.30 mmol, 1.0 equiv.), 31 mg de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.03 mmol,  $2.5 \times 10^{-2}$  equiv.), 13 mg de  $\text{CuI}$  (0.07 mmol,  $5 \times 10^{-2}$  equiv.), 17 mg de  $\text{PPh}_3$  (0.07 mmol,  $5 \times 10^{-2}$  equiv.) en 7 mL de tolueno. El matraz fue purgado alternando ciclos de vacío- $\text{N}_2$ , posteriormente se agregó 0.5 mL de  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  (3.25 mmol, 2.5 equiv.) y 217  $\mu\text{L}$  de trimetilsilil acetileno (**2**) (1.6 mmol, 1.2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a  $65^\circ\text{C}$ , monitoreada por TLC y transcurrido el tiempo de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionaron 1.3 mL de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (1.30 mmol, 1.0 equiv.) y la mezcla se dejó agitar durante 10 minutos. Luego la mezcla se repartió en acetato de etilo y agua y la porción orgánica se lavó con agua (3 x 50 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtró. A la solución se adicionó sílica gel y el disolvente se evaporó a presión reducida. Finalmente, la mezcla se separó por cromatografía en columna utilizando hexano/acetato de etilo (85:15) como eluyente para dar el compuesto **14** como un polvo beige en 83% de rendimiento.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  **H4** 7.39 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), **H7**  $\delta$  7.23 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), **H6** 7.18 (t,  $J =$

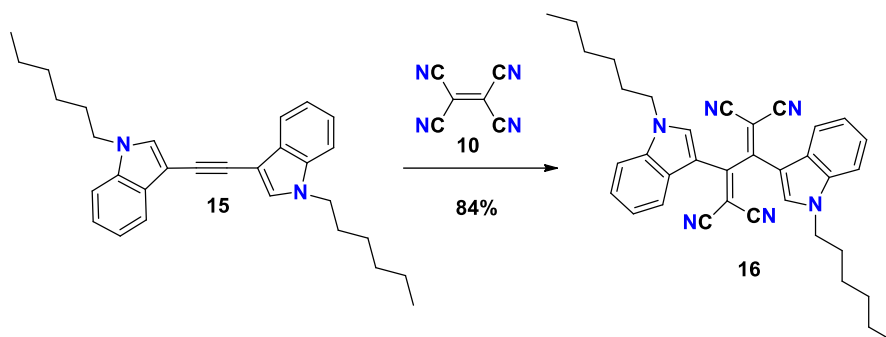
7.5 Hz, 1H), **H5** 7.13 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), **H2** 7.08 (s, 1H), **H1'** 4.15 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), **H1''** 3.34 (s, 1H), **H2'** 1.90 (d, 2H), **H3'-H4'-H5'** 1.40 (t, 6H), **H6'** 0.99 (t, 3H).

### Síntesis de 1,2-bis-(1-hexil-1*H*-indol-3-il)etino (**15**)

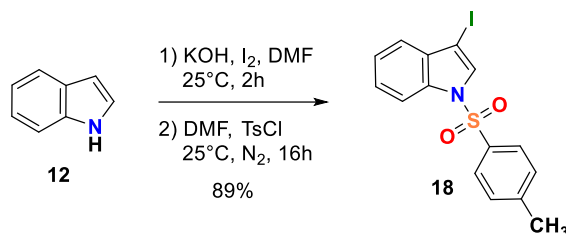


En un matraz de fondo redondo de 20 mL provisto con un agitador magnético se agregó 45 mg del yodoindol **13** (0.20 mmol, 1.0 equiv), 45 mg de etinilindol **14** (0.20 mmol, 1.0 equiv), 10 mg de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.01 mmol, 0.1 equiv.), 4 mg de  $\text{CuI}$  (0.02 mmol, 0.1 equiv), 5 mg de  $\text{PPh}_3$  (0.02 mmol, 0.1 equiv.) en 10 mL de tolueno seco. El matraz se purgó alternando ciclos de vacío- $\text{N}_2$  y posteriormente se agregó 70  $\mu\text{L}$  de  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  (0.50 mmol, 2.5 equiv.). La mezcla de reacción monitoreada por TLC se agitó durante 2 h a  $65^\circ\text{C}$ . Finalizado el tiempo de reacción la mezcla se repartió en acetato de etilo y agua, la porción orgánica se lavó con agua (3 x 50 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtró. A la solución se le agregó sílica gel y el disolvente se evaporó a presión reducida. Finalmente, la mezcla embebida en sílica se separó por cromatografía en columna utilizando hexano/acetato de etilo (85:15) como eluyente. El compuesto **15** se obtuvo como un polvo beige en 80% de rendimiento.  **$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  **H4** 7.92 – 7.89 (m, 2H), **H2** 7.40-7.38 (s, 2H), **H7** 7.38-7.34 (d, 2H), **H6** 7.30 – 7.24 (t, 2H), **H5** 7.24 – 7.19 (t, 2H), **H1'** 4.16 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H), **H2'** 1.93 – 1.84 (m, 4H), **H3'-H4'-H5'** 1.41 – 1.28 (m, 12H), **H6'** 0.94 – 0.89 (m, 6H).

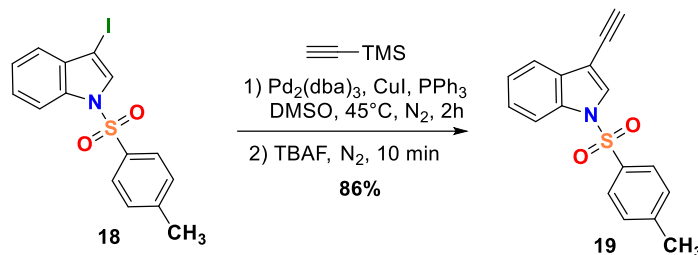
## Síntesis de 2,3-bis(1-hexil-1*H*-indol-3il)buta-1,3-dieno-1,1,4,4-tetracarbonitrilo (**16**)



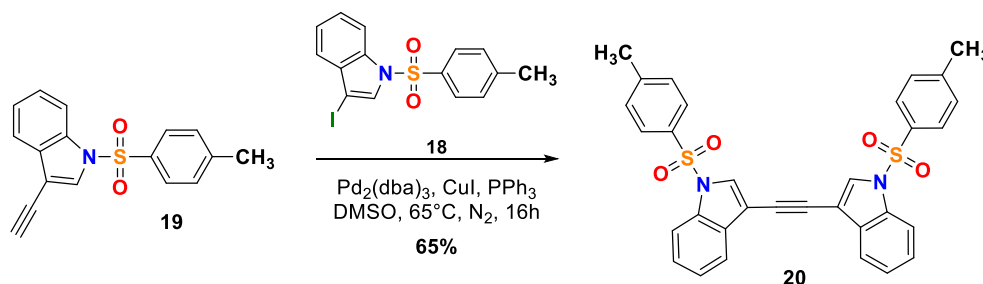
En un matraz de fondo redondo de 25 mL provisto de un agitador magnético y un sistema de reflujo, se adicionaron 100 mg de bis(indolil)alquino (**9**) (0.23 mmol, 1.0 equiv.) y 32 mg de tetracianoetileno (**10**) (0.25 mmol, 1.1 equiv) en 10 mL de tolueno. La mezcla de reacción se dejó en reflujo durante 24 h, terminado el tiempo de reacción el crudo de reacción se repartió en acetato de etilo y agua. La porción orgánica se lavó con agua (3x45 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. A la solución resultante se le agregó sílica gel y el disolvente se evaporó a presión reducida. Finalmente, la mezcla se separó por cromatografía en columna utilizando hexano/acetato de etilo (7:3) como eluyente para dar el compuesto como un sólido rojizo en 84% de rendimiento. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ **H2** 8.66 (s, 1H), **H4** 7.46 – 7.44 (m, 1H), **H7** 7.40-7.36 (d, 7.7 Hz, 1H) **H6** 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), **H5** 7.13 (dd, *J* = 8.0, 7.3 Hz, 1H), **H1'** 4.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), **H2'** 2.02 – 1.91 (m, 2H), **H3',H4',H5'** 1.46 – 1.21 (m, 6H), **H6'** 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ **C1''** 160.68, **C8** 137.09, **C2** 136.26, **C9** 129.02, **C6** 128.21, **C4** 125.71, **C5** 124.56, **C3''** 124.14, **C4''** 120.65, **C3** 115.41, **C7** 109.68, **C2''** 73.74, **C1'** 48.24, **C4'** 31.19, **C2'** 29.47, **C3'** 26.36, **C5'** 22.42, **C6'** 13.94.

Síntesis de 3-yodo-1-tosil-1*H*-indol (**18**)

En un matraz redondo de 200 mL provisto con un agitador magnético se agregó 1.0 g de indol **12** (8.50 mmol, 1.0 equiv.), 1.2 g de KOH (21.25 mmol, 2.5 equiv.) y 30 mL de DMF. La mezcla se dejó en agitación por 10 min y posteriormente se le adicionó 1.2 g de KOH (21.25 mmol, 2.5 equiv.), 2.17 g de I<sub>2</sub> (8.50 mmol, 1.0 equiv.) en 30 mL de DMF. La mezcla de reacción, monitoreada por TLC, se agitó durante 2 h a 25 °C. Transcurrido ese tiempo se adicionó otro lote de 1.2 g de KOH (21.25 mmol, 2.5 equiv.), 2.17 g de I<sub>2</sub> (8.50 mmol, 1.0 equiv.), y 3.4 g (17.90 mmol, 2.1 equiv.) del cloruro de tosilo. La mezcla de reacción se dejó agitar en ausencia de luz toda la noche. Finalizado el tiempo de reacción la mezcla fue extraída con acetato de etilo y lavada con agua (4 x 100 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se adicionó sílica gel; el disolvente se evaporó a presión reducida. Finalmente, la mezcla se separó por cromatografía en columna utilizando hexano/acetato de etilo (9:1) como eluyente para dar el compuesto **18** como un polvo blanco en 89% de rendimiento. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ H4 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), H2' y H6' 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), H2 7.72 (s, 1H), H3' y H5' 7.38 (s, 2H), H7 7.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), H6 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), H5 7.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), H7' 2.36 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ C4' 145.89, C8 135.46, C1' 134.88, C9 132.98, C3',C5' 130.57, C2 130.29, C2',C6' 127.47, C4 126.20, C6 124.46, C5 122.52, C7 113.94, C3 67.39, C7' 22.13.

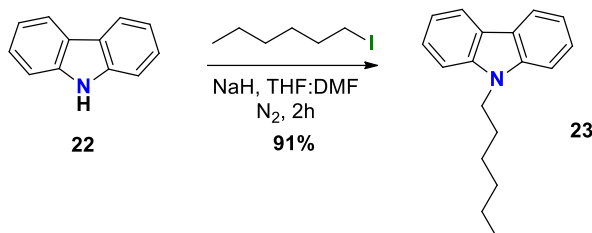
Síntesis de 3-etinil-1-tosil-1H-indol (**19**)

En un matraz de fondo redondo de 20 mL provisto con un agitador magnético se agregaron 300 mg de N-tosil 3-yodoindol **18** (0.75 mmol, 1.0 equiv.), 19 mg de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.02 mmol,  $2.5 \times 10^{-2}$  equiv.), 7 mg de  $\text{CuI}$  (0.04 mmol,  $5 \times 10^{-2}$  equiv.), 19 mg de  $\text{PPh}_3$  (0.08 mmol, 0.1 equiv.) en 5 mL de  $\text{DMSO}$ . El matraz fue purgado alternando ciclos de vacío- $\text{N}_2$ . Posteriormente se agregó 0.3 mL de  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  (2.25 mmol, 3.0 equiv.) y 124  $\mu\text{L}$  de trimetilsilil acetileno (0.9 mmol, 1.2 equiv.) y la mezcla de reacción, monitoreada por TLC, se agitó durante 2 h a  $45^\circ\text{C}$ . Transcurrido ese tiempo, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó 0.8 mL de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (0.75 mmol, 1.0 equiv.) y la mezcla se dejó agitar durante 10 minutos. Finalizado el tiempo de reacción la mezcla se repartió en acetato de etilo y agua, la porción orgánica se lavó con agua (3 x 50 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtró. A la solución resultante se le agregó sílica gel y el disolvente se evaporó a presión reducida. Finalmente, la mezcla se separó por cromatografía en columna utilizando hexano/acetato de etilo (85:15) como eluyente para dar el compuesto **19** como un sólido café en 86% de rendimiento.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  **H4** 8.01-7.99 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), **H2** 7.82 (s, 1H), **H2'** y **H6'** 7.81-7.76 (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H), **H7** 7.67-7.65 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), **H6** 7.30-7.36 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), **H5** 7.36-7.30 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), **H3'** y **H5'** 7.25-7.23 (d,  $J = 10.0$  Hz), **H2''** 3.29 (s, 1H), **H7'** 2.36 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  **C4'** 145.44, **C8** 134.86, **C1'** 134.09, **C9** 130.77, **C3'-C5'** 130.00, **C2** 129.9, **C2'-C6'** 126.97, **C4** 125.56, **C6** 123.83, **C5** 120.50, **C7** 113.59, **C3** 104.07, **C1''** 81.57, **C2''** 74.96, **C7'** 21.59.

Síntesis de 1,2-bis-(1-tosil-1H-indol-3-il)etino (**20**)

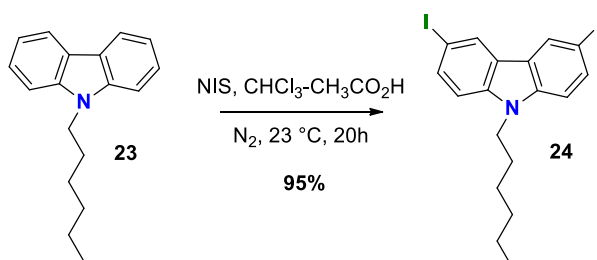
En un matraz de fondo redondo de 20 mL provisto con un agitador magnético se agregó 80 mg de yodoindol **18** (0.20 mmol, 1.0 equiv.), 60 mg de etinilindol **19** (0.20 mmol, 1.0 equiv.), 19 mg de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.02 mmol, 0.1 equiv.), 2 mg de  $\text{CuI}$  (0.07 mmol,  $5 \times 10^{-2}$  equiv.), 6 mg de  $\text{PPh}_3$  (0.07 mmol, 0.1 equiv.) en 10 mL de THF seco. El matraz fue purgado alternando ciclos de vacío- $\text{N}_2$ , posteriormente se agregó 70  $\mu\text{L}$  de  $\text{Pr}_2\text{NH}$  (0.50 mmol, 2.5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a  $65^\circ\text{C}$ . Finalizado el tiempo de reacción la mezcla se repartió en acetato de etilo y agua. La porción orgánica se lavó con agua (3 x 50 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtró. A la solución resultante se le adicionó sílica gel; el disolvente se evaporó a presión reducida. Finalmente, la mezcla se separó por cromatografía en columna utilizando hexano/acetato de etilo (85:15) como eluyente para dar el compuesto **20** como un polvo de color café marrón en 65% de rendimiento.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  **H4** 8.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), **H2** 7.86 (s, 1H), **H2' y H6'** 7.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), **H7** 7.79 – 7.74 (d, 1H), **H6** 7.41 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), **H5** 7.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), **H3' y H5'** 7.30 – 7.19 (m, 2H), **H7'** 2.4 (s, 1H).  **$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  **C4'** 145.41, **C8** 134.91, **C1'** 134.28, **C9** 130.68, **C3'-C5'** 130.06, **C2** 128.82, **C2'-C6'** 126.98, **C4** 125.59, **C6** 123.87, **C5** 120.53, **C7** 113.69, **C3** 105.09, **C1''** 84.52, **C7'** 21.6.

Síntesis de 9-hexil-9-H-carbazol (**23**)

En un matraz de fondo redondo de 50 mL provisto de un agitador magnético, se agregó 167 mg (1.00 mmol, 1.0 equiv.) de carbazol (**22**), 36 mg (1.50 mmol, 1.5 equiv.) de NaH, 3 mL de THF y 2 mL de DMF. La mezcla se purgó 3 veces alternando ciclos de vacío-N<sub>2</sub>. Posteriormente se adicionó 156 µL de yodohexano (1.10 mmol, 1.1 equiv.) y se dejó reaccionar durante 2 h a 25 °C en ausencia de luz. El crudo de reacción se repartió en acetato de etilo y agua. La porción orgánica se lavó con agua (3x35 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. A la solución resultante se le adicionó sílica gel y el disolvente se evaporó a presión reducida. Finalmente, la mezcla se separó por cromatografía en columna utilizando hexano/acetato de etilo (9:1) como eluyente para dar el compuesto como un polvo beige en 91% de rendimiento.

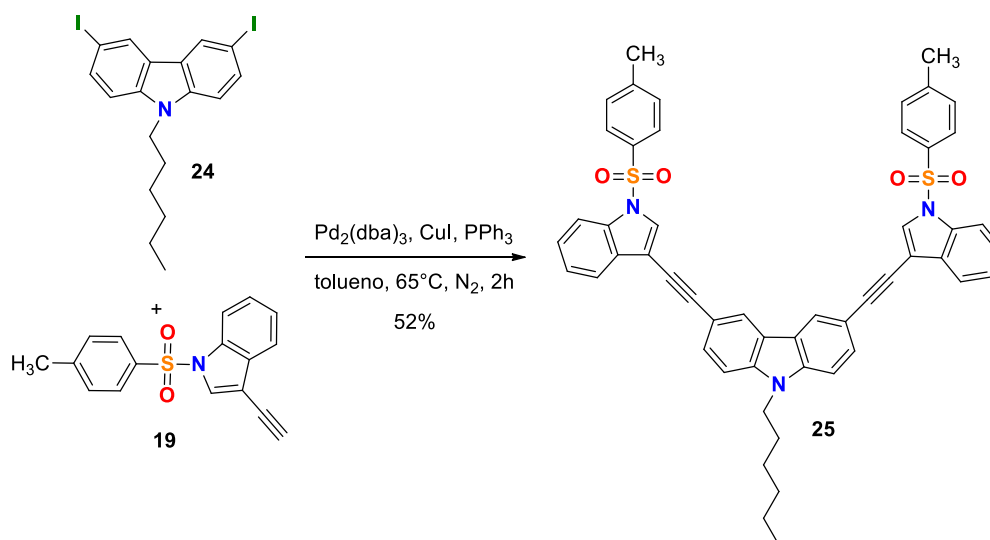
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ **H4,H5** 8.09 (d, J = 7.7 Hz, 2H), **H1,H8** 7.52 – 7.43 (d, J=7.7Hz, 2H), **H3,H6** 7.47–7.37 (d, J=7.8 Hz, 2H), **H2,H7** 7.24 – 7.11 (m, 2H), **H1'** 4.29 (t, J = 6.9 Hz, 2H), **H2'** 1.91 – 1.76 (m, 2H), **H3',H4',H5'** 1.33 (d, 6H), **H6'** 0.87 – 0.84 (m, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ **C10,C13** 206.99, **C11,C12** 140.54, **C4,C5**125.66, **C2,C7** 122.92, **C3,C6** 118.78, **C1,C8** 108.76, **C1'** 43.19, **C4'** 31.70, **C2'** 29.04, **C3'** 27.09, **C5'** 22.65, **C6'**14.11.

Síntesis de 9-hexil-3,6-diiodo-9-*H*-carbazol (**24**)

En un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con un agitador magnético y bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se adicionó 1.8 g de N-hexil carbazol **23** (7.0 mmol, 1.0 equiv.), 3.3 g de N-yodosuccinimida (pesada bajo atmósfera de N<sub>2</sub>) (14.00 mmol, 2.0 equiv.), 56 mL de cloroformo y 20 mL de ácido acético. El matraz se cubrió con aluminio y la mezcla de reacción se dejó en agitación por 20 h a temperatura ambiente. Finalizado el tiempo de reacción se removió la mayor parte del disolvente a presión reducida y se adicionó agua. El precipitado rojizo que se formó se filtró, se secó a vacío y se redisolvió en cloroformo. La solución se lavó con 100 mL de solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y luego con salmuera. La porción orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se le adicionó sílica gel. El disolvente se evaporó a presión reducida y finalmente, el compuesto se purificó por cromatografía en columna utilizando hexano/acetato de etilo (9:1) como eluyente para dar el compuesto **24** como un sólido verde en 95% de rendimiento.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ **H4,H5** 8.32 (s, 2H), **H1,H8** 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), **H2,H7** 7.17 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), **H1'** 4.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), **H2'** 1.85 – 1.75 (m, 2H), **H3',H4',H5'** 1.39 – 1.19 (m, 6H), **H6'** 0.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ **C10,C13** 139.65, **C4,C5** 134.64, **C2, C7** 129.50, **C11,C12** 124.13, **C1,C8** 111.04, **C3,C6** 81.77, **C1'** 43.41, **C4'** 31.64, **C2'** 28.94, **C3'** 27.02, **C5'** 22.64, **C6'** 14.12.

## Síntesis de 9-hexil-3,6-bis((1-tosil-1*H*-indol-3-il)etnil)-9*H*-carbazol (**25**)

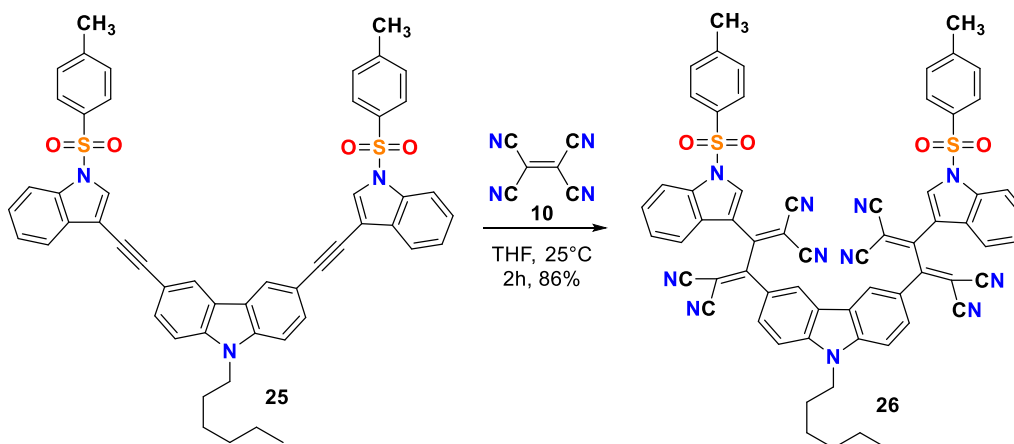


En un matraz de fondo redondo de 20 mL provisto con un agitador magnético se agregó 110 mg de 3,6-diyodo N-hexilcarbazol **24** (0.26 mmol, 1.0 equiv), 160 mg del 3-etnil N-tosilindol **19** (0.54 mmol, 2.1 equiv), 13 mg de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.01 mmol,  $5 \times 10^{-2}$  equiv.), 3 mg de  $\text{CuI}$  (0.02 mmol,  $6 \times 10^{-2}$  equiv), 7 mg de  $\text{PPh}_3$  (0.03 mmol, 0.1 equiv.) y 10 mL de tolueno seco. El matraz fue purgado alternando ciclos de vacío- $\text{N}_2$  y posteriormente se agregó 92  $\mu\text{L}$  de  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  (0.66 mmol, 2.5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a  $65^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . Finalizado el tiempo de reacción la mezcla se repartió en acetato de etilo y agua, la porción orgánica se lavó con agua (3 x 50 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se le adicionó sílica gel. El disolvente se evaporó a presión reducida y finalmente, la mezcla se separó por cromatografía en columna utilizando hexano/acetato de etilo (70:30) como eluyente para dar el compuesto **25** como un polvo café en 52% de rendimiento.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  **H4,H5** 8.31 (d,  $J = 1.2$  Hz, 2H), **H4a** 8.02 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), **H7a** 7.87 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), **H2a** 7.83 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), **H2b y H6b** 7.80 (d,  $J = 2.5$  Hz, 4H), **H1,H8** 7.68 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), **H3b y H5b** 7.40 (d,  $J = 2.5$  Hz,

4H), **H6a** 7.37 – 7.34 (d, J= 8.0 Hz, 2H), **H5a** 7.34 – 7.30 (d, J= 8.0 Hz, 2H), **H2,H7** 7.24 (d, J=1.4 Hz, 2H), **H1'** 4.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), **H7b** 2.35 (s, 6H), **H2'** 2.05 (s, 2H), **H3',H4',H5'** 1.34 – 1.19 (m, 6H), **H6'** 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ **C4b** 145.73, **C10,C13** 141.02, **C8a** 135.47, **C1'** 134.83, **C4,C5** 131.48, **C9** 130.53, **C3b,C5b** 130.19, **C2,C7** 129.50, **C2a** 128.76, **C2b,C6b** 127.45, **C4a** 126.23, **C11,C12** 125.91, **C6a** 124.56, **C3,C6** 122.98, **C5a** 121.16, **C7a** 114.15, **C1,C8** 109.58, **C8a'** 106.33, **C2b'** 95.21, **C1b'** 77.68, **C1'** 60.86, **C4'** 43.89, **C2'** 31.98, **C3'** 29.41, **C5'** 27.39, **C6'** 22.99, **C7b** 22.06.

### Síntesis de 3,3'-(9-hexil-9H-carbazol-3,6-diil)bis(2-(1-tosil-1H-indol-3-il)buta-1,3-dieno-1,1,4,4-tetracarbonitrilo (**26**)



En un matraz de fondo redondo de 25 mL provisto de un agitador magnético y un sistema de reflujo, se agregó 50 mg del bis(indolilalquinil)carbazol **25** (0.05 mmol, 1.0 equiv.) y 6 mg de tetracyanoetileno **10** (0.05 mmol, 1.1 equiv) en 10 mL de THF. La mezcla de reacción, monitoreada por TLC, se dejó en agitación por 2 h a 25 °C. Terminado el tiempo el crudo de reacción se repartió en acetato de etilo y agua. La porción orgánica se lavó con agua (3x30 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. A la solución resultante se le adicionó sílica gel y el disolvente se evaporó a presión reducida. Finalmente, la mezcla se separó por cromatografía en columna



utilizando hexano/acetato de etilo (7:3) como eluyente para dar el compuesto **26** como un sólido naranja en 86% de rendimiento.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ **H4** 8.78 (s, 1H), **H4a** 8.56 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), **H5** 8.30 – 8.28 (m, 1H), **H4a** 8.04 – 7.98 (m, 1H), **H7a** 8.02 (d, 2H), **H2b y H6b** 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), **H2a** 7.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), **H1,H8** 7.78 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), **H6a** 7.48 – 7.43 (m, 2H), **H5a** 7.40 – 7.36 (m, 2H), **H3b y H5b** 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), **H2,H7** 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), **H1'** 4.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), **H7b** 2.17 (s, 6H), **H2'** 1.94 – 1.86 (m, 2H), **H3',H4',H5'** 1.26 (m, 6H), **H6'** 0.88 (t, *J* = 3.3 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 207.41, 166.05, 161.85, 147.30, 145.81, 144.77, 141.41, 135.38, 134.76, 133.98, 133.22, 131.64, 131.14, 130.49, 129.14, 128.54, 128.04, 127.40, 127.16, 126.47, 125.94, 125.05, 124.19, 122.98, 122.64, 121.14, 120.85, 116.50, 114.84, 114.10, 113.83, 113.49, 112.51, 111.80, 111.09, 110.48, 105.85, 94.12, 84.68, 81.79, 80.46, 77.74 77.48, 77.16, 60.85, 44.36, 36.53, 31.95, 31.37, 30.15, 29.46, 27.33, 25.74, 23.02, 22.11, 21.50, 19.21, 14.75 – 14.30, 11.88.

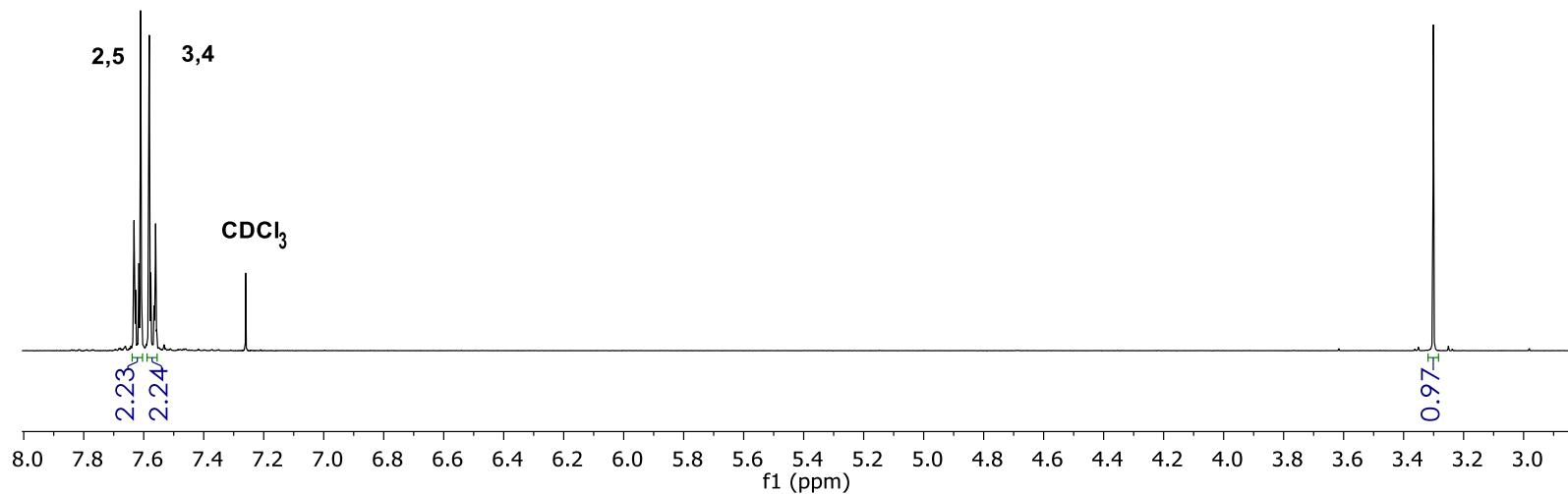
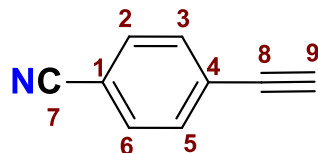


### **6.3 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR**

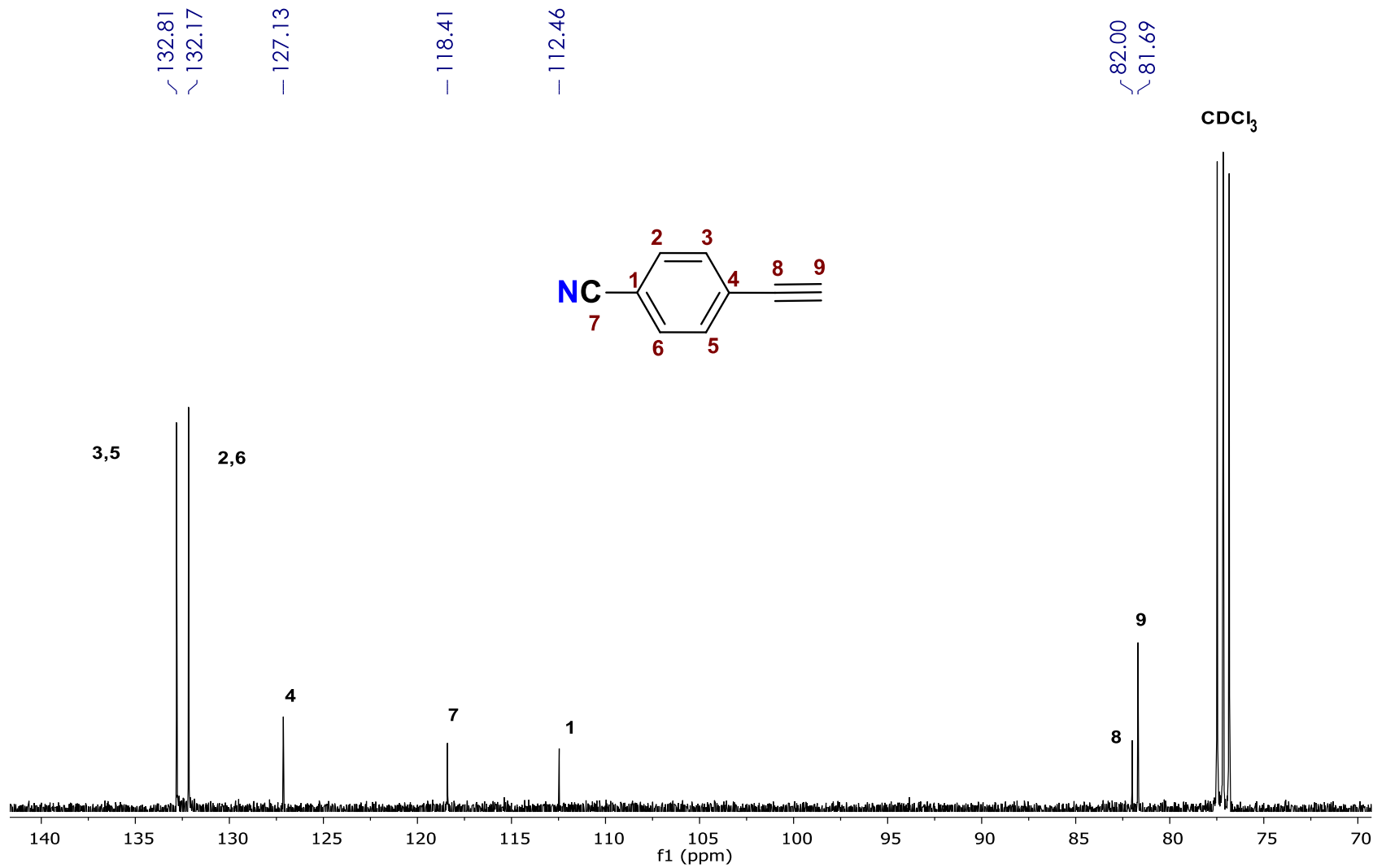


7.63  
7.63  
7.63  
7.62  
7.61  
7.59  
7.58  
7.58  
7.57  
7.56  
7.56

— 3.30



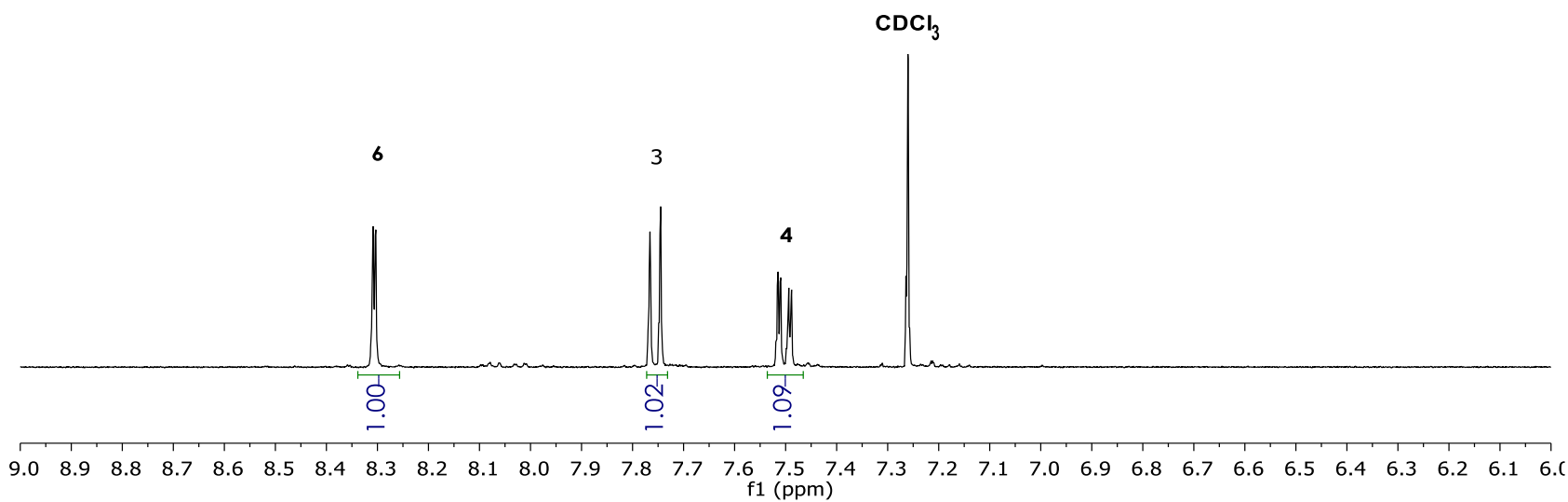
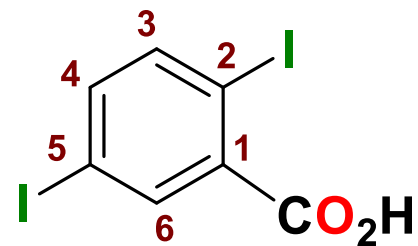
Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 3 en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



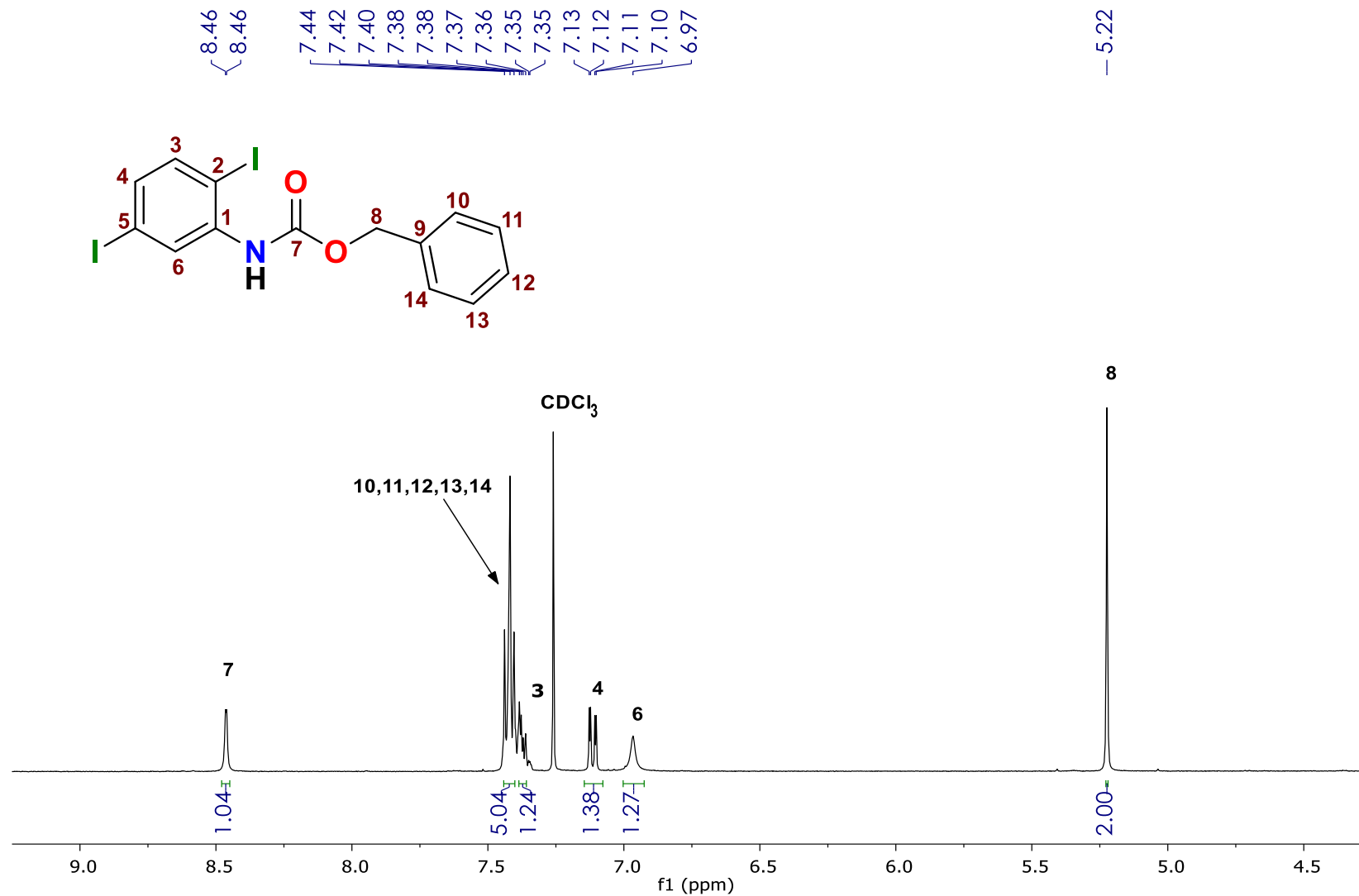
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 3 en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



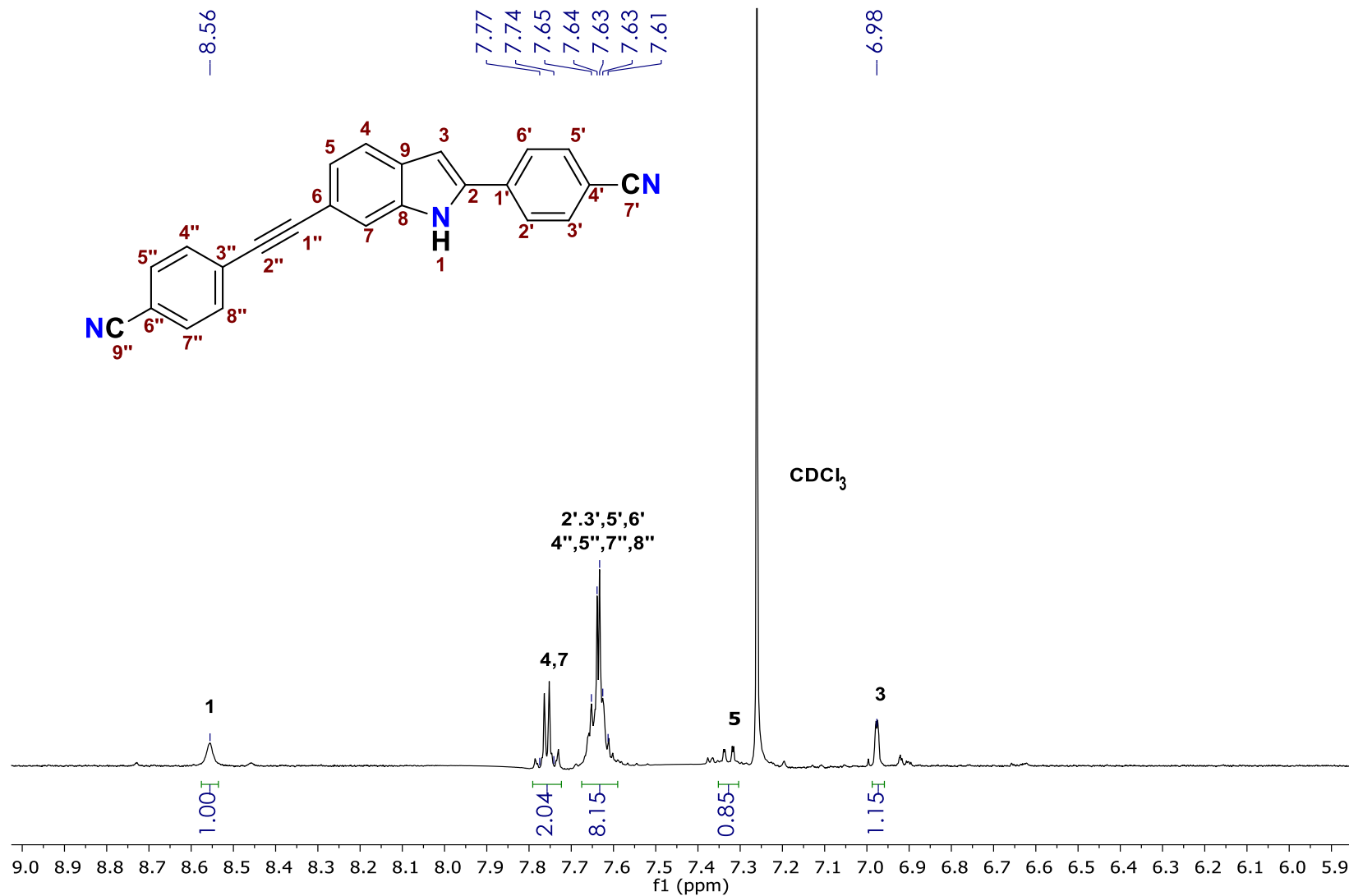
8.31  
8.30  
7.77  
7.74  
7.52  
7.51  
7.51  
7.51  
7.50  
7.49  
7.49  
7.49



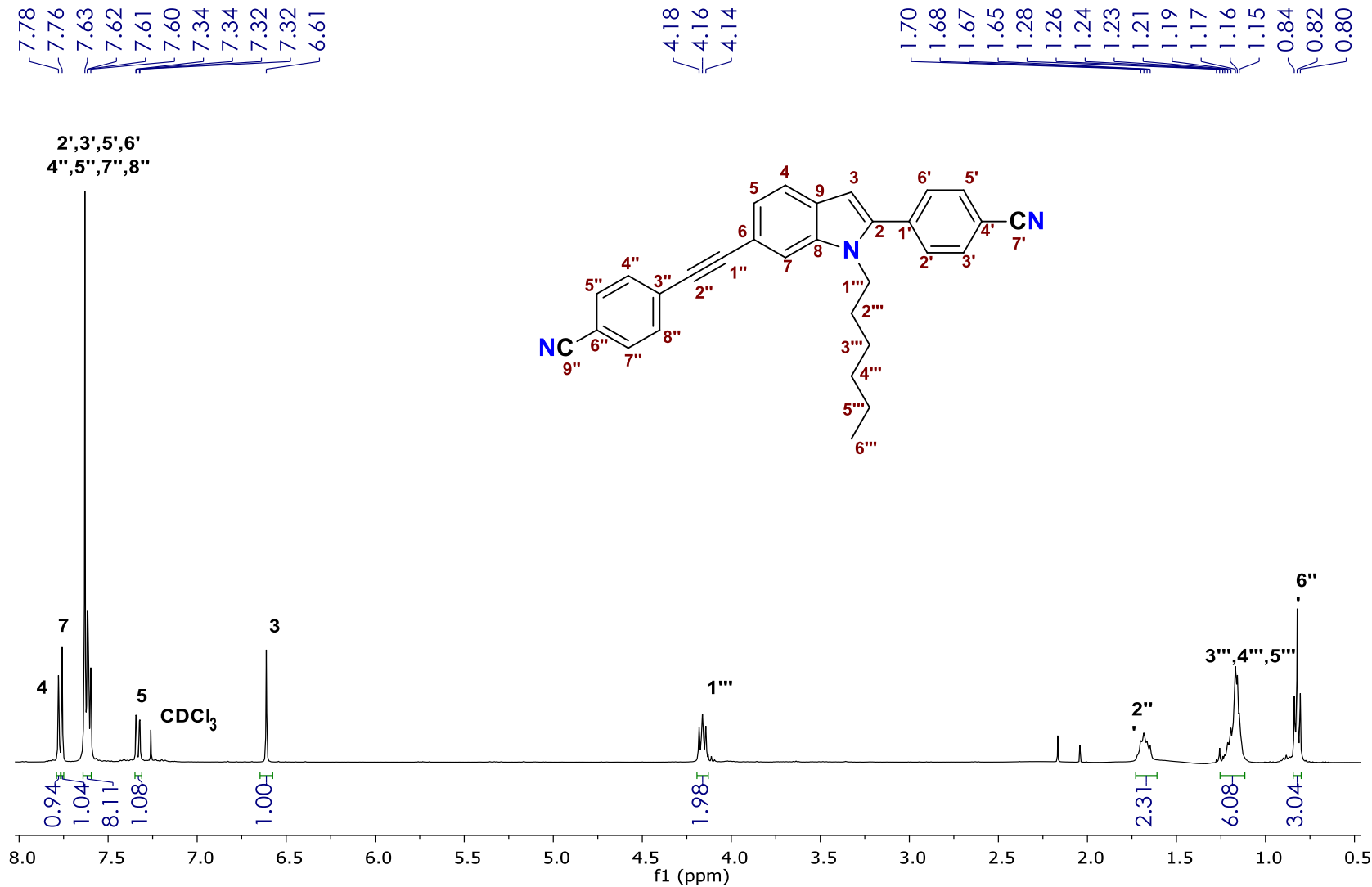
Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 5 en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



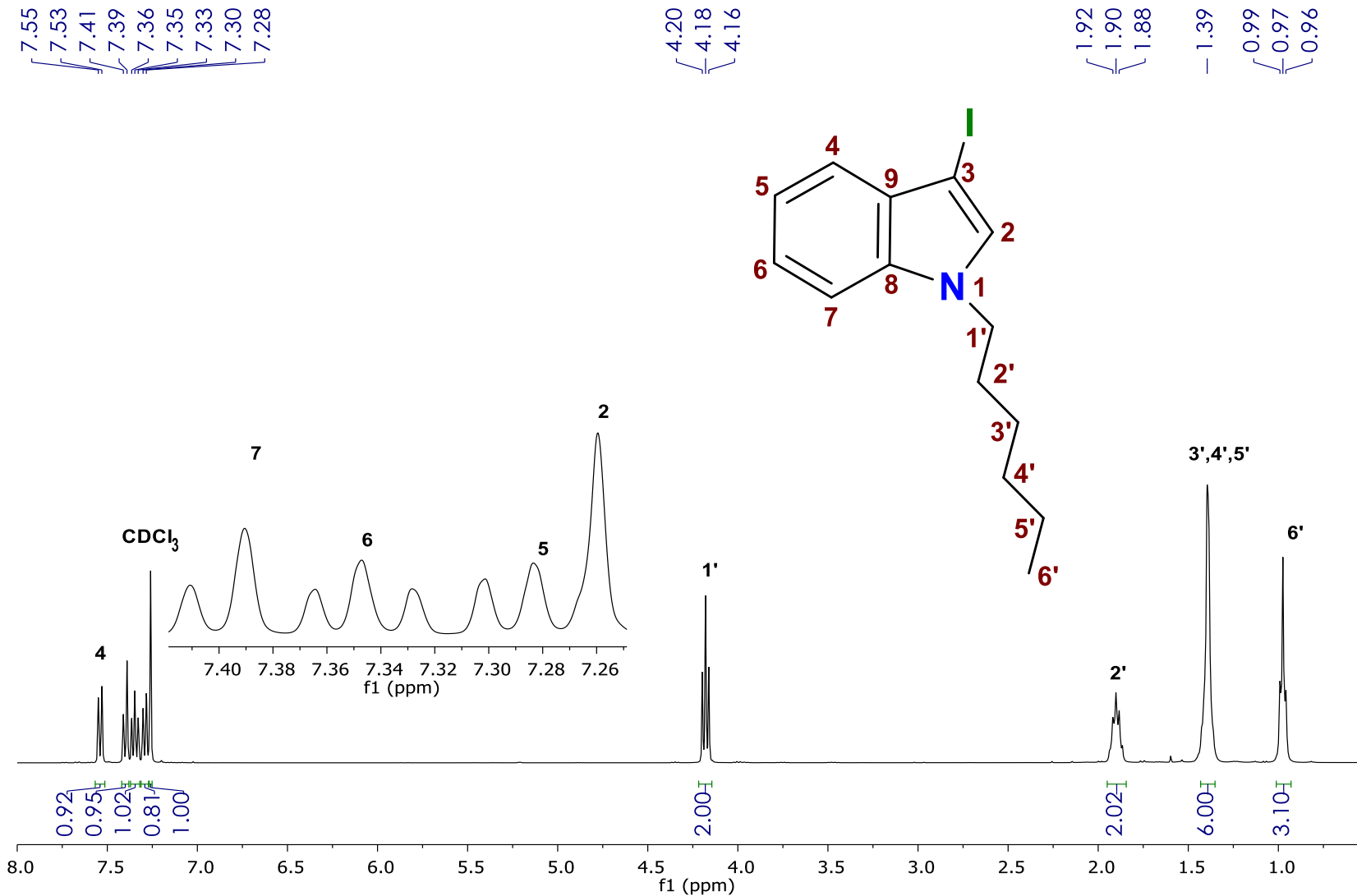
Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 6 en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



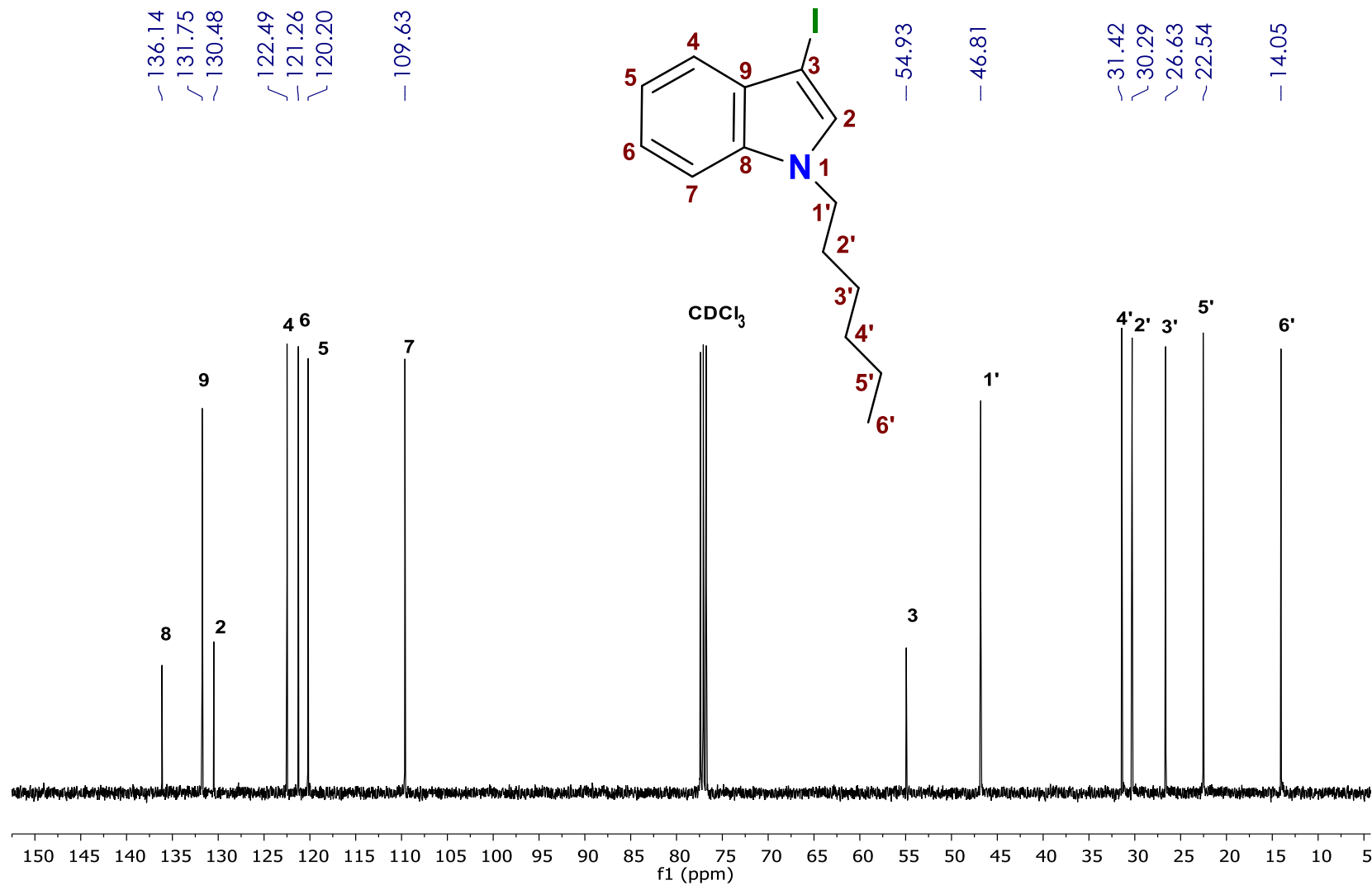
Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 7 en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



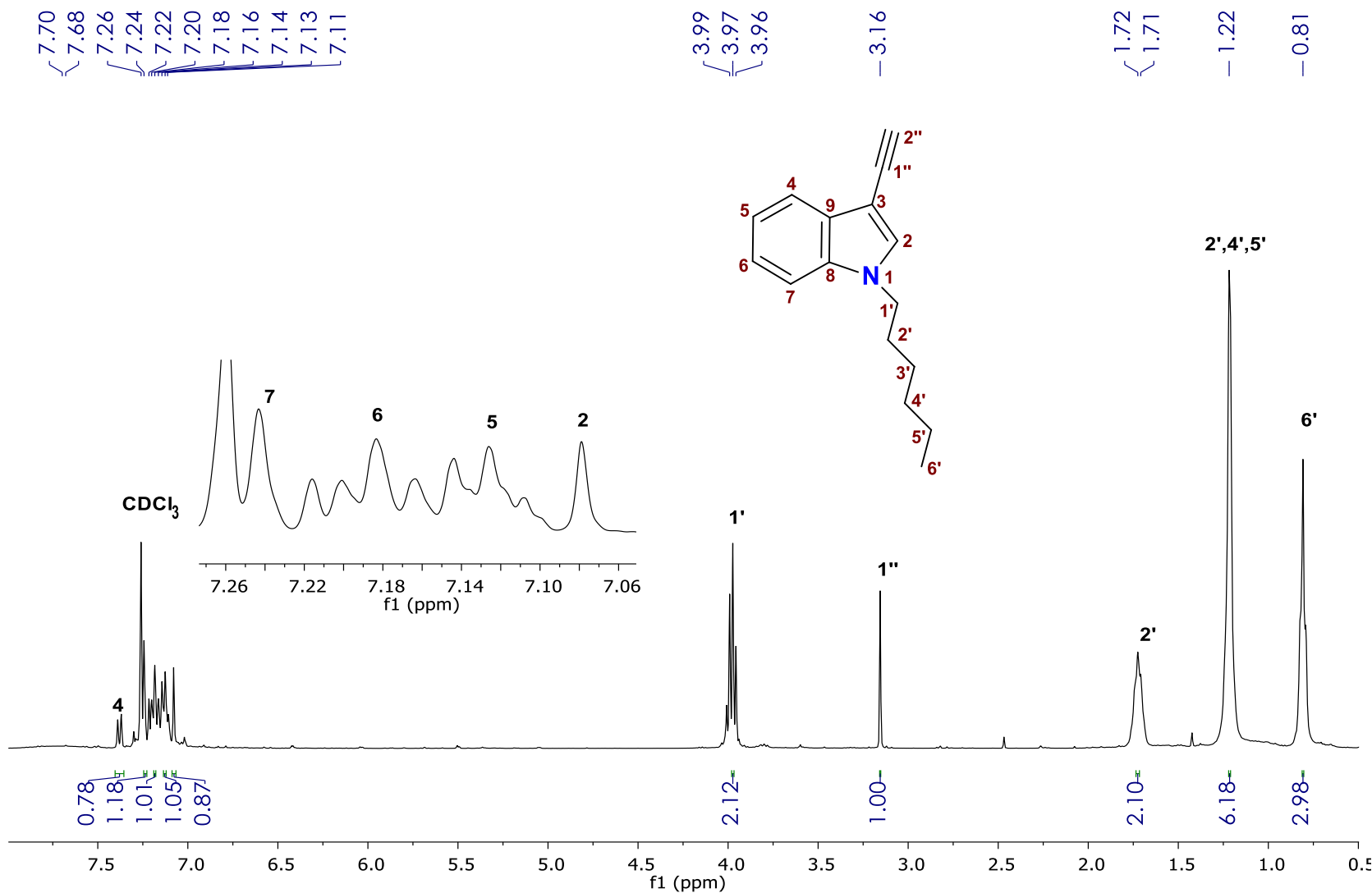
Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 9 en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



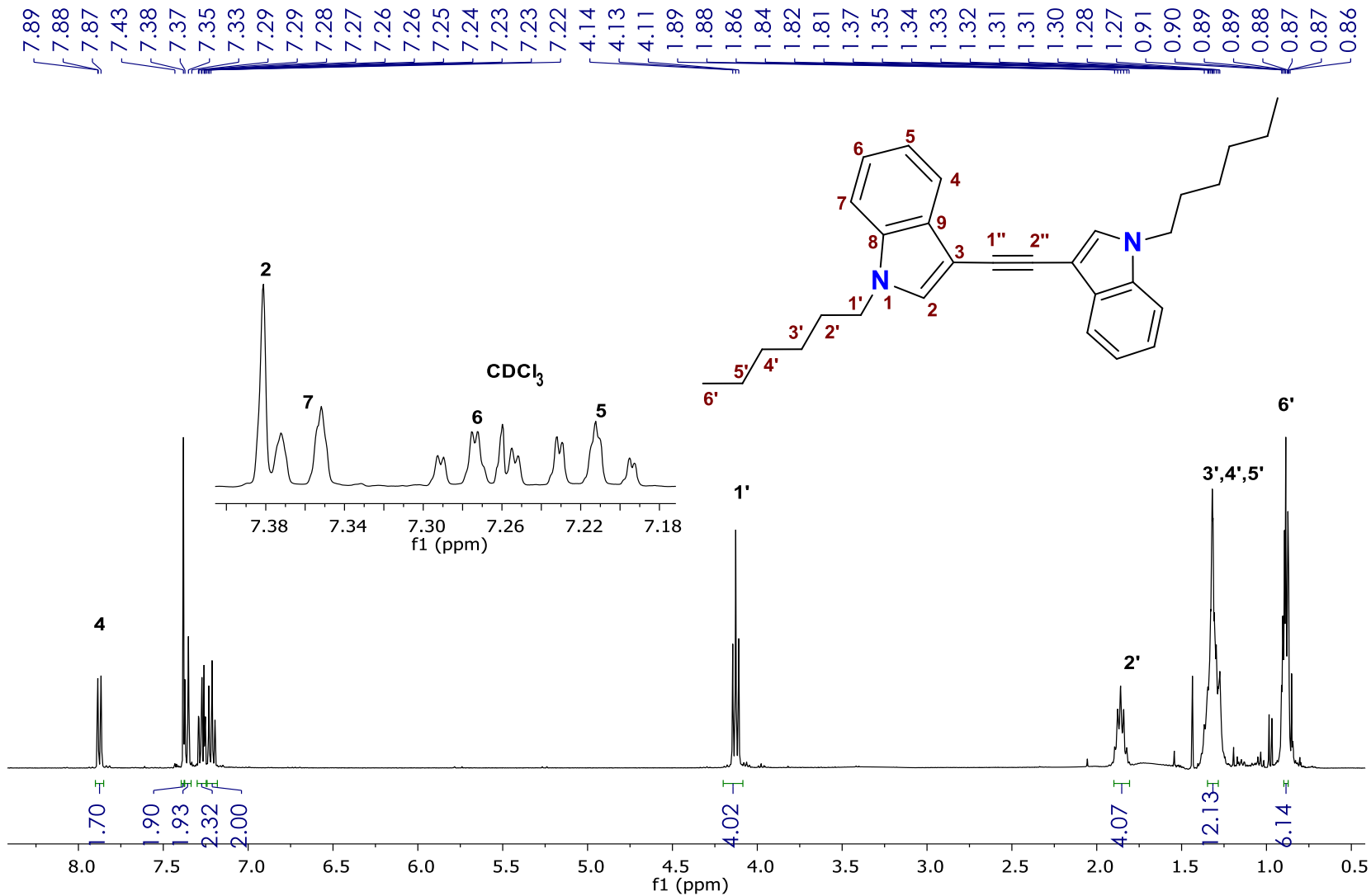
Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 13 en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



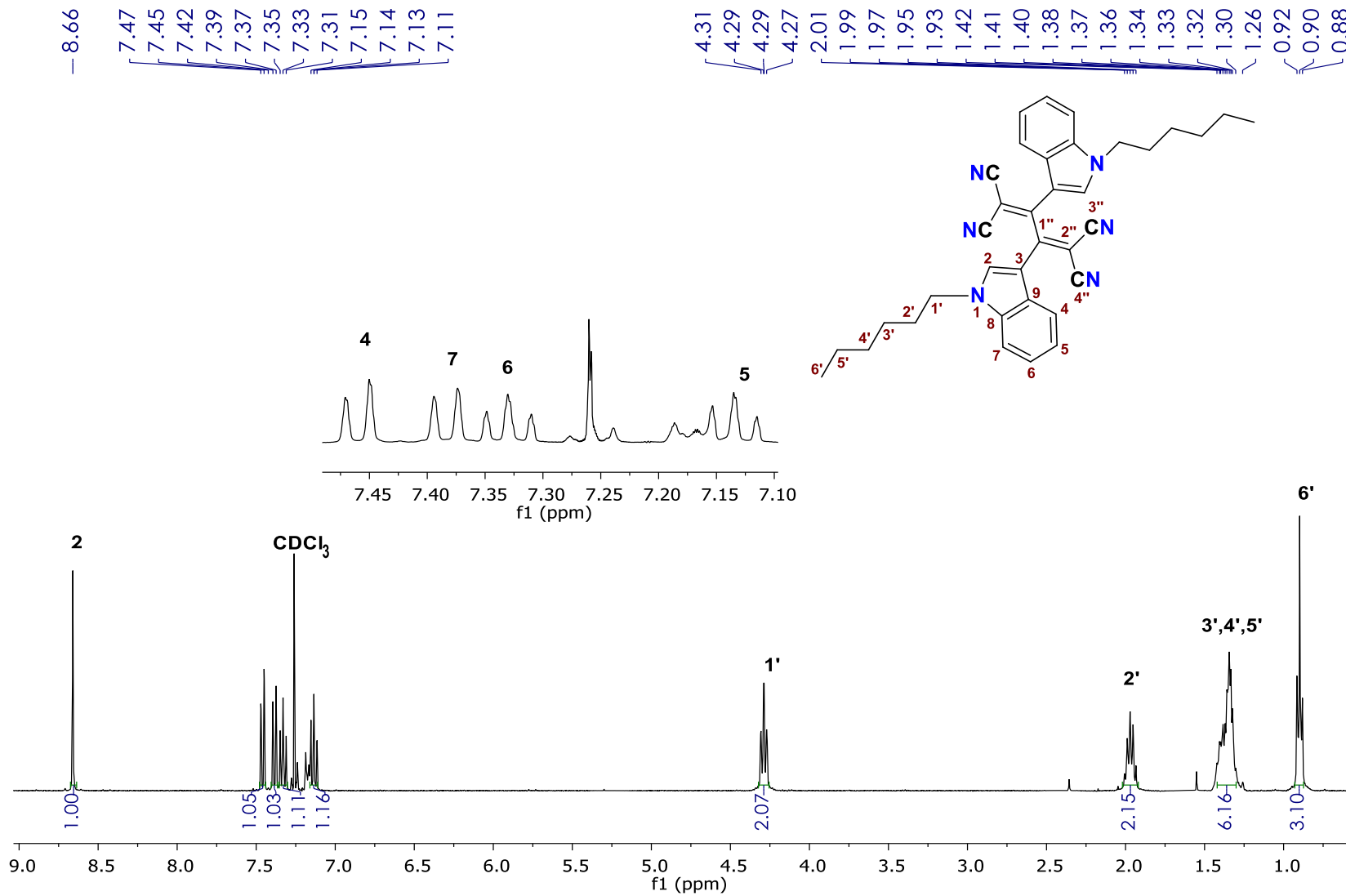
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 13 en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



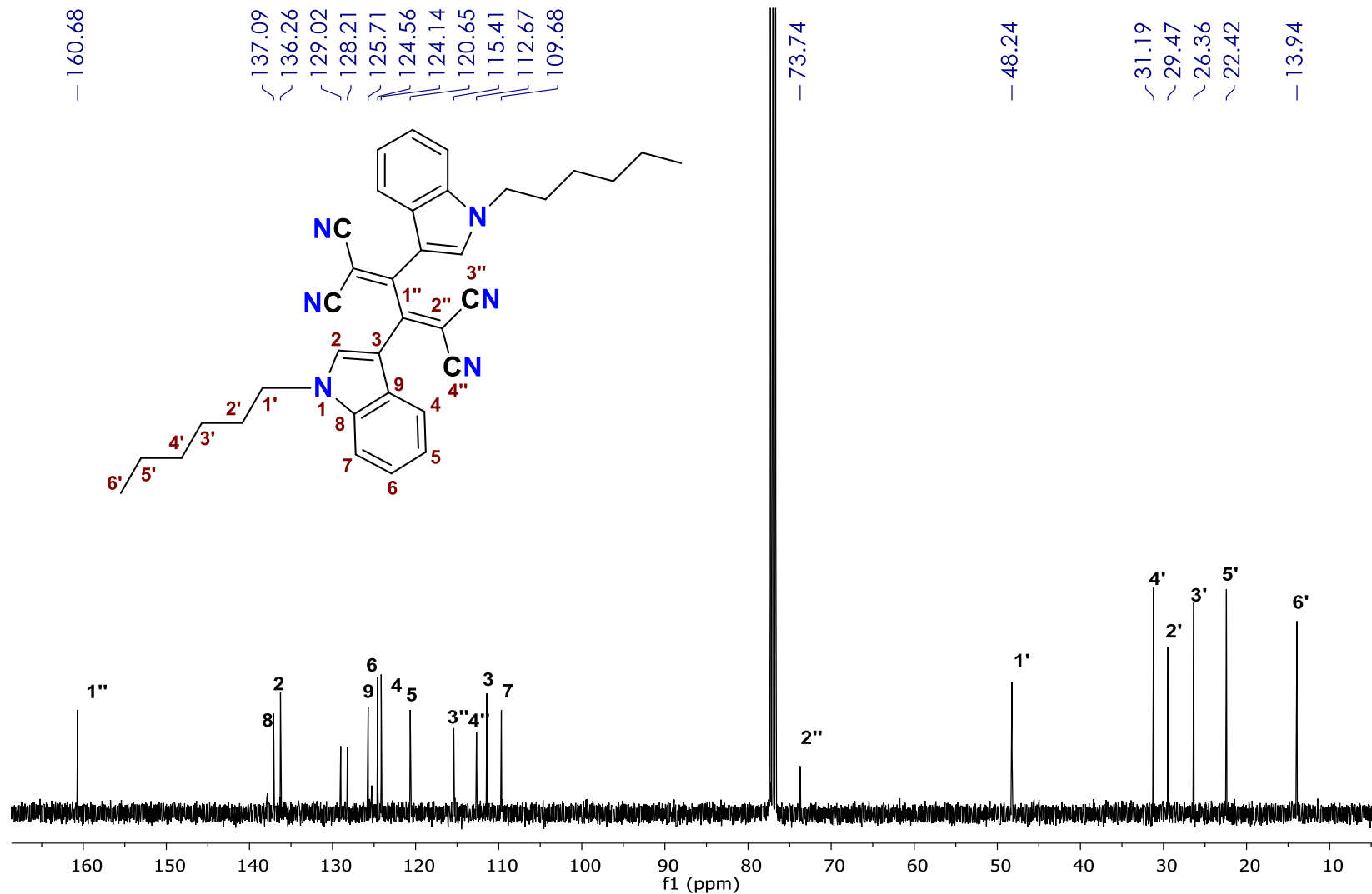
Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 14 en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



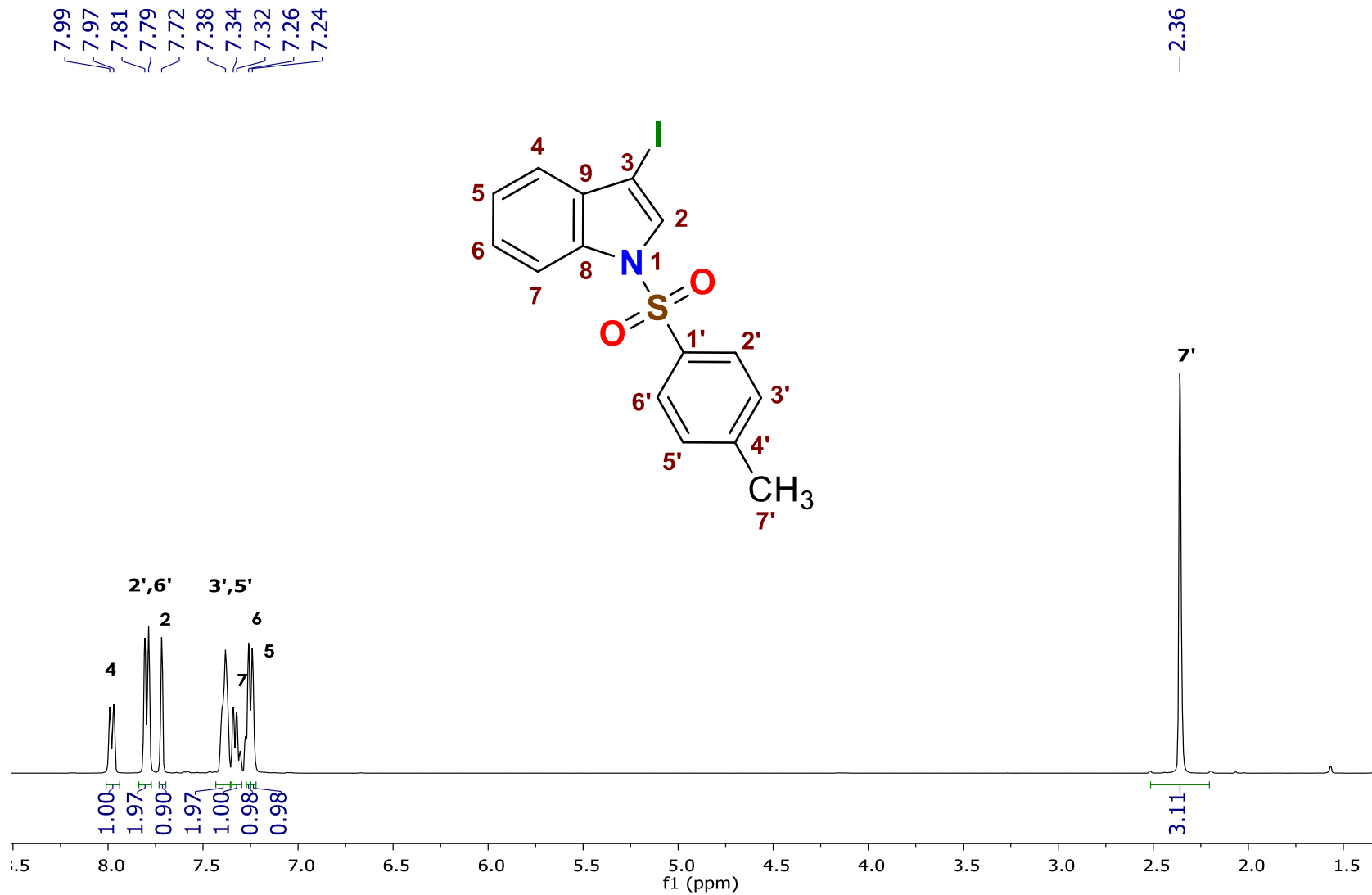
Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 15 en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



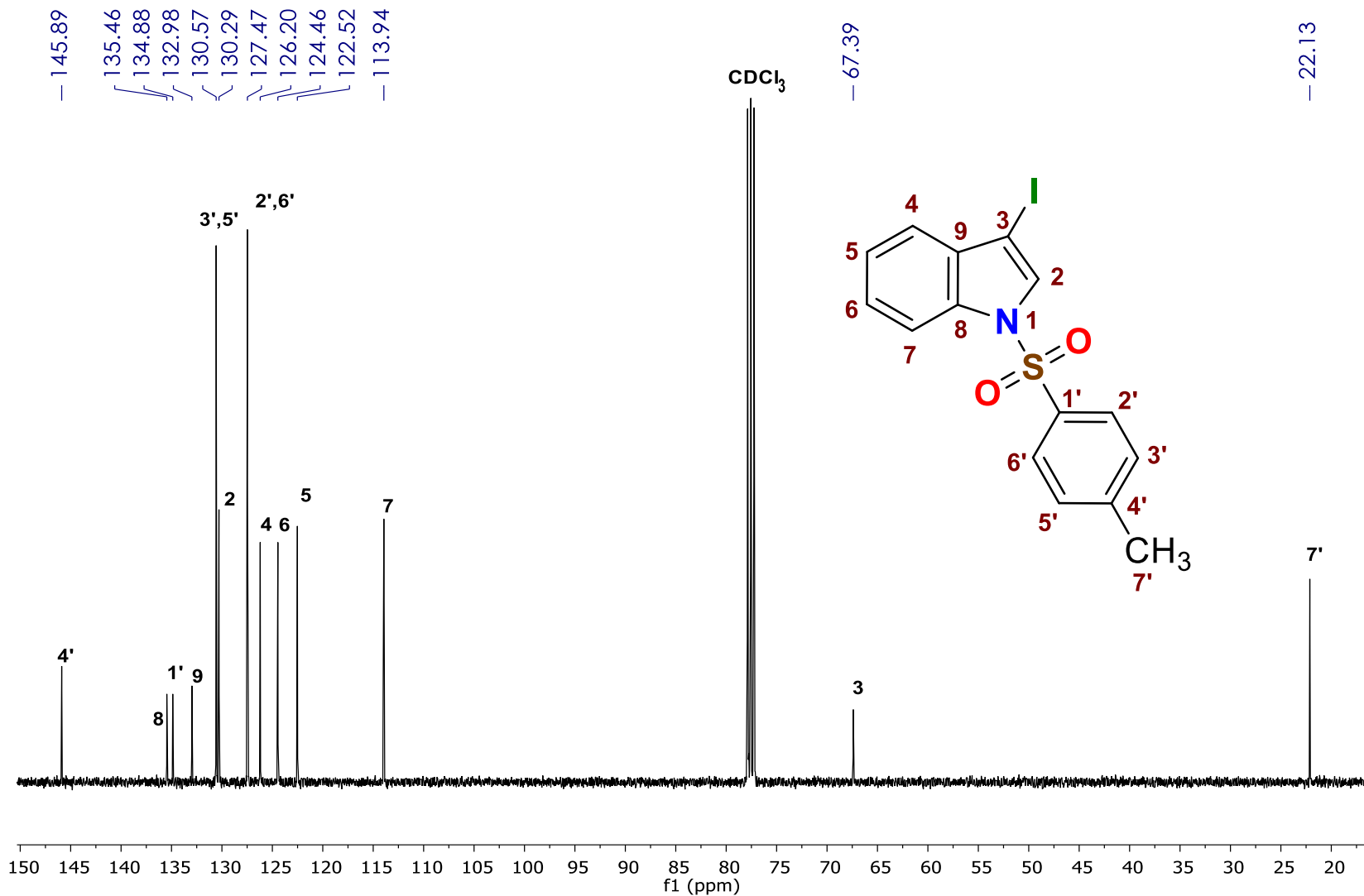
Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 16 en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



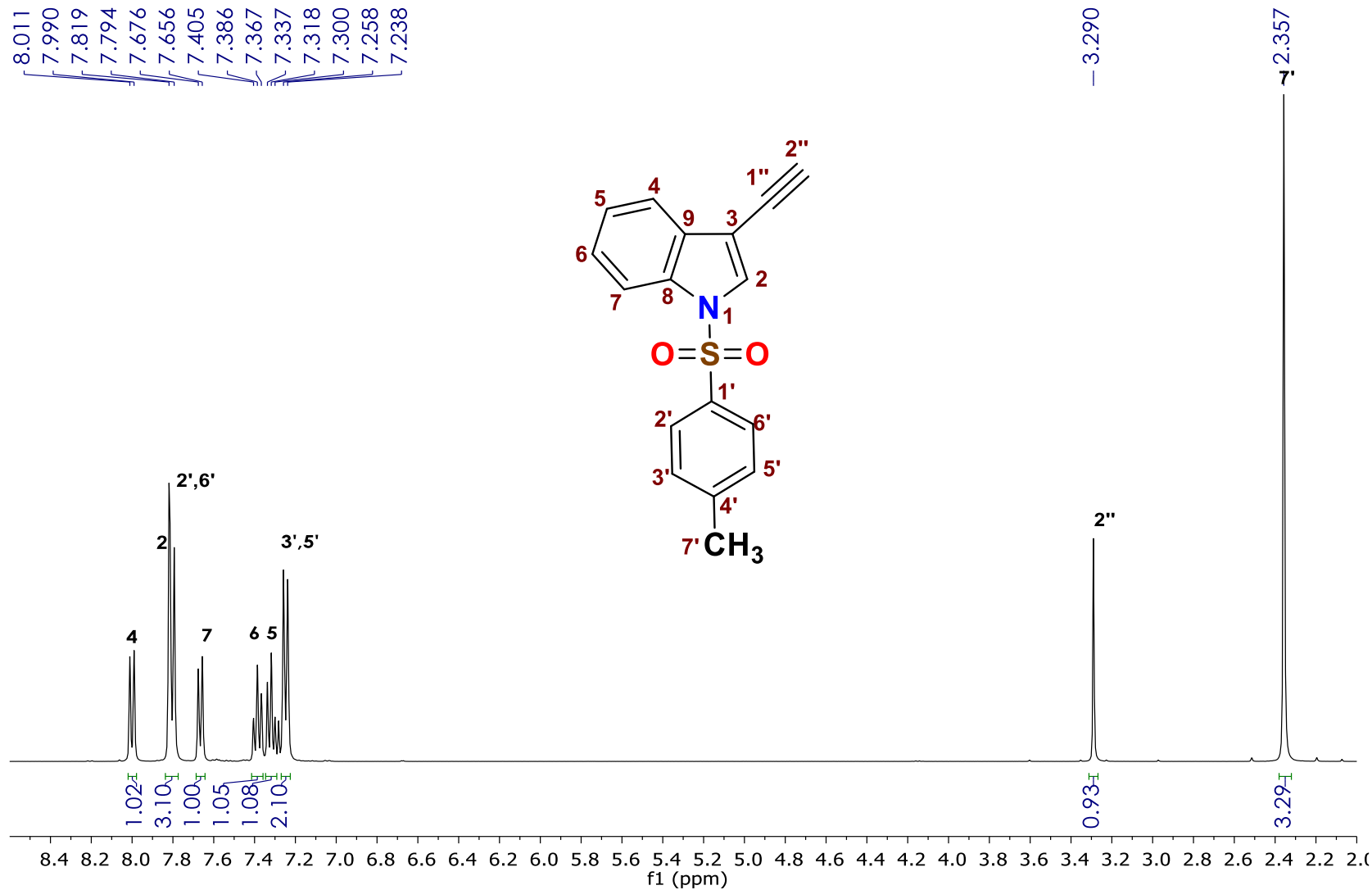
Espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto 16 en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



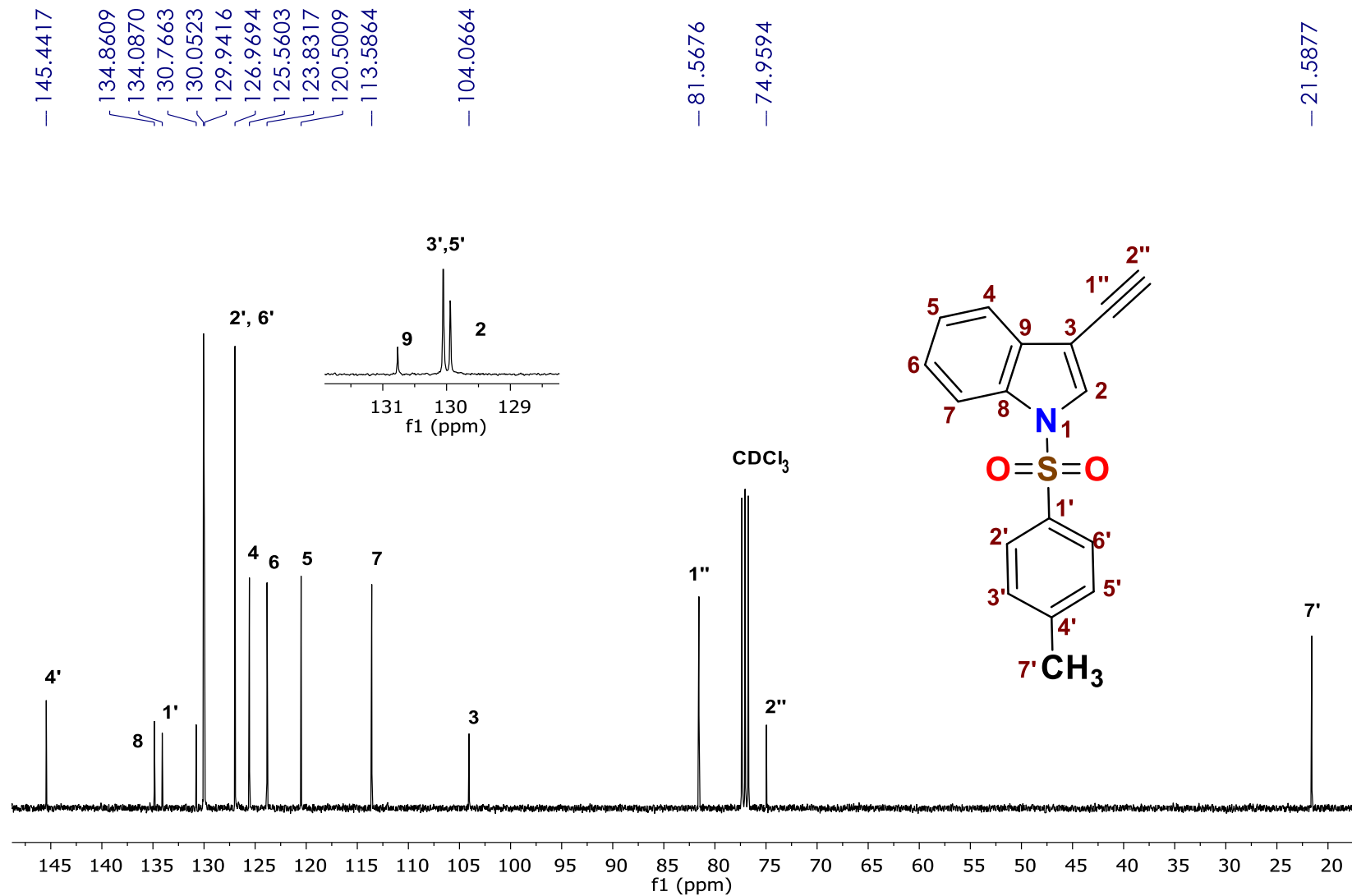
Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 18 en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



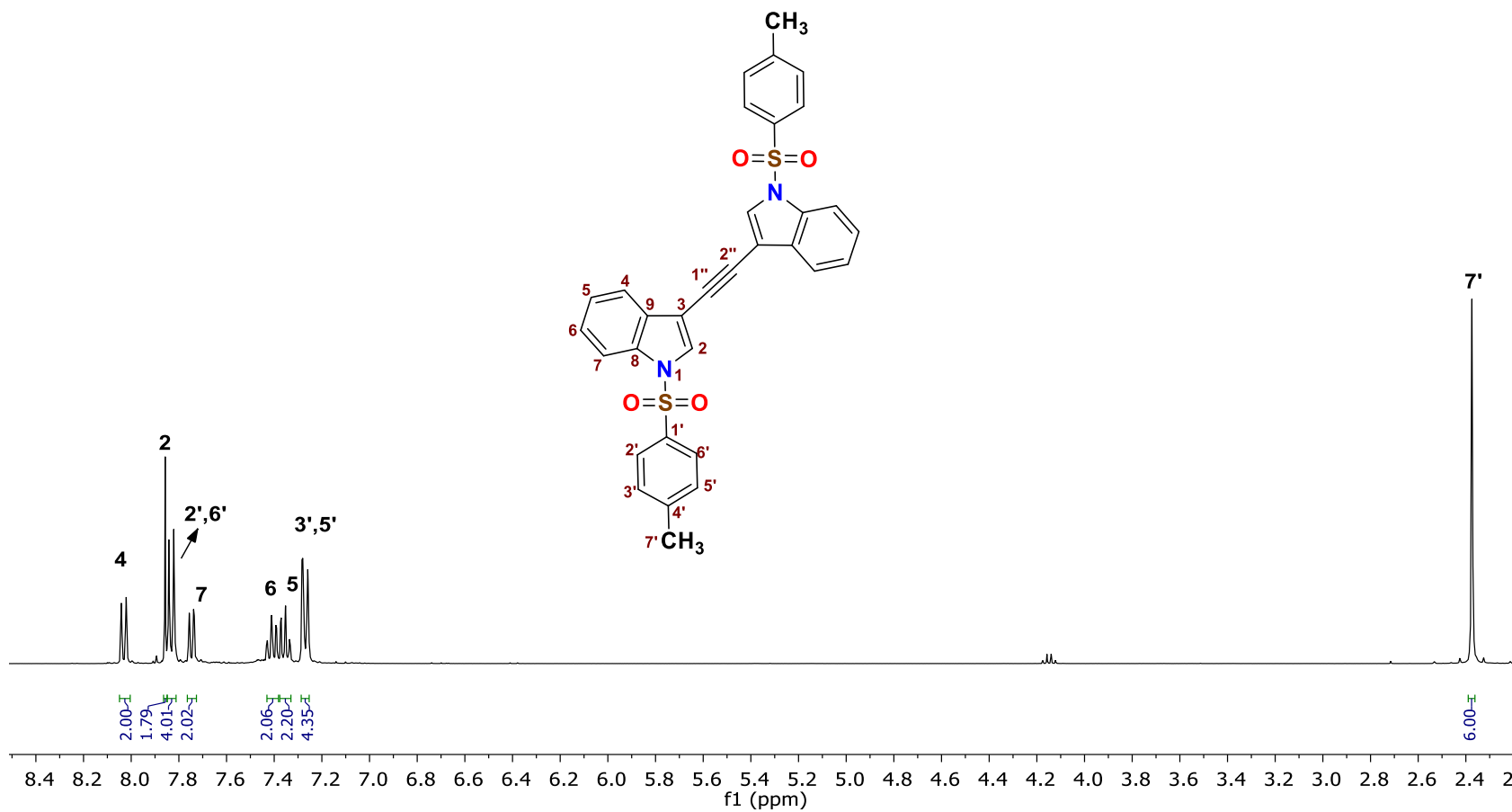
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto 18 en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



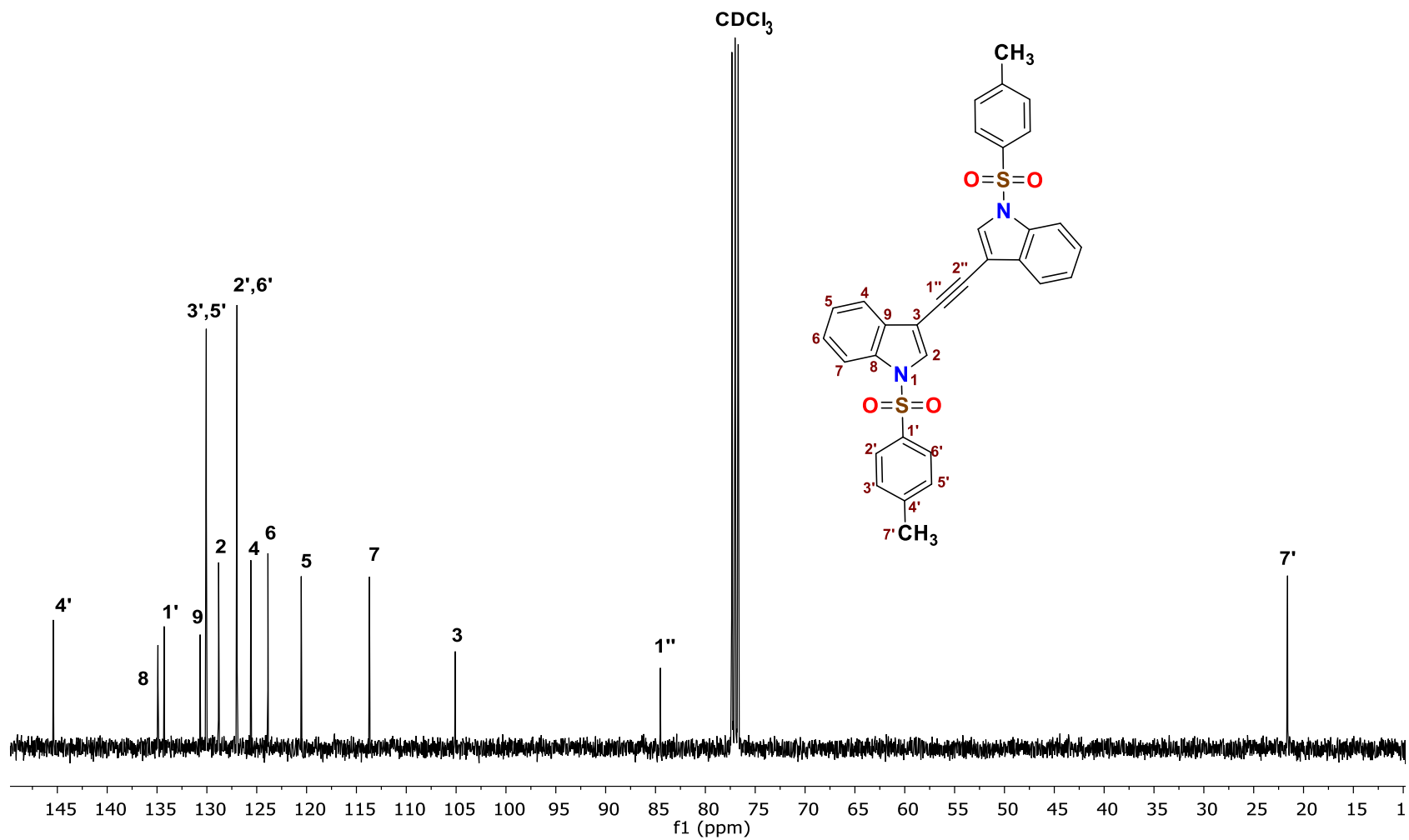
Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 19 en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



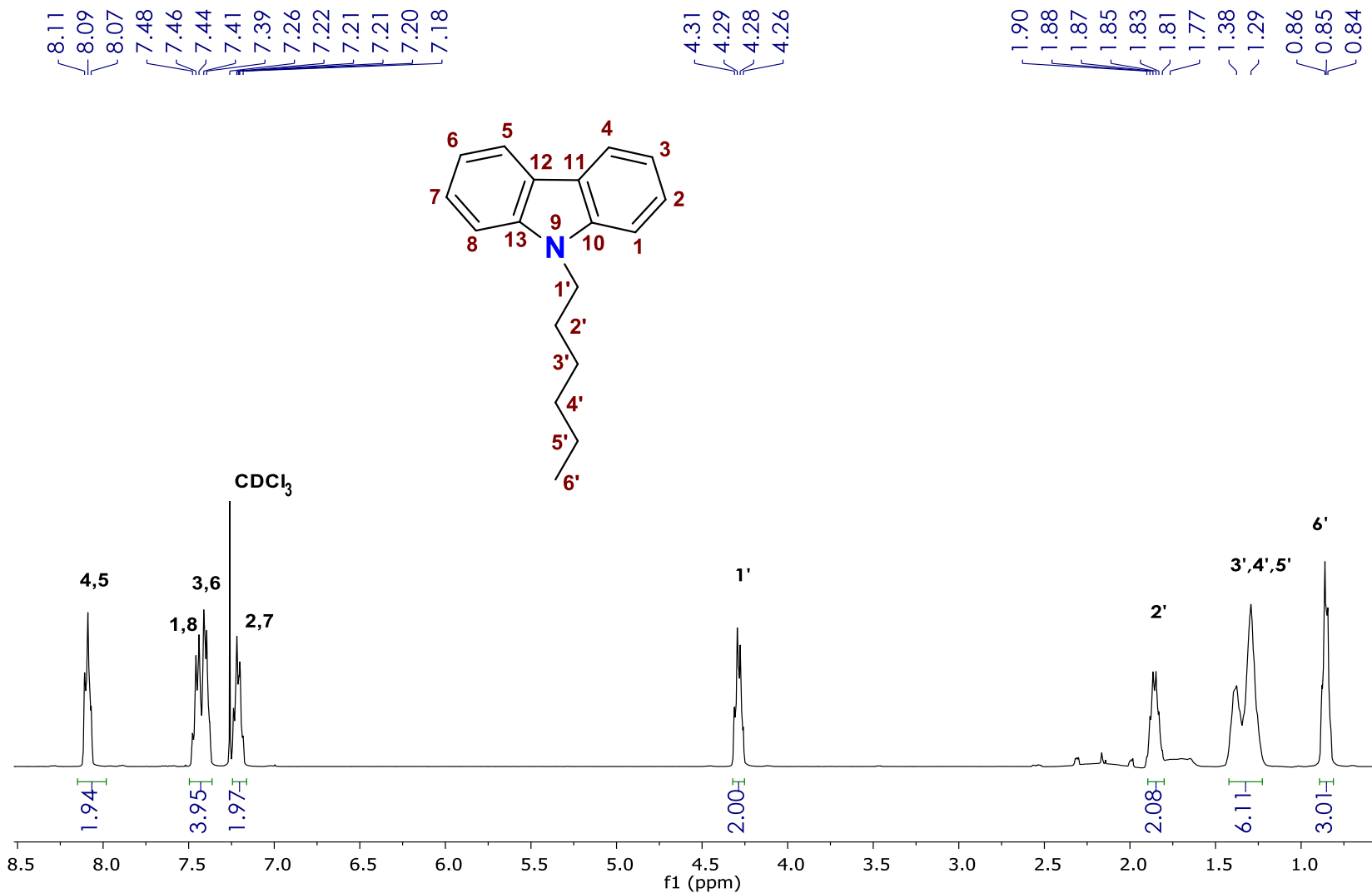
Espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto 19 en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



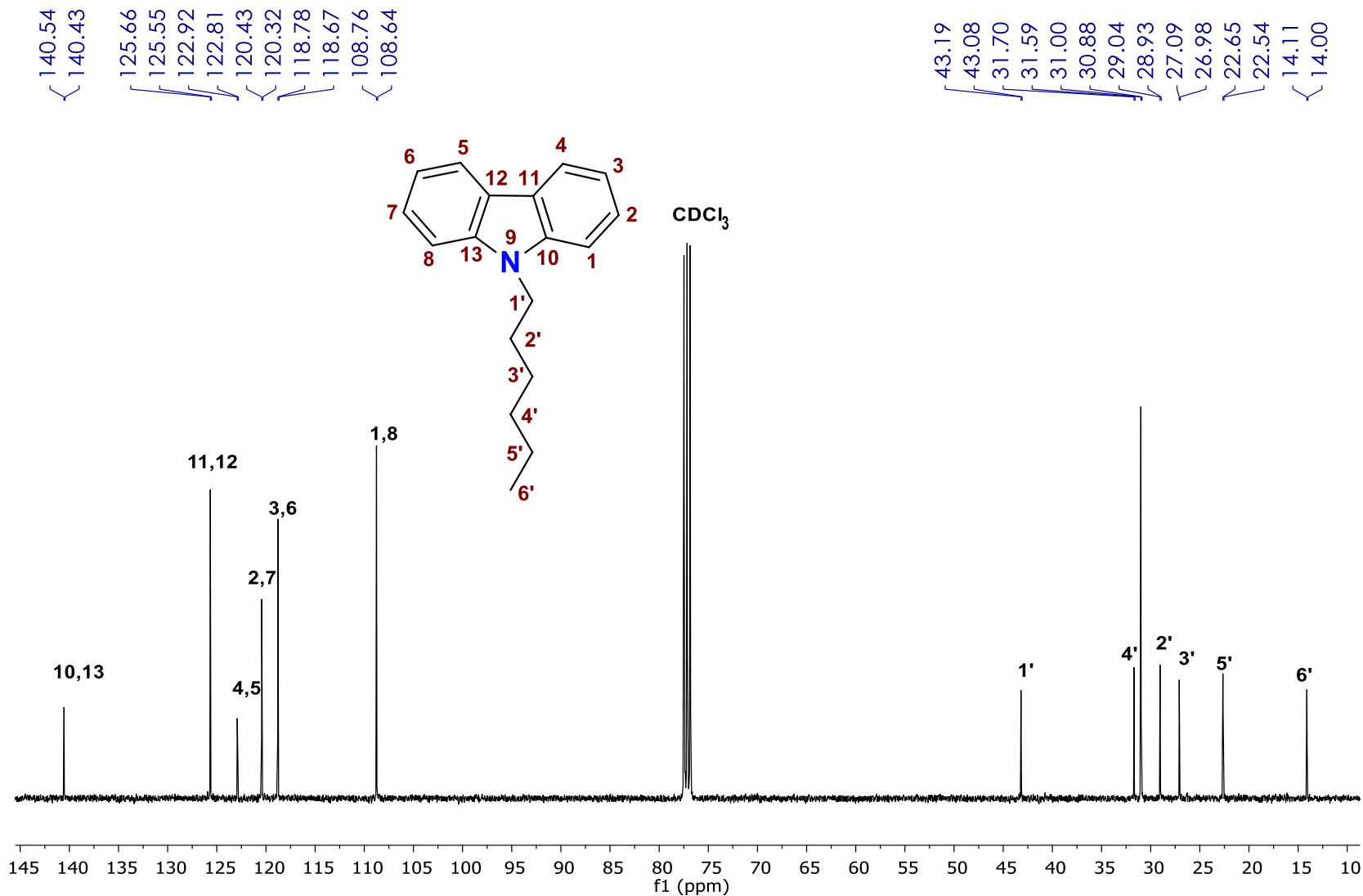
Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 20 en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



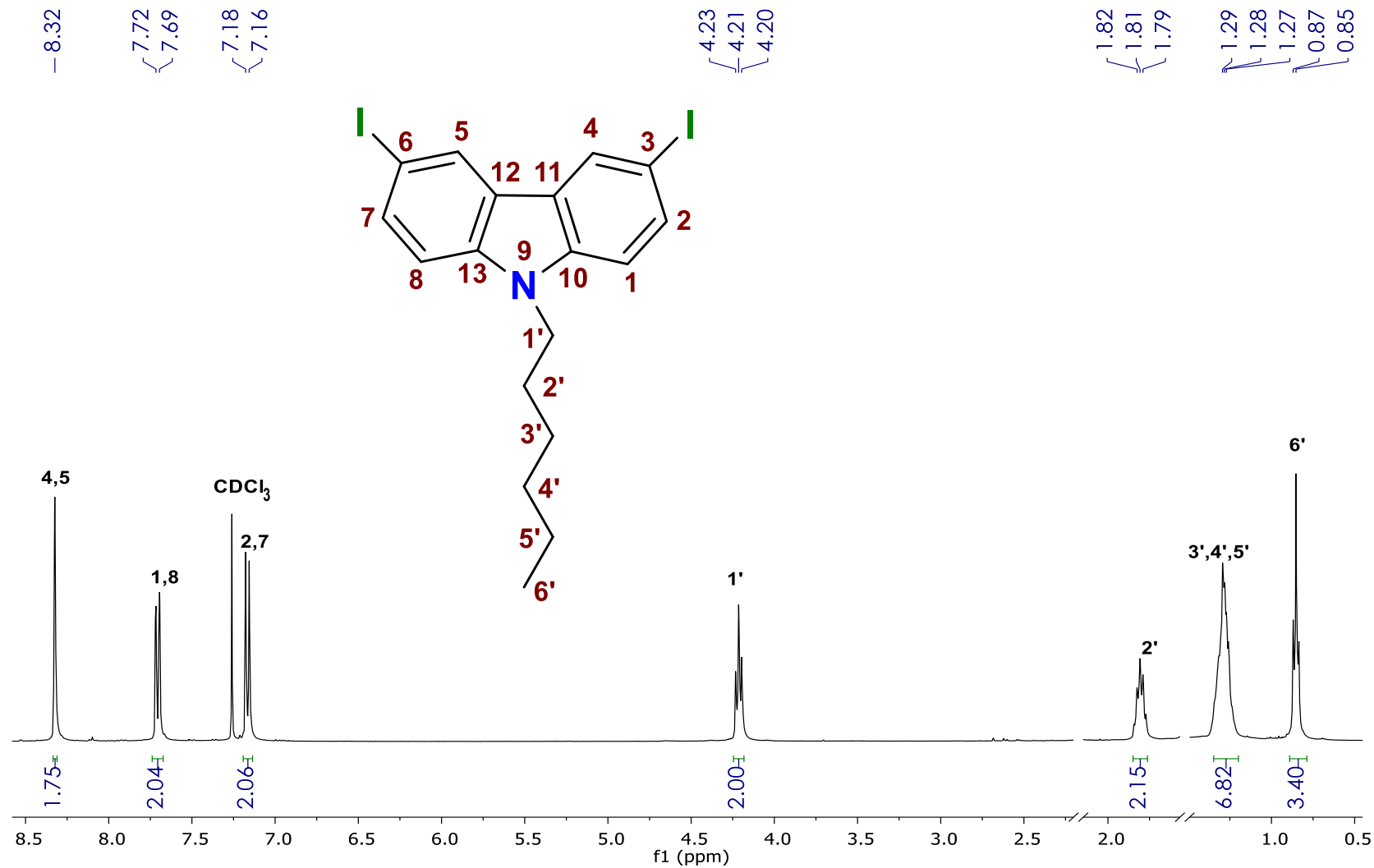
Espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto 20 en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



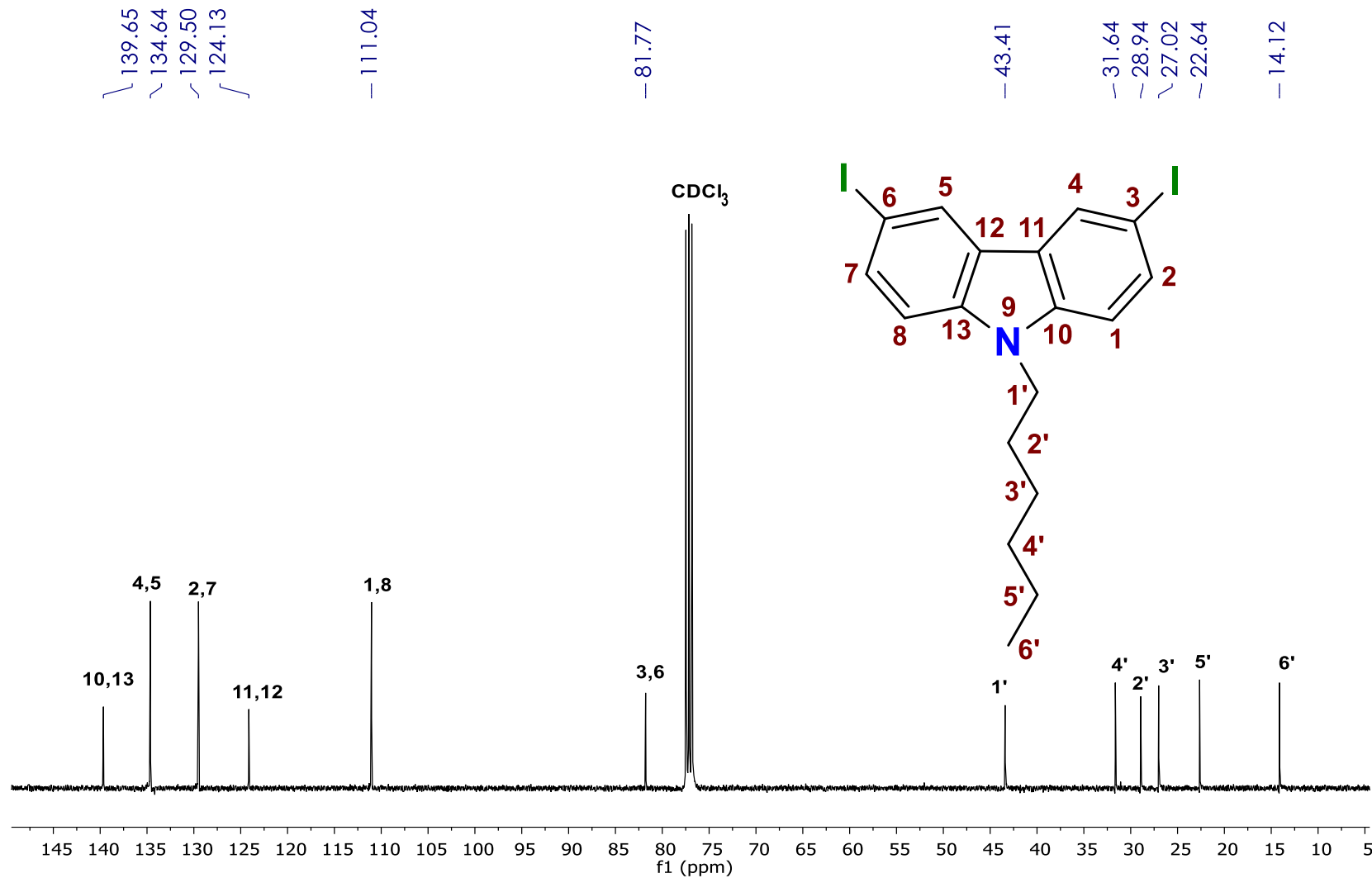
Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 23 en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



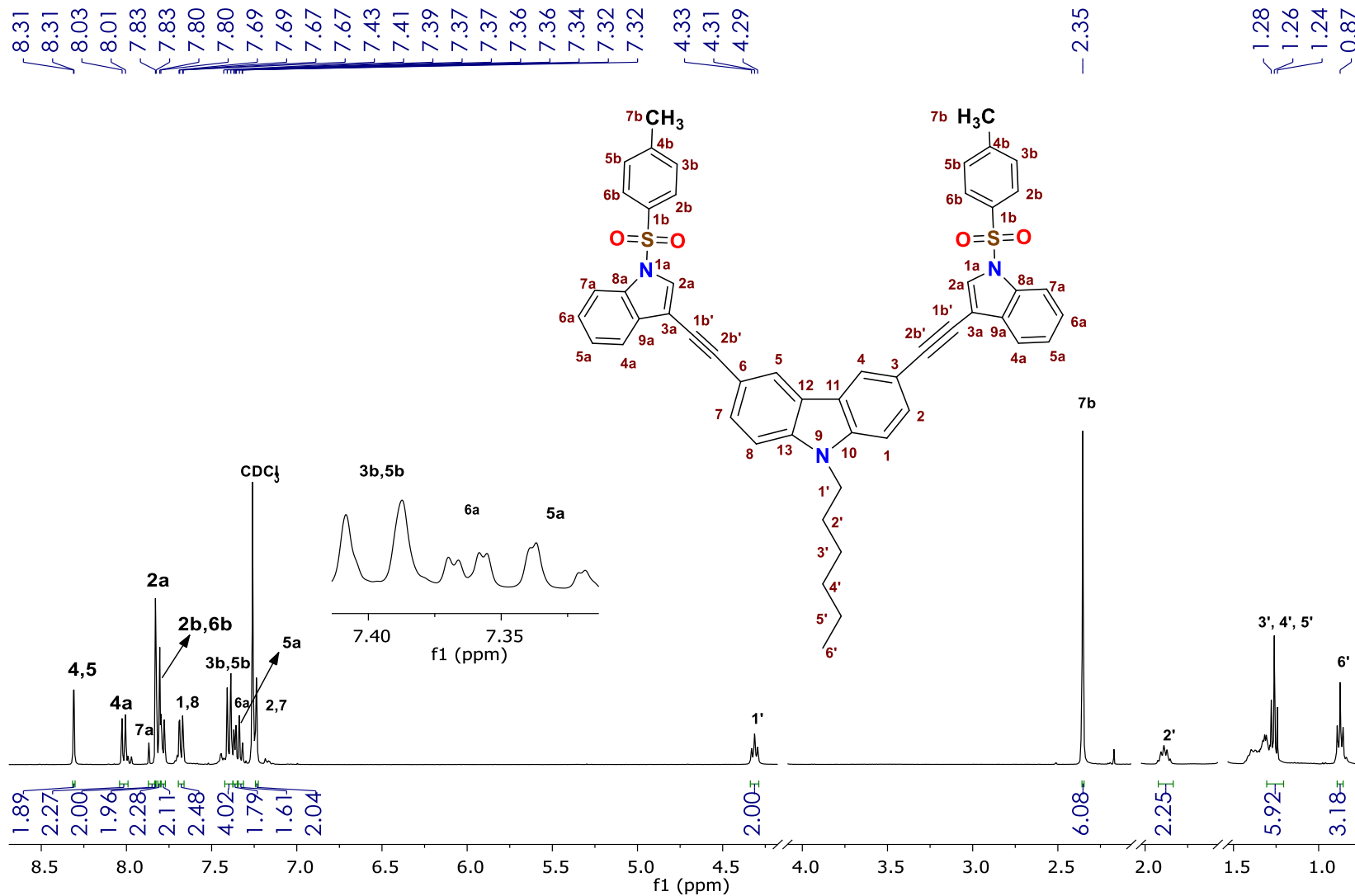
Espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto 23 en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



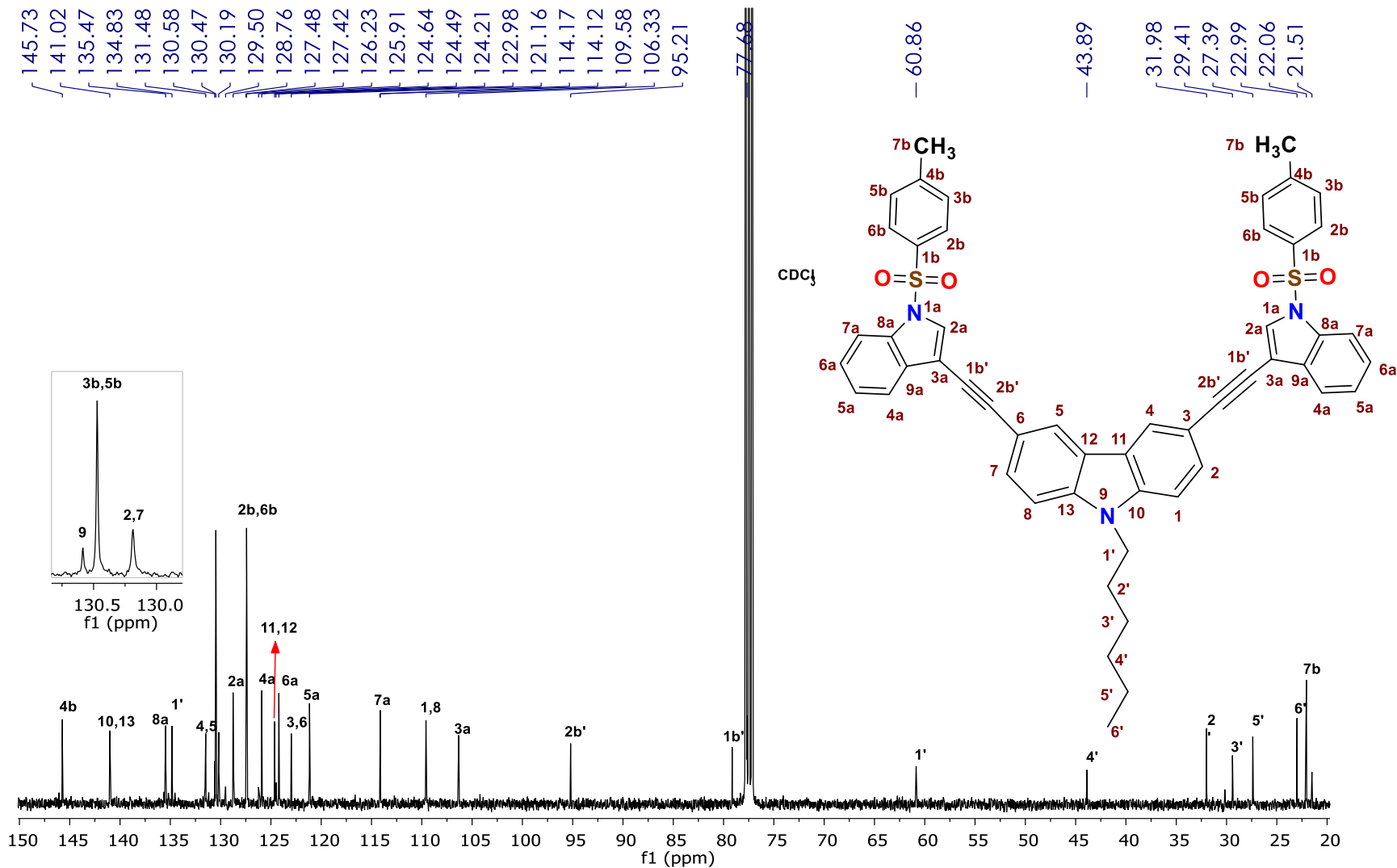
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 24 en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



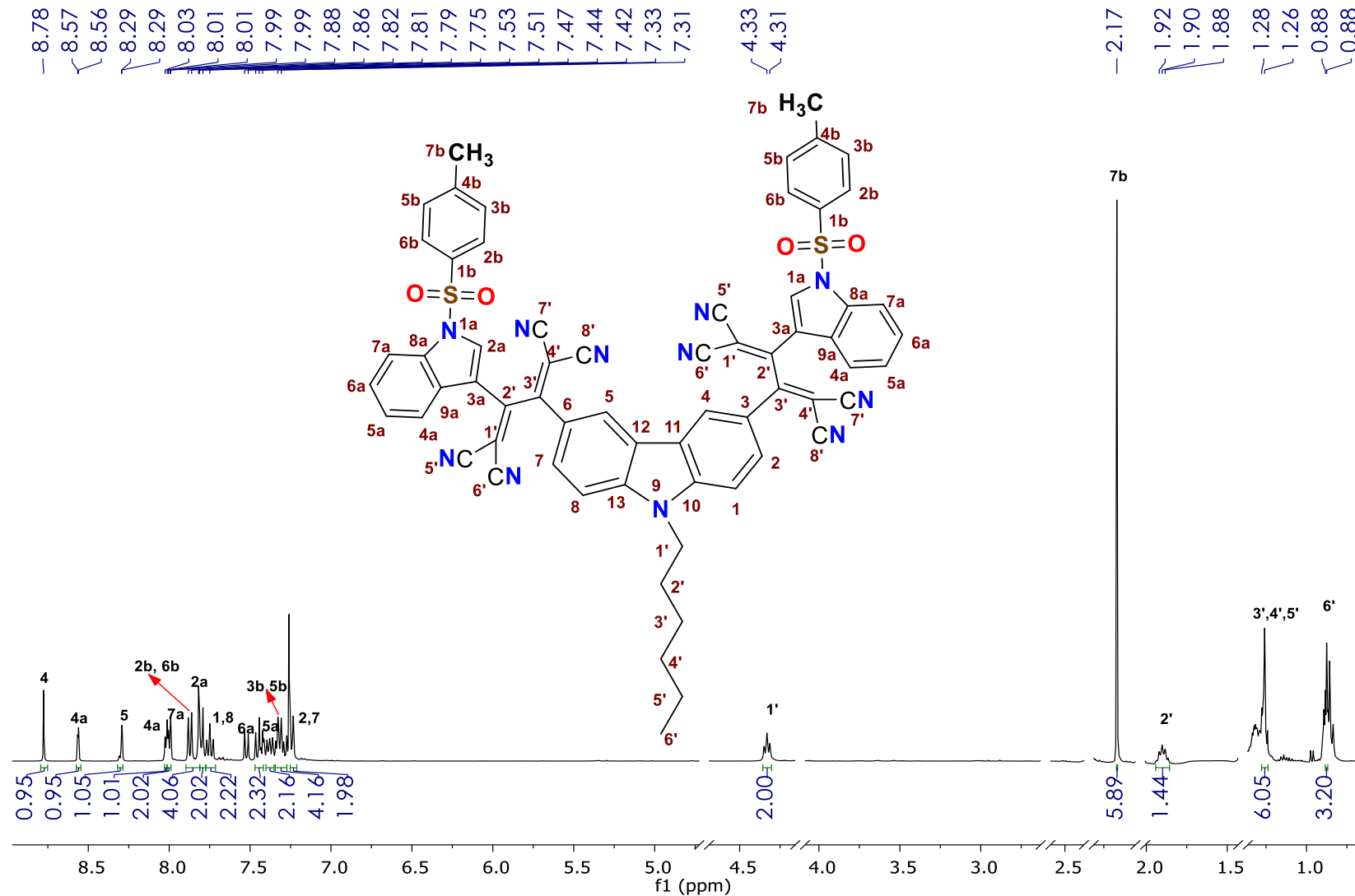
Espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto 24 en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



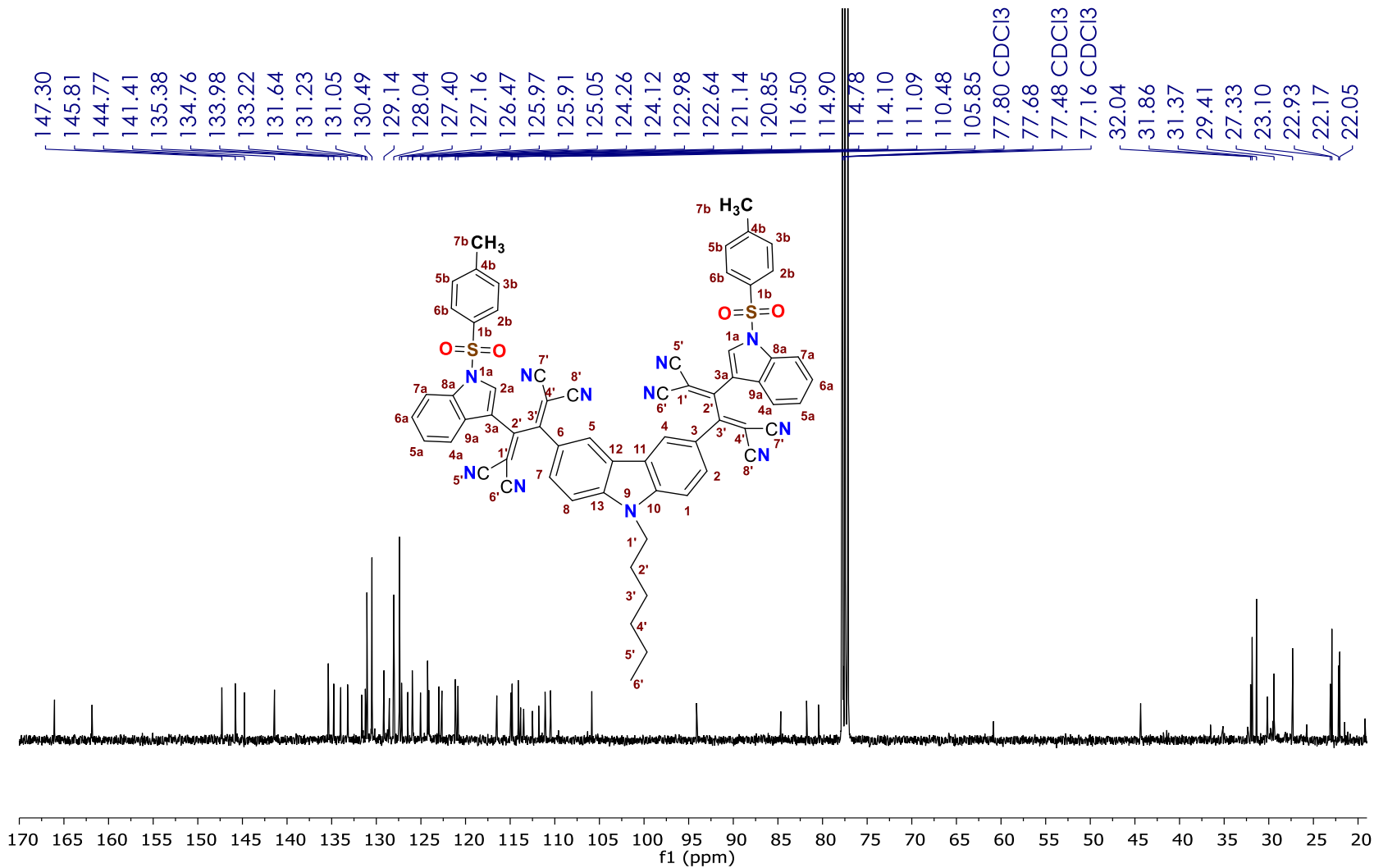
Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 25 en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



Espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto 25 en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



Espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 26 en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



Espectro de RMN <sup>13</sup>C del compuesto 26 en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



## 7 BIBLIOGRAFÍA

1. Skoog, D. A.; Holler, F. J.; Nieman, T. A. *Principios de análisis instrumental*. McGraw-Hill Interamericana de España, 6ª edición, 2001. Páginas 399-408.
2. Terenziani, F.; Katan, C.; Badaeva, E.; Tretiak, S.; Blanchard-Desce, M. Enhanced Two-Photon Absorption of Organic Chromophores: Theoretical and Experimental Assessments. *Advanced Materials* **2008**, *20*, 4641-4678
3. Méndez, G. O. Modulación de las propiedades ópticas de nanocristales semiconductores (*Quantum Dots*) por modificación superficial: Aplicaciones. Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires, Argentina. **2012**.
4. Guo, L.; Wong, M. S. Multiphoton excited fluorescent materials for frequency upconversion emission and fluorescent probes. *Advanced Materials*, **2014**, *26*, 5400-5428.
5. Schilz, M.; Plenio, H. A guide to Sonogashira cross-coupling reactions: the influence of substituents in aryl bromides, acetylenes, and phosphines. *Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77*, 2798-2807.
6. Chinchilla, R.; Nájera, C. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry. *Chemical Reviews*, **2007**, *107*, 874-922.
7. Webster, O. W.; Mahler, W.; Benson, R. E. Chemistry of Tetracyanoethylene Anion Radical. *Journal of the American Chemical Society* **1962**, *84*, 3678-3684.
8. Michinobu, T.; Boudon, C.; Gisselbrecht, J. P.; Seiler, P.; Frank, B.; Moonen, N. N.; Diederich, F. Donor-Substituted 1, 1, 4, 4-Tetracyano butadienes (TCBDs): New Chromophores with Efficient Intramolecular Charge-Transfer Interactions by Atom-Economic Synthesis. *Chemistry-A European Journal* **2006**, *12*, 1889-1905.
9. Huisgen, R. Tetracyanoethylene and enol ethers. A model for 2+2 cycloadditions via zwitterionic intermediates. *Accounts of Chemical Research* **1977**, *10*, 117-124.



10. Middleton, W. J.; Heckert, R. E.; Little, E. L.; Krespan, C. G. Cyanocarbon Chemistry. III. 1 Addition Reactions of Tetracyanoethylene. *Journal of the American Chemical Society* **1958**, *80*, 2783-2788.
11. Otto, F. DAPI staining of fixed cells for high-resolution flow cytometry of nuclear DNA. In *Methods in cell biology* **1990**, *33*, 105-110.
12. Flores, M. *Reacciones de acoplamiento cruzados para la preparación de moléculas orgánicas con posible actividad optoelectrónica. Área Académica de Química, Instituto de Ciencias Básicas e Ingenierías*, Tesis doctoral. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México. **2015**.
13. Rao, P. S.; Puyad, A. L.; Bhosale, S. V.; Bhosale S. V. Triphenylamine-Merocyanine-Based D1-A1- $\pi$ -A2/A3-D2 Chromophore System: Synthesis, Optoelectronic, and Theoretical Studies. *International Journal Of Molecular Sciences* **2019**, *20*, 1621.
14. Poddar, M.; Misra, R. NIR-Absorbing Donor-Acceptor Based 1,1,4,4-Tetracyanobuta-1,3-Diene (TCBD)- and Cyclohexa-2,5-Diene-1,4-Ylidene-Expanded TCBD-Substituted Ferrocenyl Phenothiazines. *Chemistry - An Asian Journal* **2017**, *12*, 2908-2915.