



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

CAMPUS GUANAJUATO
DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

“SÍNTESIS DE NUEVOS TINTES ORGÁNICOS FLUORESCENTES: EVALUACIÓN FOTOFÍSICA Y SUS APLICACIONES POTENCIALES”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

M.C. Juan Luis Vázquez Rodríguez

DIRECTOR

Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara

CO-DIRECTOR

Dr. Eduardo Peña Cabrera

Guanajuato, Gto.

Octubre 2023

La presente tesis doctoral se llevó a cabo en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Departamento de Química en la División de Ciencias Naturales y Exactas (DCNyE) de la Universidad de Guanajuato, bajo la dirección del **Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara** y el **Dr. Eduardo Peña Cabrera**, quienes aportaron la guía y el consejo para culminar este trabajo.

En este contexto, se extiende el reconocimiento al **Dr. Edgar Alvarado** de la División de Ingenierías Campus Irapuato Salamanca (DICIS) de la Universidad de Guanajuato por su apoyo en las evaluaciones y asesorías en óptica no lineal. También, a los **Dres. Eduardo Árias Marín** e **Ivana Moggio**, ambos del Centro de investigación en Química Aplicada (CIQA), por su aportación en la evaluación fotofísica, electroquímica y teórica computacional, así como las asesorías brindadas

Finalmente, el agradecimiento al **Dr. Fernando P. Cossío Mora** de la Universidad del País Vasco, España, por el espacio, la guía y el recibimiento en su grupo de investigación durante la estancia doctoral realizada en el periodo septiembre 2022 - julio 2023, así como al **Dr. Iván Rivilla de la Cruz** del Donostia International Physics Center (DIPC), por el asesoramiento y la facilitación de técnicas e instrumentación durante la estancia.

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Departamento de Química de la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato bajo la dirección del Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara y Dr. Eduardo Peña Cabrera con el apoyo económico de los proyectos de investigación CONACYT-CB #A1-S-27694, Laboratorio Nacional de Caracterización de Propiedades Fisicoquímicas y Estructura Molecular (# 316011) y DAIP-UGto (# 034/2021, #045/2022, #058/2023). Además del apoyo de beca doctoral por parte de CONACyT (# 782795).

La realización de la estancia doctoral fue financiada por los apoyos a los Programas del Posgrado UG 2022 y 2023, en su modalidad Doctorado en Ciencias Químicas y Congresos Internacionales proporcionados por DAIP-UGto. Además del financiado por el Consejo Europeo de Investigación (ERC) en el marco del programa de investigación e innovación de la Unión Europea Horizonte 2020 (Acuerdo de subvención ERC-2020-SyG 951281), por el Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades (Subvenciones PID2019-104772GB-I00 y RED2022-134287-T, MICIN/AEI/10.13039/501100011033) y por el Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritza (GV(EJ, Subvención IT-1553-22).

Contenido

Acrónimos y abreviaturas.....	xvii
Estructuras sintetizadas	xix
Familia de los derivados híbridos de cumarin-imidazo[1,2-a]heterociclo	xix
Familia de pirroles.....	xx
Familia de dipirrometanos.....	xxi
Familia de BODIPYs	xxii
Familia de 2-formilpirroles	xxii
Familia de BOPHYs.....	xxiii
Familia de Indicadores Fluorescentes Bicolor	xxiv
Resumen.....	xxv
Capítulo I. Propuesta de tesis	1
1.1 Introducción general.....	2
1.1.1. Tintes orgánicos fluorescentes.....	2
1.1.2. Fluorescencia y propiedades fotofísicas generales.....	4
1.2. Justificación.....	9
1.3. Objetivos	10
1.3.1 Objetivos específicos.....	10
Capítulo II. Evaluación óptica no lineal de híbridos cumarin-imidazo[1,2-a]heterociclos.	11
2.1 Derivados de cumarina	12
2.2. Óptica no lineal	14
2.1.1. Aplicaciones típicas de la óptica no lineal	15
2.1.2. Fundamentos de la técnica Z-scan.	17
2.1.3. Características de compuestos orgánicos con actividad ONL.....	20
2.2.4. Importancia de las estructuras orgánicas poliheterocíclicas en la ONL	21
2.3. Planteamiento del problema	22
2.3.1. Justificación.....	22

2.3.2. Hipótesis.....	23
2.3.3. Objetivos	23
2.4. Ruta sintética de los híbridos cumarin-imidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclos objetivo.....	24
2.5. Resultados y discusión	27
2.5.1. Propiedades ópticas lineales	27
2.5.2. Propiedades ópticas no lineales	28
2.5.3. Cálculos teóricos de los híbridos cumarin-imidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclos.....	31
2.6. Conclusiones	35
Capítulo III. Carbenos de Fischer α,β -insaturados en la síntesis de pirroles altamente sustituidos para la obtención de complejos quelados con boro: BODIPYs y BOPHYs.	37
3.1. Complejos quelados con boro.....	38
3.1.1. Importancia y reactividad de los BODIPYs.....	39
3.1.2. Importancia y reactividad de los BOPHYs.....	42
3.1.3. Carbenos de Fischer en la síntesis de pirroles.....	44
3.2. Planteamiento de la tesis	48
3.2.1. Justificación.....	49
3.2.2. Hipótesis.....	49
3.2.3. Objetivo.....	49
3.3. Metodología general para la síntesis de los núcleos de BODIPYs y BOPHYs.....	49
3.4. Resultados y discusión	51
3.4.1. Síntesis de precursores	51
3.4.2. Síntesis y evaluación de BODIPYs.....	55
3.4.3. Síntesis y evaluación de BOPHYs.....	77
3.5. Conclusiones	94
Capítulo IV. Síntesis de indicadores fluorescentes bicolor para la detección de Ba^{2+} en experimentos de desintegración β doble sin neutrinos.....	96
4.1. Indicadores fluorescentes bicolor (FBI).....	97
4.1.1. Composición y funcionamiento de los indicadores fluorescentes bicolor.....	98

4.1.2. Mecanismo de emisión en los indicadores fluorescentes	100
4.1.3. Aplicaciones de los indicadores fluorescentes bicolor	102
4.2. Desintegración β doble sin neutrinos y su detección con FBI.....	106
4.2.1. Tipos de desintegraciones beta	107
4.2.2. Experimentos implementados en la detección de $\beta\beta 0\nu$	109
4.3. Planteamiento de tesis	111
4.3.1. Justificación.....	111
4.3.2. Hipótesis.....	111
4.3.3. Objetivo.....	111
4.4. Metodología general para la síntesis de los FBI objetivo	111
4.5. Discusión y resultados.....	113
4.5.1. Síntesis del fragmento quelante C4	113
4.5.2. Síntesis de los derivados del fluoróforo C12	116
4.5.3. Síntesis de productos objetivo	121
4.5.4. Propiedades fotofísicas de los FBI.....	143
4.6. Conclusiones	162
Capítulo V. Apéndices	163
5.1. Apéndice I: Procedimientos de síntesis y evaluación de los híbridos cumarin-imidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclos.	164
5.1.1. Procedimientos de síntesis y caracterización de los híbridos cumarin-imidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclos	165
5.1.2. Procedimientos de evaluación óptica por técnica Z-scan de los híbridos cumarin-imidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclos	177
5.2. Apéndice II: Procedimientos de síntesis y caracterización de los complejos quelados con boro: BODIPYs y BOPHYs.	179
5.2.1. Caracterización de compuestos intermedios y productos BODIPYs y BOPHYs.....	182
5.3. Apéndice III: Procedimientos de síntesis y caracterización de los Indicadores Fluorescentes Bicolor	352

5.3.1. Caracterización de los productos intermedios.....	353
5.3.2. Procedimiento y caracterización de los IFB.....	389
5.4. Apéndice IV: Actividades Complementarias.....	431
5.2.1. Productos de investigación	431
5.2.2. Productos de investigación conjunta.....	434
5.2.3. Cursos y talleres	434
5.2.4. Distinciones.....	435
Figura 1. Aplicaciones cotidianas de los tintes orgánicos fluorescentes. a) carreteras cubiertas con pinturas a base de compuestos orgánicos fluorescentes, b) señalética con pintura fotoluminiscente; c) efecto del blanqueamiento óptico en hojas de papel; d) blanqueamiento óptico en fibras textiles.....	2
Figura 2. Tintes orgánicos fluorescentes derivados del xantano,.....	3
Figura 3. Núcleos con aplicaciones en emisión; a) derivado de cumarina; b) derivados de naftalimidaz; c) derivado de luciferina; d) derivado de BODIPY.....	4
Figura 4. Diagrama de Jablonski.....	5
Figura 5. Representación de espectros, a) espectro de absorción; b) espectro de emisión; c) sobreposición de absorción y emisión denotando los desplazamientos de Stokes.	6
Figura 6. Representación de la curva de calibración para una muestra dada y la determinación del coeficiente de extinción molar ϵ	7
Figura 7. Representación de la comparación de espectros de fluorescencia entre la muestra problema (azul) y el disolvente (naranja).	8
Figura A1. Evolución de las micrografías no lineales generadas por SHG: a) Imágenes de células vivas teñidas con cromóforos no lineales, tomadas de Campagnola 1999; ⁵² b) Imagen de la superficie de membrana celular tomada de Moreaux 2000 ⁵³ c) Células incubadas con Ak1.Cu tomada de Anjul Khadria 2018. ⁵⁴	16
Figura A2. Autoenfocamiento y desenfoque de la luz al incidir en: a) Medio no lineal positivo; b) Medio no lineal negativo.....	17
Figura A3. Arreglo óptico para la técnica Z-Scan. a) Ilustración del modelo óptico de medición Z-Scan; b) Fotografía de arreglo óptico que utiliza un láser de Argón de 528 nm.	19

Figura A4. Posibles gráficas en la técnica Z-Scan. a) Familia de curvas con relación valle-pico, correspondiente al autoenfocamiento; b) Familia de curvas con relación pico-valle, correspondiente al autodesenfocamiento.	19
Figura A5. Características generales de moléculas con actividad ONL: a) fragmentos característicos en moléculas con actividad ONL; b) Efecto del patrón de sustitución en los anillos aromáticos en la hiperpolarización de segundo orden (β).	21
Figura A6. Estructuras de moléculas con actividad ONL: a) ftalocianina; b) trimetoxifenilpiridina; c) clorocurcumina.	21
Figura A7. Datos teóricos y evaluación óptica no lineal de los derivados 3-(2,2a,3-triazaciclopenta[jk]fluoren-1-il)-2H-cromen-2-ona I y II : ^a energías de absorción (Abs/nm) y de emisión (Em/nm); ^b fuerza de oscilador (f); ^c HOMO-LUMO (H-L GAP/eV); ^d ángulos diedros de la geometría del estado fundamental (D-GS/°) y del primer estado excitado (D-ES/°); ^e índice de localización entre los carbonos que unen las moléculas de triaciclopentafluoreno y cumarina en la geometría de estado fundamental (DI (C, C) _{fs}) y de estado excitado (DI (C, C) _{es}); ^f índice de refracción no lineal (n ₂).	22
Figura A8. Moléculas objetivo.	24
Figura A9. Espectros de emisión en MeOH anhidro: a) derivados A4a , A5a y A7a , y b) derivados A7a-h	28
Figura A10. Curvas Z-scan construidas con valores teóricos y experimentales de refracción no lineal a diferentes niveles de potencia para las derivadas A7a-h	29
Figura A11. Curvas Z-scan construidas con valores teóricos y experimentales de refracción no lineal a diferentes niveles de potencia para las derivadas A7a-h	30
Figura A12. Ángulos diedros de la geometría del estado fundamental del mínimo local del rotámero 7a y 7a' (B3LYP/6-311++g(d,p)/PCM=metanol).	31
Figura A13. Ángulos diedros del compuesto A7a (B3LYP y TD-B3LYP/6-311++g(d,p)/PCM=Metanol): a) geometría del estado fundamental, y b) geometría del estado excitado.	32
Figura A14. Geometría de equilibrio del estado fundamental y ángulo diedro del compuesto A4a	32
Figura A15. Cálculos teóricos de parámetros relacionados con las propiedades ópticas no lineales de los compuestos A7a-h . a) momento dipolar estático, b) polarizabilidad media isotrópica, c) primera hiperpolarizabilidad, d) segunda hiperpolarizabilidad.	33
Figura A16. Ilustraciones de las contribuciones orbitales relevantes a las excitaciones verticales del compuesto A7a : a) HOMO-LUMO, b) HOMO-1-LUMO, c) HOMO-LUMO+1.	35

Figura B1. Familias de complejos quelados con boro utilizados como colorantes orgánicos fluorescentes.	39
Figura B2. Rutas sintéticas para la obtención de BODIPYs.	40
Figura B3. Reactividad del núcleo de BODIPY.	41
Figura B4. Estrategias de pre-funcionalización en BODIPYs.	41
Figura B5. Reactividad de los BOPHYs.	44
Figura B6. BOPHYs sintetizados desde un enfoque de pre-funcionalización.	44
Figura B7. Características del carbeno y complejos carbenos de Fischer.	46
Figura B8. Reactividad general de los Carbenos de Fischer.	46
Figura B9. Reactividades inusuales en reacciones con carbeno de Fischer.	48
Figura B10. Espectros de ^1H RMN en CDCl_3 a 500 MHz del derivado B2a	52
Figura B11. Espectros de ^{13}C RMN en CDCl_3 a 125 MHz del derivado B2a	52
Figura B12. Espectro de ^1H RMN en CDCl_3 a 500 MHz del derivado B4a	53
Figura B13. Espectros de ^{19}F RMN en CDCl_3 a 471 MHz del derivado B4a	54
Figura B14. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 500 MHz del derivado B5a	55
Figura B15. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 500 MHz del derivado 10a	56
Figura B16. Espectro de ^1H RMN en CDCl_3 a 500 MHz del derivado B8a	57
Figura B17. Espectros de ^{19}F RMN en CDCl_3 a 471 MHz del derivado B8a	58
Figura B18. Espectros de ^1H RMN en CDCl_3 a 500 MHz en el seguimiento de la síntesis de dipirrometenos: a) F1, pirrol formilado, coordinado al POCl_3 ; b) F2, dipirrometeno; c) F3, fracción no determinada.	59
Figura B19. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 500 MHz del derivado 7c	62
Figura B20. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 500 MHz del derivado B8c	64
Figura B21. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 500 MHz del derivado B8c	64
Figura B22. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 500 MHz del derivado B7q	66
Figura B23. Estructuras de difracción rayos X de monocristal de las estructuras B8a y B8c	68
Figura B 24. Espectros normalizados en CH_2Cl_2 de los BODIPYs B8a-l : a) absorción; b) fluorescencia.	68
Figura B25. Coordenadas en el diagrama cromático CIE de 1931 para los derivados polisustituídos de BODIPY estudiados en CH_2Cl_2 y fotografía de soluciones de los compuestos bajo irradiación UV a 360 nm.	70
Figura B26. Clasificación de los BODIPY polisustituídos según la sustitución en sus posiciones.	70

Figura B27. Geometrías optimizadas de algunos BODIPYs representativos en el nivel teórico CAM-B3lyp/def2-TZVP(-f)/vacío.....	72
Figura B28. Representación de las transiciones más importantes estudiadas de la serie de los BODIPY en el nivel de teoría CAM-B3LYP/def2-TZVP(-f)/vacío; el valor de isosuperficie es 0,015. Espectros UV-Vis comparativos: experimental (línea de puntos) y calculado (línea continua) de B8a , B8b y B8k	74
Figura B29. a) Voltamperogramas cíclicos de algunos BODIPYs representativos a 50 mVs ⁻¹ en 0,1 M de Bu ₄ NPF ₆ en (0,5 mmol) CH ₂ Cl ₂ y utilizando GC como electrodo de trabajo; los valores en los voltamperogramas corresponden a los potenciales E _{p,a} y E _{p,c} . b) Mapa de potencial electrostático (EPM) de B8j , B8b y By-Ph , obtenido a partir de la geometría molecular optimizada con el funcional B3LYP y c) potenciales de reducción para B8k , B8g , B8d y B8c	75
Figura B30. Espectro de RMN de ¹ H en CDCl ₃ a 500 MHz del derivado B11a	79
Figura B31. Espectro de RMN de ¹ H en CDCl ₃ a 500 MHz del derivado B12a	81
Figura B32. Espectro de RMN de ¹ H en CDCl ₃ a 500 MHz del derivado B13a	81
Figura B33. Difracción de rayos x de monocristal del producto B12b	83
Figura B34. Espectros normalizados de absorción (a) y fluorescencia (b) de los BOPHYs B12a-h en CH ₂ Cl ₂	83
Figura B35. Los espectros de absorción normalizados (líneas continuas) y los espectros de fluorescencia (líneas de puntos) para B12c , B12f y B12h en DCM (negro), tolueno (azul) y AC (rojo); se muestra el diagrama de Lippert para B12c y B12h (abajo a la derecha).	86
Figura B36. Determinación de oxígeno singlete: fotodegradación de DPBF en presencia de Rosa de Bengala (RB), BOPHYs B12c , B12f y sin fotosensibilizador bajo irradiación LED verde.	87
Figura B37. Coordenadas en el diagrama cromático CIE de 1931 para los derivados de BOPHYs estudiados en CH ₂ Cl ₂ y fotografía de soluciones de los compuestos bajo irradiación UV a 360 nm.	87
Figura B38. a) Voltamperogramas de B12a como ejemplo de la serie: voltamperogramas cíclicos (CV), voltamperometría de onda cuadrada (SWV) y las derivadas de potencial redox CV (di/dV)E. b) Mapa de potencial electrostático de B12a y B12e construido mediante geometría molecular optimizada con el funcional B3LYP. c) Voltamperogramas cíclicos comparativos de B12a (un BOPHY) con su homólogo BODIPY.....	89
Figura B39. Vista frontal y lateral de las geometrías optimizadas de B12a y B12b , indicando en grados los ángulos diedros θ_1 , θ_2 y θ_3 entre dos planos de complejos fusionados. Estos dos compuestos son representativos de la serie de BOPHYs. Las imágenes se obtuvieron al nivel teórico B3LYP/def2-TZVP/CH ₂ Cl ₂	90

Figura B40. Ilustración de las transiciones electrónicas más importantes para B12a (izquierda) y B12b (derecha) en el nivel de teoría B3LYP/def2-TZVP/CH ₂ Cl ₂	92
Figura B41. Diagramas de energía de Jablonski calculados para los estados singlete y triplete de B12a , B12c y B12f	94
Figura C1. Cambios en la fluorescencia para los indicadores fluorescentes: a) estados on-on' con desplazamientos hipsocrómicos y batocrómicos en Indicadores fluorescentes bicolor; b) estados off-on y on-off en Indicadores fluorescentes monocolor.....	98
Figura C2. Diseño general de un indicador fluorescente bicolor.....	99
Figura C3. Diferentes maneras de coordinación entre el FBI y el catión: a) Formación de complejo monomérico; b) formación de complejo dimérico; c) quelación directa por los heteroátomos del fluoróforo; d) quelación cooperativa entre el fragmento quelante y el heteroátomo del fluoróforo; e) reacción química con el catión.	100
Figura C4. Comparación de los mecanismos de emisión entre FRET y PET: a) Diagrama de niveles de energía de los orbitales moleculares en el proceso FRET; Solapamiento del espectro de emisión del donante y el espectro de excitación del aceptor (en naranja); desplazamiento batocrómico esperado entre los espectros de emisión del D y A. b) Diagrama de niveles de energía de los orbitales moleculares en los procesos PET y representación de la desactivación de la fluorescencia.	101
Figura C5. Diagrama de niveles de energía de los orbitales moleculares en el proceso generado por los excímeros.	102
Figura C6. Diagrama de niveles de energía de los orbitales moleculares en el proceso generado por la ITC.	102
Figura C 7. Ejemplos de interacciones entre indicadores fluorescentes y cationes metálicos: a) complejo monomérico con comportamiento monocolor off-on; b) complejo monomérico con comportamiento bicolor; c) generación de excímeros con comportamiento bicolor.....	103
Figura C8. Ejemplos de interacciones entre indicadores fluorescentes bicolor con cationes metálicos en ausencia de fragmento quelante: a) fluoróforo bidentado con unión directa al catión y comportamiento bicolor b) transformación del fluoróforo en una especie diferente por la interacción con el catión metálico.....	104
Figura C9. Primeras generaciones de FBI y desplazamientos hipsocrómicos al generarse el cambio conformacional tras la coordinación con Ba ²⁺ .a) G1 b) G2	106
Figura C10. Tipo de desintegración nuclear: a) desintegración β ; b) desintegración β doble; c) desintegración β doble sin neutrinos.	108

Figura C11. Perfiles de energía para: a) desintegración β doble; b) desintegración β doble sin neutrinos. c) representación en 3D de los trayectos generados por la emisión de los electrones durante la desintegración.	109
Figura C12. Dispositivo del proyecto NEXT para la comprobación de la $\beta\beta 0\nu$	110
Figura C13. Espectro de ^1H RMN en CDCl_3 a 400 MHz del precursor N-fenil-1-aza-18-crown-6	114
Figura C14. Espectro de ^1H RMN en CDCl_3 a 400 MHz del precursor C3	115
Figura C15. Espectro de ^1H RMN en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto C4	116
Figura C16. Espectro de ^1H RMN en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto C11a	118
Figura C17. Superposición de espectros de HSQC (señales rojas) y HMBC (señales verdes) de RMN en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto C11a	118
Figura C18. Espectro de ^1H RMN en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto C12a	120
Figura C19. Espectro de ^1H RMN en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto C13	121
Figura C20. Comparación de espectros de ^1H de RMN a 400 MHz de los crudos de reacción de C18	122
Figura C21. Comparación de espectros de ^1H de RMN a 400 MHz entre el crudo de reacción (arriba) y el precursor C14a (abajo).	124
Figura C22. Comparación de espectros de ^{19}F de RMN a 470 MHz, entre el crudo de reacción (abajo) y el precursor C14a (arriba).	125
Figura C23. Comparación de espectros de ^1H de RMN a 400 MHz entre el precursor C19 (arriba) y crudo de reacción (abajo).	126
Figura C24. Esquema de reacción y espectro de ^1H de RMN a 400 MHz del derivado C20 aislado.	127
Figura C25. Esquema de reacción y espectro de ^1H de RMN a 400 MHz del crudo de reacción de C16	128
Figura C26. Análisis de HPLC-Masas del crudo de reacción de C16	129
Figura C27. Espectro de ^1H de RMN a 400 MHz del derivado C21c	130
Figura C28. Comparación de espectros de emisión para los derivados C21c y C21C·Ba⁺²	131
Figura C29. Comparación de espectros de ^1H de RMN a 400 MHz entre el precursor C21c y crudo de reacción de los experimentos 3-5.	132
Figura C30. Comparación de espectros de ^1H de RMN a 400 MHz entre el precursor C21c y crudo de reacción del experimento 1.	133
Figura C31. Espectros de ^1H de RMN a 400 MHz entre del experimento 1, fracción 2.	134

Figura C32. Comparación de espectros de ^1H de RMN a 400 MHz las materias primas, y el crudo de reacción del experimento 2.....	136
Figura C33. Espectro de ^1H de RMN a 400 MHz del producto de protodeboronación C24	136
Figura C34. Esquema de reacción y comparación de espectros de ^1H de RMN a 400 MHz entre materias primas, y el crudo de reacción del experimento de la reacción one-pot.	137
Figura C35. Espectro de ^1H de RMN a 400 MHz del producto objetivo C17a	138
Figura C36. Análisis de ESI-Masas del crudo del producto objetivo C17a	138
Figura C37. Espectro de ^1H de RMN a 400 MHz del producto objetivo C27	142
Figura C38. Difracción de rayos X del derivado C17b : a) ángulo diedro entre los fluoróforos; b) celda unitaria con interacciones π stacking entre los fluoróforos.	143
Figura C39. Comparación de emisiones entre especies libres y coordinadas de las especies C21c , C17a , C17b y C27	144
Figura C40. Máximo factor de discriminación a 554 nm para las especies libres y coordinadas de C17b	147
Figura C42. Espectros de absorbancia de las soluciones de Job's Plot para el compuesto C17b en ACN.....	148
Figura C43. Espectros de absorbancia de las soluciones de Job's Plot para el compuesto C17b en ACN.....	148
Figura C41. Cálculo de constante de unión K_b para el derivado C17b : a) espectros de absorción con respecto a la adición de equivalentes de Ba^{2+} ; b) curva de calibración y determinación de la constante K_b	150
Figura C44. Espectros de tiempo de vida de C17b y C17b · Ba^{2+} a una concentración de $1 \cdot 10^{-5}$ M en ACN; fuente de luz laser de 485nm y pulso de 100ns.	151
Figura C45. Espectros de emisión para los nuevos FBI en presencia de 1 equivalente de diferentes sales metálicas.....	153
Figura C46. Espectros de emisión para los nuevos FBI en presencia de 11 equivalentes de diferentes sales metálicas.....	154
Figura C47. Protocolo para la preparación de monocapas funcionalizadas que incorporan el C27 sobre ITO. a) plasma activado con O_2 ; b) precámara de guantes en vacío a 60 °C; c) proceso de spin coating; d) proceso de lavado y secado.	156
Figura C48. Transformaciones químicas que conducen a superficies basadas en ITO y funcionalizadas con C27 y C27 · Ba^{2+}	157

Figura C49. Espectros de emisión para los derivados **C27** y **C27·Ba²⁺**: a) pruebas de emisión en fase sólida sobre ITO de la especie **C27** libre, **C27·Ba²⁺** por spin coating y **C27·Ba²⁺** por sublimación; pruebas de emisión en solución de ACN para **C27** y **C27·Ba²⁺**.....158

Esquema A1. Estructura general de las cumarinas y estrategias típicas en su síntesis.....13

Esquema A2. Síntesis general. (a) **A1a-c** (2 mmol), CuBr₂(4 mmol), NBS (2.2 mmol) para **1a** o TFA (3.6 mmol) para **A1b** y **A1c**, MeCN, MW, 15 min a 140 °C, 90-95%. (b) **A2a-c** (1 mmol), 2-aminoarilo **A3a-e** (1.2 mmol), NaHCO₃ (1.8 mmol), EtOH, MW, 60 min a 140 °C, 78-98%. (c) **A4a-e** (2 mmol), POCl₃ (2.4 mmol), DMF (2.2 mmol), 60 min a 60 °C, 75-97%. (d) **A4a-g** (0,5 mmol), acrilato de metilo (2 mmol), Pd(OAc)₂ (15% mol), TBAB (1 mmol), NaHCO₃ (1 mmol), DMF, 2-7 días a reflujo, 20-22%. (e) **A4a-g** (0.6 mmol), Br₂ (0.7 mmol), AcOH, 5 min a 50 °C, 40-98%. (f) **A6a-h** (0.5 mmol), acrilato de metilo (2 mmol), Pd(OAc)₂ (15% mol), rac-BINAP (30% mol), CaCO₃ (1 mmol), Ag(OAc)₂ (1 mmol), 1,4-dioxano, 2-7 días a reflujo, 43-87%.24

Esquema B1. Síntesis de pirroles trisustituidos48

Esquema B2. Síntesis de pirroles trisustituidos51

Esquema C1. Síntesis general de las materias prima y productos objetivo.113

Esquema C2. Funcionalización con silatrano del producto objetivo, derivado **C27**.....141

Tabla A1. Propiedades ópticas lineales y no lineales.....15

Tabla A2. Coeficientes ópticos no lineales de diversos materiales.20

Tabla A3. Estructuras y rendimientos de derivados cumarín-imidazo[1,2-*a*]heterocíclicos **A4a-g**. 25

Tabla A4. Estructuras y rendimientos de derivados de cumarin-imidazo[1,2-*a*]heterocíclico-3-carbaldehído.**A5a-e**.25

Tabla A5. Estructuras y rendimientos de derivados de cumarin-(3-bromo)imidazo[1,2-*a*]heterocíclico **A6a-e**.26

Tabla A6. Estructuras y rendimientos de derivados de cumarín-imidazo[1,2-*a*]heterocíclicos-3-acrilatos **A7a-e**.26

Tabla A7. Evaluación de absorción y emisión de los acrilatos cumarínicos-imidazo[1,2-*a*]heterocíclicos-3-acrilatos **A7a-h**.27

Tabla A8. Evaluación de absorción y emisión de los acrilatos cumarínicos-imidazo[1,2-*a*]heterocíclicos-3-acrilatos **A7a-h**.31

Tabla A9. Propiedades lineales de las moléculas cumarina e imidazo1,2-*a*]heterociclos.34

Tabla A10. Propiedades lineales de las moléculas cumarina e imidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclos.	34
Tabla B1. Estructuras y rendimientos de los complejos carbenos de Fischer B2a-g	51
Tabla B2. Estructuras y rendimientos de las trifluorometiloxazolonas B4a-c	53
Tabla B3. Estructuras y rendimientos de los pirroles B5a-j	54
Tabla B4. Síntesis de BODIPYs polisustituídos.	56
Tabla B5. Optimización de condiciones para la síntesis de dipirrometenos polisustituídos.	59
Tabla B6. Síntesis de BODIPY	60
Tabla B7. Optimización de dipirrometano.	61
Tabla B8. Optimización de la síntesis BODIPYs	63
Tabla B9. Estructuras y rendimientos de los dipirrometanos B7a-p	65
Tabla B 10. Estructuras y rendimientos de los BODIPYs B8a-l	67
Tabla B11. Propiedades fotofísicas en CH ₂ Cl ₂ de los BODIPYs polisustituídos.	69
Tabla B12. Parámetros calculados de ángulos diedros en el estado básico (GS), estado excitado (ES) y energías orbitales moleculares de frontera (FMO) HOMO y LUMO de la serie BODIPYs.	73
Tabla B13. Propiedades de excitación calculadas de la serie BODIPY en vacío.	74
Tabla B14. Propiedades de excitación calculadas de la serie BODIPY en vacío.	78
Tabla B15. Síntesis de hidrazonas.	79
Tabla B16. Síntesis de BODIPYs polisustituídos.	80
Tabla B17. Estructuras y rendimientos de derivados de los BOPHYs B12a-h	82
Tabla B18. Propiedades fotofísicas de los derivados polisustituídos de BOPHY B12a-h	84
Tabla B19. Propiedades ópticas de B12c , B12f y B12e en tres disolventes diferentes.	85
Tabla B20. Propiedades electroquímicas de los BODIPYs.	88
Tabla B21. Ángulos diedros en el estado fundamental (GS) y en el estado excitado (ES) y energías de Orbital Molecular de Frontera (FMO): HOMO y LUMO de los BOPHYs 12a-h (calculados con los enfoques de gradiente vertical VG y hessiano adiabático AH).	91
Tabla B22. Propiedades calculadas del estado excitado de la serie BOPHY.	92
Tabla B23. La diferencia de energía vertical del estado singlete-triplete (E_{SI-Tn} , en eV) del canal de cruce intersistema (ISC) y valores de acoplamiento espín-orbital (SOC) entre los estados T _n y S ₁ (en cm ⁻¹) de B12a , B12c y B12f en DCM.	94
Tabla C1. Estructuras y rendimientos de los fluoróforos C11a-g	117
Tabla C2. Estructuras y rendimientos de los fluoróforos C12a-g	119
Tabla C3. Experimentos de acoplamiento entre benzotiadiazol y éter corona.	121

Tabla C4. Experimentos de acoplamiento entre C11b y C14a-b .	123
Tabla C5. Experimentos de aminación de Buchwald entre C20 y C2 .	126
Tabla C6. Experimentos de acoplamiento entre benzotiadiazol C14a-c y éter corona C4 .	129
Tabla C7. Experimentos de halogenación del derivado C21c .	131
Tabla C8. Acoplamiento entre el benzotiadiazol C14d y C3 .	132
Tabla C9. Experimentos de acoplamiento entre C12a y benzotiadiazol C14d .	135
Tabla C10. Optimización de la síntesis de C17 .	139
Tabla C11. Estructuras y rendimientos de los productos C17a-g .	140
Tabla C12. Propiedades fotofísicas de los derivados de FBI.	144
Tabla C13. Valores de Job's Plot para los derivados FBI en este trabajo.	149
Tabla C14. Contribución de tiempos de vida para los FBI.	151
Tabla C15. Propiedades fotofísicas del derivado C27 y C27·Ba² en solución y fase sólida.	158

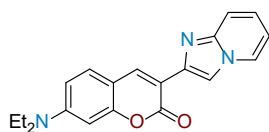
Acrónimos y abreviaturas

%R	Porcentaje de rendimiento
ACN	Acetonitrilo
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
B_λ	Brillo
c.c.f.	Cromatografía en capa fina
CCF	Complejos Carbenos de Fischer
CDI	Carbodiimidazol
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i> (Correlación espectroscópica)
d	Doublet (doblete)
DCM	Diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinone
DFT	Density functional theory
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-Dimetilformamida
D- π -A	Sistema π conjugado- Dador/Aceptor
Eg	Brecha de banda óptica
EPM	Mapa de Potencial Electrostático
equiv	Equivalentes
ES	Estado excitado
ESI	Electrospray Ionization (Ionización por electrospray)
Et ₂ N-	Dietilamino
EtOH	Etanol
ϕ	Rendimiento cuántico
f_λ	Factor de discriminación
FMO	Orbitales moleculares de frontera
FRET	Förster resonance energy transfer
GS	Estado fundamental
hex	hexanos
HHBW _{abs}	Half-height band width for absorption
HHBW _{em}	Half-height bandwidth for emission
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple-Bond Coherence</i> (Coherencia heteronuclear a enlaces múltiples)
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i> (Coherencia heteronuclear cuántica sencilla)
FBI	Indicadores fluorescentes bicolores
ISC	Cruce intersistema
ITC	Internal transfer of charge
ITO	óxido de indio y estaño
J	Constante de acoplamiento
K_b	Constante de unión

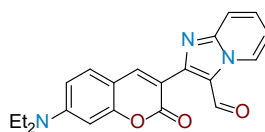
K_{nr}	Constante no radiativas
K_{rad}	Constantes radiativa
LDA	Diisopropilamiduro de litio
Linker	Enlazador
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MeOH	Metanol
MHz	Mega Hertz
min	Minutos
MO	Microondas
MS	Espectrometría de masas
n	Índice de refracción lineal
n_2	Índice de refracción no lineal
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
NOESY	Efecto Nuclear <i>Overhauser</i>
OLED	Diodos Orgánicos Emisores de Luz
ONL	Óptica No Lineal
OR	Rectificación óptica
PET	Photoinduced electron transfer
ppm	Partes por millón
q	Quartet (cuarteto)
Rf	Factor de retención
RFBs	Baterías de flujo redox
RMN	Resonancia Magnético Nuclear
s	Singlet (singulete)
SHG	Generación del segundo armónico (<i>Second Harmonic Generation</i>)
σ_a	Sección transversal de absorción
t	Triplet (tripleto)
TEA	Trietilamina
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
THG	Generación del tercer armónico (<i>Third Harmonic Generation</i>)
UV	Ultravioleta
β^-	desintegración beta
$\beta\beta 0\nu$	Desintegración beta doble sin neutrinos
$\beta\beta 2\nu$	desintegración β doble
$\Delta\nu$	Desplazamiento de Stokes
ε	Coeficiente de extinción molar
λ_{abs}	Longitud de onda máximas de absorción
λ_{em}	Longitud de onda máximas de emisión
π	Orbital perpendicular
σ	Orbital coplanar
τ	Tiempo de vida de fluorescencia

Estructuras sintetizadas

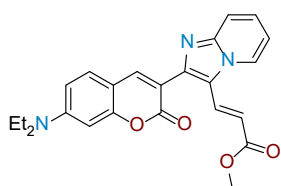
Familia de los derivados híbridos de cumarin-imidazo[1,2-a]heterociclo



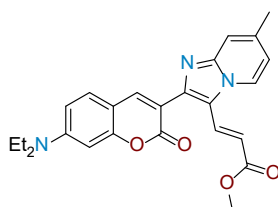
A4a



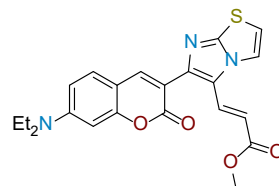
A5a



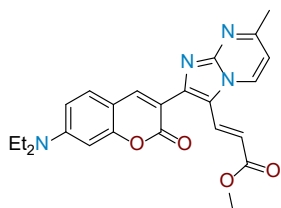
A7a



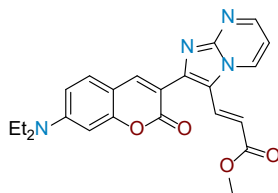
A7b



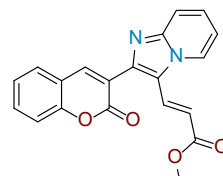
A7c



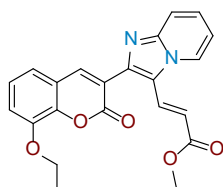
A7d



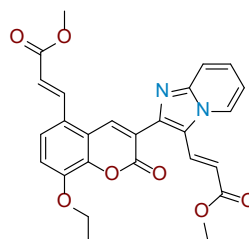
A7e



A7f

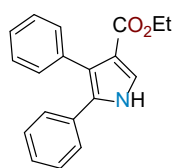


A7g

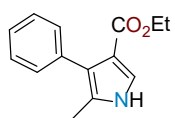


A7h

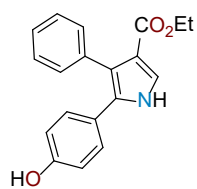
Familia de pirroles



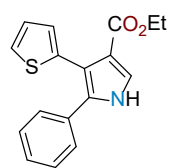
B5a



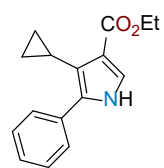
B5b



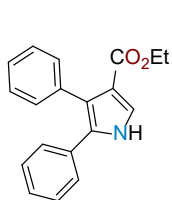
B5c



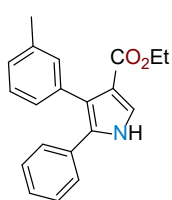
B5d



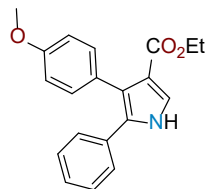
B5e



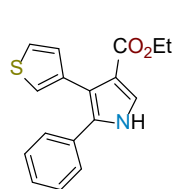
B5f



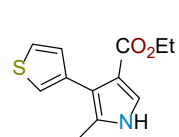
B5g



B5h

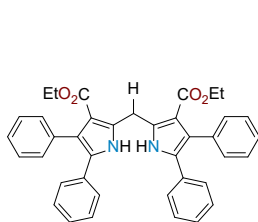


B5i

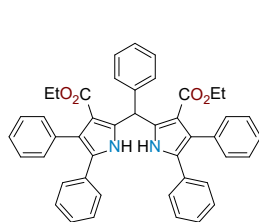


B5j

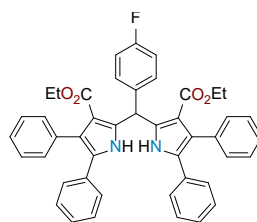
Familia de dipirrometanos



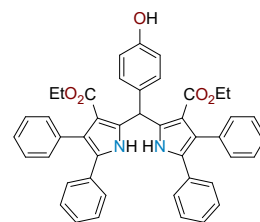
B7a



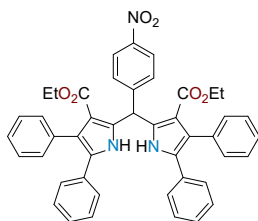
B7b



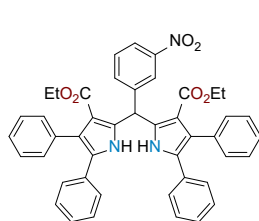
B7c



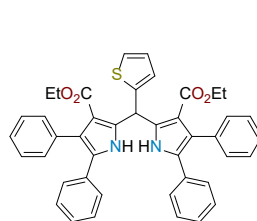
B7d



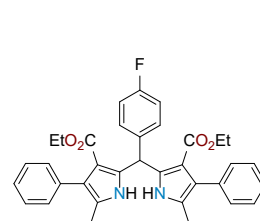
B7e



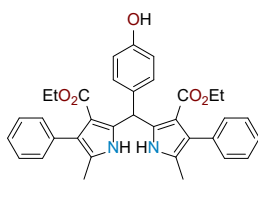
B7f



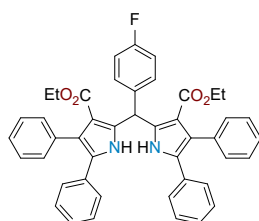
B7g



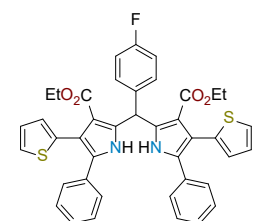
B7h



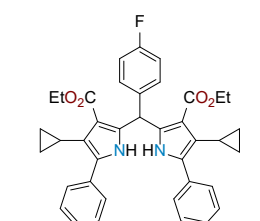
B7i



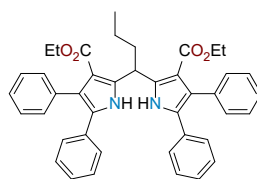
B7j



B7k

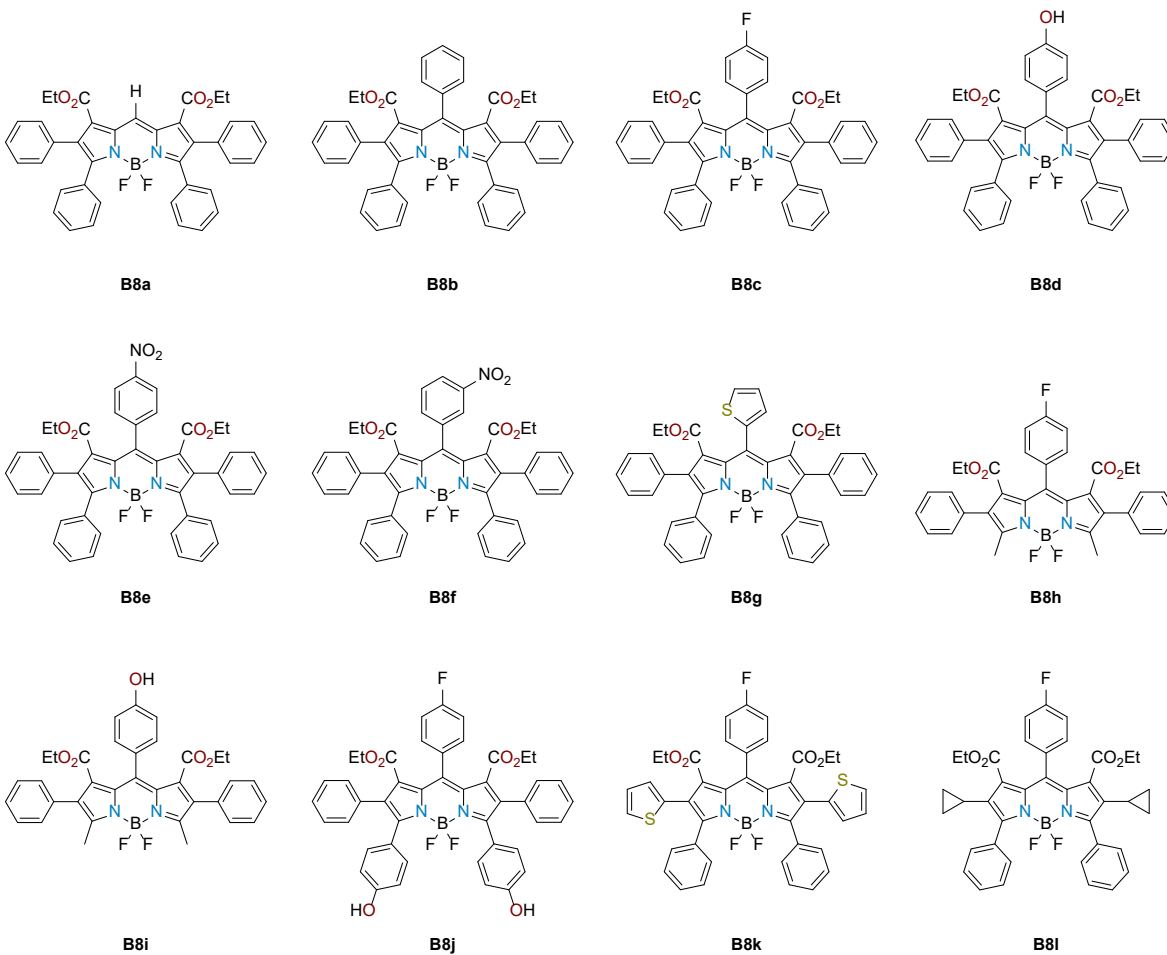


B7l

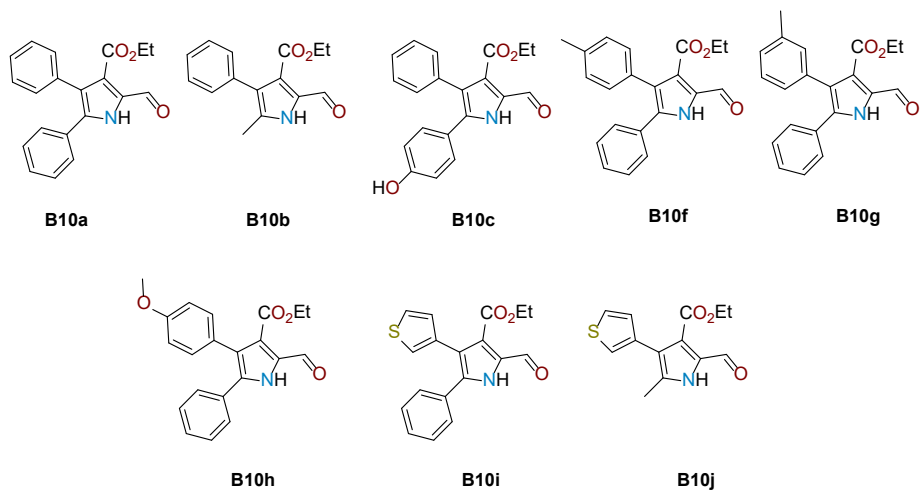


B7m

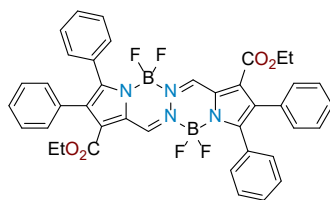
Familia de BODIPYs



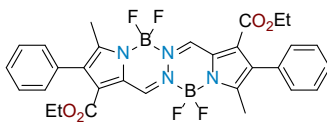
Familia de 2-formilpirroles



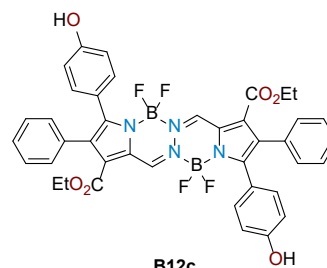
Familia de BOPHYs



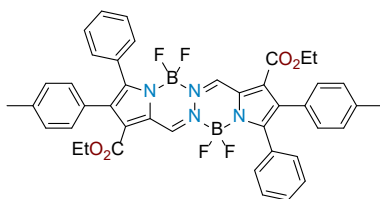
B12a



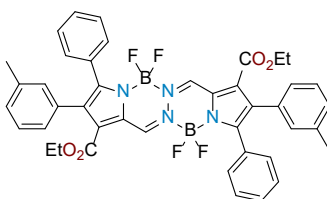
B12b



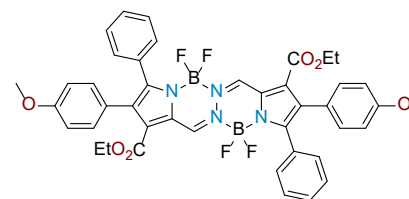
B12c



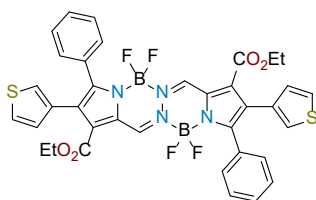
B12d



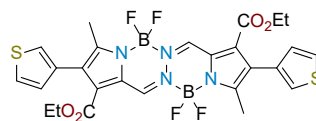
B12e



B12f

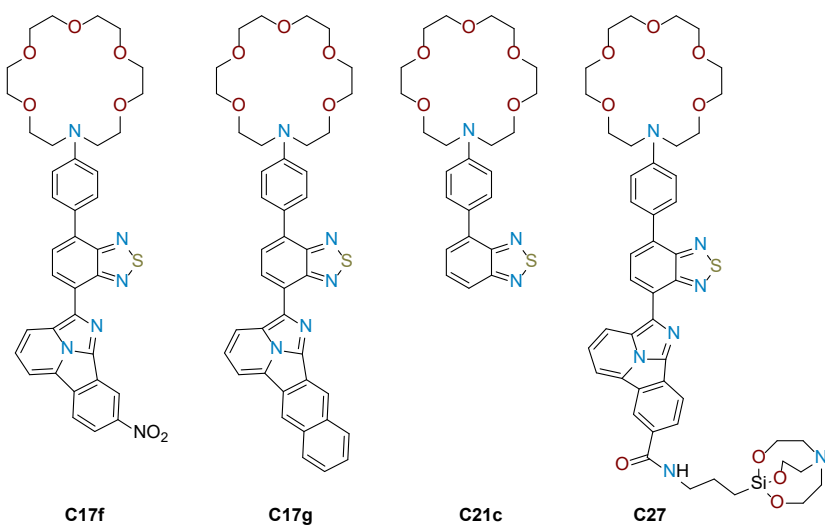
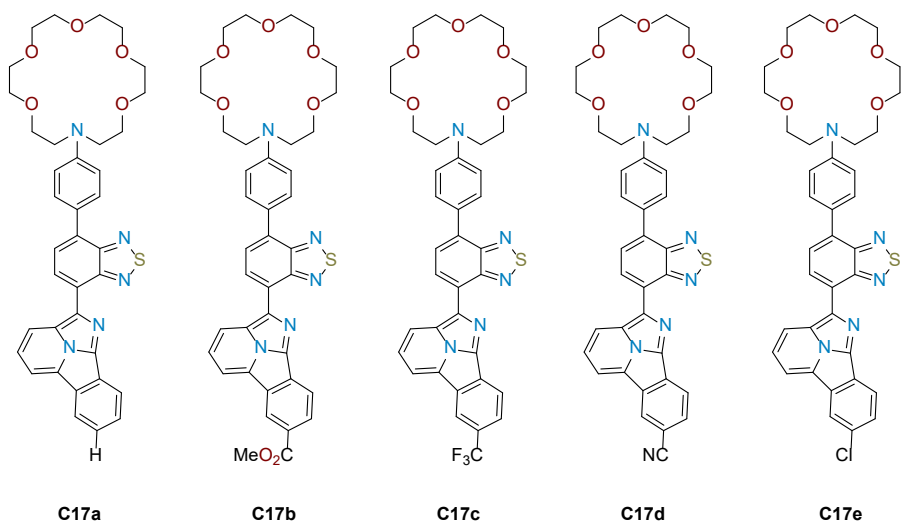


B12g



B12h

Familia de Indicadores Fluorescentes Bicolor



Resumen

En este trabajo de tesis, se presentan los resultados obtenidos de la síntesis, evaluación fotofísica, electroquímica y computacional de tres líneas distintas de nuevos tintes orgánicos fluorescentes. Por esta razón, la tesis se ha dividido capítulos específicos para cada línea de investigación, donde cada apartado tiene su propia numeración de tablas, figuras y etiquetado de estructuras.

En el primer capítulo, se describieron conceptos generales de los tintes orgánicos fluorescentes, la fluorescencia y propiedades relacionadas a la misma. Además, se presenta la justificación y los objetivos de la tesis.

El segundo capítulo corresponde al primer objetivo, “Evaluación óptica no lineal de híbridos cumarinimidazo[1,2-*a*]heterociclos”, donde principalmente se discutieron las evaluaciones en óptica no lineal de tercer orden de la familia de derivados y los resultados de los cálculos computacionales.

En el tercer capítulo, “Carbenos de Fischer α,β -insaturados en la síntesis de pirroles altamente sustituidos para la obtención de complejos quelados con boro, BODIPYs y BOPHYs”, se estableció una ruta sintética para la obtención de estos núcleos, cuya característica principal es la capacidad de variar los sustituyentes a partir de los carbenos y oxazolonas que se utilizan como materias primas. Además, se discuten las evaluaciones de propiedades fotofísicas, electroquímicas y computacionales.

Además, el cuarto capítulo titulado “Síntesis de indicadores fluorescentes bicolor para la detección de Ba^{+2} en experimentos de desintegración β doble sin neutrinos ($\beta\beta 0\nu$)”, comprende los trabajos realizados durante la estancia doctoral en el grupo de investigación del Prof. Fernando P. Cossío Mora, en la Universidad del País Vasco, España. En esta investigación, el objetivo fue la síntesis de moléculas fluorescentes que tuvieran la capacidad de cambiar su longitud de onda de emisión una vez que esta captura una especie catiónica de Ba^{+2} , con el fin de aplicar este principio en la comprobación indirecta del proceso de desintegración β doble sin neutrinos.

Finalmente, el capítulo quinto, es un compendio de los procedimientos, y espectroscopia complementaria que se realizaron en la elucidación de los tintes orgánicos fluorescentes y el entendimiento de sus propiedades.

Capítulo I. Propuesta de tesis

1.1 Introducción general

1.1.1. Tintes orgánicos fluorescentes

Los tintes orgánicos fluorescentes se definen como compuestos que absorben luz y emiten intensamente en longitudes de onda más grandes en la región visible.¹ Estos compuestos están presentes en nuestro día a día sin darnos cuenta. Por ejemplo, pinturas a base de estos tintes se utilizan en señales de tráfico, el recubrimiento de carreteras o la tinción de la ropa de seguridad, haciéndola visible incluso de noche.² Otra aplicación muy común, es el blanqueamiento de distintos materiales como papel o telas blancas, donde la blancura puede provenir de las fibras sintéticas o agregarse como parte de mezclas de lavado. En este caso los agentes fluorescentes son incoloros y tras absorber energía UV, emiten parte de esta mediante fluorescencia en la región azul del espectro visible, creando así la apariencia de mayor blancura (Figura 1).³



Figura 1. Aplicaciones cotidianas de los tintes orgánicos fluorescentes. a) carreteras cubiertas con pinturas a base de compuestos orgánicos fluorescentes, b) señalética con pintura fotoluminiscente; c) efecto del blanqueamiento óptico en hojas de papel; d) blanqueamiento óptico en fibras textiles.

Los compuestos fluorescentes en general, tienden a ser especies completamente conjugados y extendidos que a menudo contienen múltiples anillos fusionados, grupos electrodonadores y electroattractores.¹ Una característica estructural importante que se relaciona con altos rendimientos cuánticos de fluorescencia es la rigidez estructural. En una molécula rígida, se evitan en gran medida las contribuciones de disipación de energía no radiativa, como la rotación o la vibración, aumentando la probabilidad de emisión radiativa y, por lo tanto, aumentar la eficacia de la fluorescencia representada por el rendimiento cuántico.⁴ Los compuestos heterocíclicos son estructuras ideales para obtener estos resultados, como se ha reportado ampliamente debido a su conjugación y a su rigidez molecular.⁵

¹ X. Jiang, S. Yue, K. Chen, Z. Shao, C. Li, Y. Su, *Chinese Chem. Lett.* **2019**, 30, 2271–2273.

² C. G. B. M. Mitchell, S. L. Suen, *J. Urban Technol.* **2010**, 5, 17–43.

³ Sampl, C.; Eyley, S.; Thielemans, W.; Hirn, U.; Spirk, S. Real-Time Adsorption of Optical Brightening Agents on Cellulose Thin Films. *Carbohydr. Polym.* **2021**, 261, 117826.

⁴ Schramm, S.; Weiß, D. *Fluorescent Heterocycles: Recent Trends and New Developments*, 1st ed.; Elsevier Inc., **2018**.

⁵ Santamar, J. New Materials Derived From Heterocyclic Systems. In *Modern Heterocyclic Chemistry*, First Edition.; **2011**; pp 2275–2317.

En la Figura 2, se presentan las estructuras de la rodamina y fluoresceína, poliheterociclos derivados de xantano que tienen una amplia aplicación debido a sus altos rendimientos cuánticos, mientras que derivados de rodamina se utilizan incluso como un estándar en la evaluación de rendimientos cuánticos de nuevos compuestos,⁶ la fluoresceína sódica es utilizada como marcador biológico en diferentes áreas, una de sus aplicaciones más común es la tinción de vasos sanguíneos en el diagnóstico ocular.⁷

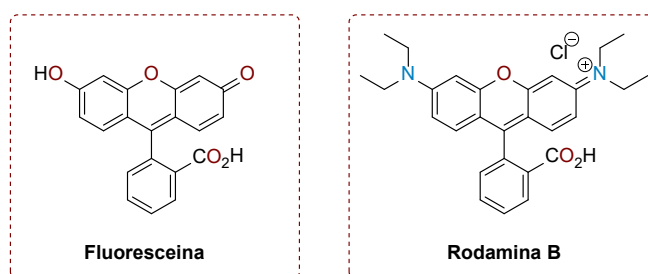


Figura 2. Tintes orgánicos fluorescentes derivados del xantano,

Otros núcleos comunes que presentan eficientes propiedades fotofísicas y que son ampliamente utilizados por las mismas son: derivados de cumarinas, utilizados como quimiosensores en la detección selectiva de aminoácidos;⁸ las naftalimidas, aplicadas en dispositivos de diodos orgánicos de emisión de luz (OLEDs por sus siglas en inglés);⁹ luciferinas, con emisión en el infrarrojo cercano¹⁰ o BODIPYs, por su capacidad de la modulación de longitudes de onda al modificar sus sustituyentes,¹¹ entre otros (Figura 3).

⁶ Alessi, A.; Salvalaggio, M.; Ruzzon, G. Rhodamine 800 as Reference Substance for Fluorescence Quantum Yield Measurements in Deep Red Emission Range. *J. Lumin.* **2013**, *134*, 385–389.

⁷ McNabb, N. T. Diagnostic Approach to Ocular Discharge, Seventh Ed.; Elsevier Inc., 2015.

⁸ Sindhu, M.; Kalaivani, P.; Dallemer, F.; Prabhakaran, R. Based Cu (II) Complex as Chemosensor for Selective Detection of L -Threonine and L -Asparagine. *Inorganica Chim. Acta.* **2021**, *526*, 120525.

⁹ Bao, L.; Zou, Y.; Kirk, A. M.; Heagy, M. D. Electronic Properties and Electroluminescent OLED Performance of Panchromatic Emissive N -Aryl-2, 3-Naphthalimides. *J. Phys. Chem. A* **2017**, *50*, 133–137

¹⁰ Ikeda, Y.; Nomoto, T.; Hiruta, Y.; Nishiyama, N.; Citterio, D. Ring-Fused Firefly Luciferins : Expanded Palette of Ring-Fused Firefly Luciferins : Expanded Palette of Near-Infrared Emitting Bioluminescent Substrates. *Anal. Chem.* **2020**, *92*, 4235–4243.

¹¹ Zhao, N.; Xuan, S.; Fronczek, F. R.; Smith, K. M.; Vicente, M. G. H. Stepwise Polychlorination of 8-Chloro-BODIPY and Regioselective Functionalization of 2,3,5,6,8-Pentachloro-BODIPY. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8377–8383.

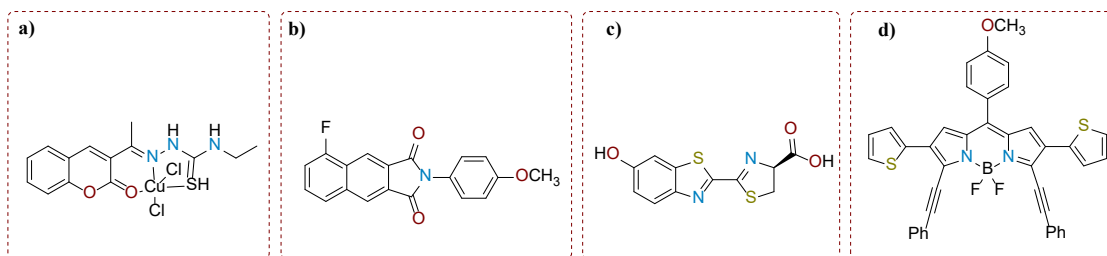


Figura 3. Núcleos con aplicaciones en emisión; a) derivado de cumarina; b) derivados de naftalimidias; c) derivado de luciferina; d) derivado de BODIPY.

A continuación, se presenta una sección para abordar la fluorescencia y algunas propiedades fotofísicas relacionadas que permiten monitorear la eficiencia y aplicabilidad de los compuestos orgánicos fluorescentes.

1.1.2. Fluorescencia y propiedades fotofísicas generales

En el fenómeno de fluorescencia, los compuestos pasan del estado fundamental a un estado singlete excitado (S_1 o S_2) al absorber un fotón. Posteriormente, las moléculas se relajan rápidamente al nivel vibracional más bajo de S_1 . Este proceso se denomina conversión interna y generalmente ocurre a $\sim 10^{-15}$ s. Debido a la rápida conversión que sucede en esta etapa, se alcanza un estado excitado equilibrado térmicamente, es decir, el estado vibracional de menor energía de S_1 . En este punto, el retorno al estado fundamental con la emisión de luz puede darse por medio de dos mecanismos, los cuales se pueden explicar por el diagrama de Jablonski (Figura 4). Si la especie excitada transita directamente del estado excitado singlete S_1 al estado fundamental S_0 , la emisión se conoce como fluorescencia y esta tiene un tiempo de vida $\sim 10^{-9}$ s. Por otro lado, cuando la especie se encuentra en estado S_1 también pueden sufrir una conversión de espín al primer estado triplete T_1 , en un proceso llamado entrecruzamiento de sistemas. Sin embargo, la transición de T_1 al estado fundamental singlete S_0 es prohibida. Como resultado, la emisión de esta transición es lenta, con tiempos de vida más largos que la fluorescencia $> 10^{-3}$.¹²

¹² Teets, T. S. *Photoluminescence*, First.; Teets, T. S., Ed.; Society, American Chemical: Washington, **2021**.

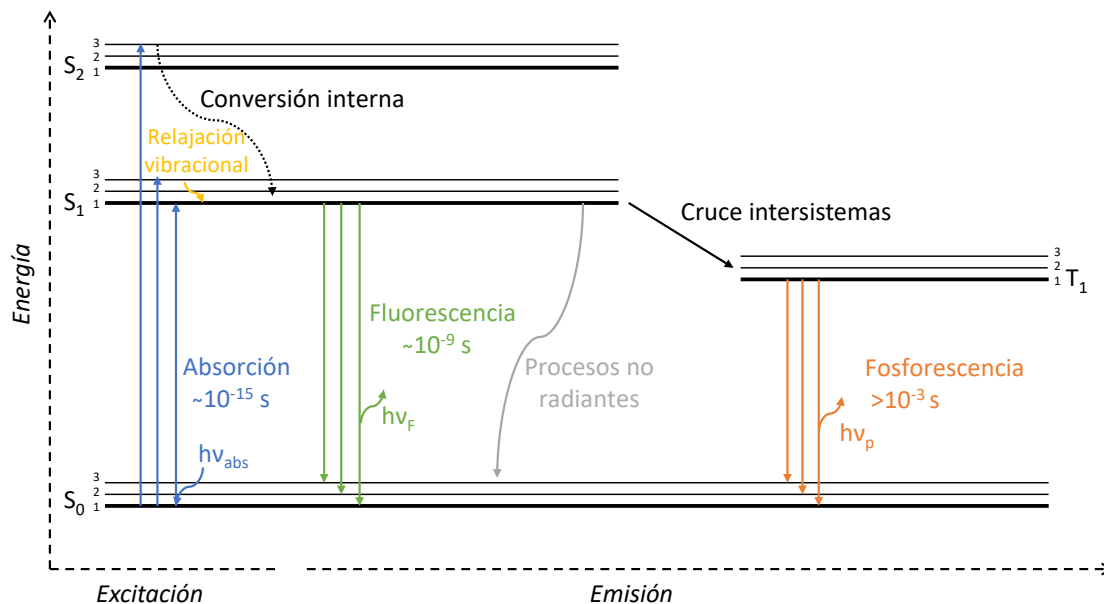


Figura 4. Diagrama de Jablonski.

1.1.2.1. Absorción, emisión, desplazamientos de Stokes y coeficiente de absorción molar

Como se mencionó en la sección anterior, la excitación de la especie por la absorción de un fotón generalmente está acompañada por la emisión de un fotón de menor energía (mayor longitud de onda). La absorción máxima se denota por la longitud de onda a la cual la especie presenta la mayor intensidad de absorción. Análogamente, la emisión máxima será la longitud de onda a la cual la especie presenta la mayor intensidad de emisión. Los desplazamientos de Stokes son las pérdidas de energía entre la absorción y la emisión, donde la causa común de las pérdidas es el rápido decaimiento a el nivel vibracional más bajo de S_1 después de la absorción (Figura 5). Además, los fluoróforos suelen decaer a los niveles vibracionales superiores de S_0 , lo que provoca una mayor pérdida de energía de excitación por termalización del exceso de energía vibracional.¹³

¹³ Lakowicz, J. R. Principles of Fluorescence Spectroscopy, Third.; Springer: Baltimore, 2006.

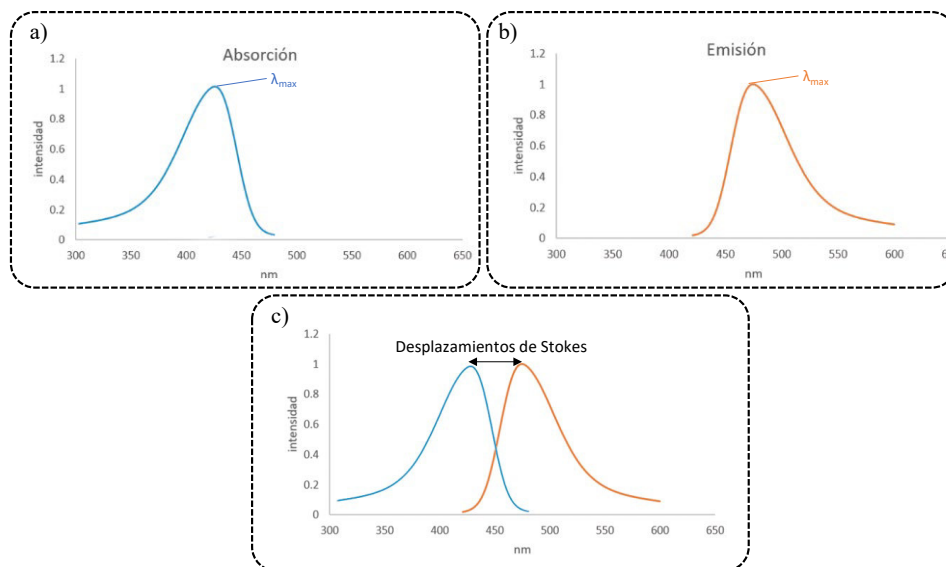


Figura 5. Representación de espectros, a) espectro de absorción; b) espectro de emisión; c) superposición de absorción y emisión denotando los desplazamientos de Stokes.

Un parámetro relevante dentro de las pruebas fotofísicas es el coeficiente de absorción molar ϵ . Este representa la relación de crecimiento de la absorbancia de la muestra con respecto a su concentración y puede calcularse a través de la ecuación de Lambert-Beer (Ecuación 1).¹⁴

$$A = \epsilon * l * c \quad \text{Ec. 1}$$

Donde A es el valor de absorbancia (u.a.), ϵ es el coeficiente de extinción molar ($\text{cm}^{-1} \cdot \text{M}^{-1}$), l es la longitud de la celda en cm y c es la concentración (M). Experimentalmente, representa la pendiente de la curva de calibración para una muestra dada a distintas concentraciones como se muestra en la Figura 6. Este parámetro, generalmente es utilizado en el cálculo de otras propiedades fotofísicas.

¹⁴ Atkins, P.; De Paula, J. Physical Chemistry, 8th Ed.; Oxford University Press: Oxford, **2006**.

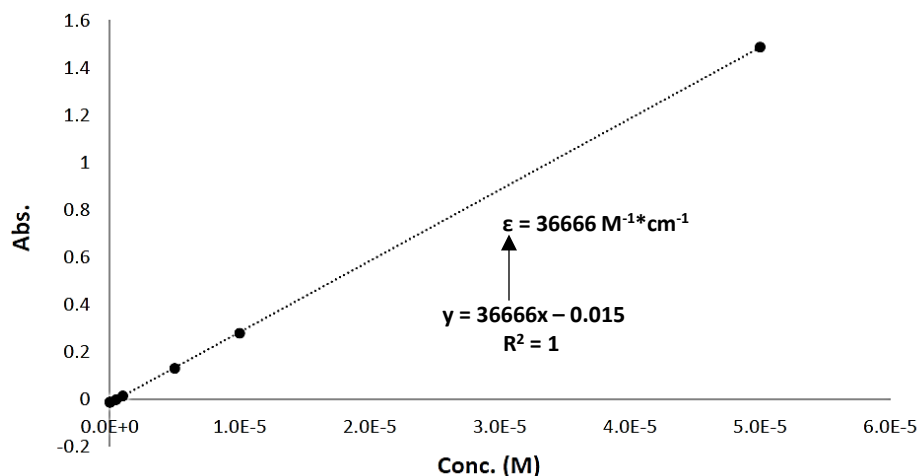


Figura 6. Representación de la curva de calibración para una muestra dada y la determinación del coeficiente de extinción molar ϵ .

1.1.2.2 Rendimiento cuántico, tiempo de vida y desactivación de fluorescencia

De manera general, el rendimiento cuántico (ϕ) se puede entender como el número de fotones emitidos en relación con el número de fotones absorbidos.¹⁵ La fluorescencia de compuesto será más intensa cuanto más cercano a la unidad sea el valor de ϕ . Este rendimiento, por lo general, será < 1 debido a las pérdidas de energía derivadas de los desplazamientos de Stokes.¹² Sin embargo, estos no son los únicos mecanismos por los que una especie excitada puede liberar energía de manera no radiante, la rotación y vibración de grupos funcionales, la conversión interna y otros mecanismos de desactivación de fluorescencia se engloban en la constante de decaimiento no radiante (K_{nr}), mientras que la constante de decaimiento radiante (K_{rad}), representa la emisión efectiva de fotones al volver del estado excitado al estado fundamental. En una manera más detallada, este parámetro se puede representar por la Ecuación 2, donde el rendimiento cuántico es la relación entre la constante de decaimiento radiante y la suma de todos los eventos posibles de decaimiento tanto radiante como no radiante.¹³

$$\phi = \frac{K_{rad}}{K_{rad} + K_{nr}} \quad \text{Ec. 2}$$

Por otro lado, el cálculo del parámetro se puede realizar de dos maneras. El primero es un método indirecto y consiste en utilizar un estándar conocido, como la rodamina 6G o sulfato de quinina. Para realizar este cálculo, se miden los espectros de fluorescencia a una concentración determinada tanto del estándar como de la muestra problema. De los espectros, se mide el área bajo la curva de la

¹⁵ Demas, J. N.; Crosby, G. A. The Measurement of Photoluminescence Quantum Yields. A Review. *J. Phys. Chem.* **1971**, 75 (8), 991–1024.

muestra y se compara con el mismo valor del estándar. Los datos obtenidos son utilizados en la fórmula de la Ecuación 3.

$$\phi = \frac{l \cdot A_s \cdot n^2}{l_s \cdot A \cdot n_s^2} \quad \text{Ec. 3}$$

Donde l , A y n^2 son el área bajo la curva de fluorescencia, la absorbancia a la longitud de onda de excitación y el índice de refracción de la muestra, respectivamente. Mientras que l_s , A_s y n_s son los parámetros correspondientes para el estándar.¹⁶

El segundo método utilizado en la obtención de los rendimientos cuánticos es a través del método directo, donde se añade un accesorio al fluorímetro, la esfera de integración. En la Figura 7 se muestra una representación de los espectros de fluorescencia y las regiones involucradas en el cálculo del parámetro.

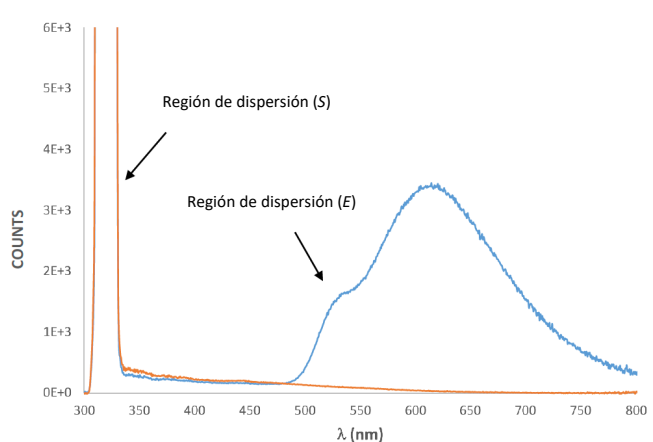


Figura 7. Representación de la comparación de espectros de fluorescencia entre la muestra problema (línea azul) y el disolvente (línea naranja).

En este método se realizan dos mediciones, donde los datos de la muestra problema son comparados con los del disolvente de referencia en el que se realiza la muestra, a través de la Ecuación 4.

$$\phi_\lambda = \frac{E_c - E_r}{S_r - S_c} \quad \text{Ec. 4}$$

Donde E_c es la integral de la región de emisión del compuesto y E_r la de la referencia. Mientras que S_c es la integral de la región de dispersión del compuesto y S_r la integral de la referencia.¹⁶

El tiempo de vida, por otro lado, se define como el tiempo promedio que la molécula pasa en el estado excitado antes de volver al estado fundamental. Matemáticamente, representa el inverso de la suma

¹⁶ Freixa, Z.; Rivilla, I.; Monrabal, F.; Gómez-Cadenas, J. J.; Cossío, F. P. Bicolour Fluorescent Molecular Sensors for Cations: Design and Experimental Validation. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2021**, 23, 15440–15457.

de las constantes de decaimiento radiativa y no radiativa (Ecuación 5), donde los tiempos de vida de la fluorescencia son de $\sim 10^{-9}$ s y pueden variar junto con el rendimiento cuántico por diversos factores, como interacciones con el disolvente, presencia de átomos pesados en la estructura, entre otros.^{13,17}

$$\tau = \frac{1}{K_{rad} + K_{nr}} \quad Ec. 5$$

Finalmente, la desactivación o quenching de la fluorescencia, se refiere a la disminución de la intensidad de fluorescencia y sucede por distintos mecanismos. Además de las pérdidas de energía antes mencionadas, un mecanismo habitual es la desactivación por colisión o interacción con otras especies denominadas desactivantes. Entre estos, se pueden englobar especies como oxígeno, aminas, halógeno o moléculas con la capacidad de recibir densidad electrónica, los cuales tendrán un mecanismo de desactivación específico en cada caso. Mientras que una molécula deficiente de densidad electrónica recibirá la energía de la especie en el estado excitado, lo que provoca que esta última regrese al estado fundamental sin la emisión o con una reducción en la emisión de fotones,¹⁸ en la desactivación por halógenos y átomos pesados, la desactivación se produce por acoplamiento espín-orbital y cruce de intersistema al estado triplete.^{19,20}

Además de las propiedades mencionadas anteriormente, existen otras concernientes a la fotofísica en general que conllevan múltiples metodologías e instrumentación específica para su evaluación. Por lo que el objeto de esta sección es solo dar una introducción conceptual y general de los aspectos relevantes de fluorescencia. A lo largo de los siguientes capítulos, se discutirán otras evaluaciones implementadas particularmente para cada familia de moléculas.

1.2. Justificación

Aunque existe una amplia variedad de compuestos orgánicos fluorescentes reportados, las necesidades que se generan continuamente tanto en la industria, la ciencia y día a día de la vida cotidiana, demandan la innovación y desarrollo de nuevos fluoróforos que cumplan con las propiedades específicas para poder aplicarlos e integrarlos a las actividades diarias. Estas propiedades se pueden conseguir al modificar la estructura del fluoróforo seleccionado mediante una amplia variedad de rutas sintéticas, ya sea extendiendo el sistema π conjugado, adicionando un nuevo núcleo para generar especies híbridas o cambiando el carácter electrónico de los sustituyentes (grupos electrodonadores y electroattractores). Esto con el fin de generar desplazamientos de Stock más

¹⁷ Lenci, F.; Checcucci, G.; Sgarbossa, A.; Martin, M. M.; Plaza, P.; Angelini, N. Fluorescent Biomolecules. *Encycl. Condens. Matter Phys.* **2005**, 25, 222–235.

¹⁸ Lillis, R.; Thomas, M. R.; Mohanan, M.; Gavvalapalli, N. Enhancing Insulated Conjugated Polymer Fluorescence Quenching by Incorporating Dithia[3.3]Paracyclophanes. *Macromolecules* **2021**, 54 (7), 3112–3119.

¹⁹ McClure, D. S. Triplet-Singlet Transitions in Organic Molecules. Lifetime Measurements of the Triplet State. *J. Chem. Phys.* **1949**, 17 (10), 905–913.

²⁰ Weinberg, R. B. An Iodine Fluorescence Quenching Clock Reaction. *J. Chem. Educ.* **2007**, 84 (5), 797–800.

amplios, curvas de absorción y emisión más estrechas y modular la longitud de onda de emisión de acuerdo con la aplicación deseada.

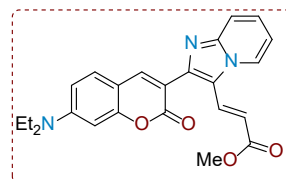
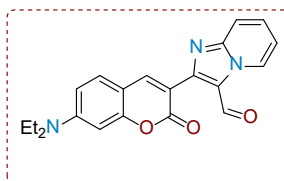
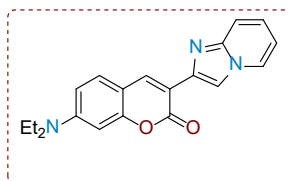
1.3. Objetivos

Sintetizar y evaluar las propiedades fotofísicas de nuevos tintes orgánicos fluorescentes, así como identificar sus aplicaciones potenciales.

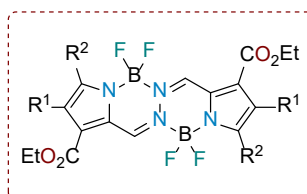
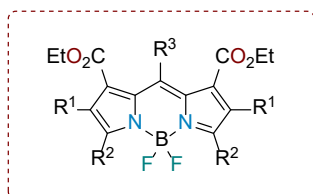
1.3.1 Objetivos específicos

En este trabajo, se presentan 3 líneas diferentes de investigación, con sus propias hipótesis, síntesis, evaluación y conclusiones, los cuales se abordarán individualmente y se enlistan a continuación:

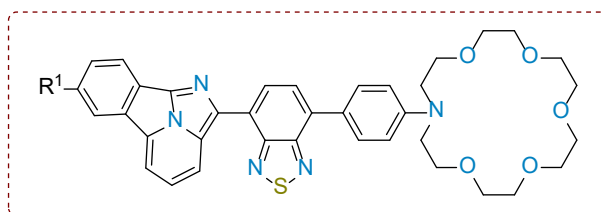
- Evaluación óptica no lineal de híbridos cumarin-imidazo[1,2-*a*]heterociclos.



- Aplicación de alquilil carbenos de Fischer en la síntesis de pirroles altamente sustituidos para la obtención de complejos quelados con boro, BODIPYs y BOPHYs.



- Síntesis de indicadores fluorescentes bicolor para la detección de Ba^{+2} en experimentos de desintegración β doble sin neutrinos ($\beta\beta 0\nu$).



Capítulo II. Evaluación óptica no lineal de híbridos cumarin-imidazo[1,2-*a*]heterociclos.

2.1 Derivados de cumarina

Los compuestos cumarínicos son benzopironas funcionalizadas con una gran diversidad de aplicaciones, basadas en parte en sus propiedades farmacéuticas y fotofísicas.^{21,22} Dependiendo de su funcionalización o fusión con otros núcleos, estos compuestos se han utilizado como fotosensibilizadores en celdas solares o láseres de colorante por sus capacidades electrónicas;^{23,24,25,26} además de ser empleados como sensores fluorescentes,²⁷ diodos emisores de luz orgánicos (OLEDs),²⁸ fluoróforos,^{29,30} o NLOforos^{31,32} por sus propiedades fotofísicas fluorescentes. En el ámbito de la óptica no lineal (NLO), las numerosas funciones de las cumarinas encajan en tres categorías: i) la modulación de señales ópticas en dispositivos optoelectrónicos; ii) la mezcla de frecuencias en dispositivos de almacenamiento óptico; iii) el efecto fotorrefractivo en almacenamiento holográfico y filtros dependientes de la intensidad.^{33,34,35,36,37} Las cumarinas han

²¹ Dandriyal, J.; Singla, R.; Kumar, M.; Jaitak, V. Recent Developments of C-4 Substituted Coumarin Derivatives as Anticancer Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *119*, 141–168.

Dalton, L. R.; Sullivan, P. A.; Bale, D. H. Electric Field Poled Organic Electro-Optic Materials: State of the Art and Future Prospects. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 25–55.

²³ ara, K.; Sayama, K.; Ohga, Y.; Shinpo, A.; Arakawa, H. A Coumarin-Derivative Dye Sensitized Nanocrystalline TiO₂ Solar Cell Having a High Solar-Energy Conversion Efficiency up to 5.6 %. *Chem. Commun.* **2001**, 569–570.

²⁴ Merlo, A. A.; Tavares, A.; Khan, S.; Santos, M. J. L.; Teixeira, S. R. Liquid-Crystalline Coumarin Derivatives: Contribution to the Tailoring of Metal-Free Sensitizers for Solar Cells. *Liq. Cryst.* **2017**, *45*, 310–322.

²⁵ K. V. Basavarajappa, Y. Nayaka, H. T. Purushothama, M. M. Vinaya, A. Antony, P. Poornesh, *Intern. J. Environmental Anal. Chem.* **2019**, *101*, 113–126.

²⁶ Aktoudianakis, E.; Dicks, A. P. Convenient Microscale Synthesis of a Coumarin Laser Dye Analog. *J. Chem. Educ.* **2006**, *83*, 287–289.

²⁷ Cao, D.; Liu, Z.; Verwilt, P.; Koo, S.; Jangjili, P.; Kim, J. S.; Lin, W. Coumarin-Based Small-Molecule Fluorescent Chemosensors. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 10403–10519.

²⁸ Feng, Z.; Yu, Y.; Yang, X.; Zhong, D.; Song, D.; Yang, H.; Chen, X.; Zhou, G.; Wu, Z. Isomers of Coumarin-Based Cyclometalated Ir(III) Complexes with Easily Tuned Phosphorescent Color and Features for Highly Efficient Organic Light-Emitting Diodes. *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 7393–7408.

²⁹ Tomohiro, T.; Kato, K.; Masuda, S.; Kishi, H.; Hatanaka, Y. Photochemical Construction of Coumarin Fluorophore on Affinity-Anchored Protein. *Bioconjug. Chem.* **2011**, *22*, 315–318.

³⁰ García, S.; Mercado-Sánchez, I.; Bahena, L.; Alcaraz, Y.; García-Revilla, M. A.; Robles, J.; Santos-Martínez, N.; Ordaz-Rosado, D.; García-Becerra, R.; Vazquez, M. A. Design of Fluorescent Coumarin-Hydroxamic Acid Derivatives as Inhibitors of HDACs: Synthesis, Anti-Proliferative Evaluation and Docking Studies. *Molecules* **2020**, *25* (21), 1–24.

³¹ Tathe, A. B.; Sekar, N. Red Emitting NLOphoric 3-Styryl Coumarins: Experimental and Computational Studies. *Opt. Mater. (Amst)*. **2016**, *51*, 121–127.

³² Ayare, N. N.; Sharma, S.; Sonigara, K. K.; Prasad, J.; Soni, S. S.; Sekar, N. Synthesis and Computational Study of Coumarin Thiophene-Based D- π -A Azo Bridge Colorants for DSSC and NLOphoric Application. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2020**, *394*, 112466.

³³ Erande, Y.; Sekar, N. Fluorescent NLOphoric Coumarins: A Short Review. In *Reviews in Fluorescence*; Geddes, C. D., Ed.; Springer, Cham.: Baltimore, **2018**; pp 123–144.

³⁴ Zhang, D.; Wang, Y.; Xiao, Y.; Qian, S.; Qian, X. Long-Wavelength Boradiazaindacene Derivatives with Two-Photon Absorption Activity and Strong Emission: Versatile Candidates for Biological Imaging Applications. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8099–8103.

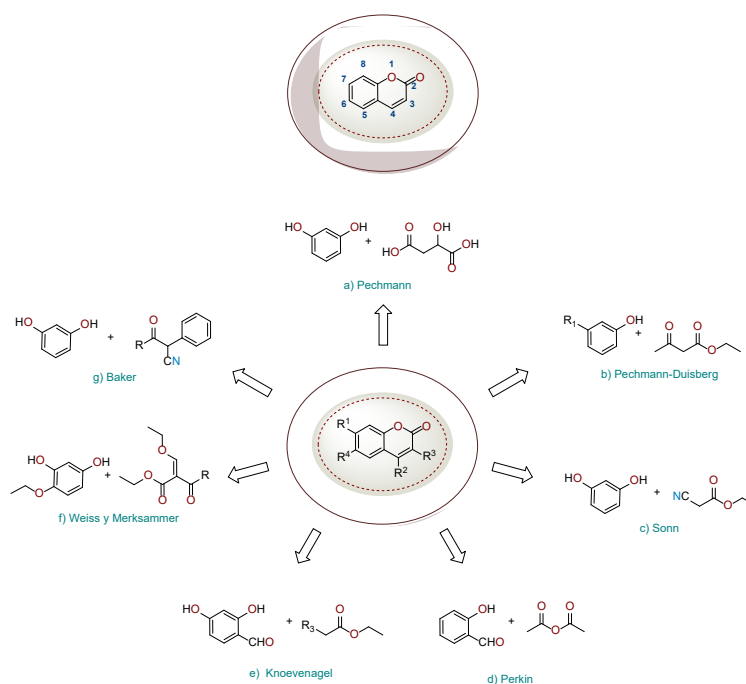
³⁵ Scheneider, T. *Nonlinear Optics in Telecommunications*, 1st editio.; Springer-Verlag: New York, **2004**.

³⁶ Chen, C.; Sasaki, T.; Li, R.; Wu, Y.; Lin, Z.; Mori, Y.; Hu, Z.; Wang, J.; Uda, S.; Yoshimura, M.; Aneda, Y. *Nonlinear Optical Borate Crystals*, 1^{ts} ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2012**.

³⁷ Dalton, L. R.; Sullivan, P. A.; Bale, D. H. Electric Field Poled Organic Electro-Optic Materials: State of the Art and Future Prospects. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 25–55.

demostrado su utilidad y versatilidad como NLOforos al mejorar la eficacia de los dispositivos en las tres áreas.^{38,39,40,41,42,43,44}

En cuanto a su síntesis, existe una amplia variedad de metodologías que permiten obtener el núcleo con diferentes patrones de sustitución, lo que facilita su aplicación en posteriores pasos de reacción, ya sea para funcionalizarla o usarla como bloque de construcción en moléculas más complejas. El Esquema A1 muestra la estructura general de las cumarinas y algunas de las rutas sintéticas más utilizadas en su obtención.⁴⁵



Esquema A1. Estructura general de las cumarinas y estrategias típicas en su síntesis.

³⁸ Kumar, A.; Baccoli, R.; Fais, A.; Cincotti, A.; Pilia, L.; Gatto, G. Substitution Effects on the Optoelectronic Properties of Coumarin Derivatives. *Appl. Sci.* **2020**, *10*, 144–149.

³⁹ Pramod, A. G.; Renuka, C. G.; Nadaf, Y. F. Electronic Structure, Optical Properties and Quantum Chemical Investigation on Synthesized Coumarin Derivative in Liquid Media for Optoelectronic Devices. *J. Fluoresc.* **2019**, *29*, 953–968.

⁴⁰ Madihlagan, E.; Sunil, B. N.; Ngaini, Z.; Hegde, G. Synthesis, Liquid Crystalline Properties and Photo Switching Properties of Coumarin-Azo Bearing Aliphatic Chains: Application in Optical Storage Devices. *J. Mol. Liq.* **2019**, *292*, 111328–111337.

⁴¹ Indre, D.; Iliopoulos, K.; Krupka, O.; Evrard, M.; Champigny, E.; Sallé, M. Coumarin-Containing Polymers for High Density Non-Linear Optical Data Storage. *Molecules* **2016**, *21*, 147–160.

⁴² Iliopoulos, K.; Krupka, O.; Gindre, D.; Salle, M. Reversible Two-Photon Optical Data Storage in Coumarin-Based Copolymers. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14343–14345.

⁴³ Pramod, A. G.; Nadaf, Y. F.; Renuka, C. G. Synthesis, Photophysical, Quantum Chemical Investigation, Linear and Non-Linear Optical Properties of Coumarin Derivative: Optoelectronic and Optical Limiting Application. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2019**, *223*, 117288–117301.

⁴⁴ Anand, B.; Roy, N.; Sai, S. S. S.; Philip, R. Spectral Dispersion of Ultrafast Optical Limiting in Coumarin-120 by White-Light Continuum Z-Scan. *Appl. Phys. Lett.* **2014**, *102*, 203302–203306.

⁴⁵ Sethna, S. M.; Shah, N. M. The Chemistry of Coumarins. *chem. rev* **1944**, *46*, 1–62.

En el presente capítulo, se discute sobre la obtención y principalmente, la evaluación de las propiedades ópticas no lineales de una nueva familia de híbridos cumarin-imidazo[1,2-*a*]heterociclos por lo que en la siguiente sección se presentan generalidades de la óptica no lineal y su evaluación.

2.2. Óptica no lineal

La óptica no lineal (ONL) se puede entender como el estudio de los fenómenos que ocurren como consecuencia de la modificación de las propiedades ópticas de un material por la incidencia de luz monocromática de alta intensidad.⁴⁶ En este fenómeno, al hacer incidir una onda electromagnética de alta intensidad sobre un material o una molécula, la propagación de la onda a través del medio hace vibrar los electrones de las capas externas, produciendo una redistribución de cargas en su interior, de esto resulta la aparición de dipolos inducidos, una polarización molecular que emite luz coherente con nuevos efectos conocidos como propiedades ópticas no lineales. Sin embargo, solo es posible obtener dichas propiedades al utilizar fuentes de luz de alta intensidad como la ofrecida por los láseres con campos electromagnéticos E cercanos a 1011 V/m.

Como se puede intuir hasta ahora, la ONL de las moléculas está relacionada directamente con su polarización, por lo que sus propiedades están gobernadas por la ecuación de esta. Las propiedades lineales a las que estamos habituados, como reflexión, refracción, absorción y emisión, se gobiernan por la expresión lineal Ecuación A1.

$$P(t) = \epsilon_0 \chi^{(1)} E(t) \quad \text{Ec. A1}$$

Donde $P(t)$ es la polarización total; ϵ_0 es la permitividad del vacío; $\chi^{(1)}$ es la constante de susceptibilidad lineal y $E(t)$ es el campo eléctrico aplicado.

Sin embargo, la perturbación por la incidencia del campo electromagnético de alta intensidad se puede interpretar por la serie de potencias que se expresa en la Ecuación A2.

$$P(t) = \epsilon_0 [\chi^{(1)} E(t) + \chi^{(2)} E^{(2)}(t) + \chi^{(3)} E^{(3)}(t) + \dots] \quad \text{Ec. A2}$$

Donde $P(t)$ es la polarización total; ϵ_0 es la permitividad del vacío; $\chi^{(1)}$ es la constante de susceptibilidad lineal; $\chi^{(2)}$ y $\chi^{(3)}$ son conocidas como las susceptibilidades de segundo y tercer orden respectivamente y E es el campo eléctrico aplicado.

⁴⁶ W. Boyd, R. *Nonlinear Optics*, third.; USA, 2008.

En esta, la polarización total $P(t)$ deja de tener una relación directamente proporcional al campo eléctrico E debido a la aparición de los términos $\chi^{(2)}E^{(2)}(t)$ y $\chi^{(3)}E^{(3)}(t)$, que individualmente representan la polarización de segundo y tercer orden, respectivamente.

Cada uno de estos términos, engloba una serie de propiedades específicas como se observa en la Tabla A1, por lo que, la optimización de estos términos en la molécula objetivo permite modular las propiedades no lineales dependiendo de la aplicación deseada.

Tabla A1. Propiedades ópticas lineales y no lineales

Orden	Propiedad	Efecto
Óptica lineal, primer orden	Reflexión	Refleja la luz con el ángulo del haz reflejado tiene el mismo valor pero con signo contrario que el haz de incidencia. ⁴⁷
	Refracción	Cambia la velocidad de la luz que es transmitida de un medio de propagación a otro, por lo tanto, el ángulo refractado es distinto al ángulo del haz incidente. ⁴⁷
	Absorción	Parte de la luz que es transmitida de un segundo medio de propagación, queda absorbida en este por lo que la transmitancia en este medio no es total. ⁴⁷
Óptica no lineal de Segundo Orden	Generación de segundo armónico (SHG)	Mezcla 2 fotones de frecuencia ω para emitir un nuevo fotón de frecuencia 2ω .
	Suma de frecuencias	Mezcla un fotón de frecuencia ω_1 con fotón de frecuencia ω_2 para emitir un nuevo fotón de frecuencia ω_3 .
	Diferencia de frecuencias	Diferencia de un fotón de frecuencia ω_1 menos frecuencia de un fotón de ω_2 para emitir un nuevo fotón de frecuencia ω_3 , con $\omega_1 > \omega_2$.
	Rectificación óptica	Creación de campo eléctrico estático a través del cristal no lineal.
Óptica no lineal de tercer orden	Generación de tercer armónico (THG)	Mezcla 3 fotones de frecuencia ω para emitir un nuevo fotón de frecuencia 3ω .
	Índice de Refracción No Lineal	Generación de un índice de refracción variable y dependiente de la intensidad del campo magnético E .
	Absorción de 2 fotones	Absorción de 2 fotones de menor energía con la emisión de un fotón en la longitud de onda de emisión de fluorescencia lineal

2.1.1. Aplicaciones típicas de la óptica no lineal

La ONL, después de sus inicios en 1961 con la demostración de la generación de segundo armónico por Franken (SHG por su siglas en ingles),⁴⁸ comenzó a tomar impulso derivado a las diversas aplicaciones de sus propiedades, algunas de uso cotidiano como el láser de luz verde Nd-YAG,⁴⁹ el uso de SHG como medio para medir las imperfecciones en la superficie de los materiales ópticos,⁵⁰ la introducción de la microscopia no lineal (MNL) por Curley en 1992,⁵¹ en donde la resolución es mejor y ofrece como ventaja una discriminación de la luz de fondo no deseada que resulta de la dispersión lineal del rayo láser incidente. Además, la luz no daña a los microorganismos que se pueden analizar utilizando las propiedades no lineales del mismo medio biológico del

⁴⁷ Tippens, P. E. *Física Conceptos y Aplicaciones*, seventh.; Mexico, 2007.

⁴⁸ Franken, P. A.; Hill, A. E.; Peters, C. w.; Weinewinch, G. Generation of Optical Harmonics. *Phys. Rev. Lett.* **1961**, 7, 118–120.

⁴⁹ Garmire, E. Nonlinear Optics in Daily Life. *Opt. Soc. Am.* **2013**, 21, 532–544

⁵⁰ Shen, Y. R. Surface Properties Probed by Second-Harmonic and Sum-Frequency Generation.

⁵¹ Curley, P. F.; Ferguson, A. I. Application of a Femtosecond Self-Sustaining Mode-Locked Ti : Sapphire Laser to the Field of Laser Scanning Confocal Microscopy. *Opt. Quantum Electron.* **1992**, 24, 851–852.

microorganismo. Muchos investigadores han incursionado en la MNL,^{52,53,54,55} lo que ha llevado a su evolución, mejorando la calidad de imagen y resolución como se observa en la Figura A1.

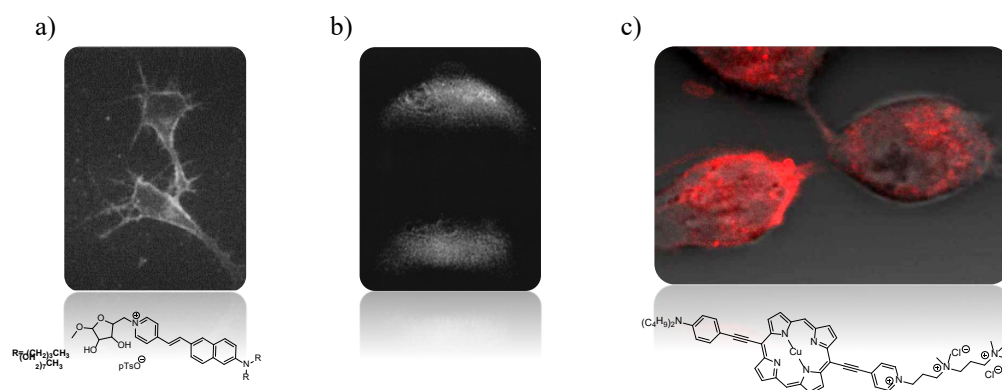


Figura A1. Evolución de las micrografías no lineales generadas por SHG: a) Imágenes de células vivas teñidas con cromóforos no lineales, tomadas de Campagnola 1999;⁵² b) Imagen de la superficie de membrana celular tomada de Moreaux 2000⁵³ c) Células incubadas con Ak1.Cu tomada de Anjul Khadria 2018.⁵⁴

Por otro lado, algunas propiedades que derivan de la dependencia al cambio en el índice de refracción no lineal han trascendido al ser ampliamente utilizadas en el procesamiento óptico de información, protector de sensores, almacenamiento de datos, implementación en dispositivos electrópticos,⁵⁶ entre otras que se discuten a continuación.

La propiedad del auto-enfocamiento representada en la Figura A2, sucede en los materiales que tienen un índice de refracción no lineal positivo y desvía la luz gradualmente a medida que la intensidad de la luz incidente aumenta hasta auto enfocarse, convirtiéndose en una forma viable para la generación de láseres de plasma,^{57,58,59,60} como consecuencia de este enfocamiento, se produce una segunda propiedad llamada auto-captura de la luz, esta consiste en crear un equilibrio entre el enfocamiento y la difracción que se produce, formando un nuevo haz de luz, el cual queda confinado en un diámetro

⁵² Guo, Y.; Ho, P. P. Second-Harmonic Tomography of Tissues. *Opt. Lett.* **1997**, *22*, 1323–1325.

⁵³ Gauderon, R.; Lukins, P. B. Three-Dimensional Second-Harmonic Generation Imaging with Femtosecond Laser Pulses. *Opt. Lett.* **2006**, *23*, 1209–1211.

⁵⁴ Campagnola, P. J.; Wei, M.; Lewis, A.; Loew, L. M. High-Resolution Nonlinear Optical Imaging of Live Cells by Second Harmonic Generation. *Biophys. J.* **1999**, *77*, 3341–3349.

⁵⁵ Moreaux, L. Membrane Imaging by Second-Harmonic Generation Microscopy. *J. Opt. Soc. Am. B* **2000**, *17*, 1685–1694.

⁵⁶ Suresh, S.; Ramanand, A. Review on Theoretical Aspect of Nonlinear Optics. *Rev. Adv. Mater. Sci.* **2012**, *30*, 175–183.

⁵⁷ Thakur, V.; Kant, N. Exponential Plasma Density Progression Based Self-Focusing of Laser in Cold Quantum Plasma. *Optik (Stuttgart)*. **2019**, *179*, 574–578.

⁵⁸ Moshkelgosha, M. Controlling the Relativistic Self-Focusing of Hermite-Cosh-Gaussian Beams in Plasma Masoume. *Int. J. Light Electron Opt.* **2019**, *182*, 80–87.

⁵⁹ Hosseini, S. M.; Vahedi, A. Simulation of Nonlinear Optical and Self-Focusing Effects in AlGaIn/GaN Spherical Quantum Dot. *Opt. - Int. J. Light Electron Opt.* **2017**, *130*, 1222–1228.

⁶⁰ Sautenkov, V. A.; Shneider, M. N.; Saakyan, S. A.; Vilshanskaya, E. V.; Murashkin, D. A. Self-Focusing of CW Laser Beam with Variable Radius in Rubidium Atomic Vapor. *Opt. Commun.* **2019**, *431*, 131–135.

mucho menor y más poderoso que el haz original, en el ejemplo de la Figura A2a, la auto-captura de la luz se presenta como el haz color rojo.

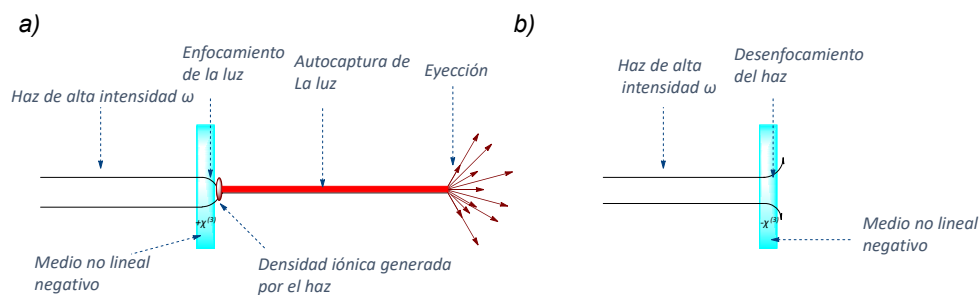


Figura A2. Autoenfocamiento y desenfoque de la luz al incidir en: a) Medio no lineal positivo; b) Medio no lineal negativo.

En contraste con el autoenfocamiento, un índice de refracción no lineal negativo provocará un desenfoque, lo que es ampliamente utilizado en los limitadores ópticos que sirven para proteger sensores y otros receptores de altas intensidades de luz (Figura A2b).^{61,62}

2.1.2. Fundamentos de la técnica Z-scan.

Existen diferentes maneras para medir las propiedades ópticas no lineales dependiendo de qué propiedad se quiera evaluar en particular. En la evaluación de la susceptibilidad de segundo orden, el método ideal es medir la SHG. En este estudio, nos enfocamos en la evaluación de propiedades de tercer orden donde el parámetro que se relaciona directamente con la susceptibilidad de tercer orden es el índice de refracción no lineal n_2 .

Mientras que el índice de refracción lineal (n_0) es un parámetro constante de los compuestos y se define como el cambio de la velocidad de la luz al pasar de un medio a otro (i.e. cuando la luz al pasar del aire al agua),⁴⁶ el índice de refracción no lineal (n_2) es variable y depende de la intensidad del campo electromagnético aplicado, como se observa en la Ecuación A3.

$$n = n_0 + n_2 I \quad \text{Ec. A3}$$

Donde n es índice de refracción total, n_0 es el índice de refracción lineal, n_2 es índice de refracción no lineal e I es la intensidad del campo electromagnético utilizado.

⁶¹ Vinaya, P. P.; Prabhu, A. N.; Bhat, K. S.; Upadhyaya, V. Synthesis , Growth and Characterization of a Long-Chain π -Conjugation Based Methoxy Chalcone Derivative Single Crystal ; a Third Order Nonlinear Optical Material for Optical Limiting Applications. *Opt. Mater. (Amst)*. **2019**, 89, 419–429.

⁶² Rajkumar, R.; Kumar, P. P. Structure , Crystal Growth and Characterization of Piperazinium Bis (4- Nitrobenzoate) Dihydrate Crystal for Nonlinear Optics and Optical Limiting Applications. *J. Mol. Struct.* **2019**, 1179, 108–117.

Esta última está relacionada directamente con la susceptibilidad de tercer orden $\chi^{(3)}$ a través de la Ecuación A4.

$$n_2 = \frac{3}{2n_0^2\epsilon_0 c} \chi^{(3)} \quad \text{Ec. A4}$$

Donde n_2 es índice de refracción no lineal, n_0 es el índice de refracción lineal, ϵ_0 es la permitividad del vacío, c es la velocidad de la luz y $\chi^{(3)}$ es la susceptibilidad de tercer orden.

La técnica Z-scan, ha ganado una rápida aceptación por parte de la comunidad óptica, como una técnica estándar para determinar por separado los cambios no lineales en el índice de refracción y en la absorción. Esta aceptación se debe principalmente a la simplicidad de la técnica, así como a la simplicidad de la interpretación.

Este método se ha aplicado en semiconductores, dieléctricos y cristales, moléculas orgánicas y cristales líquidos. Esta técnica está basada en el principio de distorsión espacial de un haz de luz, que consiste en desplazar la muestra en dirección del eje óptico, a lo largo de 2 veces la distancia de Rayleigh, para detectar sobre este mismo eje los datos de transmitancia normalizada a la transmitancia normal del sistema.

La distancia de Rayleigh se define como la longitud alrededor del foco en la que el radio mínimo del haz se mantiene constante. El valor de dos veces esta distancia es nombrado la profundidad del foco y es la distancia total en la que se aprecian los fenómenos de auto-enfoque y auto-desenfoque en los materiales no lineales.

La radiación electromagnética se centra en la muestra estudiada en un arreglo consistente en un láser de alta intensidad, como el mostrado en la Figura A3, un lente de enfocamiento, una barra de desplazamiento en intervalos desde una distancia $-z$ hasta $+z$ (2 veces la distancia de Rayleigh). Finalmente, la transmisión de la radiación que sale de la muestra se mide en campo lejano con un detector para generar una curva característica.^{63,64}

⁶³ Stryland, E. W. Van; Sheik, M. Z-Scan Measurements of Optical Nonlinearities. *Charact. Tech. Tabul. Org. Nonlinear Mater.* **1998**, 3, 655–692.

⁶⁴ Garc, L. Determinación Del Signo y La Magnitud Del Índice de Refracción Óptico No Lineal En Poli (3-Alquiltiofenos). *Soc. Mex. Cienc. y Tecnol. Superf. y Mater.* **2010**, 23, 85–89.

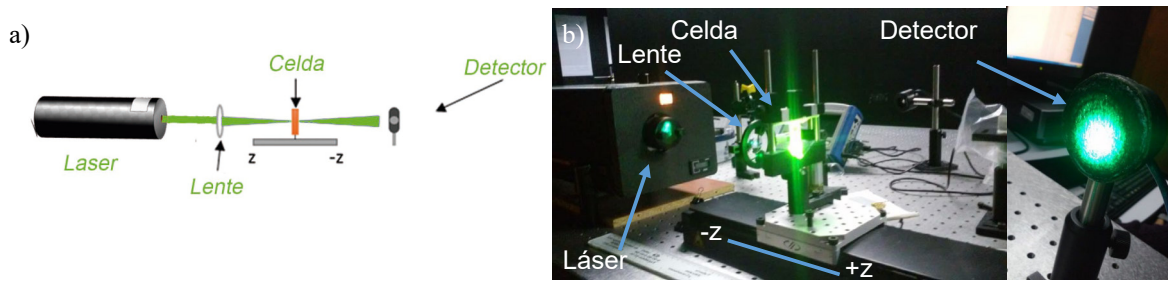


Figura A3. Arreglo óptico para la técnica Z-Scan. a) Ilustración del modelo óptico de medición Z-Scan; b) Fotografía de arreglo óptico que utiliza un láser de Argón de 528 nm.

La gráfica característica de la prueba Z-Scan, ofrece información sobre el tipo de medio que se está analizando. Una gráfica con una pendiente positiva, es decir, una gráfica valle-pico, hacen referencia a un índice de refracción no lineal positivo, típico de los materiales que presentan autoenfocamiento (Figura A4a), mientras que una pendiente negativa o pico-valle será lo opuesto, presentando autodesenfocamiento, aplicado en los limitadores ópticos (Figura A4b).⁶⁵ De la gráfica es importante la diferencia del valor entre el pico y el valle que se utilizan en el modelo matemático reportado por Severiano y Alvarado para el cálculo del índice de refracción no lineal.⁶⁶

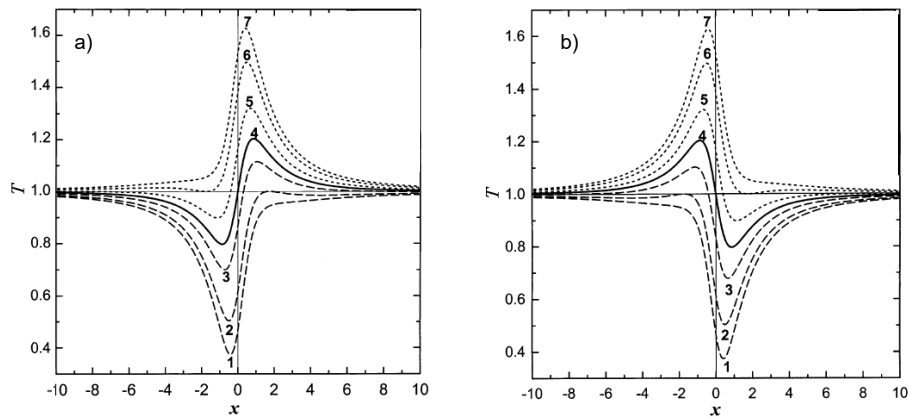


Figura A4. Posibles gráficas en la técnica Z-Scan. a) Familia de curvas con relación valle-pico, correspondiente al autoenfocamiento; b) Familia de curvas con relación pico-valle, correspondiente al autodesenfocamiento.

⁶⁵ Liu, X.; Guo, S.; Wang, H.; Hou, L. Theoretical Study on the Closed-Aperture Z-Scan Curves in the Materials with Nonlinear Refraction and Strong Nonlinear Absorption. *Opt. Commun.* **2001**, *197*, 431–437.

⁶⁶ Ramirez-Martinez, D.; Alvarado-Méndez, E.; Trejo-Durán, M.; Vázquez-Guevara, M. A. Nonlocal Nonlinear Refraction in Hibiscus Sabdariffa with Large Phase Shifts. *Opt. Express* **2014**, *22*, 25161–25170.

2.1.3. Características de compuestos orgánicos con actividad ONL

Con la implementación de moléculas orgánicas en la ONL, se puede solventar la baja eficiencia que presentan los materiales inorgánicos, que por mucho tiempo han tenido la prevalencia en estas aplicaciones debido a su alta resistencia al desgaste por el daño óptico (Tabla A2).⁶⁷

Tabla A2. Coeficientes ópticos no lineales de diversos materiales.

Material	n_0	$\chi^{(3)}$ (m^2/V^2)	n_2 (cm^2/W)
<i>Cristales inorgánicos</i>			
Al_2O_3	1.8	3.1×10^{-22}	2.9×10^{-16}
CdS	2.34	9.8×10^{-20}	5.1×10^{-14}
Diamante	2.42	2.5×10^{-21}	1.3×10^{-15}
TiO_2	2.48	2.1×10^{-20}	7×10^{-14}
<i>Nanopartículas</i>			
Vidrio dopado con CdSSe	1.5	1.4×10^{-20}	1.8×10^{-14}
Vidrio dopado con oro	1.5	2.1×10^{-16}	2.6×10^{-10}
<i>Polímeros polidiacetilenos</i>			
PTS	----	-5.6×10^{-16}	-2.0×10^{-10}
4BCMU	1.56	-1.3×10^{-19}	-1.5×10^{-13}
<i>Líquidos</i>			
Acetona	1.36	1.5×10^{-21}	2.4×10^{-15}
CS_2	1.63	3.1×10^{-20}	3.2×10^{-14}
Metanol	1.33	5.0×10^{-22}	7.7×10^{-16}
Nitrobenzeno	1.56	5.7×10^{-20}	6.7×10^{-14}

La desventaja de los compuestos orgánicos es su baja resistencia al daño óptico, por esta razón es importante diseñar una molécula que cumpla con la mayoría de las características que a continuación se enlistan para obtener un equilibrio entre la eficiencia en las propiedades ópticas no lineales y la resistencia al deterioro (Figura A5):

- Una columna vertebral tipo D- π -A (Sistema: dador; espaciador π ; aceptor).⁶⁸
- Maximización de la longitud de la conjugación π de la molécula.⁶⁹
- Presencia de anillos aromáticos para asegurar la estabilidad térmica.⁷⁰
- Selección de patrón de sustitución *para>orto>meta* entre el grupo electrodonador y el electroatractor en el sistema *push-pull*.⁷¹

⁶⁷ Ashcroft, C. M.; Cole, J. M. Molecular Engineering of Organic and Organometallic Second-Order Nonlinear Optical Materials. In *Handbook of Organic Materials for Electronic and Photonic Devices*; Elsevier Ltd.: Cambridge, 2019; pp 139–176.

⁶⁸ Oudar, J. L. Optical Nonlinearities of Conjugated Molecules . Stilbene Derivatives and Highly Polar Aromatic Compounds Optical Nonlinearities of Conjugated Molecules . Stilbene Derivatives and Highly Polar Aromatic Compounds. *J. Chem. Phys.* **1977**, *67*, 446–457.

⁶⁹ Marder, S. R.; Perry, J. W.; Bourhill, G.; Gorman, C. B.; Tiemann, B. G.; Mansour, K. Relation Between Bond-Length Alternation and Second Electronic Hyperpolarizability of Conjugated Organic Molecules. *Science*. **1993**, *261*, 186–189.

⁷⁰ Cheng, L.-T.; Tam, W.; Stevenson, S. H.; Meredith, G. R.; Rikken, G.; Marder, S. R. Experimental Investigations of Organic Molecular Nonlinear Optical Polarizabilities. 1. Methods and Results on Benzene and Stilbene Derivatives. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 10631–10643.

⁷¹ Oudar, J. L.; Chemla, D. S. Hyperpolarizabilities of the Nitroanilines and Their Relations to the Excited State Dipole Moment. *J. Chem. Phys.* **1977**, *66*, 2664–2668.

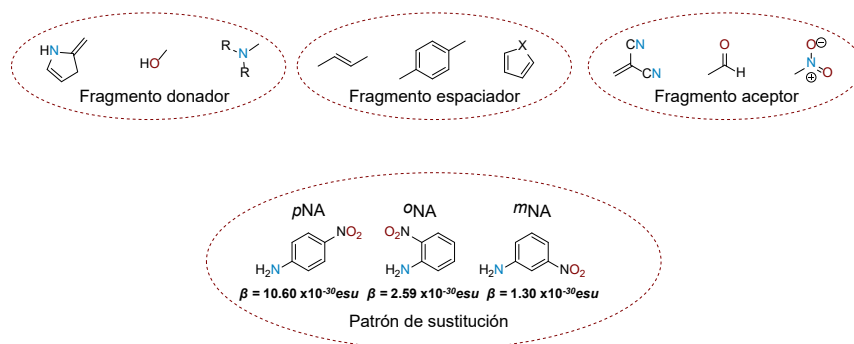


Figura A5. Características generales de moléculas con actividad ONL: a) fragmentos característicos en moléculas con actividad ONL; b) Efecto del patrón de sustitución en los anillos aromáticos en la hiperpolarización de segundo orden (β).⁷²

2.2.4. Importancia de las estructuras orgánicas poliheterocíclicas en la ONL

Con respecto a la química desarrollada alrededor de las características necesarias para generar una molécula ideal con actividad ONL, se puede intuir la importancia que presentan las estructuras que poseen anillos aromáticos, sobre todo aquellas que están compuestas por más de un núcleo capaz de brindar estabilidad e influir en las susceptibilidades no lineales de la molécula. Tal intuición se ve respaldada por diversos estudios en los que al combinan múltiples anillos polisustituídos generando un considerable aumento en los coeficientes ópticos no lineales de las moléculas (Figura A6).^{73,74,75,76}

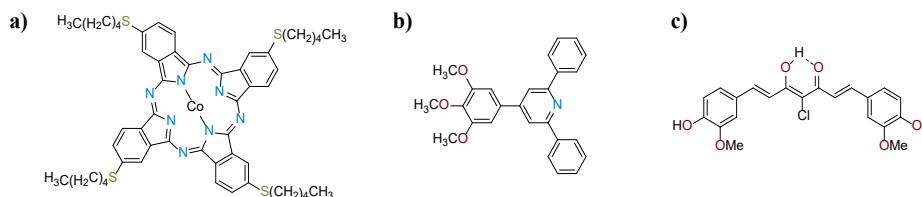


Figura A6. Estructuras de moléculas con actividad ONL: a) fthalocianina; b) trimetoxifenilpiridina; c) clorocurcumina.

Alineado con esto, nuestro grupo ha descrito la síntesis, los cálculos teóricos y la evaluación experimental de las propiedades ópticas no lineales de derivados de triaclopenta[*jk*]fluoreno-cumarina (Figura A7).⁷⁷ En este trabajo, también se corroboró la influencia del sustituyente

⁷² Kaatz, P.; Shelton, D. P. Polarized Hyper-Rayleigh Light Scattering Measurements of Nonlinear Optical Chromophores. *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 3918–3929.

⁷³ Makinde, Z. O.; Louzada, M. S.; Britton, J.; Nyokong, T.; Khene, S. Spectroscopic and Nonlinear Optical Properties of Alkyl Thio Substituted Binuclear Phthalocyanines. *Dye. Pigment.* **2019**, *162*, 249–256.

⁷⁴ Chaudhry, A. R.; Muhammad, S.; Haq, B. U.; Kumar, S. Exploring the Functional Properties of Trimethoxyphenylpyridine as Efficient Optical and Nonlinear Optical Material: A Quantum Chemical Approach. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1185*, 268–275.

⁷⁵ Elias, R. S.; Hassan, Q. M. A.; Sultan, H. A.; Al-asadi, A. S.; Saeed, B. A.; Emshary, C. A. Thermal Nonlinearities for Three Curcuminoids Measured by Diffraction Ring Patterns and Z-Scan under Visible CW Laser Illumination. *Opt. Laser Technol.* **2018**, *107*, 131–141.

⁷⁶ Elias, R. S.; Hassan, Q. M. A.; Sultan, H. A.; Al-asadi, A. S.; Saeed, B. A.; Emshary, C. A. Thermal Nonlinearities for Three Curcuminoids Measured by Diffraction Ring Patterns and Z-Scan under Visible CW Laser Illumination. *Opt. Laser Technol.* **2018**, *107*, 131–141.

⁷⁷ García, S.; Vázquez, J. L.; Rentería, M.; Aguilar-Gardu, I. G.; Delgado, F.; Trejo-Durán, M.; García-Revilla, M. A.; Alvarado-M, E.; Vázquez, M. Á. Synthesis and Experimental-Computational Characterization of Nonlinear Optical Properties of Triazacyclopentafluorene-Coumarin

dietilamino en el núcleo de la cumarina, mostrando una transferencia de carga interna típica al núcleo de triaciclopenta[*j,k*]fluoreno en la posición 3 junto con un aumento de las propiedades ópticas no lineales, marcando el precedente para explorar una modificación estructural y con ello un incremento en las propiedades no lineales de este tipo de moléculas.

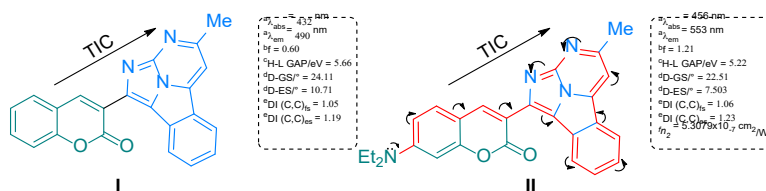


Figura A7. Datos teóricos y evaluación óptica no lineal de los derivados 3-(2,2a,3-triazaclopenta[*j,k*]fluoren-1-il)-2H-cromen-2-ona **I** y **II**: ^aenergías de absorción (Abs/nm) y de emisión (Em/nm); ^bfuerza de oscilador (*f*); ^cHOMO-LUMO (H-L GAP/eV); ^dángulos diedros de la geometría del estado fundamental (D-GS/°) y del primer estado excitado (D-ES/°); ^e índice de localización entre los carbonos que unen las moléculas de triaciclopentafluoreno y cumarina en la geometría de estado fundamental (DI (C, C)_{fs}) y de estado excitado (DI (C, C)_{es}); ^fíndice de refracción no lineal (*n*₂).

2.3. Planteamiento del problema

Con la evolución tecnológica y multidisciplinaria que se vive en la actualidad, el desarrollo de nuevos materiales que vayan a la par con las necesidades que requieren las tecnologías para ser implementadas, es un campo de estudio constante para facilitar el trabajo diario y la calidad de vida de las personas. Desde la optimización en la tinción de células y resolución de imagen en micrografías para dar un mejor diagnóstico,⁵¹⁻⁵⁴ hasta el desarrollo de dispositivos electroópticos para mejorar la comodidad de las personas,⁵⁵ el reto se centra en la obtención de materiales con buenas propiedades ópticas y de estabilidad que permitan su incorporación en dispositivos y técnicas de interés.

2.3.1. Justificación

De acuerdo con los antecedentes mencionados en las secciones previas, los compuestos orgánicos con propiedades ópticas no lineales se caracterizan típicamente por su capacidad para una transferencia de carga interna, siendo moléculas con un grupo electrodonador y un grupo electroatractor conectados por un sistema *push-pull*. La magnitud y el tipo de propiedad óptica no lineal pueden modularse con la expansión de la longitud del sistema π -conjugado, la presencia de anillos aromáticos que mejoran la estabilidad térmica, la fuerza y posición del grupo electrodonador

y del grupo electroatractor en los extremos del compuesto.^{78,79,80} En cuanto a las cumarinas, un grupo electrodonador en la posición 7 y un grupo electroatractor en la posición 3 generan un sistema *push-pull* eficaz con la mayor transferencia de carga interna y un aumento de diferentes propiedades ópticas no lineales.^{81,82,83,84,85}

Con esta premisa, se plantea la evaluación de un híbrido cumarín-imidazo[1,2-*a*]heterociclo-3-acrilato con un grupo electrodonador dietilamino en la posición 7, un fragmento imidazo[1,2-*a*]heterociclo que extiende la conjugación y grupos electroattractores como formilo y acrilato, completando de esta manera el sistema *push-pull*.

2.3.2. Hipótesis

Si se extiende la conjugación de un sistema orgánico que previamente ha presentado buenas propiedades ópticas no lineales. Además, si se incluyen grupos electrodonadores y electroattractores en sus extremos, estas modificaciones mejorarán las propiedades ópticas no lineales del compuesto.

2.3.3. Objetivos

2.3.3.1. General

Evaluar las propiedades de óptica no lineal de los nuevos híbridos de cumarín-imidazo[1,2-*a*]heterociclo-3-acrilato

2.3.3.2. Particulares

Examinar el efecto de distintos sustituyentes en sus propiedades ópticas no lineales mediante la técnica Z-scan y cálculos teóricos.

Analizar la capacidad del sistema π -conjugado y de los sustituyentes electroattractores para formar un sistema *push-pull* (Figura A8).

⁷⁸ Oudar, J. L. Optical Nonlinearities of Conjugated Molecules . Stilbene Derivatives and Highly Polar Aromatic Compounds Optical Nonlinearities of Conjugated Molecules . Stilbene Derivatives and Highly Polar Aromatic Compounds. *J. Chem. Phys.* **1977**, *67*, 446–457.

⁷⁹ Marder, S. R.; Perry, J. W.; Bourhill, G.; Gorman, C. B.; Tiemann, B. G.; Mansour, K. Relation Between Bond-Length Alternation and Second Electronic Hyperpolarizability of Conjugated Organic Molecules. *Science*. **1993**, *261*, 186–189.

⁸⁰ Rajeshirke, M.; Sekar, N. Multi-Stimuli Responsive Emissive NLOphoric Colorants – A Recent Trend in Research. *Dye. Pigment.* **2019**, *163*, 675–683.

⁸¹ Liu, X.; Cole, J. M.; Waddell, P. G.; Lin, T.; Radia, J.; Zeidler, A. Molecular Origins of Optoelectronic Properties in Coumarin Dyes: Toward Designer Solar Cell and Laser Applications. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 727–737.

⁸² Lanke, S. K.; Sekar, N. Coumarin Push-Pull NLOphores with Red Emission: Solvatochromic and Theoretical Approach. *J. Fluoresc.* **2016**, *26*, 949–962.

⁸³ Zhou, Z.; Zheng, A.; Cui, Y.; Lin, Z.; Niu, W.; Zhang, Y.; Gao, J.; Li, Y. Rational Design and Synthesis of 3-Heteroaromatics Coumarin Molecules with Unusual Solution and Solid Dual Efficient Luminescence. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 2958–2964.

⁸⁴ Bhalekar, S. B.; Kothavale, S.; Sekar, N. Coumarin and Hydroxyl Decorated Viscosity Sensitive Triphenylamine Derivatives: Synthesis, Photophysical Properties, Viscosity Sensitivity, TD-DFT, and NLO Properties. *Org. Supramol. Chem.* **2019**, *4*, 12512–12523.

⁸⁵ Basavarajappa, K. V.; Nayaka, Y. A.; Purushothama, H. T.; Yathisha, R. O.; Vinay, M. M.; Rudresha, B. J.; Manjunatha, K. B. Optical, Electrochemical and Current-Voltage Characteristics of Novel Coumarin Based 2,4-Dinitrophenylhydrazone Derivatives. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1199*, 126946–126957.

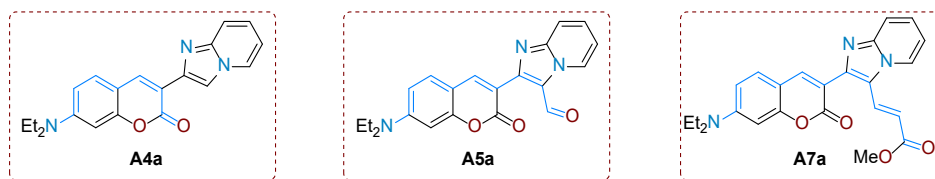
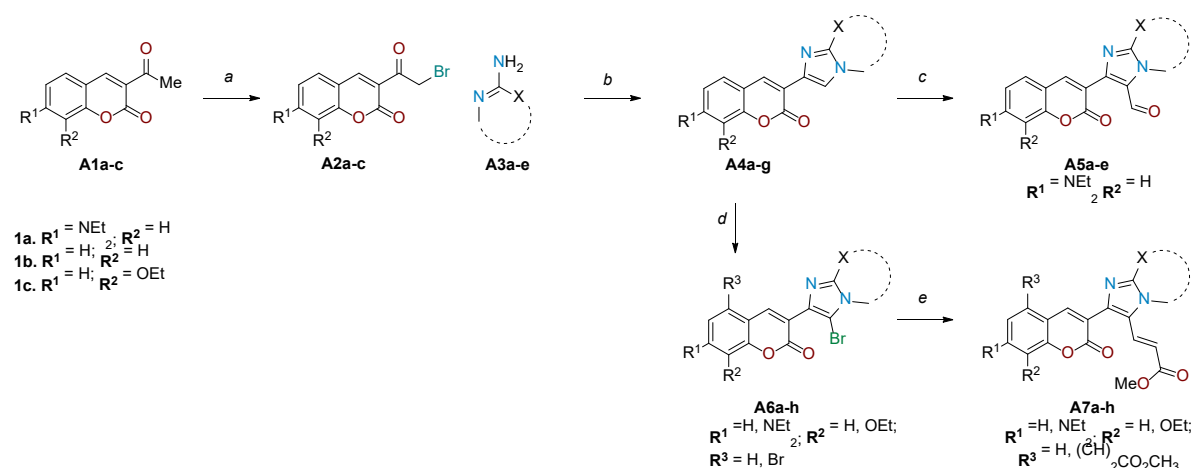


Figura A8. Moléculas objetivo.

2.4. Ruta sintética de los híbridos cumarin-imidazo[1,2-a]heterociclos objetivo

La síntesis y caracterización de los derivados **A7a-h** y las especies intermedias fueron reportados en el trabajo previo y se representa en el Esquema A2.⁸⁶



Esquema A2. Síntesis general. (a) **A1a-c** (2 mmol), CuBr_2 (4 mmol), NBS (2.2 mmol) para **A1a** o TFA (3.6 mmol) para **A1b** y **A1c**, MeCN, MW, 15 min a 140 °C, 90-95%. (b) **A2a-c** (1 mmol), 2-aminoarilo **A3a-e** (1.2 mmol), NaHCO_3 (1.8 mmol), EtOH, MW, 60 min a 140 °C, 78-98%. (c) **A4a-e** (2 mmol), POCl_3 (2.4 mmol), DMF (2.2 mmol), 60 min a 60 °C, 75-97%; (d) **A4a-g** (0.6 mmol), Br_2 (0.7 mmol), AcOH, 5 min a 50 °C, 40-98%. (e) **A6a-h** (0.5 mmol), acrilato de metilo (2 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15% mol), rac-BINAP (30% mol), CaCO_3 (1 mmol), $\text{Ag}(\text{OAc})_2$ (1 mmol), 1,4-dioxano, 2-7 días a reflujo, 43-87%.

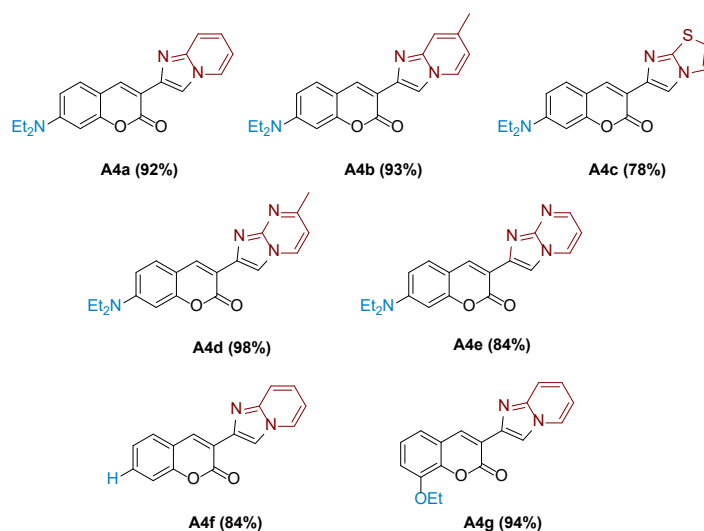
Para la síntesis de **A4a-g**, las cumarinas **A1a-c** se obtienen en altos rendimientos (90-95%) a partir de derivados de 2-hidroxi-benzaldehído comercialmente disponibles y acetoacetato de etilo. Posteriormente, la α -bromación del sustituyente acetilo da lugar a las cumarinas halogenadas **A2a-c** mediante un procedimiento reportado.⁸⁷ Estas últimas se tratan con NaHCO_3 en EtOH y varios compuestos 2-aminoheterocíclicos mediante radiación de microondas para obtener los derivados cumarín-imidazo[1,2-a]heterocíclicos **A4a-g**.^{76,88} Como se muestra en la Tabla A3, la reacción se llevó a cabo con una variedad de 2-amino heterocíclicos y cumarinas halogenadas, dando lugar a un conjunto de derivados cumarínicos imidazo[1,2-a]heterocíclicos estructuralmente diversos.

⁸⁶ Vázquez-Rodríguez, J. L. Síntesis y Funcionalización de Poliheterociclos Con Propiedades Ópticas No Lineales, **2019**.

⁸⁷ García, S.; Armendariz, K.; Villaseñor-Granados, T.; Ponce-Noyola, P.; Flores, A.; Martínez-Álvarez, J. A.; García-Revilla, M. A.; Robles, J.; Alcaraz, Y.; Vázquez, M. A. Synthesis, Biological Evaluation and Docking Study of Possible Antifungal Compounds with a Coumarin-Containing Triazole Side Chain. *J. Mex. Chem. Soc.* **2019**, 63, 103–119.

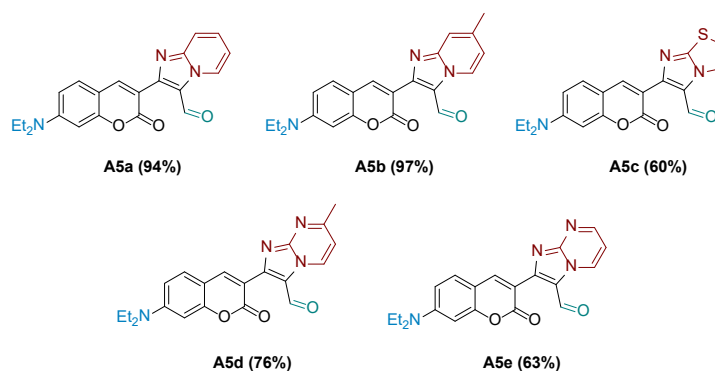
⁸⁸ Aydinler, B.; Seferoğlu, Z. Proton Sensitive Functional Organic Fluorescent Dyes Based on Coumarin-Imidazo [1,2-a] Pyrimidine; Syntheses, Photophysical Properties, and Investigation of Protonation Ability. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 5921–5934.

Tabla A3. Estructuras y rendimientos de derivados cumarín-imidazo[1,2-*a*]heterocíclicos **A4a-g**.



Para generar el sistema *push-pull* en las moléculas deseadas, los derivados **A4a-e** fueron formilados. El sustituyente dietilamino en la fracción cumarina tiene una conexión directa con el aldehído en la fracción imidazo[1,2-*a*]heterocíclica a través del sistema π -conjugado. El tratamiento de **A4a-e** con las condiciones típicas de Vilsmeier-Haack a 60 °C⁸⁹ y posterior purificación mediante cromatografía en columna, conduce a los cumarín-formilheterociclos **A5a-e** en altos rendimientos (Tabla A4).

Tabla A4. Estructuras y rendimientos de derivados de cumarín-imidazo[1,2-*a*]heterocíclico-3-carbaldehído. **A5a-e**.



Finalmente, el sistema *push-pull* de cumarín-imidazo[1,2-*a*]heterocíclicos-3-acrilatos se obtienen tras una etapa previa de bromación de la fracción imidazo[1,2-*a*]heterocíclica con el procedimiento descrito por Lee,⁹⁰ donde 1 equiv. de los derivados **A4a-g** son disueltos en ácido acético y llevados a calentamiento (50 °C) y agitación a por 5 min, Posteriormente la adición de 1.1 equiv. de Br₂ genera

⁸⁹ Meth-Cohn, O.; Stanforth, S. P. The Vilsmeier-Haack Reaction. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Elsevier Ltd.: Berkeley, 1991; pp 777–794.

⁹⁰ Lee, J. H.; Kim, I. Cycloaromatization Approach to Polysubstituted Indolizines from 2-Acetylpyrroles: Decoration of the Pyridine Unit. *J. Org. Chem.* **2012**, *78*, 1283–1288.

la precipitación de los productos esperados **A6a-h** en rendimientos entre 56 y 98% (Tabla A5). Estos últimos se utilizaron en una reacción de Heck con las condiciones descritas en el Esquema A2, obteniendo la familia de **A7a-f** en rendimientos moderados entre 43-87% (Tabla A6).

Tabla A5. Estructuras y rendimientos de derivados de cumarin-(3-bromo)imidazo[1,2-*a*]heterocíclico **A6a-e**.

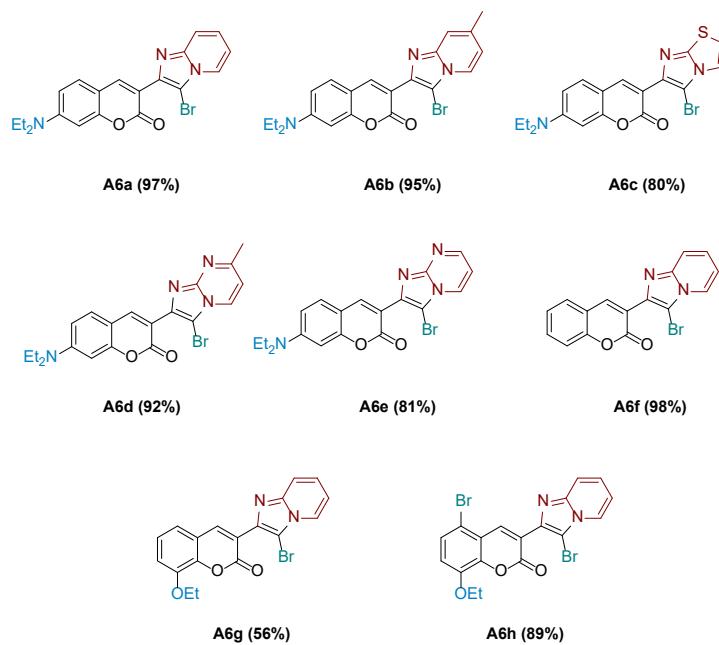
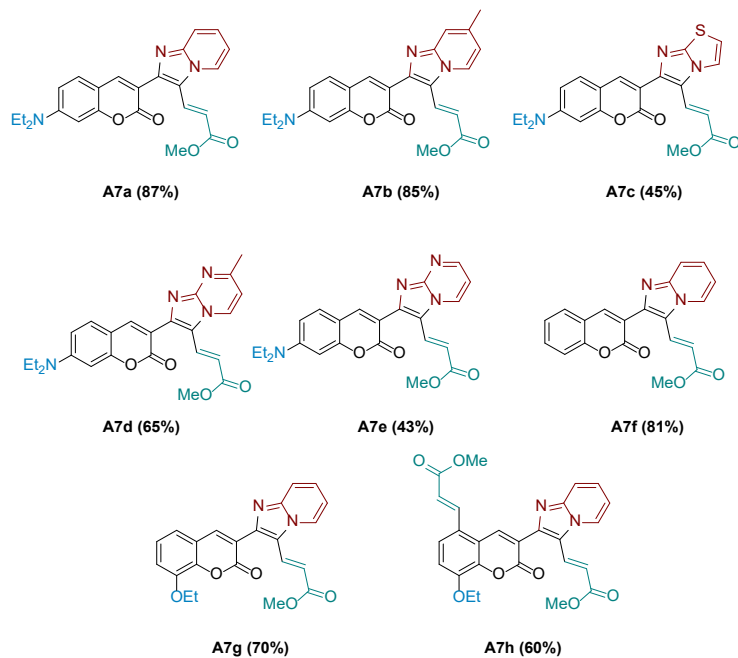


Tabla A6. Estructuras y rendimientos de derivados de cumarín-imidazo[1,2-*a*]heterocíclicos-3-acrilatos **A7a-e**.



2.5. Resultados y discusión

2.5.1. Propiedades ópticas lineales

La Tabla A7 resume los estudios de absorción y emisión de **A7a-h** realizados a una concentración 1×10^{-3} M en MeOH anhidro. Como se discute en la literatura,^{76,80-82} un fuerte grupo donador de electrones en la posición 7 de la fracción cumarina es esencial para promover eficientemente una transferencia de carga interna y un cambio batocrómico en sus propiedades fotofísicas, lo que puede verificarse comparando los valores de **A7f** y **A7a-e**.

Tabla A7. Evaluación de absorción y emisión de los acrilatos cumarínicos-imidazo[1,2-*a*]heterocíclicos-3-acrilatos **A7a-h**.

Producto	$\lambda_{\text{abs}}(\text{nm})$	$\lambda_{\text{em}}(\text{nm})$	$\Delta\lambda(\text{nm})$
A4a	421	474	53
A5a	422	476	54
A7a	415	470	55
A7b	416	475	59
A7c	416	494	78
A7d	423	480	57
A7e	422	488	66
A7f	330	434	104
A7g	315	435	120
A7h	328	434	106

Aunque **A4a**, **A5a** y **A7a** tienen cada uno una extensión diferente del sistema π -conjugado, así como diferentes grupos electroattractores, estos presentaron una emisión similar entre 470 a 476 nm (Figura A9a). En consecuencia, el efecto predominante fue por el grupo dietilamino más que por otras características (Figura A9b). El compuesto **A7f** (sin grupo donador de electrones) mostró un máximo de emisión a 434 nm, mientras que **A7a-e** (con el sustituyente dietilamino) presentaron un desplazamiento al rojo en el rango de 470-494 nm (Figura A9b). El efecto es análogo al encontrado con los compuestos I y II (Figura A7), donde la transferencia de carga interna en el sistema *push-pull* aumenta el nivel de energía HOMO mientras que disminuye el nivel de energía LUMO. Dado que se necesita menos energía externa para promover la transferencia de electrones entre los dos niveles, las longitudes de onda de absorción y emisión UV-Vis de estos compuestos sufren un desplazamiento hacia el rojo.⁷⁶

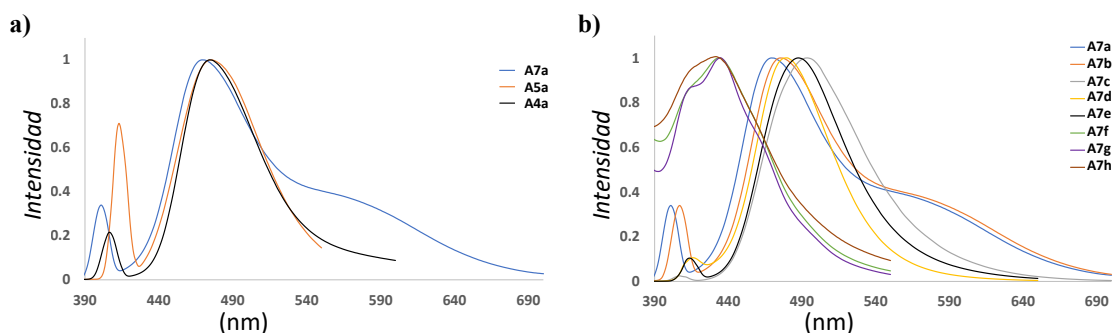


Figura A9. Espectros de emisión en MeOH anhidro: a) derivados **A4a**, **A5a** y **A7a**, y b) derivados **A7a-h**.

Por otra parte, **A7g** y **A7h** presentan valores de emisión comparables a **A7f** (Figura A9b). El sistema *push-pull* implica la fracción imidazo[1,2-*a*]heterocíclica y el grupo acrilato para **A7g**, y el sustituyente etoxilo y el grupo acrilato de la fracción cumarina para **A7h**. El sistema π -conjugado es más corto para **A7g** y **A7h** que para **A7a-e**. Además, la capacidad electrodonadora del oxígeno en **A7g** y **A7h** es menor que la del nitrógeno en el grupo dietilamino de **A7a-e**. Esto representa una menor transferencia de carga interna para los primeros.⁸⁰ Por último, los derivados **A7a-e** difieren entre sí en el fragmento imidazo[1,2-*a*]heterocíclico, no obstante, todos siguen una tendencia similar en las longitudes de absorción y emisión. Finalmente, el compuesto **A7c** (que contiene un tiazol), es el producto con la mayor emisión observada, este mostró un gran desplazamiento de Stokes (hasta 78 nm).

2.5.2. Propiedades ópticas no lineales

Las propiedades ópticas no lineales de tercer orden de los compuestos sintetizados fueron analizadas con la técnica Z-scan en una solución 1×10^{-3} M de dioxano. El montaje experimental utilizado fue el presentado en la Figura A3 y el modelo matemático utilizado para el cálculo de los índices de refracción no lineal se describe en el Apéndice I.

Algunos compuestos mostraron una elevada no linealidad a un bajo nivel de potencia (de 5 mW a 55 mW). En la Figura A10 y en la Tabla AS1 del Apéndice I, se ilustran las curvas Z-scan más representativas de **A7a-h**, los valores de n_2 y el nivel de potencia seleccionado para cada prueba. Como puede apreciarse, los datos experimentales se ajustan bien al modelo teórico.

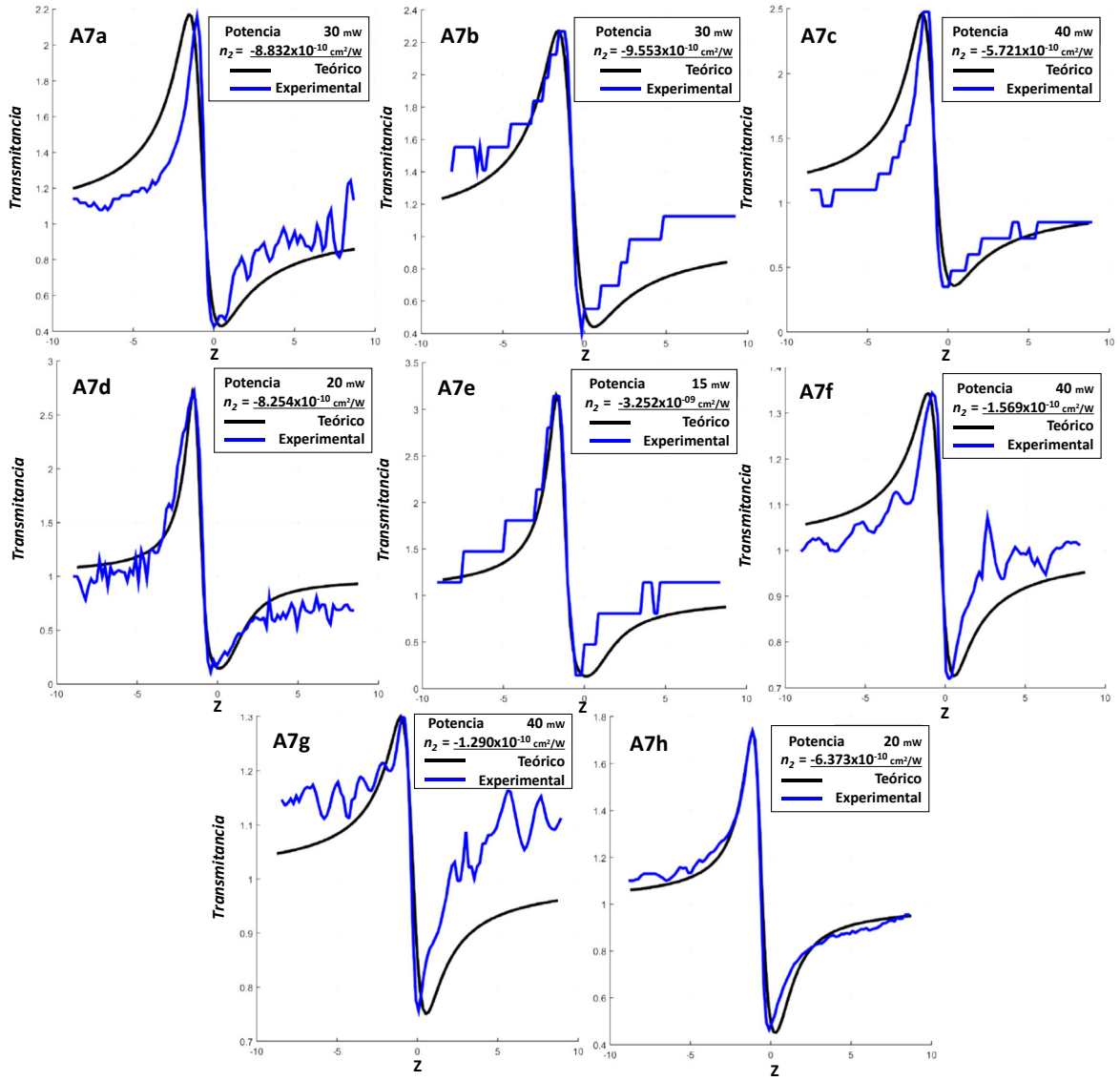


Figura A 10. Curvas Z-scan construidas con valores teóricos y experimentales de refracción no lineal a diferentes niveles de potencia para las derivadas A7a-h.

Los valores del índice de refracción no lineal de A4a, A5a y A7a-h se representan en la Figura A11. El comportamiento de las muestras se detecta en tres zonas principales, correspondientes a los niveles de potencia aplicados: baja (0-10 mW), intermedia (10-20 mW) y alta (20-55 mW). Entre los parámetros determinados se encuentra la influencia térmica en las propiedades no lineales, basada en el modelo de lente térmica antes mencionado. Las curvas Z-scan se ajustaron considerando únicamente los resultados del comportamiento no lineal. Por lo tanto, el nivel de potencia al que se obtuvieron las curvas depende de la muestra. Aunque se trazó el valor absoluto de n_2 , el valor de la no linealidad fue negativo para todos los derivados. Por último, se realizó un ajuste exponencial de la

forma de la curva para ilustrar mejor el comportamiento de los compuestos. El ajuste tiene un coeficiente de Pearson superior a 0,9.

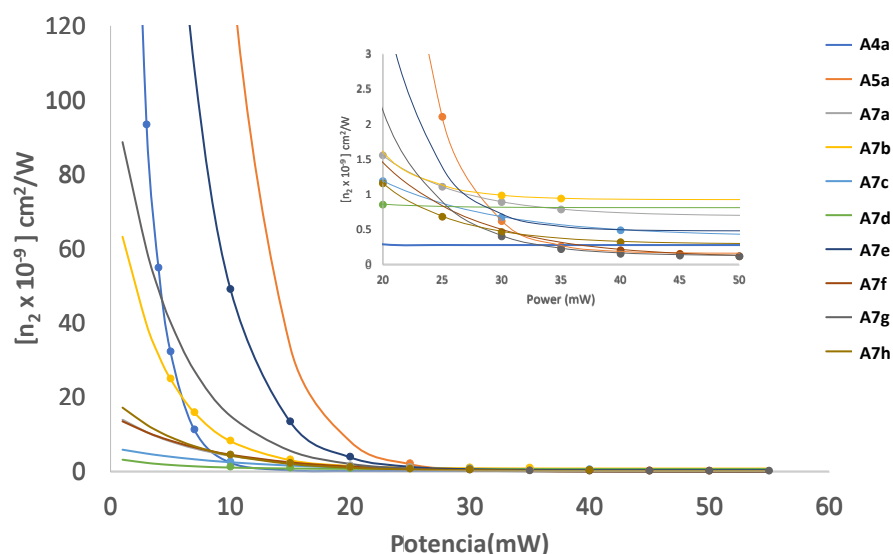


Figura A11. Curvas Z-scan construidas con valores teóricos y experimentales de refracción no lineal a diferentes niveles de potencia para las derivadas **A7a-h**.

A un nivel bajo e intermedio de potencia, la mayoría de los derivados con el grupo dietilamino donador de electrones mostraron valores elevados de n_2 . Los compuestos **A4a**, **A7b** y **A7g** presentaban una elevada no linealidad en el intervalo de baja potencia, como demuestran sus elevados valores de n_2 (10^{-8}) y su rápido decaimiento posterior. En el rango de alta potencia, **A7f-h** (sin grupo electrodonador o con este en la posición 6) mostraron una respuesta muy limitada. Los compuestos **A5a** y **A7e** mostraron valores n_2 elevados en el rango de potencia intermedio. Sin embargo, a medida que aumentaba la potencia utilizada con **A5a**, su no linealidad decaía rápidamente. Por el contrario, **A7e** se mantuvo en valores típicos de la serie **A7a-c** en el rango de potencia alto (10^{-9}).

Teniendo en cuenta el aumento del sistema *push-pull* entre **A4a**, **A5a** y **A7a**, se esperaba que este último derivado (con acrilato como grupo extractor de electrones y con el sistema *push-pull* más potente) mostrara los mejores valores no lineales. Sin embargo, la respuesta n_2 más alta de las tres estructuras se encontró en **A4a** con un valor de $n_2 = -7.403 \times 10^{-7}$ desde 1 mW, lo que puede atribuirse a la conformación casi plana de su estructura (ver sección de cálculos teóricos). Por otro lado, en **A5a** y **A7a** el grupo electroattractores provocó un mayor ángulo diedro entre las moléculas de cumarina e imidazo[1,2-*a*]heterociclo, observándose índices n_2 ligeramente más bajos, -2.486×10^{-9} a partir de 15 mW para **A7a** y -2.1424×10^{-10} para **A5a** a partir de 25 mW. Estos últimos van acorde con el aumento del sistema conjugado del acrilato con respecto al aldehído.

2.5.3. Cálculos teóricos de los híbridos cumarín-imidazo[1,2-*a*]heterociclos

2.5.3.1. Análisis estructural

Se llevó a cabo un análisis estructural centrado en los grados de libertad rotacionales del enlace simple entre la cumarina y el fragmento de imidazo[1,2-*a*]heterociclos, examinando dos rotámeros principales, **A7a** y **A7a'** (Figura A12). Debido a la importancia de la coplanaridad en las propiedades ópticas lineales y no lineales, se determinaron los valores mínimos locales más cercanos a la coplanaridad para los dos rotámeros. Los valores respectivos revelan que **A7a** es 1 kcal/mol más estable que **A7a'**. Aunque la diferencia energética es pequeña, existe una disimilitud relevante en los ángulos diedros, siendo de 39,1° para **A7a** (el más cercano a la coplanaridad) y de 54,76° para **A7a'**. Con base en estos resultados, el sistema parece preferir la coplanaridad entre el fragmento de acrilato y el anillo imidazo más que entre los dos anillos.

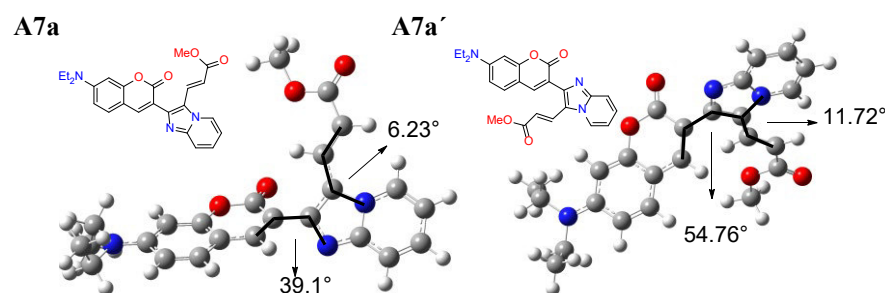


Figura A12. Ángulos diedros de la geometría del estado fundamental del mínimo local del rotámero **A7a** y **A7a'** (B3LYP/6-311++g(d,p)/PCM=metanol).

Se realizó una comparación entre los valores teóricos de absorción máxima (B3LYP/6-311++g(d,p)) de los dos rotámeros y los valores experimentales (Tabla A8). En consecuencia, el rotámero **A7a** aumenta la absorción más que el rotámero **A7a'**. Además, este se aproxima más a los datos experimentales y muestra una mayor fuerza de oscilador.

Tabla A8. Evaluación de absorción y emisión de los acrilatos cumarínicos-imidazo[1,2-*a*]heterocíclicos-3-acrilatos **A7a-h**.

Compuesto	$\lambda_{\text{abs Exp}}$ (nm)	$\lambda_{\text{abs DFT}}$ (nm)	Fuerza del Oscilador f	Error (Exp-DFT) (nm)
A7a	415	424	0.6876	9
A7a'	415	343	0.5724	72

Por otro lado, cuando se evalúa las estructuras en el estado excitado, no existía coplanaridad entre los anillos en ninguna de las estructuras **A7a-h**, la Figura A13 muestra la representación entre la geometría del estado fundamental y el estado excitado para el derivado **A7a**.

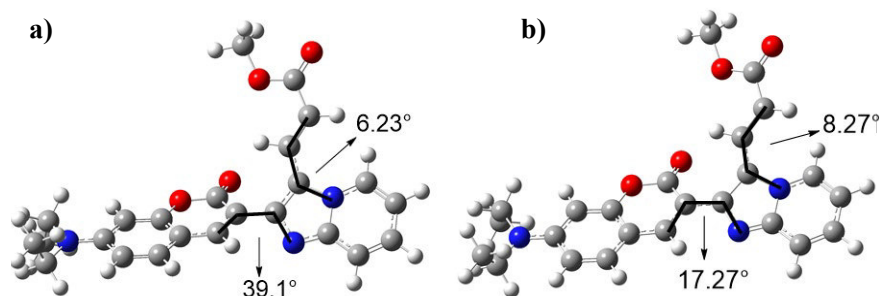


Figura A13. Ángulos diedros del compuesto **A7a** (B3LYP y TD-B3LYP/6-311++g(d,p)/PCM=Metanol): a) geometría del estado fundamental, y b) geometría del estado excitado.

Adicionalmente, se calculó la geometría del estado fundamental para el derivado **A4a**. Para nuestra sorpresa, el derivado muestra un ángulo diedro entre los núcleos de cumarina e imidazo[1,2-*a*]piridina de solo 0.537° en el estado fundamental (Figura A14), esta coplanaridad podría responder a los mayores valores de n_2 observados para **A4a** como demuestran los correspondientes a las evaluaciones Z-scan.

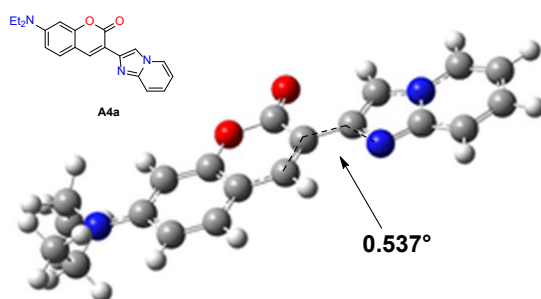


Figura A14. Geometría de equilibrio del estado fundamental y ángulo diedro del compuesto **A4a**.

2.5.3.2. Análisis de las propiedades ópticas lineales y no lineales de los derivados **A7a-h**

El momento dipolar estático μ , la polarizabilidad media isotrópica α , la primera hiperpolarizabilidad β y la segunda hiperpolarizabilidad γ se calcularon con los funcionales B3LYP, CAM-B3LYP, M062X y PBE con el conjunto de bases 6-311++g(d,p) (Figura A15).

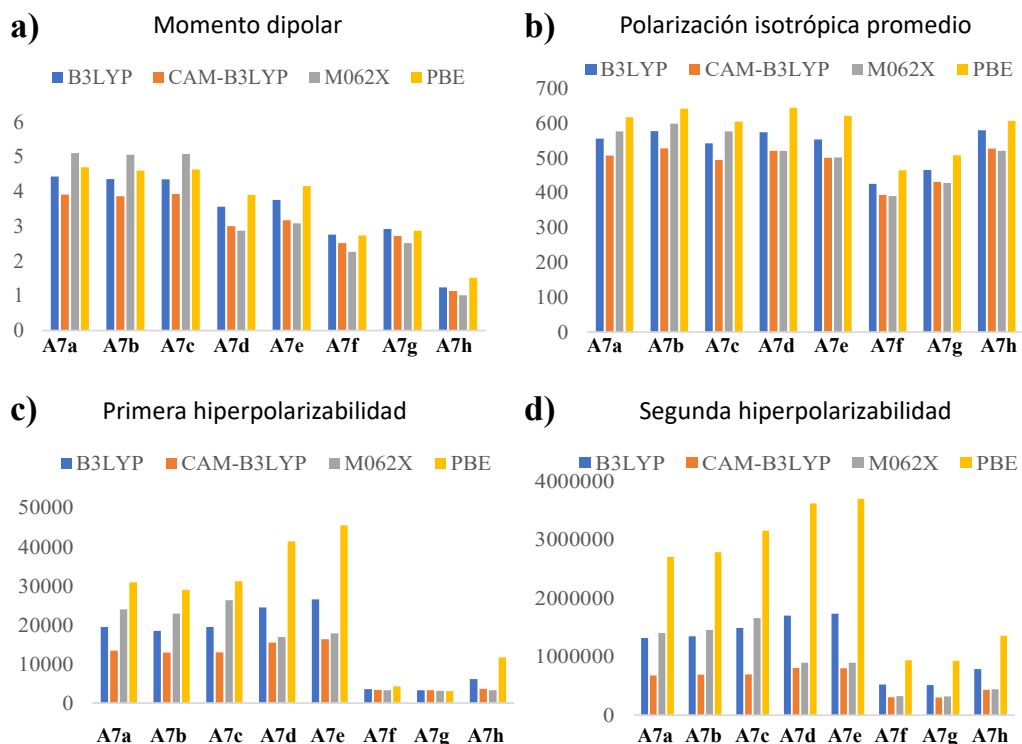


Figura A15. Cálculos teóricos de parámetros relacionados con las propiedades ópticas no lineales de los compuestos **A7a-h**. a) momento dipolar estático, b) polarizabilidad media isotrópica, c) primera hiperpolarizabilidad, d) segunda hiperpolarizabilidad.

Los datos revelan la influencia de los efectos electrónicos en las propiedades ópticas no lineales. En los derivados **A7a-h**, la posición del grupo electrodonador resultó ser importante para la promoción eficaz de la transferencia de carga interna y generando la mejor hiperpolarizabilidad, lo cual corrobora lo discutido en los antecedentes. Sin embargo, esta propiedad se limita por la existencia de un grupo donador de electrones en una posición distinta a la 7 (por ejemplo, **A7g** y **A7h**). Los compuestos **A7a-e**, con un sustituyente dietilamino, mostraron una respuesta similar entre ellos en la primera y la segunda hiperpolarizabilidad. Los valores del momento dipolar estático de la primera y segunda hiperpolarizabilidad de **A7f-h** fueron similares entre sí, siendo los más bajos de la serie. Curiosamente, la adición de un segundo grupo electroatractor acrilato en **A7h** dio lugar a un valor de hiperpolarizabilidad superior al encontrado para **A7g**, probablemente debido a la formación de dos sistemas *push-pull* en la estructura. Sin embargo, los cálculos de polarizabilidad estática no pueden relacionarse directamente con las medidas realizadas en los experimentos Z-scan, ya que estos últimos reflejan los efectos térmicos, que influyen en los fenómenos.

2.5.3.2 Contribución de los fragmentos cumarina e imidazo[1,2-*a*]heterociclos a las propiedades lineales y no lineales

La influencia de los núcleos imidazo[1,2-*a*]heterociclos y cumarina en las propiedades lineales y no lineales de **A7a** se evaluó con el nivel teórico B3LYP/6-311++g**. Así pues, se analizó la fuerza del oscilador (f) del estado más brillante en la geometría de equilibrio, las energías HOMO-LUMO y la primera y segunda hiperpolarizabilidad de los núcleos.

Las propiedades lineales de los núcleos cumarina e imidazo[1,2-*a*]heterociclos pueden apreciarse en la Tabla A9. La fracción de cumarina tiene dos máximos de absorción principales, el primero a 367,48 nm con $f=0,5454$ y un segundo a 202,84 nm con $f=0,5304$. Por otro lado, la fracción de imidazo[1,2-*a*]heterociclos tiene un máximo principal a 340,76 nm con $f=0,6876$. Basándose en la similitud de los valores de f entre la fracción imidazo[1,2-*a*]heterociclo y **A7a**, esta fracción es la principal responsable de las propiedades de absorción del compuesto. La fracción de cumarina provocó un desplazamiento batocrómico de la longitud de onda (de 340,76 a 424 nm).

Tabla A9. Propiedades lineales de las moléculas cumarina e imidazo[1,2-*a*]heterociclos.

Núcleo	Max. Abs (nm)	Fuerza del oscilador f
Cumarina	367.48 ^a	0.5454
	202.84 ^a	0.5304
Imidazo	340.76	0.6873
A7a	415 ^b (424) ^a	0.6876

También se compararon las propiedades no lineales entre las moléculas cumarina e imidazo[1,2-*a*]heterociclo donde se calculó: el momento dipolar estático μ , la polarizabilidad isotrópica media α y la primera y segunda hiperpolarizabilidad (Tabla A9). Los datos sobre todas las propiedades aquí evaluadas revelan que la combinación de estos elementos tiene un efecto cooperativo. El momento dipolar estático y la polarizabilidad media isotrópica pueden entenderse como el resultado de la combinación lineal de los valores individuales de los núcleos de cumarina e imidazo[1,2-*a*]heterociclos, mientras que la primera y segunda hiperpolarizabilidad se ven potenciadas por la combinación de estas moléculas.

Tabla A10. Propiedades no lineales de las moléculas cumarina e imidazo[1,2-*a*]heterociclos.

Núcleo	Método	μ (a.u.)	α_0 (a.u.)	β_0 (a.u.)	γ_0 (a.u.)
Cumarina	B3LYP	4.26911	263.9536	7500.1342	207626
Imidazo	B3LYP	0.923603	240.0670	4884.6554	170203
A7a	B3LYP	4.432623	555.6393	19543.441	132188

Además, la combinación de los núcleos de imidazo[1,2-*a*]heterociclos y cumarina en **A7a** causó una mejora en las propiedades no lineales, así como un cambio batocrómico en la absorción, que tuvo

lugar en ausencia de coplanaridad entre los dos anillos. Con respecto a los orbitales frontera, los orbitales HOMO-LUMO se distribuyen a lo largo del sistema π conjugado, concentrados mayormente hacia el grupo dietilamino en el HOMO y posteriormente en el acrilato para el LUMO, mientras que las contribuciones menos relevantes a las excitaciones verticales fueron, HOMO-1 \rightarrow LUMO y HOMO \rightarrow LUMO+1 (Figura A16).

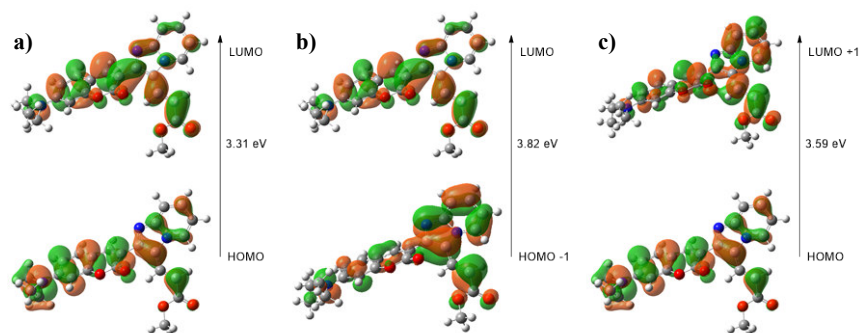


Figura A16. Ilustraciones de las contribuciones orbitales relevantes a las excitaciones verticales del compuesto **A7a**: a) HOMO-LUMO, b) HOMO-1-LUMO, c) HOMO-LUMO+1.

2.6. Conclusiones

En este trabajo se evaluaron en las propiedades ópticas no lineales de los nuevos derivados cumarínicos-imidazo[1,2-*a*]heterocíclicos-3-acrilatos **A7a-h** mediante la técnica Z-scan, así como el efecto de los sustituyentes electrodonadores, electroattractores y la longitud del sistema π conjugado en las mismas. Para esta serie de productos, el derivado **A4a** mostró la mayor actividad óptica no lineal con $n_2 = -7.403 \times 10^{-7}$ desde 1 mW. De acuerdo con el análisis teórico, el ángulo diedro de **A5a** y **A7a** dista mucho de ser coplanar entre los núcleos de cumarina e imidazo[1,2-*a*]heterociclo debido al mismo sustituyente en la posición C-3 del imidazo[1,2-*a*]heterociclo. En contraste, **A4a** si presenta una coplanaridad entre sus núcleos, con un ángulo diedro de apenas 0.537. Con esta comparación, se destaca la importancia de un sistema coplanar y no sólo la longitud del sistema π -conjugado para facilitar una transferencia de carga interna más eficiente. En el caso de **A7a-h**, los compuestos con el sustituyente dietilamino en las posiciones 7 de la fracción de cumarina generaron valores n_2 más altos en el rango de baja potencia. Los derivados **A7a-e** proporcionaron los valores más altos para el dipolo estático y la primera y segunda hiperpolarizabilidad, mientras que **A7f-h**, sin el grupo electrodonador en la posición 7, generaron los valores más bajos en estas propiedades. La fracción de imidazo[1,2-*a*]heterociclo resultó ser la responsable de las propiedades de absorción, y la fracción de cumarina de un desplazamiento batocrómico de la longitud de onda. Por último, se encontró un efecto cooperativo para las moléculas cumarina e imidazo[1,2-*a*]heterociclo en relación con sus propiedades ópticas, que

puede apreciarse comparando los valores de μ , α , β y γ entre las moléculas aisladas y los compuestos en su conjunto.

Basándose en los resultados actuales, los compuestos fotorrefractivos pueden ser candidatos para aplicaciones ópticas como limitadores ópticos. Sin embargo, debido a la fluorescencia de los compuestos se podría explorar su evaluación en otras propiedades de tercer orden como absorción de 2 fotones para su implementación en micrografía no lineal.

Los conocimientos aportados por este estudio representan un precedente para la construcción de materiales no lineales cada vez más eficientes, tomando en cuenta, además de las características abordadas en los antecedentes, la coplanaridad entre los núcleos que abarcan el sistema *push-pull* para generar una eficiente transferencia interna de carga.

Como resultado de la investigación de este capítulo se generó la publicación del artículo:

- “*Effect of the Substituents of New Coumarin-imidazo[1,2-a]heterocyclic-3-acrylate Derivatives on Nonlinear Optical Properties: A Theoretical-Experimental Overview*”
Publicado en la revista Physical Chemistry Chemical Physics, DOI: [10.1039/D1CP03396D](https://doi.org/10.1039/D1CP03396D)

Capítulo III. Alquinil carbenos de Fischer en la síntesis de pirroles altamente sustituidos para la obtención de complejos quelados con boro: BODIPYs y BOPHYs.

3.1. Complejos quelados con boro

Las estructuras heterocíclicas altamente conjugadas y queladas con boro desempeñan un papel importante en el campo de los colorantes fluorescentes orgánicos.^{91,92,93,94} Desde el primer informe de Treib y Kreuzer en 1968 sobre el 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (BODIPYs),⁹⁵ se han sintetizado varias estructuras análogas, incluyendo aza-BODIPYs,^{96,97} BOPPYs,^{98,99} BOPYPYs,¹⁰⁰ BOPHYs,^{101,102,103} BODIHYs,¹⁰⁴ or BOIMPYs (Figura B1).¹⁰⁵ Entre estos complejos quelados con boro, llama nuestra atención el núcleo de BODIPY por ser el punto de partida y referencia en este tipo de familias. Además, el núcleo de BOPHY es interesante por su similitud estructural con el núcleo de BODIPY. En el presente capítulo, nos enfocamos en la síntesis de nuevos BODIPYs y BOPHYs simétricos y polisustituídos desde un enfoque de pre-funcionalización, así como en el análisis de las diferencias fotofísicas entre los núcleos y sus diferentes grupos alquilo-arilo y heteroarilo.

⁹¹ Poddar, M.; Misra, R. Recent Advances of BODIPY Based Derivatives for Optoelectronic Applications. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *421*, 213462.

⁹² Li, F.; Yin, J.; Kuang, G. BODIPY-Based Supramolecules : Construction , Properties and Functions. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *448*, 214157 Contents.

⁹³ Dongdong, X.; Haiqi, J.; Yuqin, N.; Shouchun, Y. Fluorine-Boron Compound-Based Fluorescent Chemosensors for Heavy Metal Ion Detection. *Dye. Pigment.* **2022**, *200*, 110185.

⁹⁴ Delgado, D.; Abonia, R. Synthetic Approaches for BF₂-Containing Adducts of Outstanding Biological Potential. A Review. *Arab. J. Chem.* **2022**, *15*, 103528.

⁹⁵ Treibs, A.; Kreuzer, F. Difluoroboryl-Komplexe von Di- Und Tripyrrylmethenen. *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208–223.

⁹⁶ Pascal, S.; Bellier, Q.; David, S.; Bouit, P. A.; Chi, S. H.; Makarov, N. S.; Le Guennic, B.; Chibani, S.; Berginc, G.; Feneyrou, P.; Jacquemin, D.; Perry, J. W.; Maury, O.; Andraud, C. Unraveling the Two-Photon and Excited-State Absorptions of Aza-BODIPY Dyes for Optical Power Limiting in the SWIR Band. *J. Phys. Chem. C* **2019**, *123*, 23661–23673 Article.

⁹⁷ Ren, C.; Deng, X.; Hu, W.; Li, J.; Miao, X.; Xiao, S.; Liu, H.; Fan, Q.; Wang, K.; He, T. A Near-Infrared Emissive Dye: Toward the Application of Saturable Absorber and Multiphoton Fluorescence Microscopy in the Deep-Tissue Imaging Window. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (35), 5111–5114.

⁹⁸ Yu, C.; Huang, Z.; Wang, X.; Miao, W.; Wu, Q.; Wong, W. Y.; Hao, E.; Xiao, Y.; Jiao, L. A Family of Highly Fluorescent and Unsymmetric Bis(BF₂) Chromophore Containing Both Pyrrole and N-Heteroarene Derivatives: BOPPY. *Org. Lett.* **2018**, *20* (15), 4462–4466.

⁹⁹ Elek, M.; Dubiel, M.; Mayer, L.; Zivkovic, A.; Müller, T. J. J.; Stark, H. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters BOPPY-Based Novel Fluorescent Dopamine D₂ and D₃ Receptor Ligands. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2022**, *59*, 128573.

¹⁰⁰ Jiang, X.; Yue, S.; Chen, K.; Shao, Z.; Li, C.; Su, Y. Pyrazine / Pyrrole-Fused Unsymmetric Bis (BF₂) Fluorescent Dyes : BOPYPYs. *Chinese Chem. Lett.* **2019**, *30*, 2271–2273.

¹⁰¹ Tamgho, I. S.; Hasheminasab, A.; Engle, J. T.; Nemykin, V. N.; Ziegler, C. J. A New Highly Fluorescent and Symmetric Pyrrole-BF₂ Chromophore: BOPHY. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5623–5626.

¹⁰² Yu, C.; Jiao, L.; Zhang, P.; Feng, Z.; Cheng, C.; Wei, Y.; Mu, X.; Hao, E. Highly Fluorescent BF₂ Complexes of Hydrazine-Schiff Base Linked Bispyrrole. *Org. Lett.* **2014**, *16* (11), 3048–3051.

¹⁰³ Wang, L.; Tamgho, I. S.; Crandall, L. A.; Rack, J. J.; Ziegler, C. J. Ultrafast Dynamics of a New Class of Highly Fluorescent Boron Difluoride Dyes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17* (4), 2349–2351.

¹⁰⁴ Singh, V. D.; Dwivedi, B. K.; Kumar, Y.; Pandey, D. S. BODIHY Based Novel AIEgens and Directive Role of σ -Spacers on Their Reversible Mechanochromism. *Dye. Pigment.* **2021**, *184*, 108812.

¹⁰⁵ Freese, T.; Patalag, L. J.; Merz, J. L.; Jones, P. G.; Werz, D. B. One-Pot Strategy for Symmetrical and Unsymmetrical BOIMPY Fluorophores. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (3), 3089–3095.

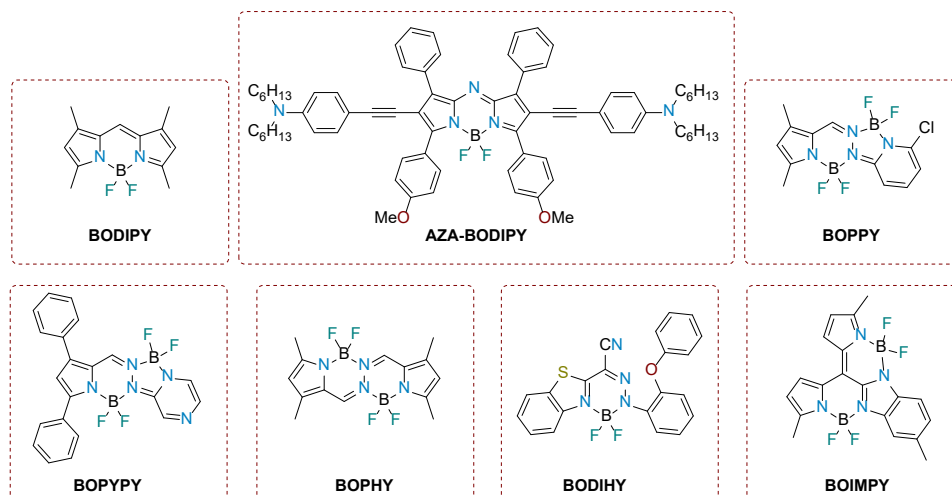


Figura B1. Familias de complejos quelados con boro utilizados como colorantes orgánicos fluorescentes.

3.1.1. Importancia y reactividad de los BODIPYs

Los BODIPYs se caracterizan por sus propiedades como: excelente estabilidad química y fotofísica, buena solubilidad, picos de fluorescencia nítidos con emisión sintonizable, altos rendimientos cuánticos y transferencia interna de carga.^{106,107,108} La versatilidad de estas moléculas ha promovido su uso generalizado en diferentes ámbitos, desde aplicaciones biomédicas como: fototerapia, etiquetado de proteínas, bioimagen en células vivas; hasta optoelectrónicas como: diodos orgánicos emisores de luz (OLED), sensores fluorescentes, interruptores, tintes láser, materiales para la transferencia ultrarrápida de carga y materiales ópticos no lineales.^{90,107,109,110,111}

Debido a la potencial aplicabilidad de estos compuestos fluorescentes, se han dedicado importantes esfuerzos a la síntesis y su modificación estructural para ajustar sus propiedades fotofísicas.^{106,110,112,113,114} En cuanto a la síntesis, se han reportado diferentes estrategias dependiendo de objetivo que se persiga: desde el reporte de Treibs y Kreuzer, que presenta el primer BODIPY sintetizado

¹⁰⁶ Ziessel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A. The Chemistry of Bodipy: A New El Dorado for Fluorescence Tools. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 496–501.

¹⁰⁷ Loudet, A.; Burgess, K. BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891–4932.

¹⁰⁸ Ulrich, G.; Ziessel, R.; Harriman, A. The Chemistry of Fluorescent Bodipy Dyes: Versatility Unsurpassed. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184–1201.

¹⁰⁹ De Rezende, L. C. D.; Emery da Silva, F. A Review of the Synthetic Strategies for the Development of BODIPY Dyes for Conjugation with Proteins. *Orbital Elec. J. Chem.* **2013**, *5*, 62–83.

¹¹⁰ Zhang, T.; Ma, C.; Sun, T.; Xie, Z. Unadulterated BODIPY Nanoparticles for Biomedical Applications. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *390*, 76–85.

¹¹¹ Bañuelos, J. BODIPY Dye, the Most Versatile Fluorophore Ever? *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 335–348.

¹¹² Lu, H.; Mack, J.; Yang, Y.; Shen, Z. Structural Modification Strategies for the Rational Design of Red/NIR Region BODIPYs. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4778–4823.

¹¹³ Bañuelos, J.; Arroyo-Córdoba, I. J.; Valois-Escamilla, I.; Alvarez-Hernández, A.; Peña-Cabrera, E.; Hu, R.; Zhong Tang, B.; Esnal, I.; Martínez, V.; López Arbeloa, I. Modulation of the Photophysical Properties of BODIPY Dyes by Substitution at Their Meso Position. *RSC Adv.* **2011**, *1*, 677–684.

¹¹⁴ Ray, C.; Díaz-Casado, L.; Avellanal-Zaballa, E.; Bañuelos, J.; Cerdán, L.; García-Moreno, I.; Moreno, F.; Maroto, B. L.; López-Arbeloa, I.; de la Moya, S. N-BODIPYs Come into Play: Smart Dyes for Photonic Materials. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, *23*, 9383–9390.

(Figura B2a);⁹⁴ la síntesis de Biellman,¹¹⁵ que genera BODIPYs con sustituyente tiometilo en la posición *meso*, utilizado en la funcionalización de dicha posición principalmente a través del acoplamiento Liebeskind-Srogl (Figura B2b); la obtención de BODIPYs simétricos o no simétricos que se obtiene por las rutas de Shah¹¹⁶ y Hansen,¹¹⁷ respectivamente (Figura B2c y B2d); hasta la síntesis reportada por Linsey (Figura B2e),¹¹⁸ donde se genera el dipirrometano seguido de la oxidación con DDQ y la final coordinación con dietileterato de trifluoruro de boro.

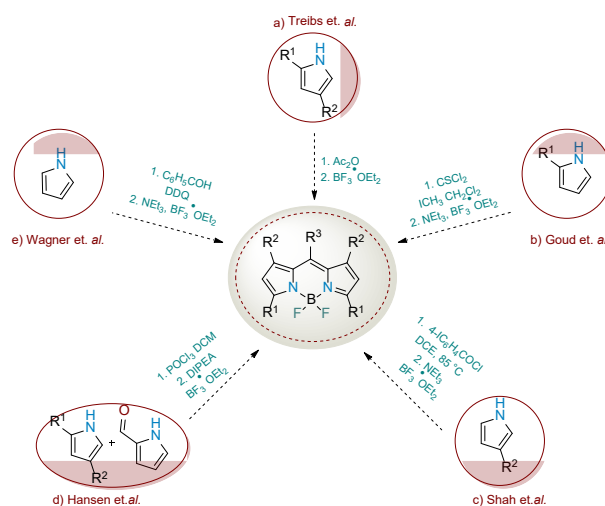


Figura B2. Rutas sintéticas para la obtención de BODIPYs.

Por otro lado, la funcionalización incluye una amplia gama de reacciones como: sustituciones aromáticas nucleofílicas y electrofílicas, reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd, activación de C-H y condensaciones de Knoevenagel (Figura B3).^{119,120,121}

¹¹⁵ Goud, T. V.; Tutar, A. Synthesis of 8-Heteroatom-Substituted 4,4-Difluoro-4-Bora-3a, 4a-Diaza-s-Indacene Dyes (BODIPY). *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5084–5091.

¹¹⁶ Shah, M.; Thangaraj, K.; Soong, M.; Wolford, L. T.; Boyep, J. H.; Pavlopoulos, T. G. Pyrromethene-BF₂ , Complexes as Laser Dyes : 1. *Heteroat. Chem.* **1990**, *1*, 389–399.

¹¹⁷ Hansen, A. M.; Sewell, A. L.; Pedersen, R. H.; Long, D. L.; Gadegaard, N.; Marquez, R. Tunable BODIPY Derivatives Amenable to “click” and Peptide Chemistry. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8527–8533.

¹¹⁸ Wagner, R. W.; Lindsey, J. S. Boron-Dipyrromethene Dyes for Incorporation in Synthetic Multi-Pigment Light-Harvesting Arrays. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1373–1380.

¹¹⁹ Clarke, R. G.; Hall, M. J. Recent Developments in the Synthesis of the BODIPY Dyes. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2019**, *128*, 181–261. <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2018.12.001>.

¹²⁰ Bodio, E.; Goze, C. Investigation of B-F Substitution on BODIPY and Aza-BODIPY Dyes : Development of B-O and B-C BODIPYs. *Dye. Pigm.* **2019**, *160*, 700–710.

¹²¹ Boens, N.; Verbelen, B.; Dehaen, W. Postfunctionalization of the BODIPY Core: Synthesis and Spectroscopy. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 6577–6595.

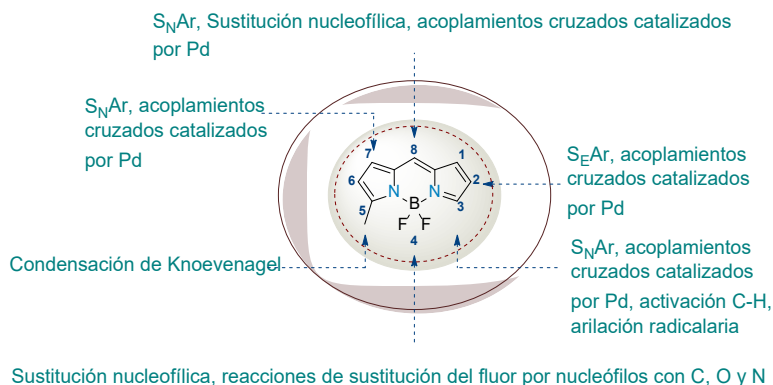


Figura B3. Reactividad del núcleo de BODIPY.

Otra forma de acceder a un BODIPY polisustituido es a través de un enfoque de pre-funcionalización. Se puede hacer una distinción entre pre- y post-funcionalización con respecto al paso clave de boración (Figura B4).¹²² En el enfoque de pre-funcionalización, se utilizan precursores adecuadamente funcionalizados. Esto se logra construyendo pirroles con un patrón de sustitución definido, funcionalizando pirroles o utilizando dipirrometenos funcionalizados. Posteriormente, la síntesis del BODIPY finaliza con el paso de borilación. Mientras que la post-funcionalización, implica todas las modificaciones que se producen después de la quelación del boro (Figura B3).¹²⁰

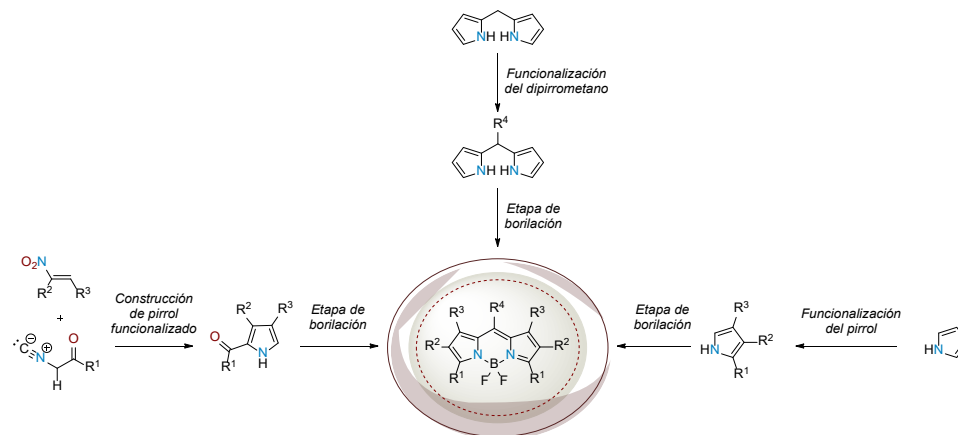


Figura B4. Estrategias de pre-funcionalización en BODIPYs.

Aunque hay pocos trabajos relacionados con la pre-funcionalización debido a que algunas veces la síntesis se centra en la preparación de un tipo particular de BODIPY, este enfoque permite un acceso más sencillo a funcionalizaciones específicas que con el enfoque de post-

¹²² Boens, N.; Verbelen, B.; Ortiz, M. J.; Jiao, L.; Dehaen, W. Synthesis of BODIPY Dyes through Postfunctionalization of the Boron Dipyrromethene Core. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 399, 213024–213109.

funcionalización.^{123,124,125,126,127,128,129,130,131} Por el contrario, la post-funcionalización se basa en la reactividad del núcleo del BODIPY para añadir selectivamente diferentes sustituyentes en su estructura, pero esto implica varios pasos de reacción.^{132,133,134,135,136,137,138} Entonces, los dos enfoques de pre- y post-funcionalización suelen ser estrategias complementarias.

3.1.2. Importancia y reactividad de los BOPHYs

Los BOPHYs, reportados por Ziegler y colaboradores en 2014,¹⁰⁰ parecen tener una estructura similar a la del BODIPY. Sin embargo, los autores lo consideran un fluoróforo diferente debido a sus propiedades fotofísicas como: fluorescencia en sólido, rendimiento cuántico cercano a la unidad, desplazamientos de Stokes ligeramente mayores que los BODIPYs, y sus perfiles de absorción y emisión característicos debidos a la contribución de las geometrías C_2 y C_i , donde los átomos de boro se desvían de la planaridad hacia un solo lado o hacia lados diferentes, respectivamente. Sus propiedades han permitido su aplicación como sensores en la detección de iones Cu^{2+} ,¹³⁹ sensores de

¹²³ Thireau, J.; Marteaux, J.; Delagrangé, P.; Lefoulon, F.; Dufourny, L. Original Design of Fluorescent Ligands by Fusing BODIPY and Melatonin Neurohormone. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 158–161.

¹²⁴ Golf, H. R. A.; Reissig, H. U.; Wiehe, A. Nucleophilic Substitution on (Pentafluorophenyl)Dipyrromethane: A New Route to Building Blocks for Functionalized BODIPYs and Tetrapyrroles. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 982–985.

¹²⁵ Umezawa, K.; Matsui, A.; Nakamura, Y.; Citterio, D.; Suzuki, K. Bright, Color-Tunable Fluorescent Dyes in the Vis/NIR Region: Establishment of New “Tailor-Made” Multicolor Fluorophores Based on Borondipyrromethene. *Chem. - A Eur. J.* **2009**, *15*, 1096–1106.

¹²⁶ Yamazawa, S.; Nakashima, M.; Suda, Y.; Nishiyabu, R.; Kubo, Y. 2,3-Naphtho-Fused BODIPYs as near-Infrared Absorbing Dyes. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1310–1315.

¹²⁷ Zhao, C.; Feng, P.; Cao, J.; Zhang, Y.; Wang, X.; Yang, Y.; Zhang, Y.; Zhang, J. 6-Hydroxyindole-Based Borondipyrromethene: Synthesis and Spectroscopic Studies. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 267–272.

¹²⁸ Zhao, C.; Zhou, Y.; Lin, Q.; Zhu, L.; Feng, P.; Zhang, Y.; Cao, J. Development of an Indole-Based Boron-Dipyrromethene Fluorescent Probe for Benzenethiols. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 642–647.

¹²⁹ Poronik, Y. M.; Yakubovskiy, V. P.; Shandura, M. P.; Vlasenko, Y. G.; Chernega, A. N.; Kovtun, Y. P. 3,5-Bis(Benzothiazolyl)-Substituted BODIPY Dyes. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2746–2752.

¹³⁰ Bañuelos-Prieto, J.; Agarrabeitia, A. R.; García-Moreno, I.; López-Arbeloa, I.; Costela, A.; Infantes, L.; Pérez-Ojeda, M. E.; Palacios-Cuesta, M.; Ortiz, M. J. Controlling Optical Properties and Function of BODIPY by Using Asymmetric Substitution Effects. *Chem. - A Eur. J.* **2010**, *16*, 14094–14105.

¹³¹ Wakamiya, A.; Sugita, N.; Yamaguchi, S. Red-Emissive Polyphenylated BODIPY Derivatives: Effect of Peripheral Phenyl Groups on the Photophysical and Electrochemical Properties. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 1094–1095.

¹³² Feng, Z.; Jiao, L.; Feng, Y.; Yu, C.; Chen, N.; Wei, Y.; Mu, X.; Hao, E. Regioselective and Stepwise Syntheses of Functionalized BODIPY Dyes through Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and Direct C-H Arylations. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6281–6291.

¹³³ Arroyo-Córdoba, I. J.; Sola-Llano, R.; Epelde-Elezcano, N.; López-Arbeloa, I.; Martínez-Martínez, V.; Peña-Cabrera, E. Fully Functionalizable β,β' -BODIPY Dimer: Synthesis, Structure, and Photophysical Signatures. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10186–10196.

¹³⁴ Osorio-Martínez, C. A.; Urías-Benavides, A.; Gómez-Durán, C. F. A.; Bañuelos, J.; Esnal, I.; López-Arbeloa, I.; Peña-Cabrera, E. 8-AminoBODIPYs: Cyanines or Hemicyanines? The Effect of the Coplanarity of the Amino Group on Their Optical Properties. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5434–5438.

¹³⁵ Figliola, C.; Robertson, K. N.; Greening, S.; Thompson, A. Asymmetric Dipyrin and F-BODIPYs Conjugated to Terminal Alkynes and Alkenes. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7059–7064.

¹³⁶ Lakshmi, V.; Ravikanth, M. Synthesis of Hexasubstituted Boron-Dipyrromethenes Having a Different Combination of Substituents. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 5757–5766.

¹³⁷ Xuan, S.; Zhao, N.; Ke, X.; Zhou, Z.; Fronczek, F. R.; Kadish, K. M.; Smith, K. M.; Vicente, M. G. H. Synthesis and Spectroscopic Investigation of a Series of Push–Pull Boron Dipyrromethenes (BODIPYs) Sunting. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2545–2557.

¹³⁸ Zhao, N.; Xuan, S.; Fronczek, F. R.; Smith, K. M.; Grac, M.; Vicente, H. Stepwise Polychlorination of 8-Chloro-BODIPY and Regioselective Functionalization of 2,3,5,6,8-Pentachloro-BODIPY. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8377–8383.

¹³⁹ Li, Y.; Zhou, H.; Yin, S.; Jiang, H.; Niu, N.; Huang, H.; Shahzad, S. A.; Yu, C. A BOPHY Probe for the Fluorescence Turn-on Detection of Cu^{2+} . *Sensors Actuators, B Chem.* **2016**, *235*, 33–38.

pH ‘switch on’,¹⁴⁰ fotosensibilizadores para la generación de oxígeno singlete,¹⁴¹ imagen celular,¹⁴² fotocatalizadores para la producción de hidrógeno,¹⁴³ incluso su posible aplicación en celdas solares de heterounión a bloque.¹⁴⁴

Por otro lado, su reactividad permite una post-funcionalización diversa (Figura B5), como sustituciones nucleofílicas aromáticas,^{145,146} sustituciones electrofílicas aromáticas,^{138,145,147} acoplamientos cruzados asistidos por paladio,^{143,145,148} condensaciones,^{139,149,150,151} sustituciones en el átomo de boro,^{152,153} y sustituciones en la posición meso.¹⁵⁴ Sin embargo, la mayoría de estas funcionalizaciones se realizan en una o un par de posiciones específicas del núcleo a la vez, mediante cualquiera de las post-funcionalizaciones mencionadas, alargando así la ruta de síntesis para obtener una molécula polisustituída.

¹⁴⁰ Jiang, X. D.; Su, Y.; Yue, S.; Li, C.; Yu, H.; Zhang, H.; Sun, C. L.; Xiao, L. J. Synthesis of Mono-(p-Dimethylamino)Styryl-Containing BOPHY Dye for a Turn-on PH Sensor. *RSC Adv.* **2015**, 5 (22), 16735–16739.

¹⁴¹ Cui, T. F.; Zhang, J.; Jiang, X. D.; Su, Y. J.; Sun, C. L.; Zhao, J. L. Synthesis Dibromo Substituted BOPHY Dye for the Singlet Oxygen Generation. *Chinese Chem. Lett.* **2016**, 27 (2), 190–194.

¹⁴² Paquin, F.; Rivnay, J.; Salleo, A.; Stingelin, N.; Silva, C. Multi-Phase Semicrystalline Microstructures Drive Exciton Dissociation in Neat Plastic Semiconductors. *J. Mater. Chem. C* **2015**, 3, 10715–10722.

¹⁴³ López-Calixto, C. G.; Barawi, M.; Gomez-Mendoza, M.; Oropeza, F. E.; Fresno, F.; Liras, M.; De La Penã O’Shea, V. A. Hybrids Based on BOPHY-Conjugated Porous Polymers as Photocatalysts for Hydrogen Production: Insight into the Charge Transfer Pathway. *ACS Catal.* **2020**, 10, 9804–9812.

¹⁴⁴ Huauilmé, Q.; Mirloup, A.; Retailleau, P.; Ziessel, R. Synthesis of Highly Functionalized BOPHY Chromophores Displaying Large Stokes Shifts. *Org. Lett.* **2015**, 17 (9), 2246–2249.

¹⁴⁵ Boodts, S.; Hofkens, J.; Dehaen, W. Unprecedented α -Substituted BOPHY Dyes via a Key 3,8-DichloroBOPHY Intermediate. *Dye. Pigment.* **2017**, 142, 249–254.

¹⁴⁶ Lv, X.; Li, T.; Wu, Q.; Yu, C.; Jiao, L.; Hao, E. Polybrominated BOPHY Dyes: Synthesis, Reactivity, and Properties. *J. Org. Chem.* **2018**, 8, 1134–1145.

¹⁴⁷ Zhang, C.; Zhao, J. Triplet Excited State of DiiodoBOPHY Derivatives: Preparation, Study of Photophysical Properties and Application in Triplet-Triplet Annihilation Upconversion. *J. Mater. Chem. C* **2016**, 4 (8), 1623–1632.

¹⁴⁸ Li, X.; Ji, G.; Son, Y. A. *Tunable Emission of Hydrazine-Containing Bipyrrrole Fluorine-Boron Complexes by Linear Extension*; Elsevier Ltd, 2016; Vol. 124.

¹⁴⁹ Mirloup, A.; Huauilmé, Q.; Leclerc, N.; Lévêque, P.; Heiser, T.; Retailleau, P.; Ziessel, R. Thienyl-BOPHY Dyes as Promising Templates for Bulk Heterojunction Solar Cells. *Chem. Commun.* **2015**, 51 (79), 14742–14745.

¹⁵⁰ Woodford, O. J.; Stachelek, P.; Ziessel, R.; Algoazy, N.; Knight, G. End-to-End Communication in a Linear Supramolecule with a BOPHY Centre and : N, N-Dimethylanilino-Based Terminals. *New J. Chem.* **2019**, 42, 4835–4842.

¹⁵¹ Rhoda, H. M.; Chanawanno, K.; King, A. J.; Zatsikha, Y. V.; Ziegler, C. J.; Nemykin, V. N. Unusually Strong Long-Distance Metal-Metal Coupling in Bis(Ferrocene)-Containing BOPHY: An Introduction to Organometallic BOPHYs. *Chem. - A Eur. J.* **2015**, 21 (50), 18043–18046.

¹⁵² Meng, F.; Sheng, Y.; Li, F.; Zhu, C.; Quan, Y.; Cheng, Y. Reversal Aggregation-Induced Circular Dichroism from Axial Chirality Transfer via Self-Assembled Helical Nanowires. *RSC Adv.* **2017**, 7, 15851–15856.

¹⁵³ Gai, L.; Xu, J.; Wu, Y.; Lu, H.; Shen, Z. Synthesis and Spectroscopic Properties of Novel N-N Linked Bis-(Diphenylboron) Complexes. *New J. Chem.* **2016**, 40, 5752–5757.

¹⁵⁴ Zatsikha, Y. V.; Nemez, D. B.; Davis, R. L.; Singh, S.; Herbert, D. E.; King, A. J.; Ziegler, C. J.; Nemykin, V. N. Testing the Limits of the BOPHY Platform: Preparation, Characterization, and Theoretical Modeling of BOPHYs and Organometallic BOPHYs with Electron-Withdrawing Groups at β -Pyrrolic and Bridging Positions. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, 23 (59), 14786–14796.

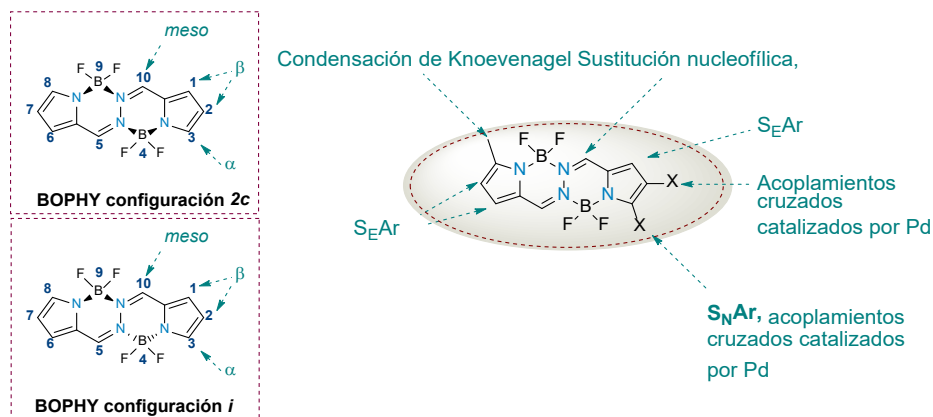


Figura B5. Reactividad de los BOPHYs.

Al igual que con los BODIPYs, la pre-funcionalización es una forma de obtener núcleos polifuncionalizados en pocos pasos.¹²¹ Sin embargo, se han presentado pocos trabajos sobre pre-funcionalización en los BOPHYs para explorar esta área. Como los BOPHYs fusionados con anillos aromáticos,^{155,156} o el BOPHY polifuncionalizado descrito por Zatsikha y colaboradores,¹⁵³ aunque la síntesis de pirrol en este último no permite una gran variación en sus sustituyentes (Figura B6).

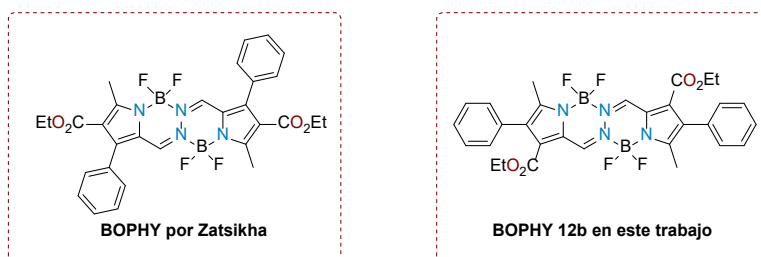


Figura B6. BOPHYs sintetizados desde un enfoque de pre-funcionalización.

En este trabajo, se presenta una opción de síntesis para obtener núcleos polifuncionalizados de BODIPY y BOPHY, en menos etapas de reacción y con buenos rendimientos. Además, se incluyen grupos electroattractores éster en las posiciones 1 y 7 para los BODIPYs, 1 y 6 en los BOPHYs, que hasta donde sabemos, son los primeros en tener este patrón de sustitución debido a la dificultad de funcionalizar estas posiciones.

3.1.3. Carbenos de Fischer en la síntesis de pirroles

Tanto los BODIPYs como los BOPHYs, contienen en su ruta sintética unidades de pirroles, por lo que acceder a este tipo de heterociclos con la capacidad de modificar su patrón de sustitución es ideal

¹⁵⁵ Wang, J.; Wu, Q.; Yu, C.; Wei, Y.; Mu, X.; Hao, E.; Jiao, L. Aromatic Ring Fused BOPHYs as Stable Red Fluorescent Dyes. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11316–11323.

¹⁵⁶ Zhou, L.; Xu, D.; Gao, H.; Zhang, C.; Ni, F.; Zhao, W.; Cheng, D.; Liu, X.; Han, A. β -Furan-Fused Bis(Difluoroboron)-1,2-Bis((1H-Pyrrol-2-Yl)(Methylene)Hydrazine Fluorescent Dyes in the Visible Deep-Red Region. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7439–7447.

para obtener una estrategia que nos permita modular las propiedades fotofísicas de los fluoróforos. Recientemente, nuestro grupo de investigación ha publicado la síntesis de pirroles con un patrón de sustitución definido utilizando Complejos Carbenos de Fischer (CCF),¹⁵⁷ por lo que a continuación, se describen las características de CCFs y la síntesis de los pirroles trisustituídos.

Los carbenos orgánicos son compuestos neutros, caracterizados por un átomo de carbono divalente, cuentan con solo seis electrones en su capa de valencia y son especies de alta reactividad (Figura B3).¹⁵⁸ Mientras que generar complejos Metal-Carbene (M-C), es una alternativa de estabilizar el carbene orgánico para así poder utilizar estas especies como reactantes en diversas aplicaciones sintéticas, esta especie se adjudica a los trabajos reportados por Fischer en 1964,¹⁵⁹ al generar el primer carbene complejo metálico de estado fundamental singulete, mismo que lleva su nombre.

La formación del enlace M-C en estado fundamental singulete se ve favorecida por un ángulo de valencia estrecho, mismo que se logra al tener sustituyentes electrodonadores en la estructura, con heteroátomos como N, O o S.¹⁶⁰ En este enlace, el orbital σ del carbene aporta el par electrónico al orbital d_{z^2} vacío del metal y por medio del efecto de retrodonación, el metal generalmente de estado de oxidación bajo, retorna densidad electrónica al orbital p_{π} vacío del carbene (Figura B7).¹⁶¹ Dependiendo de la estabilización del carbono carbénico aportada por los sustituyentes, los electrones π del enlace se polarizan hacia el metal por lo que estas especies tienen un carácter de enlace doble parcial.¹⁶²

¹⁵⁷ López, J.; Velazco-Cabral, I.; Rodríguez-DeLeón, E.; Villegas Gómez, C.; Delgado, F.; Tamariz, J.; Arrieta, A.; Cossío, F. P.; Vázquez, M. A. Selective Synthesis of Trisubstituted Pyrroles through the Reactions of Alkynyl Fischer Carbene Complexes with Oxazolones. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18* (3), 538–550.

¹⁵⁸ Kirmse, W. *CARBENE CHEMISTRY*, second.; New York, 1971.

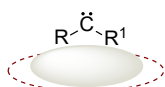
¹⁵⁹ Fischer, E. O.; Maasböl, A. On the Existence of a Tungsten Carbonyl Carbene Complex. *Angew. Chem. internat.* **1964**, *3*, 580–581.

¹⁶⁰ Schoeller, W. W.; Eisner, D.; Grigoleit, S.; Rozhenko, A. B. On the Transition Metal Complexation (Fischer-Type) of Phosphanilylcarbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10115–10120.

¹⁶¹ Irikura, K. K.; Goddard, W. A.; Beauchamp, J. L. Singlet-Triplet Gaps in Substituted Carbenes CXY (X, Y = H, F, Cl, Br, I, SiH3). *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 48–51.

¹⁶² Taylor, T. E.; Hall, M. B. Theoretical Comparison between Nucleophilic and Electrophilic Transition Metal Carbenes Using Generalized Molecular Orbital and Configuration Interaction Methods. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1576–1584.

Carbeno

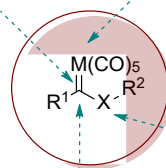


- Especie orgánica neutra
- Átomo de carbono divalente
- Con 6 e⁻ en su capa de valencia
- No cumple con la regla del octeto

Complejo carbeno de Fischer

Caracter del enlace doble:
buen aceptor σ , pobre
retrodonador π

M = bajo número de oxidación,
grupo 6 u 8: Cr, W, etc.



X = N, O, S

Carbono carbénico electrofílico

Figura B7. Características del carbeno y complejos carbenos de Fischer.

Como se resume en la Figura B8, estas especies pueden sufrir adición nucleofílica en el carbono carbénico, los hidrógenos α al carbono carbénico tienen una gran acidez por lo son abstraídos por bases para llevar a cabo ataques nucleofílicos, además, pueden sufrir intercambio de ligantes en su esfera de coordinación así como demetalación oxidativa.¹⁶³ De entre estas reactividades, el cambio en las propiedades de la parte orgánica debido a la influencia del metal en el complejo, concede a los CCFs peculiaridades en su reactividad. Como se puede observar en la parte superior de la Figura B8, donde la presencia del metal en el CCF cambia el pK_a de los hidrógenos α a 8, en comparación de la especie orgánica éster, que normalmente tiene un pK_a aproximado a 25.

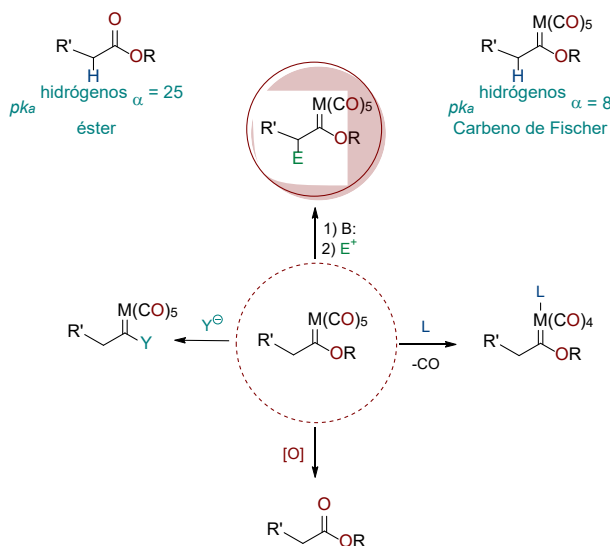


Figura B8. Reactividad general de los Carbenos de Fischer.

¹⁶³ Dötz, K. H.; Stendel, J. Fischer Carbene Complexes in Organic Synthesis : Metal-Assisted and Metal-Templated Reactions. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3227–3274.

Siguiendo la línea de reactividad antes mencionada, los carbenos de Fischer α - β insaturados (alquénil y alquínilcarbenos de Fischer), presentan una amplia aplicación en síntesis orgánica ya que su reactividad y selectividad del fragmento orgánico es muy variable, estas especies pueden llevar a cabo reacciones de adición 1,2, y 1,4, además de diversas reacciones de cicloadición ([2+2], [3+2], [4+2], [3+2+1], alto orden).¹⁶² Aunque se cuenta con una gran cantidad de información sobre los CCF recopilada desde la década de 1960, vale la pena destacar aquellas síntesis en las que se mantiene la función carbénica intacta, permitiendo continuar con la reactividad de estos fragmentos para la construcción o adición a estructuras más grandes, como la cicloadición 1.3-dipolar de Chan y Wulff para la obtención de pirazoles que permite una subsecuente benzanulación (Figura B9a).¹⁶⁴ Además, en muchas ocasiones los CCF ofrecen resultados inesperados que resultan de gran valía para la aplicación en síntesis. Tal es el caso de los triazoles de Chakraborty¹⁶⁵ que, al variar la temperatura de reacción, se puede optar por una adición 1,4 para formar un alquénilcarbeno o la generación del triazol (Figura B9b). Del mismo modo, en nuestro grupo de investigación se han reportado comportamientos sorprendentes al probar CCF en diferentes condiciones de reacción.^{166,167,168,169} Un ejemplo de esto es el uso de sales de piridina con CCF cuyo fin era la obtención de indolizinas. Sin embargo, en lugar de las indolizinas se obtuvieron piranonas (Figura B9c).¹⁷⁰ Además, el uso de CCF con oxazolonas que, además de producir un pirrol altamente sustituido, este pierde el fragmento de CF₃ proveniente de la oxazolona (Figura B9d).¹⁷¹

¹⁶⁴ Chan, K. S.; Wulff, W. D. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Transition-Metal Carbene Complexes and the Forman[3+2+1] Pyridine Annulation of the Cycloadducts. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5229–5236.

¹⁶⁵ Chakraborty, A.; Dey, S.; Sawoo, S.; Adarsh, N. N.; Sarkar, A. Regioselective 1, 3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Azides with Alkoxy Alkynyl Fischer Carbene Complexes. *Organometallics* **2010**, *29*, 6619–6622.

¹⁶⁶ Vázquez, M. A.; Reyes, L.; Garci, J. J.; Jime, H. A.; Delgado, F. Facial Stereoselectivity in the Diels - Alder Reactions of (Arylethynyl) Ethoxycarbenes of Group 6 with Rearrangement of Strained Norbornadienyl Fischer Carbene Complexes of Chromium (0). *Organometallics* **2005**, *24*, 3413–3421.

¹⁶⁷ Reyes, L.; Mendoza, H.; Vázquez, M. A.; Ortega-jiménez, F.; Fuentes.Benites, A.; Flores-Conde, M. I.; Jiménez-Vázquez, H.; Miranda, R.; Tamariz, J.; Delgado, F. Synthesis of New Polycyclic Oxazol-2-One Derivatives by a Tandem Rearrangement Process of Fischer (Arylalkynyl) (Alkoxy) Carbenes and Exo -2-Oxazolidinone Dienes. *Organometallics* **2008**, *27*, 4334–4345.

¹⁶⁸ Flores-Conde, M. I.; Vázquez, M. Á.; Reyes, L.; Tamariz, J.; Delgado, F. Unprecedented Synthesis of 3-Alkenyl-3-Ethoxy-2-Iminoketones via 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrones with Alkynyl Fisher Carbene Complexes. *Organometallics* **2013**, *32*, 4244–4254.

¹⁶⁹ Cruz, F. N. De; López, J.; Jiménez-halla, J. Ó. C.; Flores-álamo, M.; Tamariz, J.; Delgado, F.; Vázquez, M. A. Biomolecular Chemistry Synthesis of Novel Polysubstituted N -Benzyl-1 H - Pyrroles via a Cascade Reaction of Alkynyl Fischer Carbenes with α -Imino Glycine Methyl Esters †. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11753–11760.

¹⁷⁰ Conde-Flores, I. M.; De La Cruz, F. N.; López, J.; Jiménez-Halla, J. Ó.; Peña-Cabrera, E.; Flores-Álamo, M.; Delgado, F.; Vázquez, M. A. Unexpected Reactivity of Pyridinium Salts toward Alkynyl Fischer Complexes to Produce Oxo - Heterocycles. *Appl Organometal Chem.* **2017**, *32*, 1–12.

¹⁷¹ López, J.; Velazco-cabral, I.; Rodríguez-deleón, E.; Gómez, C. V.; Delgado, F.; Tamariz, J.; Arrieta, A.; Cossío, F. P.; Vázquez, M. A. Selective Synthesis of Trisubstituted Pyrroles through the Reactions of Alkynyl Fischer Carbene Complexes with Oxazolones. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 538–550.

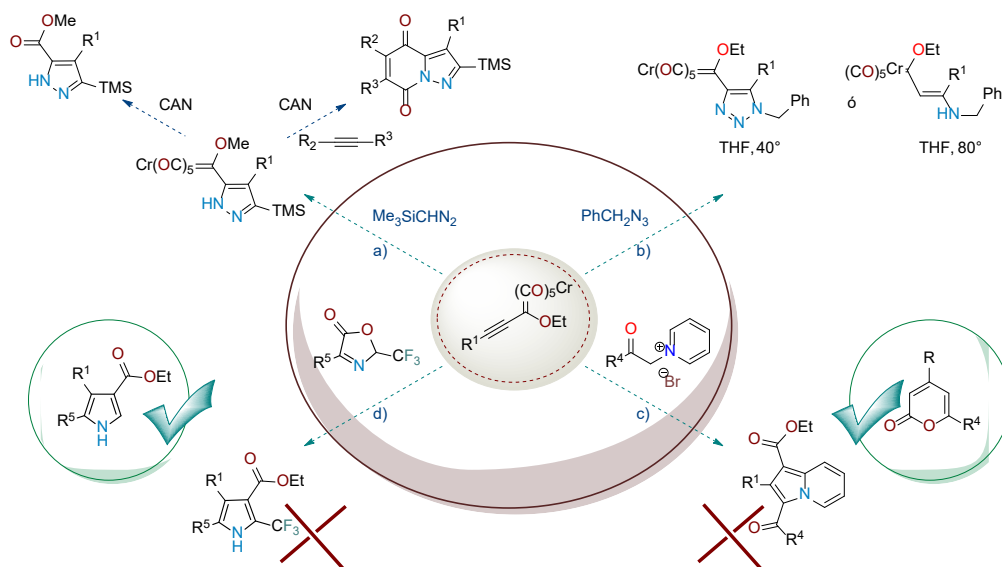
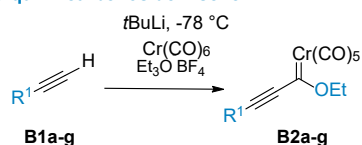


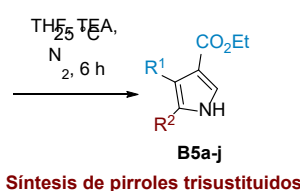
Figura B9. Reactividades inusuales en reacciones con carbeno de Fischer.

Los pirroles obtenidos en la última síntesis (Figura B9d), presentan un patrón de sustitución en el que los sustituyentes en posición 3 y 4 son proporcionados por el alquínilcarbeno de Fischer, mientras que el sustituyente en posición 5 es proporcionado por la oxazolona (Esquema B1). Una peculiaridad de esta reacción es que produce los pirroles con la posición 2 sin sustituyentes. En la siguiente sección se describe la síntesis general utilizada.

Síntesis de alquínil carbenos de Fischer



Síntesis de oxazolonas



Esquema B1. Síntesis de pirroles trisustituídos

3.2. Planteamiento de la tesis

Como se ha mencionado anteriormente, la síntesis de estructuras heterocíclicas altamente conjugadas y queladas con boro, como los BODIPYs y BOPHYs, se han vuelto relevantes debido a la diversidad de sus aplicaciones. Por lo que, sintetizar nuevos derivados con diferentes patrones de sustitución, que permitan modular sus propiedades fotofísicas, optimizar su síntesis, mejorar su eficiencia y

aplicabilidad, es un reto constante y necesario acorde al avance tecnológico que se vive en las distintas áreas.

3.2.1. Justificación

Dentro de las rutas de construcción de estructuras heterocíclicas, altamente conjugadas, queladas con boro y que contienen diferentes grupos funcionales en su periferia, predomina la síntesis de un núcleo padre simple y su posterior funcionalización (enfoque de post-funcionalización). Esto conlleva comúnmente, diversas etapas de halogenación y posteriores acoplamientos con paladio, generando rutas de síntesis largas y de bajos rendimientos. Por lo cual, se busca desarrollar nuevas metodologías que permitan un acceso a este tipo de moléculas, en menor cantidad de etapas, mayor rendimiento y con la capacidad de variar los sustituyentes.

Los carbenos de Fischer son compuestos con múltiples reactividades que, en este caso, nos permiten sintetizar pirroles altamente funcionalizados, con un patrón de sustitución definido por los sustituyentes que contienen el carbeno y la oxazolona. Lo cual, nos plantea la posibilidad de implementar una estrategia de síntesis desde un enfoque de pre-funcionalización para obtener estructuras heterocíclicas, altamente conjugadas y queladas con boro, como BODIPYs y BOPHYs.

3.2.2. Hipótesis

Si los pirroles trisustituidos con la posición 2 libre permiten sintetizar núcleos de BODIPYs y BOPHYs como núcleos de prueba, se puede generar una ruta sintética de bloques de construcción que nos permita el acceso a la modulación de las propiedades fotofísicas de los diversos complejos de boro, al variar el patrón de sustitución de los pirroles desde la elección de las materias primas, evitando diversas etapas de halogenación y acoplamientos con paladio.

3.2.3. Objetivo

El objetivo de la presente investigación es la aplicación de alquinil carbenos de Fischer en la síntesis de pirroles altamente sustituidos para la obtención de complejos quelados con boro, BODIPYs y BOPHYs, así como su evaluación fotofísica, electroquímica y computacional.

3.3. Metodología general para la síntesis de los núcleos de BODIPYs y BOPHYs

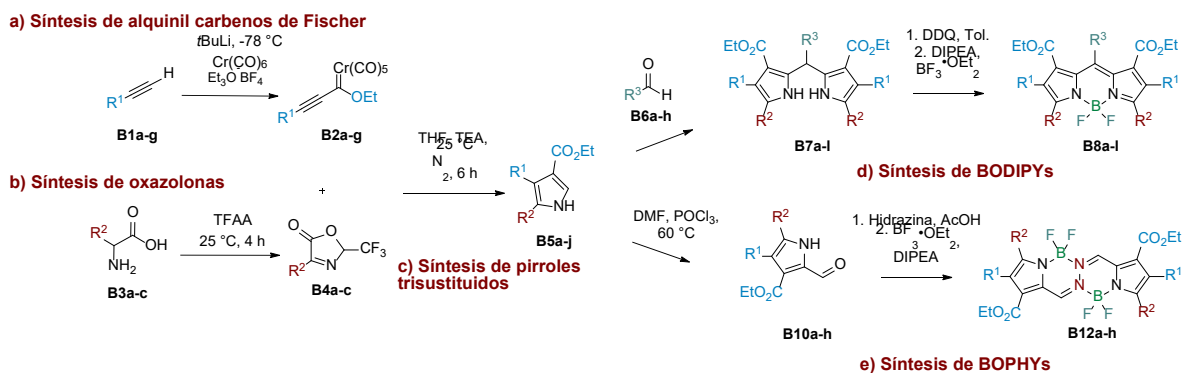
Como parte de nuestra investigación sobre el uso de FCC como bloques de construcción para la síntesis de núcleos de pirrol,¹⁵⁶ nos hemos interesado por la síntesis de BODIPYs y BOPHYs polisustituidos, teniendo en cuenta algunos inconvenientes típicos en su construcción como: la funcionalización selectiva del núcleo, que recurrentemente utiliza varios pasos tanto de halogenación como de acoplamientos catalizados por metales, y los bajos rendimientos debidos a una síntesis larga que dificulta su aplicabilidad.

Nuestra estrategia se presenta en el Esquema B2 y comienza con la síntesis de diferentes alquilcarbenos de Fischer **B2a-g**,¹⁶⁵ donde los alquinos comerciales **B1a-g** fueron tratados con *t*-butillitio a bajas temperaturas y condiciones anhidras, hexacarbonilo de cromo y tetrafluoroborato de trietil oxonio ($\text{Et}_3\text{O}^+\cdot\text{BF}_4^-$) (Esquema B2a). Por otro lado, las oxazolonas **B4a-c** fueron obtenidas al mezclar diferentes aminoácidos comerciales **B3a-c** con un exceso de anhídrido trifluoroacético (TFAA) (Esquema B2b). En la siguiente etapa de reacción, tanto los carbenos como las oxazolonas obtenidas previamente, fueron mezclados en condiciones anhidras y medio básico para generar los distintos pirroles **B5a-j**. Estos pirroles tienen la característica de tener la posición 2 libre (Esquema B2c). De este modo, pueden ser utilizados para la generación de los BODIPYs o BOPHYs, dependiendo de las siguientes etapas de reacción.

En la síntesis de los BODIPYs, se utilizaron las condiciones de Lyndsey,¹¹⁷ donde los pirroles **B5a-e** se hicieron reaccionar con diferentes aldehídos **B6a-g** en condiciones ácidas para obtener los dipirrometanos correspondientes **B7a-l**, mismos que se oxidaron utilizando 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinone (DDQ) y calentamiento. Posteriormente, la adición *in situ* de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) y dietil eterato de trifluoruro de boro ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) dio lugar a los BODIPYs simétricos **B8a-l** (Esquema B2d).

Con respecto a los BOPHYs, los pirroles **B5a-c** y **B5f-j** fueron previamente formilados bajo las condiciones de Vilsmeier-Haack para obtener los aldehídos **B10a-c** y **B10f-j**.⁸⁸ La ruta de síntesis de los productos finales BOPHYs **B12a-h** se llevó a cabo en 2 pasos, tal y como informaron Cui y colaboradores.¹⁴⁰ En primer lugar, la síntesis de los intermedios de reacción hidrazonas **B11a-h**, se obtuvo mezclando 2-formilpirroles con hidrazina y cantidades catalíticas de ácido acético (Esquema B2e). La precipitación de un sólido amarillo indica la formación del producto en pocos minutos. Este intermedio se filtró y se utilizó directamente en el siguiente paso de reacción. El paso final se completa con la quelación del átomo de boro entre los nitrógenos de los pirroles y la hidrazina, donde se utilizó como disolvente el $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, y la adición de DIPEA para generar los derivados **B12a-h** (Esquema B2e).

En esta estrategia, se presenta una ruta de prefuncionalización en la que el patrón de sustitución en el núcleo del BODIPY puede controlarse selectivamente mediante la elección premeditada de los carbenos y la oxazolonas utilizados como precursores iniciales (Esquema B2).



Esquema B2. Síntesis de pirroles trisustituídos

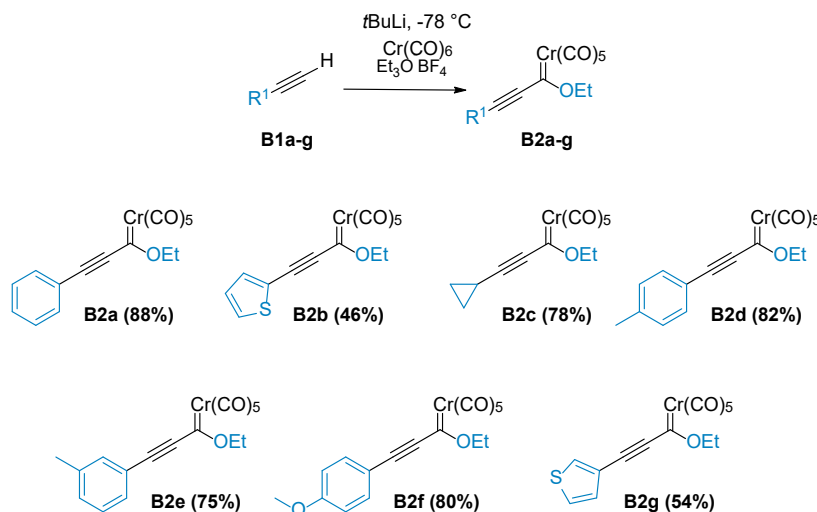
3.4. Resultados y discusión

3.4.1. Síntesis de precursores

3.4.1.1. Síntesis de complejos carbenos de Fischer

La síntesis del alquínilcarbeno **B2a-g** se preparó bajo la metodología previamente reportada.¹⁶⁵ En esta etapa, los alquinos que sirven como precursores en la síntesis, se trataron con adición lenta de *t*-butillitio a bajas temperaturas (-78°C) y condiciones anhidras. Posteriormente, aumentando la temperatura a -30°C la adición del hexacarbonilo de cromo vía cánula, esto generó el acilmetalato que sufre una *O*-alquilación *in situ* por la adición del tetrafluoroborato de trietiloxonio a temperatura ambiente para generar los productos finales **B2a-g** en rendimientos moderados (45-86%), como se muestra en la Tabla B1. La purificación de estos compuestos se realizó rápidamente debido a su inestabilidad mediante columna cromatográfica en hexano como eluyente. Además, estos fueron utilizados de inmediato en el siguiente paso de reacción debido a su rápida oxidación.

Tabla B1. Estructuras y rendimientos de los complejos carbenos de Fischer **B2a-g**.



En las Figuras B10 y B11 se presentan los espectros de ^1H y ^{13}C del producto **B2a**. Mientras que el espectro de ^1H nos muestra las señales del metilo y metileno (1.6 y 4.7 ppm respectivamente) del grupo etoxilo, así como las aromáticas del fenilo (7.42-7.63 ppm), en el espectro de ^{13}C , se puede observar la señal característica del carbono carbénico en 314 ppm. Además, las señales en 216 y 225 ppm, que corresponden a los carbonilos *cis* y *trans* del fragmento de pentacarbonilo de cromo, lo que nos da la evidencia de que se han sintetizado las especies deseadas.

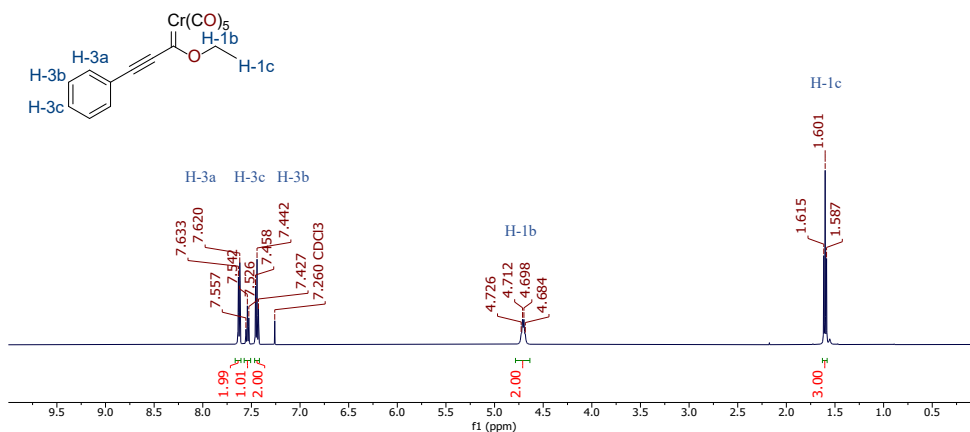


Figura B10. Espectros de ^1H RMN en CDCl_3 a 500 MHz del derivado **B2a**.

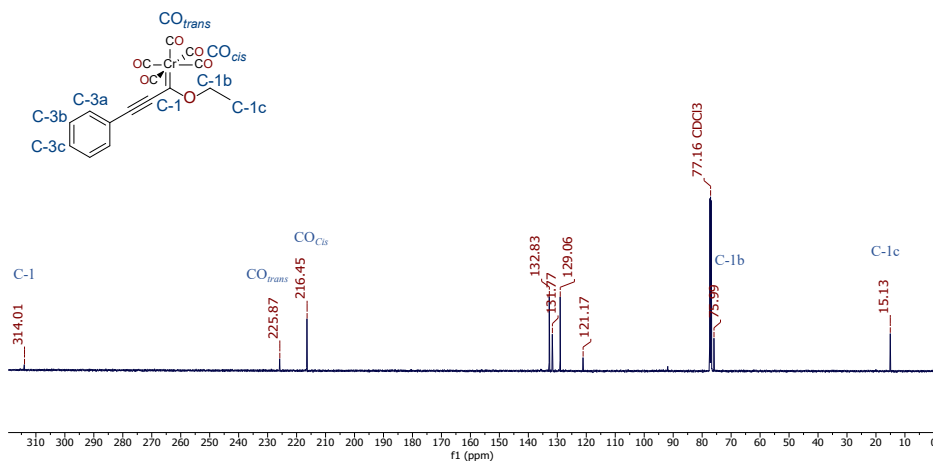


Figura B11. Espectros de ^{13}C RMN en CDCl_3 a 125 MHz del derivado **B2a**.

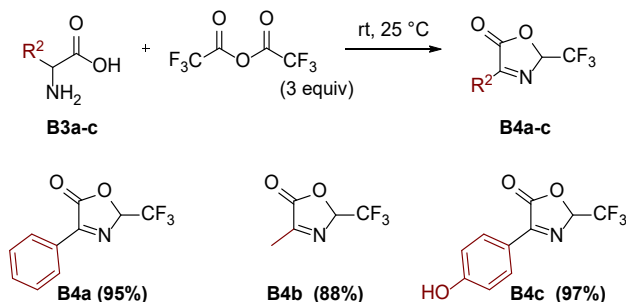
3.4.1.2. síntesis de trifluorometiloxazolonas

Para la síntesis trifluorometiloxazolonas (Tabla B2), se hicieron reaccionar los aminoácidos **B3a-c** con anhídrido trifluoroacético siguiendo la metodología reportada por Martínez-Ariza.¹⁷² Los aminoácidos se trataron con 3 equiv. de anhídrido trifluoroacético y agitación a temperatura ambiente.

¹⁷² Martínez-ariza, G.; Dietrich, J.; Moliner, F. De; Hulme, C. A Tandem [3 + 2] Cycloaddition – Elimination Cascade Reaction to Generate. *Synlett* **2013**, 24, 1801–1804.

Con excepción del derivado **B3b** que requirió reflujo por 6 h para generar la oxazolona correspondiente.

Tabla B2. Estructuras y rendimientos de las trifluorometiloxazolonas **B4a-c**.



Las oxazolonas obtenidas fueron neutralizadas con solución saturada de bicarbonato de sodio y extraída con diclorometano (DCM). Posteriormente los productos fueron caracterizados por RMN. En las Figuras B12 y B13, se presentan los espectros de ^1H y ^{19}F del producto **B4a**. En la zona aromática del espectro de ^1H se observan las señales del fenilo. Mientras que el metino de la posición 2 se representa como un cuarteto en 2.27 ppm, esto debido a la interacción con los átomos de flúor. De igual manera, el espectro de ^{19}F , muestra la señal del flúor como un doblete debido a la misma interacción con el metino.

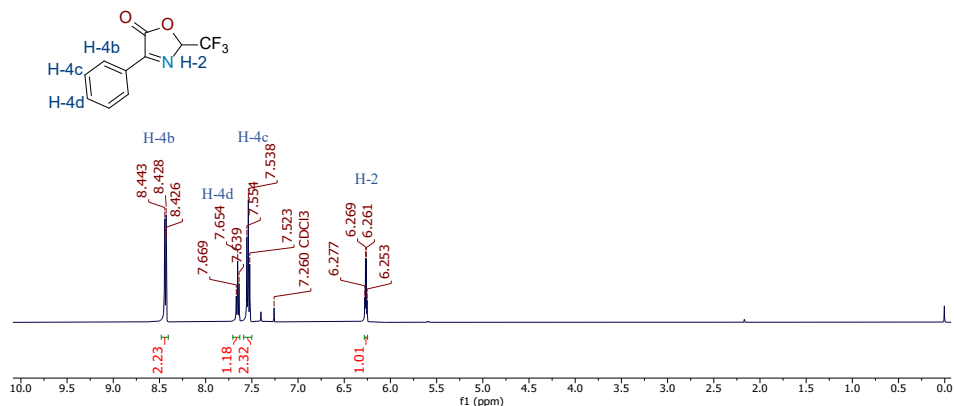


Figura B12. Espectro de ^1H de RMN en CDCl_3 a 500 MHz del derivado **B4a**.

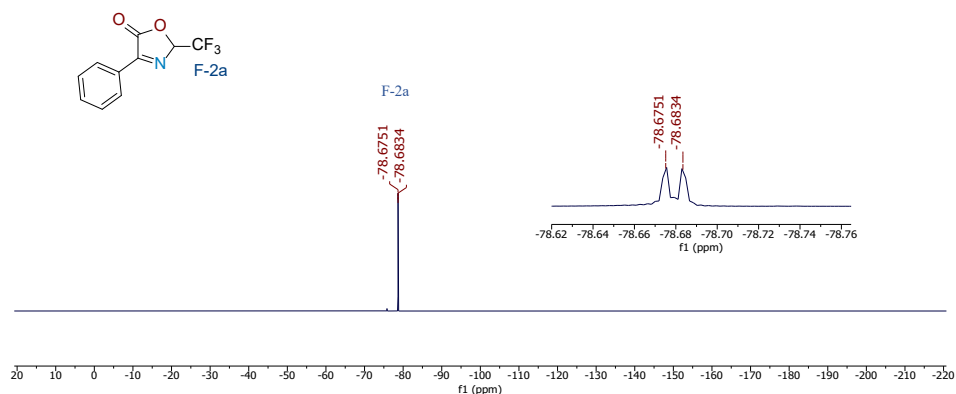
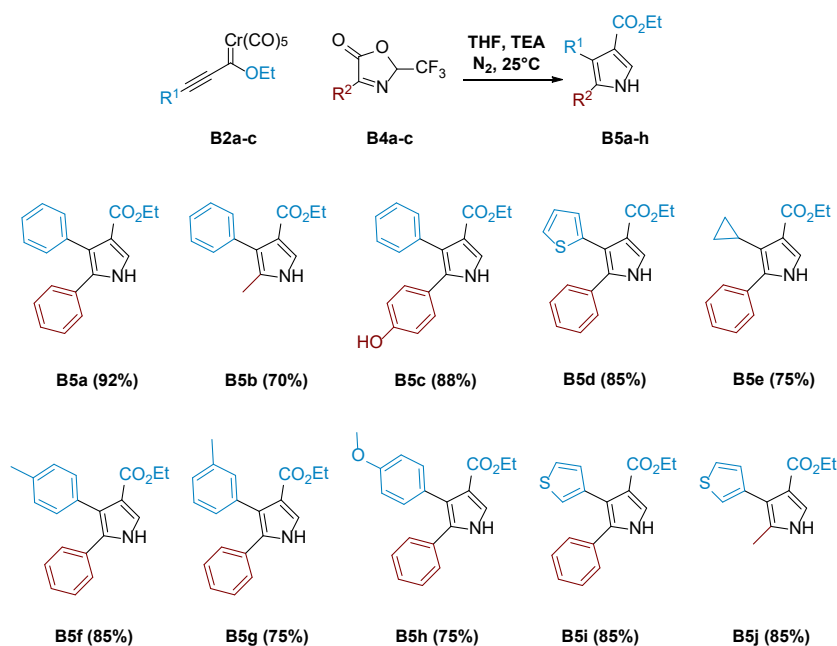


Figura B13. Espectros de ^{19}F RMN en CDCl_3 a 471 MHz del derivado **B4a**.

3.4.1.3. Síntesis de pirroles

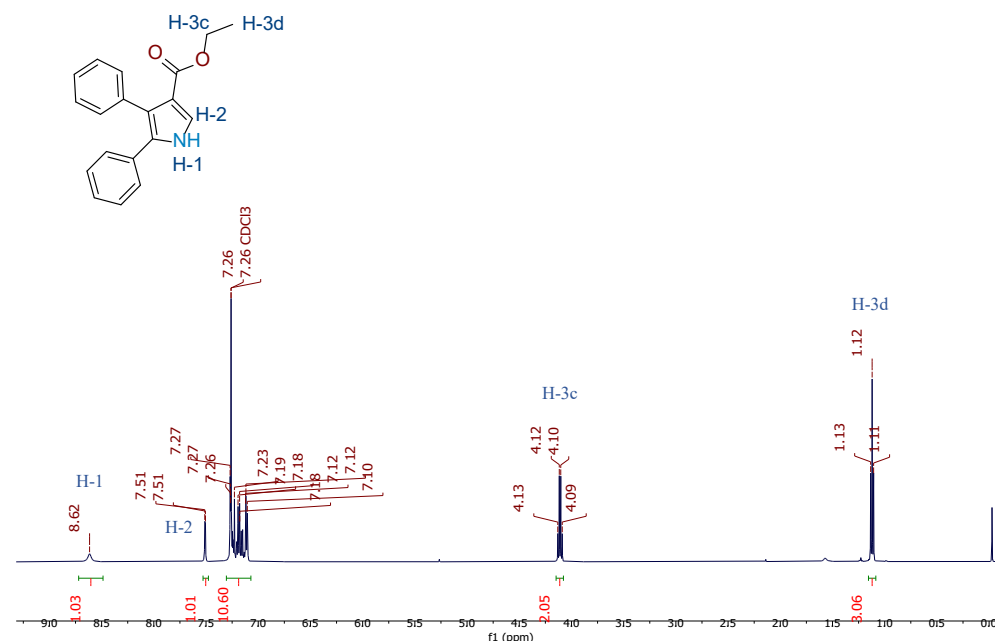
Los pirroles se obtuvieron en las condiciones descritas anteriormente.¹⁵⁶ En esta síntesis, la adición de 0,15 equiv. de trietilamina (TEA) a la mezcla de alquilarbano **B2a-c** y oxazolonas **B4a-h** en tetrahidrofurano (THF) anhidro y atmósfera de nitrógeno, lo que generó los pirroles esperados después de 12 h a temperatura ambiente en rendimientos entre 70–92% (Tabla B3).

Tabla B3. Estructuras y rendimientos de los pirroles **B5a-j**



En estas especies se puede seguir las señales características del grupo éster y el metino de la posición 2 en los espectros de RMN de ^1H . En la Figura B14 se muestra el espectro correspondiente para el derivado **B5a**. En este, la señal del éster corresponde al triplete en 1.12 ppm y el cuarteto en 4.12

ppm. Mientras que el metino se puede visualizar a 7.51ppm. Además, el espectro permite apreciar la señal del hidrógeno unido al nitrógeno en 8.62 ppm que corrobora la formación del pirrol.



*Figura B14. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 500 MHz del derivado **B5a**.*

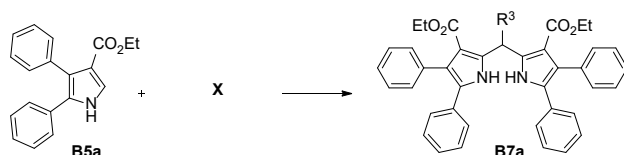
Con la obtención y caracterización de estos derivados, se procedió a buscar rutas sintéticas para la síntesis tanto de BODIPYs como de BOPHYs, como se describe a continuación.

3.4.2. Síntesis y evaluación de BODIPYs

3.4.2.1. Exploración de metodologías en la síntesis de BODIPYs

En la síntesis de BODIPYs, se planteó generar núcleos simétricos probando el pirrol **B5a** con cloruros de acilo para la generación del dipirrometano (cloruros de 4-nitro y 4 yodobenzoilo). En la Tabla B4 se presentan las variaciones realizadas. En los experimentos 1 y 2 se cambió la cantidad de equivalentes de **B5a**. Se adicionó AlCl_3 para promover la condensación (Experimentos 3-5), además se probaron las condiciones de Treibs (Experimentos 7) y la adición del pirrol al 1,1-carbonildiimidazol (CDI) para generar la dipirrocetona polisustituida aunque ninguno de los intentos fue exitoso, observando en algunos casos cambios de coloración en la solución debido a la coordinación del compuesto **B5a** con el AlCl_3 . Sin embargo, al tratar de aislar estas especies, el compuesto se descoordina en la columna cromatográfica obteniendo nuevamente nuevamente la materia prima **B5a**.

Tabla B4. Síntesis de BODIPYs polisustituídos.



Exp.	B5a (equiv.)	X (equiv.)	Disolvente	Cat. (equiv.)	T (°C)	t (h)	%R
1	2	Cloruro 4 yodobenzoilo (1.1)	Dicloroetano	---	80	72	n.d.
2	1	Cloruro 4 yodobenzoilo (1.1)	Dicloroetano	---	50	24	n.d.
3	1	Cloruro 4 yodobenzoilo (1.1)	Dicloroetano	AlCl ₃ (1)	50	24	n.d.
4	1	Cloruro 4 nitrobenzoilo (1.1)	Dicloroetano	AlCl ₃ (1)	50	24	n.d.
5	1	Cloruro 4 nitrobenzoilo (1.1)	Dicloroetano	AlCl ₃ (2)	50	24	n.d.
6	1	Cloruro 4 nitrobenzoilo (1.1)	Dicloroetano	Piridina	50	24	n.d.
7	1	Anhídrido acético (1.1)	---	---	50	24	n.d.
8	2	CDI	ACN	---	70	24	n.d.

Con el fin de continuar con la síntesis se probó la metodología de BODIPYs asimétricos,¹¹⁶ por lo que se llevó a cabo la formilación de **B5a** utilizando las condiciones de Vilsmeier- Haack.⁸⁸ obteniendo **B10a** con 97% de rendimiento. El producto fue caracterizado por RMN. En la Figura B15 se presenta el espectro RMN de ¹H para el derivado **B10a** donde la señal en 10.30 ppm corrobora la formación del aldehído.

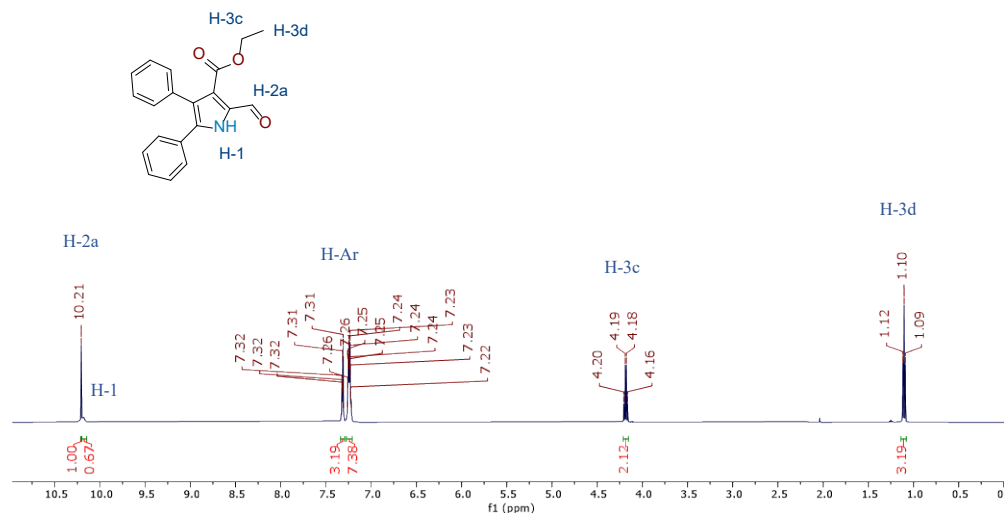


Figura B15. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 500 MHz del derivado **B10a**.

Una vez que se corroboró la formilación del pirrol, se procedió a probar la síntesis de BODIPYs bajo las condiciones de Hansen.¹¹⁶ Para esto, se mezcló 1 equiv. de **B5a** y 1.2 equiv. de **B10a** en diclorometano (DCM) anhidro y atmósfera de nitrógeno a 35 °C, la adición de oxiclórico de fósforo (POCl₃, 4 equiv.) generó una coloración azul metálica (probablemente el dipirrometeno), la reacción

se mantuvo durante 3 h y se monitoreo por cromatografía en capa fina (c.c.f.) observando un solo producto. En este punto se procedió a adicionar la DIPEA (6 equiv.) y la coloración cambio a un tono purpura, el seguimiento por placa muestra un solo producto con el mismo r.f. y color por lo que se mantuvo en agitación por 20 minutos y al ver que no existe cambio se adicionó el $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ (2.5 equiv.). En esta ocasión, la tonalidad cambio a rojizo tornasol. Después de 10 minutos de reacción la apariencia del crudo comenzó a verse oscura. Al corroborar por c.c.f., la fracción antes observada que se creía del dipirrometeno se había consumido, formándose varias especies nuevas. Entre ellas, un nuevo producto fluorescente de color rojo intenso, por lo que se procedió a su purificación.

En este primer intento, se logró obtener el producto deseado mismo que se llevó a RMN para su caracterización (Figuras B16 Y B17). Sin embargo, solo se obtuvo un rendimiento del 7% en esta síntesis. En el espectro de RMN de ^1H se observa la desaparición de la señal del aldehído de **10a** en 10.30 ppm. así como la señal vinílica de 8.65 ppm del pirrol **B5a**. Además, se observa la presencia de un nuevo vinílico que se presume de la posición *meso* del BODIPY **8a** en 9.016 ppm, un área bajo la curva que integra arriba de 20, esperada para los aromáticos (la integración incluye la señal del cloroformo). Mientras que en el espectro de RMN de ^{19}F , se observa un cuarteto no binomial con un desplazamiento químico de $\delta = -133.34$ ppm para la señal de flúor acoplado a boro en la estructura del BODIPY (Figura B17).

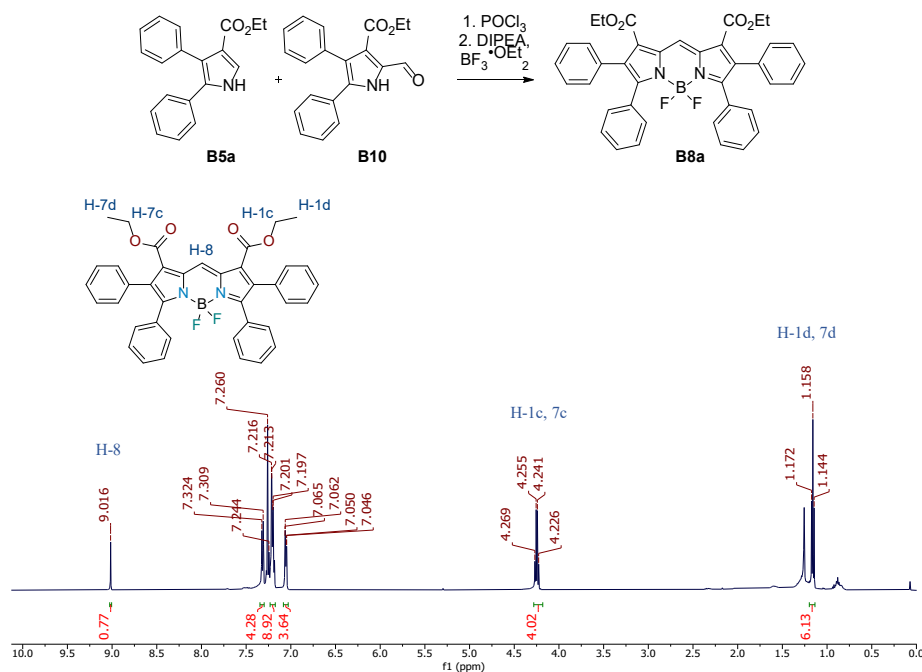


Figura B16. Espectro de ^1H RMN en CDCl_3 a 500 MHz del derivado **B8a**.

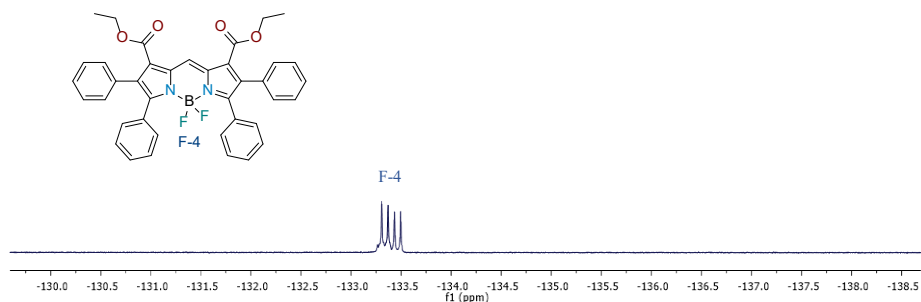


Figura B17. Espectros de ^{19}F RMN en CDCl_3 a 471 MHz del derivado **B8a**.

Con el objetivo de optimizar y aumentar el rendimiento de la reacción se probó variando las condiciones de reacción, además, se intentó aislar el dipirrometeno para posteriormente realizar la coordinación con el boro.

En la Tabla B5 se resumen los experimentos realizados para la síntesis del dipirrometeno. En los experimentos 1 y 2, se variaron los equivalentes de POCl_3 a 35 °C. En estos, se consumieron por completo las materias primas, pero se observó la formación de 3 productos (Figura B18), donde F1 y F2 presentan coloración por lo que se ven a simple vista, mientras que F3 solo se observa bajo luz ultravioleta. Adicionalmente, F3 tiene el mismo r.f. del pirrol formilado y comienza a teñirse de un color morado en la placa de c.c.f. 10 minutos después de la aplicación. El crudo de reacción se purificó por extracciones con solución saturada de NaHCO_3 y columna cromatográfica, las tres fracciones se llevaron a resonancia mostrando que, en todas las especies, desaparece la señal del aldehído en 10.30 ppm y la señal vinílica del pirrol en 8.70 ppm.

El espectro de RMN de ^1H para la fracción F1 muestra la presencia de un metino en 4.52 ppm, una integración arriba de 10 para los aromáticos (que incluye la señal del cloroformo), además de una señal del N-H en 10.03 ppm. Esta estructura puede corresponder a una especie intermedia del pirrol formilado que se ha coordinado con el POCl_3 (Figura B18a). El espectro de F2 corresponde con lo esperado para la estructura del dipirrometeno **B9a** con la integración arriba de 20 hidrógenos en la zona de los aromáticos, integración de 4 y 6 para los metilenos y metilos respectivamente, y un singlete ancho en 8.65 ppm del N-H (Figura B18b). Finalmente, el espectro de F3 presenta más de un sistema donde la mayoría de las señales se concentran en la zona de los aromáticos, razón por la cual, no se logró la elucidación de la estructura (Figura B18c).

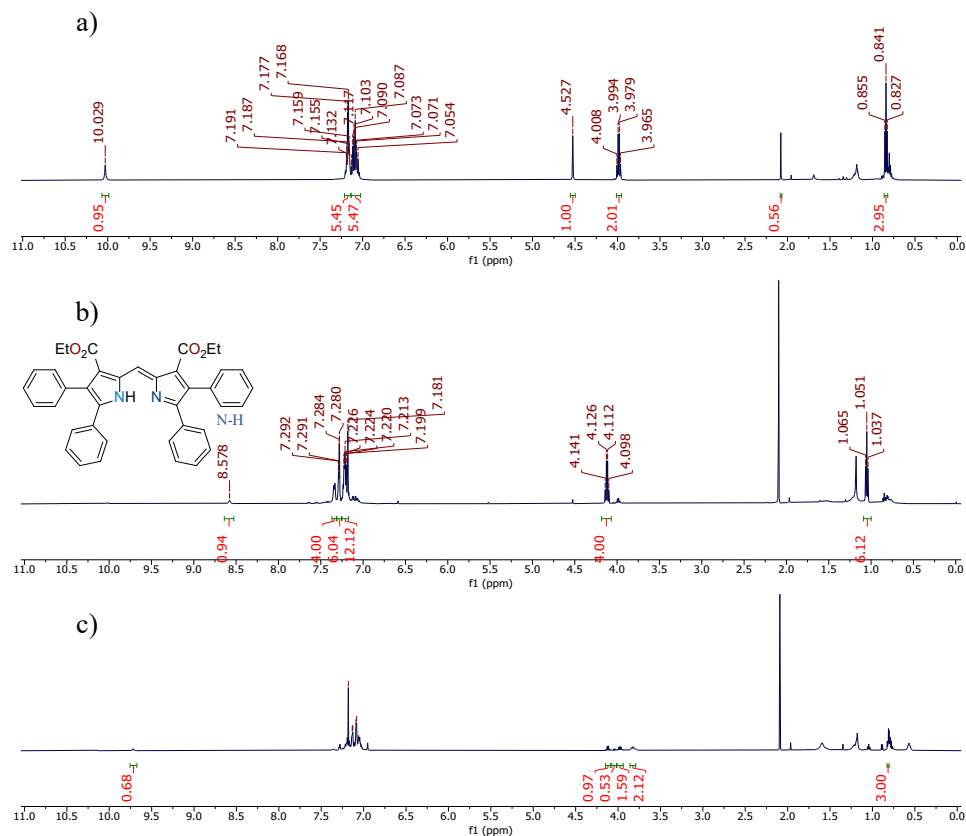
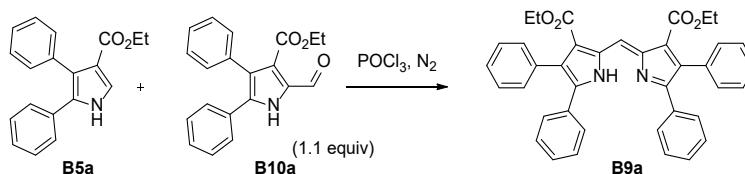


Figura B18. Espectros de ^1H RMN en CDCl_3 a 500 MHz en el seguimiento de la síntesis de dipirrometenos: a) F1, pirrol formilado, coordinado al POCl_3 ; b) F2, dipirrometeno; c) F3, fracción no determinada.

En los experimentos 3 y 4 se varió la temperatura de adición del POCl_3 , en estas pruebas se observó que al realizar la adición a 0°C se logra una disminución de F3 y después de 24 h de agitación a temperatura ambiente, las materias primas y F1 se consumen por completo, generando el dipirrometeno en mayor cantidad. Una segunda variación de los equivalentes de POCl_3 se llevó a cabo en los experimentos 5-7, donde todos siguieron una tendencia y resultado parecido, por lo que 1.2 equivalentes son suficientes para llevar a cabo la reacción. Finalmente, en los experimentos 8-10 se probó variando los disolventes, en estos intentos, no se formó el dipirrometeno, sino que se aumentó la proporción de F3.

Tabla B5. Optimización de condiciones para la síntesis de dipirrometenos polisustituídos



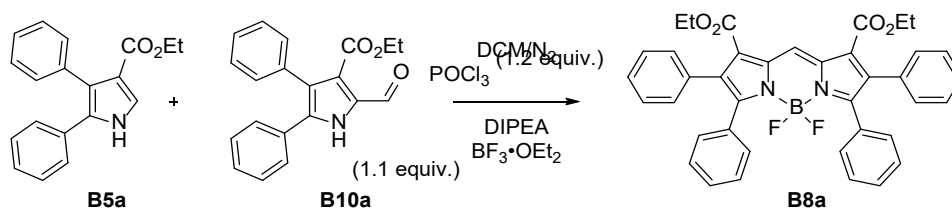
Exp.	Disolvente	POCl_3 (equiv.)	T ($^\circ\text{C}$)	t (h)	%R
------	------------	--------------------------	------------------------	-------	----

1	DCM	2.2	35	48	n.d.
2	DCM	4.2	35	48	n.d.
3	DCM	2.2	25	24	53
4	DCM	2.2	25	24	87
5	DCM	1.2	25	24	87
6	DCM	4.2	25	24	80
7	DCM	8.2	25	24	85
8	DCM/Hexano (1:1)	2.2	25	24	n.d.
9	DMF	2.2	25	36	n.d.
10	THF	2.2	25	36	n.d.

Una vez determinadas las condiciones para la síntesis del dipirrometeno **B9a**, se procedió a variar las cantidades de DIPEA y $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$. La reacción se llevó a cabo en el mismo matraz como una reacción consecutiva, donde la primera etapa corresponde a la formación del dipirrometeno. En esta, se utilizaron las mejores condiciones previamente establecidas (Tabla B5, experimento 5), la adición de DIPEA y $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ se resumen en la Tabla B6. En estos experimentos se observó la generación de diversas especies al monitorear por c.c.f. de entre las cuales, se logró identificar el producto en la tercera fracción de r.f. = 0.5 en sistema de elusión 8:2 hexano/acetato de etilo.

En los experimentos 1-3 se varió la temperatura de reacción y adición de los reactivos. En el experimento 3 se resalta que la adición a 0 °C ofrece un mayor control de la reacción, mientras que los experimentos 1 y 2 necesitaron 6 y 24 h para consumir el dipirrometeno. En los experimentos 4-7 se variaron las proporciones de DIPEA y $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$, obteniendo el mejor resultado en el experimento 7 con 6 equivalentes de DIPEA y 6 equivalentes de $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$. Finalmente, el experimento 8 se realizó partiendo de dipirrometeno anteriormente aislado y utilizando las condiciones del experimento 7, en este caso el rendimiento fue inferior que realizando el proceso en un solo matraz.

Tabla B6. Optimización de condiciones para la síntesis de BODIPY



Exp.	DIPEA (equiv.)	t(h) DIPEA	BF ₃ ·OEt ₂ (equiv.)	T (°C)	t(h) BF ₃ ·OEt ₂	%R
1	8	0.5	16	35	6	n.d.
2	8	1	16	25	24	n.d.
^a 3	8	1	16	25	2	9
^a 4	3	1	6	25	2	12
^a 5	4	1	1.5	25	2	n.d.
^a 6	4	1	3	25	2	n.d.
^a 7	6	1	6	25	2	13
^b 8	6	1	6	25	2	9

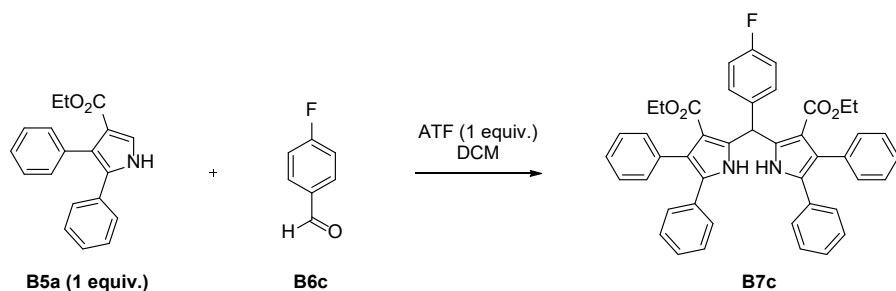
^aLas adiciones de POCl₃ se realizaron a 0 °C, posteriormente se llevó a t.a. por el resto del tiempo.

^bLa reacción se llevó a cabo a partir del dipirrometeno aislado

El máximo rendimiento obtenido en esta serie de experimentos fue del 13%, pues durante el proceso de adición, se observa una rápida reactividad y una variedad de especies formadas que no se logró controlar. Por lo que, aunque esta síntesis permitió la identificación del producto objetivo, se buscaron metodologías alternas para aumentar el rendimiento y facilitar la síntesis de la molécula.

Una metodología probada adicionalmente para esta síntesis fue la reportada por Wagner.¹¹⁷ Esta utiliza pirroles y aldehídos para formar el dipirrometano, que después de una etapa de oxidación donde se forma el dipirrometeno, la quelación del boro se lleva a cabo como se ha mencionado anteriormente, al adicionar la base y el Et₂O·BF₃. Todos los experimentos se siguieron por c.c.f. y RMN. Los resultados de la primera etapa se muestran en la Tabla B7.

Tabla B7. Optimización de dipirrometano.



Exp.	B6c (equiv.)	T (°C)	t (h)	%R
1	3	25	72	30
2	3	39	24	87
3	0.5	39	48	80
4	1	39	48	80

En primer lugar, se buscó generar la mono adición del pirrol, por lo que se adicionó un exceso de aldehído en la reacción (Experimento 1). Esto con el objetivo de que en una segunda adición se pueda incluir un pirrol con distintos sustituyentes. Sin embargo, la reacción generó una sola especie que, al aislarla y caracterizarla, se determinó que el producto obtenido fue directamente el dipirrometano (Figura B19). En este experimento, la reacción procede muy lentamente, Incluso después de 72 h, la

reacción parece no avanzar obteniendo solo un rendimiento de 30% y recuperando las materias primas. Un segundo experimento se llevó a cabo aumentando la temperatura (Experimento 2). En este, la reacción se tornó color azul observándose transformación completa de la materia prima al cabo de 24 h, obteniendo el correspondiente dipirrometano **7c** en un 87%. Adicionalmente se buscó reducir la cantidad del aldehído (Experimentos 3 y 4), aunque la reacción procedió con rendimientos similares, el tiempo de reacción es mayor.

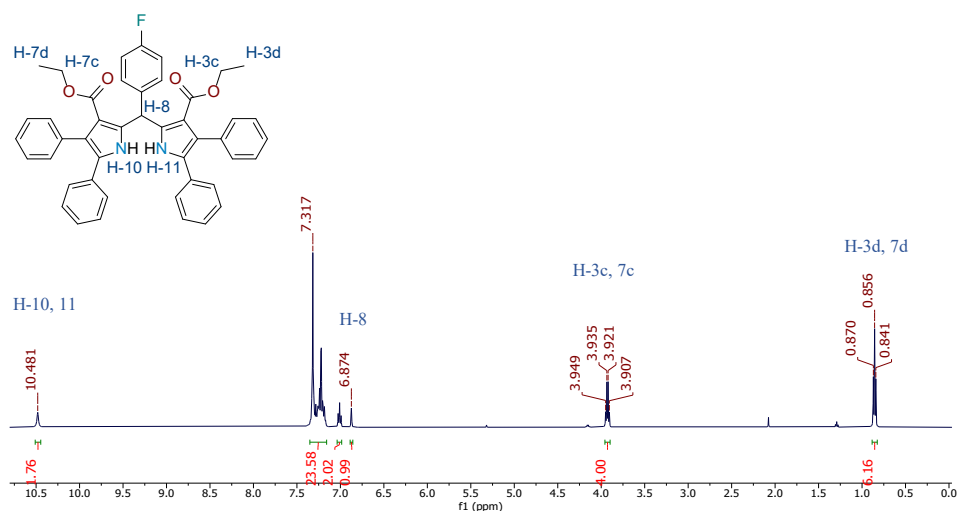


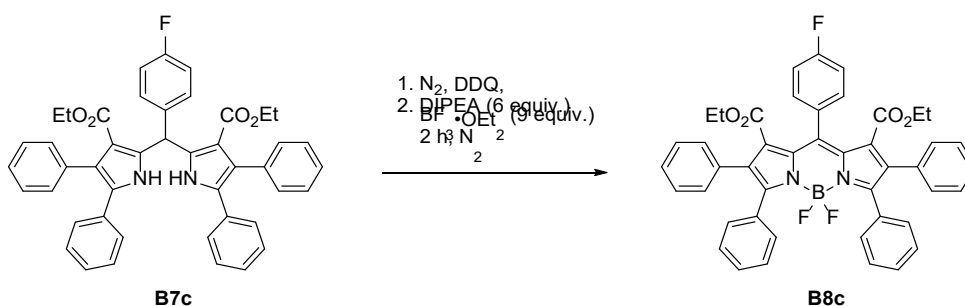
Figura B19. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 500 MHz del derivado **7c**.

El dipirrometano obtenido se utilizó en diferentes condiciones para obtener el BODIPY correspondiente como se presenta en la Tabla B8. La reacción se lleva a cabo en 2 etapas. En el experimento 1, la adición de un equivalente de DDQ a una solución del dipirrometato **7c** en tolueno anhidro y atmósfera de nitrógeno, no mostró transformación a temperatura ambiente. Sin embargo, al aumentar la temperatura a 100 °C, la reacción mostró un tono morado, observándose transformación completa de la materia prima y la formación de una nueva especie, transformándose por completo en 24 h (experimento 2). La reacción se enfrió lentamente y se colocó en un baño de hielo, donde posteriormente se adicionó la DIPEA, presentando un vire instantáneo de la coloración a púrpura metálico. Después de 5 minutos de agitación, la adición del $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$, provocó un nuevo cambio de coloración, esta vez a un azul metálico, las proporciones utilizadas fueron las reportadas por Beh y colaboradores,¹⁷³ en su estudio para encontrar la proporción ideal para llevar a cabo este tipo de coordinaciones. La reacción se siguió por c.c.f. y se determinó que la transformación terminó después de 2 h. Finalmente, el crudo de reacción fue tratado por columna cromatográfica aislando y

¹⁷³ Beh, H. M. R.; Isabelle, K.; Douglas, B.; Taylor, K.; House, E.; Murphy, A. C.; Scott, J.; Sinclair, T.; Thompson, A. *Biomolecular Chemistry*. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11473–11479.

caracterizando el producto **B8c** con un rendimiento de 86%. Adicionalmente se probó diclorometano como disolvente (experimento 3), aunque se obtuvo el producto, la etapa de oxidación es más tardada debido a la menor capacidad térmica de este disolvente, además de que el rendimiento disminuye para este experimento. En el experimento 4, se trataron de reproducir las condiciones del experimento 3 en una reacción consecutiva, es decir, en el mismo matraz de la síntesis de dipirrometano, intentando reducir el tiempo de síntesis y purificación. Sin embargo, en este experimento, no se observó transformación durante la oxidación.

Tabla B8. Optimización de la síntesis BODIPYs



Exp.	DDQ (equiv.)	DDQ t(h)	T (°C)	Disolvente anhidro	%R
1	1	24	25	Tolueno	n.d.
2	1.5	24	100	Tolueno	86
3	1.5	48	39	DCM	75
4 ^a	1.5	48	100	DCM	n.d.

^aLa reacción se llevó a cabo utilizando el dipirrometano directamente sin purificar.

Las Figuras B20 y 21 muestran los espectros de ^1H y ^{19}F respectivamente, del producto **B8c**. El espectro de ^{19}F nos permite corroborar la estructura al observar 2 señales correspondientes a los dos fluor presentes en la molécula, la señal del 4-fluorofenil en -109.3 ppm y la señal característica del fragmento BF_2 en -131.8 ppm.

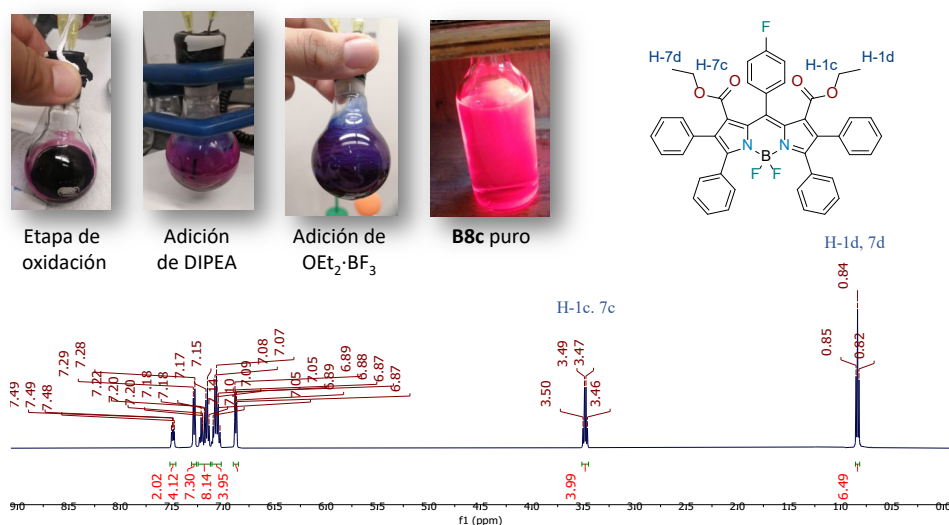


Figura B20. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 500 MHz del derivado **B8c**.

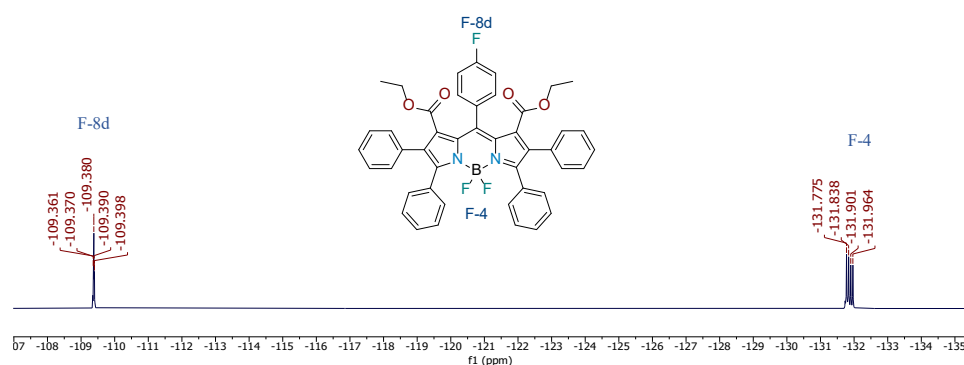


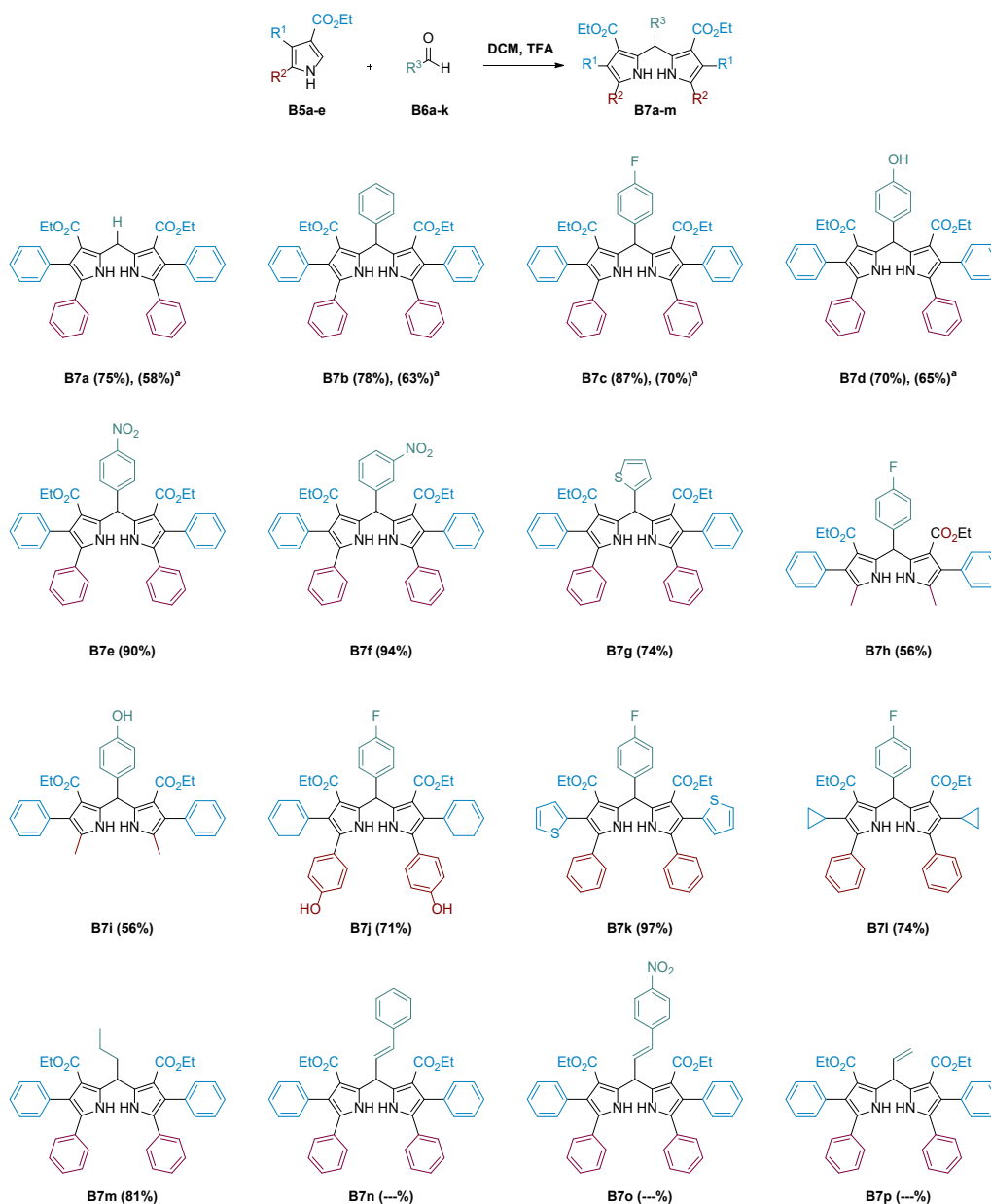
Figura B21. Espectro de RMN de ^{19}F en CDCl_3 a 471 MHz del derivado **B8c**.

3.4.2.2. Síntesis de derivados de BODIPYs

Con las mejores condiciones establecidas, se procedió a sintetizar una familia de BODIPYs polifuncionalizados para explorar el alcance de la metodología. En primero lugar, los pirroles **B5a-e** se sometieron a reflujo con un exceso de aldehídos **B6a-k** utilizando ácido trifluoroacético en DCM anhidro generando los diferentes dipirrometanos **B7a-p** en rendimientos del 56–97% (Tabla B9). La reacción se llevó a cabo sin condiciones anhidras y se obtuvieron los mismos productos. Sin embargo, como se muestra en los compuestos **B7a-d** de la Tabla B9, los rendimientos en estas últimas condiciones fueron ligeramente inferiores. Por otra parte, se observó una variación en los rendimientos en función de los sustituyentes presentes en la molécula, siendo los más bajos, aquellos que tienen sustituyentes alquílicos. Por otro lado, la reacción funciona bien con aldehídos arílicos y

alquílicos para generar los dipirrometanos **B7a-m**. Sin embargo, cuando se ensayó con aldehídos vinílicos como derivados de cinamaldehído, aunque hubo transformación del pirrol, no se encontró el producto esperado (**B7n** y **B7o**).

Tabla B9. Estructuras y rendimientos de los dipirrometanos B7a-p



^aEl rendimiento muestra el resultado de la reacción sin condiciones anhidras.

Una pista de lo que sucedía con estos aldehídos vinílicos, se obtuvo cuando se hizo reaccionar el aldehído protegido **B6k** con el pirrol bajo las mismas condiciones. En este experimento tampoco se obtuvo el producto del dipirrometano esperado, sino un espectro similar a los obtenidos con los

derivados de cinamaldehído. El derivado se elucidó por medio de RMN de dos dimensiones, identificándolo probablemente como un derivado de pirrolizidina, donde después de la adición del pirrol a la insaturación de la acroleína, el nitrógeno toma el lugar de uno de los etoxilos, generando el producto **B7q** (Figura B22).

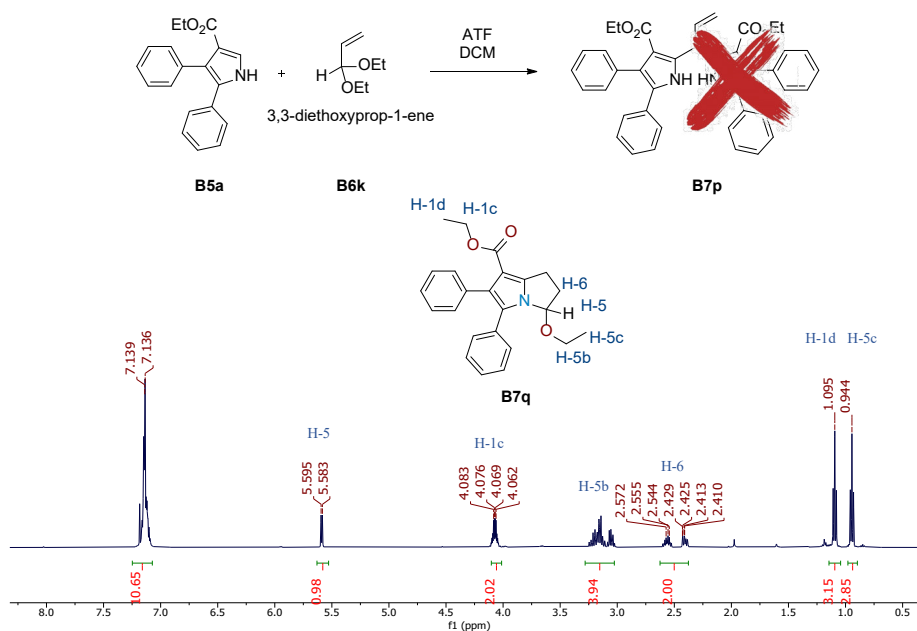


Figura B22. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 500 MHz del derivado **B7q**.

Aunque la síntesis de estos derivados no es el objetivo de esta tesis, la obtención de esta especie resulta interesante debido a sus implicaciones en el área farmacéutica, ya que estas forman parte de estructuras importantes como el antitumoral *mitomycin C*¹⁷⁴ o el antiviral *Clazamycin*,¹⁷⁵ lo que permite abrir una nueva línea de investigación para trabajos futuros.

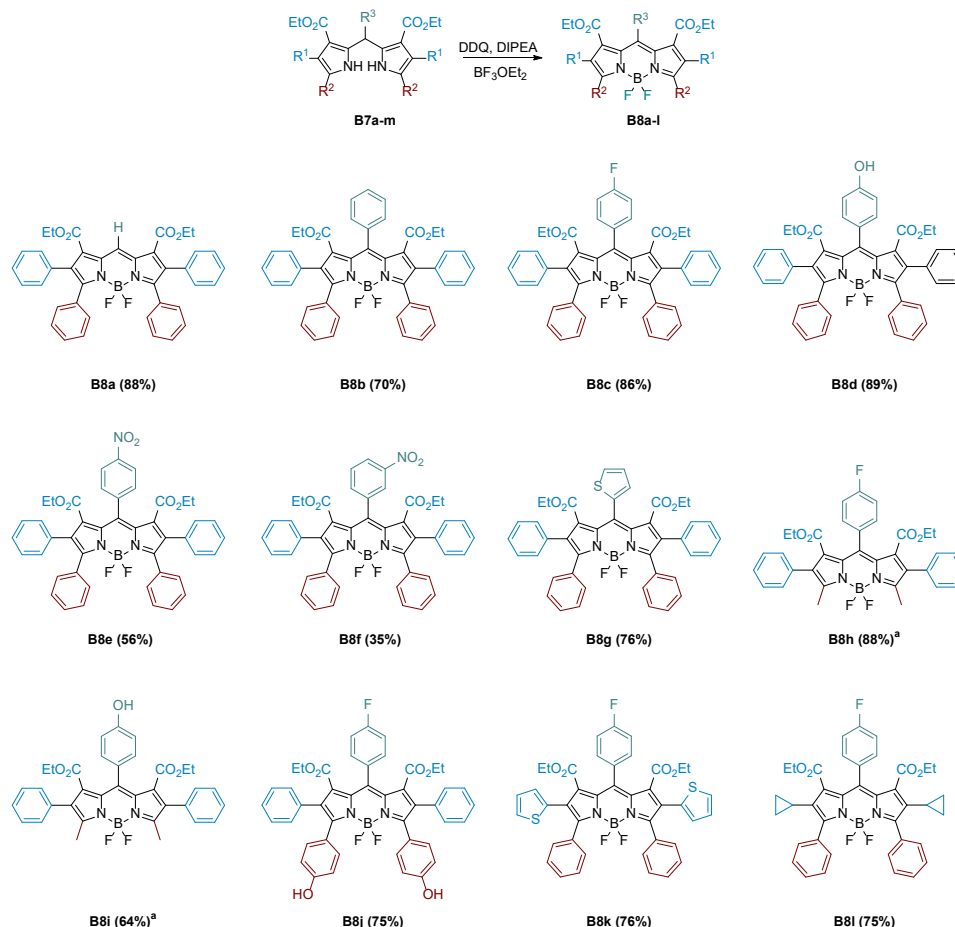
Con los dipirrometanos sintetizados **B7a-m**, se procedió a la síntesis de los BODIPYs bajo las condiciones previamente establecidas. Los productos se obtuvieron en rendimientos del 35-89% (Tabla B10). La síntesis de la mayoría de los productos con sustituyentes en la posición *meso*, procede bien utilizando pirroles con arilos y heteroarilos. Sin embargo, los BODIPYs **B8e** y **B8f** nitro-sustituídos, no consiguieron una oxidación eficiente y al final del paso de quelación con boro, los rendimientos fueron bajos recuperando los dipirrometanos correspondientes. Por otro lado, al probar

¹⁷⁴ Deng, Z.; Wang, D.; He, J.; Zhang, D.; Tan, Y.; Peng, T.; Wang, X.; Tan, W.; Yang, Q.; Deng, Z.; Wang, D.; He, J.; Zhang, D. Conjugating Aptamer and Mitomycin C with Reductant-Responsive Linker Leading to Synergistically Enhanced Anti-Cancer Effect Conjugating Aptamer and Mitomycin C with Reductant-Responsive Linker Leading to Synergistically Enhanced Anti-Cancer Effect. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2532–2540.

¹⁷⁵ Buechter, D. D.; Thurston, D. E. Studies On The Pyrrolizidine Antitumor Agent, Clazamycin: Interconversion of Clazamycins A and B. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 360–367.

las condiciones de reacción en **B7h** y **B7i**, no se observó ninguna transformación. Para estos derivados, se probó la reacción utilizando DCM anhidro, obteniendo esta vez la especie oxidada; el paso de quelación se llevó a cabo obteniendo los BODIPYs **B8h** y **B8i**. En cuanto al dipirrometano **B7m**, este no se logró oxidar bajo ninguna de las condiciones probadas.

Tabla B 10. Estructuras y rendimientos de los BODIPYs **B8a-l**.



^aLa etapa de oxidación se llevó a cabo en DCM anhidro.

Los productos se caracterizaron mediante espectroscopia de RMN, HRMS y cristalografía de rayos X. La Figura B23 la estructura de difracción de rayos X de los BODIPYs **B8a** y **B8c**, aquí se muestra la influencia del sustituyente en la posición *meso* en los ángulos diedros respecto al resto de sustituyentes. Por ejemplo, el compuesto **B8c** adopta un ángulo diedro del *meso*-fenilo de 80,91° muy cercano a la ortogonalidad, aumentando los ángulos diedros de los sustituyentes en las posiciones 1 y 7 (71,46° y 86. 82° respectivamente) respecto al BODIPY **B8a** (27,02° y 27,02° respectivamente). Aunque el efecto no es tan relevante en las posiciones 2, 6, 3 y 5, existe una ligera influencia de este sustituyente que afecta a la coplanaridad del derivado **B8c** diferenciando sus propiedades fotofísicas del derivado **B8a** como se discutirá en la sección de propiedades fotofísicas.

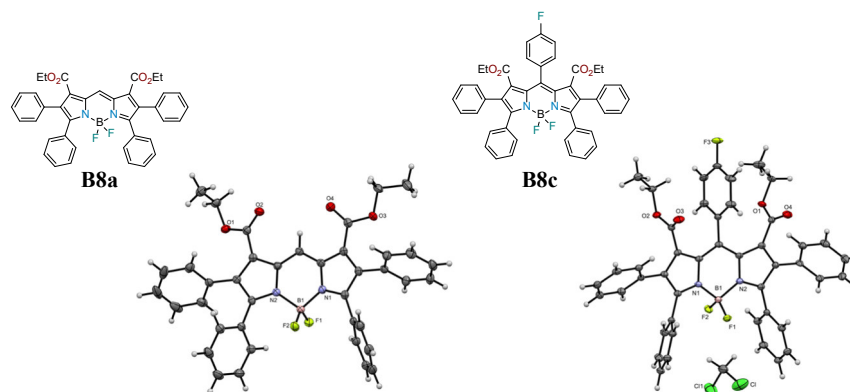


Figura B23. Estructuras de difracción rayos X de monocristal de las estructuras **B8a** y **B8c**.

3.4.2.3. Propiedades fotofísicas de los BODIPYs **B8a-l**

En general, todos los compuestos presentan características fotofísicas típicas de los fluoróforos BODIPY.¹⁷⁶ La Figura B24 muestra los espectros de absorción y fluorescencia normalizados de la serie en CH_2Cl_2 , mientras que todas las propiedades fotofísicas correspondientes se describen en la Tabla 11.

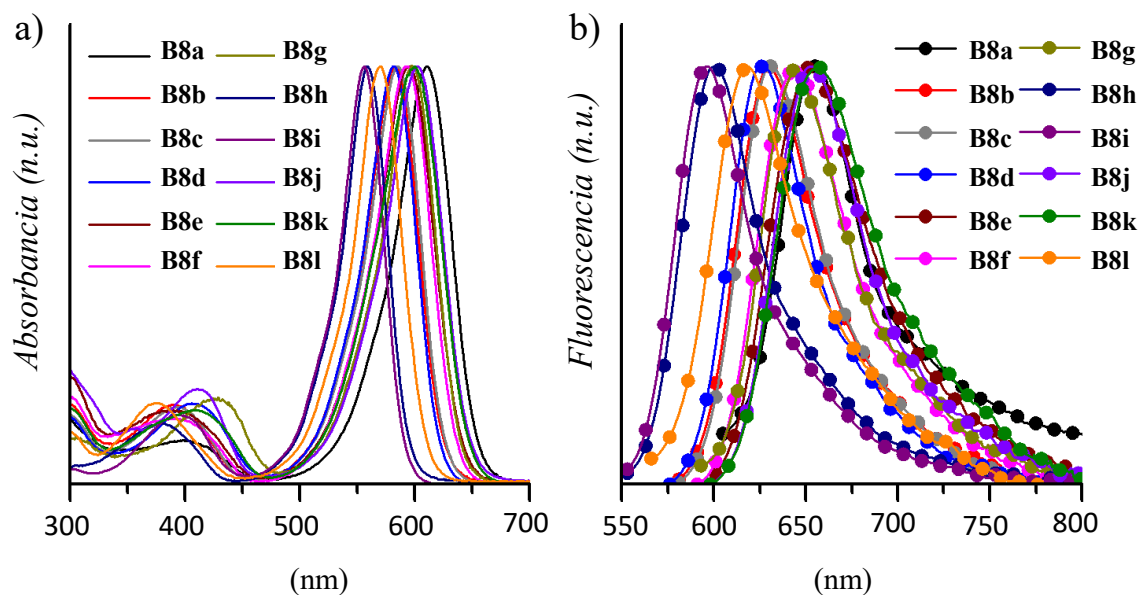


Figura B 24. Espectros normalizados en CH_2Cl_2 de los BODIPYs **B8a-l**: a) absorción; b) fluorescencia.

¹⁷⁶ Çetindere, S. Photophysics of BODIPY Dyes: Recent Advances. In Photophysics, Photochemical and Substitution Reactions - Recent Advances; Saha, S., Kanaparthi, R. K., Soldatovi, T. V., Eds.; IntechOpen, 2020; p 83881.

Tabla B11. Propiedades fotofísicas en CH₂Cl₂ de los BODIPYs polisustituídos.

BODIPY	λ_{abs} [nm]	ϵ [10 ⁴ M ⁻¹ cm ⁻¹]	HHBW _{abs} [nm]	E _g [eV]	λ_{em} [nm]*	HHBW _{em} [nm]	$\Delta\nu$ [nm/cm ⁻¹]	ϕ [%]*	T [ns]	K _{rad} x10 ⁹ [s ⁻¹]*	K _{nr} x10 ⁹ [s ⁻¹]	1931 CIE (x, y)
B8a	611	9.0	57	1.86	656	52	45, 1123	71.5	5.45	0.13	0.05	0.72, 0.28
B8b	582	11.2	54	1.95	630	52	46, 1250	70.0	4.52	0.15	0.07	0.69, 0.31
B8c	586	9.9	54	1.94	630	52	44, 1192	64.1	4.61	0.14	0.08	0.69, 0.31
B8d	581	14.3	52	1.96	626	51	44, 1208	69.5	4.43	0.16	0.07	0.68, 0.32
B8e	595	11.9	60	1.90	652	64	57, 1469	50.8	4.39	0.12	0.11	0.71, 0.29
B8f	593	7.9	58	1.92	646	57	53, 1383	59.9	4.73	0.13	0.08	0.70, 0.30
B8g	597	12.0	55	1.91	645	55	48, 1246	11.6	1.07	0.11	0.83	0.71, 0.29
B8h	559	10.5	45	2.05	600	51	41, 1222	80.3	5.19	0.15	0.04	0.62, 0.38
B8i	556	11.0	43	2.07	596	49	40, 1207	78.1	5.00	0.16	0.04	0.60, 0.39
B8j	602	8.5	60	1.87	653	56	51, 1297	54.3	4.33	0.12	0.10	0.71, 0.29
B8k	600	13.5	66	1.88	657	63	57, 1446	42.9	4.15	0.10	0.14	0.71, 0.29
B8l	570	7.3	48	2.00	618	59	48, 1363	60.6	4.90	0.13	0.08	0.66, 0.34

* λ_{abs} y λ_{em} , longitudes de onda máximas de absorción y emisión; ϵ , coeficiente de extinción molar; E_g, brecha de banda óptica; ϕ , rendimiento cuántico; τ , tiempo de vida de fluorescencia; HHBW_{abs}, anchura de banda a media altura para la absorción; HHBW_{em}, anchura de banda a media altura para la emisión; K_{rad}, constantes radiativa; K_{nr} constante no radiativas.

Con respecto a los comportamientos fotofísicos, los BODIPYs presentan: 1) un pico de absorción excitónica principal con un elevado coeficiente de extinción molar (ϵ) en el orden de 10⁴ M⁻¹cm⁻¹ que pueden atribuirse a la transición electrónica HOMO→LUMO (S₀→S₁), y una segunda banda más débil con máximo en torno a 400 nm asignada a la transición electrónica S₀→S₂, 2) un espectro de fluorescencia excitónica bastante similar al del pico de absorción S₀-S₁, 3) un gran rendimiento cuántico de fluorescencia ϕ (a excepción de **B8g**) y 4) decaimiento de fluorescencia monoexponencial (ESI) con tiempos de vida de ~5 ns; a excepción de **B8g** que tiene un valor más bajo en consonancia con el más bajo ϕ . Además, todos los compuestos presentan, 5) valores de HHBW, tanto en los espectros de absorción como de emisión de alrededor de 50-60 nm, superiores a las habituales (<30 nm) para BODIPYs con grupos metilo en las posiciones 1 y 7,^{177,178} lo que concuerda con un mayor número de rotámeros tanto en el estado excitado como en el básico debido a los múltiples sustituyentes, 6) al contrario que los típicos BODIPY que muestran desplazamientos de Stokes' $\Delta\nu$ pequeños (5-15 nm),¹⁰⁶ la presente serie presenta $\Delta\nu$ de 40-57 nm, reduciendo la desactivación de la fluorescencia. Lo que revela algunos cambios de geometría tras la excitación, 7) las constantes radiativa (k_{rad}) y no radiativas (k_{nr}) son muy similares en la serie, con la excepción de **B6g** que presenta una constante no radiativa bastante mayor, lo que indica pérdidas de desactivación más importantes y concuerda con el menor rendimiento cuántico de fluorescencia, 8) el band gap E_g es cercano a 2 eV; en el rango semiconductor y 9) las coordenadas CIE 1931 sitúan las derivadas a lo largo de la

¹⁷⁷ Banfi, S.; Nasini, G.; Zaza, S.; Caruso, E. Synthesis and Photo-Physical Properties of a Series of BODIPY Dyes. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4845–4856.

¹⁷⁸ Martínez Espinoza, M. I.; Sori, L.; Pizzi, A.; Terraneo, G.; Moggio, I.; Arias, E.; Pozzi, G.; Orlandi, S.; Dichiarante, V.; Metrangolo, P.; Cavazzini, M.; Baldelli Bombelli, F. BODIPY Dyes Bearing Multibranched Fluorinated Chains: Synthesis, Structural, and Spectroscopic Studies. *Chem. - A Eur. J.* **2019**, *2*, 9078–9087.

región naranja-roja en la línea de contorno del diagrama de cromaticidad, lo que significa una gran pureza del color (Figura B25).

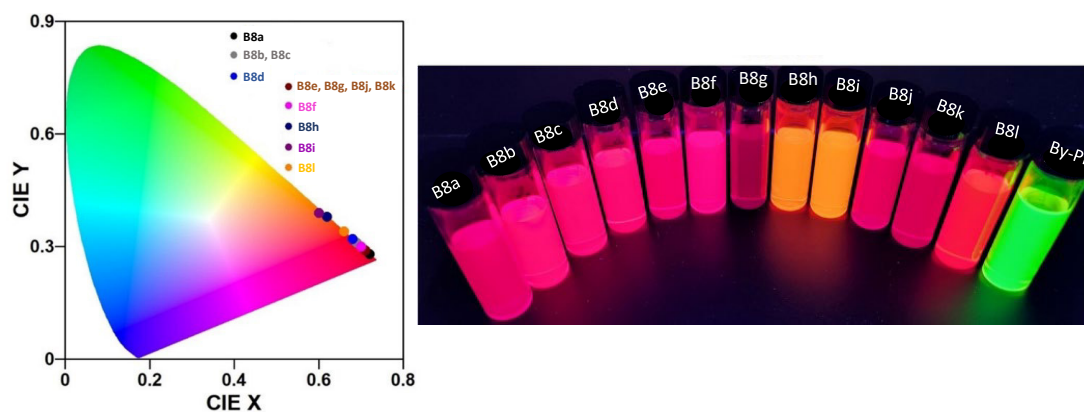


Figura B25. Coordenadas en el diagrama cromático CIE de 1931 para los derivados polisustituídos de BODIPY estudiados en CH_2Cl_2 y fotografía de soluciones de los compuestos bajo irradiación UV a 360 nm.

El alto rendimiento cuántico de fluorescencia con un desplazamiento de Stokes bastante grande y la pureza del color, son características prometedoras para la posible aplicación de los presentes derivados como sondas fluorescentes.

3.4.2.3.1. Efecto de los sustituyentes en distintas posiciones

Como se observan algunos cambios sutiles en las propiedades fotofísicas en función de la sustitución, los BODIPYs se clasificaron en tres subgrupos como se muestra en la Figura B26, variando los sustituyentes en las posiciones i) 2,6 (A), ii) 3,5 (B) y meso (C).

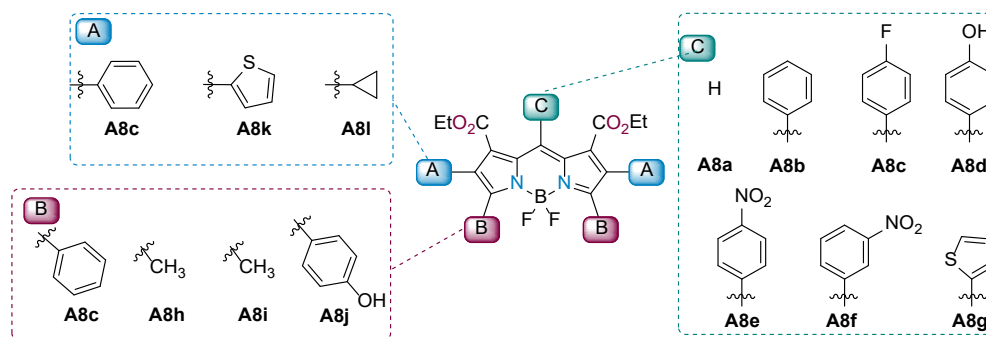


Figura B26. Clasificación de los BODIPY polisustituídos según la sustitución en sus posiciones.

3.4.2.3.1.1. Sustituyente en las posiciones 2,6 (Grupo A)

Las posiciones 2,6 del núcleo de BODIPY se consideran los sitios más eficientes para la modulación química de las propiedades ópticas de BODIPY.^{106,175} Dentro de la presente familia, **B8c**, **B8k** y **B8l**

son los compuestos que presentan esta modulación química. Los máximos de absorción y emisión siguen la tendencia: **B8l**<**B8c**<**B8k** de acuerdo con el creciente carácter donador de electrones del sustituyente del grupo A. El derivado más conjugado **B8k** que lleva tiofeno, es también el menos fluorescente con ϕ de 42.9% contra ~60% de los otros dos compuestos. Teniendo en cuenta el mayor valor del desplazamiento de Stokes y el hecho de que $k_{nr}>k_{rad}$ (contrario a **B8c** y **B8l**), es probable que las pérdidas por la conversión interna sean las responsables del menor rendimiento cuántico de fluorescencia, como ocurre con otros BODIPYs con sustituyentes de tiofeno.¹⁷⁹ No se puede descartar la desactivación al estado triplete no emisor a través del cruce de intersistemas, promovido también por el átomo pesado de flúor en el *meso*-fenilo, como se informó para un BODIPY-tiofeno análogo, incluso este efecto es más fuerte cuando el tiofeno está fusionado al núcleo de BODIPY.¹⁸⁰

3.4.2.3.1.2. Sustituyente en las posiciones 3,5 (Grupo B)

Comparando **B8c**, **B8h** y **B8j**, se puede observar la tendencia en los máximos de absorción y emisión: **B8h**<< **B8c**< **B8j**. Este resultado es coherente con el creciente carácter donante de electrones del grupo B a partir del CH₃, fenilo y fenol. Por el contrario, el rendimiento cuántico de fluorescencia sigue la tendencia opuesta, donde el derivado **B8h** sustituido por metilo es notablemente más fluorescente que el fenilo o el fenol, lo que puede explicarse sobre la base de las pérdidas no radiativas debidas a las rotaciones libres alrededor del enlace BODIPY-fenilo, como ha señalado anteriormente.^{106,176} Además, **B8j** presenta el conocido efecto de quenching de los electrones no apareados del grupo OH, que probablemente contribuyen a la disminución de ϕ , en relación con **B8c**.

3.4.2.3.1.3. Sustituyente en la posición *meso* (Grupo C)

Normalmente se considera que el sustituyente de la posición *meso* no afecta fuertemente a las longitudes de onda de absorción y emisión debido a su ortogonalidad con respecto al núcleo del BODIPY en los BODIPYs sustituidos por metilo.¹⁷⁶ No obstante, las evaluaciones han mostrado que cuando el BODIPY sólo está sustituido en la posición *meso*, las propiedades fotofísicas pueden modularse de forma interesante dependiendo de la fuerza del carácter donador o aceptor de electrones del grupo C, o si el sustituyente tiene un átomo polarizable capaz de inducir un efecto inductor. Por ejemplo, el flúor en el *meso*-4-flúor fenilo de **B8c** (λ_{abs} 586 nm) tiene un efecto inductivo con respecto al *meso* fenilo de **B8b** (λ_{abs} 582 nm) que se refleja en un desplazamiento al rojo de la longitud de onda. Los grupos electroattractores, como el -NO₂ en **B8e** (λ_{abs} 595 nm) con respecto a un

¹⁷⁹ Kurowska, A.; Brzeczek-Szafran, A.; Zassowski, P.; Lapkowski, M.; Domagala, W.; Wagner, P.; Wagner, K. Mono and Di-Substituted BODIPY with Electron Donating Carbazole, Thiophene, and 3,4-Ethylenedioxythiophene Units. *Electrochim. Acta* **2018**, *271*, 685–698.

¹⁸⁰ Ji, S.; Ge, J.; Escudero, D.; Wang, Z.; Zhao, J.; Jacquemin, D. Molecular Structure-Intersystem Crossing Relationship of Heavy-Atom-Free Bodipy Triplet Photosensitizers. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5958–5963.

electrodonador en **B8d** (λ_{abs} 581 nm) tienen el efecto contrario.¹¹² En la serie, se puede observar que **B8h** y **B8i**, que tienen **B** = CH₃, presentan propiedades fotofísicas idénticas, lo que es congruente con el hecho de que estos *meso* fenilos tienen ambos un carácter donador de electrones. En cambio, cuando **B** = fenilo, las propiedades fotofísicas varían con la modulación **C**. Se observa un desplazamiento azul de 29 nm en los máximos de absorción al pasar de **C** = H en **B8a** (λ_{abs} 611 nm) a un fenilo **B6b** (λ_{abs} 582 nm). Mientras que el nitro-fenilo tiene un carácter electroattractor, el tiofeno es un arilo electrodonador, por lo que el hecho de que ambos tengan un efecto similar en los máximos descarta probablemente una perturbación electrónica en la energía HOMO/LUMO como la inducida para otros BODIPYs monosustituídos.¹¹² Sin embargo, es posible que se produzcan interacciones electrónicas entre el nitro o el tiofeno con los grupos éster de las posiciones 1,7, lo que finalmente afecta la coplanaridad entre el núcleo de BODIPY y los fenilos de los pirroles. Los ligeros cambios en los rendimientos cuánticos de fluorescencia entre **B8a** y **B8f** pueden ser consecuencia de las pérdidas no radiativas debidas a las rotaciones libres de los fenilos de **C** con respecto al plano del BODIPY, como se ha mencionado en la sección anterior. Para **B8c**, el efecto del átomo pesado debido al flúor en el fenilo de la posición *meso*, podría eventualmente implicar también el cruce intersistema como se mencionó anteriormente y se encontró en un BODIPY que lleva *p*-bromofenilo en la posición *meso*.¹¹²

3.4.2.4. Cálculos teóricos de los BODIPYs **B8a-l**

Todos los compuestos se analizaron utilizando DFT para la geometría del estado fundamental y la aproximación de gradiente generalizado híbrido doble (DH-GGA) funcional DSD-PBEP86 para la energía vertical (Ver capítulo V).¹⁸¹ La Figura B27 muestra una geometría optimizada, en el vacío, de algunas moléculas representativas con orientación visual de los ángulos diedros,

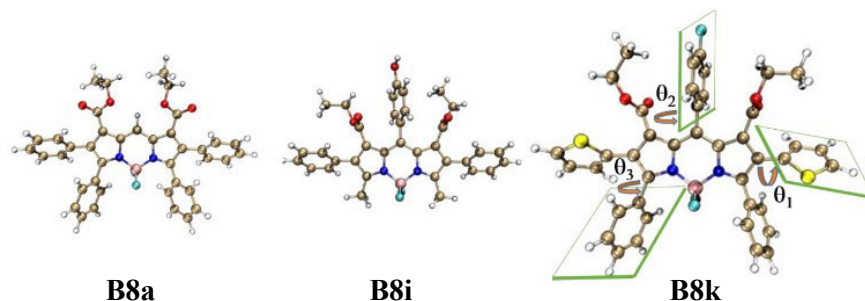


Figura B27. Geometrías optimizadas de algunos BODIPYs representativos en el nivel teórico CAM-B3lyp/def2-TZVP(-f)/vacío.

¹⁸¹ Kozuch, S.; Martin, J. M. L. DSD-PBEP86: In Search of the Best Double-Hybrid DFT with Spin-Component Scaled MP2 and Dispersion Corrections. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 20104–20107.

La Tabla B12 recoge los parámetros calculados de la serie. Se considera que el ángulo diedro es una de las características cruciales para la aplicación de BODIPYs. Se ha demostrado que la rotación de los grupos sustituidos en posición *meso* depende totalmente de la naturaleza de los sustituyentes 1,7, siendo el grupo metilo el que dicta el grado de ortogonalidad. A partir de los valores obtenidos del ángulo diedro θ_2 se observa que los acetatos de etilo en posición 1,7 no permiten obtener una orientación perpendicular completa de los diferentes fenilos, fenilos sustituidos o tiofeno y el mayor valor del ángulo diedro es para **B8f** (77.96°) probablemente debido a la posición *meta* del grupo nitro que aumenta el impedimento estérico. Por el contrario, el ángulo más pequeño corresponde a **B8g** (67,81°) debido al pequeño tamaño del tiofeno. En cuanto al ángulo θ_1 , la ausencia de *meso*-sustituyente, es decir **B8a**, da un ángulo θ_1 de 58.80° sin un gran impacto para el resto de los BODIPYs sustituidos en *meso*, cuyos ángulos están entre 51 y 59°. Un comportamiento similar se observa para el ángulo diedro θ_3 : los valores más altos corresponden a **B8k** y **B8l** y se atribuyen, de forma similar al caso de θ_2 , al pequeño tamaño de la unidad de tiofeno y ciclopropano. En general, estos ángulos diedros no cambian del estado fundamental al excitado.

Tabla B12. Parámetros calculados de ángulos diedros en el estado básico (GS), estado excitado (ES) y energías orbitales moleculares de frontera (FMO) HOMO y LUMO de la serie BODIPYs.

BODIPY	Ángulos diedros						FMO (eV)	
	Estado fundamental (GS)			Estado excitado (ES)			HOMO	LUMO
	θ_1	θ_2	θ_3	θ_1	θ_2	θ_3		
B8a	58.80		51.19	57.63		48.58	-6.94	-2.47
B8b	51.91	71.44	51.43	50.46	71.60	49.04	-6.86	-2.12
B8c	51.94	71.19	51.32	50.48	71.50	49.00	-6.92	-2.19
B8d	52.24	68.33	51.09	50.85	68.95	48.76	-6.84	-2.10
B8e	51.90	72.49	51.54	50.40	71.80	49.11	-7.05	-2.39
B8f	50.60	77.95	51.70	49.09	78.00	49.301	-7.02	-2.34
B8g	54.40	67.81	52.94	52.98	68.46	49.95	-6.87	-2.24
B8h	54.40	72.47		52.36	73.06		-7.05	-2.11
B8i	51.67	70.02		49.62	70.89		-6.97	-2.00
B8j	53.00	71.39	49.32	52.17	71.61	47.72	-6.68	-2.07
B8k	59.22	75.934	57.99	58.01	75.84	56.62	-6.96	-2.26
B8l	55.14	70.24	56.66	54.30	70.34	56.19	-6.91	-2.10

Además, en la misma tabla, se engloban los valores HOMO/LUMO calculados, se puede observar que la presencia de grupos electroattractores como el flúor y el nitro disminuyen el HOMO, por ejemplo, **B8e**, **B8f** y **B8h**, mientras que los grupos que donan electrones (hidroxilo y tiofeno) aumentan notablemente el HOMO, por ejemplo, **B8d**, **B8g** y **B8j**.

La Figura B28 muestran los orbitales moleculares implicados en las transiciones más importantes. Puede observarse que los HOMO están principalmente deslocalizados sobre el núcleo de BODIPY hasta los sustituyentes arilo en posición 2,6, pero nunca se incluye ni al sustituyente *meso* ni a los acetatos de etilo, mientras que los LUMO están siempre centrados en el núcleo de BODIPY e implican al sustituyente *meso*; de hecho, los orbitales HOMO-1 también tienen en cuenta una

distribución parcial del sustituyente *meso*. La transición principal HOMO→LUMO se atribuye por tanto al núcleo de BODIPY, mientras que HOMO-1→LUMO está más bien relacionada con la contribución electrónica S₀-S₂, confirmando las transiciones asignadas en la caracterización fotofísica y posteriormente apoyadas por voltamperometría cíclica.

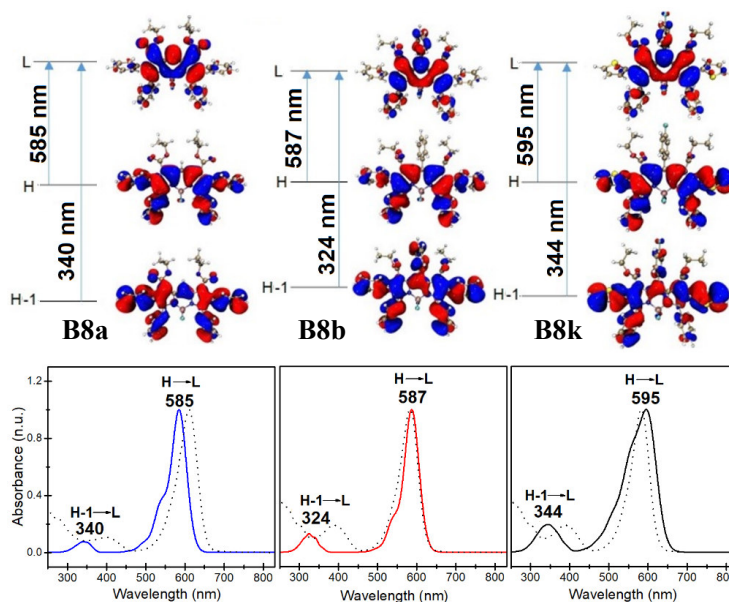


Figura B28. Representación de las transiciones más importantes estudiadas de la serie de los BODIPY en el nivel de teoría CAM-B3LYP/def2-TZVP(-f)/vacío; el valor de isosuperficie es 0,015. Espectros UV-Vis comparativos: experimental (línea de puntos) y calculado (línea continua) de **B8a**, **B8b** y **B8k**.

La Tabla B13 muestra las propiedades de los estados excitados obtenidas mediante el método híbrido basado en la aproximación DH-GGA y VG. Cabe destacar que dicho protocolo proporciona resultados muy precisos incluso para E_{0-0} vertical tanto para los espectros de absorción como para los de emisión, con la excepción de **B8a** Figura B28. Con respecto a los espectros obtenidos, cabe mencionar que casi todos los compuestos presentan componente vibracional (~480-560 nm) excepto el menos pronunciado para **B8j-B8l**.

Tabla B13. Propiedades de excitación calculadas de la serie BODIPY en vacío.

BODIPY	μ , Debye		λ_{abs} (nm)	$E_{0-0\text{abs}}$	λ_{ems} (nm)	$E_{0-0\text{em}}$	$\Delta\nu$ [cm ⁻¹]
	GS	ES					
B8a	2.25124	4.39017	585.1	588.1	620	617.8	965
B8b	3.50045	4.09577	587.3	589.3	619.3	619.6	881
B8c	2.30374	4.18983	587.3	589.5	620.9	621.0	907
B8d	3.28162	4.16169	587.3	589.9	620.3	620.3	907
B8e	3.24346	4.20227	599.8	602.2	639.2	639.3	1045
B8f	5.60663	4.31133	594.6	597.0	638.3	639.3	1161
B8g	3.75735	4.17908	599.8	603.3	638.3	638.0	1020
B8h	3.66306	4.12208	546.9	548.8	585.1	585.0	1221
B8i	4.24679	4.11797	546.3	548.5	583.0	583.5	1162

B8j	2.62541	4.14583	605.2	622.7	678.2	664.0	1780
B8k	2.75014	4.13648	595.3	609.0	671.5	660.6	1904
B8l	1.64808	4.07670	557.1	563.0	606.7	601.2	1451

Anteriormente, se ha demostrado que el espectro en forma de hombro de este BODIPY se atribuye a una mezcla de varios estados vibracionales.¹⁸² En general, el protocolo seleccionado describe bien la tendencia de los cambios espectroscópicos con la introducción de diferentes grupos funcionales.

3.4.2.5. Propiedades electroquímicas de los BODIPYs **B8a-l**

La voltamperometría cíclica se llevó a cabo en CH_2Cl_2 y los voltamperogramas se referenciaron con respecto al ferroceno (FOC) como patrón a los máximos potenciales redox $E_{pa,c}$. Los estudios revelaron que todos los BODIPYs son electroquímicamente activos utilizando 0,1 M de Bu_4NPF_6 a 50 mVs^{-1} . Los ciclos sucesivos no mostraron ningún cambio de los voltamperogramas sugiriendo que el transporte por difusión es el proceso dominante excepto para **B8a** y **B8f** que tienden a depositarse en los electrodos durante el proceso redox, probablemente debido a un transporte por adsorción, o en el caso de **B8a** por una posible dimerización en la posición 8.

La Figura B29 muestra los voltamperogramas, el mapa de potencial electrostático y los potenciales de reducción de algunos BODIPYs representativos de la serie junto con el compuesto **By-Ph** utilizado como referencia.

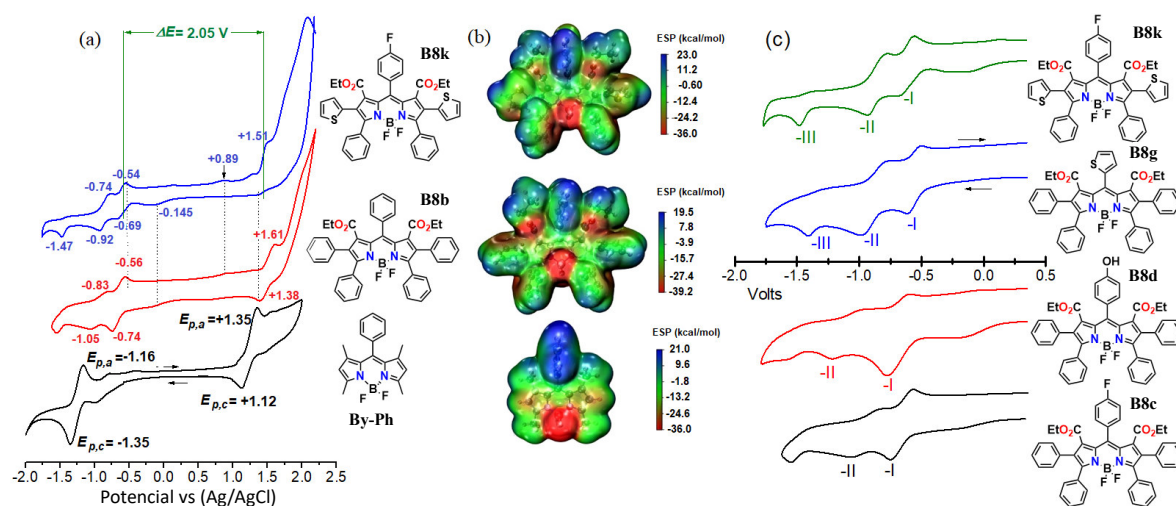


Figura B29. a) Voltamperogramas cíclicos de algunos BODIPYs representativos a 50 mVs^{-1} en 0,1 M de Bu_4NPF_6 en (0,5 mmol) CH_2Cl_2 y utilizando GC como electrodo de trabajo; los valores en los voltamperogramas corresponden a los potenciales E_{pa} y E_{pc} . b) Mapa de potencial electrostático (EPM) de

¹⁸² Fortino, M.; Bloino, J.; Collini, E.; Bolzonello, L.; Trapani, M.; Faglioni, F.; Pedone, A. On the Simulation of Vibrationally Resolved Electronic Spectra of Medium-Size Molecules: The Case of Styryl Substituted BODIPYs. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, 21, 3512–3526.

B8j, B8b y By-Ph, obtenido a partir de la geometría molecular optimizada con el funcional B3LYP y c) potenciales de reducción para B8k, B8g, B8d y B8c.

En general, la serie de BODIPYs presenta un comportamiento potencial redox similar, que puede entenderse si observamos su mapa de potencial electrostático (EPM), Figura B29. En primer lugar, el **By-Ph** como referencia muestra que los sitios más electronegativos (más susceptibles al proceso redox, coloreados en rojo), los cuales se centran en el fragmento $-\text{BF}_2$ y alrededor de los N-pirroles, mientras que los sitios menos negativos en azul se localizan alrededor del fenilo en la posición *meso*. Sin embargo, y de acuerdo con Heiden, Z et al.¹⁸³ que utilizaron los gráficos de densidad de espín no apareado (nivel teórico M06-2X/6-31G(d,p)) para determinar la densidad electrónica en las diferentes posiciones de un BODIPY, el centro $-\text{BF}_2$ más electronegativo contiene una densidad de espín despreciable, por lo que los potenciales redox para **By-Ph** se atribuyen a los N-pirroles (rojo) y a los átomos de carbono de las posiciones 2,6 (naranja).

En el voltamperograma cíclico de **By-Ph** presenta una onda reversible de electrón-reducción y otra de electrón-oxidación con una gran separación de picos de $\Delta E = 2,48 \text{ V}$ determinada a partir de los respectivos potenciales formales. Por el contrario, los EPMs de la serie presentan en general las siguientes características: los sitios más electronegativos se localizan tanto en el complejo $-\text{BF}_2$ como en los 1,7-dicarboxilatos; en los voltamperogramas de casi todos los compuestos se detectó una oxidación cuasi-reversible a $\sim 0,89 \text{ V}$ y ondas de reducción $-0,145 \text{ V}$, que se atribuyen al proceso redox del carbonilo, Figura B29.

A excepción de **B8k** y **B8l**, el resto de los BODIPYs están sustituidos por un fenilo en las posiciones 2 y 6. En general, el fenilo, el tiofeno o el ciclopropano muestran un color naranja en su EPM, lo que sugiere su participación en el proceso redox. Por el contrario, los *meso* fenilos tienen los sitios menos electronegativos; en azul. La sustitución de un fenilo en 2,6-posición **B8b** con respecto a **By-Ph**, resultó en la adición suplementaria de un electrón al núcleo de BODIPY y los voltamperogramas presentan tres ondas reversibles de un electrón; dos en la reducción y una en la oxidación, Figura B29c.

De los voltamperogramas de toda la serie se resume que: i) la sustitución de los grupos fenilo **B8b**, tiofeno **B8k** y ciclopropilo **B8l** en la posición 2,6 como grupos donantes de electrones respecto a **By-Ph**, amplía la conjugación π (como también se constata por UV-Vis), aumenta las energías de los orbitales frontera HOMO, LUMO y desplaza los potenciales redox a valores más positivos; los

¹⁸³ Bañuelos-Prieto, J.; Sola Llano, R. Redox Chemistry of BODIPY Dyes. In *BODIPY Dyes - A Privilege Molecular Scaffold with Tunable Properties*; Bañuelos-Prieto, J., Sola Llano, R., Eds.; IntechOpen.: London, **2019**; p 83881.

orbitales HOMO se ven más fuertemente influenciados que los LUMO, lo que se refleja en una disminución del E_{gap} , es decir, de 2,49 eV a 2,5 eV de **By-Ph** a 2,14 para **B8b**, 2,11 para **B8l** y 2,05 eV para **B8k**, respectivamente. ii) El BODIPY no sustituido en la posición *meso* **B8a** disminuye el bandgap a 1,91 eV desde 2,05 eV para un *meso*-tiofeno **B8g** y de 2,14 eV para un *meso*-fenilo **B8b**, debido a la aromaticidad más fuerte de **B8a**, sin embargo, se sabe que los BODIPYs no sustituidos en la posición *meso* tienden a dimerizarse durante el proceso redox, en nuestro caso se observó un transporte por adsorción en los electrodos. iii) Los BODIPYs, en los que los fenilos fueron sustituidos por metilos en las posiciones 3,5, **B8h** y **B8i**, muestran reducciones químicamente reversibles, pero oxidaciones irreversibles. iv) Por el contrario, los fenoles en posición 3,5 dan lugar a un proceso redox irreversible, probablemente porque los fenoles estabilizan los dianiones y dicatiónes formados durante el proceso redox (las hidroquinonas se utilizan como inhibidores de radicales), esto es interesante porque cuando los fenoles están en posición *meso* **B8d**, la reversibilidad y los orbitales moleculares o las energías E_{gap} se mantienen con respecto a **B8b**. Un comportamiento similar se observa para un nitro-fenilo en posición *meso* **B8e**, apoyando así la afirmación de que los arilos en la posición *meso* no participan electrónicamente en el núcleo de los BODIPYs.¹⁸⁴ En ambos, **B8d** y **B8e** se observa una ampliación de las ondas redox debido a que dichos grupos pueden reducirse y oxidarse en una amplia ventana electroquímica. v) En vista de una posible aplicación de la serie como electróforos orgánicos moleculares para el desarrollo de baterías de flujo redox (RFBs),¹⁸⁵ se calculó la distancia energética (ΔE) entre las dos transiciones redox, Tabla B12, Figura B29a, a pesar de que la separación entre las dos transiciones redox disminuye en toda la serie con respecto a **By-Ph** (2,48 V), los valores siguen siendo elevados. Además, la mayoría de ellos muestran procesos reversibles con buena estabilidad de las especies catiónica y aniónica, por lo que pueden considerarse buenos candidatos para RFBs.

3.4.3. Síntesis y evaluación de BOPHYs

Dando continuidad a la obtención de complejos fluorescentes quelados con boro y aprovechando la metodología establecida para generar núcleos polisustituidos a partir de los carbenos y oxazolonas, se procedió a encontrar las mejores condiciones para la síntesis de los núcleos de BOPHYs.

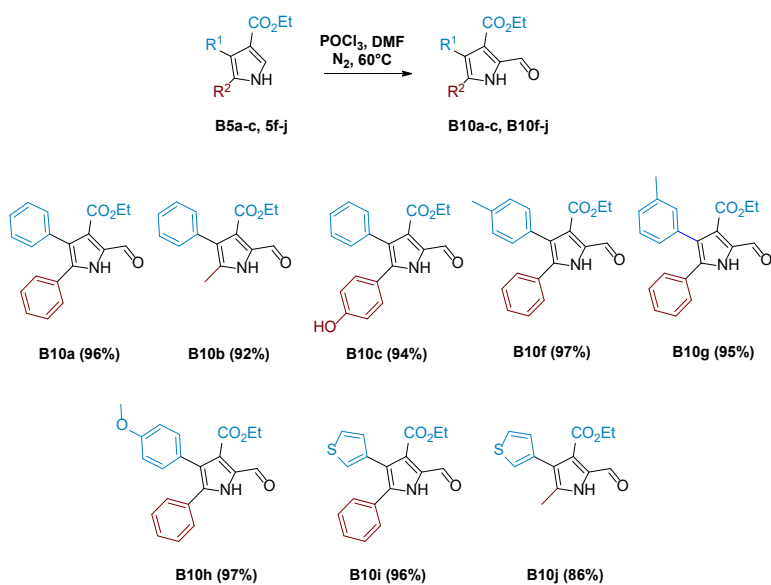
¹⁸⁴ Flores, J. R.; Castruita-De León, G.; Turlakov, G.; Arias, E.; Moggio, I.; Montemayor, S. M.; Torres, R.; Ledezma, R.; Ziolo, R. F.; González-Torres, J. Dual Emission of Meso-Phenyleneethynylene-BODIPY Oligomers: Synthesis, Photophysics, and Theoretical Optoelectronic Study. *Chem. - A Eur. J.* **2021**, *27*, 2493–2505.

¹⁸⁵ Heiland, N.; Cidarér, C.; Rohr, C.; Piescheck, M.; Ahrens, J.; Bröring, M.; Schröder, U. Design and Evaluation of a Boron Dipyrin Electrophore for Redox Flow Batteries. *ChemSusChem* **2017**, *10*, 4215–4222.

3.4.3.1. Síntesis de pirroles formilados

Con la metodología previamente establecida para la formilación del pirrol **B5a** bajo las condiciones de Vilsmeier- Haack.⁸⁸ Se procedió a extender la síntesis para los pirroles utilizados en esta parte del proyecto, las estructuras y rendimientos de esta etapa se resumen en la Tabla B14.

Tabla B14, Propiedades de excitación calculadas de la serie BODIPY en vacío.



3.4.3.2. Exploración de metodologías en la síntesis de BOPHYs

La síntesis de los derivados de pirrol-metilenhidrazona, tal como informó Ziegler,¹⁰⁰ funcionó bien en la primera prueba cuando se disolvió el formilpirrol **B10a** en etanol junto con 0,5 equiv. de hidracina y ácido acético. La precipitación de un sólido amarillo en pocos minutos representa la formación del producto el cual únicamente se filtró y recrystalizó en etanol agua, obteniendo un rendimiento de 95% para el derivado **B11a**. La Figura B30 muestra es espectro de ^1H del derivado **B11a**, mientras que la Tabla B15 reúne algunos experimentos adicionales que se llevaron a cabo en esta etapa

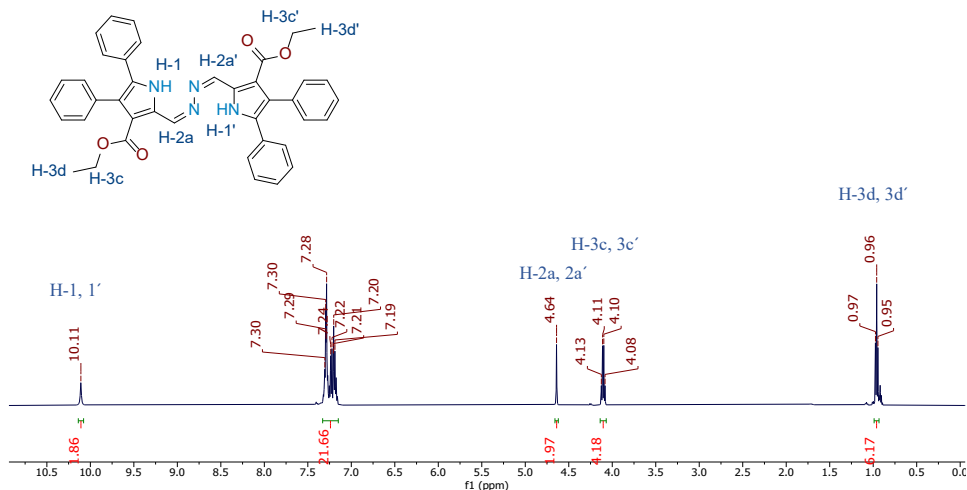
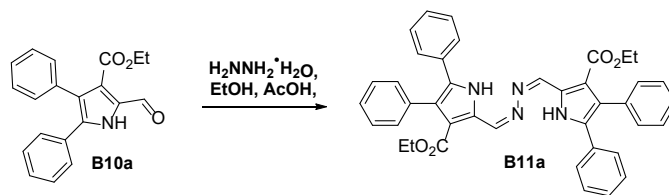


Figura B30. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 500 MHz del derivado **B11a**.

En el primer experimento se utilizó la relación 1:1 del formilpirrol **B10a** y la hidrazina en etanol, con la intención de obtener un producto asimétrico. Sin embargo, la reacción es muy rápida, y la formación del producto **B11a** se lleva a cabo a los pocos minutos de agitación después de agregar el ácido acético. Para tratar de controlar la reacción, se repitió el experimento disminuyendo la temperatura a $-30\text{ }^\circ\text{C}$. En esta ocasión se observa una pequeña fracción nueva al monitorear por c.c.f., aun así, el producto mayoritario obtenido es **B11a** (experimento 2). En los experimentos 3 y 4 se buscó reducir la cantidad de hidrazina. En estos el resultado fue similar, pero al utilizar 0.5 equiv. de la hidrazina, se identifica que existe formilpirrol que no termina de reaccionar. Al tratar de purificar por columna cromatográfica (al igual que en el experimento 2), la insolubilidad del compuesto **B11a** dificulta la obtención de un producto puro y por consiguiente un rendimiento real. Esto se pudo solventar con un ligero exceso de hidrazina (0.7 equiv), haciendo que **B10a** se consuma por completo (Experimento 4).

Tabla B15. Síntesis de hidrazonas



Exp.	Hidrazina (equiv.)	T ($^\circ\text{C}$)	t (min)	%R
1	1	25	10	94
2	1	-30	120	70 ^a
3	0.5	25	60	92 ^a
4	0.7	25	10	92

^aEl producto no se obtuvo puro

Con el compuesto **B11a** previamente obtenido, se exploró la síntesis del BOPHY probando diferentes condiciones de reacción, la Tabla B16 resume los experimentos realizados. El mayor problema en esta síntesis fue la solubilidad de **B11a**, a diferencia de los BODIPYs donde la etapa de coordinación de boro se lleva a cabo en tolueno, estas especies solo son parcialmente solubles, obteniendo solo transformación parcial de la materia prima. En los experimentos 1-6 se probaron distintos disolventes para solucionar este obstáculo. Aunque la materia prima es soluble en DCM, la transformación no es óptima en este experimento y en THF la reacción no procede. Por otro lado, al utilizar $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ como disolvente, un cambio instantáneo fue observado, y al adicionar la base, la solución generó fluorescencia con el consumo de la materia prima y la formación de las 2 especies (experimento 5). Finalmente, el uso de mezclas de disolventes como tolueno/ $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ generó el mejor rendimiento (experimento 6). Mientras que la modificación de la base bajo las mismas condiciones disminuyó el rendimiento (experimento 7).

Tabla B16. Síntesis de BODIPYs polisustituídos.

B11a $\xrightarrow{\text{Base, } \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2}$ **B12a**

Exp.	disolvente	Base (equiv.)	$\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$	%R
1	Tolueno	DIPEA (6)	9 equiv.	54
2	DCM	DIPEA (6)	9 equiv.	43
3	THF	DIPEA (6)	9 equiv.	n.d.
4	Tolueno/DCM (1:1)	DIPEA (6)	9 equiv.	48
5	$\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$	DIPEA (6)	---	63
6	Tolueno/ $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ (1:1)	DIPEA (3)	---	76
7	Tolueno/ $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ (1:1)	TEA (6)	---	45

En todos los experimentos se observa la formación de 2 especies, donde la mayoritaria corresponde con el BOPHY. Las especies se separaron durante la purificación de la reacción, obteniendo principalmente el BOPHY **B12a** (Figura B31). No obstante, la segunda especie no se logró aislar pura y en suficiente cantidad para determinar su rendimiento y caracterizarla, debido a que esta coeluye con la materia prima de **B11a**. Sin embargo, de acuerdo con el espectro de ^1H de RMN obtenido, esta especie probablemente podría corresponder a un isómero de la doble coordinación con el boro, al presentar dos sistemas distintos de grupos éster, debido a la ortogonalidad entre los dos fragmentos de la molécula como se presenta en la Figura B32.

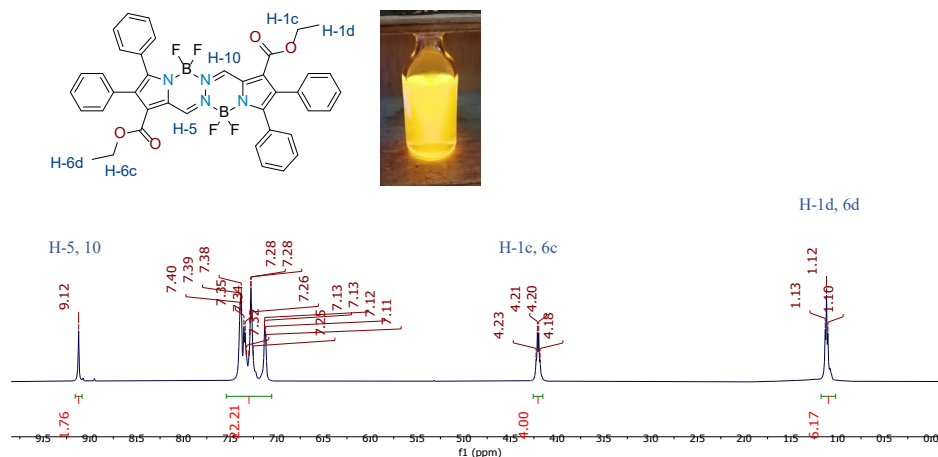


Figura B31. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 500 MHz del derivado **B12a**.

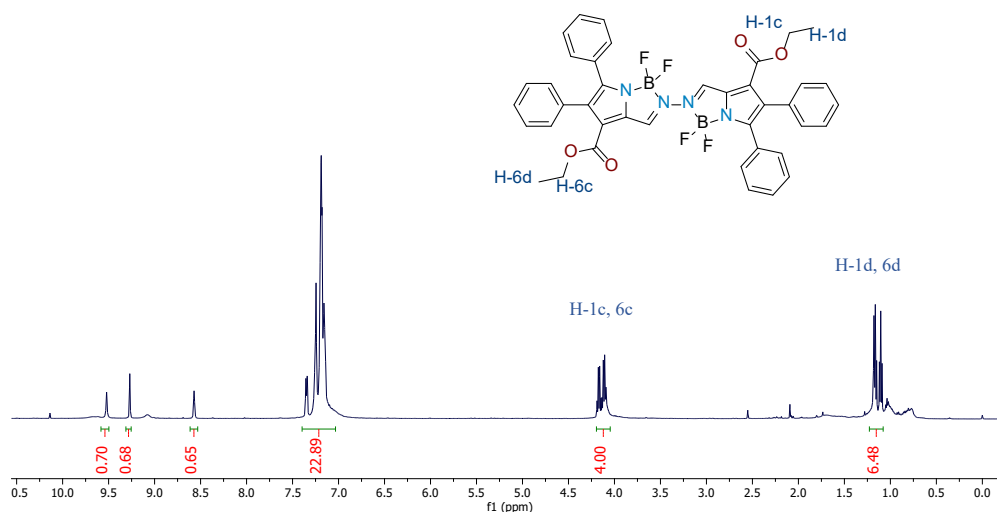
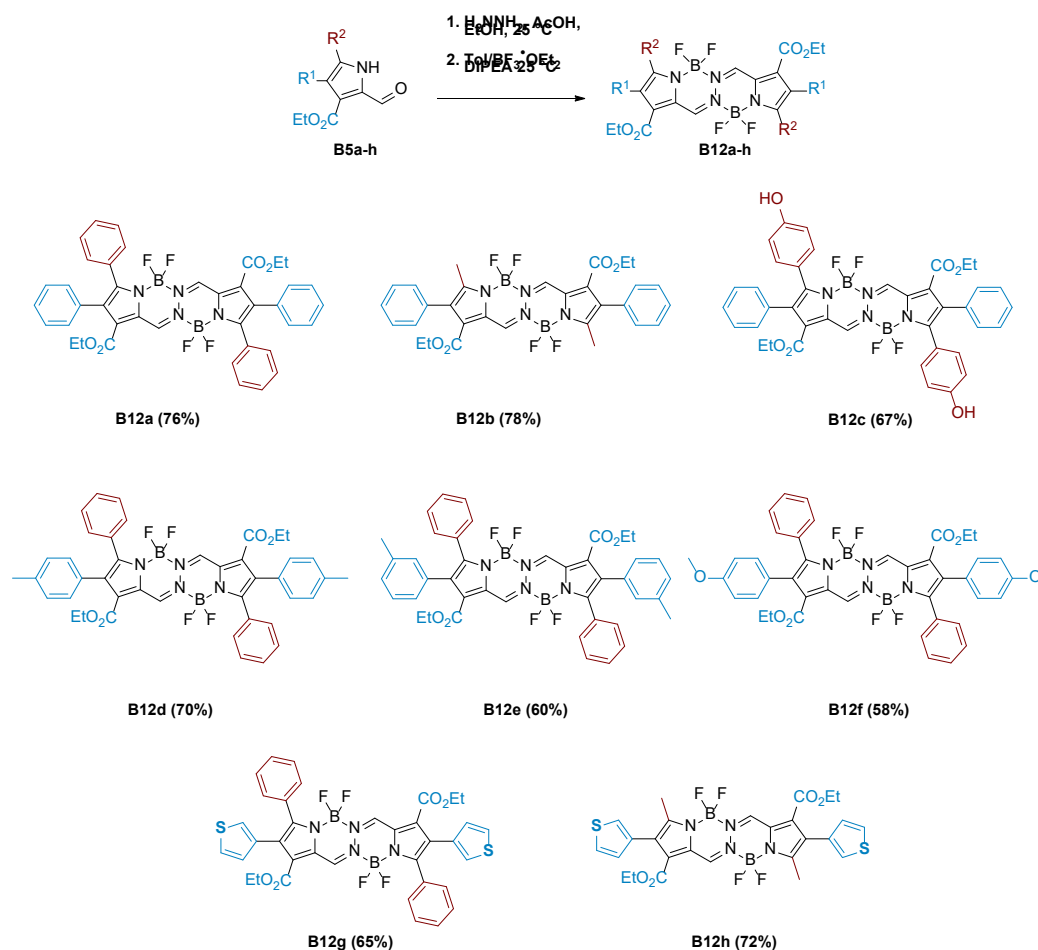


Figura B32. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 500 MHz del derivado **B13a**.

3.4.3.3. Síntesis de derivados de BOPHYs

Aunque se logró obtener el producto **B11a**, cuando la estrategia se intentó reproducir en el resto de los formilpirroles, estos presentaron algunas impurezas, las cuales no se lograron eliminar tras varios intentos de purificación debido a la poca solubilidad de los derivados pirrol-metilenhidrazona **B11a-h**, como se mencionó anteriormente. Sin embargo, todas las reacciones muestran la misma tendencia en la transformación y la pirrol-metilenhidrazona como el producto mayoritario. Por lo que, la ruta sintética para obtener los BOPHYs se llevó a cabo en 2 pasos, tal y como describen Cui *et al.*¹⁴⁰ donde los derivados **B11a-h** se filtraron y se utilizaron directamente en el paso final de la reacción, utilizando las condiciones obtenidas en la sección previa. La Tabla B17 muestra los productos y rendimientos obtenidos en esta síntesis.

Tabla B17. Estructuras y rendimientos de derivados de los BOPHYs **B12a-h**.



Los productos se caracterizaron por espectroscopia de RMN, HRMS y difracción de rayos X. La Figura B33 la estructura de difracción de rayos X del BOPHY **B12b**, En esta forma cristalizada, los ángulos diedros entre el núcleo BOPHY y los sustituyentes fenilo en las posiciones 2 y 7 son idénticos ($\theta = 52.89$). Los fragmentos BF_2 se disponen en lados opuestos del plano molecular, representando la geometría C_i . Sin embargo, la geometría C_2 también es posible, como se verá más adelante.

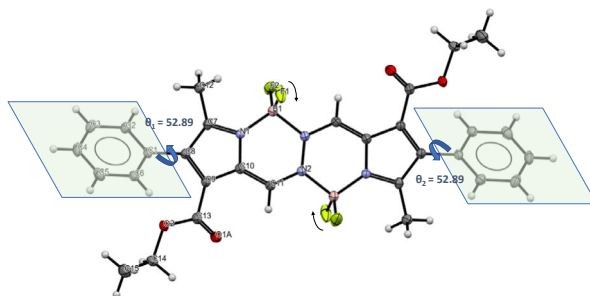


Figura B33. Difracción de rayos x de monocristal del producto **B12b**.

3.4.3.4. Propiedades fotofísicas de los BOPHYs

Todas las estructuras de esta serie tienen el grupo éster en las posiciones 1 y 6, así como H en la posición *meso*. La variación se produce con distintos sustituyentes R^1 en la posición 2,7 (en el β -pirrol) y sustituyentes R^2 en 3,8. Las propiedades fotofísicas de los BOPHYs se evaluaron con diclorometano (DCM) como disolvente. Sólo **B12h** mostró una baja solubilidad, lo que impidió la determinación del coeficiente de extinción molar ϵ . Sin embargo, los demás análisis que requerían soluciones muy diluidas pudieron realizarse con éxito ($\leq 10^{-6}$ M). Los espectros normalizados de absorción y fluorescencia en CH_2Cl_2 se muestran en la Figura B34, y los parámetros fotofísicos correspondientes se indican en la Tabla B18.

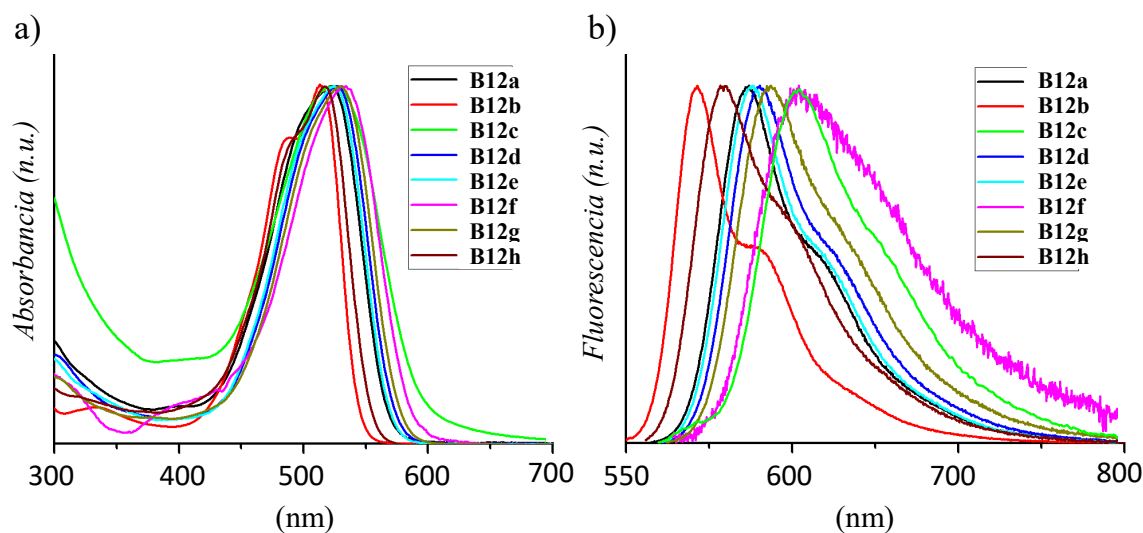


Figura B34. Espectros normalizados de absorción (a) y fluorescencia (b) de los BOPHYs **B12a-h** en CH_2Cl_2 .

En general, los compuestos tienen una banda de absorción máxima alrededor de 514-531 nm, un gran coeficiente de absorción ϵ (de 2,2 a $9,0 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), y una anchura de banda a media altura

(HHBW_{abs}) de ~80 nm (excepto **B12c** con un HHBW de 100 nm). Los espectros de fluorescencia reflejan en general características excitónicas, con un máximo de 543-604 nm, como se ha encontrado en la literatura para otros BOPHYs.¹⁸⁶ En comparación con el BOPHY no sustituido (es decir, H en todas las posiciones de los pirroles) que cuenta con dos picos de absorción a 424 y 442 nm y emisión a 465 nm, los derivados sintetizados muestran un desplazamiento al rojo bastante grande. Dicho desplazamiento también fue descrito por Zatsikha *et al.* para un BOPHY funcionalizado con fenilos en las posiciones 3 y 8, y grupos éster en las posiciones 2 y 7 (un homólogo de **B12b**).¹⁵³ Los picos de absorbancia se observaron en 437 y 454 nm y la emisión a 506 nm. Este desplazamiento batocrómico de la serie sugiere que la deslocalización electrónica del núcleo BOPHY se extiende para incluir el sustituyente aromático (fenilo o tiofeno) R¹.

Además, los espectros de absorción de **B12b** y **B12h**, que tienen grupos metilo como R², muestran dos picos. La banda de baja energía es la más fuerte, como han encontrado otros autores para los BOPHYs sustituidos con alquiles en la posición 1,7.¹⁰¹ Esta peculiaridad se ha asociado a la coexistencia de las geometrías *C*₂ y *C*_i, con una barrera energética baja entre la energía mínima de cada una.¹⁸⁵ Todos los demás compuestos, con un fenilo o *p*-fenol (**B12c**) en las posiciones 3, 8, presentan un único pico de absorción asimétrico, similar al de los BOPHY sustituidos con fenilos en las posiciones 1,8,3 y 6 reportados previamente.¹⁴⁰

Basados en la tendencia de las propiedades fotofísicas de la Tabla 18, los derivados muestran un mayor carácter electrodonador de los grupos R¹ o R². Los máximos en R¹ siguen la secuencia **B12a**<**B12g**<**B12h**<**B12d**<**B12f**. Mientras que, en los BOPHYs con el mismo R², la tendencia es de **B12b**<**B12a**<**B12c**. El desplazamiento relativo depende de la combinación de ambas modulaciones. Además, se espera que el ángulo diedro de los sustituyentes en relación con el núcleo de la BOPHY varíe en función tanto de R¹ como de R², afectando los distintos grupos a la deslocalización electrónica global (véanse los cálculos teóricos). Estos BOPHYs suelen mostrar desplazamientos hacia el azul con respecto a los análogos BODIPYs, lo que indica que están menos conjugados.

Tabla B18. Propiedades fotofísicas de los derivados polisustituidos de BOPHY **B12a-h**.

BOPHY	λ_{abs} [nm]	ϵ [10 ⁴ M ⁻¹ cm ⁻¹]	HHBW _{abs} [nm]	E _g [eV]	λ_{em} [nm]*	HHBW _{em} [nm]	$\Delta\nu$ [nm/cm ⁻¹]	ϕ [%]*	τ [ns]	1931 CIE (x,y)	K _{rad} x10 ⁹ [s ⁻¹]*	K _{nr} x10 ⁹ [s ⁻¹]
B12a	522	4.8	80	2.1	574	67	1735	70.3	3.0	0.52, 0.47	0.23	0.10
B12b	514 (489)	9.0	67	2.2	543	61	1039	85.0	2.8	0.41, 0.58	0.30	0.05
B12c	524	2.2	100	2.0	604	82	2528	15.3	2.8	0.61, 0.39	0.05	0.30
B12d	527	5.8	78	2.1	580	71	1733	67.7	2.8	0.55, 0.45	0.24	0.11

¹⁸⁶ Boodts, S.; Fron, E.; Hofkens, J.; Dehaen, W. The BOPHY Fluorophore with Double Boron Chelation: Synthesis and Spectroscopy. *Coord. Chem. Rev.* **2018**, *371*, 1–10.

B12e	525	5.6	77	2.1	577	68	1716	81.7	3.1	0.53, 0.46	0.26	0.06
B12f	531	3.2	82	2.1	604	103	2276	7.0	1.1	0.61, 0.39	0.06	0.84
B12g	530	5.9	78	2.1	587	78	1832	42.7	2.2	0.57, 0.43	0.19	0.26
B12h	517	n.d.	71	2.2	557	73	1389	46.7	2.0	0.48, 0.52	0.23	0.27

(492)

λ_{abs} y λ_{em} , longitudes de onda máximas de absorción y emisión; ϵ , coeficiente de extinción molar; Eg, brecha de banda óptica; ϕ , rendimiento cuántico; τ , tiempo de vida de fluorescencia; HHBWabs, anchura de banda a media altura para la absorción; HHBWem, anchura de banda a media altura para la emisión; K_{rad} , constantes radiativa; K_{nr} no radiativas.

El desplazamiento de Stokes sigue la misma tendencia en la serie que en los máximos, y el rendimiento cuántico de fluorescencia es sistemáticamente mayor para los derivados con un Δv más bajo (es decir, menor pérdida de conversión interna). El compuesto **B12b** fue el más fluorescente (ϕ 85%), mientras que **B12f** y **B12c** fueron los menores (ϕ = 7% y 15%, respectivamente). Estos últimos derivados presentan los mayores valores de desplazamiento de Stokes, lo que sugiere un cambio más significativo en su geometría tras la excitación.

El solvatocromismo de **B12f**, **B12c** y **B12h** se investigó en otros dos disolventes, tolueno y acetonitrilo (ACN), con una constante dieléctrica más baja y alta, respectivamente, en relación con el DCM. Las propiedades ópticas correspondientes se enumeran en la Tabla B19 y los espectros UV-Vis y fluorescencia en los tres disolventes se ilustran en la Figura B35, y la fluorescencia de **B12f** no pudo detectarse en ACN, incluso después de aumentar las rendijas del fluorímetro hasta el ajuste máximo.

Tabla B19. Propiedades ópticas de **B12c**, **B12f** y **B12h** en tres disolventes diferentes.

	DCM				Tolueno				Acetonitrilo			
	λ_{abs} [nm]	λ_{em} [nm]*	Δv [nm/cm ⁻¹]	ϕ [%]*	λ_{abs} [nm]	λ_{em} [nm]*	Δv [nm/cm ⁻¹]	ϕ [%]*	λ_{abs} [nm]	λ_{em} [nm]*	Δv [nm/cm ⁻¹]	ϕ [%]*
BOPHY												
B12c	524	604	2528	0.15	525	602	2436	0.34	509	617	3439	0.04
B12f	531	604	2276	0.07	540	595	1718	0.61	519	-	-	-
B12h	517	557	1389	0.47	520	561	1405	0.70	505	562	2048	0.02

* λ_{abs} y λ_{em} , longitudes de onda máximas de absorción y emisión; ϕ , rendimiento cuántico.

Al graficar el desplazamiento de Stokes frente a la polarizabilidad de orientación (Δf) según la ecuación de Lippert, se observó una gran desviación del ajuste lineal. Esto indica que el solvatocromismo de **B12c** y **B12h** no está relacionado con los efectos clásicos de los disolventes. El rendimiento cuántico de fluorescencia se reduce notablemente en ACN, el disolvente más polar. Resultados similares fueron reportados por Z. Shen *et al.*¹⁸⁷ en un BOPHY funcionalizado en las posiciones 2 y 7 con tiofeno y en 1,3,6 y 8 con metilos. Los autores atribuyeron los desplazamientos de los máximos de absorción/emisión y la desactivación de la fluorescencia en ACN a un aumento de las pérdidas no radiativas. Consideraron que la conversión interna se ve favorecida en gran medida

¹⁸⁷ Jiang, L.; Gao, H.; Gai, L.; Shen, Z. J-Aggregation Induced Emission Enhancement of a Thienyl Substituted Bis(Difluoroboron)-1,2-Bis((1: H -Pyrrol-2-Yl)(Methylene)Hydrazine (BOPHY) Dye. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 8271–8275.

en el disolvente más polar debido a los cambios conformacionales en el estado excitado. De hecho, la relación de los valores de $\Delta\nu$ con la polaridad del disolvente es coherente con las variaciones en el rendimiento cuántico de fluorescencia.

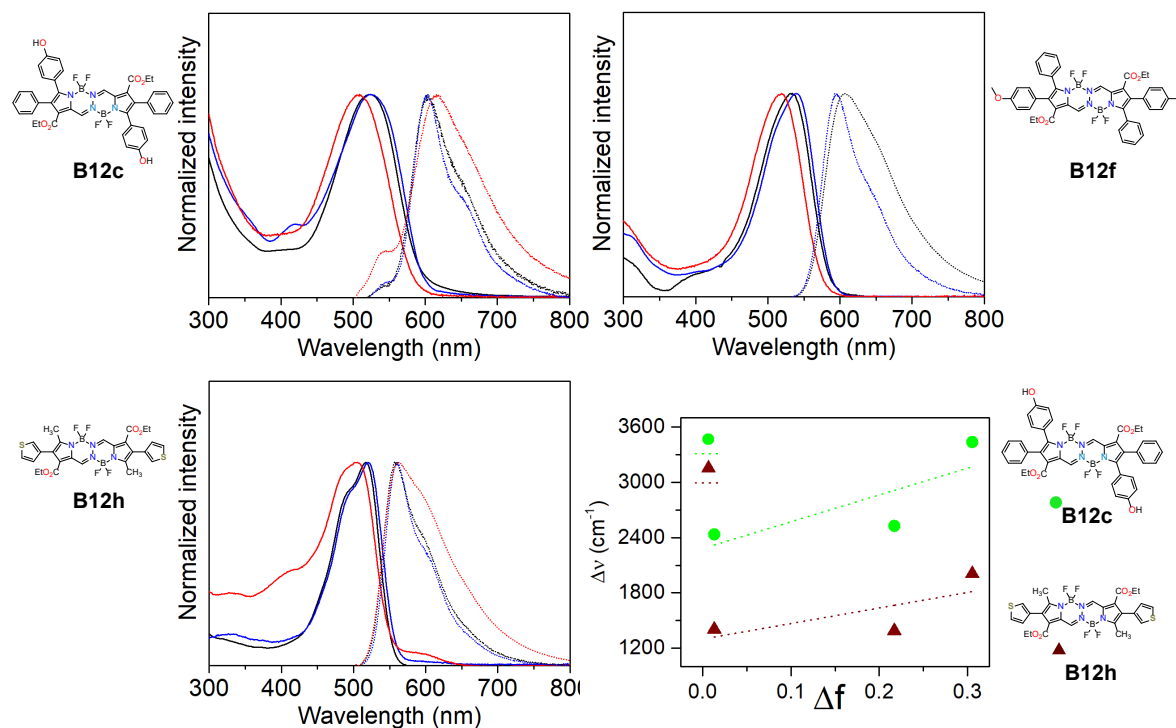


Figura B35. Espectros de absorción normalizados (líneas continuas) y los espectros de fluorescencia (líneas de puntos) para **B12c**, **B12f** y **B12h** en DCM (negro), tolueno (azul) y ACN (rojo); se muestra el diagrama de Lippert para **B12c** y **B12h** (abajo a la derecha).

También se exploró la posible formación de estados tripletes de baja energía capaces de producir la desactivación de la fluorescencia mediante el cruce intersistemas realizando ensayos de generación de oxígeno singlete, al utilizar los productos **B12c** y **B12f** como fotosensibilizadores en una solución de 1,3-difenilisobenzofurano (DPBF) en DMSO. El compuesto de rosa de bengala (RB) se utilizó como referencia. Basándose en los bajos valores obtenidos de $\Delta\nu$, el cruce de intersistemas no afecta significativamente al rendimiento cuántico de fluorescencia, pues como se observa en la Figura B36, solo la solución de referencia de RB presenta una tendencia esperada.

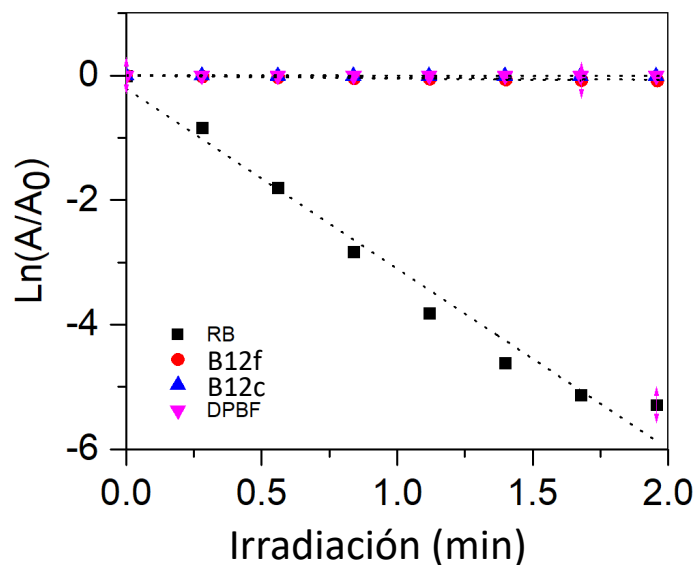


Figura B36. Determinación de oxígeno singlete: fotodegradación de DPBF en presencia de Rosa de Bengala (RB), BOPHYs **B12c**, **B12f** y sin fotosensibilizador bajo irradiación LED verde.

Las coordenadas de color de fluorescencia CIE 1931 se encuentran en el límite del diagrama de la Figura B37, lo que indica una gran pureza de color. La emisión de fluorescencia oscila entre el verde (**B12b**), el naranja (**B12h**, **B12a**, **B12e**, **B12d**, **B12g**) y casi el rojo (**B12c** = **B12f**), lo que demuestra que la presente ruta sintética permite un ajuste químico preciso de la emisión de fluorescencia.

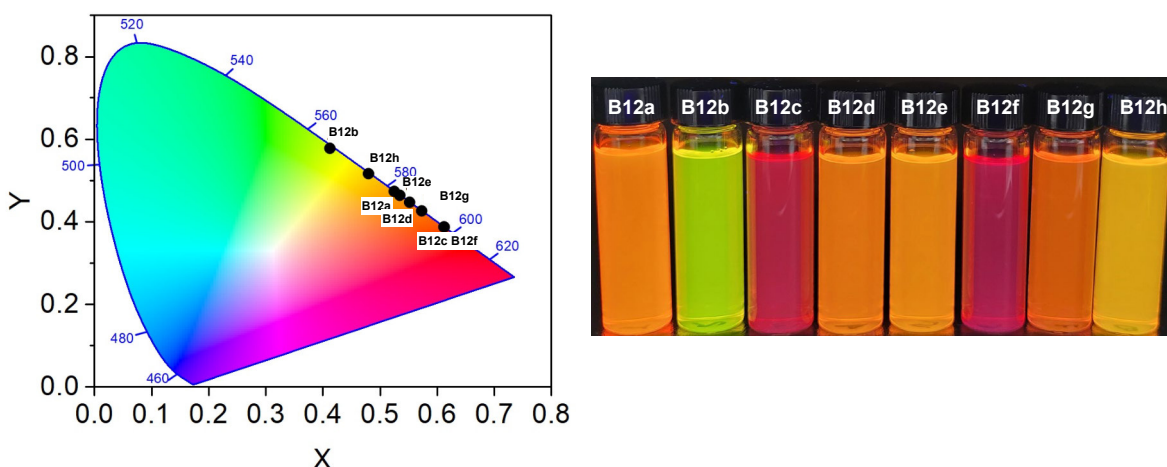


Figura B37. Coordenadas en el diagrama cromático CIE de 1931 para los derivados de BOPHYs estudiados en CH_2Cl_2 y fotografía de soluciones de los compuestos bajo irradiación UV a 360 nm.

En cuanto al tiempo de vida de la fluorescencia τ , el decaimiento experimental puede ajustarse monoexponencialmente con un valor τ de 2-3 ns, como se ha descrito para otros BOPHYs. Sólo para **B12f** la τ media fue inferior a ~ 1 ns, lo que concuerda con su muy baja fluorescencia. En general, las

constantes k_{rad} radiativa y k_{nr} no radiativa siguieron el mismo patrón que el rendimiento cuántico de fluorescencia: la k_{rad} disminuyó y la k_{nr} aumentó con la desactivación del rendimiento cuántico.

3.4.3.5. Propiedades electroquímicas de los BOPHYs **B12a-h**

Las propiedades electroquímicas de los BOPHYs se investigaron mediante voltamperometría cíclica y voltamperometría de onda cuadrada en una solución de CH_2Cl_2 . Todos los datos electroquímicos se recogen en la Tabla B20.

Tabla B20. Propiedades electroquímicas de los BODIPYs.

BOPHY	E_p^c (V)	E_p^a (V)	HOMO (eV)	LUMO (eV)	E_g (eV)
B12a	-0.96	+1.82	-6.62	-3.84	2.78
B12b	-0.87	+1.83	-6.63	-3.93	2.70
B12c	-1.17	+1.78	-6.58	-3.63	2.95
B12d	-0.88	+1.89	-6.69	-3.92	2.77
B12e	-0.93	+1.78	-6.58	-3.87	2.71
B12f	-0.94	+1.71	-6.51	-3.86	2.65
B12g	-0.84	+1.63	-6.43	-3.96	2.47
B12h	-0.85	+1.68	-6.50	-3.72	2.78

El mapa de potencial electrostático (EPM) da una idea de los sitios de los BOPHYs que pueden estar predispuestos a una reacción redox. El EPM para **B12a** se ilustra en la Figura B38. En general, todas las BOPHYs muestran un comportamiento similar. Los sitios más electronegativos, observados en rojo, se centran en ambos fragmentos $-\text{NN}-\text{BF}_2$ y en el carbonilo del grupo éster. Los fenilos o derivados con tiofenos sustituido en las posiciones 2 y 7 (R^1) aparecen en naranja. A lo largo del núcleo, los complejos se encuentran en verde, reflejando así una distribución de electrones homogénea. Mientras tanto, los sitios menos negativos, representados en azul, se observan en los hidrógenos de todos los sustituyentes. En consecuencia, los voltamperogramas de todos los compuestos de la serie muestran un pico de alta intensidad a c.a. 2,0 V y al menos dos picos de baja intensidad a 1,0 y 1,5 V.

Los voltamperogramas de la serie BOPHY revelaron que todas las moléculas son electroquímicamente activas. Además, la posición del pico catódico o anódico principal no cambia con la velocidad de barrido (es decir, el punto de media altura es el mismo, siendo independiente de la velocidad) ni con los ciclos sucesivos. En consecuencia, el transporte por difusión es el proceso principal. La mayoría de los voltamperogramas muestran un pico alto e irreversible para la oxidación y un pico reversible para la reducción (Figura B39c).

Para comprender mejor este comportamiento, se realizó una voltamperometría de onda cuadrada y se aplicó la primera derivada (di/dV) a los voltamperogramas cíclicos (Figura B38aa). En los BOPHYs sustituidos con metilos, fenilos o una combinación de ambos, aparecen dos picos de reducción de baja intensidad, pero sólo uno de ellos es reversible. Entre los que llevan sustituyentes donadores de electrones, como el fenol **B12c**, el metoxifenilo **B12f** y el tienilo **B12g**, sólo se observa un pico de reducción, y es reversible. Estos resultados sugieren la existencia de comunicación electrónica entre los dos fragmentos -NN-BF₂.

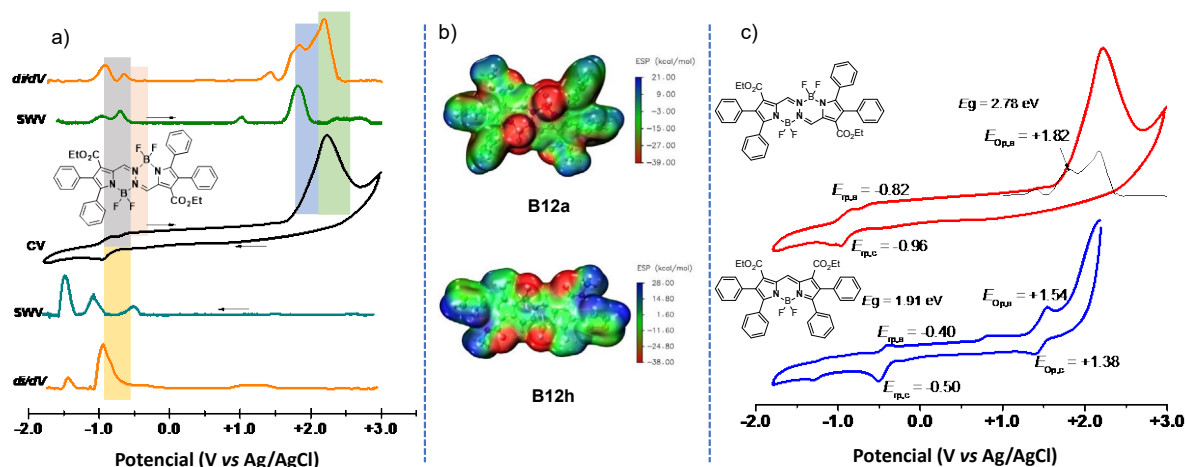
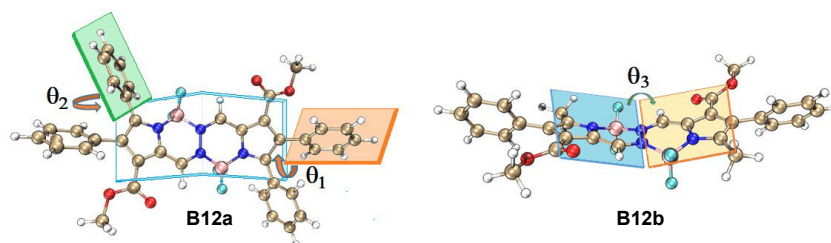


Figura B38. a) Voltamperogramas de **B12a** como ejemplo de la serie: voltamperogramas cíclicos (CV), voltamperometría de onda cuadrada (SWV) y las derivadas de potencial redox CV (di/dV). b) Mapa de potencial electrostático de **B12a** y **B12h** construido mediante geometría molecular optimizada con el funcional B3LYP. c) Voltamperogramas cíclicos comparativos de **B12a** (un BOPHY) con su homólogo BODIPY.

La presencia de un solo pico catódico correspondiente a la reducción del grupo -C=N- confirma que los dos fragmentos -NN-BF₂ interactúan entre si electrónicamente. Esto puede observarse en los voltamperogramas de la Figura B38c, donde se compara **B12a** con su homólogo BODIPY **B8a**. Por lo tanto, los BOPHYs son más difíciles de oxidar y reducir que los BODIPYs. Mostrando un desplazamiento del potencial anódico y catódico en relación con estos. En consecuencia, la deslocalización de cargas no se extiende con un fragmento adicional de -NN-BF₂. En otras palabras, los estos BOPHYs son moléculas menos conjugadas que los complejos análogos BODIPYs. Esta conclusión se correlaciona bien con los resultados de la espectroscopia UV-Vis y cálculos teórico. También explica por qué el band gap es mayor en los complejos BOPHYs ($E_g \sim 2,78$ V) frente a los BODIPYs ($E_g \sim 1,91$ V). De ahí que los BOPHYs puedan considerarse materiales receptores de electrones en celdas solares orgánicas.

3.4.2.4. Cálculos teóricos de los BOPHYs **B12a-h**

Todos los posibles conformeros de las estructuras **B12a** y **B12b** fueron encontrados por medio de la paquetería CREST. Los cuales fueron optimizados por el funcional GGA BP86 y sus mínimos globales fueron obtenidos con el funcional híbrido estándar B3LYP. Los ángulos diedros para estas especies se muestran en la Figura B39. Estos sirven como compuestos representativos de la serie. Todas las moléculas muestran un notable grado de flexión. El menor ángulo diedro (θ_3) entre las dos unidades fusionadas es de 19.35° para **B12h** y el mayor es de 25.93° para **B12e**. Los ángulos de los demás compuestos se encuentran dentro de este intervalo. La comparación de las posiciones 2 y 7 (R^1) de **B12a** y **B12b** revela que el grupo fenilo, que es más estéricamente importante que un grupo metilo, ya que distorsiona aún más el puente.



*Figura B39. Vista frontal y lateral de las geometrías optimizadas de **B12a** y **B12b**, indicando en grados los ángulos diedros θ_1 , θ_2 y θ_3 entre dos planos de complejos fusionados. Estos dos compuestos son representativos de la serie de BOPHYs. Las imágenes se obtuvieron al nivel teórico B3LYP/def2-TZVP/ CH_2Cl_2 .*

Los ángulos diedros en los estados fundamental y excitado calculados y los valores HOMO/LUMO se resumen en la Tabla B20. En este estudio, se encontraron valores de ángulos diedros casi idénticos para el estado fundamental y el estado excitado con el enfoque de gradiente vertical, pero se produjo una diferencia notable con el método hessiano adiabático (Tabla B21). Curiosamente, el ángulo diedro del fenilo cambia drásticamente debido a la excitación en todas las moléculas aquí estudiadas (alrededor de $5\text{-}10^\circ$). El grado de flexión también se ve influido por el impedimento estérico en el estado excitado. Esto se evidencia claramente por la disminución del ángulo diedro entre las dos fragmentos -NN-BF₂ (θ_3) para **B12b** y **B12h** cuando pasan del estado fundamental al estado excitado. En **B12b** se detectó el efecto más notable.

Tabla B21. Ángulos diedros en el estado fundamental (GS) y en el estado excitado (ES) y energías de Orbital Molecular de Frontera (FMO): HOMO y LUMO de los BOPHYs **B12a-h** (calculados con los enfoques de gradiente vertical VG y hessiano adiabático AH).

BOPHY	Ángulos diedros						FMO (eV)	
	Estado fundamental (GS)			Estado excitado (ES) via VG/AH			HOMO	LUMO
	θ_1	θ_2	θ_3	θ_1	θ_2	θ_3		
B12a	55.95	52.88	25.52	54.64/ 54.28	51.04/ 45.69	24.64/ 18.26	-6.06	-3.23
B12b	52.43	-	21.13	49.38/ 43.63	-	19.90/ 14.60	-6.17	-3.18
B12c	56.95	49.87	25.16	55.52/ 57.58	47.96/ 43.48	24.36/ 18.08	-5.80	-3.17
B12d	55.88	53.00	25.96	54.03/ 51.98	51.56/ 47.18	25.06/ 17.28	-5.84	-3.40
B12e	56.50	52.62	26.05	55.05/ 53.92	50.84/ 46.00	25.10/ 17.64	-6.03	-3.21
B12f	54.26	53.32	24.91	51.81/ 45.70	52.97/ 51.22	24.19/ 19.99	-5.82	-3.19
B12g	51.48	54.25	25.23	50.22/ 46.79	52.73/ 48.49	24.40/ 17.79	-5.99	-3.25
B12h	49.25	-	19.35	45.71/ 41.96	-	18.98/ 17.85	-6.07	-3.16

En cuanto a los valores FMO, la presencia de grupos donadores de electrones como el hidróxido y el alcoxi aumenta el HOMO, como puede apreciarse comparando **B12c** y **B12f** con **B12a**. Sin embargo, el valor LUMO es muy similar entre las moléculas ($\approx 3,4$ eV). Además, los valores HOMO más bajos se observan para **B12b** y **B12h**, que tienen un metilo en lugar de un fenilo como R². El tiofeno como R¹ en **B12h** da lugar a un HOMO mayor en comparación con **B12b**.

Los orbitales moleculares implicados en las transiciones electrónicas más importantes se muestran en la Figura B40 para **B12a** y **B12b** como moléculas representativas. Las transiciones principales H \rightarrow L a 525 y 526 nm para los derivados **B12a** y **B12b**, respectivamente. Además de las transiciones secundarias a 343 nm para **B12a** (H-8 \rightarrow L) y a 395 nm en la molécula **B12b** (H-2 \rightarrow L) que también se puede observar en el espectro de absorción experimental de la Figura B34. Mientras que el HOMO está deslocalizado en toda la molécula, el LUMO está localizado principalmente en el núcleo de BOPHY, presentando una transición electrónica π - π^* independientemente de los sustituyentes R¹ o R². Esto explica por qué el valor LUMO es casi constante en la serie.

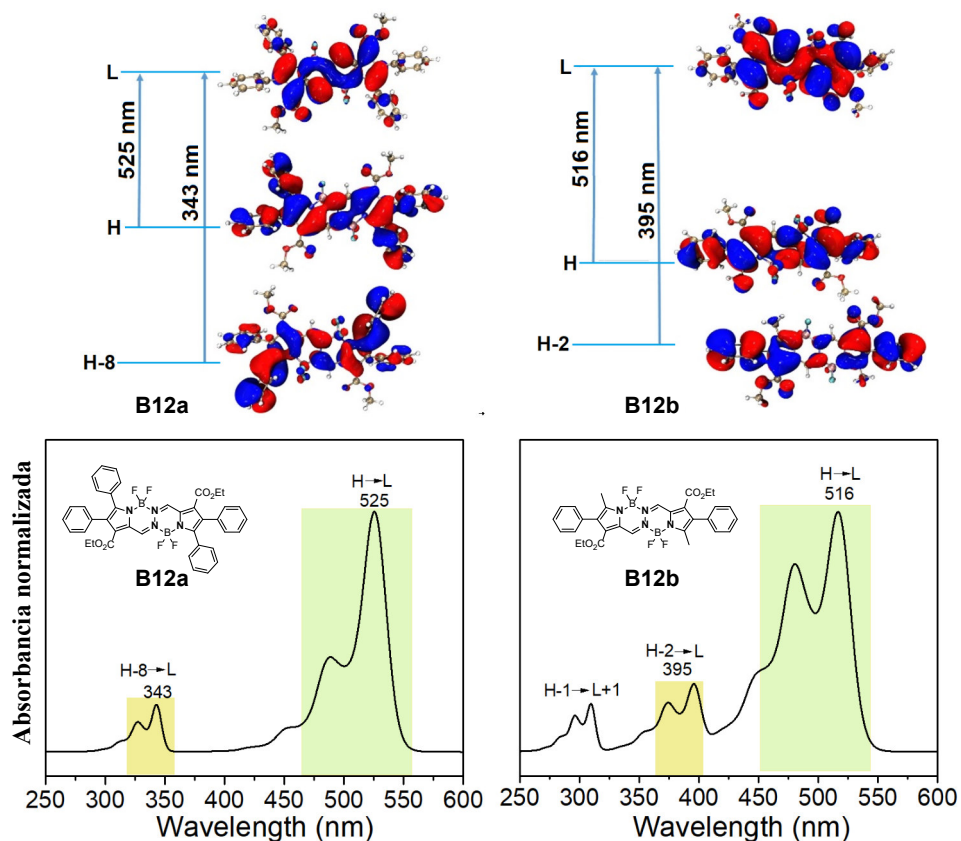


Figura B40. Ilustración de las transiciones electrónicas más importantes para **B12a** (izquierda) y **B12b** (derecha) en el nivel de teoría B3LYP/def2-TZVP/CH₂Cl₂.

Las propiedades del estado excitado de los BOPHYs se calcularon mediante los enfoques de gradiente vertical y hessiano adiabático (Tabla B22). Los espectros de absorción muestran el desdoblamiento característico de la banda de absorción principal (Figura B40, inferior), derivado de una progresión vibracional del estado excitado.^{100,188} La intensidad de cada banda cambia en función del ambiente químico.

Tabla B22. Propiedades calculadas del estado excitado de la serie BOPHY.

BOPHY	μ , Debye		λ_{abs} (nm)	E_{0-0}	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ [cm ⁻¹] (VG/AH)
	GS	ES	VG/AH		AH	
B12a	3.55875	3.60320	525/518	527	605	2518/2303
B12b	4.93815	3.26706	498/516	500	541	1596/895
B12c	0.20529	0.80603	515/485	517	589	2439/3640
B12d	3.86351	4.03960	506/518	519	600	3096/2638
B12e	2.74960	2.90630	511/455	511	582	2387/4796
B12f	4.21755	4.44680	515/-	515	601	2778/-
B12g	4.14308	4.45371	522/534	524	596	2378/1948
B12h	2.68109	3.66373	517/479	521	571	1829/3363

¹⁸⁸ Sola-Llano, R.; Jiménez, J.; Avellanal-Zaballa, E.; Johnson, M.; Cabrerros, T. A.; Moreno, F.; Maroto, B. L.; Muller, G.; Bañuelos, J.; Cerdán, L.; García-Moreno, I.; Moya, S. de la. BOPHYs versus BODIPYs: A Comparison of Their Performance as Effective Multi-Function Organic Dyes. *Dye. Pigment.* **2019**, 170, 107662.

Para entender la desactivación de la fluorescencia que se produjo en **B12c** y **B12f**, se analizó la densidad de espín en la geometría optimizada del estado triplete y se exploraron los posibles canales de cruce intersistema (ISC), se evaluaron estos dos compuestos y **B12a** como ejemplo representativo de la serie BOPHY altamente fluorescente. Las isosuperficies de **B12a**, **B12c** y **B12f**, obtenidas al nivel teórico UB3LYP/def2-TZVP/CH₂Cl₂ (Figura B41), están deslocalizadas sobre el núcleo de BOPHY. Para **B12c** y **B12f** también se encuentran sobre los fenilos correspondientes al ángulo diedro entre las dos unidades fusionadas centrales (θ_3).

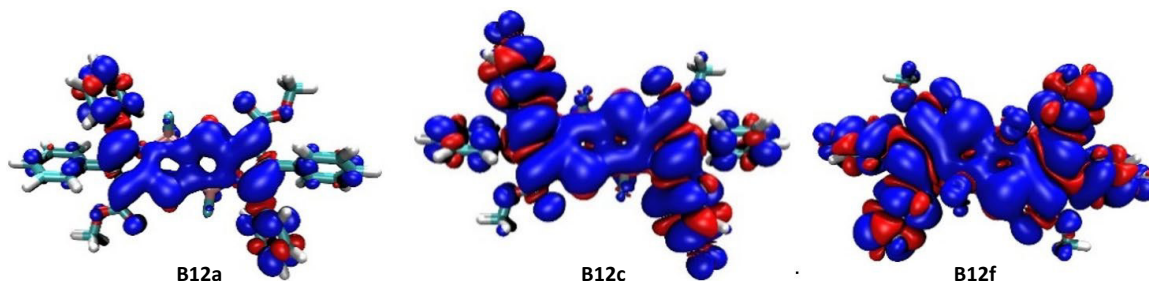


Figura B41. Las isosuperficies de densidad de espín de los BOPHYs **B12a**, **B12c** y **B12f**.

Los posibles canales de cruce intersistémico para **B12a**, **B12c** y **B12f** se indican en la Tabla B23. Teóricamente, el proceso de cruce intersistema se verá favorecido si se cumplen dos condiciones: un alto valor de acoplamiento espín-órbita (el rango aceptable es de 0,3-5 cm⁻¹)¹⁸⁹ y una pequeña diferencia de energía entre los primeros estados singlete y triplete (E_{S1-Tn}). Como puede apreciarse, existen dos posibles canales de cruce intersistema para estos BOPHYs: S₁-T₁ y S₁-T₂ (Figura B42). Para todos los BOPHYs, el E_{S1-T1} es superior a 0,4 eV, y el acoplamiento espín-órbita es de 0 cm⁻¹. Por tanto, el cruce intersistema directo no se produce. El segundo mecanismo (S₁-T₂) no está permitido para **B12f** porque T₂ está a una energía mayor que S₁ (Figura B42c). Para **B12c** e incluso para **B12a**, por el contrario, E_{S1-Tn} es bastante bajo (Figuras B42a,b). Sin embargo, el valor del acoplamiento espín-órbita está cerca del mínimo del rango aceptable, lo que indica que esta vía tampoco se ve favorecida. Los datos del estudio del acoplamiento espín-órbita y del cruce intersistema concuerdan con el bajo rendimiento de generación de oxígeno singlete determinado para **B12c** y **B12f** en la sección electroquímica.

¹⁸⁹ Klessinger, M. Triplet Photoreactions; Structural Dependence of Spin-Orbit Coupling and Intersystem Crossing in Organic Biradicals. *Theor. Comput. Chem.* **1998**, 5 (C), 581–610.

Tabla B23. La diferencia de energía vertical del estado singlete-triplete (E_{SI-Tn} , en eV) del canal de cruce intersistema (ISC) y valores de acoplamiento espín-orbital (SOC) entre los estados T_n y S_1 (en cm^{-1}) de **B12a**, **B12c** y **B12f** en DCM.

BOPHY	Canal ISC	SOC (cm^{-1})	E_{SI-Tn} (eV)
B12a	S_1-T_1	0	0.42
	S_1-T_2	0.49	0.05
B12c	S_1-T_1	0	0.51
	S_1-T_2	0.63	0.16
B12f	S_1-T_1	0	0.41
	S_1-T_2	0.27	-0.07

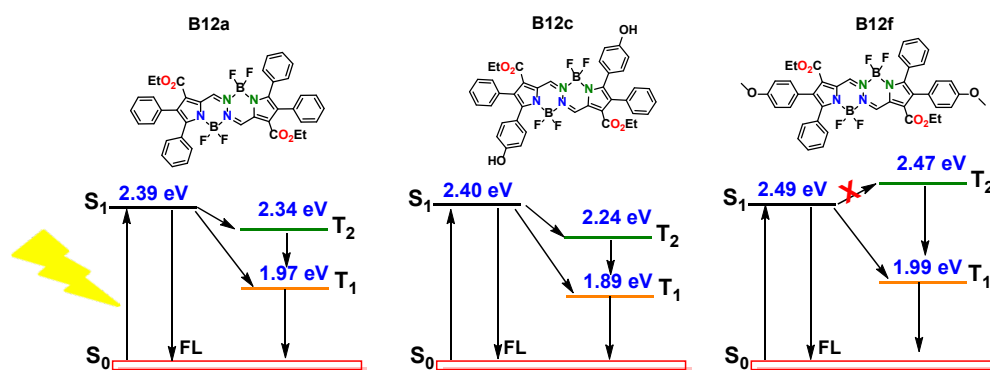


Figura B41. Diagramas de energía de Jablonski calculados para los estados singlete y triplete de **B12a**, **B12c** y **B12f**.

3.5. Conclusiones

En el presente capítulo se logró la obtención de dos nuevas familias de tintes orgánicos fluorescentes en rendimientos de moderados a altos, 35% a 89% para los BODIPYs y 58 a 78 % para los BOPHYs. Aunado a esto, se estableció una estrategia de pre-funcionalización que permite la inclusión de diferentes grupos funcionales, tanto electrodonadores y electroattractores como grupos alquílicos, arílicos y heteroarílicos en las moléculas antes mencionadas. Esto, variando el sustituyente en el carbeno y la oxazolona que se utilizan para formar el pirrol.

Ambas familias presentan propiedades fotofísicas y electroquímicas relevantes. Además, como concluyen otros autores, a pesar de las similitudes estructurales entre las familias, estos núcleos tienen comportamientos distintos por lo que se deben considerar como familias diferentes. Los BODIPYs muestran emisiones con longitudes de onda más largas que los BOPHYs, entre 590 y 660 nm, curvas de emisión más estrechas, tiempos de vida ligeramente más largos y rendimientos cuánticos variables dependientes de los sustituyentes, lo que los posiciona como buenos candidatos como sondas fluorescentes. Además, por sus propiedades electroquímicas, algunos de estos derivados como **B8d** y **B8e** pueden reducirse y oxidarse en una amplia ventana electroquímica por lo que es posible su aplicación como electróforos orgánicos para el desarrollo de baterías de flujo redox.

Por otro lado, los BOPHYs también presentan buenos rendimientos cuánticos y alta pureza de color con emisiones en un rango distinto (entre 550 y 600 nm). Interesantemente, las pruebas electroquímicas revelan que la deslocalización de cargas no se extiende con un fragmento de -N-BF₂ adicional como se podría suponer al ver su estructura. En otras palabras, los BOPHYs son moléculas menos conjugadas que los complejos BODIPYs, lo cual es congruente con las pruebas fotofísicas de los núcleos y también explica por qué el band gap es mayor (E_g ~2,78 V) en los BOPHYs que en los BODIPYs (E_g ~1,91 V). Sin embargo, por sus características, estas moléculas de BOPHYs se puedan considerarse como materiales receptores de electrones en celdas solares orgánicas.

Derivado del trabajo desarrollado en este capítulo, se realizó la publicación de 2 artículos que a continuación se enlistan:

- Artículo: *“Synthesis of Polysubstituted Symmetrical BODIPYs via Fischer Carbene Complexes: Theoretical, Photophysical and Electrochemical Evaluation”*

Publicado en la revista Chemistry – A European Journal, DOI: [10.1002/chem.202202446](https://doi.org/10.1002/chem.202202446)

- Artículo: *“In-depth exploration of polysubstituted BOPHYs Dyes: Synthesis, photophysical, electrochemical, and theoretical properties”*

Publicado en la revista Dyes and Pigments, DOI: [10.1016/j.dyepig.2023.111682](https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2023.111682)

Capítulo IV. Síntesis de indicadores fluorescentes de tipo bicolor para la detección de Ba^{2+} en experimentos de desintegración β doble sin neutrinos.

4.1. Indicadores fluorescentes de tipo bicolor (FBI)

Las moléculas cuyos espectros de fluorescencia son diferentes cuando se someten a condiciones especiales (por ejemplo, cambio de pH, polaridad del disolvente o la unión a cationes metálicos), se denominan indicadores fluorescentes bicolors (FBI por sus siglas en inglés Fluorescent Bicolour Indicator).¹⁶ También, se han descrito como sondas de doble emisión con cambios de señal asociados a dos emisores, ya sea independientes o correlacionados.¹⁹⁰ En el caso particular de un comportamiento bicolor inducido por la unión de un catión metálico, las especies pueden presentar desplazamientos hipsocrómicos o batocrómicos dependiendo de la longitud de onda de emisión de la especie coordinada con el catión (λ'_{em}), con respecto de la emisión de la especie libre (λ_{em}) (Figura C1a).

Aunque existen diversas especies que se utilizan en la detección de cationes metálicos, como nanopartículas,¹⁹¹ dendrímeros,¹⁹² compuestos organometálicos,¹⁹³ o indicadores fluorescentes de tipo monocolor,¹⁹⁴ entre otros, particularmente en este capítulo, nos enfocamos en los FBI debido a la aplicación final a la que está dirigido este trabajo, consistente en la detección de cationes, monovalentes y divalentes, en bajas concentraciones y condiciones especiales de trabajo, como puede ser el vacío y en un entorno gaseoso a presión.

En la literatura podemos encontrar una plétora de sensores destinados a la detección de iones. A rasgos muy generales, los podemos clasificar como sensores de tipos monocolor y bicolor. En un indicador fluorescente monocolor, las longitudes de onda de emisión de la especie libre como de la coordinada son iguales. En esta especie, tras la coordinación con el catión se produce una transición “off-on” o bien “on-off”, caracterizada por un aumento de fluorescencia en el primer caso y por un descenso de la intensidad en el último, aunque éste se suele producir con mucha menos frecuencia (transición “on-off”, Figura C1b). En estos casos, aunque las longitudes de onda de emisión son similares para los estados libre y coordinado, se pueden diferenciar por la intensidad más alta para el estado on y más baja para el off. Por lo tanto, cuanto mayor sea la diferencia entre las intensidades de estos estados, mayor será la sensibilidad del sensor. No obstante, estos requieren factores de

¹⁹⁰ Gui, R.; Jin, H.; Bu, X.; Fu, Y.; Wang, Z.; Liu, Q. Recent Advances in Dual-Emission Ratiometric Fluorescence Probes for Chemo / Biosensing and Bioimaging of Biomarkers. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *383*, 82–103.

¹⁹¹ Ahmeda, M.; Faisala, M.; Ihsanb, A.; Naseera, M. M. Fluorescent Organic Nanoparticles (FONs) as Convenient Probes for Metal Ions Detection in Aqueous Medium. *Analyst* **2019**, *144*, 2480–2497.

¹⁹² Grabchev, I.; Staneva, D.; Betcheva, R. Fluorescent Dendrimers As Sensors for Biologically Important Metal Cations. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 4976–4983.

¹⁹³ Natarajan, S.; Kumar, A. Fluorescent MOFs for Selective Sensing of Toxic Cations (Tl³⁺, Hg²⁺), Highly Oxidizing Anions [(CrO₄)²⁻, (Cr₂O₇)²⁻, (MnO₄)⁻]. *Chempluschem* **2017**, *82*, 1153–1163.

¹⁹⁴ Thapa, P.; Byrnes, N. K.; Denisenko, A. A.; Mao, J. X.; McDonald, A. D.; Newhouse, C. A.; Vuong, T. T.; Woodruff, K.; Nam, K.; Nygren, D. R.; Jones, B. J. P.; Foss, F. W. Demonstration of Selective Single-Barium Ion Detection with Dry Diazacrown Ether Naphthalimide Turn-on Chemosensors. *ACS Sensors* **2021**, *6* (1), 192–202.

separación con valores muy altos los cuales son difíciles de alcanzar debido a diversas variables que afectan a la intensidad, como la concentración del analito a detectar.

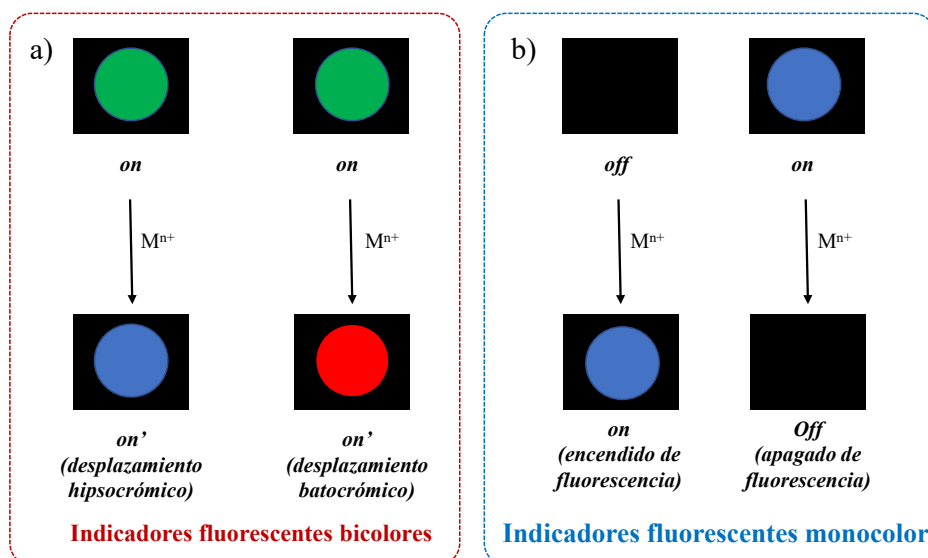


Figura C1. Cambios en la fluorescencia para los indicadores fluorescentes: a) estados on-on' con desplazamientos hipsocrómicos y batocrómicos en Indicadores fluorescentes bicolor; b) estados off-on y on-off en Indicadores fluorescentes monocolor.

4.1.1. Composición y funcionamiento de los indicadores fluorescentes de tipo bicolor

En general, los FBI pueden incorporar diferentes componentes, donde los principales son el agente quelante, (fragmento encargado de la coordinación con el metal) y el fluoróforo principal, el cual puede estar formado por una sola unidad o bien ser la combinación de varias unidades sintéticas, estas últimas pueden estar acoplados mediante un sistema π . Adicionalmente, se puede incluir un espaciador y un fragmento de unión para anclar el sensor a superficies o biomoléculas.

Un agente quelante puede consistir en grupos funcionales como ácidos policarboxílicos, podandos, coronandos o criptandos.¹⁹⁵ Por otro lado, el fluoróforo que es el fragmento responsable de la fluorescencia del sistema, comprende una gran variedad de hidrocarburos aromáticos y moléculas aromáticas poliheterocíclicas como las indolizinas,¹⁹⁶ cumarinas,¹⁹⁷ xantenos¹⁹⁸ y BODIPYs,¹⁹⁹ entre otros.⁴ Los espaciadores pueden consistir en cadenas lineales alifáticas o derivados de polietilenglicol

¹⁹⁵ Carter, K. P.; Young, A. M.; Palmer, A. E. Fluorescent Sensors for Measuring Metal Ions in Living Systems. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (8), 4564–4601.

¹⁹⁶ Zheng, X.; Ji, R.; Cao, X.; Ge, Y. FRET-Based Ratiometric Fluorescent Probe for Cu^{2+} with a New Indolizine Fluorophore. *Anal. Chim. Acta* **2017**, *978*, 48–54.

¹⁹⁷ Pan, S. L.; Li, K.; Li, L. L.; Li, M. Y.; Shi, L.; Liu, Y. H.; Yu, X. Q. A Reaction-Based Ratiometric Fluorescent Sensor for the Detection of $Hg(II)$ Ions in Both Cells and Bacteria. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (39), 4955–4958.

¹⁹⁸ Zhao, M.; Guo, Y. S.; Xu, W. N.; Zhao, Y. F.; Xie, H. Y.; Li, H. J.; Chen, X. F.; Zhao, R. S.; Guo, D. S. Far-Red to near-Infrared Fluorescent Probes Based on Silicon-Substituted Xanthene Dyes for Sensing and Imaging. *Trends Anal. Chem.* **2020**, *122*, 115704.

¹⁹⁹ Sprenger, T.; Schwarze, T.; Müller, H.; Sperlich, E.; Kelling, A.; Holdt, H. J.; Paul, J.; Martos Riaño, V.; Nazaré, M. BODIPY-Equipped Benzo-Crown-Ethers as Fluorescent Sensors for pH Independent Detection of Sodium and Potassium Ions. *ChemPhotoChem* **2023**, *7* (2), e202200270

(PEG), por ejemplo. Por último, como sistema de unión a una superficie o a una proteína, pueden emplearse diferentes grupos funcionales dependiendo de la interacción que se quiera conseguir. Algunos de los más empleados son derivados de maleimidas, para unión a proteínas o trialcoxisilanos. Los últimos son utilizados con el fin de anclar los indicadores moleculares fluorescentes a superficies sólidas (Figura C2).¹⁹⁴

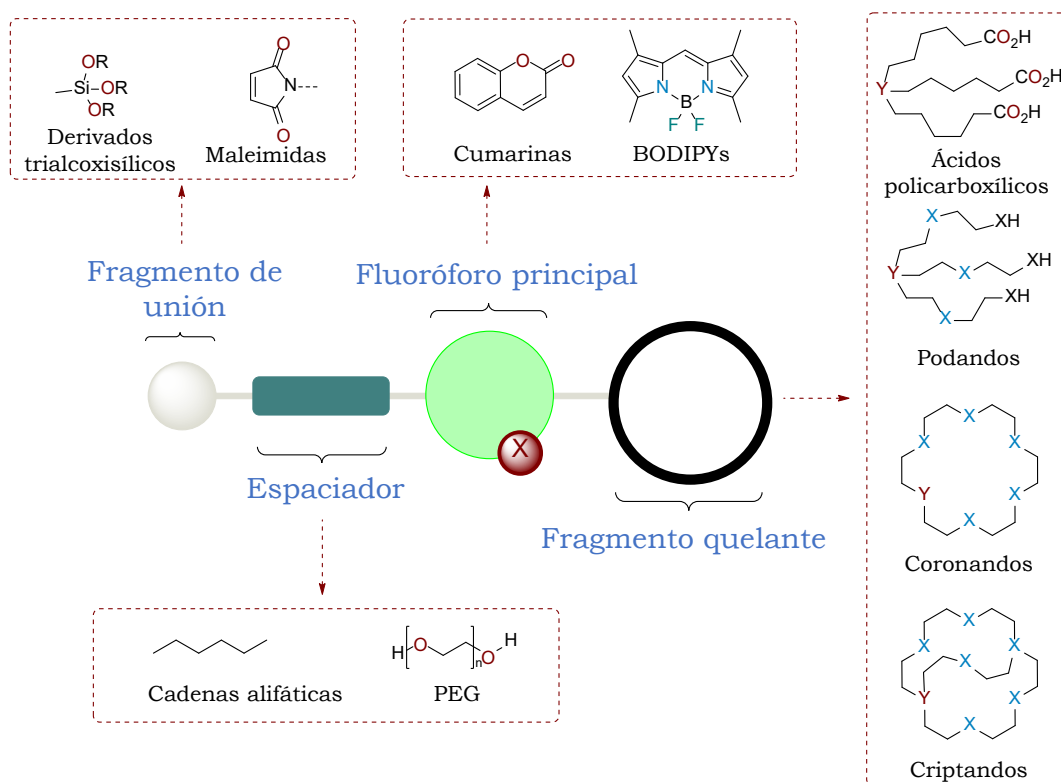


Figura C2. Diseño general de un indicador fluorescente bicolor

Los FBI pueden cambiar la intensidad y la longitud de onda de emisión de sus señales de fluorescencia dependiendo de la interacción con los cationes metálicos. En este aspecto, se pueden destacar cinco uniones principales (Figura C3). Las dos primeras comprenden la unión del metal con el fragmento quelante, donde se puede modificar las propiedades fotofísicas del indicador por la formación de complejos monoméricos o diméricos. En el tercer caso, el propio fluoróforo es capaz de unirse directamente al catión metálico. Aquí, las propiedades fotofísicas del nuevo complejo pueden ser diferentes a las del fluoróforo libre, dando lugar así a un sensor bicolor. En el cuarto caso, un heteroátomo X con un par de electrones libre captura al catión en conjunto con el fragmento quelante, formando un complejo en el que se genera un cambio estructural y, por ende, modifica la longitud de onda de emisión. Por último, los grupos funcionales del fluoróforo pueden reaccionar selectivamente

con el metal para transformarse en un fluoróforo diferente, dando así un efecto fluorescente bicolor sin fragmento quelante.²⁰⁰

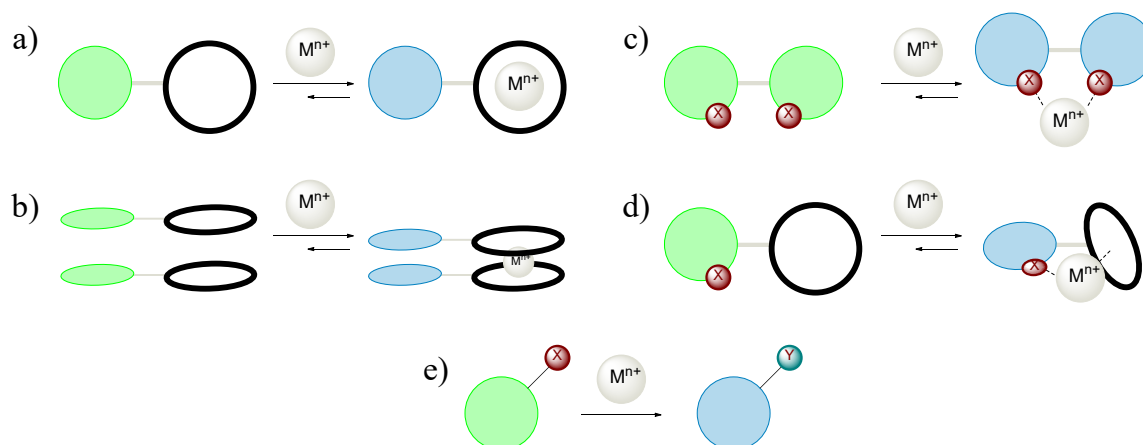


Figura C3. Diferentes maneras de coordinación entre el FBI y el catión: a) Formación de complejo monomérico; b) formación de complejo dimérico; c) quelación directa por los heteroátomos del fluoróforo; d) quelación cooperativa entre el fragmento quelante y el heteroátomo del fluoróforo; e) reacción química con el catión.

4.1.2. Mecanismo de emisión en los indicadores fluorescentes

Los mecanismos de emisión pueden variar dependiendo de la arquitectura del sistema y el tipo de unión entre el FBI y el catión, siendo los más comunes: la transferencia de energía por resonancia de Förster (FRET por sus siglas en inglés Förster Resonance Energy Transfer); la transferencia fotoinducida de electrones (PET por sus siglas en inglés Photoinduced Electron Transfer); la formación de excímeros y la transferencia interna de carga (ICT por sus siglas en inglés Intramolecular Charge Transfer).

La transferencia de energía por resonancia de Förster es un mecanismo de fluorescencia que se basa en la interacción entre dos fluoróforos o entre dos partes de un mismo fluoróforo, un dador y un aceptor. En este caso, el dador cede un fotón que es absorbido por el aceptor, que a su vez promocionará su electrón al estado excitado; este último presenta un gap HOMO-LUMO menor, dando un desplazamiento batocrómico (Figura C4).²⁰¹ Para que esto se produzca, ambos fluoróforos deben tener diferentes longitudes de onda de excitación. Además, las regiones de emisión del dador y de excitación del aceptor deben solaparse y los fragmento o especies deben encontrarse a menos de 10 nm de separación. Un mecanismo muy similar es el PET, pero en este caso, la transferencia entre

²⁰⁰ Behera, S. K.; Park, S. Y.; Gierschner, J. Dual Emission: Classes, Mechanisms, and Conditions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2021**, 60 (42), 22624–22638.

²⁰¹ Kaur, A.; Kaur, P.; Ahuja, S. Förster Resonance Energy Transfer (FRET) and Applications Thereof. *Anal. Methods* **2020**, 12 (46), 5532–5550.

el dador y el aceptor es de un electrón en el primer estado electrónico excitado singulete S_1 . Este fenómeno no genera un cambio en las longitudes de onda de emisión de las especies y es el mecanismo por el cual funcionan los indicadores fluorescentes de tipo monocolor.^{13,202}

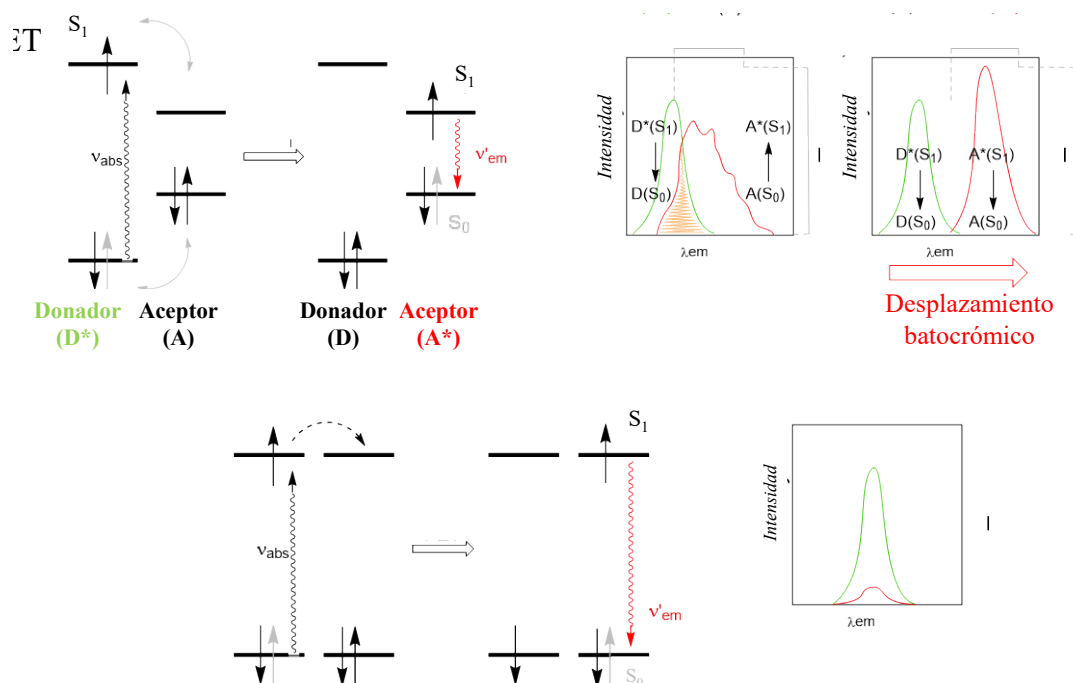


Figura C4. Comparación de los mecanismos de emisión entre FRET y PET: a) Diagrama de niveles de energía de los orbitales moleculares en el proceso FRET; Solapamiento del espectro de emisión del donante y el espectro de excitación del aceptor (en naranja); desplazamiento batocrómico esperado entre los espectros de emisión del D y A. b) Diagrama de niveles de energía de los orbitales moleculares en los procesos PET y representación de la desactivación de la fluorescencia.

Otro mecanismo de emisión es el generado por los excímeros (Figura C5).²⁰³ En este mecanismo, la fluorescencia radica en la formación de un dímero entre dos fluoróforos, uno en el estado fundamental S_0 y otro en el primer estado excitado singulete S_1 . La interacción entre ambos fluoróforos hace que la diferencia HOMO-LUMO se reduzca en la formación del excímero, reduciendo la frecuencia de emisión y, por lo tanto, generando un desplazamiento batocrómico.

²⁰² Braslavsky, S. E. Glossary of Terms Used in Photochemistry. *Pure Appl. Chem.* **2007**, 79 (3), 293–465.

²⁰³ Hoche, J.; Schmitt, H. C.; Humeniuk, A.; Fischer, I.; Mitrić, R.; Röhr, M. I. S. The Mechanism of Excimer Formation: An Experimental and Theoretical Study on the Pyrene Dimer. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2017**, 19 (36), 25002–25015.

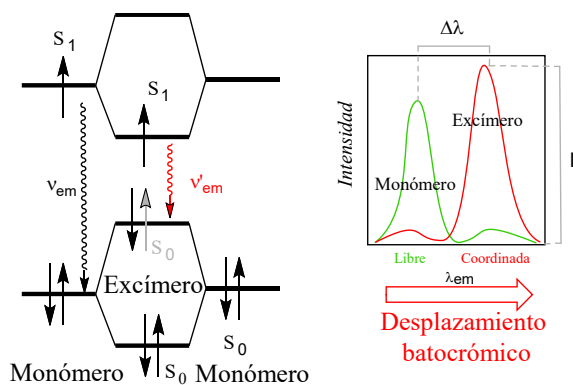


Figura C5. Diagrama de niveles de energía de los orbitales moleculares en el proceso generado por los excímeros.

Finalmente, la transferencia de carga intramolecular se basa en la polarización de la estructura electrónica del sistema. En estos sistemas, un grupo donador cede parte de la densidad electrónica a un grupo aceptor. En este caso se pueden observar dos efectos dependiendo de la posición del fragmento quelante. Si el grupo electrodonador está cerca del fragmento quelante, el HOMO del sistema disminuye generando un desplazamiento hipsocrómico. Mientras que, si el grupo electroattractor es el que se encuentra cerca del fragmento quelante, la disminución se dará en el LUMO del sistema, ocasionando desplazamiento batocrómico (Figura C6).^{204,16}

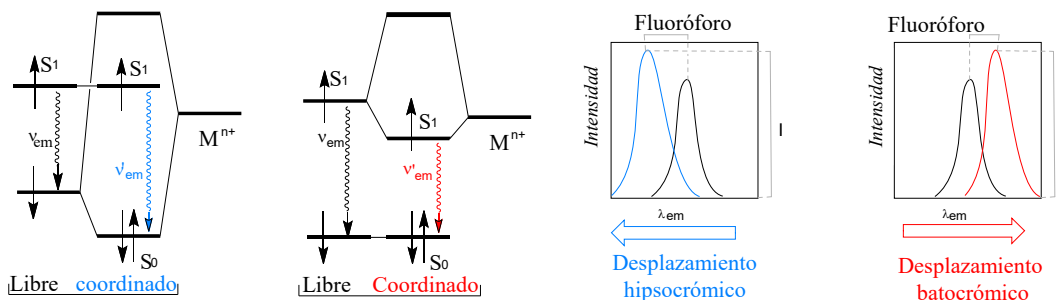


Figura C6. Diagrama de niveles de energía de los orbitales moleculares en el proceso generado por la ITC.

4.1.3. Aplicaciones de los indicadores fluorescentes bicolor

Estos indicadores fluorescentes aplicados en la detección de iones encuentran un amplio campo de uso desde la investigación en la química analítica y biológica,^{205,194} hasta su empleo en el ámbito de los materiales.²⁰⁶ En las Figuras C7 y C8 se presentan algunos ejemplos de las diferentes formas de coordinación que se dan entre los FBI y los cationes.

²⁰⁴ Misra, R.; Bhattacharyya, S. P. *Intramolecular Charge Transfer*; Wiley- VCH, 2018; Vol. 6.

²⁰⁵ De Silva, A. P.; Moody, T. S.; Wright, G. D. Fluorescent PET (Photoinduced Electron Transfer) Sensors as Potent Analytical Tools. *Analyst* **2009**, 134 (12), 2385–2393.

²⁰⁶ Basabe-Desmonts, L.; Müller, T. J. J.; Crego-Calama, M. Design of Fluorescent Materials for Chemical Sensing. *Chem. Soc. Rev.* **2007**,

Como primer ejemplo, los BODIPYs reportados por Sprenger y colaboradores¹⁹⁶ corresponde a un complejo monomérico donde el mecanismo de fluorescencia está dirigido por el PET (Figura C7a). En este caso, después de que el BODIPY captura el ion de sodio o potasio, no hay un desplazamiento en la longitud de onda de emisión, sino que el efecto observado es el aumento de la intensidad de la emisión de fluorescencia, un efecto “off-on”. Estos compuestos han sido testados como sondas fluorescentes para la detección de Na y K en medio fisiológico independiente del pH. Por otro lado, el complejo monomérico que se forma entre las naftalimidaz con iones de Zn^{2+} (Figura C7b),²⁰⁷ permite discriminar estos últimos de los iones de Cd^{2+} donde no se produce un cambio en la longitud de onda de emisión. En este caso, la emisión es promovida por una transferencia interna de carga. Con respecto a la formación de excímeros, en la Figura C7c se presenta una de las evaluaciones tempranas de estos sistemas por Ushakov y Barigelletti, donde el fluoróforo bis(estirilo) que contiene dos unidades de éter corona, capturan cationes con radios mayores que el tamaño de la cavidad del éter corona por medio de complejos tipo sándwich.²⁰⁸

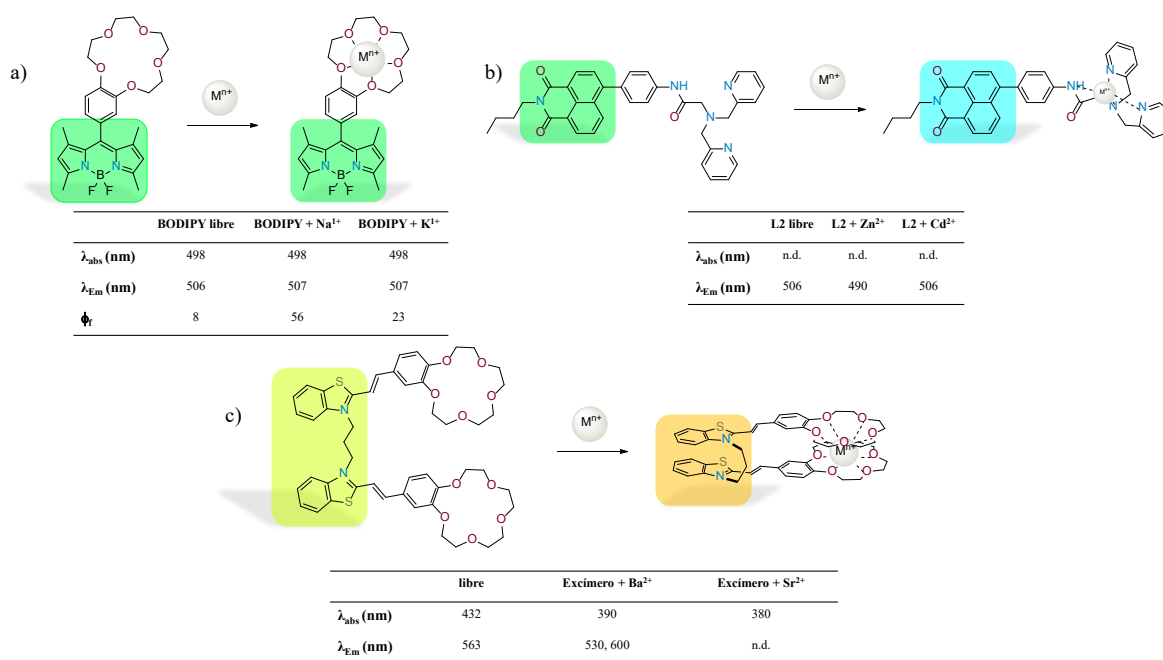


Figura C 7. Ejemplos de interacciones entre indicadores fluorescentes y cationes metálicos: a) complejo monomérico con comportamiento monocolor off-on; b) complejo monomérico con comportamiento bicolor; c) generación de excímeros con comportamiento bicolor.

36 (6), 993–1017.

²⁰⁷ Zhang, Y.; Chen, X.; Liu, J.; Gao, G.; Zhang, S.; Wang, H. A Highly Selective and Sensitive Fluorescent Chemosensor for Distinguishing Cadmium(II) from Zinc(II) Based on Amide Tautomerization. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 19245–19251.

²⁰⁸ Ushakov, E. N.; Gromov, S. P.; Fedorova, O. A.; Pershina, Y. V.; Alfimov, M. V.; Barigelletti, F.; Flamigni, L.; Balzani, V. Sandwich-Type Complexes of Alkaline-Earth Metal Cations with a Bisstyryl Dye Containing Two Crown Ether Units. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103* (50), 11188–11193.

Otros tipos de coordinación que presentan un cambio en la longitud de onda de emisión. Uno de ellos lo constituyen los fluoróforos que contienen grupos carbazol denominados **GBC** (Figura C8a).²⁰⁹ En este caso, la bipiridina central del fluoróforo hace de fragmento quelante coordinándose directamente al catión, proceso que es promovido por una ICT. Por otra parte, la transformación del fluoróforo en una especie diferente, como las cumarinas reportadas por Pan y colaboradores (Figura C8b),¹⁹⁵ generan el cambio en la longitud de onda para utilizarse como indicadores bicolor en la detección de Hg, tanto en células como en *Escherichia coli*.

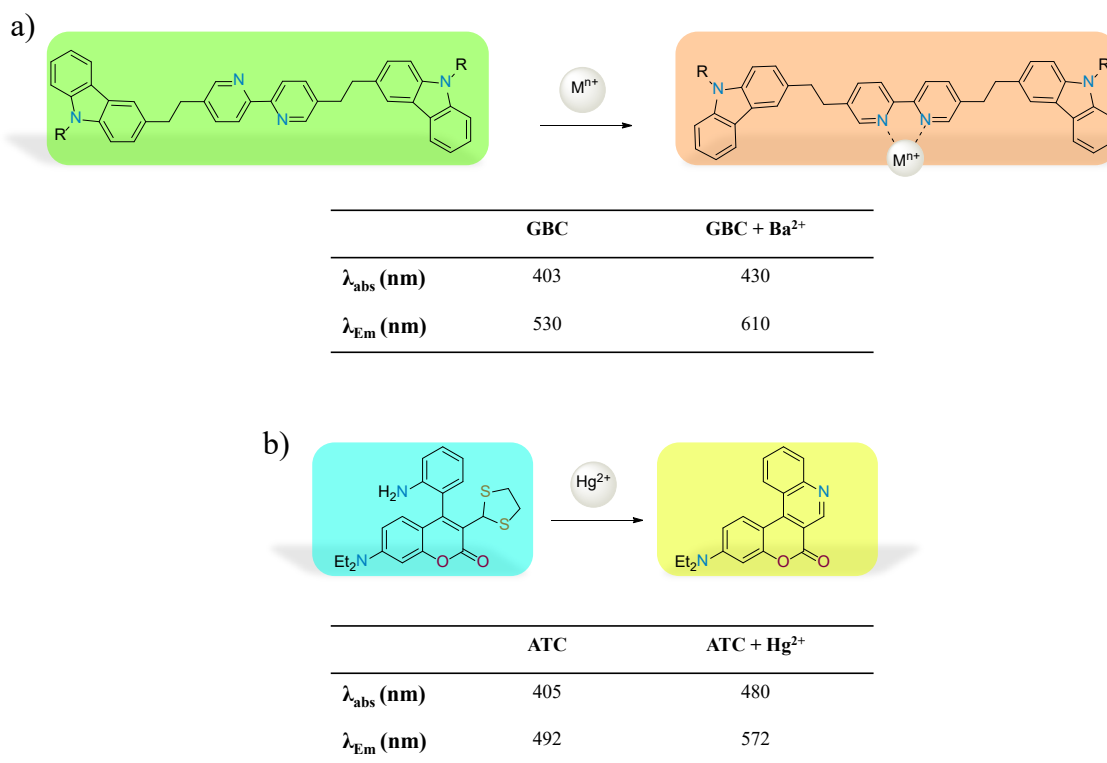


Figura C8. Ejemplos de interacciones entre indicadores fluorescentes bicolor con cationes metálicos en ausencia de fragmento quelante: a) fluoróforo bidentado con unión directa al catión y comportamiento bicolor b) transformación del fluoróforo en una especie diferente por la interacción con el catión metálico.

En este capítulo, los indicadores fluorescentes de tipo bicolor están enfocados a la detección de cationes de Ba²⁺ provenientes de la desintegración doble β sin neutrinos (neutrinoless double-beta decay $\beta\beta 0\nu$). Previamente, el grupo de investigación ha reportado una primera generación de indicadores fluorescentes bicolor, denominados como **G1**, enfocados en esta línea de investigación (Figura C9a).²¹⁰ La evaluación de estos compuestos muestra un desplazamiento hipsocrómico de la

²⁰⁹ Divya, K. P.; Sreejith, S.; Ashokkumar, P.; Yuzhan, K.; Peng, Q.; Maji, S. K.; Tong, Y.; Yu, H.; Zhao, Y.; Ramamurthy, P.; Ajayaghosh, A. A Ratiometric Fluorescent Molecular Probe with Enhanced Two-Photon Response upon Zn²⁺ Binding for in Vitro and in Vivo Bioimaging. *Chem. Sci.* **2014**, 5 (9), 3469–3474.

²¹⁰ Rivilla, I.; Aparicio, B.; Bueno, J. M.; Casanova, D.; Tonnelé, C.; Freixa, Z.; Herrero, P.; Rogero, C.; Miranda, J. I.; Martínez-Ojeda, R. M.; Monrabal, F.; Olave, B.; Schäfer, T.; Artal, P.; Nygren, D.; Cossío, F. P.; Gómez-Cadenas, J. J. Fluorescent Bicolour Sensor for Low-

especie coordinada con respecto de la especie libre, lo cual se atribuye a un cambio conformacional permitido por la división del fluoróforo en dos unidades rotatorias unidas por un único enlace covalente de tipo σ . A su vez, este fluoróforo **G1** está unido covalentemente a un fragmento quelante que, al capturar al catión metálico refuerza la interacción mediante la coordinación adicional del heteroátomo del fluoróforo, dando lugar a un complejo que además incorpora una interacción π -catión entre el centro metálico M^{2+} y un segundo grupo Ar^2 . Este complejo $Ar^2 \cdot M^n$ promueve una transferencia de carga $Ar^2 \rightarrow M^{2+}$, así como una rotación del Ar^2 con respecto a la unidad poliheterocíclica Ar^1 . El resultado de estos cambios inducidos por el metal es la ruptura de la conjugación entre los grupos aromáticos Ar^1 y Ar^2 . Por lo tanto, el nuevo fluoróforo **G1**·**Ba**²⁺ está menos conjugado y genera un desplazamiento hipsocrómico.

Con el entendimiento del funcionamiento de estos nuevos FBI, un trabajo reciente en el grupo de investigación ha permutado la posición del fragmento quelante con el nitrógeno del fluoróforo, obteniendo una segunda generación de FBI **G2** (Figura C9b).²¹¹ En este caso, se observó un desplazamiento de la emisión hacia el rojo con respecto a la primera generación, con emisión máxima a 622 nm para la especie libre y 550 nm para la coordinada, además de un incremento considerable en la intensidad, por lo que se establece un precedente para la modificación de estas especies y la optimización de sus propiedades fotofísicas (resultados pendientes de publicar).

Background Neutrinoless Double β Decay Experiments. *Nature* **2020**, 583, 48–54.

²¹¹ Aparicio, B. Design and Chemical Synthesis of Fluorescent Bicolor Indicators for the Detection of Neutrinoless Double Beta Decay of ¹³⁶Xe, Universidad del País Vasco, 2022.

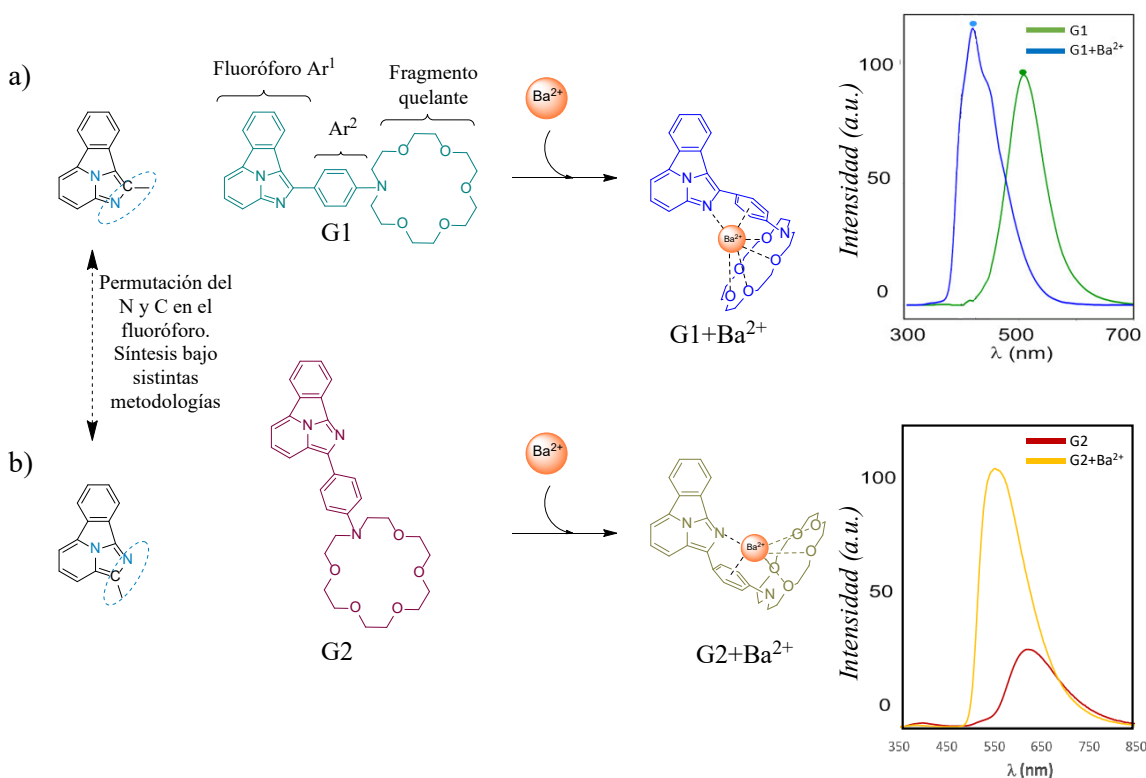


Figura C9. Primeras generaciones de FBI y desplazamientos hipsocrómicos al generarse el cambio conformacional tras la coordinación con Ba^{2+} . a) **G1** b) **G2**.

Debido a la relevancia del fenómeno de desintegración doble β sin neutrinos, en la siguiente sección se abarcan las generalidades los procesos $\beta\beta 0\nu$ y la manera en que se pueden aplicar los FBI en su detección.

4.2. Desintegración doble β sin neutrinos y su detección con FBI

Uno de los misterios más grandes de la física de partículas se mueve en torno a explicar la existencia de un universo constituido por materia a través de un mecanismo conocido como leptogénesis,²¹² que rompe la simetría materia-antimateria. En este sentido, los experimentos donde se intenta replicar las condiciones primigenias de la gran explosión, como las llevadas a cabo en el gran colisionador de hadrones del CERN, arrojan resultados donde la misma cantidad de partículas como de antipartículas se generan simultáneamente, sufriendo un proceso de aniquilación mutua al interactuar entre sí unos instantes después de la colisión. Entonces ¿Cómo es que algunas de estas partículas sobrevivieron al proceso de aniquilación después del Big Bang, dando origen al universo bariónico en el que vivimos?

²¹² Sakharov, A. D. Violation of CP in Variance, C Asymmetry, and Baryon Asymmetry of the Universe. *Sov. Phys. Uspekhi* **1991**, 34, 392–393.

La respuesta a este interrogante ha sido abordada por varios investigadores a lo largo del tiempo. Una manera de justificar la asimetría materia-antimateria se basa en la hipótesis de que existe una partícula que pueda ser su propia antipartícula.²¹³ Así, esta especie podría interaccionar de forma levemente preferente con la materia, produciendo un ligero aumento en la cantidad de materia cuya acumulación daría lugar al universo conocido. Para que una partícula de esta naturaleza pudiera existir, esta debe cumplir con dos condiciones principales: primero, ser una partícula fundamental (no divisible); segundo, ser una partícula neutra. Dentro de las partículas conocidas, una especie que cumple con estos requisitos es el neutrino, por lo que comprobar que el neutrino puede ser su propia antipartícula, contribuiría a demostrar esta hipótesis y, por tanto, a resolver el problema de la asimetría bariónica.^{209,214} Una manera de responder esta incógnita es a través del caso extremadamente raro de la desintegración doble β sin neutrinos que será abordada en la siguiente sección.²¹⁵

4.2.1. Tipos de desintegraciones beta

El caso más simple de desintegración beta (β^-) fue propuesto por Enrico Fermi en 1934.²¹⁶ En este proceso, uno de los neutrones del núcleo se desintegra emitiendo un electrón, un anti neutrino y un nuevo núcleo catiónico hijo con un protón extra. Esta especie correspondería a un isótopo del elemento que esté un puesto adelante en la tabla periódica con respecto al elemento que sufre la desintegración (núcleo $Z+1$, Figura C10a). En el caso de una desintegración doble β ($\beta\beta 2\nu$) en el núcleo, análogamente a la desintegración β^- , se obtendría la emisión de dos electrones, dos anti neutrinos y una especie dicatiónica, correspondiente a un isótopo del elemento que está dos posiciones adelante en la tabla periódica con respecto al elemento que sufre la doble desintegración (núcleo $Z+2$, Figura C10b).

La probabilidad de que la desintegración beta doble se lleve a cabo fue calculada por la Premio Nobel de Física Maria Goeppert-Mayer en 1935.²¹⁷ Sin embargo, para que se produzca este proceso, la especie final debe estar unida con más fuerza que el núcleo inicial. Además, el núcleo $Z+1$ de la desintegración beta tiende a estar más fuertemente unido que el núcleo $Z+2$, por lo cual, el $\beta\beta 2\nu$ es menos probable. No obstante, se ha señalado que al menos 11 elementos de la tabla periódica pueden presentar este tipo de desintegración. (por ejemplo, ^{48}Ca , ^{76}Ge , ^{82}Se , ^{130}Te , ^{136}Xe , ^{238}U).²¹⁸ Finalmente, un caso especial de la desintegración doble β y aún menos probable, es la desintegración doble β sin neutrinos ($\beta\beta 0\nu$), propuesta por Wendell H. Furry en 1939.²¹² En este proceso, los neutrinos, a

²¹³ Di Ettore Majorana, N. Teoria Simmetrica Dell'elettrone e Del Positrone. *Nuovo. Cim.* **2006**, 209, 201–233.

²¹⁴ Fukugita, M.; Yanagida, T. Baryogenesis without Grand Unification. *Phys. Lett. B* **1986**, 174 (1), 45–47.

²¹⁵ Furry, W. H. On Transition Probabilities in Double Beta-Disintegration. *Phys. Rev.* **1939**, 56 (12), 1184–1193.

²¹⁶ Fermi, E. Versuch Einer Theorie Der β -Strahlen. I. *Zeitschrift für Phys.* **1934**, 88 (3–4), 161–177.

²¹⁷ Goeppert-Mayer, M. Double Beta-Disintegration. *Phys. Rev.* **1935**, 156, 512–516.

²¹⁸ Barabash, A. S. Average and Recommended Half-Life Values for Two-Neutrino Double Beta Decay. *Nucl. Phys. A* **2015**, 935, 52–64.

diferencia de todos los demás fermiones conocidos, deben ser partículas de Majorana, es decir, partículas idénticas a sus antipartículas. Por lo que, al momento de la desintegración, estas dos partículas sufrirían el proceso de aniquilación mutua (Figura C10c). Vale la pena mencionar que a fecha, una desintegración de tipo $\beta\beta 0\nu$ no ha sido detectada de forma inequívoca.

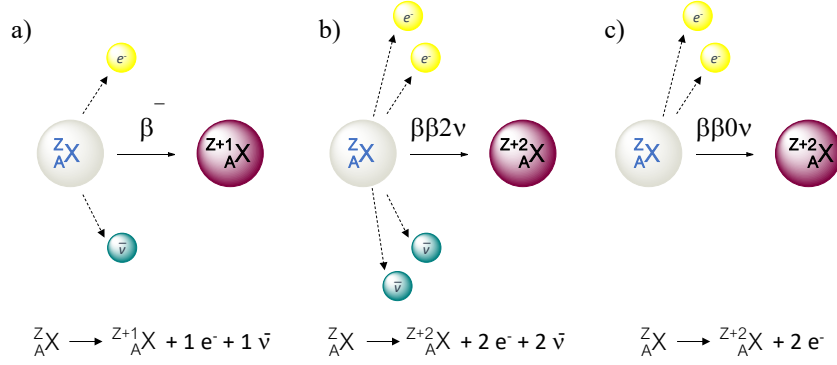


Figura C10. Tipo de desintegración nuclear: a) desintegración β ; b) desintegración β doble; c) desintegración β doble sin neutrinos.

Una manera de diferenciar entre las desintegraciones $\beta\beta 2\nu$ y $\beta\beta 0\nu$ es monitorizando el perfil de energía de los dos electrones emitidos. La energía total del proceso de desintegración es equivalente a la energía correspondiente de la diferencia entre las masas del núclido inicial y el final resultante de la doble desintegración.²¹⁹ Mientras que en $\beta\beta 2\nu$ la energía total se distribuye entre cuatro partículas emitidas (dos electrones y dos neutrinos) produciendo un espectro continuo (Figura C11a), en el $\beta\beta 0\nu$ toda la energía es transferida a los electrones, produciendo una señal localizada (Figura C11b). Además, debido a las propiedades electroluminiscentes del gas Xenón, se puede registrar el trayecto de los electrones emitidos, diferenciando un evento real de alguna señal proveniente de otros procesos de desintegración por los lóbulos que se forman al final del trayecto (Figura C11c).

²¹⁹ Renner, J.; Díaz López, G.; Ferrario, P.; Morata, J.; Collaboration, N. Energy Calibration of the NEXT-White Detector with 1% Resolution near Q_{bb} of ¹³⁶Xe. *J. High Energ. Phys.* **2019**, 2019, 1–13.

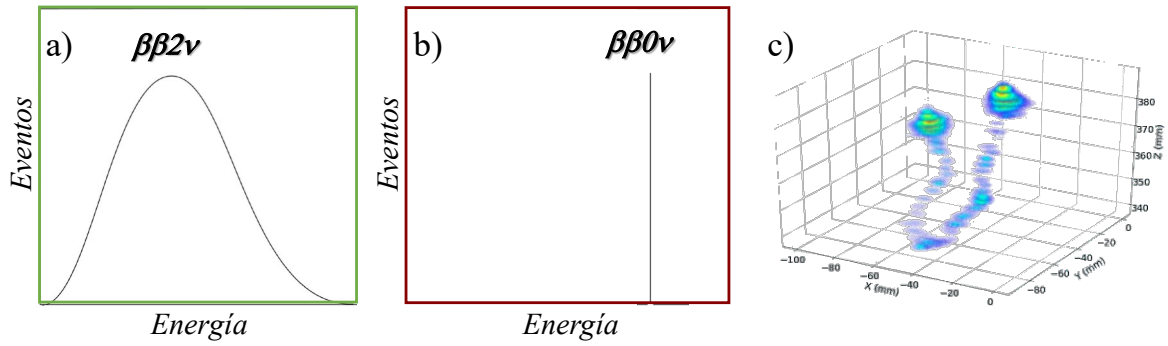


Figura C11. Perfiles de energía para: a) desintegración β doble; b) desintegración β doble sin neutrinos. c) representación en 3D de los trayectos generados por la emisión de los electrones durante la desintegración.

Con este antecedente, detectar simultáneamente la partícula catiónica hija y el perfil de energía sin neutrinos, asociado al trayecto generado por los electrones, demostrarían que la desintegración doble β sin neutrinos ha tenido lugar y, por lo tanto, que el neutrino es su propia antipartícula.

4.2.2. Experimentos implementados en la detección de $\beta\beta 0\nu$

Existen varios proyectos en el mundo estudiando el $\beta\beta 0\nu$. Entre ellos destacan el proyecto nEXO,²²⁰ proyecto DARWIN,²²¹ proyecto KamLAND-Zen,²²² y PandaX²²³ que utilizan xenón en sus pruebas con variaciones en los dispositivos de detección. Además de otros proyectos que utilizan diferentes elementos en sus experimentos como CUORE (^{130}Te)²²⁴ o GERDA (^{76}Ge).²²⁵

Este trabajo se liga al proyecto NEXT, el cual se basa en el uso de gas ^{136}Xe debido a sus propiedades electroluminiscentes, facilitado la detección de las trayectorias de los electrones.²²⁶ Además del uso de indicadores fluorescentes para facilitar la detección de la partícula hija de $^{136}\text{Ba}^{2+}$ como lo propone el Dr. Nygren.²²⁷ En conjunto, estas bases han permitido diseñar el prototipo para llevar a cabo los experimentos de $\beta\beta 0\nu$ presentado en la Figura C12.

²²⁰ Chambers, C.; Walton, T.; Fairbank, D.; Craycraft, A.; NEXO. Imaging Individual Barium Atoms in Solid Xenon for Barium Tagging in NEXO. *Nature* **2019**, 569 (7755), 203–207.

²²¹ Aalbers, J.; Agostini, F.; Alfonsi, M.; Amaro, F. D.; DARWINcollaboration. DARWIN: Towards the Ultimate Dark Matter Detector. *J. Cosmol. Astropart. Phys.* **2016**, 2016 (11), 1–41.

²²² Gando, A.; Gando, Y.; Hachiya, T.; Hayashi, A.; KamLAND-Zencollaboration. Search for Majorana Neutrinos Near the Inverted Mass Hierarchy Region with KamLAND-Zen. *Phys. Rev. Lett.* **2016**, 117 (8), 1–6.

²²³ Wang, S. PandaX-III High Pressure Xenon TPC for Neutrinoless Double Beta Decay Search. *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A* **2020**, 958, 162439.

²²⁴ Alduino, C.; Alessandria, F.; Alfonso, K.; Andreotti, E.; CUOREcollaboration. First Results from CUORE: A Search for Lepton Number Violation via $0\nu\beta\beta$ Decay of ^{130}Te . *Phys. Rev. Lett.* **2018**, 120 (13), 132501.

²²⁵ Agostini, M.; Bakalyarov, A. M.; Balata, M.; Barabanov, I.; GERDAcollaboration. Improved Limit on Neutrinoless Double- β Decay of Ge 76 from GERDA Phase II. *Phys. Rev. Lett.* **2018**, 120 (13), 132503.

²²⁶ Moe, M. K. Detection of Neutrinoless Double-Beta Decay. *Phys. Rev. C* **1991**, 44 (3), R931.

²²⁷ Nygren, D. R. Detecting the Barium Daughter in ^{136}Xe $0\nu\beta\beta$ Decay Using Single-Molecule Fluorescence Imaging Techniques. *J. Phys. Conf. Ser.* **2015**, 650 (1), 012002.

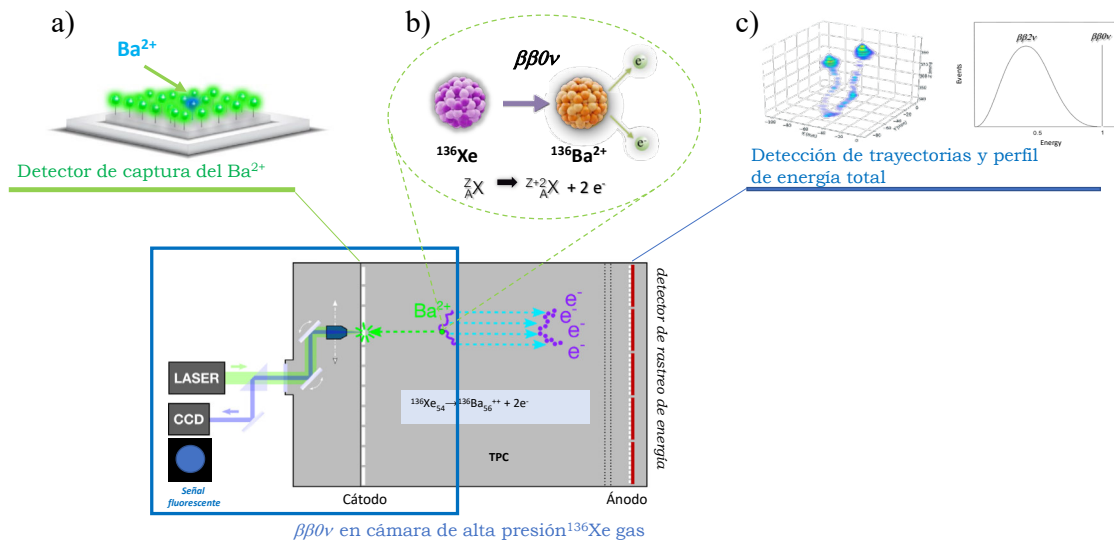


Figura C12. Dispositivo del proyecto BOLD-NEXT para la comprobación de la $\beta\beta 0\nu$.

El diseño básico del detector del proyecto NEXT, consta de una cámara de proyección en el tiempo (TPC) de gas xenón a alta presión donde se generaría la $\beta\beta 0\nu$. En el caso del ^{136}Xe , la desintegración será $^{136}\text{Xe} \rightarrow ^{136}\text{Ba}^{2+} + 2e^{-} + (2\bar{\nu}e)$, dando un catión de Ba^{2+} como resultado más probable (Figura C12b). En el gas xenón aislado, ningún proceso radiactivo conocido adicional producirá un catión de bario y la emisión de dos electrones simultáneamente como resultado. En la cámara, se aplica un campo eléctrico a ambos lados del detector. De este modo, los electrones se desplazarán hacia la zona con carga positiva del detector (ánodo, Figura C12c). Una vez que se ha registrado la energía y la trayectoria de los electrones, es posible anticipar el recorrido del catión Ba^{2+} y su llegada al cátodo, en el que hay un detector constituido por una monocapa de sensores fluorescentes capaces de captar el catión (cátodo, Figura C12a).

Un punto que resaltar en los experimentos de detección del $\beta\beta 0\nu$ es su tiempo de vida media $T_{1/2}$. Es sabido que el núcleo del isótopo ^{136}Xe es el mejor para obtener el límite más bajo del tiempo de vida de los procesos $\beta\beta 0\nu$, donde $T_{1/2} > 10^{26}$ años.²¹⁹ Lo que indica una cantidad de eventos extremadamente pequeña, por lo que la forma de alcanzar el objetivo de detectar estos eventos es realizar experimentos con una cantidad de ^{136}Xe muy grande, del orden de una tonelada, y una capacidad realmente grande para minimizar o, mejor aún, suprimir las señales de fondo de los falsos sucesos. En cuanto a los detectores del catión Ba^{2+} , se busca que las especies utilizadas como FBI tengan una gran discriminación entre las longitudes de onda de la especie coordinada con respecto a la libre, preferentemente que las curvas de emisión no se solapen entre ellas, con el fin de poder diferenciar inequívocamente la presencia del catión.

En este capítulo se presenta la síntesis y evaluación fotofísica de una nueva generación de fluoróforos bicolor enfocados a la detección de partículas catiónicas de Ba^{2+} con potencial aplicación para su uso en los experimentos de comprobación del $\beta\beta 0\nu$.

4.3. Planteamiento de tesis

Los indicadores fluorescentes bicolor, son especies con múltiples aplicaciones en distintas áreas, como se ha visto anteriormente. Una de estas aplicaciones se direcciona hacia la comprobación del $\beta\beta 0\nu$, lo que representaría un avance importante en la física de partículas y en la forma de comprender el origen de la materia presente en nuestro universo, por lo que desarrollar en conjunto, los dispositivos, moléculas o procedimientos que permitan la comprobación del $\beta\beta 0\nu$, es un reto de interés mundial para el progreso en común.

4.3.1. Justificación

Como aportación desde el enfoque de la síntesis orgánica, en el grupo de investigación se han desarrollado indicadores fluorescentes bicolor para detectar los cationes provenientes del $\beta\beta 0\nu$, como los reportados previamente.²⁰⁷ Aunque estos cumplen la función de capturar el Ba^{2+} generando en el proceso una longitud de onda de emisión distinta a la de la especie libre, la separación entre las bandas de emisión de las dos especies no ha sido óptima, considerando la capacidad de detección que se debe tener para detectar una sola molécula coordinada con respecto al resto de moléculas libres presentes en el detector. Por esta razón, sintetizar nuevos FBI que permitan la optimización de la discriminación entre sus especies libres y coordinadas es indispensable para esta aplicación.

4.3.2. Hipótesis

Los desarrollos presentados en este trabajo están basados en el FBI **G2** reportado previamente. Si en este sistema se incluye un fluoróforo secundario como el benzotiadiazol que permita una contribución para generar una emisión cercana al rojo y el FBI mantiene el comportamiento conformacional al coordinarse con el Ba^{2+} como lo hace **G2**, se obtendrán FBI con una discriminación óptima para su potencial aplicación en experimentos de detección de $\beta\beta 0\nu$.

4.3.3. Objetivo

El objetivo del presente trabajo es realizar la síntesis y evaluación fotofísica de nuevos indicadores fluorescentes bicolor para la detección de Ba^{2+} .

4.4. Metodología general para la síntesis de los FBI objetivo

Derivado de los resultados obtenidos en pruebas anteriores sobre la síntesis y evaluación de los sensores fluorescentes bicolor **G1** y **G2**, se busca conseguir una mayor separación en la emisión de las especies queladas con Ba^{2+} y las especies libres. Por lo tanto se propone la inclusión de un núcleo

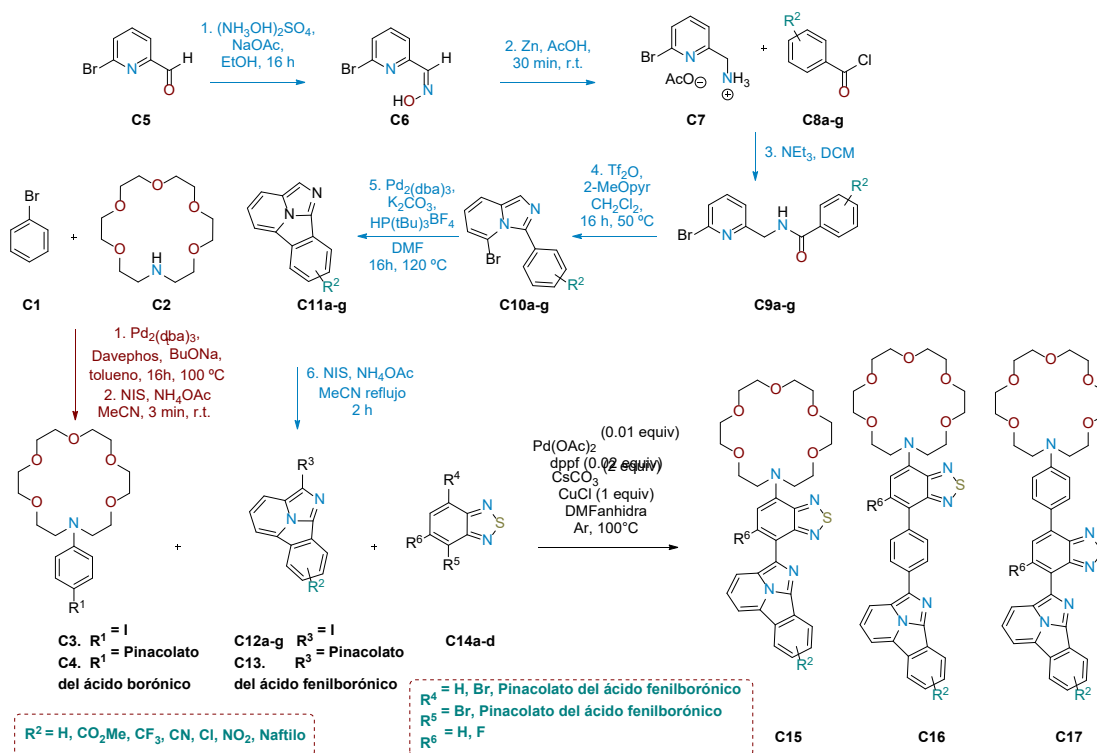
de benzotiadiazol en la estructura debido a sus propiedades fotofísicas.²²⁸ En el Esquema C1 se presenta la propuesta general para la síntesis de los derivados objetivo **C15-17**, así como de las especies intermedias de reacción.

La síntesis de **C3** se realizó a través de un acoplamiento de Buchwald-Hartwig entre el bromobenceno **C1** y 1-aza-18-crown-6 **C2** (Esquema C1a), cuyo producto de aminación fue yodado en la segunda etapa. Finalmente, el producto obtenido se hizo reaccionar con el bis(pinacolato)diboro en un acoplamiento de Suzuki-Miyaura obteniendo el fragmento quelante **C4**.

Con respecto a la síntesis de **C12** (Esquema C1b), esta se inició con el tratamiento del 5-bromo-2-piridincarbonaldehído al adicionar sulfato de hidroxilamonio, generando la oxima **C6** que posteriormente se redujo con Zn en medio ácido para obtener **C7**. En la siguiente etapa, la adición de un cloruro de ácido en medio básico formó la amida correspondiente, el cual es un paso clave pues el cloruro de ácido aporta el sustituyente que se variará en la molécula final. La etapa 4 promueve el primer cierre del fluoróforo al generarse un ataque desde el nitrógeno de la piridina hacia el carbonilo de la amida, generando así un núcleo de imidazo[1,5-*a*]piridina **C10**, donde el bromo de la posición 5 y el fenilo de la posición 3, llevan a cabo un acoplamiento intramolecular catalizado por paladio para generar el fluoróforo **C11**. Este fue yodado para obtener los derivados **C12** que se utilizaron como precursores en la construcción de las moléculas objetivo.

A diferencia de **G2** donde el fluoróforo se une directamente al fragmento quelante, en esta síntesis se pretende incluir el núcleo de benzotiadiazol como un fluoróforo secundario, ya sea permutando la posición del fenilo o eliminando el mismo para que el núcleo de benzotiadiazol predomine como espaciador (Esquema C1c). La exploración de las diferentes metodologías se discutirá en la siguiente sección.

²²⁸ Neto, B. A. D.; Correa, J. R.; Spencer, J. Fluorescent Benzothiadiazole Derivatives as Fluorescence Imaging Dyes: A Decade of New Generation Probes. *Chem. - A Eur. J.* **2022**, 28 (4), e202103262.



Esquema C1. Síntesis general de las materias prima y productos objetivo.

4.5. Discusión y resultados

4.5.1. Síntesis del fragmento quelante **C4**

La síntesis de sistema quelante comienza con la reacción de aminación de Buchwald-Hartwig entre el bromobenceno **C1** el 1-aza-18-crown-6 **C2** y según la metodología reportada por Zhang (Esquema C1a).²²⁹ La reacción se calentó por 16 h obteniendo un producto viscoso color ámbar con un rendimiento del 68%. El producto se corresponde con el **N-fenil-1-aza-18-crown-6** reportado con Deveci y colaboradores.²³⁰ Como se observa en la Figura C13, las señales características en RMN de 1H del producto corresponden a la señal intensa en 3.68 ppm que representa los 24 hidrógenos de los grupos metileno ($-CH_2-$) del éter corona y los 5 hidrógenos de los grupos metilo ($-CH-$) en la zona aromática pertenecientes al grupo fenilo.

²²⁹ Zhang, X. X.; Buchwald, S. L. Efficient Synthesis of N-Aryl-Aza-Crown Ethers via Palladium-Catalyzed Amination. *J. Org. Chem.* **2000**, 65 (23), 8027–8031.

²³⁰ Deveci, P.; Taner, B.; Üstündağ, Z.; Özcan, E.; Solak, A. O.; Kiliç, Z. Synthesis, Enhanced Spectroscopic Characterization and Electrochemical Grafting of N-(4-Aminophenyl)Aza-18-Crown-6: Application of DEPT, HETCOR, HMBC-NMR and X-Ray Photoelectron Spectroscopy. *J. Mol. Struct.* **2010**, 982 (1–3), 162–168.

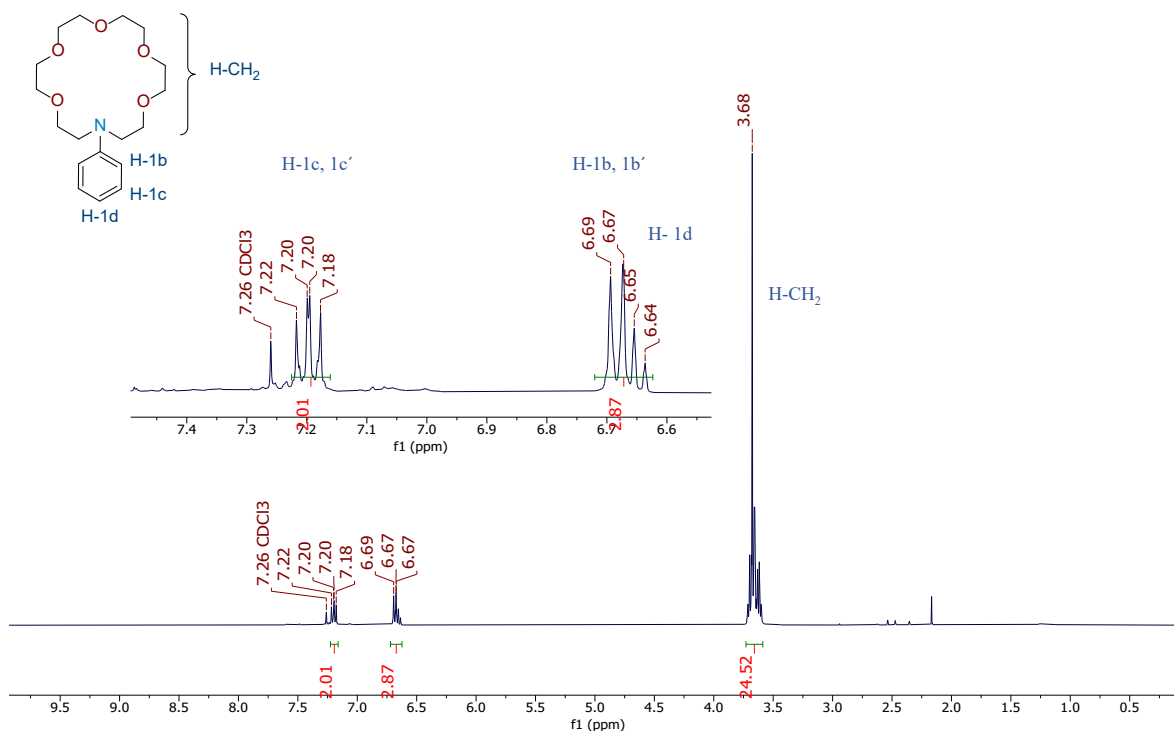


Figura C13. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz del precursor *N*-fenil-1-aza-18-crown-6.

Una vez obtenido el precursor, la yodación se realizó siguiendo la metodología reportada por Das.²³¹ En este caso, la halogenación sucede rápidamente (5 minutos de reacción) una vez adicionada al medio de reacción la *N*-yodosuccinimida (NIS). El producto continúa siendo un aceite viscoso oscuro. En la Figura C14 se presenta el espectro de RMN de ^1H del producto de halogenación **C3**. En este espectro, se puede visualizar el sistema de un par de dobletes derivado de la sustitución del halógeno en la posición para del fenilo, además de la señal del éter corona que se mantiene alrededor de 3.66 ppm.

²³¹ Das, B.; Venkateswarlu, K.; Damodar, K.; Suneel, K. Ammonium Acetate Catalyzed Improved Method for the Regioselective Conversion of Olefins into Halohydrins and Haloethers at Room Temperature. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, 269 (1–2), 17–21.

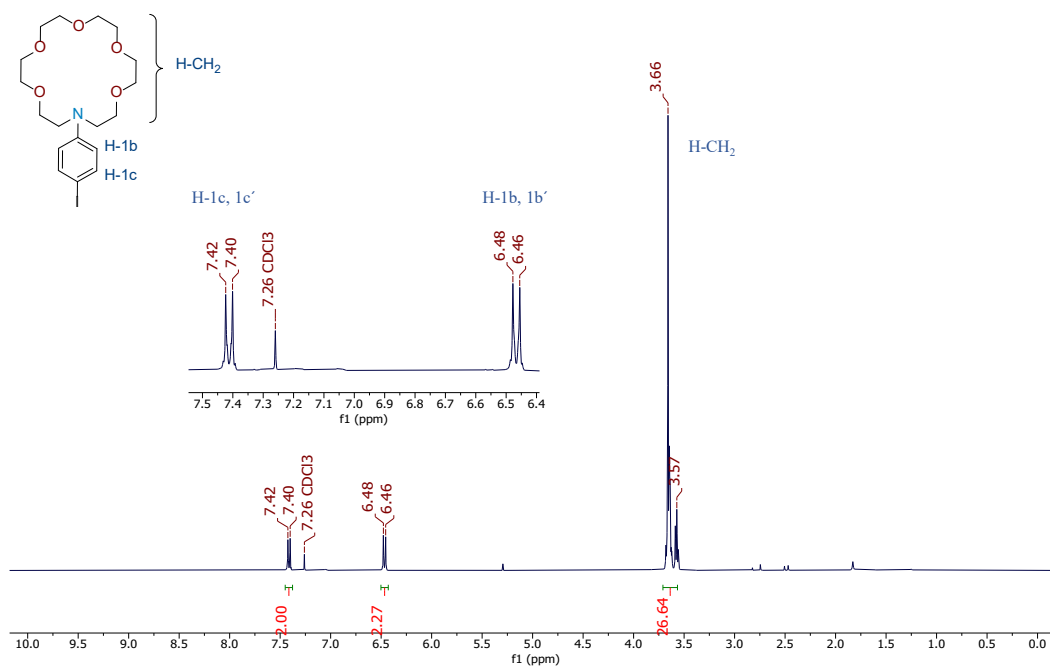


Figura C14. Espectro de ¹H RMN en CDCl₃ a 400 MHz del precursor **C3**.

La etapa final para la construcción del fragmento quelante se llevó a cabo a través del acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el precursor **C3** y el **bis(pinacolato)diboro**, descrito por Ishiyama y colaboradores.²³² La Figura C15 muestra el espectro de RMN de ¹H del producto, donde el singlete en 1.3 ppm correspondiente a 12 hidrógenos de los metilos, corroborando la formación del éster borónico en la estructura. La identificación de las especies **C3** y **C4** son relevantes dado a que se utilizaran junto con el **1-aza-18-crown-6** en la síntesis de los productos objetivos de este capítulo.

²³² Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: A Direct Procedure for Arylboronic Esters. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (23), 7508–7510.

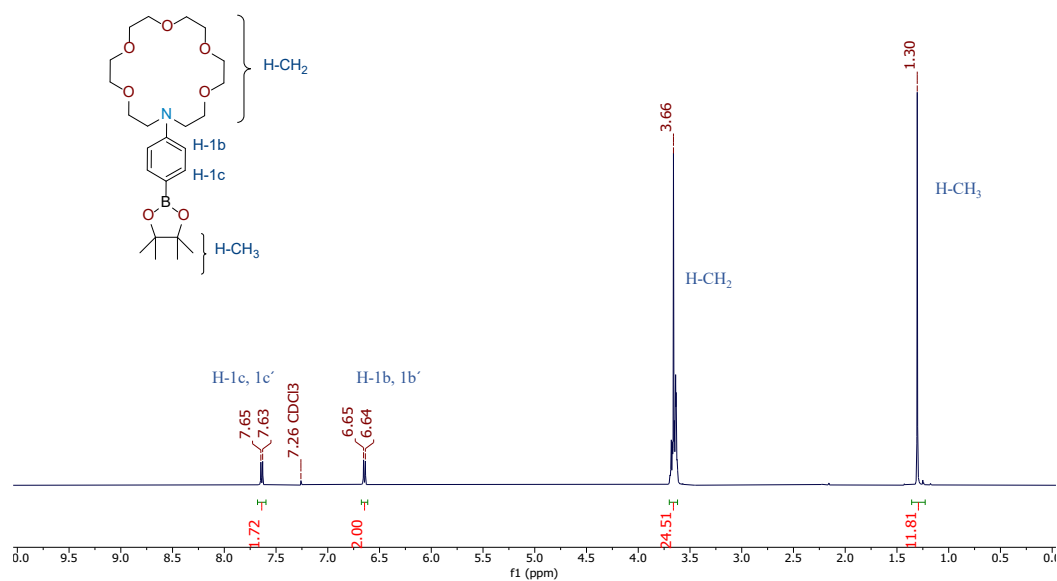


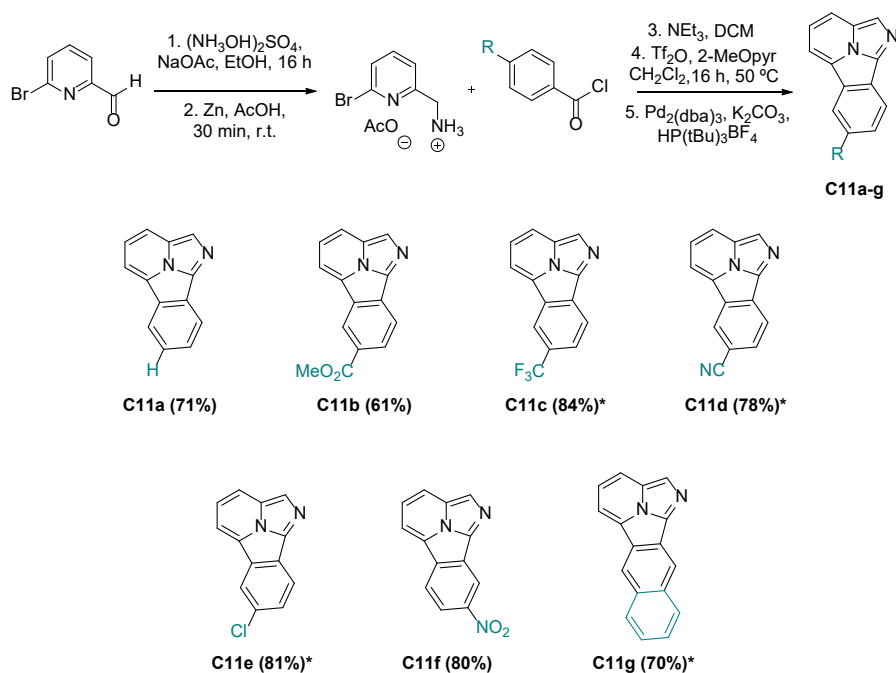
Figura C 15. Espectro de ^1H RMN en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto **C4**.

4.5.2. Síntesis de los derivados del fluoróforo **C12**

El fluoróforo **C11** correspondiente a la estructura de benzo[*a*]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizina, se desarrolló bajo la metodología reportada por Lévesque y colaboradores.²³³ Aunque se realizó la síntesis para obtener algunos de estos fluoróforos (**C1a,b,f**), el resto de ellos fueron proporcionados directamente por el grupo de investigación (**C1c-e,g**). En total se reunieron 7 derivados en función de la variación del cloruro de ácido utilizado en la tercera etapa (Tabla C1), con rendimientos entre 61 y 80%.

²³³ Lévesque, É.; Bechara, W. S.; Constantineau-forget, L.; Pelletier, G.; Natalie, M.; Pelletier, J. N.; Charette, A. B. General C – H Arylation Strategy for the Synthesis of Tunable Visible. *J. Org. Chem.* 2017, 82, 5046–5067.

Tabla C1. Estructuras y rendimientos de los fluoróforos **C11a-g**



*Los derivados y rendimientos fueron proporcionados por el grupo de investigación.

Los derivados fueron caracterizados y asignados mediante RMN en 1D y 2D. La Figura C16 muestra el espectro de RMN de ^1H del derivado **C11a** donde la integración para 8 hidrógenos totales y las multiplicidades en las señales corresponden con lo esperado para la molécula (1 singlete, 3 tripletes y 4 dobletes). Entre estas señales, el singlete en 8.21 ppm del hidrógeno H-2 y el sistema de triplete (H-4) en 7.65 ppm enlazado a dos dobletes (H3 y H5) corroboran la presencia del fragmento del imidazol y la indolizina (analizado por experimento COSY). En adición, la Figura C17 presenta una superposición entre los espectros de 2 dimensiones HSQC (señales en rojo) y HMBC (señales verdes) donde se pueden identificar las interacciones del triplete H-8 en 7.76 ppm con el carbono de 123 ppm del doblete H-6 y el triplete H-7 de 7.6 ppm con el carbono de 120 ppm del doblete de H-9, demostrando la presencia del arilo. Finalmente, la interacción entre el hidrógeno H-2 con el carbono C9b, que coincide con la interacción entre el hidrógeno H-9 y el mismo carbono, muestran la conectividad entre ambos sistemas pudiendo realizar la asignación correcta de la molécula presentada.

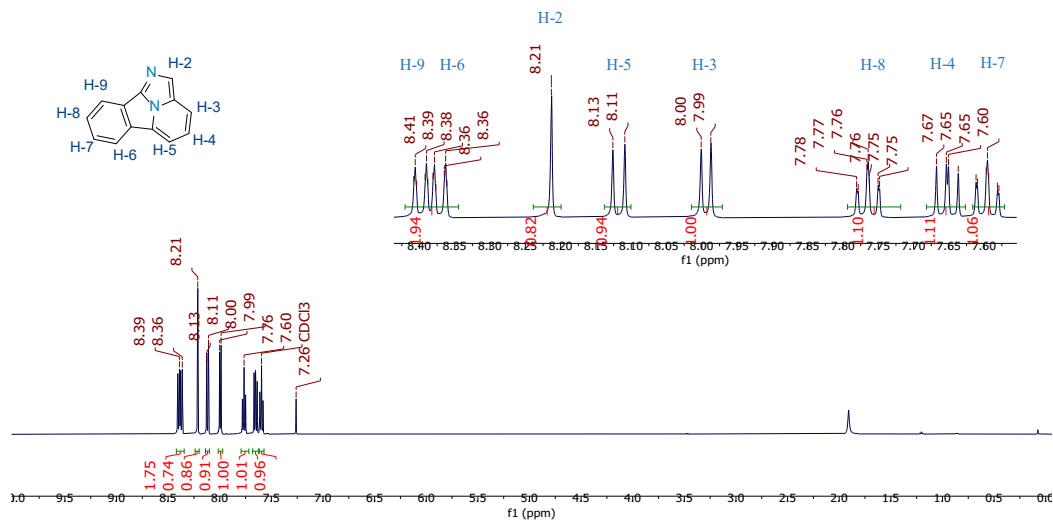


Figura C16. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 400 MHz del compuesto **C11a**.

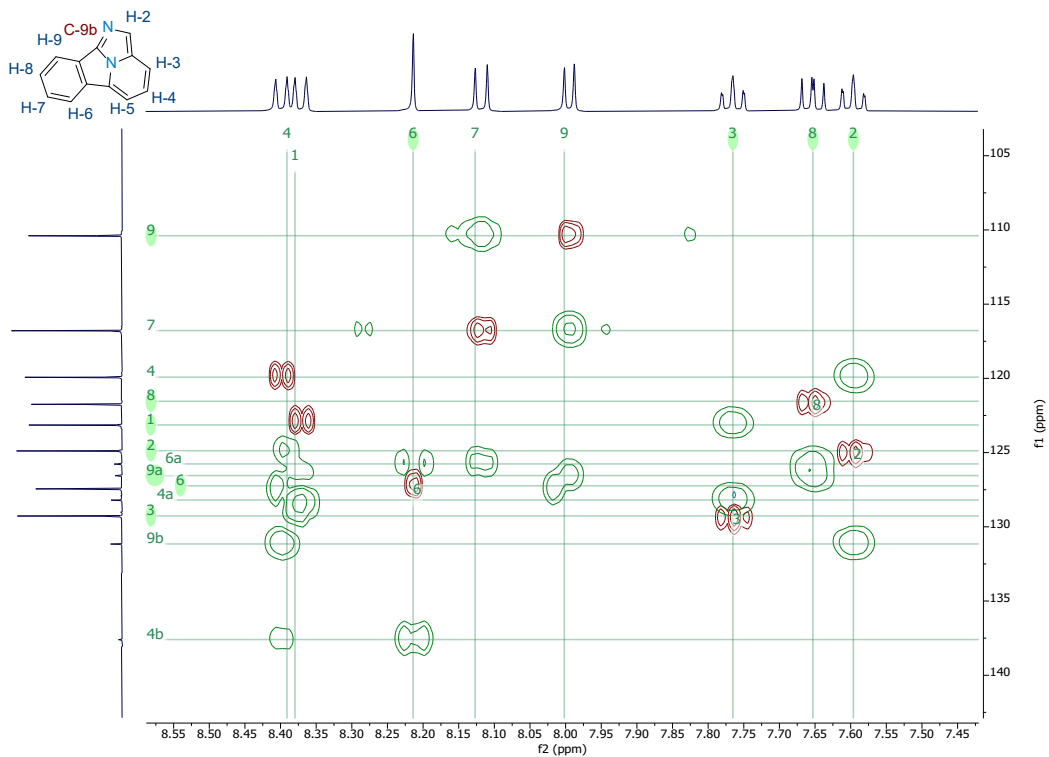
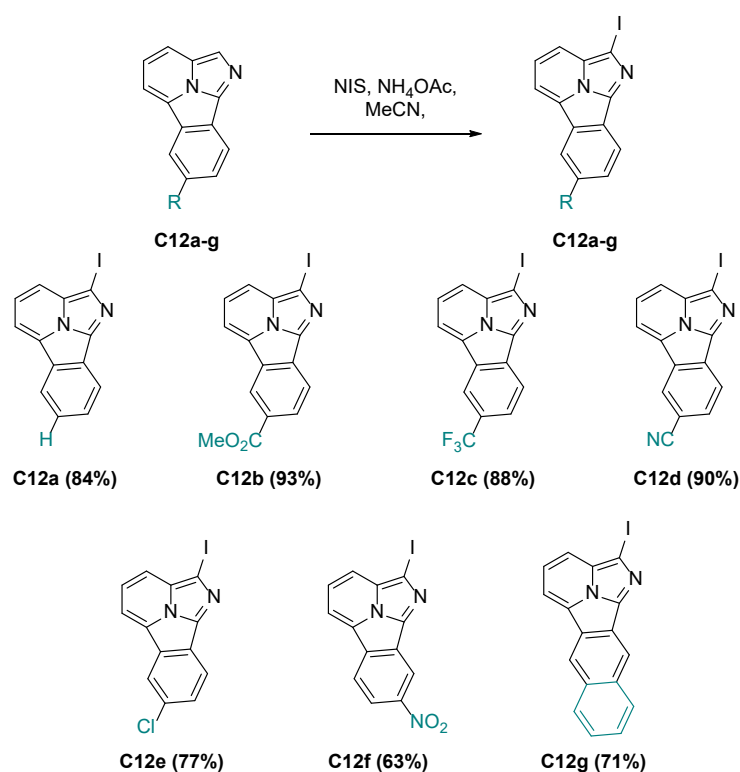


Figura C17. Superposición de espectros de HSQC (señales rojas) y HMBC (señales verdes) de RMN en CDCl₃ a 400 MHz del compuesto **C11a**.

En la siguiente etapa de reacción, los derivados **C11a-g** se sometieron a una halogenación utilizando las condiciones previamente mencionadas,²²⁸ donde los derivados **C11a,e** y **C11g** reaccionan en los primeros minutos después de adicionar la NIS mientras que el resto de los derivados que contienen con un grupo electroattractor necesitaron calentamiento a 80 °C por 3 h de reacción. La Tabla C2 presenta las estructuras y los rendimientos de los derivados obtenidos, mientras que en la Figura C18 correspondiente al espectro de ¹H RMN del derivado **C12a**, podemos observar la desaparición del hidrógeno de la posición 2 debido a la halogenación de la estructura, con una integración de 7 hidrógenos y la multiplicidad esperada para esta especie.

Tabla C2. Estructuras y rendimientos de los fluoróforos **C12a-g**



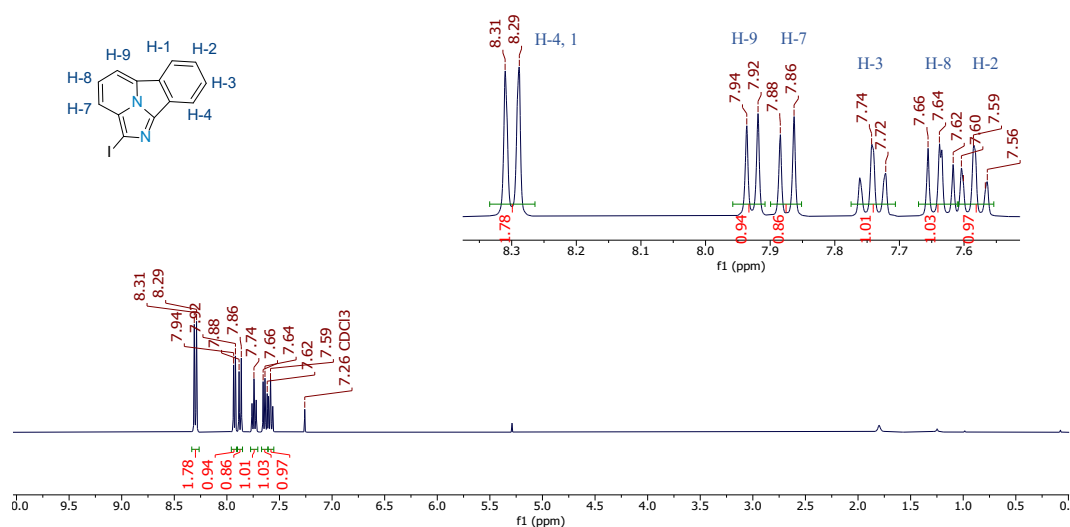


Figura C18. Espectro de ¹H RMN en CDCl₃ a 400 MHz del compuesto **C12a**.

Finalmente, el derivado **C12a** se hizo reaccionar en dos etapas para conseguir el fragmento **C13**. En una primera etapa, se realizó un acoplamiento con las condiciones de Lévesque antes mencionadas utilizando el **ácido-4-bromofenil borónico**,²³⁰ seguido de la formación del éster borónico en la molécula con las condiciones de Ishiyama,²²⁹ para generar el fragmento **C13** que se utilizó junto con las especies de éter corona en la síntesis de los productos objetivo. En la Figura C19 se muestra la reacción y el espectro de ¹H RMN del derivado **C13** en el que el nuevo par de dobletes con integración para 2 hidrógenos cada uno, corroboran la introducción del fenilo sustituido en la posición *para* junto con la señal característica principal del éster borónico en 1.4 ppm, correspondiente a los 12 hidrógenos de los grupos metilo de este fragmento.

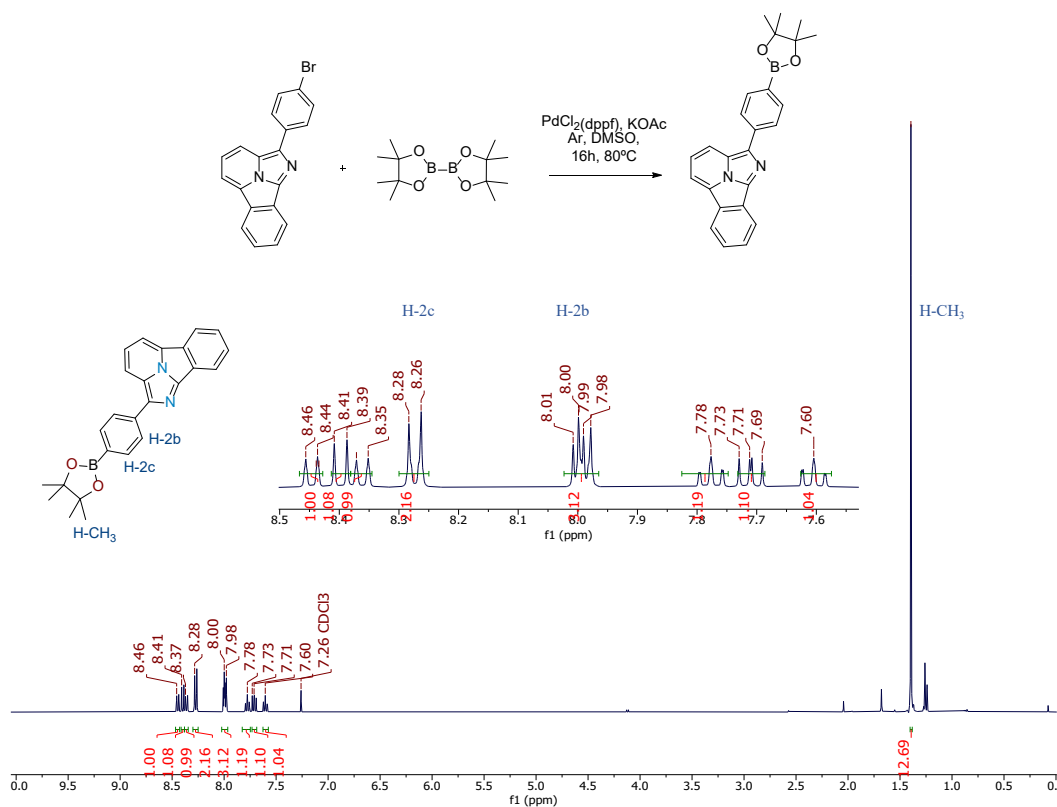


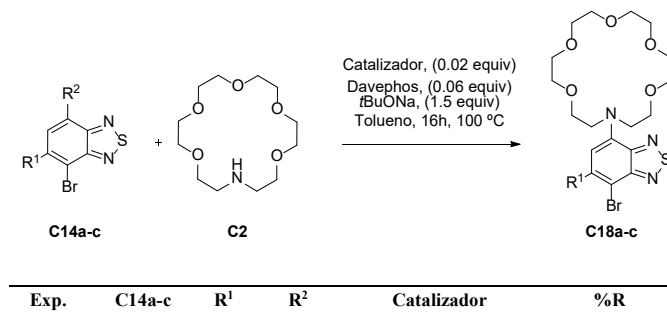
Figura C19. Espectro de ^1H RMN en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto **C13**.

4.5.3. Síntesis de los productos objetivo

4.5.3.1 Exploración de metodologías

En la síntesis general de las moléculas objetivo, se probaron todas las especies intermedias tanto del fragmento quelante como del fluoróforo. Como inicio de este estudio se buscó sintetizar el FBI **C15**. Para esto, se llevaron a cabo experimentos probando el acoplamiento entre el éter corona y 3 derivados de benzotriazol bajo diferentes condiciones de reacción (Tabla C3).²²⁶ Entre las pruebas realizadas, se varió el catalizador de paladio, el ligando, la base y el disolvente. Sin embargo, en estos experimentos no se observó reacción entre los reactivos.

Tabla C3. Experimentos de acoplamiento entre benzotriazol y éter corona.



1	C14a	F	Br	Pd ₂ (dba) ₃	n.d.
2	C14b	H	Br	Pd ₂ (dba) ₃	n.d.
3	C14c	H	H	Pd ₂ (dba) ₃	n.d.
4	C14b	H	Br	Pd(PPh ₃) ₄	n.d.
5	C14b	H	Br	Pd(OAc) ₂	n.d.
6 ^a	C14a	F	Br	Pd ₂ (dba) ₃	n.d.
7 ^b	C14b	H	Br	Pd(OAc) ₂	n.d.

^aSe utilizó Rac-BINAP como ligante en lugar de Davephos (2-Diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenil). ^bSe utilizó dppf (1,1'-Ferrocenediil-bis(difenilfosfinao), Cs₂CO₃ y DMF anhidra como ligante, base y disolvente, respectivamente, en lugar de los mostrados en el esquema de reacción

En la Figura C20, se incluyen los espectros de RMN de ¹H de los crudos de reacción de los primeros tres experimentos y los materiales de partida **C14a** y **C14b**. Los crudos de reacción de los experimentos 1 y 2 presentan las señales de las materias primas **C14a** y **C14b** respectivamente. Además, la señal característica del éter corona en 3.66 ppm está acompañada de un pequeño triplete en 2.88 ppm, que corresponde a los metilenos adyacentes al nitrógeno del éter corona cuando este se encuentra en el medio sin reaccionar. Cuando el éter corona **C2** se acopla a otras moléculas, la señal del triplete en 2.8 ppm correspondiente a los hidrógenos adyacentes al nitrógeno de la molécula, se desplaza a campo bajo y queda incluida con la señal del resto de los hidrógenos en 3.6 ppm (como se ha visto en espectros anteriores, Figuras C13-C15), lo que presentó el primer inconveniente en la síntesis.

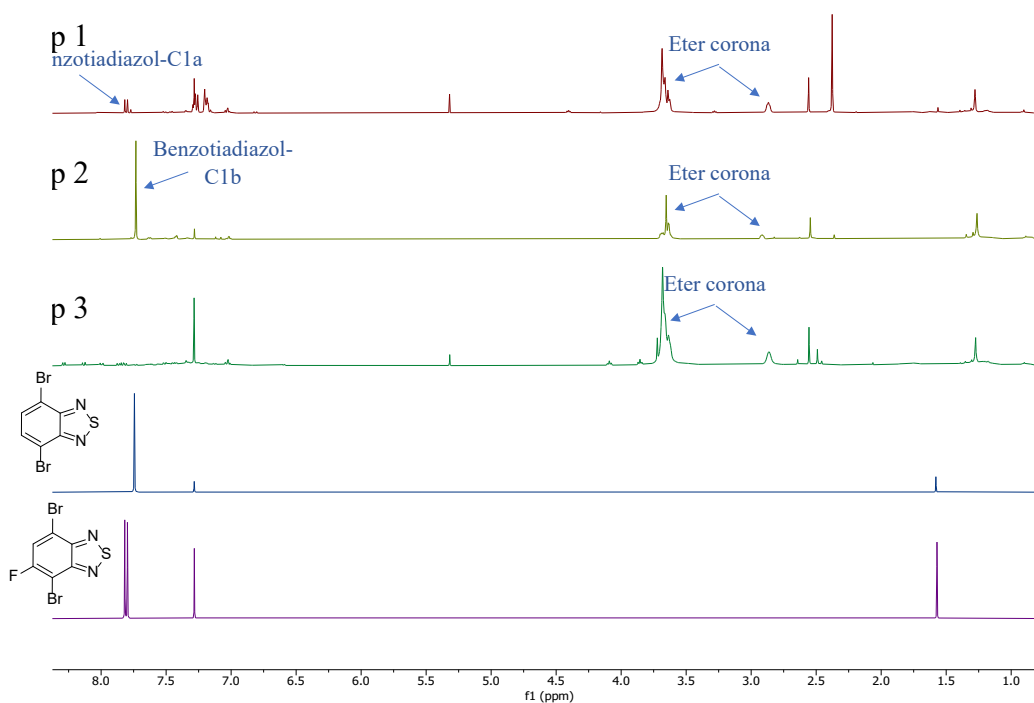
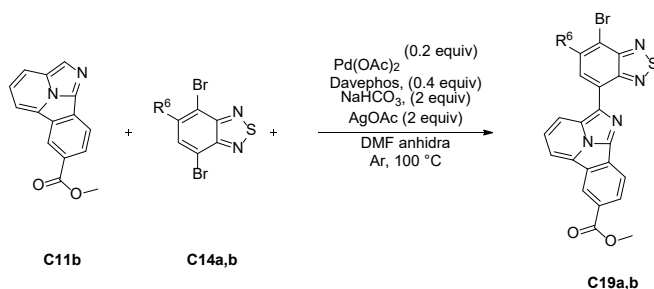


Figura C20. Comparación de espectros de ¹H de RMN a 400 MHz de los crudos de reacción de **C18**.

Tras no haber obtenido el producto deseado mediante esta metodología, se optó por llevar a cabo primero el acoplamiento del fluoróforo **C11b** al núcleo de benzotiadiazol por medio de una activación C-H, por lo que se llevó a cabo la síntesis presentada en Tabla C4. En estos experimentos se utilizó el fluoróforo **C11b**, con el fin de identificar el producto al monitorear la señal metílica del éster en los espectros de crudos de reacción de RMN. También, se utilizó el benzotiadiazol **C14a**, debido a que el bromo de la posición *meta* con respecto al flúor es más susceptible a reacciones que el bromo de la posición *orto*, evitando de esta manera un posible doble acoplamiento. Finalmente, se utilizó el benzotiadiazol **C14b** para comparar su reactividad con **C14a** en esta reacción.^{234,235} En ambos experimentos se logró obtener el producto esperado. Sin embargo, debido a la competencia de la reacción principal con otras vías de acoplamiento, el rendimiento final de la reacción es bajo (15-18%). En la comparación de espectros de la Figura 21, se puede observar que el benzotiadiazol **C14a** se ha consumido por completo (doblete en 7.79 ppm) y no se observa en el espectro del crudo de reacción (espectro superior), mostrando la señal del metilo del éster en 4.05 ppm y los 7 hidrógenos con la multiplicidad esperada.

Tabla C4. Experimentos de acoplamiento entre **C11b** y **C14a-b**.



Exp.	C19a-b	R ⁶	%R
1	C19a	F	18
2	C19b	H	15

²³⁴ Sharif, M.; Zeeshan, M.; Reimann, S.; Villinger, A.; Langer, P. One-Pot Synthesis of Fluorinated Terphenyls by Site-Selective Suzuki-Miyaura Reactions of 1,4-Dibromo-2-Fluorobenzene. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (21), 2810–2812.

²³⁵ Zhong, W.; Liang, J.; Hu, S.; Jiang, X. F.; Ying, L.; Huang, F.; Yang, W.; Cao, Y. Effect of Monofluoro Substitution on the Optoelectronic Properties of Benzo[c][1,2,5]Thiadiazole Based Organic Semiconductors. *Macromolecules* **2016**, 49 (16), 5806–5816.

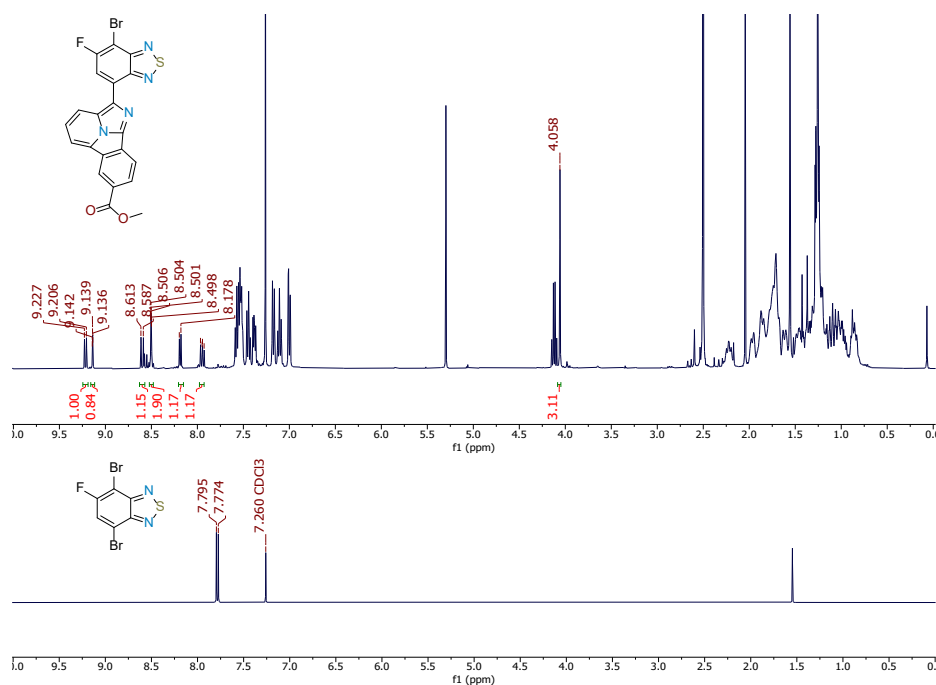


Figura C21. Comparación de espectros de ^1H de RMN a 400 MHz entre el crudo de reacción (arriba) y el precursor C14a (abajo).

Aunque en el crudo de reacción se observa solo un sistema aromático, la comparación de los espectros de ^{19}F en la Figura C22, muestra que además de la transformación del benzotriazol, se forma una especie adicional a la del producto que también contiene flúor. Sin embargo, esta no pudo ser identificada durante la purificación. Con respecto al experimento n° 2, el comportamiento es parecido, identificándose únicamente una especie acoplada al benzotriazol.

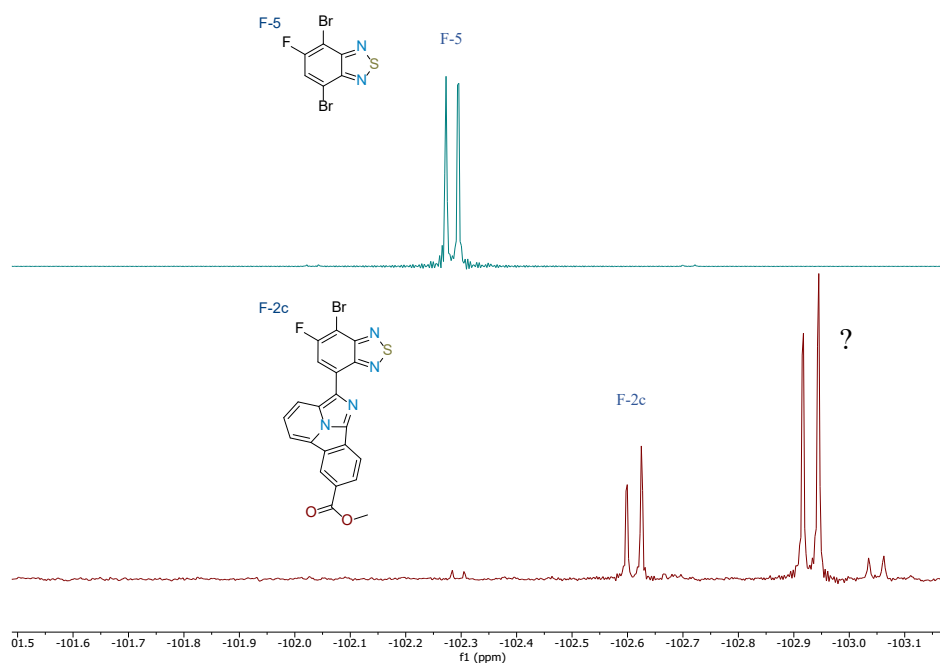
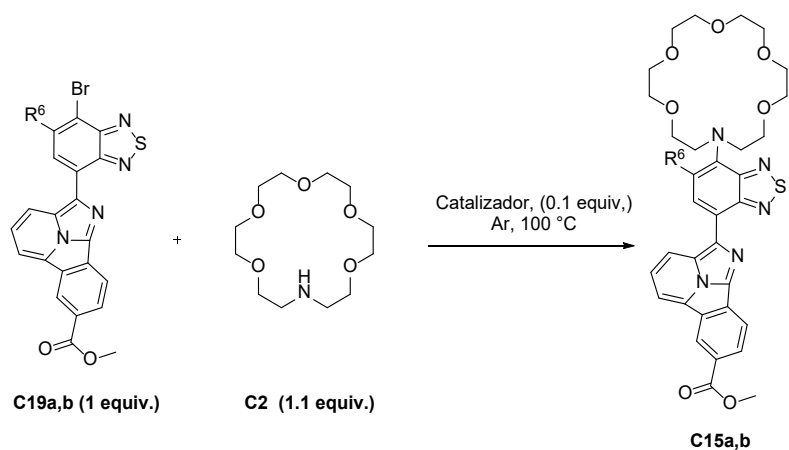


Figura C22. Comparación de espectros de ^{19}F de RMN a 470 MHz, entre el crudo de reacción (abajo) y el precursor **C14a** (arriba).

Con el fin de verificar la viabilidad de la metodología, las especies **C19a** y **C19b** se probaron bajo las condiciones de aminación de Zhang²³⁶ y las condiciones modificadas de Ulman reportadas por Sung,²³⁶ como se muestra en la Tabla C5. Sin embargo, los experimentos realizados no resultaron como se esperaba, pues, aunque hubo una transformación de los reactivos, el producto que se obtuvo fue la deshalogenación de las especies **C15a-b**. En la Figura C23, donde comparamos la zona aromática entre el precursor **C19a** y el crudo de reacción de **C15a**, se muestra la modificación de la señal de protón adyacente al átomo de flúor en 8.6 ppm del crudo de reacción, la cual tiene interacción con un nuevo doblete que aparece a 7.65 ppm, correspondiente al hidrógeno de la posición deshalogenada. El mismo resultado se observó en el resto de los experimentos. Además, ninguno muestra la presencia de la señal característica del éter corona.

²³⁶ Sung, S.; Sale, D.; Braddock, D. C.; Armstrong, A.; Brennan, C.; Davies, R. P. Mechanistic Studies on the Copper-Catalyzed N-Arylation of Alkylamines Promoted by Organic Soluble Ionic Bases. *ACS Catal.* **2016**, 6 (6), 3965–3974.

Tabla C5. Experimentos de aminación de Buchwald entre **C20** y **C2**.



Exp.	C15a-b	R ⁶	Catalizador	Ligante (equiv.)	Base (equiv.)	Disolvente	%R
1	C15a	F	Pd ₂ (dba) ₃	Davephos (0.3)	^t BuONa (1.5)	DMF anhidra	n.d.
2	C15b	H	Pd ₂ (dba) ₃	Davephos (0.3)	^t BuONa (1.5)	DMF anhidra	n.d.
3	C15a	F	CuI	2-acetilciclohexanona (0.2)	K ₃ PO ₄ (2)	DMSO	n.d.
4	C15b	H	CuI	2-acetilciclohexanona (0.2)	K ₃ PO ₄ (2)	DMSO	n.d.

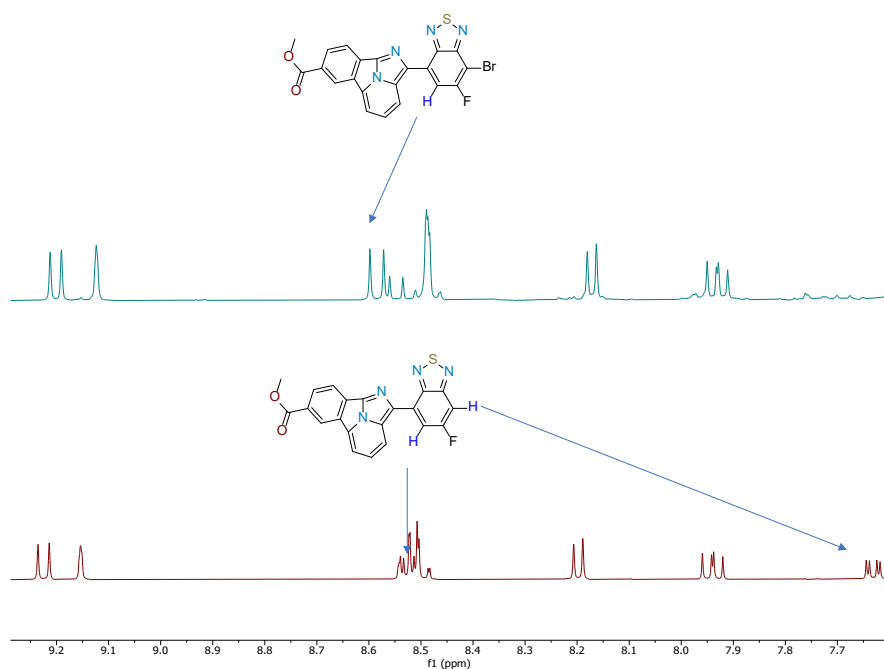


Figura C23. Comparación de espectros de RMN de ¹H a 400 MHz entre el precursor **C19** (arriba) y crudo de reacción (abajo).

Este comportamiento de deshalogenación promovido por especies de paladio, como se ha reportado anteriormente,²³⁷ podría explicar la ausencia de reacción entre los reactivos en los experimentos anteriores, afectando principalmente al núcleo de benzotiadiazol utilizado. De ser así, la especie mayoritaria que se observa en el espectro de ^{19}F de la Figura C22, y que no se observa en el espectro de ^1H , podría corresponder a la deshalogenación del benzotiadiazol **C14a**,

Una situación parecida se encontró cuando se llevó a cabo la reacción empleando en esta ocasión el precursor **C13** en el acoplamiento con el benzotiadiazol **C14b**. En este experimento, se identifican dos fracciones que coeluyen al purificar por columna cromatográfica, por lo que su purificación es difícil. Sin embargo, una de ellas, la de la especie halogenada, se logró separar en cantidad suficiente para caracterizarla (Figura C24). Esta especie presenta poca fluorescencia, debido al efecto del átomo pesado que tiende a disminuir el rendimiento cuántico.¹⁸ Esta diferencia en la intensidad y en la longitud de onda de emisión permitió llevar a cabo la separación cromatográfica en columna, mediante el seguimiento con una lámpara con longitud de onda de excitación a 375 nm. distinguiéndose de la especie que presenta una emisión fluorescente en el verde.

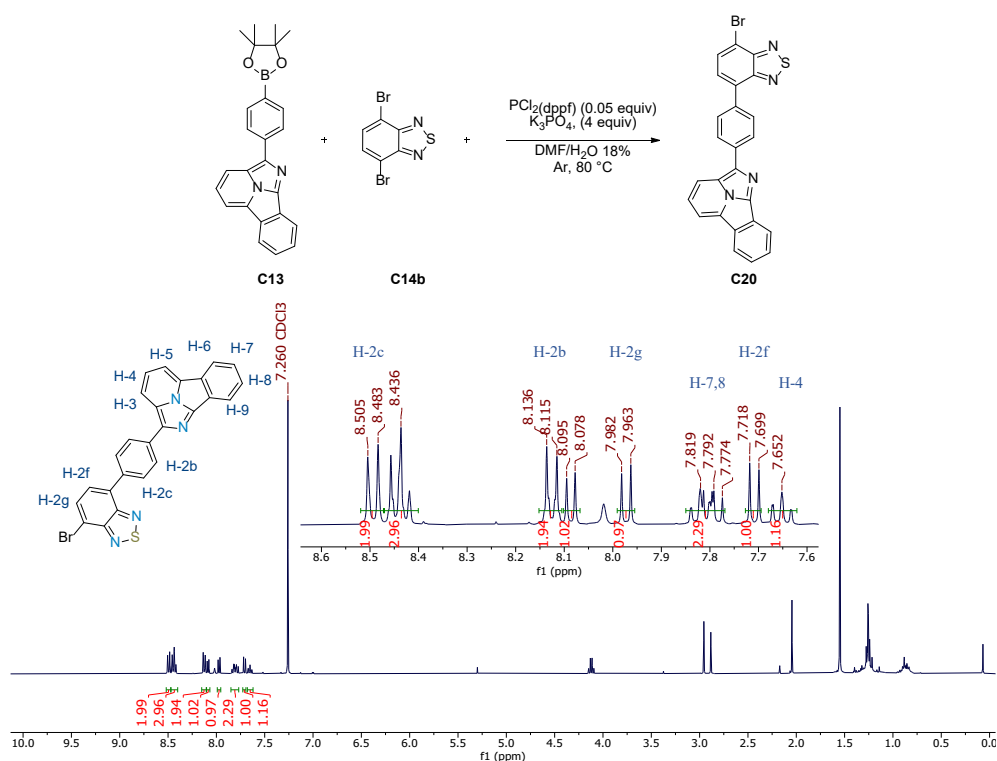


Figura C24. Esquema de reacción y espectro de ^1H de RMN a 400 MHz del derivado **C20** aislado.

²³⁷ Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. Metal-Mediated Reductive Hydrodehalogenation of Organic Halides. *Chem. Rev.* **2002**, 102 (11), 4009–4091.

Para continuar con la ruta de síntesis, se llevó a cabo una reacción utilizando el derivado aislado **C20** con el éter corona **C2**. En esta ocasión, no se obtuvo evidencia del producto esperado, pues no se observa la señal esperada del éter corona alrededor de 3.5 ppm en el espectro del crudo de reacción (Figura C25)

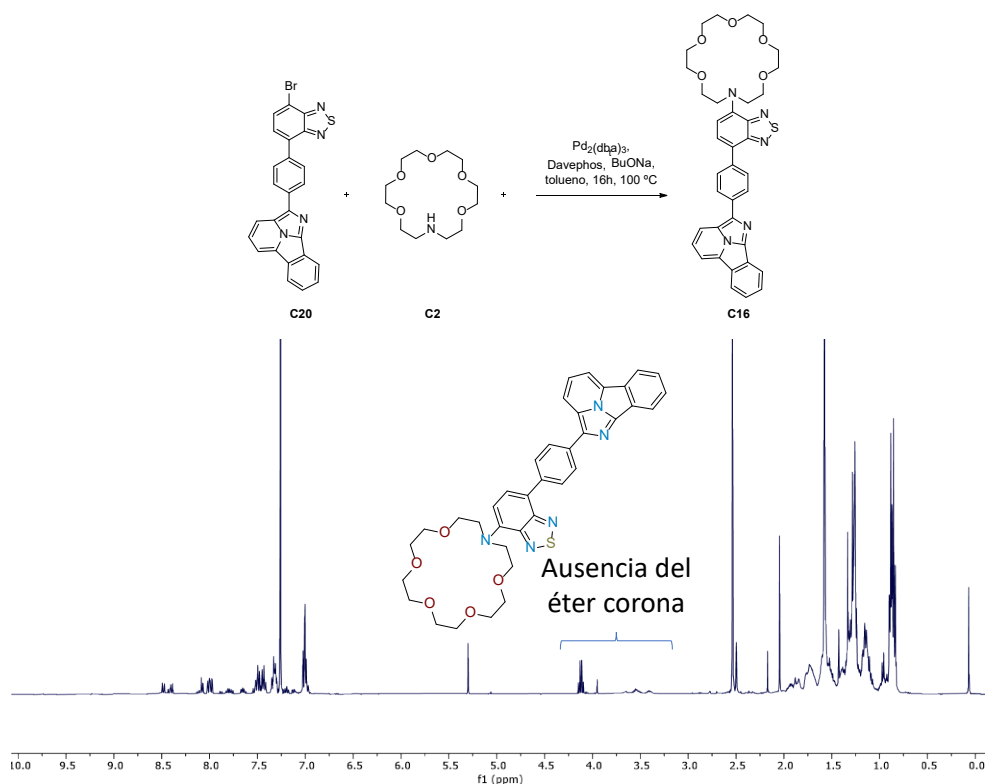


Figura C25. Esquema de reacción y espectro de ^1H de RMN a 400 MHz del crudo de reacción de **C16**.

Cuando una alícuota del crudo de esta reacción se analizó por HPLC-Masas (Figura C26), se encontró principalmente la masa de 403.2 que corresponde al producto de deshalogenación de **C20**. Esto corroboraría nuevamente que la deshalogenación se lleva a cabo bajo condiciones catalíticas con paladio para el núcleo de benzotiadiazol.

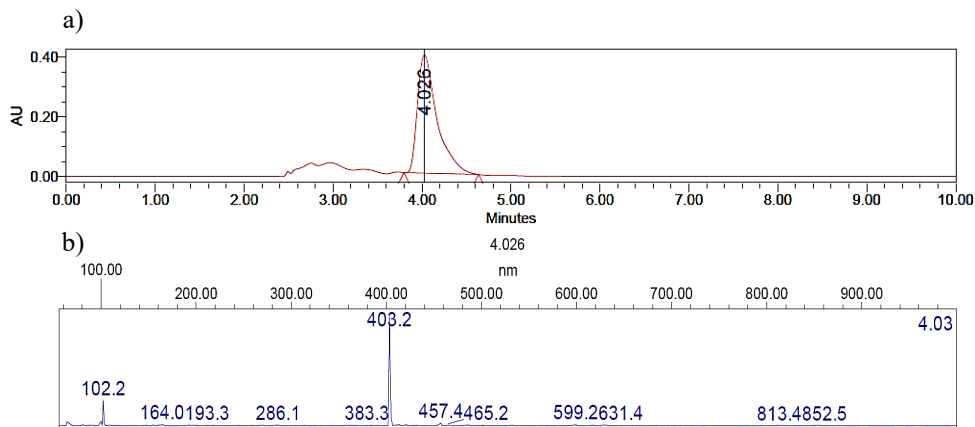
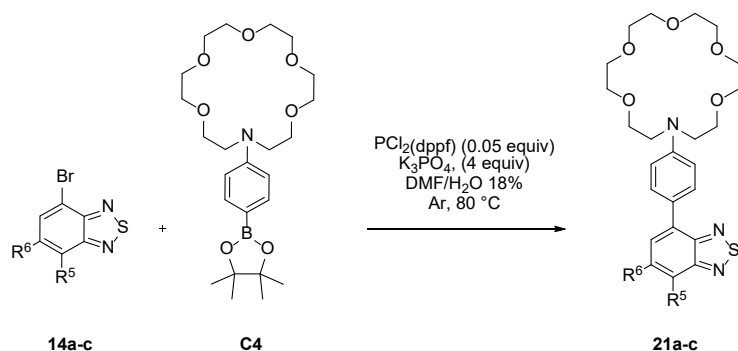


Figura C26. Análisis de HPLC-Masas del crudo de reacción de **C16**.

Considerando ahora la tercera molécula objetivo **C17**, se realizaron diferentes experimentos para conseguir el compuesto del acoplamiento entre **C4** y las especies de benzotiadiazol **C14a-c**. Con el precedente de la deshalogenación descrito anteriormente además de un posible doble acoplamiento, se llevaron a cabo experimentos de adición lenta. Estos se realizaron con una jeringa automática que adicionó 0.35 mL/h de una mezcla de 1.5 mL **C4** y la especie de paladio $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, a una solución de 1.5 mL del correspondiente benzotiadiazol **C14a-c** y la base K_3PO_4 . La solución fue previamente sellada y purgada con argón. El resultado fue la obtención de los correspondientes productos monoacoplados (Tabla C6).

Tabla C6. Experimentos de acoplamiento entre benzotiadiazol **C14a-c** y éter corona **C4**.



Exp.	C14a-c	R^5	R^6	%R
1	C14a	Br	F	65
2	C14b	Br	H	45
3	C14c	H	H	78

Con el éxito en el acoplamiento del fragmento del éter corona al benzotiadiazol (especies **C21a-c**), se pensó que la unión con el fluoróforo **C11** se podría llevar a cabo al haberlo conseguido previamente

(especies **C19a,b** y **C20**). Sin embargo, al tratar de generar el éster borónico en las especies **C21b**, este presentó el mismo problema de deshalogenación, dando lugar al mismo producto **C21c**.

Con respecto al producto **C21c** (Figura C27), la especie aislada nos daría el primer acercamiento al comportamiento de la fotofísica al realizar pruebas agregando $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$. En este punto la estructura es viable pues cuenta con el fragmento quelante del éter corona, mientras que el núcleo de benzotiadiazol actúa como el fluoróforo.

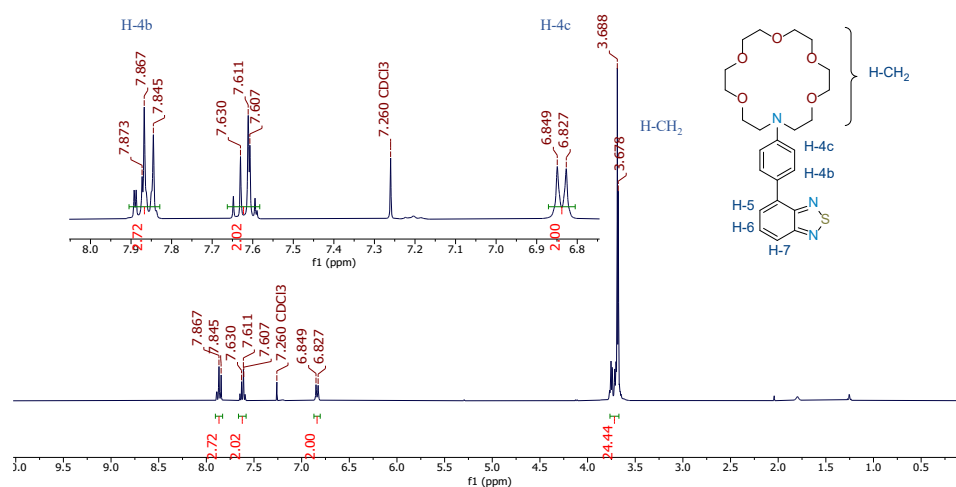


Figura C27. Espectro de ^1H de RMN a 400 MHz del derivado **C21c**.

En la prueba preliminar, se tomó una alícuota del compuesto **C21c** disuelta en ACN y se adicionó perclorato de bario ($\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$). Como se observa en la Figura C28, al adicionar la sal de Ba^{2+} , la intensidad de la fluorescencia aumenta considerablemente, además de observarse un ligero cambio de color en la solución. En la gráfica de la misma figura, se puede observar la comparación de los espectros de emisión, donde la especie **C21c**· Ba^{2+} presenta un desplazamiento hipsocrómico respecto a la especie libre de **C21c**, lo que corresponde con lo esperado para la molécula. Este debido a la quelación del Ba^{2+} por el éter corona junto con el fenilo, genere un cambio conformacional que permita la pérdida de conjugación que conecta este fragmento con el fluoróforo y, por tanto, obtener el desplazamiento visualizado en el espectro de emisión. Además, las propiedades fotofísicas del Ba^{2+} , generarán el aumento en la fluorescencia de la nueva especie.

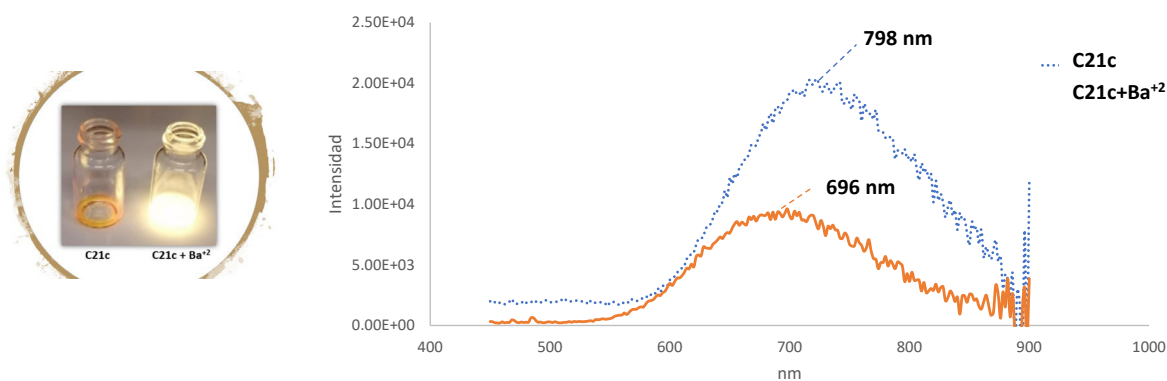
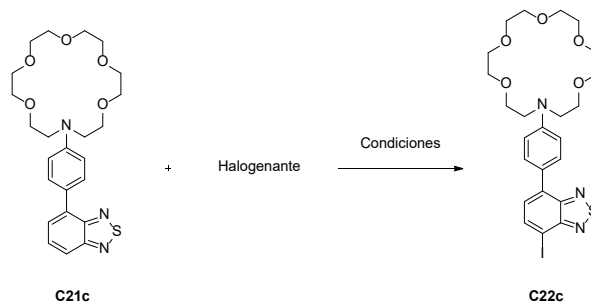


Figura C28. Comparación de espectros de emisión para los derivados **C21c** y **C21c·Ba²⁺**.

A continuación, se buscó yodar el derivado **C21c**, esperando que esta nueva especie permitiera la formación del éster borónico como en el caso de los precursores **C4** y **C13**. Sin embargo, la yodación de esta especie parece que no se lleva a cabo. La Tabla C7 resume los experimentos realizados.

Tabla C7. Experimentos de halogenación del derivado **C21c**.



Exp.	Halogenante	Base/ácido	Disolvente	Temperatura	Tiempo	%R
1	NIS	NH ₄ OAc	ACN	25 °C	3h	n.d.
2	NIS	NH ₄ OAc	ACN	80 °C	24h	n.d.
3	Reactivo de Barluenga*	CF ₃ SO ₃ H	DCM	25 °C	3h	n.d.
4	Reactivo de Barluenga*	CF ₃ SO ₃ H	DCM	39 °C	24h	n.d.

*Tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio.

En la Figura C29, la comparación de los espectros de los crudos de reacción de los experimentos anteriores muestra que el derivado **C21c** tiene una baja reactividad bajo las condiciones ensayadas. Mientras que el experimento 1 a temperatura ambiente no presenta cambio alguno en el espectro, el experimento 2 que se realizó aumentando la temperatura a 80 °C, comienza a presentar un nuevo sistema de dobletes en 6.46 y 7.41 ppm, característicos de los protones en posición *para* del anillo fenilo, este podría corresponder al fenilo de una nueva especie yodada. Sin embargo, incluso después de 24 h, no hay mayor avance de la reacción. Con respecto a los experimentos 3 y 4, donde se utilizó el reactivo de Barluenga como especie halogenante (tetrafluoroborato de bis (piridina) yodonio), se

observa el mismo comportamiento en el que la materia prima no se consume y comienza a aparecer el nuevo par de dobletes. Sin embargo, aunque se aumente la temperatura y el tiempo de reacción (experimento 4), no se consume la materia prima y tampoco se observa el producto deseado.

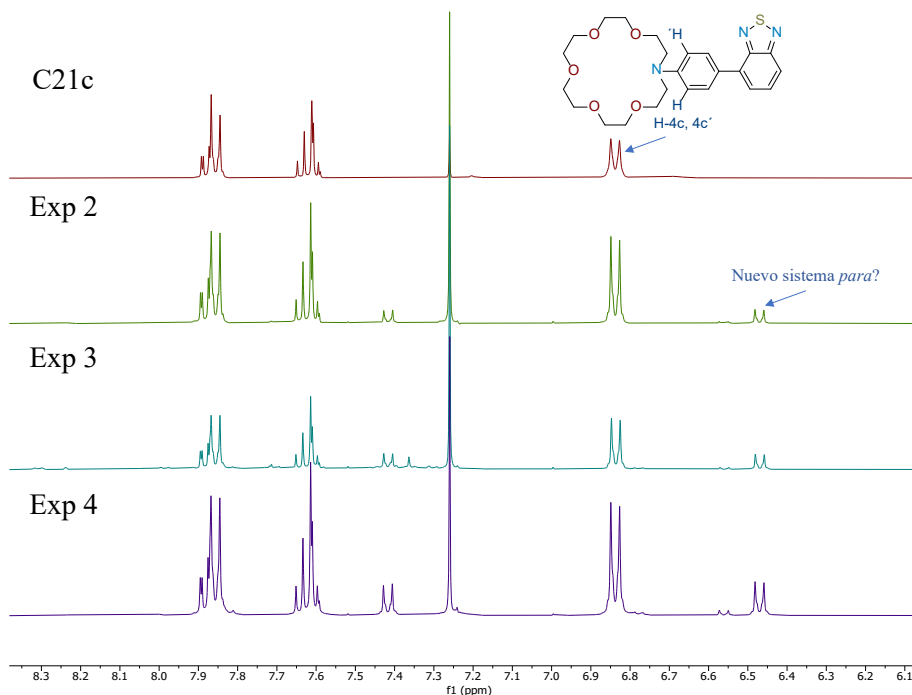
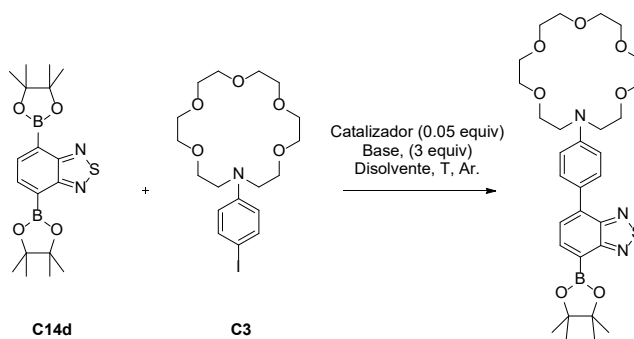


Figura C29. Comparación de espectros de ^1H de RMN a 400 MHz entre el precursor **C21c** y crudo de reacción de los experimentos 3-5.

Debido a estos resultados negativos, se decidió cambiar la ruta sintética. De esta manera, se decidió comenzar con la modificación del núcleo de benzotiadiazol, por lo que se utilizó la especie benzotiadiazol-4,7-bis(éster pinacol del ácido borónico) **C14d**, y como especie halogenada **C3**, en una relación 1.5 a 1 equiv. La Tabla C8 resume los resultados obtenidos. De nuevo y al igual que sucedió en los procedimientos anteriores, no se logró obtener el producto deseado.

Tabla C8. Acoplamiento entre el benzotiadiazol **C14d** y **C3**.



Exp.	Catalizador	Base	Disolvente	Temperatura	Tiempo	%R
1	PdCl ₂ (dppf)	K ₃ PO ₄	DMF/H ₂ O 18%	80 °C	18h	n.d.
2	Pd(PPh ₃) ₄	K ₂ CO ₃	Dioxano	25 °C	24h	n.d.
3*	Pd(PPh ₃) ₄	K ₂ CO ₃	Dioxano	100 °C	24h	n.d.

*A las 12h de reacción se adicionó 1 equiv. de **C12a** y las cantidades proporcionales de catalizador y base.

Analizando los resultados obtenidos mediante este último procedimiento, se observaron y aislaron dos productos diferentes. Mediante experimentos de RMN se pudo determinar que uno de los productos es el resultado del monoacoplamiento entre **C14d** y **C3**. No obstante, en lugar de observar los metilos esperados del éster borónico, se observa exactamente el mismo espectro que el derivado **C21c** (Figura C30), lo que indica que se perdió el fragmento del éster borónico, mientras que la fracción 2 muestra las señales del éter corona y el sistema *para* del fenilo. Sin embargo, el singlete en 7.66 ppm y la relación que guarda con respecto a las demás señales, indican la formación de una estructura simétrica proveniente del doble acoplamiento entre el **C3** y **C14d** (Figura C31).

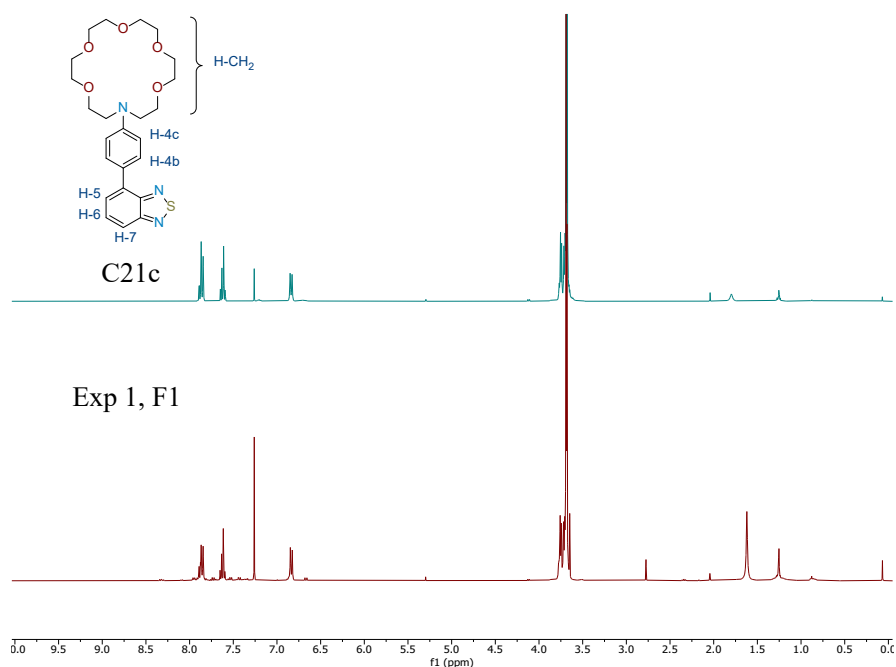


Figura C30. Comparación de espectros de ¹H de RMN a 400 MHz entre el precursor **C21c** y crudo de reacción del experimento 1.

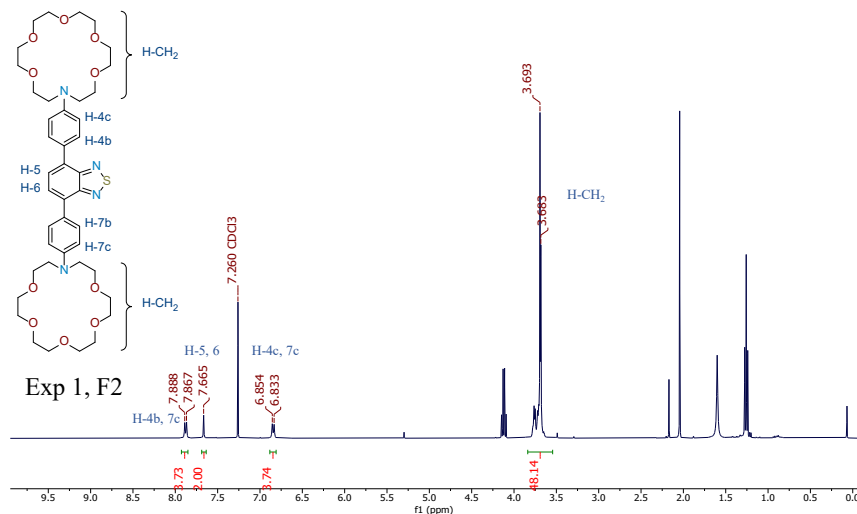


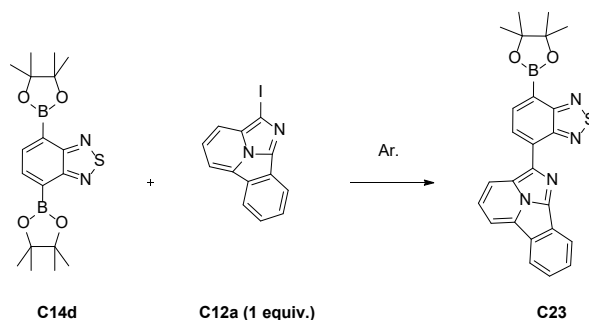
Figura C31. Espectros de ^1H de RMN a 400 MHz entre del experimento 1, fracción 2.

En el experimento n° 1, no se obtuvo el producto deseado. Con respecto a los experimentos 2 y 3, que se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones, aumentando solamente la temperatura en el experimento n° 2 a 100 °C. En ambos se observa la misma tendencia al monitorizar por c.c.f. por lo que al experimento n° 3, después de 12 h de reacción, se le adicionó 1 equiv. de **C12a** junto con las cantidades proporcionales de catalizador y base nuevamente. En cuanto al experimento n° 2, en la especie aislada se recupera el compuesto **C3**, mientras que en el experimento 3 se observa, además de este último, la materia prima **C12a**.

Otra ruta sintética comprende la reacción entre el benzotiadiazol **C14d** y el fluoróforo **C12a**. En la Tabla C9 se testaron las metodologías utilizadas en el grupo de investigación, variando ligeramente las condiciones y utilizando el procedimiento de adición lenta con jeringa automática descrita anteriormente. En este caso, la especie halogenada de **C12a** es la que se adiciona al benzotiadiazol **C14d**. Además, se prueban las condiciones reportadas por Deng y colaboradores donde utilizan CuCl como aditivo, el cual promueve la transmetalación y facilita la reacción en acoplamientos de Suzuki.²³⁸

²³⁸ Deng, J. Z.; Paone, D. V.; Ginnetti, A. T.; Kurihara, H.; Dreher, S. D.; Weissman, S. A.; Stauffer, S. R.; Burgey, C. S. Copper-Facilitated Suzuki Reactions: Application to 2-Heterocyclic Boronates. *Org. Lett.* **2009**, *11* (2), 345–347.

Tabla C9. Experimentos de acoplamiento entre **C12a** y benzotiadiazol **C14d**.



Exp.	C14d (equiv.)	Catalizador (equiv.)	Base (equiv.)	Disolvente (equiv.)	T (°C)	t (h)	%R
1	1.1	PdCl ₂ (dppf) (0.05)	K ₃ PO ₄ (4)	DMF/H ₂ O 18%	80	18	n.d.
2	1.2	Pd(PPh ₃) ₄ (0.03)	K ₂ CO ₃ (3)	Tolueno	100	24	n.d.
3	1.2	Pd(PPh ₃) ₄ (0.03)	K ₂ CO ₃ (3)	Dioxano	100	24	n.d.
4*	2.5	Pd(OAc) ₂ (0.05)	K ₂ CO ₃ (3)	DMF anhidra	100	18	n.d.

*Se adicionó 0.1 equiv de dppf como ligante y 1 equiv. De CuCl como aditivo.

Con las condiciones del primer experimento, no se obtuvo el producto deseado. En la reacción, solo se identifica por c.c.f. la materia prima **C12a**, que no se consume por completo. Por otro lado, los experimentos 2 y 3 donde se varió el disolvente, presentan una tendencia similar, donde el experimento 2 con tolueno, presenta una mayor concentración de una de las fracciones formadas. Un análisis del crudo de reacción por RMN (Figura C32) muestra mayoritariamente un nuevo sistema en la zona de los aromáticos. Sin embargo, este se corresponde con una especie que se ha encontrado recurrente en algunos acoplamientos con la especie **C12a** llevados a cabo por el grupo de investigación. Esta especie se corresponde con la generación del dímero del fluoróforo **C11a**. Finalmente, el experimento 4 bajo las condiciones de Deng, generó un acoplamiento entre las especies. Sin embargo, el producto aislado no corresponde al esperado, sino que al igual que en el experimento 1 de la Tabla C8, el producto presenta la pérdida del fragmento del éster borónico, como se muestra en la Figura C33. En este, la ausencia de las señales de metilo además de la integración de los 10 hidrógenos y la multiplicidad de 6 dobletes y 4 tripletes, concuerda con la estructura propuesta **C24**. La identificación de esta especie, así como la especie **C21c** en el experimento 1 de la Tabla C8 confirma que se lleva a cabo la reacción secundaria de protodeboronación que puede estar presente en reacciones de acoplamientos de Suzuki, como se ha reportado previamente.^{239,240}

²³⁹ Hayes, H. L. D.; Wei, R.; Assante, M.; Geogheghan, K. J.; Jin, N.; Tomasi, S.; Noonan, G.; Leach, A. G.; Lloyd-Jones, G. C. Protodeboronation of (Hetero)Arylbronic Esters: Direct versus Prehydrolytic Pathways and Self-/Auto-Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (36), 14814–14826.

²⁴⁰ Cox, P. A.; Leach, A. G.; Campbell, A. D.; Lloyd-Jones, G. C. Protodeboronation of Heteroaromatic, Vinyl, and Cyclopropyl Boronic Acids: PH-Rate Profiles, Autocatalysis, and Disproportionation. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (29), 9145–9157.

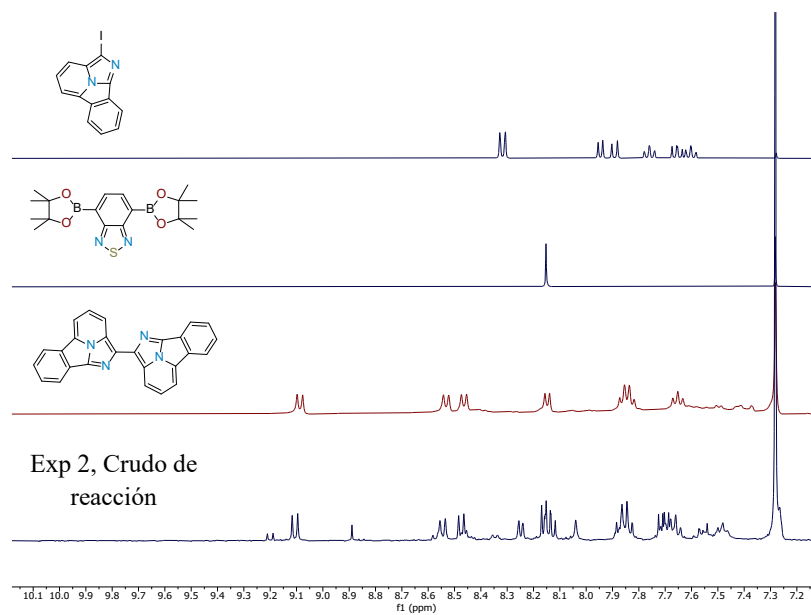


Figura C32. Comparación de espectros de ^1H de RMN a 400 MHz las materias primas, y el crudo de reacción del experimento 2.

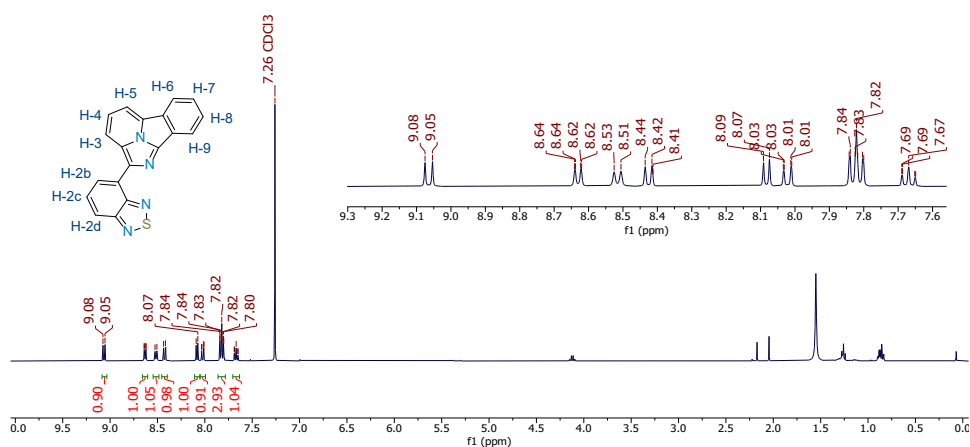


Figura C33. Espectro de ^1H de RMN a 400 MHz del producto de protodeboronación **C24**.

Ante la evidencia del acoplamiento y la rápida reactividad de las especies, como se puede observar en el experimento 1 de la Tabla C8 y experimento 4 de la Tabla C9, se probó una reacción *One-Pot* para reducir las reacciones secundarias. En este experimento, se utilizaron las condiciones de Deng.²³⁵ La reacción presentó un cambio bastante evidente a los pocos minutos, volviéndose color rojo intenso. Se realizó una resonancia del crudo de reacción a las 4 horas, pero este no permite observar alguna señal que nos dé indicios de que se llevó a cabo la síntesis debido a las diversas especies presentes. La purificación del crudo por columna cromatográfica, permitió aislar dos fracciones principales. En

la Figura C34 se muestran la comparación de las posibles especies presentes **C24**, **C12a**, y las especies aisladas del crudo de reacción. Mientras que la fracción 2 presenta las señales características que se esperan para el producto deseado (13 hidrógenos, 8 dobletes, 3 triplete y 24 hidrógenos del éter corona), la fracción 1 coincide con la especie **C24** previamente aislada donde se pierde el éster borónico después del primer acoplamiento con **C12a**, lo que estaría limitando la reacción. Adicionalmente, la especie **C21c**, que corresponde al acoplamiento con el **C3** y pérdida del éster borónico en el benzotiadiazol, no se observa en el crudo de reacción.

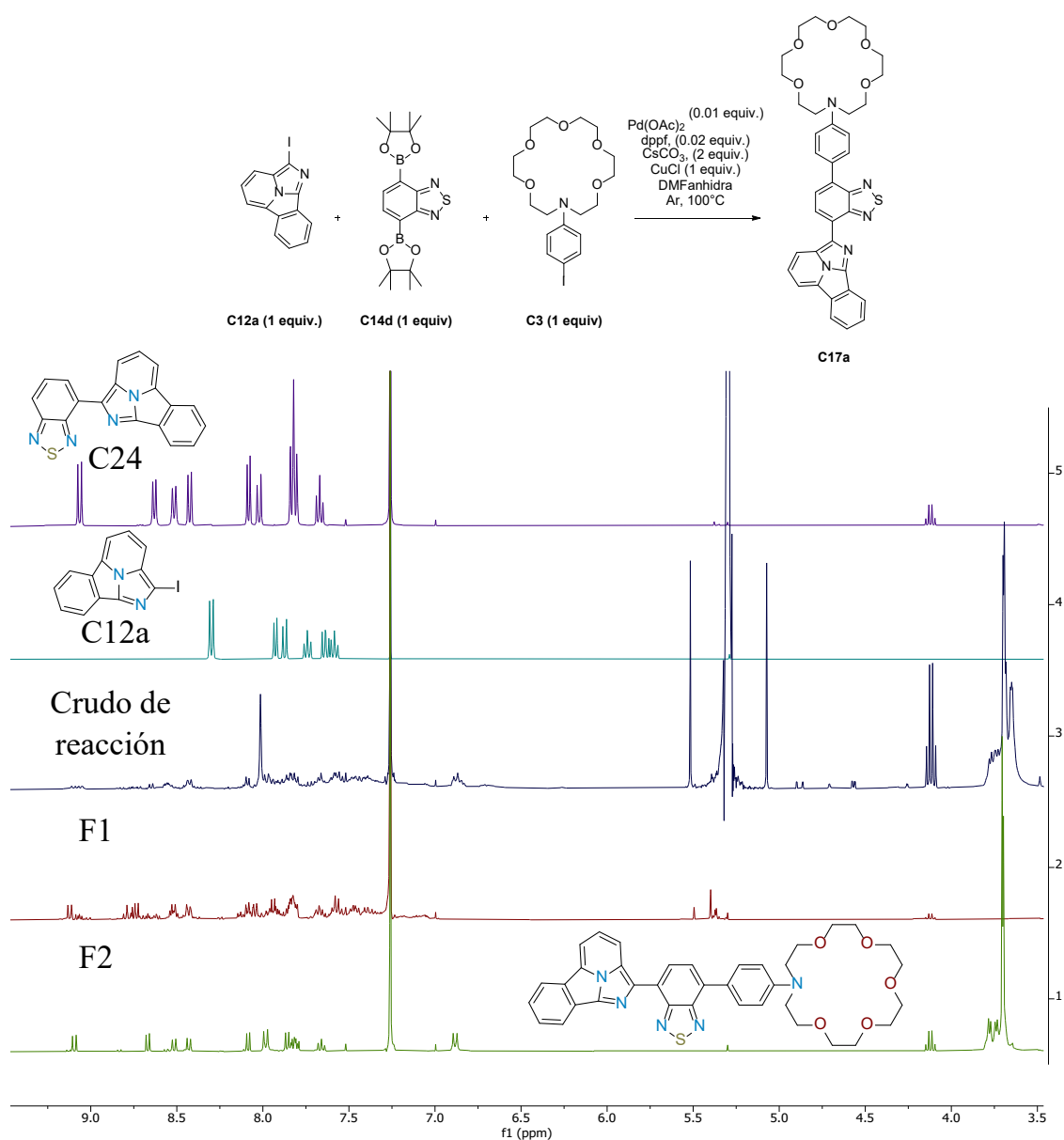


Figura C34. Esquema de reacción y comparación de espectros de ¹H de RMN a 400 MHz entre materias primas, y el crudo de reacción del experimento de la reacción one-pot.

La reacción se repitió bajo las mismas condiciones para aislar y caracterizar el compuesto, obteniendo un rendimiento de 22% del producto **C17a**. La Figura C35 presenta la estructura elucidada bajo espectros de RMN de 2D y corroborada por masas de alta resolución (Figura C36), donde las señales características del éter corona, en 3.7 ppm; las señales del benzotiadiazol en 8.65 y 7.85 ppm (H-6b y 6c, respectivamente); junto con los sistemas aromáticos del núcleo del fluoróforo confirman la presencia de todos los fragmentos en la estructura.

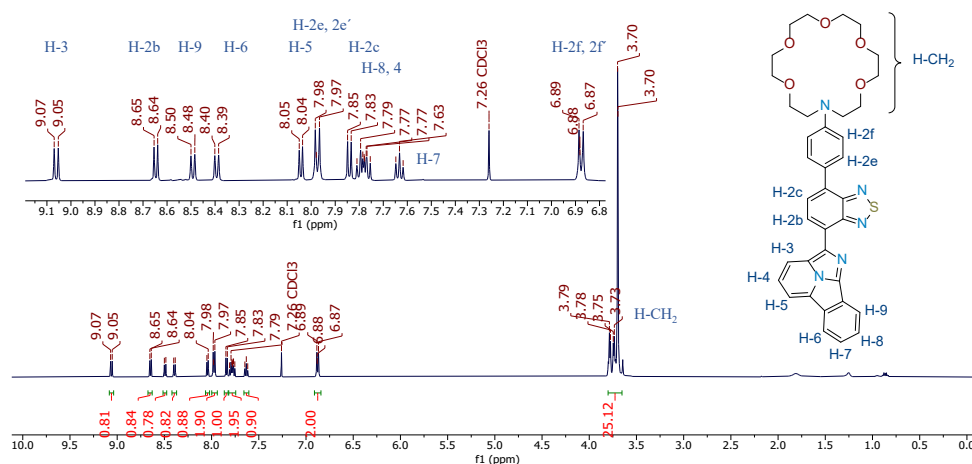


Figura C35. Espectro de ^1H de RMN a 400 MHz del producto objetivo **C17a**.

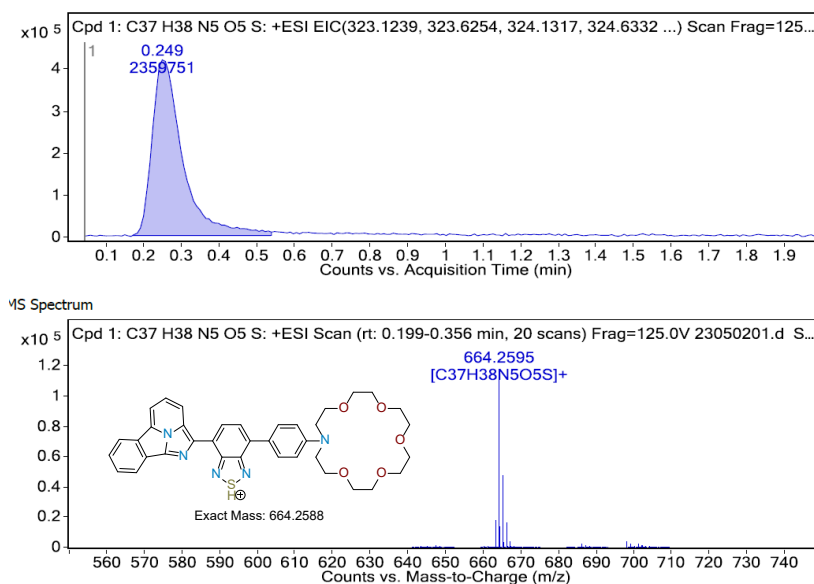


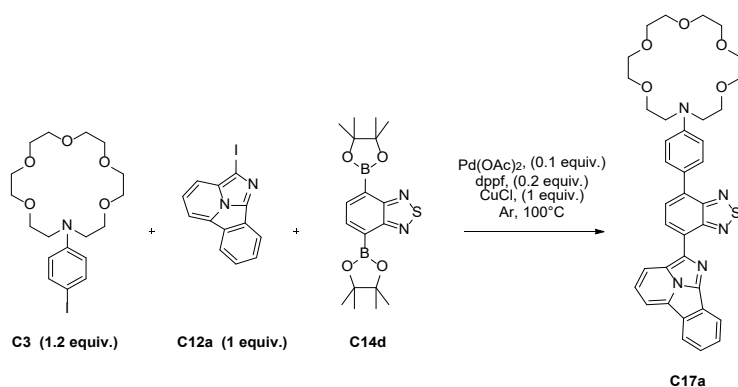
Figura C36. Análisis de ESI-Masas del crudo del producto objetivo **C17a**.

4.5.3.2. Optimización y síntesis de los **FBI**

Una vez identificada la molécula objetivo, se procedió a modificar las condiciones de reacción para tratar de aumentar el rendimiento. En la Tabla C10 se resumen los experimentos llevados a cabo para este estudio. En estos se trató de variar las cantidades tanto de los reactivos como el catalizador y la base. El uso de otras especies de paladio no se llevó a cabo debido a la experiencia previa de deshalogenación y protodeboronación. Además, se variaron la temperatura y el tiempo de reacción.

El experimento 1 presenta las condiciones iniciales. En los experimentos 2 y 3 se incrementó la cantidad de **C14d**, debido a que este se consume rápidamente en la reacción. El aumento de esta especie a 1.5 equiv. aumentó el rendimiento. Sin embargo, no fue viable aumentar más los equivalentes de esta especie, pues se genera el producto de monoacoplamiento y protodeboronación **C21c**. Al mismo tiempo se incrementó **C3**. En estas pruebas, el experimento 3 resultó ser el mejor. Posteriormente, se evaluó el aumento del catalizador (Experimento 4). En este caso, se promovió la protodeboronación. La disminución de la base y el aumento en el tiempo de reacción, no presentaron una influencia importante en la reacción (Experimentos 5 y 6). Además, la disminución de la temperatura y el aumento en el tiempo de reacción resultan ser contraproducentes, pues disminuyen el rendimiento de **C17** y promueven la protodeboronación. Finalmente, al omitir el CuCl en la reacción no se observó el producto deseado, ya que la transformación se dirige a la deshalogenación y la formación de **C24**.

Tabla C10. Optimización de la síntesis de **C17**.



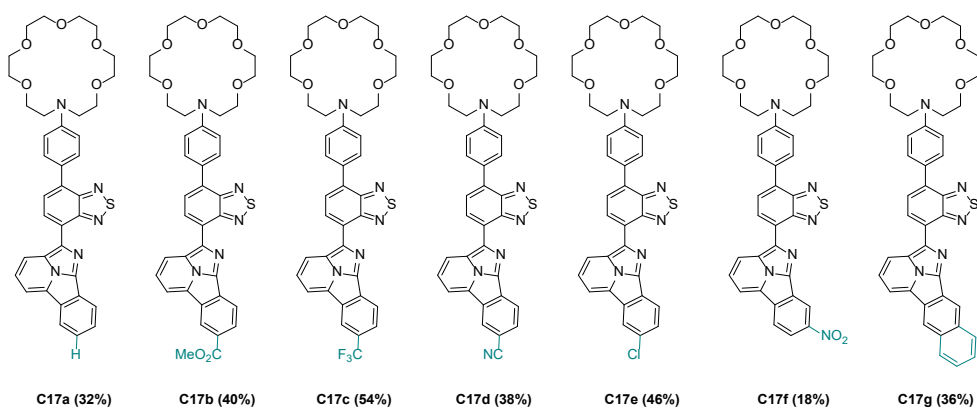
Exp.	C14d (equiv.)	CsCO ₃ (equiv.)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	%R
1 ^a	1	2	100	4	22
2	1.2	2	100	4	25
3	1.5	2	100	4	32
4 ^b	1.2	2	100	4	18
5	1.2	1	100	4	30
6	1.2	1	100	16	31
7	1.2	1	50	4	15
8	1.2	1	50	16	14

9^c	1.5	2	100	24	n.d.
----------------------	-----	---	-----	----	------

^aSe utilizó 1 equiv. de **C3**.
^bSe utilizaron 0.5 equiv de Pd(OAc)₂, y 1 equiv. de dppf
^cNo se utilizó CuCl

Con las mejores condiciones seleccionadas (experimento 3, Tabla C10), se procedió a la síntesis de una familia de los derivados **C17**. La Tabla C11 presenta las estructuras y los rendimientos obtenidos de los diferentes productos.

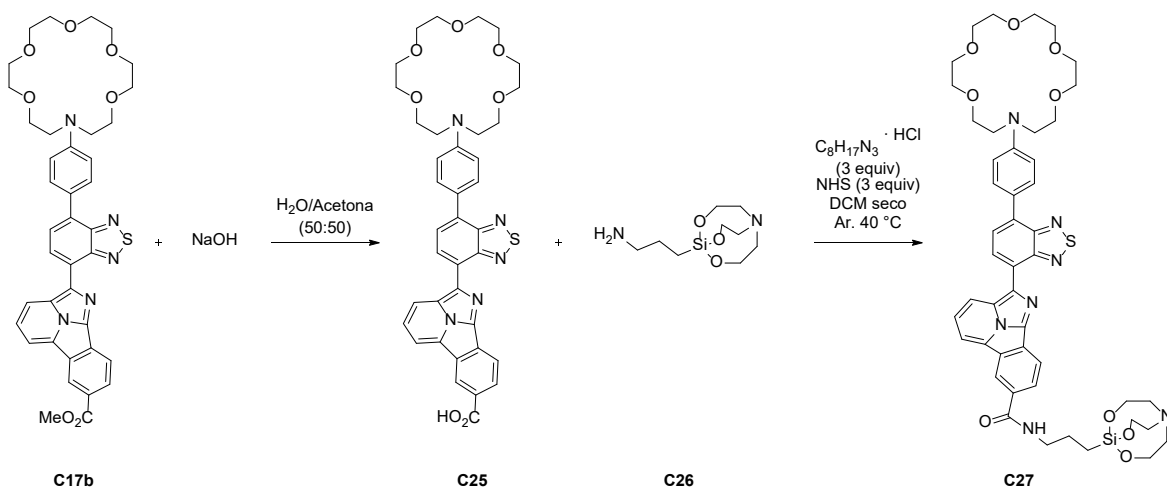
Tabla C11. Estructuras y rendimientos de los productos **C17a-g**



Para concluir con la síntesis de los productos objetivo, el derivado **C17b** se funcionalizó realizando dos pasos de reacción, una hidrólisis bajo el procedimiento modificado descrito por Sánchez-Sánchez²⁴¹ y una posterior amidación como la reporta Chinchilla²⁴² utilizando el derivado de silatrano **C26**. Este último sustituyente se seleccionó con el fin de poder anclar la molécula a una superficie y posteriormente llevar a cabo pruebas en fase sólida para evaluar su comportamiento y capacidad de quelar cationes de Ba²⁺. Después de la purificación, el producto **C27** se obtuvo con un rendimiento global de 36% (Esquema C2).

²⁴¹ Sanchez-Sanchez, A.; Rivilla, I.; Agirre, M.; Basterretxea, A.; Etxeberria, A.; Veloso, A.; Sardon, H.; Mecerreyes, D.; Cossío, F. P. Enantioselective Ring-Opening Polymerization of Rac-Lactide Dictated by Densely Substituted Amino Acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4805–4814.

²⁴² Chinchilla, R.; Dodsworth, D. J.; Nájera, C.; Soriano, J. M. Ammonium Salts from Polymer-Bound N-Hydroxysuccinimide as Solid-Supported Reagents for EDC-Mediated Amidations. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (3), 463–466.



*Esquema C2. Funcionalización con silatrano del producto objetivo, derivado **C27**.*

La Figura C37 presenta el espectro de ¹H de RMN que corrobora la obtención del producto, donde se observan las señales características de cada fragmento de la molécula. Por un lado, la señal del éter corona a 3.7 ppm, junto con el sistema de dobletes en 6.89 y 7.99 ppm correspondientes a la sustitución *para* del fenilo adyacente al benzotriazol. También se observa el singulete en 8.96 ppm, señal característica del fragmento del fluoróforo. Finalmente, las señales a campo alto de la cadena alquílica del silatrano se observa a 0.61, 1.83 y 3.56 ppm junto con el hidrógeno de la amida en 7.19 ppm.

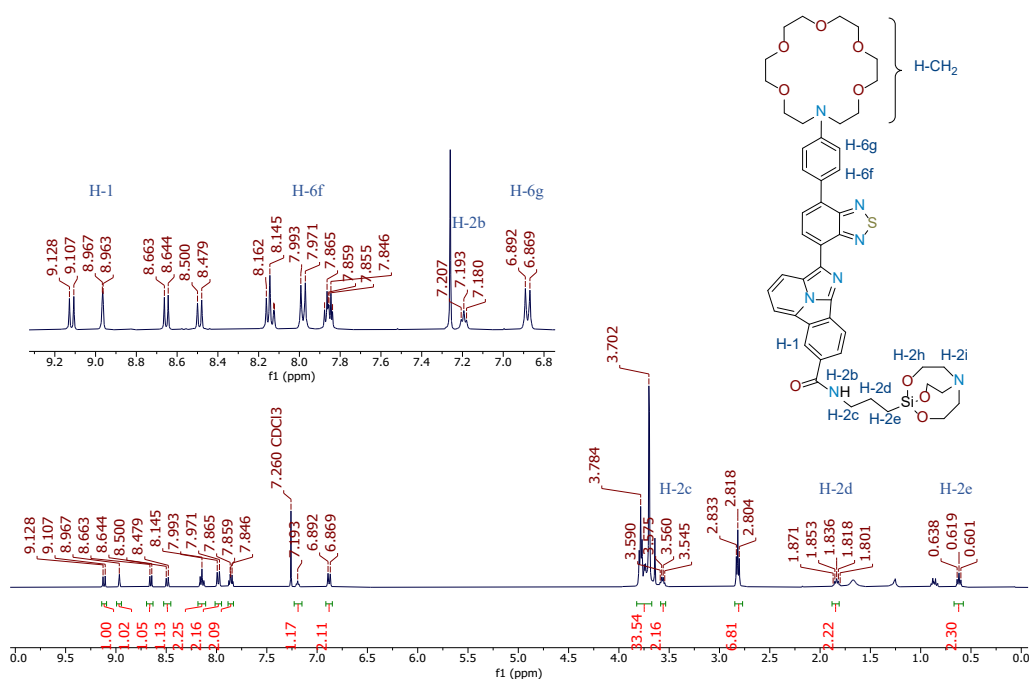


Figura C37. Espectro de ^1H de RMN a 400 MHz del producto objetivo **C27**.

Derivado de la síntesis y purificación de los productos finales, se logró obtener la cristalización de del derivado **C17b** y su caracterización por difracción de rayos X de monocristal. En la Figura C38a se muestra la estructura obtenida, en la que se puede apreciar el ángulo diedro entre los fluoróforos, el cual se acerca bastante a la coplanaridad del sistema en estado sólido. Por otro lado, en la Figura C38b, la representación de la celda unitaria del sistema nos indica un apilamiento paralelo y de orientación inversa. En esta representación, las interacciones π -stacking se llevan a cabo entre los fluoróforos principales y los benzotiadiazoles, mientras que los éteres corona, al ser los fragmentos más voluminosos del sistema, se acomodan en extremos opuestos para permitir la interacción de los fluoróforos.

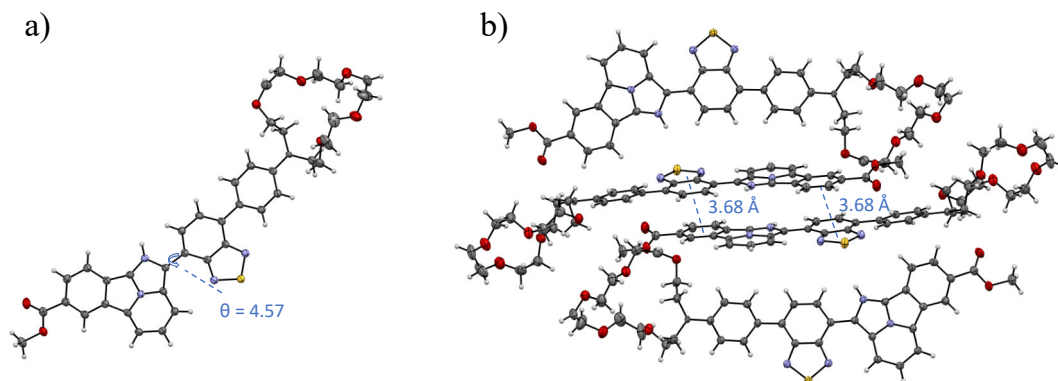


Figura C38. Difracción de rayos X del derivado **C17b**: a) ángulo diedro entre los fluoróforos; b) celda unitaria con interacciones π stacking entre los fluoróforos.

4.5.4. Propiedades fotofísicas de los FBI

Los productos finales **C17a-g** junto con el precursor **C21c** y el producto funcionalizado **C27** fueron evaluados fotofísicamente. La Figura C39 muestra la comparación entre las emisiones de las especies libres y coordinadas a Ba^{2+} de los compuestos **C21c**, **C17a**, **C17b** y **C27** a una concentración de 5×10^{-5} M en ACN, como una representación del comportamiento de esta nueva familia de moléculas, donde se representa la construcción del sistema y la variación de las emisiones a lo largo de las etapas de crecimiento de este. Como se esperaba para la evolución de la molécula, el desplazamiento hipsocrómico entre las especies libres y queladas aumenta con el crecimiento de la conjugación del sistema (**C17b** > **C27** > **C17a** > **C21c**), como se observa en otras moléculas al incrementar el sistema π -conjugado.^{243,244} Adicionalmente, se puede observar un incremento en la intensidad de emisión fluorescente de las especies una vez que estas se coordinan con el Ba^{2+} , siendo el producto funcionalizado **C27**· Ba^{2+} el que presenta el mayor aumento de intensidad.

²⁴³ Wu, H.; Wang, S.; Ding, J.; Wang, R.; Zhang, Y. Effect of π -Conjugation on Solid-State Fluorescence in Highly Planar Dyes Bearing an Intramolecular H-Bond. *Dye. Pigment.* **2020**, *182*, 108665.

²⁴⁴ Zheng, S. L.; Lin, N.; Reid, S.; Wang, B. Effect of Extended Conjugation with a Phenylethynyl Group on the Fluorescence Properties of Water-Soluble Arylboronic Acids. *Tetrahedron* **2007**, *63* (25), 5427–5436.

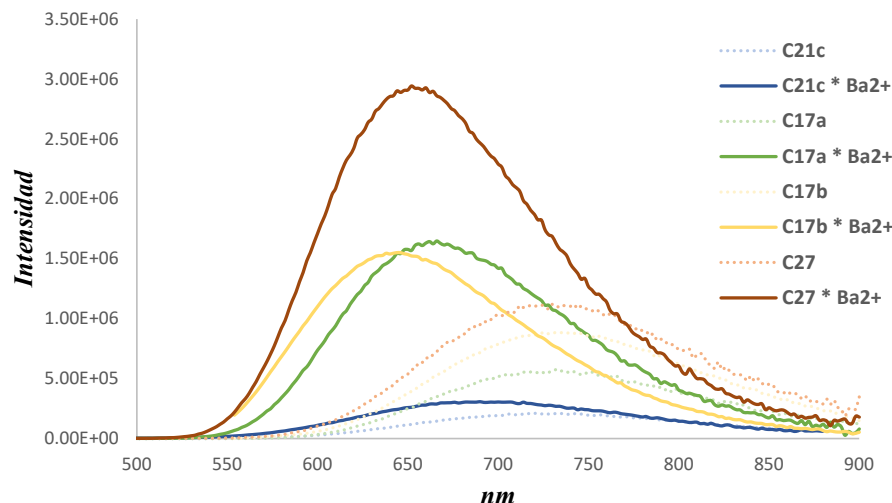


Figura C39. Comparación de emisiones entre especies libres y coordinadas de las especies **C21c**, **C17a**, **C17b** y **C27**.

La Tabla C12 resume los resultados que engloban las longitudes de onda de excitación (λ_{ex}) y emisión (λ_{em}), desplazamiento de Stokes ($\Delta\nu$), factor de discriminación (f_λ), rendimiento cuántico (ϕ_λ), coeficiente de absorción molar (ϵ_λ), brillo (B_λ), sección transversal de absorción (σ_λ) y constante de unión (K_b).

Tabla C12. Propiedades fotofísicas de los derivados de FBI.

FBI	λ_{ex} (nm)		λ_{em} (nm)		$\Delta\lambda_{cm}^a$ (nm)	ϵ_λ ($M^{-1} \cdot cm^{-1}$)		ϕ_λ		B_λ ($M^{-1} \cdot cm^{-1}$)		σ_λ (\AA^2)		f_λ (nm)	K_b (M^{-1})
	FBI	FBI $\cdot Ba^{2+}$	FBI	FBI $\cdot Ba^{2+}$		FBI	FBI $\cdot Ba^{2+}$	FBI	FBI $\cdot Ba^{2+}$	FBI	FBI $\cdot Ba^{2+}$	FBI	FBI $\cdot Ba^{2+}$		
C21c	424	354	728	696	32	6165	5151	0.03	0.32	185	1648	0.24	0.20	n.d.	$4.48 \cdot 10^4$
C17a	506	506	730	666	64	22410	20467	0.10	0.32	2241	6549	0.86	0.78	69.8 (588)	$2.12 \cdot 10^5$
C17b	500	500	736	644	92	22249	23320	0.25	0.68	5562	15858	0.85	0.89	127 (554)	$1.02 \cdot 10^6$
C17c	464	464	674	640	34	16068	18977	0.32	0.62	5142	11766	0.61	0.73	3.59 (540)	$3.23 \cdot 10^4$
C17d	340	464	736	634	102	16417	19915	0.32	0.69	5253	13741	0.63	0.76	130 (548)	$3.96 \cdot 10^3$
C17e	348	464	734	654	80	12985	23744	0.26	0.65	3376	15434	0.50	0.91	121 (548)	$5.59 \cdot 10^4$
C17f	340	330	722	672	50	4409	5206	0.02	0.03	88	156	0.17	0.20	6.3 (592)	$1.34 \cdot 10^6$
C17g	340	330	726	670	56	18592	18320	0.32	0.72	5949	13190	0.71	0.70	84.7 (552)	$2.07 \cdot 10^5$
C27	490	490	728	652	76	17779	20480	0.18	0.65	3200	13312	0.68	0.78	44.4 (556)	$1.20 \cdot 10^5$
G1^b	252	252	498	428	70	30052	22043	0.67	0.45	20134	9919	1.15	0.84	179.7 (425)	$5.03 \cdot 10^4$
G2^b	325	325	624	556	60	26044	30117	0.23	0.55	5990	16564	1.0	1.15	210.6 (524)	$1.17 \cdot 10^7$

Las mediciones fueron realizadas a una concentración de 1×10^{-5} en ACN: λ_{ex} y λ_{em} , longitudes de onda máximas de excitación y emisión; f_λ , máximo factor de discriminación encontrado y su longitud de onda asociada; ϕ , rendimiento cuántico; ϵ , coeficiente de extinción molar; B, brillo; σ , sección transversal de absorción; K_b , constante de unión.

^aLos desplazamientos de Stokes, representa la relación entre la emisión de las especies libres y coordinadas.

^bDatos previamente reportados.²⁰⁸

Esta familia de FBI en general, presentan longitudes de excitación similares entre la especie libre y la coordinada, mientras que las emisiones entre los pares de especies presentan una diferencia

considerable con desplazamientos hipsocrómicos para todos los compuestos. Las emisiones con longitudes de onda más grandes se observaron para los derivados **C17b** y **C17d** con 736 nm para la especie libre y longitudes de 644 y 634 nm para las especies coordinadas, respectivamente. En cuanto al resto de los derivados, estos tienen un comportamiento similar entre el rango de 722-736 nm con una tendencia **C17d** = **C17b** > **C17e** > **C17a** > **C17g** > **C17f** > **C17c**, lo que puede corresponderse con el carácter electroatractor de los sustituyentes en **C17b,d** y **e**, mientras que el derivado **C17c**, con la menor intensidad de emisión, que se atribuye al efecto electroatractor inductivo más débil con respecto al efecto resonante del resto de los grupos electroattractores. Con respecto a los desplazamientos de Stokes de la emisión, el más pronunciado se observó para **C17d** que contiene un sustituyente electroatractor ciano con desplazamientos de Stokes de 102 nm, ligeramente mayor que el sustituido con grupo éster **C17d** con 92 nm, mientras que el resto de los derivados siguen la misma tendencia que en la emisión.

Los coeficientes de extinción molar son ligeramente menores que el compuesto de referencia **G2** (de 18320 – 23744 para los FBI y 30117 para **G2**). Sin embargo, esta nueva familia de FBI presentan rendimientos cuánticos más elevados (0.32 para los FBI y 0.55 para **G2**), a excepción del compuesto **C17f** (0.03) que contiene un grupo nitro cuya presencia comúnmente desactiva la fluorescencia en la molécula.²⁴⁵ El brillo B_λ , por otra parte, representa el número promedio de fotones de fluorescencia por molécula durante el tiempo de permanencia en el volumen de muestra observada,^{246,247} este es calculado como el producto del coeficiente de extinción molar por el rendimiento cuántico de la muestra ($\beta\lambda = \phi\lambda\epsilon\lambda$). En esta familia, los valores del brillo son muy cercanos al de **G2**, como una consecuencia del menor valor de coeficiente de extinción molar y el mayor valor de rendimiento cuántico de los compuestos.

En cuanto a la sección eficaz de absorción σ_λ , esta nos permite medir la probabilidad de la absorción de fotones por parte de las moléculas. Estos valores son de relevancia en el diseño de monocapas funcionales y optimizar las características de absorción de los sensores fluorescentes. La sección transversal a una longitud de onda dada se define mediante la Ecuación C1.

$$\sigma = \frac{\ln 10 \cdot 1000 \cdot \epsilon}{N_A} \quad \text{Ec. C1}$$

²⁴⁵ Zhao, C. X.; Liu, T.; Xu, M.; Lin, H.; Zhang, C. J. A Fundamental Study on the Fluorescence-Quenching Effect of Nitro Groups in Tetraphenylethene AIE Dyes with Electron-Withdrawing Groups. *Chinese Chem. Lett.* **2021**, 32 (6), 1925–1928.

²⁴⁶ Piatkevich, K. D.; Verkhusha, V. V. *Guide to Red Fluorescent Proteins and Biosensors for Flow Cytometry*, Second Edi.; Elsevier Inc., 2011; Vol. 102.

²⁴⁷ Kay, T. M.; Aplin, C. P.; Simonet, R.; Beenken, J.; Miller, R. C.; Libal, C.; Boersma, A. J.; Sheets, E. D.; Heikal, A. A. Molecular Brightness Approach for FRET Analysis of Donor-Linker-Acceptor Constructs at the Single Molecule Level: A Concept. *Front. Mol. Biosci.* **2021**, 8 (September), 1–10.

Donde N_A es el número de Avogadro y ε es el coeficiente de extinción molar. Para esta familia, los valores son nuevamente menores que el valor obtenido para el compuesto de referencia **G2**, debido a la relación directamente proporcional que se guarda con el coeficiente de extinción molar.

Aunque el producto sin sustituyentes **C17a** es el análogo más cercano a **G2** en esta familia de FBI, en las siguientes discusiones se utilizará el derivado **C17b** para ejemplificar los parámetros evaluados debido a los buenos resultados obtenidos para este derivado.

El factor de discriminación representa la longitud de onda donde podemos observar la señal de emisión de la especie deseada con la menor interferencia de otra especie presente, en este caso, la señal de emisión de la especie coordinada con la menor interferencia de la especie libre.¹⁶ Matemáticamente f_λ se calcula con la Ecuación C2, donde $I_\lambda \cdot (Ba^{2+})$ es la intensidad de emisión de la especie coordinada e I_λ es la intensidad de la especie libre.

$$f = \frac{I_\lambda \cdot (Ba^{2+}) - I_\lambda}{I_\lambda} \quad Ec. C2$$

En la Figura C40 se muestra la comparación de los espectros de emisión para el producto **C17b** y **C17b·Ba²⁺**. En esta imagen se ejemplifican dos puntos para el factor de discriminación, los resultados para el resto de los productos se encuentran en la Tabla C12. En este par de especies, se observa la máxima intensidad de emisión a 638 nm para la especie coordinada, pero esta tiene un solapamiento con la banda de emisión de la especie libre, provocando un f_λ pequeño (4.63), mientras que a 554 nm se puede observar la señal de emisión de la especie coordinada con la menor interferencia de la especie libre, con un f de 127.

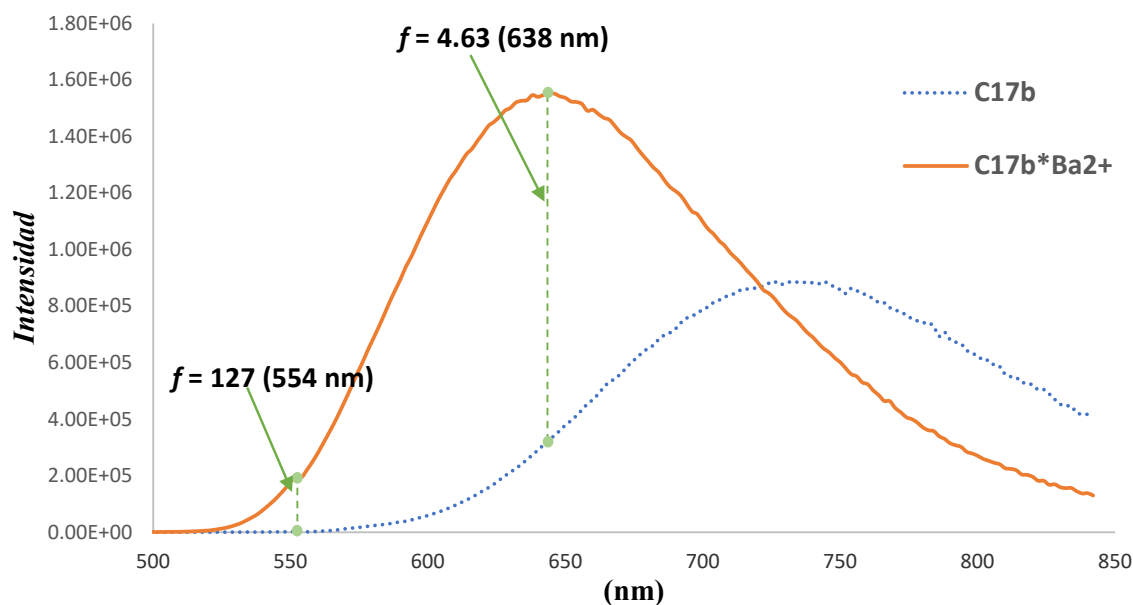


Figura C40. Máximo factor de discriminación a 554 nm para las especies libres y coordinadas de C17b.

Otro estudio que relaciona la interacción entre el FBI y el catión es el Job's Plot, que permite identificar la estequiometría del proceso de unión, pues es importante saber si la molécula interacciona con uno o más cationes a la vez, o por el contrario, que sean necesarias dos moléculas para la captura de un solo catión.

En este método se preparan dos soluciones madre 5×10^{-5} M en ACN, una del compuesto FBI **17a-g** correspondiente y la otra de $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$. Además, nueve soluciones adicionales fueron preparadas donde la fracción molar del FBI se varía entre 0 a 1 y la fracción molar restante correspondía a $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$. De esta manera, en cada solución habrá una fracción molar χ de FBI y una fracción molar $1-\chi$ de Ba^{2+} .

En la Figura C42 se muestran los espectros de absorbancia para el derivado **C17b**, donde se observa el crecimiento de la señal a medida que se adicionan los equivalentes del FBI.

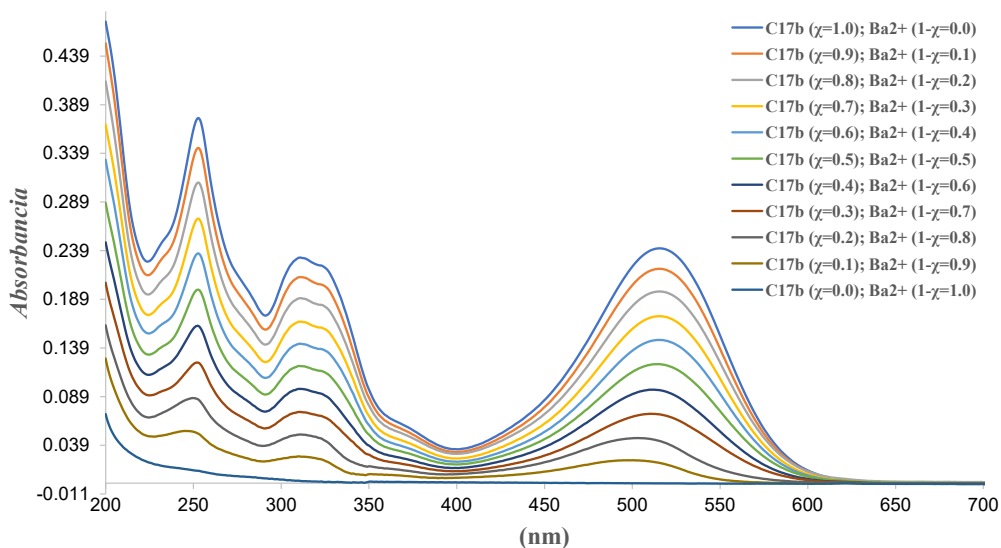


Figura C41. Espectros de absorbancia de las soluciones de Job's Plot para el compuesto **C17b** en ACN.

Con la información de los espectros de absorbancia, se registran los valores máximos a una longitud de onda determinada. Estos valores máximos se multiplican por la fracción molar de Ba^{2+} ($1-\chi$) y se grafican frente a la correspondiente fracción molar de **C17b** χ (Figura C43). La gráfica corresponde a un ajuste polinomial, una parábola centrada en el eje x, donde se puede apreciar que el máximo de la curva se encuentra en el punto medio, lo que indica que una molécula del FBI se une en una relación 1:1 con un catión de Ba^{2+} .

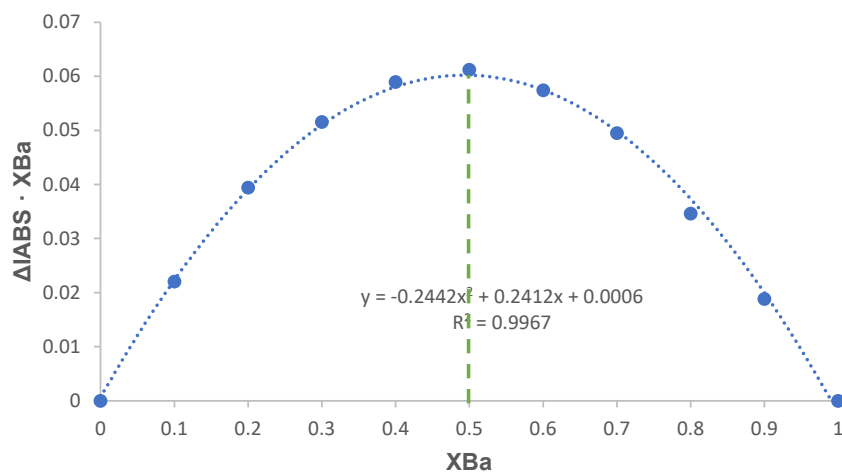


Figura C42. Espectros de absorbancia de las soluciones de Job's Plot para el compuesto **C17b** en ACN.

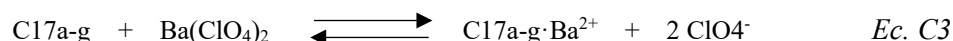
En el caso de una relación de dos moléculas de FBI por una del catión, el máximo en la parábola se sitúa cerca de a una fracción molar de Ba^{2+} de 0,33. Por el contrario, si una molécula quela a dos cationes, el máximo se desplazaría hacia la derecha, alrededor de 0,66. Los valores para las gráficas

de Job's Plot se presentan en la Tabla C13, en donde todos los derivados presentan el máximo valor en la fracción molar 0.5 de Ba²⁺, indicando que el comportamiento en toda la serie es 1:1 entre el FBI y el catión.

Tabla C13. Valores de Job's Plot para los derivados FBI en este trabajo.

X _{Ba}	$\Delta I_{\text{ABS}} \cdot X_{\text{Ba}}$								
	C21c (429 nm)	C17a (514nm)	C17b (516 nm)	C17c (508 nm)	C17d (518 nm)	C17e (519 nm)	C17f (537 nm)	C17g (527 nm)	C27 (516 nm)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.1	0.0056	0.0213	0.0220	0.0255	0.0314	0.0340	0.0036	0.0194	0.0205
0.2	0.0099	0.0380	0.0394	0.0455	0.0556	0.0605	0.0065	0.0344	0.0365
0.3	0.0128	0.0499	0.0515	0.0596	0.0728	0.0792	0.0086	0.0452	0.0478
0.4	0.0143	0.0569	0.0589	0.0673	0.0829	0.0904	0.0097	0.0512	0.0549
0.5	0.0143	0.0585	0.0612	0.0697	0.0849	0.0948	0.0096	0.0533	0.0546
0.6	0.0126	0.0551	0.0574	0.0676	0.0826	0.0886	0.0085	0.0511	0.0505
0.7	0.0082	0.0468	0.0495	0.0566	0.0699	0.0763	0.0070	0.04452	0.0460
0.8	0.0029	0.0331	0.0346	0.0424	0.0478	0.0564	0.0048	0.0324	0.0328
0.9	0.0008	0.017	0.0188	0.0239	0.0249	0.0293	0.0024	0.0171	0.0188
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

El último parámetro en la Tabla C12 es la constante unión o constante de unión (binding) K_b , esta representa la afinidad del FBI y el catión, donde el equilibrio se representa por la Ecuación C3.



En la determinación de este parámetro, se utiliza una solución 5×10^{-5} M de los compuestos **C17a-g** en ACN. A las disoluciones correspondientes de cada especie, se realizan adiciones de fracciones de un equivalente de Ba(ClO₄)₂ y se registran los espectros de absorción. Con esta información se genera una curva de calibración donde la pendiente nos ayuda a calcular K_b a través de la Ecuación 4.²⁴⁸

$$\frac{[\text{Ba}^{2+}]}{\varepsilon_{\text{free}} - \varepsilon_{\text{app}}} = \frac{[\text{Ba}^{2+}]}{\varepsilon_{\text{free}} - \varepsilon_{\text{bound}}} + \frac{1}{k_b(\varepsilon_{\text{free}} - \varepsilon_{\text{bound}})} \quad \text{Ec. C4}$$

Donde K_b es la constante de unión, $\varepsilon_{\text{free}}$ es el coeficiente de extinción del FBI libre, ε_{app} es el coeficiente de extinción aparente calculado como la relación entre la absorbancia observada y la concentración del FBI en cada experimento. Finalmente, $\varepsilon_{\text{bound}}$ representa el coeficiente de extinción del complejo unido al Ba²⁺. Al graficar $[\text{Ba}^{2+}](\varepsilon_{\text{free}} - \varepsilon_{\text{app}})^{-1}$ vs $[\text{Ba}^{2+}]$ se obtiene la curva de calibración donde K_b

²⁴⁸ Wolfe, A.; Jr, G. H. S.; Meehan, T. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Physically Intercalate into Duplex Regions of Denatured DNA. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Physically Intercalate into Duplex Regions of Denatured DNA. *Society* **2002**, 26, 6392–6396.

corresponde a la relación m/n proveniente de la ecuación lineal $y = mx + n$ de la curva. En la Figura C41 se muestra la compilación de espectros de absorción y la curva de calibración del compuesto **C17b** como una representación de la serie, mientras que el resto de los valores de K_b calculados se encuentran en la Tabla C12. A mayor valor de esta constante, mayor será la afinidad entre el FBI y el catión. El valor así obtenido, $K_b = 1.02 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$, muestra una eficacia excelente de la molécula **C17b** para la captura de iones Ba^{2+} .

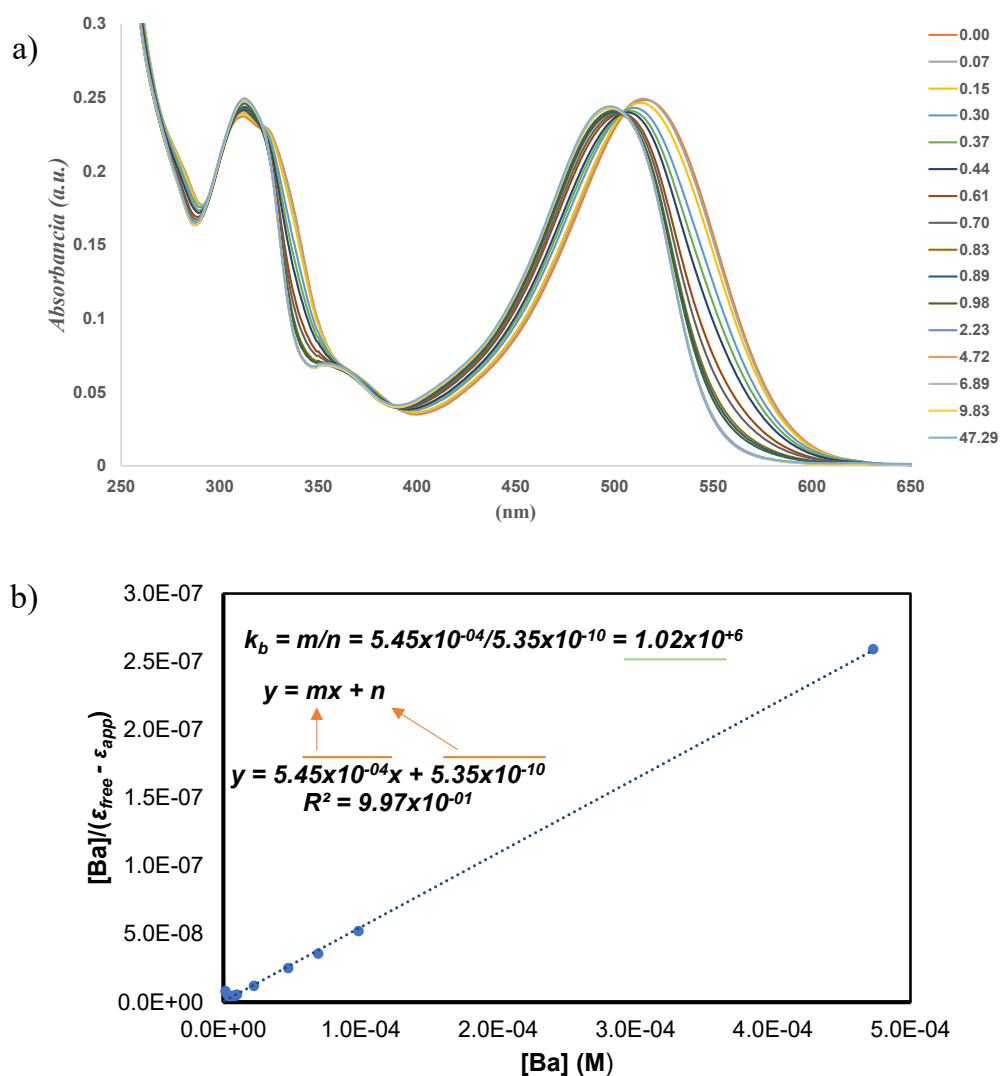


Figura C43. Cálculo de constante de unión K_b para el derivado **C17b**: a) espectros de absorción con respecto a la adición de equivalentes de Ba^{2+} ; b) curva de calibración y determinación de la constante K_b .

El tiempo de vida o lifetime τ , como se mencionó anteriormente, representa el tiempo medio que la molécula permanece en un estado excitado S_1 antes de regresar al estado fundamental. La Figura C44 muestra la dependencia del fluoróforo de las especies **C17b** y **C17b·Ba²⁺** con respecto al tiempo, donde se puede observar un decaimiento más lento de la especie coordinada con respecto a la libre.

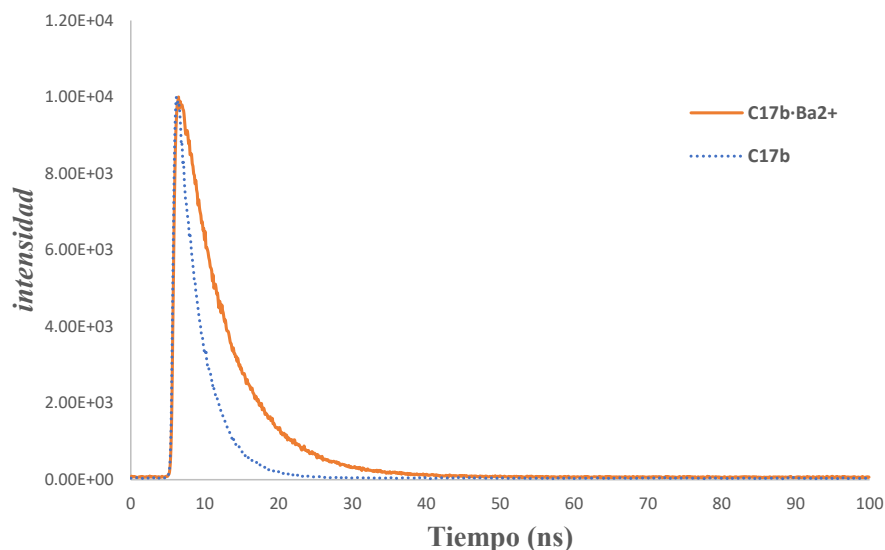


Figura C44. Espectros de tiempo de vida de **C17b** y **C17b·Ba²⁺** a una concentración de $1 \cdot 10^{-5}$ M en ACN; fuente de luz laser de 485nm y pulso de 100ns.

En la Tabla C14 se presentan los valores y las contribuciones obtenidos de tiempo de vida de la familia de FBI y la referencia **G2**. Estos derivados tienen un comportamiento similar a **G2** donde la especie coordinada tiene tiempos de vida mayores (entre 2 y 4 ns más grande para las especies coordinadas), lo cual, concuerda con la representación de la Figura C42.

Tabla C14. Contribución de tiempos de vida para los FBI.

FBI	τ_x (s)	Rel. (%)	χ^2	FBI	τ_x (s)	Rel. (%)	χ^2
C21c	$\tau_1 = 2.146E^{-9}$	100	1.4021	C21c·Ba²⁺	$\tau_1 = 1.945E^{-9}$	77.87	1.2502
					$\tau_2 = 5.310E^{-9}$	22.13	1.2502
C17a	$\tau_1 = 1.366E^{-9}$	12.44	1.0957	C17a·Ba²⁺	$\tau_1 = 3.541E^{-9}$	15.80	1.3250
	$\tau_2 = 3.311E^{-9}$	87.56	1.0957		$\tau_2 = 7.226E^{-9}$	84.20	1.3250
C17b	$\tau_1 = 3.153E^{-9}$	100.00	1.2494	C17b·Ba²⁺	$\tau_1 = 6.078E^{-9}$	90.45	1.4178
					$\tau_2 = 8.067E^{-9}$	9.55	1.4178
C17c	$\tau_1 = 2.737E^{-9}$	50.11	1.1616	C17c·Ba²⁺	$\tau_1 = 3.281E^{-9}$	12.84	1.2486
	$\tau_2 = 6.404E^{-9}$	49.89	1.1616		$\tau_2 = 6.547E^{-9}$	87.16	1.2486
C17d	$\tau_1 = 2.878E^{-9}$	75.65	1.1358	C17d·Ba²⁺	$\tau_1 = 5.316E^{-9}$	100.00	1.5319
	$\tau_2 = 4.253E^{-9}$	24.35	1.1358				
C17e	$\tau_1 = 3.185E^{-9}$	100.00	1.3384	C17e·Ba²⁺	$\tau_1 = 6.556E^{-9}$	100.00	1.3773
C17f	$\tau_1 = 2.317E^{-9}$	61.43	1.1847	C17f·Ba²⁺	$\tau_1 = 2.973E^{-9}$	26.59	1.3124
	$\tau_2 = 4.728E^{-9}$	38.57	1.1847		$\tau_2 = 6.520E^{-9}$	73.41	1.3124
C17g	$\tau_1 = 3.007E^{-9}$	90.24	1.2067	C17g·Ba²⁺	$\tau_1 = 5.178E^{-9}$	88.23	1.2955
	$\tau_2 = 5.799E^{-9}$	9.76	1.2067		$\tau_2 = 8.488E^{-9}$	11.77	1.2955
C27	$\tau_1 = 2.563E^{-9}$	61.21	1.3614	C27·Ba²⁺	$\tau_1 = 1.852E^{-9}$	4.23	1.1702
	$\tau_2 = 5.291E^{-9}$	38.79	1.3614		$\tau_2 = 6.648E^{-9}$	95.77	1.1702
G2	$\tau_1 = 2,870E^{-9}$	70,63	1,168	G2·Ba²⁺	$\tau_1 = 7,220E^{-9}$	100.00	1,418
	$\tau_2 = 9,730E^{-9}$	29,37	1,168				

τ_x , tiempos de vida obtenidos con un pulso de 100 ns; Rel. (%), porcentaje de contribución; χ^2 , valor del ajuste, que representa la precisión del mismo, este es correcto si el valor está entre 1 y 2.

4.5.4.5. Selectividad de los FBI con respecto a otros metales

Un aspecto importante en el ámbito de los sensores, en especial dentro del proyecto BOLD-NEXT es que se requieren mediciones muy precisas y selectividades para captar a un catión en particular, por lo que se realizaron pruebas con diferentes metales para observar el comportamiento de estas nuevas especies. En las Figuras C44 y C45 se presentan los resultados obtenidos donde se probaron cationes de Na^+ , Ba^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , Ca^{2+} y Sr^{2+} con 1 y 11 equivalentes de cada metal.

La nueva familia de FBI, los derivados **C17b-e** resultaron ser selectivos hacia el catión de Ba^{2+} , mostrando el desplazamiento hipsocrómico esperado y un espectro igual al de la especie libre para el resto de los metales. El derivado **C21c**, que carece del fluoróforo principal, muestra una ligera respuesta con los cationes de Ca^{2+} . Por otro lado, los productos **C17a,f,g**, así como el producto funcionalizado **C27**, mostraron desplazamientos hipsocrómicos al adicionar Ba^{2+} , Ca^{2+} y Sr^{2+} . Siendo más pronunciado el desplazamiento hipsocrómico para los dos primeros metales. Con respecto a los cationes restantes, solo **C17a** tiene una ligera interacción con K^+ y Mg^{2+} mientras que ninguna molécula mostró interacción con Na^+ . Finalmente, la adición de un exceso de metales (11 equivalentes) muestra la misma tendencia y solamente produce un ligero incremento en la intensidad de las señales (Figura C45).

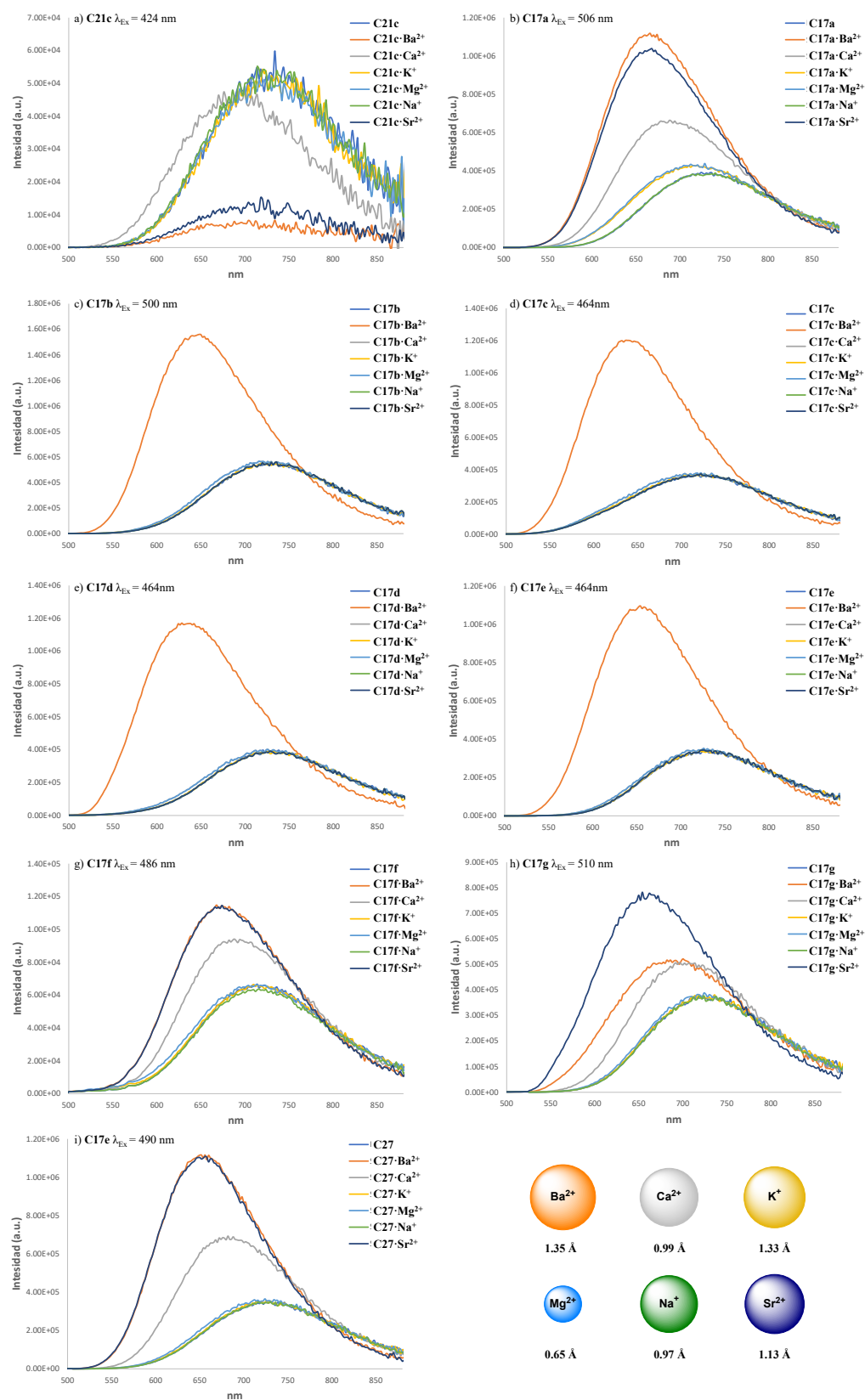


Figura C45. Espectros de emisión para los nuevos FBI en presencia de 1 equivalente de diferentes sales metálicas.

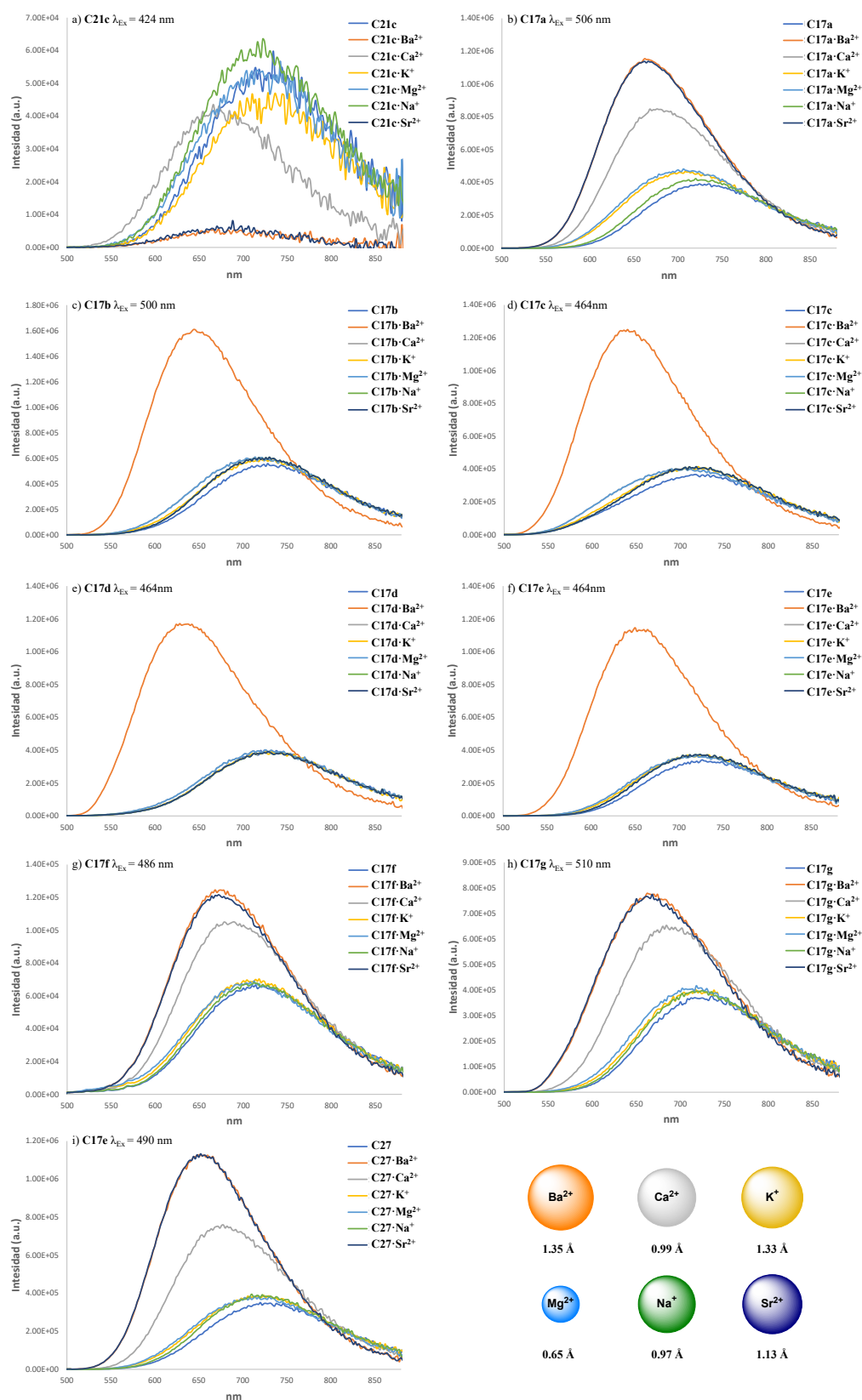


Figura C46. Espectros de emisión para los nuevos FBI en presencia de 11 equivalentes de diferentes sales metálicas.

4.5.4.6. Pruebas en fase sólida

Debido a la aplicación final que podría tener estos sensores fluorescentes y con el fin de analizar el comportamiento que el indicador podría tener en el detector, se realizaron evaluaciones preliminares en estado sólido. En estas pruebas se utilizaron dos metodologías diferentes para testar la capacidad de capturar Ba^{2+} por parte del compuesto sintetizado **C27**. Estas dos metodologías consisten en la adición de una disolución de $\text{Ba}(\text{ClO}_4)_2$ en ACN mediante spin coating y captura del catión por sublimación que se describen a continuación.

Para realizar estas pruebas se decidió utilizar una superficie de cuarzo cubierta con óxido de indio y estaño (ITO), debido a la eficaz reacción de unión que estos generan con los linkers protegidos por nitrógeno, como los silatranos incluidos en nuestra estructura.^{249,250,251} La preparación de la superficie de ITO se preactivó mediante plasma de O_2 durante 90 min (Figura C47a) y se mantuvo a vacío a 60°C durante 1-3 h en la precámara de guantes con atmósfera inerte (Figura C47b). Mientras tanto, se preparó en la cámara una solución 0,46 mM del compuesto **C27** en ACN. La superficie activada se introdujo en la cámara de guantes y se colocó en el spin coater. A continuación, se depositó gota a gota la solución previamente preparada que contenía **C27** sobre la superficie preactivada y se aplicó el spin coating a presión reducida durante 10 s a 1.000 rpm. Este proceso se repitió 3 veces (Figura C47c). La muestra así obtenida se sacó de la cámara de guantes y se lavó con 10 mL de ACN, se mantuvo durante 10 min con 10 mL de ACN en el baño ultrasónico, nuevamente se lavó con 10 mL de ACN y se secó con flujo de argón (Figura C47d).

²⁴⁹ Materna, K. L.; Brennan, B. J.; Brudvig, G. W. Silatranes for Binding Inorganic Complexes to Metal Oxide Surfaces. *Dalt. Trans.* **2015**, 44 (47), 20312–20315.

²⁵⁰ Sidorkin, V. F.; Belogolova, E. F.; Doronina, E. P.; Liu, G.; Ciborowski, S. M.; Bowen, K. H. “Outlaw” Dipole-Bound Anions of Intra-Molecular Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142 (4), 2001–2011.

²⁵¹ Adamovich, S. N.; Oborina, E. N.; Nalibayeva, A. M.; Rozentsveig, I. B. 3-Aminopropylsilatrane and Its Derivatives: A Variety of Applications. *Molecules* **2022**, 27 (11), 1–17.

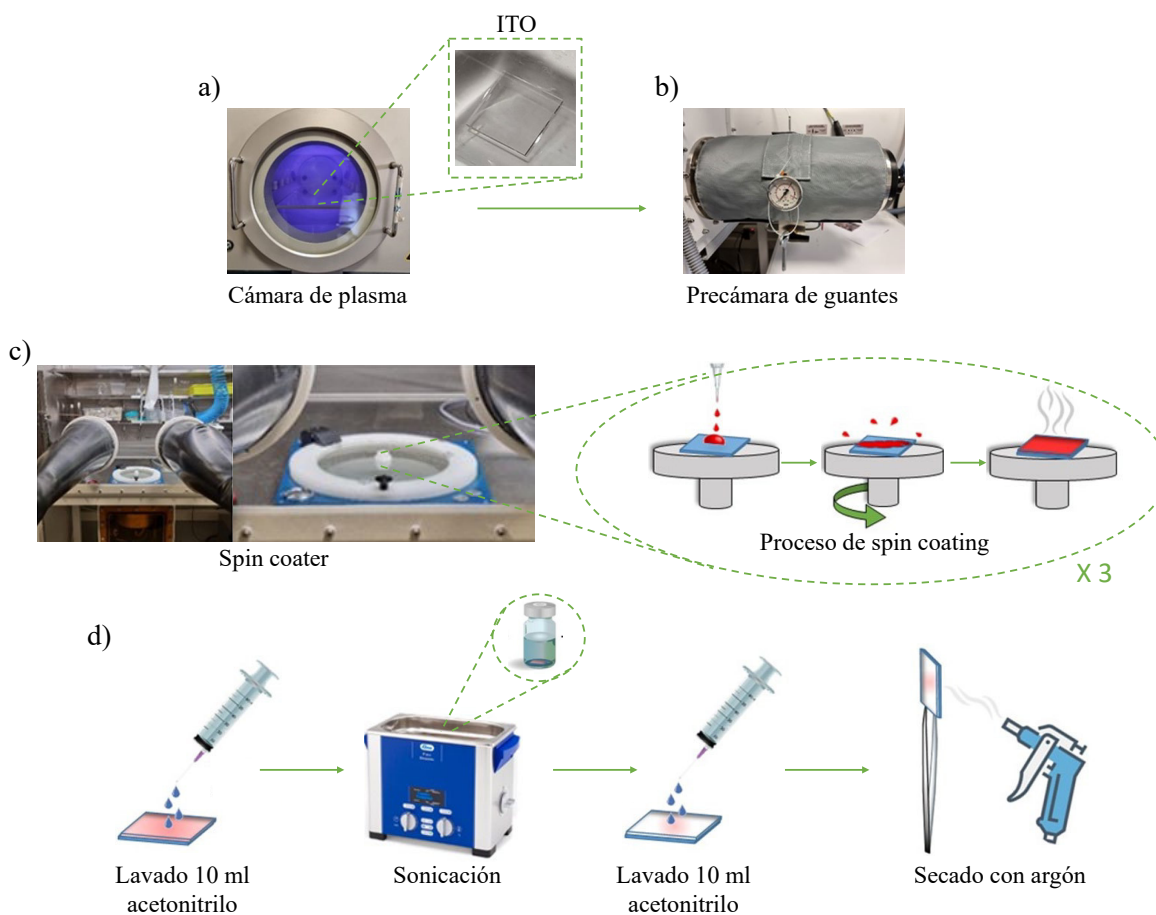


Figura C47. Protocolo para la preparación de monocapas funcionalizadas que incorporan el **C27** sobre ITO. a) plasma activado con O^2 ; b) precámara de guantes en vacío a 60 °C; c) proceso de spin coating; d) proceso de lavado y secado.

Este procedimiento se llevó a cabo para generar superficies funcionalizadas en las que el derivado **C27** se unió covalentemente a ITO. Los pasos de lavado, sonicación y secado tienen como fin eliminar un equivalente de trietanolamina procedente de la fracción de silatrano, así como la molécula de **C27** sin reaccionar (Figura C48).

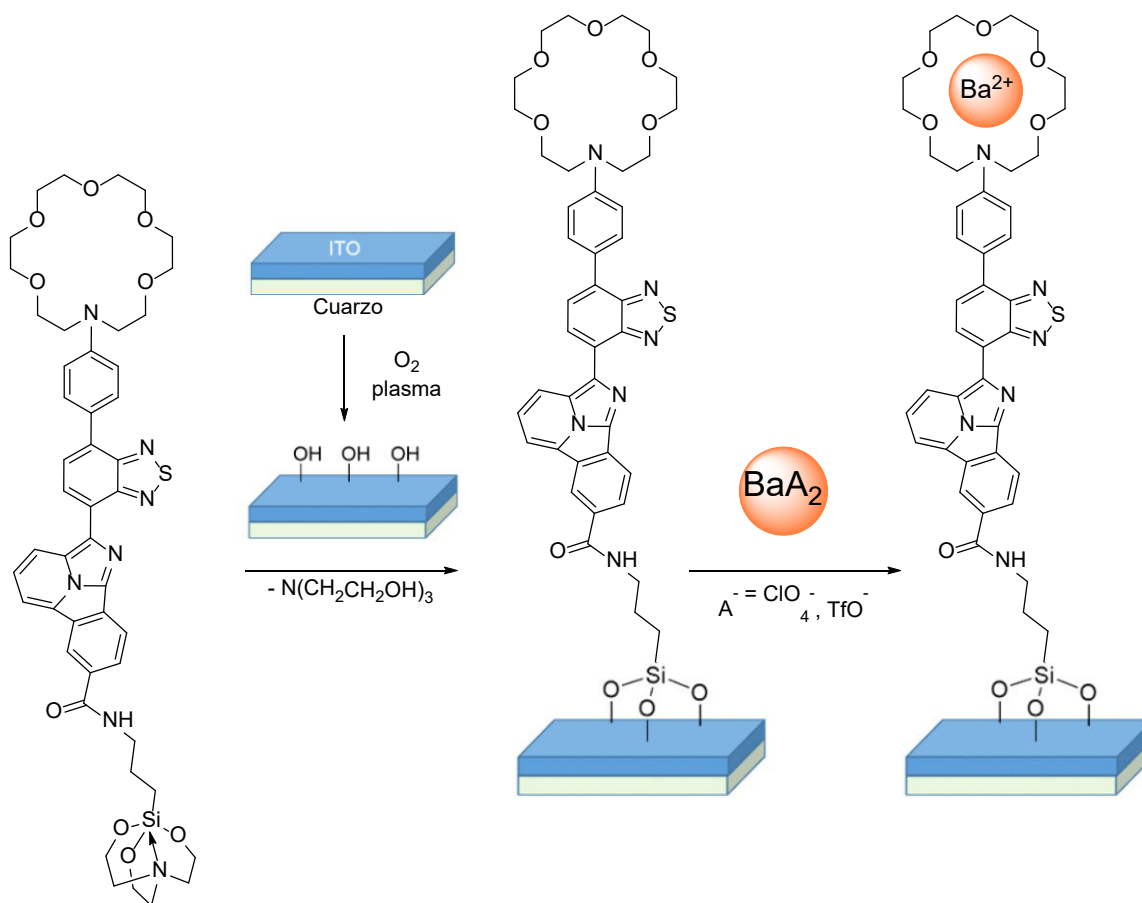


Figura C48. Transformaciones químicas que conducen a superficies basadas en ITO y funcionalizadas con **C27** y **C27·Ba²⁺**.

Con respecto a la coordinación con bario, la superficie funcionalizada se colocó de nuevo en el spin coater. Después, se añadió gota a gota 20 µl de una solución saturada de Ba(ClO₄)₂ en ACN y la mezcla resultante se sometió a presión reducida durante 20 s a 2.700 rpm. El tratamiento posterior son los correspondientes pasos de lavado, sonicación y secado (Figura C47d), dando como resultado las superficies funcionalizadas que contiene al derivado **C27** coordinado con Ba²⁺ representado en la Figura C48. En la segunda metodología, la sal de trifluorometansulfonato bario (Ba(OTf)₂) se depositó por sublimación en una segunda superficie de ITO funcionalizada con **C27**, debido al menor punto de fusión de esta última sal con respecto a Ba(ClO₄)₂. Las superficies funcionalizadas fueron analizadas por fluorescencia y los espectros obtenidos se presentan en la Figura C49, mientras que la Tabla C15 compara las propiedades de emisión y factor de discriminación para las especies **C27** y **C27·Ba²⁺** en solución y fase sólida.

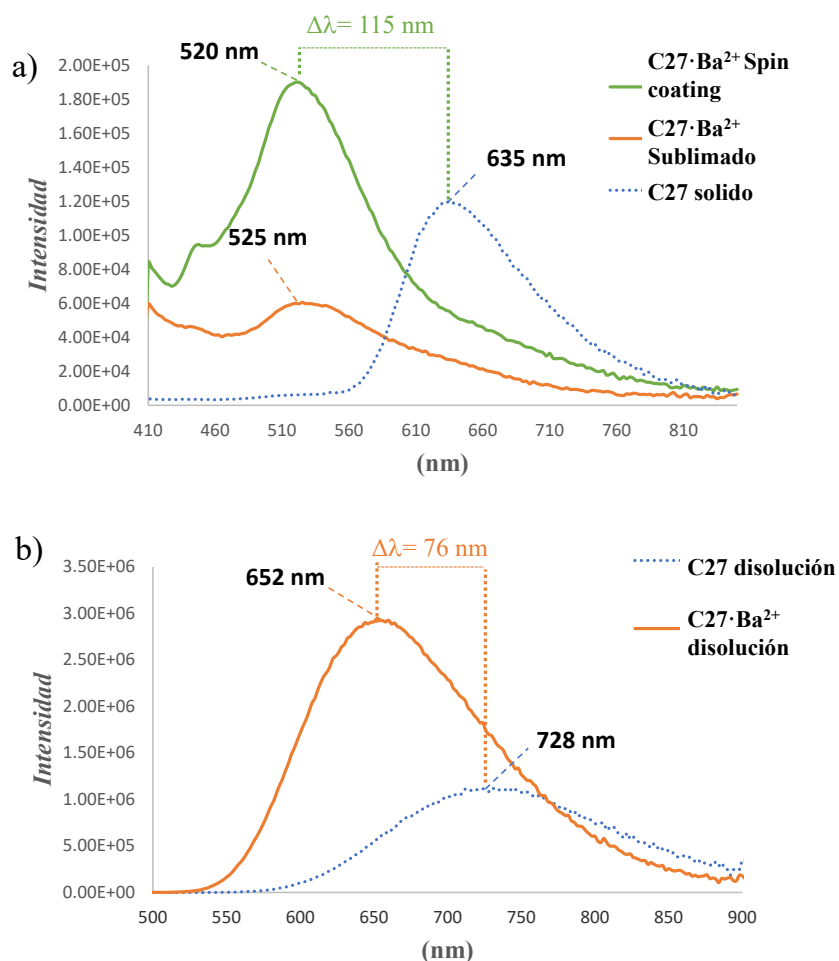


Figura C49. Espectros de emisión para los derivados **C27** y **C27·Ba²⁺**: a) pruebas de emisión en fase sólida sobre ITO de la especie **C27** libre, **C27·Ba²⁺** por spin coating y **C27·Ba²⁺** por sublimación; pruebas de emisión en solución de ACN para **C27** y **C27·Ba²⁺**.

Tabla C15. Propiedades fotofísicas de los derivados **C27** y **C27·Ba²⁺** en solución y fase sólida.

FBI	λ_{ex} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\lambda_{\text{em}}^a$ (nm)	f_{λ} (nm)
C27 (Solución)	490	728		
C27·Ba²⁺ (Solución)	490	652	76	44.4 (556)
C27 (Sólido)	316	635		
C27·Ba²⁺ (Spin coating)	316	520	115	30.4 (505)
C27·Ba²⁺ (Sublimado)	316	525	110	15.5 (410)

Las mediciones fueron realizadas a una concentración de 1×10^{-5} en ACN; λ_{ex} y λ_{em} , longitudes de onda máximas de excitación y emisión; f_{λ} , máximo factor de discriminación encontrado y su longitud de onda asociada.

^aLos desplazamientos de Stokes, representa la relación entre la emisión de las especies libres y coordinadas.

Como se puede observar en la Figura C49a, el producto **C27** en fase sólida presenta el comportamiento bicolor con el desplazamiento hipsocrómico para ambas estrategias de quelación, por spin coating y sublimación. Para estos experimentos, es relevante notar que las curvas de emisión se vuelven más estrechas que las correspondientes en disolución (Figura C49b). Además, el desplazamiento hipsocrómico entre la especie libre y quelada se vuelve más pronunciada que en disolución (de 76 nm a 115 y 110 nm para la prueba en disolución, con spin coating y por sublimación, respectivamente). El espectro de emisión de la muestra realizada por spin coating presenta una mayor intensidad con respecto a la muestra sublimada, debido a la menor cantidad de cationes en fase gas que pueden ser quelados en comparación a la solución con una mayor concentración que se utiliza para quelar la muestra por spin coating.

Por otra parte, vale la pena notar que ambas especies, tanto la libre como la coordinada en estado sólido, se desplazan hacia el azul con respecto a las pruebas en disolución. Esto, puede deberse a la manera en que la especie **C27** se ancla al ITO formando agregados. En la literatura se describen diferentes tipos de agregados, algunos de los más estudiados corresponden a los agregados tipo H, tipo J y tipo X, los cuales se diferencian por la manera en que se apilan. Mientras que los agregados tipo H son paralelos y cofaciales, los agregados tipo J tienen interacciones cabeza cola y apilamiento escalonado. Finalmente, los agregados tipo X forman un apilado cofacial, pero con un ángulo diedro entre sus ejes principales, formando una especie de X.²⁵² Los últimos dos tipos de agregados se caracterizan por generar desplazamientos batocrómicos en su absorción con respecto al monómero y un incremento en la fotoluminiscencia, mientras que el agregado tipo H presenta desplazamientos hipsocrómicos, aunque este por lo general se acompaña por una desactivación de la fluorescencia.^{253,254} Sin embargo, existen varios reportes en la literatura que escapan a esta regla,^{255,256,257} generando grandes desplazamientos hipsocrómicos con una marcada fluorescencia. Para el caso de nuestros FBI, como se observa en la estructura de rayos X (Figura C37), son moléculas

²⁵² Ma, S.; Du, S.; Pan, G.; Dai, S.; Xu, B.; Tian, W. Organic Molecular Aggregates: From Aggregation Structure to Emission Property. *Aggregate* **2021**, 2 (4), 1–15.

²⁵³ Hestand, N. J.; Spano, F. C. Expanded Theory of H- and J-Molecular Aggregates: The Effects of Vibronic Coupling and Intermolecular Charge Transfer. *Chem. Rev.* **2018**, 118 (15), 7069–7163.

²⁵⁴ Hestand, N. J.; Spano, F. C. Molecular Aggregate Photophysics beyond the Kasha Model: Novel Design Principles for Organic Materials. *Acc. Chem. Res.* **2017**, 50 (2), 341–350.

²⁵⁵ Ryu, N.; Okazaki, Y.; Pouget, E.; Takafuji, M.; Nagaoka, S.; Ihara, H.; Oda, R. Fluorescence Emission Originated from the H-Aggregated Cyanine Dye with Chiral Gemini Surfactant Assemblies Having a Narrow Absorption Band and a Remarkably Large Stokes Shift. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (63), 8870–8873.

²⁵⁶ Cigáň, M.; Donovalová, J.; Szöcs, V.; Gašpar, J.; Jakusová, K.; Gáplovský, A. 7-(Dimethylamino)Coumarin-3-Carbaldehyde and Its Phenylsemicarbazone: TICT Excited State Modulation, Fluorescent H-Aggregates, and Preferential Solvation. *J. Phys. Chem. A* **2013**, 117 (23), 4870–4883.

²⁵⁷ Lau, V.; Heyne, B. Calix[4]Arene Sulfonate as a Template for Forming Fluorescent Thiazole Orange H-Aggregates. *Chem. Commun.* **2010**, 46 (20), 3595–3597.

cofaciales, con interacciones π y paralelos, pero dispuestos en sentido contrario debido a la obstaculización del éter corona. Con esta consideración, al anclar la molécula a la superficie de ITO, se le obliga a la molécula a tomar una disposición paralela con el mismo sentido, la cual se puede ver obstaculizada por el fragmento de éter corona, generando un ligero cambio en el ángulo diedro de los ejes principales, evitando interacciones excitónicas responsables del abatimiento de la fluorescencia, como el caso especial de los agregados tipo M^{258} y mostrando la fluorescencia observada.

Finalmente, la muestra de la molécula **C27** anclada al ITO y quelada con Ba^{+2} fue observada a través de microscopia confocal. En la Figura C50, se muestra la imagen del estudio correspondiente donde se puede apreciar la distinción de las especies al aplicar diferentes canales de detección. En el canal 1, con un rango de detección entre 500 a 550, se puede observar selectivamente las moléculas que lograron quelar al Ba^{2+} con emisión en 525 nm (Figura C50a), mientras que el canal 2, con rango de detección entre 550 a 700 nm, muestra la especie libre que emite en 635 nm (Figura C50b). Incluso, la superposición de ambos canales permite la discriminación de las especies, observando algunas moléculas aisladas que han sido queladas y algunas más en su forma libre (Figura C50c).

²⁵⁸ Sebastian, E.; Philip, A. M.; Benny, A.; Hariharan, M. Null Exciton Splitting in Chromophoric Greek Cross (+) Aggregate. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, 57 (48), 15696–15701.

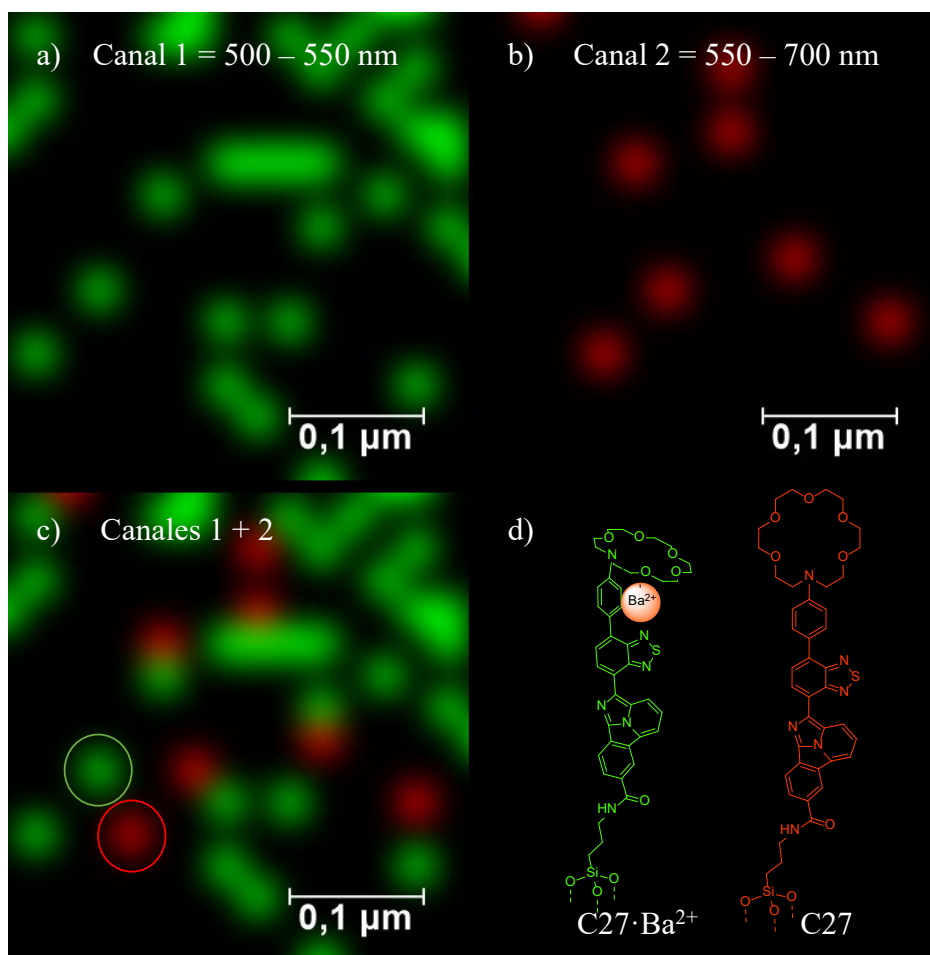


Figura C50. Imágenes de microscopía confocal del compuesto **C27** en forma libre y quelada: a) canal 1 con rango de detección entre 500 y 550 nm; b) canal 2 con rango de detección entre 550 y 700 nm; c) mezcla de canales 1 y 2; d) moléculas evaluadas **C27** y **C27·Ba²⁺**.

En resumen, aunque el desplazamiento hipsocrómico es mayor en las pruebas en fase sólida, el factor de discriminación continúa siendo mayor para las pruebas en disolución ($f_{\lambda} = 44.4$ (556 nm)), debido a la señal de emisión que mantiene la especie libre desde 410 hasta 560 nm y que interfiere con la señal de las especies coordinadas en fase sólida ($f_{\lambda} = 30.4$ (505 nm) y $f_{\lambda} = 15.5$ (410 nm) para spin coating y sublimado, respectivamente). Sin embargo, el comportamiento bicolor de **C27** se mantiene cuando pasamos de un sistema en disolución a un sistema sólido/gas. Incluso con el desplazamiento hacia el azul de las pruebas en fase sólida con respecto a disolución, las moléculas presentan una buena separación entre la especie libre y coordinada, lo que los vuelve candidatos prometedores para la captura de Ba^{2+} .

4.6. Conclusiones

En la presente investigación se obtuvo una nueva familia de FBI **C17a-g** con rendimientos moderados entre 18 y 54%, cuyas propiedades fotofísicas fueron evaluadas. Además, se logró la funcionalización de estas especies con silatrano para anclar la especie **C27** en superficie de ITO y evaluar su comportamiento fotofísico bicolor en fase sólida. Aunque estas nuevas especies presentan características con valores ligeramente menores al compuesto de referencia **G2**, como el coeficiente de extinción molar, sección transversal de absorción, brillo, factor de discriminación y la constante de unión, mostraron mayores valores de excitación, emisión, desplazamientos de Stokes y rendimiento cuántico. En este sentido, se cumplió el objetivo de generar nuevos FBI con emisiones en rojo entre 674 y 736 nm para la especie libre y con grandes desplazamientos de Stokes para la especie coordinada de hasta 102 nm.

Con los valores obtenidos de Job's Plot, se determinó la estequiometría de unión 1:1 entre los FBI y el catión de Ba^{2+} . Además, las pruebas de selectividad con diferentes metales muestran la preferencia de los compuestos principalmente hacia el Ba^{2+} para los derivados **C17b-e**, así como afinidad de Ba^{2+} , Ca^{2+} y Sr^{2+} por los productos **C17a,f,g** y el producto funcionalizado **C27**. Finalmente, las pruebas preliminares en fase sólida resultaron ser exitosas mostrando el desplazamiento hipsocrómico esperado, el cual resulta ser mayor y con curvas de emisión más estrechas que las obtenidas en disolución. Estos derivados pueden ser viables para su aplicación en experimentos de comprobación de la desintegración doble β sin neutrinos. Además, representan un avance de FBI con emisión en rojo los cuales pueden modificarse para generar un mayor factor de discriminación.

Capítulo V. Apéndices

5.1. Apéndice I: Procedimientos de síntesis y evaluación de los híbridos cumarin-imidazo[1,2-a]heterociclos.

Los disolventes y reactivos se adquirieron a Sigma-Aldrich y se utilizaron sin más purificación. Todos los puntos de fusión se determinaron en el aparato Electrothermal 9100 Melting point. La irradiación por microondas se llevó a cabo en un microondas Discover SP CEM. Las reacciones se controlaron mediante cromatografía en capa fina utilizando placas TLC 20 x 20 de Sigma Aldrich localizando las manchas utilizando luz UV como agente visualizador. Los productos se purificaron mediante cromatografía en columna con gel de sílice (MN Kieselgel 60, malla 230-400), empleando acetato de etilo y hexano como eluyentes en diferentes proporciones. Elaboración estándar: las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Los espectros infrarrojos se registraron en un instrumento Perkin Elmer Spectrum 100 y los valores se indican en unidades cm⁻¹. Los espectros UV se registraron en un instrumento Perkin Elmer Spectrum 100 y los valores se indican en unidades nm y los espectros de emisión en el espectrofotómetro de fluorescencia HITACHI F-7000. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se registraron en el espectrómetro de resonancia magnética nuclear Bruker Avance III HD con el imán Bruker Ascent 400 MHz o Bruker Avance III HD con el imán Bruker Ultra Shield 500 MHz HD a 25 °C. Los desplazamientos químicos se indican en valores δ relativos al TMS (tetrametilsilano) como patrón interno. Los espectros de masas se registraron en el espectrómetro de masas Maxis Impact ESI-QTOF-MS, Bruker Daltonics.

Los puntos estacionarios de todas las moléculas se obtuvieron mediante la optimización de la geometría de Berny utilizando la Teoría Funcional de la Densidad (DFT). La caracterización teórica de las propiedades ópticas se realizó utilizando la Teoría del Funcional de la Densidad Dependiente del Tiempo (TD-DFT).²⁵⁹ Se realizó la excitación vertical de todas las moléculas utilizando TD-DFT en el nivel teórico correspondiente del cálculo de optimización respectivo. Además, la relajación de los estados excitados en la fase gaseosa se realizó utilizando TD-DFT en el nivel correspondiente al de su punto estacionario de geometría fundamental. Del mismo modo, se realizó el cálculo teórico de la polarizabilidad y la hiperpolarizabilidad. Todos los cálculos se realizaron utilizando el software Gaussian09.²⁶⁰

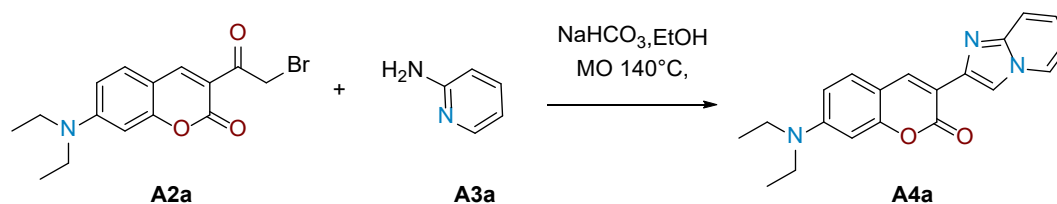
²⁵⁹ Adamo, C.; Jacquemin, D. The Calculations of Excited-State Properties with Time-Dependent Density Functional Theory. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 845–856.

²⁶⁰ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, G.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian 09, Revis. B.01. Gaussian, Inc.: Wallingford CT 2009.

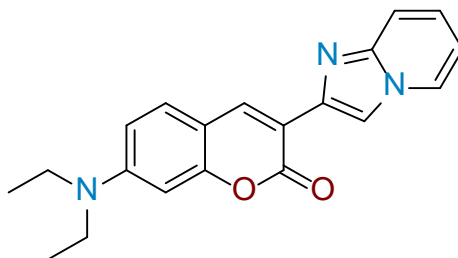
5.1.1. Procedimientos de síntesis y caracterización de los híbridos cumarin-imidazo[1,2-*a*]heterociclos.

La síntesis y caracterización de los compuestos evaluados en esta sección fue reportada previamente.^{86 86} Por lo que únicamente se presenta la descripción y los espectros de ¹H de los productos aquí evaluados

5.1.1.1. Caracterización de los híbridos cumarin-imidazo[1,2-*a*]piridina.



La síntesis del producto **A4a** se utilizó un tubo de MO en el que se agregó 1 mmol de **A2a**, 1.2 mmol de reactivo **A3a**, 1.8 mmol de NaHCO_3 y 2 mL de EtOH, el tubo se colocó en el MO programado a 140°C y una potencia de 150 W por 1 h. Al terminar la reacción, el crudo tubo fue pasado a un matraz de 50 mL para evaporar el disolvente, el crudo se redisolvió en diclorometano y la solución fue lavada con 3 volúmenes consecutivos de solución saturada de NaHCO_3 , la fase orgánica se concentró y se purificó utilizando columna cromatográfica en sistema de elusión Hex/AcOEt 70:30.



7-(diethylamino)-3-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2H-cromen-2-ona (A4a). Rendimiento: 92%; sólido color amarillo oscuro; m.p. $167.6\text{--}169^\circ\text{C}$; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 1705, 1619, 1596; ¹H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.65 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.44 (q, $J = 7$ Hz, 4H), 1.22 (t, $J = 7$ Hz, 6H) ¹³C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 161.1, 175.8, 176.5, 164.8, 159.5, 158.8, 149.3, 145.8, 144.9, 136.6, 133.6, 132.2, 131.9,

109.3, 109.2, 97.1, 44.9, 12.6; MS (ESI) m/z Calculada para C₂₀H₁₉N₃O₂ [M+H]⁺ 334.1550, encontrada 334.1564.

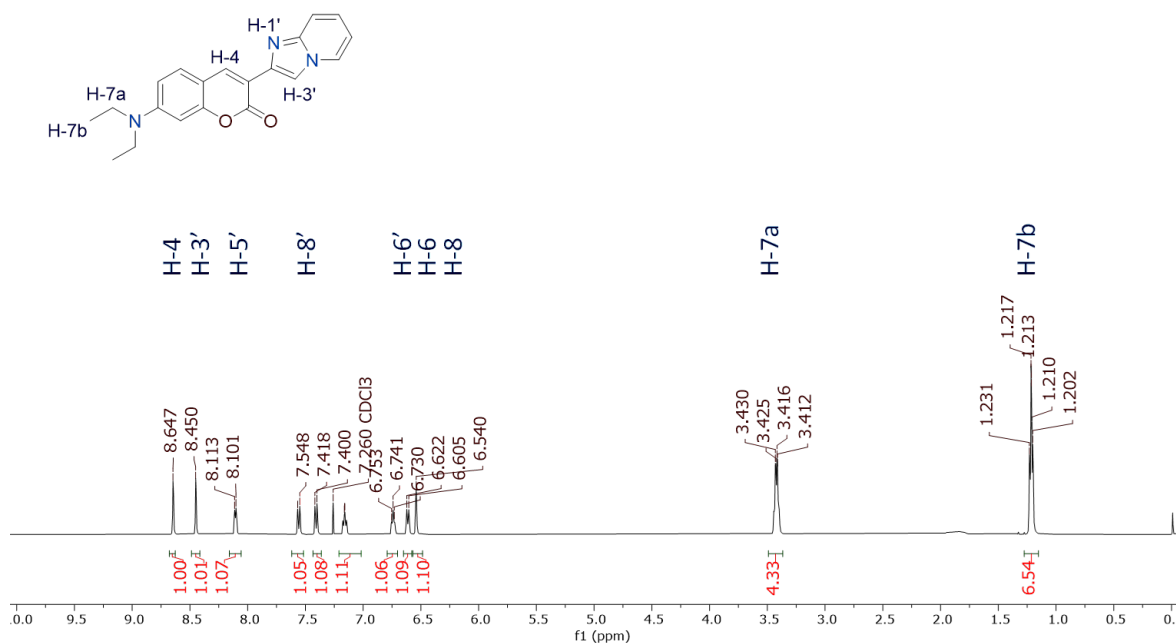
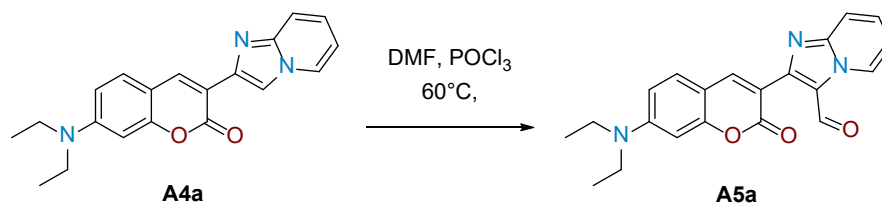
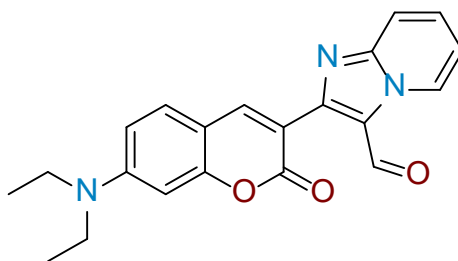


Figura D1. Espectro de ¹H RMN del compuesto **A4a** en CDCl₃ a 500 MHz.

5.1.1.2. Caracterización de los híbridos cumarin-imidazo[1,2-a]piridin-3-carbaldehído.



La síntesis de **A5a** se llevó a cabo utilizando las condiciones de formilación de Vilsmeier-Haack.⁸⁹ En un matraz de fondo redondo de 50 mL se añadió el derivado **A4a** (1mmol), después se purgó con nitrógeno, se añadieron 15 mL de DMF y se colocó en agitación. En un segundo matraz de fondo redondo de 50 mL con atmósfera de nitrógeno se añadió DMF y se colocó en baño de hielo durante 10 min (2,2 mmol). Se añadió lentamente POCl₃ (2,4 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación constante en un baño de hielo durante 15 min. Finalmente, la solución del primer matraz se transfirió al segundo matraz a través de una cánula de acero y se calentó a 60 °C durante 1 h. La reacción se trató con solución de NaOH al 10% y se formó un producto sólido. El producto se filtró y se purificó utilizando una columna cromatográfica con un sistema de elución Hex/AcOEt 70:30.



2-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromen-3-yl)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbaldehído (A5a).

Rendimiento: 94%; sólido color amarillo; m.p. 228-229.6 °C; IR (KBr) ν_{max} / cm^{-1} : 2736 (C-H Ar), 1698 (C=O lactona), 1647; RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 10.22 (s, 1H), 9.61 (dt, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.50 (tf, $J = 8.5$ -1.5 Hz, 1H), 7.36 (dt, $J = 9$ Hz, 1H), 7.05 (td, $J = 6,1$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 9, 2.5$ Hz, 1H), 6.50 (sd, $J = 2.5$, 1H), 3.43 (q, $J = 7.5$ Hz, 4H), 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H); RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm) = 181.5, 177.2, 171.7, 171.1, 167.6, 165.6, 150.1, 149.9, 148.8, 141.0, 137.0, 135.1, 132.6, 129.5, 128.7, 97.1, 45.2, 12.7, MS (ESI) m/z Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362.1499, encontrada 362.1495.

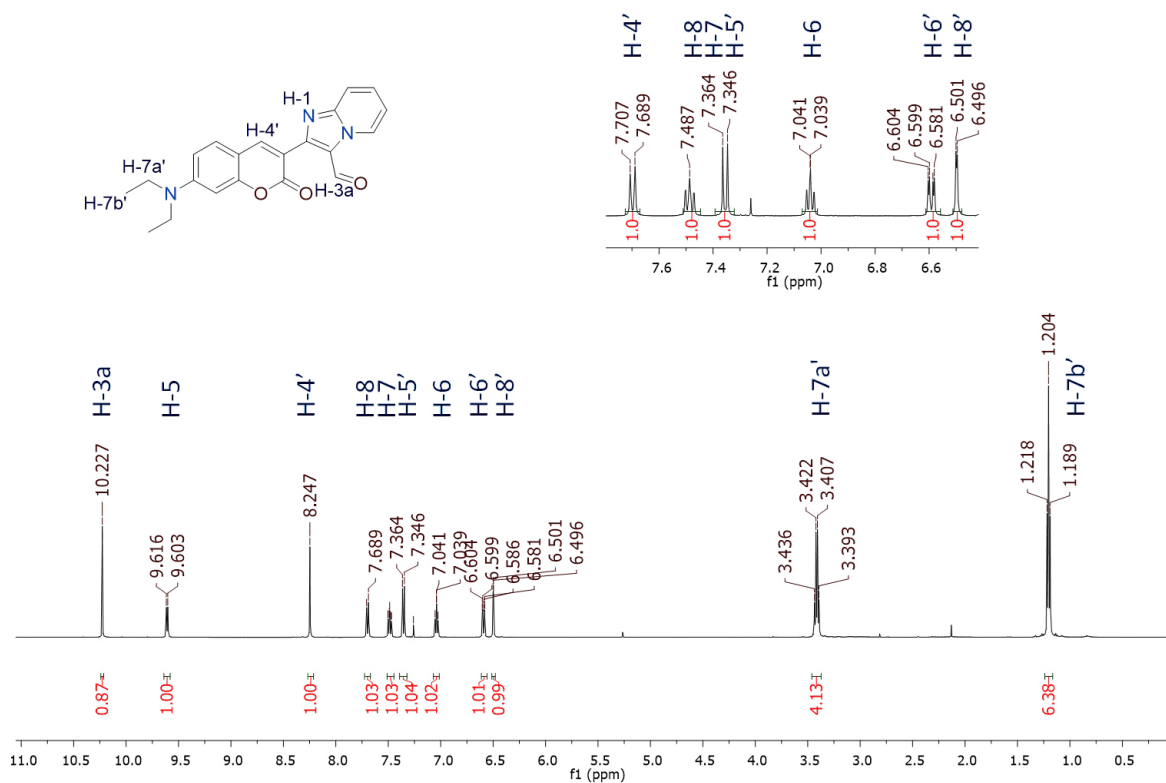
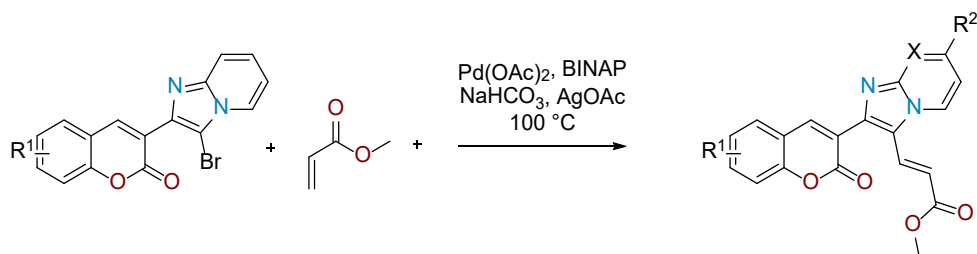
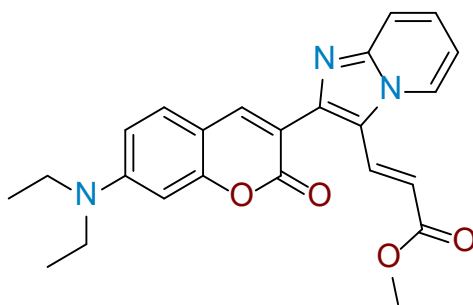


Figura D2. Espectro de ^1H RMN del compuesto A5a en CDCl_3 a 500 MHz.

5.1.1.3. Caracterización de los híbridos cumarin-imidazo[1,2-a]piridin-3-acrilato.



En un matraz de fondo redondo de 15 mL se añadió el correspondiente precursor **A6a-h** (0,5 mmol), Pd(OAc)₂ (15% mol), BINAP (30% mol), NaHCO₃ (1 mmol) y AgOAc (1 mmol). El matraz se selló y se purgó con nitrógeno. Posteriormente, se inyectaron 5 mL de dioxano y el acrilato de metilo (2 mmol), el matraz se mantuvo a 100 °C y se agitó (2-7 días). La reacción se trató añadiendo agua destilada lo que provocó la precipitación del medio, el sólido se filtró y se redisolvió en diclorometano, la solución recogida se lavó con tres volúmenes de solución saturada de NaHCO₃, la fase orgánica se concentró y se purificó por columna cromatográfica en sistema de elución Hex/AcOEt 80:20.



Metil (E)-3-(2-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acrilato (A7a).

Rendimiento 87%; sólido amarillo; m.p. = 219 – 223 °C; FT-IR (KBr) ν_{max} = 3020 cm⁻¹ (C–H Ar), 2969 cm⁻¹ (C–H Alifático), 1714 cm⁻¹ (C=O lactona), 1619 cm⁻¹ (–O–C=O), 1595 cm⁻¹ (C=C Ar); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS) δ (ppm) = 8.391 (d, J = 6.5 Hz, 1H, Ar), 8.013 – 7.999 (m, 2H, Ar), 7.659 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar), 7.329 – 7.311 (m, 2H, Ar), 6.965 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar), 6.587 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar), 6.525 (s, 1H, Ar), 7.206 (d, J = 16 Hz, 1H, –CH=C–), 3.758 (s, 1H, CH₃), 3.417 (q, J = 7.5 Hz, 4H, –CH₂–CH₃), 1.210 (t, J = 7.5 Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): CDCl₃, 25 °C, TMS) δ (ppm) = 167.734, 160.559, 157.095, 151.356, 147.035, 145.191, 145.160, 130.231, 129.705, 126.609, 125.141, 118.770, 118.095, 114.177, 114.067, 113.992, 109.283, 108.727, 97.157, 51.772, 44.985, 12.532; UV–Vis (MeOH) λ_{max} = 415.15 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₂₄H₂₄N₃O₄ [M+H]⁺ 418.1761, encontrada 418.1770.

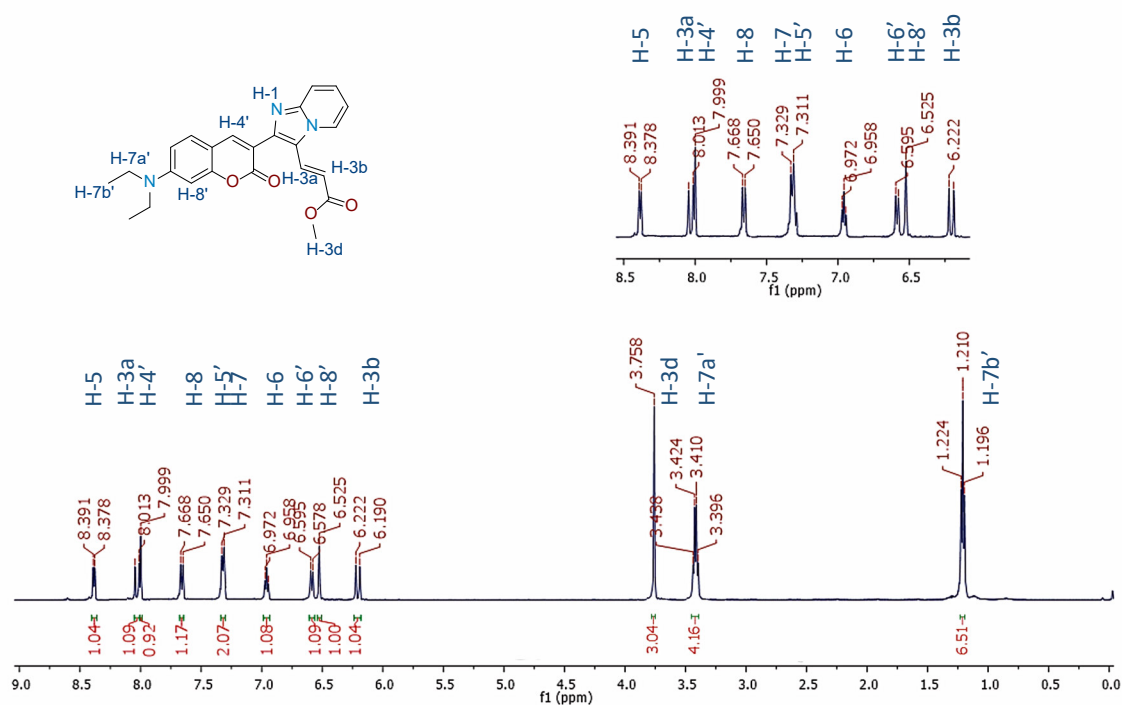
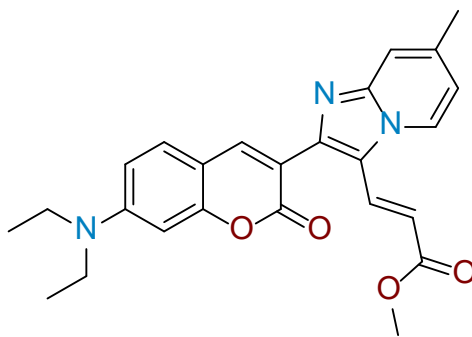


Figura D3. Espectro de ^1H RMN del compuesto **A7a** en CDCl_3 a 500 MHz.



Metil (E)-3-(2-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)acrilato (A8b**).** Rendimiento 85%; sólido amarillo; m.p. = 188 – 190 °C; FT-IR (KBr) ν_{max} = 2925 cm^{-1} (C–H Alifático), 1708 cm^{-1} (C=O lactona), 1619 cm^{-1} (–O–C=O), 1608 cm^{-1} (C=C Ar); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS) δ (ppm) = 8.276 (d, J = 7 Hz, 1H, Ar), 8.026 – 7.991 (m, 1H, Ar), 7.420 (s, 1H, Ar), 7.323 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8.000 (d, J = 6.5 Hz, 1H, Ar), 6.600 (d, J = 9 Hz, 1H, Ar), 6.532 (s, 1H, Ar), 6.159 (d, J = 16 Hz, 1H, –CH=C–), 3.761 (s, 3H, CH₃), 3.426 (q, J = 7 Hz, 4H, –CH₂–CH₃), 2.431 (s, 3H, CH₃), 1.220 (t, J = 7.5 Hz, 6H, H-7b'); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS) δ (ppm) = 167.900, 160.632, 157.099, 151.338, 147.631, 145.387, 145.111, 138.060, 130.413, 129.705, 124.513, 118.396, 116.651, 116.575, 114.370, 113.056, 109.274, 108.7996,

97.207, 51.854, 45.119, 21.562, 12.670; UV-Vis (MeOH) $\lambda_{\text{max}} = 415.81$ nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432.1918, encontrada 432.1919.

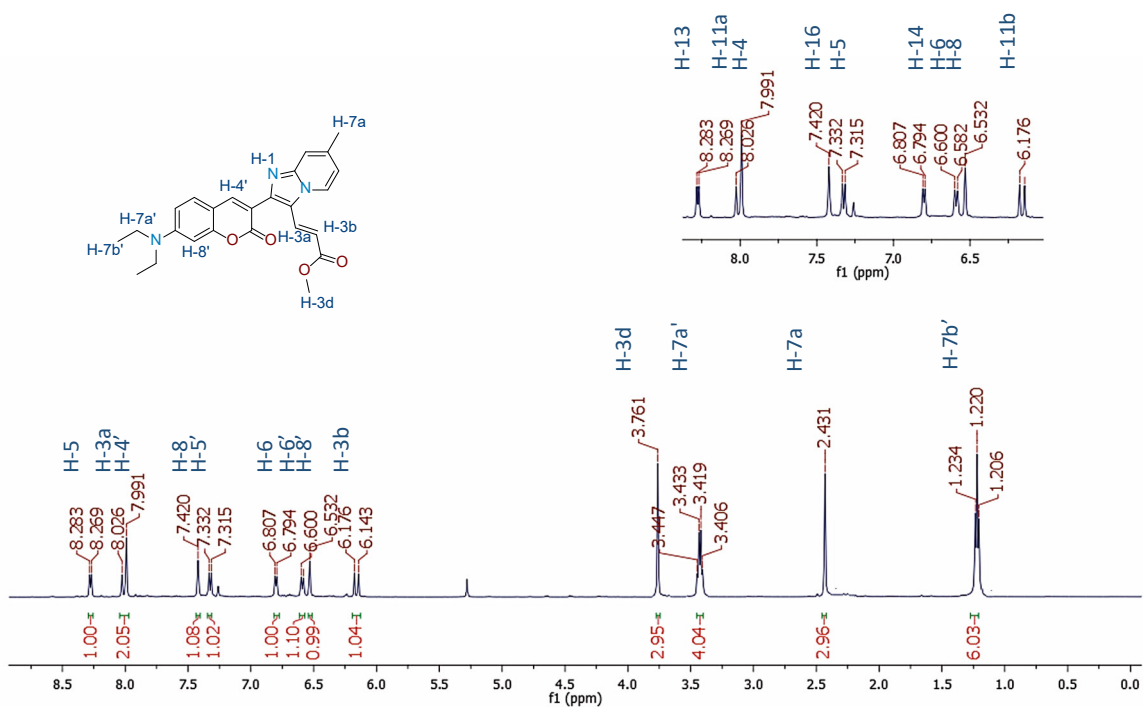
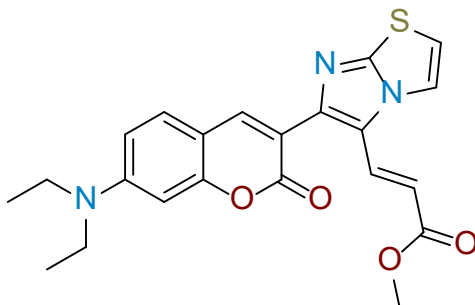


Figura D4. Espectro de ^1H RMN del compuesto **A7b** en CDCl_3 a 500 MHz.



Metil (E)-3-(6-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromen-3-yl)imidazo[2,1-b]thiazol-5-il)acrilato (A7c).

Rendimiento 46%; sólido amarillo; m.p. = 185 – 188 °C; FT-IR (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3115$ cm^{-1} (C–H Ar), 2972 cm^{-1} (C–H Alifático), 1709 cm^{-1} (C=O lactona), 1617 cm^{-1} (–O–C=O), 1595 cm^{-1} (C=C Ar); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS) δ (ppm) = 7.962 – 7.929 (m, 2H, H-3a, Ar), 7.739 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, –CH=C–), 7.327 (d, $J = 9$ Hz, 1H, Ar), 7.009 (6, $J = 4.5$ Hz, 1H, –CH=C–), 6.598 (d, $J = 9$ Hz, 1H, Ar), 6.521 (s, 1H, Ar), 6.068 (d, $J = 16$ Hz, 1H, –CH=C–), 3.762 (s, 1H, CH₃), 3.432 (q, $J =$

7.5 Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$), 1.216 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}_3}$); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS) δ (ppm) = 167.537, 160.860, 156.948, 153.227, 151.315, 146.719, 144.502, 131.192, 129.682, 121.207, 119.429, 114.080, 113.924, 112.264, 109.320, 108.320, 97.174, 51.809, 45.023, 12.565; UV-Vis (MeOH) $\lambda_{\text{max}} = 416.21$ nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.1326, encontrada 424.1332.

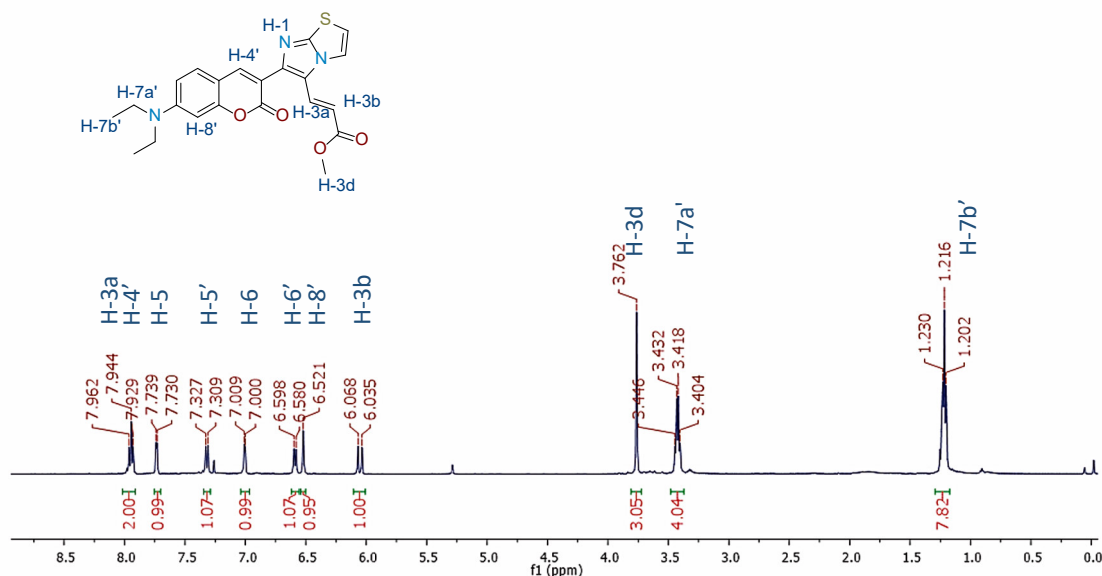
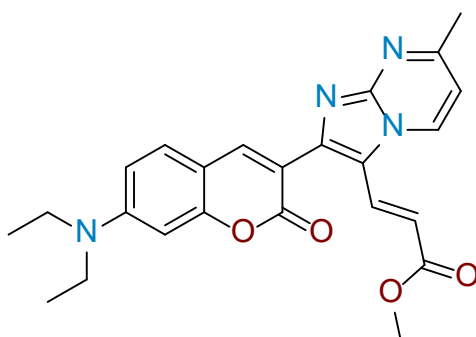


Figura D5. Espectro de ^1H RMN del compuesto **A7c** en CDCl_3 a 500 MHz.



Metil **(E)-3-(2-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromen-3-yl)-7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)acrilato (A7d).** Rendimiento 65%; sólido amarillo; m.p. = 229 – 231 °C; FT-IR (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3046$ cm^{-1} (C–H Ar), 2963 cm^{-1} (C–H Alifático), 1719 cm^{-1} (C=O lactona), 1621 cm^{-1} ($-\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$), 1593 cm^{-1} (C=C Ar); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS) δ (ppm) = 8.567 (d, $J = 6$ Hz, 1H, Ar), 8.249 (s, 1H, $-\underline{\text{CH}}=\text{C}-$), 8.113 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}=\text{C}-$), 7.357 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, Ar), 6.892 (t, $J = 7$ Hz, 1H, Ar), 6.620 (d, $J = 9$ Hz, 1H, Ar), 6.531 (s, 1H, Ar), 6.129 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H,

–CH=C–), 3.779 (s, 3H, CH₃), 3.442 (q, $J = 7$ Hz, 4H, –CH₂–CH₃), 2.663 (s, 3H, CH₃), 1.231 (t, $J = 7$ Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS) δ (ppm) = 167.511, 161.84, 160.494, 157.221, 151.546, 149.904, 146.012, 145.938, 132.288, 130.688, 130.044, 116.767, 114.395, 113.772, 110.816, 109.434, 108.975, 97.105, 51.922, 45.082, 25.145, 12.593; UV–Vis (MeOH) λ_{max} = 423.07 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₂₄H₂₅N₄O₄ [M+H]⁺ 433.1870, encontrada 433.1872.

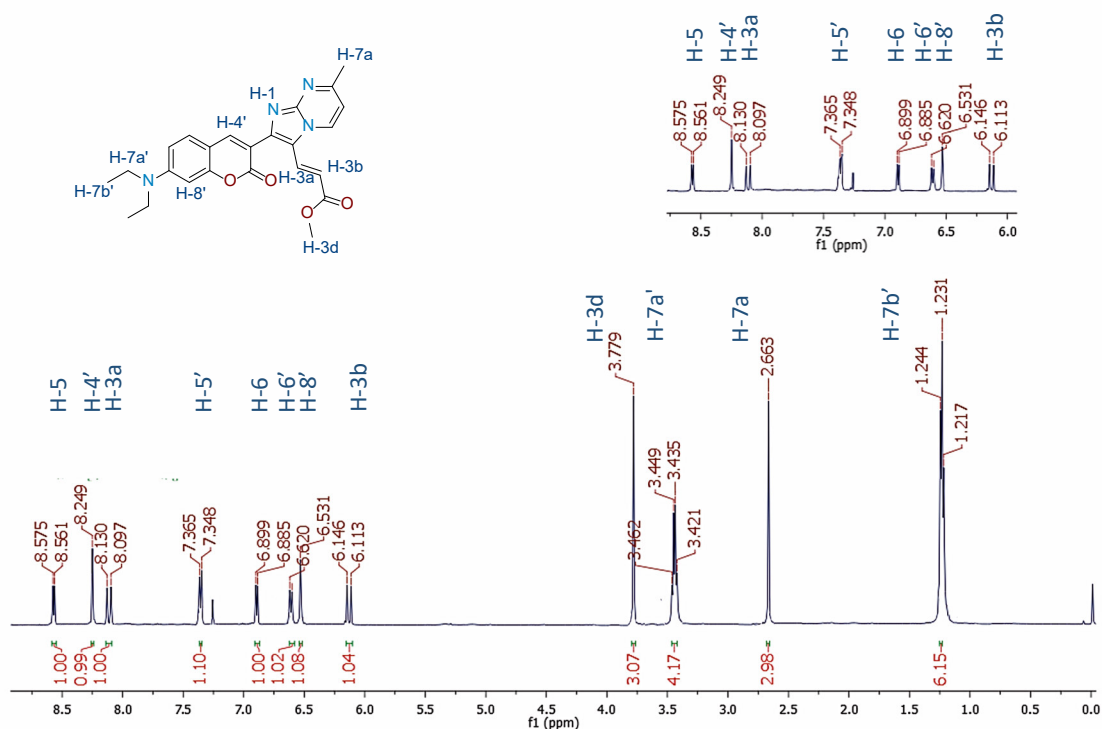
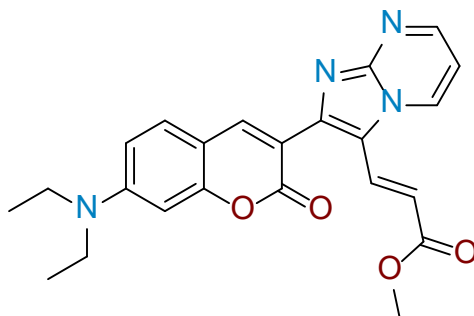


Figura D6. Espectro de ¹H RMN del compuesto A7d en CDCl₃ a 500 MHz.



Metil (E)-3-(2-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)acrilato (A7e). Rendimiento 43%; sólido amarillo; m.p. = 262 – 264 °C; FT-IR (KBr) ν_{max} = 3067 cm⁻¹ (C–H Ar), 2968 cm⁻¹ (C–H Alifático), 1711 cm⁻¹ (C=O lactona), 1616 cm⁻¹ (–O–C=O), 1588 cm⁻¹ (C=C Ar); ¹H

RMN (500 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS) δ (ppm) = 8.732 (d, J (H,H) = 6 Hz, 1H, Ar), 8.602 (d, J (H,H) = 4.5 Hz, 1H, Ar), 8.206 (s, 1H, $-\underline{\text{CH}}=\text{C}-$), 8.069 (d, J (H,H) = 16.5 Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}=\text{C}-$), 7.342 (d, J (H,H) = 9 Hz, 1H, Ar), 7.036 (t, J (H,H) = 7 Hz, 1H, Ar), 6.593 (d, J (H,H) = 9 Hz, 1H, Ar), 6.500 (s, J (H,H) = 7 Hz, 1H, Ar), 6.173 (d, J (H,H) = 16.5 Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}=\text{C}-$), 3.744 (s, 1H, $\underline{\text{CH}}_3$), 3.420 (q, J (H,H) = 7 Hz, 4H, $\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_3$), 1.208 (t, J (H,H) = 7 Hz, 6H, $\underline{\text{CH}}_3$); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS) δ (ppm) = 167.278, 160.372, 157.201, 151.571, 151.207, 149.626, 146.19, 146.091, 132.891, 130.199, 130.019, 117.050, 115.356, 113.361, 109.953, 109.441, 108.783, 96.988, 51.895, 45.023, 12.525; UV-Vis (MeOH) λ_{max} = 422.98 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₂₃H₂₃N₄O₄ [M+H]⁺ 419.1714, calculada 419.1625.

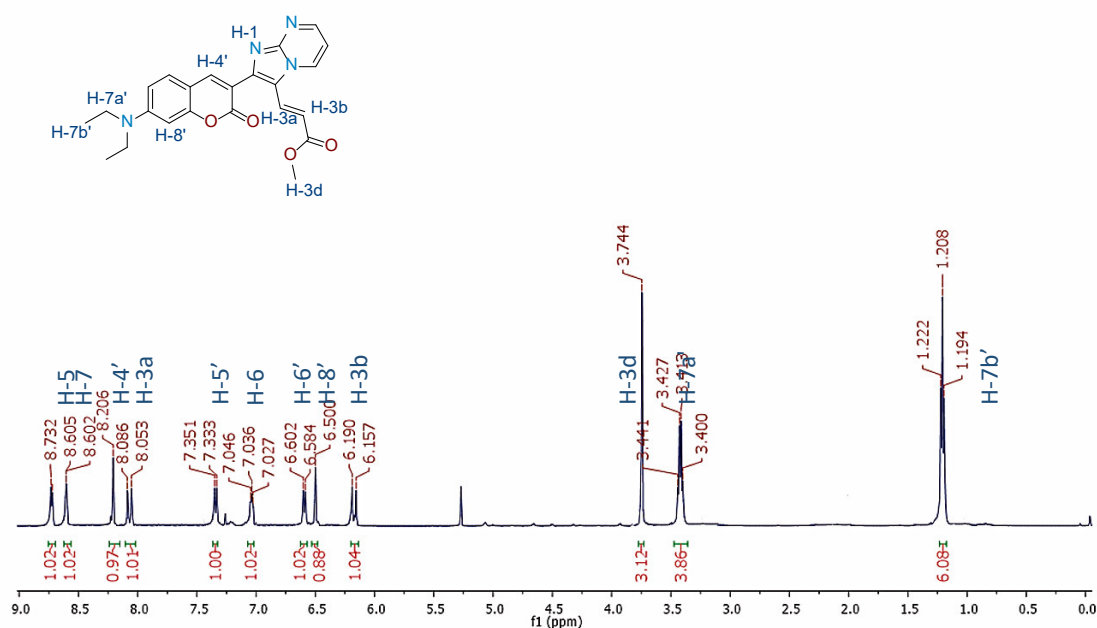
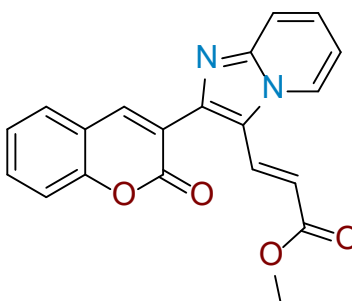


Figura D7. Espectro de ¹H RMN del compuesto **A7e** en CDCl₃ a 500 MHz.



Metil (E)-3-(2-(2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acrilato (A7f). Rendimiento 81%; solido café claro m.p. = 208 – 210 °C; FT-IR (KBr) ν_{max} = 3071 cm⁻¹ (C–H Ar), 2940 cm⁻¹ (C–H

Alifático), 1724 cm^{-1} (C=O lactona), 1705 cm^{-1} ($-\text{O}-\text{C}=\text{O}$), 1623 cm^{-1} (C=C Ar); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS) δ (ppm) = 8.399 (d, J (H,H) = 7 Hz, 1H, Ar), 8.162 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 7.999 (d, J (H,H) = 16 Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 7.684 (d, J (H,H) = 9 Hz, 1H, Ar), 7.571 (m, 2H, H-7', Ar), 7.395 – 7.303 (m, 3H, Ar), 7.001 (t, J (H,H) = 7 Hz, 1H, Ar), 6.221 (d, J (H,H) = 16 Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 3.762 (s, 1H, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS) δ (ppm) = 167.425, 159.441, 154.189, 147.052, 144.749, 143.339, 132.505, 129.849, 128.572, 126.983, 125.198, 124.850, 122.441, 119.378, 119.153, 118.373, 116.802, 115.267, 114.399, 51.909; UV-Vis (MeOH) λ_{max} = 330.17 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.1026, calculada 347.1032.

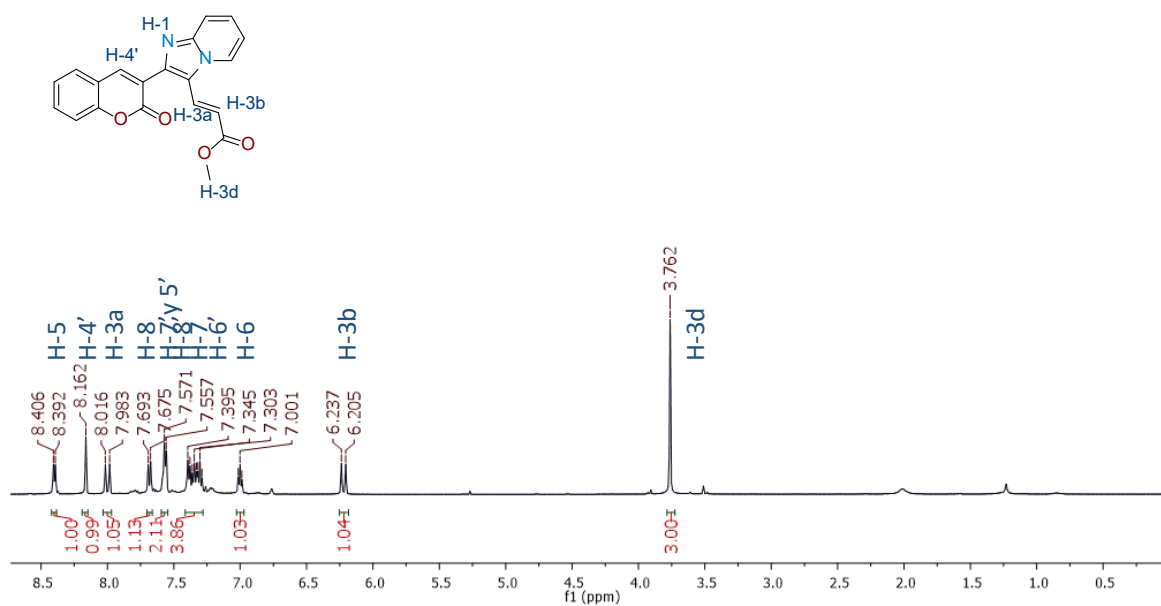
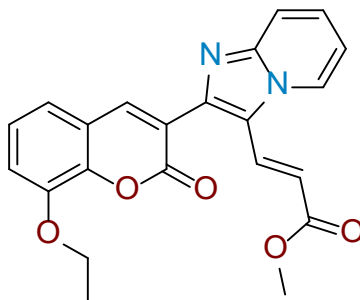


Figura D8. Espectro de ^1H RMN del compuesto A7f en CDCl_3 a 500 MHz.



Metil (E)-3-(2-(8-etoxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acrilato (A7g).

Rendimiento 71%; sólido café oscuro; m.p. = 137 – 141 °C; FT-IR (KBr) ν_{max} = 2926 cm^{-1} (C–H

Alifático), 1720 cm^{-1} (C=O lactona), 1621 cm^{-1} ($-\text{O}-\text{C}=\text{O}$); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$, TMS) δ (ppm) = 8.428 (d, J (H,H) = 6.5 Hz, 1H, Ar), 8.180 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 8.019 (d, J (H,H) = 16 Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 7.713 (d, J (H,H) = 9 Hz, 1H, Ar), 7.373 (d, J (H,H) = 7 Hz, 1H, Ar), 7.227 (d, J (H,H) = 8 Hz, 1H, Ar), 7.157–7.140 (m, 2H, Ar), 7.027 (t, J (H,H) = 7 Hz, 1H, Ar), 7.231 (d, J (H,H) = 16 Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 4.226 (q, J (H,H) = 7 Hz, 2H, CH_2-CH_3), 3.788 (s, 1H, CH_3), 1.538 (t, J (H,H) = 7 Hz, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$, TMS) δ (ppm) = 167.460, 159.120, 147.080, 146.631, 145.059, 144.059, 143.303, 129.954, 126.950, 125.220, 124.732, 122.701, 119.957, 119.914, 119.463, 118.408, 115.499, 114.322, 65.173, 51.940, 14.909; UV–Vis (MeOH) λ_{max} = 314.90 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.1288, encontrada 391.1299.

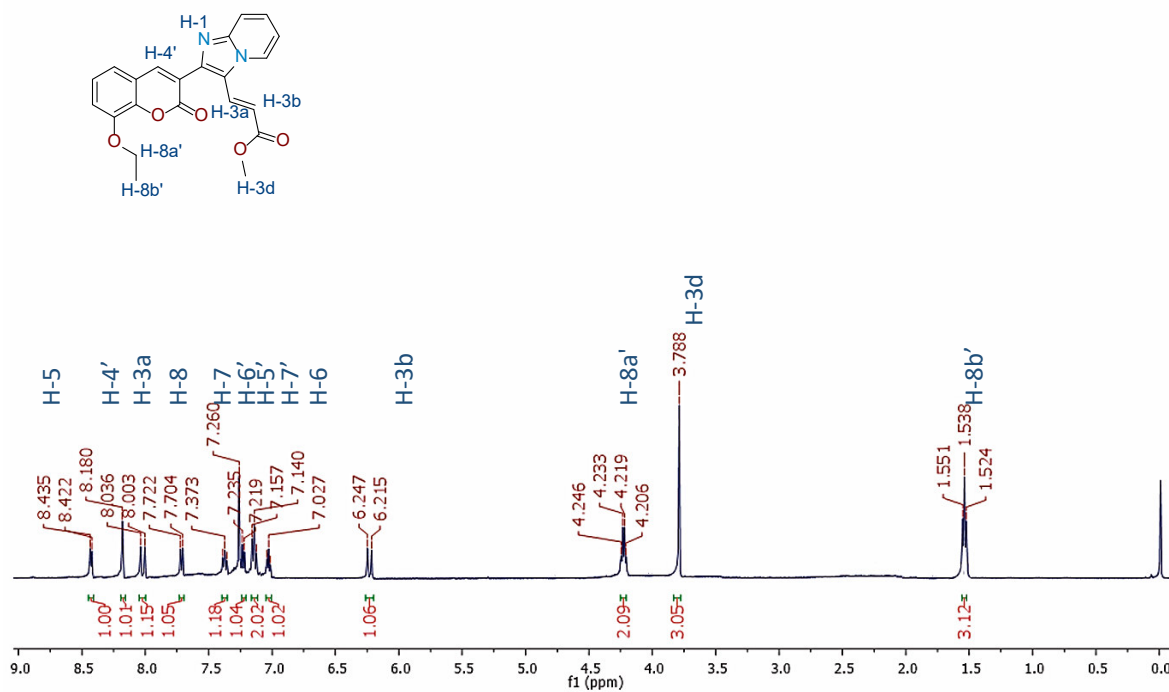
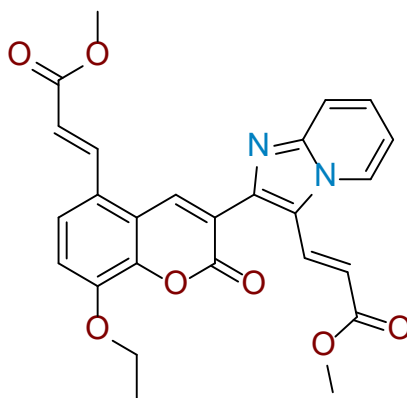


Figura D9. Espectro de ^1H RMN del compuesto A7g en CDCl_3 a 500 MHz.



Metil (E)-3-(8-etoxi-3-(3-((E)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-oxo-2H-cromen-5-il)acrilato (A7h). Rendimiento 61%; sólido café oscuro; m.p. = 179 – 181 °C; (KBr) ν_{\max} = 3045 cm^{-1} (C–H Ar), 2978 cm^{-1} (C–H Alifático), 1718 cm^{-1} (C=O lactona), 1631 cm^{-1} (–O–C=O); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS) δ (ppm) = 8.557 (s, 1H, $-\underline{\text{CH}}=\text{C}-$), 8.432 (d, J (H,H) = 7 Hz, 1H, Ar), 8.121 (d, J (H,H) = 15.5 Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}=\text{C}-$), 8.015 (d, J (H,H) = 16.5 Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}=\text{C}-$), 7.729 (d, J (H,H) = 9 Hz, 1H, Ar), 7.532 (d, J (H,H) = 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.393 (t, J (H,H) = 8 Hz, 1H, Ar), 7.134 (d, J (H,H) = 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.042 (t, J (H,H) = 7 Hz, 1H, Ar), 6.414 (d, J (H,H) = 15.5 Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}=\text{C}-$), 6.224 (d, J (H,H) = 16.5 Hz, 1H, $-\underline{\text{CH}}=\text{C}-$), 4.256 (q, J (H,H) = 7 Hz, 2H, $\underline{\text{CH}}_2-\text{CH}_3$), 3.796 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$), 3.788 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$), 1.553 (t, J (H,H) = 7 Hz, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS) δ (ppm) = 123.428, 167.384, 166.963, 158.365, 147.943, 147.103, 144.360, 142.923, 140.950, 138.753, 129.872, 127.096, 125.203, 124.553, 123.406, 120.420, 119.650, 118.514, 118.493, 115.786, 114.875, 114.517, 65.281, 51.988, 14.823; FT-IR UV–Vis (MeOH) λ_{\max} = 328.33 nm. HRMS (ESI m/z) Calcd. para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475.1500, encontrada 475.1526.

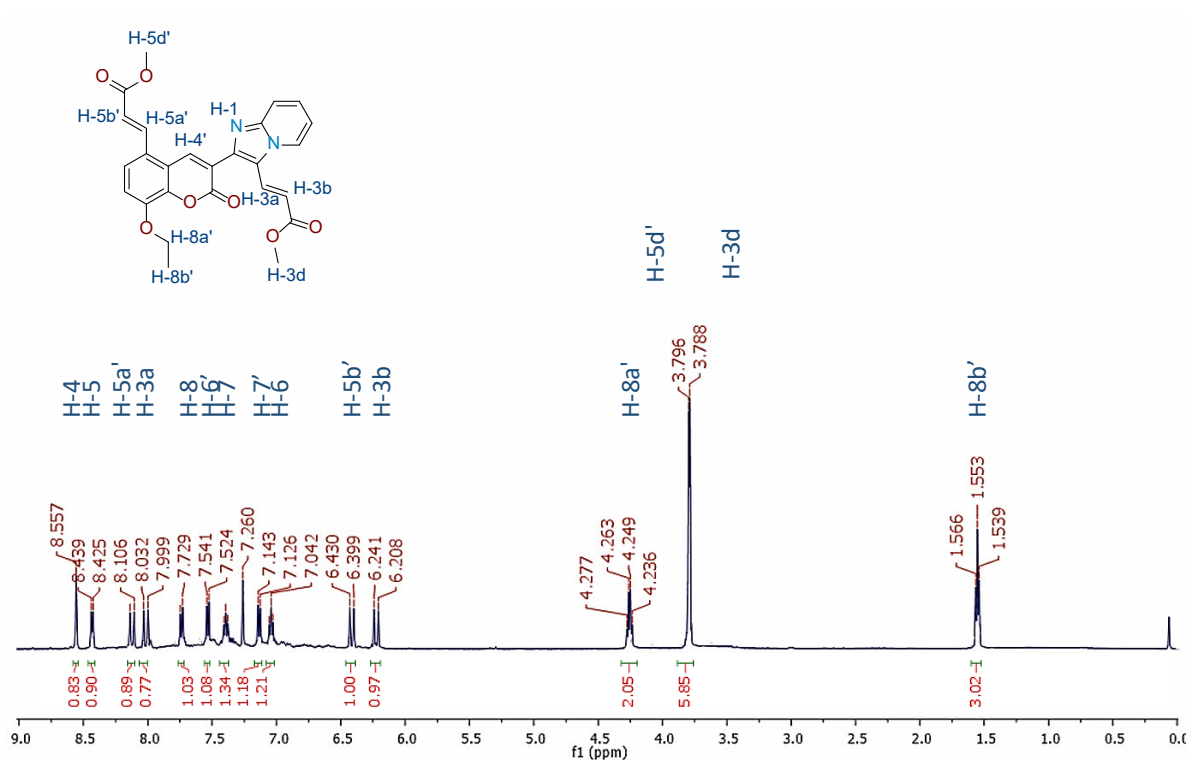
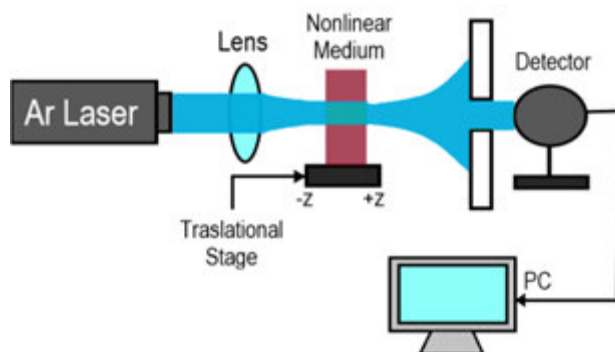


Figura D10. Espectro de ^1H RMN del compuesto **A7h** en CDCl_3 a 500 MHz.

5.1.2. Procedimientos de evaluación óptica por técnica Z-scan de los híbridos cumarin-imidazo[1,2-*a*]heterociclos .

Las propiedades ópticas no lineales de tercer orden de los compuestos sintetizados, analizadas con la técnica Z-scan, disueltos a 1×10^{-3} M de dioxano. El montaje experimental utilizado se representa en la Figura X.



A medida que la muestra se desplaza a lo largo del eje z en la técnica Z-scan, el fotodetector capta el cambio de intensidad. Se producen simultáneamente dos efectos importantes: la absorción no lineal

y la refracción no lineal. Sheik-Bahae, M. et al. midieron estos efectos experimentalmente con un fotodetector en el campo cercano y otro en el campo lejano (para cuantificar la absorción no lineal y la refracción, respectivamente).^{261,262} Sin embargo, es posible examinar ambos efectos en una sola medición, como demostraron Severiano-Carrillo I. et. al.²⁶³ con el modelo de formación de lentes térmicas. La radiación de onda continua modifica el índice de refracción debido a los efectos de la temperatura. El índice de refracción no lineal (n_2) se calculó con la Ecuación 1:

$$n_2 = \frac{\lambda \omega_0^2 \Delta \phi}{2 P L_{eff}} \quad (1)$$

Donde $L_{eff} = \frac{1-e^{-\alpha d}}{\alpha}$ es la longitud efectiva, λ es la longitud de onda del haz, ω_0 es la cintura del haz, α es la absorción lineal, d es el espesor del medio, y $\Delta \phi$ representa el desplazamiento de fase no lineal en el eje en el foco. Este último puede determinarse mediante la ecuación 2:

$$\Delta \phi = \frac{z_0}{2f(z)} \quad (2)$$

Donde $z_0 = \frac{\pi \omega_0^2}{\lambda}$ es la distancia de Rayleigh, la distancia focal (que expresa la influencia de la absorción no lineal) viene dada por la ecuación 3. $a = \kappa \pi / P (dn/dT)$, κ es la conductividad térmica, P es la potencia cuando la muestra está iluminada, dn/dT es el desplazamiento del índice de refracción causado por los efectos de la temperatura, y β es la absorción no lineal.

$$f(z) = a \frac{\pi \omega^4(z)}{[\alpha d \pi P \omega^2(z) + 2 \beta d P^2]} \quad (3)$$

Las muestras se analizaron a la misma longitud de onda (514 nm) de un haz continuo de láser Ar pero a diferentes niveles de potencia. Se utilizó una celda de 2 mm con una lente focal de 7,5 cm, una cintura del haz ω_0 de 28 μm , un espesor del medio $d = 2$ mm y $\alpha = 0,7863 \text{ cm}^{-1}$.

²⁶¹ Sheik-bahae, M.; Said, A. A.; Van Stryland, E. W. High-Sensitivity, Single-Beam N2 Measurements. *Opt. Lett.* **1989**, *14* (17), 955–957.

²⁶² Sheik-Bahae, M.; Said, A. A.; Wei, T.-.; Hagan, D. J.; Stryland, E. W. Van. Sensitive Measurement of Optical Nonlinearities Using a Single Beam. *IEEE J. Quantum Electron.* **1990**, *26* (4), 760–769.

²⁶³ Severiano-carrillo, I.; Alvarado-méndez, E.; Trejo-durán, M.; Méndez-otero, M. M. Improved Z-Scan Adjustment to Thermal Nonlinearities by Including Nonlinear Absorption. *Opt. Commun.* **2017**, *397*, 140–146.

Tabla D1. Valores del índice de refracción no lineal de los híbridos cumarin-imidazo[1,2-*a*]heterocíclico-3-acrilato **A7a-h**.

Potencia (mW)	Índice de refracción no lineal n_2 (W/cm ²)									
	A4a	A5a	A7a	A7b	A7c	A7d	A7e	A7f	A7g	A7h
1	-7.403x10 ⁻⁷									
3	-1.22x10 ⁻⁷									
4	-7.721x10 ⁻⁸									
5	-6.332x10 ⁻⁸									
7	-1.179x10 ⁻⁸			-1.616x10 ⁻⁸						
10				-7.514x10 ⁻⁹	-2.622x10 ⁻⁹	-9.499x10 ⁻¹⁰	-1.324x10 ⁻⁸			-2.188e ⁻⁹
15			-2.486x10 ⁻⁹	-4.133x10 ⁻⁹	-2.215x10 ⁻⁹	-4.557x10 ⁻¹⁰	-3.252x10 ⁻⁹			-1.198e ⁻⁹
20			-1.507x10 ⁻⁹		-1.210x10 ⁻⁹	-8.254x10 ⁻¹⁰	-1.656x10 ⁻⁹			-6.373e ⁻¹⁰
25		-2.142x10 ⁻¹⁰	-1.184x10 ⁻⁹							-4.795e ⁻¹⁰
30		-1.118x10 ⁻¹⁰	-8.832x10 ⁻¹⁰	-9.553x10 ⁻¹⁰	-8.475x10 ⁻¹⁰				-2.267x10 ⁻¹⁰	-3.688e ⁻¹⁰
35		-2.688x10 ⁻¹⁰	-7.719x10 ⁻¹⁰	-5.532x10 ⁻¹⁰					-1.634x10 ⁻¹⁰	
40		-1.824x10 ⁻¹⁰			-5.721x10 ⁻¹⁰			-1.569x10 ⁻¹⁰	-1.290x10 ⁻¹⁰	-3.146e ⁻¹⁰
45		-1.621x10 ⁻¹⁰						-1.254x10 ⁻¹⁰	-1.491x10 ⁻¹⁰	
50								-1.112x10 ⁻¹⁰	-1.243x10 ⁻¹⁰	
55									-9.896x10 ⁻¹¹	

5.2. Apéndice II: Procedimientos de síntesis y caracterización de los complejos quelados con boro: BODIPYs y BOPHYs.

Todos los disolventes y reactivos se adquirieron a Sigma-Aldrich y se utilizaron sin más purificación. Los productos se purificaron mediante cromatografía en columna con gel de sílice (MN Kieselgel 60, malla 230-400), empleando acetato de etilo y hexano como eluyentes en diferentes proporciones. Los compuestos se identificaron sometiendo la mezcla a cromatografía en capa fina (TLC, con láminas de aluminio y gel de sílice 60 F/UV254) visualizada con luz UV. Los puntos de fusión se midieron en un aparato digital de punto de fusión Electrothermal 90100. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se registraron en un espectrómetro Bruker Ascend 400 MHz o Bruker Ultrashield 500 MHz con CDCl₃ como disolvente. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm, en relación con el tetrametil silano como referencia interna. Los espectros IR se capturaron en placas de bromuro de potasio con un espectrofotómetro Perkin-Elmer Spectrum 100 FT-IR. Los espectros de espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) se adquirieron con ionización por electrospray en un espectrómetro de masas Bruker micrOTOF-Q II.

Las propiedades fotofísicas se estudiaron en CH₂Cl₂ de grado espectroscópico y en laboratorios con una temperatura ambiente de 17±1 °C. Los espectros de absorción se registraron con un espectrofotómetro Agilent Cary 6 UV-Vis. El coeficiente de extinción molar (ε), en el máximo de

absorción (λ), se determinó a partir de la pendiente de la curva lineal ajustada obtenida de los valores de la absorbancia en λ frente a la concentración molar M (en el intervalo de 10^{-5} - 10^{-6} M) de, al menos, cuatro soluciones preparadas a partir de diferentes pesos del compuesto con la dilución adecuada. La separación de banda óptica E_g se calculó a partir de la intersección entre el eje X en eV y la tangente al espectro UV-vis normalizado trazado a la absorbancia de 0,1, mediante la herramienta tangente de Origin Pro2016. Los espectros de excitación y emisión se obtuvieron con un espectrofluorímetro Horiba PTI Quantamaster QM-8450-22-c equipado con una esfera integradora para la determinación del rendimiento cuántico ϕ . Todos los espectros se obtuvieron con corrección de fondo y con las mismas rendijas y sesgo entre la muestra y el disolvente. Las rendijas se establecieron para mantener los espectros no corregidos por debajo del rango lineal de detección (10^6 cuentas). La longitud de onda de excitación se situó 10 nm por debajo del pico de absorción principal. Se analizaron al menos cuatro soluciones con absorbancia a la longitud de onda de excitación inferior a 0,1 para cada compuesto y se promedió el ϕ . Los valores del desplazamiento de Stokes ($\Delta\nu$) se calcularon como la diferencia entre los máximos de absorción y fluorescencia en nm, y en números de onda $\nu=1/\lambda$ $\Delta\nu=\nu_{em}-\nu_{abs}$. Los valores de ancho de banda de media altura (HHBW) se calcularon como la diferencia entre las dos longitudes de onda de intersección entre los espectros de absorción (HHBW_{abs}) o emisión (HHBW_{em}) normalizados y una línea horizontal trazada a 0,5 de la intensidad relacionada. Las coordenadas CIE 1931 fueron determinadas por el software del fluorímetro y el diagrama de colores CIE se construyó con el software gratuito goCIE. Los tiempos de vida de fluorescencia medios (τ) se obtuvieron mediante la técnica de recuento de fotón único correlacionado en el tiempo (TCSPC) con el módulo cinético del mismo fluorímetro y utilizando un láser nanoLED de 560 nm. Los ajustes se realizaron en el software Felix del instrumento. Las constantes radiativa (k_r) y no radiativa (k_{nr}) se calcularon a partir de las ecuaciones: $k_r=\phi/\tau$ y $k_{nr}=(1-\phi)/\tau$. Para la señal de referencia se utilizó una suspensión al 0,01% de Ludox AS40 (Aldrich) en agua ultrapura. La calibración del equipo se realizó con una solución de metanol POPOP [4-bis(4-metil-5-fenil-2-oxazolil)benceno] (densidad óptica 0,1 y tiempo de vida de 0,93 ns).²⁶⁴

Las propiedades electroquímicas de todos los compuestos se investigaron mediante voltamperometría cíclica en una celda de soporte de Basi (West Lafayette, IN EE.UU.), acoplada a un potenciostato/galvanostato ACM Gill AC. El sistema consistía en una celda convencional de tres electrodos: carbono vítreo como electrodo de trabajo (pulido con alúmina y polvo de diamante después de cada pasada), hilo de Pt como contraelectrodo, Ag/AgCl como electrodo de referencia

²⁶⁴ El-Daly, S. A.; El-Azim, S. A.; Elmekawey, F. M.; Elbaradei, B. Y.; Shama, S. A.; Asiri, A. M. Photophysical Parameters, Excitation Energy Transfer, and Photoreactivity of 1,4-Bis(5-Phenyl-2-Oxazolyl)Benzene (POPOP) Laser Dye. *Int. J. Photoenergy* **2012**, 2012, 1–10.

(viabilidad de -36 ± 20 mV frente al electrodo de calomelano). Las medidas de voltamperometría se realizaron en CH_2Cl_2 destilado y desoxigenado (0,05 mmol) conteniendo Bu_4NPF_6 (0,1 M) como electrolito de soporte. Antes de registrar los voltamperogramas, todas las soluciones se desoxigenaron mediante burbujeo de nitrógeno durante al menos 15 minutos. Los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno. Los potenciales a la semionda se calcularon según la ecuación $E_{1/2}(\text{rojo/ox}) = E_p(a/c) - [(E_{pa} - E_{pc})/2]$. Las energías orbitales moleculares, orbital molecular de mayor ocupación HOMO y LUMO, se calcularon según la relación empírica²⁶⁵ $E_{\text{HOMO}}[\text{LUMO}] = -\exp(E(\text{Ox}[\text{rojo}] \text{vs Ag/AgCl})) - 4,80$ y la brecha de banda $E = \text{HOMO-LUMO}$.

Todos los cálculos teóricos se realizaron con Orca, versión 5.0.3.²⁶⁶ En primer lugar, las geometrías fueron pre-optimizadas con el funcional b97-3c²⁶⁷ seguido de una optimización más precisa con el funcional CAM-B3LYP²⁶⁸ tanto en vacío como en DCM utilizando el esquema de carga Gaussiano con una cavidad tipo vdW, incluyendo la corrección de dispersión D3BJ con amortiguamiento Becke-Johnson.²⁶⁹ Para la optimización de la geometría y la obtención de la energía de excitación vertical se utilizaron conjuntos de bases def2-J²⁷⁰ y def2-TZVP/C²⁷¹ de triple zeta def2-TZVP(-f)²⁷² con la polarización f eliminada de los elementos del grupo principal. Se calcularon frecuencias analíticas para todas las estructuras optimizadas, y la ausencia de modos imaginarios confirmó que se habían obtenido los verdaderos mínimos en todos los casos. Las energías de excitación vertical se obtuvieron con funcionales de aproximación de gradiente generalizado híbrido doble (DH-GGA) utilizando el conjunto de bases def2-TZVP sin aproximación Tamm-Dancoff (TDA). Para los compuestos de BODIPY estudiados se eligió el doble híbrido DSD-PBEP86¹⁸¹ empírico corregido por dispersión y escalado por componente de espín. Para acelerar los cálculos se aplicó el procedimiento por defecto de la aproximación RIJCOSX²⁷³ tanto para las integrales de Coulomb como para las de intercambio. El impacto del disolvente se evaluó en la optimización de la geometría, así como en los cálculos del

²⁶⁵ Wedeking, K.; Mu, Z.; Kehr, G.; Sierra, J. C.; Lichtenfeld, C. M.; Grimme, S.; Erker, G.; Fröhlich, R.; Chi, L.; Wang, W.; Zhong, D.; Fuchs, H. Oligoethylene Chains Terminated by Ferrocenyl End Groups: Synthesis, Structural Properties, and Two-Dimensional Self-Assembly on Surfaces. *Chem. - A Eur. J.* **2006**, *12* (6), 1618–1628.

²⁶⁶ Neese, F.; Wennmohs, F.; Becker, U.; Riplinger, C. The ORCA Quantum Chemistry Program Package. *J. Chem. Phys.* **2020**, *152* (22), 224108.

²⁶⁷ Brandenburg, J. G.; Bannwarth, C.; Hansen, A.; Grimme, S. B97-3c: A Revised Low-Cost Variant of the B97-D Density Functional Method. *J. Chem. Phys.* **2018**, *148* (6), 64104.

²⁶⁸ Adamo, C.; Barone, V. Toward Reliable Density Functional Methods without Adjustable Parameters: The PBE0 Model. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110* (13), 6158–6170.

²⁶⁹ Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132* (15), 154104.

²⁷⁰ Weigend, F. Accurate Coulomb-Fitting Basis Sets for H to Rn. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8* (9), 1057–1065.

²⁷¹ Hellweg, A.; Hättig, C.; Höfener, S.; Klopper, W. Optimized Accurate Auxiliary Basis Sets for RI-MP2 and RI-CC2 Calculations for the Atoms Rb to Rn. *Theor. Chem. Acc.* **2007**, *117* (4), 587–597.

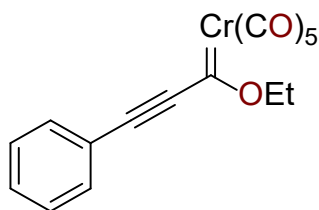
²⁷² Weigend, F.; Ahlrichs, R. Balanced Basis Sets of Split Valence, Triple Zeta Valence and Quadruple Zeta Valence Quality for H to Rn: Design and Assessment of Accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–3305.

²⁷³ Izsák, R.; Neese, F. An Overlap Fitted Chain of Spheres Exchange Method. *J. Chem. Phys.* **2011**, *135* (14), 144105.

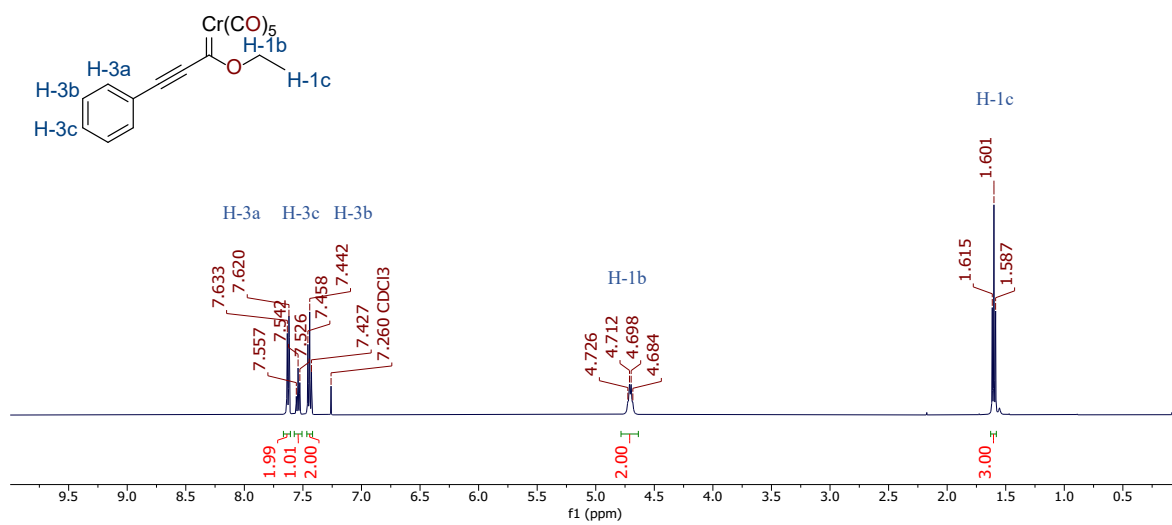
estado excitado utilizando el esquema de carga de Gauss con una cavidad tipo vdW²⁷⁴ con el modelo continuo polarizable tipo conductor de respuesta lineal. Para obtener los espectros de absorción y emisión vibrónicos se optó por el siguiente flujo de trabajo mixto: los estados excitados se obtuvieron con el protocolo TDDFT y la aproximación de Franck-Condon del módulo de dinámica de estados excitados (ESD) de Orca, mientras que la energía adiabática y los momentos dipolares de transición se obtuvieron a partir de cálculos DH-GGA. Las geometrías de los estados excitados, así como sus respectivas hessianas, se obtuvieron mediante el módulo ESD utilizando la aproximación de gradiente vertical, que asume que la hessiana del estado excitado (ES) es igual a la del estado fundamental (GS), lo que permite extrapolar la geometría ES a partir del gradiente TD-DFT ES y la hessiana GS. El análisis del estado excitado²⁷⁵ así como la evaluación del potencial electrostático²⁷⁶ se realizaron utilizando Multiwfn 3.8.²⁷⁷ El EPM así como la distribución de las MOs de frontera se trazaron para las geometrías optimizadas utilizando el paquete VMD.²⁷⁸ Todos los cálculos se llevaron a cabo en el cluster Thubab Kaal II del Centro Nacional de Supercomputación-IPICYT.

Los compuestos **B2a-g**, **B4a-c** y **B5a-j** fueron previamente reportados y se sintetizaron siguiendo la misma metodología.¹⁵⁷ Por lo cual, en esta sección se presentan los espectros de ¹H para estas especies. Los carbenos son especies muy reactivas que se oxidan rápidamente por lo que su caracterización es difícil y la mayoría de estos se utilizaron directamente en la síntesis de los pirroles **B5a-j**. Con respecto a las especies nuevas como los dipirrometanos **B7a-m**, BODIPYs **B8a-l**, 2-formilpirroles **B10a-h** y BOPHYs **B12a-h**, se ejemplifica la elucidación con espectros de RMN de 2 dimensiones para el primer compuesto representativo de la familia, mientras que para el resto de los derivados se incluye la caracterización completa.

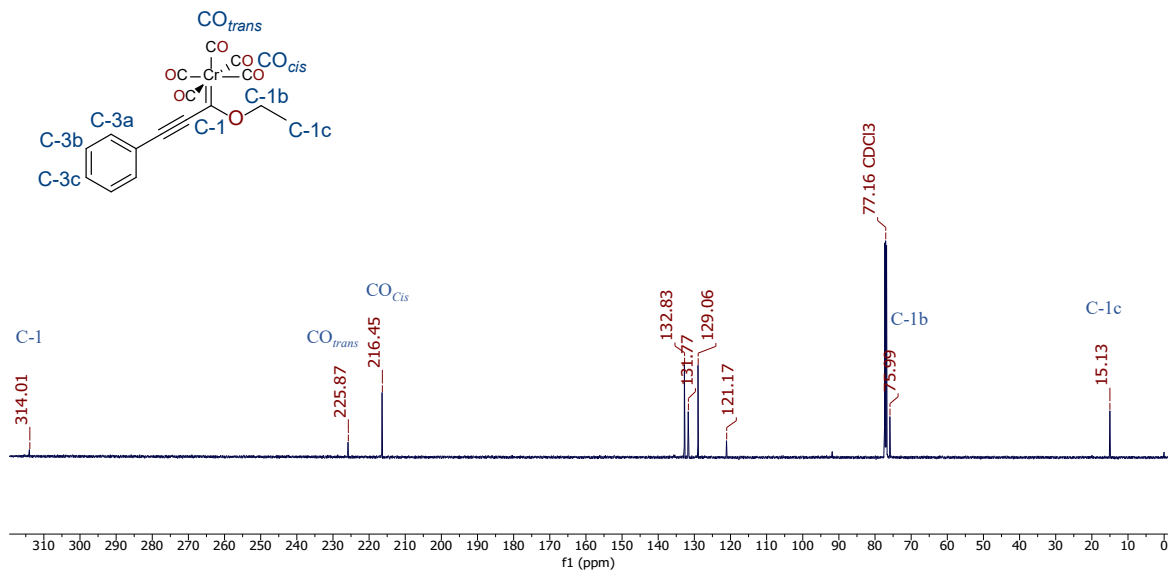
En un matraz redondo de 100 mL previamente sellado y purgado con N₂, se adicionó THF anhidro (10 mL) y los derivados de acetileno correspondientes **B1a-g** (9,09 mmol). La solución se mantuvo en agitación a -78 °C y se añadió con precaución a *n*butilitio gota a gota (9,09 mmol, 1,7 M). Después de agitar durante 30 min a -35 °C, la suspensión se transfirió mediante cánula a un segundo matraz con una suspensión de Cr(CO)₆ (9,09 mmol) en THF (100 mL) a -35 °C. Tras 30 min a temperatura ambiente, se añadió tetrafluoroborato de trietiloxonio en pequeñas porciones (2,2 g, 9,09 mmol), se agitó durante 30 minutos y se eliminó el disolvente al vacío. al vacío. La purificación se realizó por cromatografía flash utilizando *n*-hexano como eluyente para obtener los correspondientes complejos de carbeno **B2a-g**.



Pentacarbonyl(1-etoxi-3-fenil-2-propin-1-ilidene)-cromo(0) (B2a). Rendimiento 88%; sólido purpura; m.p. 61-62 °C; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 25 °C, TMS) δ (ppm) = 7.63 (d, 2H, Ph), 7.54 (t, 1H, Ph), 7.45 (d, 2H, Ph), 4.72 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 314.01(C=Cr), 225.87(CO *trans*), 216.45 (CO *cis*), 132.83 (Ar), 131.77 (Ar), 129.06 (Ar), 121.17 (Ar), 91.93 (C≡C), 75.99 (CH₂), 15.13 (CH₃).

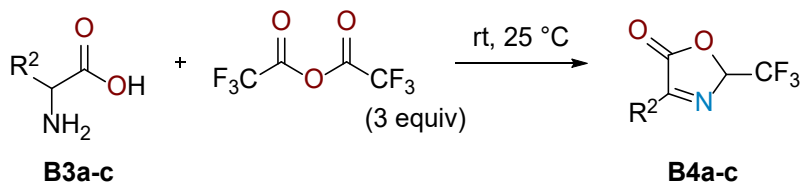


*Figura D11. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B2a** en CDCl_3 a 500 MHz.*

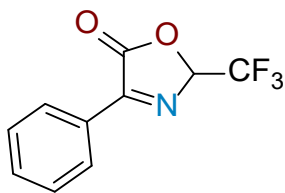


*Figura D12. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B2b** en CDCl₃ a 125 MHz.*

5.2.1.2. Procedimiento y caracterización de los oxazolonas **B4a-c**.



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, se añadieron 1,3 mmol (1,0 equiv) del aminoácido correspondiente **B3a-c**. Después, se incorporaron gota a gota 3,9 mmol (3,0 equiv,) de anhídrido trifluoroacético y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Posteriormente, el crudo de reacción se vertió en un embudo de separación y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x 15 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂. Las fracciones orgánicas se evaporaron a presión reducida obteniendo los compuestos puros **B4a-c**.



4-fenil-2-(trifluorometil)oxazol-5(2H)-ona (B4a). Rendimiento 95%; sólido amarillo; m.p. 87- 90 °C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.44 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H, H-6,6'), 7.65 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 7.54 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-7,7'), 6.26 (q, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-1). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 162.7 (C=O), 160.6 (C-4), 133.9 (Ar), 129.1 (Ar), 129.0 (Ar), 127.2 (Ar), 120.4 (CF_3), 92.4 (C-2).

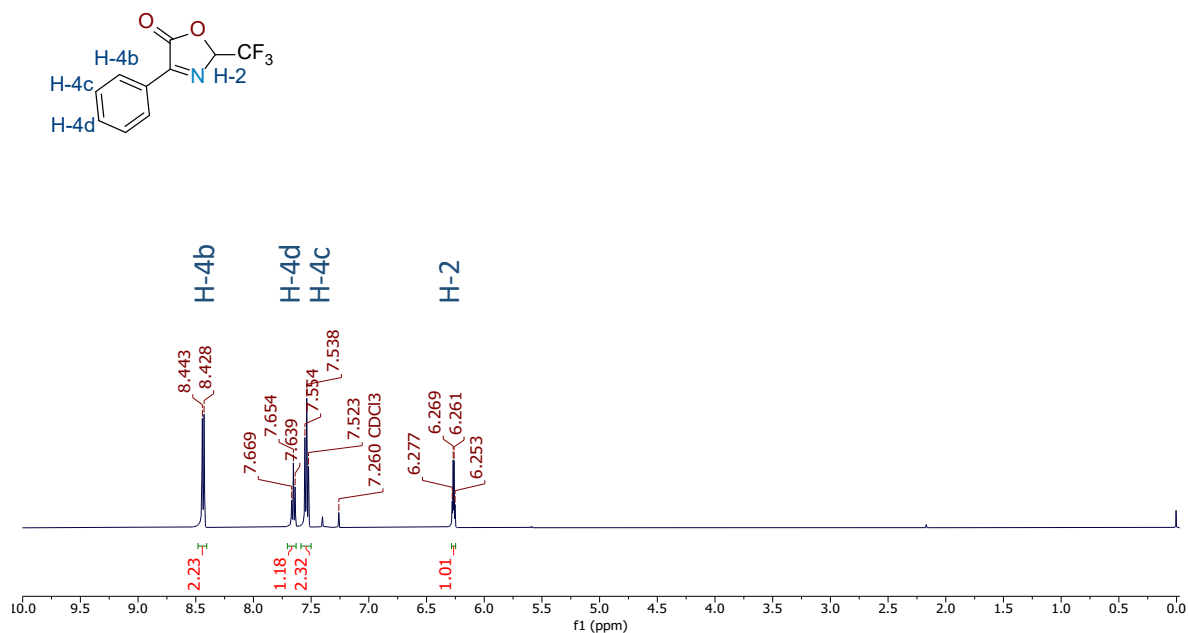
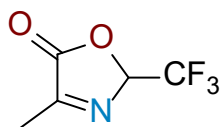


Figura D13. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B4a** en CDCl_3 a 500 MHz.



4-metil-2-(trifluorometil)oxazol-5(2H)-ona (B4b). Rendimiento: 88%; líquido amarillo claro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 6.08 (q, 1H, $\underline{\text{CH}}$), 2.40 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3}$). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 166.0 (C=O), 163.7 (C-4), 120.0 (CF_3), 93.2 (C-2), 14.2 (CH_3).

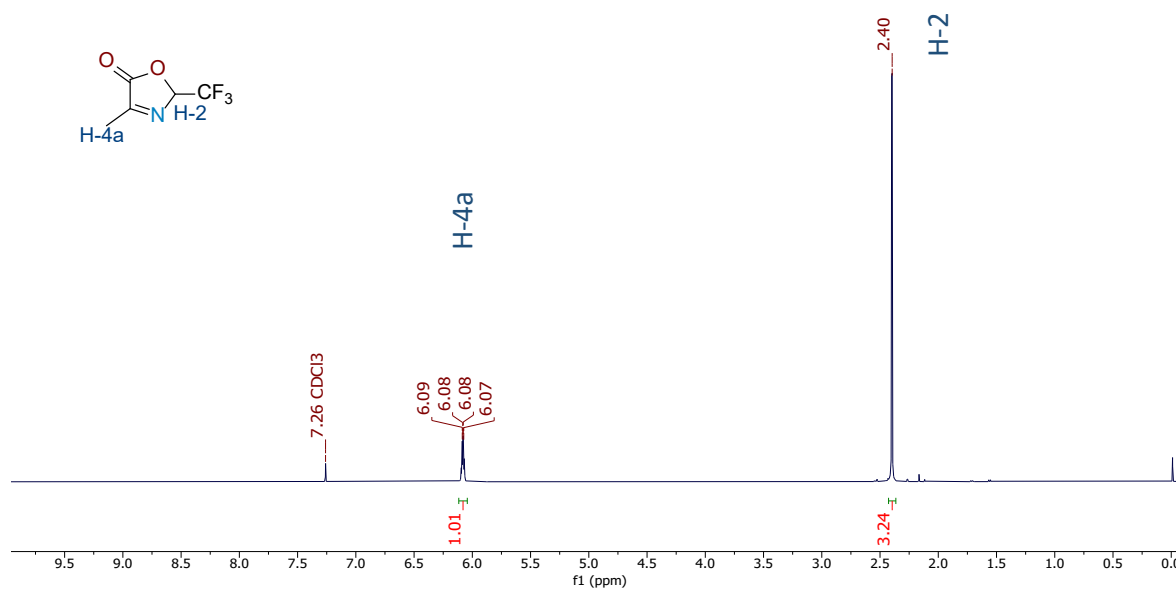
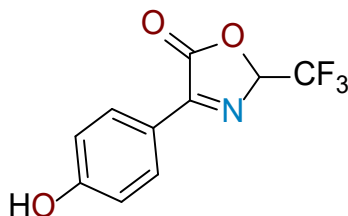


Figura D14. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B4b** en CDCl_3 a 500 MHz.



4-(4-hidroxifenil)-2-(trifluorometil)oxazol-5(2H)-ona (B4c). Rendimiento 97%; sólido amarillo; m.p. 112 - 114 °C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.39 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz, Ar), 6.96 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, Ar), 6.22 (1 H, q, $J = 4.0$ Hz, CH); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 163.37 (C=O), 160.78 (C-4), 131.72 (Ar), 123.97 (Ar), 121.73 (Ar), 120.38 (Ar), 119.49 (CF_3), 92.53 (C-2).

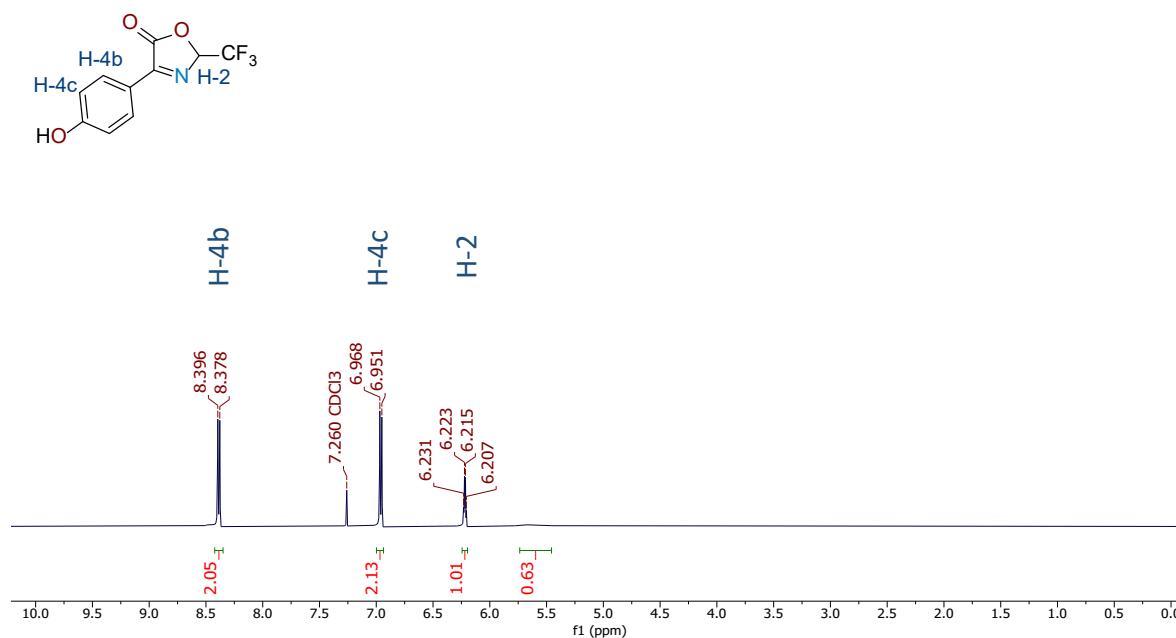
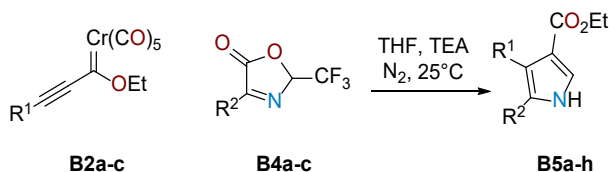
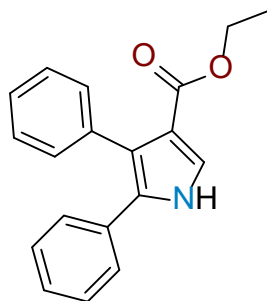


Figura D15. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B4c** en CDCl_3 a 500 MHz.

5.2.1.3. Procedimiento y caracterización de los pirroles **B5a-j**.



En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se añadieron los alquínilcarbenos de Fischer correspondientes **B2a-g** (2,14 mmol) y las oxazolonas **B4a-c** (4,28 mmol). El matraz se selló y se purgó con nitrógeno. Se inyectaron en el matraz TEA (0,32 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (50 mL). La solución mantuvo bajo agitación constante a 25 °C durante 6 h hasta que se generó una solución oscura. El crudo de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por columna cromatográfica en sistema de elución Hex/AcOEt 70:30, obteniendo los pirroles correspondientes **B5a-j**.



Etil 4,5-difenil-1H-pirrol-3-carboxilato (B5a). Rendimiento 97%; cristales blancos; m.p. 192-194 °C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.62 (s, 1H, NH), 7.51 (d, 1H, CH), 7.27 – 7.10 (m, 10H, Ar), 4.12 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 164.9 (C=O), 135.1 (Ar), 132.2 (Ar), 131.0 (Ar), 130.3 (Ar), 128.7 (Ar), 127.8 (Ar), 127.2 (Ar), 127.1 (Ar), 126.7 (CH), 124.4 (Ar), 123.0 (Ar), 116.6 (Ar), 59.7 (CH_2), 14.3 (CH_3).

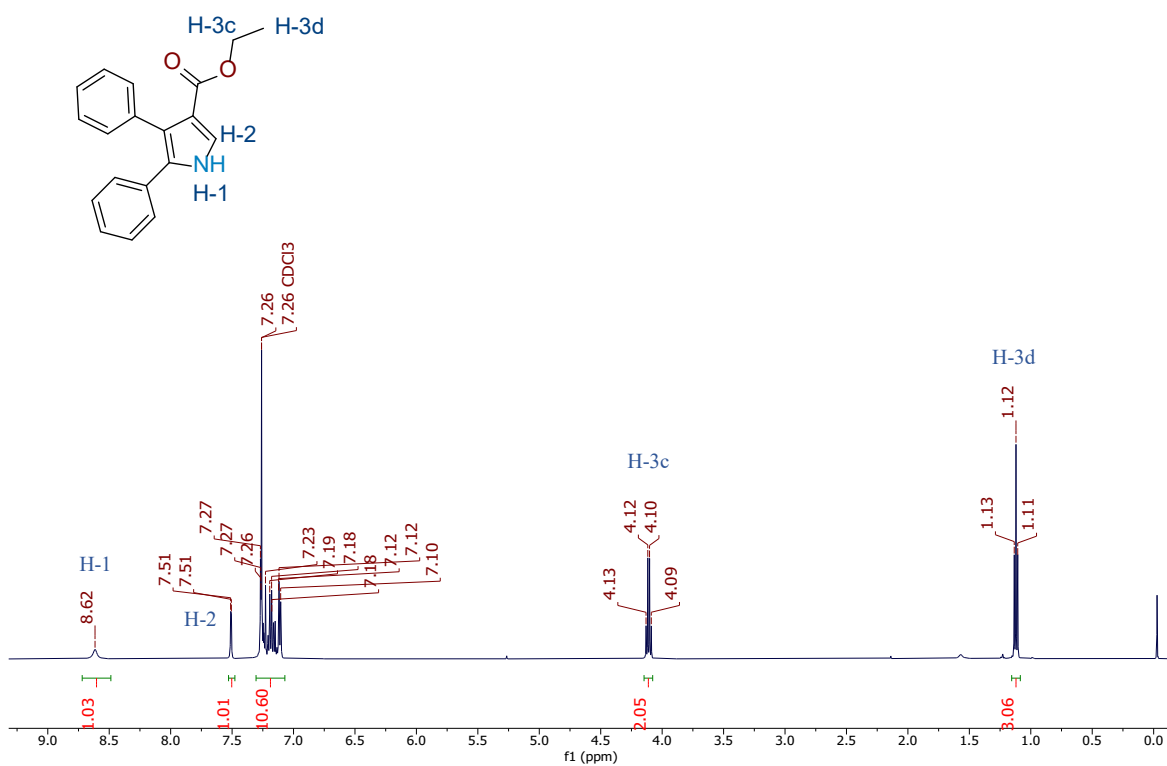
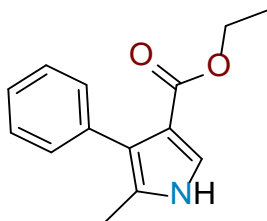


Figura D16. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B5a** en CDCl_3 a 500 MHz.



Etil 4, fenil-5-metil-1H-pirrol-3-carboxilato (B5b). Rendimiento 70%; cristales blancos; m.p. 134-138 °C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.33 (s, 1H, NH), 7.36-7.24 (m, 6H, CH, Ar), 4.14 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2), 2.16 (s, 3H, CH_3), 1.16 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 165.2 (C=O), 135.3 (Ar), 130.6 (Ar), 127.6 (Ar), 126.6 (Ar), 126.3 (CH), 123.0 (Ar), 122.3 (Ar), 114.8 (Ar), 59.5 (CH_2), 14.3 (CH_3), 11.6 (CH_3).

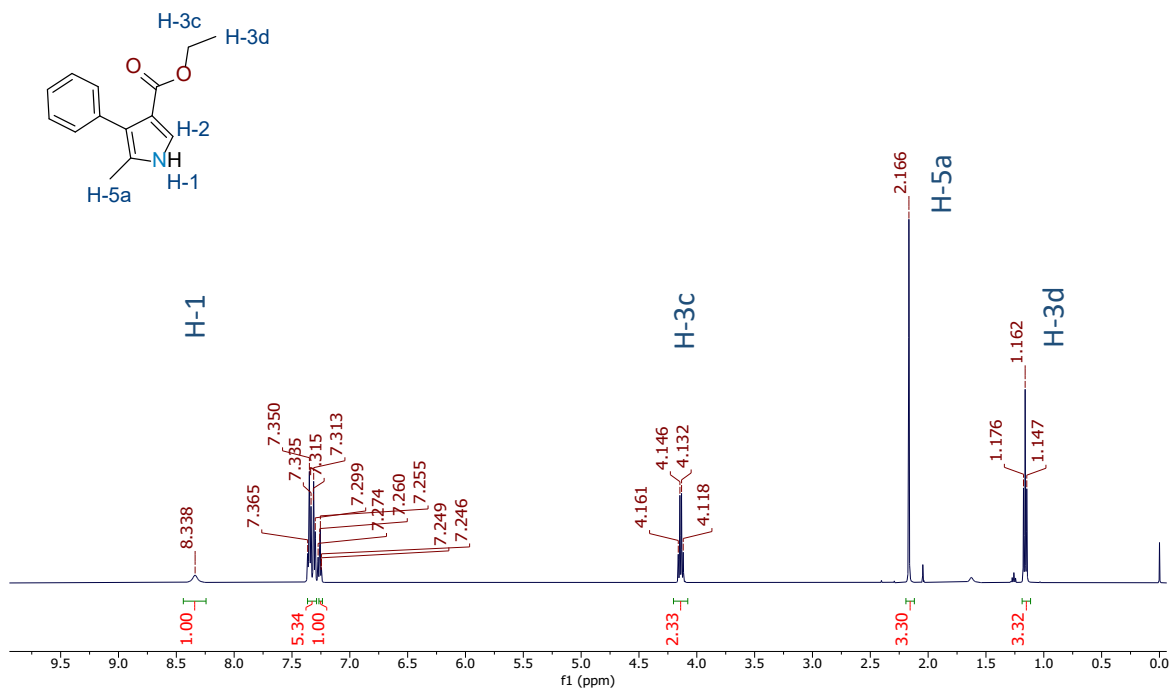
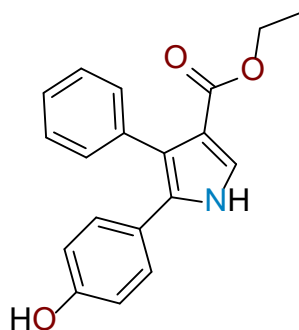


Figura D17. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B5b** en CDCl_3 a 500 MHz.



Etil 4, fenil-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirrol-3-carboxilato (B5c). Rendimiento 88%; cristales blancos; m.p. 213-215 °C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.45 (s, 1H, NH), 7.52 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, CH), 7.27 (m, 5H, Ar), 7.02 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ar), 6.78 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ar), 4.35 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 1.15 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 135.09 (C=O), 131.07 (Ar), 130.89 (Ar), 128.86 (Ar), 128.77 (Ar), 127.86 (Ar), 127.77 (Ar), 126.62 (CH), 123.87 (Ar), 115.69 (Ar), 59.67 (CH_2), 14.30 (CH_3).

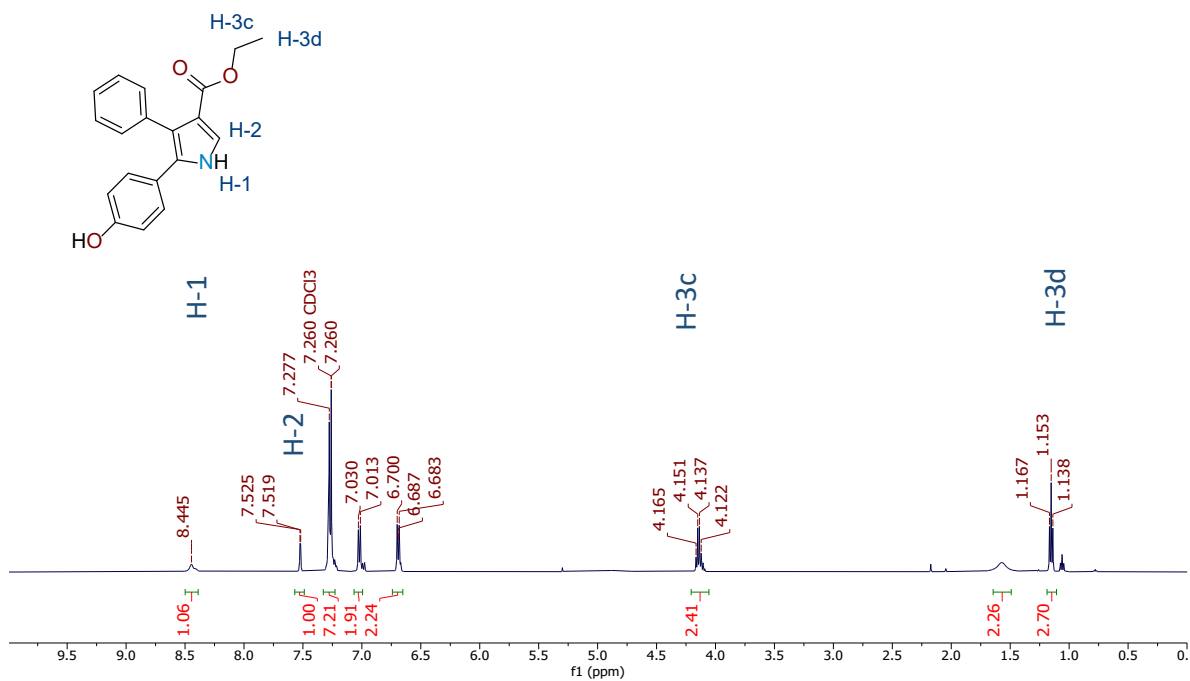
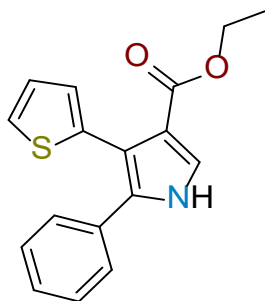


Figura D18. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B5c** en CDCl_3 a 500 MHz.



Etil 5-fenil-4-(tiofen-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato (B5d). Rendimiento 85%; cristales cafés; m.p. 175-177 °C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.73 (s, 1H, NH), 7.54 (d, 1H, $J = 2.8$ Hz, CH), 7.37 – 7.00 (m, 8H, Ar), 4.20 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, CH_2), 1.24 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 164.87 (C=O), 134.42 (Ar), 132.27 (Ar), 131.00 (Ar), 130.51 (Ar), 128.72 (Ar), 127.26 (Ar), 124.54 (CH), 123.99 (Ar), 117.39 (Ar), 116.57 (Ar), 59.75 (CH_2), 14.36 (CH_3).

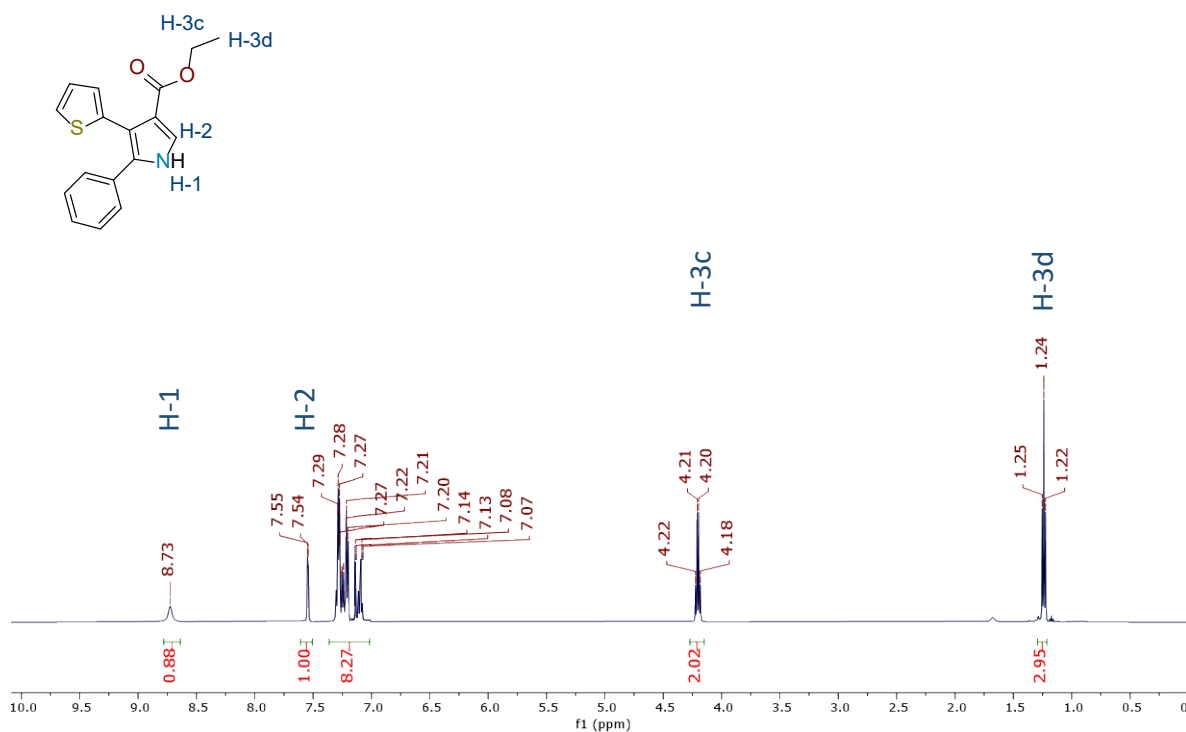
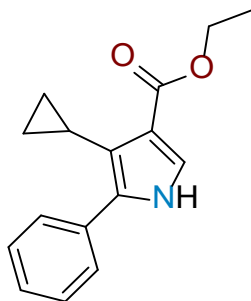


Figura D19. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B5d** en CDCl_3 a 500 MHz.



Etil 4-ciclopropil-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato (B5e). Rendimiento 75%; sólido blanco; m.p. 114-115 °C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.34 (s, 1H, NH), 7.50 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, CH), 7.42 (m, 3H, CH, Ar), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar), 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 4.31 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2), 1.96 (m, 1H, CH), 1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-15), 0.82 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2), 0.24 (q, $J = 5.6$ Hz, CH_2); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 165.0 (C=O), 132.5 (Ar), 131.5 (Ar), 128.2 (Ar), 127.3 (Ar), 126.5 (Ar), 123.8 (C-H), 122.9 (Ar), 117.8 (CH_2), 59.5 (CH), 14.5 (CH_3), 8.45 (CH_2), 7.21 (CH_2).

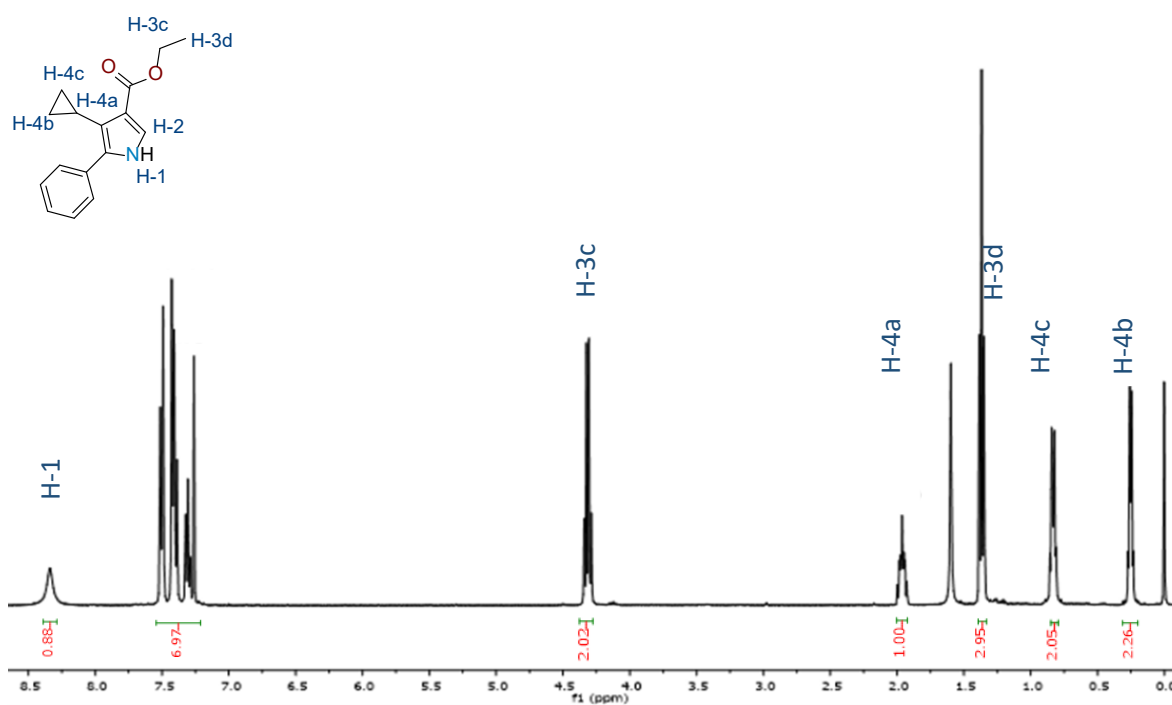
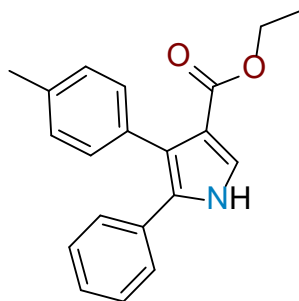


Figura D20. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B5e** en CDCl_3 a 500 MHz.



Etil 5-fenil-4-(4-tolil)-1H-pirrol-3-carboxilato (B5f). Rendimiento 85%; cristales blancos; m.p. 206-208 °C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.55 (s, 1H, NH), 7.43 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, CH), 7.27 – 6.98 (m, 9H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 2.27 (s, 3H), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 164.83 (C=O), 136.20 (Ar), 132.37 (Ar), 131.83 (Ar), 130.80 (Ar), 130.21 (Ar), 128.67 (Ar), 128.60 (Ar), 127.17 (Ar), 127.01 (Ar), 124.30 (CH), 123.06, 116.49 (Ar), 59.62(CH_2), 21.44 (CH_3), 14.37 (CH_3).

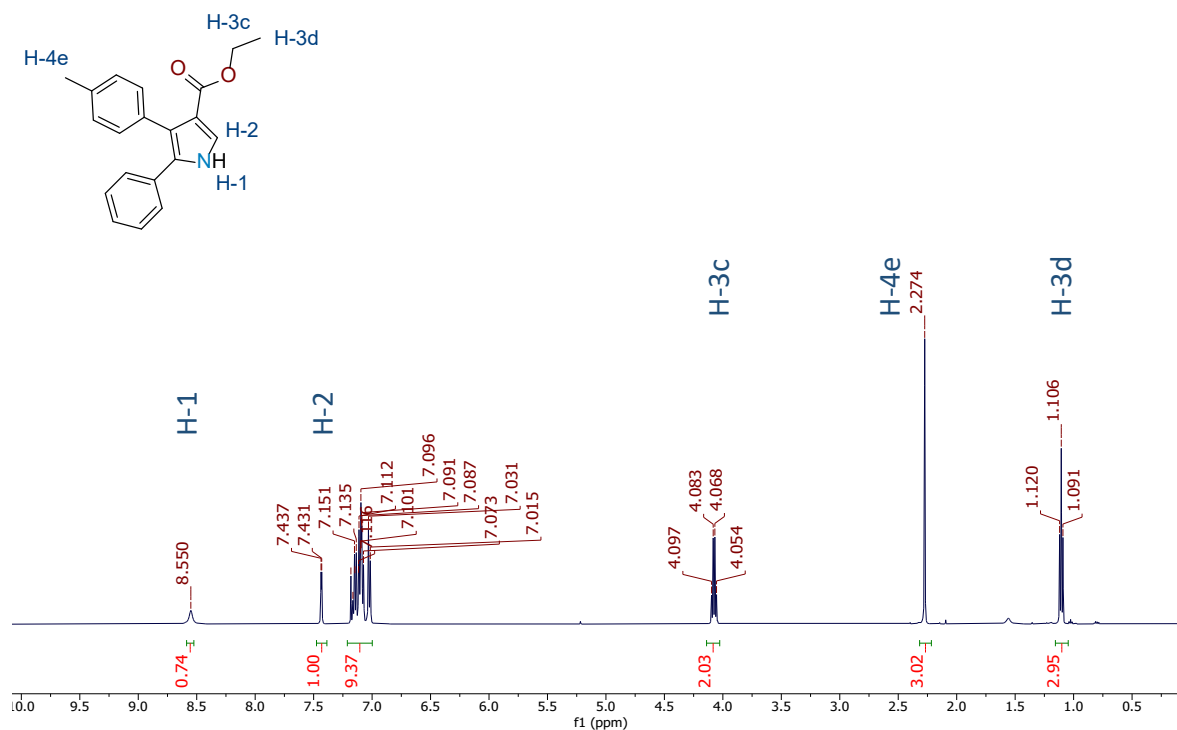
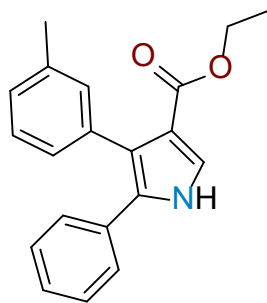


Figura D21. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B5f** en CDCl_3 a 500 MHz.



Etil 5-fenil-4-(3-tolil)-1H-pirrol-3-carboxilato (B5g). Rendimiento 75%; cristales blancos; m.p. 223-225 °C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.81 (s, 1H, NH), 7.38 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, CH), 7.22 – 6.86 (m, 9H), 4.03 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 2.20 (s, 6H), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 165.15 (C=O), 137.10 (Ar), 135.00 (Ar), 132.30 (Ar), 131.65 (Ar), 130.19 (Ar), 128.56 (Ar), 128.01 (Ar), 127.66 (Ar), 127.45 (Ar), 127.08 (Ar), 126.89 (Ar), 124.55 (CH), 123.03 (Ar), 116.33, 59.64 (CH_2), 21.53 (CH_3), 14.24 (CH_3).

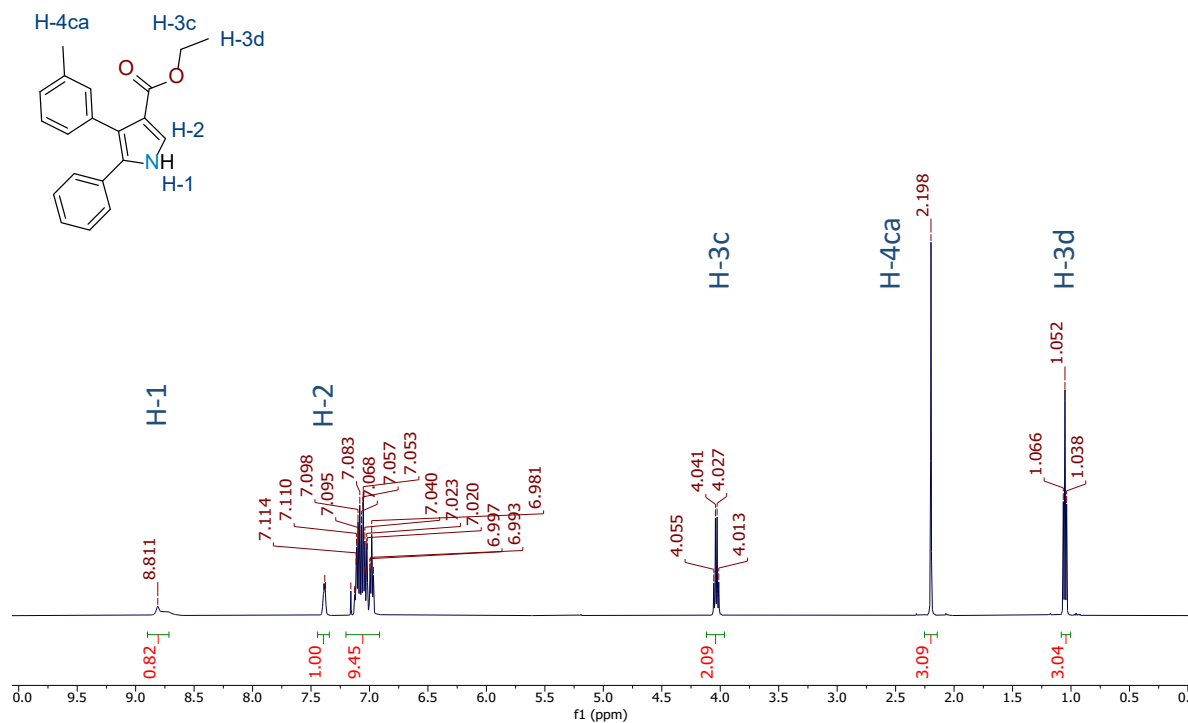
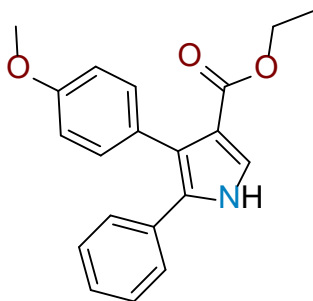


Figura D22. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B5g** en CDCl_3 a 500 MHz.



Etil 4-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato (B5h). Rendimiento 75%; sólido café claro; m.p. 188-190 °C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.54 (s, 1H, NH), 7.45 (d, $J = 3.1$ Hz, CH), 7.27 – 7.00 (m, 7H, Ar), 6.88 – 6.70 (m, 2H, Ar), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 3.74 (s, 3H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 164.86 (C=O), 158.51 (Ar), 132.36 (Ar), 132.04 (Ar), 130.25 (Ar), 128.70 (Ar), 127.18 (Ar), 127.15 (Ar), 127.02 (Ar), 124.31 (Ar), 122.68 (Ar), 116.49 (Ar), 113.36 (CH), 59.62 (CH_2), 55.29 (CH_3), 14.41 (CH_3).

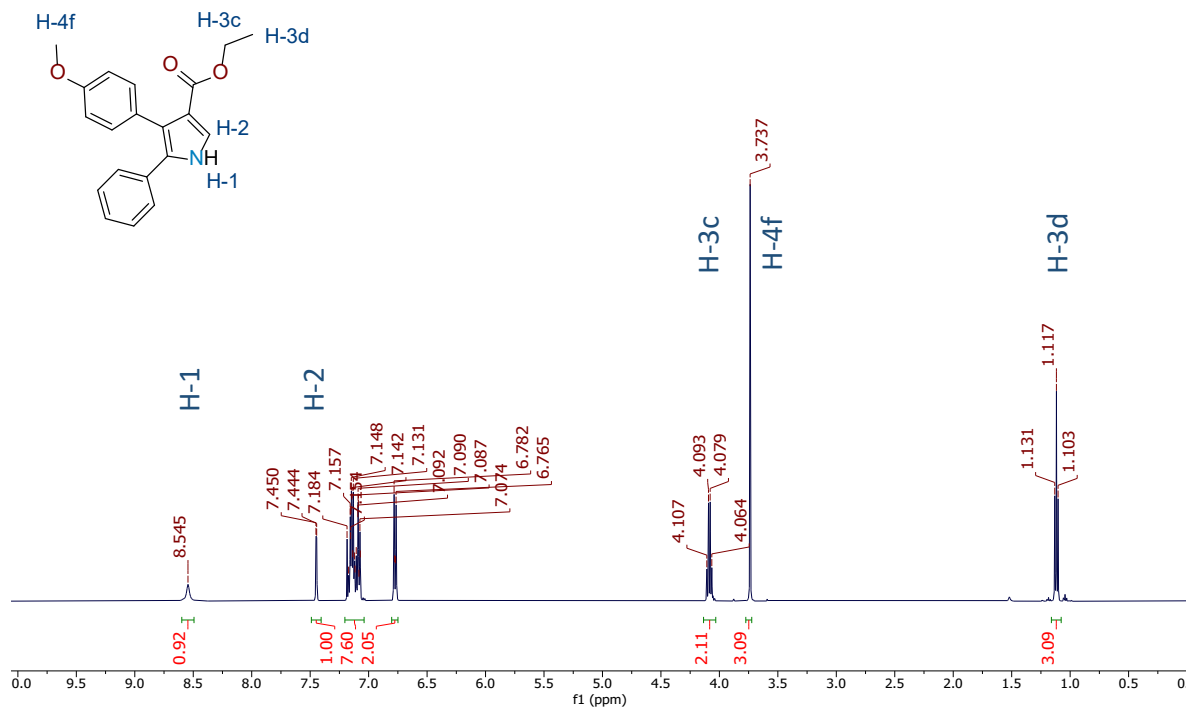
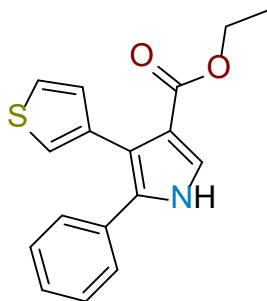


Figura D23. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B5h** en CDCl_3 a 500 MHz.



Etil 5-fenil-4-(tiofen-3-il)-1H-pirrol-3-carboxilato (B5i). Rendimiento 85%; cristales cafés; m.p. 178-179 °C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.66 (s, 1H, NH), 7.43 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, CH), 7.28 – 6.85 (m, 8H), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 164.90 (C=O), 134.43 (Ar), 132.26 (Ar), 131.00 (Ar), 130.50 (Ar), 128.71 (Ar), 127.26 (Ar), 124.56 (Ar), 123.98 (CH), 117.37 (Ar), 116.54 (Ar), 59.75 (CH_2), 14.36 (CH_3).

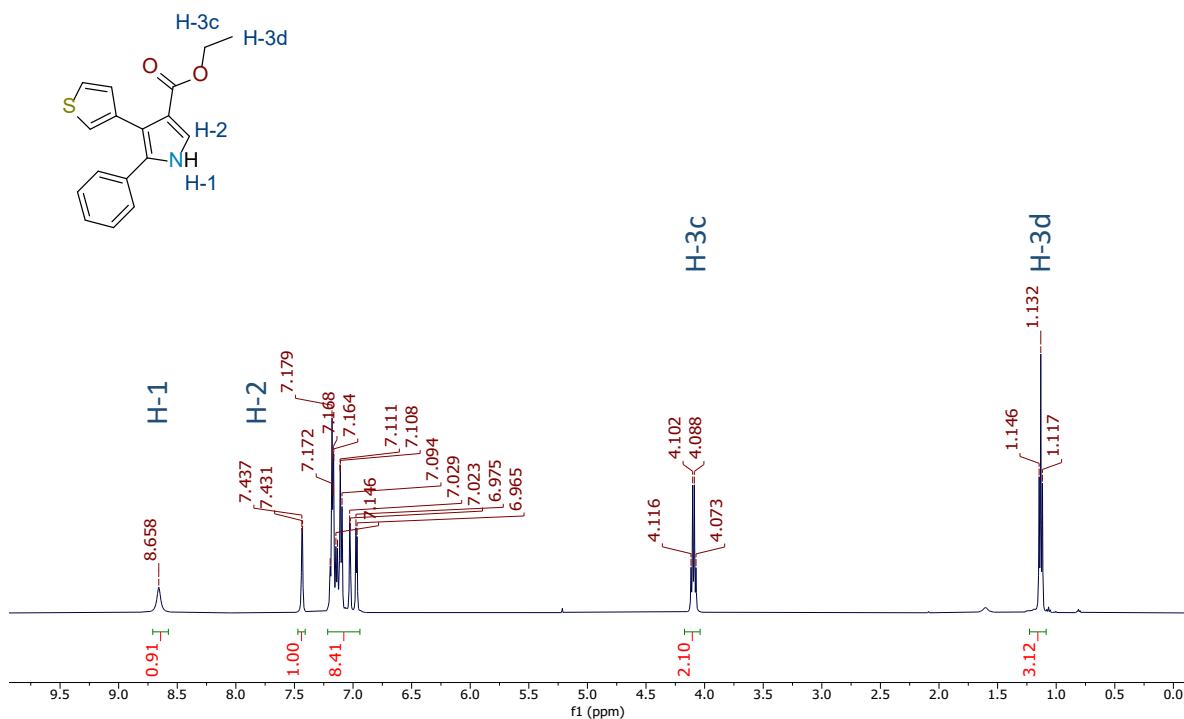
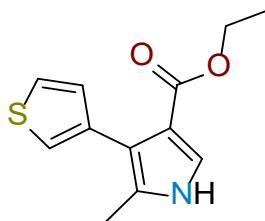


Figura D24. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B5i** en CDCl_3 a 500 MHz.



Etil 5-metil-4-(tiofen-3-il)-1H-pirrol-3-carboxilato (B5j). Rendimiento 85%; cristales blancos; m.p. 163-165 °C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.35 (s, 1H, NH), 7.32 – 7.14 (m, 2H, CH, Ar), 7.07 (m, 2H, Ar), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 2.13 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 165.13 (C=O), 135.02 (Ar), 130.53 (Ar), 127.14 (Ar), 123.62 (Ar), 123.06 (Ar), 122.63 (CH), 116.89 (Ar), 114.84 (Ar), 59.60 (Ar), 14.40 (CH_2), 11.90 (CH_3).

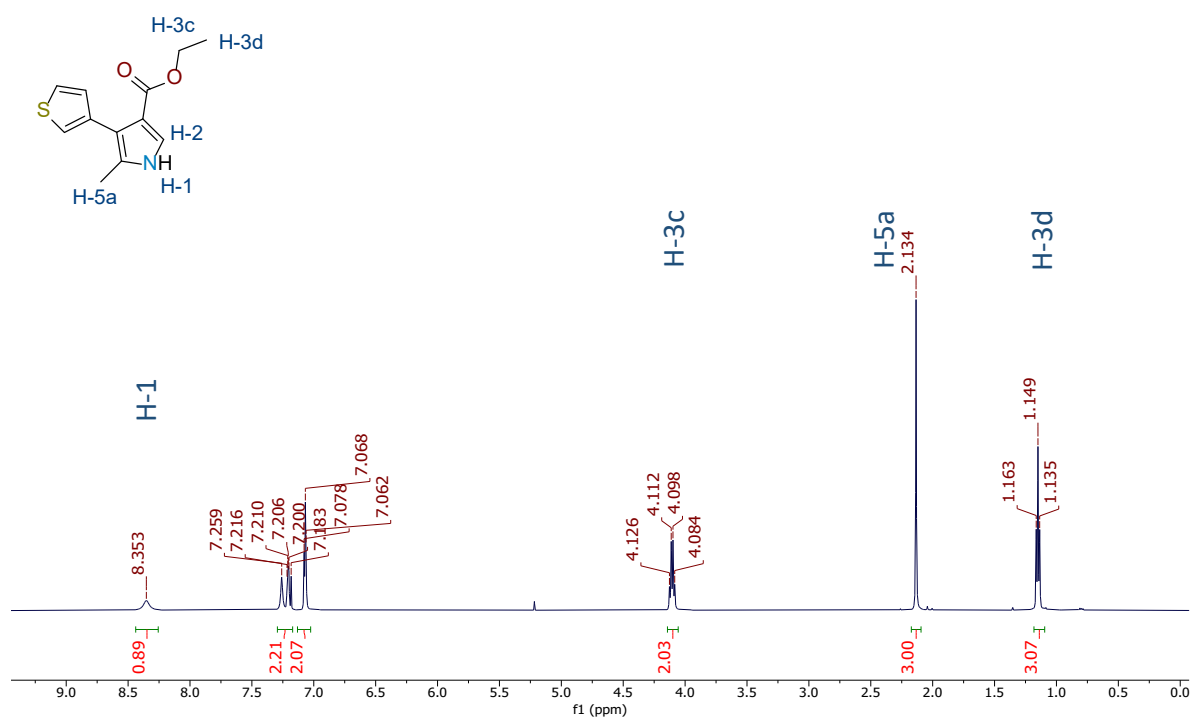
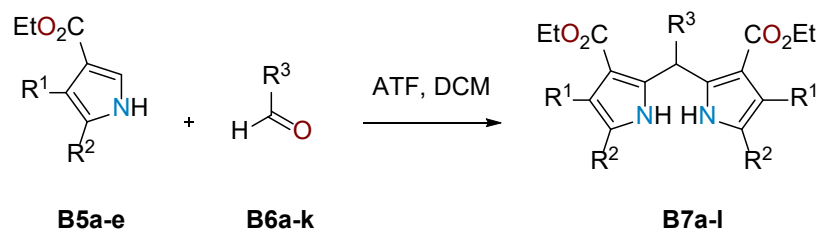
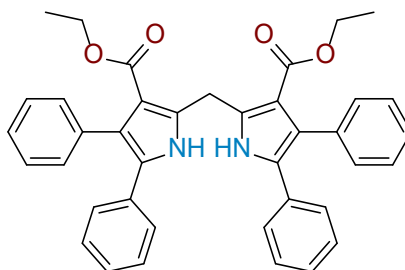


Figura D25. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B5j** en CDCl_3 a 500 MHz.

5.2.1.4. Procedimiento y caracterización de los dipirrometanos **B7a-m**.



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se añadieron los correspondientes pirroles **B5a-e** (0,343 mmol). El matraz se selló y purgó con nitrógeno. Posteriormente, los aldehídos **B6a-g** (1.029 mmol), el ácido trifluoracético (0,343 mmol) y 12 mL diclorometano anhidro se inyectaron en el matraz. La solución se calentó en agitación constante a 39 °C durante 24 h hasta que se observó una reacción de color, (los colores azul, verde o morado, dependen de los reactivos utilizados). El crudo de reacción se concentró y purificó por columna cromatográfica en sistema de elución Hex/AcOEt 90:10.



Diethyl-1,2,8,9-tetrafenil-8H-dipirrometano-3,7-dicarboxilato (B7a). Rendimiento 75; sólido blanco; m.p. 208 – 210 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹)= 3355 (N-H), 1664 (C=O); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10.11 (s, 2H, NH), 7.33 – 7.14 (m, 20H, Ar-H), 4.64 (s, 2H, CH₂), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH₂), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 167.32 (C=O), 137.59 (Ar), 136.4 (Ar), 132.31 (Ar), 130.97 (Ar), 128.6 (Ar), 127.95 (Ar), 127.7 (Ar), 126.79 (Ar), 126.65 (Ar), 126.43 (Ar), 122.52 (Ar), 112.37 (Ar), 59.9 (CH₂), 24.53 (CH₂), 13.77 (CH₃); UV–Vis (DCM) λ_{abs} = 292 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₃₉H₃₅N₂O₄⁺ [M+H]⁺ 595.2591, encontrada 595.2572.

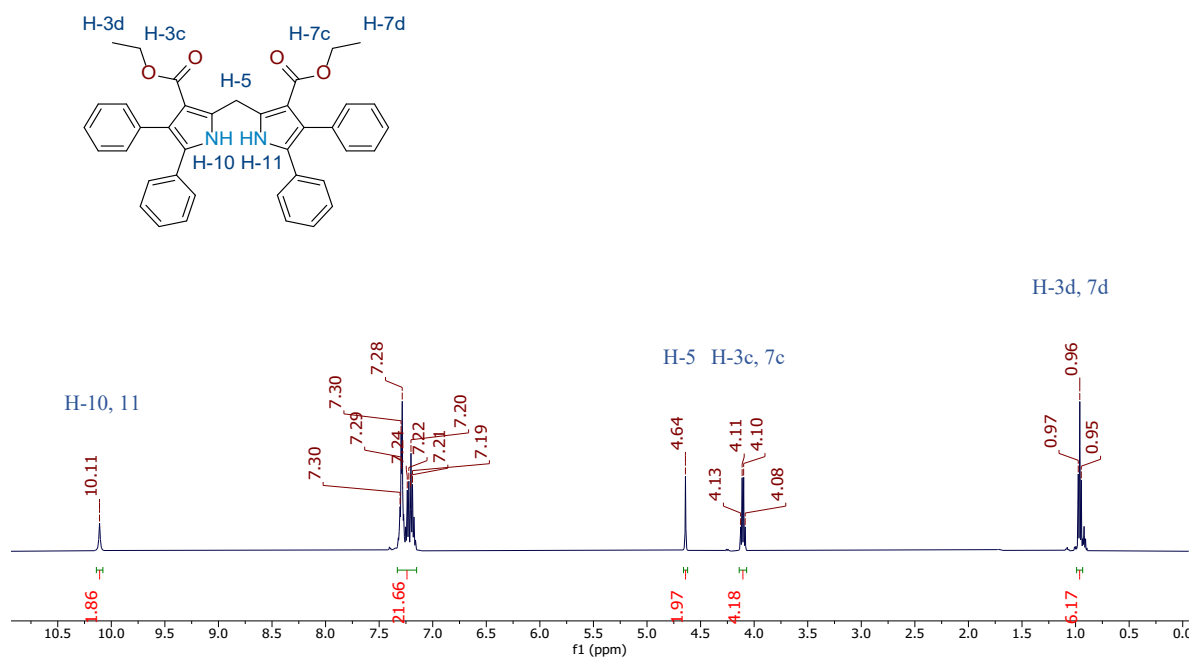


Figura D26. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B7a** en CDCl_3 a 500 MHz.

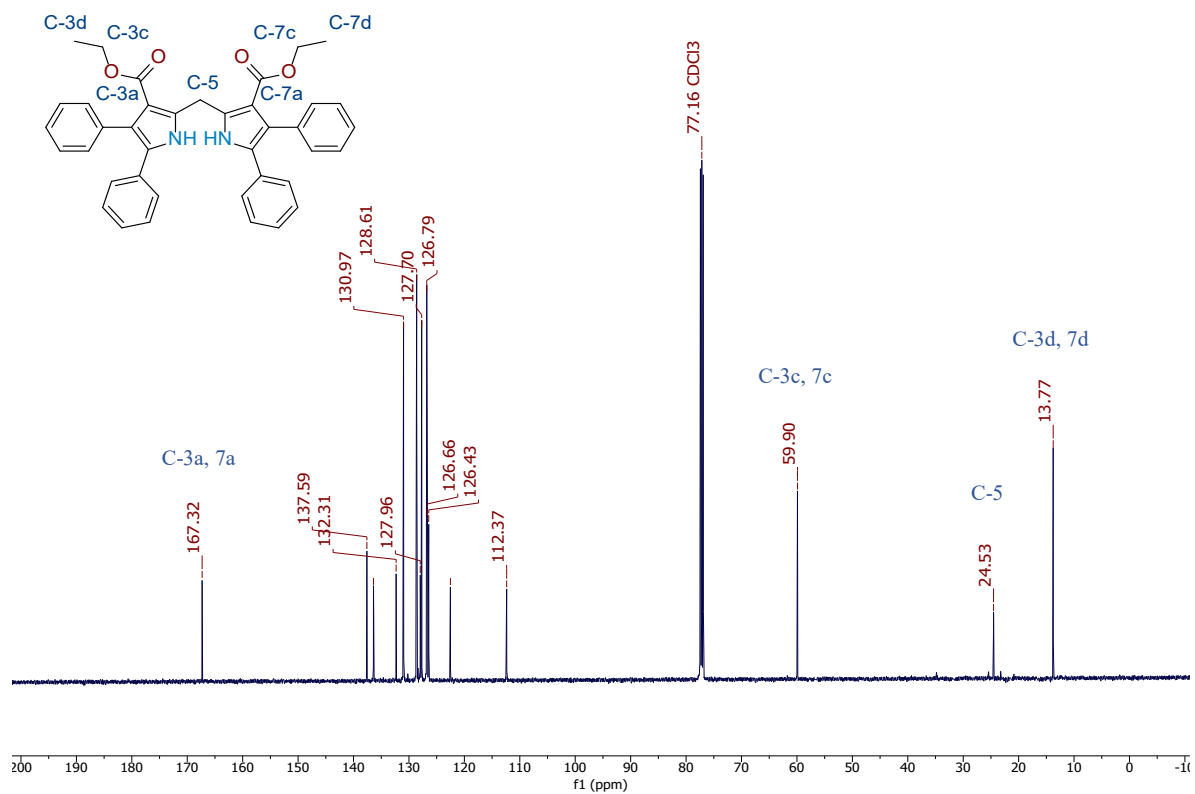


Figura D27. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B7a** en CDCl₃ a 125 MHz.

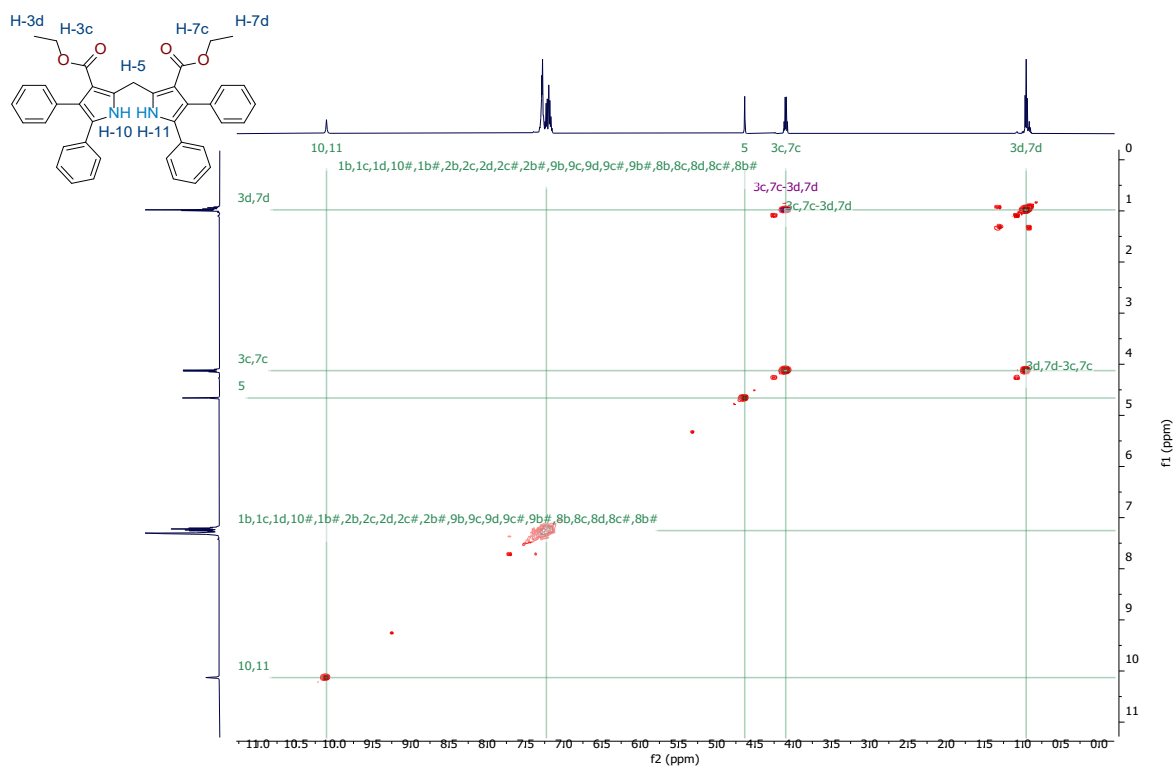


Figura D28. Espectro COSY RMN del compuesto **B7a** en CDCl_3 .

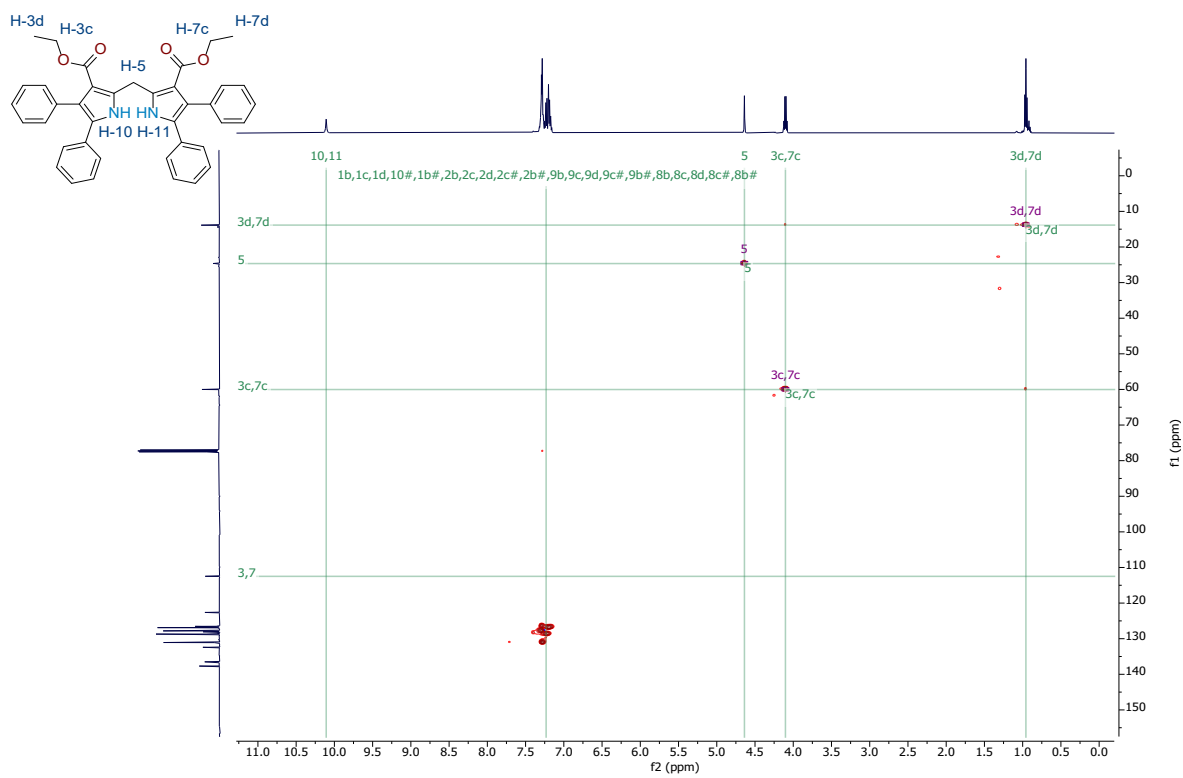


Figura D29. Espectro de HSQC RMN del compuesto **B7a** en CDCl_3 .

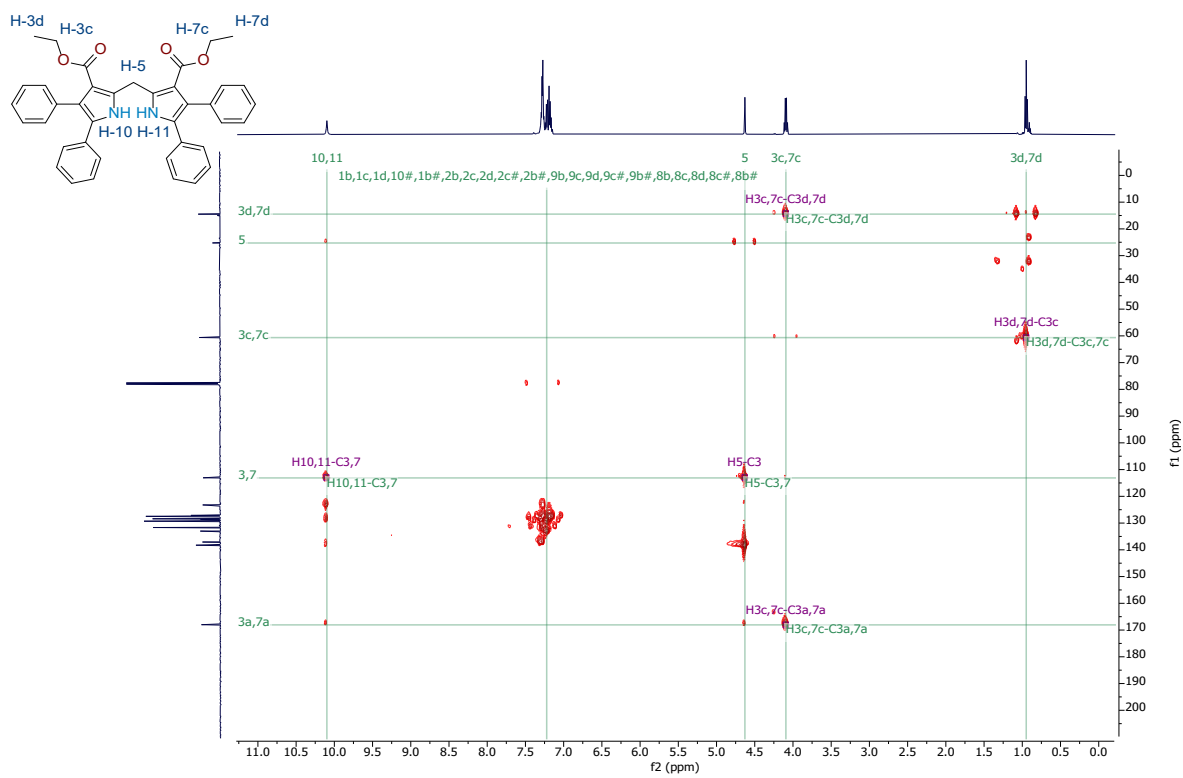
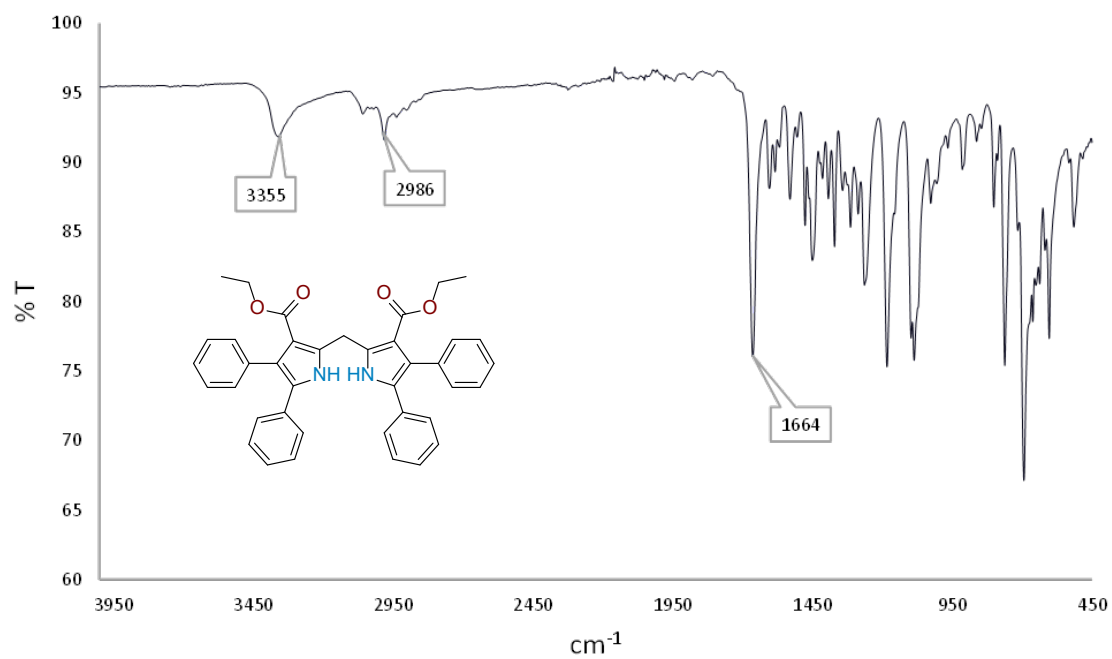


Figura D30. Espectro de HMBC RMN del compuesto **B7a** en CDCl_3 .



*Figura D31. Espectro de FT-IR del compuesto **B7a** en KBr.*

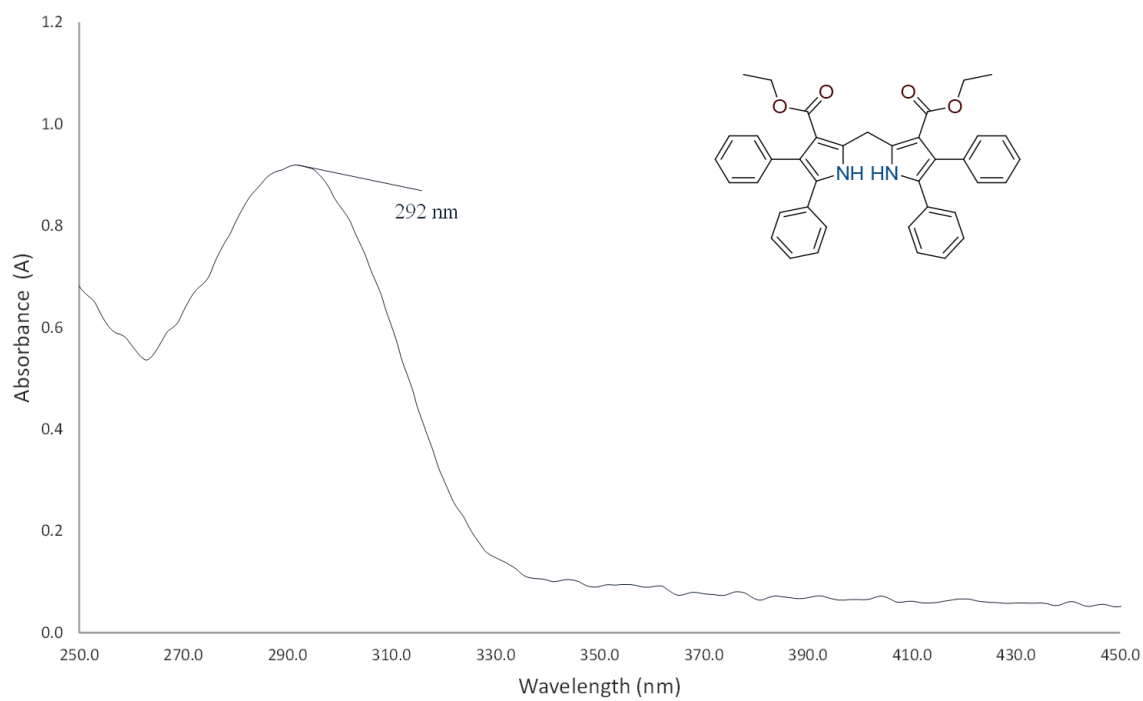


Figura D32. Espectro de UV-Vis del compuesto **B7a** en DCM.

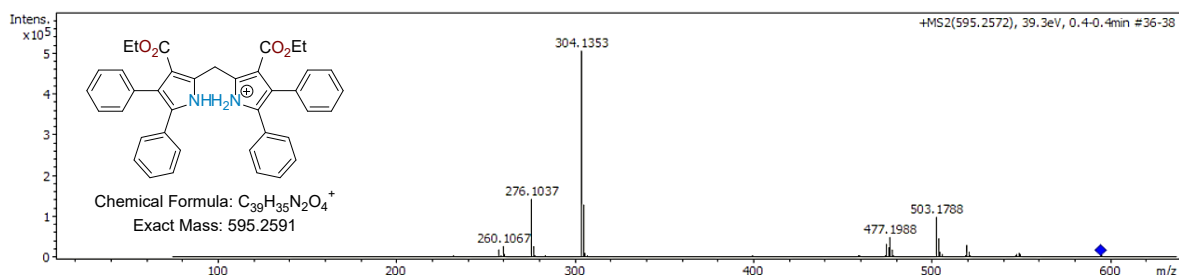
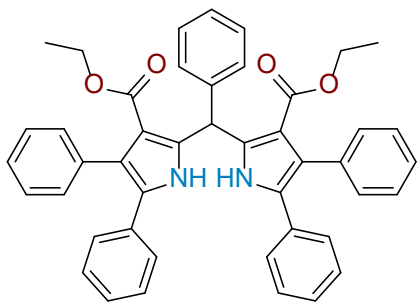


Figura D33. Espectro de ESI-MS del compuesto **B7a** en MeOH.



Dietil-1,2,5,8,9-pentafenil-dipirrometano-3,7-dicarboxilato (B7b). Rendimiento 63%; sólido blanco; m.p. 233 – 235 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3284 (N-H), 1678 (C=O); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10.40 (s, 2H, NH), 7.39 – 7.12 (m, 25H, Ar), 6.92 (s, 1H, CH), 3.92 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH₂), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 167.1 (C=O), 140.1 (Ar), 138.0 (Ar), 136.3 (Ar), 132.2 (Ar), 130.9 (Ar), 128.6 (Ar), 128.3 (Ar), 128.3 (Ar), 127.8 (Ar), 127.2 (Ar), 126.9 (Ar), 126.7 (Ar), 126.6 (Ar), 126.5 (Ar), 123.0 (Ar), 113.4 (Ar), 60.1 (CH₂), 41.3 (CH), 13.6 (CH₃); UV-Vis (DCM) λ_{abs} = 292 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₄₅H₃₉N₂O₄⁺ [M+H]⁺ 671.2904, encontrada 671.2881.

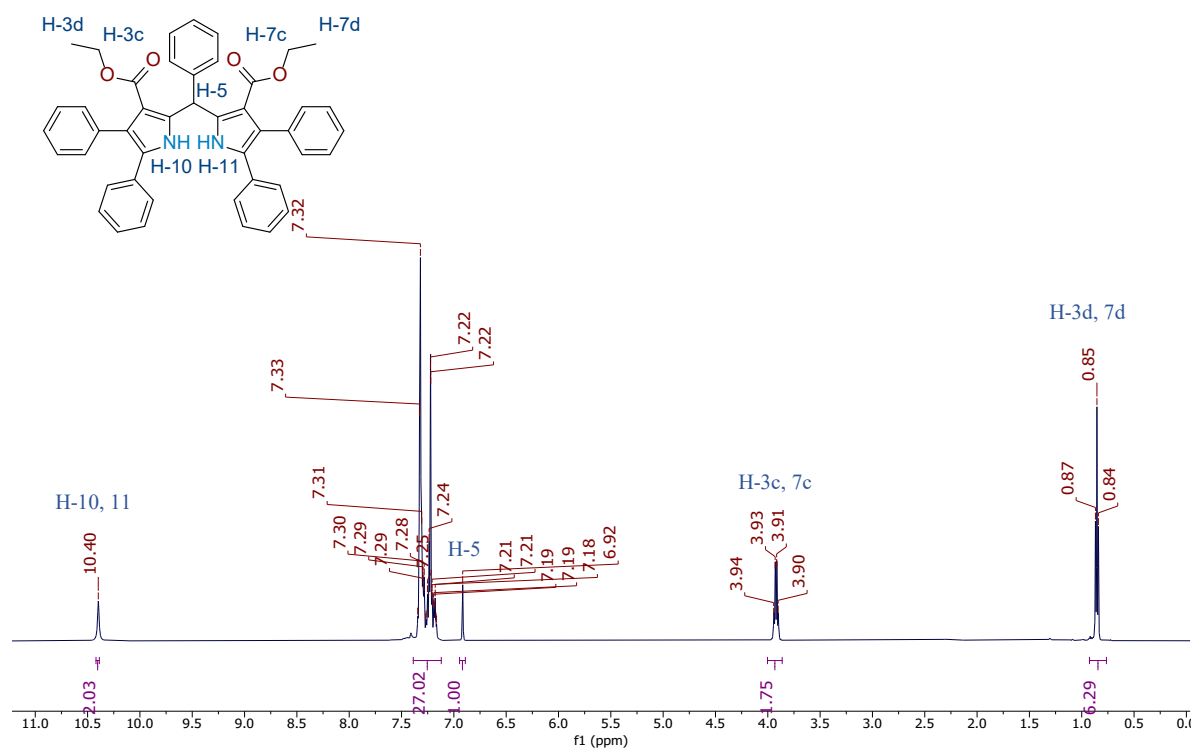


Figura D34. Espectro de ¹H RMN del compuesto **B7b** en CDCl₃ a 500 MHz.

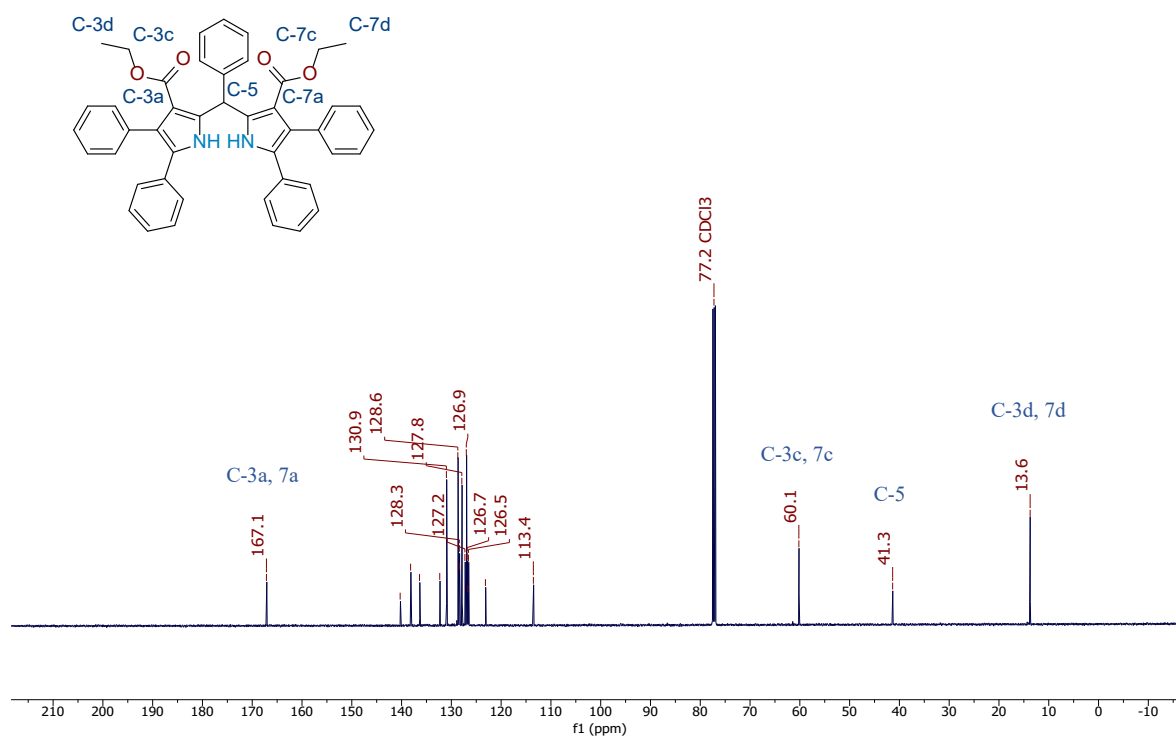
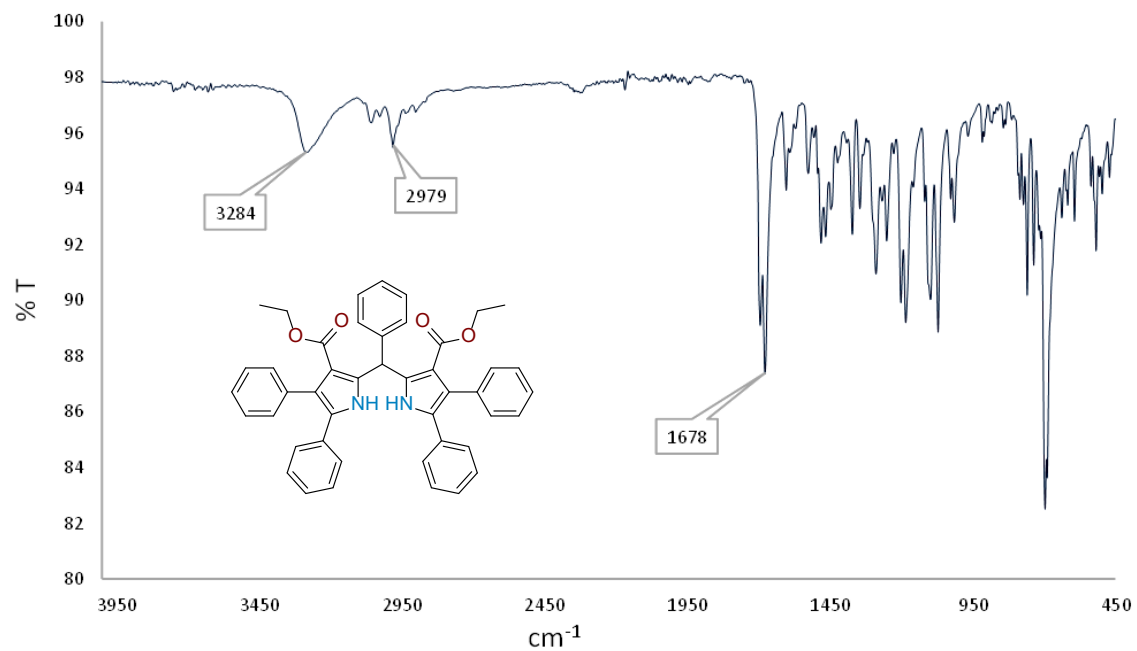
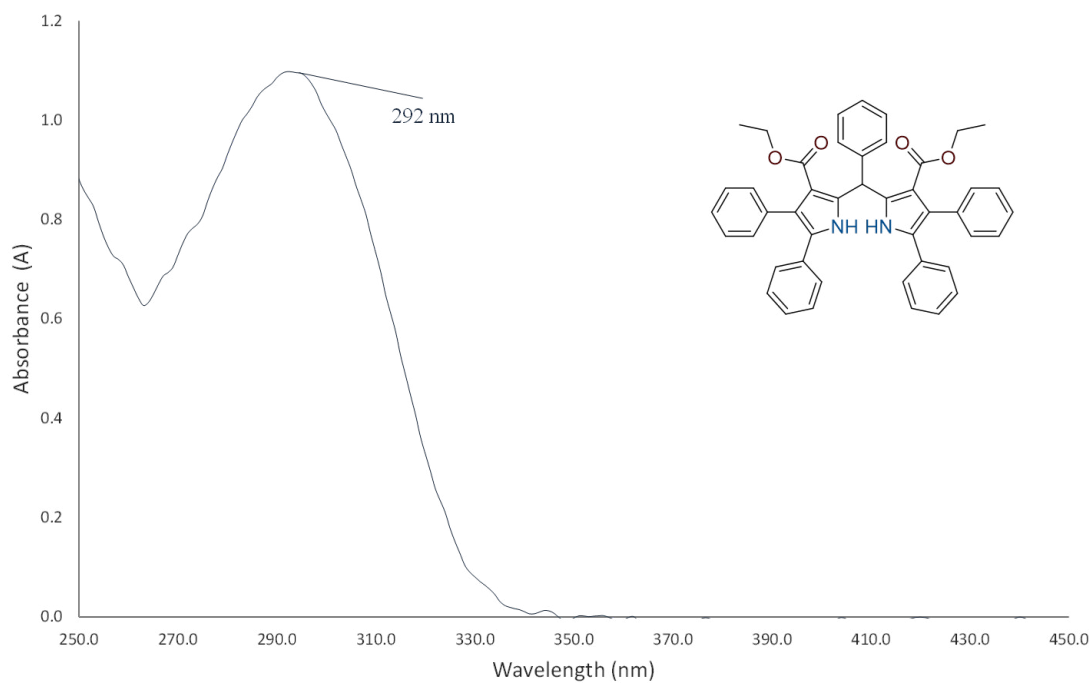


Figura D35. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B7b** en CDCl₃ a 125 MHz



*Figura D36. Espectro de FT-IR del compuesto **B7b** en KBr.*



*Figura D37. Espectro de UV-Vis del compuesto **B7b** en DCM.*

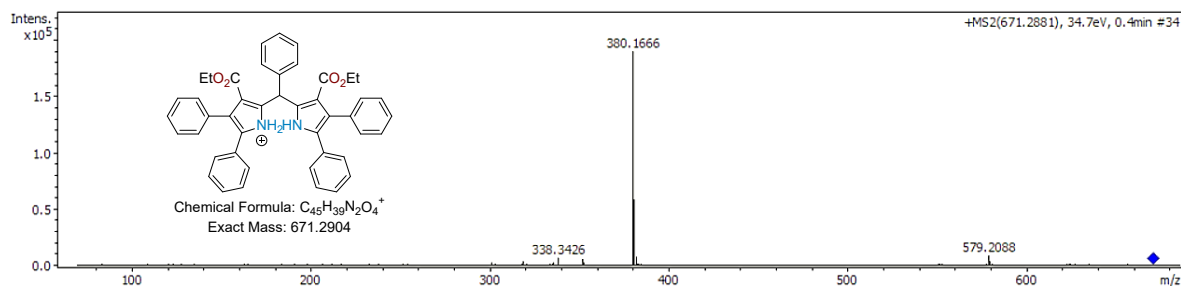
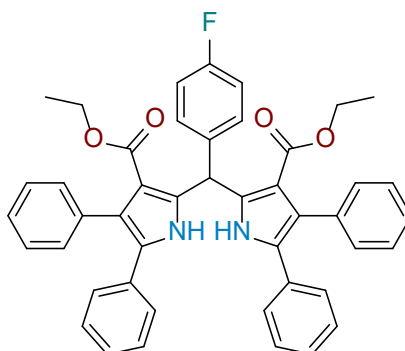


Figura D38. Espectro de ESI-MS del compuesto **B7b** en MeOH.



Dietil-5-(4-fluorofenil)-1,2,8,9-tetrafenil-dipirrometano-3,7-dicarboxilato (B7c). Rendimiento 88%; sólido de blanco; m.p. 244 – 246 °C; FT-IR (ATR) ν_{\max} (cm^{-1})= 3312 (N-H), 1660 (C=O); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 10.49 (s, 2H, NH), 7.38 – 7.15 (m, 22H), 7.01 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H, CH), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH_2), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 6H, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 167.1 (C=O), 137.9 (Ar), 136.2 (Ar), 132.1 (Ar), 130.9 (Ar), 128.8 (Ar), 128.7 (Ar), 128.6 (Ar), 128.4 (Ar), 127.8 (Ar), 126.9 (Ar), 126.8 (Ar), 126.5 (Ar), 123.1 (Ar), 115.1 (Ar), 114.9 (Ar), 113.4 (Ar), 60.2 (CH_2), 40.6 (CH), 13.6 (CH_3); UV-Vis (DCM) λ_{abs} = 292 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para $C_{45}H_{38}FN_2O_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 689.2810, calculada 689.2822.

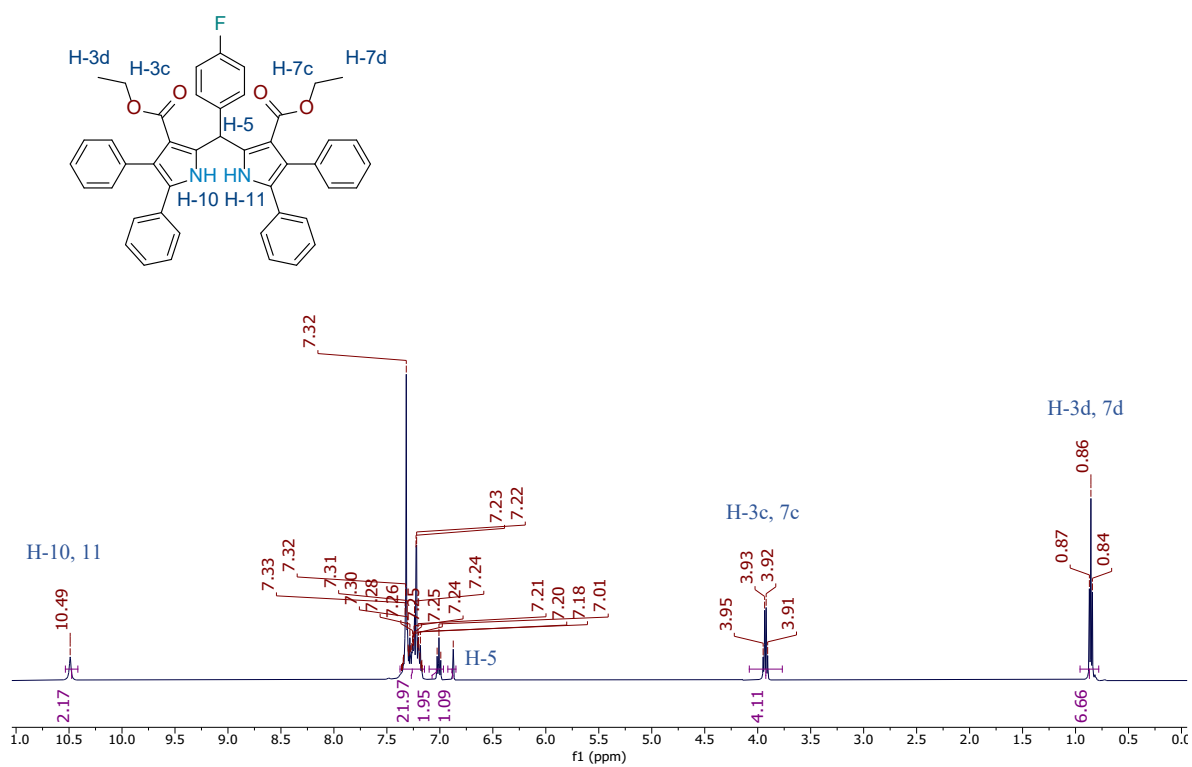


Figura D39. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B7c** en CDCl_3 a 500 MHz.

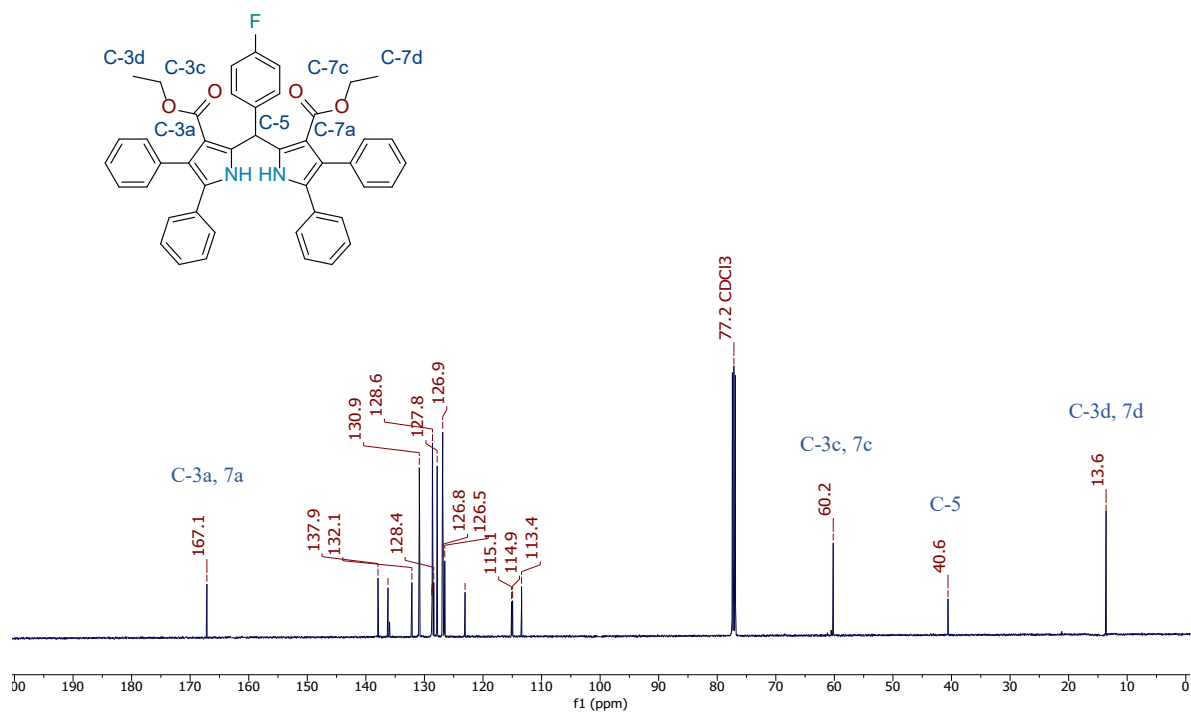


Figura D40. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B7c** en CDCl₃ a 125 MHz.

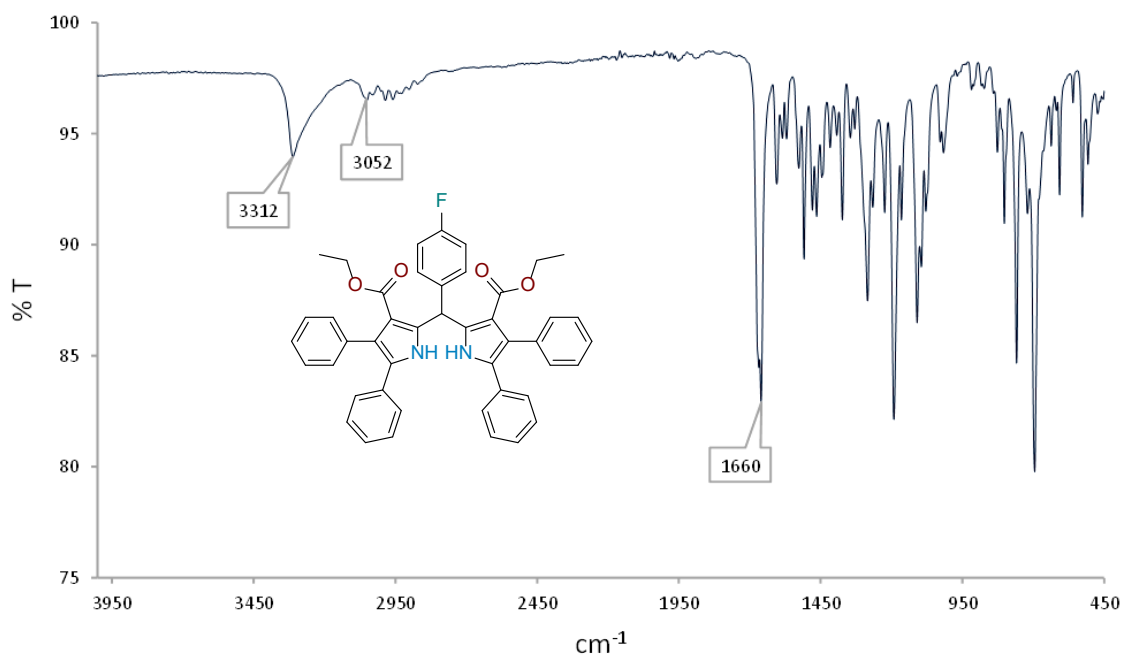


Figura D41. Espectro de FT-IR del compuesto **B7c** en KBr.

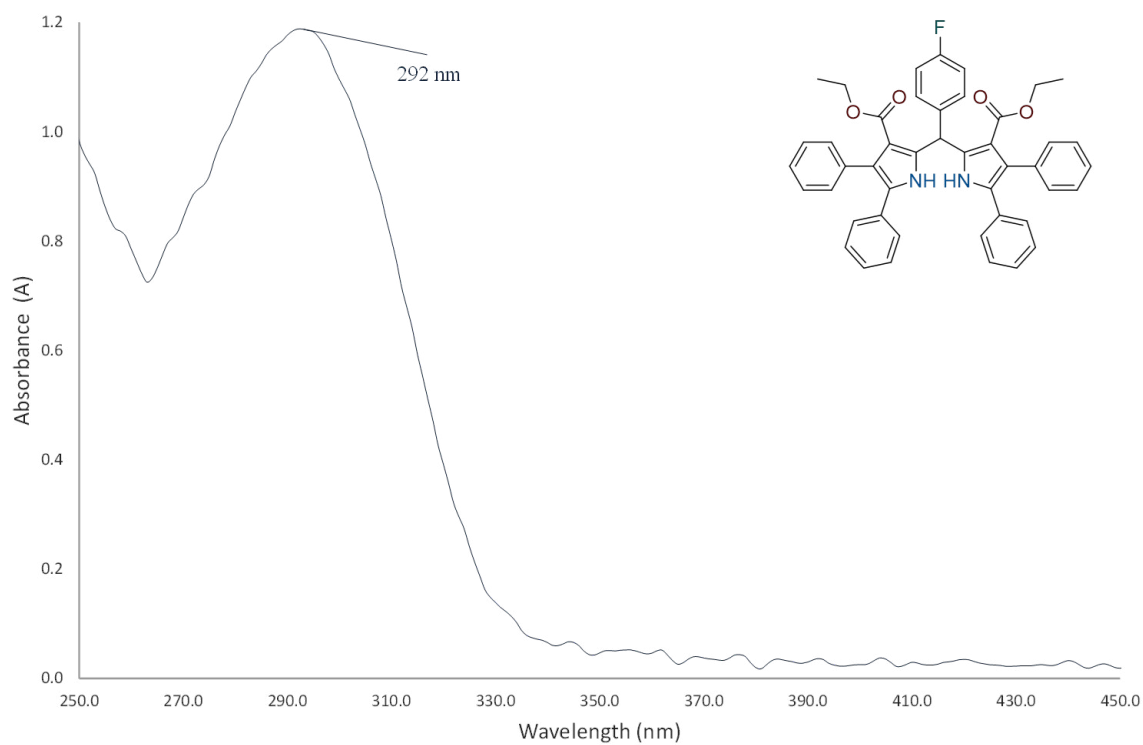


Figura D42. Espectro de UV-Vis del compuesto **B7c** en DCM.

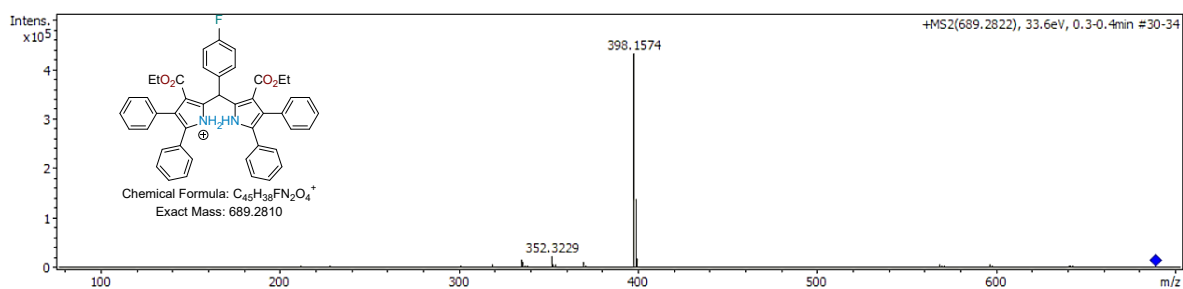
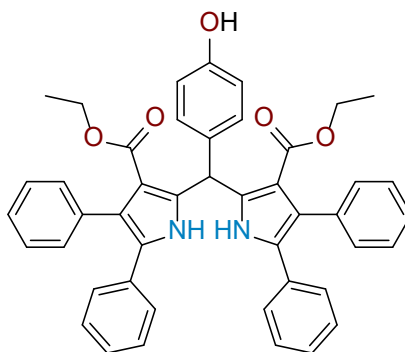


Figura D43. Espectro de ESI-MS del compuesto **B7c** en MeOH.



Dietil-5-(4-hidroxifenil)-1,2,8,9-tetrafenil-dipirrometano-3,7-dicarboxilato (B7d). Rendimiento 70%; white powder; m.p. 150 – 152 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3263 (N-H), 1674 (C=O); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10.30 (s, 2H, NH), 7.22 – 7.03 (m, 21H, Ar), 6.68 – 6.57 (m, 3H, Ar), 3.83 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH₂), 0.75 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 167.18 (C=O), 154.31 (Ar), 138.39 (Ar), 136.34 (Ar), 132.22 (Ar), 132.20 (Ar), 130.89 (Ar), 128.62 (Ar), 128.42 (Ar), 128.26 (Ar), 127.82 (Ar), 126.90 (Ar), 126.74 (Ar), 126.49 (Ar), 123.18 (Ar), 115.26 (Ar), 113.26 (Ar), 60.20 (CH₂), 40.65 (CH), 13.62 (CH₃); UV–Vis (DCM) λ_{abs} = 291 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₄₅H₃₉N₂O₅⁺ [M+H]⁺ 687.2853, encontrada 687.2855.

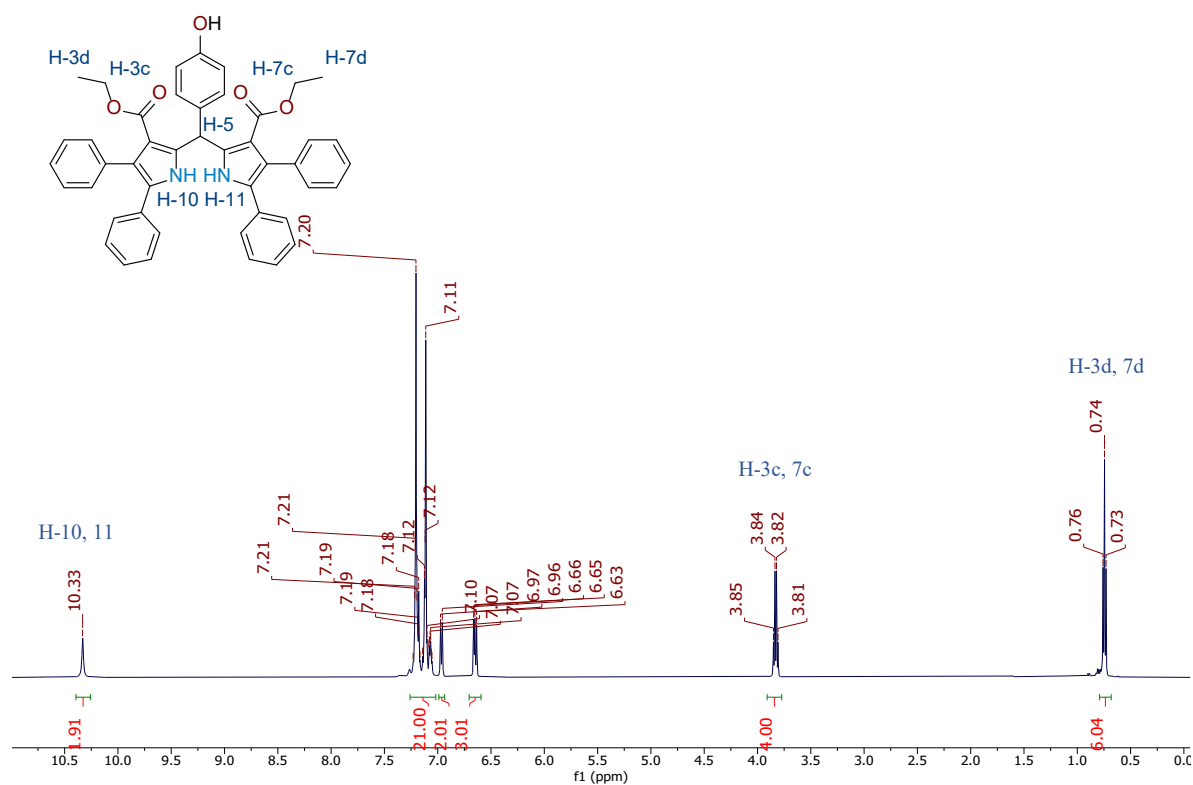


Figura D44. Espectro de ¹H RMN del compuesto **B7d** en CDCl₃ a 500 MHz.

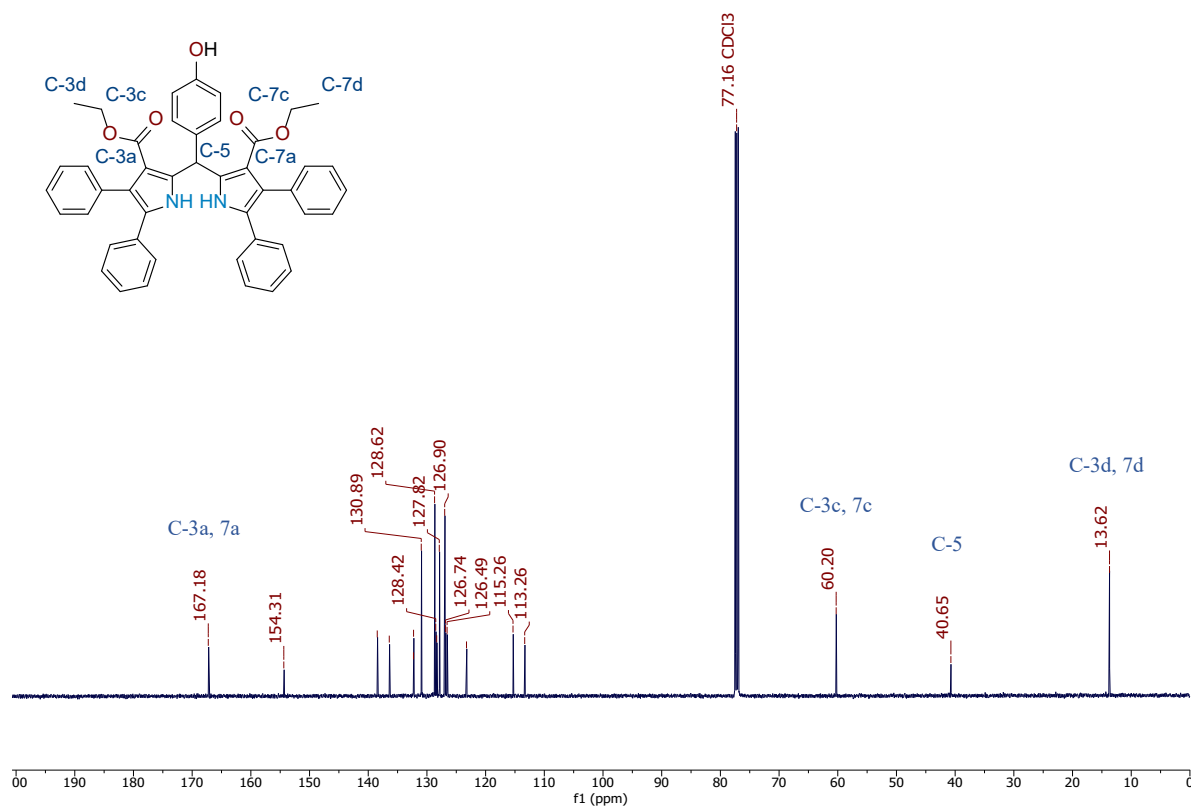


Figura D45. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B7d** en CDCl₃ a 125 MHz.

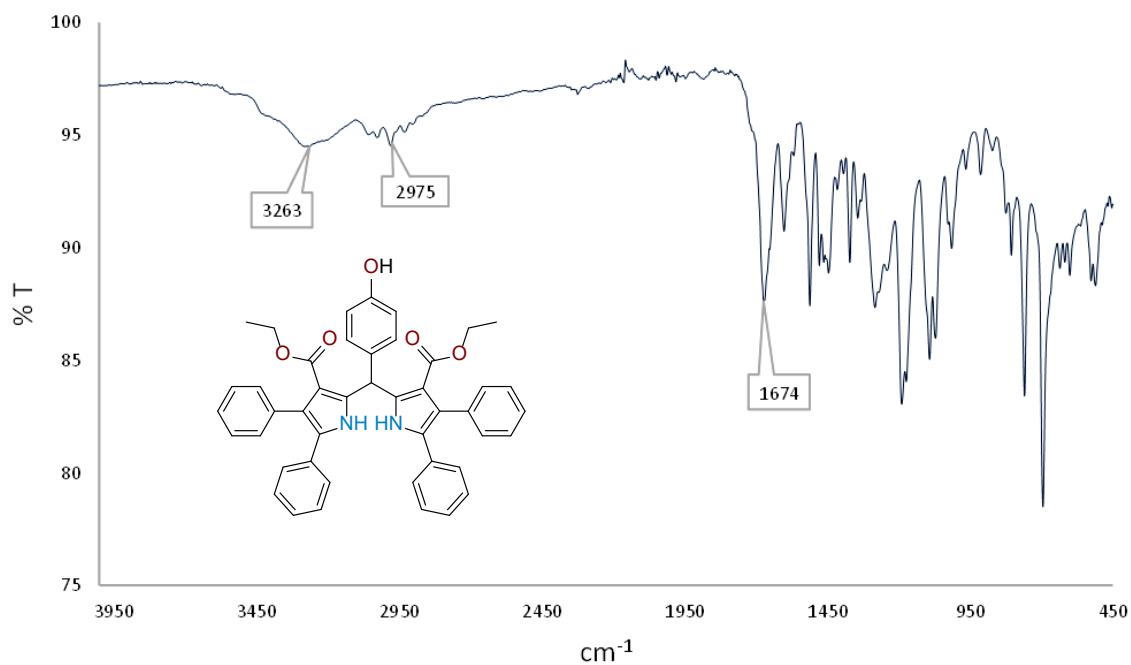


Figura D46. Espectro de FT-IR del compuesto **B7d** en KBr.

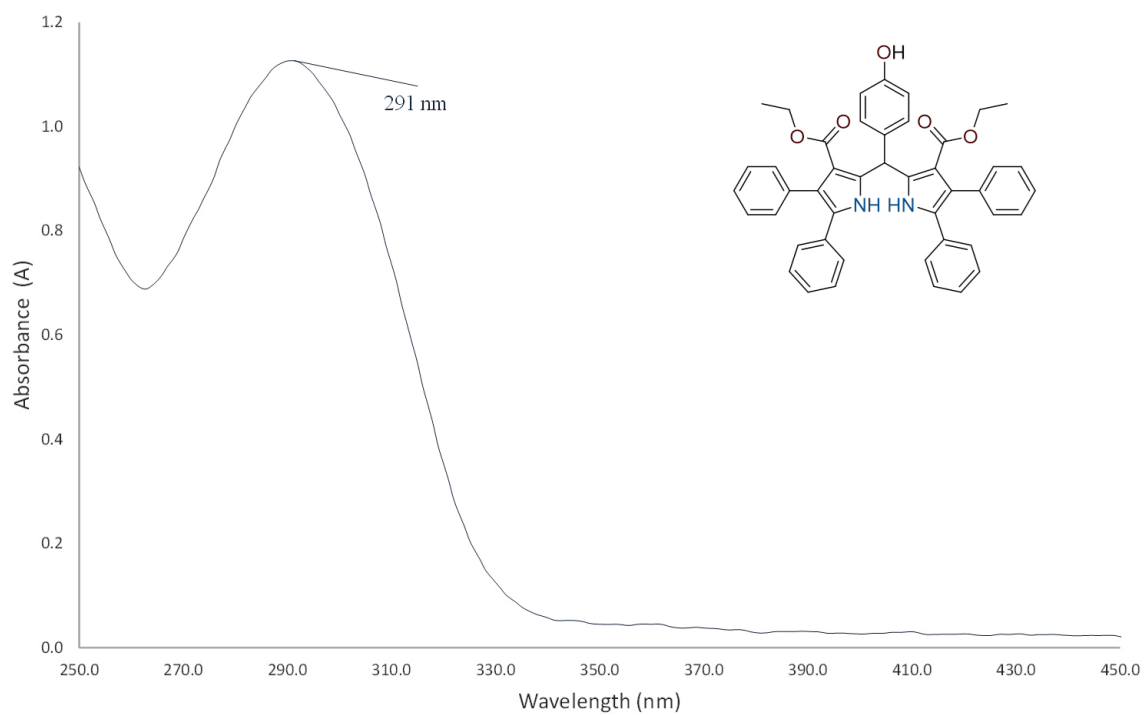


Figura D47. Espectro de UV-Vis del compuesto **B7d** en DCM.

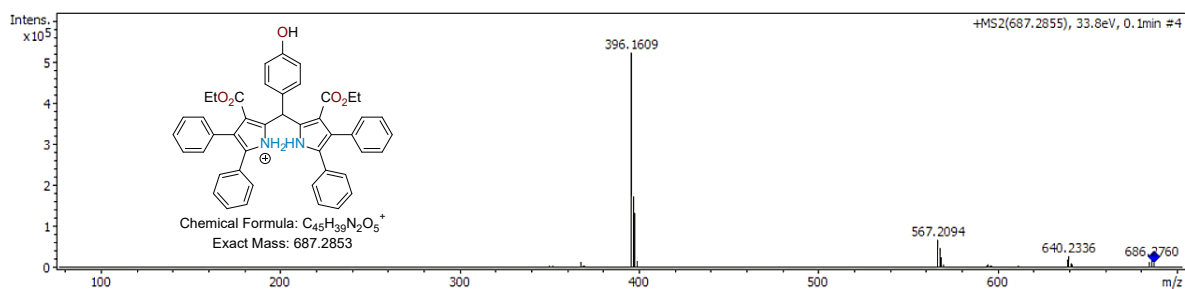
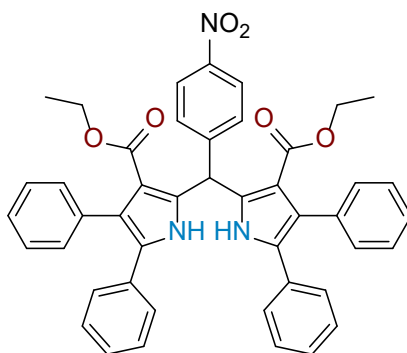


Figura D48. Espectro de ESI-MS del compuesto **B7d** en MeOH.



Dietil-5-(4-nitrofenil)-1,2,8,9-tetrafenil-dipirrometano-3,7-dicarboxilato (B7e). Rendimiento 90%; sólido blanco; m.p. 145 – 147 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3226 (C-H), 1669 (C=O); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10.48 (s, 2H, NH), 8.27 (d, J = 8.5, 2H, Ar), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.37 – 7.15 (m, 20H), 7.00 (s, 1H, CH), 3.93 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH₂), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 167.24 (C=O), 148.12 (Ar), 146.72 (Ar), 136.85 (Ar), 136.03 (Ar), 131.93 (Ar), 130.89 (Ar), 128.88 (Ar), 128.70 (Ar), 127.94 (Ar), 127.87 (Ar), 127.01 (Ar), 126.87 (Ar), 126.68 (Ar), 123.51 (Ar), 123.20 (Ar), 113.53 (Ar), 60.37 (CH₂), 41.15 (CH), 13.56 (CH₃); UV-Vis (DCM) λ_{abs} = 288 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₄₅H₃₈N₃O₆⁺ [M+H]⁺ 716.2755 encontrada 716.2751.

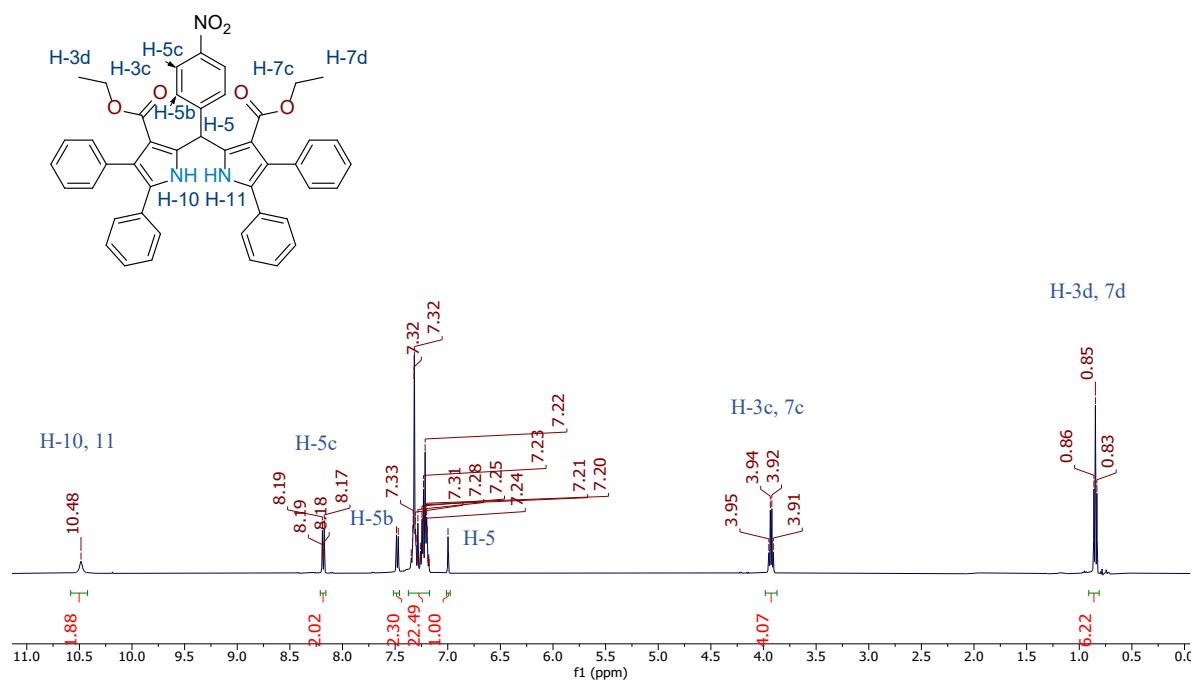


Figura D49. Espectro de ¹H RMN del compuesto **B7e** en CDCl₃ a 500 MHz.

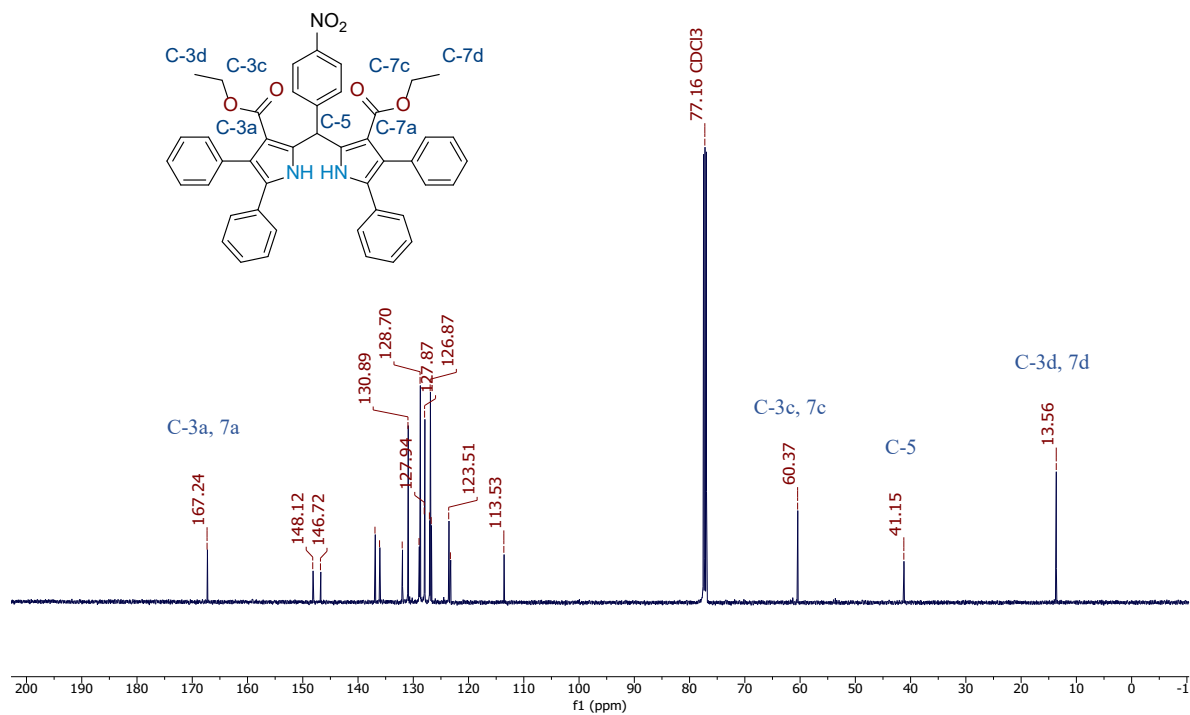


Figura D50. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B7e** en CDCl₃ a 125 MHz.

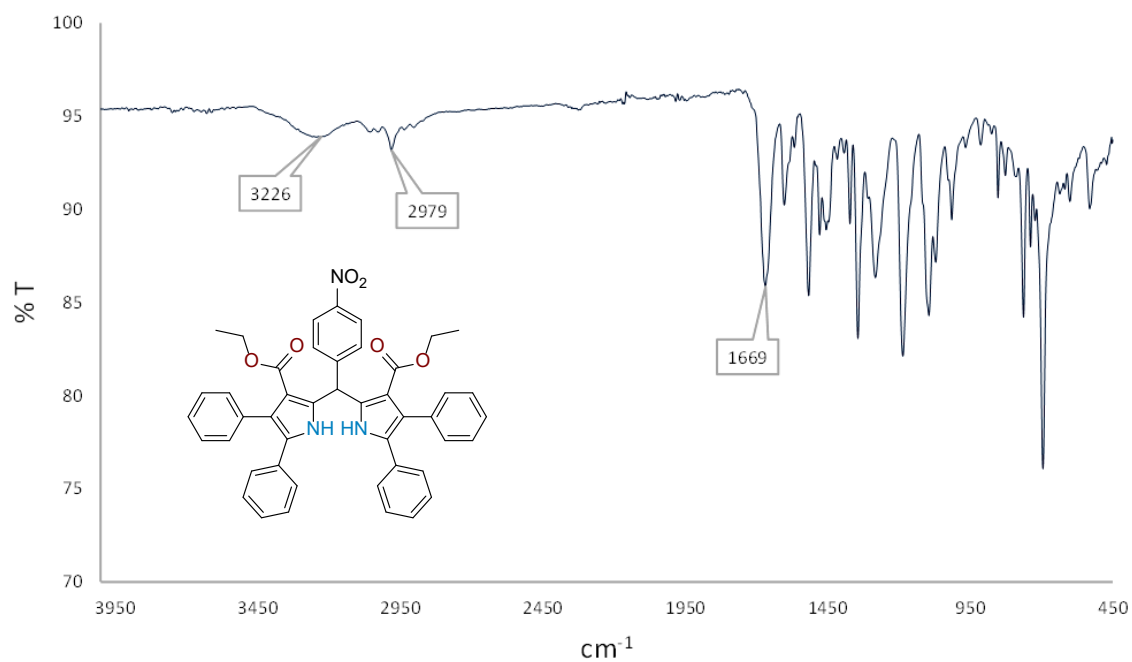


Figura D51. Espectro de FT-IR del compuesto **B7e** en KBr.

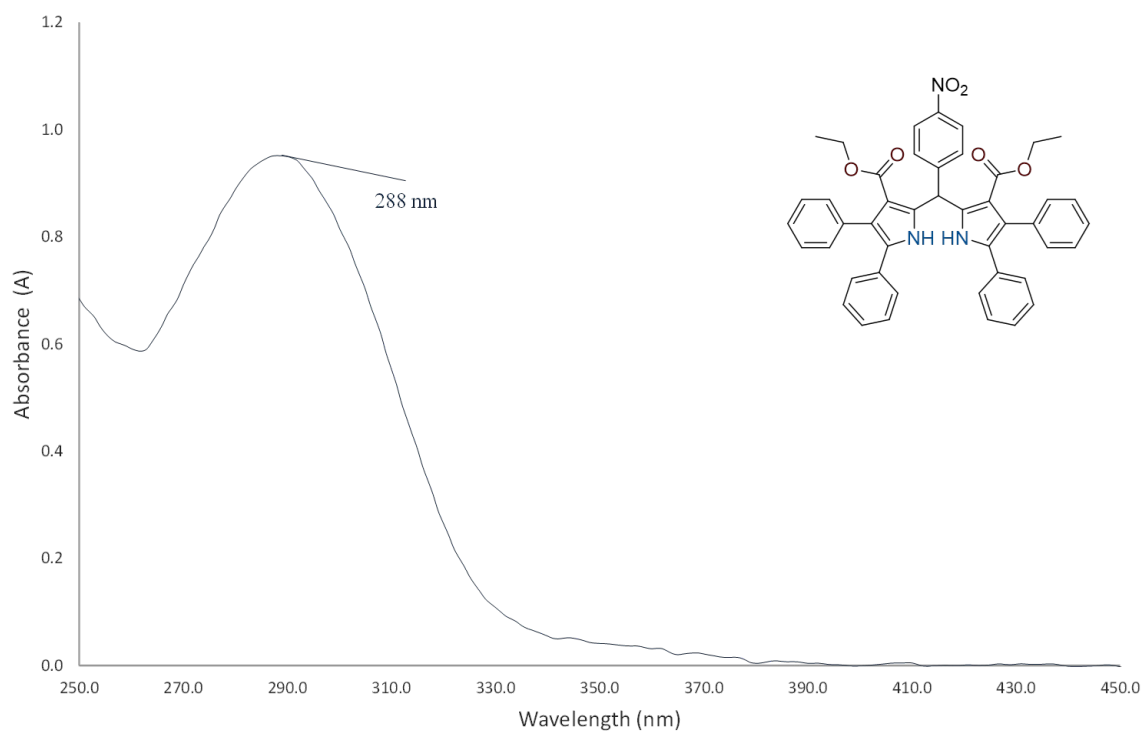


Figura D52. Espectro de UV-Vis del compuesto **B7e** en DCM.

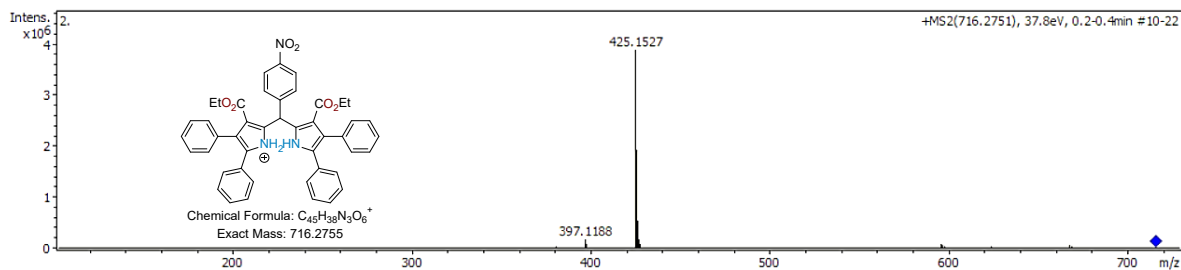
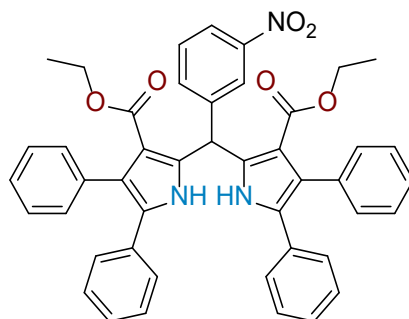


Figura D53. Espectro de ESI-MS del compuesto **B7e** en MeOH.



Diethyl-5-(3-nitrophenyl)-1,2,8,9-tetrafenil-dipirrometano-3,7-dicarboxilato (B7f). Rendimiento 94%; sólido blanco; m.p. 246 – 249 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3235 (N-H), 1664 (C=O); ¹H

RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10.44 (s, 2H, NH), 8.21 (s, $J = 1.7$ Hz, 1H, Ar), 8.14 – 8.10 (d, $J = 8.0$, 1H, Ar), 7.68 – 7.63 (d, $J = 8.0$, 1H, Ar), 7.49 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 7.34 – 7.16 (m, 20H, CH), 6.99 (s, 1H, CH), 3.92 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, CH₂), 0.84 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 167.26 (C=O), 148.44 (Ar), 142.60 (Ar), 136.82 (Ar), 136.05 (Ar), 133.32 (Ar), 131.96 (Ar), 130.92 (Ar), 129.11 (Ar), 128.90 (Ar), 128.67 (Ar), 127.84 (Ar), 126.96 (Ar), 126.91 (Ar), 126.64 (Ar), 123.24 (Ar), 122.04 (Ar), 121.81 (Ar), 113.55 (Ar), 60.32 (CH₂), 40.86 (CH), 13.56 (CH₃); UV–Vis (DCM) $\lambda_{\text{abs}} = 287$ nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₄₅H₃₈N₃O₆⁺ [M+H]⁺ 716.2755 encontrada 716.2759.

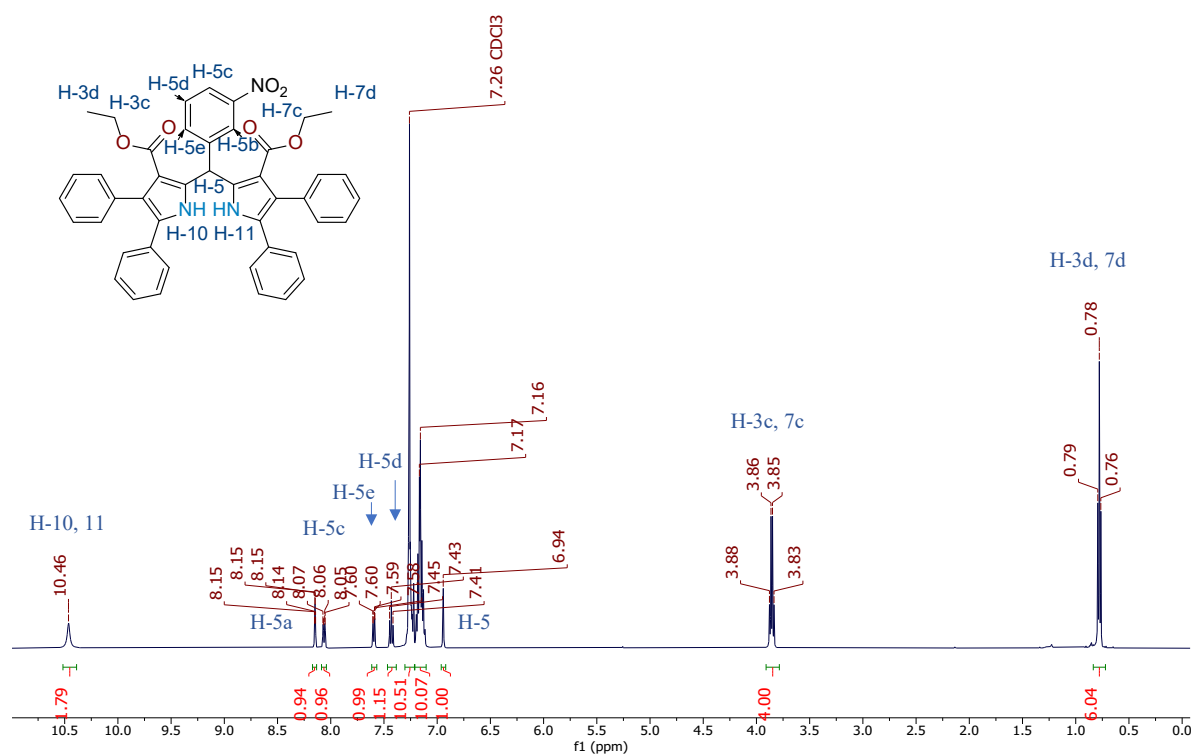


Figura D54. Espectro de ¹H RMN del compuesto **B7f** en CDCl₃ a 500 MHz.

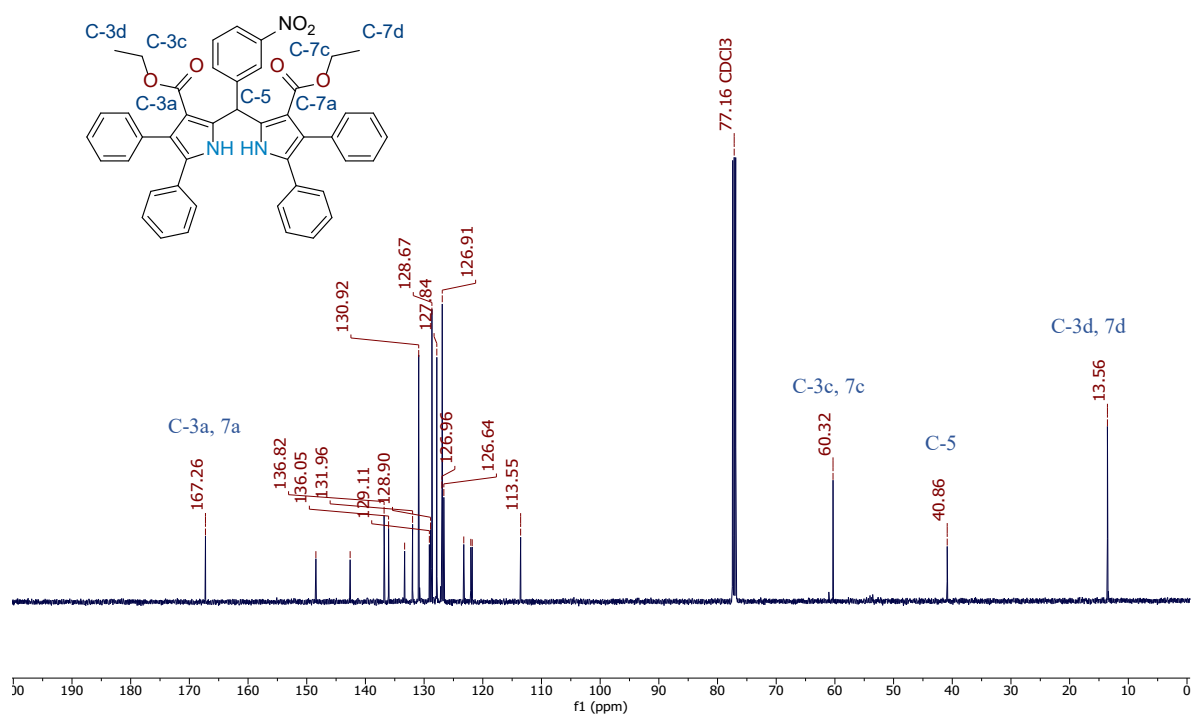


Figura D55. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B7f** en CDCl₃ a 125 MHz.

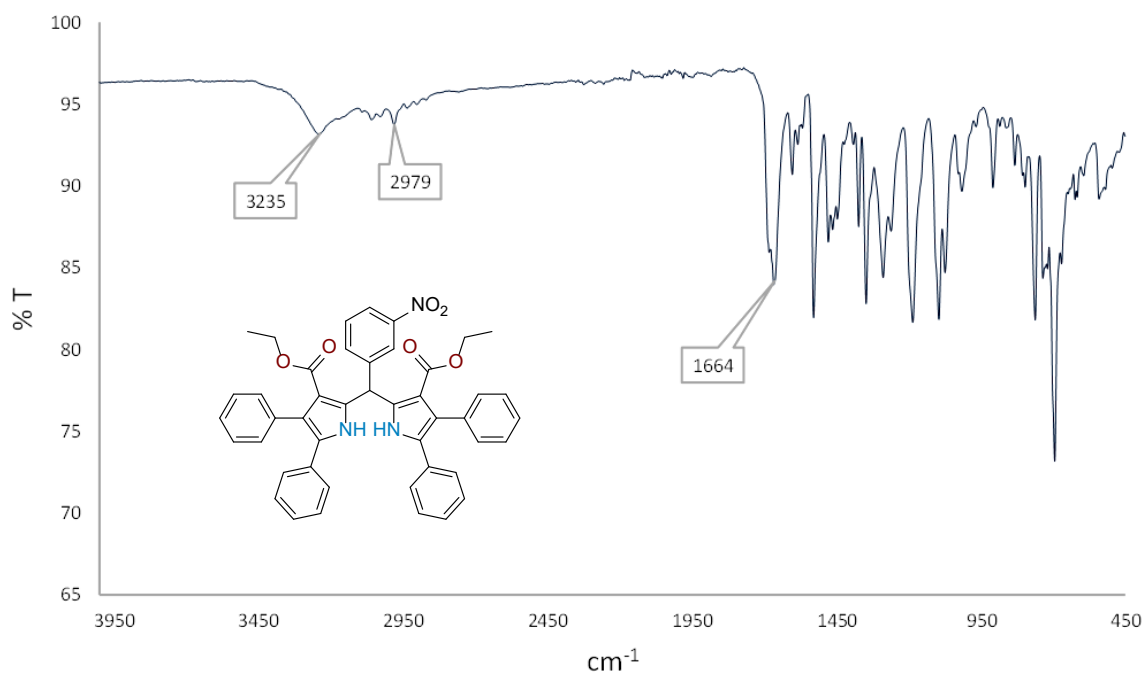


Figura D56. Espectro de FT-IR del compuesto **B7f** en KBr.

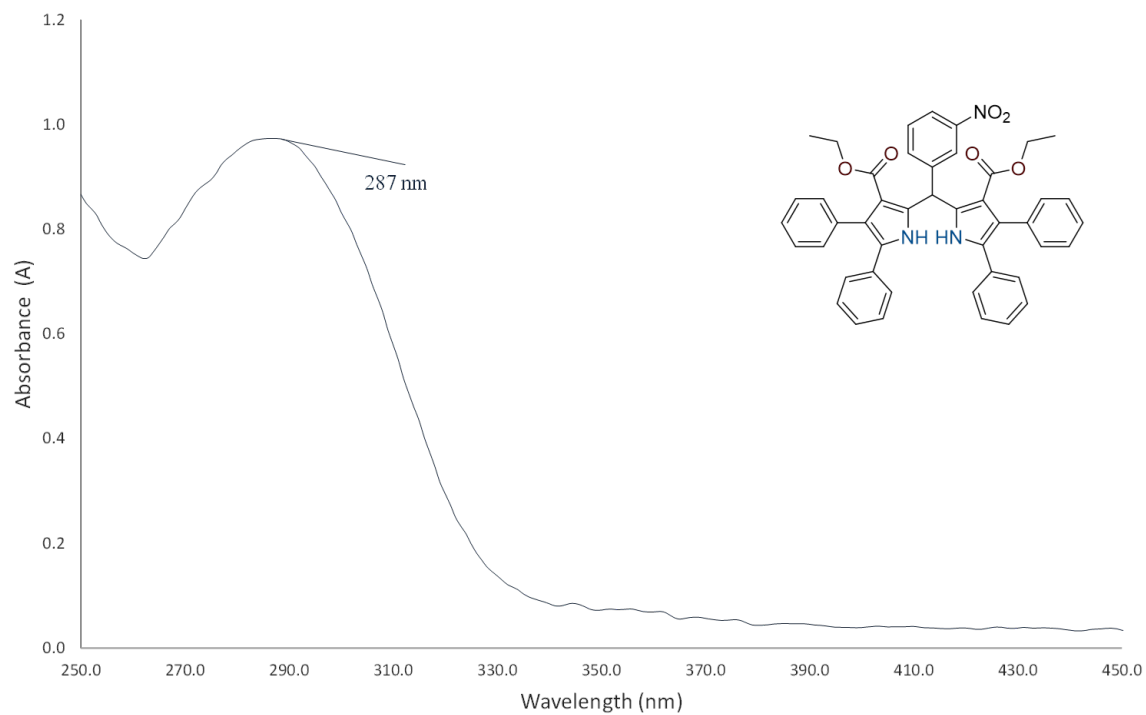


Figura D57. Espectro de UV-Vis del compuesto **B7f** en DCM.

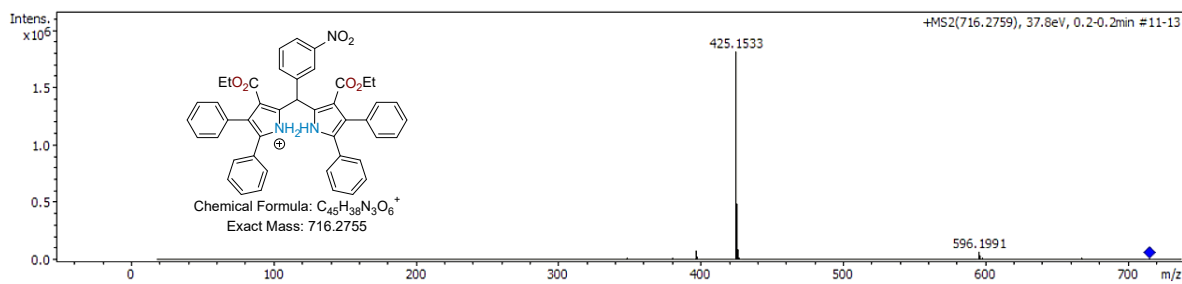
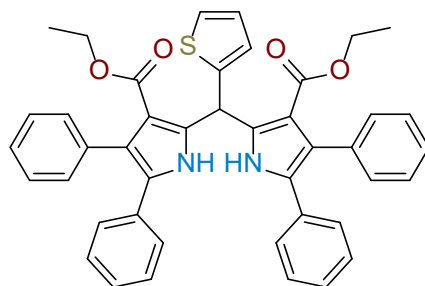


Figura D58. Espectro de ESI-MS del compuesto **B7f** en MeOH.



Diethyl-5-(thiophen-2-yl)-1,2,8,9-tetrafenil-dipirrometano-3,7-dicarboxilato (B7g). Rendimiento 74%; sólido blanco; m.p. 222 – 224 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3284 (N-H), 1674 (C=O); ¹H RMN

(500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10.43 (s, 2H, NH), 7.22 – 7.02 (m, 21H, Ar), 6.95 – 6.77 (m, 3H, Ar), 3.85 (q, J = 7.2 Hz, 4H, CH₂), 0.76 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 167.1 (C=O), 144.3 (Ar), 137.6 (Ar), 136.2 (Ar), 132.2 (Ar), 130.9 (Ar), 128.6 (Ar), 128.3 (Ar), 127.8 (Ar), 126.9 (Ar), 126.8 (Ar), 126.5 (Ar), 126.4 (Ar), 125.4 (Ar), 123.9 (Ar), 123.0 (Ar), 113.3 (Ar), 60.2 (CH₂), 37.7 (CH), 13.6 (CH₃); UV–Vis (DCM) λ_{abs} = 291 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₄₃H₃₆FN₂O₄SN⁺ [M+H]⁺ 699.2293, encontrada 699.2309.

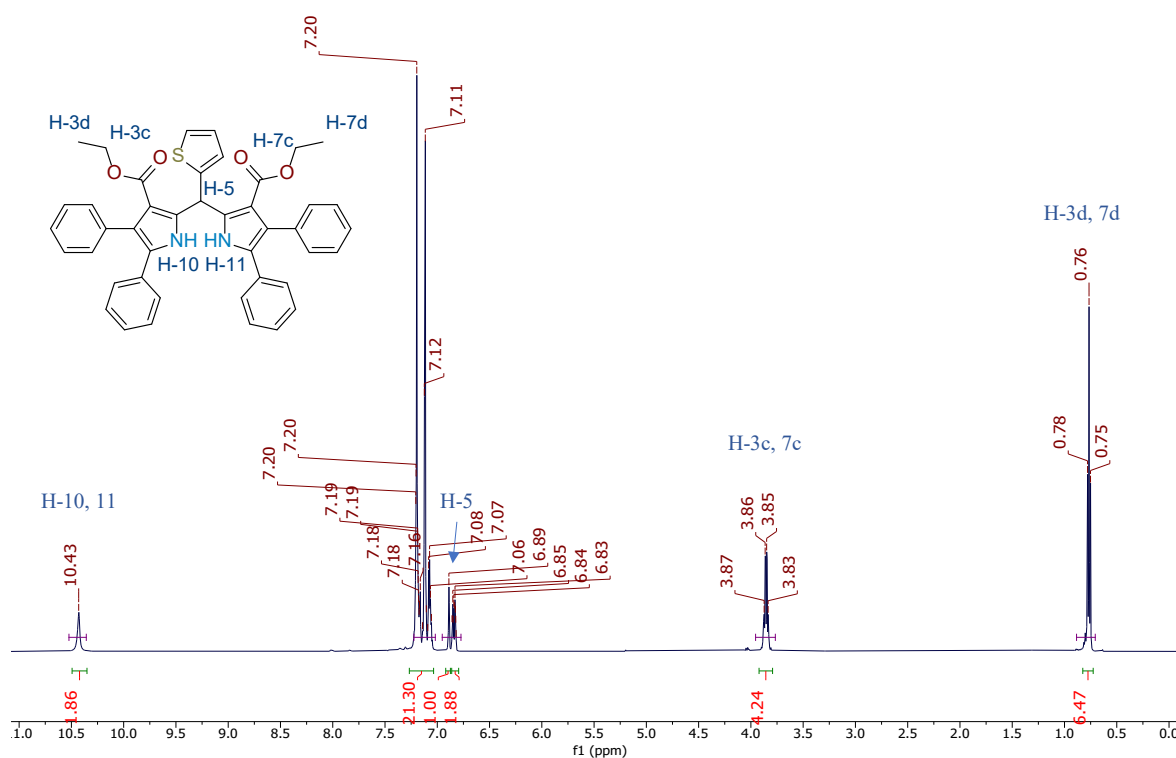


Figura D59. Espectro de ¹H RMN del compuesto **B7g** en CDCl₃ a 500 MHz.

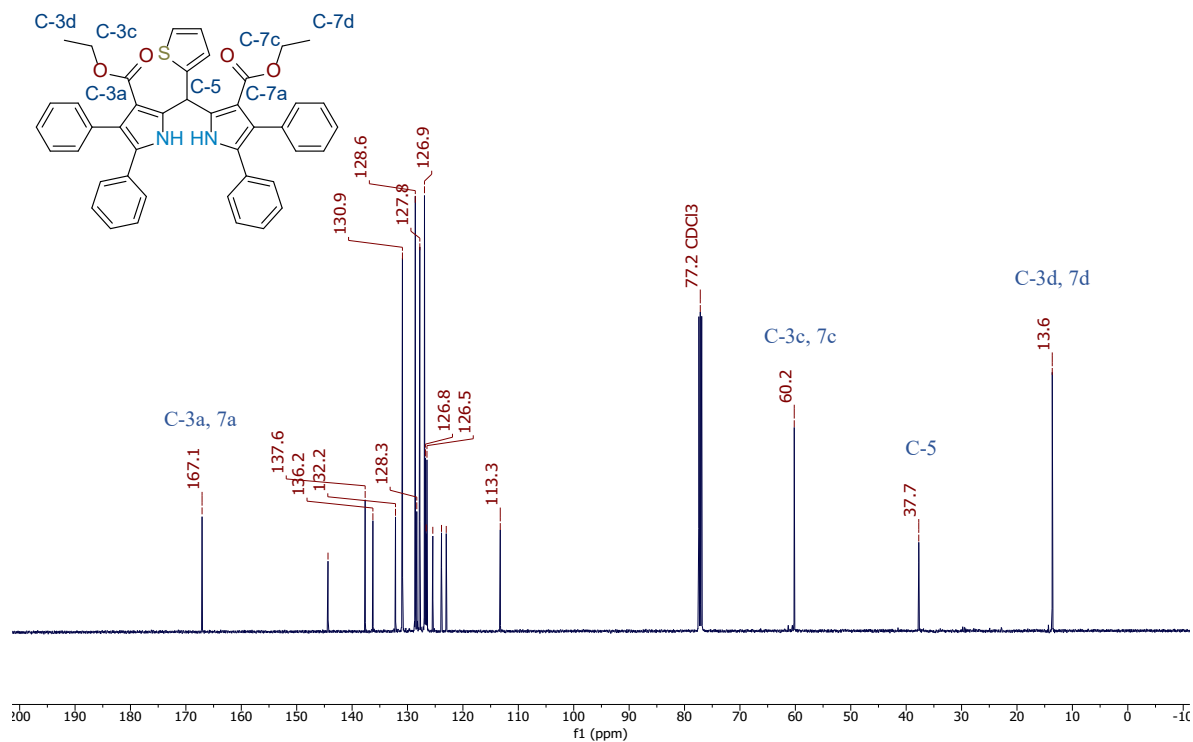


Figura D60. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B7g** en CDCl₃ a 125 MHz.

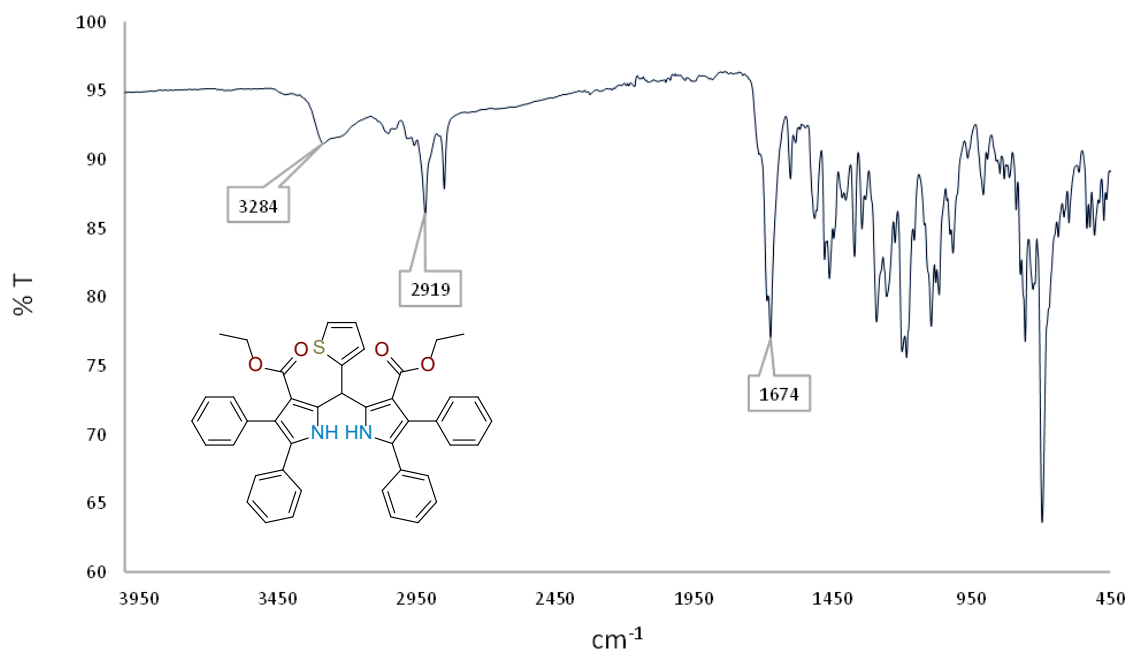


Figura D61. Espectro de FT-IR del compuesto **B7a** en KBr.

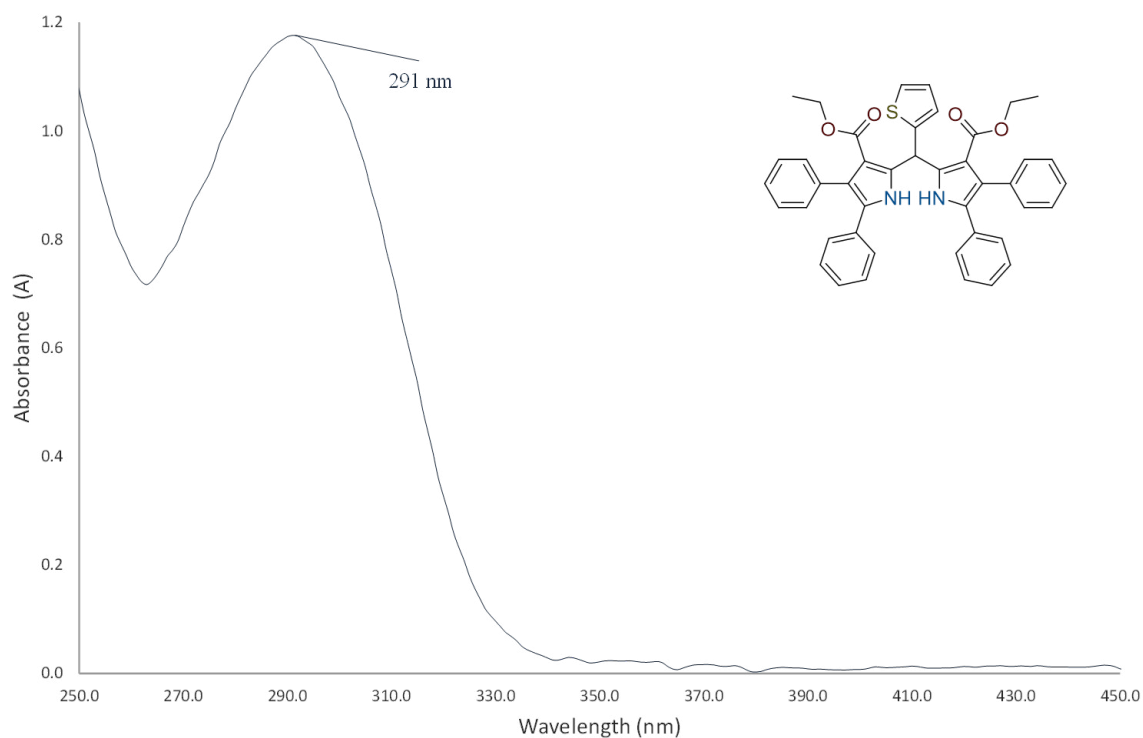


Figura D62. Espectro de UV-Vis del compuesto **B7g** en DCM.

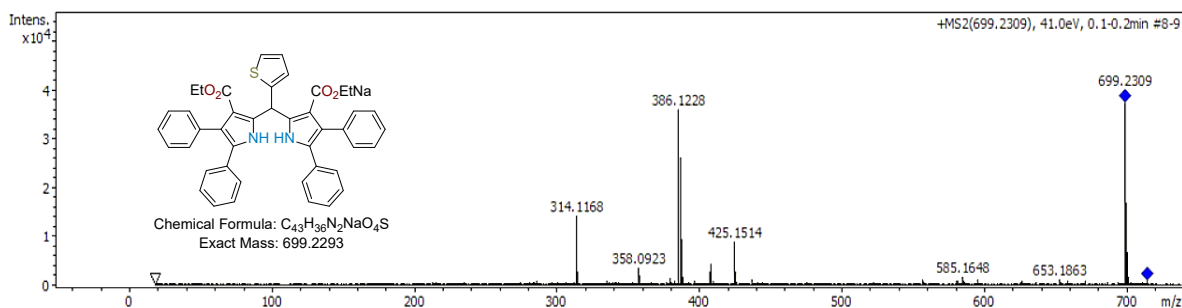
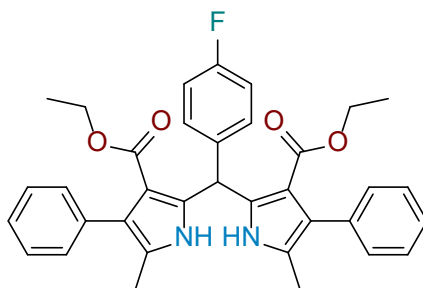


Figura D63. Espectro de ESI-MS del compuesto **B7g** en MeOH.



Diethyl-5-(4-fluorofenil)-1,9-dimetil-2,8-difenil-dipirrometano-3,7-dicarboxilato (B7h).

Rendimiento 56%; sólido blanco; m.p. 196 – 198 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3303 (N-H), 1664

(C=O); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 9.77 (s, 2H, NH), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H, Ar), 7.31 – 7.24 (m, 6H, Ar), 7.12 (dd, $J = 8.5, 5.3$ Hz, 2H, Ar), 6.95 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar), 6.69 (s, 1H, CH), 3.95 (q, $J = 7.1, 3.7$ Hz, 4H, CH_2), 2.20 (s, 6H, CH_3), 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 167.09 (C=O), 136.65 (Ar), 136.23 (Ar), 130.46 (Ar), 128.68 (Ar), 127.56 (Ar), 126.06 (Ar), 124.94 (Ar), 122.45 (Ar), 114.80 (Ar), 111.38 (Ar), 59.96 (CH_2), 40.46 (CH), 13.76 (CH_3), 11.67 (CH_3); UV–Vis (DCM) $\lambda_{\text{abs}} = 292$ nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{FN}_2\text{O}_4^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 565.2497, encontrada 565.2522.

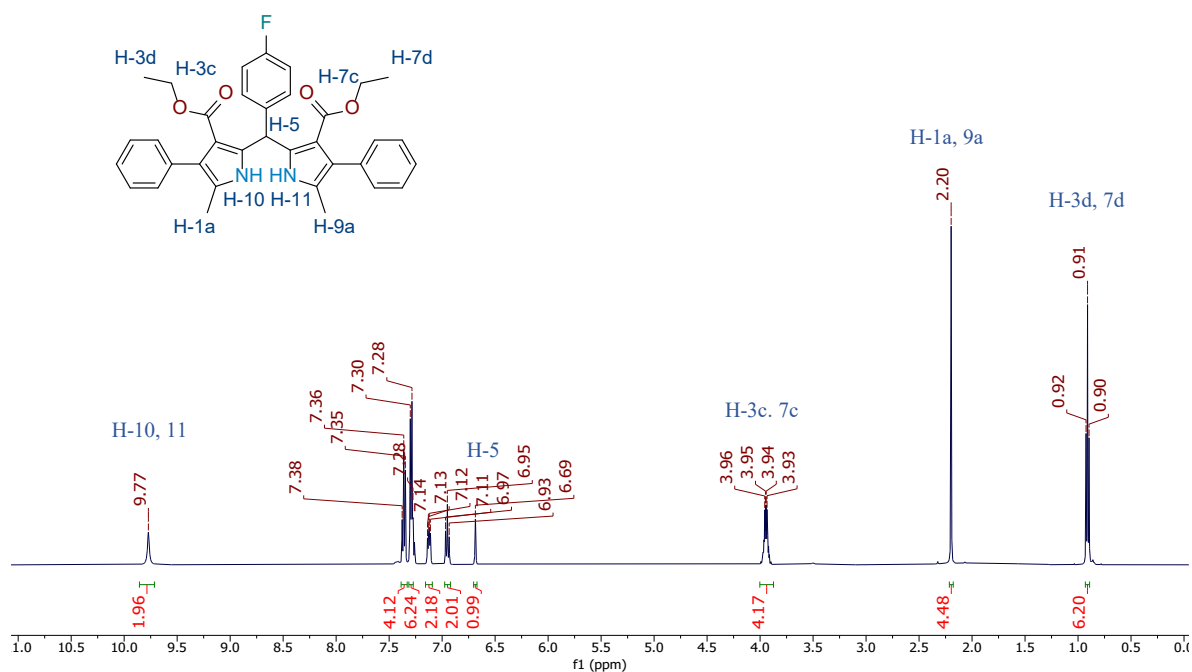


Figura D64. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B7h** en CDCl_3 a 500 MHz.

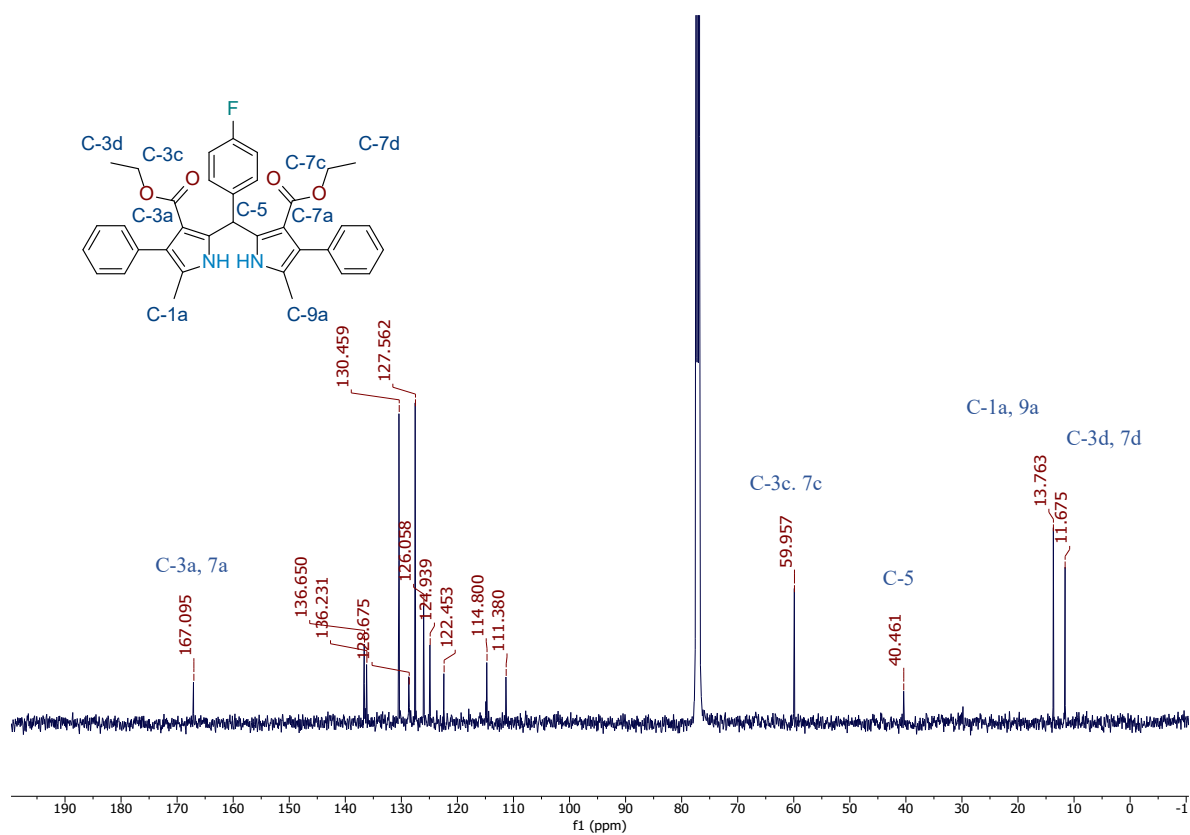


Figura D65. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B7h** en CDCl₃ a 125 MHz.

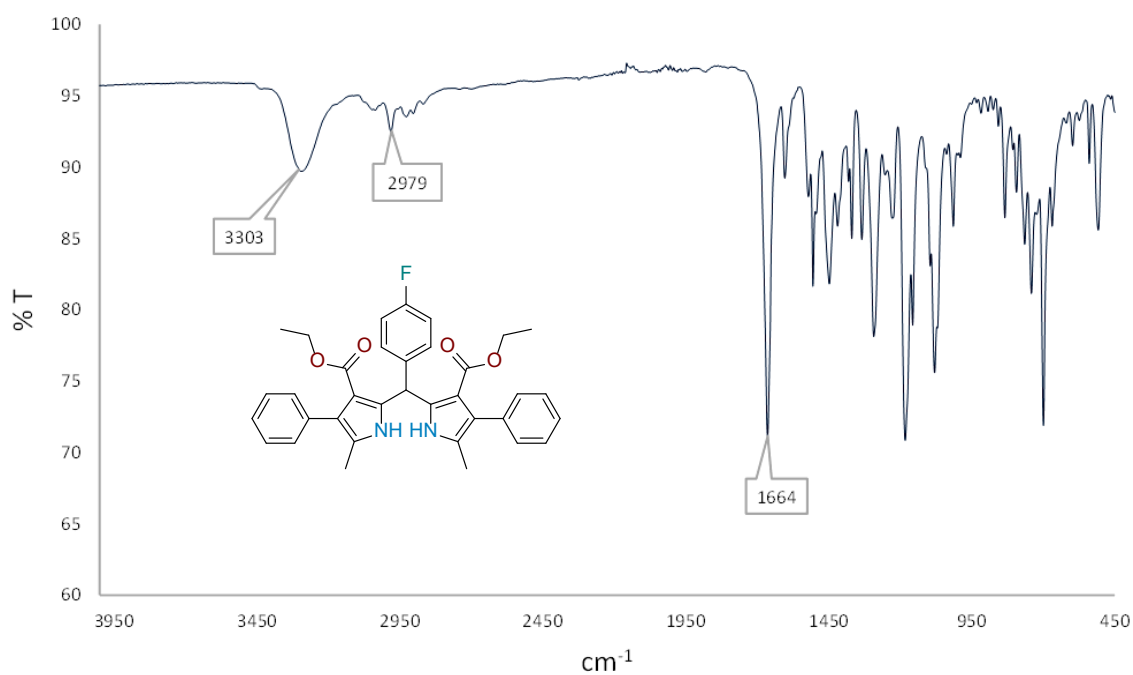


Figura D66. Espectro de FT-IR del compuesto **B7h** en KBr.

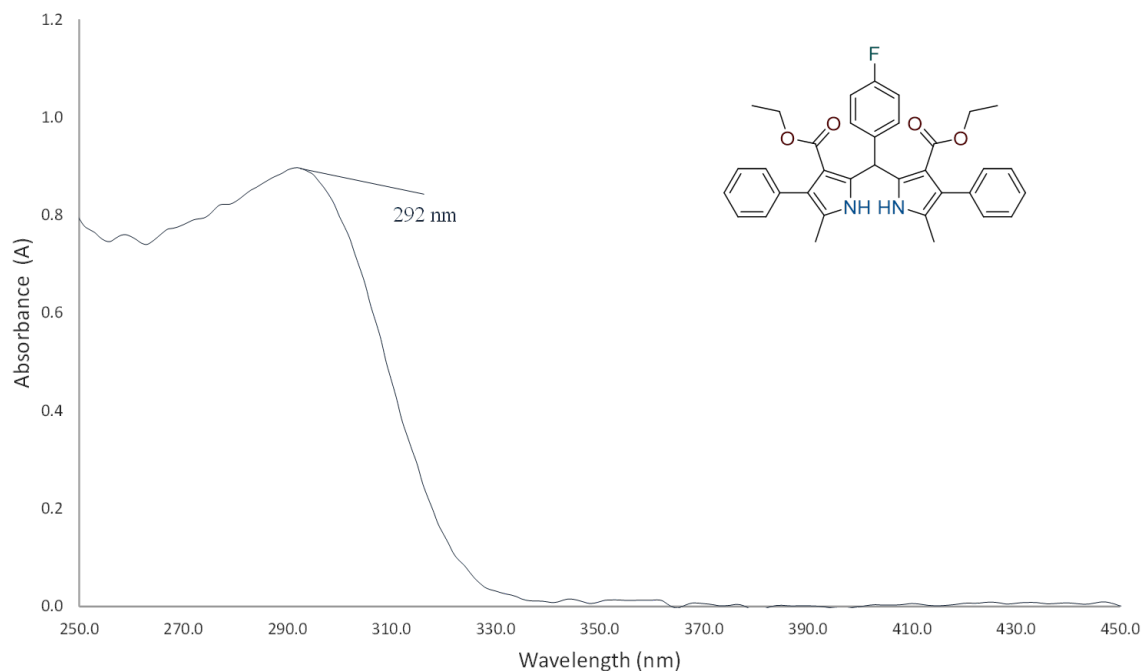


Figura D67. Espectro de UV-Vis del compuesto **B7h** en DCM.

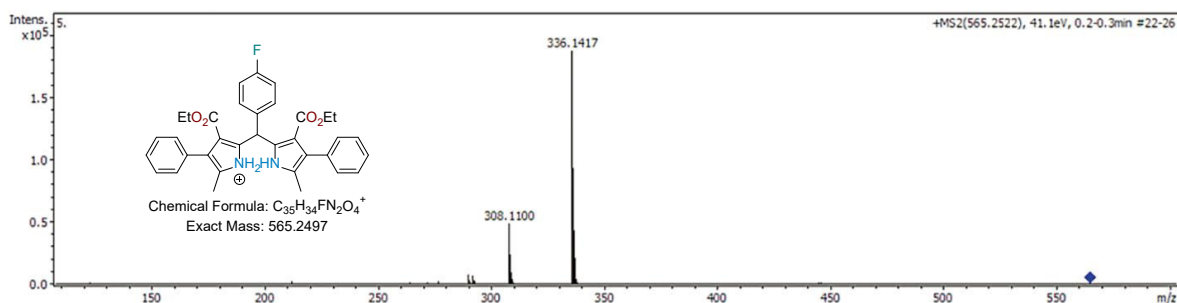
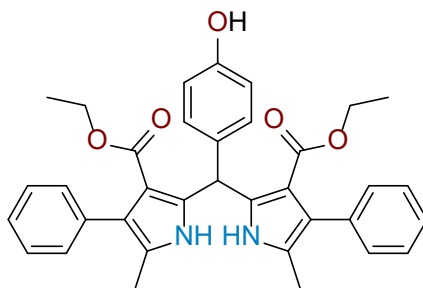


Figura D68. Espectro de ESI-MS del compuesto **B7h** en MeOH.



Dietil-5-(4-hidroxifenil)-1,9-dimetil-2,8-difenil-dipirrometano-3,7-dicarboxilato (B7i).

Rendimiento 56% (54.6 mg, 0.097 mmol), sólido rosa; m.p. 246 – 248 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3262 (N-H), 1650 (C=O); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.62 (s, 2H, NH), 7.36 (t, *J*

= 7.5 Hz, 4H, Ar), 7.28 (q, J = 7.3 Hz, 6H, Ar), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 6.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ar), 6.62 (s, 1H, CH), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH₂), 2.19 (s, 6H, CH₃), 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 167.0 (C=O), 154.1 (Ar), 137.0 (Ar), 136.3 (Ar), 133.0 (Ar), 130.5 (Ar), 128.5 (Ar), 127.6 (Ar), 126.0 (Ar), 124.8 (Ar), 122.5 (Ar), 115.1 (Ar), 111.3 (Ar), 59.9 (CH₂), 40.6 (CH), 13.8 (CH₃), 11.7 (CH₃); UV-Vis (DCM) λ_{abs} = 286 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₃₅H₃₅N₂O₅⁺ [M+H]⁺ 563.2540, encontrada 563.2553.

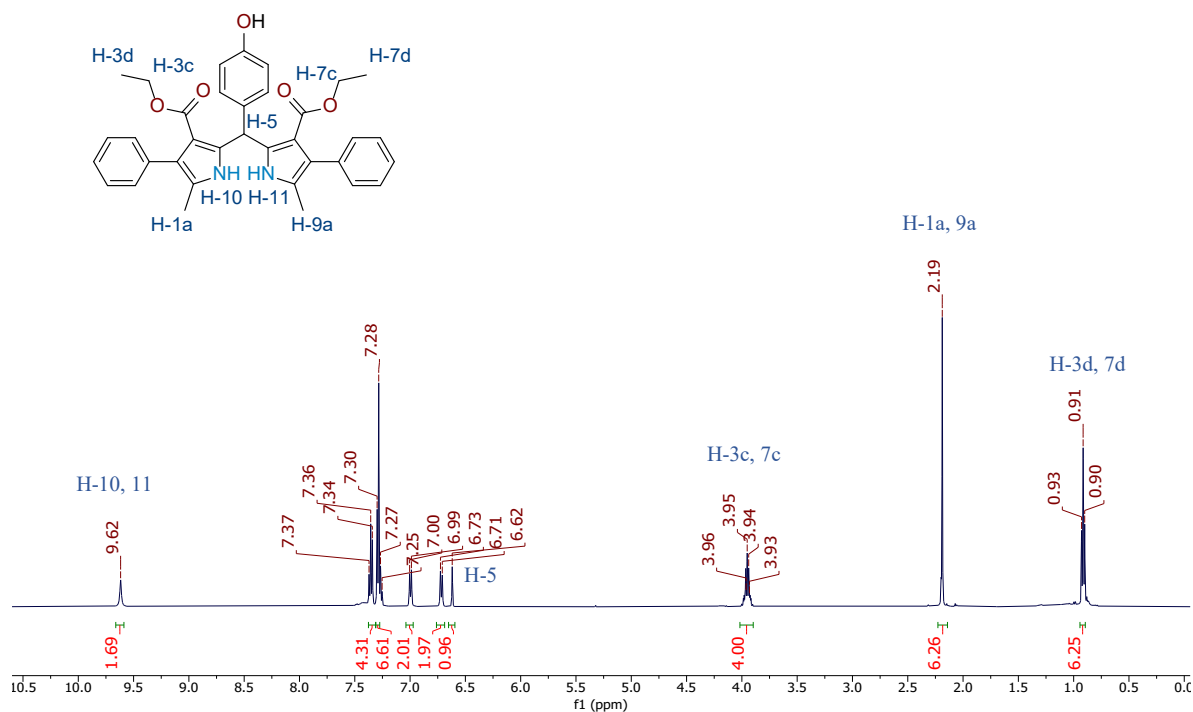


Figura D69. Espectro de ¹H RMN del compuesto **B7i** en CDCl₃ a 500 MHz.

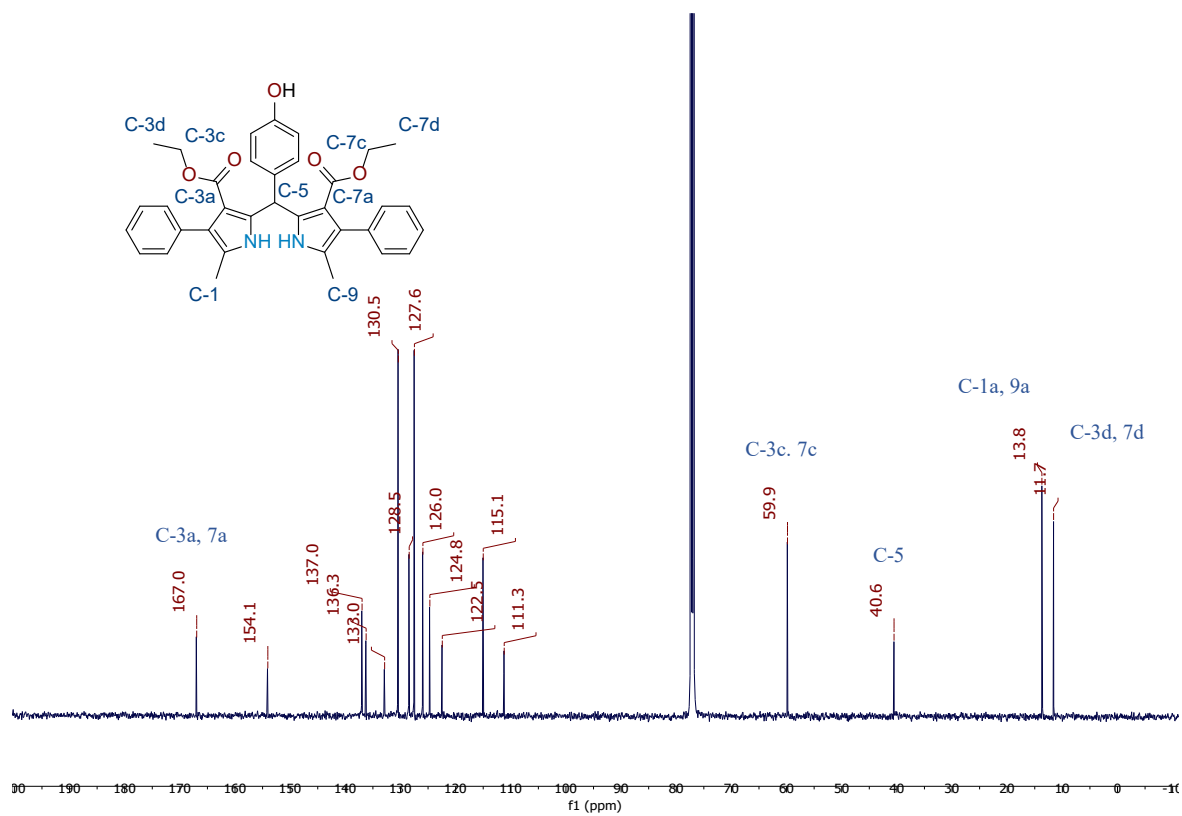


Figura D70. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B7i** en CDCl₃ a 125 MHz.

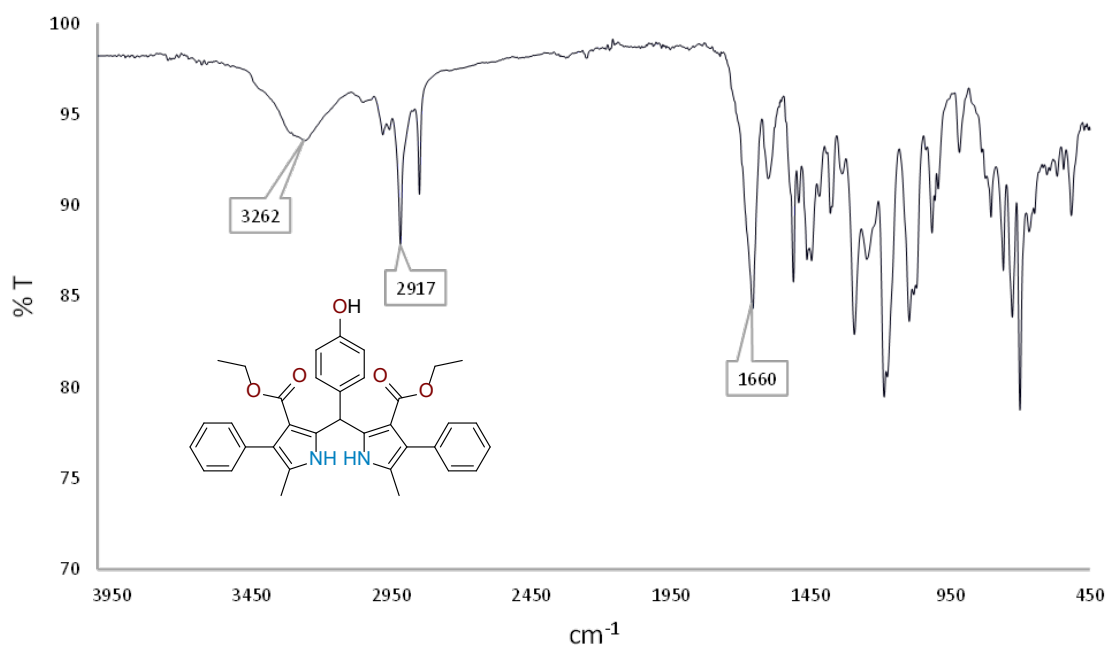


Figura D71. Espectro de FT-IR del compuesto **B7i** en KBr.

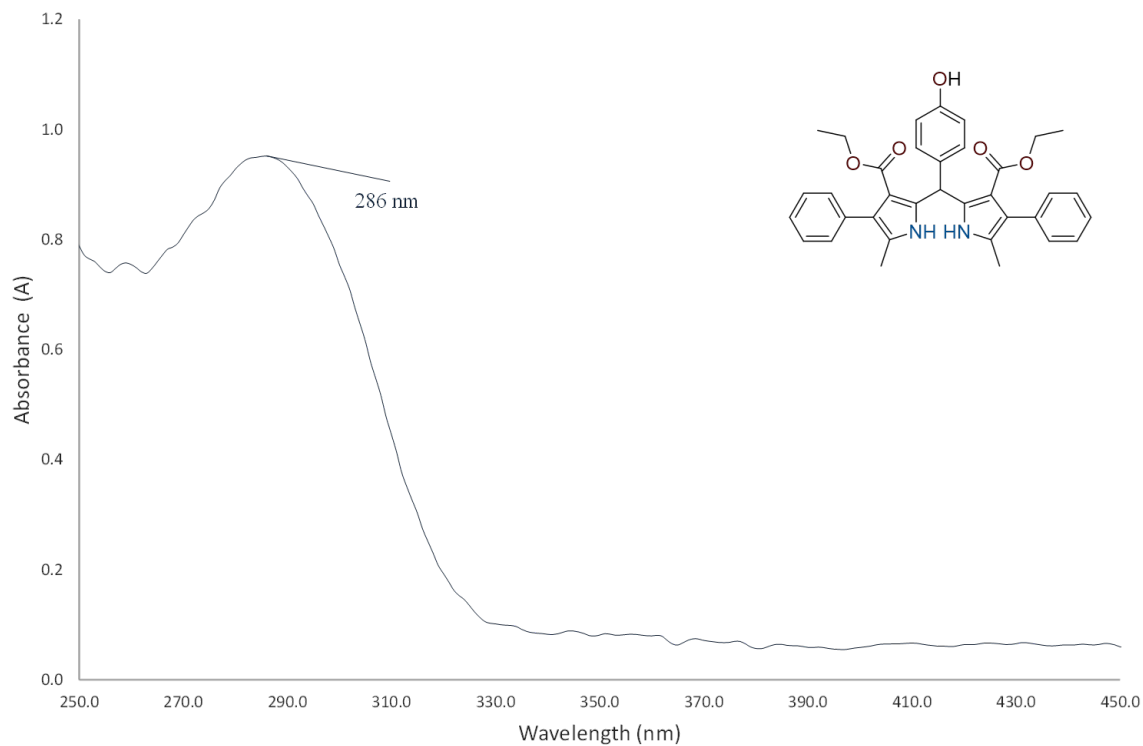


Figura D72. Espectro de UV-Vis del compuesto B7i en DCM.

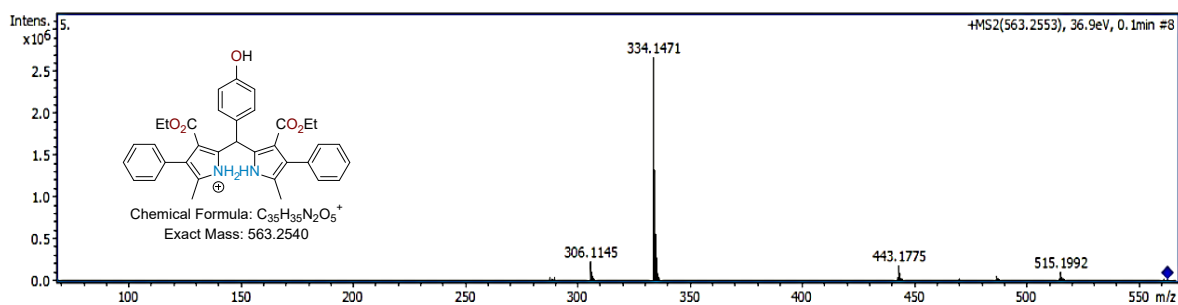
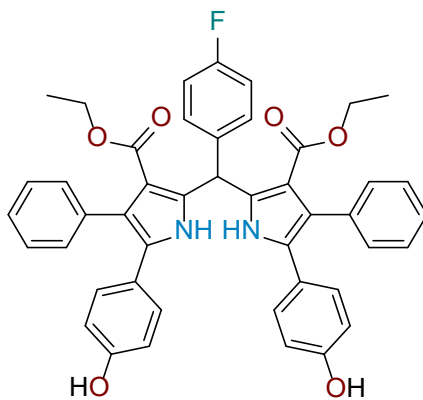


Figura D73. Espectro de ESI-MS del compuesto B7i en MeOH.



Dietil-5-(4-fluorofenil)-1,9-(4-hidroxifenil)-2,8-difenil-dipirrometano-3,7-dicarboxilato (B7j).

Rendimiento 71%; sólido azul; m.p. 258 – 260 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3284 (N-H), 1645 (C=O); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 11.39 (s, 2H, NH), 7.30 – 7.04 (m, 14H, Ar), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 4H, Ar), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 4H, Ar), 3.89 (q, J = 7.0 Hz, 4H, CH₂), 0.85 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 165.5 (C=O), 156.7 (Ar), 138.1 (Ar), 136.3 (Ar), 135.6 (Ar), 130.8 (Ar), 129.7 (Ar), 129.6 (Ar), 129.6 (Ar), 129.1 (Ar), 128.0 (Ar), 126.4 (Ar), 123.0 (Ar), 120.8 (Ar), 115.5 (Ar), 115.3 (Ar), 113.9 (Ar), 59.5 (CH₂), 13.9 (CH₃); UV–Vis (DCM) λ_{abs} = 292 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₄₅H₃₇FN₂NaO₆⁺ [M+H]⁺ 743.2528, encontrada 743.2548.

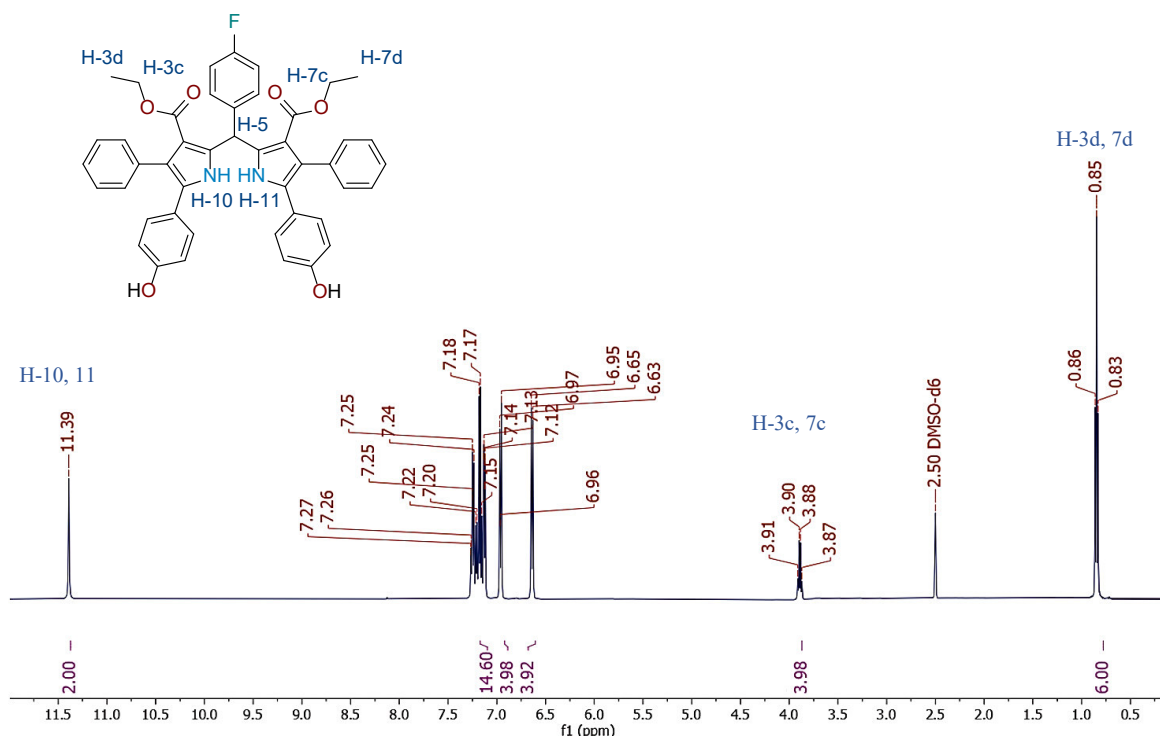


Figura D74. Espectro de ¹H RMN del compuesto **B7j** en CDCl₃ a 500 MHz.

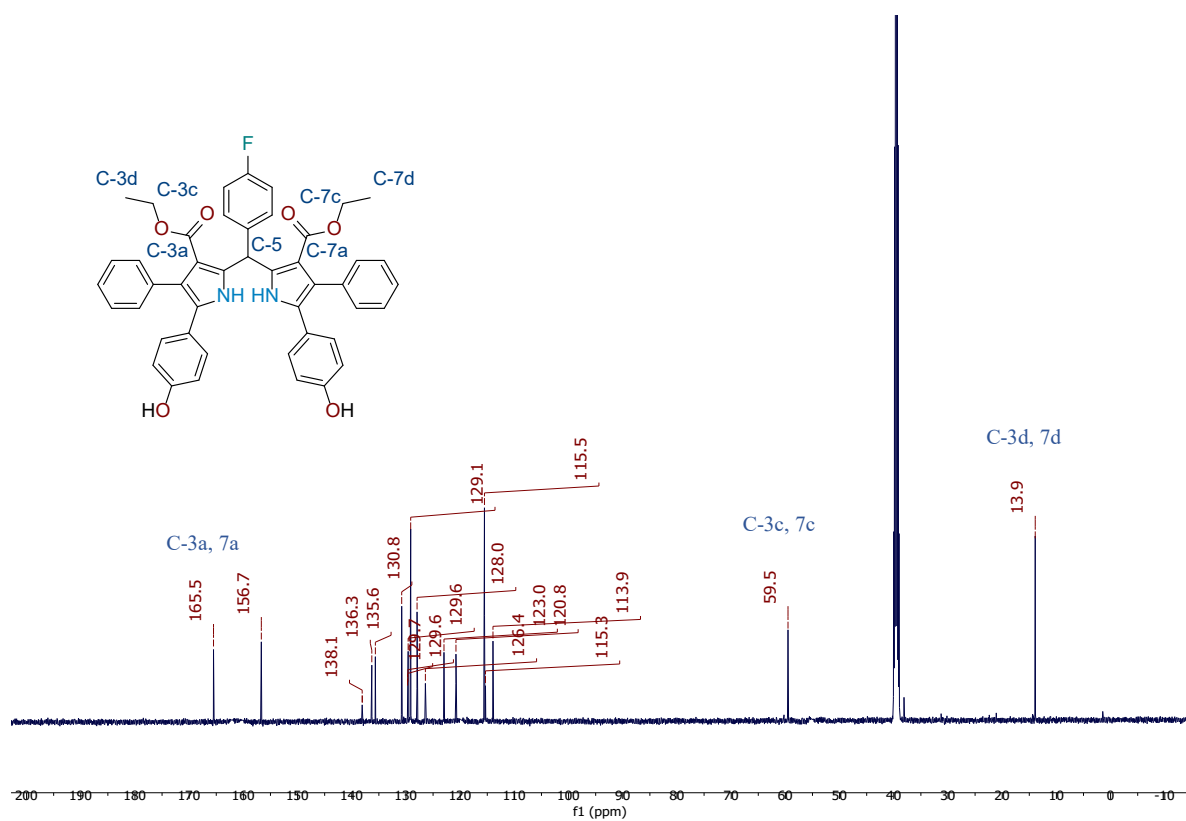


Figura D75. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B7j** en CDCl₃ a 125 MHz.

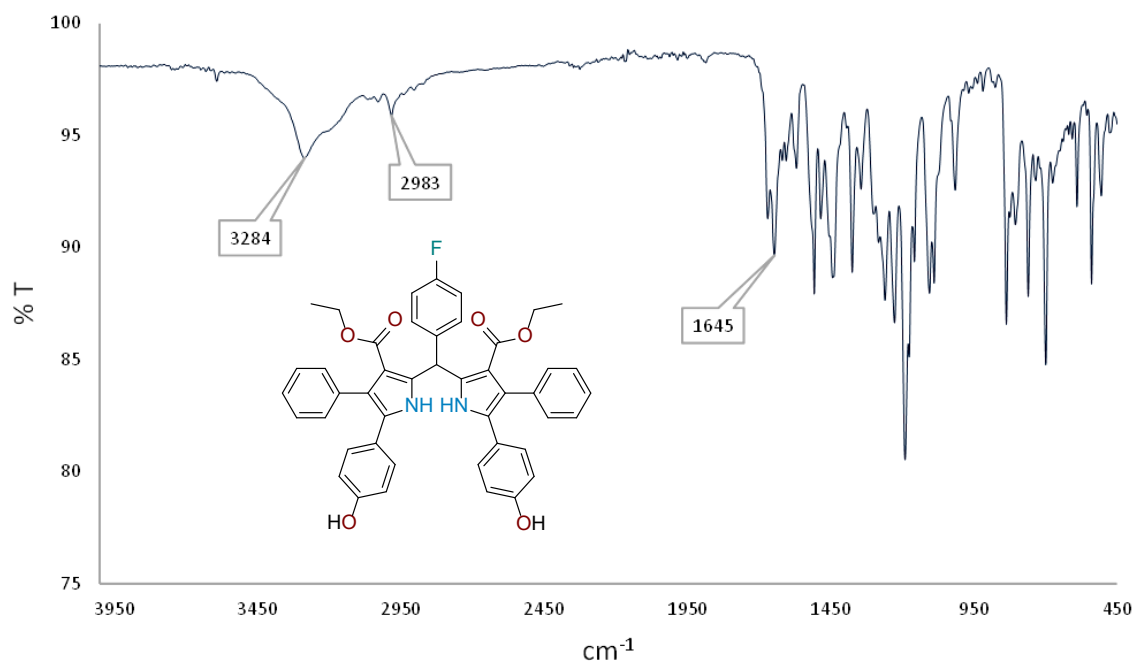


Figura D76. Espectro de FT-IR del compuesto **B7j** en KBr.

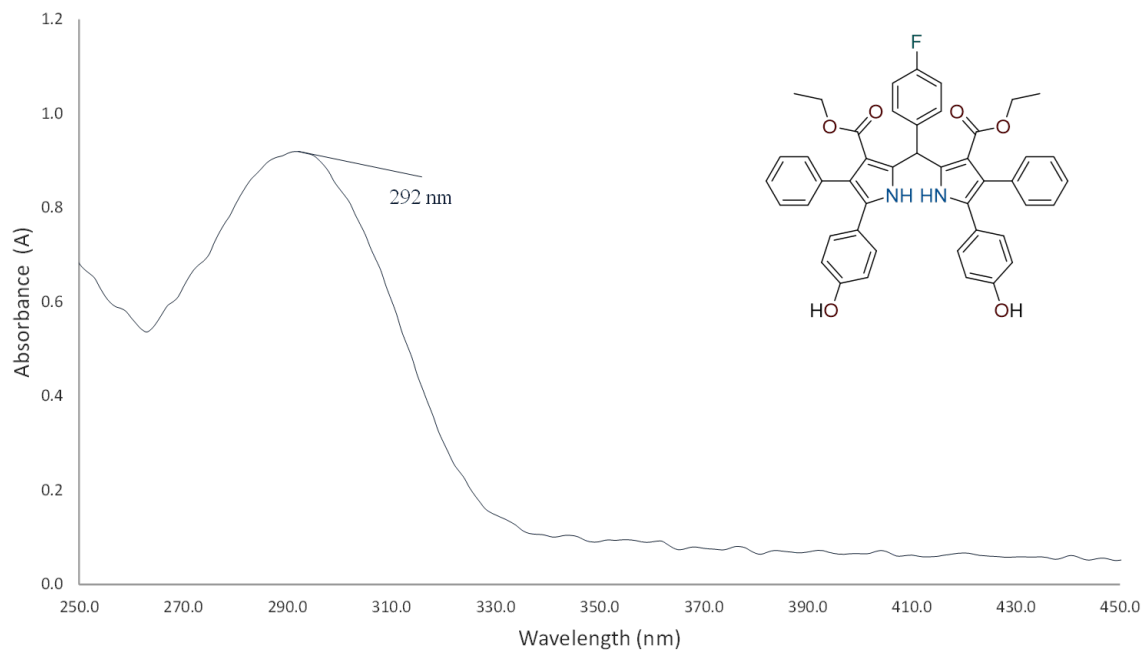


Figura D77. Espectro de UV-Vis del compuesto **B7j** en DCM.

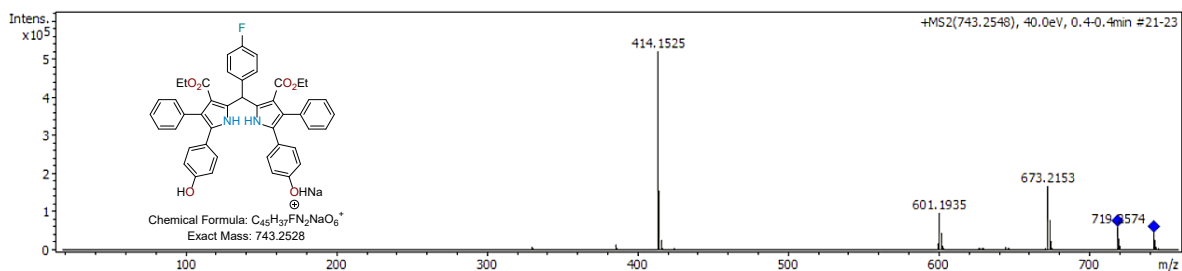
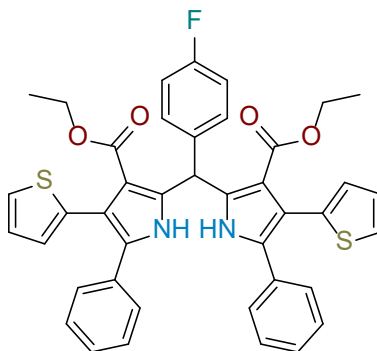


Figura D78. Espectro de ESI-MS del compuesto **B7j** en MeOH.



5-(4-fluorofenil)-1,9-difenil-2,8-(tiofen-2-il)-dipirrometano-3,7-dicarboxilato (B7k). Rendimiento 97%; sólido blanco; m.p. 226 – 228 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3273 (N-H), 1660 (C=O); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10.31 (s, 2H, NH), 7.22 – 7.02 (m, 14H, Ar), 6.99 (dd, *J* =

3.0, 1.2 Hz, 2H, Ar), 6.96 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 2H, Ar), 6.90 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar), 6.74 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, CH), 3.90 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, CH₂), 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 167.04 (C=O), 138.03 (Ar), 135.65 (Ar), 132.08 (Ar), 130.58 (Ar), 129.14 (Ar), 128.74 (Ar), 128.68 (Ar), 126.98 (Ar), 126.78 (Ar), 124.08 (Ar), 123.61 (Ar), 117.42 (Ar), 115.15 (Ar), 114.98 (Ar), 113.54 (Ar), 60.31 (CH₂), 40.60 (CH), 13.80 (CH₃); UV–Vis (DCM) $\lambda_{\text{abs}} = 292$ nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₄₁H₃₃FN₂NaO₄S₂⁺ [M+H]⁺ 723.1763, encontrada 723.1779.

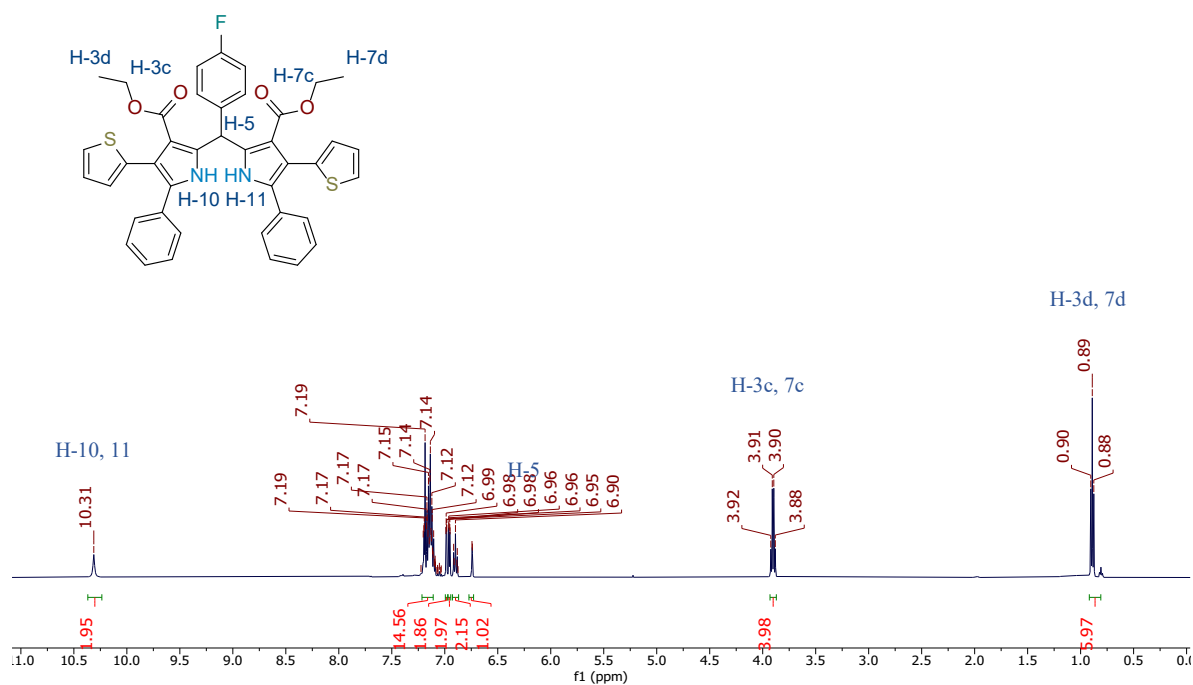


Figura D79. Espectro de ¹H RMN del compuesto **B7k** en CDCl₃ a 500 MHz.

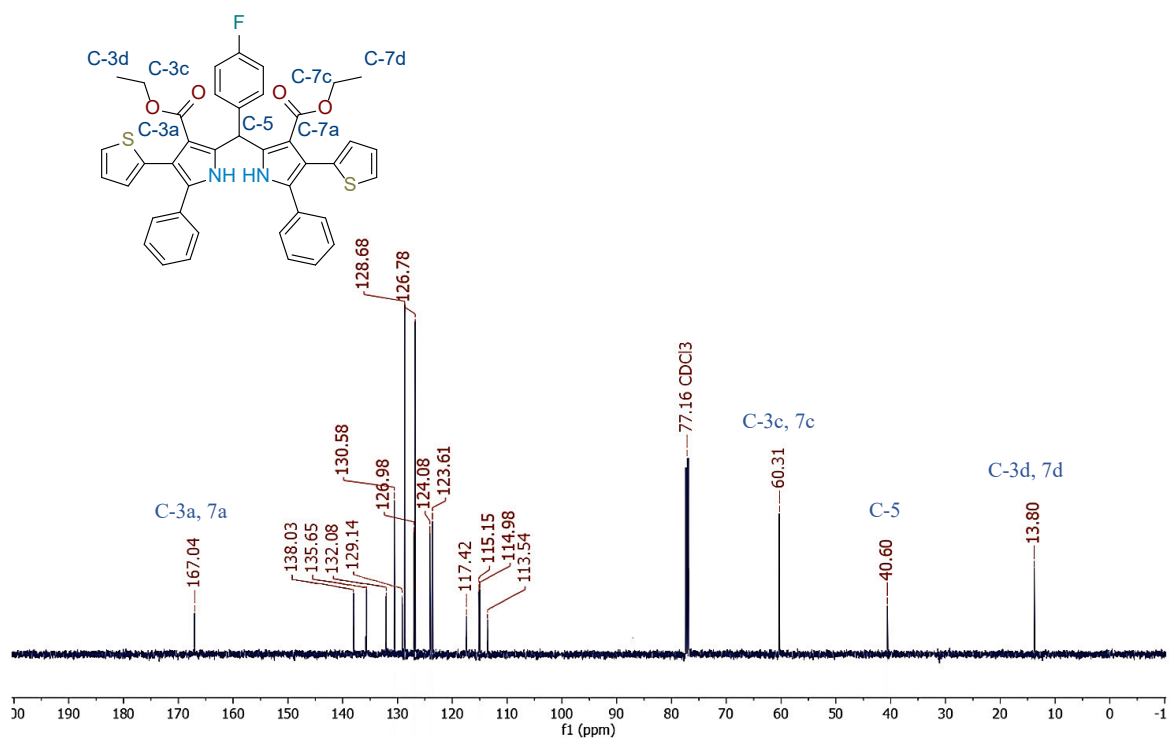


Figura D80. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **B7k** en CDCl_3 a 125 MHz.

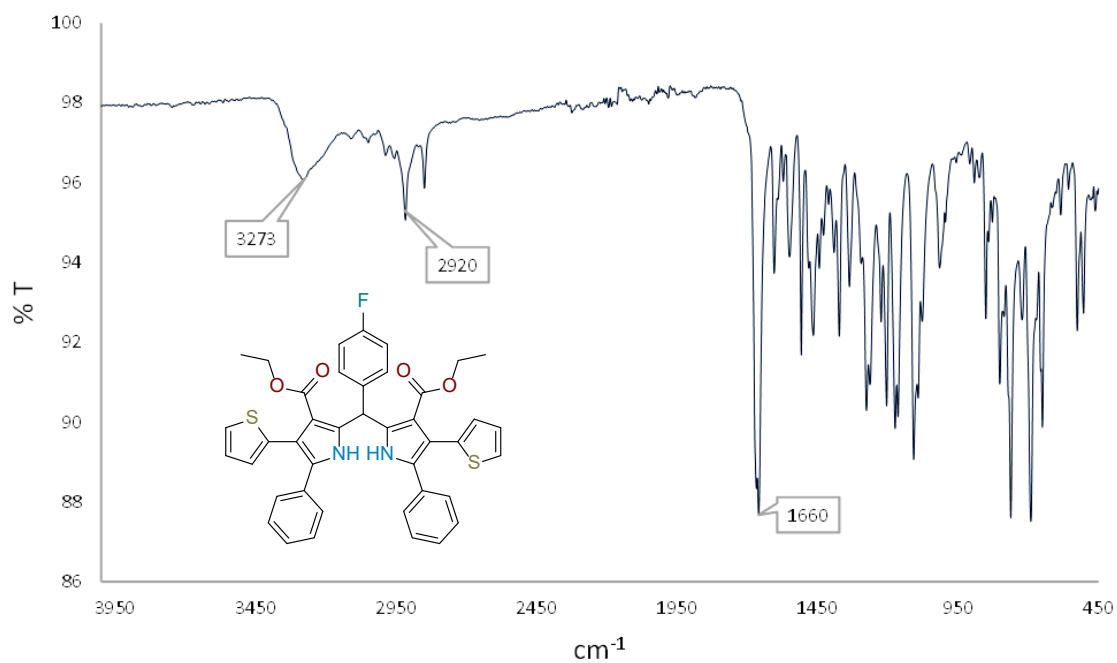


Figura D81. Espectro de FT-IR del compuesto **B7k** en KBr.

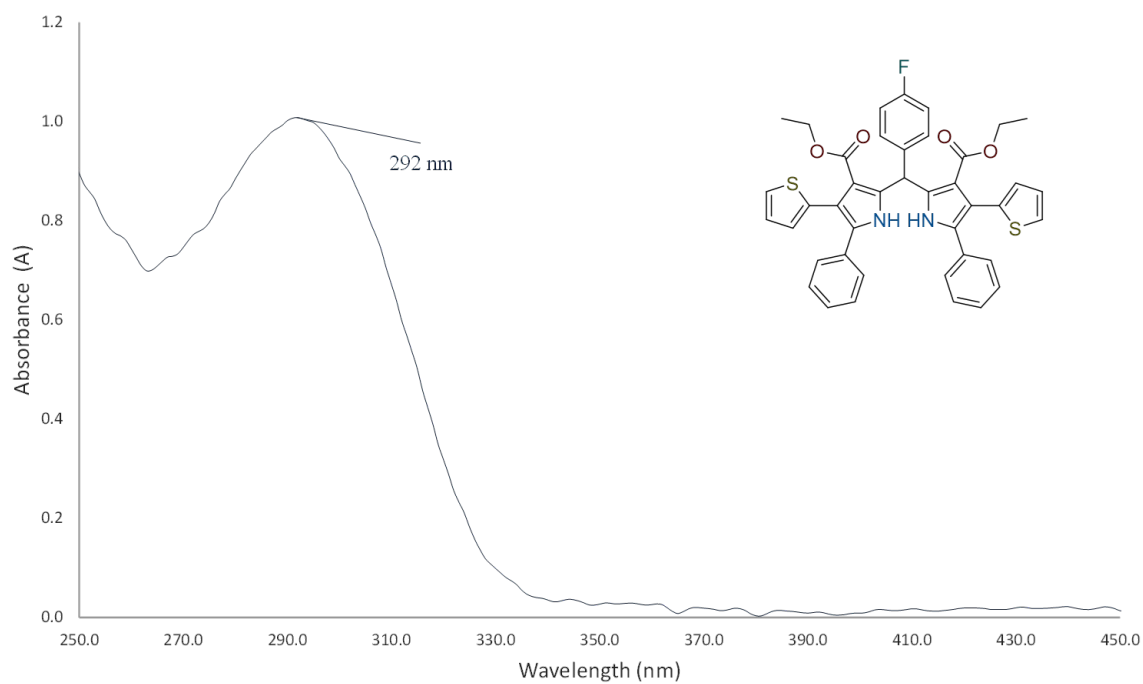


Figura D82. Espectro de UV-Vis del compuesto **B7k** en DCM.

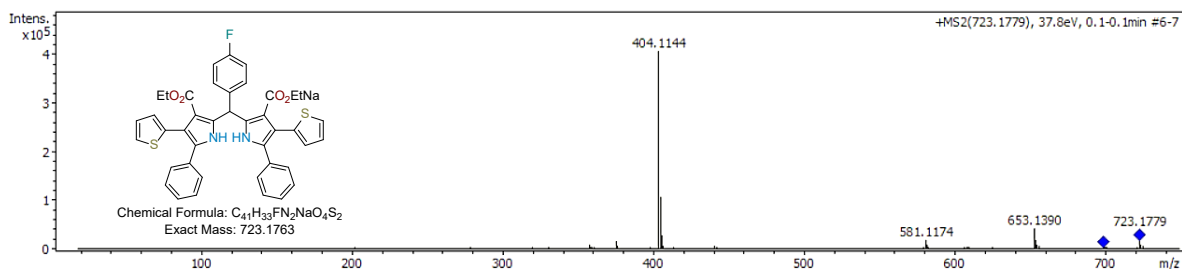
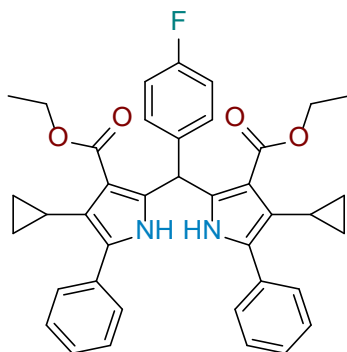


Figura D83. Espectro de ESI-MS del compuesto **B7k** en MeOH.



Dietil-5-(4-fluorofenil)-2,8-diciclopropil-1,9-difenil-dipirrometano-3,7-dicarboxilato (B7l).

Rendimiento 74%; sólido café claro; m.p. 222 – 224; °C; FT-IR (ATR) ν_{\max} (cm^{-1}) = 3273 (N-H), 1675 (C=O); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.54 (s, 2H, NH), 7.88 – 7.02 (m, 15H, Ar), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, CH_2), 2.09 – 1.88 (m, 2H, CH), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH_3), 0.85 (dd, $J = 8.3$, 2.0 Hz, 4H, CH_2), 0.42 – 0.19 (m, 4H, CH_2). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 165.3 (C=O), 132.6 (Ar), 131.7 (Ar), 128.4 (Ar), 127.9 (Ar), 127.1 (CH), 124.0 (Ar), 123.0 (Ar), 117.8 (Ar), 59.6 (CH_2), 14.6 (CH_3), 8.6 (CH_2), 7.3 (CH); UV-Vis (DCM) $\lambda_{\text{abs}} = 290$ nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para $C_{39}H_{38}FN_2O_4^+ [M+H]^+$ 617.2810, encontrada 723.2826.

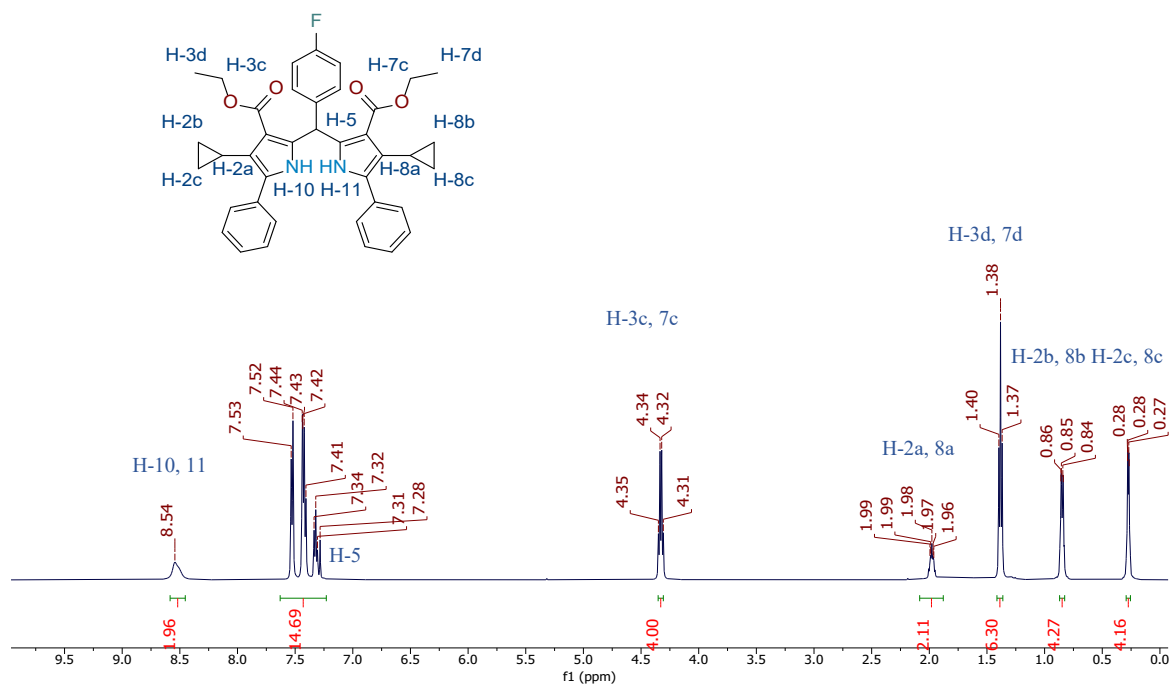


Figura D84. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B7I** en CDCl_3 a 500 MHz.

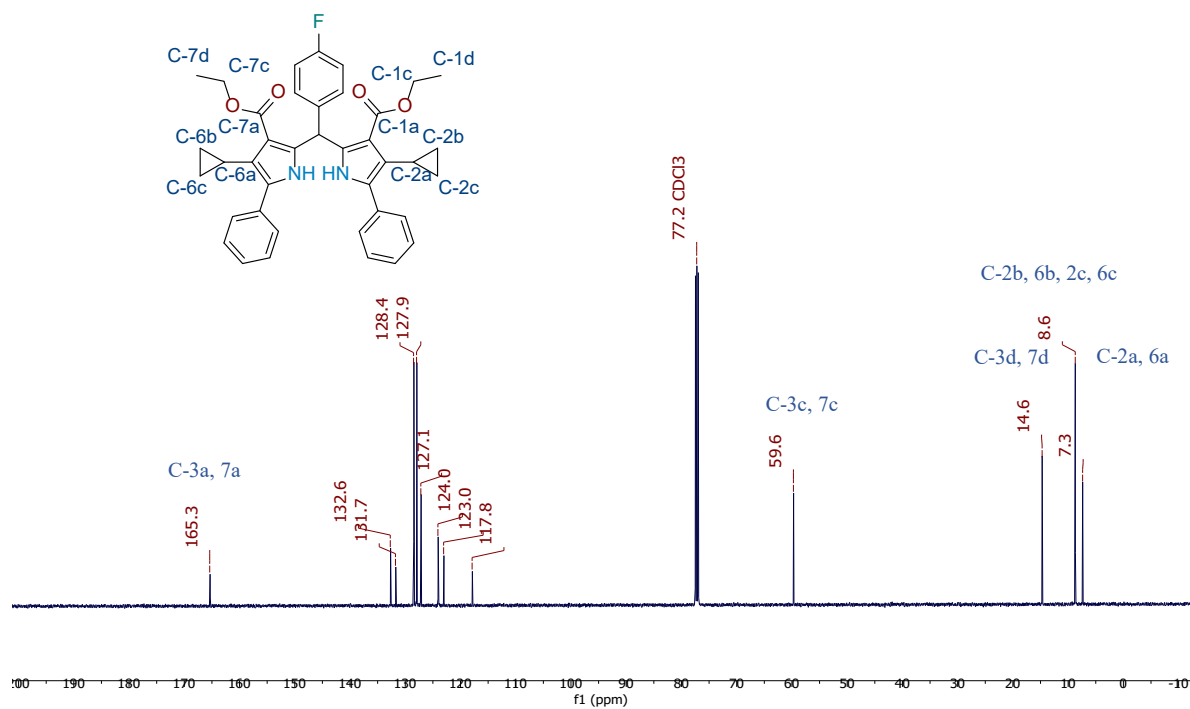


Figura D85. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **B7I** en CDCl_3 a 125 MHz.

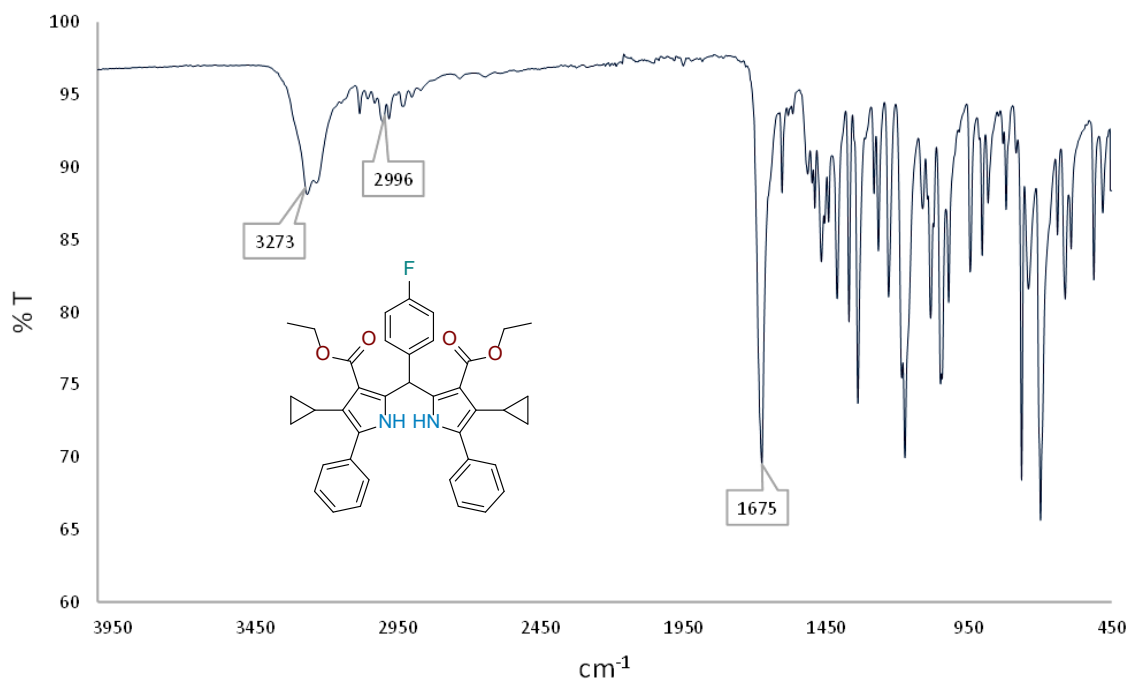


Figura D86. Espectro de FT-IR del compuesto **B7I** en KBr.

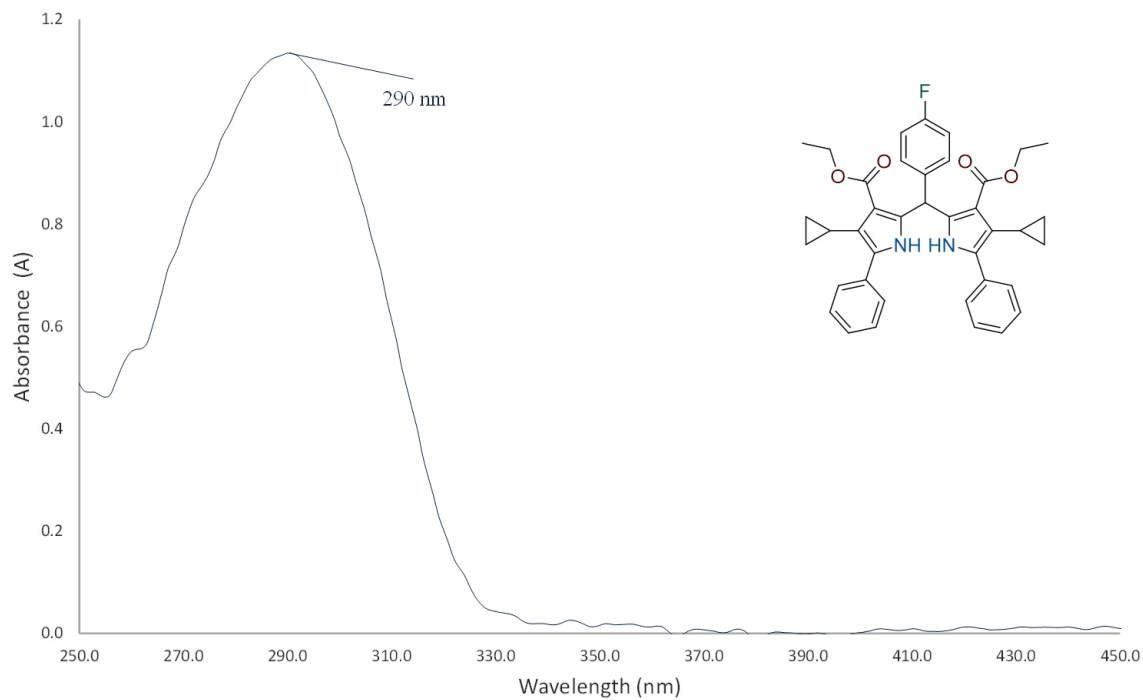


Figura D87. Espectro de UV-Vis del compuesto **B7I** en DCM.

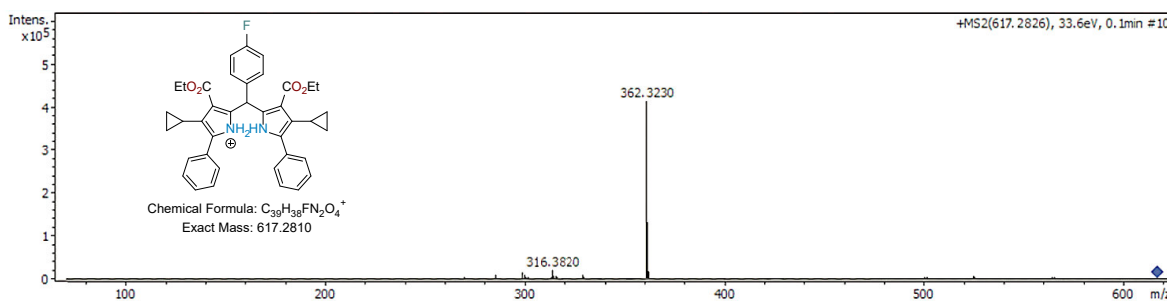
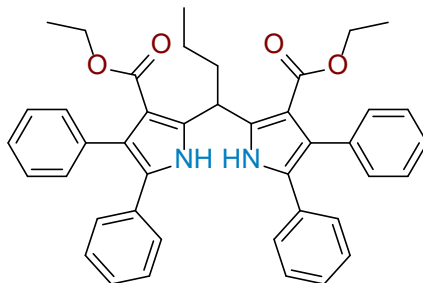


Figura D88. Espectro de ESI-MS del compuesto **B7I** en MeOH.



Diethyl-1,2,8,9-tetrafenil-5-propan-dipirrometano-3,7-dicarboxilato (B7m). Rendimiento 81%; sólido blanco; m.p. 177 – 179 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3237 (N-H), 1688 (C=O); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10.39 (s, 2H, NH), 7.45 – 6.98 (m, 20H), 5.32 (t, J = 8.2 Hz, 1H, CH),

4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, CH₂), 2.35 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH₂), 1.44 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H CH₃), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH₃). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 167.62 (C=O), 139.94 (Ar), 136.76 (Ar), 132.36 (Ar), 130.90 (Ar), 128.56 (Ar), 127.74 (Ar), 127.67 (Ar), 126.76 (Ar), 126.55 (Ar), 126.35 (Ar), 123.06 (Ar), 112.26 (Ar), 60.03 (CH₂), 36.85 (CH), 33.56 (CH₂), 21.66 (CH₂), 14.05 (CH₃), 13.63 (CH₃); UV-Vis (DCM) $\lambda_{\text{abs}} = 292$ nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₄₂H₄₁N₂O₄⁺ [M+H]⁺ 637.3061, encontrada 637.3040.

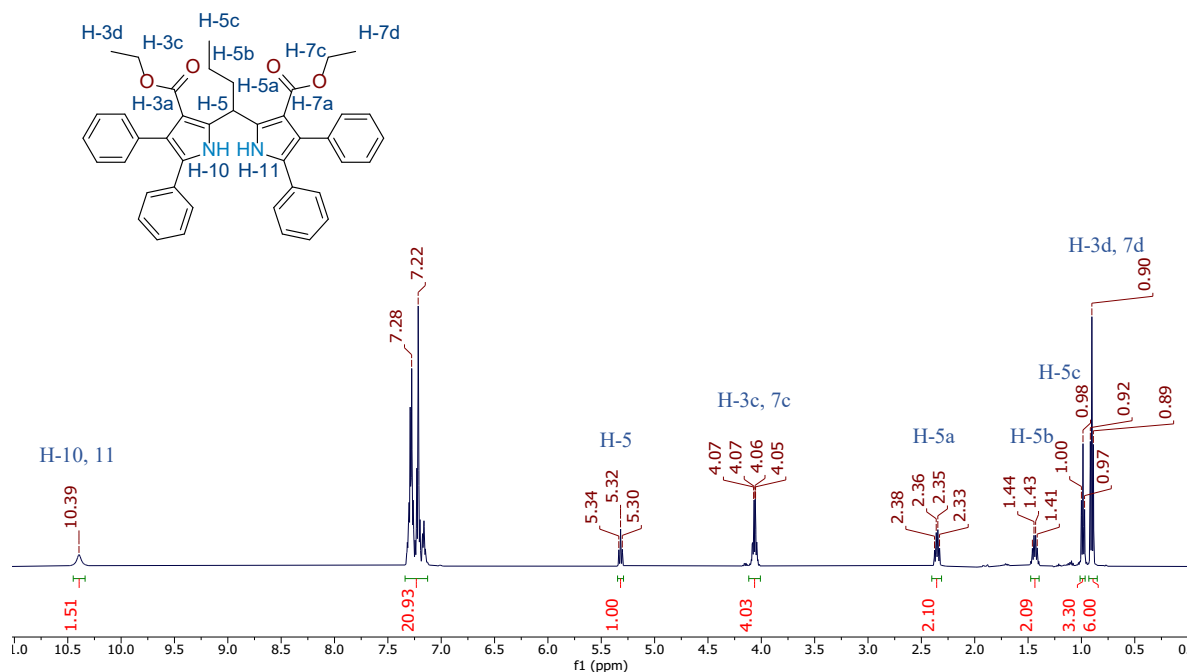


Figura D89. Espectro de ¹H RMN del compuesto **B7m** en CDCl₃ a 500 MHz.

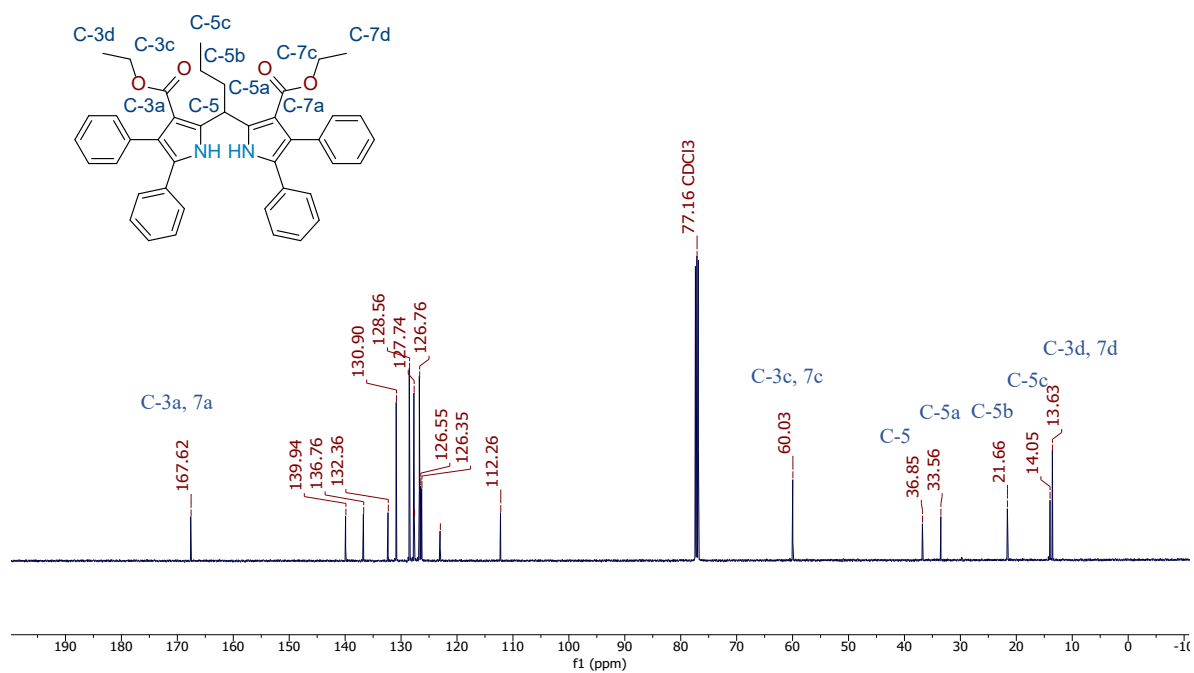


Figura D90. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B7m** en CDCl₃ a 125 MHz.

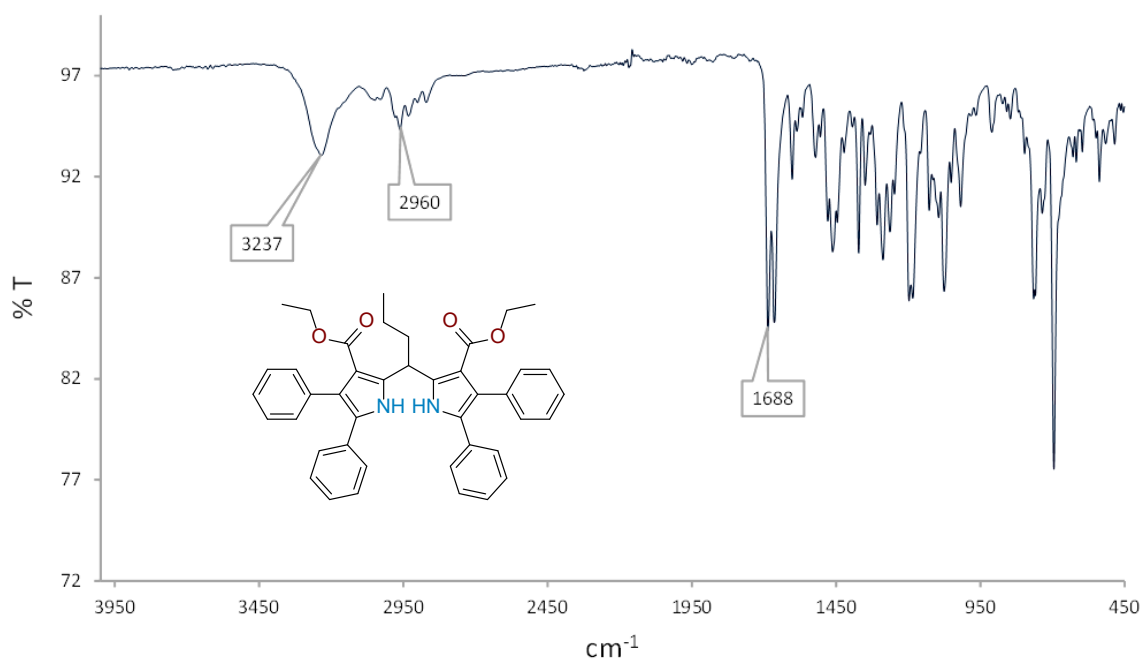


Figura D91. Espectro de FT-IR del compuesto **B7m** en KBr.

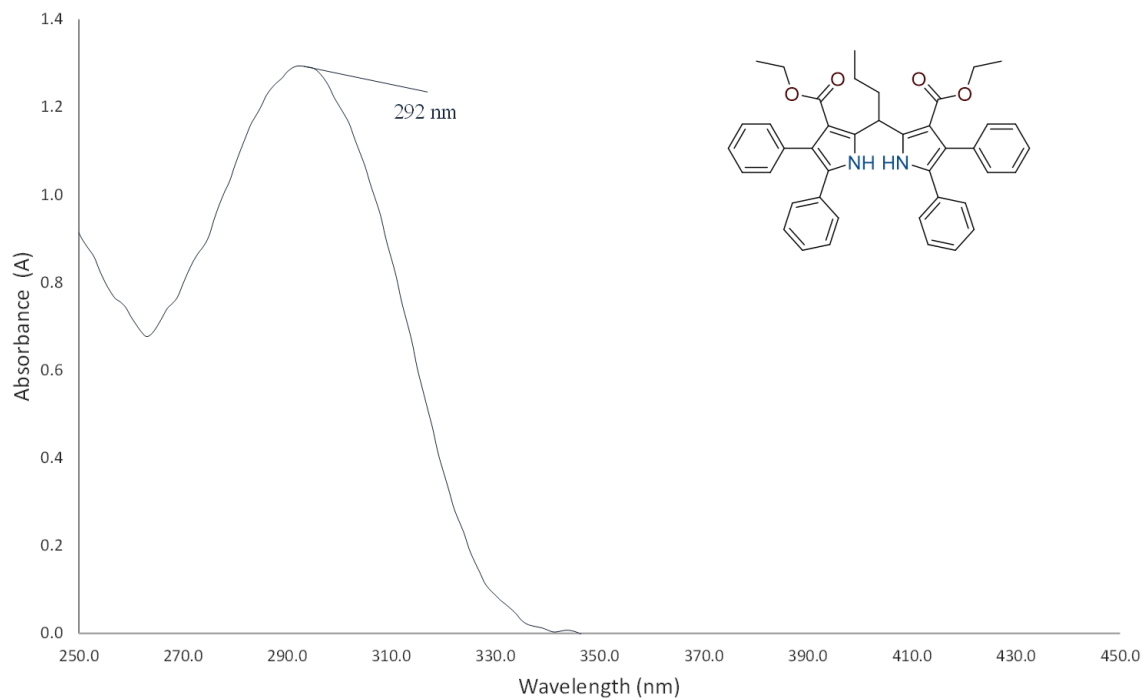


Figura D92. Espectro de UV-Vis del compuesto **B7m** en DCM.

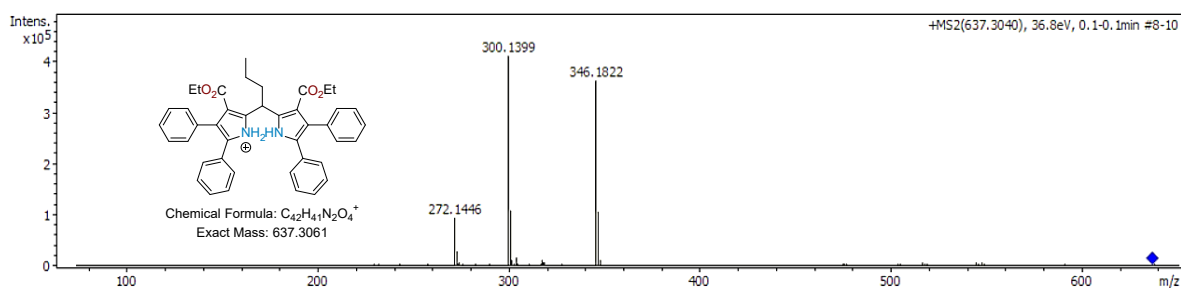
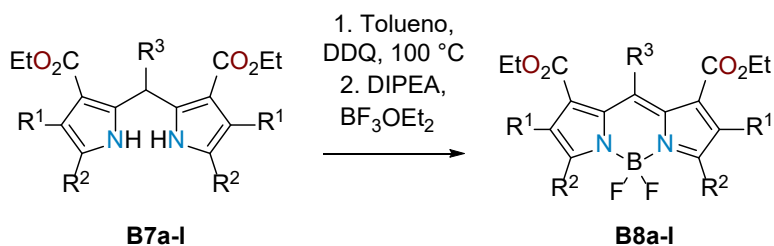


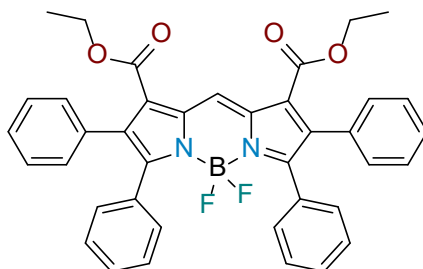
Figura D93. Espectro de ESI-MS del compuesto **B7m** en MeOH.

5.2.1.5. Procedimiento y caracterización de los BODIPYs **B8a-l**.



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se añadieron los dipirrometanos correspondientes **B7a-l** (0,145 mmol), y **DDQ** (0,217 mmol). El matraz se selló y se purgó con nitrógeno. Después, se inyectó tolueno anhidro en el matraz y se calentó a 100 °C o diclorometano anhidro a 39 °C durante 24 h,

generando una solución púrpura. A continuación, se introdujo la solución en un baño de hielo a 0 °C, se añadió DIPEA (0,871 mmol) y BF₃·OEt₂ (1,31 mmol), observándose colores metálicos con la adición de este último. La reacción se mantuvo en agitación constante a 0 °C durante 2 h. El crudo de reacción se concentró y se purificó por columna cromatográfica en sistema de elución Hex/AcOEt 90:10.



Diethyl-4,4-difluoro-2,3,5,6-tetrafenil-8H-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-1,7-dicarboxilato (B8a).

Rendimien 88%; sólido azul; m.p. 265 – 267 °C; FT-IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹)= 1711.3 (C=O); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.03 (s, 1H, CH₂), 7.37 – 7.17 (m, 18H, Ar), 7.07 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 4H, Ar), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH₂), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 163.09 (C=O), 157.97 (Ar), 137.48 (Ar), 135.52 (Ar), 132.71 (Ar), 130.96 (Ar), 130.57 (Ar), 130.52 (Ar), 130.50 (Ar), 130.40 (Ar), 129.47 (Ar), 127.72 (Ar), 127.69 (Ar), 127.67 (Ar), 61.18 (CH₂), 13.92 (CH₃); ¹⁹F RMN (471 MHz, CDCl₃) δ -133.40 (q, J = 59.7, 29.8 Hz); UV–Vis (DCM) λ_{abs} = 611 nm; emisión λ_{em} = 656 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₃₉H₃₂BF₂N₂O₄⁺ [M+H]⁺ 641.2418, encontrada 641.2397.

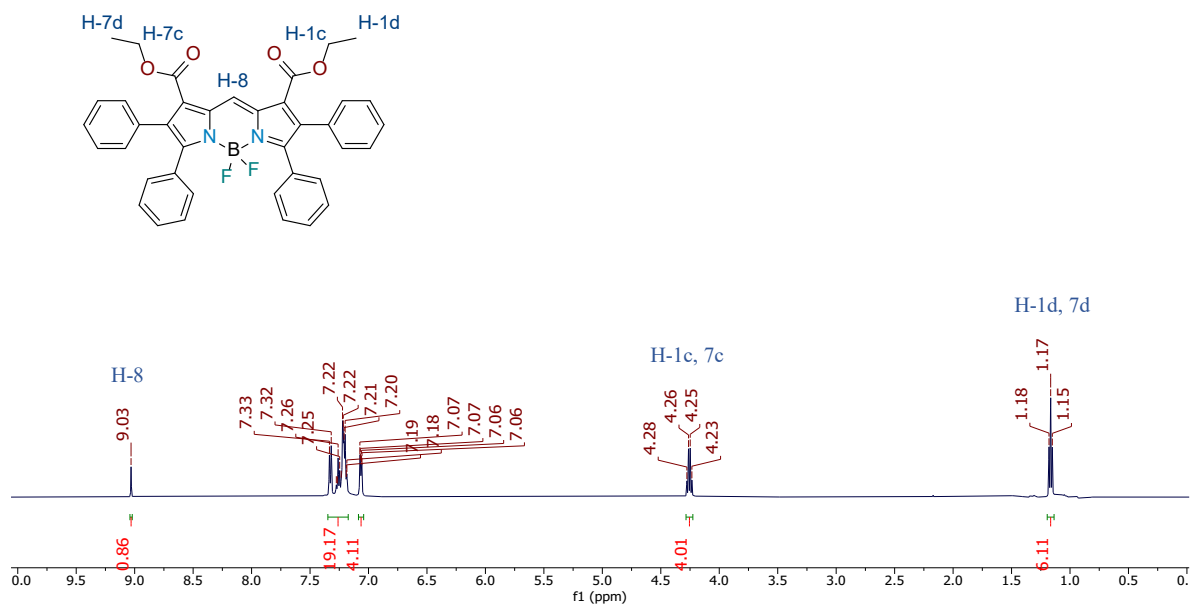


Figura D94. Espectro de ¹H RMN del compuesto **B8a** en CDCl₃ a 500 MHz.

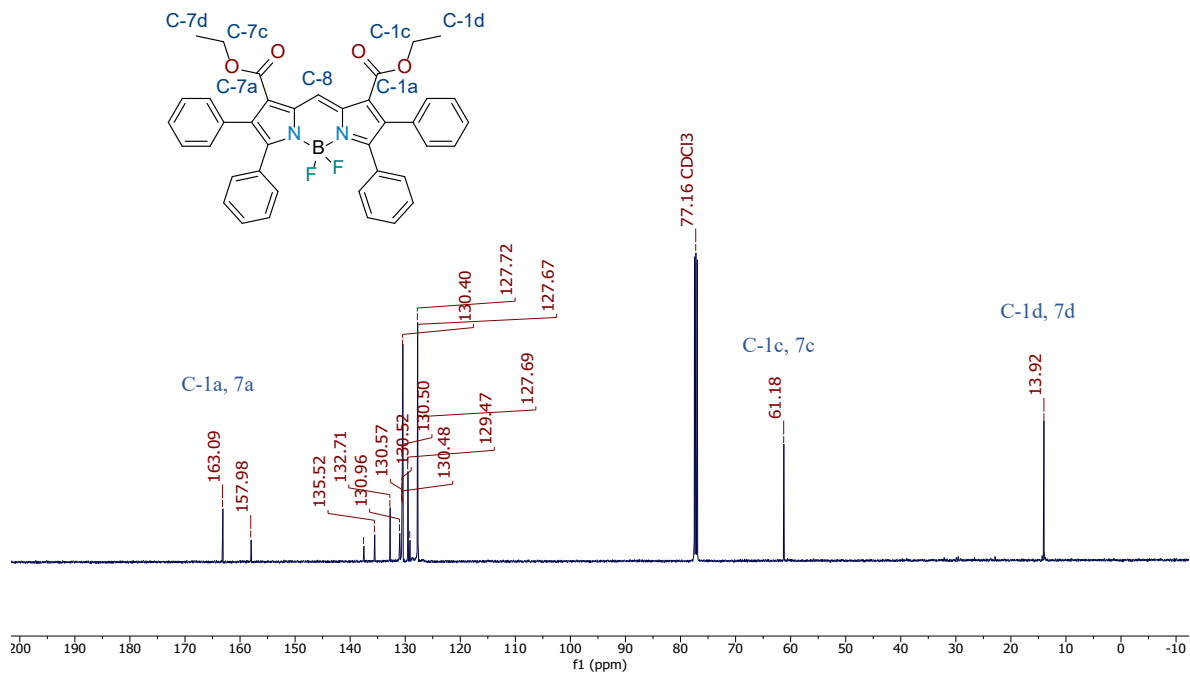


Figura D95. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B8a** en CDCl₃ a 125 MHz.

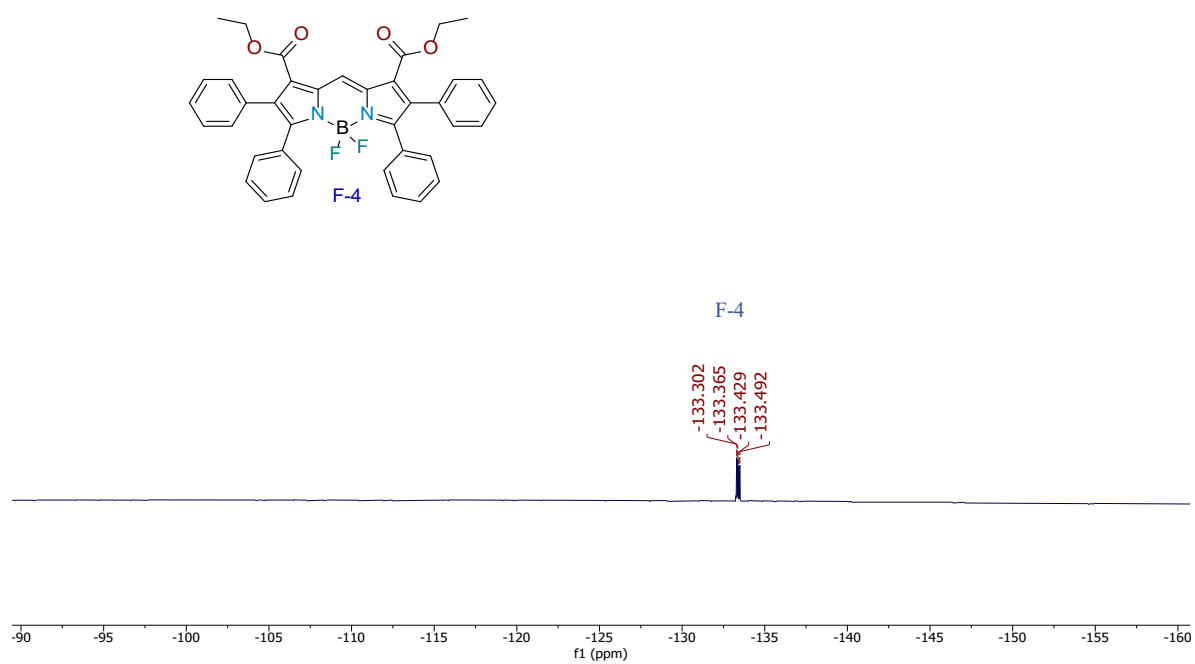


Figura D96. Espectro de ^{19}F NMR de **B8a** en CDCl_3 471 MHz.

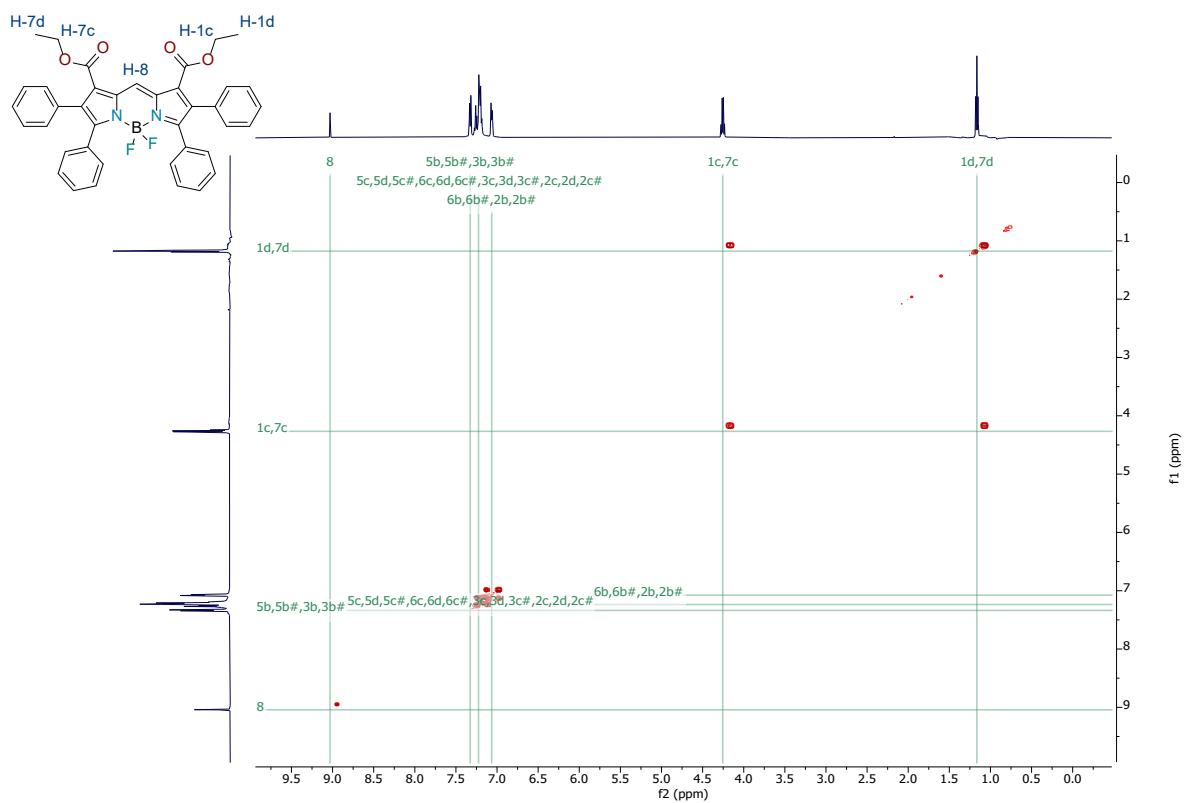
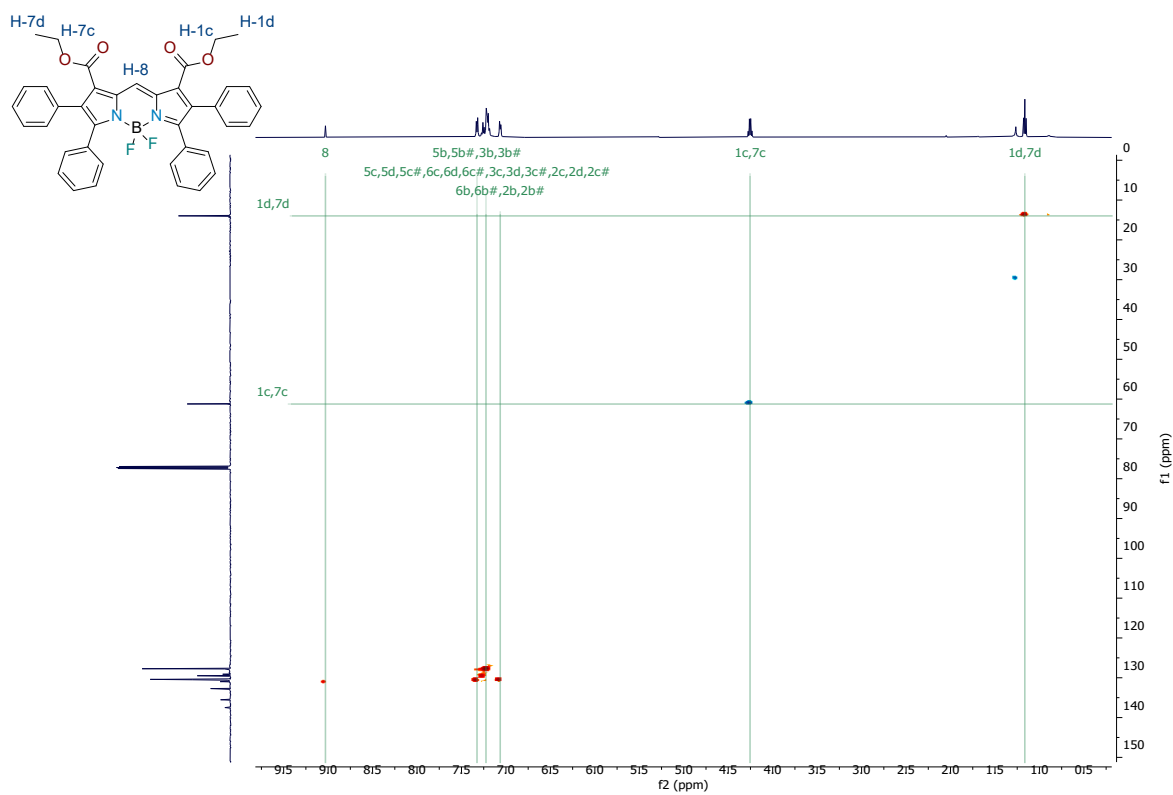


Figura D97. Espectro COSY RMN del compuesto **B8a** en CDCl₃.



*Figura D98. Espectro de HSQC RMN del compuesto **B8a** en CDCl_3 .*

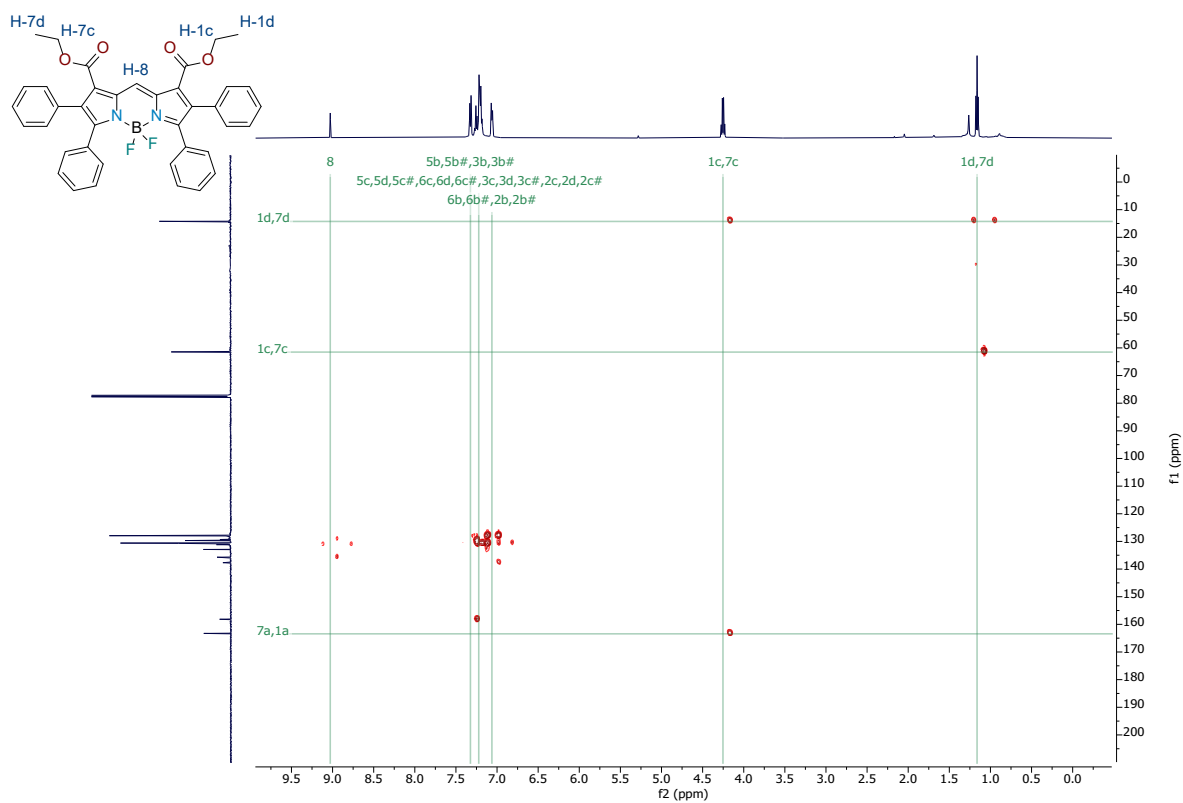


Figura D99. Espectro de HMBC RMN del compuesto B8a en CDCl₃.

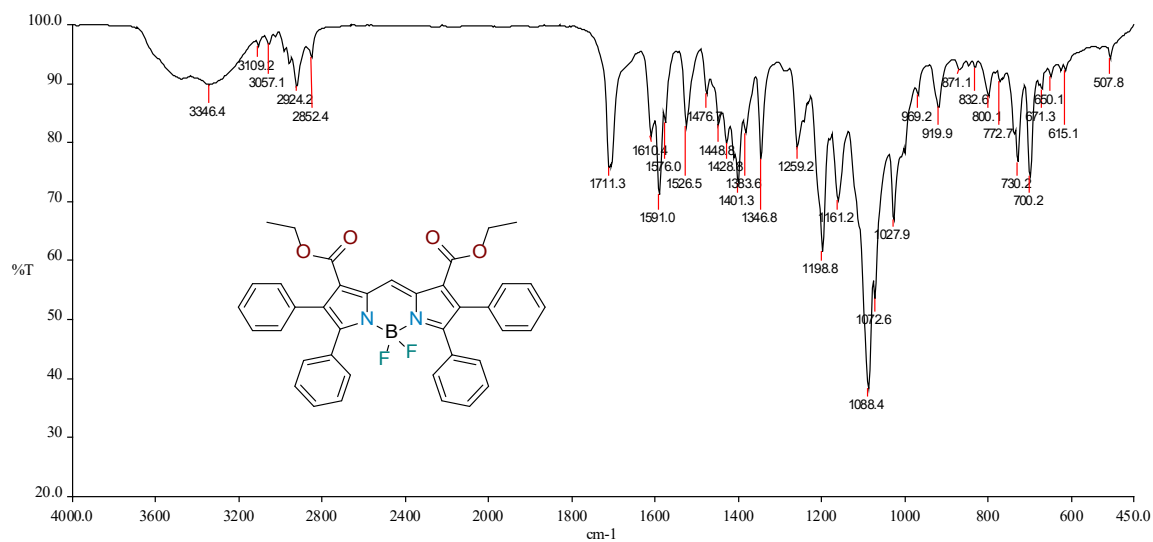


Figura D100. Espectro de FT-IR del compuesto B8a en KBr.

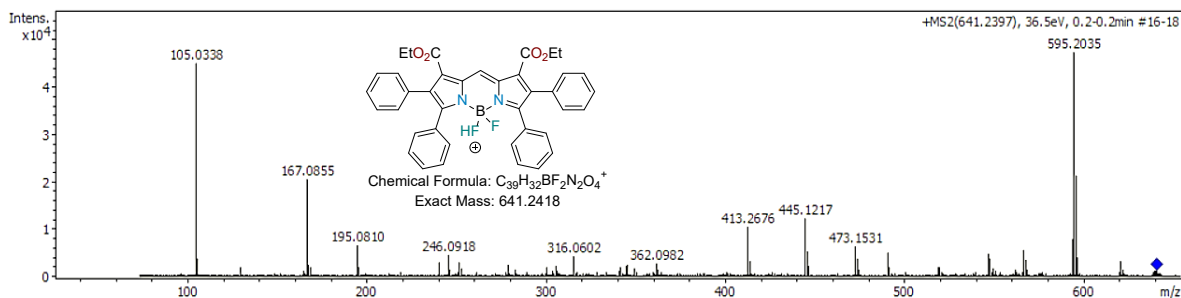
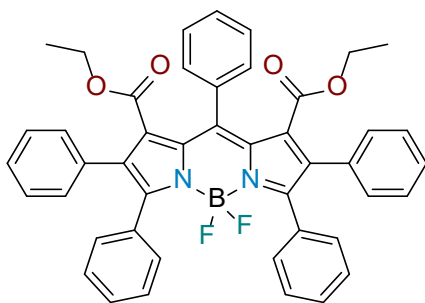


Figura D101. Espectro de ESI-MS del compuesto **B8a** en MeOH.



Diethyl-4,4-difluoro-2,3,5,6,8-pentafenil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-1,7-dicarboxilato (B8b).

Rendimiento 70%; sólido azul; m.p. 273 – 275 °C; FT-IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) = 1729.2 (C=O); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.62 – 7.57 (m, 2H, Ar), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.44 (t, J = 7.5 Hz, 2H, Ar), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 4H, Ar), 7.32 – 7.19 (m, 6H, Ar), 7.18 – 7.10 (m, 6H, Ar), 6.96 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 4H, Ar), 3.47 (q, J = 7.2 Hz, 4H, CH₂), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₃). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 164.91 (C=O), 157.04 (Ar), 144.71 (Ar), 134.86 (Ar), 134.48 (Ar), 132.94 (Ar), 131.93 (Ar), 131.58 (Ar), 131.00 (Ar), 130.63 (Ar), 130.50 (Ar), 129.54 (Ar), 129.46 (Ar), 128.09 (Ar), 127.80 (Ar), 127.70 (Ar), 127.66 (Ar), 61.54 (CH₂), 13.67 (CH₃); ¹⁹F RMN (471 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -131.91 (dd, J = 59.6, 29.5 Hz); UV-Vis (DCM) λ_{abs} = 582 nm; emisión λ_{em} = 630 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₄₅H₃₆BF₂N₂O₄⁺ [M+H]⁺ 717.2731, encontrada 717.2739.

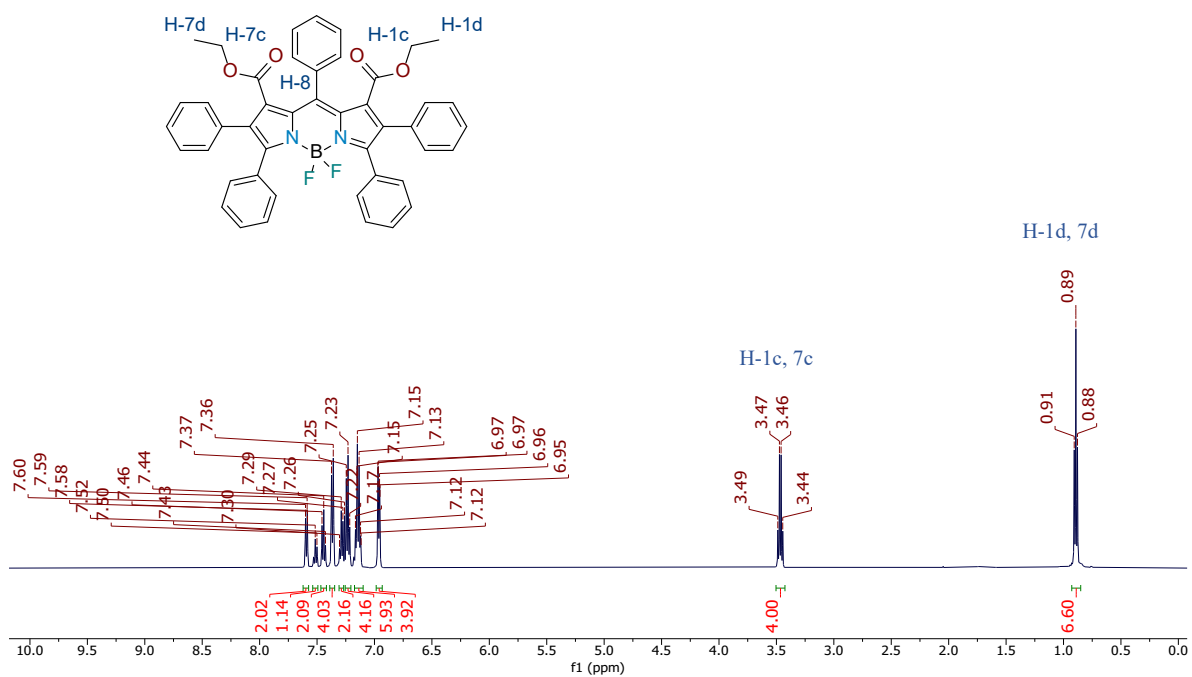
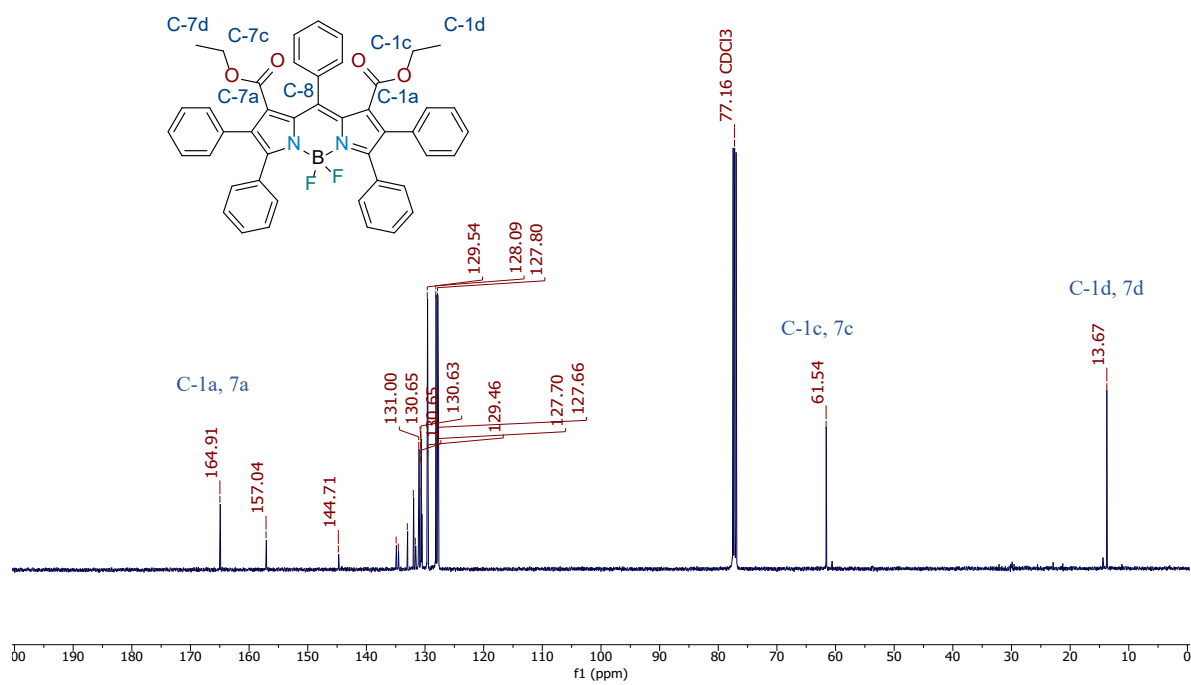


Figura D102. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B8b** en CDCl_3 a 500 MHz.



*Figura D103. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **B8b** en CDCl_3 a 125 MHz.*

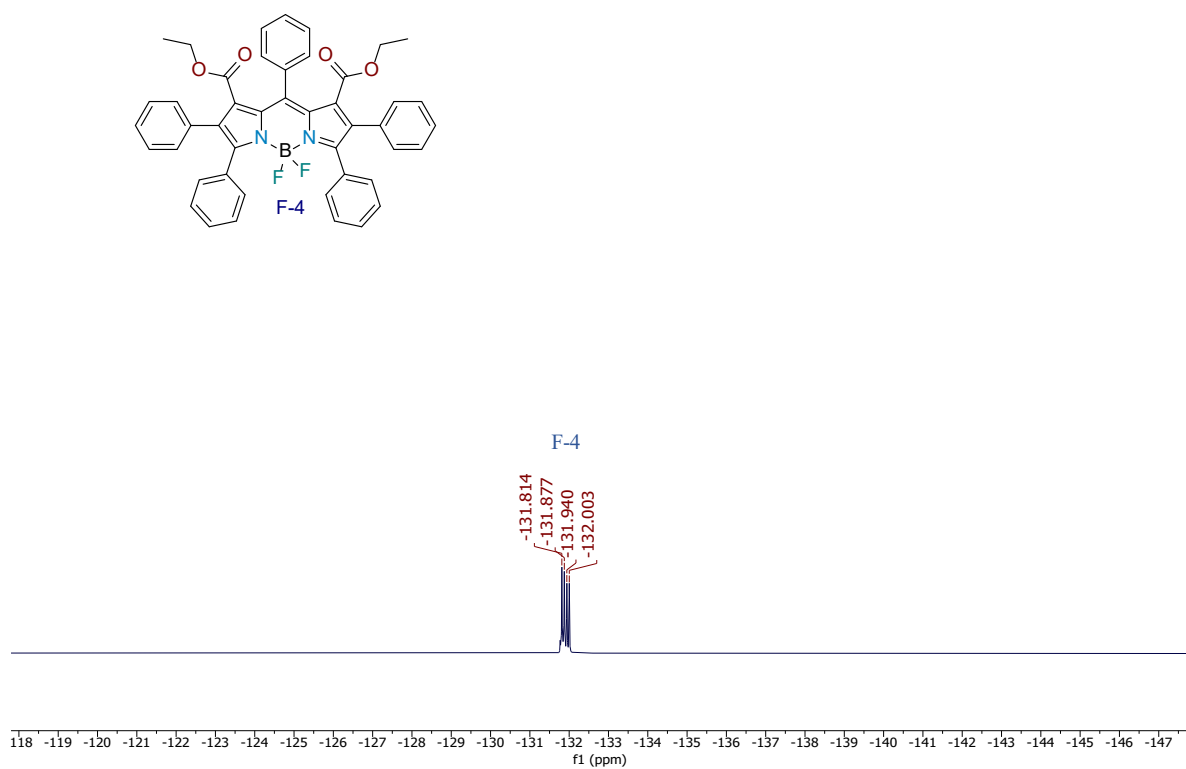


Figura D104. Espectro de ^{19}F NMR de **B8b** en CDCl_3 471 MHz.

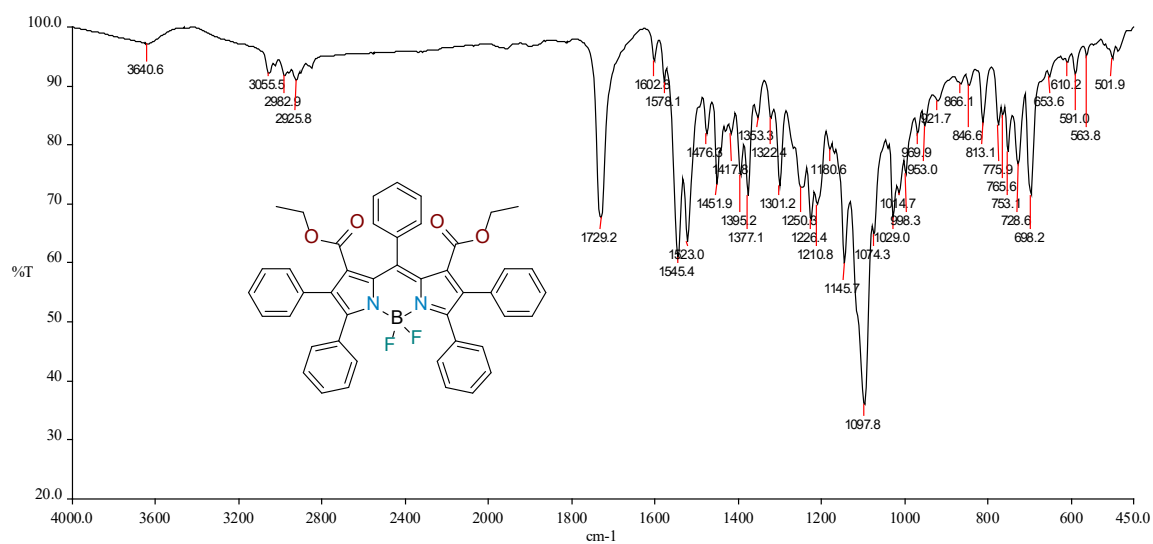


Figura D105. Espectro de FT-IR del compuesto **B8b** en KBr.

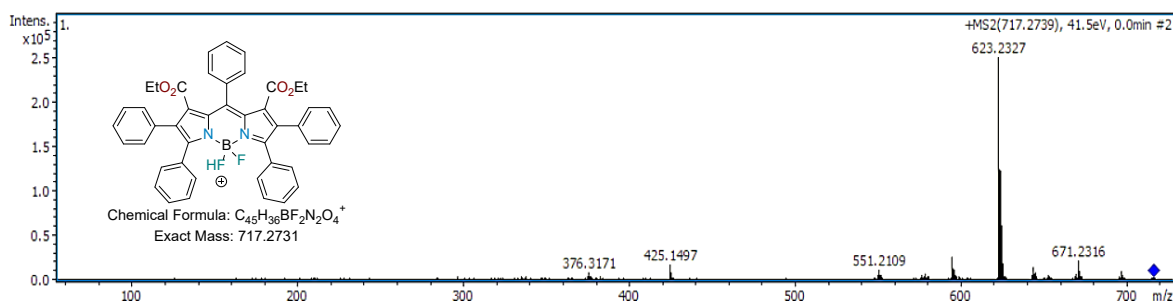
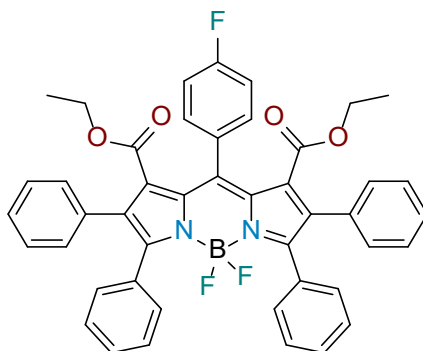
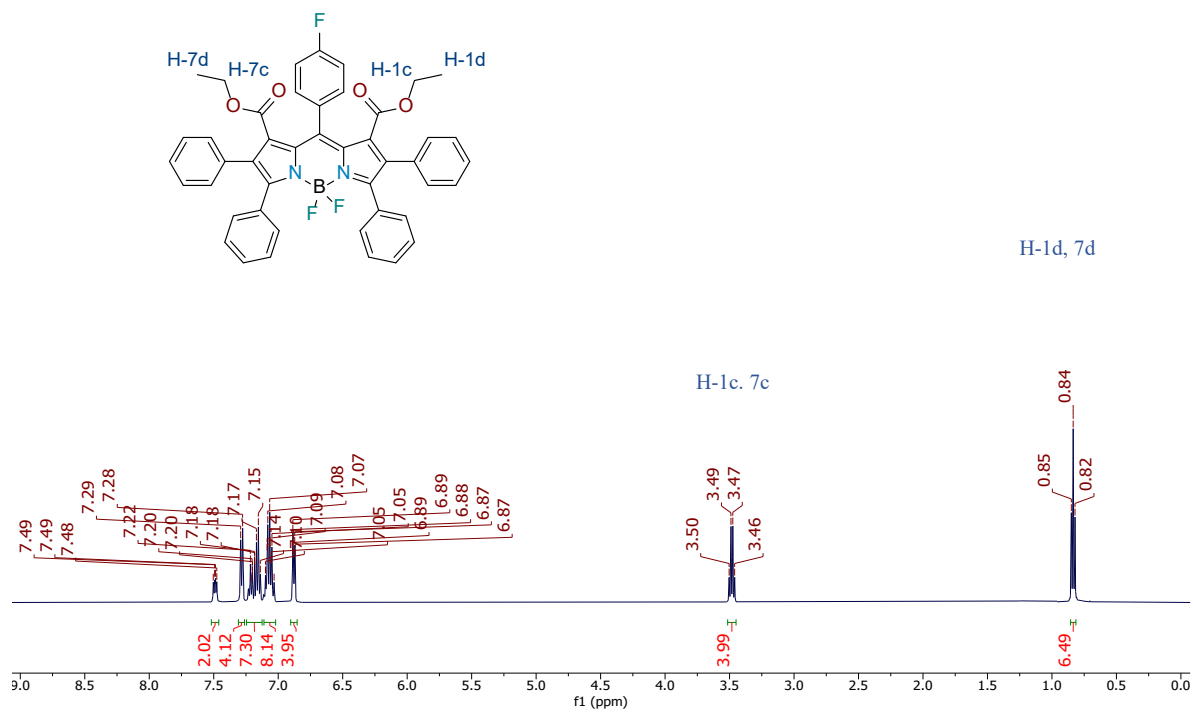


Figura D106. Espectro de ESI-MS del compuesto **B8b** en MeOH.



Dietil-4,4-difluoro-8-(4-fluorophenil)-2,3,5,6-tetrafenil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-1,7-dicarboxilato (B8c). Rendimiento 86%; sólido violeta; m.p. 466 – 468 °C; FT-IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}) = 1728.7 (C=O); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 7.49 (dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 2H, Ar), 7.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, Ar), 7.25 – 7.13 (m, 6H, Ar), 7.12 – 7.03 (m, 8H, Ar), 6.88 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 4H, Ar), 3.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, CH_2), 0.84 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 164.89 (C=O), 133.12 (Ar), 133.05 (Ar), 131.84 (Ar), 131.63 (Ar), 130.61 (Ar), 130.59 (Ar), 130.54 (Ar), 129.56 (Ar), 129.50 (Ar), 129.01 (Ar), 128.98 (Ar), 128.15 (Ar), 128.14 (Ar), 127.83 (Ar), 127.80 (Ar), 114.92 (Ar), 114.75 (Ar), 61.66 (CH_2), 13.70 (CH_3); ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -109.38 (dt, $J = 8.6, 3.9$ Hz), -131.87 (dd, $J = 59.3, 29.5$ Hz); UV-Vis (DCM) $\lambda_{\text{abs}} = 586$ nm; emisión $\lambda_{\text{em}} = 630$ nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para $C_{45}H_{35}BF_3N_2O_4^+$ $[M+H]^+$ 735.2636, encontrada 735.2625.



*Figura D107. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B8c** en CDCl_3 a 500 MHz.*

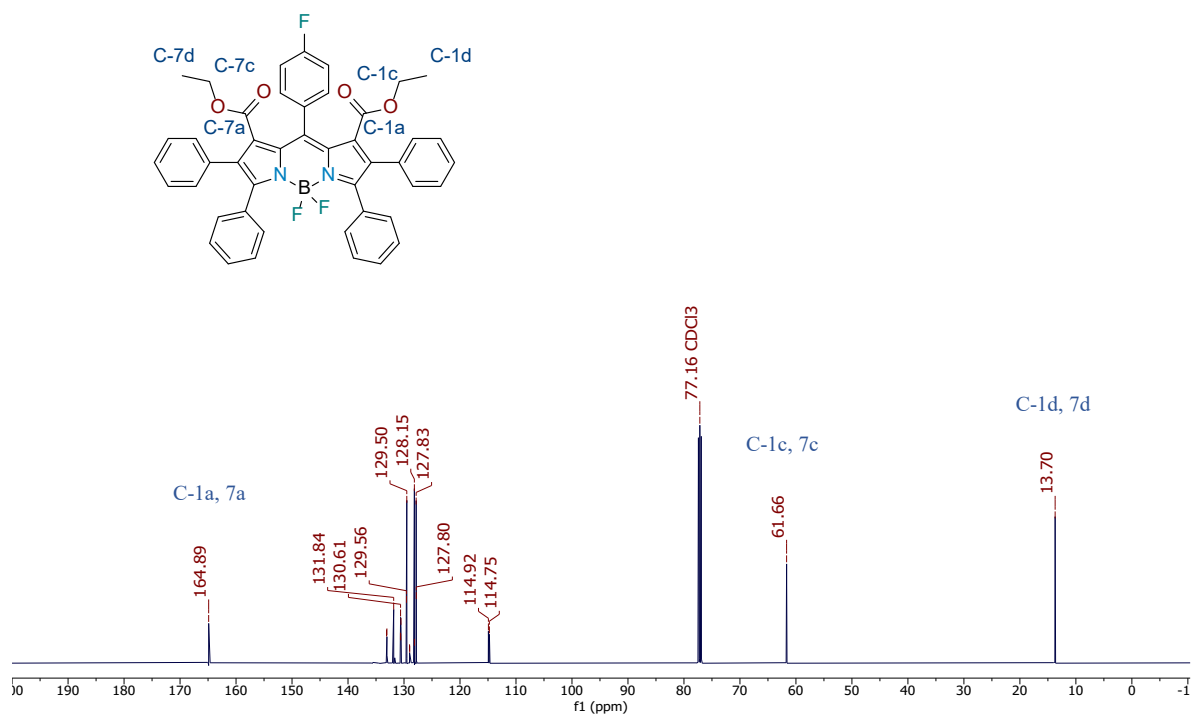


Figura D108. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **B8c** en CDCl_3 a 125 MHz.

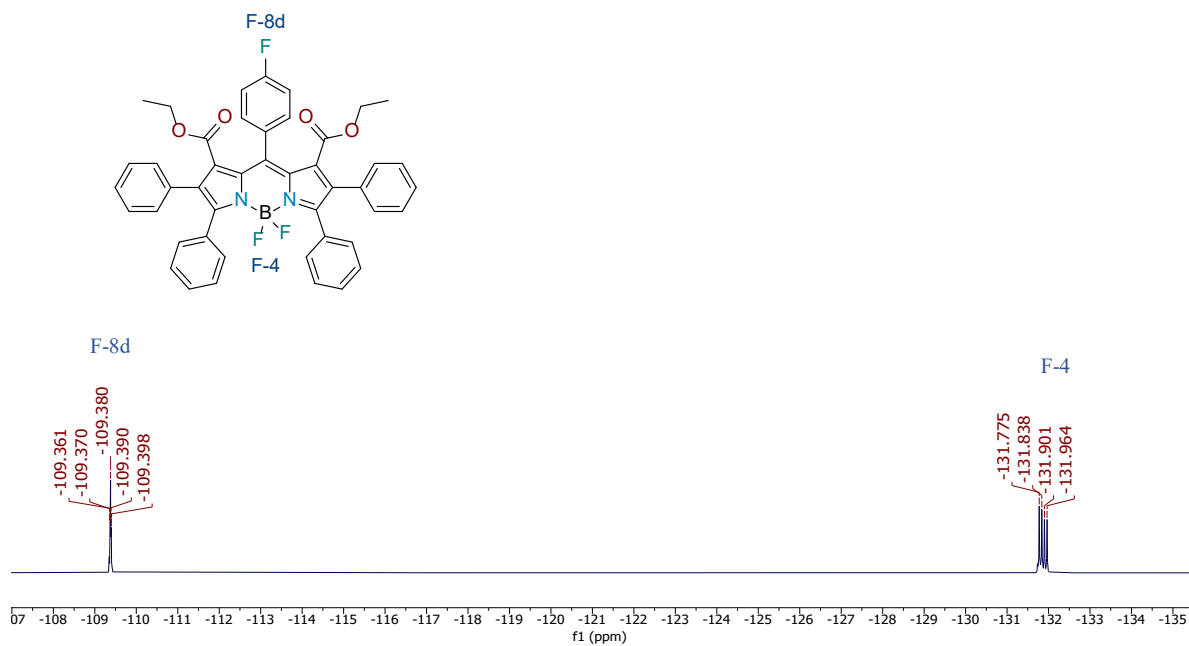


Figura D109. Espectro de ¹⁹F NMR de B8c en CDCl₃ 471 MHz.

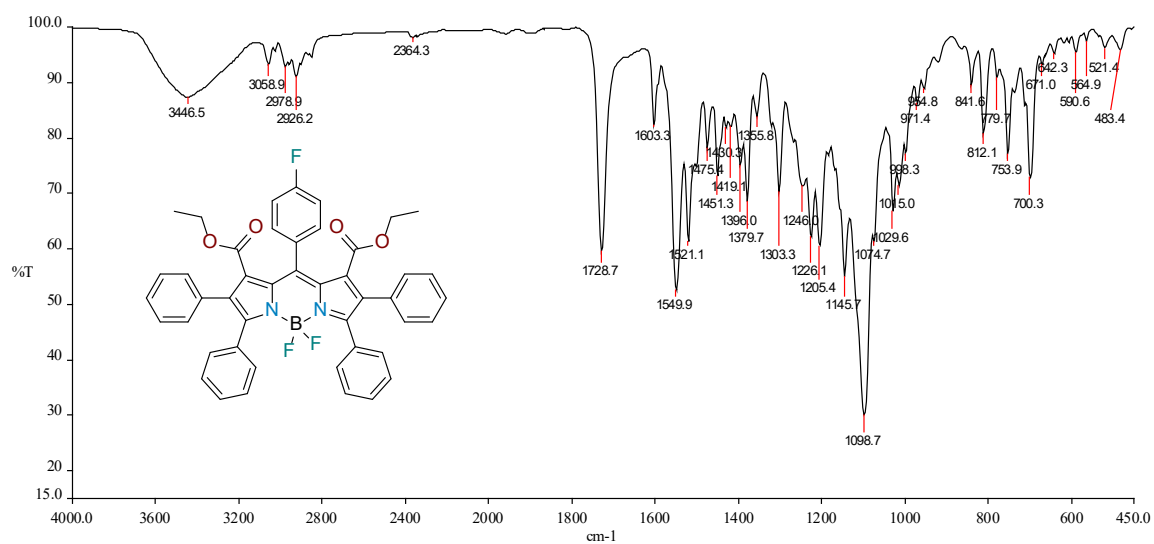


Figura D110. Espectro de FT-IR del compuesto B8c en KBr.

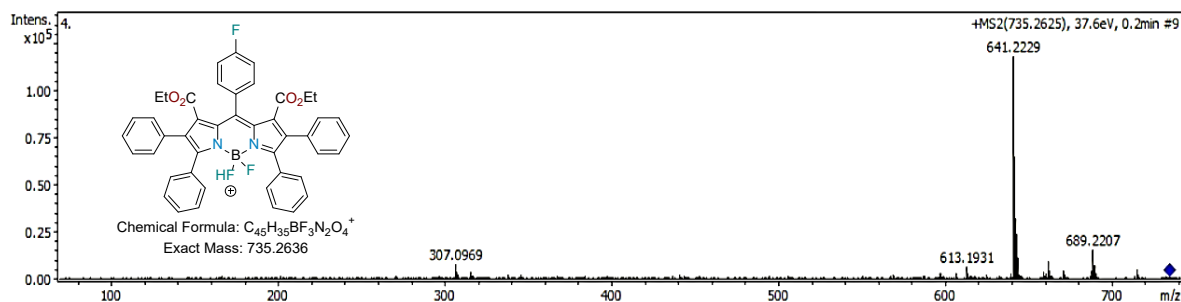
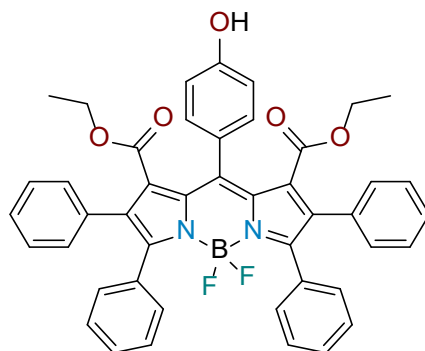


Figura D111. Espectro de ESI-MS del compuesto **B8c** en MeOH.



Dietil-4,4-difluoro-8-(4-hidroxifenil)-2,3,5,6-tetrafenil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-1,7-dicarboxilato (B8d). Rendimiento 89%; sólido azul; m.p. 280 – 282 °C; FT-IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1})= 1728.9 (C=O); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 4H, Ar), 7.33 – 7.11 (m, 12H, Ar), 7.01 – 6.94 (m, 4H, Ar), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 3.62 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH_2), 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 165.42 (C=O), 158.52 (Ar), 156.60 (Ar), 144.90 (Ar), 134.44 (Ar), 132.44 (Ar), 131.88 (Ar), 131.80 (Ar), 130.54 (Ar), 129.39 (Ar), 129.33 (Ar), 128.02 (Ar), 127.68 (Ar), 127.60 (Ar), 125.27 (Ar), 114.74 (Ar), 61.80 (CH_2), 13.56 (CH_3); UV-Vis (DCM) λ_{abs} = 581 nm; emisión λ_{em} = 626 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para $\text{C}_{45}\text{H}_{36}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_5^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 733.2680, encontrada 733.2689.

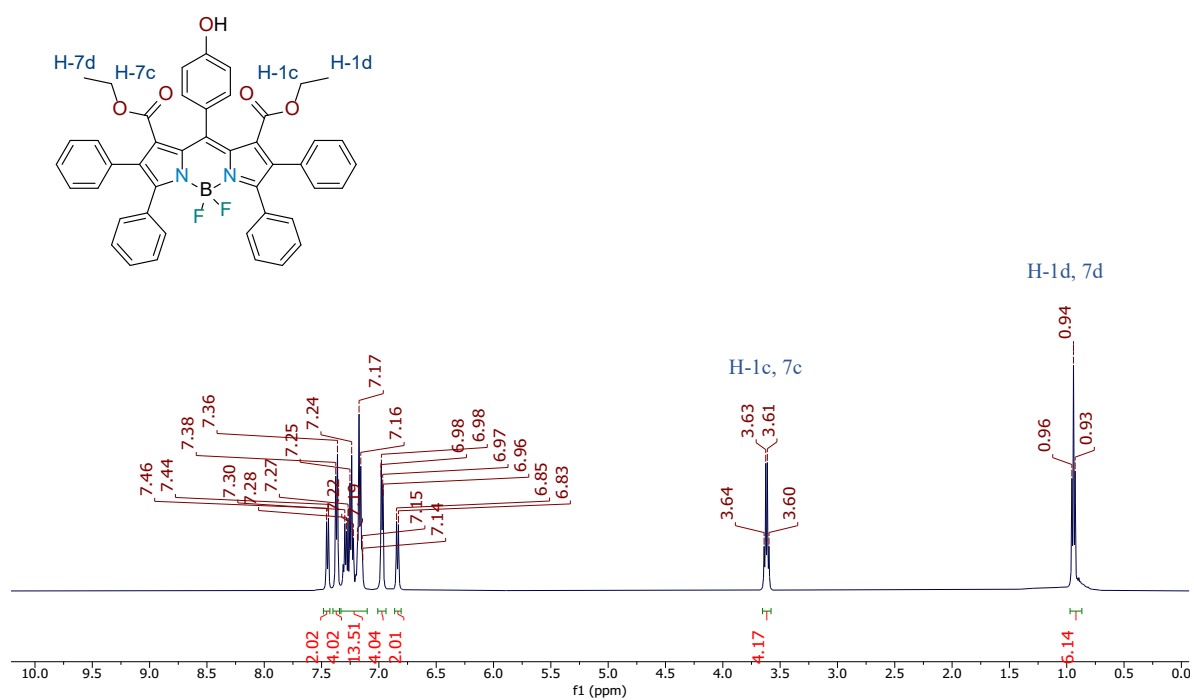


Figura D112. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B8d** en CDCl_3 a 500 MHz.

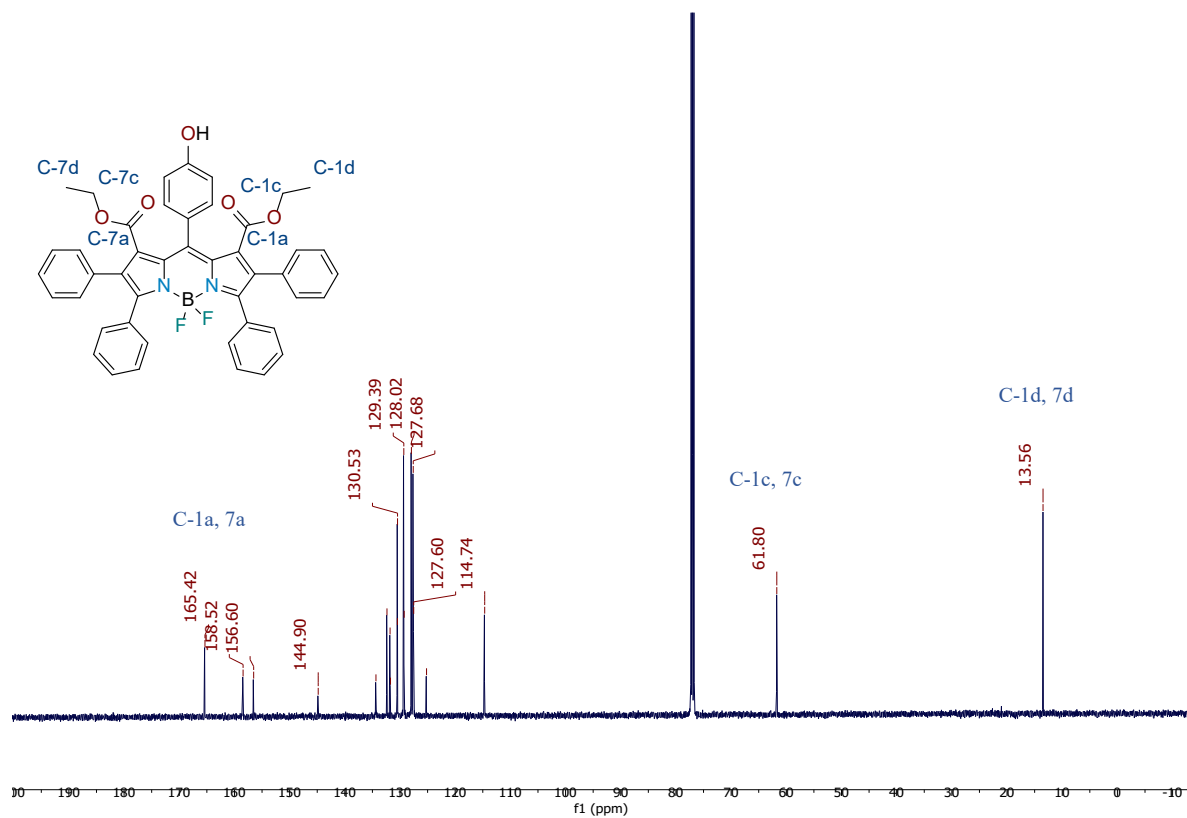


Figura D113. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B8d** en CDCl₃ a 125 MHz.

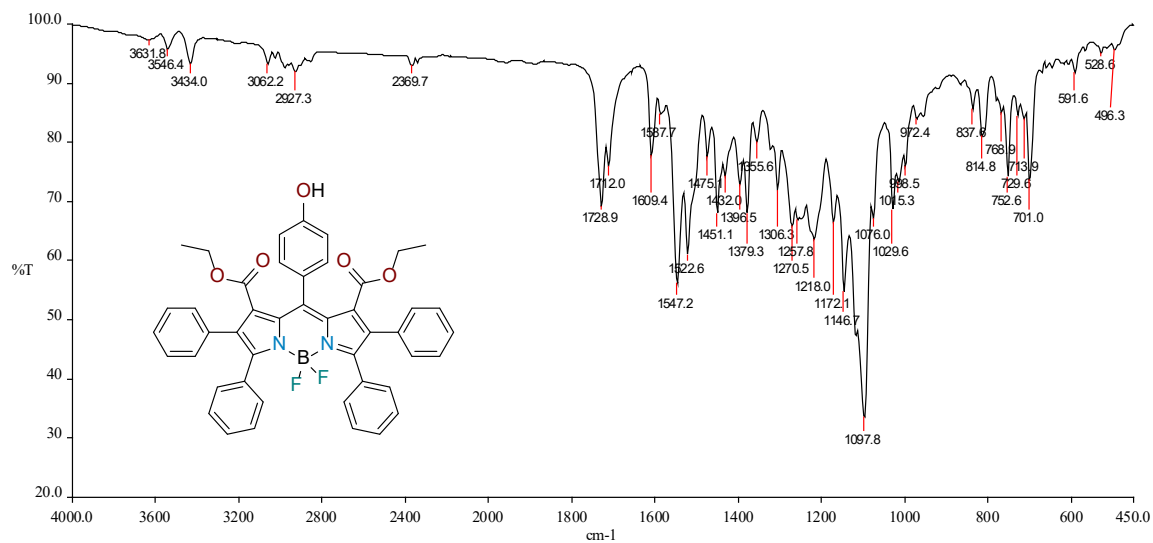


Figura D114. Espectro de FT-IR del compuesto **B8d** en KBr.

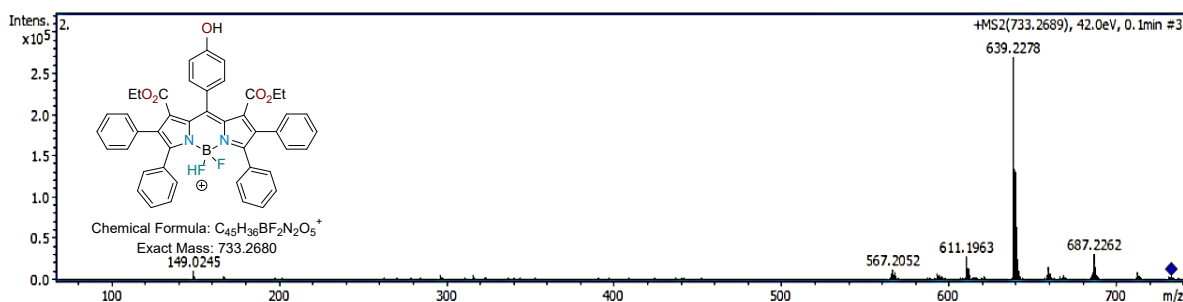
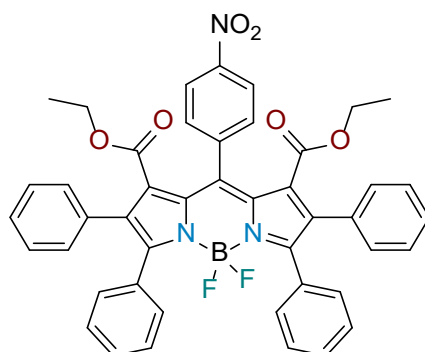
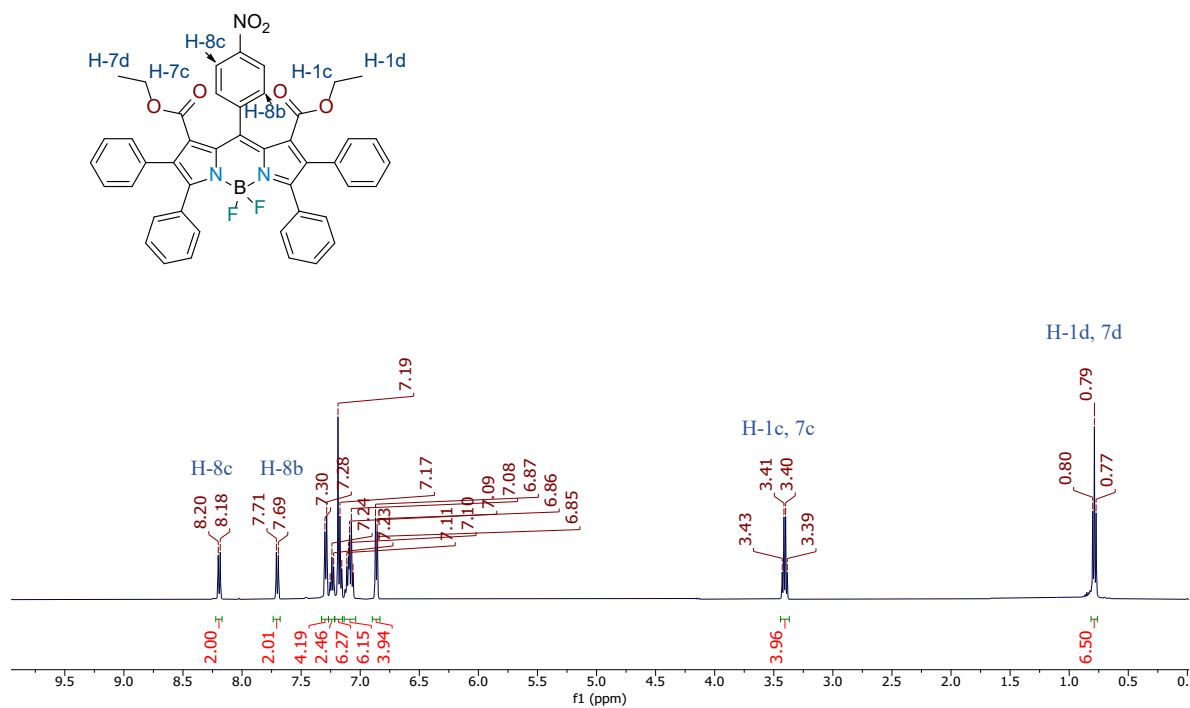


Figura D115. Espectro de ESI-MS del compuesto **B8d** en MeOH.



Dietil-4,4-difluoro-8-(4-nitrofenil)-2,3,5,6-tetrafenil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-1,7-dicarboxilato (B8e). Rendimiento 56%; sólido purpura; m.p. 286 – 288 °C; FT-IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) = 1729.1 (C=O); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 4H, Ar), 7.24 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Ar), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 6H, Ar), 7.09 (dt, J = 14.2, 6.9 Hz, 6H, Ar), 6.89 – 6.81 (m, 4H, Ar), 3.41 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH₂), 0.79 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 164.7 (C=O), 158.2 (Ar), 149.1 (Ar), 140.9 (Ar), 139.2 (Ar), 135.2 (Ar), 134.4 (Ar), 132.2 (Ar), 131.6 (Ar), 131.0 (Ar), 130.6 (Ar), 130.3 (Ar), 129.8 (Ar), 129.4 (Ar), 128.2 (Ar), 128.0 (Ar), 127.9 (Ar), 122.6 (Ar), 61.8 (CH₂), 13.6 (CH₃); ¹⁹F RMN (471 MHz, CDCl₃) δ -131.79 (dd, J = 59.0, 29.4 Hz); UV-Vis (DCM) λ_{abs} = 595 nm; emisión λ_{em} = 652 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₄₅H₃₅BF₂N₃O₆⁺ [M+H]⁺ 762.2581, encontrada 772.2609.



*Figura D116. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B8e** en CDCl_3 a 500 MHz.*

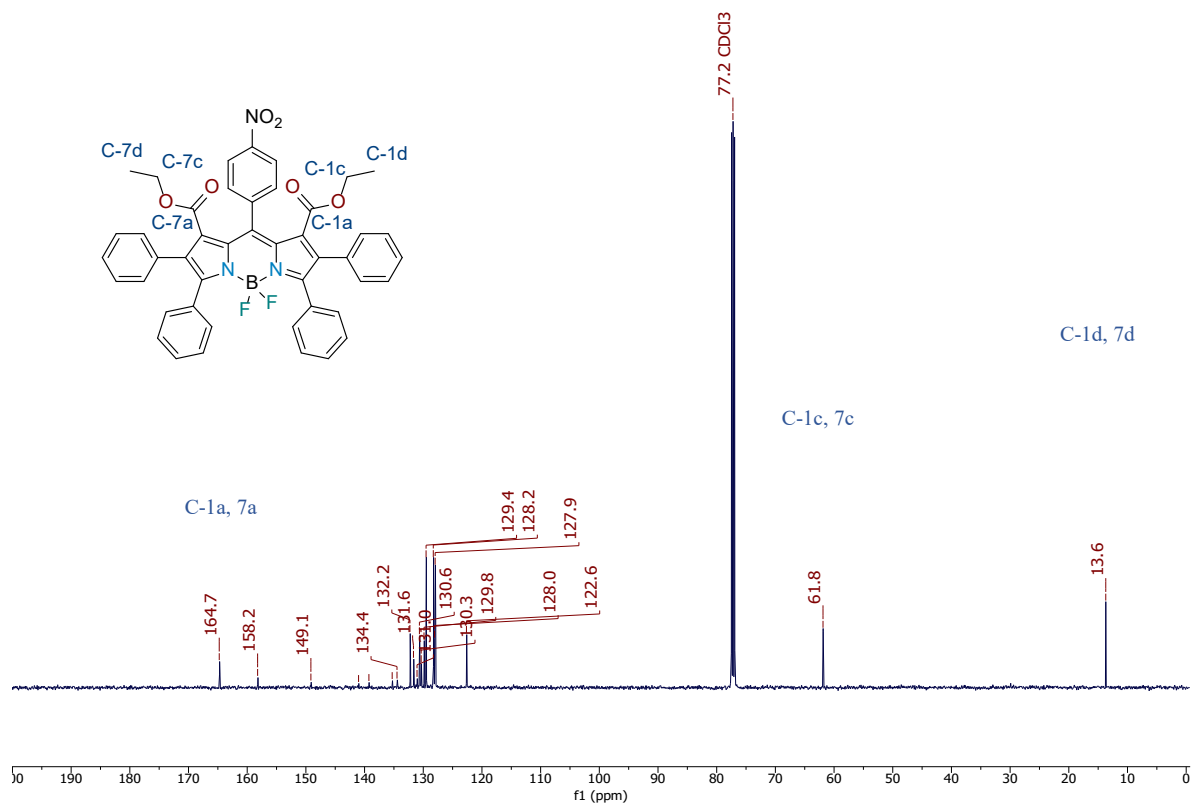


Figura D117. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B8e** en CDCl₃ a 125 MHz.

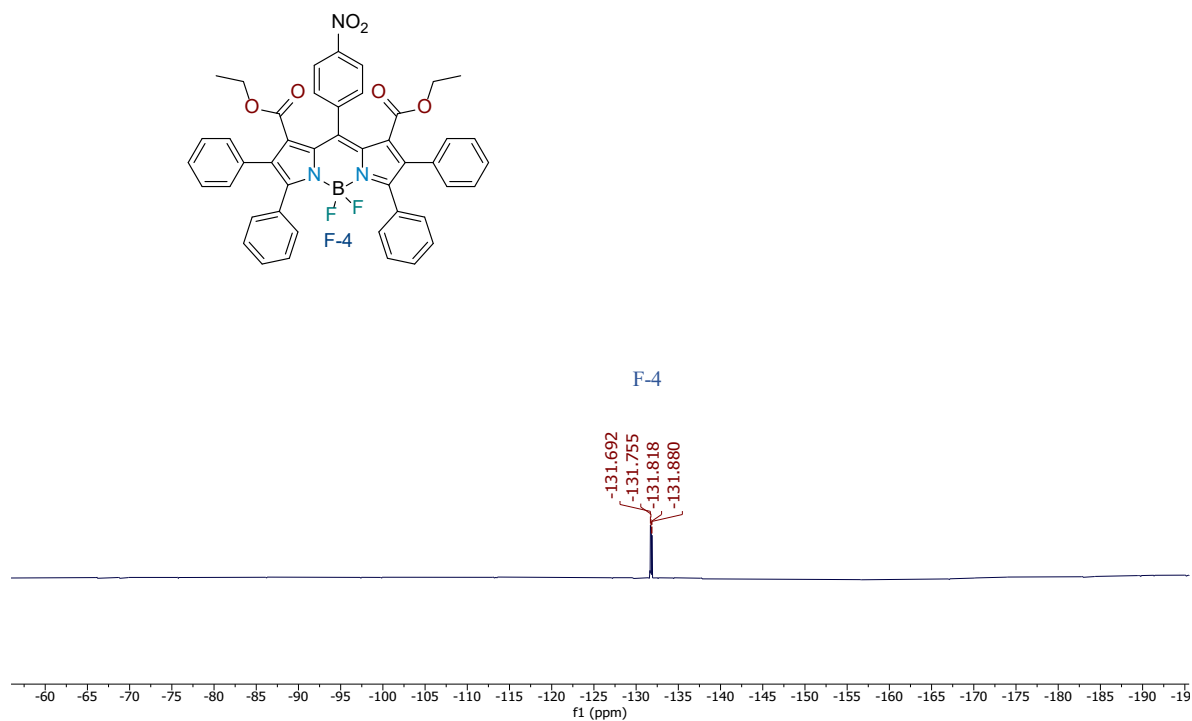


Figura D118. Espectro de ¹⁹F NMR de **B8e** en CDCl₃ 471 MHz.

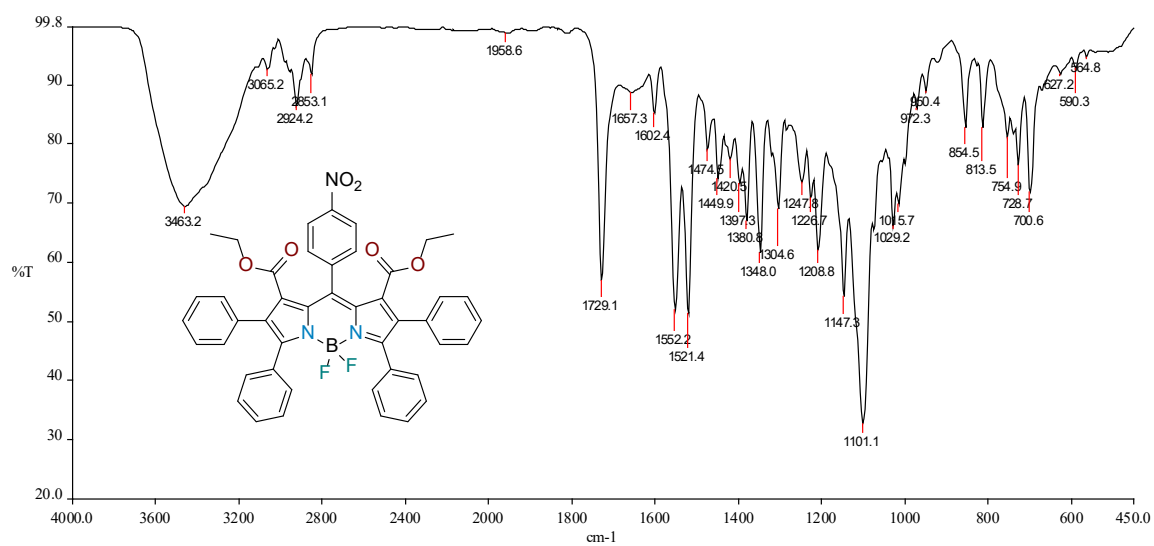


Figura D119. Espectro de FT-IR del compuesto **B8e** en KBr.

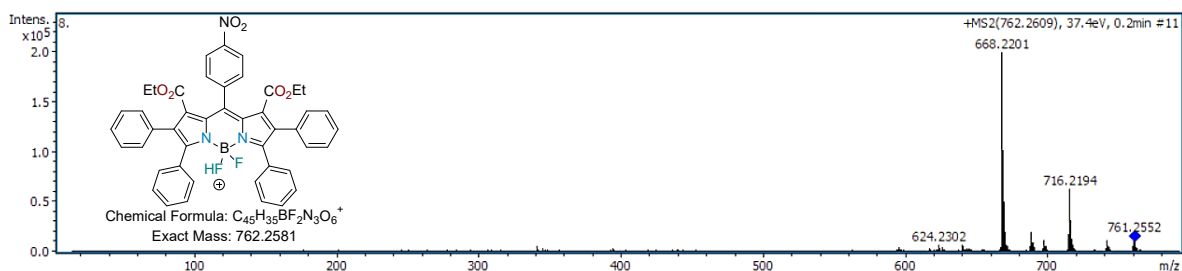
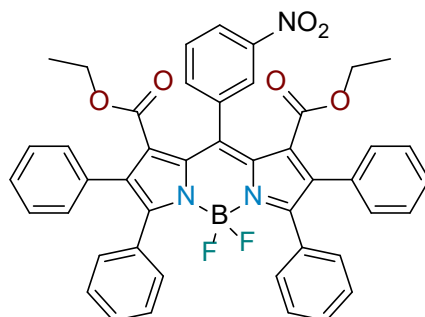


Figura D120. Espectro de ESI-MS del compuesto **B8e** en MeOH.



Dietil-4,4-difluoro-8-(3-nitrofenil)-2,3,5,6-tetrafenil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-1,7-dicarboxilato (B8f). Rendimiento 35%; sólido blanco; m.p. 298 – 300 °C; FT-IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) = 1730 (C=O); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H, Ar), 8.39 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H, Ar), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H, Ar), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 4H, Ar), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 2H, Ar), 7.28 – 7.23 (m, 4H, Ar), 7.20 – 7.12 (m, 6H, Ar), 6.98 – 6.94 (m, 4H, Ar), 3.52 (dq, J = 10.8, 7.1 Hz, 2H, Ar), 3.39 (dq, J = 10.7, 7.2 Hz, 2H, CH₂), 0.82 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 164.7 (C=O), 158.1 (Ar), 147.4 (Ar), 140.5 (Ar), 135.1 (Ar), 134.4 (Ar), 134.2 (Ar), 131.6 (Ar), 130.8 (Ar), 130.3 (Ar), 129.7 (Ar), 129.4 (Ar), 128.8 (Ar), 127.9 (Ar), 127.6 (Ar), 125.9 (Ar), 125.0 (Ar), 61.7 (CH₂), 13.5 (CH₃); ¹⁹F RMN (471 MHz, CDCl₃) δ -131.51-132.01 (m); UV-Vis (DCM) λ_{abs} = 593 nm, emisión λ_{em} = 646 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₄₅H₃₅BF₂N₃O₆⁺ [M+H]⁺ 762.2581, encontrada 762.2573.

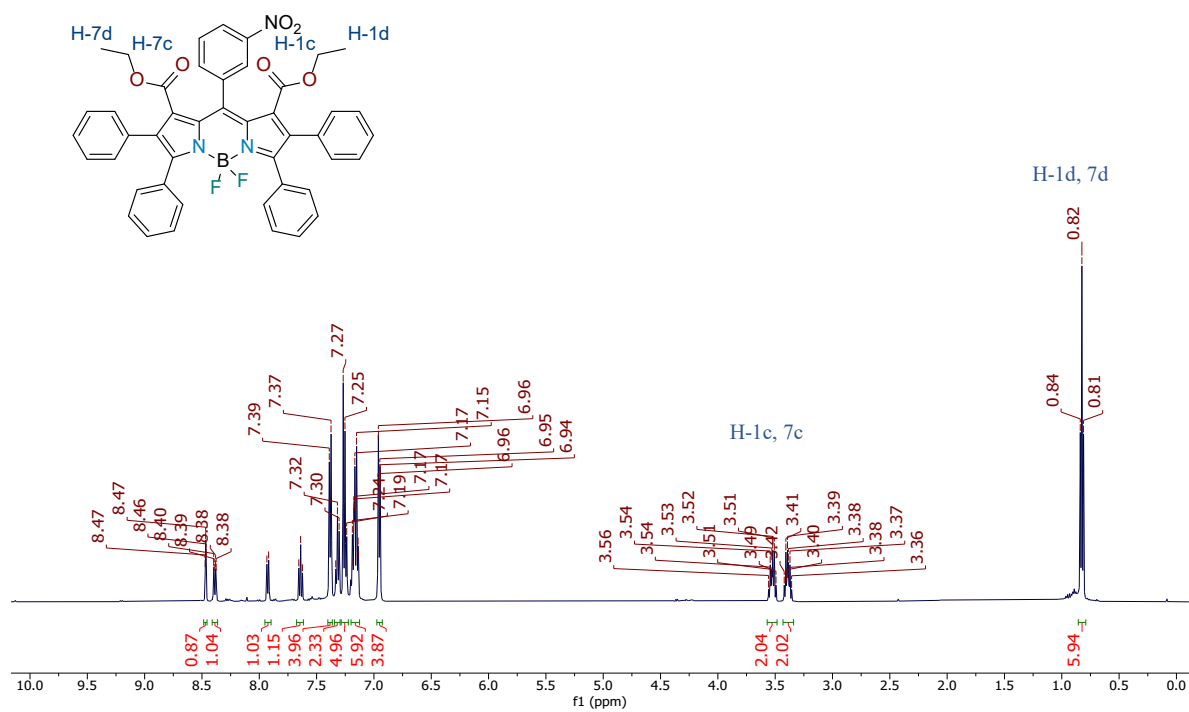
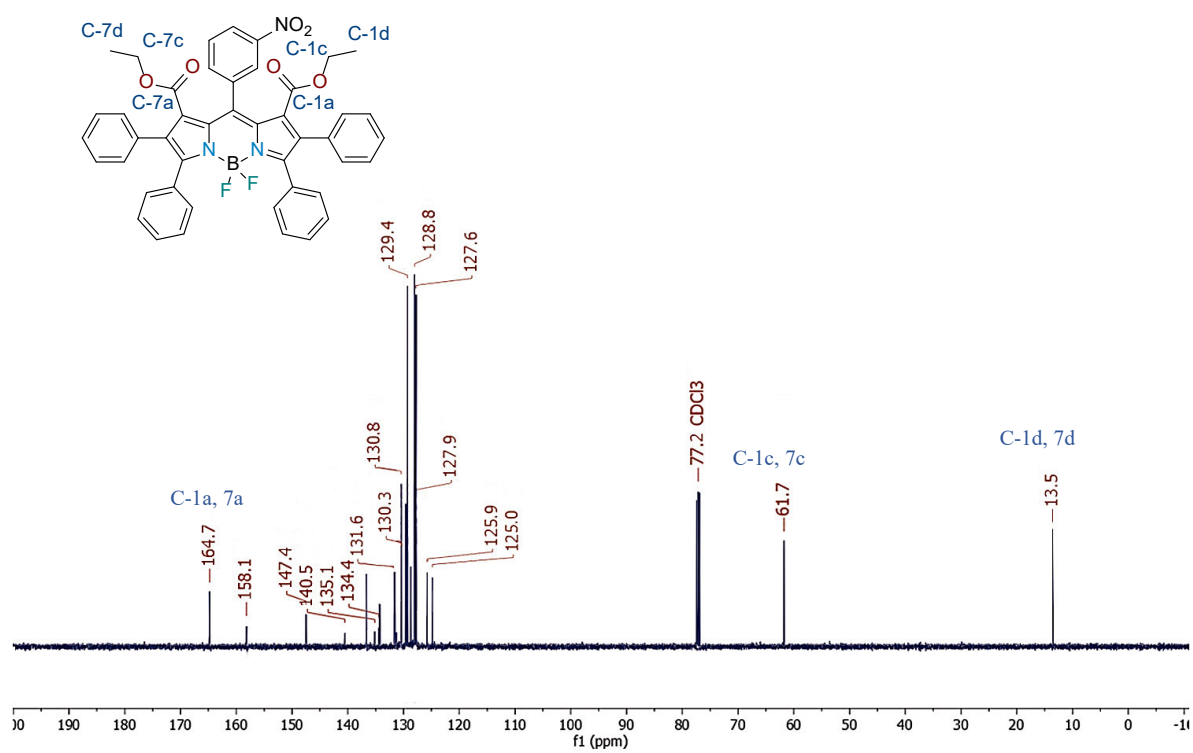


Figura D121. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B8f** en CDCl_3 a 500 MHz.



*Figura D122. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **B8f** en CDCl_3 a 125 MHz.*

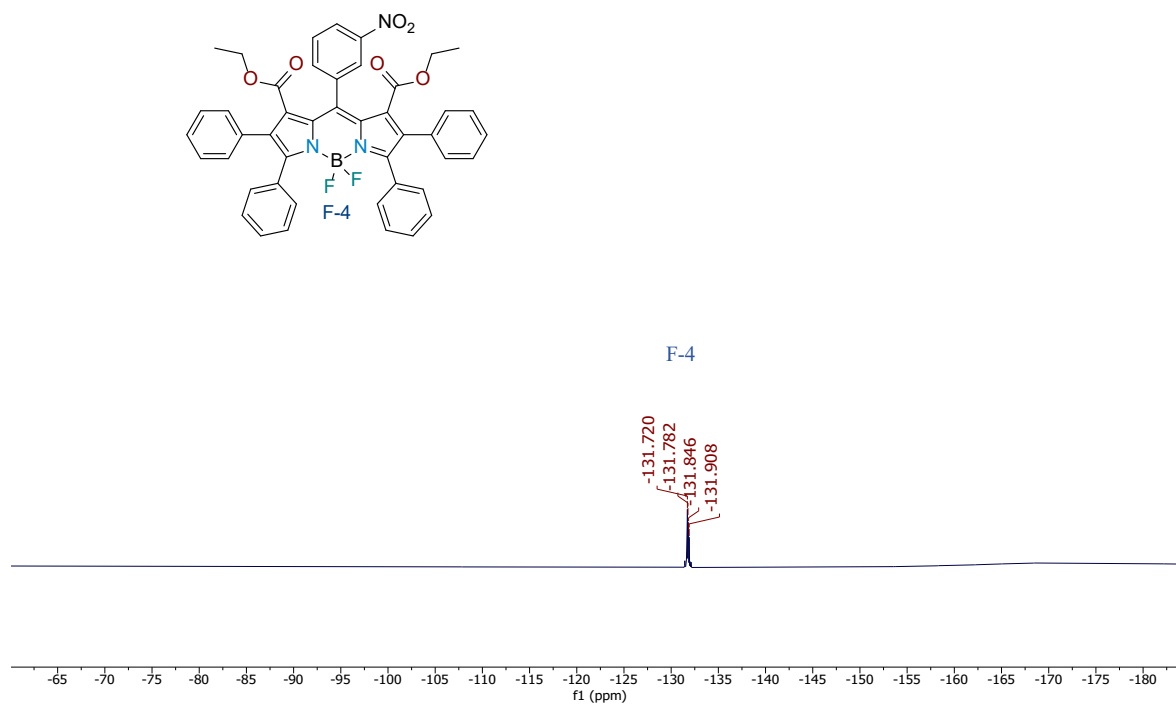


Figura D123. Espectro de ^{19}F NMR de **B8f** en CDCl_3 471 MHz.

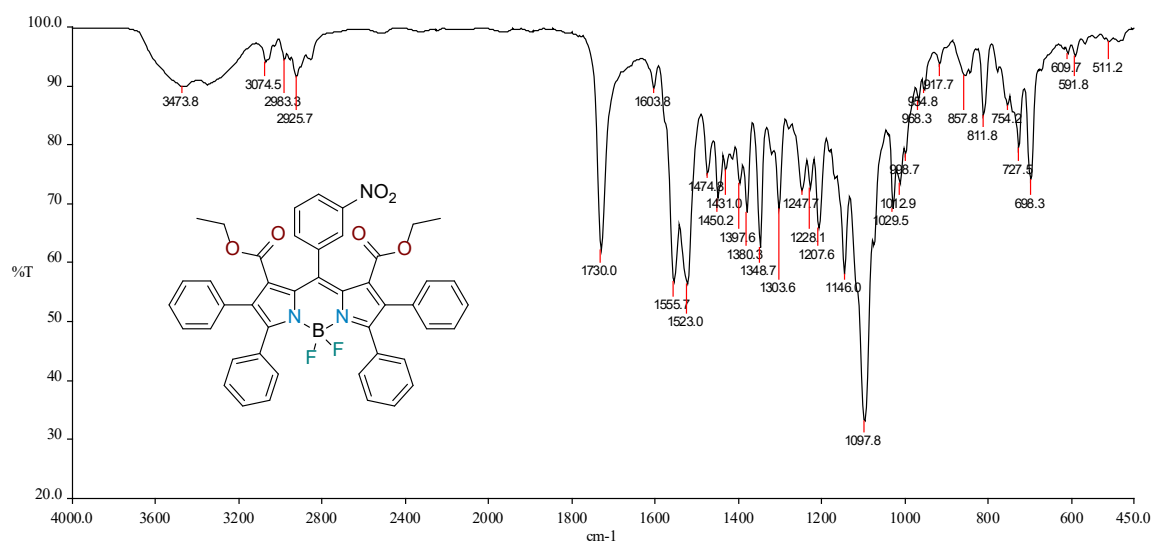


Figura D124. Espectro de FT-IR del compuesto **B8f** en KBr.

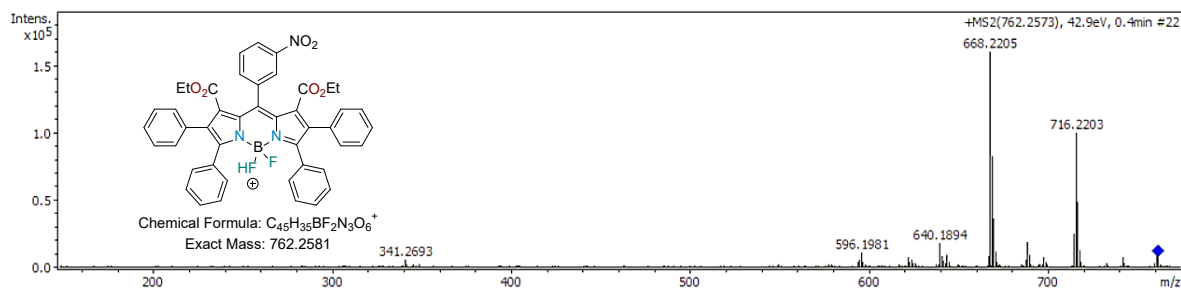
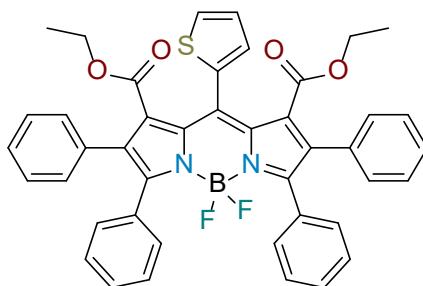


Figura D125. Espectro de ESI-MS del compuesto **B8f** en MeOH.



Dietil-4,4-difluoro-2,3,5,6-tetrafenil-8-(tiofen-2-il)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-1,7-dicarboxilato (B8g). Rendimiento 76%; sólido azul; m.p. 253 – 255 °C; FT-IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) = 1729 (C=O); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H, Ar), 7.35 – 7.02 (m, 18H, Ar), 6.92 – 6.86 (m, 4H, Ar), 3.62 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH₂), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 164.80 (C=O), 157.36 (Ar), 137.08 (Ar), 135.04 (Ar), 134.67 (Ar), 133.50 (Ar), 133.22 (Ar), 132.27 (Ar), 131.97 (Ar), 130.62 (Ar), 130.53 (Ar), 130.21 (Ar), 129.51 (Ar), 128.08 (Ar), 127.76 (Ar), 127.72 (Ar), 127.12 (Ar), 61.61 (CH₂), 13.75 (CH₃); ¹⁹F RMN (471 MHz, CDCl₃) δ -131.66 (d, J = 55.9 Hz); UV-Vis (DCM) λ_{abs} = 597 nm; emisión λ_{em} = 645 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₄₃H₃₄BF₂N₂O₄S⁺ [M+H]⁺ 723.2295, encontrada 723.2291.

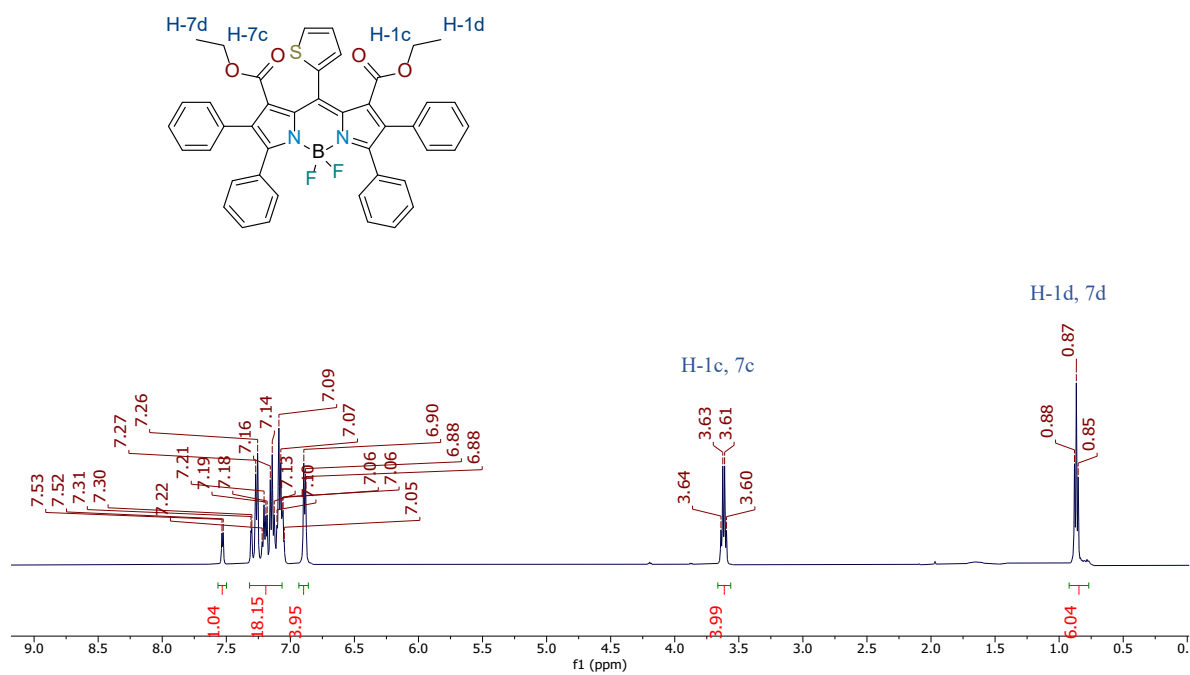


Figura D126. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B8g** en CDCl_3 a 500 MHz.

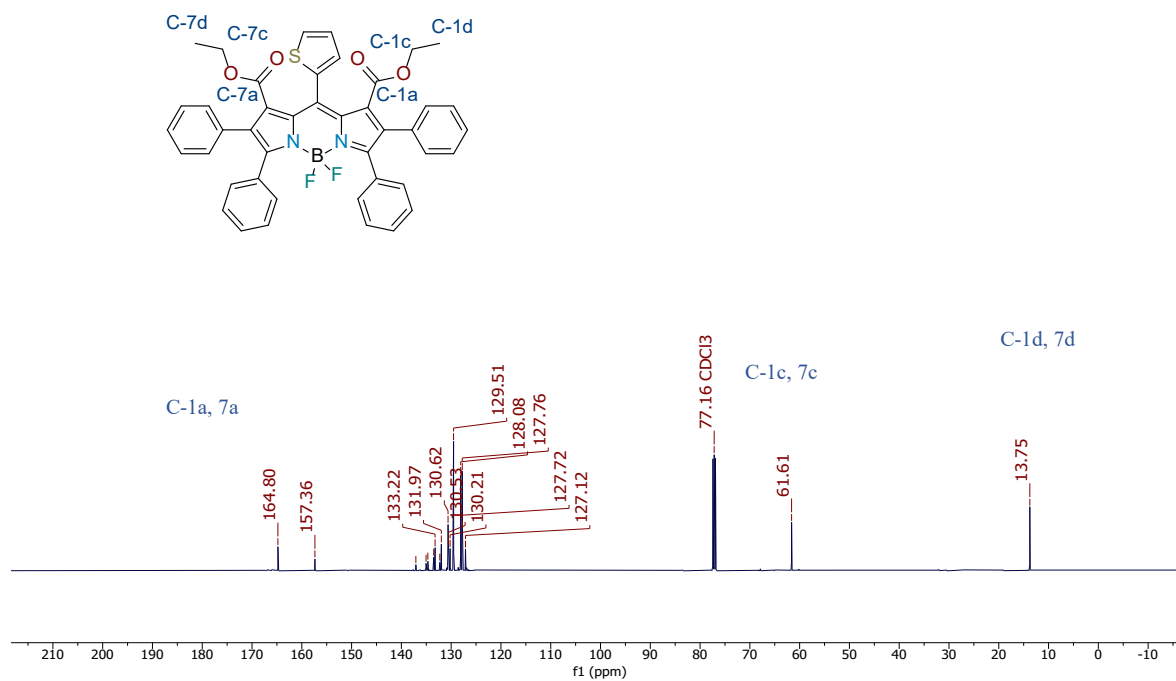
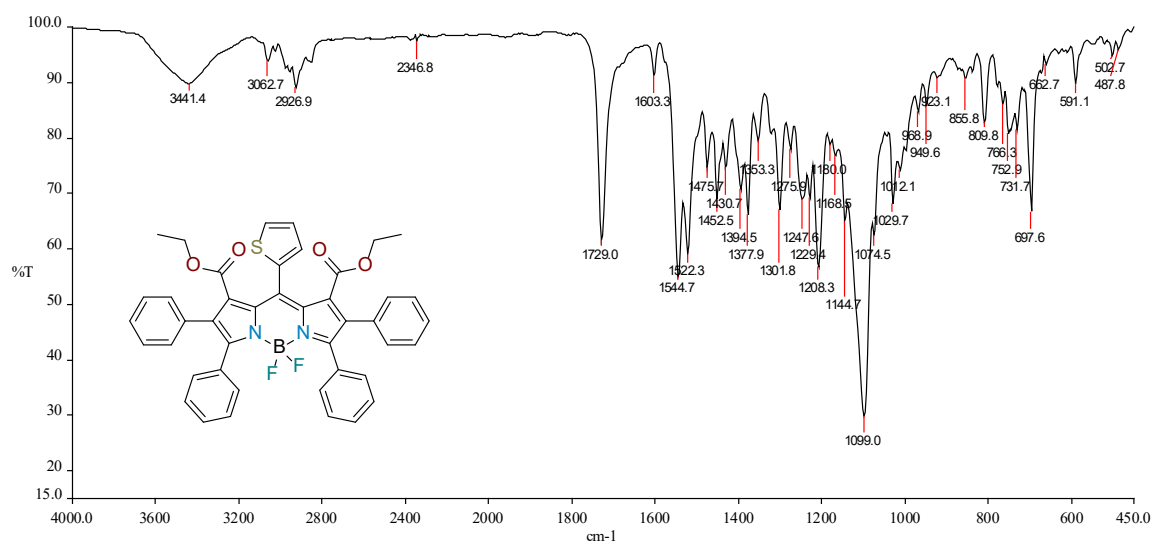
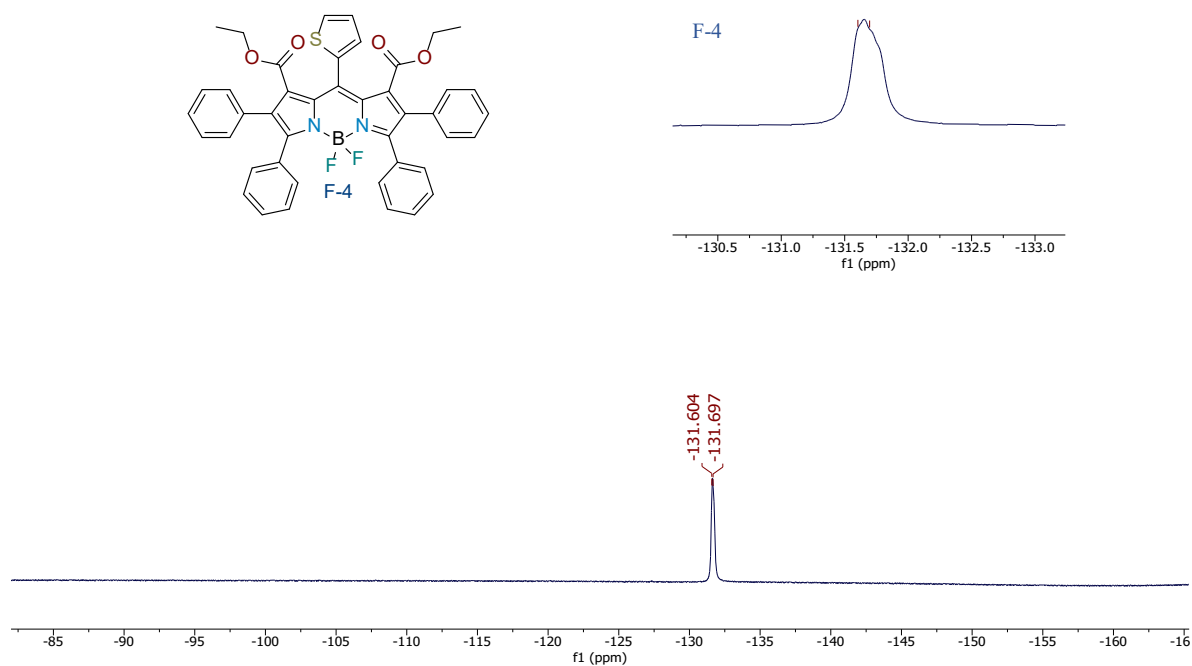


Figura D127. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **B8g** en CDCl_3 a 125 MHz.



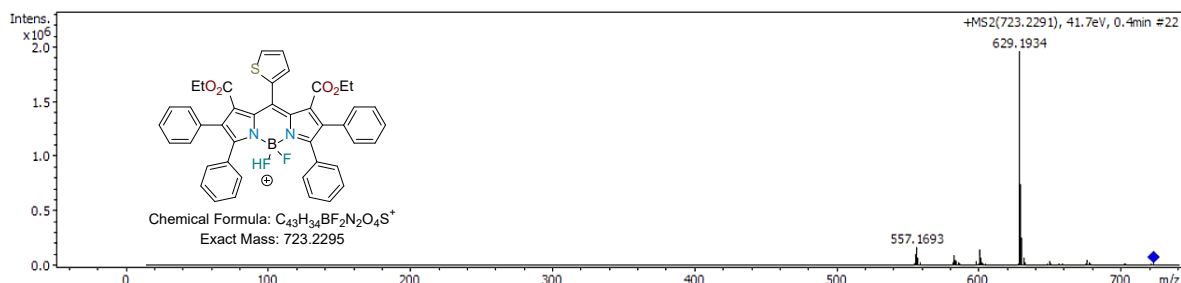
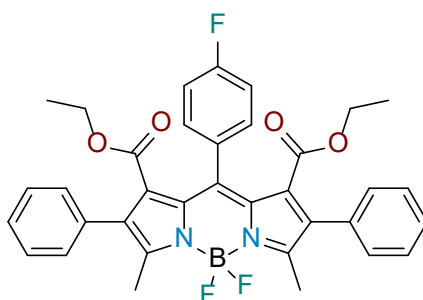
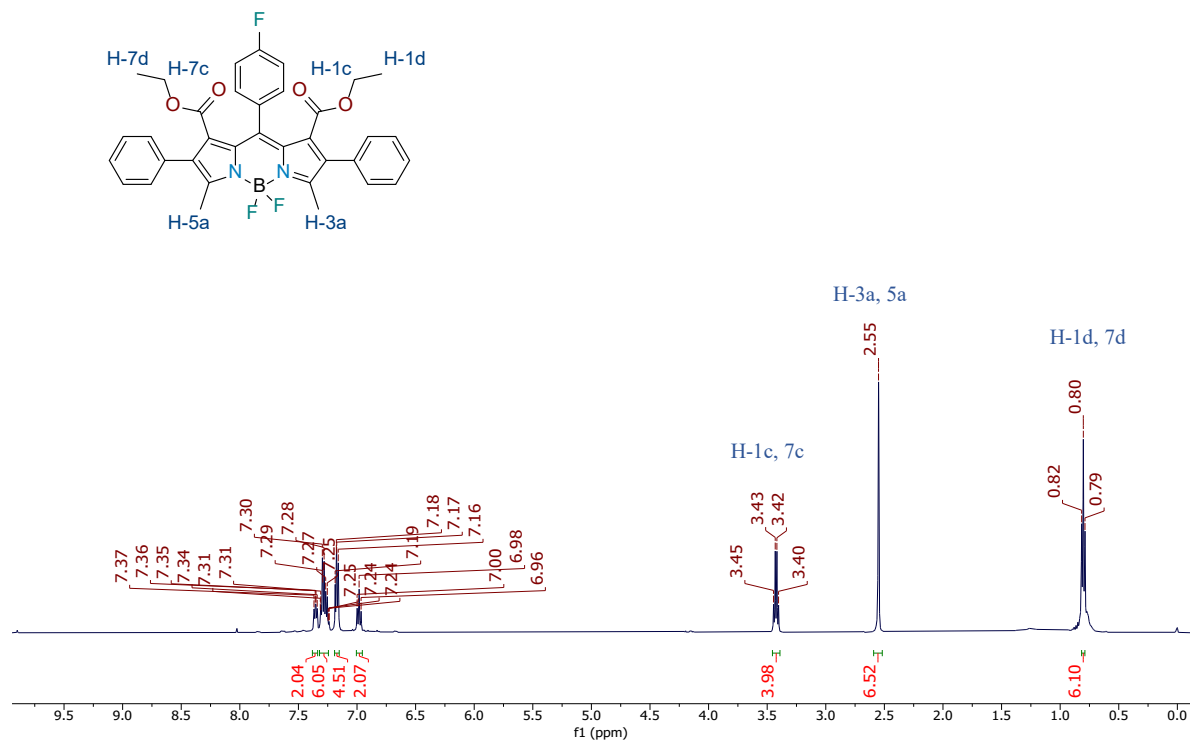


Figura D130. Espectro de ESI-MS del compuesto **B8g** en MeOH.



Dietil-4,4-difluoro-8-(4-fluorofenil)-3,7-dimetil-2,8-difenil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-1,7-dicarboxilato (B8h). Rendimiento 88%; sólido rosa; m.p. 198 – 201 °C; FT-IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1})= 1725.9 (C=O); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H, Ar), 7.28 (dt, J = 13.8, 6.7 Hz, 6H, Ar), 7.21 – 7.14 (m, 4H, Ar), 6.98 (t, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 3.42 (q, J = 7.2 Hz, 4H, CH_2), 2.55 (s, 6H, CH_3), 0.80 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH_3); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 164.81 (C=O), 162.91 (Ar), 141.53 (Ar), 134.13 (Ar), 133.93 (Ar), 132.72 (Ar), 132.65, 131.85 (Ar), 129.26 (Ar), 128.56 (Ar), 128.17 (Ar), 114.80 (Ar), 114.63 (Ar), 61.47 (CH_2), 13.69 (CH_3), 13.63 (CH_3). ^{19}F RMN (471 MHz, CDCl_3) δ -109.97 (dd, J = 9.1, 5.3 Hz), -147.35 (dd, J = 62.9, 31.3 Hz); UV-Vis (DCM) λ_{abs} = 559 nm; emisión λ_{em} = 600 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 611.2323, encontrada 611.2326.



*Figura D131. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B8h** en CDCl_3 a 500 MHz.*

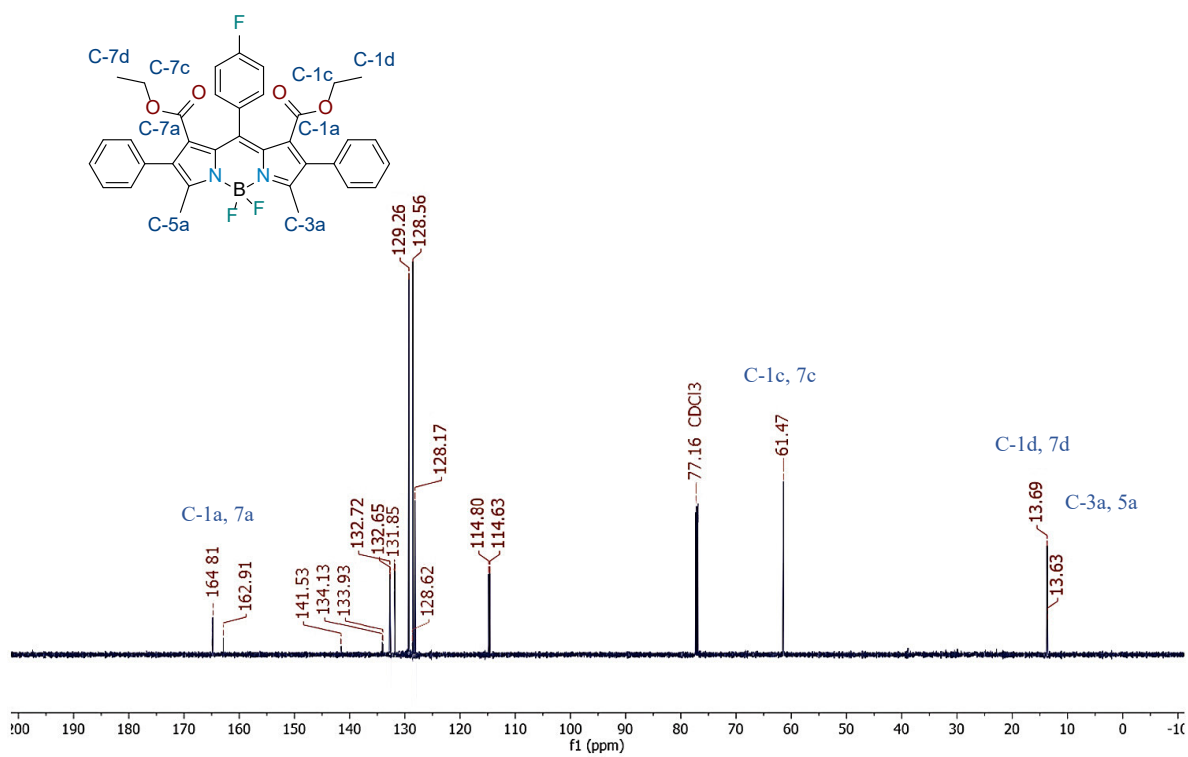


Figura D132. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **B8h** en CDCl_3 a 125 MHz.

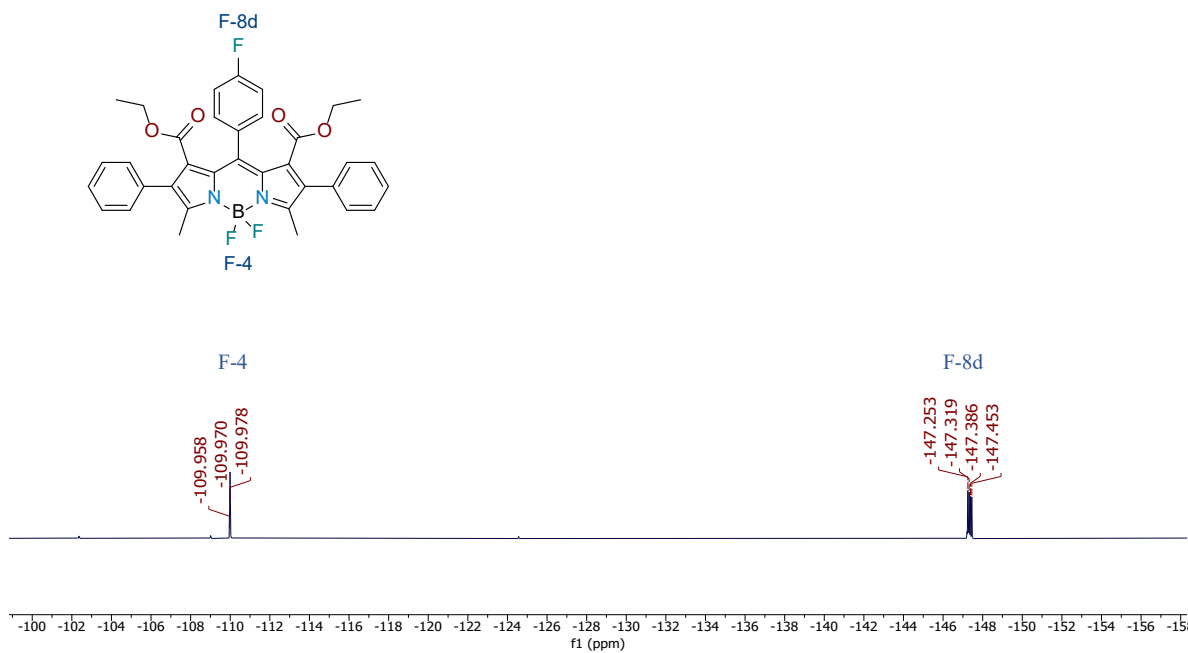


Figura D133. Espectro de ^{19}F NMR de **B8h** en CDCl_3 471 MHz.

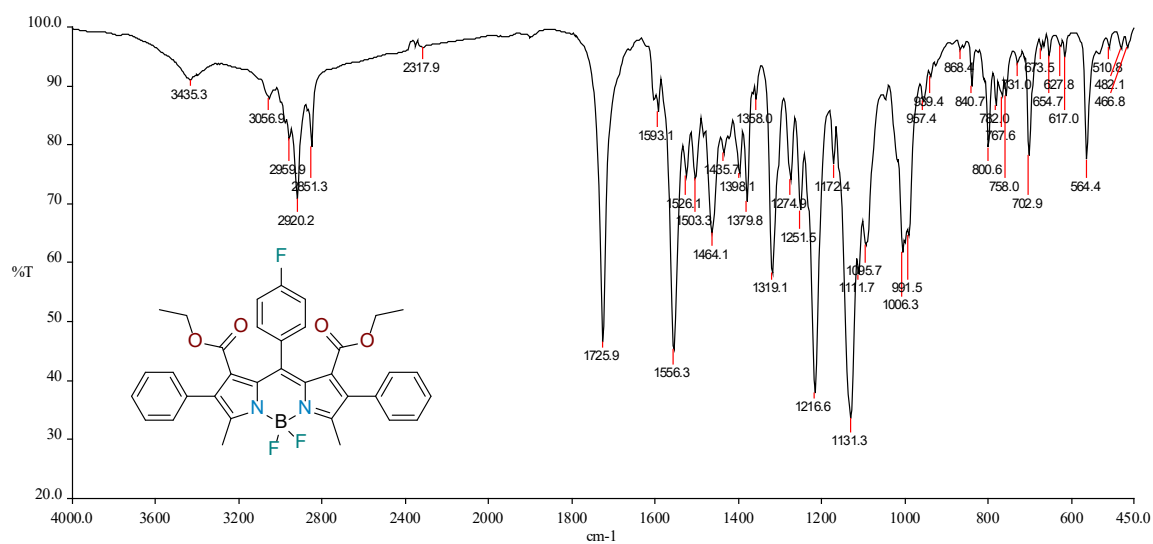


Figura D134. Espectro de FT-IR del compuesto **B8h** en KBr.

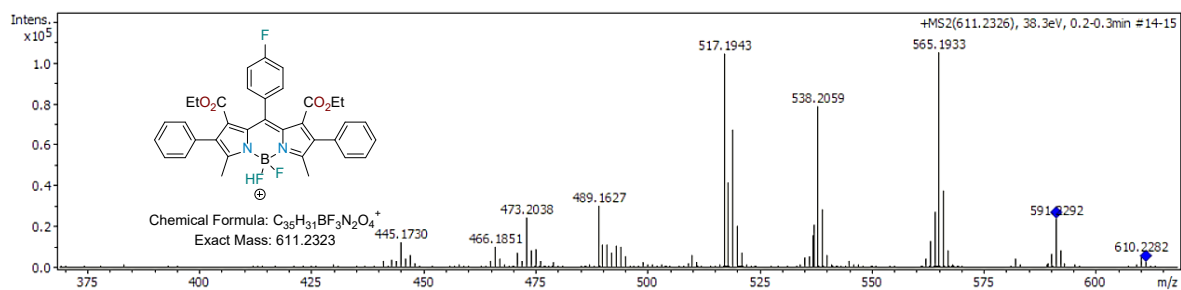
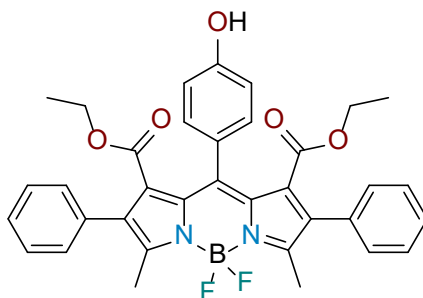


Figura D135. Espectro de ESI-MS del compuesto **B8h** en MeOH.



Dietil-4,4-difluoro-8-(4-hidroxifenil)-3,7-dimetil-2,8-difenil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-1,7-dicarboxilato (B8i**).** Rendimiento 64%; sólido rosa; m.p. 244 – 246 °C; FT-IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹) = 1704 (C=O), 3433 (-OH); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.38 – 7.09 (m, 12H, Ar), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ar), 3.46 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH₂), 2.54 (s, 6H, CH₃), 0.82 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 165.4 (C=O), 158.3 (Ar), 155.6 (Ar), 143.3 (Ar), 134.0 (Ar), 133.8 (Ar), 132.1 (Ar), 132.0 (Ar), 130.9 (Ar), 129.3 (Ar), 128.5 (Ar), 128.1 (Ar), 124.8 (Ar), 114.7 (Ar), 61.7 (CH₂), 13.7 (CH₃), 13.6 (CH₃); ¹⁹F RMN (471 MHz, CDCl₃) δ -147.30 (dd, J = 62.7, 31.3 Hz); UV-Vis (DCM) λ_{abs} = 556 nm; emisión λ_{em} = 596 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₃₅H₃₂BF₂N₂O₅⁺ [M+H]⁺ 609.2367, encontrada 609.2352.

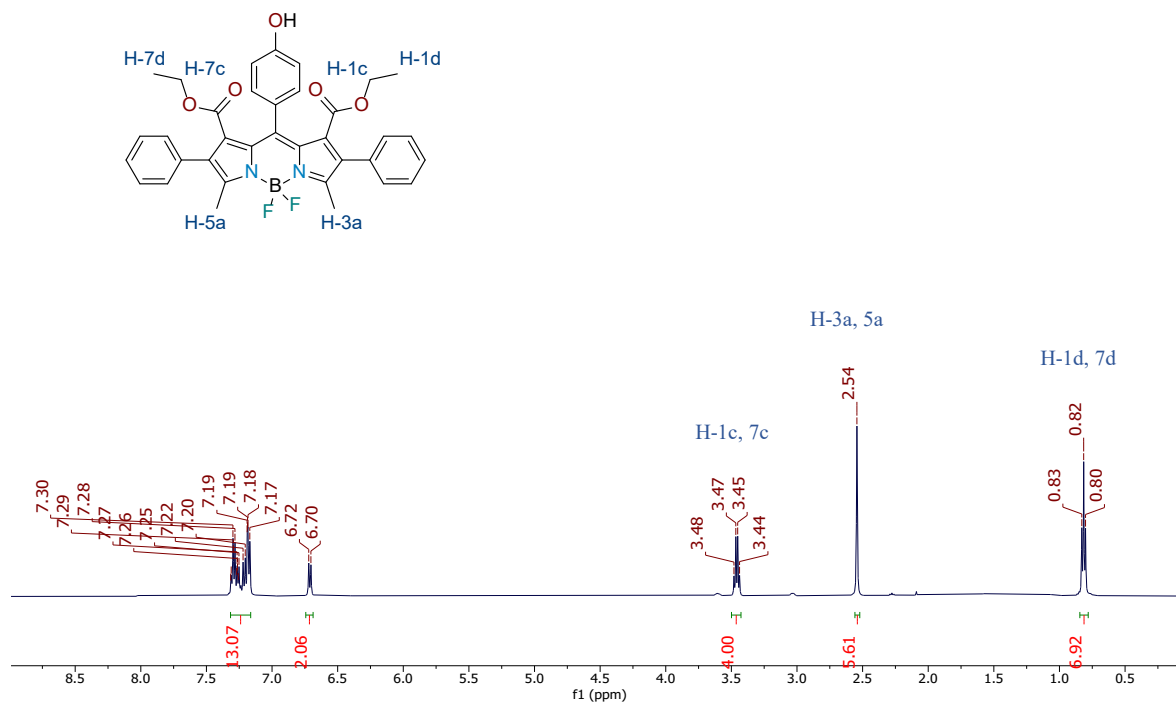
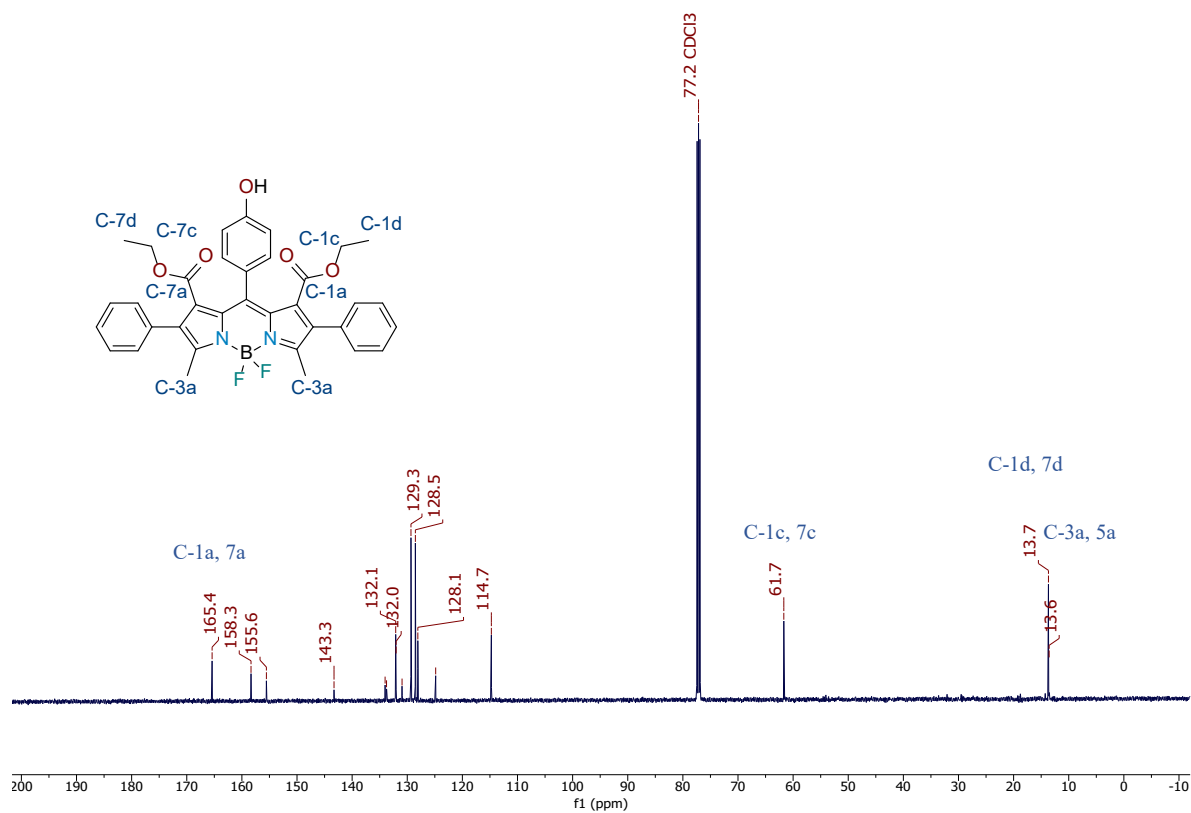


Figura D136. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B8i** en CDCl_3 a 500 MHz.



*Figura D137. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **B8i** en CDCl_3 a 125 MHz.*

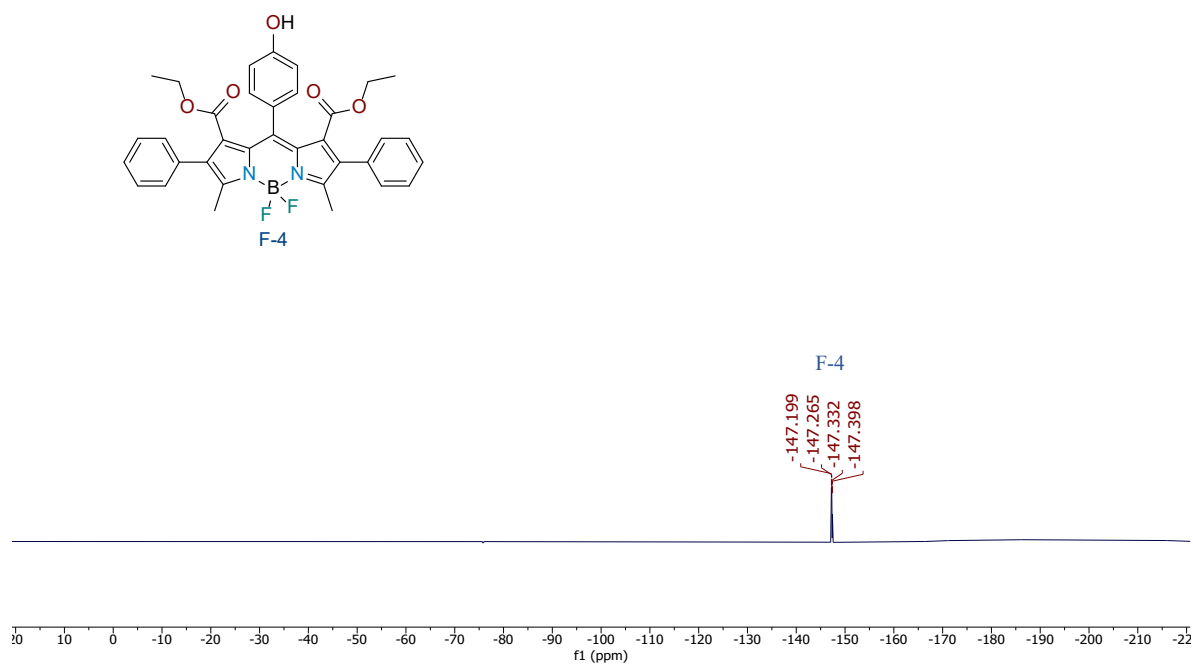


Figura D138. Espectro de ^{19}F NMR de **B8i** en CDCl_3 471 MHz.

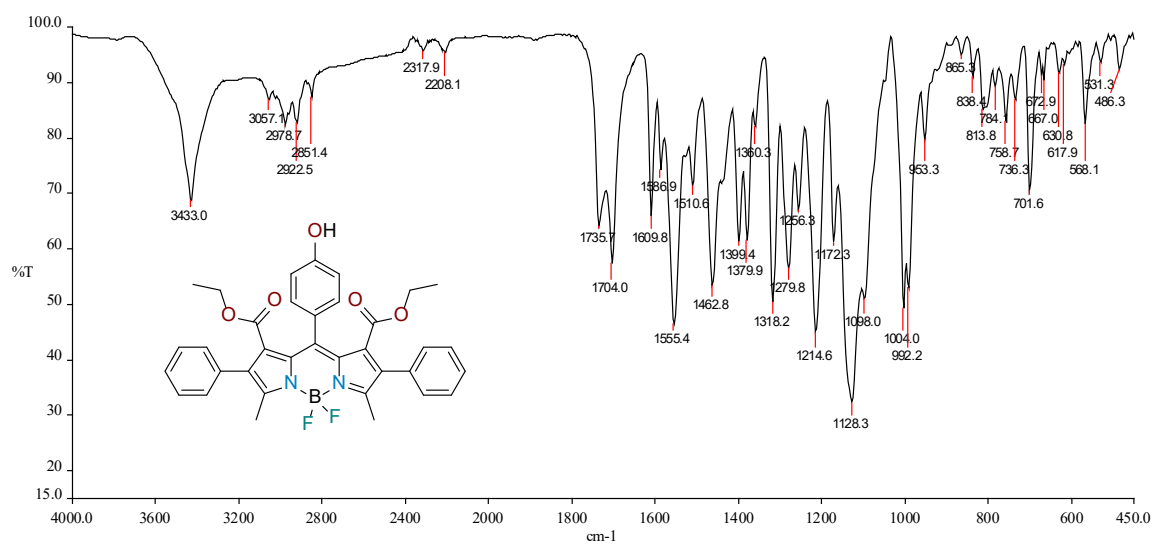


Figura D139. Espectro de FT-IR del compuesto **B8i** en KBr.

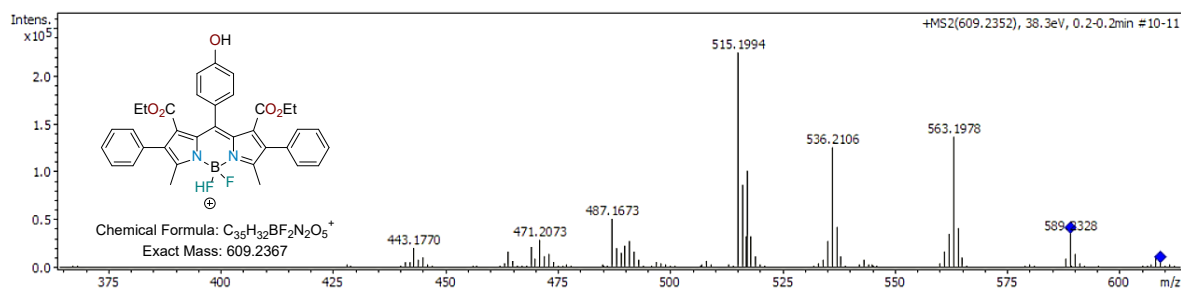
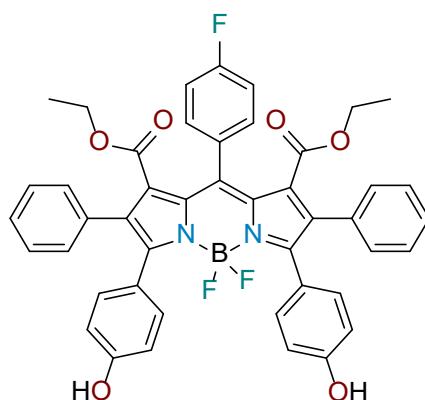


Figura D140. Espectro de ESI-MS del compuesto **B8i** en MeOH.



Dietil-4,4-difluoro-8-(4-fluorofenil)-3,7-bis(4-hidroxifenil)-2,8-difenil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-1,7-dicarboxilato (B8j**).** Rendimiento 75%; sólido azul; m.p. 187 – 189 °C; FT-IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹) = 1724 (C=O); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 7.54 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H, Ar), 7.22 – 7.06 (m, 12H, Ar), 7.01 – 6.93 (m, 4H, Ar), 6.51 (d, J = 8.3 Hz, 4H, Ar), 3.55 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH₂), 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 165.1 (C=O), 157.2 (Ar), 141.9 (Ar), 134.5 (Ar), 133.2 (Ar), 132.4 (Ar), 132.0 (Ar), 131.6 (Ar), 129.5 (Ar), 128.2 (Ar), 127.8 (Ar), 122.6 (Ar), 115.1 (Ar), 114.9 (Ar), 61.7 (CH₂), 13.7 (CH₃); ¹⁹F RMN (471 MHz, CDCl₃) δ -107.42 – -111.46 (m), -130.65; UV-Vis (DCM) λ_{abs} = 602 nm; emisión λ_{em} = 653 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₄₅H₃₅BF₃N₂O₆⁺ [M+H]⁺ 767.2535, encontrada 767.2523.

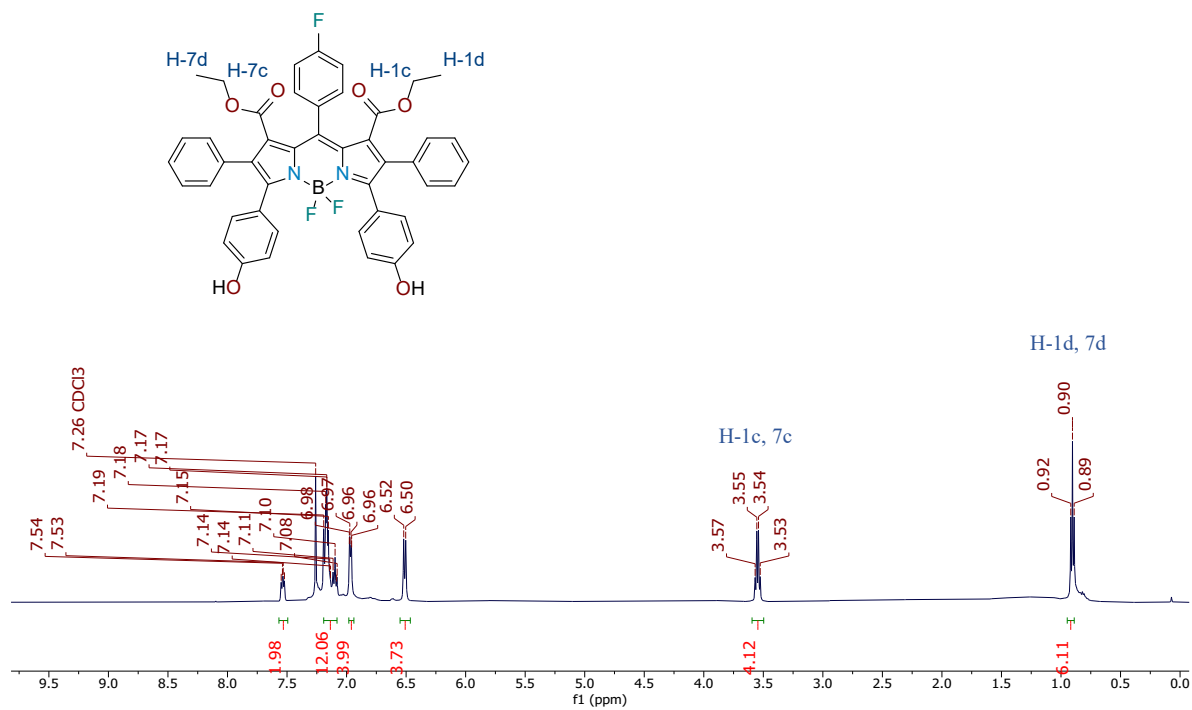
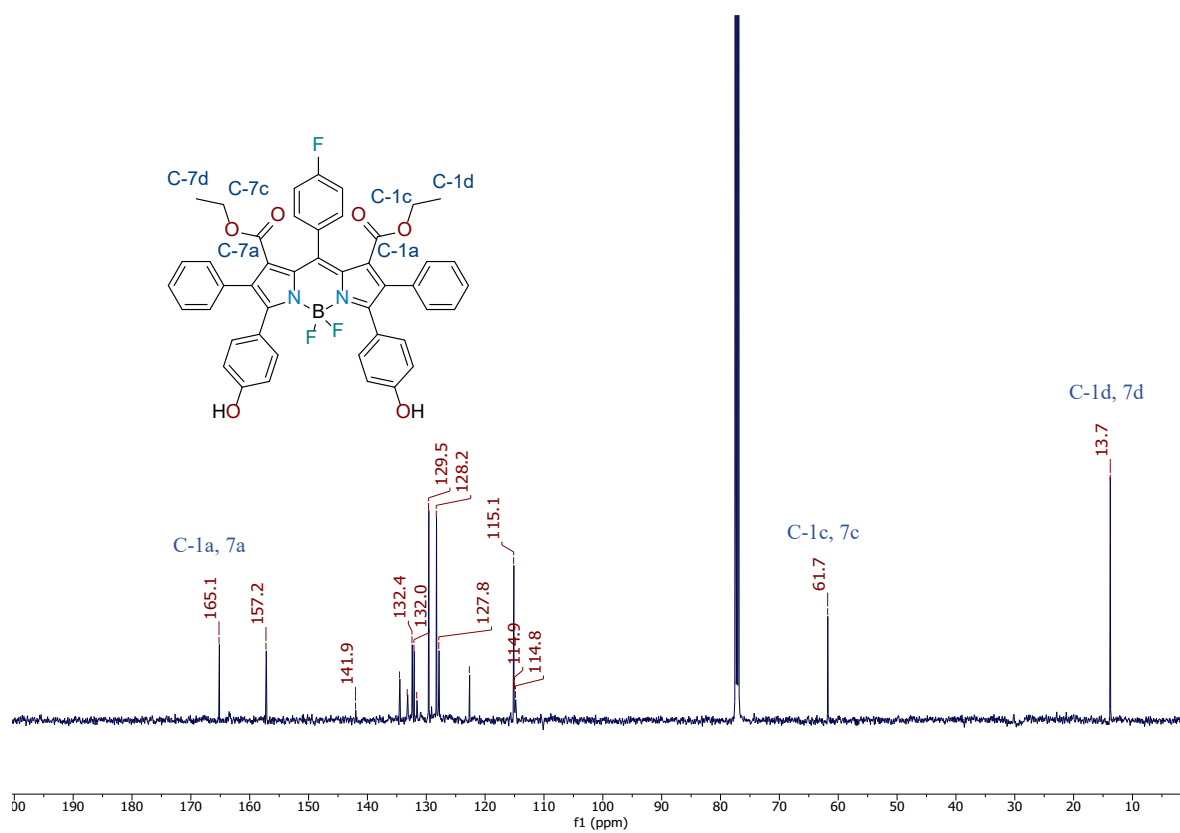


Figura D141. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B8j** en CDCl_3 a 500 MHz.



*Figura D142. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **B8j** en CDCl_3 a 125 MHz.*

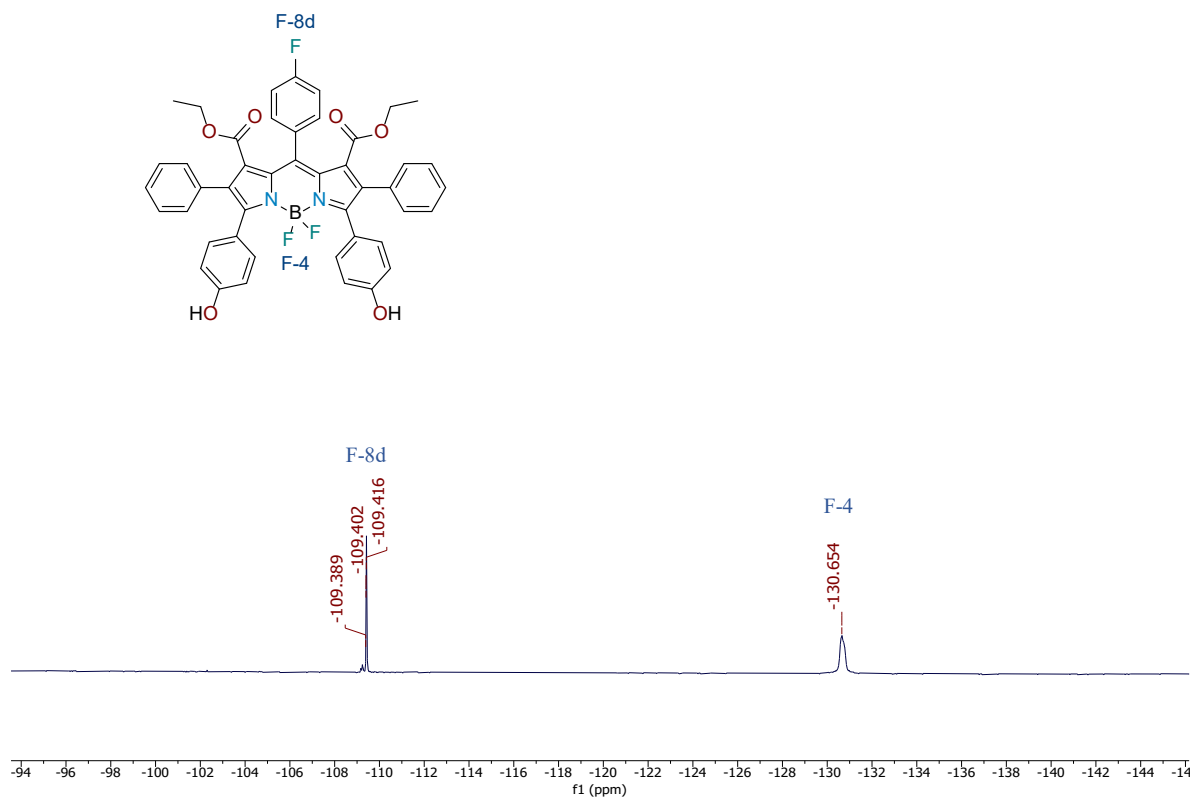


Figura D143. Espectro de ^{19}F NMR de **B8j** en CDCl_3 471 MHz.

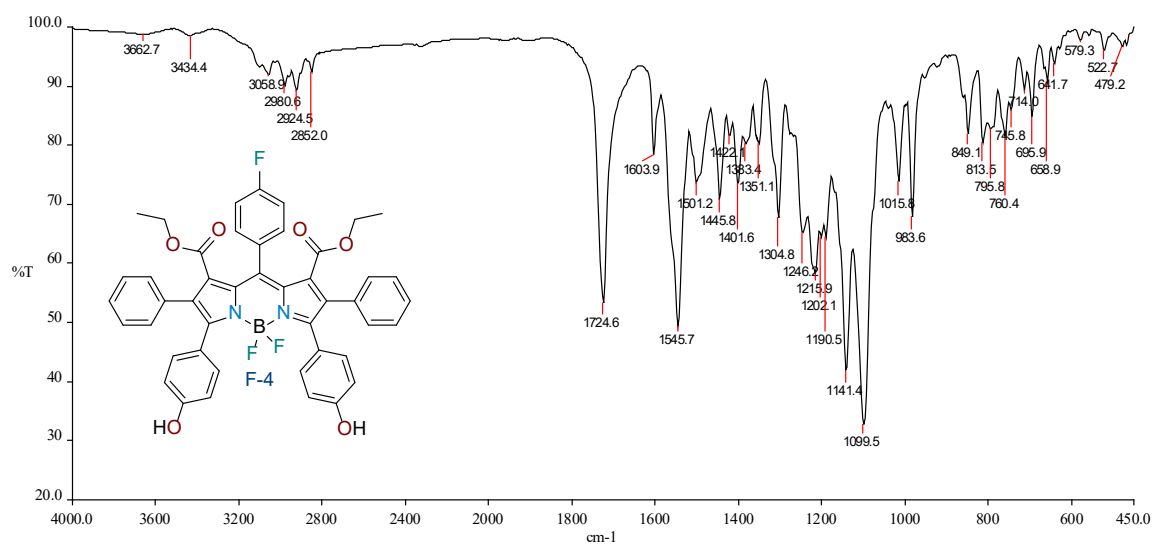


Figura D144. Espectro de FT-IR del compuesto **B8j** en KBr.

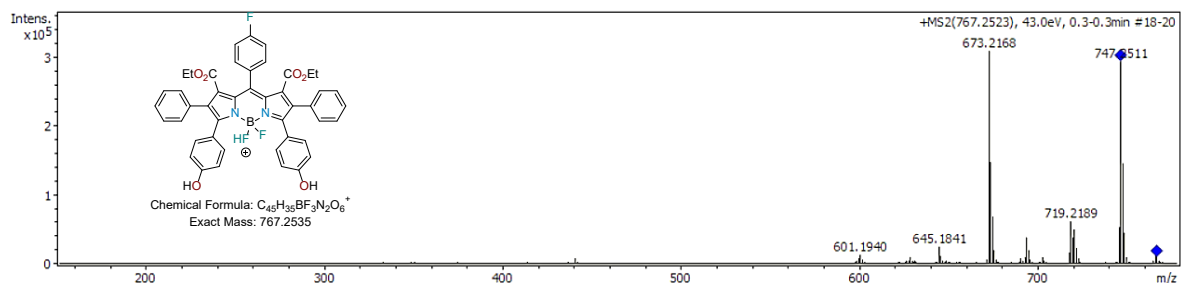
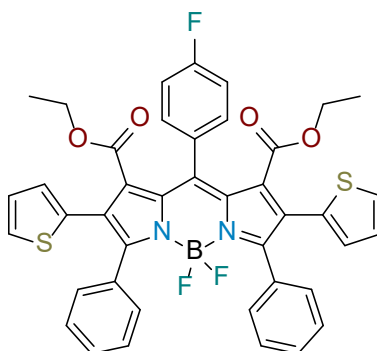


Figura D145. Espectro de ESI-MS del compuesto **B8j** en MeOH.



Dietil 4,4-difluoro-8-(4-fluorofenil)-3,7-difenil-2,8-di(tiofen-2-il-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-1,7-dicarboxilato (B8k). Rendimiento 76%; sólido azul; m.p. 295 – 297 °C; FT-IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}) = 1730.5 (C=O); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 7.62 – 7.53 (m, 2H, Ar), 7.45 – 7.26 (m, 10H, Ar), 7.16 (t, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.10 (dd, J = 5.1, 3.0 Hz, 2H, Ar), 6.92 – 6.90 (m, 2H, Ar), 6.57 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 2H, Ar), 3.62 (q, J = 7.2 Hz, 4H, CH_2), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 165.13 (C=O), 163.06 (Ar), 157.32 (Ar), 142.90 (Ar), 133.80 (Ar), 133.12 (Ar), 133.05 (Ar), 130.36 (Ar), 130.34 (Ar), 129.74 (Ar), 128.46 (Ar), 128.43 (Ar), 128.19 (Ar), 127.94 (Ar), 125.14 (Ar), 124.50 (Ar), 114.87 (Ar), 114.70 (Ar), 61.85 (CH_2), 13.77 (CH_3); ^{19}F RMN (471 MHz, CDCl_3) δ -109.40 (td, J = 8.7, 4.4 Hz), -132.39 (q, J = 59.3, 29.3 Hz); UV-Vis (DCM) λ_{abs} = 600 nm; emisión λ_{em} = 657 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para $\text{C}_{41}\text{H}_{31}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 747.1765, encontrada 747.1761.

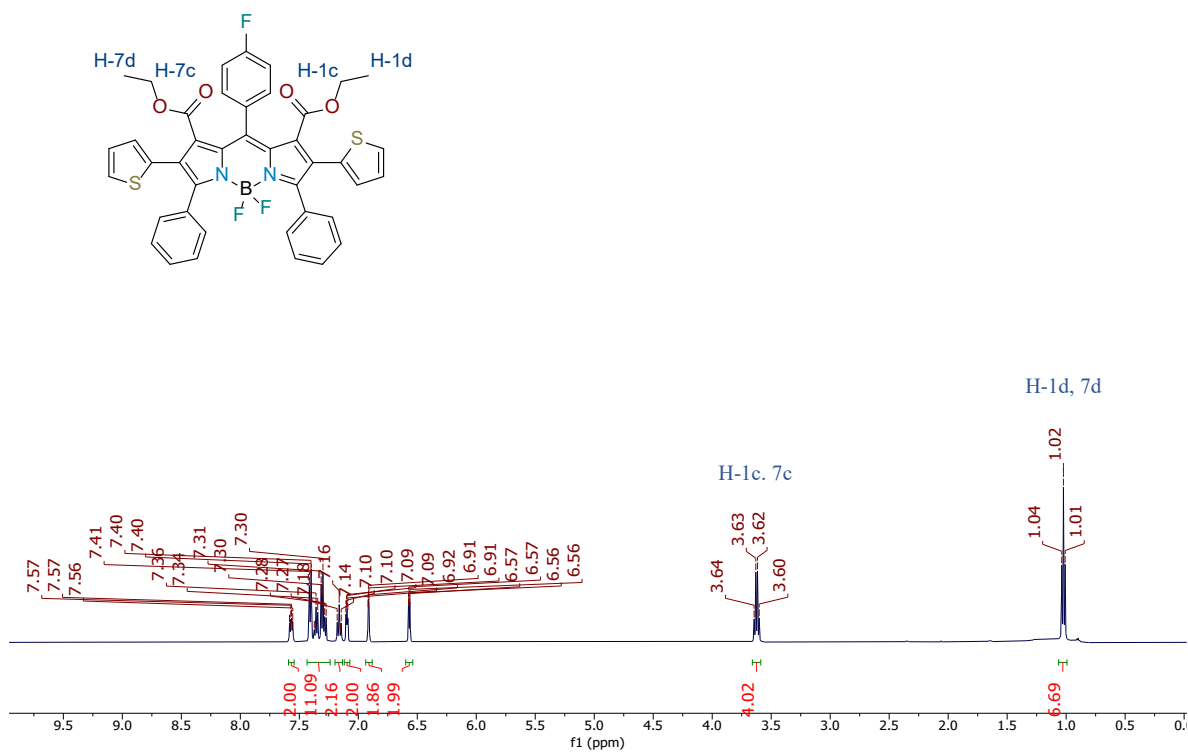
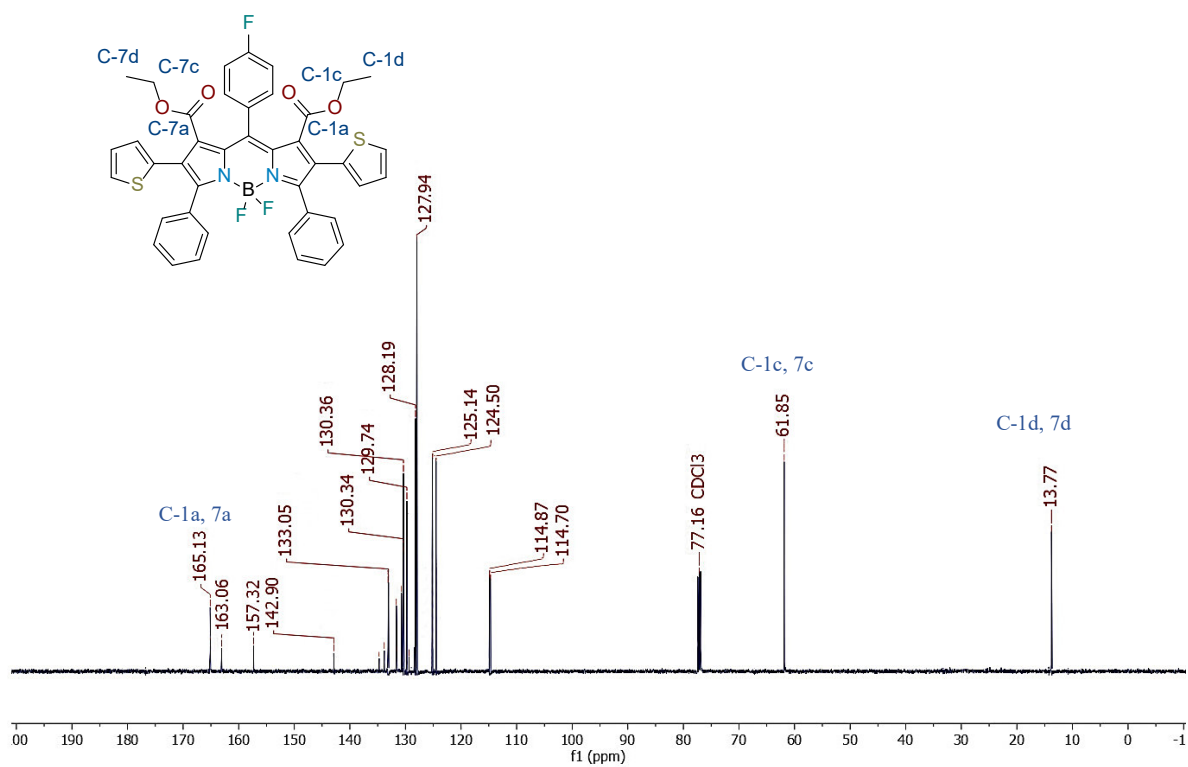


Figura D146. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B8k** en CDCl_3 a 500 MHz.



*Figura D147. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **B8k** en CDCl_3 a 125 MHz.*

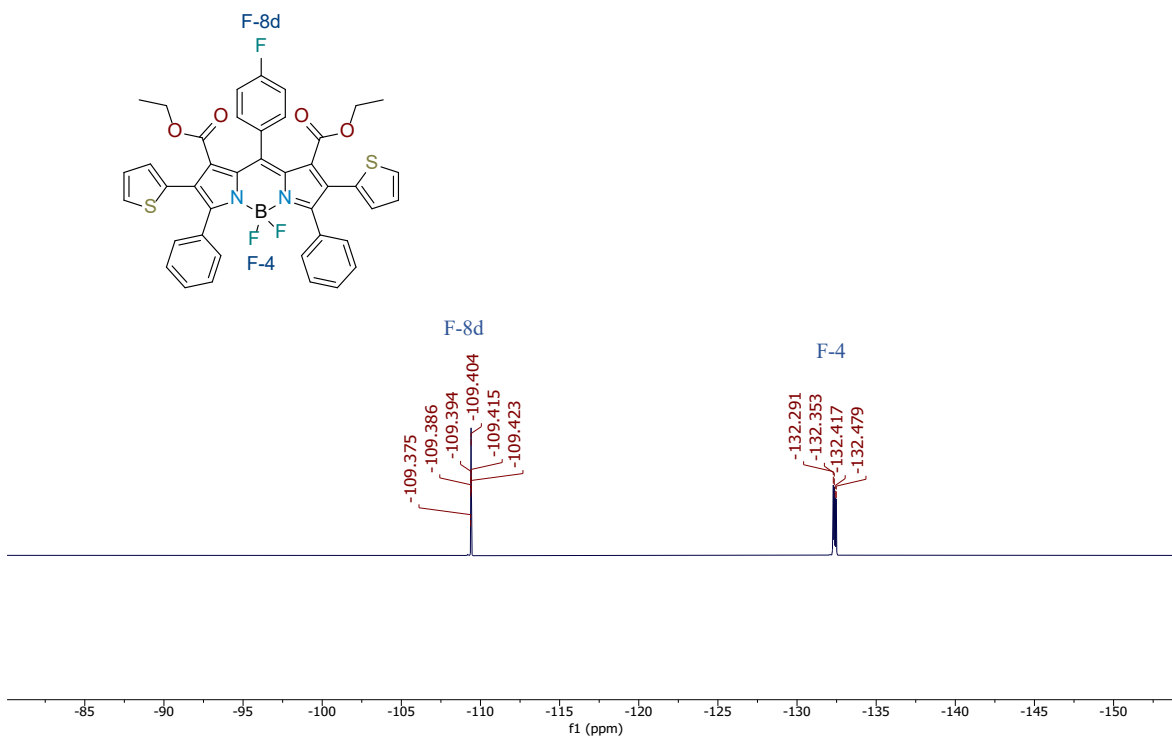


Figura D148. Espectro de ^{19}F NMR de **B8k** en CDCl_3 471 MHz.

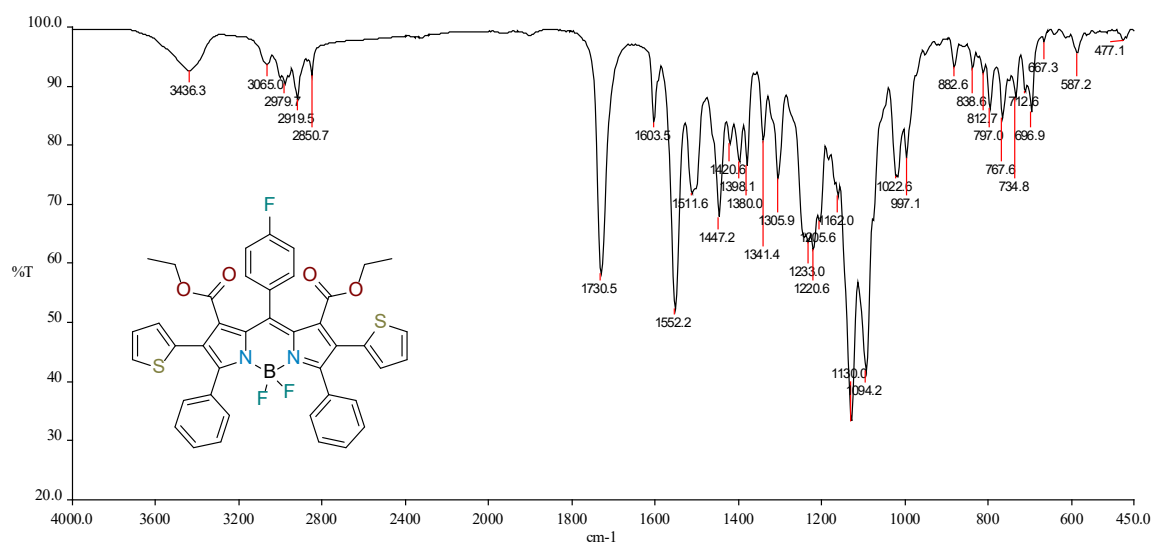


Figura D149. Espectro de FT-IR del compuesto **B8k** en KBr.

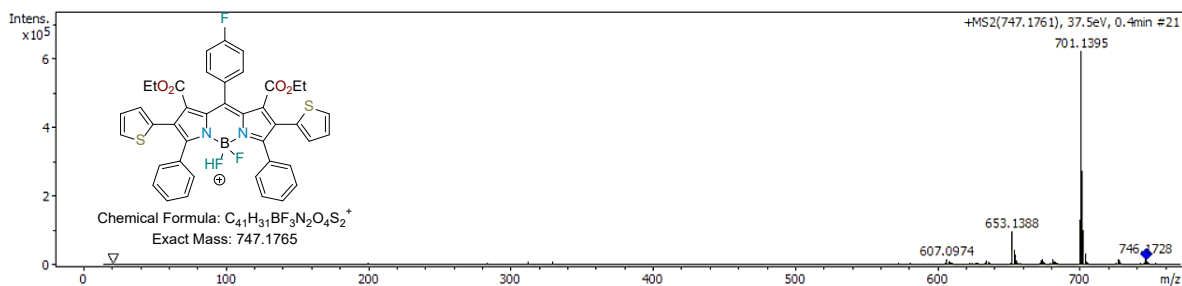
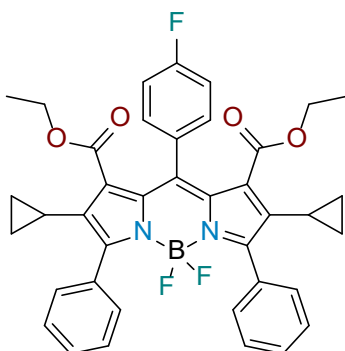
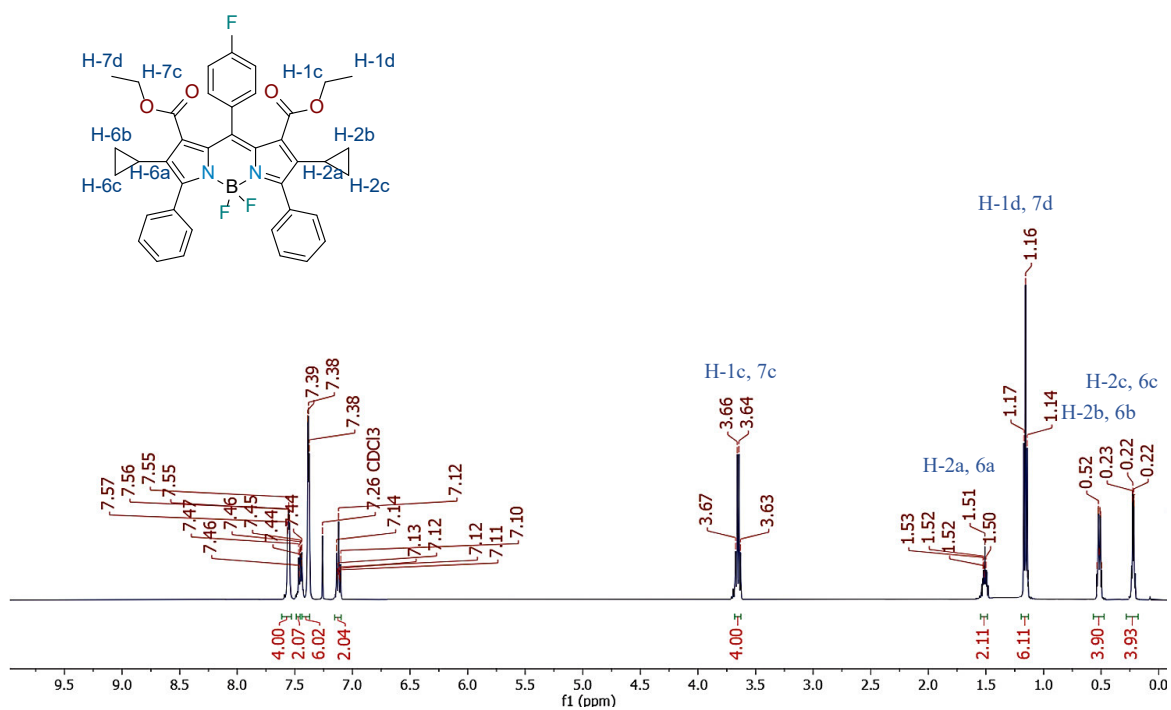


Figura D150. Espectro de ESI-MS del compuesto **B8k** en MeOH.



Dietil 2,8-diciclopropil-4,4-difluoro-8-(4-fluorofenil)-3,7-difenil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-1,7-dicarboxilato (B8l). Rendimiento 75%; sólido verde; m.p. 204 – 206 °C; FT-IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}) = 1725.7 (C=O); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 7.56 (dd, J = 6.7, 3.0 Hz, 4H, Ar), 7.49 – 7.42 (m, 2H, Ar), 7.41 – 7.35 (m, 6H, Ar), 7.12 (dd, J = 9.7, 7.5 Hz, 2H, Ar), 3.65 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH_3), 1.63 – 1.50 (m, 2H, CH), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 6H, CH_3), 0.65 – 0.42 (m, 4H, CH_2), 0.22 (dd, J = 5.5, 1.8 Hz, 4H, CH_2); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 165.49 (C=O), 158.55 (Ar), 141.87 (Ar), 135.28 (Ar), 134.30 (Ar), 133.01 (Ar), 132.94 (Ar), 131.18 (Ar), 130.00 (Ar), 129.41 (Ar), 127.81 (Ar), 114.65 (Ar), 114.48 (Ar), 61.62 (CH_2), 29.84 (CH), 13.93 (CH_2), 7.19 (CH_2), 6.47 (CH_3); ^{19}F RMN (471 MHz, CDCl_3) δ -110.27, -133.09 (dd, J = 59.6, 29.8 Hz); UV–Vis (DCM) $_{\text{abs}}$ = 570 nm; emisión λ_{em} = 618 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para $\text{C}_{39}\text{H}_{35}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 663.2636, encontrada 663.2625.



*Figura D151. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B8I** en CDCl_3 a 500 MHz.*

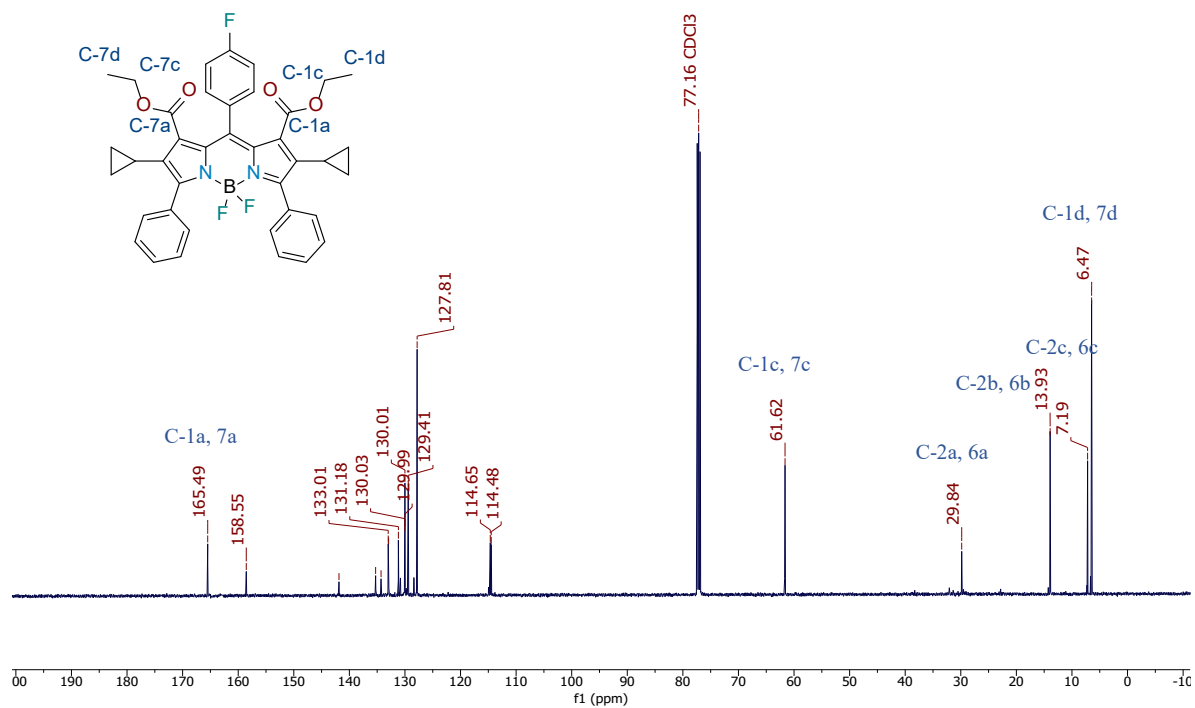
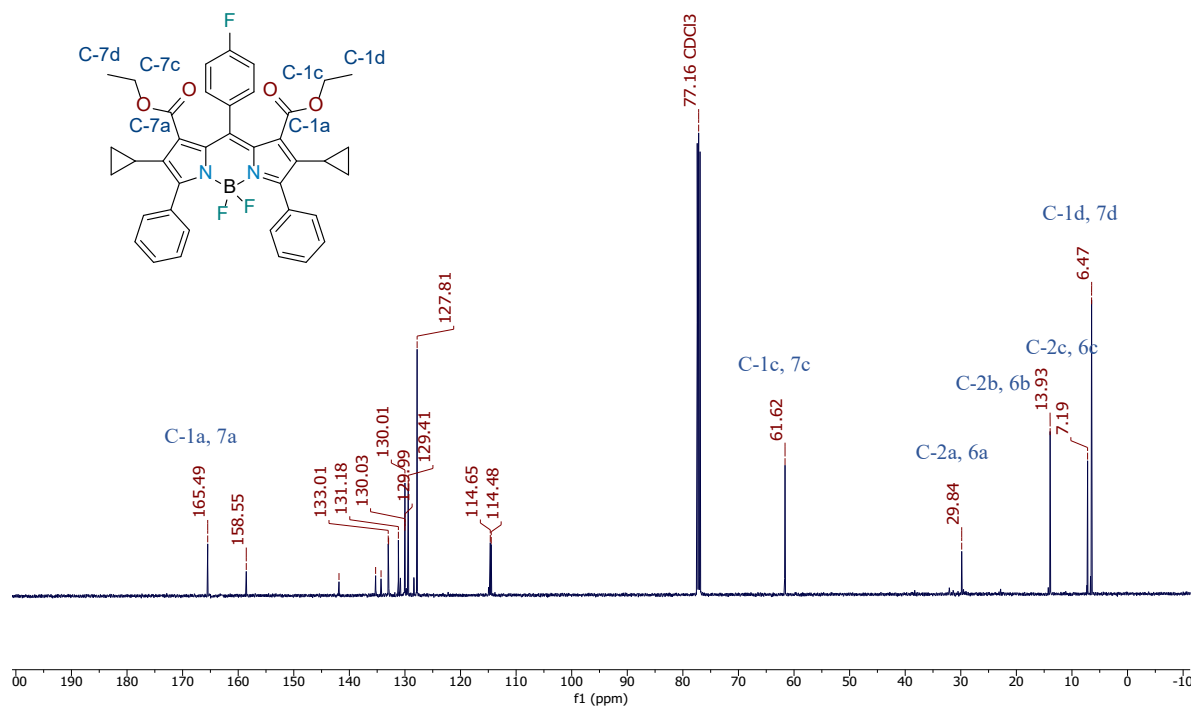


Figura D152. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **B8I** en CDCl_3 a 125 MHz.



*Figura D153. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B8I** en CDCl₃ a 125 MHz.*

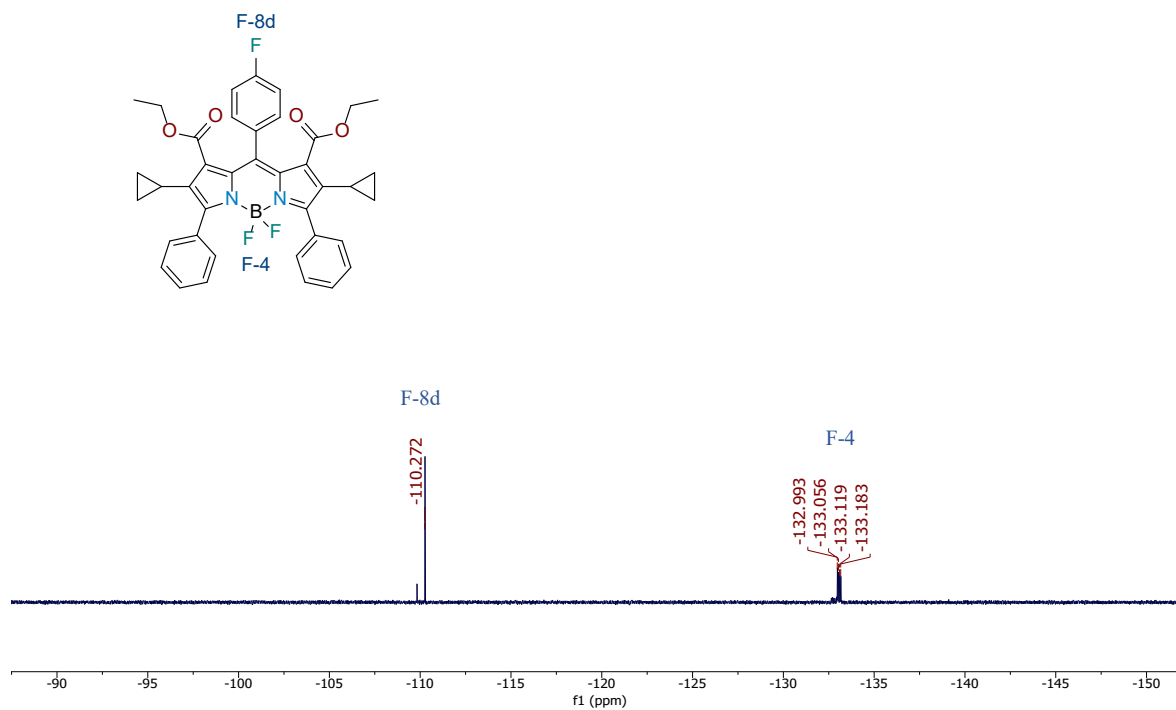


Figura D154. Espectro de ^{19}F NMR de **B8l** en CDCl_3 471 MHz.

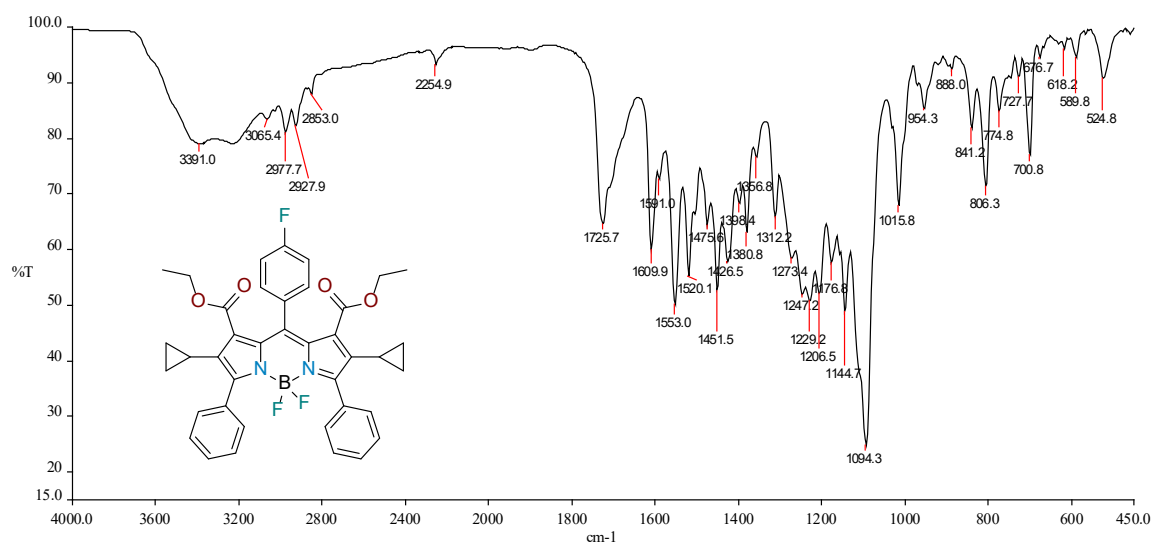


Figura D155. Espectro de FT-IR del compuesto **B8l** en KBr.

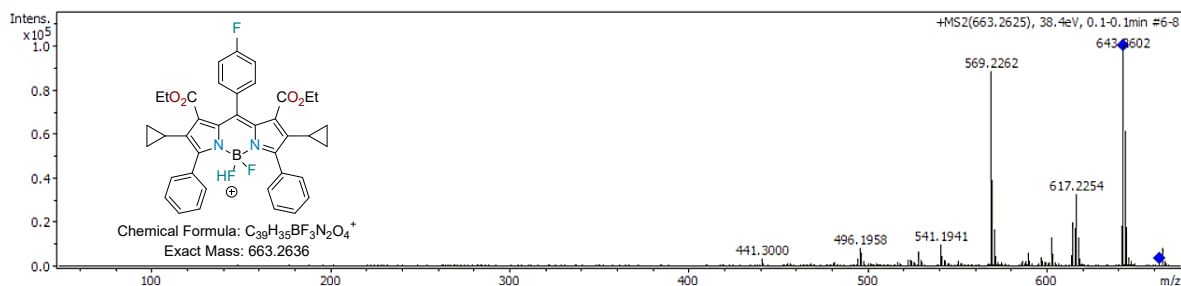
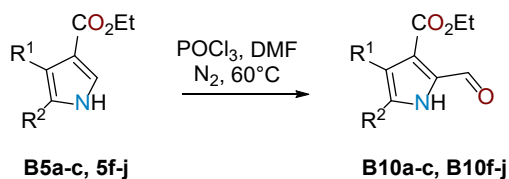
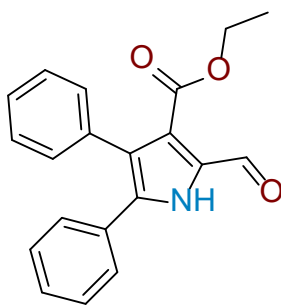


Figura D156. Espectro de ESI-MS del compuesto **B8I** en MeOH

5.2.1.6. Procedimiento y caracterización de los 2-formilpirroles **B10a-h**.



En un matraz de fondo redondo de 25 mL se añadieron los pirroles correspondientes **B5a-c, B5f-j** (1,76 mmol), se selló el matraz y se purgó con nitrógeno. Posteriormente, se inyectaron en el matraz 4 mL de N,N-dimetilformamida (DMF). En un segundo matraz de fondo redondo de 25 mL sellado y purgado con nitrógeno, se añadió 1 equiv. de DMF (2,05 mmol). El matraz se colocó en un baño de hielo y se inyectó gota a gota 1,1 equiv. de oxicloruro de fósforo (2,26 mmol) hasta la formación de un sólido con aspecto de nieve, correspondiente al ion cloroiminio. Por último, la disolución de los pirroles **B5a-c, B5f-j** se añadió mediante cánula al matraz de ion cloroiminio y se calentó a 60 °C durante 2 h. El crudo de reacción se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio obteniéndose la precipitación de los productos formilados. El sólido se filtró y se purificó por columna cromatográfica en un sistema de elución 8:2 hex/AcOEt.



Etil 2-formil-4,5-difenyl-1H-pirrole-3-carboxilato (B10a). Rendimiento 92%; sólido blanco; m.p. 137 – 138; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3108 (C-H, Ar), 2984 (C-H, Al), 1719 (C=O), 1627 (-CO₂Et); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10.21 (s, 1H, -CH=O), 7.35 – 7.28 (m, 3H, Ar), 7.27 – 7.21 (m, 7H, Ar), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz,

CDCl₃, TMS) δ (ppm): 181.9 (-CH=O), 163.8 (-CO₂Et), 135.8 (Ar), 133.9 (Ar), 132.5 (Ar), 130.7 (Ar), 130.3 (Ar), 128.8 (Ar), 128.6 (Ar), 128.0 (Ar), 127.9 (Ar), 127.4 (Ar), 126.6 (Ar), 122.5 (Ar), 60.7 (CH₂), 14.0 (CH₃); UV-Vis (DCM) $\lambda_{\text{abs}} = 286$ nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₂₀H₁₈NO₃⁺ [M+H]⁺ 320.1281, encontrada 342.1108.

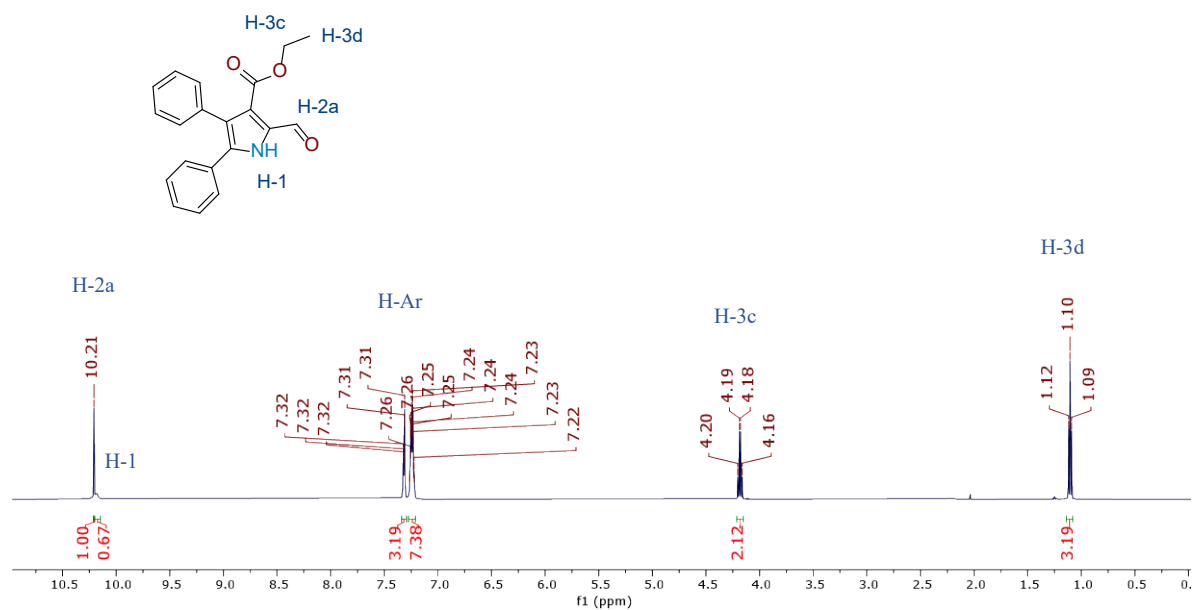


Figura D157. Espectro de ¹H RMN del compuesto **B10a** en CDCl₃ a 500 MHz.

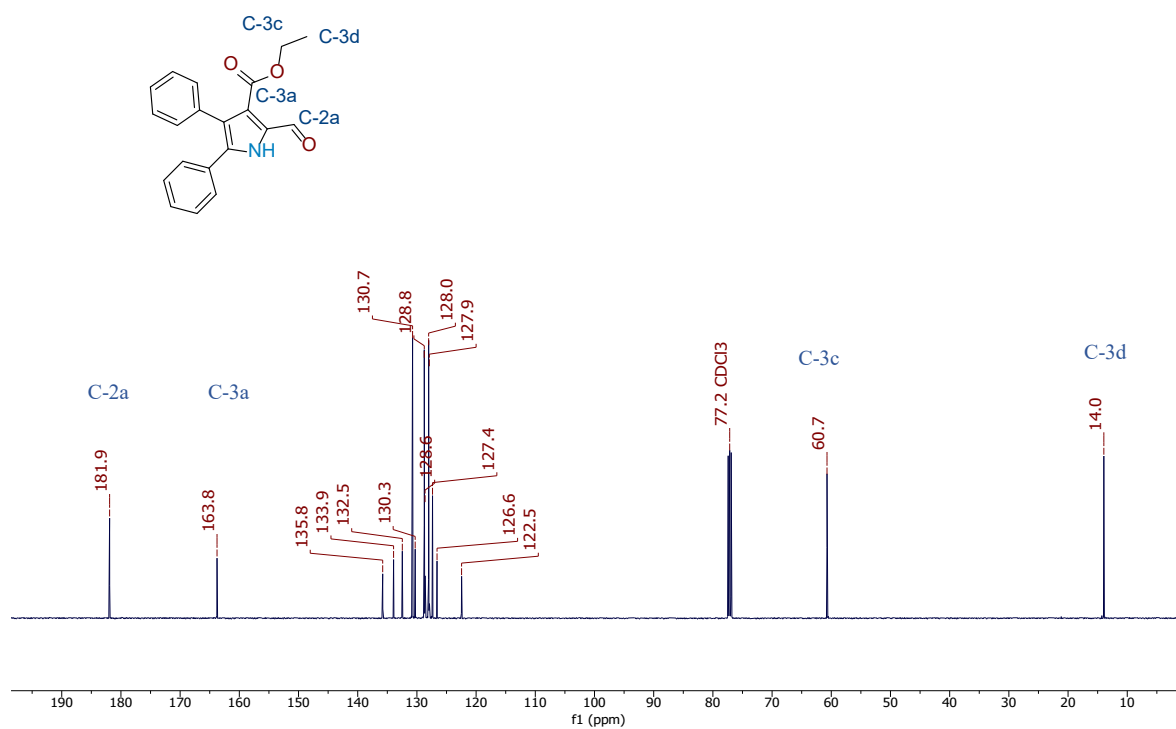


Figura D158. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **B10a** en CDCl_3 a 125 MHz.

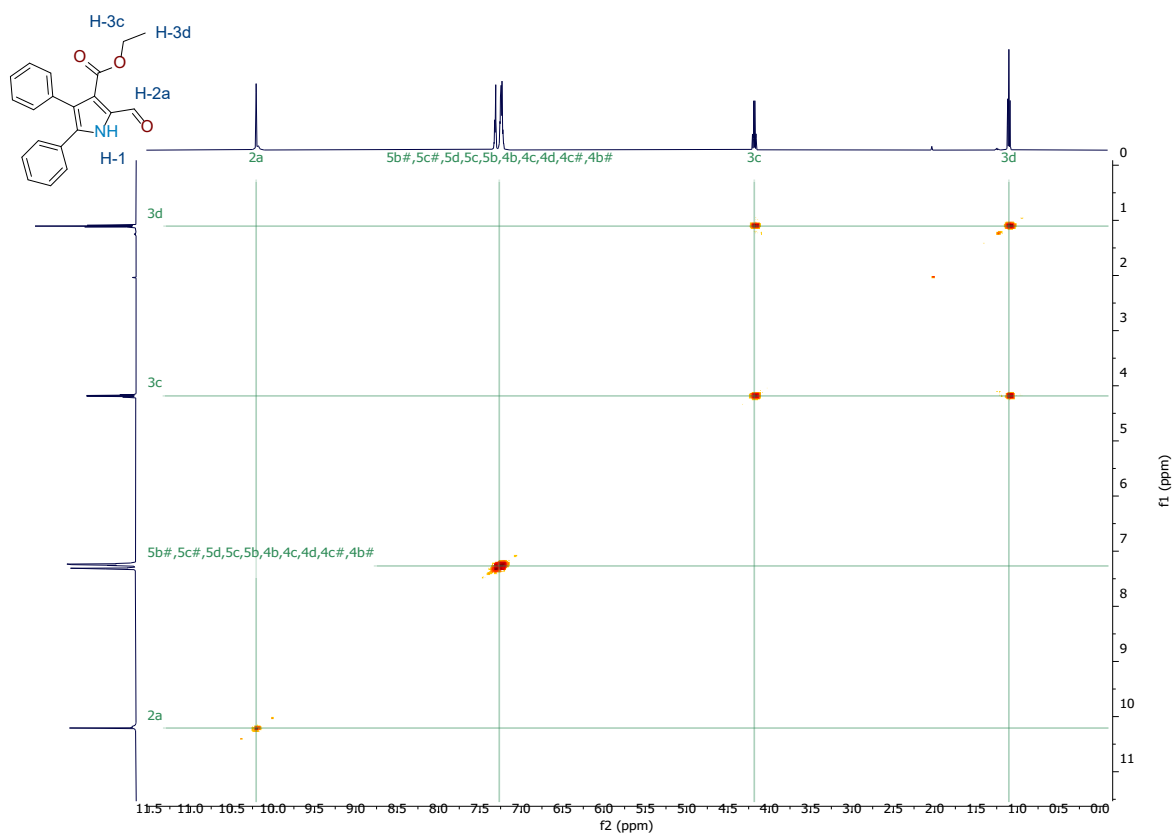


Figura D159. Espectro de COSY NMR del compuesto B10a en CDCl₃.

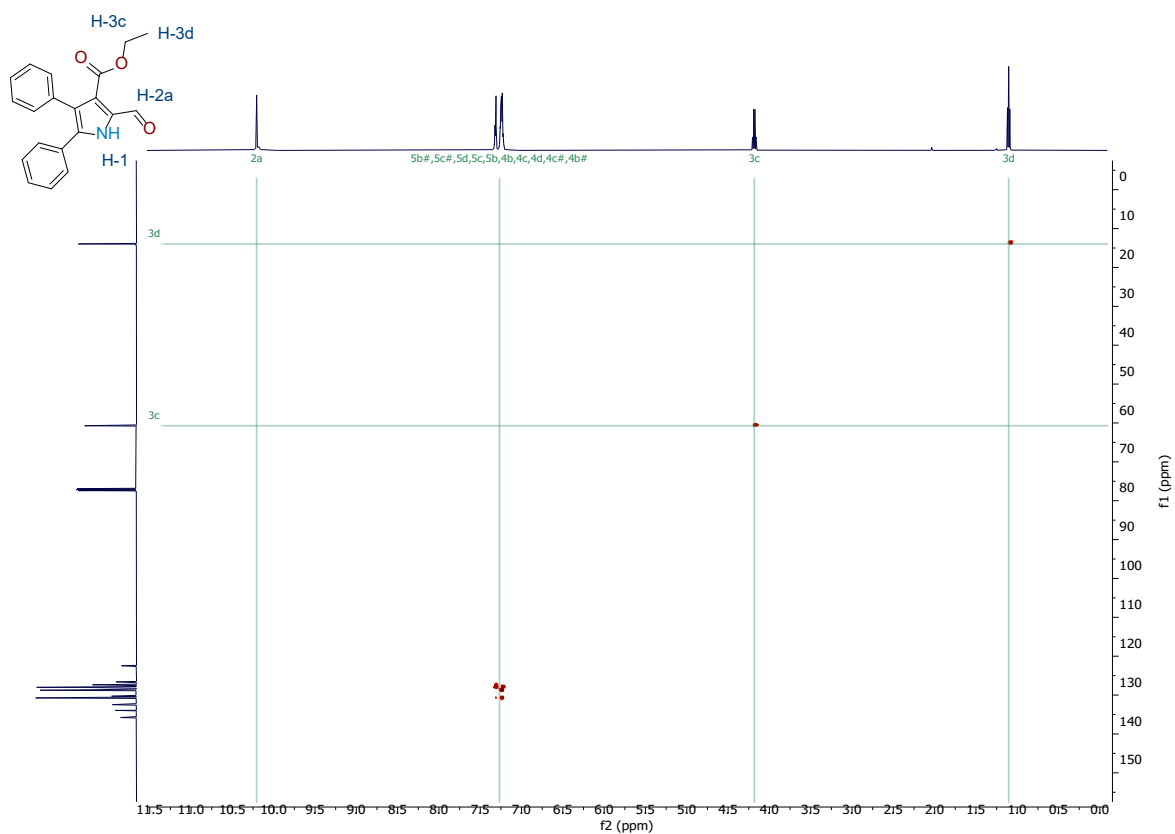


Figura D160. Espectro de HSQC NMR del compuesto **B10a** en CDCl_3 .

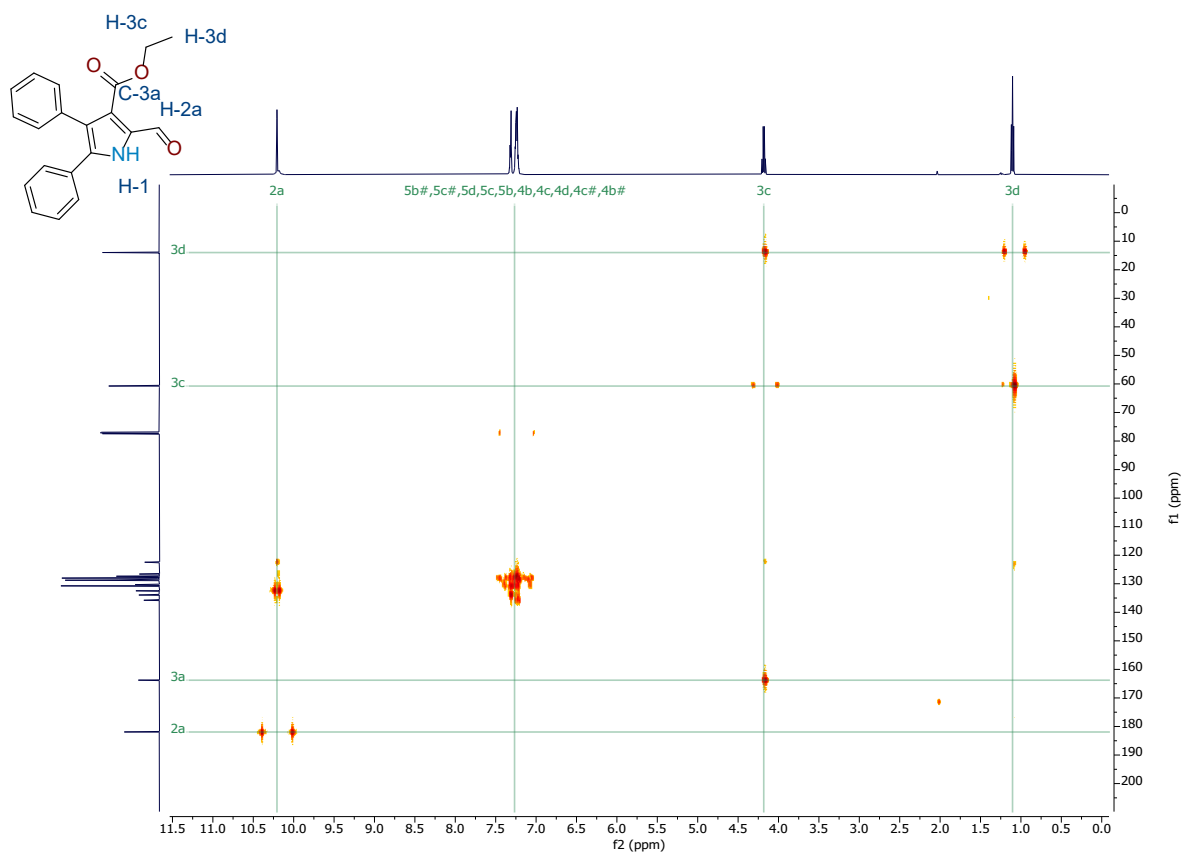


Figura D161. Espectro de HMBC NMR del compuesto **B10a** en CDCl_3 .

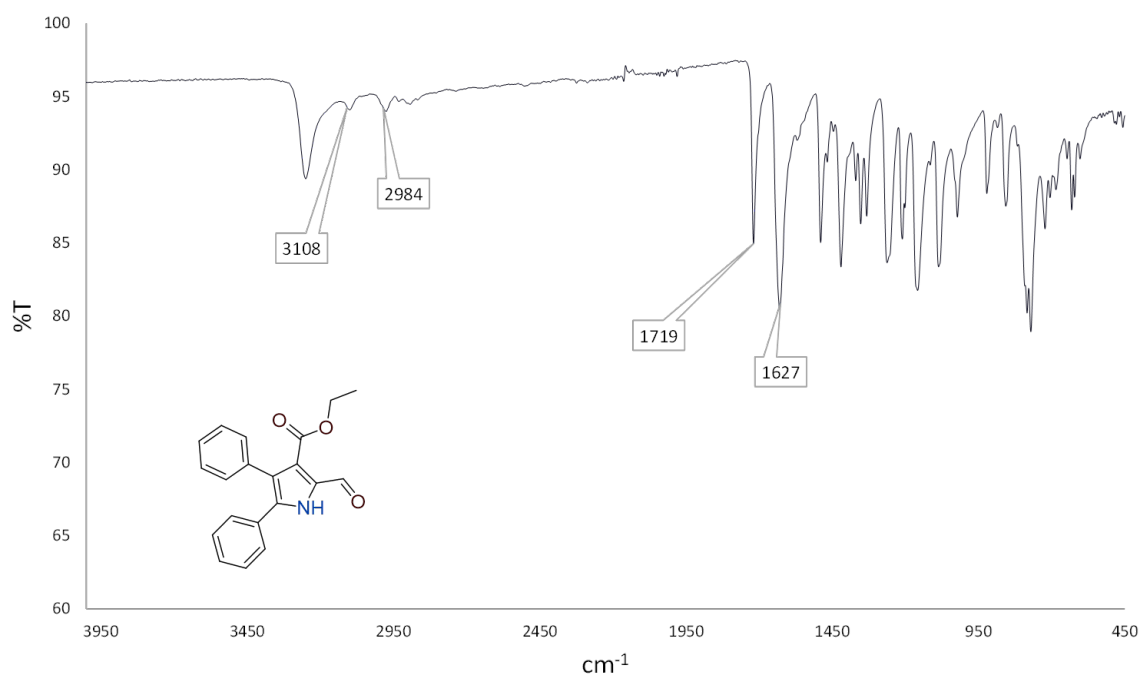


Figura D162. Espectro de FT-IR del compuesto **B10a** en KBr.

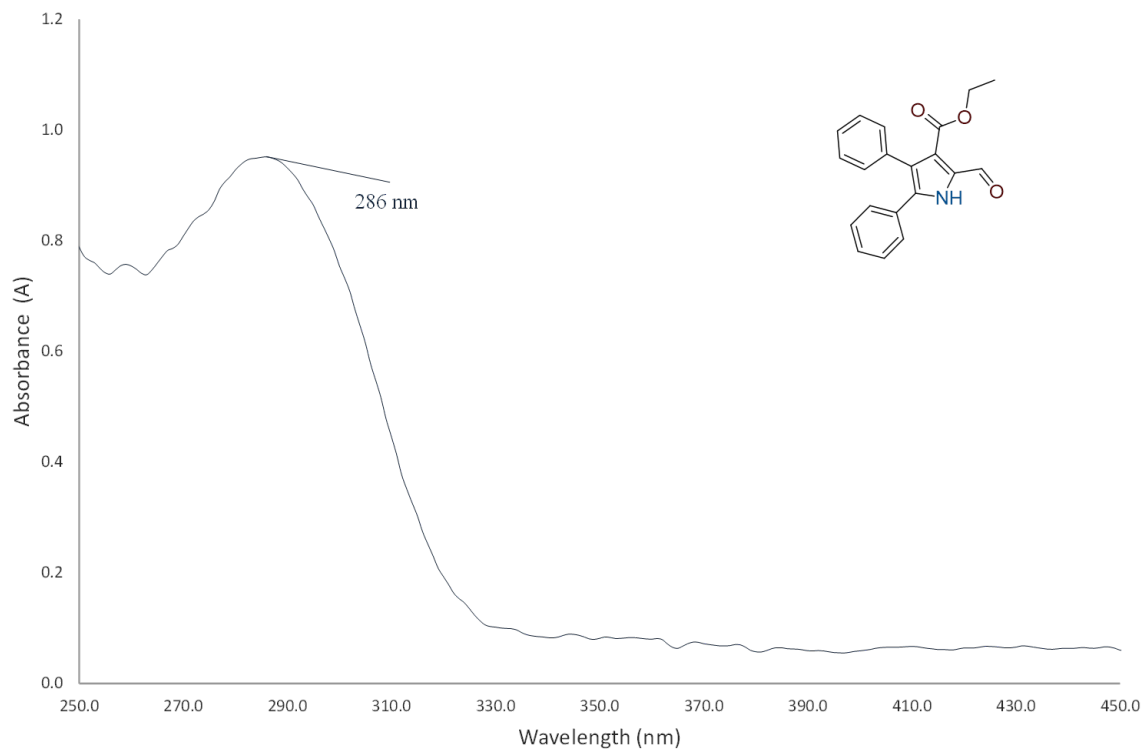


Figura D163. Espectro de UV-Vis del compuesto **B10a** en DCM.

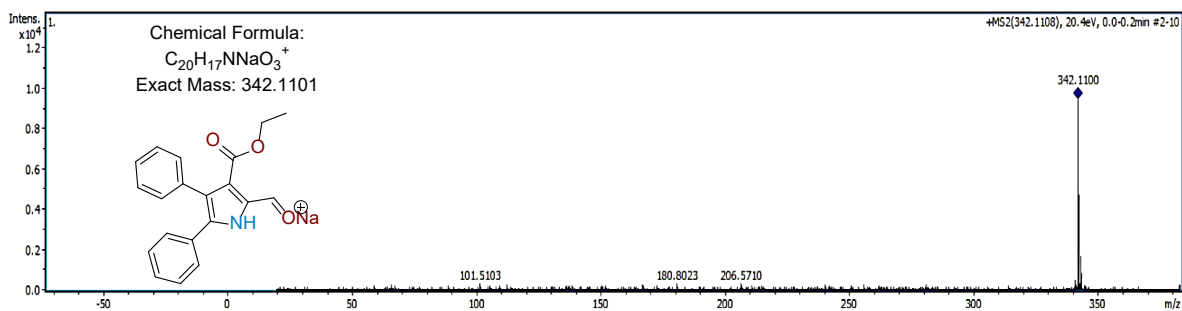
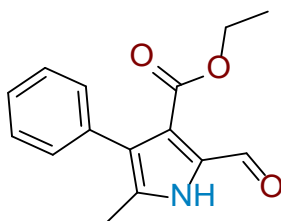


Figura D164. Espectro de ESI-MS del compuesto **B10a** en MeOH.



Etil 2-formil-5-metil-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato (B10b). Rendimiento 92%; sólido café claro; m.p. 120 – 121 °C; FT-IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹)= 3052 (C-H, Ar), 2983 (C-H, Al), 1716 (C=O), 1642 (-CO₂Et); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10.34 (s, 1H, NH), 10.03 (s, 1H, -CH=O), 7.31

(t, $J = 7.1$ 2H, Hz, Ar), 7.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, Ar), 7.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, Ar), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂), 2.20 (s, 3H, CH₃), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 181.40 (-CH=O), 163.94 (-CO₂Et), 134.79 (Ar), 133.97 (Ar), 131.47 (Ar), 130.32 (Ar), 127.93 (Ar), 127.20 (Ar), 127.15, 121.94 (Ar), 60.66 (CH₂), 14.01 (CH₃), 11.94 (CH₃); UV-Vis (DCM) $\lambda_{\text{abs}} = 292$ nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₁₅H₁₆NO₃⁺ [M+H]⁺ 258.1125, encontrada 258.1122.

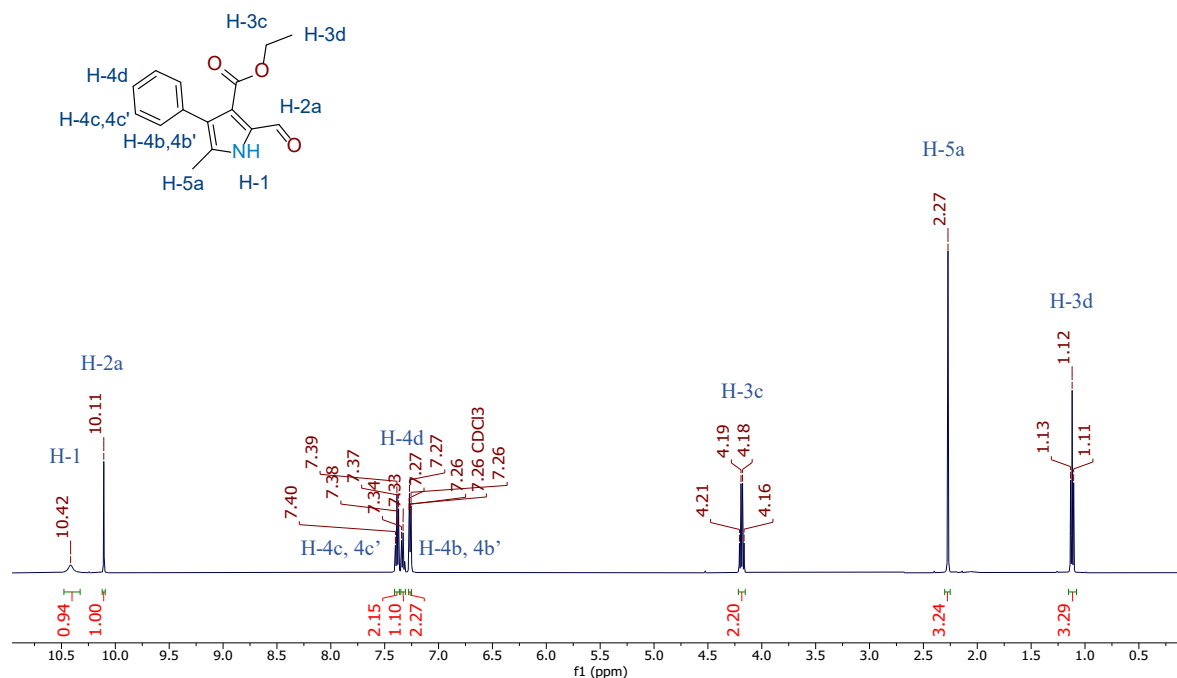


Figura D165. Espectro de ¹H RMN del compuesto **B10b** en CDCl₃ a 500 MHz.

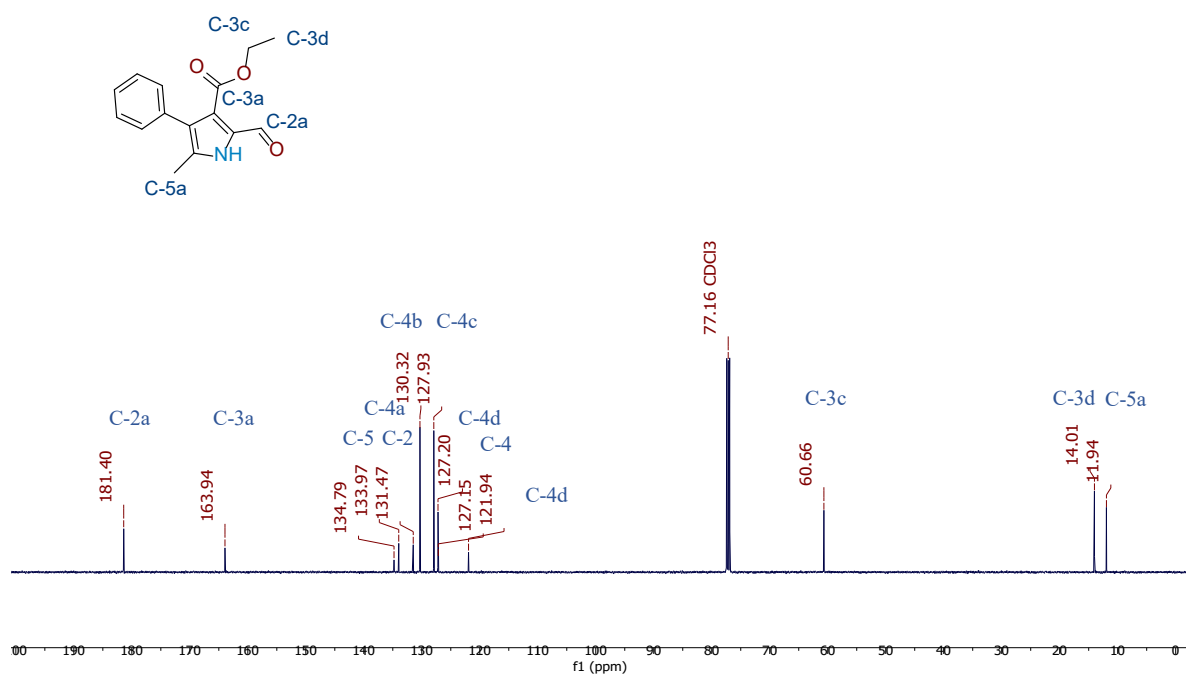


Figura D166. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B10b** en CDCl₃ a 125 MHz.

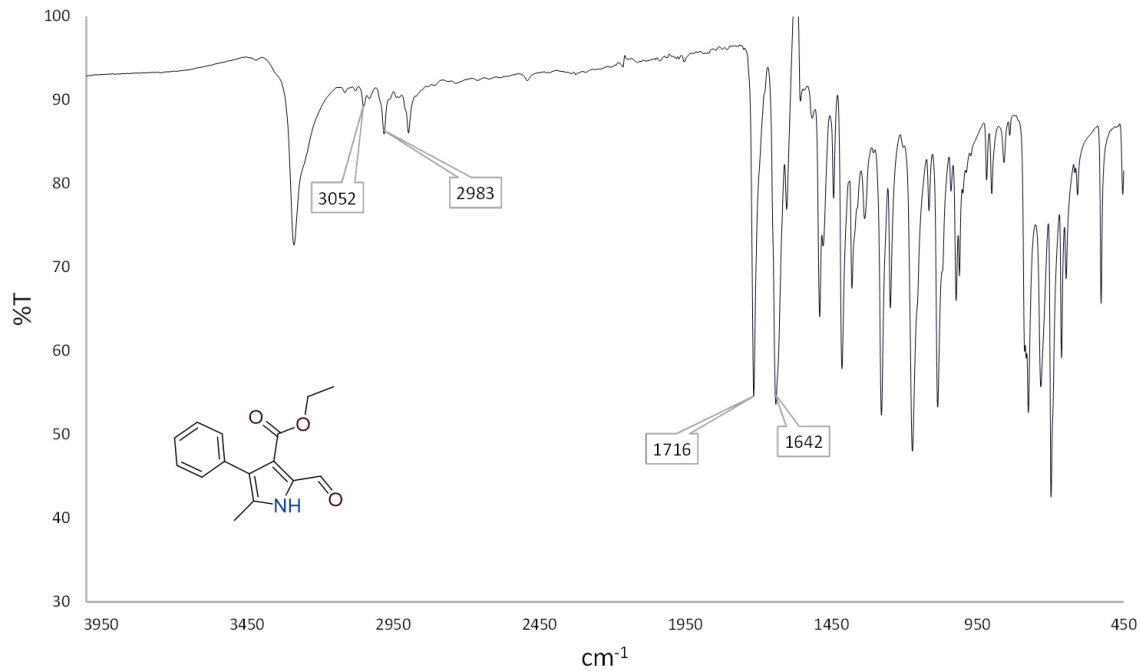


Figura D167. Espectro de FT-IR del compuesto **B10b** en KBr.

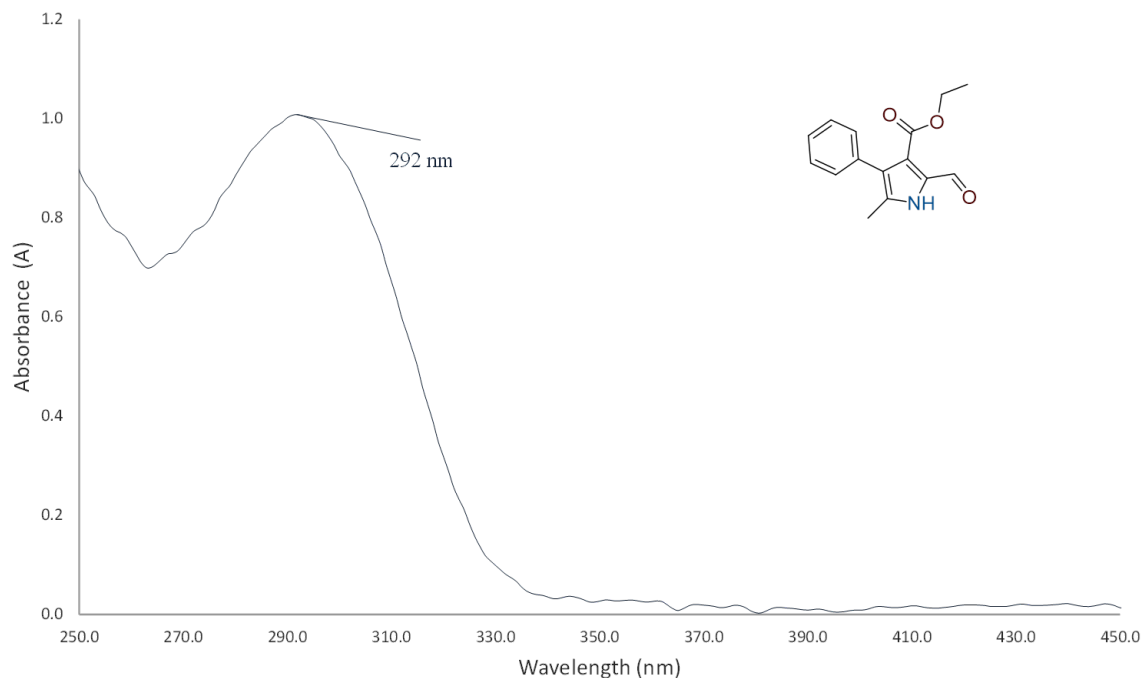


Figura D168. Espectro de UV-Vis del compuesto **B10b** en DCM.

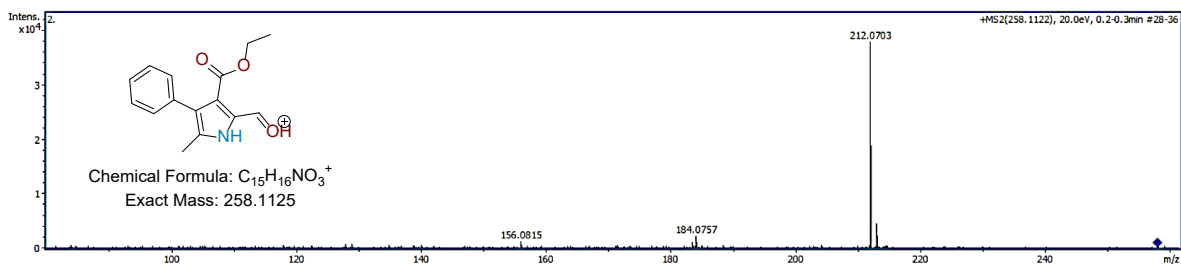
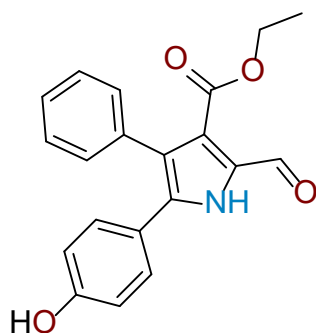


Figura D169. Espectro de ESI-MS del compuesto **B10b** en MeOH.



Etíl 2-formil-5-(4-hidroxifenil)-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato (B10c). Rendimiento 94%; sólido amarilla claro; m.p. 230 – 232 °C; FT-IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹)= 3119 (C-H, Ar), 2992 (C-H, Al), 1697 (C=O), 1607 (-CO₂Et); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ

10.18 (s, 1H, $-\underline{\text{CH}}=\text{O}$), 9.56 (s, 1H, $\underline{\text{NH}}$), 7.32 (m, 3H, Ar), 7.24 (m, 2H, Ar), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar), 6.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 181.59 ($-\underline{\text{CH}}=\text{O}$), 163.76 ($-\text{CO}_2\text{Et}$), 156.13 (Ar), 135.61 (Ar), 134.00 (Ar), 132.06 (Ar), 130.79 (Ar), 129.38 (Ar), 128.09 (Ar), 127.42 (Ar), 126.01 (Ar), 122.99 (Ar), 120.05 (Ar), 115.95 (Ar) (Ar), 60.78 (CH_3), 14.02 (CH_3); UV-Vis (DCM) $\lambda_{\text{abs}} = 292$ nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_4^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 336.1230, encontrada 336.1232.

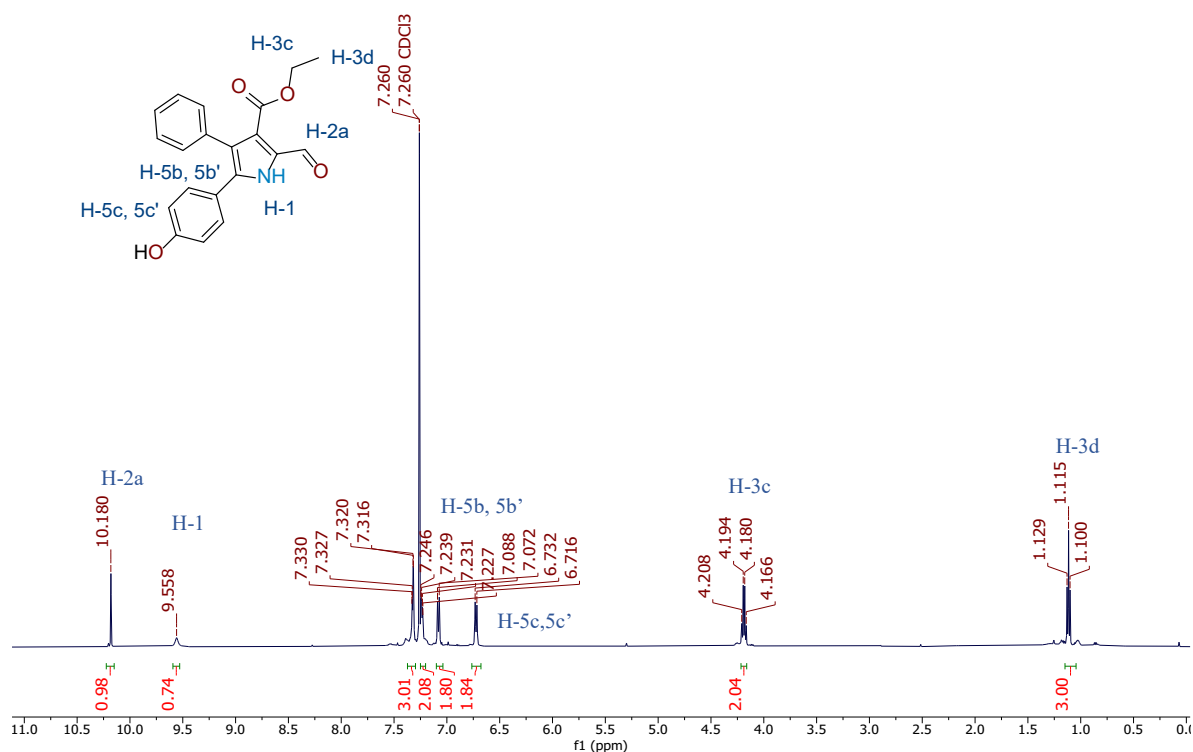


Figura D170. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B10c** en CDCl_3 a 500 MHz.

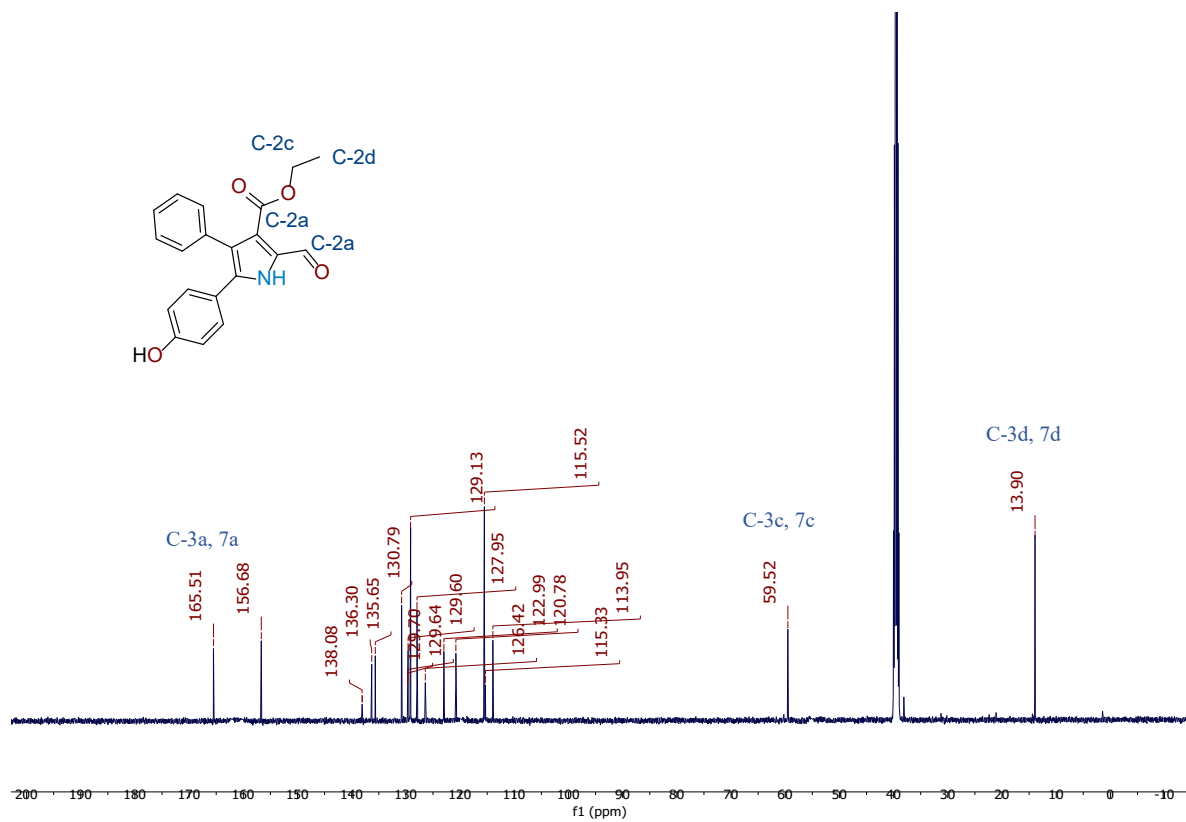


Figura D171. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **B10c** en CDCl_3 a 125 MHz.

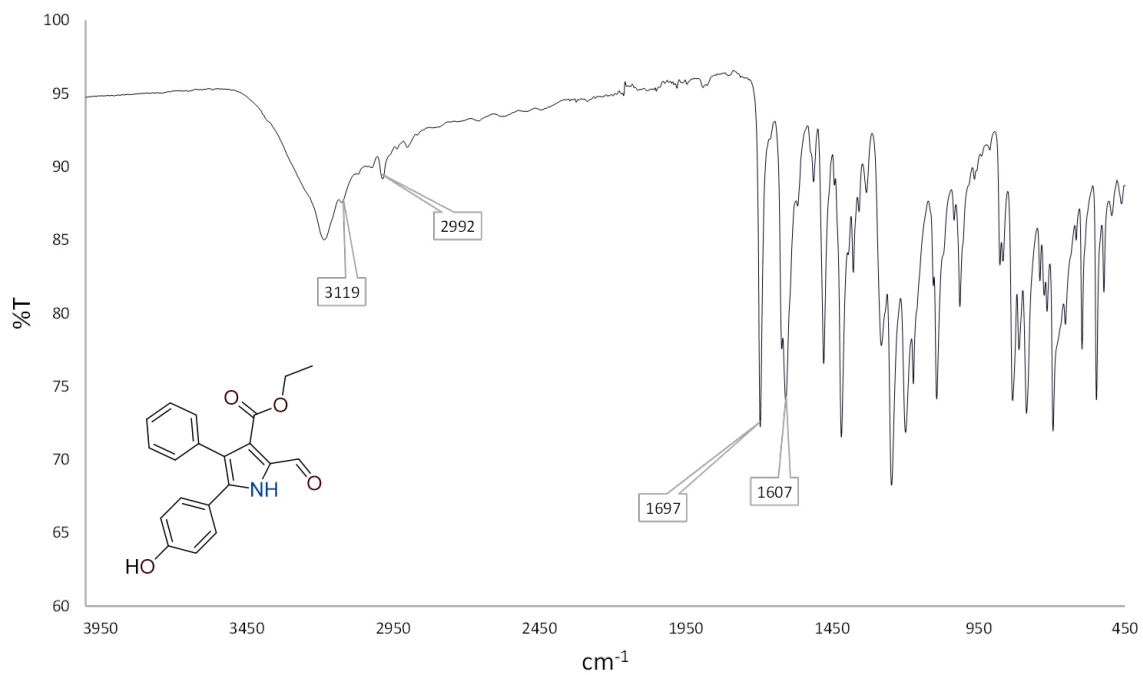


Figura D172. Espectro de FT-IR del compuesto **B10c** en KBr.

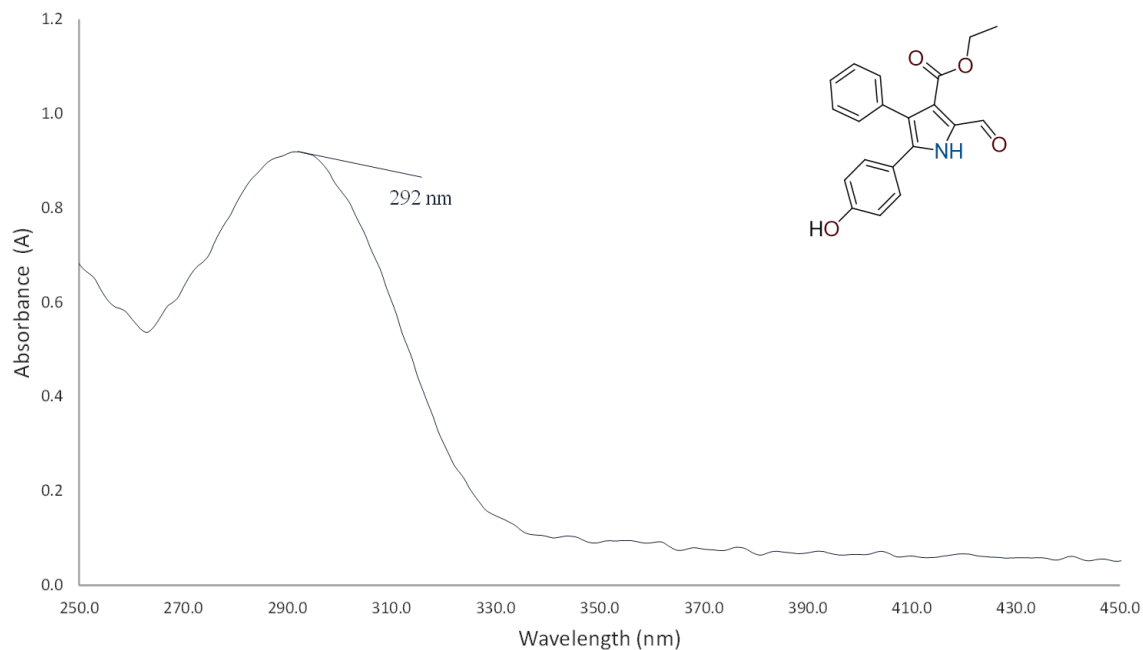


Figura D173. Espectro de UV-Vis del compuesto **B10c** en DCM.

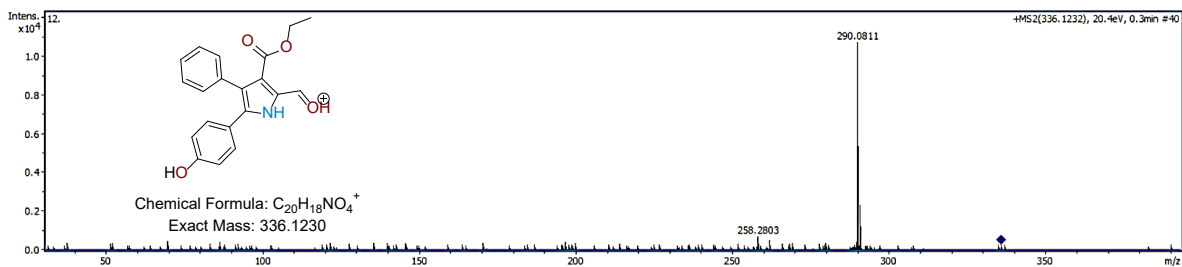
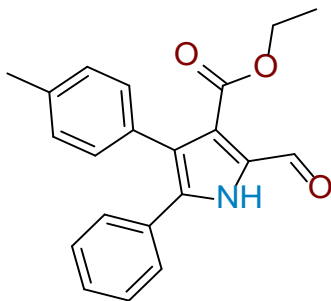


Figura D174. Espectro de ESI-MS del compuesto **B10c** en MeOH.



Etil 2-formil-5-fenil-4-(p-tolil)-1H-pirrol-3-carboxilato (B10d). Rendimiento 97%; sólido blanco; m.p. 151 – 153 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹)= 3280 (C-H, Ar), 2980 (C-H, Al), 1692 (C=O), 1635 (-CO₂Et); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10.12 (s, 1H, -CH=O), 9.73 (s, 1H, NH), 7.26 – 7.10 (m, 5H, Ar), 7.06 (s, 4H, Ar), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.08 (t, J = 7.1

Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 181.78 (-CH=O), 163.74 (-CO₂Et), 137.05 (Ar), 135.57 (Ar), 132.34 (Ar), 130.68 (Ar), 130.56 (Ar), 130.46 (Ar), 128.85 (Ar), 128.82 (Ar), 128.65 (Ar), 127.82 (Ar), 126.76 (Ar), 122.33 (Ar), 60.76 (CH₃), 21.46 (CH₃), 14.09 (CH₃); UV-Vis (DCM) λ_{abs} = 290 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₂₁H₂₀NO₃⁺ [M+H]⁺ 334.1438, encontrada 334.1434.

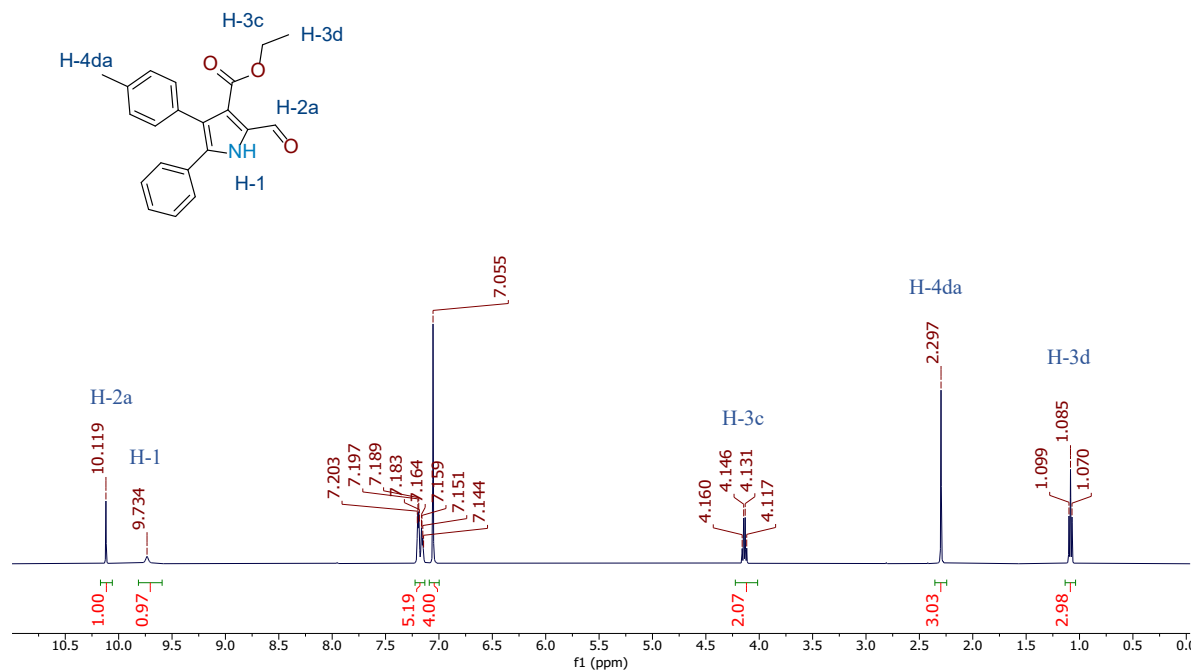


Figura D175. Espectro de ¹H RMN del compuesto **B10d** en CDCl₃ a 500 MHz.

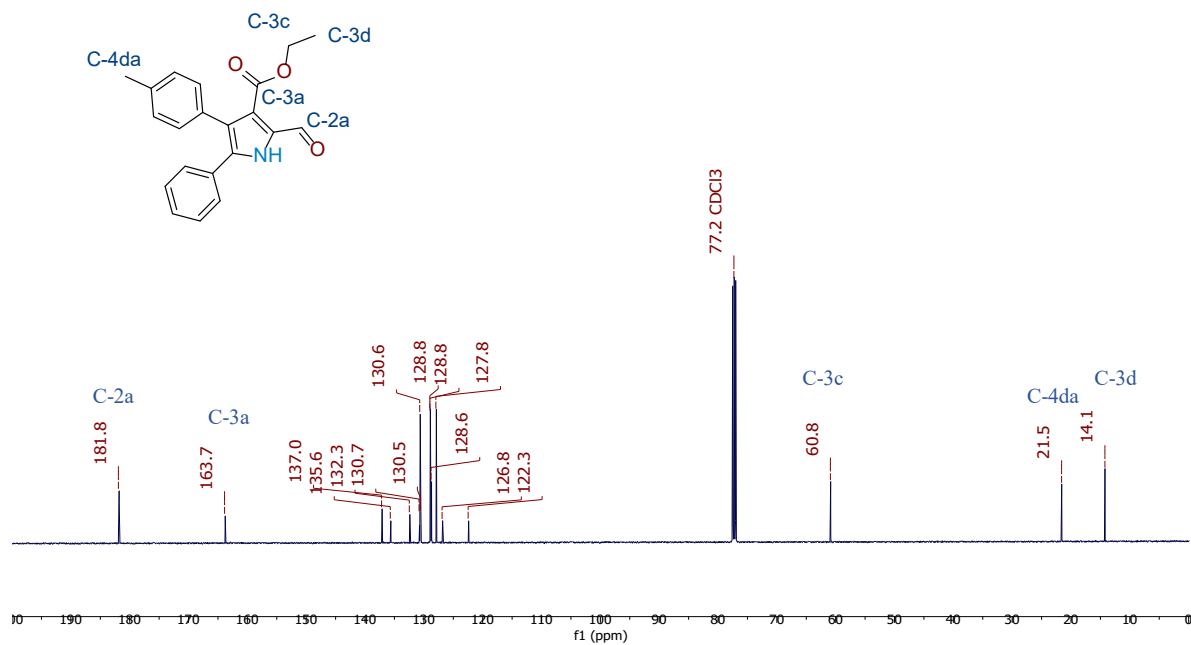


Figura D176. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B10d** en CDCl₃ a 125 MHz.

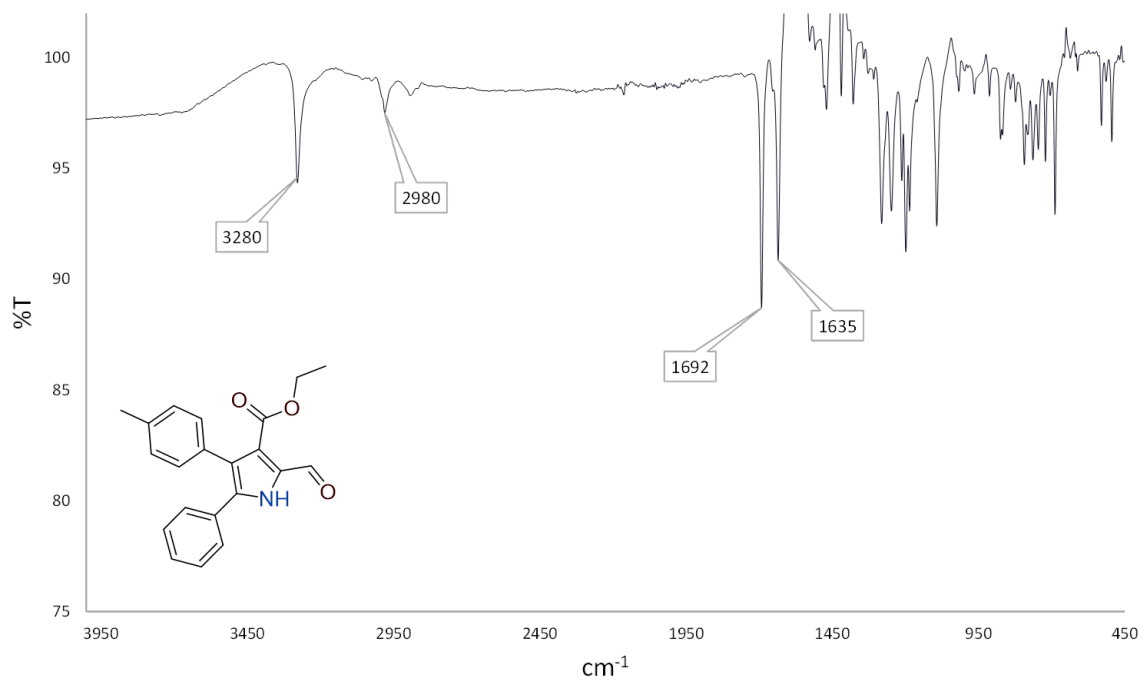


Figura D177. Espectro de FT-IR del compuesto **B10d** en KBr.

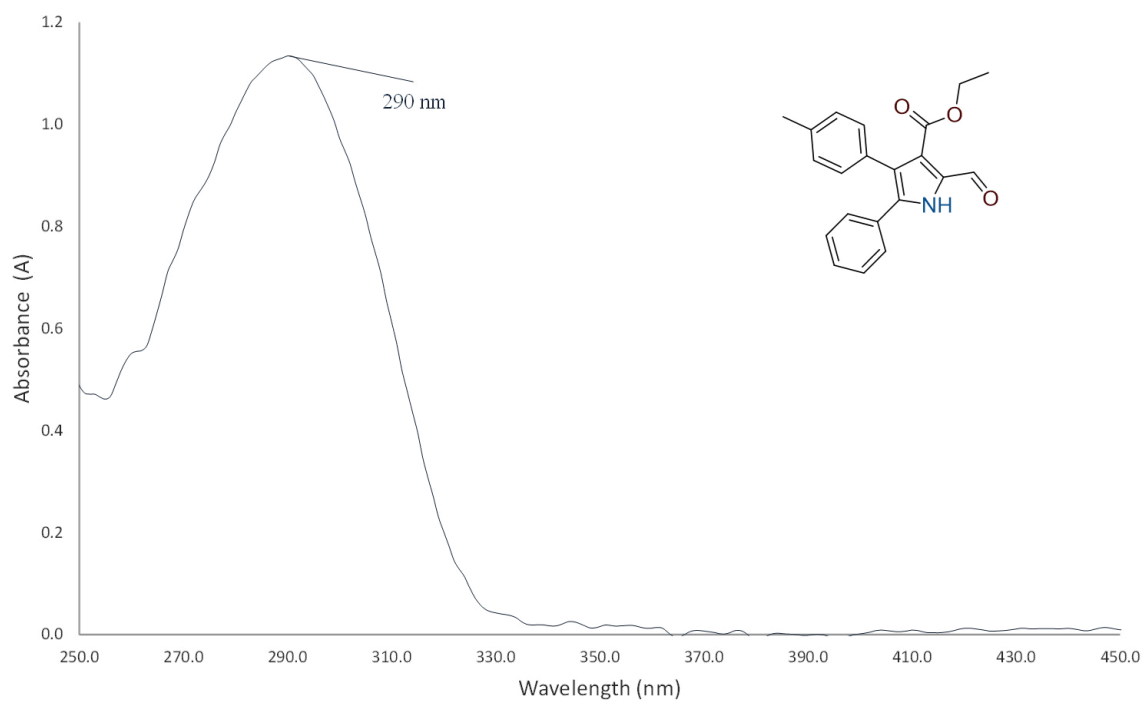


Figura D178. Espectro de UV-Vis del compuesto **B10d** en DCM.

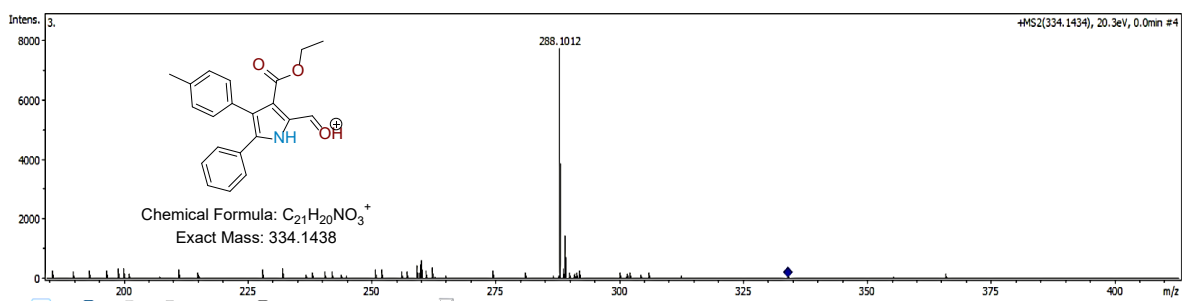
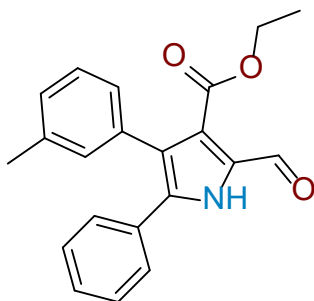


Figura D179. Espectro de ESI-MS del compuesto **B10d** en MeOH.



Ethyl 2-formyl-5-phenyl-4-(m-tolyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate (B10e). White powder; yield 95%; m.p. 156 – 158 °C; *FT-IR* (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3000 (C-H, Ar), 2911 (C-H, Al), 1698 (C=O), 1639 (-CO₂Et); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.19 (1 H, s, -CH=O), 9.88 (1 H, s, NH), 7.30 – 7.17 (7 H,

m, Ar), 7.12 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz, Ar), 7.06 (1 H, s, Ar), 7.02 (1 H, d, $J = 7.5$ Hz, Ar), 4.18 (2 H, q, $J = 7.1$ Hz, CH₂), 2.31 (4 H, s, CH₃), 1.11 (3 H, t, $J = 7.1$ Hz, CH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 181.79 (-CH=O), 163.78 (-CO₂Et), 128.82 (Ar), 128.65 (Ar), 128.17 (Ar), 127.93 (Ar), 127.78 (Ar), 127.77 (Ar), 60.70 (CH₂), 21.53 (CH₃), 13.98 (CH₃); UV-Vis (DCM) $\lambda_{\text{abs}} = 292$ nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. for C₂₁H₂₀NO₃⁺ [M+H]⁺ 334.1438, found 334.1431.

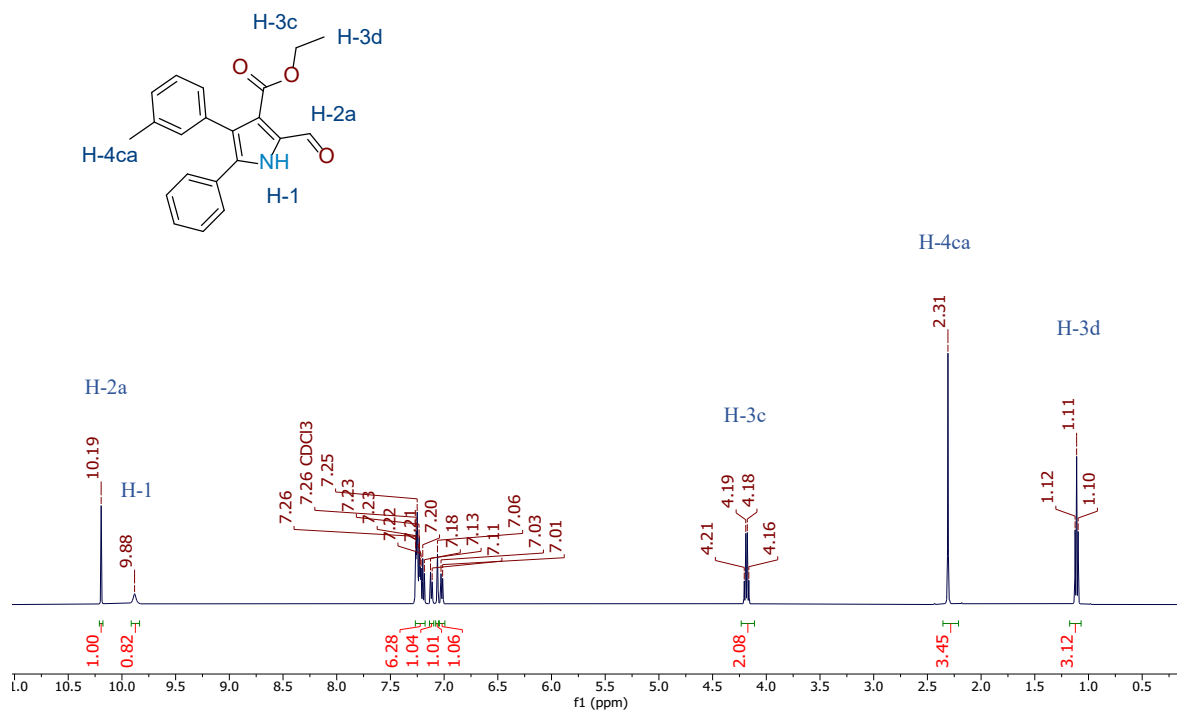


Figura D180. Espectro de ¹H RMN del compuesto **B10e** en CDCl₃ a 500 MHz.

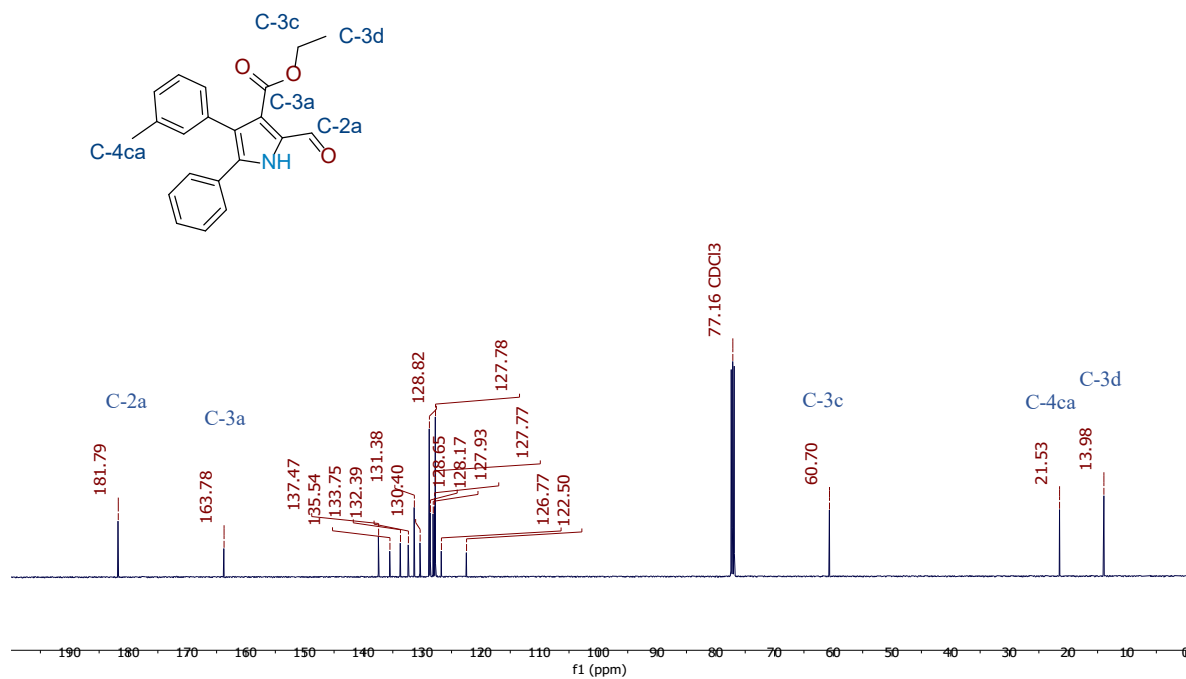


Figura D181. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B10e** en CDCl₃ a 125 MHz.

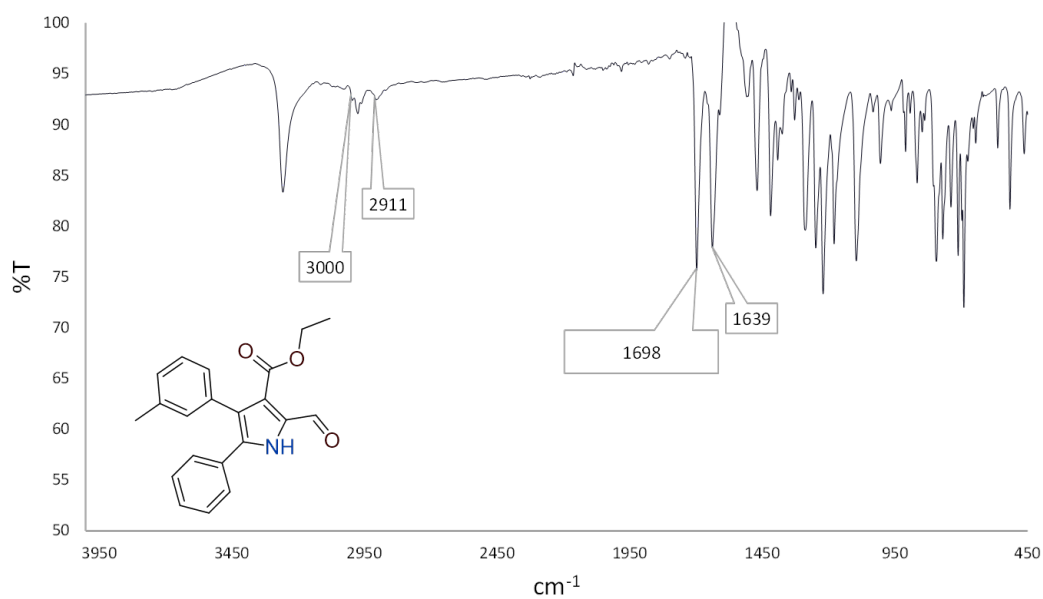


Figura D182. Espectro de FT-IR del compuesto **B10e** en KBr.

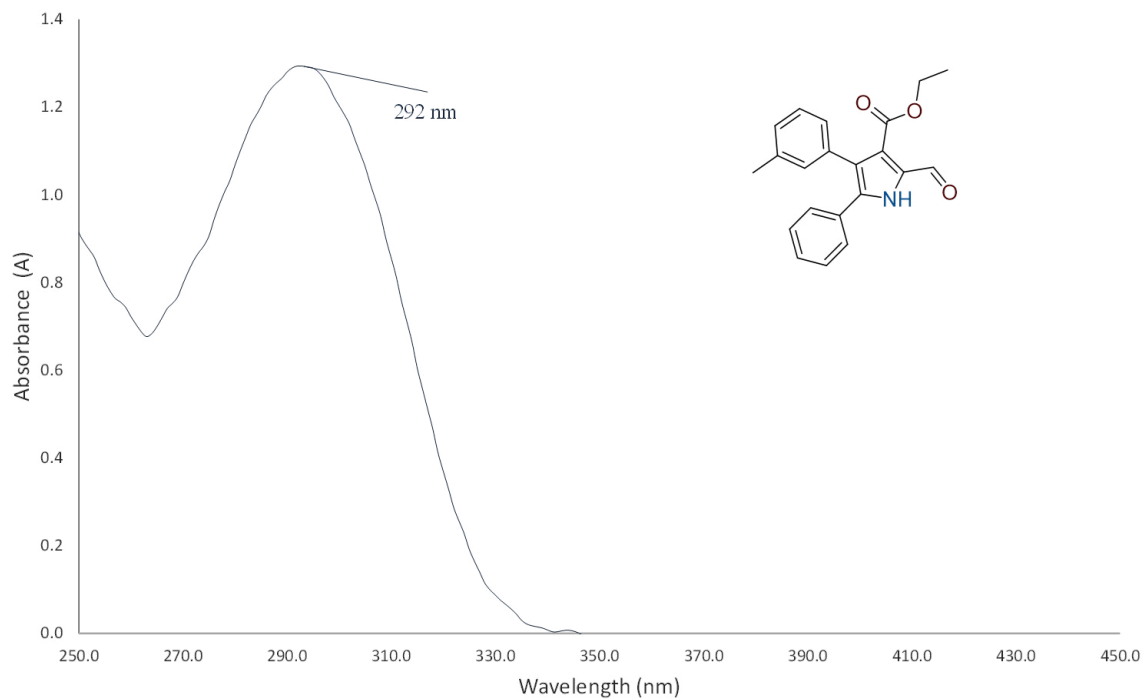


Figura D183. Espectro de UV-Vis del compuesto **B10e** en DCM.

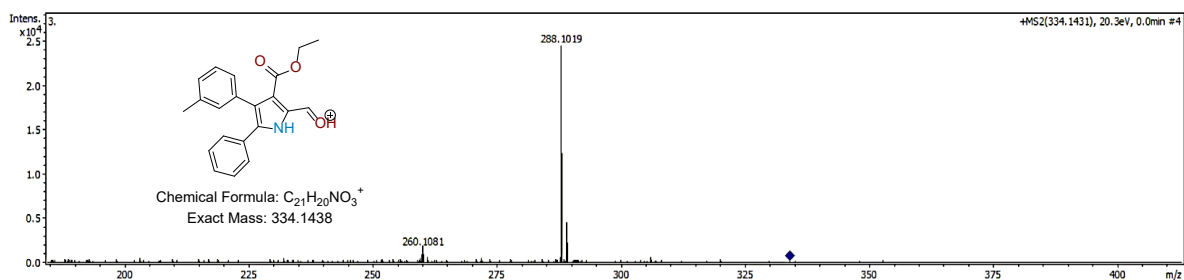
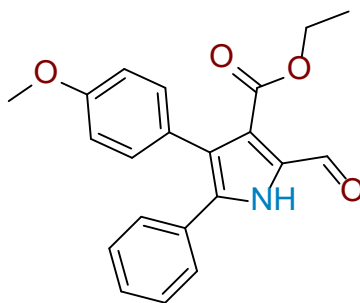


Figura D184. Espectro de ESI-MS del compuesto **B10e** en MeOH.



Etil 2-formil-4-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato (B10f). Rendimeinto 97%; sólido blanco; m.p. 170 – 172 °C; FT-IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) = 2986 (C-H, Al), 1697 (C=O), 1643 (-CO₂Et); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10.13 (s, 1H, -CH=O), 9.74 (s, 1H, NH), 7.33 – 7.15 (m,

6H, Ar), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar), 4.15 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH₂), 3.75 (s, 3H, CH₃), 1.10 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 181.8 (-CH=O), 163.7 (-CO₂Et), 159.0 (Ar), 135.6 (Ar), 132.3 (Ar), 131.8 (Ar), 130.4 (Ar), 128.8 (Ar), 128.6 (Ar), 127.8 (Ar), 126.4 (Ar), 125.9 (Ar), 122.3 (Ar), 113.5 (Ar), 60.8 (CH₂), 55.3 (CH₃), 14.1 (CH₃); UV-Vis (DCM) $\lambda_{\text{abs}} = 290$ nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₂₁H₂₀NO₄⁺ [M+H]⁺ 350.1387, encontrada 350.1383.

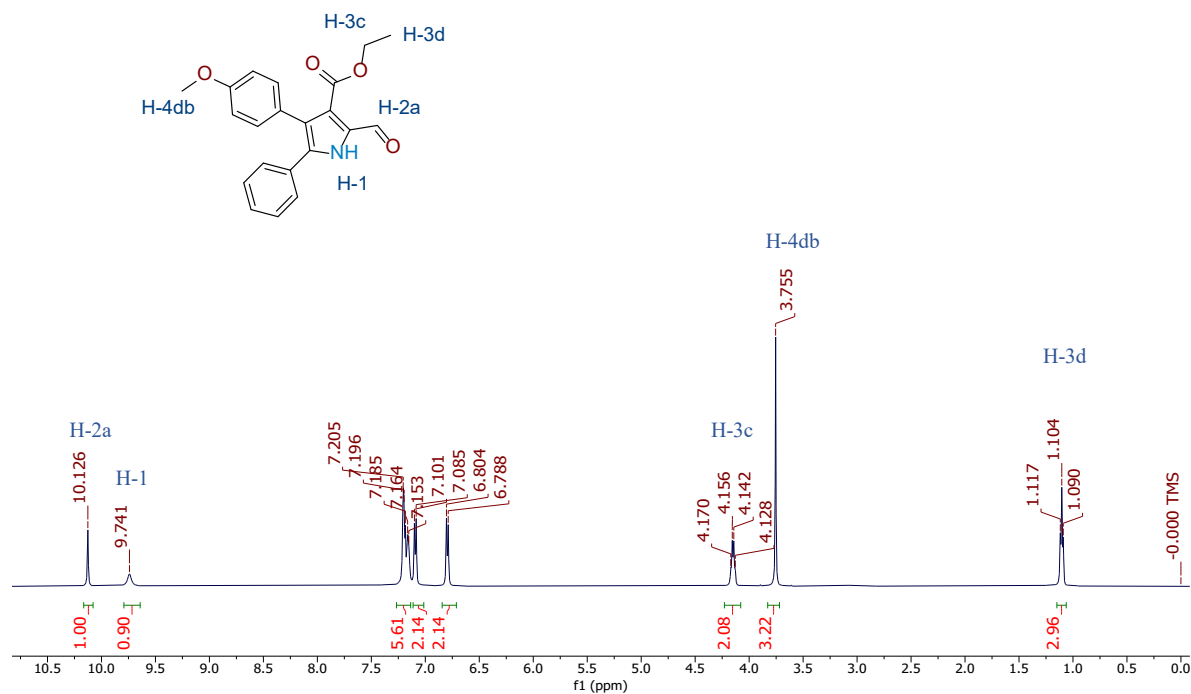


Figura D185. Espectro de ¹H RMN del compuesto **B10f** en CDCl₃ a 500 MHz.

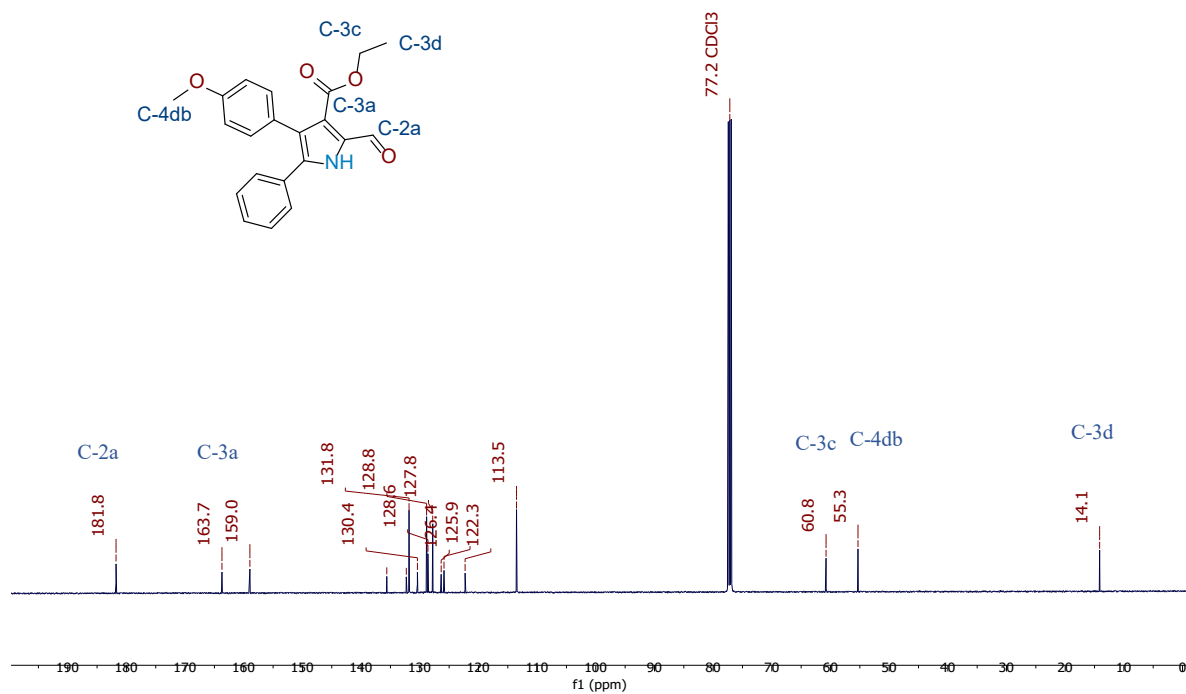


Figura D186. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B10f** en CDCl₃ a 125 MHz.

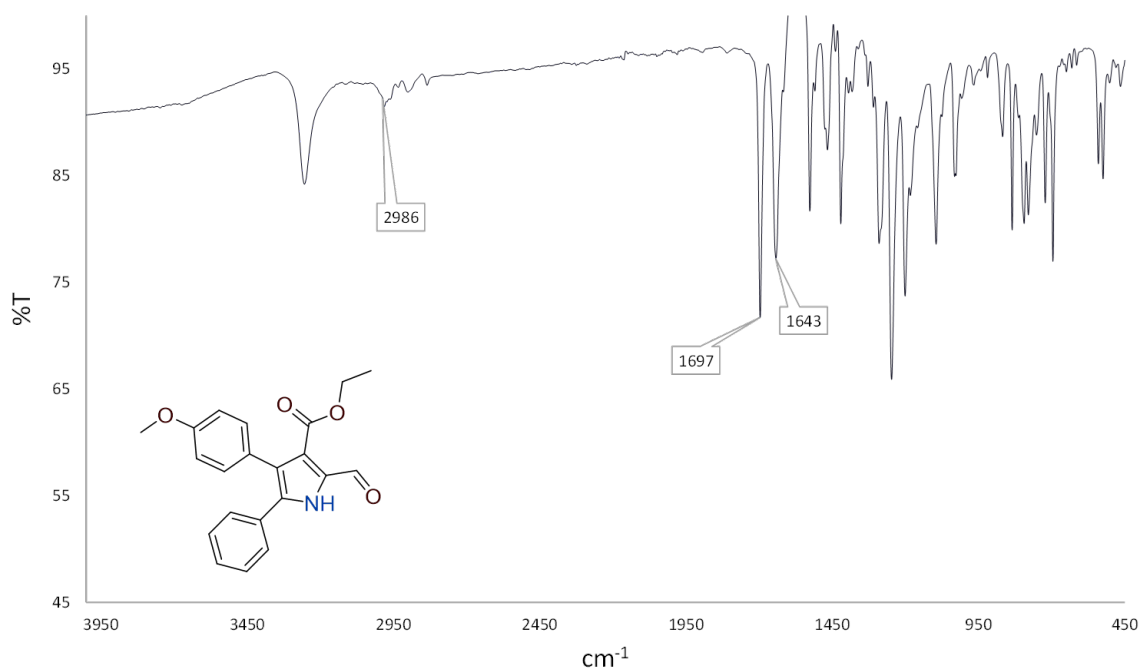


Figura D187. Espectro de FT-IR del compuesto **B10f** en KBr.

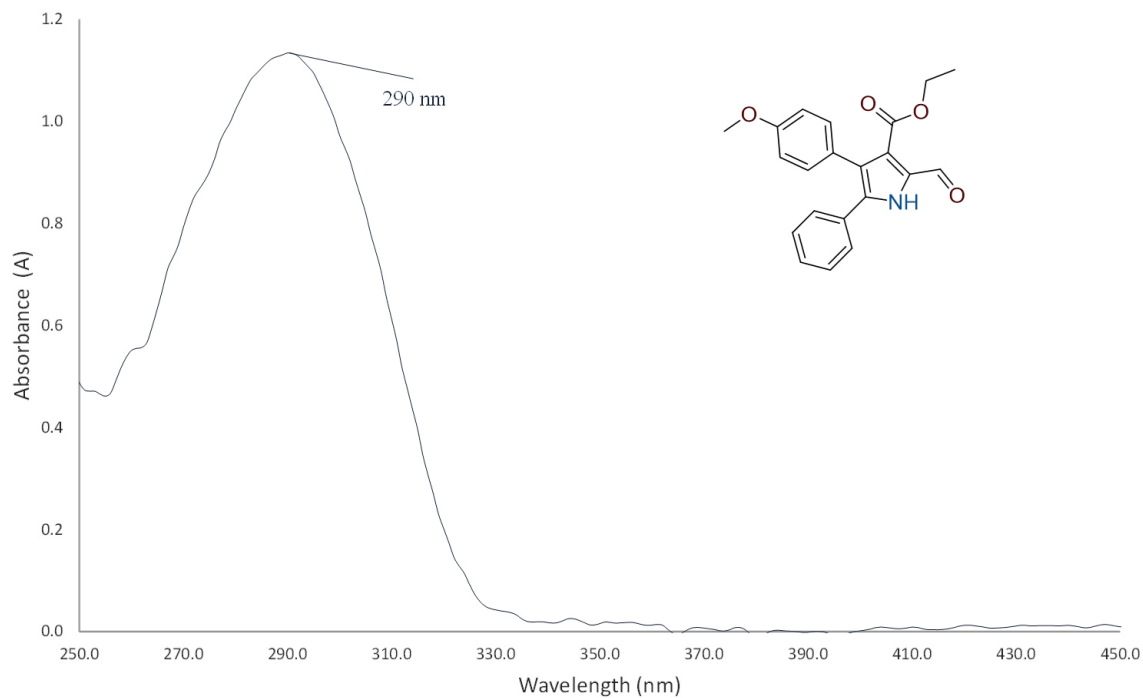


Figura D188. Espectro de UV-Vis del compuesto **B10f** en DCM.

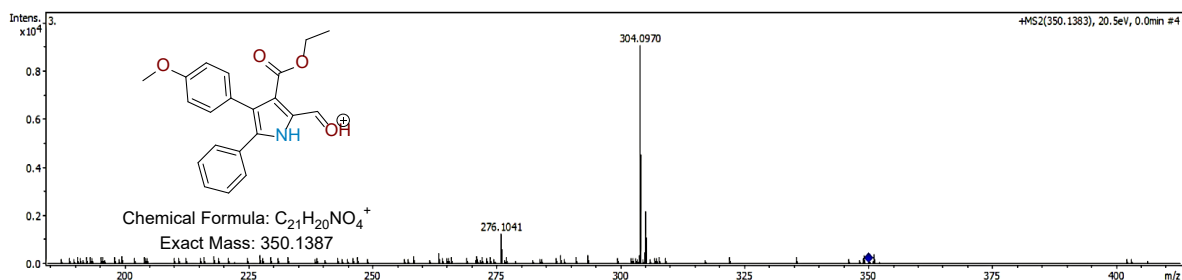
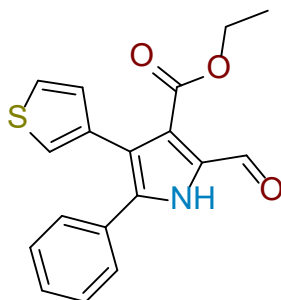


Figura D189. Espectro de ESI-MS del compuesto **B10f** en MeOH.



Etil 2-formil-5-fenil-4-(tiofen-3-il)-1H-pirrol-3-carboxilato (B10g). Rendimiento 96%; sólido blanco; m.p. 151 – 153 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹)= 3115 (C-H, Ar), 2991 (C-H, Al), 1697 (C=O), 1626 (-CO₂Et); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 10.12 (s, 1H, -CH=O), 9.84 (s, 1H, NH),

7.38 – 7.14 (m, 6H, Ar), 7.03 (s, 1H, Ar), 6.94 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, Ar), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 181.8 (-CH=O), 163.7 (-CO₂Et), 136.2 (Ar), 133.2 (Ar), 132.5 (Ar), 130.3 (Ar), 130.1 (Ar), 128.9 (Ar), 128.8 (Ar), 127.8 (Ar), 124.8 (Ar), 124.7 (Ar), 122.5 (Ar), 121.1 (Ar), 60.8 (CH₂), 14.1 (CH₃); UV–Vis (DCM) $\lambda_{\text{abs}} = 290$ nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₁₈H₁₆NO₃S⁺ [M+H]⁺ 326.0845, encontrada 348.0662.

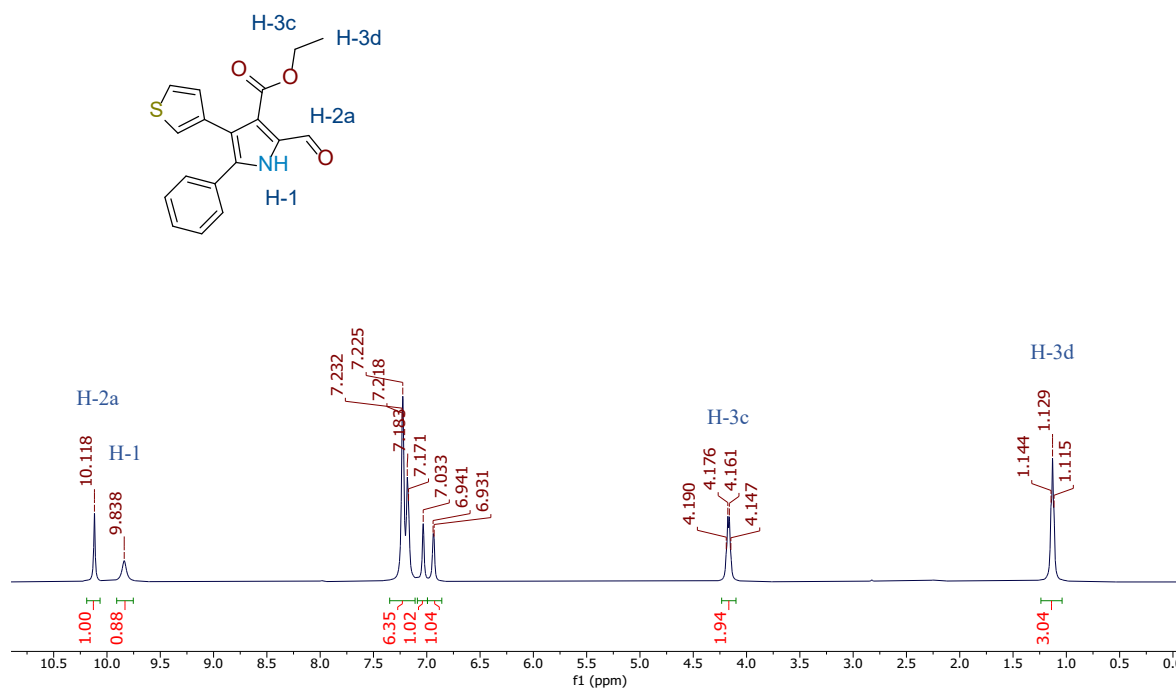


Figura D190. Espectro de ¹H RMN del compuesto **B10g** en CDCl₃ a 500 MHz.

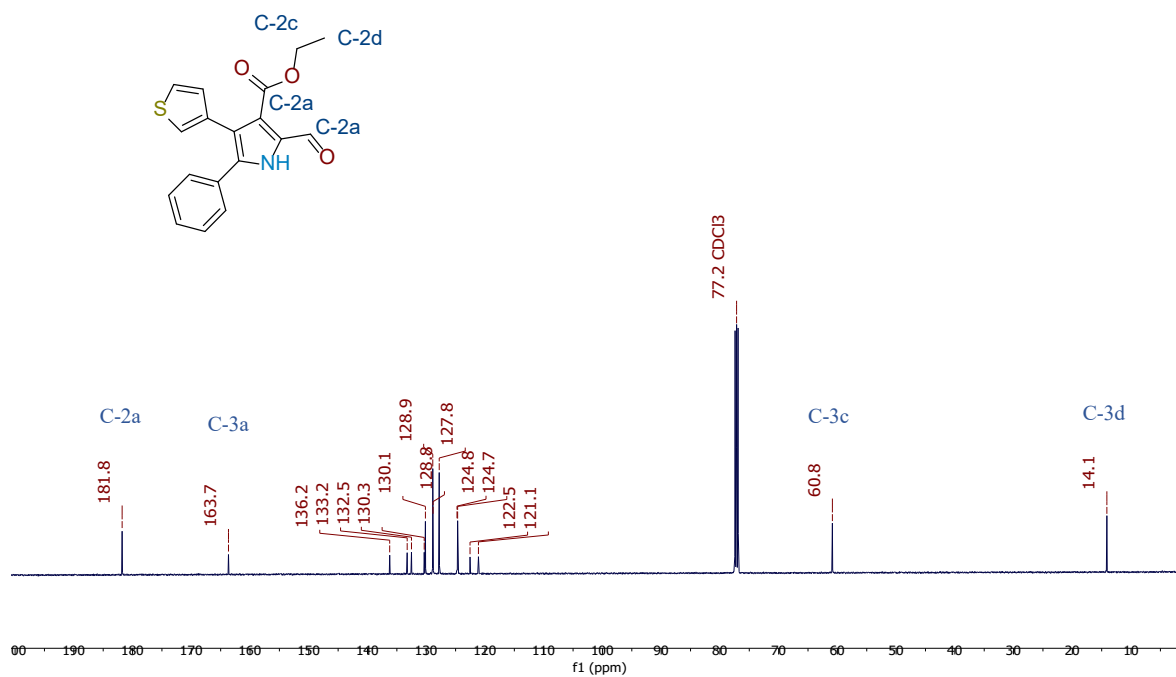


Figura D191. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B10g** en CDCl₃ a 125 MHz.

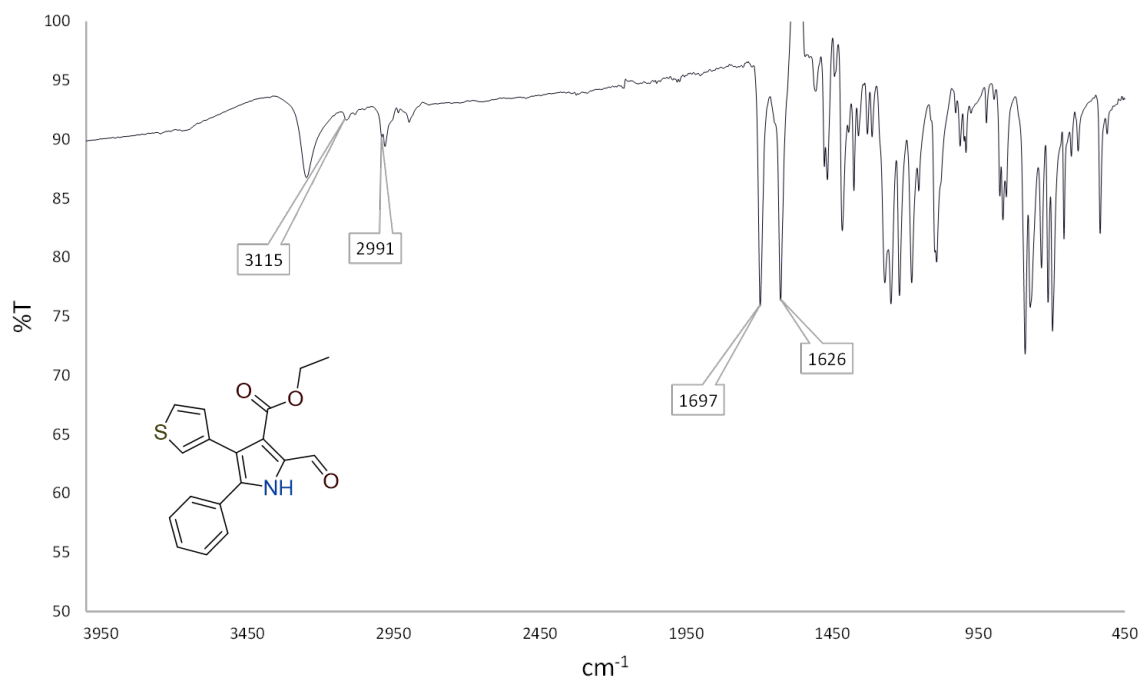


Figura D192. Espectro de FT-IR del compuesto **B10g** en KBr.

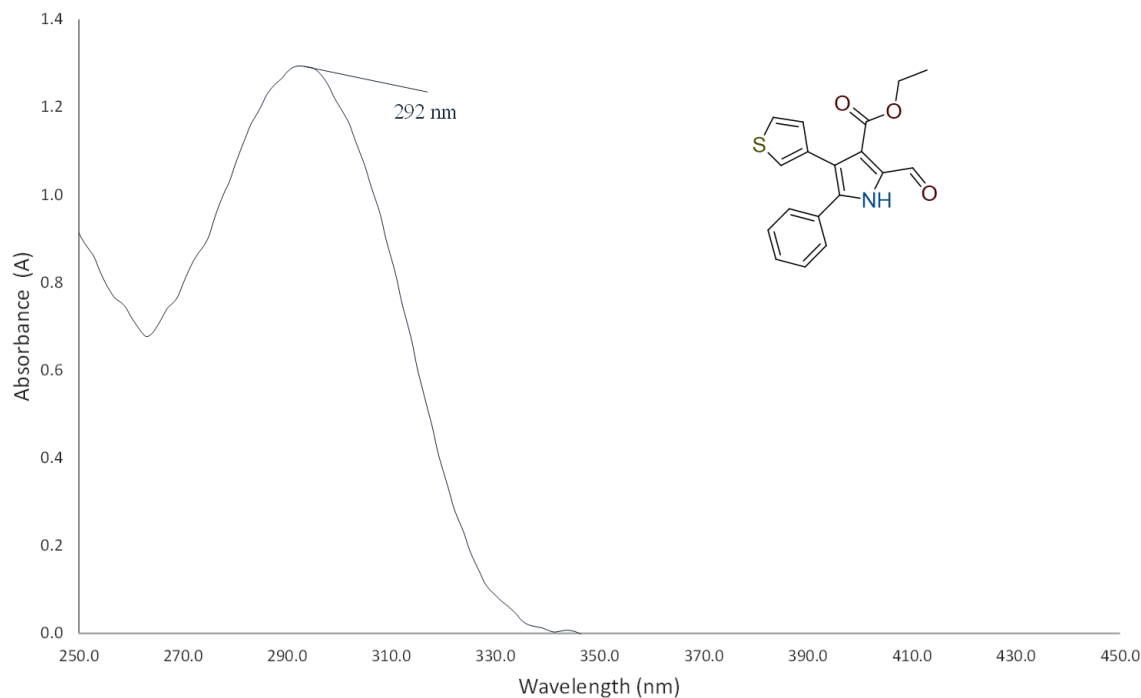


Figura D193. Espectro de UV-Vis del compuesto **B10g** en DCM.

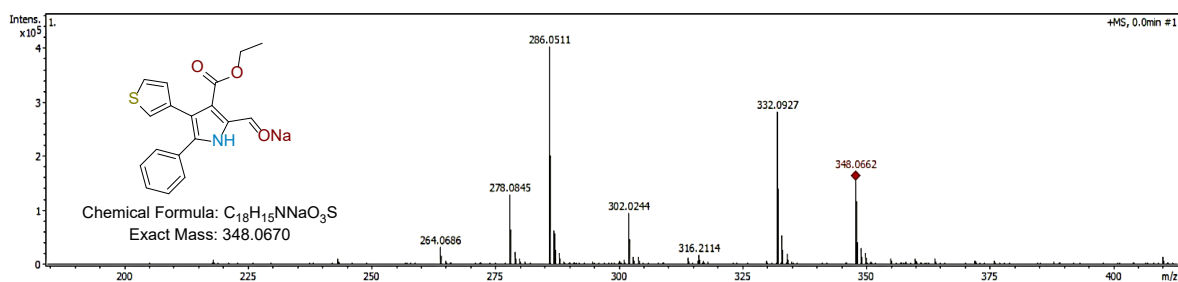
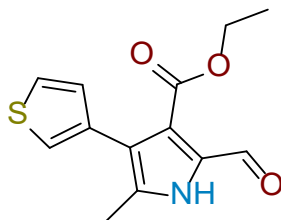


Figura D194. Espectro de ESI-MS del compuesto **B10g** en MeOH.



Etil 2-formil-5-metil-4-(tiofen-3-il)-1H-pirrol-3-carboxilato (B10h). Rendimiento 86%; sólido blanco; m.p. 126 – 128 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1})= 3108 (C-H, Ar), 2984 (C-H, Al), 1719 (C=O), 1627 ($-\text{CO}_2\text{Et}$); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 10.36 (s, 1H, NH), 10.08 (s, 1H, -CH=O), 7.33 (dd, $J = 5.0$ Hz, 1H, 2.9 Hz, Ar), 7.17 (dd, $J = 3.2$ Hz, 1H, 1.2 Hz, Ar), 7.07 (dd, $J = 4.8$ Hz, 1.1 Hz, 1H, Ar), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 2.31 (s, 3H, CH_3), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C RMN

(125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 181.4 (-CH=O), 163.9 (-CO₂Et), 135.1 (Ar), 133.6 (Ar), 131.5 (Ar), 130.0 (Ar), 124.4 (Ar), 123.8 (Ar), 121.9 (Ar), 121.7 (Ar), 60.8 (CH₂), 14.1 (CH₃), 12.1 (CH₃); UV-Vis (DCM) λ_{abs} = 292 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₁₃H₁₄NO₃S⁺ [M+H]⁺ 264.0689, encontrada 264.0692.

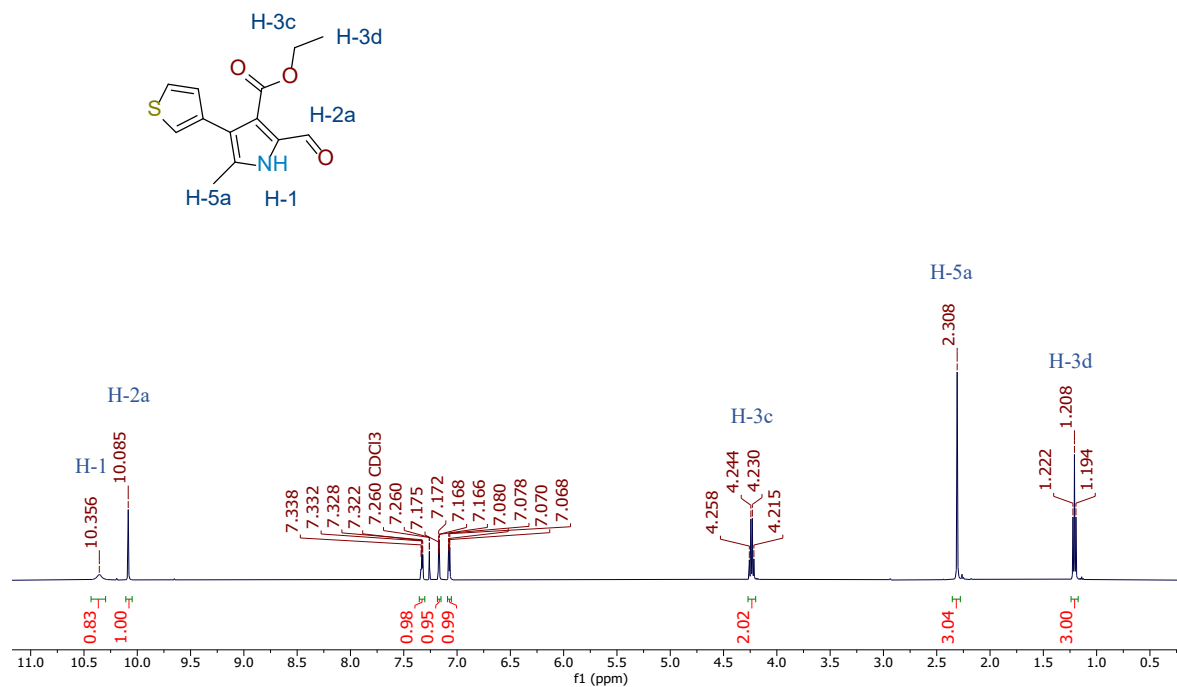


Figura D195. Espectro de ¹H RMN del compuesto **B10h** en CDCl₃ a 500 MHz.

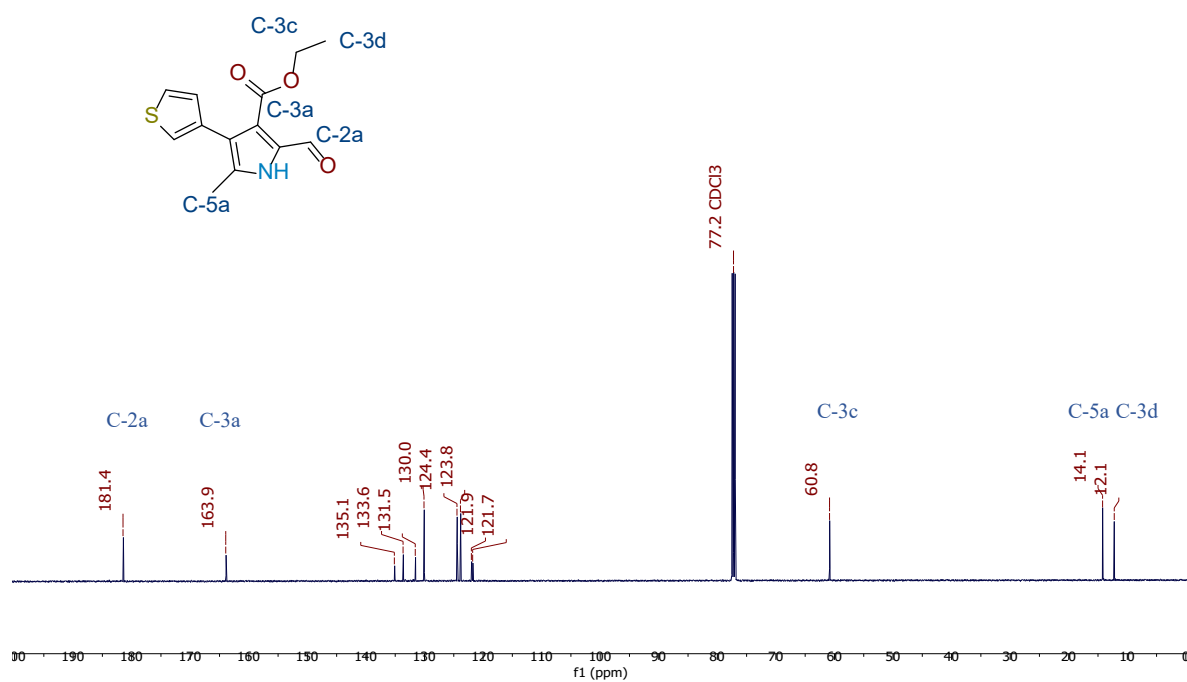


Figura D196. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **B10h** en CDCl_3 a 125 MHz.

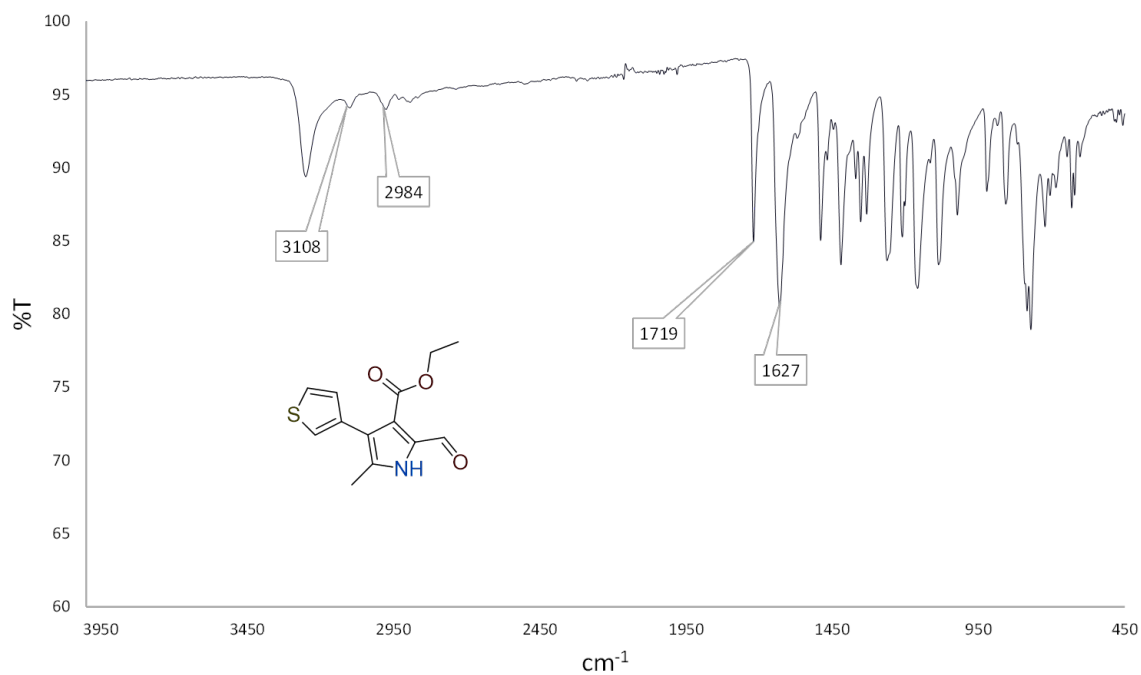


Figura D197. Espectro de FT-IR del compuesto **B10h** en KBr.

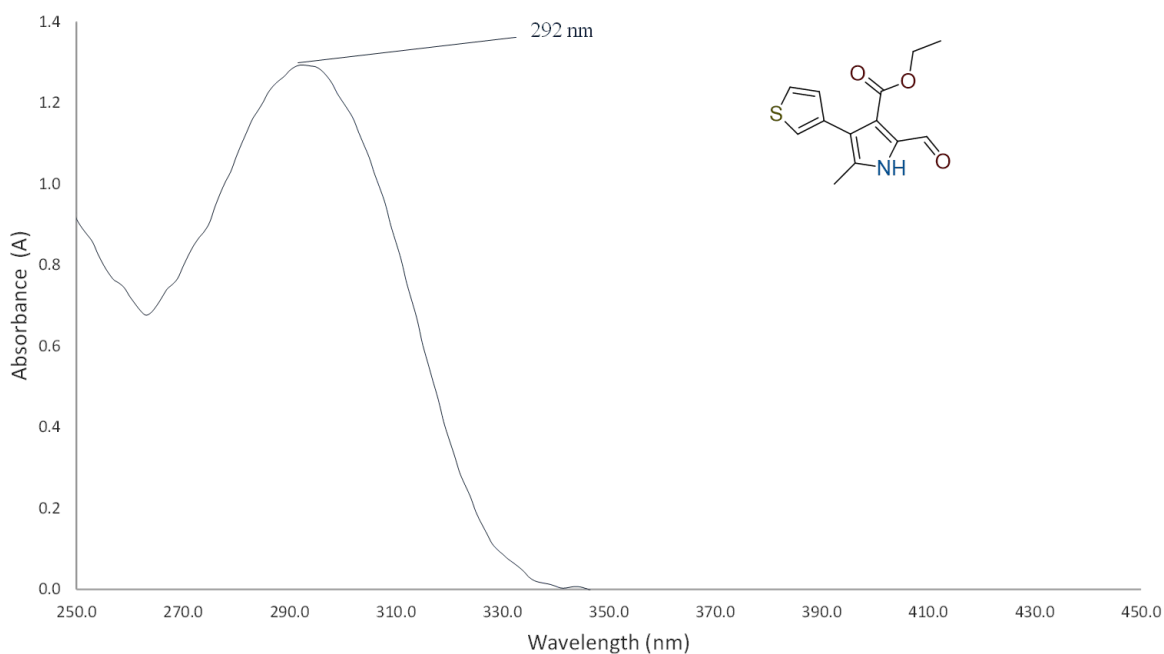


Figura D198. Espectro de UV-Vis del compuesto **B10h** en DCM.

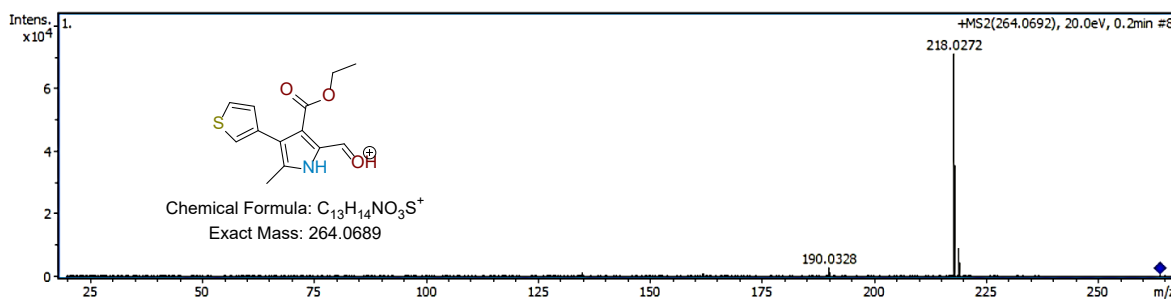
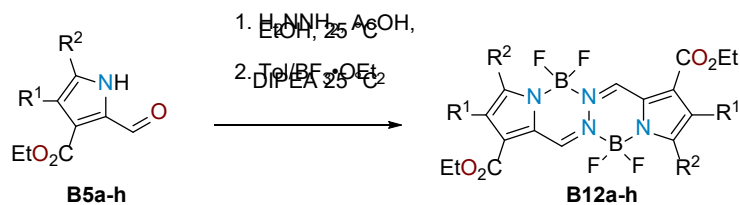


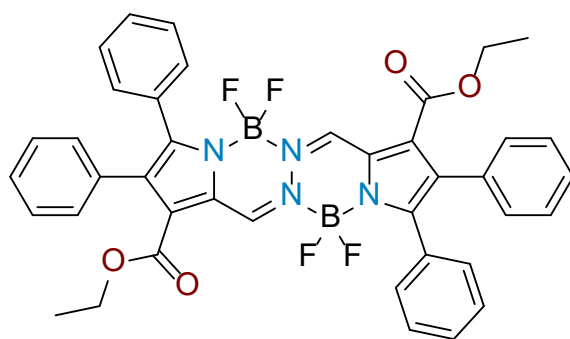
Figura D199. Espectro de ESI-MS del compuesto **B10h** en MeOH.

5.2.1.7. Procedimiento y caracterización de los BOPHYs **B12a-h**.



En un matraz de fondo redondo de 25 mL, se añadieron los 2-formilpirroles correspondientes **B10a-h** (0,313 mmol) con la cantidad mínima de etanol para disolver el reactivo (15 mL). La reacción se agitó y se añadió hidracina (0,156 mmol) seguida de una cantidad catalítica de ácido acético (0,078 mmol). En esta etapa, después de unos minutos se formó un precipitado amarillo correspondiente a

los intermedios de reacción de azina **11a-h**, que se filtró, se secó y se utilizó directamente en la siguiente etapa de reacción. En un matraz de fondo redondo de 25 mL se añadió el precipitado. El matraz se selló, se purgó con nitrógeno y se añadió 1 mL de tolueno anhidro. Se colocó el matraz en un baño de hielo y se añadió 1 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, apareciendo un tono rojizo característico. A continuación, la adición de 0,626 mmol de DIPEA generó inmediatamente una solución roja fluorescente, correspondiente a los BOPHYs **12a-h**. El crudo de reacción se extrajo con diclorometano y solución saturada de bicarbonato sódico. Finalmente, la solución orgánica se concentró y se purificó por columna cromatográfica en un sistema de elución 9:1 hex/AcOEt.



Dietl 4,4,9,9-tetrafluoro-3,8,2,7-tetrafenil-BOPHY-1,6-dicarboxilato (B12a). Rendimiento 66%; sólido rojo oscuro; m.p. 248 – 249 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 2971 (C-H, Ar), 2918 (C-H, Al), 1697 ($-\text{CO}_2\text{Et}$); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 9.12 (s, 2H, $\text{N}=\text{CH}-\text{C}$), 7.44 – 7.24 (m, 15H, Ar), 7.16 – 7.07 (m, 5H, Ar), 4.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 4H, CH_2), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 162.5 ($-\text{CO}_2\text{Et}$), 150.3 (Ar), 141.4 ($\text{N}=\text{CH}-\text{C}$), 135.0 (Ar), 132.5 (Ar), 130.6 (Ar), 130.3 (Ar), 130.1 (Ar), 129.6 (Ar), 128.0 (Ar), 127.8 (Ar), 127.8 (Ar), 127.7 (Ar), 124.4 (Ar), 61.3 (CH_2), 13.9 (CH_3); ^{19}F RMN (471 MHz, CDCl_3) δ -138.36 (4 F, d, $J = 42.0$ Hz, BF_2); UV-Vis (DCM) $\lambda_{\text{abs}} = 522$ nm; Emisión (DCM) $\lambda_{\text{em}} = 574$ nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{B}_3\text{F}_4\text{N}_4\text{NAO}_4^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ 753.2438, encontrada 753.2444

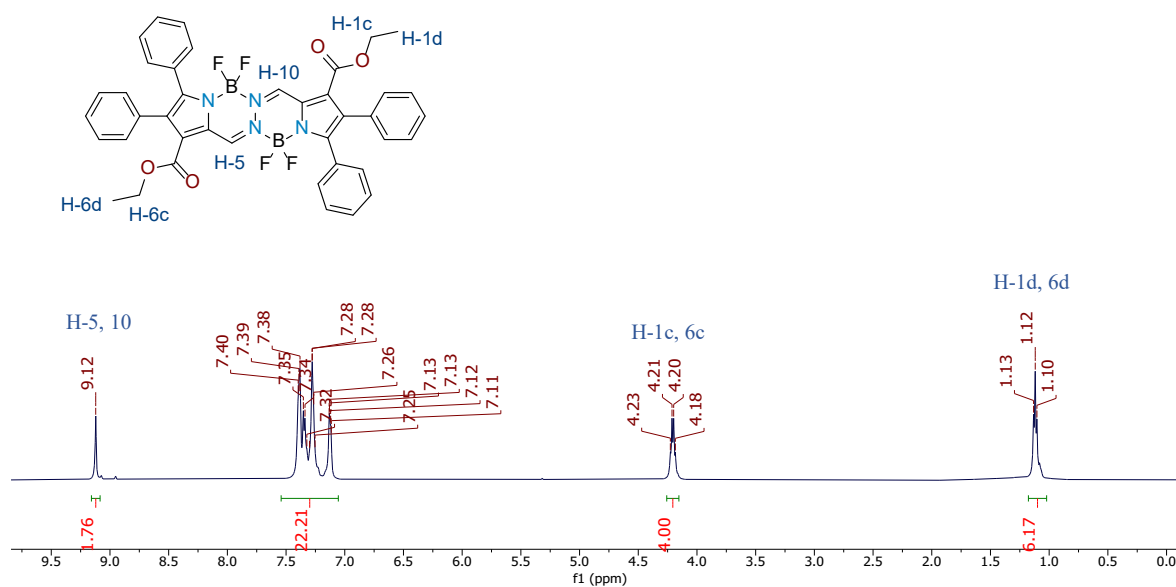


Figura D200. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B12a** en CDCl₃ a 500 MHz.

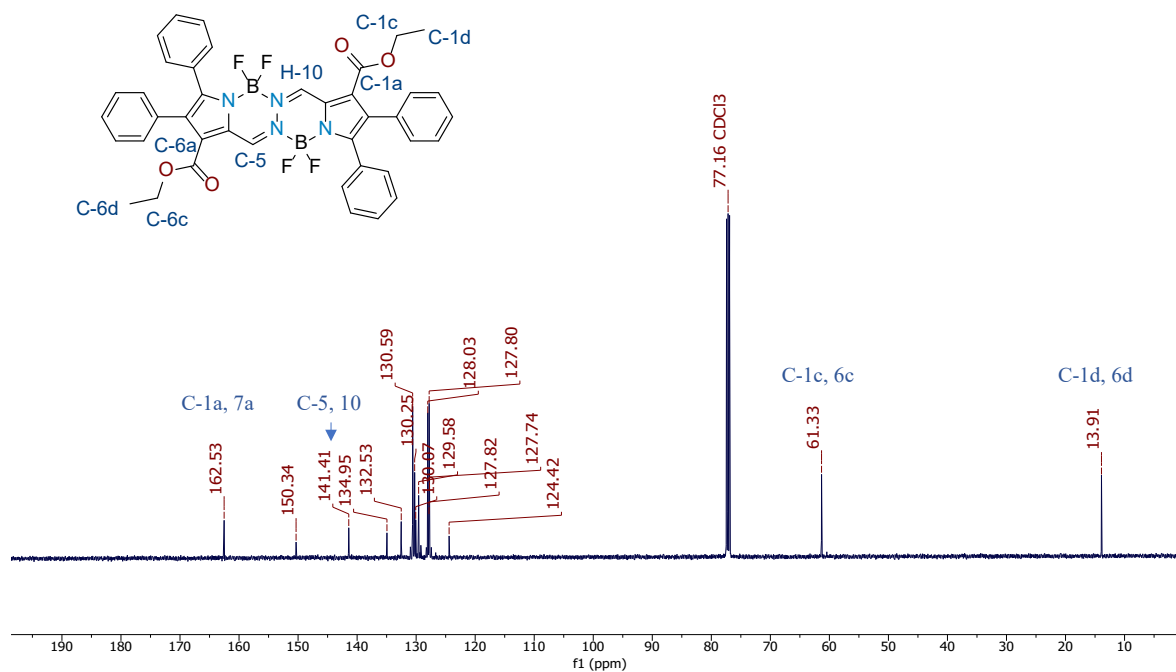


Figura D201. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **B12a** en CDCl₃ a 125 MHz.

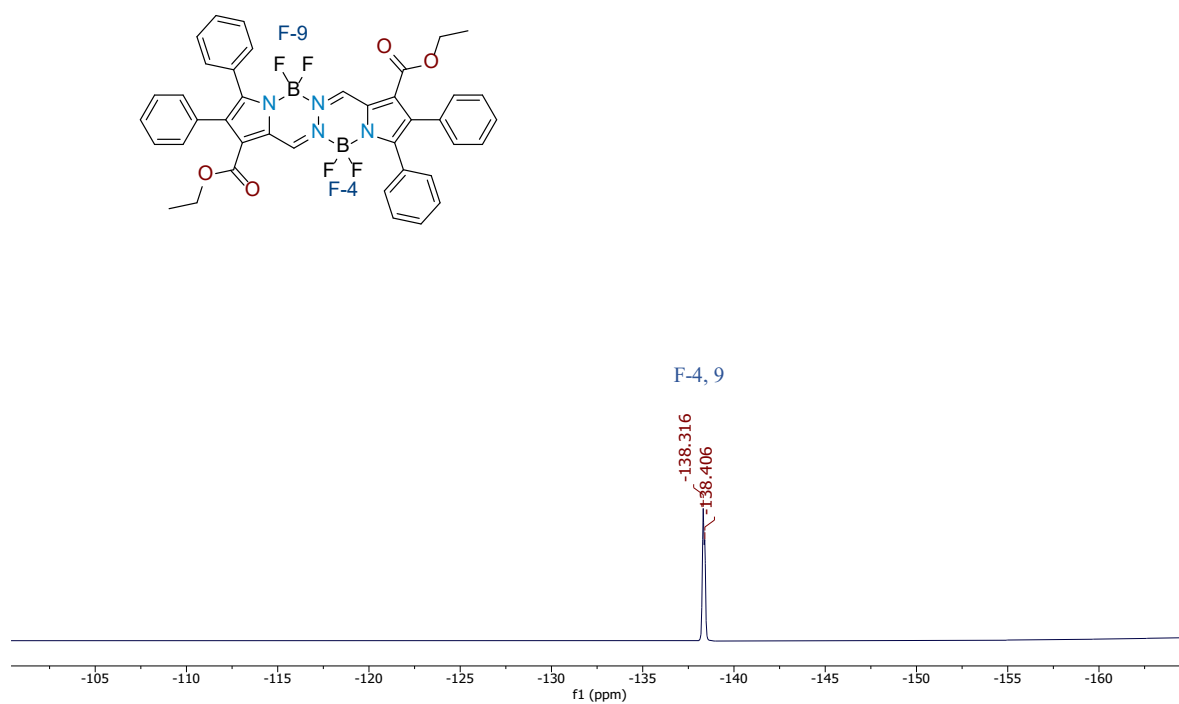


Figura D202. Espectro de ^{19}F NMR de **B12a** en CDCl_3 471 MHz.

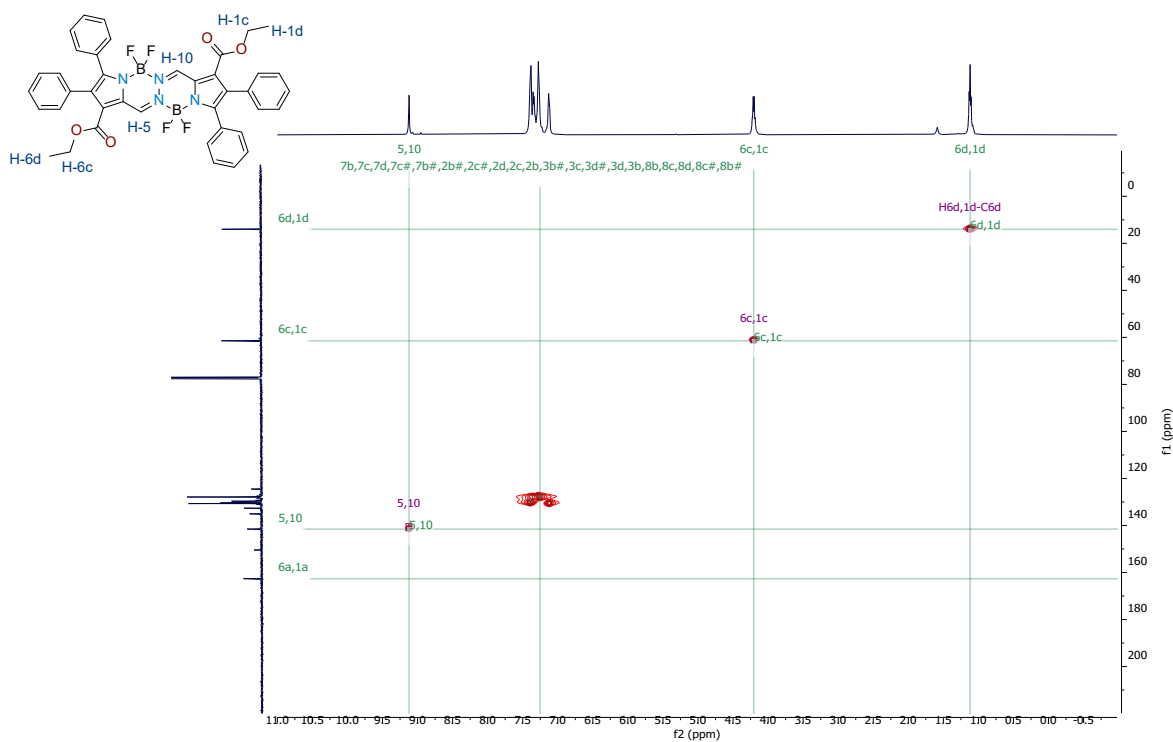


Figura D203. Espectro de HSQC RMN del compuesto **B12a** en CDCl_3 .

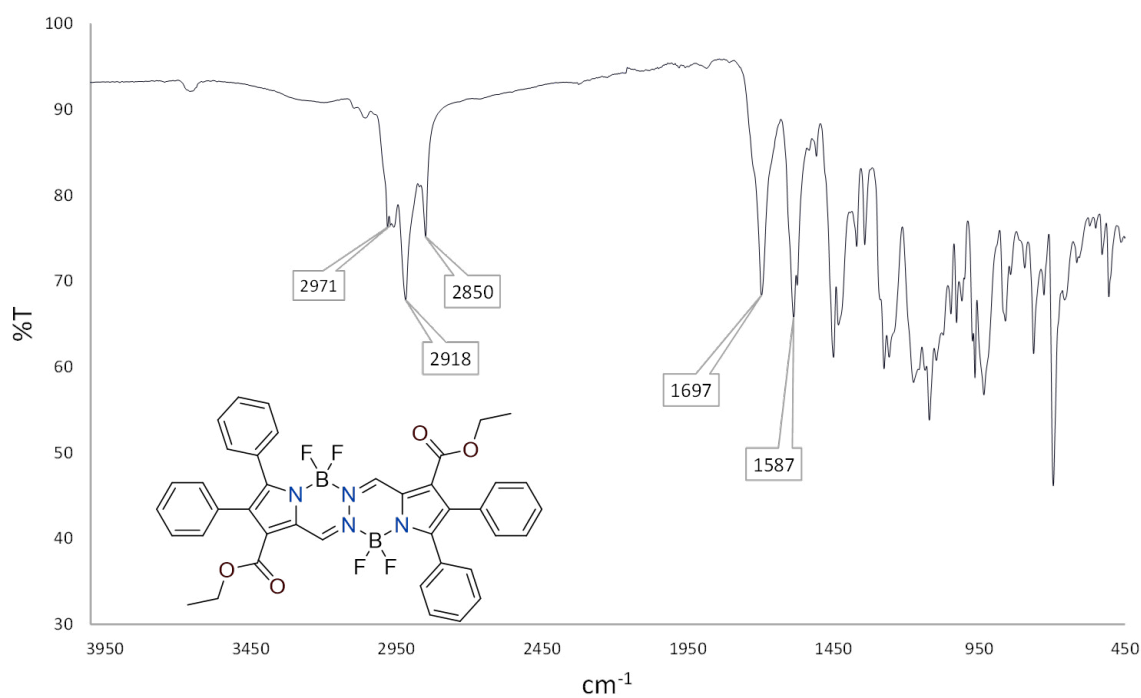


Figura D204. Espectro de FT-IR del compuesto **B12a** en KBr.

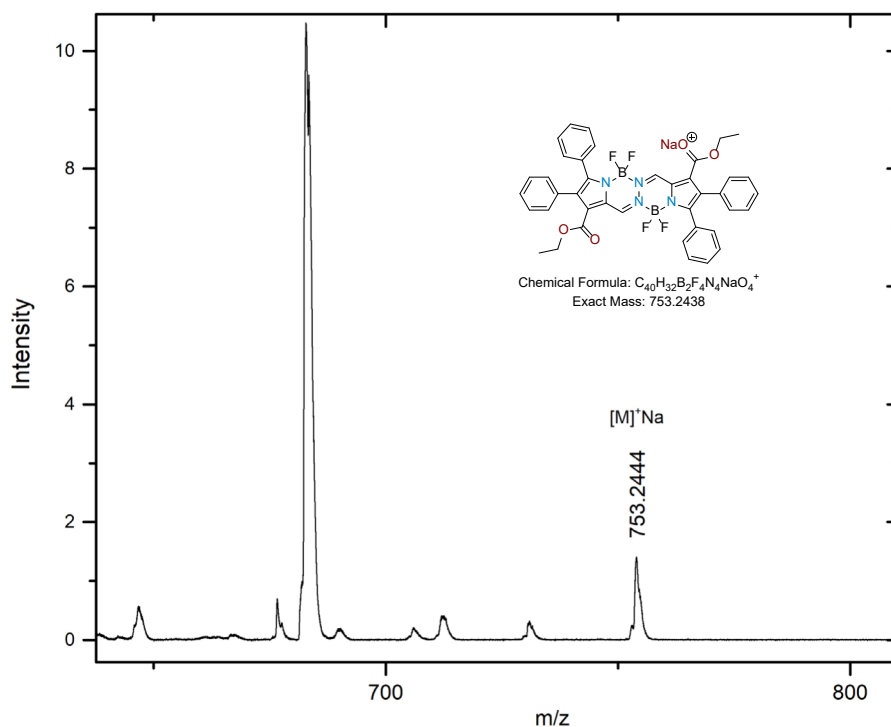
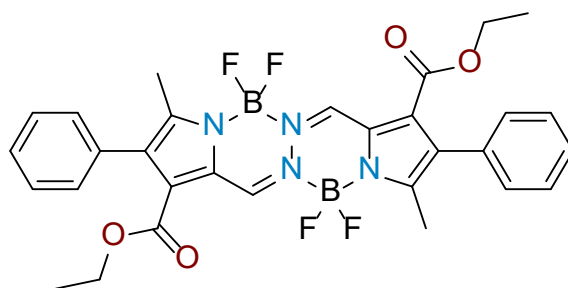


Figura D205. Espectro de ESI-MS del compuesto **B12a** en MeOH.



Dietil 4,4,9,9-tetrafluoro-3,8-dimetil-2,7-difenil-BOPHY-1,6-dicarboxilato (B12b). Rendimiento 68%; sólido rojo oscuro; m.p. 270 – 271 °C; FT-IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) = 3102 (C-H, Ar), 2981 (C-H, Al), 1688 (-CO₂Et); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.93 (s, 2H, N=CH-C), 7.39 – 7.29 (m, 6H, Ar), 7.23 – 7.16 (m, 4H, Ar), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH₂), 2.37 (s, 3H, CH₃), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 162.6 (-CO₂Et), 149.4 (Ar), 140.2 (N=CH-C), 135.1 (Ar), 132.7 (Ar), 130.1 (Ar), 128.1 (Ar), 128.1 (Ar), 127.0 (Ar), 123.6, 61.2 (CH₂), 13.9 (CH₃), 12.8 (CH₃); ¹⁹F RMN (471 MHz, CDCl₃) δ -141.27 (4 F, d, J = 43.7 Hz, BF₂); UV-Vis (DCM) λ_{abs} = 514 nm; Emisión (DCM) λ_{em} = 543 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para $C_{30}H_{29}B_2F_4N_4O_4^+$ [M+H]⁺ 607.2306, encontrada 607.2304.

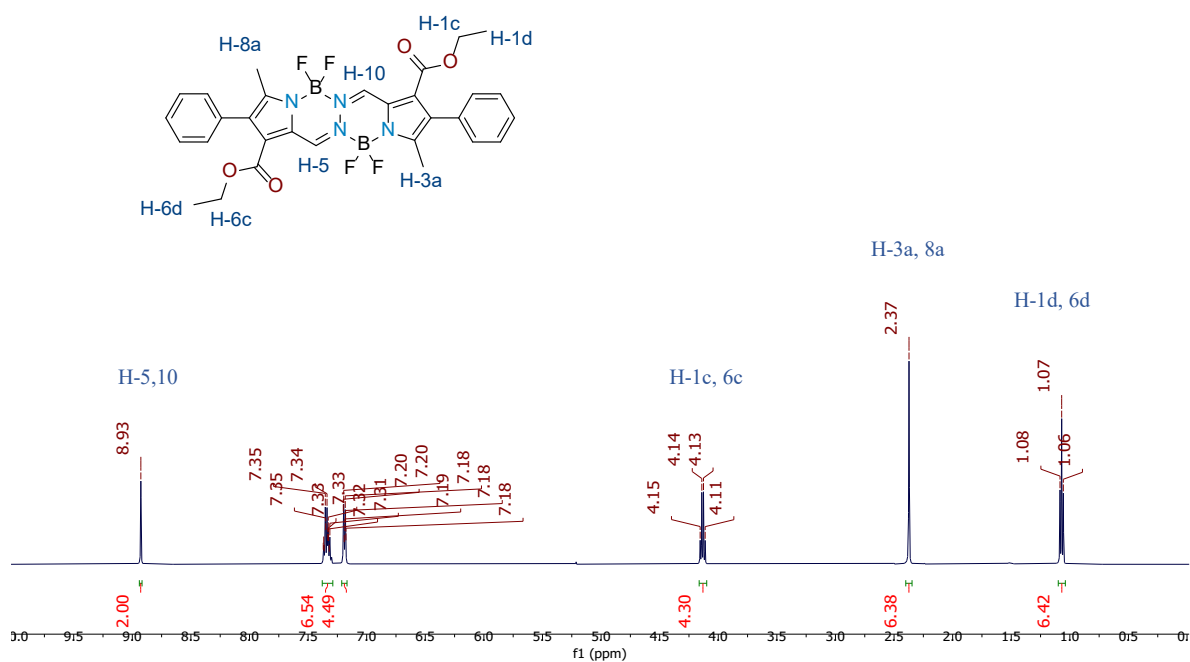


Figura D206. Espectro de ¹H RMN del compuesto **B12b** en CDCl₃ a 500 MHz.

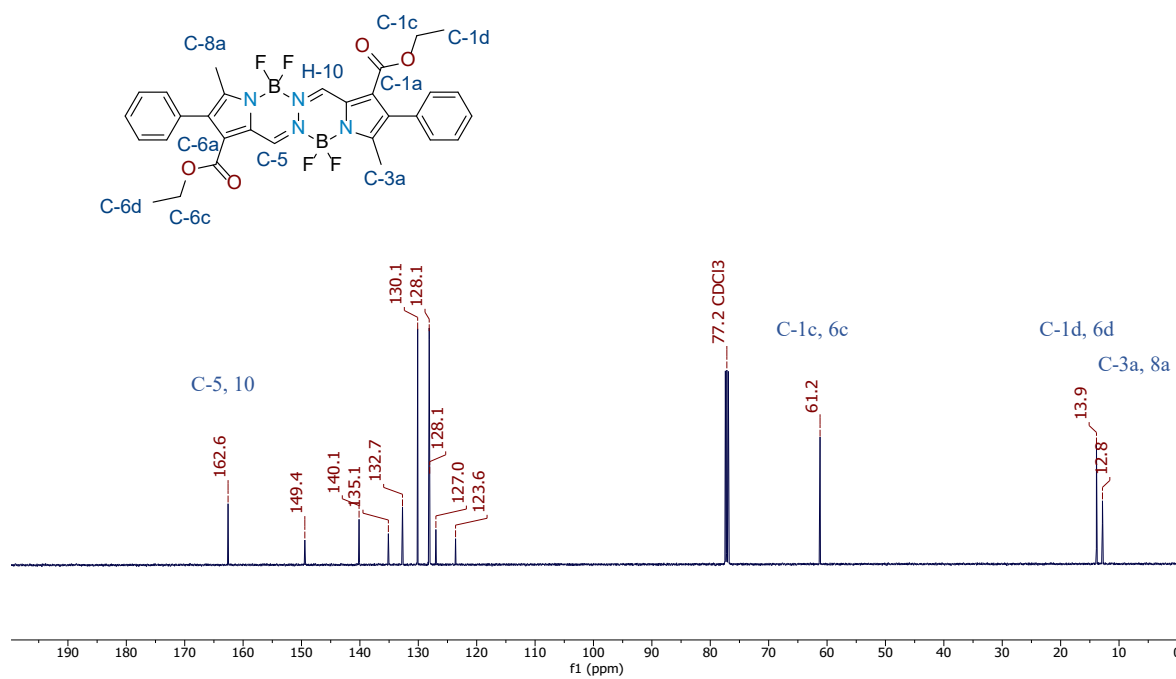


Figura D207. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **B12b** en CDCl₃ a 125 MHz.

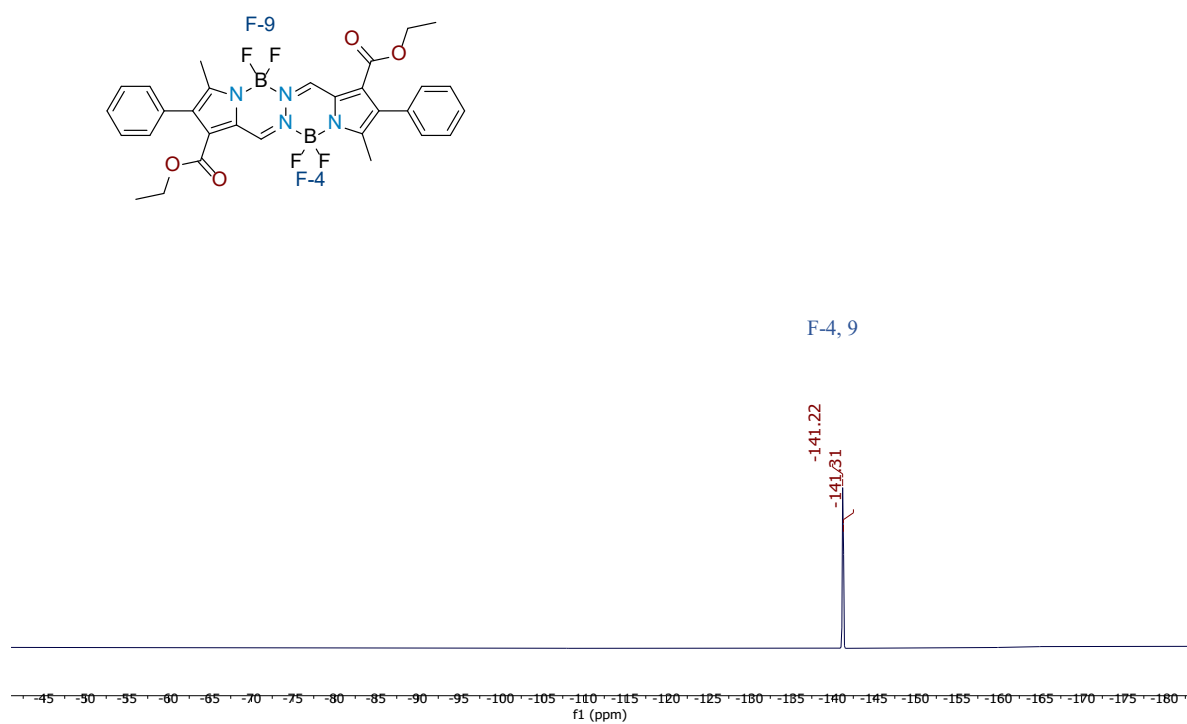


Figura D208. Espectro de ^{19}F NMR de **B12b** en CDCl_3 471 MHz.

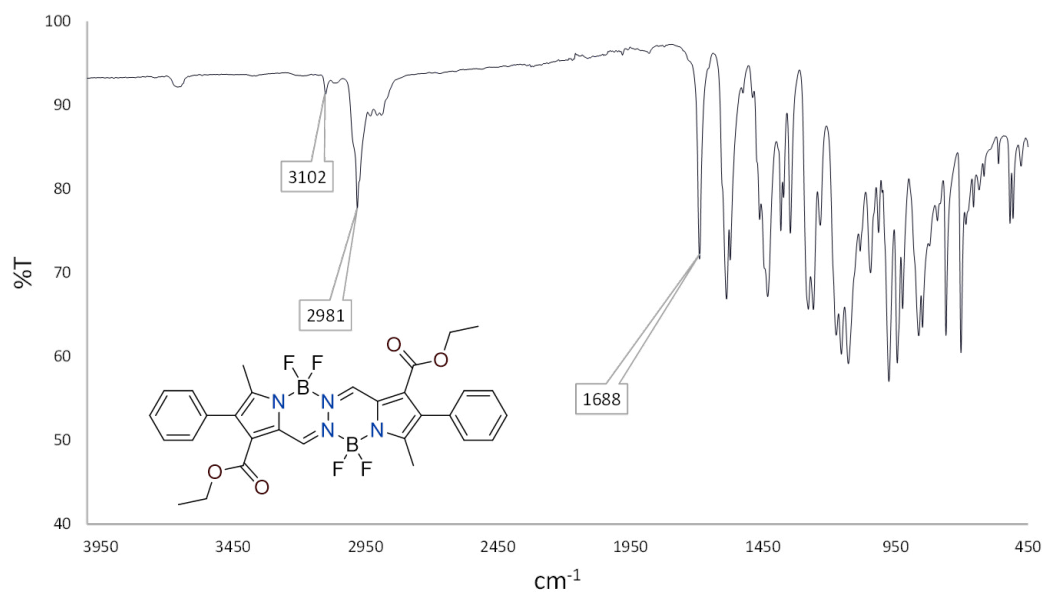


Figura D209. Espectro de FT-IR del compuesto **B12b** en KBr.

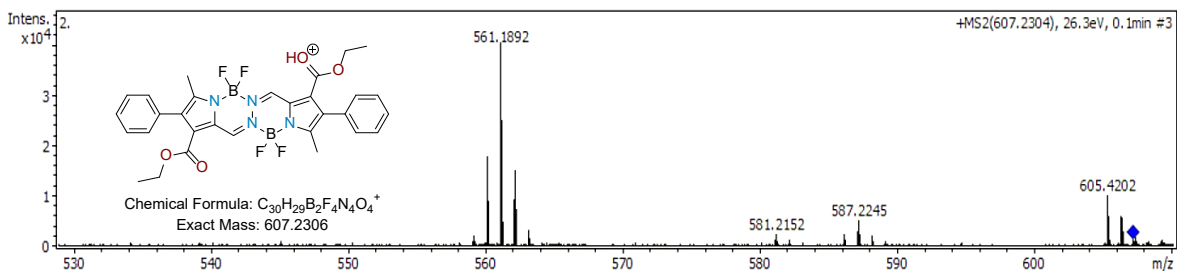
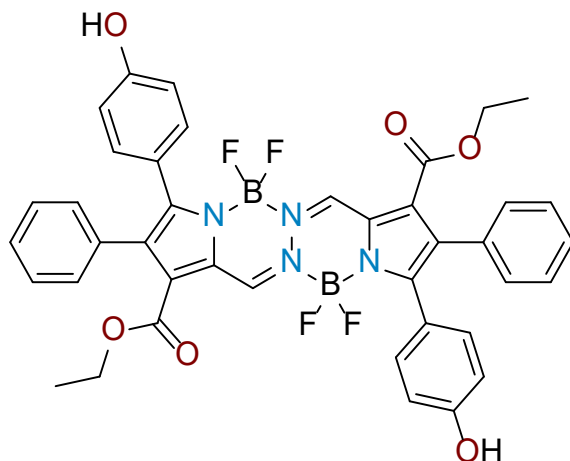


Figura D210. Espectro de ESI-MS del compuesto **B12b** en MeOH.



Dietil-4,4,9,9-tetrafluoro-3,8-bis(4-hidroxifenil)-2,7-difenil-BOPHY-1,6-dicarboxilato (B12c).

Rendimiento 58%; sólido purpura oscuro; m.p. > 400 °C; FT-IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) = 3399 (C-OH), 3063 (C-H, Ar), 2980 (C-H, Al), 1702 (-CO₂Et); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.99 (s, 2H, N=CH-C), 7.36 – 7.04 (m, 13H, Ar), 6.74 (m, 18H, Ar), 4.22 – 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH₂), 1.15 – 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 162.5 (-CO₂Et), 150.4 (Ar), 141.2 (N=CH-C), 137.5 (Ar), 135.1 (Ar), 130.4 (Ar), 130.3 (Ar), 130.2 (Ar), 129.5 (Ar), 129.3 (Ar), 128.5 (Ar), 128.0 (Ar), 127.7 (Ar), 124.3 (Ar), 61.3 (CH₂), 21.4 (CH₃), 14.0 (CH₃); ¹⁹F RMN (471 MHz, CDCl₃) δ -138.28 (4 F, d, J = 41.6 Hz, BF₂); UV-Vis (DCM) λ_{abs} = 524 nm; Emisión (DCM) λ_{em} = 604 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₄₀H₃₃B₂F₄N₄O₆⁺ [M+H]⁺ 763.2517, calculada 763.2512.

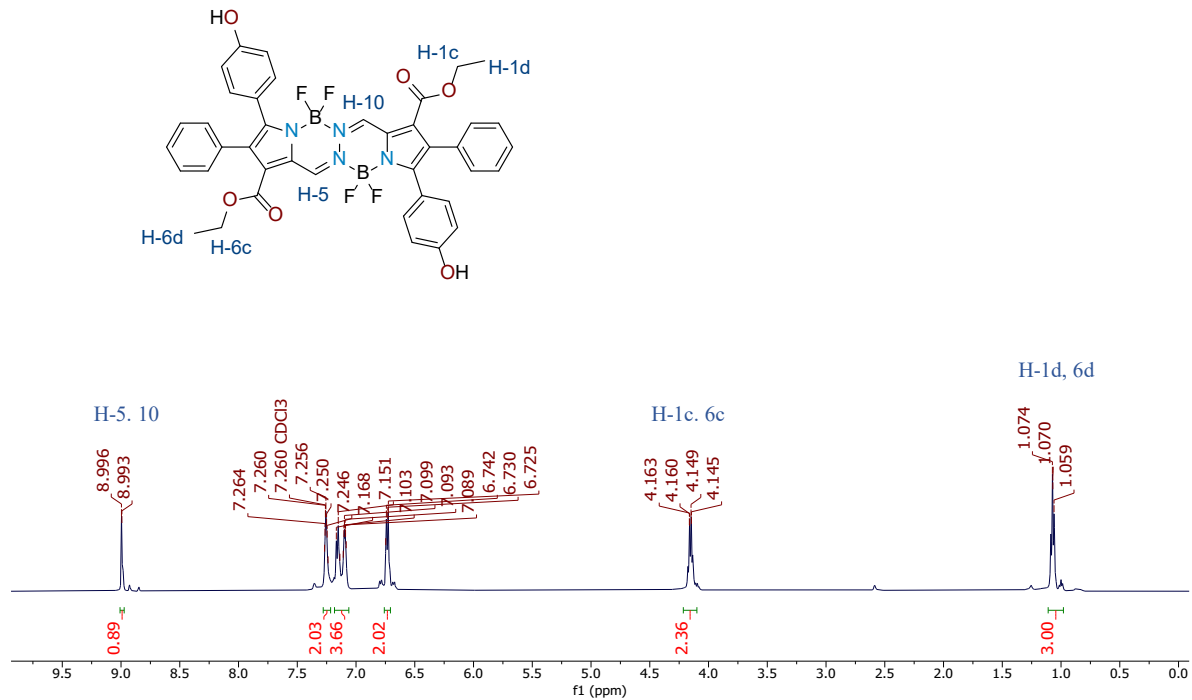


Figura D211. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B12c** en CDCl_3 a 500 MHz.

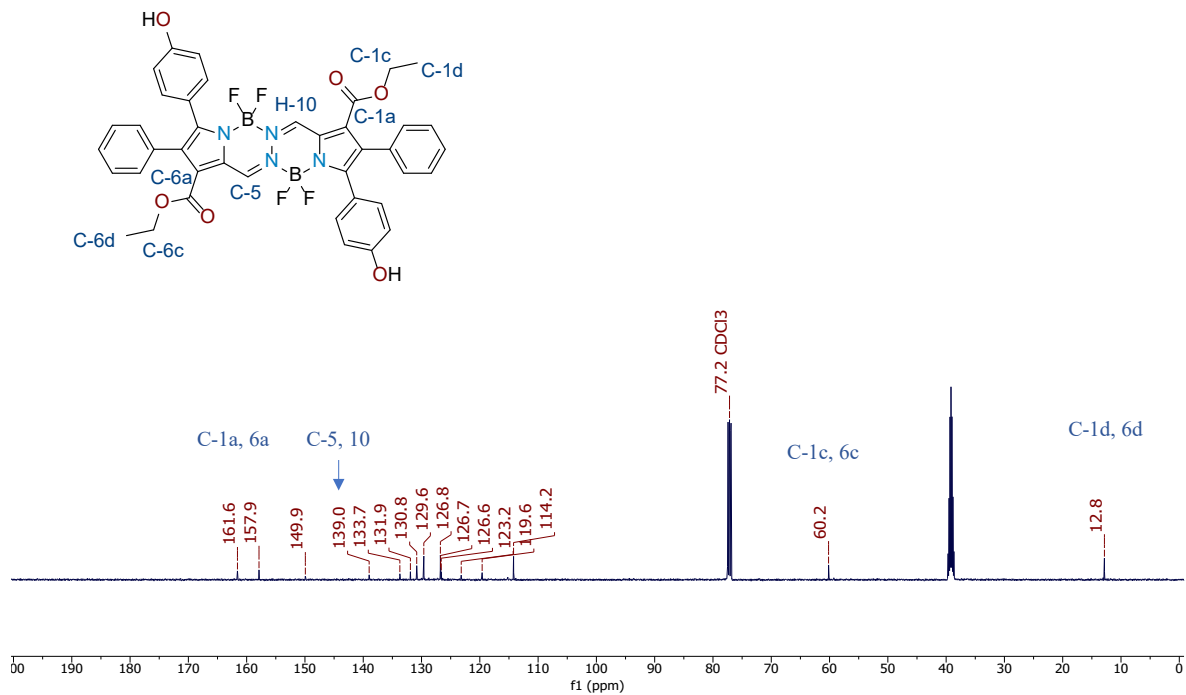
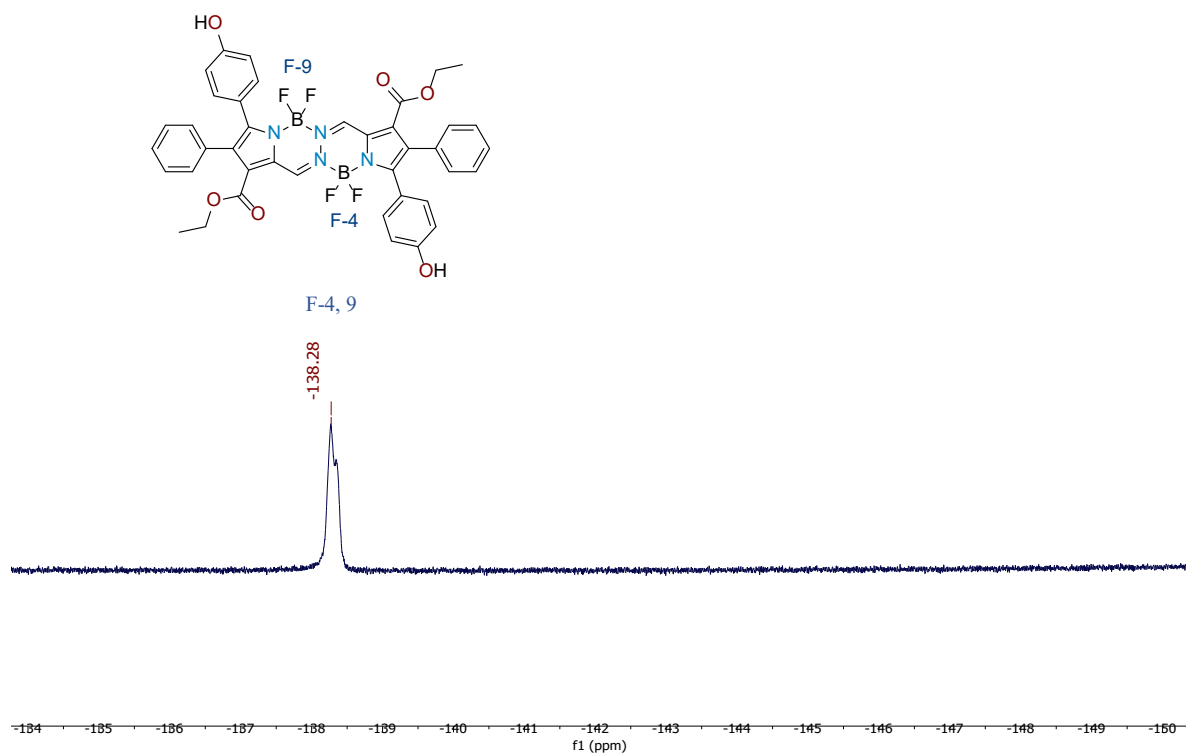
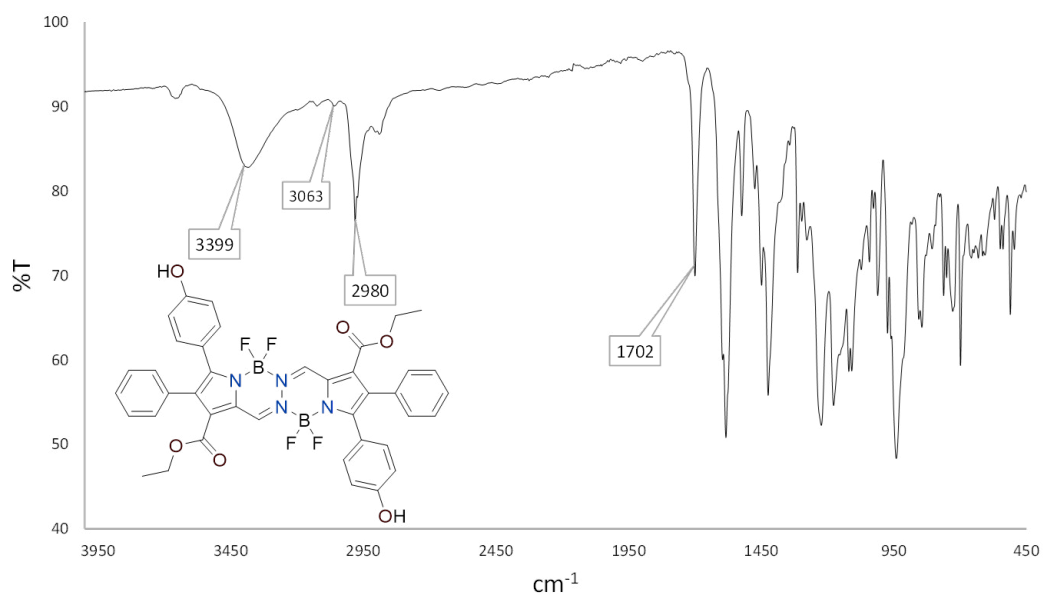


Figura D212. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **B12c** en CDCl_3 a 125 MHz.



*Figura D213. Espectro de ^{19}F NMR de **B12c** en CDCl_3 471 MHz.*



*Figura D214. Espectro de FT-IR del compuesto **B12c** en KBr.*

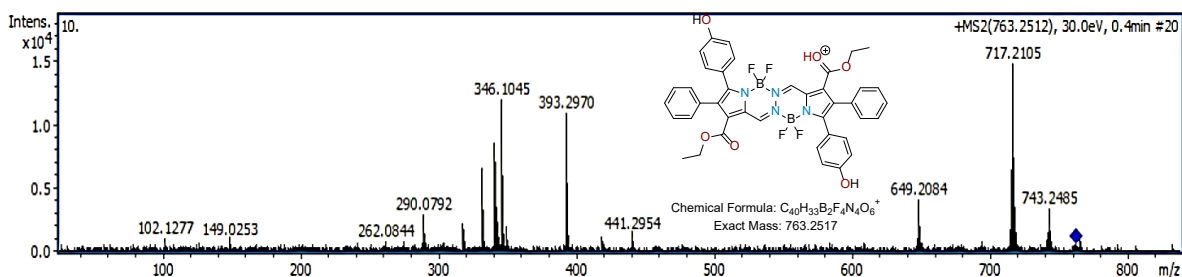
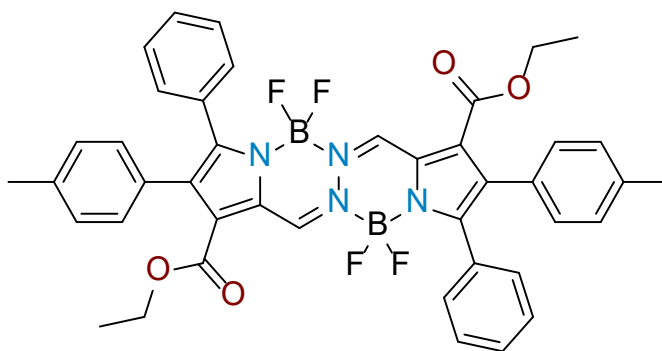


Figura D215. Espectro de ESI-MS del compuesto **B12c** en MeOH.



Diethyl-4,4,9,9-tetrafluoro-3,8-difenil-2,7-di-p-tolil-BOPHY-1,6-dicarboxilato (B12d). Rendimiento 61%; sólido rojo oscuro; m.p. 257 – 259 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3099 (C-H, Ar), 2981 (C-H, Al), 1702 ($-\text{CO}_2\text{Et}$); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 9.06 (s, 2H, $\text{N}=\text{CH}-\text{C}$), 7.37-7.33 (m, 10H, Ar), 7.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H, Ar), 6.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H, Ar), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, CH_2), 2.32 (s, 6H, CH_3), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 162.5 ($-\text{CO}_2\text{Et}$), 150.4 (Ar), 141.2 ($\text{N}=\text{CH}-\text{C}$), 137.5 (Ar), 135.1 (Ar), 130.4 (Ar), 130.3 (Ar), 130.2 (Ar), 129.5 (Ar), 129.3 (Ar), 128.5 (Ar), 128.0 (Ar), 127.7 (Ar), 124.3 (Ar), 61.3 (CH_2), 21.4 (CH_3), 14.0 (CH_3); ^{19}F RMN (471 MHz, CDCl_3) δ -138.38 (4 F, d, $J = 40.4$ Hz, BF_2); UV-Vis (DCM) $\lambda_{\text{abs}} = 527$ nm; Emisión (DCM) $\lambda_{\text{em}} = 580$ nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para $\text{C}_{42}\text{H}_{37}\text{B}_2\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 759.2932, encontrada 759.2929.

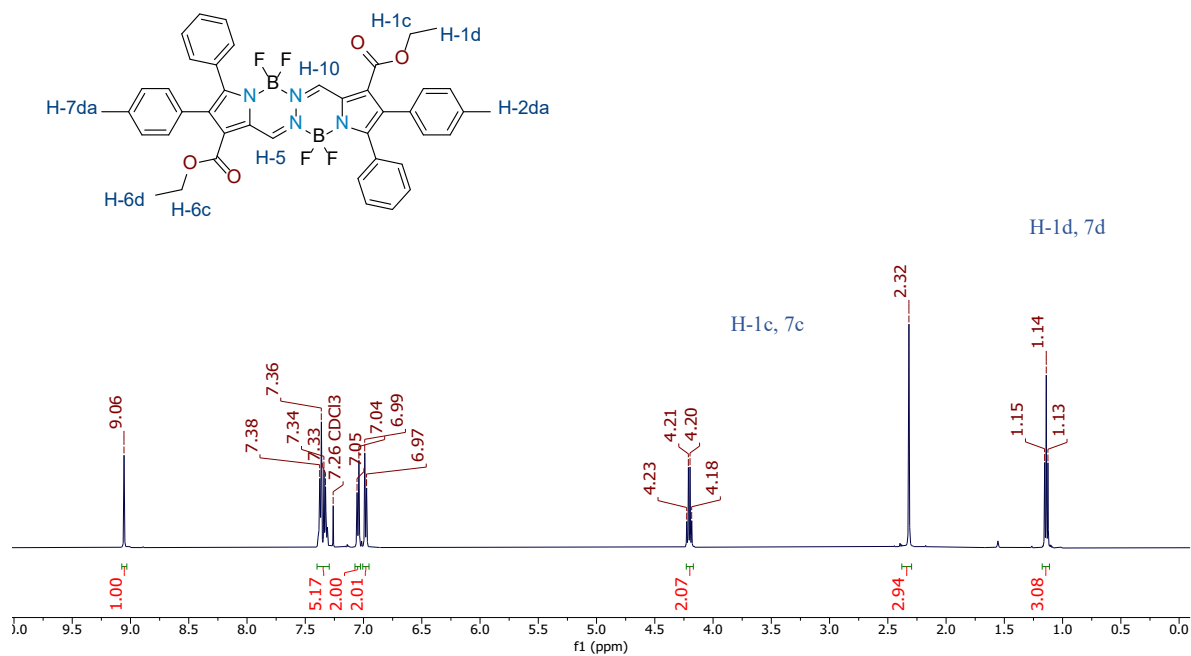


Figura D216. Espectro de ¹H RMN del compuesto B12d en CDCl₃ a 500 MHz.

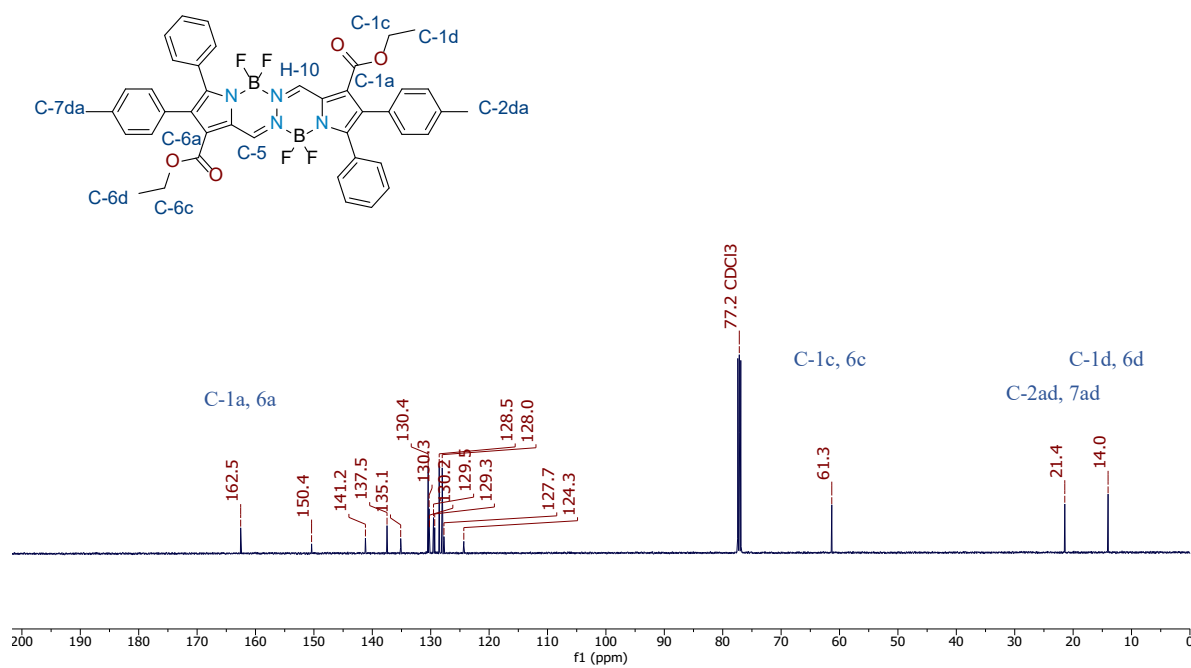


Figura D217. Espectro de ¹³C RMN del compuesto B12d en CDCl₃ a 125 MHz.

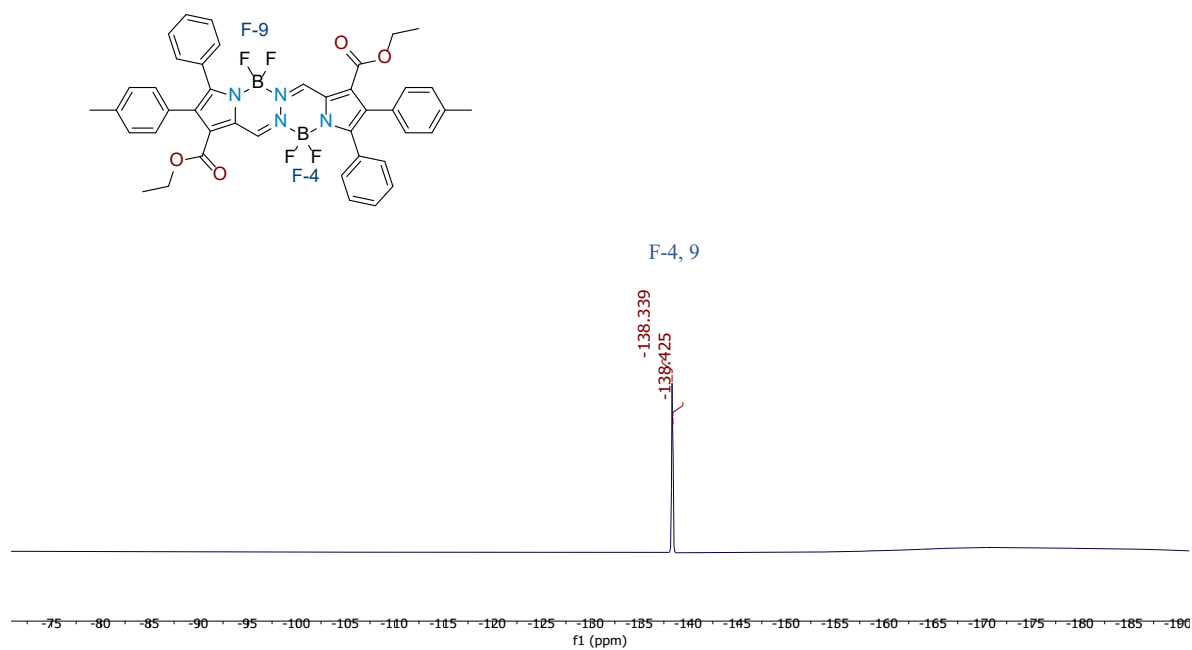


Figura D218. Espectro de ^{19}F NMR de **B12d** en CDCl_3 471 MHz.

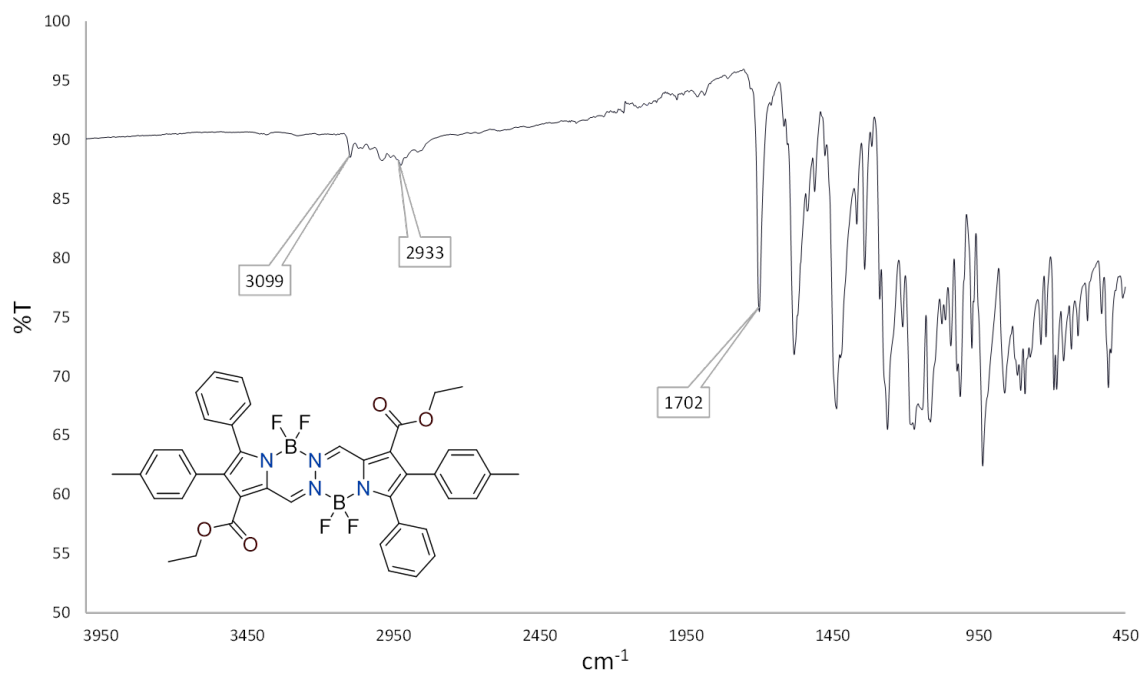


Figura D219. Espectro de FT-IR del compuesto **B12d** en KBr.

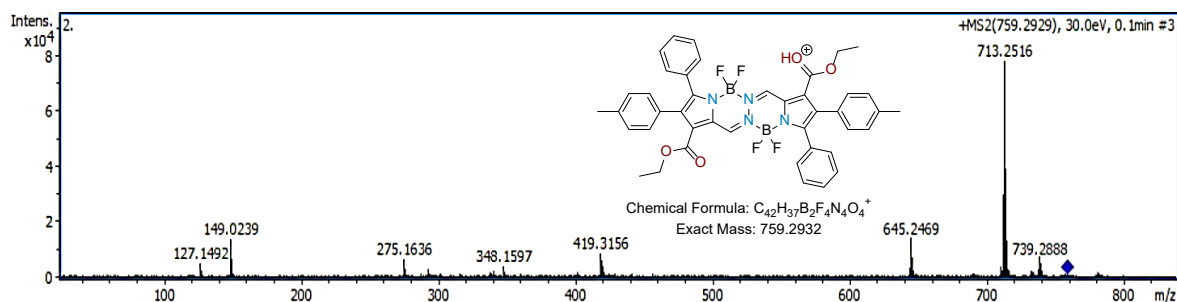
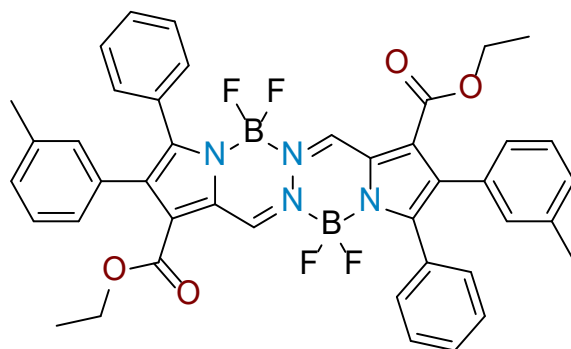


Figura D220. Espectro de ESI-MS del compuesto **B12d** en MeOH.



Dietil-4,4,9,9-tetrafluoro-3,8-difenil-2,7-di-m-tolil-BOPHY-1,6-dicarboxilato (B12e). Rendimiento 52%; sólido rojo; m.p. 219 – 221 °C; FT-IR (ATR) ν_{\max} (cm^{-1}) = 3264 (C-H, Ar), 2995 (C-H, Al), 2699 ($-\text{CO}_2\text{Et}$); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.99 (s, 2H, $\text{N}=\text{CH}-\text{C}$), 7.32 – 7.17 (m, 10H, Ar), 7.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar), 6.98 (d, $J = 7.7$, 2H, Ar), 6.84 (s, 2H, Ar), 6.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ar), 4.11 (q, $J = 7.1$, 4H, CH_2), 2.18 (s, 6H, CH_3), 1.02 (t, $J = 7.1$, 6H, CH_3); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 162.6 ($-\text{CO}_2\text{Et}$), 150.4 (Ar), 141.3 ($\text{N}=\text{CH}-\text{C}$), 137.2 (Ar), 135.1 (Ar), 132.3 (Ar), 131.3 (Ar), 130.2 (Ar), 130.2 (Ar), 129. (Ar), 128.5 (Ar), 128.0 (Ar), 127.8 (Ar), 127.7 (Ar), 127.6 (Ar), 124.4 (Ar), 61.3 (CH_2), 21.5 (CH_3), 13.9 (CH_3); ^{19}F RMN (471 MHz, CDCl_3) δ - 138.39 (4 F, d, $J = 40.9$ Hz, BF_2); UV-Vis (DCM) $\lambda_{\text{abs}} = 525$ nm; Emisión (DCM) $\lambda_{\text{em}} = 577$ nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para $C_{42}H_{37}B_2F_4N_4O_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 759.2932, encontrada 759.2932.

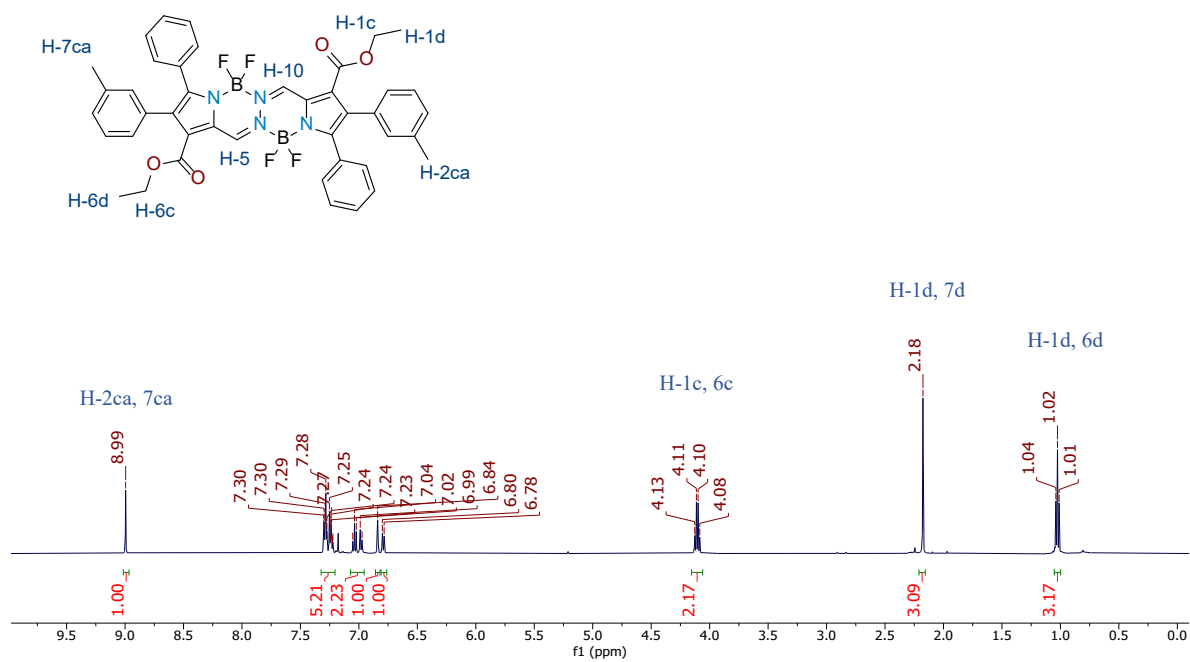


Figura D221. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B12e** en CDCl_3 a 500 MHz.

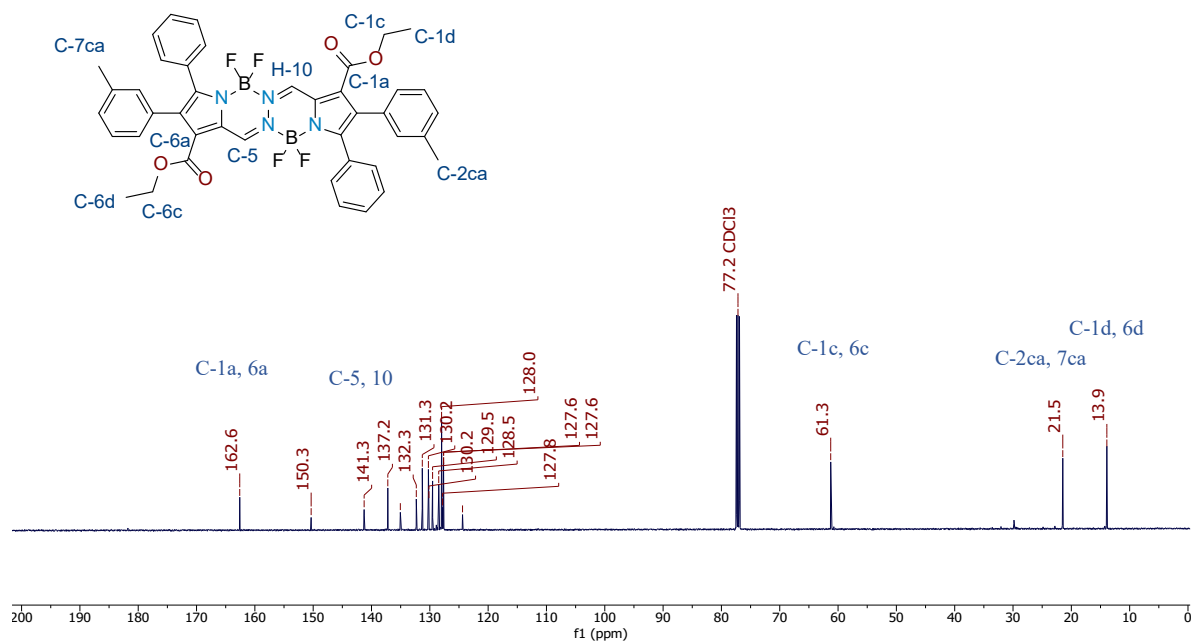


Figura D222. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **B12e** en CDCl_3 a 125 MHz.

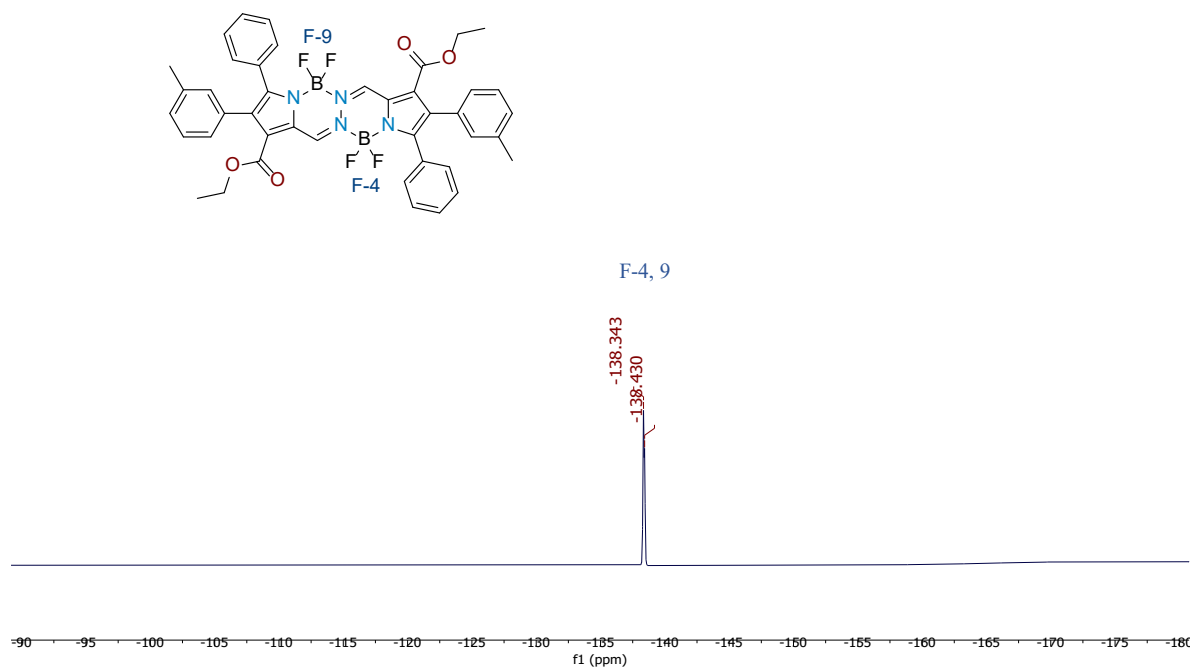


Figura D223. Espectro de ^{19}F NMR de **B12e** en CDCl_3 471 MHz.

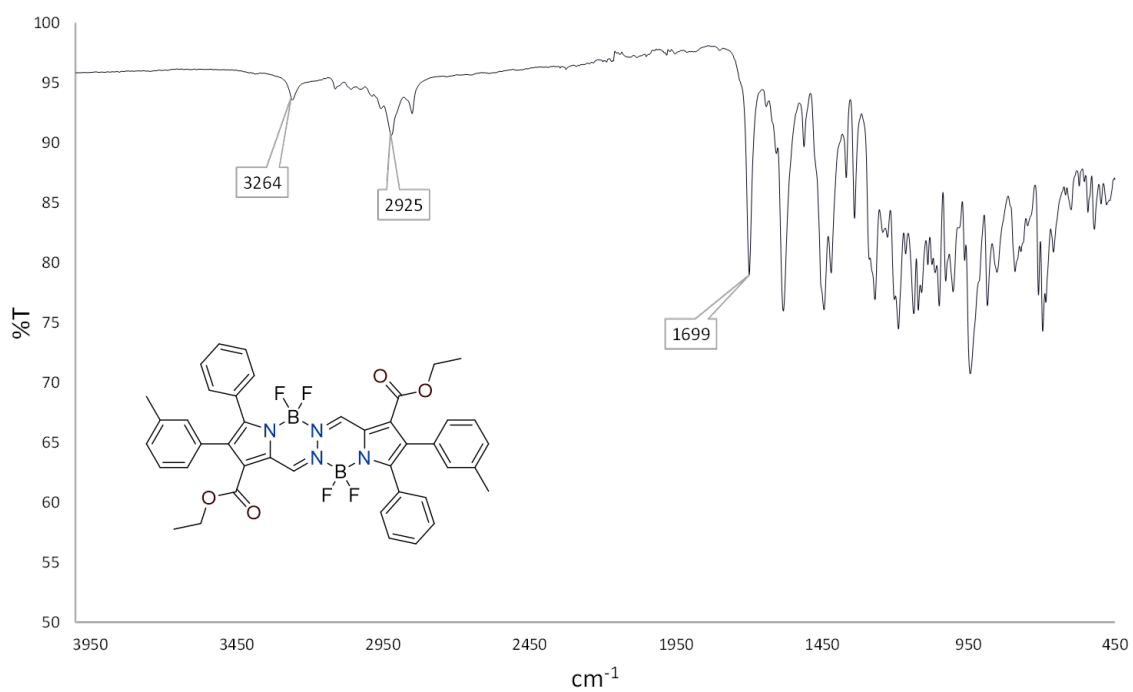


Figura D224. Espectro de FT-IR del compuesto **B12e** en KBr.

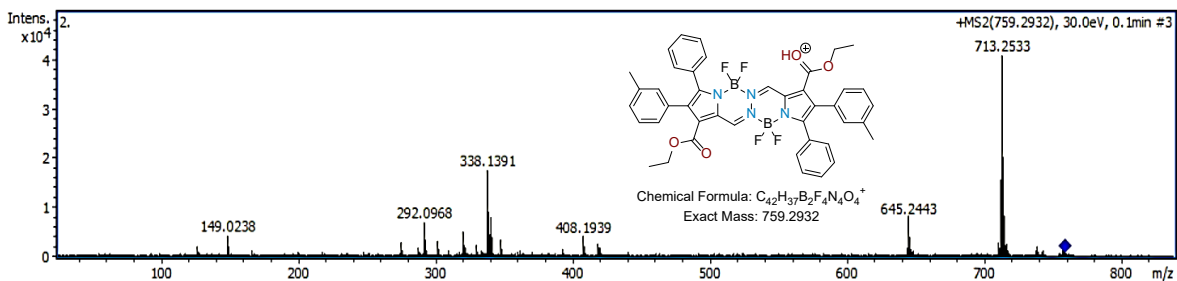
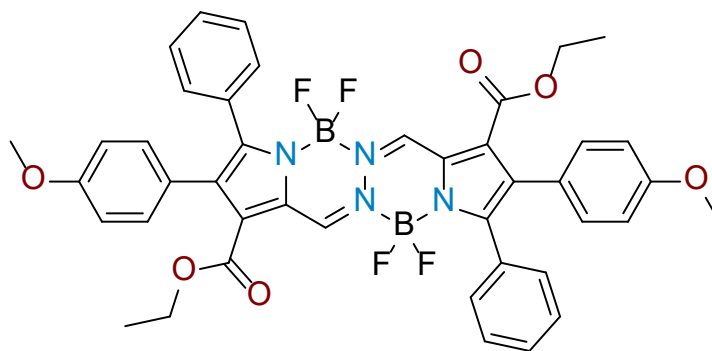


Figura D225. Espectro de ESI-MS del compuesto **B12e** en MeOH.



Diethyl-4,4,9,9-tetrafluoro-2,7-bis(4-metoxiphenil)-3,8-difenil-BOPHY-1,6-dicarboxilato (B12f).

Rendimiento 50%; sólido púrpura oscuro; m.p. >400 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 1701 (-CO₂Et); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.05 (s, 2H, N=CH-C), 7.39 – 7.31 (m, 10H, Ar), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 4H, Ar), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 4H, Ar), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 4H, CH₂), 3.78 (s, 6H, CH₃), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 6H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 162.6 (-CO₂Et), 159.2 (Ar), 150.4 (Ar), 141.1 (Ar), 134.8 (Ar), 131.8 (Ar), 130.3 (Ar), 130.2 (Ar), 129.5 (Ar), 128.0 (Ar), 127.5 (Ar), 124.5 (Ar), 124.3 (Ar), 113.3 (Ar), 61.3, 55.3 (CH₃), 14.1 (CH₃); ¹⁹F RMN (471 MHz, CDCl₃) δ -138.35 (4 F, d, J = 37.5 Hz, BF₂); UV-Vis (DCM) λ_{abs} = 531 nm; Emisión (DCM) λ_{em} = 604 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₄₂H₃₆B₂F₄N₄NaO₆⁺ [M+H]⁺ 813.2649, encontrada 813.2665.

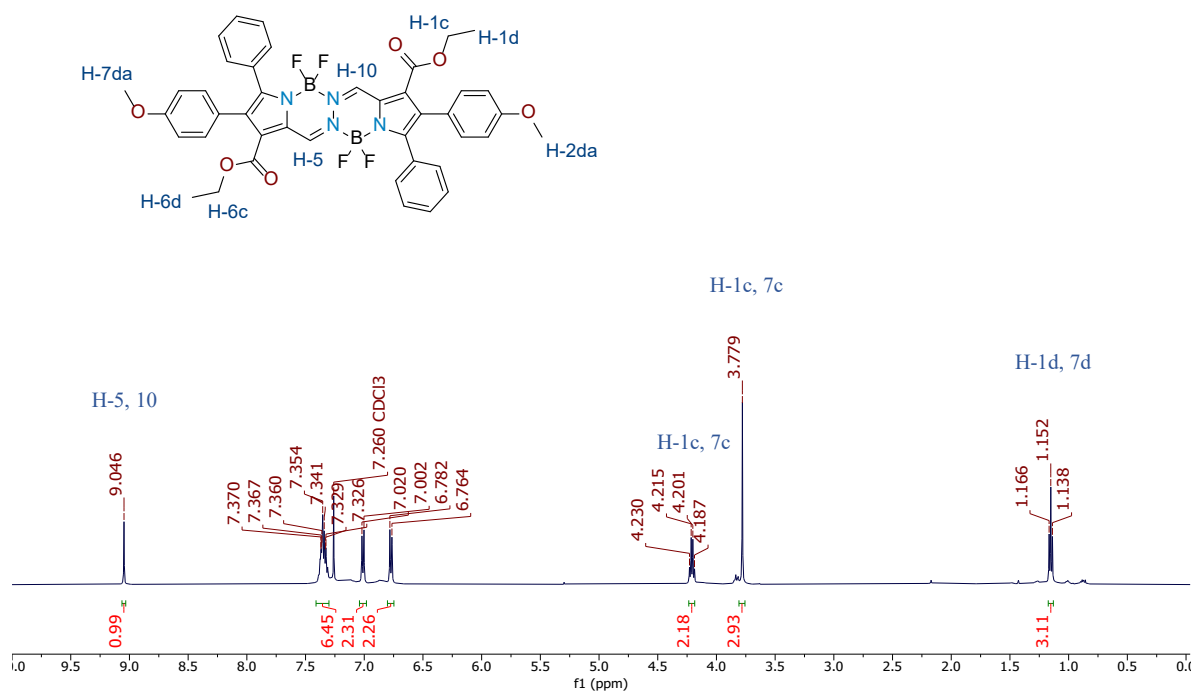


Figura D226. Espectro de ^1H RMN del compuesto **B12f** en CDCl_3 a 500 MHz.

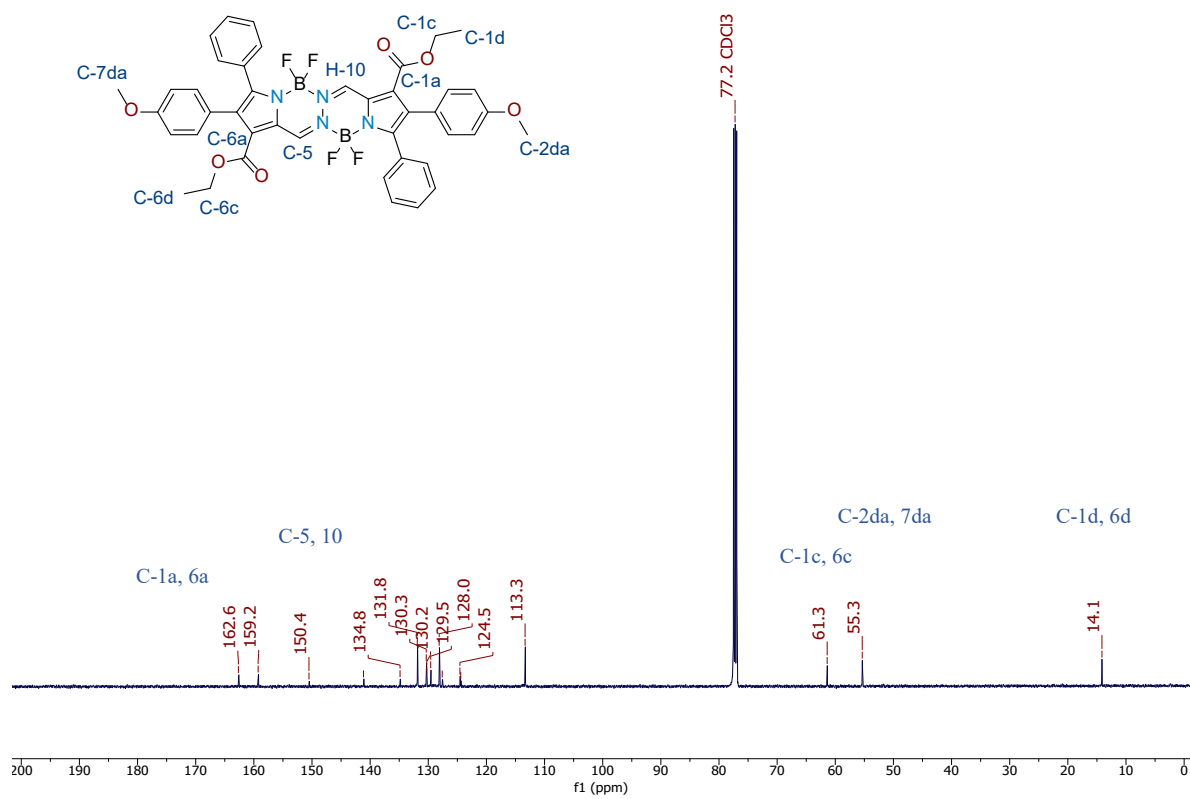


Figura D227. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **B12f** en CDCl_3 a 125 MHz.

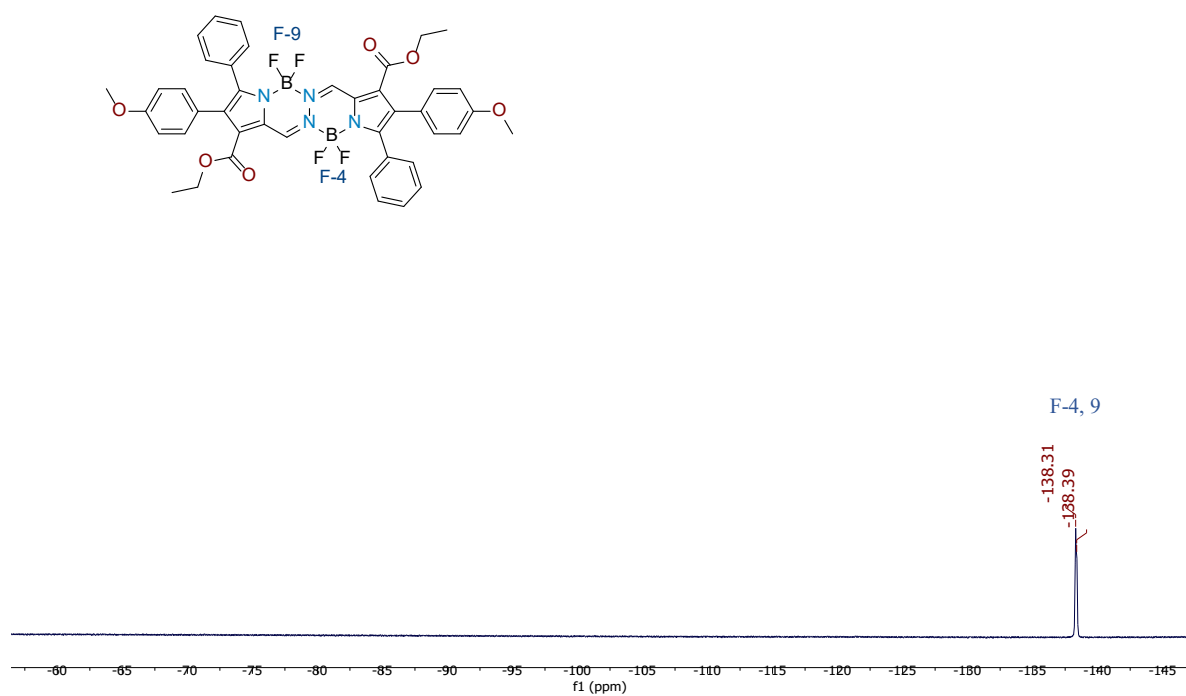


Figura D228. Espectro de ^{19}F NMR de **B12f** en CDCl_3 471 MHz.

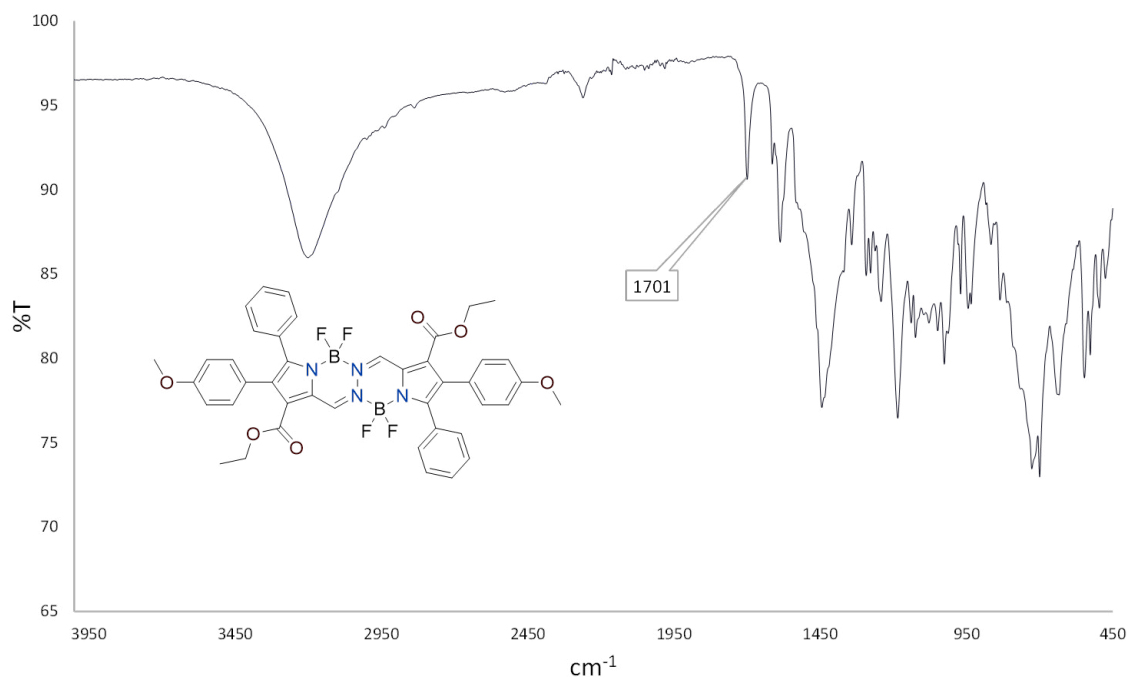


Figura D229. Espectro de FT-IR del compuesto **B12f** en KBr.

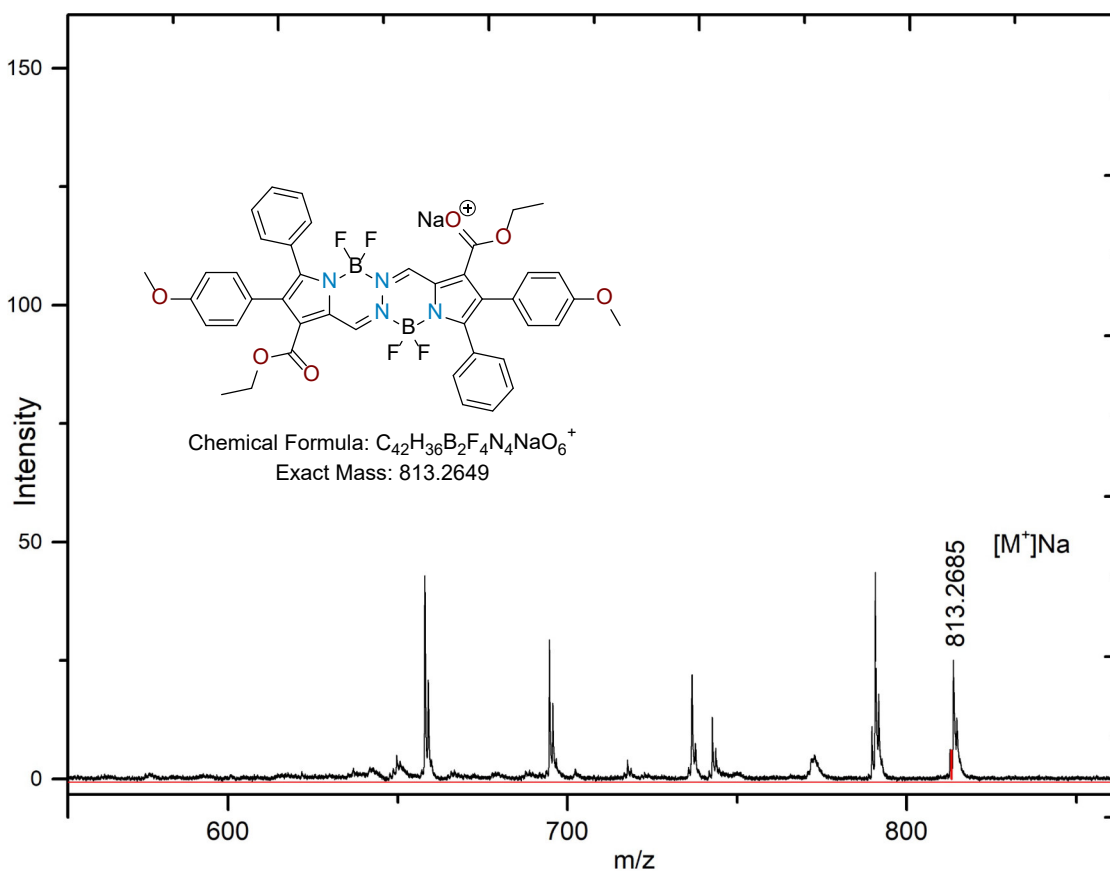
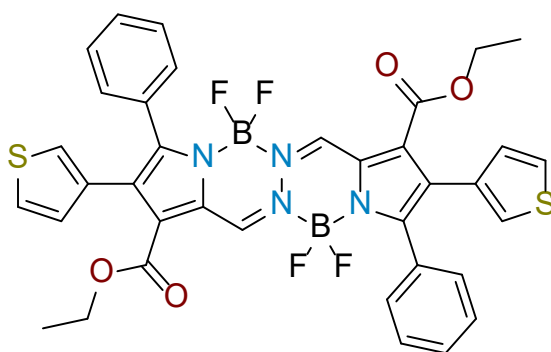


Figura D230. Espectro de ESI-MS del compuesto B12f en MeOH.



Dietil 4,4,9,9-tetrafluoro-3,8-difenil-2,7-di(tiofen-3-il)-BOPHY-1,6-dicarboxilato (B12g).

Rendimiento 56%; sólido rojo oscuro; m.p. 269 – 271; °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3108 (C-H, Ar), 2922 (C-H, Al), 1700 (-CO₂Et); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.05 (s, 2H, N=CH-C), 7.47 – 7.34 (m, 10H, Ar), 7.20 (dd, J = 5.0 Hz, 3.0 Hz, 2H, Ar), 6.99 (dd, J = 2.9 Hz, 2H, 1.2 Hz, Ar), 6.87 (dd, J = 5.0 Hz, 1.3 Hz, 2H, Ar), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₃), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 162.5 (-CO₂Et), 150.7 (Ar), 141.3 (Ar), 131.8

(Ar), 130.2 (Ar), 130.1 (Ar), 129.8 (Ar), 129.8 (Ar), 129.7 (Ar), 128.1 (Ar), 127.7 (Ar), 125.8 (Ar), 124.4 (Ar), 124.4 (Ar), 61.5 (CH₂), 14.1 (CH₃); ¹⁹F RMN (471 MHz, CDCl₃) δ -138.37 (4 F, d, *J* = 44.1 Hz, BF₂); UV–Vis (DCM) λ_{abs} = 530 nm; Emisión (DCM) λ_{em} = 587 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₃₆H₂₉B₂F₄N₄O₄S₂⁺ [M+H]⁺ 765.1566, encontrada 765.1568.

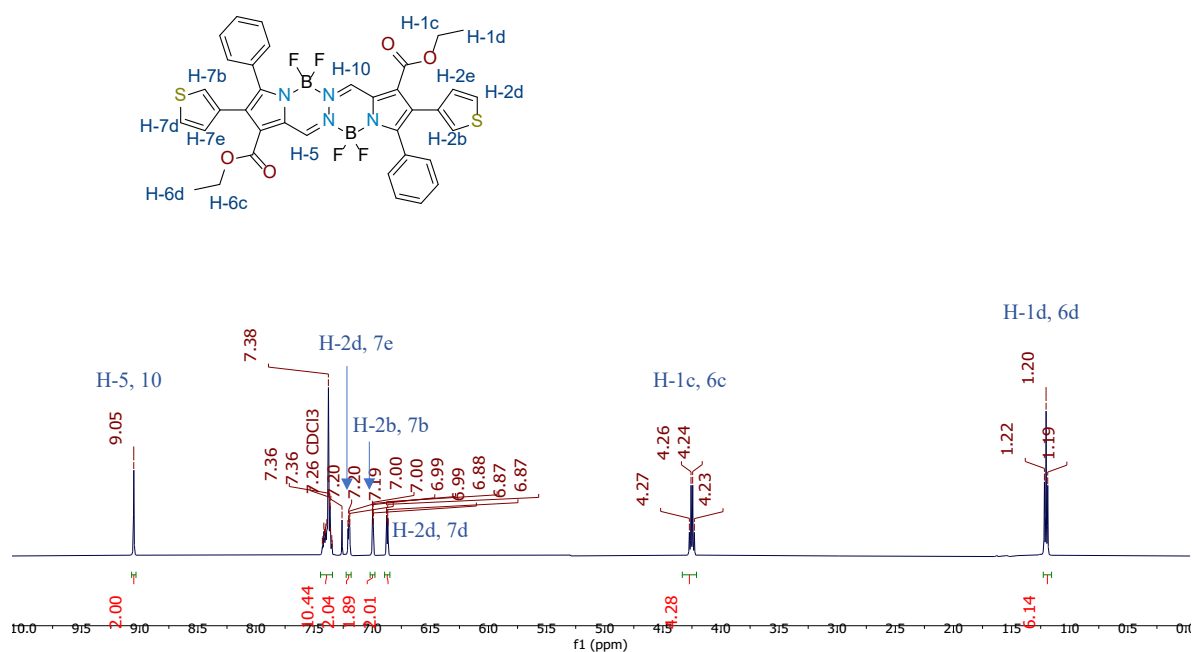


Figura D231. Espectro de ¹H RMN del compuesto **B12g** en CDCl₃ a 500 MHz.

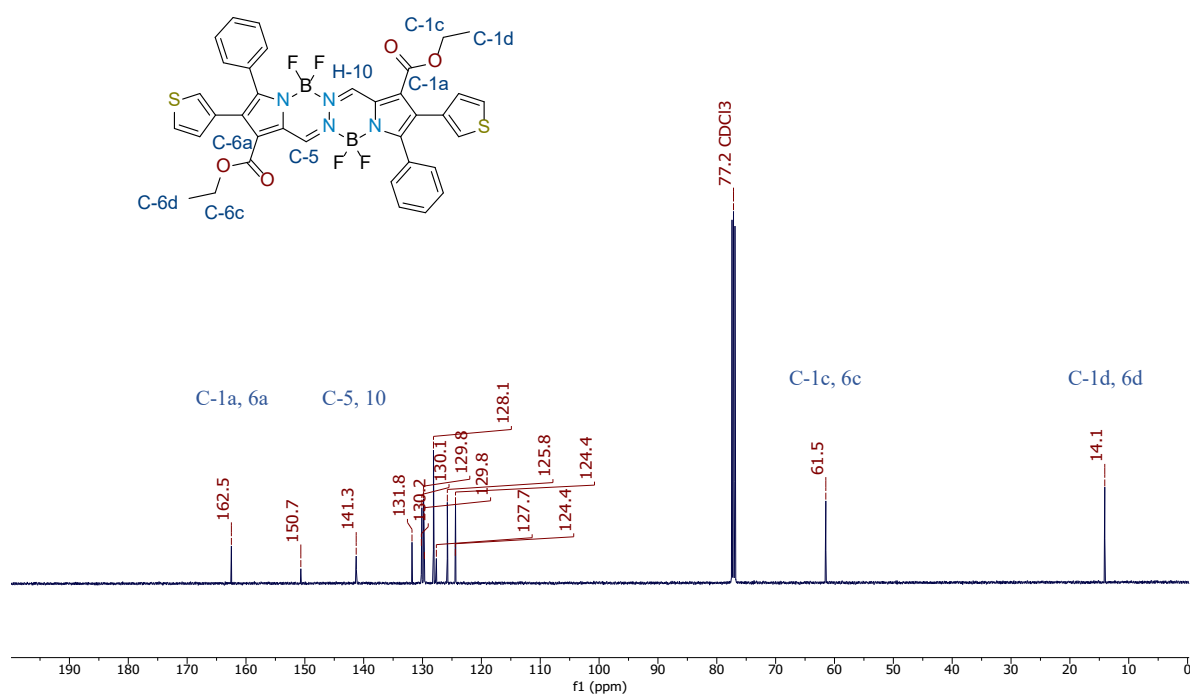


Figura D232. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **B12g** en CDCl_3 a 125 MHz.

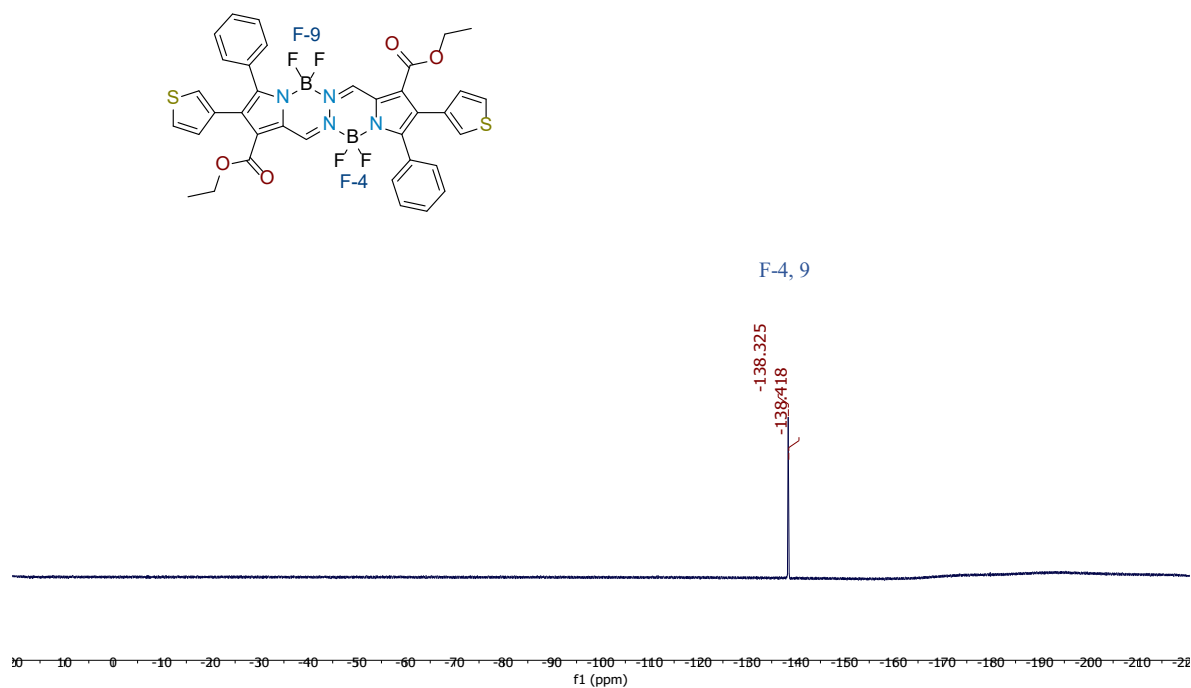


Figura D233. Espectro de ^{19}F NMR de **B12g** en CDCl_3 471 MHz.

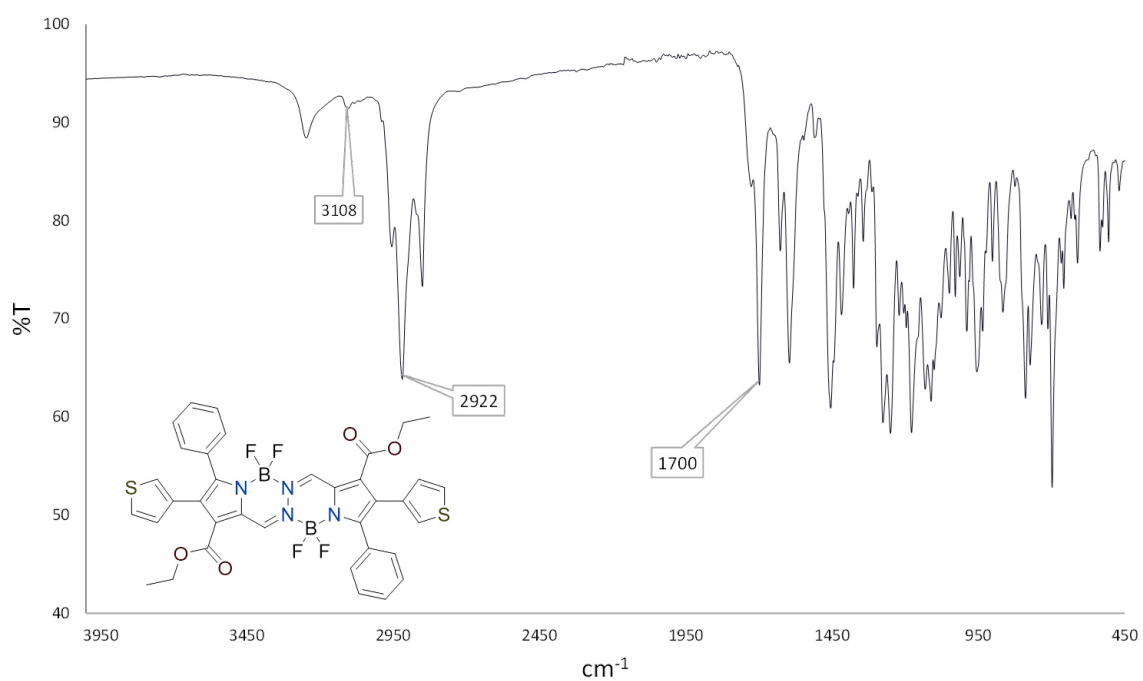


Figura D234. Espectro de FT-IR del compuesto **B12g** en KBr.

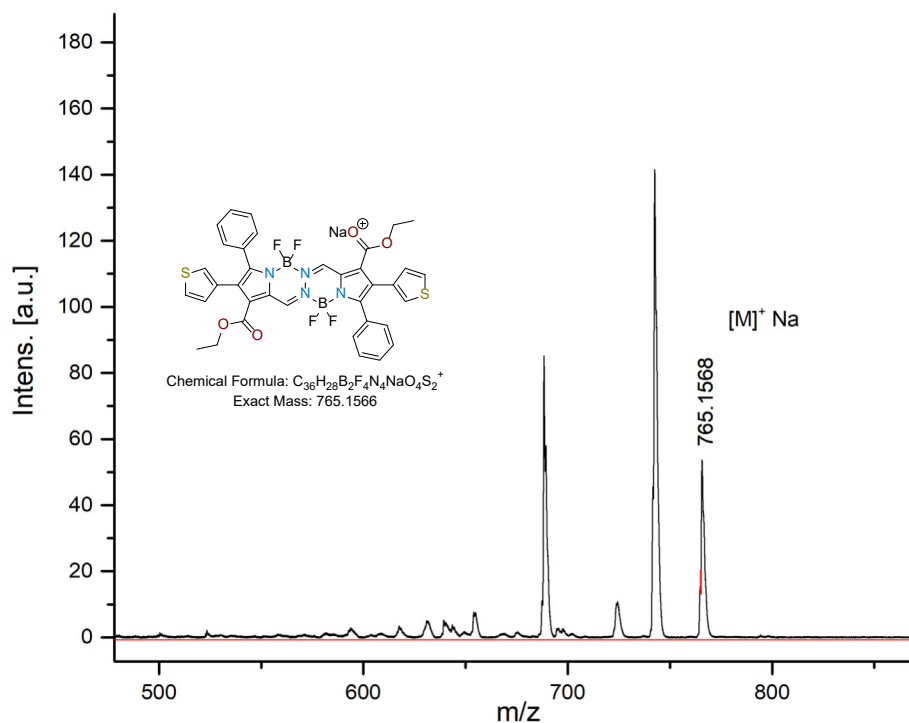
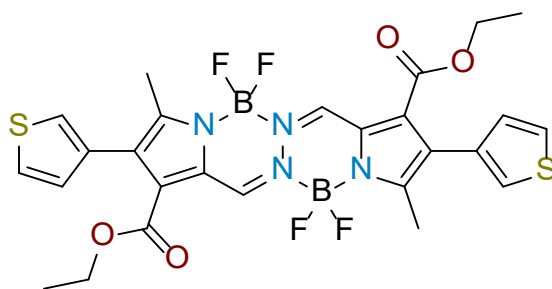


Figura D235. Espectro de ESI-MS del compuesto **B12g** en MeOH.



Dietil 4,4,9,9-tetrafluoro-3,8-dimetil-2,7-di(tiofen-3-il)-BOPHY-1,6-dicarboxilato (B12h).

Rendimiento 63%; sólido verde oscuro; m.p. > 400 °C; FT-IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) = 3098 (C-H, Ar), 2992 (C-H, Al), 2686 (-CO₂Et); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.97 (s, 1H, N=CH-C), 7.39 (dd, J = 4.9 Hz, 1H, 2.9 Hz, Ar), 7.26 (s, 2H, Ar), 7.08 (dd, J = 4.9 Hz, 1H, 1.3 Hz, Ar), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 2.50 (s, 3H, CH₃), 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 4H, CH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 162.5 (-CO₂Et), 149.8 (Ar), 140.1 (Ar), 132.2 (Ar), 129.9 (Ar), 129.7 (Ar), 127.1 (Ar), 125.1 (Ar), 125.0 (Ar), 123.7 (Ar), 61.3 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.0 (CH₃); ¹⁹F RMN (471 MHz,

CDCl₃) δ -141.36 (4 F, d, J = 48.5 Hz, BF₂); UV-Vis (DCM) λ_{abs} = 517 nm; Emisión (DCM) λ_{em} = 557 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₂₆H₂₄B₂F₄N₄NaO₄S₂⁺ [M+Na]⁺ 641.1253, found 641.1264.

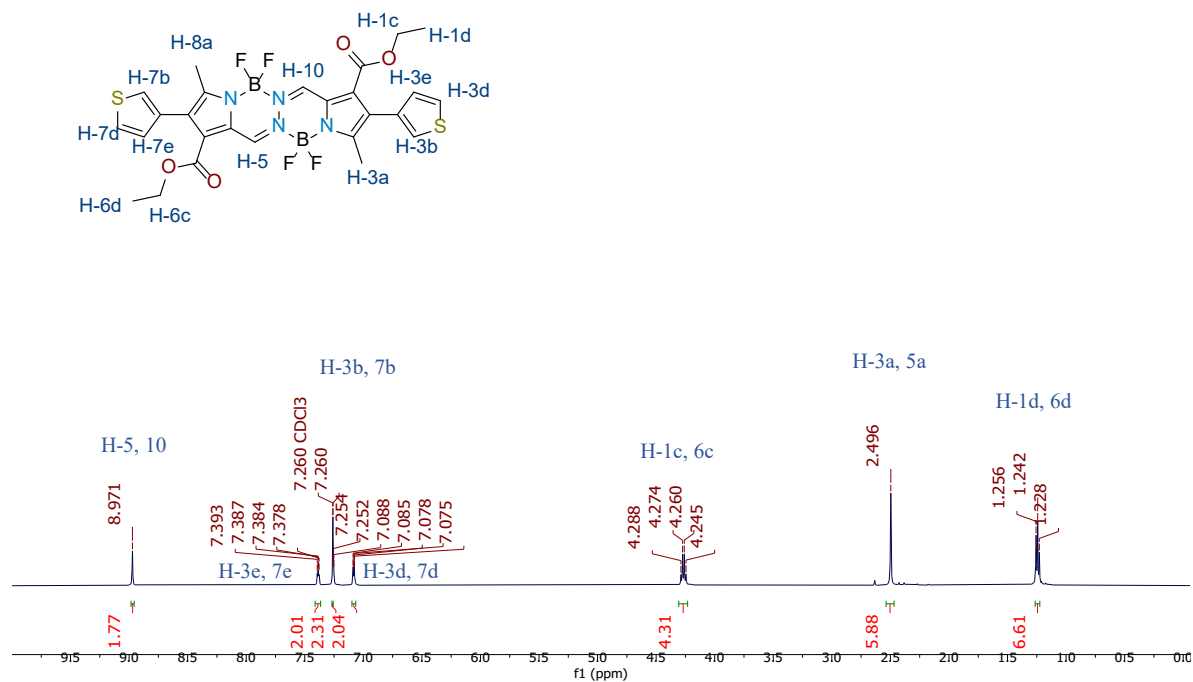
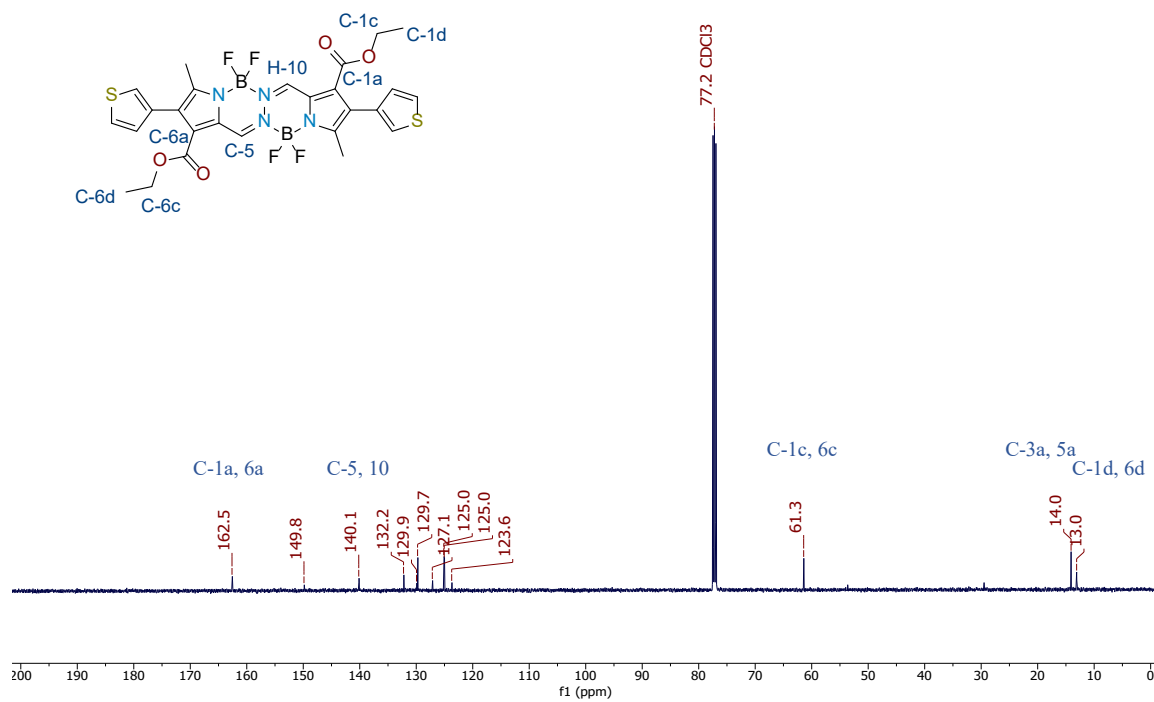
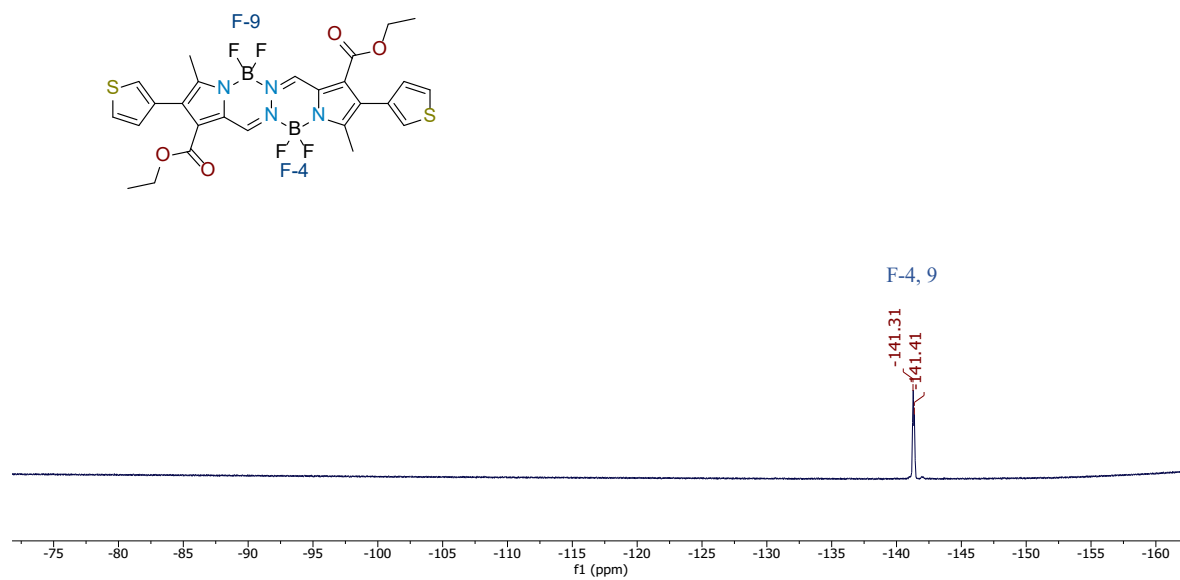


Figura D236. Espectro de ¹H RMN del compuesto **B12h** en CDCl₃ a 500 MHz.



*Figura D237. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **B12h** en CDCl_3 a 125 MHz.*



*Figura D238. Espectro de ^{19}F NMR de **B12h** en CDCl_3 471 MHz.*

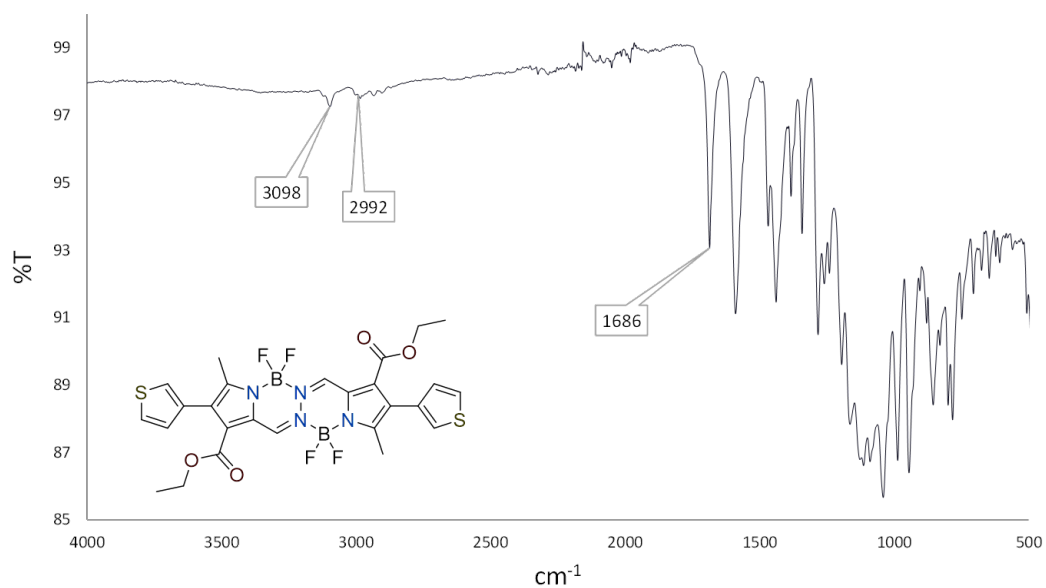


Figura D239. Espectro de FT-IR del compuesto **B12h** en KBr.

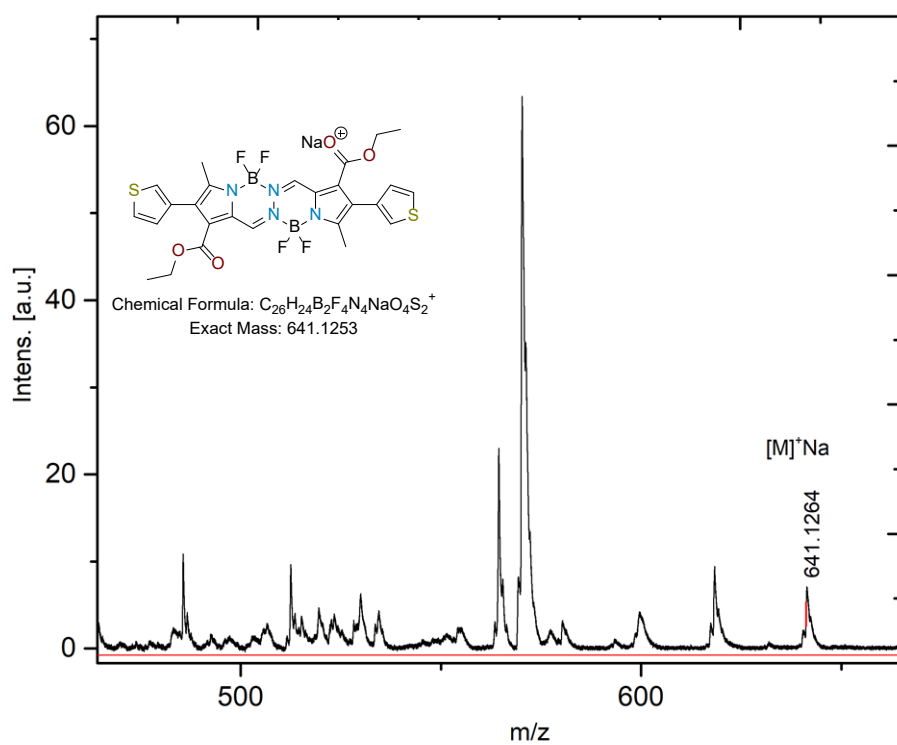


Figura D240. Espectro de ESI-MS del compuesto **B12h** en MeOH.

5.3. Apéndice III: Procedimientos de síntesis y caracterización de los Indicadores Fluorescentes Bicolor

Todos los experimentos bajo atmósfera anhidra se llevaron a cabo utilizando técnicas convencionales de línea de vacío, Schlenk y gas argón. Los reactivos comerciales se adquirieron a Sigma MERK (Sigma-Aldrich), TCI (Tokio Chemical Industry CO), aber GmbH y ACROS organics, estos fueron utilizados sin más purificación. Los compuestos sintetizados se identificaron sometiendo la mezcla a cromatografía en capa fina (c.c.f, con láminas de aluminio y gel de sílice 60 F/UV254) visualizada con luz UV. Los productos obtenidos se purificaron mediante: cromatografía en columna con gel de sílice 60 (0.040- 0.063 mm); cromatografías flash con un sistema Biotage Isolera four, con cartuchos Snap KP-Sil 10g; Cromatografía centrífuga en capa fina, en un sistema Chromatgraph by Miles Scientific, los rotores de sílice se adquirieron en Miles Scientific, Silica Gel GF Pre-scraped Rotor 4000 μm con indicador UV254. En la purificación se empleó acetato de etilo, hexano, metanol y diclorometano como eluyentes en diferentes proporciones.

Los puntos de fusión se determinaron utilizando un aparato Büchi Melting Point B-540. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C y dos dimensiones se registraron en un espectrómetro Bruker Ascend 400 MHz o Bruker Ultrashield 500 MHz con CDCl_3 como disolvente. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm, en relación con el tetrametil silano como referencia interna. Los espectros de espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) se registraron en un espectrómetro FT-IR equipado con un módulo de detección de diamante y ATR de reflexión simple; los números de onda se indican en cm^{-1} . Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se registraron en un sistema HPLC Agilent Serie 1200 acoplado a un espectrómetro de masas híbrido cuadrupolo-tiempo de vuelo (LC-QTOF) Agilent 6530 de Agilent Technologies (Santa Clara, CA, EE.UU.). La fase móvil estaba compuesta por ácido fórmico al 0,1 %: acetonitrilo al 0,1 % de ácido fórmico (50:50). Gas Temp. 325°C ; Gas de secado: 5 l/min; Nebulizador: 40 psig; Temp. 375°C ; Flujo gas shealt: 11 l/min. Vcap: 3500 V(+). Los espectros UV-Vis se adquirieron en un espectrofotómetro Shimatzu UV-2600, mientras que los espectros de emisión en estado sólido y en solución se adquirieron en un espectrofotómetro de fluorescencia Agilent Cary Eclipse y en un Edinburgh FLS-1000. Las imágenes de microscopía confocal se adquirieron utilizando un microscopio confocal Leica Stellaris5 (Leica Microsystems CMS GmbH, Alemania) equipado con un módulo TauSense para adquirir imágenes basadas en el tiempo de vida. Objetivo Leica HC PL APO CS2 10x/0.40 DRY. Detectores Leica HyD. Modo de recuento de fotones individuales (En el modo de recuento de fotones, los fotones individuales se resuelven y cuentan con alta fidelidad, produciendo datos altamente precisos y cuantitativos). $\lambda_{\text{exc}} = 485$ o 405 nm nm. Para analizar las imágenes se utilizó el software LAS-X,

Mz, 2H, Ar), 3.74 – 3.48 (m, 32H, CH₂); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 147.58 (Ar), 137.84 (Ar), 114.18 (Ar), 70.92 (CH₂), 68.62 (CH₂), 51.41 (CH₂).

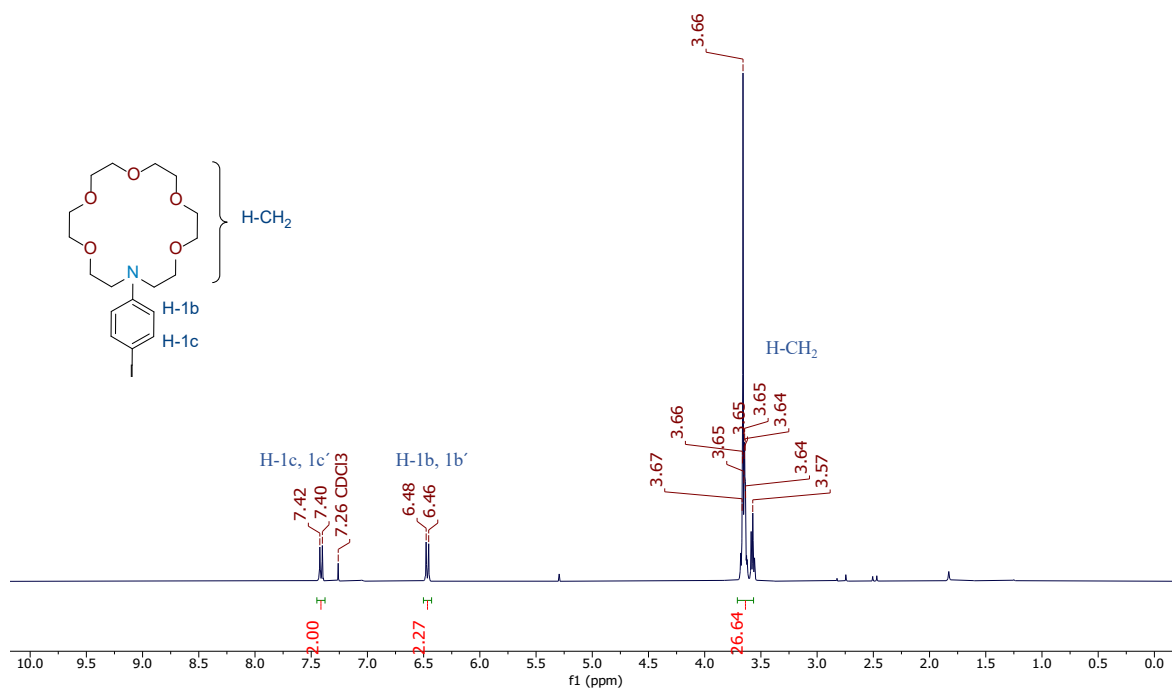
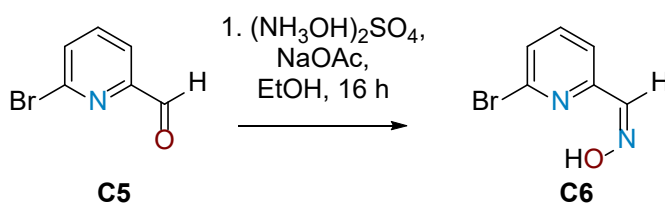


Figura D241. Espectro de ¹H RMN en CDCl₃ a 400 MHz del precursor C3.

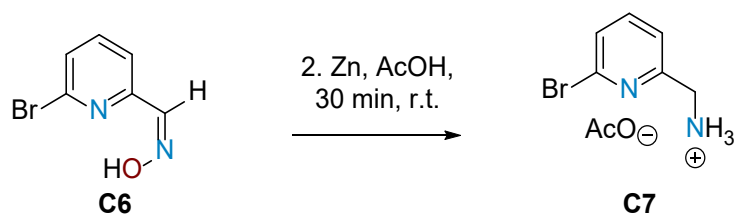
5.4.1.2. Procedimiento y caracterización de los fluoróforos C11a-g.

Los productos **C11a-g** se sintetizaron bajo la metodología descrita por Lévesque²³³ y que a continuación se describe, sin purificar extensamente las especies intermedias y utilizando las mismas en los pasos siguientes de reacción.

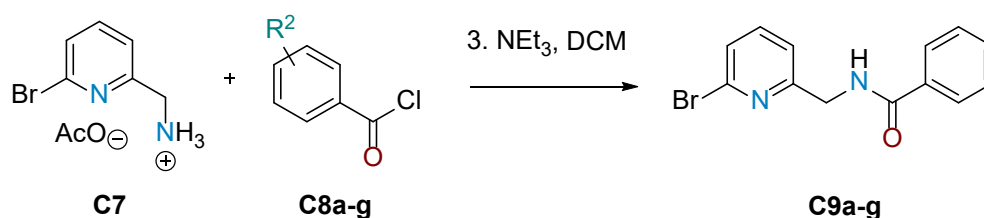


En un matraz de fondo redondo de 250 mL se añadió una mezcla de 1,0 equiv. 6-bromopiridina-2-carbaldehído **C5** (16 mmol), 0,7 equiv. de sulfato de hidroxilamonio (11 mmol) y 1,5 equiv. de acetato sódico (25 mmol,) Después se añadieron 40 mL, EtOH y la mezcla heterogénea se agitó

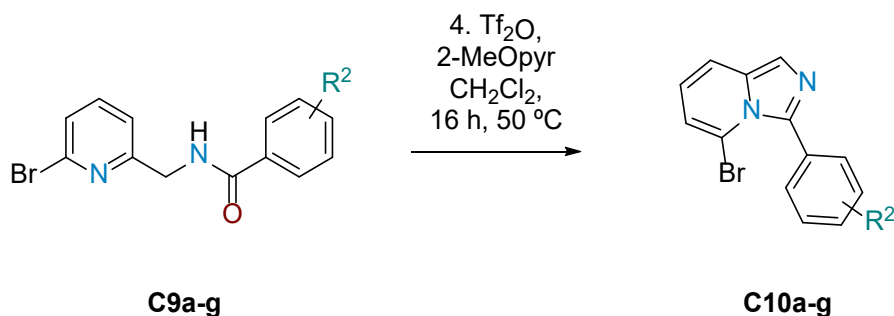
enérgicamente a temperatura ambiente durante 16 h. Finalmente, se añadió sulfato de magnesio, se filtró la mezcla y se concentró al vacío obteniéndose la oxima **C6** como un sólido blanco.



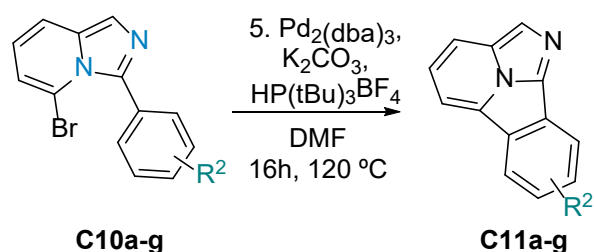
En un matraz de fondo redondo de 250 mL se añadió 1 equiv. de la oxima **C6** (15 mmol) y AcOH (120,0 mL, 0,13 M). La mezcla se mantuvo en agitación. Una vez que el material de partida completamente solubilizado, se vertieron 3,0 equiv. de polvo de zinc (45 mmol) en el matraz. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y se filtró sobre celita. El filtrado se concentró al vacío para obtener un sólido blanco que corresponde a la reducción de la oxima, el compuesto **C7**.



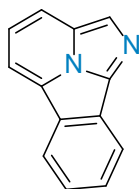
En la siguiente etapa, el compuesto **19** (2,02 mmol, 1,0 equiv.) se añadió a un matraz de fondo redondo equipado y se diluyó con DCM (0,2 M). A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C utilizando un baño refrigerante de hielo y agua. Se añadieron 5 equiv. de trietilamina (10,1 mmol), seguida del cloruro de acilo correspondiente **C8a-g** (2,63 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 16 h. La reacción se terminó con la adición de solución saturada de Na₂CO₃. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM y las fases orgánicas se secaron y evaporaron. La mezcla resultante se redisolvió en una cantidad mínima de EtOAc caliente, y se añadió un exceso de *n*hexanos. El precipitado resultante se recuperó por filtración y se lavó con hexano frío obteniendo las imidas **C9a-g**.



Para la generación de la primera ciclación, se añadió la amida correspondiente **C9a-g** (2,50 mmol, 1,0 equiv.) en un vial de microondas de vidrio (sellable) con purga de argón y DCM anhidro (0,50 M). Se añadió 2-metoxipiridina (2,75 mmol, 1,1 equiv.) y anhídrido trifrico (3,0 mmol, 1,2 eq.) con una jeringa durante 2 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 50 °C usando un baño de aceite y se agitó durante 16 h. El crudo se enfrió a t.a. y se agregó solución saturada de Na₂CO₃ con agitación durante 5 min. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío obteniendo como sólido blanco los derivados **C10a-g**.



Finalmente, Las 5-bromoimidazo[1,5-*a*]piridinas correspondientes **C10a-g** (3 mmol, 1,0 equiv.) se añadieron a un vial de microondas seco (sellable). A continuación, se añadió Pd₂(dba)₃ (0,075 mmol, 0,025 equiv.), HP(tBu)₃BF₄ (0,3 mmol, 0,10 eq.) y K₂CO₃ (6 mmol, 2,0 eq.). El vial se selló con una septa de goma y se purgó con argón. La mezcla se disolvió en DMF anhidro (0,20 M), se calentó a 120 °C en baño de aceite y se agitó durante 2,5 h. Posteriormente, la reacción se enfrió a t.a. y la mezcla cruda se diluyó en EtOAc y se lavó con salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron sobre una almohadilla de gel de sílice y se evaporaron hasta sequedad. Las Benzoimidazo[2,1,5-*c,d*]indolizina **C11a-g** se purificaron mediante cromatografía en columna utilizando *n*hexano/AcOEt 7:3 como sistema de elución.



Benzo[a]imidazo[2,1,5-*c,d*]indolizina (C11a). Rendimiento 71%; sólido amarillo; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.38 (dd, *J* = 13.6 Hz, 8.0 Hz, 2H, H₉,H₆), 8.21 (s, 1H, H₂), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H₅), 7.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H₃), 7.76 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 7.3 Hz, 1.1 Hz, 1H, H₈),

7.65 (dd, $J = 8.5, 6.9$ Hz, 1H, H4), 7.60 (ddd, $J = 8.1, 7.2, 1.0$ Hz, 1H, H6); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 137.64 (Ar), 131.20 (Ar), 129.31 (C8), 128.24, 127.48 (C2), 126.59 (Ar), 125.81 (Ar), 124.93 (C7), 123.18 (Ar), 121.79 (C4), 119.96 (Ar), 116.83 (Ar), 110.43 (Ar).

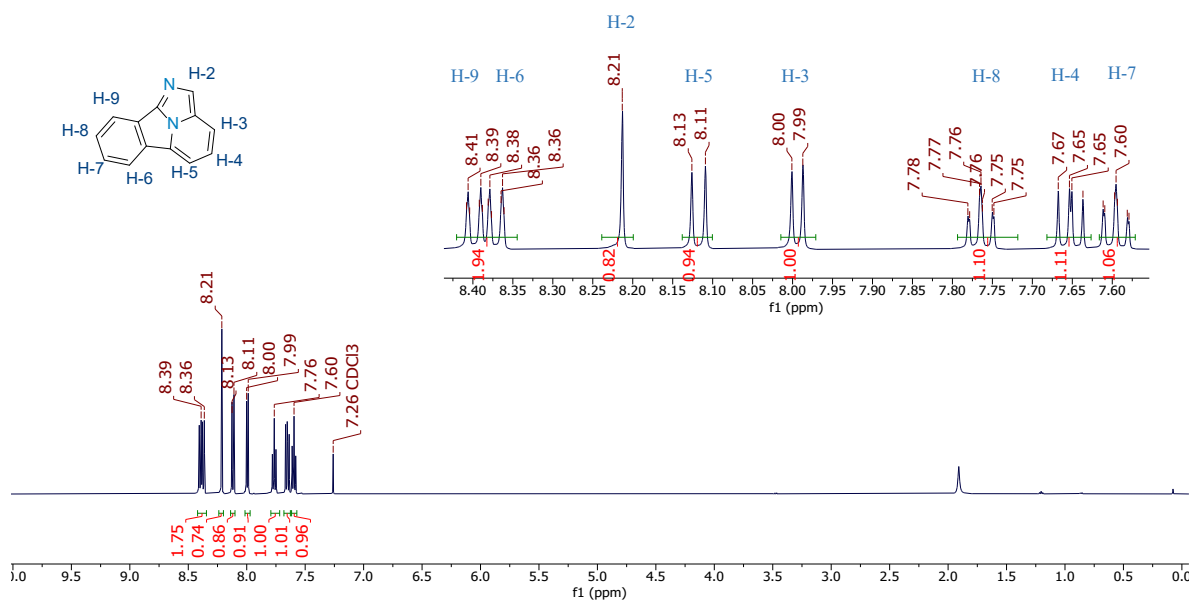
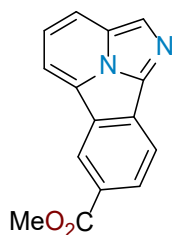


Figura D242. Espectro de ^1H RMN del compuesto **C11a** en CDCl_3 a 400 MHz.



Metil benzo[*a*]imidazo[2,1-*b*]indolizine-7-carboxilato (C11b**).** Rendimiento 61%; sólido amarillo; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 9.13 (s, 1H, H6), 8.44 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H, H8, H9), 8.32 (s, 1H, H2), 8.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H5), 8.15 (d, $J = 7.0$, 1H, H3), 7.78 (dt, $J = 8.5$ Hz, 7.0 Hz, 1H, H4), 4.04 (s, 3H, H7c); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm):

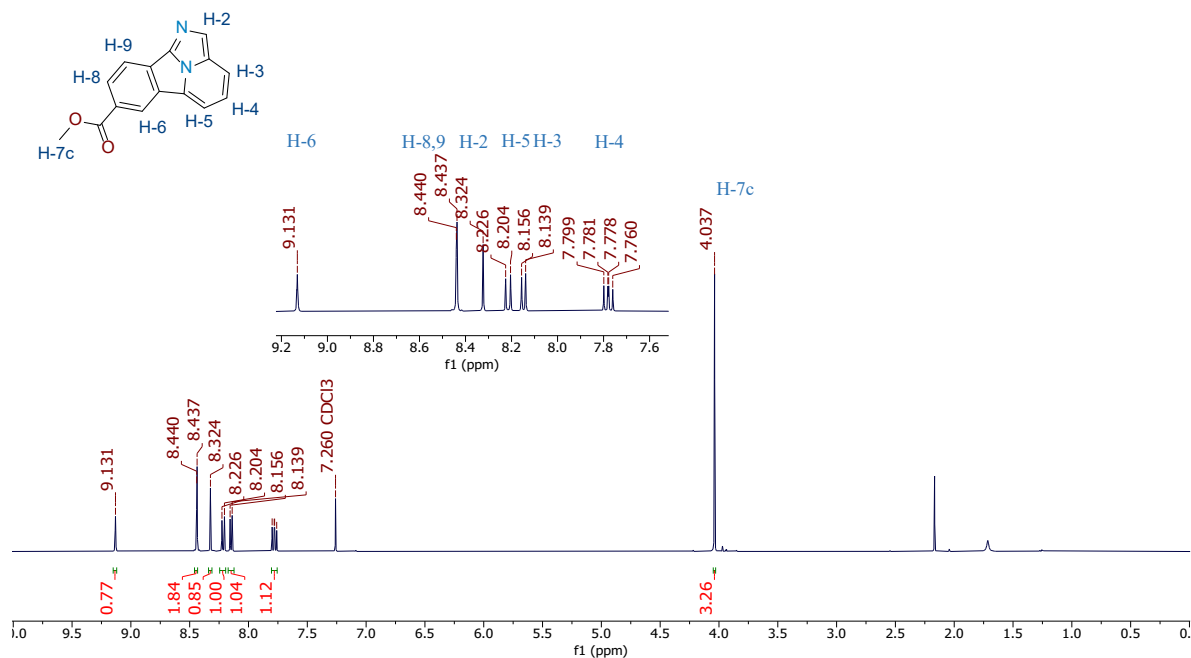
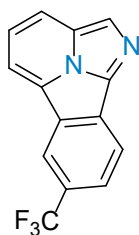


Figura D243. Espectro de ¹H RMN del compuesto **C11b** en CDCl₃ a 400 MHz.



7-(trifluorometil)benzo[*a*]imidazo[2,1-*c*,*d*]indolizina (C11c**).** Rendimiento 84%; sólido amarillo; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.69 (s, 1H, H6), 8.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H9), 8.36 (s, 1H, H2), 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H5), 8.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H3), 8.03 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.6, 1H, H8), 7.81 (dd, *J* = 8.5 Hz, 7.1, 1H, H4); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 129.43 (C2), 125.87 (C8), 122.49 (C4), 120.63 (C6), 120.28 (C9), 117.78 (C5), 111.79 (C3); ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -61.12 (s, 3F, F2a).

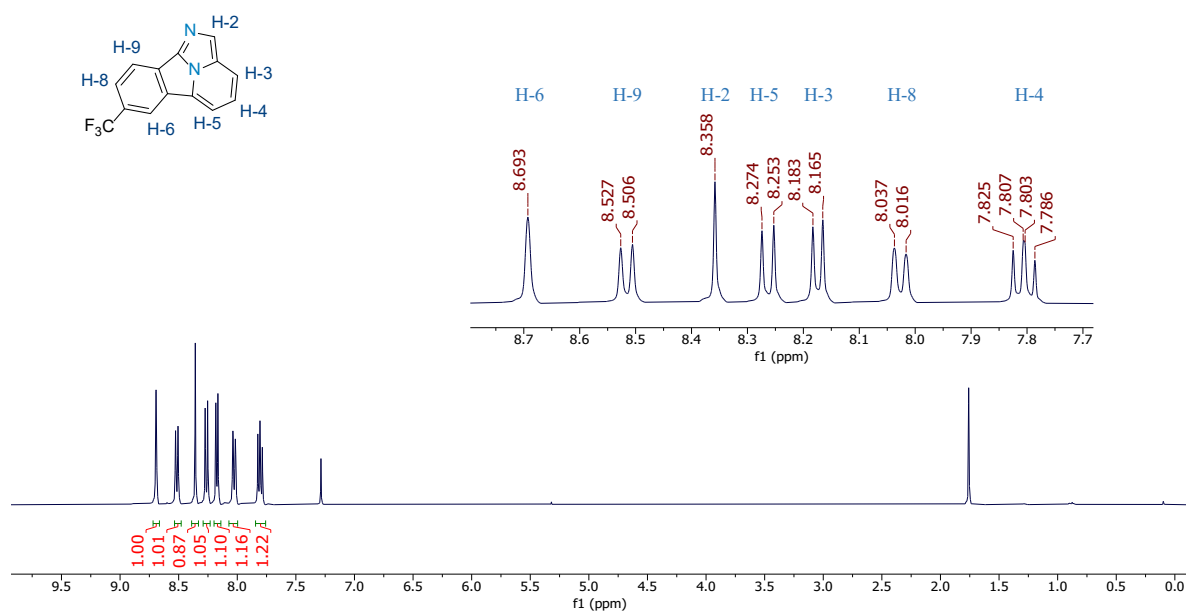
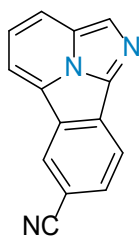


Figura D244. Espectro de ^1H RMN del compuesto **C11c** en CDCl_3 a 400 MHz.



Benzo[a]imidazo[2,1,5-c,d]indolizine-7-carbonitrile (C11d). Rendimiento 78%; sólido amarillo; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.75 (s, 1H, H6), 8.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H9), 8.40 (s, 1H, H2), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H3), 8.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H5), 8.00 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.4 Hz, 1H, H9), 7.86 (dt, $J = 8.4$ Hz, 7.0 Hz, 1H, H4); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 136.45 (CN), 131.70 (C9), 130.50 (C2), 130.15 (Ar), 129.65 (Ar), 127.99 (C6), 126.67 (Ar), 125.28 (Ar), 123.07 (C4), 120.64 (C8), 119.47 (Ar), 118.25 (C5), 112.53 (C3), 107.63 (Ar).

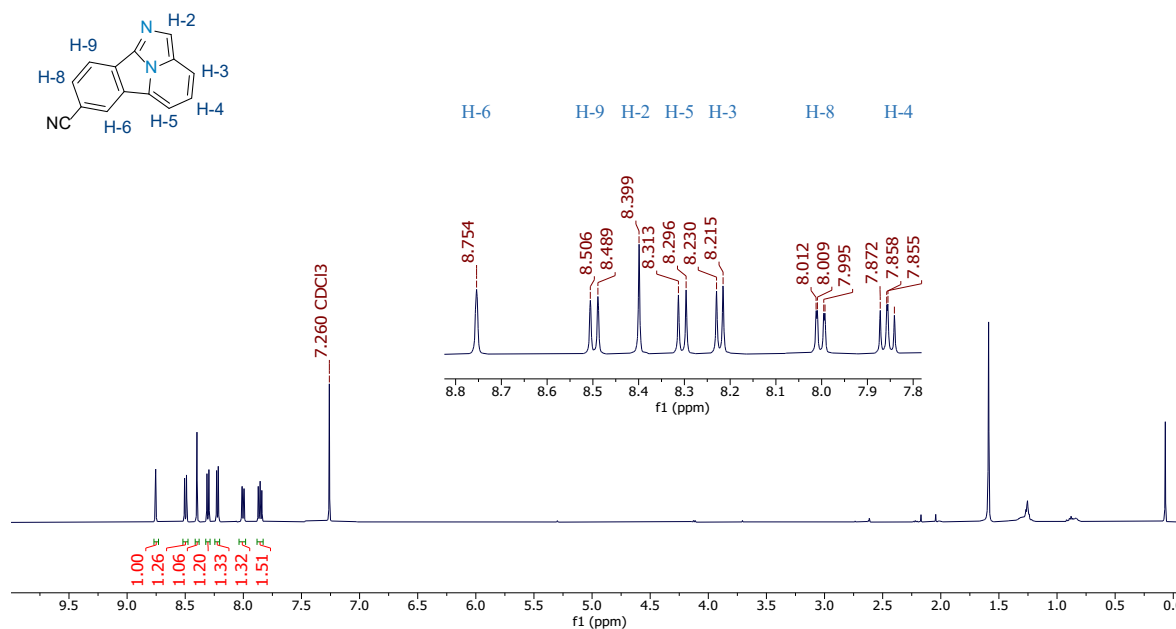
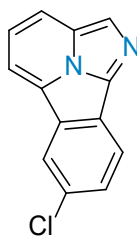


Figura D245. Espectro de ^1H RMN del compuesto **C11a** en CDCl_3 a 400 MHz.



7-clorobenzo[a]imidazo[2,1,5-c,d]indolizina (C11e). Rendimiento 81%; sólido amarillo; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.35 (s, 1H, H6), 8.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H9), 8.25 (s, 1H, H2), 8.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H5), 8.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H3), 7.74 – 7.65 (m, 2H, H4,8); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 136.88 (Ar), 131.99 (Ar), 130.77 (Ar), 129.67 (C8), 128.22 (C2), 126.33 (C3), 126.02 (Ar), 125.57 (Ar), 123.07 (C6), 121.99 (C4), 120.94 (C9), 117.62 (C5), 111.38 (C3).

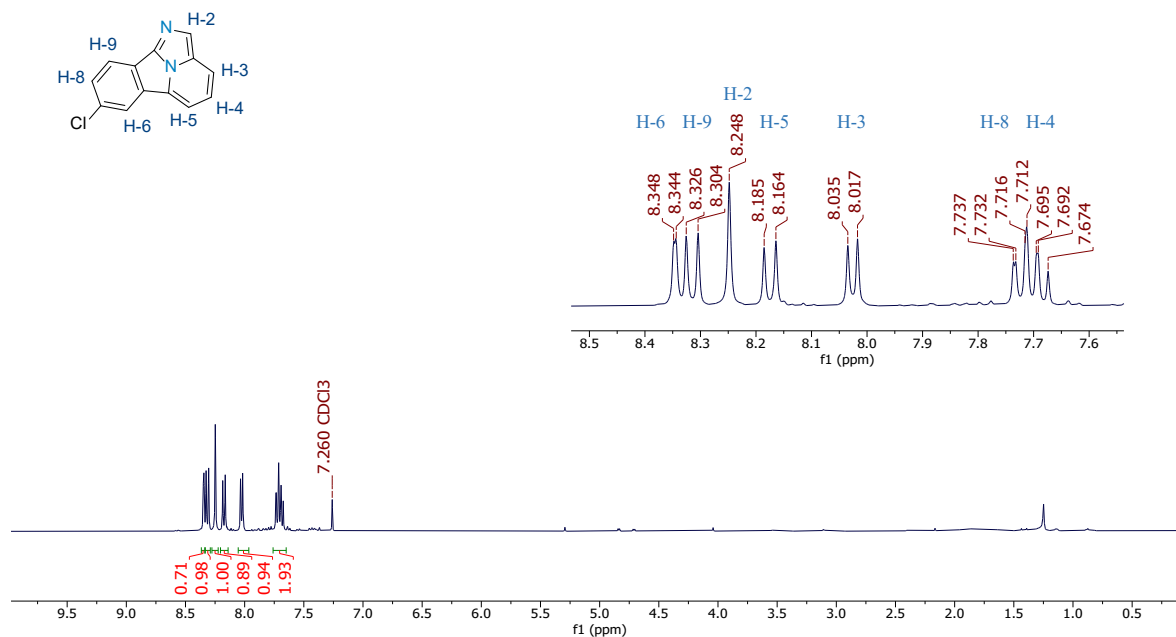
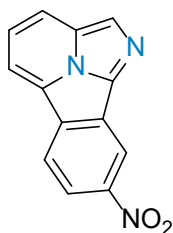


Figura D246. Espectro de ¹H RMN del compuesto **C11E** en CDCl₃ a 400 MHz.



8-nitrobenzo[a]imidazo[2,1,5-cd]indolizina (C11f). Rendimiento 80%; sólido naranja; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H6), 8.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H9), 8.46 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H, H8), 8.41 (s, 1H, H1), 8.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H5), 8.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H3), 7.85 (dd, *J* = 8.4 Hz, 7.1 Hz, 1H, H4); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 130.00 (C1), 123.84 (C8), 122.68 (C4), 119.12 (C8), 119.00 (C5), 116.04 (C6), 113.65 (C3).

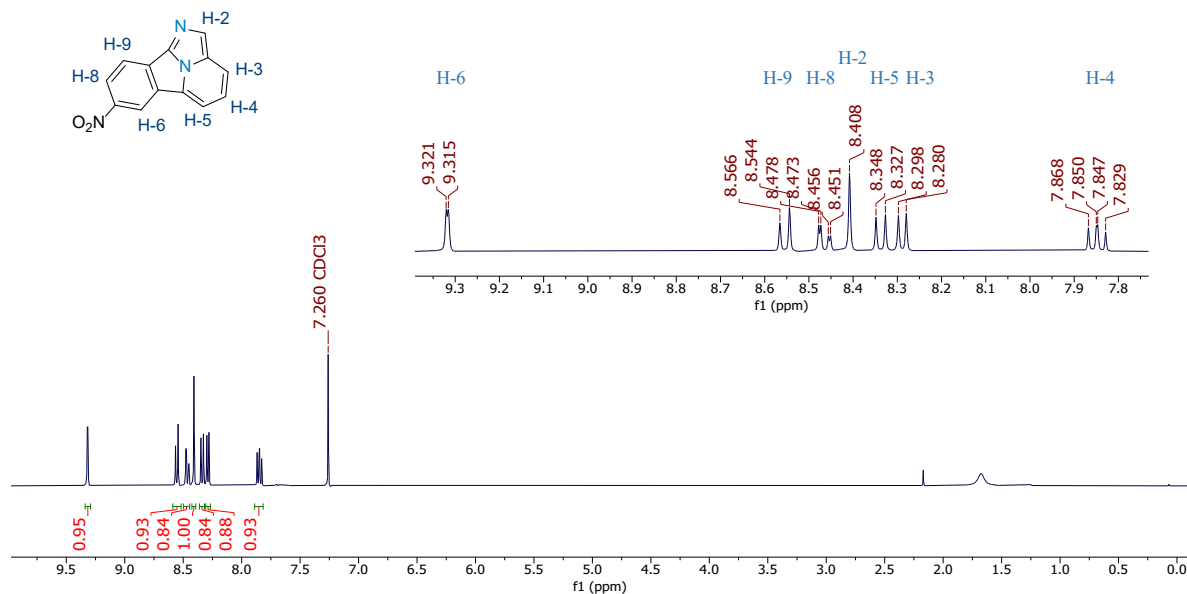
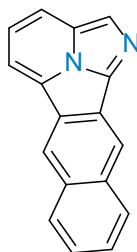


Figura D247. Espectro de ^1H RMN del compuesto **C11f** en CDCl_3 a 400 MHz.



Imidazo[2,1,5-c,d]nafto[2,3-a]indolizina (C11g). Rendimiento 70%; sólido amarillo; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.68 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H, H6,11), 8.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H10), 8.06 – 7.99 (m, 2H, H7,2), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H5), 7.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H3), 7.60 (ddd, $J = 8.3$ Hz, 6.7 Hz, 1.4 Hz, 1H, H9), 7.54 (ddd, $J = 8.1$ Hz, 6.7 Hz, 1.3 Hz, 1H, H8), 7.46 (dd, $J = 8.7, 6.8$, 1H, H4); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 137.82 (Ar), 133.59 (Ar), 130.84 (Ar), 130.70 (Ar), 129.48 (Ar), 129.00 (C7), 128.90 (C10), 127.71 (Ar), 127.02 (C9), 126.00 (C2), 125.73 (C8), 122.94 (C11), 122.05 (C4), 118.02 (C6), 116.67 (C5), 108.34 (C3).

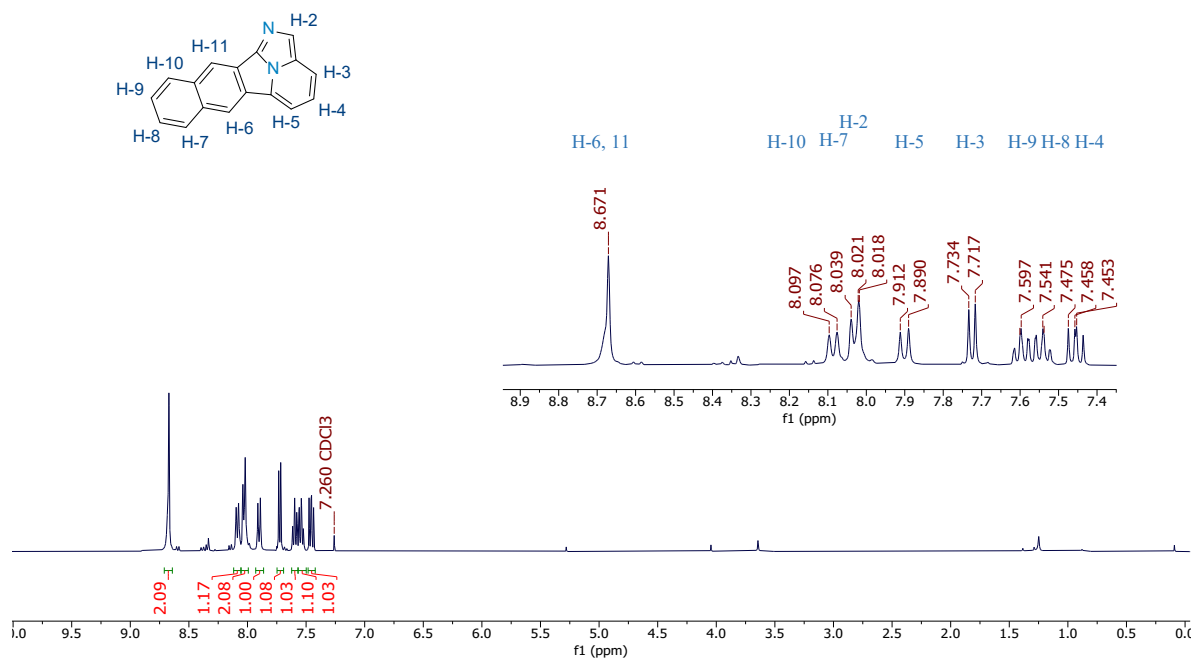
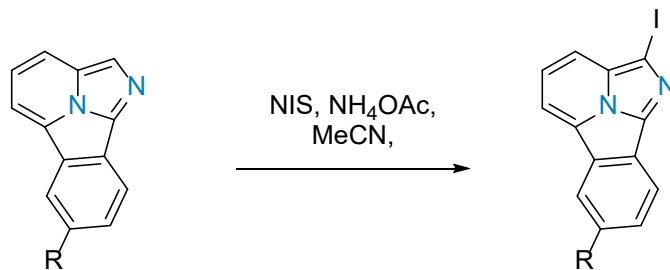
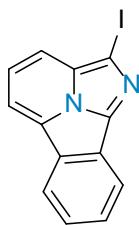


Figura D248. Espectro de ^1H RMN del compuesto **C11g** en CDCl_3 a 400 MHz.

5.4.1.4. Procedimiento y caracterización de los fluoróforos **C12a-g**.



Los productos **C11a-g** fueron yodados utilizando la metodología de Das.²³¹ En un matraz de fondo redondo con 0,1 equiv. de acetato de amonio (0,5 mmol), se añadió 1 equiv. del correspondiente derivado **C12a-g** (5 mmol) y se disolvió en acetonitrilo. A continuación, se vertieron 1,05 equiv. de N-iodosuccinimida (5,25 mmol). La mezcla se agitó a t.r. entre 5-30 minutos. El disolvente se eliminó a vacío y el crudo se redisolvió con acetato de etilo lavando tres veces con solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Posteriormente, el crudo se purificó por columna cromatográfica, en sistema de elución 7:3 Hexano/AcOEt.



2-iodobenzo[a]imidazo[2,1,5-c,d]indolizina (C12a). Rendimiento 84%; sólido amarillo oscuro; m.p. 148-150 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3098 (C-H Ar), 1645 (C=N), 750 (C-I); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.33 – 8.28 (m, 2H, H6, H9), 7.93 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H5), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H3), 7.74 (td, J = 7.4 Hz, 1.2 Hz, 1H, H8), 7.64 (dt, J = 8.5 Hz, 7.0 Hz, 1H, H7), 7.58 (dt, J = 7.4, 1.2, 1H, H4); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 139.27 (Ar), 130.21 (Ar), 129.67 (C8), 129.10 (Ar), 127.50 (Ar), 127.36 (Ar), 125.43 (C7), 123.18 (C6), 122.73 (C4), 120.00 (C3), 116.52 (C3), 111.16 (C5), 78.15 (C2); HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₁₃H₈IN₂⁺ [M+H]⁺: 318.9727, encontrada: 318.9720.

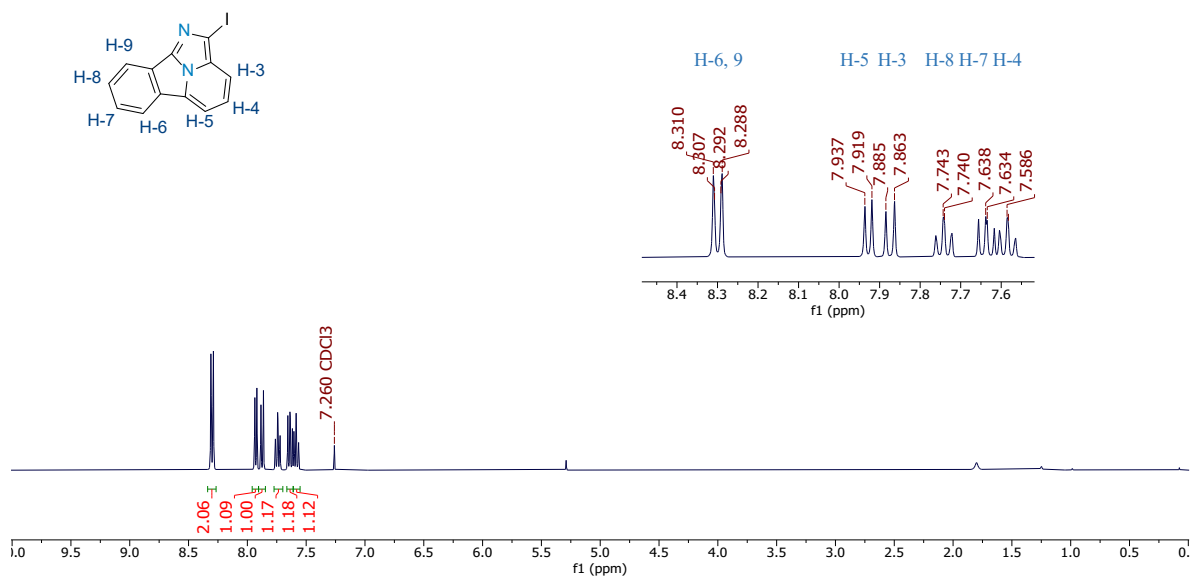


Figura D249. Espectro de ¹H RMN del compuesto **C12a** en CDCl₃ a 500 MHz.

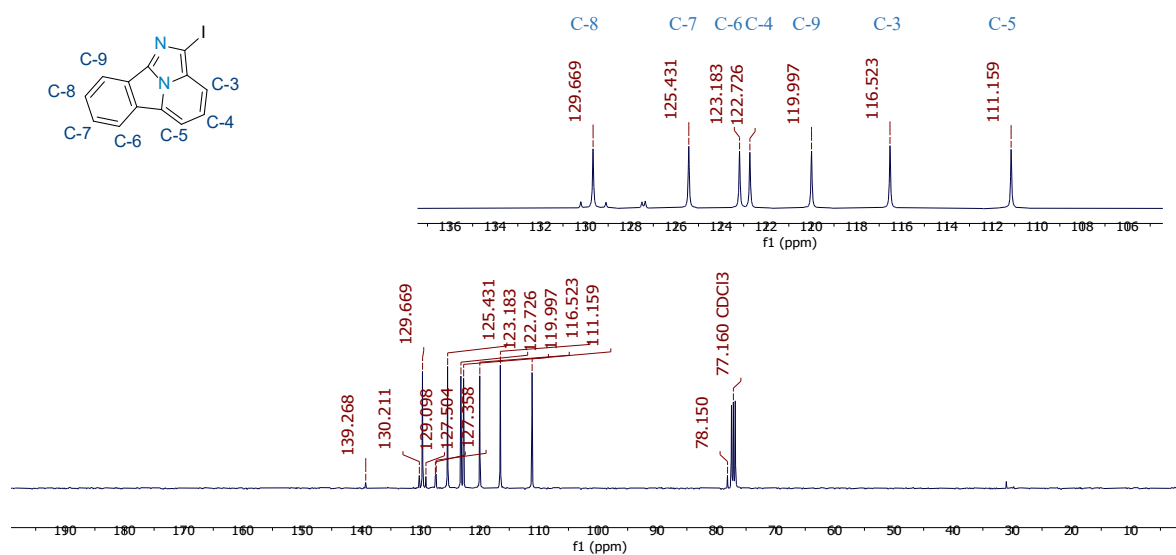


Figura D250. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **C12a** en CDCl₃ a 125 MHz.

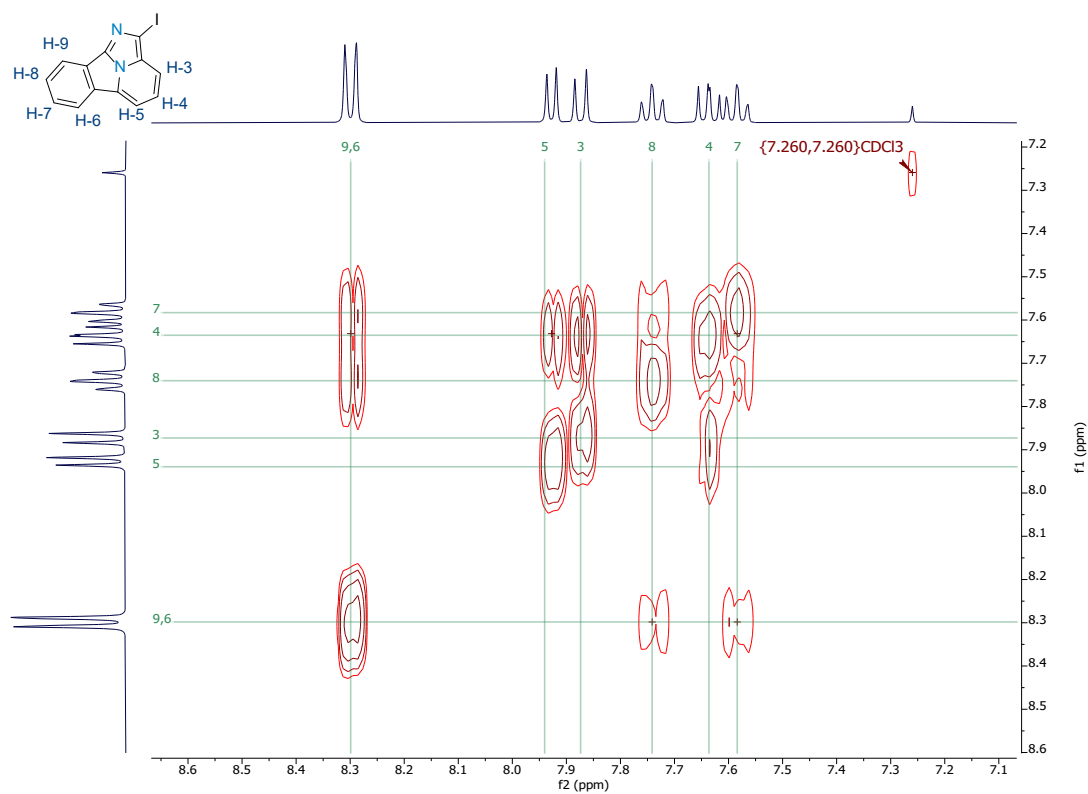


Figura D251. Espectro COSY RMN del compuesto **C12a** en CDCl₃.

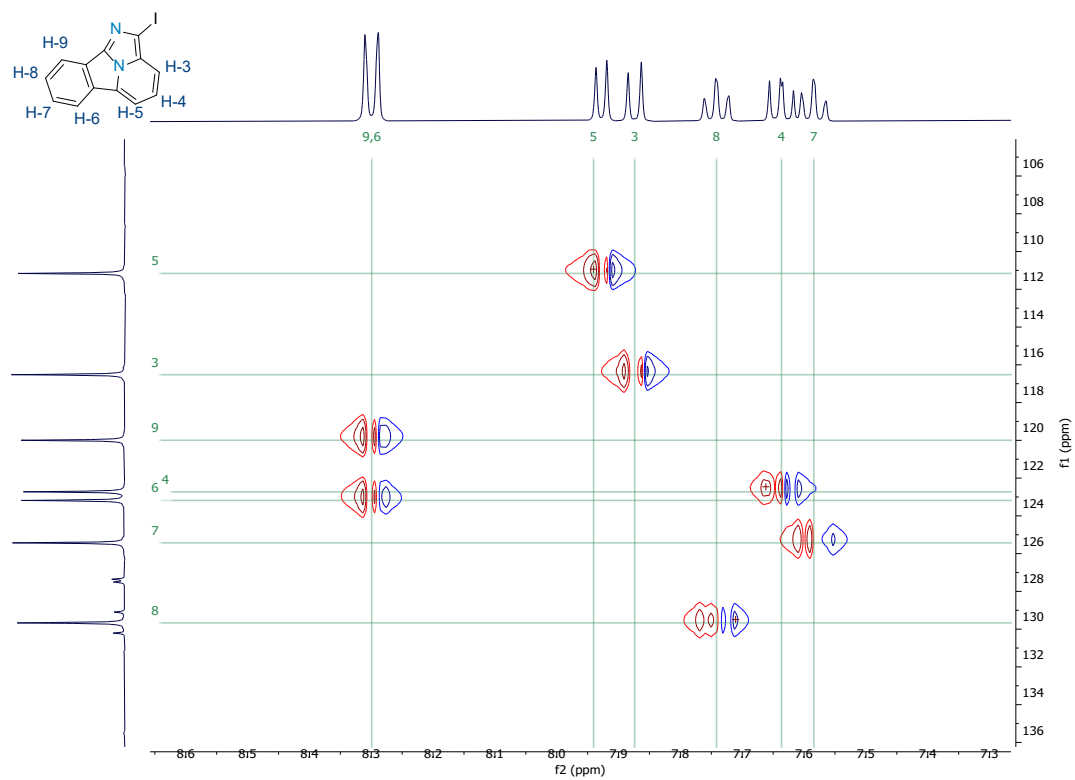


Figura D252. Espectro de HSQC RMN del compuesto **C12a** en CDCl_3 .

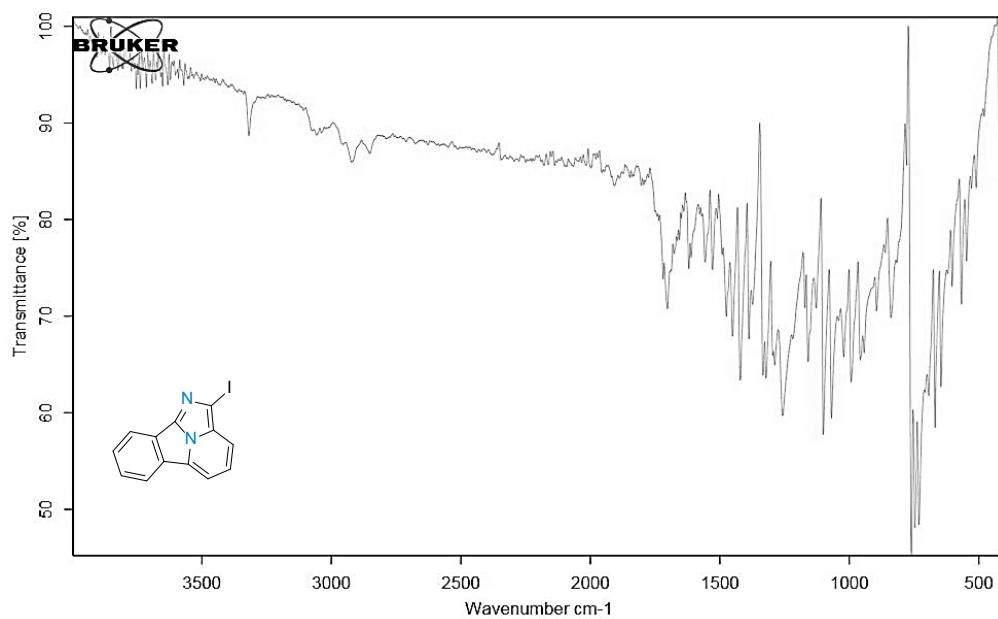


Figura D253. Espectro de FT-IR del compuesto **C12a** en ATR.

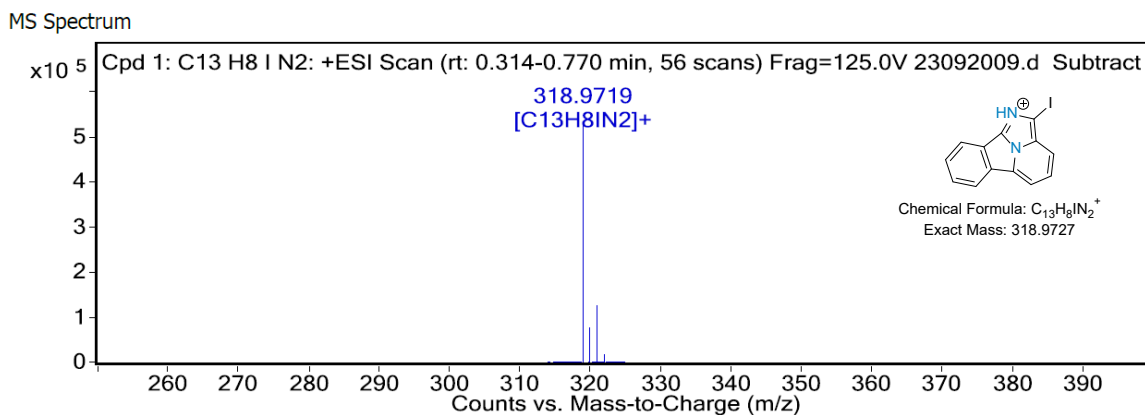
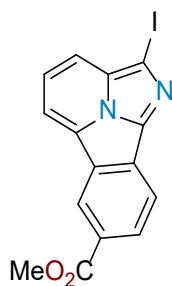


Figura D254. Espectro de ESI-MS del compuesto **B12a** en MeOH.



metil 2-iodobenzo[a]imidazo[2,1,5-c,d]indolizina-7-carboxilato (C12b). Rendimiento 93%; sólido amarillo oscuro; m.p. 157-159 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3168 (C-H Ar), 2945 (C-H alif), 1703 (C=O), 721 (C-I); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.13 (dd, J = 1.5 Tz, 0.8 Tz, 1H, H6), 8.46 (dd, J =8.4, 1.5, 1H), 8.41 (dd, J = 8.4 Tz, 0.8 Hz, 1H, H8), 8.17 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H9), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H5), 7.83 (de, J = 8.5 Hz, 7.1 Hz, 1H, H3), 4.04 (s, 3H, H7c, H4); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 166.91 (C7b), 138.55 (Ar), 130.47 (C6), 129.84 (Ar), 129.57 (Ar), 127.35 (Ar), 126.83 (Ar), 125.42 (C1), 123.58 (C8), 119.62 (C4), 117.23 (C7), 112.30 (C9), 80.73 (C2), 52.61 (C7c); HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₁₅H₁₀IN₂O₂⁺ [M+H]⁺: 376.9781, encontrada: 376.9771.

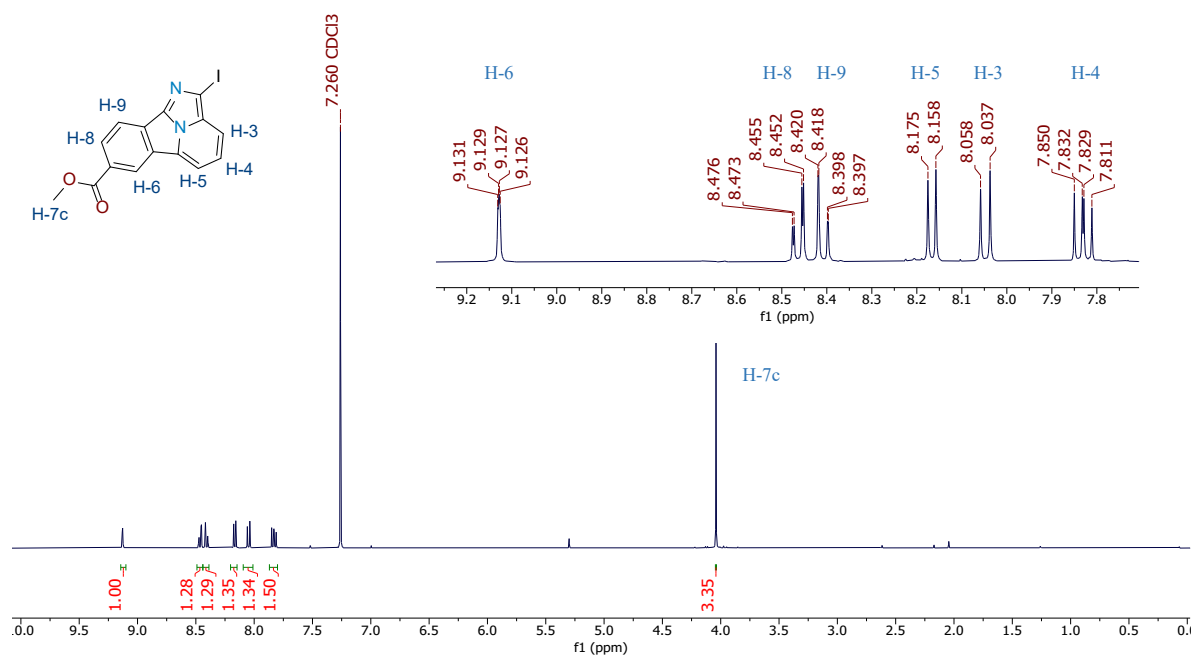


Figura D255. Espectro de ^1H RMN del compuesto **C12b** en CDCl_3 a 500 MHz.

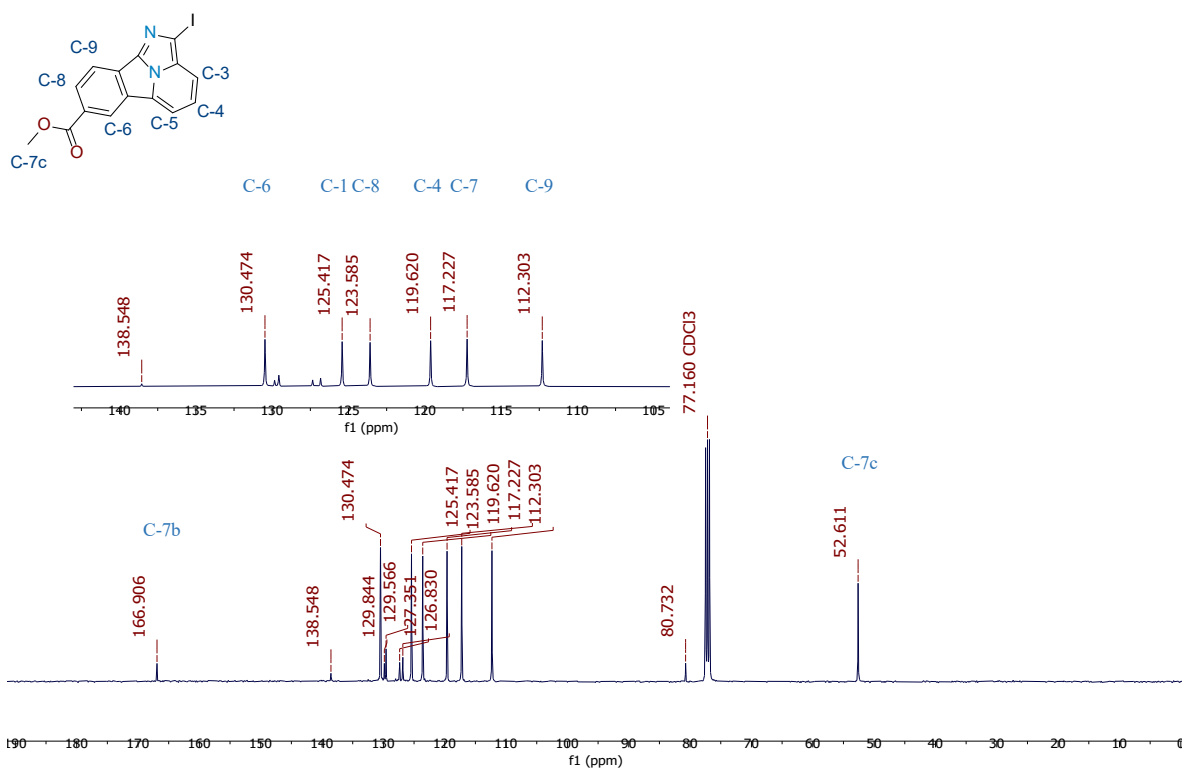


Figura D256. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **C12b** en CDCl_3 a 125 MHz.

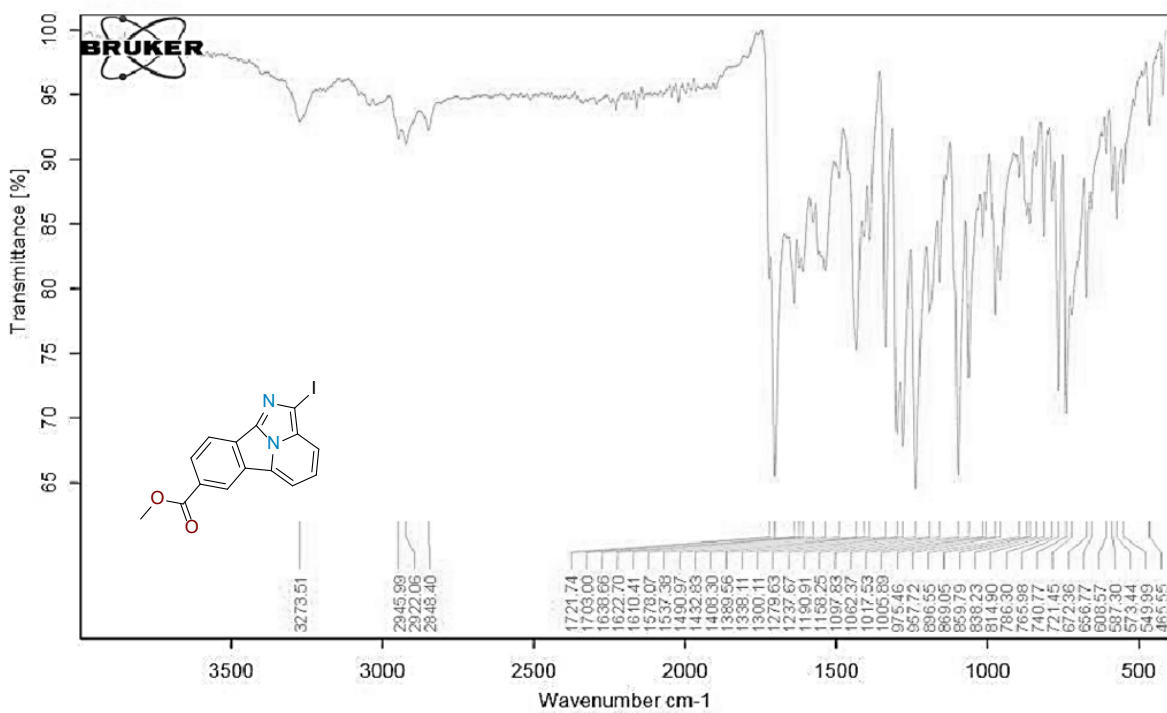


Figura D257. Espectro de FT-IR del compuesto **C12b** en ATR.

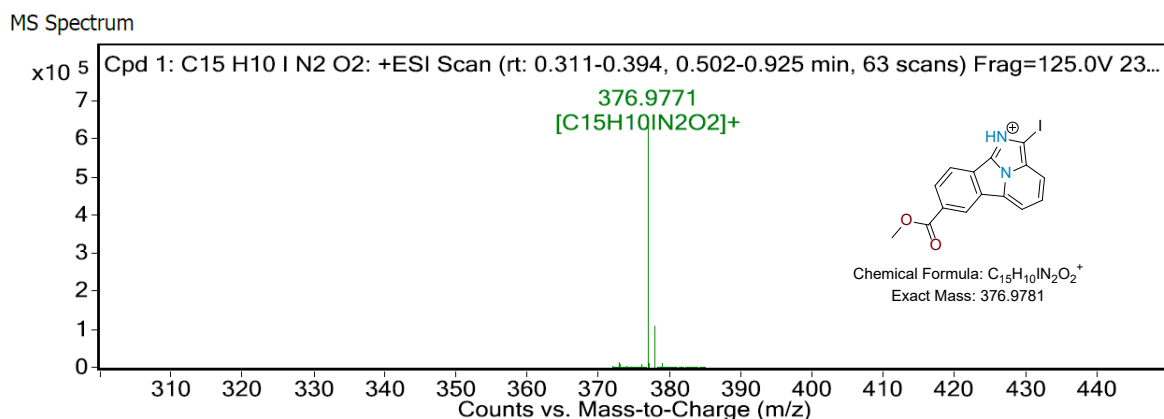
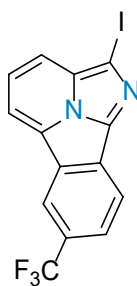


Figura D258. Espectro de ESI-MS del compuesto **B12b** en MeOH.



2-iodo-7-(trifluorometil)benzo[a]imidazo[2,1,5-c,d]indolizina (C12c). Rendimiento 88%; sólido amarillo oscuro; m.p. 193-194 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3053 (C-H Ar), 1625 (C-F), 777 (C-I); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.63 (dt, J = 1.7 Hz, 0.8 Hz, 1H, H₆), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H₉), 8.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H₅), 8.06 – 7.94 (m, 2H, H₈, H₃), 7.79 (dd, J = 8.5 Hz, 7.1 Hz, 1H, H₄); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 138.26 (Ar), 129.80 (Ar), 129.33 (Ar), 128.82 (Ar), 127.41 (Ar), 127.08 (Ar), 126.80 (Ar), 126.30 (C₈), 123.40 (C₄), 120.69 (C₆), 120.37 (C₉), 117.62 (C₃), 112.63 (C₅), 80.85 (C₂); ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -61.23; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₁₄H₇F₃IN₂⁺ [M+H]⁺: 386.9601, encontrada: 386.9589.

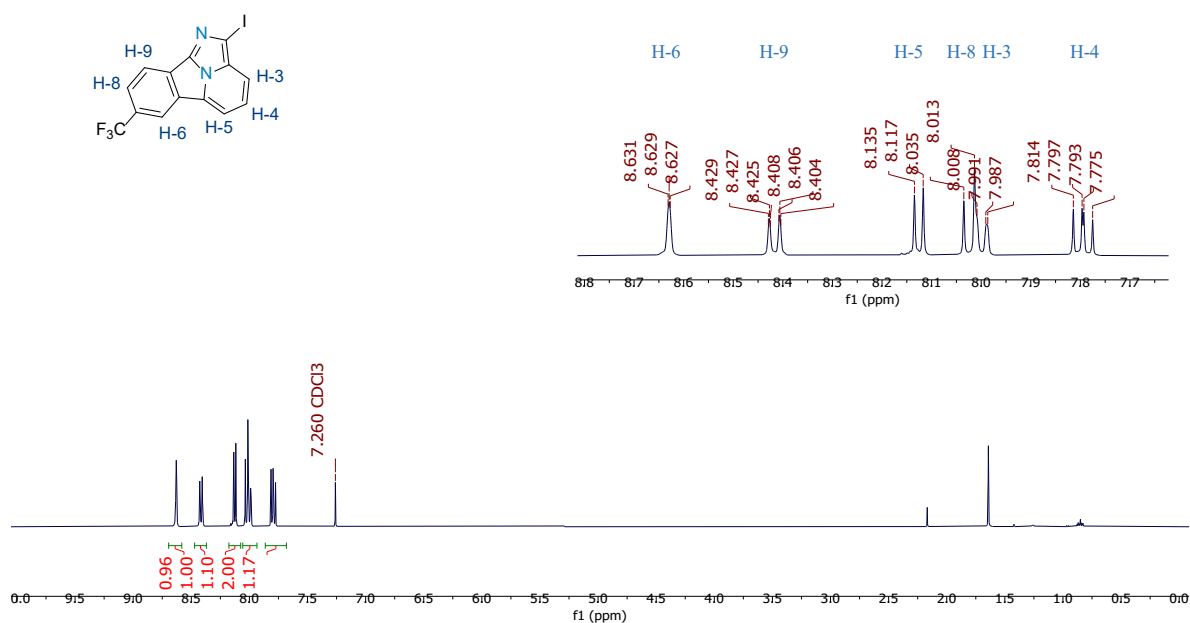


Figura D259. Espectro de ¹H RMN del compuesto **C12c** en CDCl₃ a 500 MHz.

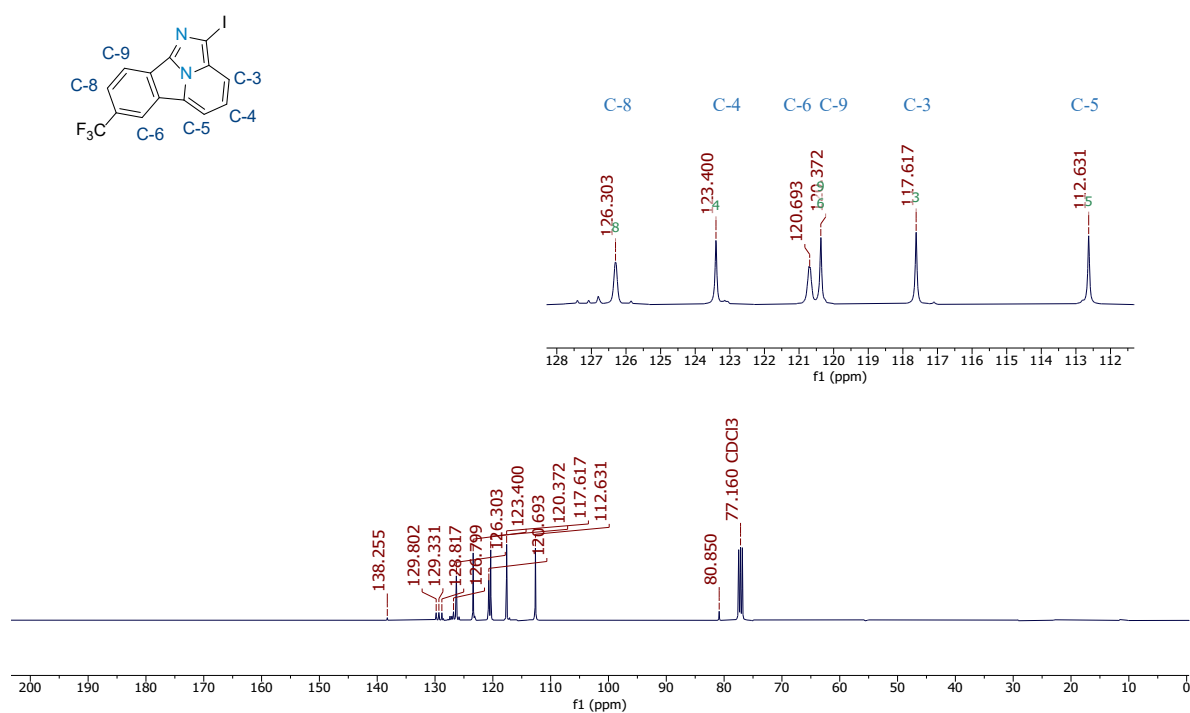


Figura D260. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **C12c** en CDCl₃ a 125 MHz.

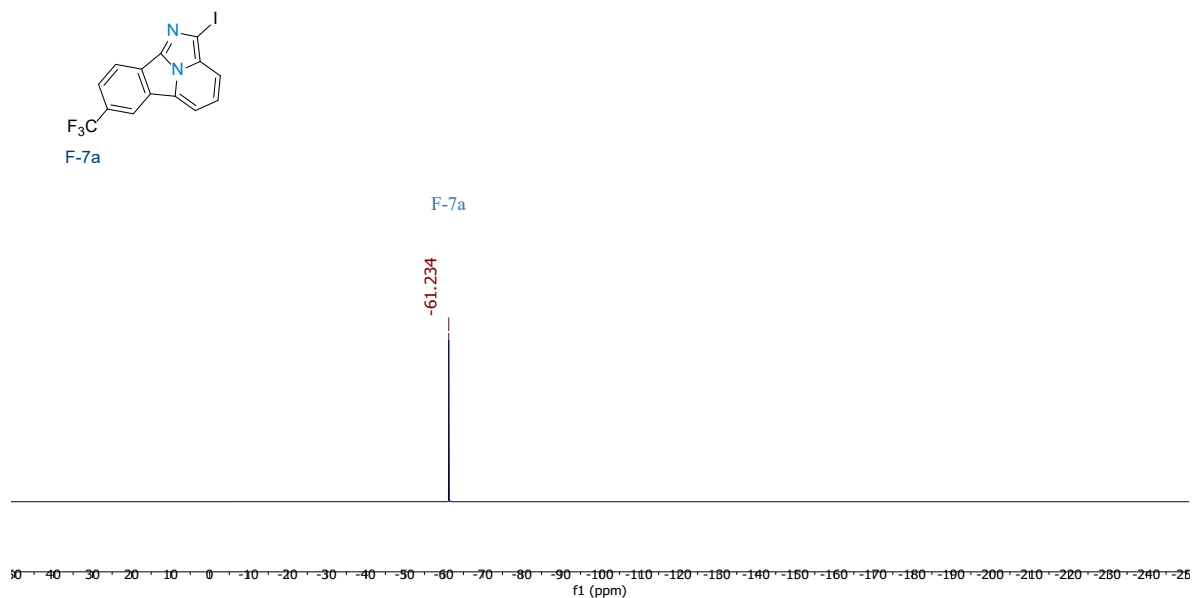


Figura D261. Espectro de ^{19}F RMN del compuesto **C12c** en CDCl_3 a 479 MHz.

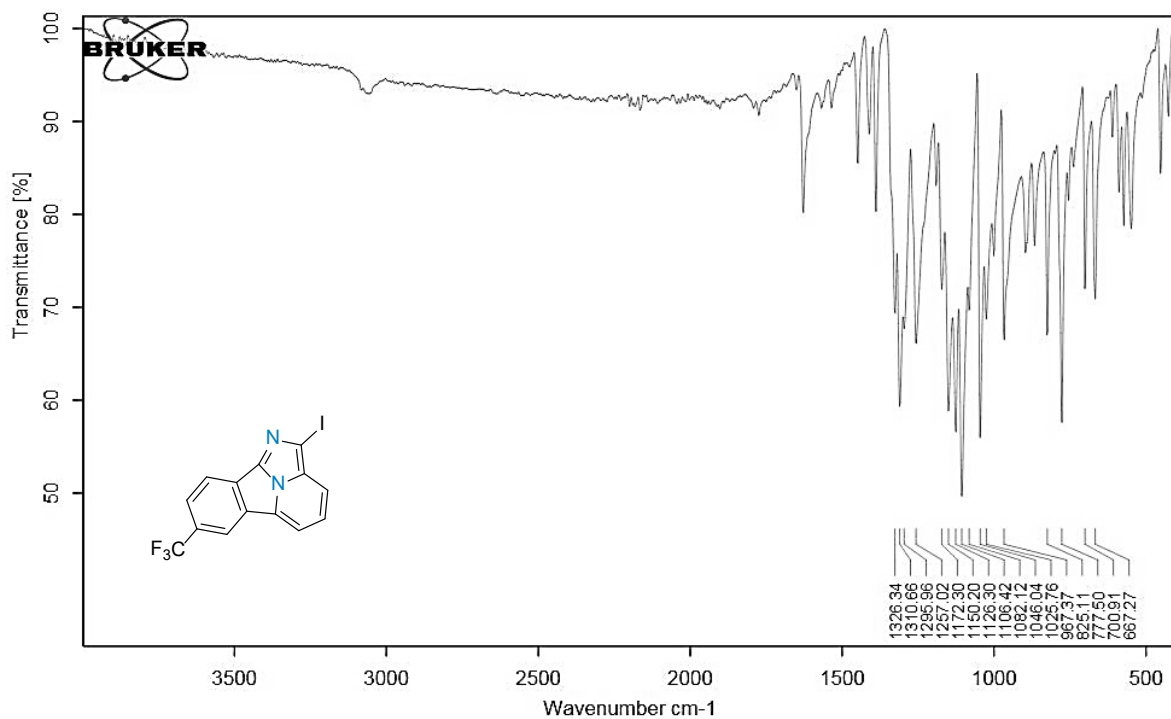


Figura D262. Espectro de FT-IR del compuesto **C12c** en ATR.

MS Spectrum

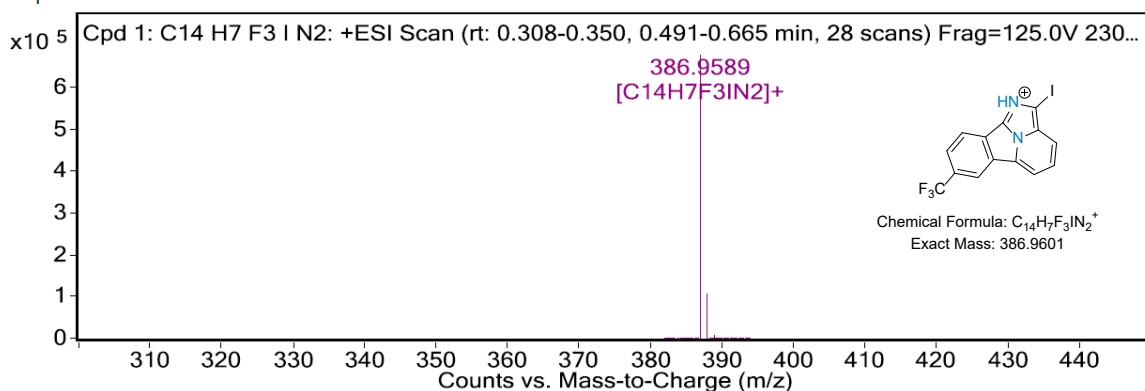
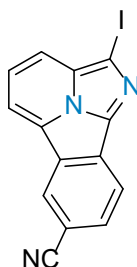


Figura D263. Espectro de ESI-MS del compuesto **B12c** en MeOH.



2-iodobenzo[a]imidazo[2,1,5-cd]indolizina-7-carbonitrilo (C12d). Rendimiento 90%; sólido amarillo oscuro; m.p. 278-280 °C; FT-IR (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹) = 3193 (C-H Ar), 2227 (C≡N), 752 (C-I); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.73 (s, 1H, H6), 8.44 (dd, J = 8.2 Hz, 0.8 Hz, 1H, H9), 8.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H5), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H3), 8.01 (dd, J = 8.3 Hz, 1.4, 1H, H8), 7.89 (dt, J = 8.5 Hz, 7.2, 2H, H4); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 132.12 (C8), 130.16 (Ar), 129.29 (Ar), 128.68 (Ar), 128.04 (C6), 126.23 (Ar), 123.92 (C4), 120.73 (C9), 119.23 (Ar), 118.14 (C3), 113.36 (C5), 108.21 (Ar), 82.32 (C2); HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₁₄H₇IN₃⁺ [M+H]⁺: 343.9679, encontrada: 343.9663.

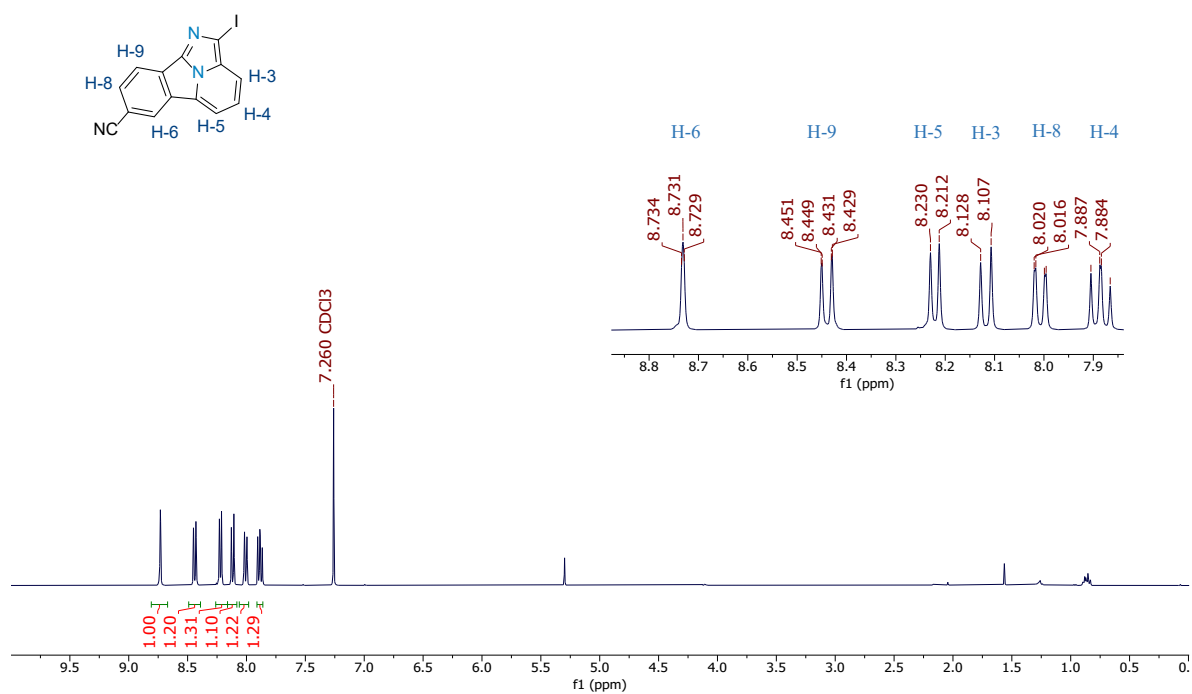


Figura D264. Espectro de ^1H RMN del compuesto **C12d** en CDCl_3 a 500 MHz.

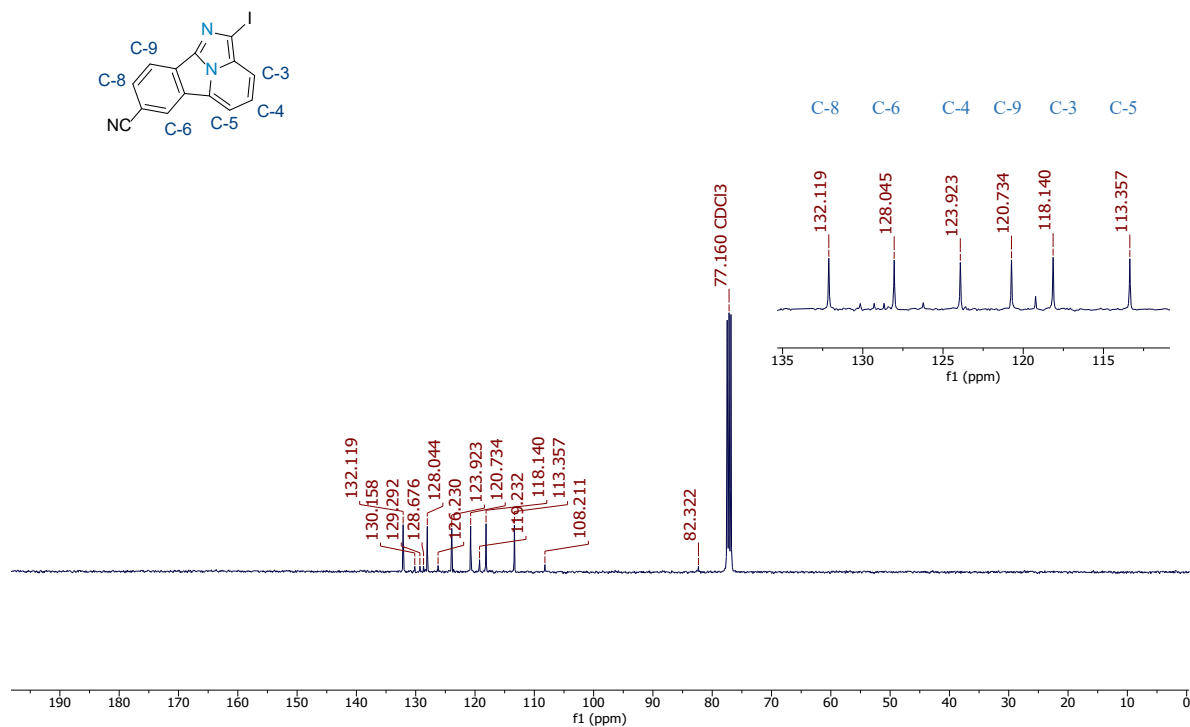


Figura D265. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **C12d** en CDCl_3 a 125 MHz.

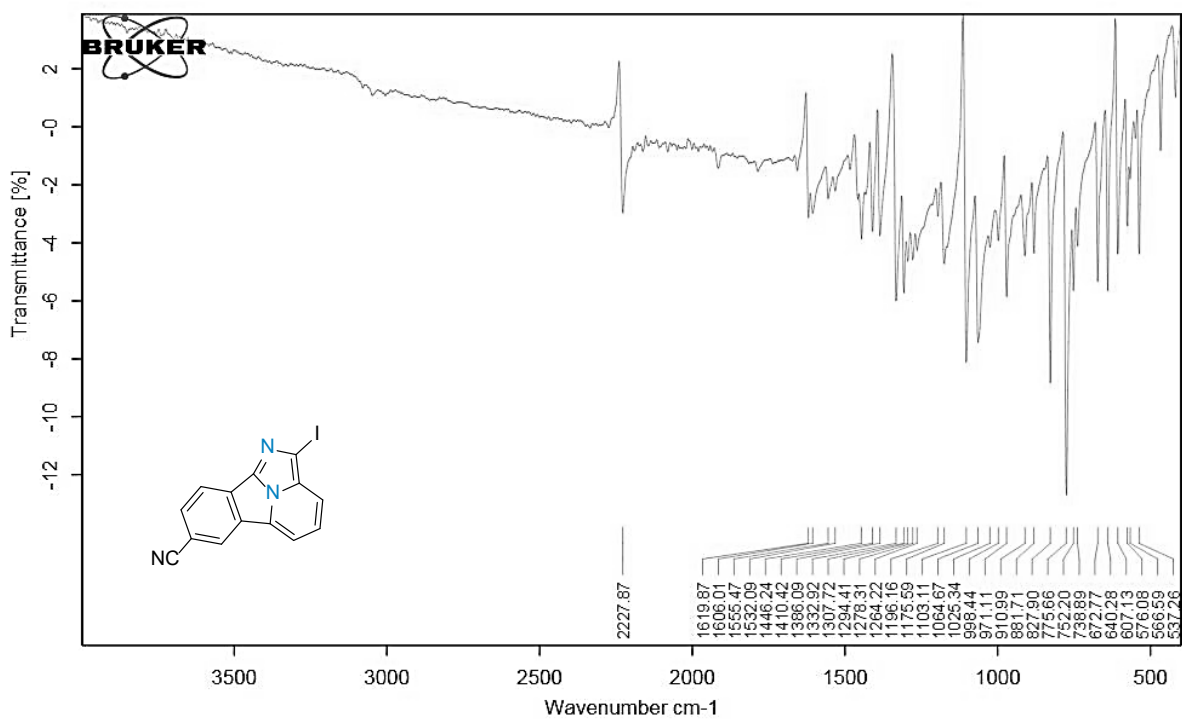


Figura D266. Espectro de FT-IR del compuesto **C12d** en ATR.

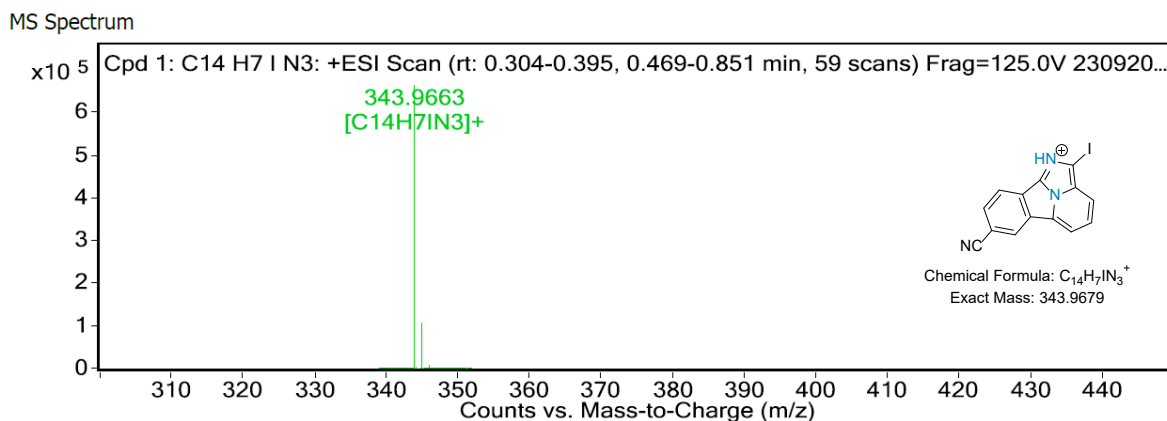
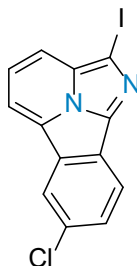


Figura D267. Espectro de ESI-MS del compuesto **B12d** en MeOH.



7-cloro-2-iodobenzo[a]imidazo[2,1,5-c,d]indolizina (C12e). Rendimiento 77%; sólido amarillo oscuro; m.p. 196-197 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3127 (C-H Ar), 1536 (C=N), 736 (C-I); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.25 (d, J = 1.9, 1H, H6), 8.20 (d, J = 8.5, 1H, H9), 7.94 (dd, J = 9.3, 7.8, 3H, H3, H5), 7.73 – 7.64 (m, 3H, H4, H8); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 138.51 (Ar), 131.26 (Ar), 131.00 (Ar), 130.02 (C8), 129.33 (Ar), 126.43 (Ar), 125.40 (Ar), 123.06 (C6), 122.85 (C4), 120.92 (C9), 117.33 (C3), 112.09 (C5), 79.22 (C2); HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₁₃H₈IN₂⁺ [M+H]⁺: 352.9337, encontrada: 352.9323.

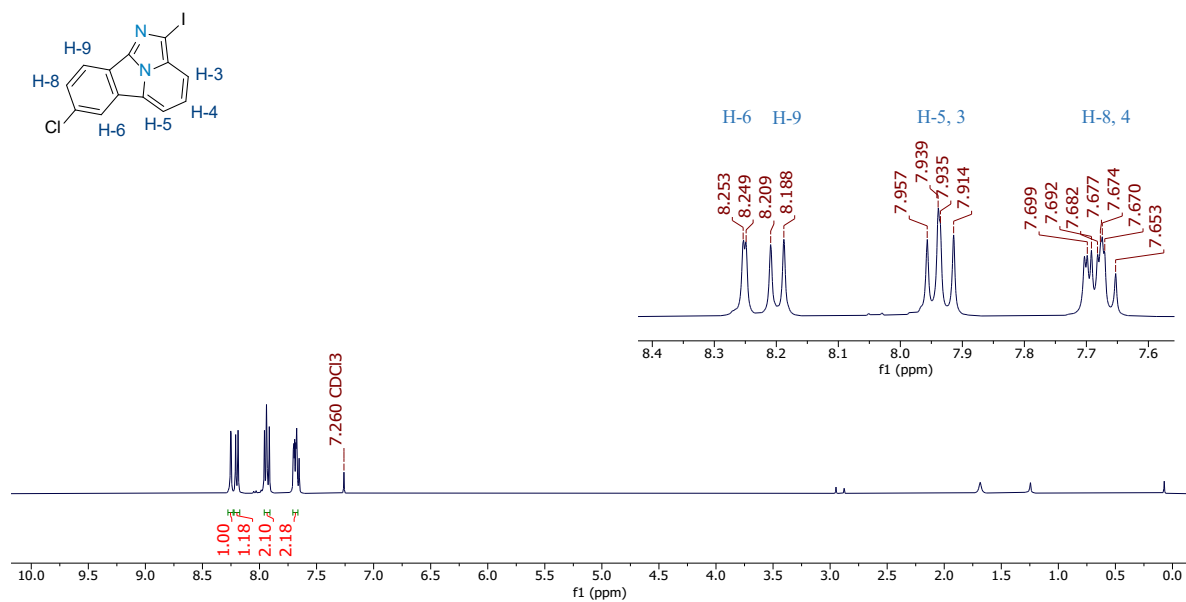


Figura D268. Espectro de ¹H RMN del compuesto **C12e** en CDCl₃ a 500 MHz.

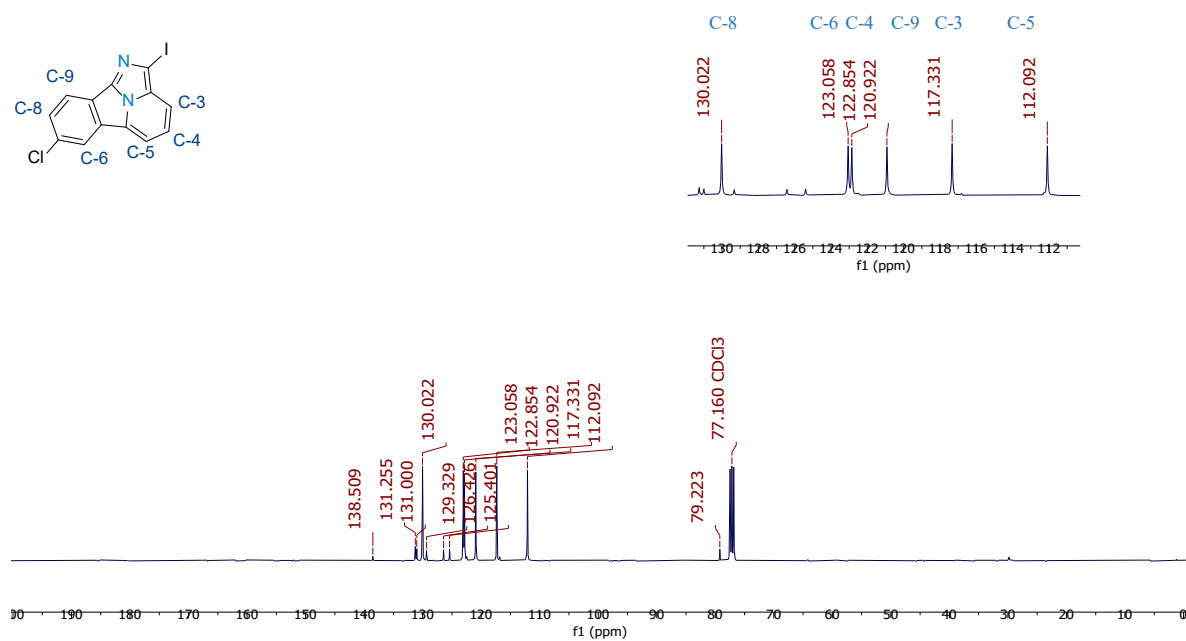


Figura D269. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **C12e** en CDCl₃ a 125 MHz.

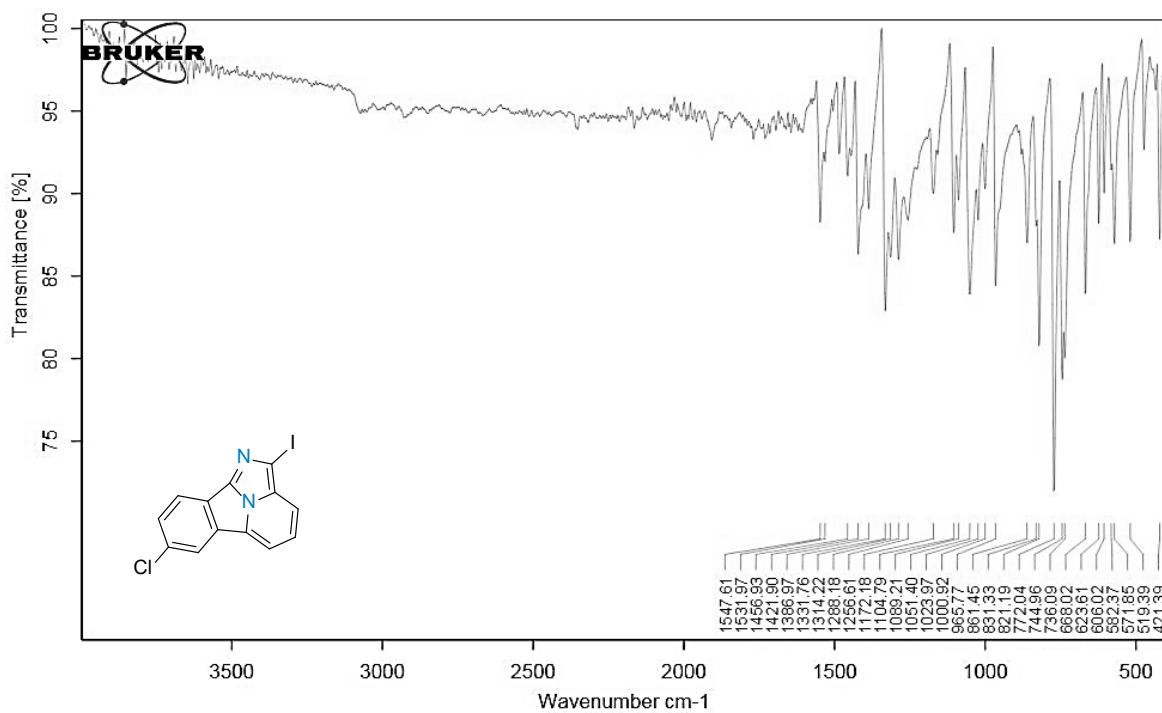


Figura D270. Espectro de FT-IR del compuesto **C12e** en ATR.

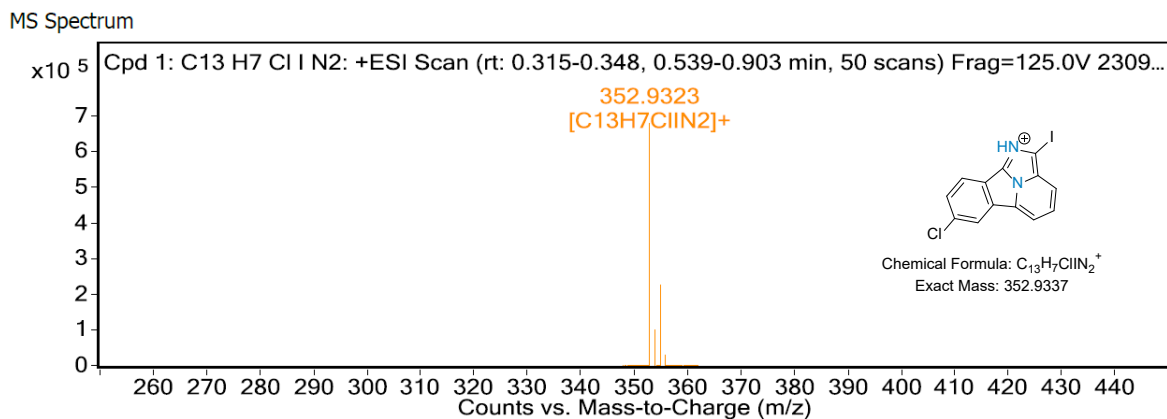
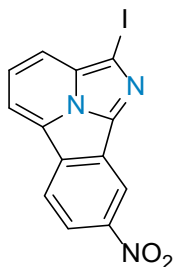


Figura D271. Espectro de ESI-MS del compuesto **B12e** en MeOH.



2-iodo-7-nitrobenzo[a]imidazo[2,1,5-c,d]indolizina (C12f). Rendimiento 63%; sólido naranja oscuro; m.p. 279-281 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3168 (C-H Ar), 1509 (N=O), 743 (C-I); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H6), 8.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H9), 8.48 (dd, J = 8.7 Hz, 2.1 Hz, 2H, H8), 8.29 (d, J = 7.1 Hz, 2H, H5), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H3), 7.88 (dd, J = 8.5 Hz, 7.1 Hz, 2H, H4); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 133.16 (Ar), 126.66 (Ar), 126.00 (Ar), 123.97 (C9), 123.51 (C4), 119.63 (C8), 118.86 (C3), 116.08 (C6), 114.44 (C5); HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₁₃H₇IN₃O₂⁺ [M+H]⁺: 363.9577, encontrada: 363.9563.

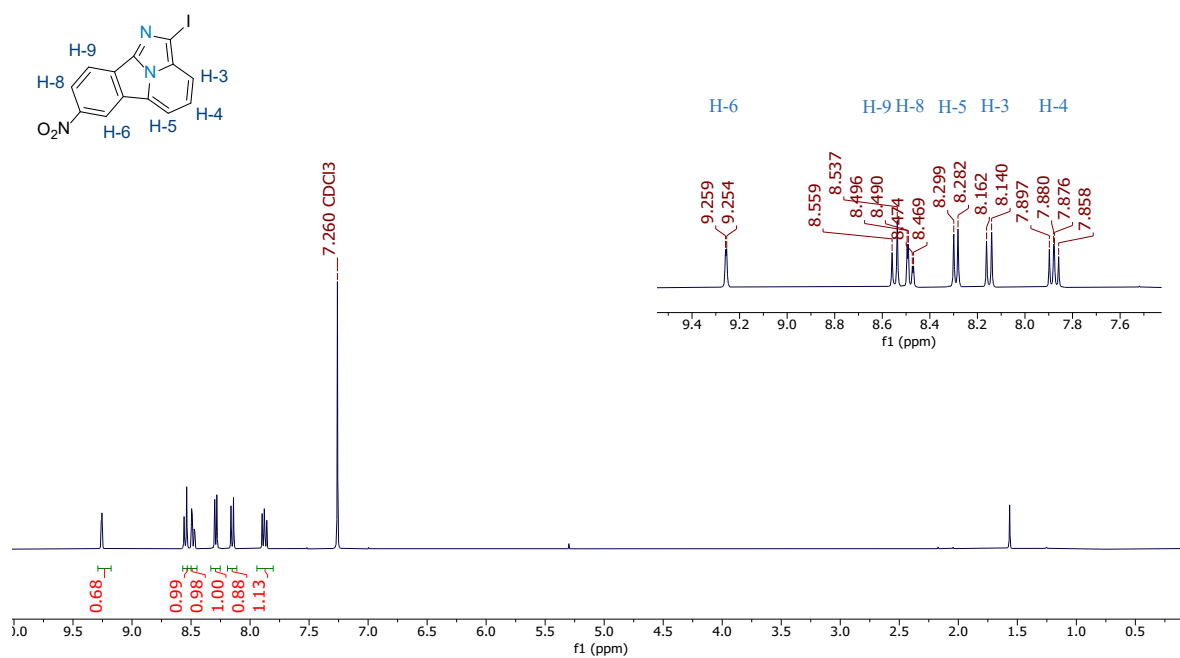


Figura D272. Espectro de ¹H RMN del compuesto **C12f** en CDCl₃ a 500 MHz.

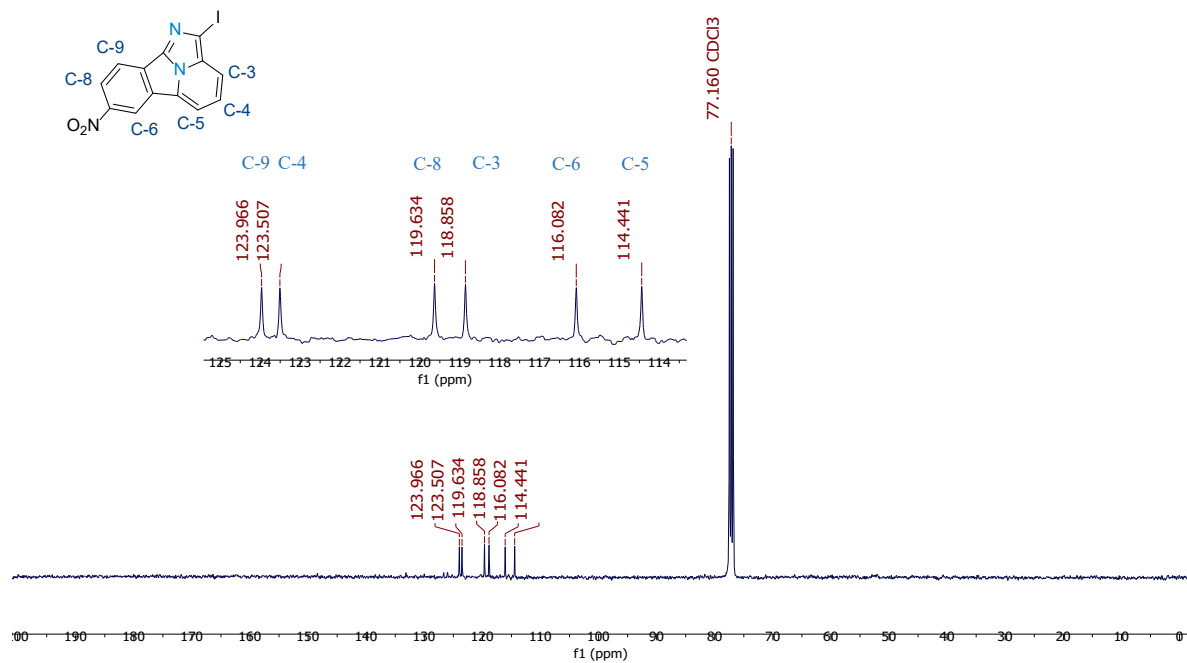


Figura D273. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **C12f** en CDCl_3 a 125 MHz.

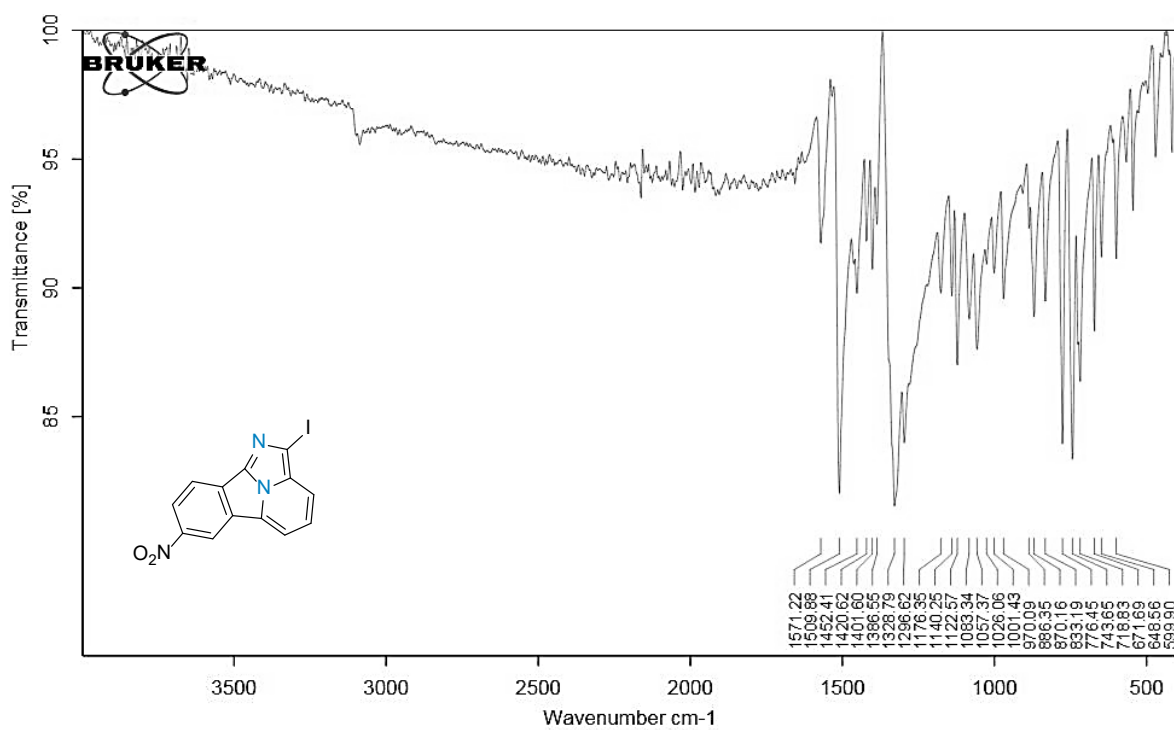


Figura D274. Espectro de FT-IR del compuesto **C12f** en ATR.

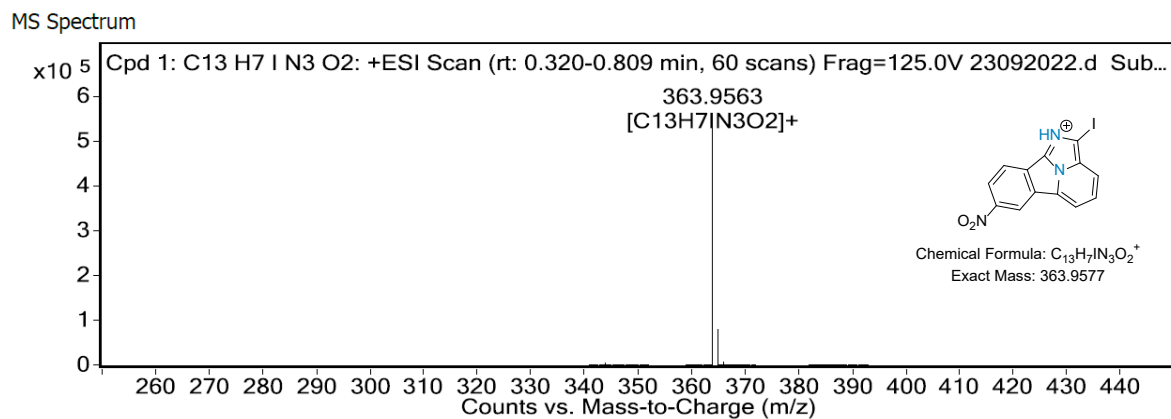
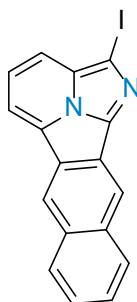


Figura D275. Espectro de ESI-MS del compuesto **B12f** en MeOH.



2-iodoimidazo[2,1,5-cd]nafto[2,3-a]indolizina (C12g). Rendimiento 80%; sólido amarillo oscuro; m.p. 297-299 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3048 (C-H Ar), 1574 (C=N), 748 (C-I); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.81 (s, 1H, H₆), 8.71 (s, 1H, H₁₁), 8.16 – 8.10 (m, 2H, Ar), 7.86 (d, J = 6.8 Hz, 1H, H₅), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H₃), 7.71 – 7.55 (m, 3H, H₄, H₈, H₉); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 133.82 (Ar), 131.08 (Ar), 130.03 (C₆), 129.18 (C₇, C₁₀), 127.47 (C₉), 126.24 (C₈), 123.41 (C₆), 123.24 (C₄), 118.57 (C₁₁), 116.61 (C₃), 109.21 (C₅); HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₁₇H₁₀IN₂⁺ [M+H]⁺: 368.9883, encontrada: 368.9872.

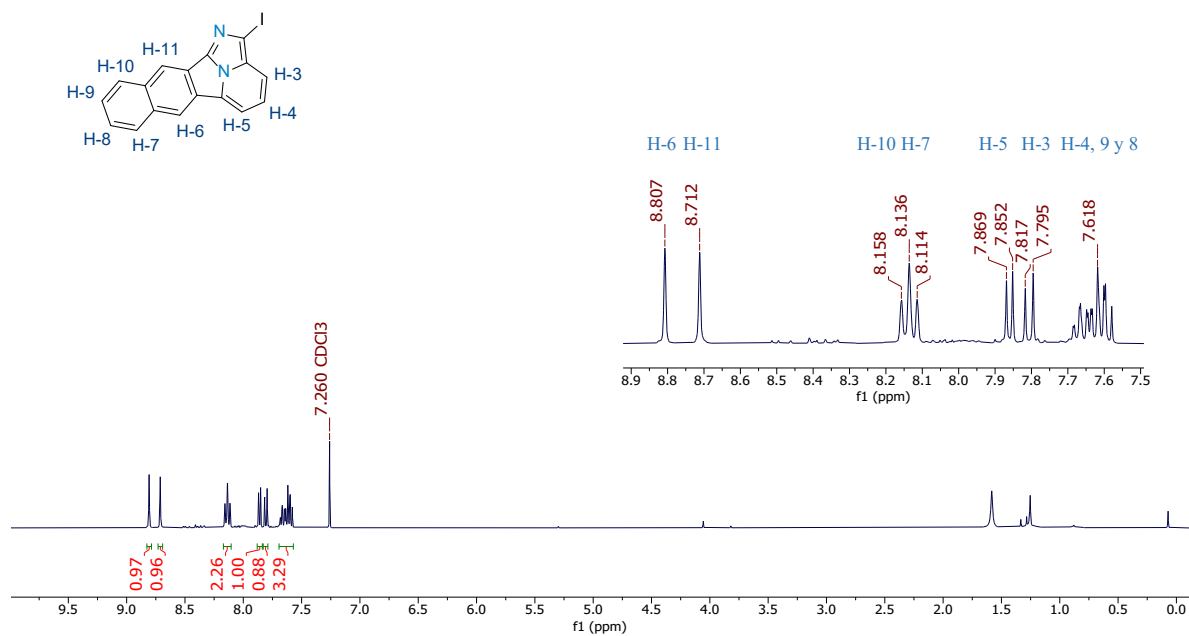


Figura D276. Espectro de ^1H RMN del compuesto **C12g** en CDCl_3 a 500 MHz.

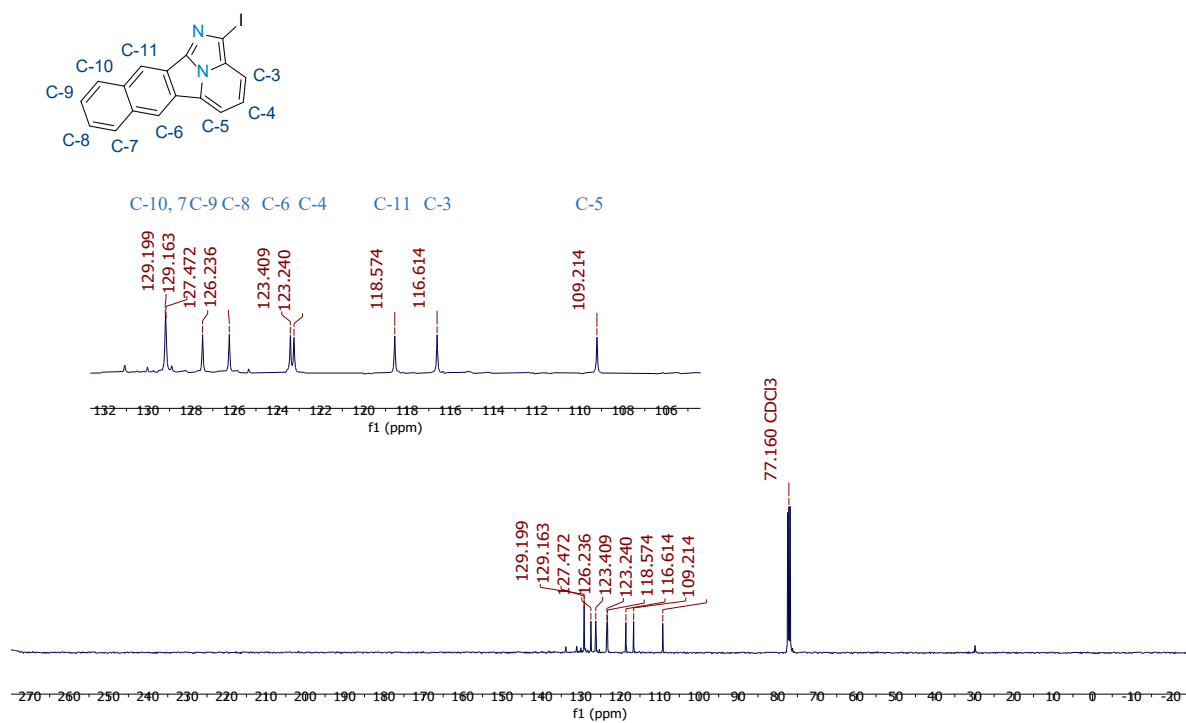


Figura D277. Espectro de ¹³C RMN del compuesto C12g en CDCl₃ a 125 MHz.

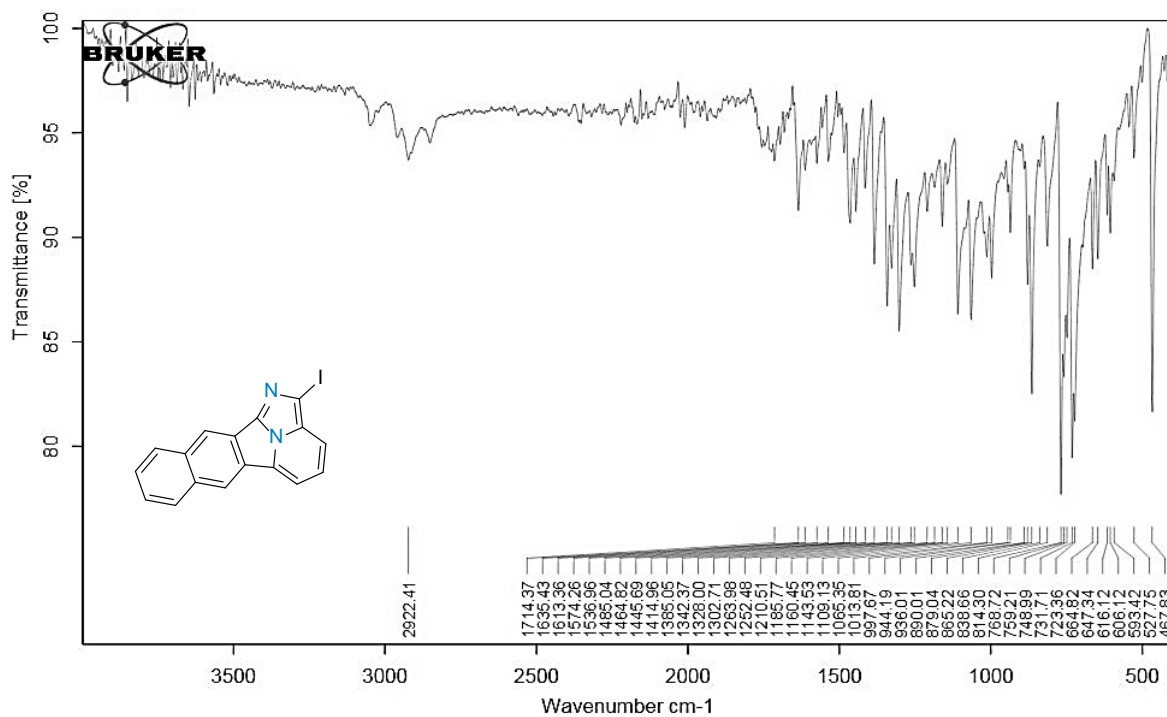


Figura D278. Espectro de FT-IR del compuesto C12g en ATR.

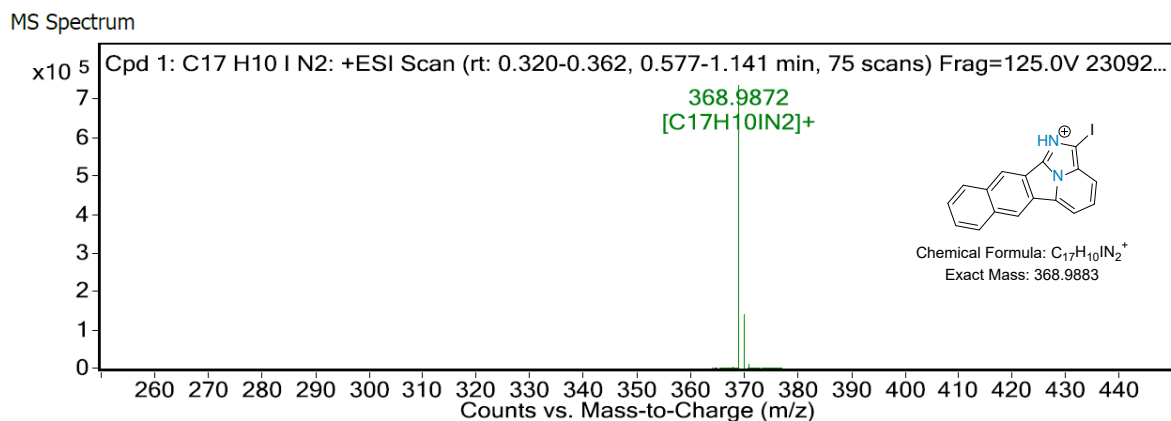
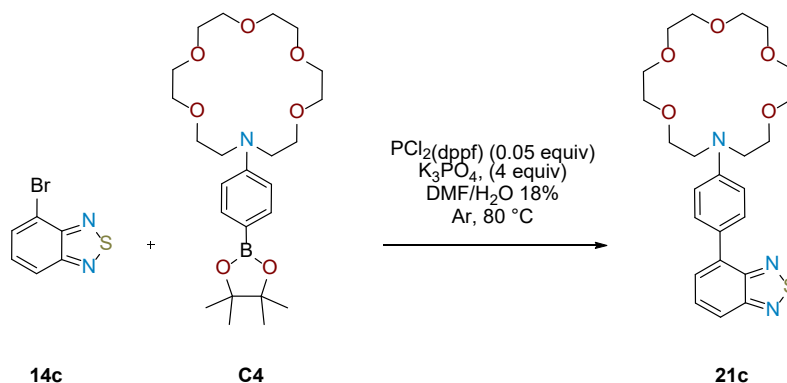
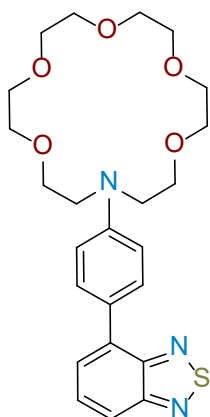


Figura D279. Espectro de ESI-MS del compuesto **B12g** en MeOH.

5.4.1.5. Procedimiento y caracterización del producto **C21c**.



En un tubo para microondas de 10 mL con una barra magnética, se adicionó 1 equiv. del benzotriazol **C14c**, 1.1 equiv. de **C4**, 0.05 de paladio PdCl₂(dppf) y 4 equiv de la base K₃PO₄. A continuación, se adicionó una mezcla de disolventes DMF/H₂O (1.5 mL) y el tubo se selló y purgó con argón por 10 min. La reacción se llevó a calentamiento y agitación (100 °C) por 18 h. El crudo de reacción fue extraído con DCM y solución saturada de Na₂CO₃, las fases orgánicas fueron concentradas y el sólido fue purificado por columna cromatográfica en sistema de elusión 7:2:1 hexano/AcOEt/MeOH.



16-(4-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-il)fenil)-1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azaciclooctadecano (C21c).

Rendimiento 78%; sólido naranja; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 7.96 – 7.80 (m, 3H, H4b, H4b'), 7.71 – 7.56 (m, 2H, H6, H7), 6.92 – 6.76 (m, 1H, H4c, H4c'), 3.82 – 3.63 (m, 24H, CH_2); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 129.85 (C4b, C4b'), 129.44 (C7), 125.33 (C6), 118.44 (C5), 111.19 (C4c, C4c'), 70.44 (CH_2), 68.27 (CH_2), 50.98 (CH_2).

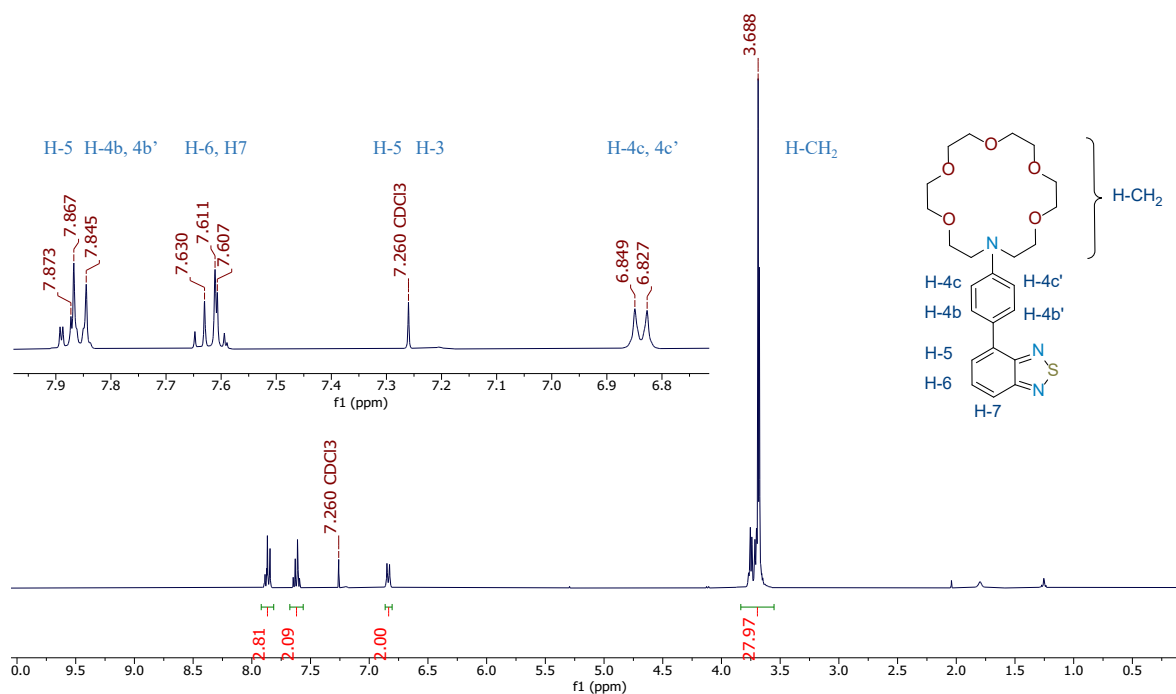


Figura D280. Espectro de ^1H RMN del compuesto **C21c** en CDCl_3 a 400 MHz.

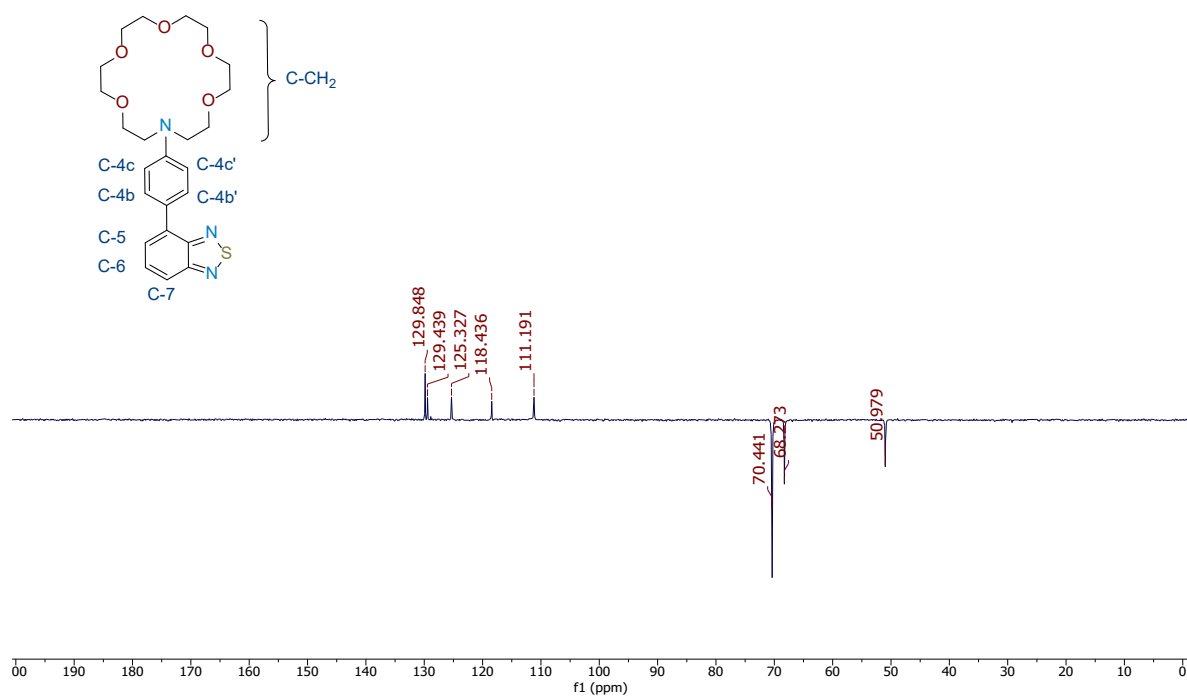


Figura D281. Espectro de ¹³C APT RMN del compuesto **C21c** en CDCl₃ a 100 MHz.

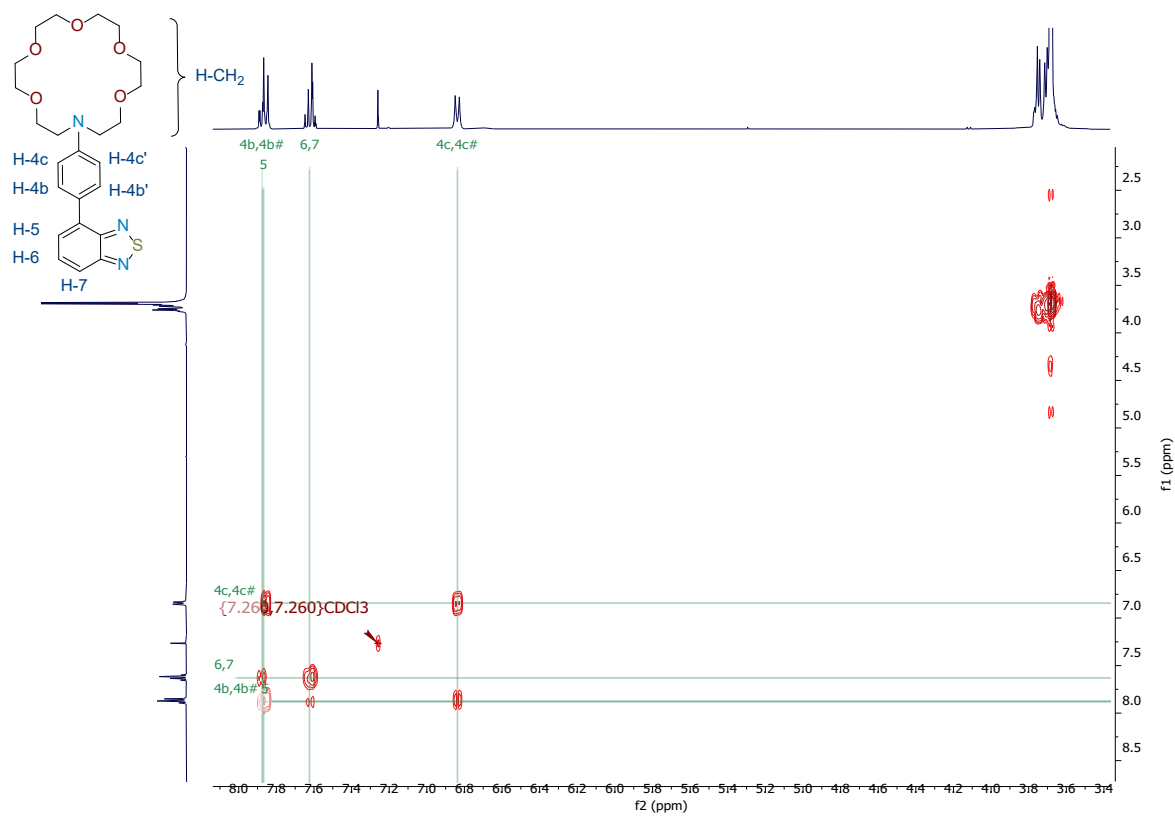


Figura D282. Espectro COSY RMN del compuesto **C21c** en CDCl_3 .

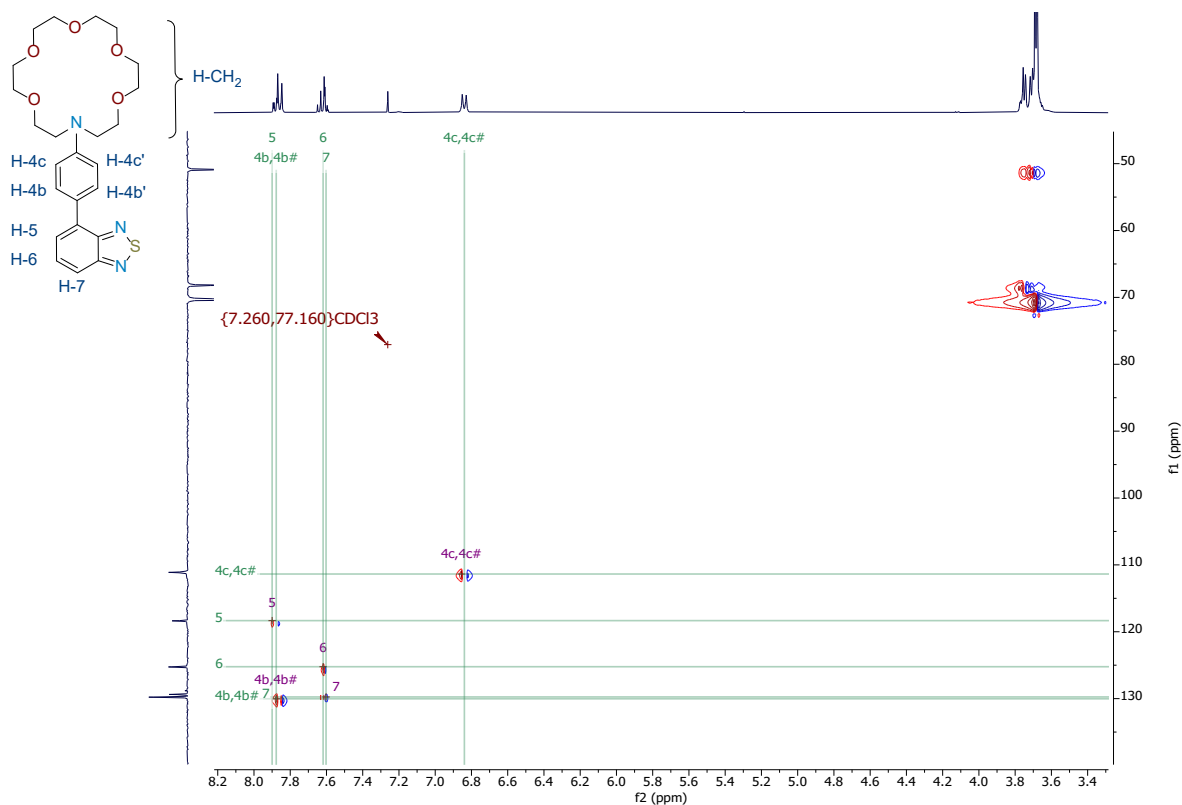
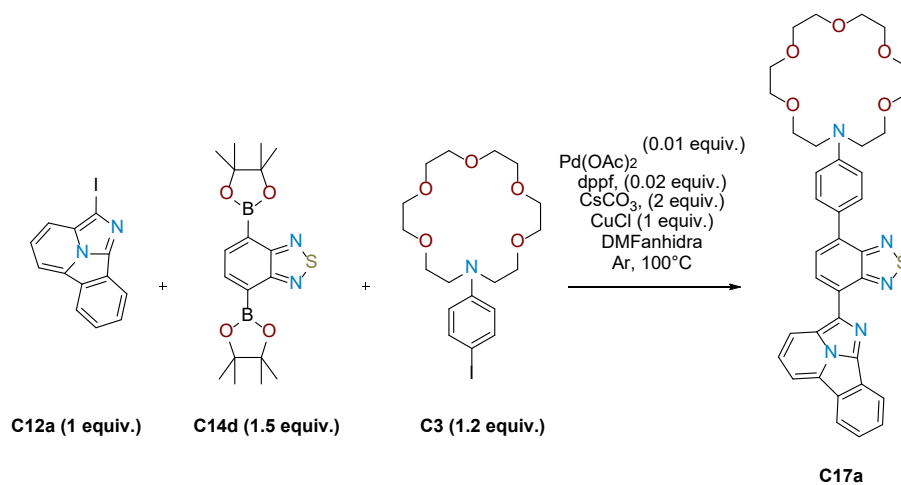


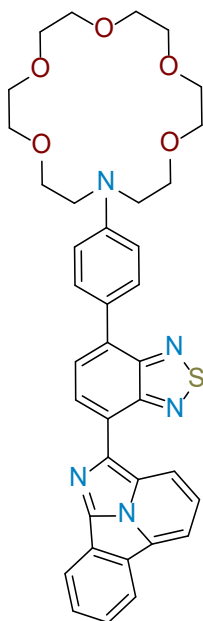
Figura D283. Espectro de HSQC RMN del compuesto **C21c** en CDCl_3 .

5.3.2. Procedimiento y caracterización de los IFB.

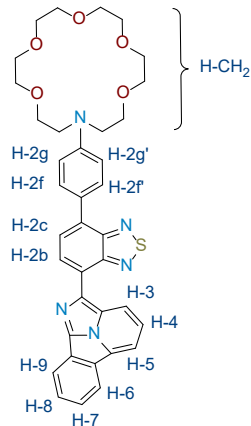


En un tubo para microondas de 10 mL con una barra magnética, se adicionó 1 equiv. del correspondiente fluoróforo yodado **C12a-g** (0.26 mmol), 1.2 equiv. de **C3** (0.31 mmol), 1.5 equiv. de **C14d** (0.39 mmol), 0.1 equiv del catalizador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.026 mmol), 0.2 equiv. de dppf (0.52 mmol), 2 equiv. de la base CsCO_3 (0.52 mmol) y 1 equiv del aditivo CuCl (0.26 mmol). En el tubo se adicionaron 3 ml de DMF anhidra, posteriormente se selló y se purgó con argón por 10 min, la

reacción se llevó a calentamiento en baño de aceite por 4 h. El crudo de reacción se diluyó con DCM y se pasó por una cama de celita. La disolución se lavó con solución saturada de Na_2CO_3 , las fases orgánicas fueron concentradas y el sólido fue purificado por columna cromatográfica en sistema de elusión 7:2:1 hexano/AcOEt/MeOH.



16-(4-(7-(benzo[a]imidazo[2,1,5-c,d]indolizin-2-il)benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-il)fenil)-1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azaciclooctadecano (C17a). Rendimiento 32%; sólido rojo; m.p. 71-73 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3052 (CH Ar), 2857 (CH_2 alifáticos), 1603 ($\text{C}=\text{N}-$); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 9.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H3), 8.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H2b), 8.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H9), 8.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H6), 8.04 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H5), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H2f', H2f), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H2c), 7.81 – 7.74 (m, 2H, H4, H8), 7.63 (t, J = 7.6, 1H, H7), 6.88 (d, J = 8.7, 2H, H2g', H2g), 3.82 – 3.62 (m, 24H, CH_2); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 154.59 (Ar), 153.55 (Ar), 148.11 (C2h), 138.05 (Ar), 136.66 (Ar), 132.71 (C2d), 131.41 (5b), 130.41 (C2f,2f'), 129.40 (C8), 128.37 (C2b), 127.81 (Ar), 127.19 (Ar), 126.96 (C2c), 126.63 (Ar), 125.39 (Ar), 124.93 (Ar), 123.20 (C6), 122.85 (C4), 121.26 (C3), 120.42 (C9), 111.94 (C2g', 2g), 110.98 (C5), 71.33 – 70.42 (CH_2), 69.07 (CH_2), 51.48 (CH_2); Emisión (ACN) λ_{em} = 730 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 664.2588, encontrada: 664.2595.



Chemical structure of compound 1 is shown in the top left. The structure is a complex molecule with a central benzene ring substituted with a 1,2,3-triazole ring, a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring, and a 1,2,3,4-tetrahydroquinoline ring. The carbons are labeled C-2g, C-2f, C-2c, C-2b, C-3, C-4, C-5, C-6, C-8, and C-9. The ^{13}C NMR spectrum (CDCl₃) is shown below the structure, with peaks labeled with their chemical shifts (ppm): 154.588, 153.546, 148.110, 131.406, 130.412, 129.403, 128.375, 127.815, 127.193, 126.964, 125.395, 123.197, 122.854, 121.264, 120.422, 111.937, 110.977, 77.160 (CDCl₃), 70.901, 70.852, 70.821, 69.068, and 51.479.

Figura D285. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **C17a** en CDCl_3 a 100 MHz.

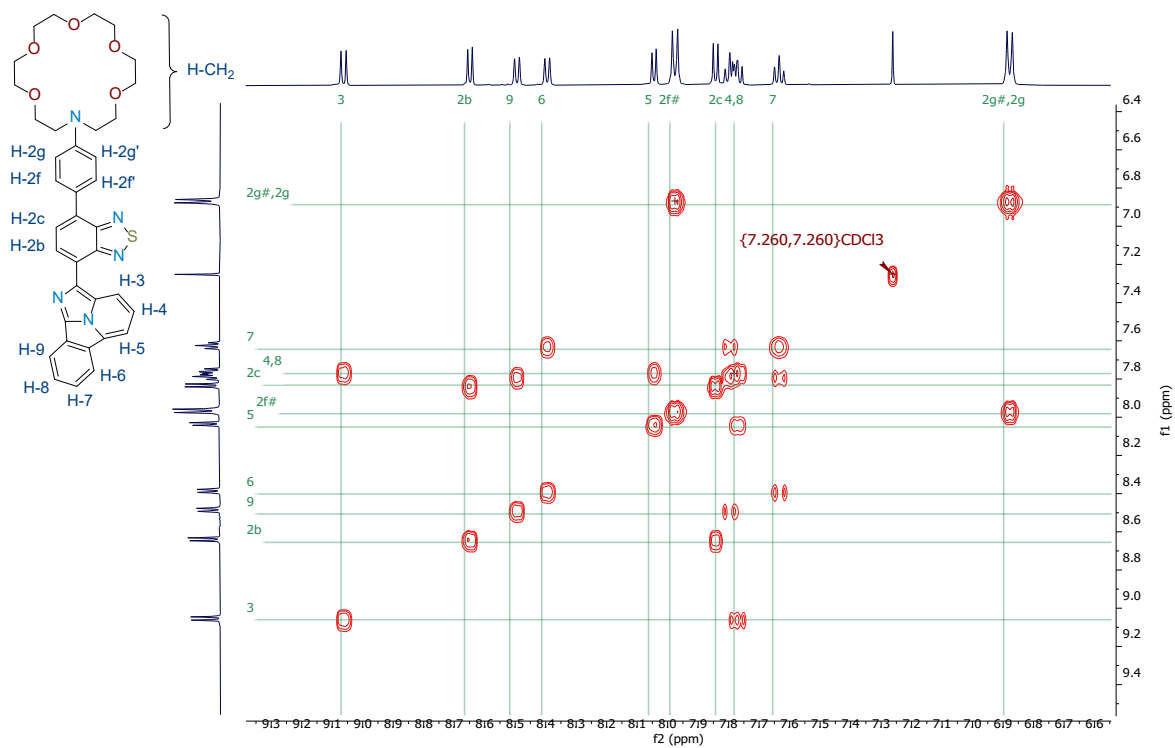


Figura D286. Espectro COSY RMN del compuesto **C17a** en CDCl_3 .

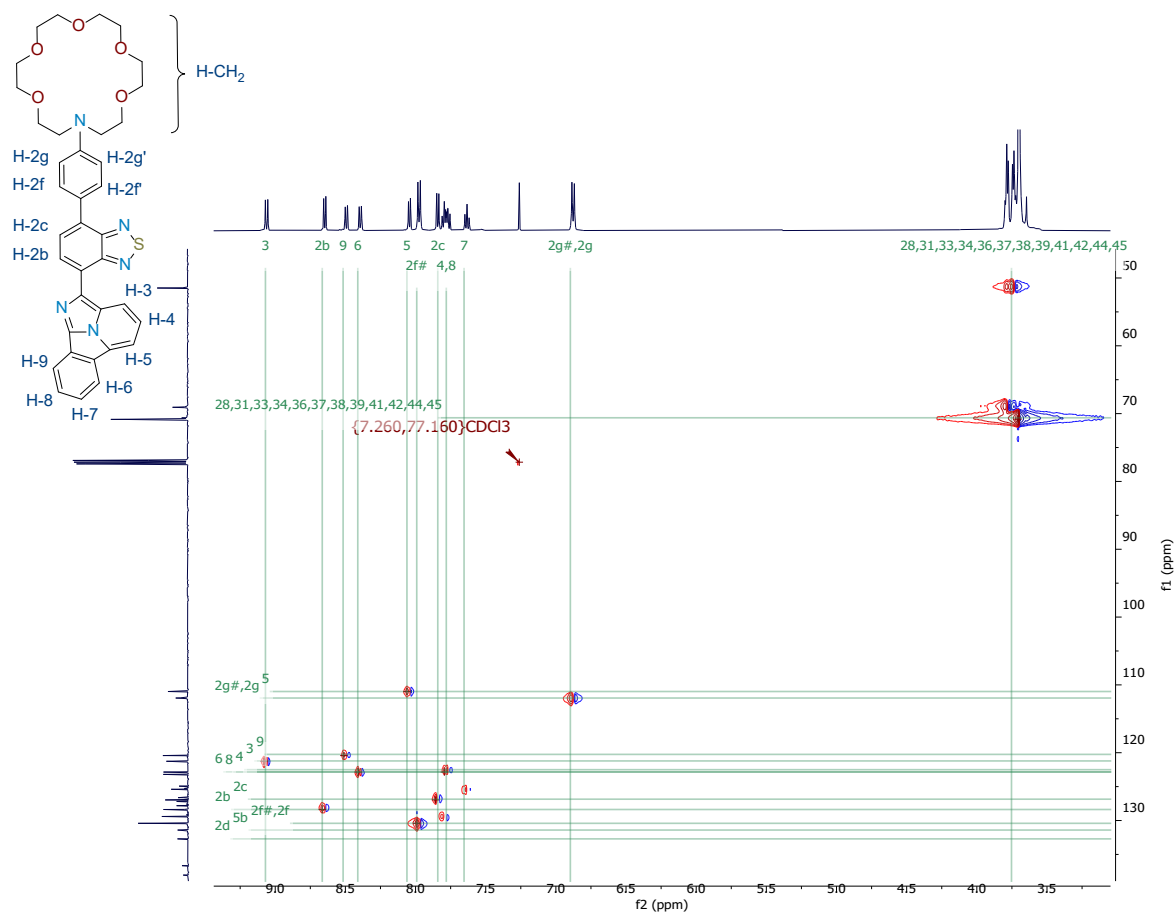


Figura D287. Espectro de HSQC RMN del compuesto **C17a** en CDCl_3 .

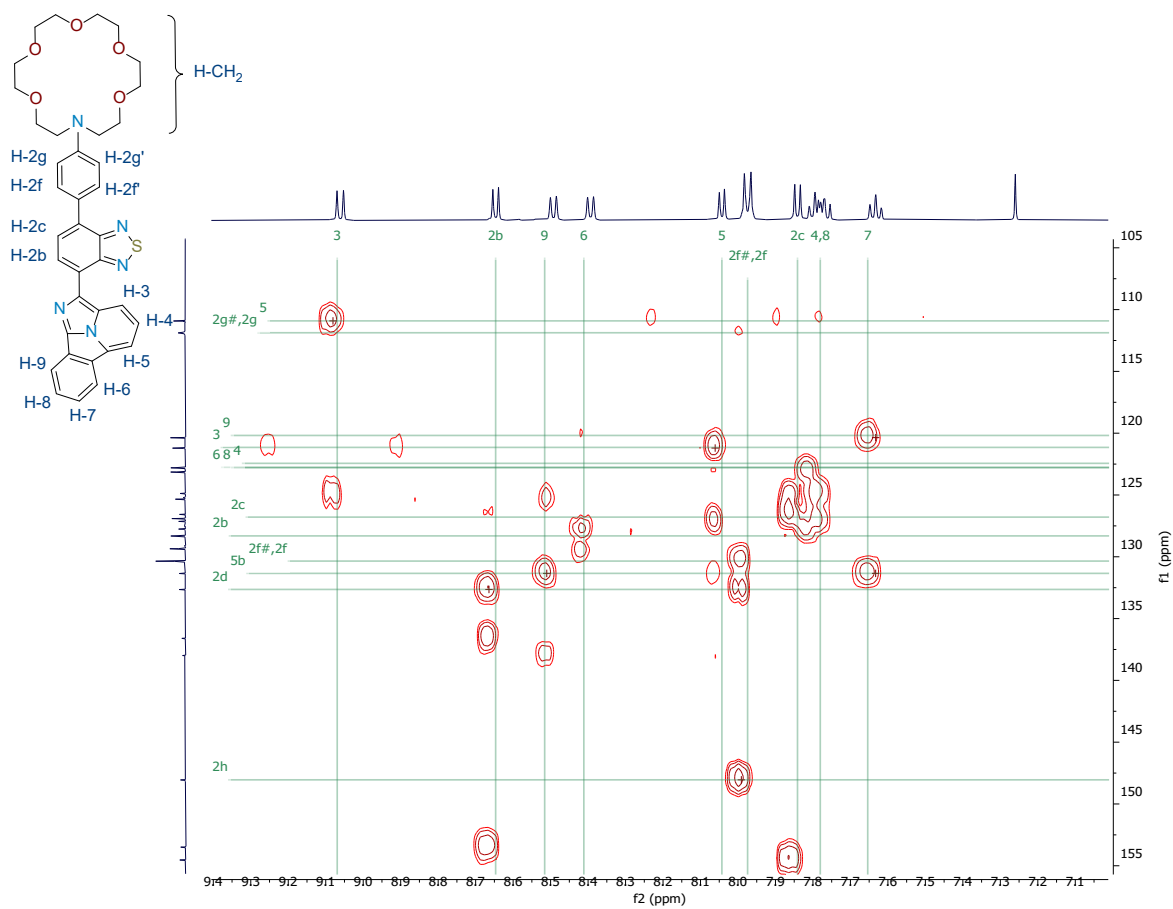


Figura D288. Espectro de HMBC RMN del compuesto **C17a** en CDCl_3 .

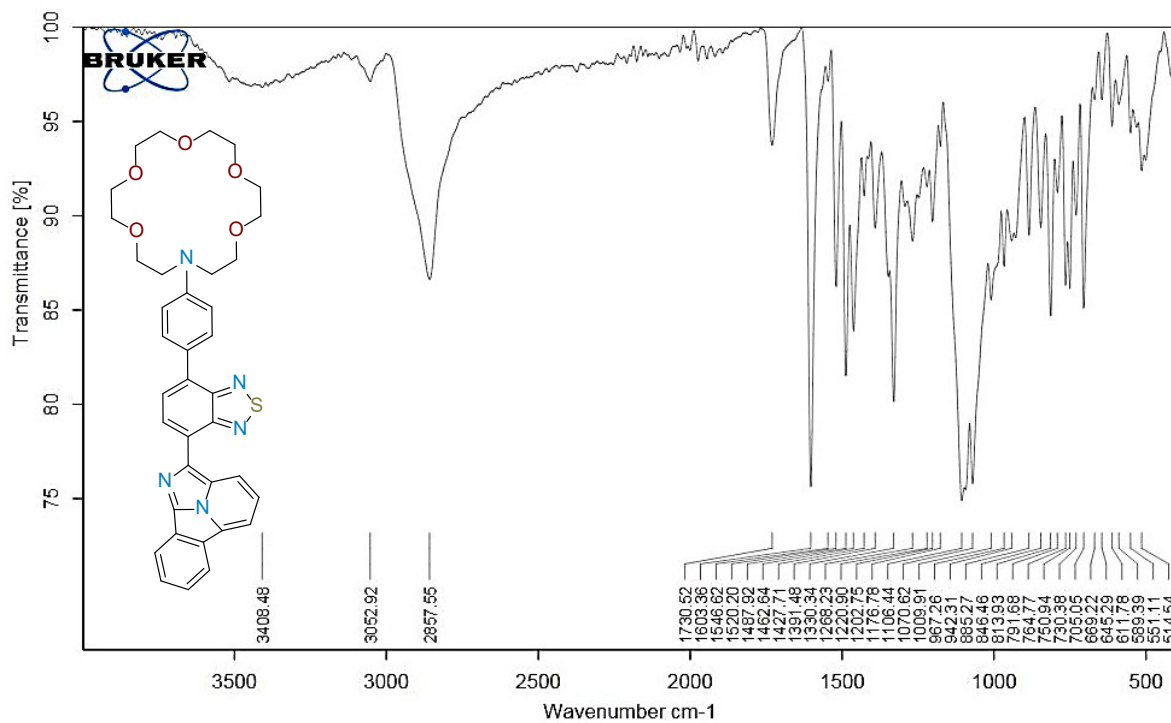


Figura D289. Espectro de FT-IR del compuesto **C17a** en ATR.

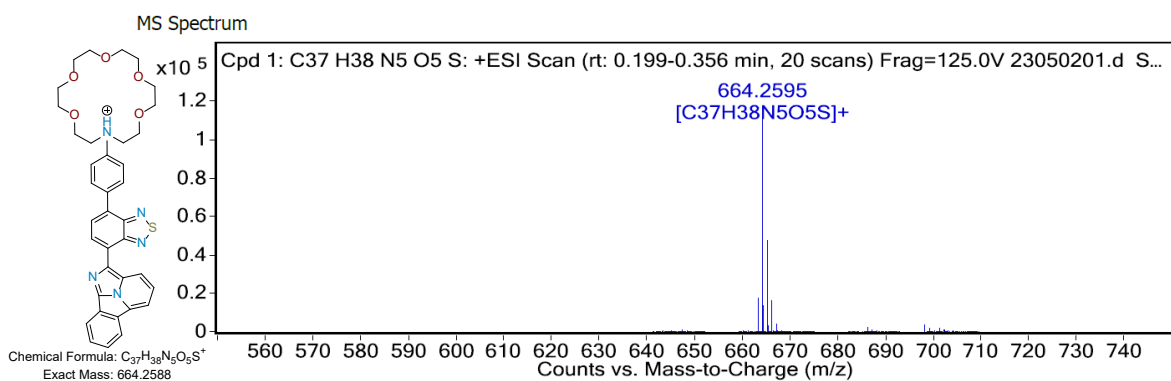
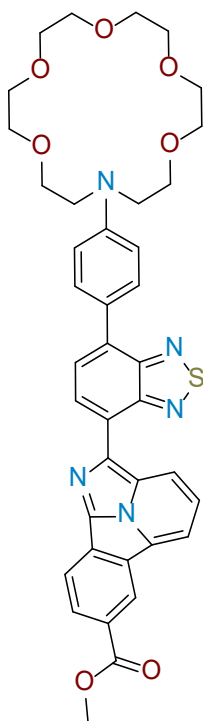


Figura D290. Espectro de ESI-MS del compuesto **C17a** en MeOH.



Metil 2-(7-(4-(1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azaciclooctadecan-16-il)fenil)benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-yl)benzo[a]imidazo[2,1,5-cd]indolizina-7-carboxilato (C17b). Rendimiento 40%; sólido rojo oscuro; m.p. 185-187 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3025 (CH Ar), 2854 (CH₂ alifáticos), 1711 (C=O), 1603 (C=N-); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.18 – 9.09 (m, 1H, H3, H6), 8.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H2b), 8.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H9), 8.45 (dd, J = 8.3 Hz, 1.5 Hz, 1H, H8), 8.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H2c), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H2f', H2f), 7.91 – 7.80 (m, 2H, H5), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H2g', H2g), 4.04 (s, 3H, H7c), 3.83 – 3.60 (m, 24H, CH₂); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 167.15 (C7a), 154.56 (Ar), 153.52 (Ar), 148.16 (Ar), 138.49 (Ar), 137.12 (Ar), 133.31 (Ar), 130.60 (C2f, C2f'), 130.47 (Ar), 130.12 (C8), 130.08 (Ar), 128.84 (C2b), 126.94 (Ar), 126.81 (Ar), 126.61 (C5), 126.11 (Ar), 125.57 (C6), 125.36 (Ar), 124.98 (Ar), 123.55 (C4), 121.91 (C3), 119.92 (C9), 112.03 (C2c), 111.78 (C2g, C2g'), 71.11 (CH₂), 68.90 (CH₂), 52.56 (C7c), 51.53 (CH₂); Emisión (ACN) λ_{em} = 736 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₃₉H₄₀N₅O₇S⁺ [M+H]⁺: 722.2643, encontrada: 722.2652.

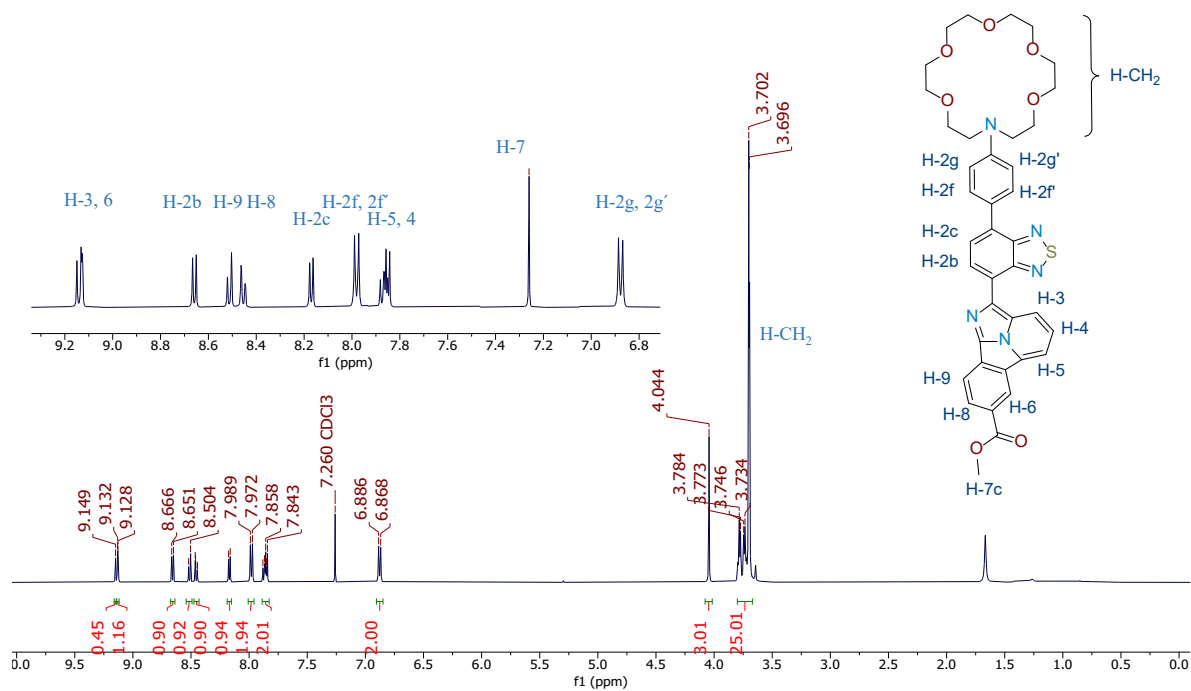


Figura D291. Espectro de ^1H RMN del compuesto **C17b** en CDCl_3 a 500 MHz

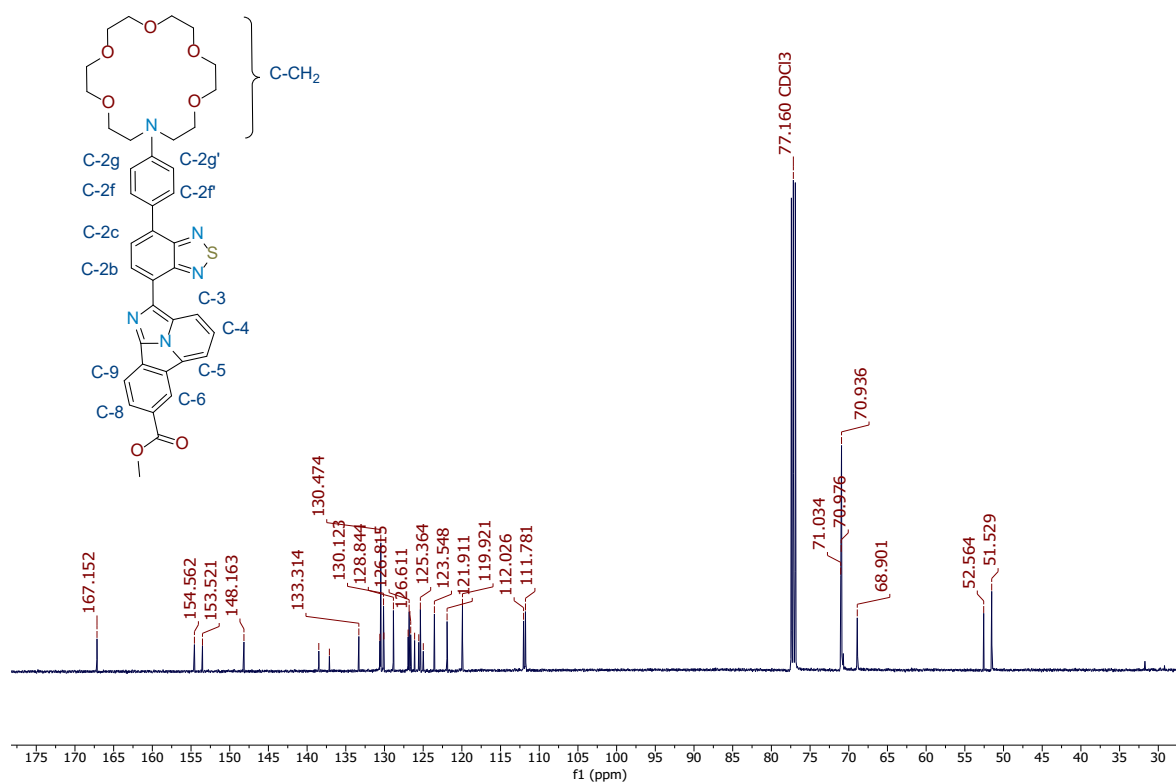


Figura D292. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **C17b** en CDCl₃ a 125 MHz.

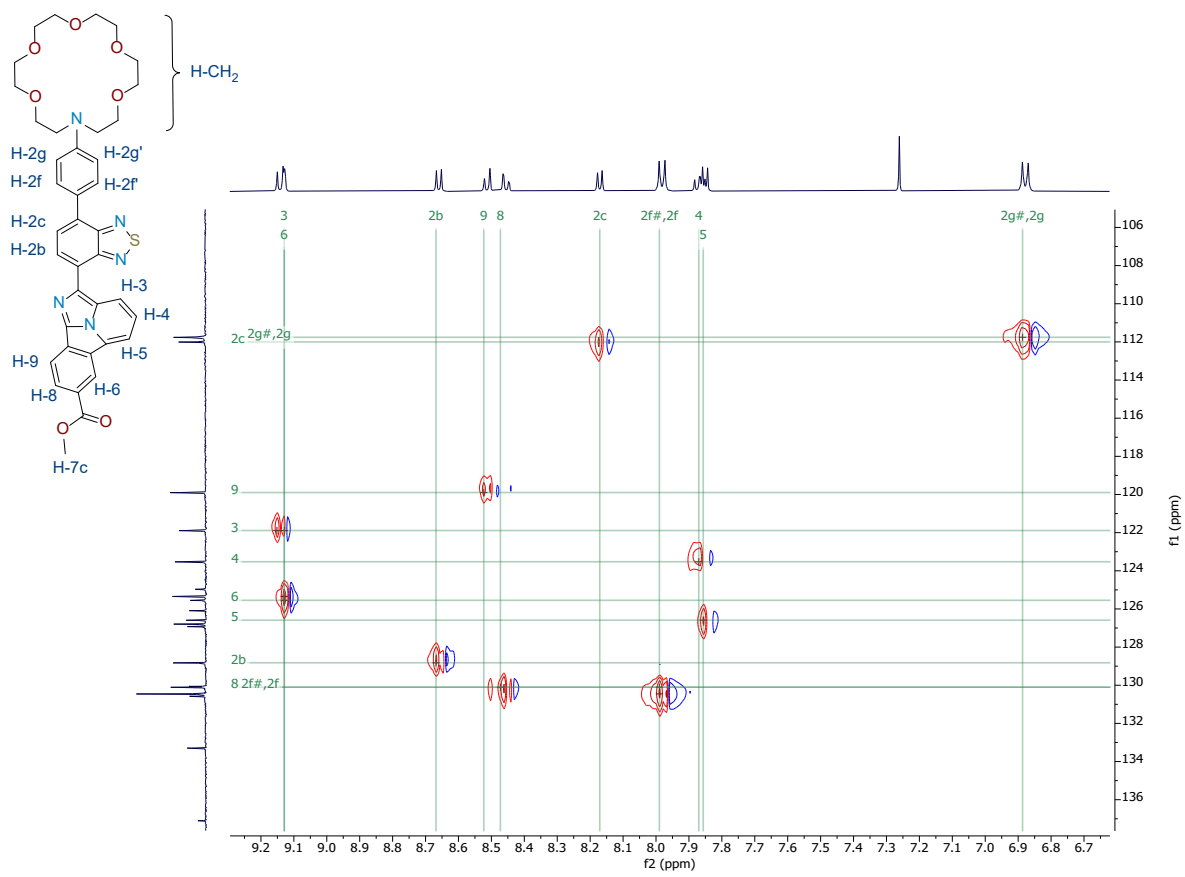


Figura D293. Espectro de HSQC RMN del compuesto **C17b** en CDCl_3 .

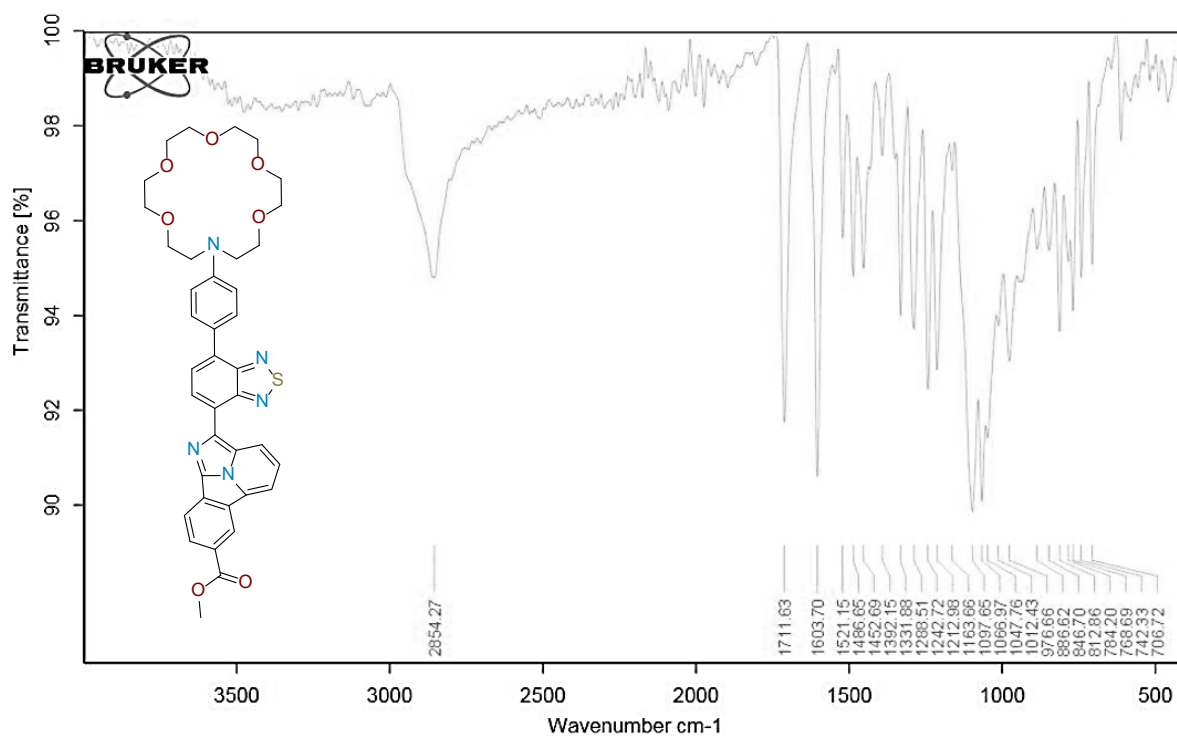


Figura D294. Espectro de FT-IR del compuesto **C17b** en ATR.

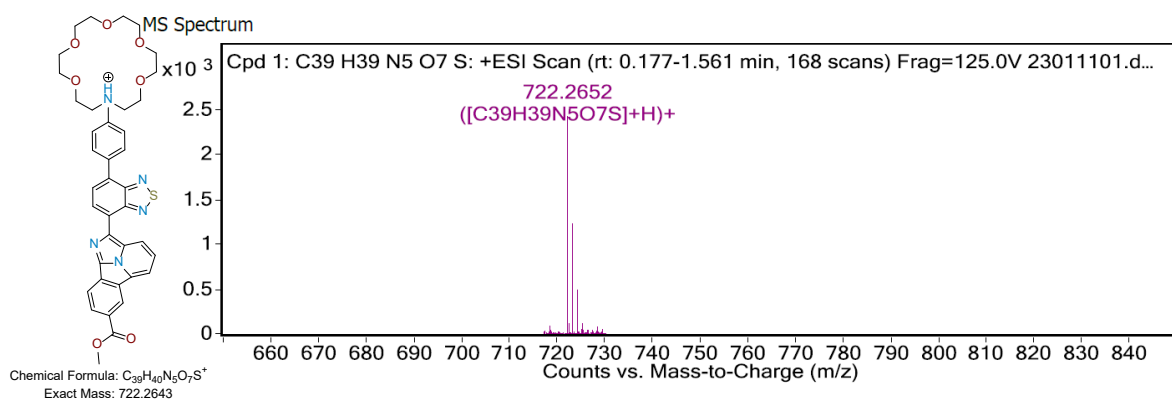
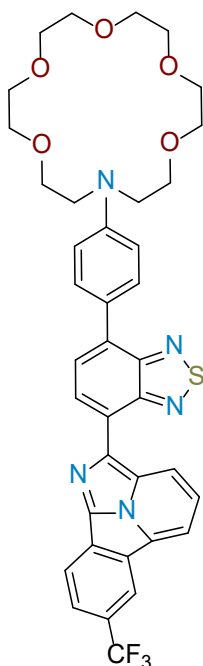


Figura D295. Espectro de ESI-MS del compuesto **C17b** en MeOH.



16-(4-(7-(7-(trifluorometil)benzo[a]imidazo[2,1,5-c.d]indolizin-2-il)benzo[c]/[1,2,5]tiadiazol-4-il)fenil)-1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azaciclooctadecano (C17c). Rendimiento 54%; sólido rojo oscuro; m.p. 104-106 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3040 (CH Ar), 2855 (CH₂ alifáticos), 1605 (C=N-) 1153 (CF); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H3), 8.69 (s, 1H, H6), 8.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H2b), 8.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H9), 8.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H5), 8.03 (dd, J = 8.5, 1.6, 1H, H8), 7.98 (d, J = 8.9, 2H, H2f, 2f'), 7.90 – 7.86 (m, 1H, H4), 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H2c), 6.88 (d, J = 8.7Hz, 2H, H2g', H2g), 3.70 (d, J = 2.9 Hz, 24H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 154.55 (Ar), 153.51 (Ar), 148.19 (Ar), 138.51 (Ar), 136.79 (Ar), 133.40 (Ar), 130.48 (Cf,Cf'), 130.34 (Ar), 129.29 (Ar), 128.89 (Ar), 127.15 (Ar), 126.78 (C2c), 126.37 (Ar), 126.00 (Ar), 125.92 (Ar), 125.89 (C8), 125.46 (Ar), 124.94 (Ar), 123.33 (Ar), 122.30 (C3), 120.65 (C9, C6), 113.13 (Ar), 112.34 (C5), 111.79 (Cg,Cg'), 70.94 (CH₂), 68.90 (CH₂), 51.53 (CH₂); Emisión (ACN) λ_{em} = 674 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₃₈H₃₇F₃N₅O₅S⁺ [M+H]⁺: 732.2462, encontrada: 732.2457.

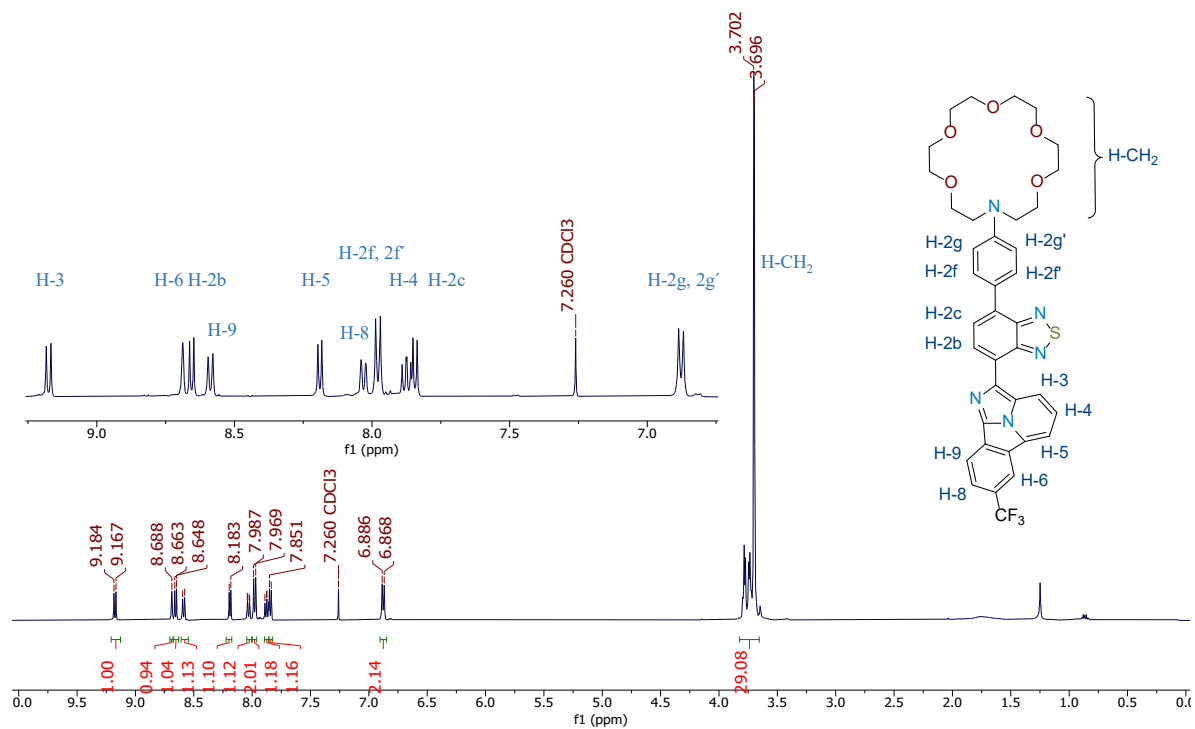


Figura D296. Espectro de ¹H RMN del compuesto C17c en CDCl₃ a 500 MHz.

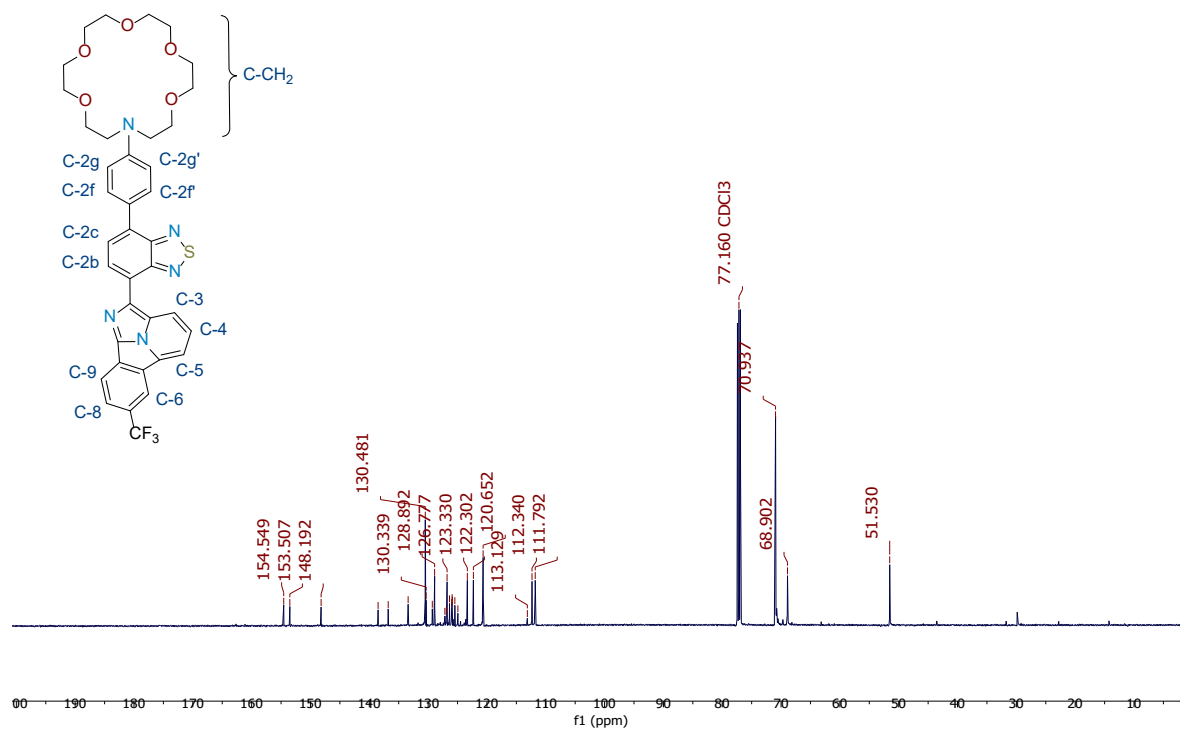


Figura D297. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **C17c** en CDCl₃ a 125 MHz.

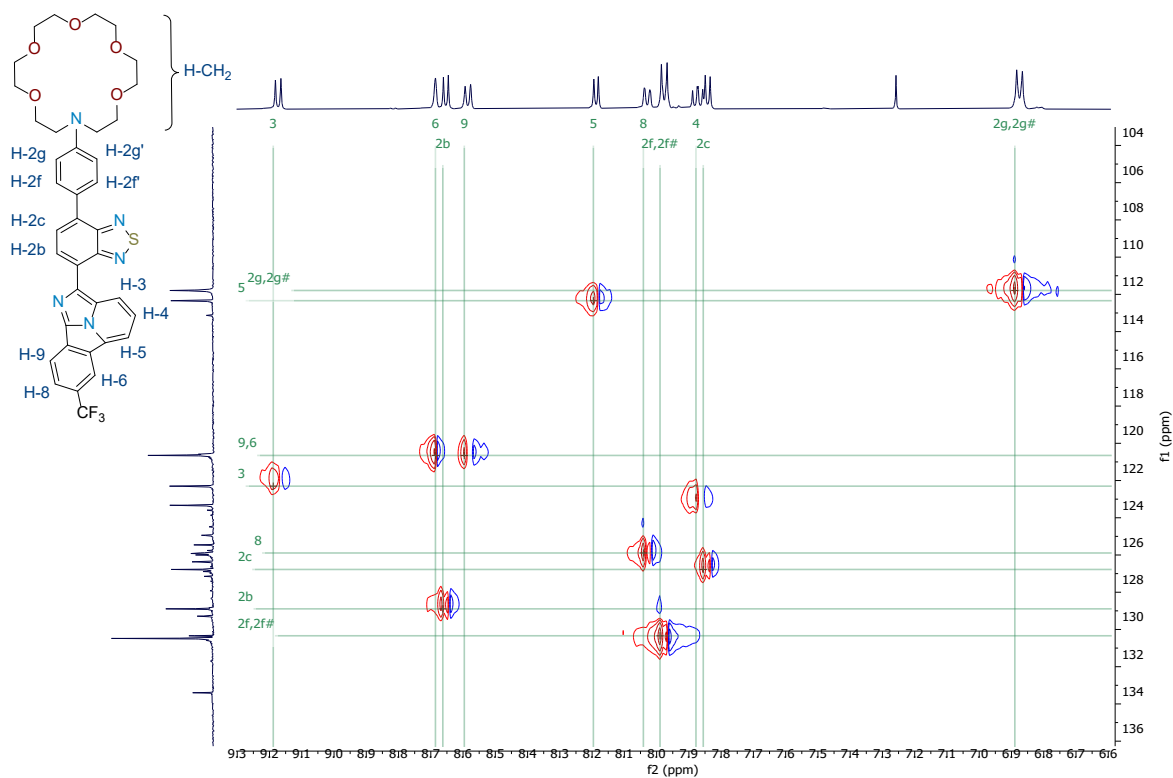


Figura D298. Espectro de HSQC RMN del compuesto **C17c** en CDCl_3 .

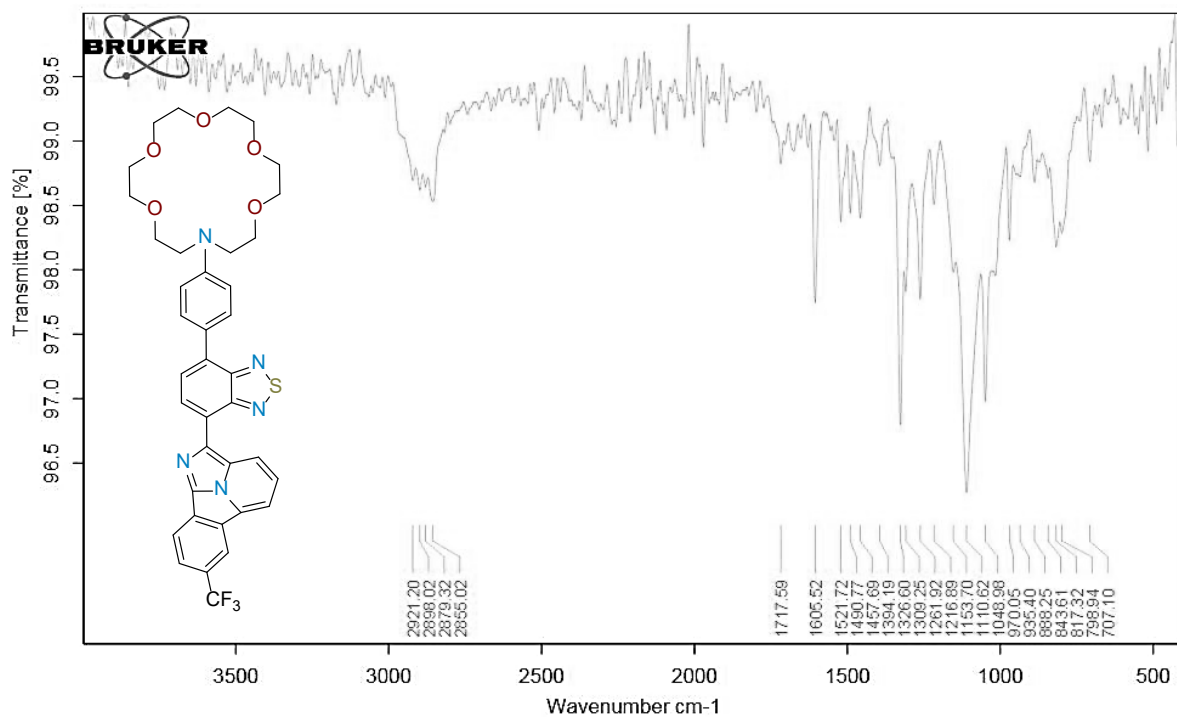


Figura D299. Espectro de FT-IR del compuesto **C17c** en ATR.

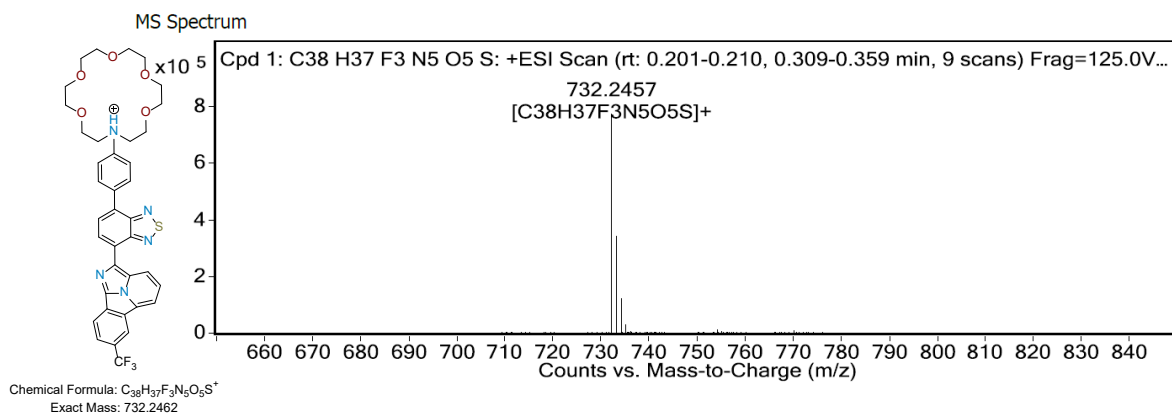
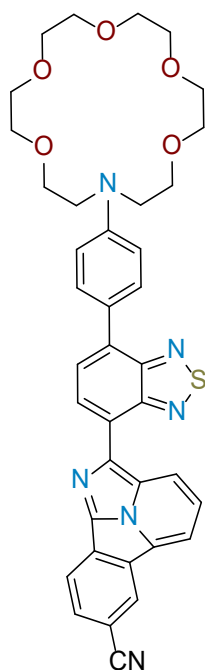


Figura D300. Espectro de ESI-MS del compuesto **C17c** en MeOH.



2-(7-(4-(1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azaciclooctadecan-16-il)fenil)benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-il)benzo[a]imidazo[2,1,5-cd]indolizine-7-carbonitrilo (C17d). Rendimiento 38%; sólido rojo oscuro; m.p. 235- 237; °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3037 (CH Ar), 2860 (CH₂ alifáticos), 2217 (C≡N), 1603 (C=N-); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.21 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H3), 8.72 (s, 1H, H6), 8.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H2b), 8.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H9), 8.21 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H5), 7.98 (t, J = 8.1 Hz, 3H, H2g, H2g'), 7.91 (dd, J = 8.5 Hz, 7.0Hz, 1H, H4), 7.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H2c), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H2h, H2h'), 3.70 (m, 24H, CH₂); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 154.48 (Ar), 153.43 (Ar), 148.24 (Ar), 139.55 (Ar), 136.48 (Ar), 133.68 (Ar), 131.60 (Ar), 130.48 (C2f, C2f', C8), 130.09 (Ar), 129.10 (Ar), 129.01 (2b), 127.85 (C6) 126.64 (2c), 125.67 (Ar), 125.64 (Ar), 125.61 (Ar), 124.78 (Ar), 123.72 (C4), 122.75 (C3), 120.85 (C9), 119.48 (Ar), 112.93

(C5), 111.76 (C2g, C2g'), 107.75 (Ar), 70.94 (CH₂), 68.87 (CH₂), 51.52 (CH₂); Emisión (ACN) λ_{em} = 736 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₃₈H₃₇N₆O₅S⁺ [M+H]⁺: 689.2541, encontrada: 689.2530.

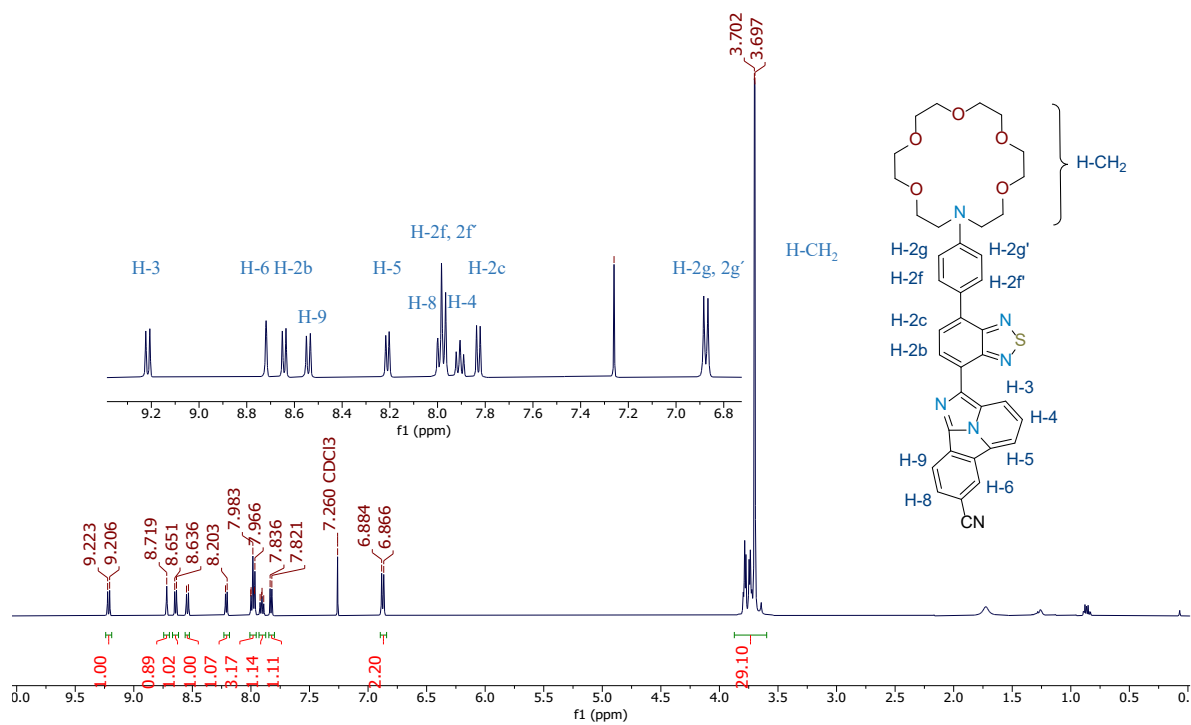


Figura D301. Espectro de ¹H RMN del compuesto **C17d** en CDCl₃ a 500 MHz.

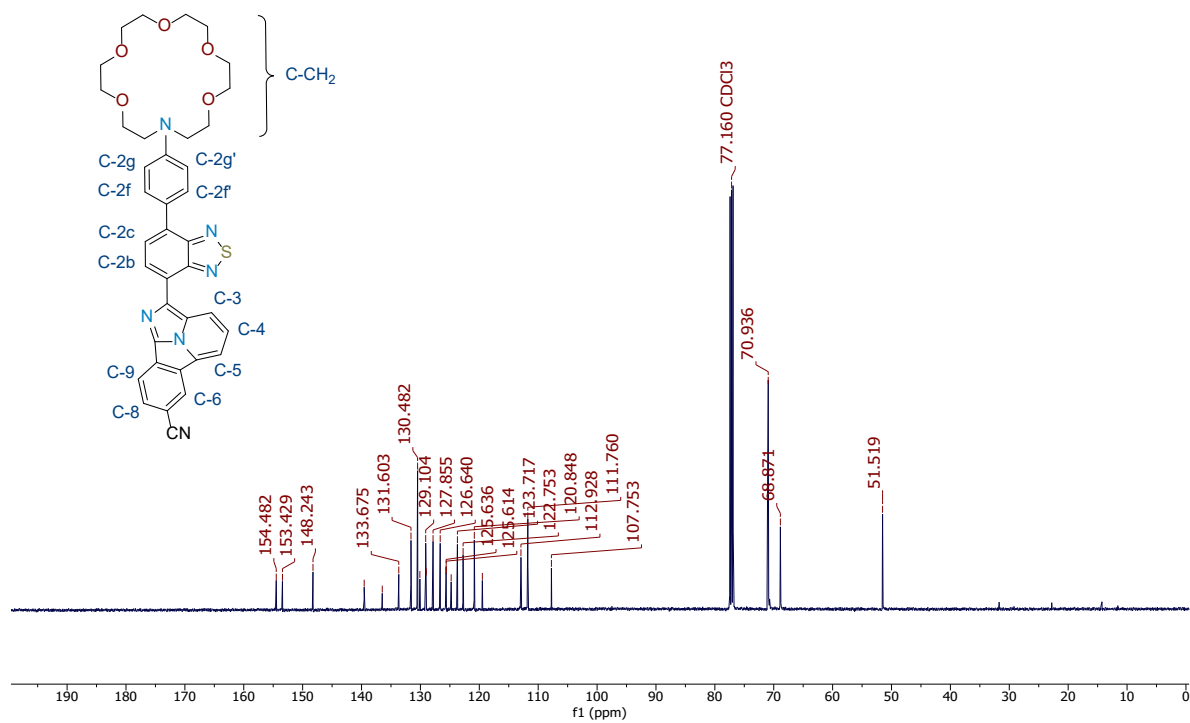


Figura D302. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **C17d** en CDCl₃ a 125 MHz.

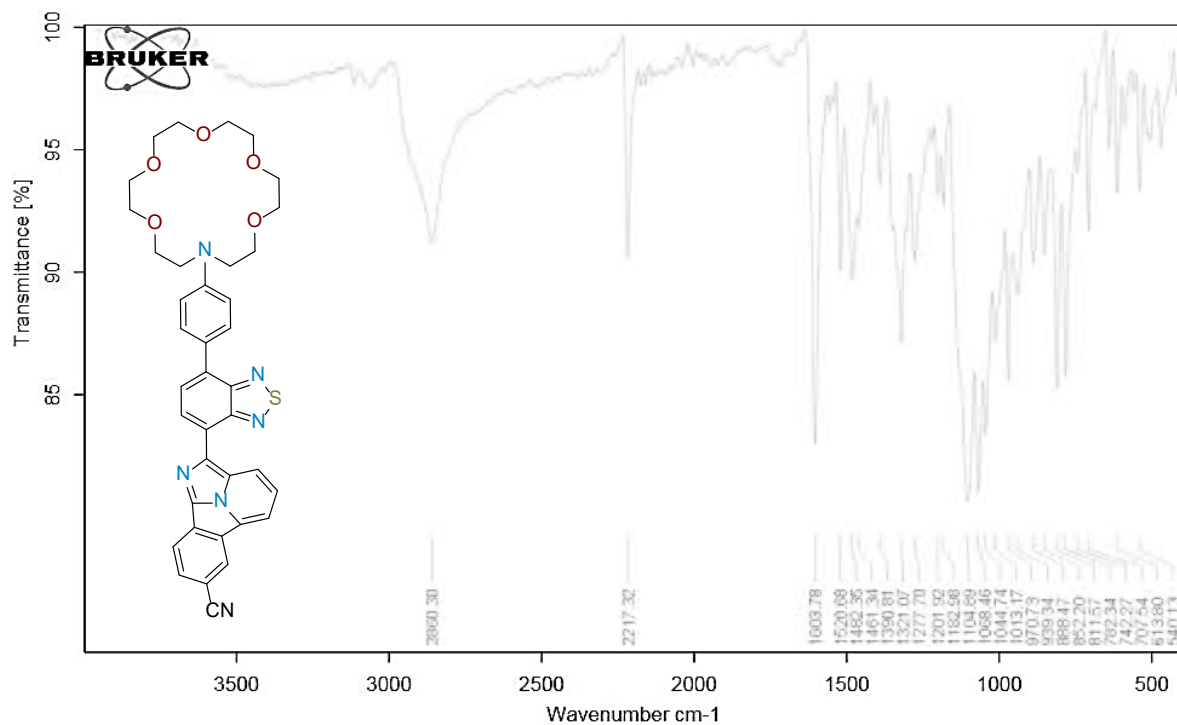


Figura D304. Espectro de FT-IR del compuesto C17d en ATR.

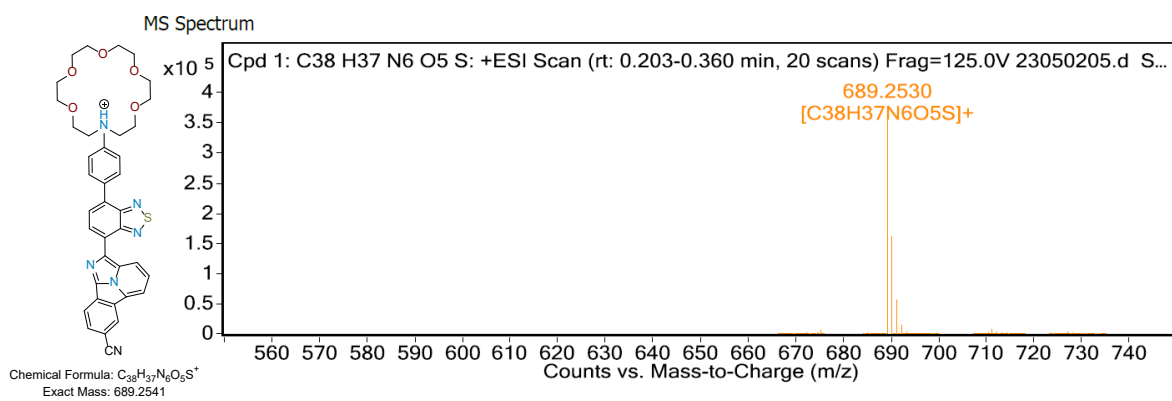
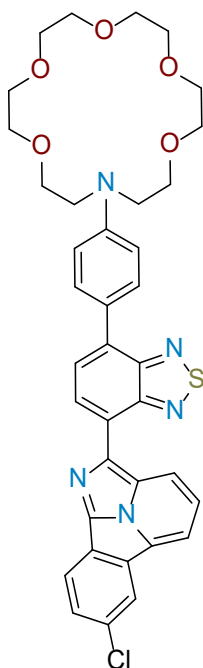


Figura D305. Espectro de ESI-MS del compuesto C17d en MeOH.



16-(4-(7-(7-clorobenzo[a]imidazo[2,1,5-cd]indolizin-2-il)benzo[c]/1,2,5]tiadiazol-4-il)fenil)-1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azaciclooctadecano (C17e). Rendimiento 46%; sólido rojo oscuro; m.p. 195-197 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3055 (C-H Ar), 2854 (C-H₂ alifáticos), 1602 (C=N-); 789 (C-Cl); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H3), 8.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H2b), 8.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H9), 8.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H6), 8.01 (s, 1H, H5), 8.01 – 7.92 (m, 2H, H2f, H2f'), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H2c), 7.80 – 7.71 (m, 2H, H4, H8), 6.91 – 6.83 (m, 2H, H2g, H2g'); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 154.55 (Ar), 153.48 (Ar), 148.10 (Ar), 137.40 (Ar), 137.16 (Ar), 133.00 (Ar), 132.12 (Ar), 131.17 (Ar), 130.43 (C2f, C2f'), 129.70 (C8), 128.54 (C2b), 126.83 (C2c), 126.26 (Ar), 126.05 (Ar), 125.85 (Ar), 125.07 (Ar), 125.03 (Ar), 123.08 (C6), 122.87 (C4), 122.08 (C3), 121.30 (C9), 111.85 (C5), 111.77 (C2g, C2g'), 70.93 (CH₂), 68.90 (CH₂), 51.54 (CH₂); Emisión (ACN) λ_{em} = 734 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₃₇H₃₇ClN₅O₅S⁺ [M+H]⁺: 698.2198, encontrada: 698.2198.

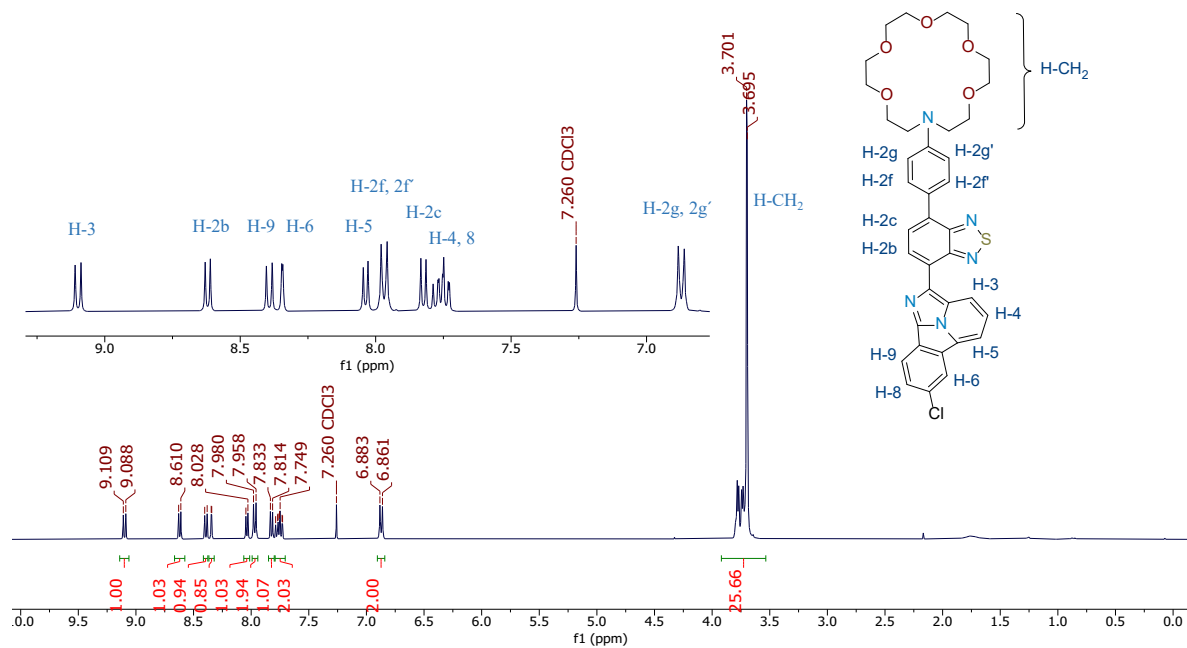


Figura D306. Espectro de ¹H RMN del compuesto **C17e** en CDCl₃ a 500 MHz.

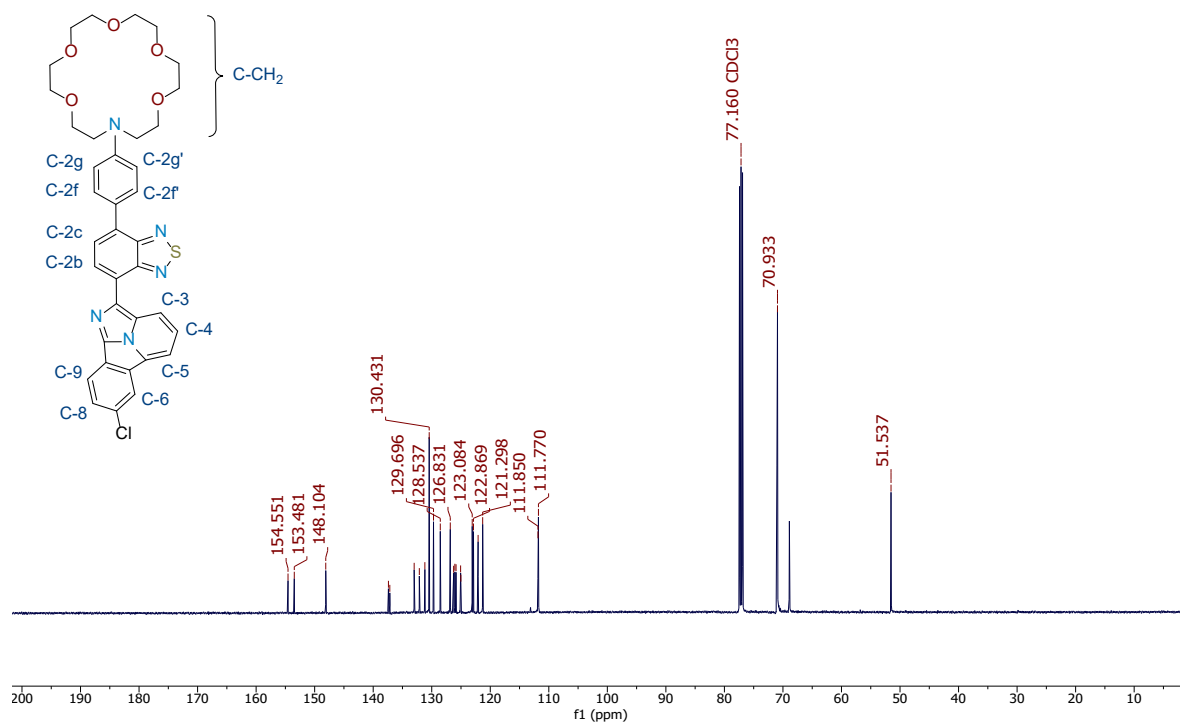


Figura D307. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **C17e** en CDCl₃ a 125 MHz.

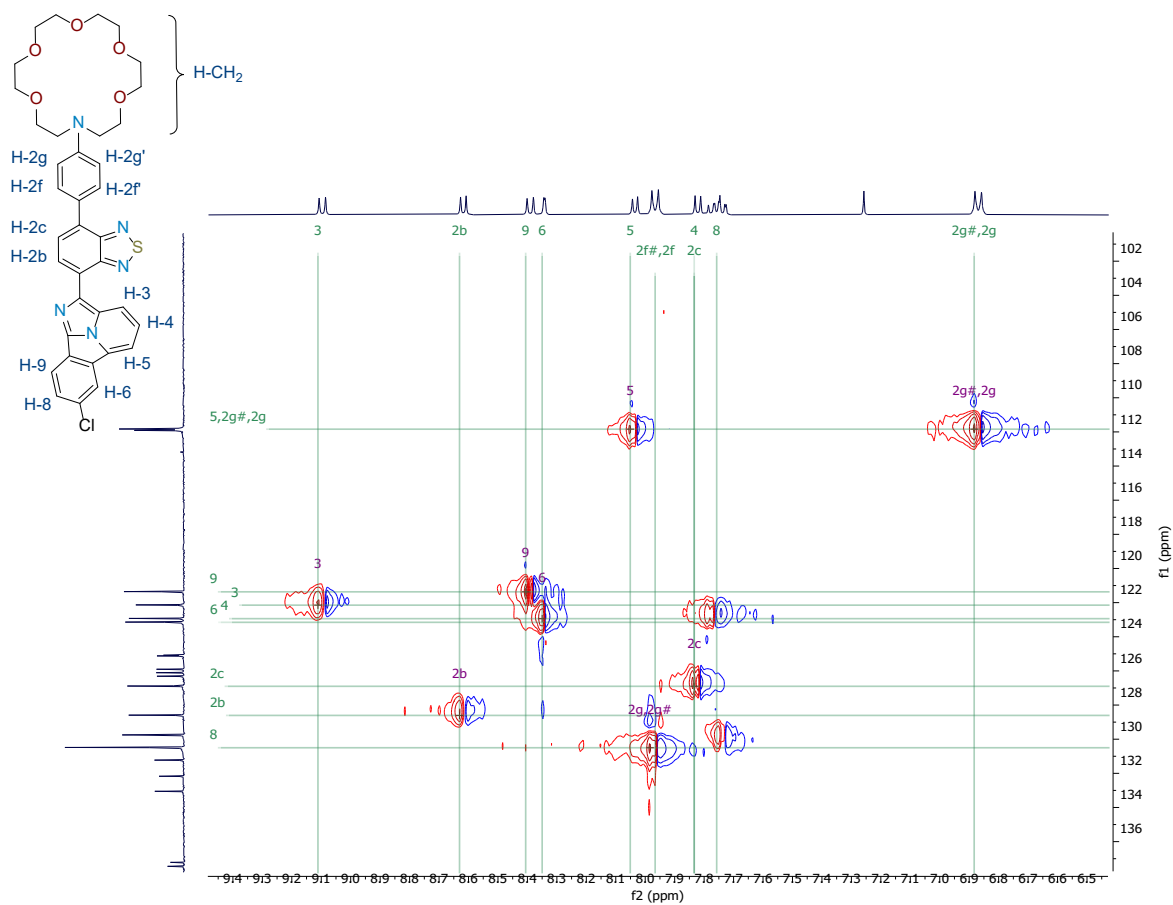


Figura D308. Espectro de HSQC RMN del compuesto **C17e** en CDCl_3 .

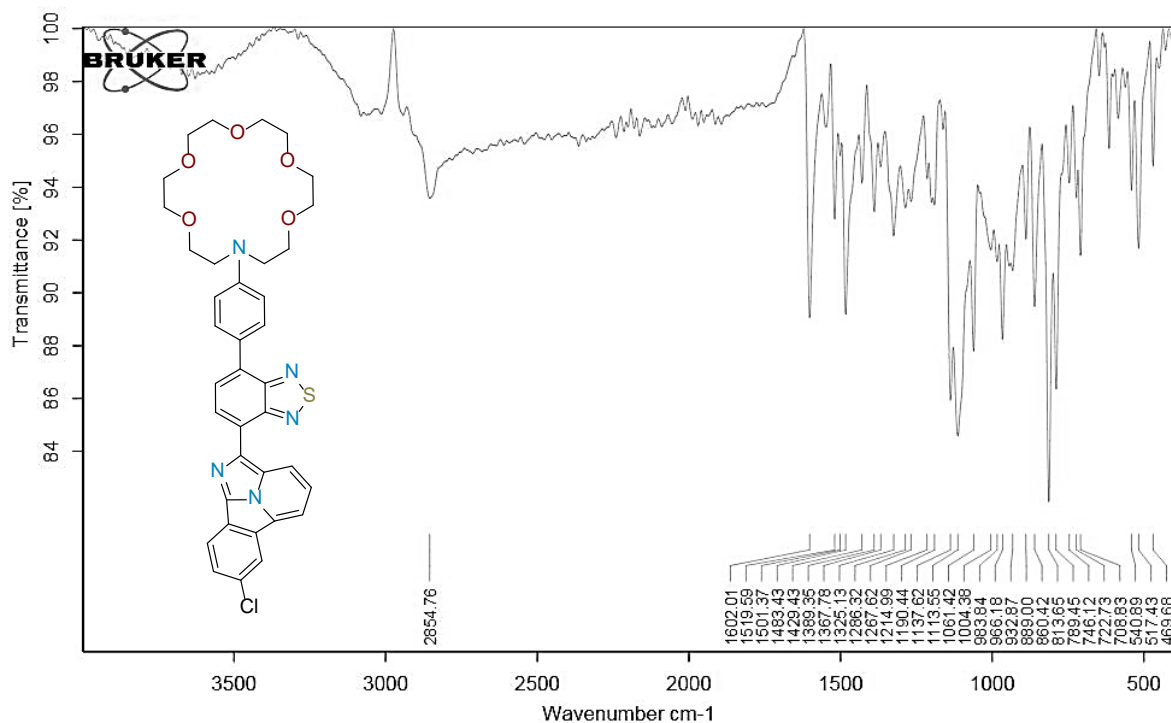


Figura D309. Espectro de FT-IR del compuesto **C17e** en ATR.

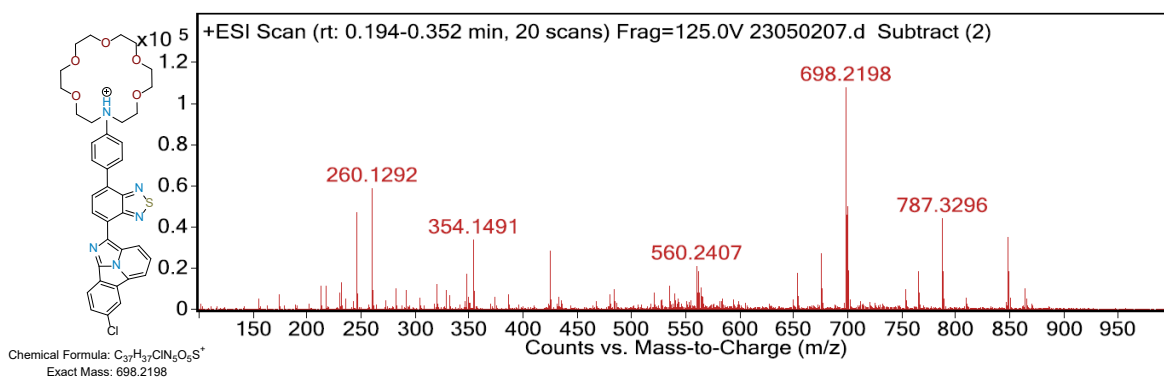
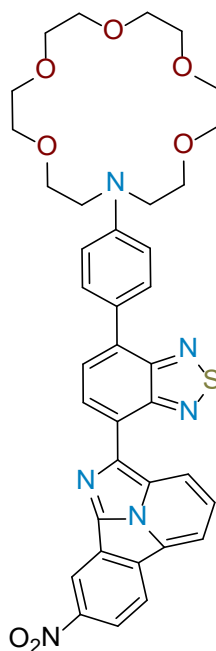
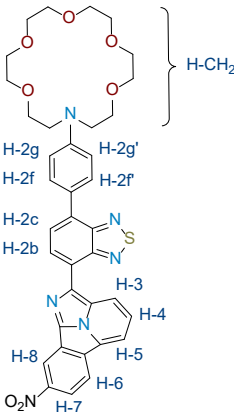


Figura D310. Espectro de ESI-MS del compuesto **C17e** en MeOH.



16-(4-(7-(8-nitrobenzo[a]imidazo[2,1,5-c,d]indolizin-2-il)benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-il)fenil)-1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azaciclooctadecano (C17f). Rendimiento 18%; sólido purpura; m.p. 164-166 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3051 (C-H Ar), 2853 (C-H₂ alifáticos), 1606 (C=N-), 1513 (NO₂); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H9), 9.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H3), 8.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H2b), 8.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H6), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H7), 8.29 (d, J = 7.1, H, H5), 7.99 (d, J = 8.8, 2H, H2f, H2f'), 7.91 (dd, J = 8.5 Hz, 7.0 Hz, 1H, H4), 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H2c), 6.88 (d, J = 8.6, 2H, H2g, H2g'), 3.70 (d, J = 2.3 Hz, 24H, CH₂); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 154.53 (Ar), 153.43 (Ar), 148.24 (Ar), 148.08 (Ar), 139.11 (Ar), 136.80 (Ar), 133.98 (Ar), 133.65 (Ar), 130.50 (C2f, 2f'), 129.09 (2b), 126.84 (Ar), 126.76 (2c), 125.71 (Ar), 125.50 (Ar), 125.35 (Ar), 124.84 (Ar), 123.74 (C6), 123.70 (C3), 123.34 (C4), 119.31 (C7), 116.35 (C9), 114.12 (C5), 111.79 (C3g, C2g'), 70.96 (CH₂), 68.88 (CH₂), 51.55 (CH₂); Emisión (ACN) λ_{em} = 722 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₃₇H₃₇N₆O₇S⁺ [M+H]⁺: 709.2439, encontrada: 709.2464.



416

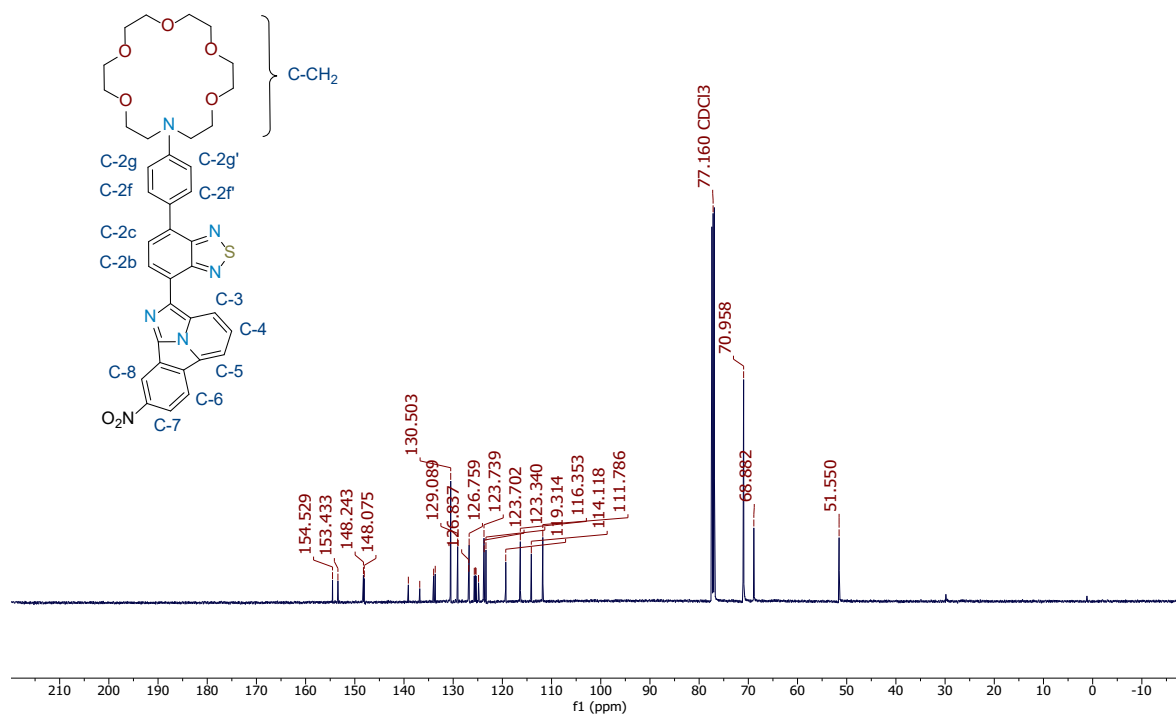


Figura D312. Espectro de ^{13}C RMN del compuesto **C17f** en CDCl_3 a 125 MHz.

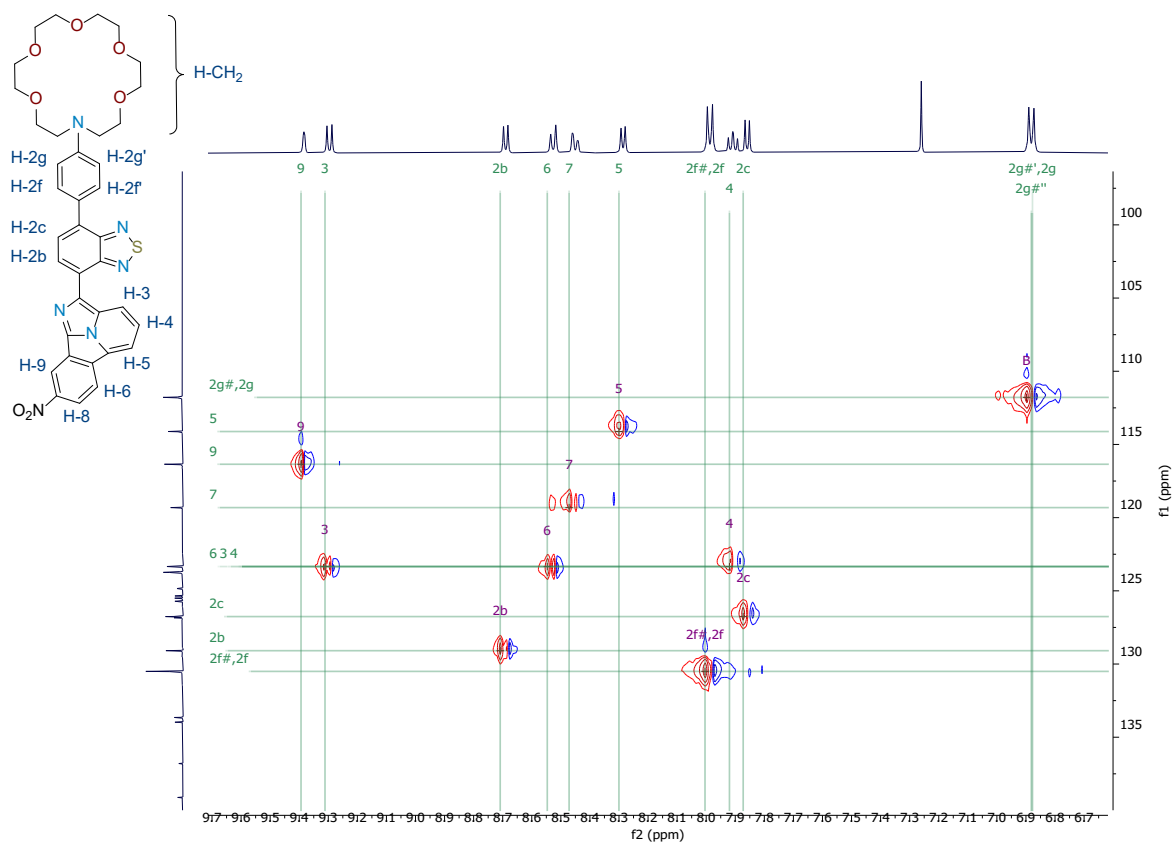


Figura D313. Espectro de HSQC RMN del compuesto **C17f** en CDCl_3 .

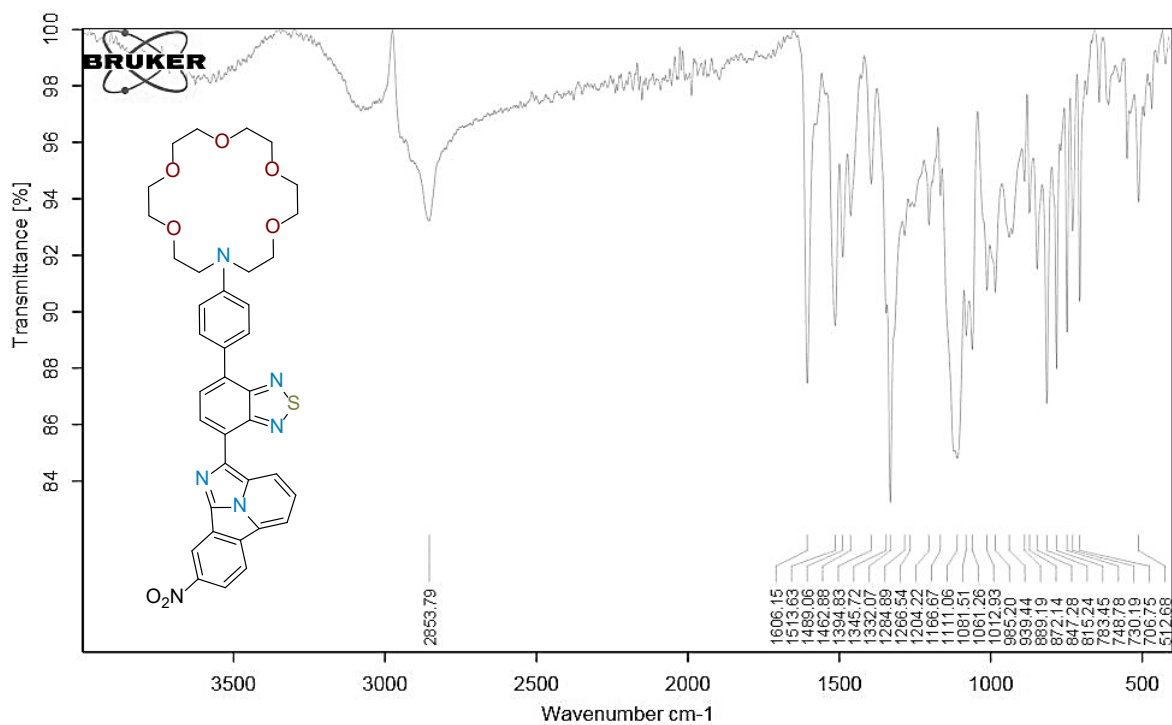


Figura D314. Espectro de FT-IR del compuesto **C17f** en ATR.

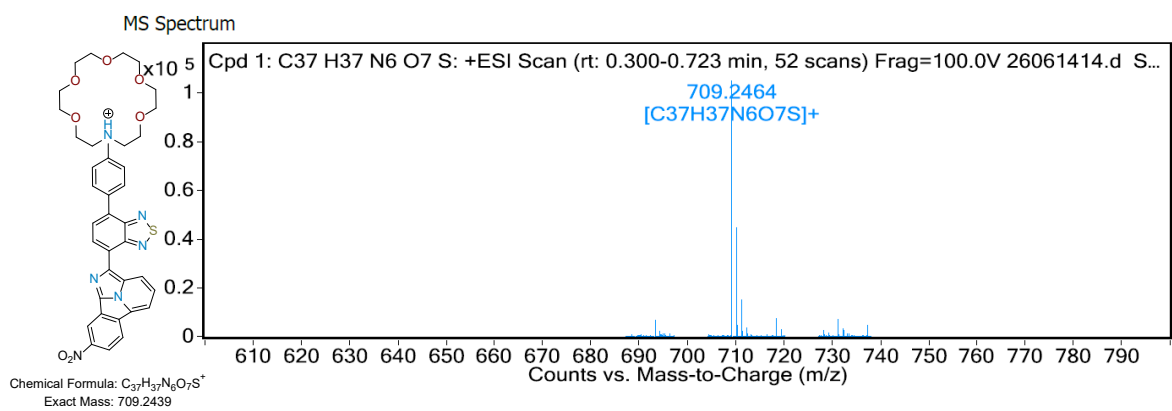
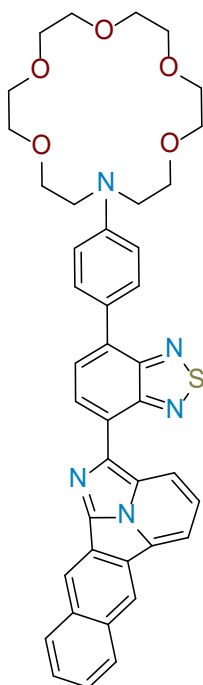


Figura D315. Espectro de ESI-MS del compuesto **C17f** en MeOH.



16-(4-(7-(imidazo[2,1,5-c,d]nafto[2,3-a]indolizin-2-il)benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-il)fenil)-1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azaciclooctadecane (C17g). Rendimiento 36%; sólido rojo oscuro; m.p. 115-117 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm⁻¹) = 3043 (C-H Ar), 2853 (C-H₂ alifáticos), 1605 (C=N-); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 8.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H3), 8.81 (s, 1H, H11), 8.73 (s, 1H, H6), 8.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H2b), 8.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H5), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H10), 7.96 (dd, J = 8.8 Hz, 3.0 Hz, 4H, H2f, H2f'), 7.87 – 7.78 (m, 2H, H2c, H7), 7.67 – 7.52 (m, 3H, H4, H8, H9), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 4H, H2g, H2g'), 3.70 (s, 32H, CH₂); Emisión (ACN) λ_{em} = 726 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₄₁H₄₀N₅O₅S⁺ [M+H]⁺: 714,2745, encontrada: 714,2732.

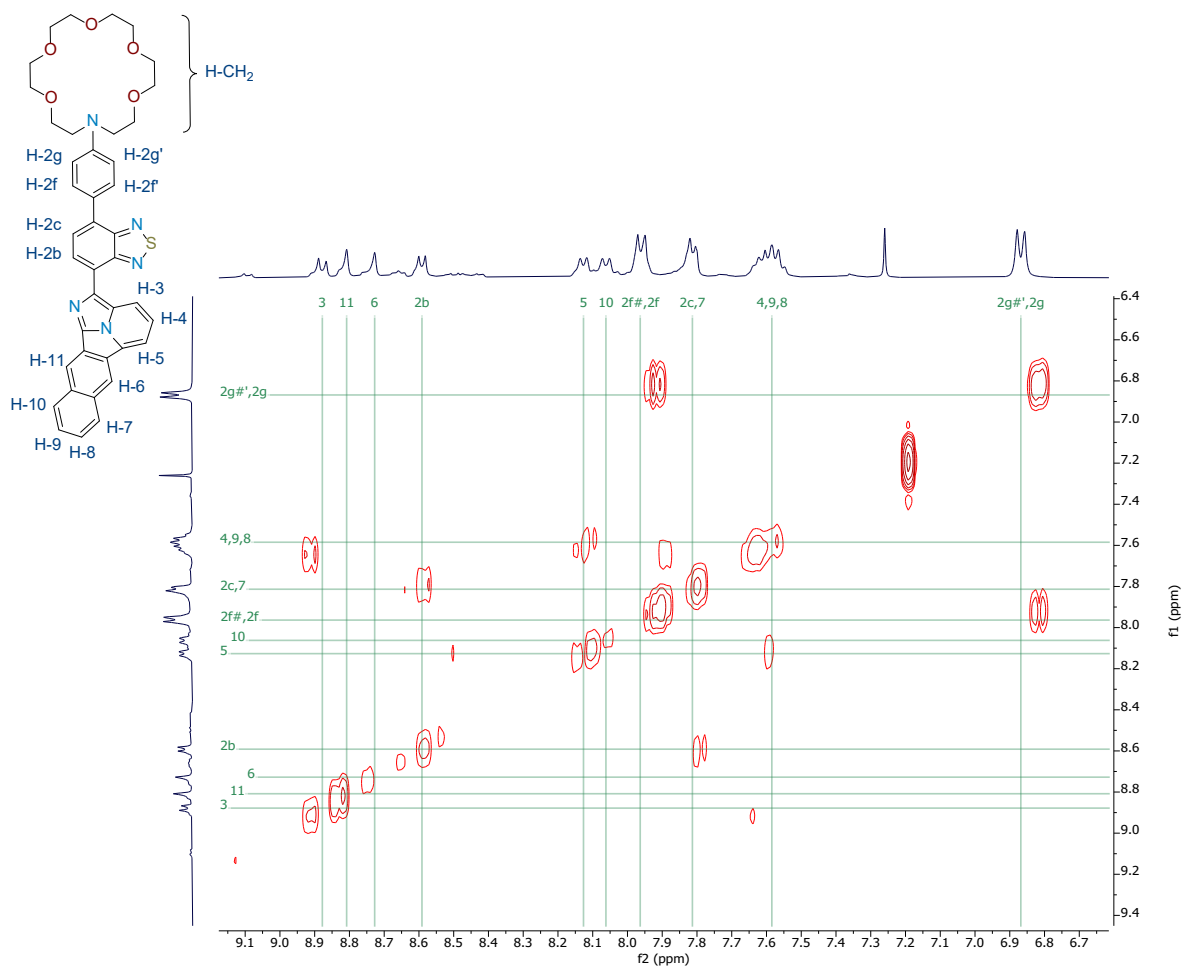


Figura D317. Espectro de COSY RMN del compuesto **C17g** en CDCl₃.

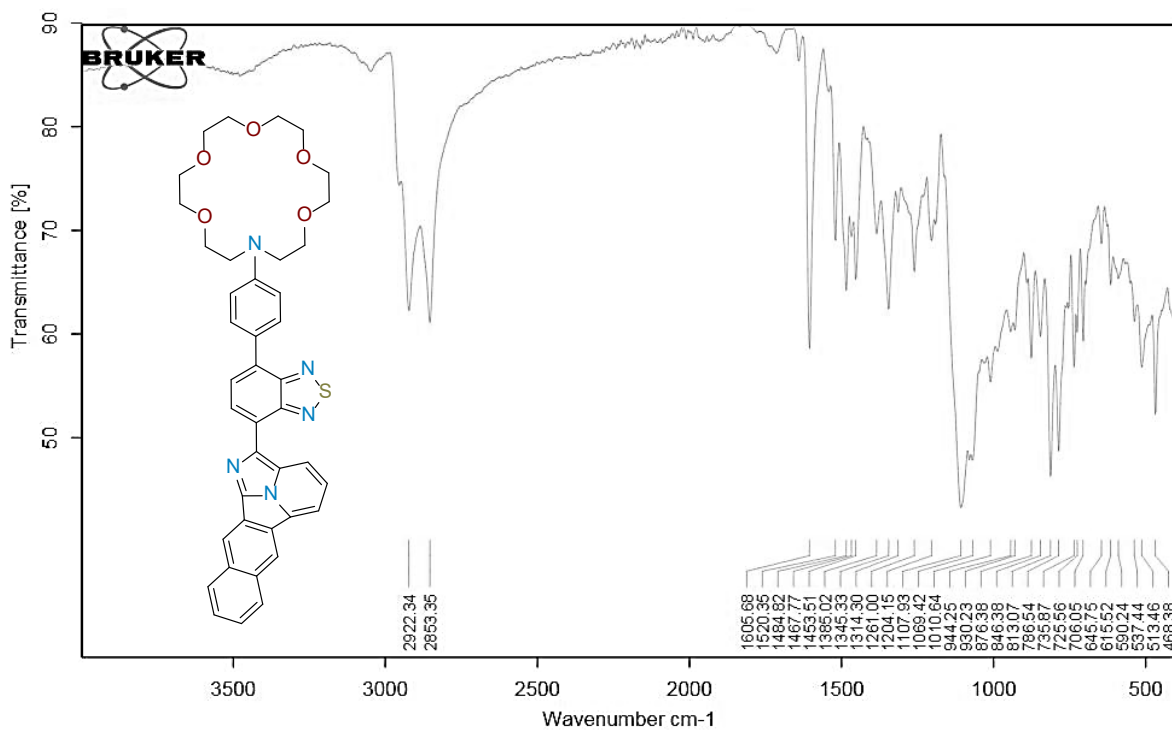


Figura D318. Espectro de FT-IR del compuesto C17g en ATR.

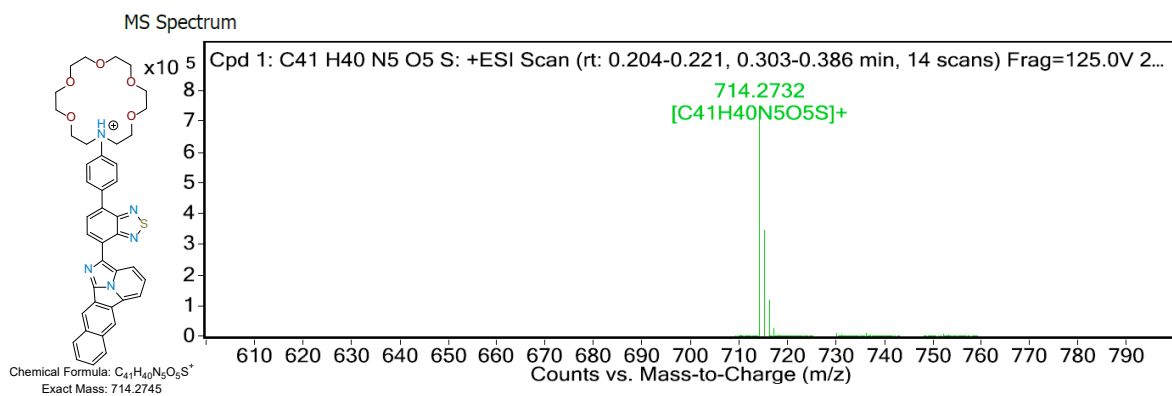
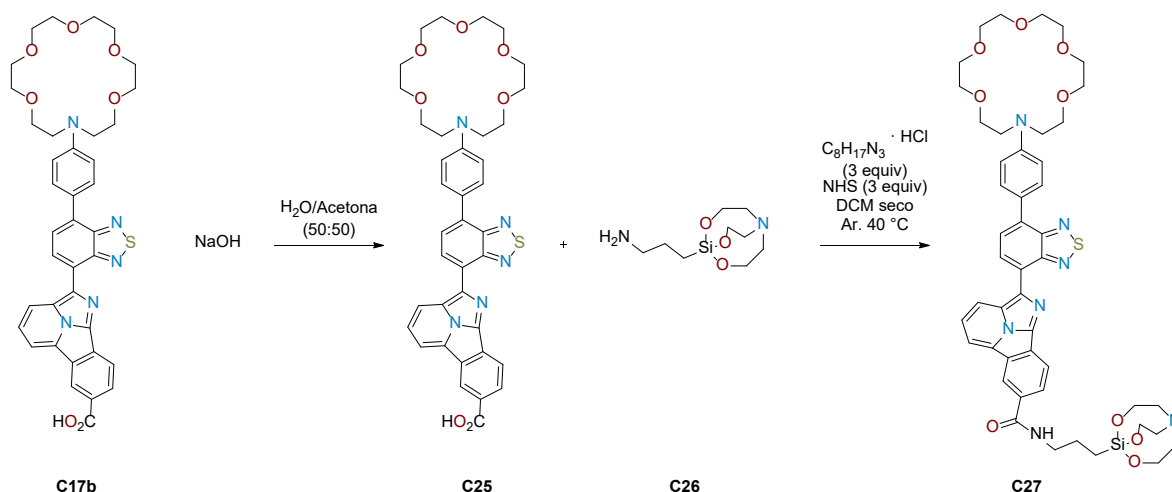


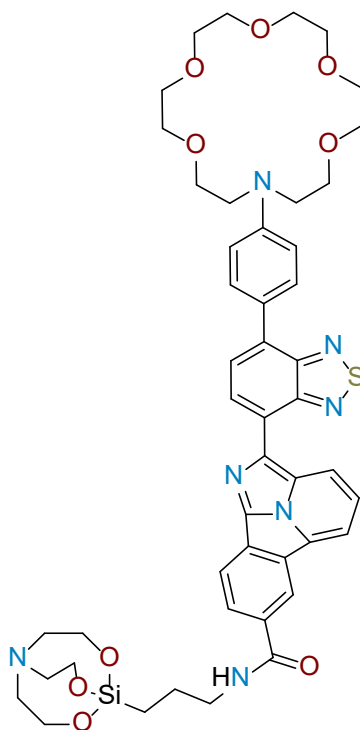
Figura D319. Espectro de ESI-MS del compuesto C17g en MeOH.

5.3.2.1. Procedimiento y caracterización del producto final C27.



La síntesis del derivado **C27** se llevó a cabo en 2 etapas, una hidrólisis bajo el procedimiento modificado descrito por Sánchez-Sánchez²⁴¹ y una posterior amidación como lo reporta Chinchilla²⁴² utilizando el derivado de silatrano **C26**. En la hidrólisis, 1 equiv. de **C17b** (0,136 mmol) y 3,3 equiv. de NaOH (0,449 mmol) se adicionaron a un tubo para microondas de vidrio de 30 mL junto con 6 mL de una mezcla de H₂O:acetona (1:1). La mezcla de reacción se dejó agitando toda la noche. La acetona se evaporó al vacío. Después se añadieron 20 mL de agua desionizada y la disolución acuosa se lavó con tres volúmenes de 20 mL de DCM y se añadieron 25 mL de una disolución saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con 50 mL de DCM, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de agua desionizada. Finalmente, el disolvente se evaporó al vacío, dando lugar al producto **C25** como un sólido rojo oscuro que se utilizó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

La amidación se llevó a cabo en un vial de vidrio para microondas de 30 mL equipado con un agitador magnético. En este se adicionó 1 equiv. del precursor **C25** (0,116 mmol). Posteriormente, se añadieron secuencialmente 3,0 equiv. de EDC-HCl (0,348 mmol), 3 equiv. de NHS (0,348 mmol), 5,0 equiv. de **C26** (0,581 mmol) y 10 mL de DMF. El vial se selló, se purgó con argón y se llevó a un baño de aceite a 50 °C con agitación por 18 h. El crudo de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío tanto como fue posible. A continuación, el sólido se purificó por columna cromatográfica en un sistema de elusión hexano:AcOEt:MeOH en proporción 70:20:10, dando lugar al correspondiente aducto final **C27**.



2-(7-(4-(1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azaciclooctadecan-16-il)fenil)benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-il)-N-(3-(2,8,9-trioxa-5-aza-1-silabicyclo[3.3.3]undecan-1-il)propil)benzo[a]imidazo[2,1,5-cd]indolizine-7-carboxamide (C27). Rendimiento 36%; sólido rojo oscuro; m.p. 114-116 °C; FT-IR (ATR) ν_{max} (cm^{-1}) = 3072 (C-H Ar), 2867 (C-H₂ alifáticos), 1636 (C=O) 1605 (C=N-); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 9.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H3), 8.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H6), 8.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H2b), 8.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H9), 8.19 – 8.10 (m, 2H, 5, H8), 7.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H2f, H2f'), 7.86 (dt, J = 7.0 Hz, 4.0, 2H, H2c, H4), 7.19 (s, 1H, H7b), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H2g, H2g'), 3.78 (t, J = 5.6 Hz, 9H, H7h, H7h', H7h''), 3.70 (d, J = 2.4 Hz, 24H, CH₂), 3.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H, H7c), 2.82 (t, J = 5.8 Hz, 7H, H7i, H7i', H7i''), 1.91 – 1.78 (m, 2H, 7d), 0.62 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H7e). 8.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H6), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H9), 7.94 (dd, J = 9.3 Hz, 7.8, 3H, H3, H5), 7.73 – 7.64 (m, 3H, H4, H8); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ (ppm): 167.32 (C7a), 154.60 (Ar), 153.58 (Ar), 148.14 (Ar), 137.81 (Ar), 133.13 (Ar), 132.51 (Ar), 131.10 (Ar), 130.47 (C2f, C2f'), 128.96 (Ar), 128.66 (C2b), 127.35 (C8), 127.17 (Ar), 126.88 (C4), 126.33 (Ar), 125.41 (Ar), 125.08 (Ar), 123.42 (C2c), 123.19 (C6), 121.70 (C3), 119.87 (C9), 111.82 (C2g, C2g', C5), 70.95 (CH₂), 70.71 (CH₂), 57.86 (C7h, 7h', 7h''), 51.54 (CH₂), 51.14 (C7i, 7i', 7i''), 43.19 (C7c), 24.07 (C7d), 13.39 (C7e); Emisión (ACN) λ_{em} = 728 nm; HRMS (ESI m/z) Calcd. para C₄₇H₅₆N₇O₉S⁺ [M+H]⁺: 922.3624, encontrada: 922.3639.

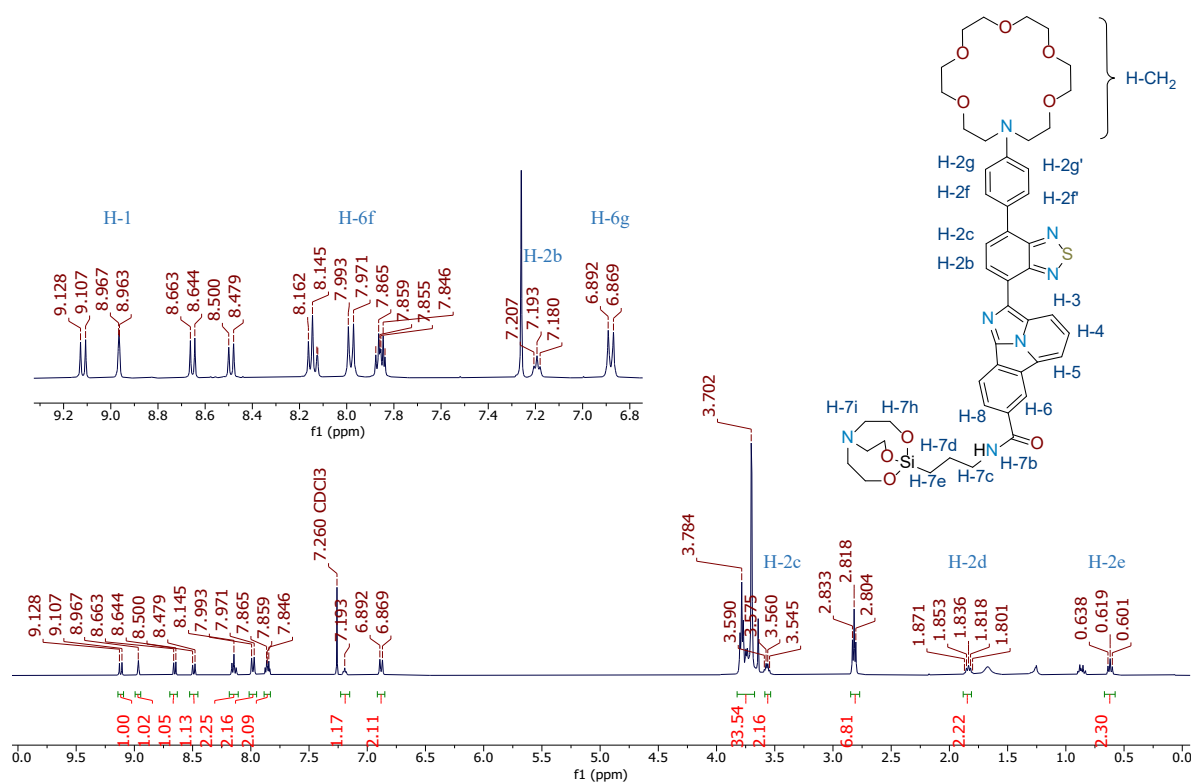


Figura D 320. Espectro de ^1H RMN del compuesto **C27** en CDCl_3 a 500 MHz.

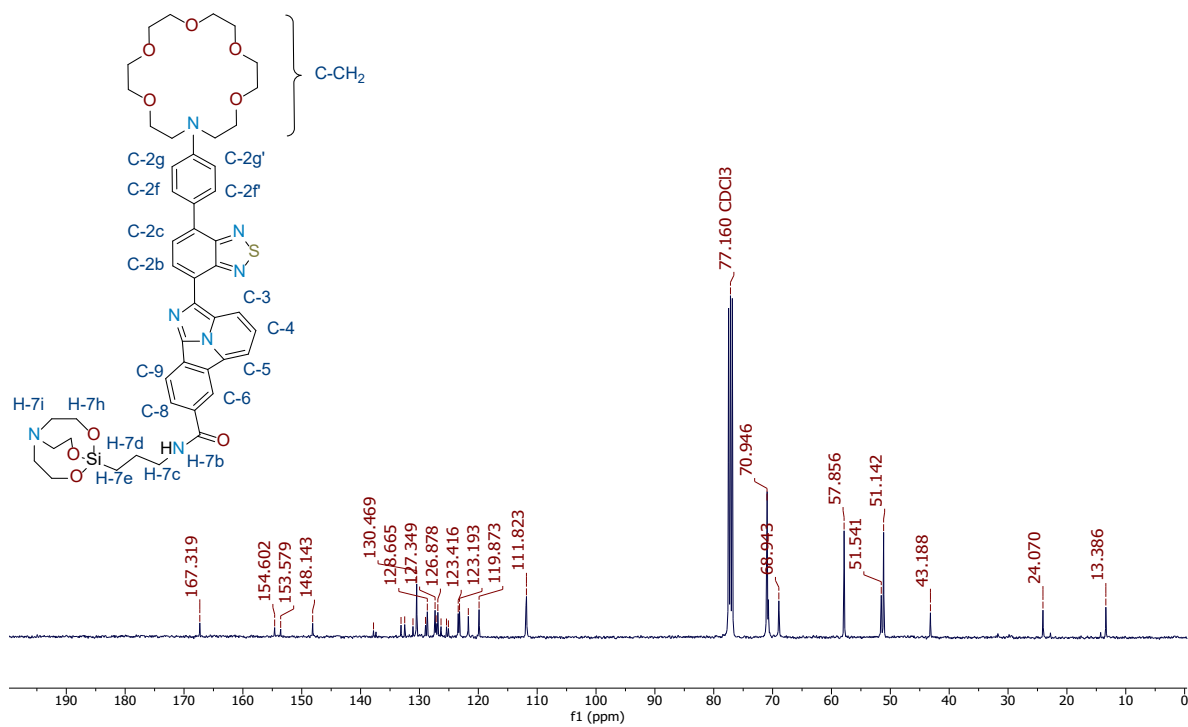


Figura D321. Espectro de ¹³C RMN del compuesto **C27** en CDCl₃ a 125 MHz.

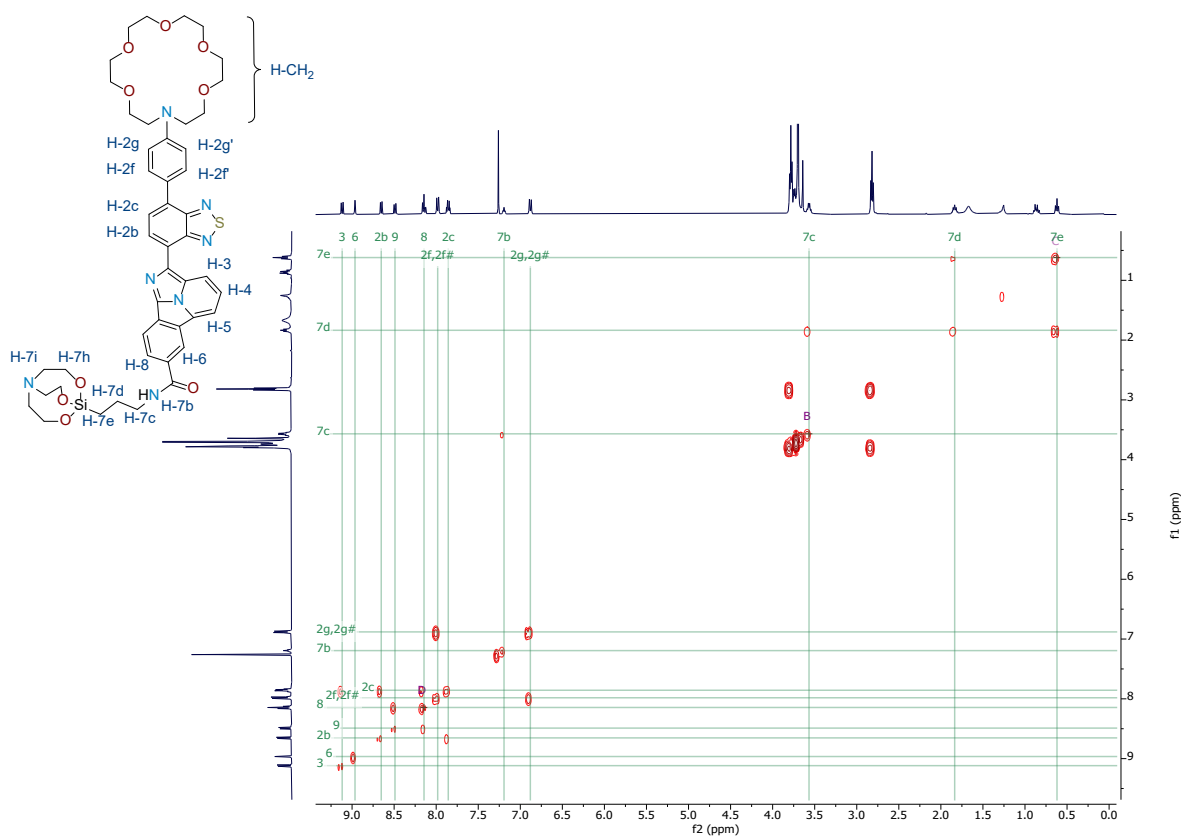


Figura D322. Espectro de HSQC RMN del compuesto **C27** en CDCl_3 .

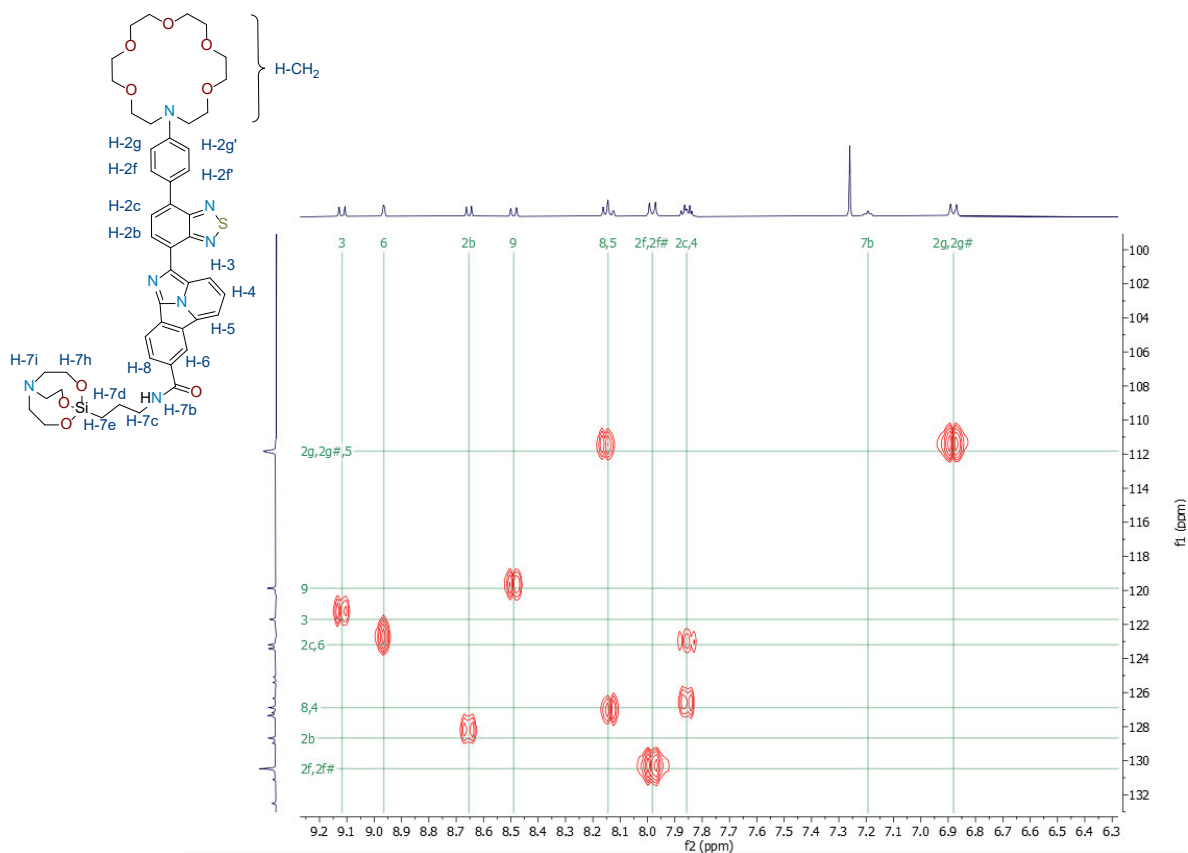


Figura D323. Espectro de FT-IR del compuesto C27 en ATR.

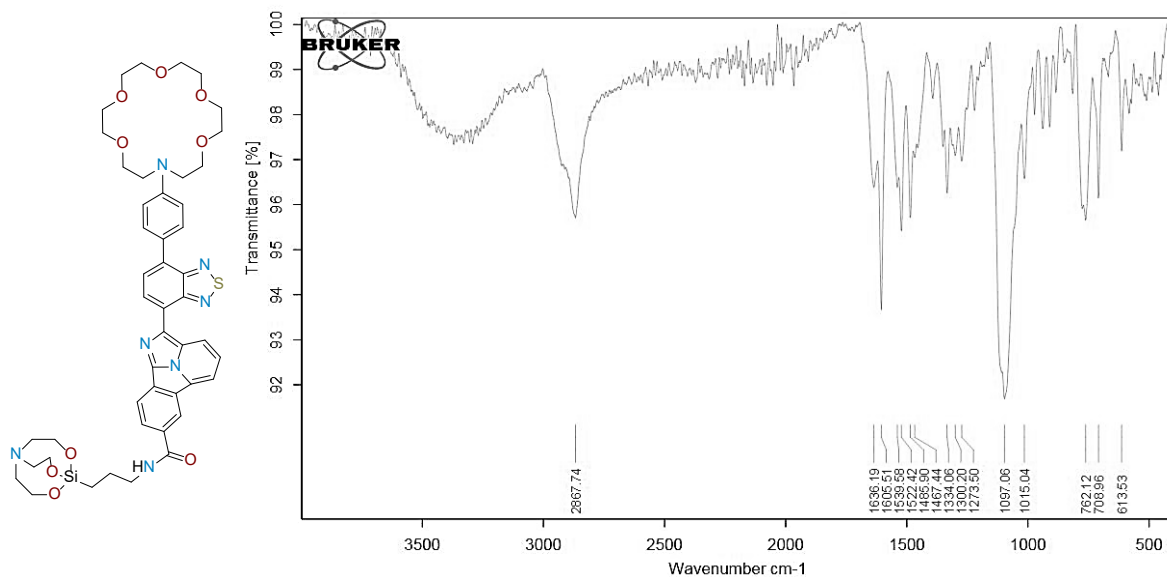
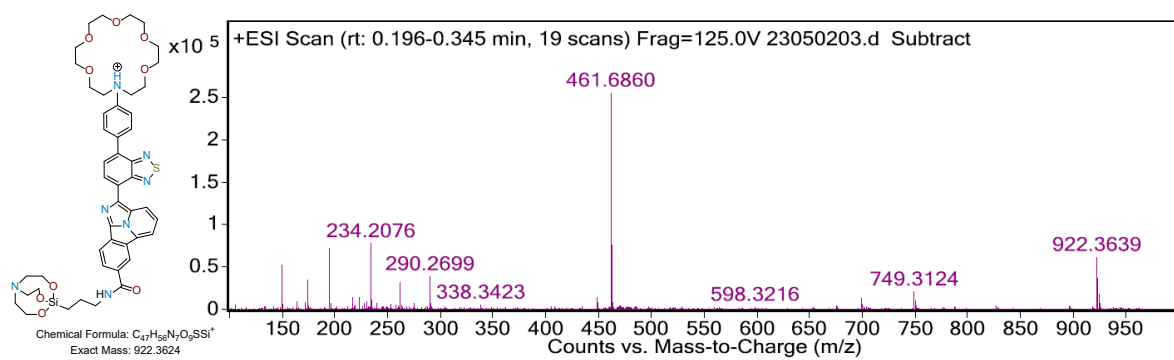


Figura D324. Espectro de ESI-MS del compuesto C27 en MeOH.



5.4. Apéndice IV: Actividades Complementarias

5.2.1. Productos de investigación

Como resultado de la investigación del Capítulo II, Evaluación óptica no lineal de híbridos coumarin-imidazo[1,2-*a*]heterociclos, se generó la publicación del artículo:

- “*Effect of the Substituents of New Coumarin-imidazo[1,2-*a*]heterocyclic-3-acrylate Derivatives on Nonlinear Optical Properties: A Theoretical-Experimental Overview*”

Publicado en la revista Physical Chemistry Chemical Physics, DOI: [10.1039/D1CP03396D](https://doi.org/10.1039/D1CP03396D)

PCCP



PAPER



Cite this: *Phys. Chem. Chem. Phys.*,
2021, 23, 22466

Effect of the substituents of new coumarin-imidazo[1,2-*a*]heterocyclic-3-acrylate derivatives on nonlinear optical properties: a combined experimental-theoretical approach†

Juan Luis Vázquez,^a Iván Velasco-Cabral,^a Edgar Alvarado-Méndez,^b
Mónica Trejo-Durán,^b Marcos Flores-Alamo,^c Eduardo Peña-Cabrera,^a
Marco A. García-Revilla^a and Miguel A. Vázquez^a*

A series of new coumarin-imidazo[1,2-*a*]heterocyclic-3-acrylate derivatives **7a–h** were synthesized by the Heck reaction between the corresponding 3-(imidazo[1,2-*a*]pyrimidines)-(2-yl)-2*H*-chromen-2-ones **4a–e** and methyl acrylate in 45–87% yields. The effect of the distinct substituents on third-order nonlinear optical properties was examined, experimentally measuring their nonlinear refractive indexes by the Z-scan technique. Density functional theory and time-dependent density functional theory were utilized with the B3LYP, CAM-B3LYP, PBE (PBEPBE), and M062X functionals on Gaussian09 software to calculate the vertical excitation, relaxation of the brightest excited states, conformation, HOMO–LUMO gaps, oscillator strength, polarizability, and hyperpolarizabilities of all derivatives. Although all acrylates showed a nonlinear response at a certain level of power, the compounds bearing a diethylamino electron-donating group exhibited higher nonlinear refractive index values ($\sim 10^{-9}$ cm² W⁻¹), which is in agreement with the trend in the computational calculations of the first and second hyperpolarization. According to the structural analysis, the electron-withdrawing group (acrylate) is mainly responsible for the loss of coplanarity because of increasing the dihedral angle between the coumarin and imidazo[1,2-*a*]heterocyclic moieties (to 39.1°). On the other hand, the unsubstituted compound **4a** presented the greatest nonlinearity due to its almost coplanar structure ($n_2 \sim 10^{-8}$ cm² W⁻¹), highlighting the importance of this feature.

Received 24th July 2021,
Accepted 20th September 2021

DOI: 10.1039/d1cp03396d

rsc.li/pccp

Adicionalmente, la investigación fue presentada en el congreso virtual LatinXchem 2021 Twitter Conference con el trabajo de cartel “*Synthesis and nonlinear optical evaluation of new coumarin-imidazo[1,2-*a*]heterocyclic NLOphores hybrids*”.

Derivado del trabajo desarrollado en el Capítulo III, Carbenos de Fischer α,β -insaturados en la síntesis de pirroles altamente sustituidos para la obtención de complejos quelados con boro: BODIPYs y BOPHYs, se concretó la publicación de 2 artículos que a continuación se enlistan:

- “*Synthesis of Polysubstituted Symmetrical BODIPYs via Fischer Carbene Complexes: Theoretical, Photophysical and Electrochemical Evaluation*”

Publicado en la revista Chemistry – A European Journal, DOI: [10.1002/chem.202202446](https://doi.org/10.1002/chem.202202446)

Synthesis of Polysubstituted Symmetrical BODIPYs via Fischer Carbene Complexes: Theoretical, Photophysical and Electrochemical Evaluation

Juan Luis Vázquez,^[a] Ivan Velazco-Cabral,^[a] Marcos Flores-Álamo,^[b] Gleb Turlakov,^[c] Geraldina Rodríguez,^[c] Ivana Moggio,^[c] Eduardo Arias,^{*,[c]} Eduardo Peña-Cabrera,^[a] and Miguel A. Vázquez^{*,[a]}

Abstract: A series of new symmetrical highly substituted BODIPYs 6a–l was synthesized through a prefuctionalization approach in 35%–89% yields from the pyrrole core. This strategy allowed modulation of the substituents at the different positions based on the choice of Fischer's alkynyl carbenes, oxazolones and aldehydes used as precursors. The substituent variation at positions 2, 6, 3 and 5 had the greatest effect on the modulation of their photophysical properties such as absorption (λ_{abs}) and emission (λ_{em}) wave-

lengths, extinction coefficient (ϵ), quantum yields (ϕ), Stokes shifts ($\Delta\nu$), fluorescence decay, radiative (k_{rad}) and non-radiative (k_{nr}) constants and the CIE 1931 coordinates. Theoretical calculations allowed to corroborate the effect of the substituents of *meso*-position on the modification of the dihedral angles. Cyclic voltammetry studies revealed that the BODIPY series presents similar redox potential behavior, being electrochemically active even in successive cycles, which suggests that transport by diffusion is the dominant process.

from https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.202202446 by Cipe-Carero De Investigacion En Quimica Aplicada, WU

- “*In-depth exploration of polysubstituted BOPHYs Dyes: Synthesis, photophysical, electrochemical, and theoretical properties*”

Publicado en la revista Dyes and Pigments, DOI: [10.1016/j.dyepig.2023.111682](https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2023.111682)



In-depth exploration of polysubstituted BOPHYs Dyes: Synthesis, photophysical, electrochemical, and theoretical properties

Juan Luis Vázquez^a, Edgar Damián-Ascencio^a, Marcos Flores-Álamo^b, Gleb Turlakov^c, Raquel Ledezma^c, Eduardo Arias^c, Ivana Moggio^{c,*}, Eduardo Peña-Cabrera^a, Miguel A. Vázquez^{a,*}

^a Departamento de Química, DCNE, Universidad de Guanajuato, Noria Alta s/n, 36050, Guanajuato, Gto, Mexico

^b Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Insurgentes Sur S/N, 04510, DF, Mexico

^c Centro de Investigación en Química Aplicada (CIQA), Blvd, Enrique Reyna No. 140, 25294, Saltillo, Coahuila, Mexico

ARTICLE INFO

Keywords:

Electrochemistry
Fischer Carbene
Photophysics
Prefunctionalization
Polysubstituted symmetrical BOPHYs

ABSTRACT

A family of new highly substituted and symmetrical BOPHYs with modulated optoelectronic properties was synthesized. The strategy consisted in the formation of pyrroles substituted with electron-donor or -withdrawing groups through the cycloaddition reaction between Fischer carbene and oxazolones. The absorption spectra of all compounds present a main peak due to the HOMO-LUMO electronic transition, as supported by the theoretical study. The maximum has large absorption coefficient ϵ ($\sim 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) and is in the green region from 514 to 531 nm, red shifted with respect to unsubstituted BOPHY. The dihedral angle between the two bridged rings in the BOPHY core affects the degree of puckering, depending on the chemical modulation. The fluorescence spectra present excitonic features and pure color according to the CIE coordinates, from green, orange to almost red. Inside the family, the Stokes shift ($\Delta\lambda$) follows the same trend as the maxima, and inversely with the fluorescence quantum yield (ϕ), being the most fluorescent ($\phi = 85\%$) the BOPHY with the lowest Stokes shift ($\Delta\lambda$) ($R^1 = \text{phenyl}$ and $R^2 = \text{methyl}$). BOPHYs are more difficult to oxidize and reduce than BODIPYs, displaying a shift in the anodic and cathodic potentials in regard to BODIPYs. The delocalization of charges in BOPHYs does not extend with an additional $=\text{N}-\text{BF}_2$ nucleus, thus BOPHYs rather present a higher band gap revealing that are less conjugated molecules than mononucleous $=\text{N}-\text{BF}_2$.

Relacionado a la obtención de los BODIPYs, la síntesis fue presentada en el congreso virtual LatinXChem Twitter Conference 2020 con el poster titulado “*Carbenos de Fischer, una estrategia en la construcción de BODIPYs*”

Por otro lado, la evaluación fotofísica se presentó en la Royal Society of Chemistry’s 2023 #RSCPoster Conference con el título “*Study of the photophysical properties of polyfunctionalized BODIPYs*”

Con respecto al Capítulo IV, “Síntesis de indicadores fluorescentes bicolor para la detección de Ba^{2+} en experimentos de desintegración β doble sin neutrinos”, este fue desarrollado durante la estancia doctoral de 1 año, llevada a cabo de la Universidad del País Vasco, España, en el grupo de investigación del Dr. Fernando P. Cossío Mora.

Derivado de esta investigación, se participó en el congreso de la XXXIX Reunión Bienal de la Sociedad Española de Química, en Zaragoza, junio 2023, en la modalidad de presentación oral

presencial, en con el título “*Synthesis of new fluorescent bicolour sensors for barium tagging experiments*” (Artículo pendiente)

5.2.2. Productos de investigación conjunta

Durante el desarrollo del doctorado se realizó la publicación conjunta de los artículos enlistados a continuación:

- Review “*Fischer Carbene Complexes: A Glance at Two Decades of Research on Higher-Order Cycloaddition Reactions*”.
Publicado en la revista Chemistry – A European Journal, DOI: [10.1002/chem.202005434](https://doi.org/10.1002/chem.202005434)
- Artículo “*Computational studies on the reaction pathways of trifluoromethyloxazolones with both α,β and $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated Fischer carbenes*”.
Publicado en la revista Computational and Theoretical Chemistry, DOI: [10.1016/j.comptc.2022.113828](https://doi.org/10.1016/j.comptc.2022.113828)
- Artículo “*Synthesis of Fluorescent Pyrrolo[1,2-a]pyrimidines from Fischer Carbene Complexes as Building Blocks*”.
Publicado en la revista The Journal of Organic Chemistry, DOI: [10.1021/acs.joc.2c02211](https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02211)

5.2.3. Cursos y talleres

Durante el doctorado, se tomaron e impartieron algunos cursos y talleres que a continuación de mencionan.

Cursos impartidos:

- Taller de divulgación, impartido en la preparatoria CETIS 77 mayo 2022 con el título “*Impacto de los métodos espectroscópicos en el quehacer de un analista químico*”
- Impartición de la asignatura “*Laboratorio de Química Orgánica III*” nivel licenciatura, en la Universidad de Guanajuato.

Cursos tomados:

- Curso de redacción “*¿Cómo escribir en ingles un artículo de investigación científica?*”
Impartido por Casa de Lletres - Academic Editing Services.
- Curso: “*Tips para escribir un artículo científico*”

Impartido por el Profesor Gabriel Merino del Departamento de física Aplicada Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Mérida.

- Taller: “*Determinación de estructuras cristalinas por difracción de rayos x de monocristal*”. impartido por el Dr. Marcos Flores Álamo de la Facultad de Química – UNAM, laboratorio de difracción rayos “X” monocristal

5.2.4. Distinciones.

- Medalla de “Reconocimiento al Desempeño Académico 2021” por haber obtenido el mayor promedio de la generación durante el periodo agosto 2020- julio 2021