



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

CAMPUS GUANAJUATO, DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**"CUMARINAS ESTRATÉGICAMENTE SUSTITUIDAS: DISEÑO,
SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD ÓPTICA NO LINEAL"**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

PRESENTA

JUAN LUIS VÁZQUEZ RODRÍGUEZ

DIRECTOR DE TESIS

DR. MIGUEL ÁNGEL VÁZQUEZ GUEVARA

CO-DIRECTORES DE TESIS

DR. EDGAR ALVARDO MÉNDEZ

DR. MARCO ANTONIO GARCÍA REVILLA



Universidad de Guanajuato

Guanajuato, Gto., a 7 de septiembre de 2016

ASUNTO: APROBACIÓN DE TRABAJO DE TÉSIS

A quien corresponda:

Por este medio, informamos que el trabajo de tesis titulado "*Cumarinas estratégicamente sustituidas: diseño, síntesis y evaluación de actividad óptica no lineal*" fue realizado y concluido satisfactoriamente por el C. Juan Luis Vázquez Rodríguez, alumno de la Licenciatura en Química de la Universidad de Guanajuato.

Asimismo, se declara que el trabajo fue realizado en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Departamento de Química de la DCNE y laboratorio de Optoelectrónica de la DCCS-Salamanca de la Universidad de Guanajuato, que es una investigación original y su desarrollo dentro de los parámetros que exige las líneas de investigación por lo que nos responsabilizamos de su autenticidad.

Para los fines administrativos que al interesado convengan, se extiende la presente

ATENTAMENTE

"La verdad Os hará libres"

Dr. Edgar Alvarado Méndez
Profesor-Investigador
Co-Director de Tesis

Dr. Marco A. García Revilla
Profesor-Investigador
Co-Director de Tesis

Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara
Profesor-Investigador
Director de Tesis

Dedicatoria

Con mucho cariño principalmente a mis padres Miguel Vázquez Torres y María de Jesús Rodríguez Villa por ser un ejemplo a seguir durante toda mi vida, y apoyarme en todos los retos que se han presentado.

A todos mis amigos desde los más antiguos, Francisco y Geovany hasta los más actuales, Ángel, Ricardo, Pedro y todos los demás igual de importantes que mas que amigos se volvieron una familia en cada una de las etapas vividas.

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Química de la División de Ciencias Naturales y Exactas de Universidad de Guanajuato bajo la dirección del Dr. Miguel Ángel Vazquez Guevara y la asesoría del Dr. Edgar Alvarado Méndez y el Dr. Marco Antonio García Revilla, con el apoyo económico de CONACYT -CB del proyecto 241803, CONACYT-LABORATORIO NACIONAL proyecto 260373 y DAIP -UGto 811/2016.

Índice General

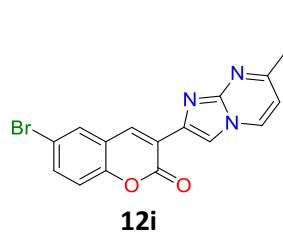
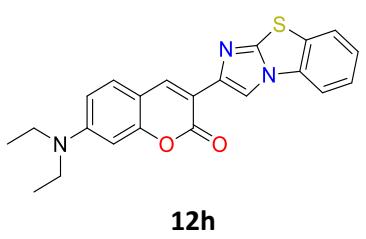
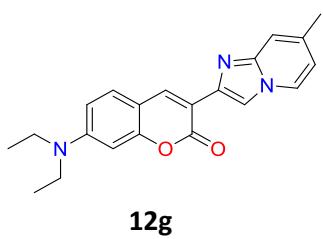
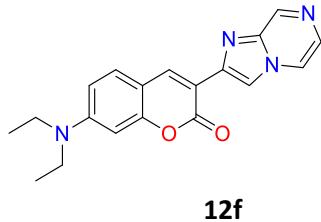
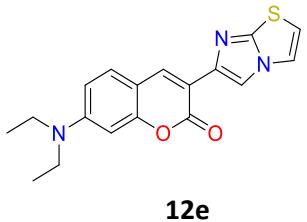
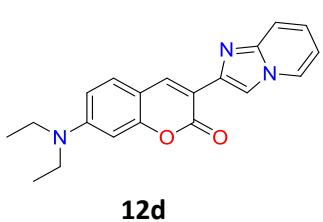
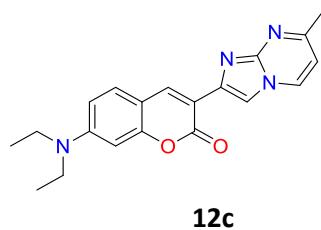
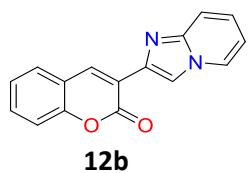
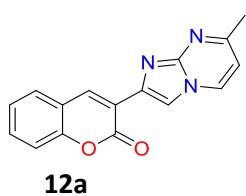
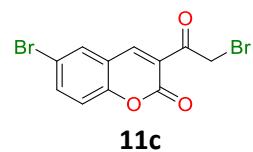
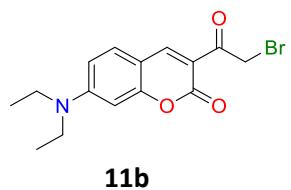
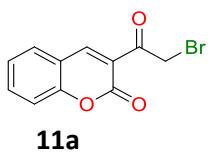
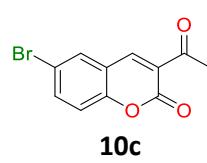
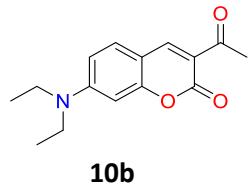
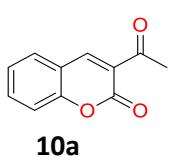
I. ESTRUCTURAS DE COMPUETOS SINTETIZADOS	8
II. ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS.....	10
RESUMEN	11
INTRODUCCIÓN	13
ANTECEDENTES.....	17
2.1 Óptica Lineal.....	18
2.2 Óptica No Lineal	19
2.2.1 Polarización no lineal	20
2.2.2 Efectos no lineales de orden superior.....	21
2.2.3 Características de Compuestos orgánicos con actividad ONL	22
2.3 Microondas como fuente de energía.....	23
2.4 Cumarinas.....	24
2.4.1 Síntesis de Cumarinas.....	25
2.4.2 Aplicaciones de derivados cumarínicos	26
2.5 Indolizinas.....	27
2.5.1 Síntesis de indolizinas.....	28
2.5.2 Aplicaciones de imidazo[1,2-a]piridinas.....	31
2.6 Reacciones pericíclicas	31
2.6.1 Reacciones de cicloadición.....	32
2.6.2 Cicloadiciones con indolizinas	35
JUSTIFICACIÓN	37
OBJETIVOS.....	40
4.1 Objetivo principal	41
4.2 Objetivo específicos	41
HIPÓTESIS.....	42
PARTE EXPERIMENTAL	44
6.1 Método general para la síntesis de 3-acetilcumarinas	45
6.2 Método general para la alfa bromación del acetilo de las 3-acetilcumarinas, síntesis de 3(2 bromoacetyl)cumarinas y sus derivados.....	47
6.3 Método General para la síntesis de imidazo[1,2 a]azinas sustituidas	48
6.4 Método general para la reacción de cicloadición [8 _π +2 _π]	50
6.5 Método general para la formilación de los grupos imidazo[1,2 a]azinas	50

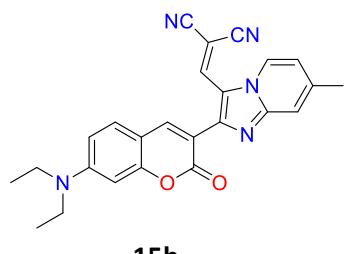
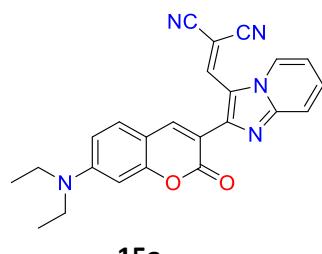
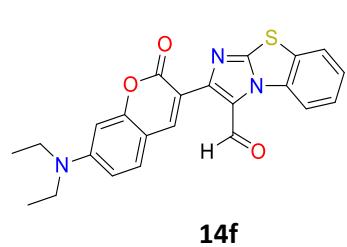
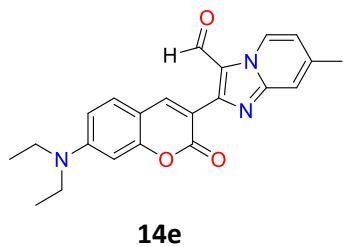
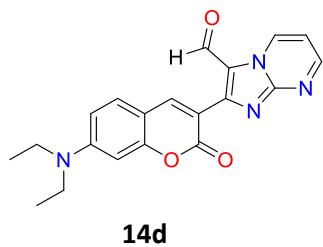
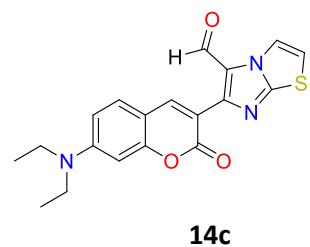
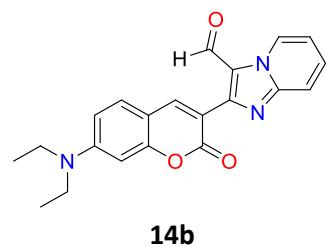
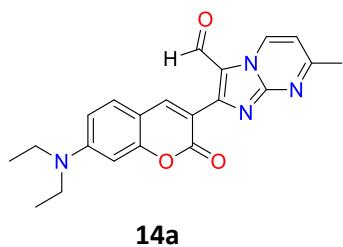
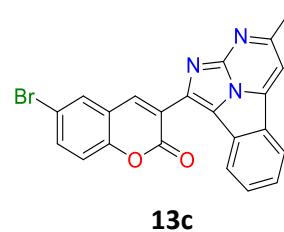
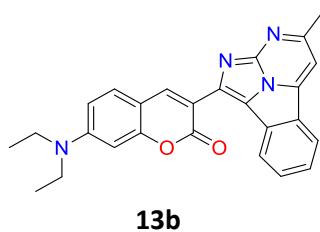
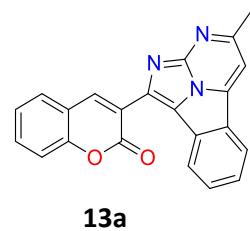
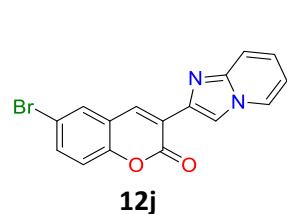
6.6 Método general para la condensación de los núcleos imidazo[1,2-a]azinas-3-carbaldehido	52
6.7 Métodos de evaluación No lineal.....	53
6.7.1 Anillos de auto-difracción	53
6.7.2 Z-Scan	55
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	57
7.1 De las 3-acetilcumarinas	58
7.1.1 Resultados de la síntesis.....	58
7.1.2 caracterización de los derivados de 3-acetilcumarinas	60
7.1.3 Descripción de los derivados 3-acetilcumarina.....	62
7.2 De las 3(α -bromoacetil)cumarinas.....	63
7.2.1 Resultados de la síntesis.....	64
7.2.2 Caracterización de los derivados 3(α -bromoacetil)cumarinas	66
7.2.3 Descripción de los derivados 3-(α -bromoacetil)cumarina.....	68
7.3 De los núcleos Imidazo[1,2 a]azinas.....	70
7.3.1 Resultados de la síntesis.....	71
7.3.2 Caracterización de los derivados de imidazo[1,2 a]azinas.....	72
7.3.3 Descripción de los derivados Imidazo[1,2 a]azinas	82
7.4 de las cicloadiciones [8 π +2 π]	88
7.4.1 Resultados de la síntesis.....	89
7.4.2 Caracterización de los productos de cicloadición.	92
7.4.3 Descripción de los productos de la cicloadición.	96
7.5 De las formilaciones de los derivados imidazo[1,2 a]azinas	98
7.5.1 Resultados de la síntesis.....	99
7.5.2 Caracterización de los productos de formilación.....	100
7.5.3 Descripción de los compuestos formilados.....	104
7.6 De los productos de condensación	107
7.6.1 Síntesis de los productos de condensación.....	108
7.7 Pruebas de actividad óptica no lineal.....	110
CONCLUSIONES.....	115
APÉNDICE DE ESPECTROS.....	117
REFERENCIAS	169

Índice de Tablas

Tabla 1. Reglas estereoquímicas para las reacciones de cicloadición	34
Tabla 2. Resultados de los compuestos derivados 3-acetilcumarinas.....	59
Tabla 3. Desplazamientos químicos de los protones H-4 y H-3b observados en RMN 1H 500 MHz, CDCl ₃ para las 3-acetilcumarinas.....	61
Tabla 4. Resultados de los compuestos derivados 3(Bromoaceti)lcumarinas.....	65
Tabla 5. Desplazamientos químicos de los protones H-4 y H-3b observados en RMN 1H 500 MHz, CDCl ₃ para los derivados de 3-(α bromoacetil)cumarinas.....	67
Tabla 6. Estudio de la temperatura ideal para la síntesis de núcleos de imidazo[1,2 a]azinas	71
Tabla 7. Rendimientos de los derivados 12a-12j	72
Tabla 8. Señales Características de IR para los derivados imidazo[1,2-a]azinas.....	74
Tabla 9. Señales características de ¹ H de RMN para los derivados de imidazo[1,2-a]azinas.....	76
Tabla 10. Señales características de 1H de RMN para los derivados 12e y 12h.	76
Tabla 11. Cicloadición [8+2], variación de la temperatura.....	90
Tabla 12. Cicloadición [8+2], variación de equivalentes.	91
Tabla 13. Síntesis de derivados 13a-c	92
Tabla 14. Resultados de las formilaciones de los derivados de imidazo[1,2-a]azinas.....	100
Tabla 15. Señales características en espectro de 1H para los derivados 14a-f.....	102
Tabla 16. Condiciones de reaccion en los experimentos de condensación.....	109
Tabla 17. Pruebas de solubilidad y análisis de ONL para disolventes.	111
Tabla 18. Pruebas de anillos de auto-difracción.	112

I. ESTRUCTURAS DE COMPUETOS SINTETIZADOS





II. ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ONL	Óptica No Lineal
TIC	Transferencia Intramolecular de Carga
DA	Dador Aceptor
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
EtOH	Etanol
MO	Microondas
c.c.f	Cromatografía en capa fina
Hex	Hexano
AcOEt	Acetato de etilo
SHG	Generación del segundo armónico
OR	Rectificación óptica
EOPE	Efecto electroóptico o efecto Pockels
THG	Generación del tercer armónico
EOKE	Efecto electroóptico Kerr
One Pot	Reacción en un solo paso
OM	Orbital Molecular
DMF	N,N-Dimetilformamida
POCl ₃	Oxicloruro de Fosforo
NEt ₂	Dietilamino
TMS	Tetrametilsilano

RESUMEN

III. Resumen

Este trabajo se enfoca en la síntesis de compuestos orgánicos con núcleo base de cumarina (**12a-k**, **13a-c**, **14a-g** **15a-b**) capaces de emitir actividad Óptica No Lineal (ONL) y su evaluación mediante la técnica de anillos de auto-difracción, de los resultados obtenidos se destaca la actividad de los compuestos **12c**, **12d**, **13a-c** **14b,d,e,f**. En estos grupos la actividad ONL emitida aumenta en el orden: **12** < **13** < **14**. Lo cual se puede explicar de acuerdo a la construcción de las moléculas en su estructura general. En el núcleo de cumarina se tiene una sustitución en la posición 3 para **12a-k** un grupo indolizina sustituido con diferentes grupos funcionales, en **13a-c** se expande el sistema conjugado generando el grupo imidazo[1,2a]pirimidinilo, mientras que para **14a-f** se adiciona un grupo electroatractor específico formilo en la posición 11 de las indolizina. La mayor actividad observada en los compuestos **14a-f** se atribuye a la menor energía involucrada, con respecto a las demás moléculas, que permite un mejor comportamiento como sistemas π -deslocalizados y un mayor número de anillos de auto-difracción, traduciéndose como una mayor actividad ONL.

En la síntesis se obtuvieron resultados satisfactorios con rendimientos de buenos a excelentes utilizando como fuente principal de energía un microondas. Los compuestos de 3-acetilcumarinas **10a-c** se sintetizaron mediante una reacción de condensación de Knoevenagel entre los salicilaldehidos y acetoacetato de etilo con rendimientos de 85 a 93%. Una alfa-halogenación de los compuestos **10a-c** permitió realizar una reacción de Tchichibabin entre los compuestos **11a-c** y diversos heterociclos que contienen un sustituyente amino adyacente a un nitrógeno para generar los compuestos **12a-j** en rendimientos de 43 a 98%. Los compuestos **13a-c** se sintetizaron mediante una reacción tandem de cicloadición [8_{TS}+2_{TS}] entre **12a,c,j** y un precursor de bencino con rendimientos de 25 a 40%. Para los compuestos **14a-g** se realizó una formilación de Vilsmeier Haack con rendimientos de 49 a 97%. Finalmente se realiza un estudio con los compuestos **14b** y **14e** para tratar de encontrar las mejores condiciones para sintetizar los derivados **15a** y **15b** implementó una condensación tipo Knoevenagel con Malononitrilo.

INTRODUCCIÓN

1. Introducción

La óptica no-lineal está tomando un papel muy importante en la tecnología fotónica y optoelectrónica. Se han realizado numerosos estudios en la síntesis y crecimiento de cristales como materiales ópticos no lineales de conversión de frecuencia debido a su potencial uso en el campo de la tecnología láser, almacenamiento óptico de datos, entre otros.

La búsqueda de nuevos materiales ha dado lugar a la síntesis de compuestos orgánicos, los cuales tienen el potencial de combinar la alta no linealidad óptica y la flexibilidad química de materiales orgánicos con alta estabilidad térmica y resistencia mecánica de los materiales no orgánicos¹.

El primer descubrimiento de un fenómeno de ONL data de 1961 cuando Peter Franken, de la Universidad de Michigan, reportó la generación de una onda de frecuencia doble al hacer atravesar un cristal de cuarzo con un láser². Sin embargo, se pueden considerar los primeros antecedentes de la ONL desde 1875, cuando el físico escocés John Kerr descubrió que ciertas sustancias ópticamente isótropas se convierten en anisótropas y birrefringentes bajo la acción de un campo eléctrico. La birrefringencia creada varía proporcionalmente según el cuadrado del campo eléctrico inducido, este fenómeno es conocido como efecto Kerr, el cual ocurre en materiales centrosimétricos.

Posteriormente, en 1893 el físico italiano Friedrich Carl Alwin Pockels observó el cambio del índice de refracción de un medio al inducirse a un campo eléctrico, que puede ser lineal o constante, donde la variación es lineal y de magnitud pequeña. La diferencia con el efecto Kerr se encuentra en la birrefringencia creada, la cual es linealmente proporcional a la intensidad del campo eléctrico inducido. Este fenómeno es conocido como el efecto Pockels o efecto electroóptico lineal, el cual solo ocurre en materiales no centrosimétricos³

En la década de los 80's los materiales orgánicos se revelaron como viables materiales en la obtención de respuestas no lineales, siendo además fáciles de procesar e integrar en dispositivos ópticos, otra razón por la cual se han buscado estos materiales es debido a su inigualable posibilidad de diseño, pues esto ofrece establecer relaciones estructura-actividad que permiten un mejor conocimiento y control de estas propiedades ópticas no lineales².

Un enfoque importante es el diseño de análogos aromáticos heterocíclicos con carácter de carga intramolecular de transferencia (TIC) o análogos push pull, por lo cual resultara interesante el estudio de esta propiedad en compuestos como son las cumarinas y las indolizinas, ya que estas han sido utilizadas por sus excelentes propiedades fotofísicas tales como su fluorescencia de alto rendimiento cuántico y fotoestabilidad, destacándose las 7-dietilamino-3-acetilcumarinas (Figura 1 a) y imidazo[1,2-a]piridina (Figura 1 b) que, en esta última, aunque su aplicación se ha limitado a la industria farmacéutica por sus propiedades farmacológicas, también se caracterizan por ser buenos luminóforos. Además que resultan de gran importancia, ya que se han realizado cicloadiciones [8πs + 2πs] con este tipo de compuestos u análogos a estos, obteniéndose derivados como la pirrolpiridazina (Figura 1 c) y las cuales han presentado emisión⁴.

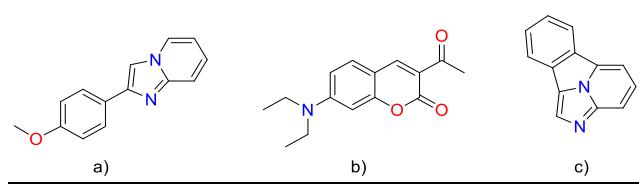


Figura 1. Núcleos de importantes propiedades fotofísicas

Los heterociclos de cumarina con carácter TIC se han estudiado en campos como la biomédica y aplicando ampliamente sus derivados en materiales como OLEDs, sensores y tintes altamente fluorescentes⁵ (Figura 2).

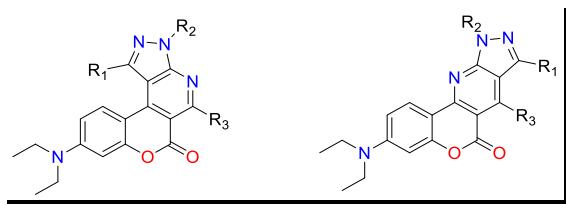


Figura 2. Derivados de pyrazol[3, 4-b] piridina, tintes fluorescentes con TIC.

Las indolizinas y azaindolizinas o azinas, son núcleos que están presentes en muchos productos naturales y son altamente utilizados debido a sus propiedades biológicas en el tratamiento de enfermedades como tuberculosis,⁶ además de ser antiinflamatorios, anti-VIH, hipoglucemiantes, antagonista de los receptores 5-HT3, antagonista de los receptores H3, antiacetilcolina, antibacterianos, antifúngicos, antivirales, antiulcéricos, antiinflamatorios, etc. Estos núcleos están presentes también en medicamentos como alpidem (ansiolítico), zolpidem (hipnótico) y la zolimidina (antiulcérico) (Figura 3)⁴.

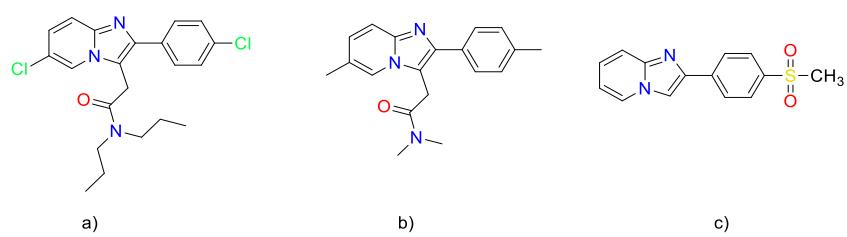


Figura 3. Compuestos con actividad biológica; a) alpidem, b) zolpidem y c) zolimidina

Por estas aplicaciones es interesante la construcción y el análisis de moléculas que logren fusionar las propiedades individuales de los núcleos descritos y generar una nueva gama de híbridos con potencial actividad óptica no lineal

ANTECEDENTES

2 Antecedentes

2.1 Óptica Lineal

La óptica es la rama de la física que estudia el comportamiento de luz y su interacción con la materia, la cual la podemos dividir como fenómenos lineales y no lineales⁷.

Si un haz de luz atraviesa un material transparente como el vidrio de una ventana, la radiación sufre modificaciones en su intensidad o su estado de polarización. De una manera parecida cuando el haz incide sobre una superficie opaca, puede reflejarse de forma especular, percibiéndose la modificación de su polarización. Sin embargo, en estos casos las propiedades ondulatorias, tales como su longitud de onda o frecuencia, no se ven modificadas. Entonces, las interacciones de la luz con la materia que no modifica las propiedades de onda se conoce como fenómenos ópticos lineales, y se presentan cuando la intensidad de la luz es relativamente moderada o baja, que son precisamente los fenómenos ópticos que observamos cotidianamente⁸.

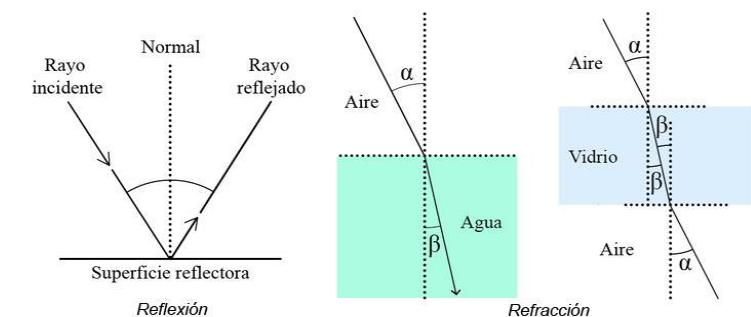


Figura 4. Efectos Ópticos Lineales

En la óptica lineal, la onda electromagnética induce una separación de las cargas en el material, es decir, una polarización P_L , la cual es directamente

proporcional al campo eléctrico. La polarización inducida puede ser lineal (el desplazamiento es pequeño) o significativamente no lineal, dependiendo de la magnitud del campo eléctrico aplicado. En el caso lineal, la polarización es directamente proporcional al campo eléctrico, por lo que:

$$P_L = \epsilon_0 \chi^{(1)} E$$

Donde ϵ_0 es la permitividad del vacío y $\chi^{(1)}$ es la constante de susceptibilidad⁹.

2.2 Óptica No Lineal

La óptica no-lineal es la rama de la óptica que describe el comportamiento de la luz en medios no lineales, es decir, los medios en cual el componente dieléctrico de la polarización responde a la forma no lineal del campo eléctrico de la luz⁹.

Al hacer incidir una onda electromagnética sobre una molécula, esta se polariza, la propagación de la onda a través del medio hace vibrar los electrones de las capas externas, de esta manera se produce una redistribución descargas en su interior en sentido contrario al campo aplicado, de esto resulta la aparición de dipolos inducidos². Sin embargo, los fenómenos no lineales no son evidentes cuando la fuente de radiación es poco intensa y dispersa, por lo que su contribución en los fenómenos ópticos cotidianos es prácticamente imperceptible. Con la invención de los dispositivos láser, fue posible obtener fuentes de luz de altas intensidades, dando lugar a la observación de fenómenos nuevos, conocidos como efectos ópticos no lineales, los cuales se presentan a intensidades muy altas de luz, cerca de 10^8 V/m.

Actualmente los estudios de ONL han desembocado en aspectos y aplicaciones que van desde accesorios cotidianos que se emplean diariamente como el conocido apuntador verde o láser Nd: YAG (longitud de onda = 1,06 μm)

que utiliza el principio de generación de segundo armónico para generar la fuente más eficiente de coherente luz verde (longitud de onda = 532 nm), hasta fuentes de energía en diferentes áreas de la ciencia como en Fotocatálisis, fotodisociación, fotoelectroquímica, fotosíntesis, Fotopolimerización¹⁰.

2.2.1 Polarización no lineal

En una polarización lineal la polarización inducida será proporcional a la intensidad del campo aplicado, sin embargo, en un efecto no lineal al utilizar radiación de alta intensidad, el campo eléctrico del láser es comparable en magnitud al campo que actúa sobre las moléculas, esto provoca una desproporción entre la polarización y el campo eléctrico, y la polarización dependiente de la dirección del dipolo inducido por la densidad electrónica. A nivel microscópico se puede representar la polarizabilidad con la siguiente ecuación:

$$p = \mu_0 + \alpha_{ij}^* E + \beta_{ijk}^* EE + \gamma_{ijkl}^* EEE + \dots$$

Donde α_{ij} es la polarizabilidad lineal, β_{ijk} y γ_{ijkl} corresponden a las hiperpolarizabilidad de primer y segundo orden respectivamente que son los causantes de los efectos ópticos no lineales de segundo y tercer orden.

De manera análoga, al trabajar con compuestos cristalinos o de fase condensada, esta misma polarización se puede estudiar mediante la siguiente ecuación:

$$P = P_0 + \chi^{(1)}_{ij}^* E + \chi^{(2)}_{ijk}^* EE + \chi^{(3)}_{ijkl}^* EEE + \dots$$

Al igual que los correspondientes coeficientes microscópicos $\chi^{(1)ij}$, $\chi^{(2)ijk}$ y $\chi^{(3)ijkl}$ son el tensor lineal, tensor no lineal de segundo orden y tensor no lineal de tercer orden respectivamente¹¹.

2.2.2 Efectos no lineales de orden superior

Los efectos ópticos no lineales que se rigen por las relaciones entre la polarización del material y el campo eléctrico aplicado son variados dependiendo de la optimización de los tensores involucrados², algunos efectos importantes en la ONL de orden superior son:

Efectos de segundo orden

- **La generación del segundo armónico (SHG).** método más ampliamente utilizado para llevar al cabo una medida de la hiperpolarizabilidad de primer orden, β . Es un coherente proceso no lineal de segundo orden que mezcla 2 fotones de frecuencia ω para generar un fotón el doble de la frecuencia 2ω (Figura 5)¹².
- **El fenómeno de rectificación óptica (OR).** Es la generación de campos eléctricos quasi-estáticos.
- **El efecto electroóptico o efecto Pockels (EOPE).** Consiste en el cambio del índice de refracción de un medio cuando sobre éste actúa un campo eléctrico, que puede ser variable o constante; la variación con el campo es lineal y de pequeña magnitud

Efectos de tercer orden

- **La generación del tercer armónico (THG).** Es un coherente proceso no lineal de tercer orden que mezcla, análogamente a SHG, 3 fotones de frecuencia ω para generar un fotón con tres veces la frecuencia 3ω . Sin

embargo la eficiencia de estos materiales para la lograr la THG han sido muy bajas en los estudios reportados^{12 13}.

- **El efecto electroóptico Kerr (EOKE).** Se caracteriza por la existencia de dos índices de refracción diferentes: un haz luminoso se divide en dos haces cuando penetra en este material.

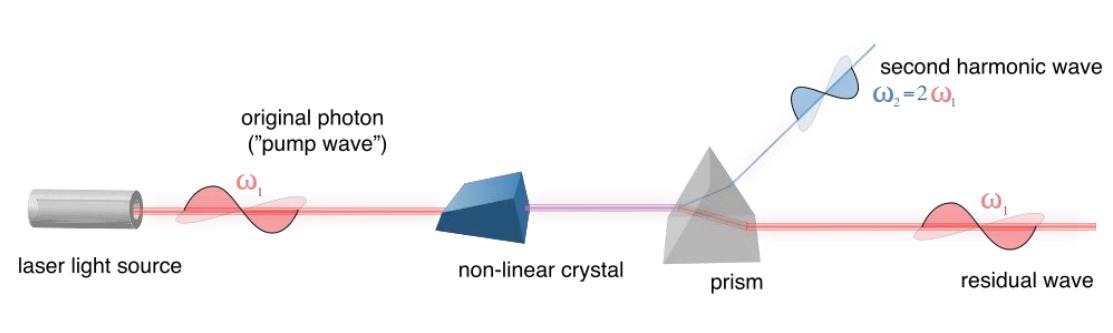


Figura 5. Generación de Segundo Armónico.

2.2.3 Características de Compuestos orgánicos con actividad ONL

Además de compuestos inorgánicos, que fueron los primeros en presentar no linealidad como Óxidos minerales y monocrstales ferroeléctricos (KH_2PO_4 o el LiNbO_3)², los compuestos orgánicos se han posicionado como ideales candidatos para generar nuevas tecnologías eficientes en el campo de la ONL^{10 14}.

Aunque los materiales orgánicos se han estudiado en gran medida durante los últimos años debido a su potencial no linealidad, bajo costo y la amplia variedad de estructuras a las que se puede acceder mediante la síntesis orgánica, no cualquier compuesto orgánico es capaz de manifestar propiedades no lineales. Los compuestos capaces de emitir actividad ONL son compuestos tipo *push-pull* y deben cumplir de 3 partes importantes dentro de su estructura (Figura 6):

- **Fragmento dador.** Puede ser un grupo funcional o un núcleo capaz de deslocalizar o donar densidad electrónica.

- **Fragmento aceptor.** Puede ser un grupo funcional o un núcleo capaz de atraer o retener la densidad electrónica presente en el sistema.
- **Espaciador.** Es un sistema conjugado (sistema de electrones π deslocalizado), ya sea lineal o aromático que separe los fragmentos dador y aceptor lo más posible para generar un dipolo definido.

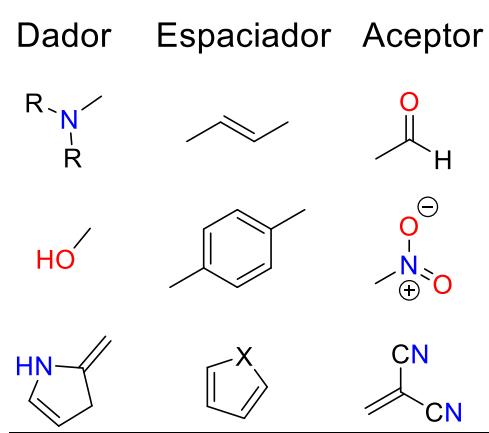


Figura 6. Zonas características de una molécula push-pull.

2.3 Microondas como fuente de energía

Los procesos convencionales de síntesis química son demasiado lentos para satisfacer la demanda actual para la generación de nuevos compuestos. Aunque los campos de la química combinatoria y automatizada han surgido para satisfacer esta creciente demanda, la mayoría de estas técnicas genera cantidades considerables de residuos químicos. Químicos han estado bajo una creciente presión para desarrollar nuevos métodos que son rápida y ambientalmente benigno. Una de las alternativas es el uso de nano-catálisis junto con calentamiento mediante irradiación de Microondas (MO).

La eficiencia de MO ha resultado en reducciones dramáticas en los tiempos de reacción, de días a minutos, que son potencialmente importantes en química de proceso para la generación de materiales orgánicos y químicos en general¹⁵.

Durante los últimos años, la química asistida por MO se ha convertido en una técnica madura y útil para diversas aplicaciones. La química mejorada de MO se basa en la eficiencia de la interacción de las moléculas en una mezcla de reacción (sustratos, catalizador y solventes) con las ondas electromagnéticas generadas. Este proceso depende principalmente de la polaridad específica de moléculas.

También se ha reportado la síntesis de cumarinas y 3-benzimidazolil-7-dietilaminocoumarin bajo la irradiación de MO ha demostrado una reducción considerable de tiempos de reacción y buenos rendimientos¹⁶.

2.4 Cumarinas

Las cumarinas son el resultado de la fusión de dos anillos, benceno y pirona, esta fusión forma la familia de compuestos también llamados benzopironas de las cuales se conocen dos tipos: benzo- α -pironas o cumarinas y benzo- γ -pironas o cromonas, la diferencia de estas dos es la posición del grupo carbonilo en el anillo del heterocíclico (Figura 7).

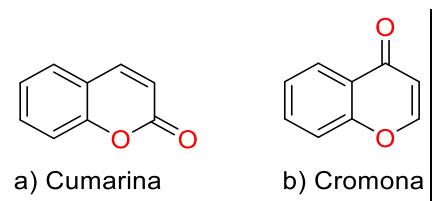


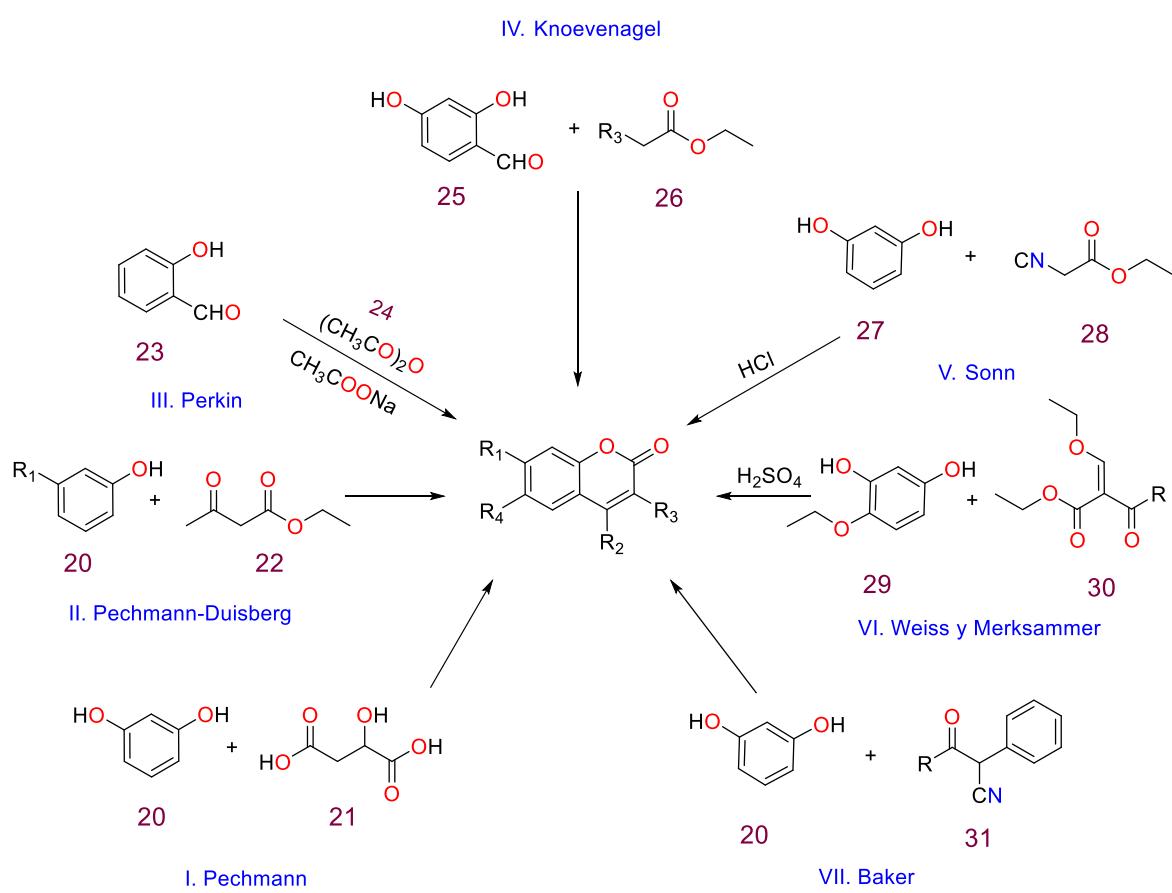
Figura 7. Tipos de benzopironas.

Etimológicamente “cumarina” deriva de la palabra francesa *coumarou* utilizada para referirse al haba de tonka, misma de la que por primera vez en 1820 fue aislada y tenía como característica su suave aroma. Desde entonces, se han reportado más de 1000 derivados y se conoce más de 800 especies de plantas que las producen¹⁷.

2.4.1 Síntesis de Cumarinas

Existen diversos métodos en la síntesis de cumarinas y a la fecha, se siguen desarrollando métodos cada vez más óptimos para su obtención, a continuación se mencionan las técnicas más representativas y tradicionales de síntesis de cumarinas que actualmente se siguen utilizando¹⁷ (Esquema 1):

- i. Pechmann. Propuso su método con la mezcla fenol 20 y ácido maleico 21 en presencia de ácido sulfúrico concentrado;
- ii. Pechmann-Duisberg. Propusieron una condensación de fenoles 20 con ésteres β -cetónicos 22 en presencia de ácido sulfúrico, obteniendo derivados de cumarina
- iii. Perkin. Propuso de igual manera una condensación entre el salicilaldehído 23 con anhídrido acético 24 en presencia de acetato de sodio anhídromo
- iv. Knoevenagel. Realizó la síntesis mediante una condensación entre o-hidroxialdehídos 25 con malonato de etilo, acetoacetato de etilo, cianoacetato de etilo, etc. 26, en presencia de diversas bases orgánicas como piperidina y piridina entre otras.
- v. Sonn. Propuso la condensación del resorcinol 27 con el éster cianoacético 28, la hidrólisis del clorhidrato de cetimina da en última instancia la 4,7-dihidroxicumarina
- vi. Weiss y Merksammer. Encuentran que la condensación de la resacetofenona 29 con etiletoximetilenoacetoacetato 30 en una solución alcohólica de etóxido de sodio para obtener 7-hidroxi-3,6-diacetilcumarina
- vii. Baker. Encontró que el α -formilfenilacetonitrilo y sus derivados 31 condensan con el resorcinol 20 y otros fenoles, en la presencia de oxícloruro de fosforo o el cloruro de hidrógeno seco como agente de condensación para la producción de 3-fenilcumarinas.



Esquema 1. Síntesis de Cumárinas

2.4.2 Aplicaciones de derivados cumarínicos

Las cumárinas y sus derivados han sido ampliamente estudiadas debido a su versatilidad en múltiples campos de aplicación, en óptica, por sus grandes propiedades fotofísicas como alta fluorescencia aplicada a colorantes, en capas de diodos orgánicos emisores de luz (OLED)⁵ (Figura 8 a), abrillantadores ópticos, cromóforos ópticos no lineales y marcadores fluorescentes¹⁸.

En sistemas biológicos como quimiosensores fluorescentes para la detección de cobre II¹⁹ o como sondas fluorescentes para una mejor proyección de imagen de alta resolución de la célula²⁰, además de sus propiedades farmacéuticas como antiinflamatorios²¹ (Figura 8 b), precursor de anticoagulantes y agente contra hepatitis C²² (Figura 8 c) entre otras.

En el campo de la óptica no lineal se tienen diversos estudios como el de Yankelevich y colaboradores, quienes duplicaron la frecuencia de pulsos cortos de 625 nm con compuestos que contienen el núcleo de cumarina²³ (Figura 8 d), o el estudio de Iliopoulos y colaboradores que mediante una película de polímeros funcionalizados permite una sencilla y completa generación de segundo armónico, proceso que es apoyado por la dimerización reversible fotoinducida de un cromóforo de cumarina y permite el almacenamiento eficiente de datos ópticos²⁴ (Figura 8 e).

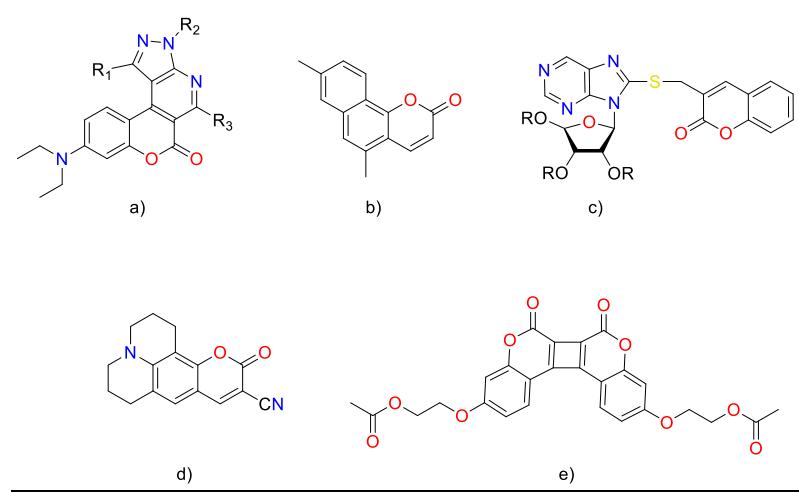


Figura 8. Aplicaciones de derivados cumarínicos

2.5 Indolizinas

Las indolizinas son estructuras en las que un anillo de cinco miembros se une al enlace 1-2 de la piridina (Figura 9 a). La indolizina es un miembro principal de una familia de compuestos con uno o más grupos sustituyentes en el heterociclo. En la naturaleza este sistema se encuentra en forma completamente reducida como el alcaloide δ -coniceina (Figura 9 b)²⁵. El núcleo de indolizina, fue sintetizado por Tchichibabin en 1927; donde hizo reaccionar una 2-alquilpiridina con α -halocetoaldehído

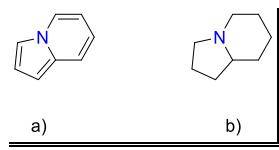


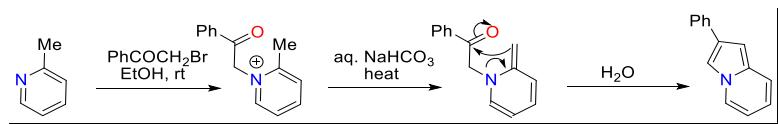
Figura 9. Indolizina

Un derivado igual de importante son las azaindolizinas o azinas, que son compuestos que contienen además del núcleo de indolizinas, uno o más átomos de nitrógeno en los anillos de cinco o seis miembros. Como las [1,2-a]azinas de acuerdo con la nomenclatura aceptada por la IUPAC. Donde los núcleos de imidazo[1,2-a]piridina 28 e imidazo[1,2-a]pirimidinas han sido de particular interés por su síntesis, reactividad y aplicaciones²⁵.

La indolizinas son sistemas ricos en electrones y sus reacciones son principalmente sustituciones electrofílicas, que ocurren como en el indol preferentemente en el C - 3, pero puede también tomar lugar en C – 1 si la posición 3 está bloqueada. Las indolizinas no son atacadas por nucleófilos, ni hay ejemplos de desplazamiento nucleofílico de haluros.

2.5.1 Síntesis de indolizinas

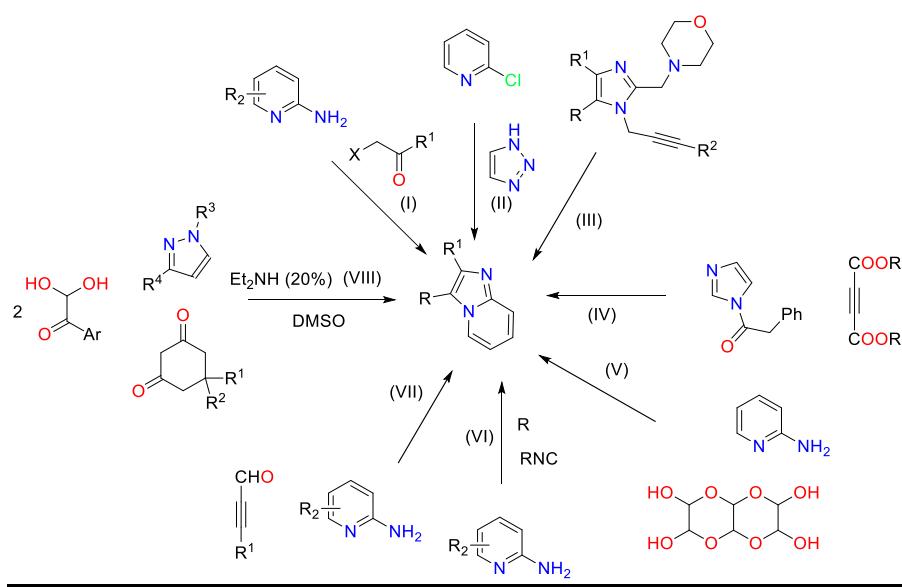
La ruta tradicional para la síntesis de indolizinas es la síntesis de Chichibabin, que consiste en cuaternización de una 2-alquilpiridina con una α -halocetona, seguida de una ciclación en medio básico a través de la desprotonación de la α -metilpiridinio, finalmente el ataque intramolecular del grupo carbonilo (Esquema 2)²⁶.



Esquema 2. Síntesis de Chichibabin.

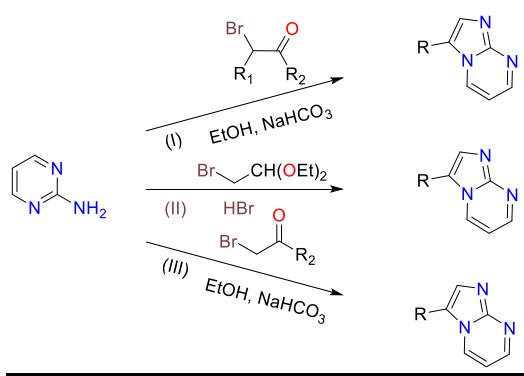
Otras síntesis han sido propuestas desde la primera presentada por Chichibabin, de estas ha sido por excelencia la elaboración de sistemas análogos donde se utilizan compuestos alfa-halo carbonílicos y 2-aminopiridinas. A continuación se presentan otras metodologías reportadas para la síntesis de sistemas imidazo[1, 2-a]piridina^{27 28 29} y imidazo[1, 2-a]pirimidina³⁰:

- i. Reacciones de acoplamiento de 2-aminopyridinas con compuestos α-halocarbonílicos.
- ii. Reacciones de 2-Cloropiridina con 1,2,3 triazoles y posterior eliminación de nitrógenos.
- iii. Ciclación de 1-(2-alquinil)-2-aminometilimidazoles, que se obtienen de imidazoles sustituidos mediante seis pasos.
- iv. Reacciones de (arilacetil)imidazoles con acetilenedicarboxil ester.
- v. Condensación de 2-aminopiridina con glioxal trímero dihidrato en NaHSO₃ acuosa.
- vi. Condensaciones de One-Pot de aldehídos, isonitrilos y 2-aminopyridines.
- vii. A través de ciclación catalizada por cobre (i) y paladio (II) de acetilenos con 2-aminopiridina.
- viii. Reacción catalizada con Dietilamina y tres componentes d de arilglioxal, 1,3-diona cíclica y 5-aminopirazoles



Esquema 3. Síntesis de imidazo[1, 2-a]piridina

- Reacción entre 2-diaril-2-bromoetanona con 2-Aminopirimidina en medio básico.
- Ciclación entre 2-Aminopirimidina y 2,2-dietoxi-bromoetano en medio ácido.
- Ciclación entre 2-Aminopirimidina y α-Bromocetonas en medio básico.



Esquema 4. Síntesis de imidazo[1, 2-a]pirimidina

2.5.2 Aplicaciones de imidazo[1,2-a]piridinas.

Los compuestos derivados de indolizinas juegan un gran papel en la actualidad debido a su diversa aplicación y versatilidad. En la farmacéutica tienen aplicaciones como fármacos antibacteriales³¹ además de ser antiinflamatorios, anti-VIH, hipoglucemiantes³², y agentes contra la tuberculosis⁶. En biomédica como anticancerígeno³³, como un buen Fluoróforo debido a sus excelentes propiedades fotofísicas de fluorescencia³⁴, biosensor³⁵. Estos núcleos están presentes también en medicamentos como alpidem (ansiolítico), zolpidem (hipnótico) y la zolimidina (antiulcéríco) (Figura 10)

Los derivados imidazo[1,2- a]piridina no son solamente importantes por sus aplicaciones terapéuticas sino que poseen propiedades ópticas y fotofísicas de gran interés, aplicándose en la investigación bioquímica en sondas moleculares debido a su absorción de longitud de onda larga y fluorescencia, con eficiencia cuántica alta en la región de luz visible³⁴.

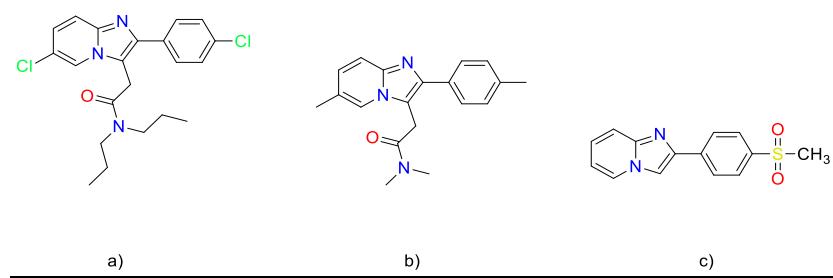


Figura 10. Compuestos con actividad biológica; a) alpidem, b) zolpidem y c) zolimidina

2.6 Reacciones pericíclicas

De los tipos de mecanismos mediante los cuales proceden las reacciones orgánicas tanto en el laboratorio como en los organismos vivos, los menos comunes son las reacciones pericíclicas.

Una reacción pericíclica es aquella que ocurre por un proceso concertado a través de un estado de transición cíclico. La palabra concertado significa que todos los cambios de enlace tienen lugar al mismo tiempo, en un solo paso, y no se involucran intermediarios. Las reacciones pericíclicas se clasifican en cinco categorías: reacciones de apertura y cierre de anillo electrocíclicas, reacciones de cicloadición y cicloconversión, rearreglos sigmatropicos, reacciones quelotrópicas y la reacción de transferencia de grupo³⁶.

R. B. Woodward y R. Hoffmann Propusieron a principio de los 50's las reglas para la permisibilidad de las reacciones pericíclicas. Una reacción pericíclica es posible sólo si las simetrías de los orbitales moleculares (OM) reactivos son las mismas que la simetría de los OM del producto. En otras palabras, los lóbulos de los orbitales moleculares reactivos deben tener el signo algebraico correcto para que ocurra el enlace en el estado de transición que lleva al producto.

De acuerdo con Fukui, necesitamos considerar sólo dos orbitales moleculares, llamados orbitales frontera. Estas orbitales fronteras son los orbitales moleculares de mayor energía ocupados (HOMO) y de menor energía desocupados (LUMO).

Acorde a Dewar y Zimmerman, cuando el estado de transición cumple la regla de Huckel $4n+2$ (aromática) se dice que la reacción es térmicamente permitida, pero si cumple la regla de $4n$ (antiaromatica) se dice que la reacción será térmicamente desfavorecida³⁷.

2.6.1 Reacciones de cicloadición

Una reacción de cicloadición es aquella en la cual dos moléculas insaturadas se adicionan entre sí, produciendo un producto cíclico. Una definición más completa nos dice que en una reacción de cicloadición se suman dos moléculas que son generalmente sistemas π y dan un producto cíclico, en cuyo proceso se da la formación simultánea de dos nuevos enlaces sigma³⁸.

Al igual que con las reacciones electrocíclicas, las cicloadiciones se controlan por la simetría de los orbitales de los reactivos. Si la reacción ocurre entre dos moléculas independientes la cicloadición se llama cicloadición intermolecular. Si los dos sistemas π reactantes se encuentran en la misma molécula, la reacción es nombrada como cicloadición intramolecular. La cicloreversión o retrocicloadición es exactamente la reversión de la cicloadición, un compuesto cíclico es fragmentado en dos moléculas por el rompimiento simultáneo de dos enlaces sigma, estas reacciones proceden necesariamente a través de un estado de transición cíclico³⁹.

Las reacciones de cicloadición son clasificadas acorde al número de electrones involucrados de cada uno de los sistemas π reactantes. El número de electrones de cada uno de los sistemas π es indicado entre corchetes con un signo más entre ellos.

La simetría de los orbitales de los reactivos regulan las cicloadiciones. Para que se efectúe una cicloadición exitosa, los lóbulos terminales de los dos reactivos deben tener la simetría correcta para que ocurra el enlace. Esto puede suceder en una de dos formas, que se denotan suprafacial y antarafacial. La cicloadición suprafacial tiene lugar cuando se efectúa una interacción enlazante entre los lóbulos de la misma cara de uno de los reactivos y los lóbulos de la misma cara del otro reactivo. Las cicloadiciones antarafaciales ocurren cuando hay un enlazamiento entre los lóbulos de la misma cara de uno de los reactivos y los lóbulos de la cara opuesta del otro reactivo³⁶ (Figura).

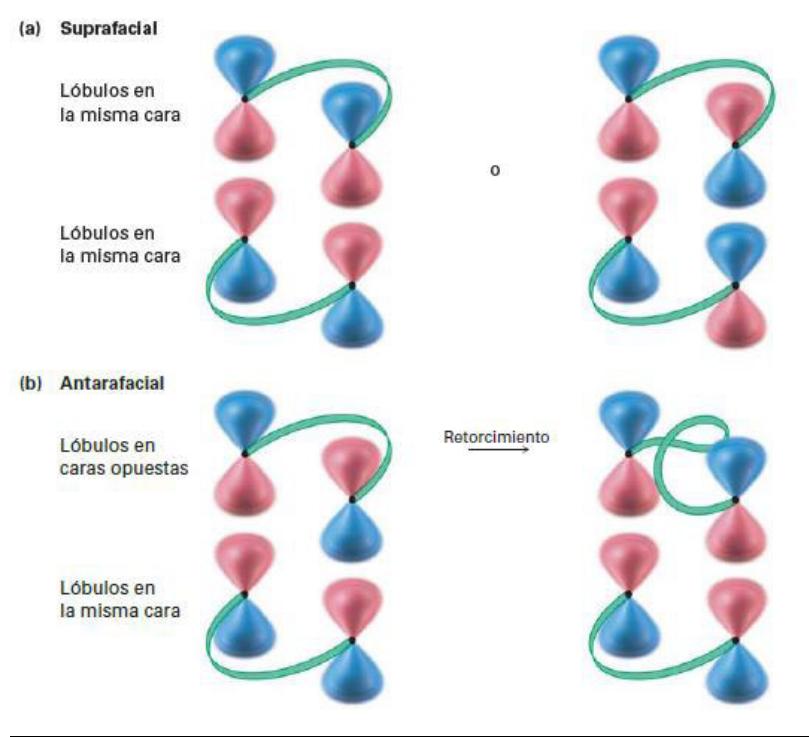


Figura 11. Orbitales de cicloadición

Las reacciones térmicas y fotoquímicas de cicloadición siempre tienen lugar por vías estereoquímicas opuestas. Se puede encontrar un orden de categorías de las cicloadiciones de acuerdo con el número total de pares de electrones (enlaces dobles) que participan en el rearreglo. Para una reacción térmica que comprende un número impar de pares de electrones tiene lugar por una vía suprafacial. Una reacción térmica entre un número par de pares de electrones debe presentarse siguiendo una vía antarafacial. Para las cicloadiciones fotoquímicas, estas selectividades se invierten³⁶.

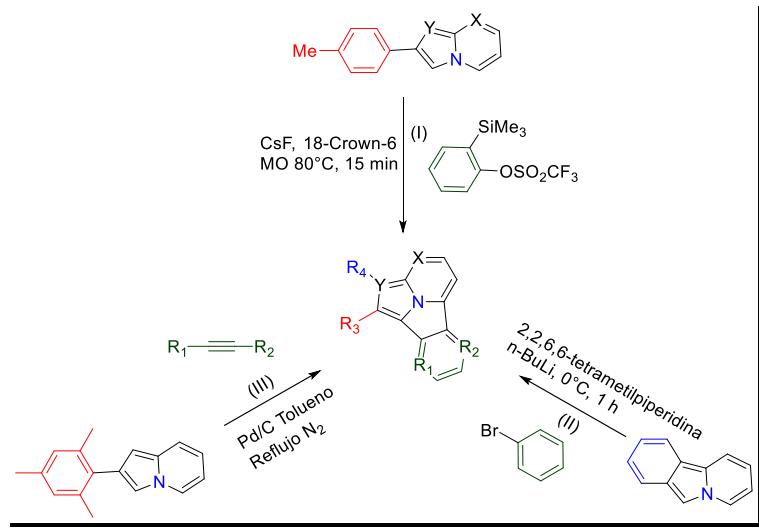
Tabla 1. Reglas estereoquímicas para las reacciones de cicloadición

Pares de Electrones (enlaces dobles)	Reacción Térmica	Reacción Fotoquímica
Número par	Antarafacial	Suprafacial
Número impar	Suprafacial	Antarafacial

2.6.2 Cicloadiciones con indolizinas

De acuerdo a lo mencionado en las reglas de Woodward-Hoffmann se necesita un número impar de dobles enlaces para llevar a cabo la cicloadición térmica suprafacial o un número par para una cicloadición antarafacial. En base a esto existen diversos estudios de cicloadiciones tanto suprafaciales como antarafaciales demostrando que ambas cicloadiciones son permitidas como la síntesis triazoles⁴⁰ mediante cicloadición $[3_{\pi}+2_{\pi}]$ o de prolinas⁴¹ bajo la misma metodología, la síntesis de oxetanos⁴² y ciclobutanos⁴³ mediante cicloadiciones $[2_{\pi}+2_{\pi}]$. además de cicloadiciones $[8_{\pi}+2_{\pi}]$ reportadas como la síntesis de Furanofenona⁴⁴ entre Dienilisobenzofuranos y alquinos.

Otras cicloadiciones $[8\pi+2\pi]$ interesantes son las generadas por indolizinas y bencinos o precursores de estos. Recientemente se han estudiado estos sistemas obteniendo sistemas aromáticos con interesantes propiedades fotofísicas como en el estudio realizado por el equipo de investigación de Cossio⁴⁵ y colaboradores donde se reporta la síntesis de 5a,9b-dihidrobenzo[a]imidazo-[5,1,2-c d]indolizina entre un precursor de bencino e imidazo [1, 2-a] piridina (pirimidina) (Esquema 5 I), en el cual los productos finales son moléculas aromáticas fluorescentes que emiten luz azul con buena intensidad de fluorescencia y rendimiento cuántico, además de esta metodología Teruyuki⁴⁶ y colaboradores proponen la cicloadición entre un derivado de indolizina y bromobenceno (Esquema 5 II) y Peiyuan⁴⁷ y colaboradores la cicloadición entre el derivado de indolizina y diferentes alquinos sustituidos (Esquema 5 III).



Esquema 5. Cicloadiciones $[8\pi+2\pi]$.

JUSTIFICACIÓN

3 Justificación

Los materiales orgánicos con actividad ONL juegan un papel importante en la óptica y en particular tienen un gran impacto en tecnología de la información y aplicaciones industriales, dirigiendo las investigaciones a la obtención de materiales con propiedades ópticas no lineales cada vez más eficientes y sobre todo con una económica y fácil vía de elaboración.

Los materiales de AONL pueden clasificarse en cristales iónicos, que esencialmente consisten en sólidos basados en poliedros de oxígeno, pero que presentan bajas respuestas (especialmente los materiales semiconductores) y son difíciles de incorporar a dispositivos micro electrónicos por su deficiente procesabilidad². Otra especie que presenta actividad ONL son moléculas orgánicas conjugadas tipo dador aceptor (DA) o *push pull*, generalmente compuestos sustituido DA, donde D y A son separados por un grupo espaciador aromático. La no linealidad óptica de organomoléculas puede mejorarse mediante la adición de grupos electrodonadores y eficientes electroatractores, así como optimizar la distancia entre los sustituyentes D y A.¹¹

La elección de cumarina como un fluoróforo surge del hecho de que posee propiedades fotofísicas tales como un cambio visible en sus longitudes de onda de excitación y emisión.⁴⁸ También los derivados de cumarinas ofrecen una gama de materiales orgánicos que ya se utilizan comercialmente en diferentes aplicaciones debido a su intensa fluorescencia tales como láser de colorantes, blanqueadores fluorescentes, materiales ópticos no lineales,¹⁶ además se han utilizado como capas de emisión en diodos orgánicos emisores de luz (OLED) y etiquetas fluorescentes por mencionar algunos.¹⁸

Los núcleos de indolizinas y azinas presentan una fuerte fluorescencia, propiedades fotofísicas y actividades terapéuticas antes mencionadas por lo que en la actualidad se han estudiado nuevos fluoróforos que contengan estos compuestos heterocíclicos y que además puedan aplicarse en diagnósticos clínicos y pruebas biomédicas⁴.

Con estos núcleos en mente y la arquitectura de los compuestos tipo *push-pull* es interesante la fusión de los mismos y la formación de una especie con un prometedor aumento y fusión de las propiedades individuales, principalmente la generación de una molécula con Propiedades ópticas no lineales capaz de ser aplicable es diferentes campos.

OBJETIVOS

4 Objetivos

4.1 Objetivo principal

Sintetizar la molécula hibridas tipo *push-pull* que presente una potencial actividad óptica no lineal y la evaluación de las mismas.

4.2 Objetivo específicos

- Sintetizar diversos núcleos de cumarinas con diferentes grupos funcionales.
- Bromar la serie de cumarinas.
- Encontrar las mejores condiciones de reacción para la síntesis de los núcleos de indolizinas mediante fuente microondas como fuente de energía
- Encontrar las mejores condiciones de reacción para realizar la cicloadición de los núcleos de indolizinas mediante fuente microondas como fuente de energía
- Introducir distintos sustituyentes alargadores de cadena y electroattractores en el núcleo de indolizina para propiciar y mejorar la actividad ONL.
- Caracterizar cada compuesto mediante las técnicas espectroscópicas y espectrométricas necesarias (RMN, IR, UV-VIS, CG-MS).
- Evaluar AONL de los productos finales.

HIPÓTESIS

5 Hipótesis

Los diferentes grupos sustituyentes en el núcleo de cumarina fungirán como donadores de densidad electrónica en una molécula híbrida donde los receptores serán los grupos sustituyentes electroatractores del núcleo de indolizina. Los grupos donadores, en conjunto con los grupos electroatractores y los núcleos cumarina e indolizina que servirán de espaciadores en la molécula, incrementarán la conjugación en el sistema para obtener una estructura *push-pull* (dador-aceptor) que ofrecerán estables y eficientes propiedades ópticas no lineales.

PARTE EXPERIMENTAL

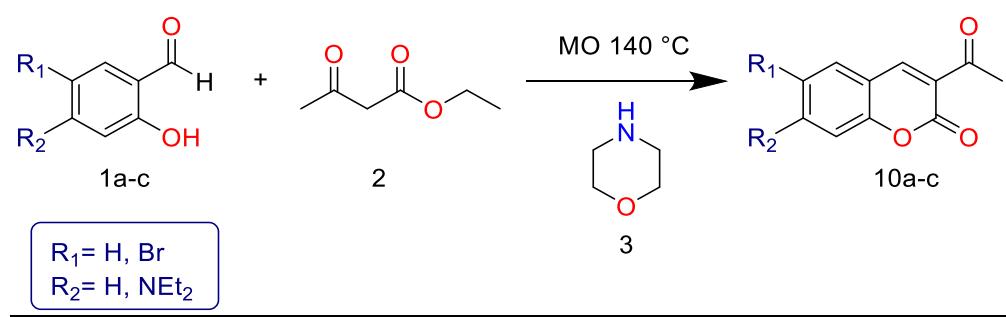
6 Parte Experimental

Los reactivos utilizados se adquirieron comercialmente en Sigma-Aldrich. El etanol (EtOH) utilizado en las reacciones fue grado reactivo. Para los productos purificados por cromatografía en columna, se utilizó como fase estacionaria sílica gel de 230-400 Mesh, soportada en columnas de 2x13 cm. Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un medidor de puntos de fusión COLE-PARMR-IA-9100X1. La espectroscopia de IR se obtuvo en un espectrómetro Spectrum 100. Los espectros de UV-Vis fueron realizados en un espectrofotómetro Perkin Elmer, Lambda 25. Los espectros de RMN 1H, 13C y los diferentes experimentos se obtuvieron en un equipo de resonancia marca Bruker de 500 MHz. Los chromatogramas de MS se obtuvieron en un equipo de SM (ESI-TOF) de alta resolución marca Bruker. Las reacciones promovidas por microondas se realizaron en un equipo de microondas (**MO**) CEM-Discover®.

Los desplazamientos químicos (δ) están reportados en partes por millón (ppm), tomando como referencia interna el tetrametilsilano (TMS), empleando como disolvente CDCl₃ y DMSO.

6.1 Método general para la síntesis de 3-acetilcumarinas

En un Tubo para Microondas CEM-Discover® se adiciona 1 equivalente-mol del salicilaldehído correspondiente **1a-c** y 1,2 equivalentes-mol de acetoacetato de etilo **2**, al tubo se adicionan 2.5 ml de etanol absoluto, un agitador magnético para tubo de microondas y 10% en peso de Morfolina **3**. Finalmente se cierra el tubo con una tapa especial para el tubo de MO.



Esquema 6. Síntesis de 3-acetylcoumarinas

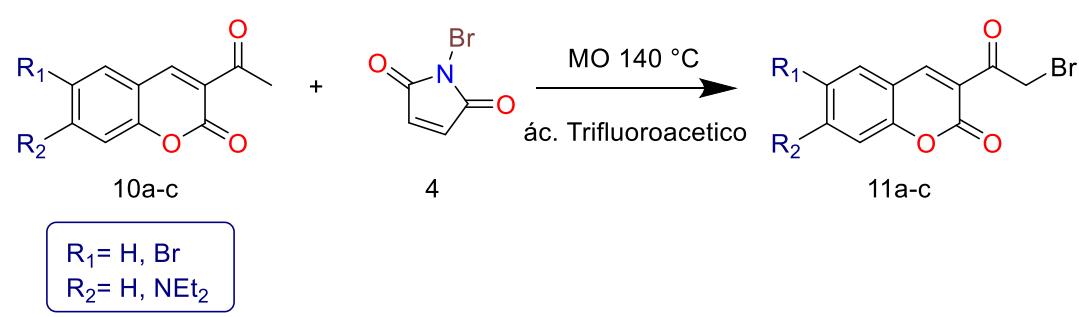
En base a la metodología reportada por el grupo de investigación⁴, se utilizaron EtOH absoluto y morfolina como las mejores condiciones en disolvente y catalizador, extrapolándolas ahora a una nueva fuente de energía. La fuente de energía para la reacción utilizada, es el equipo de MO CEM-Discover debido a su eficacia para la síntesis en compuestos cumarinicos¹⁶.

Se coloca el tubo en el MO y se programa el método a una temperatura de 140°C potencia de 150 W donde los tiempos de reacción varían para cada uno de los derivados preparados **10a-c** entre 5 a 30 minutos. Durante este proceso se determina el avance de la reacción por cromatografía en capa fina (*c.c.f*) en un sistema Hex:AcOEt (7:3) hasta observar la desaparición del saliciladehido **1a-c**. Los productos de reacción se purifican de acuerdo a sus solubilidades, para los productos **10a** y **10c** se procede con una recristalización en EtOH/H₂O, mientras que para el producto **10b**, en primera instancia se realiza una extracción CH₂Cl₂/H₂O donde se conserva la fase orgánica para finalmente purificar mediante columna de separación cromatográfica en el mismo sistema de elución.

Los productos puros se filtran, secan, pesan y se les realiza las determinaciones espectroscópicas correspondientes para su caracterización.

6.2 Método general para la alfa bromación del acetilo de las 3-acetilcumarinas, síntesis de 3(2 bromoacetil)cumarinas y sus derivados

En la síntesis de los compuestos **11a** y **11c** se mezclaron en un tubo para MO 1 equivalente-mol de los correspondientes **11a** y **11c** y 1,1 equivalentes-mol de Nbromosuccinimida **4**, al tubo se adicionan 2.5 ml de acetonitrilo, un agitador magnético para tubo de microondas y 1.2 equivalentes de ácido trifluoroacético como catalizador **5**. Finalmente se cierra el tubo con una tapa especial para el tubo de MO.



Esquema 7. Halogenación alfa de 3 acetilcumarinas

De acuerdo con la investigación reportada por el grupo de investigación, el acetonitrilo y el ácido trifluoroacético fueron el resultado de diversos experimentos como las mejores condiciones en disolvente y catalizador respectivamente⁴⁹, ahora aplicadas en el equipo de MO CEM-Discover para optimizar los tiempos de reacción.

Metodología 1. El equipo se programó a 140°C a 150 W probando con tiempos de entre 5 y 30 minutos. Durante este proceso se determina el avance de la reacción por *c.c.f* en un sistema Hex:AcOEt (7:3) hasta observar la desaparición de los compuestos **10a** y **10c** en cada reacción.

Los productos de reacción se purifican de acuerdo a sus solubilidades, para los productos **11a** y **11c** se procede con una recristalización en EtOH/H₂O. Los

productos puros se filtran, secan, pesan y se les realiza las pruebas espectroscópicas correspondientes para su caracterización.

Metodología 2. Para la obtención del derivado **11b** se procede de manera diferente, en este experimento, se utiliza un matraz de 50 ml en el que se disuelve 1 equivalente del compuesto **10b** la menor cantidad de EtOH absoluto (10 ml), por separado se prepara una solución con 2 equivalentes de CuBr₂ en la menor cantidad de EtOH absoluto³¹, el matraz es colocado en agitación y se adiciona la disolución de CuBr₂ lentamente, terminada la adición, el matraz se lleva a un calentamiento de reflujo mediante una mantilla, la reacción se monitorea mediante *c.c.f.* la purificación del compuesto **11b** consiste en la separación de los subproductos mediante una columna de separación cromatográfica en un sistema de elución 7:3 Hexano/Diclorometano. El producto puro es analizado mediante técnicas espectroscópicas.

6.3 Método General para la síntesis de imidazo[1,2-a]azinas sustituidas

En un Tubo para MO CEM-Discover se adiciona 1 equivalente-mol de la 3(2bromoacetil)cumarina correspondiente **11a-c** y 1,2 equivalentes-mol del sistema 2-amino correspondiente **6a-f** (Figura 12).

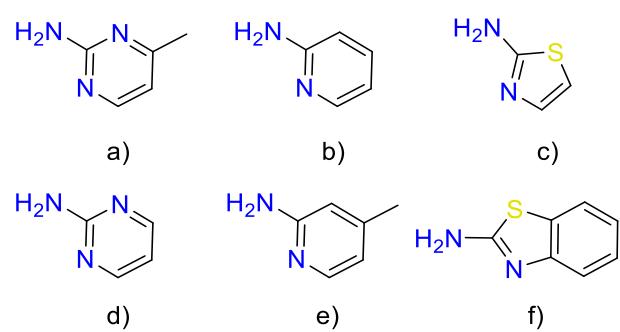
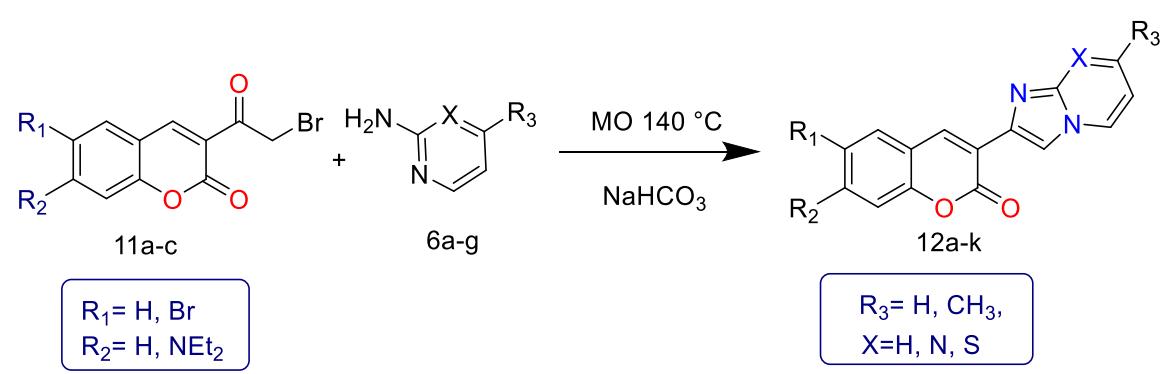


Figura 12. Sistemas 2-amino utilizados

Posteriormente se adicionan 2.5 ml de etanol absoluto, un agitador magnético para tubo de microondas y 1.8 equivalentes de NaHCO₃ como catalizador. Finalmente el tubo es cerrado y colocado en el MO.



Esquema 8. Síntesis de imidazo[1,2-a]azinas

Basados en los estudios reportados por el grupo de investigación⁴, se implementó una síntesis tipo Chichibabin para generar los derivados **12a-j**. En la reacción se utilizó EtOH absoluto como disolvente y NaHCO₃ como catalizador de acuerdo al estudio previo de las mejores condensaciones de reacción para la cicloadición.

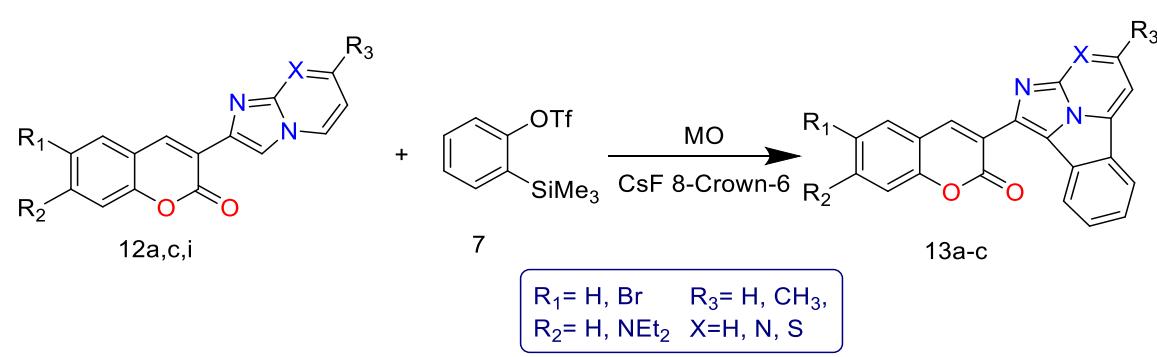
Como fuente de energía se utilizó el MO CEMDiscover® en base a las investigaciones realizadas que reportan una mayor eficiencia y reducción de tiempo en la síntesis orgánica.^{29 50}

El equipo se programó a 140°C a 150 W variando los tiempos de reacción. Durante este proceso se determina el avance de la reacción por c.c.f en un sistema Hex:AcOEt (7:3) hasta observar la desaparición de los compuestos **11a** y **11c** en cada reacción.

Los productos **12a** y **12b** se purificaron mediante recristalización EtOH/H₂O mientras que los compuestos **12c-j** necesitaron ser purificados mediante columna de separación cromatográfica.

6.4 Método general para la reacción de cicloadición [8_π+2_π]

Para la preparación de los derivados **13a-c**, se utilizaron los compuestos **12a**, **12c** y **12i** respectivamente, estos se adicionan en un tubo para MO, junto con el precursor de bencino 2-(trimetilsilil)feniltrifluorometanosulfonato **7** además de CsF, y la misma cantidad del éter corona (8-crown-6) en acetonitrilo como disolvente (esquema 9). Una vez preparado el tubo, se agrega un agitador y se tapa para introducirlo al MO.



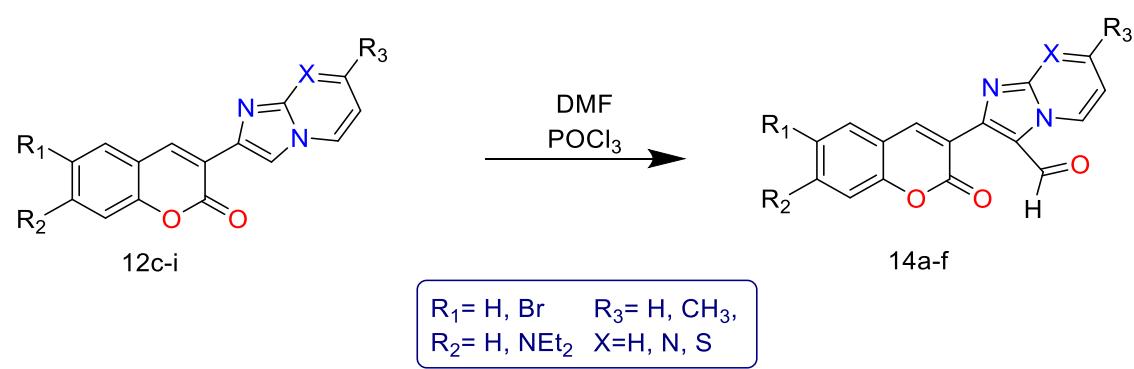
Esquema 9. Cicloadición [8+2]

Para esta síntesis la bibliografía reporta rendimientos ineficientes por lo que se realiza una variación en las condiciones tanto de fuente de energía, temperatura y número de equivalentes. Los Productos obtenidos **13a-c** fueron purificados mediante columna de separación cromatográfica, se secaron y se analizaron mediante las pruebas espectroscópicas correspondientes.

6.5 Método general para la formilación de los grupos imidazo[1,2-a]azinas

La formilación de los compuestos **12c-h** fue realizada mediante la metodología de Vilsmeier-Haak pues presenta una alta eficiencia en las investigaciones reportadas⁵¹ y representa la introducción de diferentes sustituyentes

en posiciones específicas de estas moléculas, también es una metodología que se ha podido implementar en diferentes núcleos como pirroles, tiofenos, indoles, bipirroles, porfirinas y clorinas⁵².



Esquema 10. Formilación de Vilsmeier-Haack

La formilación se lleva a cabo en el C-1 del núcleo de indolizina de acuerdo a la reactividad que presentan estos sistemas²⁵, esto debido a que la posición C-3 está bloqueada para los sistemas propuestos.

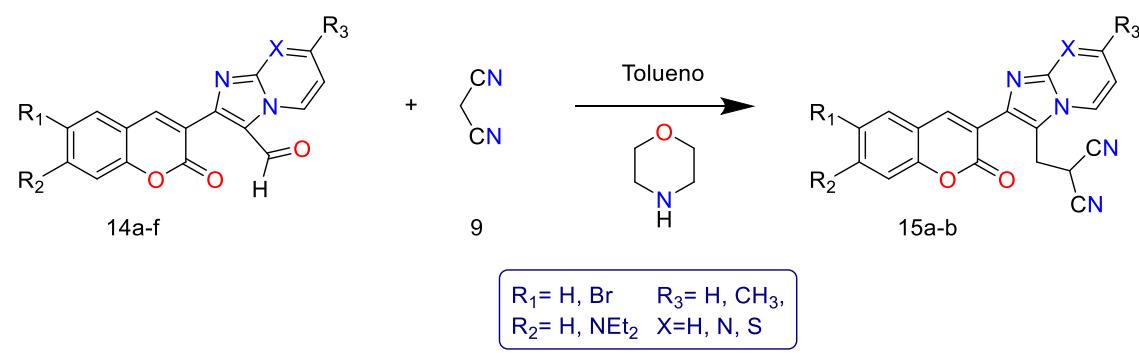
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se colocan 1 equivalente de los derivados **12c-h**, el matraz se sella y se purga con Nitrógeno gaseoso, una vez purgado el sistema se añade la menor cantidad de N,N-dimetilformamida (DMF) requerida para disolver al reactivo **12c-h**. En otro matraz de fondo redondo de 50 ml previamente sellado, empacado con un agitador y purgado con Nitrógeno si añade 1 equivalente de DMF y se coloca en un baño de hielo por 10 min. En seguida se adiciona lentamente 1.1 equivalentes de oxicloruro de Fosforo ($POCl_3$) y se mantiene la mezcla en agitación constante en el baño de hielo por 15 min para generar el ion cloroiminio. Finalmente la solución del reactivo **12c-h** se transfiere al matraz del ion cloroiminio mediante una cánula de acero y el matraz se lleva a una mantilla de calentamiento y agitación a 60°C por una hora.

Los productos **14a-f** se fueron purificados mediante lavados de solución saturada de $NaHCO_3$ y agua, además de una columna de separación

cromatográfica, los productos se secaron y se analizaron mediante las pruebas espectroscópicas correspondientes.

6.6 Método general para la condensación de los núcleos imidazo[1,2-a]azinas-3-carbaldehido

La química del malononitrilo es muy versátil ya que gracias a los grupos electroatractores que posee, vuelve muy ácidos a los hidrógenos del metileno, esto lo vuelve ideal para las condensaciones tipo Knoevenagel⁵³. El Malononitrilo ha sido ampliamente utilizado en condensaciones para generar moléculas polares con aplicaciones como transferencia de carga y electrones⁵⁴, o en síntesis de heterociclos como cromonas⁵⁵ e indoles⁵⁶ y en síntesis One Pot para generar tiopiranos⁵⁷.



Esquema 11. Condensación de núcleos imidazo[1,2-a]azinas-3-carbaldehido

La reacción para sintetizar los compuestos **15a** y **15b** se llevó a cabo mediante una condensación tipo Knoevenagel entre el malononitrilo **9** y los derivados **14b** y **14e** respectivamente en tolueno como disolvente y catalizados por

morfolina. La reacción se llevó a cabo con calentamiento térmico con trampa Dean Stark (Figura 13).

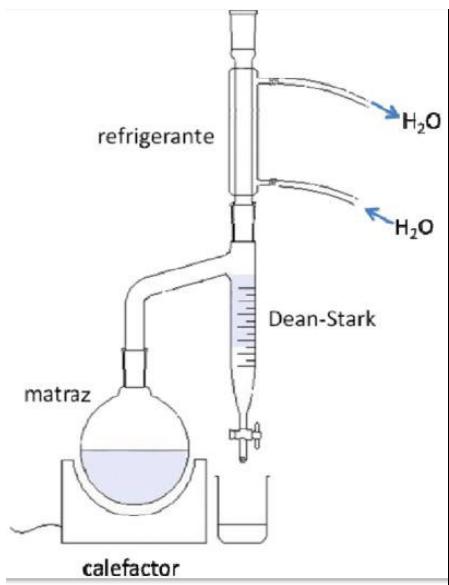


Figura 13. Sistema de reflujo con trampa Dean Stark

6.7 Métodos de evaluación No lineal

6.7.1 Anillos de auto-difracción

La auto-modulación de fase pertenece a una clase de fenómenos que se originan en la interacción entre la divergencia de la propagación de un haz de láser y la fotorrespuesta de un medio no lineal. Un haz gaussiano modula su propio perfil de fase mediante la inducción de un gradiente de índice de refracción, que impone a su vez el desplazamiento de fase correspondiente en el campo óptico. Interferencias constructivas y destructivas dentro del haz generan un conjunto de anillos de difracción circular (Figura 14), que típicamente se observan en el campo lejano⁵⁸.

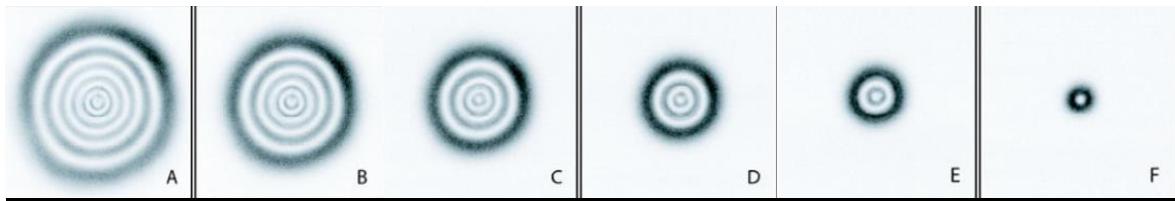


Figura 14. Anillos de auto-difracción a A)25W, B)12W, C)8W, D)6W, E)4W y F)1.9W

Este efecto se ha visto en líquidos, cristales líquidos, cristales fotorrefractivos, cristales de estado sólido, vapores atómicos y materiales incluso biológicos. El modelo estándar para la formación de anillos no lineales asume un medio tipo Kerr con índice de refracción no lineal $n=n_0 + n_2 I$ donde n_2 es proporcional a la susceptibilidad no lineal de tercer orden $\chi^{(3)}\text{⁵⁹}$.

A pesar de la abundancia de trabajos experimentales sobre este efecto, su comprensión cuantitativa para ciertos medios aún es deficiente. Tampoco se observa constante la relación “intensidad de haz-amplitud de radio” la cual según se predice en la teoría de Keer debe ser proporcional. Sin embargo esta técnica es adecuada para identificar cualitativamente la actividad no lineal de tercer orden que presentan los medios.

El arreglo óptico se compone de un láser de Argón de 514 nm y potencia variable, una celda de cuarzo de 2 mm en donde se agregó la solución con los diferentes compuestos a una concentración de $1 \times 10^{-4}\text{g/L}$, la celda es colocada a 8 cm de una lente que enfoca el haz del láser, finalmente un blanco en el campo lejano donde se proyectan los anillos (Figura 15).

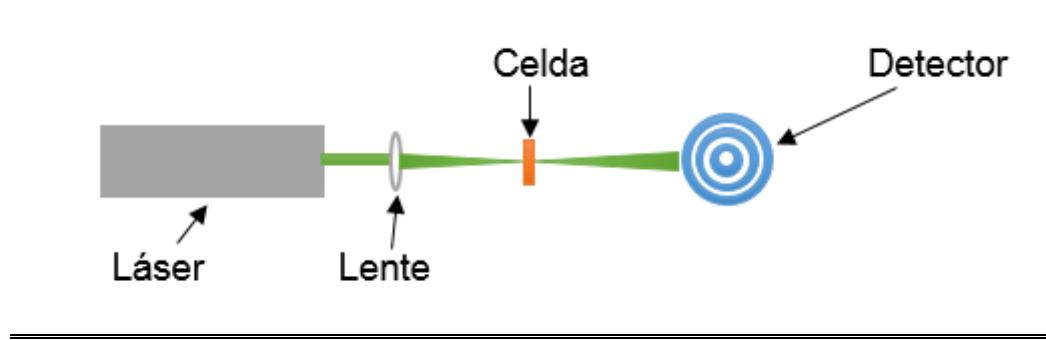


Figura 15. Arreglo para análisis de anillos de auto-difracción.

6.7.2 Z-Scan

La técnica de Barrido en Z-scan es un método práctico para la medición de propiedades ópticas no lineales (refracción y absorción no lineal). 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, y consiste en desplazar la muestra en dirección del eje óptico, a lo largo de 2 veces la distancia de Rayleigh, y 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 de la distancia focal en la que el radio mínimo del haz se mantiene constante. El valor de dos veces esta distancia es llamada la profundidad del foco, y es en la que se desplaza la muestra, por ser en la que se aprecian los fenómenos de auto-enfoque y auto-desenfoque en los materiales no lineales⁶⁰.

La radiación electromagnética se centra en la muestra estudiada en un arreglo similar al de anillos de auto-difracción (Figura 16 a), con la variante de que la muestra se desplaza en intervalos desde una distancia $-z$ hasta $+z$ ⁶¹ (2 veces la distancia de Rayleigh). La transmisión de la radiación que sale de la muestra se mide en campo lejano con un detector para generar una curva característica (Figura 16 b) donde la diferencia del valor entre el pico y el valle se utilizan en el modelo matemático reportado por Ramirez-Martínez⁶² y colaboradores para calcular

el índice de refracción no lineal emitido. Dentro del campo de ONL se han reportado diversos materiales con rangos de índices de refracción no lineal variables, dentro de los que se enlistan: Vidrio 10^{-16} a 10^{-14} , Vidrio dopado con tierras raras 10^{-17} a 10^{-7} y Materiales orgánicos 10^{-10} a 10^{-8} considerados los últimos dos grupos como buenos materiales que presentan no linealidad.

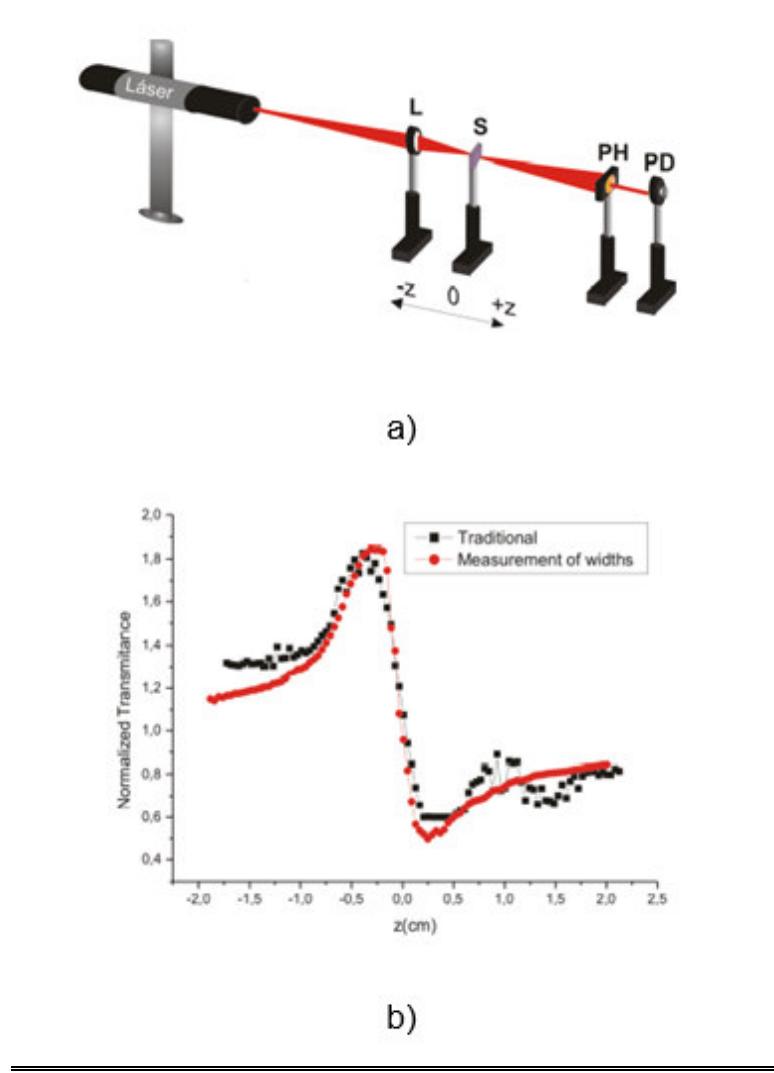


Figura 16. a) Arreglo de Z-Scan. b) Grafica característica de técnica Z-Scan.

Para realizar las pruebas se utilizó un arreglo como el de la figura 16 con un láser de Argón de 514 nm de longitud de onda, la lente se encontraba a 8 cm del foco, las muestras fueron leídas en una celda de cuarzo de 2 mm de espesor a una concentración de $1 \times 10^{-4} \text{ M}$.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7 Resultados y Discusión

7.1 De las 3-acetilcumarinas

Las cumarinas han sido estudiadas dentro del grupo de investigación en sus actividades biológicas como antifúngicos⁴⁹ y por sus propiedades fotofísicas de ONL⁴, de estos estudios se han tomado como base algunas condiciones de reacción para el desarrollo de este trabajo.

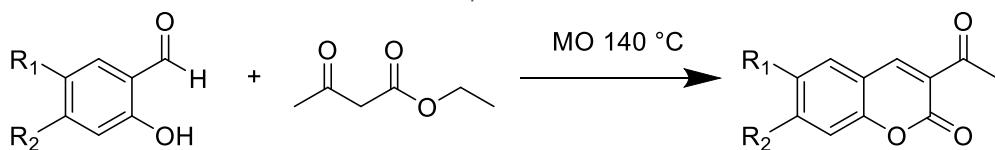
En la primera etapa se sintetizaron 3 núcleos de 3-acetilcumarinas mediante la metodología de Knoevenagel, uno sin sustituyentes, el segundo con un grupo electrodonador y el tercero con un sustituyente parcialmente electroatractor, **10a**, **10b** y **10c** respectivamente, con la intención de comparar el efecto de los sustituyentes en las moléculas objetivo tipo *push-pull*.

7.1.1 Resultados de la síntesis

De acuerdo a la metodología explicada en la parte experimental, para esta etapa se utilizaron las mejores condiciones de reacción reportadas por el grupo de investigación cambiando la fuente de energía por un MO CEM Discover® y variando los tiempos de reacción.

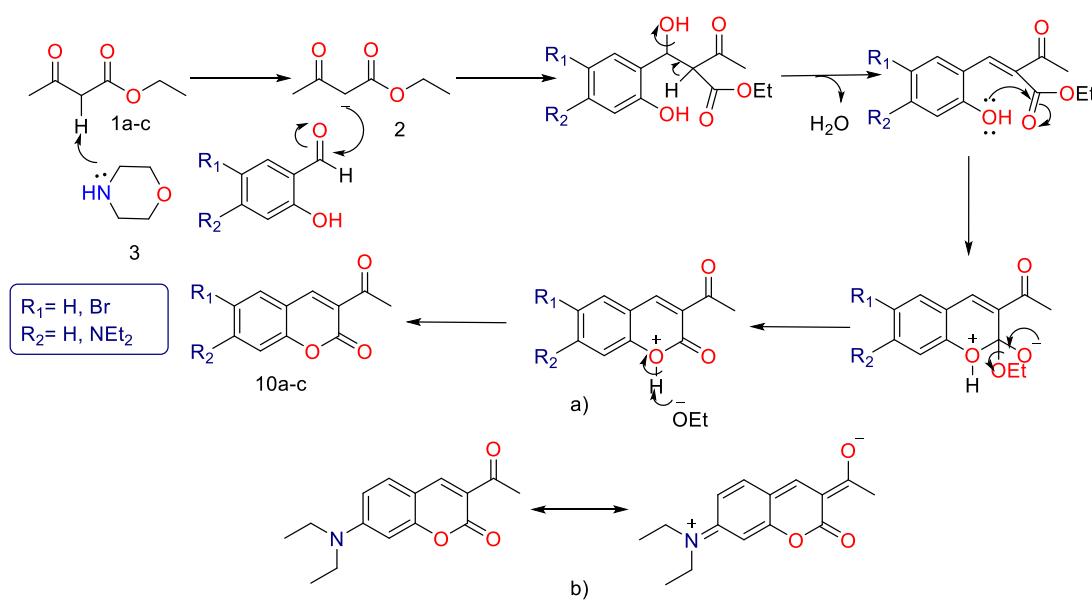
La siguiente tabla muestra los tiempos de reacción y los rendimientos para los compuestos **10a-c**.

Tabla 2. Resultados de los compuestos derivados 3-acetilcumarinas.



Producto	R ₁	R ₂	Disolvente	Catalizador	Fuente de energía	Tiempo (min)	Rendimiento %
10a	H	H	EtOH absoluto	Morfolina	MO	5	90.3
10b	H	NEt ₂				5	82
10c	Br	H				20	90

Los productos **10a** y **10c** de esta etapa fueron purificados mediante recristalización utilizando EtOH/H₂O, mientras que para **10b** se procedió con purificación mediante columna cromatográfica. En los productos se encontraron resultados de buenos a excelentes considerando sobre todo una drástica reducción en los tiempos de síntesis a los previamente reportados. El menor rendimiento observado en el compuesto **10b** puede explicarse debido al sustituyente NEt₂ en posición 7 que por su capacidad de deslocalizar su densidad electrónica (Figura 17 b) produce una estabilización mayor en el salicilaldehido volviendo menos reactivo al carbonilo en comparación con los otros salicilaldehidos.



Esquema 12. Mecanismo de reacción para la síntesis de 3-acetylchromen-2-ones. b) Formas resonantes para el compuesto 10b

7.1.2 caracterización de los derivados de 3-acetilcumarinas

La elucidación estructural de los derivados 3-acetilcumarinas o 3-acetil-2H-cromen-2-ona **10a-c** se realizó mediante diferentes técnicas espectroscópicas como infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear (RMN ^1H , ^{13}C y experimentos de dos dimensiones), espectroscopía UV-VIS y Espectrometría de gases-masas para de cada uno de ellos.

Debido a que estos compuestos ya han sido estudiados por el grupo de investigación⁴, se presentan los siguientes espectros para confirmar la obtención de los derivados tomando al compuesto **10b** como modelo para ejemplificar en RMN de ^1H (Figura 17) al resto de los derivados ya que estos son muy similares en su estructura.

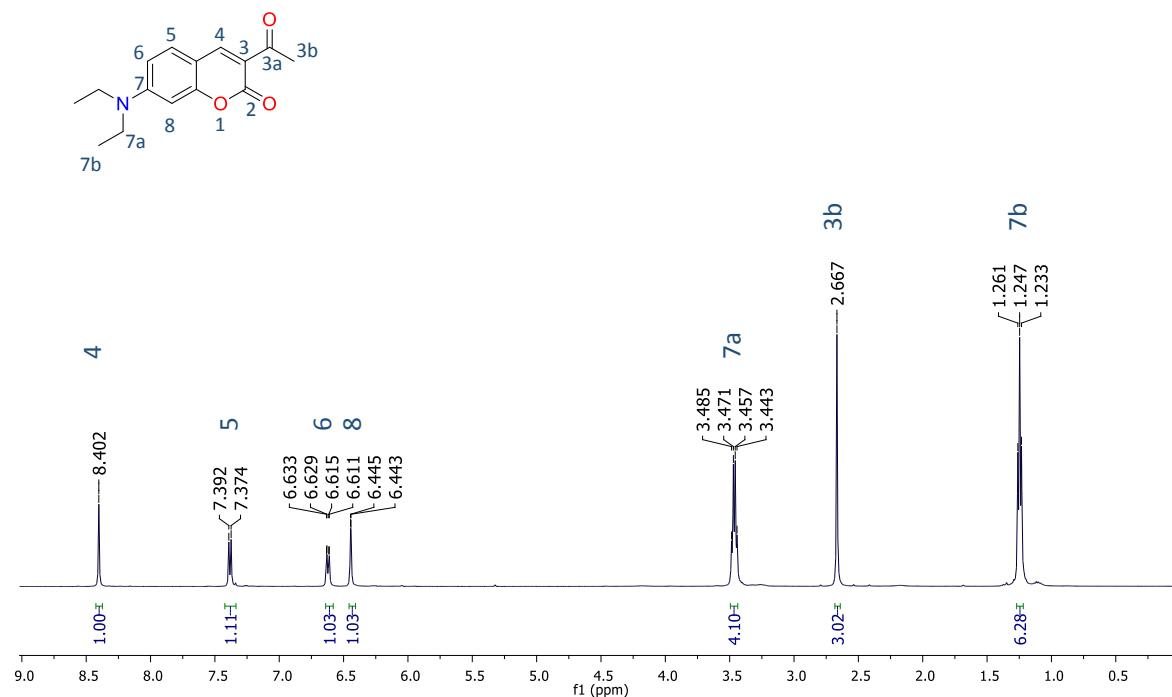


Figura 17. Espectro de ^1H de RMN del compuesto **10b** en equipo Bruker de 500 MHz.

En la tabla 3 se presentan las señales análogas características H-4 y H-3b de ^1H para los derivados de 3 acetil cumarina. También se presentan los espectros de masas de los derivados mencionados (Figura 19).

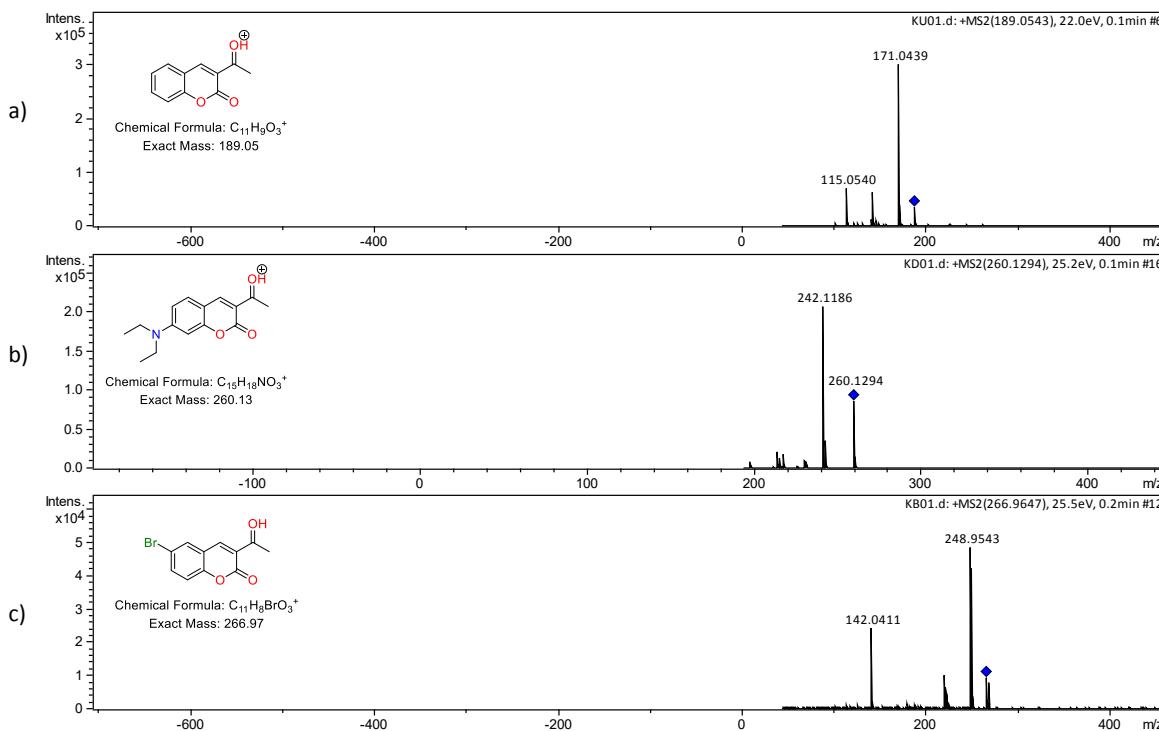


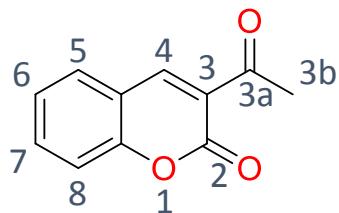
Figura 18. Espectros de MS mediante técnica ESI de los compuestos a) 10a b) 10b y c) 10c

Tabla 3. Desplazamientos químicos de los protones H-4 y H-3b observados en RMN ^1H 500 MHz, CDCl_3 para las 3-acetilcumarinas.

Producto	Nombre	H-4	H-3b
10a	3-acetyl-2H-cromen-2-ona	8.489	2.708
10b	3-acetyl-7-(diethylamino)-2H-cromen-2-ona	8.402	2.667
10c	3-acetyl-6-bromo-2H-cromen-2-ona	8.602	2.579

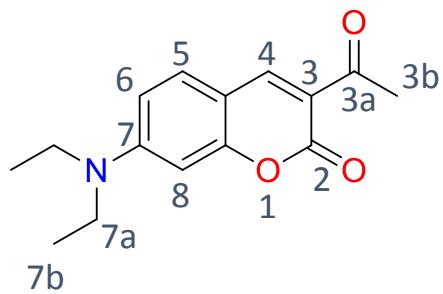
7.1.3 Descripción de los derivados 3-acetilcumarina

Figura 19. 3-acetil-2H-cromen-2-ona (10a)



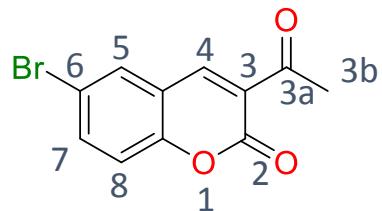
Rendimiento: 90.3%; sólido color amarillo claro; p.f. 113-115°C; IR (KBr) ν_{max} / cm⁻¹= 3030, 1936, 1741, 1678, 1232, 1210, 758; UV-Vis (MeOH) λ_{max} /nm = 297.42; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃ TMS) δ 8.51(s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 2.74 (s, 3H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 195.5, 159.2, 155.3, 147.4, 134.3, 130.2, 125.0, 124.9, 118.3, 116.7, 30.5.

Figura 20. 3-acetil-7-(diethylamino)-2H-cromen-2-ona (10b)



Rendimiento: 82%; sólido color amarillo canario; p.f. 150-151°C; IR (KBr) ν_{max} / cm⁻¹= 2968, 2929, 2871, 1911, 1891, 1725, 1664, 1275; ; $\lambda_{\text{max}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)/\text{nm}$ = 243, 312; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ= 8.44 (s, 1H), 7.39 (d, $J= 9$, 1H), 6.62 (dd, $J= 9$, 2.4, 1H), 6.46 (d, $J= 2.4$, 1H) 3.46 (c, $J= 3.45$, 4H), 2.68 (s, 1H), 1.24 (t, $J= 2.4$, 6H); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ= 188.0, 162.0, 158.7, 153.0, 147.7, 131.8, 116.3, 109.8, 108.2, 96.6, 45.1, 30.4, 12.4.

Figura 21. 3-acetil-6-bromo-2H-cromen-2-ona (10c)

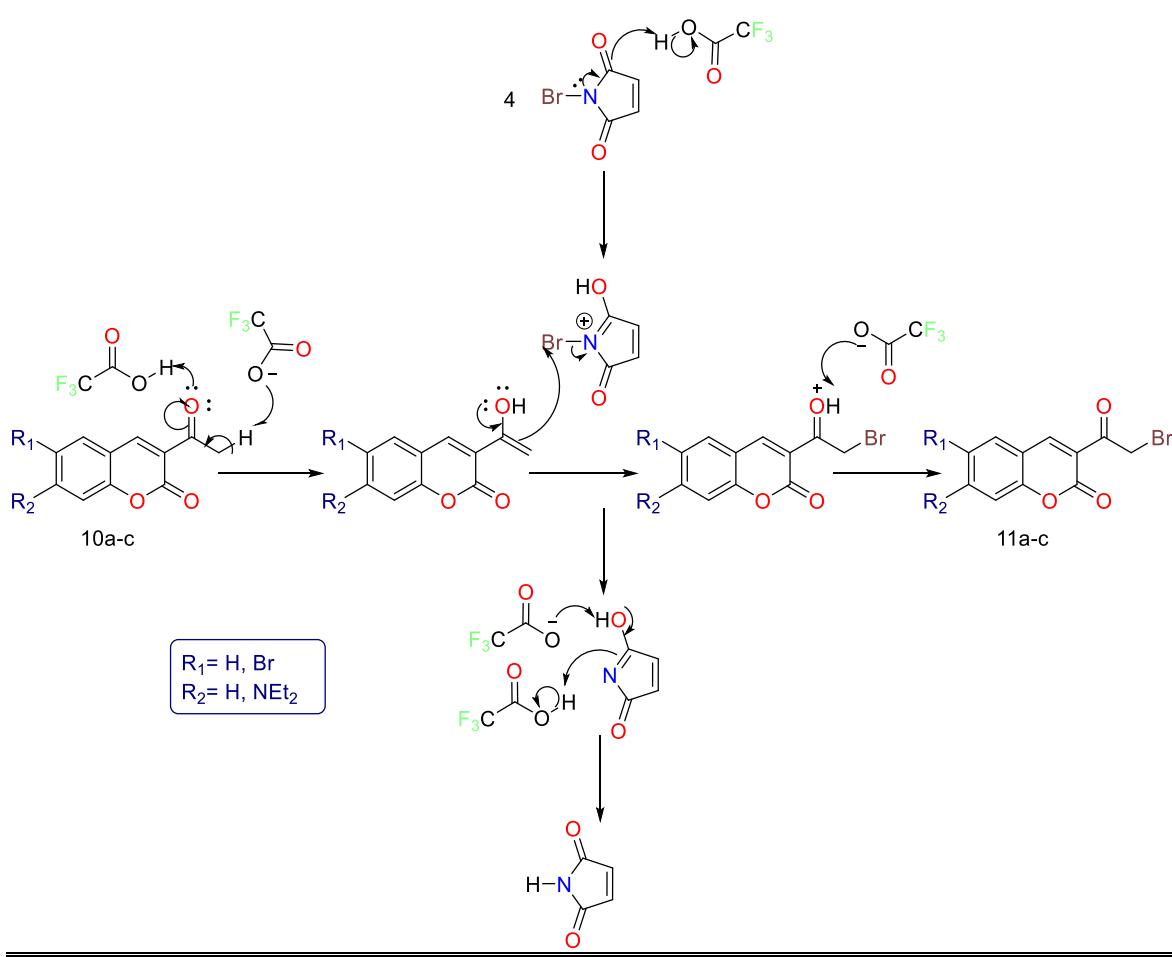


Rendimiento: 85%; sólido color crema; p.f. 221-223°C; IR (KBr) ν_{max} / cm⁻¹= 3043, 1925, 1735, 1675, 1233, 1205, 835, 770, 559;; UV-vis λ_{max} (MeOH)/nm=291, 348 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ = 8.61 (s, 1H), 8.22 (s, *J*=2.2, 1H), 7.89 (dd, *J*= 8.8, 2.2, 1H), 7.45 (d, *J*= 8.8, 1H) 2.58 (s, 1H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ = 188.90, 158.88, 155.43, 149.54, 135.12, 130.43, 125.31, 122.19, 118.15, 116.91, 35.59.

7.2 De las 3(α -bromoacetil)cumarinas

Una vez que se sintetizaron los derivados de 3-acetil-2H-cromen-2-ona, se procedió a halogenar la posición alfa al carbonilo (Esquema 13 y 14), al igual que la etapa anterior, esta α -halogenación ya había sido estudiada previamente por el grupo de investigación, generando las mejores condiciones en cuanto a catalizador y disolvente, por lo que en este estudio se procede a encontrar los tiempos adecuados para una halogenación con una fuente de microondas

La elucidación estructural de los compuestos 3-(α -bromoacetil)cumarinas o 3-acetil-2H-cromen-2-ona **10a-c** se realizó mediante diferentes técnicas espectroscópicas como infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear (RMN ¹H, ¹³C y experimentos de dos dimensiones), espectroscopia UV-VIS y Espectrometría de gases-masas de cada uno de ellos.

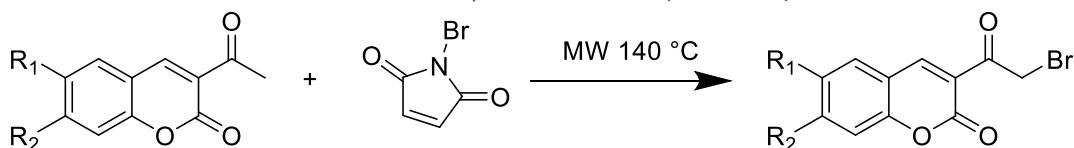


Esquema 13. Mecanismo de reacción para la α -halogenación de las 3-acetilcumarinas.

7.2.1 Resultados de la síntesis

De acuerdo con los estudios realizados⁴⁹, el disolvente adecuado para la síntesis es el acetonitrilo con ácido trifluoroacético como catalizador para la mayoría de los derivados, entonces se procedió a la síntesis mediante la metodología antes descrita de los compuestos 11a y 11c mediante MO obteniendo resultado excelentes pues el crudo de reacción presenta un solo producto casi limpio el cual se purificó mediante extracciones Diclorometano/agua y una recristalización EtOH/agua con rendimientos de 95.4% y 91 respectivamente (Tabla 4).

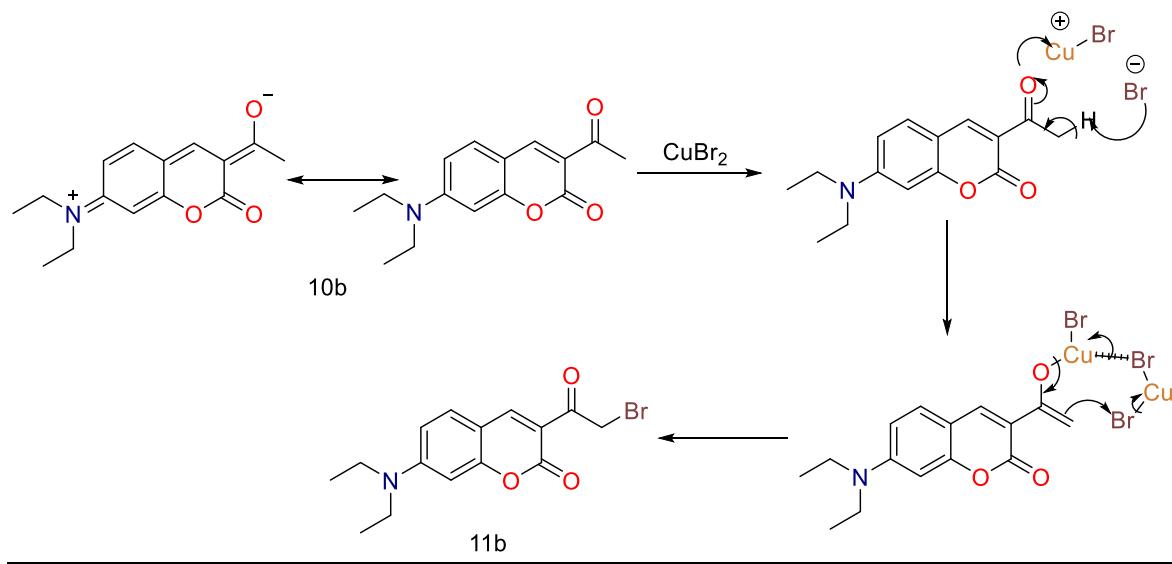
Tabla 4. Resultados de los compuestos derivados 3(Bromoacetyl)cumarinas.



Producto	R ₁	R ₂	Disolvente	Catalizador	F. de energía	Reactivos Bromante	Tiempo (min)	Rendimiento %
11a	H	H	Acetonitrilo	Ac. Trifluoro- acetico	MO	NBS	15	95.4
11b	H	NEt ₂				NBS	15	23
11c	Br	H				NBS	15	91
11b	H	NEt ₂	EtOH abs.	---	Termico	CuBr	90	75

La síntesis de 11b resultó ser problemática bajo la primera metodología obteniendo solo el 23% de rendimiento del producto deseado, esto se explica debido al sustituyente NEt₂ en posición 7 que al deslocalizar su densidad genera una especie más estable que vuelve menos ácidos a los hidrógenos α carbonílicos, por lo que se probaron otras condiciones.

Mediante la metodología 2 aunque, fue imposible evitar la dibromación del compuesto 10b, esta se logró mantener en una producción baja y se obtuvo un buen rendimiento del producto deseado (75%). La reactividad observada mediante esta metodología se puede explicar enfocándonos en la sal de cobre, pues al utilizar CuBr₂ como halogenante, este actúa al mismo tiempo como ácido de Lewis y se coordina al oxígeno del grupo carbonilo provocando que aumente la acidez de los hidrógenos α al carbonilo, donde uno de los bromos provenientes de la sal de cobre, extrae uno de estos hidrógenos, provocando que se libere HBr, esto da como resultado que el Cu⁺² se reduzca a Cu⁺¹, haciendo más lábil la coordinación del Cu⁺¹ al carbonilo, formándose una especie análoga al enol la cual extrae uno de los bromos de otra molécula de CuBr₂ reduciéndola para finalmente liberar dos moléculas de CuBr del proceso total (Esquema 14)



Esquema 14. Mecanismo de reacción para el derivado 11b.

El compuesto 11b fue separado y purificado mediante una columna de separación cromatográfica de 0.5 in de diámetro con un sistema de elución 7:3 Hexano / Diclorometano, logrando分离 el producto monobromado (Figura 18) deseado del subproducto dibromado observado,

7.2.2 Caracterización de los derivados 3(α -bromoacetyl)cumarinas

La elucidación estructural de los derivados 3(α -acetil)cumarinas o 3-(2-bromoacetyl)-2H cromen-2-ona **11a-c** se realizó mediante diferentes técnicas espectroscópicas como infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear (RMN 1H, 13C y experimentos de dos dimensiones), espectroscopía UV-VIS y Espectrometría de gases-masas para de cada uno de ellos.

Debido a que estos compuestos ya han sido estudiados por el grupo de investigación⁴, se presentan los siguientes espectros para confirmar la obtención de los derivados tomando al compuesto **11b** como modelo para ejemplificar en RMN de ¹H (Figura 22) al resto de los derivados ya que estos son muy similares en su estructura.

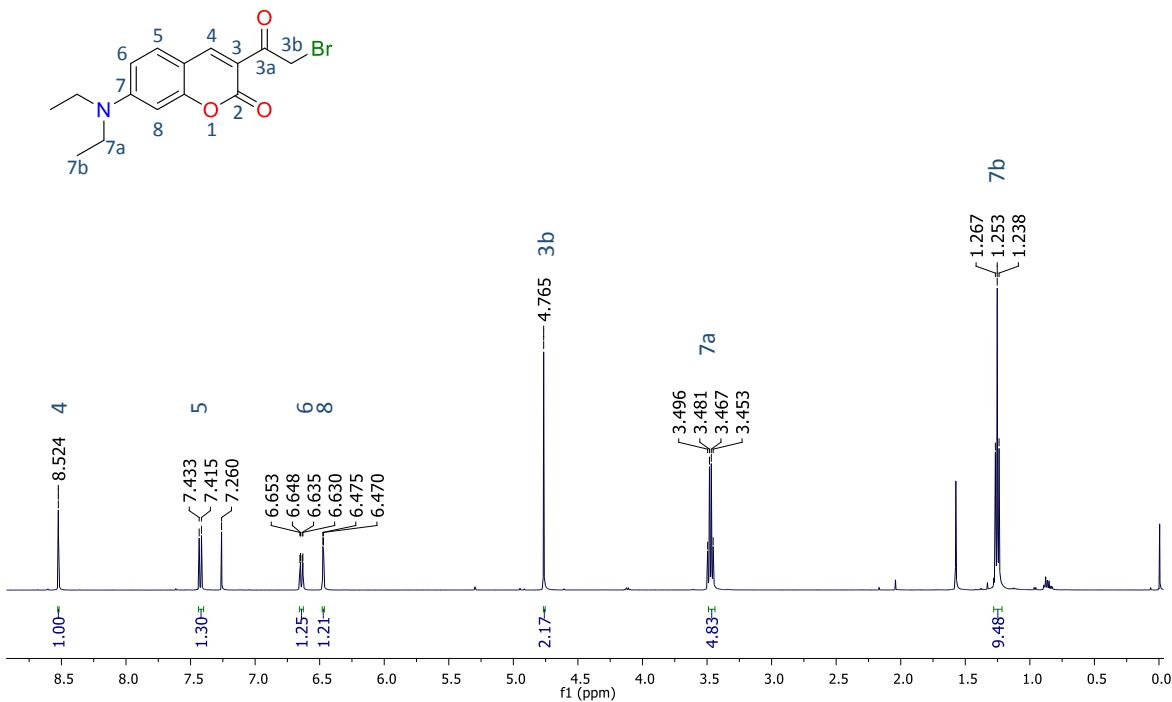


Figura 22. Espectro de ^1H de RMN del compuesto 11b en CDCl_3 . equipo Bruker de 500 MHz.

En la tabla se presentan las señales análogas características de ^1H de RMN para los derivados de 3(α -acetil)cumarina H-4, la cual se observa durante las etapas para seguir la presencia del compuesto y H-3b, que se desplaza a campo bajo debido a la interacción con el grupo Br. También se presentan los espectros de masas de los derivados mencionados (Figura).

Tabla 5. Desplazamientos químicos de los protones H-4 y H-3b observados en RMN ^1H 500 MHz, CDCl_3 para los derivados de 3(α -bromoacetyl)cumarinas.

Producto	Nombre	H-4	H-3b
10a	3-(2-bromoacetyl)-2H cromen-2-ona	8.629	4.742
10b	3-(2-bromoacetyl)-7-(dietilamino)-2H-cromen-2-ona	8.524	4.765
10c	3-(2-bromoacetyl)-6-bromo-2H-cromen-2-ona	8.529	4.720

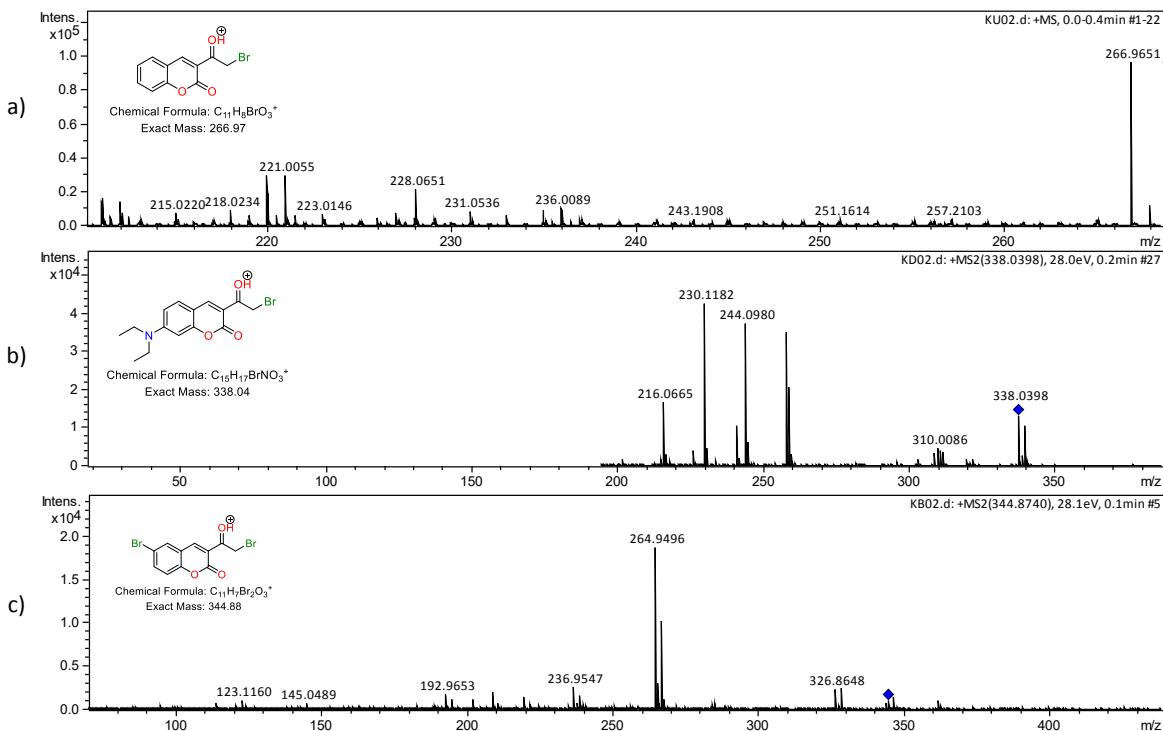


Figura 23. Espectros de MS mediante técnica ESI de los compuestos a) 11a, b) 11b y c) 11c

7.2.3 Descripción de los derivados 3-(α -bromoacetyl)cumarina

Figura 24. 3-(2-bromoacetil)-2H-cromen-2-ona (11a)

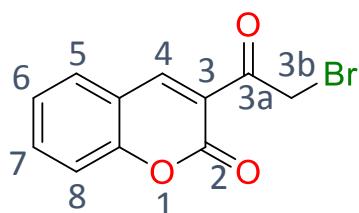
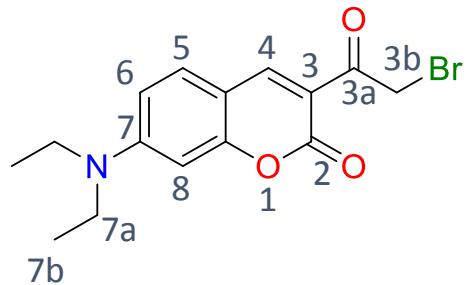


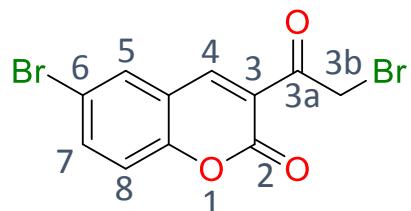
Figura 25. 3-(2-bromoacetil)-7-(diethylamino)-2H-cromen-2-ona (11b)



Rendimiento: 73 %; sólido color amarillo mostaza; p. f. 211-213°C IR(KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 1735, 1675; , UV-vis $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$ = 432 RMN-¹H(500 MHz, CDCl₃, TMS) δ= 8.52 (s, 1H), 7.43-7.415 (d, 1H), 6.65-6.63 (dd, 1H), 6.4 (d, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.5 (c, 4H), 1.3 (t, H); RMN¹³C (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ 188.57, 160.55, 159.00, 153.59, 149.44, 132.22, 113.98, 112.71, 110.22, 108.44, 96.69, 45.28, 36.77, 12.45.

;

Figura 26. 6-bromo3-(2-bromoacetil)-2H-cromen-2-ona (11c)

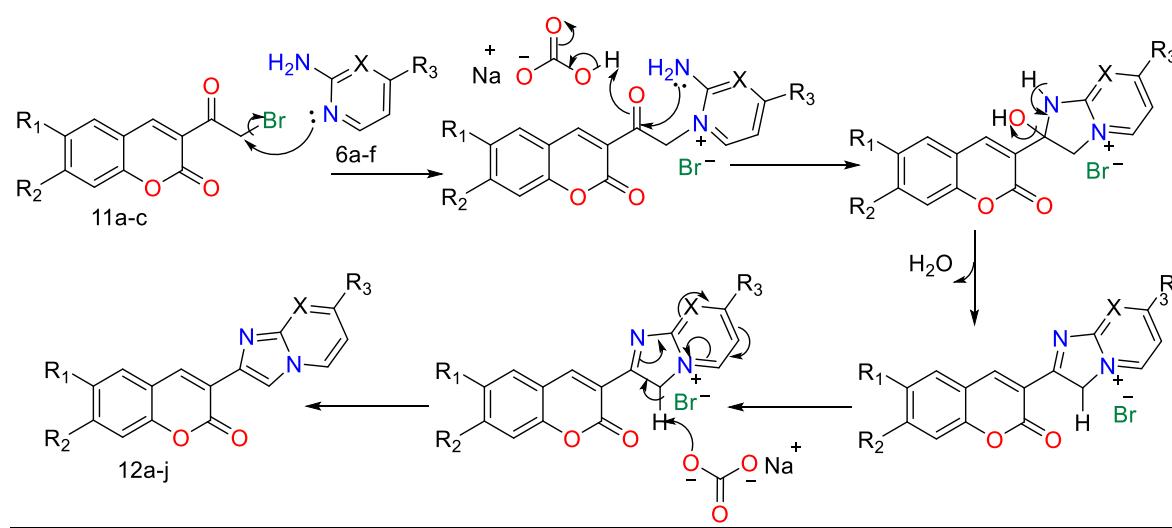


Rendimiento: 91%; sólido color crema; p. f . 184-185.5; IR(KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 1731, 1675; UV-vis $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$ = 291, 348 RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ= 8.5 (s, 1H), 7.8-7.7 (m, 2H), 7.5-7.2 (m, 2H), 4.7 (s, 2H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ 188.58, 158.18, 154.16, 148.00, 137.71, 132.35, 123.18, 119.56, 118.61, 117.89, 35.25

7.3 De los núcleos Imidazo[1,2 a]azinas

Los núcleos de indolizinas y azinas juegan un papel muy importante en la química y sobre todo en esta investigación, pues la química que presentan ayuda a cumplir los objetivos del proyecto como la adición de grupos electroatractores los cuales ayudan a la deslocalización de la densidad electrónica provocando una polaridad en la molécula entre el sustituyente del n úcleo de cumarina y algún sustituyente electroatractor en el n úcleo de indolizina.

También las indolizinas han jugado un papel importante en las cicloadiciones [8π+2π] como las reportadas por Cossio y colaboradores⁴⁵, en las cuales utilizan n úcleos imidazo[1,2 a]piridina y imidazo[1,2 a]pirimidina para llevar a cabo estas cicloadiciones. En este trabajo este tipo de cicloadiciones son un objetivo importante pues generara un híbrido que aunque no contiene un grupo electroatractor como tal expande la conjugación del sistema conjugado lo cual también puede polarizar la molécula emitiendo así propiedades ONL, por estas razones es importante mejorar los resultados reportados de algunos n úcleos de indolizina reportados por el grupo de investigación además de generar nuevos n úcleos para comparar las diferencias al agregar sustituyentes o heteroátomos en el sistema.



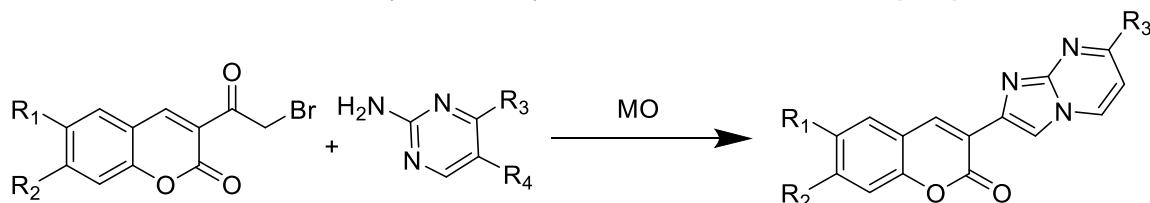
Esquema 15. Mecanismo de reacción para los derivados de imidazo[1,2 a]azinas

7.3.1 Resultados de la síntesis

Para esta síntesis se siguió la metodología previamente descrita en la parte experimental, donde se utilizó como fuente de energía un microondas CEM Discover® con EtOH absoluto como disolvente y una base suave como NaHCO₃ según las mejores condiciones reportadas por el grupo de investigación⁴

Para el primer estudio de esta etapa se realizaron pruebas re temperatura en el MO en el rango de 80 a 140°C, resultando ser más eficiente una temperatura mayor, al consumirse el total de la materia prima en una hora, el estudio no se pudo ampliar más debido a que la presión generada en el equipo por el disolvente era peligroso al seguir aumentando la temperatura (tabla 6), los rendimiento resultaron ser similares después de la purificación de los productos.

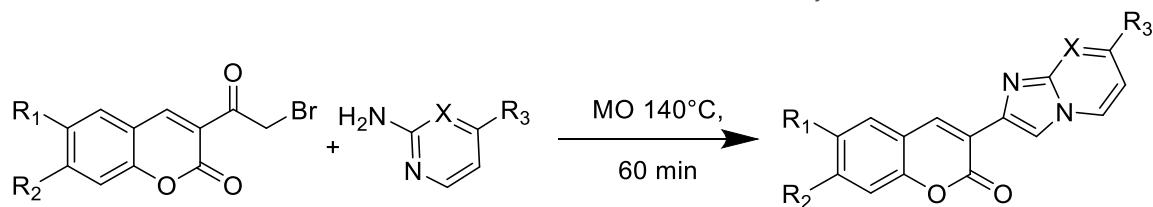
Tabla 6. Estudio de la temperatura ideal para la síntesis de núcleos de imidazo[1,2-a]azinas



Producto	R ₁	R ₂	Disolvente	Catalizador	R ₃	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Rendimiento %
12a	H	H	EtOH abs.	NaHCO ₃	CH ₃	80	120	70
						100	120	73
						120	95	75
						140	60	72

Una vez establecidas las mejores condiciones de reacción, se procedió a sintetizar los derivados de azinas **12a-j**, la tabla 7 muestra los resultados obtenidos de los experimentos realizados.

Tabla 7. Rendimientos de los derivados 12a-12j



Producto	R ₁	R ₂	Sistema 2 amino	Disolvente	Catalizador	Rendimiento %
12a	H	H		EtOH abs.	NaHCO ₃	72
12b	H	H				70
12c	H	NEt ₂				98
12d	H	NEt ₂				92
12e	H	NEt ₂				78
12f	H	NEt ₂				94
12g	H	NEt ₂				87
12h	H	NEt ₂				45
12i	Br	H				83
12j	Br	H				80

7.3.2 Caracterización de los derivados de imidazo[1,2-a]azinas

Después de sintetizar los derivados de 3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2*H*-cromen-2-ona, se procedió a la caracterización de los mismos, la elucidación fue

realizada por diferentes métodos espectrométricos como IR, RMN (^1H , ^{13}C y experimentos de dos dimensiones), UV-Vis y Gases Masas.

Para el siguiente análisis se utilizó el compuesto **12d** para ejemplificar la elucidación de la mayoría de los derivados. Para los derivados **12a**, **12c** y **12i** que representan un caso especial debido a su posibilidad para generar un isómero, se realizó un experimento adicional en RMN, al igual que los derivados **12e** y **12h** que presentan una estructura un poco diferente, estos resultados se presentan en tablas por separado.

Para la interpretación mediante infrarrojo, para el compuesto 7-(diethylamino)-3-(imidazo[1,2-a]piridina-2-il)-2H-cromen-2-ona **12d** muestra que efectivamente se logró obtener el núcleo de imidazo[1,2-a]piridina, debido a las señales características siguientes: la única señal de grupo carbonilo (C=O), en 1713 cm^{-1} , que proviene de la parte de la lactona, en lugar de una doble banda correspondiente al precursor bromado con 2 carbonilos, así se puede comprobar la desaparición del precursor **11b** además por la ausencia de la banda en 670 cm^{-1} originada por al enlace C-Br. Otras señales importantes en los derivados **12a-j** son las del enlace C=N, que para este caso se ubica en 1602 cm^{-1} y la señal C=C en 1616 cm^{-1} , generadas por el núcleo de imidazo[1,2 a]piridina.

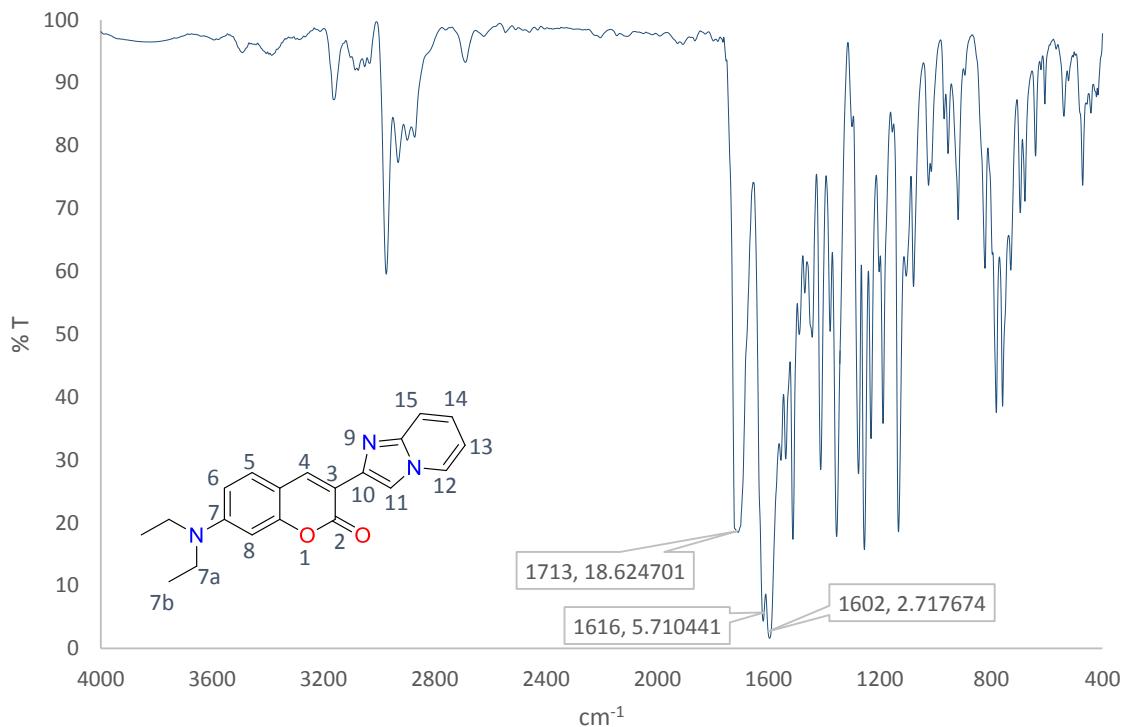


Figura 27. Espectro de IR en pastilla de KBr para el compuesto 12d

La siguiente tabla reúne las señales análogas antes descritas en los diferentes obtenidos durante los experimentos.

Tabla 8. Señales Características de IR para los derivados imidazo[1,2-a]azinas

Compuesto	C=O	C=N	C=C
12a	1723	1607	1617
12b	1726	1607	1636
12c	1714	1598	1620
12d	1713	1603	1616
12e	1710	1597	1618
12f	1702	1595	1613
12g	1712	1598	1621
12h	1710	1596	1618
12i	1721	1592	1627

12j

1732

1599

1637

Para la elucidación mediante RMN ^1H , se observan las señales características, en primer lugar el hidrógeno H-4 en 8.65 ppm característico del núcleo de cumarina que nos indica que esta zona de la molécula aún permanece, además de que claramente se puede apreciar la desaparición del H-3b que se encontraba en los datos espectroscópicos de la materia prima, compuestos **11a-c** en 4.765 ppm (Tabla 5). También aparecen nuevas señales importantes para el núcleo de imidazo[1,2-a]piridina, en 8.45 ppm se observa el singulete correspondiente a H-11, también se observan las señales de los tripletes correspondientes a los hidrógenos de H-13 y H-14 en desplazamientos 6.74 y 7.16 respectivamente (Figura 28).

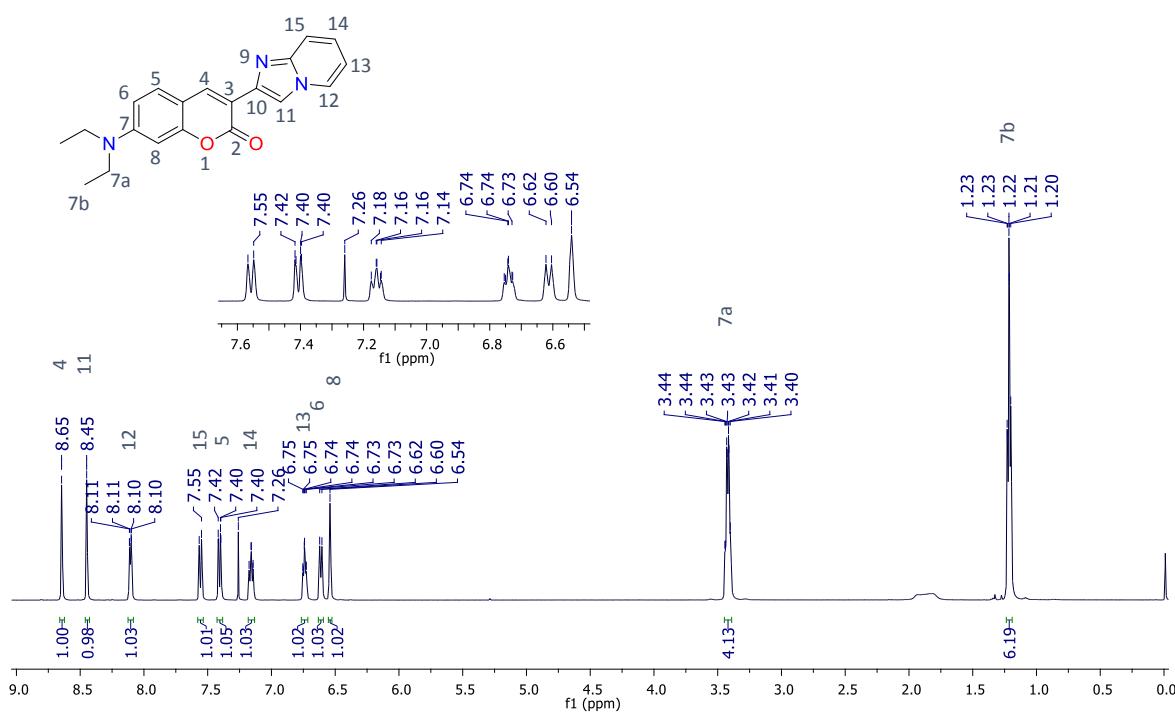


Figura 28. Espectro de ^1H RMN del derivado 12d.

Del mismo modo que para las señales análogas de infrarrojo, en la tabla 9 se enlistan las señales análogas para H-4, H-11, H-13 y H-14 en los derivados 12a-j, en los derivados **12a**, **12c**, **12g** y **12h** la señal H-14 no aparece debido a la sustitución de un metilo en esta posición, sin embargo aparece la señal característica de H-14a igual de importante en campo alto.

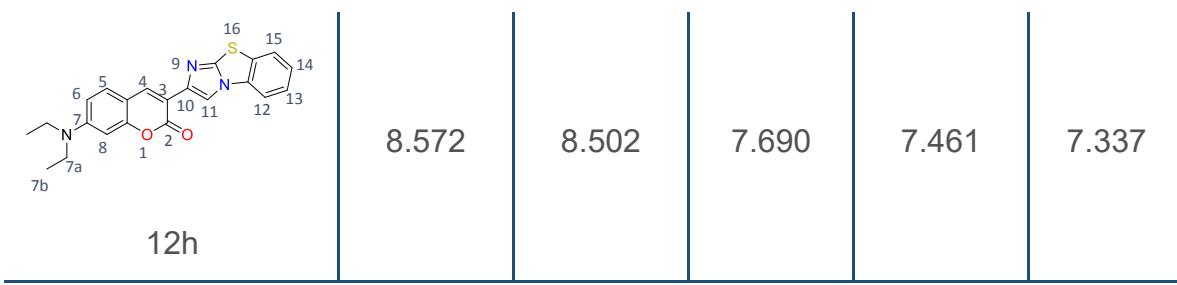
Tabla 9. Señales características de ^1H de RMN para los derivados de imidazo[1,2-a]azinas

Compuesto	H-4	H-11	H-13	H-14	H-14a
12a	8.914	8.420	6.745	----	2.647
12b	8.761	8.531	6.780	7.202	----
12c	8.715	8.255	6.650	----	2.575
12d	8.655	8.456	6.74	7.16	----
12f	8.782	8.403	6.810	8.501	----
12g	8.621	8.364	6.580	----	2.389
12i	8.8133	8.418	6.764	----	2.656
12j	8.675	8.541	6.808	7.216	----

Los derivados **12e** y **12h** debido a su estructura un tanto diferente cuentan con señales características distintas que se describen en la siguiente tabla:

Tabla 10. Señales características de ^1H de RMN para los derivados 12e y 12h.

Compuesto	H-4	H-11	H-12	H-13	H-14
 12e	8.450	8.302	7.411	6.780	----



Otro dato espectroscópico importante que corrobora la obtención de los derivados **12a-j**, es el espectro de RMN ^{13}C , donde se puede observar claramente el número de carbonos presentes en la molécula, para exemplificar esto se muestra el espectro de RMN ^{13}C mismo derivado del compuesto **12d** (Figura 29), donde las señales fueron totalmente asignados con ayuda de experimentos de RMN en 2D (COSY, HMBC, HSQC incluidos en el apéndice de espectros). Adicionalmente se realizaron análisis de espectrometría de gases masas para todos los derivados mencionados (Figura 30) corroborando la masa exacta de las moléculas (los espectros se anexan en el apéndice de espectros).

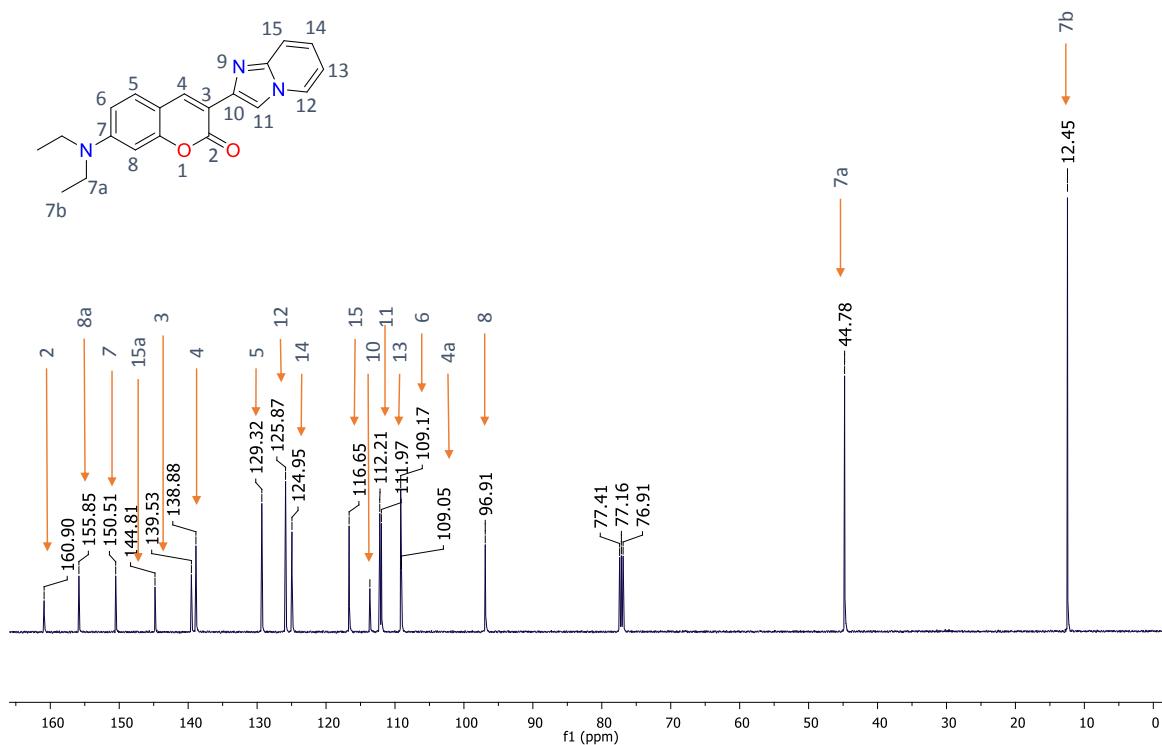


Figura 29. Espectro de ^{13}C RMN para el derivado 12d.

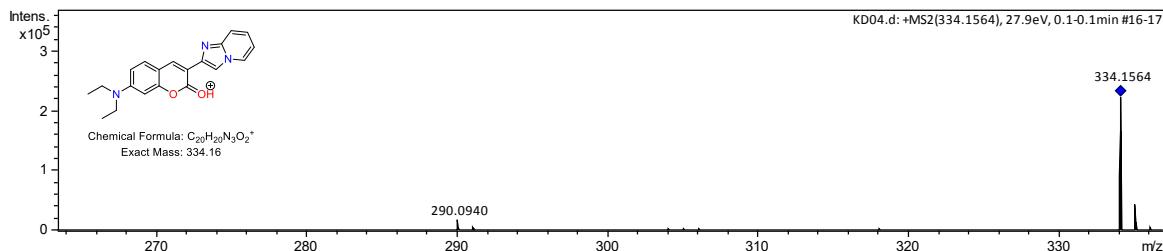


Figura 30. Espectro de MS mediante técnica ESI para el derivado 12d.

Los derivados **12a**, **12c** y **12i** a diferencia del resto de los derivados pueden formar un isómero debido a que provienen de la ciclocondensación entre las 3(α -bromoacetil)cumarinas y el reactivo 4-metil-2-aminopirimidina **6a** que contiene 2 nitrógenos de reactividad parecida, capaces de realizar el ataque nucleofílico indistintamente y generar 2 isómeros Figura 31, sin embargo, después de realizar la síntesis y observar en c.c.f se observa solo un producto.

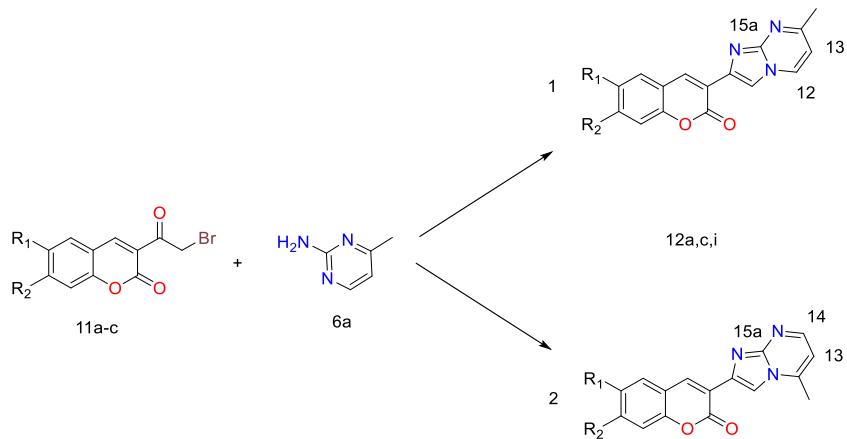


Figura 31. Isómeros de derivados 12a,c,i.

Para corroborar la formación del derivado deseado se realiza la caracterización correspondiente mediante RMN, en primera instancia se realizó un experimento de ^1H (Figura 32) el cual se elucidó echando mano de los experimentos HSQC para determinar los carbonos correspondientes a las señales de hidrógeno

y HMBC que permite ver interacciones a 2, 3 y 4 enlaces, este último espectro permitió discernir entre las señales 12 y 13, en el cual podemos identificar la interacción entre H-11 y C-12 y la interacción de H-11 H-12 con C-15a (Figura 34), esta combinación es muy importante pues solo se presenta en el isómero 1, ya que en el isómero 2 H-11 y H-14 tendrían interacción con C-15a pero no tendrían interacción entre ellos, en tal caso habría una interacción entre H-11 y C-13 pero H-13 no interacciona con C-15a, finalmente un experimento tipo NOESY (Figura 35) que muestra las interacciones espaciales entre los hidrógenos cercanos muestra la interacción entre el H-14á y el hidrógeno H-13 corroborando la formación de compuesto deseado.

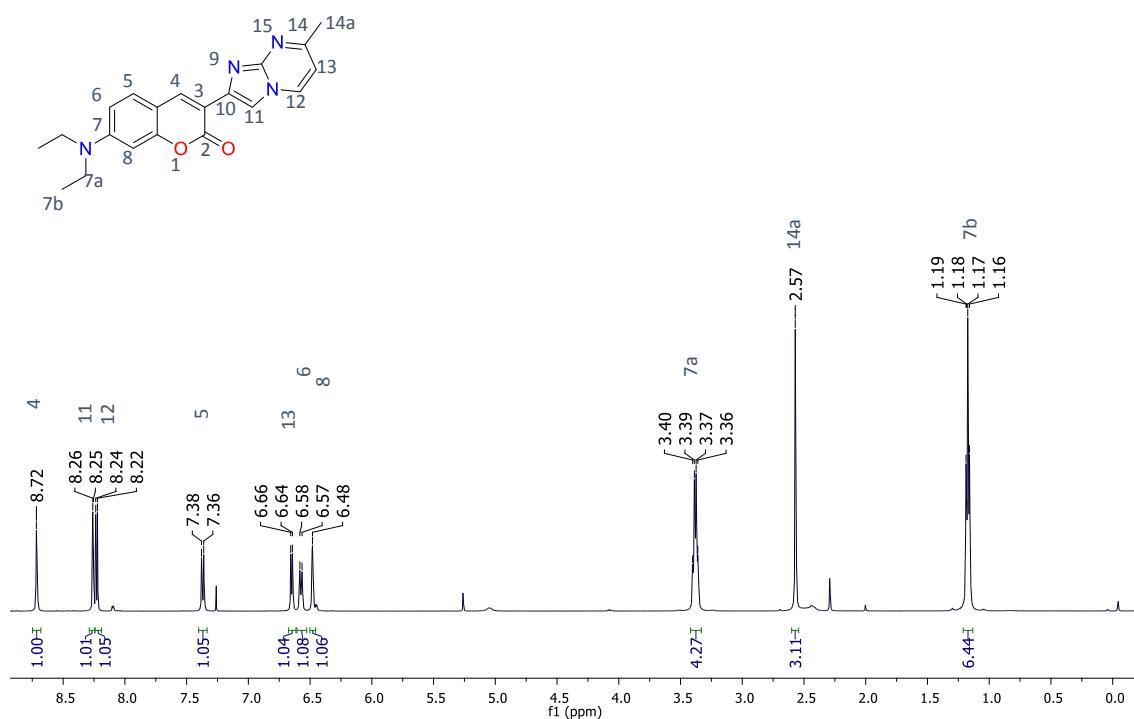


Figura 32. Espectro de ^1H RMN del derivado 12c

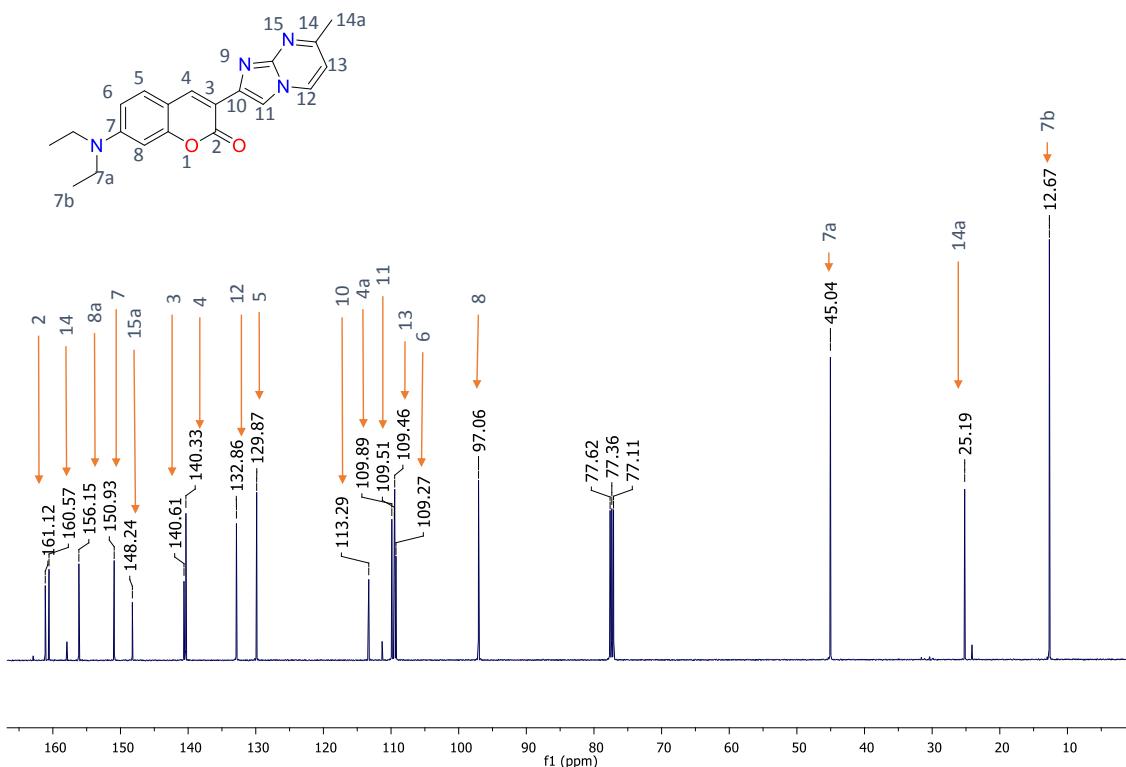


Figura 33. Espectro de ^{13}C RMN del derivado 12c

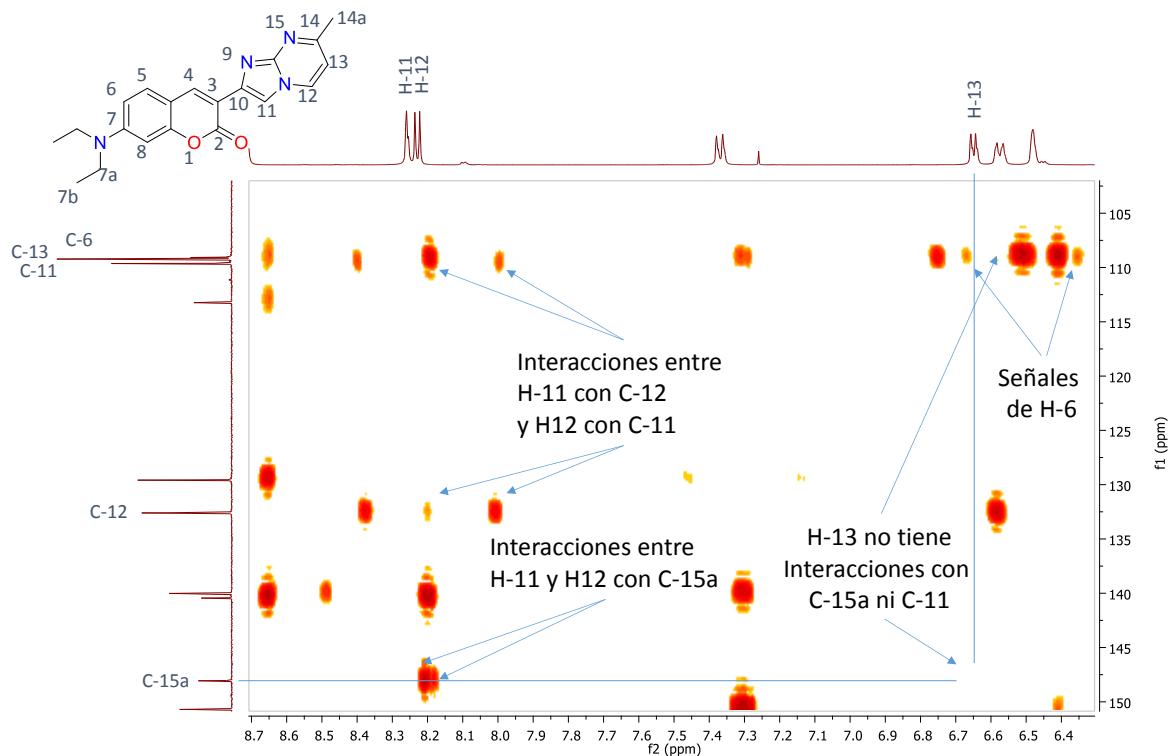


Figura 34. Espectro de RMN, HMBC de dos dimensiones del derivado 12c.

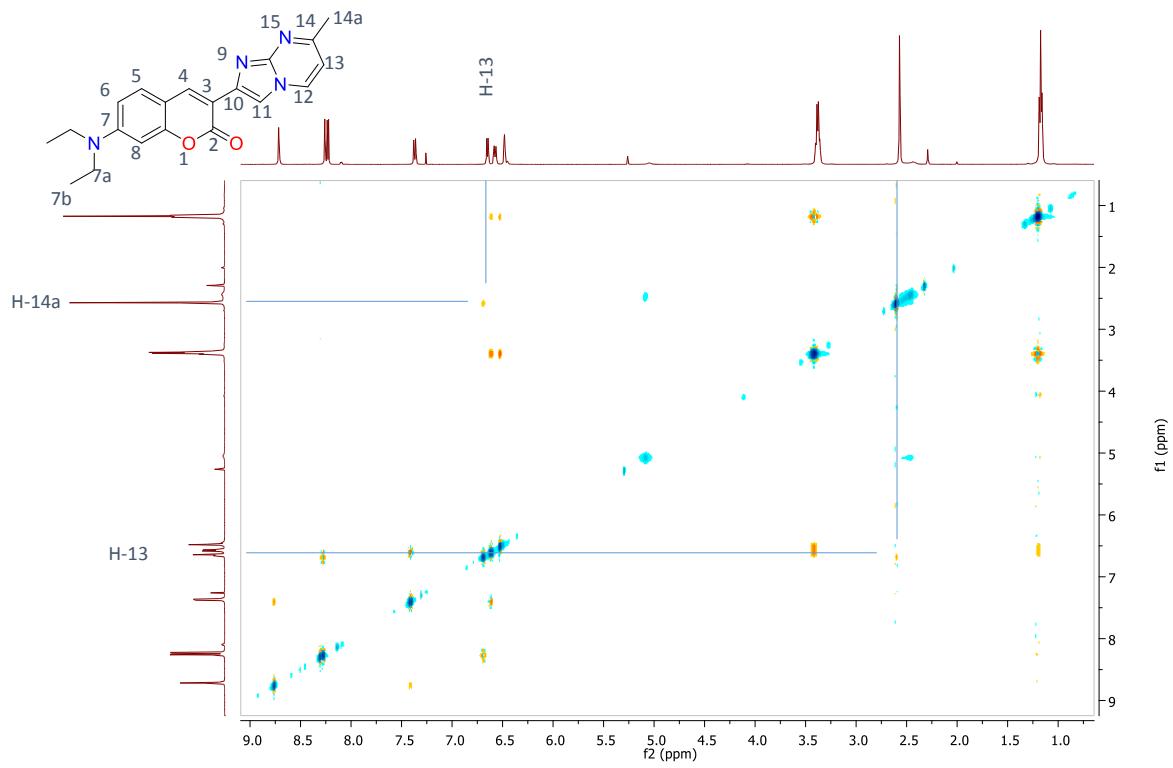
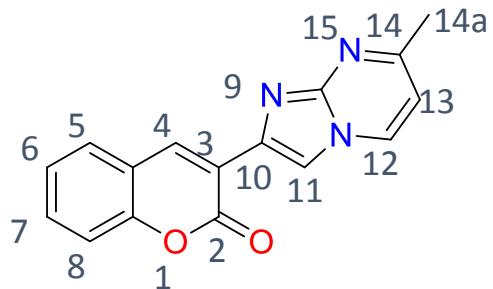


Figura 35. Espectro de RMN, NOESY de dos dimensiones del derivado 12c.

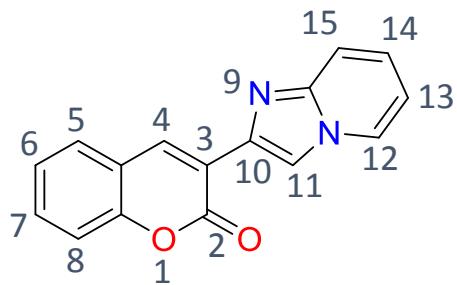
7.3.3 Descripción de los derivados Imidazo[1,2-a]azinas

Figura 36. 3-(7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2H-cromen-2-ona (12a)



Rendimiento: 72%; sólido color café claro; p.f. 302-304°C; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 1723, 1607, 1529; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$ = 361.98; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ = 8.92 (1H, S), 8.43 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J=7$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.55 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.33 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 6.76 (1H, d, $J=7$ Hz), 2.65 (3H, s); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ = 161.72, 160.28, 153.54, 148.60, 148.60, 139.67, 139.57, 133.19, 131.87, 131.87, 128.94, 125.04, 120.89, 120.09, 116.76, 111.75, 110.19, 25.49; MS (ESI) m/z Calculada. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ [M+H]⁺ 278.09, encontrada 278.0924.

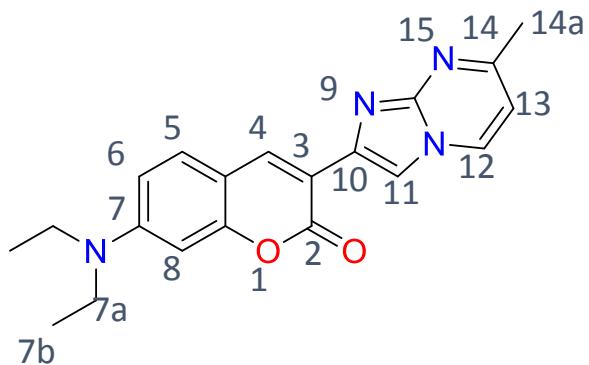
Figura 37. 3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-cromen-2-ona (12b)



Rendimiento: 70%; sólido color café; p.f. 297-300 °C; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 1726, 1636, 1607; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$ = 345.07; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ = 8.76 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=7$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=7.5$), 7.58 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.52 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.31 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.21 (1H, t, $J=6.5$ Hz), 6.79 (1H, t, $J=6.5$ Hz); RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ = 160.28, 153.37, 145.43, 138.54, 138.35, 131.63,

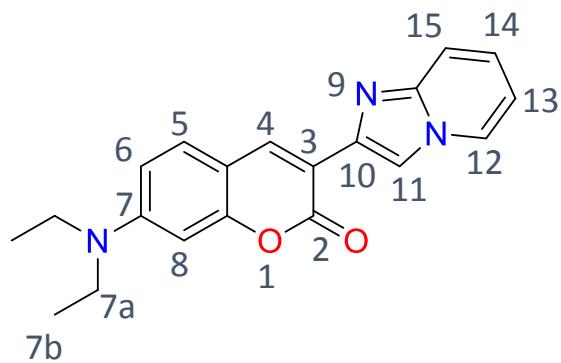
128.63, 126.5, 126.08, 124.97, 121.18, 120.00, 117.43, 116.7, 114.2, 112.88; MS (ESI) m/z Calculada. C₁₆H₁₀N₂O₂ [M+H]⁺ 263.08, encontrada 263.0820.

Figura 38. 7-(dietilamino)-3-(7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2H-cromen-2-ona (12c)



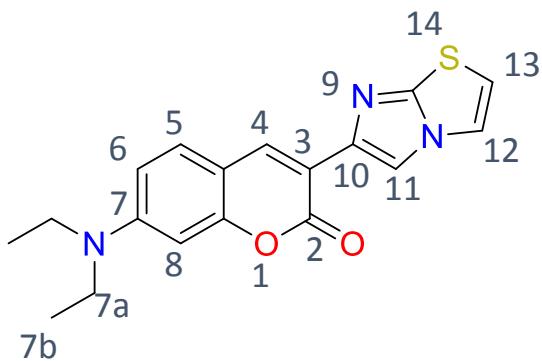
Rendimiento: 98%; sólido color amarillo basico; p.f. 229.4-231°C; IR (KBr) ν_{max} / cm⁻¹= 1714, 1620, 1598; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$ = 433.76; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ = 8.72 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.24 (1H, d, *J*=7 Hz), 7.38 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 6.65 (1H, d, *J*=7 Hz), 6.58 (1H, d, *J*=9 Hz), 6.48 (1H, s), 3.40 (4H, q, *J*=7 Hz), 2.57 (6H, t, *J*=7 Hz); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ = 161.01, 160.45, 156.14, 150.90, 148.26, 140.64, 140.21, 132.80, 129.78, 113.43, 109.83, 109.42, 109.27, 97.80, 45.00, 25.15, 12.64; MS (ESI) m/z Calculada. C₂₀H₂₀N₄O₂ [M+H]⁺ 349.17, encontrada 349.1671.

Figura 39. 7-(dietilamino)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-cromen-2-ona (12d)



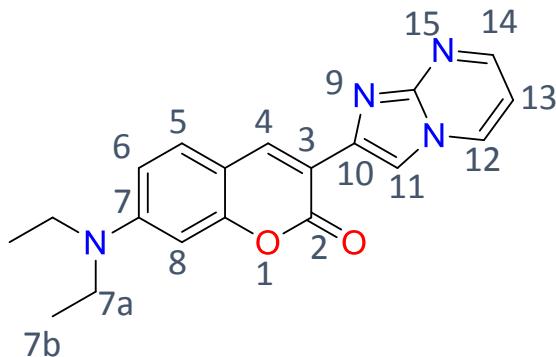
Rendimiento: 92%; sólido color amarillo oscuro; p.f. 167.6-169°C; IR (KBr) ν_{max} / cm⁻¹= 1705, 1619, 1596; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ= 8.65 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=7,1 Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.5, 1,5 Hz), 7.16 (1h, t, J=7.5 Hz), 6.74 (1H, t, J=7.5 Hz), 6.62 (1H, d, J=9 Hz), 6.54 (1H, s), 3.44 (4H, q, J=7 Hz), 1.22 (6H, t, J=7 Hz) RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ= 161.10, 175.85, 176.51, 164.82, 159.53, 158.88, 149.32, 145.88, 144.95, 136.65, 133.64, 132.21, 131.98, 109.37, 109.26, 97.11, 44.98, 12.65; MS (ESI) m/z Calculada C₂₀H₁₉N₃O₂ [M+H]⁺ 334.16, encontrada 334.1564.

Figura 40. 7-(diethylamino)-3-(imidazo[2,1-*b*]tiazol-6-*i*l)-2*H*-cromen-2-ona (12e)



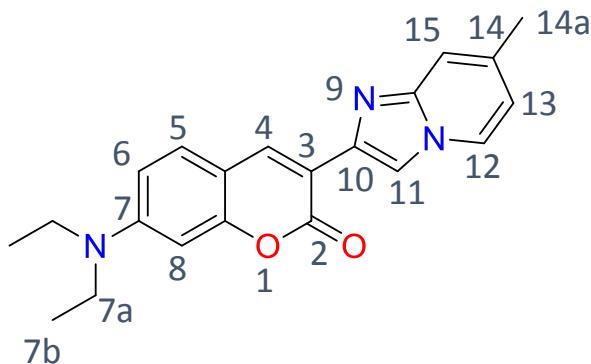
Rendimiento: 78%; sólido color café oscuro; p.f. 173-175°C; IR (KBr) ν_{max} / cm⁻¹= 1710, 1618, 1597; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$ = 8.45 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.41 (1H, d *J*=4.5 Hz), 7.37 (1H, d, *J*=9 Hz), 6.78 (1H, d, *J*=4.5 Hz), 6.61 (1H, dd, *J*=9, 2.5 Hz), 6.52 (1H, s, *J*=2.5 Hz), 3.43 (4H, q, *J*=7 Hz), 1.22 (6H, t, *J*=7 Hz); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ= RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ= 161.04, 155.68, 150.65, 150.15, 141.97, 137.89, 129.44, 119.06, 114.42, 112.55, 112.38, 109.50, 109.43, 97.36, 45.15, 12.81; MS (ESI) m/z Calculada. C₁₈H₁₇N₃O₂ [M+H]⁺ 340.11, encontrada 340.1118.

Figura 41. 7-(dietilamino)-3-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2H-cromen-2-ona (12f)



Rendimiento: 94%; sólido color amarillo basico; p.f. 158-160°C; IR (KBr) ν_{max} / cm⁻¹= 1702, 1613, 1595; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$ = 436.38; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ = 8.78 (1H,s), 8.50 (1H, dd, *J*=4, 2 Hz), 8.41 (1H, d, *J*=2 Hz), 8.40 (1H,s), 7.42 (1H, d, *J*=7.59 Hz), 6.82 (1H, t, *J*=4, 2.5 Hz), 6.662 (1H, dd, *J*=9, 2.5 Hz), 6.51 (1H, s, *J*=2Hz), 3.43 (4H, q, *J*=7vHz), 1.22 (6H, t, *J*=7 Hz); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ =161.25, 156.47, 151.25, 150.40, 148.38, 141.73, 140.93, 133.77, 130.08, 113.21, 110.49, 109.67, 109.42, 108.71, 97.30, 45.2, 12.79, MS (ESI) m/z Calculada. C₁₉H₁₈N₄O₂ [M+H]⁺ 335.15, encontrada 335.1522.

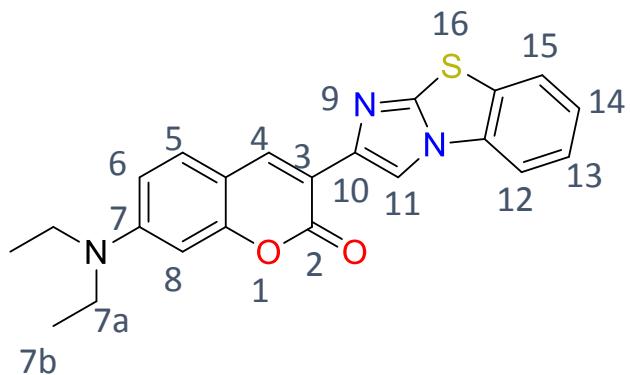
Figura 42. 7-(dietilamino)-3-(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-cromen-2-ona (12g)



Rendimiento: 87%; sólido color amarillo oscuro; p.f. 200.6-202°C; IR (KBr) ν_{max} / cm⁻¹= 1712, 1621, 1598; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$ = 422.13; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ = 8.62 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.98 (1H, d, *J*=7 Hz), 7.41 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 7.31 (1H, s), 6.62 (1H, dd, *J*=8.5, 2 Hz), 6.59 (1H, dd, *J*=7, 1.5 Hz), 6.54 (1H, s, *J*=2 Hz), 3.44 (4H, q, *J*=7 Hz), 2.39 (3H, s), 1.23 (6H, t, *J*=7 Hz); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ = 161.38, 155.88, 150.88, 145.70,

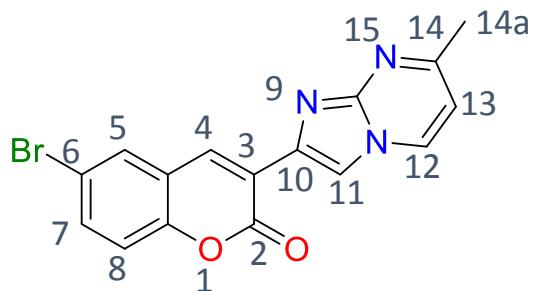
139.55, 139.13, 136.45, 129.70, 126.45, 115.45, 115.11, 114.23, 112.12, 109.55, 97.41, 45.20, 21.79, 12.84; MS (ESI) m/z Calculada. nC₂₁H₂₁N₃O₂ [M+H]⁺ 348.17, encontrada 348.1725.

Figura 43. 3-(benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-yl)-7-(diethylamino)-2H-cromen-2-ona (12h)



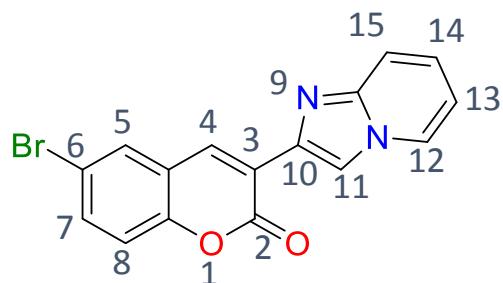
Rendimiento: 45%; sólido color café oscuro; p.f. 286-287.8°C; IR (KBr) ν_{max} / cm⁻¹= 1710, 1618, 1596; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$ = 415.09; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ = 8.57 (1H, s), 8.50 (1H, s), 7.70 (1H, d, *J*=8 Hz), 7.66 (1H, d, *J*=7.5 Hz), 7.47 (1H, td, *J*=8, 1.5 Hz), 7.40 (1H, d, *J*=9 Hz), 7.36 (1H, td, *J*=8, 1.5 Hz), 6.64 (1H, dd, *J*=9, 2.5 Hz), 6.56 (1H, sd, *J*=2.5 Hz), 3.46 (4H, q, *J*=7 Hz), 7.24 (6H, t, *J*=7 Hz); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ = 161.14, 155.96, 150.77, 148.18, 141.80, 141.80, 137.97, 132.71, 130.47, 129.54, 126.72, 125.17, 124.63, 114.25, 113.26, 111.57, 109.61, 109.48, 97.44, 45.22, 12.85; MS (ESI) m/z Calculada. . C₂₂H₁₉N₃O₂S [M+H]⁺ 390.13, encontrada 390.1271.

Figura 44. 6-bromo-3-(7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-2H-cromen-2-ona (12i)



Rendimiento: 83%; sólido color café claro; p.f. 302-305°C; IR (KBr) ν_{max} / cm⁻¹= 1721, 1664, 1627; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$ = 365.15; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ = 8.81 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.30 (1H, d, *J*=4.5 Hz), 7.75 (1H, d, *J*=2 Hz), 7.62 (1H, dd, *J*=8.75, 2.3 Hz), 7.27 (1H, d, *J*=6 Hz), 6.77 (1H, d, *J*=7 Hz), 2.65 (3H, s); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ = 162.07, 159.61, 152.30, 148.58, 139.01, 138.02, 138.02, 134.52, 133.25, 130.96, 121.92, 121.60, 118.47, 117.64, 112.13, 110.37, 25.53; MS (ESI) m/z Calculada. C₁₆H₁₀BrN₃O₂ [M+H]⁺ 356.00, encontrada 356.0030.

Figura 45. 6-bromo-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-ciromen-2-ona (12j)

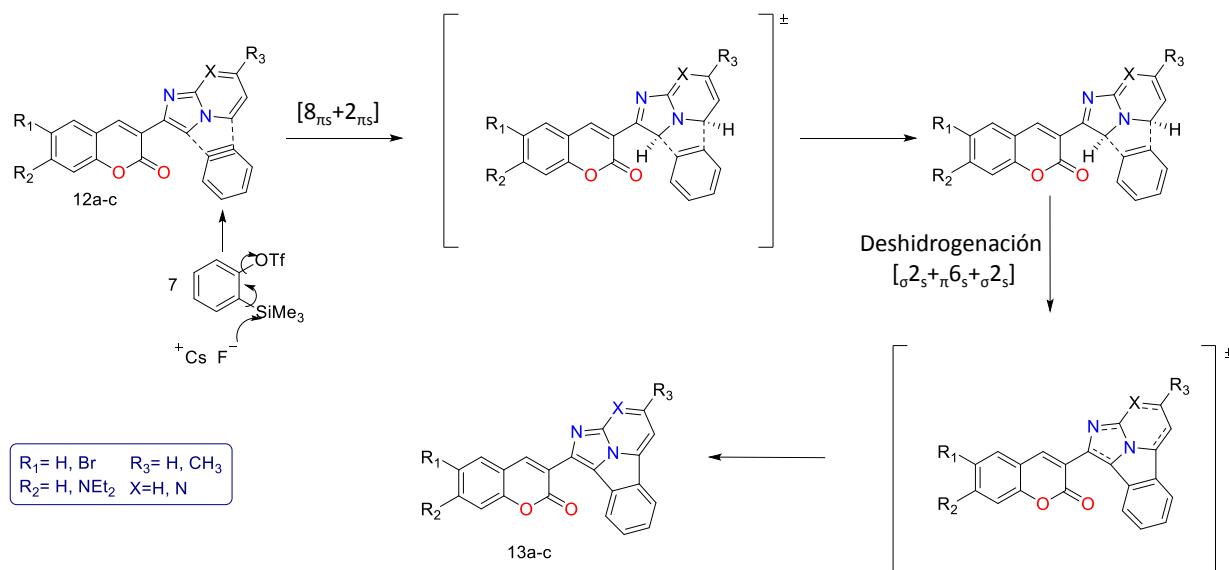


Rendimiento: 80%; sólido colorcafe claro; p.f. 229-231°C; IR (KBr) ν_{max} / cm⁻¹= 1732, 1637, 1599; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$ = 300.02, 347.68; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ = 8.67 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.14 (1H, d, *J*=6.5 Hz), 7.73 (1H, d, *J*=2.5 Hz), 7.60-7.58 (2H, m), 7.26 (1H, d, *J*=9 Hz), 7.23-7.21 (1H, m), 6.82 (1H, t, *J*=7,1 Hz); RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ = 159.61, 152.16, 145.52, 138.13, 136.69, 134.28, 130.67, 126.54, 126.28, 122.33, 121.60, 118.44, 117.56, 114.58, 113.04, MS (ESI) m/z Calculada. C₁₆H₉BrN₂O₂ [M+H]⁺ 340.99, encontrada 340.9923.

7.4 de las cicloadiciones [8 π +2 π]

En esta sección se discute la síntesis de los derivados **13a-c** mediante una reacción pericíclica de cicloadición [8 π +2 π]. Pensado desde el inicio de la síntesis, esta etapa tiene como objetivo el sintetizar 3 compuestos mediante la cicloadición [8 π +2 π] entre las azinas sintetizadas y un precursor de bencino para generar un compuesto con una conjugación mayor, algunas publicaciones como la de Cossio y colaboradores⁴⁵, como se ha mencionado anteriormente, reportan cicloadiciones entre núcleos de imidazo[1,2-a]piridinas y bencino, obteniendo compuestos aromáticos con propiedades fotofísicas interesantes, esto es de gran interés para el presente estudio, debido a la potencial actividad ONL que se pretende obtener de los compuestos finales.

Esta cicloadición es una reacción que se lleva a cabo mediante un mecanismo concertado en el que interviene la deslocalización de los 8 electrones involucrados en los enlaces π de la indolizina y 2 más provenientes de la triple ligadura reactiva del bencino generado *in situ*. El bencino proviene del precursor 2-(trimetilsilil)fenil-trifluorometansulfonato **7** después de que el CsF produzca un ataque al átomo de Si de **7**, por lo cual el CsF debe estar en la misma proporción que el precursor de bencino. Finalmente una deshidrogenación [σ 2s+ π 6s+ σ 2s] permite recuperar la aromaticidad del sistema (Esquema 16).



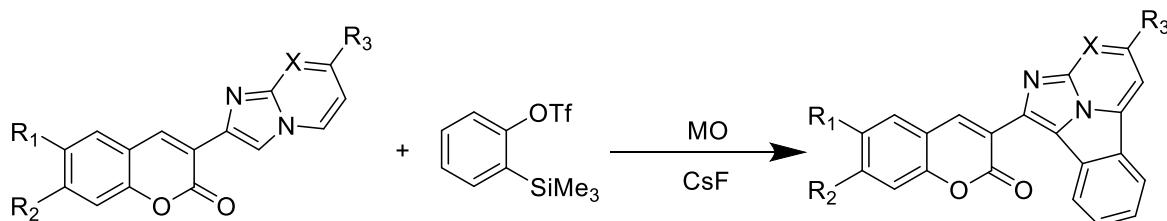
Esquema 16. Mecanismo de reacción de cicloadición $[8\pi+2\pi]$

7.4.1 Resultados de la síntesis

La reacción para esta etapa se llevó a cabo con los derivados **12a**, **12c** y **12i**, los cuales además de generar los productos **13a-c** son una prueba contundente de que los mismos derivados **12a**, **12c** y **12i** fueron obtenidos durante la etapa anterior, pues de haberse obtenido los isómeros esta cicloadición no sería posible.

La metodología para esta síntesis fue la redactada en la sección de parte experimental, donde en el primer estudio, basados en la metodología usada por el grupo de investigación⁴ y la reportada por Cossío y colaboradores se adicionaron a un tubo de MO, 3 equivalentes del derivado **12a**, 1 equivalente del precursor de bencino y 1 equivalente de CsF, acetonitrilo como disolvente, en este estudio se varió la temperatura en un rango de 80, 100, 125 y 150 °C obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 11. Cicloadición [8+2], variación de la temperatura.



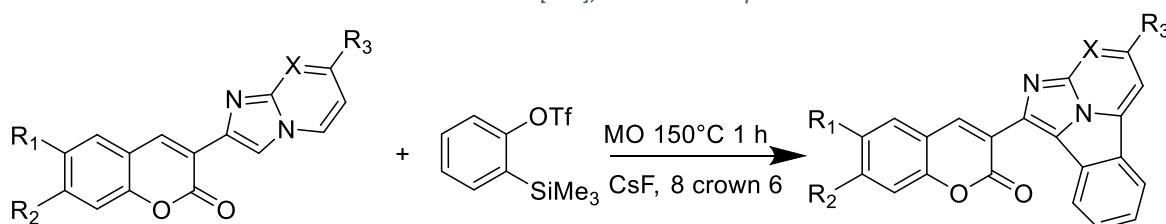
Entrad a	Product o	R 1	R ₂	R ₃	X	Disolvente	Temperatu ra (°C)	Tiemp o (min)	Rendimien to %
1	13a					Acetonitrilo	80	180	No hay reacción
2		H	H	CH ₃	N		100	180	trazas
3							125	180	8
4							120	17	
5							150	90	24
6							150	60	27

De este primer estudio se observa que la reacción procede a temperaturas elevadas y con bajos rendimientos, se escogió 3 h como límite para una reacción en MO. Para la primera entrada, no se observó reacción en el crudo al checar en c.c.f. En la entrada 2 se observó una transformación muy pequeña mediante c.c.f la cual emite fluorescencia al revelar mediante luz UV sin embargo no se logró la purificación solamente la obtención de la materia prima. En la entrada 3 después de 3 horas se observó esta misma transformación fluorescente, esta vez más intensa, el compuesto fue purificado mediante columna cromatográfica de separación de 0.5 in en un sistema 7:3 Hexano/acetato y una altura de sílica de 14cm logrando aislar una parte del producto en un rendimiento de 8 % debido a que el RF, tanto de **12a** y **13a** son muy similares y la separación no es ideal, el mismo problema se tuvo con la purificación del experimento 4 donde aunque el rendimiento fue mayor, después de 2 horas de reacción se observó mediante c.c.f la formación de una mancha que se extiende a lo largo de la placa de una polaridad mayor que el derivado **13a**.

En base a el experimento 4 se realizaron los experimento 5 y 6 para determinar el tiempo en que se comienzan a generar las nuevas manchas, observándose estas en la entrada 5 en baja intensidad mas no así en la entrada 6 por lo que se concluye que 1 hora es adecuada para realizar una síntesis con el mayor rendimiento sin generar otros subproductos.

En una segunda ronda de experimentos donde se utilizó el mismo derivado **12a** como materia prima se procedió a cambiar los equivalentes de indolizina con respecto al precursor de bencino, probando diferentes combinaciones que se enuncian en la siguiente tabla.

Tabla 12. Cicloadición [8+2], variación de equivalentes.



Entrada	R ₁	R ₂	R ₃	X	Disolvente	Quelante	Indolizina (eq)	Bencino (eq)	Rendimiento %
1	H	H	CH ₃	N	Acetonitrilo	-----	3	1	31
2							2	1	28
3							1	1	27
4							1	2	35
5							1	3	33
6						8-Crown-6	1	2	40
7						8-Crown-6	1	1	29

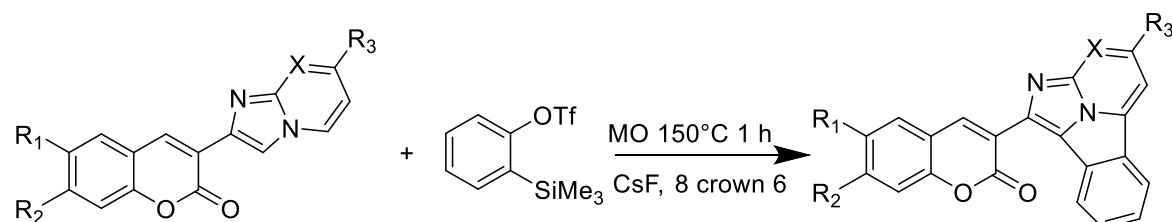
Para este segundo estudio la mejor relación de equivalente resultó ser la presentada en la entrada 4 donde se utilizó 1 equivalente de **12a** y 2 del precursor de bencino, cabe mencionar que en ningún caso se logró la conversión total de la materia prima, recuperando entre 30 y 50% del derivado **12a** para los experimentos, sin embargo en esta ocasión se logró la separación total de los compuestos **12a** y **13a** mediante la misma columna cromatográfica de separación pero probando con

diferentes alturas de sílica gel resultando ser optima una altura de 20 cm en el mismo sistema de elusión.

Una vez encontradas estas condiciones y mediante una revisión de la bibliografía, también se reporta el uso de éteres corona como quelantes para mejorar la síntesis, en esta ocasión el éter utilizado fue el 8-crown-6, el cual teóricamente atrapa al ion Cs^+ promoviendo un mejor ataque del anión F^- al ya no estar estabilizado por el contríon. Para corroborar este efecto se repitieron las mejores condiciones del experimento 4 añadiendo a este 2 equivalentes de 8-crown-6 obteniendo una aumento en el rendimiento finalmente se realizó un experimento similar con otra combinación de equivalentes (entrada 7) para observar si la tendencia permanecía, resultando en un comportamiento positivo.

Una vez obtenidas las mejores condiciones de reacción se procedió a la síntesis del resto de los derivados (tabla 13).

Tabla 13. Síntesis de derivados 13a-c



Producto	R ₁	R ₂	R ₃	X	Disolvente	Quelante	Indolizina (eq)	Bencino (eq)	Rendimiento %
13a	H	H	CH ₃	N	Acetonitrilo	8-Crown-6	1	2	40
13b	H	Ne _t ₂	CH ₃	N			1	2	30
13c	Br	H	CH ₃	N			1	2	25

7.4.2 Caracterización de los productos de cicloadición.

De los derivados 13a-c se realizaron pruebas espectroscópicas y espectrométricas de IR, UV-Vis, RMN (¹H, ¹³C y experimentos de dos dimensiones) y espectrometría de masas. A continuación se presenta la elucidación del derivado

13b el cual sirve de modelo pues las estructuras de los derivados restantes son similares a esta.

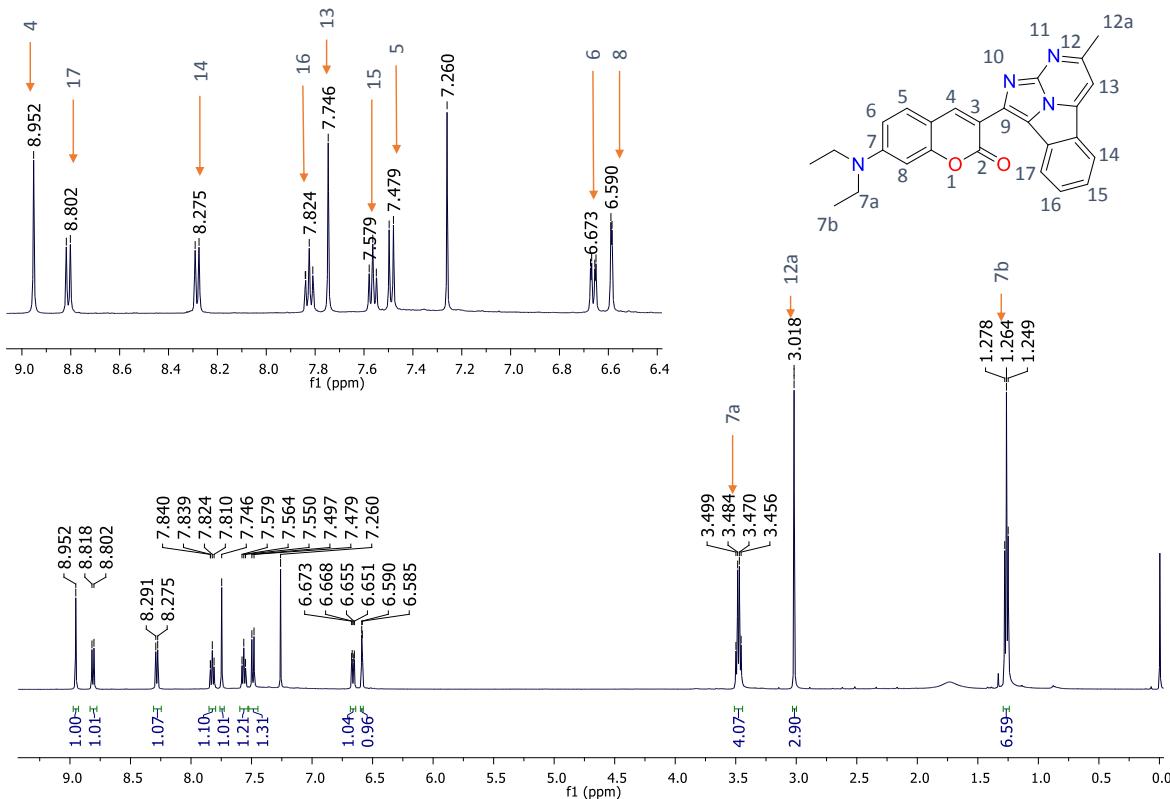


Figura 46. . Espectro de ¹H RMN en CDCl_3 para el derivado 13b.

Donde las señales importantes para constatar que el compuesto fue obtenido son la aparición del par de tripletes H-15 y H-16 en desplazamientos 7.579 ppm y 7.826 ppm respectivamente también desaparece el singulete correspondiente a H-11 del derivado **12b** 8.255 ppm y el doblete H-12 del mismo derivado en 8.231 ppm. Otras señales características son el hidrógeno H-4 en 8.952 ppm del núcleo de cumarina y H-12a en 3.018 ppm del núcleo de indolizina. También se muestra el espectro de ¹³C donde se pueden observar las 24 señales de los átomos de carbono presentes en la estructura. Las señales fueron asignadas, al igual que el espectro de carbono ¹³C mediante experimentos de dos dimensiones de RMN.

Para discernir entre los dobletes correspondientes a H-5 y H-6 de los dobletes de H-15 y H-16 se recurrió a encontrar la señal de H-5 en el experimento HMBC (Figura 39) de RMN ya que esta señal tiene acoplamiento con H-6 y con H-8 en ^1H de acuerdo al cálculo de la j de las señales, la señal de H-5 se puede distinguir fácilmente pues siempre presenta un patrón de señales correspondiente al núcleo de cumarina, las cuales son 4 interacciones intensas con C-6 (menos intensa), C-4, C-7 y C-8a, una vez detectadas estas interacciones se pueden identificar el resto de las señales pertenecientes al núcleo de cumarina. Para corroborar el nuevo núcleo formado es importante encontrar la señal de H-13 fácil de identificar en ^1H pues es el único singulete restante en el espectro en 7.746 ppm el cual tiene interacciones con los carbonos C-12, C-12a, C-13a, C-13b y C-14, así una vez identificado 14 se puede proceder a elucidar el resto del núcleo.

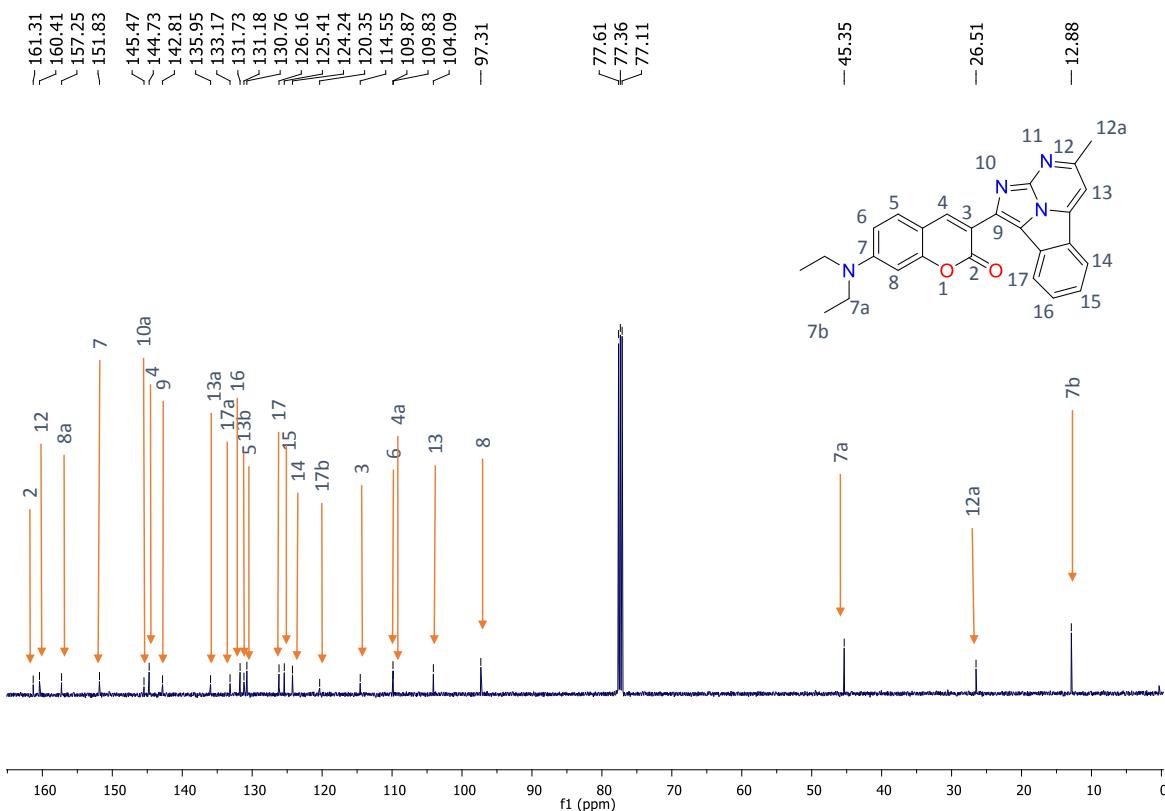


Figura 47. Espectro de ^{13}C RMN en CDCl_3 para el derivado 13b.

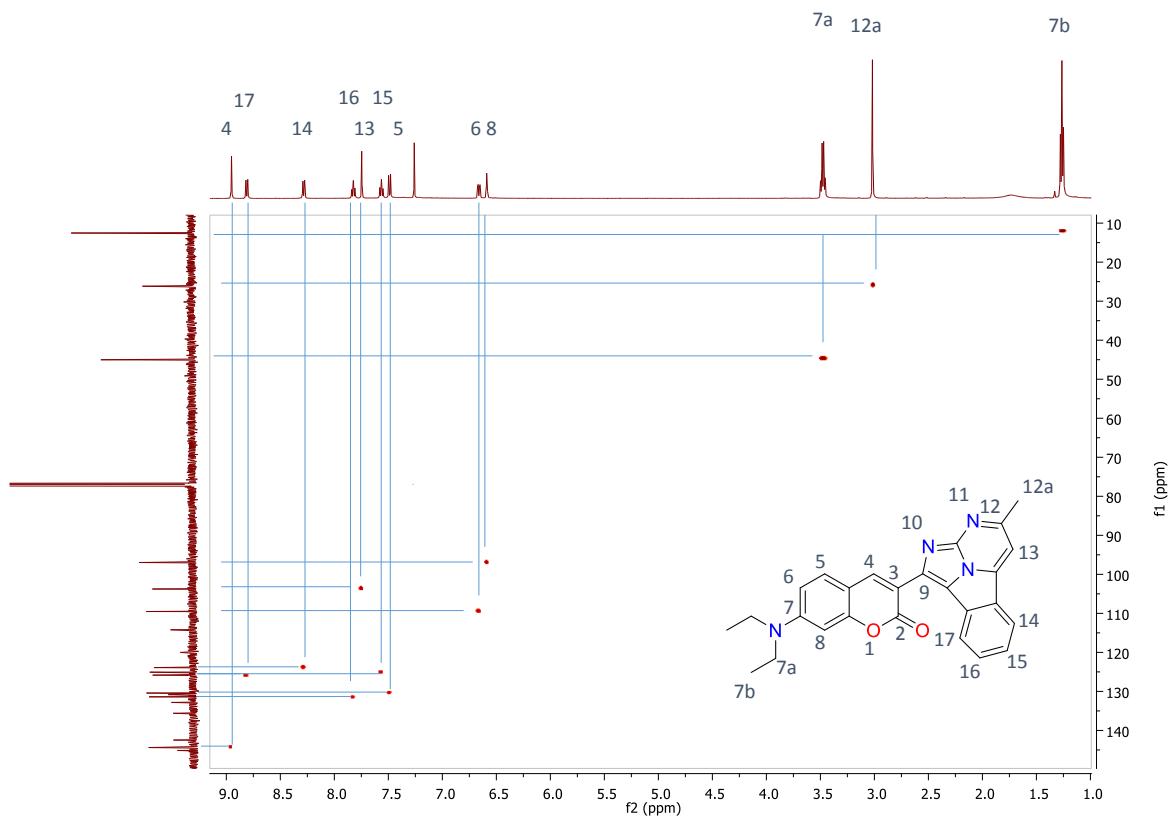


Figura 48. Espectro de HSQC RMN en *CDCl*₃ para el derivado 13b.

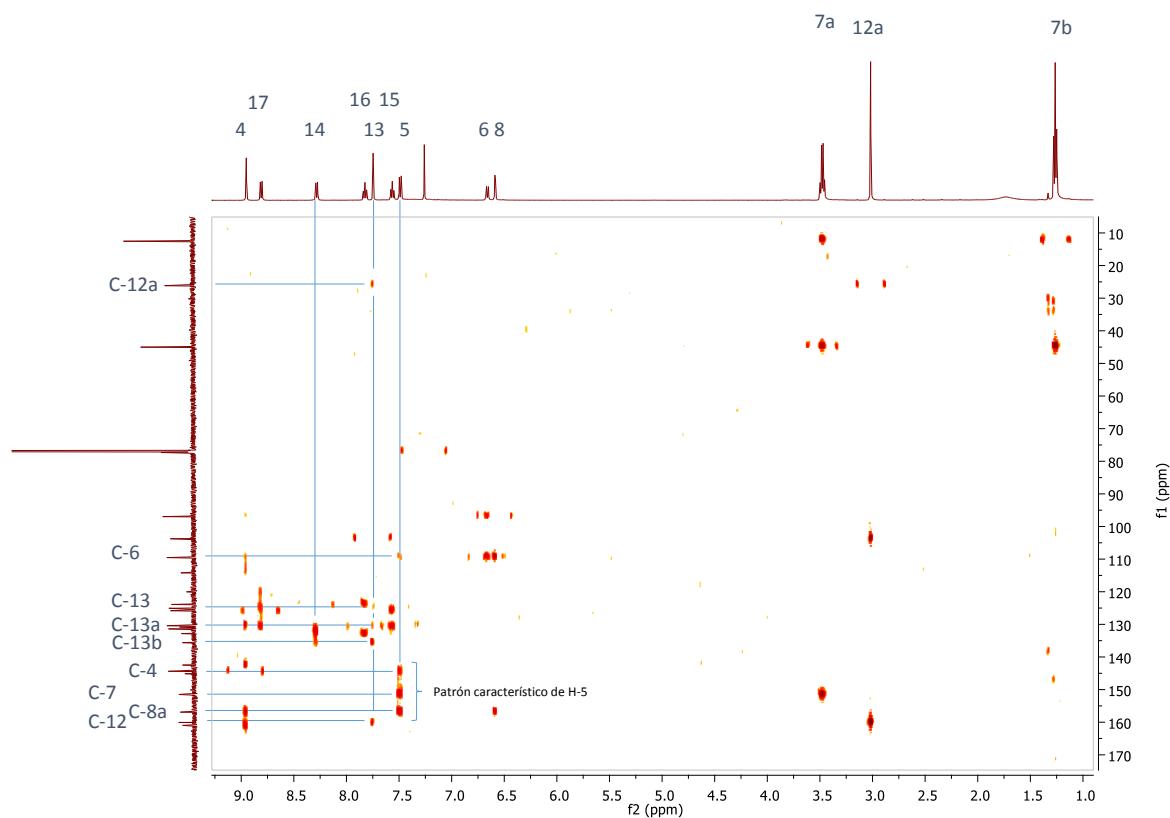
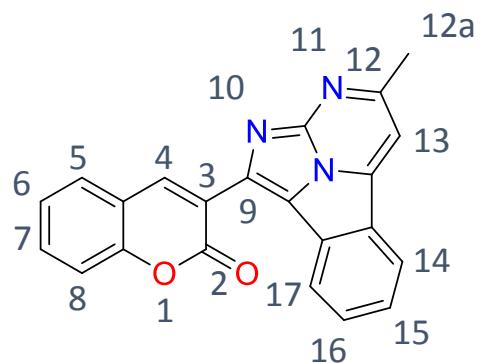


Figura 49. Espectro de HMBC RMN en CDCl_3 para el derivado 13b.

7.4.3 Descripción de los productos de la cicloadición.

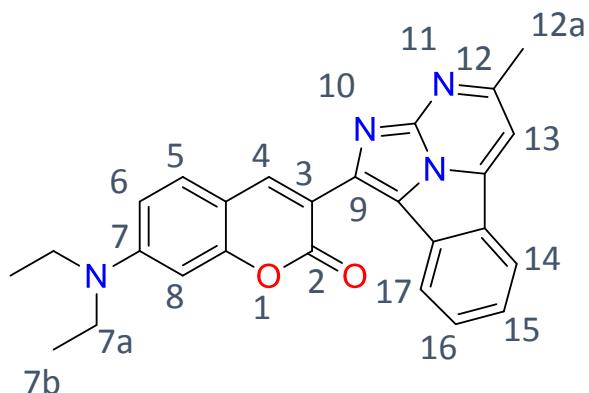
Figura 50. 2-(4-methyl-2,2a1,3-triazaciclopenta[jk]fluoren-1-il)-2H-cromen-2-ona (13a)



Rendimiento: 40%, Solido color amarillo-naranja mp: 269-260 °C, IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 1731, 1605; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$ = 251; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 9.08 (1H, s), 8.76 (1H, d,

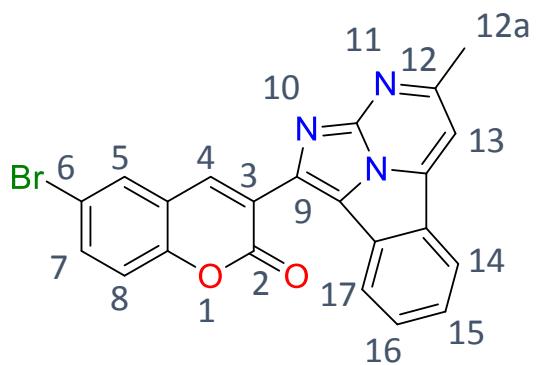
$J = 8.5$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (1H, dd, $J = 7.5$, 1.5 Hz), 7.61 (2H, tdd, $J = 7$, 6, 1. Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.37 (1H, td, $J = 7.5$, 1.0 Hz), 3.04 (3H, s); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 161.26, 159.99, 153.82, 144.87, 143.52, 140.02, 136.25, 132.71, 132.33, 131.80, 131.28, 129.08, 125.86, 125.74, 124.89, 124.10, 121.98, 119.80, 116.54, 104.38, 26.28; MS (ESI) m/z Calculada $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 351.1008, encontrada 352.1083.

Figura 51. 7-(diethylamino)-3-(4-metil-2,2a1,3-triazaciclopenta[jk]fluoren-1-il)-2H-cromen-2-ona (13b)



Rendimiento: 30%, sólido color rojizo; mp: 227–229 °C, IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1} = 1717, 1625, 1588, 1516, 1250, 1134$; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm} = 456$; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 8.95 (1H, s), 8.81 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 11.4, 4.0$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.56 (1H, dd, $J = 17.1, 9.8$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.66 (1H, dt, $J = 17.2, 8.6$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 3.48 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.02 (1H, s), 1.27 (1H, t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 160.97, 160.07, 156.91, 151.49, 145.04, 144.39, 142.47, 135.61, 132.83, 131.39, 130.84, 130.42, 125.82, 125.07, 123.90, 114.21, 109.51, 103.75, 96.97, 45.01, 26.17, 12.54.; MS (ESI) m/z Calculada $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 422.1743, encontrada 423.1817.

Figura 52. 6-bromo-3-(4-metil-2,2a1,3-triazaciclopenta[jk]fluoren-1-il)-2H-cromen-2-ona (13c)

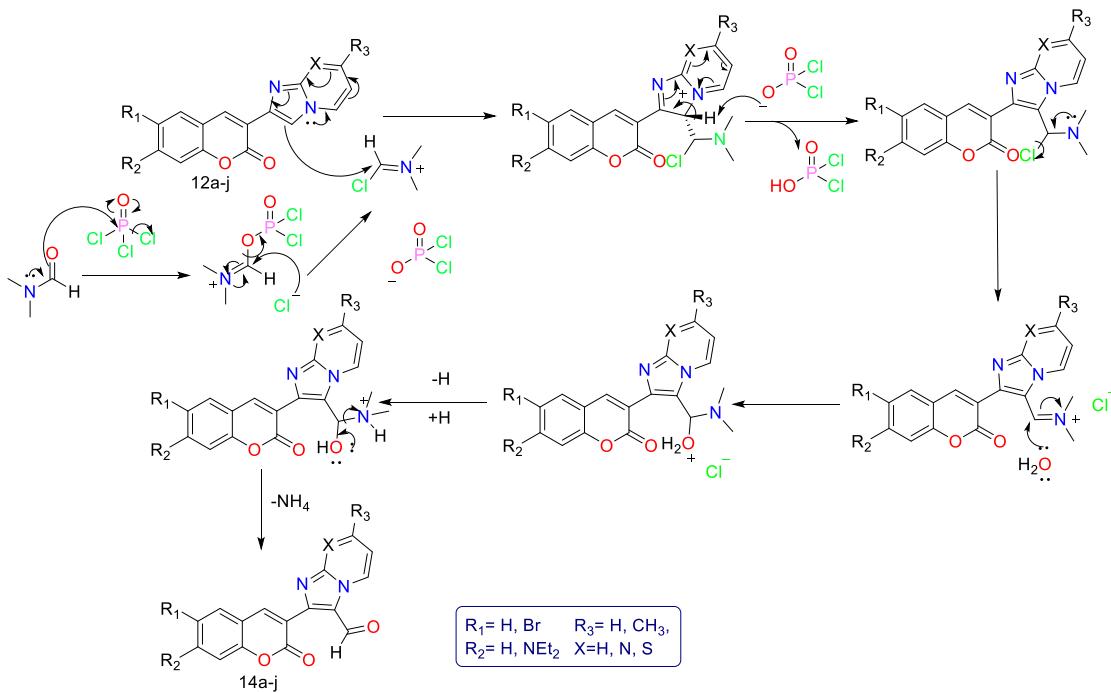


Rendimiento: 25%, sólido de color naranja claro mp: 268-270.4 °C, IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 2934, 1730; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$ = 455; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 8.96 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.86 – 7.82 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.78 (1H, s), 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 7.60 (1H, dt, J = 26.2, 9.5 Hz), 7.33 (1H, t, J = 11.4 Hz), 3.04 (1H, s); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ 161.60, 159.33, 152.54, 144.77, 141.80, 139.26, 136.37, 134.90, 132.60, 131.89, 131.36, 131.05, 125.92, 125.85, 124.17, 123.04, 121.48, 121.30, 118.22, 117.47, 104.54, 26.30; MS (ESI) m/z Calculada $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 430.02, encontrada 430.0178

7.5 De las formilaciones de los derivados imidazo[1,2 a]azinas

Siguiendo el objetivo de generar moléculas con estructura tipo DA se procede a la formilación de los derivados imidazo[1,2 a]azinas lo cual generará la especie deseada teniendo en la estructura el formilo que fungirá como el grupo acceptor de densidad electrónica.

El método utilizado y descrito en la parte experimental sigue el protocolo de la formilación de Vilsmeier-Haack (Esquema 17)



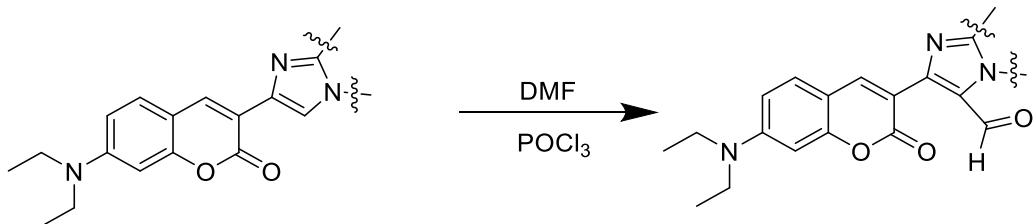
Esquema 17. Mecanismo de reacción para la formilación de los derivados imidazo[1,2-a]azinas

7.5.1 Resultados de la síntesis

Para las formilaciones se escogieron los derivados **12c-h**, pues estos derivados comparten el sustituyente dietílamino, lo cual permitió generar una comparación de la eficiencia de la actividad ONL de los mismos.

En el estudio se siguió la metodología de Vilsmeier-Haack en conjunto con algunas formilaciones realizadas por el grupo de investigación descrita en la parte experimental, en base a esto se procedió a hacer el primer experimento utilizando el derivado **12d** el cual después de una hora de calentamiento a 60°C y agitación constante mostró el consumo total de la materia prima. El crudo de reacción fue tratado con lavados de agua para eliminar el exceso de DMF, seguido de una columna cromatográfica de 0.5 in y 14 cm de sílica gel, en sistema de elución 5:5 Hexano/Aacetato de etilo, obteniendo un rendimiento excelente de 94%, una vez generado este resultado se procedió a sintetizar el resto de los derivados utilizando las mismas condiciones cuyos resultados se muestran en la tabla 14.

Tabla 14. Resultados de las formilaciones de los derivados de imidazo[1,2-a]azinas.



Producto	Sistema imidazo[1,2-a]azina	Condiciones de reacción	Tiempo (min)	Rendimiento %
14a		Fuente de energía: Calentamiento térmico. Temperatura 60 °C Disolvente DMF	90	76
14b			60	94
14c			60	60
14d			90	92
14e			60	97
14f			90	49

En general los resultados de las formilaciones resultaron ser de bueno a excelentes como se reporta en la bibliografía mostrando un consumo total de la materia prima y una sencilla purificación pues después de los lavados, el crudo no presenta muchas impurezas y la columna de separación resulta rápida y eficiente.

7.5.2 Caracterización de los productos de formilación

De los derivados obtenidos en esta sección se realizaron pruebas espectroscópicas y espectrométricas de IR, UV-Vis, RMN (^1H , ^{13}C y experimentos de dos dimensiones) y espectrometría de masas.

En las siguientes páginas se ejemplifica mediante la espectroscopia del derivado **14b** la confirmación de los compuestos obtenidos.

En primera instancia se recurrió a realizar el análisis mediante IR (Figura 40) en el cual se observan las 2 bandas en 1698 y 1647 correspondientes a los carbonilos presentes en la estructura del derivado **14b**, uno para el carbonilo de la cumarina y el segundo para el carbonilo del aldehído, confirmado finalmente por la señal en 2736 que lo acompaña.

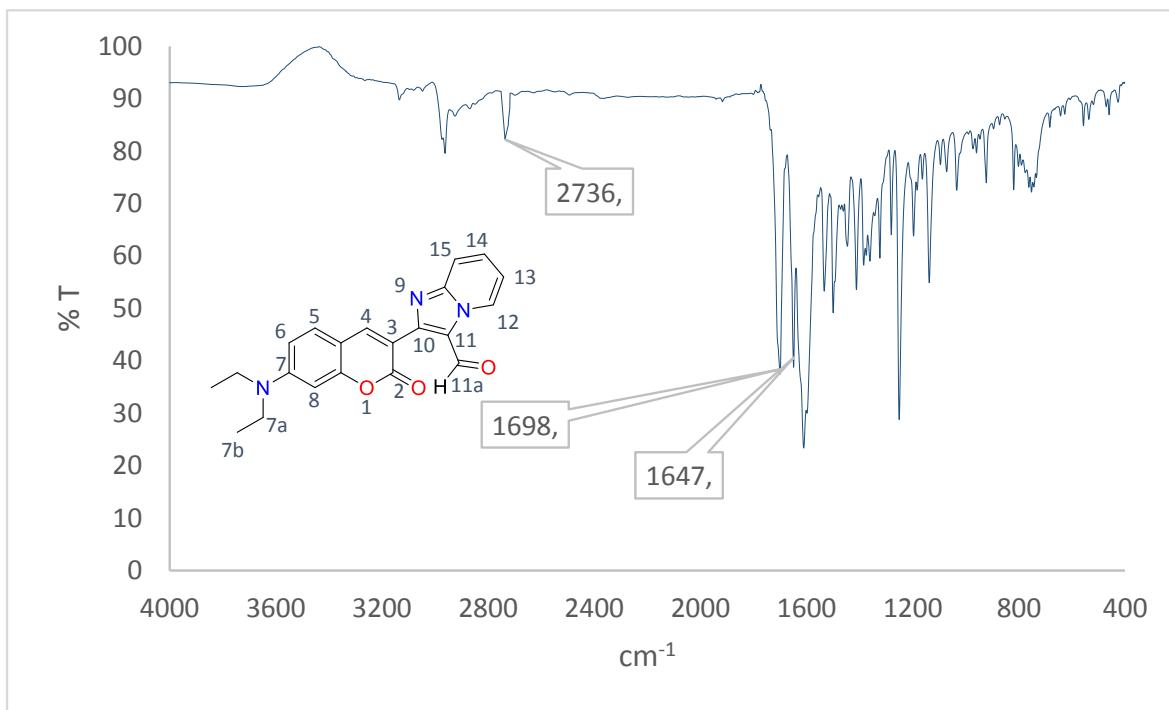


Figura 53. Espectro IR en pastilla de KBr para el derivado **14b**.

Otra evidencia para corroborar la presencia de los derivados sintetizados es mediante el seguimiento de algunas señales en RMN, en la figura 41 se muestra el espectro de ^1H de RMN del derivado **14b** en el cual se observa la aparición del hidrógeno del aldehído H-11a el que aparece en campo bajo en 10.227 ppm y la desaparición de la señal de H-11 en 8.455 ppm donde se llevó a cabo la formilación. También mediante el espectro de ^{13}C (Figura 42) se observa en 181.04 la señal del aldehído además de la confirmación de las 19 señales de carbono que conforman la estructura del derivado.

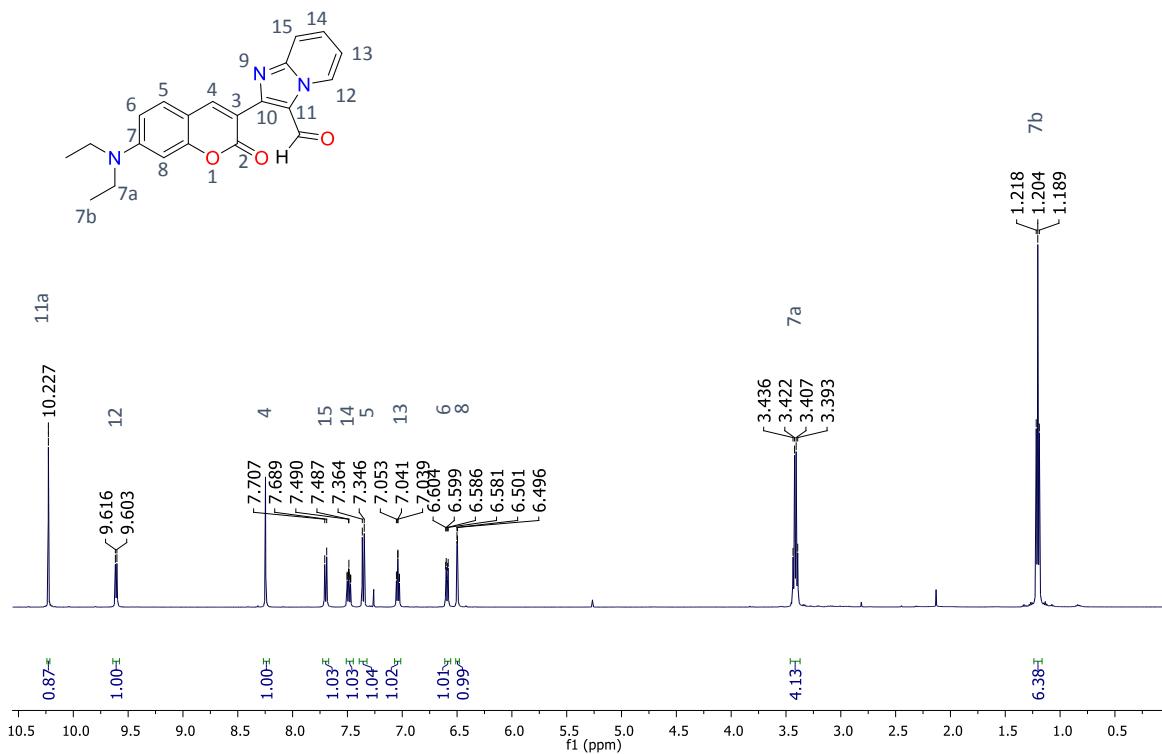


Figura 54. Espectro de ^1H RMN en CDCl_3 para el derivado 14b.

- En la tabla se enlistan las señales del aldehído características para el resto de los derivados **14a-f**. Finalmente también el análisis de espectroscopia de masas muestra la correspondencia con la masa teórica de la estructura (Figura 42).

Tabla 15. Señales características en espectro de ^1H para los derivados 14a-f

Compuesto	$\text{H}-11\text{a}$ (ppm)
14a	10.410
14b	10.227
14c	10.198
14d	10.434
14e	10.350
14f	10.019

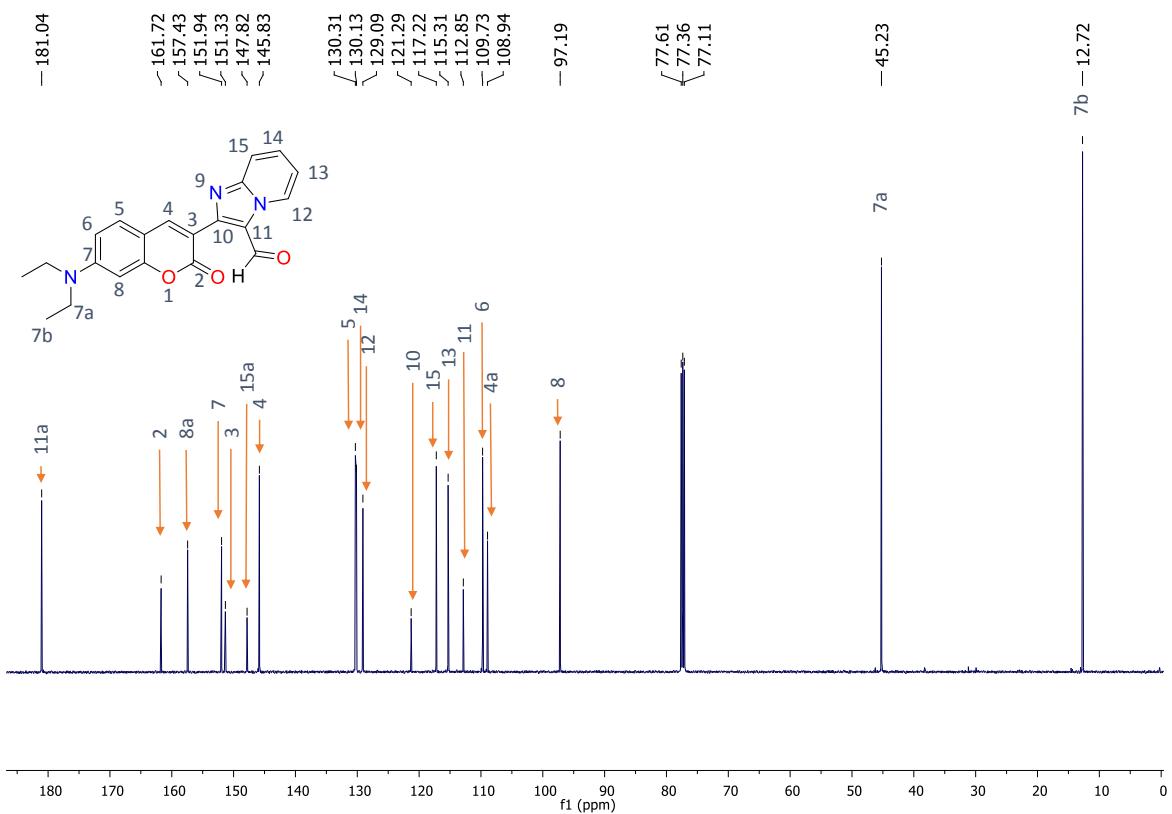


Figura 55. Espectro de ^{13}C RMN en CDCl_3 para el derivado 13b.

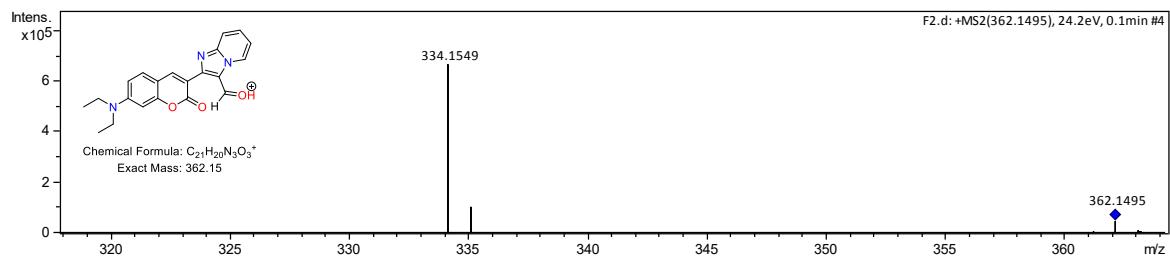
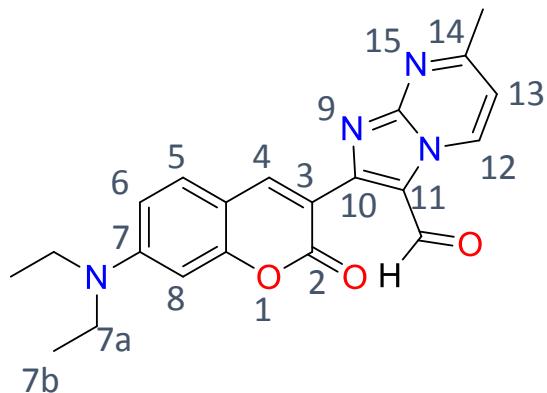


Figura 56. Espectros de MS mediante técnica ESI del derivado 14b.

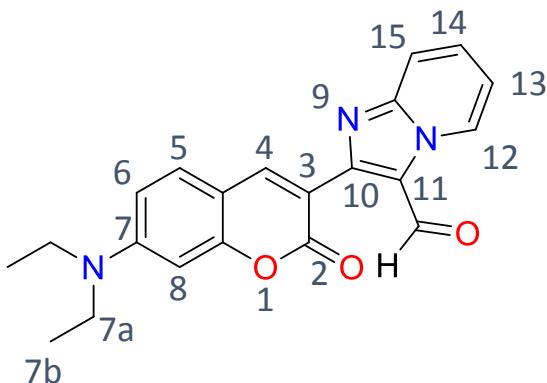
7.5.3 Descripción de los compuestos formilados

Figura 57. 2-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-carbaldehido (14a)



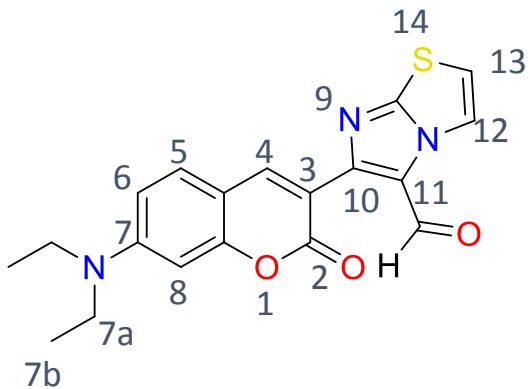
Rendimiento: 81 %; sólido color naranja; p.f. 778-779.3°C; IR (KBr) ν_{max} / cm⁻¹= 1711, 1619; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$ = 431.18; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ= 10.41 (1H, s), 9.66 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.52 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.43 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=9 Hz), 6.66 (1H, dd, J=9, 2.5 Hz), 6.52 (1H, sd, J=2.5 Hz), 3.49 (4H, q, J=7.5 Hz), 2.16 (3H, s), 1.26 (6H, t, J=7.5 Hz); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ= 182.67, 161.36, 161.36, 157.73, 152.67, 146.75, 138.62, 130.97, 111.30, 110.20, 109.05, 107.10, 97.20, 53.76, 45.45, 19.81.

Figura 58. 2-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-carbaldehido (14b)



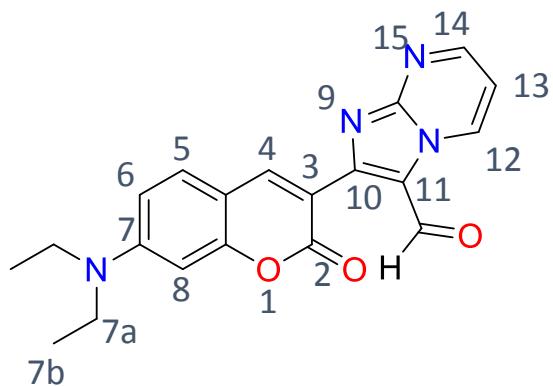
Rendimiento: 94%; sólido color amarillo limón; p.f. 228-229.6°C; IR (KBr) ν_{max} / cm⁻¹= 2736, 1698, 1647; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ= 10.22 (1H, s), 9.61 (1H, dt, *J*=6.5 Hz), 8.24 (1H, s), 7.70 (1H, d, *J*=9 Hz), 7.50 (1H, tf, *J*=8.5-1.5 Hz), 7.36 (1H, dt, *J*=9 Hz), 7.05 (1H, td, *J*=6.1 Hz), 6.60 (1H, dd, *J*=9, 2.5 Hz), 6.50 (1H, sd, *J*=2.5), 3.43 (4H, q, *J*=7.5 Hz), 1.21 (6H, t, *J*=7.5 Hz); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ= 181.52, 177.23, 171.74, 171.13, 167.62, 165.63, 150.11, 149.93, 148.89, 141.09, 137.02, 135.11, 132.65, 129.53, 128.74, 97.11, 45.23, 12.72, MS (ESI) m/z Calculada. C₂₀H₁₈N₄O₃ [M+H]⁺ 362.15, encontrada 362.1495.

Figura 59. 6-(7-(diethylamino)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carbaldehido (14c)



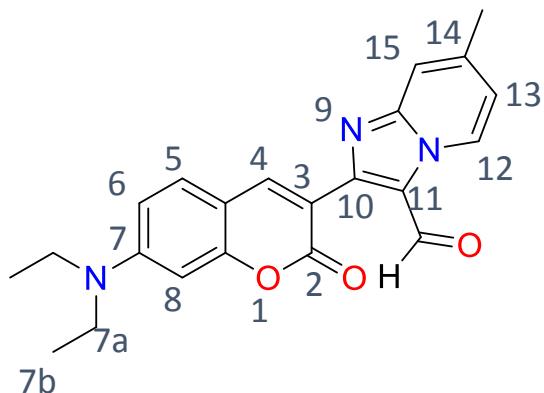
Rendimiento: 60%; sólido color café; p.f. 194-196°C; IR (KBr) ν_{max} / cm⁻¹= 2743, 1699, 1619; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$ = 425.37; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, TMS) δ= 10.20 (1H, s), 8.38 (1H, d, *J*=4.5 Hz), 8.26 (1H, s), 7.35 (1H, d, *J*=9 Hz), 6.98 (1H, d, *J*=4.5 Hz), 6.60 (1H, dd, *J*=9, 2 Hz), 6.49 (1H, *J*=2 Hz), 3.43 (4H, q, *J*=7 Hz), 1.21 (6H, t, *J*=7 Hz); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, TMS) δ= 180.57, 161.47, 157.15, 155.08, 151.86, 150.38, 144.87, 130.24, 124.71, 122.07, 114.41, 113.09, 109.76, 108.95, 97.13, 45.23, 12.72, MS (ESI) m/z Calculada. C₁₉H₁₇N₃O₃S [M+H]⁺ 368.11, encontrada 368.1062.

Figura 60. 2-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]pirimidin-3-carbaldehido (14d)



Rendimiento: 92%; sólido color naranja; p.f. 263-264.5°C; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 2700, 1714, 1618; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$ = 431.50; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ = 10.43 (1H, s), 9.93 (1H, dd, J =7, 2 Hz), 8.76 (1H, d, J =2 Hz), 8.57 (1H, s), 7.43 (1H, d, J =9 Hz), 7.13 (1H, m), 6.65 (1H, dd, J =9, 2.5 Hz), 6.54 (1H, sd, J =2.5 Hz), 3.48 (4H, q, J =7 Hz), 1.26 (6H, t, J =7 Hz); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ = 182.80, 161.72, 157.72, 154.27, 152.36, 151.75, 150.40, 147.03, 136.92, 130.82, 119.39, 112.30, 111.38, 110.17, 109.21, 97.23, 45.38, 12.80.

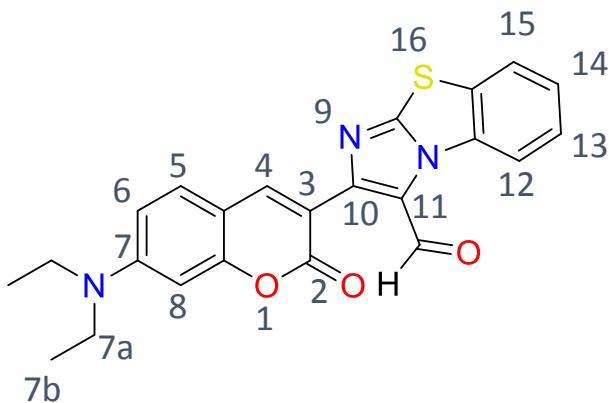
Figura 61. 2-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbaldehido (14e)



Rendimiento: 97%; sólido color amarillo limón; p.f. 174-176°C; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ = 2687, 1716, 1600; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$ = 422.06; ^1H RNM (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ = 10.35 (1H, s), 9.65 (1H, d, J =7 Hz), 8.79 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.50 (1H, d, J =9 Hz), 7.20 (1H, d, J =7 Hz),

6.67 (1H, dd, $J=9$, 2.5 Hz), 6.51 (1H, sd, $J=2$ Hz), 3.49 (4H, q, $J=7$ Hz), 2.59 (3H, s), 1.26 (6H, t, $J=7$ Hz); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ = 181.67, 160.95, 158.14, 153.33, 148.13, 131.96, 128.86, 120.58, 119.33, 113.45, 110.54, 109.01, 97.18, 45.57, 29.23, 12.81.

Figura 62. 2-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-3-carbaldeido 14f



Rendimiento: 49%; sólido color ambar; p.f. 210.6-212°C; IR (KBr) ν_{max} / cm $^{-1}$ = 1705, 1712, 1618; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$ = 422.40; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ = 10.02 (1H, s), 9.16 (1H, dt, $J=8.5$ Hz), 8.13 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.50 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.41 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.36, (1H, d, $J=9$ Hz) 6.62 (1H, dd, $J=9$, 2.5 Hz), 6.52 (1H, s,d, $J=2.5$ Hz), 3.45 (4H, q, $J=7$ Hz), 1.23 (6H, t, $J=7$ Hz); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ = 178.67, 161.67, 157.45, 154.60, 154.08, 152.03, 145.64, 134.14, 130.39, 129.99, 127.42, 127.02, 126.05, 123.77, 119.05, 112.86, 109.82, 108.91, 97.35, 45.31, 12.79; MS (ESI) m/z Calculada. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [M+H] $^+$ 418.12, encontrada 418.1207.

7.6 De los productos de condensación

En esta sección se discute las pruebas realizadas para la condensación de entre los derivados formilados y un grupo malononitrilo mediante una condensación tipo Knoevenagel, la metodología utilizada para esta síntesis se describió previamente en la parte experimental sin embargo tras distintos intentos por generar los productos, no se lograron encontrar las condiciones de reacción ideales para la

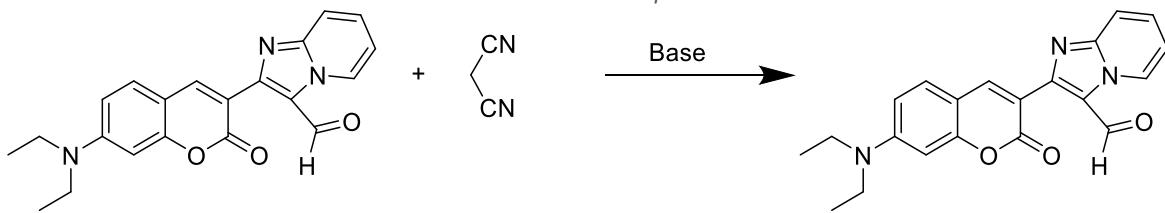
condensación, por lo que en esta sección solo se presentan los experimentos realizados.

7.6.1 Síntesis de los productos de condensación

Para la síntesis de los productos de condensación se utilizó el derivado **14b**. El primer estudio se realizó variando la base a temperatura ambiente, agregando 1 equivalente del derivado **14b** y 1.2 del malononitrilo, se utilizó Trietilamina (TEA), Hidróxido de amonio y metilpiperazina en proporción de 10% en peso y EtOH absoluto como disolvente. Después de 72 horas solamente el experimento con hidróxido de amonio mostraba una pequeña transformación en c.c.f sin embargo no se pudo aislar. En una segunda ronda de experimentos se varió la temperatura en 100, 120 y 140 °C utilizando el hidróxido de amonio como base, obteniendo transformación en los tres casos con rendimientos bajos. Con el producto aislado se procedió a la caracterización mediante IR, RMN y espectrometría de masas encontrando que el resultado de la síntesis fue una descarboxilación del aldehído obteniendo el derivado **12b** nuevamente (Figura 44).

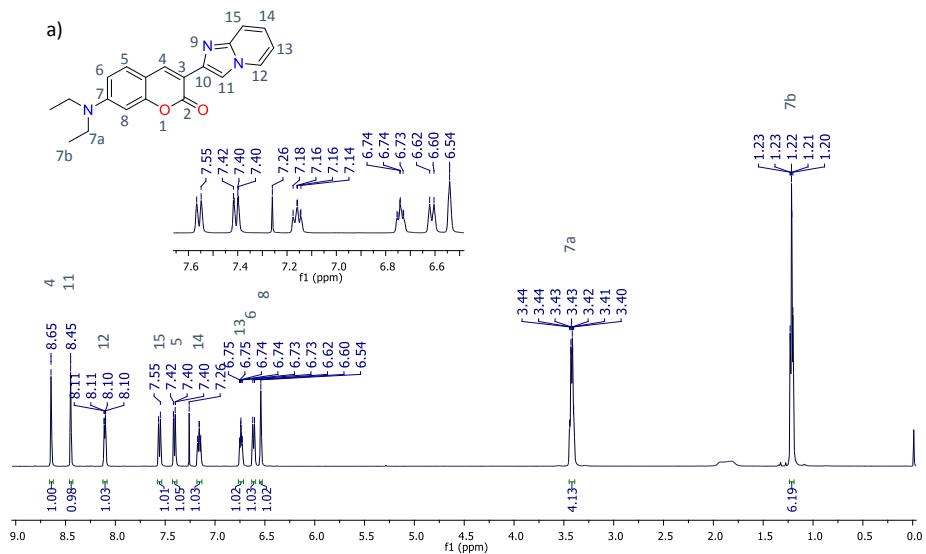
Se realizaron más experimentos que se resumen en la tabla intentando encontrar las condiciones de reacción, sin embargo, en todos los casos de transformación lo que se obtuvo fue el derivado **12b**. La tercera ronda de experimentos se realizó variando los disolventes con MO como fuente de energía, para esta ronda se utilizó EtOH absoluto, Dioxano y Tolueno con hidróxido de amonio como base. Un último estudio se realizó cambiando la fuente de energía mediante calentamiento térmico integrando una trampa Dean Stark con Tolueno como disolvente y Morfolina como base.

Tabla 16. Condiciones de reacción en los experimentos de condensación.



Entrada	Fuente de energía	Base	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento %	
1	MO	TEA	EtOH	25	72	Trazas	
2		Metil-piperazina		25	72	Trazas	
3		NH ₃ OH		25	72	Trazas	
4				100	1	18	
5				120	1	12	
6				140	1	13	
7		NH ₃ OH	Dioxano	100	1	Trazas	
8			Tolueno	100	1	Trazas	
9	Térmico con trampa Dean Stark	Morfolina		Reflujo	24	24	

Un último experimento se realizó variando los reactivos, utilizando **14e** y **14f** obteniendo los mismos resultados de descarboxilación.



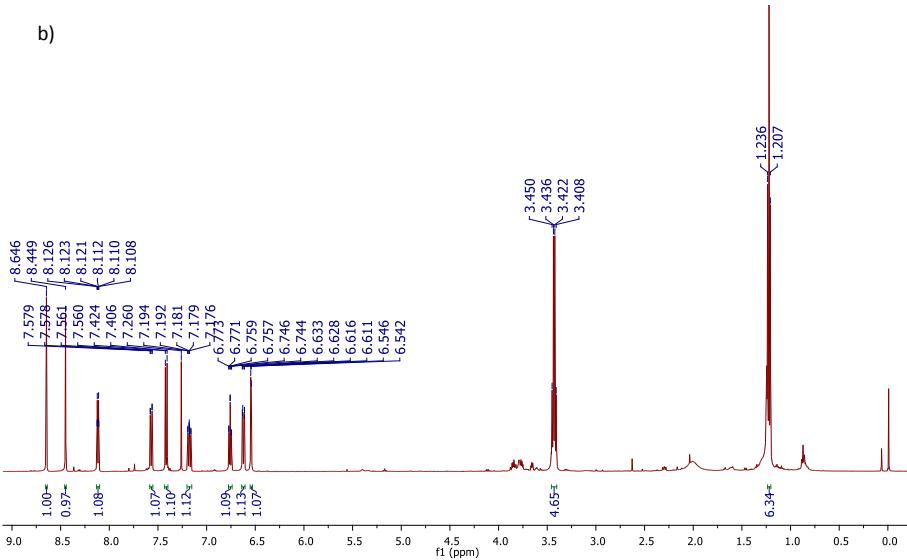


Figura 63. Comparación entre el espectro de ^1H de 12b a) con el obtenido del producto de condensación b).

7.7 Pruebas de actividad óptica no lineal

Cuando se intenta conocer la propiedad de ONL en materiales o compuestos, se puede observar la formación de anillos de auto-difracción, los cuales se generan por auto-modulación de fase y es resultado del cambio del índice de refracción debido a la incidencia de un láser continuo sobre la muestra, esta respuesta de anillos es un indicativo de la presencia de un cambio en el índice de refracción no lineal y de actividad no lineal de tercer orden.

Anteriormente el grupo de investigación, había estudiado las propiedades de ONL por anillos de auto-difracción del compuesto 10a, presentando buena actividad, por lo que resultó interesante realizar el análisis de los derivados obtenidos en el presente trabajo, estudiando así el comportamiento de la cumarina al estar unido, en la posición 3, el núcleo de imidazo[1,2-a]piridina y su efecto al incorporar sustituyentes electrodonadores y electroatractores, por lo cual, para el primer estudio se eligieron los derivados **12c**, **13b** y **14e** para hacer un comparativo entre la extensión del sistema conjugado y el efecto de los grupos sustituyentes.

Para el estudio de la ONL se realizaron pruebas de solubilidad en diferentes disolventes, posteriormente estos disolventes se evaluaron para descartar la interferencia por la misma actividad que el disolvente pudiera presentar, los disolventes analizados fueron: Diclorometano, Metanol, Dioxano y acetona, siendo el dioxano en único disolvente que no presentaba actividad ONL (Tabla 17).

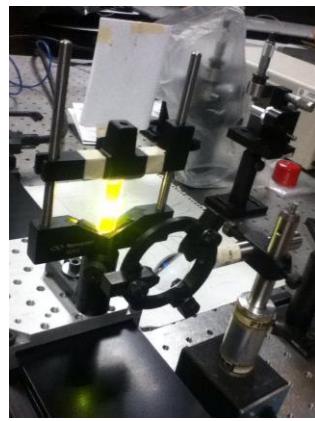
Tabla 17. Pruebas de solubilidad y análisis de ONL para disolventes.

Derivado	Disolvente	Solubilidad	Actividad ONL de disolvente
12c	Etanol	Parcial	Si
	Diclorometano	Si	Si
	Acetona	Si	Si
	Dioxano	Si	No
13b	Etanol	Parcial	Si
	Diclorometano	Si	Si
	Acetona	Si	Si
	Dioxano	si	No
14e	Etanol	Parcial	Si
	Diclorometano	Si	Si
	Acetona	Si	Si
	Dioxano	si	No

A continuación se prepararon soluciones de las muestras, utilizando dioxano como solvente. En primera instancia se analizaron los derivados del compuesto **12c**, **13b** y **14g** mediante la técnica de anillos de auto difracción para probar la hipótesis planteada en este trabajo.



a)



b)



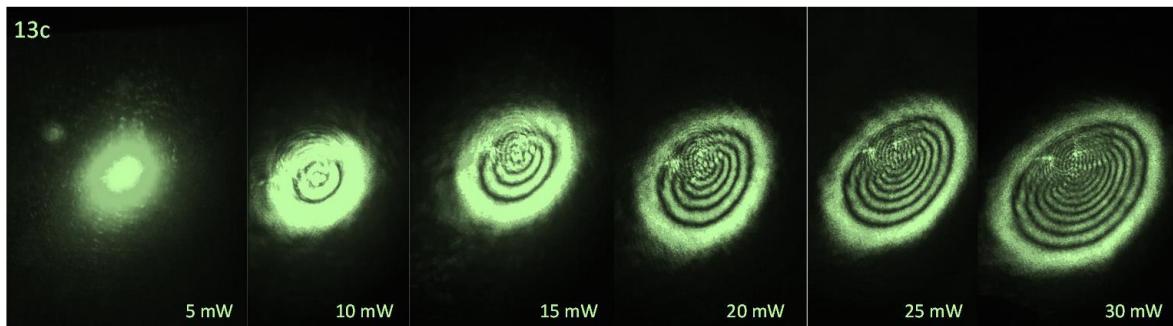
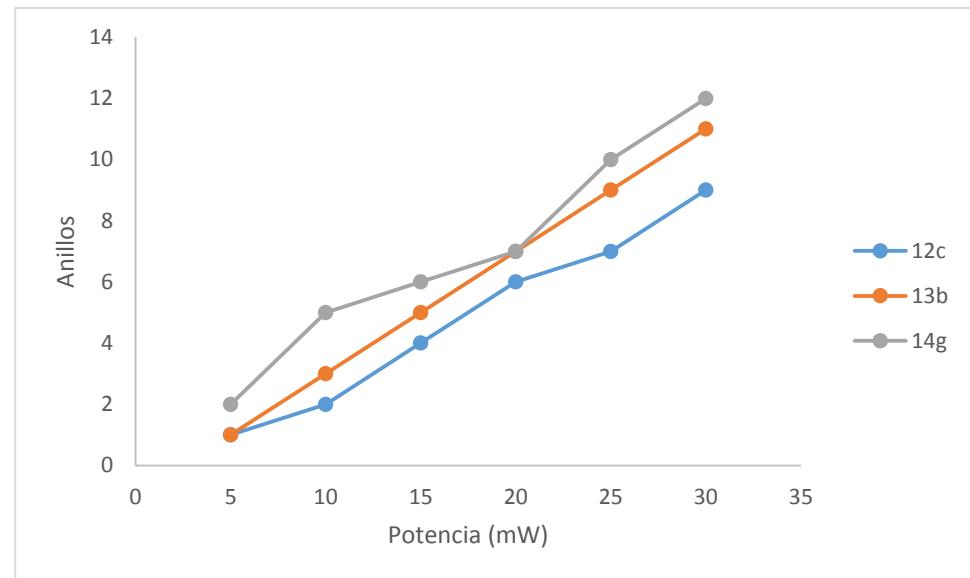
c)

Figura 64. Sistema de ONL, a) Láser de argón de 514nm. b) muestra de 13c en el punto de enfoque siendo irradiada. c) proyección en el campo lejano de los anillos producidos por 13c.

Tabla 18. Pruebas de anillos de auto-difracción.

Potencia (mW)	Nro. de anillos		
	12c	13b	14g
5	1	1	2
10	2	3	5
15	4	5	6
20	6	7	7
25	7	9	10
30	9	11	12

Grafico 1. Gráfico de comparación de anillos de auto-difracción



De este estudio se observa el aumento de la cantidad de anillos proyectados al aumentar la conjugación del sistema, aunque para los tres casos se presentan buenos resultados, es notable la tendencia de aumento de las propiedades de ONL de los derivados **14e>13b>12c** como se esperaba teóricamente pues **14e** al contener ambos grupos, tanto dador como acceptor, puede deslocalizar mejor la densidad electrónica generando una eficiencia mayor la cual se observa en el gráfico 1.

Una segunda serie de pruebas para evaluar las propiedades no lineales incluyó la comparación entre los derivados **13a**, **13b** y **13c** debido a que su estructura difiere únicamente en el grupo sustituyente del núcleo de cumarina, evaluando así la influencia de estos grupos en las propiedades no lineales.

Para este estudio se utilizó la técnica de Z-Scan descrita en la parte experimental que permite calcular el índice de refracción no lineal (n_2) mediante el modelo matemático propuesto por Ramirez-Martínez⁶². El estudio se realizó en un rango de -40 hasta 40 mm a una potencia de 5 mW para cada compuesto, donde la mayor contribución de refracción no lineal fue observada para el derivado **13a** como se presenta en la figura 46a.

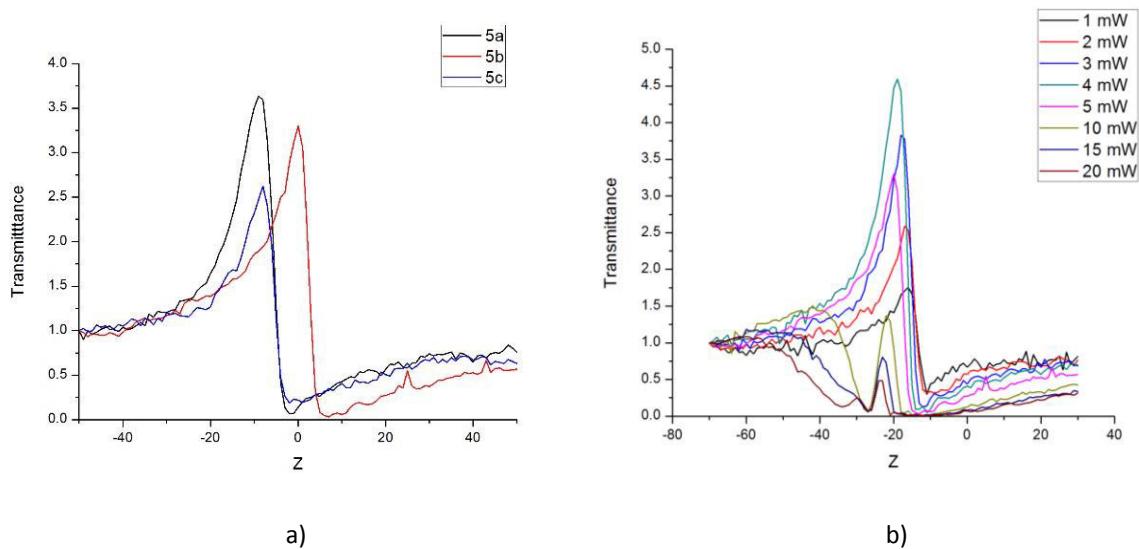


Figura 65. Gráficos de Z-Scan, a) Barrido Z-Scan para los derivados 13a, 13b y 13c. b) Barrido Z-Scan del comportamiento a diferentes potencias de 13b.

Los resultados obtenidos de los barridos Z-Scan muestran que, aunque una mayor refracción no lineal se observa por parte del derivado **13a**, los tres compuestos presentan una buena actividad óptica no lineal, de los que es particularmente interesante el derivado **13b** debido a las propiedades fotofísicas que presenta por la polarización que le confiere el sustituyente dietilamino. Debido a esto se realizó un barrido del derivado **13b** para observar su comportamiento a diferentes potencias (Figura 46b) demostrando un comportamiento no lineal desde potencias muy bajas (1 mW). Finalmente con los datos obtenidos se calculó el índice de refracción no lineal con un resultado de $1 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{W}$.

CONCLUSIONES

8 Conclusiones

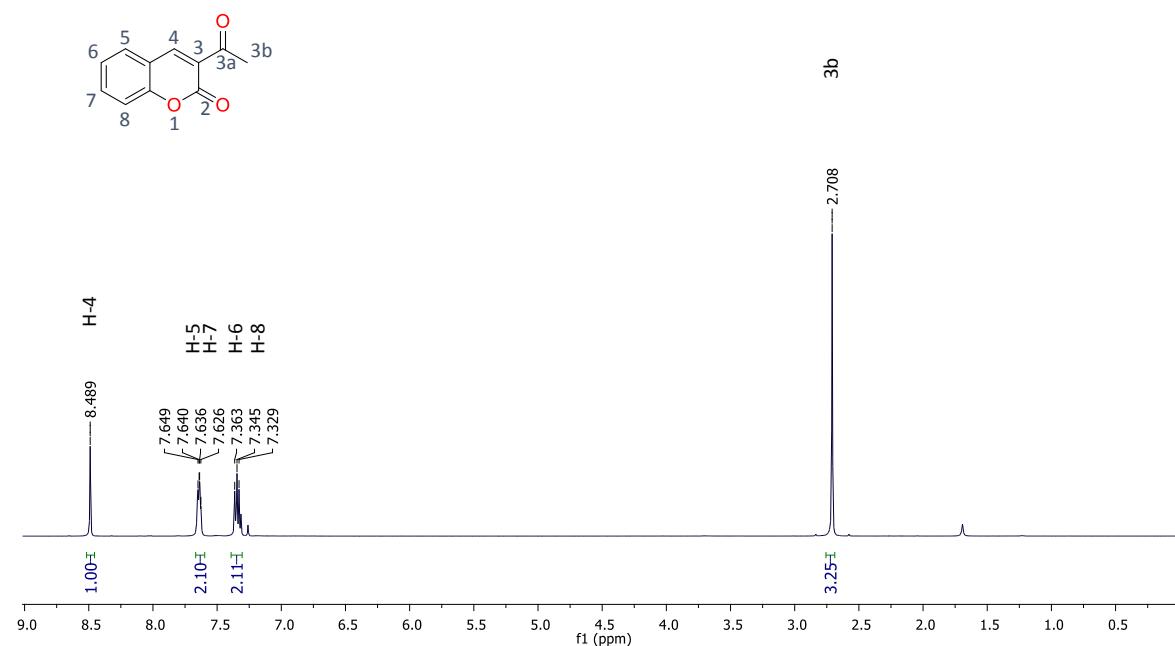
En el presente trabajo se obtuvo una serie de derivados 3-(2,2a,3-triazaciclopenta[jk]fluoren-1-il)-2H-cromen-2-ona **13a-c** con buenos rendimientos utilizando microondas como fuente de energía, los cuales se evaluaron con la técnica Z-Scan para medir su actividad óptica no lineal de tercer orden mediante la obtención del índice de refracción no lineal, con un excelente resultado de 1×10^{-7} cm²/W para el derivado **13b**.

También se sintetizó una nueva serie de derivados 2-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]azinas-3-carbaldehido **14a-f** con excelentes rendimientos (49-97%), para los cuales se aplicó un estudio cualitativo de propiedades ópticas no lineales de tercer orden, mediante pruebas de anillos de auto-difracción con el derivado **14e** como modelo, comparándolo con los derivados **12c** y **13b**, obteniendo una actividad ligeramente superior y corroborando la hipótesis de este trabajo.

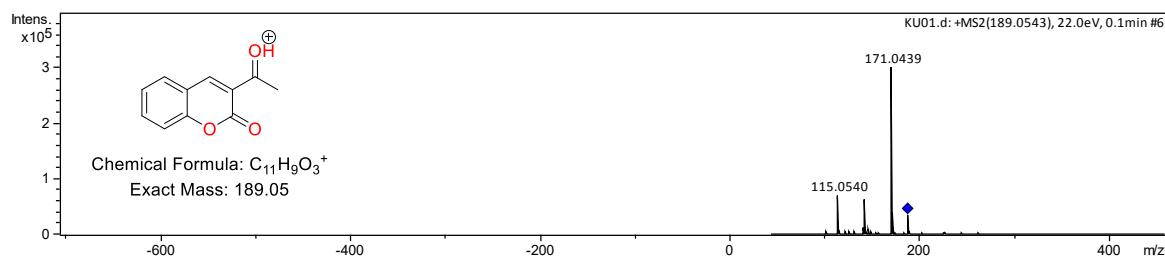
Adicionalmente se logró mejorar las condiciones de reacción para la síntesis de los derivados **12a-d**, **12i-j** y adicionalmente sintetizar los derivados **12e-h** mediante el uso de microondas como fuente de energía, reduciendo significativamente los tiempos de reacción y aumentando los rendimientos previamente reportados (45-98%), generando moléculas con altas propiedades fotofísicas y reactividad muy interesante para futuros trabajos.

APÉNDICE DE ESPECTROS

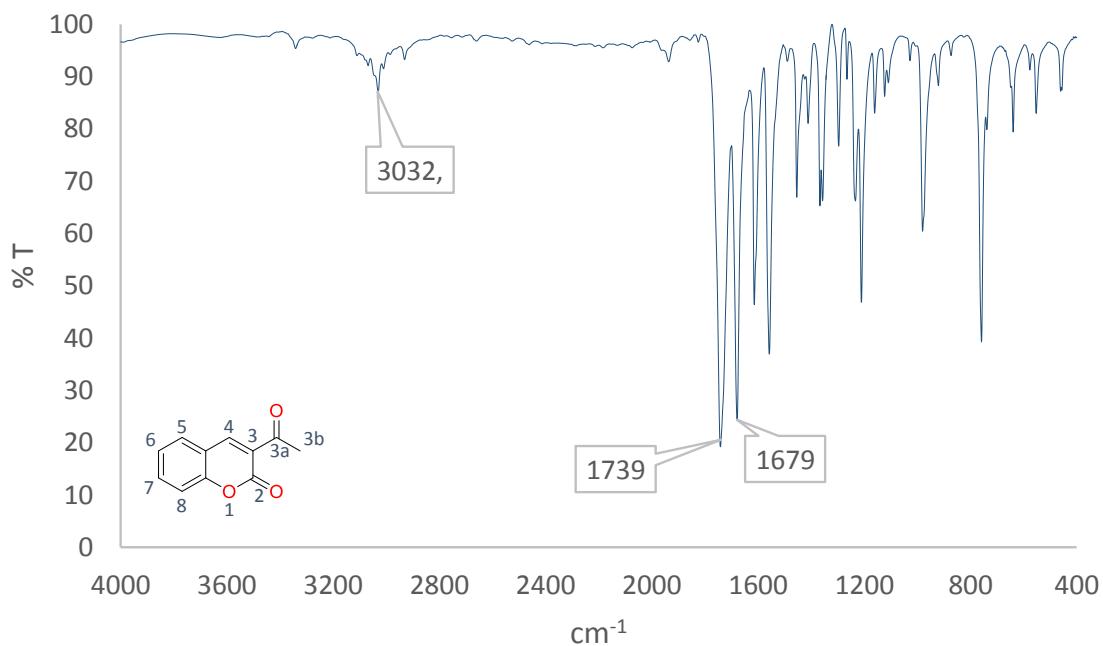
9 Apéndice de espectros



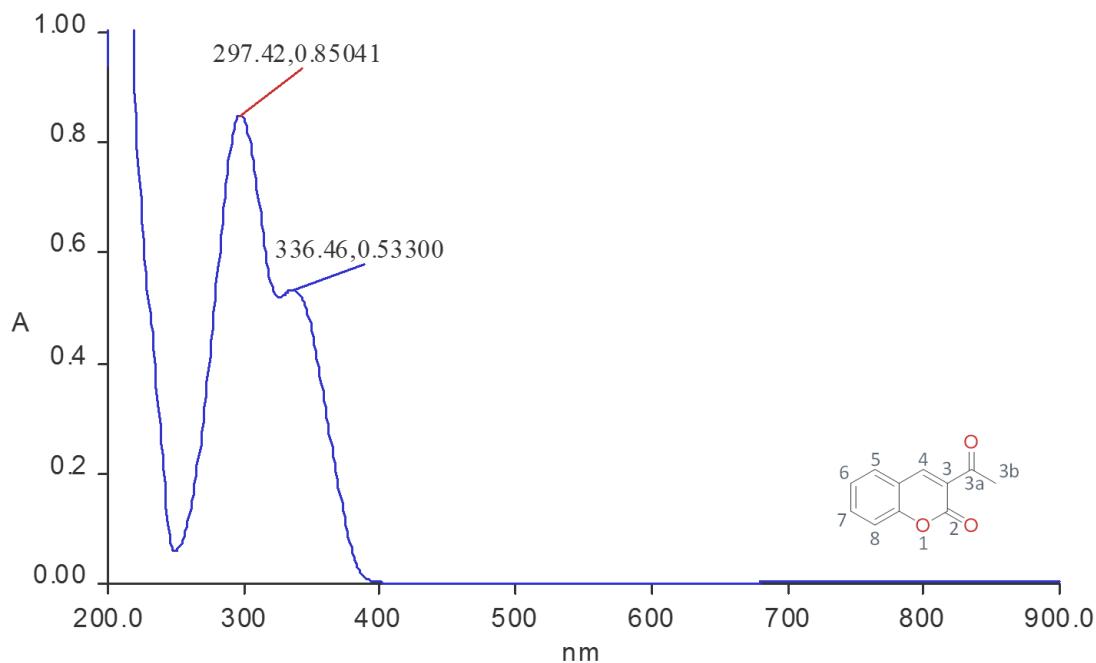
1. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de 10a



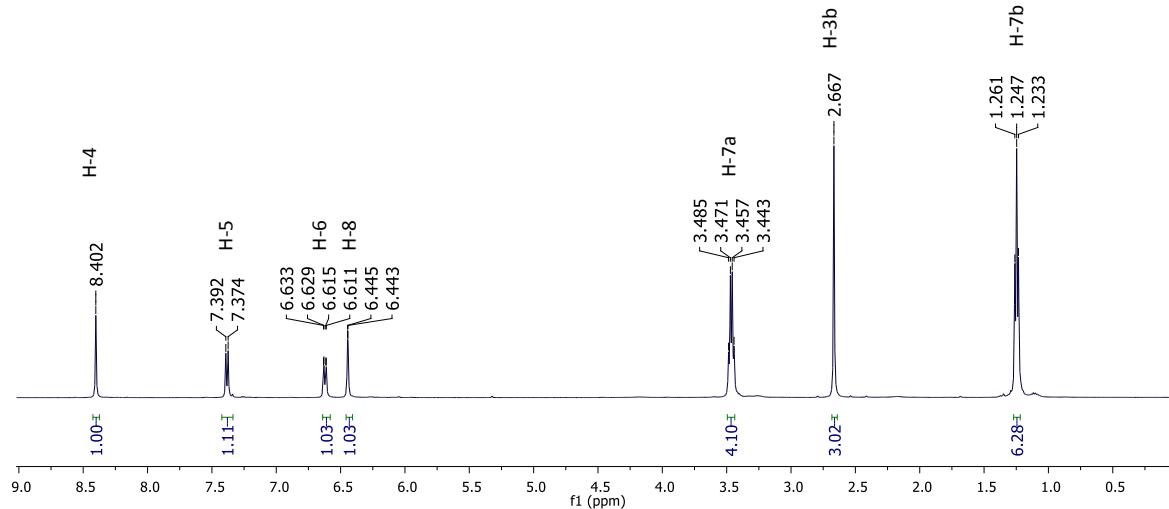
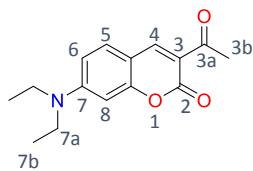
2. Cromatograma de MS-ESI de 10a



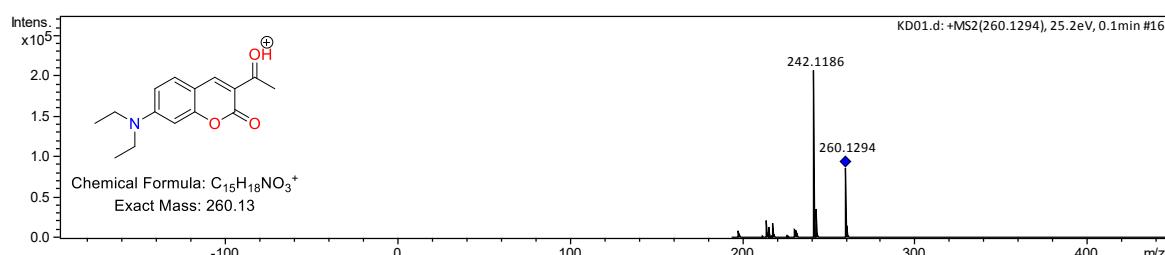
3. Espectro de IR en pastilla de KBr de 10a



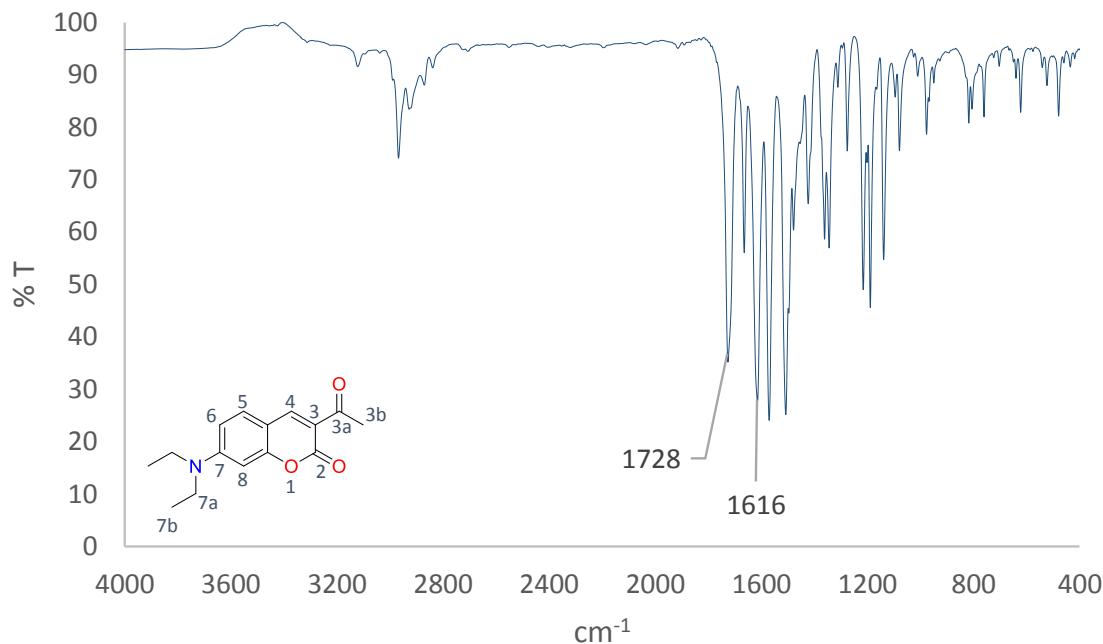
4. Espectro de UV_Vis en MeOH de 10a



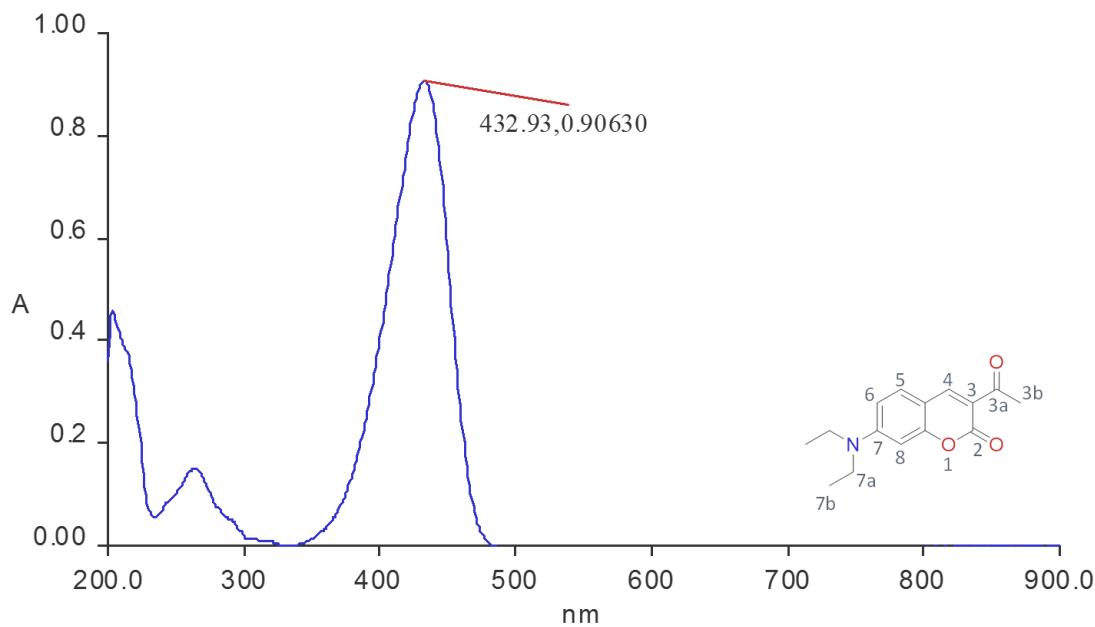
5. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de 10b



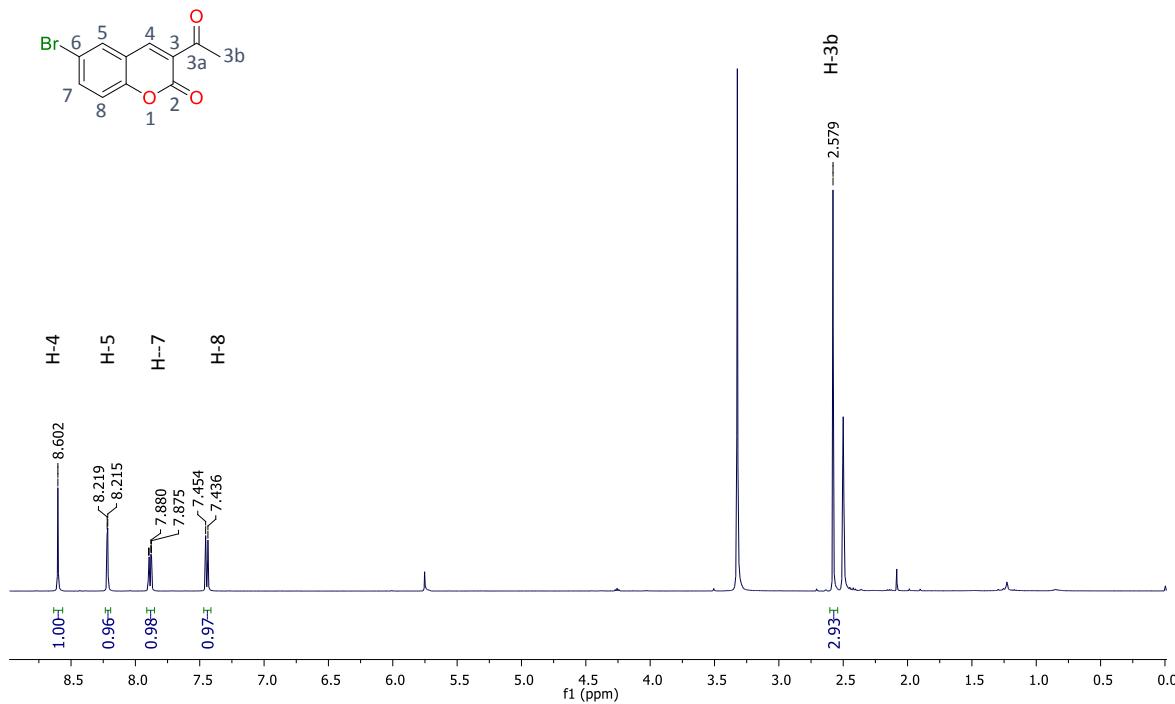
6. Cromatograma de MS-ESI de 10b



7. Espectro de IR en pastilla de KBr de 10b



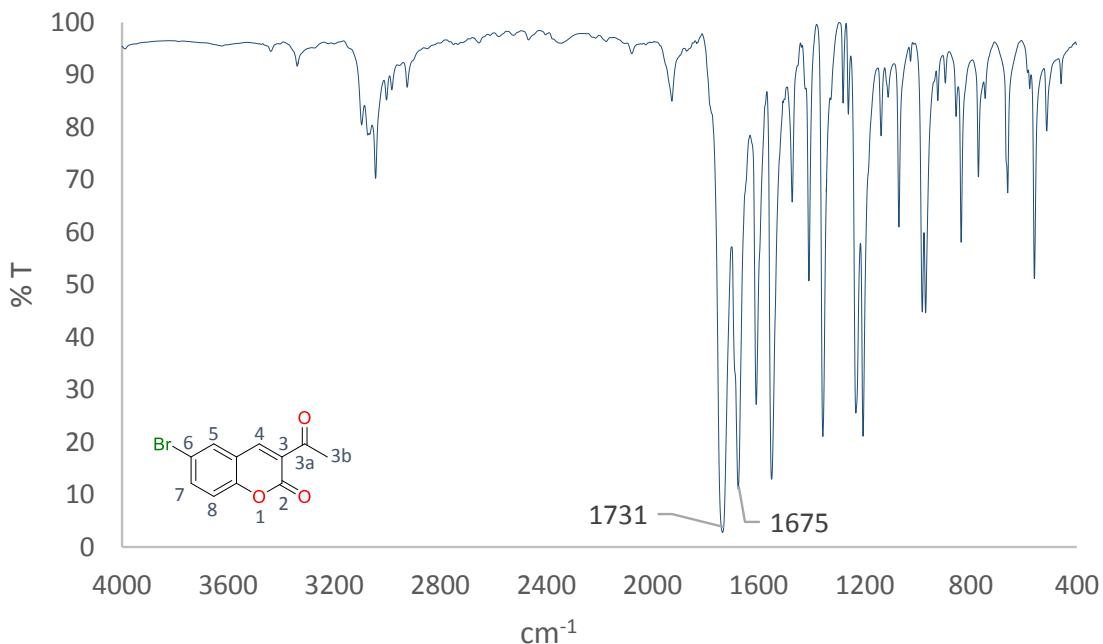
8. Espectro de UV_Vis en MeOH de 10b



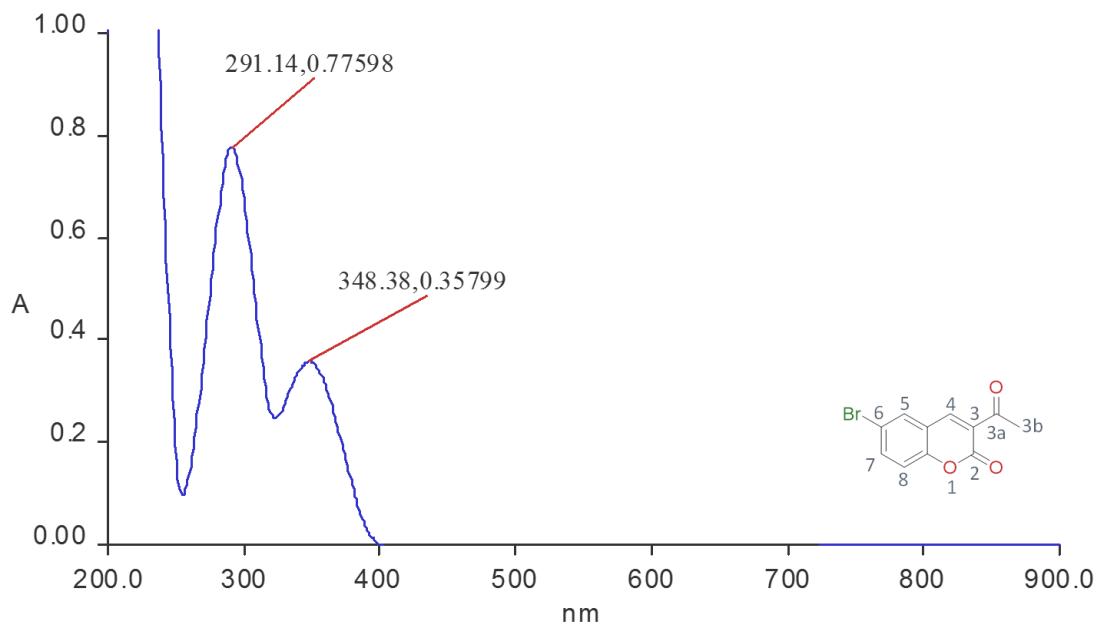
9. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de 10c



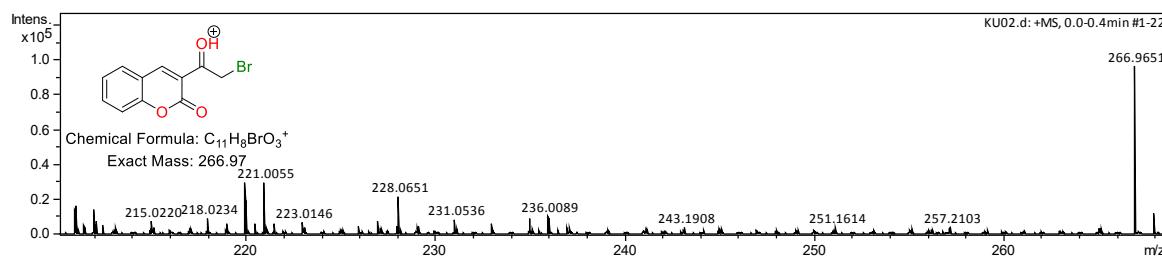
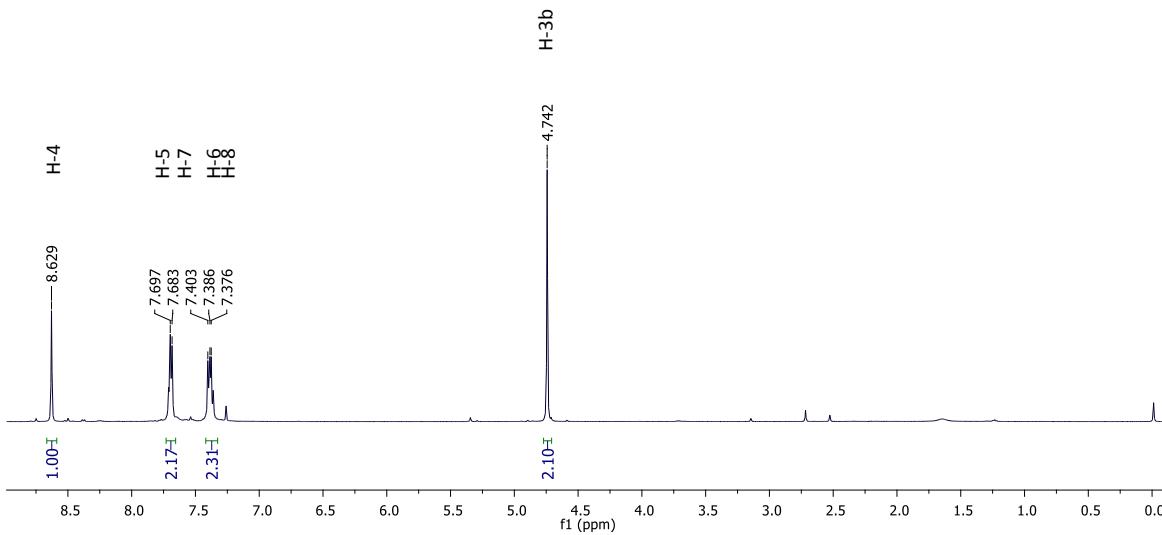
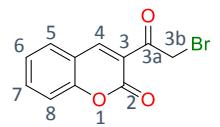
10. Cromatograma de MS-ESI de 10c

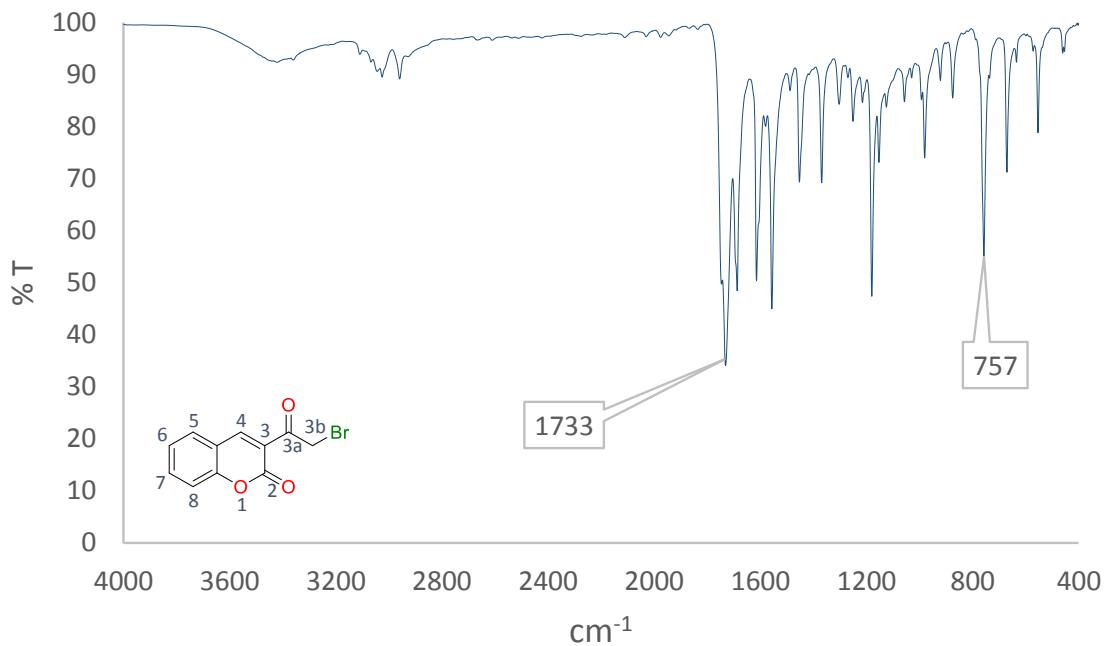


11. Espectro de IR en pastilla de KBr de 10c

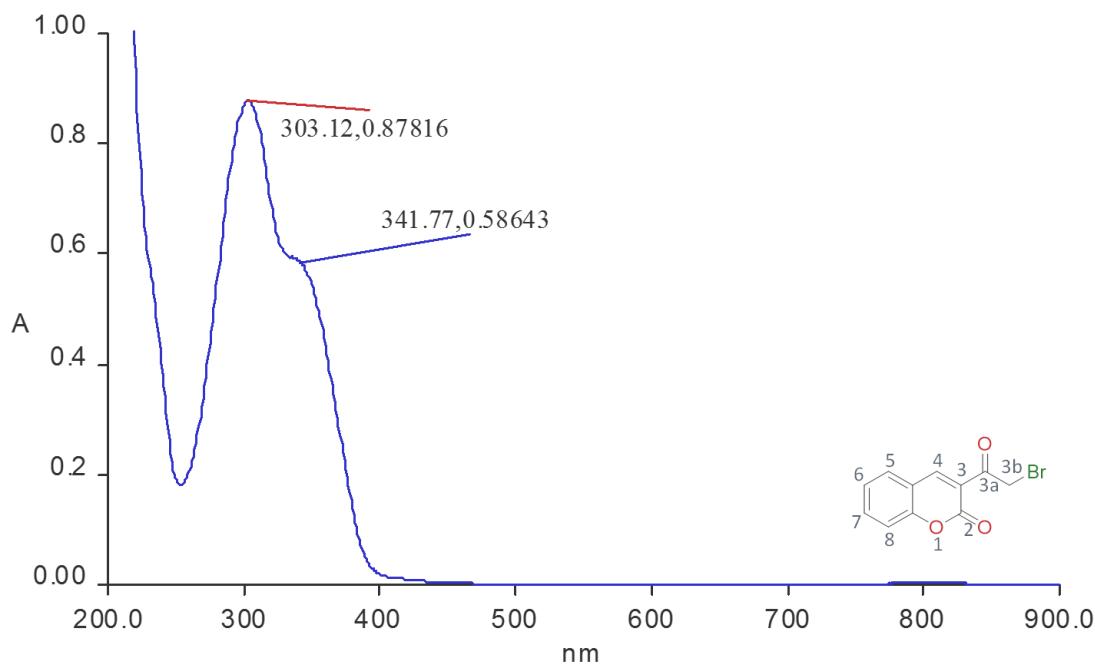


12. Espectro de UV_Vis en MeOH de 10c

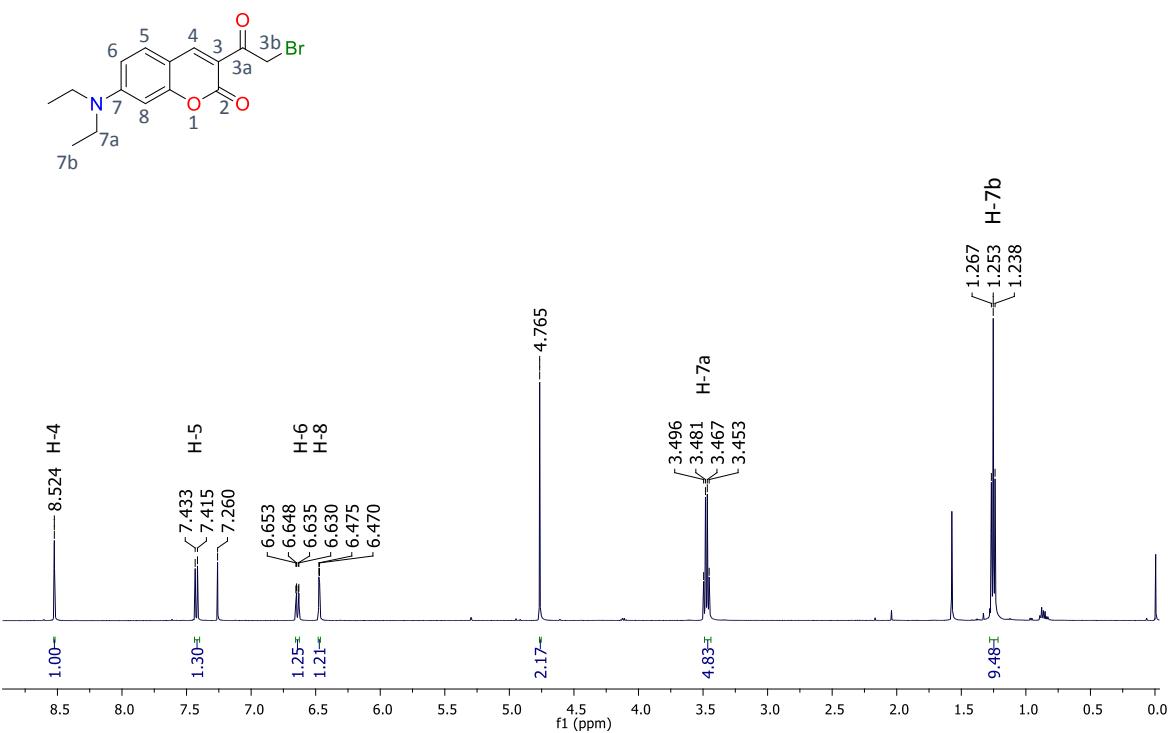




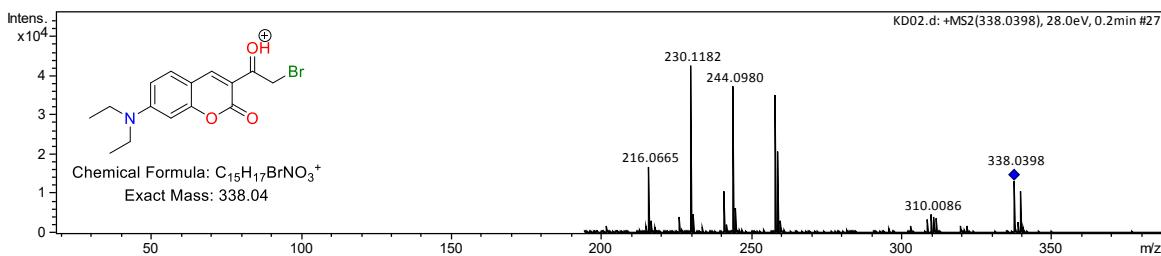
15. Espectro de IR en pastilla de KBr de 111



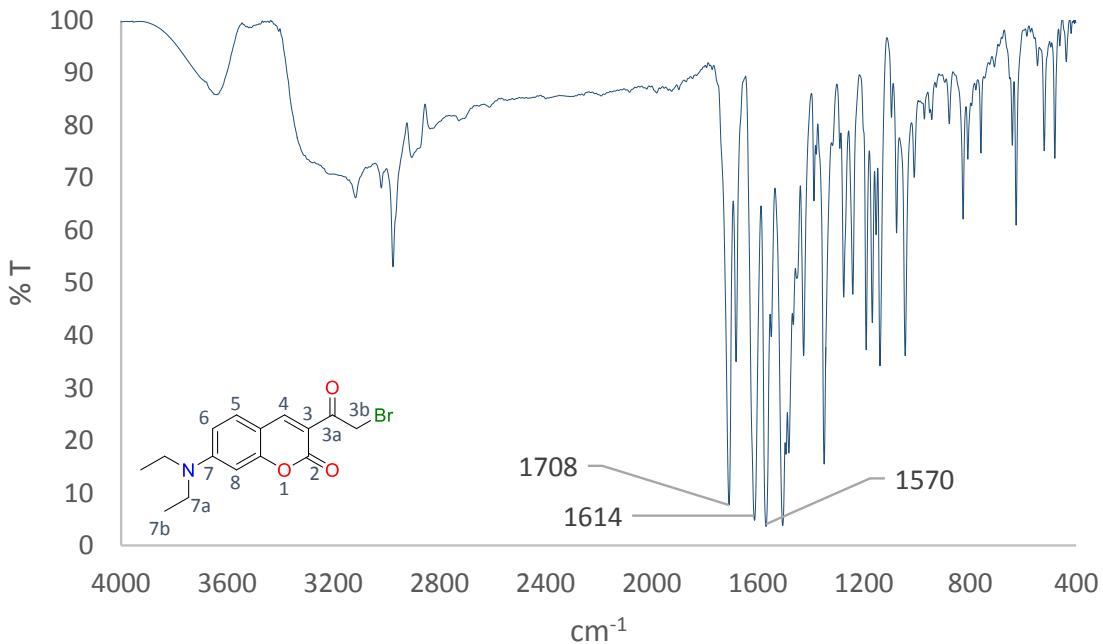
16. Espectro de UV_Vis en MeOH de 11a



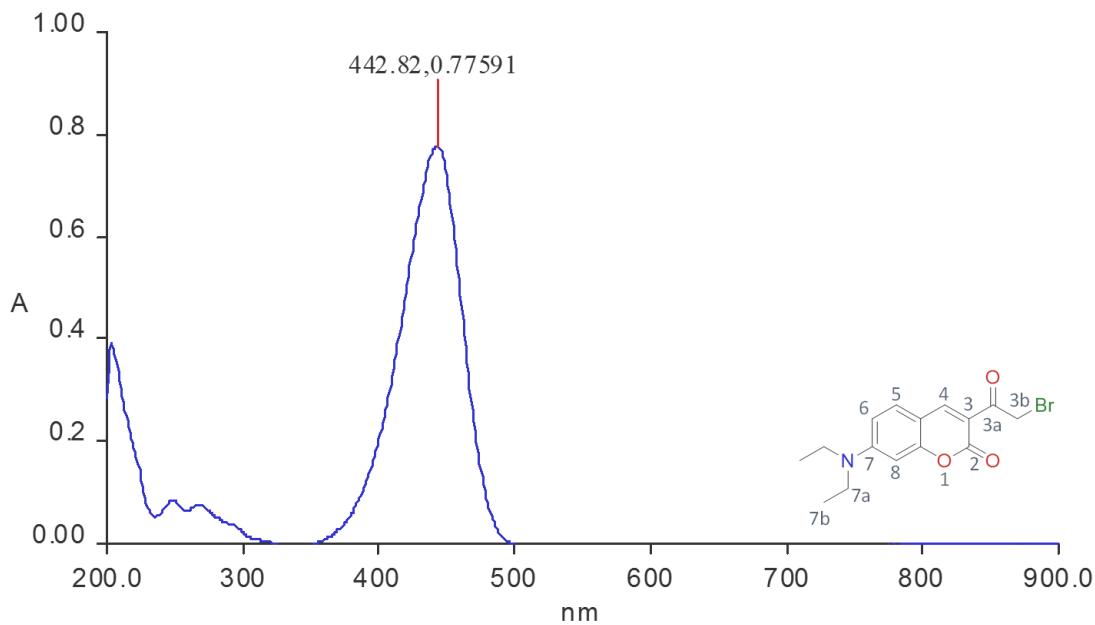
17. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de 11b



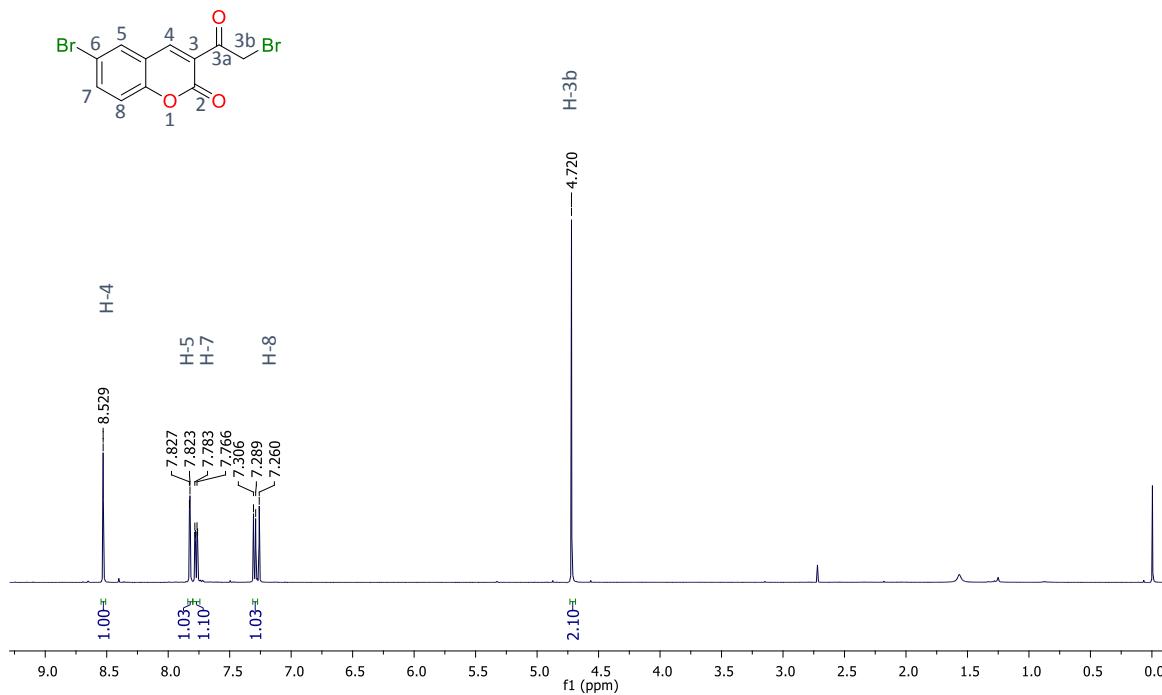
18. Cromatograma de MS-ESI de 11b



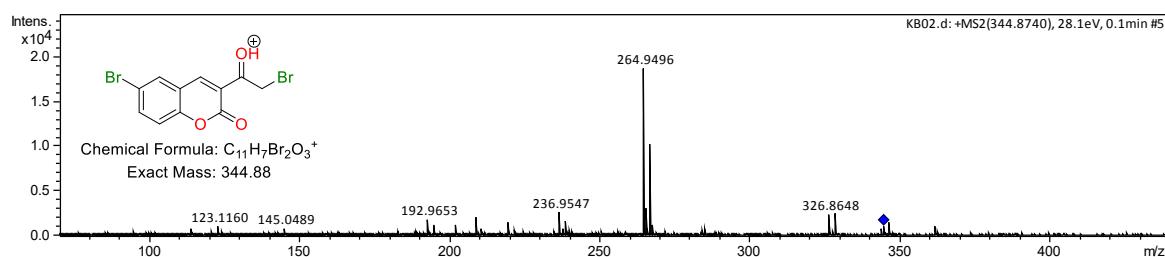
19. Espectro de IR en pastilla de KBr de



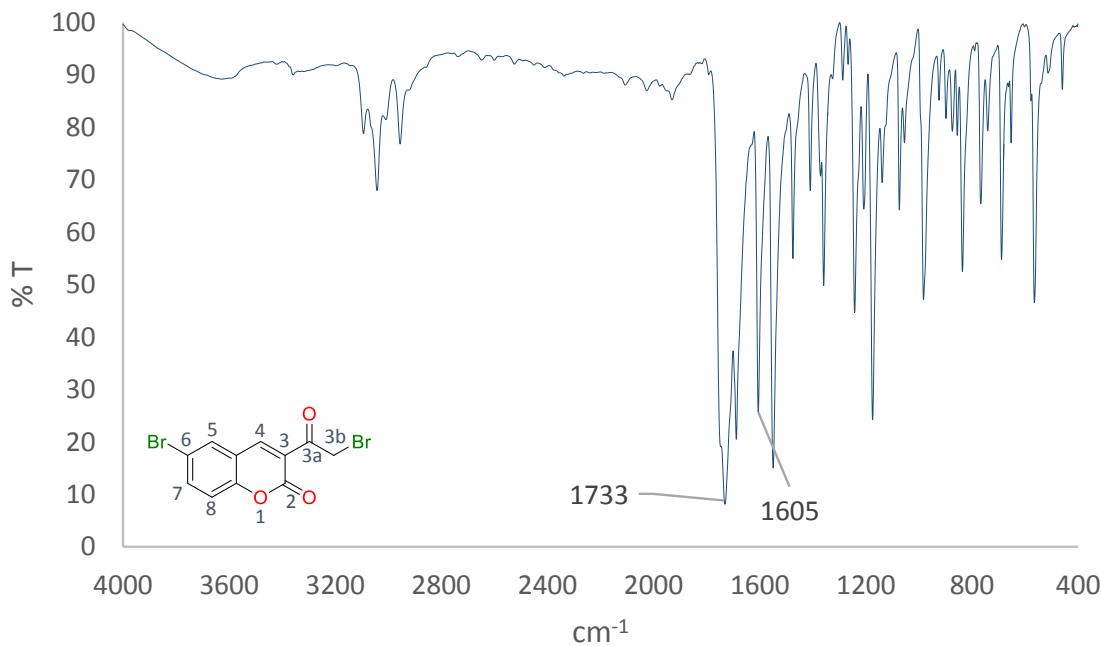
20. Espectro de UV_Vis en MeOH de **11b**



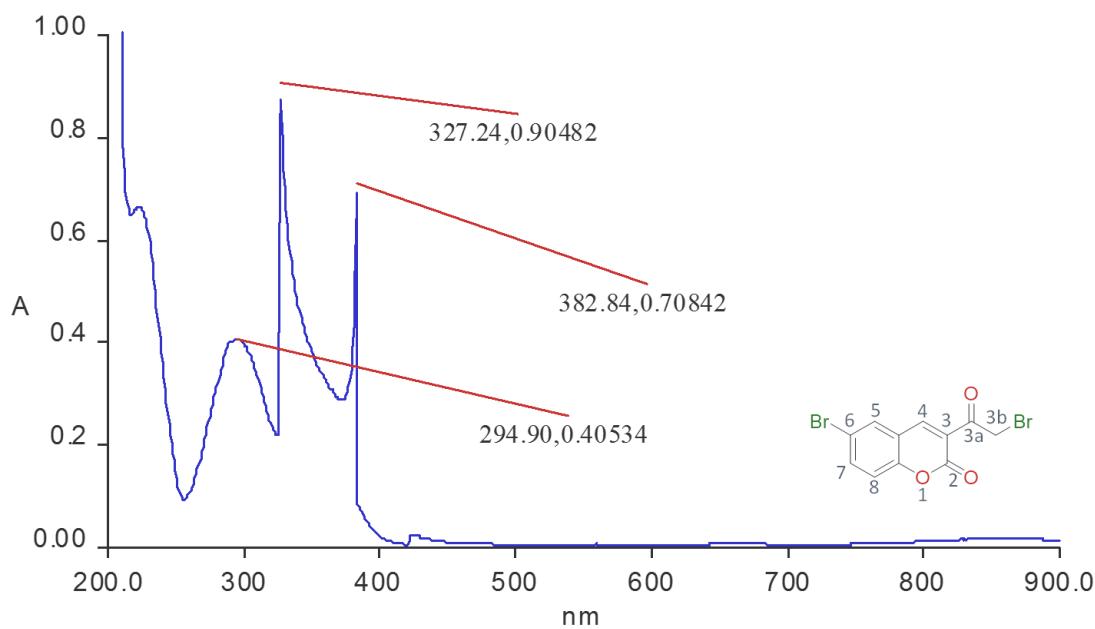
21. Espectro de RMN de ${}^1\text{H}$ en CDCl_3 de 11c



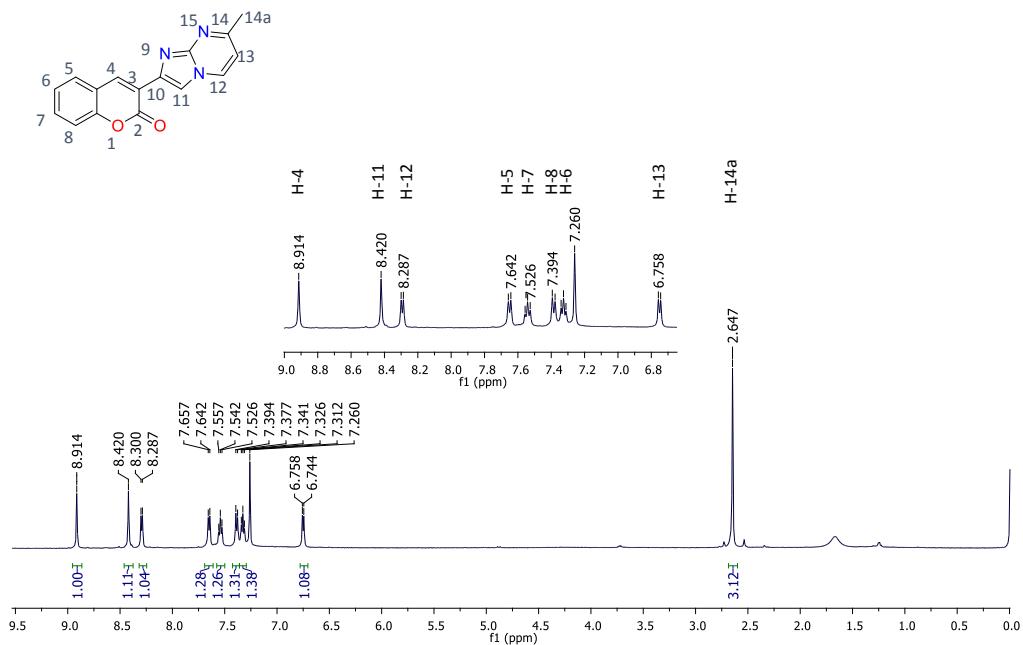
22. Cromatograma de MS-ESI de 11b



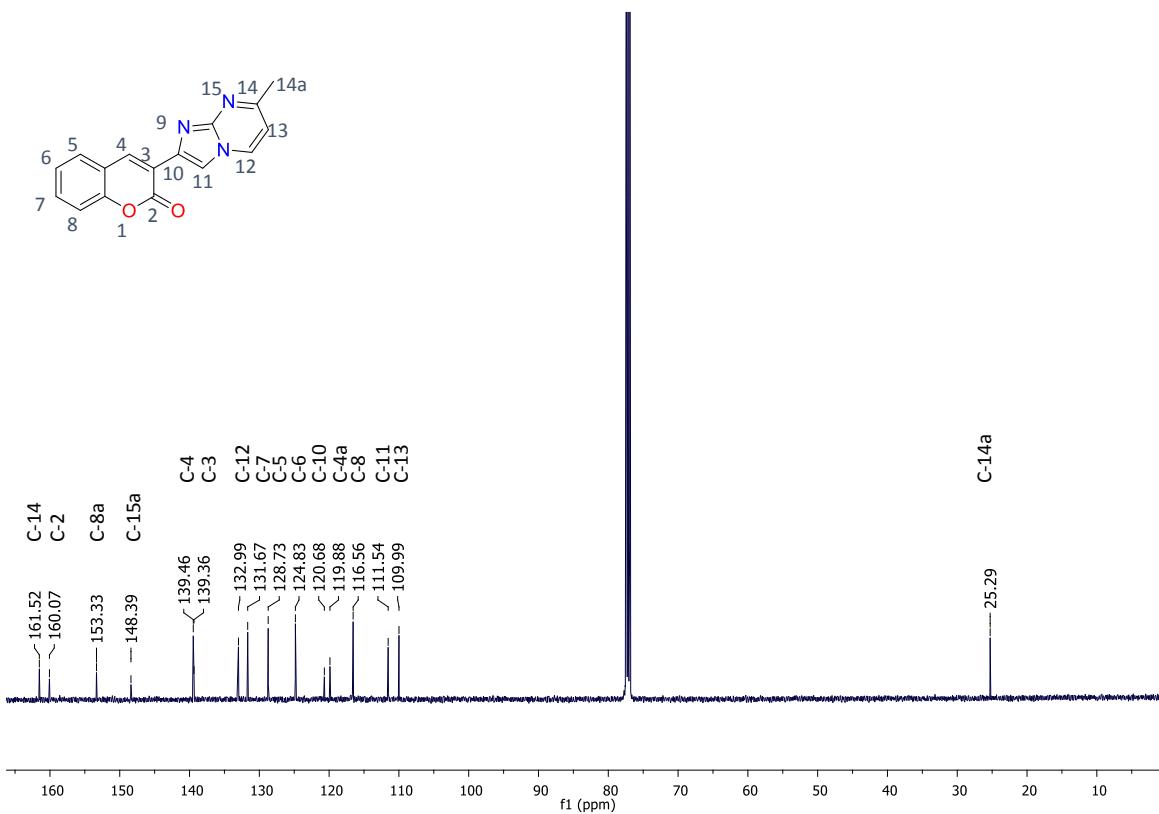
23. Espectro de IR en pastilla de KBr de 11b



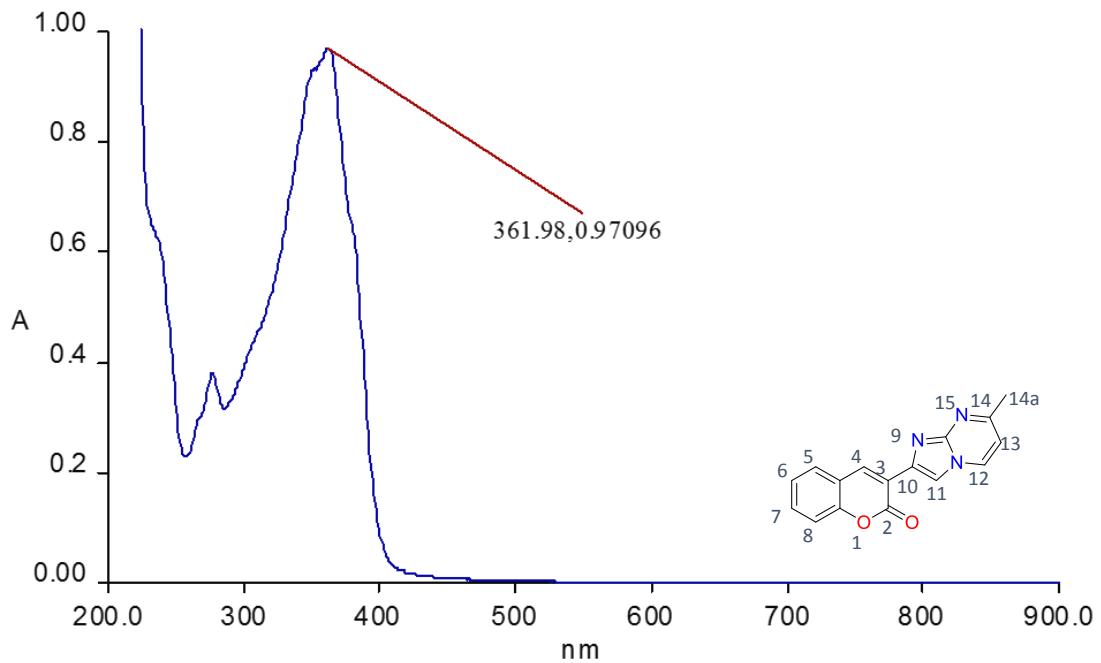
24. Espectro de UV_Vis en MeOH de



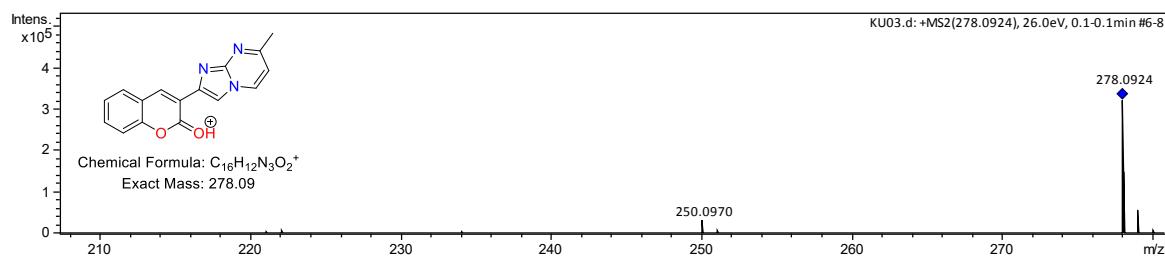
25. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de 12a



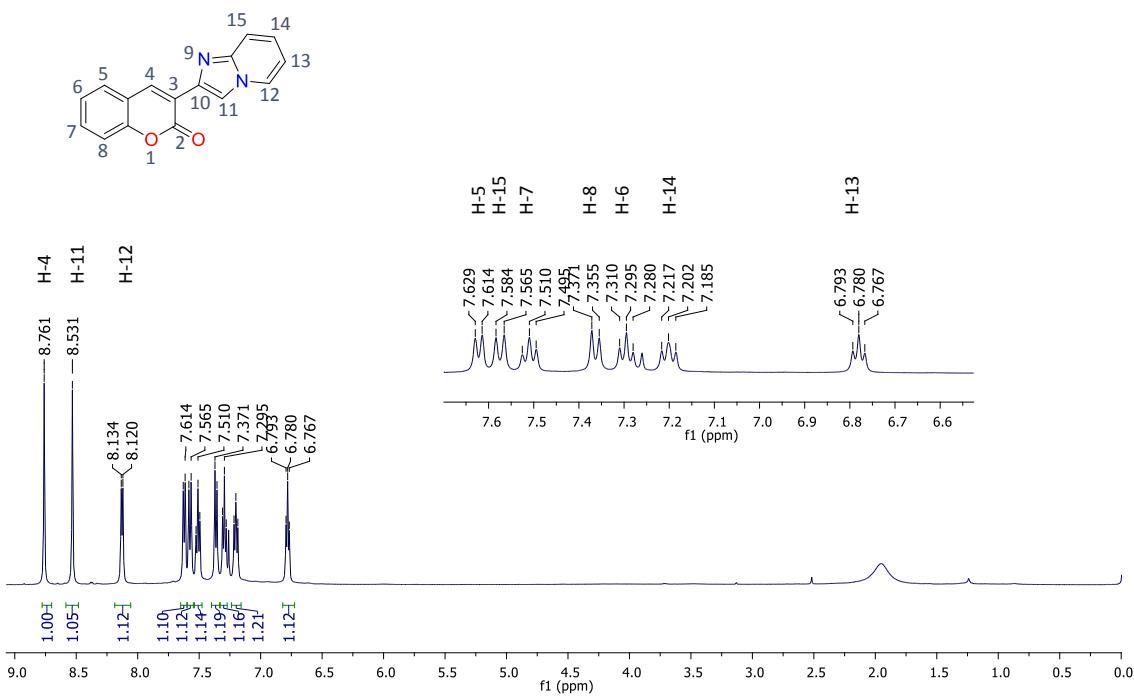
26. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de 12a



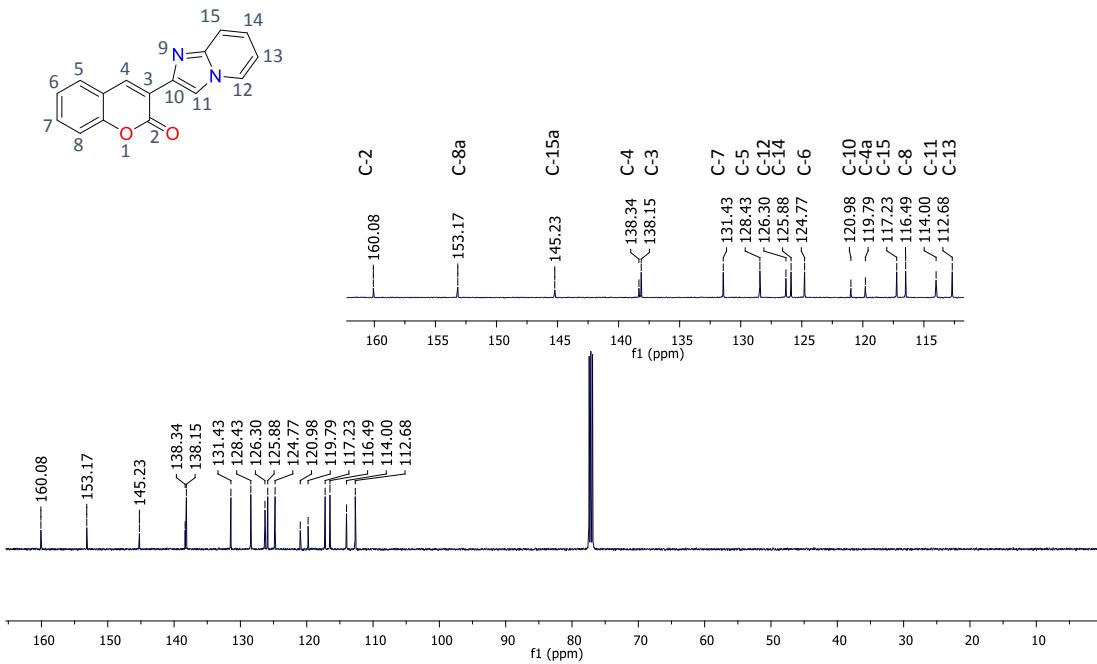
27. Espectro de UV_Vis en MeOH de 12a



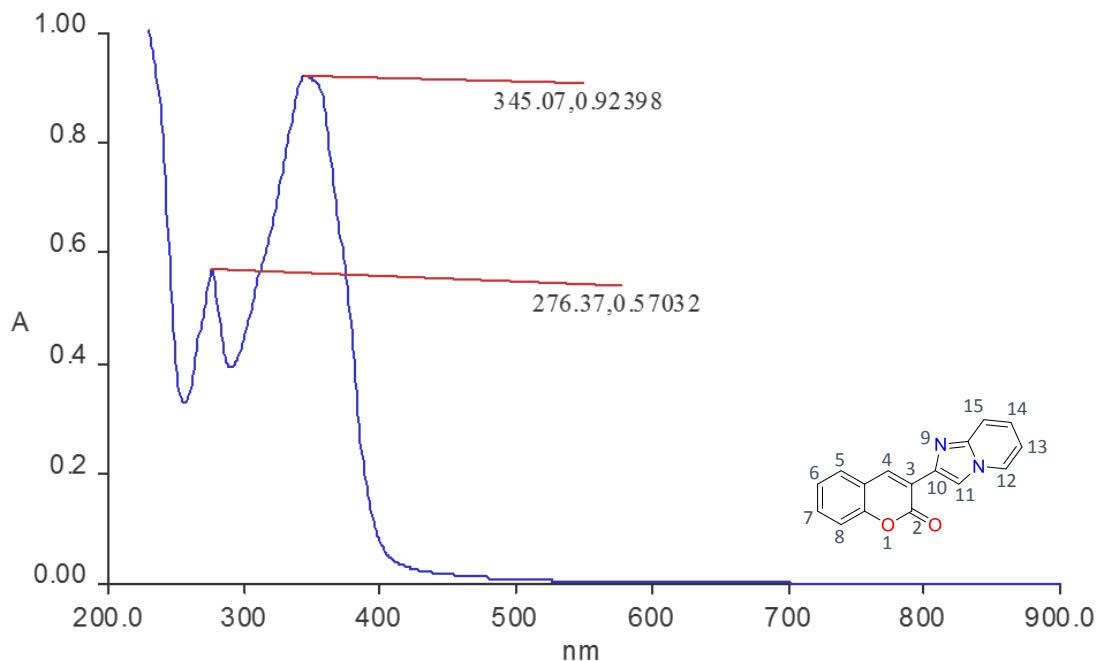
28. Cromatograma de MS-ESI de 12a



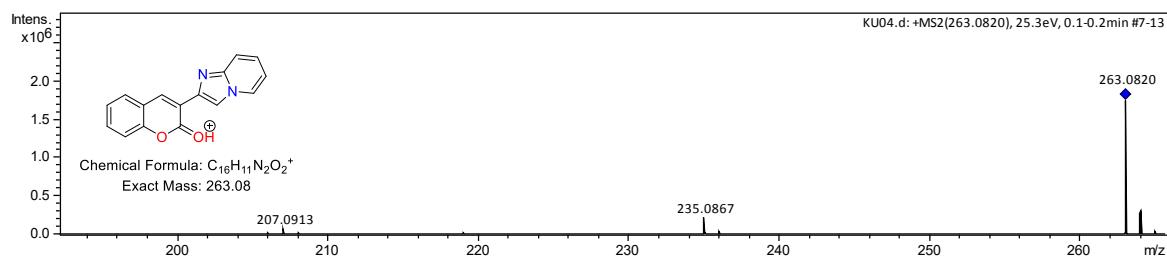
29. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de 12b



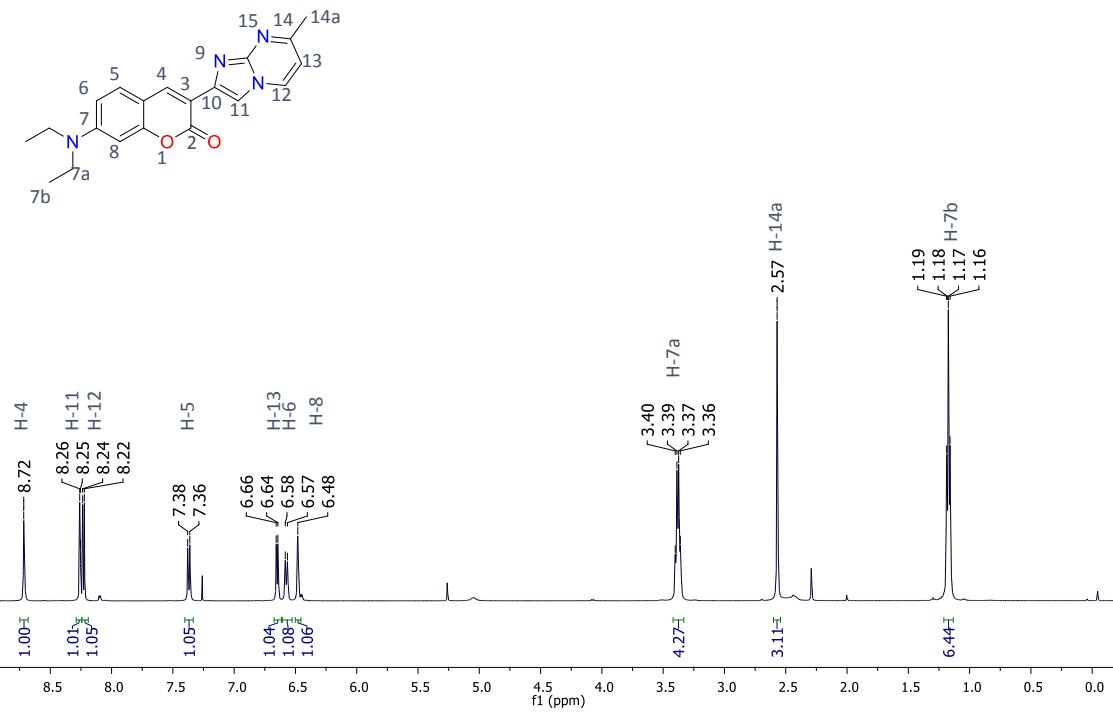
30. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 de 12b



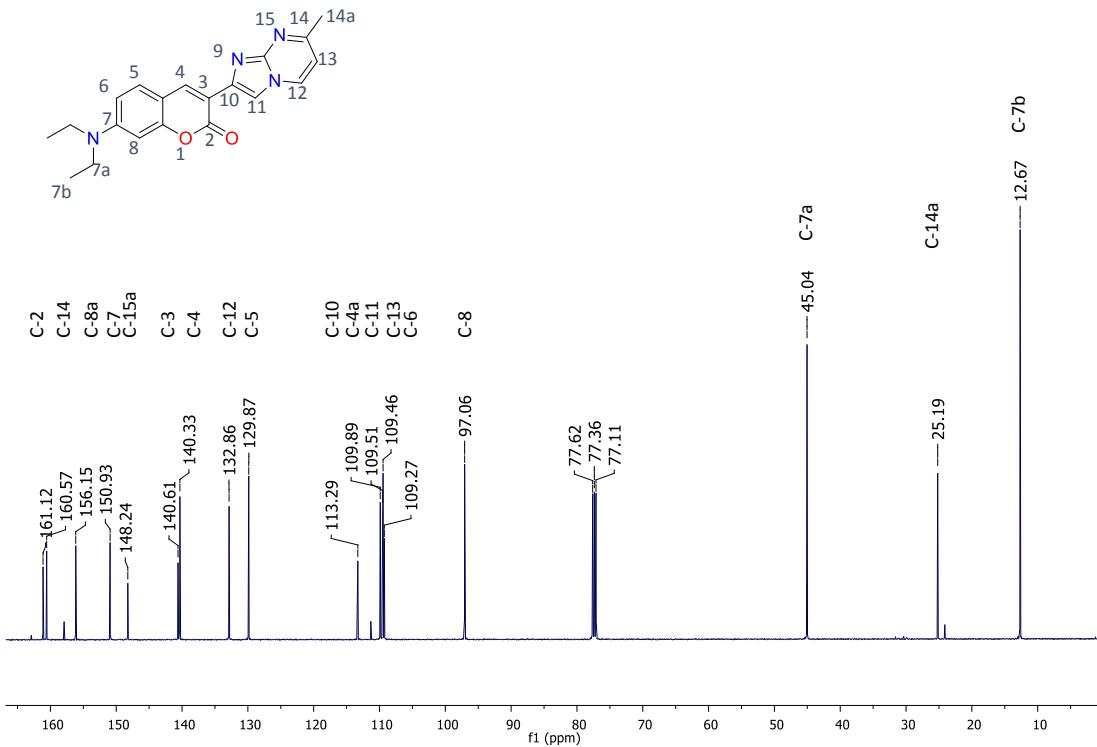
31. Espectro de UV_Vis en MeOH de 12b



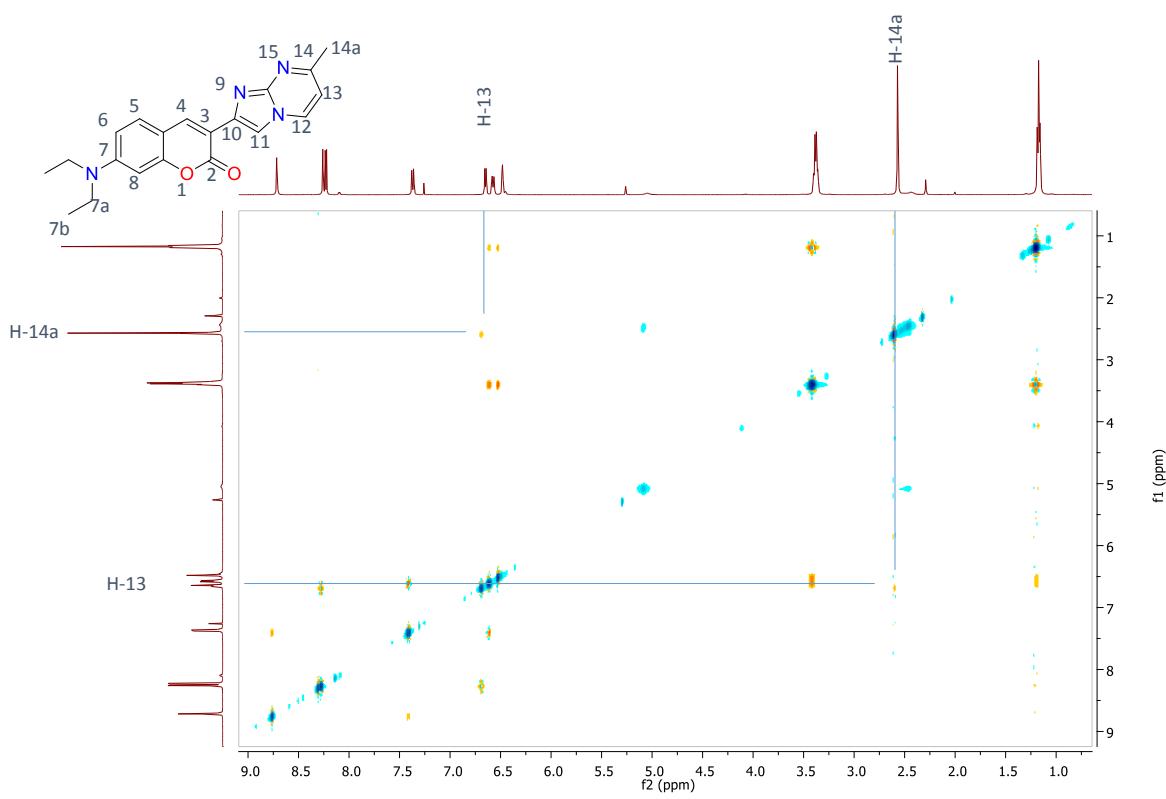
32. Cromatograma de MS-ESI de 12b



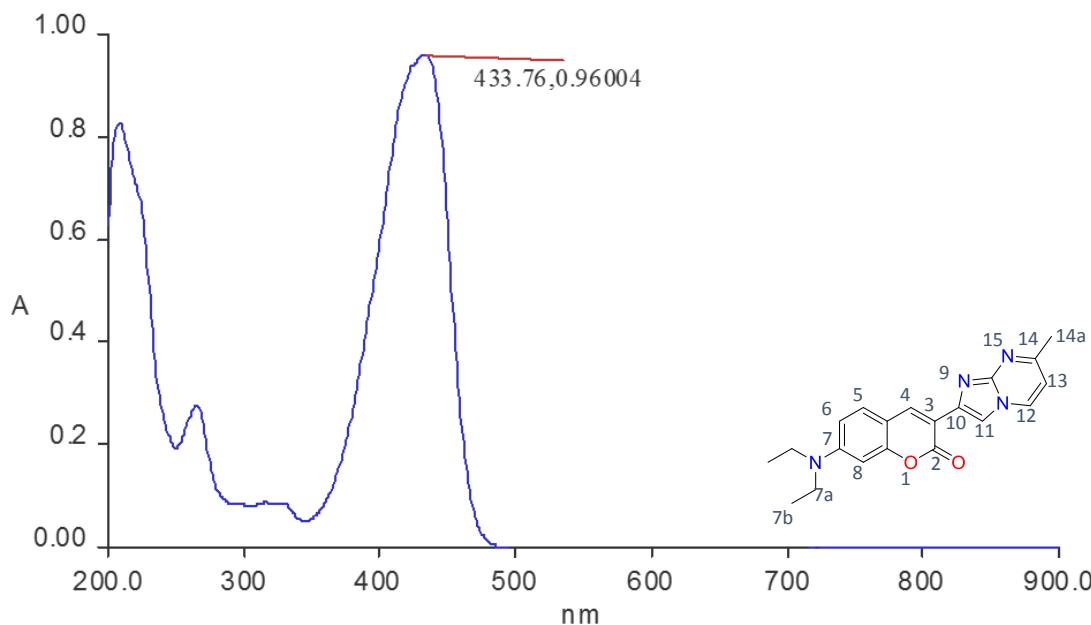
33. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ de 12c



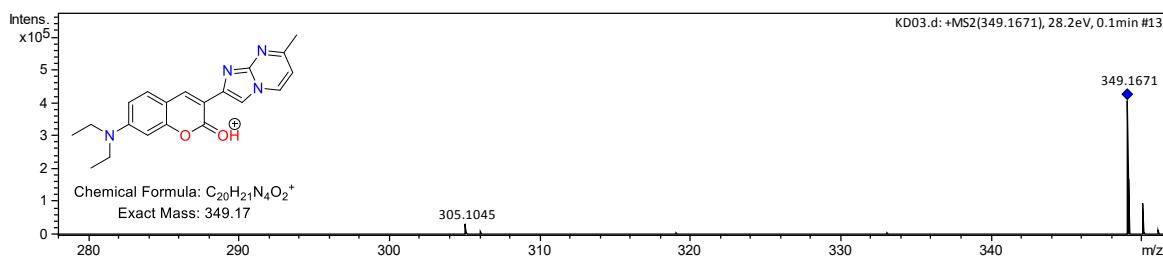
34. Espectro de RMN de ¹³C en CDCl₃ de 12c



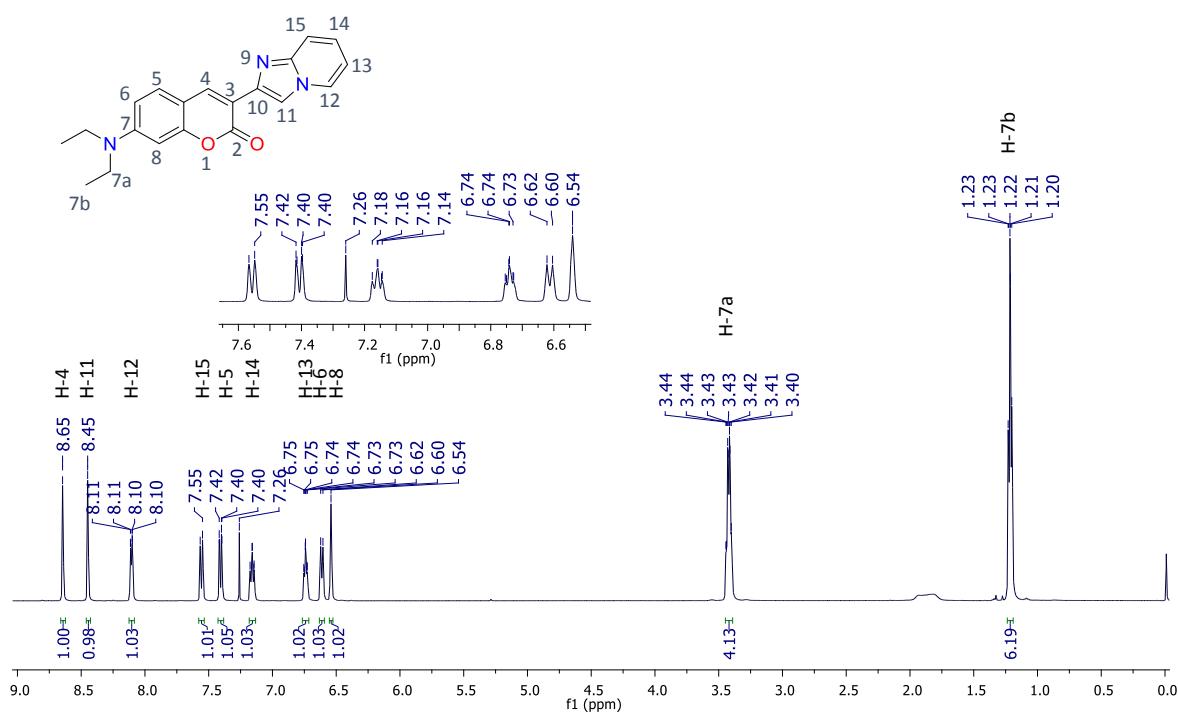
35. Espectro de RMN NOESY en CDCl_3 de 12c



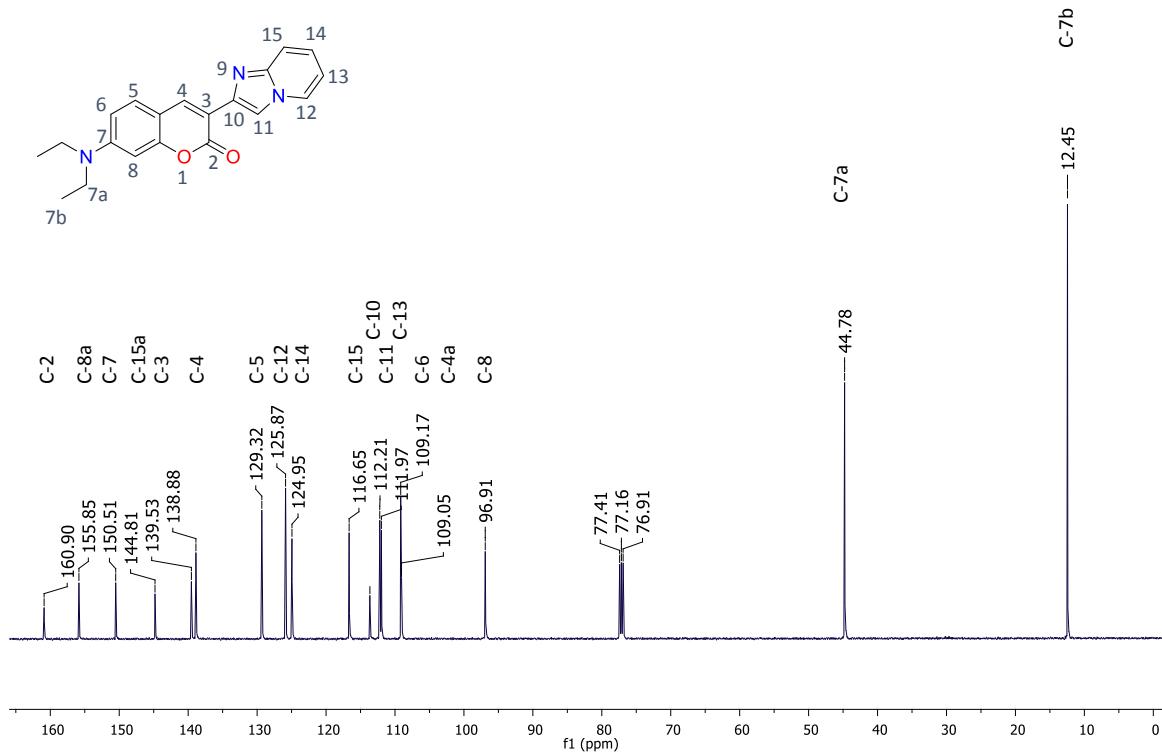
36. Espectro de UV_Vis en MeOH de 12c



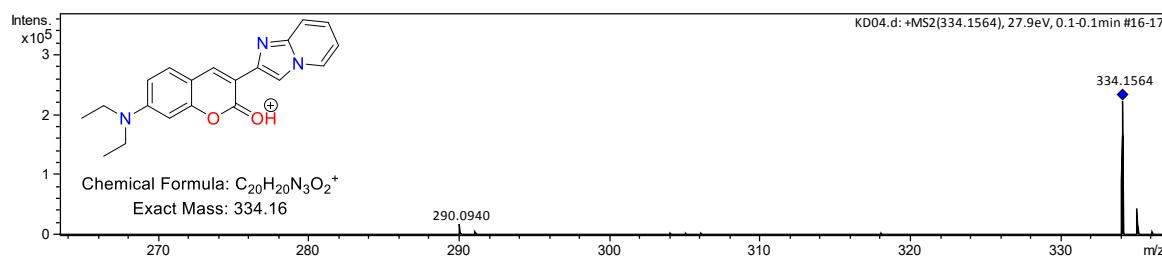
37. Cromatograma de MS-ESI de 12c



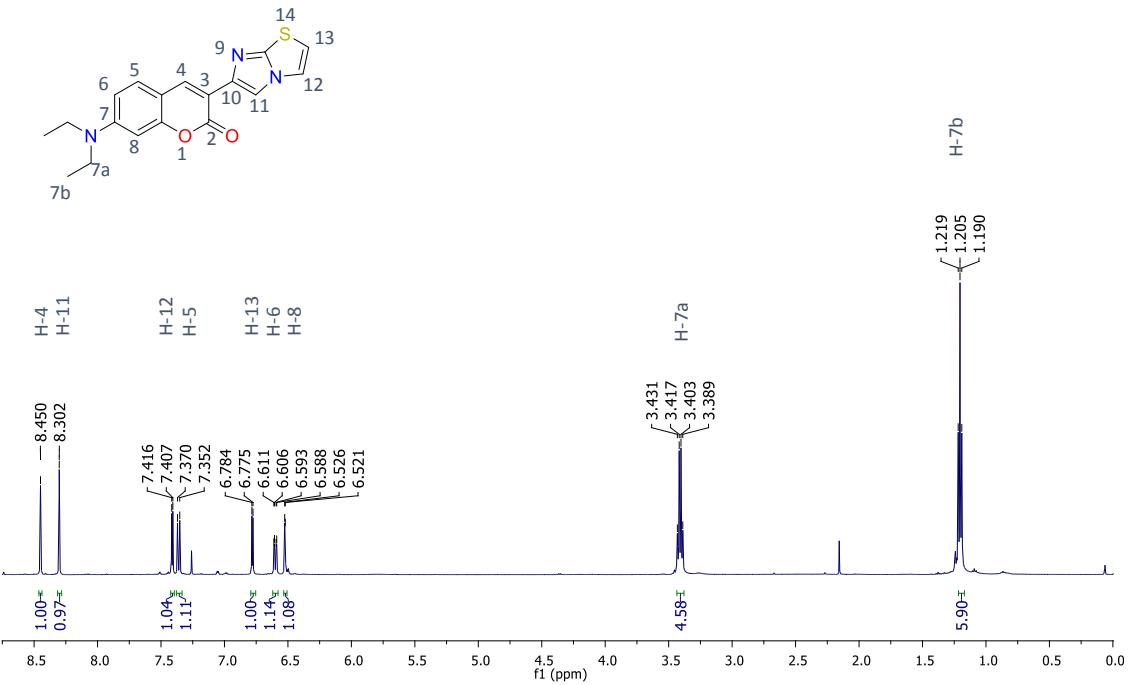
38. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de 12D



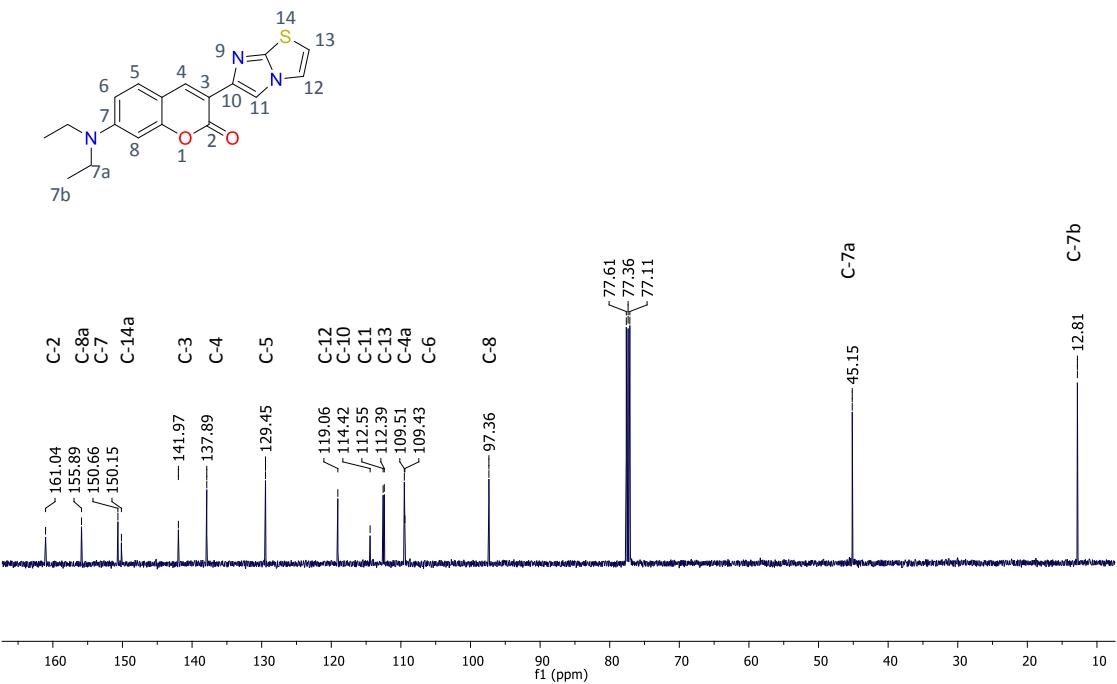
39. Espectro de RMN de ¹³C en CDCl₃ de 12c



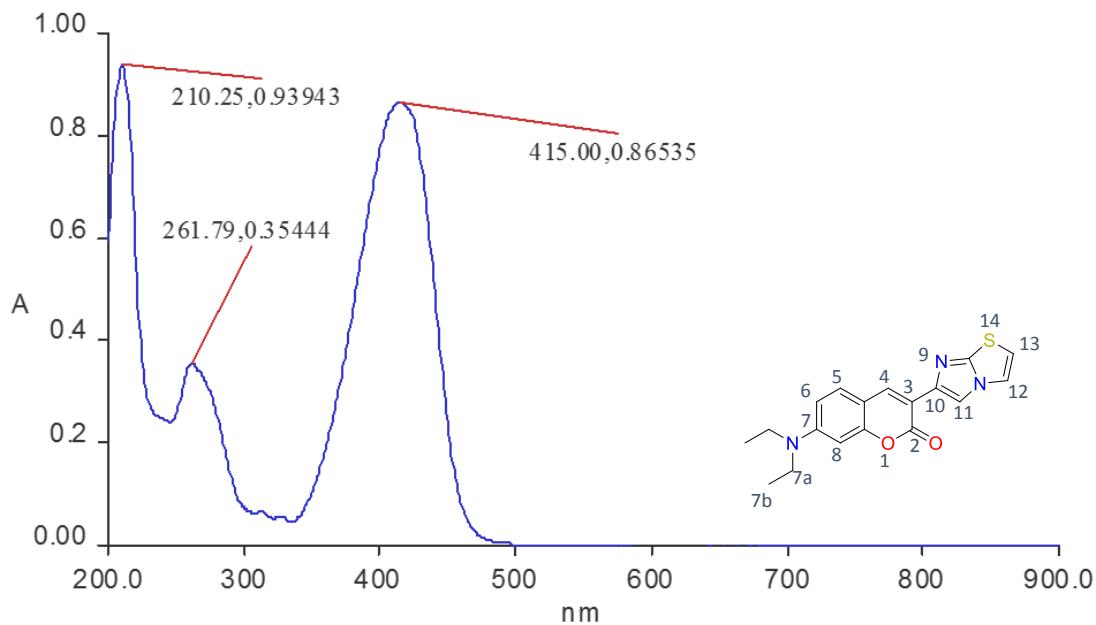
40. Cromatograma de MS-ESI de 12d



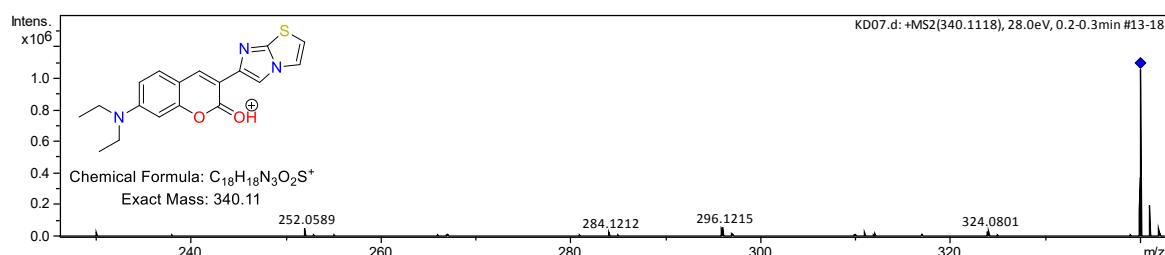
41. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de 12e



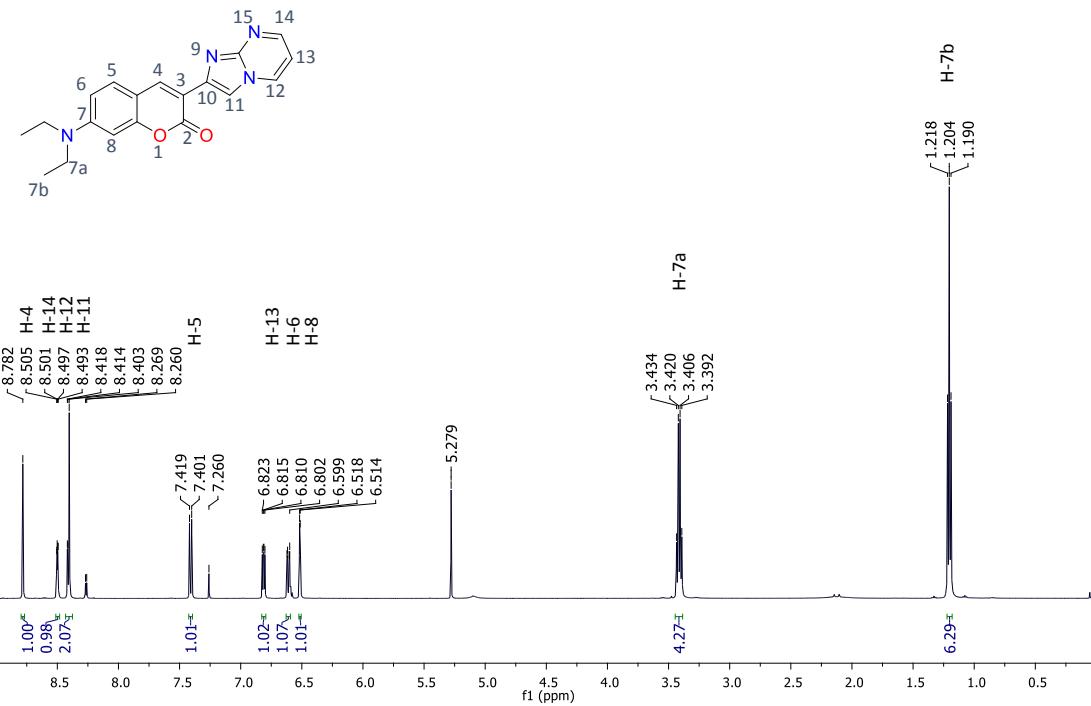
42. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 de 12e



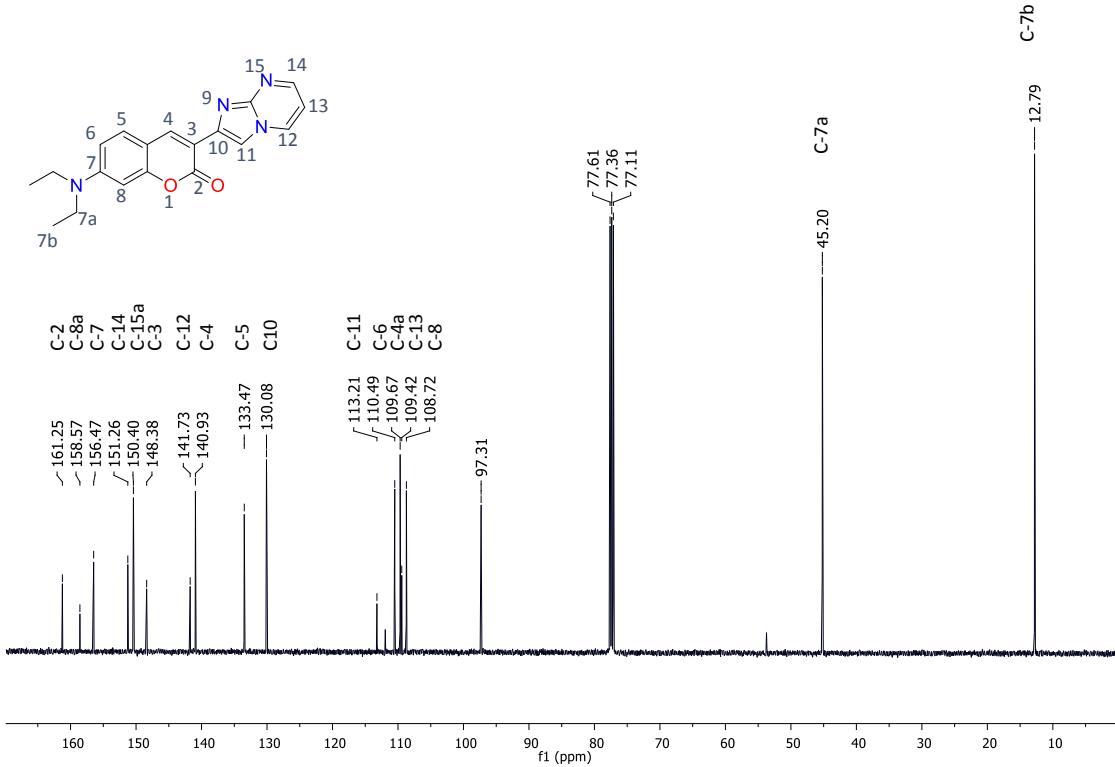
43. Espectro de UV_Vis en MeOH de 12e



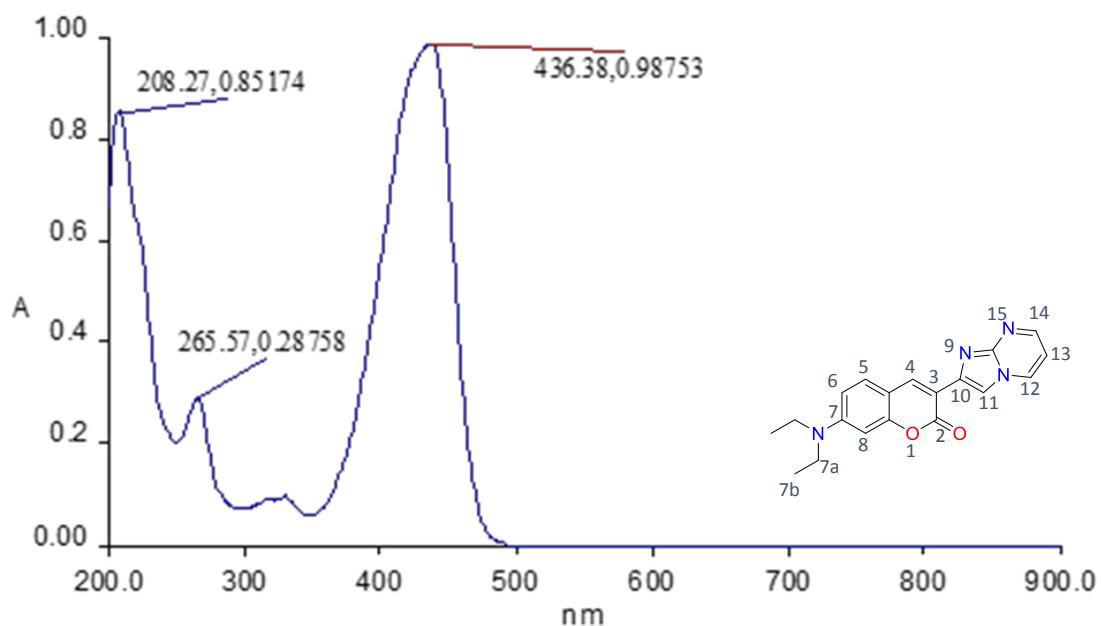
44. Cromatograma de MS-ESI de 12e



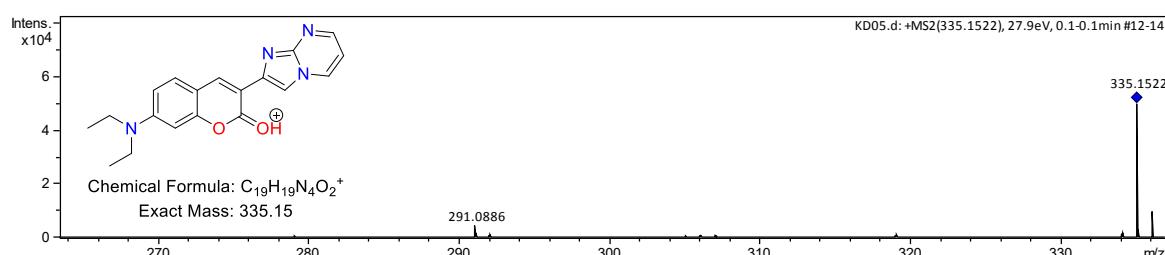
45. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de 12f



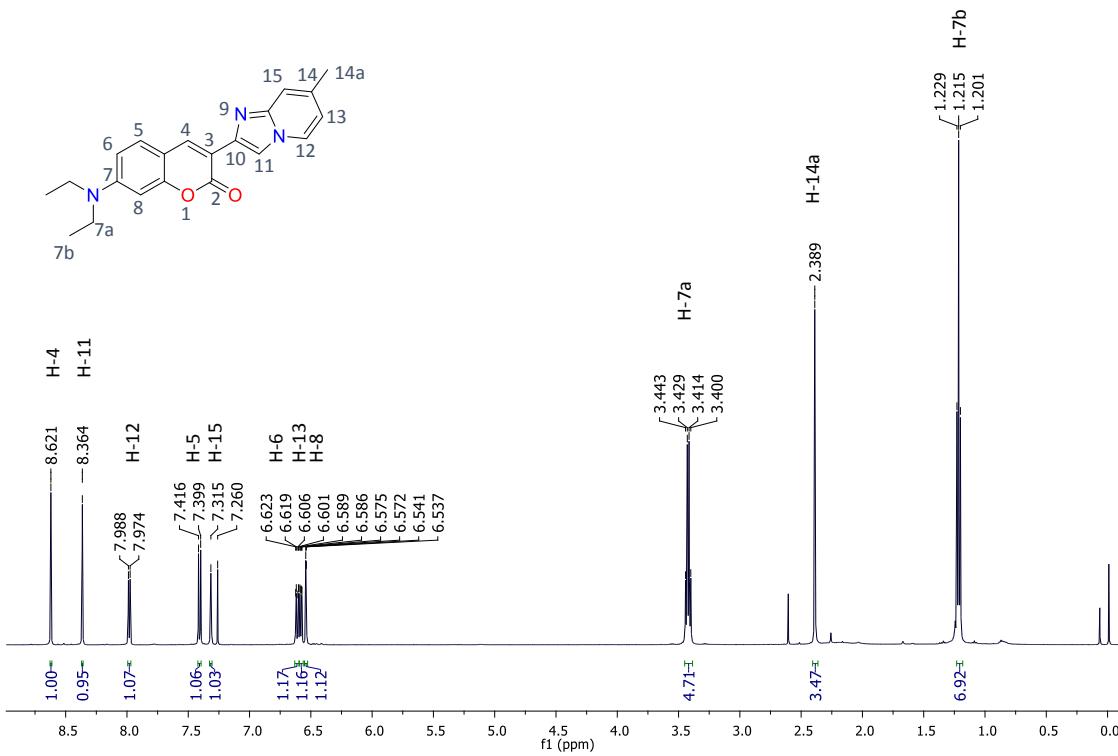
46. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 de 12f



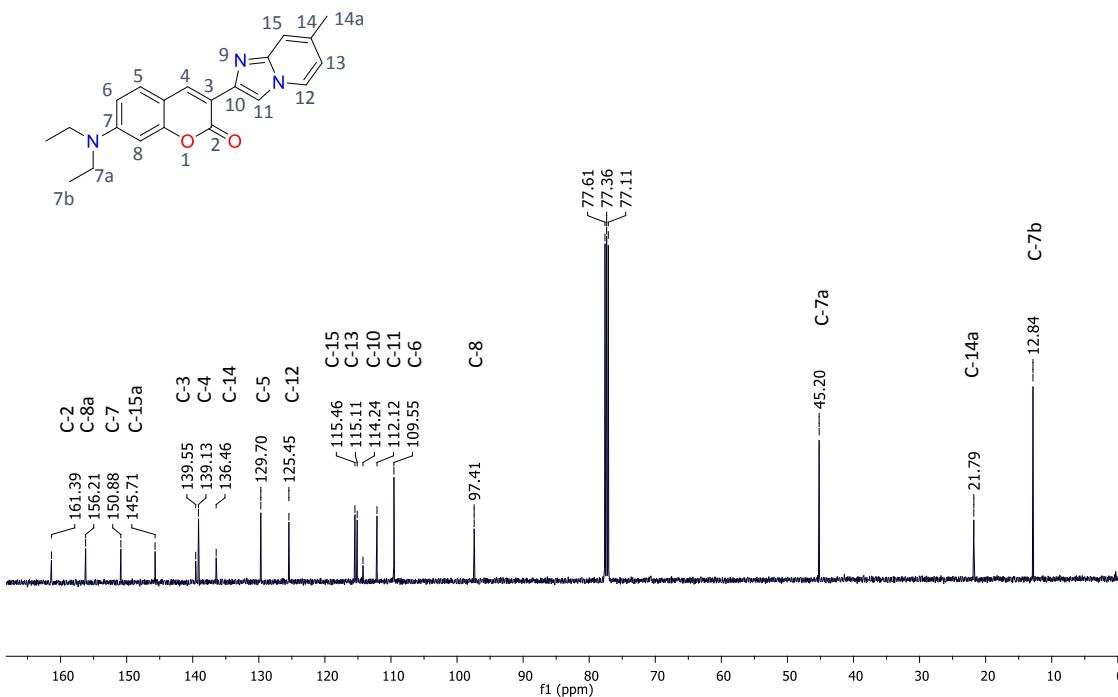
47. Espectro de UV_Vis en MeOH de 12f



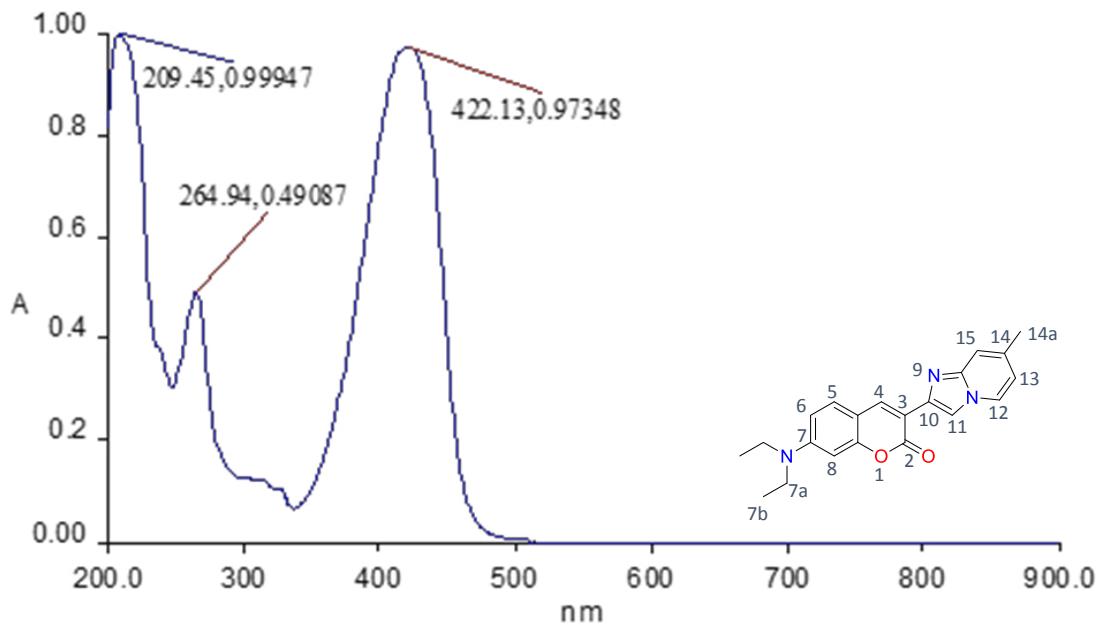
48. Cromatograma de MS-ESI de 12f



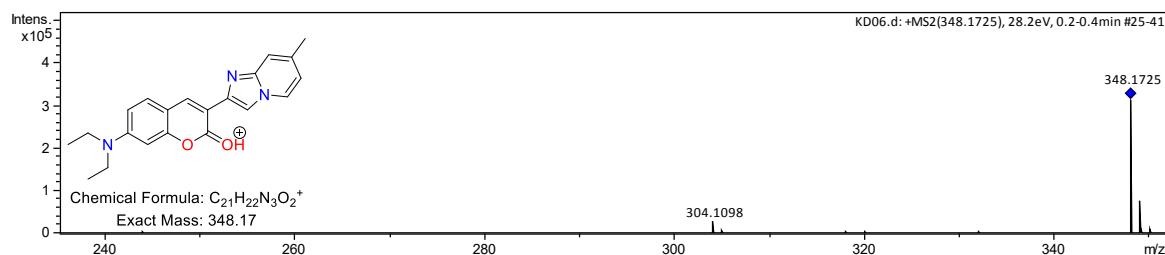
49. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de 12g



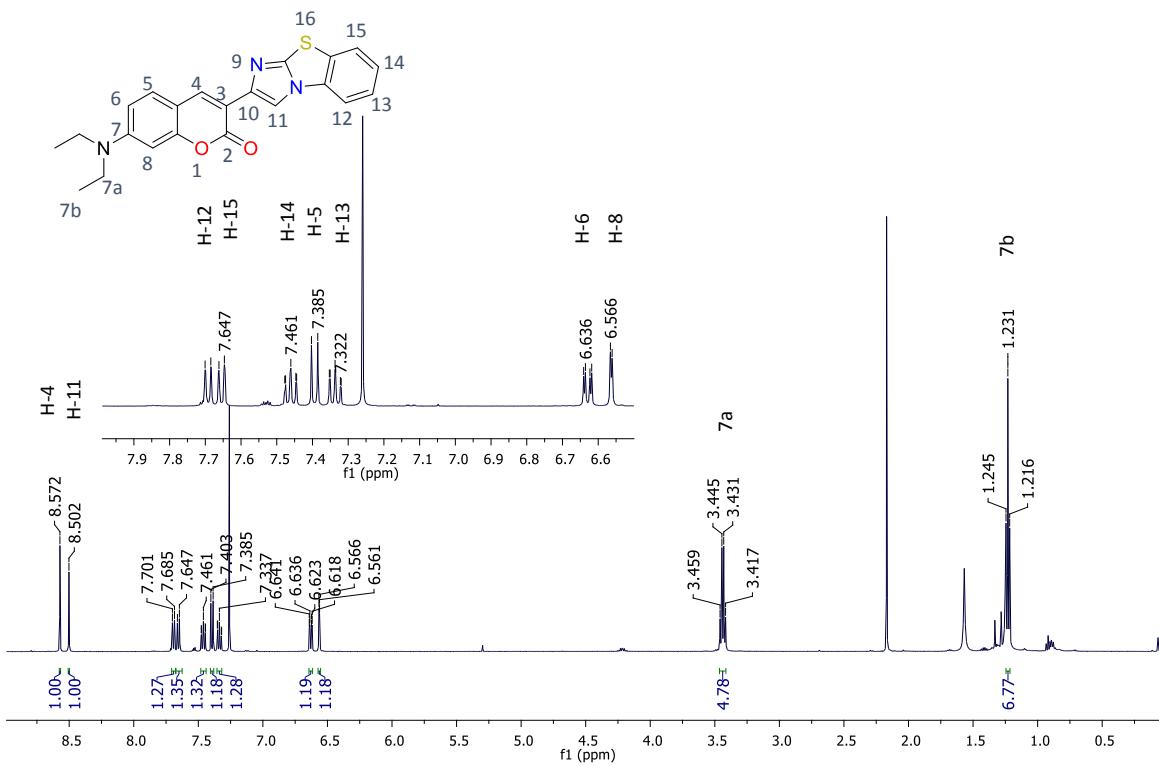
50. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 de 12g



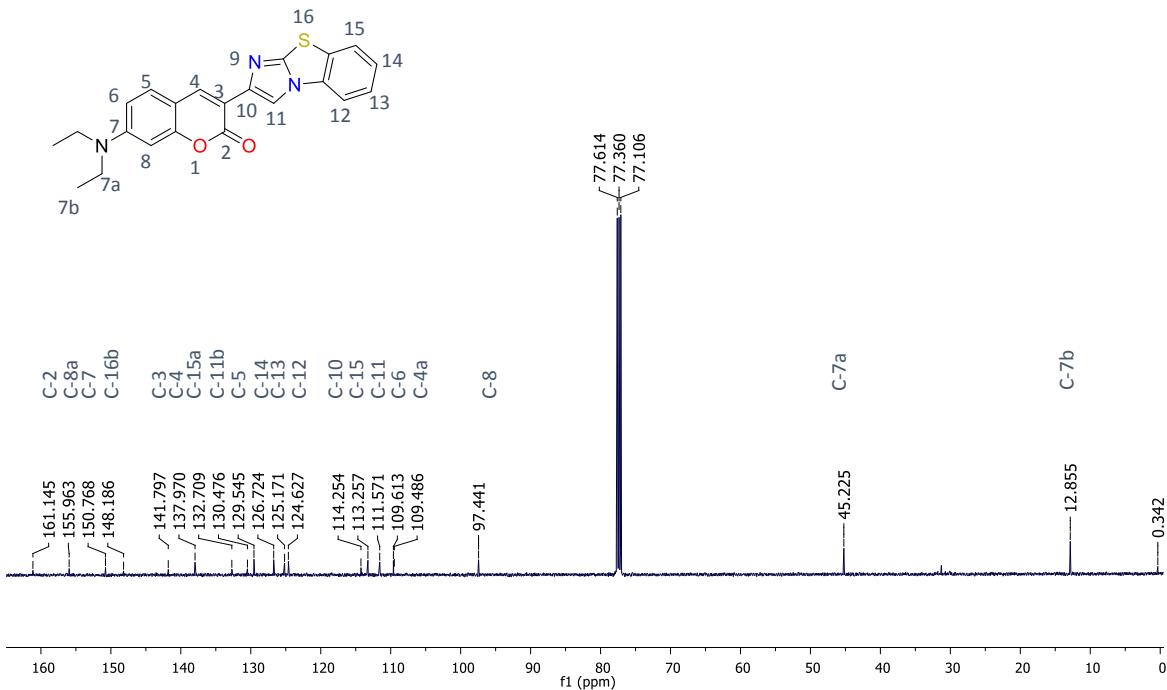
51. Espectro de UV_Vis en MeOH de 12g



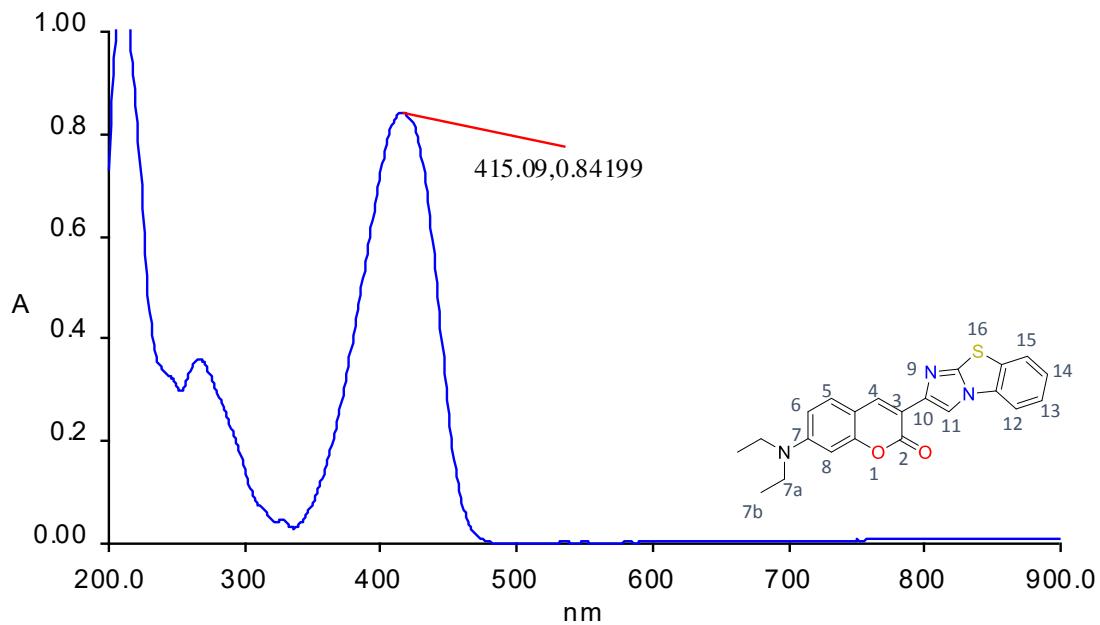
52. Cromatograma de MS-ESI de 12g



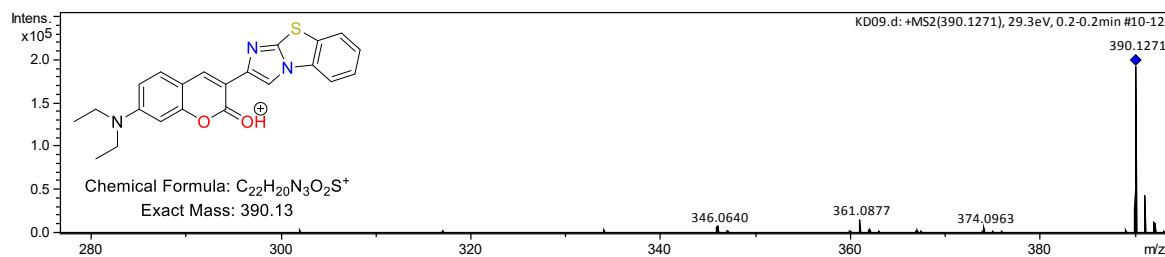
53. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de 12h



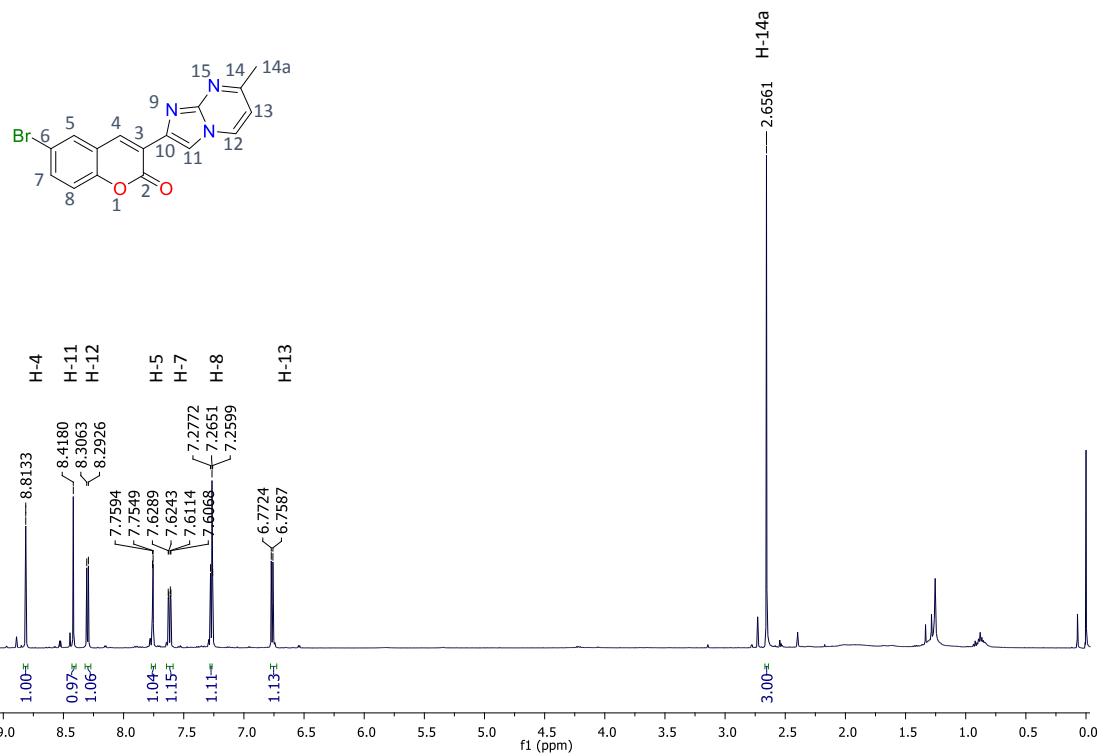
54. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 de 12h



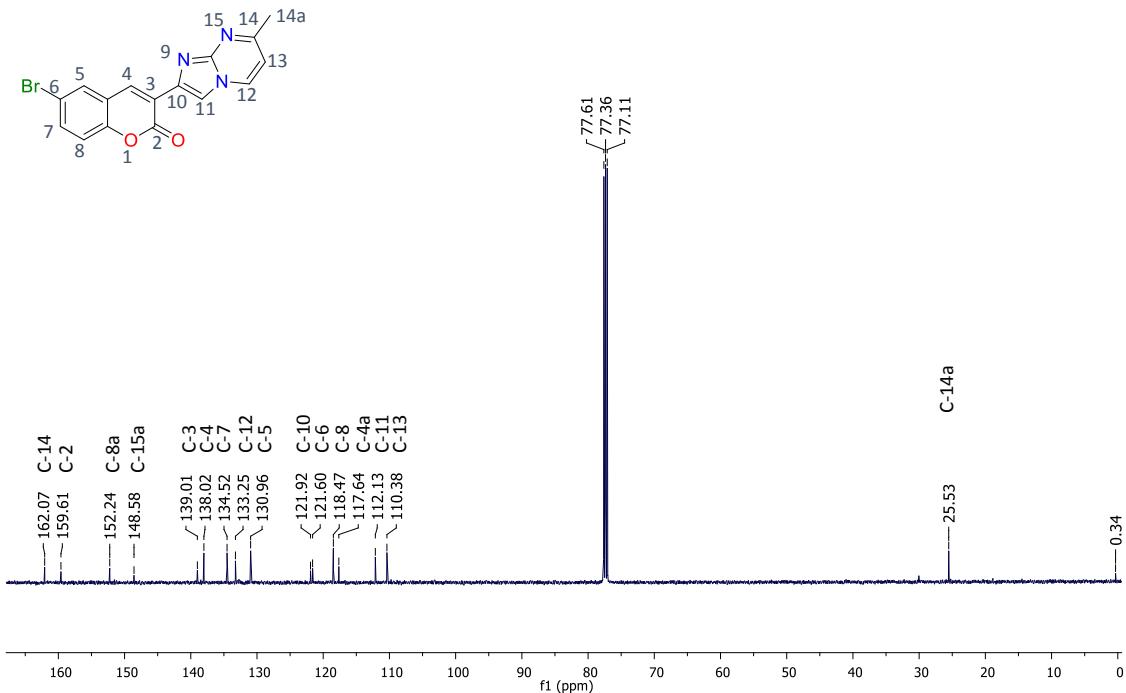
55. Espectro de UV_Vis en MeOH de



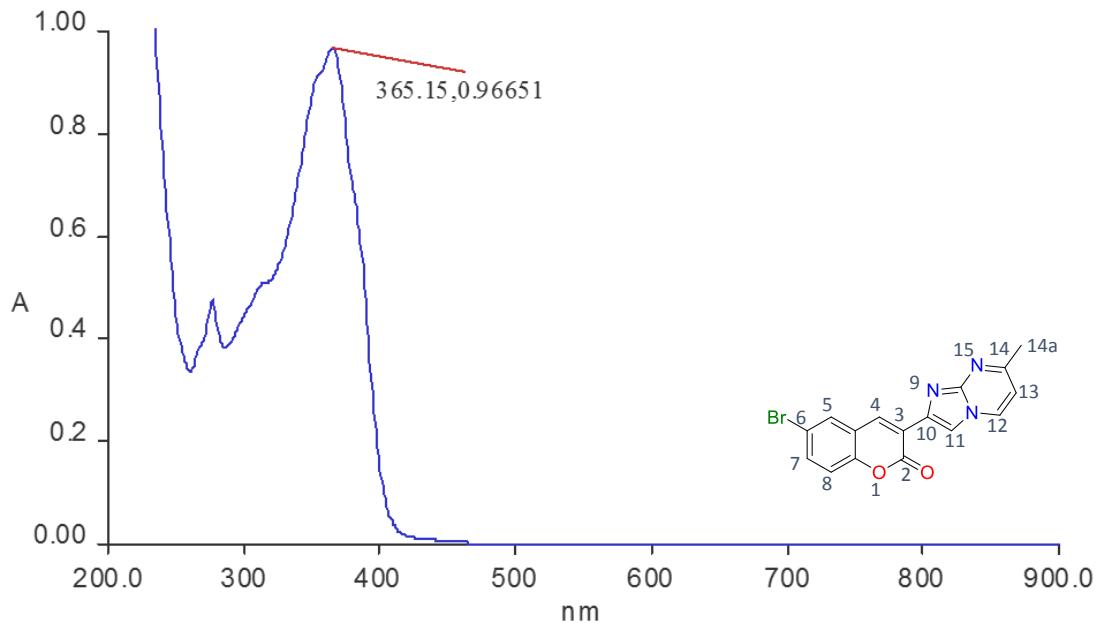
56. Cromatograma de MS-ESI de 12h



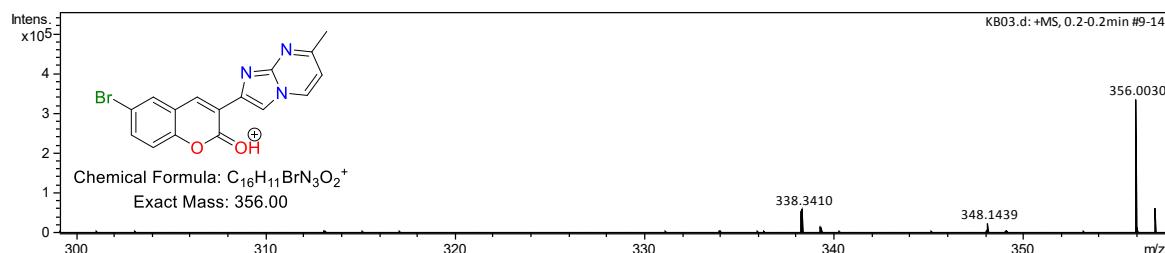
57. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de 12*i*



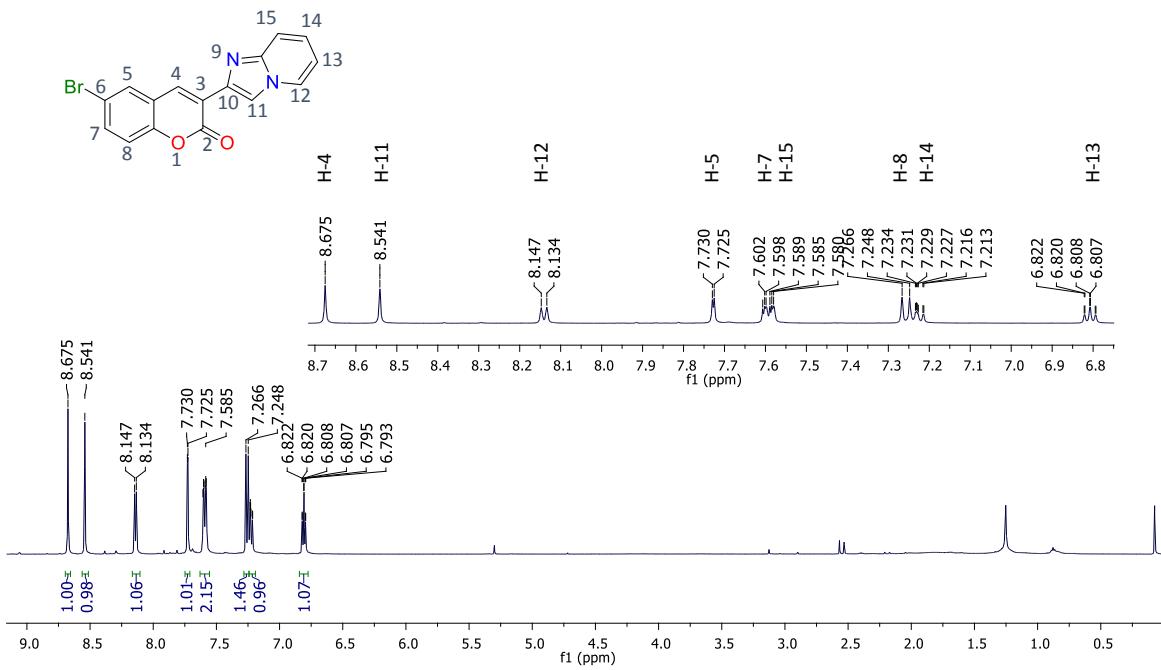
58. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 de 12*i*



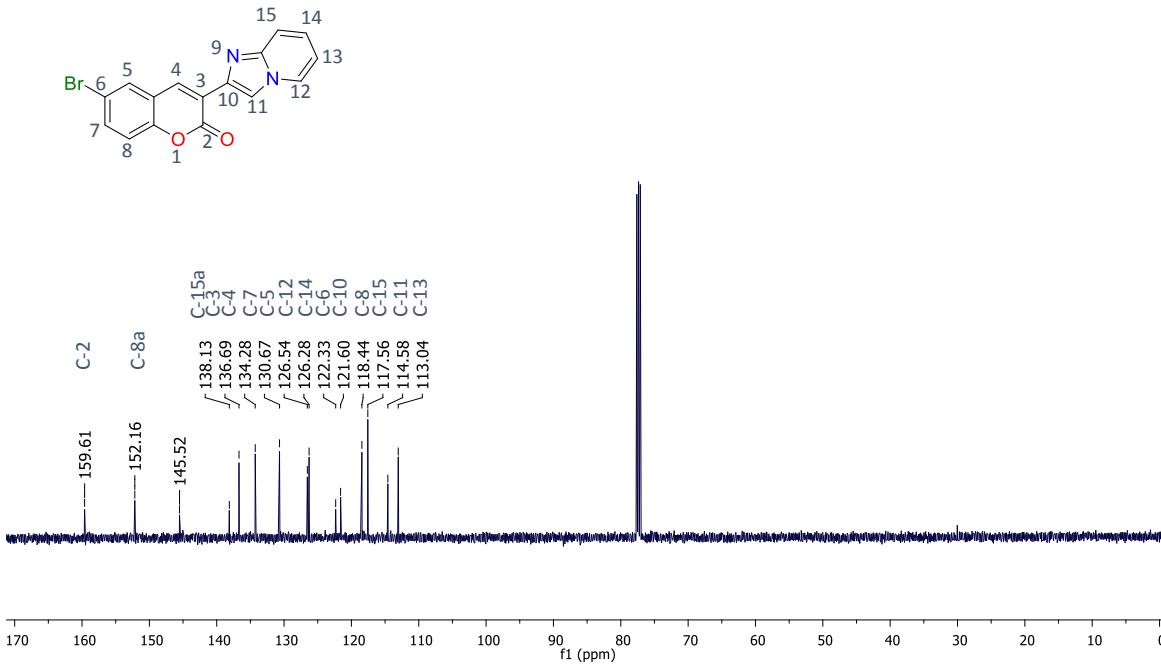
59. Espectro de UV_Vis en MeOH de 12i



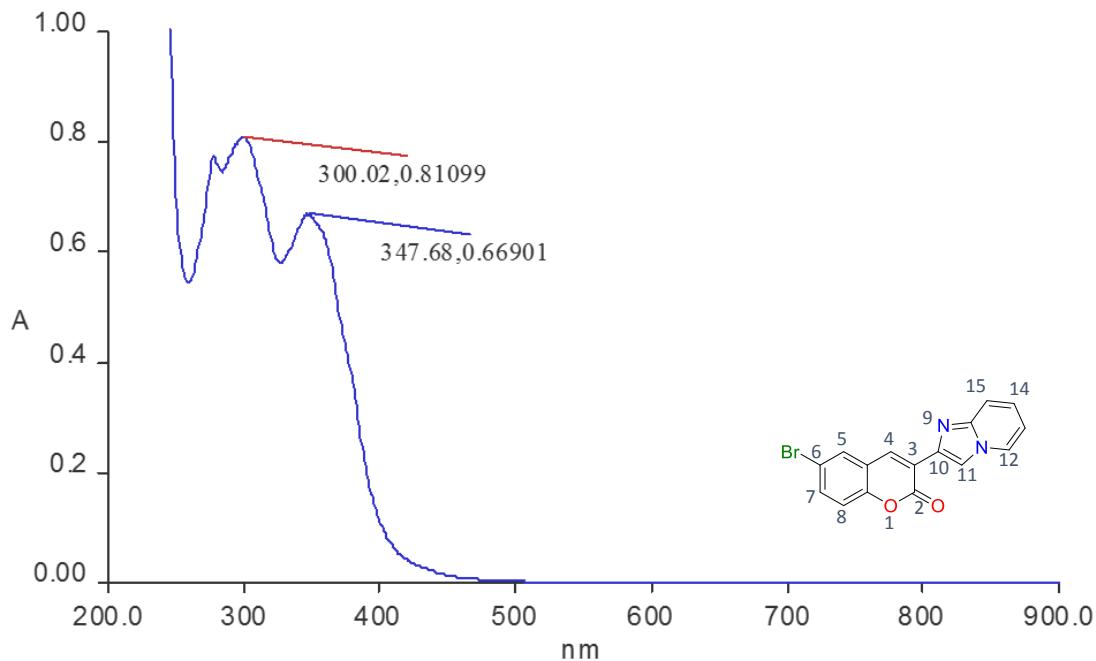
60. Cromatograma de MS-ESI de 12i



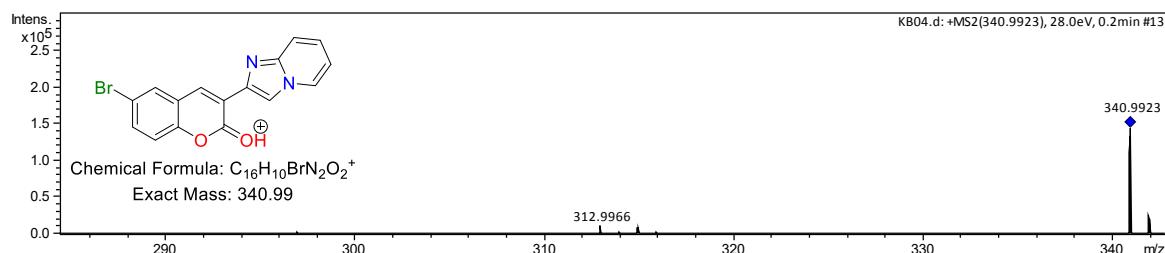
61. Espectro de RMN de 1H en $CDCl_3$ de 12j



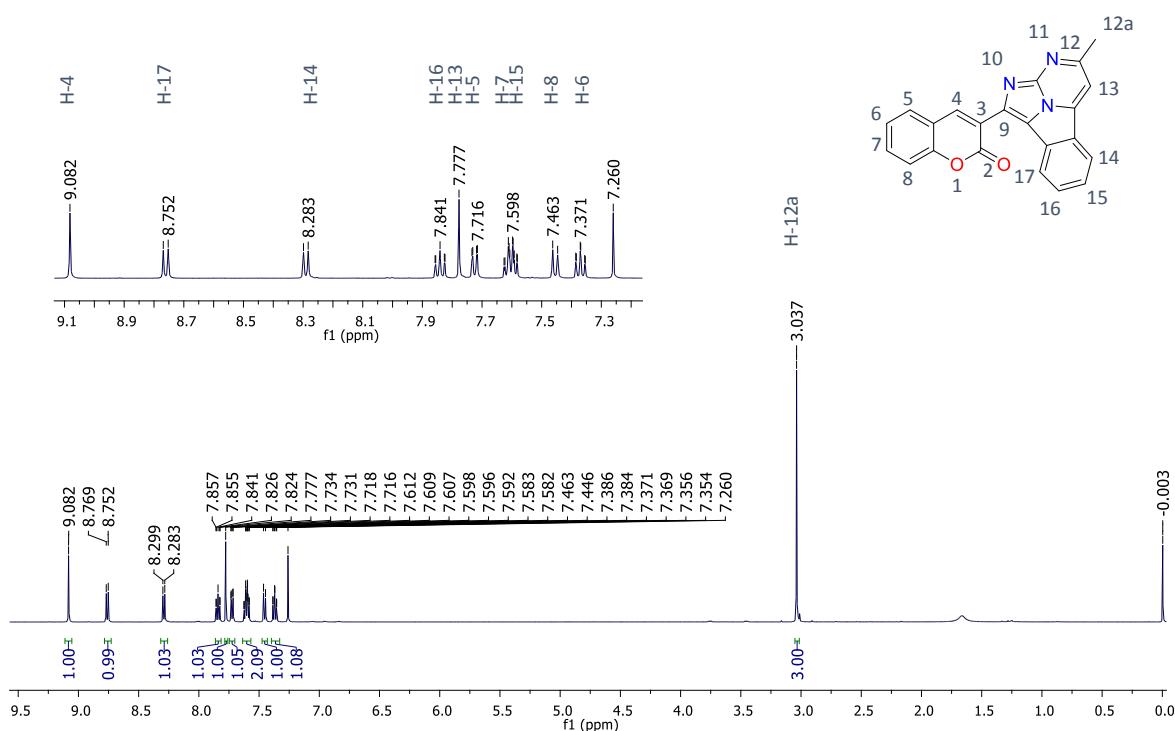
62. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 de 12j



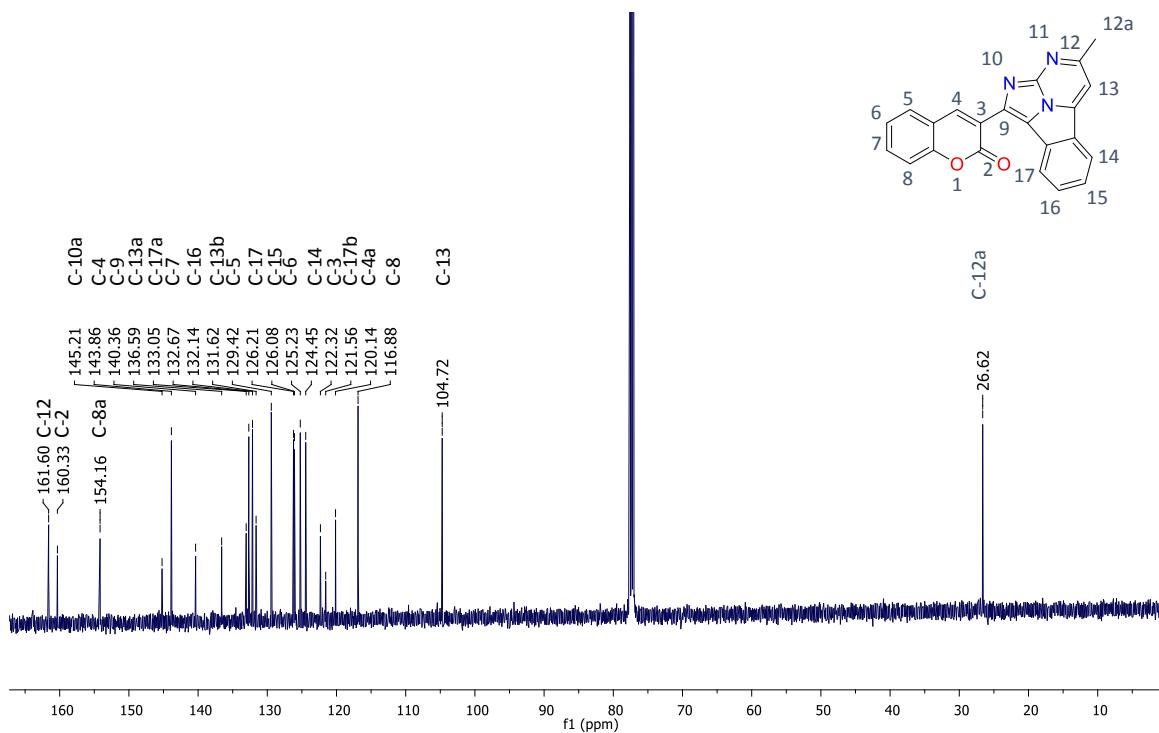
63. Espectro de UV_Vis en MeOH de 12j



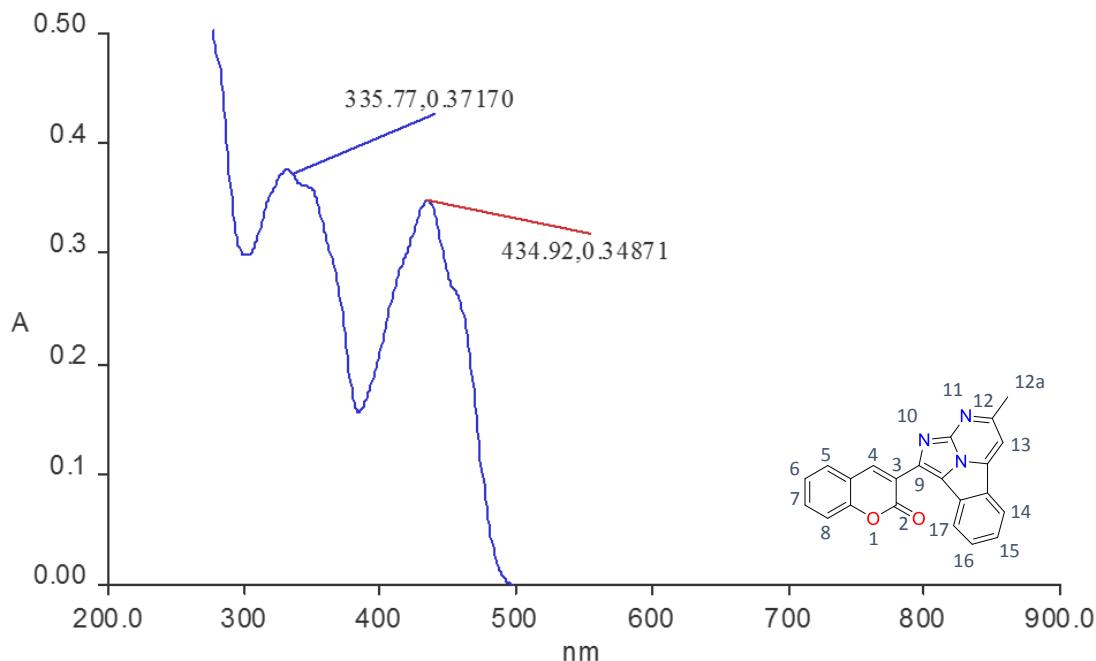
64. Cromatograma de MS-ESI de 12j



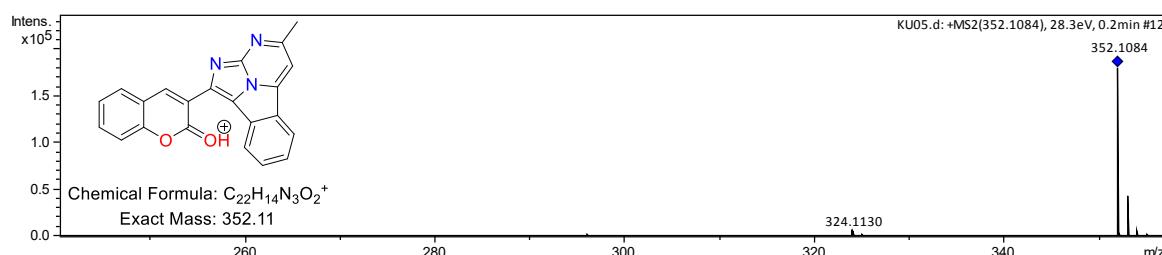
65. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de 13a



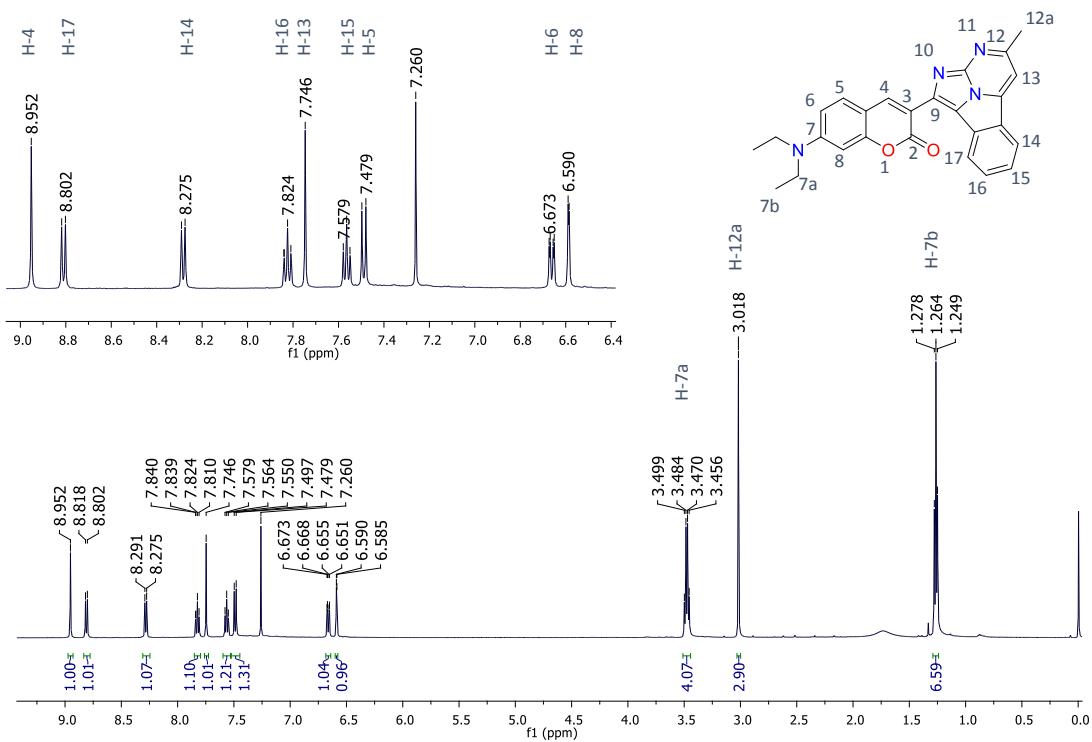
66. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 de 13a



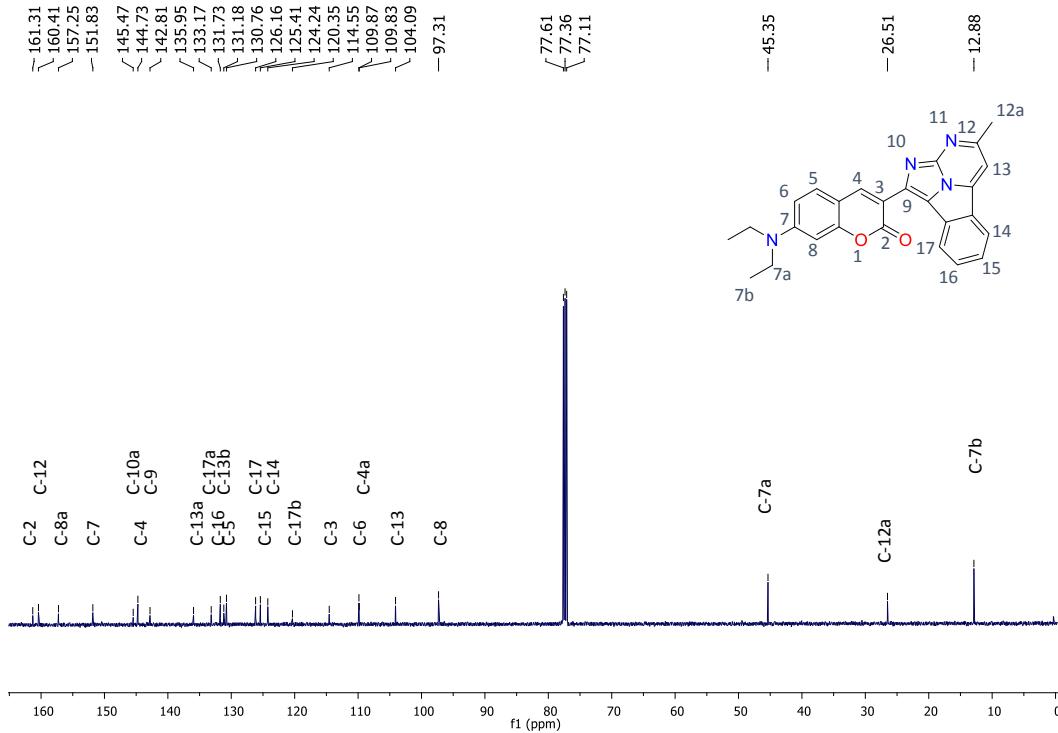
67. Espectro de UV_Vis en MeOH de 13a



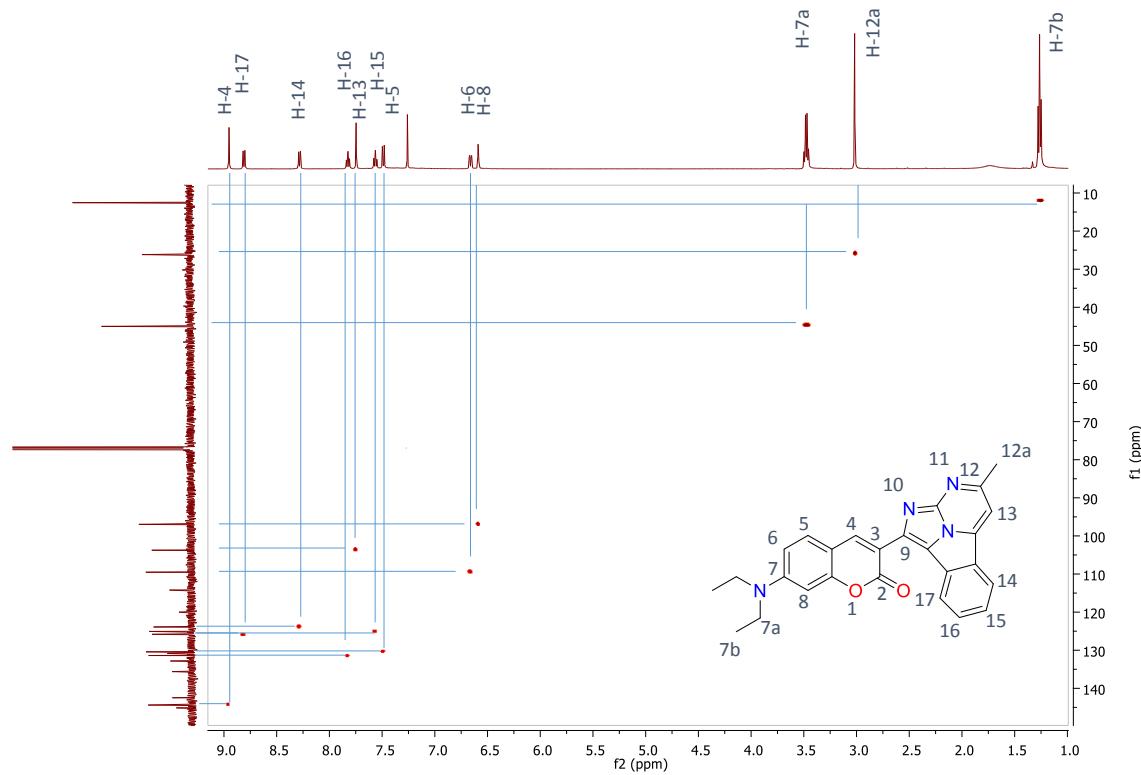
68. Cromatograma de MS-ESI de 13a



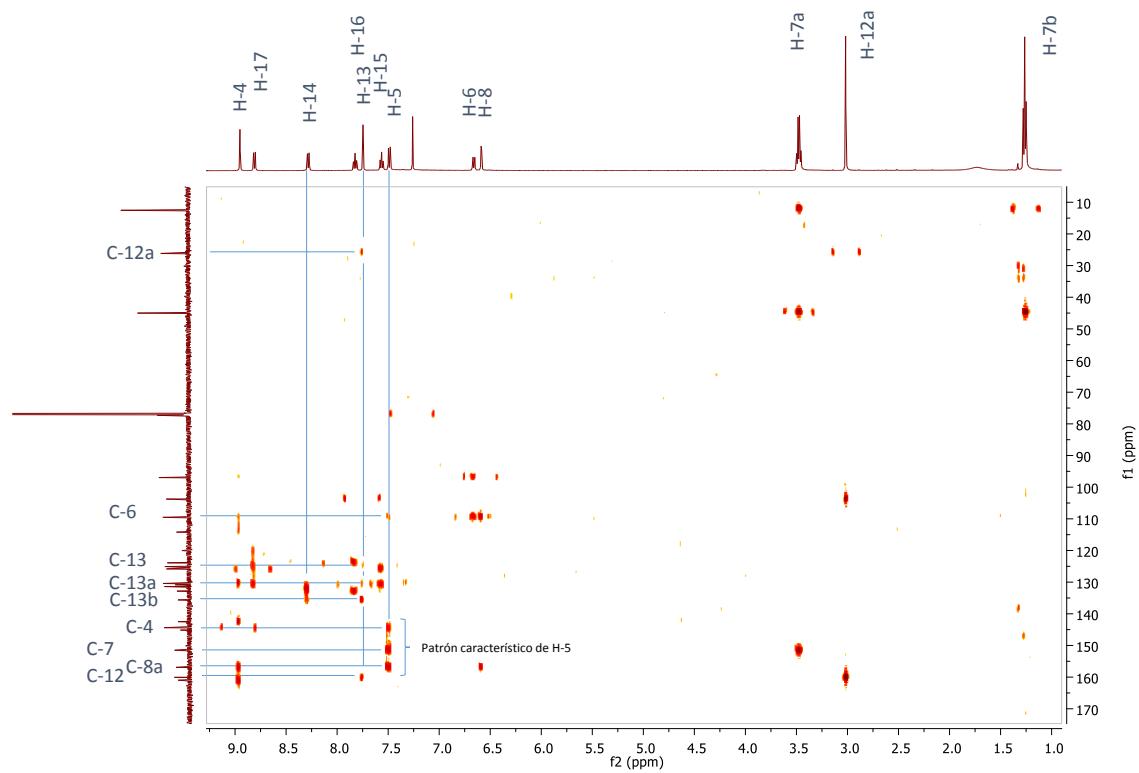
69. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de 13b



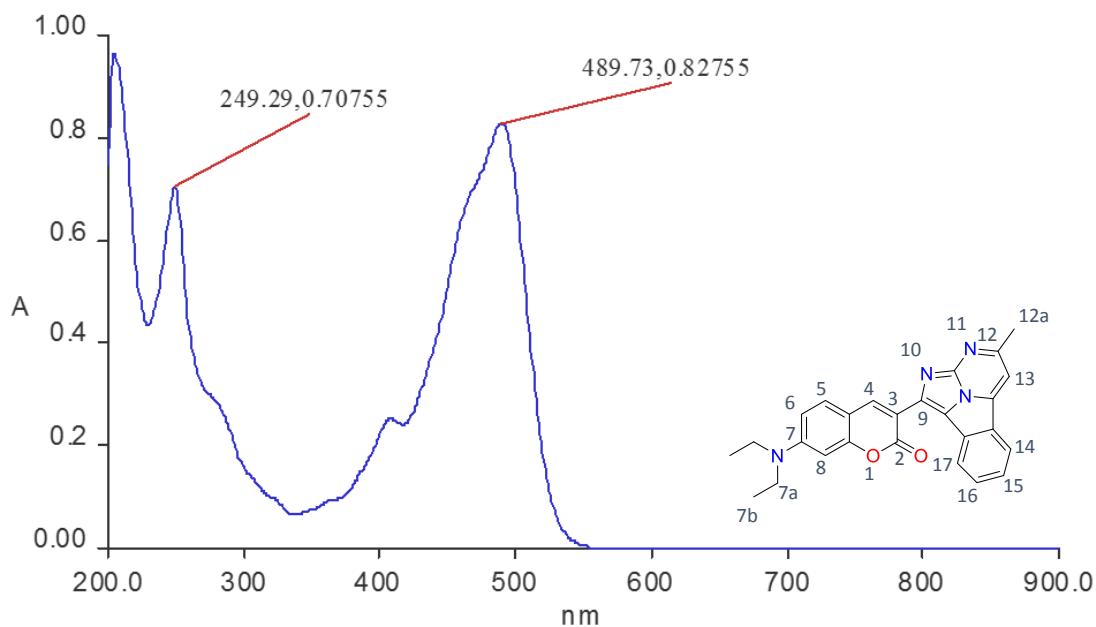
70. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 de 13b



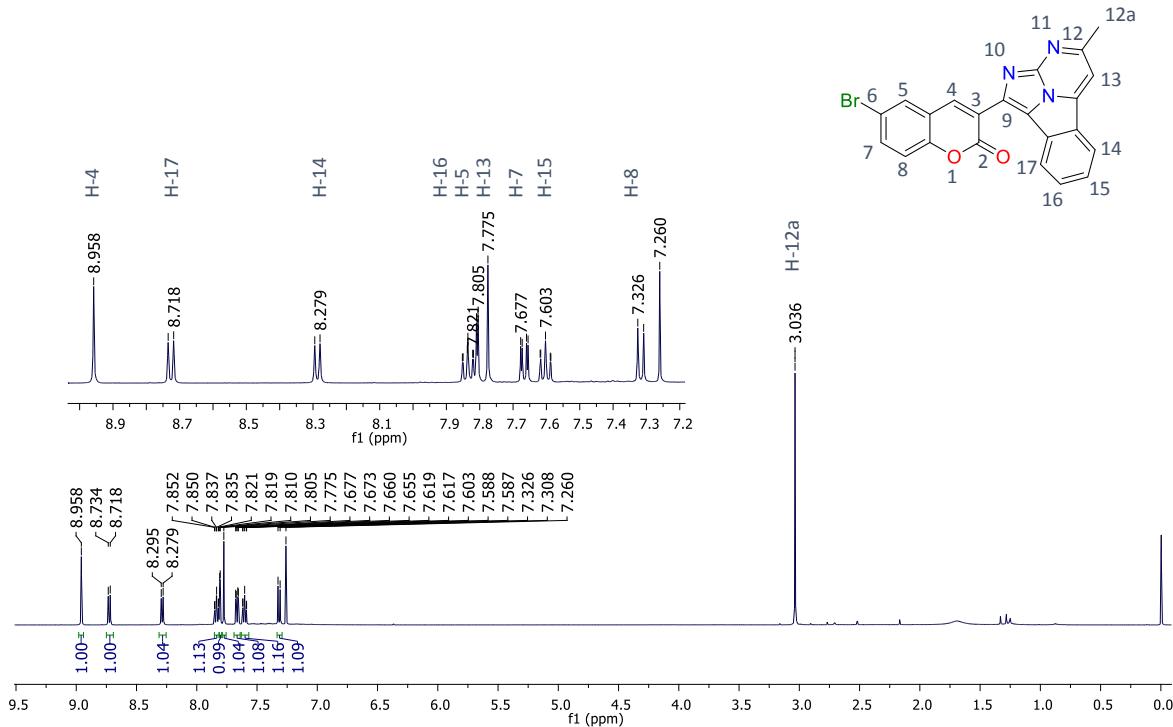
71. Espectro de RMN HSQC en *CDCl*₃ de **13b**



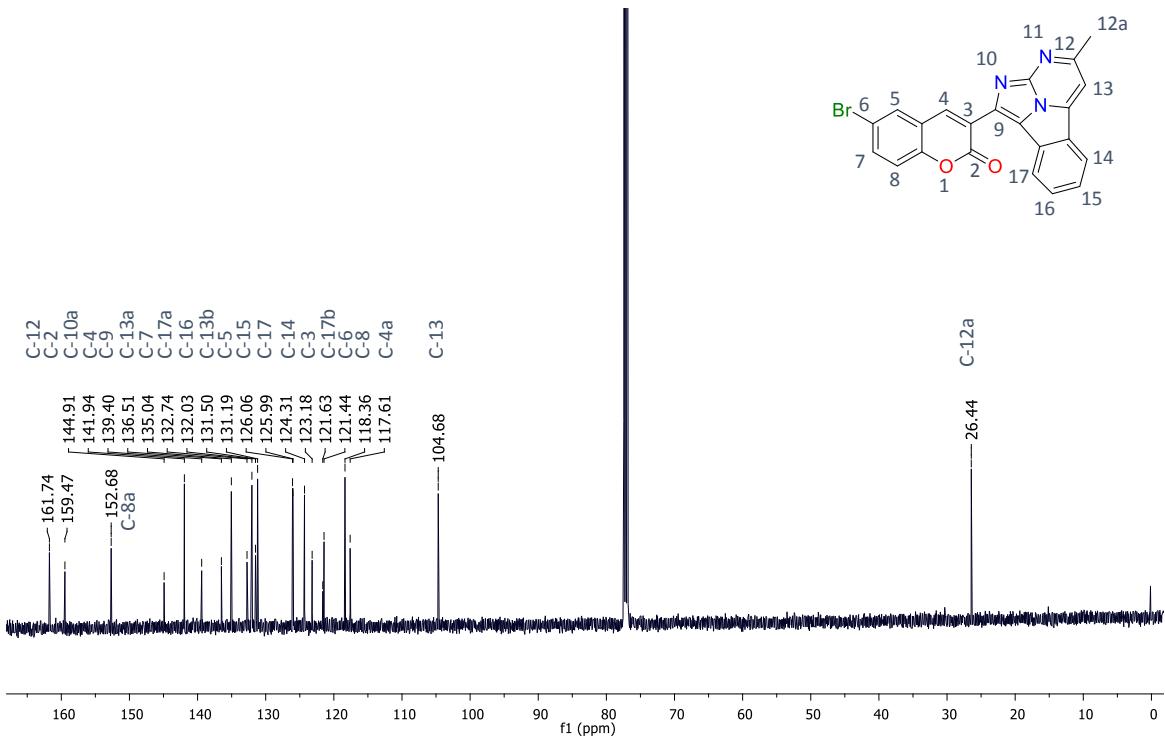
72. Espectro de RMN HMBC en CDCl_3 de 13b

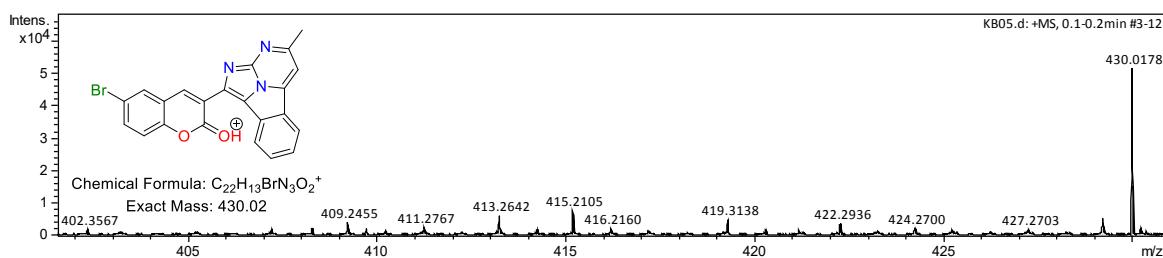


73. Espectro de UV_Vis en MeOH de 13b

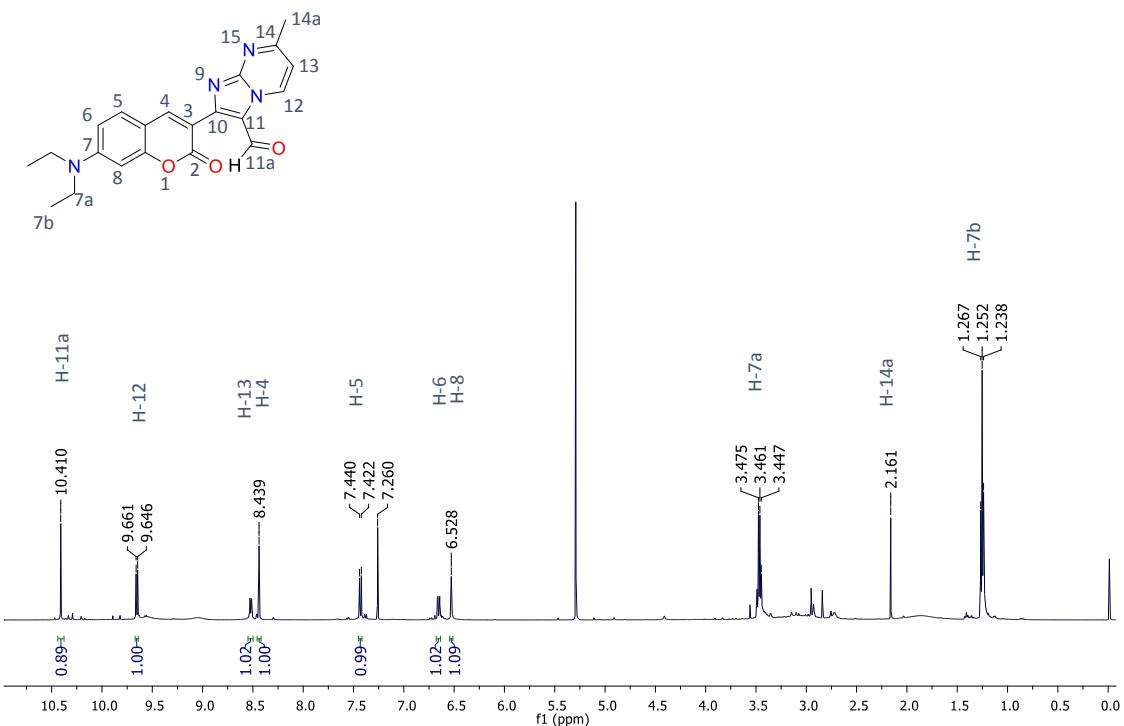


74. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de 13c

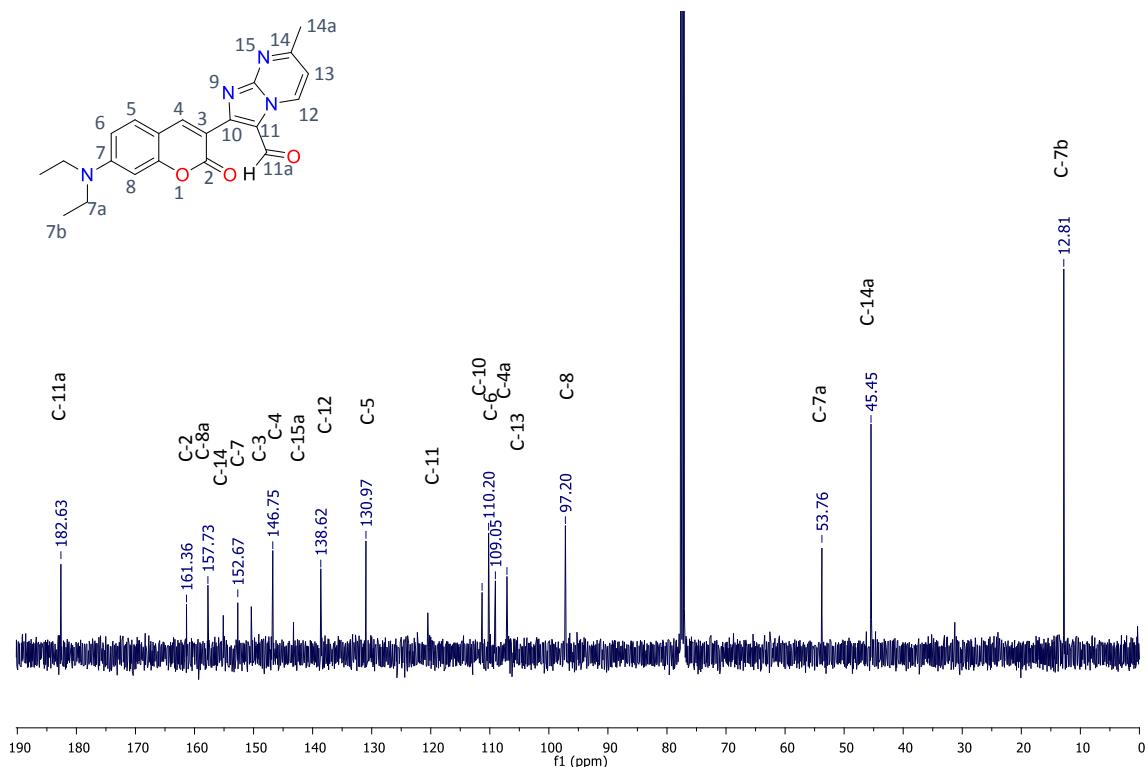




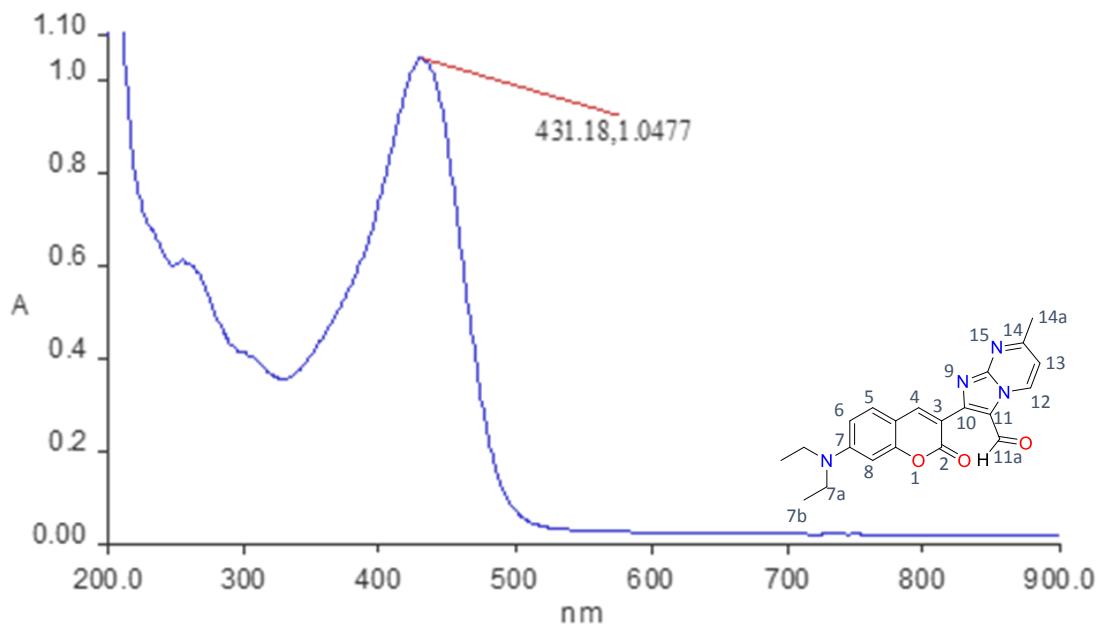
76. Cromatograma de MS-ESI de 13c



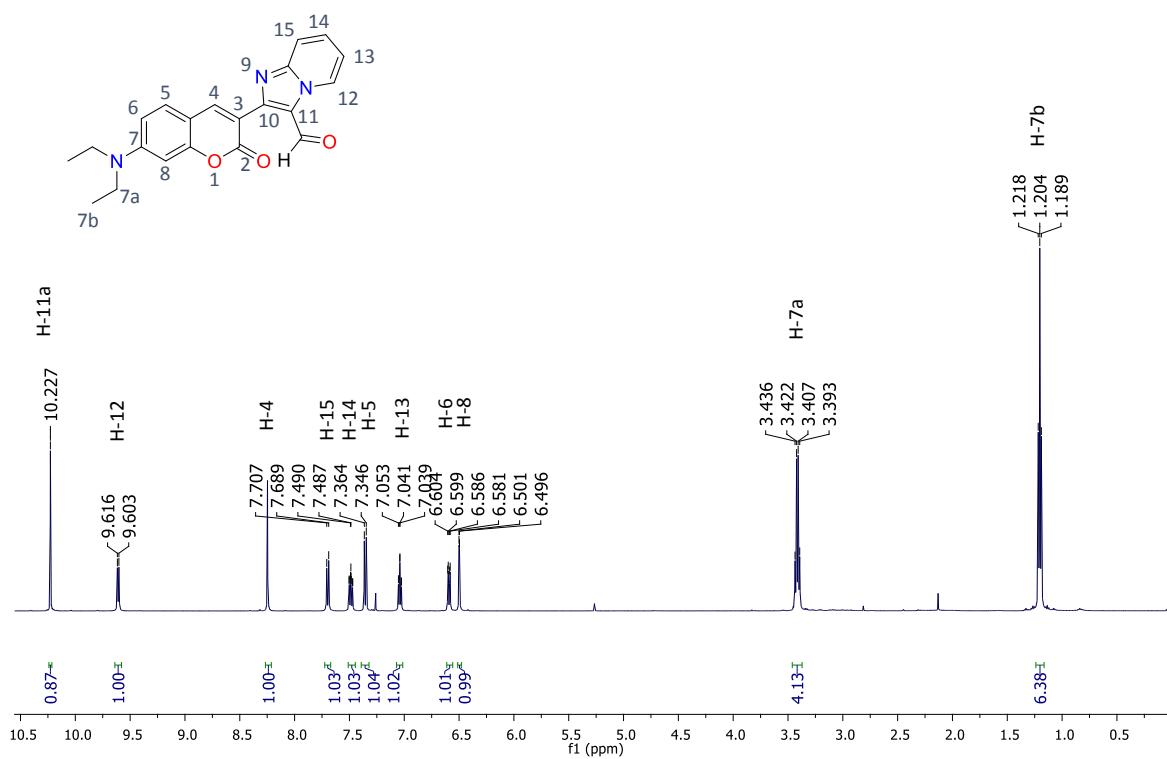
77. Espectro de RMN de 1H en $CDCl_3$ de 14a



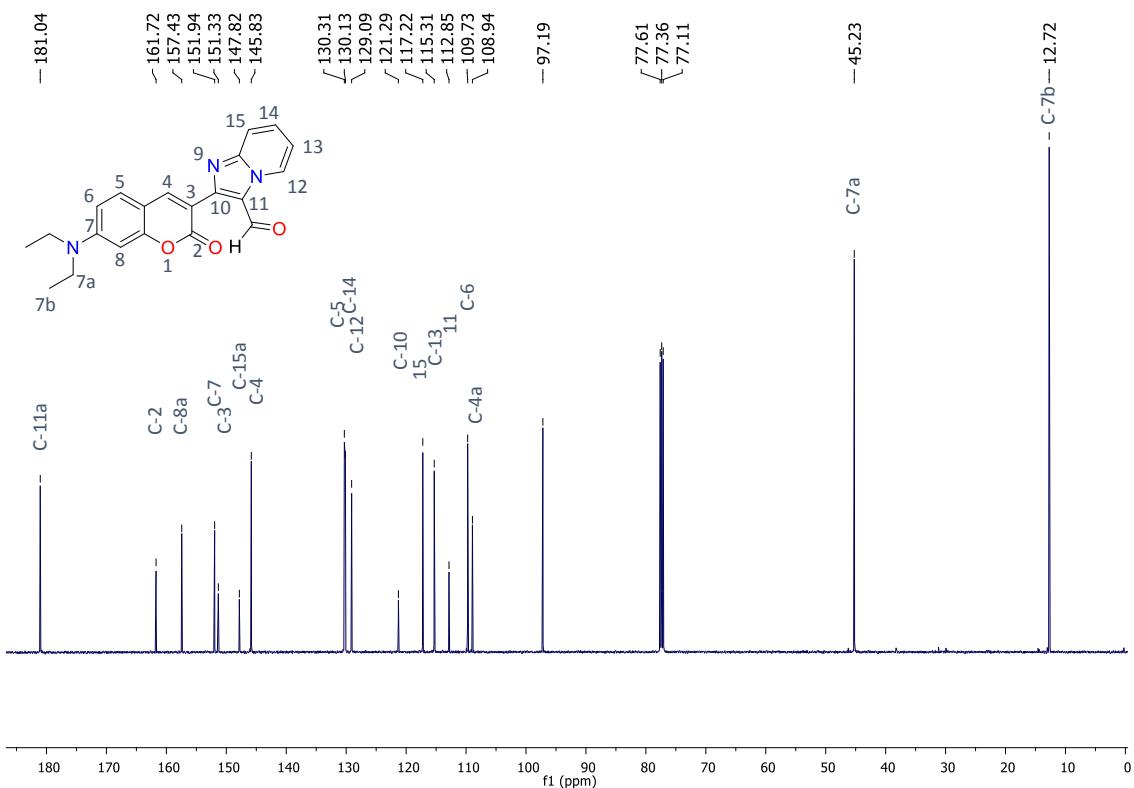
78. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 de 14^{a}



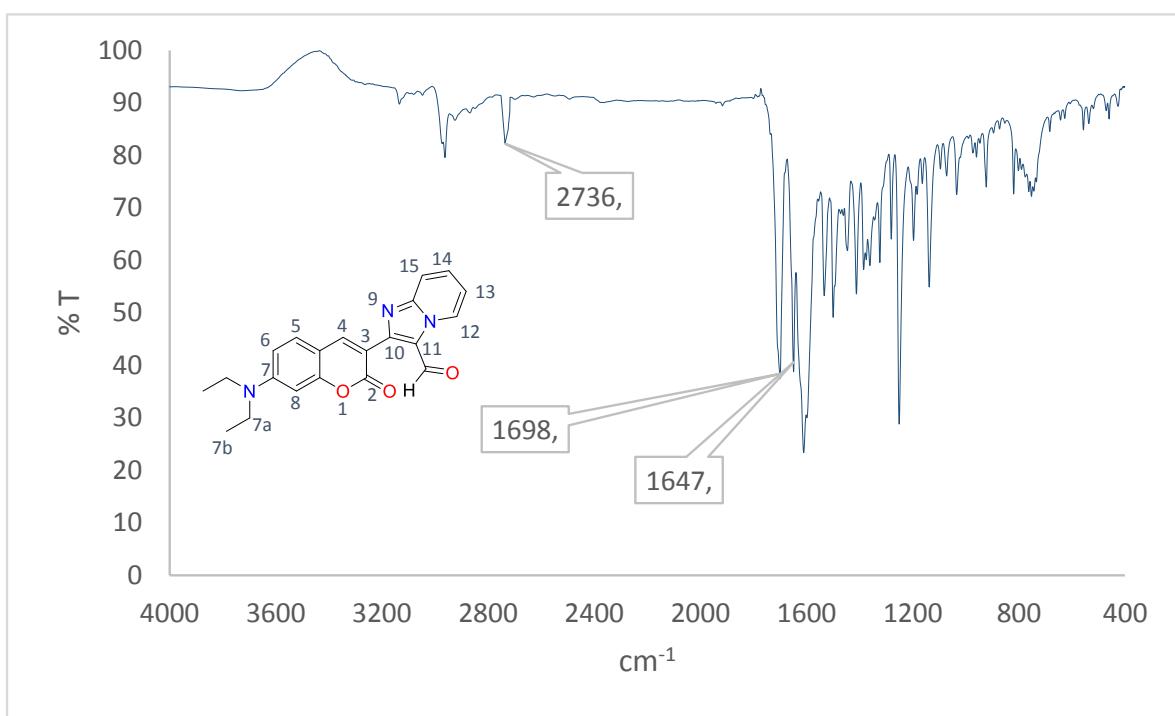
79. Espectro de UV_Vis en MeOH de 14^{a}



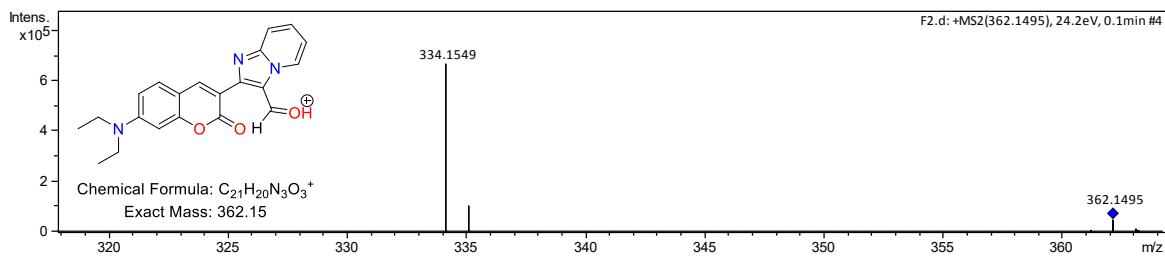
80. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de 14b



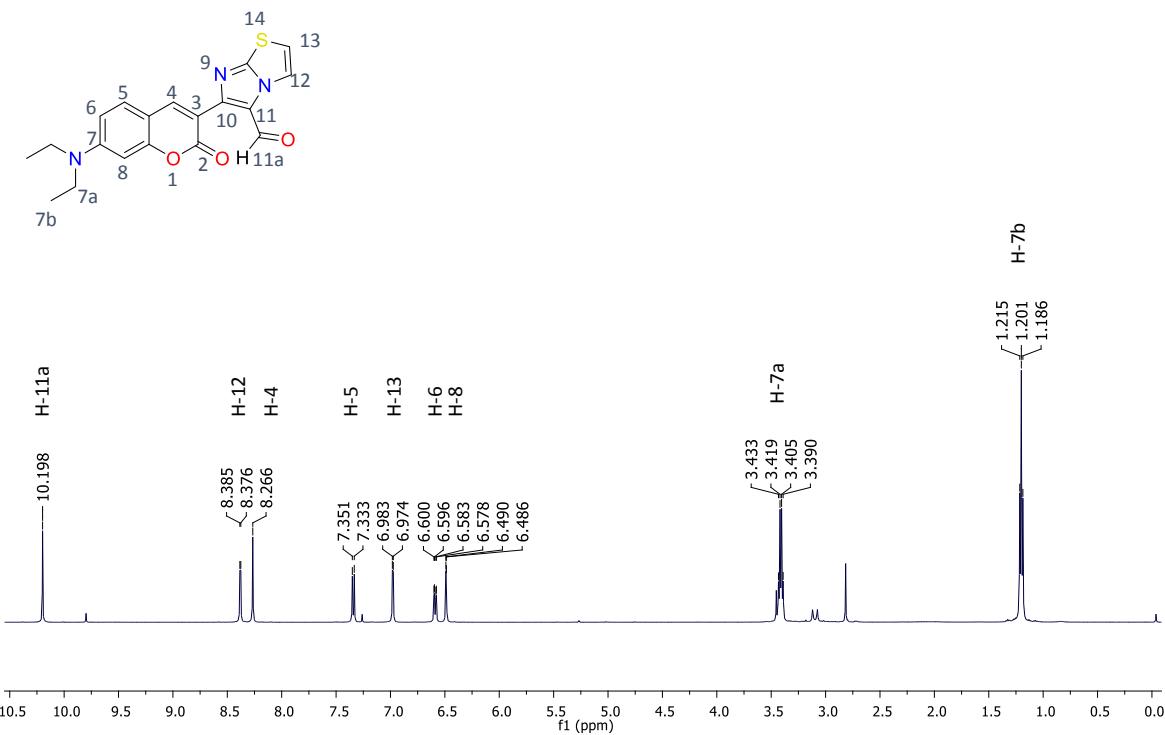
81. Espectro de RMN de ¹³C en $CDCl_3$ de 14b



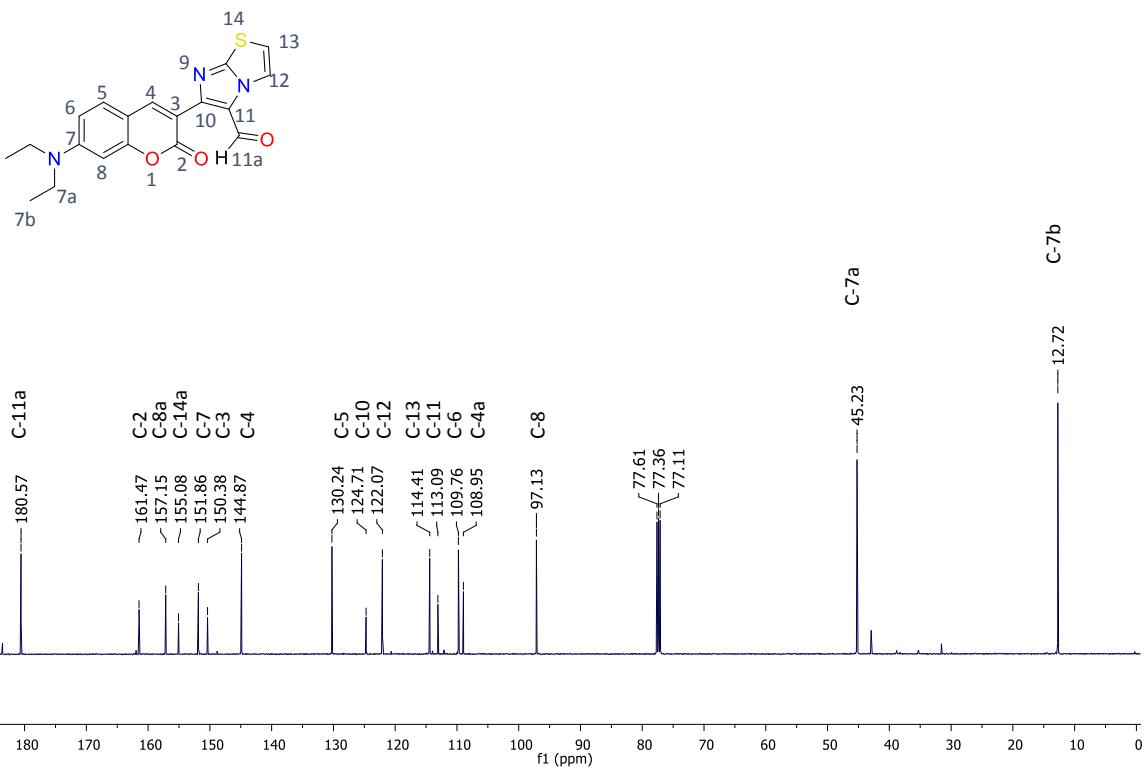
82. Espectro de IR en pastilla de KBr de 14b



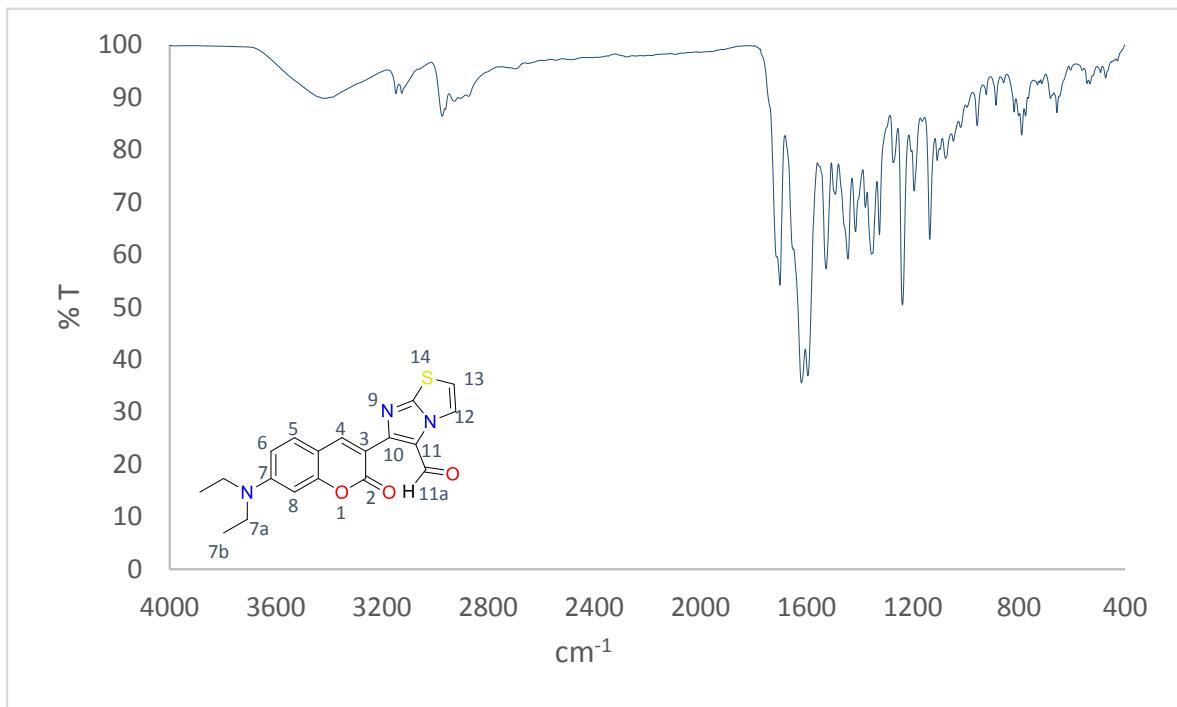
83. Cromatograma de MS-ESI de 14b



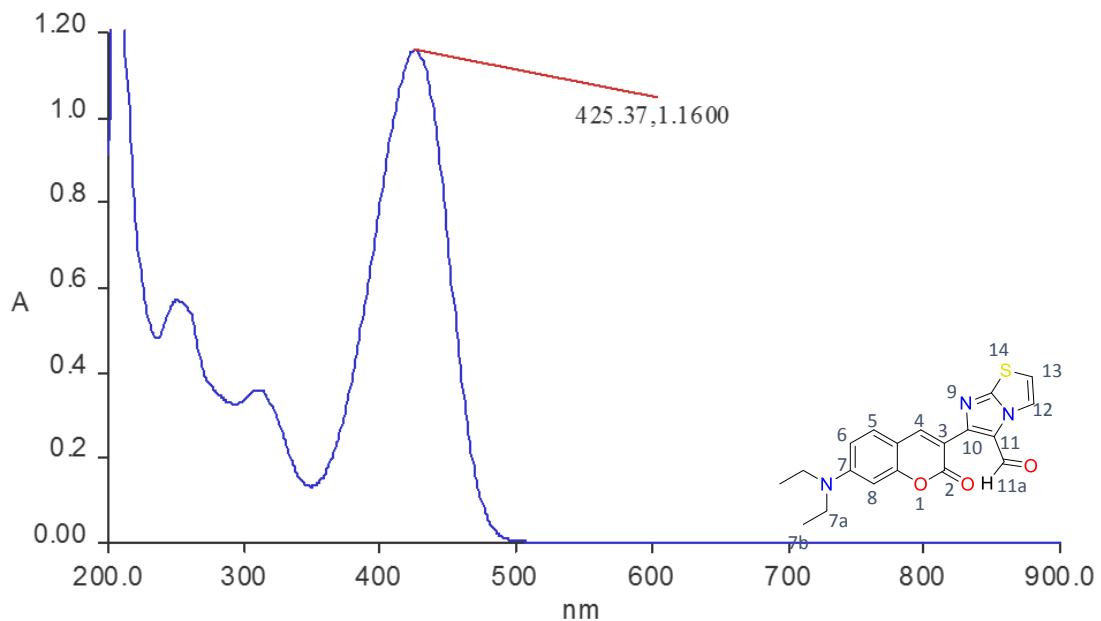
84. Espectro de RMN de 1H en $CDCl_3$ de 14c



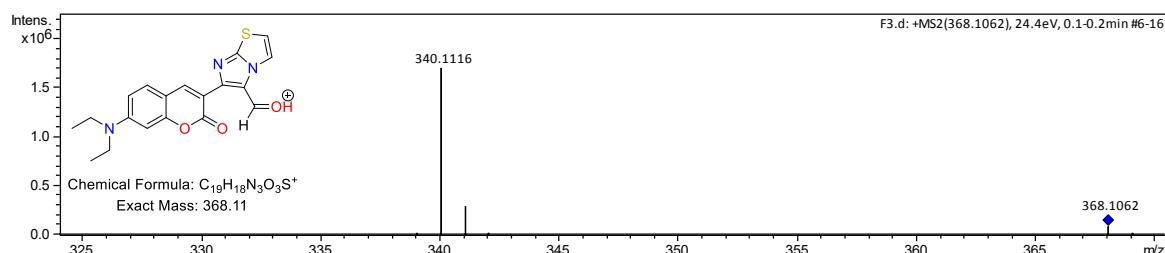
85. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 de 14c



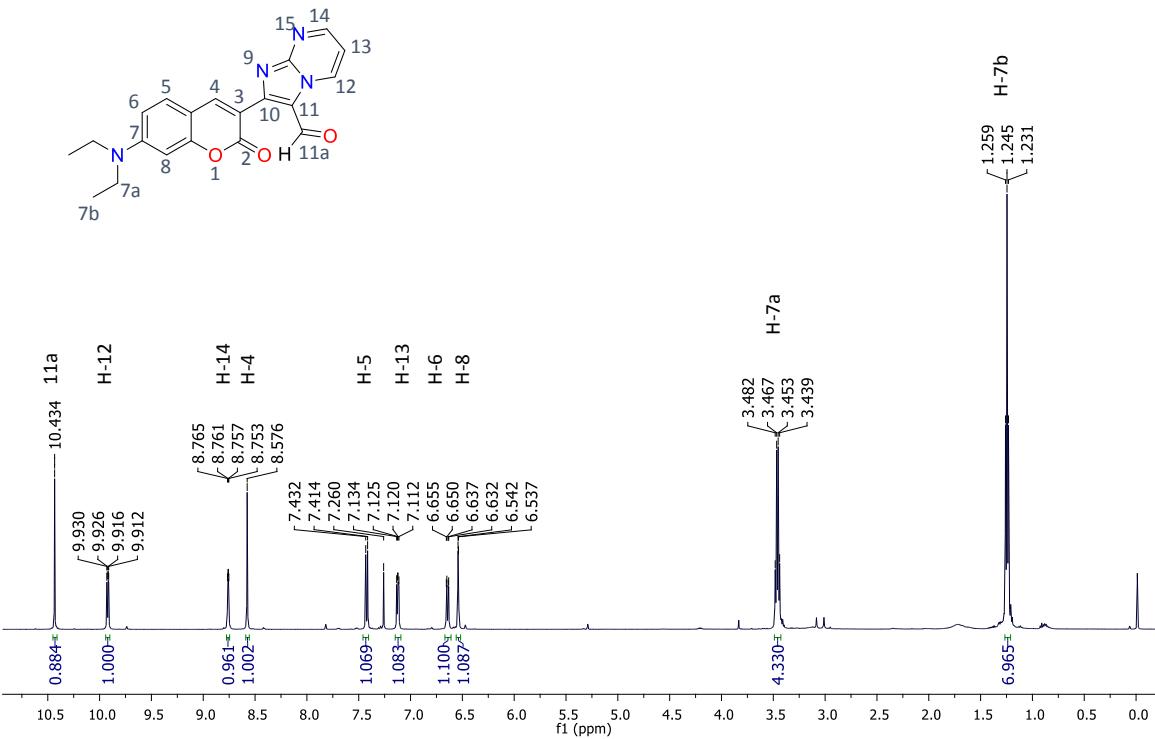
86. Espectro de IR en pastilla de KBr de 14c



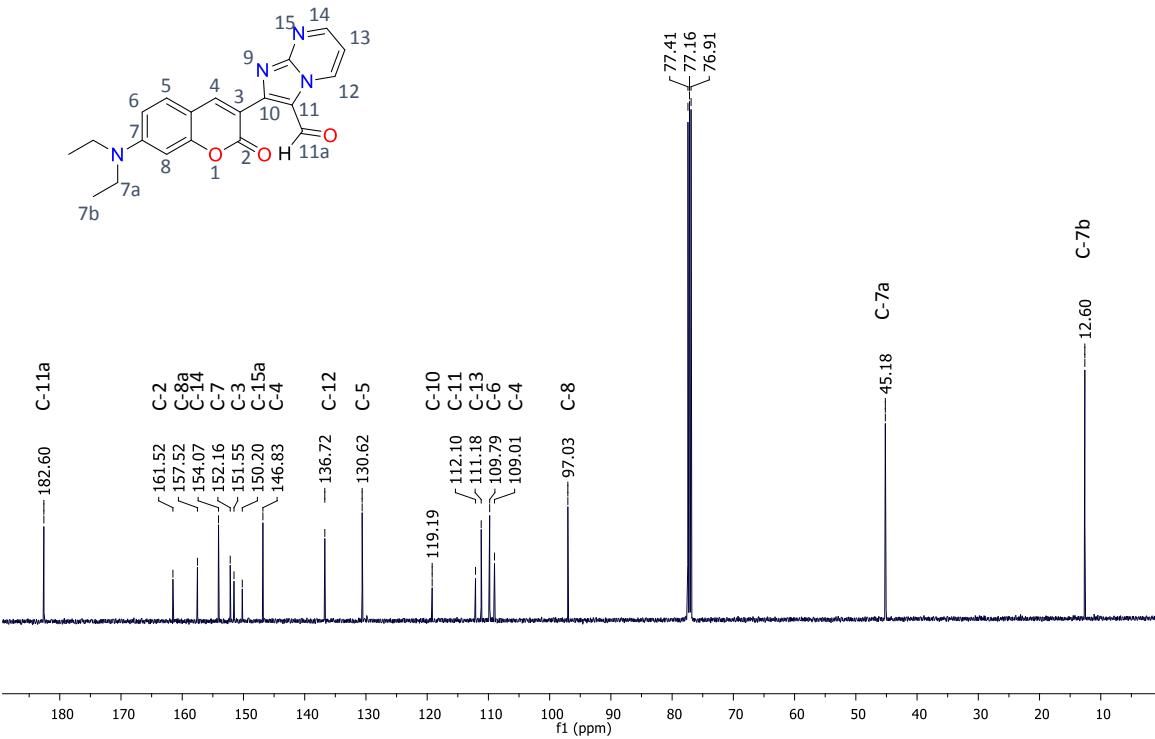
87. Espectro de UV_Vis en MeOH de **14c**



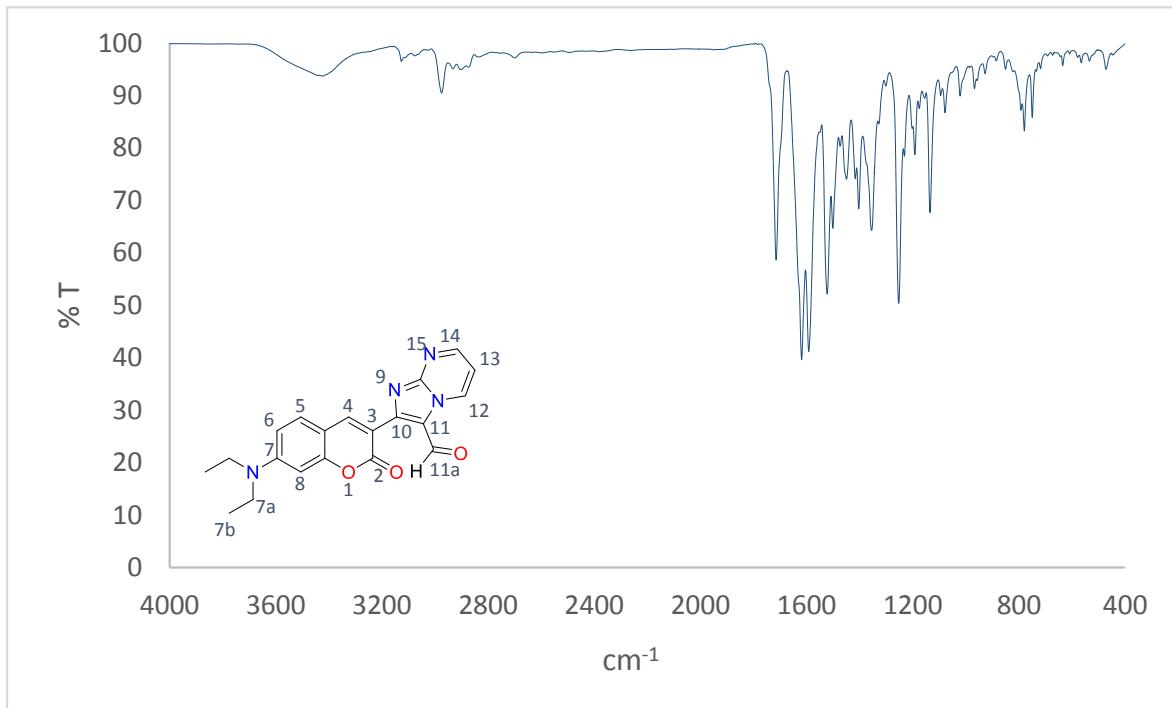
88. Cromatograma de MS-ESI de **14c**



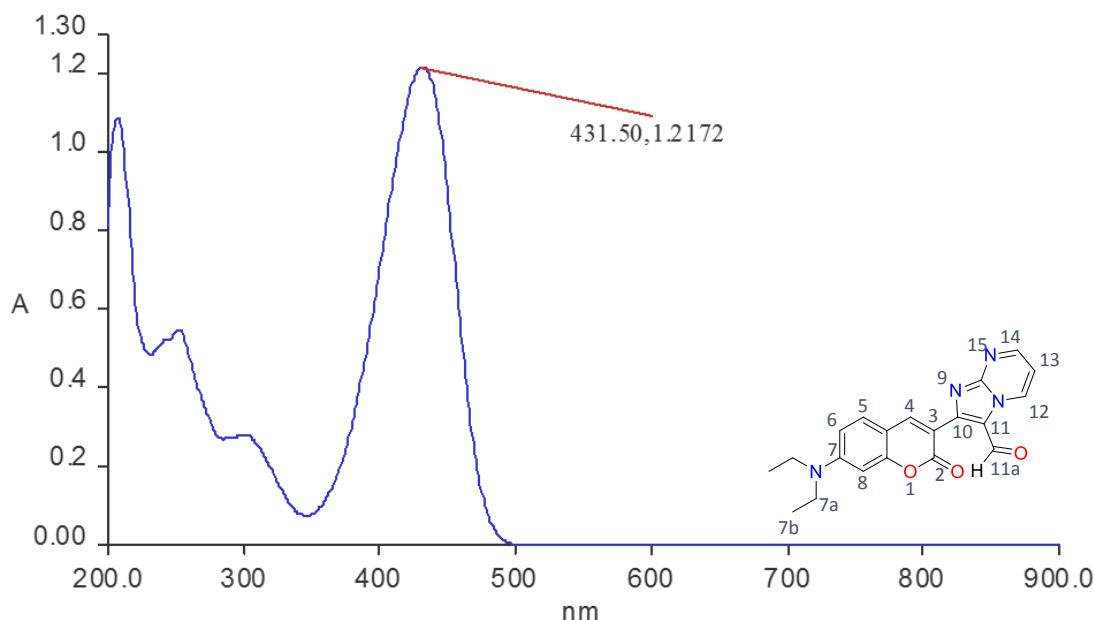
89. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de 14d



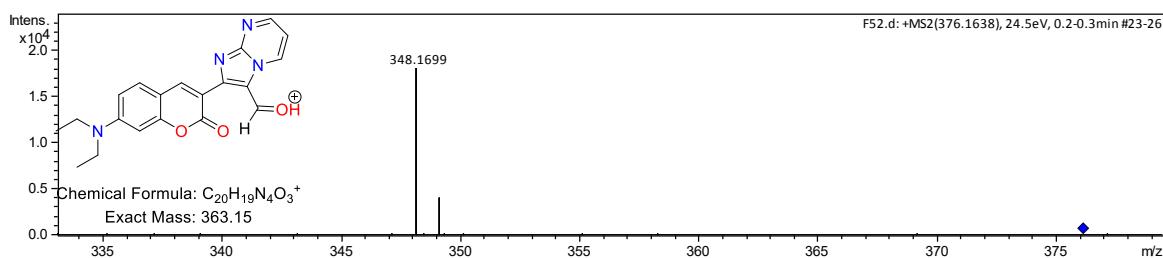
90. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 de 14d



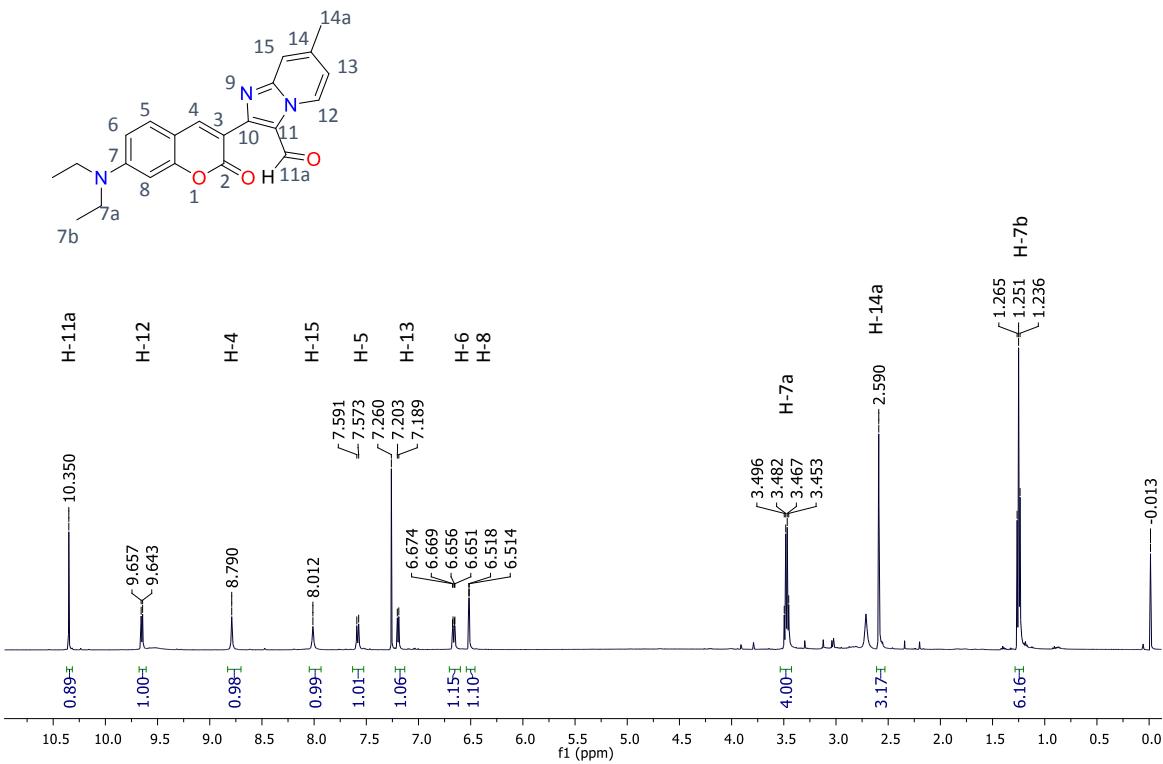
91. Espectro de IR en pastilla de KBr de **14d**



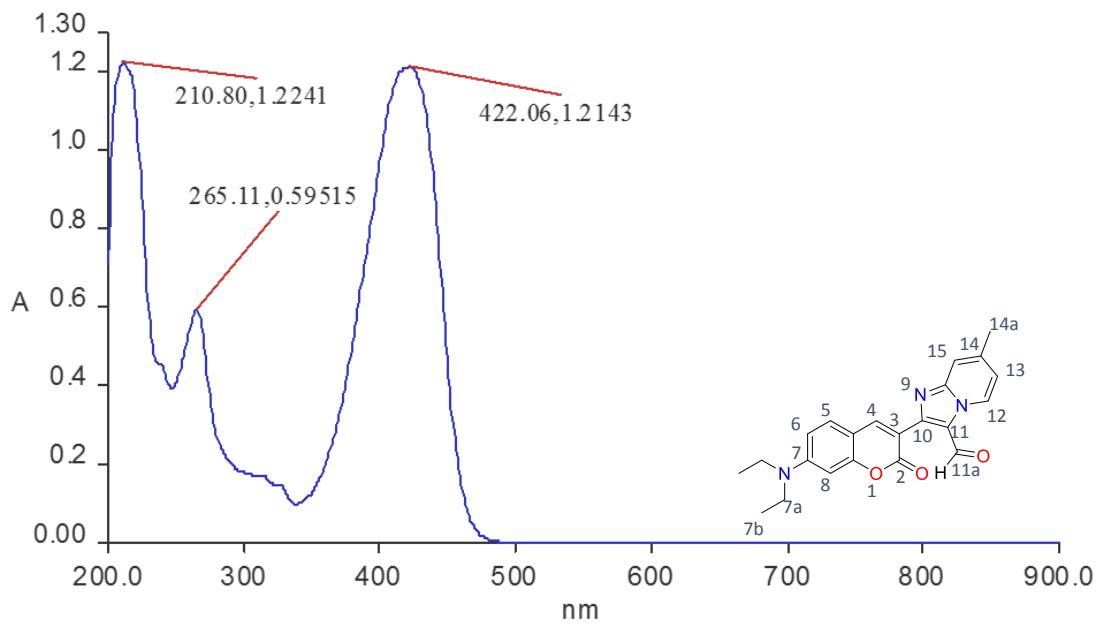
92. Espectro de UV_Vis en MeOH de **14d**



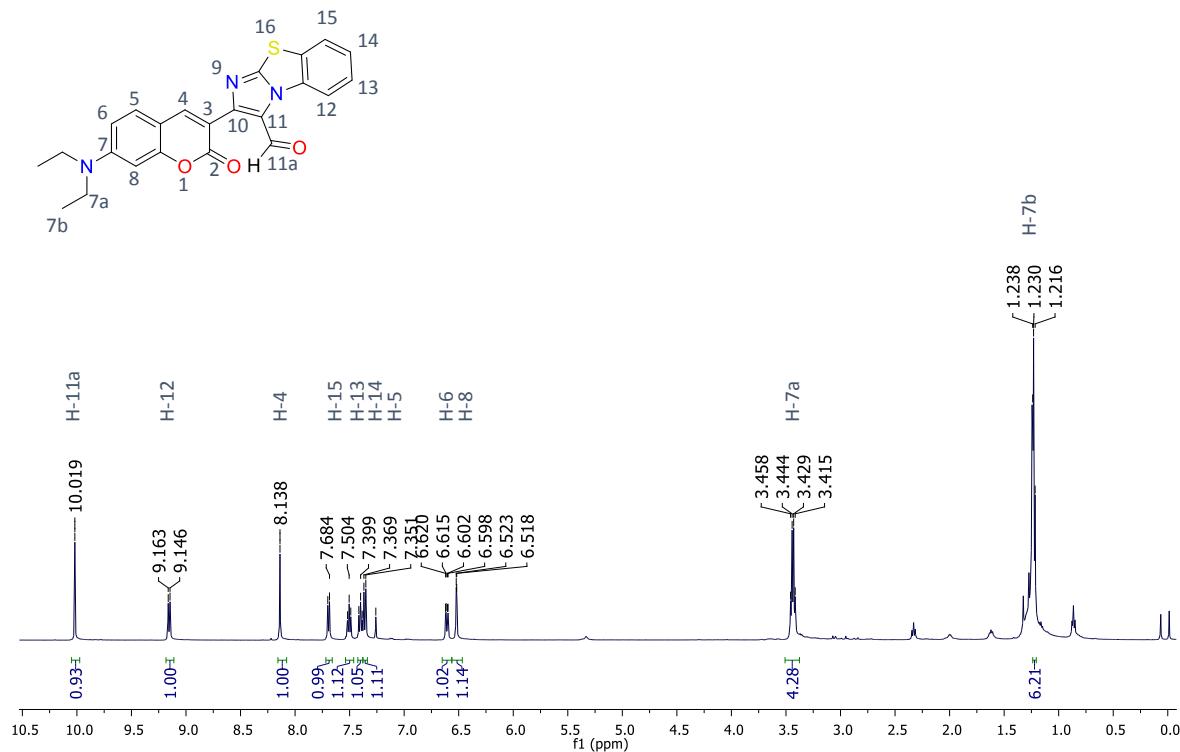
93. Cromatograma de MS-ESI de 14d



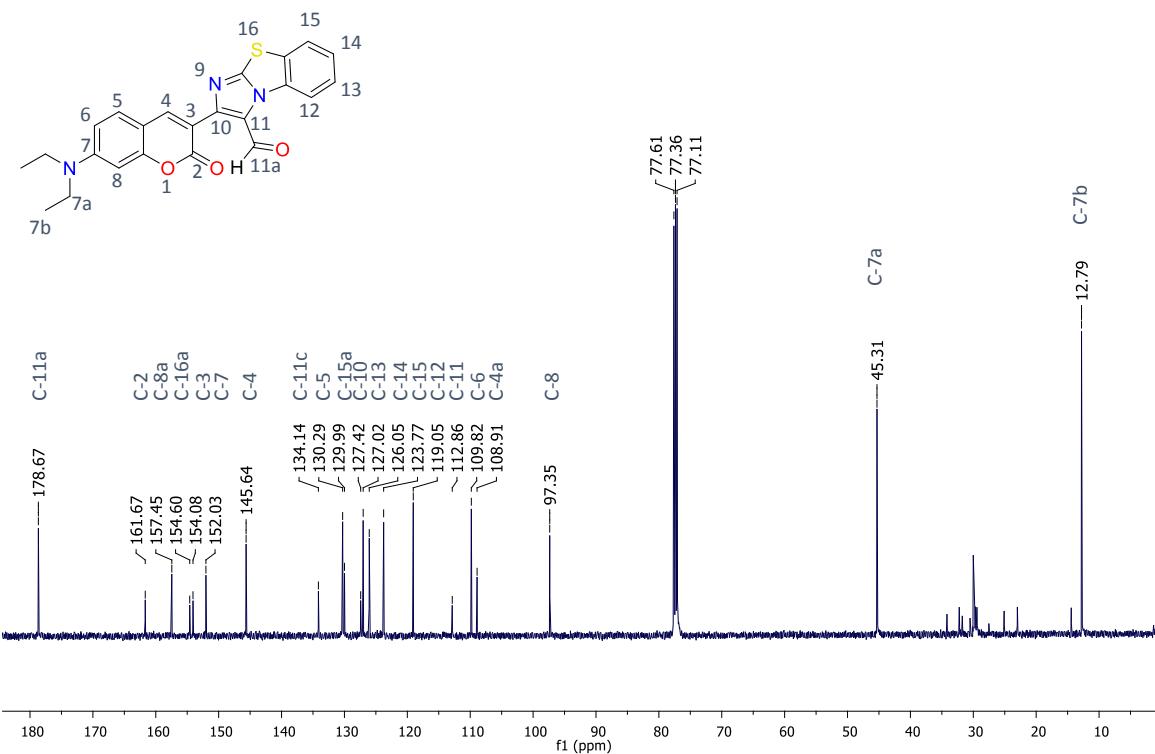
94. Espectro de RMN de 1H en $CDCl_3$ de 14e



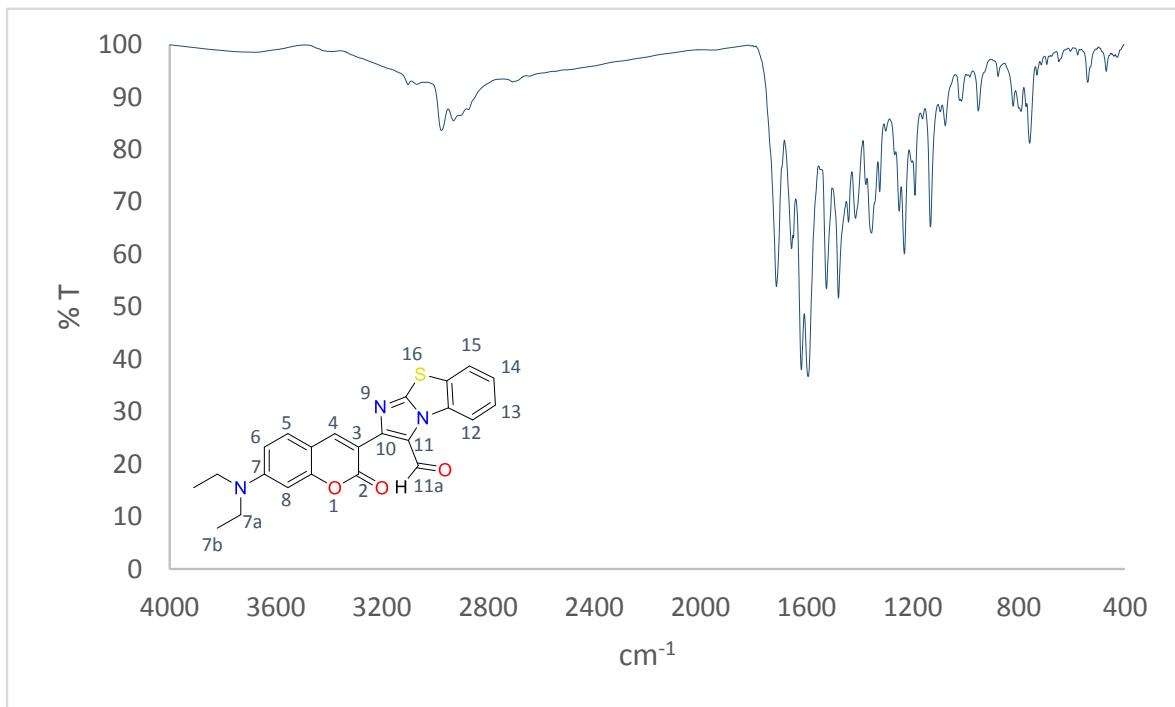
95. Espectro de UV_Vis en MeOH de 14e



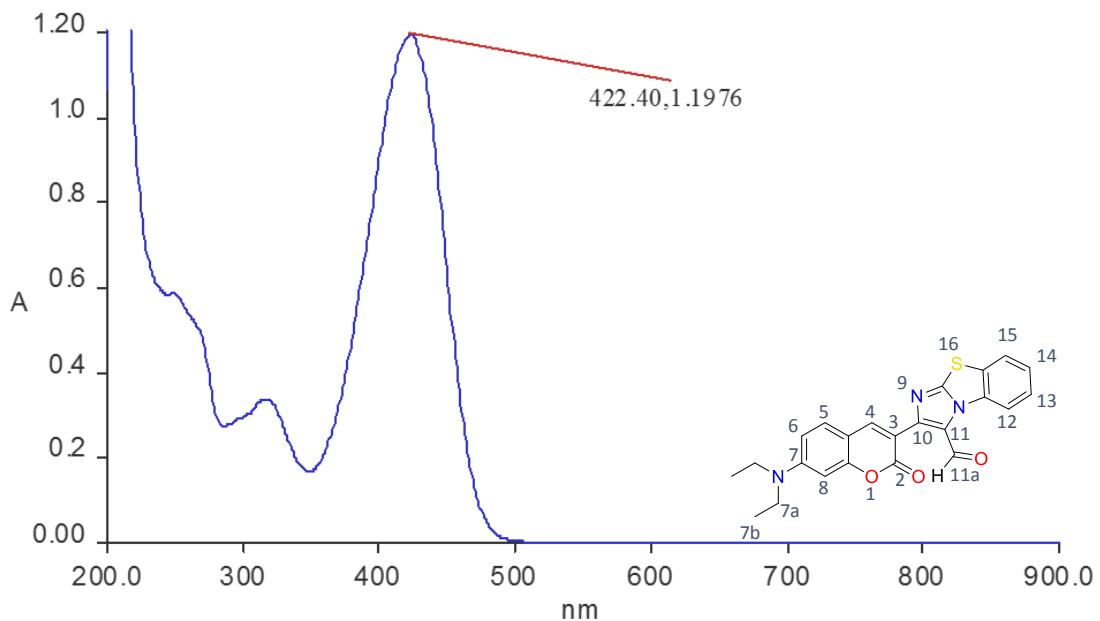
96. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ de 14f



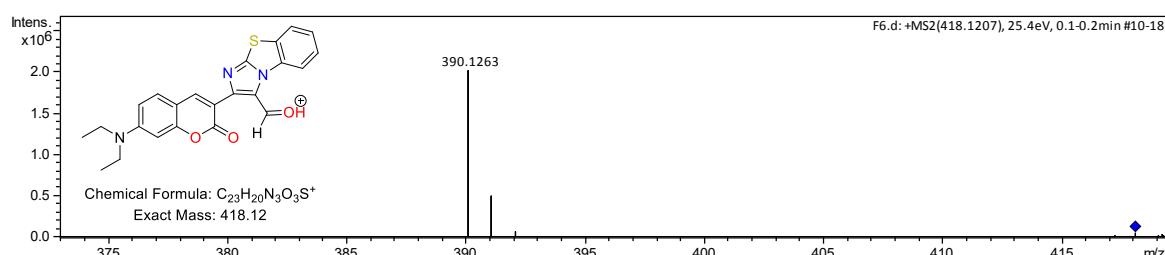
97. Espectro de RMN de ¹³C en CDCl₃ de 14f



98. Espectro de IR en pastilla de KBr de 14f



99. Espectro de UV_Vis en MeOH de 14j



100. Cromatograma de MS-ESI de 14j

REFERENCIAS

Referencias

- (1) M. Lydia Carolinea, A. Kandasamyb, R. Mohanc, S. V. *J. Cryst. Growth* **2009**, 331 (4), 1161–1165.
- (2) De la Torre, G.; Sánchez, L.; Martín, N. *An. la real Soc. española Química* **2002**, 2, 5–17.
- (3) P.A. Franken, A.E. Hill, C. W. P. and G. W. *Phys. Rev. Lett.* **1961**, 7, 118.
- (4) Rentería, M. Síntesis de moléculas con propiedades ópticas no lineales, Universidad de Guanajuato, 2012.
- (5) Chen, J.; Liu, W.; Ma, J.; Xu, H.; Wu, J.; Tang, X.; Fan, Z.; Wang, P. *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (7), 3475–3482.
- (6) Moraski, G. C.; Markley, L. D.; Hipskind, P. A.; Boshoff, H.; Cho, S.; Franzblau, S. G.; Miller, M. J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, 2 (6), 466–470.
- (7) Lipson, Ariel; G. Lipson, Stephen; Lipson, H. *Optical Physics*, 3ra edició.; 1995.
- (8) Born, M.; Wolf, E. *Principles Of Optics*, 4ta ed.; Liverpool, 1970.
- (9) Boyd, R. *Nonlinear Optics*, Third Edit.; California, USA, 2008.
- (10) Garmire, E. *Opt. Soc. Am.* **2013**, 21 (25), 30532–30544.
- (11) Arivuoli, D. *Pramana* **2001**, 57 (5-6), 871–883.
- (12) Royon, A.; Bousquel, B.; Canioni, L.; Mona, T. *J. Opt. Soc. Korea* **2006**, 10 (4), 188–195.
- (13) Banks, P. S.; Feit, M. D.; Perry, M. D. *J. Opt. Soc. Am.* **2002**, 19 (1), 102–118.
- (14) Padilha, L. A.; Webster, S.; Przhonska, O. V; Hu, H.; Peceli, D.; Ensley, T. R.; Bondar, M. V; Gerasov, A. O.; Kovtun, Y. P.; Shandura, M. P.; Kachkovski, A. D.; Hagan, D. J.; Stryland, E. W. *J. Phys. Chem.* **2010**, 114 (23), 6493–6501.
- (15) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *R. Soc. Chem.* **2010**, No. 7, 1–10.
- (16) Nourmohhammadian, F.; Gholami, M. D. *Synth. Commun.* **2010**, 40 (6), 901–909.
- (17) Sethna, S. M.; Shah, N. M. *chem. rev* **1944**, 46 (224), 1–62.
- (18) Gordo, J.; Avó, J.; Parola, A. J.; Lima, J. C.; Pereira, A.; Branco, P. S. *Org. Lett.* **2011**, 13 (19), 5112–5115.
- (19) Jung, H. S.; Kwon, P. S.; Lee, J. W.; Kim, J. Il; Hong, C. S.; Kim, J. W.; Yan, S.; Lee, J. Y.; Lee, J. H.; Joo, T.; Kim, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 131 (i), 2008–2012.

- (20) Signore, G.; Nifosi, R.; Albertazzi, L.; Storti, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (17), 1276–1288.
- (21) Lv, H.; Wang, S.; Zeng, K.; Li, J.; Guo, X.; Ferreira, D.; Zjawiony, J. K.; Tu, P.; Jiang, Y. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 279–285.
- (22) Hwu, J. R.; Lin, S.; Tsay, S.; Clercq, E. De; Leyssen, P.; Neyts, J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2114–2126.
- (23) Moylan, C. R. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 13513–13516.
- (24) Iliopoulos, K.; Krupka, O.; Gindre, D.; Salle, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14343–14345.
- (25) Barthélémy, C.; Cornago, P.; Santos, S. *Química Heterocíclica*; Madrid, 2015.
- (26) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 5th ed.; Wiley, Ed.; Singapore, 2010.
- (27) Katritzky, A. R.; Xu, Y.; Tu, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (18), 4935–4937.
- (28) Cao, H.; Liu, X.; Liao, J.; Huang, J.; Qiu, H.; Chen, Q. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11209–11214.
- (29) Wang, J.-J.; Feng, X.; Xun, Z.; Shi, D.-Q.; Huang, Z.-B. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1–8.
- (30) Ermolat, D. S.; Giménez, V. N.; Babaev, E. V.; Eycken, E. Van der. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8* (5), 659–663.
- (31) Manish, S. D. J. K.; Badiger, A. *Med. Chem. Res.* **2013**, No. 22, 869–878.
- (32) Gladysz, R.; Adriaenssens, Y.; Winter, H. De; Joossens, J.; Lambeir, A.; Augustyns, K.; Veken, P. Van Der. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9238–9257.
- (33) Dahan-farkas, N.; Langley, C.; Rousseau, A. L.; Yadav, D. B.; Davids, H.; Koning, C. B. De. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46* (9), 4573–4583.
- (34) Park, S.; Kwon, D. I.; Lee, J.; Kim, I. *ACS Comb. Sci.* **2015**, *17*, 459–469.
- (35) Kim, E.; Lee, Y.; Lee, S.; Park, S. B. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 538–547.
- (36) McMurry, J. *Química orgánica*, 7a ed.; CENEGAGE, Ed.; Mexico D. F., 2008.
- (37) Herndon, W. C. *J. Chem. Educ.* **1981**, *58* (14), 371–376.
- (38) Birney, D. M.; Ham, S.; Unruh, G. R. *Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (10), 4509–4517.
- (39) He, F.; Pfleiffer, G. V. *J. Chem. Educ.* **1984**, *61*, 948–951.
- (40) Gao, Y.; Lam, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8* (i), 3–5.

- (41) McCormack, M. P.; Shalumova, T.; Tanski, J. M.; Waters, S. P. *Org. Lett.* **2010**, 12 (17), 10–13.
- (42) Aikawa, K.; Hioki, Y.; Shimizu, N.; Mikami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 20092–20095.
- (43) Tran, V.; Minehan, T. G. *Org. Lett.* **2011**, 13 (24), 6588–6591.
- (44) Luo, Y.; Herndon, J. W.; Cervantes-lee, F.; Paso, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12720–12721.
- (45) Aginagalde, M.; Vara, Y.; Arrieta, A.; Zangi, R.; Cebolla, V. L.; Delgado-Camón, A.; Cossío, F. P. *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (9), 2776–2784.
- (46) Mitsumori, T.; Bendikov, M.; Dautel, O.; Wudl, F.; Shioya, T.; Sato, H.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 9 (3), 16793–16803.
- (47) Li, P.; Zhang, X.; Fan, X. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 7508–7518.
- (48) Ray, D.; Bharadwaj, P. K. *Inorg. Chem.* **2008**, 47 (7), 2252–2254.
- (49) Garc, S. Síntesis de compuestos con núcleo cumarin-triazol y su aplicación como antifúngicos, Universidad de Guanajuato, 2014.
- (50) Koubachi, J.; Kazzouli, E.; Berteina-raboin, S.; Mouaddib, A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (7), 7650–7655.
- (51) Sayah, B.; Pelloux-le, N.; Milet, A.; Valle, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66 (7), 2522–2525.
- (52) Jiao, L.; Yu, C.; Li, J.; Wang, Z.; Wu, M.; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7525–7528.
- (53) Freeman, F. *Chem. Rev.* **1969**, 69 (5), 591–623.
- (54) Polander, L. E.; Barlow, S.; Seifried, B. M.; Marder, S. R. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9426–9428.
- (55) Costa, M.; Areias, F.; Vena, A.; Proenc, F. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (1), 1954–1962.
- (56) Sosnovskikh, V. Y.; Iaroshenko, V. O. *ACS Comb. Sci.* **2012**, 14, 434–441.
- (57) Verma, R. K.; Verma, G. K.; Shukla, G.; Nagaraju, A.; Singh, M. S. *ACS Comb. Sci.* **2012**, 14, 224–230.
- (58) Villafranca, A. B.; Saravanamuttu, K. *Opt. Soc. Am.* **2012**, 29 (9), 2357–2372.
- (59) McCormick, C. F.; Boyer, V.; Lefaudeux, N.; Jones, K. M.; Lett, P. D. *Opt. Soc. Am.* **2006**, 2, 12–13.
- (60) Garc, L. *Soc. Mex. Cienc. y Tecnol. Superf. y Mater.* **2010**, 23, 85–89.

- (61) Liu, X.; Guo, S.; Wang, H.; Hou, L. *Opt. Commun.* **2001**, *197*, 431–437.
- (62) Z. Essaïdi, O. Krupka, K. Lliopoulos, E. Champigny, B. Sahraui, M. Sallé, G. G. *Opt. Mat* **2013**, *35*, 576–581.