



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

CAMPUS GUANAJUATO
DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

“SÍNTESIS Y FUNCIONALIZACIÓN DE POLIHETEROCICLOS CON PROPIEDADES ÓPTICAS NO LINEALES”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

Q. Juan Luis Vázquez Rodríguez

DIRECTOR

Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara

CO-DIRECTOR

Prof. P. Fernando Cossío Mora

Guanajuato, Gto.

Mayo 2019

Contenido

Índice de Figuras	III
Índice de Tablas.....	V
Índice de Esquemas.....	VI
Acrónimos y Abreviaturas	VII
Estructuras sintetizadas	IX
Resumen.....	XIV
I. Introducción a la Óptica no Lineal.....	1
II. Antecedentes	9
2.1. Aplicaciones de la Óptica No Lineal	10
2.2. Características de compuestos orgánicos con actividad ONL.....	14
2.3. Importancia de las estructuras orgánicas poliheterocíclicas en la ONL.....	16
2.4. Importancia del núcleo de cumarina	17
2.5. Síntesis de cumarinas.....	18
2.6. Importancia del núcleo de Imidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclo.....	19
2.7. Síntesis de imidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclo	21
2.8. Técnica Z-Scan para la evaluación del índice de refracción no lineal.	22
III. Propuesta de tesis	25
3.1. Hipótesis.....	26
3.2. Justificación	27
3.3. Objetivos	29
3.3.1. General	29
3.3.2. Específicos	29
IV. Propuesta de síntesis	30
4.1. Síntesis general	33
V. Discusión y resultados.....	35
5.1. Síntesis de materias primas.....	36
5.1.1. Síntesis de 3-acetilcumarinas	36
5.1.2. Síntesis de 3-(2-bromoacetil)cumarinas	38
5.1.3. Síntesis de los derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclo.....	42
5.1.4. Síntesis de los derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclo-3-carbaldehído	44
5.2. Reactividad de los derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina-3-carbaldehído	46

5.3. Funcionalización de los derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclo	51
5.3.1. Alquenilación directa de los compuestos 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclo por activación C-H.....	52
5.3.2. Caracterización del producto 3-(2-(7-dietilaminocumarin-3-il)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-3-il)acrilato de metilo (16a).....	55
5.3.3. Optimización de las condiciones de reacción para la alquenilación directa.....	58
5.4. Reacción de Heck	61
5.4.1. Bromación de los compuestos 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclo	61
5.4.2. Caracterización de los productos de bromación.....	63
5.4.3. Síntesis de los derivados 2-(cumarin-3-il)-3-bromoimidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclo	67
5.4.4. Generalidades de la reacción de Heck	69
5.4.5. Reacción tipo Heck bajo las condiciones de alquenilación directa	70
5.4.6. Optimización de condiciones para la reacción de Heck.....	71
5.4.7. Síntesis de los derivados 3-(2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclo)-acrilato de metilo	73
5.4.8. Comparación de las metodologías de alquenilación probadas	76
5.5. Evaluación óptica no lineal por la técnica Z-Scan	78
VI. Conclusiones	85
VII. Perspectivas	88
VIII. Anexo 1 Descripción experimental	90
IX. Anexo 2 Descripción espectroscópica.....	97
X. Anexo 3 Apéndice de espectros	115

Índice de Figuras

Figura 1. Algunas propiedades lineales a) Reflexión; b) Índice de refracción.	2
Figura 2. Propiedades no lineales de segundo orden: a) Generación de segundo armónico; b) Generación de suma de frecuencias; c) Generación de diferencia de frecuencias.	6
Figura 3. Propiedades no lineales de tercer orden. a) Generación de tercer armónico; b) Autodesenfocamiento de la luz derivado del índice de refracción no lineal.....	8
Figura 4. Micrografías no lineales por SHG: a) Cromóforos no lineales para la obtención de imágenes de células vivas; ¹² b) Imágenes de células vivas teñidas con cromóforos no lineales, tomadas de Campagnola 1999; ¹² c) Imagen de la superficie de membrana celular tomada de Moreaux 2000; ¹³ d) Porfirina Ak1.Cu utilizada como tinte no lineal; e) Células incubadas con Ak1.Cu tomada de Anjul Khadria 2018. ¹⁴	10

Figura 5. Autoenfocamiento y desenfoque de la luz al incidir en: a) Medio no lineal positivo; b) Medio no lineal negativo; c) Imagen artística de la emisión de un láser de plasma, tomado de A. Macchi, M (2013).	12
Figura 6. Hologramas de plasma producidos por láser de femtosegundos: a) Arreglo óptico utilizado para generar los hologramas; b) Capturas de la interacción con el plasma, tomado de Yoichi Ochiai. ²⁷	13
Figura 7. Estructura general de moléculas con actividad ONL: a) Partes características en moléculas con actividad ONL; b) Efecto del patrón de sustitución en los anillos aromáticos en la hiperpolarización de segundo orden (β).	14
Figura 8. Estructuras de moléculas con actividad ONL: a) triazaciclopentafluorendietilaminocumarina; ³⁸ b) ftalocianina; ³⁴ c) trimetoxifenilpiridina; ³⁵ d) clorocurcumina. ³⁶	16
Figura 9. Derivados de cumarina con diferentes aplicaciones: a) núcleo base de cumarina; b) Protector hepático; ³⁹ c) Anticancerígeno; ⁴⁰ d) Marcador fluorescente; ⁴¹ e) - f) Fluoróforo; ⁴²⁻⁴⁴ f) Sensor; ⁴⁵ g) e h) Cromóforos no lineales; ^{46,47} i) y j) Micrografía no lineal. ⁴⁸	18
Figura 10. Derivados imidazo[1,2-a]heterociclo con diferentes aplicaciones: a-b) marcadores biológicos fluorescentes, ^{56,57} b) quimiosensores; ^{58,59} c) cromóforo; ⁶⁰ d) cromóforo no lineal. ⁶¹	20
Figura 11. Arreglo óptico para la técnica Z-Scan. a) Ilustración del modelo óptico de medición Z-Scan; b) Fotografía de arreglo óptico que utiliza un láser de Argón de 528 nm.	23
Figura 12. Posibles gráficas en la técnica Z-Scan. a) Familia de curvas con relación valle-pico, correspondiente al autoenfocamiento; b) Familia de curvas con relación pico-valle, correspondiente al autodesenfocamiento.	24
Figura 13. Estructura de 7-(dietilamino)-3-(4-metil-2,2a1,3-triazaciclopenta[jk]fluorencromen-2-ona	27
Figura 14. a) Estructura del derivado 16a , b) y c) Estructuras resonantes del derivado 16a que denotan la deslocalización de la densidad electrónica a través del sistema π conjugado.	31
Figura 15. Espectro de RMN de ¹ H 500 MHz en CDCl ₃ del compuesto 3a	37
Figura 16. Espectro de RMN de ¹ H 500 MHz en CDCl ₃ del derivado 5a 3-(2-bromoacetil)-7-(dietilamino)-2H-cromen-2-ona.	39
Figura 17. Comparación de espectros de RMN de ¹ H 500 MHz en CDCl ₃ del derivado 3d (arriba), 5e (centro) y crudo de reacción (abajo).	41
Figura 18. Comparación de espectros de RMN de ¹ H 500 MHz en CDCl ₃ : a) producto 7h , b) producto 7i y c) mezcla de 5e y 5f utilizada como materia prima.	44
Figura 19. Espectro de RMN de ¹ H 500 MHz en CDCl ₃ del derivado 7a	46
Figura 20. Comparación de espectros de ¹ H de RMN en CDCl ₃ para el seguimiento de la reacción de condensación del compuesto 8a : a) espectro del compuesto 8a utilizado en la reacción; b) espectro del crudo de reacción a 1 h de calentamiento; c) espectro del producto sintetizado; d) espectro de referencia del compuesto 7a	48
Figura 21. Comparación de espectros de ¹³ C de RMN en CDCl ₃ para el seguimiento de la reacción de condensación del compuesto 8a : a) espectro del compuesto 8a utilizado en la reacción; b) espectro del producto sintetizado; d) espectro de referencia del compuesto 7a	49
Figura 22. Espectro de RMN de ¹ H 500 MHz en CDCl ₃ del producto 2-benzilidenmalononitrilo. ..	51
Figura 23. Comparación de espectros de RMN de ¹ H 500 MHz en CDCl ₃ las moléculas 7j (abajo) y 16j (Arriba).	53

Figura 24. Espectros de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 del producto 7-(dietilamino)-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-cromen-2-ona 7a : a) espectro referencia de 7a ; b) espectro de crudo de reacción a 24h; c) espectro de crudo de reacción a 48h.	54
Figura 25. Espectro de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 del producto 16a	55
Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C 125 MHz en CDCl_3 del producto 16a	56
Figura 27. Espectro de RMN de dos dimensiones HSQC en CDCl_3 del producto 16a	56
Figura 28. Espectro de RMN de dos dimensiones HMBC en CDCl_3 del producto 16a	57
Figura 29. Cromatograma de MS por técnica ESI/TOF del producto 16a	57
Figura 30. Espectro de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 del producto 16b	60
Figura 31. Espectro de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 del producto 16d	60
Figura 32. Espectro de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 del crudo de reacción para la bromación del derivado 7a	62
Figura 33. Espectro de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 producto 18a	64
Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C 125 MHz en CDCl_3 del producto 18a	65
Figura 35. Espectro de RMN de dos dimensiones COSY en CDCl_3 18a	65
Figura 36. Espectro de RMN de dos dimensiones HSQC en CDCl_3 18a	66
Figura 37. Espectro de RMN de dos dimensiones HMBC en CDCl_3 18a	66
Figura 38. Cromatograma de MS por técnica ESI/TOF del producto 18a	67
Figura 39. Espectro de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 del producto 18a ¹	67
Figura 40. Comparación de espectros de RMN ^1H para la reacción de Heck utilizando las condiciones iniciales: espectro del derivado 18a (rojo), crudo de reacción a 24h (azul).	71
Figura 41. Espectros de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 de los productos 16a , 16b y 16c	74
Figura 42. Espectros de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 de los productos 16d , 16e y 16f	75
Figura 43. Espectros de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 de los productos 16h , 16i y 16j	75
Figura 44. Gráficas y tabla de valores de Δ_{p-v} : a) Compuesto 7a ; b) Compuesto 8a ; c) Compuesto 16a y d) Compuesto 19	80
Figura 45. Gráficas de Z-Scan para la obtención del n_2 : a) compuesto 16a ; b) compuesto 19	81
Figura 46. Gráficas y tabla de valores de Δ_{p-v} : a) 16a ; b) 16c y c) 16d	82
Figura 47. Gráficas y tabla de valores de Δ_{p-v} : a) 16f ; b) 16h ; c) 16i y d) 16j	83

Índice de Tablas

Tabla 1. Propiedades ópticas	4
Tabla 2. Coeficientes ópticos no lineales de diversos materiales. ¹	15
Tabla 3. Resultados de los compuestos derivados 3-acetilcumarinas.....	37
Tabla 4. Señales características de RMN ^1H de los productos 3-acetilcumarina	38
Tabla 5. Bromación de 3-acetil-7-dietilaminocumarina.	39
Tabla 6. Bromación de derivados 3-acetil-cumarina.	40
Tabla 7. Señales características de RMN ^1H de los productos 3-(2-bromoacetil)cumarina.	42
Tabla 8. Resultados de los compuestos derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-a]heterociclo.....	43
Tabla 9. Señales características de RMN ^1H de los productos 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-a]heterociclo	44

Tabla 10. Resultados de las formulaciones para los derivados de 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclo.	45
Tabla 11. Señales características en espectro de RMN ¹ H 500 MHz, CDCl ₃ para los derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo [1,2- <i>a</i>]heterociclo-3-carbaldehído 8a-e	45
Tabla 12. Reacciones para la condensación de los derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclo-3-carbaldehído.....	47
Tabla 13. Reacciones alternas de los derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclo-3-carbaldehído.....	50
Tabla 14. Reacciones de alquenilación directa para los derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclo	58
Tabla 15. Reacciones de bromación para los derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclo.	62
Tabla 16. Reacciones de bromación para los derivados imidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclo.	68
Tabla 17. Optimización de condiciones para la reacción de Heck de los derivados 2-(cumarin-3-il)-3-bromoimidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclo	72
Tabla 18. Resultados de la reacción de Heck para los derivados 2-cumarin-3-bromoimidazo[1,2- <i>a</i>]heterociclo.	74

Índice de Esquemas

Esquema 1. Metodologías para la síntesis de cumarinas.	19
Esquema 2. Metodologías para la síntesis de imidazo[1,2- <i>a</i>]piridinas.....	22
Esquema 3. Síntesis de materias primas.....	29
Esquema 4. Propuesta de síntesis.....	32
Esquema 5. Síntesis de materia primas: I) Condensación de Knoevenagel; II) Bromación de los derivados 3-acetilcumarina; III) Ciclocondensación del sistema α-bromo carbonilo con 2-aminoheterociclos; IV) Formilación de Vilsmeier Haack.....	36
Esquema 6. Reacción de alquenilación directa para el compuesto 2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina 7j	52
Esquema 7. Reacción de alquenilación directa para el compuesto 7-(dietilamino)-3-(imidazo[1,2- <i>a</i>]piridin-2-il)-2H-cromen-2-ona 7a	54
Esquema 8. Mecanismo para la reacción de Heck.....	69
Esquema 9. Reacción de alquenilación para el compuesto 2-(cumarin-3-il)-3-bromoimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina 18a	70
Esquema 10. Comparación de las metodologías para la alquenilación, reactivos y condiciones: a) 2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina (7j) (1 equiv.), acrilato de metilo (4 equiv.), C ₁₉ H ₄₂ BrN (2 equiv.) NaHCO ₃ (4 equiv.), Pd(OAc) ₂ (15 %mol), DMF, 100°C, 10 h, 87%; b) 7a (1 equiv.), acrilato de metilo (4 equiv.), C ₁₉ H ₄₂ BrN (2 equiv.) NaHCO ₃ (4 equiv.), Pd(OAc) ₂ (15 %mol), DMF, 100°C, 7 d; 23%; c) 18a (1 equiv.), acrilato de metilo (4 equiv.), C ₁₉ H ₄₂ BrN (2 equiv.) NaHCO ₃ (4 equiv.), Pd(OAc) ₂ (15 %mol), DMF, 100°C, 7d, 67%; d) 18a (1 equiv.), acrilato de metilo (4 equiv.), BINAP (30% mol), CaCO ₃ (2 equiv.), Ag(OAc) ₂ (2 equiv.), Pd(OAc) ₂ (15 %mol), dioxano, 100°C, 2 d, 87%.	77

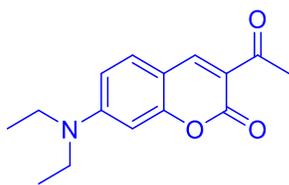
Acrónimos y Abreviaturas

ONL	Óptica No Lineal
D- π -A	Sistema π conjugado- Dador/Aceptor
THF	Tetrahidrofurano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
Et ₂ N-	Dietilamino
EtOH	Etanol
MO	Microondas
c.c.f	Cromatografía en capa fina
Hex	Hexano
AcOEt	Acetato de etilo
SHG	Generación del segundo armónico (<i>Second Harmonic Generation</i>)
OR	Rectificación óptica
EOPE	Efecto electroóptico o efecto Pockels
THG	Generación del tercer armónico (<i>Third Harmonic Generation</i>)
EOKE	Efecto electroóptico Kerr
MS	Espectrometría de masas
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple-Bond Coherence</i> (Coherencia heteronuclear a enlaces múltiples)
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i> (Coherencia heteronuclear cuántica sencilla)
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i> (Correlación espectroscópica)
NOESY	Efecto Nuclear <i>Overhauser</i>
π	Orbital perpendicular
σ	Orbital coplanar
ESI	Electrospray Ionization (Ionización por electrospray)
min	Minutos
h	Horas
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

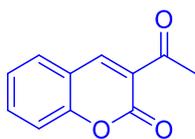
n	Índice de refracción lineal
n_2	Índice de refracción no lineal
LDA	Diisopropilamiduro de litio
s	Singlet (singulete)
d	Doublet (doblete)
t	Triplet (tripleto)
q	Quartet (cuarteto)
%R	Porcentaje de rendimiento
R _f	Factor de retardo
RMN	Resonancia Magnético Nuclear
UV	Ultravioleta

Estructuras sintetizadas

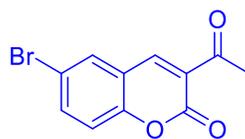
Familia de cumarinas



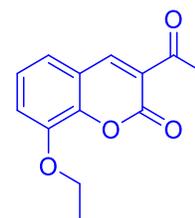
3a



3b

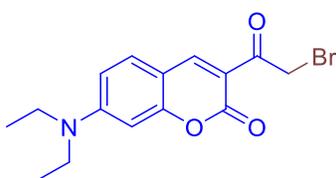


3c

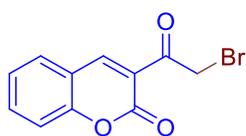


3d

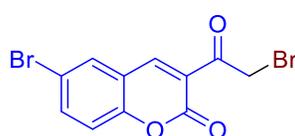
Familia de 3-(2-bromoacetil)cumarinas



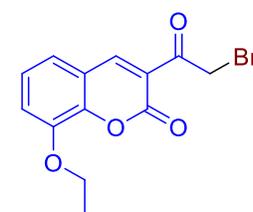
5a



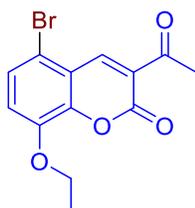
5b



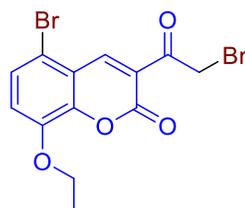
5c



5d

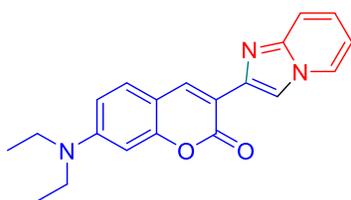


5e

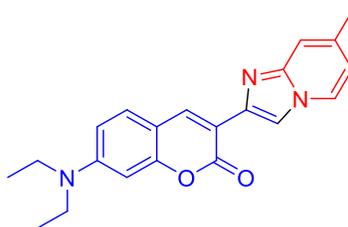


5f

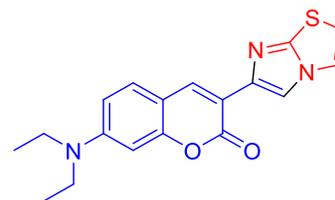
Familia de 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-a]heterociclo



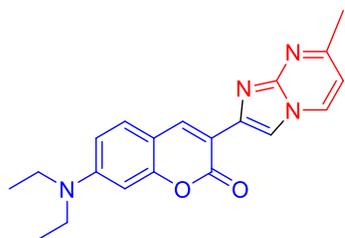
7a



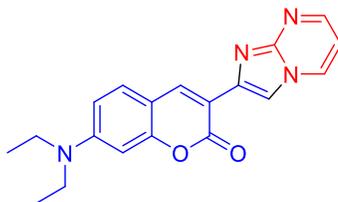
7b



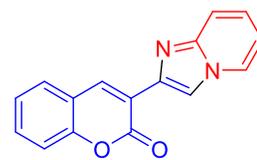
7c



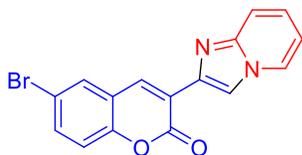
7d



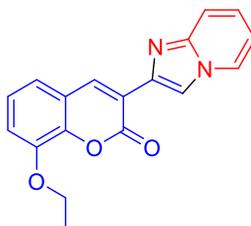
7e



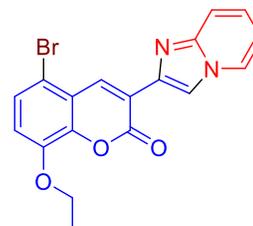
7f



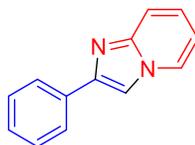
7g



7h

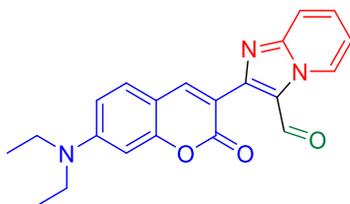


7i

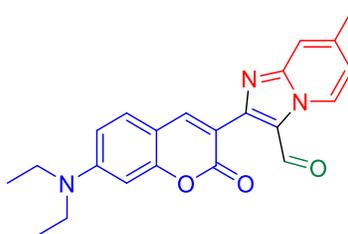


7j

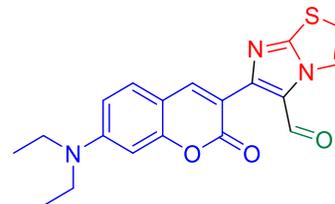
Familia de 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-a]heterociclo-3-carbaldehido



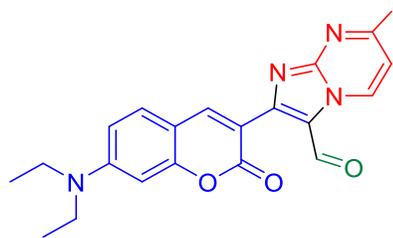
8a



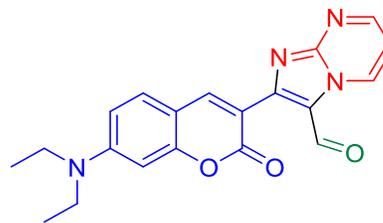
8b



8c

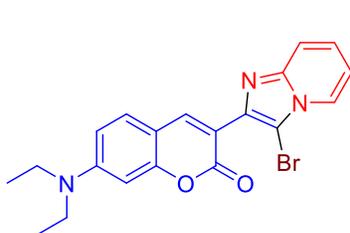


8d

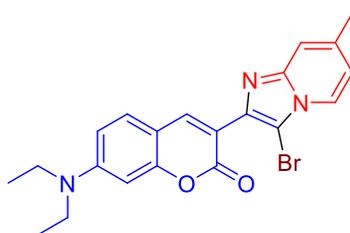


8e

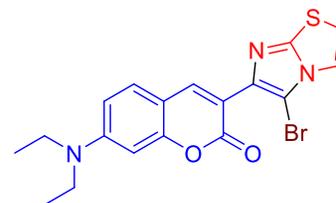
Familia de 3-bromo-2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-a]heterociclo



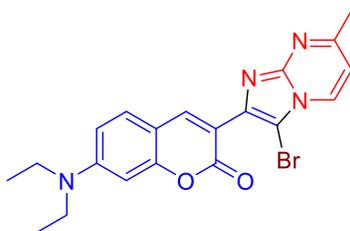
18a



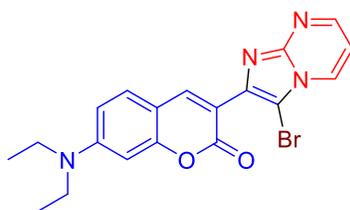
18b



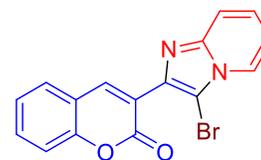
18c



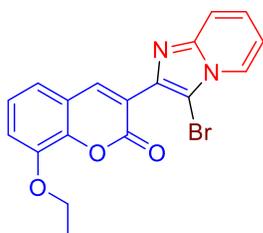
18d



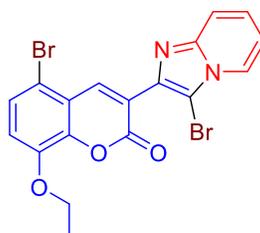
18e



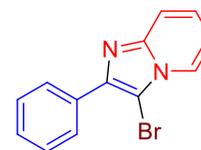
18f



18h

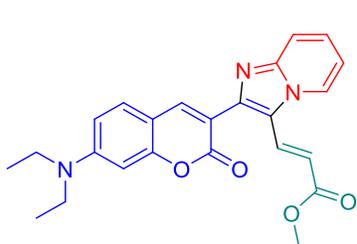


18i

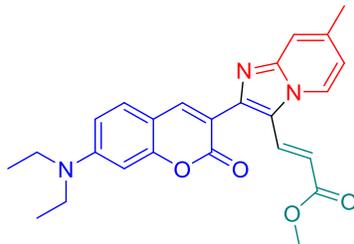


18j

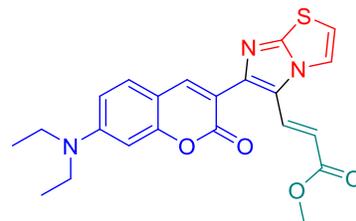
Familia de 3-(2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-a]heterociclo)-acrilato de metilo



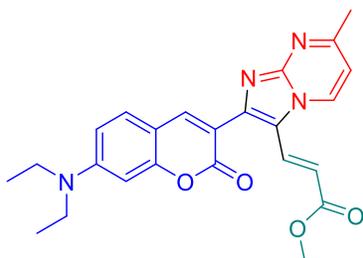
16a



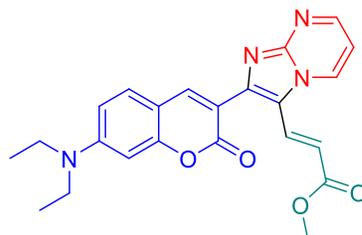
16b



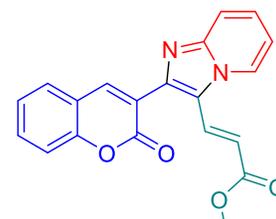
16c



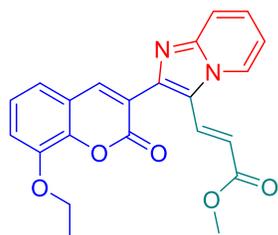
16d



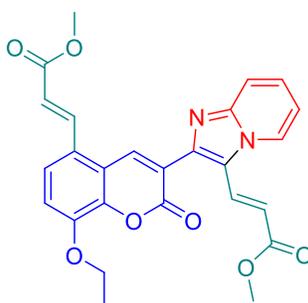
16e



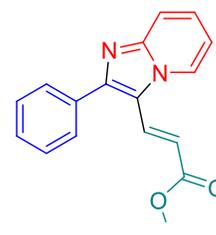
16f



16h

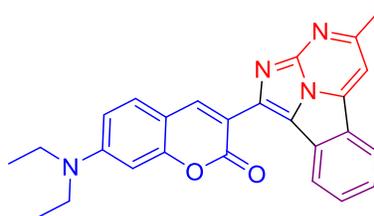


16i



16j

(7-dietilaminocumarin-3-il)-4-metil-2,2a',3-triazaciclopenta[jk]fluoreno



19

Resumen

Resumen

En este trabajo se presentan los resultados obtenidos de la síntesis de derivados 3-(2-(*cumarin-3-il*)imidazo[1,2-*a*]heterociclo)-acrilato de metilo **16a-j** así como su comportamiento óptico no lineal evaluado por la técnica *Z-Scan*.

En las secciones de “Introducción a la óptica” y “Antecedentes” se abarca el tema de Óptica no Lineal, el método de evaluación y su relevancia en la actualidad tras sus aplicaciones en dispositivos electroópticos y áreas relacionadas.

La discusión de los resultados aborda dos puntos importantes: 1) la síntesis de las moléculas y su caracterización donde se detallan las etapas **I-IV** que comprenden la síntesis de los derivados 2-(*cumarin-3-il*)imidazo[1,2-*a*]heterociclo-3-carbaldehído (**8a-e**), así como ajustes a las metodologías y nuevos derivados. Asimismo, se analiza la reactividad compuestos 2-(*cumarin-3-il*)imidazo[1,2-*a*]heterociclo-3-carbaldehído en distintas pruebas efectuadas en las moléculas para generar un incremento en el sistema π conjugado y la inclusión de grupos electroattractores de los compuestos **8a-e**.

Posteriormente, la funcionalización en la posición 3 de los derivados de 2-(*cumarin-3-il*)imidazo[1,2-*a*]heterociclo a través de dos metodologías en la generación de dobles enlaces. La primera, una alquenilación directa catalizada por paladio (0), la segunda, una metodología enfocada en las condiciones clásicas de Heck con una previa halogenación del sistema imidazo, las distintas pruebas realizadas con estas dos metodologías permiten comprender y discutir la reactividad observada en dichos compuestos.

Por otro lado, se aborda la evaluación óptica no lineal a través de la técnica *Z-Scan*, analizando 3 líneas comparativas: 1) tomando como partida el compuesto **7a**, cuya característica principal es el sustituyente *N,N*-dietilamino en la posición 7', se evalúa el cambio en el índice de refracción no lineal que sufre la molécula al pasar a través de las distintas etapas de síntesis que construyen y crecen la molécula, cambiando principalmente el grupo electroatractor y el número de enlaces simples y dobles que sirven de espaciador entre los grupos electrodonadores y electroattractores; 2) se evalúa la diferencia entre las especies **16a-e** correspondientes a los productos de reacción Heck en los que se varía estructuralmente el sistema imidazo[1,2-*a*]heterociclo. Finalmente, 3) se muestra la comparación de las moléculas **16f-j** en los que se varía el grupo electrodonador ubicado en

el núcleo de cumarina, obteniendo resultados satisfactorios que muestran a un grupo de compuestos que pueden aplicarse en distintas potencias dependiendo del uso o la aplicación necesaria.

I. Introducción a la Óptica no Lineal

En su libro *Nonlinear Optics*, Rober W. Boyd ofrece una definición general del concepto de óptica no lineal (ONL) como **“El estudio de los fenómenos que ocurren como consecuencia de la modificación de las propiedades ópticas de un material por la presencia de luz.”**¹

De acuerdo con la discusión de Rober W. Boyd, al hacer incidir una onda electromagnética de alta intensidad sobre un material o una molécula, la propagación de la onda a través del medio hace vibrar los electrones de las capas externas, produciendo una redistribución de cargas en su interior, de esto resulta la aparición de dipolos inducidos, una polarización molecular que emite luz coherente con nuevos efectos conocidos como propiedades ópticas no lineales. Sin embargo, solo es posible obtener dichas propiedades al utilizar fuentes de luz de alta intensidad como la ofrecida por los láseres con campos electromagnéticos E cercanos a 10^{11} V/m.

Dado que la ONL está relacionada directamente con la polarización de la molécula, es relevante analizar la ecuación de la polarización que gobierna estos efectos. A continuación se presenta la ecuación de la polarización lineal, la cual se aplica a las propiedades ópticas lineales de los efectos a los que cotidianamente se observan como la reflexión en un espejo o la refracción en un vaso de agua (Figura 1), haciendo énfasis en el índice de refracción que se define como el cambio de la velocidad de la luz al pasar de un medio a otro,² se podrá ejemplificar la diferencia entre la óptica lineal y la óptica no lineal.

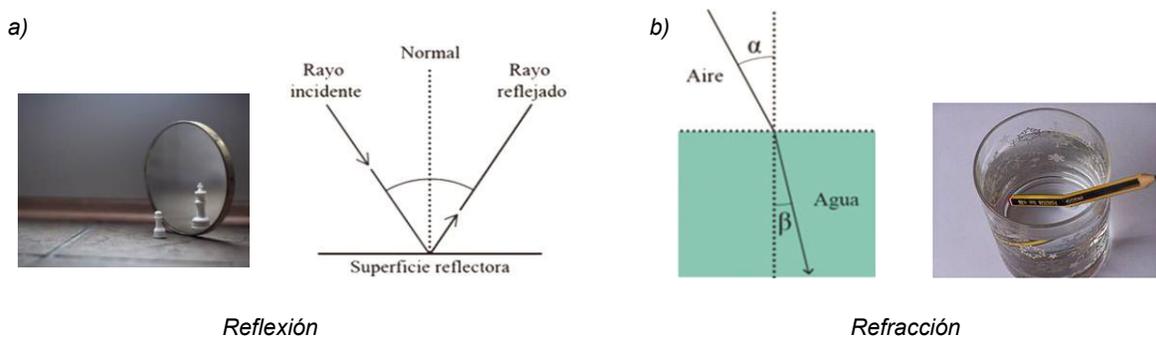


Figura 1. Algunas propiedades lineales a) Reflexión; b) Índice de refracción.

De la Ec. 1 se puede apreciar que la polarización $P(t)$ tiene una relación directamente proporcional al campo electromagnético $E(t)$. En el ejemplo del espejo, entre más grande sea

¹ W. Boyd, R. *Nonlinear optics*, third.; USA, 2008.

² Tippens, P. E. *Física conceptos y aplicaciones*, seventh.; Mexico, 2007.

la intensidad del haz que incide, más intenso será el rayo reflejado. Con respecto a índice de refracción, al aumentar el campo electromagnético $E(t)$, aumentará la densidad de fotones que atraviesan el medio. Este comportamiento continúa mientras se utilice luz dispersa de baja intensidad como la luz blanca.

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

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

Los fenómenos no lineales no son evidentes al utilizar una fuente de radiación poco intensa y dispersa como la luz blanca, por lo que su contribución en los fenómenos ópticos cotidianos es prácticamente imperceptible. Con la aparición del primer dispositivo laser presentado por Theodore Naiman en 1960,³ fueron posibles los primeros reportes sobre la generación de segundo armónico (SHG por sus siglas en inglés *Second Harmonic Generation*) presentados por Franken en 1961,⁴ en los que hace pasar un láser de rubí de 694.3 nm a través de un cuarzo para producir un nuevo haz de luz coherente de 347.2 nm.

La SHG es una propiedad correspondiente a los estudios de la ONL que pueden presentar los materiales al ser incididos con luz de alta intensidad, para este caso en particular solo las estructuras que no son centrosimétricas (que no presentan un centro de inversión) pueden presentar SHG, no así las propiedades de tercer orden. Sin embargo, esta propiedad no es la única, ya que con el paso del tiempo se han descrito diversas propiedades que son respuesta a este tipo de luz incidente, así como una clasificación al respecto derivada de la optimización de los términos en la ecuación que representa este nuevo comportamiento (Ec.2).

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

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

³ H., Maiman. Stimulated optical radiation in ruby. *Nature*. 1960, 187, 494–195.

⁴ Franken, P. A.; Hill, A. E.; Peters, C. W.; Weinewinch, G. Generation of optical harmonics. *Phys. Rev. Lett.* 1961, 7, 118–120.

En la Ec. 2 la polarización total $P(t)$ deja de tener una relación directamente proporcional al campo eléctrico E debido a la aparición de los términos $\chi^{(2)}E^{(2)}(t)$ y $\chi^{(3)}E^{(3)}(t)$ que representan la polarización de segundo y tercer orden respectivamente, $\chi^{(2)}$ y $\chi^{(3)}$, por su parte, son conocidos como las susceptibilidades de segundo y tercer orden, que son las responsables de las propiedades expresadas en la ONL, algunas de las más relevantes se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Propiedades ópticas

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

Algunas de las propiedades más relevantes en la ONL son la suma o mezcla de frecuencias, en las que se puede englobar la SHG que, esencialmente combina la frecuencia de dos fotones ω para emitir un nuevo fotón de frecuencia 2ω (Figura 2a). La generación de suma de frecuencias (SFG por sus siglas en inglés *Sum-Frequency Generation*) es un proceso en el que intervienen dos campos electromagnéticos E de alta intensidad, generalmente uno fijo de frecuencia ω_1 y el segundo de frecuencia variable ω_2 , esto con el fin de obtener una señal sintonizable en el rango del ultravioleta (Figura 2b). La generación de diferencia de frecuencias (DFG por sus siglas en inglés *Difference-Frequency Generation*) también implica el uso de dos campos E que combinan la salida de un láser visible sintonizable de

frecuencia ω_1 con la de un láser visible de frecuencia fija ω_2 de menor intensidad (Figura 2c). La generación de diferencia de frecuencias se puede utilizar para producir radiación infrarroja sintonizable también llamada fluorescencia paramétrica, reportada por Byer y Harris en 1968.⁵

Aunque esencialmente la suma y la diferencia de frecuencia parecen ser similares, suceden mediante procesos cuánticos distintos como se ilustra en la Figura 2. En la suma de frecuencias, dos fotones de distinta frecuencia ω son mezclados a través de su estadía en los niveles virtuales representados por líneas segmentadas de una manera similar a lo que sucede con el proceso de SHG, para liberar un fotón con una frecuencia ω_3 que es la suma de ambos, mientras que en la diferencia de frecuencias, un fotón con frecuencia mayor ω_1 , después de llegar a su nivel virtual, decae mediante un proceso de emisión de dos fotones influenciado por el campo electromagnético del segundo haz incidente, generando el tercer fotón de frecuencia ω_3 que corresponde a la diferencia de las frecuencias anteriores.

Es importante mencionar que al utilizar campos electromagnéticos para llevar a cabo la suma o diferencia de frecuencias, las tres propiedades previamente mencionadas pueden estar presentes en el mismo evento, análogamente a la reflexión, refracción y absorción de los efectos lineales, es decir, también se puede hacer presente la SHG para cada uno de los campos incidentes de frecuencia ω_1 y ω_2 , sin embargo, dependiendo de las características del material, solamente una de ellas tendrá un efecto relevante. Esto se puede apreciar en la Ec. 3 que describe la polarización de segundo orden $P^{(2)}(t)$ cuando interfieren dos campos electromagnéticos E_1 y E_2 , para llevar a cabo la suma o diferencia de frecuencias, la resolución de esta ecuación genera cinco términos nuevos que representan cada una de las propiedades posibles.

⁵ Byer, R. L.; Harris, S. E. Power and bandwidth of spontaneous parametric emission. *Phys. Rev.* **1968**, *168*, 1064–1068.

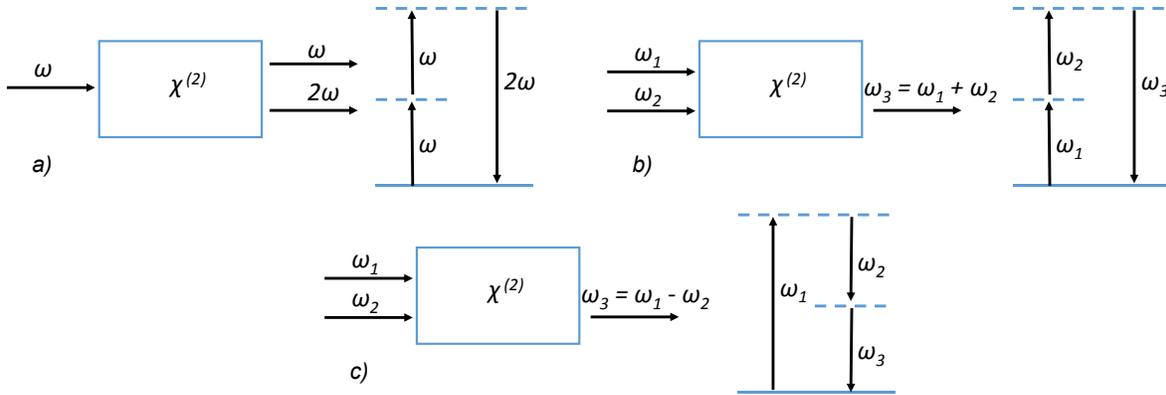


Figura 2. Propiedades no lineales de segundo orden: a) Generación de segundo armónico; b) Generación de suma de frecuencias; c) Generación de diferencia de frecuencias.

$$P^{(2)}(t) = \epsilon_0 \chi^{(2)} [E^2_1 e^{-2i\omega_1 t} + E^2_2 e^{-2i\omega_2 t} + 2E_1 E_2 e^{-i(\omega_1 + \omega_2)t} + 2E_1 E^*_2 e^{-i(\omega_1 - \omega_2)t} + c.c.] + 2 \epsilon_0 \chi^{(2)} [E_1 E^*_1 + E_2 E^*_2] \dots \quad (Ec. 3)$$

Ecuación de suma y diferencia de frecuencias: cada término corresponde a los efectos señalados.

$$P(2\omega_1) = \epsilon_0 \chi^{(2)} E^2_1 \text{ (SHG)}$$

$$P(2\omega_2) = \epsilon_0 \chi^{(2)} E^2_2 \text{ (SHG)}$$

$$P(\omega_1 + \omega_2) = 2 \epsilon_0 \chi^{(2)} E_1 E_2 \text{ (SFG)}$$

$$P(\omega_1 - \omega_2) = 2 \epsilon_0 \chi^{(2)} E_1 E^*_2 \text{ (DFG)}$$

$$P(0) = 2 \epsilon_0 \chi^{(2)} (E_1 E^*_1 + E_2 E^*_2) \text{ (OR)}$$

Con respecto al tercer término de la Ec. 2, que corresponde a la polarización de tercer orden $P^{(3)}(t) = \chi^{(3)} E^{(3)}(t)$ resulta bastante complicado el resolver la ecuación para el caso en el que interactúan tres campos electromagnéticos (E) distintos, ya que en analogía con la suma y diferencia de frecuencias que presenta la polarización de segundo orden para generar cinco términos nuevos correspondientes a las propiedades de mezcla de frecuencias, esta interacción de tres campos generaría 44 términos distintos correspondientes a todas las permutaciones posibles de la mezcla de frecuencias, volviendo el proceso poco eficiente, sin embargo, se puede observar la importancia de los efectos de tercer orden al considerar únicamente un haz incidente con valor de:

$$E(t) = E \cos \omega t \quad (\text{Ec. 4})$$

Entonces, al utilizar la identidad $\cos^3 \omega t = (1/4) \cos 3\omega t + (3/4) \cos \omega t$, la polarización no lineal se puede expresar como:

$$P^{(3)}(t) = (1/4) \epsilon_0 \chi^{(3)} E^3 \cos 3\omega t + (3/4) \epsilon_0 \chi^{(3)} E^3 \cos \omega t \quad (\text{Ec. 5})$$

De donde se pueden identificar únicamente dos términos, el primero de ellos describe una respuesta de frecuencia 3ω , lo que nos posiciona, análogamente a la SHG, en la suma de 3 fotones de frecuencia ω para emitir un fotón de frecuencia 3ω , el cual es la primera propiedad de tercer orden conocida como generación de tercer armónico (THG por sus siglas en inglés *Third-Harmonic Generation*) que se ejemplifica en la Figura 3a.

El segundo término de la Ec. 5 describe una contribución no lineal a la polarización en la frecuencia del campo incidente, este término conduce, por lo tanto, a una contribución no lineal al índice de refracción experimentado por una onda de frecuencia ω . Mismo que es calculado con la Ec. 6 relacionada directamente con la susceptibilidad de tercer orden $\chi^{(3)}$ a través de la Ec. 7 de acuerdo al desarrollo presentado por Boyd.

$$n = n_0 + n_2 I \quad (\text{Ec. 6})$$

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

$$n_2 = \frac{3}{2n_0^2 \epsilon_0 c} \chi^{(3)} \quad (\text{Ec. 7})$$

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

En otras palabras, de acuerdo con la Ec. 6, se puede identificar la presencia de dos índices de refracción diferentes; n_0 que es el índice de refracción lineal y n correspondiente a un índice de refracción total y variable dependiente de la intensidad I que deriva del campo electromagnético incidente. La constante n_2 , también llamado índice de refracción no lineal, que como se representa en la Ec. 7 tiene una relación directamente proporcional con la susceptibilidad de tercer orden. Esta es la razón por la cual se utiliza el índice de refracción no lineal n_2 para medir la eficiencia de las propiedades ópticas de tercer orden que pueden presentar los materiales (Figura 3).

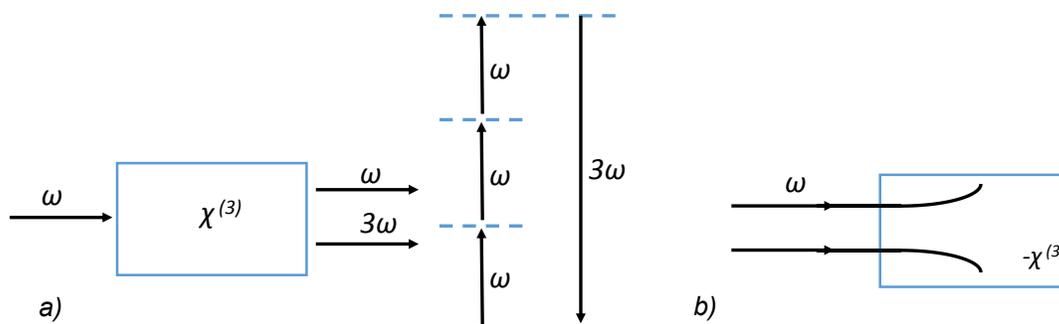


Figura 3. Propiedades no lineales de tercer orden. a) Generación de tercer armónico; b) Autodesenfocamiento de la luz derivado del índice de refracción no lineal.

El índice de refracción no lineal tiene diversas aplicaciones, mismas que se presentan en la siguiente sección, en la Figura 3b se ejemplifica una de ellas, ésta, llamada autodesenfocamiento de la luz, sucede al aumentar paulatinamente la intensidad del campo incidente, el medio no lineal de tercer orden tiende a refractar progresivamente la luz hasta llegar a un autodesenfocamiento que limita la transmitancia de la luz, este efecto se aplica generalmente en los limitadores ópticos que sirven de protección a sensores que son susceptibles al daño óptico.⁶

Derivado de las aplicaciones de la ONL, este trabajo de investigación se enfoca en sintetizar compuestos orgánicos polarizables, al incluir en su estructura grupos electrodonadores y electroattractores que permitan la generación de dipolos inducidos y así evaluar su índice de refracción no lineal (n_2) a través de la técnica **Z-Scan**, si bien se han propuesto diversos métodos de evaluación, esta técnica, que se describe a detalle en la sección de metodología, ha ganado gran relevancia en los últimos años debido a su sencillez y exactitud en el cálculo.

⁶ Praveen, A.; Raghavendra, S.; Jayarama, A.; Sarveshwara, H. P.; Dharmaprakash, S. M. Structural, thermal, linear and nonlinear optical studies of an organic optical limiter based on reverse saturable absorption. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1119*, 167–176.

II. Antecedentes

2.1. Aplicaciones de la Óptica No Lineal

La ONL, después de sus inicios en 1961 con la demostración de la SHG por Franken,⁴ comenzó a tomar impulso derivado a las diversas aplicaciones de sus propiedades, algunas de uso cotidiano como el láser de luz verde Nd-YAG⁷, el uso de SHG como medio para medir las imperfecciones en la superficie de los materiales ópticos,⁸ la introducción de la microscopia no lineal (MNL) por Curley en 1992,⁹ en donde la resolución es mejor y ofrece como ventaja que la señal está muy alejada en frecuencia de la luz de fondo no deseada que resulta de la dispersión lineal del rayo láser incidente, además, la luz no daña a los microorganismos que se pueden analizar utilizando las propiedades no lineales del mismo medio biológico del microorganismo. Muchos investigadores han incursionado en la MNL,^{10, 11, 12, 13, 14} lo que ha llevado a su evolución, mejorando la calidad de imagen y resolución como se observa en la Figura 4.

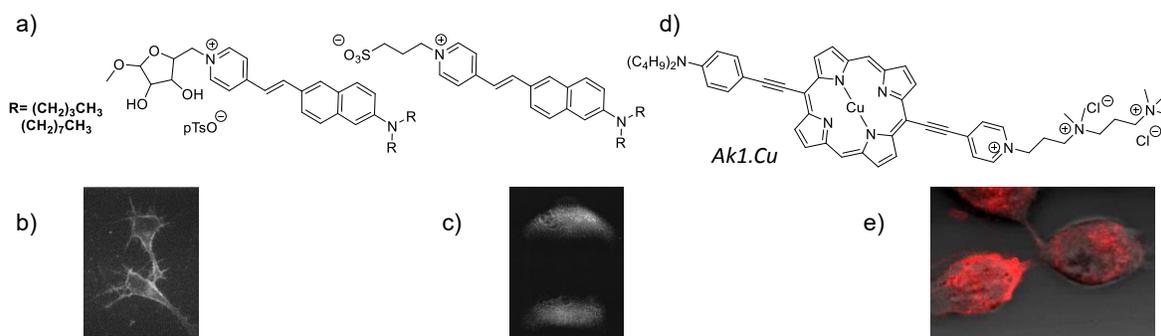


Figura 4. Micrografías no lineales por SHG: a) Cromóforos no lineales para la obtención de imágenes de células vivas;^{12b)} Imágenes de células vivas teñidas con cromóforos no lineales, tomadas de Campagnola 1999;¹² c) Imagen de la superficie de membrana celular tomada de Moreaux 2000;¹³ d) Porfirina Ak1.Cu utilizada como tinte no lineal; e) Células incubadas con Ak1.Cu tomada de Anjul Khadria 2018.¹⁴

⁷ Garmire, E. Nonlinear optics in daily life. *Opt. Soc. Am.* **2013**, *21*, 532–544.

⁸ Shen, Y. R. Surface properties probed by second-harmonic and sum-frequency generation. *Nature.* **1989**, *337*, 519–525.

⁹ Curley, P. F.; Ferguson, A. I. Application of a femtosecond self-sustaining mode-locked Ti: sapphire laser to the field of laser scanning confocal microscopy. *Opt. Quantum Electron.* **1992**, *24*, 851–852.

¹⁰ Guo, Y.; Ho, P. P. Second-harmonic tomography of tissues. *Opt. Lett.* **1997**, *22*, 1323–1325.

¹¹ Gauderon, R.; Lukins, P. B. Three-dimensional second-harmonic generation imaging with femtosecond laser pulses. *Opt. Lett.* **2006**, *23*, 1209–1211.

¹² Campagnola, P. J.; Wei, M.; Lewis, A.; Loew, L. M. High-resolution nonlinear optical imaging of live cells by second harmonic generation. *Biophys. J.* **1999**, *77*, 3341–3349.

¹³ Moreaux, L. Membrane imaging by second-harmonic generation microscopy. *J. Opt. Soc. Am. B* **2000**, *17*, 1685–1694.

¹⁴ Khadria, A.; Fleischhauer, J.; Boczarow, I.; Wilkinson, J. D.; Michael, M.; Anderson, H. L. Porphyrin dyes for nonlinear optical imaging of live cells. *Isience* **2018**, *4*, 153–163.

Por otro lado, algunas propiedades que derivan de la dependencia al cambio en el índice de refracción no lineal han trascendido al ser ampliamente utilizadas en el procesamiento óptico de información, protector de sensores, almacenamiento de datos, implementación en dispositivos electrópticos,¹⁵ entre otras que se discuten a continuación.

La propiedad del auto-enfocamiento (*self-focusing* por sus nombre en inglés) representada en la Figura 5a, sucede en los materiales que tienen un índice de refracción no lineal positivo y desvía la luz gradualmente a medida que la intensidad de la luz incidente aumenta hasta auto enfocarse, convirtiéndose en una forma viable para la generación de láseres de plasma,^{16, 17, 18, 19} como consecuencia de este enfocamiento, se produce una segunda propiedad llamada auto-captura de la luz (*Self-trapping* por sus nombre en inglés), esta consiste en crear un equilibrio entre el enfocamiento y la difracción que se produce, formando un nuevo haz de luz, el cual queda confinado en un diámetro mucho menor y más poderoso que el haz original, en el ejemplo de la Figura 5a, la auto-captura de la luz se presenta como el haz color naranja y en la Figura 5b, la auto-captura de la luz se representa por la eyección del plasma.

¹⁵ Suresh, S.; Ramanand, A. Review on theoretical aspect of nonlinear optics. *Rev. Adv. Mater. Sci.* **2012**, *30*, 175–183.

¹⁶ Hakur, V.; Kant, N. Exponential plasma density progression based self-focusing of laser in cold quantum plasma. *Optik.* **2019**, *179*, 574–578.

¹⁷ Moshkelgosha, M. Controlling the relativistic self-focusing of hermite-cosh-gaussian beams in plasma masoume. *Int. J. Light Electron Opt.* **2019**, *182*, 80–87.

¹⁸ Hosseini, S. M.; Vahedi, A. Simulation of nonlinear optical and self-focusing effects in AlGaIn/GaN spherical quantum dot. *Opt. Int. J. Light Electron Opt.* **2017**, *130*, 1222–1228.

¹⁹ Sautenkov, V. A.; Shneider, M. N.; Saakyan, S. A.; Vilshanskaya, E. V.; Murashkin, D. A. Self-focusing of CW laser beam with variable radius in rubidium atomic vapor. *Opt. Commun.* **2019**, *431*, 131–135.

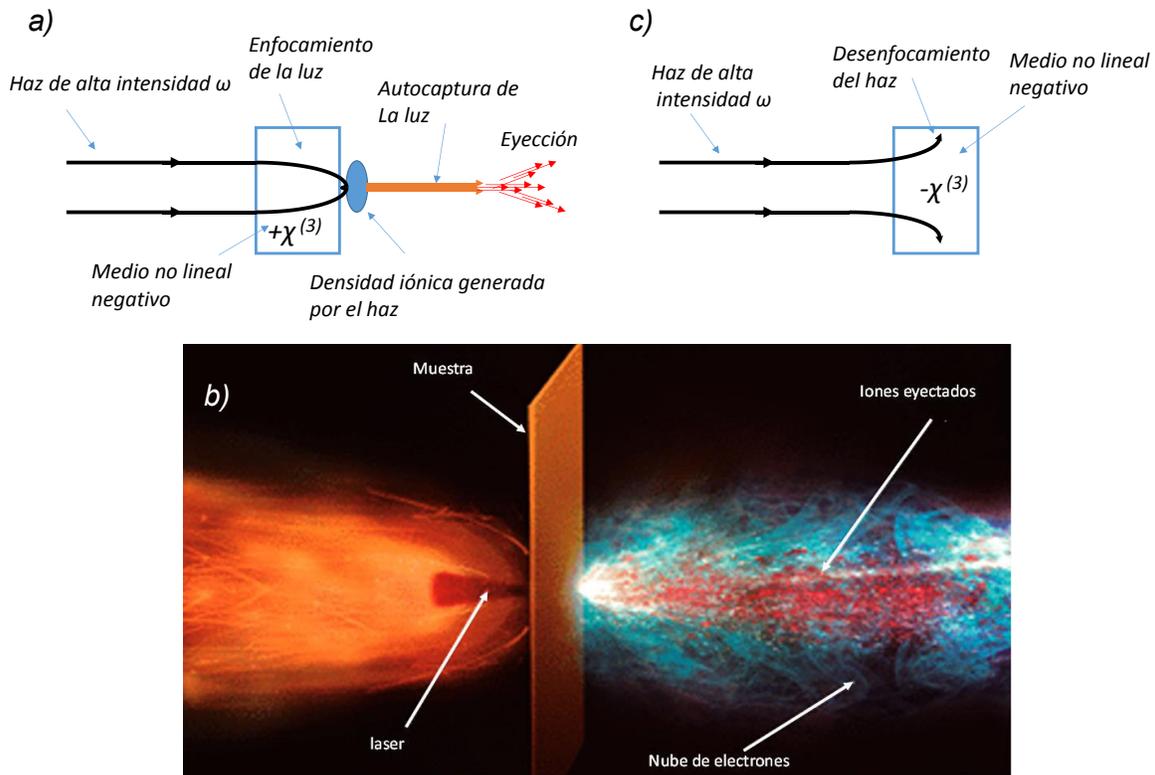


Figura 5. Autoenfocamiento y desenfoque de la luz al incidir en: a) Medio no lineal positivo; b) Medio no lineal negativo; c) Imagen artística de la emisión de un láser de plasma, tomado de A. Macchi, M (2013).²⁰

En contraste con el autoenfocamiento, un índice de refracción no lineal negativo provocará un desenfoque, lo que es ampliamente utilizado en los limitadores ópticos que sirven para proteger sensores y otros receptores de altas intensidades de luz (Figura 5c).²¹,
22

Otras “autoacciones” importantes procedentes de propiedades no lineales de tercer orden son la biestabilidad, este término fue presentado por primera vez por Szöke y colaboradores en 1969²³ y esta se refiere a la situación en la que dos intensidades de salida

²⁰ Macchi, A.; Borghesi, B.; Passoni, M. Ion acceleration by superintense laser-plasma interaction. *Am. Phys. Soc.* **2013**, *85*, 751–793.

²¹ Vinaya, P. P.; Prabhu, A. N.; Bhat, K. S.; Upadhyaya, V. Synthesis, growth and characterization of a long-chain π -conjugation based methoxy chalcone derivative single crystal; a third order nonlinear optical material for optical limiting applications. *Opt. Mater.* **2019**, *89*, 419–429.

²² Rajkumar, R.; Kumar, P. P. Structure, crystal growth and characterization of piperazinium bis (4-nitrobenzoate) dihydrate crystal for nonlinear optics and optical limiting applications. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1179*, 108–117.

²³ Daneu, V.; Goldhar, J.; Kurnit, N. A. Bistable optical element and its applications. *Applied Physic Lett.* **1969**, *376*, 376–379.

diferentes son posibles para una intensidad de entrada dada. El interés en la biestabilidad óptica se debe a su utilidad potencial como un interruptor (switch) para uso en comunicación óptica y en computación óptica.²⁴

La biestabilidad va de la mano con la propiedad de conjugación óptica de fase, la cual tiene varias aplicaciones, entre ellas, la corrección de aberraciones en las señales producidas por imperfecciones en los lentes,²⁵ y más interesante aun, la modificación de la fase de los rayos de luz incidentes basada en la interferencia para producir varias distribuciones espaciales de luz,²⁶ un ejemplo bastante visual de esta aplicación se observa en la Figura 6, donde Yoichi Ochiai y colaboradores,²⁷ reportan la generación de hologramas de plasma tangibles generados con un láser pulsado de femtosegundos y un dispositivo modulador espacial de fase basado en cristales líquidos, que al estar conectado a un computador generador de imágenes, genera las interferencias y manifiesta las distribuciones aéreas de plasma en forma de hologramas, lo que es un gran avance en el área de la interacción virtual.

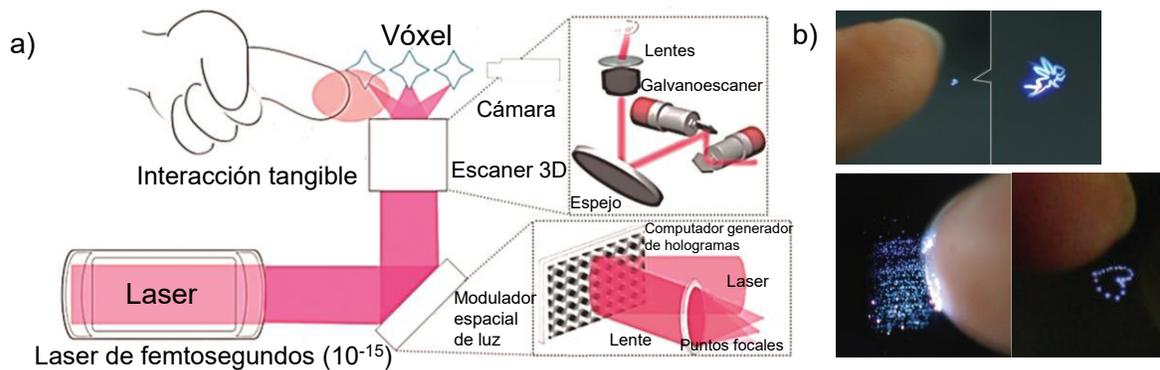


Figura 6. Hologramas de plasma producidos por láser de femtosegundos: a) Arreglo óptico utilizado para generar los hologramas; b) Capturas de la interacción con el plasma, tomado de Yoichi Ochiai.²⁷

²⁴ Sheikh, N. S.; Ayub, K. Photo-tunable linear and nonlinear optical response of cyclophanediene dihydropyrene photoswitches. *J. Mol. Graph. Model.* **2019**, *88*, 261–272.

²⁵ Leith, E. N.; Arbor, A. Phase conjugation and image correction. *Encyclopedia of Modern Optics* **2005**, *3*, 205–210.

²⁶ Chan, H.; Chew, Y.; Shiu, M.; Chang, C. Image fidelity improvement in digital holographic microscopy using optical phase conjugation. *Opt. Lasers Eng.* **2018**, *100*, 195–199.

²⁷ Ochiai, Y. Fairy lights in femtoseconds: aerial and volumetric graphics rendered by focused femtosecond laser combined with computational holographic fields. *ACM Trans. Graph.* **2016**, *35*, 1–14.

2.2. Características de compuestos orgánicos con actividad ONL

El precedente inicial de la ONL utiliza principalmente materiales inorgánicos, cristales como el niobiato de litio, óxido de aluminio, sulfuro de cadmio, entre otros que se muestran en la Tabla 2,¹ para llevar a cabo los estudios de la óptica no lineal. El uso de estos materiales es debido principalmente a su estabilidad y resistencia al daño óptico, ya que al emplear altas intensidades de luz, estos criterios son fundamentales para su aplicación en dispositivos electr-ópticos, sin embargo, la eficiencia en las propiedades no lineales tiende a no ser óptima, en contraste, con la implementación de moléculas orgánicas en la ONL, se puede solventar la baja eficiencia de los materiales inorgánicos,²⁸ siempre y cuando se cumplan con algunos criterios en su estructura, mismos que se representan en la Figura 7a.

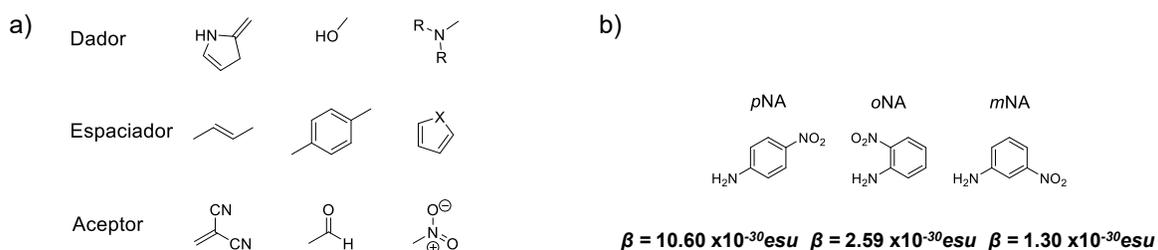


Figura 7. Estructura general de moléculas con actividad ONL: a) Partes características en moléculas con actividad ONL; b) Efecto del patrón de sustitución en los anillos aromáticos en la hiperpolarización de segundo orden (β).²⁹

Para que un material orgánico presente actividad ONL debe de cumplir las siguientes características:

Una columna vertebral tipo D- π -A (Sistema: dador; espaciador π ; aceptor).³⁰ En 1977 Oudar demostró que las moléculas que manifiestan esqueletos donadores - aceptor con altos niveles de conjugación π presentan una arquitectura molecular clave para los compuestos orgánicos.

²⁸ Ashcroft, C. M.; Cole, J. M. *Molecular engineering of organic and organometallic second-order nonlinear optical materials*, 2nd ed.; Elsevier Ltd., 2019.

²⁹ Kaatz, P.; Shelton, D. P. Polarized hyper-Rayleigh light scattering measurements of nonlinear optical chromophores. **1996**, *105*, 3918–3929.

³⁰ Oudar, J. L. Optical nonlinearities of conjugated molecules. Stilbene derivatives and highly polar aromatic compounds. *J. Chem. Phys.* **1977**, *67*, 446–457.

Maximización de la longitud de la conjugación π de la molécula.³¹

Marder y colaboradores establecieron una conexión entre la hiperpolarizabilidad molecular y la alternancia de longitud de enlace en compuestos orgánicos.

La presencia de anillos aromáticos para asegurar la estabilidad térmica.³² Cheng y colaboradores han demostrado que la presencia de un anillo aromático estabiliza el medio π en el compuesto orgánico D- π -A.

La selección de *para-orto*-sustitución sobre patrones de *meta*-sustitución.³³ Oudar y Chemla documentan que los sitios de sustitución que se utilizan para incrustar anillos aromáticos dentro de un medio conjugado π de un compuesto D- π -A tienen una importante influencia en las propiedades no lineales. Además, la naturaleza de los sustituyentes químicos en el anillo aromático afectará dicha actividad del material orgánico de manera más general (como se observa en la Figura 7 b, al comparar las hiperpolarizaciones de segundo orden de los compuestos, *o*-NA, *m*-NA y *p*-NA).

Tabla 2. Coeficientes ópticos no lineales de diversos materiales.¹

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

³¹ Marder, S. R.; Perry, J. W.; Bourhill, G.; Gorman, C. B.; Tiemann, B. G.; Mansour, K. Relation between bond-length alternation and second electronic hyperpolarizability of conjugated organic molecules. *Science*. **1993**, *261*, 186–189.

³² Cheng, L.; Tam, W.; Stevenson, S. H.; Meredith, G. R.; Marder, S. R. Experimental investigations of organic molecular nonlinear optical polarizabilities. methods and results on benzene and stilbene derivatives. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 10631–10643.

³³ Oudar, J. L.; Chemla, D. S.; Oudar, J. L.; Chemla, D. S. Hyperpolarizabilities of the nitroanilines and their relations to the excited state dipole moment. *J. Chem. Phys.* **1977**, *66*, 2664–2668.

2.3. Importancia de las estructuras orgánicas poliheterocíclicas en la ONL

De acuerdo con la química desarrollada alrededor de las características necesarias para generar una molécula ideal con actividad ONL, se puede intuir la importancia que presentan las estructuras que poseen anillos aromáticos, sobre todo aquellas que están compuestas por más de un núcleo capaz de brindar estabilidad e influir en las susceptibilidades no lineales de la molécula. Tal intuición se ve respaldada por diversos estudios en los que al combinan múltiples anillos polisustituídos generando un considerable aumento en los coeficientes ópticos no lineales de las moléculas.^{34, 35, 36, 37}

El mismo comportamiento se observó en el reporte de nuestro grupo de investigación al evaluar los derivados triazaciclopentafluoren-cumarina al obtener un índice de refracción no lineal de $5.3079 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{W}$ (Figura 8a),³⁸ marcando el precedente para explorar un incremento en las propiedades no lineales de este tipo de moléculas.

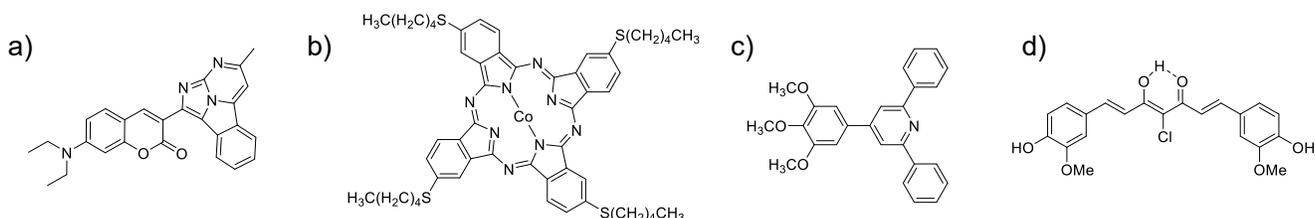


Figura 8. Estructuras de moléculas con actividad ONL: a) triazaciclopentafluoren-dietilaminocumarina;³⁸ b) ftalocianina;³⁴ c) trimetoxifenilpiridina;³⁵ d) clorocurcumina.³⁶

³⁴ Makinde, Z. O.; Louzada, M. S.; Britton, J.; Nyokong, T.; Khene, S. Spectroscopic and nonlinear optical properties of alkyl thio substituted binuclear phthalocyanines. *Dye. Pigment.* **2019**, *162*, 249–256.

³⁵ Chaudhry, A. R.; Muhammad, S.; Haq, B. U.; Kumar, S. Exploring the functional properties of trimethoxyphenylpyridine as efficient optical and nonlinear optical material: a quantum chemical approach. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1185*, 268–275.

³⁶ Elias, R. S.; Hassan, Q. M. A.; Sultan, H. A.; Al-asadi, A. S.; Saeed, B. A.; Emsahry, C. A. Thermal nonlinearities for three curcuminoids measured by diffraction ring patterns and Z-scan under visible CW laser illumination. *Opt. Laser Technol.* **2018**, *107*, 131–141.

³⁷ Muhammad, S.; Al-sehemi, A. G.; Su, Z.; Xu, H.; Irfan, A.; Chaudhry, A. R. First principles study for the key electronic, optical and nonlinear optical properties of novel donor-acceptor chalcones. *J. Mol. Graph. Model.* **2016**, *72*, 58–69.

³⁸ García, Santiago; Vázquez, Juan L.; Rentería, Marvin; Aguilar-Garduño, Isis G.; Delgado, F.; Trejo-Duran, Mónica; García-Revilla, M. A.; Alvarado-M, Edgar, Vazquez, M. A. Synthesis and experimental-computational characterization of nonlinear optical properties of triazacyclopentafluorene-coumarin derivatives. *Opt. Mater. (Amst).* **2016**, *62*, 231–239.

2.4. Importancia del núcleo de cumarina

Las cumarinas o benzo- α -pironas tienen gran relevancia en diferentes áreas de investigación, ya sea en medicina^{39, 40} o en la fotofísica,^{41, 42, 43} estas moléculas cuentan con una gran cantidad de derivados ya que se encuentran abundantemente en la naturaleza y son implementados en diversas aplicaciones, entre las diferentes especies, llama la atención aquellas cumarinas sustituidas con grupos donadores tales como dietilamino o metoxilo en la posición siete debido a sus aplicaciones fotofísicas.^{44,45}

Las cumarinas (Figura 9a) también han jugado un rol importante en la ONL, pues han demostrado poseer altas propiedades no lineales al utilizarse como cromóforos no lineales,^{46, 47} micrografías no lineales,^{48,49} limitadores ópticos,⁵⁰ entre otras.

En la Figura 9 se presentan distintos derivados cumarínicos y moléculas similares como los benzopiranos (Figuras 9e y 9f) con diversas aplicaciones, aunque no todas estas responden a propiedades no lineales, es relevante el patrón de sustitución que presentan, pues

³⁹ Tian, D.; Wang, F.; Duan, M. Coumarin analogues from the *Citrus grandis* (L) osbeck and their hepatoprotective activity. *J. Agric. Food Chem.* **2019**, *67*, 1937–1947.

⁴⁰ Sun, S.; Phrutivorapongkul, A.; Dibwe, D. F.; Balachandran, C.; Awale, S. Chemical constituents of thai citrus hystrix and their antiausterity activity against the PANC-1 human pancreatic cancer cell Line. *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 1877–1883.

⁴¹ Bourbon, P.; Peng, Q.; Ferraudi, G.; Stauffacher, C.; Wiest, O.; Helquist, P. Synthesis, photophysical, photochemical, and computational studies of coumarin-labeled nicotinamide derivatives. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2756–2762.

⁴² Favre, C.; Friscourt, F. Fluorogenic sydnone-modified coumarins switched-On by copper-free click chemistry. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4213–4217.

⁴³ Rovira, A.; Gandioso, A.; Galindo, A.; Massaguer, A.; Bosch, M. Solid-Phase approaches for labeling targeting peptides with far-red emitting coumarin fluorophores. *J. Org. Chem.* **2019**, 1808–1817.

⁴⁴ Gordo, J.; Avó, J.; Parola, A. J.; Lima, J. C.; Pereira, A.; Branco, P. S. Convenient synthesis of 3-vinyl and 3-styryl coumarins. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5112–5115.

⁴⁵ Wu, J.; Liu, W.; Zhuang, X.; Wang, F.; Wang, P.; Tao, S.; Zhang, X.; Wu, S.; Lee, S. Fluorescence turn On of coumarin derivatives by metal cations: a new signaling mechanism based on C=N Isomerization. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 33–36.

⁴⁶ Deng, G.; Xu, H.; Kuang, L.; He, C.; Li, B.; Yang, M.; Zhang, X.; Li, Z.; Liu, J. Novel nonlinear optical chromophores based on coumarin: synthesis and properties studies. *Opt. Mater.* **2019**, *88*, 218–222.

⁴⁷ Ye, J.; Wang, L.; Wang, H.; Pan, X.; Xie, H.; Qiu, Y. Efficient enhancement of second order nonlinear optical response by complexing metal cations in conjugated 7-substituted coumarin. *Org. Electron.* **2017**, *47*, 152–161.

⁴⁸ Zhu, G.; Huang, Y.; Wang, C.; Lu, L.; Sun, T.; Wang, M.; Tang, Y.; Shan, D.; Wen, S.; Zhu, J. A novel coumarin-based fluorescence chemosensor for Al³⁺ and its application in cell imaging. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2018**, *210*, 105–110.

⁴⁹ Tang, X.; Zhu, Z.; Liu, R.; Ni, L.; Qiu, Y.; Han, J. A novel Off-On-Off fluorescence probe based on coumarin for Al³⁺ and F⁻ detection and bioimaging in living cells. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2018**, *211*, 299–305.

⁵⁰ Muhammad, S.; Al-sehemi, A. G.; Pannipara, M. characterization and nonlinear optical properties of coumarin appended chalcones : Use of a dual approach. *Opt. - Int. J. Light Electron Opt.* **2018**, *164*, 5–15.

la posición siete del núcleo de cumarina, de acuerdo con las características que debe poseer un anillo aromático, es la ideal para generar una deslocalización óptima del sistema π .

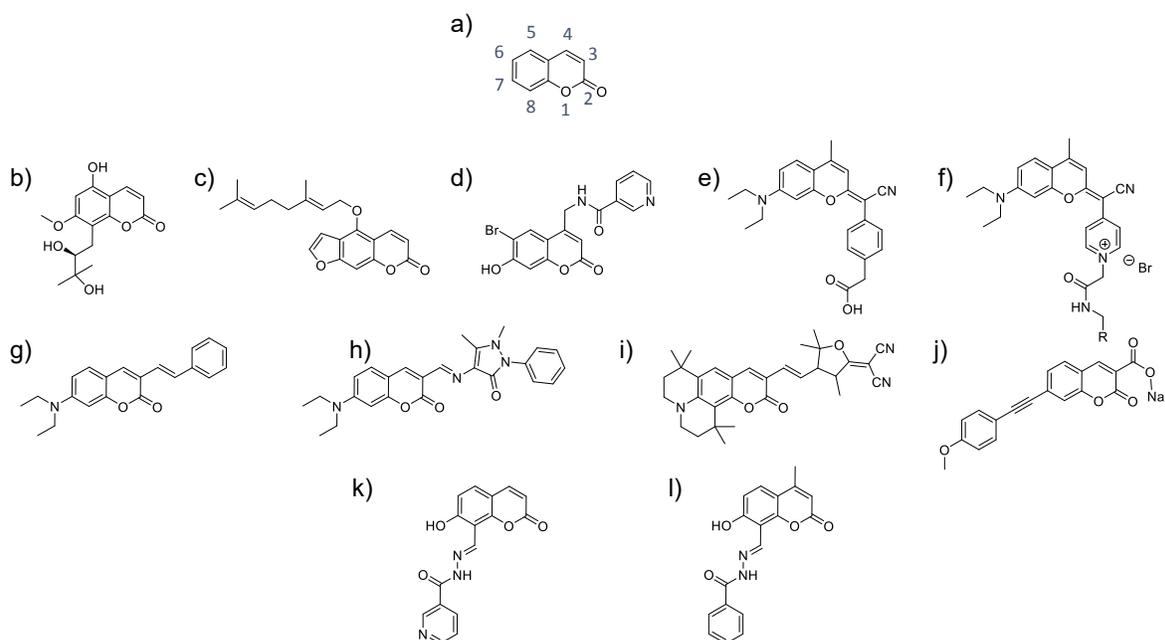


Figura 9. Derivados de cumarina con diferentes aplicaciones: a) núcleo base de cumarina; b) Protector hepático;³⁹ c) Anticancerígeno;⁴⁰ d) Marcador fluorescente;⁴¹ e) - f) Fluoróforo; ⁴²⁻⁴⁴ f) Sensor; ⁴⁵ g) e h) Cromóforos no lineales; ^{46,47} i) y j) Micrografía no lineal.⁴⁸

2.5. Síntesis de cumarinas

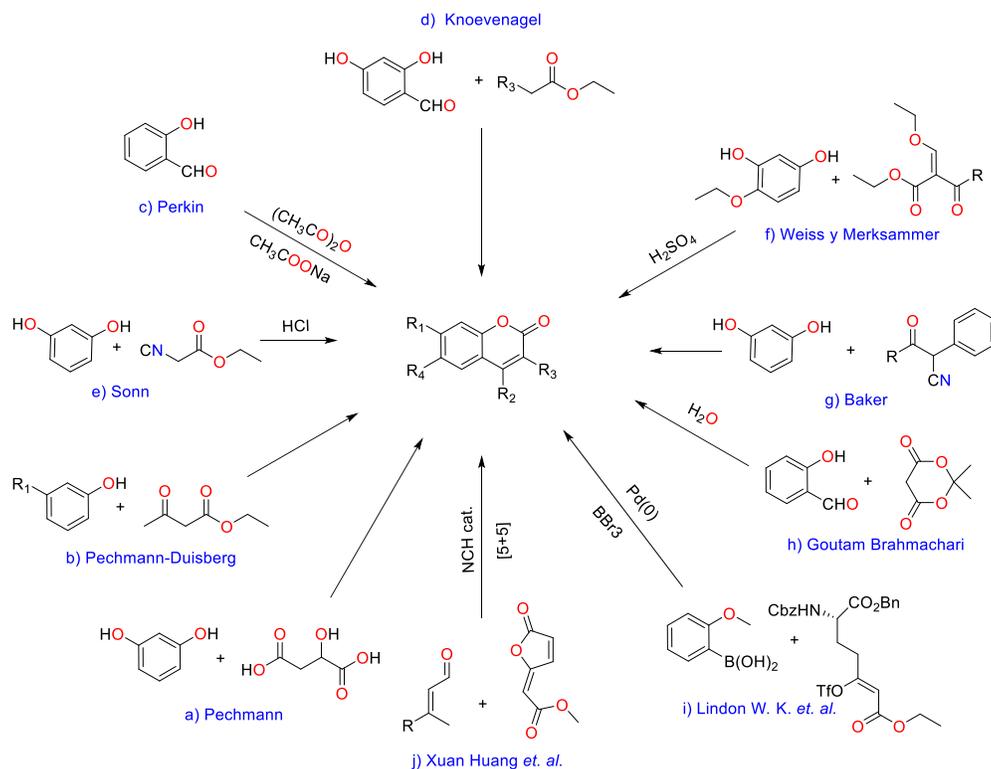
La síntesis de las cumarinas ha sido ampliamente estudiada por distintos investigadores a lo largo de la historia, generando una amplia lista de opciones para proporcionar distintos patrones de sustitución en los anillos, como se muestra en el Esquema 1a-g.⁵¹

Estas metodologías siguen siendo viables y óptimas por su sencillez y altos rendimientos, no obstante, la innovación y nuevas metodologías se han desarrollado para sintetizar derivados específicos de acuerdo a las necesidades de los proyectos como síntesis verde en one-pot,⁵² el uso de acoplamientos con paladio basados en la metodología de

⁵¹ Sethna, S. M.; Shah, N. M. The chemistry of coumarins. *chem. rev* **1944**, 46, 1–62.

⁵² Brahmachari, G. Room Temperature One-Pot Green Synthesis of Coumarin-3-Carboxylic Acids in Water : A Practical Method for the Large-Scale Synthesis. *Sustain. Chem. Eng.* **2015**, 3, 2350–2358.

Pechmann⁵³ o la síntesis de cumarinas al utilizar carbenos *N*-heterocíclicos como catalizadores (Esquema 1 h-j).⁵⁴



Esquema 1. Metodologías para la síntesis de cumarinas.

2.6. Importancia del núcleo de Imidazo[1,2-*a*]heterociclo

Los derivados imidazo[1,2-*a*]heterociclo han demostrado ser moléculas diversas aplicaciones, aunque principalmente encuentra usos en las áreas biológicas,⁵⁵ sus propiedades fotofísicas son de gran relevancia y son ampliamente utilizados como marcadores biológicos

⁵³ Moodie, L. W. K.; Chammaa, S.; Kindahl, T.; Hedberg, C. Palladium-mediated approach to coumarin-functionalized amino acids. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2797–2800.

⁵⁴ Huang, X.; Zhu, T.; Huang, Z.; Zhang, Y.; Jin, Z.; Zaroni, G. Carbene-catalyzed formal [5+5] reaction for coumarin construction and total synthesis of defucogilvocarcins. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6188–6191.

⁵⁵ Bhongade, B. A.; Gadad, A. K. Biological activities of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives: a review. *J. Chem. Soc.* **2016**, *20*, S463–S475.

fluorescentes,^{56, 57} quimiosensores,^{58, 59} cromóforos,⁶⁰ entre otras (Figura 10). En la ONL, la función que manifiestan los heterociclos como cromóforos no lineales al formar parte del esqueleto de diversas moléculas que han sido evaluadas con buenas actividades no lineales, vuelve relevante el análisis de otras moléculas que presenten estos cromóforos, pues sus propiedades no lineales se verán incrementadas.⁶¹

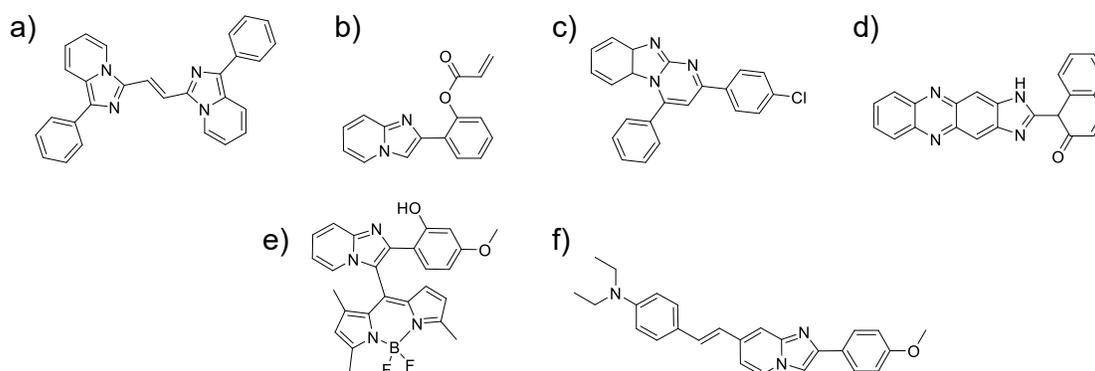


Figura 10. Derivados imidazo[1,2-a]heterociclo con diferentes aplicaciones: a-b) marcadores biológicos fluorescentes,^{56,57} b) quimiosensores;^{58,59} c) cromóforo;^{58,59} d) cromóforo no lineal.⁶⁰ e) f) cromóforo no lineal.⁶¹

⁵⁶ Volpi, G.; Lace, B.; Garino, C.; Priola, E.; Artuso, E.; Vioglio, P. C.; Barolo, C.; Fin, A.; Genre, A.; Prandi, C. New substituted imidazo[1,5-a]pyridine and imidazo[5,1-a]isoquinoline derivatives and their application in fluorescence cell imaging. *Dye. Pigment.* **2018**, *157*, 298–304.

⁵⁷ Zhu, M.; Wang, L.; Wu, X.; Na, R.; Wang, Y.; Li, Q. X.; Hammock, B. D. A novel and simple imidazo [1,2-a] pyridine fluorescent probe for the sensitive and selective imaging of cysteine in living cells and zebra fish. *Anal. Chim. Acta* **2019**, *36*, 1–11.

⁵⁸ Rawat, M.; Rawat, D. S. Copper oxide nanoparticle catalysed synthesis of imidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives, their optical properties and selective fluorescent sensor towards zinc ion. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2341–2346.

⁵⁹ Gao, G.; Qu, W.; Shi, B.; Lin, Q.; Yao, H.; Chang, J.; Cai, Y. A reversible fluorescent chemosensor for iron ions based on 1H-imidazo[4,5-b]phenazine derivative. *Sensors Actuators B. Chem.* **2015**, *121*, 514–519.

⁶⁰ Wu, Y.; Yuan, W.; Ji, H.; Qin, Y.; Zhang, J.; Li, H.; Li, Y.; Wang, Y.; Sun, Y.; Liu, W. New fluorescent imidazo[1,2-a]pyridine-BODIPY chromophores: experimental and theoretical approaches, and cell imaging exploration. *Dye. Pigment.* **2017**, *142*, 330–339.

⁶¹ Jadhav, S. D.; Alswaidan, I. A.; Rhyman, L. Effect of methoxy group on NLOphoric properties of fluorescent 7-arylstyryl-2-methoxyphenylimidazo[1,2-a]pyridine - solvatochromic and computational method. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1173*, 349–365.

2.7. Síntesis de imidazo[1,2-*a*]heterociclo

Los imidazo[1,2-*a*]heterociclo, de los cuales podemos tomar como modelo el imidazo[1,2-*a*]piridina por ser la más simple de estos derivados, son sistemas ricos en electrones y sus reacciones son principalmente sustituciones electrofílicas, que ocurren como en el indol, preferentemente en el C-3, pero también puede darse en C-5.

El método más popular para la síntesis de ambas imidazo[1,2-*a*]piridinas conlleva la reacción de 2-aminopiridinas con compuestos α -halocarbonilo (Esquema 2a). Para ésta se cuenta con una variedad de materiales de partida disponibles comercialmente o que pueden sintetizarse fácilmente, además, se evitan condiciones severas de reacción. No obstante, muchas otras metodologías se han reportado para la obtención de diversos análogos moleculares como se ilustra en el Esquema 2, comprendiendo: a) reacciones de 2-aminopiridinas con compuestos α -halocarbonílicos;⁶² b) reacciones de 2-cloropiridina con 1,2,3-triazoles y posterior eliminación de nitrógeno;⁶³ c) ciclación de 1-(2-alkinil)-2-aminometilimidazoles;⁶⁴ d) reacciones de (arilacetil)imidazoles con acetilenedicarboxil ester;⁶⁵ e) condensación de 2-aminopiridina con glioxal trímero dihidrato en solución acuosa de NaHSO₃;⁶⁶ f) condensaciones one-pot de aldehídos, isonitrilos y 2-aminopiridinas;⁶⁷ g) ciclación catalizada por cobre (I) y paladio (II) de acetilenos con 2-aminopiridina;⁶⁸ h) reacción catalizada con dietilamina y tres componentes: arilglioxal, 1,3-diona cíclica y 5-aminopirazoles.⁶⁹

⁶² Gueiffier, A.; Lhassani, M.; Elhakmaoui, A. Synthesis of acyclo- C -nucleosides in the Imidazo[1,2-*a*]pyridine and Pyrimidine series as antiviral agents. *J. Med. Chem* **1996**, *2623*, 2856–2859.

⁶³ Reimlinger, H. Thermolyse von v-Triazolyl-derivaten. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 3811–3816.

⁶⁴ Galons, H.; Bergerat, I. Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines from 1-(2-alkynyl)-2aminomethylimidazoles. *Communications* **1982**, *82*, 1103–1105.

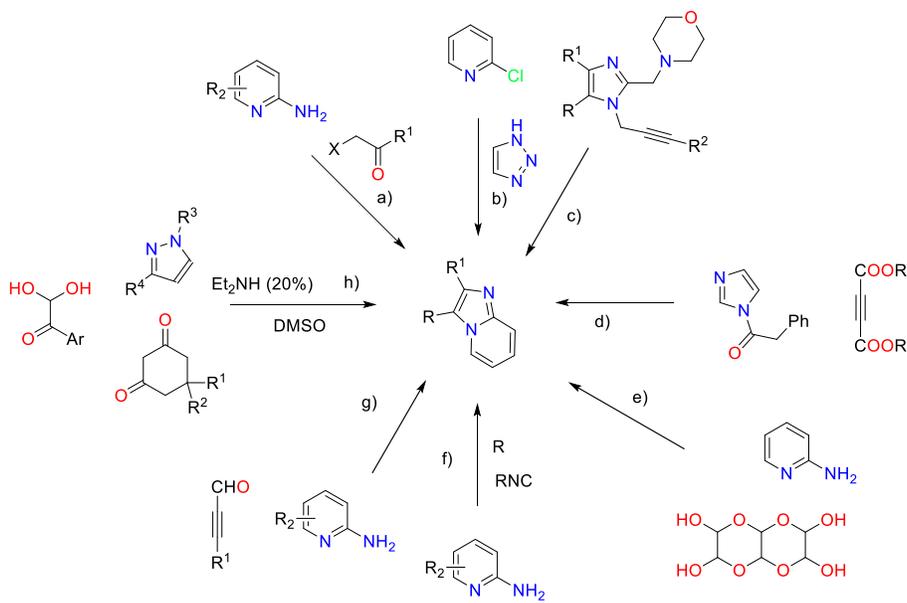
⁶⁵ Joachim Knolker, H.; Boese, R. Regiospecific Synthesis, structure, and fluorescence properties of highly substituted imidazo[1,2-*a*]pyridines and pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 327–339.

⁶⁶ Groziak, M. P.; Wilson, S. R.; Clauson, G. L.; Leonard, N. J. Fluorescent heterocyclic systems: Syntheses, structures and physicochemical properties of dipyrido-substituted. *J. Am. Chem. Soc* **1986**, *108*, 8002–8006.

⁶⁷ Groebke, K.; Weber, L.; Mehlin, F. Synthesis of imidazo[1,2-*a*]annulated pyridines, pyrazines and pyrimidines by a novel three-component condensation. *Synlett* **1998**, *6*, 661–663.

⁶⁸ Cao, H.; Liu, X.; Liao, J.; Huang, J.; Qiu, H.; Chen, Q. Transition metal-mediated C=O and C=C Bond-Forming Reactions: a regioselective strategy for the synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines and imidazo[1,2-*a*]pyrazines. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11209–11214.

⁶⁹ Wang, J.-J.; Feng, X.; Xun, Z.; Shi, D.-Q.; Huang, Z.-B. Multicomponent strategy to pyrazolo[3,4-*e*]indolizine derivatives under microwave irradiation. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8435–8442.



Esquema 2. Metodologías para la síntesis de imidazo[1,2-a]piridinas.

2.8. Técnica Z-Scan para la evaluación del índice de refracción no lineal.

Existen diferentes maneras para medir las propiedades ópticas no lineales, dependiendo de qué propiedad se quiera evaluar en particular, puede aplicar un método específico. En la valoración de la susceptibilidad de segundo orden, el método ideal es medir la SHG, en el caso de las propiedades de tercer orden, el parámetro que relaciona directamente a la susceptibilidad de tercer orden, como se vio en la Ec. 7, es el índice de refracción no lineal.

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

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

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

La radiación electromagnética se centra en la muestra estudiada en un arreglo consistente en un láser de alta intensidad, como el mostrado en la Figura 11, un lente de enfocamiento, una barra de desplazamiento en intervalos desde una distancia $-z$ hasta $+z$ (2 veces la distancia de Rayleigh), finalmente, la transmisión de la radiación que sale de la muestra se mide en campo lejano con un detector para generar una curva característica.^{70, 71}

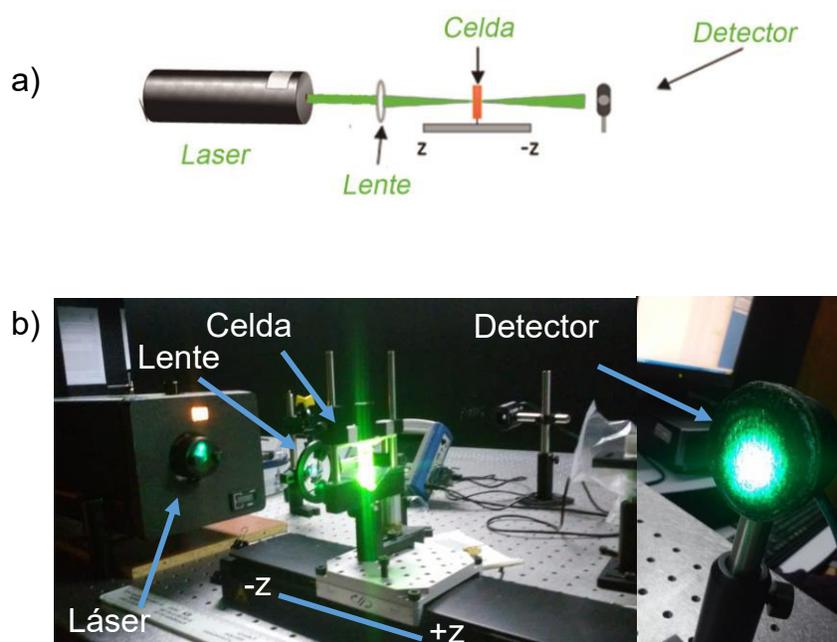


Figura 11. Arreglo óptico para la técnica Z-Scan. a) Ilustración del modelo óptico de medición Z-Scan; b) Fotografía de arreglo óptico que utiliza un láser de Argón de 528 nm.

⁷⁰ Stryland, E. W. Van; Sheik, M. Z-Scan Measurements of Optical Nonlinearities. *Characterization techniques and tabulations for organic nonlinear materials*. **1998**, 3, 655–692.

⁷¹ Garc, L. Determinación del signo y la magnitud del índice de refracción óptico no lineal en poli(3-alquiltiofenos). *Soc. Mex. Cienc. y Technol. Superf. y Mater.* **2010**, 23, 85–89.

La gráfica característica de la prueba Z-Scan ofrece información sobre el tipo de medio que se está analizando. Una gráfica con una pendiente positiva, es decir, una gráfica valle-pico, hacen referencia a un índice de refracción no lineal positivo, típico de los materiales que presentan auto-enfocamiento (Figura 12a), mientras que una pendiente negativa o pico-valle será lo opuesto, presentando auto-desenfocamiento, aplicado en los limitadores ópticos (Figura 12b).⁷² De la gráfica es importante la diferencia del valor entre el pico y el valle que se utilizan en el modelo matemático reportado por Severiano y Alvarado para el cálculo del índice de refracción no lineal.⁷³

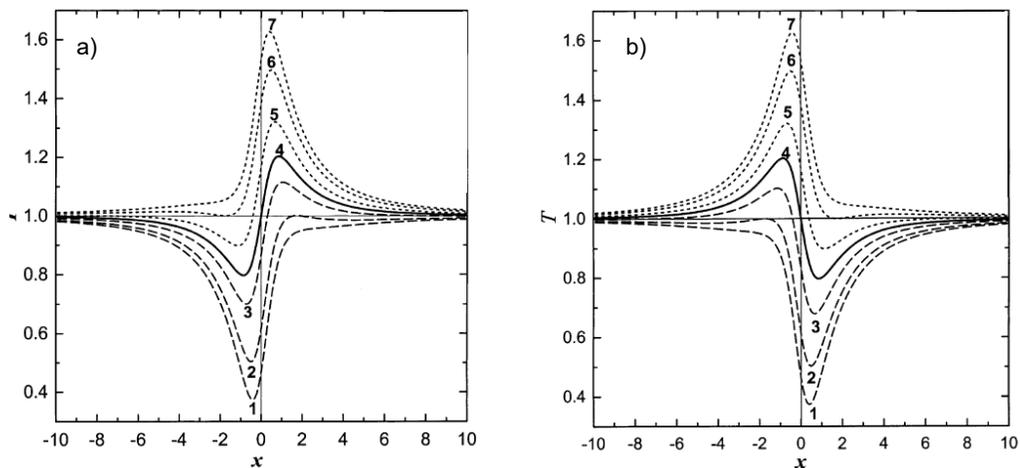


Figura 12. Posibles gráficas en la técnica Z-Scan. a) Familia de curvas con relación valle-pico, correspondiente al autoenfocamiento; b) Familia de curvas con relación pico-valle, correspondiente al autodesenfocamiento.

⁷² Liu, X.; Guo, S.; Wang, H.; Hou, L. Theoretical study on the closed-aperture Z-scan curves in the materials with nonlinear refraction and strong nonlinear absorption. *Opt. Commun.* **2001**, *197*, 431–437.

⁷³ Severiano-carrillo, I.; Alvarado-méndez, E.; Trejo-durán, M.; Méndez-otero, M. M. Improved Z-scan adjustment to thermal nonlinearities by including nonlinear absorption. *Opt. Commun.* **2017**, *397*, 140–146.

III. Propuesta de tesis

3.1. Hipótesis

La construcción de estructuras tipo D- π -A, formadas por cumarinas, imidazo[1,2-*a*]heterociclos y un sistema π conjugado con grupos electrodonadores y electroattractores proporcionará moléculas estables, resistentes a daño óptico y una adecuada polarización para generar una buena respuesta ONL.

3.2. Justificación

Hoy en día, con la revolución tecnológica avanzando a pasos agigantados, muy pronto resultará obsoleto mantener el uso de materiales inorgánicos en las aplicaciones actuales, aunque son resistentes, presentan bajas susceptibilidades no lineales y se obtienen a un alto costo, como se presentó en la Tabla 2, estos materiales presentan las evaluaciones más bajas con índices de refracción no lineal en rangos entre 1×10^{-22} hasta 1×10^{-14} cm^2/W , en contraste con vidrios dopados con tierras raras o con polímeros, que comprenden rangos de 1×10^{-16} hasta 1×10^{-11} cm^2/W y 1×10^{-13} hasta 1×10^{-10} cm^2/W respectivamente o incluso con compuestos orgánicos que han registrado índices de refracción de 1×10^{-6} cm^2/W .

Aunque los materiales orgánicos gozan de buenas evaluaciones no lineales, la desventaja de la descomposición por el daño óptico, generado al ser expuestos a las altas intensidades de los láseres, delimitan sus aplicaciones en los dispositivos electrópticos. Sin embargo, la versatilidad de la síntesis orgánica permite el diseño de una amplia variedad de estructuras que puedan solventar todos los requerimientos establecidos para la generación de una óptima emisión y aplicabilidad de las propiedades ópticas no lineales.

La demanda de materiales capaces de mejorar los procesos de transferencia de información, eficiencia en la resolución, adaptabilidad a los dispositivos y bajo costo, juega un papel importante en la evolución tecnológica como una nueva generación de materiales eficientes, manipulables y de fácil obtención. Por lo que resulta de gran interés el desarrollo de moléculas orgánicas que den solución a las desventajas aun presentes en el mercado.

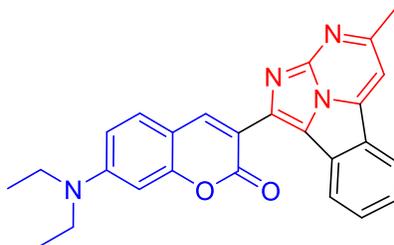


Figura 13. Estructura de 7-(dietilamino)-3-(4-metil-2,2a1,3-triazaclopenta[jk]fluoren-cromen-2-ona

Con el precedente de nuestro grupo de investigación, en el que se sintetizó y evaluó los derivados cumarin-triazaciclopenta[*jk*]fluoreno (Figura 13), se pueden destacar, la presencia del núcleo de cumarina en azul y en rojo el núcleo de imidazo[1,2-*a*]pirimidina, que por sí solos, estos núcleos han demostrado ser buenos cromóforos no lineales y en conjunto, potenciar estas características obteniendo una evaluación del índice de refracción no lineal de $5.3079 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{W}$, por lo que es interesante basarse en esta molécula para derivar en una mejora estructural y por consiguiente un aumento en las propiedades no lineales.

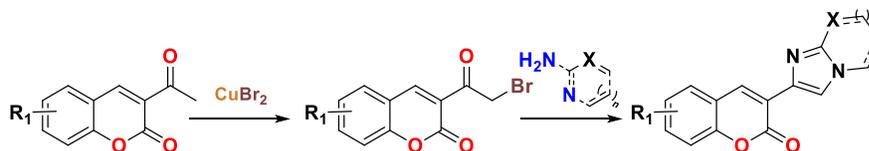
3.3. Objetivos

3.3.1. General

Sintetizar y funcionalizar derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo, así como evaluar su actividad óptica no lineal.

3.3.2. Específicos

1. Obtener las materias primas, 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo.



Esquema 3. Síntesis de materias primas.

2. Encontrar las condiciones de reacción para integrar grupos electroattractores en el sistema π conjugado de los derivados de 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo a través de las siguientes vías:
 - a. Formilación
 - b. Condensacion
 - c. Alquenilación directa por activación C-H
 - d. Reacción de Heck
3. Caracterizar cada compuesto mediante las técnicas espectroscópicas y espectrométricas necesarias (RMN, IR, UV-VIS, MS).
4. Evaluar la actividad ONL de los productos finales con la técnica **Z-Scan**.

IV. Propuesta de síntesis

El presente trabajo detalla el estudio para la síntesis de moléculas cuya peculiaridad es integrar grupos electrodonadores, como el grupo dietilamino (-NEt₂), y electroattractores como aldehído o éster en los extremos de un sistema conjugado de enlaces dobles, esta característica es necesaria para generar dipolos inducidos al ser irradiados por la luz de un láser.

En la Figura 14 se presenta la estructura del compuesto **16a** y una de sus posibles estructuras resonantes, la cual, enmarca en la deslocalización en el sistema π conjugado que permite generar la polarización de la molécula.

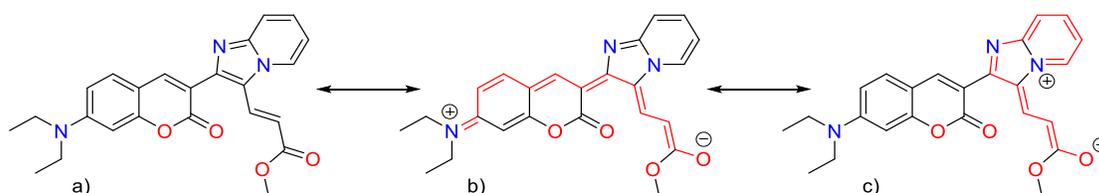
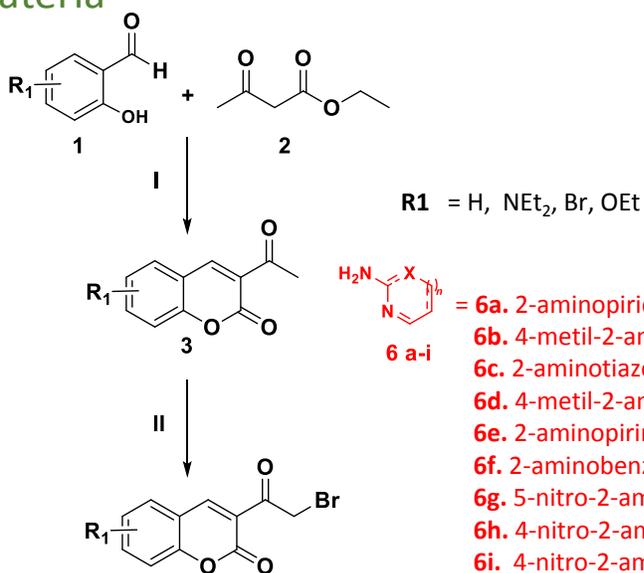


Figura 14. a) Estructura del derivado **16a**, b) y c) Estructuras resonantes del derivado **16a** que denotan la deslocalización de la densidad electrónica a través del sistema π conjugado.

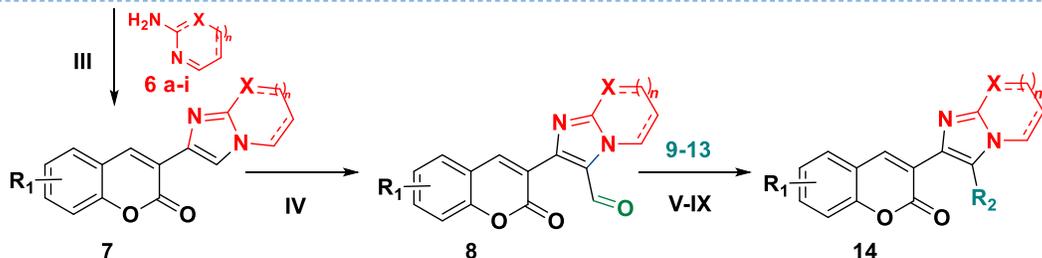
A continuación, se describe la metodología general de síntesis del trabajo experimental. En el Esquema 4 se ilustran las etapas involucradas en la síntesis. Posteriormente, la discusión de los resultados está dividida en tres secciones, la primera, *Síntesis de materias primas*, que comprende las etapas de reacción **I-IV** reportadas en el trabajo previo.⁷⁴ La segunda sección, *Reactividad de los derivados imidazo[1,2-a]piridin-carbaldehído*, corresponde a las reacciones enfocadas sobre el aldehído de los derivados **8a-e** para la generación de dobles enlaces (etapas **V-IX**). Finalmente, las etapas **X-XII** corresponden a la sección *Funcionalización de los derivados imidazo[1,2-a]heterociclo 7a-i*, que pretende generar dobles enlaces a partir de estos derivados utilizando Pd^(II).

⁷⁴ Vázquez R., J. L. Cumarinas estratégicamente sustituidas: diseño, síntesis y evaluación de actividad óptica no lineal, (Tesis de licenciatura), Universidad de Guanajuato, 2016.

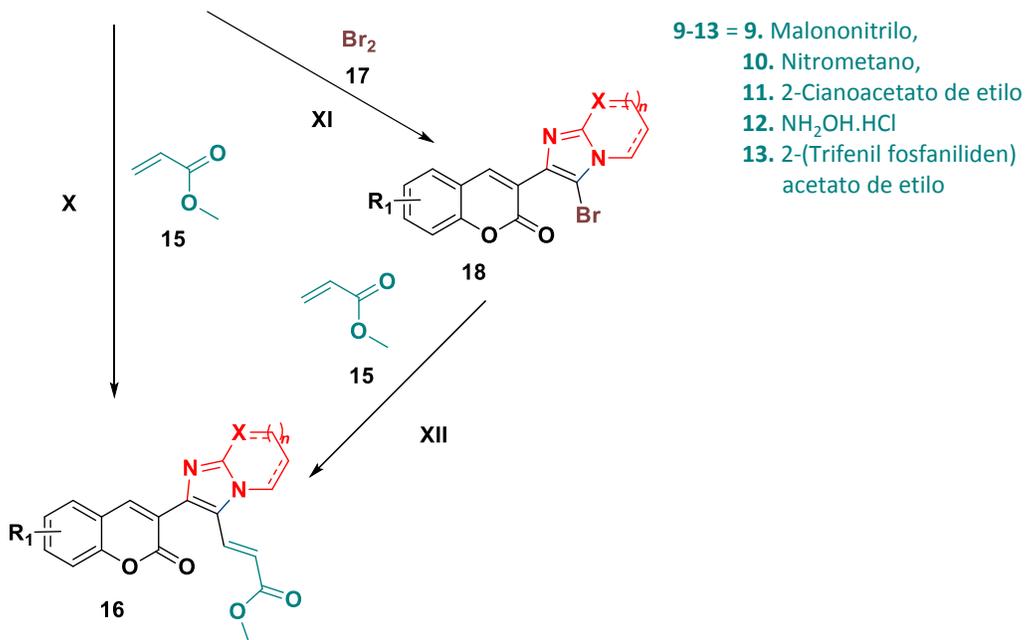
Síntesis de materia prima



Reactividad del imidazo carbaldehído



Funcionalización de los derivados imidazo



Esquema 4. Propuesta de síntesis.

4.1. Síntesis general

En el Esquema 4 se describe una vista general de la síntesis presentada en el esta investigación, las reacciones **I-IV** fueron reportadas en el trabajo de licenciatura,⁷⁴ por lo que se discutirá principalmente las reacciones posteriores.

La síntesis comienza con una condensación basada en la metodología de Knoevenagel entre los reactivos de salicilaldehído **1** y acetoacetato de etilo **2**, en etanol como disolvente y morfolina como base para generar los derivados de 3-acetilcumarina **3** (Etapa **I**); la etapa **II** corresponde a la bromación α carbonilo de la cumarina **3** utilizando el disolvente etanol, ácido trifluoroacético (TFA) y dos fuentes de bromo, *N*-bromosuccinimida (NBS) y bromuro de cobre (CuBr_2), obteniendo así los sistemas α -bromo carbonilo **4**; en la etapa **III** se lleva a cabo una ciclocondensación entre el α -bromo carbonilo **4** y los diferentes sistemas 2-aminoheterocíclicos **6h-i**, la reacción procede con etanol como disolvente y bicarbonato de sodio como base generando los diferentes derivados imidazo[1,2-*a*]heterociclo **7a-i**; los sistemas imidazo[1,2-*a*]heterociclo tienden a ser sistemas ricos en densidad electrónica, característicos de sufrir sustituciones electrofílicas aromáticas en la posición tres del anillo. En la etapa **IV** se planteó la formilación del sistema a través de la metodología de Vilsmeier-Haack, con la síntesis previa del ion cloroiminio obteniendo los derivados del carbaldehído **8**.⁷⁴

Las etapas **V-VIII** de la síntesis, contemplan la generación de las moléculas objetivo tipo D- π -A **14** a través de una condensación de Knoevenagel entre el carbaldehído **8** y los distintos reactivos con grupos electroattractores como: malononitrilo, cianoacetato de etilo, nitrometano, hidroxilamina y 2-(trifenilfosfaniliden)acetato de etilo (**9-13**).⁷⁵

Otra propuesta para la química en el carbaldehído es la generación de nitrilo, en la etapa **IX**, las condiciones de reacción han sido reportadas por el grupo de investigación utilizando clorhidrato de hidroxilamina con anhídrido acético a 90 °C.⁷⁶

⁷⁵ Menegatti, R. *Green chemistry – aspects for the Knoevenagel reaction*; Brazil, 2012.

⁷⁶ Salazar Mena, I. de J. Síntesis de derivados imidazo[2,1-*b*]tiazol, moléculas estructuralmente relacionadas con agentes quimioterapéuticos, Instituto politécnico nacional, 2015.

Otra vía para la extensión del sistema conjugado en este proyecto, consiste en la funcionalización de los derivados imidazo[1,3-*a*]heterociclo **7a-i** por activación de enlace C-H catalizada por Pd⁰, en la funcionalización se busca la generación de dobles enlaces entre los derivados **7** y el metilacrilato **15** a través de dos vías, en la primera vía este proceso se lleva a cabo en un solo paso aplicando la metodología de alquenilación directa con Pd⁰ (etapa **X**),^{77, 78} la segunda vía contempla la reacción de Heck (Etapa **XII**), con una previa bromación del derivado **7** (etapa **XI**), para llevar a cabo una comparación en cuanto a la eficiencia de las reacciones.^{79, 80}

⁷⁷ Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. Catalytic functionalization of arenes and alkanes via C-H bond activation. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633–639.

⁷⁸ Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. C. À. H bond functionalization: emerging synthetic tools for natural products and pharmaceuticals. *Angew. Rev.* **2012**, *51*, 8960–9009.

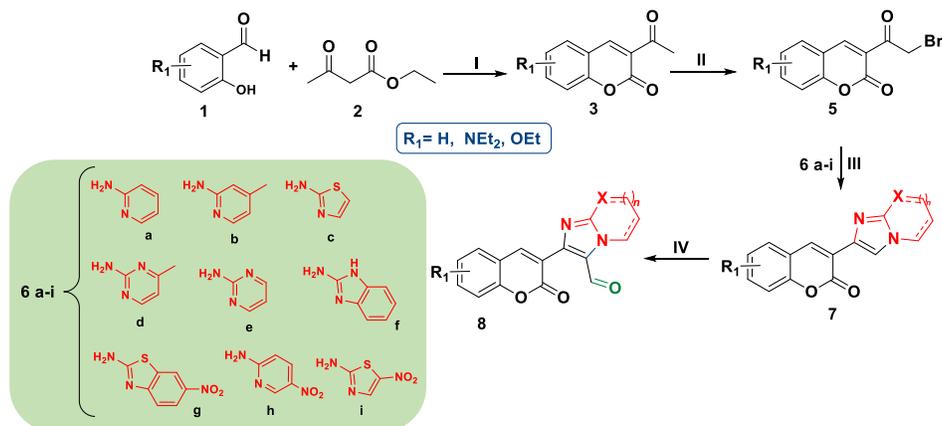
⁷⁹ Park, C.; Ryabova, V.; Seregin, I. V.; Sromek, A. W.; Gevorgyan, V. Palladium-catalyzed arylation and heteroarylation of indolizines. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159–1162.

⁸⁰ Lee, J. H.; Kim, I. Cycloaromatization approach to polysubstituted indolizines from 2-acetylpyrroles: decoration of the pyridine unit. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1283–1288.

V. Discusión y resultados

5.1. Síntesis de materias primas

Como ya se mencionó anteriormente, las etapas **I-IV** que corresponden a la síntesis de las materias primas ya han sido previamente reportadas (Esquema 5), por lo que en esta sección solo se abarcan algunas adecuaciones y nuevos derivados sintetizados.



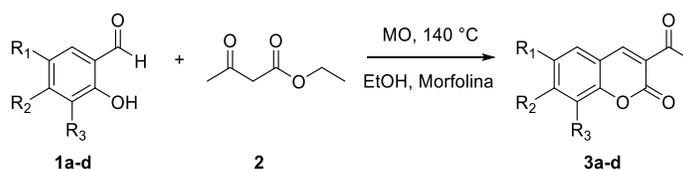
Esquema 5. Síntesis de materia primas: I) Condensación de Knoevenagel; II) Bromación de los derivados 3-acetilcumarina; III) Ciclocondensación del sistema α -bromo carbonilo con 2-aminoheterociclos; IV) Formilación de Vilsmeier Haack.

5.1.1. Síntesis de 3-acetilcumarinas

En la primera etapa se probaron cuatro salicilaldehídos los cuales se representan en la Tabla 3, los productos **3a-c** ya han sido previamente reportados, en este estudio se añadió la síntesis del derivado **3d** con el fin de comparar la influencia de un patrón de sustitución *Dador* distinto, es decir, observar el efecto de deslocalización en la posición 6 contrastado con la posición 7 que teóricamente sería la ideal para los fines establecidos.

En la Tabla 3 se presentan los resultados de la reacción, los derivados **3b-d** fueron sintetizados bajo la metodología ya establecida, utilizando un microondas CEM Discover[®] con una relación 1:1,2 de salicilaldehído con respecto al acetoacetato de etilo, 10% de morfolina en 2 mL de EtOH a 140 °C por 5 minutos obteniendo elevados rendimientos, la purificación se llevó a cabo por recristalización utilizando EtOH/H₂O.

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



Producto	R ₁	R ₂	R ₃	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
3a	H	NEt ₂	H	25	24 h	97
3b	H	H	H	140	5	91
3c	Br	H	H	140	5	90
3d	H	H	OEt	140	5	95

En el caso del derivado **3a**, la metodología utilizando microondas dificulta el proceso de purificación al necesitar columna cromatográfica con un sistema 7:3 Hexano/Acetato de etilo (Hex/AcOEt) para aislar el producto. Después de una revisión bibliográfica, se logró la síntesis de la cumarina con rendimiento de 97% al usar los mismos reactivos y cantidades, pero manteniendo la reacción en agitación por 24 horas sin calentamiento,⁸¹ el producto precipita en un sólido amarillo que permite, a través de lavados y recristalización (EtOH/H₂O), purificar el compuesto. En la Figura 15 se presenta el espectro de resonancia magnético nuclear (RMN) de hidrógeno para el derivado **3a**.

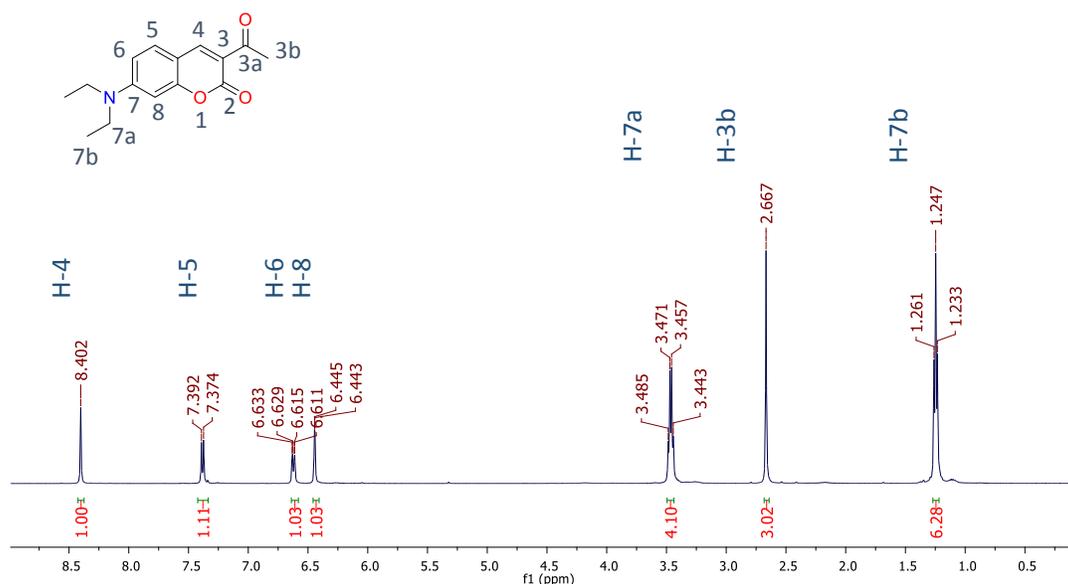


Figura 15. Espectro de RMN de ¹H 500 MHz en CDCl₃ del compuesto **3a**.

⁸¹ Sefero, Z.; Ayd, B.; Article, A.; Identifier, D. O.; Vor, T.; View, E.; Article, A.; Article, A. Proton sensitive functional organic fluorescent dyes based on coumarin-imidazo[1,2-a]pyrimidine; syntheses, photophysical properties, and investigation of protonation ability. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 25, 5921–5934.

Las señales características del metilo y la posición arílica 4 de los productos **3a-d** que dan evidencia del producto, se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Señales características de RMN ¹H de los productos 3-acetilcumarina

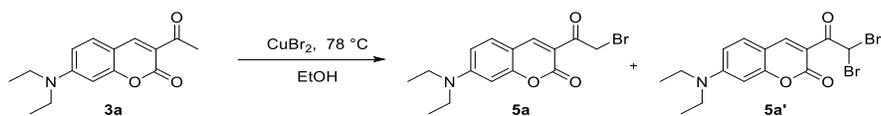
Producto	Nombre	H-4	H-3b
3a	3-acetil-7-(dietilamino)-2H-cromen-2-ona	8.40	2.66
3b	3-acetil-2H-cromen-2-ona	8.48	2.70
3c	3-acetil-6-bromo-2H-cromen-2-ona	8.60	2.57
3d	3-acetil-8-etoxi-2H-cromen-2-ona	8.46	2.72

5.1.2. Síntesis de 3-(2-bromoacetil)cumarinas

La bromación de los derivados se llevó a cabo bajo la metodología previamente establecida, sin embargo, algunas adecuaciones a la bromación del derivado **3a** generaron un considerable aumento en el rendimiento de la reacción.

En el caso de la cumarina **3a**, la bromación se lleva a cabo utilizando bromuro de cobre (CuBr₂), con el fin controlar la polibromación que sufre este derivado, al parecer, como consecuencia del sustituyente dietilamino que contiene. La reacción se efectuó al añadir lentamente una solución de 2 equivalentes de CuBr₂ 10 mL de EtOH a una solución de 1 equivalente de **3a** en 10 mL de EtOH, llevando a reflujo por 90 minutos, bajo esta metodología se obtenía una mezcla del producto monobromado **5a** y el subproducto dibromado **5a'** (Tabla 5 experimento 1), cuyo problema recae en la purificación, ya que ambos productos tienen una rf muy cercano dificultando la separación por columna cromatográfica. Durante la replicación de la reacción, se observó que si las soluciones son previamente calentadas a 78 °C y después se agrega la solución de CuBr₂ lentamente a la solución de **3a**, manteniendo la mezcla en calentamiento y agitación constante por 90 minutos, el crudo de reacción presenta casi en su totalidad el producto **5a** (Tabla 5 experimento 2), que después de recrystalizar en acetona/H₂O y llevar a cabo 3 extracciones con diclorometano (CH₂Cl₂) y solución saturada de NaHCO₃, se puede observar que en la fase orgánica se encuentra principalmente el derivado monobromado con un remanente de materia prima, representado por la señal del singulete en 2.68 ppm como se muestra en la Figura 16, en este espectro se puede apreciar un solo singulete principal característico del metileno H-3b producto de la bromación en 4.77 ppm y no se observa la presencia del metino correspondiente a la dibromación.

Tabla 5. Bromación de 3-acetil-7-dietilaminocumarina.



Experimento	Temperatura de adición (°C)	Tiempo (min)	5a	5a'
1	25	90	75	25
2	78	60	94	--

El cambio de la reactividad se atribuye a dos factores, el primero promovido por el calentamiento de las soluciones y el segundo por la disponibilidad de las especies involucradas al tener ambas soluciones completamente solubilizadas. El CuBr₂ como la 3-acetilcumarina **3a**, no son completamente solubles en el EtOH por lo que se especula que mientras la parte solubilizada del compuesto **3a** se ha bromado, existe aún una parte sin disolver y la parte que ya ha sido bromada comienza a dibromarse, en contraste, al tener las especies disueltas, éstas pueden interaccionar más fácilmente evitando la dibromación.

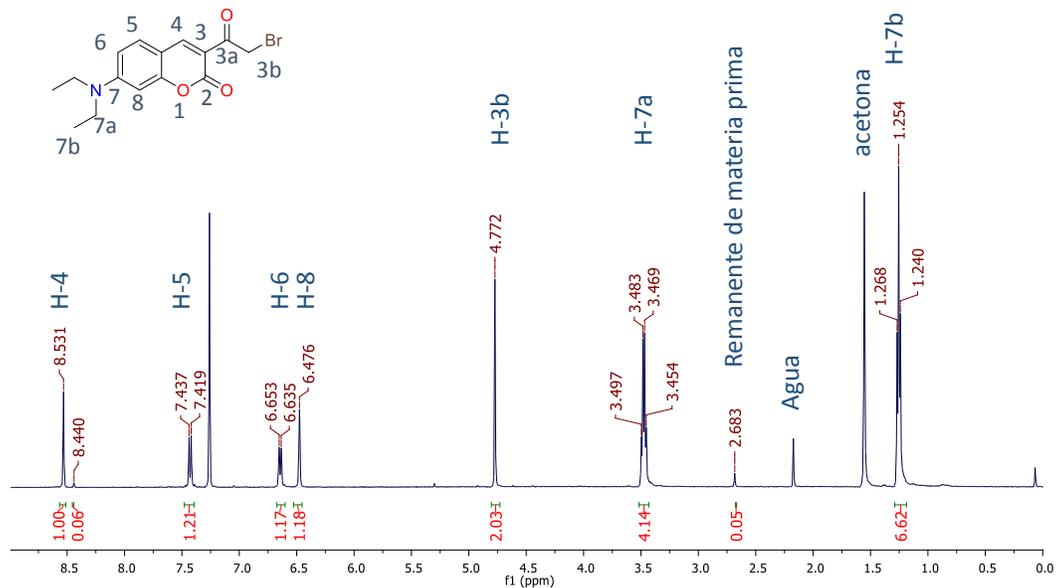
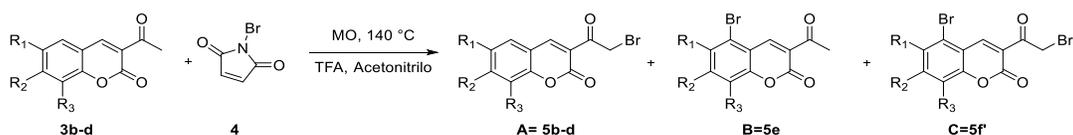


Figura 16. Espectro de RMN de ¹H 500 MHz en CDCl₃ del derivado **5a** 3-(2-bromoacetyl)-7-(dietilamino)-2H-cromen-2-ona.

Otro dato interesante en esta sección se dio en la bromación del derivado **3d**, ya que el sustituyente etoxilo en la posición 8 de la cumarina, generó una competencia en las zonas reactivas de la molécula (Tabla 6).

Tabla 6. Bromación de derivados 3-acetil-cumarina.



Experimento	cumarina	R ₁	R ₂	R ₃	NBS (eq)	Tiempo (min)	Rendimiento (%)		
							A	B	C
1	3b	H	H	H	1.2	15	95	---	---
2	3c	Br	H	H	1.2	15	91	---	---
3	3d	H	H	OEt	1.2	15	39 ^a	34 ^b	19 ^b
4	3d	H	H	OEt	1.8	30	43 ^b	0	57 ^b

^a Rendimiento base pura.

^b Rendimiento estimado por relación a la base pura obtenida en RMN.

La bromación de los sistemas **3b-d** consiste en la mezcla de 1 equivalente de las cumarinas **3b-d** con 1.2 equivalentes de *N*-bromosuccinimida (NBS), 2 equivalentes de ácido trifluoroacético (TFA) y 2 mL de acetonitrilo. En el experimento 3 de la Tabla 6, se presenta la bromación del derivado **3d**, en esta etapa, el efecto director *para* del grupo etoxilo, generó una competencia entre la bromación en la posición 5 de la cumarina y la posición α al carbonilo que es la deseada, después de 15 minutos de reacción, de acuerdo a la metodología establecida, la materia prima se consumió casi por completo, sin embargo, se generaron los diferentes subproductos presentados en el esquema de la Tabla 6 (**5d** producto α-bromocarbonilo, **5e** producto bromado en la posición 5 de la cumarina y **5f** producto bromado en ambas posiciones). En la Figura 17 se presenta una comparación de espectros de RMN donde se puede distinguir cuatro especies en el crudo de reacción (Espectro inferior).

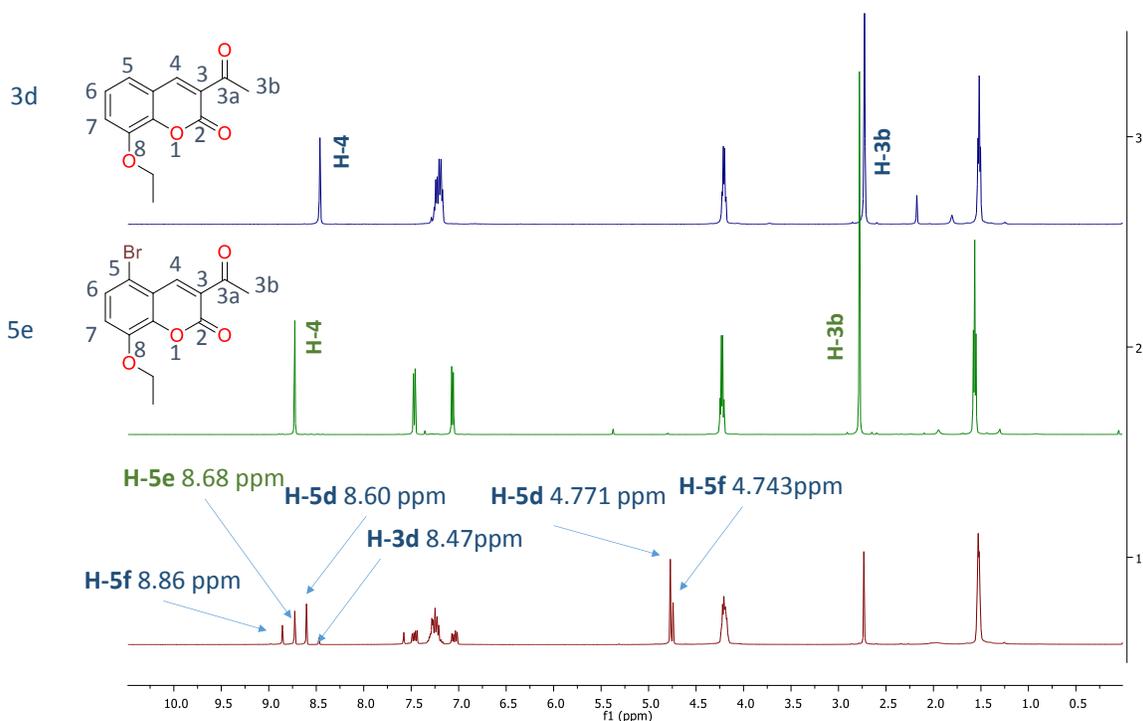


Figura 17. Comparación de espectros de RMN de ¹H 500 MHz en CDCl₃ del derivado **3d** (arriba), **5e** (centro) y crudo de reacción (abajo).

Del crudo de reacción fue posible aislar dos componentes, el de la señal vinílica de 8.47 ppm (H-4) que corresponde a la materia prima que no reaccionó (**3d**) y el de la señal en 8.68 ppm (H-4) que pertenece al subproducto **5e**, los subproductos restantes que corresponden a las bromaciones en la posición al α -carbonilo, no pudieron ser separadas por columna cromatográfica debido a la cercanía de los rf, por lo que solamente se pudo estimar su transformación por RMN. La Tabla 7 muestra el seguimiento a las señales características de los derivados bromados de los productos puros por RMN ¹H.

Aunque no se esperaba este resultado en la reacción, resultó interesante la generación de un derivado de cumarina con un bromo en la posición 5, ya que este se contribuye a la discusión en torno al patrón de sustitución de la cumarina, entonces, con el afán de seguir con la ruta de síntesis, se llevó a cabo un segundo experimento con el fin de transformar los productos hacia el subproducto dibromado, en la entrada 4 se incrementaron los equivalentes de NBS de 1.2 a 1.8, monitoreando la reacción hasta 30 minutos por cromatografía de capa fina (c.c.f.), en los que se observa únicamente la presencia de los productos **5d** y **5f**,

finalmente esta mezcla es recristalizada en EtOH/H₂O y se introduce en la siguiente etapa de reacción para la generación de los derivados imidazo[1,2-*a*]piridina correspondientes.

Tabla 7. Señales características de RMN ¹H de los productos 3-(2-bromoacetil)cumarina.

Producto	Nombre	H-4	H-3b
5a	3-(2-bromoacetil)-7-(dietilamino)-2H-cromen-2-ona	8.524	4.765
5b	3-(2-bromoacetil)-2H-cromen-2-ona	8.629	4.742
5c	3-(2-bromoacetil)-6-bromo-2H-cromen-2-ona	8.529	4.720
5d	3-(2-bromoacetil)-8-etoxi-2H-cromen-2-ona	8.603	4.771
5f	5-bromo-3-(2-bromoacetil)-8-etoxi-2H-cromen-2-ona	8.857	4.743

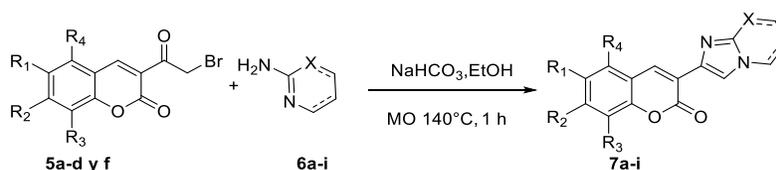
5.1.3. Síntesis de los derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo

Para la síntesis, se siguieron dos objetivos, el primero consistió en sintetizar derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo basados únicamente en la α -bromoacetilcumarina **5a** que contiene el sustituyente dietilamino y utilizando los sistemas **6a-i**, el segundo objetivo, fue variar el patrón de sustitución de la cumarina, usando los derivados **5b-d** y **f** con el compuesto 2-aminopiridina **6a** para observar el comportamiento con estas.

El proceso para la síntesis de todos los derivados fue el mismo previamente establecido⁷⁴ que consiste en mezclar: 1 equivalente de los derivados α -bromocarbonilo **5a-d** y **f** con 1.2 eq de 2-aminoheterociclo **6a-i** y 1.8 equivalentes de bicarbonato de sodio (NaHCO₃) en 2 mL de EtOH, irradiado por microondas a 140 °C durante 1 h. La purificación de los productos se realizó con un previo tratamiento de 3 extracciones con CH₂Cl₂/ H₂O y una posterior separación por columna cromatográfica en sistema de disolventes Hex/AcOEt.

En la Tabla 8, se presenta un resumen de los experimentos realizados. Los experimentos 1 a 6 presentan las reacciones del derivado **5a** con sistemas 2-aminoheterociclo que incluyen grupos electrodonadores o heteroátomos, en estos casos la reacción procedió sin problemas obteniendo rendimientos altos, a excepción del experimento 6 en el que al utilizar 2-aminobenzimidazol, no hubo reacción. En este estudio, se buscó expandir el alcance de la metodología al probar la inclusión de anillos con grupos electroattractores en las moléculas objetivo, sin embargo, bajo la metodología prevista estos experimentos no presentaron un considerable avance de reacción.

Tabla 8. Resultados de los compuestos derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo.



Experimento	5a-d y f	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Sistema 2 amino	Producto (%)R
1	5a	H	NEt ₂	H	H	2-aminopiridina	7a (92)
2	5a	H	NEt ₂	H	H	4-metil-2-aminopiridina	7b (93)
3	5a	H	NEt ₂	H	H	2-aminotiazol	7c (78)
4	5a	H	NEt ₂	H	H	4-metil-2-aminopirimidina	7d (98)
5	5a	H	NEt ₂	H	H	2-aminopirimidina	7e (84)
6	5a	H	NEt ₂	H	H	2-aminobenzimidazol	--- ^a
7	5a	H	NEt ₂	H	H	5-nitro-2-aminobenzotiazol	--- ^a
8	5a	H	NEt ₂	H	H	4- nitro-2-aminopiridina	--- ^a
9	5a	H	NEt ₂	H	H	4- nitro-2-aminotiazol	--- ^a
10	5b	H	H	H	H	2-aminopiridina	7f (84)
11	5c	Br	H	H	H	2-aminopiridina	7g (70)
12 ^b	5d (43%)	H	H	EtO	H	2-aminopiridina	7h (41)
	5f (57%)	H	H	EtO	Br	2-aminopiridina	7i (55)

^a Se encontró evidencia de los productos, sin embargo, fue insuficiente para aislarse y cuantificarse.

^b Se utilizó la mezcla purificada de los derivados 5d y 5f en proporción 43:57 respectivamente

Los experimentos 10 a 12 procedieron sin problema, de estos, cabe destacar el experimento 12 en el que se hizo reaccionar la mezcla de compuestos **5d** y **5f** en proporción 43:57 respectivamente bajo la misma metodología, el resultado de la reacción fue una mezcla de productos **7h** y **7i** que fueron fácilmente separados usando una columna cromatográfica en un sistema de disolventes Hex/AcOEt (70:30) con un rendimiento de 41 y 55% respectivamente. La Figura 18 muestra la comparación entre la mezcla de los compuestos **5e** y **5f** que se utilizó como materia prima (Figura 18c) y los productos de reacción **7h** y **7i** purificados, donde se puede destacar la desaparición de las señales del metileno (H-3b) en 4.77 y 4.74 ppm de las especies bromadas **5e** y **5f** respectivamente, y la aparición de las señales de H-3 de los núcleos imidazo formado en 8.57 ppm para ambos productos (Figura 18a y 18b). En la Tabla 9 presentan las señales características de RMN para los derivados sintetizados.

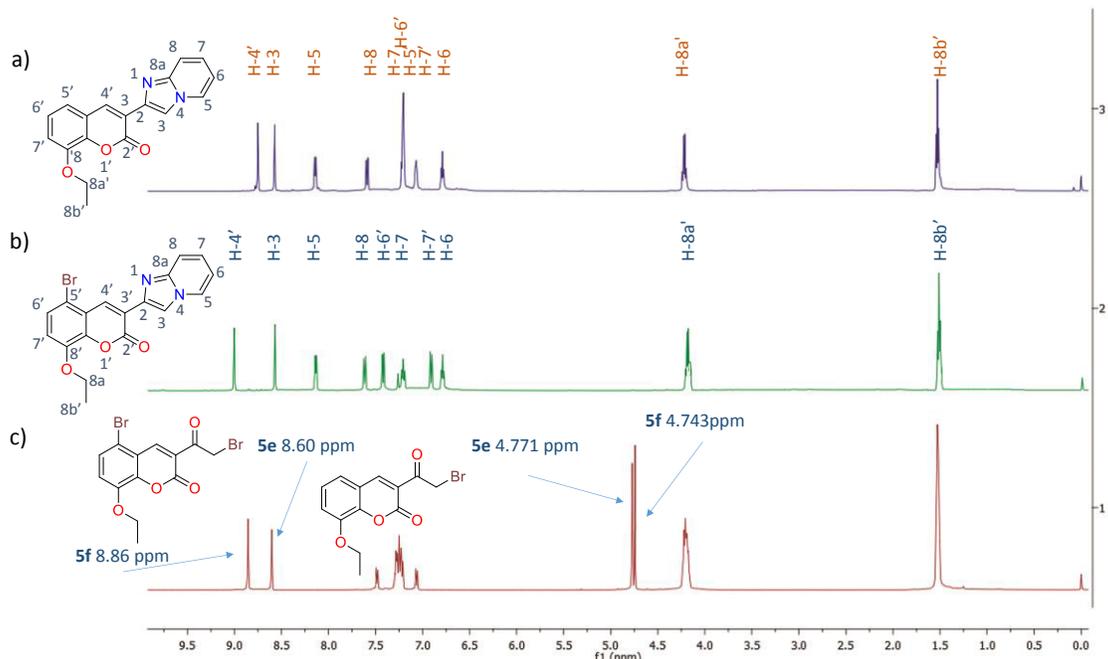


Figura 18. Comparación de espectros de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 : a) producto **7h**, b) producto **7i** y c) mezcla de **5e** y **5f** utilizada como materia prima.

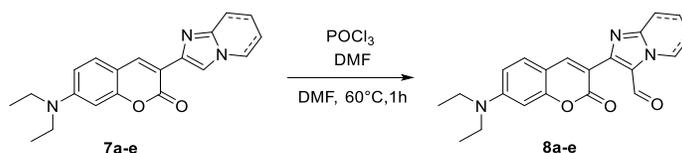
Tabla 9. Señales características de RMN ^1H de los productos 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo

Compuesto	H-4'	H-3	H-6	H-7	H-7a
7a	8.65	8.45	6.74	7.16	----
7b	8.71	8.25	6.65	----	2.57
7c	8.45	8.30	7.41	----	----
7d	8.62	8.36	6.58	----	2.38
7e	8.78	8.40	6.81	8.50	----
7f	8.76	8.53	6.78	7.20	----
7g	8.67	8.54	6.80	7.21	----
7h	8.752	8.572	6.776	7.204	----
7i	9.002	8.569	6.787	7.207	----

5.1.4. Síntesis de los derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo-3-carbaldehído

En la etapa **IV** de la síntesis, se llevó a cabo la formilación de los derivados **7a-e**, la metodología está basada en la formilación de Vilsmeier-Haack, en la posición 3 del núcleo de imidazo[1,2-*a*]heterociclo, los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10. Resultados de las formilaciones para los derivados de 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo.



Producto	azaheterociclo	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
8a	imidazo[1,2- <i>a</i>]pirinina	60	94
8b	7-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina	60	97
8c	imidazo[1,2- <i>a</i>]tiazol	60	60
8d	7-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidina	90	76
8e	imidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidina	90	63

En la Tabla 10 se muestran los resultados de los derivados formilados, mismos que no han sido reportados, la purificación de los productos se llevó a cabo precipitando los productos al agregar solución de hidróxido de sodio (NaOH) al 10% y una recristalización EtOH/H₂O, en la Figura 19 se presenta el espectro de RMN del derivado **8a** y en la Tabla 11 el seguimiento a las señales características que dan evidencia de la transformación.

Tabla 11. Señales características en espectro de RMN ¹H 500 MHz, CDCl₃ para los derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo [1,2-*a*]heterociclo-3-carbaldehído **8a-e**.

Compuesto	H-4' (ppm)	H-3a (ppm)
8a	8.24	10.22
8b	8.79	10.41
8c	8.26	10.19
8d	8.44	10.43
8e	8.57	10.35

En la Tabla 11, así como en la Figura 19 se puede observar la señal del singulete arriba de 10 ppm, característica del hidrógeno H-3a del formilo, también se nota la ausencia de la señal del hidrógeno H-3, además se puede apreciar la señal vinílica de la posición 4' en 8.247 ppm que nos sigue indicando la presencia del núcleo de cumarina.

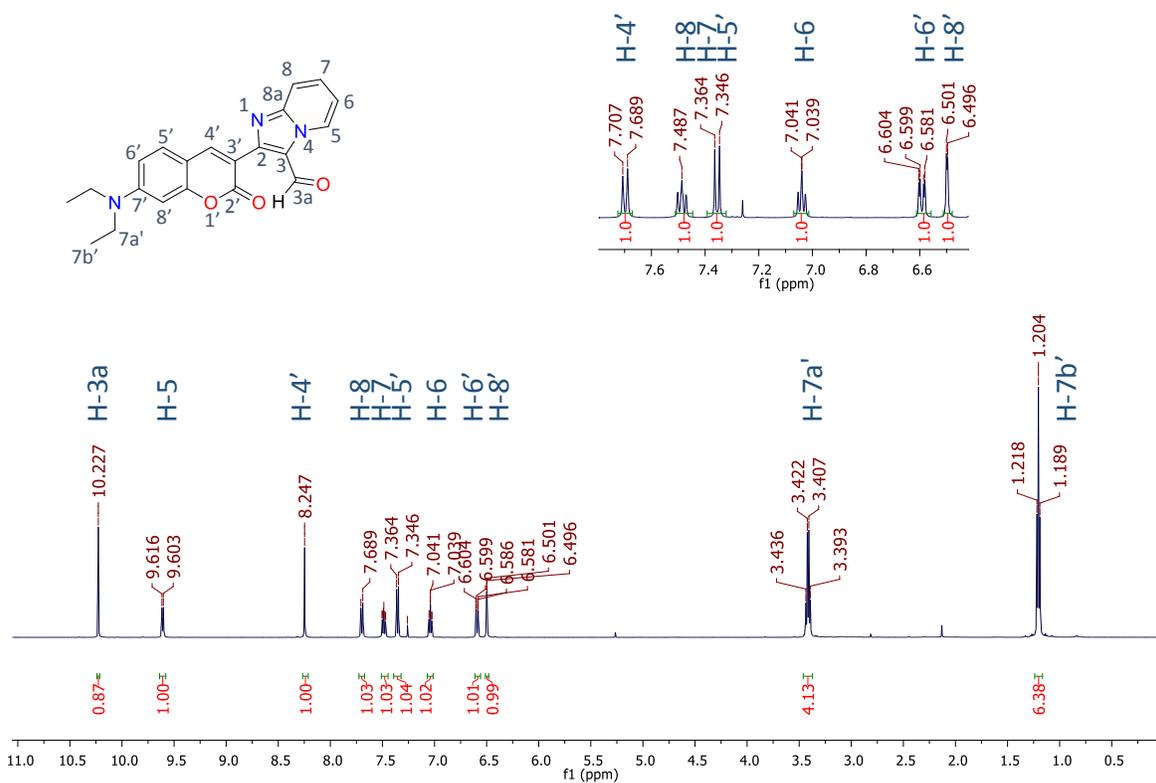
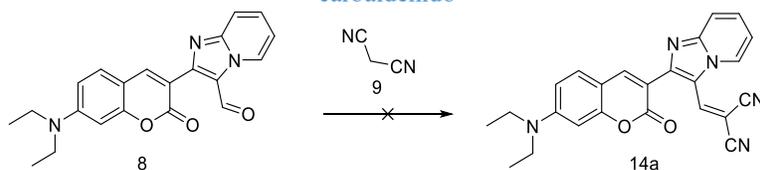


Figura 19. Espectro de RMN de ¹H 500 MHz en CDCl₃ del derivado 7a.

5.2. Reactividad de los derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-a]piridina-3-carbaldehído

Dando continuidad a la síntesis, se probó la condensación entre el carbaldehído **8a** y el malononitrilo para la formación del doble enlace y extender el sistema π conjugado, los resultados son mostrados en la Tabla 12.

Tabla 12. Reacciones para la condensación de los derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo-3-carbaldehído



Exp.	Base o ácido (eq)	Disolvente	t (h)	Fuente de calentamiento	T (°C)	(%) R
1	TEA (0.2)	MeOH	72	Parrilla de calentamiento	65	--
2	Morfolina (0.3)		72			--
3	---	Acetonitrilo	72		82	--
4	NaHCO ₃ (1.5)	1,2-DCE	72		83	--
5	---		72			--
6 ^a	NH ₄ OH (0.2)		48			--
7 ^b			4			--
8	---	MeOH	72		65	--
9	---	Piridina	96		115	--
10	---	Ac. acético	96		118	--
11	Dowex (20%)	Tolueno	48		110	--
12	AlCl ₃ (1.5)		48			--
13 ^a	<i>P</i> -TSA (5)	EtOH	1		MO	140

^a Se agregó un equivalente de sulfato de magnesio anhidro.

^b Se utilizó una trampa Deán Stark.

Se probaron diferentes condiciones de reacción variando disolvente, base, temperatura y tiempo de reacción,⁷⁵ de los experimentos los resultados no fueron fructíferos al no obtener un cambio en la reacción y recuperar el carbaldehído (Experimentos 1-12). No obstante, en el experimento 13 se observó un comportamiento poco usual ya que al agregar un exceso de ácido *p*-toluensulfónico, se identificó la pérdida de grupo formilo y se aisló el compuesto **7a** como se observa en las Figuras 20 y 21.

En la Figura 20a se puede observar la señal del aldehído en 10.23 ppm, el espectro de la Figura 20b se muestra un crudo de reacción a 1 h de calentamiento donde se detecta la pérdida de la señal del aldehído y un desplazamiento de todas las señales aromáticas, principalmente las señales H-5, H-6, H-7 y H-8, además, aparece una nueva señal vinílica en 9.01 ppm que se consideró como la señal esperada del producto de condensación. Sin embargo, al purificar el crudo de reacción utilizando una columna cromatográfica en un sistema de Hex/EtOAc 80:20, se obtuvo el espectro de la Figura 20c, el cual al compararlo

con el espectro de referencia del compuesto **7a** (Figura 20d) se observa que todas las señales coinciden, el cual es un dato inesperado.

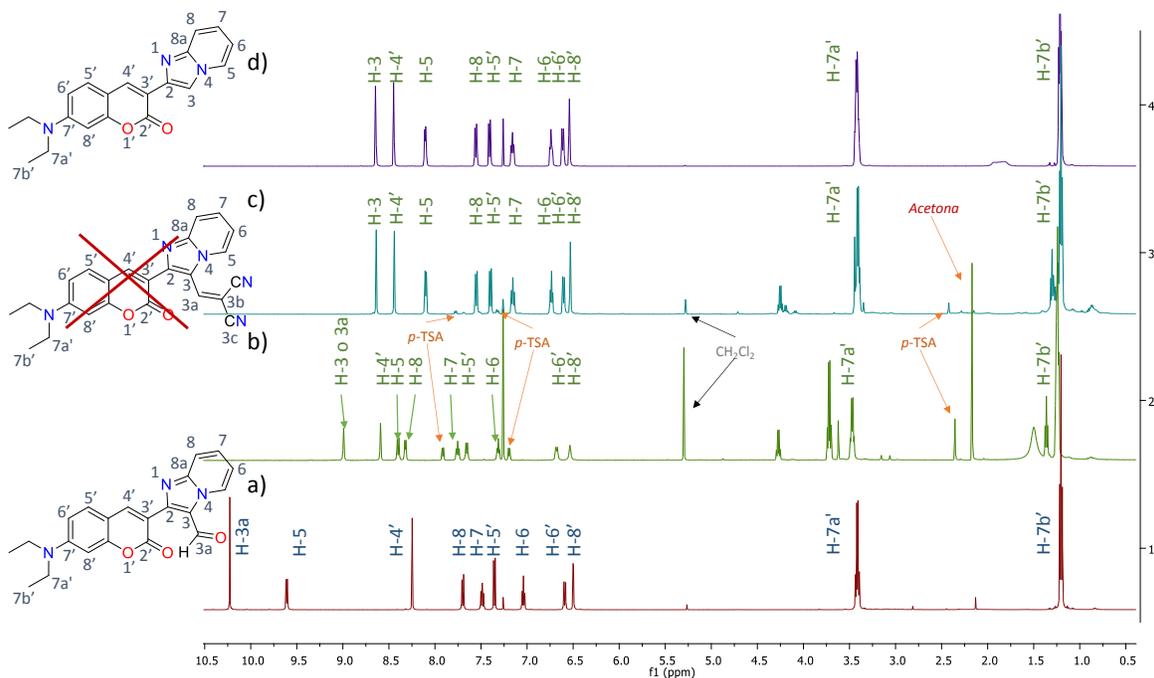


Figura 20. Comparación de espectros de ^1H de RMN en CDCl_3 para el seguimiento de la reacción de condensación del compuesto **8a**: a) espectro del compuesto **8a** utilizado en la reacción; b) espectro del crudo de reacción a 1 h de calentamiento; c) espectro del producto sintetizado; d) espectro de referencia del compuesto **7a**.

Para corroborar esta aseveración, se realizó un experimento de ^{13}C para el producto obtenido como se observa en la Figura 21. El espectro de la Figura 21a corresponde al compuesto de referencia **8a** utilizado en la síntesis, característico por la señal del carbono del aldehído en 182 ppm. La Figura 21b presenta el espectro del producto de reacción donde se evidencia la pérdida del aldehído. Sin embargo, en lugar de obtener 21 señales como se esperaría por la adición del malononitrilo, se cuentan únicamente 18 señales, además como en el espectro de hidrógeno, todas las señales corresponden al compararlas con el espectro de carbono del compuesto de referencia **7a**.

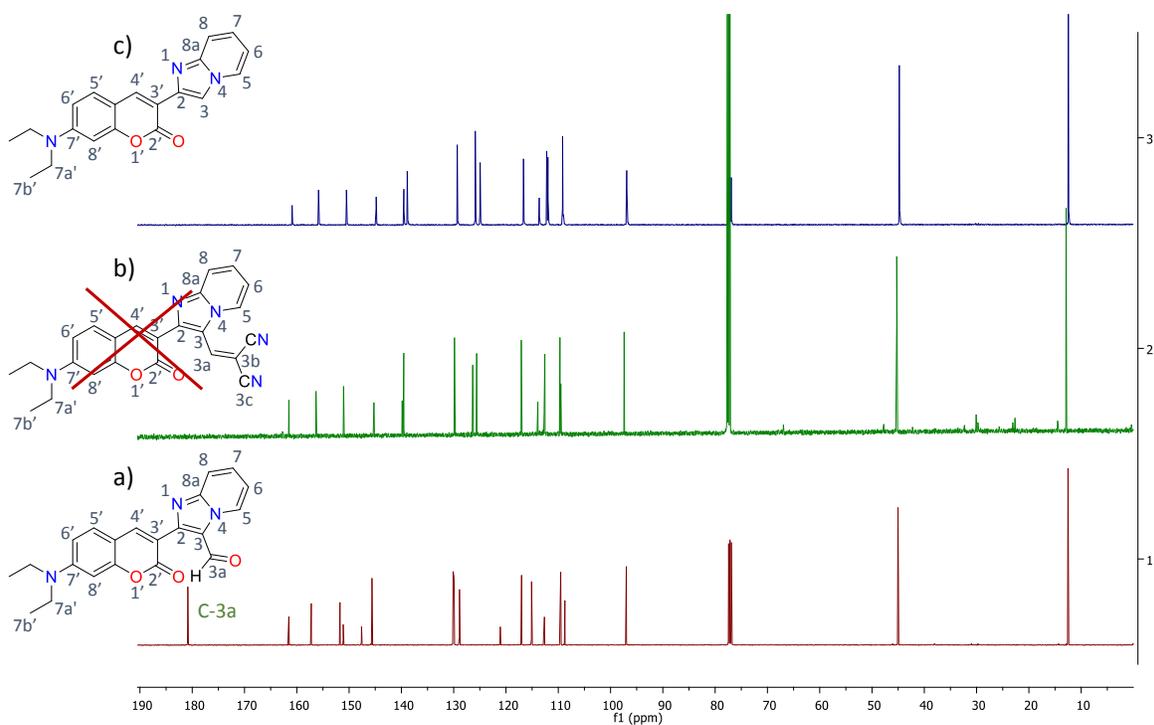


Figura 21. Comparación de espectros de ^{13}C de RMN en CDCl_3 para el seguimiento de la reacción de condensación del compuesto **8a**: a) espectro del compuesto **8a** utilizado en la reacción; b) espectro del producto sintetizado; d) espectro de deferencia del compuesto **7a**.

Después de una búsqueda bibliográfica acerca del comportamiento de compuestos similares, no se encontraron antecedentes acerca de la pérdida de aldehídos en medio ácido o condiciones parecidas, en el espectro de la Figura 20b del crudo de reacción, se puede apreciar también la presencia de remanente de *p*-TSA el cual puede estar afectando los desplazamientos químicos de las señales aromáticas lo que explicaría la diferencia con el espectro del producto purificado. Aunque se corroboró la estructura del compuesto **7a** como producto, los datos obtenidos no son suficientes para explicar el comportamiento de las especies en esta reacción, pero resultan interesantes para un análisis futuro más profundo.

Con el afán de continuar con la construcción de la molécula, se probaron algunas reacciones alternas, mismas que se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13. Reacciones alternas de los derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo-3-carbaldehído.



Experimento	Reactivo	Base (eq)	Disolvente	t (h)	T (°C)	%R
1	Nitrometano	Metil piperazina (0.5)	DMSO	24	100	---
2	Cianoacetato de etilo		EtOH		78	---
3	NH ₂ OH.HCl Anhidrido Acético	---			78	---
4	2-(Trifenilfosfaniliden) acetato de etilo	DIPEA	THF	12	66	---
5	Malononitrilo	LDA	THF	12	-78	---
6 ^a	Malononitrilo	LDA	THF	0.5	-78	80

^a Se utilizó benzaldehído en lugar del carbaldehído **8a**.

De las reacciones previamente mencionadas, únicamente del experimento 6 se obtuvo un resultado favorable que se corroboró por RMN y se puede apreciar en la Figura 22, aunque este resultado ya se esperaba, debido a que el producto existe comercialmente y ha sido reportado, no obstante, se buscó comparar las condiciones de reacción para estimar el comportamiento de los reactantes. Sin embargo, estos resultados dan pie a considerar una baja reactividad de los derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo-3-carbaldehído, efecto causado probablemente por el sustituyente dietilamino en el núcleo de cumarina el cual en reportes anteriores,³⁸ ha demostrado deslocalizar la densidad electrónica por todo el sistema π conjugado hacia el núcleo imidazo y el heterociclo, siendo un sistema π excedente en densidad electrónica y probablemente disminuyendo la reactividad del aldehído, por lo que se decidió concluir esta vía de reacción y proseguir con las síntesis de las etapas **X-XII**.

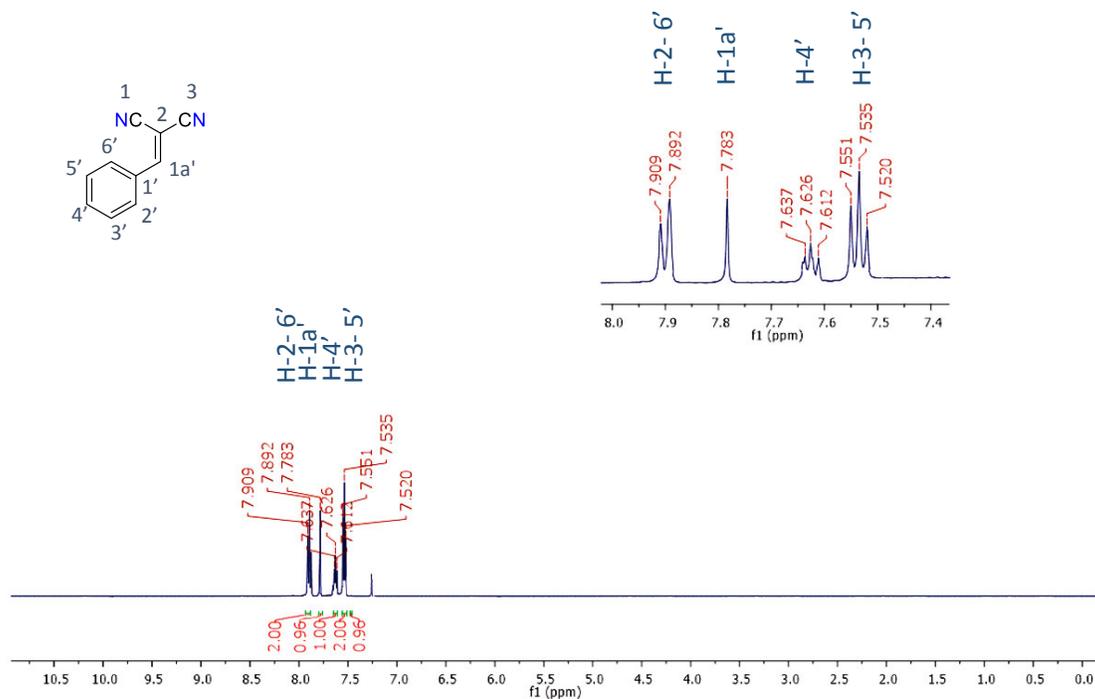


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 del producto 2-benzilidenemalononitrilo.

5.3. Funcionalización de los derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo

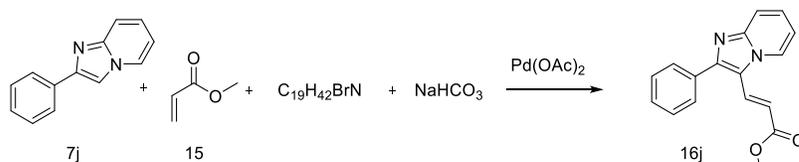
Derivado de la baja reactividad presentada por los compuestos 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo-carbaldehído **8a**, se buscó la funcionalización del núcleo imidazo llevando a cabo reacciones con paladio. La funcionalización C-H se puede definir como la conversión de los enlaces carbono-hidrógeno en enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo. En esta definición se incluyen los sinónimos “activación C-H”, “activación del enlace C-H” y “transformación C-H”, aportados por diferentes ámbitos de la química. Aunque estas transformaciones abarcan desde los procesos clásicos como las alquilaciones de Friedel-Crafts hasta los acoplamientos cruzados de Suzuki-Miyaura,⁷⁸ llama la atención la alquenilación y arilación directa^{77, 82} que proceden en ausencia de compuestos halogenados, esto por el simple hecho de que implican necesariamente una economía sintética. En esta sección se pretende la comparación entre la alquenilación directa y la reacción clásica de Heck de los derivados **7a-i**.

⁸² Moritani, I. Fujiwara, Y. Aromatic substitution of styrene-palladium chloride complex. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *12*, 1119–1122.

5.3.1. Alquenilación directa de los compuestos 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo por activación C-H

La alquenilación directa se llevó a cabo probando las condiciones de reacción reportadas por Kim y colaboradores,⁸⁰ basadas en la metodología libre de fosfinas de Jeffery⁸³ que incluye, una indolizina como el heterociclo a funcionalizar, acetato de paladio como catalizador (Pd(OAc)₂), bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) para aumentar la solubilidad e interacción entre las especies, NaHCO₃ como base y acrilato de etilo en DMF a 100 °C, obteniendo rendimientos moderados en la síntesis.

En el Esquema 6 se presenta la primera versión de la síntesis efectuada, en este primer experimento se probó la alquenilación del análogo 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **7j** (aportada por nuestro grupo de investigación) debido a que es una molécula más sencilla y puede dar indicios de la reactividad que tendrán el resto de las moléculas.



Esquema 6. Reacción de alquenilación directa para el compuesto 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **7j**.

La reacción procedió después de 10 horas de calentamiento a 100 °C, al mezclar en condiciones anhidras, 1 equivalente de **7j**, 4 equivalentes de acrilato de metilo **15**, 15% mol de Pd(OAc)₂, 2 equivalentes de bromuro de hexadeciltrimetilamonio (C₁₉H₄₂BrN) y 4 equivalentes de NaHCO₃ en DMF.

El crudo de reacción fue neutralizado y precipitado con solución saturada de NaHCO₃, el precipitado se filtró y lavó con H₂O para eliminar el exceso de DMF, posteriormente, el sólido fue disuelto en CH₂Cl₂ y filtrado nuevamente sobre una capa de celita, finalmente, la solución obtenida fue concentrada y purificada por columna cromatográfica en sistema Hex/AcOEt (60:40). En la Figura 23 muestra la comparación de los espectros de RMN de hidrógeno para las moléculas **7j** y el producto alquenilado **16j**.

⁸³ Tuyet, J. Palladium-catalysed vinylation of organic halides under solid-liquid phase transfer conditions. *J. Chem. Soc. Commun* **1984**, 792, 1287–1289.

En la parte superior de la Figura 23 se puede notar la ausencia de la señal vinílica H-3 en 7.84 ppm del compuesto **7j**, así como la presencia de la señal metílica en 3.76 ppm y las señales H-3a y H-3b en 7.97 y 6.31 ppm respectivamente, con una *J* de acoplamiento de 16.5 que corresponden a un alqueno con sustitución *trans*.⁸⁴ dando evidencia del producto esperado.

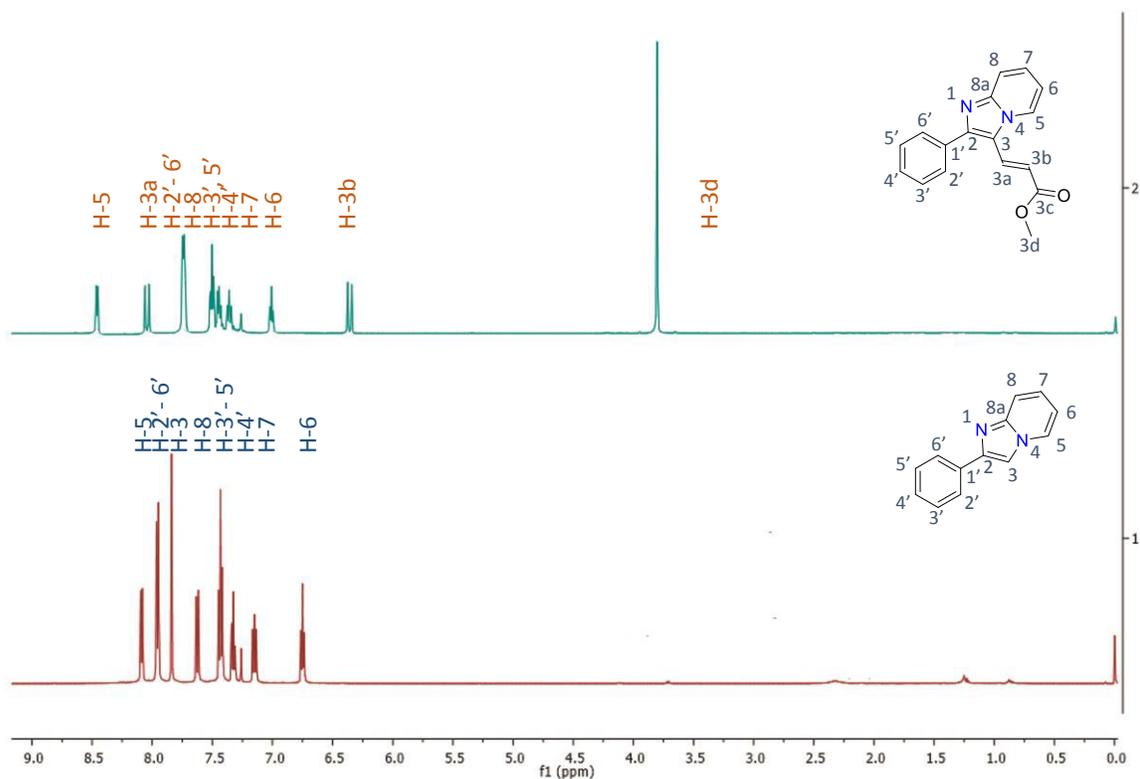
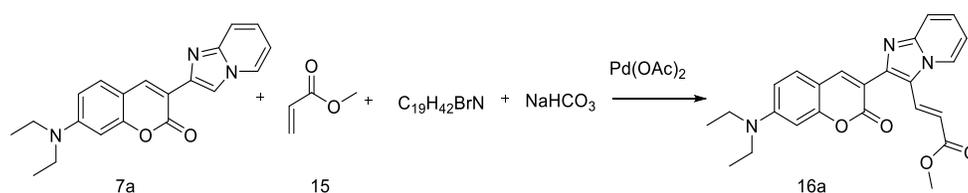


Figura 23. Comparación de espectros de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 las moléculas **7j** (abajo) y **16j** (Arriba).

Una vez obtenida la evidencia de la viabilidad de esta reacción en ausencia del sistema halogenado, se procedió a replicar la metodología con el derivado **7a** (Esquema 7). Sin embargo, después de 12 h de calentamiento, se observó poco avance al monitorear la reacción

⁸⁴ Balci, M. *Basic ^1H - and ^{13}C -NMR Spectroscopy*, First, USA, 2005.

por c.c.f. notando aun la presencia del compuesto **7a**, una serie de experimentos de RMN ^1H a 24, 48 y 72 h se llevaron a cabo, determinando que el máximo avance se obtiene en las primeras 48 h de reacción (Figura 24c), aun así, la reacción se mantuvo en calentamiento por siete días. En este punto, se da por concluida la reacción ya que no hay un avance considerable hacia el producto, el crudo se trató bajo el mismo proceso que el utilizado para purificar el derivado **16j**, obteniendo un rendimiento de 33% del producto **16a** y 48% del compuesto **7a** que no reacciona.



Esquema 7. Reacción de alqueniación directa para el compuesto 7-(dietilamino)-3-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2H-cromen-2-ona **7a**.

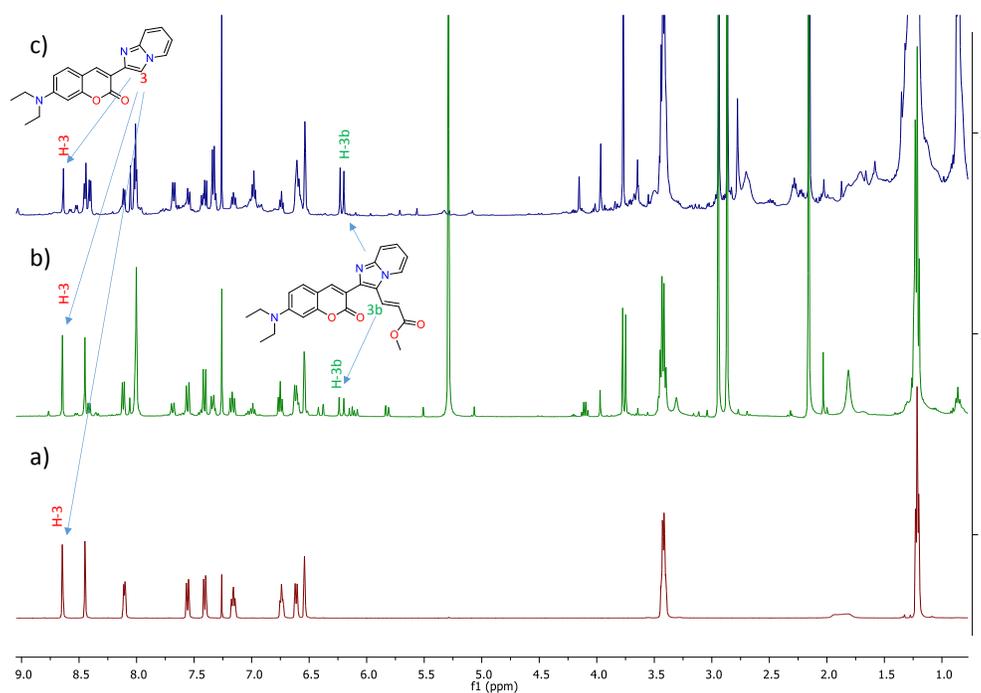


Figura 24. Espectros de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 del producto 7-(dietilamino)-3-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2H-cromen-2-ona **7a**: a) espectro referencia de **7a**; b) espectro de crudo de reacción a 24h; c) espectro de crudo de reacción a 48h.

5.3.2. Caracterización del producto 3-(2-(7-dietilaminocumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)acrilato de metilo (**16a**)

El producto **16a** fue asignado y caracterizado, por los experimentos de RMN ^1H y ^{13}C así como los experimentos de dos dimensiones: HMBC, HSQC, COSY y NOESY. En la Figura 25 se muestra el espectro de RMN de ^1H del producto **16a** donde se observa la generación del doble enlace representado por los dobletes en 6.19 y 8.01 ppm que corresponden a las señales H-3b y H-3a respectivamente, con J de acoplamiento de 16 Hz que indica la presencia del producto *trans*. En la Figura 26 se presenta el espectro de RNM de ^{13}C del mismo compuesto con las 22 señales esperadas para la molécula. La Figura 27 del experimento de HSQC, permite asignar las señales de carbono correspondientes a cada hidrógeno. Finalmente, en experimento HMBC de la Figura 28, el H-3d en 3.76 ppm del metilo, es clave para asignar el C-3c del carbonilo que aparece a campo bajo (167.73 ppm), mismo que a su vez, proporciona la interacción a tres enlaces de distancia con la señal vinílica H-3a, por otro lado, la señal vinílica de H-3b tendría únicamente una interacción con el átomo de carbono C-3, lo que coincide con el espectro mostrado.

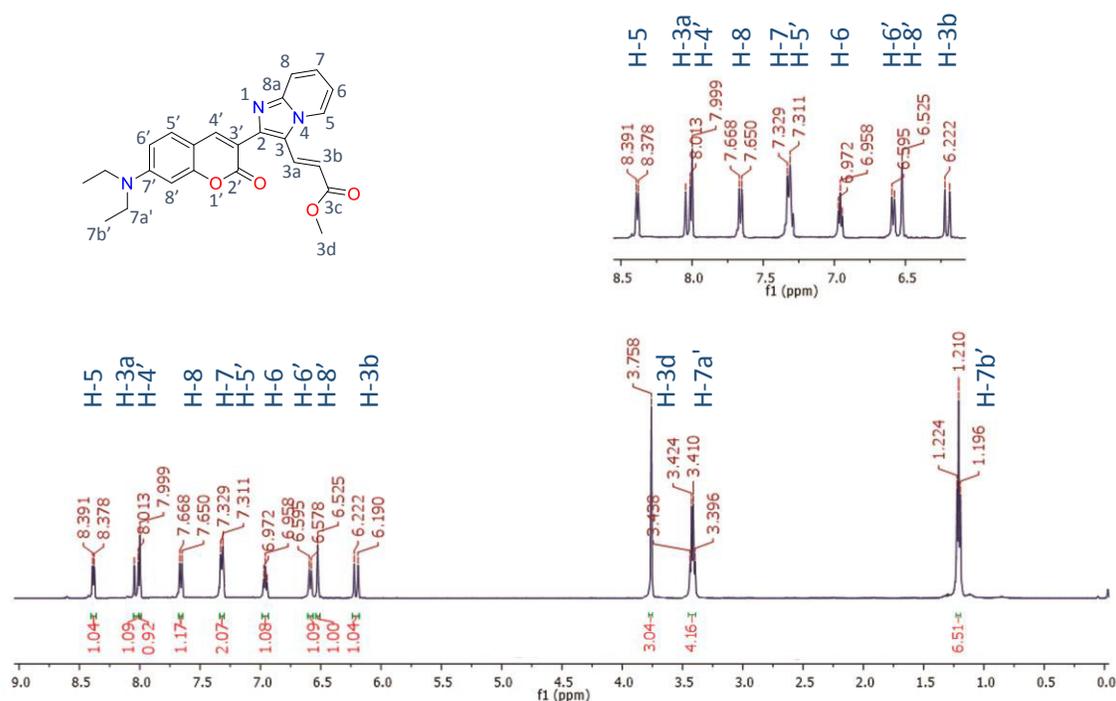


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 del producto **16a**.

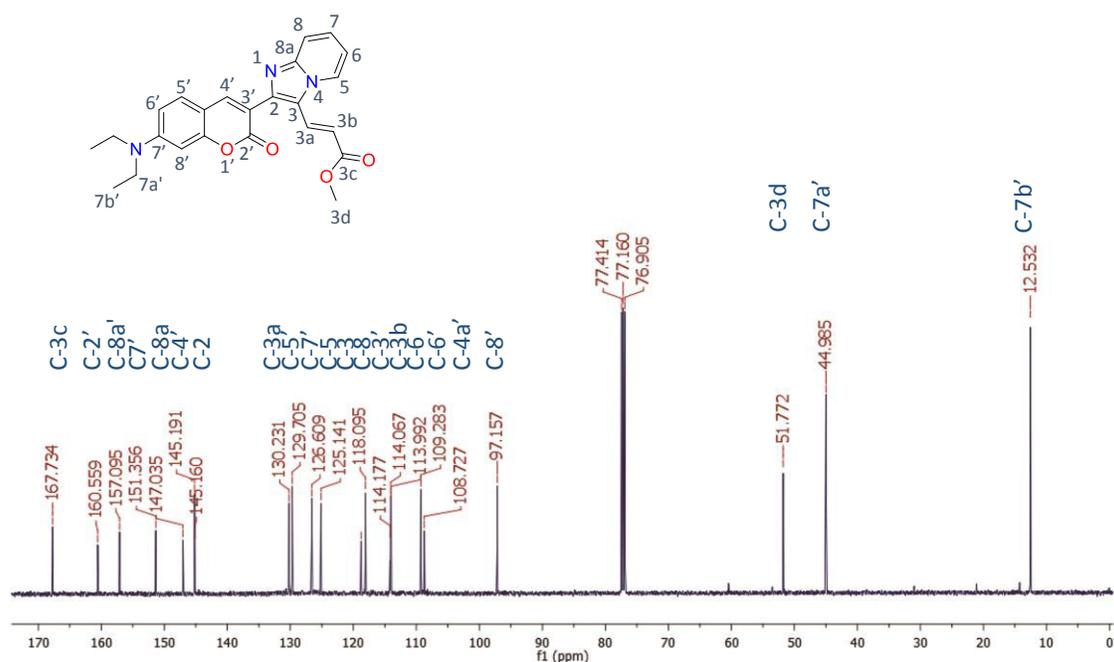


Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C 125 MHz en CDCl_3 del producto **16a**.

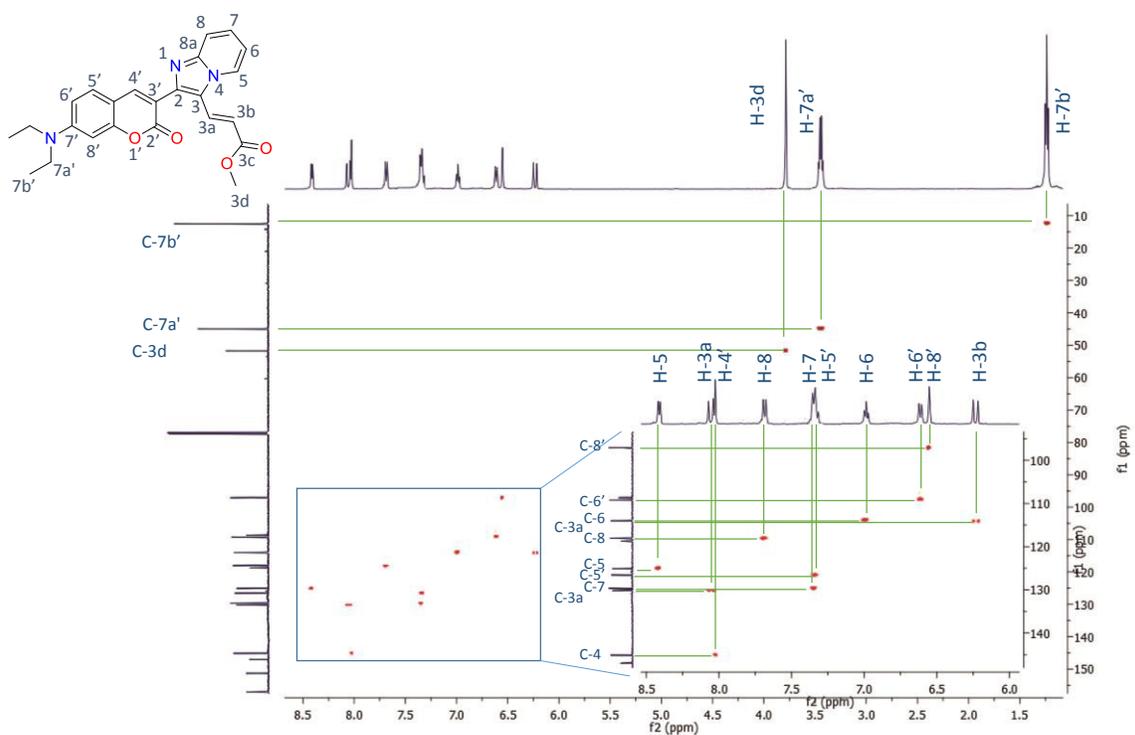


Figura 27. Espectro de RMN de dos dimensiones HSQC en CDCl_3 del producto **16a**.

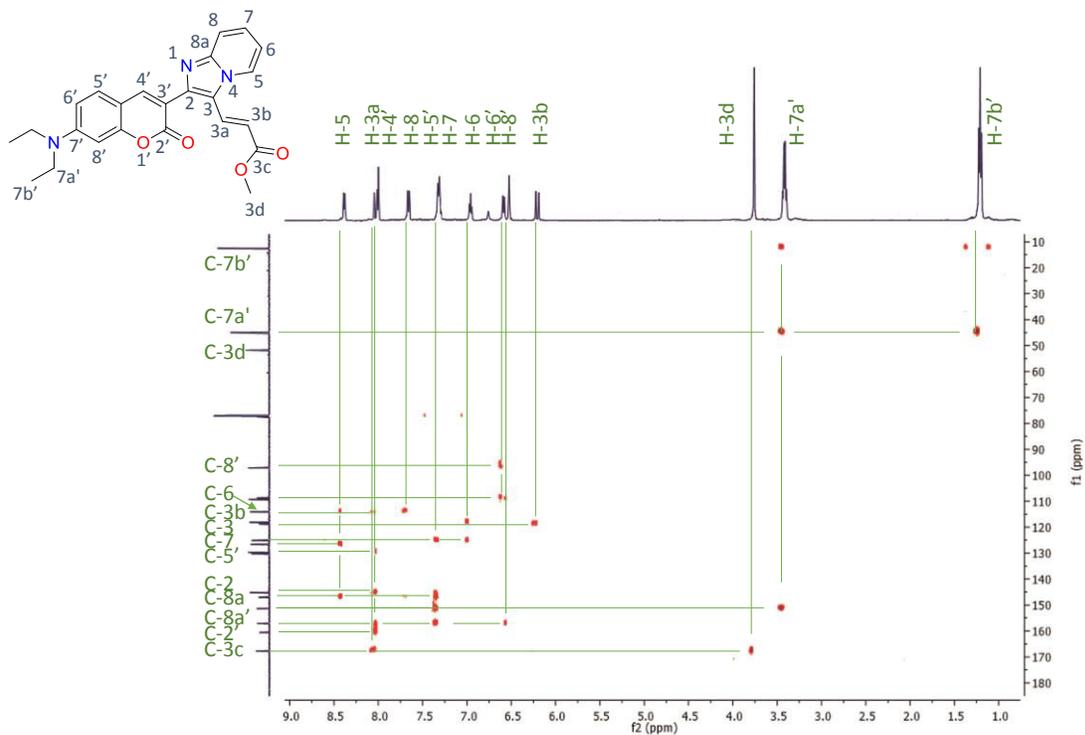


Figura 28. Espectro de RMN de dos dimensiones HMBC en $CDCl_3$ del producto **16a**.

De igual manera se analizó el compuesto por la técnica de espectrometría de masas de tipo electrospray acoplado a un analizador de tiempo de vuelo (ESY/TOF) donde se encontró la masa experimental de 418.1770 de la molécula protonada (Figura 29).

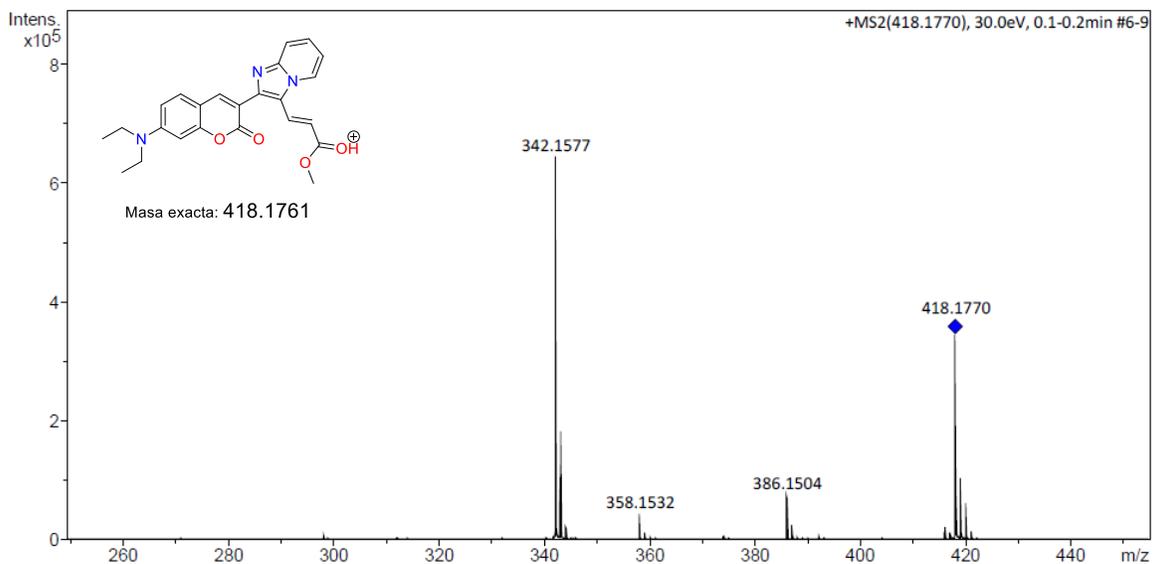


Figura 29. Cromatograma de MS por técnica ESY/TOF del producto **16a**.

5.3.3. Optimización de las condiciones de reacción para la alquenilación directa

Debido al bajo rendimiento obtenido en la alquenilación del derivado **7a**, se buscó mejorar las condiciones de reacción variando la base, el agente de transferencia y el catalizador, además, se probaron diferentes sistemas 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo. En la Tabla 14 se presenta el resumen de los experimentos realizados.

Tabla 14. Reacciones de alquenilación directa para los derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo

Exp.	Imidazo	Alqueno	Base	AT	Catalizador	(%)R		
1	7a imidazo[1,2- <i>a</i>]pirinina	Acrilato de metilo	NaHCO ₃	Bromuro de Hexadeciltrimetilamonio (C ₁₉ H ₄₂ BrN)	PdCl ₂ (15%)	22		
2					Dicloro-N,N,N',N'- (Tetrametiletildiamin a) de paladio (II) (15%)	18		
3					Pd(OAc) ₂ (20%)	27		
4					Pd(OAc) ₂ (30%)	30		
5				----	----	---		
6				Acetato de tetrabutilamonio (C ₁₈ H ₃₉ NO ₂)	---			
7				Anhídrido maléico	CaCO ₃	Bromuro de Hexadeciltrimetilamonio (C ₁₉ H ₄₂ BrN)	Pd(OAc) ₂ (15%)	---
8				Anhídrido bromomaléico				---
9								18
10								K(CH ₃) ₃ CO
11	7b 7-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina	Acrilato de metilo	NaHCO ₃	Bromuro de Hexadeciltrimetilamonio (C ₁₉ H ₄₂ BrN)	Pd(OAc) ₂ (15%)	20		
12	7c imidazo[1,2- <i>a</i>]tiazol					---		
13	7d 7-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidina					8		
14	7e imidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidina					---		

En los experimento 1 y 2 se probó la variación de catalizador utilizando cloruro de paladio (PdCl_2) y dicloro- N,N,N',N' -(Tetrametiletilendiamina) de paladio (II) respectivamente, se utilizó 15% del catalizador al igual que en la prueba inicial con acetato de paladio, aunque en ambas reacciones hubo transformación, el rendimiento obtenido fue inferior en ambos casos que al utilizar el $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Los experimentos 3 y 4 comparan un aumento en el catalizador de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, de 20 y 30 % respectivamente, notando un ligero aumento en el resultado. Sin embargo, es únicamente proporcional al aumento de la concentración del catalizador. El experimento 5 presentó la ausencia del agente de transferencia, mientras que en el experimento 6 se utilizó el acetato de tetrabutilamonio, en ninguno de estos experimentos se obtuvo transformación. En los experimentos 7 y 8 se cambió el alqueno utilizado, probando con anhídrido maléico y anhídrido bromomaléico sin obtener resultado favorable. El uso de carbonato de calcio (CaCO_3) y *t*-butóxido de potasio en los experimentos 9 y 10 presentaron transformación, sin embargo, esta fue inferior que al utilizar el NaHCO_3 . Finalmente, en los experimentos 11 a 14 se cambiaron los sistemas 2-cumaril-imidazo[1,2-*a*]heterociclo bajo las condiciones iniciales, de estos, únicamente el experimento 11 y 13 generaron el producto deseado, aunque con rendimientos bajos, 20 y 8% para los productos **16b** y **16d** respectivamente, mismos que se ven representados en las Figuras 30 y 31 con las señales características de H-3d en 3.76 y 3.78 ppm respectivamente.

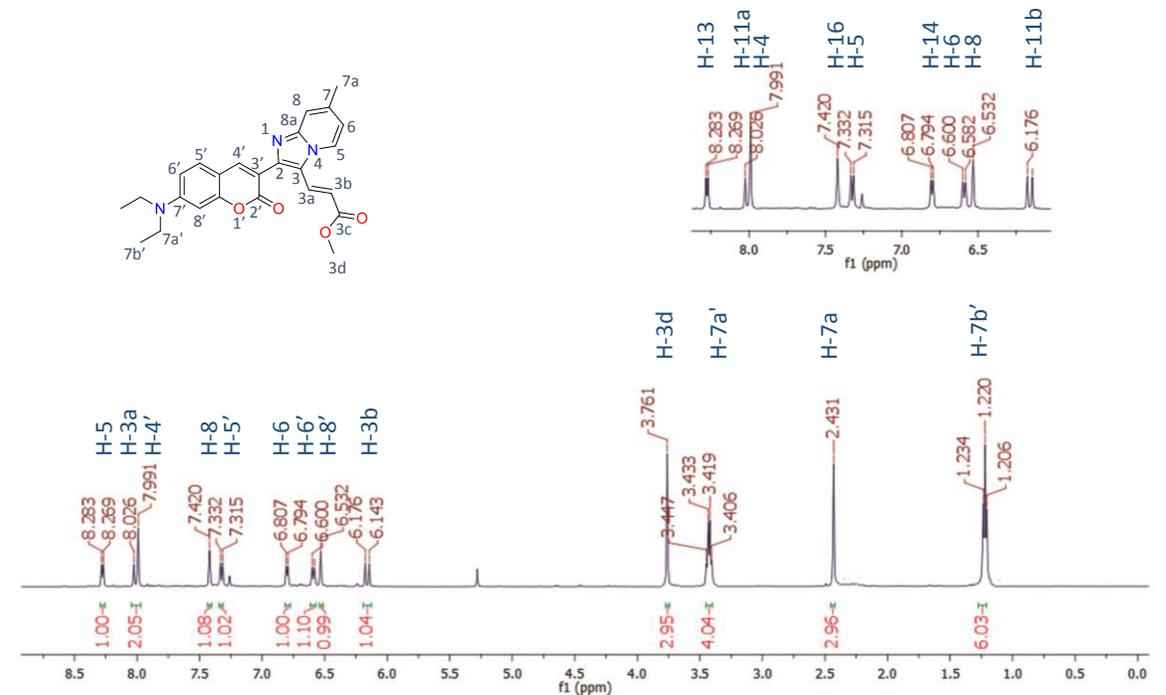


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 del producto **16b**.

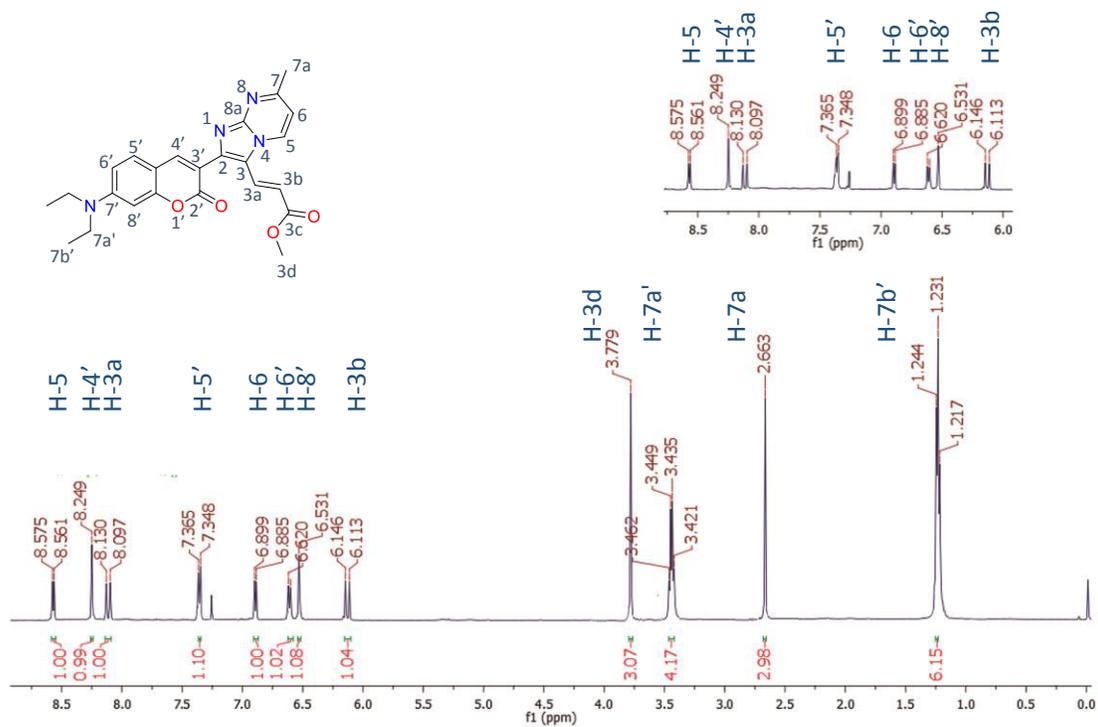


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 del producto **16d**.

5.4. Reacción de Heck

5.4.1. Bromación de los compuestos 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo

Con la finalidad de incrementar el rendimiento de la reacción, se exploró el uso de la reacción de Heck, fue necesario la bromación de los sistemas 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo. En esta etapa y de acuerdo con la experiencia de bromaciones en etapas anteriores, se probaron tres fuentes de bromo para llevar a cabo la reacción, las reacciones se realizaron simultáneamente utilizando viales de 5 mL en parrilla de calentamiento con disco multiposos. La bromación con NBS en medio ácido,⁸⁵ esta reacción se probó a diferentes temperaturas como se reporta en la Tabla 15 (Experimentos 1 a 3), donde a 25 °C no se presentan cambios, incluso después de 24 horas de agitación, en cambio al aumentar la temperatura a 60 °C, después de 2.5 h de monitoreo por c.c.f. se observó la generación de 2 productos, sin embargo uno de estos se solapa con la materia prima ocultando la presencia de esta. Un experimento de RMN de ¹H fue realizado al crudo de reacción a 2.5 h (Figura 32) en el que se observan 3 sistemas de señales, las señales en 8.7 y 8.4 ppm. corresponden al reactivo **7a** que no reaccionó, la señal en 8.03 ppm representa la señal H-4' del monobromado esperado, mientras que la señal de 8.12 ppm que se solapa con el sistema anterior, pertenece al H-4' de la especie dibromada **18a'**.

⁸⁵ Paudler, W. W.; Blewitt, H. L. Ten electron nitrogen heterocyclic compounds. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1–4

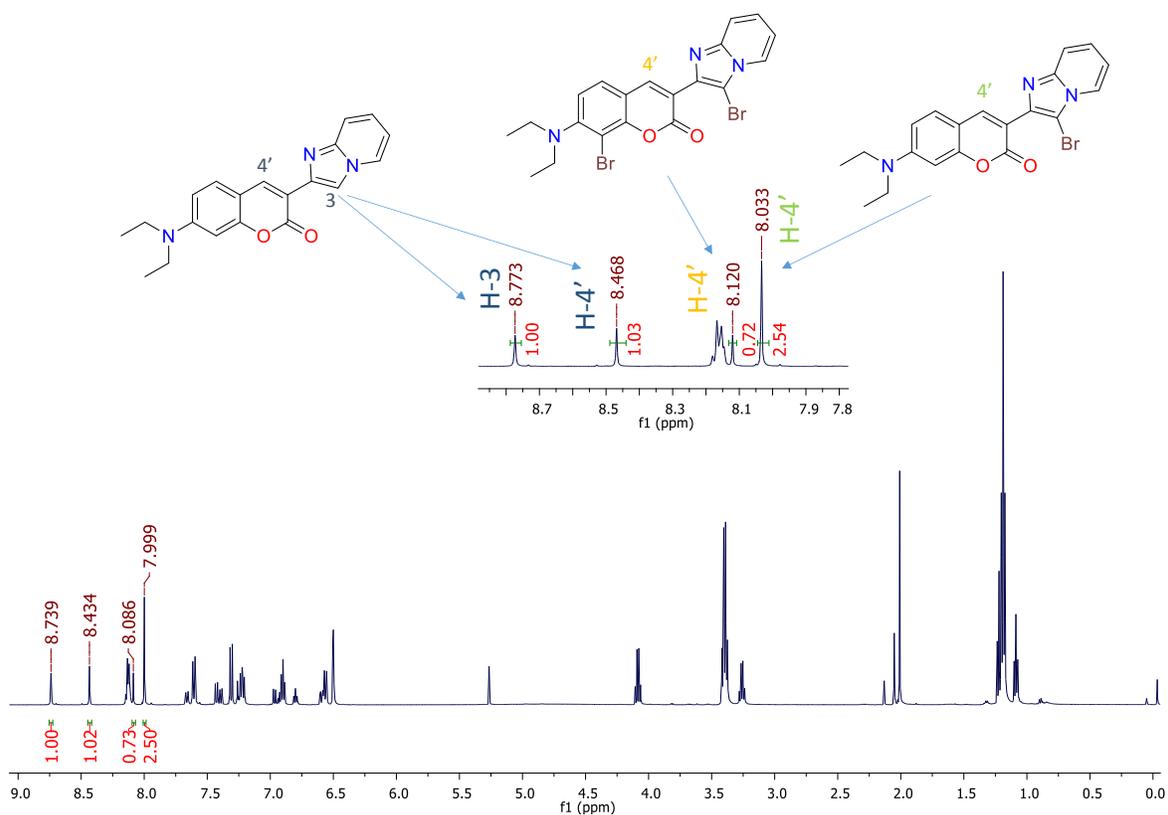
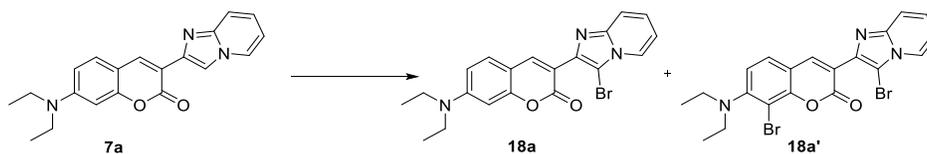


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 del crudo de reacción para la bromación del derivado **7a**.

Tabla 15. Reacciones de bromación para los derivados 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo.



Experimento	Halogenante (eq)	Disolvente	T (°C)	t (h)	%R 18a	%R 18a'
1	NBS (1.5)	EtOH	25	24	---	---
2			60	2.5	59	15
3			78	2.5	50	28
4	CuBr ₂ (1.5)	Acetonitrilo	25	24	---	---
5			60	2.5	50	35
6			83	2.5	45	47
7	Br ₂ (1.5)	Ac. acético	25	24	63	12
8			2	55	40	
9	Br ₂ (1.1)	50	1	78	22	
10 ^a			5 (min)	97	---	

^a La adición del Br₂ se llevó a cabo a 50 °C.

En los experimentos 4 a 6 de la Tabla 15, se presenta el uso del CuBr₂ como agente bromante,⁸⁶ en estos experimentos se observó un comportamiento similar a la metodología anterior, incluso, en estos experimentos se tiende a generar una cantidad casi igual del producto dibromado con respecto a monobromado. En el experimento se 7 utilizó bromo molecular (Br₂) como agente bromante en ácido acético como disolvente,⁸⁵ en donde incluso sin calentamiento se obtiene una transformación casi completa en 24 horas, sin embargo, el problema de la dibromación persiste y el aumentar la temperatura, aumenta la cantidad de la especie dibromada (Experimento 8). Para el experimento 9, se redujeron los equivalentes de bromo de 1.5 a 1.1 intentando controlar la dibromación, pero ambas especies, aunque en mayor proporción la monobromada, sigue apareciendo bajo estas condiciones. Finalmente, y recordando la optimización de la etapa II de síntesis, se probaron las mismas condiciones de reacción añadiendo el bromo molecular a la mezcla del compuesto **7a** en ácido acético previamente calentada a 50 °C, la adición provocó una precipitación instantánea de un sólido café en el vial, la reacción se mantuvo en calentamiento y agitación por 5 minutos y se analizó el sólido observando una transformación completa con únicamente el producto monobromado.

5.4.2. Caracterización de los productos de bromación

La reacción fue neutralizada y precipitada con solución de NaOH al 10%, el sólido se filtró y se separó por columna cromatográfica en sistema 70:30 Hex/AcOEt para elucidar la estructura del producto bromado y la dibromación. En la Figura 33 se presenta el experimento de RMN ¹H del producto monobromado, en este espectro se resalta principalmente la ausencia del H-3 en 8.74 ppm que corresponde a la posición bromada, el resto de las señales coinciden con las esperadas para el producto, siendo indicativas la señales de los singuletes H-4' y H-8' en 8.03 y 6.53 ppm respectivamente para el núcleo de cumarina y de los tripletes H-6 y H-7 en 6.93 y 7.25 ppm respectivamente para el núcleo de imidazo[1,2-*a*]piridina. El espectro de ¹³C de la Figura 34 muestra las 18 señales de los carbonos presentes en la molécula, En la Figura 35 el espectro COSY presenta las interacciones entre los hidrógenos

⁸⁶ Xia, J.; You, S. Synthesis of 3-haloindolizines by Copper (II) halide mediated direct functionalization of indolizines. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1187–1190.

H-5' y H-6', además de las interacciones entre H-5, H-6, H-7 y H-8 correspondientes al núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina. Con el experimento HSQC de la Figura 36 se asignaron los carbonos unidos directamente a los hidrógenos, mientras que en la Figura 37 del espectro de HMBC se puede destacar las señales de los hidrógenos que proporcionan las interacciones con los carbonos cuaternarios; H-4' interaccionando con C-2, C-2' y C-8a'; H-5' que permite la asignación del C-7; H-6' interactuando con el carbono C-4a' y el hidrógeno H5 que permite asignar a C-8a. Además, se corroboró la molécula por el experimento de gases masas de la Figura 38 donde la masa teórica esperada es de 412.0655 y se obtuvo una masa experimental de 412.0640.

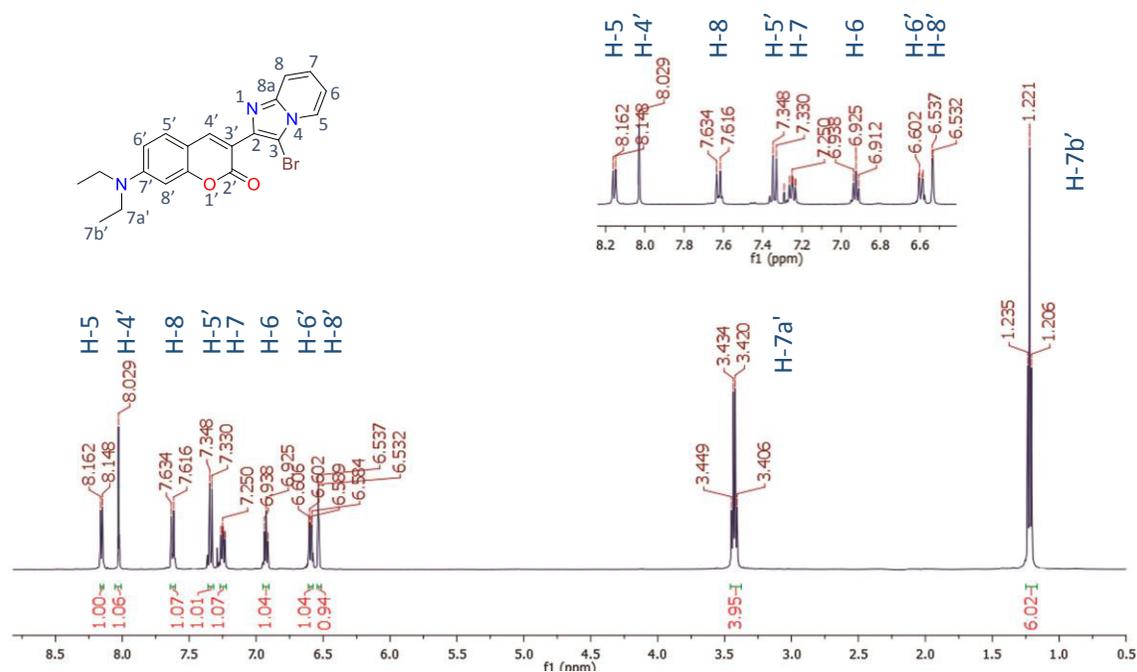


Figura 33. Espectro de RMN de ¹H 500 MHz en CDCl₃ producto 18a.

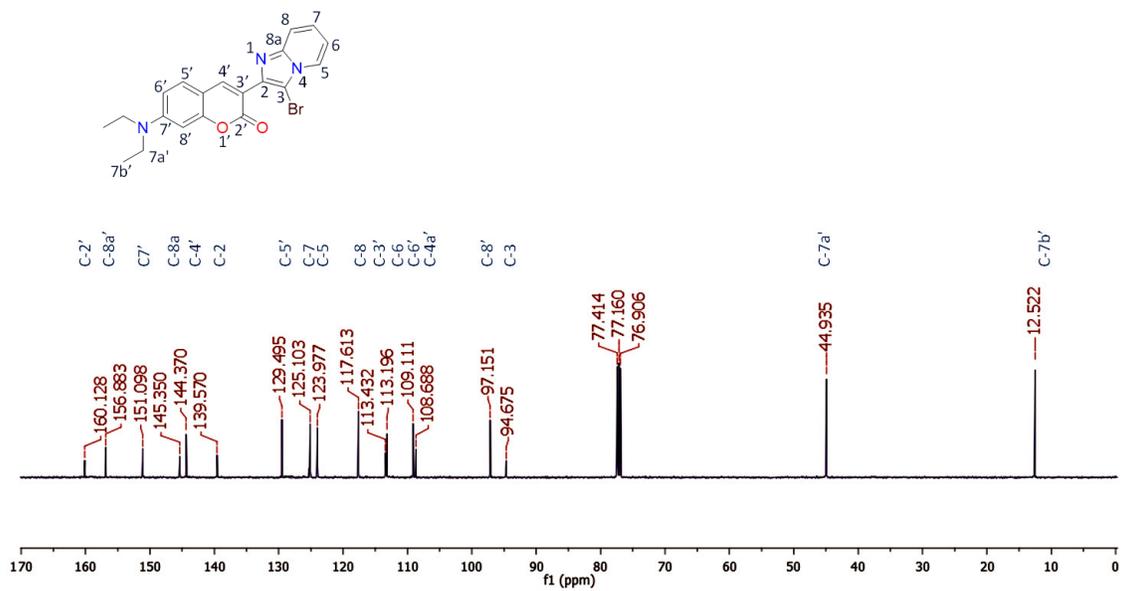


Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C 125 MHz en CDCl_3 del producto 18a.

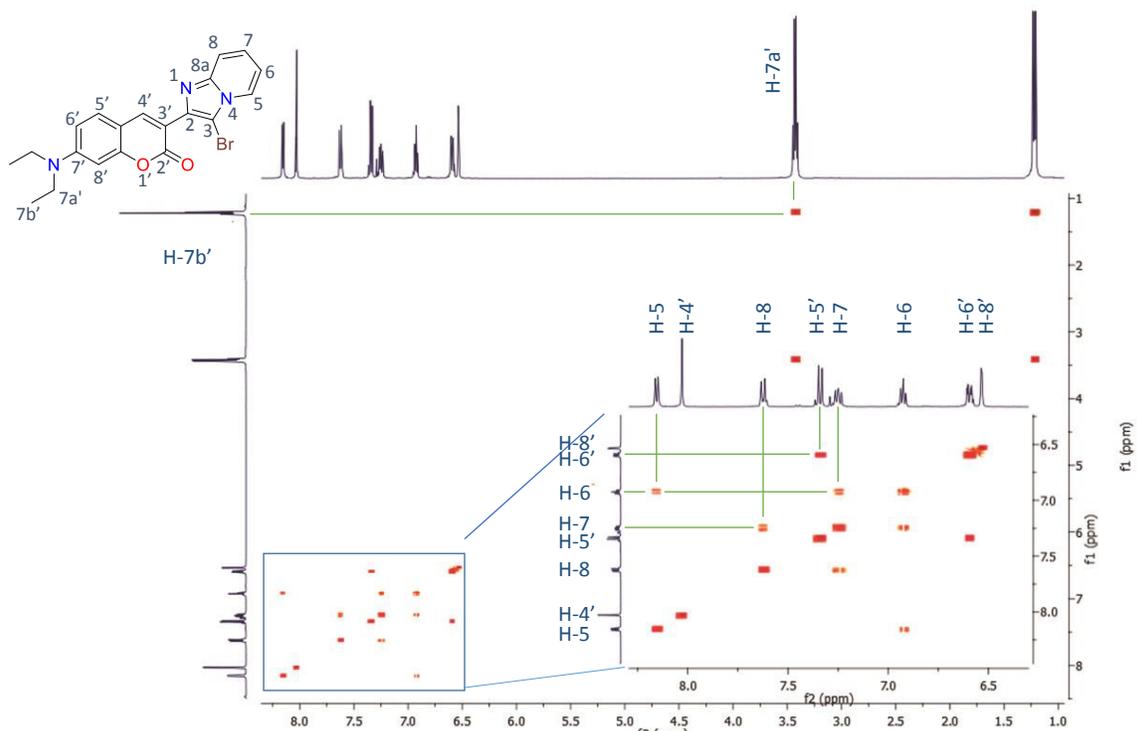


Figura 35. Espectro de RMN de dos dimensiones COSY en CDCl_3 18a.

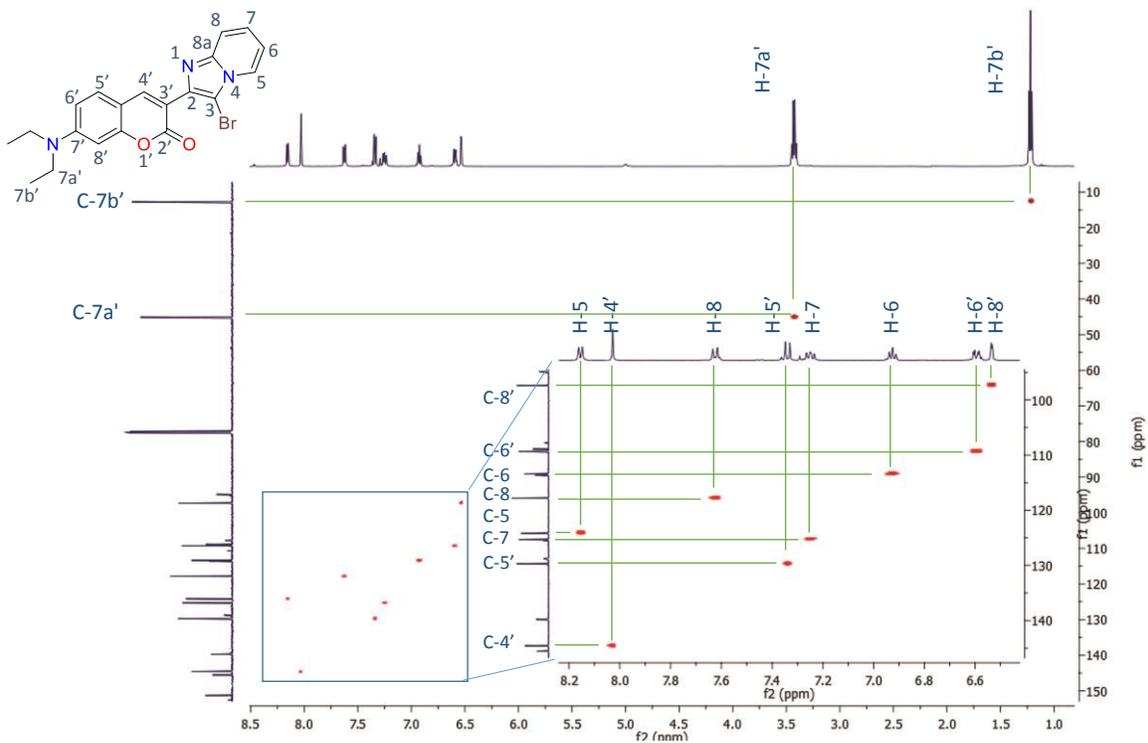


Figura 36. Espectro de RMN de dos dimensiones HSQC en $CDCl_3$ **18a**.

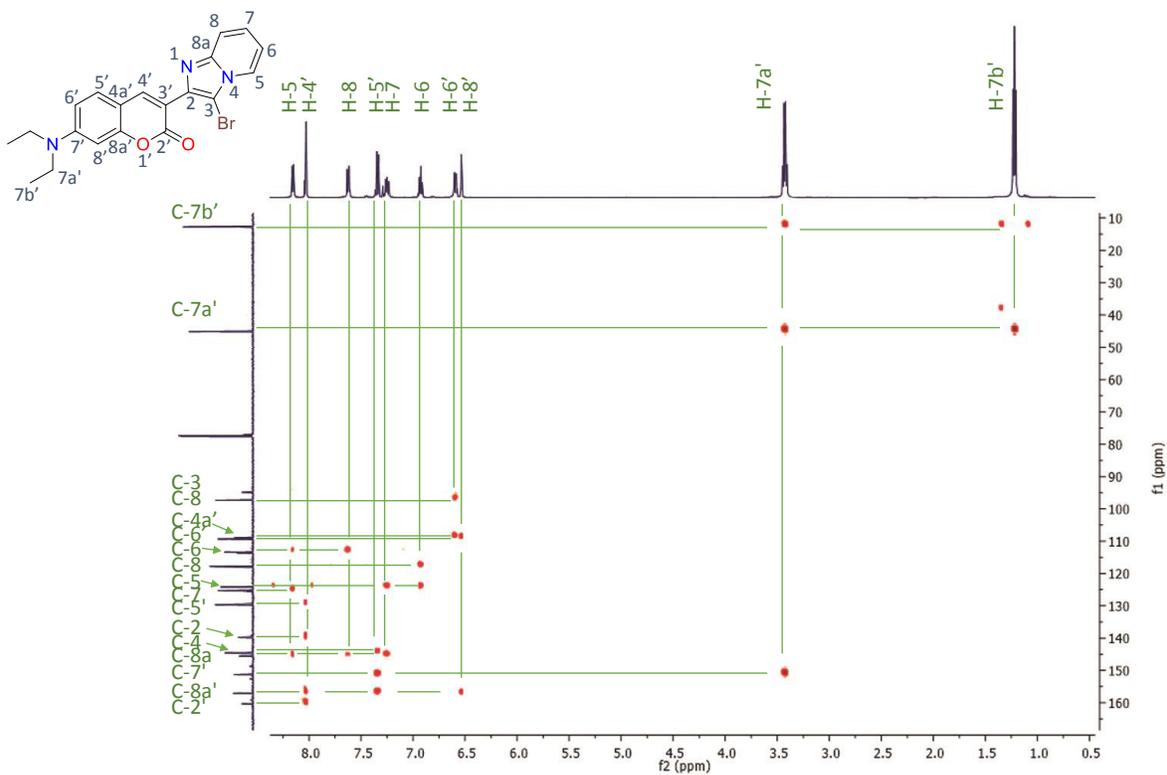


Figura 37. Espectro de RMN de dos dimensiones HMBC en $CDCl_3$ **18a**.

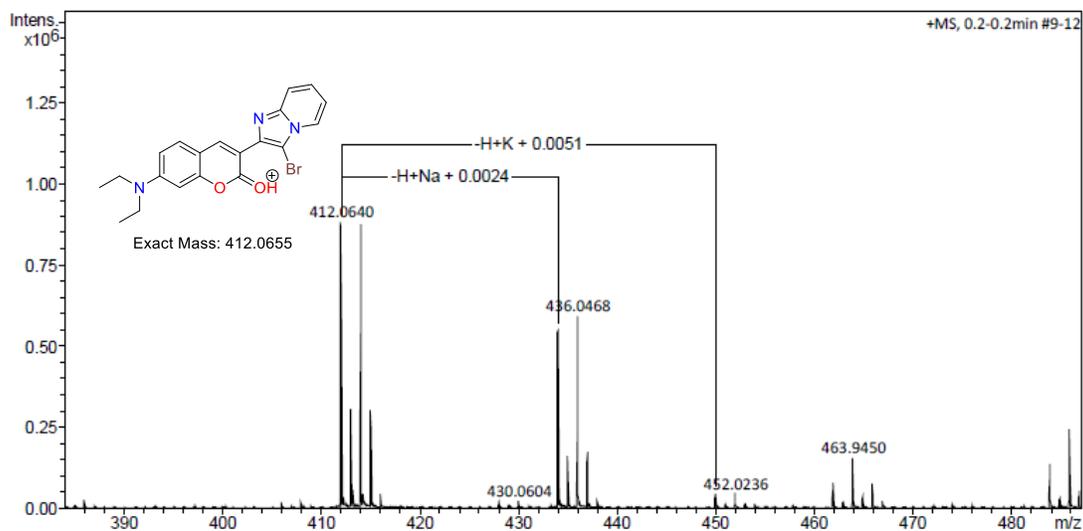


Figura 38. Cromatograma de MS por técnica ESI/TOF del producto 18a.

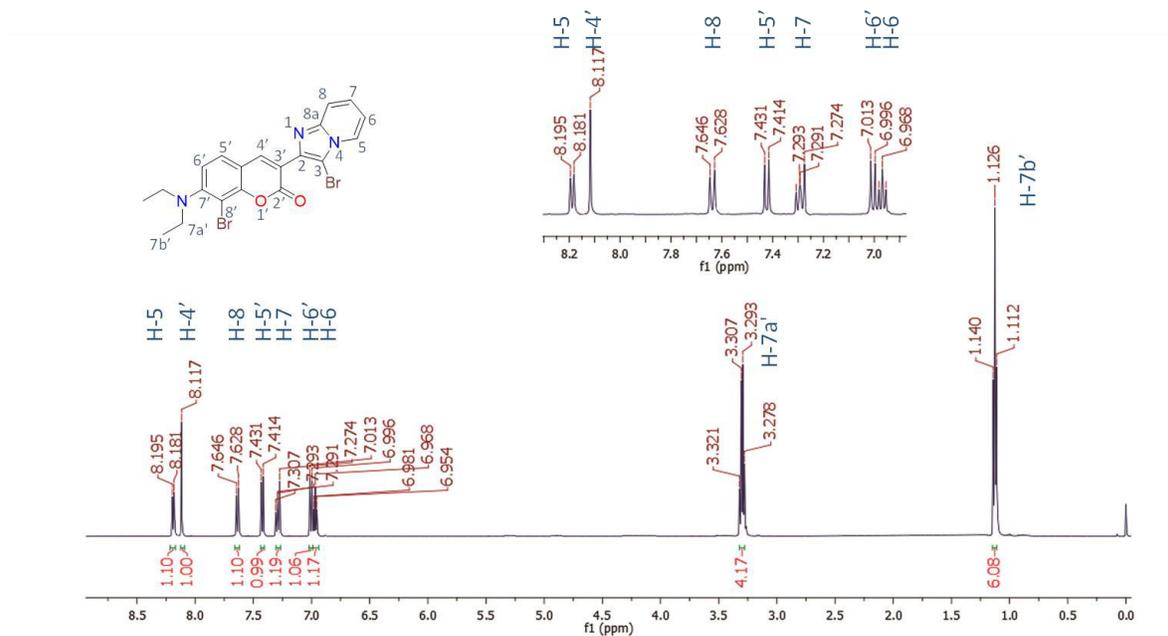


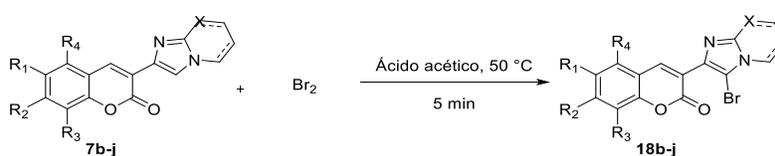
Figura 39. Espectro de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 del producto 18a'.

5.4.3. Síntesis de los derivados 2-(cumarin-3-il)-3-bromoimidazo[1,2-a]heterociclo

Una vez que se estableció la metodología, se procedió a analizar el alcance de la metodología en los derivados **7b-j**, los resultados se presentan en la Tabla 16 donde se observó un comportamiento parecido para todos los derivados, todos precipitaron al momento de agregar el bromo molecular a una mezcla previamente calentada a $50\text{ }^\circ\text{C}$, en algunos casos se presentó

una pequeña cantidad del subproducto de dibromación que no fue posible aislar debido a la baja concentración y su solución con un remanente de materia prima sin reaccionar, por lo que fue necesario purificar las reacciones utilizando una columna cromatográfica. Sin embargo, la metodología demostró ser reproducible en diferentes sistemas con rendimientos relativamente altos. Los experimentos 3 y 5 presentaron, al monitorear por c.c.f. una señal que sigue el patrón del resto de los experimentos, no obstante, al separar el crudo por columna cromatográfica, no se logró aislar una cantidad suficiente para ser caracterizada. Del experimento 7 no se logró obtener evidencia del producto, se recuperó un 40% de materia prima de la reacción. En el experimento 8, se observó una dibromación casi de la misma proporción de la monobromación, está impulsada por el sustituyente etoxilo, que dirige a la posición *para* en el anillo del núcleo cumarínico, obteniendo un 40% de una estructura que coincide con la correspondiente al producto **18i** del experimento 9. El experimento 10 generó el producto esperado, sin embargo, en este se observó descomposición del compuesto si se mantiene en diclorometano.

Tabla 16. Reacciones de bromación para los derivados imidazo[1,2-*a*]heterociclo.

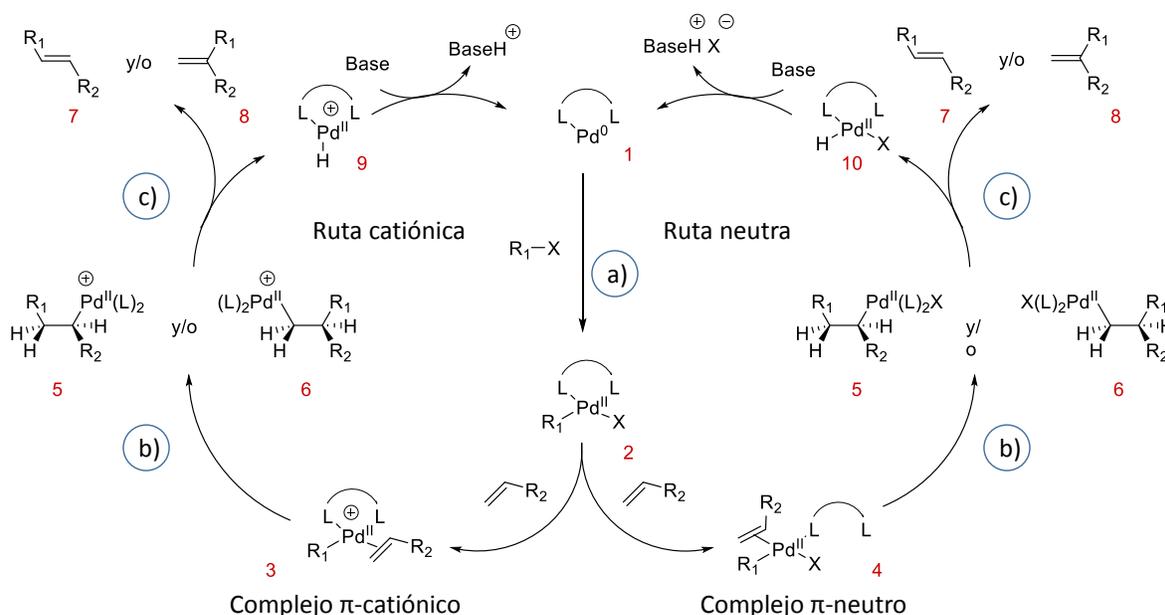


Experimento	imidazo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Rend. 18a-j (%) ^R
1	7a	H	NEt ₂	H	H	18a (97)
	Imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina					
2	7b	H	NEt ₂	H	H	18b (95)
	4-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina					
3	7c	H	NEt ₂	H	H	18c (80)
	imidazo[1,2- <i>a</i>]tiazol					
4	7d	H	NEt ₂	H	H	18d (92)
	4-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidina					
5	7e	H	NEt ₂	H	H	18e (81)
	imidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidina					
6	7f	H	H	H	H	18f (98)
	imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina					
7	7g	Br	H	H	H	---
	imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina					
8	7h	H	H	OEt	H	18h (56) 18i (40) ^a
	imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina					
9	7i	H	H	OEt	Br	18i (89)
	imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina					
10	7j	---	----	---	---	18j (78)
	2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina					

^a En el experimento se presenta el porcentaje de dibromación obtenido que corresponde al compuesto 18i.

5.4.4. Generalidades de la reacción de Heck

La reacción de Heck consiste en la arilación o alquenilación de olefinas catalizada con Pd^0 al utilizar triflatos, halogenuros de arilo o alqueno en presencia bases, generalmente aminas y fosfinas.⁸⁷ La reacción de Heck considera tres etapas importantes, una adición oxidante (Esquema 8a). En el segundo paso (Esquema 8b), las condiciones utilizadas determinan el mecanismo de reacción, mientras que el uso de halogenuros de alquilo y base generan una vía de mecanismo neutro, el uso de triflatos o halogenuros de arilo con adición de sales de plata generan una vía de reacción catiónica, la diferencia entre estas vías de reacción radica en la disociación del ligando bidentado o el halogenuro en los complejos- π formados 3 o 4, generalmente, se atribuye un mejor control de la selectividad a la vía catiónica. La coordinación del complejo de Pd^{II} al doble enlace del alqueno es seguida de la inserción *syn* del mismo, obteniendo cualquiera de los complejos σ -alquil- Pd^{II} 5 o 6. Finalmente una *syn*- β eliminación del hidruro (*syn*) en los complejos σ -alquil- Pd^{II} genera a los productos 7 u 8 (Esquema 8c).⁸⁸



Esquema 8. Mecanismo para la reacción de Heck.

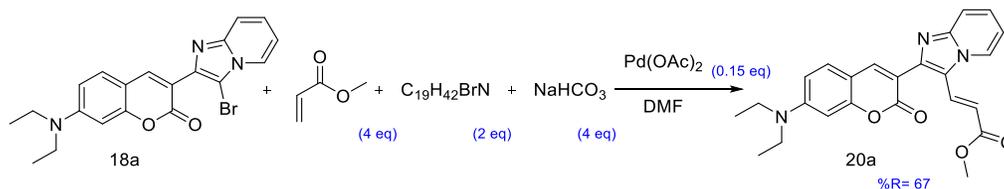
⁸⁷ Kürti, L.; Czako, B. *Strategic application of named reactions in organic synthesis*; San Francisco, 2005.

⁸⁸ Beller, M.; Cartney, D. M.; Guiry, P. J. Cross coupling reactions in organic synthesis themed issue the asymmetric Heck and related reactions w. *Chem Soc Rev* **2011**, *40*, 5122–5150.

En la reactividad de los sustratos, los reportes apuntan a que las olefinas con grupos electroattractores tienen una velocidad de reacción mayor, en contraste, un alto grado de sustitución en las olefinas genera una disminución en la reacción. Con respecto al halogenuro de arilo, la reacción procede con mayor velocidad con aquellos sistemas que son activados por la proximidad de grupos electroattractores.⁸⁹ Los ligantes utilizados tienen gran relevancia, generalmente se prefieren los ligantes bidentados con un bajo ángulo de quelación, lo que permite un aumento en la etapa determinante de reacción, la adición oxidante.⁹⁰

5.4.5. Reacción tipo Heck bajo las condiciones de alquenilación directa

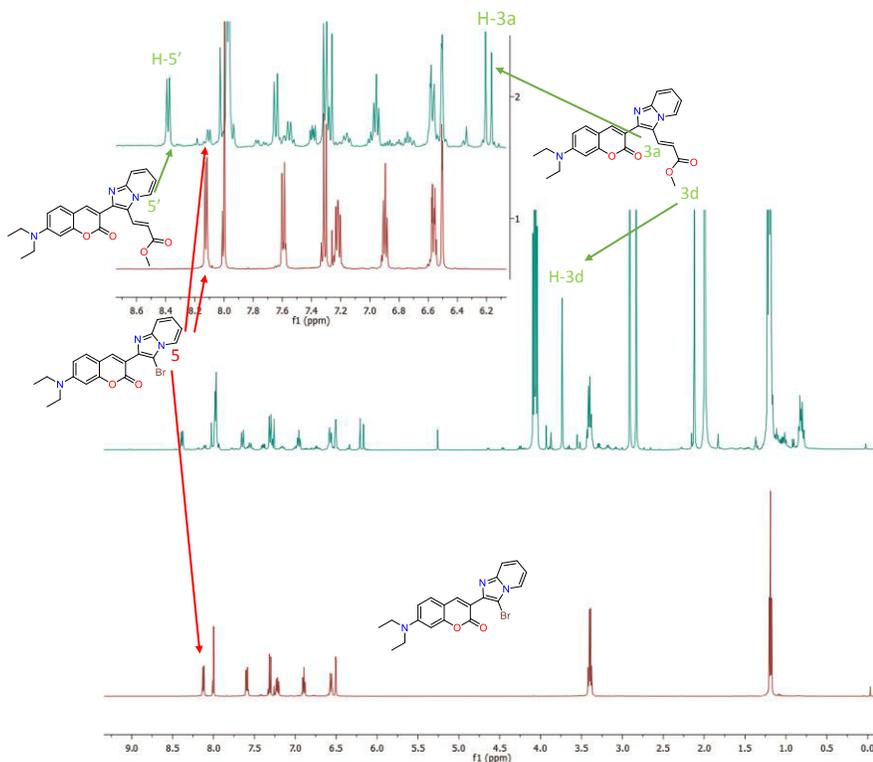
En esta sección se llevó a cabo la reacción de Heck, no obstante, como primer experimento, se decidió probar como medida de comparación, las mismas condiciones utilizadas en la alquenilación directa, pero esta vez usando el derivado imidazo bromado **18a** (Esquema 9), la reacción que fue monitoreada por c.c.f. y experimentos de RMN, una alícuota de la reacción a 24 h presentó una transformación casi completa de la reacción como se observa en la Figura 40, la reacción se mantuvo en calentamiento por 48 h en total, después de esto la reacción no presenta un considerable avance, al purificar la reacción, se obtuvo un aumento en el producto, obteniendo un 67% de rendimiento aun cuando el crudo de reacción muestra una transformación casi completa, lo que motivó a buscar mejores condiciones de reacción.



Esquema 9. Reacción de alquenilación para el compuesto 2-(cumarin-3-il)-3-bromoimidazo[1,2-*a*]piridina **18a**.

⁸⁹ Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions. *chem. rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.

⁹⁰ Dounay, A. B.; Overman, L. E. The asymmetric intramolecular Heck reaction in natural product total synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2963.

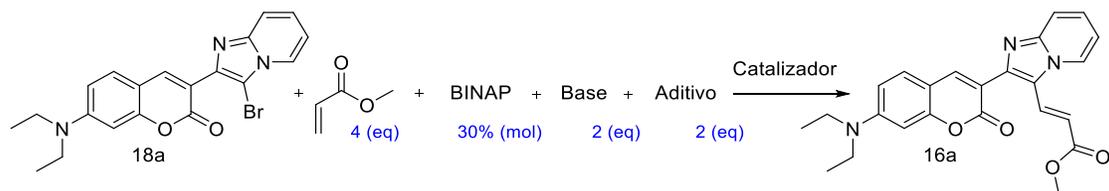


*Figura 40. Comparación de espectros de RMN ^1H para la reacción de Heck utilizando las condiciones iniciales: espectro del derivado **18a** (rojo), crudo de reacción a 24h (azul).*

5.4.6. Optimización de condiciones para la reacción de Heck

Después de realizar algunas pruebas para generar los productos objetivo **16a-j**, se probaron las condiciones de Heck, de acuerdo con la bibliografía anteriormente citada. También, se eligieron variar algunas condiciones de reacción basados en los experimentos previos de la alquienilación directa, donde uno de los problemas es el proceso de purificación, por lo que se buscó cambiar el disolvente, además de variar la base y probar la mejor opción de entre tres catalizadores, los sustratos base fueron: el derivado **18a** como halogenuro de heteroarilo, como olefina base se utilizó el acrilato de metilo, además de utilizar la (+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaphthyl (rac-BINAP) como ligante bidentado, relacionado con altos rendimientos en la bibliografía.^{90, 88} Los experimentos fueron monitoreados por 48 h, la Tabla 18 resume los resultados de los experimentos realizados.

Tabla 17. Optimización de condiciones para la reacción de Heck de los derivados 2-(cumarin-3-il)-3-bromoimidazo[1,2-*a*]heterociclo



Experimento	Disolvente	Base	Aditivo	Catalizador	T (°C)	%R
1	DMF		----			70
2				Pd(OAc) ₂ (15%)	100	78
3	Dioxano					85
4	THF				66	60
5		NaHCO ₃	Ag(OAc) ₂	PdCl ₂ (15%)		80
6	Dioxano			Dicloro-N,N,N',N'- (Tetrametiletilendiamin a) de paladio (II) (15%)	100	66
7		CaCO ₃		Pd(OAc) ₂ (15%)		85
8		<i>t</i> -BuOK		Pd(OAc) ₂ (15%)		67
9		CaCO ₃		Pd(OAc) ₂ (15%)		87

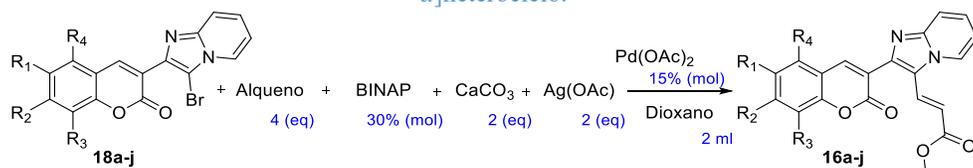
En los experimentos 1 y 2 de la Tabla 17, se contrasta el uso del aditivo Ag(OAc)₂ que disocia el halógeno en el producto de la adición oxidante y ayuda a incrementar la velocidad de reacción, en estos experimentos se observó un aumento del rendimiento al agregar el aditivo. Aunque el rendimiento fue mejor que el obtenido con las condiciones de la alquienilación directa, el uso de DMF como disolvente es problemático al emplear varios pasos de purificación para eliminar los residuos, por lo que se probaron los disolventes 1,4-dioxano y THF anhidros, de estas pruebas, el uso de 1,4-dioxano fue la mejor al simplificar la purificación del producto. Bajo estas condiciones, el crudo fue tratado con extracciones de diclorometano/solución saturada de NaHCO₃ y una purificación por columna cromatográfica en sistema 80:20 Hex/AcOEt, obteniendo un rendimiento de 82%. Los experimentos 3, 5 y 6 comparan el uso de catalizadores de paladio, para estas pruebas el Pd(OAc)₂ resultó ser mejor. De entre las bases probadas, el carbonato de calcio (CaCO₃) resulto ser más eficiente que el NaHCO₃ y el *t*-BuOK (Experimentos 3, 7 y 8). Finalmente, en el experimento 9, se llevó a cabo una prueba combinando las mejores condiciones de las comparaciones realizadas, Ag(OAc)₂, 1,4-dioxano, CaCO₃ y PdCl₂ obteniendo un rendimiento de 87%.

5.4.7. Síntesis de los derivados 3-(2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-*a*]heterociclo)-acrilato de metilo

A continuación, se procedió a replicar la metodología obtenida con los diferentes derivados **16a-j**, como se observa en la Tabla 18, no todos los experimentos generaron la transformación esperada, incluso se mantuvieron en calentamiento por 7 días sin observar un avance considerable en la reacción. En los experimentos 1 a 6 se probaron los sistemas **18a-e** que varían estructuralmente el núcleo imidazo[1,2-*a*]heterociclo, siendo los derivados **18a** y **18b** los compuestos más reactivos de este grupo. En las Figuras 41 y 42 se muestran los espectros de los productos obtenidos **16a-e** en los que se destacan las señales características del metileno H-3d en 3.75 ppm y el par de dobletes correspondientes al doble enlace *trans* de las señales H-3a y H-3b alrededor de 8.1 y 6.1 ppm respectivamente.

De los experimentos 6 a 9 la variación estructural radica en el sustituyente del núcleo de cumarina. En el experimento 8 en comparación con el experimento 7, el reactivo **18i** al estar dibromado generó una segunda alquenilación, obteniendo únicamente el producto dialquenilado con un 60% de rendimiento. En la Figura 41 se puede observar la comparación entre los productos **16h** monoalquenilado (Figura 43 arriba) y **16i** (Figura 43 centro) dialquenilado, donde se pueden apreciar los dos singuletes en 3.78 ppm correspondientes a H-3d y H-5d', y dos pares de dobletes correspondientes a los dobles enlaces, en 8.01 y 6.22 ppm para H-3a y H-3b y 8.12 y 6.41 ppm para H-5a' y H-5b' respectivamente. El experimento 9 correspondiente al producto **16j** (Figura 43 abajo), demostró ser el de mayor velocidad de reacción a la vez que presentó el mayor rendimiento al igual que en la alquenilación directa, la diferencia de este sustrato con el resto, es el sustituyente arilo en lugar de las diferentes cumarinas en la posición 2 del imidazo, lo que plantea la idea de que un efecto estérico interviene en la reactividad de los sistemas. En los experimentos 10 a 13 se intentó variar los alquenos, utilizando anhídrido maleico, dimetil acetilendicarboxilato, etil (*Z*)-2-ciano-3-(4-nitrofenil)acrilato y la 3-acetilcumarina, sin embargo, ninguna de estas pruebas mostró transformación.

Tabla 18. Resultados de la reacción de Heck para los derivados 2-cumarin-3-bromoimidazo[1,2-*a*]heterociclo.



Exp.	Reactivo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Alqueno	t(días)	Sistema imidazo	%R 16a-j	
1	18a	H	NEt ₂	H	H	Acrilato de metilo	2	3-bromoimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina	87	
2	18b	H	NEt ₂	H	H		2	3-bromo4-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina	85	
3	18c	H	NEt ₂	H	H		7	3-bromoimidazo[1,2- <i>a</i>]tiazol	46	
4	18d	H	NEt ₂	H	H		7	3-bromo-4-metilimidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidina	65	
5	18e	H	NEt ₂	H	H		7	3-bromoimidazo[1,2- <i>a</i>]pirimidina	43	
6	18f	H	H	H	H		4	3-bromoimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina	81	
7	18h	H	H	OEt	H		7	3-bromoimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina	70	
8	18i	H	H	OEt	Br		7	3-bromoimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina	60	
9	18j	---	---	---	---		1	3-bromo-2-fenilimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina	92	
10	18a	H	NEt ₂	H	H		Anhídrido maleico	7	3-bromoimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina	---
11	18a	H	NEt ₂	H	H		DMAC	7	3-bromoimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina	---
12	18a	H	NEt ₂	H	H		Etil-(Z)-2-ciano-3-(4-nitrofenil)acrilato	7	3-bromoimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina	---
13	18a	H	NEt ₂	H	H		3-acetilcumarina	7	3-bromoimidazo[1,2- <i>a</i>]piridina	---

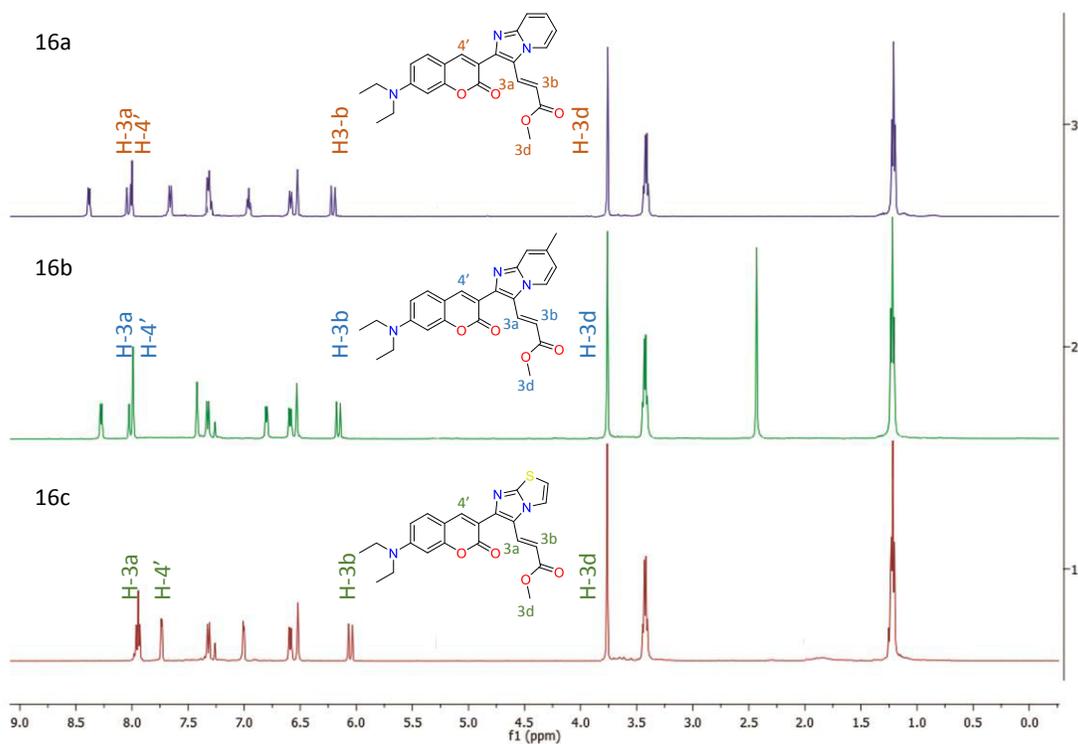


Figura 41. Espectros de RMN de ¹H 500 MHz en CDCl₃ de los productos 16a, 16b y 16c.

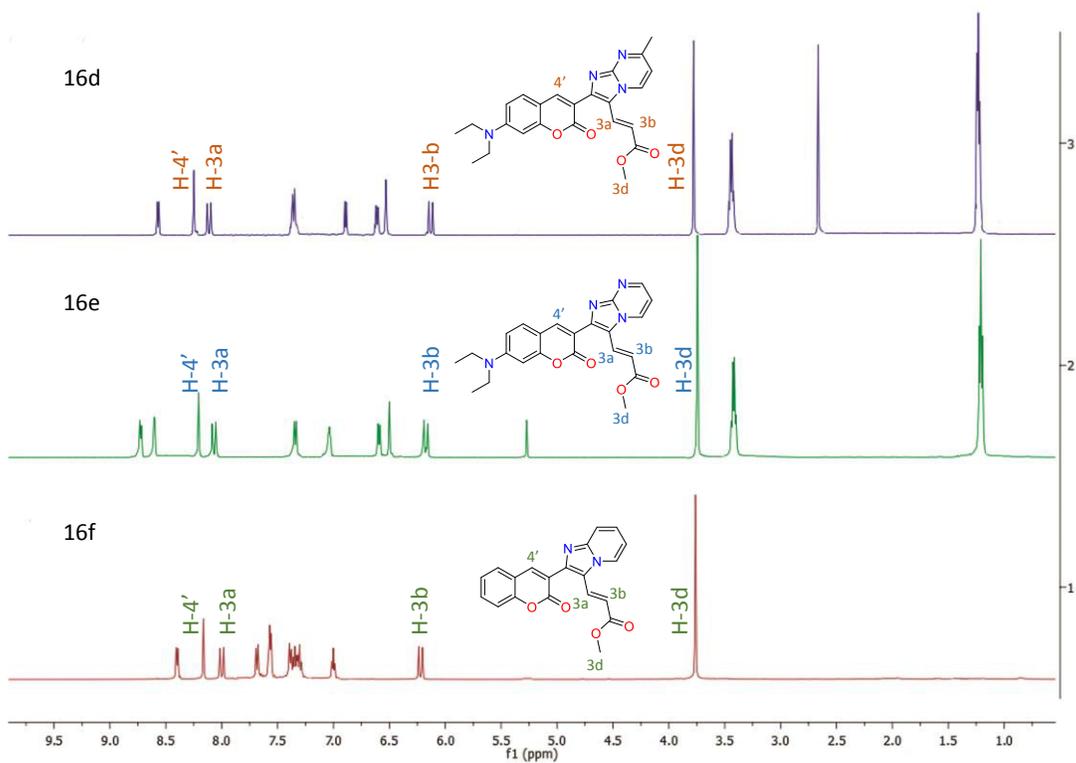


Figura 42. Espectros de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 de los productos **16d**, **16e** y **16f**.

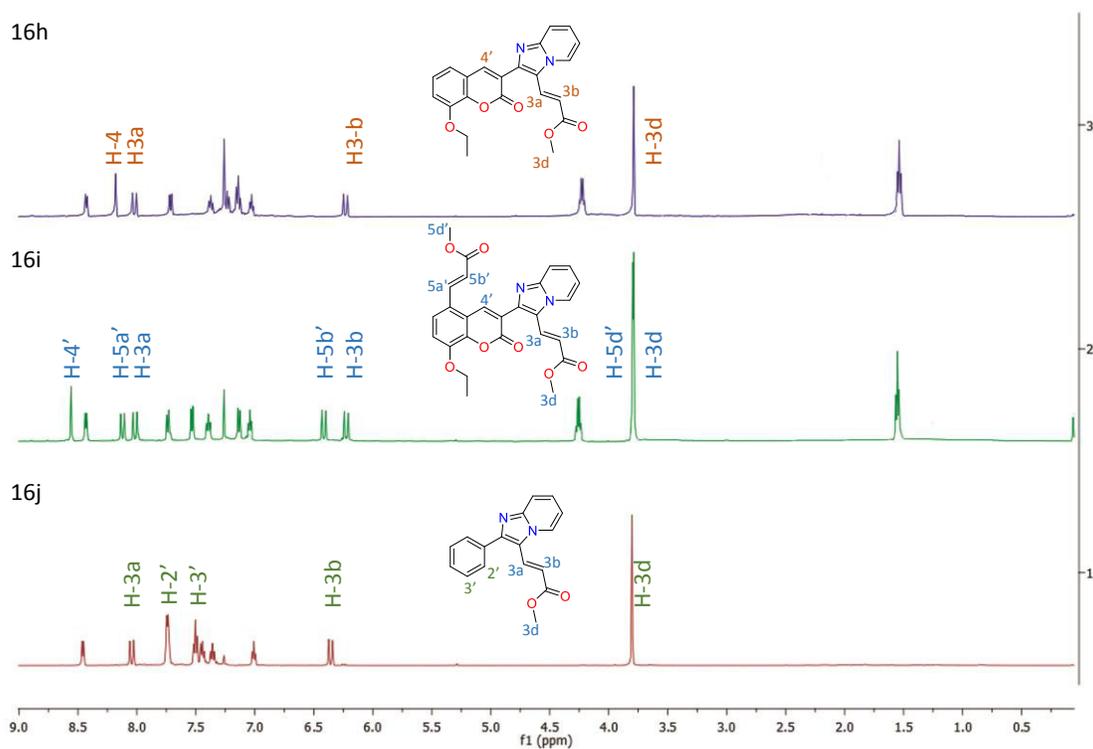


Figura 43. Espectros de RMN de ^1H 500 MHz en CDCl_3 de los productos **16h**, **16i** y **16j**.

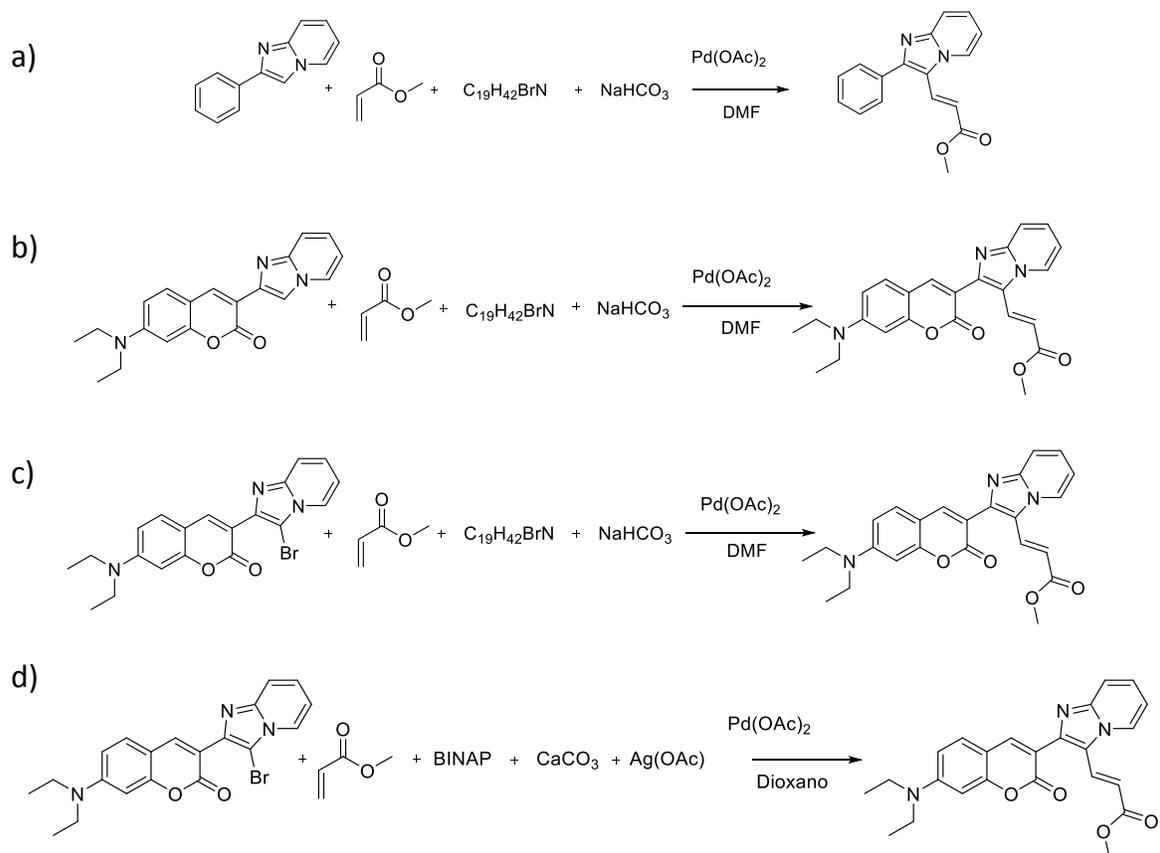
5.4.8. Comparación de las metodologías de alquenilación probadas

En el Esquema 10, se presenta la evolución que se siguió para las diferentes condiciones de la alquenilación de los derivados imidazo[1,2-*a*]heterociclo, en este se puede observar en las metodologías b y c, que al incluir el derivado bromado, el rendimiento aumento considerablemente, no obstante, el mejor resultado se logró con las condiciones clásicas de la reacción de Heck (Esquema 10d).

En la literatura, se presentan una amplia biblioteca de derivados imidazo[1,2-*a*]piridina, en los que los sistemas tienden a estar sustituidos con grupos electroattractores obteniendo buenos resultados, sin embargo, al cambiar el sustituyente por un grupo electrodonador, este rendimiento tiende a disminuir, tal es el caso de Fu, H.-Y. y colaboradores,⁹¹ que si bien presenta buenos resultados en sus reacciones tipo Heck, cuando utiliza imidazo[1,2-*a*]piridina con grupo donadores en la posición 2, observa los menores rendimientos

Sin duda, un aspecto relevante en esta serie de reacciones, está dado por la comparación de las metodologías a) y b), donde, bajo las mismas condiciones, al cambiar el sistema fenilimidazo por alguno sustituido con un núcleo de cumarina en la posición dos, el rendimiento disminuyó drásticamente y el tiempo de reacción aumento de 12 h hasta 7 días, por lo que se infiere que además del efecto electrónico donador por parte de los derivados que disminuye la velocidad de reacción, existe un impedimento estérico que cambia considerablemente la reactividad de los sistemas.

⁹¹ Fu, H. Y.; Chen, L.; Doucet, H. Phosphine-free palladium-catalyzed direct arylation of imidazo[1,2-*a*]pyridines with aryl bromides at low catalyst loading. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4473–4478.



Esquema 10. Comparación de las metodologías para la alqueniación, reactivos y condiciones: a) 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina (**7j**) (1 equiv.), acrilato de metilo (4 equiv.), C₁₉H₄₂BrN (2 equiv.) NaHCO₃ (4 equiv.), Pd(OAc)₂ (15 %mol), DMF, 100°C, 10 h, 87%; b) **7a** (1 equiv.), acrilato de metilo (4 equiv.), C₁₉H₄₂BrN (2 equiv.) NaHCO₃ (4 equiv.), Pd(OAc)₂ (15 %mol), DMF, 100°C, 7 d; 23%; c) **18a** (1 equiv.), acrilato de metilo (4 equiv.), C₁₉H₄₂BrN (2 equiv.) NaHCO₃ (4 equiv.), Pd(OAc)₂ (15 %mol), DMF, 100°C, 7d, 67%; d) **18a** (1 equiv.), acrilato de metilo (4 equiv.), BINAP (30% mol), CaCO₃ (2 equiv.), Ag(OAc)₂ (2 equiv.), Pd(OAc)₂ (15 %mol), dioxano, 100°C, 2 d, 87%.

5.5. Evaluación óptica no lineal por la técnica Z-Scan

Para la evaluación óptica no lineal, se tomaron como objetivos los productos finales **16a-j** además de incluir en la evaluación los compuestos **7a**, **8a** y **19** para comparar el crecimiento del sistema π conjugado y el cambio en los grupos electroattractores, los datos obtenidos se presentan en la Tabla 19. Las mediciones registradas corresponden al cambio en la transmitancia entre el pico y el valle o Δ_{p-v} , el cual es un parámetro base en el cálculo de n_2 y directamente proporcional al mismo. En las pruebas realizadas, se utilizó como fuente un láser de argón de 528 nm, las muestras fueron solubilizadas en 1,4-dioxano para obtener una concentración de 1×10^{-3} y colocadas en una celda de cuarzo de 1 mm de espesor, mientras que se varió la potencia aplicada entre 5 y 50 mW.

En la Tabla 19, se remarcan en verde las pruebas de los compuestos con los más altos Δ_{p-v} , que oscilan en valores de n_2 del orden de 1×10^{-7} y 1×10^{-9} cm^2/W mientras que en rosa se enmarcan los compuestos que apenas presentaron evidencia de la curva característica Z-scan.

Tabla 19. Δ_{p-v} obtenidos por la técnica Z-scan.

Compuesto	Potencia de laser (mW)										
	5	7	10	15	20	25	30	35	40	45	50
7a	0.055	0.016									
8a						0.002	0.001	0.003	0.003	0.005	
16a				0.028	0.043	0.065	0.083	0.115			
16b	0.001	0.002	0.003	0.005			0.013	0.012			
16c				0.003	0.004		0.010	0.017			
16d			0.084	0.915	0.077						
16e			0.003	0.006	0.009						
16f									0.042	0.049	0.061
16h							0.025	0.033	0.042	0.048	0.061
16i			0.015	0.032	0.0511	0.089	0.123		0.060		
16j						0.315	0.411	0.515	0.957		
19	0.126	0.231	0.223								

La primera comparación en los resultados se presenta en la Figura 44 que incluye las pruebas de los compuestos **7a**, **8a**, **16a** y **19**, en las que a partir de **7a** (Figura 44a) se agrega un grupo funcional aldehído en la estructura para generar **8a** (Figura 44b), asimismo, se incrementa el sistema π conjugado al incluir un nuevo anillo aromático en el sistema imidazo

proporcionando la estructura **19** (Figura 41c) y se incrementa el sistema π conjugado al agregar una cadena alquénica que contiene un grupo electroattractor obteniendo el compuesto **16a** (Figura 44c). De estos cuatro compuestos, **19** presentó una mejor ONL al obtener un Δ_{p-v} a partir de una potencia de 5 mW, seguido del compuesto **16a** que también presentó una buena no linealidad, aunque este la presento a partir de 45 mW, el compuesto **8a** no presento actividad óptica no lineal en estas evaluaciones y el compuesto **7a** presentó Δ_{p-v} moderados. Aunque se esperaba que el resultado de **16a** fuera superior al de **19** ya que se está agregando un grupo electroattractor a la vez que se incrementa la cadena de dobles enlaces, es posible que la estabilidad generada por la inclusión del anillo aromático en la molécula **19** brinde una mayor facilidad para que la densidad electrónica se deslocalize como lo discute Cheng y colaboradores.³²

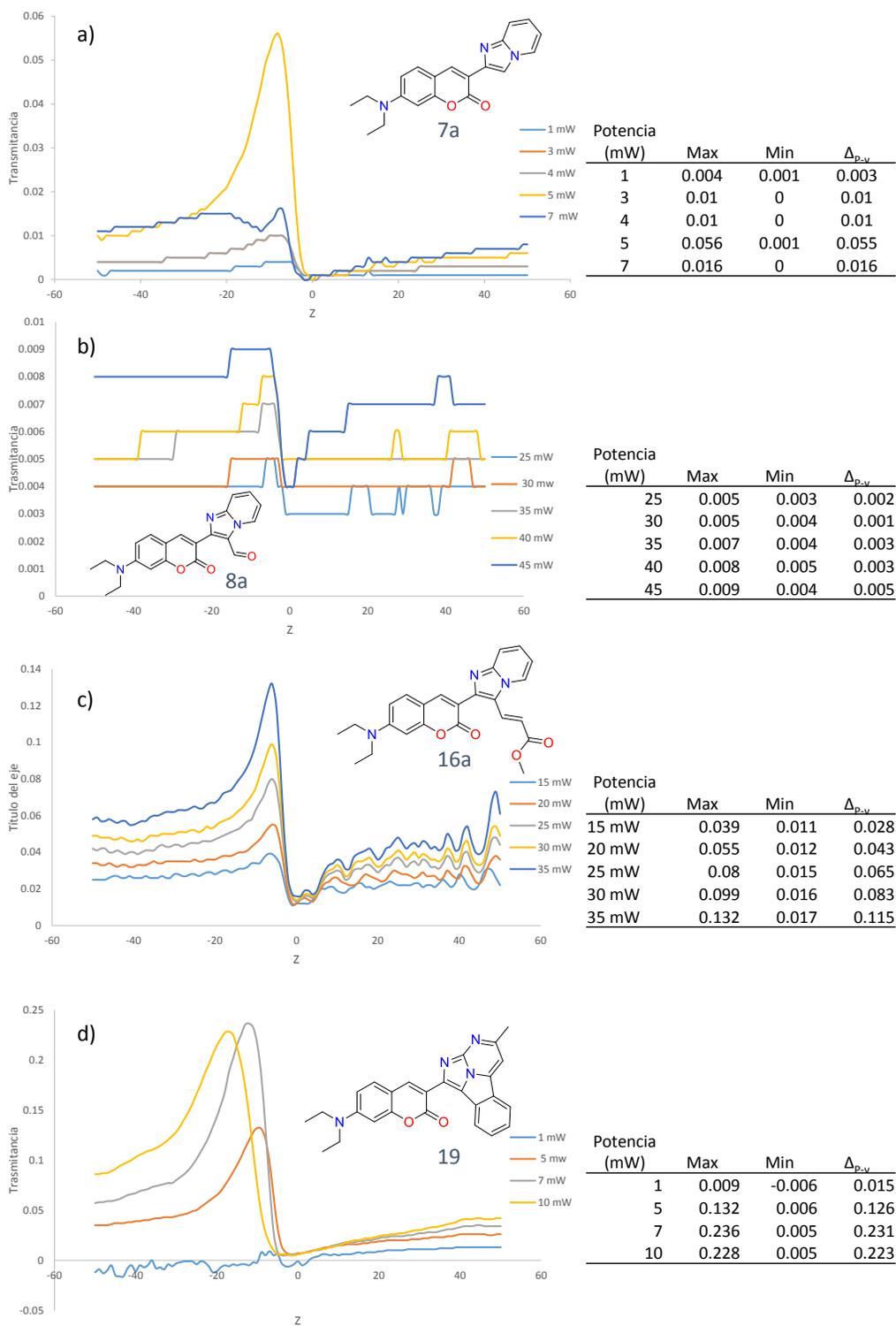
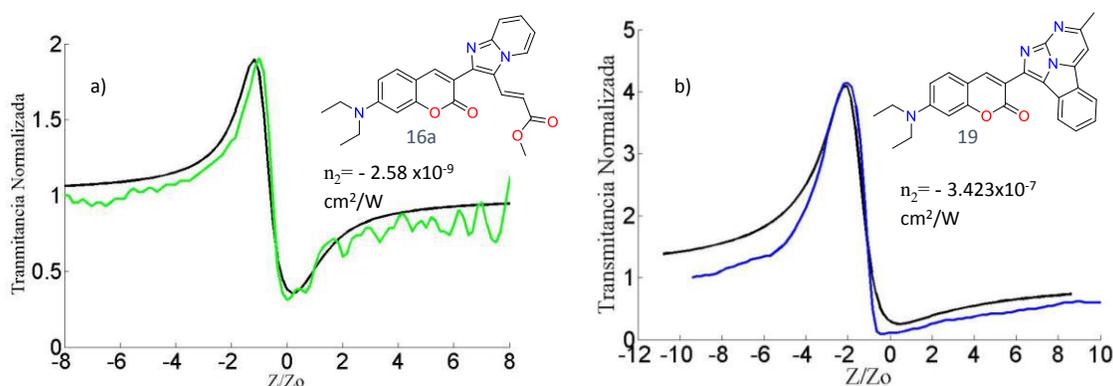


Figura 44. Gráficas y tabla de valores de Δ_{p-v} : a) Compuesto 7a; b) Compuesto 8a; c) Compuesto 16a y d) Compuesto 19.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se calculó el índice de refracción no lineal con base en el modelo matemático de Severiano y colaboradores,⁷³ de los compuestos **16a** y **19**. Como se muestra en la Figura 45, las líneas negras representan el modelo teórico basado en la formación dentro del medio de una lente térmica mientras que las líneas de color representan las mediciones experimentales, reflejando el mismo patrón que presenta el Δ_{p-v} de los compuestos y obteniendo un índice de refracción no lineal: $n_2 = -3.423 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{W}$ para el compuesto **19** (Figura 45a) y de $n_2 = -2.58 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{W}$ para el producto **16a** (Figura 45b). El signo negativo en los índices obtenidos nos indica la propiedad de autodesenfocamiento característica de los limitadores ópticos.



*Figura 45. Gráficas de Z-Scan para la obtención del n_2 : a) compuesto **16a**; b) compuesto **19**.*

Una segunda comparación abarca los compuestos **16a-e** en los cuales se varió el sistema imidazo, mientras que el núcleo de cumarina que contiene un grupo dietilamino en la posición 7' se mantuvo fijo. Como se observa en la Tabla 19 y en la Figura 46a y 46c, los compuestos que presentaron una buena actividad óptica no lineal fueron los derivados **16a** y **16d**, aunque cabe destacar una gran diferencia en el comportamiento de los compuestos ya que **16a** tiene un crecimiento paulatino en el cambio en la transmitancia pico valle entre 15 y 35 mW de potencia, mientras que **16d** tiene un rango más reducido en el que presenta la actividad óptica no lineal, ya que alrededor de 15 mW de potencia se obtiene la máxima relación pico valle. Aunque la no linealidad de la molécula **16c** está presente como se observa en la Figura 46b, esta es muy débil en comparación de los demás compuestos al igual que las pruebas registradas por los derivados **16b** y **16e**.

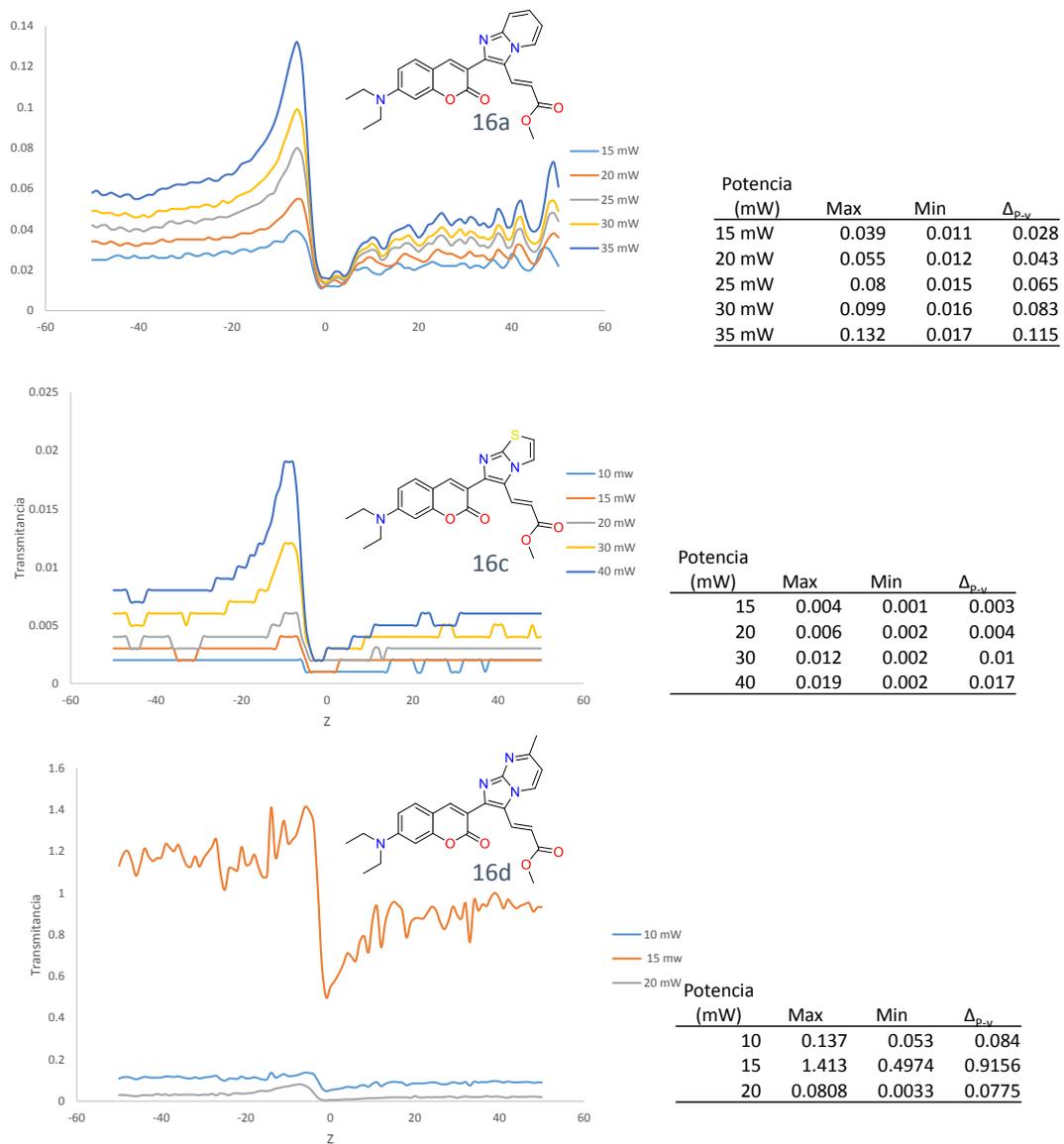
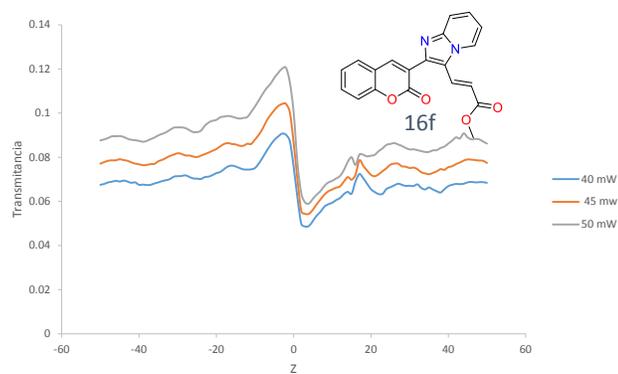
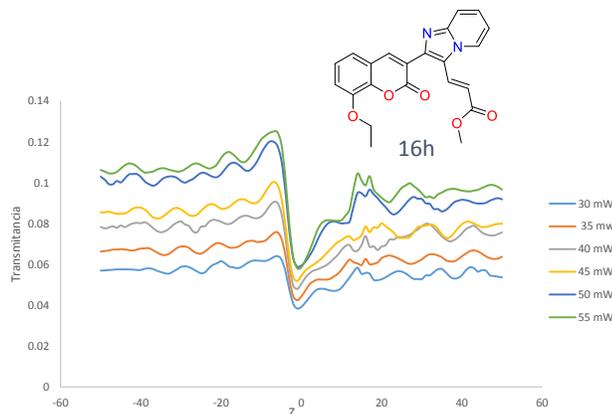


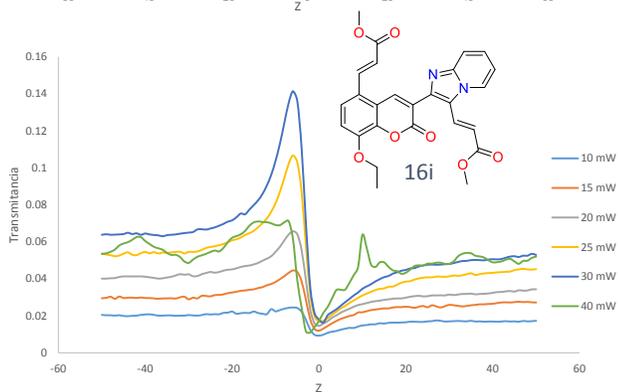
Figura 46. Gráficas y tabla de valores de Δ_{p-v} : a) 16a; b) 16c y c) 16d.



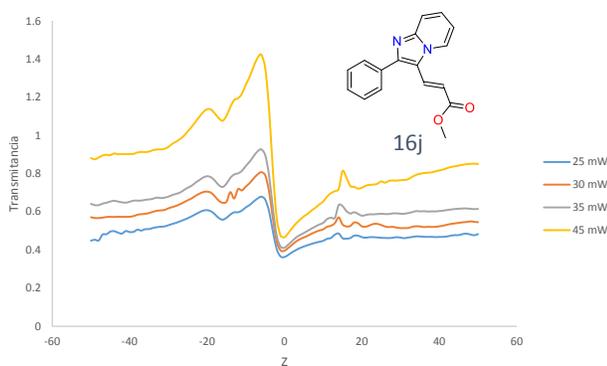
Potencia (mW)	Max	Min	Δ_{p-v}
40	0.0907	0.0486	0.0421
45	0.1042	0.0543	0.0499
50	0.1206	0.0591	0.0615



Potencia (mW)	Max	Min	Δ_{p-v}
30	0.0641	0.0384	0.0257
35	0.0758	0.0425	0.0333
40	0.0905	0.048	0.0425
45	0.1004	0.0519	0.0485
50	0.1202	0.0589	0.0613
55	0.1251	0.0581	0.067



Potencia (mW)	Max	Min	Δ_{p-v}
10	0.0245	0.0093	0.0152
15	0.0445	0.012	0.0325
20	0.0657	0.0146	0.0511
25	0.1067	0.0171	0.0896
30	0.1414	0.018	0.1234
40	0.0712	0.011	0.0602



Potencia (mW)	Max	Min	Δ_{p-v}
25	0.6787	0.3628	0.3159
30	0.8072	0.3956	0.4116
35	0.9269	0.4115	0.5154
45	1.4233	0.4661	0.9572

Figura 47. Gráficas y tabla de valores de Δ_{p-v} : a) 16f; b) 16h; c) 16i y d) 16j.

Finalmente, en los compuestos **16f-j** que se presentan en la Figura 47, se modificaron los sustituyentes del núcleo de cumarina mientras que se mantuvo fijo el núcleo de imidazo[1,2-*a*]piridina. De estos derivados evaluados, **16j** que tiene un grupo fenilo en lugar del núcleo de cumarina resultó ser el más eficiente (Figura 47d), seguido de **16i** cuya característica estructural principal fue la doble alquenilación de la molécula, lo cual podría estar generando dos dipolos en distintas partes de la molécula e incrementando sus propiedades ópticas no lineales (Figura 47c), una entre el etoxilo y el éster de la cumarina y el segundo en el núcleo imidazo, deslocalizando la densidad electrónica hacia el éster generado en este núcleo, esto explicaría el mejor resultado obtenido en comparación con el compuesto **16h** el cual difiere únicamente en la ausencia del éster en la posición 5' de la cumarina (Figura 47b).

Por otro lado, el compuesto **8a**, **16b**, **16c** y **16e** no presentaron una gran actividad óptica no lineal en estas evaluaciones, no obstante, esto no significa que no presente propiedades no lineales, sino que es probable que necesite una mayor potencia o una longitud de onda distinta, ya que como se observa, cada molécula presenta la actividad no lineal en un rango de potencias distintas.

Es interesante resaltar, que el estudio nos permite visualizar la potencia necesaria para activar la no linealidad en cada compuesto y ofrece también, un grupo de compuestos que pueden aplicarse en diferentes potencias dependiendo de la aplicación deseada.

VI. Conclusiones

Las reacciones de bromación (Etapas II y XI) mostraron un comportamiento diferente al mezclar los reactivos a temperatura ambiente y llevarlos a la temperatura de reacción que, solubilizados y calentados por separado a la temperatura de reacción para finalmente mezclarlos, siendo el segundo, una condición de síntesis que permite principalmente la obtención del producto monobromado.

El alcance de la síntesis de los productos de condensación **9a-e** se vio limitado por la baja reactividad que presentó el carbaldehído **8a**, al no poder condensarse con distintos nucleófilos, esto probablemente debido al efecto electrónico donador y estérico atribuido al núcleo de 7-dietilamino-cumarina.

En la Etapa X de alquienilación directa, es más evidente el efecto estérico que juega la cumarina en la reacción, pues al utilizar el compuesto 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina **7j**, la reacción procedió en 10 horas, mientras que en las mismas condiciones de reacción, al utilizar los derivados **7a-e** con el sustituyente voluminoso de cumarina, se obtuvieron bajos rendimientos empleando tiempos prolongados de reacción.

Se obtuvo una familia de nueve productos nuevos tipo D- π -A (**16a-j**) con rendimientos moderados, además de que se comprobó su construcción a través de dos metodologías diferentes.

De las metodologías probadas para la síntesis de los productos **16a-j**, las condiciones de Heck (Etapa XII) fueron mejores que las empleadas en la etapa de alquienilación directa (Etapa X), esto se atribuye a que a pesar del impedimento estérico, en la etapa XII se cuenta con un enlace C-Br que es más lábil que el correspondiente C-H, ayudando a promover tiempos de reacción más cortos y rendimientos mejores que con las condiciones de la Etapa X.

La comparación de la evaluación óptica no lineal al crecer la molécula hacia un sistema con la inclusión de un anillo aromático (compuesto **19**), resultó en una mayor eficiencia que al crecer hacia una cadena alquénica con un grupo electroattractor (compuesto **16a**), esto debido a la estabilidad y la facilidad para deslocalizar la densidad electrónica en los anillos aromáticos, obteniendo índices de refracción no lineal de $n_2 = -3.423 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{W}$

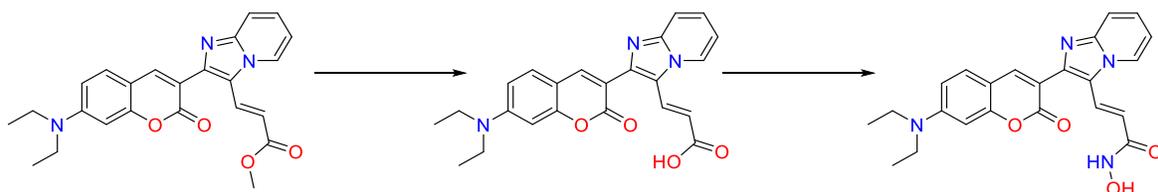
para el compuesto **19** y de $n_2 = -2.58 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{W}$ para el producto **16a**, lo que nos muestra que la hipótesis

Debe cambiar pues solo se consideró la polaridad de la molécula y no el efecto de la deslocalización electrónica (estructuras canónicas o resonantes), que en este caso son generados por el en el anillo aromático fisionado, resultando más eficiente en comparación con la cadena alquénica.

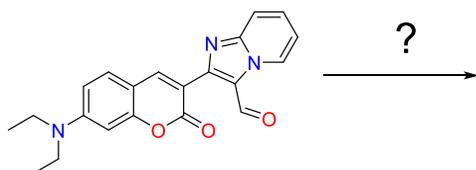
La comparación entre la evaluación óptica no lineal de los derivados **16a-j** mostró la presencia de las propiedades no lineales a potencias distintas, esto, más que comparar entre la eficiencia de las moléculas, nos permite tener un conjunto de moléculas con respuestas similares que se presentan a diferentes potencias, lo cual resulta ser muy útil cuando se requiere trabajar en un rango amplio de intensidades o con diferentes tipos de propiedades.

VII. Perspectivas

- La molécula **16a** abre una nueva línea de síntesis que vale la pena estudiar, por lo que después de la obtención del éster, es interesante la hidrólisis del mismo para una posterior inclusión de un sistema hidroxilamino que nos permita generar ácidos hidroxámicos, los cuales, son eficientes quelantes que, aunados con la fluorescencia de las moléculas, se puedan convertir en buenos biosensores.



- Corroborar y justificar la baja reactividad de las moléculas **8a-e**.



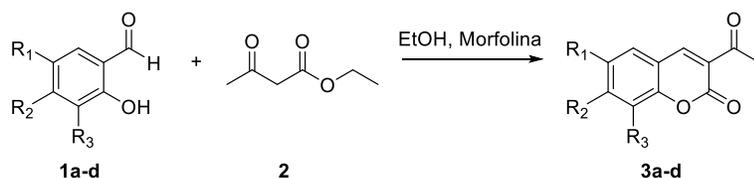
- Evaluar las moléculas con diferentes fuentes de energía como un láser pulsado y con distintas técnicas de medición para propiedades ópticas no lineales con el fin de identificar las aplicaciones de los compuestos.

VIII. Anexo 1

Descripción experimental

Las reacciones promovidas por microondas se realizaron en un equipo marca CEM-Discover®. Los reactivos utilizados en esta investigación, así como los disolventes fueron grado reactivo y se adquirieron del distribuidor Sigma-Aldrich. 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.

8.1. Síntesis de los productos de 3-acetilcumarina



3a: R₁=H, R₂=NEt₂, R₃=H; **3b:** R₁=H, R₂=H, R₃=H; **3c:** R₁=Br, R₂=H, R₃=H; **3d:** R₁=H, R₂=H, R₃=OEt

En la presente etapa de reacción se utilizaron dos metodologías, la metodología a) se utilizó en la síntesis del producto **3a**, mientras que la metodología b) fue efectiva para los productos **3b-d**.

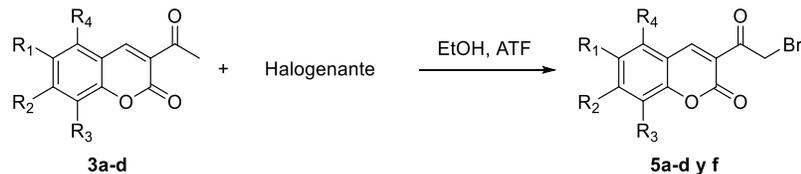
Metodología a). En un tubo de ensayo se adicionó 1 equivalente del salicilaldehído correspondiente **1a**, 1,2 equivalentes de acetoacetato de etilo **2**, 2 mL de etanol absoluto y 10% en peso de morfolina. El tubo se mantuvo en agitación por 24 h a temperatura ambiente.

Concluido el tiempo de reacción, se formó un precipitado amarillo el cual fue filtrado, posteriormente se realizaron tres lavados sucesivos con 10 mL de agua destilada y uno adicional con 5 mL de una mezcla 50:50 H₂O/EtOH.

Metodología b). En un tubo para MO se adicionó 1 equivalente del salicilaldehído correspondiente **1b-d**, 1,2 equivalentes de acetoacetato de etilo **2**, 2 mL de etanol absoluto y 10% en peso de morfolina. El tubo fue colocado en un MO CEM Discover® que se programó a 140 °C y una potencia de 150 W por 5 minuto.

Terminada la reacción se agregaron 5 mL de agua destilada al crudo de reacción, lo que provocó la precipitación del producto, el precipitado se filtró, posteriormente se recristalizó en EtOH/H₂O y se continuó con el mismo proceso de lavado utilizado en la metodología a).

8.2. Síntesis de los productos de 3-(2-bromoacetil)-cumarina



5a: R₁=H, R₂=NEt₂, R₃=H; **5b:** R₁=H, R₂=H, R₃=H; **5c:** R₁=Br, R₂=H, R₃=H; **5d:** R₁=H, R₂=H, R₃=OEt
5f: R₁=H, R₂=H, R₃=OEt, R₄=Br

En la etapa de bromación, el producto **5a** fue sintetizado bajo la metodología a), mientras que los derivados **5b-d** y **f** se obtuvieron utilizando la metodología b).

Metodología a). En un vaso de precipitado de 100 mL, se agregaron 2 equivalentes de CuBr₂ y 15 mL de EtOH, la mezcla se calentó a 70 °C y agitación constante por 10 minutos para solubilizar por completo, En un matraz de 100 mL se colocó 1 equivalente de **3a** y se adicionaron 15 mL de EtOH, la mezcla se calentó a 70 °C por 5 minutos. Una vez que se obtuvo una disolución completa de ambas soluciones, se agregó con una pipeta pasteur, gota a gota la solución de CuBr₂ al matraz que contiene **3a**, la mezcla se llevó a un reflujo constante por 1.5 h hasta observar la formación de un precipitado arenoso color café.

Para la purificación, se evaporó el EtOH de la mezcla y el crudo se redisolvió en acetona caliente para una recrystalización en agua destilada fría, el resultado fue un sólido amarillo que fue filtrado y redisoluelto en diclorometano, esta solución se lavó con 3 volúmenes sucesivos de solución saturada de NaHCO₃, la fase orgánica se concentró y se purificó por columna cromatográfica con sistema de elusión Hex/AcOEt 80:20.

Metodología b). En un tubo de MO se añadió un equivalente de **3a**, 1.2 equivalentes de NBS, 2 equivalentes de ATF y 2 mL de acetonitrilo, el tubo se colocó en el MO CEM Discover[®] programado a 140 °C y una potencia de 150 W por 15 minutos.

Terminada la reacción se agregaron 5 mL de agua destilada al crudo de reacción, lo que provocó la precipitación del producto, el precipitado se filtró y se recrystalizó en EtOH/H₂O, posteriormente se realizaron tres lavados sucesivos con 10 ml de agua destilada y uno adicional con 5 mL de una mezcla 50:50 H₂O/EtOH.

8.3. Síntesis de los productos de 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-a]heterociclo

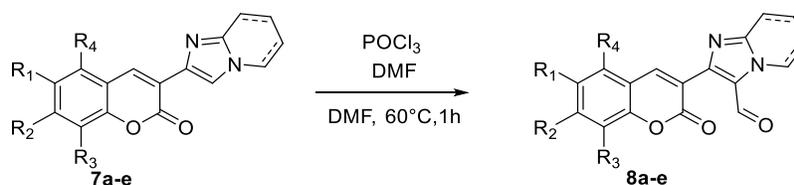


7a: R₁= R₃= R₄= H, R₂= NEt₂, imidazo[1,2-a]piridina; **7b:** R₁= R₃= R₄= H, R₂= NEt₂, 4-metilimidazo[1,2-a]piridina;
7c: R₁= R₃= R₄= H, R₂= NEt₂, imidazo[1,2-a]tiazol; **7d:** R₁= R₃= R₄= H, R₂= NEt₂, 4-metilimidazo[1,2-a]pirimidina;
7e: R₁= R₃= R₄= H, R₂= NEt₂, imidazo[1,2-a]pirimidina; **7f:** R₁= R₂= R₃= R₄= H, imidazo[1,2-a]piridina;
7g: R₂= R₃= R₄= H, R₁= Br, imidazo[1,2-a]piridina; **7h:** R₁= R₂= R₄= H, R₃= OEt, Imidazo[1,2-a]piridina;
7i: R₁= R₂= H, R₃= OEt, R₄= Br Imidazo[1,2-a]piridina.

Para la síntesis de los productos **7a-i** se utilizó un tubo de MO en el que se agregó un equivalente de **5a-i**, 1.2 equivalentes de los reactivos **6a.i**, 1.8 equivalentes de NaHCO₃ y 2 mL de EtOH, el tubo se colocó en el MO programado a 140 °C y una potencia de 150 W por 1h.

Al terminar la reacción, el crudo tubo fue pasado a un matraz de 50 mL para evaporar el disolvente, el crudo se redisolvió en diclorometano y la solución fue lavada con 3 volúmenes consecutivos de solución saturada de NaHCO₃, la fase orgánica se concentró y se purificó utilizando columna cromatográfica en sistema de elusión Hex/AcOEt 70:30.

8.4. Síntesis de los productos 2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-a]heterociclo-3-carbaldehído



8a: R₁= R₃= R₄= H, R₂= NEt₂, imidazo[1,2-a]piridina; **8b:** R₁= R₃= R₄= H, R₂= NEt₂, 4-metilimidazo[1,2-a]piridina;
8c: R₁= R₃= R₄= H, R₂= NEt₂, imidazo[1,2-a]tiazol; **8d:** R₁= R₃= R₄= H, R₂= NEt₂, 4-metilimidazo[1,2-a]pirimidina;
8e: R₁= R₃= R₄= H, R₂= NEt₂, imidazo[1,2-a]pirimidina;

En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó 1 equivalente de los derivados **7a-e**, el matraz se selló y se purgó con nitrógeno, una vez purgado el sistema se añadieron 15 mL de DMF y se colocó en agitación.

En otro matraz de fondo redondo de 50 mL previamente sellado y purgado con nitrógeno procedió a generar el ion cloroiminio, al matraz se añadió 1 equivalente de DMF y se colocó en un baño de hielo por 10 min. En seguida se adicionó lentamente 1.1

equivalentes de oxiclorigeno de fosforo (POCl_3) y se mantuvo la mezcla en agitación constante en un baño de hielo por 15 min. Finalmente, la solución del reactivo **7a-e** se transfirió al matraz del ion cloroiminio a través de una cánula de acero, terminada la adición, el matraz se calentó a 60 °C por 1 h.

El crudo de reacción se neutralizó con solución de NaOH al 10%, lo que resultó en la precipitación de un sólido que se filtró y se purificó utilizando una columna cromatográfica con un sistema de elusión Hex/AcOEt 70:30.

8.5. Síntesis de los productos 3-bromo-2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-a]heterociclo



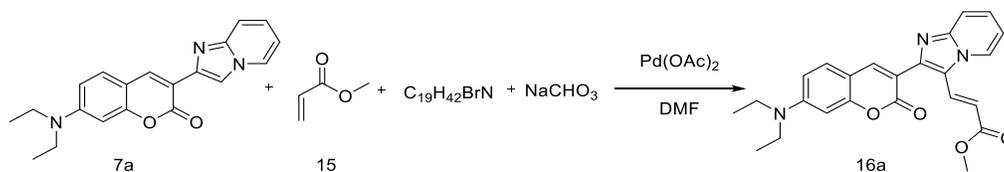
18a: $R_1 = R_3 = R_4 = \text{H}$, $R_2 = \text{NEt}_2$, imidazo[1,2-a]piridina; **18b:** $R_1 = R_3 = R_4 = \text{H}$, $R_2 = \text{NEt}_2$, 4-metilimidazo[1,2-a]piridina;
18c: $R_1 = R_3 = R_4 = \text{H}$, $R_2 = \text{NEt}_2$, imidazo[1,2-a]tiazol; **18d:** $R_1 = R_3 = R_4 = \text{H}$, $R_2 = \text{NEt}_2$, 4-metilimidazo[1,2-a]pirimidina;
18e: $R_1 = R_3 = R_4 = \text{H}$, $R_2 = \text{NEt}_2$, imidazo[1,2-a]pirimidina; **18f:** $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$, imidazo[1,2-a]piridina;
18h: $R_1 = R_2 = R_4 = \text{H}$, $R_3 = \text{OEt}$, Imidazo[1,2-a]piridina; **18i:** $R_1 = R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OEt}$, $R_4 = \text{Br}$ Imidazo[1,2-a]piridina;
18j: 2-fenilimidazo[1,2-a]piridina.

En matraz de 15 mL se adicionó 1 equivalente de los derivados **7a-j** y 4 mL de ac. Acético, la solución se mantuvo en agitación y calentamiento a 50 °C por 5 min, posteriormente se adicionó 1.1 equivalentes de Br_2 , con la adición se generó un precipitado café al instante que se mantuvo por 5 minutos más en calentamiento.

El sólido se filtró y se redisolvió en diclorometano, a esta fase orgánica se le aplicaron 3 lavados sucesivos con solución saturada de NaHCO_3 , la fase orgánica se concentró y se purificó por columna cromatográfica en sistema de elusión Hex/AcOEt 80:20.

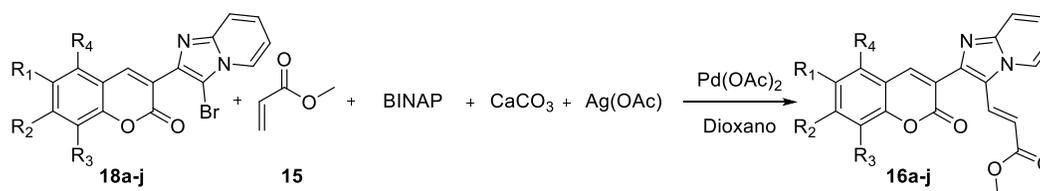
8.6. Síntesis de los productos 3-(2-(cumarin-3-il)imidazo[1,2-a]heterociclo)-acrilato de metilo

La síntesis de los productos **16a-j** se llevó a cabo utilizando 2 metodologías, la metodología a) involucra la alquienilación directa, mientras que la metodología b) representa las condiciones de la reacción de Heck



Metodología a). En un vial para reacciones en parrilla de multiposos de 5 mL, se agregó 1 equivalente de **7a**, 2 equivalentes de hexadeciltrimetilamonio, 4 equivalentes de NaHCO₃ y 15% mol de Pd(OAc)₂, el vial fue sellado y purgado con nitrógeno, al vial se inyectaron 2 mL de DMF y 4 equivalentes de acrilato de metilo **15**, el vial se mantuvo en 100 °C y agitación constante por 7 días.

El crudo de reacción se trató agregando agua destilada, lo que provocó la precipitación del medio, el sólido fue filtrado y redisoluto en diclorometano, la solución fue filtrada nuevamente a través de un embudo buchner empacado con celita, la solución recolectada fue lavada con tres volúmenes de solución saturada de NaHCO₃, la fase orgánica fue concentrada y el sólido purificado por columna cromatográfica en sistema de elusión Hex/AcOEt 80:20.



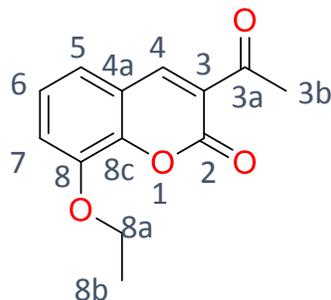
20a: R₁= R₃= R₄= H, R₂= NEt₂, imidazo[1,2-*a*]piridina; **20b:** R₁= R₃= R₄= H, R₂= NEt₂, 4-metilimidazo[1,2-*a*]piridina;
20c: R₁= R₃= R₄= H, R₂= NEt₂, imidazo[1,2-*a*]tiazol; **20d:** R₁= R₃= R₄= H, R₂= NEt₂, 4-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidina;
20e: R₁= R₃= R₄= H, R₂= NEt₂, imidazo[1,2-*a*]pirimidina; **20f:** R₁= R₂= R₃= R₄= H, imidazo[1,2-*a*]piridina;
20h: R₁= R₂= R₄= H, R₃= OEt, Imidazo[1,2-*a*]piridina; **20i:** R₁= R₂= H, R₃= OEt, R₄= Br Imidazo[1,2-*a*]piridina;
20j: 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridina.

Metodología b). En un vial para reacciones en parrilla de multiposos de 5 mL, se agregó 1 equivalente de **7a-j**, 30% mol de BINAP, 2 equivalentes de CaCO₃, 2 equivalentes de AgOAc y 15% mol de Pd(OAc)₂, el vial fue sellado y purgado con nitrógeno, al vial se inyectaron 2 mL de dioxano y 4 equivalentes de acrilato de metilo **15**, el vial se mantuvo en 100 °C y agitación en los tiempos marcados en la Tabla 19.

El crudo de reacción se trató agregando agua destilada, lo que provocó la precipitación del medio, el sólido fue filtrado y redisoluto en diclorometano, la solución recolectada fue lavada con tres volúmenes de solución saturada de NaHCO₃, la fase orgánica

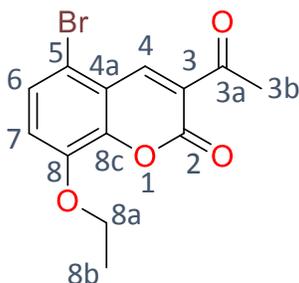
fue concentrada y el sólido purificado por columna cromatográfica en sistema de elusión Hex/AcOEt 80:20.

IX. Anexo 2 Descripción espectroscópica



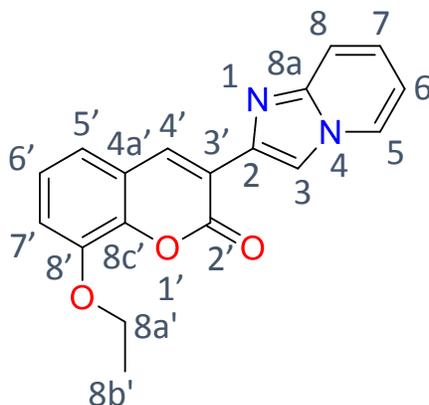
Compuesto 3d. 3-acetil-8-etoxi-2H-cromen-2-ona

Rendimiento: 95%, solido de amarillo claro, p.f. = 133 -136 °C, FT-IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3037, 2975, 1730, 1716; $\lambda_{\max}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 315.35; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.461(s, 1H, H-4), 7.170-7.242 (m, 3H, H-6, H-5, H-7), 4.206 (q, $J = 7$ Hz, 2H, H-8a), 2.726 (s, 3H, H-3b), 1.518 (t, $J = 7$ Hz, 3H, H-8b); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 195.748 (C-3a), 158.979 (C-2), 147.804(C-4), 146.483 (C-8), 145.280 (C-8d), 124.897 (C-6), 124.660 (C-3), 121.369 (C-5), 119.022 (C-4a), 117.217 (C-7), 65.213 (C-8a), 30.663 (C-3b), 14.785 (C-8b); MS (ESI) m/z $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada 233.0808, encontrada 233.0761.



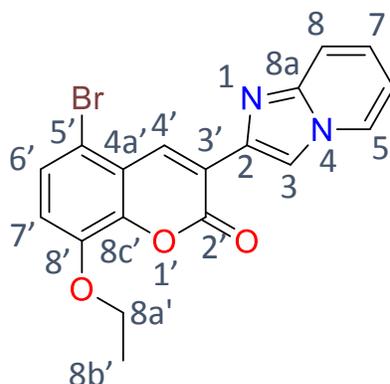
Compuesto 5e. 3-acetil-5-bromo-8-etoxi-2H-cromen-2-ona

Rendimiento: 34%, solido de color café oscuro, p.f. = 134 - 136 °C; FT-IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3078, 2977, 1744, 1721; $\lambda_{\max}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 320.15; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.677(s, 1H, H-4), 7.417 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6), 7.015 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-7), 4.179 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-8a), 2.731 (s, 3H, H-3b), 1.516 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-8b); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 195.090 (C-3a), 158.120 (C-2), 146.428 (C-4), 146.007 (C-8), 145.891 (C-8d), 128.267 (C-6), 125.261 (C-3), 121.506 (C-4a), 117.318 (C-7), 113.721 (C-5), 65.368 (C-8b), 30.522 (C-3b), 14.639 (C-8b).



Compuesto 7h. 8-etoxi-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-cromen-2-ona

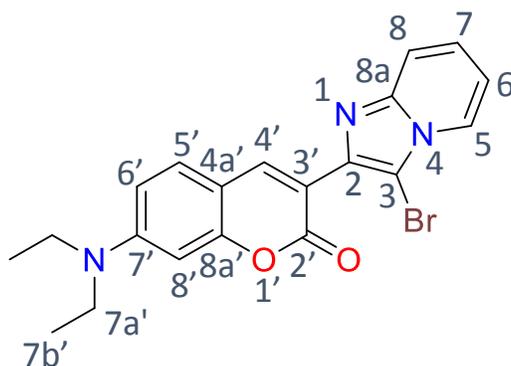
Rendimiento: 41%, solido de color café oscuro, p.f. = 157 - 159 °C, FT-IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3048, 2977, 1744, 1724; $\lambda_{\max}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 340.97; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.752 (s, 1H, H-4), 8.572 (s, 1H, H-3), 7.140 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-5), 7.590 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-8), 7.204 (m, 3H, H-7, H-6', H-5'), 7.072 (d, 1H, H-7'), 6.789 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-6), 4.219 (q, 4H, H-8a'); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 159.659 (C-2'), 146.402 (C-8'), 145.208 (C-8a), 143.015 (C-8c), 138.365 (C-2), 138.331 (C-4'), 126.281 (C-5), 125.801 (C-7), 124.539 (C-6'), 121.095 (C-3'), 120.543 (C-4a'), 119.865 (C-5'), 117.211 (C-8), 114.567 (C-7'), 114.077 (C-3), 112.622 (C-6), 65.079 (C-8b'), 14.907 (C-8b'). MS (ESI) m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada 307.1077, encontrada 307.1068.



Compuesto 7i. 5-bromo-8-etoxi-3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-cromen-2-ona

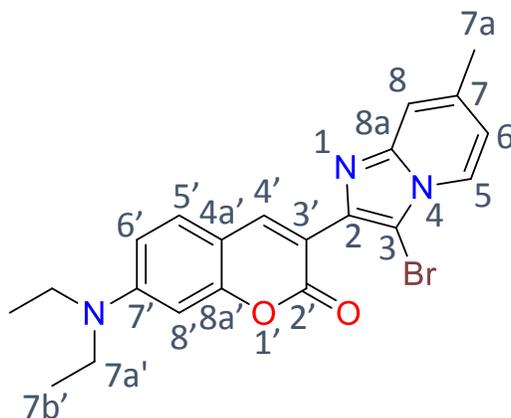
Rendimiento: 55%, solido de color café oscuro, p.f. = 167 - 170 °C, FT-IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3083, 2942, 1725, 1721; $\lambda_{\max}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 333.26; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 9.002 (s, 1H, H-4'), 8.569 (d, 1H, H-3), 8.34 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-5), 8.134 (d, $J = 9$

Hz, 1H, H-8), 7.615 (d, $J = 9$, 1H, H-6'), 7.215 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-7), 6.910 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-7'), 6.787 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-6), 4.182 (q, $J = 7$ Hz, 1H, H-8a'), 1.512 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-8b'); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 159.019 (C-2'), 146.032 (C-8'), 145.334 (C-8a), 143.654 (C-8c), 138.078 (C-2), 137.097 (C-4'), 128.009 (C-6'), 126.279 (C-5), 125.859 (C-7), 122.174 (C-3'), 120.110 (C-4a'), 117.494 (C-8), 125.261 (C-7'), 114.499 (C-3), 112.746 (C-6), 112.466 (C-5'), 65.318 (C-8b), 14.832 (C-8b); MS (ESI) m/z $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada 385.0182, encontrada 385.0175.



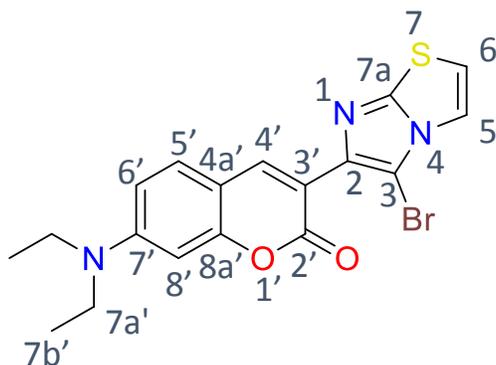
Compuesto 18a. 3-(3-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(dietilamino)-2H-cromen-2-ona

Rendimiento: 97%, solido color amarillo, p.f. = 160- 163 °C, FT-IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3027, 2968, 1711, 1598; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 402.41; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.155 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-5), 8.029 (s, 1H, H-4'), 7.625 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8), 7.339 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-5'), 7.25 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-7), 6.932 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-6), 6.604 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6'), 6.535 (s, 1H, H-8'), 3.427 (q, $J = 7$ Hz, 4H, H-7a), 1.221 (t, $J = 7$ Hz, 6H, H-7b), RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 160.128 (C-2'), 156.883 (C-8a'), 151.098 (C-7'), 145.350 (C-8a), 144.370 (C-4'), 139.570 (C-2), 129.495 (C-5'), 125.103 (C-7), 123.997 (C-5), 117.613 (C-8), 113.432 (C-3'), 113.196 (C-6), 109.111 (C-6'), 108.688 (C-4a'), 97.151 (C-8'), 44.935 (C-7a'), 12.522 (C-7b'), MS (ESI) m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada 412.0655, encontrada 412.0640.



Compuesto 18b. 3-(3-bromo-7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-7-(dietilamino)-2H-cromen-2-ona

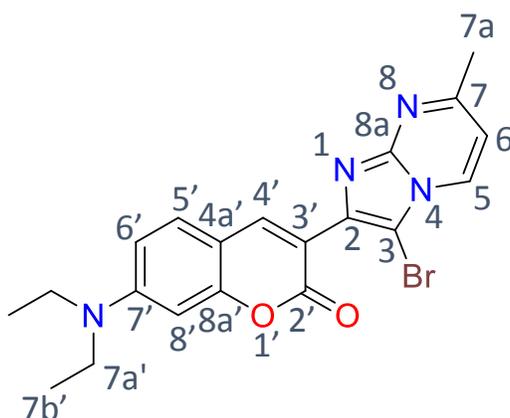
Rendimiento: 95%, solido color amarillo, p.f. = 171 -174 °C, FT-IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3079, 2925, 1723, 1608; $\lambda_{\max}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 406.16; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 7.988 (m, 2H, H-5, H4'), 7.314 (m, 2H, H-8, H5'), 00 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-6), 00 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6'), 00 (s, 1H, H-8'), 00 (q, $J = 7$ Hz, 4H, H-7a'), 00 (s, 3H, H-7a), 00 (t, $J = 7$ Hz, 6H, H-7b'); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 160.116 (C-2'), 0156.874 (C-8a'), 151.064 (C-7'), 145.778 (C-8a), 144.159 (C-4'), 139.287 (C-2), 136.121 (C-7), 129.449 (C-5'), 123.179 (C-5), 116.035 (C-8), 115.786 (C-6), 113.825 (C-3'), 109.101 (C-6'), 108.804 (C-4a'), 97.238 (C-8'), 93.792 (C-3), 44.946 (C-7a'), 21.409 (C-7a), 12.556 (C-7b'); MS (ESI) m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada 426.0812, encontrada 426.0844.



Compuesto 18c. 3-(5-bromoimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-7-(dietilamino)-2H-cromen-2-ona

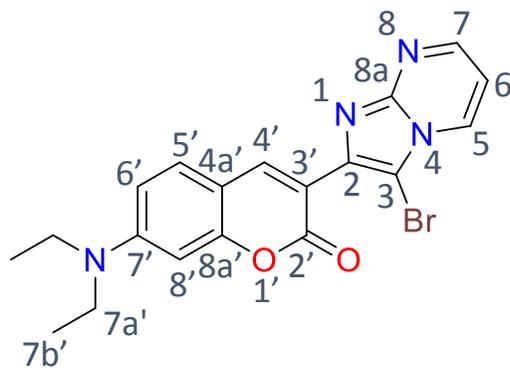
Rendimiento: 80%, solido de color amarillo, p.f. = 140 - 142 °C, FT-IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3089, 2928, 1719, 1705; $\lambda_{\max}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 404.87; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ

(ppm): 7.886 (s, 1H, H-4), 7.352 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-6), 7.276 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6'), 6.889 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-5), 6.547 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6'), 6.473 (s, 1H, H-8'), 3.380 (q, $J = 7.5$ Hz, 4H, H-7a'), 1.174 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H, H-7b'); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 160.075 (C-2'), 156.649 (C-8a'), 150.957 (C-7'), 148.642 (C-7a'), 143.399 (C-4'), 140.435 (C-2), 129.312 (C-5'), 117.579 (C-6), 113.499 (C-3'), 113.250 (C-5), 109.089 (C-6'), 108.600 (C-4a'), 97.132 (C-8'), 93.159 (C-3), 44.884 (C-7a'), 12.488 (C-7b'); MS (ESI) m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada 418.0219, encontrada 418.0150.



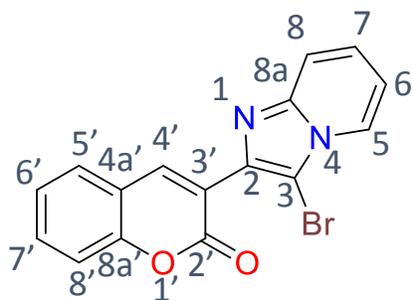
Compuesto 18d. 3-(3-bromo-7-methylimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-7-(dietilamino)-2H-cromen-2-ona

Rendimiento: 92%, solido de color amarillo, p.f. = 218 - 220 °C, FT-IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3083, 2972, 1711, 1620; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 423.00; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.269 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-5), 8.144 (s, 1H, H-4'), 7.310 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-5'), 6.574 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-6), 6.558 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6'), 6.476 (s, 1H, H-8'), 3.394 (q, $J = 7.5$ Hz, 4H, H-7a'), 2.619 (s, 3H, H-7a), 1.184 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H, H-7b'); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 160.569 (C-7), 159.694 (C-2'), 156.941 (C-8a'), 151.218 (C-7'), 148.026 (C-8a), 144.926 (C-4'), 140.505 (C-2), 130.778 (C-5), 129.712 (C-5'), 113.245 (C-3'), 110.340 (C-6), 108.852 (C-4a'), 97.078 (C-8'), 92.515 (C-3), 44.949 (C-7a'), 24.963 (C-7a), 12.527 (C-7b'); MS (ESI) m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada 427.0764, encontrada 427.0769.



Compuesto 18e. 3-(3-bromoimidazo[1,2-a]pirimidin-2-il)-7-(diethylamino)-2H-cromen-2-ona

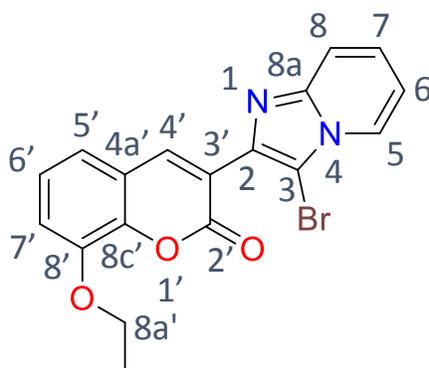
Rendimiento: 81%, solido de color amarillo, p.f. = 121 - 125 °C, FT-IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3085, 2971, 1717, 1598; $\lambda_{\max}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 408.14; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.565 (d, $J = 4$ Hz, 1H, H-5), 8.458 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-7), 8.165 (s, 1H, H-4'), 7.338 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-5'), 7.000 (t, $J = 6$ Hz, 1H, H-6), 6.581 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-6'), 6.501 (s, 1H, H-8'), 3.415 (q, $J = 7.5$ Hz, 4H, H-7a'), 1.203 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H, H-7b'); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 159.756 (C-2'), 157.059 (C-8a'), 151.376 (C-7'), 150.348 (C-7), 147.958 (C-8a), 145.349 (C-4'), 141.283 (C-2), 131.542 (C-5), 129.859 (C-5'), 112.617 (C-3'), 109.566 (C-6), 109.302 (C-6'), 108.753 (C-4a'), 97.066 (C-8'), 93.628 (C-3), 45.006 (C-7a'), 12.338 (C-7b'); MS (ESI) m/z $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada 413.0608, encontrada 413.0614.



Compuesto 18f. 3-(3-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-cromen-2-ona

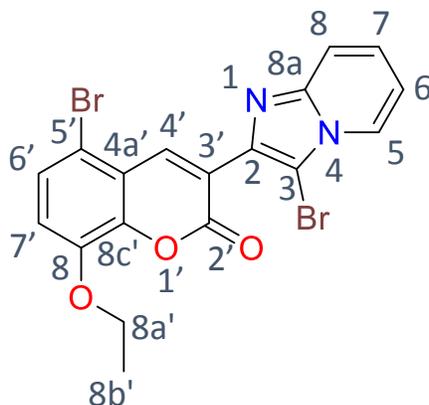
Rendimiento: 98%, solido color café grisáceo, p.f. = 195 - 197 °C, FT-IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3040, 2922, 1722, 1632; $\lambda_{\max}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 335.14; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.200 (m, 2H, H-5, H-4'), 7.664 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-8), 7.576 (m, 2H, H-7', H-5'), 7.419 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-8'), 7.315 (m, 2H, H-6', H-7), 6.986 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-6); RMN

^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 158.909 (C-2'), 154.018 (C-8a'), 145.469 (C-8a), 143.842 (C-4'), 138.235 (C-2), 132.138 (C-7'), 128.376 (C-5'), 125.639 (C-7), 00 (C-6'), 124.156 (C-5), 121.382 (C-3'), 119.166 (C-4a'), 117.860 (C-8), 116.691 (C-8'), 113.609 (C-6), 95.432 (C-3); MS (ESI) m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada 340.9920, encontrada 340.9923.



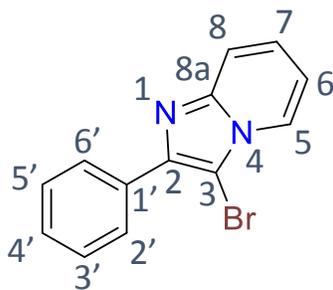
Compuesto 18h. 3-(3-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-8-etoxi-2H-cromen-2-ona

Rendimiento: 56%, sólido color café oscuro, p.f. = 158 - 161 °C, FT-IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3040, 2922, 1722, 1632; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 340.05; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.168 (m, 2H, H-5, H-4'), 7.638 (s, $J = 9$ Hz, 1H, H-8), 7.287 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-7), 7.201 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-6'), 7.132 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-5'), 7.094 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-7'), 6.962 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-6), 4.203 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8a'), 1.513 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8b'); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 158.620 (C-2'), 146.580 (C-8'), 145.542 (C-8a), 144.212 (C-4'), 143.985 (C-8a'), 138.401 (C-2), 125.674 (C-7), 124.574 (C-6'), 124.124 (C-5), 121.668 (C-3'), 119.997 (C-4a'), 119.829 (C-5'), 117.889 (C-8'), 115.319 (C-7'), 113.649 (C-6), 95.590 (C-3'), 65.144 (C-8a'), 14.911 (C-8b'); MS (ESI) m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada 385.0182, encontrada 385.0214.



Compuesto 18i. 5-bromo-3-(3-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-8-etoxi-2H-cromen-2-ona

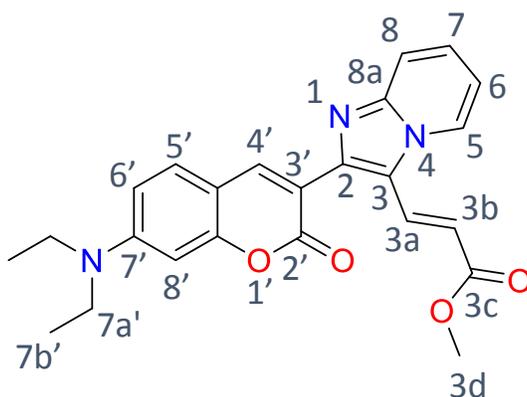
Rendimiento: 89%, sólido de color café rojizo, p.f. = 165 - 167 °C, FT-IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2980, 29.24, 1728, 1573; $\lambda_{\max}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 316.850; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.480 (s, 1H, H-4'), 8.192 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-5), 7.676 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-8), 7.427 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6'), 7.308 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-7), 6.983 (m, 2H, H-6, h-7'), 4.188 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8a'), 1.517 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-8b'); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 157.960 (C-2'), 146.215 (C-8'), 145.619 (C-8a), 144.729 (C-8a'), 143.090 (C-4'), 138.033 (C-2), 128.023 (C-6'), 125.776 (C-7), 124.232 (C-5), 122.606 (C-3'), 119.450 (C-4a'), 118.080 (C-8), 115.698 (C-7'), 113.785 (C-6), 112.302 (C-5'), 95.780 (C-3), 65.374 (C-8a'), 14.807 (C-8b'); MS (ESI) m/z $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada 461.9215, encontrada 462.9277.



Compuesto 18j. 3-bromo-2-fenilimidazo[1,2-a]piridina

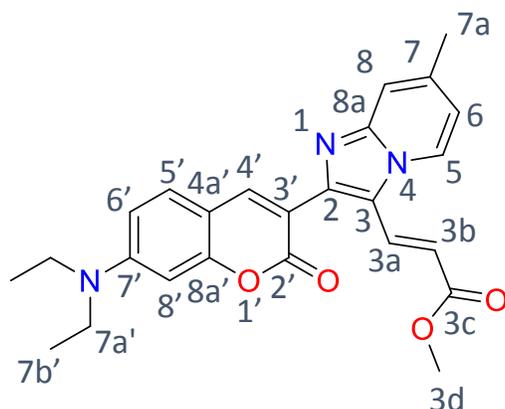
Rendimiento: 78%, sólido de color ámbar, p.f. = 148 - 151 °C, FT-IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3068, 2925, 1632, 695; $\lambda_{\max}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 323.05; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 1.194 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-5), 8.125 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-2', H-6'), 7.652 (d, $J = 9$ Hz, 1H,

H-8), 7.489 (m, H-3', H-5'), 7.411 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-4'), 7.273 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-7), 6.948 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-6); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 145.632 (C-8a), 142.861 (C-2), 133.014 (C-1'), 128.631 (C-3'), 128.466 (C-4'), 128.060 (C-2'), 125.264 (C-7), 124.140 (C-5), 117.815 (C-8), 113.226 (C-6), 91.884 (C-3).



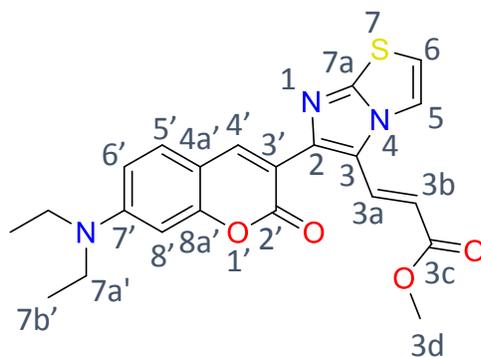
Compuesto 16a. Metil (*E*)-3-(2-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)acrilato

Rendimiento: 87%, sólido color amarillo, p.f. = 219 - 223 °C, FT-IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3020, 2969, 1714, 1619, 1595; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 415.15; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.384 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-5), 7.999 (m, 2H, H-3a, H-4'), 7.659 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-8), 7.311 (m, 2H, H-5', H-7), 6.965 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-6), 6.587 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6'), 6.525 (s, H-8'), 7.206 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-3b), 3.758 (s, 1H, H-3d), 3.417 (q, $J = 7.5$ Hz, 4H, H-7a'), 00 (1.210, $J = 7.5$ Hz, 6H, H-7b'); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 167.734 (C-3d'), 160.559 (C-2'), 157.095 (C-8a'), 151.356 (C-7'), 147.035 (C-8a), 145.191 (C-4'), 145.160 (C-2), 130.231 (C-3a), 129.705 (C-5'), 126.609 (C-7), 125.141 (C-5), 118.770 (C-3), 118.095 (C-8), 114.177 (C-3'), 114.067 (C-3b), 113.992 (C-6), 109.283 (C-6'), 108.727 (C-4a'), 97.157 (C-8'), 51.772 (C-3d), 44.985 (C-7a'), 12.532 (C-7b'); MS (ESI) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada 418.1761, encontrada 418.1770.



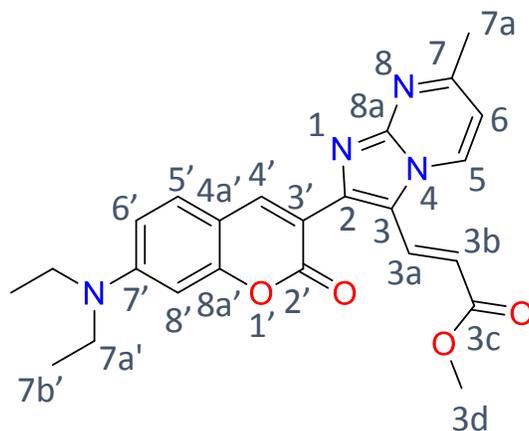
Compuesto 16b. Metil (*E*)-3-(2-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-7-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)acrilato

Rendimiento: 85%, sólido color amarillo, p.f. = 188 - 190 °C, FT-IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2972, 2925, 1708, 1619, 1608; $\lambda_{\max}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 415.81; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.276 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-5), 7.991 (m, 1H, H-3a, H-4'), 7.420 (s, 1H, H-8), 7.323 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-5'), 8.000 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-6), 6.600 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6'), 6.532 (s, 1H, H-8'), 6.159 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-3b), 3.761 (s, 3H, H-3d), 3.426 (q, $J = 7$ Hz, 4H, H-7a'), 2.431 (s, 3H, H-7a), 1.220 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H, H-7b'); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 167.900 (C-3c), 160.632 (C-2'), 157.099 (C-8a'), 151.338 (C-7'), 147.631 (C-8a), 145.387 (C-2), 145.111 (C-4'), 138.060 (C-7), 130.413 (C-3a), 129.705 (C-5'), 124.513 (C-5), 118.396 (C-3), 116.651 (C-8), 116.575 (C-6), 114.370 (C-3'), 113.056 (C-3b), 109.274 (C-6'), 108.7996 (C-4a'), 97.207 (C-8'), 51.854 (C-3d'), 45.119 (C-7a'), 21.562 (C-7a), 12.670 (C-7b'); MS (ESI) m/z $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada 432.1918, encontrada 432.1919.



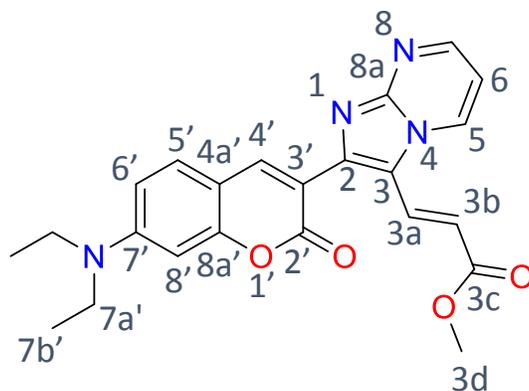
Compuesto 16c. Metil (E)-3-(6-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[2,1-b]tiazol-5-yl)acrilato

Rendimiento: 46%, solido color amarillo, p.f. = 185 - 188 °C, FT-IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3115, 2972, 1709, 1617, 1595; $\lambda_{\max}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 416.21; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 00 (m, 2H, H-3a, H-4'), 00 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-5), 00 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-5'), 00 (6, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-6), 00 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6'), 00 (s, 1H, H-8'), 00 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-3b), 00 (s, 1H, H-3d), 00 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-7^{aa}), 00 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-7b'); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 167.537 (C-3c), 160.860 (C-2'), 156.948 (C-8a'), 153.227 (C-7a), 151.315 (C-7'), 146.719 (C-2), 144.502 (C-4'), 131.192 (C-3a), 129.682 (C-5'), 121.207 (C-3), 119.429 (C-5), 114.080 (C-6), 113.924 (C-3'), 112.264 (C-3b), 109.320 (C-6'), 108.320 (C-4a'), 97.174 (C-8'), 51.809 (C-3d'), 45.023 (C-7a'), 12.565 (C-7b'); MS (ESI) m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada 424.1326, encontrada 424.1332.



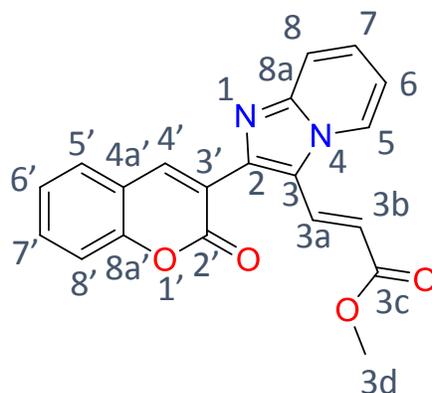
Compuesto 16d. Metil (E)-3-(2-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-7-metilimidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)acrilato

Rendimiento: 65%, sólido color amarillo, p.f. = 229 - 231 °C, FT-IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3046, 2963, 2926, 1719, 1621, 1593; $\lambda_{\max}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 423.07; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.567 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H-5), 8.249 (s, 1H, H-4'), 8.113 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H-3a), 7.357 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-5'), 6.892 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-6), 6.620 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6'), 6.531 (s, 1H, H-8'), 6.129 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H-3b), 3.779 (s, 3H, H-3d), 3.442 (q, $J = 7$ Hz, 4H, H-7a'), 2.663 (s, 3H, H-7a), 1.231 (t, $J = 7$ Hz, 6H, H-7b'); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 167.511 (C-3c), 161.849 (C-7), 160.494 (C-2'), 157.221 (C-8a'), 151.546 (C-7'), 149.904 (C-8a), 146.012 (C-4'), 145.938 (C-2), 132.288 (C-5), 130.688 (C-3a), 130.044 (C-5'), 116.767 (C-3), 114.395 (C-3b), 113.772 (C-3'), 110.816 (C-6), 109.434 (C-6'), 108.975 (C-4a'), 97.105 (C-8'), 51.922 (C-3d), 45.082 (C-7a'), 25.145 (C-7a), 12.593 (C-7b'); MS (ESI) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada 433.1870, encontrada 433.1872.



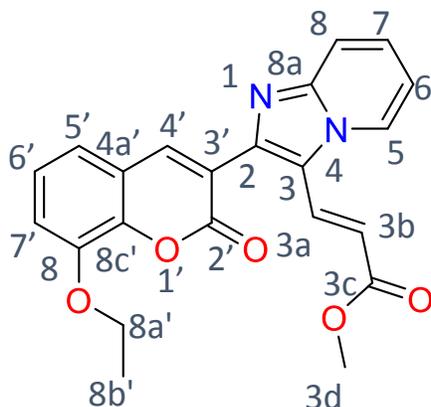
Compuesto 16e. Metil (*E*)-3-(2-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-*a*]pirimidin-3-il)acrilato

Rendimiento: 43%, solido color amarillo, p.f. = 262 - 264 °C, FT-IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3067, 2968, 1711, 1616, 1588; $\lambda_{\max}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 422.98; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.732 (d, $J = 6$ Hz, 1H, H-5), 8.602 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-7), 8.206 (s, 1H, H-4'), 8.069 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H-3a), 7.342 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-5'), 7.036 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-6), 6.593 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-6'), 6.500 (s, $J = 7$ Hz, 1H, H-8'), 6.173 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H-3b), 3.744 (s, H-3d), 3.420 (q, $J = 7$ Hz, 4H, H-7a'), 1.208 (t, $J = 7$ Hz, 6H, H-7b'); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 167.278 (C-3c), 160.372 (C-2'), 157.201 (C-8a'), 151.571 (C-7'), 151.207 (C-7), 149.626 (C-8a), 146.199 (C-2), 146.091 (C-4'), 132.891 (C-5), 130.199 (C-3a), 130.019 (C-5'), 117.050 (C-3), 115.356 (C-3b), 113.361 (C-3'), 109.953 (C-6), 109.441 (C-6'), 108.783 (C-4a'), 96.988 (C-8'), 51.895 (C-3d), 45.023 (C-7a'), 12.525 (C-7b'); MS (ESI) m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada 419.1714, encontrada 419.1625.



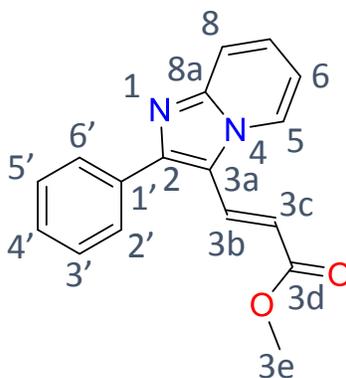
Compuesto 16f. metil (E)-3-(2-(2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-3-il)acrilato

Rendimiento: 81%, sólido color café grisáceo, p.f. = 208 - 210 °C, FT-IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3071, 2940, 1724, 1705, 1623; $\lambda_{\max}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 330.17; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.399 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-5), 8.162 (s, 1H, H-4'), 7.999 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-3a), 7.684 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-8), 7.571 (m, 2H, H-7', H-5'), 7.345 (m, 3H, H-8', H-7, H-6'), 7.001 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-6), 6.221 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-3b), 3.762 (s, 1H, H-3d); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 167.425 (C-3c), 159.441 (C-2'), 154.189 (C-8a'), 147.052 (C-8a), 144.749 (C-4'), 143.339 (C-2), 132.505 (C-7'), 129.849 (C-3a), 128.572 (C-5'), 126.983 (C-7), 125.198 (C-5), 124.850 (C-6'), 122.441 (C-3'), 119.378 (C-3), 119.153 (C-4a'), 118.373 (C-8), 116.802 (C-8'), 115.267 (C-3b), 114.399 (C-6), 51.909 (C-3d), MS (ESI) m/z $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada 347.1026, encontrada 347.1032.



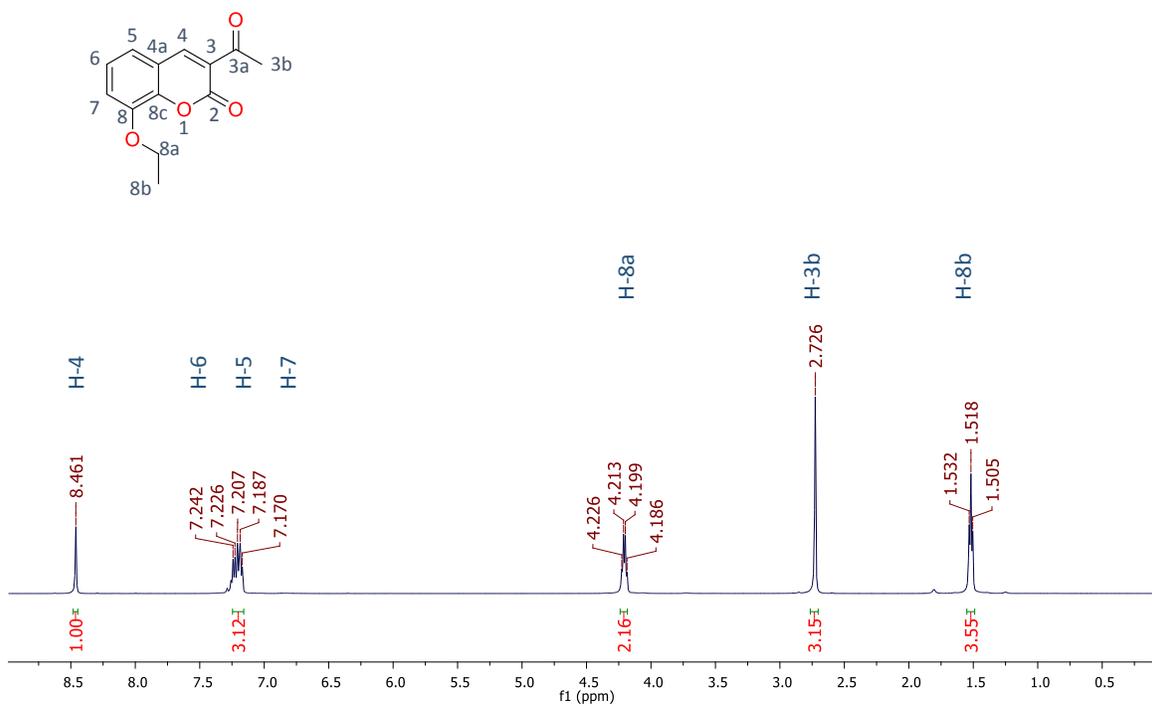
Compuesto 16h. Metil (*E*)-3-(2-(8-etoxi-2-oxo-2H-cromen-3-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-3-il)acrilato

Rendimiento: 71%, sólido de color café oscuro, p.f. = 137 - 141 °C, FT-IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2979, 2926, 1769, 1720; $\lambda_{\text{max}}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 314.90; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.428 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-5), 8.180 (s, 1H, H-4'), 8.019 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-3a), 7.713 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-8), 7.373 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-7), 7.227 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-6'), 7.157 (m, 2H, H-5', H-7'), 7.027 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-6), 7.231 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-3b), 4.226 (d, $J = 7$ Hz, 2H, H-8a'), 3.788 (s, 1H, H-3d), 1.538 (t, $J = 7$ Hz, 3H, H-8b'); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 167.460 (C-3c), 159.120 (C-2'), 147.080 (C-8a), 146.631 (C-8'), 145.059 (C-4'), 144.059 (C-8c'), 143.303 (C-2), 129.954 (C-3a), 126.950 (C-7), 125.220 (C-5), 124.732 (C-6'), 122.701 (C-3'), 119.957 (C-3), 119.914 (C-5'), 119.463 (C-4a'), 118.408 (C-8), 115.499 (C-7', C-3b), 114.322 (C-6), 65.173 (C-8a'), 51.940 (C-3d'), 14.909 (C-8b'); MS (ESI) m/z $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada 391.1288, encontrada 391.1299.

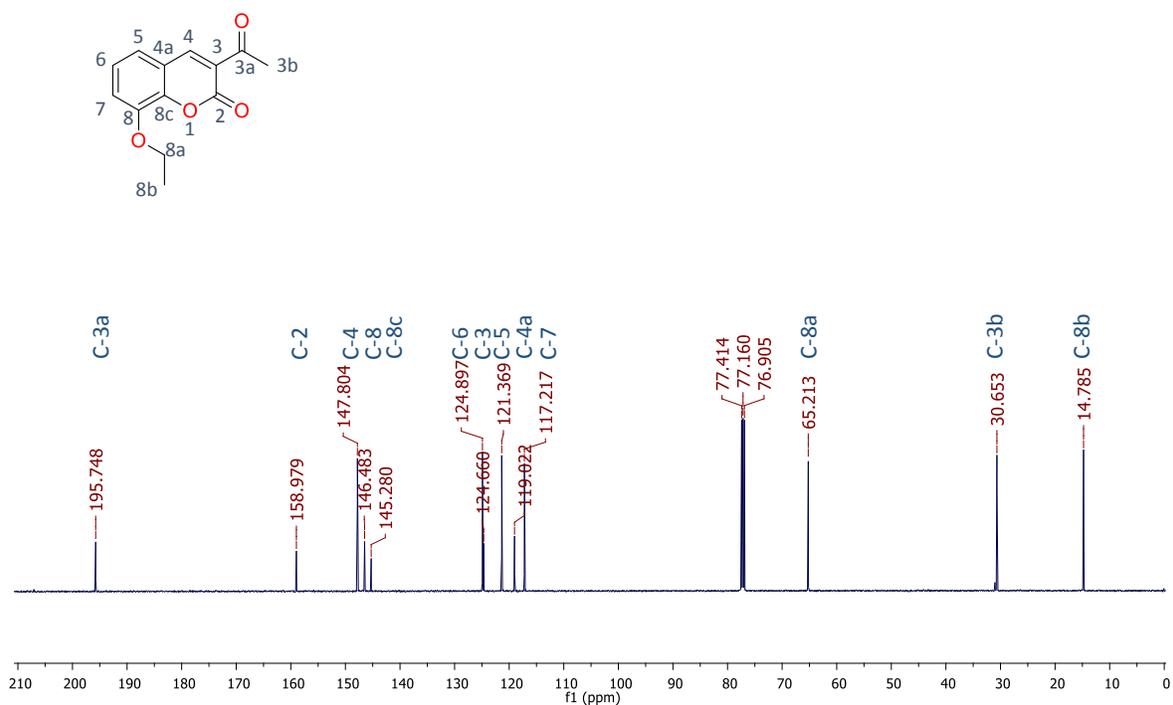


Rendimiento: 92%, solido incoloro, p.f. = 134 - 138 °C, FT-IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3035, 2952, 1710, 1620; $\lambda_{\max}(\text{MeOH})/\text{nm}$: 341.22; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 8.430 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-5), 7.983 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-3a), 7.708 (m, 3H, H-2', H6', H-8), 7.462 (m, 2H, H-3', H-5'), 7.447 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4'), 7.421 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-7), 7.409 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-6), 6.322 (d, $J = 16$ Hz, 1H, H-3b), 3.760 (s, 1H, H-3d); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , TMS) δ (ppm): 128.888 (C-3'), 167.990 (C-3c), 151.349 (C-2), 147.394 (C-8a), 133.770 (C-1'), 130.893 (C-3a), 129.558 (C-2'), 128.997 (C-4'), 126.831 (C-7), 125.451 (C-5), 118.367 (C-8), 117.282 (C-3), 114.112 (C-6), 113.308 (C-3b), 51.902 (C-3d); MS (ESI) m/z $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculada 279.1128, encontrada 279.1095.

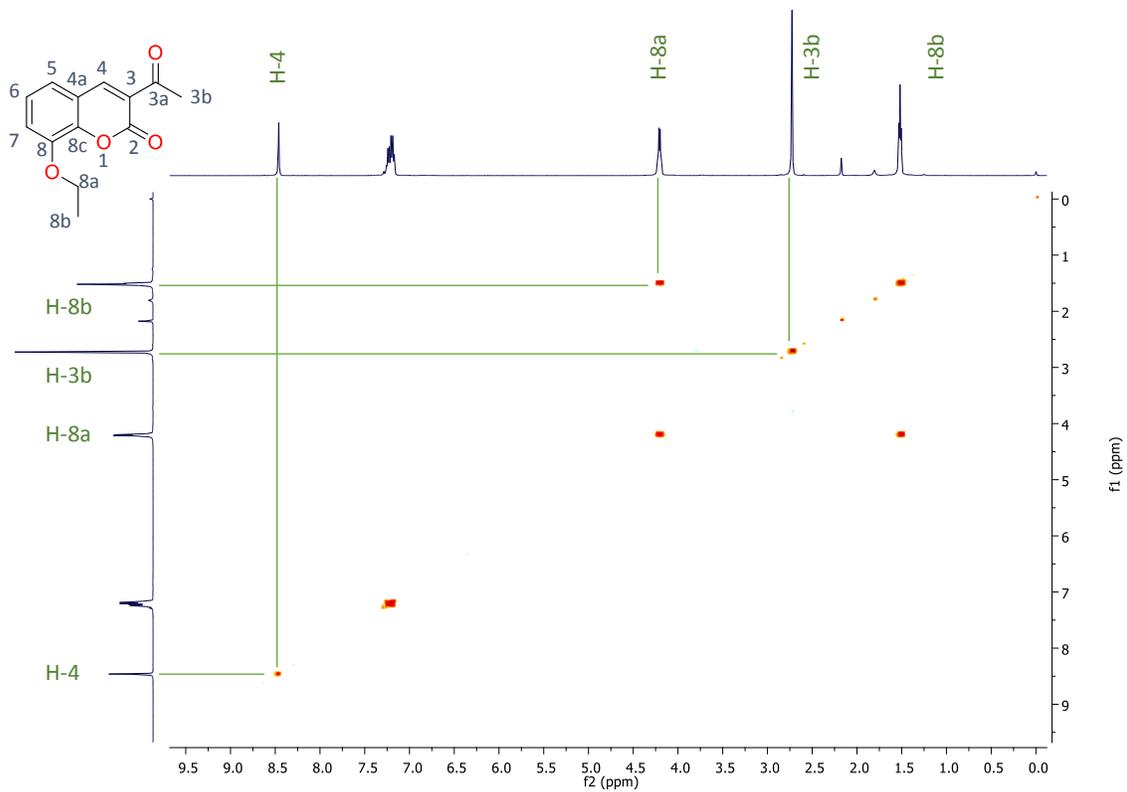
X. Anexo 3 Apéndice de espectros



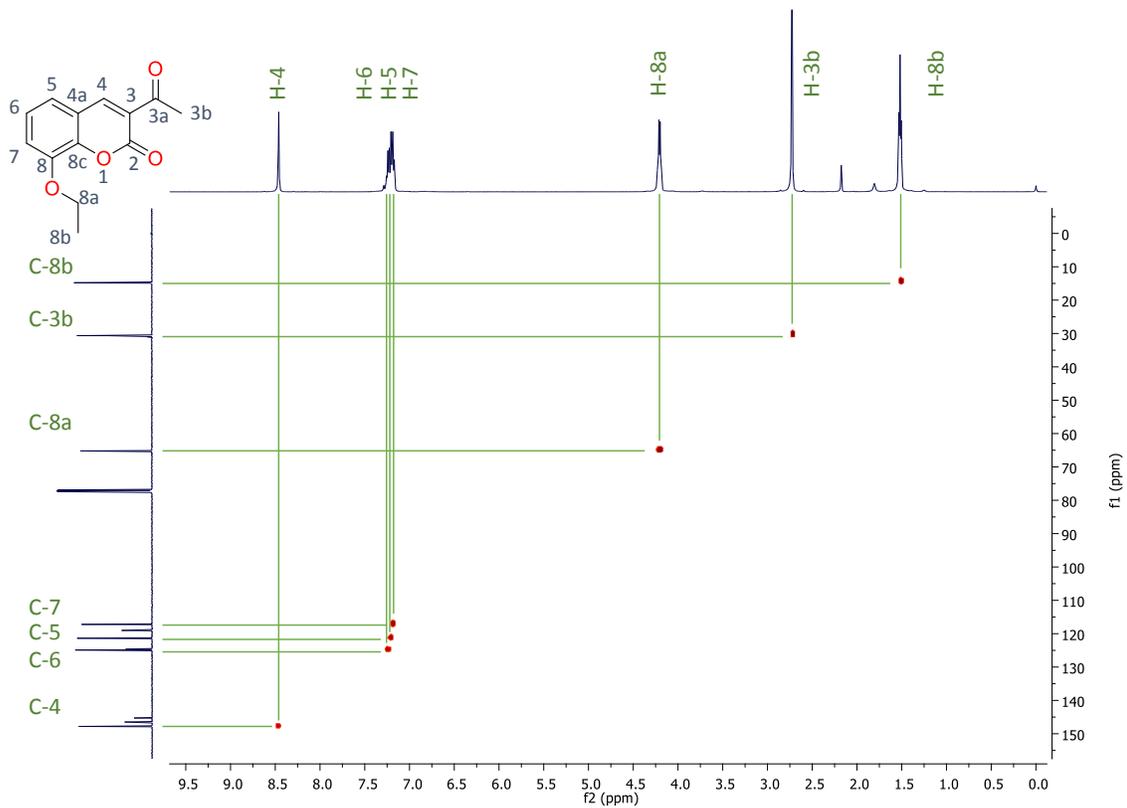
Espectro de RMN ^1H (500 MHz en CDCl_3) del compuesto **3d**.



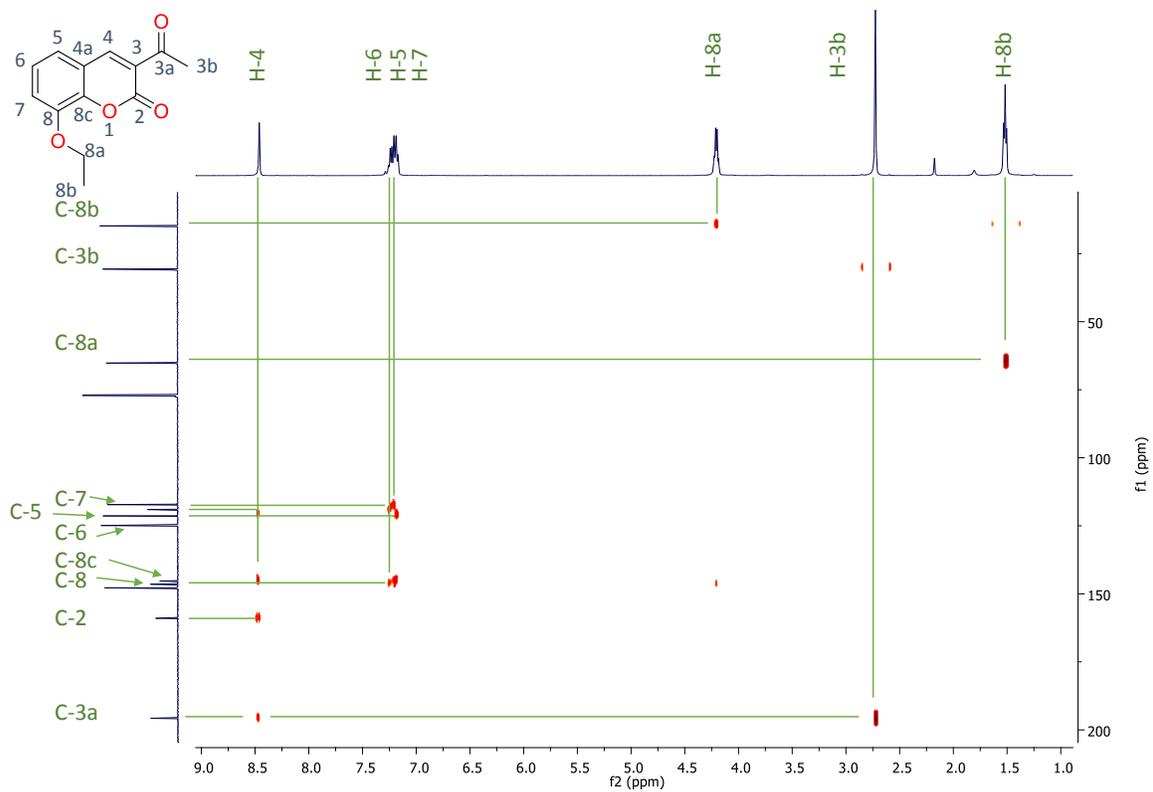
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz en CDCl_3) del compuesto **3d**.



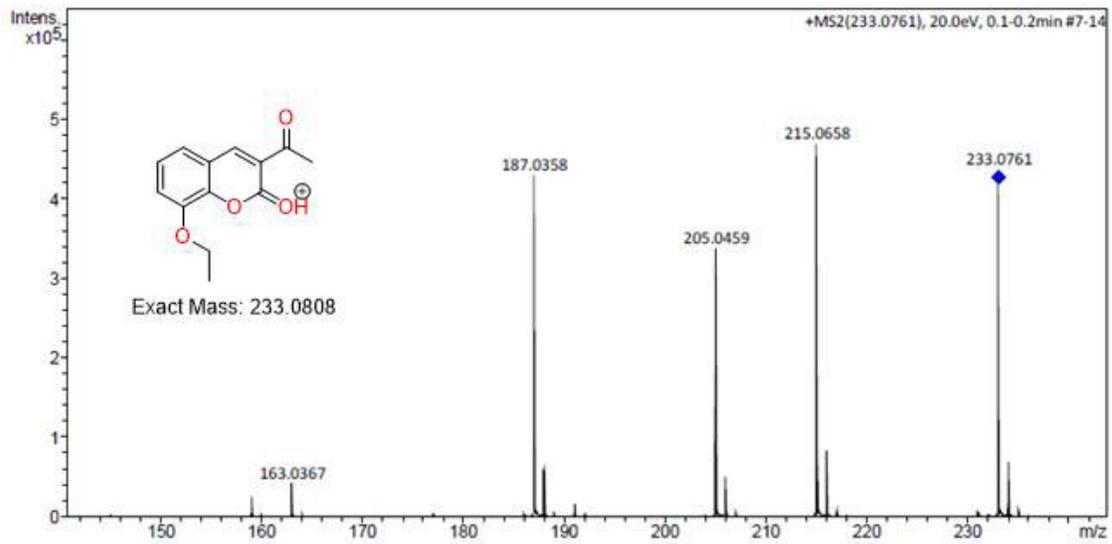
Espectro de RMN COSY (500 MHz en CDCl₃) del compuesto 3d.



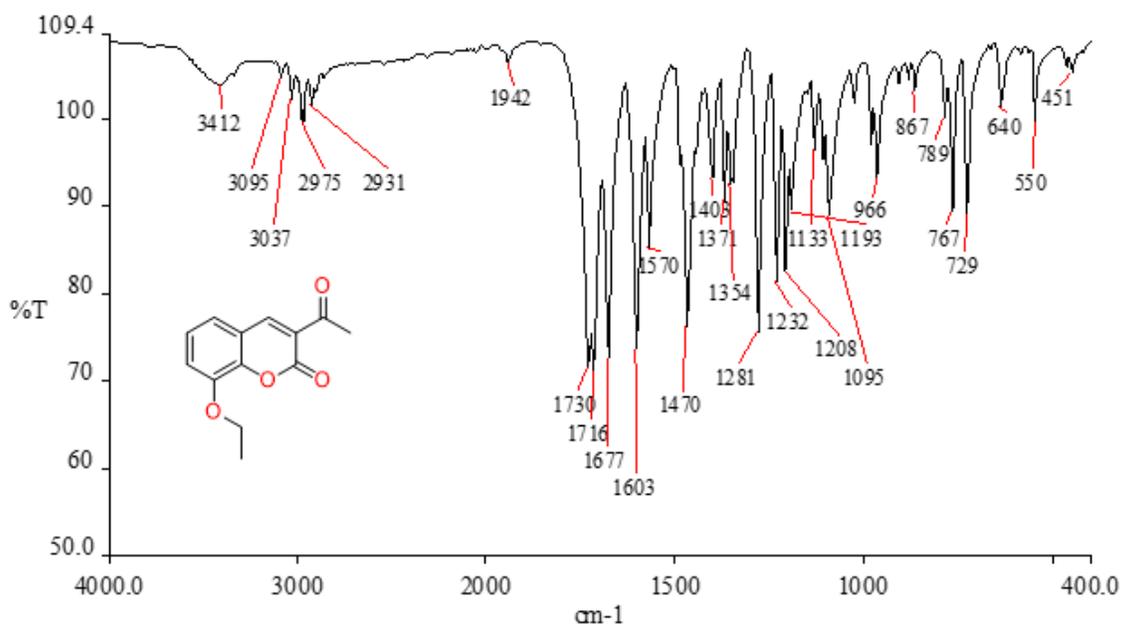
Espectro de RMN HSQC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto 3d.



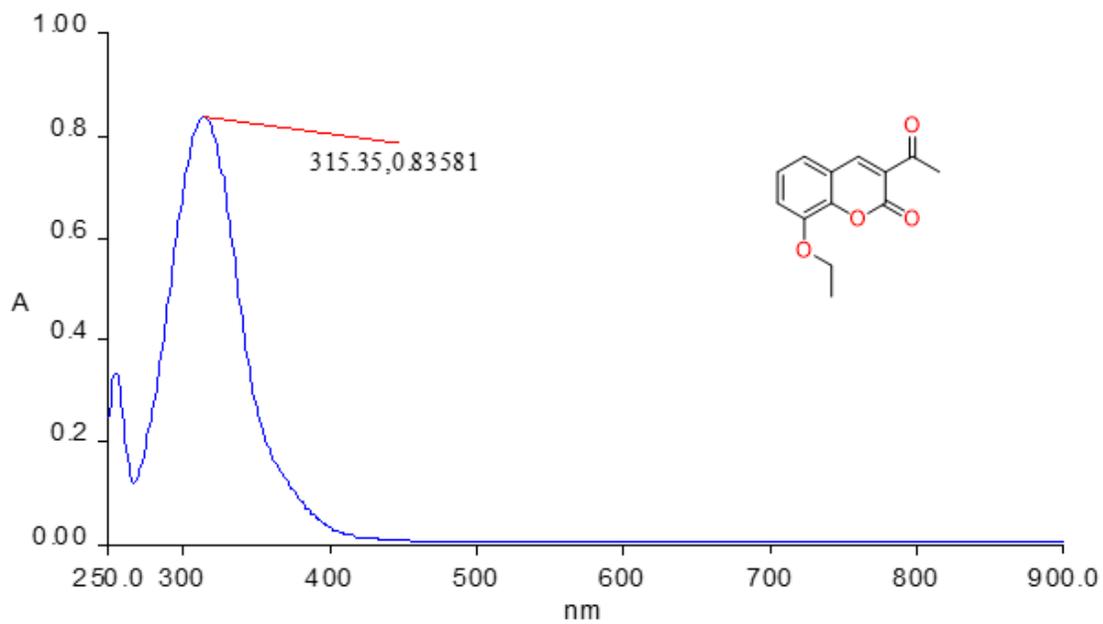
Espectro de RMN HMBC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto 3d.



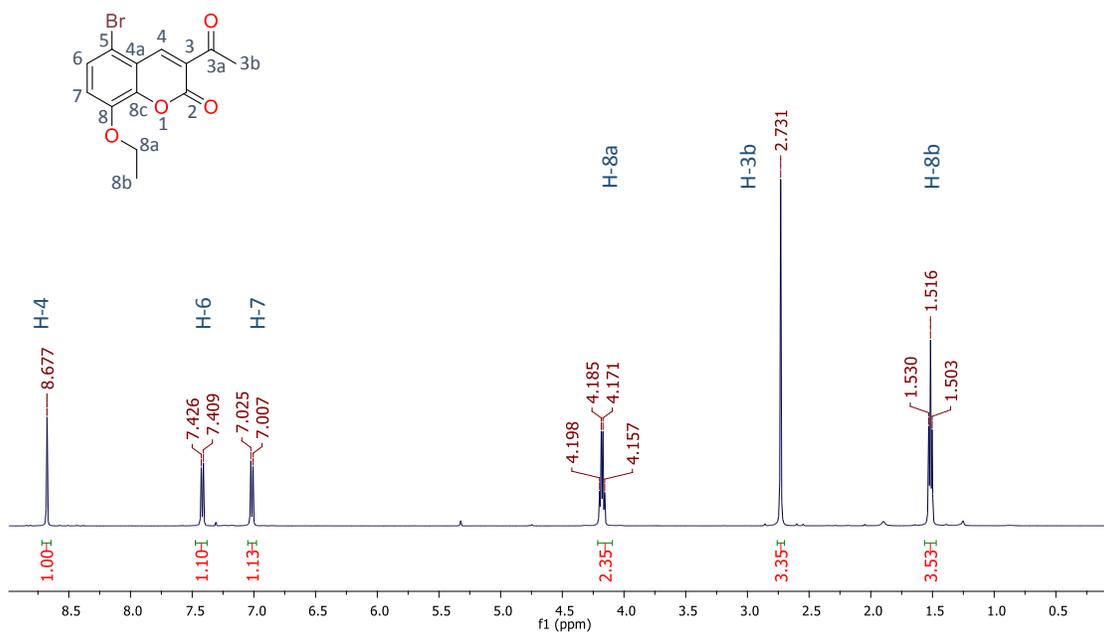
Cromatograma de ESI-MS del compuesto 3d.



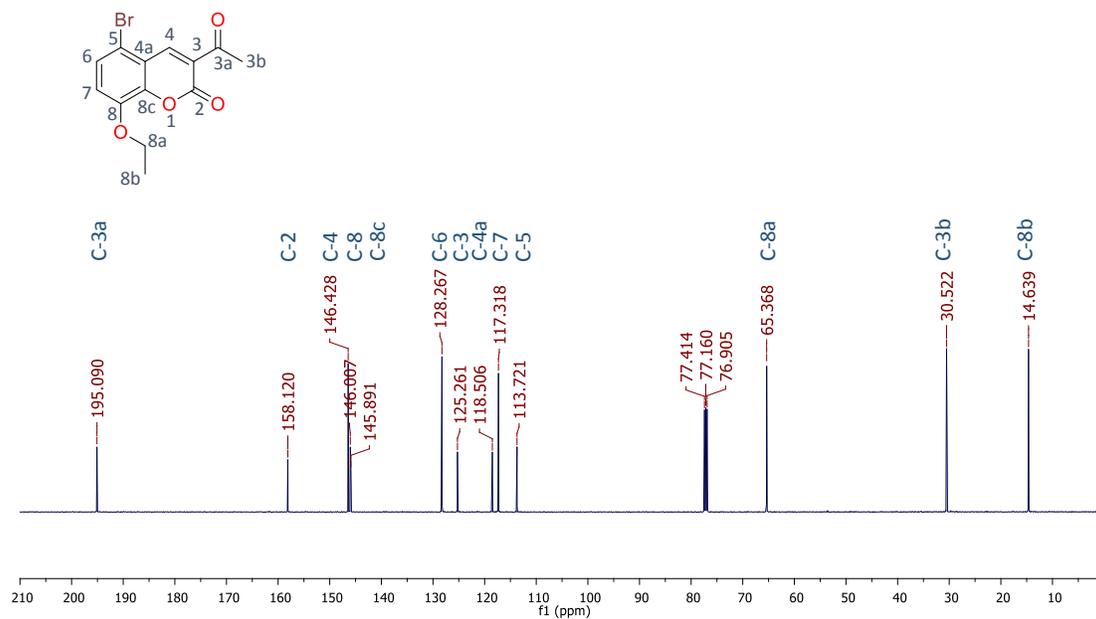
Espectro de IR en pastilla de KBr de 3d.



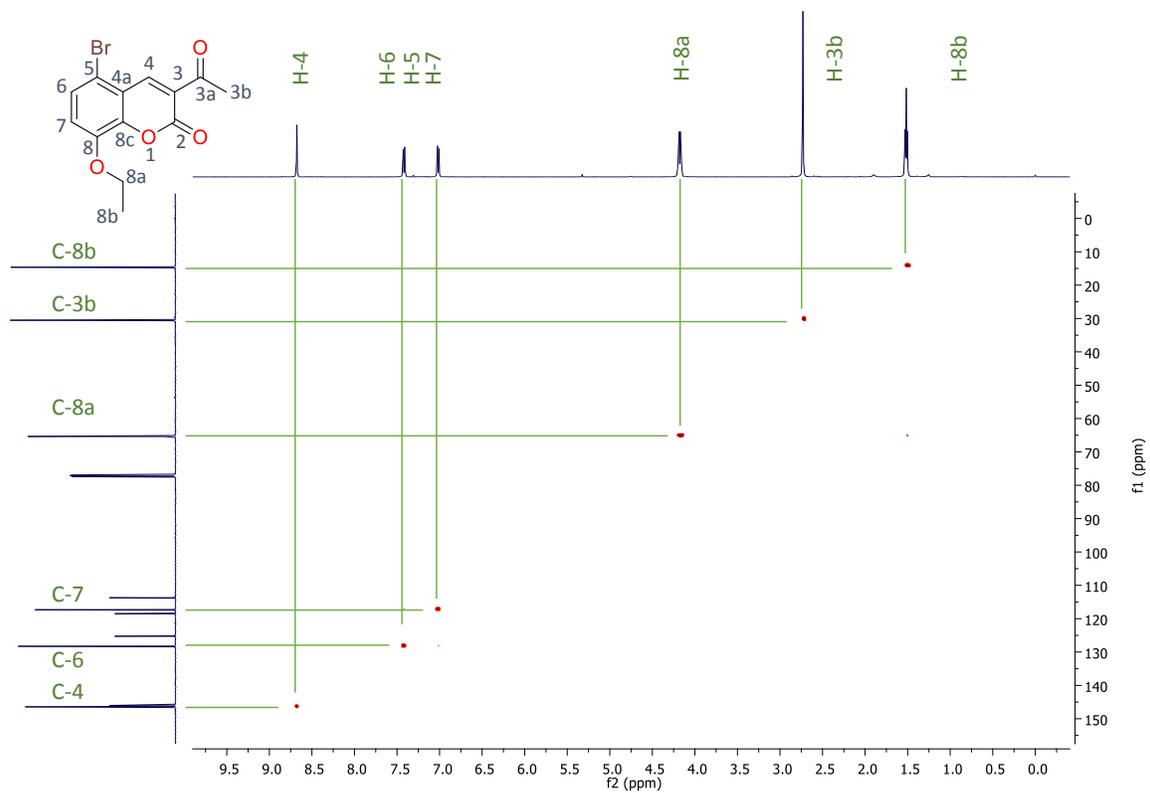
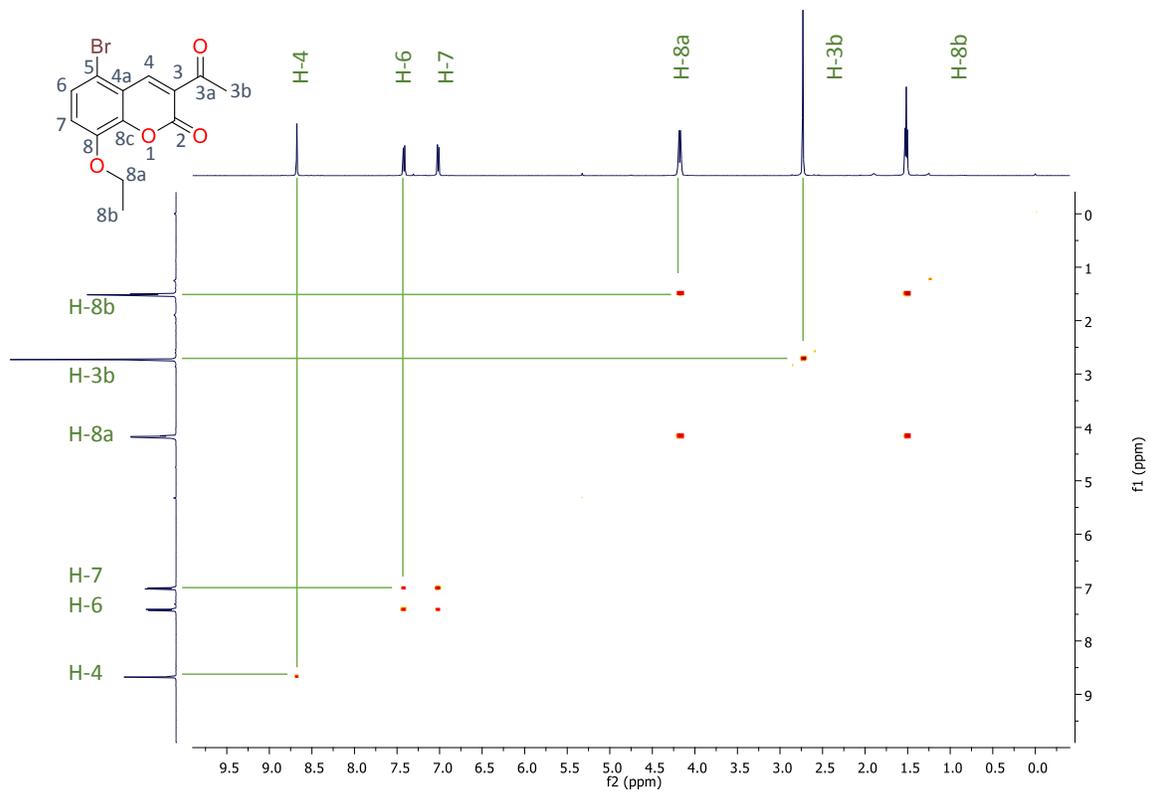
Espectro de UV-Vis en MeOH de 3d.

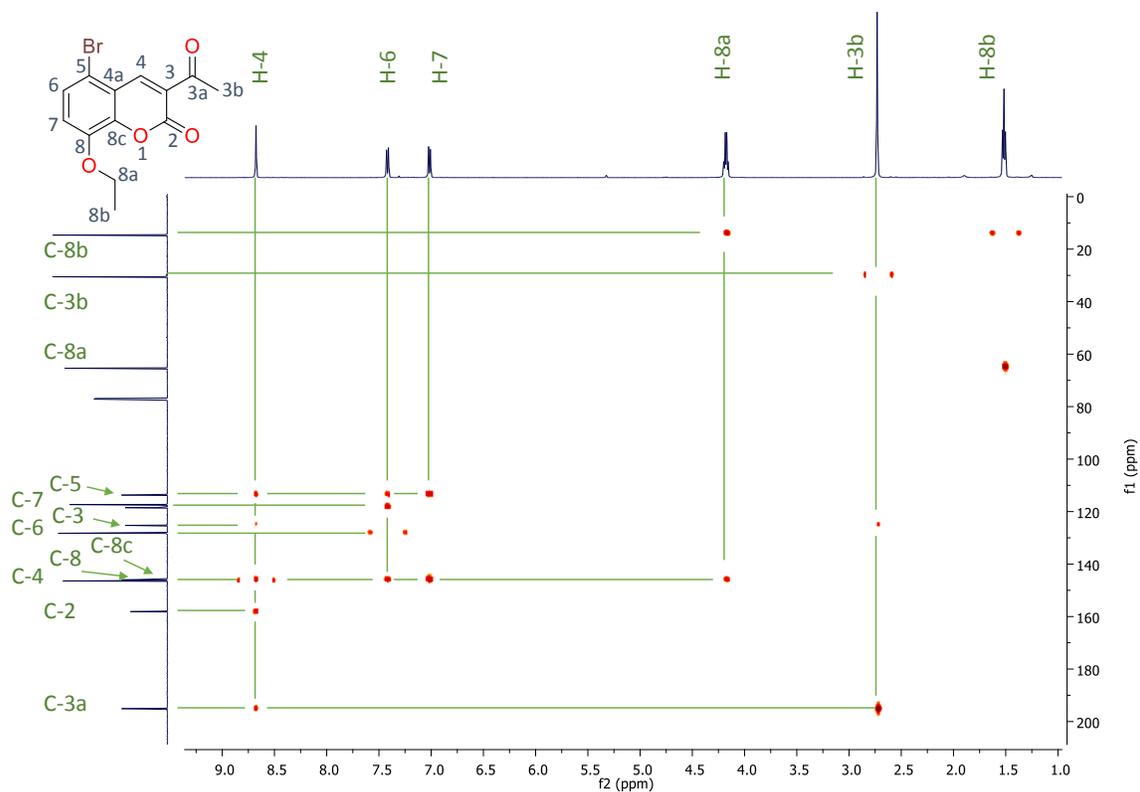


Espectro de RMN ¹H (500 MHz en CDCl₃) del compuesto **5e**.

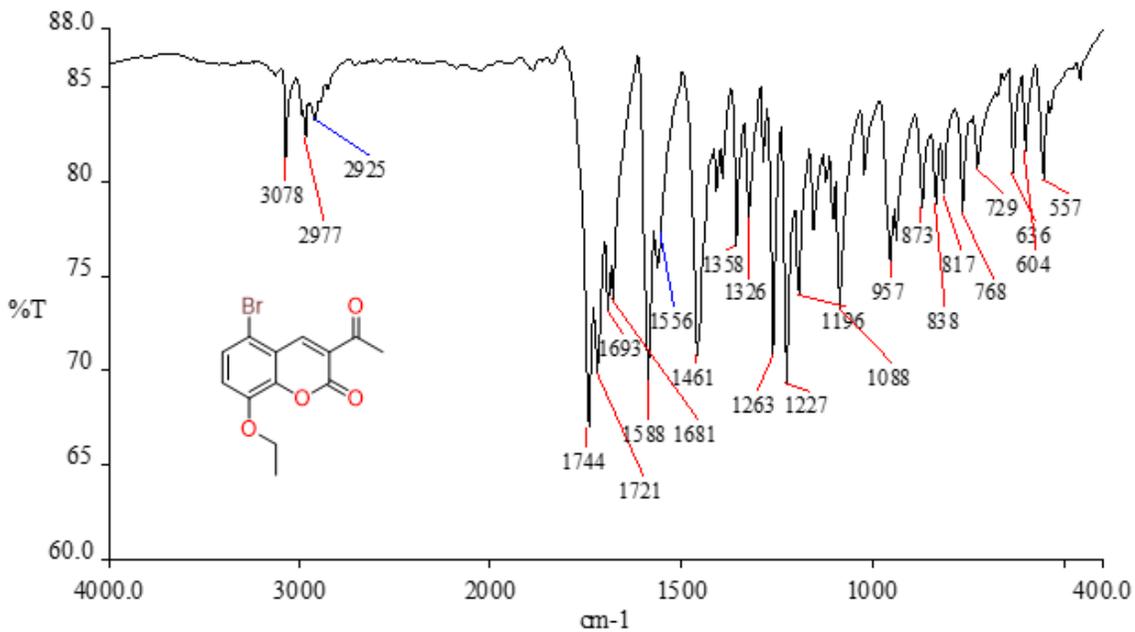


Espectro de RMN ¹³C (125 MHz en CDCl₃) del compuesto **5e**.

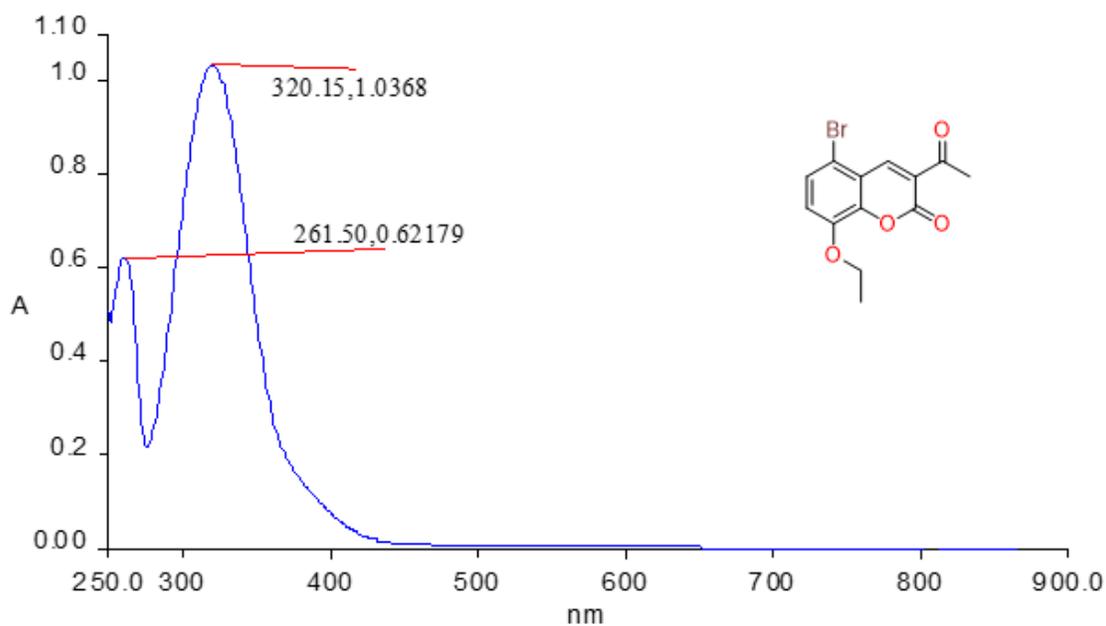




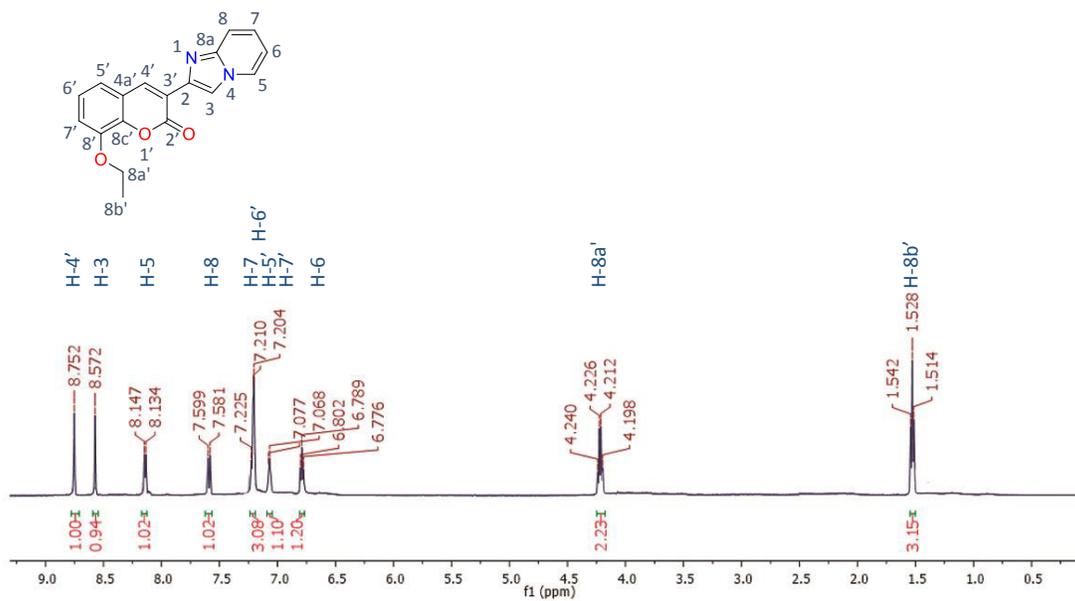
Espectro de RMN HMBC (125 MHz en $CDCl_3$) del compuesto 5e.



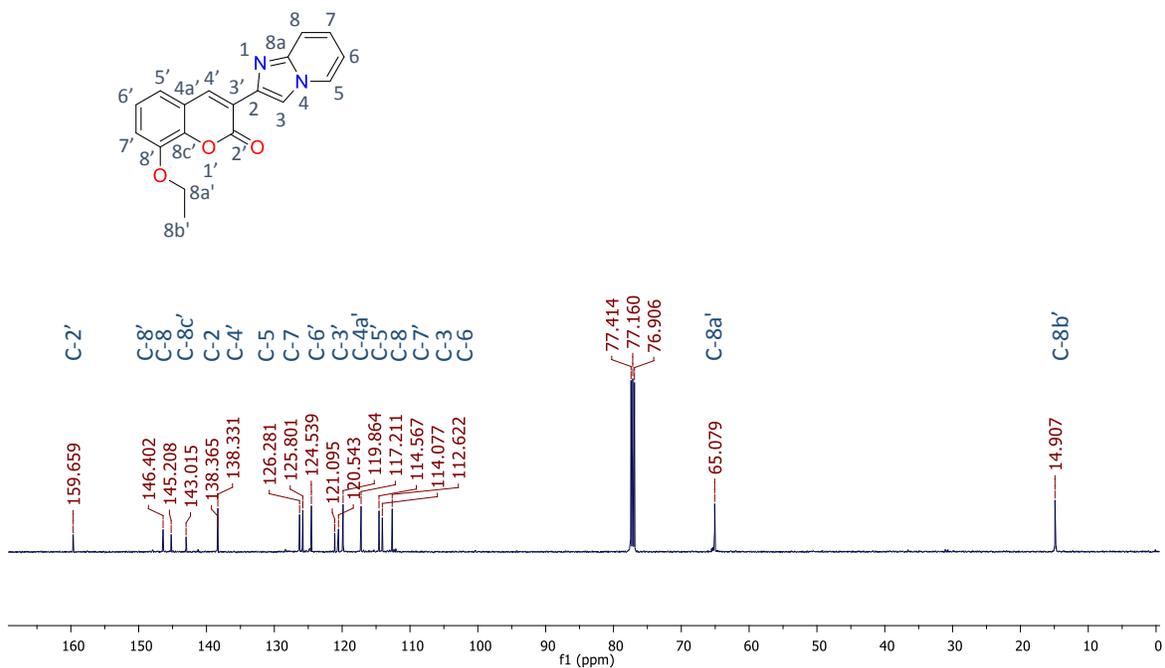
Espectro de IR en pastilla de KBr de 5e.



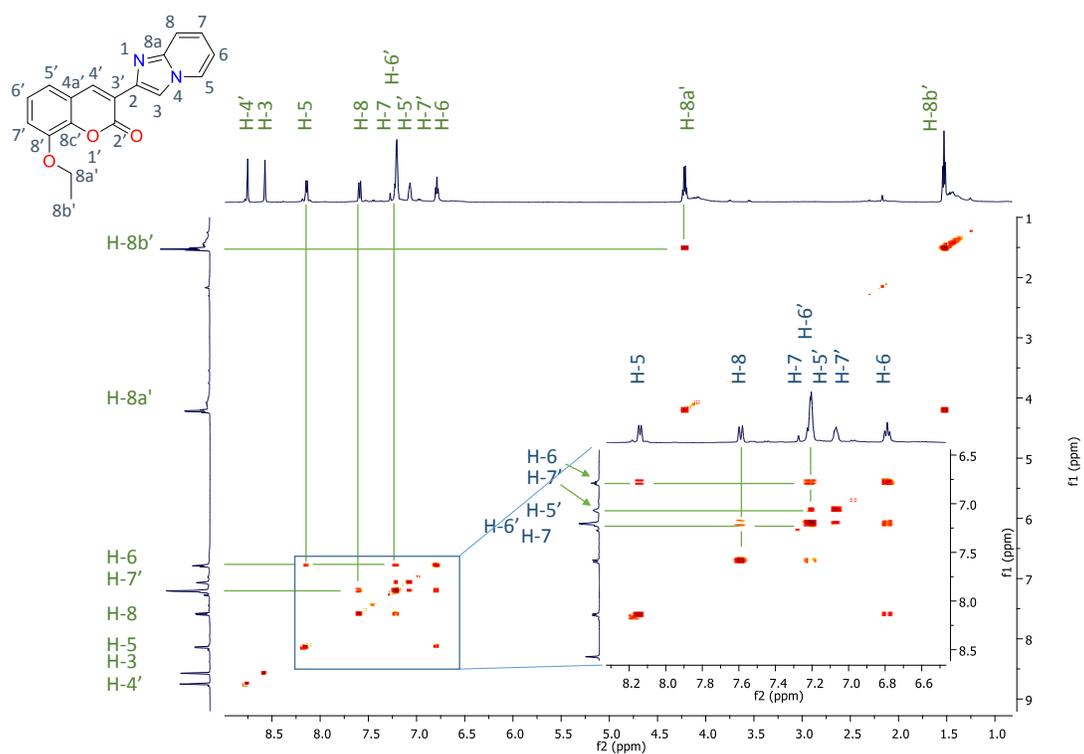
Espectro de UV-Vis en MeOH de 5e.



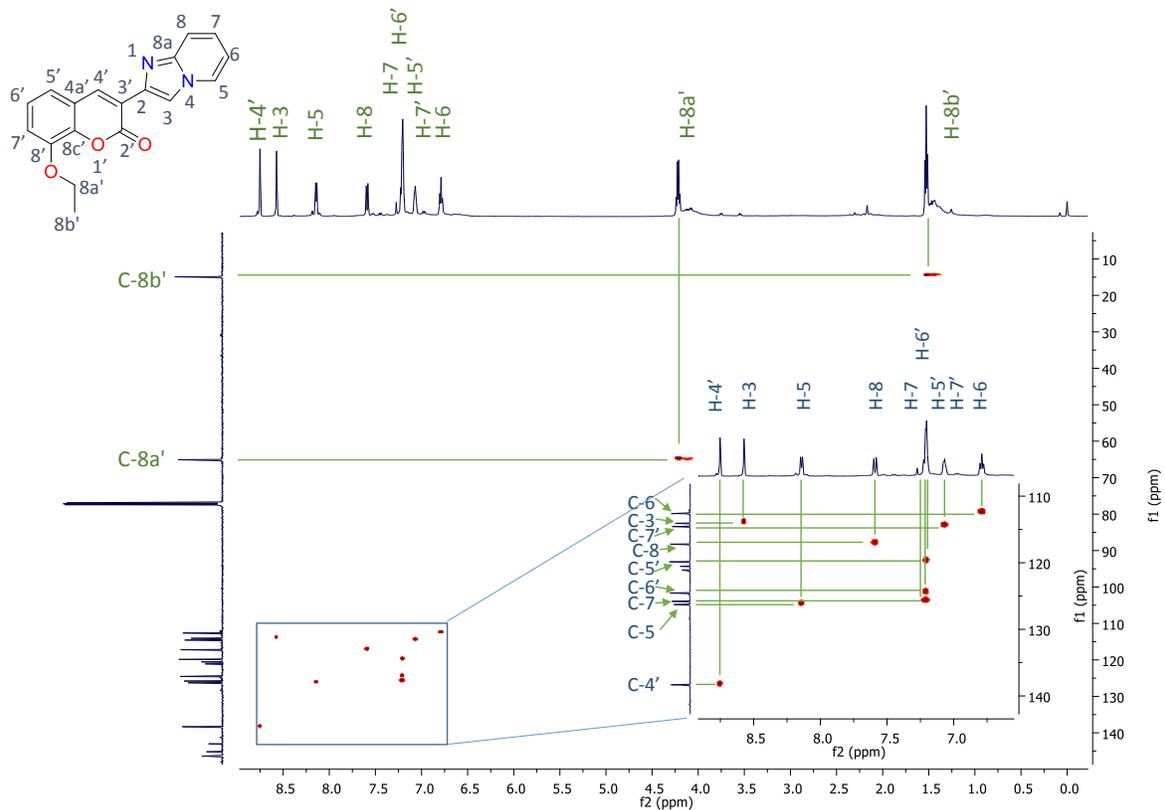
Espectro de RMN ¹H (500 MHz en CDCl₃) del compuesto 7h.



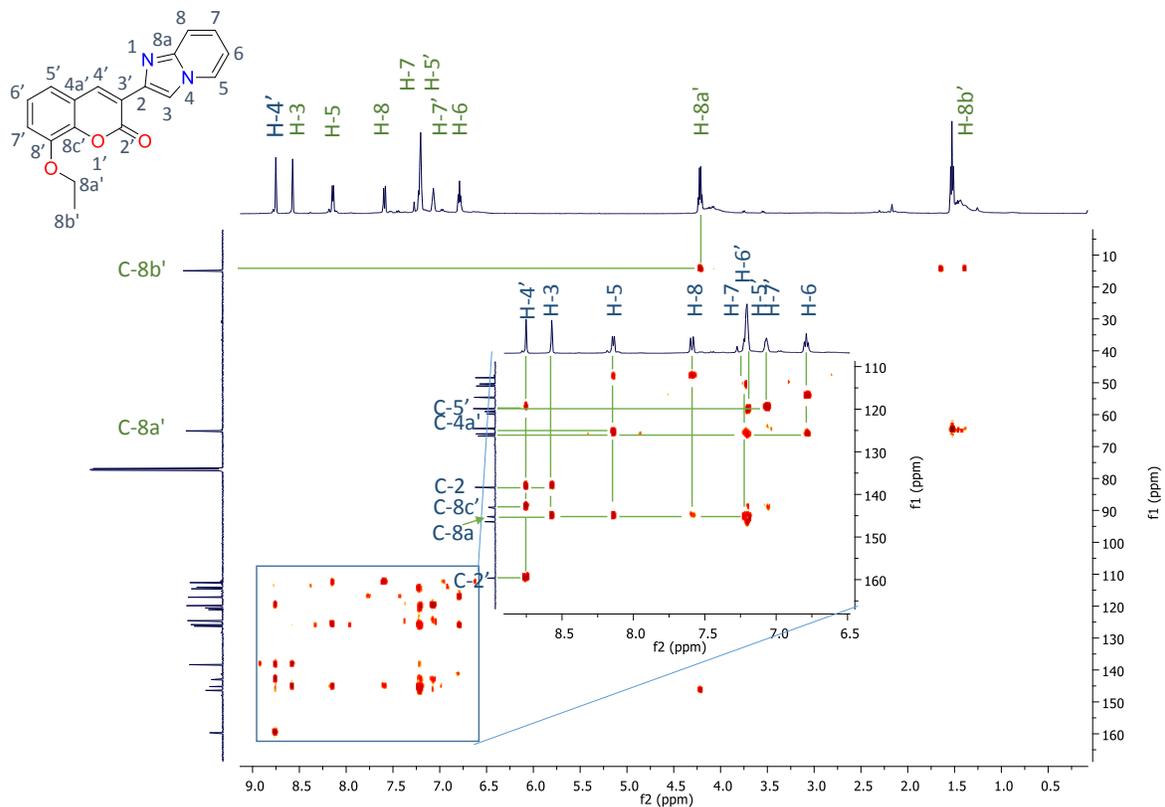
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz en CDCl_3) del compuesto **7h**.



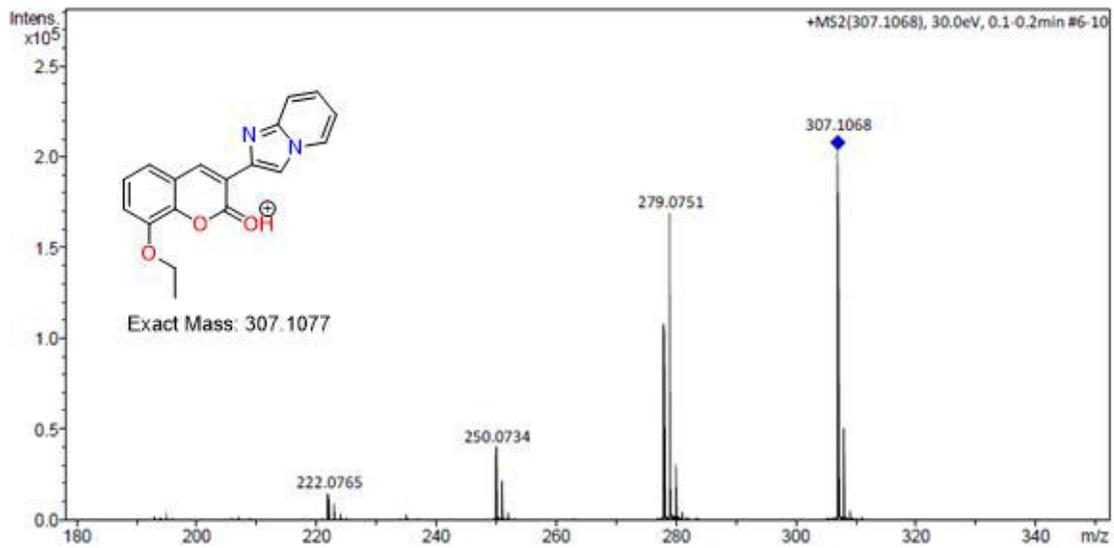
Espectro de RMN COSY (500 MHz en CDCl_3) del compuesto **7h**.



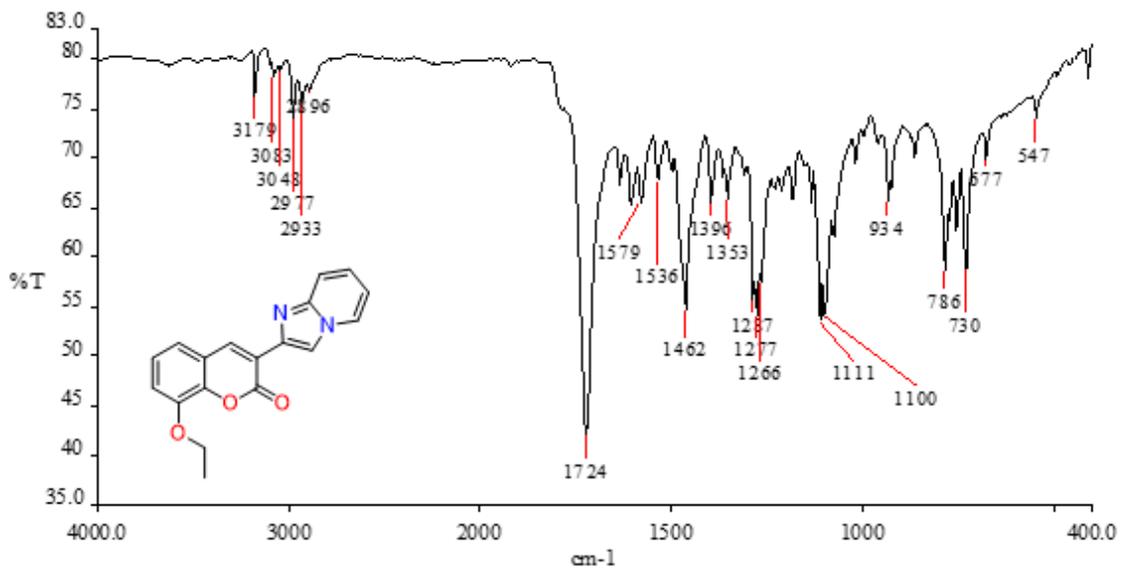
Spectro de RMN HSQC (125 MHz en $CDCl_3$) del compuesto **7h**.



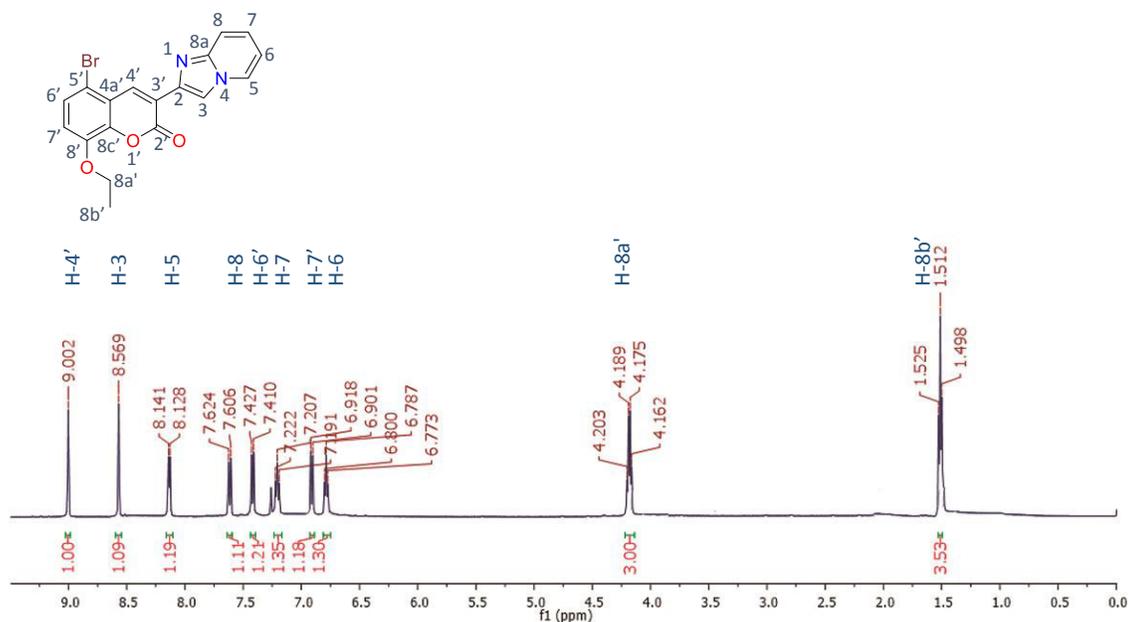
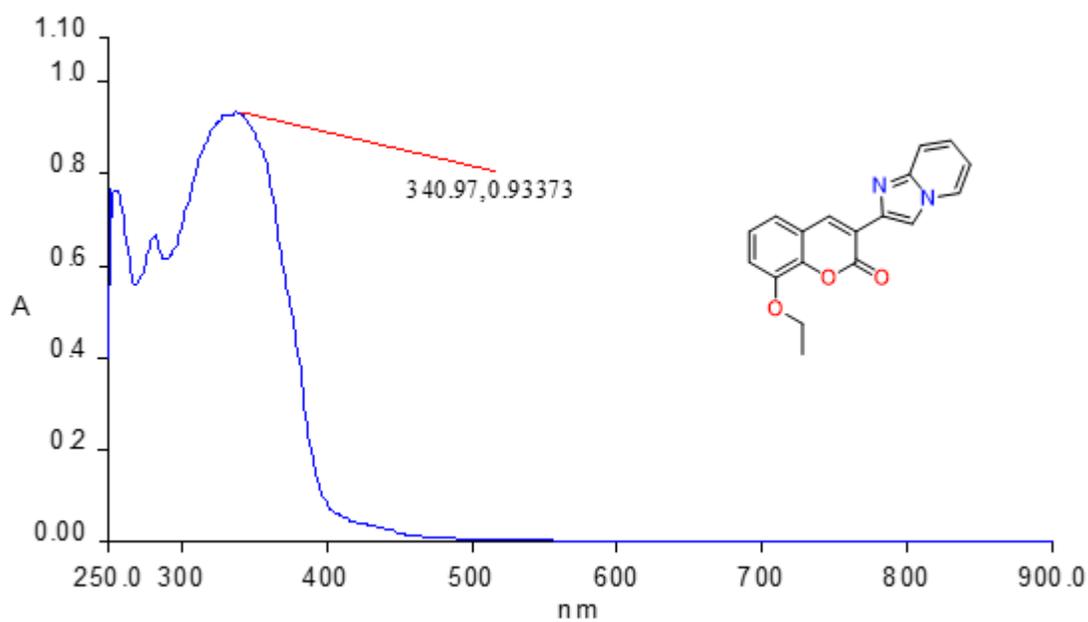
Spectro de RMN HMBC (125 MHz en $CDCl_3$) del compuesto **7h**.

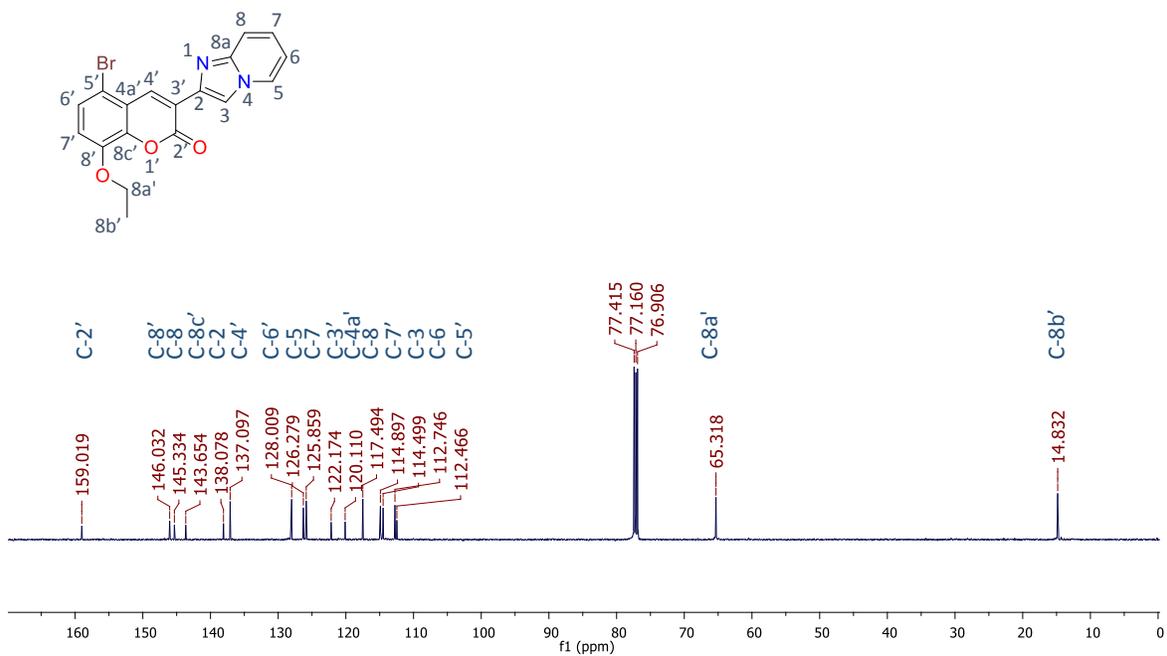


Cromatograma de ESI-MS del compuesto **7h**.

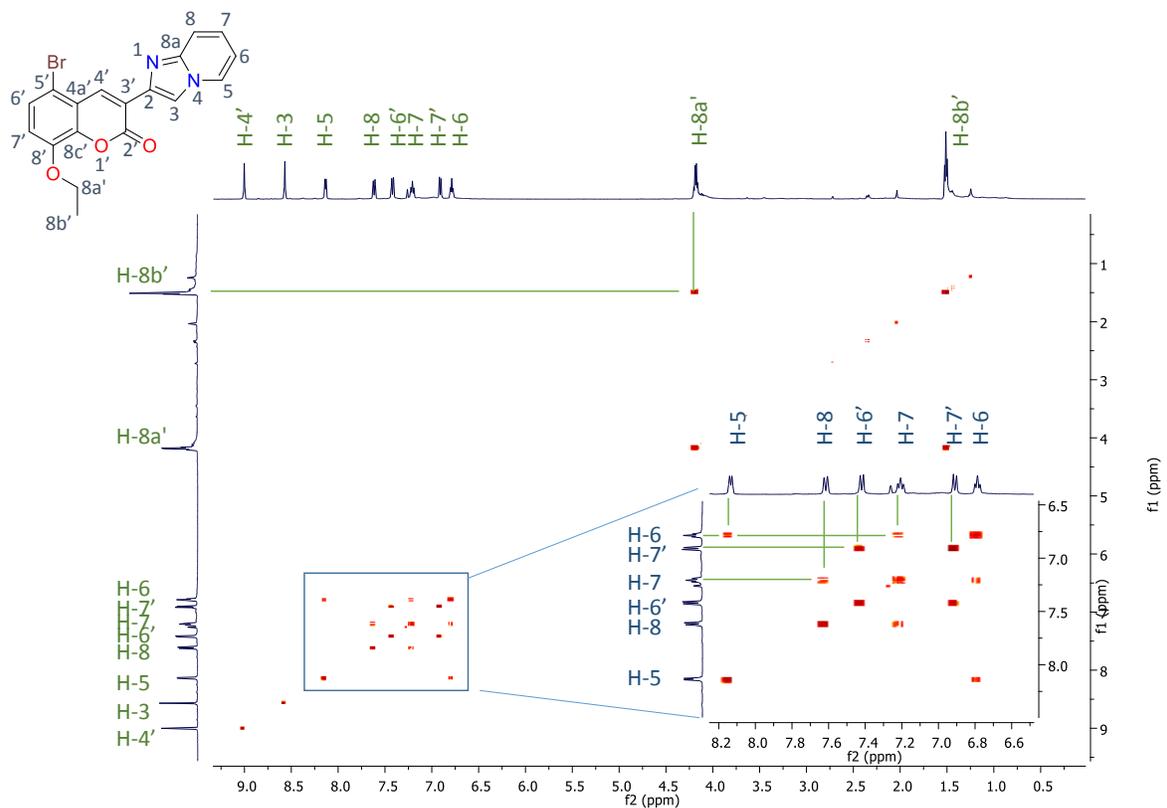


Espectro de IR en pastilla de KBr del ompuesto **7h**.

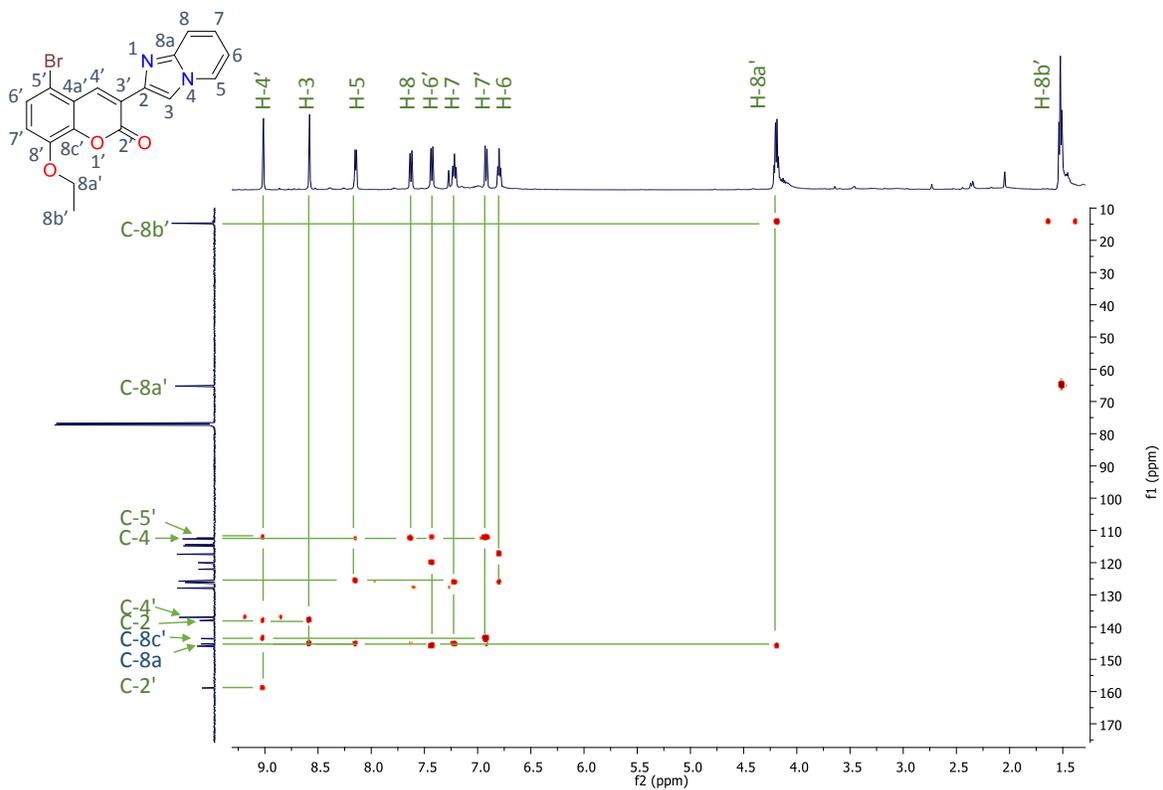
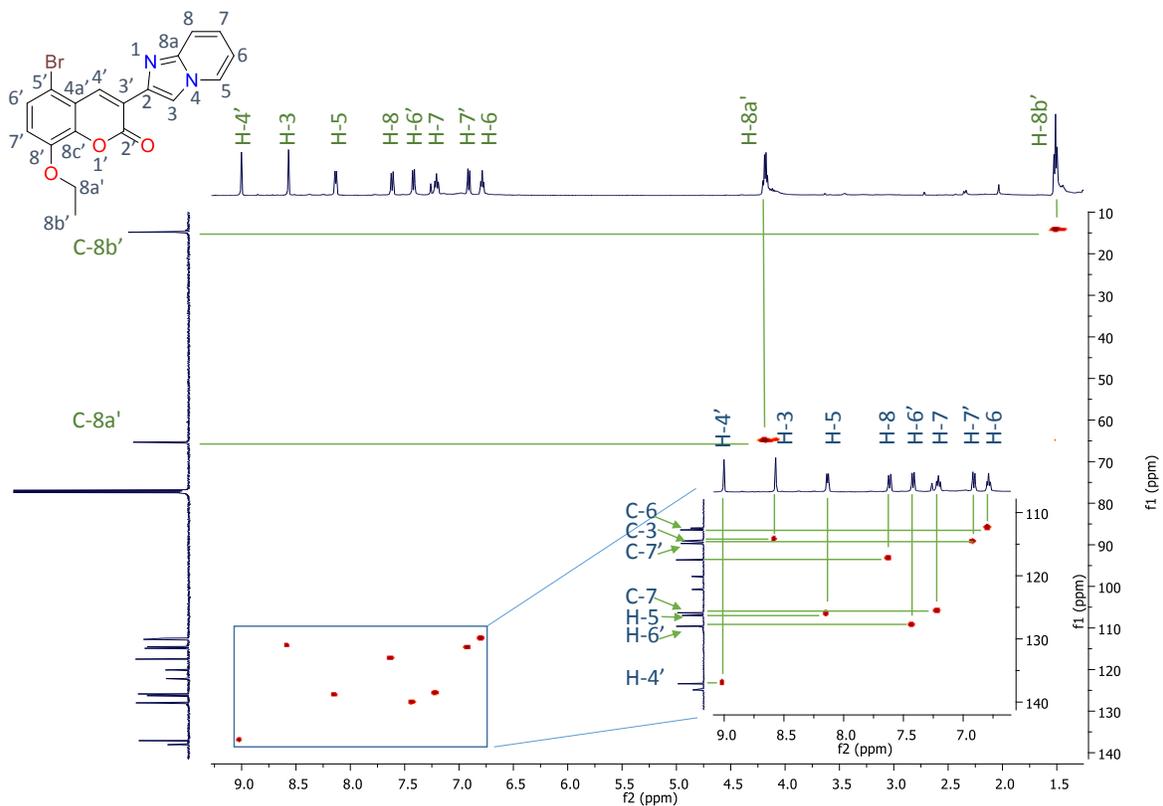


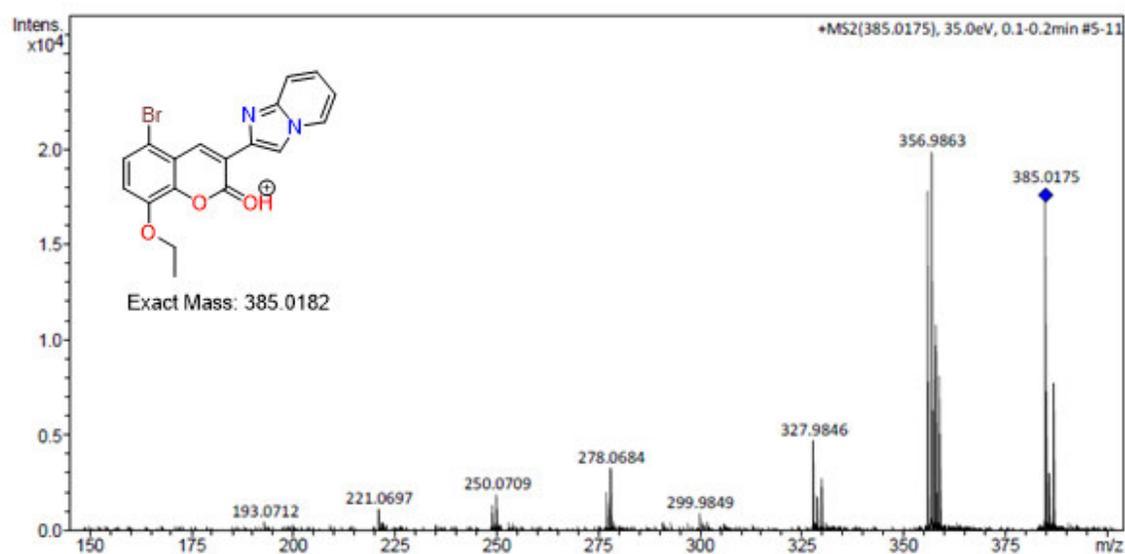


Espectro de RMN ¹³C (125 MHz en CDCl₃) del compuesto **7i**.

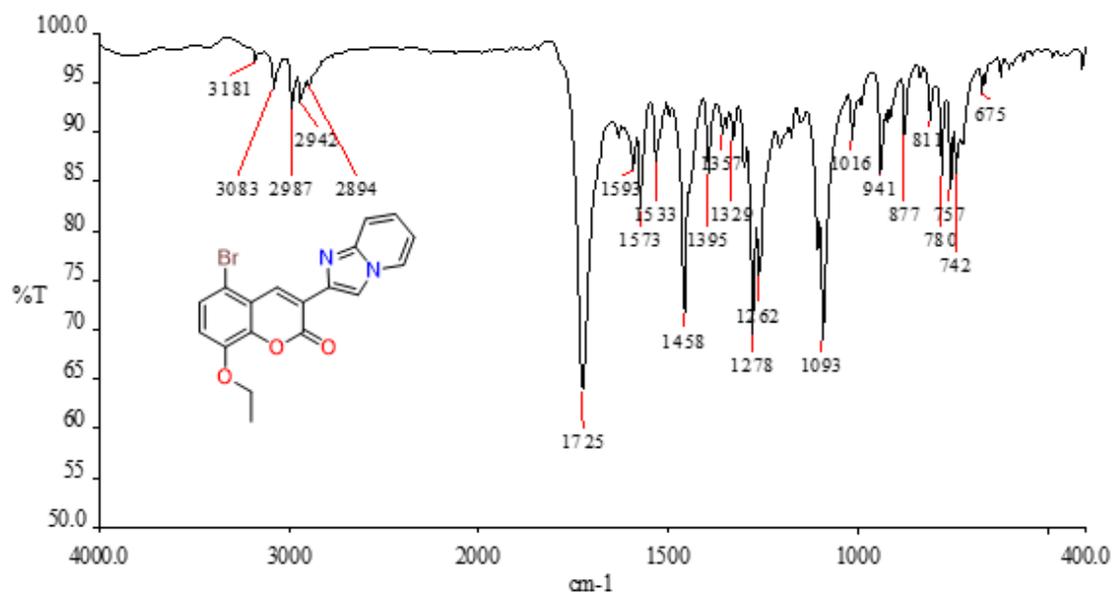


Espectro de RMN COSY (500 MHz en CDCl₃) del compuesto **7i**.

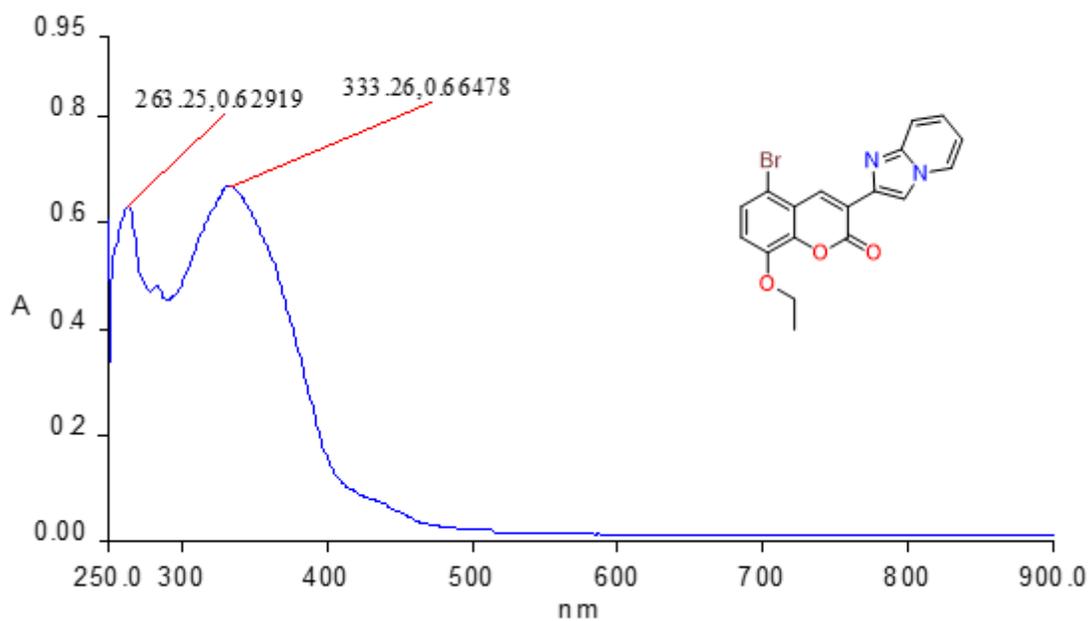




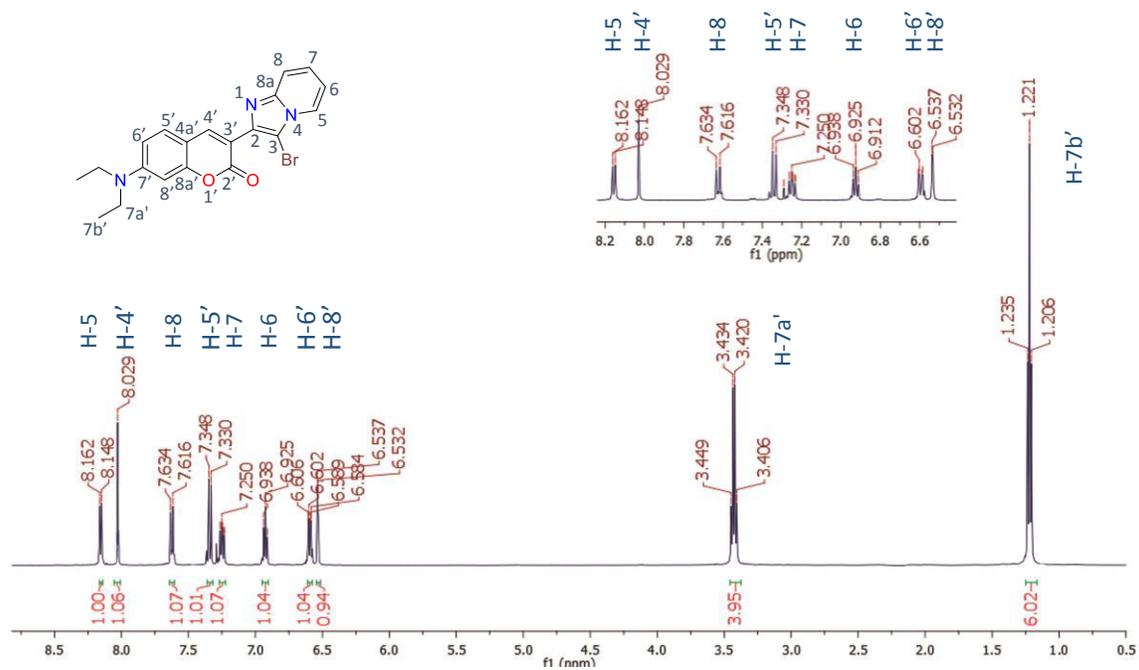
Cromatograma de ESI-MS del compuesto 7i.



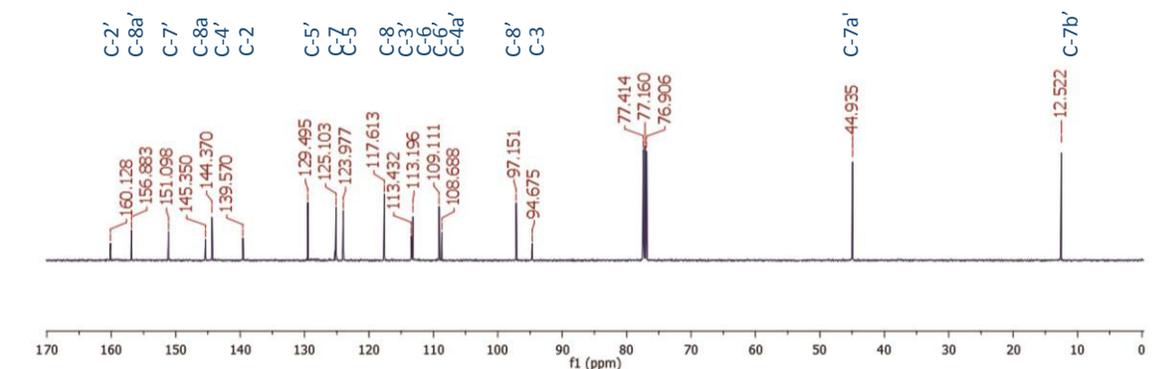
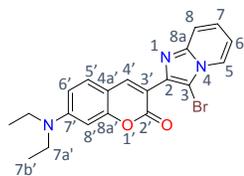
Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto 7i.



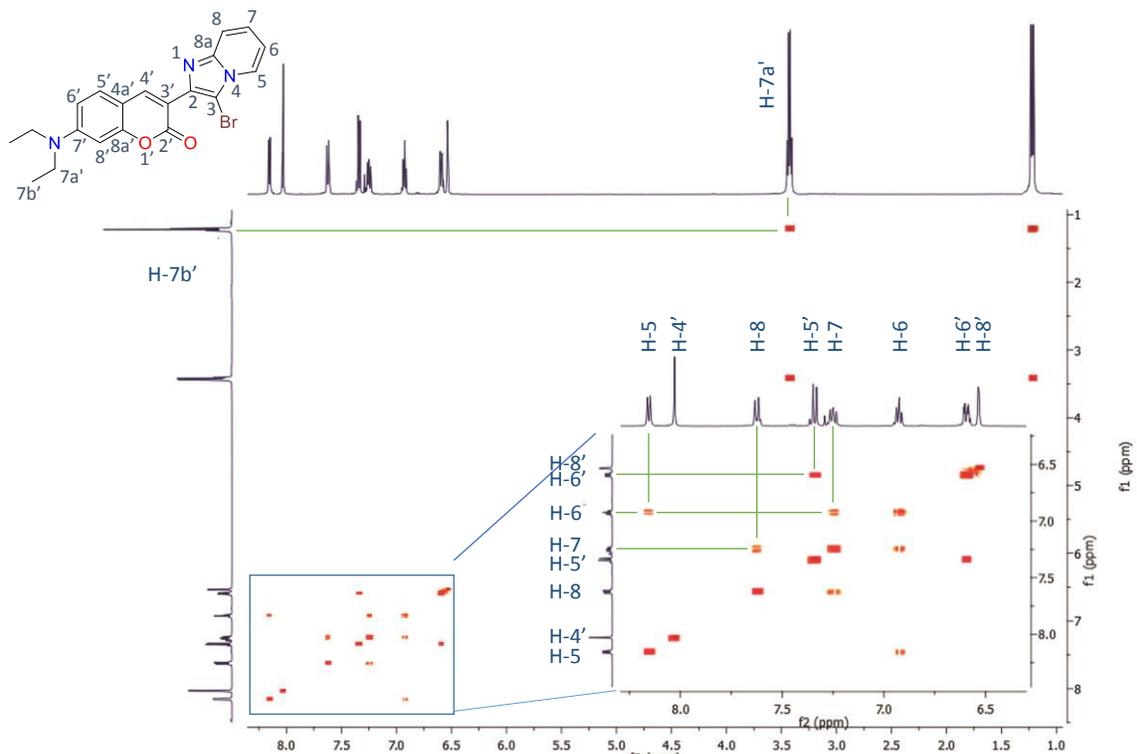
Espectro de UV-Vis en MeOH de del compuesto 7i.



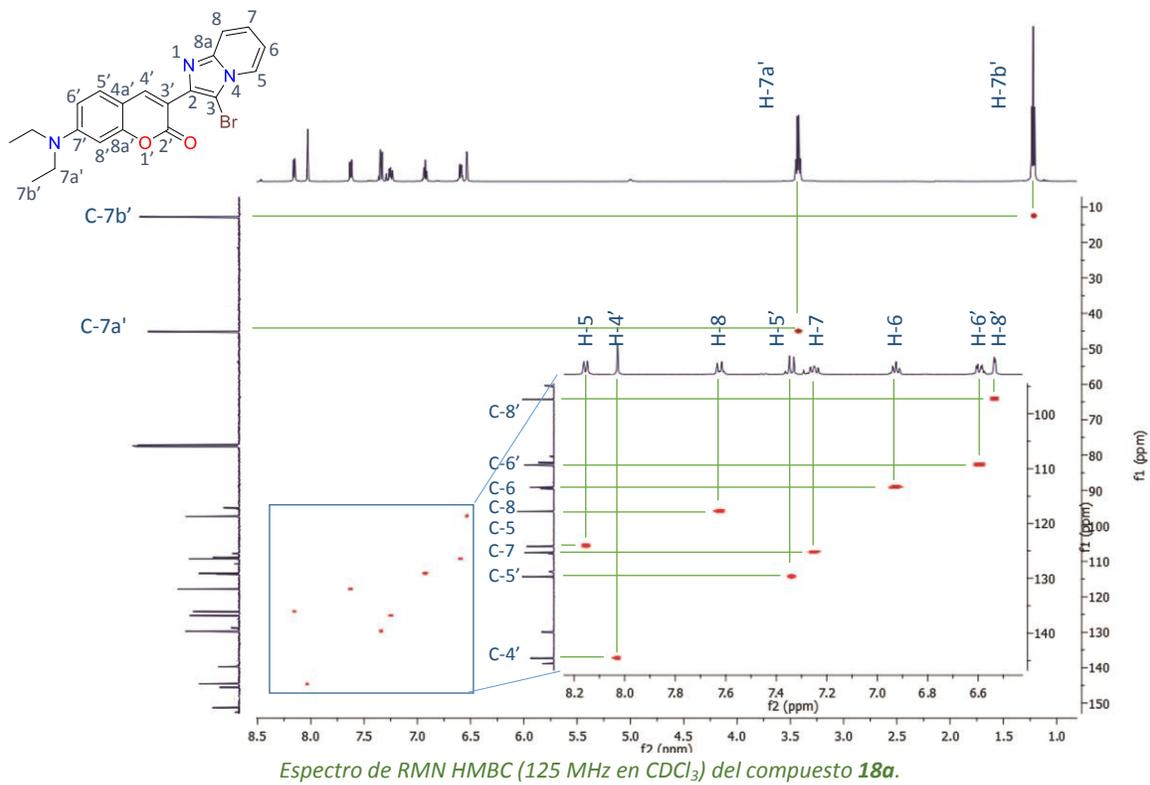
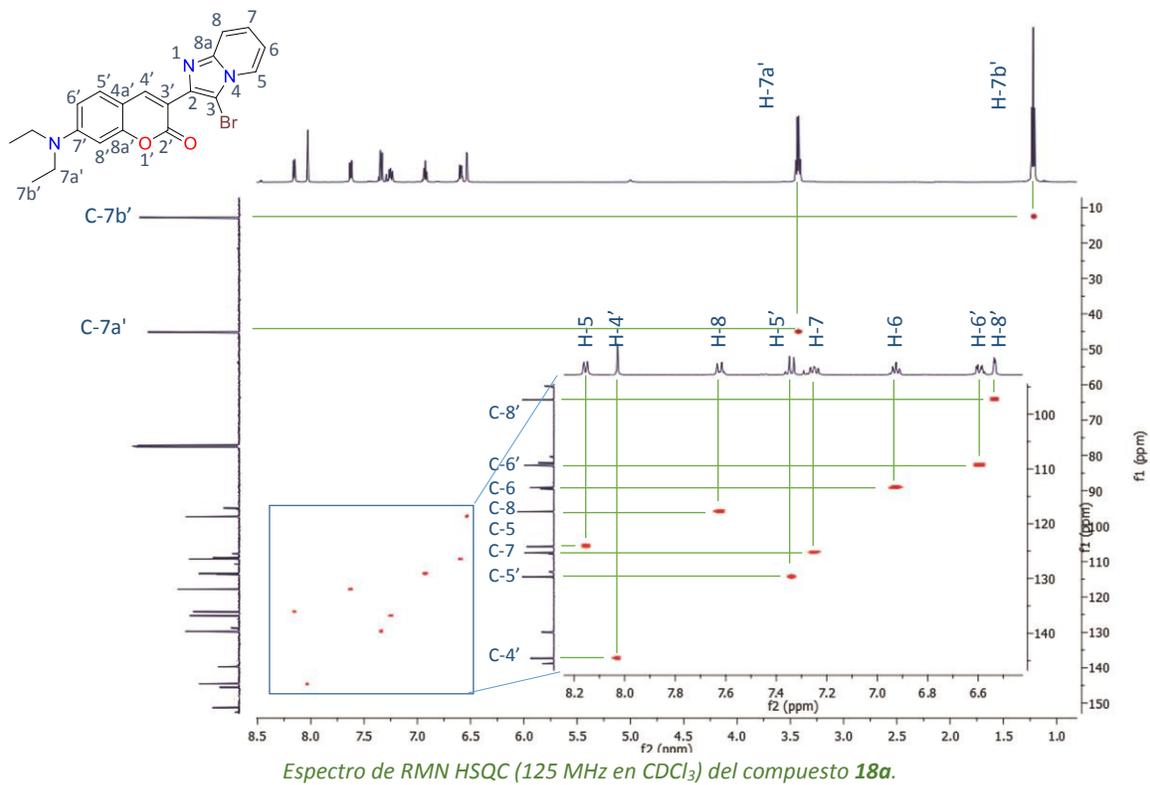
Espectro de RMN ¹H (500 MHz en CDCl₃) del compuesto 18a.

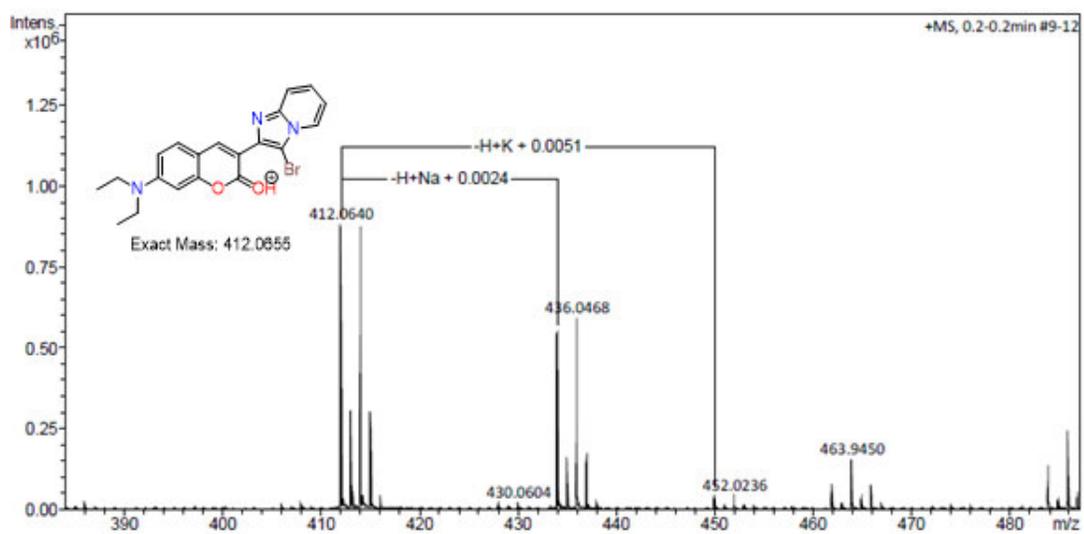


Espectro de RMN ¹³C (125 MHz en CDCl₃) del compuesto 18a.

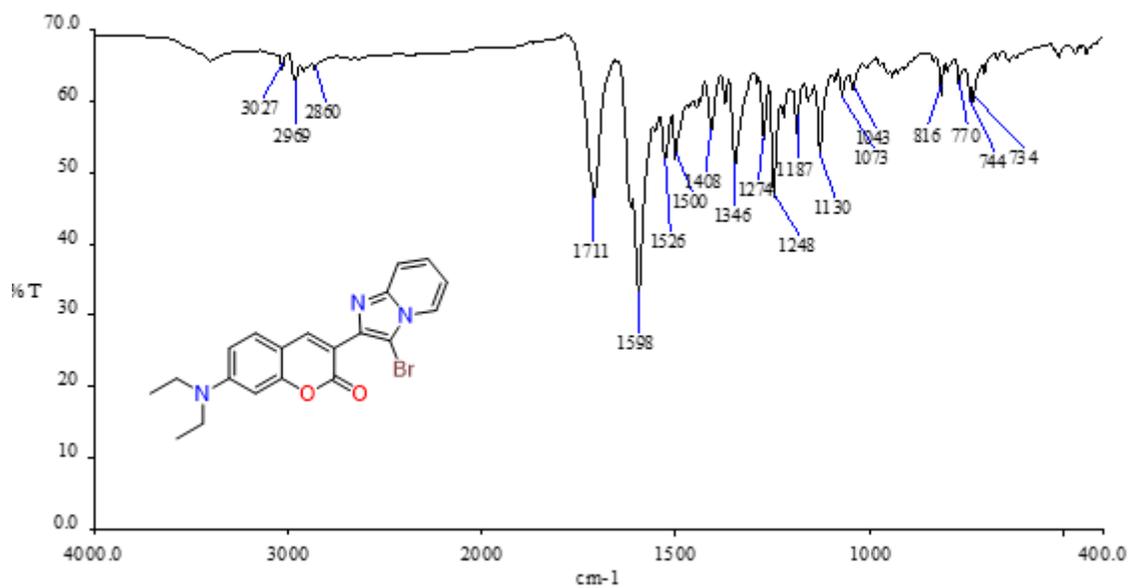


Espectro de RMN COSY (500 MHz en CDCl₃) del compuesto 18a.

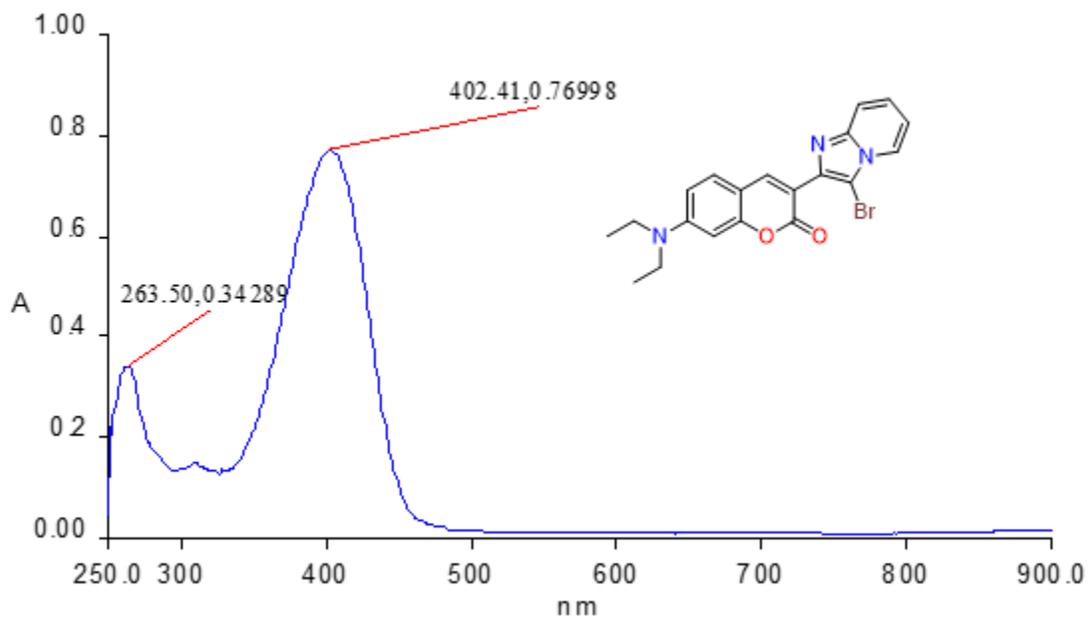




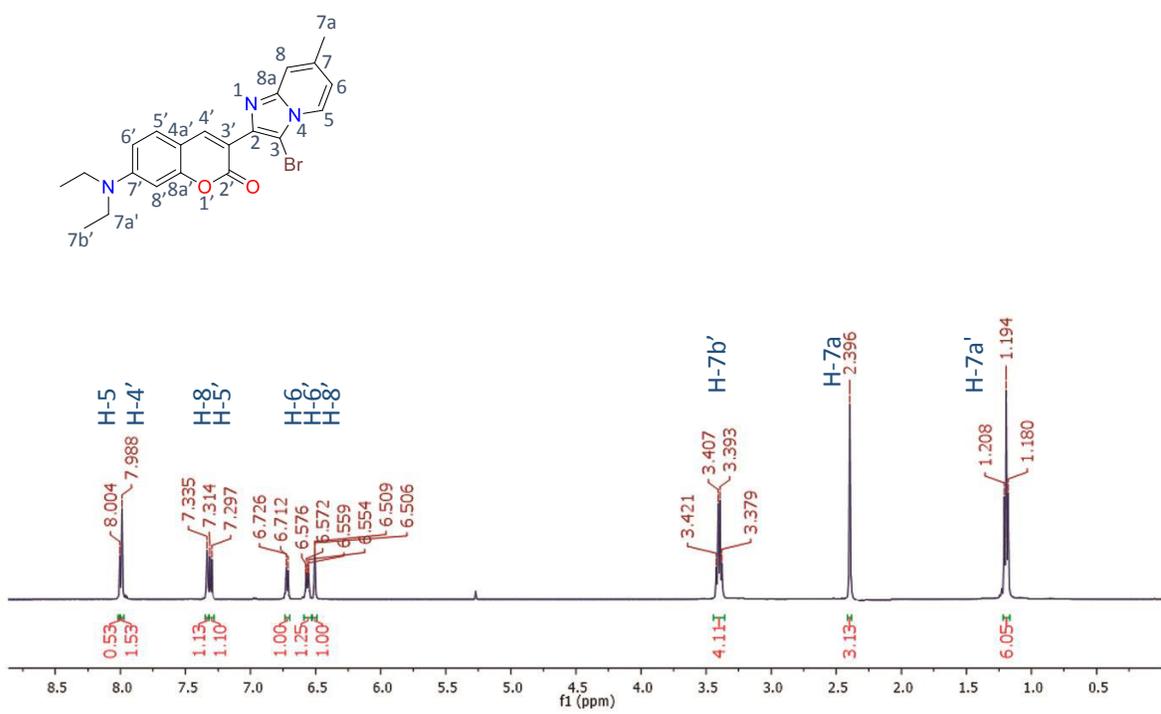
Cromatograma de ESI-MS del compuesto **18a**.



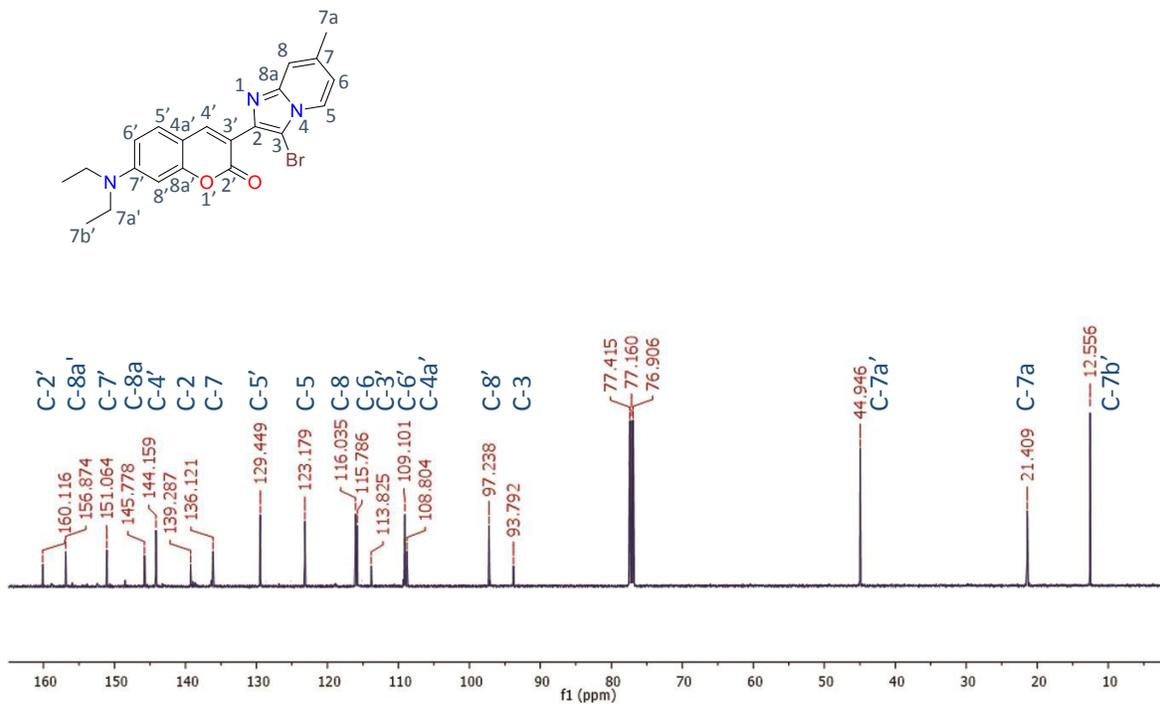
Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto **18a**.



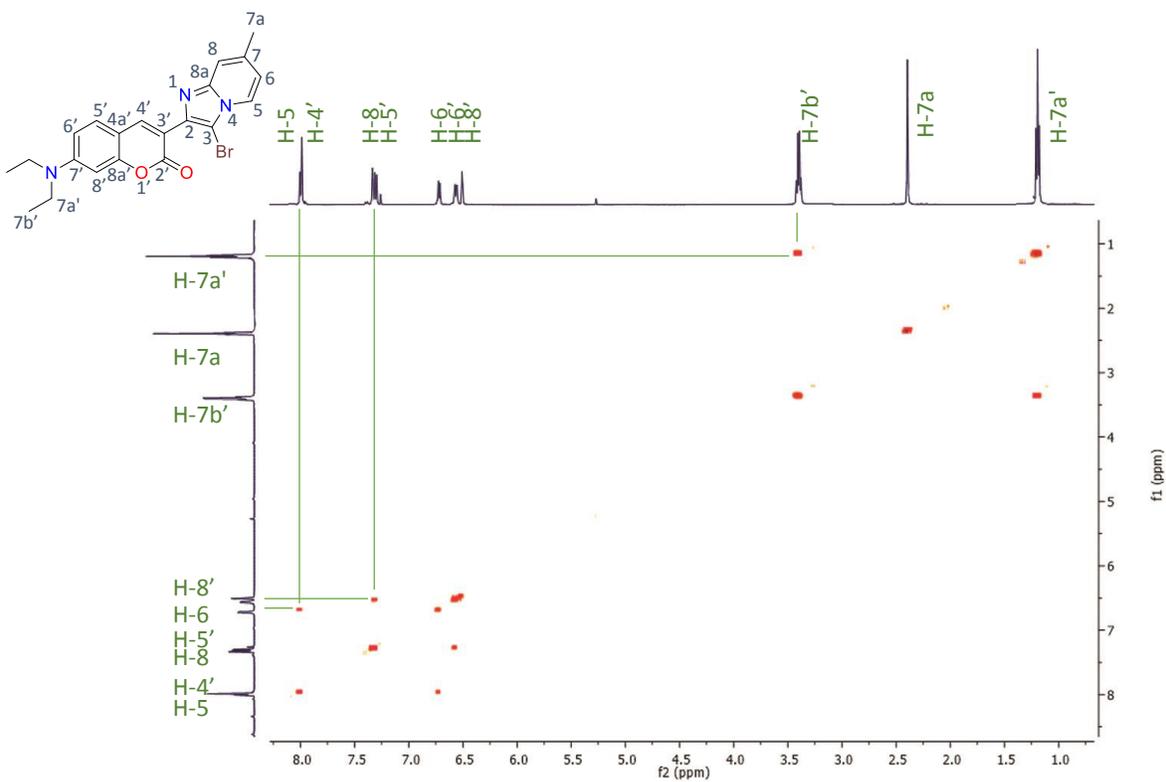
Espectro de UV-Vis en MeOH de del compuesto 18a.



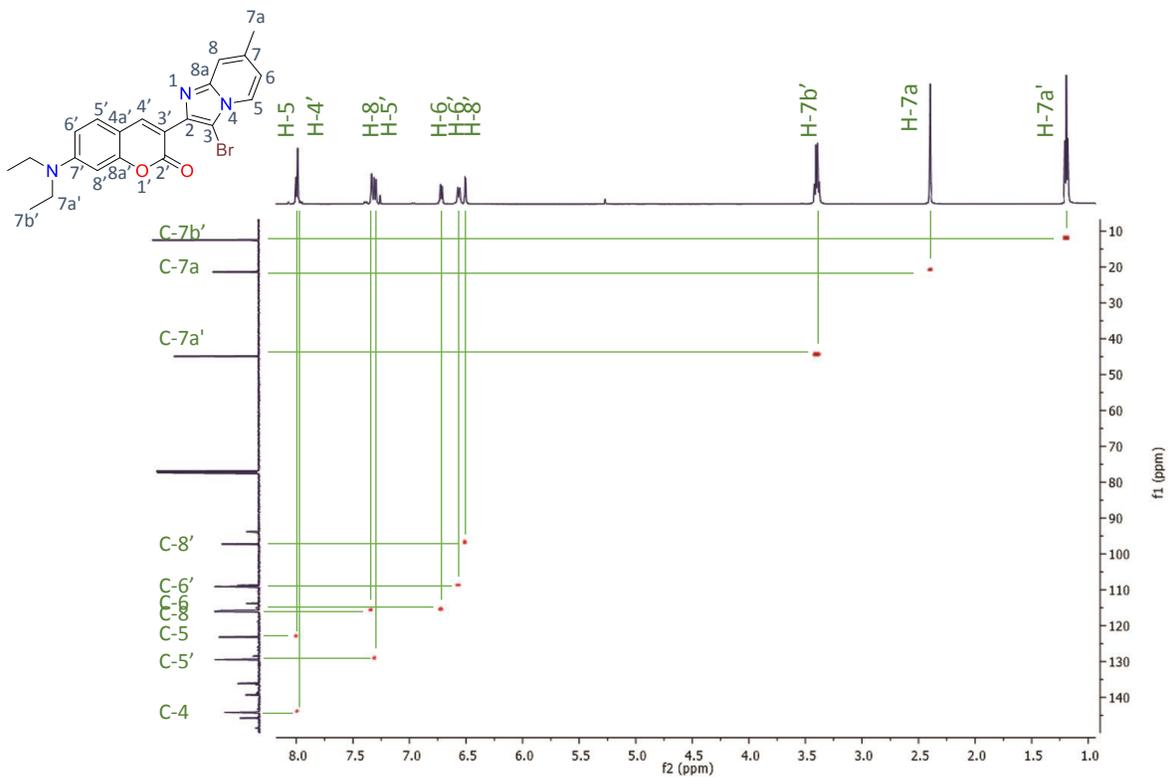
Espectro de RMN ¹H (500 MHz en CDCl₃) del compuesto 18a.



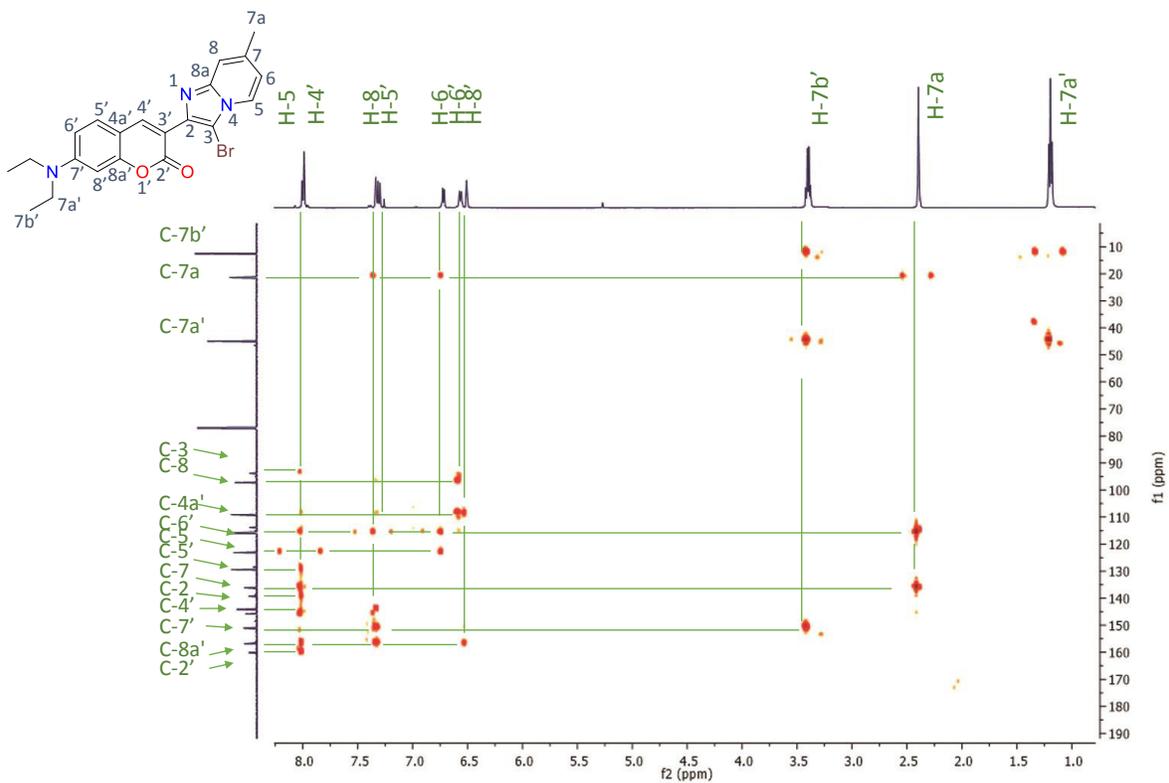
*Espectro de RMN ¹³C (125 MHz en CDCl₃) del compuesto **18b**.*



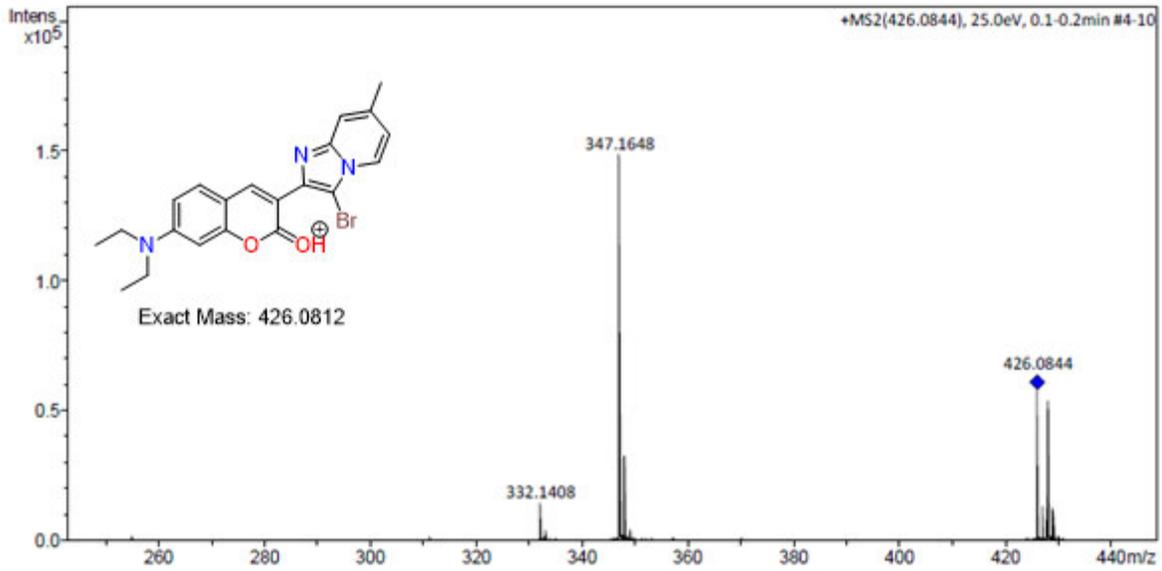
*Espectro de RMN COSY (500 MHz en CDCl₃) del compuesto **18b**.*



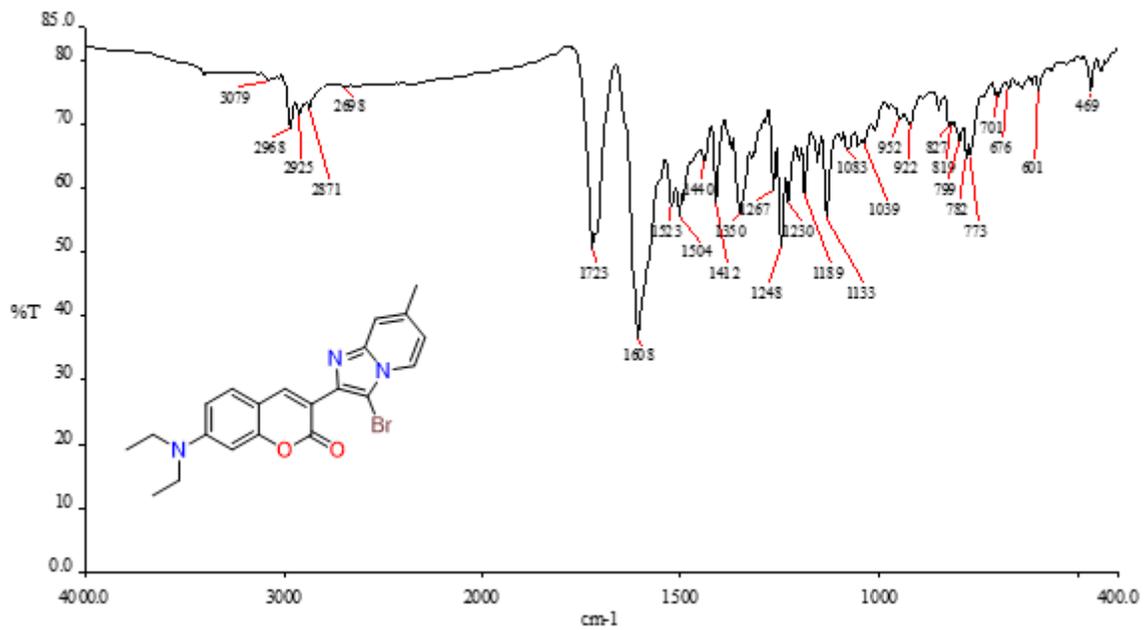
*Espectro de RMN HSQC (125 MHz en $CDCl_3$) del compuesto **18b**.*



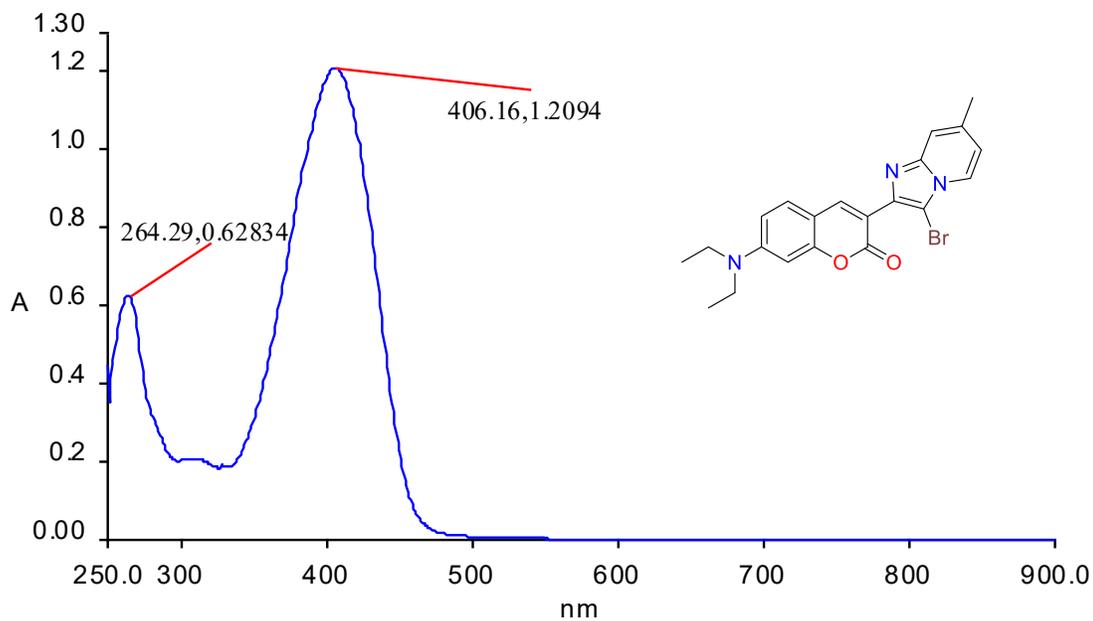
*Espectro de RMN HMBC (125 MHz en $CDCl_3$) del compuesto **18b**.*



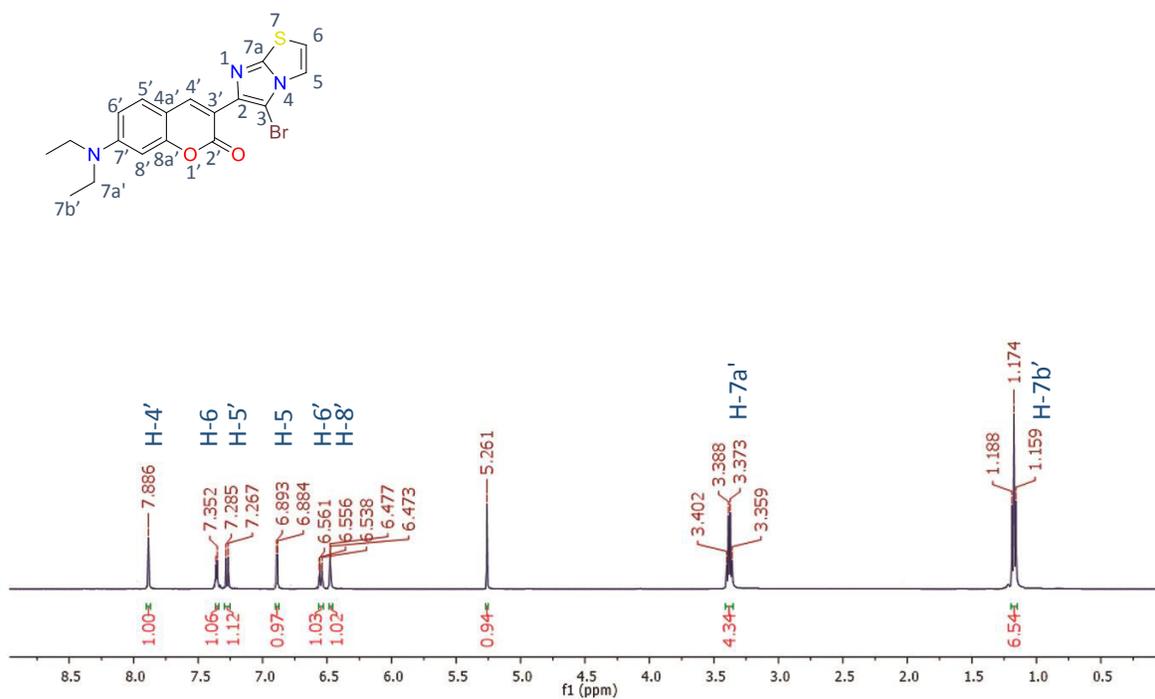
Cromatograma de ESI-MS del compuesto **18b**.



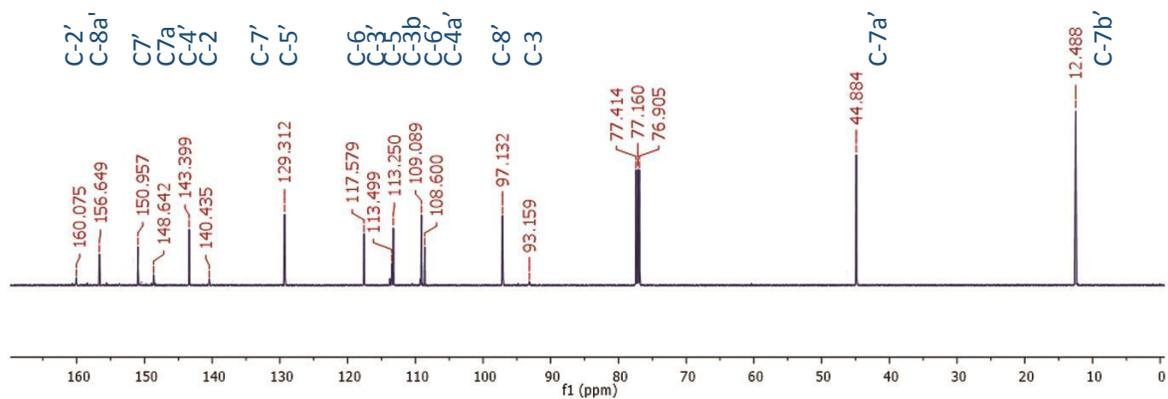
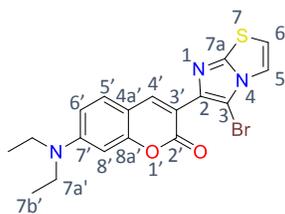
Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto **18b**.



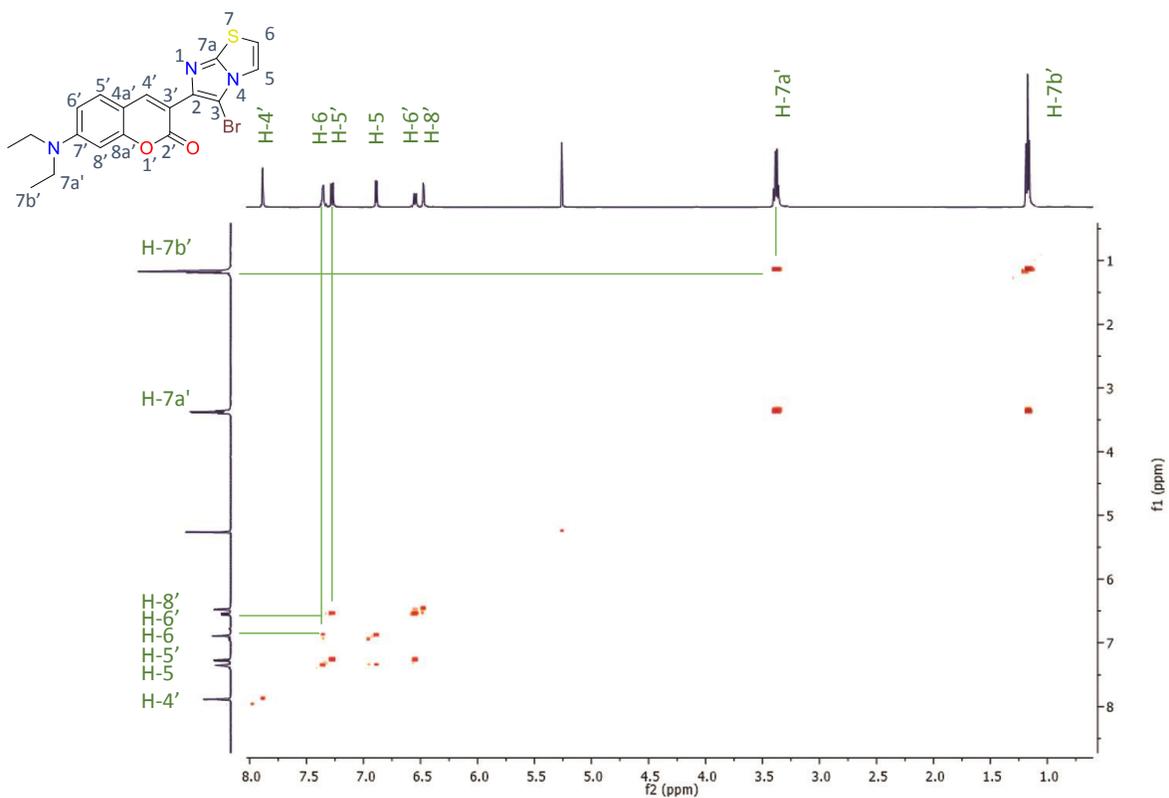
Espectro de UV-Vis en MeOH de del compuesto **18b**.



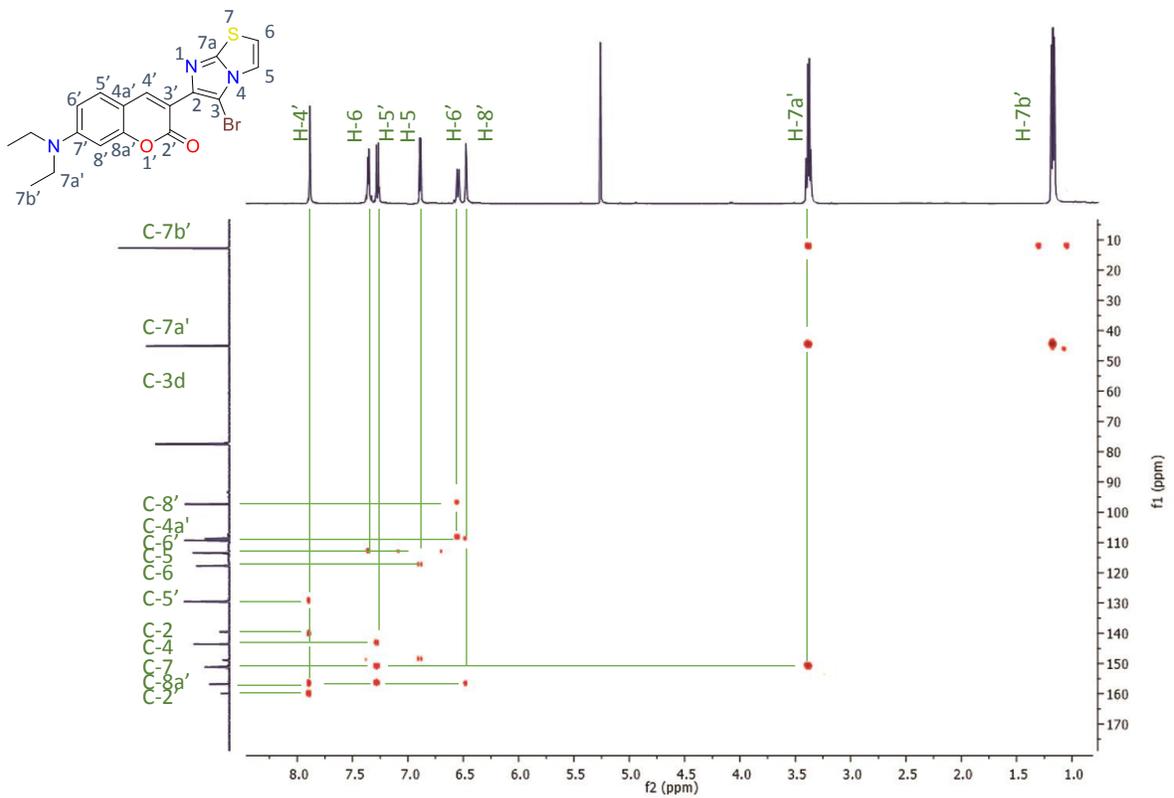
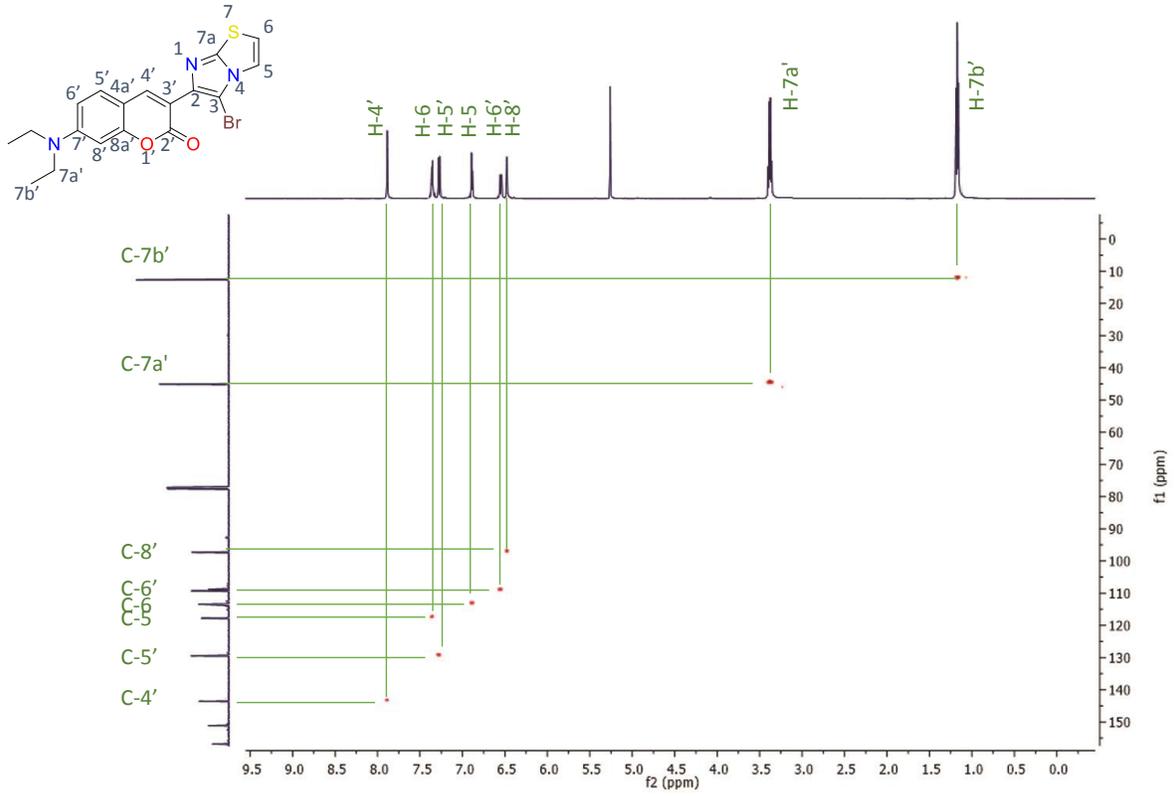
Espectro de RMN ¹H (500 MHz en CDCl₃) del compuesto **18c**.

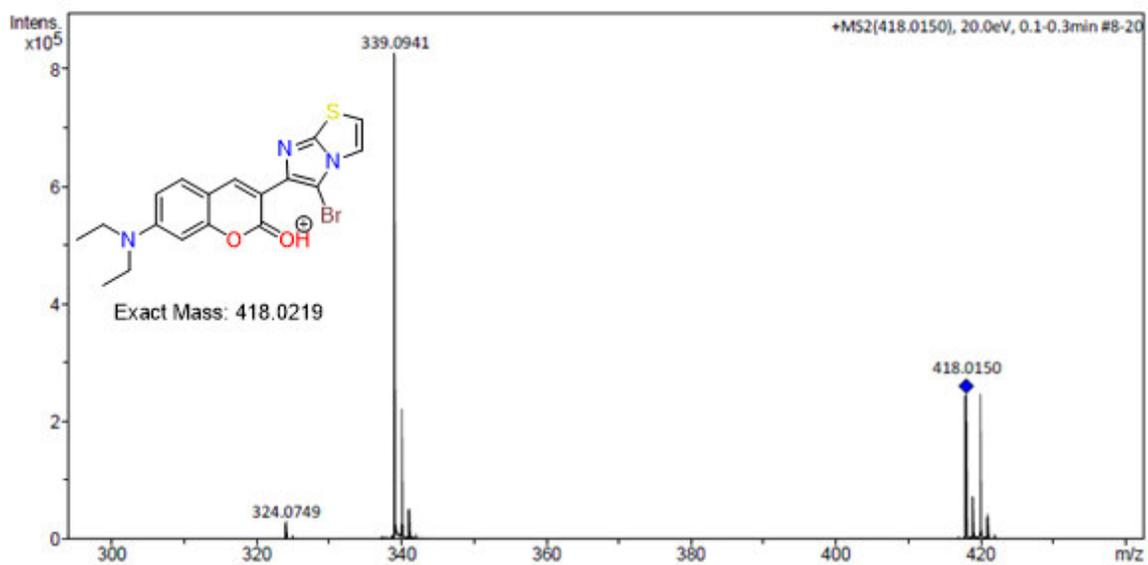


Espectro de RMN ¹³C (125 MHz en CDCl₃) del compuesto **18c**.

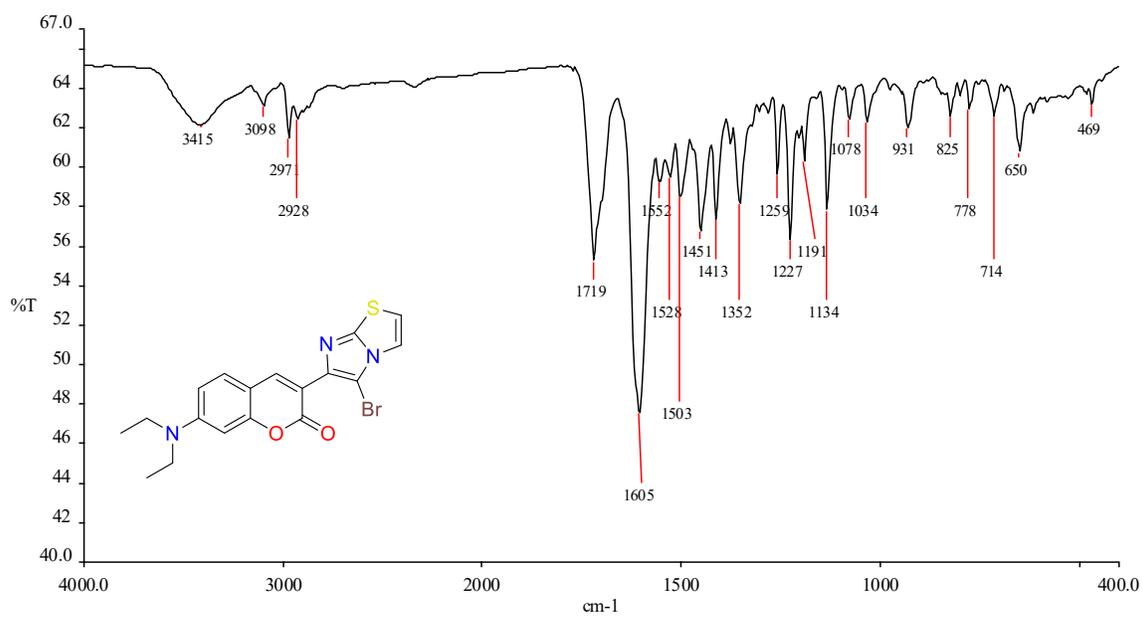


Espectro de RMN COSY (500 MHz en CDCl₃) del compuesto **18c**.

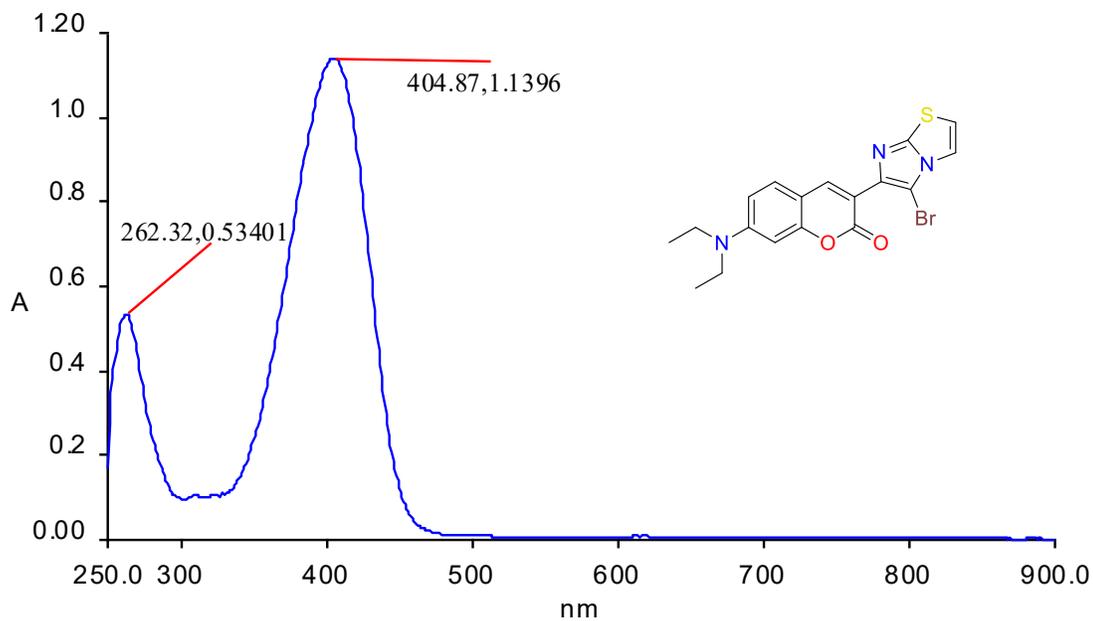




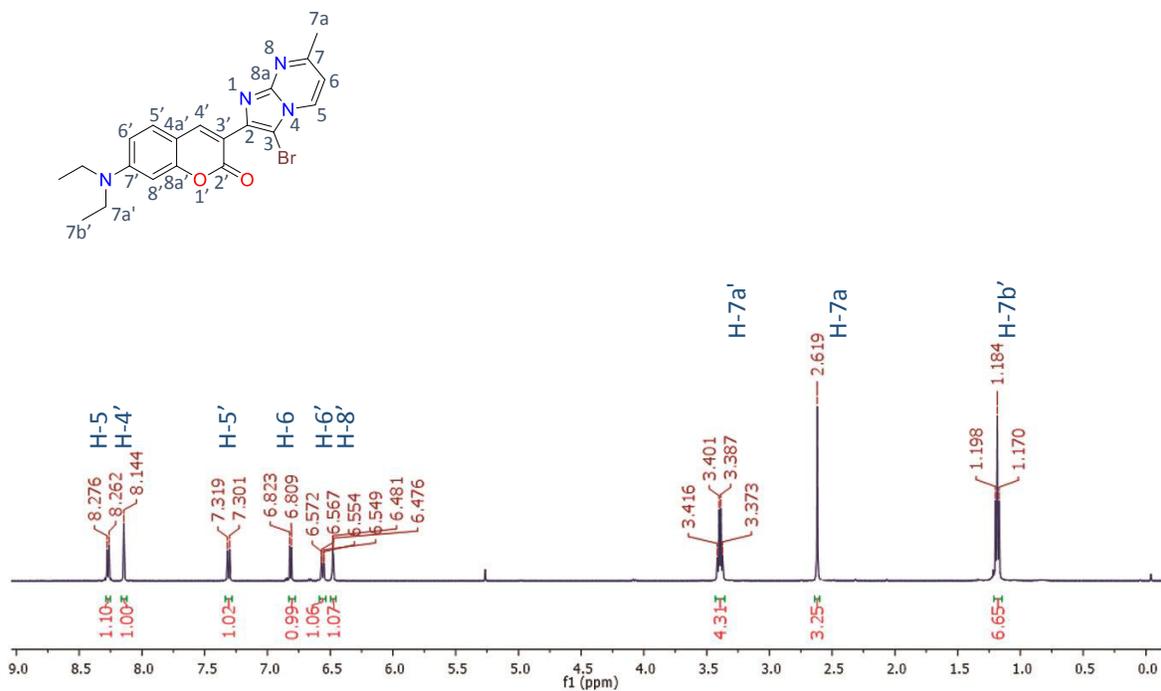
Cromatograma de ESI-MS del compuesto **18c**.



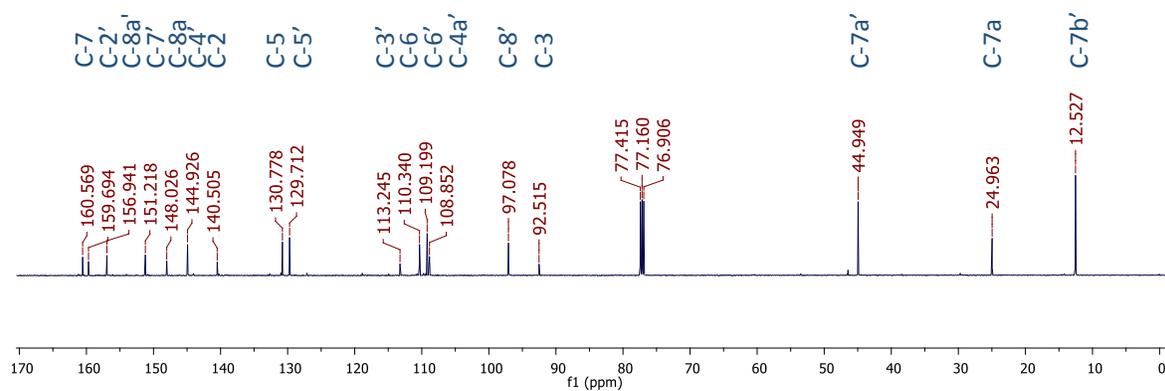
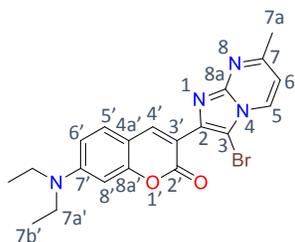
Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto **18c**.



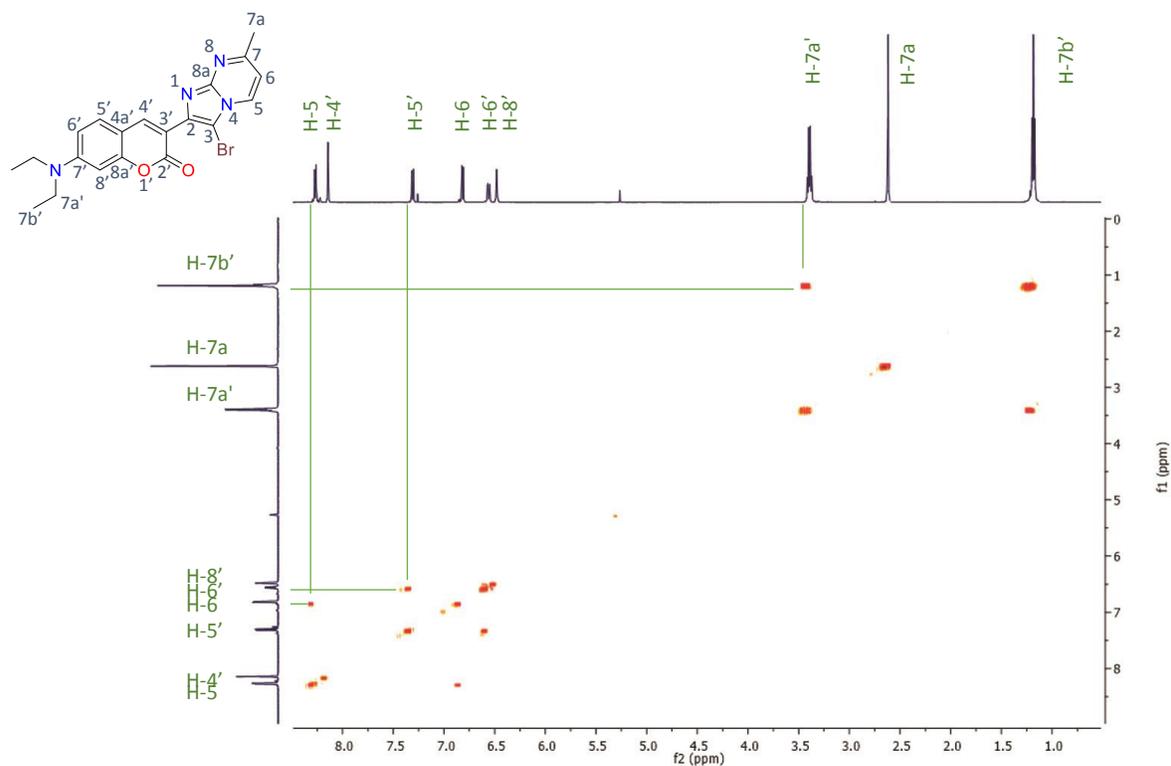
Espectro de UV-Vis en MeOH de del compuesto **18c**.



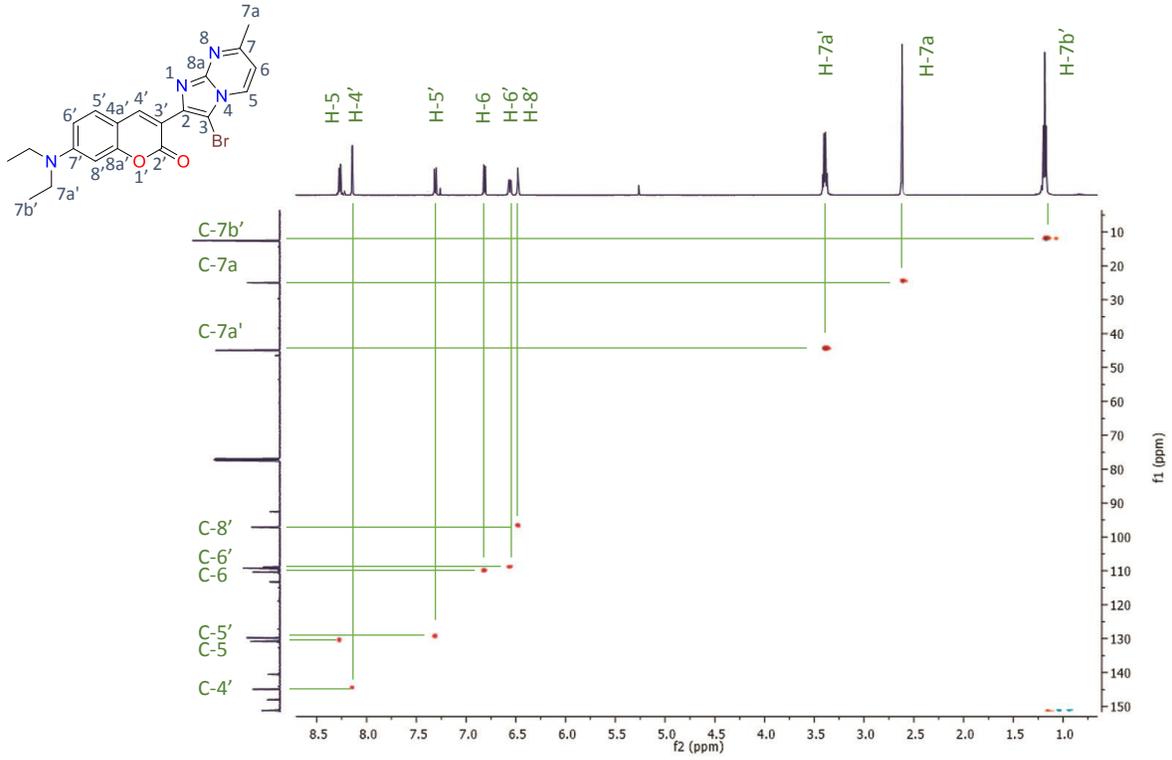
1. Espectro de RMN ¹H (500 MHz en CDCl₃) del compuesto **18d**.



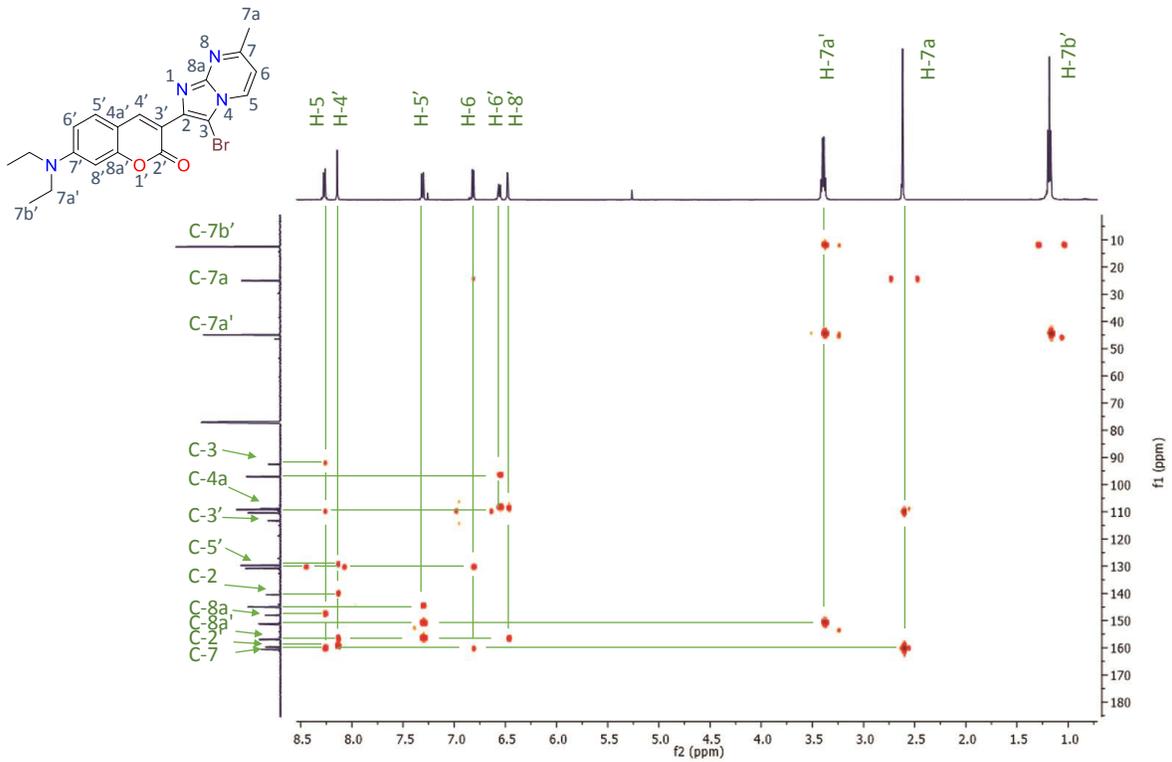
Espectro de RMN ¹³C (125 MHz en CDCl₃) del compuesto 18d.



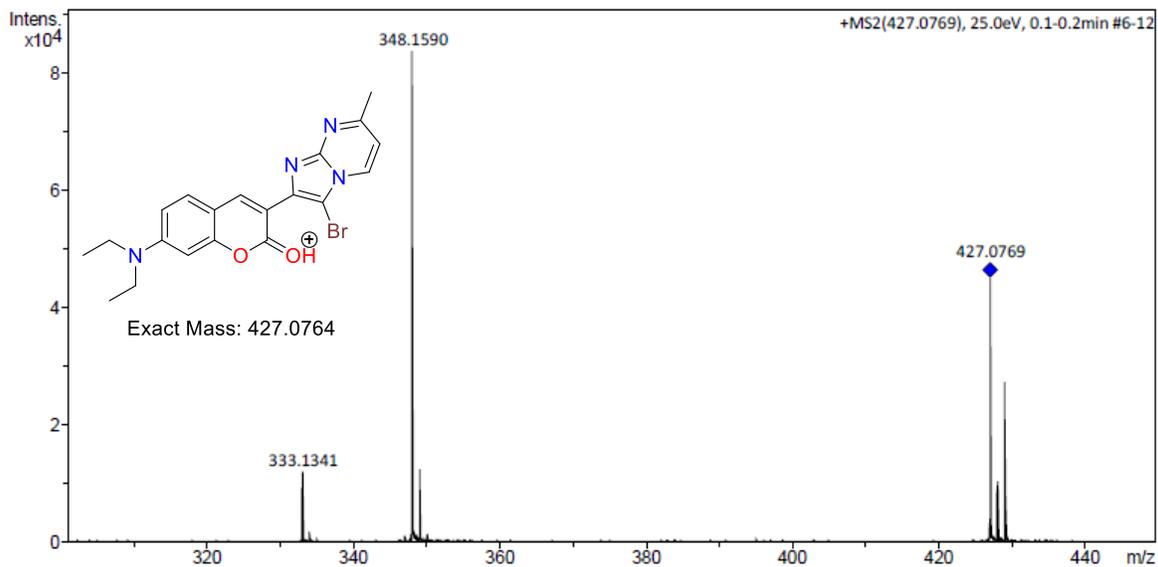
Espectro de RMN COSY (500 MHz en CDCl₃) del compuesto 18d.



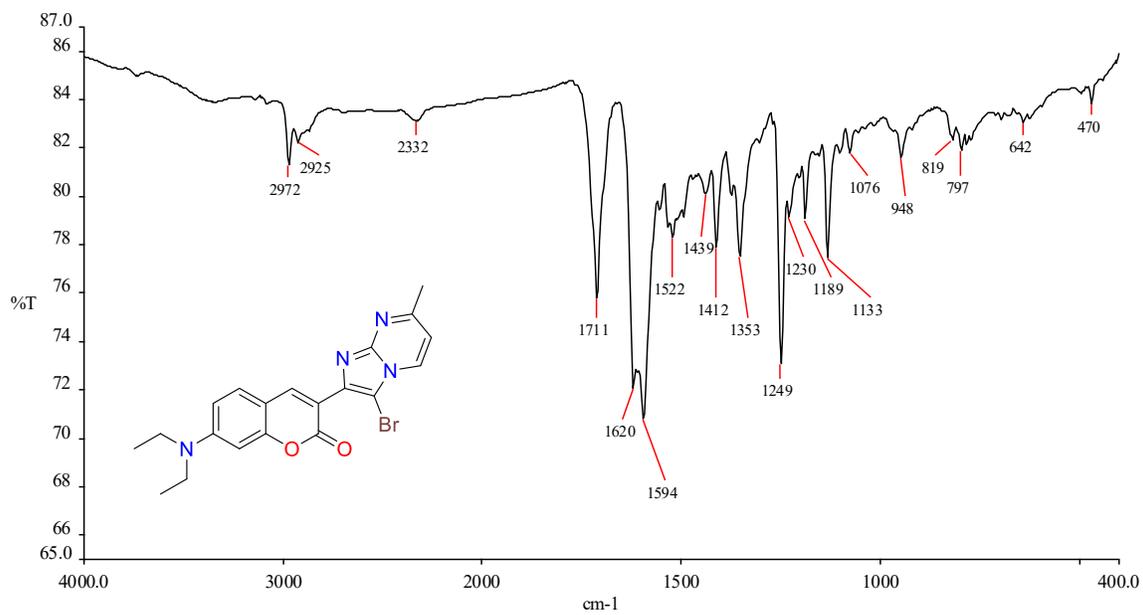
Espectro de RMN HSQC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto 18d.



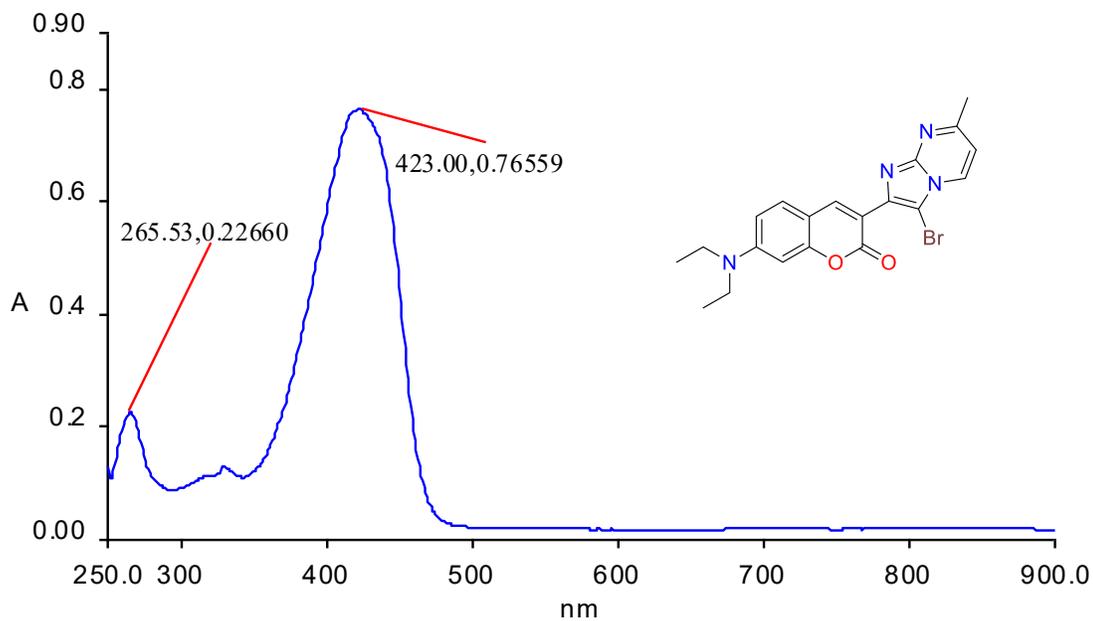
Espectro de RMN HMBC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto 18d.



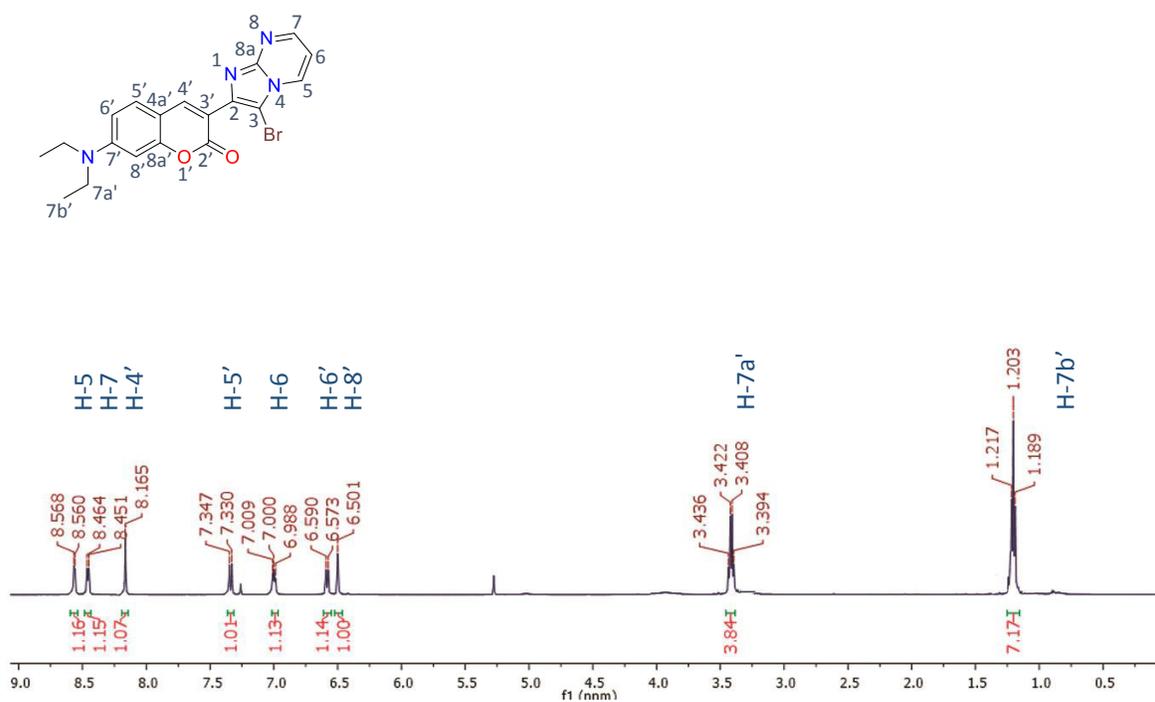
Cromatograma de ESI-MS del compuesto **18d**.



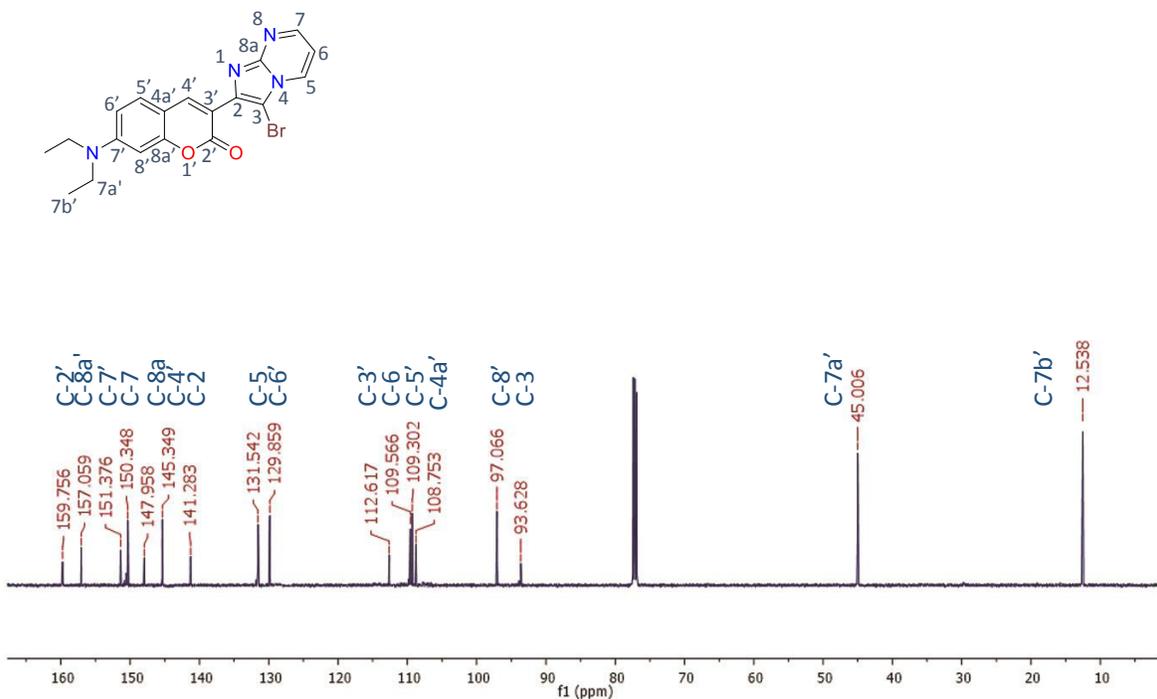
Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto **18d**.



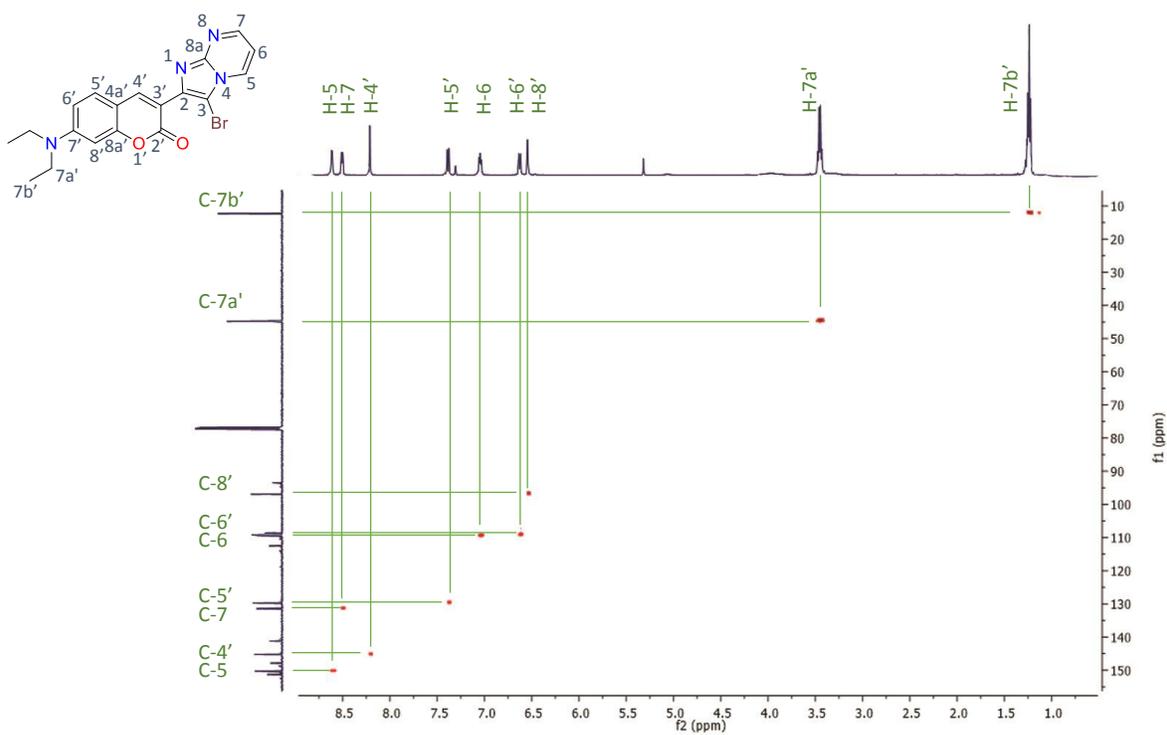
Espectro de UV-Vis en MeOH de del compuesto **18d**.



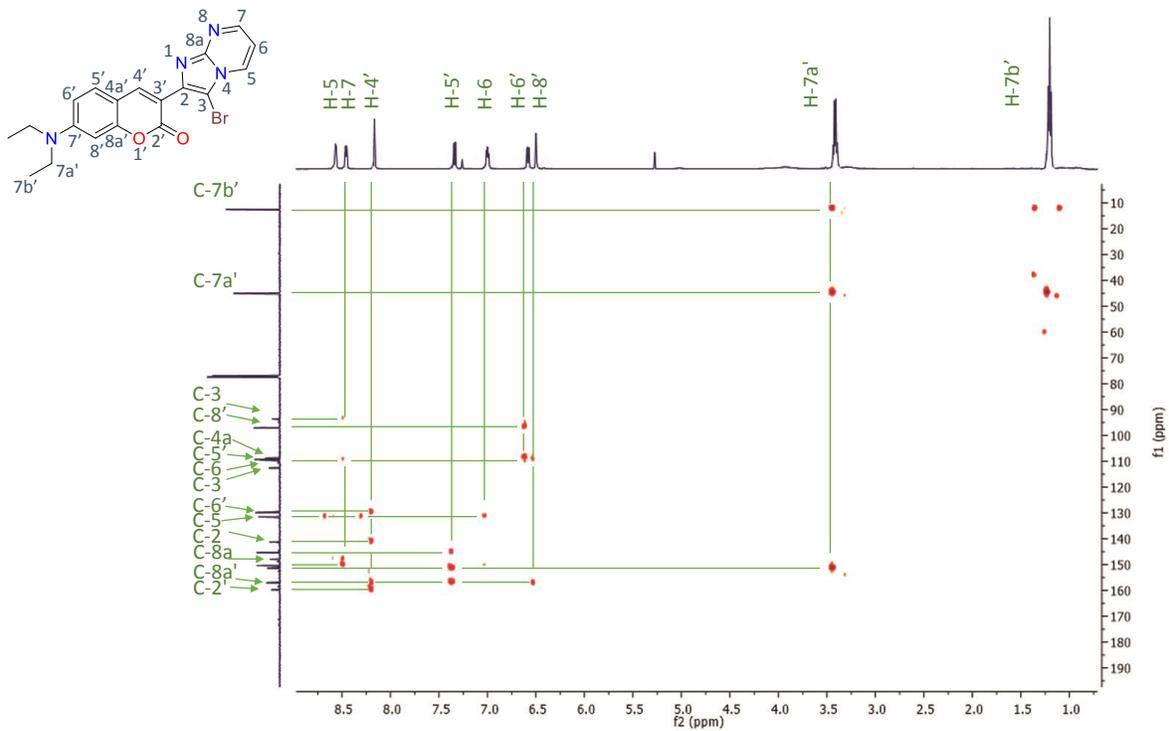
Espectro de RMN ¹H (500 MHz en CDCl₃) del compuesto **18e**.



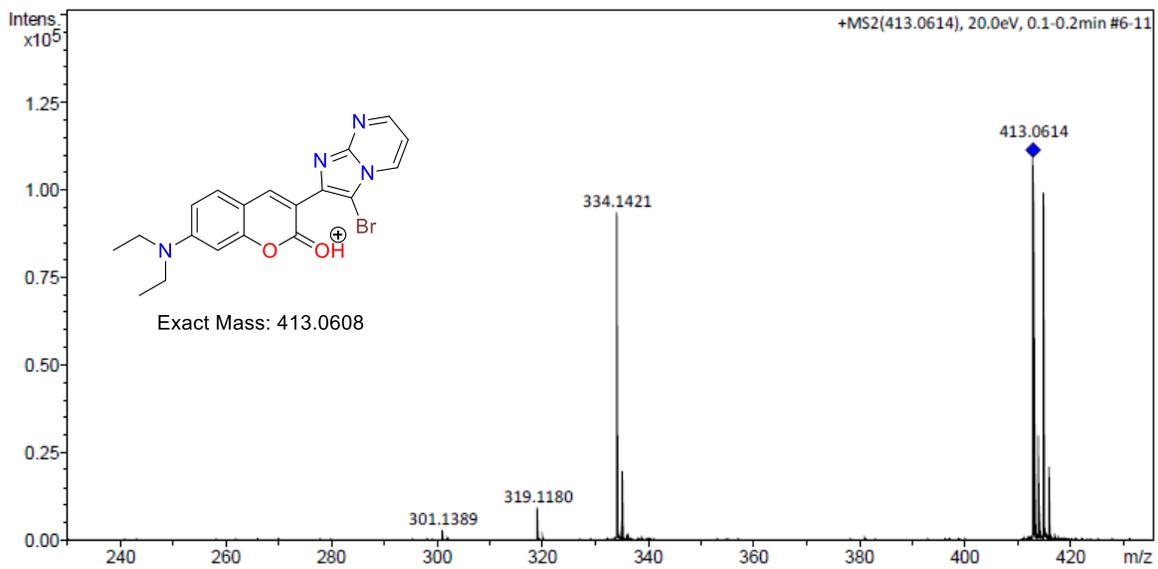
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz en CDCl_3) del compuesto **18e**.



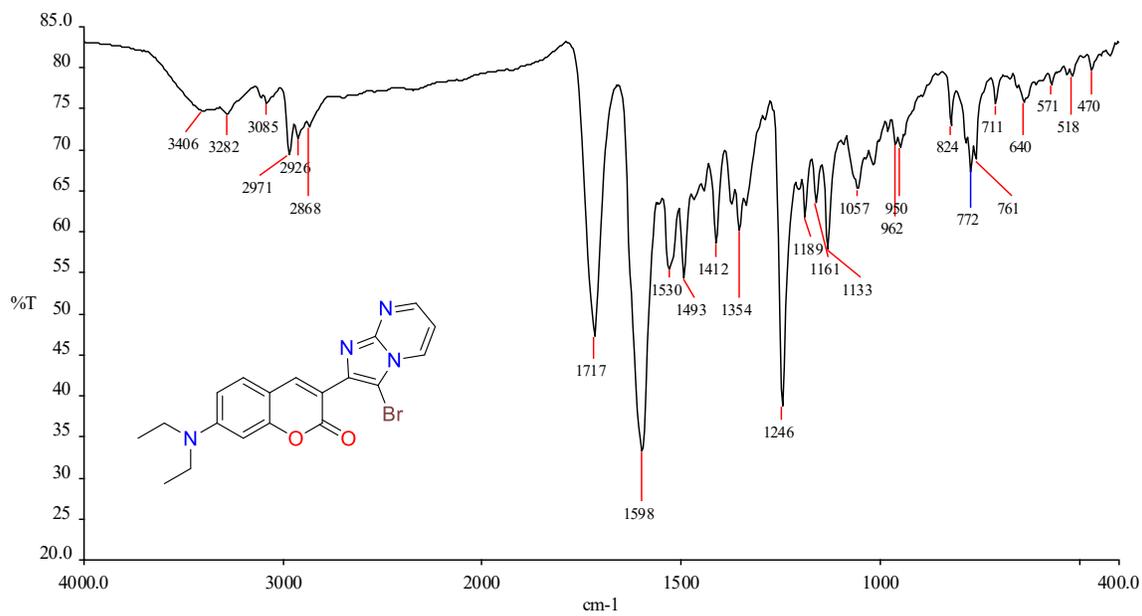
Espectro de RMN COSY (500 MHz en CDCl_3) del compuesto **18e**.



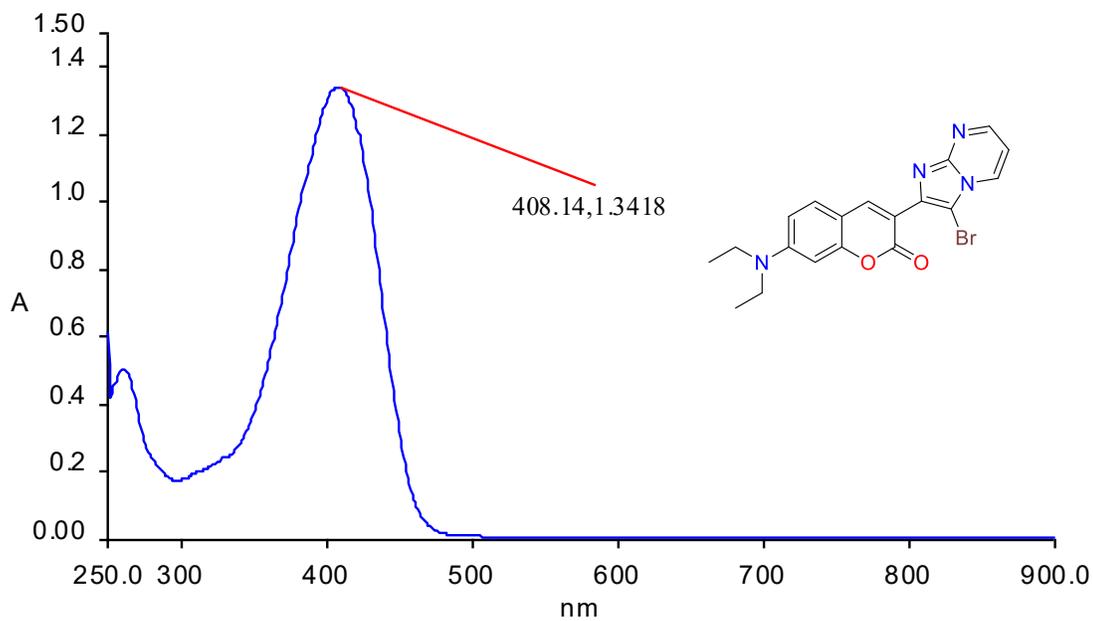
Espectro de RMN HMBC (125 MHz en $CDCl_3$) del compuesto **18e**.



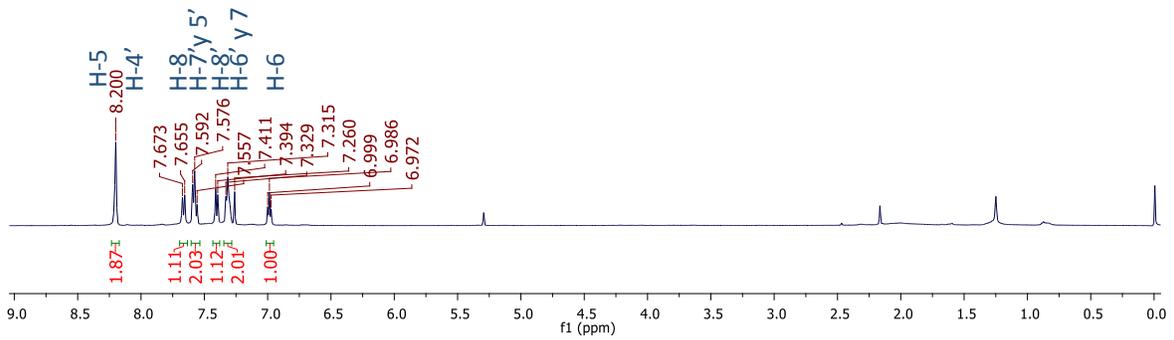
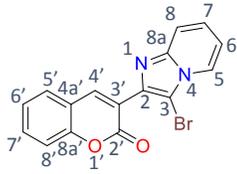
Cromatograma de ESI-MS del compuesto **18e**.



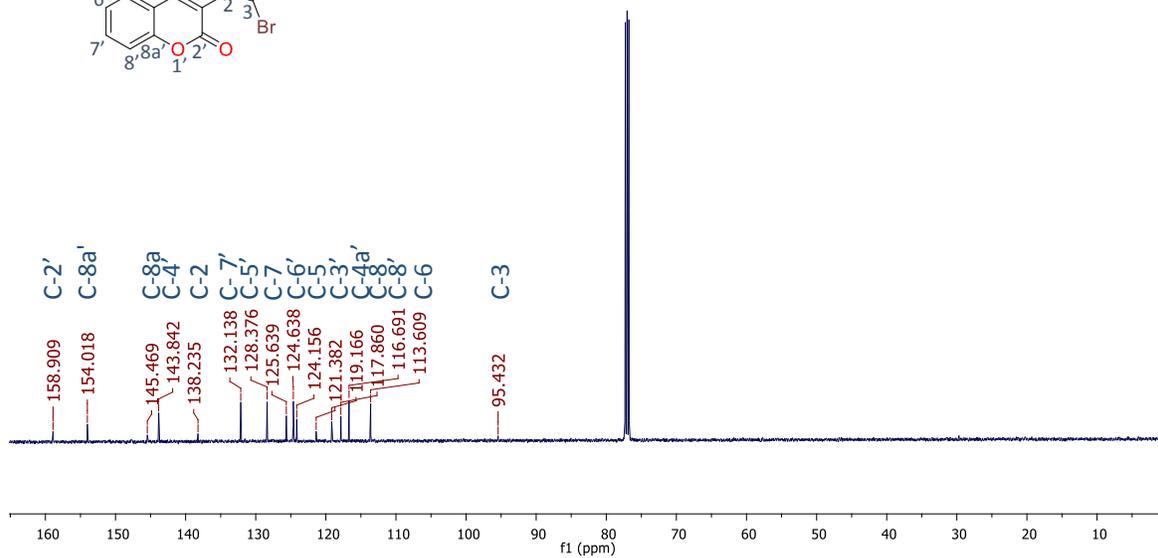
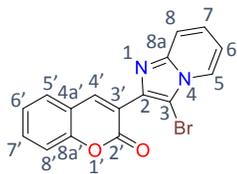
Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto 18e.



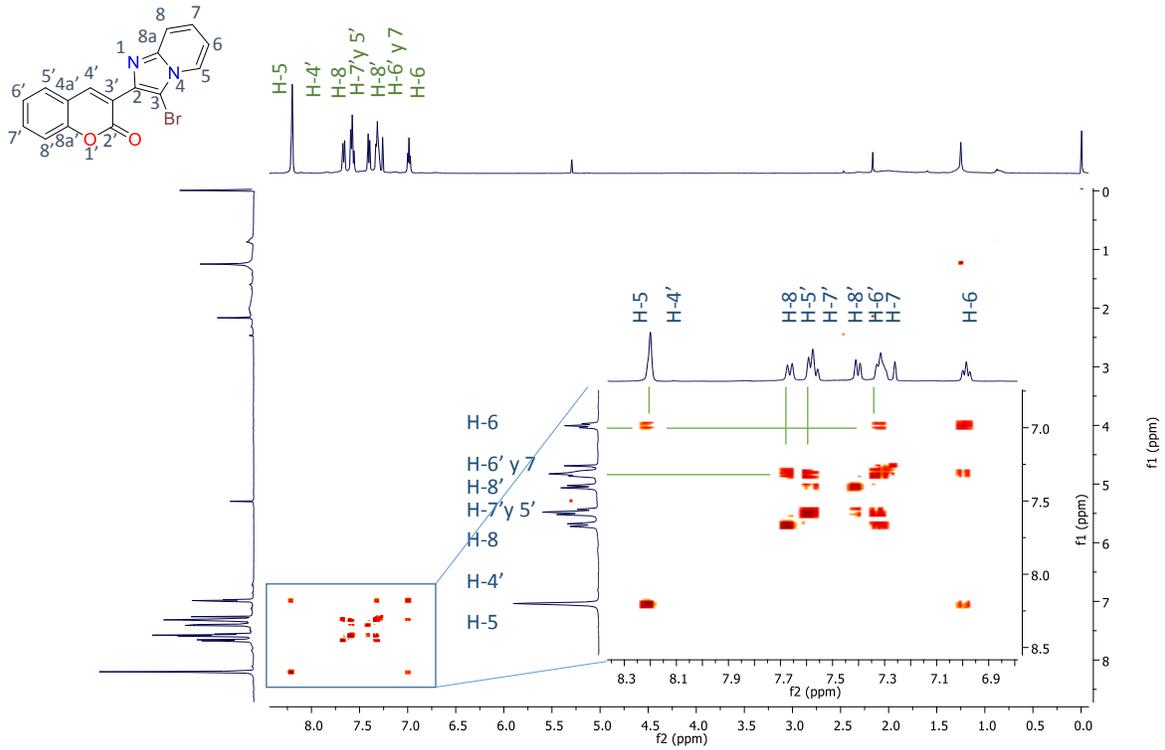
Espectro de UV-Vis en MeOH de del compuesto 18e.



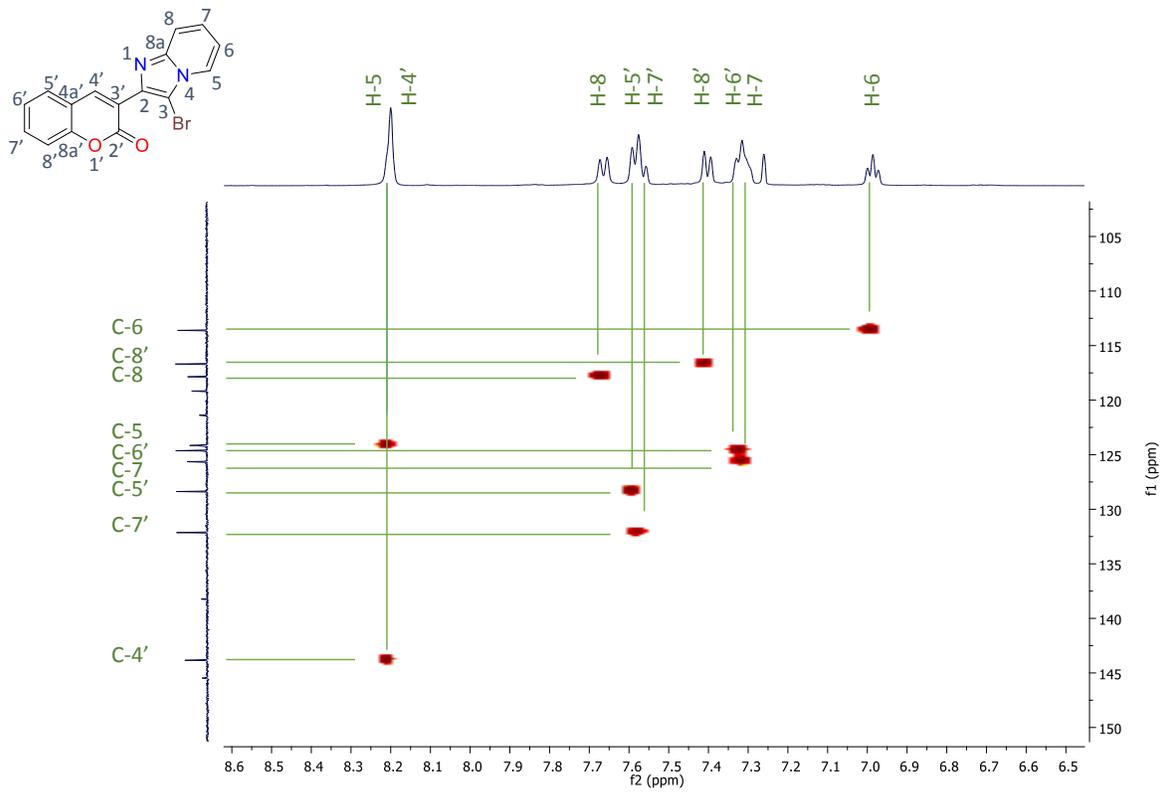
Espectro de RMN ^1H (500 MHz en CDCl_3) del compuesto **18f**.



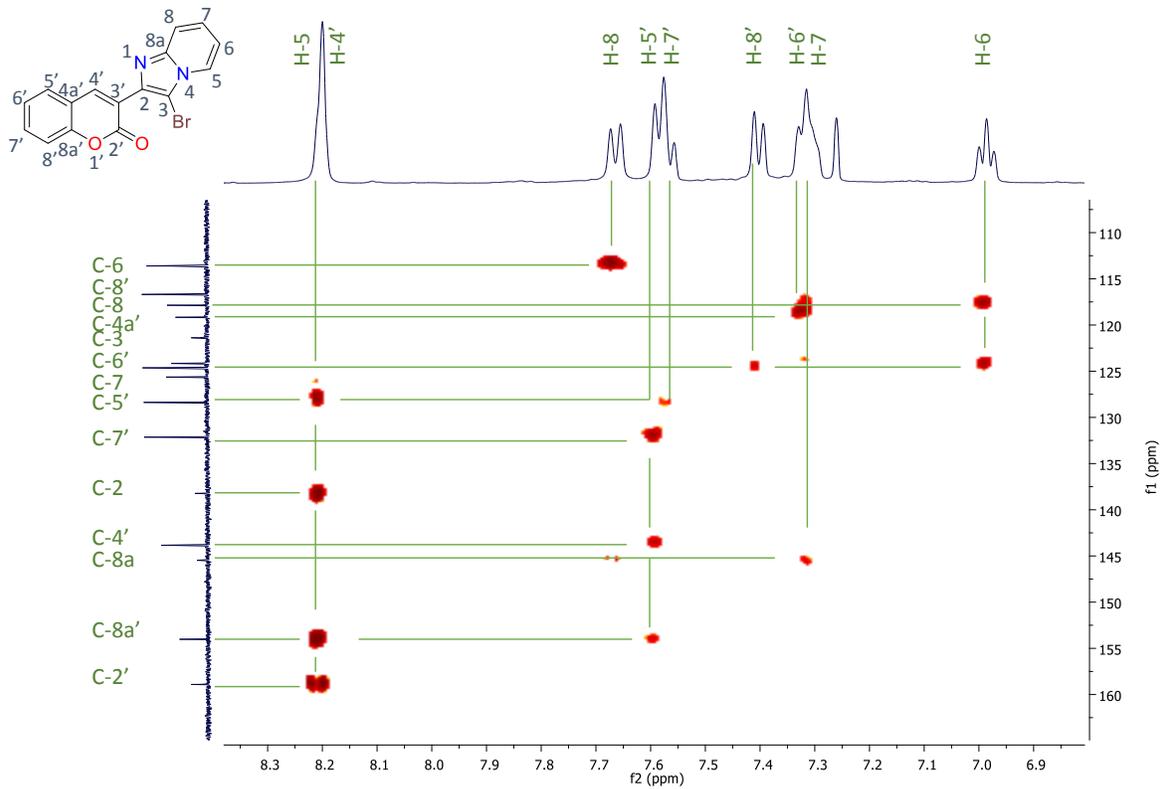
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz en CDCl_3) del compuesto **18f**.



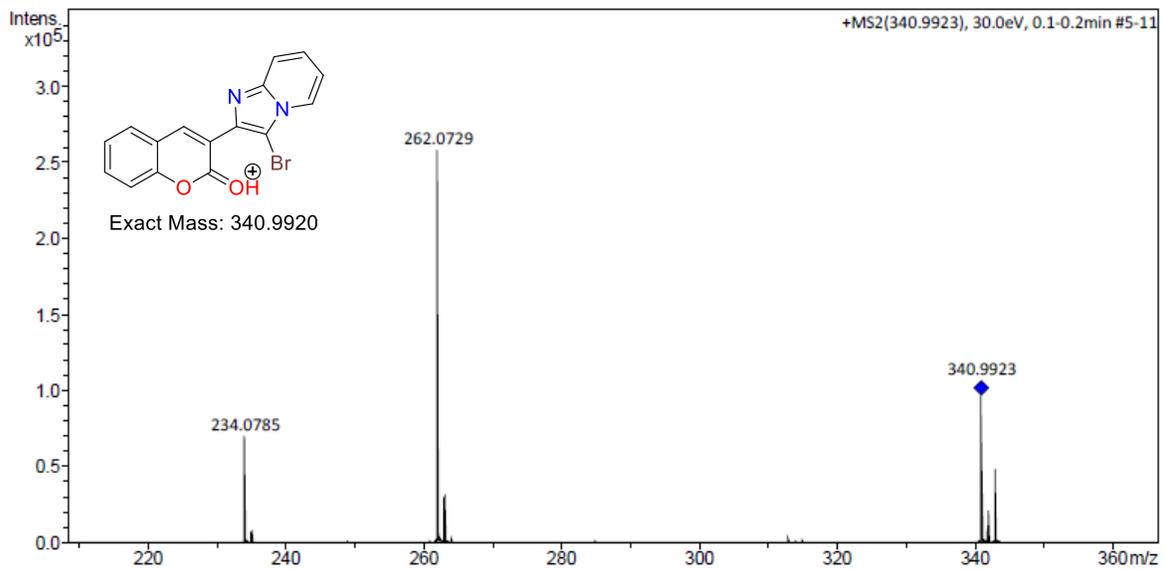
*Espectro de RMN COSY (500 MHz en CDCl₃) del compuesto **18f**.*



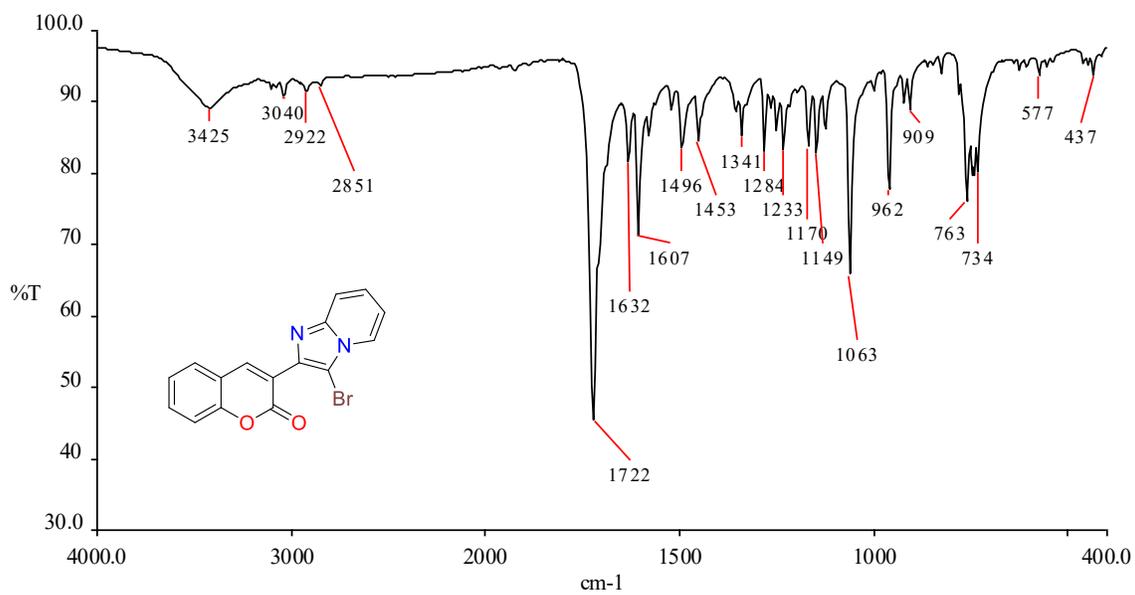
*Espectro de RMN HSQC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto **18f**.*



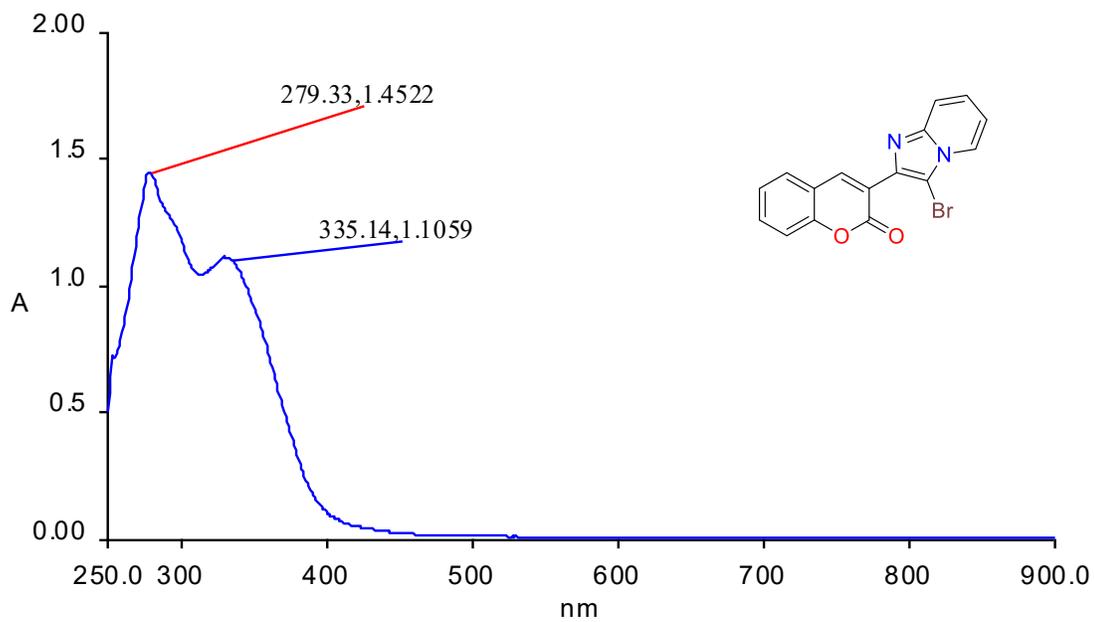
*Espectro de RMN HMBC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto **18f**.*



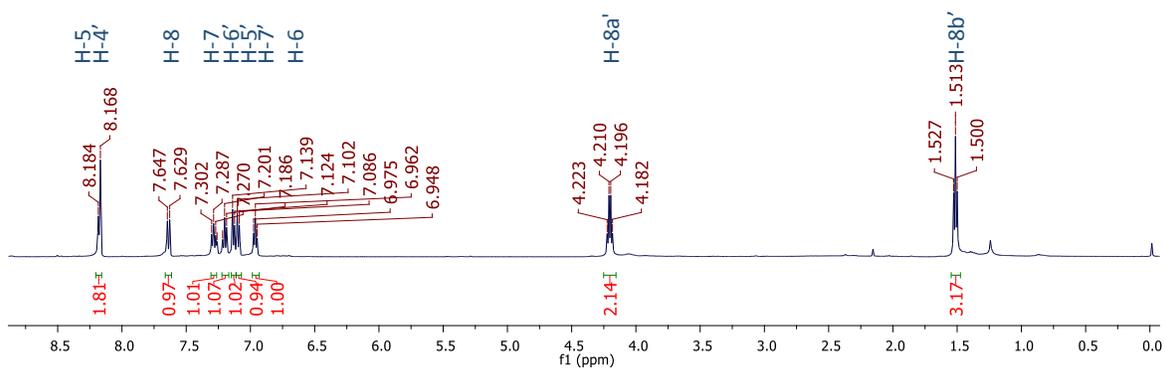
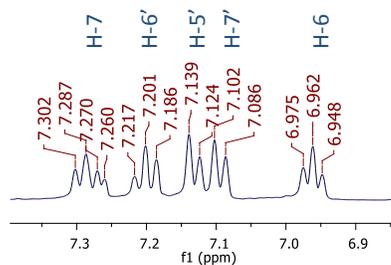
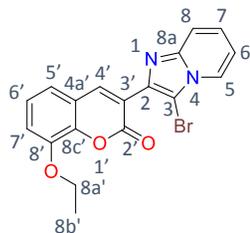
*Cromatograma de ESI-MS del compuesto **18f**.*



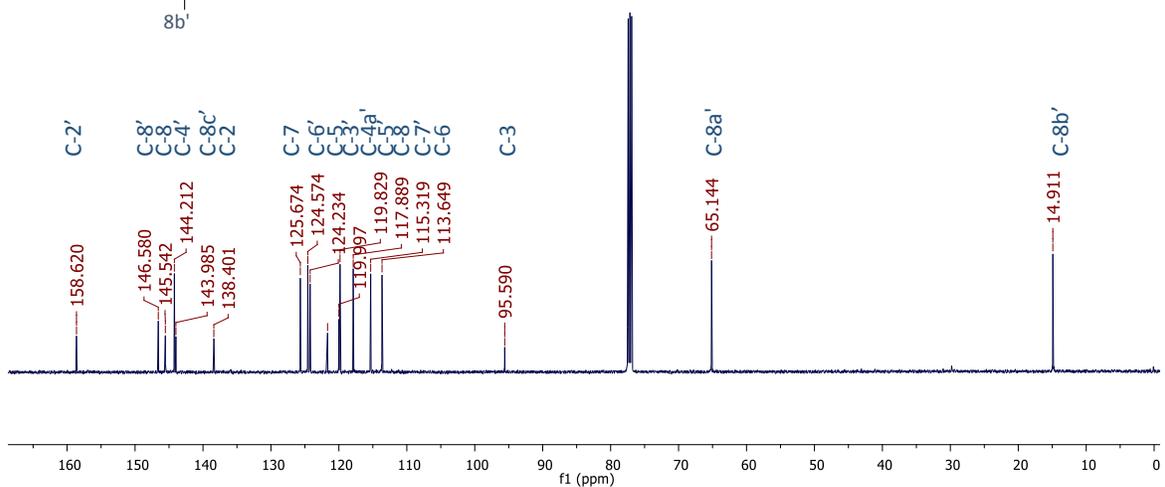
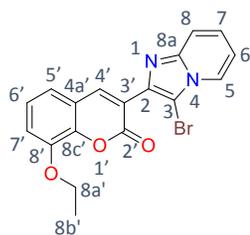
*Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto **18f**.*



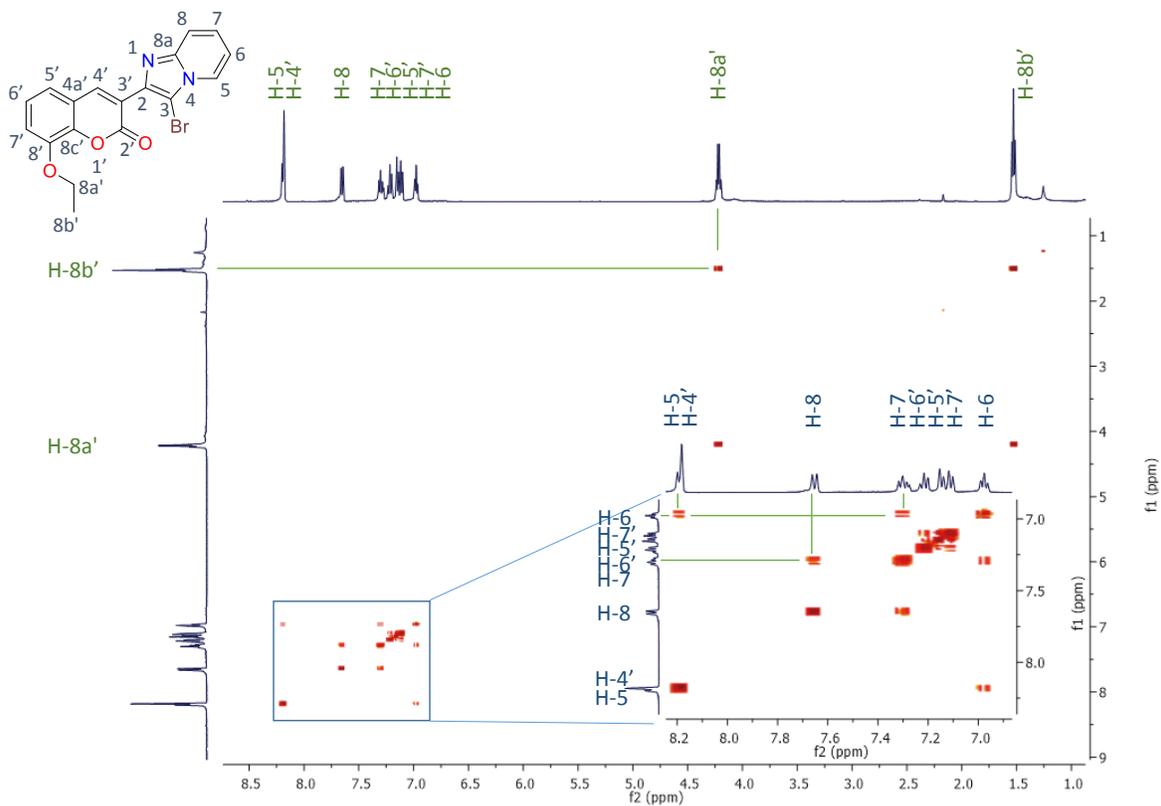
*Espectro de UV-Vis en MeOH de del compuesto **18f**.*



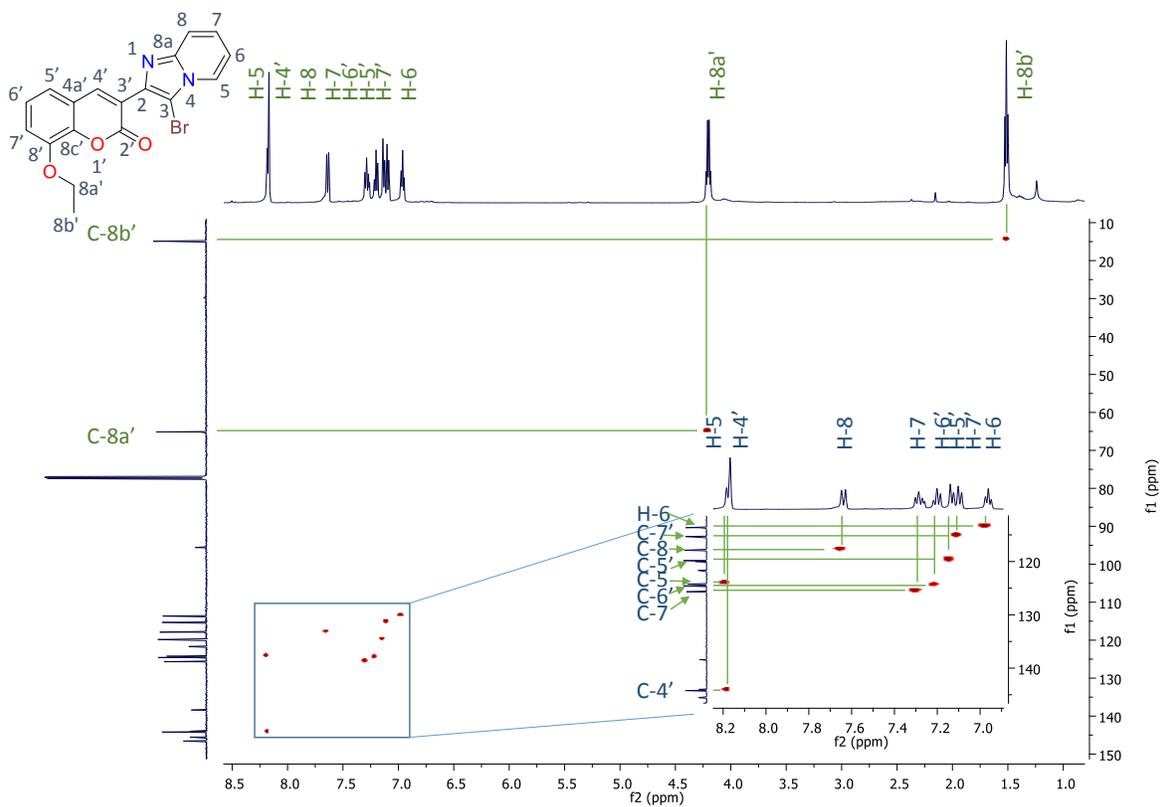
Espectro de RMN ¹H (500 MHz en CDCl₃) del compuesto 18h.



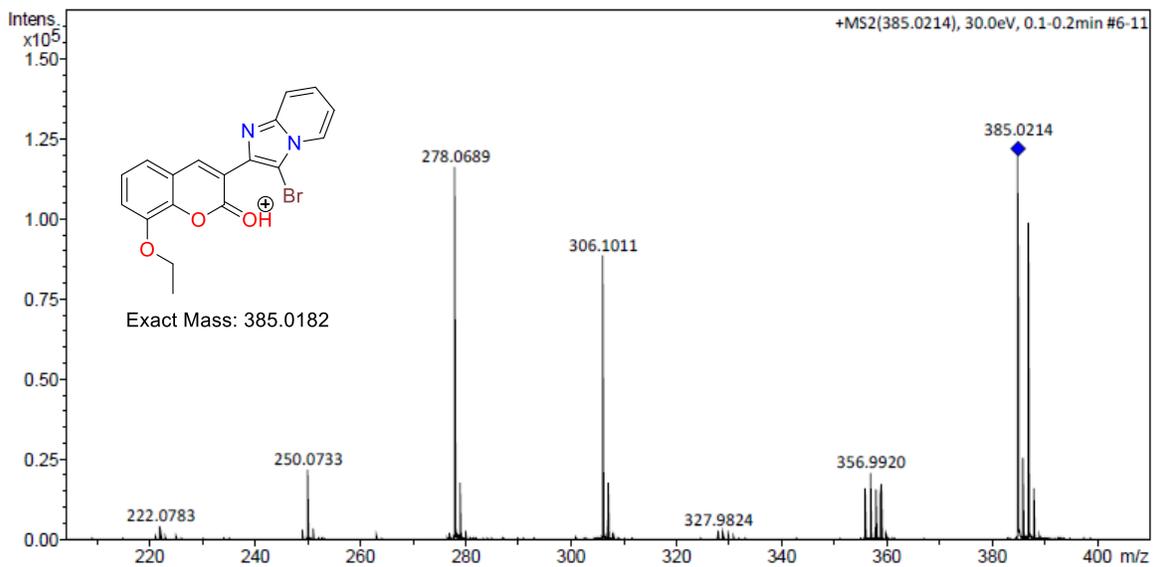
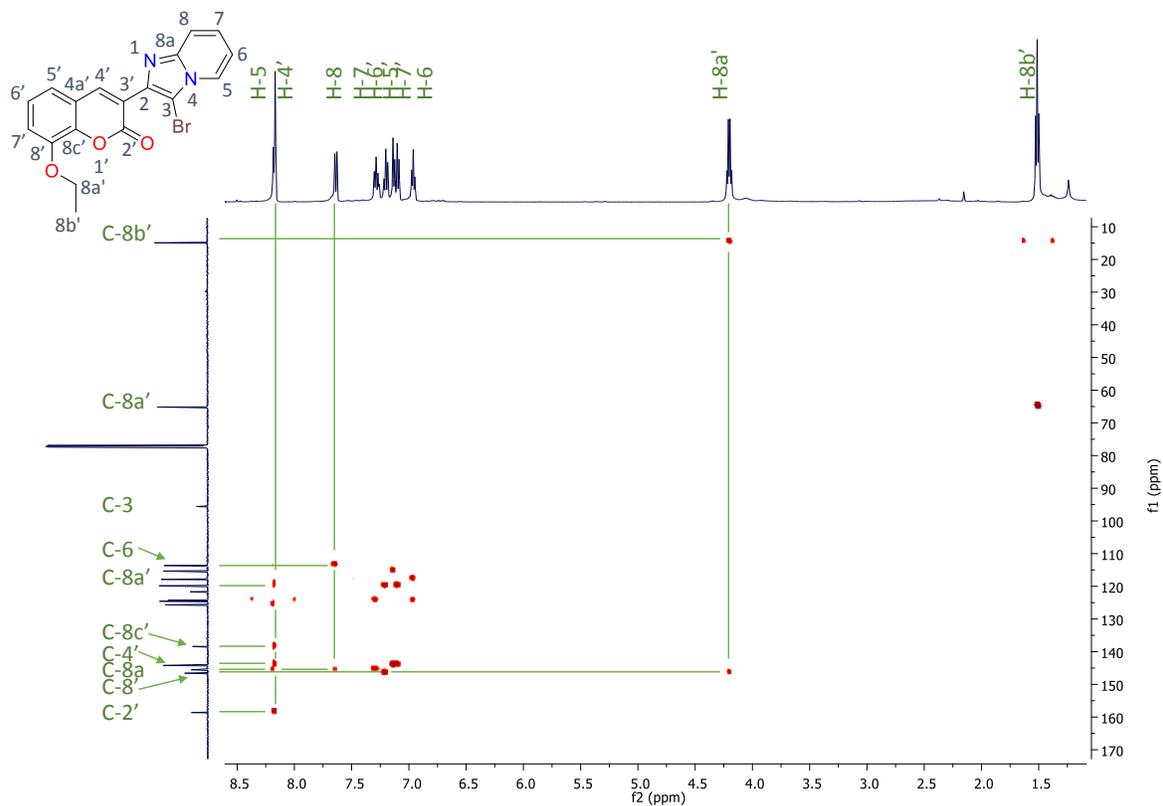
Espectro de RMN ¹³C (125 MHz en CDCl₃) del compuesto 18h.

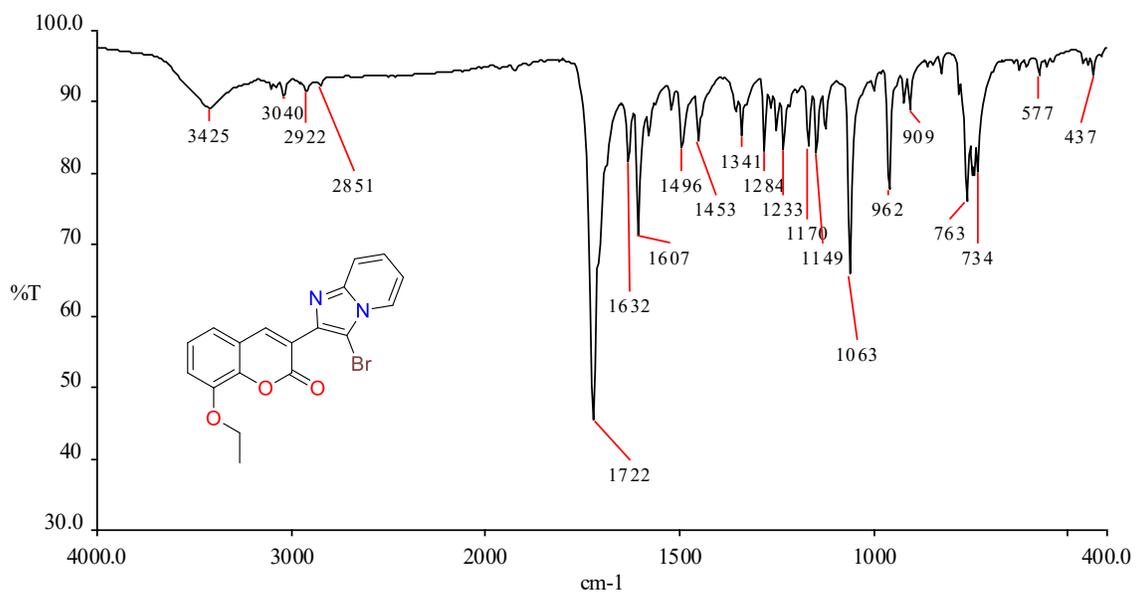


Espectro de RMN COSY (500 MHz en CDCl₃) del compuesto **18h**.

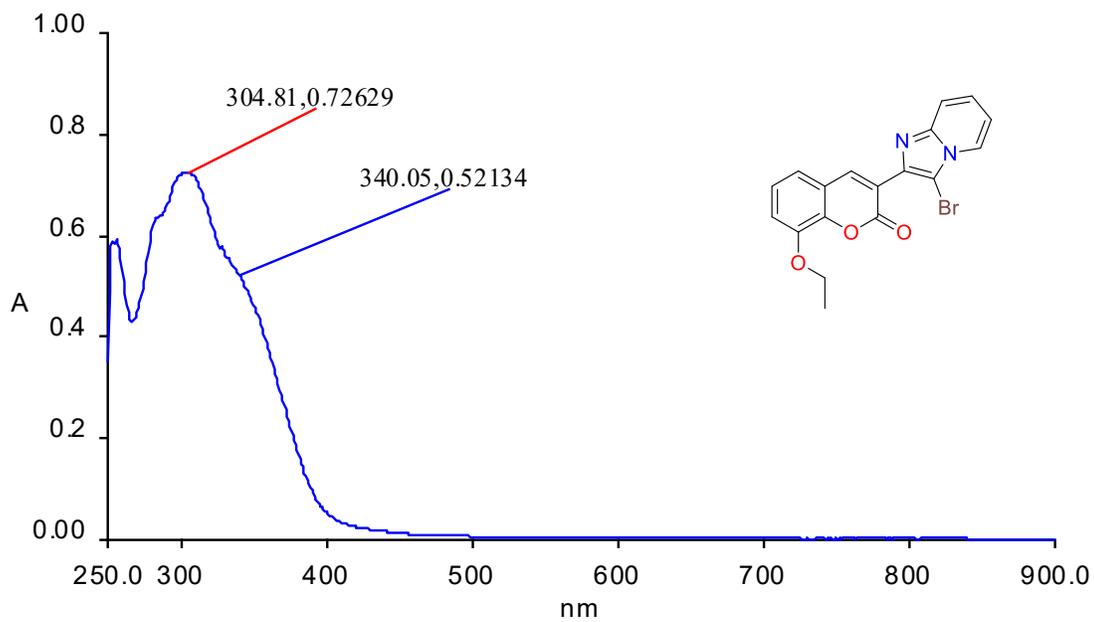


Espectro de RMN HSQC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto **18h**.

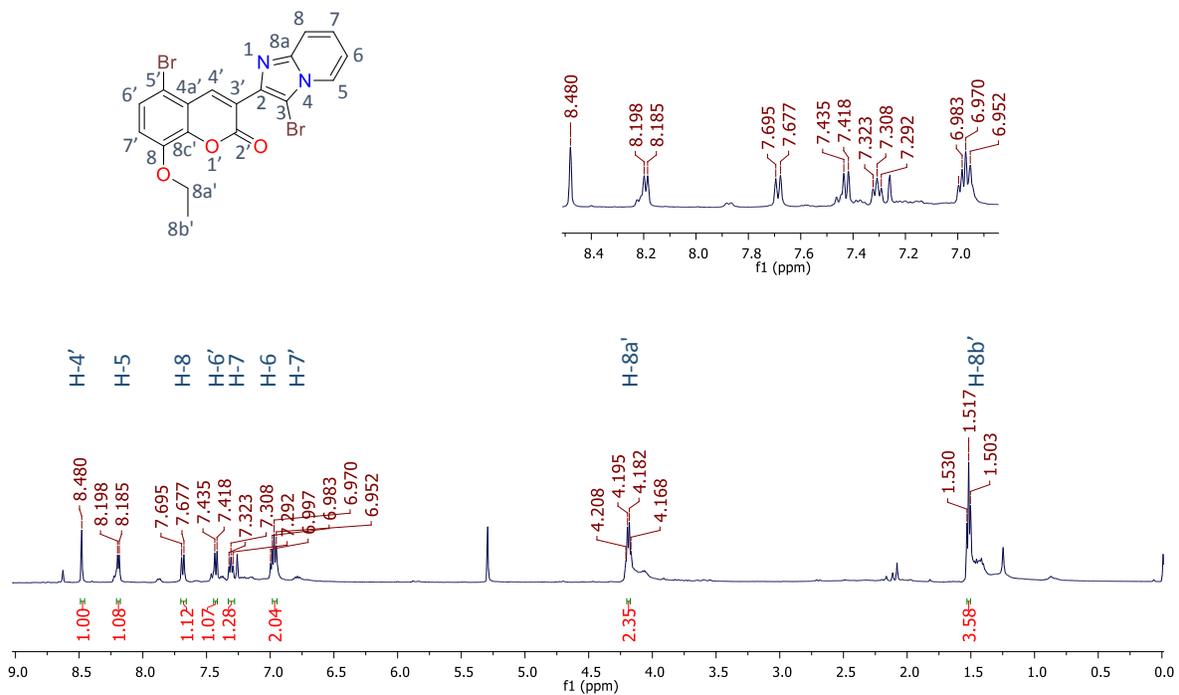




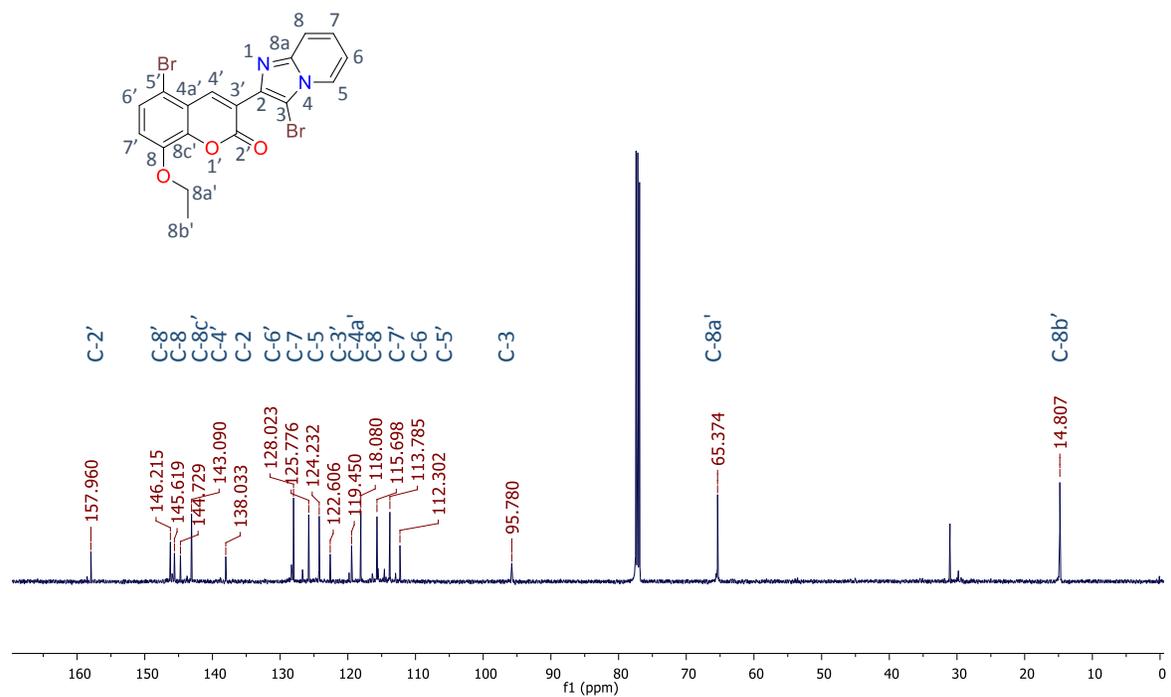
*Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto **18h**.*



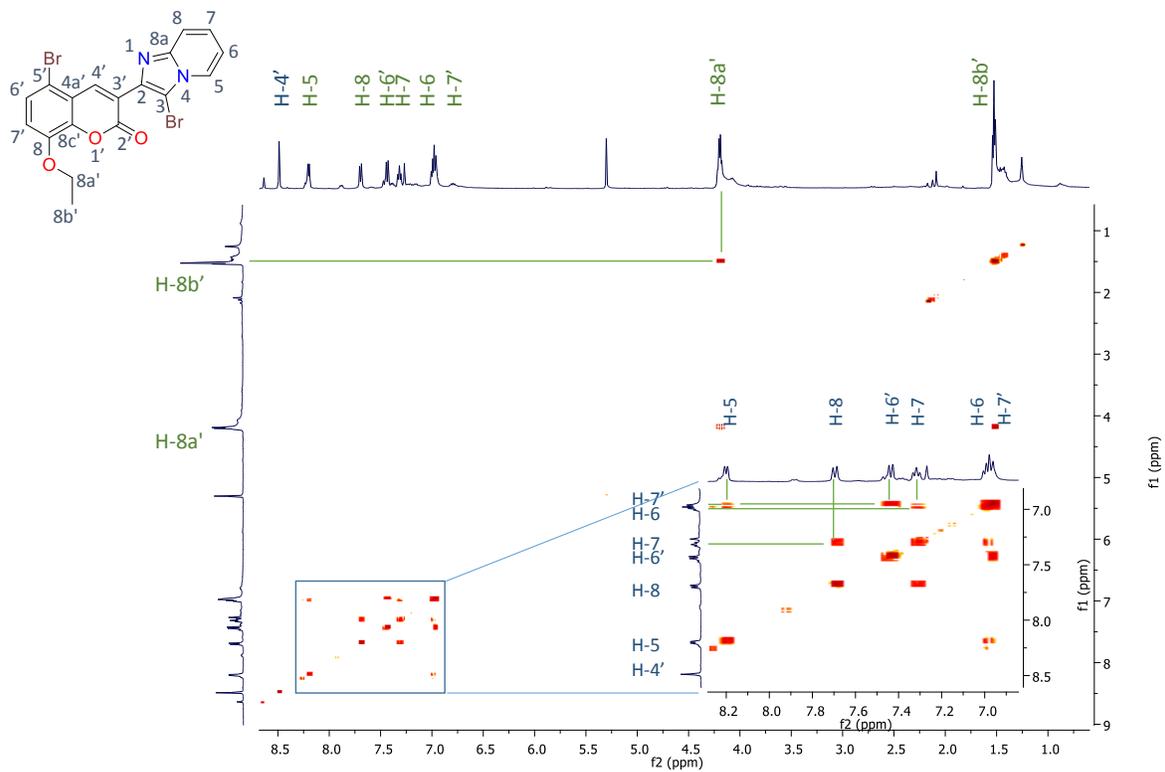
*Espectro de UV-Vis en MeOH de del compuesto **18h**.*



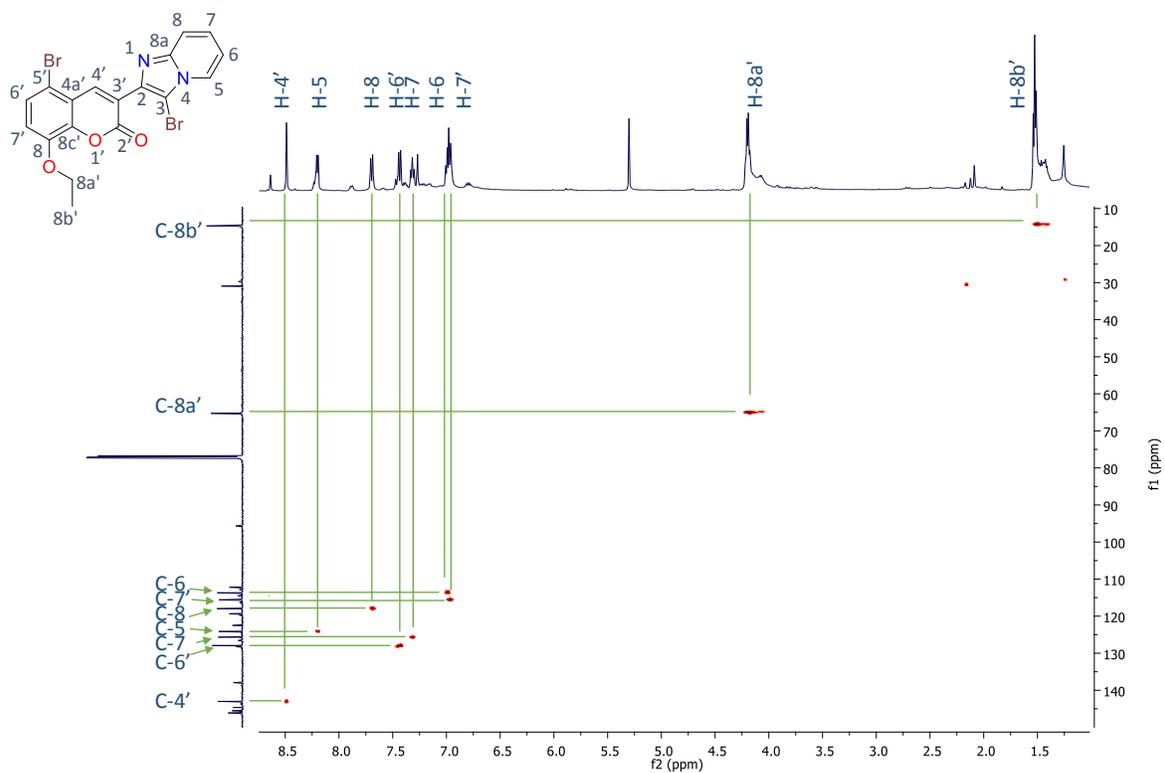
Espectro de RMN ^1H (500 MHz en CDCl_3) del compuesto **18i**.



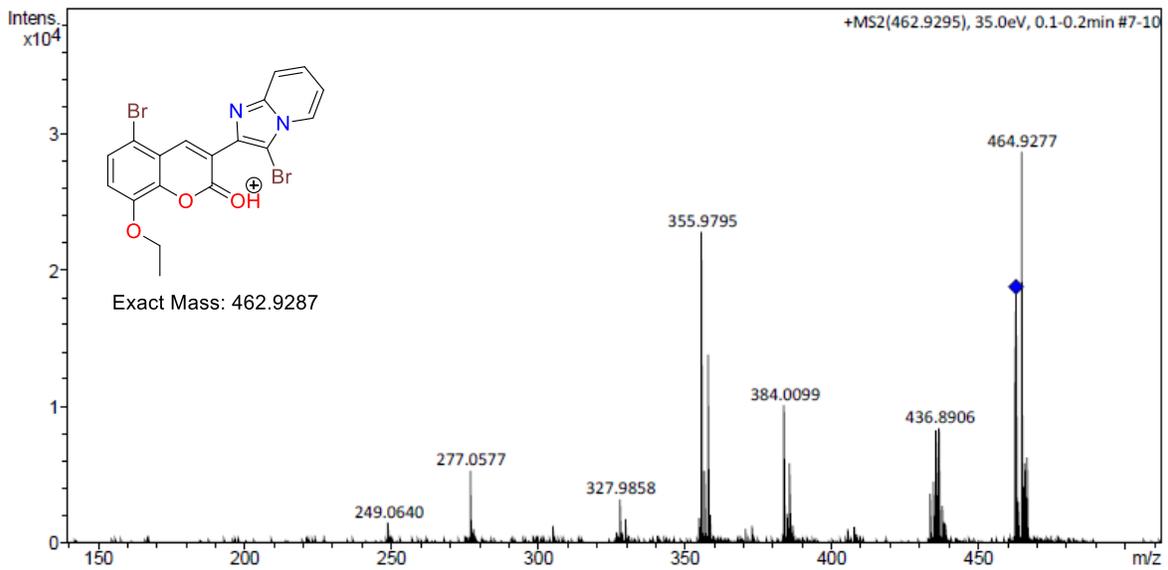
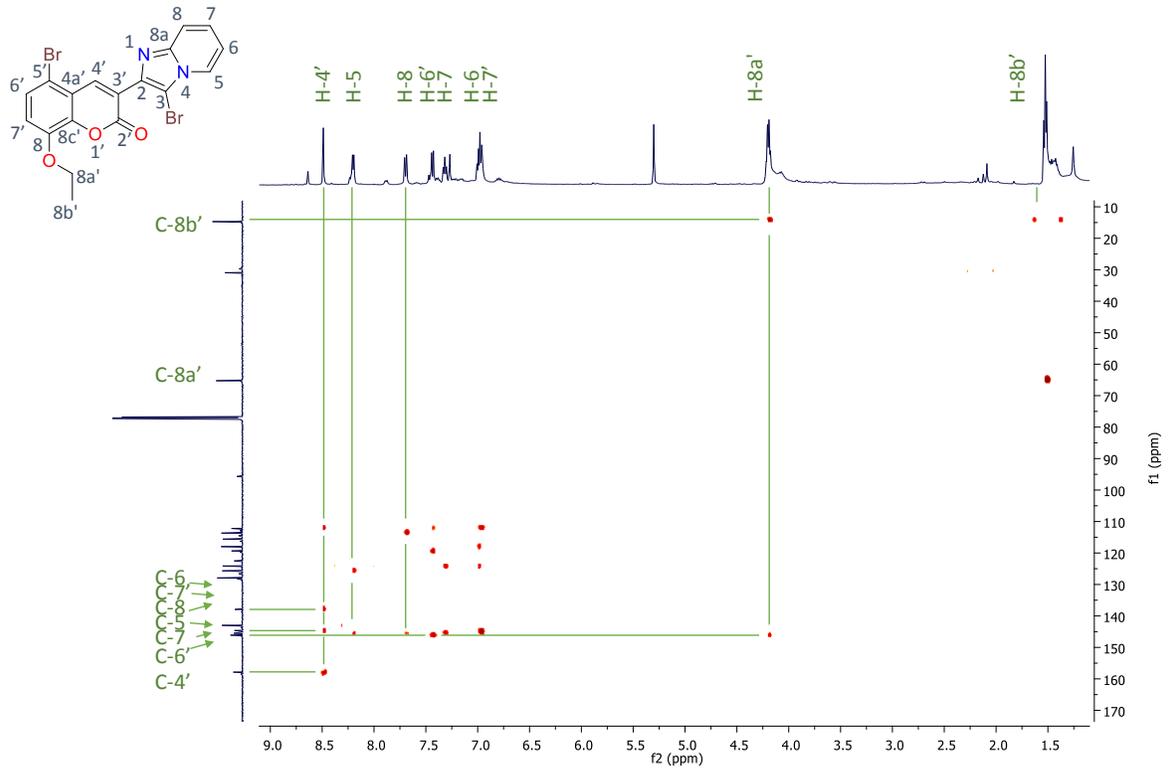
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz en CDCl_3) del compuesto **18i**.

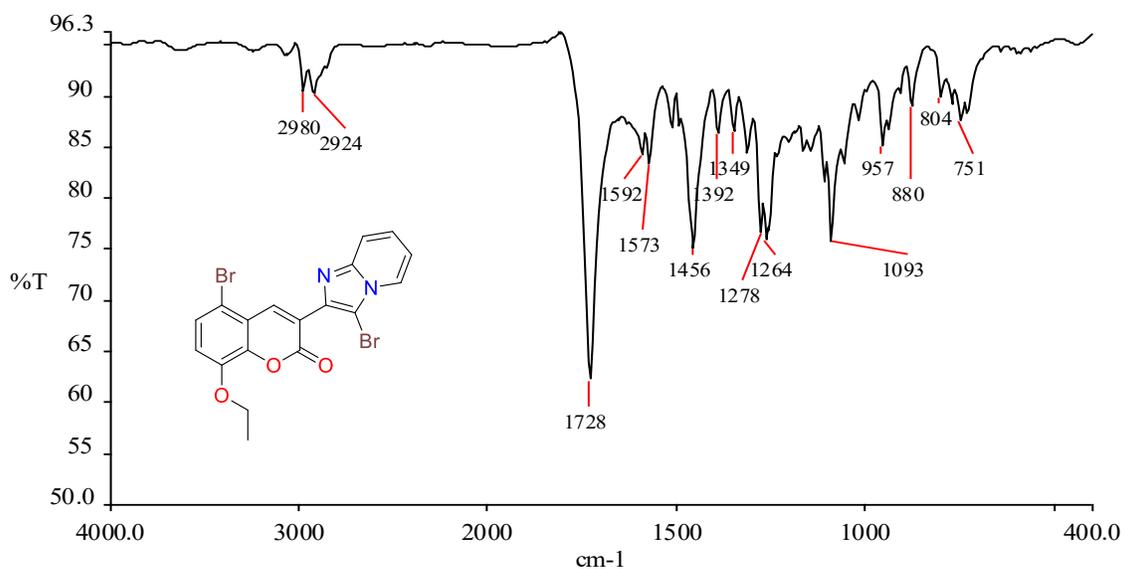


Spectro de RMN COSY (500 MHz en CDCl₃) del compuesto **18i**.

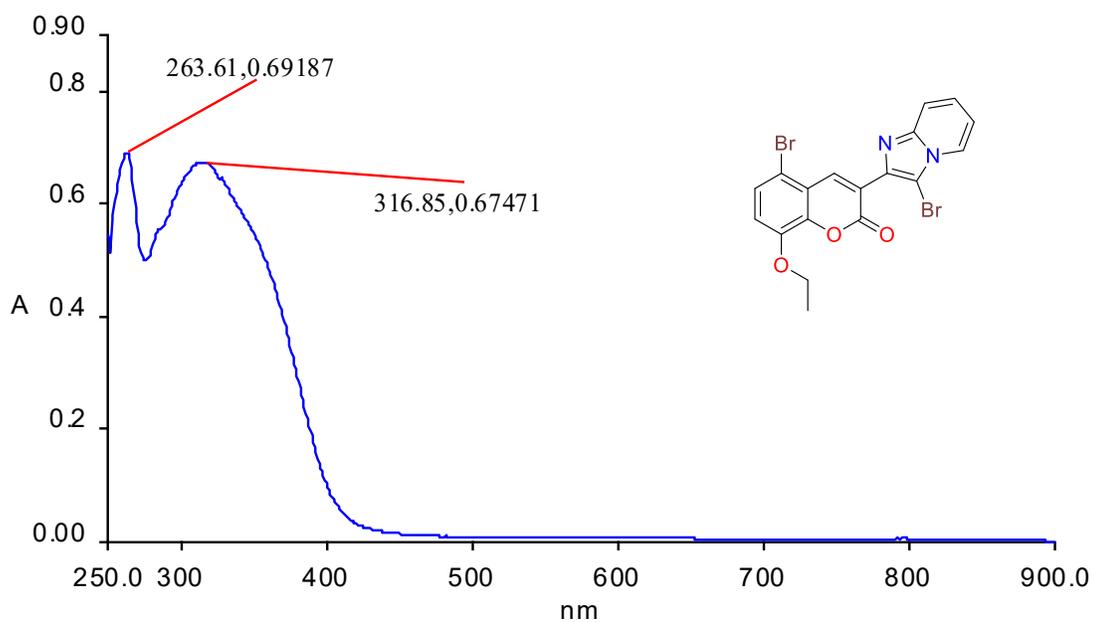


Spectro de RMN HSQC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto **18i**.

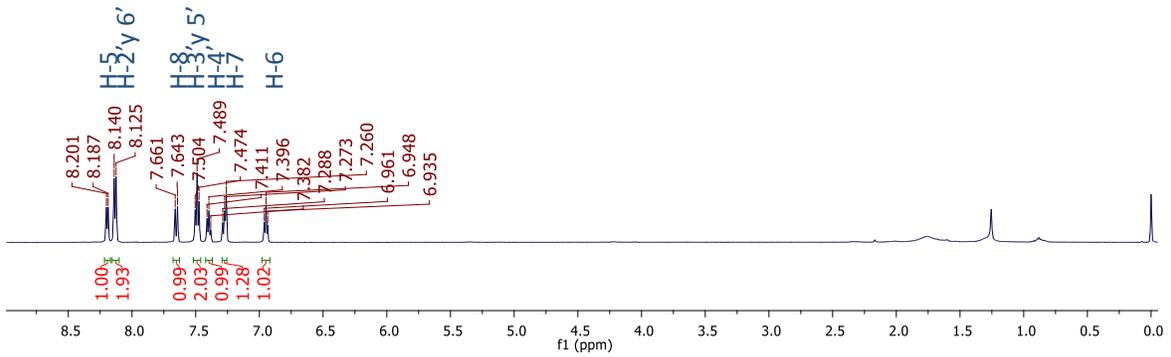
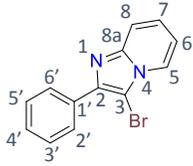




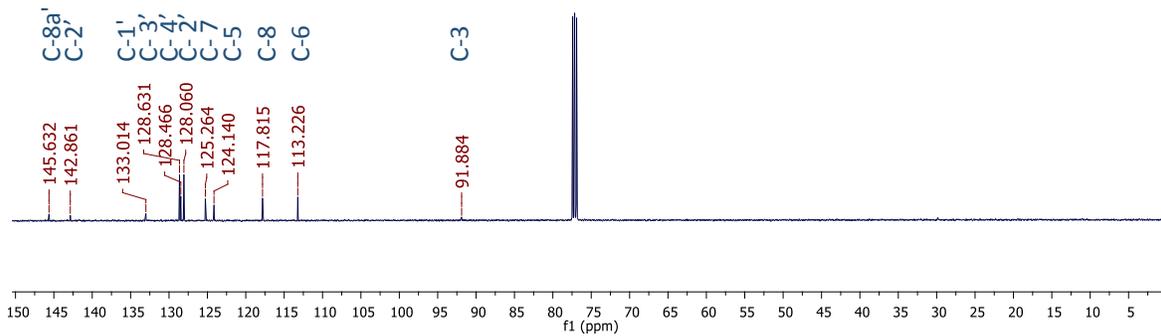
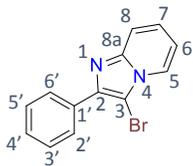
Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto 18i.



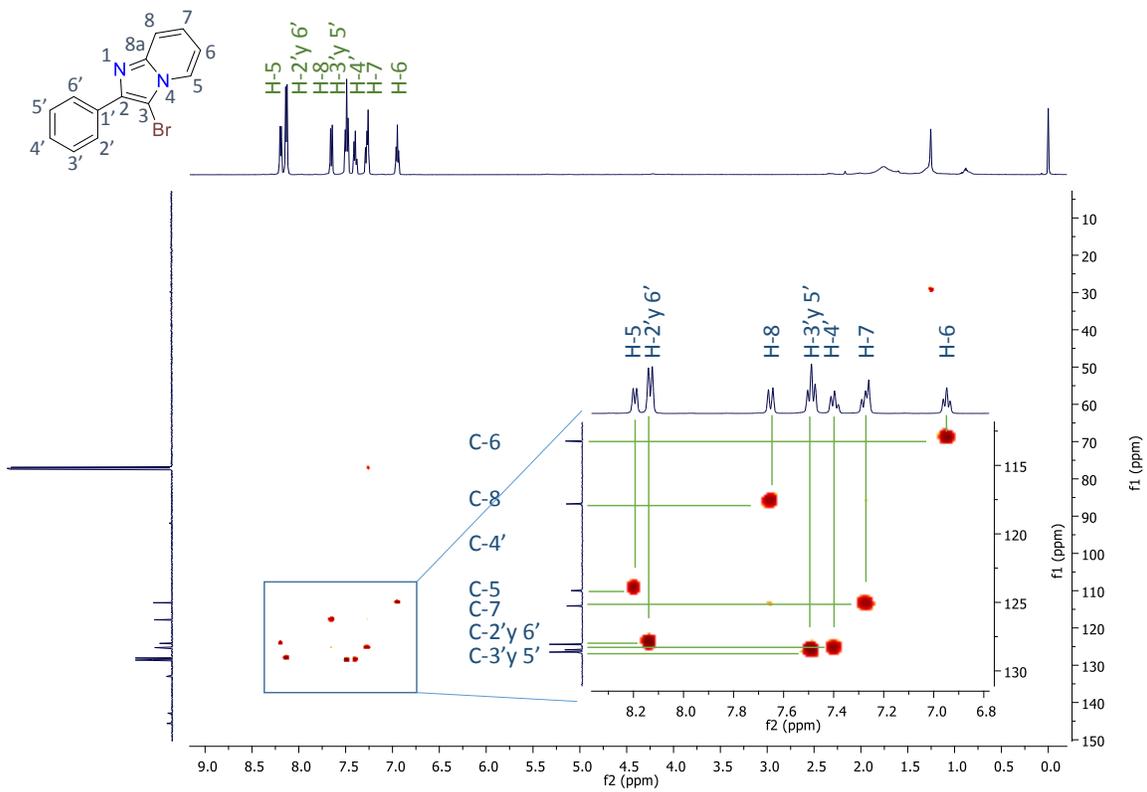
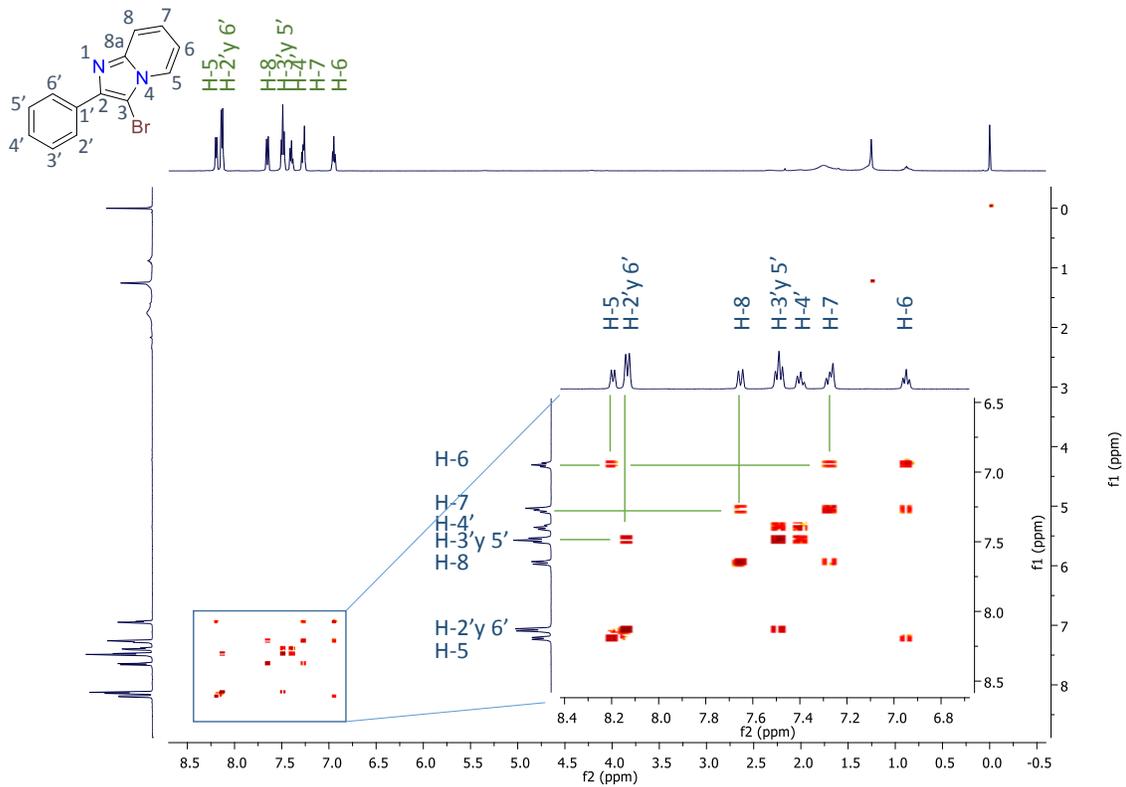
Espectro de UV-Vis en MeOH de del compuesto 18i.

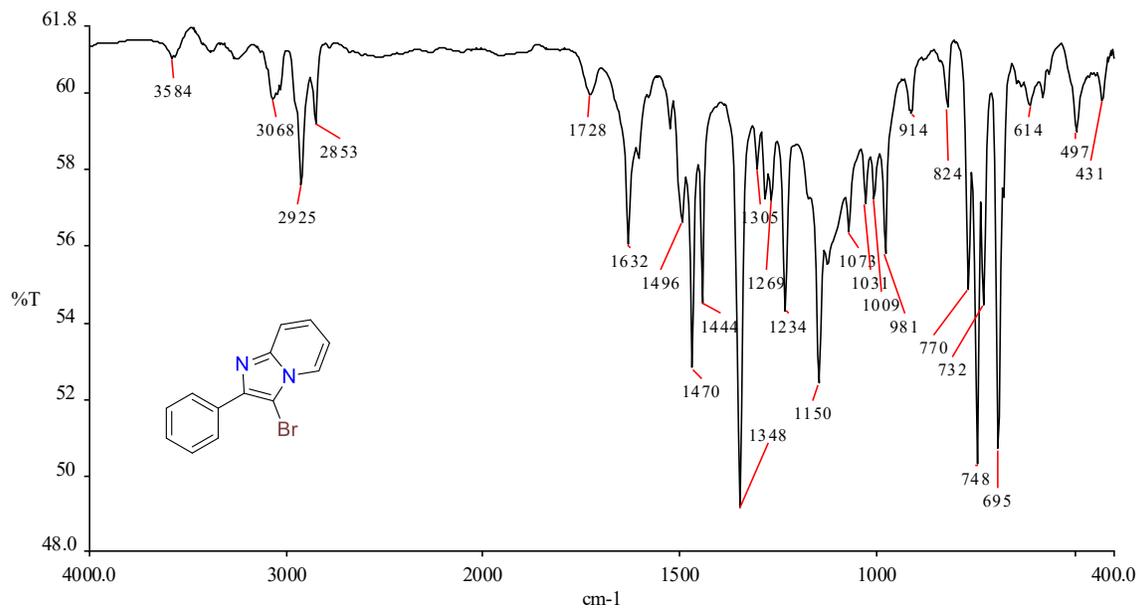
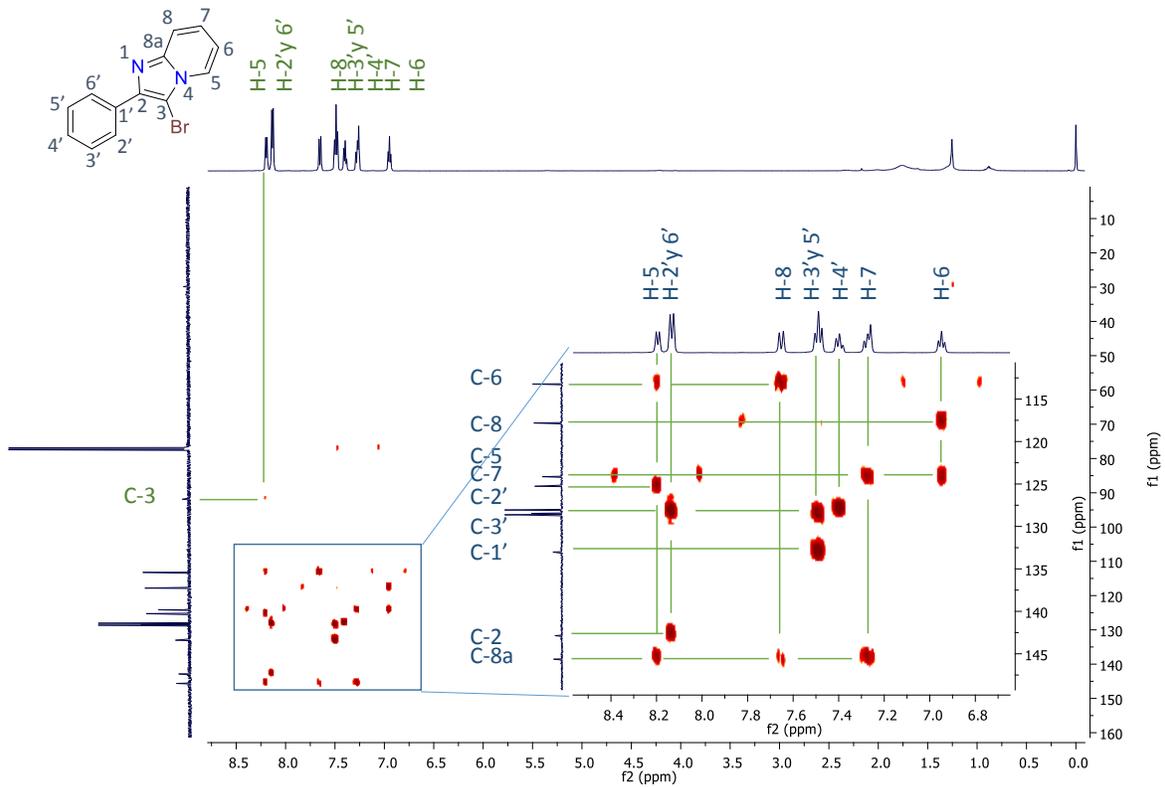


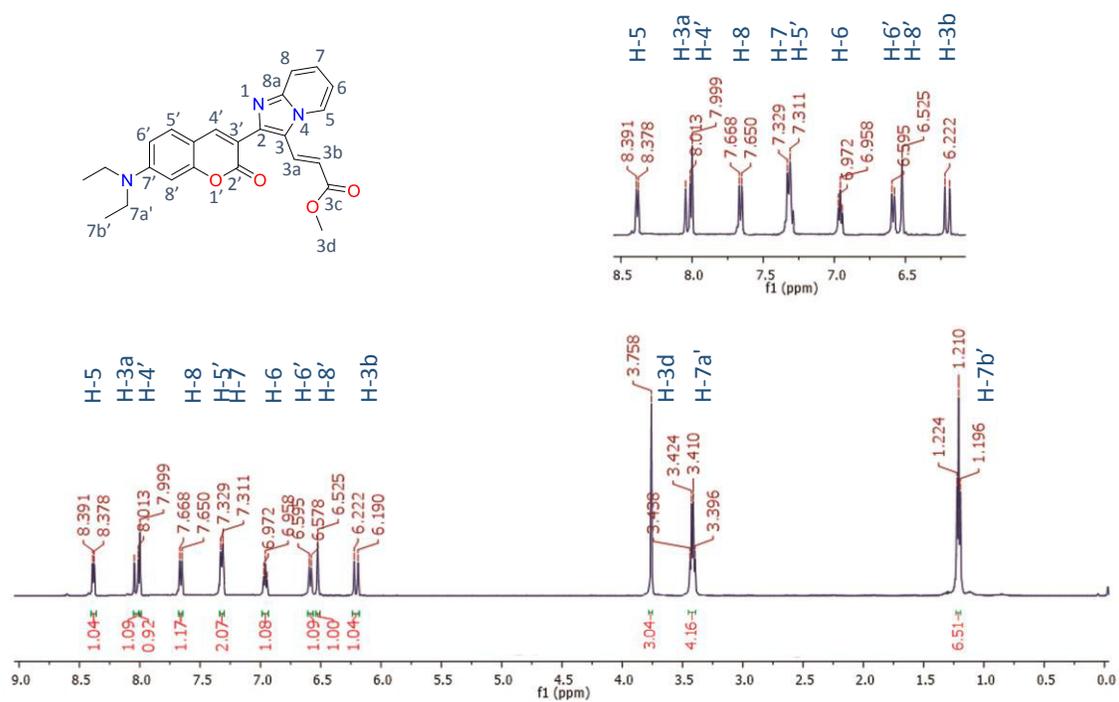
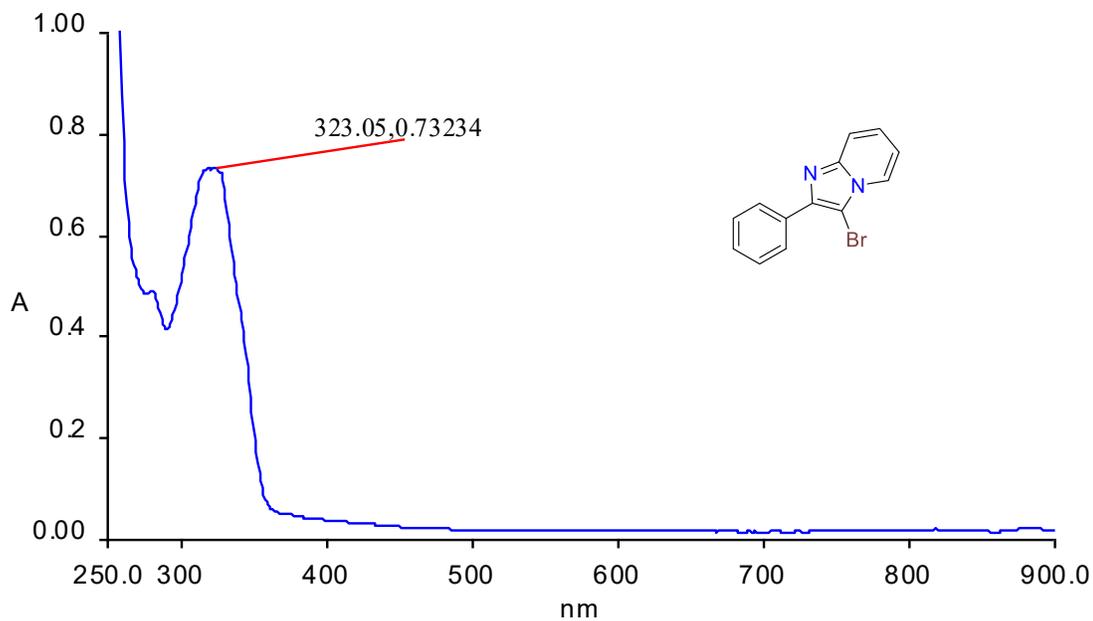
Espectro de RMN ^1H (500 MHz en CDCl_3) del compuesto **18j**.

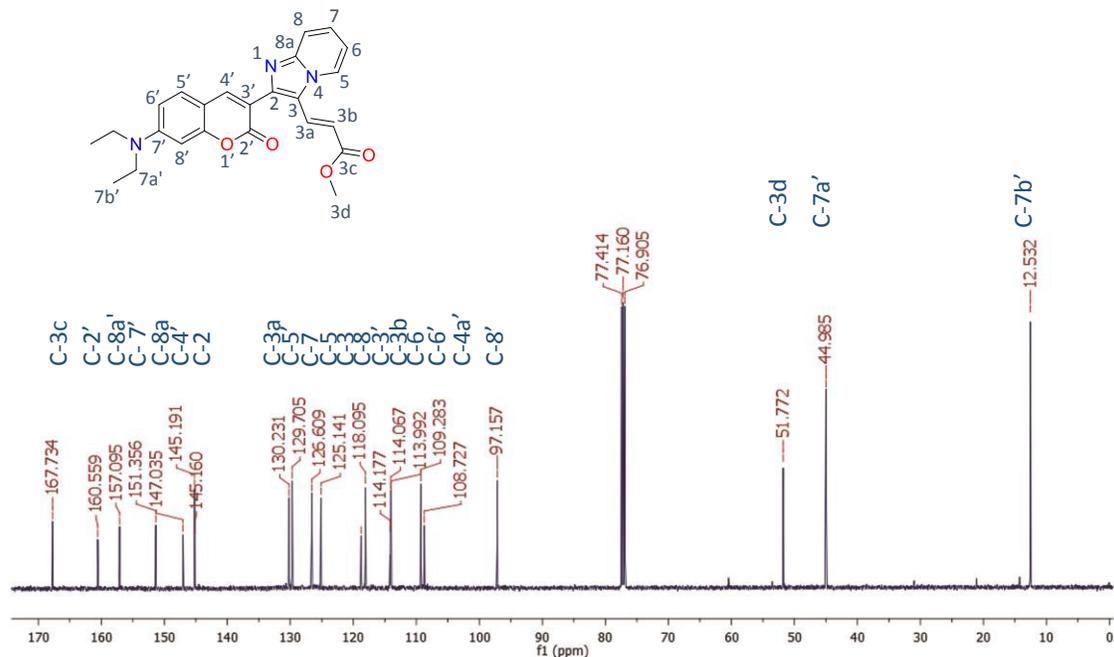


Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz en CDCl_3) del compuesto **18i**.

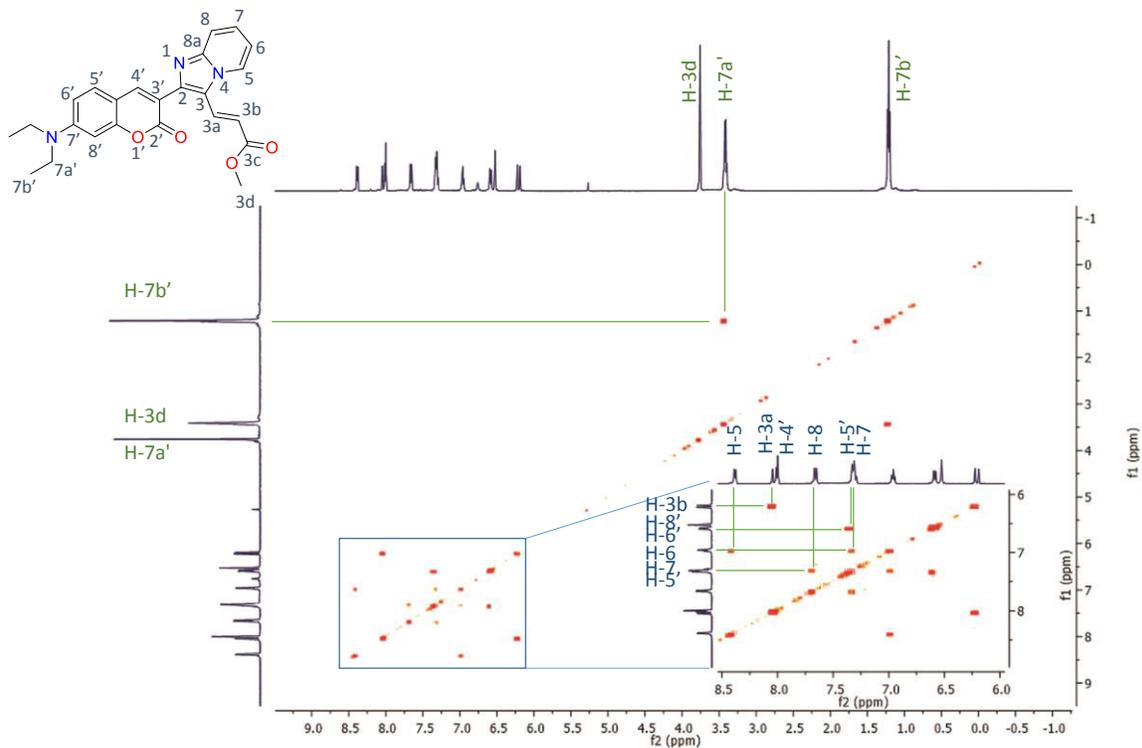




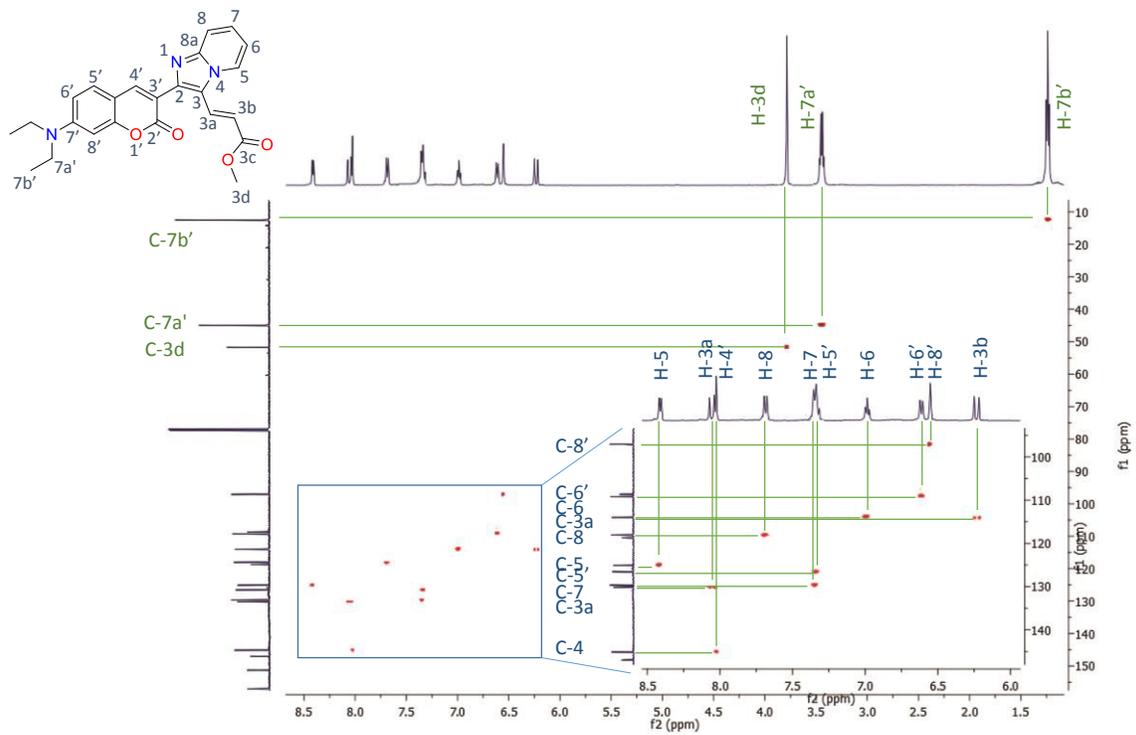




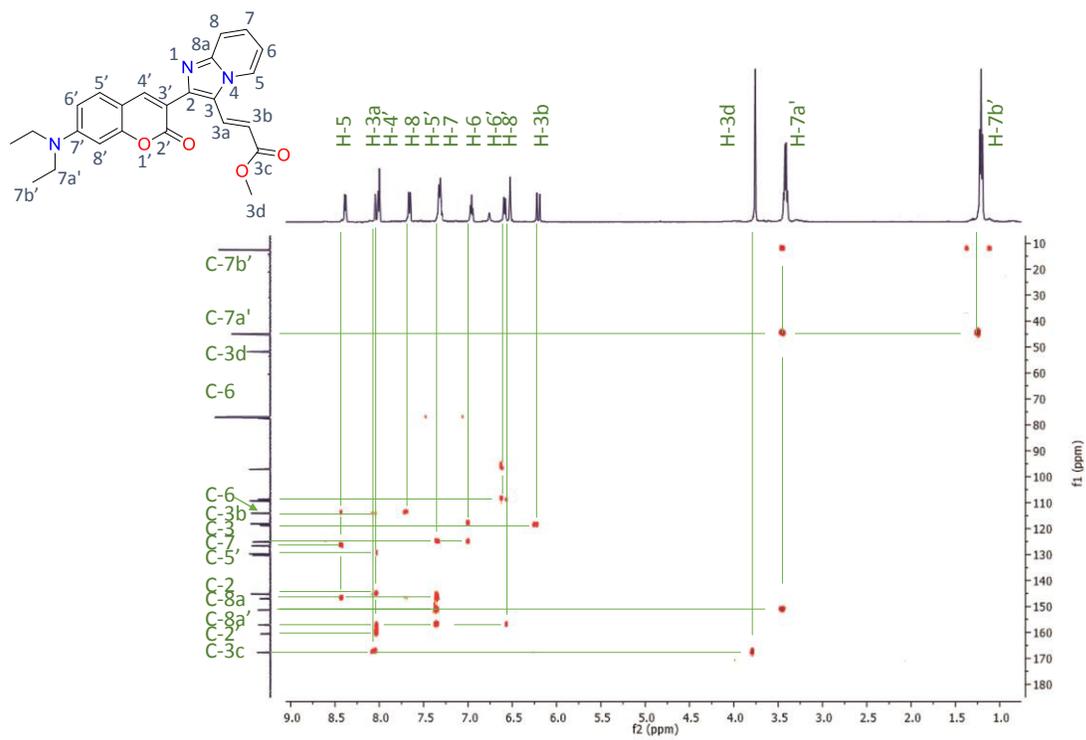
Espectro de RMN ¹³C (125 MHz en CDCl₃) del compuesto **16a**.



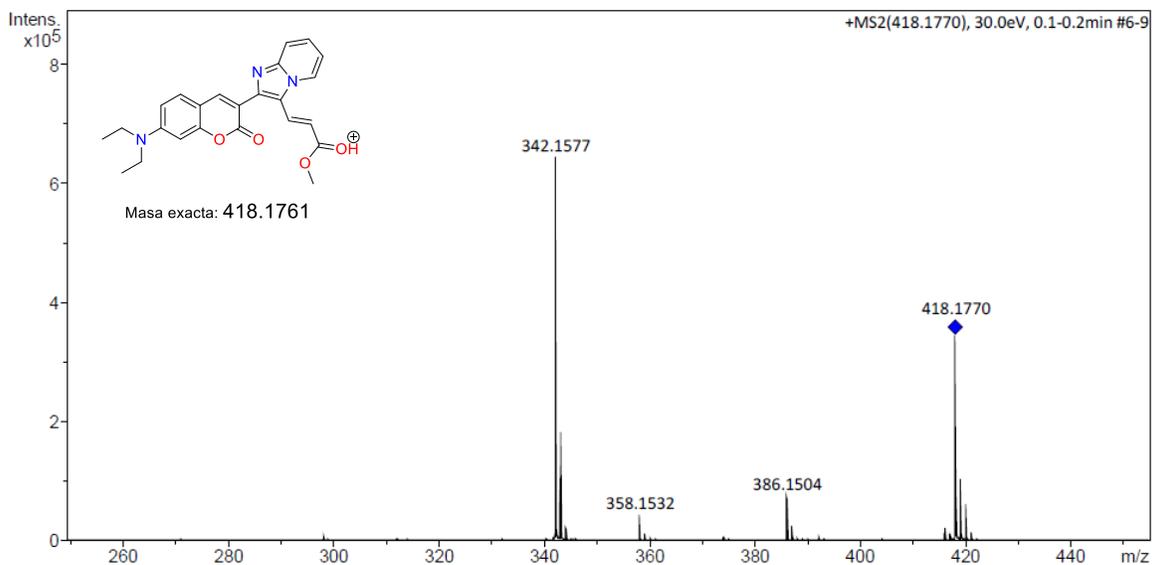
Espectro de RMN COSY (500 MHz en CDCl₃) del compuesto **16a**.



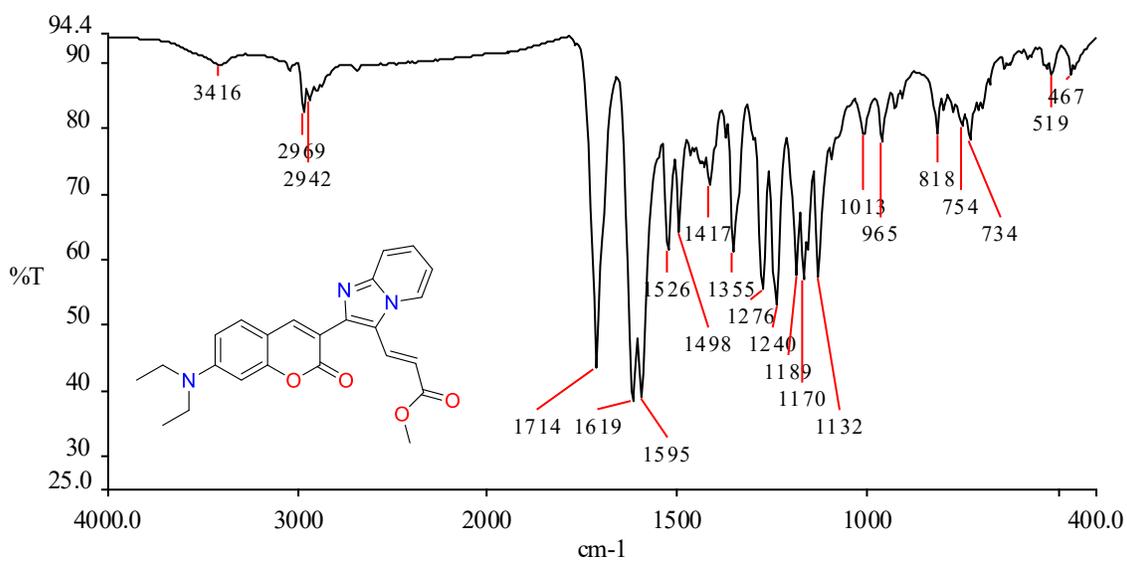
Espectro de RMN HSQC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto 16a.



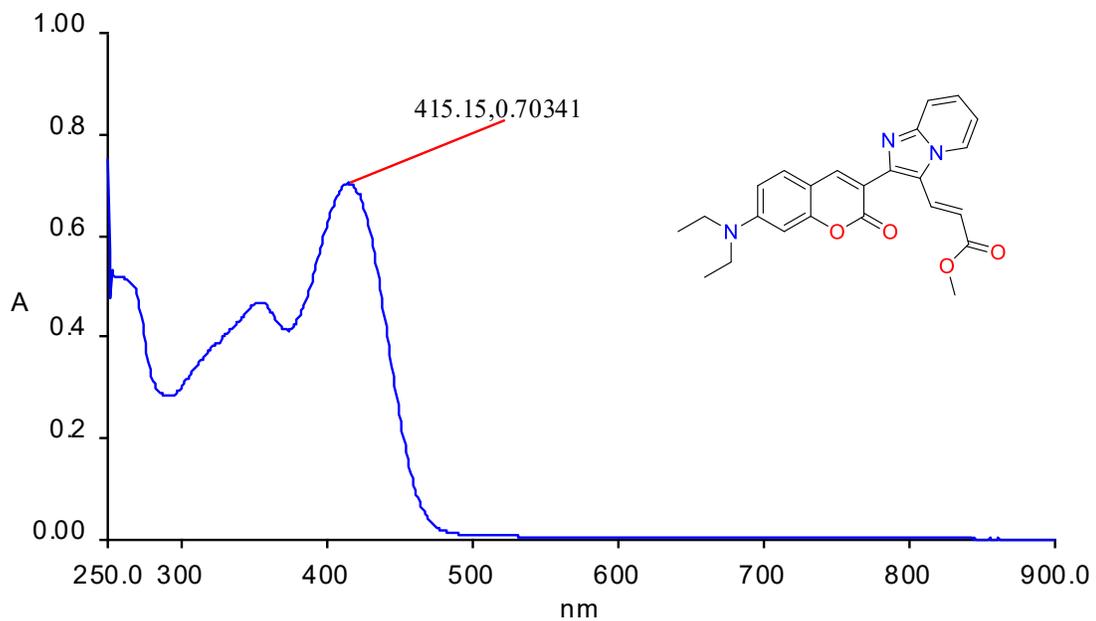
Espectro de RMN HMBC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto 16a.



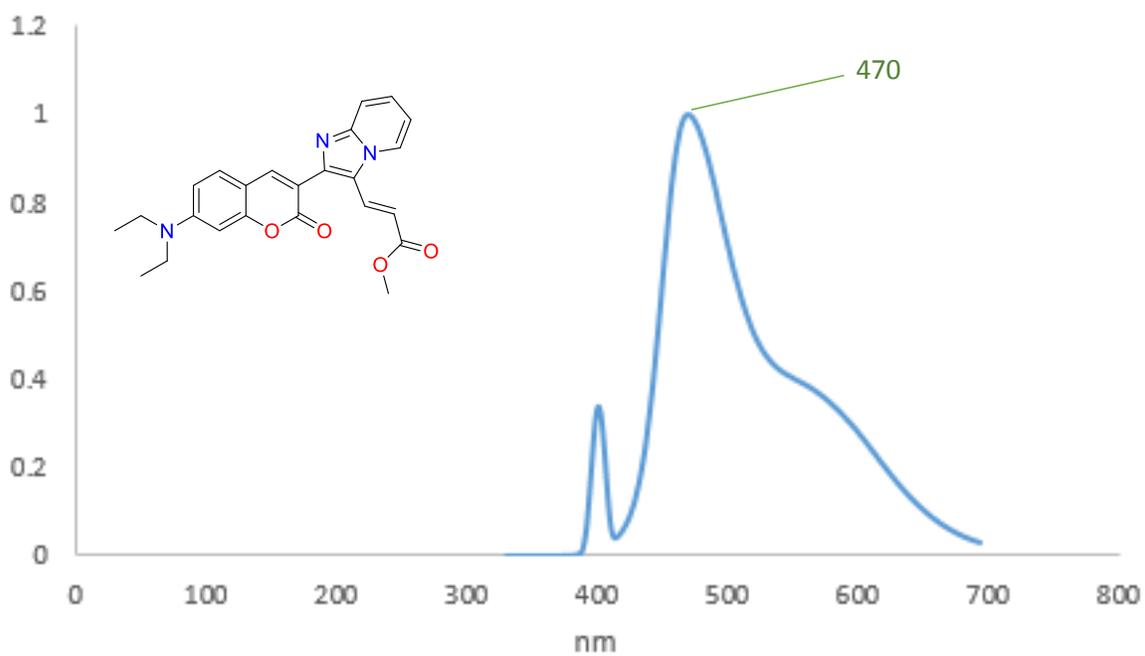
Cromatograma de ESI-MS del compuesto **16a**.



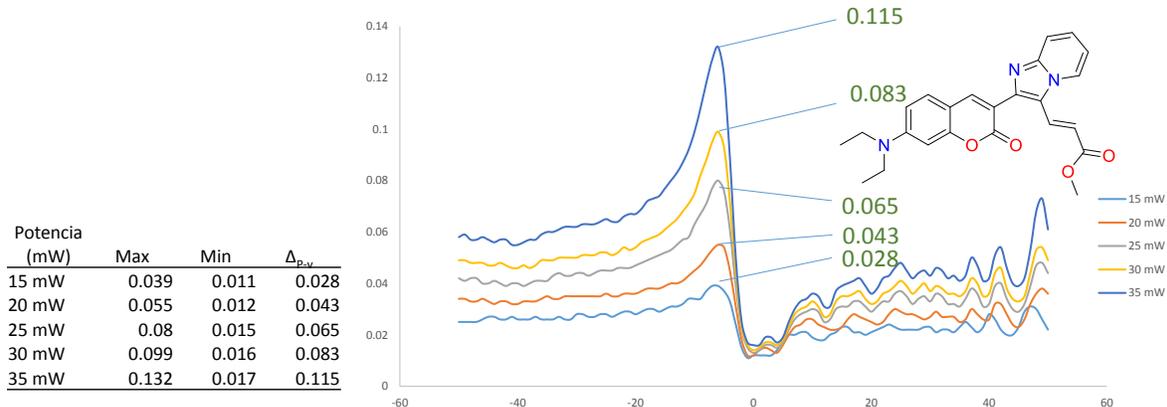
Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto **16a**.



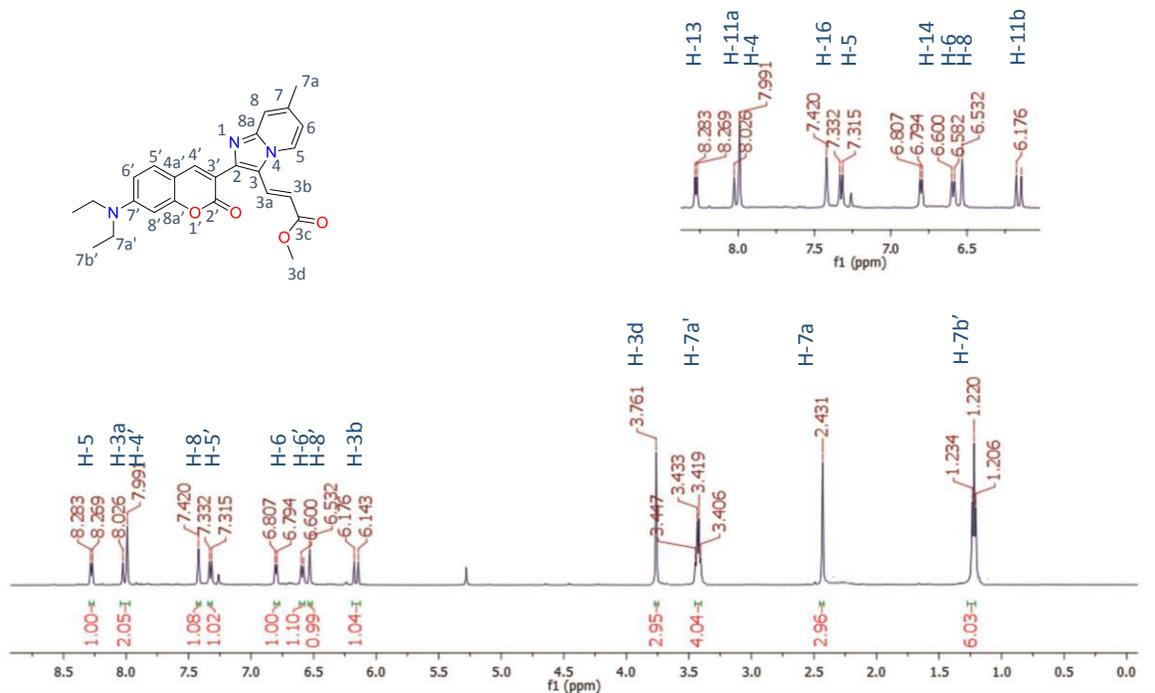
Espectro de UV-Vis en MeOH de del compuesto 16a.



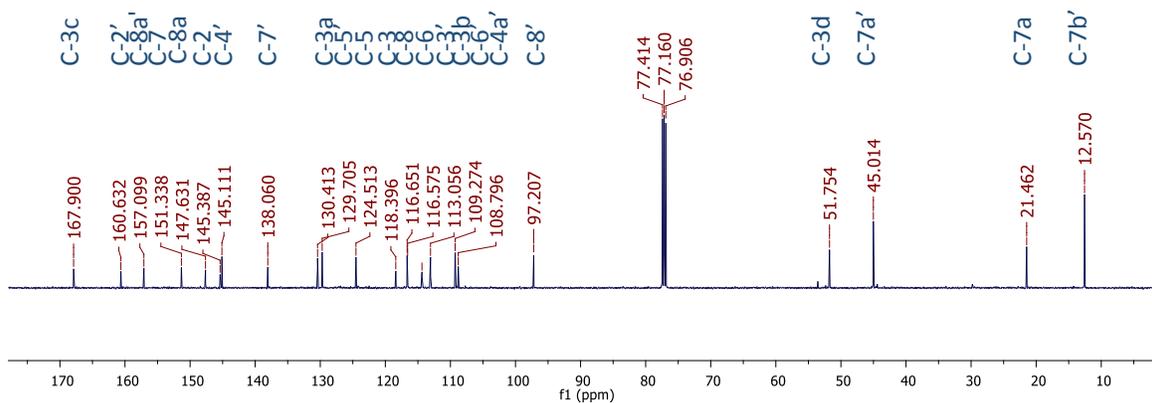
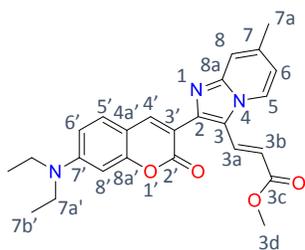
Espectro de Emisión en MeOH del compuesto 16a.



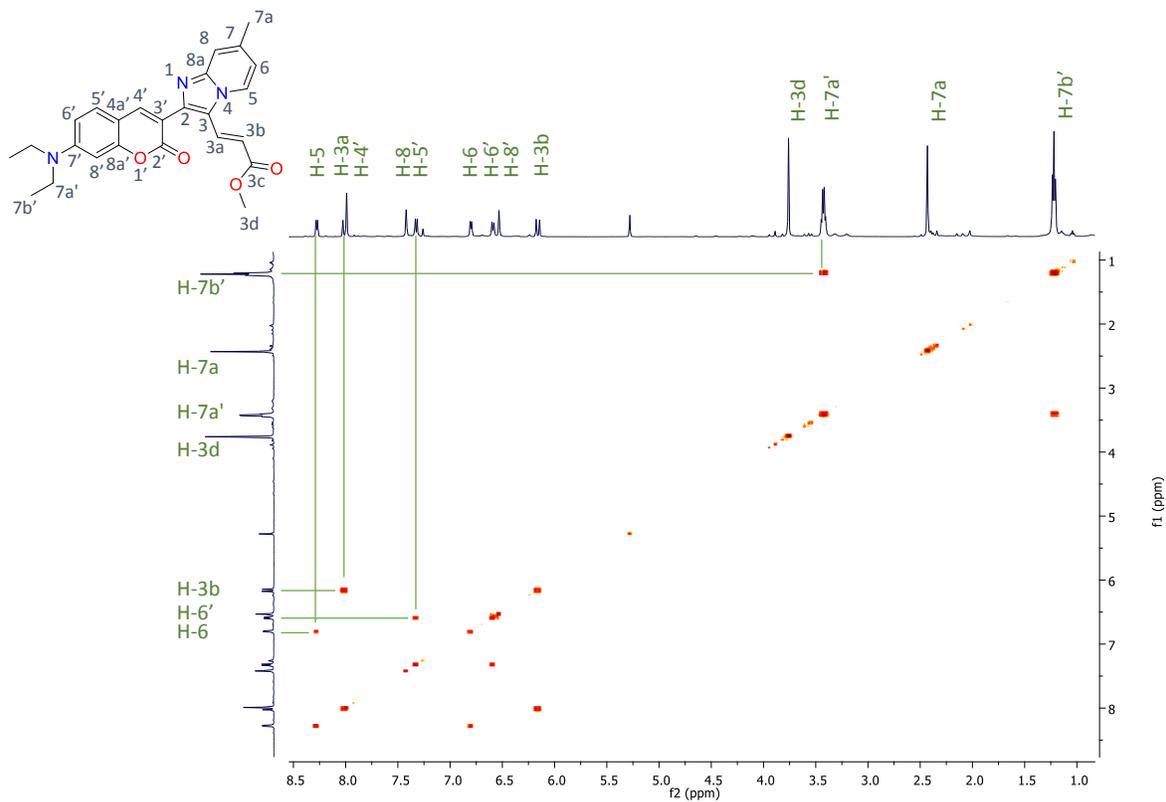
Gráfica Z-scan del compuesto **16a**.



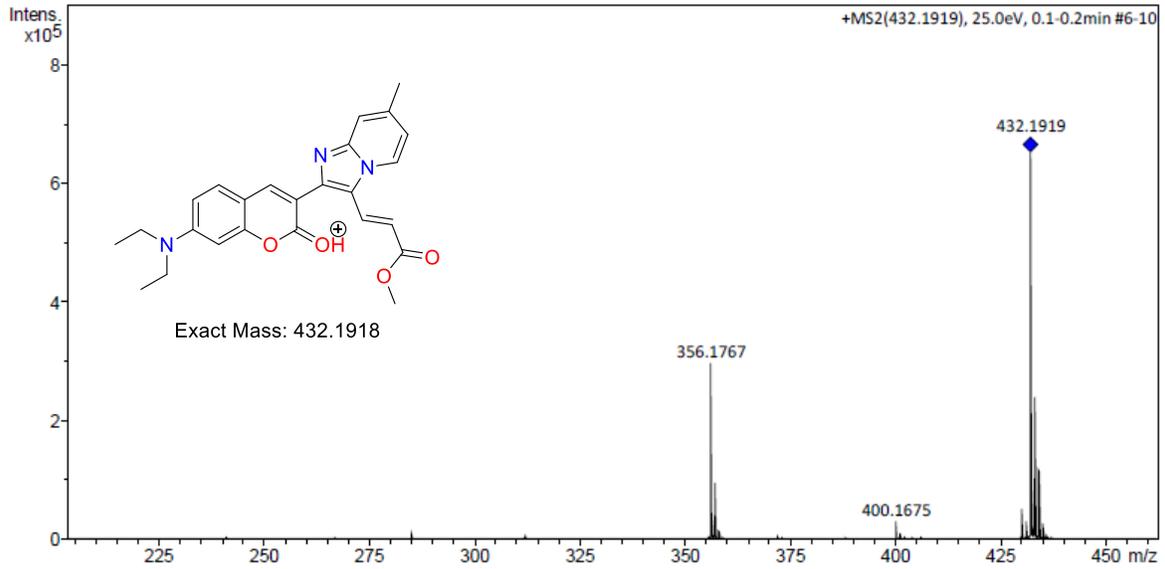
Espectro de RMN ^1H (500 MHz en CDCl_3) del compuesto **16b**.



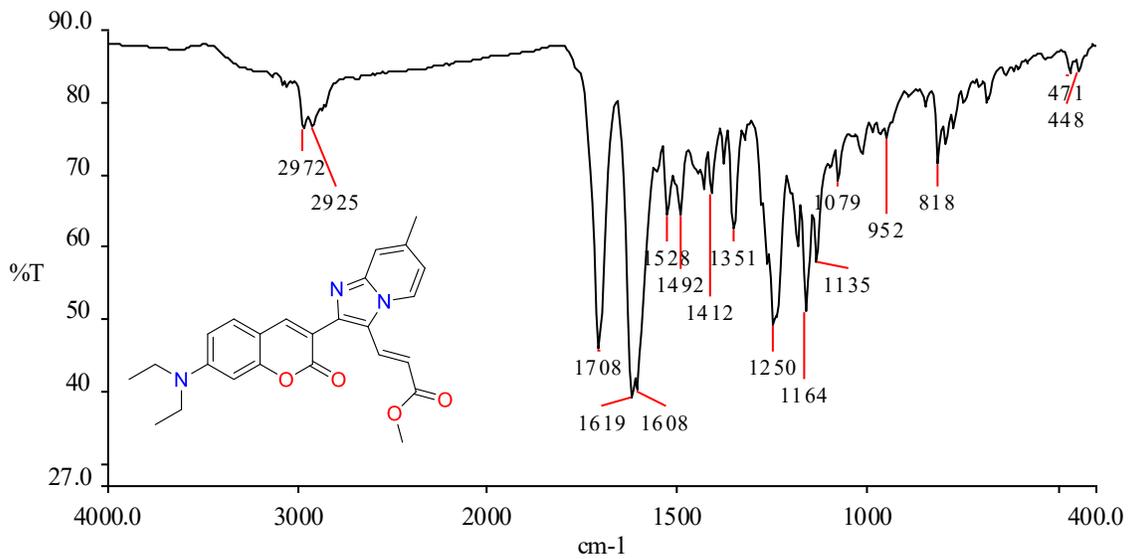
spectro de RMN ^{13}C (125 MHz en CDCl_3) del compuesto **16b**.



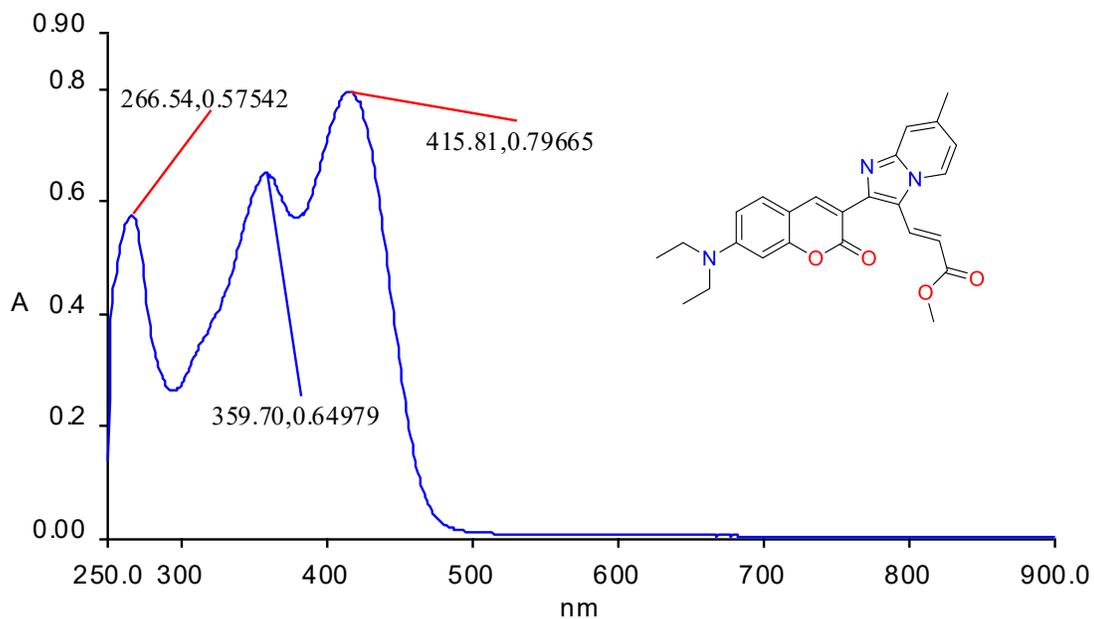
Spectro de RMN COSY (500 MHz en CDCl_3) del compuesto **16b**.



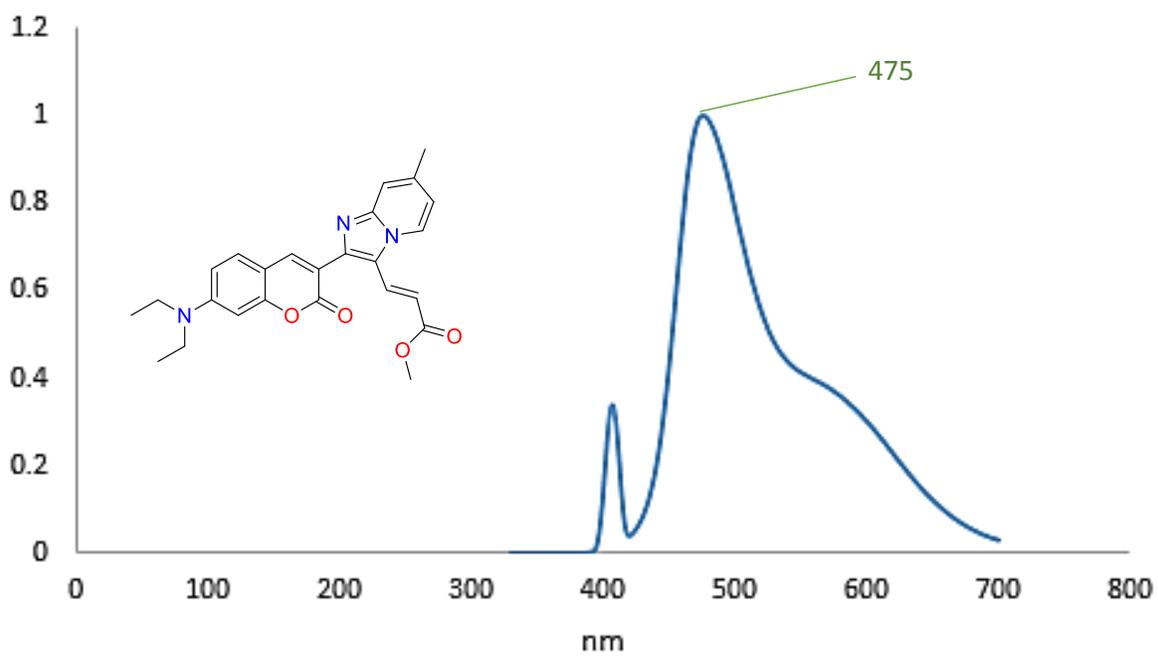
Cromatograma de ESI-MS del compuesto **16b**.



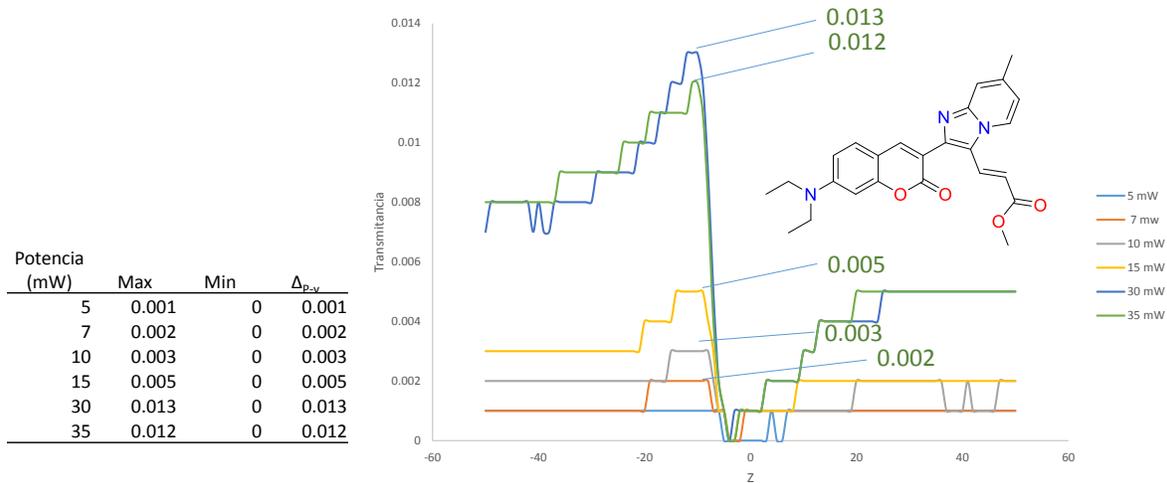
Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto **16b**.



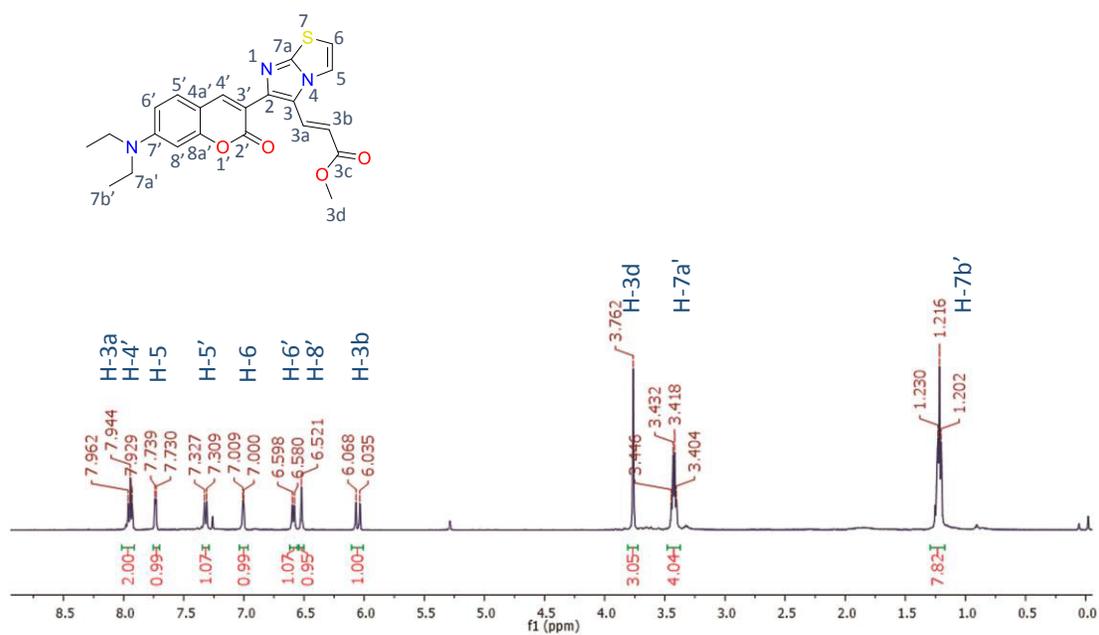
Espectro de UV-Vis en MeOH del compuesto 16b.



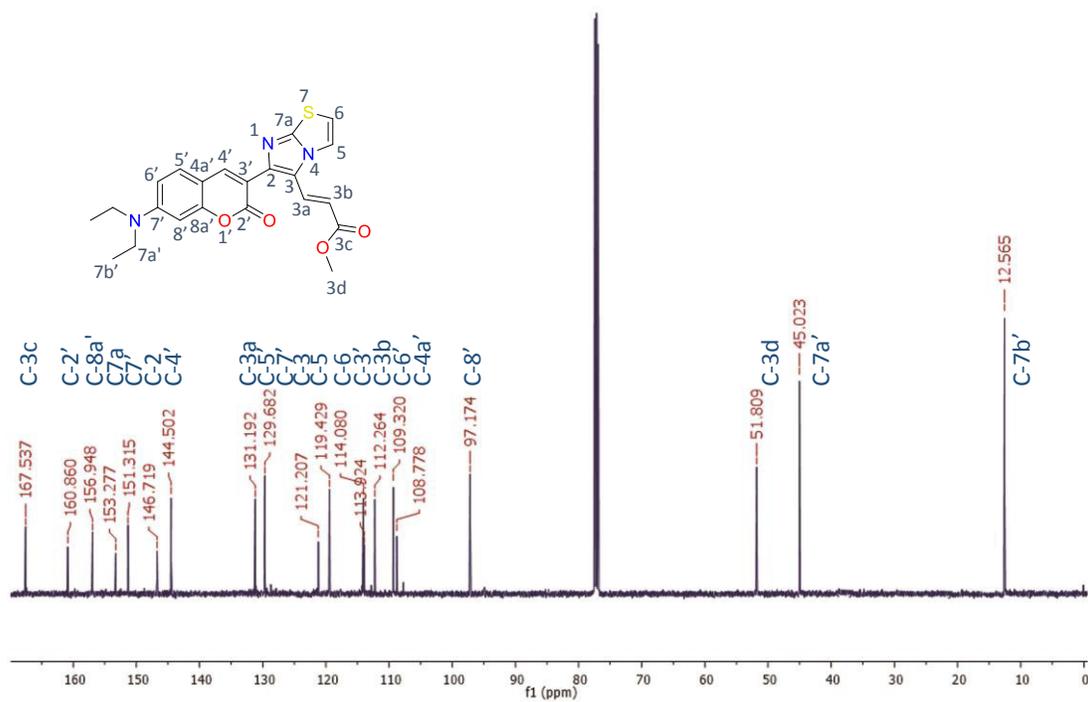
Espectro de Emisión en MeOH del compuesto 16b.



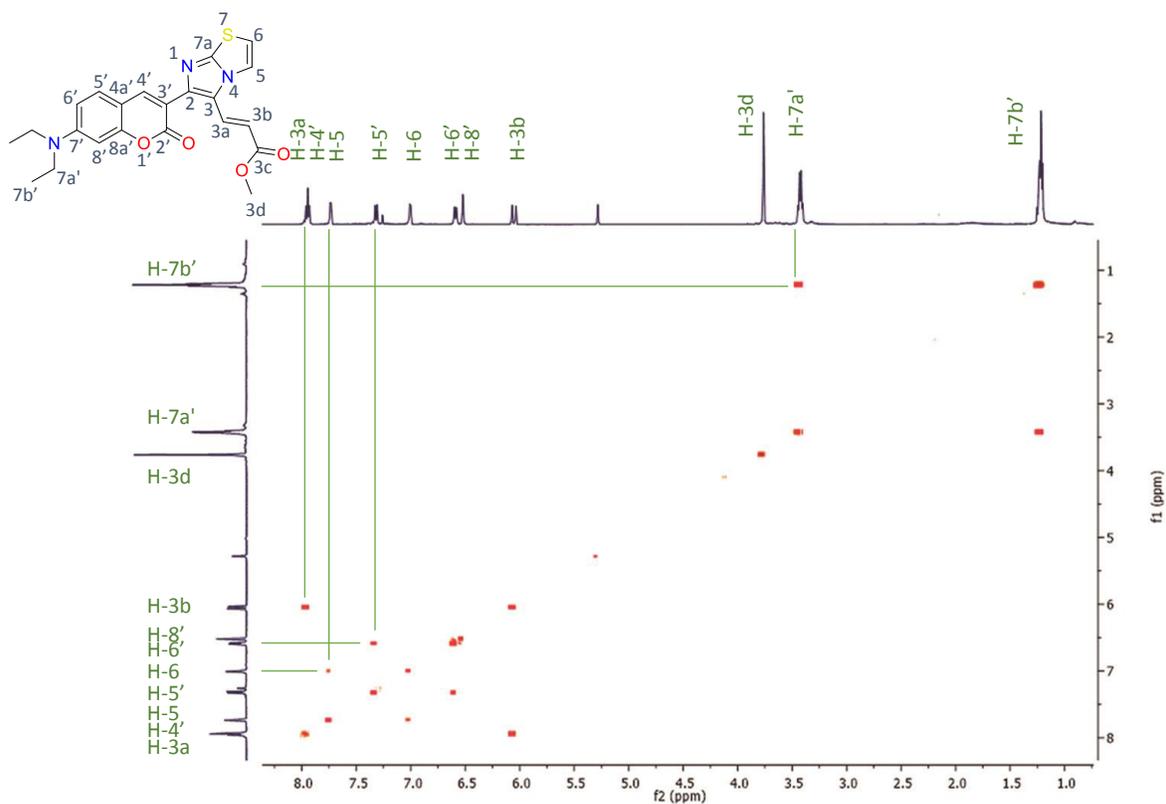
Gráfica Z-scan del compuesto **16b**.



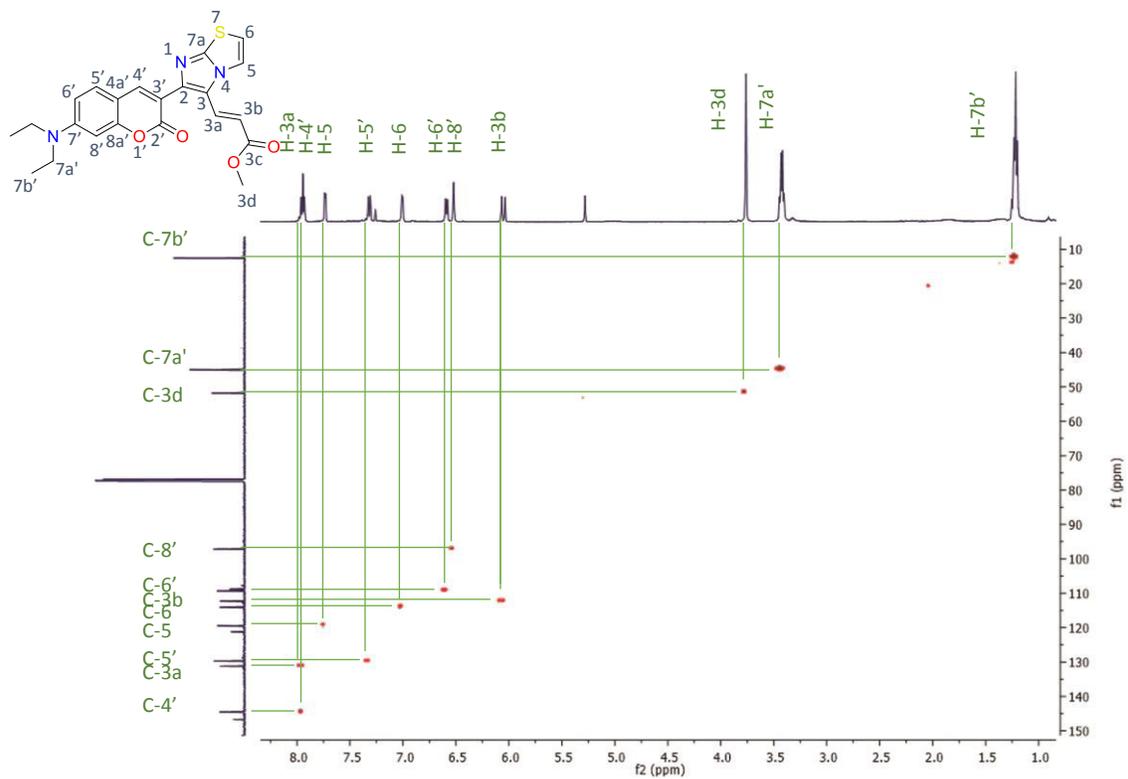
Espectro de RMN ^1H (500 MHz en CDCl_3) del compuesto **16c**.



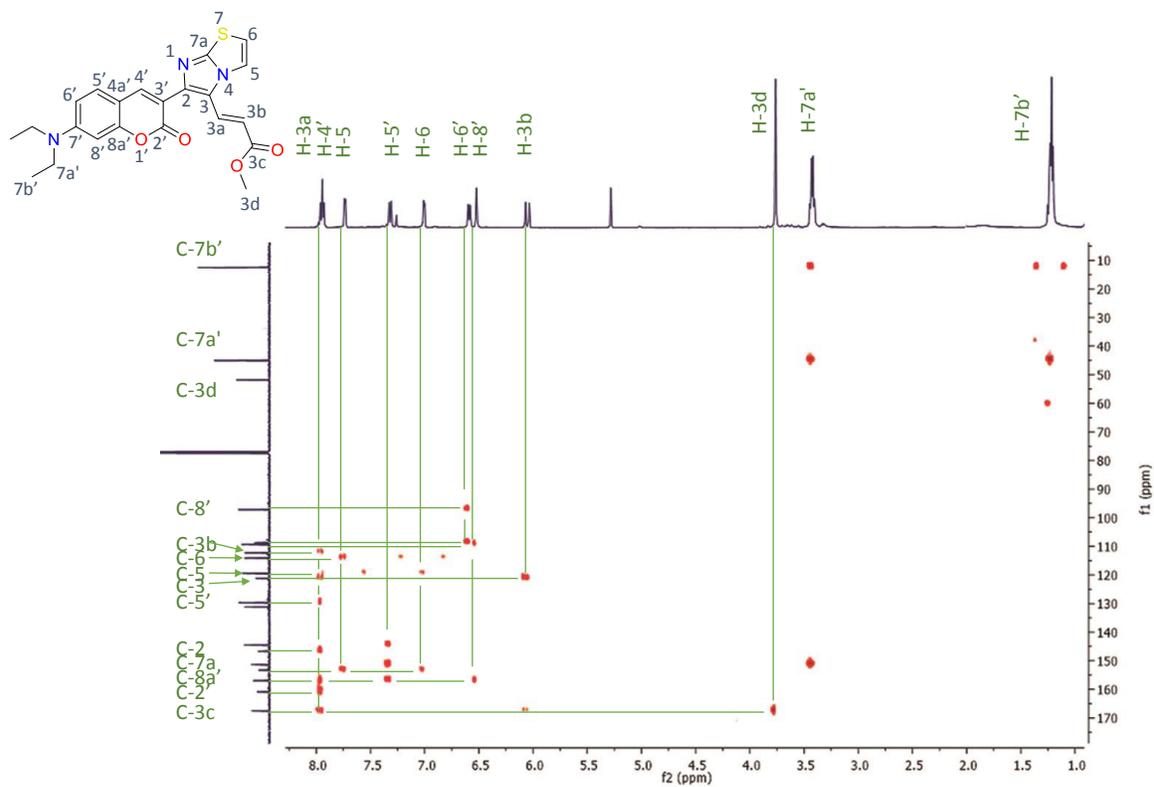
Espectro de RMN ¹³C (125 MHz en CDCl₃) del compuesto 16c.



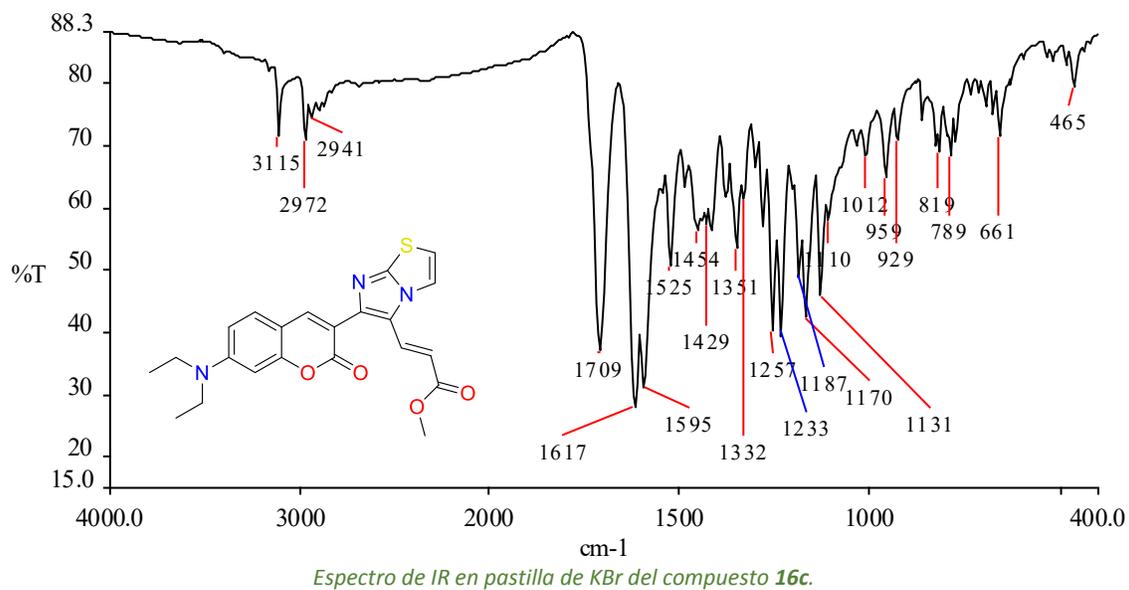
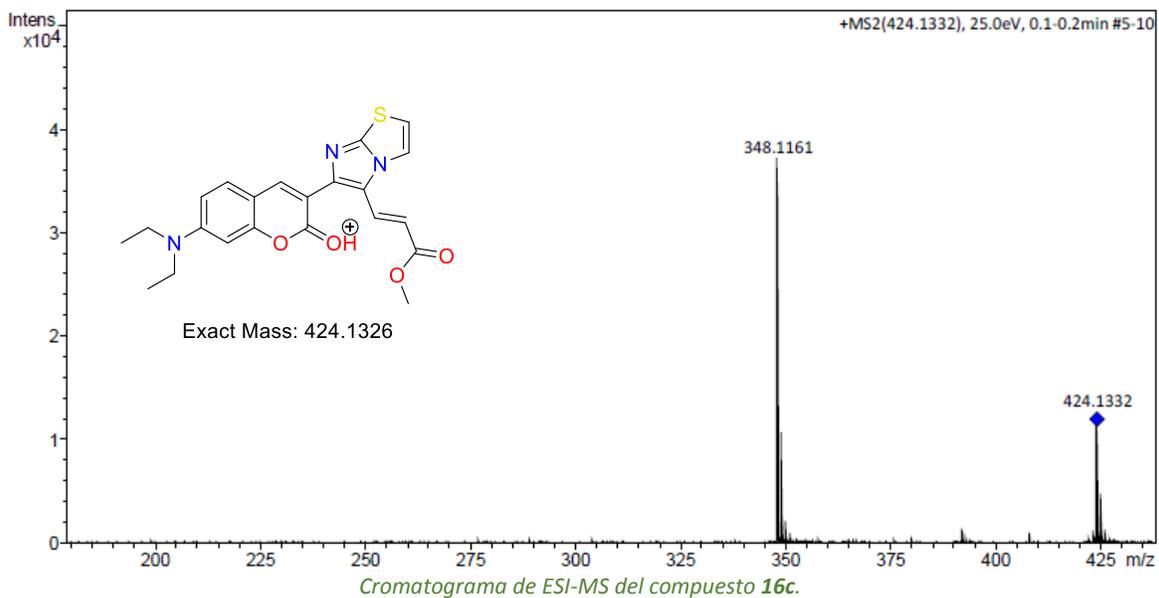
Espectro de RMN COSY (500 MHz en CDCl₃) del compuesto 16c.

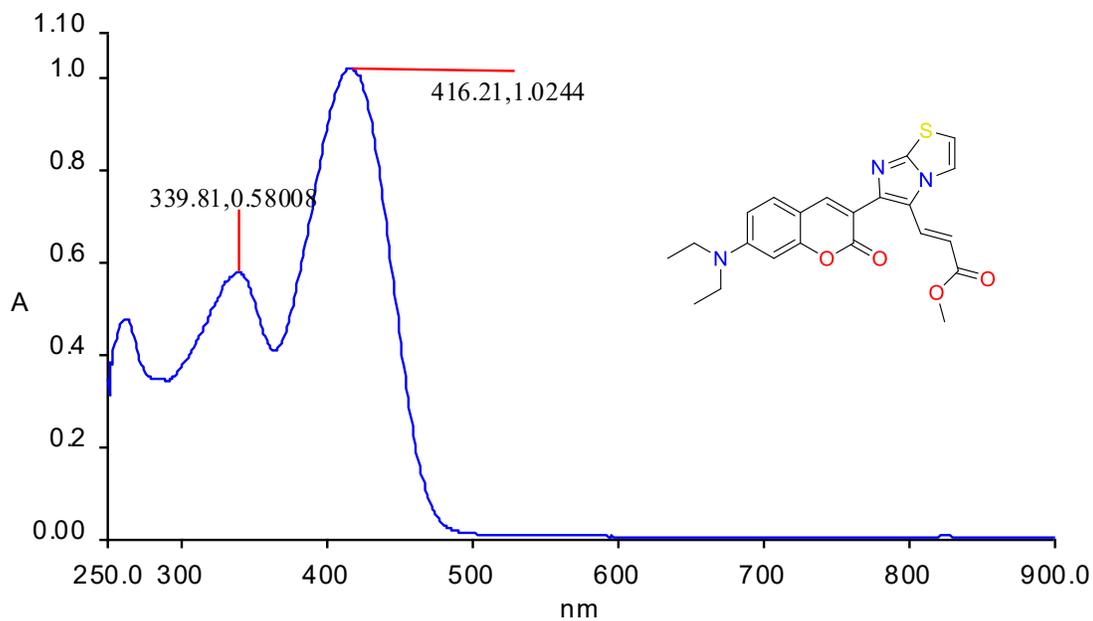


Espectro de RMN HSQC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto 16c.

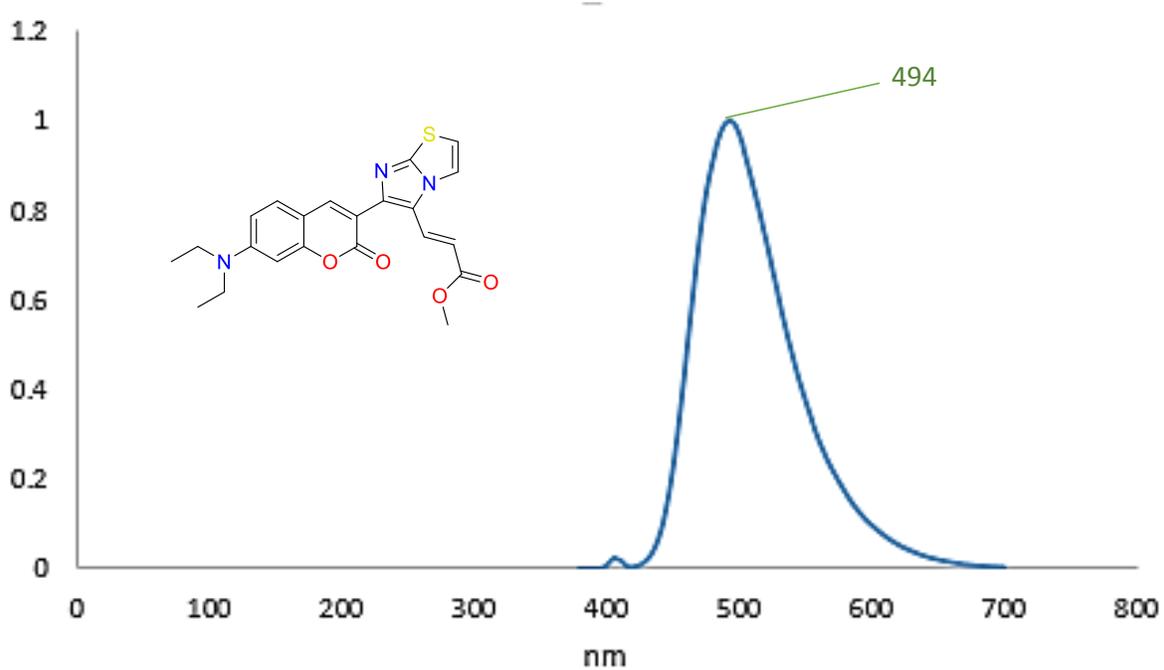


Espectro de RMN HMBC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto 16c.

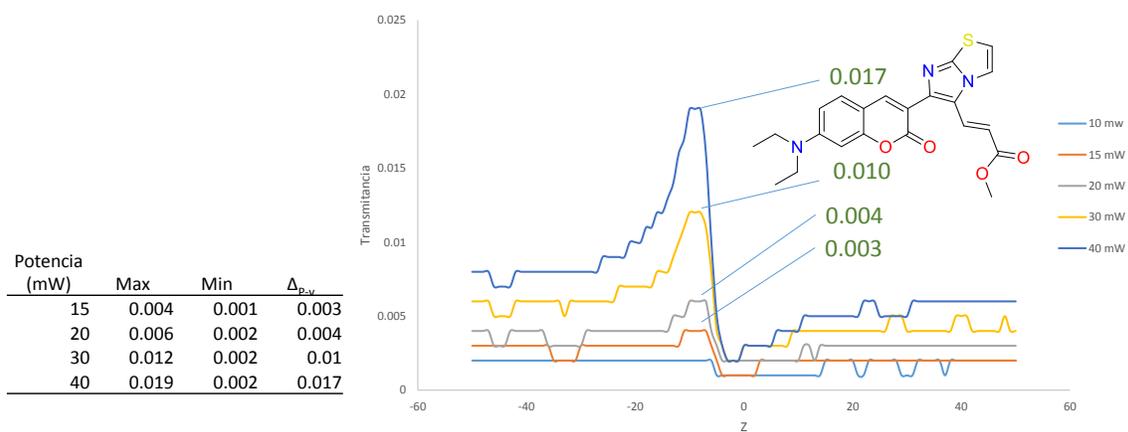




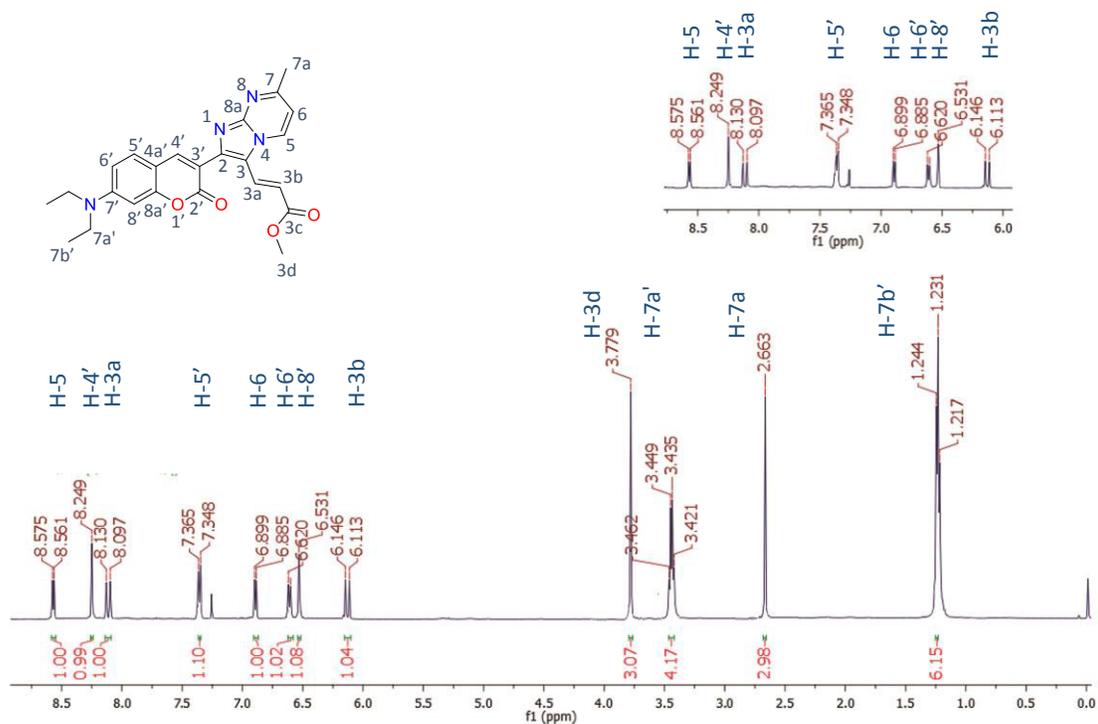
Espectro de UV-Vis en MeOH del compuesto 16c.



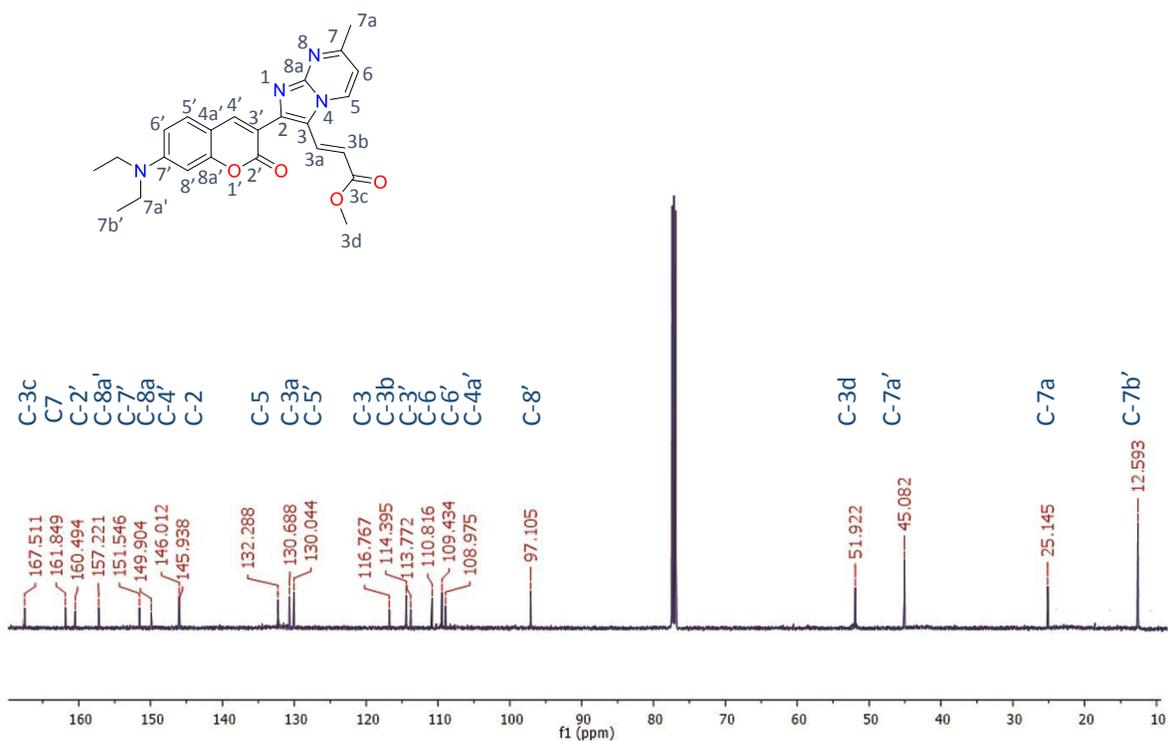
Espectro de Emisión en MeOH del compuesto 16c.



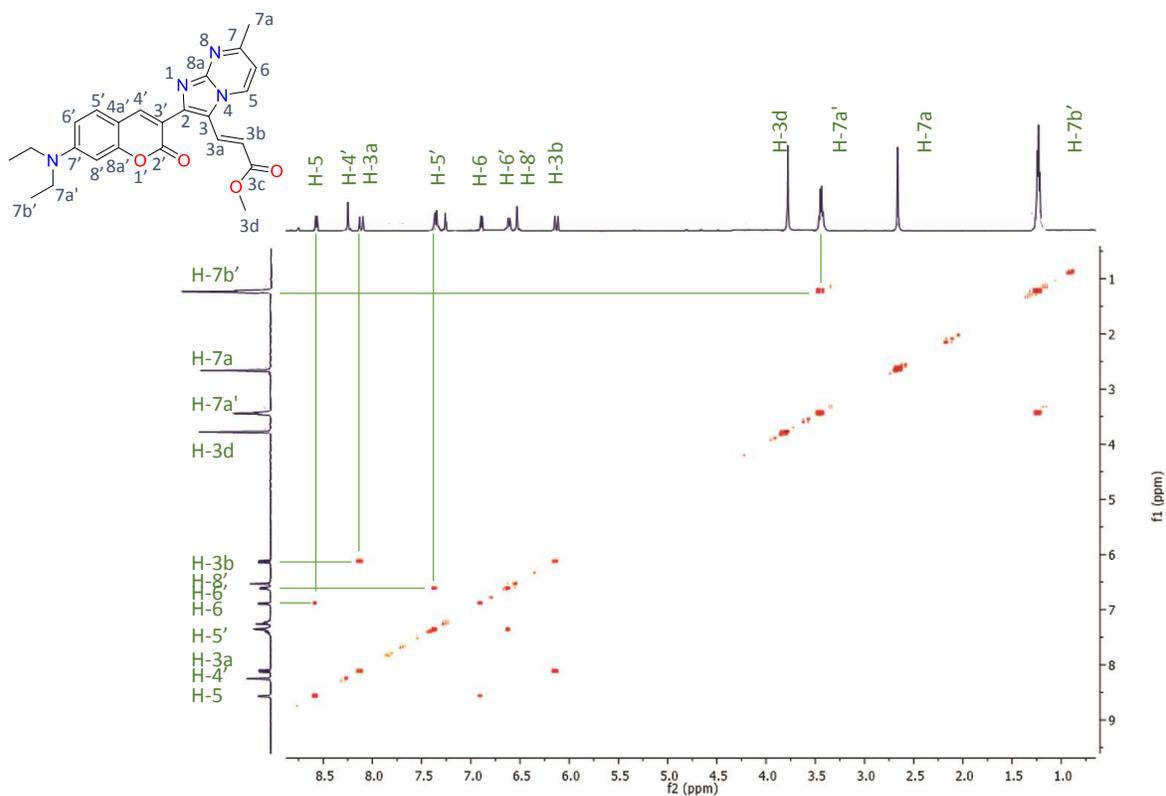
Gráfica Z-scan del compuesto **16c**.



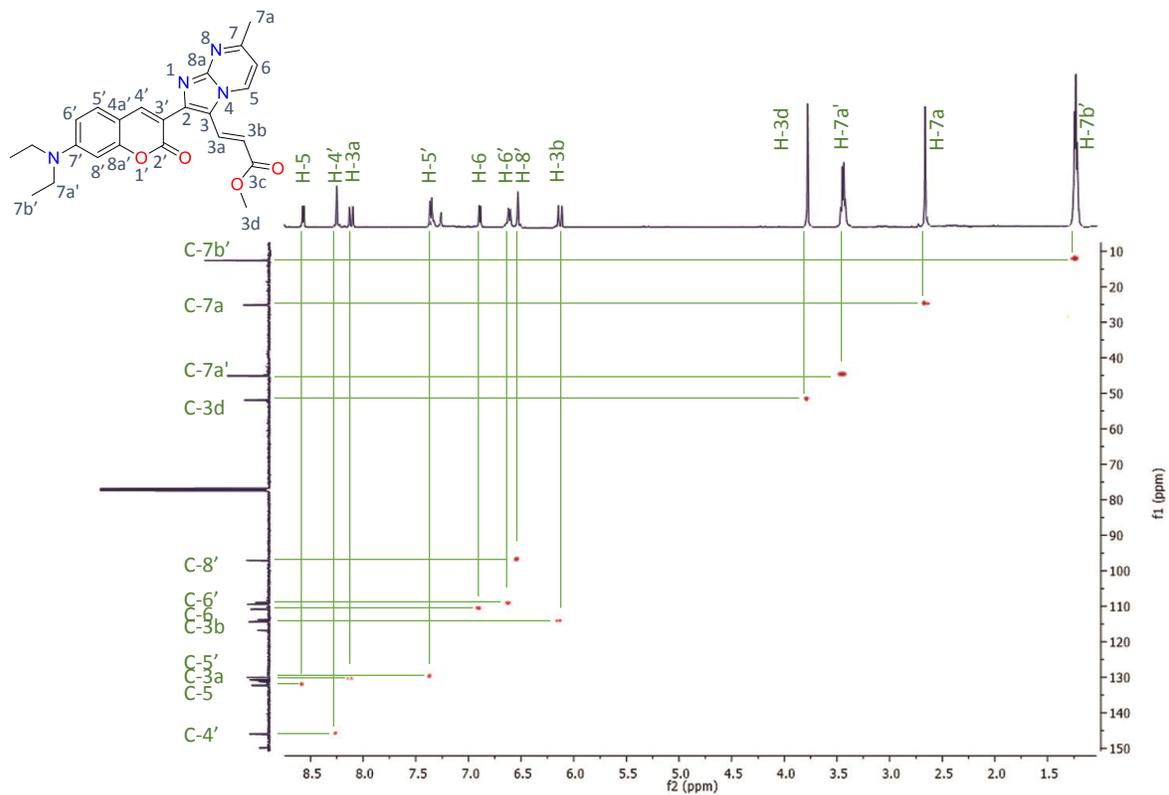
Espectro de RMN ^1H (500 MHz en CDCl_3) del compuesto **16d**.



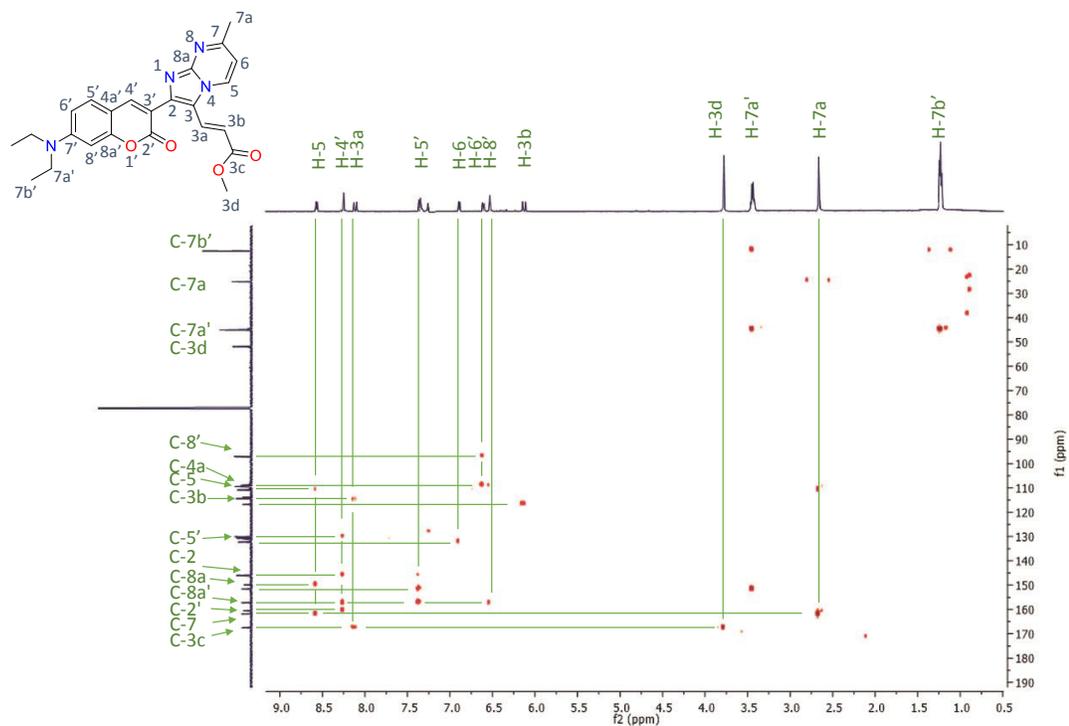
*Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz en CDCl_3) del compuesto **16d**.*



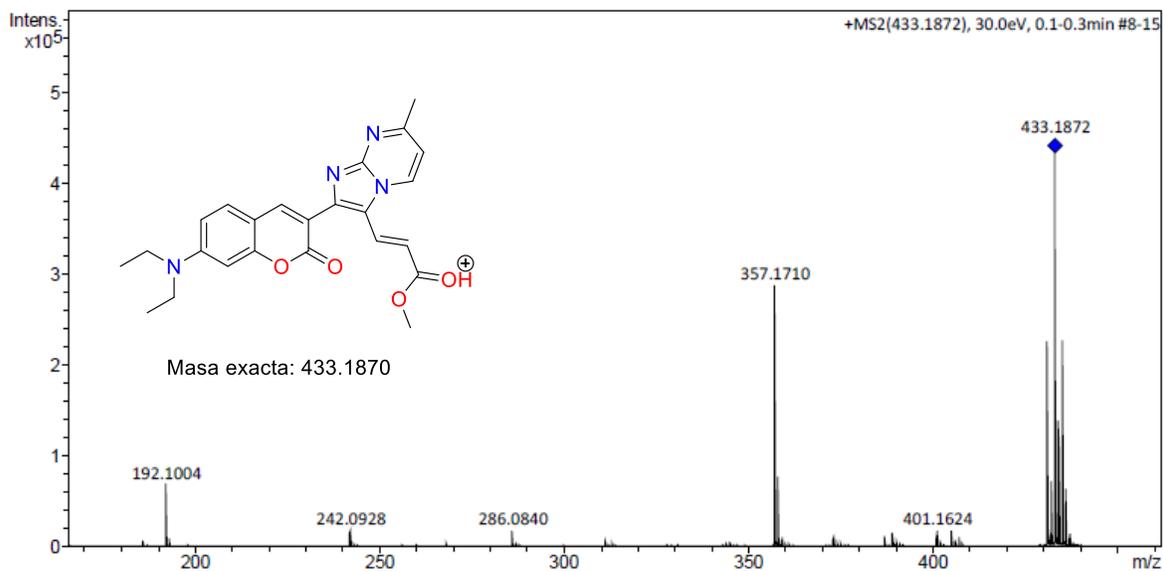
*Espectro de RMN COSY (500 MHz en CDCl_3) del compuesto **16d**.*



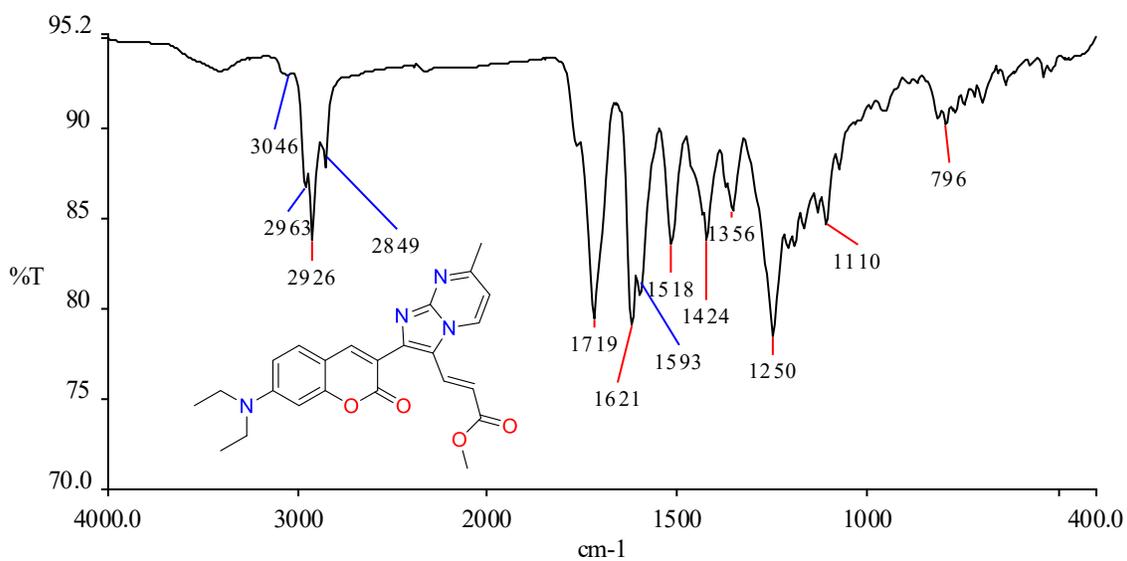
Espetro de RMN HSQC (125 MHz en $CDCl_3$) del compuesto **16d**.



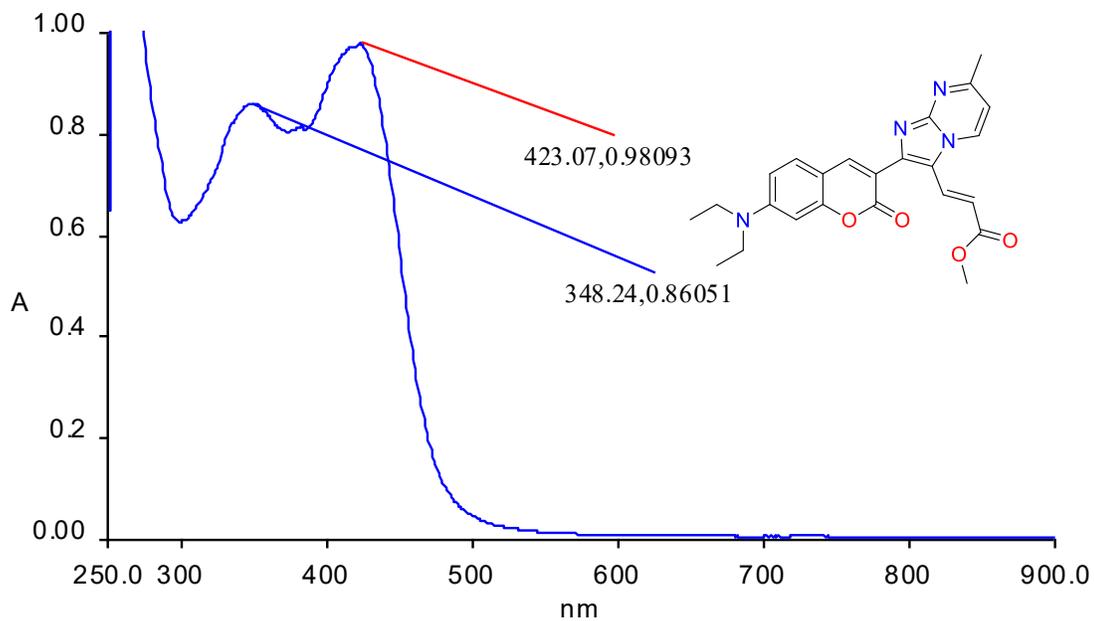
Espetro de RMN HMBC (125 MHz en $CDCl_3$) del compuesto **16d**.



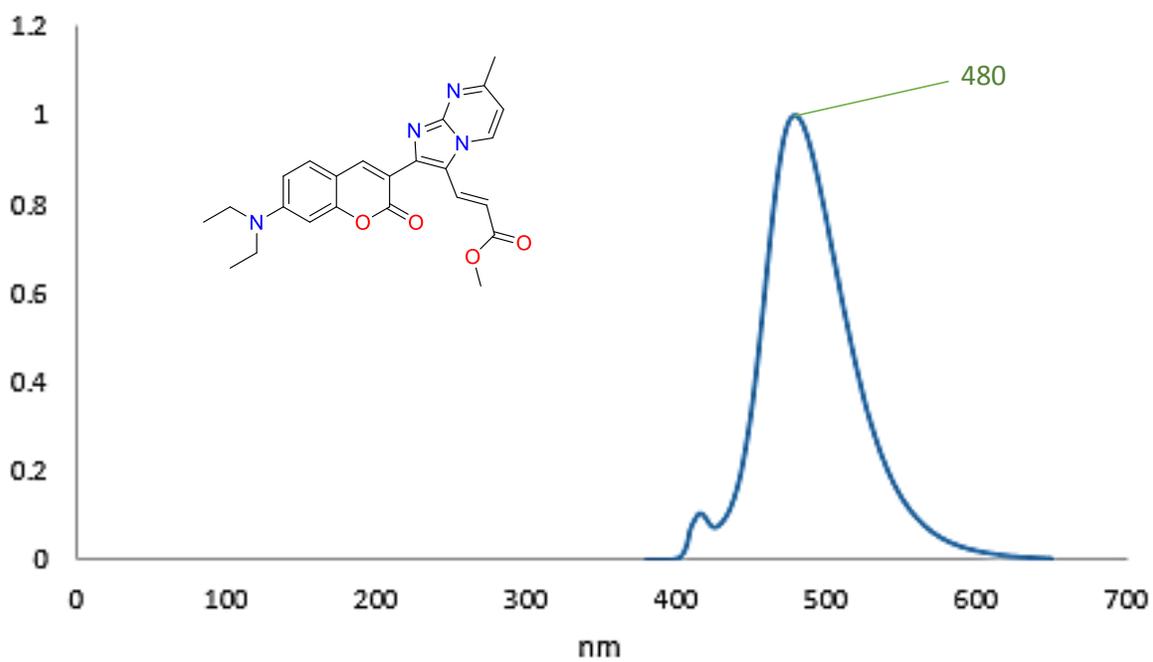
Cromatograma de ESI-MS del compuesto 16d.



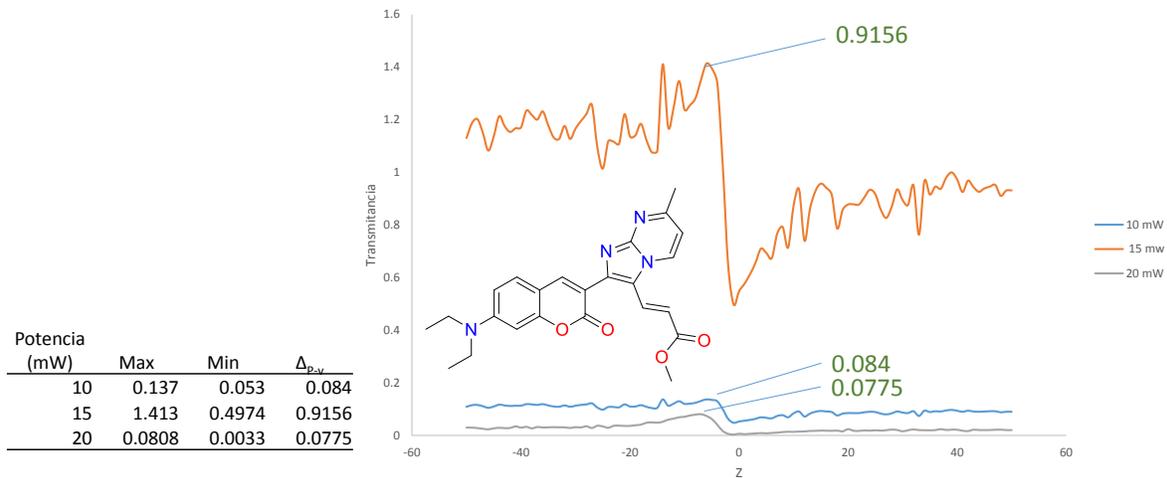
Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto 16d.



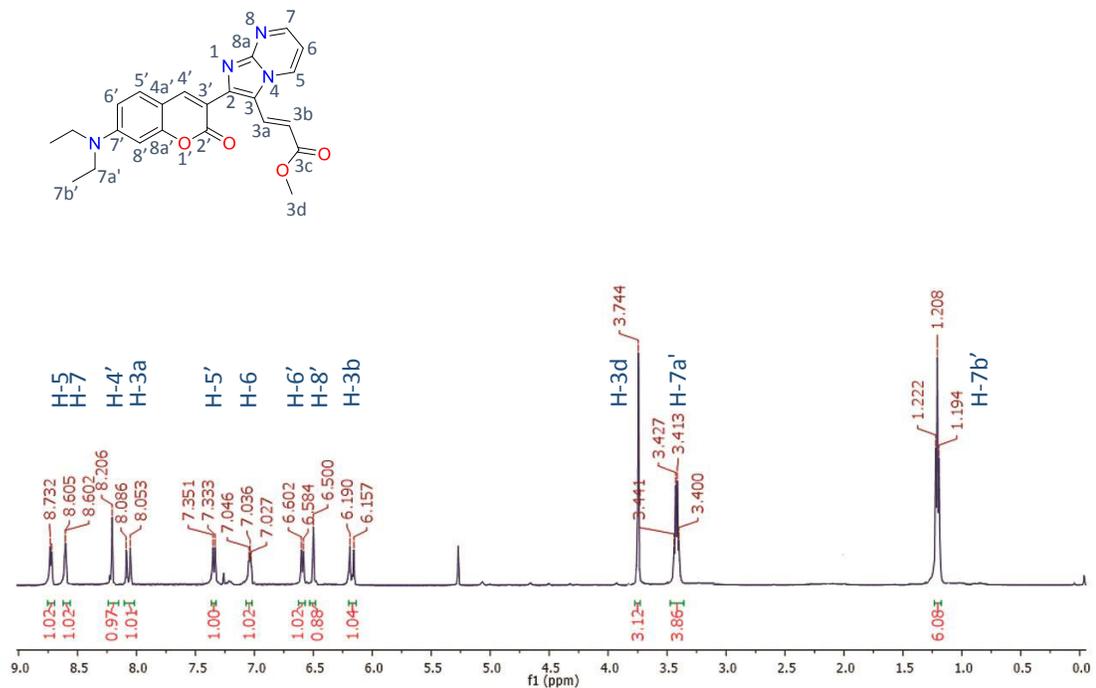
Espectro de UV-Vis en MeOH del compuesto 16d.



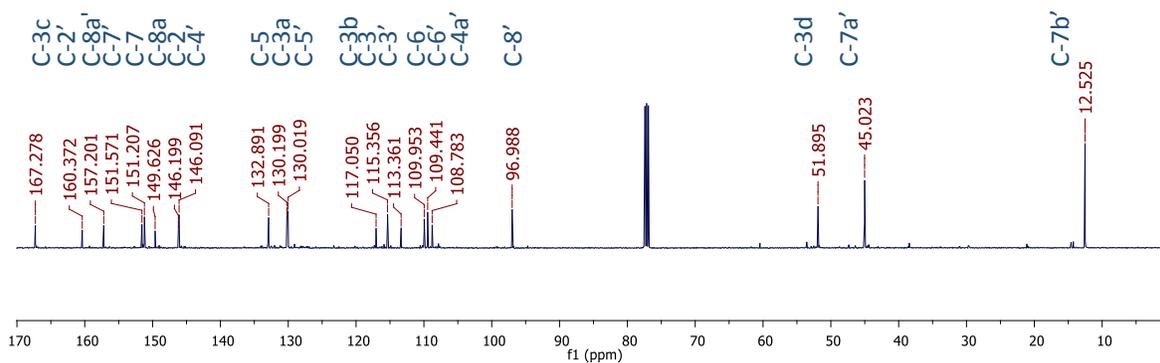
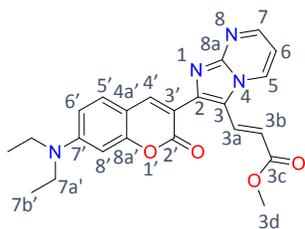
Espectro de Emisión en MeOH del compuesto 16d.



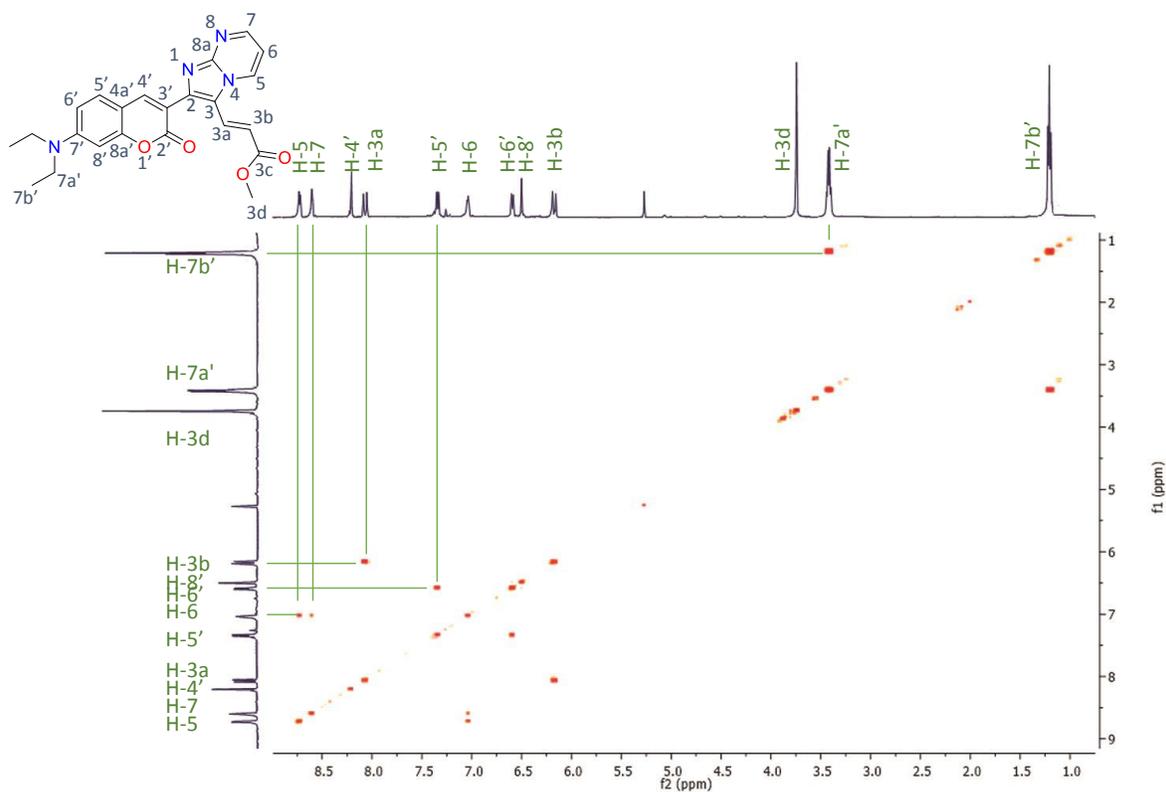
Gráfica Z-scan del compuesto 16d.



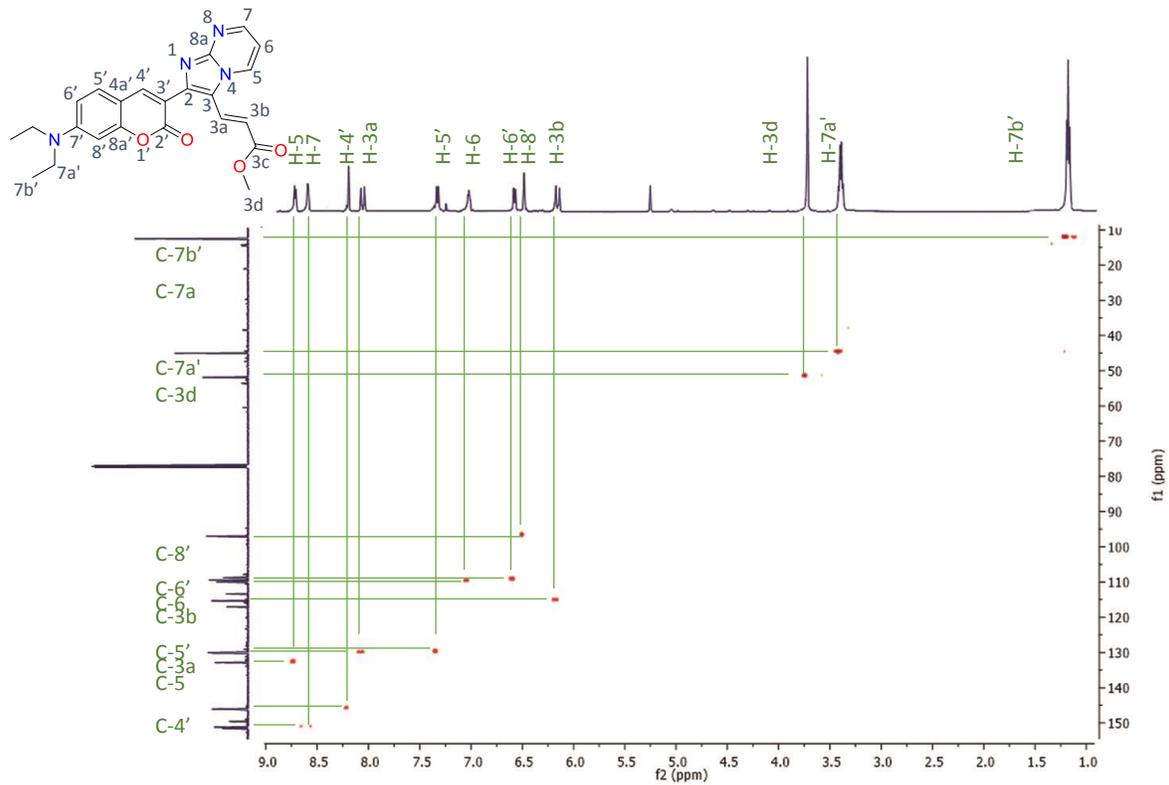
Espectro de RMN ^1H (500 MHz en CDCl_3) del compuesto 16e.



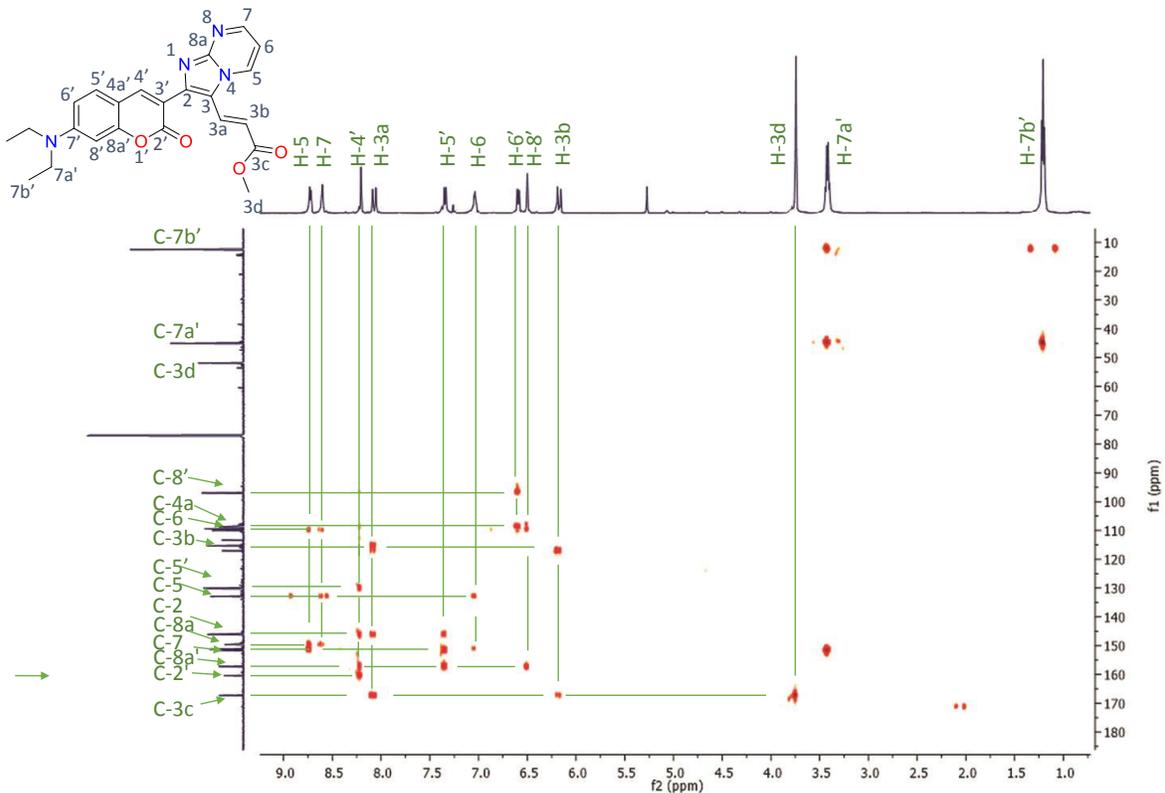
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz en CDCl_3) del compuesto 16e.



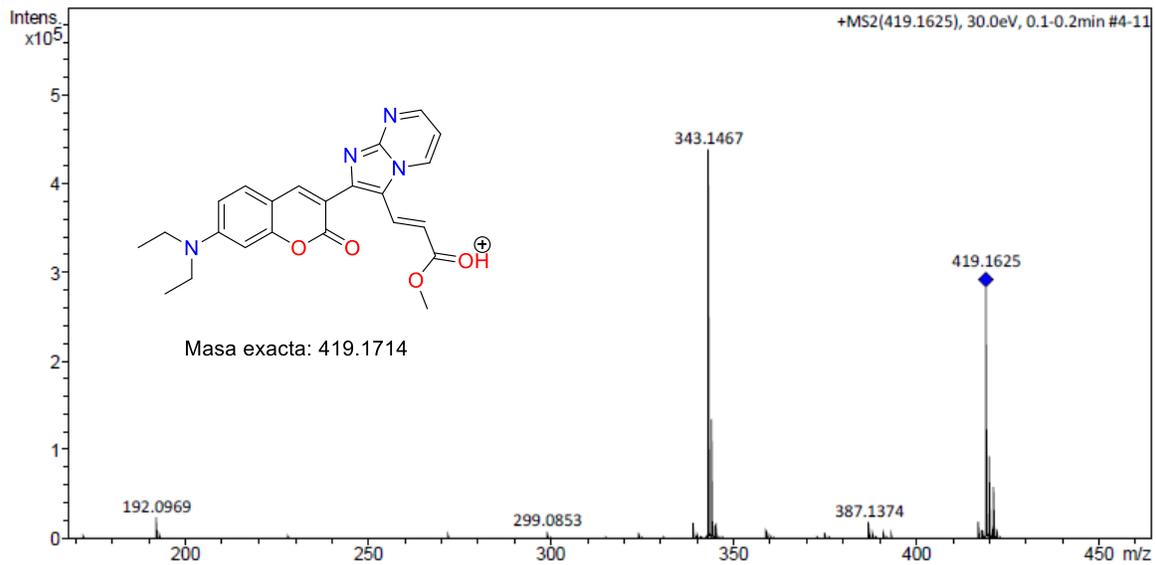
Espectro de RMN COSY (500 MHz en CDCl_3) del compuesto 16e.



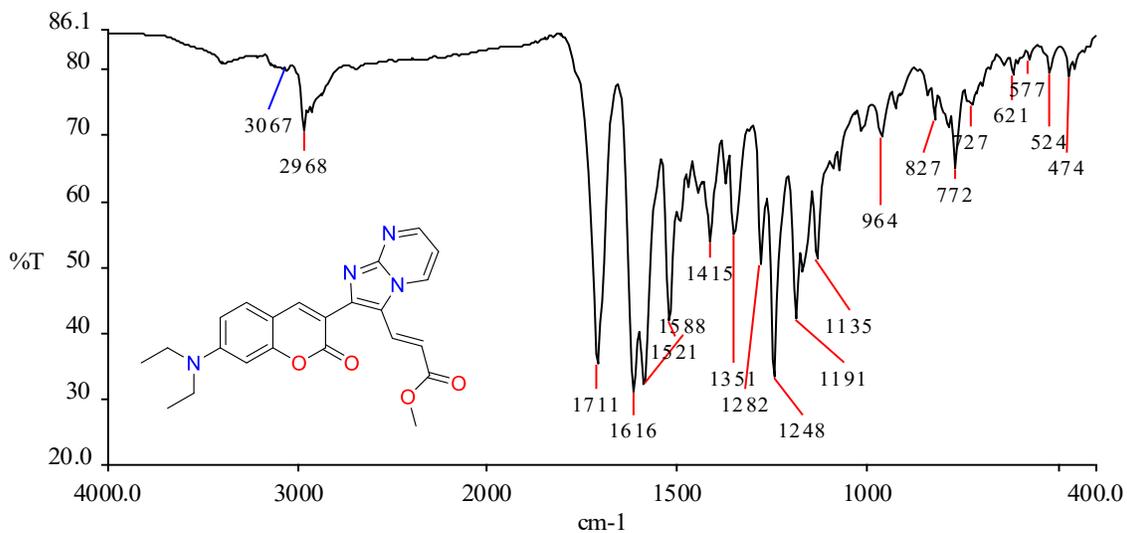
Espectro de RMN HSQC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto 16e.



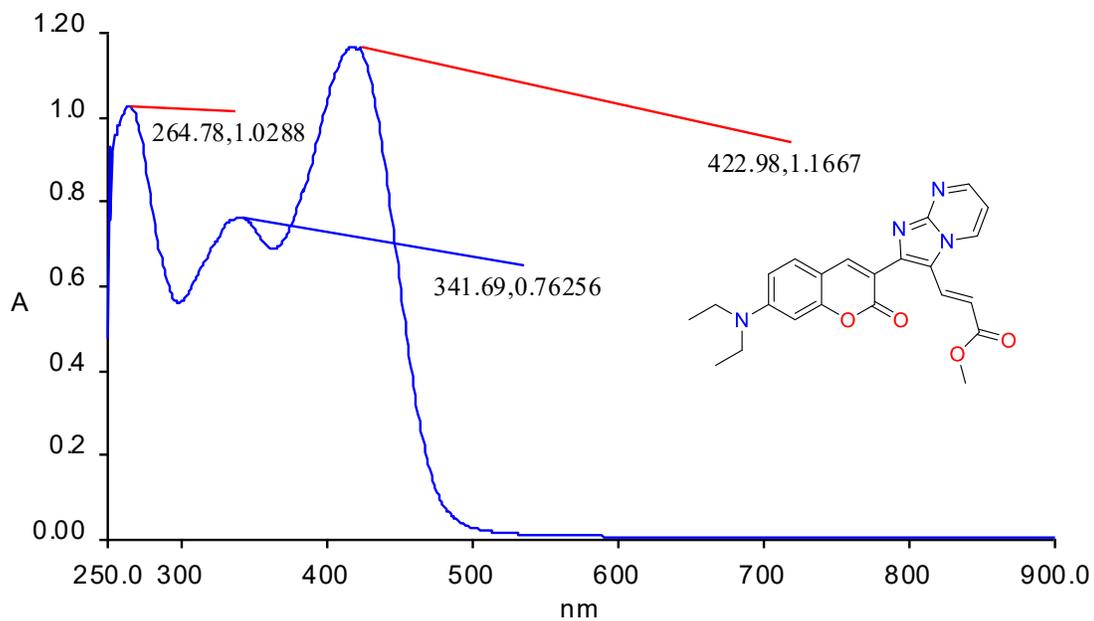
Espectro de RMN HMBC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto 16e.



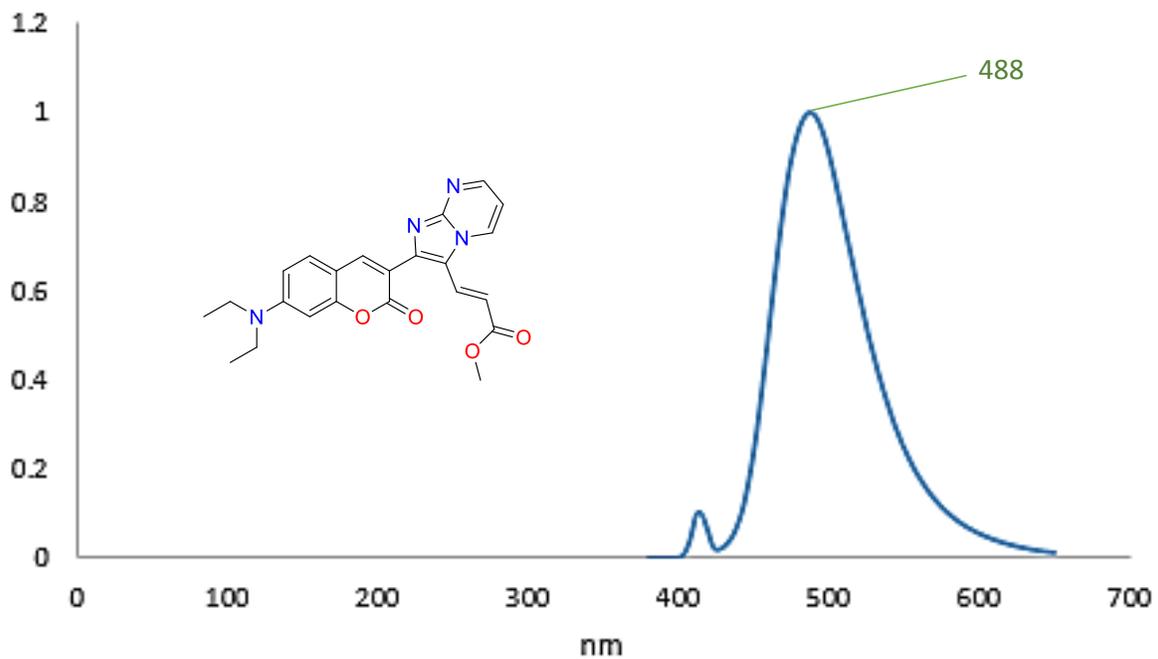
Cromatograma de ESI-MS del compuesto **16e**.



Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto **16e**.

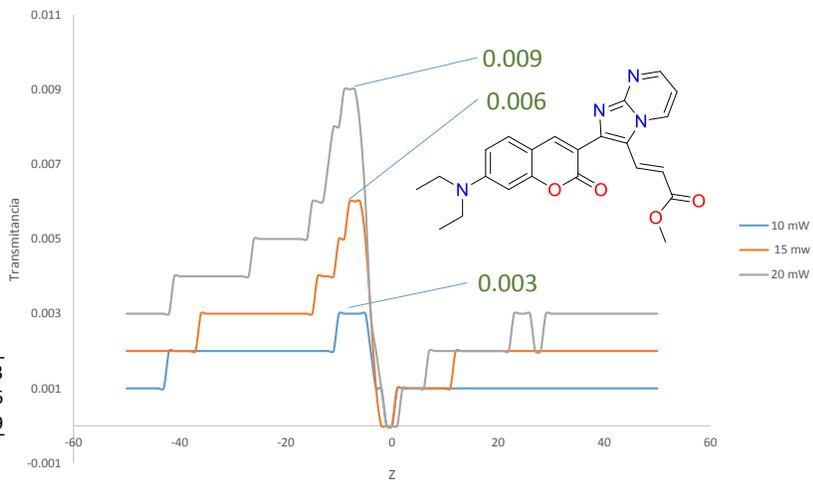


Espectro de UV-Vis en MeOH del compuesto 16e.

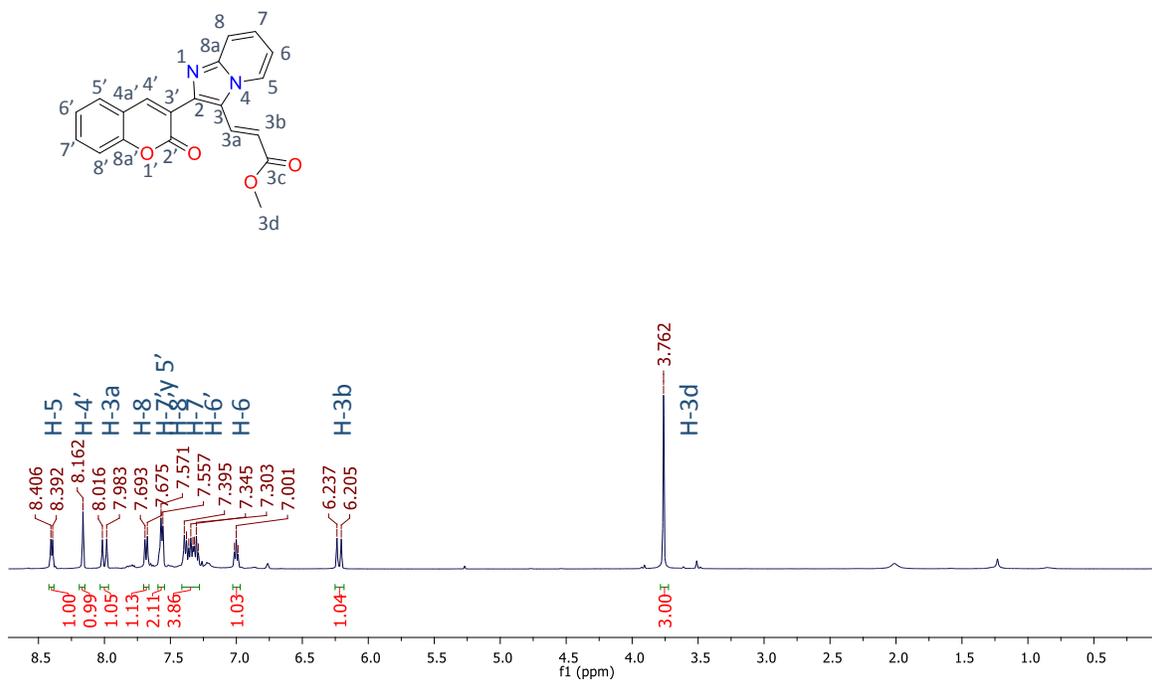


Espectro de Emisión en MeOH del compuesto 16e.

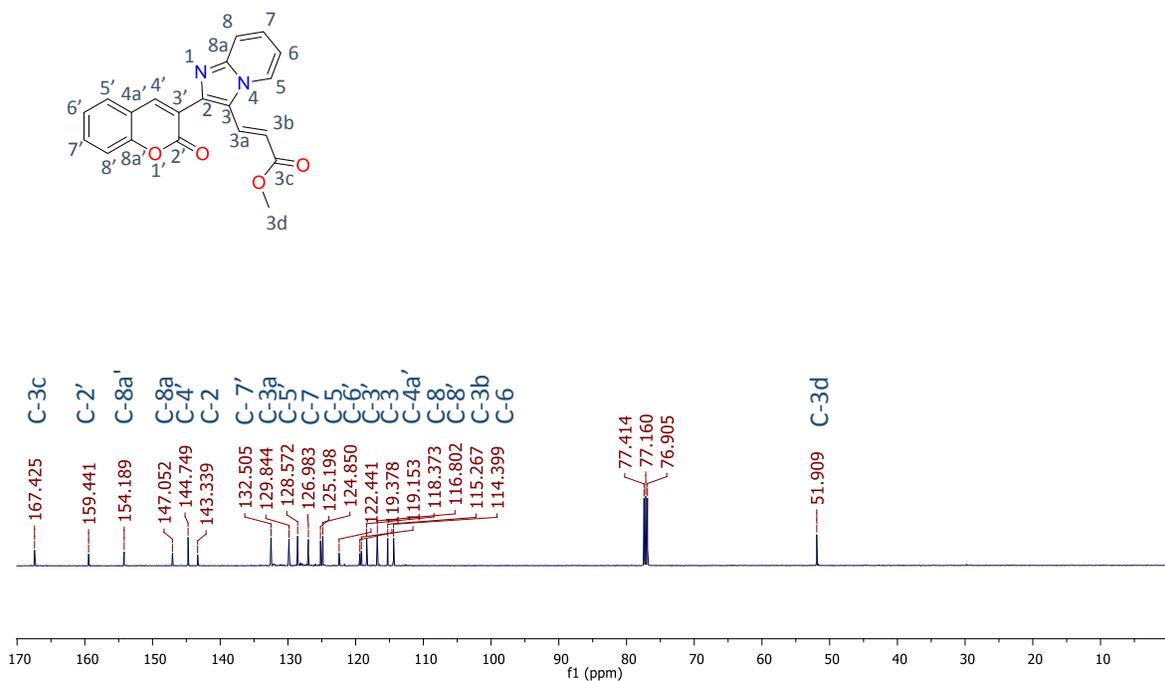
Potencia (mW)	Max	Min	$\Delta_{p_{ov}}$
10	0.003	0	0.003
15	0.006	0	0.006
20	0.009	0	0.009



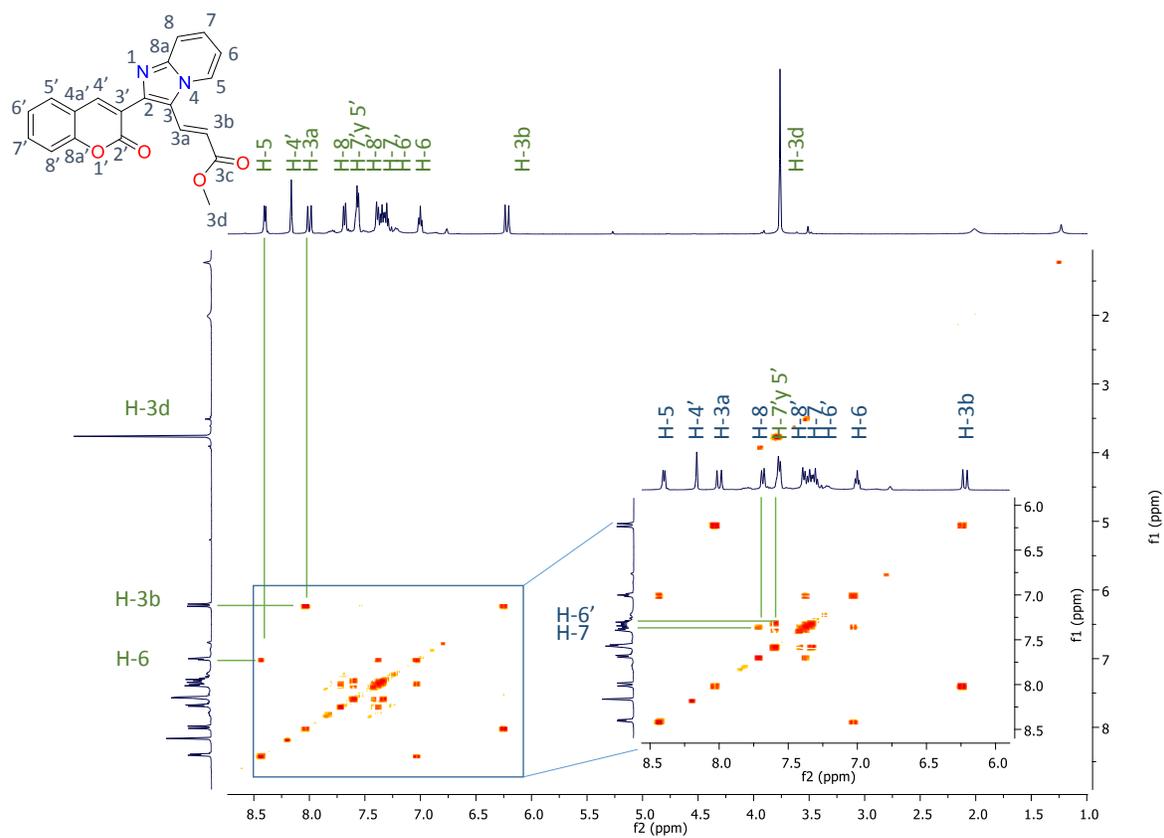
Gráfica Z-scan del compuesto **16e**.



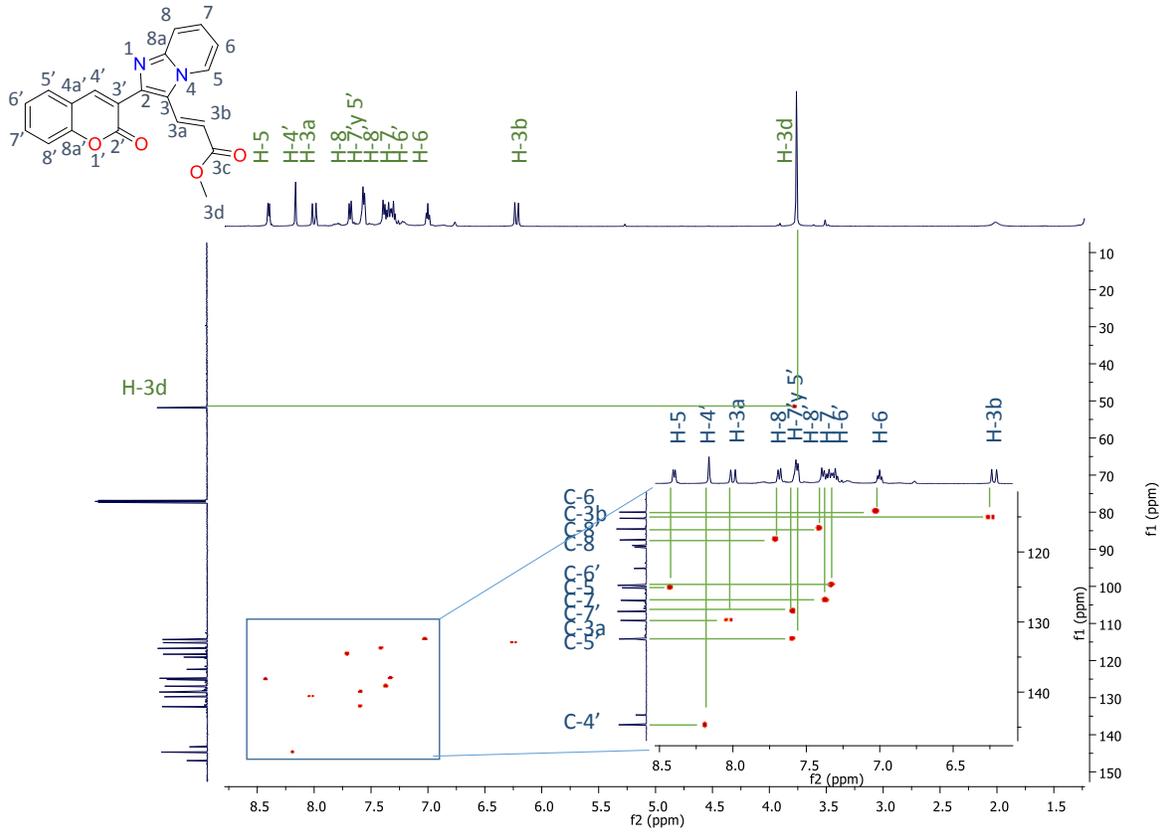
Espectro de RMN ^1H (500 MHz en CDCl_3) del compuesto **16f**.



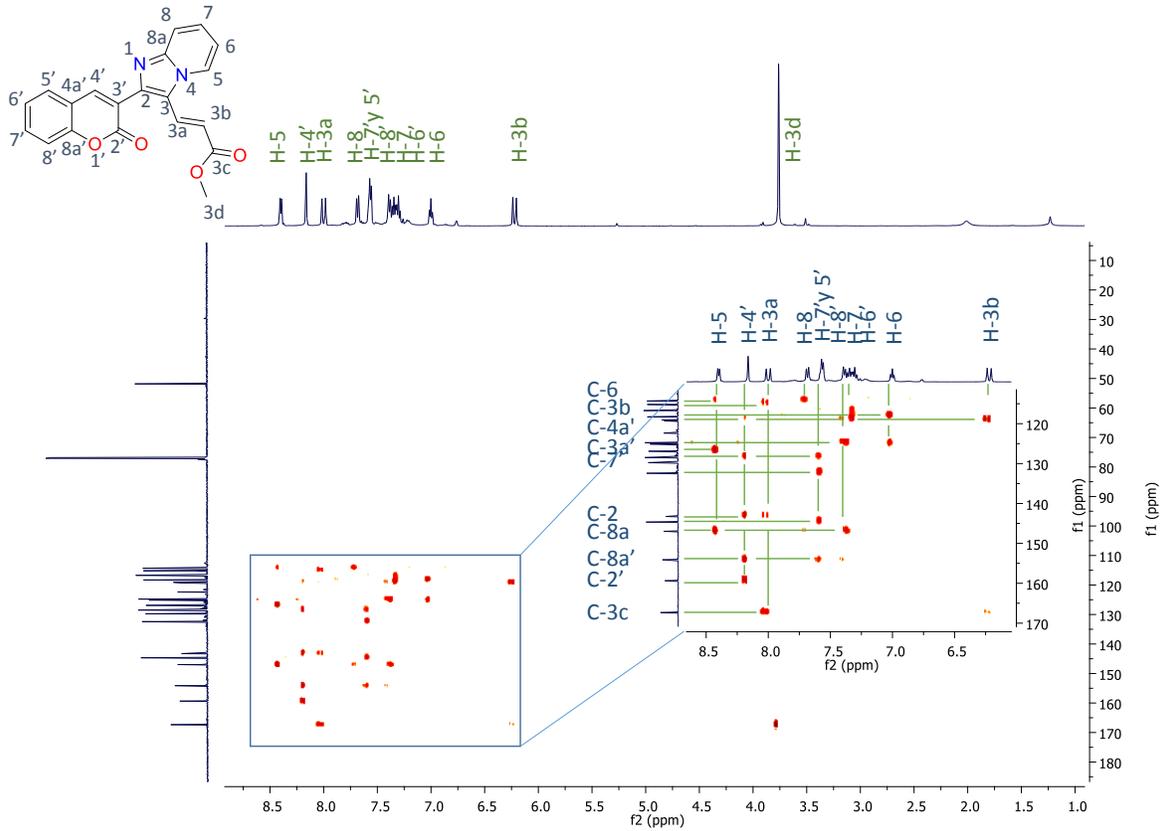
Espectro de RMN ¹³C (125 MHz en CDCl₃) del compuesto 16f.



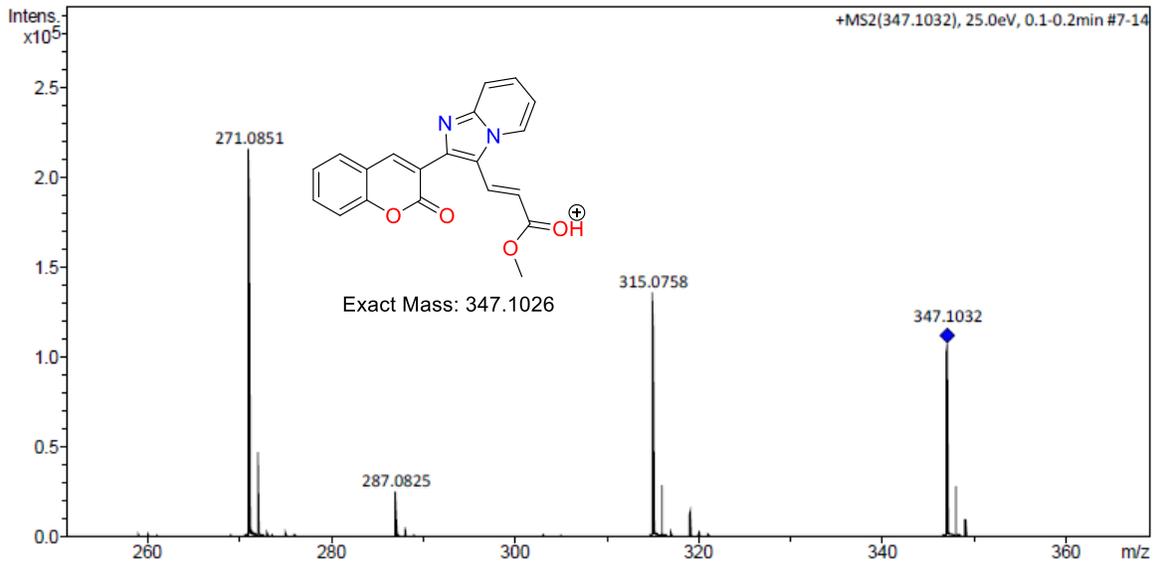
Espectro de RMN COSY (500 MHz en CDCl₃) del compuesto 16f.



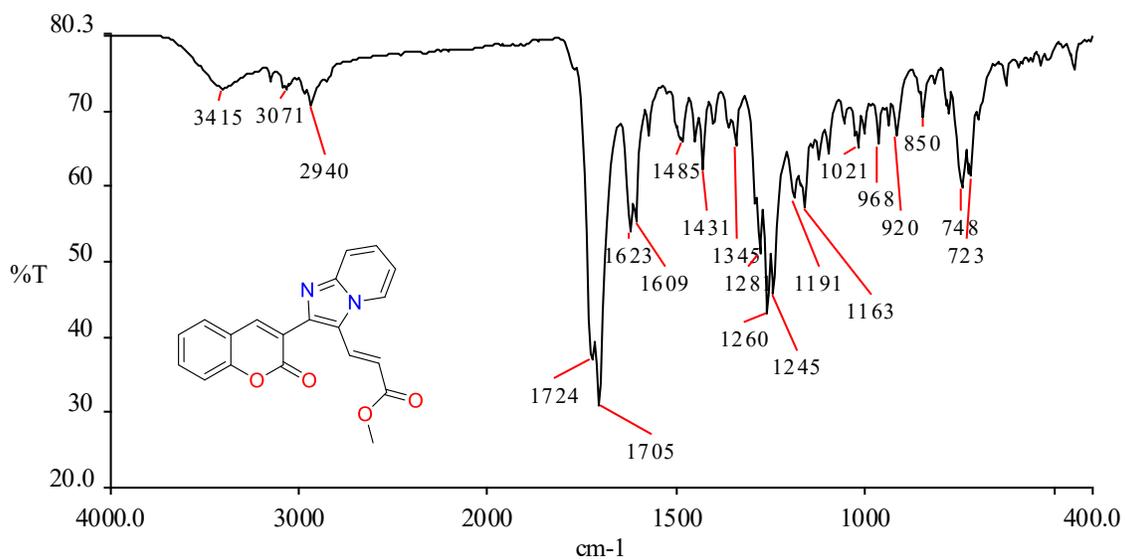
*Espectro de RMN HSQC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto **16f**.*



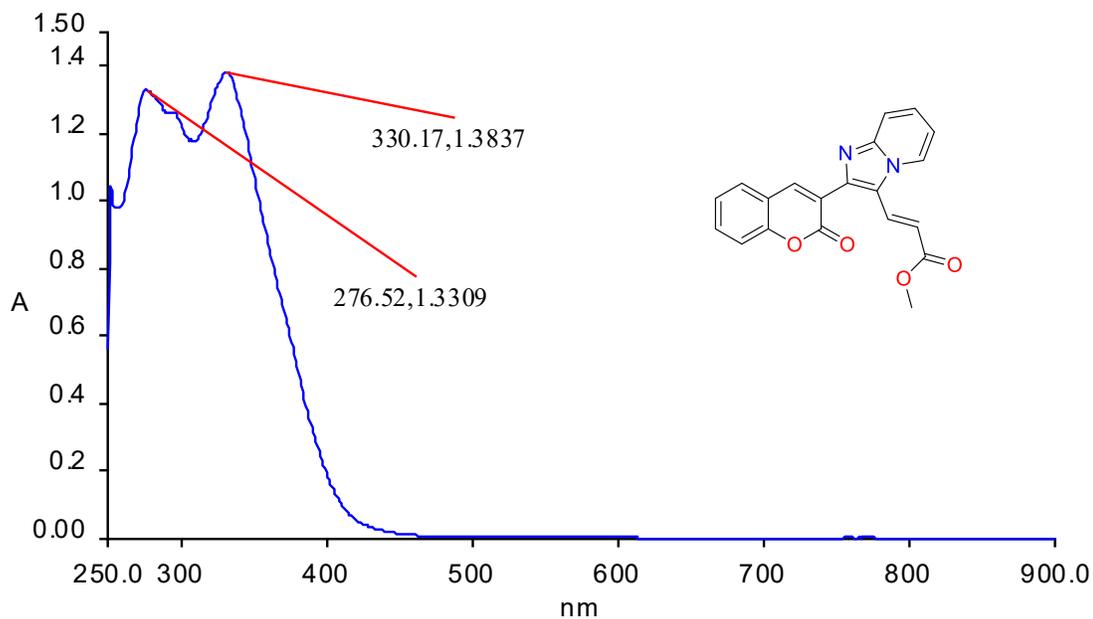
Espectro de RMN HMBC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto 16f.



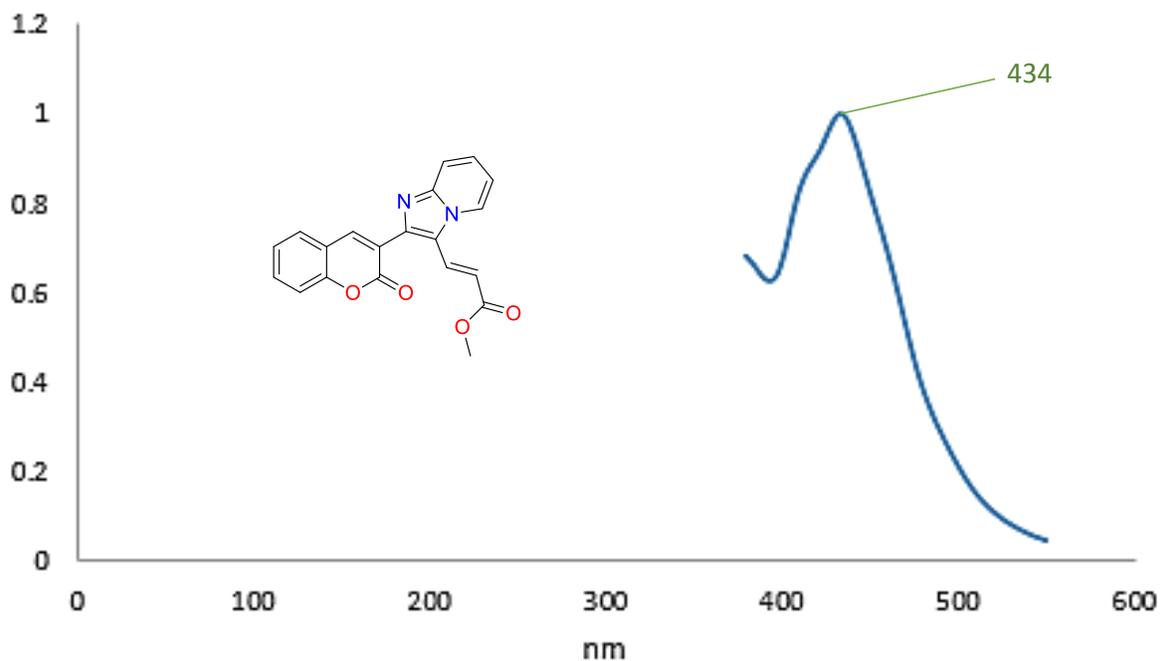
Cromatograma de ESI-MS del compuesto 16f.



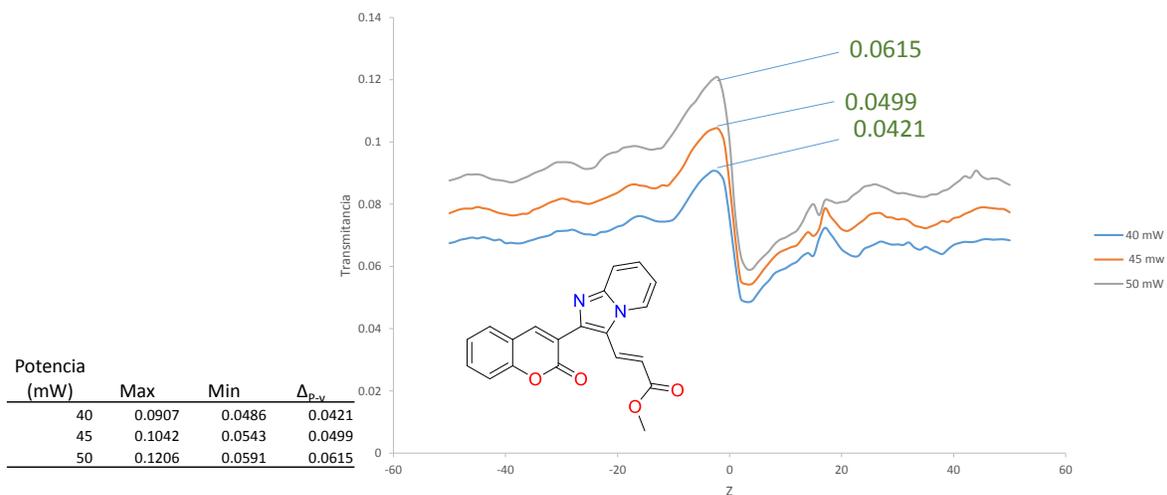
Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto 16f.



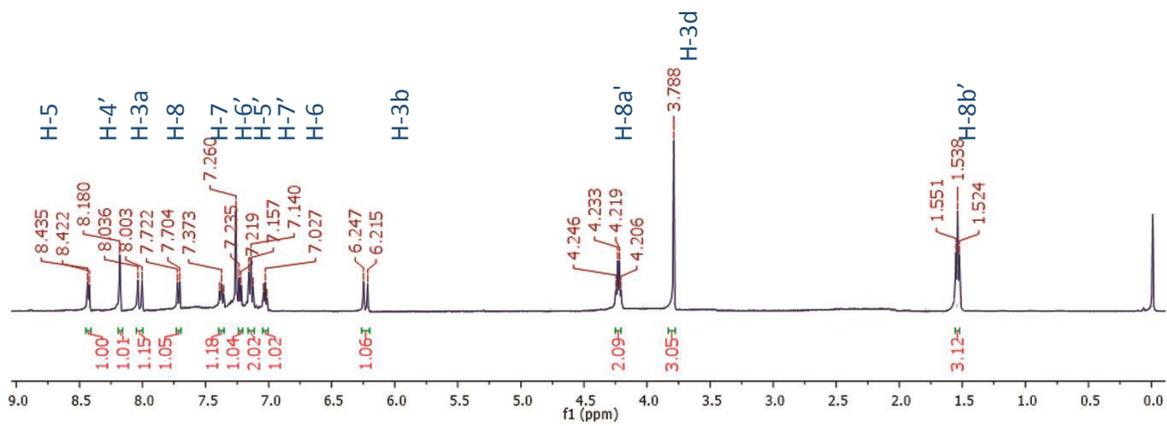
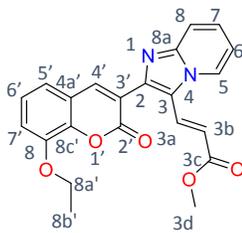
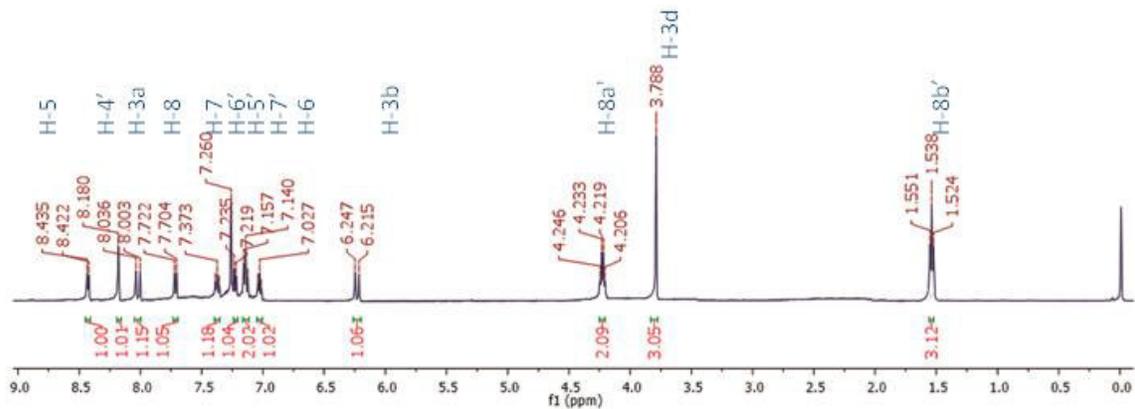
Espectro de UV-Vis en MeOH del compuesto 16f.



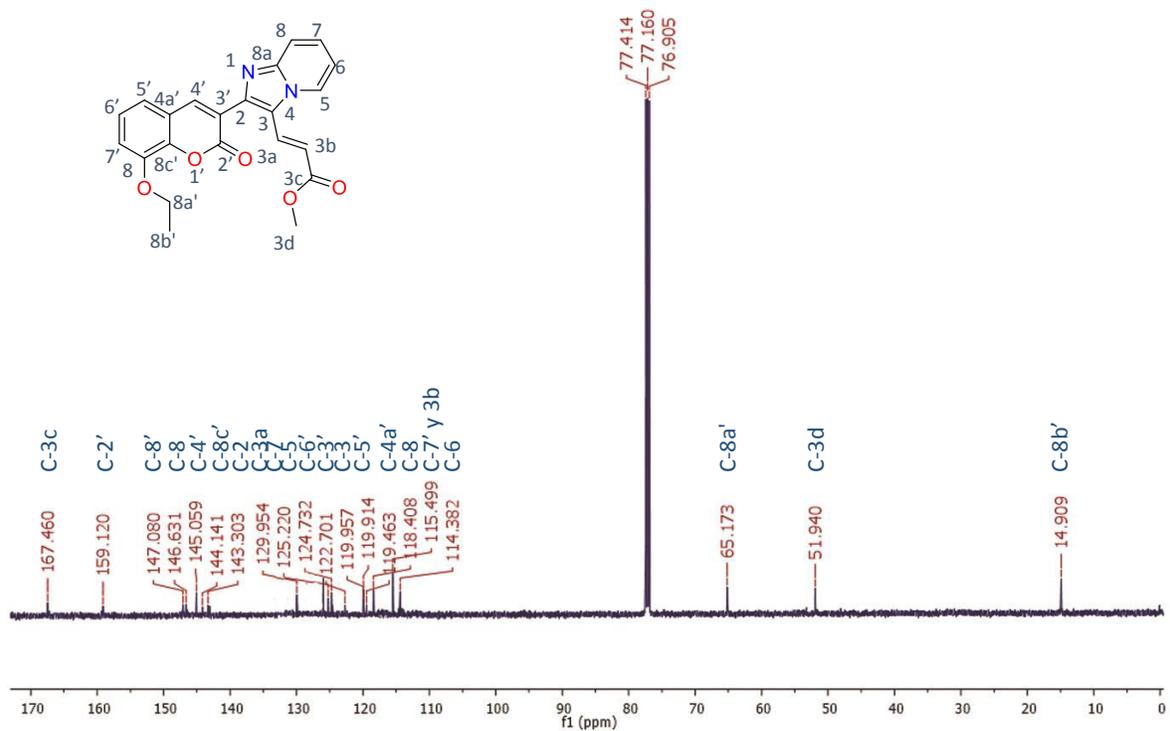
Espectro de Emisión en MeOH del compuesto 16f.



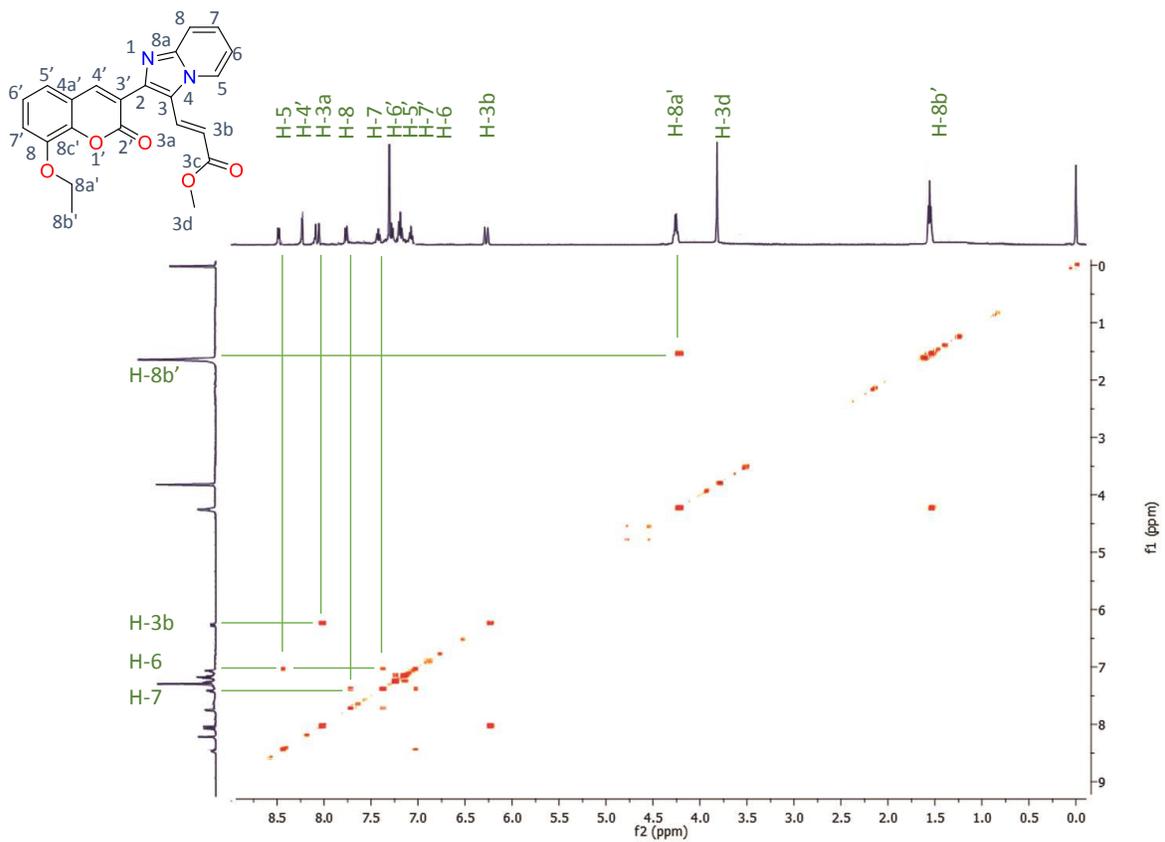
Gráfica Z-scan del compuesto 16f.



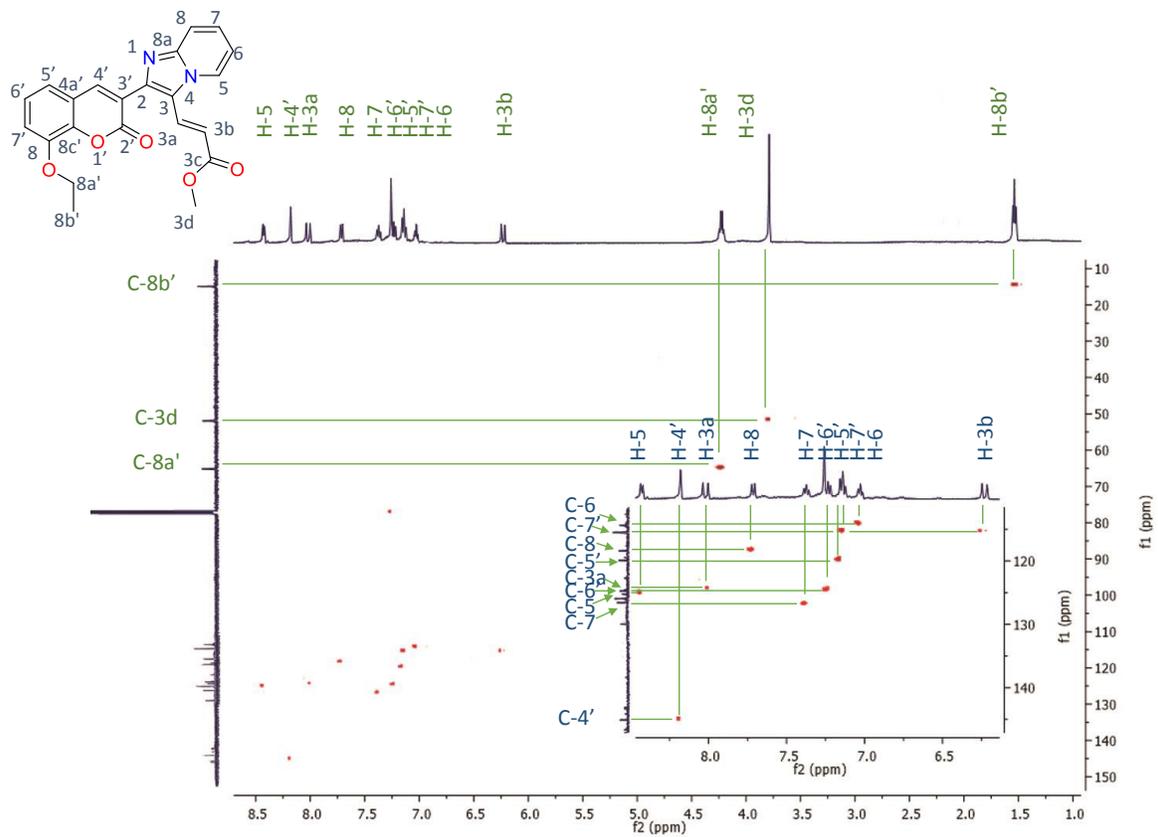
Espectro de RMN ^1H (500 MHz en CDCl_3) del compuesto 16h.



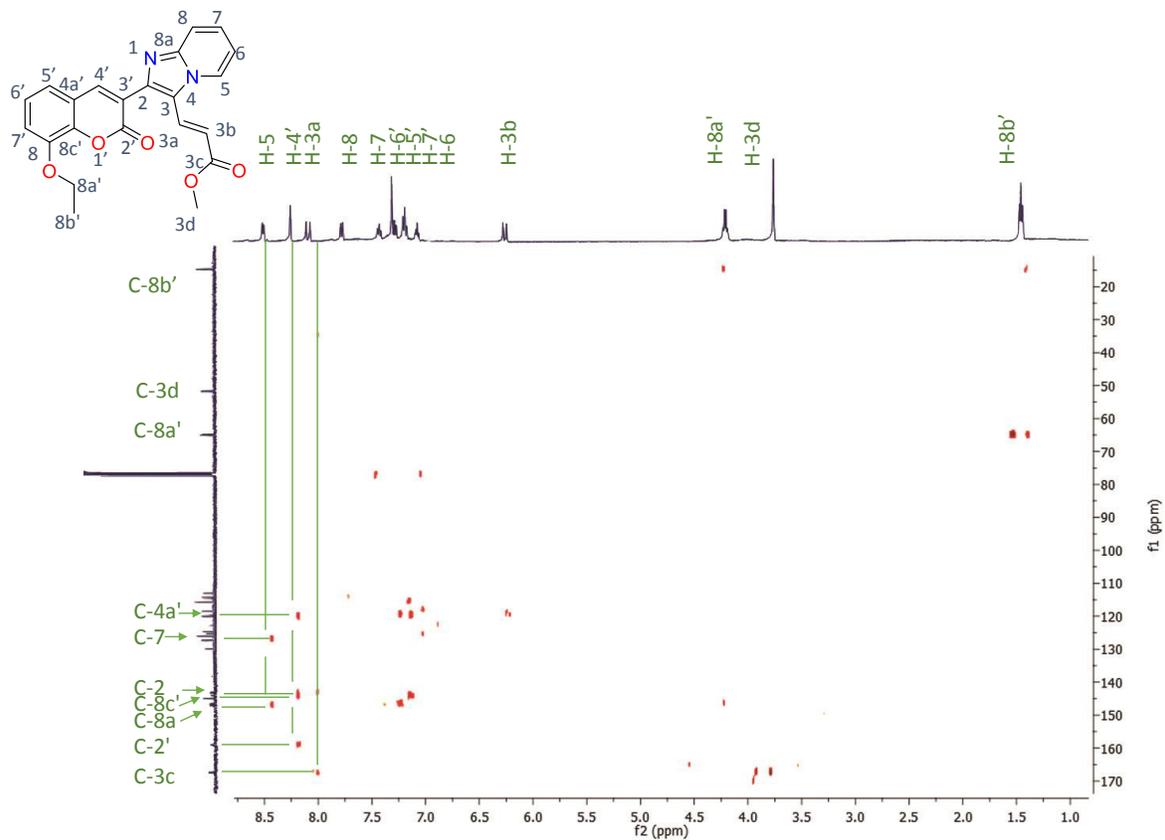
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz en CDCl_3) del compuesto **16h**.



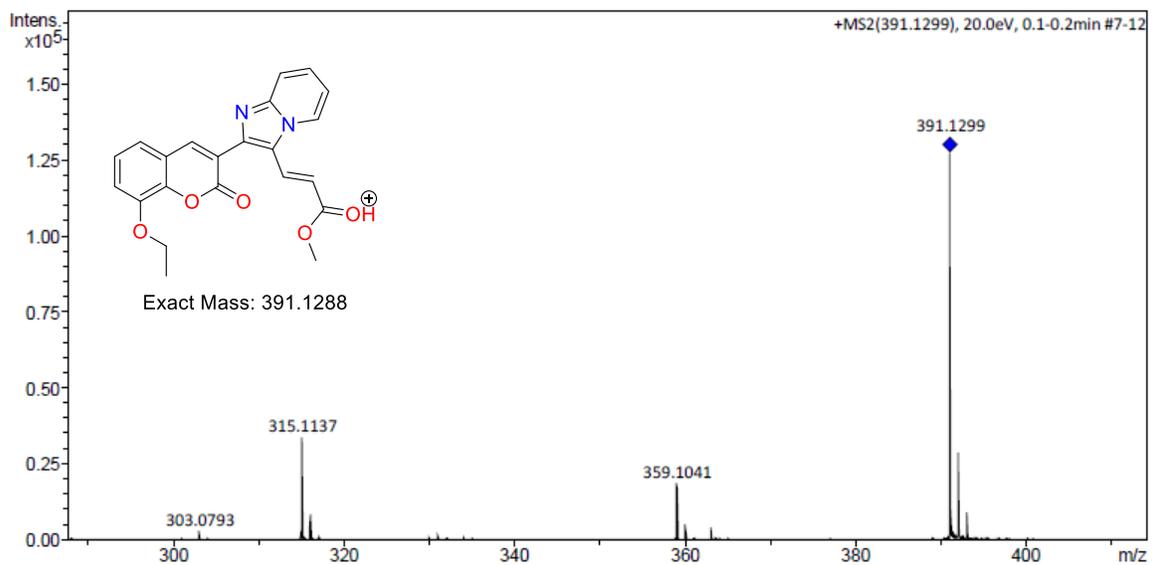
Espectro de RMN COSY (500 MHz en CDCl_3) del compuesto **16h**.



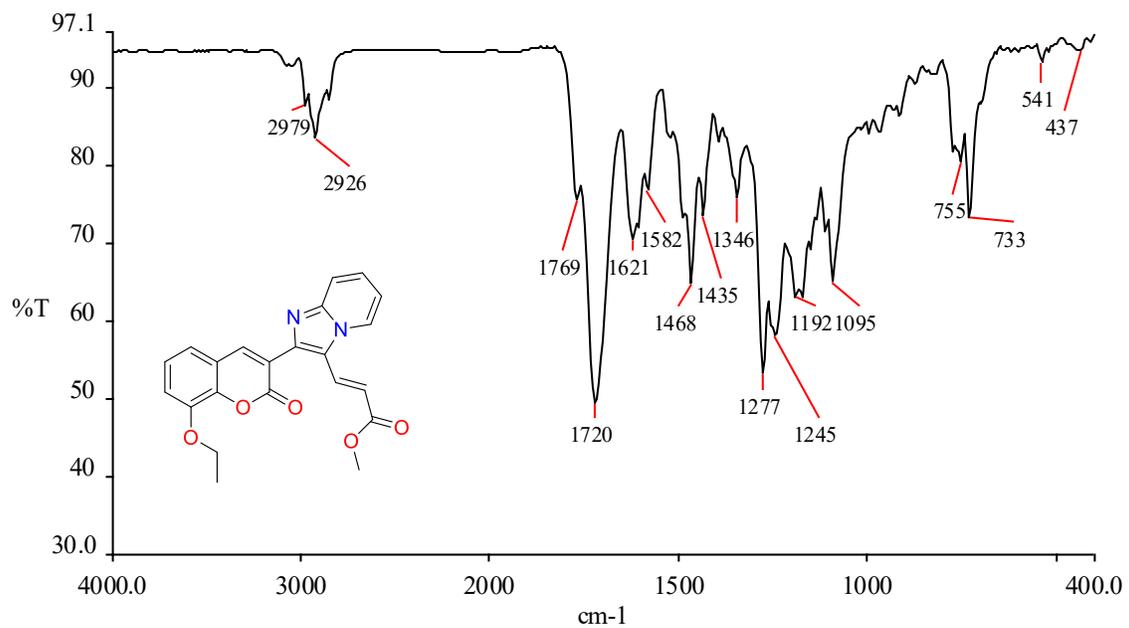
Espectro de RMN HSQC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto 16h.



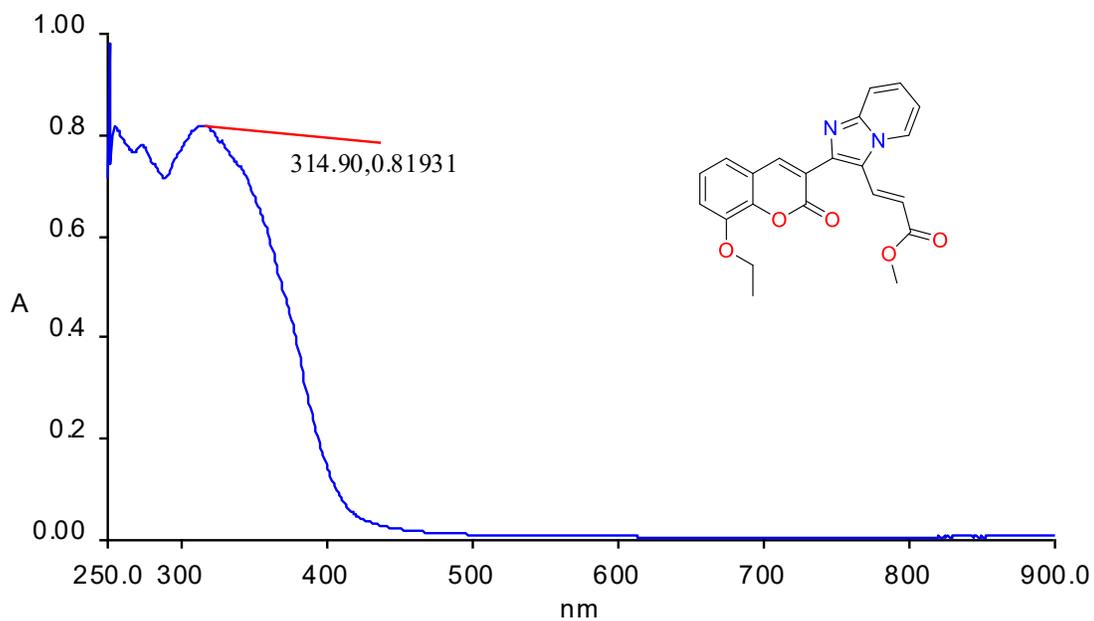
*Espectro de RMN HMBC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto **16h**.*



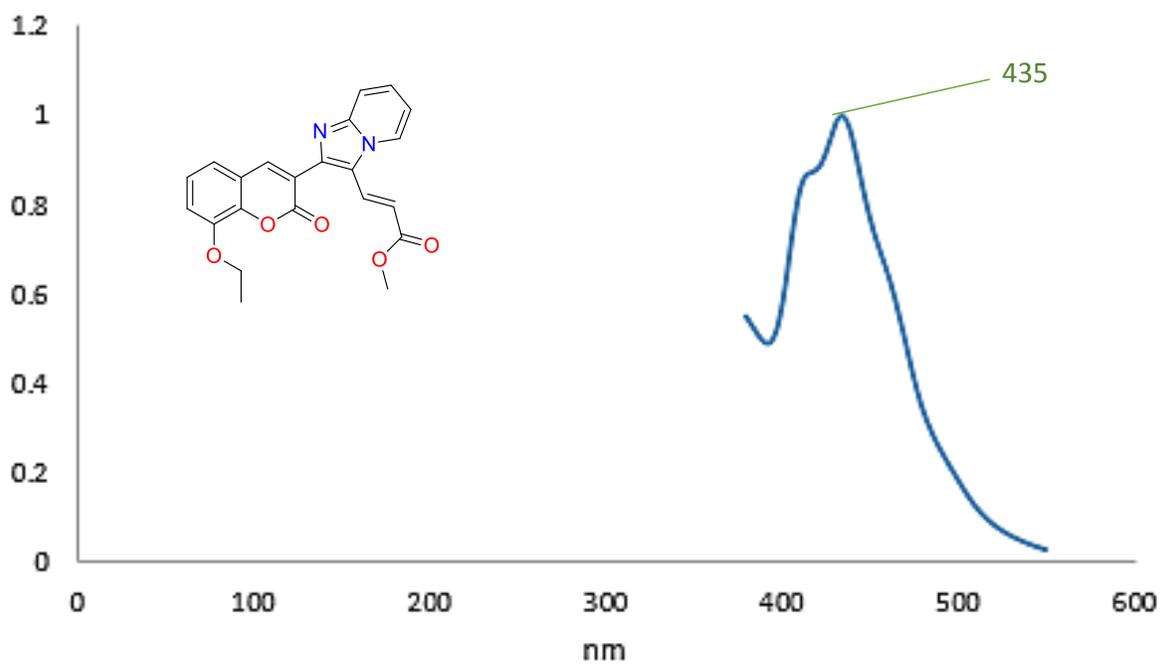
*Cromatograma de ESI-MS del compuesto **16h**.*



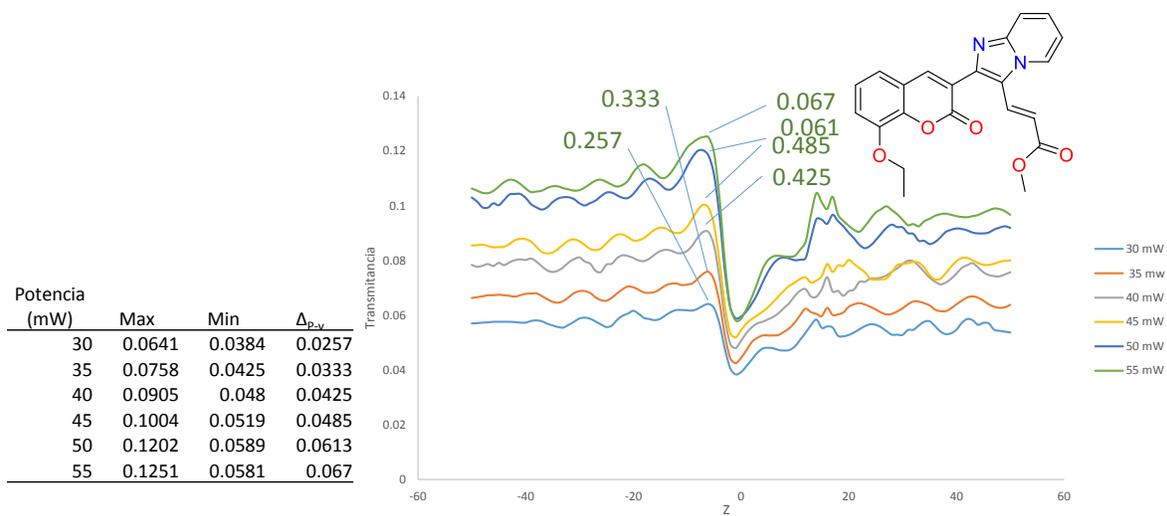
*Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto **16h**.*



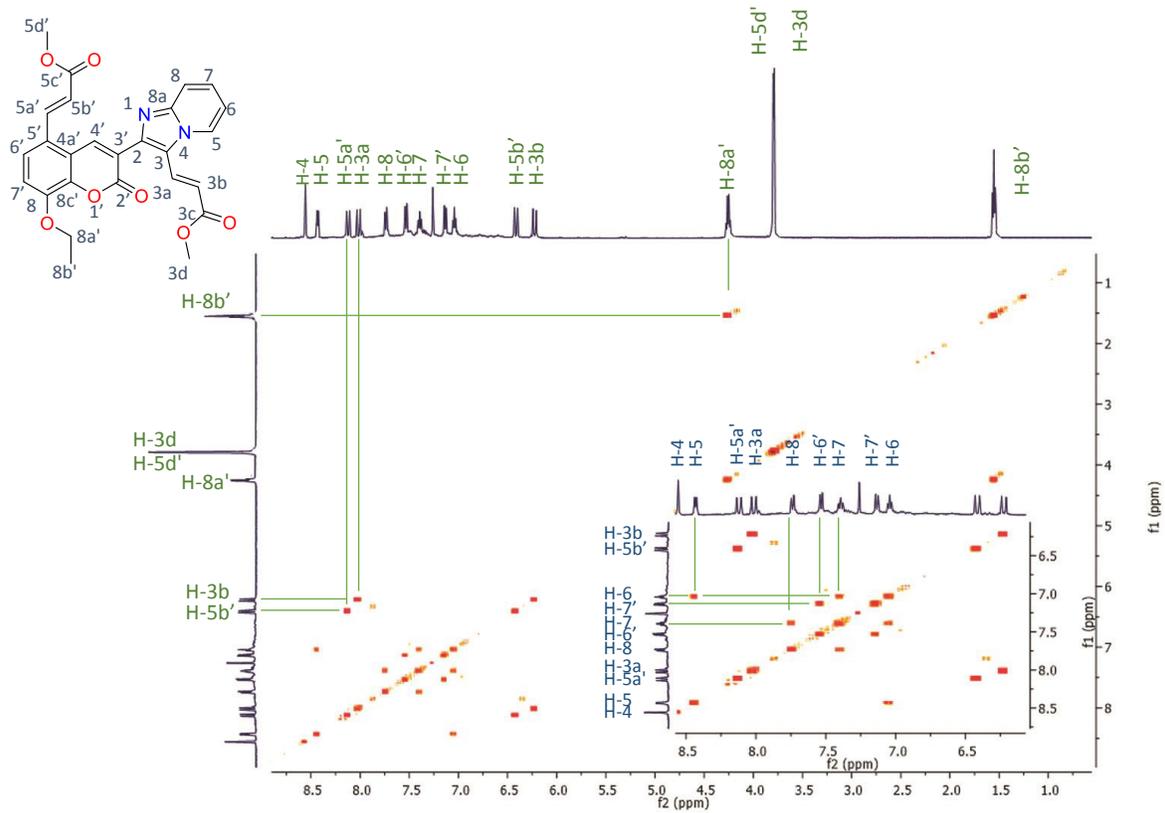
*Espectro de UV-Vis en MeOH del compuesto **16h**.*



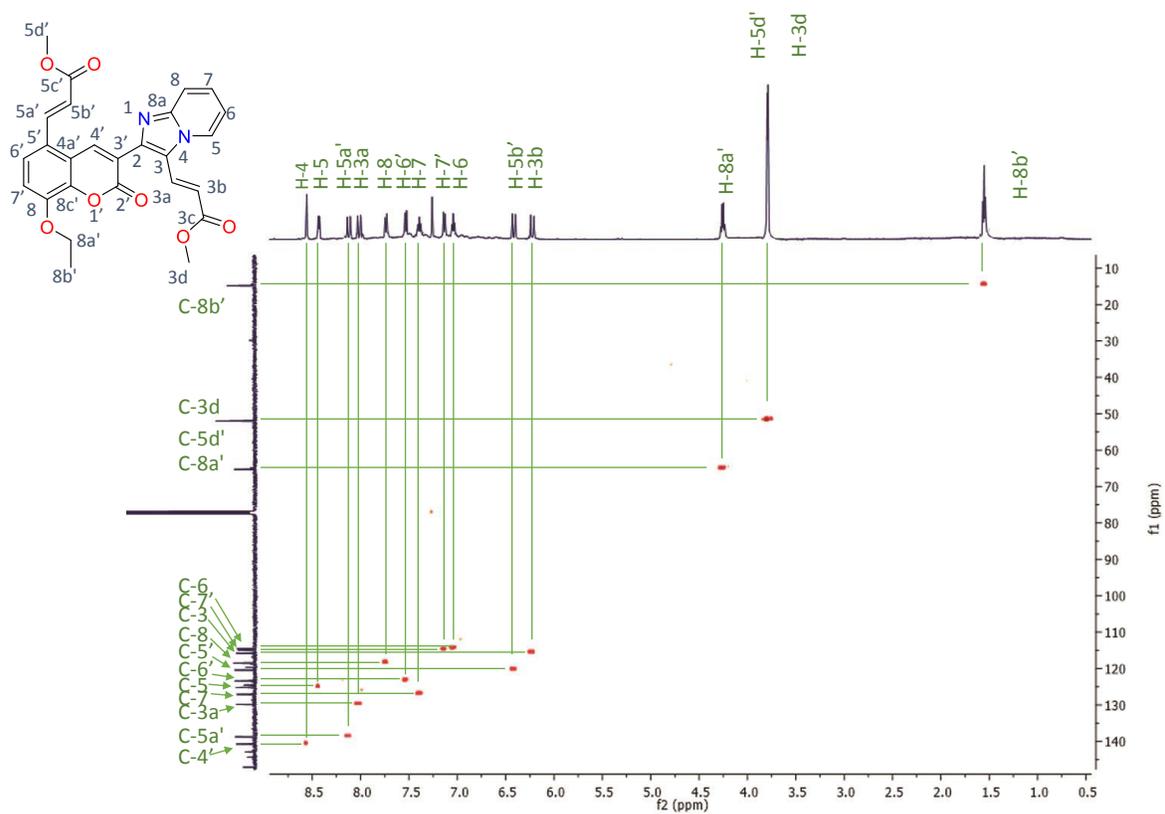
Espectro de Emisión en MeOH del compuesto 16h.



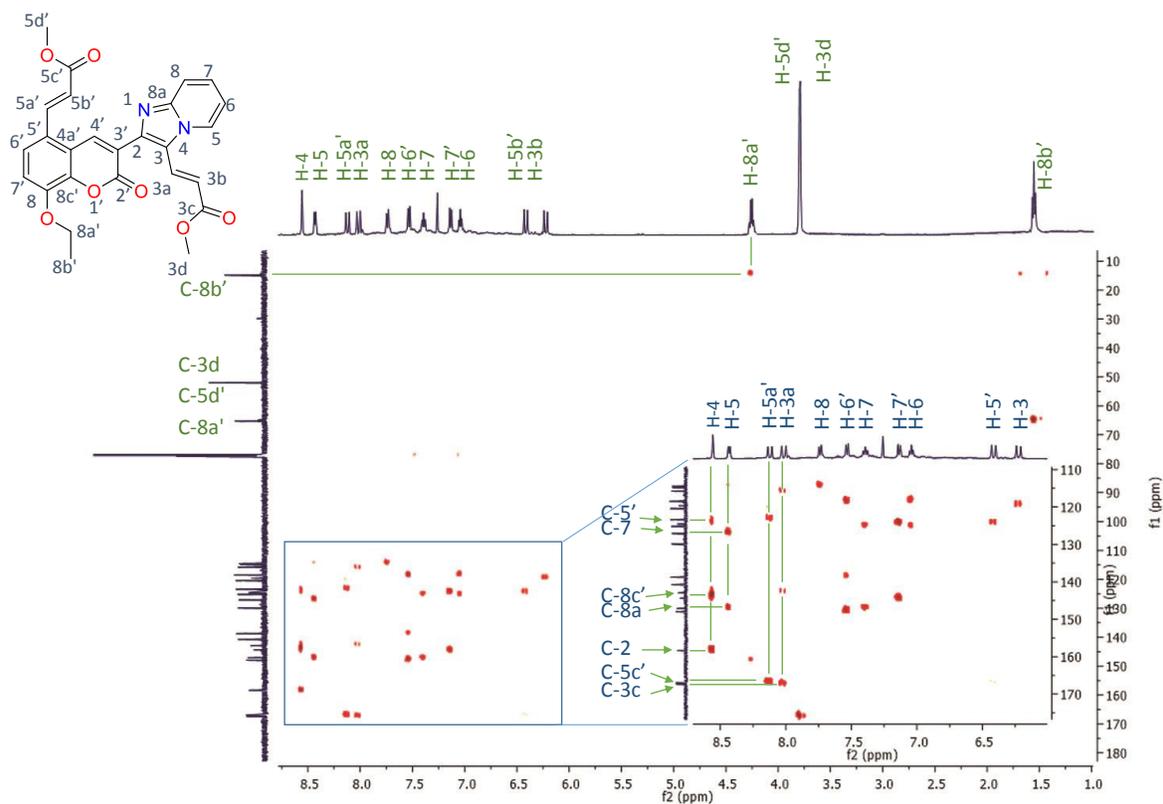
Gráfica Z-scan del compuesto 16h.



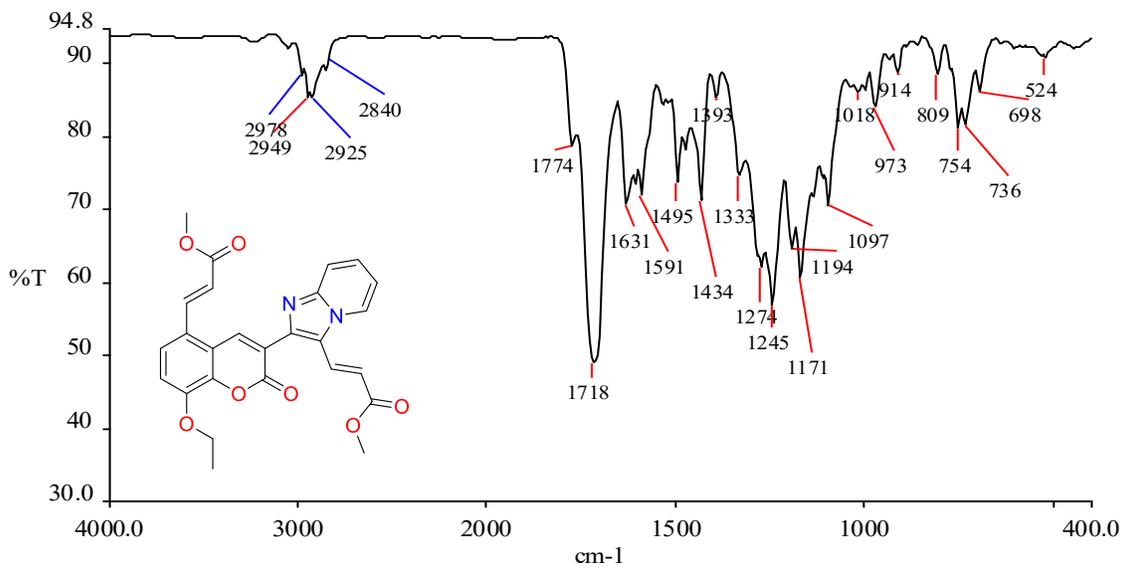
Spectro de RMN COSY (500 MHz en $CDCl_3$) del compuesto **16i**.



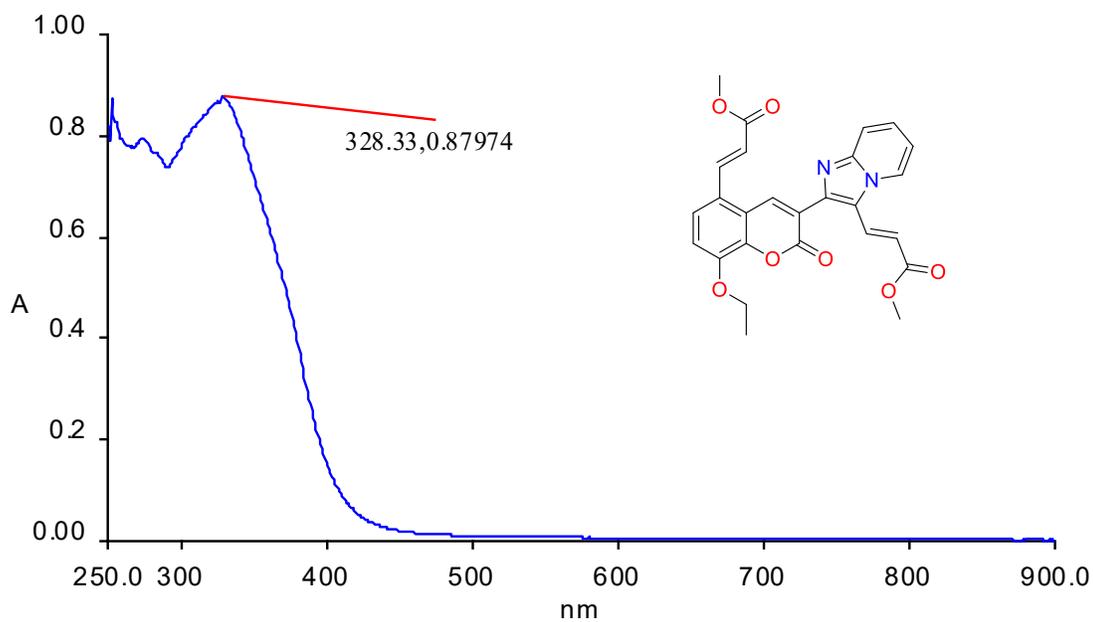
Espectro de RMN HSQC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto 16i.



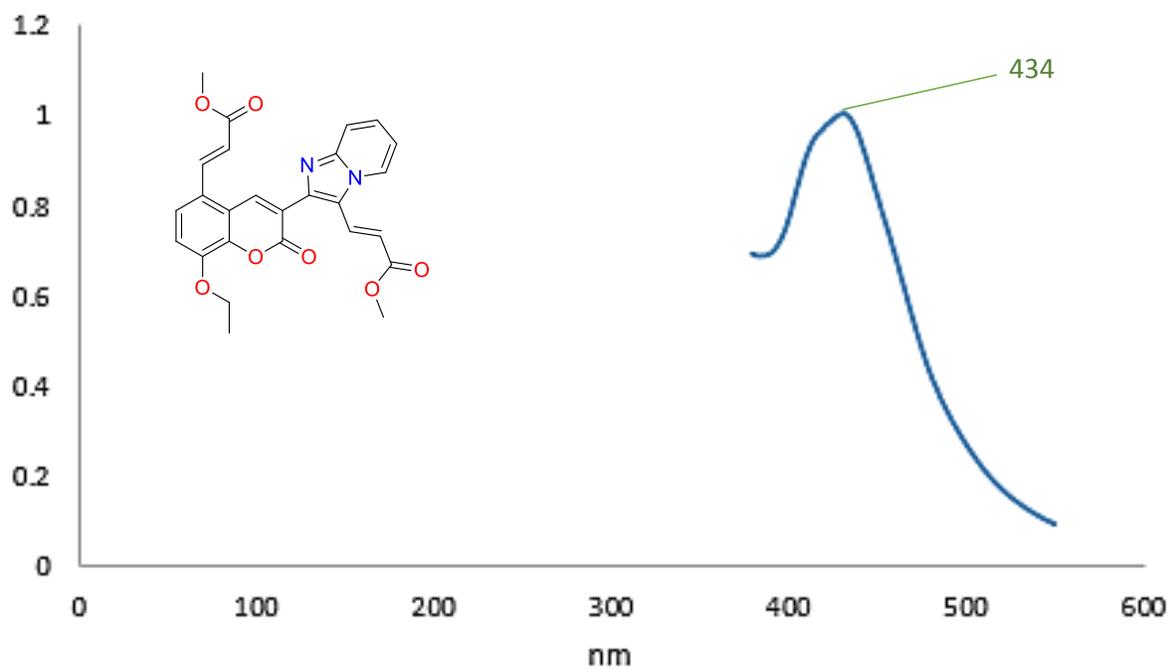
Espectro de RMN HMBC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto 16i.



Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto 16i.

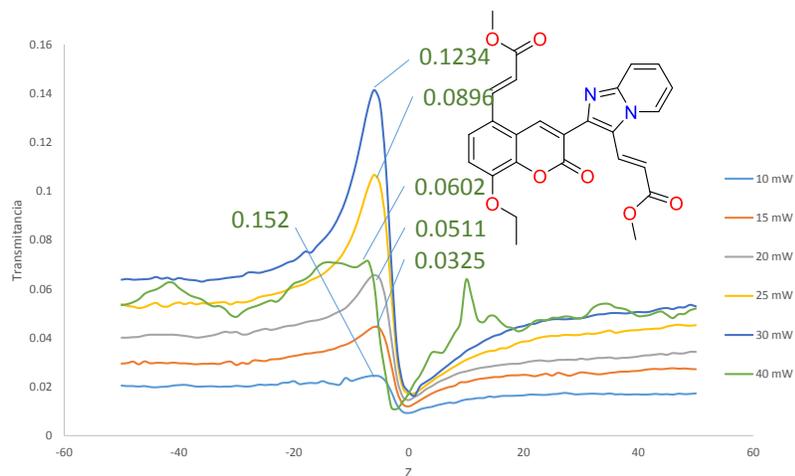


Espectro de UV-Vis en MeOH del compuesto 16i.

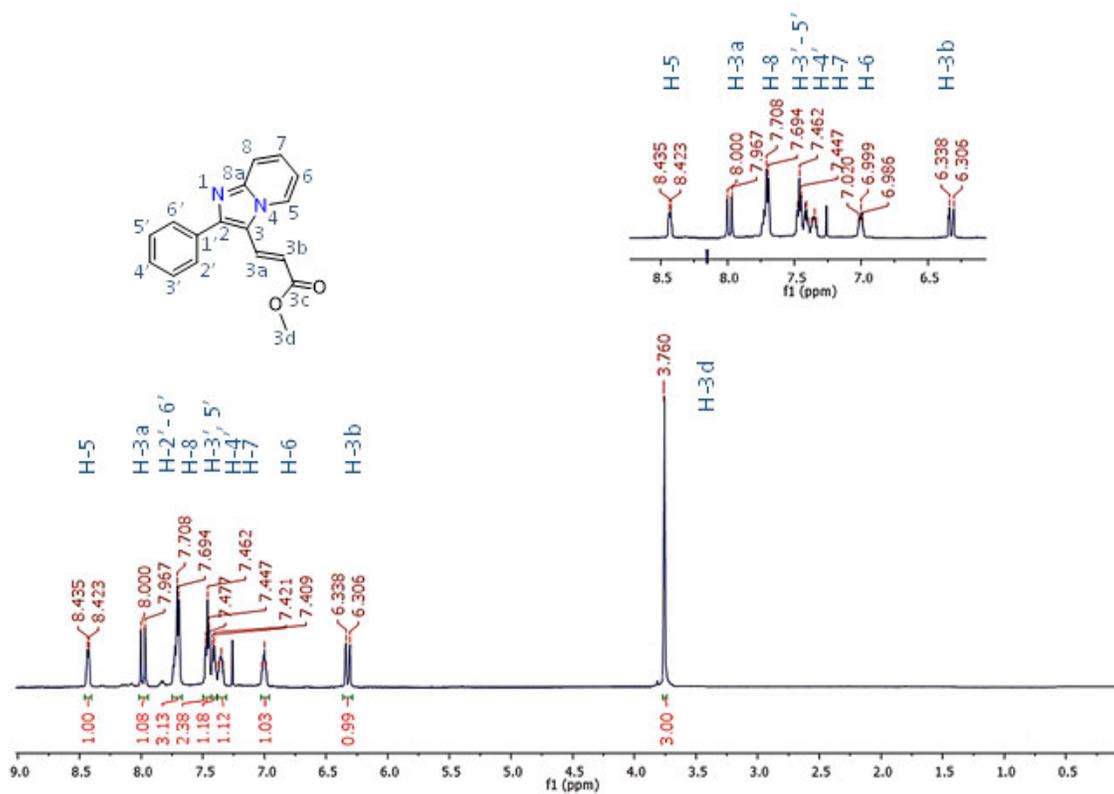


Espectro de Emisión en MeOH del compuesto 16i.

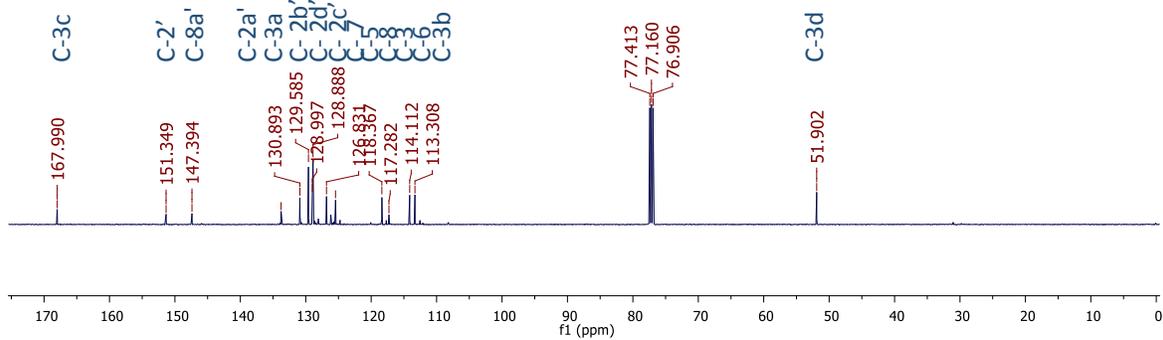
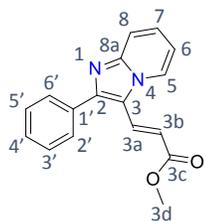
Potencia (mW)	Max	Min	Δ_{p-v}
10	0.0245	0.0093	0.0152
15	0.0445	0.012	0.0325
20	0.0657	0.0146	0.0511
25	0.1067	0.0171	0.0896
30	0.1414	0.018	0.1234
40	0.0712	0.011	0.0602



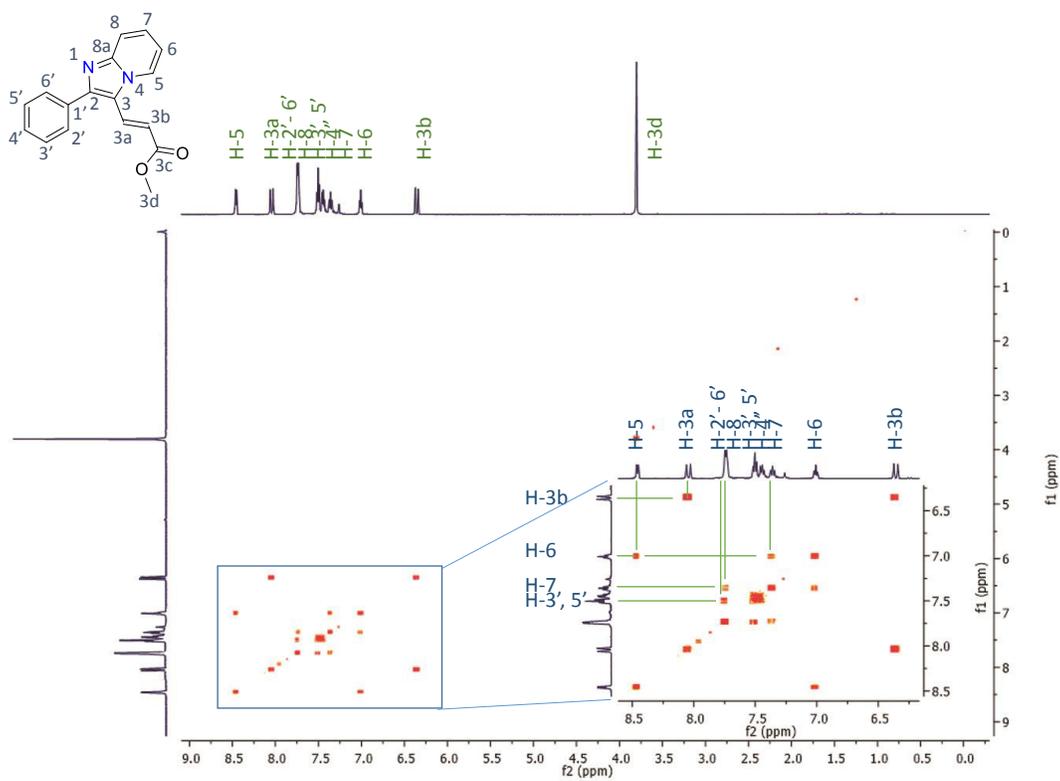
Gráfica Z-scan del compuesto 16i.



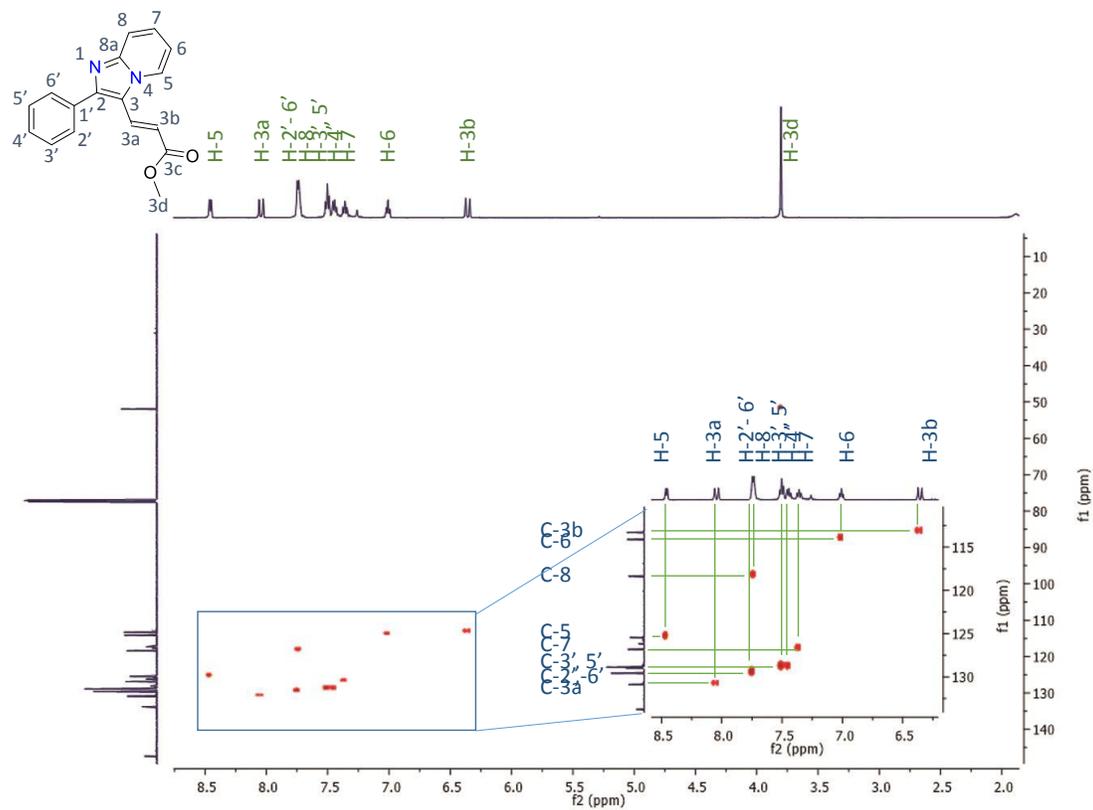
Espectro de RMN ^1H (500 MHz en CDCl_3) del compuesto 16j.



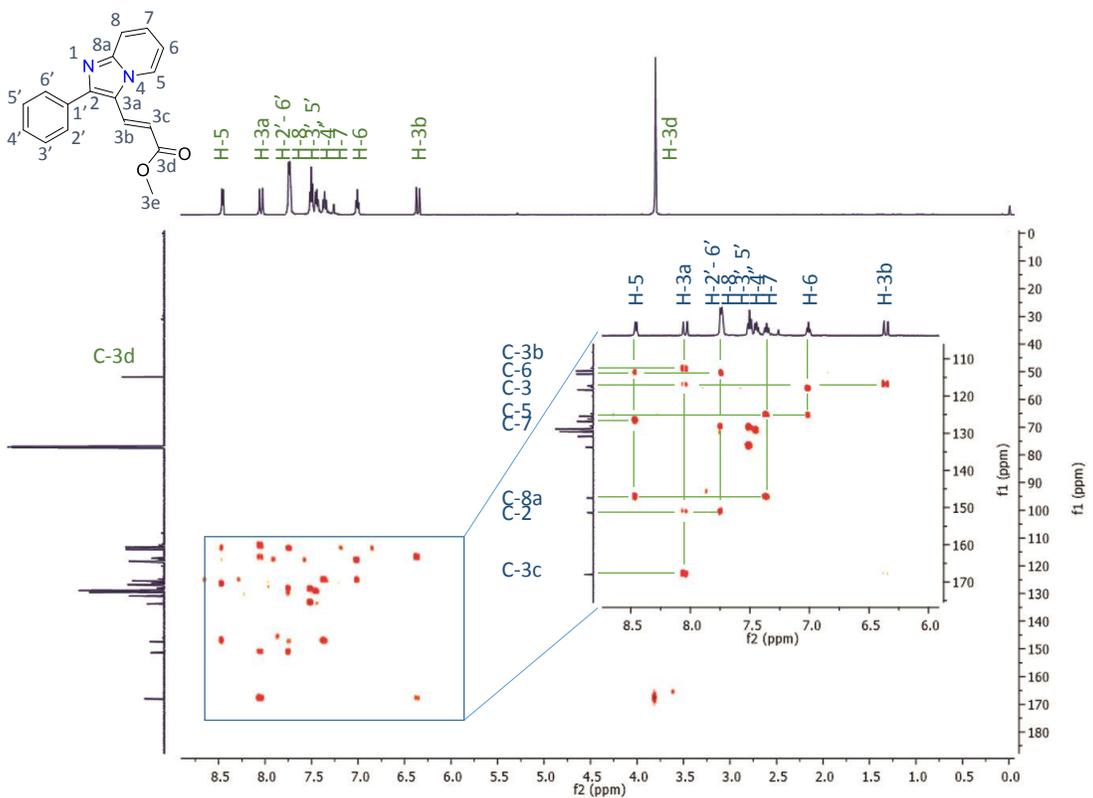
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz en CDCl_3) del compuesto 16j.



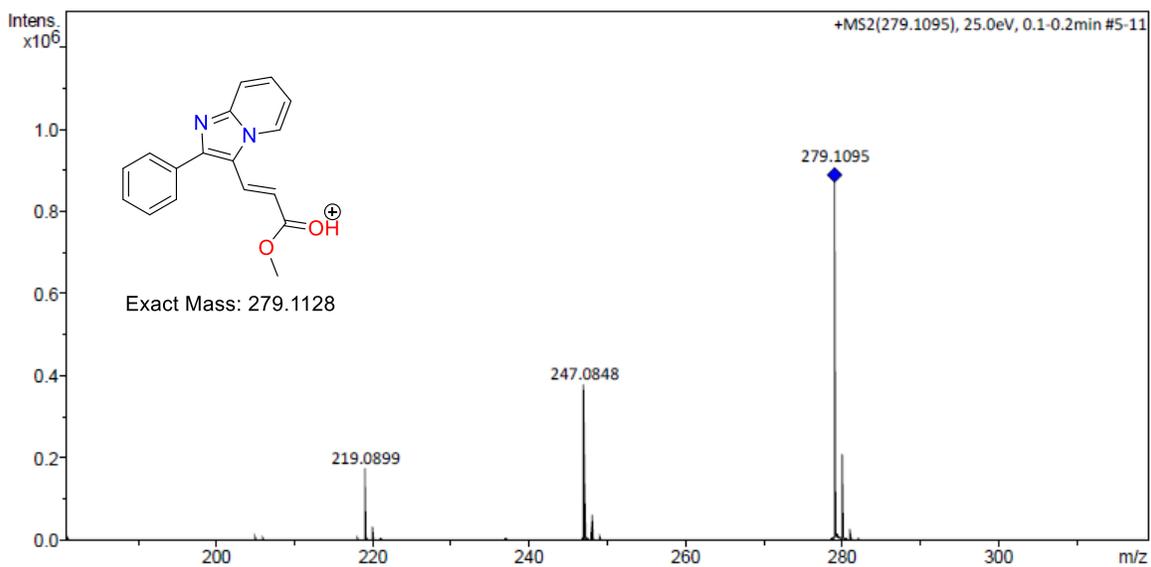
Espectro de RMN COSY (500 MHz en CDCl_3) del compuesto 16j.



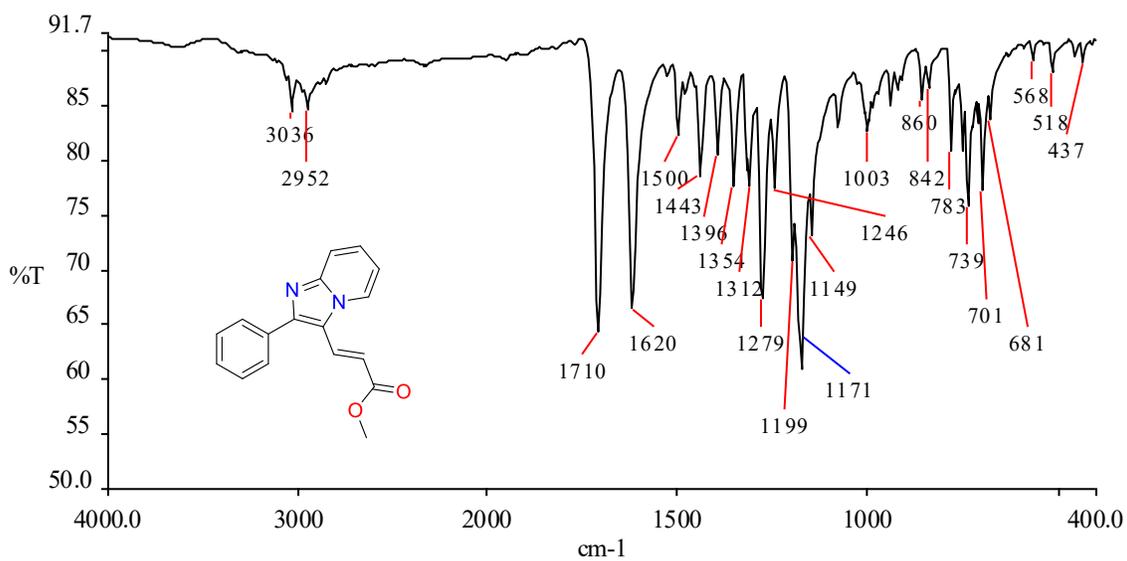
*Espectro de RMN HSQC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto **16j**.*



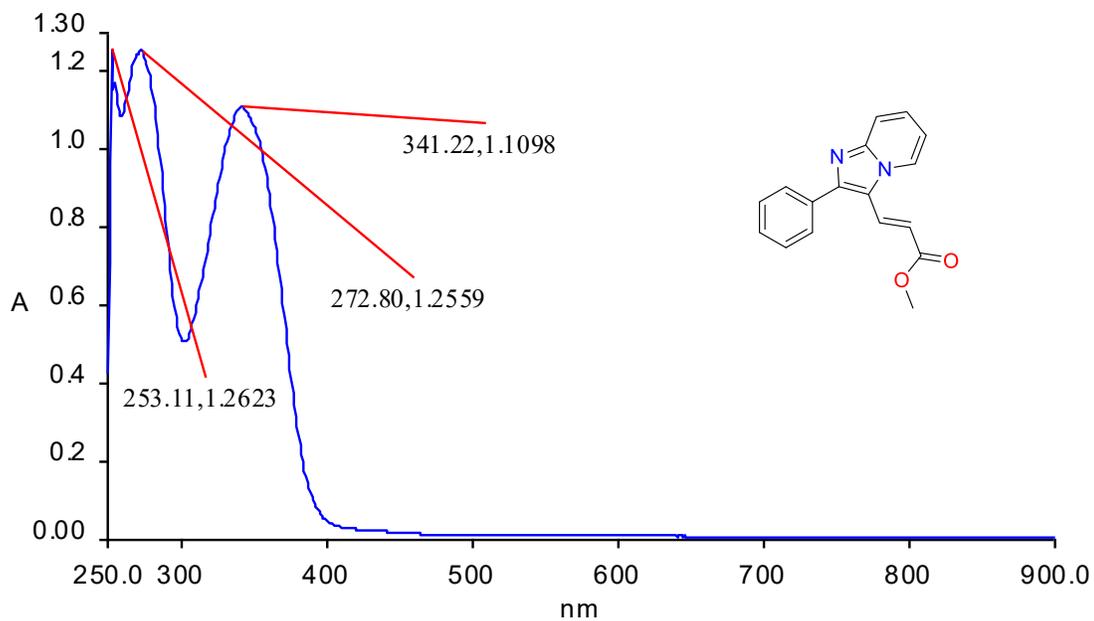
Espectro de RMN HMBC (125 MHz en CDCl₃) del compuesto 16j.



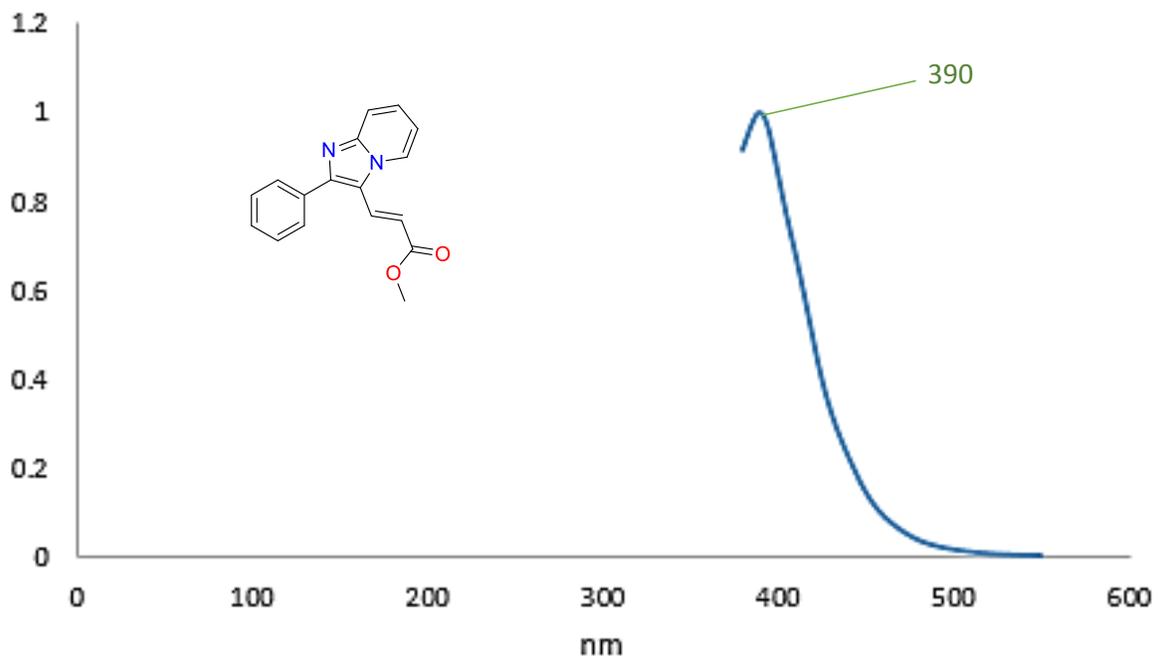
Cromatograma de ESI-MS del compuesto 16j.



Espectro de IR en pastilla de KBr del compuesto 16j.

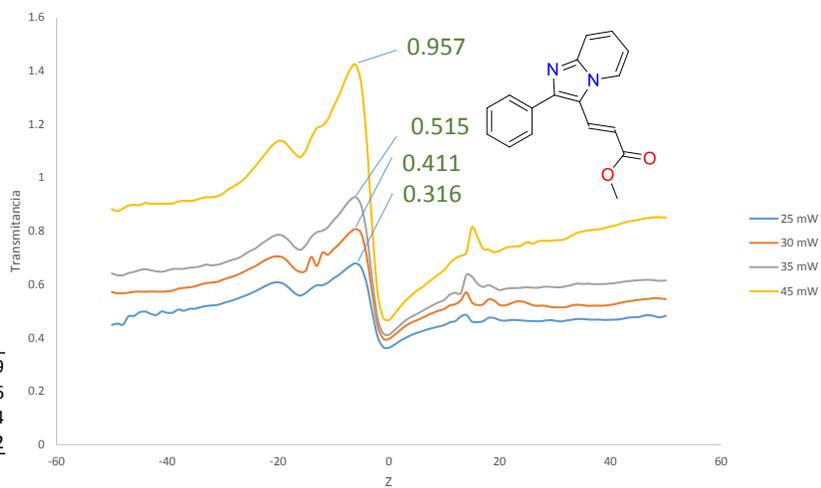


Espectro de UV-Vis en MeOH del compuesto 16j.



Espectro de Emisión en MeOH del compuesto 16j.

Potencia (mW)	Max	Min	Δ_{p-v}
25	0.6787	0.3628	0.3159
30	0.8072	0.3956	0.4116
35	0.9269	0.4115	0.5154
45	1.4233	0.4661	0.9572



Gráfica Z-scan del compuesto 16j.