



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

CAMPUS GUANAJUATO
DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Diseño Computacional y Síntesis de Heterociclos con Potencial Actividad Fotocatalizadora

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

IF. Salma Elisa Mora Rodríguez

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara

CO-DIRECTOR DE TESIS

Dra. Selene Lagunas Rivera

Dr. Marco Antonio García Revilla

Guanajuato, Guanajuato

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Departamento de Química de la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato bajo la dirección del Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara, Dra. Selene Lagunas Rivera y el Dr, Marco Antonio García Revilla con el apoyo económico de los proyectos de investigación CONACYT-CB #A1-S-27694, Laboratorio Nacional UG-UAA-CONACyT 299078 y DAIP-UGto # 034/2021.

}

Contenido

ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	4
ÍNDICE DE FIGURAS.....	5
INDICE DE TABLAS.....	6
ABREVIATURAS.....	7
RESUMEN.....	9
INTRODUCCIÓN.....	10
CAPITULO I.....	12
MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....	12
1.1 PROCESOS FOTOCATALÍTICOS.....	14
1.2 CROMÓFOROS ORGÁNICOS Y SU USO EN FOTOCATÁLISIS.....	17
1.3 APLICACIÓN DE REACCIONES FOTOCATALÍTICA.....	19
1.3.1 ACOPLAMIENTOS CARBONO-CARBONO.....	20
1.3.2 FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-HETEROÁTOMO ACOPLAMIENTOS (C-X).....	22
1.4 SÍNTESIS DE CUMARINAS, PROPIEDADES Y SU USO EN FOTOCATÁLISIS.....	25
1.5 APLICACIONES DE LAS CUMARINAS EN REACCIONES FOTOCATALÍTICAS.....	27
1.6 DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES FOTOQUÍMICAS MEDIANTE QUÍMICA COMPUTACIONAL.....	30
A) ESPECTROS DE ABSORCIÓN Y DE EMISIÓN.....	31
B) FOTOESTABILIDAD.....	31
A) GENERACIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO.....	32
B) GENERACIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (ROS).....	32
JUSTIFICACIÓN.....	34
HIPÓTESIS.....	35
OBJETIVO GENERAL.....	36
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
CAPITULO 2.....	37
2.1 RESULTADOS.....	37
2.1.1 DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS FOTOQUÍMICOS MEDIANTE CÁLCULOS A TRAVÉS DE LA TEORÍA DE FUNCIONALES DE LA DENSIDAD (DFT).....	37
2.1 DESCRIPTORES DE REACTIVIDAD.....	41
2.1.3 CALCULO DE ABSORCIÓN Y EMISIÓN.....	47
2.2.1 ÓPTICA NO LINEAL.....	51

2.1.2 POTENCIAL DE IONIZACIÓN Y AFINIDAD ELECTRÓNICA	55
CAPITULO 3	59
3.1 SÍNTESIS DE CUMARINAS FUNCIONALIZADAS CON DERIVADOS DE ÁCIDO CINÁMICO	59
3.1.2 REACCIÓN DE REDUCCIÓN PARA OBTENER LOS COMPUESTOS 3-AMINOCUMARINA 64	
CAPITULO 4	70
4.1 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE CUMARINA COMO POTENCIALES FOTOCATALIZADORES Y CARACTERIZACIÓN COMPUTACIONAL	70
4.2.1 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE ÁCIDO-3-CARBOXICUMARINAS.....	72
4.2.2 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 2-OXO-N-FENIL-2H-CROMEN-3-CARBOXAMIDA.....	74
4.3 CARACTERIZACIÓN COMPUTACIONAL MEDIANTE DFT DE LAS CUMARINAS 73-75	76
CONCLUSIONES	84
PERSPECTIVAS	85
PARTE EXPERIMENTAL	86

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Diagrama de Jablonsky	13
Esquema 2. Arilación C-H de heteroarenos con sales de diazonio	21
Esquema 3. Reducción de haluros de arilo utilizando PDI como fotocatalizador	21
Esquema 4. Formación de enlaces C-C a partir de aminas terciarias.....	22
Esquema 5. Formación de enlace C-P empleando Rodamida B como fotocatalizador.....	23
Esquema 6. Formación de enlace C-S empleando Eosina Y como fotocatalizador	24
Esquema 7. Formación de enlace C-N mediante la reacción de sulfonamidación de pirroles	24
Esquema 8. Rutas sintéticas para la obtención de cumarina	26
Esquema 9. A) Catalizadores a base de cumarinas utilizados para la reacción de acoplamiento de aldehídos. los porcentajes de rendimiento corresponde al empleo del catalizador para la obtención de 45 B) Aldehídos utilizado para evaluar el alcance de la reacción fotoquímica empleando cumarina como fotocatalizador	28
Esquema 10. Catalizadores a base de cumarinas utilizados para la reacción de acoplamiento de cetonas.....	29
Esquema 11. Comparación de los índices de electrofilicidad de las moléculas 48, 47a,e,j.	47
Esquema 12. Determinación de emisión y absorción computacional de los derivados de cumarina con efecto de disolvente.	48
Esquema 13. Rutas sintéticas para la obtención de los derivados de 3-aminocumarina (48)	59
Esquema 14. Metodología mediante calentamiento convencional para la síntesis de 3-amidocumarina (56a-c)	60
Esquema 15. Metodología mediante MW para la síntesis de 3-amidocumarina (58).....	62
Esquema 16. a) Mecanismo de reacción para la formación de la 3-acetamidocumarina mediante la reacción de condensación de Perkin modificada b) Estructura de resonancia del 4 dietilaminosalicilaldehído 36c.	63
Esquema 17. Optimización de condiciones de reacción para el escalamiento de la reacción de desacetilación utilizando H ₂ SO ₄	65
Esquema 18. Ruta sintética alternativa para la obtención de los cinamatos 71	67
Esquema 19. Estructura de resonancia de la 3-aminocumarina en la que observamos la formación de la enamina donde se ve el par electrónico comprometido hacia el carbono 4.	69
Esquema 20. Estructuras propuestas como potenciales fotocatalizadores.....	71
Esquema 21. Moléculas funcionalizadas con benzotiazol donde se observa un incremento en parámetros fotofísicos importantes aplicadas en fotocatalisis	72
Esquema 22. Resultados obtenidos para la síntesis de los compuestos 74 y 75	74
Esquema 23. Condiciones de reacción para la fotooxidación de tolueno	81

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Proceso fotorédox.....	15
Figura 2. Ciclo catalítico fotorédox.....	16
Figura 3. Representación del proceso de fotosensibilización.....	16
Figura 4. Complejos organometálicos utilizado como fotocatalizadores y fotosensibilizadores.....	17
Figura 5. Colorantes orgánicos utilizados como fotocatalizadores	18
Figura 6. Las reacciones fotocatalíticas en aplicada en la generación de enlaces C-C y C-heteroátomo	19
Figura 7. Moléculas con actividad fotocatalítica análogas a las propuestas	38
Figura 8. Estructuras optimizadas con el nivel de teórica CAM-B3LYP 6-311g (d,p)	39
Figura 9. Estructura molecular de 48 y 47a muestra las interacciones de los puentes de hidrógeno intramoleculares generándose los anillos S(5) y S(6).	40
Figura 10. Orbitales HOMO-LUMO de las estructuras 47a,c y e	43
Figura 11. Diagramas de potencial electrostático de las moléculas 47a y 47d	45
Figura 12. Valores de la primera hiperpolarizabilidad para la urea y p-nitroanilina, moléculas de referencia	53
Figura 13. Valores de la primera hiperpolarizabilidad para derivados de cumarina reportadas con importante actividad de óptica no lineal (ONL) donde podemos ver que los valores computacionales obtenidos para las moléculas 47 son superiores.....	54
Figura 14. Espectro de ¹ H-RMN 500 Hz, CDCl ₃ de 56b	61
Figura 15. Espectro de ¹ H-RMN 500 Hz, CDCl ₃ , molécula 48a y 56^a	65
Figura 16. Espectro de ¹ H-RMN 500 Hz, CDCl ₃ , molécula 70	66
Figura 17. Espectro ¹ H- RMN de 73c en CDCl ₃ , 500 MHz.....	74
Figura 18. Espectro ¹ H- RMN de 74b en CDCl ₃ , 500 MHz	75
Figura 19. Resultados HOMO-LUMO.....	78
Figura 20. Cromatogramas HPLC (De arriba hacia abajo) acido benzoico, benzaldehído, crudo de reacción catalizador 73a	82
Figura 21. Espectro de ¹ H-RMN 500 Hz, CDCl ₃ , Molécula 56a	91
Figura 22. Espectro de ¹ H-RMN 500 Hz, CDCl ₃ , Molécula 56b	92
Figura 23. Espectro de ¹ H-RMN 500 Hz, CDCl ₃ 56c	93
Figura 24. Espectro de ¹ H-RMN 500 Hz, CDCl ₃ 48a	94
Figura 25. Espectro de ¹ H-RMN 500 Hz, DMSO-d ₆ (48b)	95
Figura 26. Espectro de ¹ H-RMN 500 Hz, CDCl ₃ 48c	96
Figura 27. Espectro de ¹ H-RMN 500 Hz, DMSO-d ₆ 73c	97
Figura 28. Espectro de ¹ H-RMN 500 Hz, DMSO-d ₆ 73b	98
Figura 29. Espectro de ¹ H-RMN 500 Hz, CDCl ₃ 73a	99
Figura 30. Espectro de ¹ H-RMN 500 Hz, DMSO-d ₆ 73c	100
Figura 31. Espectro de ¹ H-RMN 500 Hz, DMSO-d ₆ 74b	101
Figura 32. Espectro de ¹ H-RMN 500 Hz, DMSO-d ₆ 74a	102
Figura 33. Espectro de ¹ H-RMN 500 Hz, DMSO-d ₆ 74d	103

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descriptores de moléculas 47a-o y molécula 48	42
Tabla 2. Datos teóricos de absorción de los productos 47a-p	48
Tabla 3. Cálculo de la transición más probable	49
Tabla 4. Transiciones implicadas en la excitación 1 de la molécula 47a	50
Tabla 5. Valores de la primera hiperpolarizabilidad	52
Tabla 6. Cálculo de generación de ROS en benceno para las moléculas 47a-p	57
Tabla 7. Cálculo de generación de ROS en DMSO moléculas 47a-p	58
Tabla 8. Rendimientos para reacción de desacetilación de 3-amidocumarina (48)	64
Tabla 9. Condiciones de reacción probadas para el acoplamiento de ácido cinámico	68
Tabla 10. Resultados de la obtención de los derivados de ácido 3-carboxicumarinas	73
Tabla 11. Resultados de la obtención de los derivados de ácido 3-carboxicumarinas	76
Tabla 12. Resultados de descriptores de reactividad para las moléculas 73, 74 y 75	77
Tabla 13. Resultados obtenidos para el valor de absorción máxima y el valor de fuerza del oscilador asociado a la transición más probable de 73-75	79
Tabla 14. Valor de la primera hiperporizabilidad	79
Tabla 15. Determinación de la generación de ROS en benceno y DMSO	80

ABREVIATURAS

Ac ₂ O	Anhidrido acético
AcOH	Ácido acético
AcONa	Acetato de sodio
AEO ₂	Afinidad electrónica adiabática del O ₂
BuOH	Butanol
CCF	Cromatografía de capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CDI	1,1-carbonildiimidazol
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DFT	Density functional theory
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EA	Electronic affinity
ENT	Energy transfer
ET	Energía del estado triplete
GAP	Brecha energética
HAT	Hydrogen atom transfer
HOMO	Highest occupied molecular orbital
IC	Internal conversion
ICS	Internal system cross systems
IP	Ionization potential
IR	Infrarrojo
LUMO	Lower high energy occupied molecular orbital

ONL	Nonlinear optics
PDI	Perilendiimida
PET	Photoinduced electron transfer
PS	Photosensitizer
QSPR	Quantitative structure activity relationship
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROS	Reactive oxygen species
SET	Single electron transfer
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
VIPSO	Valor de potencial de ionización del estado basal
VIPT1	Valor de potencial de ionización del estado triplete
VR	Vibrational relaxation

RESUMEN

En este proyecto de investigación se estudió una metodología computacional que permitió analizar moléculas orgánicas con potencial actividad fotoquímica a través de la obtención de parámetros enfocados a caracterizar su comportamiento durante procesos fotocatalíticos.

Los resultados generados fueron el soporte para llevar a cabo la síntesis de moléculas derivadas del núcleo de cumarina estratégicamente funcionalizadas, con la finalidad de evaluar su actividad en proceso fotorédox de manera experimental, aplicadas a una reacción modelo (fotorédox), obteniendo mejores resultados en las moléculas con estructuras tipo *push-pull*.

La aportación de este trabajo se enfocó a la sinergia entre la química computacional y la síntesis orgánica, para el diseño racional de nuevos fotocatalizadores orgánicos mediante la caracterización del comportamiento fotoquímico de moléculas derivadas de cumarinas.

INTRODUCCIÓN

La química contemporánea está encaminada al desarrollo de estrategias de síntesis sostenibles, ecológicas y económicas, por lo que, las reacciones fotoquímicas son relevantes para el desarrollo de rutas sintéticas innovadoras.¹

En este contexto, los avances en el área de fotoquímica la proponen como una herramienta poderosa para iniciar diversas transformaciones orgánicas en condiciones suaves, utilizando como fuente de energía luz visible o con luz solar, siendo particularmente interesante al enfoque hacia la química verde.²

Un proceso fotoquímico es realizado a través de la absorción de un fotón, quien induce a la molécula orgánica a moverse electrónicamente hacia un estado excitado, lo que deriva en un cambio en la distribución de electrones,³ generando así, una reactividad distinta a la de su estado fundamental (S_0), y posteriormente, involucrándose en procesos de transferencia de energía (fotosensibilización) (E_nT) o de transferencia de un electrón (SET). Este último genera diversas especies de radicales o iones altamente reactivos que se pueden manipular bajo condiciones suaves y controladas, para obtener una gran diversidad de compuestos.⁴

La fotocatalisis se ha centrado principalmente en las aplicaciones de complejos metálicos principalmente de rutenio (Ru) e iridio (Ir),⁵ mientras que los cromóforos orgánicos a pesar de ser conocidos por su capacidad de participar en procesos de transferencia de electrones (PET), han sido aplicados en menor medida en síntesis orgánica. Sin embargo, las ventajas que ofrecen los catalizadores orgánicos van más allá de una alternativa libre de metales, ya

¹Beeler, A. B. Introduction: Photochemistry in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 9629–9630. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00378>.

²König, B. Photocatalysis in Organic Synthesis – Past, Present, and Future. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017* (15), 1979–1981. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700420>.

³Hoffmann, N. Photochemical Reactions as Key Steps in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (3), 1052–1103. <https://doi.org/10.1021/cr0680336>.

⁴Zhou, Q. Q.; Zou, Y. Q.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J. Visible-Light-Induced Organic Photochemical Reactions through Energy-Transfer Pathways. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (6), 1586–1604. <https://doi.org/10.1002/anie.201803102>

⁵Rehm, T. H. Flow Photochemistry as a Tool in Organic Synthesis. *Chem.- A Eur. J.* **2020**, *26* (71), 16952–16974. <https://doi.org/10.1002/chem.202000381>

que, permite el acceso a productos químicos únicos y a una amplia gama de sustratos que no presentan reactividad en la mayoría de los contextos sintéticos tradicionales.⁶

En la literatura, podemos encontrar mucha diversidad estructural entre las moléculas propuestas como fotocatalizadores y poco contenido sobre parámetros a considerar sobre el diseño de este, es por ello por lo que, mediante el empleo de la química computacional se puede modelar sistemas moleculares complejos, y así obtener parámetros que permitan caracterizar la reactividad en un proceso fotocatalítico.

Es posible establecer la evolución de los sistemas, desde que se lleva a cabo el proceso de absorción de energía (S_0), hasta describir la creación y ruptura de enlaces en estados excitados. Por ejemplo, es posible determinar la capacidad fotoreductora de los compuestos, a través de los potenciales de ionización y afinidad electrónica; con el cálculo de la energía del estado triplete (E_T), se predice la capacidad de transferir energía a otro sustrato y la estabilidad fotoquímica de los sistemas, e incluso, la energía necesaria para que se lleven a cabo las transiciones electrónicas que dan lugar a los estados excitados de la especie reactiva del proceso fotocatalítico.

Por otro lado, dentro de los heterociclos con alto potencial fotocatalítico, destacan las cumarinas, estructuras importantes que debido a sus propiedades fotoquímicas y fotofísicas han sido empleadas en gran medida como marcadores fluorescentes, tintes laser, materiales OLED, y colorantes en celdas solares, teniendo como características bajo peso molecular, accesibilidad sintética dando la posibilidad de variar sus propiedades fotofísicas y fotoquímicas permitiendo cubrir una amplia gama de potenciales fotorédox.

Por lo que, en este trabajo, se llevó a cabo el estudio teórico y experimental de cumarinas con posible potencial actividad fotocatalítica

⁶ Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10075–10166. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00057>.

CAPITULO I

MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

Cuando una molécula es irradiada con un fotón de energía determinada, este se promueve a un estado excitado electrónicamente, durante este proceso se genera un cambio en la estructura electrónica y por lo tanto presenta diferentes propiedades químicas y físicas.

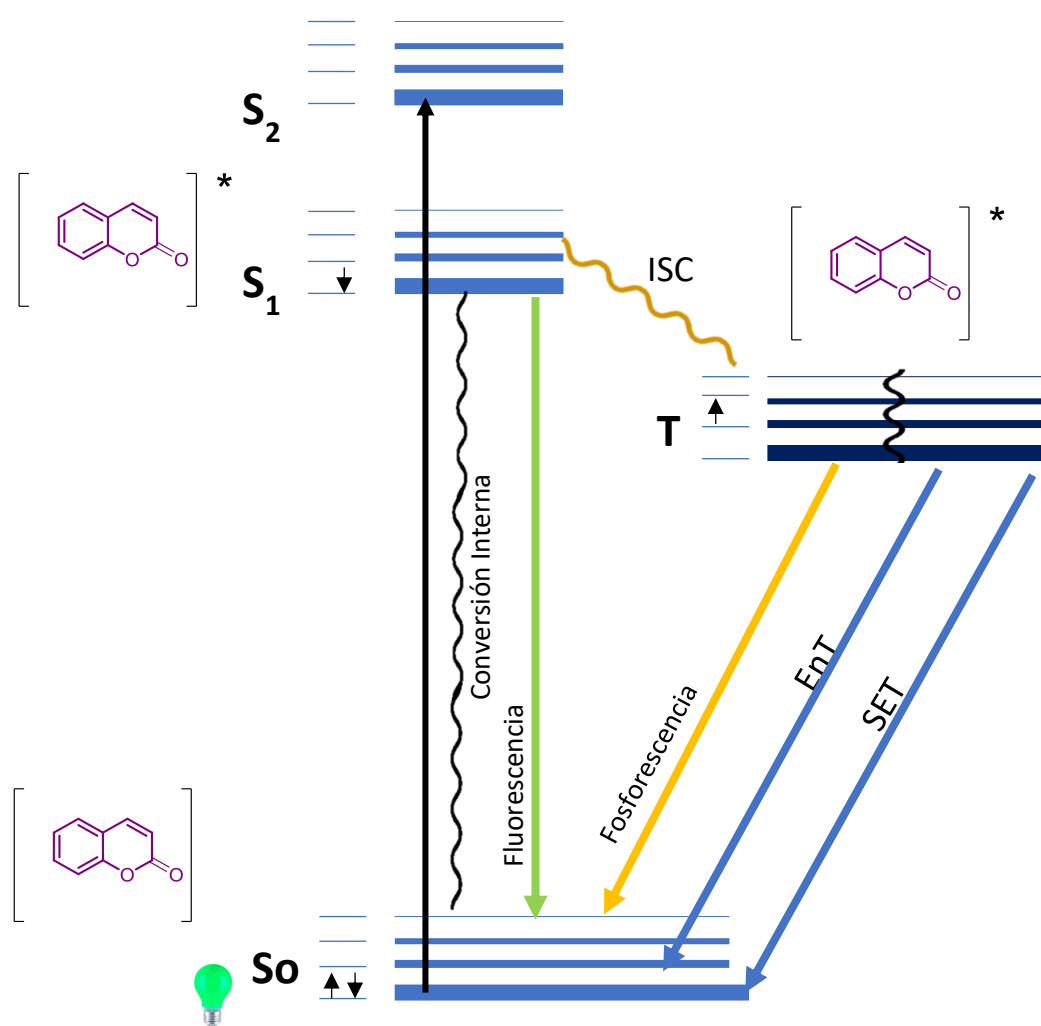
El estado fundamental de una molécula está involucrado con reacciones químicas convencionales o llamada reacciones térmicas, debido a que, la energía necesaria para que se lleven a cabo se suministra mediante calor. Por otra parte, los estados excitados son responsables de procesos de desactivación que pueden ser químicos (reacciones fotoquímicas) o pueden estar relacionados con proceso de pérdida de energía del tipo radiativos o no radiativos.

Estos procesos fotoquímicos están representados mediante el diagrama de Jablonsky (Esquema 1). El estado basal de la molécula se encuentra definido como S_0 , al incidir sobre la molécula un fotón con una energía ($h\nu$) suficientemente grande, es posible promover un electrón a un estado de mayor energía, es decir, al primer estado excitado singulete (S_1). La fuerza de absorción se describe con el parámetro de coeficiente de extinción molar (ϵ), por lo tanto, si las moléculas poseen coeficientes de extinción molar altos pueden absorber la luz de manera más eficiente y se considera que, son catalizadores más eficientes.

Los estados excitados electrónicamente son inestables, porque se encuentran en un nivel de mayor energía y, deben ser desactivados en un corto período de tiempo. La desactivación puede tener lugar a través de procesos fotofísicos que conducen al estado fundamental o con la formación de otras especies (procesos fotoquímicos).⁷

⁷ Li, W.; Li, L.; Xiao, H.; Qi, R.; Huang, Y.; Xie, Z.; Jing, X.; Zhang, H. Iodo-BODIPY: A Visible-Light-Driven, Highly Efficient and Photostable Metal-Free Organic Photocatalyst. *RSC Adv.* **2013**, 3 (32), 13417–13421. <https://doi.org/10.1039/c3ra40932e>.

Por otra parte, los niveles de vibración se representan por líneas horizontales, mientras que los procesos de relajación que corresponden a las transiciones radiativas, asociadas con la absorción o emisión de un fotón, se indican con flechas rectas y las transiciones sin radiación se indican con flechas onduladas (Esquema 1).



Esquema 1. Diagrama de Jablonsky

Los procesos de conversión interna (IC) tienen lugar cuando la molécula excitada electrónicamente se mueve de una superficie de energía potencial electrónica a una de menor energía, con la misma multiplicidad, a través de la pérdida de la energía de excitación por medio de procesos vibratorios (vr).

Así, el fenómeno de fluorescencia corresponde al proceso radiativo que involucra la emisión de luz, por la transición desde un estado singulete (S_n) a un nivel electrónico inferior con la misma multiplicidad. Mientras, el entrecruzamiento de sistemas (ISC) es generado cuando se da una transición electrónica del estado excitado (E) a un nivel electrónico inferior con una multiplicidad diferente. A partir de este estado, puede generarse una relajación vibracional, un proceso de tipo radiativo (fosforescencia) o procesos de transferencia de energía, así como también transferencia de electrones (ET), que tienen lugar durante las reacciones de fotocatalisis.⁸¹

1.1 PROCESOS FOTOCATALÍTICOS

Una reacción fotoquímica se lleva a cabo a partir de la generación de intermediarios de capa abierta generada por la transición de un electrón a un nivel de mayor energía, dando como resultado una especie con electrones desapareados, esto mediante el uso de complejos de metales de transición o moléculas orgánicas (algunas de estas moléculas pertenecen al grupo de colorantes orgánicos), sin embargo no se considera una generalidad como es el caso de los fulerenos^{9,10}, aprovechando la capacidad para absorber la radiación de luz visible y activar moléculas de baja energía, mediante procesos de transferencia de un electrón (ET).

Como se describió anteriormente en el diagrama de Jablonsky (Esquema 1), a partir de la generación del estado triplete (T), pueden ocurrir procesos de transferencia de electrones o fotorédox y procesos de transferencia de energía (EnT) conocido también como fotosensibilización.

⁸ Balzani, V.; Bergamini, G.; Campagna, S.; Puntoriero, F. Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds: Overview and General Concepts. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *280*, 1–36. https://doi.org/10.1007/128_2007_132

⁹ Lee, J.; MacKeyev, Y.; Cho, M.; Wilson, L. J.; Kim, J. H.; Alvarez, P. J. J. C60 Aminofullerene Immobilized on Silica as a Visible-Light-Activated Photocatalyst. *Environ. Sci. Technol.* **2010**, *44* (24), 9488–9495. <https://doi.org/10.1021/es1028475>.

¹⁰ Kong, L.; Zepp, R. G. Production and Consumption of Reactive Oxygen Species by Fullerenes. *Environ. Toxicol. Chem.* **2012**, *31* (1), 136–143. <https://doi.org/10.1002/etc.711>.

El proceso fotorédox de manera general consta de tres etapas: Fotoexcitación, transferencia de electrones (ET) y regeneración del estado basal (Figura 1).

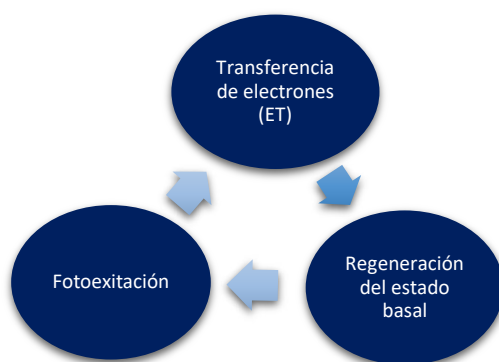


Figura 1. Proceso fotorédox

Los procesos REDOX están involucrados en el mecanismo de desactivación del estado excitado ($S_n \rightarrow S_0$) los cuales se pueden generar dos vías: en el primer proceso se lleva a cabo la generación de la especie reducida del sustrato (RED), y la oxidación del catalizador (OX), y, para llevar a cabo el proceso de regeneración se utiliza un donante de electrones (DE) o una especie cargada negativamente (A^-). Mientras que, en el segundo proceso, se lleva a cabo la activación oxidativa del sustrato (OX). Finalmente, se completa con el proceso de restauración del catalizador por la oxidación con un aceptor de sacrificio (AS) o por el uso de moléculas de producto cargadas positivamente (Figura 2).¹¹

¹¹ Reckenthäler, M.; Griesbeck, A. G. Photoredox Catalysis for Organic Syntheses. *Adv. Synth. Cat.* **2013**, 355 (14-15) 2727-2744. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300751>.

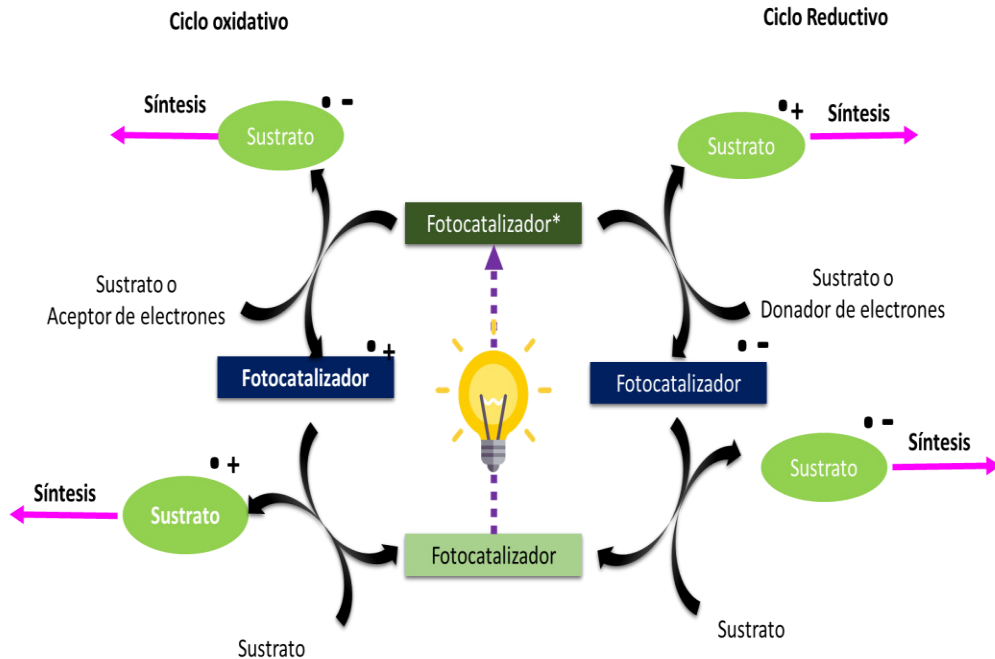


Figura 2. Ciclo catalítico fotorédox

El fenómeno de fotosensibilización es llevado a cabo mediante la relajación de una molécula por choques con otras moléculas no excitadas que se encuentran en el medio. En este caso, la energía de la molécula excitada pasa a la molécula aceptora mediante un proceso bimolecular (Figura 3).

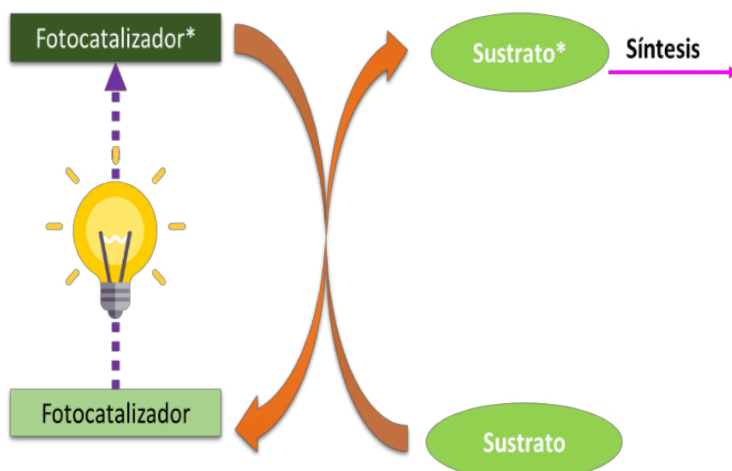


Figura 3. Representación del proceso de fotosensibilización

1.2 CROMÓFOROS ORGÁNICOS Y SU USO EN FOTOCATÁLISIS

Las moléculas más empleadas como fotocatalizadores han sido los complejos organometálicos, principalmente los complejos con iridio y rutenio (Figura 4).¹² Estos catalizadores pueden absorber energía de los fotones de luz visible y transferirla a moléculas orgánicas por procesos PET o de fotosensibilización generando especies reactivas de capa abierta o excitadas electrónicamente, útiles en pasos posteriores para la síntesis. La versatilidad de estos complejos metálicos se debe a sus amplias ventanas REDOX que permite interactuar mediante diferentes estados excitados con diferentes sustratos.¹³ Desafortunadamente, su aplicación se ve limitada debido a que presentan costos relativamente alto, alta toxicidad y la poca abundancia de los metales coordinantes.¹⁴

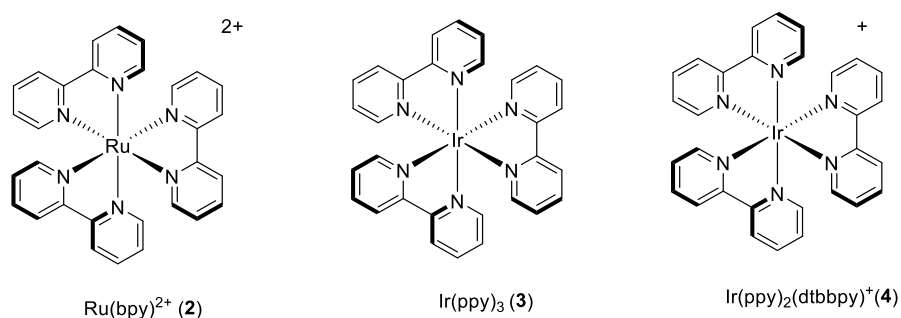


Figura 4. Complejos organometálicos utilizado como fotocatalizadores y fotosensibilizadores

Por lo que, en búsqueda de alternativas a la aplicación de los complejos organometálicos se ha propuesto la aplicación del dióxido de titanio (TiO₂)^{15,16} y el óxido de zinc (ZnO),¹⁷ siendo

¹² Teegardin, K.; Day, J. I.; Chan, J.; Weaver, J. Advances in Photocatalysis: A Microreview of Visible Light Mediated Ruthenium and Iridium Catalyzed Organic Transformations. *Org. Process Res. Develop.* **2016**, *20* (7), 1156–1163. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00101>.

¹³ Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chemical Reviews*. July 10, **2013**, *113* (7), 5322–5363. <https://doi.org/10.1021/cr300503r>.

¹⁴ Liu, D.; Jiao, M. J.; Feng, Z. T.; Wang, X. Z.; Xu, G. Q.; Xu, P. F. Design, Synthesis, and Application of Highly Reducing Organic Visible-Light Photocatalysts. *Organic Letter*. **2018**, *20* (18), 5700–5704. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02420>.

¹⁵ Nakata, K.; Fujishima, A. TiO₂ Photocatalysis: Design and Applications. *J. Photochem. Photobiol. C*. **2012**, *13* (3), 169–189. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochemrev.2012.06.001>.

¹⁶ Gisbertz, S.; Pieber, B. Heterogeneous Photocatalysis in Organic Synthesis. *ChemPhotoChem* **2020**, *4* (7), 456–475. <https://doi.org/10.1002/cptc.202000014>.

¹⁷ Cherevatskaya, M.; König, B. Heterogeneous Photocatalysts in Organic Synthesis. *Russ. Chem. Rev.* **2014**, *83* (3), 183–195. <https://doi.org/10.1070/rc2014v083n03abeh004427>

ampliamente utilizados en reacciones fotoquímicas como en celdas fotovoltaicas. En cambio, presentan una nula o baja absorción de luz visible, lo que ha visto limitada su aplicación, además la capacidad oxidante del estado excitado es extremadamente alta razón por la cual es difícil el control de la reacción.¹⁸ En este contexto, los compuestos orgánicos (Figura 5) están atrayendo atención como catalizadores fotorédox, al mostrar competitividad contra los complejos de rutenio (Ru) e iridio (Ir)¹⁹ debido a su disponibilidad, versatilidad y además que mediante la funcionalización racional de estructuras base se pueden modular sus características fotofísicas y fotoquímicas.²⁰

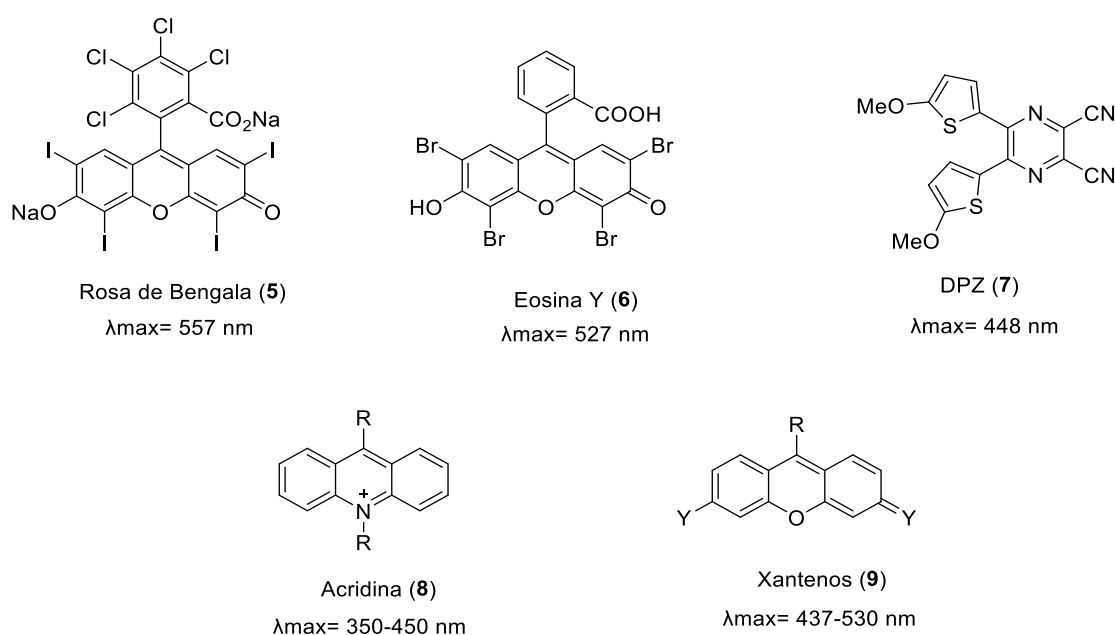


Figura 5. Colorantes orgánicos utilizados como fotocatalizadores ²¹

¹⁸ Fukuzumi, S.; Ohkubo, K. Organic Synthetic Transformations Using Organic Dyes as Photoredox Catalysts. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (32) 6059–6071. <https://doi.org/10.1039/c4ob00843j>.

¹⁹ Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (16), 6898–6926. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01449>.

²⁰ Amos, S. G. E.; Garreau, M.; Buzzetti, L.; Waser, J. Photocatalysis with Organic Dyes: Facile Access to Reactive Intermediates for Synthesis. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16* (1), 1163–1187. <https://doi.org/10.3762/bjoc.16.103>.

²¹ Rogers, D. A.; Gallegos, J. M.; Hopkins, M. D.; Lignieres, A. A.; Pitzel, A. K.; Lamar, A. A. Visible-Light Photocatalytic Activation of N-Chlorosuccinimide by Organic Dyes for the Chlorination of Arenes and Heteroarenes. *Tetrahedron* **2019**, *75* (36), 130498. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.130498>

Si bien estructuralmente encontramos que las moléculas empleadas como fotocatalizadores son variadas, comparten algunas de las siguientes propiedades:

- Preferentemente estas moléculas absorben principalmente en la región del UV-Vis
- Los coeficientes de absorción molar (ϵ) con valores superiores a $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ debido a que este representa la capacidad de absorción de la luz.
- Poseer una elevada eficiencia de paso del estado excitado singlete (S_1) al estado excitado triplete (T_1)
- Tiempos de vida del estado excitado largos en el orden de los nanosegundos (τ_t), los cuales, permiten colisiones moleculares en las concentraciones adecuadas del sustrato, para realizar una eficiente E_nT

1.3 APLICACIÓN DE REACCIONES FOTOCATALÍTICA

En la última década, el resurgimiento del interés por la fotoquímica se debe a la capacidad para generar enlaces C-C, C-N, C-O, C-S de forma selectiva y en condiciones suaves de reacción (Figura 6). Asimismo, debido a la versatilidad de las moléculas orgánicas que permiten ajustar sus propiedades fotoquímicas y fotofísicas, su bajo costo, así como su alta disponibilidad son excelentes candidatos para su empleo y estudio.

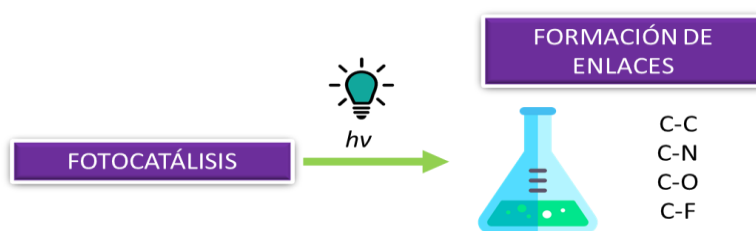


Figura 6. Las reacciones fotocatalíticas en aplicada en la generación de enlaces C-C y C-heteroátomo

A continuación, se describen algunos ejemplos que se centran en el uso de moléculas orgánicas utilizadas como catalizadores, y se mencionan las ventajas frente a los fotocatalizadores derivados de complejos organometálicos, lo que nos permite considerarlos catalizadores fotorédox orgánicos. Más que una alternativa libre de metales, son utilizados

como una herramienta para el descubrimiento y optimización de nuevas metodologías sintéticas.²²

1.3.1 ACOPLAMIENTOS CARBONO-CARBONO

La formación de enlaces carbono-carbono es una parte medular en el área de la síntesis, por ejemplo, la activación de los enlaces de tipo C-H, la cual no ha sido del todo satisfactoria debido a que, este tipo de reacciones presentan una economía atómica pobre y las condiciones en las que se desarrollan pueden ser bastante agresivas frente a los sustratos (adición catiónica en condiciones ácidas, inserción de carbeno, uso de zeolitas, formación de complejos metálicos o formación de radicales).²³ Por lo que, el uso de un catalizador en lugar de un reactivo estequiométrico representa una ventaja enorme, ya que con esto se logran disminuir costos. Desafortunadamente, varios de los catalizadores que se utilizan son compuestos lábiles cuyo empleo requiere condiciones cuidadosamente controladas en cuestión de aire, humedad, así como el uso de co-catalizadores o incluso el empleo de aditivos. A partir del uso de moléculas orgánicas en reacciones fotoquímicas han sido posible diseñar una secuencia sintética que permita transformaciones con altos rendimientos y una alta selectividad, bajo condiciones suaves.²⁴ En el Esquema 2, la reacción reportada por König y colaboradores, describen la arilación C-H de heteroarenos **11** con sales de diazonio **10** catalizadas por Eosina Y, donde está involucrado como paso clave la formación de un radical arilo, generado por la reacción de transferencia de electrones (SET) fotoinducida, obteniendo un del 51 al 86% de rendimiento.²⁵ Las diarilcetonas, en el estado triplete (T) son capaces de activar enlaces C(sp₃) por un proceso de transferencia de átomos de hidrógeno (HAT), mediante el cual, se puede llevar a cabo el acoplamiento de una gran variedad de bromuros

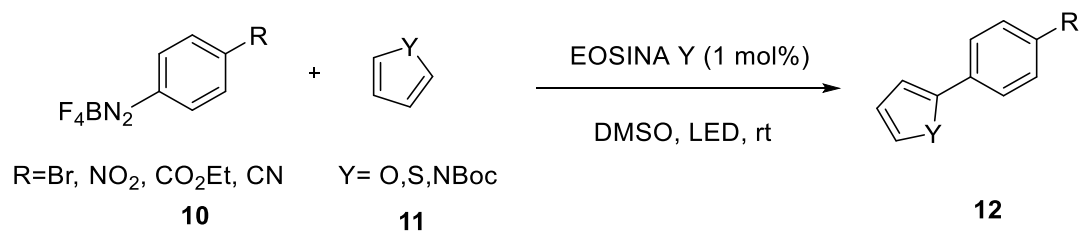
²² Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10075–10166. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00057>.

²³ Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Albini, A. Photoorganocatalysis. What For? *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (1), 97–113. <https://doi.org/10.1039/c2cs35250h>.

²⁴ Fagnoni, M.; Dondi, D.; Ravelli, D.; Albini, A. Photocatalysis for the Formation of the C-C Bond. *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *107* (6), 2725–2756. <https://doi.org/10.1021/cr068352x>.

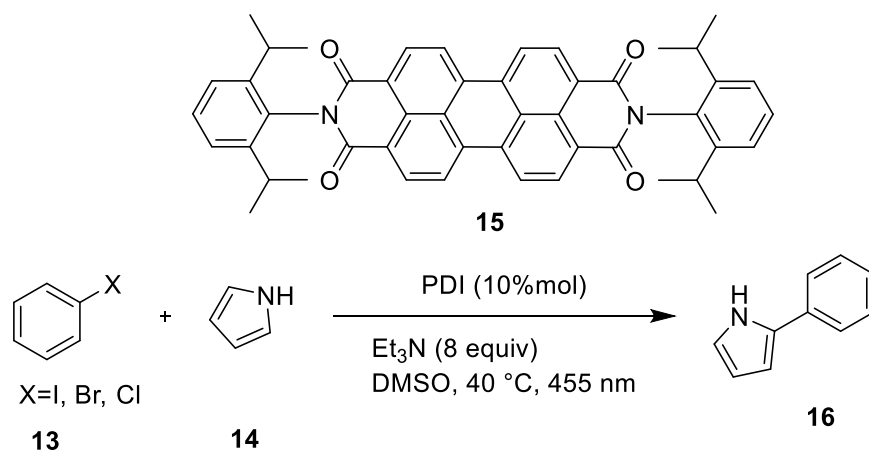
²⁵ Hari, D., Schroll, P., & König, B. Metal-Free, Visible-Light-Mediated Direct C–H Arylation of Heteroarenes with Aryl Diazonium Salts. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134* (6), 2958–2961. <https://doi.org/10.1021/ja212099r>.

de arilo y heteroarilo, debido a que, son más estables que, los ácidos arilborónicos utilizados en la reacción de manera convencional.²⁶



Esquema 2. Arilación C-H de heteroareños con sales de diazonio

En el Esquema 3 se describe la reacción catalizada por perilendiimida (PDI, **15**), un colorante orgánico que, mediante un proceso de transferencia de electrones (SET) permite la reducción de haluros de arilo **13**, generando los productos **16** con rendimientos moderados a excelentes con diferentes sustratos.²⁷



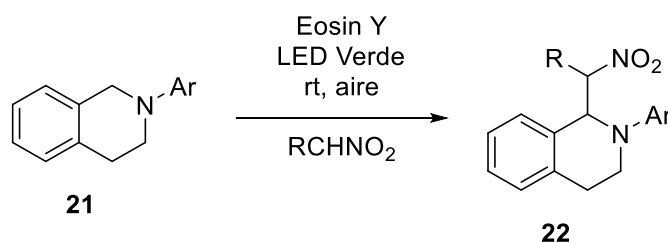
Esquema 3. Reducción de haluros de arilo utilizando PDI como fotocatalizador

²⁶ Kamijo, S.; Hoshikawa, T.; Inoue, M. Photochemically Induced Radical Transformation of C(Sp³)-H Bonds to C(Sp³)-CN Bonds. *Org. Lett.* **2011**, *13* (21), 5928–5931. <https://doi.org/10.1021/ol202659e>

²⁷ Zeng, L.; Liu, T.; He, C.; Shi, D.; Zhang, F.; Duan, C. Organized Aggregation Makes Insoluble Perylene Diimide Efficient for the Reduction of Aryl Halides via Consecutive Visible Light-Induced Electron-Transfer Processes. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (12), 3958–3961. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b12931>.

Por otro lado, en procesos fotocatalíticos, las aminas terciarias se usan como donantes de electrones de sacrificio debido a su fácil oxidación a un catión radical centrado en el N. Dichos intermediarios pueden perder un átomo de hidrógeno o un protón de un átomo de carbono adyacente, lo que resulta en la formación de catión iminio electrofílico que puede reaccionar con un nucleófilo, o bien se puede dar la formación de radicales α -amino que pueden sufrir acoplamiento con electrófilos. Adicionalmente, varios métodos catalíticos fotorédox basados en estos dos principios se desarrollaron para la formación de enlaces C-C en la posición α de una amina.

En 2010, Stephenson y colaboradores informaron la formación de intermediarios de iones de iminio a partir de aminas terciarias **21** en condiciones fotocatalíticas (Esquema 4). Los nitroalcanos demostraron ser reactivos de atrapamiento adecuados y produjeron **22** con altos rendimientos bajo condiciones suaves.



Esquema 4. Formación de enlaces C-C a partir de aminas terciarias

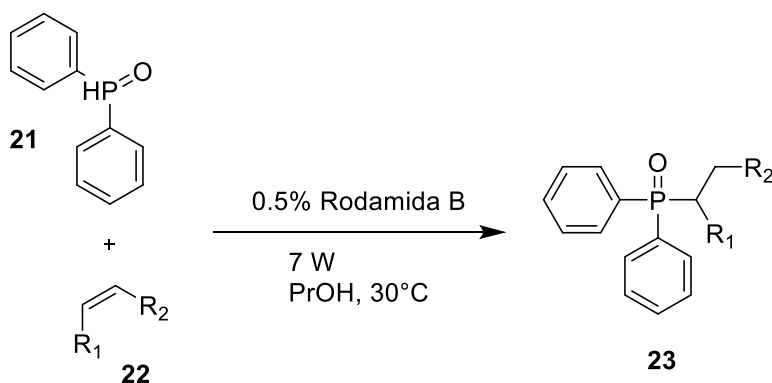
1.3.2 FORMACIÓN DE ENLACES CARBONO-HETEROÁTOMO ACOPLAMIENTOS (C-X)

La búsqueda de nuevos métodos sintéticos para la formación de enlaces carbono-heteroátomo (C-X) han sido un motivo de interés debido la diversidad de estructuras a las cuales se pueden acceder y a las múltiples aplicaciones en la industria farmacéutica, agroquímica, y de materiales por mencionar algunas.²⁸ Por ejemplo, las aminas aromáticas se preparan típicamente mediante la reducción de nitroarenos, sustituciones aromáticas

²⁸ Hili, R., Yudin, A. Making carbon-nitrogen bonds in biological and chemical synthesis. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, 2 (6), 284-287. <https://doi.org/10.1038/nchembio0606-284>

nucleofílicas o acoplamiento cruzado catalizado por metales de transición reacciones, como el acoplamiento de Buchwald-Hartwig.²⁹

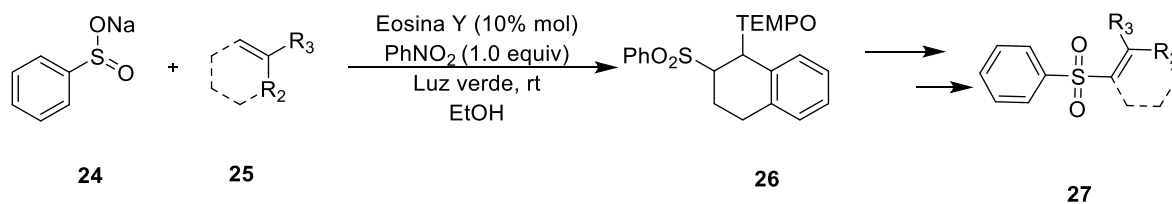
Formación de enlaces C-P. La síntesis de compuestos organofosforados ha sido una aplicación más de la fotoquímica especialmente la formación de enlaces C(sp³)-P, a partir de la activación de dobles enlaces C=C, un ejemplo de ello, es la reacción de alquenos con óxidos de fosfina mediante utilizando luz visible y empleando como catalizador rodamina B obteniendo rendimientos superiores al 90% (Esquema 5).



Esquema 5. Formación de enlace C-P empleando Rodamida B como fotocatalizador

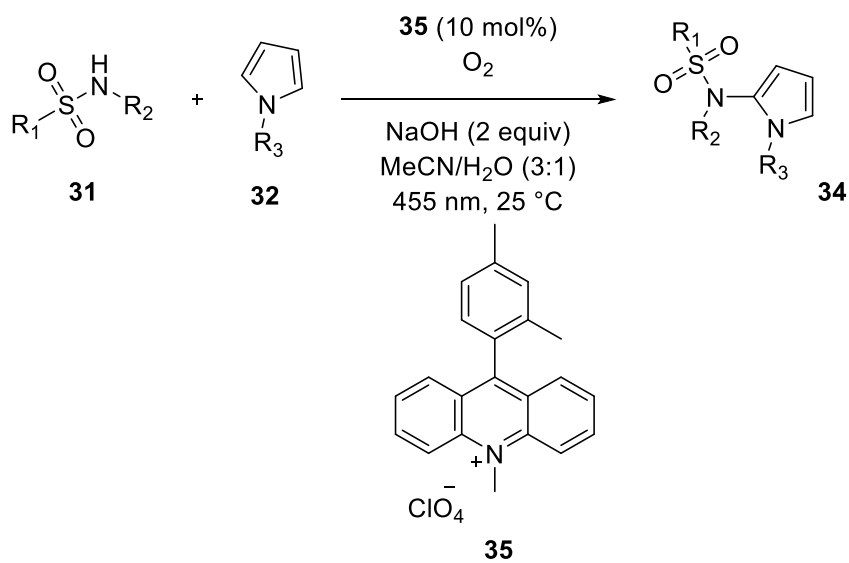
Formación de enlaces C-S. Debido al interés farmacológico que se tienen en estas moléculas se han desarrollado nuevas estrategias para su formación como, por ejemplo, utilizando la eosina Y como fotocatalizador bajo luz verde es posible llevar a cabo la fotooxidación de arilsulfonatos **24** que posteriormente se acoplaran con ciclos y alquenos acíclicos para generar vinilsulfonas **27** (Esquema 6), la vía generación del radical fue favorecida por la adición de TEMPO generándose el aducto **26**.

²⁹ Surry, D., & Buchwald, S. Biaryl Phosphane Ligands in Palladium-Catalyzed Amination. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47 (34), 6338-6361. <https://doi.org/10.1002/anie.20080049>



Esquema 6. Formación de enlace C-S empleando Eosina Y como fotocatalizador

Formación de enlaces C-N. Un ejemplo utilizando fotocatalisis es la sulfonamidación de pirroles fotocatalizada por luz visible y el fotocatalizador **35** como se observa en el Esquema 7. La reacción transcurre sin problemas con sulfonamidas **31** que llevan sustituyentes alquilo o bencilo y grupos heteroarilo, alquilo o CF_3 en la sulfona.³⁰



Esquema 7. Formación de enlace C-N mediante la reacción de sulfonamidación de pirroles

³⁰ Meyer, A., Berger, A., & König, B. Metal-free C-H sulfonamidation of pyrroles by visible light photoredox catalysis. *ChemComm*, **2016**, 52 (72), 10918-10921. doi: 10.1039/c6cc06111g

1.4 SÍNTESIS DE CUMARINAS, PROPIEDADES Y SU USO EN FOTOCATÁLISIS

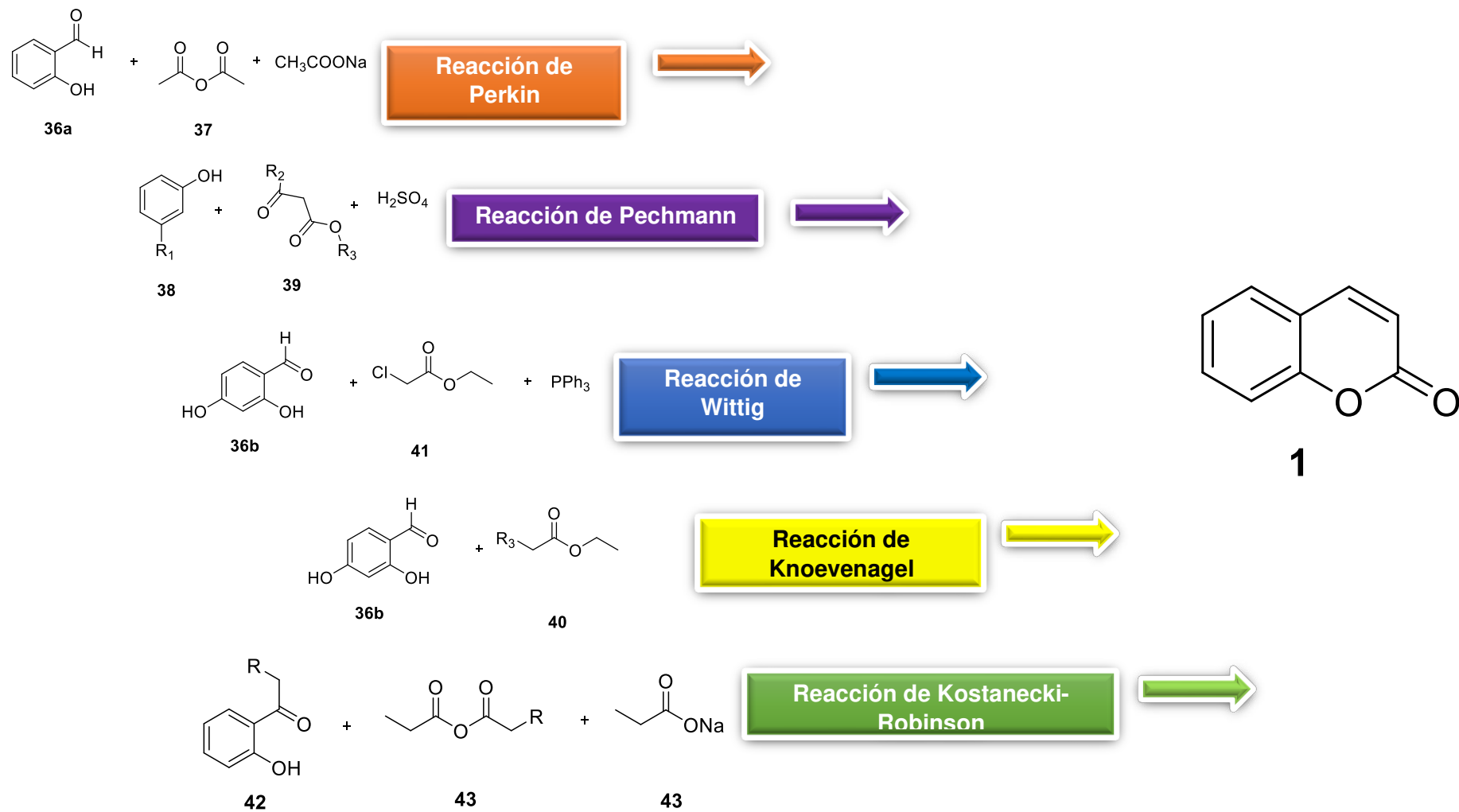
Las cumarinas o benzo- α -pironas (Esquema 8) son heterociclos donde un anillo de benceno se encuentra fusionado con un anillo de pirano, están presentes en diversos metabolitos de las plantas, además de ser obtenidos de manera sintética debido a su amplia variedad de aplicaciones, principalmente se destaca su actividad biológica como por ejemplo antivirales, antitumorales, antioxidantes por mencionar algunas.^{31,32,33} Debido a que presenta propiedades cromofóricas, ha surgido el interés de su aplicación como sondas fluorescentes³⁴ entre otras. Dada su importancia, se han desarrollado diversas rutas de síntesis para su obtención como las que se describen en el Esquema 8, entre las más novedosas o mejor rendimiento se encuentran la síntesis de Pechmman, Knoevenagel, Robinson, Perkin y Wittig.

³¹ Bhagat, K.; Bhagat, J.; Gupta, M. K.; Singh, J. V.; Gulati, H. K.; Singh, A.; Kaur, K.; Kaur, G.; Sharma, S.; Rana, A.; Singh, H.; Sharma, S.; Bedi, P. M. S. Design, Synthesis, Antimicrobial Evaluation, and Molecular Modeling Studies of Novel Indolinedione-Coumarin Molecular Hybrids. *ACS Omega*, **2019**, *4* (5), 8720–8730. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02481>.

³² Pereira, T. M.; Franco, D. P.; Vitorio, F.; Kummerle, A. E. Coumarin Compounds in Medicinal Chemistry: Some Important Examples from the Last Years. *Curr Top Med Chem*. **2018**, *18* (2), 124–148. <https://doi.org/10.2174/1568026618666180329115523>

³³ Singh, H.; Singh, J. V.; Gupta, M. K.; Saxena, A. K.; Sharma, S.; Nepali, K.; Bedi, P. M. S. Triazole Tethered Isatin Coumarin Based Molecular Hybrids as Novel Antitubulin Agents: Design, Synthesis, Biological Investigation and Docking Studies. *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, **2017**, *27* (17), 3974–3979. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.07.069>.

³⁴ Tasiar, M.; Poronik, Y. M.; Vakuliuk, O.; Sadowski, B.; Karczewski, M.; Gryko, D. T. V-Shaped Bis-Coumarins: Synthesis and Optical Properties. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79* (18), 8723–8732. <https://doi.org/10.1021/jo501565r>



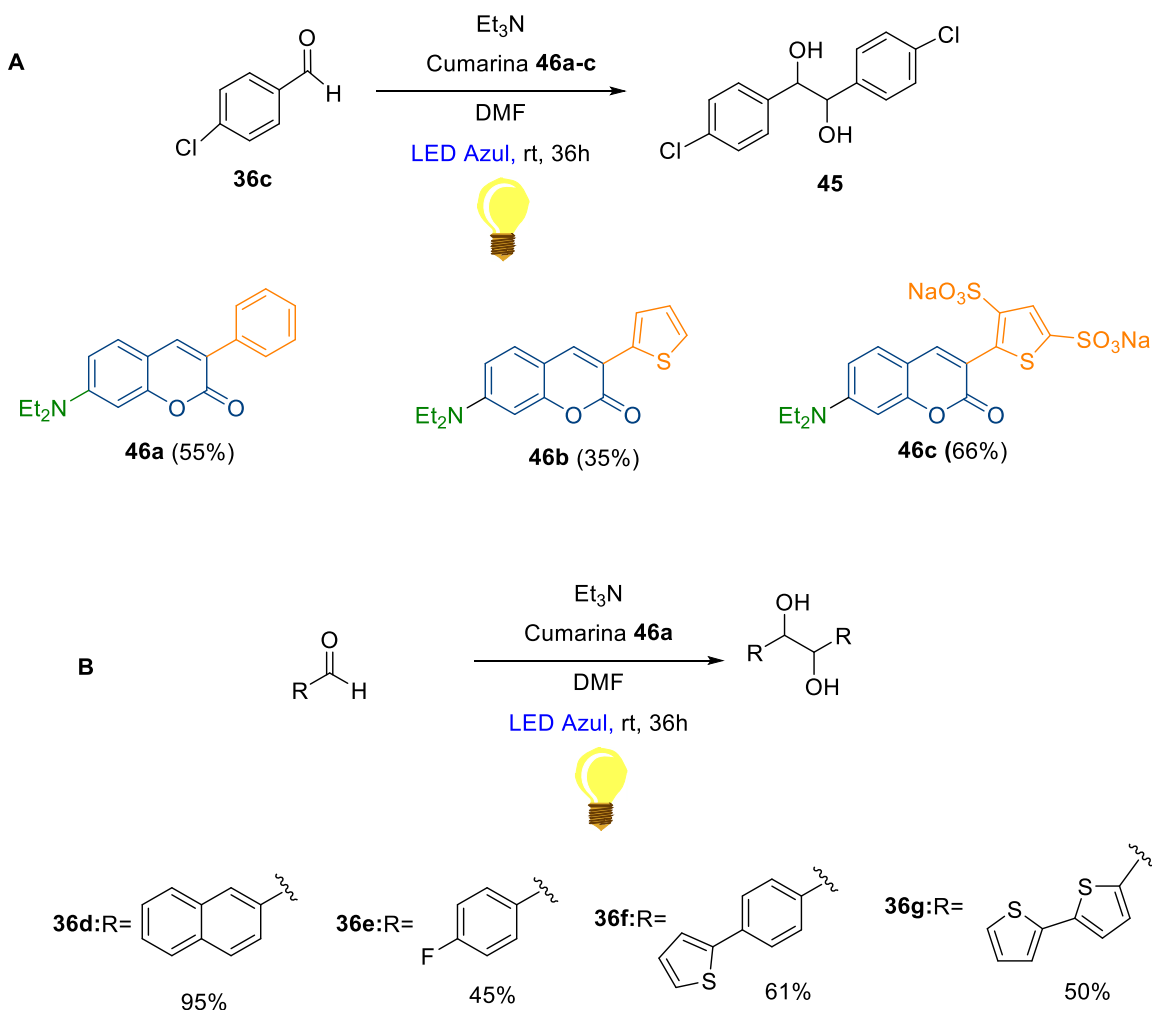
Esquema 8. Rutas sintéticas para la obtención de cumarina³⁵

³⁵ Molnar, M.; Lončarić, M.; Kovač, M. Green Chemistry Approaches to the Synthesis of Coumarin Derivatives. *Curr. Org. Chem.* **2020**, *24* (1), 4–43. <https://doi.org/10.2174/1385272824666200120144305>.

1.5 APLICACIONES DE LAS CUMARINAS EN REACCIONES FOTOCATALÍTICAS

Las propiedades fotofísicas de las cumarinas han sido ampliamente estudiadas, si además que la posibilidad de funcionalizarlas mediante reacciones sencillas, a través de la modificación de sus propiedades redox, esto puede ampliar la posibilidad de ser aplicadas para diversos sustratos. En el año 2018, el grupo de Gualandi reportó el uso de cumarinas como una alternativa para el acoplamiento fotorédox de aldehídos y cetonas (Esquema 9). Esta reacción fue previamente, reportada, utilizando un complejo de Iridio (Ir) en presencia de Et₃N con un ($E_{1/2}=1.6$ V vs FC) responsable de la reducción de iminas y carbonilos, fue llevada a cabo mediante el catión radical Et₃N^{•+} y el ácido de Lewis, los cuales, se coordinan con el oxígeno del carbonilo, activando su reducción. Esta transformación fue bastante desafiante para los fotocatalizadores orgánicos, debido al alto potencial negativo necesario para la reducción de aldehído (por ejemplo, benzaldehído $E^{1/2}=-2.11$ V vs FC).³⁶

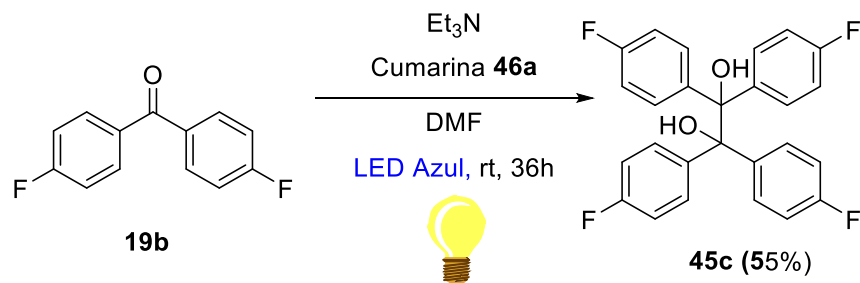
³⁶ Gualandi, A., Rodeghiero, G., Della Rocca, E., Bertoni, F., Marchini, M., Perciaccante, R. *Chem. Commun.*, **2018**, 54 (72), 10044-10047 <https://doi.org/10.1039/C8CC04048F>



Esquema 9. A) Catalizadores a base de cumarinas utilizados para la reacción de acoplamiento de aldehídos. Los porcentajes de rendimiento corresponde al empleo del catalizador para la obtención de **45**. B) Aldehídos utilizado para evaluar el alcance de la reacción fotoquímica empleando cumarina como fotocatalizador

Los catalizadores fueron empleados en la reacción modelo para el acoplamiento entre 4-clorobenzaldehído, encontrando que las condiciones óptimas para la reacción, siendo DMF el disolvente añadiendo Et₃N (4 equiv.) de como la amina reductora de sacrificio y de los catalizadores descritos en el Esquema 9A el compuesto **46c** fue el que proporcionó los mejores rendimientos superiores al 66%. A pesar de que la reacción fue probada en diversos sustratos, en el Esquema 9B se describe que el mejor rendimiento se obtuvo para el naftaldehído **36d** con un rendimiento del 95% asociado a la estabilidad de la formación del radical cetilo, mientras que los aldehídos **36e-g** dieron rendimientos moderados.

Además de llevar a cabo el acoplamiento de aldehídos el catalizador **46c**, el alcance de su aplicación como catalizadores (Esquema 10) fue empleado en el acoplamiento de cetonas e iminas, dando rendimientos moderados del 40 al 54% de **45c**. Esto demuestra la amplia aplicación de las cumarinas en reacciones fotorédox para diferentes sustratos, y discute la posibilidad de adaptar sus propiedades fotorédox mediante la introducción de diferentes sustituyentes.



Esquema 10. Catalizadores a base de cumarinas utilizados para la reacción de acoplamiento de cetonas

1.6 DETERMINACIÓN DE PROPIEDADES FOTOQUÍMICAS MEDIANTE QUÍMICA COMPUTACIONAL

Con el objetivo de comprender los procesos desencadenados por la interacción de la materia y la luz, en los últimos años la química computacional ha tenido un gran impacto al desarrollar herramientas, que permiten la investigación de los mecanismos de desactivación que sufre el cromóforo en cuestión.

Como se mencionó anteriormente, los procesos que se generan en una molécula al estar en su estado excitado distan mucho de la reactividad de la estructura en su estado fundamental, debido a que se pueden generar muchas rutas competitivas, mediante las cuales se busca la desintegración de la energía absorbida, como son transiciones radiativas, transiciones prohibidas y permitidas; procesos adiabáticos y no adiabáticos; además de proceso de transferencia de energía y de electrones, y mecanismos de relajación por efecto de los disolventes.³⁷ Para su estudio es posible el empleo de técnicas computacionales para caracterizar la deformación molecular y la reactividad molecular, de manera que, es posible conocer desde el proceso de absorción de energía hasta a determinación de los productos a obtener, debido a que durante un proceso fotocatalítico, es necesario comprender n las propiedades de las moléculas después de la fotoexcitación, además, determinar cómo evolucionan los sistemas químicamente en términos de creación y ruptura de enlaces en estados excitados.^{38 2}

Algunos de los parámetros y descriptores a considerar durante el desarrollo de este trabajo para determinar la probabilidad de que las moléculas propuestas funcionen como fotocatalizadores fueron los siguientes:

³⁷ Garavelli, M. Computational Organic Photochemistry: Strategy, Achievements and Perspectives. *Theor. Chem. Acc.* **2006**, *116* (1–3), 87–105. <https://doi.org/10.1007/s00214-005-0030-z>.

³⁸ Liu, Y. J.; Roca-Sanjuán, D.; Lindh, R. *Computational Photochemistry and Photophysics: The State of the Art*; Royal Society of Chemistry, 2012; Vol. 40. <https://doi.org/10.1039/9781849734882-00042>.

A) ESPECTROS DE ABSORCIÓN Y DE EMISIÓN

Al ser una de las propiedades más importantes de los fotocatalizadores, los máximos de absorción se han estudiado por medio de la teoría cuántica como lo indica Machado en el 2003.³⁹ La teoría funcional de la densidad dependiente del tiempo (DFT), se usa popularmente para tratar el estado excitado y calcular el espectro electrónico.

Los espectros de absorción y emisión de una molécula proporcionan información relevante sobre la estructura, la energía y la dinámica de estados electrónicos excitados. No obstante, la falta de absorción de luz visible por algunas moléculas orgánicas para producir la excitación es muy baja, lo que han limitado la aplicación de reacciones fotoquímicas.

Como indica la literatura, la adquisición de los espectros de UV-Vis y las propiedades de los estados excitados son de gran interés, ya que esta propiedad, aunada a los cálculos de infrarrojo (IR) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN) son parámetros comparativos. Mediante, el presente trabajo se busca obtener más información sobre el efecto de los sustituyentes en la absorción y emisión de las moléculas derivadas de cumarinas, así como su interacción con disolvente (DMF).

B) FOTOESTABILIDAD

Mediante cálculos DFT se han desarrollado modelos que permiten obtener parámetros que, para la comprensión de la modificación estructural, la reactividad, la estabilidad y la variación de propiedades ópticas, es decir la DFT permite obtener la relación estructura-propiedad de manera cuantitativa. La cual llevada al análisis estadístico de conjunto de sistema se le conoce como QSPR por sus siglas en inglés. Además, la DFT es capaz de predecir rendimientos cuánticos fotoquímicos, vida media, etc.⁴⁰

³⁹ Machado AEH, Miranda JA, Guilardi S, Nicodem DE, Severino D. Photophysics and spectroscopic properties of 3-benzoxazol-2-yl-chromen-2-one. *Spectrochim Acta, Part A*. **2003**. 59 (2), 345–355. [https://doi.org/10.1016/S1386-1425\(02\)00164-6](https://doi.org/10.1016/S1386-1425(02)00164-6)

⁴⁰ Ayare, N. N.; Ramugade, S. H.; Sekar, N. Photostable Coumarin Containing Azo Dyes with Multifunctional Property. *Dye. Pigment*. **2019**, 163, 692–699. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2018.12.050>.

Los parámetros típicos de reactividad de la DFT son la energía del orbital molecular ocupado más alto (E_{HOMO}), la energía del orbital molecular desocupado más bajo, orbital (E_{LUMO}), dureza (η) y suavidad (S), polarizabilidad media(α), potencial químico(μ), índice de electrofilicidad (ω).⁴¹

Como menciona Li, 2013 uno de los principales retos en el uso de moléculas orgánicas como fotocatalizadores, a pesar del número tan considerable de estructuras reportadas en la literatura, es superar limitaciones como eficiencia, velocidades de reacción y fotoestabilidades o estabilidades térmicas bajas.⁴¹ Para ello, se realiza el análisis de la estabilidad de un sistema mediante el parámetro de índice de electrofilicidad (ω), a través del cual es posible determinar la estabilización de energía dentro del sistema cuando se produce una transferencia de carga electrónica desde el entorno del sistema. A mayor valor de ω el sistema es más estable y por lo tanto son capaces de mostrar una mayor solidez, es decir una mejor fotoestabilidad.⁴²

A) GENERACIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

Al generarse en el estado triplete, los fotosensibilizadores pueden reaccionar con el oxígeno molecular a través de la transferencia directa de energía⁴³ y las vías de transferencia de electrones para dar a luz a varios ROS, las cuales son fuertes especies oxidante.⁴⁴

B) GENERACIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (ROS)

⁴¹ Li, W.; Li, L.; Xiao, H.; Qi, R.; Huang, Y.; Xie, Z.; Jing, X.; Zhang, H. Iodo-BODIPY: A Visible-Light-Driven, Highly Efficient and Photostable Metal-Free Organic Photocatalyst. *RSC Adv.* **2013**, *3* (32), 13417–13421. <https://doi.org/10.1039/c3ra40932e>

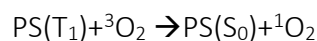
⁴² Mishra, V. R.; Sekar, N. Photostability of Coumarin Laser Dyes - a Mechanistic Study Using Global and Local Reactivity Descriptors. *J. Fluoresc.* **2017**, *27* (3), 1101–1108. <https://doi.org/10.1007/s10895-017-2045-y>

⁴³ Mittal, A.; Kakkar, R. The Effect of Solvent Polarity on the Antioxidant Potential of Echinatin, a Retrochalcone, towards Various ROS: A DFT Thermodynamic Study. *Free Radic. Res.* **2020**, *54* (10), 777–786. <https://doi.org/10.1080/10715762.2020.1849670>

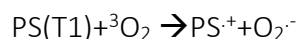
⁴⁴ Cervantes-González, J.; Vosburg, D. A.; Mora-Rodríguez, S. E.; Vázquez, M. A.; Zepeda, L. G.; Villegas Gómez, C.; Lagunas-Rivera, S. Anthraquinones: Versatile Organic Photocatalysts. *ChemCatChem* **2020**, *12* (15), 3811-3827. <https://doi.org/10.1002/cctc.202000376>.

Al generarse en el estado triplete, los fotosensibilizadores pueden reaccionar con el oxígeno molecular a través de la transferencia directa de energía⁴⁵ y las vías de transferencia de electrones para dar a luz a varios ROS, las cuales son fuertes especies oxidante.⁴⁴

La primera vía importante de generación de ROS implica la transferencia directa de energía entre los fotosensibilizadores (PS) del estado T₁ y el oxígeno del estado fundamental (³O₂) para generar ¹O₂ como se muestra en la siguiente ecuación:



La segunda vía consiste en la transferencia directa de electrones, donde el fotocatalizador en su estado T₁ reacción con ³O₂ para generar radicales aniónicos superóxidos.



Para el análisis de estas propiedades, es necesario calcular las propiedades de los estados S₁ y T₁ de los compuestos a estudiar. Para determinar la capacidad de las moléculas para la generación de ROS por el mecanismo de transferencia de energía, es necesario comparar la energía del ET₁ con el valor de la energía del del estado excitado de ¹O₂ (1.05 eV), con la condición previa de que la suma de VIPT₁ del fotosensibilizador y la afinidad electrónica adiabática de ³O₂ sea negativa.⁴⁶

⁴⁵ Mittal, A.; Kakkar, R. The Effect of Solvent Polarity on the Antioxidant Potential of Echinatin, a Retrochalcone, towards Various ROS: A DFT Thermodynamic Study. *Free Radic. Res.* **2020**, *54* (10), 777–786. <https://doi.org/10.1080/10715762.2020.1849670>

⁴⁶ Shen, L.; Ji, H. F.; Zhang, H. Y. Photophysical and Photochemical Properties of Anthraquinones: A DFT Study. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2008**, *851* (1–3), 220–224. <https://doi.org/10.1016/j.theochem.2007.11.009>.

JUSTIFICACIÓN

La catálisis fotorédox empleando moléculas orgánicas se ha convertido en un tema de importancia en el área de catálisis, debido a la facilidad para generar especies radicales activas en condiciones controladas y suaves, mediante la generación de sus estados excitados lo que permite llevar a cabo procesos de transferencia de electrones (PET) o energía de los fotocatalizadores.

Las ventajas que ofrecen los catalizadores orgánicos es una alternativa libre de metales que permite el acceso a productos químicos únicos y a una amplia gama de sustratos que no reaccionan en la mayoría de los contextos sintéticos.

La diversidad estructural los fotocatalizadores orgánicos es muy amplia, sin embargo, sus características fotofísicas y fotoquímicas no se encuentran bien definidas, por lo cual el modelado computacional mediante DFT puede ser una estrategia para guiar el diseño de fotocatalizadores, debido a que es posible predecir el comportamiento de estos.

Las cumarinas son estructuras que han mostrado interesantes propiedades fotoquímicas y fotofísicas, a pesar de esto, su uso como fotocatalizadores ha sido poco explorado. La versatilidad de estos heterociclos, además de sus propiedades previamente mencionadas, es la facilidad para generar una biblioteca extensa de derivados, esto debido a las diversas rutas sintéticas que han sido desarrolladas para su funcionalización, obteniendo distintas propiedades como: potenciales de reducción, absorción, emisión y tiempos de relajación.

Por lo que, en este trabajo se realizó la determinación *in silico* de propiedades fotoquímicas y fotofísicas de cumarinas acopladas con aminas, ácido cinámico y se estudió la actividad fotocatalíticas en la reacción de oxidación como reacción modelo.

HIPÓTESIS

El empleo de química teórica a través de la aplicación de métodos computacionales será una estrategia para diseñar y desarrollar moléculas derivadas de cumarinas con propiedades fotoquímicas específicas. Esto permitirá el empleo de cumarinas como fotocatalizadores, y su evaluación será eficiente en reacciones fotorédox.

OBJETIVO GENERAL

Sintetizar, caracterizar computacional y experimentalmente moléculas derivadas del núcleo de cumarina con potencial actividad fotocatalizadora.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Sintetizar los núcleos derivados de 3-amino-7-(dimetilamino)-cumarina con potencial actividad fotoquímica.
2. Determinar sus propiedades fotoquímicas en forma teórica y de los núcleos de cumarina sintetizadas.
3. Evaluar los fotocatalizadores en reacciones modelo de óxido-reducción

CAPITULO 2

2.1 RESULTADOS

El trabajo de investigación inicio de forma paralela referente a la parte sintética y teórica, sin embargo, derivado de la pandemia y el no poder acceder a los laboratorios de síntesis orgánica, la estrategia que se determinó en el comité tutorial fue el enfocarse al trabajo teórico. Derivado de esta acotación, los resultados serán descritos al inicio de este capítulo al área previamente mencionada.

2.1.1 DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS FOTOQUÍMICOS MEDIANTE CÁLCULOS A TRAVÉS DE LA TEORÍA DE FUNCIONALES DE LA DENSIDAD (DFT)

Las investigaciones sobre el diseño y síntesis de nuevas moléculas fotocatalizadores ha ido en aumento en los últimos años y las investigaciones se han enfocado en la búsqueda de relaciones de estructura-actividad para predecir su eficiencia.⁴⁷

A través de métodos DFT, se han logrado obtener métodos para la determinación de parámetros como estabilidad y reactividad, por ejemplo, mediante la obtención de las energías de los orbitales frontera HOMO y LUMO, es posible obtener información sobre, dureza (η), suavidad(s) y potencial químico(μ), potencial de ionización (IP), afinidad electrónica(EA), electronegatividad (χ), índice de electrofilicidad (ω) que permiten establecer una relación entre las características de energía, estructura y reactividad de las moléculas a estudiar.

En este capítulo se busca dar un enfoque de estos parámetros a la determinación de propiedades fotofísicas de los derivados propuestos de cumarinas como es la región de

⁴⁷ Buglak, A. A.; Filatov, M. A.; Hussain, M. A.; Sugimoto, M. Singlet Oxygen Generation by Porphyrins and Metalloporphyrins Revisited: A Quantitative Structure-Property Relationship (QSPR) Study. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2020**, *403*, 112833. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2020.112833>.

absorción en el espectro visible, el tiempo de vida del estado triplete, así como el alto rendimiento en estado excitado triplete.⁴⁸

En la literatura hay descritas algunas moléculas análogas a las que se propusieron al inicio de este proyecto por ejemplo **46**, la cual han demostrado propiedades interesantes en el ámbito de la fotoquímica siendo candidatos para actuar como fotosensibilizadores y agentes fotooxidantes esto aplicado al área de terapia fotodinámica.⁴⁹ Además de lo anterior, como menciona Farfán y colaboradores⁵⁰ el grupo amida permite la deslocalización de electrones, a través de todo el sistema esto es deseable, para llevar a cabo procesos fotorédox que permitan la estabilización de las especies aniónicas y catiónicas de catalizador, por lo cual surgió la propuesta de realizar el estudio computacional de los derivados de **47** y evaluar el efecto fotocatalítico (Figura 7).

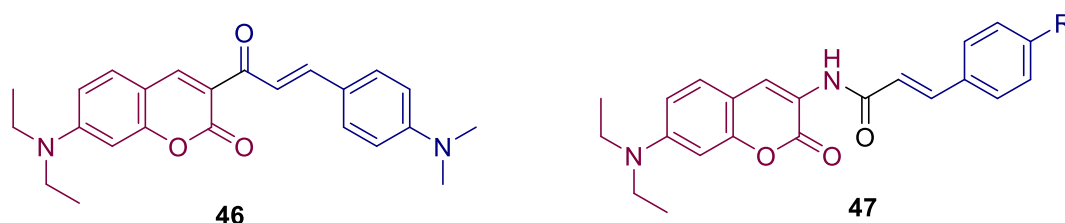


Figura 7. Moléculas con actividad fotocatalítica análogas a las propuestas

Con este objetivo, se llevó a cabo el cálculo de la geometría utilizando el método con un nivel de teoría CAM-B3LYP debido a que como se indica en la literatura es uno de los funcionales más apropiados para el cálculo de estados excitados mediante método la teoría del funcional de la densidad dependiente del tiempo (TDDFT), con el conjunto base 6-311g (d,p) mediante el software Gaussian 09 usando *N,N*-dimetilformamida (DMF) como disolvente, el cual, se seleccionó debido a que es el empleado en la reacción pinacólica para efectuar el acoplamiento de aldehídos. La visualización de los resultados se efectuó mediante la interfaz

⁴⁸ Buglak, A. A.; Telegina, T. A.; Kritsky, M. S. A Quantitative Structure-Property Relationship (QSPR) Study of Singlet Oxygen Generation by Pteridines. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2016**, *15* (6), 801–811. <https://doi.org/10.1039/c6pp00084c>.

⁴⁹ Zou, Q., Fang, Y., Zhao, Y., Zhao, H., Wang, Y., Gu, Y., & Wu, F. Synthesis and in Vitro Photocytotoxicity of Coumarin Derivatives for One- and Two-Photon Excited Photodynamic Therapy. *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*(13), 5288–5294. <https://doi.org/10.1021/jm400025g>.

⁵⁰ Maldonado-Domínguez, M.; Arcos-Ramos, R.; Romero, M.; Flores-Pérez, B.; Farfán, N.; Santillan, R.; Lacroix, P. G.; Malfant, I. The Amide Bridge in Donor–Acceptor Systems: Delocalization Depends on Push–Pull Stress. *New J Chem.* **2013**, *38* (1), 260–268. <https://doi.org/10.1039/C3NJ01176C>.

de GAUSSVIEW 05, el cálculo de los descriptores globales de reactividad se realizó a partir de las estructuras optimizadas caracterizadas por el mínimo de energía, verificado al corroborar la ausencia de frecuencias imaginarias, algunas de las estructuras optimizadas se muestran en la Figura 8.

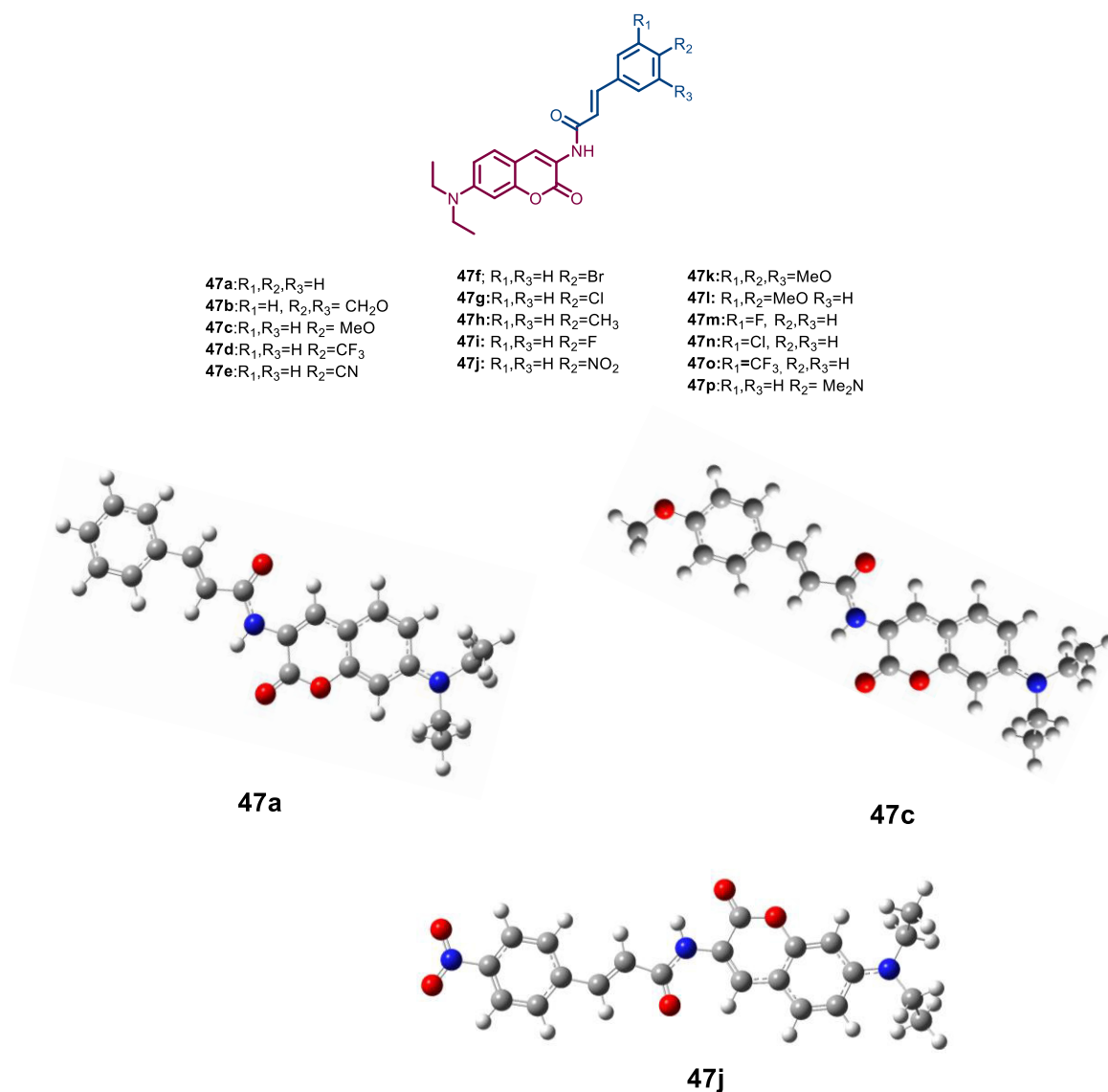


Figura 8. Estructuras optimizadas con el nivel de teórica CAM-B3LYP 6-311g (d,p)

Analizando la Figura 8, se observa planaridad de las estructuras a pesar de tener un nitrógeno en la posición 3 con hibridación sp^3 , esto es debido a la presencia de interacciones

intramoleculares de tipo N-H y O-H, como ha sido reportado previamente para estructuras sustituidas con grupos amida en dicha posición (ejemplo la molécula **48** de la Figura 9).⁵¹

En la Figura 9 se busca comparar la analogía estructural de las moléculas **48** y **47a** en ambas al poseer un grupo amida se sugiere que la estabilización se debe a la interacción entre el hidrógeno de la amida y el grupo carbonilo de la lactona, generándose la formación de un anillo de 5 miembros con una distancia de 2.19Å (S5), además de las posibles interacciones entre el hidrógeno del C4 y el carbonilo del grupo amida generándose un anillo de 6 miembros con una distancia de 2.22 Å(S6).⁵¹

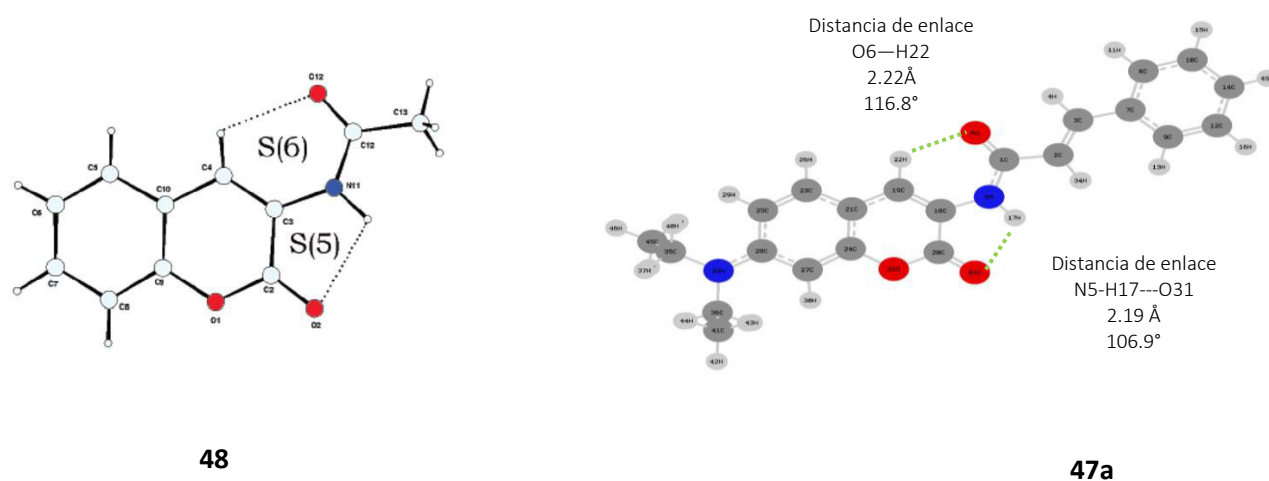


Figura 9. Estructura molecular de 48 y 47a muestra las interacciones de los puentes de hidrógeno intramoleculares generándose los anillos S(5) y S(6).

Como menciona Luhanga en 2008, la estructura molecular está directamente relacionada con la longitud de onda a la que absorben los compuestos, encontrando que los espectros de absorción de la moléculas planas y rígidas poseen bandas vibracionales bien resueltas, con simetría, las cuales están asociadas de manera directa con las propiedades fotofísicas de las estructuras.

Específicamente en el caso de las reacciones fotoquímicas, es crucial la generación y estabilidad del estado triplete, el cual al tratarse de una especie birradical, la cual es

⁵¹ García-Báez, E. V.; Martínez-Martínez, F. J.; Höpfl, H.; Padilla-Martínez, I. I. π -Stacking Interactions and C H-X (X = O, Aryl) Hydrogen Bonding as Directing Features of the Supramolecular Self-Association in 3- Carboxy and 3-Amido Coumarin Derivatives. *Cryst. Growth Des.* **2003**, 3 (1), 35–45. <https://doi.org/10.1021/cg0255826>.

claramente una especie con una reactividad elevada. Sin embargo, en las estructuras no planas, la degradación de T_1 ocurre más rápido, debido a las vibraciones de tipo no planar, disminuyendo así la probabilidad de que ocurran procesos fotoquímicos.⁵²

2.1 DESCRIPTORES DE REACTIVIDAD

Los compuestos cumarínicos han sido conocidos por su estabilidad térmica superior y sus excelentes propiedades ópticas, sus altos desplazamientos de Stokes, rendimientos cuánticos y altos coeficientes de extinción molar (ϵ) y estabilidad fotoquímica interesantes, por lo cual el estudio de sus propiedades fotoquímicas y fotofísicas han sido de objeto de investigación.⁵³

En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos para las 16 estructuras propuestas en la entrada 2 y 3 se describen los valores de energía del orbital HOMO y LUMO, los cuales son parámetros importantes que nos indican la probabilidad de que la molécula ceda o gana electrones, en donde un valor relativo alto de energía del HOMO implica que la molécula es un buen donador de electrones, por el contrario, un valor relativo bajo de energía del LUMO representa la capacidad de aceptar electrones.⁵⁴

En una reacción fotocatalítica la generación de estado excitado generalmente corresponde al desplazamiento de un electrón del HOMO al LUMO, por lo que tenemos una especie que carece de un electrón en el HOMO y tiene un electrón desapareado en el LUMO y por lo tanto disponible, esto es lo que hacen los fotocatalizadores que en su estado excitado posean la capacidad oxidante y reductora al mismo tiempo, lo que da lugar a los ciclos catalíticos fotorédox.⁵⁵

⁵² Nijegorodov, N.; Zvolinsky, V.; Luhanga, P. V. C. Photonics and Photochemical Stability of Aromatic Molecules, Family Related in π Structure but Different in Planarity, Rigidity and Molecule Symmetry. *J.Photochem. Photobiol. A.* **2008**, *196*, 219–226. <https://doi.org/10.1016/J.JPHOTOCHEM.2007.12.028>.

⁵³ Turki, H.; Abid, S.; Fery-Forgues, S.; El Gharbi, R. Optical Properties of New Fluorescent Iminocoumarins: Part 1. *Dyes Pigm.* **2007**, *73*, 311–316. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2006.01.001>.

⁵⁴ Sagdinc, S.; Köksoy, B.; Kandemirli, F.; Bayari, S. H. Theoretical and Spectroscopic Studies of 5-Fluoro-Isatin-3-(N-Benzylthiosemicarbazone) and Its Zinc(II) Complex. *J. Mol. Struct.* **2009**, *917* (2–3), 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2008.06.033>.

⁵⁵ Bonardi, A.-H.; Dumur, F.; Noirbent, G.; Lalevéé, J.; Gigmès, D. Organometallic vs Organi Photoredox Catalysts For Photocuring Reactions in the Visible Region. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 3025–3046. <https://doi.org/10.3762/BJOC.14.282>.

De los datos mostrados en la Tabla 1 se puede observar que la variación en el orbital HOMO no significativa al tener valores que van entre -6.54 y -6.59 eV, sin embargo, al analizar el valor del orbital LUMO podemos ver que el valor más pequeño se presenta para las estructuras **47e** y **47j**, con valores de -1.38 y -1.81, respectivamente. Este hecho se correlaciona con la presencia de grupos electroattractores en la posición *para* del anillo aromático en la parte que corresponde al fragmento aportado por el ácido cinámico de estos compuestos. Como se puede ver en la entrada 1 de la Tabla 1, se llevó el cálculo de la brecha energética para la molécula **48** la cual corresponde a la materia de partida para la síntesis de los fotocatalizadores, con lo cual vemos que con la adición del fragmento correspondiente a la molécula del ácido cinámico hay una disminución en el valor de ΔE .

Tabla 1. Descriptores de moléculas **47a-o** y molécula **48**.

Entrada (Compuestos)	HOMO	LUMO	ΔE (eV)	(χ)	(η)	(S)	(μ)	(ω)
1 (48)	-6.68	-0.69	6.00	3.7	3.0	0.3	-3.7	6.8
2 (46a)	-6.3	-0.19	6.11	3.2	3.1	0.3	-3.2	5.3
3 (47a)	-6.56	-0.95	5.61	3.8	2.8	0.4	-3.8	7.1
4 (47b)	-6.54	-0.90	5.64	3.7	2.8	0.4	-3.7	6.9
5 (47c)	-6.54	-0.86	5.68	3.7	2.8	0.4	-3.7	6.8
6 (47d)	-6.58	-1.16	5.42	3.9	2.7	0.4	-3.9	7.5
7 (47e)	-6.59	-1.38	5.20	4.0	2.6	0.4	-4.0	7.9
8 (47f)	-6.57	-1.05	5.52	3.8	2.8	0.4	-3.8	7.3
9 (47g)	-6.57	-1.04	5.53	3.8	2.8	0.4	-3.8	7.2
10 (47h)	-6.55	-0.91	5.64	3.7	2.8	0.4	-3.7	7.0
11 (47i)	-6.56	-0.94	5.62	3.8	2.8	0.4	-3.8	7.0
12 (47j)	-6.59	-1.81	4.78	4.2	2.4	0.4	-4.2	8.8
13 (47k)	-6.56	-0.94	5.61	3.7	2.8	0.4	-3.7	7.0
14(47l)	-6.54	-0.88	5.66	3.7	2.8	0.4	-3.7	6.9
15 (47m)	-6.57	-1.03	5.54	3.8	2.8	0.4	-3.8	7.2
16 (47n)	-6.57	-1.06	5.51	3.8	2.8	0.4	-3.8	7.3
17 (47o)	-6.58	-1.08	5.50	3.8	2.8	0.4	-3.8	7.3

χ = Electronegativity, η = Chemical hardness, S= Softness, μ = Chemical potential, ω = Electrophilicity index, ΔE = (eV)
HOMO-LUMO

En la Entrada 2, se llevó a cabo el cálculo de parámetros para la molécula **46a** reportada por Gualandi con actividad fotocatalítica ya reportada observando un valor del diferencial HOMO-LUMO mayor que el de las moléculas **47a-o** con un valor de 6.11 eV por lo tanto podemos concluir que la incorporación del fragmento proveniente del ácido cinámico

permite la disminución de esta barrera energética probablemente teniendo un impacto en la generación de los estado excitados importantes en el área de fotocatalisis.

En la Figura 10 se describen los orbitales HOMO y LUMO de cinco de las moléculas calculadas, donde podemos observar comportamientos característicos de sistemas π , el orbital HOMO se encuentra totalmente deslocalizado alrededor del anillo de cumarina, en prácticamente todas las estructuras, con excepción de la molécula sustituida con grupo metoxilo en donde vemos que la distribución se da en toda la molécula.

En general, la densidad del HOMO está restringida en la especie donante de electrones debido a la presencia del grupo dietilamino (Et_2N), mientras que una excitación hacia el orbital LUMO desplaza la densidad de electrones a los grupos aceptores. Sin embargo, es importante considerar que la brecha energética disminuye como consecuencia de la estabilización del LUMO ya que los electrones se estabilizan mejor en los aceptores de electrones como es el caso del CN y del grupo nitro (NO_2).

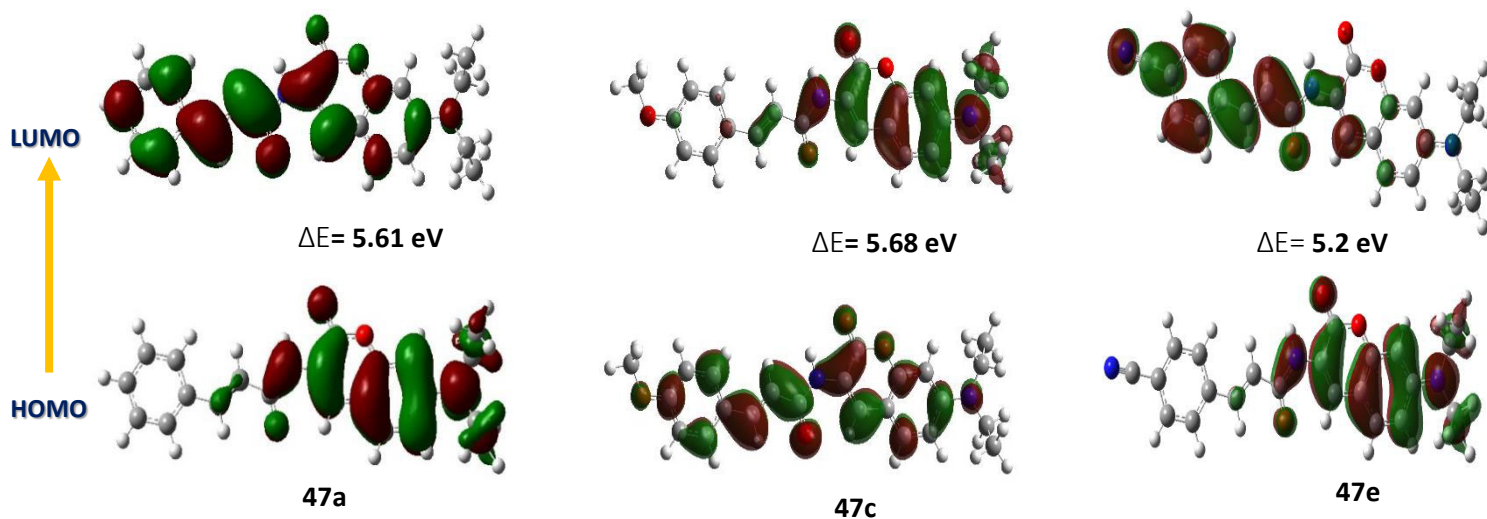


Figura 10. Orbitales HOMO-LUMO de las estructuras 47a,c y e

En el cálculo del valor de la diferencia entre el HOMO y LUMO nos permite establecer la brecha energética (GAP) para que se lleve a cabo una transición electrónica, indispensable en la fotoquímica. Como se ha mencionado varias veces en la literatura, el diseño de

moléculas fotocatalizadoras ha sido enfocado en la derivatización de estructuras con el objetivo de disminuir el valor ΔE .⁵⁶

Como parámetro de comparación se realizaron los cálculos para la 3-aminocumarina **48** como molécula de partida. Con la finalidad de analizar las modificaciones que sufre el núcleo de cumarina al ser funcionalizada con derivados de ácido cinámico, se obtuvieron un diferencial de energía de 6 eV. Al ser comparado con las moléculas **47a** y **p** se encuentran que los valores disminuyen al obtener resultados en el intervalo de 5.56 a 4.78 eV (Tabla 1). Los valores más pequeños están asociados a las moléculas **47e** y **j** sustituidos en la posición *para* del arilo en el fragmento proporcionado por el ácido cinámico con grupos electroattractores.

En la Figura 11, se muestran algunos de los mapas de potencial electrostático de las moléculas **47a** y **d**, el cual permite determinar las regiones más susceptibles a ataques electrofílicos y nucleofílicos, debido que se encuentra directamente relacionado con distribución de la densidad electrónica. El código de colores permite identificar las zonas cargadas positivamente se muestran en color azul y en color rojo correspondiente a la parte con carga negativa o ricas en electrones.

Observando que las regiones con un potencial electrostático negativo corresponden a los átomos de oxígeno. A pesar de que a los nitrógenos se les asocia un potencial positivo debido al par electrónico libre y se esperaría estas se asociaran a una región rica en electrones (roja), en el mapa de potencial electrostático se observa (de acuerdo con la escala de color mostrada) un región deficiente en electrones (azul) esto puede es debido a que en el caso del grupo dietilamino (Et_2N) el par de electrones está comprometido al hacia el anillo aromático, en el caso del nitrógeno de la amida se observa el mismo efecto, en este caso, es el grupo carbonilo el responsable de dicha deslocalización.

⁵⁶ Nagaveni, K.; Hegde, M. S.; Ravishankar, N.; Subbanna, G. N.; Madras, G. Synthesis and Structure of Nanocrystalline TiO_2 with Lower Band Gap Showing High Photocatalytic Activity. *Langmuir* **2004**, *20*, 2900–2907. <https://doi.org/10.1021/la035777v>

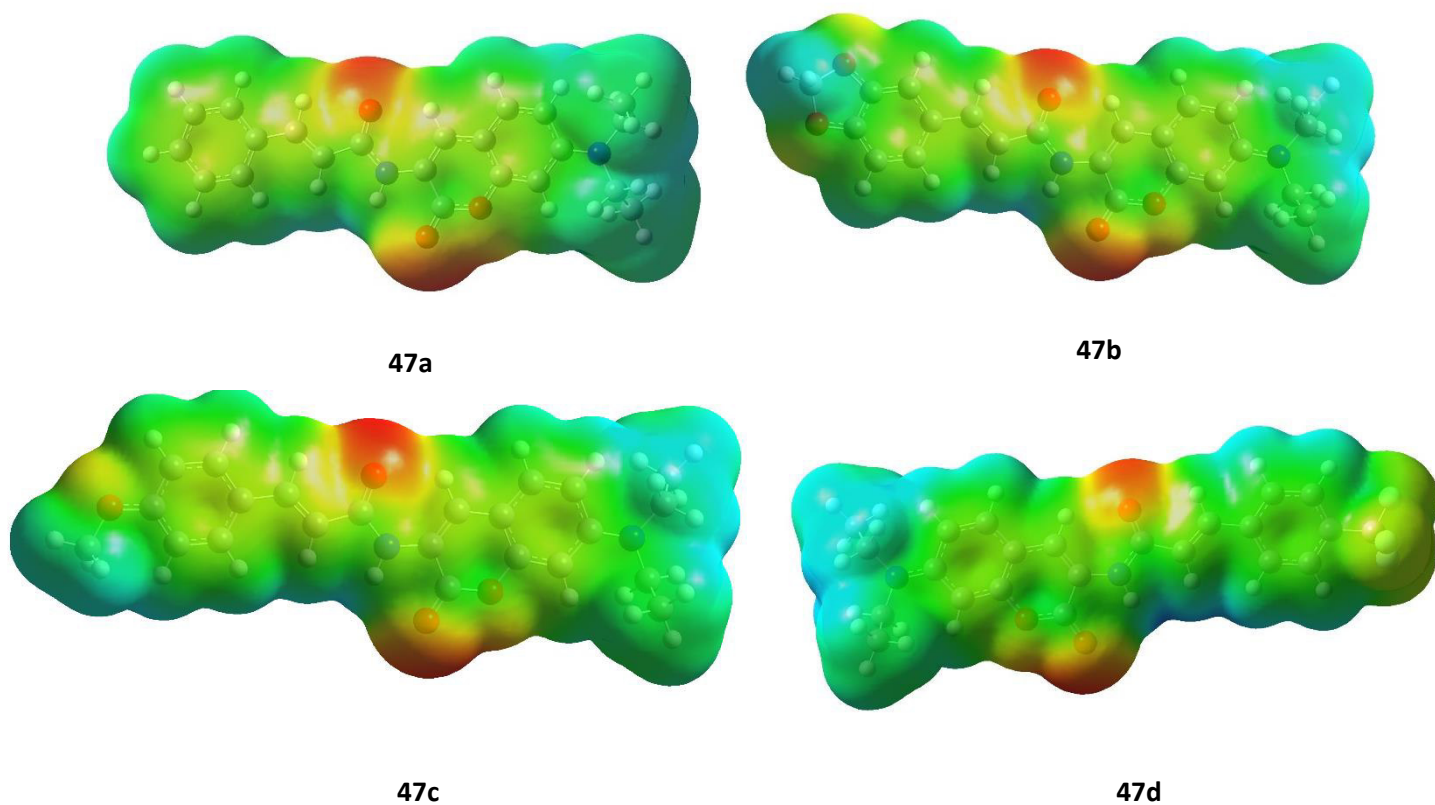


Figura 11. Diagramas de potencial electrostático de las moléculas **47a** y **47d**

2.1.2 INDICE DE ELECTROFILICIDAD

Uno de los principales retos del uso de moléculas orgánicas como fotocatalizadores, a pesar del número tan considerable de estructuras reportadas en la literatura, es superar limitaciones como eficiencia, velocidades de reacción y fotoestabilidades o estabilidades térmicas bajas.⁵⁷ En la literatura se ha reportado que los derivados de 7-dietilaminocumarina a pesar de tener absorciones en la región espectral del azul-verde y ser compuestos con una gran diversidad de posibles aplicaciones, a menudo su uso se ve limitado, debido a la degradación de estos compuestos en presencia de oxígeno singulete.⁵⁸ Por ello, han surgido del interés en el desarrollo de algunos métodos mediante los cuales, es posible determinar

⁵⁷ Li, W.; Li, L.; Xiao, H.; Qi, R.; Huang, Y.; Xie, Z.; Jing, X.; Zhang, H. Iodo-BODIPY: A Visible-Light-Driven, Highly Efficient and Photostable Metal-Free Organic Photocatalyst. *RSC Advances*, **2013**, *3*, 13417-13421. <https://doi.org/10.1039/c3ra40932e>.

⁵⁸ Sokołowska, J.; Czajkowski, W.; Podsiadły, R. The Photostability of Some Fluorescent Disperse Dyes Derivatives of Coumarin. *Dyes Pigm.* **2001**, *49*, 187–191. [https://doi.org/10.1016/S01437208\(01\)00018-3](https://doi.org/10.1016/S01437208(01)00018-3).

el comportamiento que estos tendrán frente a la luz, para establecer su factibilidad en la aplicación en reacciones fotocatalíticas.

En el año 2017, Mishra y colaboradores⁵⁹ reportan el índice de electrofilicidad (ω) como un parámetro correlacionado con la fotoestabilidad de moléculas derivadas de cumarinas.

El índice de electrofilicidad (ω) mide la estabilización de la energía cuando se produce una transferencia de carga electrónica del entorno al sistema, como lo menciona Parr en 1999, el (ω) está directamente relacionada con la EA, debido a que, ambos determinan la capacidad para aceptar electrones, pero se diferencian entre sí. La EA mide solo la capacidad de aceptar un electrón del entorno, mientras que ω mide el descenso de energía de un ligando debido al máximo flujo de electrones entre el donante y el aceptor.

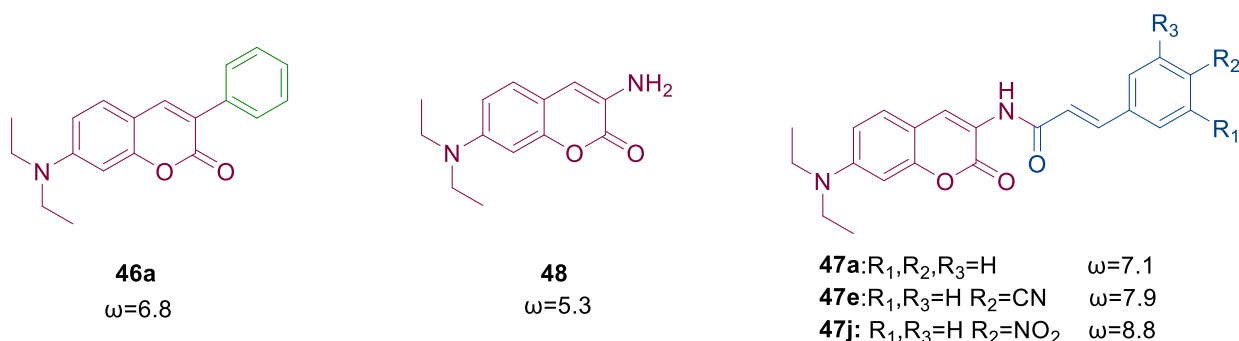
Por lo tanto, cuando el electrón se transfiere a la molécula, las moléculas se estabilizan más si el valor de ω es mayor y, dichas moléculas exhiben una mayor solidez a la luz y una mejor fotoestabilidad.⁶⁰

En este apartado, el valor ω se calculó para una de las moléculas propuestas por Gualandi, y la cumarina de partida (**46a**). En el Esquema 11 se describen los valores para cada una de ellas, pudiéndose observar que la 7-(dietilamino)-3-fenilcumarina (**46a**), tiene un valor de $\omega=6.8$ al igual que la 7-(dietilamino)-3-aminocumarina (**48**). Las moléculas al ser sustituidas con derivados de ácido cinámico presentan valores mayores que van desde 6.8 a 8.8 eV

⁵⁹ Mishra, V. R.; Sekar, N. Photostability of Coumarin Laser Dyes - a Mechanistic Study Using Global and Local Reactivity Descriptors. *J. Fluoresc.*, **2017**, *27*, 1101–1108. <https://doi.org/10.1007/s10895-0172045-y>.

⁶⁰ Bhide, R.; Jadhav, A. G.; Sekar, N. Light Fast Monoazo Dyes with an Inbuilt Photostabilizing Unit: Synthesis and Computational Studies. *Fibers Polym.* **2016**, *17* (3), 349–357. <https://doi.org/10.1007/s12221-016-5717-3>.

siendo mayores los valores que corresponden a las cumarinas sustituidas con grupos electroattractores **47e** y **47j**.

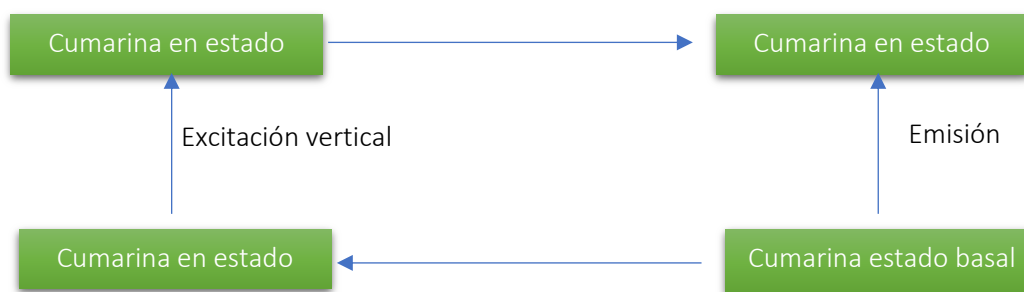


Esquema 11. Comparación de los índices de electrofilicidad de las moléculas **48**, **47a,e,j**.

2.1.3 CALCULO DE ABSORCIÓN Y EMISIÓN

Una de las propiedades más importantes es la longitud de onda a la que se produce la máxima absorción desde el estado basal hasta el primer estado excitado S_1 . Si bien, podemos irradiar a las moléculas y excitarlas a estados S_n superiores a S_1 , como menciona la regla de Kasha, estados excitados superiores serán relajados rápidamente a S_1 . Por lo que, se prefiere irradiar a la molécula con la menor cantidad de energía posible para evitar la excitación de los sustratos y que no se produzcan reacciones fotoquímicas competitivas.

La obtención de los espectros de absorción y emisión se obtuvo mediante el ciclo de excitación-emisión, el cual consiste en la determinación de geometrías optimizadas y frecuencias, las cuales fueron obtenidas y descritas en apartados anteriores, seguido de un cálculo de excitación vertical con el mismo nivel de teoría, mediante el cual se determina la transición más probable con ayuda del parámetro de la fuerza del oscilador. Posteriormente, se realizó la solvatación del estado excitado por parte de las moléculas del disolvente, así como el cálculo de relajación del estado excitado y las frecuencias de este. Y finalmente, se realiza el cálculo de emisión (Esquema 12).



Esquema 12. Determinación de emisión y absorción computacional de los derivados de cumarina con efecto de disolvente.

En la Tabla 2, se muestran los valores de absorción teóricos obtenidos para los compuestos **47a-p**. Las longitudes de onda oscilan entre los 350-370 nm valores que corresponde a transiciones de tipo $\pi-\pi^*$. Definir la longitud de onda a la cual absorben los catalizadores permite determinar la fuente de luz correcta para la activación del fotocatalizador. Durante la catálisis fotorreductora debe existir un solapamiento entre el espectro de absorción del fotocatalizador y el rango de emisión de la fuente. El uso de la fuente correcta evita la activación de otros componentes o intermediarios de la reacción por fuentes de luz de alta energía complicando la formación de los pasos claves en el mecanismo de reacción y comprometer la selectividad y durabilidad del catalizador.

En la entrada 1 de la Tabla 2, se puede observar el valor de absorción para el fotocatalizador **46b** el cual es un valor menor que para las moléculas **47** esto era de esperarse debido a que el valor de la brecha energética obtenida por los orbitales HOMO-LUMO ya daban indicios de tener un diferencial energético mayor.

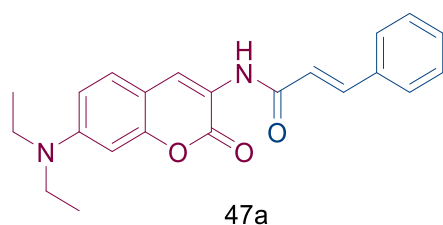
Tabla 2. Datos teóricos de absorción de los productos **47a-p**

Molécula	Absorción (nm)	E ¹ (eV)	f (fuerza del oscilador)	HOMO-LUMO (Ev)
46b	341.90	3.62	1.03	6.11
47a	354.76	3.49	1.29	5.61
47b	356.07	3.48	1.45	6.33
47c	354.91	3.49	1.46	5.68
47d	358.35	3.45	1.29	5.42
47e	362.97	3.41	1.35	5.20
47f	356.90	3.47	1.37	5.52
47g	356.64	3.47	1.35	5.53
47h	354.59	3.49	1.36	5.64

47i	354.72	3.49	1.29	5.62
47j	370.30	3.34	1.27	4.78
47k	355.88	3.48	1.41	5.61
47l	355.29	3.48	1.46	5.66
47m	356.26	3.48	1.27	5.54
47n	356.71	3.47	1.28	5.51
47o	356.63	3.47	1.27	5.50
47p	361.14	3.43	1.93	5.65

Para la obtención de los valores de absorción se calculó por molécula a las 10 transiciones posibles, estos valores se describen en la siguiente tabla:

Tabla 3. Cálculo de la transición más probable



Estado excitado	λ_{Abs} (nm)	f (fuerza del oscilador)
1	354.76	1.29
2	285.15	0.26
3	271.23	0.12
4	261.05	0.01
5	260.71	0.25
6	247.35	0.0094
7	236.87	0.0074
8	226.72	0.20
9	225.10	0.05
1o	220.85	0.0001

La probabilidad de una transición está condicionada a la factibilidad de que un electrón a una longitud de onda determinada, en lugar de pasar directamente a través de la molécula, este sea absorbido generando así una transición electrónica. La fuerza del oscilador indica esta probabilidad con valores de 0 a 1, por lo tanto, la transición más probable corresponde al estado S_1 con un valor de 1.29.

Además de los valores de la fuerza del oscilador en los archivos de salida encontramos las transiciones entre orbitales que conforman dicha excitación debido a que si bien la transición HOMO-LUMO es importante más sin embargo no es la única a considerar, esto es debido a que la función de onda del estado excitado nunca corresponde a una única configuración excitada es decir puede representarse como la combinación lineal de las configuraciones monodeterminantes, por ejemplo para la molécula **47a** hay tres transiciones involucradas en la excitación con mayor valor de f , la transición de HOMO-LUMO con un coeficiente de

0.59 siendo esta la de mayor contribución pero tomando en cuenta que también están involucradas dos transiciones más HOMO-1 – LUMO y HOMO-LUMO+1 (tabla 4).

Tabla 4. Transiciones implicadas en la excitación 1 de la molécula **47a**

Orbitales	Transición	Coefficiente
95 -> 97	HOMO-1 – LUMO	-0.10832
96 -> 97	HOMO-LUMO	0.59476
96 -> 98	HOMO-LUMO+1	-0.33271

Si bien, con anterioridad se menciona que los valores del oscilador generalmente están en el intervalo de 0 a 1 (Tabla 2), se puede observar que para todas las moléculas calculadas se obtienen valores superiores, siendo de 1.94 el valor más alto para el caso de la molécula sustituida con el grupo (NEt₂) como se menciona por García, y col ⁶¹ esto puede estar correlacionado con la absorción de más de un fotón, asociado a actividad óptica no lineal de tercer orden.

⁶¹ García, S.; Vázquez, J. L.; Rentería, M.; Aguilar-Garduño, I. G.; Delgado, F.; Trejo-Durán, M.; García-Revilla, M. A.; Alvarado-Méndez, E.; Vázquez, M. A. Synthesis and Experimental-Computational Characterization of Nonlinear Optical Properties of Triazacyclopentafluorene-Coumarin Derivatives. *Opt. Mater. (Amst)*. **2016**, *62*, 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.optmat.2016.09.065>.

2.2.1 ÓPTICA NO LINEAL

En la literatura la absorción de dos fotones es uno de los fenómenos de óptica no lineal más importantes, que ha fomentado el desarrollo de materiales tanto orgánicos como inorgánicos, este fenómeno aplicado al área de fotoquímica está asociado con absorciones más hacia la región del visible en el espectro electromagnético por lo cual muchas moléculas empleadas como fotocatalizadores como es el caso de rosa de bengala⁶², rodamina B⁶³, DPZ⁶⁴ presentan actividad de óptica no lineal importante.

Los materiales al ser expuestos a un campo eléctrico externo intenso (mayores a 10^{11} V/m) sufren modificaciones en sus propiedades ópticas, debido a la propagación de las ondas a través del medio lo que origina vibraciones en los electrones de las capas externas, teniendo como consecuencia una redistribución de cargas en su interior lo que da lugar a la generación de dipolos inducidos.

Los materiales orgánicos con estructura tipo donador-aceptor unidos mediante un espaciador con altos niveles de conjugación π , presentan una arquitectura molecular clave para los compuestos orgánicos, debido a que la deslocalización a lo largo de molécula favorece la polarización (lineal y no lineal) en presencia del campo electromagnético.

El momento dipolar inducido se expresa mediante la siguiente ecuación 2:

$$\mu = \alpha E + \beta E^2 + \gamma E^3 + \dots$$

Donde:

μ : El componente del momento dipolar inducido

E: Es el componente del campo electromagnético aplicado

α : Componentes de la polarizabilidad lineal

β : Tensor de la primera hiperpolarizabilidad

γ : Tensor de la segunda hiperpolarizabilidad

⁶² Peyghami, S.; Sharifi, S.; Rakhshanizadeh, F.; Alizadeh, K. Nonlinear Optical Properties of Rose Bengal: Effect of Environment. *J. Mol. Liq.* **2017**, *246*, 157–165. <https://doi.org/10.1016/J.MOLLIQ.2017.09.058>.

⁶³ Alnayli, R. S.; Shanon, Z. S.; Hadi, A. S. Study the Linear and Nonlinear Optical Properties for Laser Dye Rhodamine B. *J. Phys. Conf. Ser.* **2019**, *1234* (1), 012022. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1234/1/012022>.

⁶⁴ Srivastava, V.; Singh, P. K.; Srivastava, A.; Sinha, S.; Singh, P. P. Recent Advances of Dicyanopyrazine (DPZ) in Photoredox Catalysis. *Photochem* **2021**, *1* (2), 237–246. <https://doi.org/10.3390/PHOTOCHEM1020014>.

Mediante DFT es posible determinar la contribución vibratoria hacia la polarización e hiperpolarización de los materiales de ONL en función del campo eléctrico. La primera hiperpolarizabilidad es un tensor de tercer grado, que puede describirse mediante una matriz de 27 componentes, que pueden ser reducidos debido a la simetría de Kleinman, donde cada componente individual indica una deslocalización significativa de cargas hacia una dirección en particular.⁶⁵

La ecuación para determinar la primera hiperpolarizabilidad se describe a continuación⁶⁶:

$$\beta_{tot} = \left[(\beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz})^2 + (\beta_{yyy} + \beta_{xxy} + \beta_{yzz})^2 + (\beta_{zzz} + \beta_{xzz} + \beta_{yyz})^2 \right]^{1/2}$$

Ecuación 3. Cálculo de la primera hiperpolarizabilidad

Debido a los valores que se obtuvieron mayores a 1 para la fuerza del oscilador, se evaluó la actividad de óptica no lineal (ONL) de las moléculas propuestas, estos parámetros fueron calculados mediante el nivel de teoría PBE 6-311g (d,p) obteniendo los resultados que se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 5. Valores de la primera hiperpolarizabilidad

Molécula	β_{total} (a.u)	β_{total} (esu)
47a	30877.33	2.68E-28
47b	22788.74	1.98E-28
47c	21668.03	1.88E-28
47d	49331.16	4.29E-28
47e	73125.56	6.36E-28
47f	37650.8	3.27E-28
47g	37137.68	3.23E-28
47h	26627.16	2.31E-28
47i	129904.84	1.13E-27
47j	21761.42	1.89E-28
47k	22204.43	1.93E-28

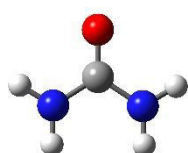
65 Avhad, K.; Jadhav, A.; Sekar, N. Fluorescent Vinyl and Styryl Coumarins: A Comprehensive DFT Study of Structural, Electronic and NLO Properties. *J. Chem. Sci.* 2017 12912 **2017**, 129 (12), 1829–1841. <https://doi.org/10.1007/S12039-017-1392-1>.

66 Sinha, S.; Kumaran, A. P.; Mishra, D.; Paira, P. Synthesis and Cytotoxicity Study of Novel 3 (Triazolyl)Coumarins Based Fluorescent Scaffolds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26 (22), 55575561. <https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2016.09.078>.

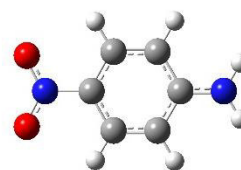
47l	35407.74	3.08E-28
47m	49331.06	4.29E-28
47n	43217.29	3.76E-28
47p	43091.15	3.75E-28
47o	11086.80	9.64E-29

Como se puede observar el ensayo 1, los valores para la molécula **47a** sustituida con únicamente con hidrógeno (H) en el anillo de fenilo corresponde a un valor de 2.68E-28 a medida que se sustituye con grupos electrodonadores este valor comienza a descender. En el caso de la molécula **47c** presenta un valor de $\beta_o = 1.88E-28$, como era de esperarse los valores más altos corresponden a las moléculas sustituidas con grupos electroattractores, debido que de esta manera se consigue el efecto *push-pull* en la molécula. como es el caso de las estructuras **47e** y **j** con valores de 1.13E-27 y 6.36E-28 esu respectivamente. Estos valores disminuyen con la adición de grupos donadores, como es el caso del dimetilamino (NMe₂)obteniendo un valor de 9.64E-29 esu.

En la literatura, la urea (**49**) y la *p*-nitroanilina (**50**) son utilizados como parámetro comparativo, en el estudio de moléculas con propiedades de óptica no lineal (ONL) por lo cual, se realizó el cálculo de ambos con el nivel de teoría descrito anteriormente obteniendo que los valores de las cumarinas⁶⁷ son considerablemente mejores sobre los de estas estructuras.



49 $\beta_o = 1.21E-30$



50 $\beta_o = 1367.75$

Figura 12. Valores de la primera hiperpolarizabilidad para la urea y *p*-nitroanilina, moléculas de referencia

⁶⁷ Lanke, S. K.; Sekar, N. Rigid Coumarins: A Complete DFT, TD-DFT and Non Linear Optical Property Study. *J. Fluoresc.* 2015 255 **2015**, 25 (5), 1469–1480. <https://doi.org/10.1007/S10895015-1638-6>.

Los aspectos importantes que se atribuyen a esta propiedad son debido a la planaridad y rigidez de la estructura, ya que al formarse los enlaces intramoleculares entre los átomos de nitrógeno e hidrógeno de la cumarina (como se describió en los resultados de optimización de la geometría), mejora las propiedades de transferencia de carga intramolecular, siendo más aun favorecidos aquellos sustituidos con grupos electroattractores aumentando el valor de β_0 .⁶

Adicionalmente, se realizó una comparación con cumarinas ya reportadas con actividad óptica no lineal (ONL), entre las cuales se observa que las de las moléculas propuestas presentan valores mayores como se puede observar en la Figura 13.⁷

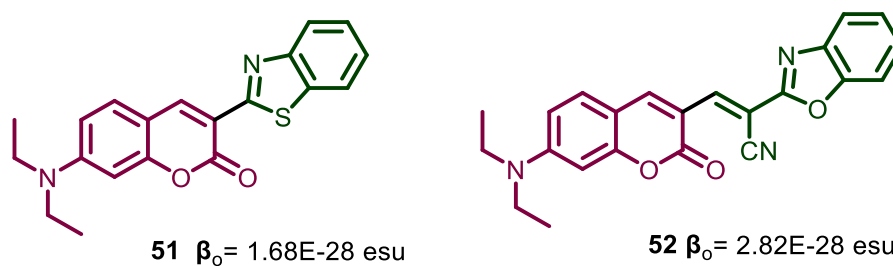


Figura 13. Valores de la primera hiperpolarizabilidad para derivados de cumarina reportadas con importante actividad de óptica no lineal (ONL) donde podemos ver que los valores computacionales obtenidos para las moléculas **47** son superiores.

2.1.2 POTENCIAL DE IONIZACIÓN Y AFINIDAD ELECTRÓNICA

En las secciones anteriores, se han descrito algunos de los parámetros fotofísicos más importantes para predicción de la actividad fotocatalítica de las moléculas ha sintetizar. No obstante, en cuanto a las propiedades fotoquímicas el parámetro más importante es el potencial fotorédox de sus estados excitados (E_{redox}^*). Para que una reacción mediante un mecanismo SET (transferencia de un solo electrón) se lleve a cabo tanto por la ruta oxidativa o reductiva, se deben comparar los valores de los sustratos y del fotocatalizador, es decir, el valor de E_{ox}^* del catalizador deber ser más negativo que el potencial del sustrato aceptor de electrones para que este se reduzca. En el caso contrario E_{red}^* deber ser un valor más positivo que el potencial de oxidación para que se lleve a cabo una oxidación sobre la especie donadora de electrones, es decir que termodinámica exista una fuerza impulsora que permite la interacción de ambos reactivos.

Por lo tanto, el diseño de fotocatalizadores con fuerte fotorreducción y el poder fotooxidante sigue siendo muy deseable para garantizar procesos SET eficientes y para mejorar la reactividad catalítica.

Janietz y Bredas describen una relación empírica entre el potencial de ionización y afinidad electrónica con los potenciales redox la cual se menciona en las Ecuaciones 1 y 2.⁶⁸

$$I_p = (E_{ox} + 4.4) eV \text{ Ecuación 1}$$

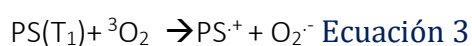
$$E_a = (E_{red} + 4.4) eV \text{ Ecuación 2}$$

Esta relación es importante debido a que mediante cálculos computacionales Zhang y colaboradores determinaron la capacidad de derivados de antraquinonas de generar especies reactivas de oxígeno (ROS), mediante la determinación de los parámetros de EA y IP, debido a que la generación de estas especies involucra dos procesos fotoquímicos los cuales se describen a continuación.

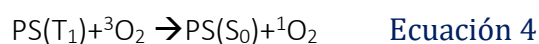
⁶⁸ Janietz, S.; Bradley, D. D. C.; Grell, M.; Giebeler, C.; Inbasekaran, M.; Woo, E. P. Electrochemical Determination of the Ionization Potential and Electron Affinity of Poly(9,9-Diethylfluorene). *Appl. Phys. Lett.* **1998**, 73 (17), 2453. <https://doi.org/10.1063/1.122479>.

Al generarse en el estado triplete, los fotosensibilizadores pueden reaccionar con el oxígeno molecular a través de la transferencia directa de energía y las vías de transferencia de electrones para dar a luz a varios ROS.

Como se muestra en la Ecuación 3, mediante una transferencia de electrones (proceso redox) el fotocatalizador en su estado T_1 puede reaccionar con el (3O_2) para generar el radical aniónico de superóxido con la condición previa de que la suma de $VIPT_1$ (Potencial de ionización del estado triplete) del fotosensibilizador y a afinidad de electrónica del 3O_2 de un valor negativo.



La segunda vía de generación de ROS implica la transferencia directa de energía entre los fotosensibilizadores (PS) del estado T_1 y el oxígeno del estado fundamental (3O_2) para generar 1O_2 como se muestra en la Ecuación 4:



La metodología consistió en utilizar el cálculo de la optimización de la geometría con el nivel de teoría B3LYP/6-31+g(d,p). Los disolventes utilizados fueron dos: benceno y DMSO, esos elegidos con la finalidad evaluar el efecto de la polaridad de los disolventes, y posteriormente calcular el single point de la especie catiónica, aniónica y neutro. Finalmente, se realiza el cálculo de la energía del estado triplete aplicando las siguientes ecuaciones (5 y 6).

$$VEA_{T_1} = VEA_{S_0} - E_{T_1} \quad \text{Ecuación 5}$$

$$VIP_{T_1} = VIP_{S_0} - E_{T_1} \quad \text{Ecuación 6}$$

En las Tablas 6 y 7, se presentan las energías de excitación al estado triplete T_1 valores cruciales ($VIPT_1$), que permiten entender los mecanismos de fotocatalisis, los valores de energía entre ambos disolvente son muy cercanos, sugiriendo que la polaridad del solvente tiene poca influencia en el valor de E_{T_1} de los compuestos. Sin embargo, lo que afecta

principalmente, es el sustituyente cuyo valor decrece hacia las moléculas sustituidas con grupos atractores, siendo de menor valor para la molécula **47j** en DMSO (Tabla 7). Los resultados corresponden al emplear benceno, donde se observa, que todas las moléculas cumplen con los criterios establecidos anteriormente. Teniendo una energía del estado triplete superior a 1.05 eV, dicha evidencia nos lleva a inferir que, en condiciones fotocatalíticas utilizando disolventes apolares es posible llevar a cabo la formación de oxígeno singulete, útil en reacciones de fotoxidación, es decir, este parámetro nos permite evaluar la posible actividad fotosensibilizadora de las cumarinas.

En cuanto a la generación del ion superóxido ($\cdot\text{OOH}$), de las 16 estructuras ninguna cumple con el criterio que indica que la suma del potencial de ionización y la afinidad electrónica en este siendo -2.33 eV para benceno den un número negativo.

Tabla 6. Cálculo de generación de ROS en benceno para las moléculas **47a-p**

MOLECULA	Disolvente Benceno			
	VIPS₀	ET (eV)	VIPT₁	VIPT + (AEAO₂)
47a	5.857	2.140	3.717	1.387
47b	5.787	2.132	3.655	1.325
47c	5.783	2.149	3.633	1.303
47d	5.934	2.084	3.850	1.520
47e	5.960	2.020	3.940	1.610
47f	5.889	2.117	3.771	1.441
47g	5.650	2.120	3.530	1.200
47h	5.827	2.147	3.680	1.350
47i	5.876	2.136	3.740	1.410
47j	5.986	1.786	4.200	1.870
47l	5.785	2.147	3.639	1.309
47m	5.920	2.120	3.800	1.470
47n	5.934	2.084	3.850	1.520
47o	5.922	2.104	3.818	1.488

En el caso de la generación de ROS en DMSO, tenemos valores superiores a 1.05 eV, para la energía del estado triplete. Lo que llama más la atención son los valores de la suma de VIPT + (AEAO₂) corresponden a valores negativos, dejando clara evidencia de la influencia que tiene la polaridad en la reacción (ver Tabla 7).

Tabla 7. Cálculo de generación de ROS en DMSO moléculas 47a-p

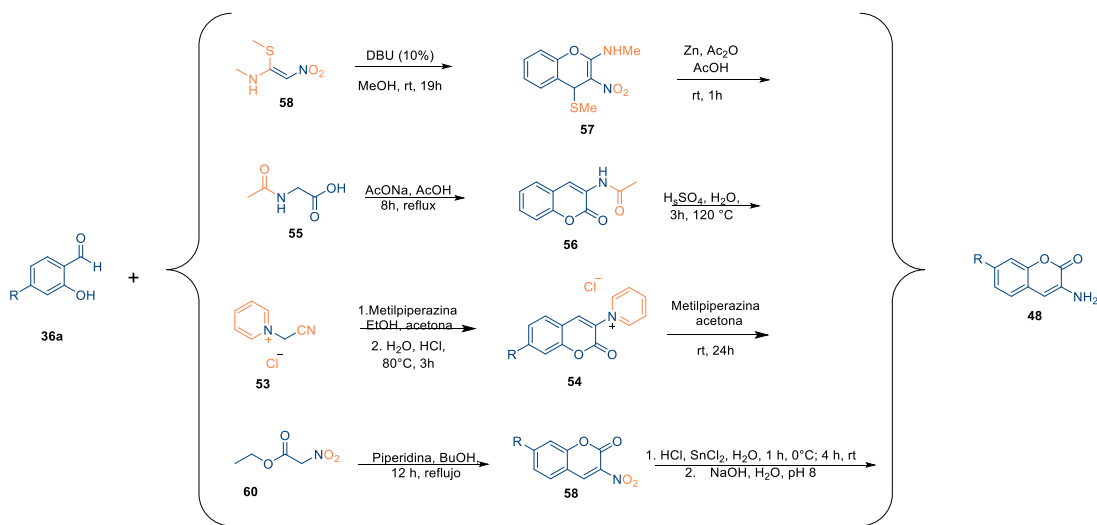
MOLECULA	Disolvente DMSO				
	VEAS ₀	VIPS ₀	ET (eV)	VIPT ₁	VIPT + (AEAO ₂)
47a	-2.568	5.106	2.081	3.025	-0.625
47b	-2.177	5.442	2.070	3.372	-0.278
47c	-2.336	5.368	2.089	3.279	-0.371
47d	-2.623	5.266	2.036	3.230	-0.420
47e	-2.814	5.273	1.979	3.294	-0.356
47f	-2.511	5.252	2.064	3.188	-0.462
47g	-2.497	5.251	2.066	3.185	-0.465
47h	-2.383	5.233	2.087	3.146	-0.504
47i	-2.427	5.245	2.080	3.165	-0.485
47j	0.000	8.678	1.685	6.992	3.342
47k	-2.410	5.237	2.076	3.161	-0.489
47l	-2.351	5.221	2.086	3.135	-0.515
47m	-2.506	5.257	2.064	3.193	-0.457
47n	-2.623	5.266	2.037	3.229	-0.421
47p	-2.235	5.101	2.062	3.040	-0.610

Finalmente, con los resultados obtenidos mediante cálculos DFT, las cumarinas propuestas muestran alta actividad fotocatalítica en reacciones que impliquen la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Además, se puede predecir algunos de los parámetros fotoquímicos y fotofísicos para determinar el comportamiento de las cumarinas como fotocatalizadores.

CAPITULO 3

3.1 SÍNTESIS DE CUMARINAS FUNCIONALIZADAS CON DERIVADOS DE ÁCIDO CINÁMICO

Se llevó a cabo la revisión bibliográfica con la finalidad de determinar las distintas rutas sintéticas mediante las cuales es posible obtener de manera efectiva las 3-aminocumarina, dichas metodologías se encuentran descritas en el Esquema 13.^{69,70,71,72} Las cuatro metodologías constan de dos pasos, siendo la materia prima el 2-hidroxibenzaldehído, a partir del cual, es generando un intermediario que debe pasar por una reacción de reducción o desacetilación. Al analizar los tiempos de reacciones, las condiciones, así como la disponibilidad de los reactivos y los rendimientos, se seleccionó la metodología 4, la cual involucra la formación de la 3-amidocumarina a partir de derivados de 2-hidroxibenzaldehído y *N*-acetilglicina con un tiempo de reacción de 6-8 h. Posteriormente hidrolizaría el grupo amida bajo condiciones ácidas utilizando HCl o H₂SO₄.



Esquema 13. Rutas sintéticas para la obtención de los derivados de 3-aminocumarina (48)

69 Sharma, R. K.; Singh, V.; Tiwari, N.; Butcher, R. J.; Katiyar, D. Synthesis, Antimicrobial and Chitinase Inhibitory Activities of 3-Amidocoumarins. *Bioorg. Chem.* **2020**, *98*, 103. <https://doi.org/10.1016/J.BIOORG.2020.103700>.

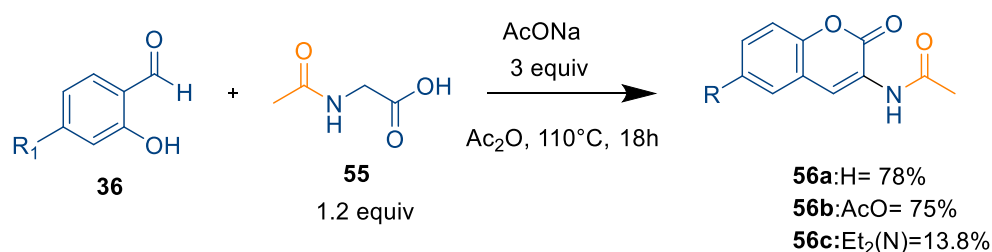
70 Costa, M.; Rodrigues, A. I.; Proença, F. Synthesis of 3-Aminochromenes: The Zincke Reaction Revisited. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4869–4875. <https://doi.org/10.1016/J.TET.2014.05.074>.

71 Rao, H. S. P.; K. Geetha; M. Kamalraj. Synthesis of Lactones of Ortho -Tyrosine, DOPA, Isomers and Tryptophan- Ortho Tyrosine Hybrid Amino Acids. *RSC Advances*. **2011**, *1*, 1050–1059. <https://doi.org/10.1039/C1RA00461A>.

72 Jiang, X.; Guo, J.; Lv, Y.; Yao, C.; Zhang, C.; Mi, Z.; Shi, Y.; Gu, J.; Zhou, T.; Bai, R.; Xie, Y. Rational Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Multitargeting Anti-AD Iron Chelators with Potent MAO-B Inhibitory and Antioxidant Activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115550. <https://doi.org/10.1016/J.BMC.2020.115550>.

3.1.1 FORMACIÓN DE LOS COMPUESTOS 3-AMIDOCUMARINA

Para la obtención de los compuestos 7-dietilamino-3-aminocumarina (**43**), se llevó a cabo mediante la reacción de Perkin, bajo la metodología descrita por Yuanyuan⁷³, la cual involucra la reacción entre salicilaldehído **36** (1 equiv.), *N*-acetilglicina **55** (1.2 equiv.) utilizando como base acetato de sodio anhidro (3 equiv.) en anhídrido acético, a una temperatura de 110°C mediante calentamiento convencional. La reacción fue monitoreada por ccf, finalizado el tiempo de reacción, el producto fue precipitado con agua y recristalizado con un sistema etanol-agua, los rendimientos se muestran en el Esquema 14.



Esquema 14. Metodología mediante calentamiento convencional para la síntesis de 3-amidocumarina (**56a-c**)

En la literatura, los rendimientos de las 3-aminocumarina con lo sustituyentes R=AcO (**56b**) y R=H (**56a**) van desde un 14% hasta 87%, bajo las condiciones descritas anteriormente. Afortunadamente, los rendimientos obtenidos para estos experimentos son moderados y corresponden al 78 y 75%, excepto para **56c**.^{74,75,76,77}

⁷³ Jiang, X.; Guo, J.; Lv, Y.; Yao, C.; Zhang, C.; Mi, Z.; Shi, Y.; Gu, J.; Zhou, T.; Bai, R.; Xie, Y. Rational Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Multitargeting Anti-AD Iron Chelators with Potent MAO-B Inhibitory and Antioxidant Activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115550. <https://doi.org/10.1016/J.BMC.2020.115550>.

⁷⁴ Sharma, R. K.; Singh, V.; Tiwari, N.; Butcher, R. J.; Katiyar, D. Synthesis, Antimicrobial and Chitinase Inhibitory Activities of 3-Amidocoumarins. *Bioorg. Chem.* **2020**, *98*, 103700. <https://doi.org/10.1055/S00351561610.BIOORG.2020.103700>.

⁷⁵ Austin, M. J.; Hearnshaw, S. J.; Mitchenall, L. A.; McDermott, P. J.; Howell, L. A.; Maxwell, A.; Searcey, M. A Natural Product Inspired Fragment-Based Approach towards the Development of Novel Anti-Bacterial Agents. *Medchemcomm* **2016**, *7*, 1387–1391. <https://doi.org/10.1039/C6MD00229C>.

⁷⁶ Durgapal, S. D.; Soman, S. S. Evaluation of Novel Coumarin-Proline Sulfonamide Hybrids as Anticancer and Antidiabetic Agents. *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 2869–2883. <https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1647439>.

⁷⁷ Chen, Z.; Hu, L.; Peng, F. Efficient Synthesis of Functionalized Pyrido[2,3-c]Coumarin Derivatives by a One-Pot Three Component Reaction. *Synlett* **2016**, *27*, 1888–1892. <https://doi.org/10.1055/S00351561610>.

En la Figura 14, se muestra un espectro de la molécula **56b**, en el cual se observan las señales características de cumarinas: en 8.69 ppm se localiza el hidrógeno de la posición 4, dos señales de tipo singulete que integran para 3 hidrógenos cada una fueron observada y asignadas al grupo *N*-acetilo (2.27 ppm) y en 2.36 ppm para el grupo *O*-acetilo. De acuerdo con las condiciones en que se lleva a cabo la reacción, se promueve la acetilación (Ac) del grupo hidroxilo del aldehído.

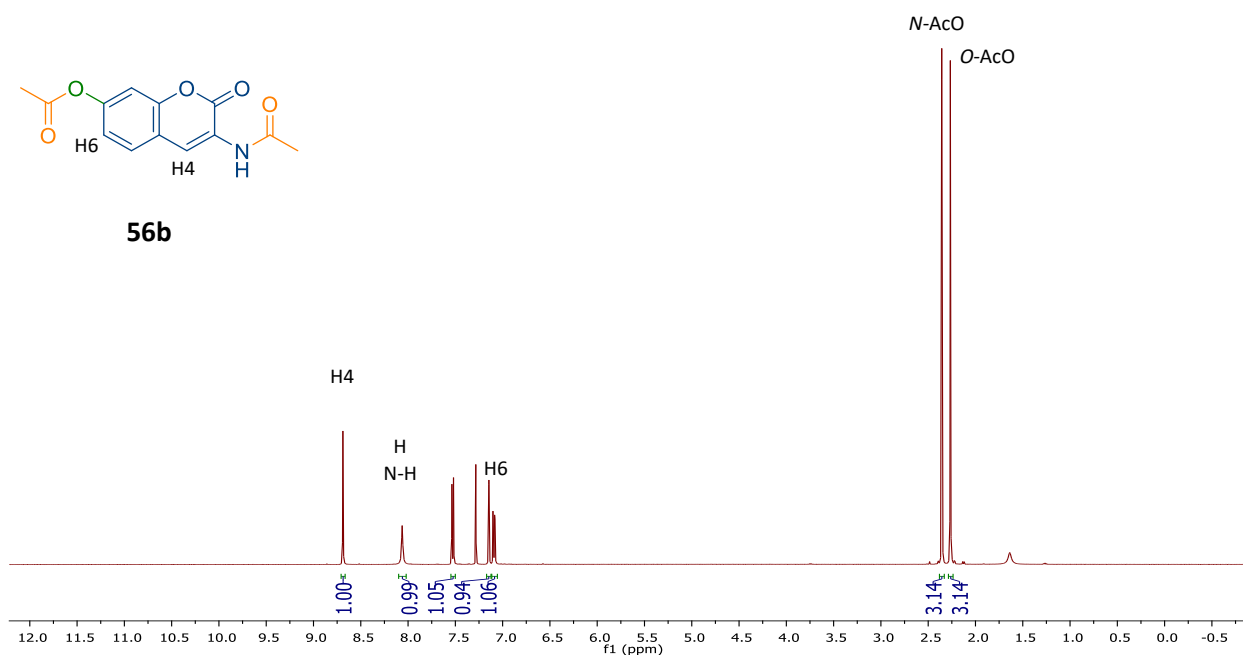
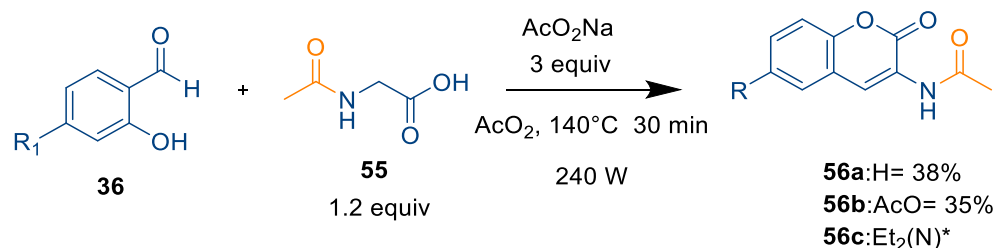


Figura 14. Espectro de ¹H-RMN 500 Hz, CDCl₃ de **56b**

Cabe mencionar que, para el compuesto **56c**, el tiempo de reacción fue diferente al no consumirse por completo la materia prima, la reacción fue monitoreada hasta por 7 días observando la formación de varios subproductos, sin consumirse por completo. Por lo que, el tiempo de reacción se estableció de 18h, suficiente para detener y purificar. El proceso de purificación fue diferente al resto de las reacciones, debido que el producto no pudo ser recristalizado, sino que fue extraído con CH₂Cl₂ y purificado mediante columna cromatográfica empleando sílice neutra con un sistema hexano:acetato de etilo (7:3) y posteriormente, caracterizada mediante RMN.

Adicionalmente a esta metodología Priyankar^{78,79} reporta el uso de microondas para las síntesis de 3-amidocumarina, que permite acortar el tiempo de reacción y a su vez disminuir la cantidad de posibles subproductos. Estas condiciones fueron probadas con dos objetivos, el primero fue aumentar el rendimiento de la cumarina **56c**, y el segundo optimizar el tiempo de reacción de los compuestos **56a -b**. Los resultados obtenidos son descritos en el Esquema 15.



*Al observarse materia prima sin reaccionar se prolongó el tiempo de reacción durante 6h.

Esquema 15. Metodología mediante MW para la síntesis de 3-amidocumarina (**56**)

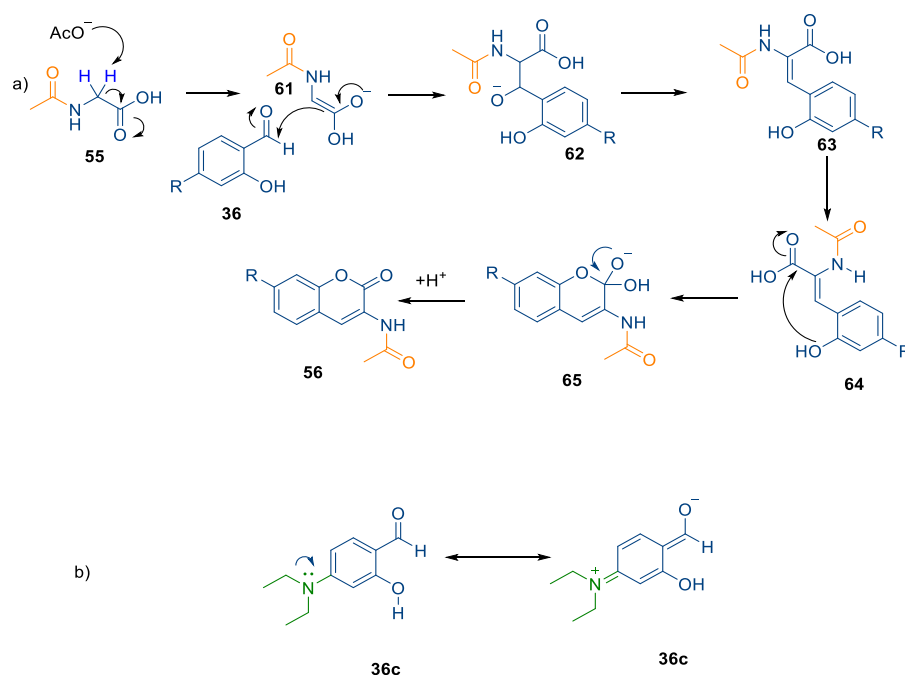
Analizando los resultados obtenidos por la metodología empleando microondas, se observó que los rendimientos disminuyen considerablemente para las moléculas **56a-56b**, mientras para el **56c** no mejoró el rendimiento. Estos resultados sumados a las bajas cantidades utilizadas en microondas (sistema cerrado) se estableció que método más viable es el descrito en el Esquema 14. Con la finalidad de determinar el cambio de comportamiento para el aldehído **36c**, se analizó el mecanismo de reacción (Esquema 16). En la primera etapa, se lleva a cabo una reacción ácido-base entre el acetato (AcO^-) y los hidrógenos ácidos de la *N*-acetilglicina **55**, para dar origen a la formación de la especie **61**. Por lo que el segundo paso correspondería al ataque del doble enlace de **61** al carbono carbonílico, para generar el intermediario Ácido 2-acetamido-3-(2-hidroxifenil) acrílico (**64**), a partir de esta especie se lleva a cabo la ciclación mediante un ataque nucleofílico por parte del hidroxilo de la posición 2, tener un grupo donador en este paso dificultaría nuevamente el ataque debido a que el par electrónico de deslocalizaría por el sistema α,β -insaturado disminuyendo la

⁷⁸ Sinha, S.; Kumaran, A. P.; Mishra, D.; Paira, P. Synthesis and Cytotoxicity Study of Novel 3-(Triazolyl)Coumarins Based Fluorescent Scaffolds. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5557–5561. <https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2016.09.078>.

⁷⁹ Bharathi, M. V.; Chhabra, M.; Paira, P. Development of Surface Immobilized 3-Azidocoumarin-Based Fluorogenic Probe via Strain Promoted Click Chemistry. *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, **2015**, *25*, 5737–5742. <https://doi.org/10.1016/J.BMCL.2015.10.078>.

electrofilicidad del carbono carbonílico. Mientras la estructura **36c**, al tener un grupo donador de electrones en la posición 4, este deslocaliza su densidad electrónica al carbono carbonílico dificultando este ataque (Esquema 16b).

En la etapa inicial del proyecto se consideró esta reacción debido a que procedía con grupos donadores como el OH en la posición 4, como es el caso de 2,4-dihidroxibenzaldehído (**36b**), sin embargo, en el espectro de RMN de ^1H , se encontraron señales que nos condujeron a determinar que el producto final es la cumarina acetilada en el hidroxilo de la posición 7. Este sustituyente actúa como un grupo protector, evitando así la deslocalización de la densidad electrónica hacia el aldehído y permitiendo que el paso número 2 se lleve a cabo de manera eficiente.

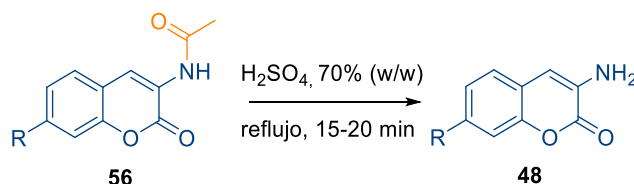


Esquema 16. a) Mecanismo de reacción para la formación de la 3-acetamidocumarina mediante la reacción de condensación de Perkin modificada b) Estructura de resonancia del 4 dietilaminosalicilaldehído **36c**.

3.1.2 REACCIÓN DE REDUCCIÓN PARA OBTENER LOS COMPUESTOS 3-AMINOCUMARINA

En la literatura hay diversas condiciones mediante las cuales se puede llevar a cabo la reacción de desacetilación tanto en condiciones ácidas como básicas. Los rendimientos se favorecen al utilizar condiciones ácidas como son sistemas HCl/etanol o H₂SO₄/agua,^{80,81,82} estos procedimientos fueron aplicados y se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 8).

Tabla 8. Rendimientos para reacción de desacetilación de 3-amidocumarina (**48**)



Ensayo	Tiempo	Temperatura	Ácido	Rendimiento
1	3 h	120 °C	H ₂ SO ₄	87 %
2	1 h	100 °C	HCl:EtOH 2:1	71 %

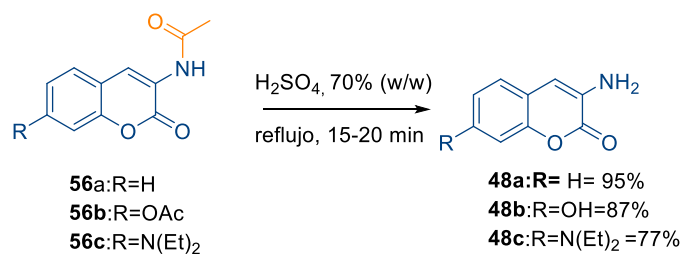
Los rendimientos obtenidos para ambas metodologías varían entre (71-87%). Desafortunadamente al escalar las reacciones con cantidades mayores a 0.5 mmol de amidocumarina, el rendimiento decaía de manera significativa.

Al revisar en la literatura encontramos que, en el año 2014, Khan reportó la desacetilación en cantidades mayores a 1 mmol, la concentración de H₂SO₄ se ajustó, así como el tiempo de reacción, razón por la cual se utilizaron las siguientes condiciones de reacción (Esquema 17).⁸

80 Sharma, R. K.; Singh, V.; Tiwari, N.; Butcher, R. J.; Katiyar, D. Synthesis, Antimicrobial and Chitinase Inhibitory Activities of 3-Amidocoumarins. *Bioorg. Chem.* **2020**, *98*, 103700. <https://doi.org/10.1016/J.BIOORG.2020.103700>.

81 Austin, M. J.; Hearnshaw, S. J.; Mitchenall, L. A.; McDermott, P. J.; Howell, L. A.; Maxwell, A.; Searcey, M. A Natural Product Inspired Fragment-Based Approach towards the Development of Novel Anti-Bacterial Agents. *Medchemcomm* **2016**, *7*, 1387–1391. <https://doi.org/10.1039/C6MD00229C>.

82 Durgapal, S. D.; Soman, S. S. Evaluation of Novel Coumarin-Proline Sulfonamide Hybrids as Anticancer and Antidiabetic Agents. *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 2869–2883. <https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1647439>.



Esquema 17. Optimización de condiciones de reacción para el escalamiento de la reacción de desacetilación utilizando H₂SO₄

En los espectros de RMN de ¹H se encontró que, al eliminar el grupo acetilo las señales, estas se desplazan a campo alto, efecto atribuido al acetilo. Al hidrolizarse, se generó la amina, observando la señal del NH₂ alrededor de 4.5 ppm, y la desaparición de la señal de metilo (Me) del acetilo

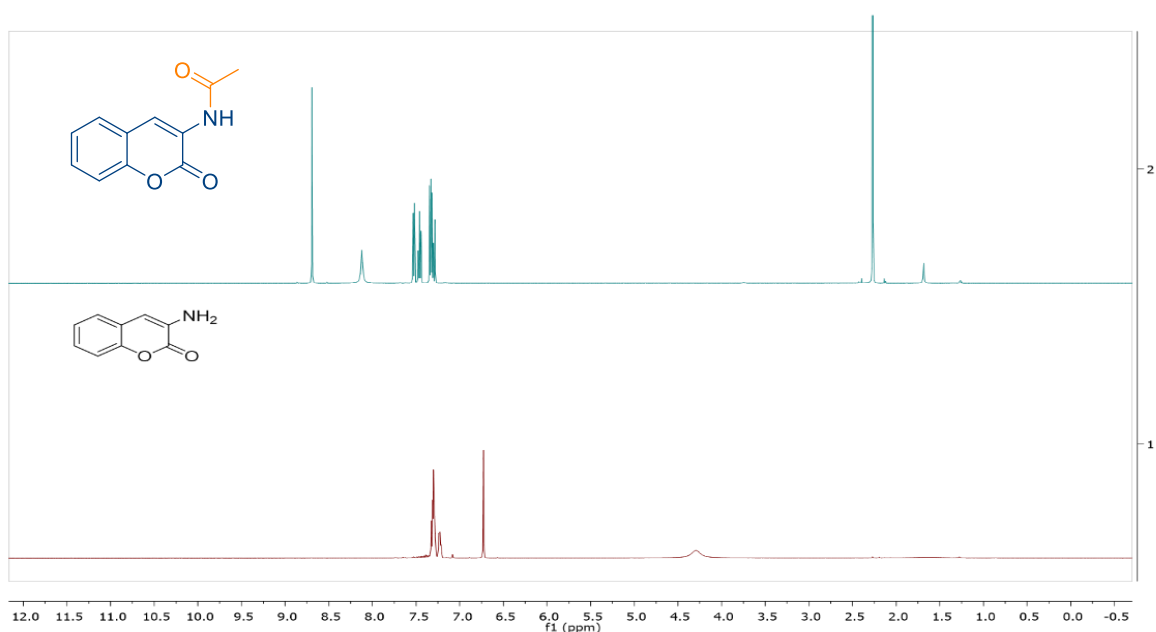


Figura 15. Espectro de ¹H-RMN 500 Hz, CDCl₃, molécula **48a** y **56a**

Nuevamente, la reactividad de la cumarina **56c** difiere del resto al obtener el producto **70**, Das⁸³ menciona que una de las reacciones competitivas de la hidrólisis utilizando agua es la

⁸³ Das, D. K., Sarkar, S., Khan, M., Belal, M., Khan, A. TA mild and efficient method for large scale synthesis of 3-aminocoumarins and its further application for the preparation of 4-bromo-3 aminocoumarins. *Tetrahedron Letters* **2018**, 55(35), 4869–4874. doi:10.1016/j.tetlet.2014.07.035

formación de las hidroxycumarina **70** (Figura 16), incluso menciona que es posible a pasar de la acetamidocumarina directamente a la obtención del grupo hidroxilo. Si se prolonga el tiempo de reacción es posible obtener la amina y posteriormente formar la hidroxycumarina, debido al ataque de una molécula de agua a la posición 3, carbono (sp^2) de la especie **67c**.

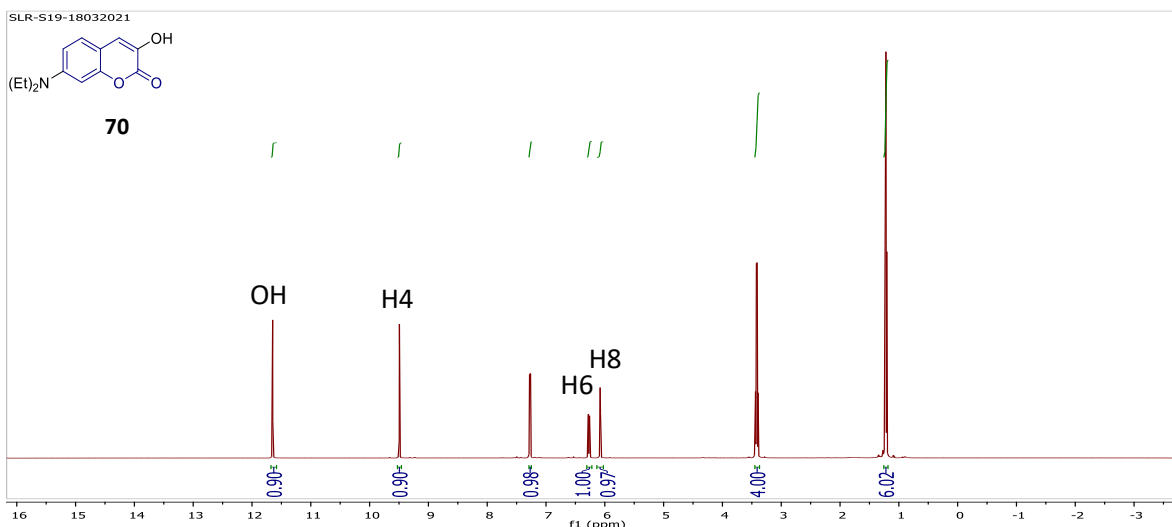
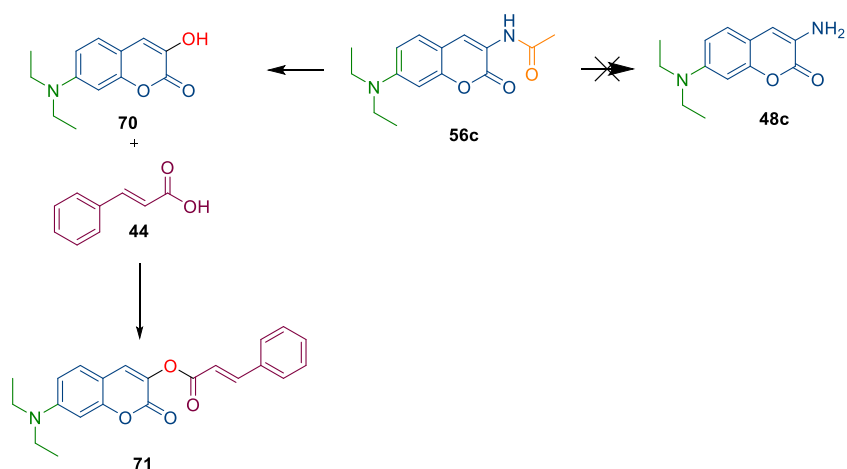


Figura 16. Espectro de ^1H -RMN 500 Hz, CDCl_3 , molécula **70**

El Espectro 16 muestra la señal de OH con un desplazamiento de 11.6 ppm, el cual es debido a la formación de un posible puente de hidrógeno intramolecular entre el OH y el oxígeno del grupo carbonilo de la posición 2. La señal del protón de la posición 4, muestra un desplazamiento a campo bajo con un desplazamiento de 9.56 ppm. Si bien este no fue el resultado esperado durante esta etapa de síntesis, se propuso de igual manera llevar a cabo la reacción con el ácido cinámico para obtener los esteres análogos mediante las mismas condiciones de acoplamiento (Esquema 18). Sin embargo, la 7-dietil-3-amidocumarina se obtuvo en un rendimiento bajo y dichas condiciones de reacción no lograron ser optimizadas, por lo que se propuso continuar con la ruta de síntesis con la cumarina **71**, conservando un grupo donador en la posición 7.



Esquema 18. Ruta sintética alternativa para la obtención de los cinamatos **71**.

3.1.3 REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CON ÁCIDO CINÁMICO

Como se mencionó anteriormente, si bien no fue posible la obtención de las aminas planteadas en el inicio del proyecto, se propuso seguir el desarrollo con los derivados de 7-hidroxi-3-aminocumarina **48b**, debido a que conserva el grupo donador en la posición 7 así como el uso de la 3-aminocumarina como control para evaluar la reactividad frente a las reacciones de acoplamiento con los derivados de ácido cinámico.

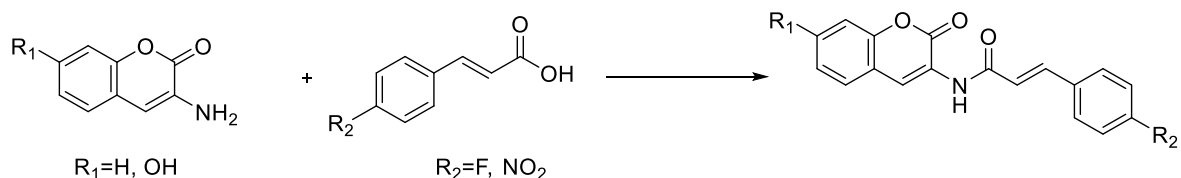
Shubhangi en el 2019⁸⁴ planteo una reacción entre las 3-aminocumarina utilizando el cloroformiato de etilo como agente acoplante, THF como disolvente en presencia de trietilamina para llevar a cabo el acoplamiento en *N*-Boc-prolina obteniendo buenos rendimientos utilizando diclorometano, por esta razón ambos procedimientos se tomaron como referencia de partida y los resultados se muestran en los ensayos 1 y 2 de la Tabla 7.

Desafortunadamente, uno de los inconvenientes que se tuvo durante esta etapa de síntesis fue la baja solubilidad del compuesto tanto en THF como en diclorometano, principalmente para el compuesto **48b**, razón por la cual se adicionó DMF como disolvente, utilizando 1.1 equiv de CDI y 1.1 equiv de trietilamina, aunque se logró la solubilidad del compuesto, pero no se observó reacción. En el grupo de investigación se ha reportado condiciones de

⁸⁴ Durgapal, S. D.; Soman, S. S. Evaluation of Novel Coumarin-Proline Sulfonamide Hybrids as Anticancer an Antidiabetic Agents. *Synth. Commun.* **2019**, *49* (21), 2869–2883. <https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1647439>.

acoplamiento para ácido 2-oxo-2H-cromen-3-carboxílico con aminas primarias, derivado de esto, se plantearon diferentes experimentos (Tabla 9) utilizando reactivos de acoplamiento como DCC, CDI, dando los mejores resultados con el sistema CDI, DMAP en DMF, a temperatura ambiente en agitación durante 18 h.⁸⁵

Tabla 9. Condiciones de reacción probadas para el acoplamiento de ácido cinámico

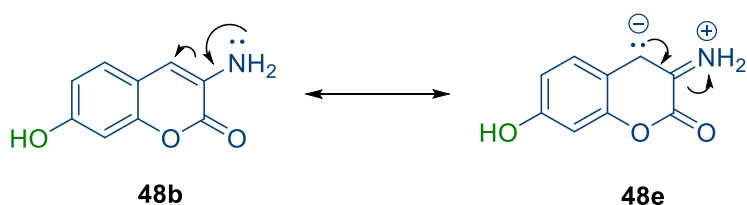


Entrada	AC	Reactivo de acoplamiento	Base o catalizador	Disolvente	Tiempo	Temperatura	%
1	4-F	ClCOOC ₂ H ₅ (1.7 equiv)	Trietilamina (2 equiv.)	THF	18 h	0-5°C 60°C	-
2		ClCOOC ₂ H ₅ (1.1 equiv)	Trietilamina (1.1 equiv)	CH ₂ Cl ₂	18 h	0-5°C Ta	-
3		ClCOOC ₂ H ₅ (1.1 equiv)	Trietilamina (1.1 equiv)	DMF	18 h	0-5°C Ta	-
4		CDI (1.1 equiv)	DMAP (0.05 equiv)	DMF	18 h	Ta	
5		CDI (1.1 equiv)	DMAP (0.05 equiv)	CH ₂ Cl ₂	18 h	Ta	
6		DCC (1.1 equiv)	DMAP (0.05 equiv)	DMF	18 h	Ta	
7	4- NO ₂	ClCOOC ₂ H ₅ (1.7 equiv)	Trietilamina(2.0 equiv.)	THF	18 h	0-5°C 60°C	-
8		ClCOOC ₂ H ₅ (1.1 equiv)		CH ₂ Cl ₂	18 h	0-5°C Ta	-
9				DMF	18 h	0-5°C Ta	-
10		CDI 1.1 equiv	DMAP 0.05 equiv	DMF	18 h	Ta	
11				CH ₂ Cl ₂	18 h	Ta	
12		DCC 1.1 equiv		DMF	18 h	Ta	

⁸⁵ García, S.; Vázquez, J. L.; Rentería, M.; Aguilar-Garduño, I. G.; Delgado, F.; Trejo-Durán, M.; García-Revilla, M. A.; Alvarado-Méndez, E.; Vázquez, M. A. Synthesis and Experimental Computational Characterization of Nonlinear Optical Properties of Triazacyclopentafluorene Coumarin Derivatives. *Opt. Mater. (Amst)*. **2016**, *62*, 231–239. <https://doi.org/10.1016/j.optmat.2016.09.065>.

Como se muestra en la Tabla 9, las condiciones de reacción fueron llevadas a cabo con dos derivados de ácidos cinámicos (F,NO₂), así como, con las dos cumarinas (H, OH), siendo monitoreadas por ccf sin observar cambio en el rf de los reactantes. Al analizar la reactividad de las 3-aminocumarinas reportadas en la literatura⁸¹ y después de revisar el mecanismo, mediante el cual se debe dar la reacción de acoplamiento, observamos dos puntos claves que permiten responder porque dicha reacción no procede de manera correcta.

Es importante mencionar que, al analizar los crudos de reacción, los desplazamientos de las señales del enlace *trans* del ácido cinámico se modificaron y aparecen en 6.5 ppm y 7.8 ppm con una constante de acoplamiento $J = 16$ Hz, por lo que, consideramos que el primer paso de las reacciones que consiste en la formación del anhídrido mixto. La baja reactividad que se presenta en la 3-aminocumarina se puede explicar mediante el análisis de las estructuras de resonancia de **48b**, donde el par electrónico del nitrógeno se encuentra comprometido hacia el C3, dificultado el ataque hacia el anhídrido formado, por lo que, la estructura canónica **48e**, juega un papel importante en la reactividad de este sistema.



Esquema 19. Estructura de resonancia de la 3-aminocumarina en la que observamos la formación de la enamina donde se ve el par electrónico comprometido hacia el carbono 4.

Considerando como perspectivas de esta reacción, resultaría interesante bloquear la deslocalización de la densidad hacia el carbono 3 mediante una reacción de yodación en la posición 4, y posteriormente, llevar a cabo la reacción con algunos de los reactivos de acoplamiento descritos en la Tabla 9.⁸⁶

86 Suryakiran, N.; Srikanth Reddy, T.; Suresh, V.; Lakshman, M.; Venkateswarlu, Y. Synthesis of α -Iodo β -Ketosulfones and α -Iodo Methylsulfones Using Iodine Monochloride. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4319–4323. <https://doi.org/10.1016/J.TETLET.2006.04.123>.

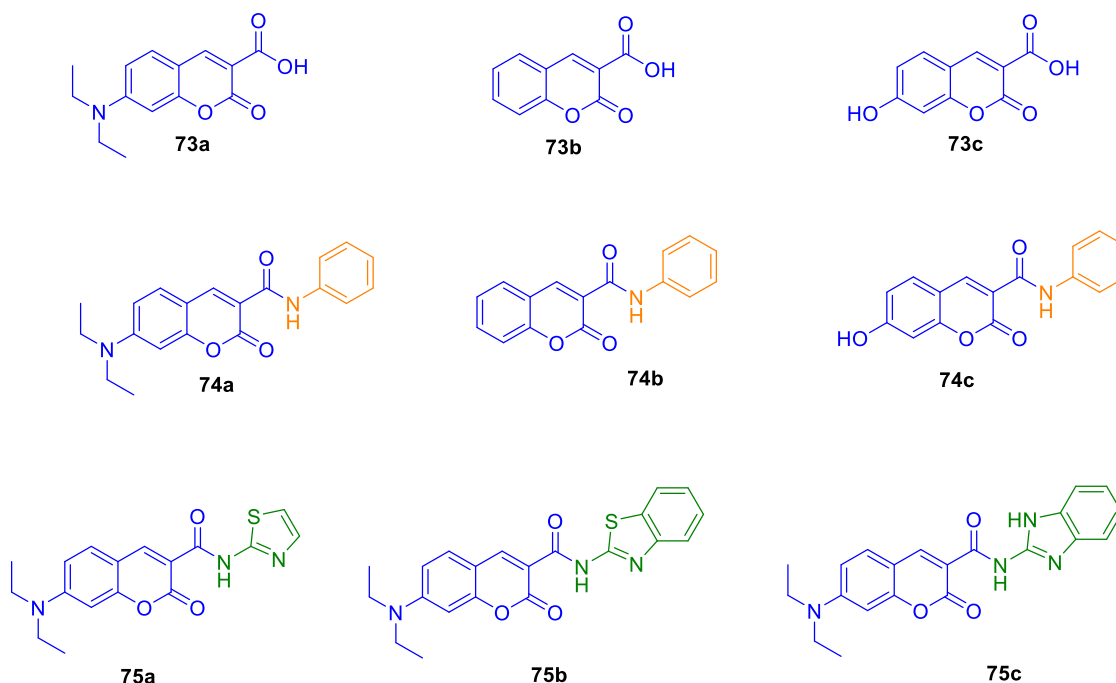
CAPITULO 4

4.1 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE CUMARINA COMO POTENCIALES FOTOCATALIZADORES Y CARACTERIZACIÓN COMPUTACIONAL

En el análisis realizado anteriormente se observó que un aspecto fundamental de las moléculas propuestas fue la incorporación de un grupo amida, como un grupo que aumentaba la fotoestabilidad de las cumarinas. Además, como menciona Farfán y colaboradores⁸⁷ el grupo amida permite la deslocalización de electrones, a través de todo el sistema esto es deseable, para llevar a cabo procesos fotorédox que permitan la estabilización de las especies aniónicas y catiónicas de catalizador. Por lo cual, se realizó la síntesis de los sistemas **74a-c** y **75a-c** (Esquema 20) sistemas análogos a la molécula **46a** reportada por Gualandi⁸⁸ pero incorporando el grupo amida en la unión del anillo de fenilo con la cumarina. Así como el análisis de otros sistemas con diferente sustituyente en la posición 7, ya que la búsqueda de nuevas moléculas como fotocatalizadoras no está orientada a la síntesis de estructuras complejas, con múltiples pasos de reacción, si no que, la idea central del proyecto es la obtención de una molécula simples con alta actividad fotocatalítica, que permita la posibilidad de modular su capacidad mediante la funcionalización del núcleo base mediante reacciones sencillas.

87 Maldonado-Domínguez, M.; Arcos-Ramos, R.; Romero, M.; Flores-Pérez, B.; Farfán, N.; Santillan, R.; Lacroix, P. G.; Malfant, I. The Amide Bridge in Donor–Acceptor Systems: Delocalization Depends on Push–Pull Stress. *New J Chem.* **2013**, *38* (1), 260–268. <https://doi.org/10.1039/C3NJ01176C>.

88 Gualandi, A.; Nenov, A.; Marchini, M.; Rodeghiero, G.; Conti, I.; Paltanin, E.; Balletti, M.; Ceroni, P.; Garavelli, M.; Cozzi, P. G. Tailored Coumarin Dyes for Photoredox Catalysis: Calculation, Synthesis, and Electronic Properties. *ChemCatChem* **2020**, cctc.202001690. <https://doi.org/10.1002/cctc.202001690>



Esquema 20. Estructuras propuestas como potenciales fotocatalizadores

Los grupos amida poseen tres formas iónicas que participan en la generación de un puente que permite la redistribución de electrones y con ellos contribuir a la deslocalización electrónica intramolecular, la cual está involucrada en procesos fotoquímicos como los de transferencia de electrones (ET), a través de un acoplamiento sinérgico de fenómenos, tales como resonancia, hiperconjugación, y mecanismos de conjugación cruzada.⁸⁹

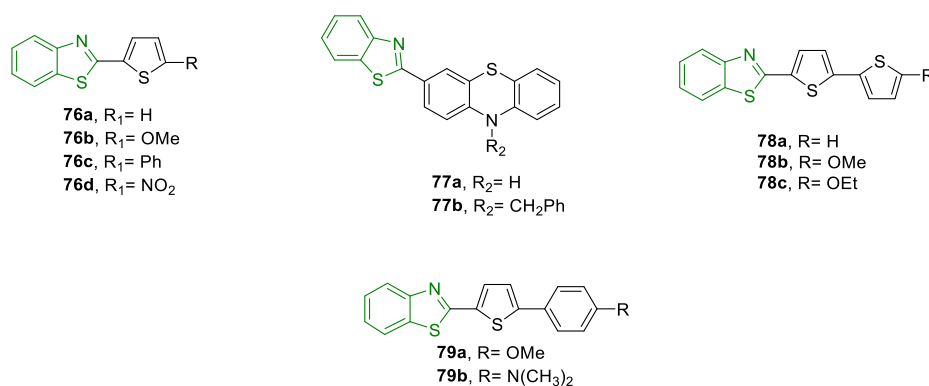
Como menciona Long⁹⁰ los esfuerzos para mejorar el intercruciamiento de sistemas (ISC) ha promovido el desarrollo de nuevos sistemas con potencial actividad fotocatalítica, con el objetivo de lograr mejores resultados. Para ello las características del estado triplete han sido de vital importancia, debido a que el tiempo de duración de este garantiza la conversión de la energía luminosa en energía química, que posteriormente permita los procesos de transferencia de energía o un proceso SET, al ser de menos energía T_1 que S_1 para pasar de

89 Loewen, M. J. "Amide Resonance" Correlates with a Breadth of C–N Rotation Barriers. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129* (9), 2521–2528. <https://doi.org/10.1021/JA0663024>.

90 Ma, H.; Long, S.; Cao, J.; Xu, F.; Zhou, P.; Zeng, G.; Zhou, X.; Shi, C.; Sun, W.; Du, J.; Han, K.; Fan, J.; Peng, X. New Cy5 Photosensitizers for Cancer Phototherapy: A Low Singlet–Triplet Gap Provides High Quantum Yield of Singlet Oxygen. *Chem. Sci.* **2021**. <https://doi.org/10.1039/D1SC04570A>

un estado a otro se lleva a cabo un intercruzamiento, tal eficiencia determina el rendimiento cuántico de T_1 . Si bien para mejorar dicho proceso se ha propuesto la incorporación de átomos pesados como Br y I al cromóforo, esta no ha sido eficiente debido a que su adición acelera la transición de T_1 a S_0 .⁹¹

Oliveira y Raposo⁹² propusieron la síntesis de las moléculas del tipo **76-79** funcionalizadas con benzotiazol (Esquema 21), mediante lo cual se ve un aumento significativo en los tiempos de vida media del estado excitado, así como mayor eficiencia en el intercruzamiento de sistemas (ISC).



Esquema 21. Moléculas funcionalizadas con benzotiazol donde se observa un incremento en parámetros fotofísicos importantes aplicadas en fotocatalisis

4.2.1 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE ÁCIDO-3-CARBOXICUMARINAS

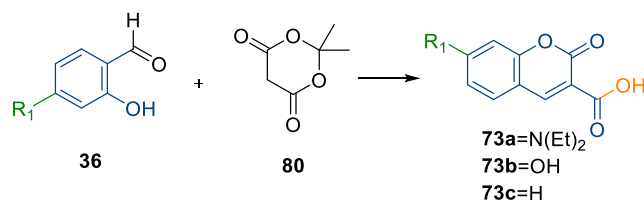
Para llevar a cabo la síntesis de la cumarina se llevó a cabo la reacción entre el aldehído (1 mmol) correspondiente y el ácido de Meldrum (1.2 mmol), metodología reportada para una variedad importante de grupos funcionales dentro de los que destacan el 4-dietilaminosalicilaldehído, el 2,4-hidroxialdehído y salicialdehído, utilizando agua como disolvente, a reflujo, posteriormente la reacción es filtrada, se realizaron lavados de agua y

⁹¹ Ma, H.; Long, S.; Cao, J.; Xu, F.; Zhou, P.; Zeng, G.; Zhou, X.; Shi, C.; Sun, W.; Du, J.; Han, K.; Fan, J.; Peng, X. New Cy5 Photosensitizers for Cancer Phototherapy: A Low Singlet–Triplet Gap Provides High Quantum Yield of Singlet Oxygen. *Chem. Sci.* **2021**. <https://doi.org/10.1039/D1SC04570A>

⁹² Costa, S. P. G.; Oliveira-Campos, A. M. F.; Ferreira, J. A.; Kirsch, G. New Fluorescent 1,3 Benzothiazoles by the Reaction Of Heterocyclic Aldehydes With ortho-Aminobenzenethiol. *J. Chem. Res. Synop.*, **1997**, No. 9, 314–315. <https://doi.org/10.1039/A702605F>.

finalmente se recrystaliza en etanol.⁸² En la Tabla 10, se muestra que mediante esta metodología se obtuvieron rendimientos aceptables. Por otro lado, con la finalidad de elevar los rendimientos para la síntesis de la materia prima, se buscaron alternativas en la bibliografía encontrando que llevando a cabo la reacción a temperatura ambiente colocándola en agitación durante toda la noche con 0.2 mmol de K₂CO₃,⁹³ se elimina el paso de recrystalización, únicamente el producto es filtrado y lavado con agua elevando el rendimiento a 93% (ensayo 2). Establecida las condiciones de reacción óptimas de obtuvieron los productos **73a-c**.

Tabla 10. Resultados de la obtención de los derivados de ácido 3-carboxicumarinas



Ensayo	R	Temperatura °C	Producto (% Rend.)
1	NEt ₂	100°C	73a (73)
2	NEt ₂	Ta	73a (93)
3	OH	Ta	73b (92)
4	H	Ta	73c (85)

En el espectro de RMN de ¹H, se observan los desplazamientos del ácido 7-dietilamino-cumarin-3-carboxílico, el protón del ácido con un desplazamiento de 12.3 ppm, el protón de la posición 4 con un desplazamiento a campo bajo de 8.6 ppm, la señal del hidrógeno de la posición 6 características de las cumarinas sustituidas en la posición 7 un doble de dobles con un desplazamiento de 6.69 ppm (Figura 17).

⁹³ Cheng, W.; Xie, Y.; Yang, Z.; Sun, Y.; Zhang, M.-Z.; Ding, Y.; Zhang, W. General Strategy for in Situ Generation of a Coumarin-Cu²⁺ Complex for Fluorescent Water Sensing. *Anal. Chem.* **2019**, *91* (9), 5817–5823. <https://doi.org/10.1021/ACS.ANALCHEM.9B00132>.

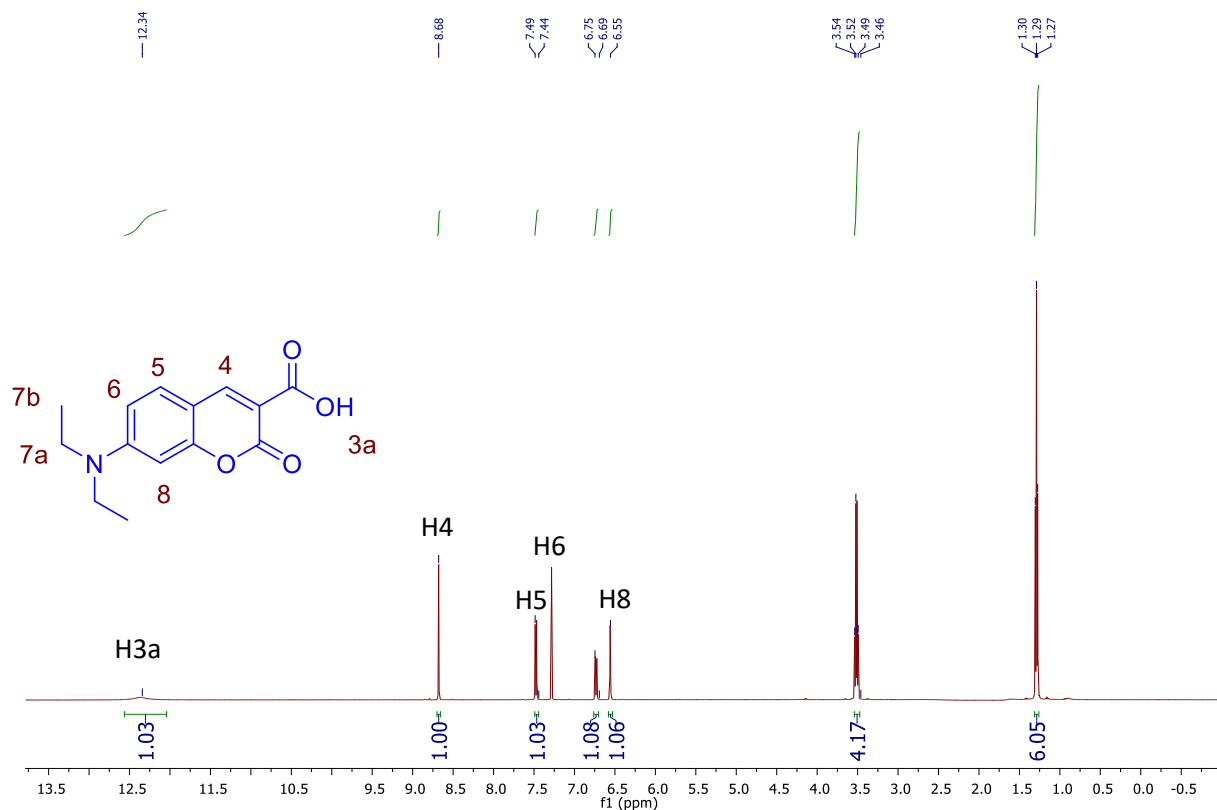
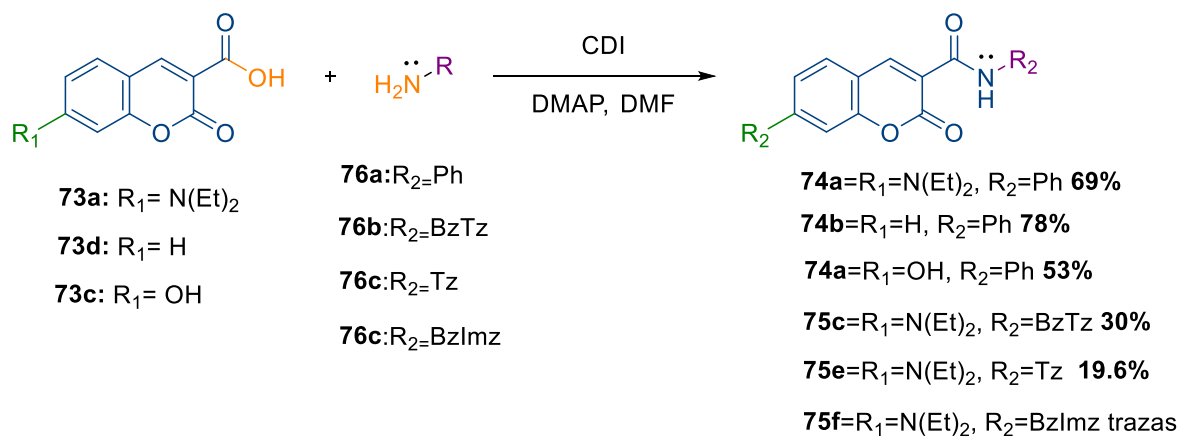


Figura 17. Espectro ^1H -RMN de **73c** en CDCl_3 , 500 MHz

4.2.2 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 2-OXO-N-FENIL-2H-CROMEN-3-CARBOXAMIDA

Las condiciones para el acoplamiento entre los compuestos **73a-c** y las aminas descritas en el Esquema 22, se llevaron a cabo por la metodología previamente reportada⁸². Los mejores rendimientos se obtuvieron para los compuestos **74a** y **74c**.



Esquema 22. Resultados obtenidos para la síntesis de los compuestos **74** y **75**

Como se puede observar a pesar de que se obtuvieron los compuestos **74a** y **c** con un rendimiento moderado de 53-78%, al llevar a cabo el acoplamiento con el tiazol, benzotiazol y benzimidazol se obtuvieron en rendimientos bajos, en principio se pensó que las moléculas se encontraban en su forma ionizada haciéndolas solubles en agua, por lo cual mediante la adición de HCl al 2 N se trató de precipitar el compuesto, lo que ocurrió fue la recuperación del remanente de materia prima sin reaccionar.

En el siguiente espectro (Figura 18), se confirmó la formación de la cumarina-3-fenilcarboxamida, se observa el protón de la amida alrededor de 11 ppm, y el desplazamiento a campo bajo del hidrógeno de la posición 4 de la cumarina, mientras que los aromáticos corresponden a los multipletes en la región de 7.76-7.69 y 7.37-7.47 ppm.

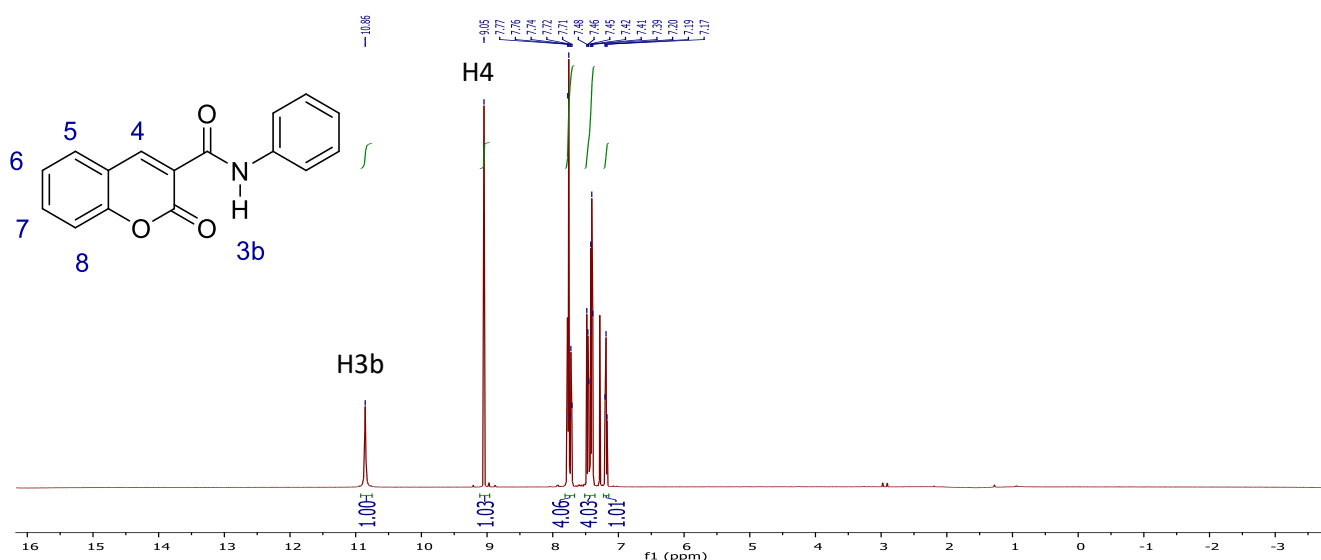


Figura 18. Espectro ¹H- RMN de **74b** en CDCl₃, 500 MHz

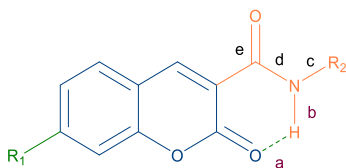
La reacción trato de llevarse a cabo con 4-nitroanilina y las cumarinas **73**, sin embargo, al monitorear la reacción por ccf no se observó transformación de la materia prima, al revisar en la literatura las reacciones de acoplamiento con grupos electroattractores como el grupo NO₂, se llevan a cabo con mediante la formación de haluro de acilo con reactivos como el SOCl₂ o POCl₃ debido a que la reactividad de la amina se ve disminuida por la deslocalización electrónica hacia el grupo electroattractor.

4.3 CARACTERIZACIÓN COMPUTACIONAL MEDIANTE DFT DE LAS CUMARINAS 73-75.

La optimización de las geometrías de los compuestos **73-75** se realizó en el programa Gaussian 09, con el funcional cam-B3LYP, usando el conjunto base 6-311g(d,p)**, utilizando como disolvente DMF, se verificó que la geometría del estado fundamental S_0 se trataba de un mínimo local mediante un cálculo de frecuencias. Posteriormente se llevó el cálculo de la excitación vertical y la fuerza del oscilador para las 10 transiciones singulete-singulete, así como los valores de la fuerza del oscilador. Los espectros de absorción electrónica, incluidas las longitudes de onda de absorción, la intensidad de los osciladores.

En la Tabla 11 se muestran los resultados de las moléculas optimizadas, al igual que las moléculas **47** forman enlaces de tipo puente de hidrógeno entre el oxígeno de la lactona y el hidrógeno de la amida (NH) generándose los dos ciclos de 5 y 6 miembros descritos en el capítulo 2, mientras que la planaridad observada para **74-75** se atribuye a las interacciones tipo puente de hidrógeno, entre el NH y oxígeno de la lactona intramolecular está indicado con la letra a en este caso dando un solo ciclo de 6 miembros.

Tabla 11. Resultados de la obtención de los derivados de ácido 3-carboxicumarinas



R ₁	R ₂	Enlace a (Å)	Enlace b (Å)	Enlace c (Å)	Enlace d (Å)	Enlace e (Å)
N(Et) ₂	Ph	1.85	1.017	1.40	1.35	1.22
OH	Ph	1.73	0.98	1.39	1.31	1.20
-H	Ph	1.86	1.01	1.40	1.35	1.22
N(Et) ₂	Tz	1.03	1.03	1.37	1.37	1.23
N(Et) ₂	BzTz	1.8	1.02	1.38	1.38	1.22

Un aspecto que se consideró importante es la manera en que los grupos donadores en la posición 7 del anillo de la cumarina y los grupos aceptores contribuyen en la desviación que existe en cuanto a los enlaces de los átomos que conforman el grupo amida, si bien dicha desviación es pequeña, nos permite ver la clara influencia de la incorporación del grupo

dietilamino y el tiazol acortando las distancias de enlace de a aumentando la rigidez en la estructura.

En la Tabla 12, se enlistan los descriptores de reactividad, observando un claro aumento en el valor de nucleofilicidad asociado a fotoestabilidad, incluso por encima de los calculados para las moléculas **47**. Según Mohr y Jackson la fotodegradación de las cumarinas puede ser debido a un proceso de de-alquilación por parte de un ataque radicalario al etilo del grupo N(Et)₂ en presencia de oxígeno singulete ¹O₂, por lo cual es importante determinar qué tan estables serán estas estructuras, ya que se pretende sean aplicadas en reacciones de fotooxidación, hasta este punto y debido a los resultados obtenidos para el parámetro de fotoestabilidad (ω) se espera que la degradación de los compuestos no sea un factor que afecte los resultados de las reacciones.

Tabla 12. Resultados de descriptores de reactividad para las moléculas **73**, **74** y **75**

MOLECULA	HOMO	LUMO	ΔE (eV) HOMO- LUMO	Electronegativity (χ)	Chemical hardness (η)	Softness (S)	Chemical potential (μ)	Electrophilicity index (ω)
73a	-7.20	-1.43	5.77	4.31	6.49	0.15	-4.31	9.30
73b	-8.68	-1.76	6.91	5.23	7.79	0.12	-5.22	13.65
73c	-8.08	-1.50	6.58	4.79	7.33	0.13	-4.79	11.47
74a	-7.03	-1.25	5.79	4.14	6.41	0.16	-4.14	8.58
74b	-7.84	-1.57	6.27	4.70	7.05	0.14	-4.70	11.05
74c	-7.75	-1.44	6.31	4.59	7.03	0.14	-4.59	10.55
75a	-5.10	-2.94	2.16	4.02	3.63	0.28	-4.02	8.10
75b	-4.98	-2.92	2.07	3.95	3.52	0.28	-3.95	7.80

Al analizar los valores obtenidos para la energía de los orbitales HOMO y LUMO, se puede observar que para los compuestos sustituidos con el grupo dietilamino en la posición 7 se obtiene la menor brecha energética para el siendo para el compuesto **73a** de 5.77 eV, y cuando este es acoplado con anilina su valor es sutilmente incrementado a 5.79 eV.

Para la molécula **73a**, podemos observar el comportamiento electrónico del anillo de fenilo el cual tiene carácter de donador, debido a que, se ve claramente que la distribución de la densidad electrónica en el orbital LUMO contribuyendo a la donación hacia el grupo carbonilo de amida, puesto que carece de la parte aceptora de electrones en este extremo

de la molécula. En cuanto a las moléculas **73b** y **73c**, la transferencia de carga va desde el anillo de fenilo (HOMO) a la cumarina (LUMO).

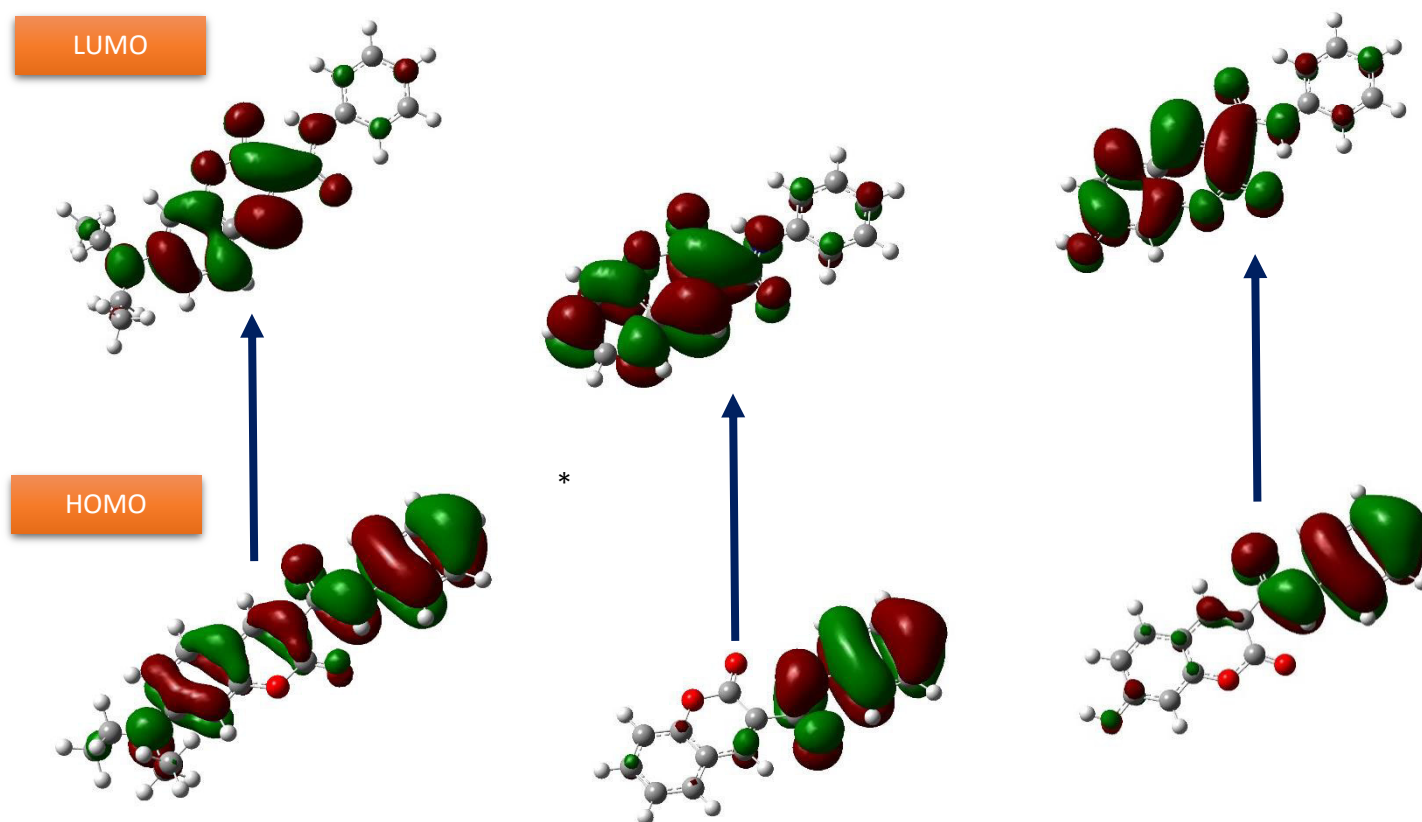


Figura 19. Resultados HOMO-LUMO

En la siguiente tabla se describe los valores de absorción y las fuerzas del oscilador, en el cual podemos ver que las mayores longitudes de onda las poseen los compuestos con el grupo dietilamino, lo cual concuerda con los valores obtenidos en la Tabla 13, y sustenta la conjetura que la funcionalización de la cumarina en la posición 7 por grupo donadores acorta la brecha energética de las moléculas sintetizadas.

Tabla 13. Resultados obtenidos para el valor de absorción máxima y el valor de fuerza del oscilador asociado a la transición más probable de **73-75**.

	Fuerza del Oscilador	Absorción (nm)
73a	1.1873	360.35
73b	0.869	301.49
74a	0.3805	297.46
74b	0.6253	312.83
74c	0.5119	305.65
75a	0.6031	296.2
75c	1.2036	366.41

Para los sistemas orgánicos conjugados con fracciones aceptores y donante de electrones, cuyo valor de β se ve afectando por la fuerza del donante y del aceptor, con una separación creciente siempre que haya un fuerte acoplamiento electrónico a través del puente conjugado, lo valores que se describen en la Tabla 14, muestran que los mayores valores para la primeras hiperpolarizabilidades para la molécula **75e** y **75f**.

Tabla 14. Valor de la primera hiperporizabilidad

Molécula	β_{total} (a.u)	β_{total} (esu)
73a	3729.39646	3.24E-29
73b	10436.5936	9.07E-29
73c	7460.12967	6.48E-29
74a	3889.00553	3.38E-29
74b	235.24055	2.04E-30
74c	1620.8753	1.41E-29
75c	238.05206	2.07E-30
75e	6624.78397	5.76E-29
75f	5487.67461	4.77E-29

Mediante el cálculo de IP y AE es posible predecir la habilidad de las cumarinas sintetizadas para generar especie reactivas de oxígeno, por lo cual en la siguiente tabla se presentan los resultados obtenidos empleando benceno como disolvente, donde se observa que la energía del estado triplete de las 5 moléculas seleccionadas tiene un valor mayor a 1.05 eV, al igual que los resultados obtenidos en DMSO, por lo cual se predice que las cumarinas tienen

capacidad de actuar como fotosensibilizadores y no se observa influencia de la polaridad del disolvente. Al analizar la generación del radical superóxido está determinada por la suma del potencial de ionización del estado triplete y la afinidad electrónica (2.33 eV en benceno) esperando un valor negativo. Sin embargo, para las 5 moléculas se obtiene un valor positivo, por lo cual se concluye en disolventes apolares no se favorece la generación de estas especies.

Tabla 15. Determinación de la generación de ROS en benceno y DMSO

BENCENO				DMSO			
MOLECULA	E_T (eV)	$VIPT_1$	$VIPT_1 + (AEAO_2)$	MOLECULA	E_T (eV)	$VIPT_1$	$VIPT_1 + (AEAO_2)$
73a	2.29	3.96	1.63	73a	2.19	3.42	-0.23
74a	2.53	4.27	1.94	74a	2.61	3.68	0.03
74b	2.26	4.34	2.01	74b	2.15	3.63	-0.02
75b	2.25	4.09	1.76	75b	2.146	3.55	-0.10
75c	2.24	4.10	1.77	75c	2.2417	4.10	0.45

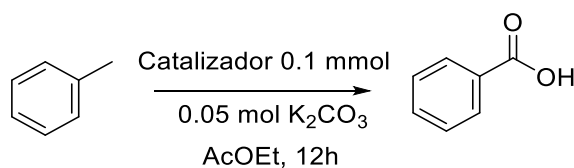
Sin embargo, al analizar los resultados considerando DMSO como disolvente para las moléculas **73a**, **74b** y **75b**, se obtiene un valor negativo, por lo cual podemos concluir que estas especies en disolvente polares con capaces de generar especies radicalarias, debido a la estabilización proporcionada por parte del disolvente.

Con estos resultados obtenidos se determinó probar de manera experimental la capacidad de las moléculas en una reacción modelo sencilla como la oxidación de tolueno la cual se describe en la siguiente sección.

4.4 EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD FOTOREDOX: OXIDACIÓN DE TOLUENO

La oxidación de compuestos aromáticos es un área para la cual se han desarrollado diversas metodologías encaminadas a ofrecer alternativas amigables con el medio ambiente, para lo cual el oxígeno y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) son los reactivos oxidantes por excelencia que permiten cumplir dicho objetivo.⁹⁴ Específicamente en el área de fotocatalisis, las antraquinonas y benzofenonas han llevado a cabo dicha reacción de manera eficiente como por ejemplo, la reacción de oxidación de compuestos aromáticos, empleando como fotocatalizadores derivados de antraquinona fue descrita por Itho, para la oxidación del 4-*tert*-butiltolueno dando rendimientos del 99%, y hasta el 68% para tolueno bajo tiempos de reacción de 30h.⁹⁵ Por lo cual, esta reacción fue elegida modelo para determinar la capacidad de las cumarinas sintetizadas en reacciones de oxidación dada su importancia y accesibilidad.

Las condiciones de reacción empleada ya han sido establecidas en el grupo de investigación, utilizando 2-cloroantraquinona como fotocatalizador, y se describen en el siguiente esquema:



Esquema 23. Condiciones de reacción para la fotooxidación de tolueno

De las cumarinas sintetizadas se probaron las estructuras **73a** y **73c**, para ambas, los parámetros fotoquímicos obtenidos computacionalmente resultaron prometedores, las moléculas tienen una brecha energética pequeña, se obtuvieron buenos valores para la

⁹⁴ Fukuzumi, S.; Ohkubo, K. Selective Photocatalytic Reactions with Organic Photocatalysts. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (2), 561–574. <https://doi.org/10.1039/C2SC21449K>.

⁹⁵ Tada, N.; Hattori, K.; Nobuta, T.; Miura, T.; Itoh, A. Facile Aerobic Photooxidation of Methyl Group in the Aromatic Nucleus in the Presence of an Organocatalyst under VIS Irradiation. *Green Chem.* **2011**, *13* (7), 1669–1671. <https://doi.org/10.1039/C1GC15154A>.

generación de especies reactivas de oxígeno, además que se busca evaluar el efecto *push-pull* que le da rigidez a la estructura lo que permite estabilizar las especies radicalarias que se generan como parte del ciclo catalítico, así como el compuesto **75a** sustituido con la finalidad de evaluar el efecto del anillo de tiazol unido a la cumarina, con la cual se obtuvo el menor valor de GAP.

La reacción fue colocada en agitación durante 12 horas con lampara de led y monitoreada mediante HPLC con una relación acetonitrilo/agua 7:3 con un flujo de 0.8 mL/min obteniendo un tiempo de retención de 1.616 min para ácido benzoico.

Al analizar los crudos de reacción por HPLC únicamente para el compuesto **75a** se determinó mediante el tiempo de retención (Figura 20). Uno de los intermediarios de la reacción corresponde al benzaldehído el cual presenta un tiempo de retención de 2.494 min, misma señal que fue buscada en los cromatogramas obtenidos sin éxito.

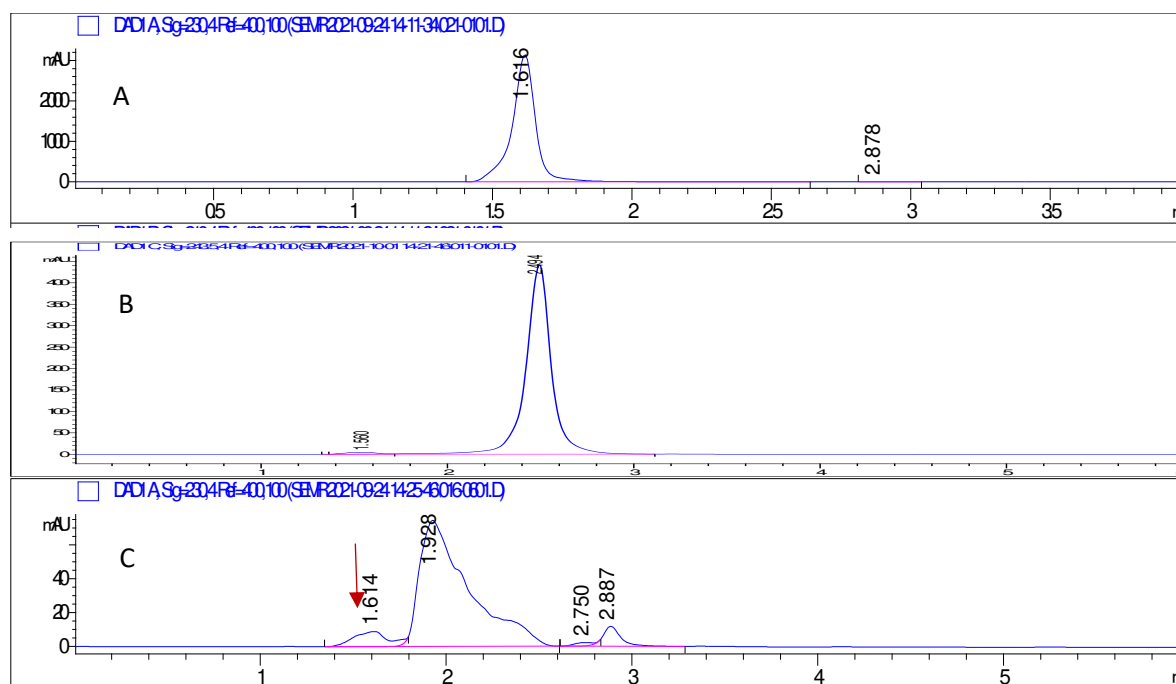


Figura 20. Cromatogramas HPLC (De arriba hacia abajo) ácido benzoico (A), benzaldehído (B), crudo de reacción con catalizador **73a** (C).

Un problema que se tuvo al momento de llevar a cabo las reacciones fue la evaporación del tolueno durante el tiempo de reacción como reporta Zhang y colaboradores, lo que dificulta

la determinación del porcentaje de conversión, dado que al realizar el balance de masa hay una pérdida de la materia prima por las bajas presiones de vapor del material de partida en este caso el tolueno, por lo cual se recomienda llevar a cabo la reacción a una escala mayor, además que los tiempo de reacción determinados para la generación de ácido benzoico a partir de antraquinona deben ser adaptados a la aplicación de las cumarinas como catalizadores. Hasta este punto únicamente se obtuvo un *screening* de las cumarinas que pueden llevar a cabo una fotooxidación, seleccionándose el compuesto **73a** como el mejor candidato.

Las perspectivas de este proyecto involucran llevar a cabo la reacción en un sistema tolueno/agua con la finalidad de disminuir la volatilidad del tolueno, y de esta manera llevar a cabo un control de la reacción de manera más eficiente que permita la evaluación inequívoca de los catalizadores en la reacción de oxidación.⁹⁶

⁹⁶ Zhang, D. W.; Gacs, J.; Arends, P. I. W. C. E.; Hollmann, D. F. Selective Photooxidation Reactions Using Water-Soluble Anthraquinone Photocatalysts. *ChemCatChem* **2017**, *9* (20), 3821. <https://doi.org/10.1002/CCTC.201700779>.

CONCLUSIONES

Hablar de fotocatalizadores abre un amplio tema debido a la gran diversidad de compuestos que hay hasta el día de hoy reportados en la literatura. En el caso de las moléculas orgánicas aplicados como fotocatalizadores, aún quedan retos por superar en cuanto a estabilidad, eficiencia y reutilización de estos. Si bien, las características estructurales no son tan claras como los parámetros fotoquímicos que se han ido poco a poco estableciendo mediante la química computacional es posible llevar a cabo un diseño sistemático de los mismos, ya que, es posible llevar a cabo una caracterización preliminar mediante lo cual, podemos predecir su comportamiento durante un ciclo fotocatalítico, objetivo que se cumplió durante la caracterización mediante DFT de algunos parámetros que permitieron predecir la actividad fotoquímica de las moléculas **47, 73-75**.

Por otro lado la ruta sintética establecida para la parte de síntesis de los compuestos no resultó eficiente para la formación de la 3-amino-7-dietilcumarina el acoplamiento con los ácidos cinámicos, no procedió bajo las condiciones descritas en el planteamiento del proyecto, sin embargo, mediante la caracterización computacional estas moléculas muestran interesantes propiedades fotoquímicas y fotofísicas (fuerzas del oscilador, absorciones y emisiones) por lo que resulta importante seguir explorando metodologías mediante las cuales sintetizarlas.

PERSPECTIVAS

Una vez establecida una metodología que permite analizar de manera computacional la posible actividad fotocatalítica y según los resultados para las moléculas derivadas de cumarinas resulta conveniente el seguir realizando pruebas y abarcar algunos puntos importantes en trabajos futuros como lo son:

- Llevar a cabo la funcionalización de la 3-aminocumarina en la posición 4 por una especie donadora que permita bloquear al carácter de tipo enamina de la misma, con la finalidad de favorecer el ataque nucleofílico por parte del nitrógeno y conseguir el acoplamiento con los ácidos cinámicos
- Evaluar de manera experimental los parámetros fotofísicos y fotoquímicos con el objetivo de comparar con los resultados computacionales y establecer el alcance de los protocolos realizados en el proyecto
- Continuar con el estudio de la actividad fotocatalítica de las cumarinas sintetizadas tanto en la reacción de oxidación de tolueno, así como en la reacción pinacolica para tener un parámetro de comparación frente a las moléculas derivadas de cumarinas previamente reportadas como fotocatalizadores.

PARTE EXPERIMENTAL

Caracterización computacional

Para la evaluación computacional se accedió a la cuenta otorgada en la supercomputadora PIPILA del Laboratorio Nacional de Caracterización de Propiedades Físico-Químicas y Estructura Molecular de la Universidad de Guanajuato.

La optimización de la geometría de las moléculas **47** se llevó utilizando el nivel de teoría cam-B3LYP 6-311g (d,p) empleando como disolvente DMF, mediante el programa de GAUSSIAN 09 y el visualizador Gaussview, verificando las convergencia así como las frecuencias positivas de cada molécula con la finalidad de garantizar un mínimo de energía.

Posteriormente se llevo a cabo el calculo de los estados excitados empleando la teoría de funcional de la densidad dependiente del tiempo calculando hasta 10 transiciones posibles las cuales se describen a continuación:

Molécula 47a	Absorción (nm)	<i>f</i>	Molécula 47b	Absorción (nm)	<i>f</i>	Molécula 47c	Absorción (nm)	<i>f</i>
1	354.79	1.29	1	356.07	1.45	1	354.91	1.46
2	285.16	0.26	2	300.45	0.29	2	292.92	0.45
3	271.23	0.12	3	278.55	0.07	3	276.46	0.08
4	261.06	0.01	4	265.39	0.01	4	261.67	0.03
5	260.73	0.25	5	259.63	0	5	258.52	0
6	247.36	0	6	258.4	0.01	6	251.07	0.02
7	236.87	0	7	236.85	0.01	7	236.46	0
8	226.72	0.2	8	229.09	0.09	8	229.98	0.12
9	225.1	0.05	9	226.44	0.41	9	225.74	0.13
10	220.87	0	10	222.09	0.32	10	220.87	0

Molécula 47d	Absorción (nm)	<i>f</i>	Molécula 47e	Absorción (nm)	<i>f</i>	Molécula 47f	Absorción (nm)	<i>f</i>
1	358.35	1.29	1	362.97	1.35	1	356.89	1.37
2	290.9	0.15	2	299.34	0.08	2	289.01	0.28
3	272.19	0.01	3	273.9	0.3	3	273.13	0.17
4	264.97	0	4	272.76	0.41	4	266.24	0.29
5	262.8	0.56	5	267.79	0	5	262.77	0
6	248.02	0.01	6	254.16	0.02	6	247.76	0
7	237.74	0	7	238.57	0.01	7	237.3	0
8	227.57	0.08	8	229.78	0	8	227.09	0.13
9	226.31	0.17	9	227.27	0.26	9	225.88	0.12
10	220.85	0	10	220.86	0	10	216.48	0

Molécula 47g	Absorción (nm)	<i>f</i>	Molécula 47h	Absorción (nm)	<i>f</i>	Molécula 47i	Absorción (nm)	<i>f</i>
1	356.64	1.35	1	354.6	1.36	1	354.72	1.29
2	288.39	0.26	2	286.25	0.38	2	285.1	0.27
3	272.65	0.14	3	273.27	0.17	3	271.46	0.13
4	265.27	0.31	4	261.84	0.12	4	261.12	0.21
5	262.59	0	5	259.95	0	5	260.6	0
6	247.09	0	6	248.82	0	6	243.98	0.01
7	237.27	0	7	236.67	0	7	236.87	0
8	227.03	0.15	8	226.68	0.2	8	226.71	0.2
9	225.79	0.11	9	225.1	0.05	9	225.03	0.05
10	220.85	0	10	220.87	0	10	220.86	0

Molécula 47j	Absorción (nm)	<i>f</i>	Molécula 47k	Absorción (nm)	<i>f</i>	Molécula 47l	Absorción (nm)	<i>f</i>
1	370.3	1.27	1	355.88	1.41	1	355.29	1.46
2	314.31	0.06	2	292.49	0.38	2	293.91	0.43
3	305.39	0	3	281.19	0.07	3	276.84	0.08
4	287.67	0.64	4	276.99	0.08	4	262.94	0.02
5	274.97	0.04	5	265.52	0.02	5	259.07	0
6	270.36	0	6	260.7	0	6	255.1	0
7	269.91	0.02	7	236.94	0	7	236.62	0
8	268.88	0	8	227.15	0.07	8	227.38	0.01
9	245.28	0.07	9	225.94	0.21	9	226.09	0.3
10	238.71	0.01	10	220.85	0	10	220.88	0

Molécula 47m	Absorción (nm)	<i>f</i>	Molécula 47n	Absorción (nm)	<i>f</i>	Molécula 47o	Absorción (nm)	<i>f</i>
1	356.26	1.27	1	358.35	1.29	1	356.63	1.27
2	286.79	0.2	2	290.9	0.14	2	287.76	0.17
3	271.27	0.06	3	272.19	0.01	3	271.42	0.02
4	263.03	0.03	4	264.97	0	4	263.35	0
5	262.1	0.3	5	262.8	0.56	5	260.12	0.46
6	249.88	0.08	6	248.02	0.01	6	246.35	0.02
7	237.33	0	7	237.74	0	7	237.46	0
8	226.99	0.16	8	227.57	0.08	8	227.08	0.15
9	225.46	0.09	9	226.31	0.17	9	225.86	0.11
10	220.85	0	10	220.85	0	10	220.86	0

	Molécula 47p	Absorción (nm)	<i>f</i>	Molécula 48	Absorción (nm)	<i>f</i>
Cálculo de	1	361.14	1.93	1	333.22	0.64
	2	318.39	0.17	2	280.03	0.05
	3	277.96	0.07	3	235.97	0.19
	4	271.15	0.05	4	224.73	0.14
	5	259.99	0.03	5	224.32	0.04
	6	259.19	0	6	220.06	0.06
	7	244.1	0.04	7	200.97	0.01
	8	235.4	0	8	195.97	0
	9	226.38	0.23	9	193.18	0
	10	222.91	0.03	10	190.8	0.82

hiperpolarizabilidades

Optimizaciones. Nivel de teoría PBE 6-311g (d,p)

Las ecuaciones mediante las cuales se calculó la primera hiperpolarizabilidad son las siguientes:

$$\beta_x = (\beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xyy})^2$$

$$\beta_y = (\beta_{yyy} + \beta_{xxy} + \beta_{yzz})^2$$

$$\beta_z = (\beta_{zzz} + \beta_{xxz} + \beta_{yyz})^2$$

$$\beta_{Total} = \sqrt{\beta_x + \beta_y + \beta_z}$$

Los tensores obtenidos se describen en la siguiente tabla:

Tabla X. Tensores obtenidos y resultados de la primera hiperpolarizabilidad.

Molécula	β_{xxx}	β_{xxy}	β_{xyy}	β_{yyy}	β_{xxz}	β_{xyz}	β_{yyz}	β_{xzz}	β_{yzz}	β_{zzz}	β_x	β_y	β_z	β_{total}
47a	31212.00	2162.09	-	66.023	-	12.1205	-	-	11.7507	-	30794.971	2239.8637	-	30877.3338
			286.601		242.385		4.95991	130.428		2.68881			250.03372	
47b	23226.6	1819.05	-	23.2076	-	13.5043	-	-54.586	28.7806	-	22710.503	1871.0382	-	22788.7423
			461.511		190.423		0.64002			51.9366			242.99962	
47c	-21751.6	2845.02	180.179	16.9876	403.269	5.02385	8.70971	91.6515	-39.093	-	-	2822.9148	392.95851	21668.0355
										19.0202	21479.7695			
47d	49682.1	3292.64	-	6.71739	-	5.6413	-	-	16.1194	0.645	49214.602	3375.4767	-	49331.1666
			301.974		299.583		6.19326	1650524					305.13126	
47e	73560.5	3447.51	-	68.1684	-375.5	22.3078	-	-	12.7163	-	73039.382	3528.3947	-	73125.5601
			365.445				4.73161	155.673		2.70626			382.93787	
47f	37948.3	3185.27	-290.5	67.6884	-	6.70062	-	-151.58	11.8201	-	37506.22	3264.7785	-	37650.801
					450.494		4.02399			0.99766			455.61565	
47g	37465.5	2879.52	-	66.5685	-	7.44802	-	-	12.7279	-2.609	37017.932	2958.8154	-	37137.6834
			294.771		346.834		4.50159	152.792					353.94459	
47h	28952	2396.59	69.7521	-	12.6546	12.6546	-	-	-11.588	-	28600.1582	2454.7538	-298.1086	28706.8587
				292.594			0.38733	98.5258		5.12727				
47i	29970	2386.98	-	62.9037	-	5.04893	-	-	12.4693	-	29584.712	2462.656	-	29688.5068
			244.751		292.413		3.64594	140.537		2.38578			298.44472	

47j	-130452	-	435.212	79.8744	314.839	27.1352	5.96814	166.017	12.8185	2.2432	-	3733.6529	323.05034	129904.839
		130452									129850.771			
47k	-22197.1	2434.15	497.859	170.097	304.055	12.0457	-	96.5527	10.3725	-	-	2614.6195	216.98888	21761.4214
							15.2244			71.8418	21602.6883			
47l	22580.8	2071.86	-	-	-	-20.796	-	-	-2.0366	-	22109.7955	2042.08102	-152.9467	22207.4262
			419.866	27.7424	63.3176		14.2199	51.1385		75.4092				
47m	36023.6	1242.45	-	29.7439	-	32.5032	-	-	9.899	-	35384.199	1282.0929	-15.00028	35407.7365
			502.805		144.137		2.77352	136.596		3.09006				
47n	49682	3292.63	-	66.717	-	5.64128	-	-	16.1195	0.64512	49214.502	3375.4665	-	49331.0661
			301.974		299.582		6.19324	165.524					305.13012	
47o	43730.9	-1573.7	-	90.3838	418.24	-3.6527	-	-	8.27554	0.56637	43190.121	-	415.3984	43217.2984
			392.734				3.40797	148.045				1475.05066		
47p	-10705.5	3026.36	51.9135	26.2692	337.426	-14.422	-	-	1.81235	-	-	3054.44155	291.1727	11086.8039
							13.3686	0.18402		32.8847	10653.7705			
Urea	0	-12.897	0	142.982	-	-0.0004	-	0	9.07137	-	0	139.15667	-0.00469	139.15667
						0.00361		0.00065		0.00044				
p-nitroanilina	-1550.51	0.00296	161.44	-	-	-0.0021	-	21.3152	-1E-05	-	-1367.7548	0.00172	-0.04411	1367.7548
			0.00122	0.02776			0.00886			0.00749				

Cálculo de potencial de ionización y afinidad electrónica

Los términos de IP y AE se calculan mediante la aproximación por diferencias finitas mediante las relaciones dadas por la diferencia vertical de la energía electrónica total del sistema molecular, cuando se añade un electrón (N+1) o cuando se remueve un electrón (N-1) con respecto al sistema neutro N cuando el potencial electrónico externo es constante.⁹

$$IP = E_{N-1} - E_N$$

$$AE = E_N - E_{N+1}$$

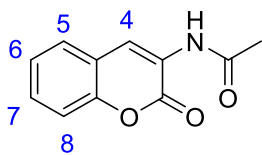
DISOLVENTE: DMSO

MOLECULA	SINGLETE a.u	CATION a.u	ANION a.u	VEAS ₀ a.u	VIPS ₀ a.u	VEAS ₀ eV	VIPS ₀ eV	ET (eV)	VIPT ₁ eV
1	-1186.880	-1186.692	-1186.974	-0.094	0.188	-2.568	5.106	2.081	3.025
2	-1375.420	-1375.220	-1375.500	-0.080	0.200	-2.177	5.442	2.070	3.372
3	-1301.417	-1301.220	-1301.503	-0.086	0.197	-2.336	5.368	2.089	3.279
4	-1523.944	-1523.750	-1524.040	-0.096	0.194	-2.623	5.266	2.036	3.230
5	-1279.134	-1278.940	-1279.237	-0.103	0.194	-2.814	5.273	1.98	3.294
6	-3758.012	-3757.819	-3758.105	-0.092	0.193	-2.511	5.252	2.06	3.188
7	-1646.479	-1646.286	-1646.571	-0.092	0.193	-2.497	5.251	2.066	3.185
8	-1226.207	-1226.014	-1226.294	-0.088	0.192	-2.383	5.233	2.0869	3.146
9	-1286.126	-1285.933	-1286.215	-0.089	0.193	-2.427	5.245	2.0802	3.165
10	-1391.523	-1391.205	-1391.523	0.000	0.319	0.000	8.678	1.6853	6.992
11	-1530.466	-1530.274	-1530.555	-0.089	0.192	-2.410	5.237	2.0761	3.161
12	-1415.940	-1415.748	-1416.027	-0.086	0.192	-2.351	5.221	2.0859	3.135
13	-1286.125	-1285.932	-1286.217	-0.092	0.193	-2.506	5.257	2.064	3.193
14	-1523.944	-1523.750	-1524.040	-0.096	0.194	-2.623	5.266	2.0365	3.229
15	-1523.943		-1524.04	-0.093	1523.943308	-2.544	41468.635	2.060	41466.575
16	-1320.868	-1320.680037	-1320.95	-0.082	0.187	-2.235	5.101	2.0618	3.040

DISOLVENTE: BENCENO										
MOLECULA	SINGLETE	CATION	ANION	VEAS ₀	VIPS ₀	VEAS ₀	VIPS ₀	ET (eV)	VIPT ₁	VIPT + (AEA ₀ 2)
1	-1186.875	-1186.660	-1186.937	-0.062	0.215	-1.690	5.857	2.140	3.717	1.387
2	-1375.410	-1375.197	-1375.470	-0.060	0.213	-1.625	5.787	2.132	3.655	1.325
3	-1301.406	-1301.194	-1301.464	-0.058	0.213	-1.579	5.783	2.149	3.633	1.303
4	-1523.934	-1523.715	-1524.005	-0.072	0.218	-1.956	5.934	2.084	3.850	1.520
5	-1279.121	-1278.902	-1279.201	-0.080	0.219	-2.169	5.960	2.020	3.940	1.610
6	-3758.002	-3757.786	-3758.069	-0.067	0.216	-1.820	5.889	2.117	3.771	1.441
7	-1646.428	-1646.221	-1646.481	-0.053	0.208	-1.434	5.650	2.120	3.530	1.200
8	-1226.197	-1225.982	-1226.257	-0.060	0.214	-1.635	5.827	2.147	3.680	1.350
9	-1286.116	-1285.900	-1286.179	-0.063	0.216	-1.716	5.876	2.136	3.740	1.410
10	-1391.386	-1391.166	-1391.482	-0.096	0.220	-2.622	5.986	1.786	4.200	1.870
11				0.000	0.000	0.000	0.000		0.000	- 2.330
12	-1415.928	-1415.715	-1415.986	-0.058	0.213	-1.592	5.785	2.147	3.639	1.309
13	-1286.115	-1285.898	-1286.181	-0.065	0.218	-1.777	5.920	2.120	3.800	1.470
14	-1523.934	-1523.715	-1524.005	-0.072	0.218	-1.956	5.934	2.084	3.850	1.520
15	-1523.933	-1523.71564	-1524.003	-0.069	0.218	-1.885	5.922	2.104	3.818	1.488
16		-1320.65177	-1320.91	-1320.909	-1320.652	-35943.777	-35936.787	2.133	-35938.920	- 3594 1.250

Procedimiento general para la síntesis de 3-acetamidocumarinas

En un matraz redondo de 50 mL con un agitador magnético adicionar 1 mmol del respectivo aldehído, con 1.2 mmol de *N*-acetilglicina y 3 mmol de acetato de sodio anhidro, adicionar 5 mL de anhídrido acético y colocar a reflujo durante 18h. Transcurrido el tiempo de reacción dejar enfriar a temperatura ambiente y adicionar a la reacción en 50 mL de agua fría y colocar en baño de hielo, filtrar el producto y realizar tres lavados con agua fría. Posteriormente recrystalizar el producto en etanol. Los espectros fueron corroborados con los reportados en la literatura obteniendo los siguientes desplazamientos.



3-acetamidocumarina (**56a**), sólido color beige, 78%, ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 8.69(s, 1H, H4), 8.12 (s, 1H, NH), 7.52 (d, 1H, $J = 7.5$, H5), 7.46(t, 1H, $J = 7.5$, H6), 7.32(m, 2H, H7-8), 2.2(s, 3H, AcO)⁹⁷ Rf: 0.66 (Hexano- acetato 1:1)

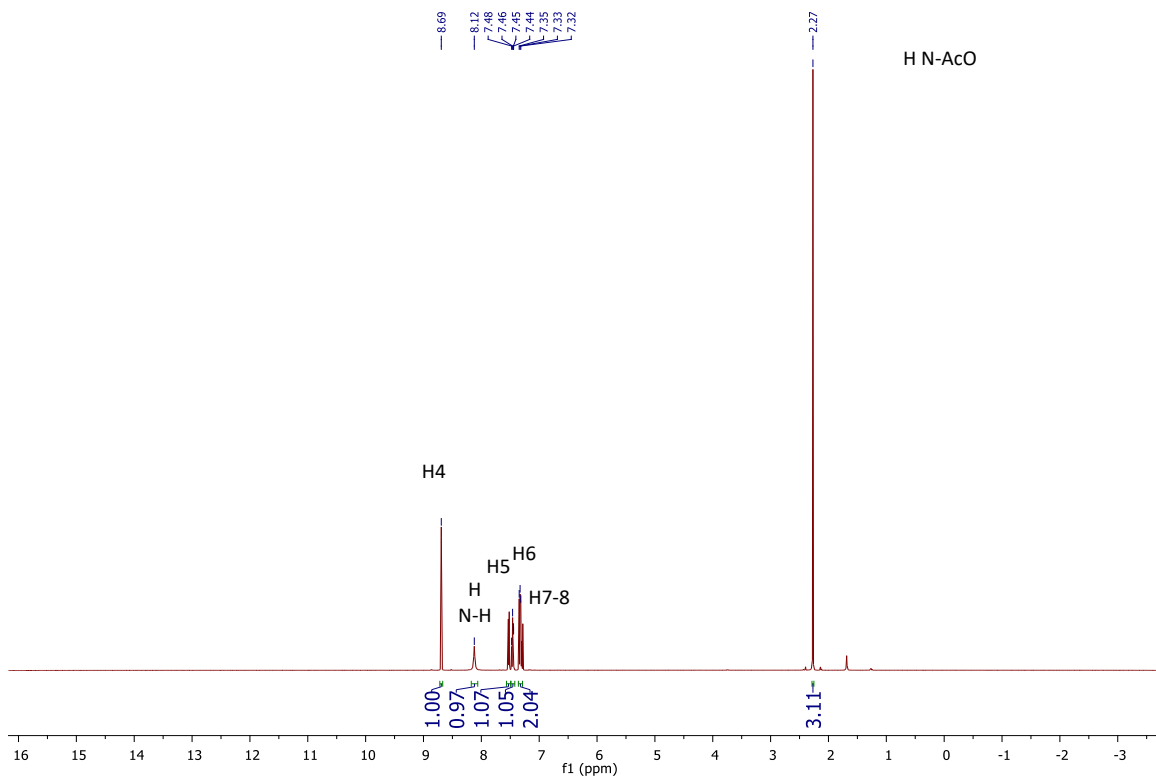
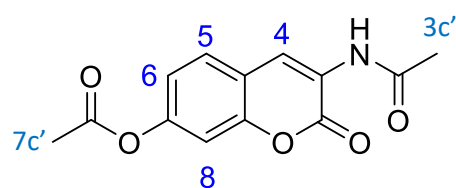


Figura 21. Espectro de ^1H -RMN 500 Hz, CDCl_3 , Molécula 56a

⁹⁷ Liu, Z.; Wang, Y.; Sun, J.; Yang, Y.; Liu, Q.; Liu, Z.; Song, Z. Design And Synthesis Of 3-Triazolo-Coumarins And Their Applications In Scavenging Radicals And Protecting DNA. *Chemical Research in Chinese Universities* **2015**, *31* (4), 526-533, <https://doi.org/10.1007/s40242-015-5191-2>



7-acetoxy-3-acetilaminocoumarin (56b) Sólido café claro, 75% ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) 8.69 (s, 1H, H4), 8.06(s,1H, NH), 7.2 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$, H5), 7.14 (d, 1H, $J = 2$ Hz, H8), 7.09 (dd, 1H, $J = 8.5, J = 2$, H6), 2.47 (s, 3H,AcO), 2.27 (s, 3H, AcO)⁹⁴ Rf: 0.77 (Hexano-acetato 1:1).

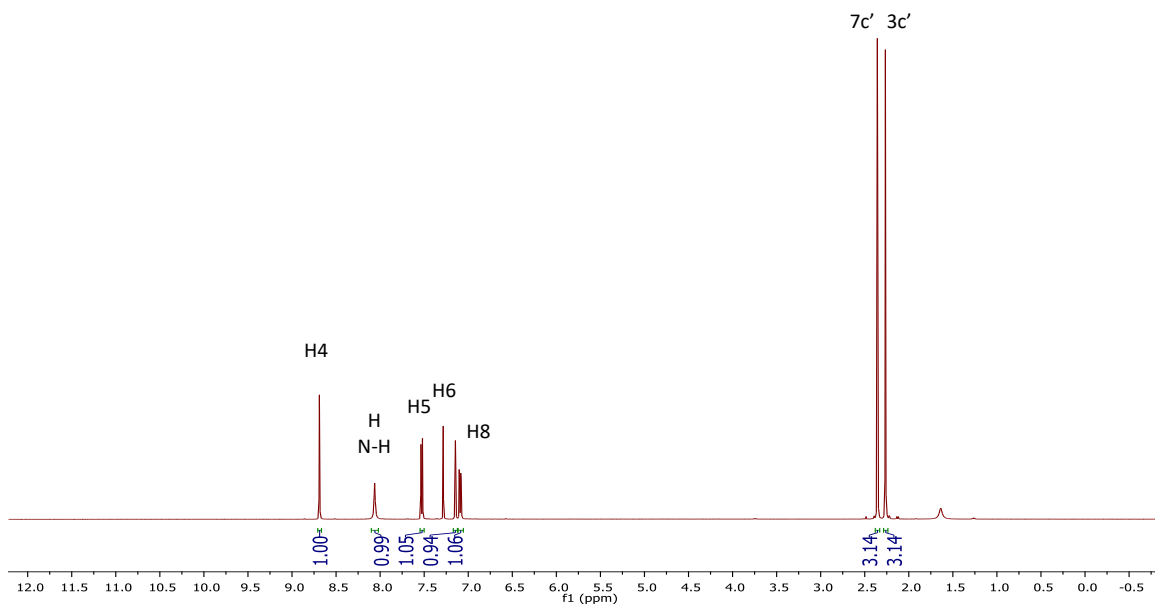
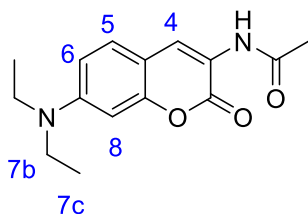


Figura 22. Espectro de ^1H -RMN 500 Hz, CDCl_3 , Molécula **56b**

En un matraz redondo de 50 mL con un agitador magnético adicionar 1 mmol del 4-dietilsalicilaldehído, con 1.2 mmol de *N*-acetilglicina y 3 mmol de acetato de sodio anhidro, adicionar 5 mL de anhídrido acético y colocar a reflujo durante 18h. Transcurrido el tiempo de reacción dejar enfriar a temperatura ambiente y vertir la reacción en 50 mL de agua fría, extraer con diclorometano 3x20mL evaporar y purificar mediante columna cromatográfica con silica neutra con un sistema de elución 60:40 Hexano-acetato



7-dietilamino-coumarin-3-acetilamina (56c): solido naranja 13.8 % ^1H NMR (CDCl_3): δ (ppm) 9.7 (s, 1H, H4), 7.61 (d, 1H, $J = 9$ Hz, H5), 6.58 (dd, 1H, $J = 2$ Hz, $J = 9$ Hz, H6), 6.29 (d, 1H, $J = 2$ Hz, H8), 3.34(q, $J = 7$ Hz, H4, H7b), 2.3 (s, 3H), 1.12 (t, $J = 7$ Hz, 6H,H7c)⁹⁸, Rf: 0.8 (Hexano-acetato 1:1).

⁹⁸ Ji, W.; Ji, Y.; Jin, Q.; Tong, Q.; Tang, X. Heavy Atom Quenched Coumarin Probes For Sensitive And Selective Detection Of Biothiols In Living Cells. *The Analyst* **2015**, *140* (13), 4379-4383. <https://doi.org/10.1039/C5AN00549C>

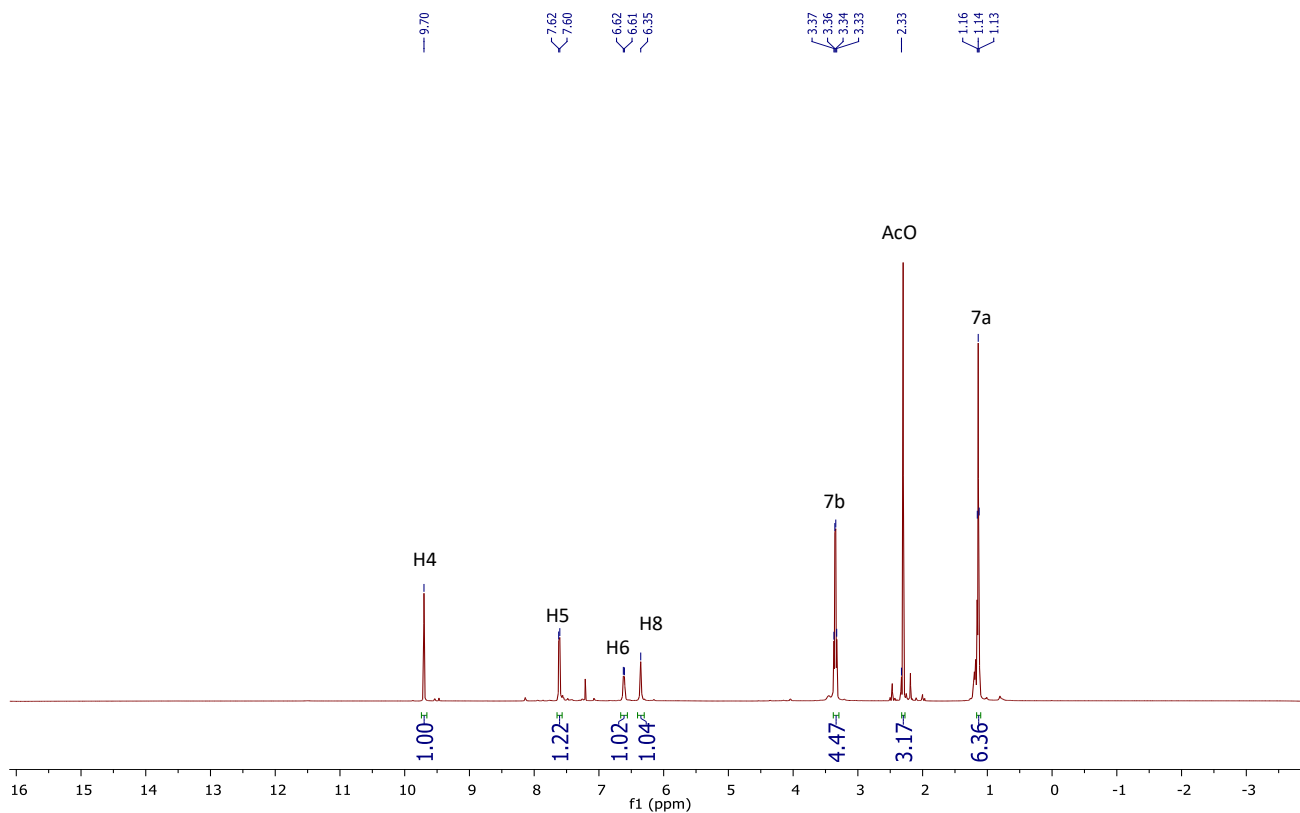
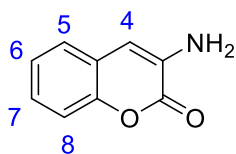


Figura 23. Espectro de ^1H -RMN 500 Hz, CDCl_3 56c

Síntesis de 3-aminocumarinas

En un matraz redondo de 50 mL colocar 1 mmol de la acetamidocumarina correspondiente y una 1.2 mL solución de H_2SO_4 (70% w/w). La solución se preparó con 5.8 mL de ácido concentrado y 4.2 mL de agua destilada en baño de hielo. La mezcla de acetamidocumarina y ácido fue calentada a 120°C con un sistema de reflujo durante el cual se observó como la cumarina se disolvió lentamente hasta obtener un color café-rojizo, después de 15 min de reacción, enfriar a temperatura ambiente adicionar en 8 mL de agua fría, neutralizar con NaOH 2 adicionándolo gota a gota y muy lentamente, durante este proceso se debe mantener a agitación constante, se filtra el precipitado y se lava con agua destilada fría.



3-aminocumarinas (48a) sólido color blanco, 95% ^1H NMR (500Hz, CDCl_3): δ (ppm) 7.31(d, $J=8$ Hz, 1H, H5), 7.31-7.2(m, 3H, H6, H7, H8), 6.73 (s, 1H, H4), 4.3(s,2H, NH_2)⁹⁹

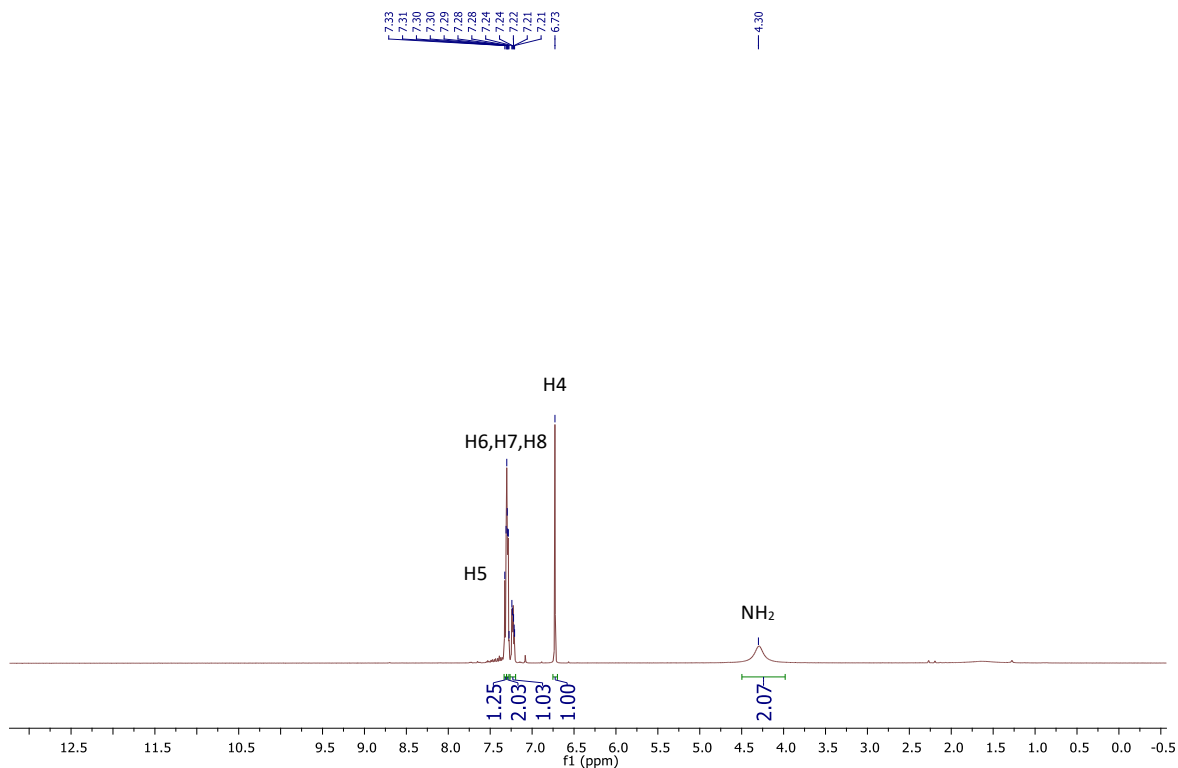
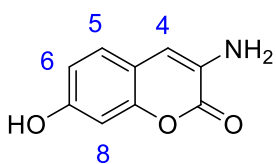


Figura 24. Espectro de ^1H -RMN 500 Hz, CDCl_3 48a



7-hidroxi-3-aminocumarinas (48b) sólido color café, 87%, ^1H NMR (500 Hz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 9.36(s,1H, OH), 8.52(s, 1H, H4), 7.6 (d, $J = 8.4$, 1H, H5), 7.44 (dd, $J_1 = 1.6$, $J_2 = 8.4$, 1H, H6), 6.68 (d, $J = 1.6$, 1H, H8).¹⁰⁰

⁹⁹ Ghalehshahi, H.; Balalaie, S.; Sohbati, H.; Azizian, H.; Alavijeh, M. Synthesis, CYP 450 Evaluation, And Docking Simulation Of Novel 4-Aminopyridine And Coumarin Derivatives. *Archiv der Pharmazie* 2019, 352 (3), 1800247. <http://doi.org/10.1002/ardp.201800247>.

¹⁰⁰ Ang, C.; Tan, S.; Lu, Y.; Bai, L.; Li, M.; Li, P.; Zhang, Q.; Selvan, S.; Zhao, Y. "Turn-On" Fluorescence Probe Integrated Polymer Nanoparticles For Sensing Biological Thiol Molecules. *Scientific Reports* 2014, 4 (1). <http://doi.org/10.1002/ardp.201800247>

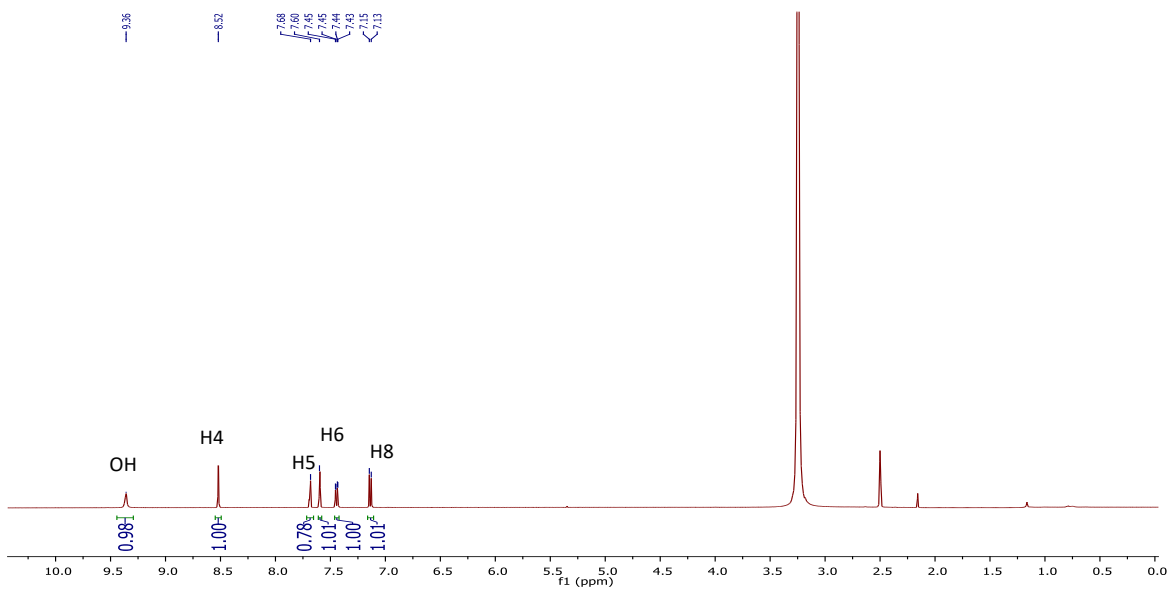
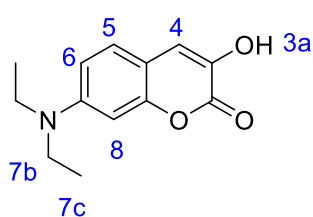


Figura 25. Espectro de 1H-RMN 500 Hz, DMSO-d6 (48b)

Síntesis de 3-hidroxicumarinas

En un matraz redondo de 50 mL colocar 1 mmol de la acetamidocumarina correspondiente y una 1.2 mL solución de H₂SO₄ (70% w/w). La solución se preparó con 5.8 mL de ácido concentrado y 4.2 mL de agua destilada en baño de hielo. La mezcla de acetamidocumarina y ácido fue calentada a 120°C con un sistema de reflujo durante el cual se observó como la cumarina se disolvía lentamente hasta obtener un color café-rojizo, después de 15 min de reacción, enfriar a temperatura ambiente adicionar en 8 mL de agua fría, neutralizar con NaOH 2 adicionándolo gota a gota y muy lentamente, durante este proceso se debe mantener a agitación constante, posteriormente extraer con CH₂Cl₂ evaporar y extraer con Hexano-acetato 1:1 en silica neutra.



3-hidroxi-7-dietilaminocumarina (**48c**) solido color rojo, 77%. ¹H NMR (500Hz, CDCl₃): δ (ppm) 11.65 (s,1H,H3a), 9.49 (s,1H,H4), 7.27 (d,1H,*J*=7.2 Hz,1H,H5), 6.27 (dd, *J*₁=2.5 Hz, *J*₂=8.75 Hz, 1H,H8), 3.41(q,4H,H7b), 3.41(q, 4H, H7b). 1.22 (t,6H,H7a)¹⁰¹

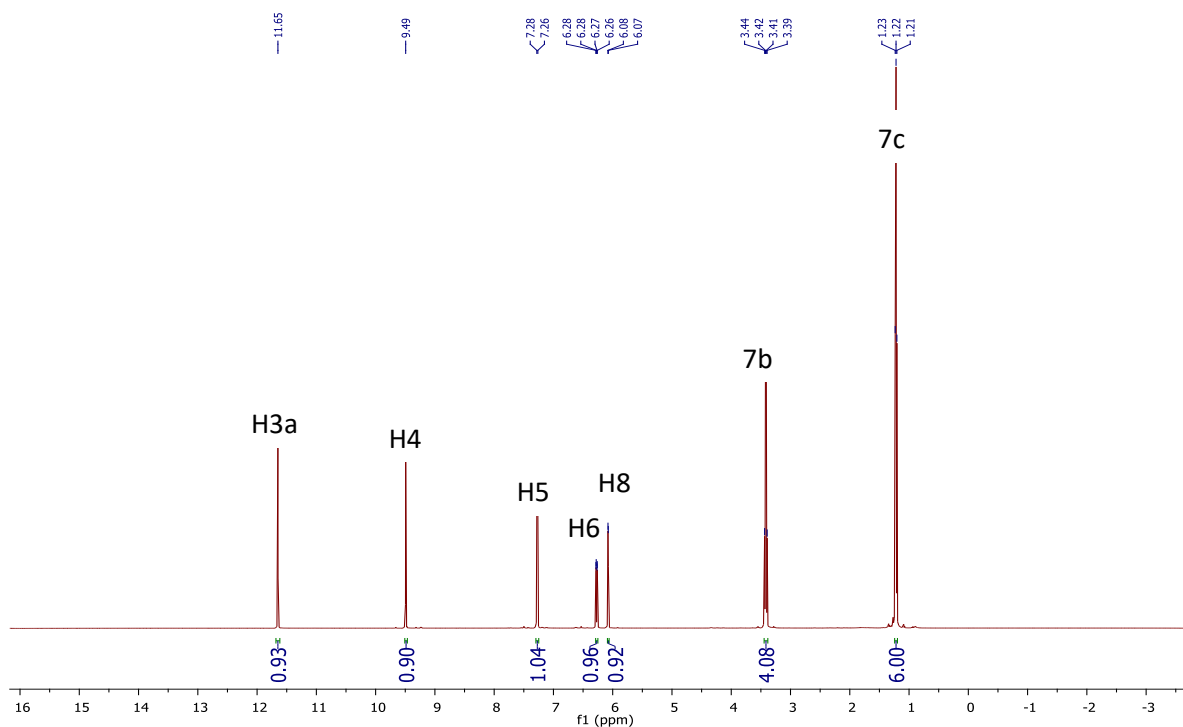
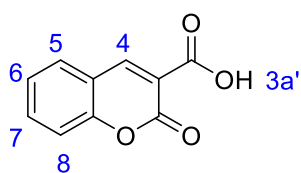


Figura 26. Espectro de ¹H-RMN 500 Hz, CDCl₃ 48c

¹⁰¹ Gao, S.; Tang, Y.; Lin, W. Development of A Two-Photon Turn-On Fluorescent Probe For Cysteine And Its Bio-Imaging Applications In Living Cells, Tissues, And Zebrafish. New Journal of Chemistry 2018, 42 (17), 14075-14078. <http://doi.org/10.1039/C8NJ03185A>

Síntesis de cumarinas

En un matraz redondo de 100 mL con un agitador magnético, se adiciona 1 equiv, con 0.02 equiv K_2CO_3 y 1,2 equiv ácido de Meldrum, en 50 mL de agua, dejar en agitación durante toda la noche temperatura ambiente, Finalizado el tiempo de reacción se filtra el producto y se lava con agua fría 2 veces.



Ácido cumarin-3-carboxílico (73c): Sólido blanco, 85%. RMN- 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.26 (s, 1H, H3a), 8.96 (s, 1H, H4), 7.91 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, H5), 7.752-7.713 (m, H8), 7.44-7.39 (m, 2H, H6,7)⁹⁹

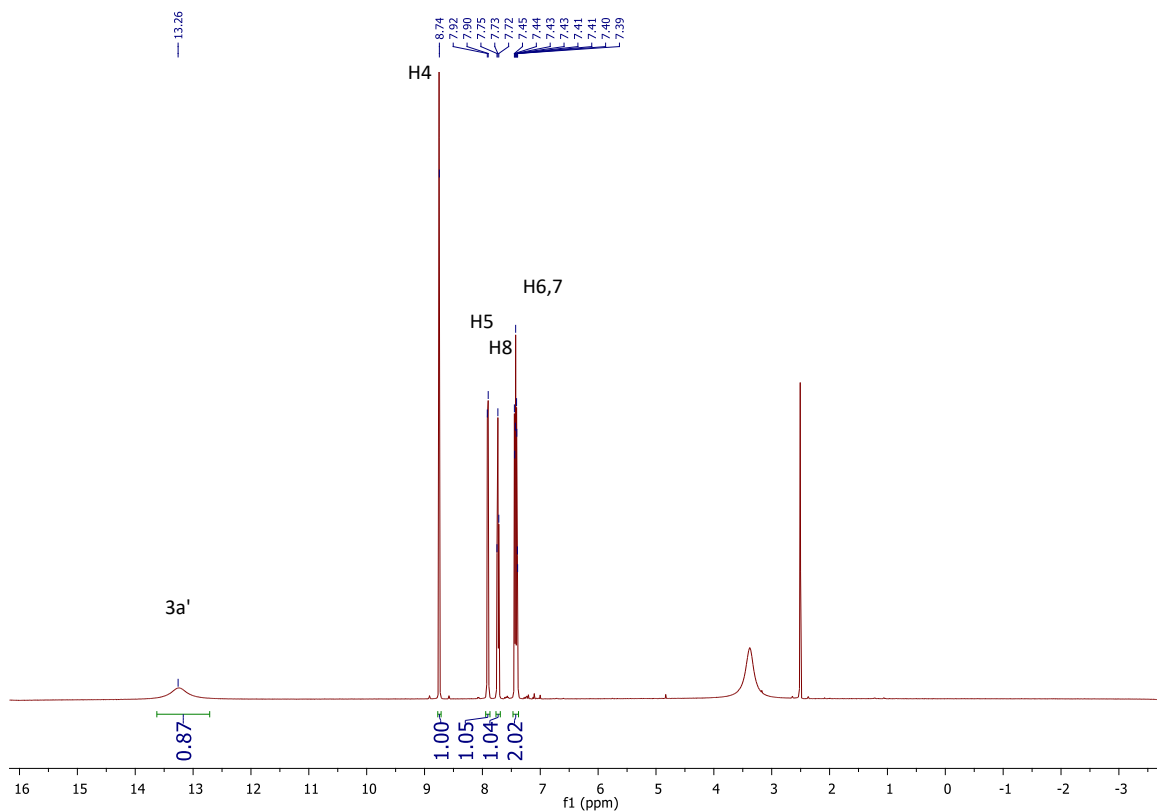
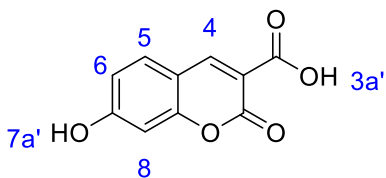


Figura 27. Espectro de 1H -RMN 500 Hz, DMSO- d_6 73c



Ácido 7-hidroxicumarin-3-carboxílico (73b): Sólido café, 92%. RMN- 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.04 (s, 1H, H3a), 8.67 (s,

1H,H4), 7.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H5), 6.84 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H, H6), 6.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H8)¹⁰²

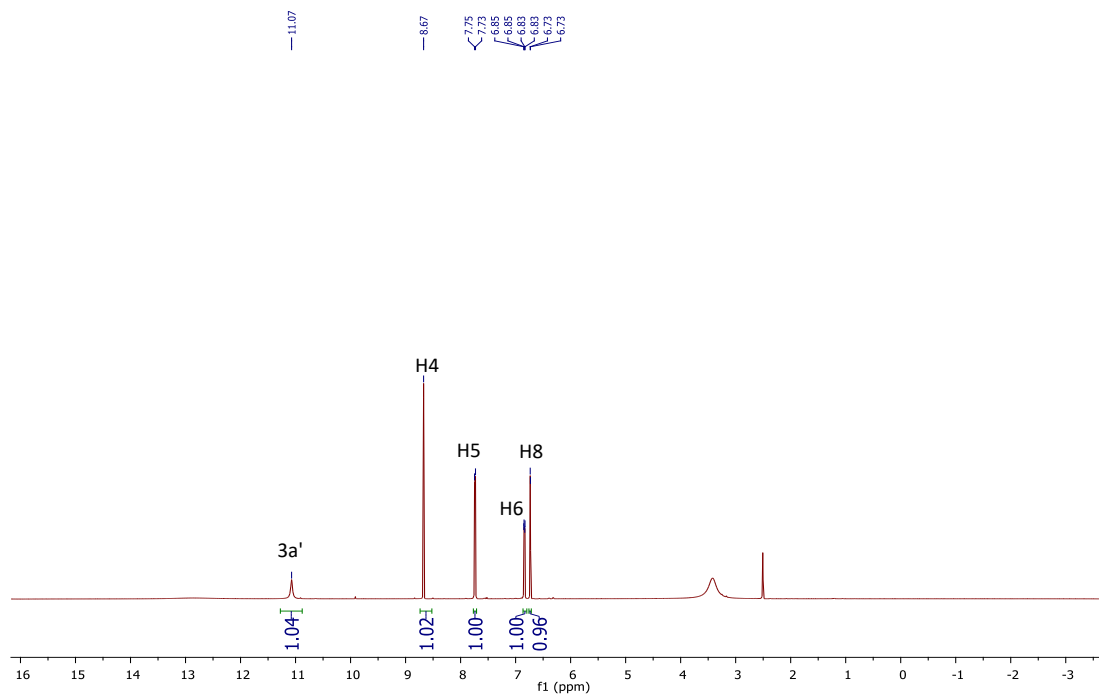
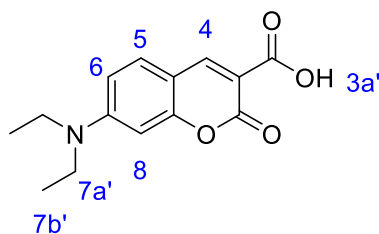


Figura 28. Espectro de ¹H-RMN 500 Hz, DMSO-d₆ 73b



Ácido 7-dietilamino-cumarin-3-carboxílico (73a) Sólido cristalino color naranja, 93% (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 12.39 (s, 1H, H3a), 8.65 (s, 1H, H4), 7.46 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H5), 6.71 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H, H6), 6.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H8), 3.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, H7a), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, H7b).⁹⁹

¹⁰² García, S.; Mercado-Sánchez, I.; Bahena, L.; Alcaraz, Y.; García-Revilla, M.; Robles, J.; Santos-Martínez, N.; Ordaz-Rosado, D.; García-Becerra, R.; Vazquez, M. Design Of Fluorescent Coumarin-Hydroxamic Acid Derivatives As Inhibitors Of Hdacs: Synthesis, Anti-Proliferative Evaluation And Docking Studies. *Molecules* 2020, 25 (21), 5134. <http://doi.org/10.3390/molecules25215134>

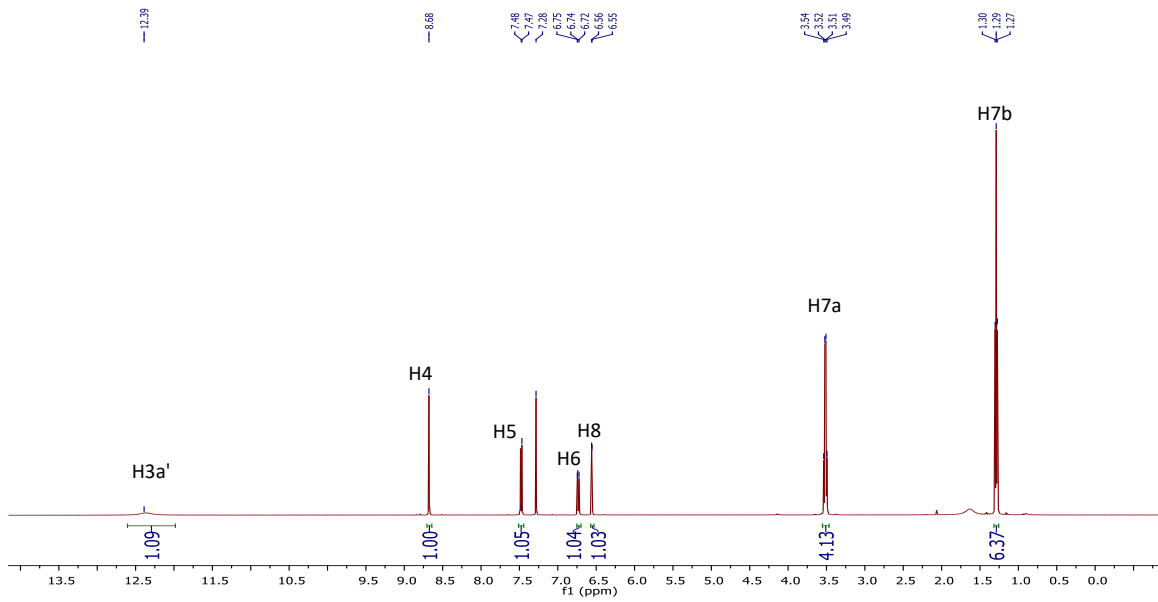
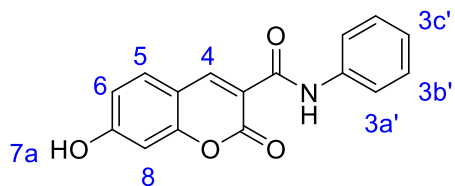


Figura 29. Espectro de ¹H-RMN 500 Hz, CDCl₃ 73a

4.1.1 Síntesis de 2H-cromeno-3-carboxamidas.

En un matraz redondo de 50 mL con un agitador magnético seco, con nitrógeno, se adiciona 1 mol del respectivo ácido carboxílico y en seguida se adicionan 1.2 mol del reactivo de acoplamiento con 5% mol de dimetilaminopiridina. Se deja desoxigenando el matraz y se adicionan 2 ml de DMF, se deja reaccionando por 30 min y se adiciona 1.2 mol del hidrocloreuro respectivo. La reacción dura un periodo entre 6 y 8 horas, consumida la materia prima, se adiciona agua fría. El precipitado formado es filtrado y lavado con -agua dos veces.



7-hidroxi-2-oxo-N-fenil-2H-cromeno-3-carboxamida (74c):

Solido color amarillo, 53%, ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (s, 1H, OH), 10.71 (s, 1H;OH), 8.87 (s,1H,H4), 7.86 (d, $J=6.5$ Hz, 1H,H5), 7.71 (d, $J=5$ Hz, 2H,H3a'), 7.38 (s, 2H, H3b'), 7.14 (s, 1H, H3c'), 6.92 (d, $J=7$ Hz,1H,H6), 6.85 (s, 1H, H8). Rf= 0.3 CH_2Cl_2

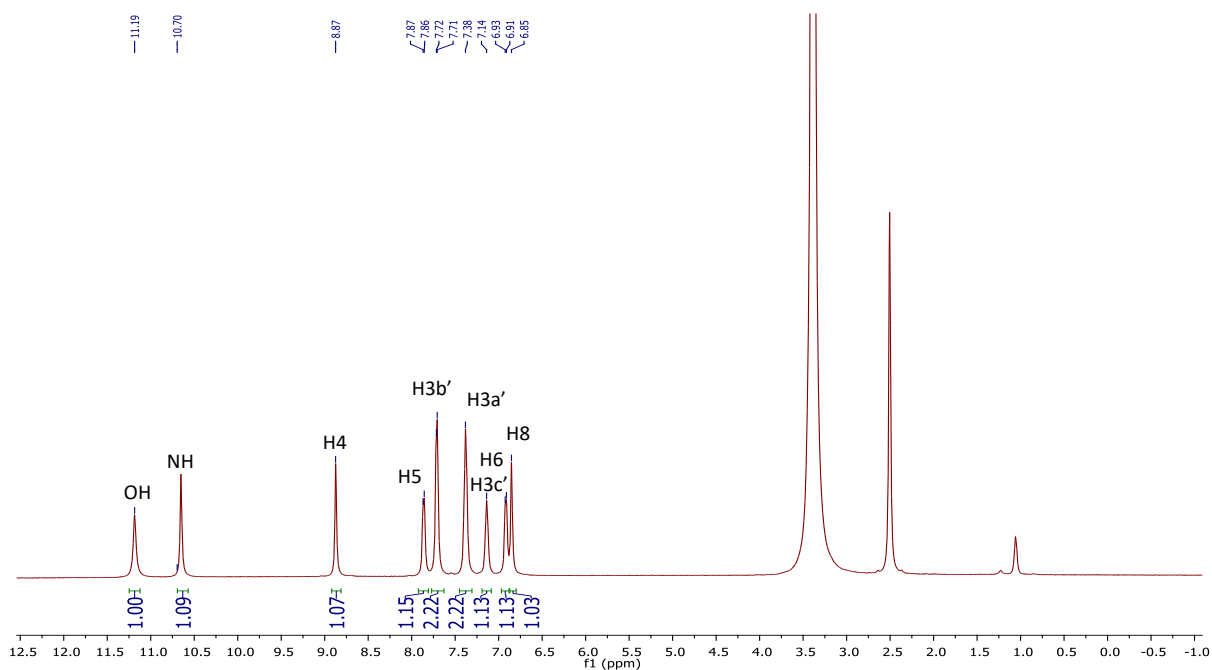
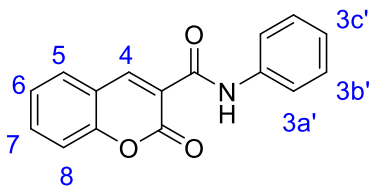


Figura 30. Espectro de ^1H -RMN 500 Hz, DMSO-d_6 73c



2-oxo-N-fenil-2H-cromeno-3-carboxamida (74b). Sólido color amarillo pálido, 78%: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 10.86 (1H, s, NH), 9.05 (1H, s, H4), 8.11-7.71 (4H, H5, H7, H3a'), 7.48-7.39 (4H, m, H6, H8, H-3b'), 7.19 (1H, t, H-3c')

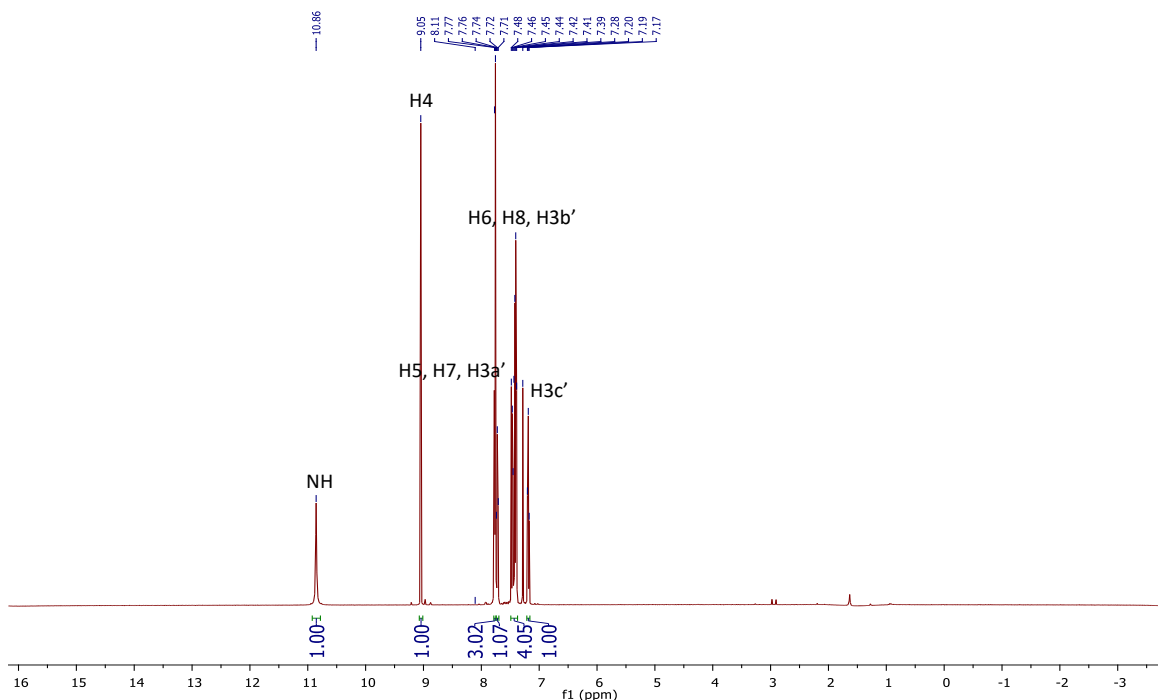
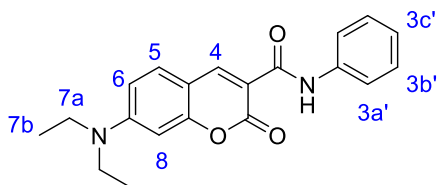


Figura 31. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ 500 Hz, DMSO-d_6 **74b**



7-dietilamino-2-oxo-N-fenil-2H-cromeno-3-carboxamida (74a): Sólido color amarillo, 69%: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 10.79 (s, 1H, NH), 8.73 (s, 1H, H4), 7.66 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, H3a'), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H5), 7.29 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, H3b'), 7.05 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, H-3c'), 6.62 (dd, $J=9.2$ Hz, 1H, H6), 6.48 (d, $J=2$ Hz, 1H, H8), 3.40 (q, $J=7.2$ Hz, 4H, H7a'), 1.18 (t, $J=7.2$ Hz, 6H, H7b')

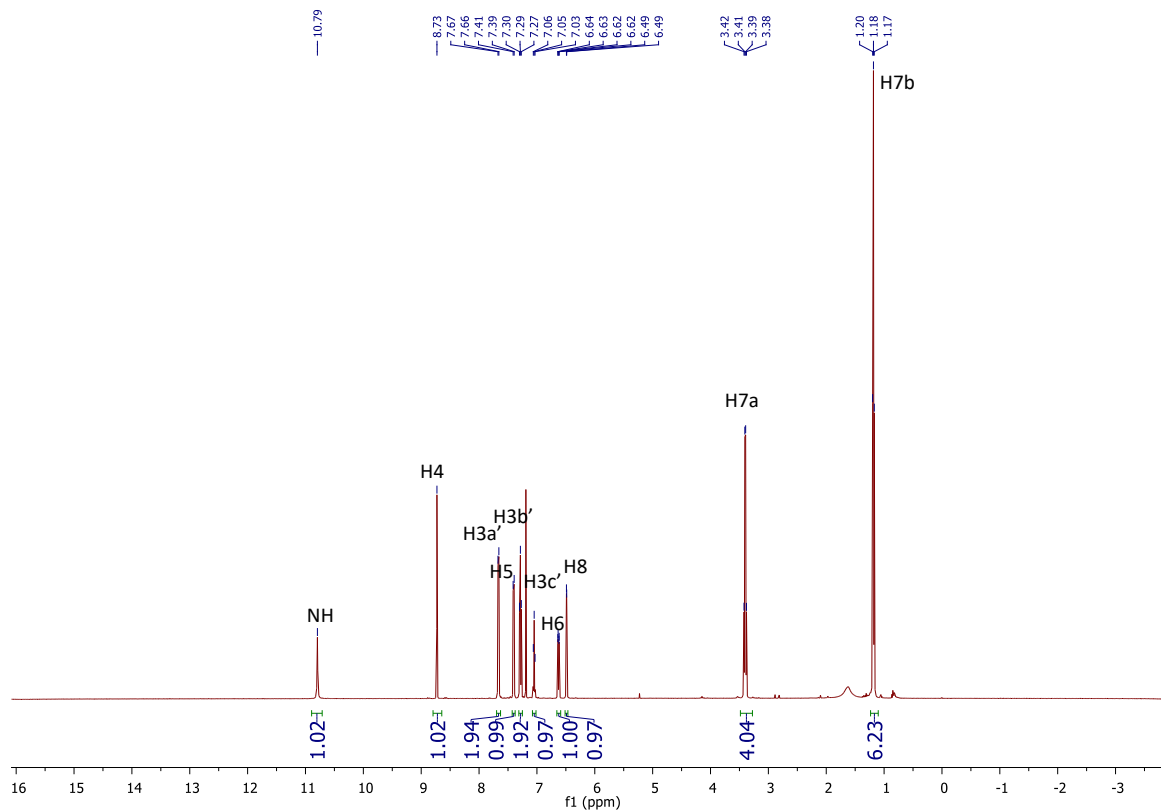
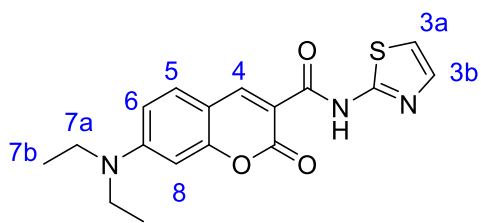


Figura 32. Espectro de ^1H -RMN 500 Hz, DMSO-d_6 **74a**



7- (diethylamino) -2-oxo-N- (tiazol-2-il) -2H-cromen-3-carboxamida: Sólido amarillo, rendimiento: ^1H RMN (CDCl_3 , 500 Hz) δ (ppm) 12.06(s,1H,NH), 8.78 (s, 1H, H4), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H3a), 7.48 (d, J = 9 Hz, 1H, H5), 7.01 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H3b), 6.88 (d, J = 9 Hz, 1H, H6), 6.69 (s, 1H, H8), 3.52–3.53 (q, 4H, H-7a'), 1.16 (t, J = 6.7 Hz, 6H, 7b').

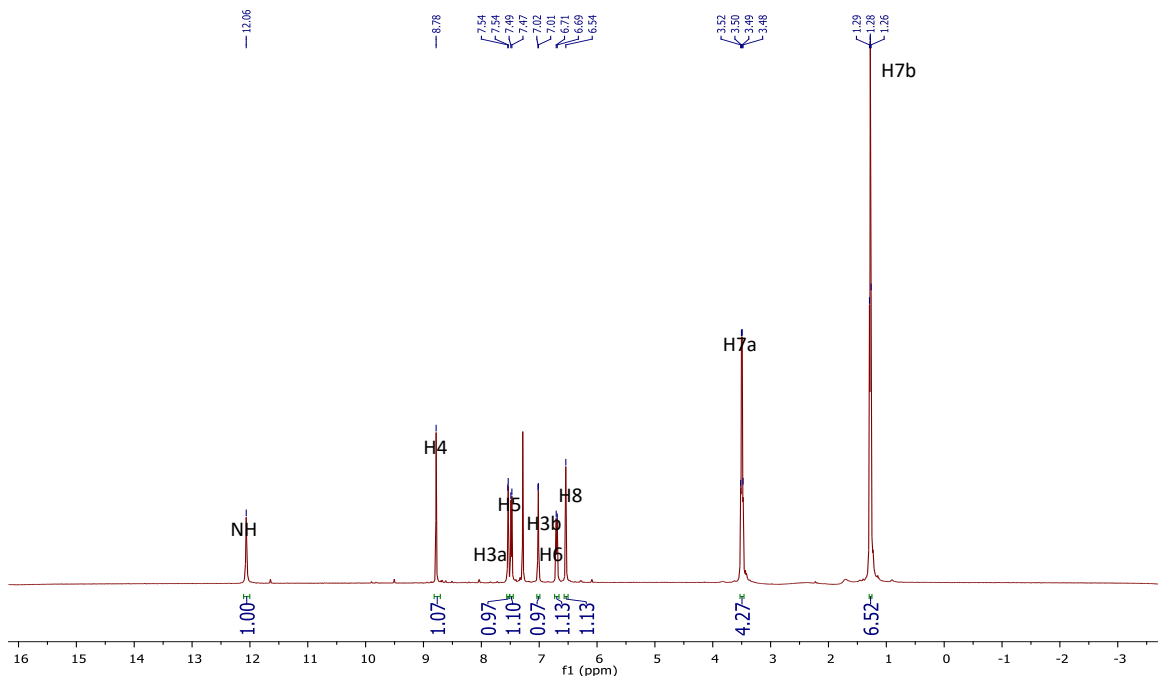
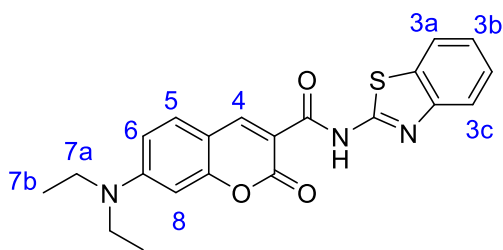


Figura 33. Espectro de ^1H -RMN 500 Hz, DMSO- d_6 74d



7- (dietilamino) -N- (benzo[d]tiazol-2-il) -2-oxo-2H-cromeno-3-carboxamida: Sólido amarillo, Rendimiento, ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz), δ (ppm): 12.6 (s, 1H, NH), 8.78 (s, 1H, H4), 7.94 (d, 1H, $J=8$ Hz, H3a), 7.86 (d, 1H, $J=8$ Hz, H3b), 7.51 (m, 2H, H3b), 7.38 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.5$ Hz, 1H, H6), 6.55 (s, 1H, H8), 3.51 (q, $J=7.1$ Hz, 4H, 7a), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 6H, 7b)

