



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS QUIMICAS

**SÍNTESIS DE LIGANTES DERIVADOS DE 2,2':6',2''-TERPIRIDINA PARA LA FORMACIÓN DE COMPLEJOS RU
CON POSIBLE ACTIVIDAD ÓPTICA NO LINEAL**

INFORME DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN Y PUBLICACIÓN
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS

PRESENTA:
Q.F.B. PABLO LABRA VÁZQUEZ

DR. JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA
FACULTAD DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO, JUNIO DE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**SÍNTESIS DE LIGANTES DERIVADOS DE 2,2':6',2''-TERPIRIDINA PARA LA FORMACIÓN DE
COMPLEJOS RU CON POSIBLE ACTIVIDAD ÓPTICA NO LINEAL**

INFORME DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

QFB PABLO LABRA VÁZQUEZ



TUTOR: DR. JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA AÑO: 2016

Este trabajo de investigación fue realizado en el Laboratorio 202 del Edificio F de la Facultad de Química de la UNAM bajo la asesoría del Dr. José Norberto Farfán García y con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (**CONACyT**), número de becario: **337958** y con el apoyo del Proyecto de Investigación e Innovación Tecnológica (**PAPIIT**) **IN216616**.

Parte de los resultados aquí contenidos fueron presentados en la “Semana de la Investigación en la Facultad de Química, 2014” y en el “Encuentro Nacional de Ciencias Químicas „Dr. Norberto Farfán”, 2015”.

Parte fue publicada en el siguiente artículo:

- Labra-Vázquez P.; Lugo-Aranda A. Z.; Maldonado-Domínguez M.; Arcos-Ramos R.; Carreon-Castro M. del P., Santillan R.; Farfán N., *J. Mol. Struct.* **2015**, 1101, 116-123.

Adicionalmente, se realizó una estancia de investigación con apoyo de CONACyT

- Laboratorio de Materiales Inorgánicos y Catálisis. Instituto de Ciencia de Materiales de Barcelona del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (ICMAB-CSIC). Tutor: Dra. Rosario Núñez. Barcelona, España, **2016**.

A Alejandra, con cariño.

Este logro es de ambos.

1. INTRODUCCIÓN

*“The one who follows the crowd will usually get
no further than the crowd...”*

A. Einstein

La luz interactúa con la materia para dar lugar a fenómenos de muy diversa naturaleza, algunos de los cuales pueden ser observados en el acontecer de la vida diaria, por ejemplo la dispersión de la luz solar que genera un arcoíris, el reflejo de imágenes a través de un espejo o la reflexión de la luz visible que da lugar a los colores que observamos en los objetos. Si bien estos fenómenos podrían parecer ordinarios, la importancia de su estudio difícilmente puede ser sobreestimada. Baste subrayar que gracias a ello hemos descubierto dos infinitos igual de vastos con el desarrollo de los microscopios y los telescopios, cuyos lentes y objetivos nos han permitido maravillarnos observando la complejidad de los seres vivos y del cosmos.

Durante el transcurrir de los siglos XX y XXI, la Ciencia ha encontrado un interés cada vez mayor en el estudio de otro tipo de fenómenos ópticos que, si bien también ocurren de forma cotidiana, no son tan fácilmente observables en condiciones ordinarias. Como ejemplo está el efecto fotoeléctrico, que es la piedra angular de la fotosíntesis que las plantas y algunos microorganismos emplean para nutrirse y que ha permitido empezar a aprovechar la energía solar para abastecernos de electricidad empleando celdas fotovoltaicas.

Entre estos fenómenos ópticos no observables de manera cotidiana, existen algunos que se denominan *no lineales*, debido a que algunas propiedades de los materiales con que interactúa la luz no tienen una variación lineal con respecto a la intensidad del haz de luz incidente. La magnitud y naturaleza de estas respuestas obedecen la ecuación (1),¹ en donde P y E son la polarización del material y la magnitud del campo eléctrico inducido, respectivamente, y $\chi^{(n)}$, que se denomina susceptibilidad de orden n , constituye la probabilidad de que un

material dado presente un fenómeno óptico no lineal (ONL) de dicho orden (o una respuesta lineal dada por $n=1$).

$$P(E) = \chi^{(1)}E + \chi^{(2)}E^2 + \dots + \chi^{(n)}E^n \quad (1)$$

A nivel molecular, esta polarización suele expresarse como la siguiente serie de potencias (Ecuación 2), donde α corresponde a la polarizabilidad molecular y β y γ , que se denominan hiperpolarizabilidades de primer y segundo orden, definen la capacidad de una molécula de presentar fenómenos ONL particulares.

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

Aunque pudiera parecer lo más lógico, los coeficientes de las ecuaciones 1 y 2 no tienen una correlación directa, es decir que moléculas con una hiperpolarizabilidad de primer orden (β) alta no necesariamente darán lugar a un material con una elevada susceptibilidad de segundo orden ($\chi^{(2)}$); de hecho, es común que en el estado sólido las moléculas con dipolos estacionarios intensos y valores de β altos, presenten arreglos supramoleculares que cancelen estas propiedades y con ello la respuesta ONL cuadrática del material. Entre las estrategias para remediar esta limitante figuran la introducción de grupos funcionales que dirijan el empaquetamiento cristalino, como grupos aceptores y donadores de enlaces de hidrógeno,² la inserción de centros quirales a las moléculas³ o la formación de polímeros orientados,⁴ entre otras.

Dos fenómenos ONL de particular interés para el presente trabajo se conocen como la absorción de dos fotones (A2F) y la generación del segundo armónico (GSA). La A2F fue el primer fenómeno ONL observado experimentalmente⁵ y estuvo precedido brevemente por la invención del láser,⁶ que hizo posible producir estímulos ópticos con campos eléctricos lo suficientemente altos para medir las respuestas ONL de materiales inorgánicos. A diferencia de la absorción lineal de un fotón, la A2F implica la transición de las moléculas de un estado basal (E_1) a

uno excitado (E_2) en dos pasos (Figura 1); en el primero la molécula absorbe un fotón de menor energía y llega a un estado virtual intermedio y de forma casi instantánea absorbe un segundo fotón y llega al estado excitado real; la permanencia en el estado virtual intermedio es tan efímera, que suele considerarse la absorción de ambos fotones como un proceso simultáneo.

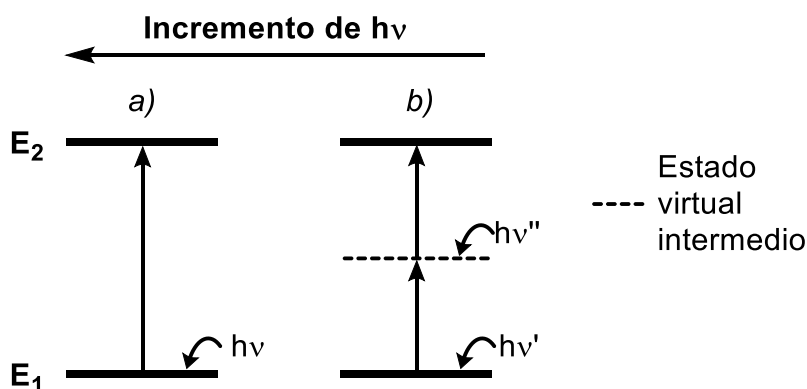


Figura 1. Representación esquemática de las transiciones energéticas asociadas a los fenómenos de absorción de **a)** un fotón, **b)** dos fotones.

En el caso de la GSA, lo que se observa es que, al atravesar un material translúcido con una susceptibilidad de segundo orden ($\chi^{(2)}$) distinta de cero, una porción del haz de luz es emitido con una frecuencia dos veces mayor. A diferencia de la A2F, este proceso no implica la transmisión de energía al material ni la generación de estados moleculares excitados.⁷

Empíricamente, se ha encontrado que ambas respuestas se ven beneficiadas a medida que las moléculas son más fácilmente polarizadas, lo cual en el caso de los compuestos orgánicos se observa más comúnmente cuando poseen dipolos estacionarios altos y deslocalización electrónica a través de sistemas π . Una de las arquitecturas más simples y mejor estudiadas que suele dar lugar a estas características es la denominada *push-pull*, que está constituida por un grupo electrodonador (generalmente aminas) y un electroattractor (generalmente un grupo $-\text{NO}_2$) comunicados por un sistema π , éste último funcionando como un puente entre ambos grupos.

La sal de piridinio (I) representada en la Figura 2, es un buen ejemplo de un compuesto con esta arquitectura, ya que posee una N,N-dimetilanilina como grupo electrodonador y una sal de N-metilpiridinio como electroatractor.⁸ Resulta importante señalar que debido a la planaridad de la molécula, ésta no sólo posee un sistema π -conjugado extendido capaz de estabilizar estados moleculares excitados, sino que además la conjugación de todo el sistema produce un mayor momento dipolar comparado con su contraparte sin el puente π . Para la mayoría de los casos, la comunicación entre los fragmentos submoleculares será tan eficiente como mayor sea la planaridad de la molécula, ya que de esta manera se maximizan los traslapes entre los orbitales p.

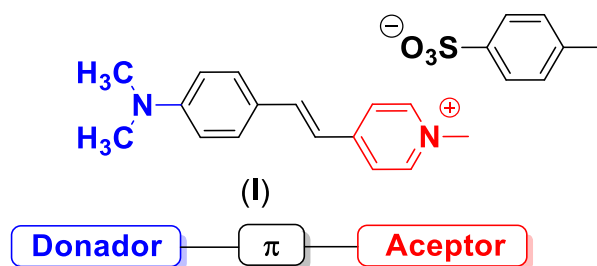


Figura 2. Ejemplo de una sal orgánica con arquitectura *push-pull*.⁸

Si bien tanto la GSA como la A2F tienen características comunes, como lo es la emisión de un haz de luz con longitud de onda mayor a la del incidente, así como su dependencia directa con la polarizabilidad del material, el primero es un fenómeno ONL de segundo orden (determinado por $\chi^{(2)}$) y requiere la ausencia de centros de inversión en el material molecular, en tanto que la A2F es un fenómeno de tercer orden que suele aplicarse en disolución y se presenta no importando los elementos de simetría que pueda poseer o no el material.

En este sentido, para poder producir la GSA, resulta necesario que las moléculas no presenten un centro de simetría ni formen arreglos supramoleculares centrosimétricos; para lograrlo se puede hacer uso de arquitecturas dipolar (*push-pull*) u octopolar (Figura 3).

Por otra parte, las arquitecturas moleculares que pueden dar origen a la A2F son más numerosas, debido a que las moléculas pueden o no poseer centros de inversión. Cabe señalar, sin embargo, que la A2F se ve favorecida en el primer caso, ya que en este escenario la respuesta ONL cuadrática se anula ($\beta=0$), y la mayor parte de la respuesta es entonces de tercer orden.

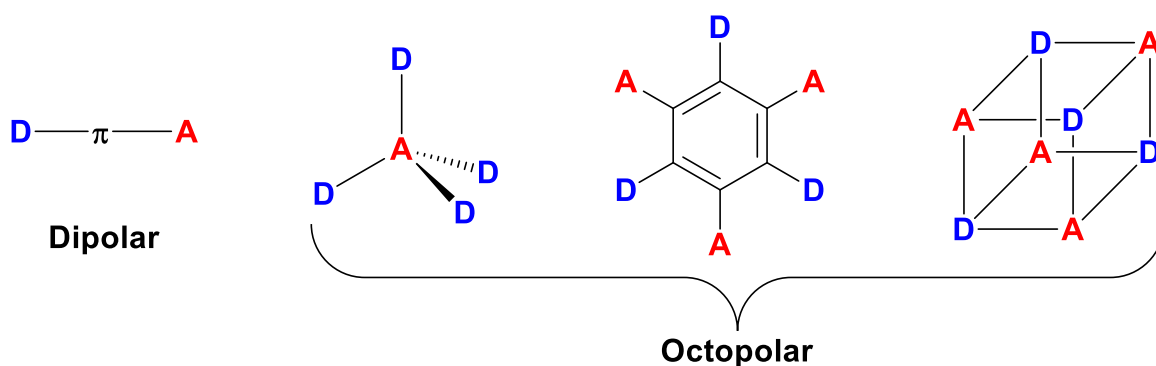


Figura 3. Arquitecturas comunes para la generación del segundo armónico.

Nuestro grupo de trabajo se encuentra estudiando la posibilidad de liberar radicales $\text{NO}\cdot$ de complejos de nitrosil-rutenio(II) con ligantes de terpiridina,⁹ con el fin de que al incrementarse la concentración éste, se logre inducir que células tumorales entren en muerte celular programada, lo cual puede lograrse de manera controlada al inducir la ruptura del enlace Ru-NO mediante la fotoexcitación del complejo. Para poderse aplicar clínicamente, sin embargo, es indispensable que esta fotoexcitación suceda dentro de la ventana terapéutica (600-1300 nm),¹⁰ que es un intervalo en el cual no sólo los tejidos más externos (como la piel) son más transparentes, sino que al tratarse de fotones de menor energía, se minimiza el daño a tejidos cercanos, lo cual sucedería al irradiar en la región UV ($\lambda < 400 \text{ nm}$).

Lograr la fotoexcitación de este tipo de compuestos dentro de la ventana terapéutica suele implicar la introducción de fragmentos orgánicos que absorban en esa región o bien, producir el fenómeno fotofísico vía una respuesta ONL del complejo. En este contexto, resulta atractivo producir la fotoexcitación de los complejos de nitrosil-rutenio vía A2F, esto es, empleando un láser con una

longitud de onda casi dos veces mayor a la que se necesitaría para fotoexcitar linealmente al compuesto, pudiéndose alcanzar con dos fotones el primer estado excitado del complejo y con ello la liberación del NO· dentro de la ventana terapéutica.

En el curso de estas investigaciones, nuestro grupo publicó la síntesis, caracterización y evaluación del ligante 4''-(9H-fluoren-2-il)-2,2'';6'',2'''-terpiridina (FT) y sus complejos *cis*-(Cl,Cl)- y *trans*-(Cl,Cl)-[Ru^{II}(FT)Cl₂(NO)]¹⁺ (Figura 4).^{9a}

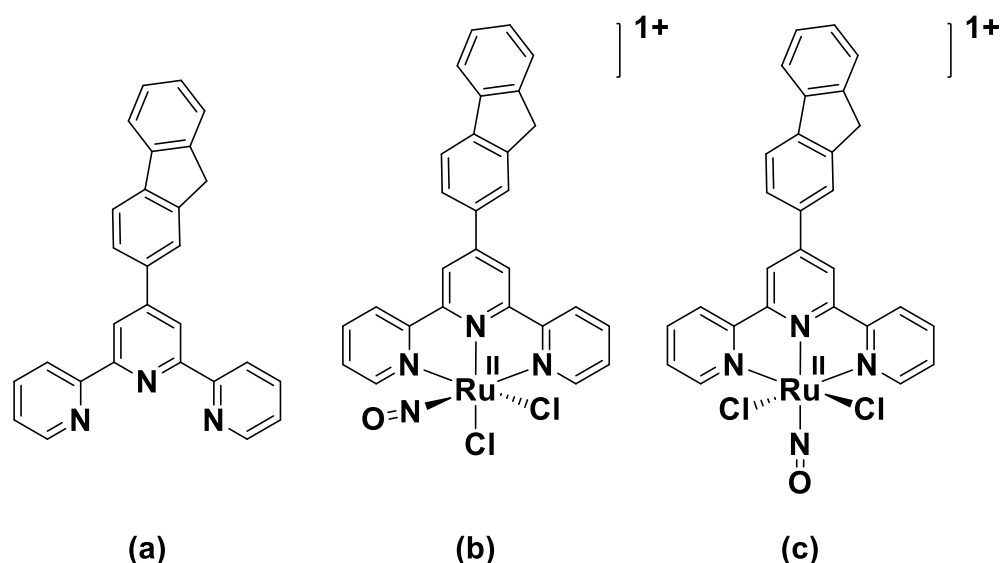


Figura 4. Estructuras de la (a) 4''-(9H-fluoren-2-il)-2,2'';6'',2'''-terpiridina (FT) y del catión en sus complejos (b) *cis*-(Cl,Cl)- y (c) *trans*-(Cl,Cl)-[Ru^{II}(FT)Cl₂(NO)](PF₆).

Se encontró que estos complejos son capaces de liberar eficientemente radicales NO· al ser irradiados con luz de longitud de onda $\lambda = 405$ nm (excitación lineal); dichas bandas de absorción corresponden en su mayor parte a la transición desde el orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO, por sus siglas en inglés) principalmente localizado en el ligante de terpiridina, hacia el orbital molecular desocupado de menor energía (LUMO), que posee un fuerte carácter de antienlace para el fragmento Ru-N=O; esta transferencia electrónica debilita por tanto este enlace y produce la liberación del radical.

No obstante, el máximo de absorción de estos complejos (~430 nm) se encuentra fuera de la ventana terapéutica, limitando su aplicación. En este contexto, la posibilidad de producir la liberación del NO[•] aprovechando una respuesta ONL (particularmente A2F) del complejo de rutenio resulta atractiva, ya que al tratarse de fotones de menor energía, sería posible producir el fenómeno deseado a longitudes de onda mayores (~800 nm) a las que son necesarias para producir la liberación del radical por absorción lineal de un fotón.

2. HIPÓTESIS

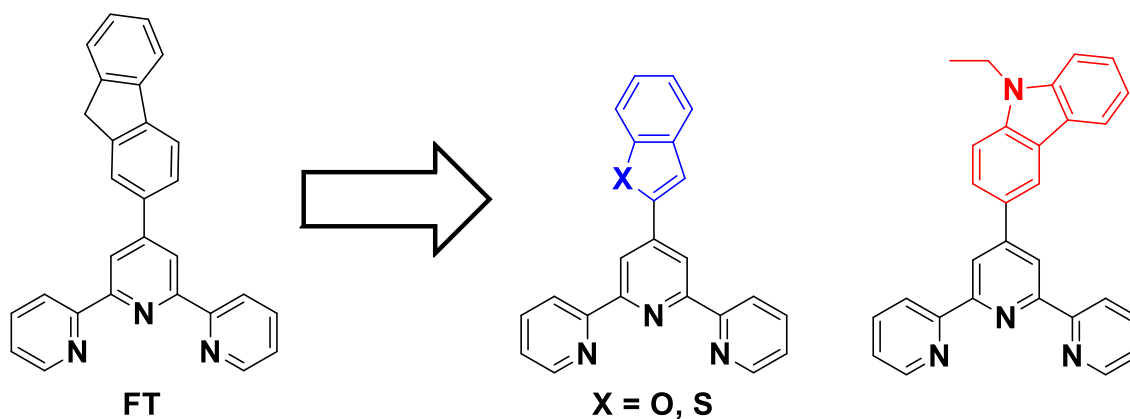
La sustitución del grupo *9H*-fluoreno presente en la 4''-(*9H*-fluoren-2-il)-2,2'':6'',2'''-terpiridina (FT) por diversos anillos heteroaromáticos, producirá ligantes con una mayor planaridad y con mejores propiedades electrónicas comparadas con ésta, haciéndolos buenos candidatos para aplicarse en la síntesis de complejos de nitrosil-rutenio que liberen eficientemente radicales NO[•] a través de la absorción de dos fotones de longitudes de onda cercanas al infrarrojo, confiriéndoles posible aplicación como agentes antitumorales.

Además, dada la arquitectura *push-pull* que presentan muchos de los intermediarios sintéticos, será posible estudiar sus propiedades estructurales y evaluar su potencial aplicación en Óptica no lineal.

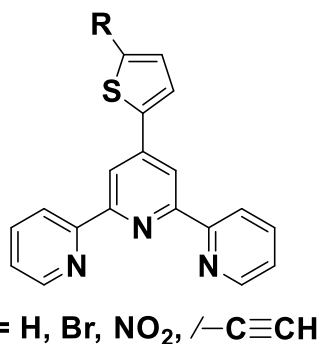
3. OBJETIVOS

Objetivos generales

- Estudiar la modificación de las propiedades estructurales y electrónicas producidas al reemplazar el grupo *9H*-fluoreno presente en la 4''-(*9H*-fluoren-2-il)-2,2'':6'',2'''-terpiridina (FT) por heterociclos de benzotiofeno, benzofurano y N-etilcarbazol.



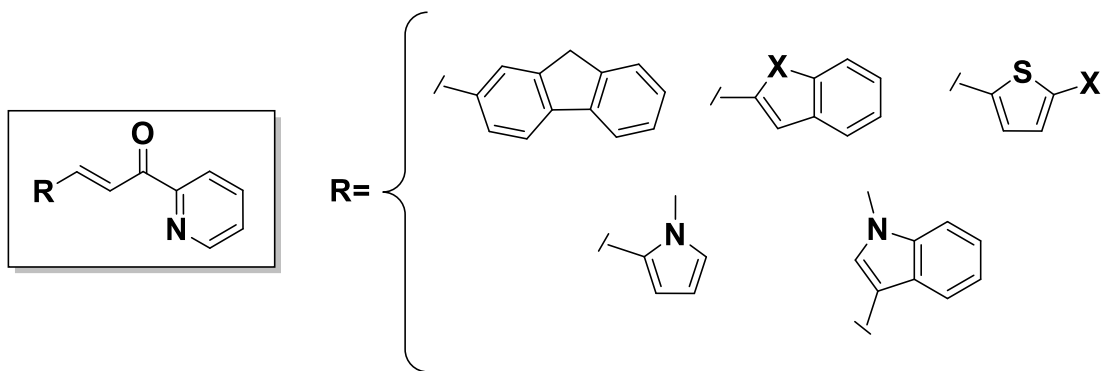
- Estudiar sus propiedades electrónicas y ópticas haciendo uso de espectroscopía UV-Visible y métodos computacionales.
- Sintetizar y caracterizar ligantes de terpiridina sustituidos con anillos de tiofeno funcionalizados.



- Explorar el potencial de las terpiridinas sintetizadas para ser usadas en la síntesis de complejos de nitrosil-rutenio.

Objetivos particulares

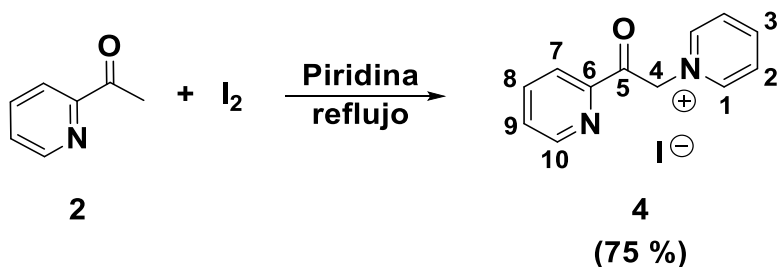
- Sintetizar y caracterizar 2-azachalconas sustituidas con un grupo 9H-fluoreno y heterociclos diversos, a ser empleadas como precursores en la síntesis de las 2,2':6'',2''-terpiridinas objetivo.



- Investigar las propiedades opto-electrónicas de estos precursores y determinar cuáles presentan mayor potencial para aplicarse en óptica no lineal.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El acercamiento sintético elegido para sintetizar las terpiridinas objetivo fue una síntesis de piridinas tipo Kröhnke,¹¹ para lo cual era necesario preparar previamente el yoduro de 1-(2-oxo-2-(piridin-2-il)etil)piridinio (**4**), que fue obtenido mediante tratamiento de 2-acetilpiridina (**2**) con yodo en piridina bajo calentamiento a reflujo (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis y numeración del yoduro de 1-(2-oxo-2-(piridin-2-il)etil)piridinio (**4**).

Cristales de **4** adecuados para estudios de difracción de rayos-X (DR-X) de monocristal fueron obtenidos por evaporación de una solución saturada en dimetilsulfóxido. Las principales interacciones intermoleculares que dirigen su empaquetamiento cristalino son (a) apilamiento π - π entre dos anillos de piridinio

adyacentes con arreglo anti-paralelo (3.718 Å) y (b) interacciones ión-dipolo de un yoduro con H-4 (3.062 Å) y C-5 (3.635 Å). Debido a estas interacciones, el compuesto exhibe un arreglo centrosimétrico con pares alternantes de sales de piridinio con orientación *cara-a-cara* (Figura 5).

Se encontró que el compuesto **4** posee una hiperpolarizabilidad de primer orden calculada (ω B97XD/LANL2DZ) de $\beta = 1.0536 \times 10^{-30}$ esu, que es casi tres veces mayor al de la urea ($\beta = 0.3728 \times 10^{-30}$ esu), considerada un estándar orgánico para este parámetro. Esto sugiere que además de servir como precursor de los ligantes de terpiridina deseados, el compuesto **4** podría emplearse como un bloque de partida en el diseño de nuevos compuestos con propiedades ONL.

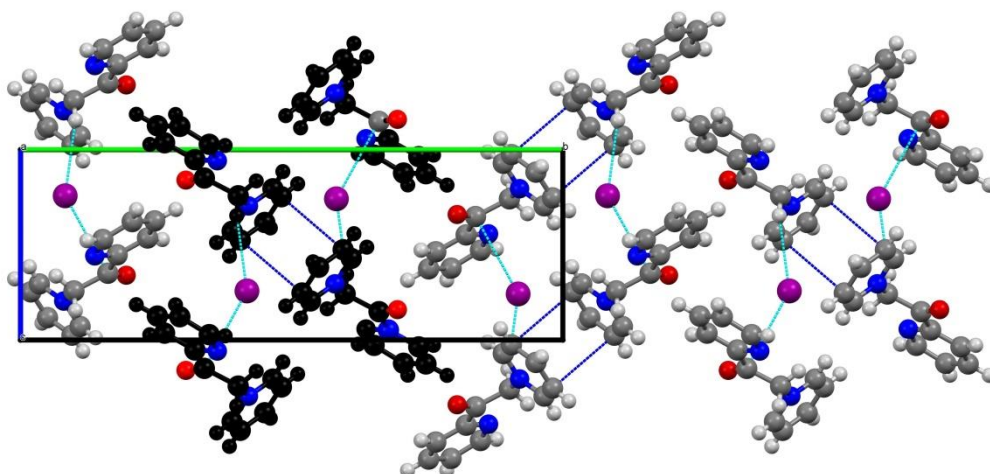


Figura 5. Empaquetamiento cristalino del yoduro de 1-(2-oxo-2-(piridin-2-il)etil)piridinio (**4**) visto a lo largo del eje cristalográfico *a*.

El valor de β calculado para este compuesto puede entenderse como consecuencia de un estado estacionario fuertemente polarizado, con el anillo de piridinio funcionando como un grupo electrotractor (GEA) fuerte que conserva la mayor parte de la densidad electrónica de la molécula, como puede observarse en su mapa de potencial electrostático (MPE, Figura 6).

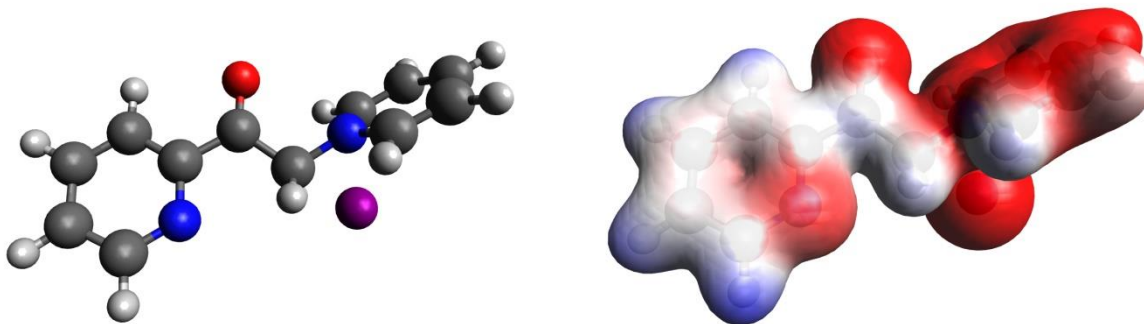
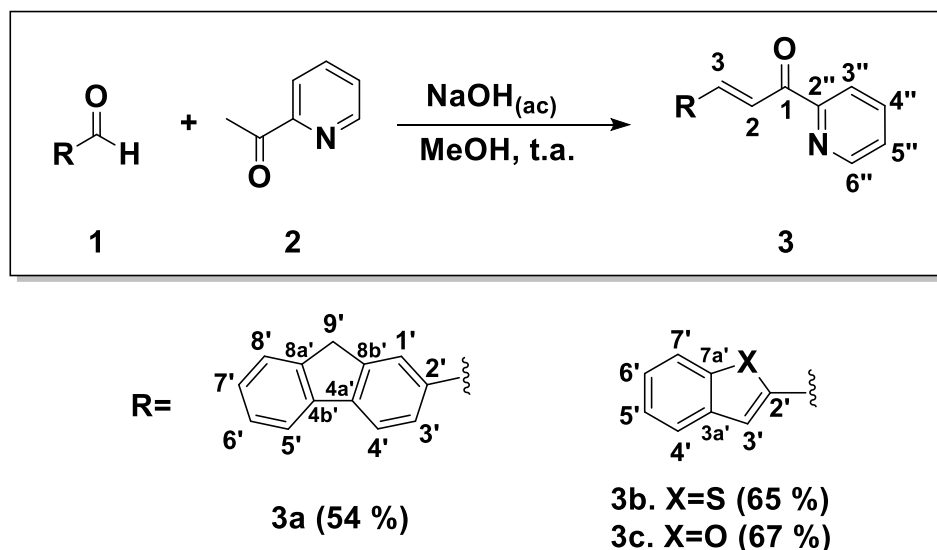


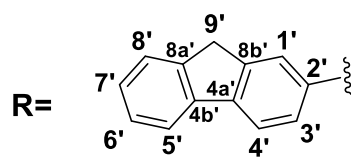
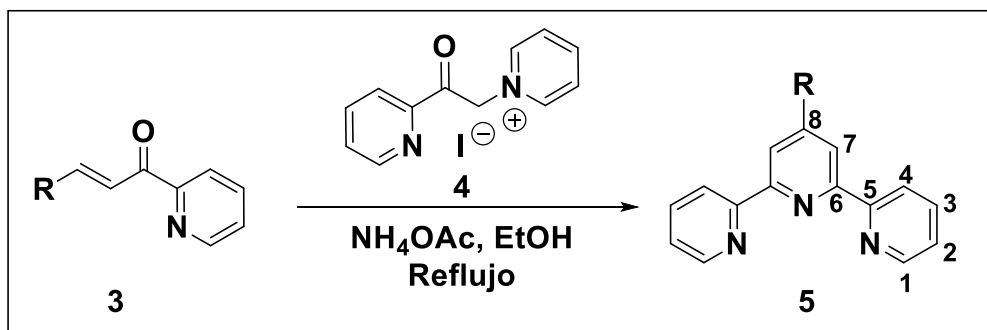
Figura 6. Mapa de potencial electrostático del yoduro de 1-(2-oxo-2-(piridin-2-il)etil)piridinio (**4**) (ω B97XD/LANL2DZ).

Una vez obtenido este precursor, se realizó la síntesis de las terpiridinas **5a-c** en dos pasos; el primero consistió en la condensación aldólica de los aldehídos aromáticos **1a-c** con 2-acetilpiridina (**2**), dando lugar a las 2-azachalconas precursoras **3a-c** (Esquema 2).

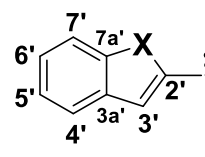


Esquema 2. Síntesis y numeración de 2-azachalconas **3a-c**.

Una vez aislados estos precursores, fueron tratados con **4** y acetato de amonio bajo calentamiento a reflujo de etanol, produciendo las terpiridinas objetivo **5a-c** en rendimientos globales moderados (Esquema 3).



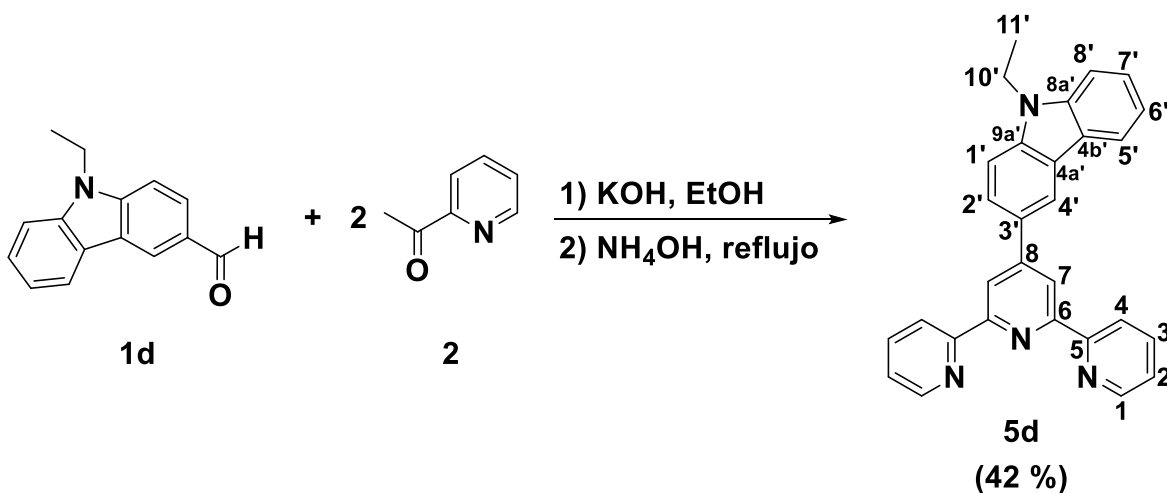
5a (83 %)



5b. X=S (64 %)
5c. X=O (60 %)

Esquema 3. Síntesis y numeración de las 2,2':6'',2'''-terpiridinas **5a-c**.

Se presentaron dificultades experimentales al emplear la misma ruta sintética en la obtención de la terpiridina con un sustituyente de N-etilcarbazol (**5d**), que hicieron necesario emplear un procedimiento *one-pot* alternativo, el cual consistió en el tratamiento de 9-etilcarbazol-3-carboxaldehído (**1d**) con 2-acetilpiridina (**2**) y KOH en etanol, seguido por la adición de NH_4OH y calentamiento a reflujo, produciendo **5d** con un rendimiento moderado (Esquema 4).



5d (42 %)

Esquema 4. Síntesis y numeración de la 2,2':6'',2'''-terpiridina **5d**.

El espectro de absorción en UV-Visible para los compuestos **5a-d** (Figura 7) muestra máximos de absorción cercanos a 350 nm, que están asociados a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ para **5a**, **5c** y **5d** y $n \rightarrow \pi^*$ para el derivado **5b** y ocurren desde orbitales moleculares (OM) principalmente localizados en los sustituyentes enlazados a C-8 hacia OM localizados en el núcleo de terpiridina.

Como se muestra en la Figura 8, cálculos TD-DFT para los compuestos **5a-d** en cloruro de metileno revelaron que la fotoexcitación de estos compuestos en sus máximos de absorción producen en todos los casos transiciones HOMO-LUMO, con el LUMO presentando una forma quinoidea en los compuestos **5a-c**. Además, transiciones HOMO-LUMO+1 en los compuestos **5b-d** contribuyen a poblar dichos estados excitados, con el LUMO+1 predominantemente localizado en el núcleo de terpiridina. En cualquier caso, estas transiciones llevan electrones hacia el núcleo de terpiridina, confiriendo un carácter de transferencia intramolecular de carga (TIC) para estos compuestos, una característica deseable para favorecer la ruptura del enlace Ru-NO en complejos de nitrosil-rutenio.

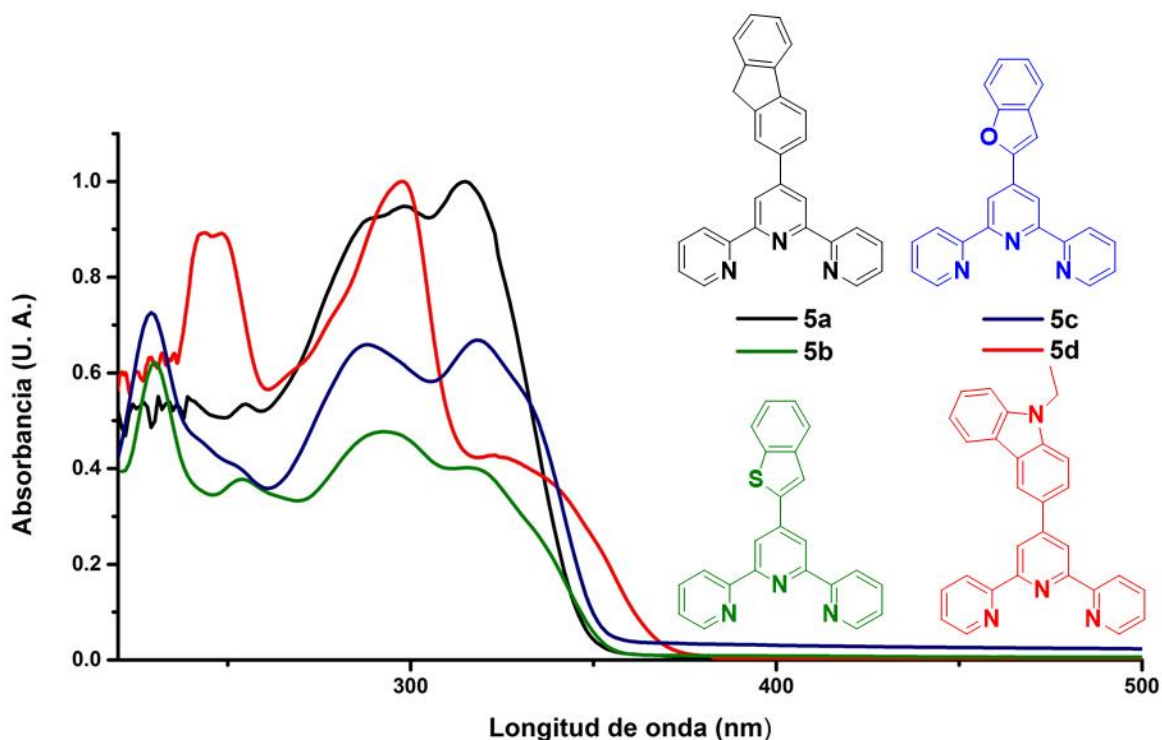


Figura 7. Espectros normalizados de absorción para los compuestos **5a-d** en cloruro de metileno.

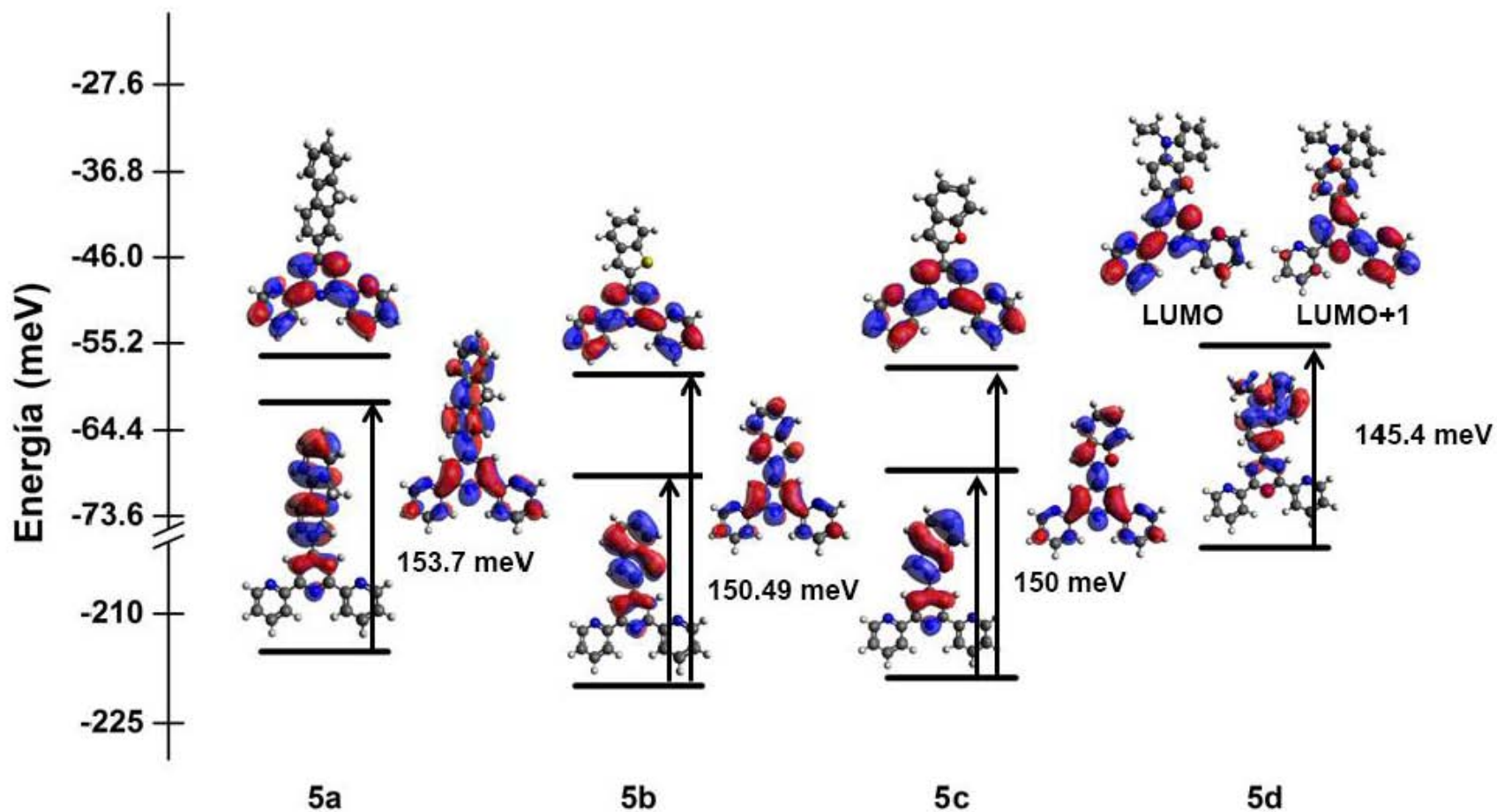


Figura 8. Orbitales moleculares HOMO, LUMO y LUMO+1 para los compuestos **5a-d**. Se indica el valor de la brecha energética HOMO/LUMO y las transiciones que contribuyen más a poblar el primer estado excitado (B3LYP/6-31G**).

Estos estudios sugieren además que el carácter de TIC es mayor en **5d**, pues de esta serie de compuestos es el único que muestra tanto el LUMO como el LUMO+1 ubicado únicamente en el núcleo de terpiridina. Este efecto, muy probablemente debido a la presencia de un nitrógeno anular sp^3 , hace de **5d** un candidato interesante para aplicarse en la síntesis de complejos de nitrosil-rutenio que puedan presentar una buena eficiencia en la liberación de radicales $NO\cdot$.

Cristales adecuados para estudios de DR-X de monocristal fueron obtenidos para **5b** y **5c** por evaporación lenta de disoluciones en etanol/diclorometano y acetonitrilo/diclorometano respectivamente. Ambos compuestos cristalizaron en el grupo espacial $P2_1/c$ y $P2_1/n$ con cuatro moléculas por celda unidad.

La red cristalina de **5b** está dominada por interacciones de tipo $C-H\cdots\pi$ entre C-4" y el anillo de benzotiofeno con una distancia de 2.755 Å (Figura 9).

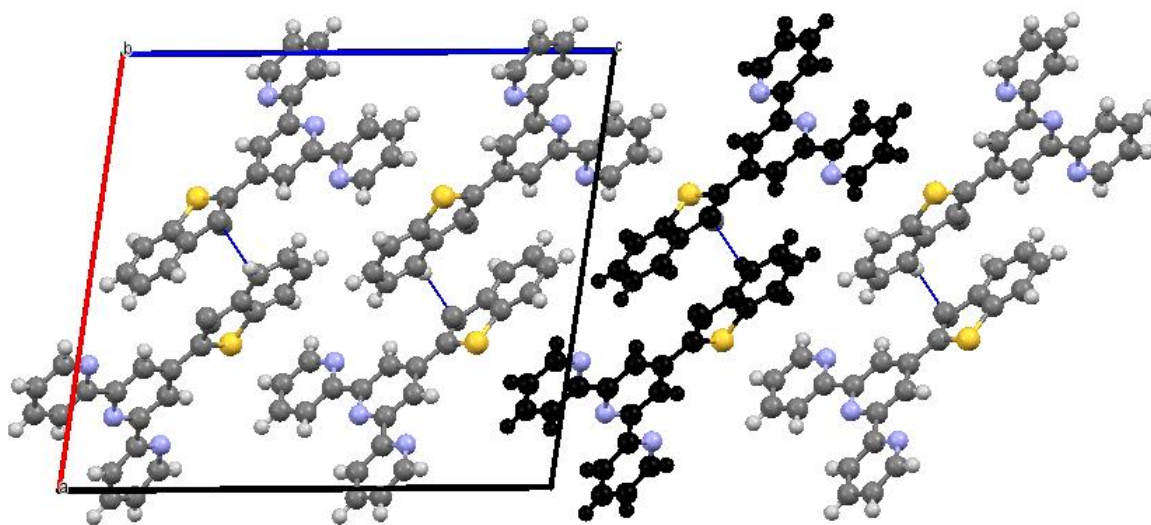


Figura 9. Empaquetamiento cristalino del compuesto **5b** visto a lo largo del eje cristalográfico *b*.

Por otro lado, el empaquetamiento cristalino de **5c** (Figura 10) presenta dímeros con un arreglo antiparalelo estabilizado por enlaces de hidrógeno no clásicos $C7''-H\cdots O$ (2.611 Å) que forman anillos con un descriptor $R_2^2(8)$,¹² así como por

interacciones dipolares entre los nitrógenos del anillo central del núcleo de terpiridina y el carbono C-4 de otra molécula (3.230 Å).

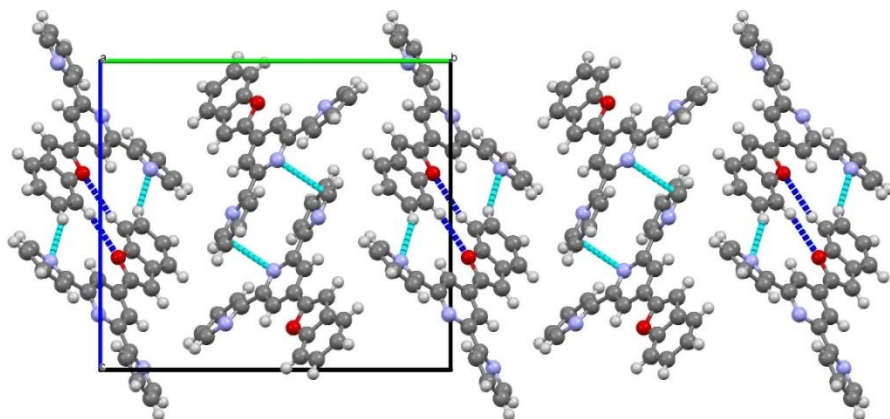


Figura 10. Empaquetamiento cristalino de la 4'-(benzofuran-2-il)-2,2':6',2''-terpiridina (**5c**) visto a lo largo del eje cristalográfico *a*.

Además, se observa una desviación de la planaridad poco común para el núcleo de terpiridina en la estructura cristalina de **5c**, estabilizada por las interacciones que presentan sus anillos laterales en el arreglo cristalino. Particularmente, la interacción C-H3...N (2.605 Å) indicada en azul claro en la Figura 11, además de deformar el fragmento de 2,2':6',2''-terpiridina consolida la red a lo largo del eje cristalográfico *a*, a través del cual se observa un arreglo supramolecular para **5c** en forma escalonada.

Es importante señalar que las terpiridinas **5b** y **5c** presentan un ángulo diedro entre el anillo de piridina central y su sustituyente enlazado a C-8 de 9.50 ° y 3.3 ° respectivamente, considerablemente menores a su homólogo en el ligante **5a**,^{9a} que en estudios previos realizados por nuestro grupo mostró un valor en estado sólido de 24.43 ° (Figura 12), lo cual debe favorecer la comunicación electrónica entre el núcleo de terpiridina y su sustituyente y con ello las propiedades ONL de sus derivados con respecto a **5a**.

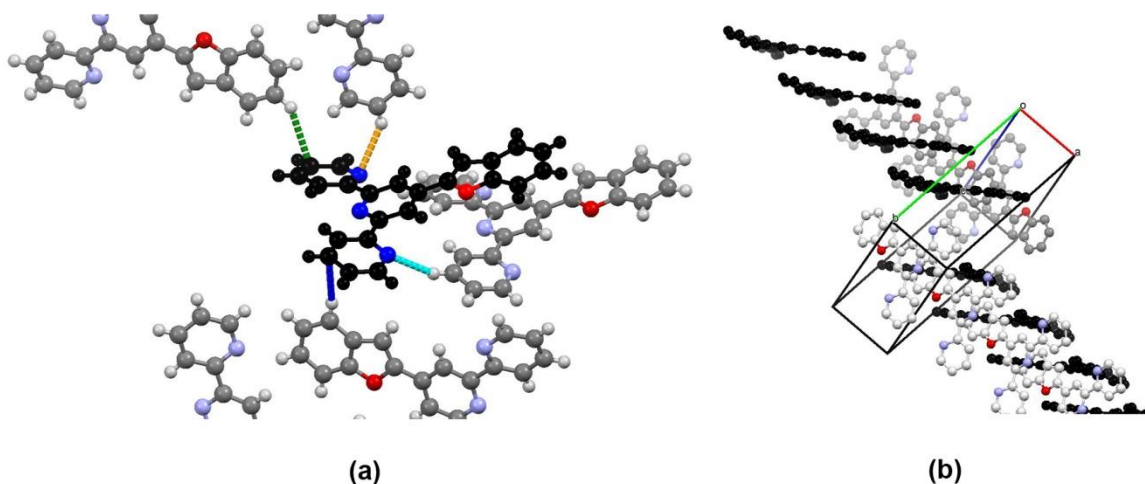


Figura 11. (a) Interacciones intermoleculares en la estructura cristalina de la 4'-(benzofuran-2-il)-2,2':6',2''-terpiridina (**5c**) que involucran a los anillos laterales de piridina y (b) Crecimiento escalonado del compuesto a lo largo del eje cristalográfico *a*.

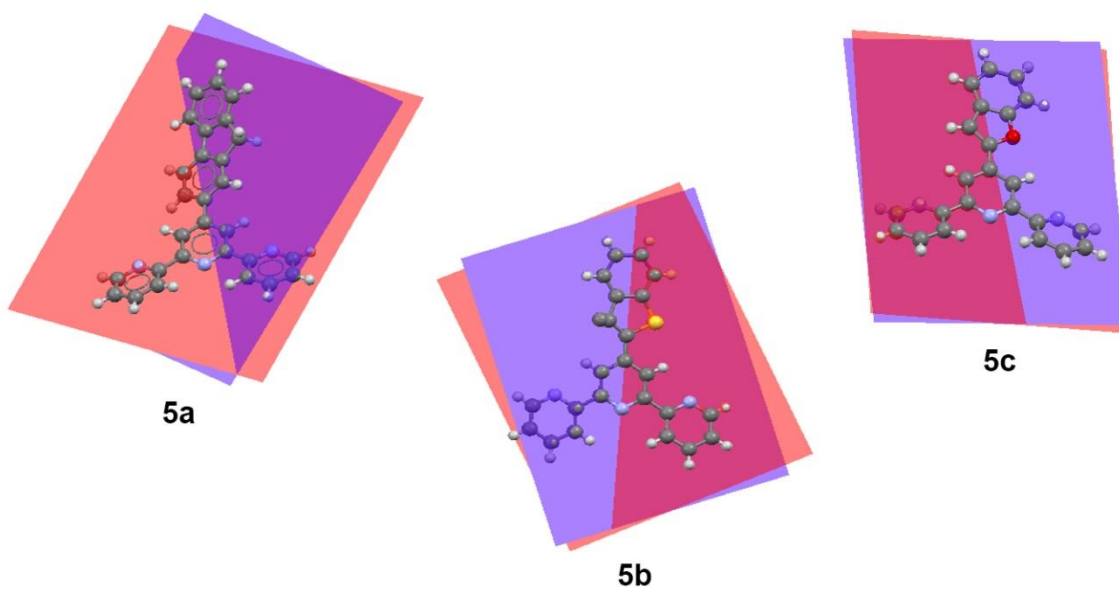


Figura 12. Perspectivas moleculares de los compuestos **5a-c** a partir de sus estructuras cristalinas.

En vista de este resultado, se decidió calcular computacionalmente los valores de β de estos compuestos, que se presentan en la Figura 13 junto con los ángulos

diedros calculados y experimentales entre el anillo de piridina central y los anillos directamente enlazados a C-8. Sorprendentemente, a pesar de que el conformero más estable para **5c** es plano, **5b** muestra un valor de β mayor, lo cual sugiere una mayor constitución del sistema *push-pull* en éste debido a la menor electronegatividad del azufre frente al oxígeno, que en **5c** podría dificultar la transferencia electrónica desde el benzofurano hacia el núcleo de terpiridina. Esta hipótesis se apoya por la presencia de un momento dipolar estático (μ) calculado para **5b** ($\mu = 1.82$ D) mayor que el de **5c** ($\mu = 1.77$ D).

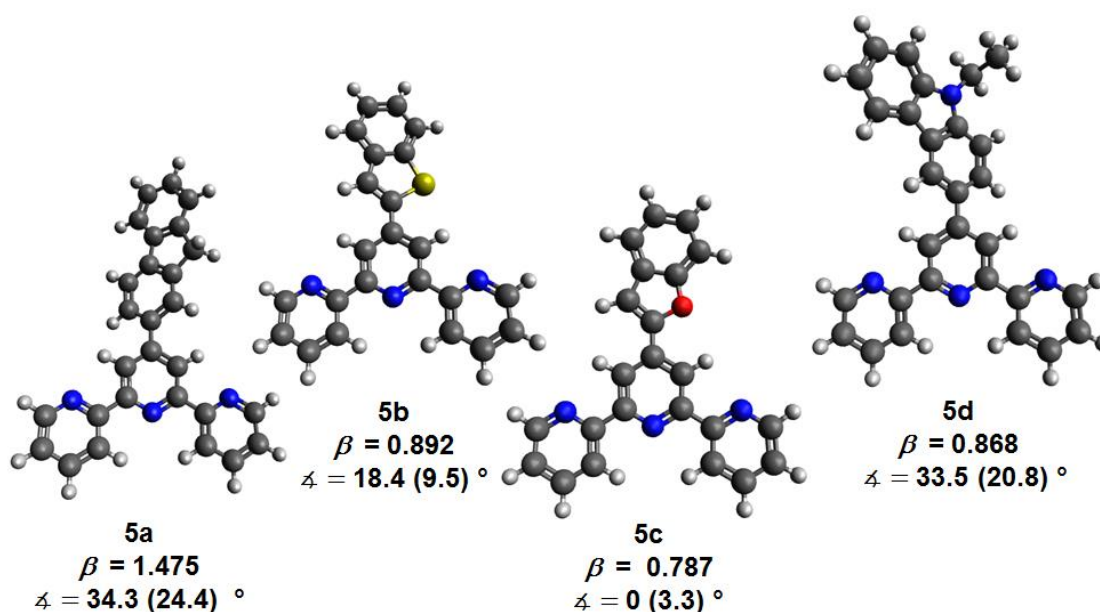


Figura 13. Geometrías optimizadas, hiperpolarizabilidades de primer orden (β , $\times 10^{-30}$ esu) y ángulo diedro (φ) entre el anillo central de piridina y los diferentes sustituyentes en los compuestos **5a-d** (B3LYP/6-31G**). Los valores en paréntesis corresponden a los ángulos diedros en las geometrías cristalinas.

Estas observaciones sugieren que si bien en términos electrónicos **5b** y **5c** no poseen mejores propiedades electrónicas que **5a** (como es el caso de **5d**), la introducción de anillos de benzotiofeno y benzofurano a estos ligantes les confiere una mayor planaridad frente a **5a** y por lo tanto dichos heterociclos podrían representar buenos puentes π entre el núcleo de terpiridina y otro GED. Las

arquitecturas resultantes, junto con la de sistemas más simples con puentes de tiofeno o furano podrían resultar convenientes para producir ligantes con eficiencia ONL (Figura 14).

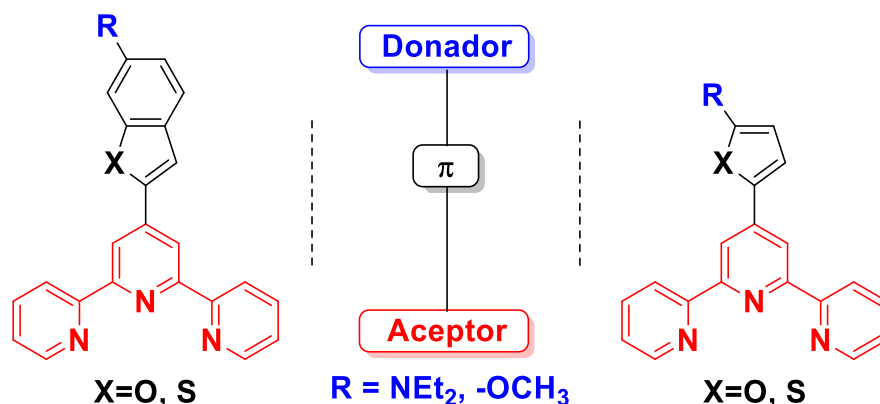


Figura 14. Arquitecturas propuestas para ligantes de 2,2':6'',2'''-terpiridina con mejor respuesta ONL a los previamente estudiados.

La síntesis de estos compuestos fue corroborada mediante técnicas de RMN mono y bidimensionales de ^1H y ^{13}C , así como por espectroscopía infrarroja y espectrometría de masas de alta resolución (EMAR). Como ejemplo, en la Figura 15 se muestran los espectros de ^1H y ^{13}C de **5d**, en donde se pueden apreciar los hidrógenos del núcleo de 2,2':6'',2'''-terpiridina, de los que H-1, H-4 y H-7 aparecen como las señales más desplazadas, lo cual puede atribuirse a sus posiciones *orto* con respecto a anillos de piridina (H-4 y H-7) o con respecto a nitrógenos anulares sp^2 (H-1). Las multiplicidades de las señales de estos hidrógenos están asociadas a acoplamiento *spin-spin* homonucleares a larga distancia.

Atraídos por el estudio de análogos más simples con puentes de tiofeno, se sintetizaron las terpiridinas **5e-g** siguiendo la misma ruta sintética empleada para **5a-c** (Esquema 5).

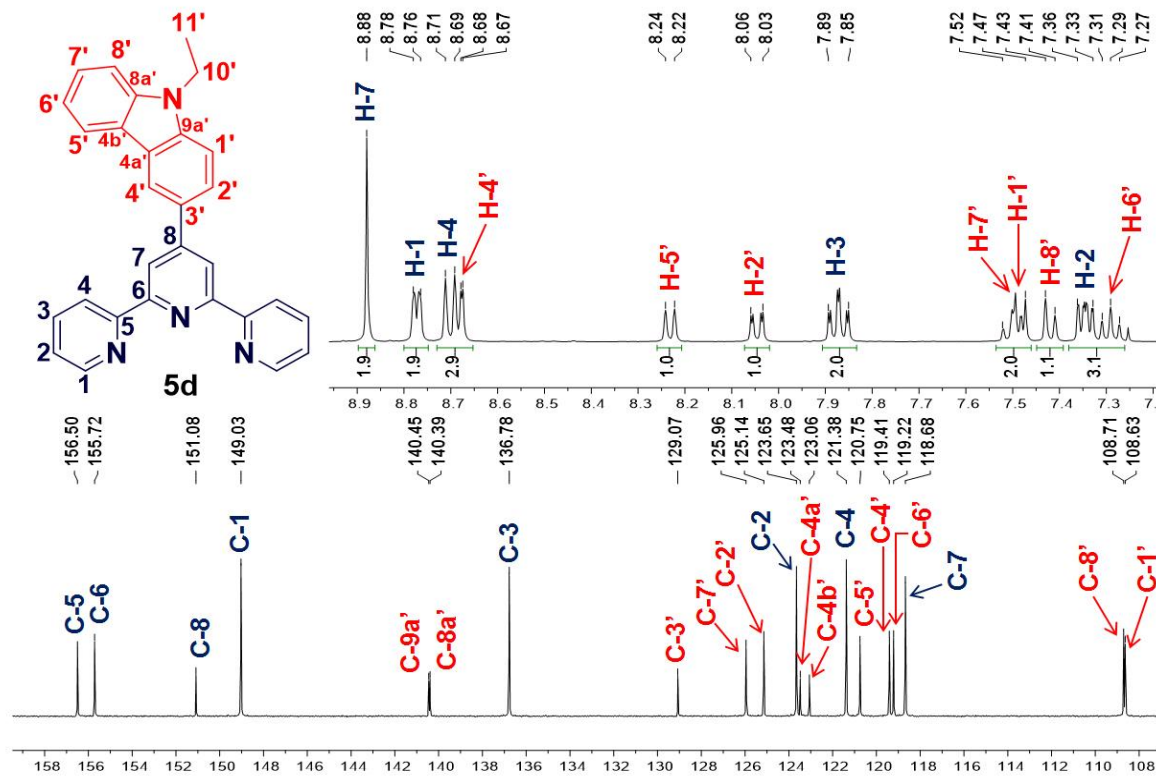
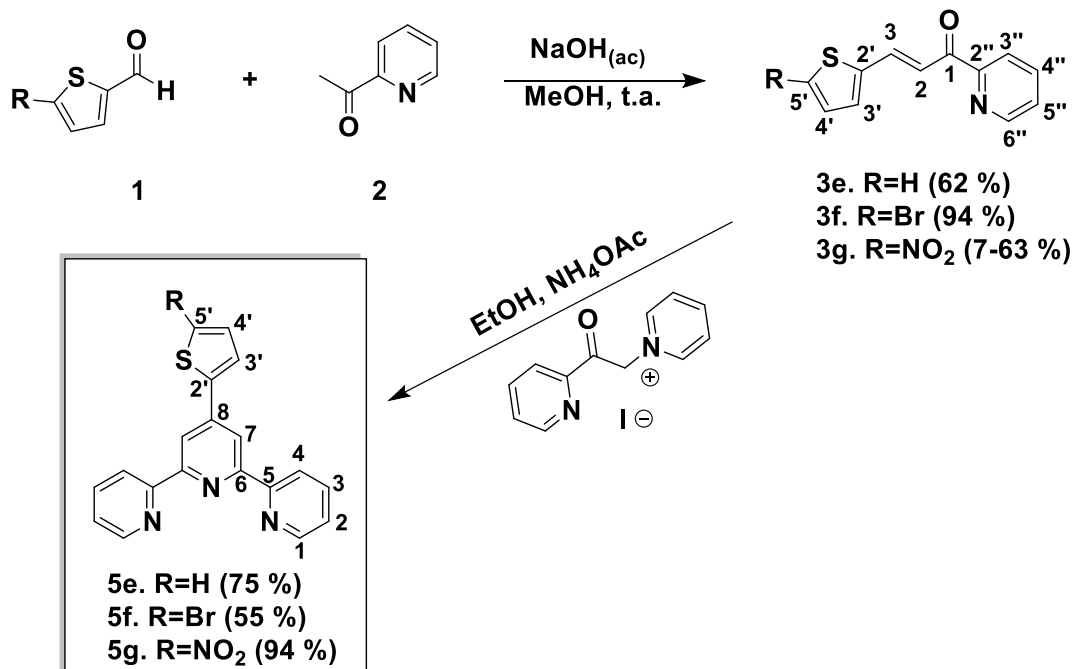


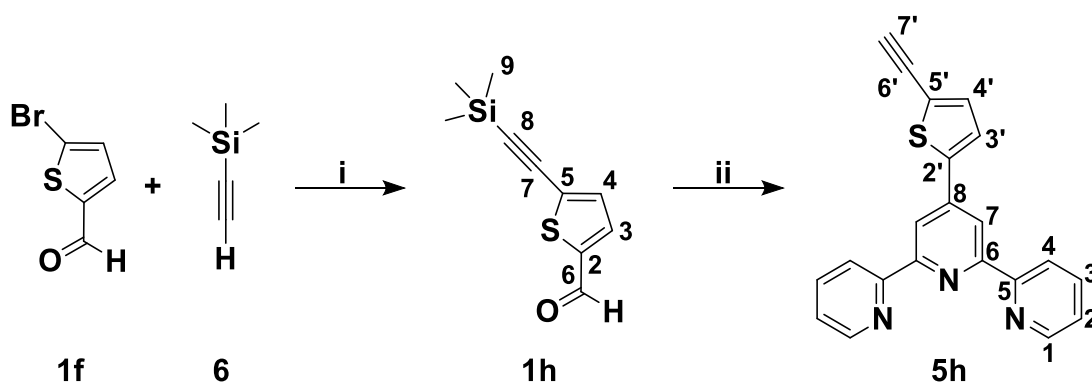
Figura 15. Regiones aromáticas de los espectros de ^1H (arriba, 400 MHz) y ^{13}C (abajo, 100 MHz) para el compuesto **5d** (CDCl_3).



Esquema 5. Síntesis y numeración de las 2,2':6'',2'''-terpiridinas **5e-g**.

Dados los rendimientos bajos obtenidos en la condensación de Michael empleada en la síntesis de **3g**, se probaron diversas metodologías para mejorarlo, encontrándose al adicionarse lentamente 2-acetilpiridina (**2**) a una solución básica del aldehído **1g** se incrementó el rendimiento de 7 a 63 %, mejorando considerablemente la obtención del compuesto deseado.

Por otra parte, la síntesis de la terpiridina **5h** fue análoga a la metodología empleada para **5d**, con la diferencia de que en este caso el aldehído de partida se preparó mediante un acoplamiento cruzado tipo Sonogashira entre 5-bromotiofeno-2-carboxaldehído (**1f**) y etiniltrimetilsilano (**6**). Este precursor se hizo reaccionar con la metodología *one-pot*, ya mencionada para producir el ligante de terpiridina (**5h**) con el alquino desprotegido durante el curso de la reacción (Esquema 6).

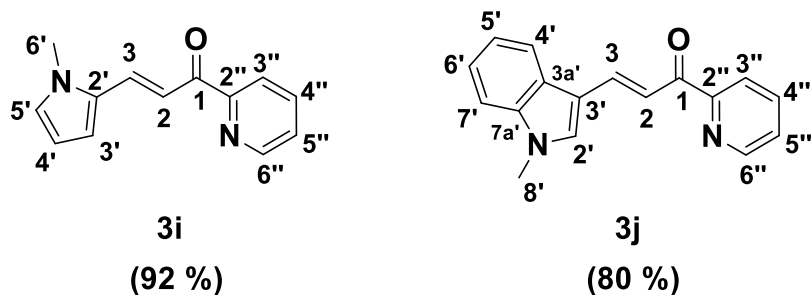


Esquema 6. Síntesis y numeración de los compuestos 5-((trimetilsilil)etnil)tiofen-2-il-carboxaldehído (**1h**) y 4'-(5-etiniltiofen-2-il)-2,2':6',2''-terpiridina (**5h**). Reactivos y condiciones: **i**) Pd(PPh₃)₂Cl₂, CuI, THF, DIPA (87 %) **ii**) **2**, KOH, EtOH, NH₄OH (40 %).

Las terpiridinas **5e-h** representan intermediarios sintéticos avanzados con un puente π polarizable (el anillo de tiofeno) que les debe proveer una planaridad mejorada con respecto a **5a** y que pueden ser empleados en la síntesis de derivados con las propiedades electrónicas deseadas.

Finalmente, la arquitectura *push-pull* y la baja absorción en la región visible que caracterizaron a las 2-azachalconas intermediarias **3a-g** despertó nuestro interés

en estudiar sus propiedades electrónicas. Adicionalmente, se incluyeron en este análisis los análogos con 1-metil-pirrol (**3i**) y 1-metil-indol (**3j**), que fueron sintetizados con rendimientos altos siguiendo la misma metodología y cuyas estructuras se muestran en el Esquema 7.



Esquema 7. Estructura y rendimientos obtenidos para los compuestos **3i** y **3j**.

La estructura molecular de los compuestos **3a**, **3b**, **3e**, **3f**, **3g** y **3i** fueron confirmadas por estudios de DR-X de monocristal y se ilustran en la Figura 16. En todos los casos se observan únicamente los estereoisómeros con configuración *E* para el enlace C2-C3, que es consistente con la presencia de señales vinílicas con constantes de acoplamiento en los espectros de RMN-¹H $^3J_{H,H} \approx 16$ Hz.

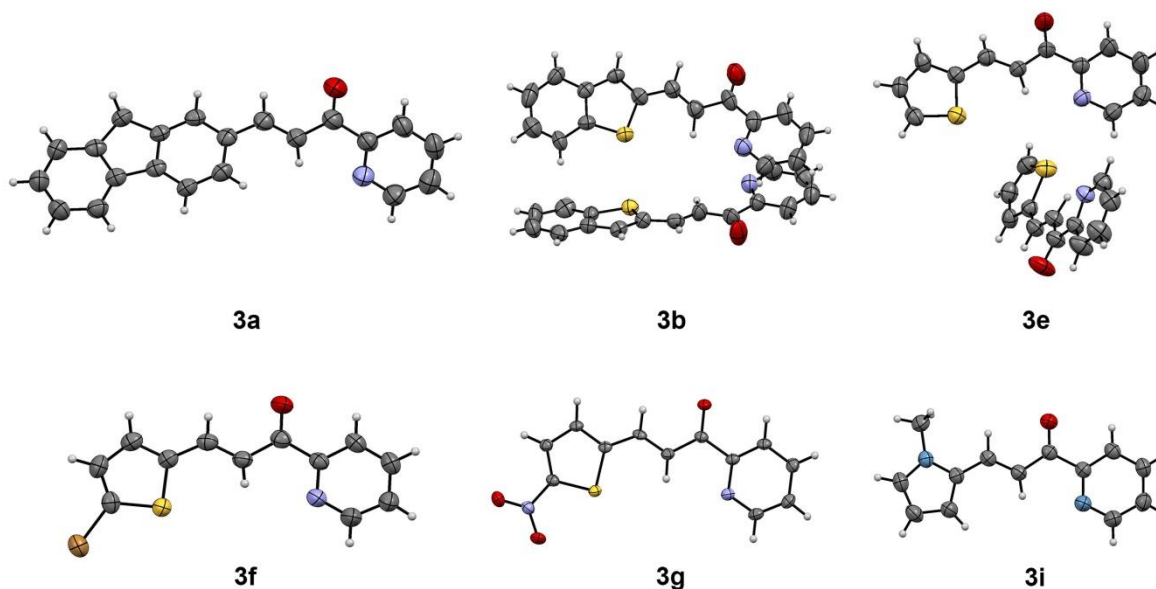


Figura 16. Diagramas ORTEP de las unidades asimétricas en las estructuras cristalinas de algunas de las 2-azachalconas sintetizadas.

Como ejemplo de la caracterización por RMN de las chalconas sintetizadas, en la Figura 17 se muestra el espectro de RMN-¹H para **3i**, que se caracteriza por la presencia de las señales correspondientes a los hidrógenos vinílicos H-2 y H-3, que aparecen como señales dobles con una constante de acoplamiento ³J_{H,H} = 15.6 Hz; además pueden distinguirse claramente los dos sistemas de *spin* principales, correspondientes a los anillos de pirrol y piridina, apareciendo como señales múltiples en la región aromática del espectro de RMN. En general, los efectos electrónicos inducidos por los sustituyentes heteroaromáticos en la serie **3a-j** fueron más evidentes al analizar los desplazamientos químicos de los hidrógenos del fragmento de enona, que se desplazaban fuertemente dependiendo de la naturaleza electrónica del sustituyente.

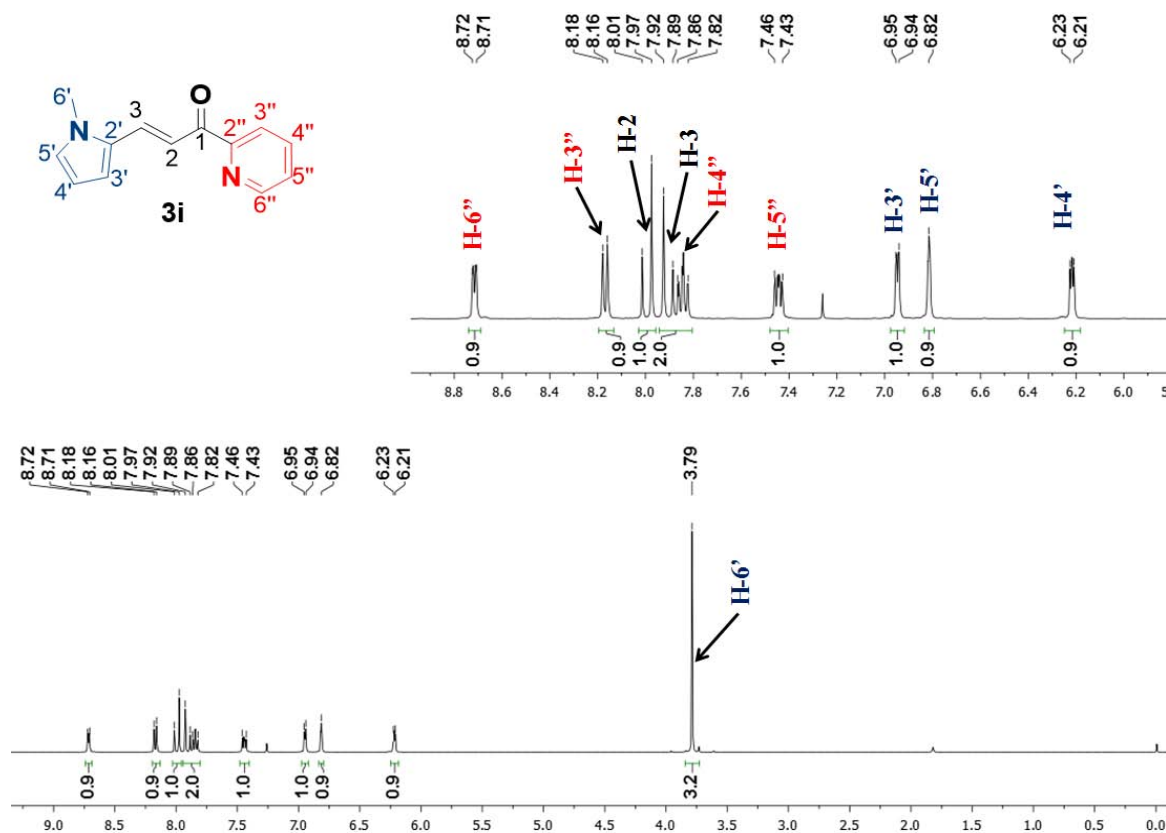
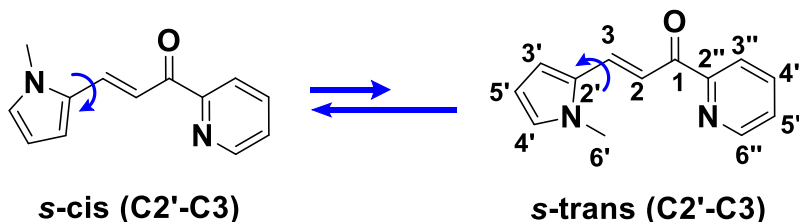


Figura 17. Espectro de RMN-¹H para la (*E*)-3-(1-metil-pirrol-2-il)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (**3i**) (CDCl₃, 400 MHz)

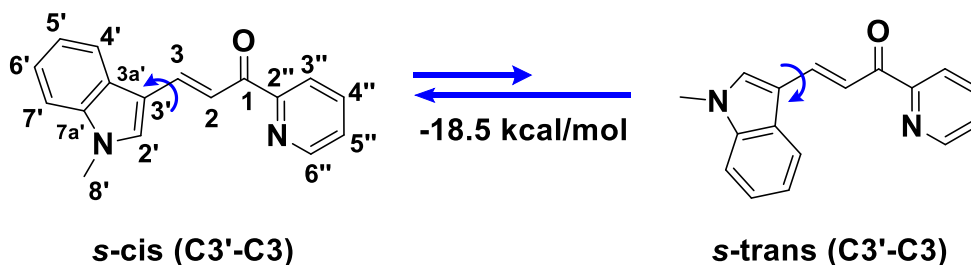
De esta serie de compuestos, únicamente dos de sus posibles conformeros fueron confirmados experimentalmente mediante DR-X o experimentos de RMN de

correlación homonuclear NOESY (^1H - ^1H). Dichos conformeros, que se ejemplifican en el Esquema 8 para el compuesto **3i** se interconvierten entre sí por rotación de un enlace sencillo que conecta dos dobles enlaces, razón por la cual la notación *s-cis* y *s-trans* resulta conveniente. Con excepción de **3j**, la presencia exclusiva de uno de los dos conformeros pudo confirmarse para la serie completa de manera experimental. Todos, excepto **3i**, mostraron una configuración *s-trans* para el enlace entre C3 y el carbono de los distintos sustituyentes directamente enlazados a éste.



Esquema 8. Ejemplo de la interconversión entre los dos principales conformeros observados experimentalmente mediante RMN o DR-X para la serie **3a-j**.

Dada la ambigüedad en la asignación por RMN- ^1H del conformero más estable para **3j**, decidimos estimar computacionalmente el isómero más favorecido, encontrándose una diferencia energética de 18.5 kcal/mol entre ambos rotámeros, favoreciéndose al igual que en el caso de **3i**, la configuración *s-cis* para el enlace C3-C3'' (Esquema 9), que puede razonablemente ser atribuido a factores estéricos.



Esquema 9. Diferencia energética entre los principales rotámeros de la 2-azachalcona **3j** en fase gas (B3LYP/6-311++G**).

La serie completa de 2-azachalconas **3a-j** está constituida por compuestos con arquitecturas *push-pull* capaces de presentar actividad ONL. De manera análoga a lo discutido previamente para las terpiridinas objetivo **5a-d**, los compuestos más interesantes para ser estudiados bajo esta perspectiva resultaron ser **3a-c** y **3j**. Los valores de μ y β estimados a partir de sus estructuras optimizadas en fase gas se concentran en la Tabla 1.

Tabla 1

Momentos dipolares estáticos (μ) e hiperpolarizabilidades de primer orden (β) calculadas en fase gas para los compuestos **3a-c** y **3j** (B3LYP/6-31G**)

	Momento dipolar total, μ , (D)	Hiperpolarizabilidad de primer orden, β , ($\times 10^{-30}$ esu)
3a	1.65	1.588
3b	1.40	0.950
3c	1.59	0.853
3j	4.82	1.082

Es importante señalar también que **3b** cristalizó en el grupo espacial no-centrosimétrico $P2_12_12_1$ y, por lo tanto, se espera que sus cristales moleculares sean capaces de producir GSA. Además, debido a la presencia de dos moléculas en la unidad asimétrica de este compuesto, la celda unitaria se encuentra densamente poblada (Figura 18), lo cual es una característica deseable pues se espera que a mayor densidad de moléculas con propiedades ONL, la respuesta óptica de los materiales moleculares se incremente.

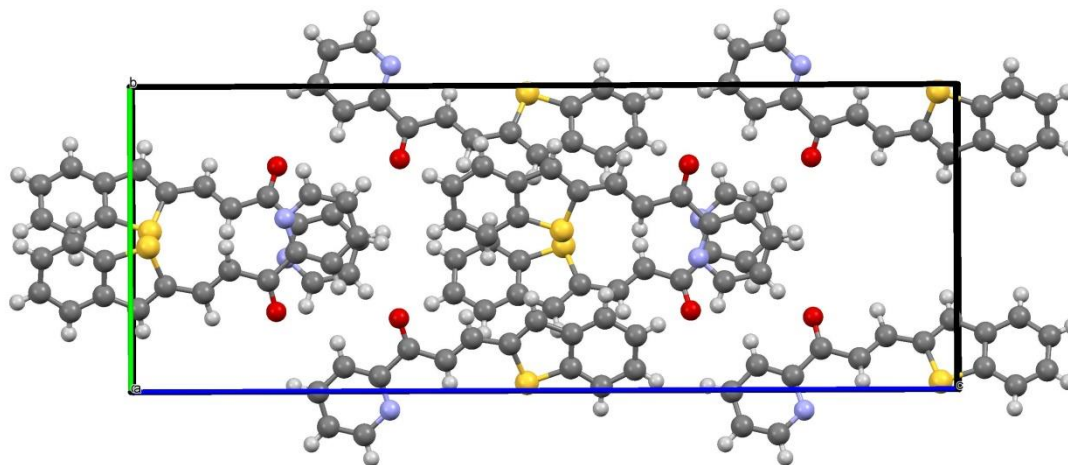


Figura 18. Celda unitaria de la (*E*)-3-(benzo[*b*]tiofen-2-il)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (**3b**) vista a lo largo del eje cristalográfico *a*.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Consideraciones generales

Las reacciones se siguieron mediante CCF en placas ALUGRAM SIL G/UV254 de MACHEREY-NAGEL; una vez eluidas, las placas fueron reveladas por exposición a una lámpara UV de onda corta. Los puntos de fusión fueron medidos en un equipo Barnstead Electrothermal 9300 y no están corregidos. Los experimentos de RMN fueron realizados en espectrómetros Varian Unity INOVA 300 y Varian MR-400. Los desplazamientos químicos son relativos a las señales del disolvente, fijadas en $\delta = 7.26$ ppm (RMN- ^1H) y $\delta = 77.00$ ppm (RMN- ^{13}C) para los experimentos en CDCl_3 y $\delta = 2.50$ ppm (RMN- ^1H) y $\delta = 39.52$ ppm (RMN- ^{13}C) para los experimentos en $\text{DMSO-}d_6$.

Los datos de espectrometría de masas y de infrarrojo fueron registrados en equipos Agilent Technologies MS TOF y PerkinElmer Spectrum 400, respectivamente. Los análisis elementales fueron realizados en un instrumento Thermofinnigan Flash 1112. Los datos de UV-Vis fueron determinados para soluciones del analito en un espectrofotómetro Thermo Scientific Evolution Array a una temperatura constante de 25 °C.

Procedimiento general de la condensación de Michael para la síntesis de las 2-azachalconas 3a-h.

A una suspensión de un aldehído aromático (**1a-h**, 10 mmol) y 2-acetilpiridina (**2**, 10 mmol) en metanol (15 mL) se le agregó a 0 °C NaOH_(ac) (10 mL, 1 M) gota a gota bajo agitación magnética. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el consumo total de las materias primas; el sólido formado se colectó, se lavó con agua y metanol fríos y se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema de elución apropiado, produciendo sólidos amarillo claro.

(E)-3-(9H-fluoren-2-il)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (3a). Punto de fusión: 126-127 °C (*de cloroformo/metanol*). Rendimiento: 54 %. FTIR-ATR (ν , cm⁻¹): 3043, 3006, 2899, 2792, 1666, 1599, 1324, 1216, 1030, 986, 765, 729, 676, 420. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.76 (ddd, $J = 4.7, 1.6, 0.9$ Hz, 1H, H-6'''), 8.35 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 8.21 (dt, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H, H-3'''), 8.03 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-3), 7.92 (s, 1H, H-1''), 7.87 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, H-4'''), 7.82 – 7.77 (m, 2H, H-5'', H-3''), 7.75 – 7.71 (m, 1H, H-4''), 7.56 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-8''), 7.48 (ddd, $J = 7.5, 4.7, 1.2$ Hz, 1H, H-5'''), 7.42 – 7.30 (m, 2H, H-6'', H-7''), 3.93 (s, 2H, H-9''). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 189.31 (C-1), 154.37 (C-2''), 148.79 (C-6''), 145.26 (C-3), 144.37 (C-4a'), 143.98 (C-8a'), 143.73 (C-8b'), 140.92 (C-4b'), 136.98 (C-4''), 133.73 (C-2'), 128.47 (C-4'), 127.5 (C-7'), 126.95 (C-6'), 126.77 (C-5''), 125.14 (C-1'), 125.07 (C-8'), 122.89 (C-3''), 120.4 (C-5'), 120.13 (C-3'), 119.9 (C-2), 36.76 (C-9'). EMAR (ESI-TOF⁺): m/z : [M+1] Observado: 298.1234, requerido para C₁₃H₁₃N₂O: 298.1226, error: 2.40 ppm.

(E)-3-(benzo[b]tiofen-2-il)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (3b). Rendimiento: 65 %. FTIR-ATR (ν , cm⁻¹): 3313, 3059, 3010, 1662, 1589, 1573, 1431, 1340, 1318, 1286, 1275, 1247, 1201, 1026, 995, 973, 791, 739, 725, 683, 559, 544, 507, 443. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): 8.76 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-6'''), 8.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-3'''), 8.13 (s, 2H, H-3/H-4), 7.87 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, H-4'''), 7.83 – 7.76 (m, 2H, H-4'', H-7''), 7.60 (s, 1H, H-3''), 7.49 (ddd, $J = 7.5, 4.7, 1.1$ Hz, 1H, H-5'''), 7.42 – 7.32 (m,

2H, H-5"/H-6"). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 188.96 (C-1), 153.95 (C-2""), 148.90 (C-6""), 140.86 (C-2"), 140.56 (C-7a"), 139.67 (C-3a"), 137.47 (C2/C3), 136.96 (C-4""), 129.83 (C-3"), 126.92 (C-5""), 126.33 (C5"/C6") 124.80 (C5"/C6") 124.47 (C-7"), 122.85 (C-3""), 122.49 (C-4""), 122.28 (C2/C3). Análisis elemental calculado para C₁₆H₁₁NOS: C, 72.43; H, 4.18; N, 5.28; S, 12.08; encontrado: C 72.00, H 3.56, N 5.43, S 11.52 %. EMAR (ESI-TOF⁺): *m/z*: [M+1] Observado: 266.0637, requerido para C₁₆H₁₂NOS: 266.0634, error: 1.26 ppm.

(*E*)-3-(benzofuran-2-il)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (**3c**). Rendimiento: 67 %. FTIR-ATR (ν , cm⁻¹): 3137, 3050, 3036, 3020, 3003, 2009, 1953, 1914, 1869, 1663, 1597, 1576, 1542, 1475, 1451, 1431, 1349, 1336, 1314, 1284, 1272, 1201, 1142, 1127, 1115, 1021, 994, 971, 949, 807, 791, 752, 691, 659, 618, 553, 516, 444. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.80 – 8.76 (m, 1H, H-6""), 8.38 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-2), 8.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-3""), 7.88 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H-4""), 7.80 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, H-3), 7.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 2H, H-5"" H-), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.07 (s, 1H, H-3"). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 189.14 (C-1), 155.71 (C-), 154.01 (C-2""), 153.43 (C-2"), 148.97 (C-6""), 136.97 (C-4""), 130.80 (C-3), 128.56 (C-), 126.94 (C-5""), 126.67 (C-), 123.30 (C-), 122.88 (C-3""), 121.78 (C-), 121.48 (C-2), 112.45 (C-), 111.51 (C-3"). EMAR (ESI-TOF⁺): *m/z*: [M+1] Observado: 250.0864, requerido para C₁₆H₁₂NO₂: 250.0863, error: 0.46 ppm.

(*E*)-1-(piridin-2-il)-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona (**3e**). Rendimiento: 62 %. FTIR-ATR (ν , cm⁻¹): 3316, 3073, 3081, 3060, 3016, 3004, 1663, 1588, 1575, 1510, 1464, 1420, 1364, 1332, 1312, 1287, 1235, 1215, 1196, 1149, 1025, 997, 875, 843, 794, 740, 705, 682, 585, 490. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.74 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H, H-6""), 8.17 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H, H-3""), 8.06 (s, 2H, H-2/H-3), 7.86 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H-4""), 7.47 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.3 Hz, 1H, H-5""), 7.44 – 7.42 (m, 1H, H-5"), 7.41 (dd, *J* = 3.7, 1.1 Hz, 1H, H-3"), 7.09 (dd, *J* = 5.0, 3.7 Hz, 1H, H-4"). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 189.07 (C-1), 154.13 (C-2""), 148.83 (C-6""), 140.87 (C-2"), 137.09 (C-2/C-3), 136.94 (C-4""), 132.10 (C-3"), 129.14 (C-5"), 128.23 (C-4"), 126.80 (C-5""), 122.81 (C-3""), 119.84 (C-2/C-3).

(E)-3-(5-bromotiofen-2-il)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (**3f**). Rendimiento: 55 %. FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3061, 3007, 1667, 1594, 1576, 1420, 1346, 1213, 1029, 994, 966, 783, 740, 680, 606, 490. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.72 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H, H-6 $''''$), 8.15 (dt, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H, H-3 $''''$), 7.98 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H-3), 7.90 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H-2), 7.85 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, H-4 $''''$), 7.47 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H, H-5 $''''$), 7.13 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-3 $''$), 7.04 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-4 $''$). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 188.85 (C-1), 153.92 (C-2 $''''$), 148.85 (C-6 $''''$), 142.48 (C-2 $''$), 136.98 (C-4 $''''$), 136.01 (C-2), 132.30 (C-3 $''$), 131.23 (C-4 $''$), 126.92 (C-5 $''''$), 122.82 (C-3 $''''$), 120.17 (C-3), 116.69 (C-5 $''$). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrNOS}$: C, 49.00; H, 2.74; Br, 27.16; N, 4.76; S, 10.90; encontrado: C 49.15, H 2.26, N 5.17, S 10.32%. EMAR (ESI-TOF $^+$): m/z : [M+1] Observado: 293.9584, requerido para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NOSBr}$: 293.9583, error: 0.38 ppm.

(E)-3-(5-nitrotiofen-2-il)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (**3g**). Rendimiento: 7 %. FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3393, 3108, 3060, 3012, 1583, 1568, 1533, 1504, 1468, 1428, 1400, 1366, 1330, 1268, 1074, 1052, 1038, 1011, 815, 787, 728, 489, 453. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.77 – 8.73 (m, 1H, H-6 $''''$), 8.27 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H-2), 8.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-3 $''''$), 7.94 – 7.83 (m, 3H, H-3, H-4 $''$, H-4 $''''$), 7.54 – 7.51 (m, 1H, H-5 $''''$), 7.31 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-3 $''$). RMN- ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 188.39 (C-1), 153.27 (C-2 $''''$), 152.25 (C-5 $''$), 149.02 (C-6 $''''$), 146.83 (C-2 $''$), 137.15 (C-4 $''''$), 134.49 (C-4 $''$), 129.54 (C-3 $''$), 129.02 (C-3), 127.40 (C-5 $''''$), 124.47 (C-2), 122.99 (C-3 $''''$). δ . Análisis elemental calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 55.38; H, 3.10; N, 10.76; S, 12.32; encontrado: C 55.10, H 2.66, N 10.81, S 12.29%.

(E)-3-(1-metil-pirrol-2-il)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (**3i**). Punto de fusión: 99.6-100.1 °C. Rendimiento: 92 %. FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3123, 3099, 1648, 1588, 1559, 1485, 1469, 1411, 1381, 1335, 1290, 1273, 1251, 1212, 1146, 1091, 1058, 1046, 1031, 994, 972, 860, 783, 742, 725, 629, 617, 535, 457. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8.71 (ddd, $J = 4.7, 1.5, 0.7$ Hz, 1H, H-6 $''''$), 8.17 (dt, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H, H-3 $''''$), 7.99 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-2), 7.91 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, H-3), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, H-4 $''''$), 7.44 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 1H, H-5 $''''$), 6.95 (dd, $J = 3.9, 1.3$ Hz, 1H, H-3 $''$), 6.83 – 6.80 (m, 1H, H-5 $''$), 6.23 – 6.20 (m, 1H, H-4 $''$), 3.79 (s, 3H, H-

6"). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 188.97 (C-1), 154.67 (C-2"), 148.68 (C-6"), 136.84 (C-4"), 132.28 (C-3), 130.63 (C-2'), 128.07 (C-5'), 126.43 (C-5"), 122.66 (C-3"), 115.5 (C-2), 113.63 (C-3'), 109.82 (C-4'), 34.47 (C-6'). Análisis elemental calculado para C₁₃H₁₂N₂O: C, 73.56, H, 5.70, N 13.20; encontrado: C 73.55, H 5.36, N 13.37%. EMAR (ESI-TOF⁺): *m/z*: [M+1] Observado: 213.1026, requerido para C₁₃H₁₃N₂O: 213.1022, error: 1.63 ppm.

(E)-3-(1-metil-indol-3-il)-1-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (**3j**). Punto de fusión: 147.1-148.8 °C. Rendimiento: 80 %. FTIR-ATR (ν, cm⁻¹): 3105, 3050, 3003, 2896, 1655, 1587, 1576, 1559, 1526, 1473, 1460, 1372, 1346, 1313, 1288, 1259, 1216, 1184, 1162, 1130, 1074, 1049, 1031, 999, 846, 837, 795, 780, 736, 687, 642, 617, 552, 482, 421. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.76 (ddd, *J* = 4.7, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 8.24 – 8.19 (m, 2H), 8.16 – 8.11 (m, 1H), 7.86 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 3H), 3.82 (s, 3H). Análisis elemental calculado para C₁₇H₁₄N₂O: C, 77.84; H, 5.38; N, 10.68; encontrado: C 77.39, H 5.19, N 10.95%. RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 189.42, 155.04, 148.72, 138.41, 138.15, 136.77, 134.50, 126.39, 126.26, 123.07, 122.63, 121.52, 121.04, 115.72, 113.49, 109.92, 33.22. EMAR (ESI-TOF⁺): *m/z*: [M+1] Observado: 263.1183, requerido para C₁₇H₁₅N₂O: 263.1179, error: 1.64 ppm.

Procedimiento optimizado para la obtención de 3g. A una suspensión de 5-nitrotiofen-2-il-carboxaldehído (1.3105 g, 8.3 mmol) en etanol (10 mL) se le agregó NaOH (ac) a 0°C gota a gota seguido por la adición de 2-acetilpiridina (0.94 mL, 8,34 mmol) a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos más, tras lo cual se colectó el sólido rojo formado, se lavó con agua y etanol fríos. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna, empleando una mezcla hexanos/acetato de etilo 9/1 como sistema de elución rindiendo 1.3746 g (5.3 mmol, 63 %) de **3g** como un sólido amarillo.

Síntesis de yoduro de 1-(2-oxo-2-(piridin-2-il)etil)piridinio (4). A una solución de yodo (6.0 g, 23.8 mmol) en piridina (35 mL) se le agregó 2-acetilpiridina (**2**) (2.7, 23.8 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera y a temperatura de reflujo

durante 2 horas. El sólido café obtenido fue colectado, lavado con cloruro de metileno (2x50 mL), coevaporado con tolueno (3x20 mL) para remover la piridina residual y secado al vacío para rendir 5.85 g (17.9 mmol, 75 %) de un sólido gris cristalino. Punto de fusión: 189-190 °C. FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3403, 3262, 3168, 3084, 3054, 3010, 2878, 2809, 1711, 1631, 1584, 1483, 1460, 1438, 1414, 1356, 1332, 1294, 1265, 1228, 1213, 1195, 1147, 1087, 1057, 979, 952, 785, 760, 736, 691, 669, 620, 572. RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.03 (dd, $J = 6.6, 1.3$ Hz, 2H, H-1), 8.88 (ddd, $J = 4.8, 1.6, 1.1$ Hz, 1H, H-10), 8.74 (tt, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H, H-3), 8.31 – 8.27 (m, 2H, H-2), 8.14 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H, H-8), 8.07 (dt, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H, H-7), 7.84 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.3$ Hz, 1H, H-9), 6.52 (s, 2H, H-4). RMN- ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 192.05 (C-5), 150.82 (C-6), 150.18 (C-10), 146.96 (C-3), 146.75 (C-1), 138.81 (C-8), 129.91 (C-9), 128.36 (C-2), 122.92 (C-7), 67.18 (C-4). EMAR (ESI-TOF $^+$) m/z : [M-I] Observado: 199.0869, requerido para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: 199.0866, error: 1.48 ppm.

Síntesis de 5-((trimetilsilil)etinil)tiofen-2-il-carboxaldehído (1h). A una disolución en agitación de 5-bromotiofeno-2-carboxaldehído (**1**) (2.0652 g, 10.81 mmol), CuI (0.2057 g, 1.08 mmol) y Pd(PPh $_3$) $_2$ Cl $_2$ (0.379 g, 0.54 mmol) en THF (60 mL), se le agregó etiniltrimetilsilano (3.1 mL, 21.4 mmol) y (*i*Pr) $_2$ NH (2.5 mL, 17.84 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas en atmósfera de N $_2$ y se dejó con calentamiento moderado toda la noche, tras lo cual se evaporó el disolvente y el crudo se redisolvió en CH $_2$ Cl $_2$ (80 mL), se lavó con NH $_4$ Cl $_{(\text{sat})}$ (2 x 30 mL), H $_2$ O (2 x 30 mL) y NaCl $_{(\text{sat})}$ (2 x 30 mL), se secó con Na $_2$ SO $_{4(\text{anh})}$ y se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna empleando una mezcla hexanos/acetato de etilo 9/1 a gradiente, con lo que se obtuvo 1.9656 g (9.4 mmol, 87 %) de **3** como un sólido naranja claro. Punto de fusión: 46.3 - 47.3 °C (*de hexanos/acetato de etilo*). RMN- ^1H (300 MHz, CDCl $_3$): δ 9.85 (s, 1H, H-1), 7.62 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-3), 7.26 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-4), 0.27 (s, 9H, H-8).

Síntesis de 2,2':6',2''-terpiridinas.

Método I. A una mezcla de una 2-azachalcona (**3a-g**, 5 mmol), **4** (5 mmol) y NH₄OAc (65 mmol) se le agregó etanol (20 mL) y la reacción se mantuvo en temperatura de reflujo hasta el consumo total de las materias primas. El sólido amarillo resultante se colectó, lavó con agua y metanol fríos y se recristalizó empleando un sistema de disolventes adecuado.

4'-(9H-fluoren-2-il)-2,2':6',2''-terpiridina (5a). Punto de fusión: 215.4-216.0 °C. Rendimiento: 83 %. FTIR-ATR (ν , cm⁻¹): 3056, 3009, 2905, 2852, 1600, 1582, 1566, 1541, 1465, 1439, 1400, 1391, 826, 790, 771, 733, 685. UV-Vis (CHCl₃) $\lambda_{\text{máx}}$ (nm): 255, 298, 315. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.80 (s, 2H, H-7), 8.75 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.8 Hz, 2H, H-1), 8.69 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 2H, H-4), 8.10 (d, J = 0.8 Hz, 1H, H-1''), 7.95 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H, H-3''), 7.90-7.86 (m, 3H, H-2, H-4''), 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-5''), 7.58 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-8''), 7.41 (t, J = 7.1 Hz, 1H, H-6''), 7.37-7.32 (m, 3H, H-2, H-7''), 3.99 (s, 2H, C-9''). RMN-¹³C δ (100 MHz, CDCl₃): 36.95 (C-9''), 118.76 (C-7), 120.20-120.23 (2 sobrepuestas, C-4'' y C-5''), 121.36 (C-4), 123.77 (C-2), 123.92 (C-1''), 125.12 (C-8''), 126.21 (C-3''), 126.87 (C-6''), 127.10 (C-7''), 136.83 (C-2''), 136.86 (C-3), 141.13 (C-4b''), 142.62 (C-4a''), 143.72 (C-8a''), 143.94 (C-8b''), 149.09 (C-1), 150.48 (C-8), 155.84 (C-6), 156.31 (C-5). EMAR (ESI-TOF⁺): m/z : [M+1] Observado: 398.1656, requerido para C₂₈H₂₀N₃: 398.1652, error: 1.10 ppm.

4'-(benzo[b]tiofen-2-il)-2,2':6',2''-terpiridina (5b). Punto de fusión: 203.4-204.1 °C. Rendimiento: 64 %. FTIR-ATR (ν , cm⁻¹): 3052, 3016, 1978, 1949, 1921, 1878, 1784, 1684, 1601, 1581, 1567, 1548, 1465, 1397, 1267, 1187, 1071, 886, 839, 788, 746, 737, 724, 690, 656, 634, 623, 573, 552, 502, 468, 429, 404. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.79 – 8.71 (m, 4H), 8.63 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 7.40-7.33 (m, 4H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): 156.05, 155.83, 149.08, 143.35, 141.64, 140.24, 140.06, 136.83, 125.22, 124.70, 124.21, 123.91, 122.46, 122.42, 121.30, 117.64. Análisis elemental calculado para C₂₃H₁₅N₃S: C, 75.59; H, 4.14; N, 11.50; S, 8.77; encontrado: C 75.32, H 3.66, N

11.56, S 8.11%. EMAR (ESI-TOF⁺): *m/z*: [M+1] Observado: 366.1064, requerido para C₂₃H₁₆N₃S: 366.1059, error: 1.29 ppm.

4'-(benzofuran-2-il)-2,2':6',2''-terpiridina (5c). Punto de fusión: 173.9-175.1 °C. Rendimiento: 60 %. FTIR-ATR (ν , cm⁻¹): 3045, 3010, 2935, 1971, 1939, 1900, 1863, 1778, 1660, 1604, 1584, 1565, 1542, 1468, 1454, 1441, 1399, 1265, 1257, 1197, 1169, 1113, 1056, 1037, 989, 939, 882, 790, 746, 739, 675, 658, 572, 429, 409. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.87 (s, 2H), 8.76 (d, *J* = 3.7 Hz, 2H), 8.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.63 (dd, *J* = 18.2, 7.9 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.41–7.22 (m, 4H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 155.94, 155.83, 155.23, 153.57, 149.06, 139.32, 136.76, 128.65, 125.44, 123.86, 123.16, 121.52, 121.21, 115.97, 111.54, 105.18. EMAR (ESI-TOF⁺): *m/z*: [M+1] Observado: 350.1289, requerido para C₂₃H₁₆N₃O: 350.1288, error: 0.26 ppm.

4'-(tiofen-2-il)-2,2':6',2''-terpiridina (5e). Rendimiento: 75 %. FTIR-ATR (ν , cm⁻¹): 3053, 3015, 1600, 1582, 1567, 1548, 1465, 1446, 1427, 1397, 1367, 1266, 1233, 1149, 1123, 1093, 1074, 1057, 1044, 1012, 987, 885, 788, 704, 621, 567, 496, 467, 407. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.74 (ddd, *J* = 4.8, 1.6, 0.8 Hz, 2H), 8.69 (s, 2H), 8.64 (dt, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 2H), 7.86 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.77 (dd, *J* = 3.7, 1.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 2H), 7.17 (dd, *J* = 5.0, 3.7 Hz, 1H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 156.05, 156.02, 149.10, 143.40, 141.88, 136.80, 128.24, 127.06, 125.78, 123.85, 121.30, 117.13. EMAR (ESI-TOF⁺): *m/z*: [M+1] Observado: 316.0904, requerido para C₁₉H₁₄N₃S: 316.0903, error: 0.48 ppm.

4'-(5-bromotiofen-2-il)-2,2':6',2''-terpiridina (5f). Punto de fusión: 227.1-228.0 °C. Rendimiento: 55 %. FTIR-ATR (ν , cm⁻¹): 3135, 3094, 3059, 3017, 2938, 1600, 1582, 1566, 1531, 1467, 1446, 1427, 1398, 879, 868, 780, 771, 739, 726, 492). UV-Vis (CH₂Cl₂) $\lambda_{\text{máx}}$ (nm): 235, 252, 287. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 2H, H-1), 8.62 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 2H, H-4), 8.59 (s, 2H, H-7), 7.87 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 2H, H-3), 7.52 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-3''), 7.35 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 2H, H-2), 7.12 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-4''). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃):

δ 114.24 (C-5"), 116.64 (C-7), 121.28, (C-4), 123.97 (C-2), 125.94 (C-3"), 131.16 (C-4"), 136.84 (C-3"), 142.48 (C-2"), 143.30 (C-8), 149.13 (C-1), 155.81 (C-5), 156.20 (C-6). Análisis elemental calculado para C₁₉H₁₂BrN₃S: C, 57.88; H, 3.07; Br, 20.27; N, 10.66; S, 8.13; encontrado: C 57.94, H 2.75, N 10.74, S 7.60%. EMAR (ESI-TOF⁺) m/z: [M+1] observado: 394.0009, requerido para C₁₉H₁₃N₃SBr: 394.0008, error: 0.11 ppm.

4'-(5-nitrotiofen-2-il)-2,2':6',2''-terpiridina (5g). Rendimiento: 94 %. FTIR-ATR (ν , cm⁻¹): 3393, 3108, 3060, 3012, 1600, 1583, 1568, 1533, 1504, 1468, 1453, 1428, 1400, 1366, 1331, 1268, 1011, 882, 815, 787, 741, 728, 687, 489, 453. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.74 – 8.69 (m, 2H), 8.67 (s, 2H), 8.62 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.88 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 156.62, 155.15, 151.89, 149.19, 148.75, 141.02, 136.96, 129.24, 124.65, 124.29, 121.29, 117.09. EMAR (ESI-TOF⁺): m/z: [M+1] Observado: 361.0754, requerido para C₁₉H₁₃N₄O₂: 361.0754, error: 0.002 ppm.

Método II. A una disolución en agitación de un aldehído aromático (8 mmol) en etanol (20 mL) se le agregó una disolución de 2-acetilpiridina (**2**, 16 mmol) y KOH (16 mmol) en etanol (13 mL) previamente agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos más, tras lo cual se agregó NH₄OH_(ac) (25%, 16 mL) y la reacción se reflujo durante la noche. Una vez consumidas las materias primas, se colectó el precipitado formado, se lavó con agua y etanol frío y el crudo se purificó por cromatografía en columna empleando un sistema de elución adecuado.

3-([2,2':6',2''-terpiridin]-4'-il)-9-etil-carbazol (5d). Sólido amarillo cristalino. Rendimiento: 42 %. FTIR-ATR (ν , cm⁻¹): 3054, 3017, 2973, 2932, 1594, 1582, 1567, 1468, 1235, 790, 742, 732. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.88 (s, 2H, H-7), 8.78 (ddd, J = 4.7, 1.6, 0.8 Hz, 2H, H-1), 8.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-4), 8.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H, H-4'), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-5"), 8.06 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H, H-2'), 7.89 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H, H-3), 7.51 (td, J = 7.5, 6.9, 1.0 Hz, 1H, H-7"),

sobrepuesta con H-1'') 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-1''), sobrepuesta con H-7'') 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8''), 7.35 (ddd, $J = 7.4, 4.8, 1.1$ Hz, 2H, H-2), 7.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-6''), 4.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-10'), 1.46 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-11'). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 156.50 (C-5), 155.72 (C-6), 151.08 (C-8), 149.03 (C-1), 140.45 (C-9a''), 140.39 (C-8a''), 136.78 (C-3), 129.07 (C-3''), 125.96 (C-7''), 125.14 (C-2'), 123.65 (C-2), 123.48 (C-4a''), 123.06 (C-4b''), 121.38 (C-4), 120.75 (C-5''), 119.41 (C-4'), 119.22 (C-6''), 118.68 (C-7), 108.71 (C-8'') 108.63 (C-1'), 37.64 (C-10'), 13.80 (C-11'). EMAR (ESI-TOF⁺): m/z : [M+1] Observado: 427.1920, requerido para C₂₉H₂₃N₄: 427.1917, error: 0.75 ppm.

4'-(5-etiniltiofen-2-il)-2,2':6',2''-terpiridina (5h). Sólido blanco. Punto de fusión: 187.4 -189.1 °C. Rendimiento: 44 %. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 0.9$ Hz, 2H, H-1), 8.68 – 8.57 (m, 4H, H-4, H-7), 7.88 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 2H, H-3), 7.63 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-10), 7.37 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 2H, H-2), 7.32 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-11), 3.46 (s, 1H, H-14).

5.2 Métodos computacionales

Las moléculas fueron optimizadas en fase gas empleando el paquete computacional Gaussian 09,¹³ usando el funcional B3LYP y diversas bases de cálculo. La estimación de las geometrías de equilibrio partió de los datos de difracción de Rayos-X de monocristal para los compuestos **3a**, **3b**, **4** y **5a-d**. Para el compuesto **4** se encontró que las vibraciones moleculares eran predichas con mayor precisión a un nivel de teoría ω B97XD/LANL2DZ, por lo que se usó en la determinación de sus propiedades electrónicas. La ausencia de frecuencias negativas confirmó en todos los casos que las geometrías optimizadas fueran estados estacionarios. Los cálculos TD-DFT fueron realizados en disolución de cloroformo, con pequeñas diferencias (máx 5 nm) encontradas entre las transiciones experimentales y calculadas. Los programas Avogadro¹⁴ y Gaussview¹⁵ fueron usados para preparar las ilustraciones.

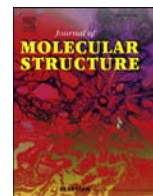
6. CONCLUSIONES

- La serie de ligantes de 2,2':6'',2'''-terpiridina **5a-d** fue sintetizada satisfactoriamente y caracterizada mediante técnicas espectroscópicas que incluyeron estudios de difracción de rayos-X (DR-X) de monocristal para **5b** y **5c**. A partir del estudio de sus propiedades electrónicas empleando un acercamiento teórico-experimental, se determinó que **5d** es el ligante de la serie más prometedor para emplearse en la síntesis de complejos de nitrosil-rutenio con una liberación fotoinducida de radicales NO· eficiente.
- Con base en las propiedades optoelectrónicas y ONL estimadas computacionalmente para **5a-d**, se espera que la liberación de radicales NO· de sus complejos de nitrosilrutenio se efectúe eficientemente en la zona terapéutica (600-1300 nm) vía absorción de dos fotones.
- Por otra parte, el estudio conformacional de esta primera serie de compuestos mostró que la introducción de anillos de benzotiofeno (**5b**) y benzofurano (**5c**) induce una mayor planaridad en los ligantes. El uso de estos sustituyentes como puentes π entre grupos electrodonadores y el núcleo de terpiridina constituye una nueva estrategia para el diseño racional de ligantes de terpiridina con propiedades electrónicas mejoradas. La síntesis y caracterización de análogos más simples con anillos de tiofeno no (compuestos **5e-h**) también fue explorada satisfactoriamente.
- Un análisis similar, partiendo de la estructura cristalina de la sal de piridinio **4**, mostró que ésta constituye un buen sistema *push-pull*, con un valor de β estimado tres veces mayor al de la urea.
- La serie de 2-azachalconas **3a-j** fueron sintetizadas y caracterizadas. Estudios de DR-X para seis de estos precursores permitieron realizar un análisis conformacional detallado apoyado por estudios de RMN.
- Dada la simplicidad en la síntesis de estos compuestos y la baja absorción lineal en el visible que presentan, es conveniente continuar los estudios de sus propiedades ONL, particularmente del derivado **3b** que podría presentar estos fenómenos en el estado sólido.

7. REFERENCIAS

1. Murti, Y.; Vijayan, C., *Essentials of Nonlinear Optics*. John Wiley & Sons Ltd: Reino Unido, 2014.
2. Ravindra, H. J.; Chandrashekar, K.; Harrison, W. T. A.; Dharmaprakash, S. M., Structure and NLO property relationship in a novel chalcone co-crystal. *Applied Physics B* **2008**, *94* (3), 503-511.
3. Verbiest, T.; Elshocht, S. V.; Kauranen, M.; Hellemans, L.; Snauwaert, J.; Nuckolls, C.; Katz, T. J.; Persoons, A., Strong enhancement of nonlinear optical properties through supramolecular chirality. *Science* **1998**, *282* (913).
4. Huang, J. Y.; Liao, C. L.; Whang, W. T.; Chang, C. J., Thermal Stability of Second-Order Nonlinearity in Poled Polymeric Films. *Jpn. J. Appl. Phys.* **1995**, *34*, 139.
5. Kaiser, W.; Garrett, C. G. B., Two-Photon Excitation in CaF₂: Eu²⁺. *Phys. Rev. Lett.* **1961**, *7* (6).
6. Maiman, T. H., Stimulated Optical Radiation in Ruby. *Nature* **1960**, *187*, 493-494.
7. Boyd, R. W., *Nonlinear Optics*. 3a ed.; Academic Press: Burlington, MA, 2008.
8. Jazbinsek, M.; Mutter, L.; Gunter, P., Photonic Applications With the Organic Nonlinear Optical Crystal DAST. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics* **2008**, *14* (5), 1298-1311.
9. (a) Akl, J.; Sasaki, I.; Lacroix, P. G.; Malfant, I.; Mallet-Ladeira, S.; Vicendo, P.; Farfan, N.; Santillan, R., Comparative photo-release of nitric oxide from isomers of substituted terpyridinenitrosylruthenium(ii) complexes: experimental and computational investigations. *Dalton Transactions* **2014**, *43* (33), 12721-12733; (b) Akl, J.; Billot, C.; Lacroix, P. G.; Sasaki, I.; Mallet-Ladeira, S.; Malfant, I.; Arcos-Ramos, R.; Romero, M.; Farfan, N., Molecular materials for switchable nonlinear optics in the solid state, based on ruthenium-nitrosyl complexes. *New Journal of Chemistry* **2013**, *37* (11), 3518-3527.
10. Hamblin, M. R.; Demidova, T. N. In *Mechanisms of low level light therapy*, Proc. SPIE, 2006; pp 614001-614001-12.

11. Zecher, W.; Kröhnke, F., Eine neue Synthese substituierter Pyridine, I. Grundzüge der Synthese. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 690-697.
12. Bernstein, J.; Davis, R. E.; Shimoni, L.; Chang, N.-L., Patterns in Hydrogen Bonding: Functionality and Graph Set Analysis in Crystals. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34* (15), 1555-1573.
13. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2009.
14. Hanwell, M. D.; Curtis, D. E.; Lonie, D. C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G. R., Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J. Cheminform.* **2012**, *4* (17).
15. Dennington, R.; Keith, T.; Millam, J. *GaussView 5.0*, Semichem Inc.: Shawnee Mission, KS, 2009.



On the molecular structure of (*E*)-3-(9*H*-fluoren-2-yl)-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one, theoretical calculations and SXRD studies



Pablo Labra-Vázquez^a, Alejandra Zaavik Lugo-Aranda^a,
Mauricio Maldonado-Domínguez^a, Rafael Arcos-Ramos^{b, **},
María del Pilar Carreon-Castro^b, Rosa Santillan^c, Norberto Farfán^{a, *}

^a Facultad de Química, Departamento de Química Orgánica, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 México, D.F., Mexico

^b Departamento de Química y Radioquímica, Instituto de Ciencias Nucleares, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 México, D.F., Mexico

^c Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Apdo. Postal 14-740, 07000 México, D.F., Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 April 2015

Received in revised form

6 August 2015

Accepted 9 August 2015

Available online 12 August 2015

Keywords:

Chalcone

NMR spectroscopy

X-Ray diffraction

DFT

AIM

ABSTRACT

The azachalcone, (*E*)-3-(9*H*-fluoren-2-yl)-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one (C₂₁H₁₅NO) (**3**) was synthesized by classical Claisen–Schmidt condensation reaction. An *E*-configuration was confirmed through single-crystal X-Ray diffraction studies; crystallizing in monoclinic space group P 2₁/c, with unit cell parameters a = 16.115 Å (3), b = 12.277 Å (3), c = 7.6884 Å (15) and Z = 4. Our approach to correlate the experimental molecular structure with the NMR assignment of this azachalcone comprised DFT computations of magnetic shielding, coupled with 2D-NMR spectroscopy. With a correlation of R² = 0.9965 between experimental and computed ¹³C-NMR chemical shifts, this strategy allowed the full ¹³C assignment of the azachalcone π-system. The molecular structure was topologically analyzed within the framework of the quantum theory of atoms in molecules; π-stacking and donor-acceptor π contacts are involved in the crystal packing of (*E*)-3-(9*H*-fluoren-2-yl)-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one (**3**).

© 2015 Published by Elsevier B.V.

1. Introduction

Chalcones are a family of naturally-occurring compounds with interesting biological properties such as antioxidant, antitumor, antiinflammatory, antiviral and bactericidal [1–5]. Their N-analogs, azachalcones, have shown activity against *M. tuberculosis* [6] and other pathogens [7–9]. Chalcones and analogs can be synthesized via Claisen–Schmidt condensation between aromatic aldehydes and arylketones under acid [10,11] or basic [12] conditions. In general, chalcones can participate in photochemical cycloadditions [13,14], behave as Michael acceptors in diverse synthetic transformations [15–17], and have found application as fluorescent probes [18] and as optical materials [19].

Structurally, chalcones possess an α,β-unsaturated ketone moiety which, as a polar π system, is expected to display nonlinear optical (NLO) response. These cross-conjugated systems exhibit an

axis for charge-transfer processes to occur upon photoexcitation, with an increase in electric dipole as the corresponding excited state is reached. Electron delocalization across this enone sub-molecular fragment is reflected by their molecular polarizability and hyperpolarizability. Weak hydrogen-bonding interactions have been found to stabilize non-centrosymmetric packing of chalcones in the solid-state, conferring a quadratic NLO response to the resulting crystals [20–22].

We recently reported the use of azachalcones as chemical intermediates in the synthesis of 2,2':6',2''-terpyridines, a family of tridentate ligands whose coordination behavior towards Ru(II) has shown promising results in the photoinduced release of nitric oxide [23,24]. Herein we report the synthesis, full NMR characterization and theoretical studies of (*E*)-3-(9*H*-fluoren-2-yl)-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one based on its crystalline structure.

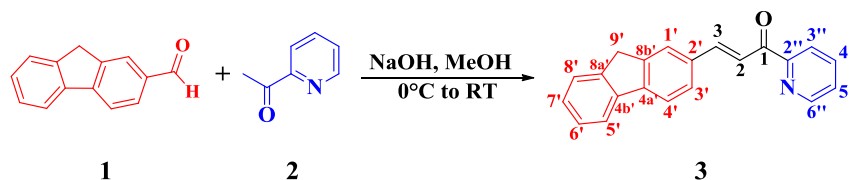
2. Results and discussion

Synthesis and NMR characterization. Claisen–Schmidt condensation between 9*H*-fluorene-2-carbaldehyde (**1**) and 2-acetylpyridine (**2**) afforded the corresponding azachalcone (**3**) in moderate yield (Scheme 1). The observed peak at *m/z* 298.1234

* Corresponding author.

** Corresponding author.

E-mail addresses: rafaelarcos84@gmail.com (R. Arcos-Ramos), norberto.farfán@gmail.com (N. Farfán).



Scheme 1. Claisen–Schmidt synthesis of azachalcone 3.

from high resolution mass spectrometric analysis was in accordance with the expected molecular ion (see SI).

The presence of compound **3** was corroborated by solution NMR experiments as shown in Fig. 1, where the ^1H -NMR spectrum showed a singlet at $\delta = 3.93$ ppm, corresponding to the hydrogen atoms of the methylene fragment (H-9'). Double signals at $\delta = 8.35$ (H-2) and 8.03 ppm (H-3), with coupling constants of $^3J_{\text{H-H}} = 16.0$ Hz, confirmed the *E*-configuration of the double bond. The four signals at $\delta = 8.76$ (H-6''), 8.21 (H-3''), 7.87 (H-4'') and 7.48 ppm (H-5'') evidenced the incorporation of the pyridine ring.

The ^{13}C -NMR spectrum for azachalcone **3** showed the characteristic signal for the methylene fragment at $\delta = 36.8$ ppm (C-9'). The presence of the α,β -unsaturated ketone moiety was corroborated with the signals at $\delta = 189.4$ (C-1), 145.3 (C-3) and 119.9 ppm (C-2); the unshielded C-3 signal reflects the local electronic polarization from the double bond towards the carbonyl oxygen.

Our approach towards the assignment of the spectral signals obtained through ^1H and ^{13}C -NMR consisted on 2D-NMR experiments, including COSY and HSQC/HMBC as complementary studies for the homonuclear techniques. The ambiguity in the assignment of the ^{13}C chemical shifts of quaternary carbons C-4a', C-4b', C-8a'

and C-8b' was circumvented by taking into account that, given their lack of covalently bonded hydrogens, the relative intensities between those signals is determined by the differences in the corresponding magnetic dipolar interactions of the nuclei. Thus, the spatial proximity of quaternary carbons C-8a' and C-8b' with the methylene fragment H-9', decreases the relaxation time for those nuclei, producing an enhanced intensity of their signals with respect to those corresponding with C-4a' and C-4b', allowing the unequivocal assignment of the chemical shifts, as previously reported Stothers on related fluorine derivatives [25]. Such approach was correlated with the scalar coupling of those nuclei with neighboring hydrogens as evidenced in the HMBC spectrum of compound **3** (Fig. 2).

The HMBC spectrum also showed through-bond communication between the different nuclei belonging to the fluorene and enone fragments (Fig. 3a). This polarized π -scaffold involving an electron donor and an enone moiety is a common structural motif among chalcones that has been used to build efficient organic systems suitable for nonlinear optics. Their NLO performance in the solid state has been attributed to the quasi-planarity of the system [26]. Moreover, the COSY spectrum of **3** showed scalar coupling

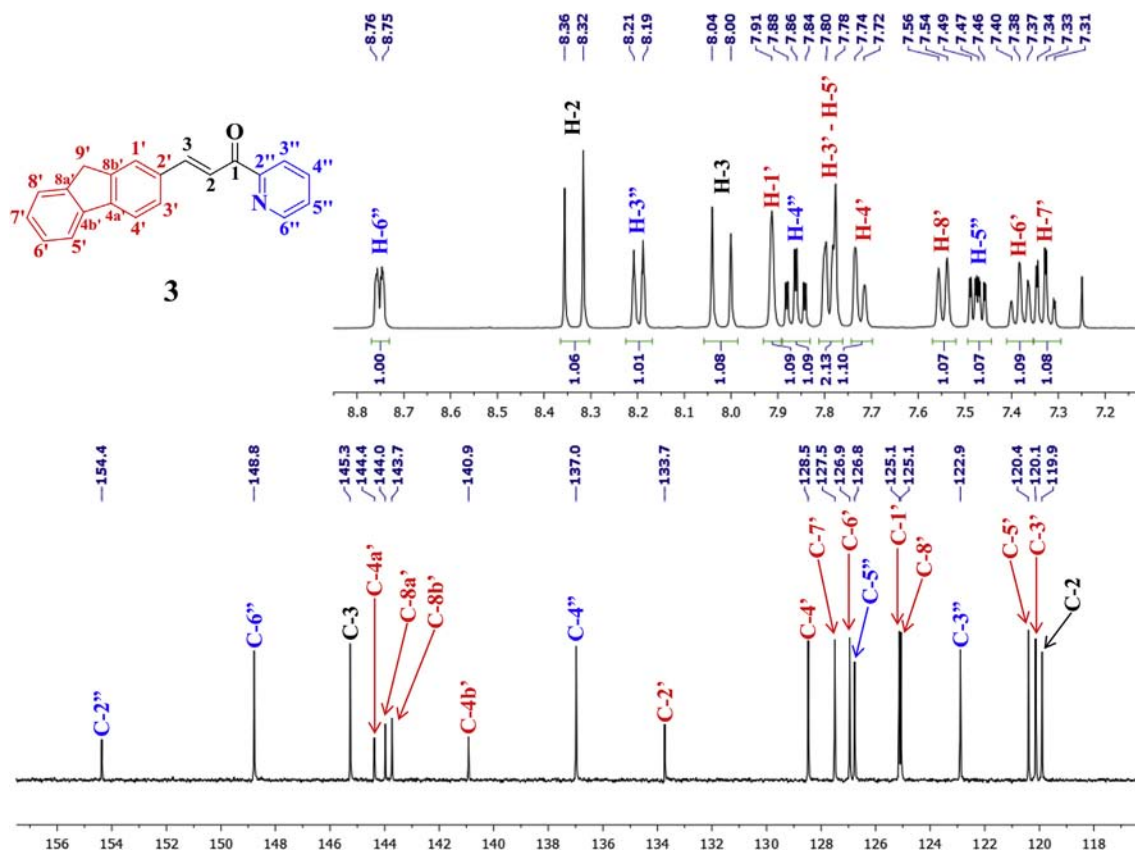


Fig. 1. Solution NMR spectra for compound **3** in CDCl_3 . Chemical shifts for both ^1H (top, 400 MHz) and ^{13}C (bottom, 100 MHz) are reported in ppm.

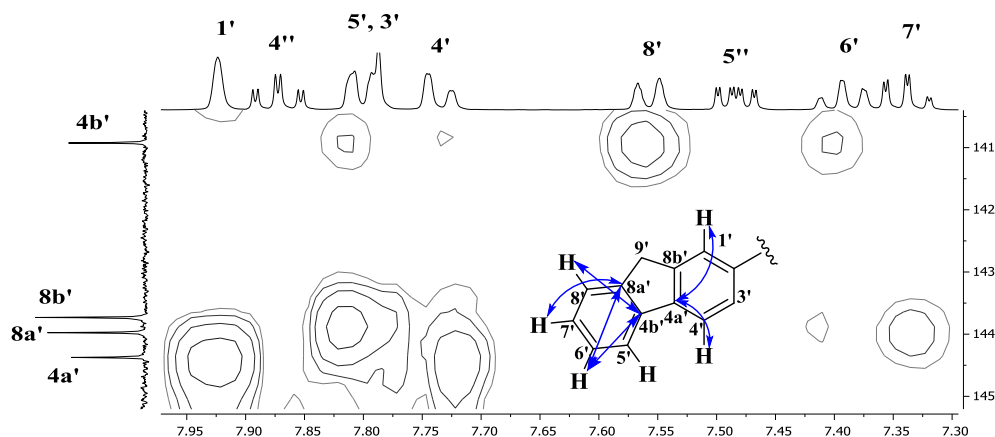


Fig. 2. HMBC correlations (^1H – ^{13}C) observed for quaternary carbons present in the fluorene moiety of compound **3** (CDCl_3).

between H-9' with hydrogens H-1', H-3', H-4', H-6' and H-8' (Fig. 3b). Since transmission of spin states in this experiment propagates through bonding electrons, the observed interactions are indicative of hyperconjugation involving the σ -bonding orbitals between C-9' and both H-9' hydrogens and the fluorene π -system. This effect is most likely observed due to the efficient overlapping of the involved bonding orbitals due to the lack of conformational freedom. Also, the cyclopentane ring strain has been proved to enhance the regioselectivity of electrophilic additions at C-2' [27] and may constitute an attractive way to build *push*–*pull* systems based on the introduction of strong σ -donors at C-9'.

In order to confirm the full NMR assignment of compound **3**, a DFT computation of ^{13}C magnetic shielding was performed (Table 1). The geometry of the molecule was optimized using the hybrid B3LYP functional with the 6-31 + G(d) basis set; the resulting structure was used as input geometry and the GIAO method was chosen with the flexible basis set 6-311 + G(2d,p), using the same functional [28]. The computation was performed using the implicit polarizable continuum model, PCM, with chloroform as solvent.

The correlation between experimental and computed values is shown in Fig. 4. All computations were performed using the

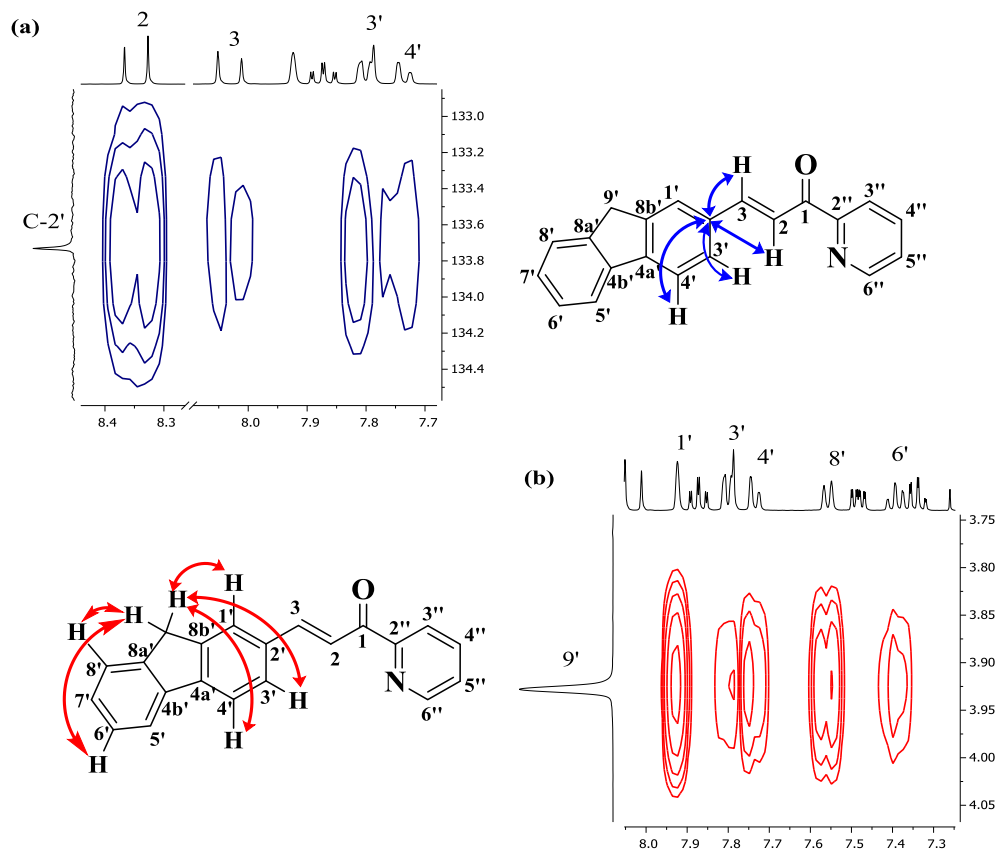


Fig. 3. 2D-NMR correlations (CDCl_3) between (a) C-2' with double-bond and fluorene hydrogens (top, blue), and (b) H-9'methylene hydrogens with fluorene hydrogens (bottom, red). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

Table 1

^{13}C Chemical shifts for **3** (CDCl_3 , 100 MHz). Calculated chemical shifts for ^{13}C signals, along with the deviation from the experimental values (Dv) and the corresponding mean unsigned error (MUE) are listed.

Atom#	^{13}C (δ , ppm) Experimental	^{13}C (δ , ppm) DFT	Dv (ppm)
1	189.31	195.48	6.17
2	119.90	121.41	1.51
3	145.26	154.75	9.49
1'	125.14	136.96	11.82
2'	133.73	140.35	6.62
3'	120.13	130.62	10.49
4'	128.47	125.17	-3.3
4a'	144.37	153.07	8.7
4b'	140.92	148.18	7.26
5'	120.40	125.83	5.43
6'	126.95	132.76	5.81
7'	127.50	133.73	6.23
8'	125.07	130.72	5.65
8a'	143.98	153.52	9.54
8b'	143.73	152.39	8.66
9'	36.76	41.14	4.38
2''	154.37	161.80	7.43
3''	122.89	128.94	6.05
4''	136.98	143.14	6.16
5''	126.77	132.53	5.76
6''	148.79	155.58	6.79
MUE (ppm)			6.51

Gaussian '09 software [29]. It can be seen that the DFT method employed overestimates the absolute values of chemical shift for ^{13}C -NMR as frequency increases. Nonetheless, the correlation between experimental and DFT values is high ($R^2 > 0.99$), suggesting an acceptable assignment of chemical shifts to the different ^{13}C nuclei in the non-symmetric, sp^2 hydrocarbon-skeleton of azachalcone **3**.

2.1. Single X-Ray diffraction studies and DFT structural analysis

Crystals of (*E*)-3-(9*H*-fluoren-2-yl)-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one were grown by slow evaporation of ethyl acetate solutions in open glass vials, the intensity data were collected on an Oxford Diffraction Gemini "A" diffractometer with a CCD area detector ($\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$, monochromator: graphite) source equipped with a sealed tube X-ray source at 293 K. CrysAlisPro and CrysAlis RED [30] software packages were used for data collection and data integration. Collected data were corrected for absorbance by using Analytical numeric absorption correction [31] using multifaceted crystal model based on expression upon the Laue symmetry using

equivalent reflections. Structure solution and refinement were carried under the WinGX [32] environment, using SHELXS-97 and SHELXL-97 [33] programs. Full-matrix squares refinement was carried out by minimizing $(\text{Fo}^2 - \text{Fc}^2)^2$. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. The programs Mercury [34] and ORTEP-3 [35] were used to prepare artwork representations. Molecular structure of compound **3** was solved in the monoclinic space group $P 2_1/c$ with four molecules per unit cell. Table 2 lists the crystallographic data for the compound.

The molecular structure of (*E*)-3-(9*H*-fluoren-2-yl)-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one (**3**) is shown in Fig. 5, and confirms an *E*-configuration in agreement with the NMR data previously discussed.

The crystal packing of **3** is dominated by the intermolecular $\text{C}-\text{H}\cdots\pi$ interactions of the $-\text{CH}_2-$ (methylene) hydrogens H-9' with the alkene fragments of two adjacent azachalcones (3.73 Å and 3.89 Å, respectively) as shown in Fig. 6. As a result of these interactions, the fluorene portions are stacked in an almost *face-to-face* manner, aligning the molecules parallel with the pyridine rings at the same end. This converged to an assembly of two different, staggered azachalcone layers.

The planes through the fluorene and pyridine rings describe an angle of 27.48° (Fig. 7); this conformation is deviated from planarity. Torsion angles between C-2', C-3, C-2, C-1: 179.8° (4) and C-2'', C-1, C-2, C-3: -176.7° (4) corroborated the *quasi*-planarity of the system.

The solid state geometry displayed by the compound herein reported differs from the optimized structure predicted by DFT methods. If allowed to freely relax every atomic coordinate, computation drives the molecule to a planar conformation; the absence of imaginary frequencies confirms a stationary state was found. To compare the relative energies for the geometric minimum and the solid-state conformer, a constrained optimization was performed, keeping the atomic coordinates frozen for every heavy atom, while allowing free relaxation of the hydrogen atoms. It can be seen that the enone functionality is nearly planar in the solid state, while the remaining single bonds within the bridge display the most remarkable deviations from coplanarity. In Fig. 8, the dihedral angle is shown to compare these values.

Optimization was performed with the B3LYP method and the 6-31 + G(d) basis, while the single point energy calculations were run with the flexible basis 6-311 + G(d,p) [36]. A difference in energy ($\Delta H_f = 1.55 \text{ kcal/mol}$) was found, favoring the planar isomer (Fig. 9).

Experimental vs B3LYP/6-311+G(2d,p)

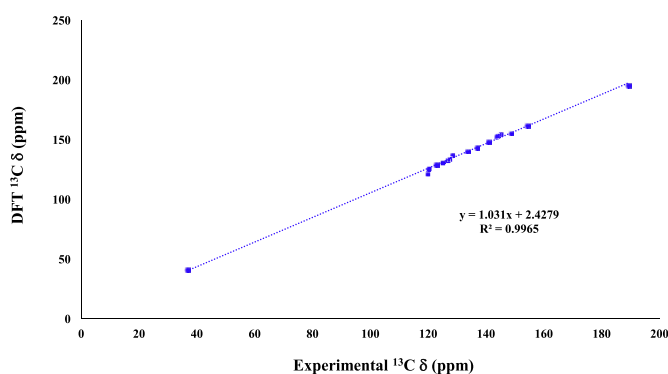


Fig. 4. Correlation between experimental and DFT (GIAO B3LYP/6-311 + G(2d,p)) chemical shifts for ^{13}C (100.5 MHz, CDCl_3) nuclei.

Table 2

Crystallographic data of (*E*)-3-(9*H*-fluoren-2-yl)-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one.

Compound	3
Empirical formula	$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}$
Chemical weight	297.34
Space Group	$P 2_1/c$
Crystal System	Monoclinic
a (Å)	16.115 (3)
b (Å)	12.277 (3)
c (Å)	7.6884 (15)
α ($^\circ$)	90.0
β ($^\circ$)	91.99 (3)
γ ($^\circ$)	90.0
Volume (Å ³)	1520.2 (5)
Z	4
Crystal size (mm)	$0.15 \times 0.10 \times 0.05$
θ Range ($^\circ$)	4.082 to 27.089
Index ranges	$-20 \leq h \leq 20, -15 \leq k \leq 13, -9 \leq l \leq 8$
Nref	3276
Dx (g/cm^3)	1.299
R (reflections)	0.0943 (1831)
wR ₂ (reflections)	0.2309 (3276)

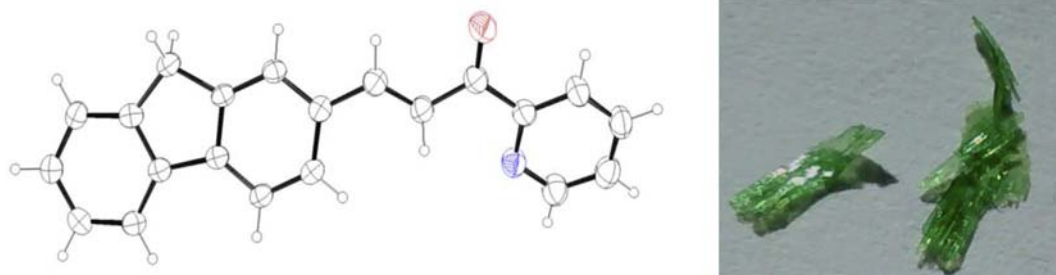


Fig. 5. Molecular structure of (*E*)-3-(9*H*-fluoren-2-yl)-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one (**3**), thermal ellipsoids are drawn at 30% probability level for all atoms other than hydrogen, picture of the grown crystals.

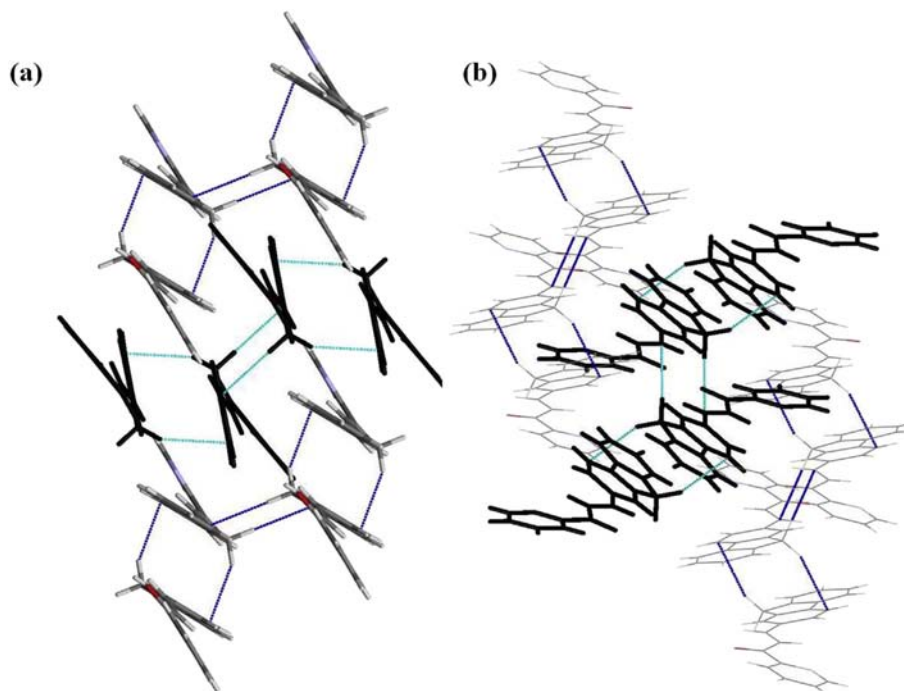


Fig. 6. Crystal packing of (*E*)-3-(9*H*-fluoren-2-yl)-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one (**3**), (a) view along the crystallographic *b* axis, (b) view along the crystallographic *a* axis.

This small energy difference may be easily overcome by thermal fluctuations. Upon crystallization, the supramolecular interactions in the crystal lattice overcome this relatively small energy difference.

2.2. AIM topological analysis of the electron density in the unit cell

Analysis of the intermolecular contacts in the unit cell of a crystal lattice is usually performed based on the close observation of interatomic distances among different nuclei within a given crystalline framework. This method is routinely applied in the study of supramolecular interactions governing the packing of crystals. The quantum theory of atoms in molecules, AIM, based on the topological analysis of the electron density, embodies a rigorous method to address this situation [37]. Electronic contacts within a given arrangement of atomic basins give rise to paths of maximum electron density, $\rho(x, y, z)$. Critical points, where the condition $\nabla\rho(x, y, z) = 0$ is satisfied, classify such interatomic interactions as bonds, rings or cages. To perform this analysis, electron density data of the unit cell was generated in the following manner. Heavy nuclei coordinates were frozen and H atoms were optimized with the semiempirical PM6 method in the Gaussian 09 package. The relaxed structure obtained this way was analyzed through a Hartree–Fock 3-21G single-point computation. The resulting electron density was studied within the framework of the AIM theory using the AIMAll software [38].

The crystal packing exhibits a centrosymmetric architecture, indicative of dipolar interaction between different molecular units

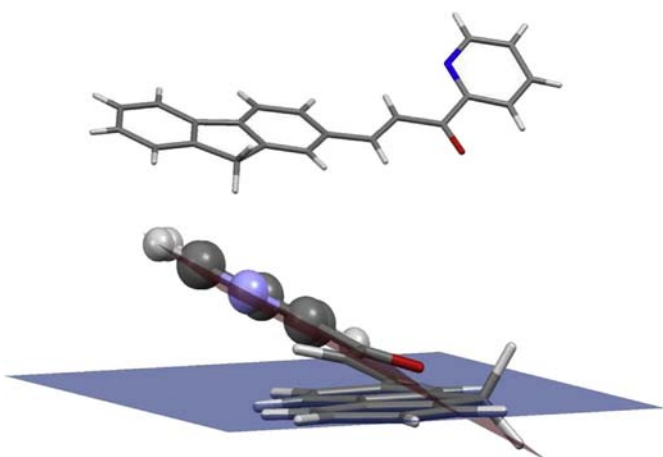


Fig. 7. Angle formed by the planes through the fluorene and pyridine rings.

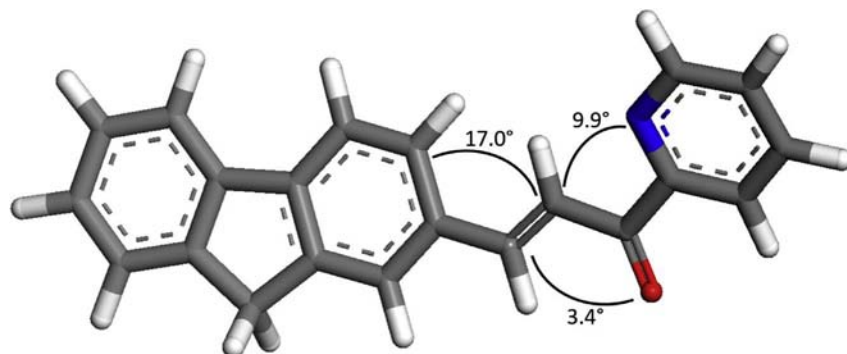


Fig. 8. Dihedral angles for the three rotatable C–C single bonds in compound **3**. The torsions shown correspond to the X-Ray structure. For comparison, the predicted angles for the equilibrium structure by DFT computation are equal to 0°.

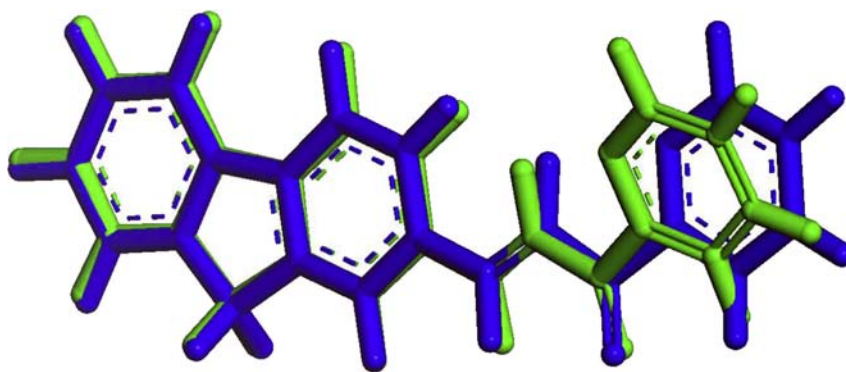


Fig. 9. Superposition of the DFT (B3LYP/6-31 + G(d)) equilibrium geometry (blue) and the solid state conformation (green) with a computed ΔE of 1.55 kcal/mol in favor of the planar structure. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

to yield a net cancellation of static dipole moments. Amongst the different intermolecular contacts displayed by this unit cell, critical bond paths between neighboring acylpyridine moieties is of interest due to the complementarity and spatial distribution exhibited, as shown in Fig. 10.

Position 2 of this heterocycle (the most electron-deficient within the ring) shows a bond path leading towards the nitrogen atom of a neighboring pyridine, behaving as a donor in this

interaction. A similar interaction between the acyl carbon atom and the nitrogen of a proximal pyridine further stabilizes this supramolecular motif. A nonclassical O···H–C interaction adds to the net stabilization of the bulk structure. Besides these bond paths, dispersive interactions such as C–H··· π proved ubiquitous in the AIM analysis. The collective effect of electron correlation in these interactions is expected to contribute to the total stabilization of the observed packing.

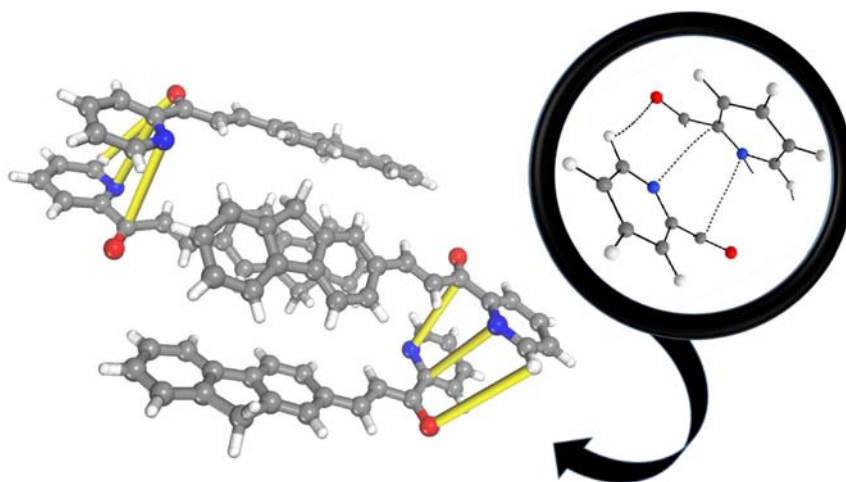


Fig. 10. Intermolecular contacts between pyridine rings in the unit cell of azachalcone (**3**), derived from the AIM analysis of the electron density generated for the full unit cell at the HF 3-21G level of theory. Yellow bars and dashed lines indicate bonding paths. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

3. Conclusions

In this study we performed the physical characterization of (*E*)-3-(9*H*-fluoren-2-yl)-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one (**3**) by a combined NMR spectroscopy/DFT simulation approach. The NMR experiments revealed a plausible transmission of spin states via hyperconjugation throughout the fluorene core. Single crystals were grown by slow evaporation of ethyl acetate solution at room temperature and the chemical structure was confirmed by X-Ray diffraction. The azachalcone molecules are packed by intermolecular C–H⋯π, N⋯π, O⋯H–C and N⋯H–C interactions, as determined by a topological analysis of the electron density in the unit cell.

4. Experimental

Reactions were monitored by TLC on pre-coated silica gel plates (ALUGRAM SIL G/UV₂₅₄) revealed by exposure to a UV₂₅₄ lamp. Melting points were measured in a Barnstead Electrothermal 9300 apparatus and are uncorrected. IR experiments were registered in a PerkinElmer Spectrum 400 spectrometer. NMR experiments were recorded in CDCl₃ solution in a Varian MR-400 instrument; chemical shifts are relative to the residual nondeuterated solvent signals, fixed on δ = 7.26 ppm for ¹H and δ = 77.00 ppm for ¹³C. HRMS data was acquired in an Agilent Technologies MS TOF spectrometer. Starting materials were purchased from commercial sources and used without further purification.

(*E*)-3-(9*H*-fluoren-2-yl)-1-(pyridin-2-yl)prop-2-en-1-one (**3**). A suspension of 9*H*-fluorene-2-carbaldehyde (**1**) (1.50 g, 7.72 mmol) and 2-acetylpyridine (**2**) (0.86 mL, 7.72 mmol) in methanol (11.6 mL) was cooled to 0 °C and 1 M NaOH (7.7 mL) was added dropwise under magnetic stirring; the mixture was stirred 4 h at room temperature and the solid obtained was collected, washed with cold methanol (50 mL) and recrystallized from chloroform/methanol to yield 0.89 g (2.98 mmol, 38%) of the title compound as a pale green solid. Melting point: 126–127 °C (chloroform/methanol). FTIR-ATR (ν, cm⁻¹): 3043, 3006, 2899, 2792, 1666, 1599, 1324, 1216, 1030, 986, 765, 729, 676, 420. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (ddd, *J* = 4.7, 1.6, 0.9 Hz, 1H, H-6''), 8.35 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-2), 8.21 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H, H-3''), 8.03 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H-3), 7.92 (s, 1H, H-1'), 7.87 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H-4''), 7.82–7.77 (m, 2H, H-5', H-3'), 7.75–7.71 (m, 1H, H-4'), 7.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-8'), 7.48 (ddd, *J* = 7.5, 4.7, 1.1 Hz, 1H, H-5''), 7.42–7.30 (m, 2H, H-6', H-7'), 3.93 (s, 2H, H-9'). ¹³C-NMR data is contained in Table 1. HRMS (ESI-TOF) Observed: 298.1234, required for C₂₁H₁₆NO: 298.1226, error: 2.40 ppm.

Acknowledgments

The authors acknowledge to UNAM (DGAPA) and the Faculty of Chemistry (PAPIIT-214513) for financial support. Thanks are due to CONACYT for scholarships granted to PLV (337958) and AZLA, ROAR thanks to DGAPA and ICN.

Appendix A. Supplementary material

CCDC 1052384 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html> (or from the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033).

Appendix A. Supplementary information

Supplementary information related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.08.023>.

References

- [1] Z. Nowakowska, A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones, *Eur. J. Med. Chem.* 42 (2007) 125–137.
- [2] H. Pereira-Ávila, E.F. Albino-Smania, F. Delle Monache, A. Smania, Structure-activity relationship of antibacterial chalcones, *Bioorg. Med. Chem.* 16 (2008) 9790–9794.
- [3] L. Svetaz, A. Tapia, S.N. López, R. Furlán, E. Petenatti, R. Pioli, G. Schemda-Hirschmann, S.A. Zacchino, Antifungal chalcones and new caffeic acid esters from *Zuccagnia punctata* acting against soybean infecting fungi, *J. Agric. Food Chem.* 52 (2004) 3297–3300.
- [4] W. Shen-Ju, L. Cheng-Tsung, S. Lo-Ti, W. Jing-Ru, K. Horng-Huey, W. Jih-Pyang, L. Chun-Nan, Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents, *Eur. J. Med. Chem.* 40 (2008) 103–112.
- [5] SN Mokale, PN Dube, SA Bhavale, I. Sayed, A. Begum, MC Nevse, VR Shelke, A. Mujahedd, Synthesis, in-vitro screening, and docking analysis of novel pyrrolidine and piperidine-substituted ethoxy chalcone as anticancer agents, *Med. Chem. Res.* DOI:10.1007/s00044-014-1266-8.
- [6] V. Kozmik, P. Lhotak, Z. Odlerova, J. Palecek, Azachalcone derivatives and their bis substituted analogs as novel antimycobacterial agents, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 63 (1998) 698–712.
- [7] A. Usta, E. Öztürk, F.Ş. Beris, Microwave-assisted preparation of azachalcones and their N-alkyl derivatives with antimicrobial activities, *Nat. Prod. Res.* 28 (2014) 483–487.
- [8] A. Usta, A. Yaşar, N. Yılmaz, C. Güleç, N. Yaylı, Ş.A. Karaoğlu, N. Yaylı, Synthesis, configuration, and antimicrobial properties of novel substituted and cyclized '2',3'-Thiazachalcones', *Helv. Chim. Acta* 90 (2007) 1482–1490.
- [9] N. Yaylı, O. Üçüncü, A. Yaşar, N. Yaylı, N.A. Burnaz, Ş.A. Karaoğlu, M. Küçük, Photochemistry of nitro-substituted (*E*)-2-azachalcones with theoretical calculations and biological activities, *J. Photochem. Photobiol. A* 203 (2009) 85–91.
- [10] T. Narender, K.P. Reddy, A simple and highly efficient method for the synthesis of chalcones by using borontrifluoride-etherate, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 3177–3180.
- [11] P. Lhoták, A. Kurfürst, Preparation of new organic luminophores based on 3,5-diacetylpyridines, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 57 (1992) 1937–1946.
- [12] E.P. Kohler, H.M. Chadwell, Benzalacetophenone, *Org. Synth.* 2 (1922) 1.
- [13] R. Kamakshi, S.R. Reddy, Synthesis of chalcone-based fluorescent polymers: Diels-Alder reaction of chalcones and their polymerization through ROMP, *Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* 46 (2008) 1521–1531.
- [14] H. Lv, J. Mo, X. Fang, Y.R. Chi, Formal Diels–Alder reactions of chalcones and formylcyclopropanes catalyzed by chiral N-heterocyclic carbenes, *Org. Lett.* 13 (2011) 5366–5369.
- [15] F. Kröhnke, The specific synthesis of pyridines and oligopyridines, *Synthesis* (1976) 1–24.
- [16] Z. Nowakowska, E. Wyrzykiewicz, B. Kedzia, Synthesis and antimicrobial properties of N-substituted derivatives of (*E*)-4-azachalcones, *Farmaco* 56 (2001) 325–329.
- [17] T.K. Khan, P. Sheokand, N. Agarwal, Synthesis and studies of Aza-BODIPY-based π-conjugates for organic electronic applications, *Eur. J. Org. Chem.* (2014) 1416–1422.
- [18] Z. Xu, C. Bai, C. Dong, Spectral and photophysical properties of intramolecular charge transfer fluorescent probe: 4'-diethylamino-2,5-dihydroxychalcone, *Biomol. Spectrosc.* 62 (2005) 987–990.
- [19] P.C. Rajesh Kumar, V. Ravindracharu, K. Janardhana, H.R. Manjunath, P. Karegouda, V. Crasta, M.A. Sridhar, Optical and structural properties of chalcone NLO single crystals, *J. Mol. Struct.* 1005 (2011) 1–7.
- [20] S. Sumathi, P. Tharmaraj, C.D. Scheela, R. Ebenezer, Synthesis, spectral, bioactivity, and NLO properties of chalcone metal complexes, *J. Coord. Chem.* 64 (2011) 1707–1717.
- [21] H.J. Ravindra, K. Chandrashekar, W.T.A. Harrison, S.M. Dharmaprakash, Structure and NLO property relationship in a novel chalcone co-crystal, *Appl. Phys. B* 94 (2009) 503–511.
- [22] E.D. D'Silva, G.K. Podagatlapalli, S.V. Rao, D.N. Rao, S.M. Dharmaprakash, New, high efficiency nonlinear optical chalcone co-crystal and structure property relationship, *Cryst. Growth Des.* 11 (2012) 5362–5369.
- [23] J. Akl, C. Billot, P.G. Lacroix, I. Sasaki, S. Mallet-Ladeira, R. Arcos-Ramos, M. Romero, N. Farfán, Molecular materials for switchable nonlinear optics in the solid state, based on ruthenium-nitrosyl complexes, *New J. Chem.* 37 (2013) 3518–3527.
- [24] J. Akl, I. Sasaki, P.G. Lacroix, I. Malfant, S. Mallet-Ladeira, P. Vicendo, N. Farfán, R. Santillan, Comparative photo-release of nitric oxide from isomers of substituted terpyridinenitrosylruthenium (II) complexes: experimental and computational investigations, *Dalton Trans.* 43 (2014) 12721–12733.
- [25] J.B. Stothers, C.T. Tan, N.K. Wilson, ¹³C n.m.r. studies of some phenanthrene and fluorene derivatives, *Org. Magn. Reson.* 9 (1977) 408–413.
- [26] Y. Kawabe, H. Ikeda, T. Sakai, K. Kawasaki, Second-order non-linear optical properties of new organic conjugated molecules, *J. Mater. Chem.* 2 (1992) 1025–1031.
- [27] R. Baker, C. Eaborn, J.A. Sperry, Aromatic reactivity. Part XXII. The 2-position of fluorene and of its 9-methyl and 9,9-dimethyl derivative, *J. Chem. Soc.* (1962) 2382–2385.
- [28] R. Ditchfield, Self-consistent perturbation theory of diamagnetism, *Mol. Phys.* 27 (1974) 789–790.

- [29] Gaussian 09, Revision D.01, M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Menucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, Ö. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Ciolowski, J. Fox, Gaussian, Inc, Wallingford CTX, H.P. Li, 2009.
- [30] *CrysAlis CCD and CrysAlis R*, 2009. Oxford Diffraction, Abingdon.
- [31] R.C. Clark, J.S. Reid, The analytical calculation of absorption in multifaceted crystals, *Acta Crystallogr. A* 51 (1995) 887–897.
- [32] L.J. Farrugia, WingGX suite for single crystal small molecule crystallography, *J. Appl. Crystallogr.* 32 (1999) 837–838.
- [33] G.M. Sheldrick, A short history of SHELX, *Acta Crystallogr. A* 64 (2008) 112–122.
- [34] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, *J. Appl. Crystallogr.* 39 (2006) 453–457.
- [35] L.J. Farrugia, ORTEP-3 for Windows—a version of ORTEP-III with graphical user interface (GUI), *J. Appl. Crystallogr.* 30 (1997) 565.
- [36] N. Ramanathan, K. Sundararajan, K. Sankaran, Conformations of n-butylimidazole: matrix isolation infrared and DFT studies, *Spectrochim. Acta A* 139 (2015) 75–85.
- [37] R. Bader, A quantum theory of molecular structure and its applications, *Chem. Rev.* 91 (1991) 893–928.
- [38] T.A. Keith, T.K. Grinstead, AIMAll (Version 14.11.23), Software, Overland Park KS, USA, 2014, aim.tkgrinstead.com.