



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TESIS

**SÍNTESIS Y ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES ÓPTICAS DE
COMPUESTOS DERIVADOS DE 4-H PIRANO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUIMICO**

PRESENTA

ZEPEDA GODÍNEZ IVÁN ENRIQUE



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX

2022



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: GARCIA ORTEGA HECTOR
VOCAL: Profesor: MENDOZA PEREZ JACINTO EDUARDO
SECRETARIO: Profesor: GONZALEZ ANTONIO OSCAR
1er. SUPLENTE: Profesor: ALFARO FUENTES RICARDO
2° SUPLENTE: Profesor: JIMENEZ CURIEL CRISTINA DEL CARMEN

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: UNIDAD DE POSGRADO,
LABORATORIO 201, EDIFICIO B, FACULTAD DE QUÍMICA, CIUDAD
UNIVERSITARIA.**

ASESOR DEL TEMA:

GONZÁLEZ ANTONIO OSCAR

SUPERVISOR TÉCNICO:

MARGARITA ROMERO ÁVILA

SUSTENTANTE:

IVÁN ENRIQUE ZEPEDA GODÍNEZ

Agradecimientos

A mis padres, por ser el soporte principal de mi vida, por creer en mí y siempre brindarme su apoyo, especialmente en los tiempos difíciles.

A mi hermano, por enseñarme cómo vivir la vida y siempre estar presente cuando necesite un consejo. Por defenderme, por motivarme, por enseñarme a valorarme y por guiarme en la vida.

A mi perrita Lisa, por llegar en el momento indicado, por enseñarme la pureza y nobleza plasmadas en un ser vivo, por desvelarse conmigo en aquellas largas noches de licenciatura.

A mi Mama Fanny, a quien le agradezco por enseñarme a leer y a escribir, quererme como una madre, y cuidarme desde el cielo como cuando era niño.

A mi tío Oscar, por brindarme su apoyo desde que tengo memoria tanto en la escuela como en la vida.

A mis primos Alan y Dany, por formar una parte esencial en mi vida, apoyarme y sacarme una sonrisa en cualquier momento.

A Jared y a Gerardo, mis mejores amigos, por siempre mostrarse en los momentos buenos y malos y mantener el lazo a pesar de la distancia.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme ocupar sus instalaciones y servicios desde el bachillerato para poder desarrollarme como un profesional.

A mi asesor OGA, por brindarme la confianza para desarrollar este tema, así como su apoyo intelectual y motivacional, para no darme por vencido.

A la Maestra Margarita, por sus valiosas enseñanzas, su guía, su paciencia y amabilidad para hacerme sentir como en casa.

Al Maestro Blas Flores, a quien envío un abrazo de corazón hasta el cielo, por ser un pilar fundamental en mi vida profesional desde la licenciatura y darme la oportunidad de trabajar en su laboratorio. Recuerdo con calidez sus historias, sus chistes, pero sobre todo, su excepcional personalidad.

A Magda, Dani Sifuentes, Elba, Geraldine, Diego, Charly, Karen y a toda la gente del Laboratorio 201, por ayudarme en la parte experimental de mi proyecto, darme las herramientas necesarias para desarrollarlo correctamente y en general, por brindarme su apoyo durante todo el proceso de investigación.

A los proyectos CONACYT INFRA-2015-01-252013 e INFRA-2021-317105 por la obtención de los proyectos de masas y resonancia.

Índice

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

1. RESUMEN
2. ANTECEDENTES
 - 2.1 Piranos
 - 2.1.1 Síntesis de 4*H*-pirano
 - 2.1.2 Actividad biológica de 4*H*-pirano
 - 2.2 Reacciones Multicomponente
 - 2.2.1 Clasificación de Reacciones Multicomponente
 - 2.3 Sensores de viscosidad
 - 2.4 Moléculas con dinámica interna
 - 2.4.1 Transferencia Intramolecular de Carga por Torsión
 - 2.5 Sistemas π conjugados D-A
3. OBJETIVOS
4. HIPÓTESIS
5. DISEÑO EXPERIMENTAL
6. PROPUESTA MECANÍSTICA
7. RESULTADOS Y ANÁLISIS
 - 7.1 Estudio de las Propiedades Ópticas en disolución mediante espectroscopía UV-Vis y Fluorescencia.
8. CONCLUSIONES
9. REFERENCIAS
10. ANEXOS
 - 10.1 Anexo 1 Espectros de RMN ^1H y ^{13}C .
 - 10.2 Anexo 2 Espectros de Infrarrojo.
 - 10.3 Anexo 3 Espectros de Masas.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

CT	Transferencia de Carga (<i>Charge Transfer</i>)
cP	<i>Centipoise</i>
D-A	Donador-Aceptor
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d₆	Dimetilsulfóxido Deuterado
EtOH	Etanol
ET	Transferencia Electrónica (<i>Electron Transfer</i>)
HOMO	Orbital Ocupado de Mayor Energía
LE	-Estado- Localmente Excitado (<i>Local Excitement</i>)
LUMO	Orbital Desocupado de Menor Energía
M	Concentración Molar
MHz	Megahertz
mmol	milimol
mg	miligramo
ml	mililitro
nm	nanómetro
OM	Orbital Molecular
pKa	Constante de Acidez
ppm	Partes Por Millón
RMC	Reacción Multicomponente
RMN-¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
RMN-¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
sp²	Estado de Hibridación sp ²
TICT	Transferencia Intramolecular de Carga por Torsión
UV	Ultravioleta
°C	Grados Centígrados
δ	Desplazamiento Químico
ε	Coefficiente de Extinción Molar
λ	Longitud de Onda
η	Viscosidad
π	Orbital pi
χ_i	Fracción Molar del Componente i
Σ	Suma

1. Resumen

Se sintetizaron 6 compuestos derivados de cromo con una base de *4H*-pirano, de los cuales 5 no se encuentran reportados. Esta clase de moléculas llegan a mostrar actividad biológica debido a los grupos funcionales presentes en su estructura, así como propiedades ópticas al contar con fragmentos conjugados. El enfoque utilizado para su obtención es a través de Reacciones Multicomponente, las cuales, dentro de sus principales características incluyen la generación de estructuras moleculares complejas en procesos denominados *one pot*, en los que se hacen reaccionar tres o más sintones en un mismo reactor. Estas reacciones, se llevaron a cabo utilizando etanol como disolvente, piperidina como catalizador (20% mmol), y como materia prima se utilizó malononitrilo y una dicetona cíclica en todos los compuestos. La diferencia entre los compuestos radica en el aldehído empleado en cada reacción. De este compuesto proviene el sustituyente que ocupará la posición del átomo de carbono en posición 4 dentro producto final.

Se realizó un estudio de propiedades ópticas -UV-Vis y fluorescencia- sobre 5 de los 6 compuestos sintetizados. Realizadas estas mediciones, es posible afirmar que en medios pocos viscosos (2.2 cP), los dos compuestos que brindan una mayor Intensidad de emisión son la 2-amino-5-oxo-4-(pirimidin-4-il)-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-*4H*-cromen-3-carbonitrilo ($\lambda_{ex} = 263$ nm, $\lambda_{em} = 384.5$ nm) con una Intensidad $I = 158937$ y el 2-amino-4-(9-etil-9H-carbazol-2-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-*4H*-cromen-3-carbonitrilo ($\lambda_{ex} = 266$ nm, $\lambda_{em} = 415.6$ nm) con una Intensidad $I = 244922$.

2. Antecedentes

2.1 Pirano

El anillo de Pirano es un compuesto heterocíclico formado por cinco átomos de carbono y un átomo de oxígeno. Presenta dos enlaces dobles no deslocalizados en su estructura, lo cual provoca que esta especie química no sea aromática. Su fórmula molecular es C_5H_6O .

Existen dos tipos de isómeros, los cuales difieren entre sí, en la localización de sus dobles enlaces. En el primer isómero, el 2H-pirano, el carbono saturado se encuentra en la posición 2, mientras que, en el 4H pirano, este átomo se localiza en la posición 4 (Fig. 1) ^[1].

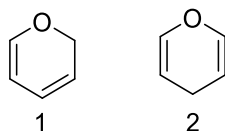


Figura 1. Estructura del 2H Pirano (izquierda) y 4H Pirano (derecha).

2.1.1 Síntesis de 4H pirano

Uno de los primeros antecedentes que se tienen para la síntesis de 4H-pirano, es el reportado por Hantzsch en 1885, en el cual se hace reaccionar un éster acetoacético con benzaldehído para la formación del derivado de 4H-pirano correspondiente (Fig. 2) ^[2].

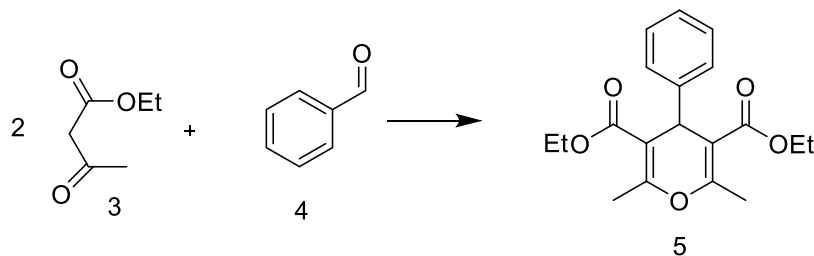


Figura 2. Síntesis de Hantzsch.

Más tarde, Wolinski y Hauer lograrían la síntesis de derivados de 4H-pirano a partir de la condensación de compuestos 1,3-dicarbonílicos y aldehídos alfa,beta- insaturados (Fig. 3)^[3].

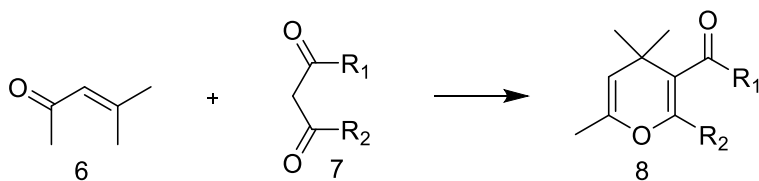


Figura 3. Síntesis de Wolinski y Hauer.

Por último, mediante la síntesis lograda por Gompper y Christmann se obtuvieron productos 4,4-disustituídos, derivados de 4*H*-pirano; se hace reaccionar una pirona, en presencia de un exceso de reactivo de Grignard (Fig. 4) [4]. Estas tres síntesis antes mencionadas, se recopilan en el trabajo publicado por Karchenkov en el año 2000 [5].

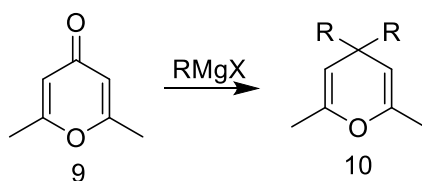


Figura 4. Síntesis de Gompper y Christmann.

2.1.2 Actividad biológica de 4*H*-pirano

Las moléculas heterocíclicas pequeñas son utilizadas predominantemente como bloques de construcción en compuestos con actividad biológica; compuestos tales como las cumarinas, benzopiranos, azúcares, flavonoides, xantonas, etc. contienen en su estructura el anillo de pirano como subunidad [6-10].

Existe una especial atención en la síntesis, reacciones y actividad biológica de las moléculas que contienen este heterociclo, ya que, sus derivados constituyen una importante unidad de formación en agentes farmacéuticos y productos naturales [11, 12].

Una gran variedad de sustancias halladas en la naturaleza con el anillo de 4*H*-pirano en su estructura, funcionan como antiinflamatorios, tienen actividad contra el VIH, así como actividad citotóxica contra las células leucémicas, además de presentar ligera actividad contra el virus de la hepatitis B, entre otros [13-17].

Los compuestos 4*H*-pirano sintéticamente obtenibles son también utilizados como pigmentos y materiales fotoactivos. Además, se les ha encontrado aplicaciones en el tratamiento de una variedad de enfermedades como la hipertensión, el asma, la isquemia y la incontinencia urinaria. Es importante, también mencionar que existen muchos compuestos de este tipo conocidos por ser potenciadores cognitivos usados en el tratamiento de desórdenes degenerativos, incluyendo el Alzheimer, Huntington, Parkinson y la esquizofrenia [18, 19].

Siendo más específicos, los derivados de 2-amino-3-ciano-4*H*-pirano como los sintetizados en el presente trabajo, muestran efectos anticancerígenos, antibacteriales, y antiartrémicos [20].

Un claro ejemplo compuestos con una amplia gama de actividad antibacteriana son los derivados de 2-amino-3-ciano-4*H*-pirano con un sustituyente heteroarílico en la posición en que se encuentra el carbono 4*H*. Es importante mencionar, que la presencia de este

sustituyente, más la del grupo nitrilo, otorgan a la molécula una mayor basicidad, favoreciendo así, su capacidad de penetración en la pared celular bacteriana y por lo tanto, volviendo más activo al compuesto [21].

Las cepas bacterianas, rebelan que los sustituyentes heteroarólics como el pirrol y el tiofeno, presentan una mejor actividad en contra de estas entidades biológicas (Fig. 5).

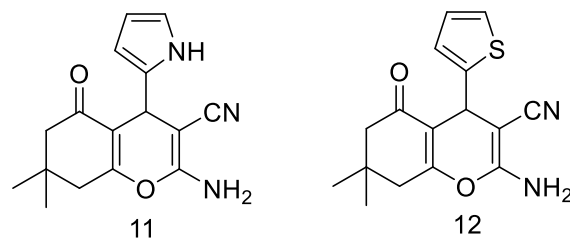


Figura 5. 2-Amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(1H-pirrol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrilo y 2-Amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(tiofen-2-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrilo. Dos de los compuestos derivados de 4H pirano que presentan una mayor actividad antibacteriana en sepas como: *Salmonella typhi*, *Escherichia coli* y *Kebsiella pneumoniae*.

Las estructuras 11 y 12 resaltan dentro de una biblioteca de compuestos por su destacada actividad molusquicida en contra del caracol de agua *biomphalaria Alexandrina*, principal hospedero de la Estiquiomiasis, una enfermedad que afecta al hígado, riñones y otros órganos. Estos compuestos comienzan a ser bioactivos a partir de concentraciones de 3 y 7 ppm respectivamente [22].

Dentro de la biblioteca de compuestos derivados de 4H-pirano con actividad molusquicida, existe un patrón de sustitución en la posición del Carbono 4H; son los heterociclos de tiofeno y furano unidos de la posición 2 y 3 (del mismo heterociclo) los que generan la diversidad estructural en las diferentes moléculas, además, de una doble sustitución de grupos metilo en la posición 7 del derivado de cromeno.

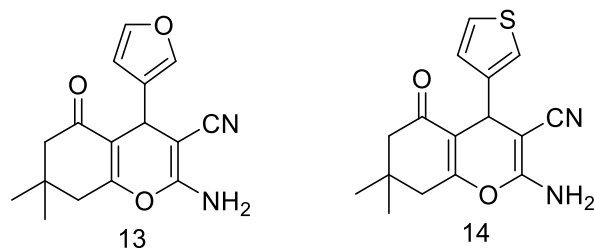


Figura 6. 2-amino-4-(furan-3-ol)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrilo y 2-amino-7,7-dimetil-5-oxo-4-(tiofen-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrilo respectivamente.

La preparación de estos compuestos es normalmente llevada a cabo a partir de la reacción entre el intermediario arilidenmalononitrílico y un compuesto 1,3-dicarbonílico cíclico, en presencia de catalizador básico o ácido.

Por otro lado, el nucleósido heteromórfico 5-(2-amino-3-ciano-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)-1-(2-deoxipentofuranosil)pirimidin-2,4-(1H,3H)diona, un derivado más de los compuestos 4H pirano (Fig. 7), es funcional en la inhibición de la replicación de dos *orthopoxvirus*: el virus de la vacuna y el virus de la viruela bovina, presentando un EC_{50} (parámetro que determina la concentración de agente que el efecto citopático causado por el virus en un 50%) de $4.6 \pm 2.0 \mu\text{M}$ en el virus de la vacuna y $2.0 \pm 0.3 \mu\text{M}$ para el caso del virus de viruela bovina [23].

Su mecanismo de acción se basa en la preferente fosforilación de este compuesto por el homólogo viral de la enzima *timidincinasa*. Esta acción, ocurre sobre el fragmento en el que se encuentra el sustituyente de 4H, el cual es el nucleósido de la timidina [24].

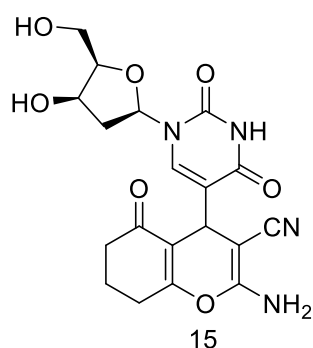


Figura 7. Estructura del compuesto 5-(2-amino-3-ciano-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-4-il)-(2-desoxipentofuranosil)pirimidin-2,4-(1H,3H)diona). Sintetizado a partir de una RMC, teniendo en común a la ciclohexanodiona y al malononitrilo como sintones de formación, como los compuestos obtenidos en el presente trabajo.

2.2 Reacciones multicomponente

Un enfoque moderno y sencillo, es aquel abordado por las Reacciones multicomponente RMC; en las cuales, bajo ciertas condiciones de reacción y a partir de moléculas relativamente pequeñas como materia prima, se busca obtener como productos moléculas más grandes; todo, en un proceso que se denomina *one-pot* [25].

En este tipo de procesos químicos se hacen reaccionar tres o más moléculas, en un mismo reactor, para dar lugar a un único producto en cuya estructura, se incluya la mayoría de los átomos de los reactivos utilizados como sintones, aumentando así, la complejidad molecular del producto en el proceso y su diversidad estructural [26].

Una importante característica de estos procesos RMC es que mediante un mínimo esfuerzo sintético, es posible maximizar ciertas ventajas como el tiempo de reacción, los costes, la seguridad, el rendimiento, la simplicidad experimental y la economía atómica.

Las RMC son una herramienta extremadamente efectiva para la rápida generación de librerías de compuestos de amplio interés, brindando una gran eficiencia en el proceso comparada con las reacciones que se llevan a cabo “paso a paso”.

El primer antecedente conocido en síntesis multicomponente se llevó a cabo en el año de 1850. El químico alemán Adolph Strecker, hizo reaccionar un aldehído, una amina y una fuente de cianuros para producir alfa aminonitrilos. Posteriormente, el compuesto formado es transformado en un alfa aminoácido por la hidrólisis ácida del grupo nitrilo (Fig. 8) [27].

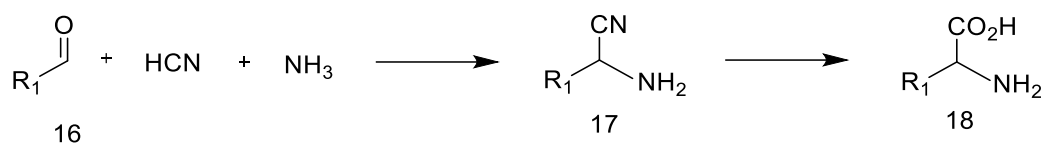


Figura 8. Primer RMC reportada por Strecker.

En 1882, Hantzsch describió por primera vez la síntesis de heterociclos a través de reacciones multicomponente. El proceso consiste en la condensación de dos equivalentes de beta un cetoéster, un aldehído y amoniaco para dar lugar a la formación de dihidropiridinas simétricas disustituidas (Fig. 9) [28].

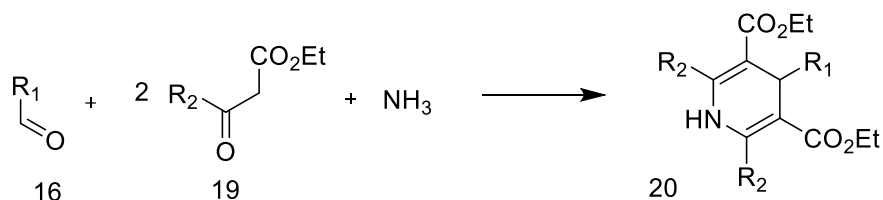


Figura 9. Síntesis RMC de Hantzsch, 1882.

Más tarde, Biginelli, haría un ligero cambio a la reacción de Hantzsch, al sustituir en la misma reacción, el amoniaco por urea y así, dar lugar a 3,4 – dihidro - 1H- pirimidin – 2 – onas (Fig. 10). Esta reacción es ampliamente utilizada en la química farmacéutica medicinal [29, 30].

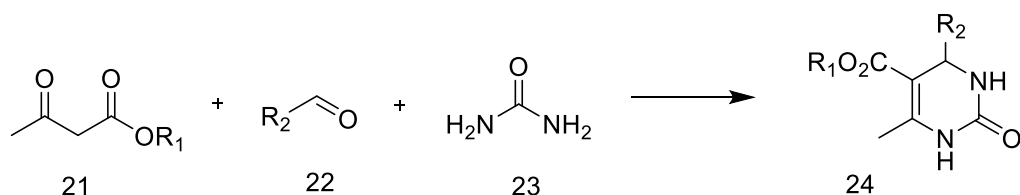


Figura 10. Reacción de Biginelli.

Más tarde, Ivar Ugi, retomó el trabajo en RMC desde un enfoque moderno; combinó en altas concentraciones un aldehído (compuesto carbonílico), una amina primaria, un ácido carboxílico y un isocianuro para sintetizar alfa acilamoniomas (Fig. 11). Esta reacción, a

la fecha, es uno de los principales métodos de elección para generar bibliotecas químicas de compuestos que potencialmente pueden ser probados en diversos objetivos biológicos [31].

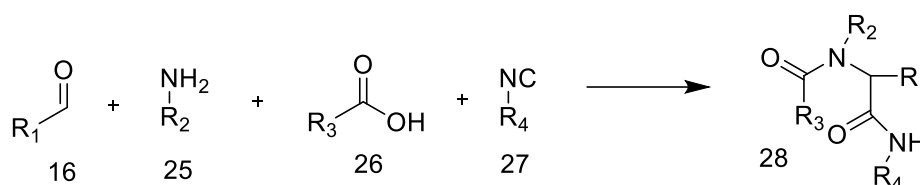


Figura 11. Síntesis de Ugi.

2.2.1 Clasificación de Reacciones Multicomponente

Existe una clasificación de las RMC propuesta por el mismo Ugi, que se basa, en la reversibilidad del conjunto de reacciones que tienen lugar durante el proceso de la RMC. Sabiendo esto, podemos hablar de 3 Tipos:

En el TIPO I, todas las reacciones involucradas son reversibles.

El TIPO II, en el que la gran mayoría de las reacciones presentes son reversibles, sin embargo, la reacción que da lugar al producto final no lo es.

Finalmente, en las reacciones de TIPO III, todas las reacciones en el proceso son irreversibles.

Los compuestos presentes en las RMC Tipo I, son comúnmente, aminas, ácidos débiles y compuestos carbonílicos. Como se mencionó anteriormente, las reacciones aquí involucradas son reacciones en equilibrio, por lo tanto, los rendimientos suelen ser bajos y los productos obtenidos poco puros. Sin embargo, si uno de los sustratos presentes en el proceso es bifuncionalizado, la formación del producto formado puede convertirse en irreversible (Tipo II), como es el caso de la formación de un heterociclo, lo cual provocaría un desplazamiento de la reacción hacia productos, aumentando así, la cuantitatividad de la misma y la pureza del producto final [31].

A la fecha, se han intentado varias aproximaciones para la síntesis de 2-amino-4H-piranos a partir de tres componentes. Tradicionalmente las interacciones de compuestos 1, 3 – dicarbonílicos con los metilenos activos del grupo nitrilo y derivados de benzaldehídos, son llevados a cabo fácilmente calentando con etanol y con un catalizador básico como la trietilamina, piperidina y morfolina que resultan en la formación de 2-amino-4H-piranos en buenos rendimientos [10-11, 13-14].

2.3 Sensores de viscosidad

La viscosidad se encuentra entre los parámetros clave que definen el ambiente interno de la materia condensada, regulando la velocidad de diferentes procesos dentro del sistema [32].

Es de particular interés, el efecto en el cambio de esta propiedad, a nivel microescala, en los procesos de difusión controlada, que son de gran relevancia en biología. Puntualmente, dentro de un sistema biológico complejo como una célula, la membrana celular juega un

papel particularmente importante, debido a que su viscosidad, delimita la capacidad de enlace de las proteínas que ésta contiene. Interacciones tales como las de proteína-proteína y lípido-proteína pueden verse afectadas y presentar un mal funcionamiento con una viscosidad anormal, derivando en enfermedades como Alzheimer, aterosclerosis y diabetes [33-35].

Por otro lado, en la escala no microscópica (sistemática), la viscosidad de la sangre y sus componentes juega un rol importante. Esta propiedad es un factor determinante en el flujo de la sangre a través del sistema circulatorio. La información acerca de la distribución en la viscosidad de la sangre es particularmente relevante para la mecanotransducción de la tensión de corte al endotelio, el cual, regula la producción de mediadores vasoactivos tales como la prostaciclina y el óxido nítrico, además de modular la apoptosis. También la viscosidad del plasma regula las funciones celulares y bioquímicas en glóbulos rojos y hepatocitos, responsables del metabolismo lipoproteico [36].

En todos los niveles, las investigaciones relacionadas a la viscosidad dependen fuertemente de la disponibilidad de los métodos de medición. A la fecha, los métodos convencionales para medir viscosidad han sido de origen mecánico; entre los más comunes se encuentran: el viscosímetro capilar, el viscosímetro de caída de bola, y el viscosímetro rotacional. Normalmente, el volumen de muestra utilizado en este tipo de mediciones varía entre 1 mL a 5 mL, y el tiempo de duración del proceso suele tomar entre 1 min y 5 min. Todos estos métodos, tienen en común que el fluido al que se le realiza la medición este sujeto a las fuerzas de corte y lo que se mide, es la resistencia del fluido a estas fuerzas (fricción interna). La fricción interna de un fluido es proporcional a la viscosidad dinámica η y al gradiente de velocidad entre capas de velocidades diferentes. En todos los casos, la gran cantidad de fluido, y el lento proceso de medición imposibilitan la determinación del valor de esta propiedad en tiempo real en muestras pequeñas o regiones específicas. Finalmente, los viscosímetros mecánicos se ven afectados por la adhesión de proteínas a la superficie del instrumento de medición. Esto, no solamente requiere una escrupulosa limpieza entre mediciones, además, introduce una nueva fuente de error durante el proceso de medición [37].

2.4 Moléculas con dinámica interna

Las imágenes de fluorescencia de las *moléculas con dinámica interna* se encuentran entre las técnicas emergentes para medir difusión y viscosidad en células y a diferentes niveles celulares en específico. Además de mostrar una alta sensibilidad ante el medio en que se encuentren, estos compuestos representan una gran alternativa, ya que cubren las dos principales demandas: una alta resolución espacial y temporal ^[38].

Una *molécula con dinámica interna* es una especie química cuya emisión de fluorescencia es susceptible a la viscosidad del ambiente circundante; la estructura de estos compuestos está constituida por al menos un fluoróforo; un fragmento orgánico que presenta una deslocalización electrónica, causando así el efecto de foto emisión. Esta parte de la molécula absorberá energía con una longitud de onda específica, y la volverá a emitir en otra determinada de mayor longitud de onda ^[39]

La foto excitación de estas moléculas, genera una serie de estados de transferencia de intramolecular de carga por torsión (*TICT*, por sus siglas en inglés) que determinarán la ruta de decaimiento energético de la molécula: a través de la emisión fluorescente, o la desexcitación no emisiva. Ésta última, liberará la energía suministrada a la molécula, haciéndola rotar sobre un eje determinado, justificando el término de *molécula con dinámica interna*. Sin embargo, esto puede cambiar alterando la viscosidad del medio, entre otros parámetros. ^[40-41].

2.4.1 Transferencia Intramolecular de Carga por Torsión

La Transferencia Intramolecular de Carga por Torsión es un proceso de transferencia electrónica, que ocurre con la fotoexcitación en moléculas compuestas por un electrodonador y un electroceptor unidos mediante un enlace sencillo. Seguido de la torsión intramolecular, el estado de *TICT* regresa al estado basal ya sea por fotoemisión o por relajación sin emisión. Las propiedades de emisión son potencialmente dependientes del ambiente en el que se encuentren ^[42].

El *TICT* es relativamente común en sistemas donador-aceptor unidos por un enlace simple. En ambientes polares, estos fluoróforos experimentan una rápida transferencia de electrones del fragmento donador al aceptor. Este desplazamiento de la nube electrónica viene acompañado de un giro sobre el enlace que une ambos fragmentos. Este giro produce una conformación perpendicular relajada en la molécula. El equilibrio entre ambas conformaciones espaciales (perpendicular y coplanar) puede resultar en una fluorescencia dual: Desde la banda energética mayor debido a la relajación del estado local excitado y también desde una banda energética menor debido a la emisión del estado *TICT* ^[43].

El estado energético de transferencia electrónica (ET) se encuentra asociado con los orbitales frontera HOMO y LUMO; en donde un solo electrón es transferido del orbital HOMO al LUMO. Específicamente, en sistema Donador-Aceptor (D-A), el electrón es

transferido desde el orbital del donador (HOMO) al orbital del aceptor (LUMO) luego de la fotoexcitación, resultando así, en un par “birradicalario”. Esta nueva interacción entre ambos orbitales frontera, tiene como consecuencia un aumento en la energía de excitación requerida para alcanzar el estado ET, y por lo mismo, una conformación perpendicular minimiza esta brecha energética. En la conformación perpendicular, el nivel energético relativo del estado de transferencia electrónica puede acortarse aproximando la energía de afinidad electrónica del orbital LUMO del aceptor, a la energía de ionización del orbital HOMO del donador ^[44].

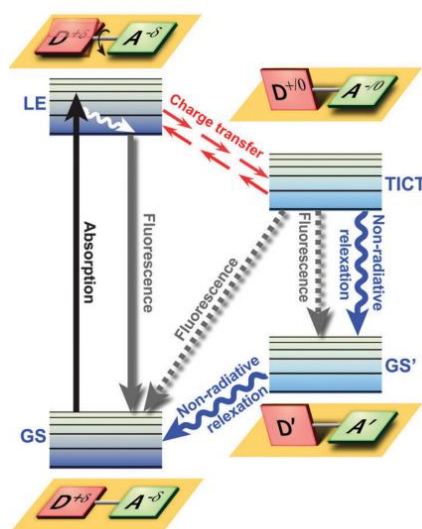


Figura 12. Diagrama que representa la dinámica que experimenta la transferencia de carga CT durante el proceso de TICT en un sistema Donador-Aceptor; Siendo GS: Estado basal, LE: Estado localmente excitado ^[44].

El estado de transferencia electrónica (ET), no es exclusivo de los sistemas D-A; éste fenómeno también se muestra en sistemas que presentan dobles enlaces isomerizables. En contraste, las interacciones por resonancia en subsistemas π conjugados como el mostrado en la Figura 13, (ψ_1 y ψ_2) estabilizan el estado local excitado (LE) en una conformación coplanar.

En el estado excitado, se promueve particularmente la estabilización por resonancia acompañada de la conformación coplanar; las múltiples interacciones entre orbitales π ocupados y desocupados entre los subsistemas ψ_1 y ψ_2 favorecen al nivel energético del HOMO, derivando en un abatimiento energético para el estado LE ambas. Ambas fuerzas en competencia dividen la superficie molecular sobre la que tiene lugar el estado de transferencia de carga CT y originando uno o varios mínimos en la gráfica (Fig. 14) para este parámetro.

El estado TICT resulta cuando la Transferencia de carga CT tiene un mayor carácter de Transferencia Electrónica ET que de estado local excitado LE. La competencia entre ambos caracteres del estado CT puede ser manipulada a través de la modificación de diversos factores como lo son el impedimento estérico, la polaridad del medio y la interacción D-A.

Por ejemplo, la inserción de impedimentos estéricos como la adición de un grupo alquilo en posición orto al enlace D-A, reforma la distribución electrónica del estado CT para así obtener mínimos energéticos con diversas conformaciones que implican cierto ángulo de torsión. En esta conformación, el estado LE se encuentra muy desestabilizado para llevar a cabo un traslape efectivo con el estado ET, y, por lo tanto, el mínimo que presenta el estado CT se convierte en un estado altamente torsionado y polarizado. Por otro lado, cuando un impedimento estérico como un puente de carbono entre un Donador y un Aceptor, obliga a la unión D-A a ser coplanar. El estado LE se encuentra suficientemente estabilizado, por lo tanto, el mínimo en el estado CT se rige por el carácter LE ^[44].

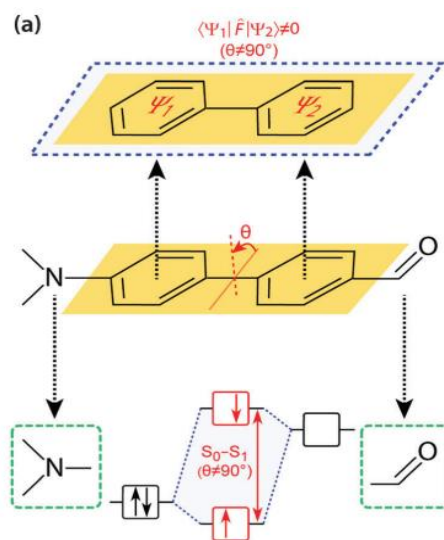


Figura 13. Geometrías predilectas para los estados energéticos LE y ET ^[44].

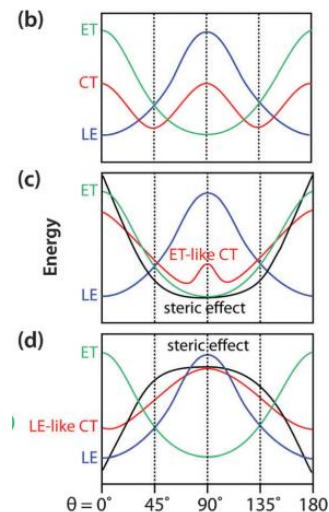


Figura 14. Diagrama energético de los estados LE (azul), ET (verde) y CT (rojo) cuando: b) Existe un carácter comparable entre LE y ET; c) Cuando se introduce un impedimento estérico (negro) para generar una torsión en la unión D-A y d) cuando la unión D-A se vuelve coplanar^[44].

2.5 Sistemas π conjugados Donador-Aceptor

Los sistemas orgánicos conjugados proveen de una importante deslocalización electrónica sobre la misma molécula. Estas moléculas son de amplio interés debido a su potencial uso en óptica no lineal ONL y tecnologías fotónicas emergentes. Entre los diferentes tipos de materiales de ONL, resultan de un interés particular aquellos denominados materiales con absorción multifotónica^[45]. La absorción de dos fotones (2PA por sus siglas en inglés) es un proceso no lineal que involucra la capacidad de una molécula para absorber dos fotones simultáneamente para llenar un nivel energético dentro de la molécula con una energía igual a la suma de las energías de ambos fotones absorbidos^[45, 46].

Los cromóforos basados en este fenómeno de absorción fotónica resultan relevantes debido a su potencial utilidad en numerosas aplicaciones como bioimagen de fluorescencia, terapia fotodinámica de dos fotones, etc. Estas especies químicas, involucran un sistema en el que interactúan un grupo electrodonador y un grupo electroceptor a través de un puente π .

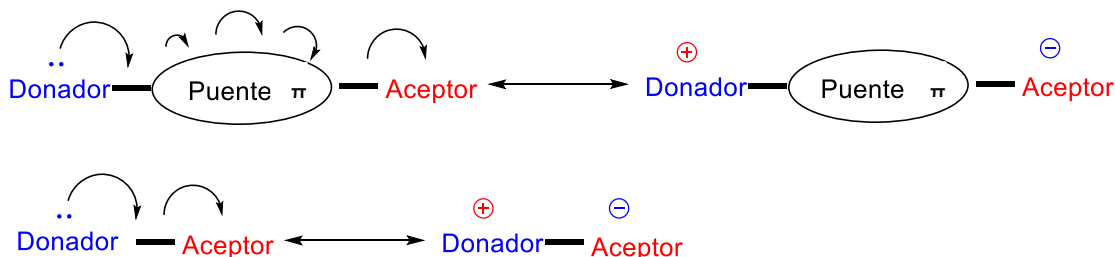


Figura 15. Representación simplificada del desplazamiento de electrones en un sistema D- π -A, mostrando la polarización resultante luego de este movimiento electrónico (Arriba)./ Polarización por desplazamiento electrónico en sistema D-A (Abajo)

Los sistemas D-A, también conocidos como sistemas *push-pull* son especies orgánicas con conjugación pi extendida que contienen en su estructura un grupo electrodonador y un grupo electroceptor, y en algunos casos, estos se encuentran unidos entre sí por un espaciador π conjugado. Estos sistemas se caracterizan por mostrar una transferencia de carga intramolecular desde el fragmento donador al fragmento aceptor. Esta transferencia genera un dipolo sobre la molécula debido a la separación de cargas.

Este fenómeno, puede ser representado de acuerdo con las dos formas resonantes extremas que generan el dipolo (Fig. 15)

En un sistema *push-pull*, la interacción electrónica entre el donador y el aceptor reduce la energía del gap HOMO-LUMO. Por esta razón, la banda de absorción se desplaza a mayores longitudes de onda con respecto a sus análogos sin interacción electrónica y, como consecuencia, suelen presentar coloración en la luz visible ^[47, 48].

En la actualidad se han diseñado y caracterizado una gran cantidad de sistemas *push-pull* orgánicos, con el fin de encontrar relaciones entre la estructura molecular y el comportamiento óptico que éste presente. Diversos factores pueden ser modulados con el fin de modificar propiedades de interés en la molécula: naturaleza electrónica del donador y el aceptor, eficiente interacción entre ambos grupos, extensión, composición espacial del sistema π y la *planaridad* de la molécula ^[49].

3. Objetivos

- Sintetizar una familia de moléculas con diferentes arquitecturas según su propiedad electrónica.
- Caracterizar dichas moléculas obtenidas por medio de RMN ^1H y ^{13}C , Infrarrojo, Espectroscopía UV-Visible, además de Espectrometría de Masas.
- Realizar el estudio pertinente de propiedades ópticas, enfocándonos en absorción y emisión, así como la dependencia de la segunda con la viscosidad del medio.

4. Hipótesis

Los derivados de cromeno con una base de *4H*-pirano sintetizados en el presente trabajo (**33a-33e**) deberán presentar distintas propiedades ópticas, dependiendo de la naturaleza del sustituyente enlazado al átomo de Carbono en posición 4. La intensidad de emisión de estas moléculas será proporcional a la viscosidad del ambiente en que se encuentren.

5. Diseño experimental

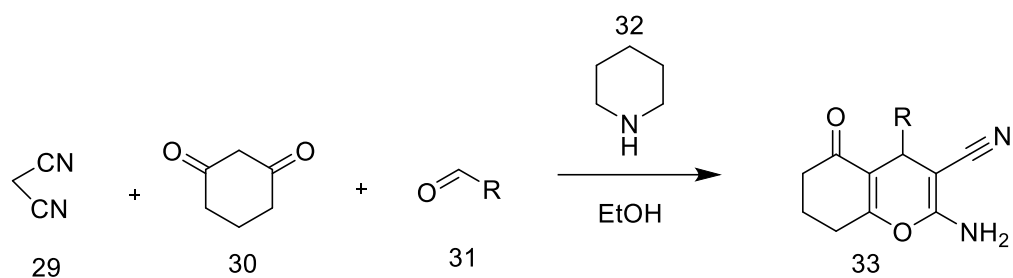


Figura 16. Esquema de RMC para la síntesis de 4H-Piranos

Moléculas objetivo

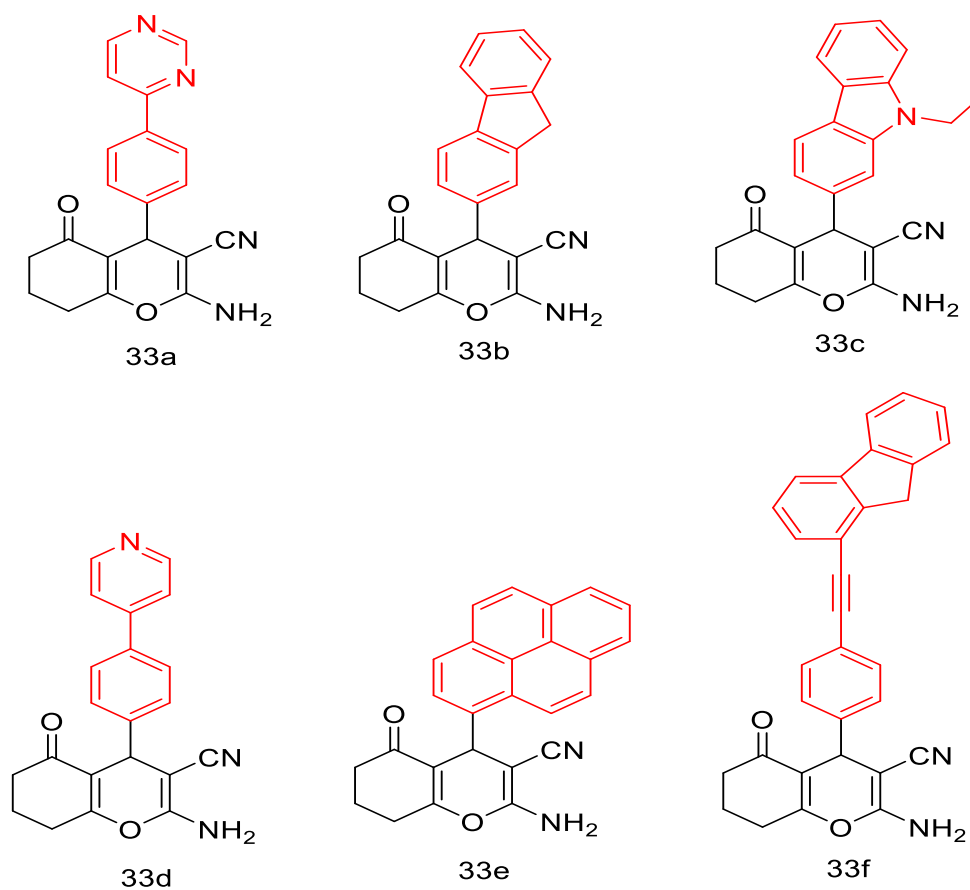


Figura 17. Estructura de los 6 compuestos sintetizados en el presente trabajo.

Los reactivos utilizados: 1, 3-ciclohexanodiona (97%), malononitrilo (98%), piperidina (98%), 1-pirencarboxaldehído (99%), 4-(4-formilfenil)piridina (97%), 5-(4-formilfenil)pirimidina

(97%), fluoren-2-carboxaldehído (99%) y N-etilcarbazol-2-carboxaldehído (99%) fueron adquiridos de la compañía Sigma-Aldrich sin previa purificación. El sustituyente **f** fue sintetizado en la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química, del Departamento de Química Orgánica, Laboratorio 225, a través del acoplamiento entre 2-etinil-9H-fluoreno y *p*-bromobenzaldehído, también adquiridos de la compañía Sigma-Aldrich [50].

En el caso de la reacción para la formación del compuesto **33d**, la reacción fue monitoreada por cromatografía de capa fina, utilizando placas de aluminio cubiertas de sílica gel como adsorbente. Las placas tomadas fueron reveladas con luz Ultravioleta (UVSL-25). Para la posterior purificación del crudo de reacción de este mismo compuesto, por cromatografía en columna (Cromatografía Flash) se utilizó sílica gel 60 Merck /70-230) como fase estacionaria.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Johns automatizado marca Electrothermal sin calibración previa y son reportados en °C.

Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C fueron obtenidos en un equipo Varían MR-400 de 400 MHz. El disolvente utilizado fue DMSO-d₆.

El cloroformo empleado en la preparación de las disoluciones cuya absorción fue determinada, es grado analítico y fue adquirido de la compañía Sigma Aldrich.

Los espectros de absorción se obtuvieron utilizando un espectrofotómetro de doble haz Thermo Scientific Evolution 220.

Las soluciones medidas en emisión de Fluorescencia fueron preparadas con DMSO y Glicerol grado analítico de la marca Sigma Aldrich, mientras que el equipo utilizado para dichas mediciones fue un Espectrómetro de Fluorescencia marca Perkin Elmer modelo FL8500.

Los espectros de Infrarrojo fueron obtenidos con un equipo Agilent modelo Cary Spectrum 600 series FT-IR.

2-amino-5-oxo-4-(pirimidin-4-il)-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-3-carbonitrilo (33a).

En un matraz bola de fondo plano con agitador magnético se agregan 50 mg de 1,3-ciclohexanodiona (0.43 mmol), 28.4 (0.43 mmol) de malononitrilo, y 91 mg de 5-(4-formilfenil)pirimidina (0.43 mmol). La mezcla del matraz se disuelve en 3 mL de etanol y se mantiene en agitación. Por último, se adicionan 8.5 µL (0.086 mmol) de piperidina como catalizador. La reacción se torna amarilla. A la hora se observa un precipitado blanco que se filtra y se lava con etanol frío. El rendimiento experimental es de 78.3%.

2-amino-4-(9H-fluoren-2-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-3-carbonitrilo (33b).

En un matraz bola de fondo plano de 10 mL se adicionan 28.8 mg de 1,3-ciclohexanodiona, (0.2574 mmol), 17 mg de malononitrilo (0.2574 mmol) y 50 mg de fluoren-2-carboxaldehído (0.2574 mmol). Luego, se agregan 2 mL de etanol al matraz y la mezcla se mantiene en agitación con ayuda de un agitador magnético. Después, se agregan 5 µL (0.05 mmol) de piperidina al matraz y se observa que la mezcla se tiñe de amarillo. El producto comienza a precipitar a los 20 minutos de iniciada la reacción. Finalmente, el sólido de color blanco obtenido es filtrado y lavado con etanol frío. El rendimiento experimental es de 60.2%.

2-amino-4-(9-etil-9H-carbazol-2-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-3-carbonitrilo (33c)

Se pesan 40 mg de N-etil-3-carbazol-carboxaldehído (0.18 mmol), 20.2 mg de 1, 3-ciclohexanodiona (0.18 mmol) y 11.9 mg de malononitrilo (0.18 mmol). Se disuelve la mezcla en 3 mL de etanol y se adicionan 4 µL (0.04 mmol) de piperidina. La reacción se mantiene en agitación y después de 1 hora se observa un precipitado blanco. El sólido es filtrado y lavado con etanol frío. El rendimiento experimental es de 70.6%.

2-amino-5-oxo-4-(piridin-4-il)-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-3-carbonitrilo (33d)

Se adicionan 50 mg de 1,3-ciclohexanodiona (0.43 mmol), 28.4 mg de malononitrilo (0.43 mmol) y 81.2 mg de 4-(4-formilfenil)piridina (0.43 mmol) en un matraz de fondo bola de fondo plano de 10 mL con un agitador magnético. Luego, se disuelve la mezcla en 3 mL de etanol y se adicionan 8.5 µL (0.086 mmol) de piperidina. La reacción cambia de color a amarillo al adicionar el catalizador. La reacción se mantiene en agitación por 24 horas y es monitoreada por TLC al no observar precipitado formarse. Una vez consumidas las materias primas y formado el producto, se opta por purificarlo mediante cromatografía en columna. Se utiliza una columna de sílice de 7 pulgadas y se ocupa un sistema de elución Hexano:Acetona 4:1. El rendimiento experimental es de 69%.

2-amino-5-oxo-4-(piren-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-3-carbonitrilo (33e)

Se pesan 50 mg de 1-pirencarboxaldehído (0.2171 mmol), 24.3 mg de 1, 3-ciclohexanodiona (0.2171 mmol) y 14.3 mg de malononitrilo (0.2171 mmol) y se adicionan en una matraz bola de fondo plano de 10 mL con agitador magnético. Se agregan 3 mL de etanol como disolvente y 4.3 µL (20% mmol) de piperidina como catalizador. La reacción se mantiene en agitación por 24 h y se monitorea por TLC. Se observa un precipitado naranja impuro el cual es purificado en columna cromatográfica ocupando como eluyente una mezcla de Hexano:Acetato de etilo 4:1. El rendimiento experimental es de 75.2%.

4-(4-((9H-fluoren-1-il) acetil) fenil)-2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-3-carbonitrilo (33f)

En un matraz de bola de fondo plano de 10 mL se agregan 76.6 mg de 4-(4-((9H-fluoren-2-yl)etil)fenil)-2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromeno-3-carbonitrilo (0.26 mmol), 29.1 mg de 1, 3- ciclohexanodiona (0.26 mmol) y 16.4 mg de malononitrilo (0.26 mmol). Después se adicionan 5 mL de etanol y la reacción se mantiene en agitación. Por último, se agregan 5.2 μ L (20% mmol) de piperidina. Después de una hora, se observa que se comienza a formar un precipitado blanco. La reacción se termina luego de 2 horas al observar la completa formación del precipitado. El sólido obtenido es filtrado y lavado con etanol frío. El rendimiento experimental es de 80.1%.

6. Propuesta mecanística

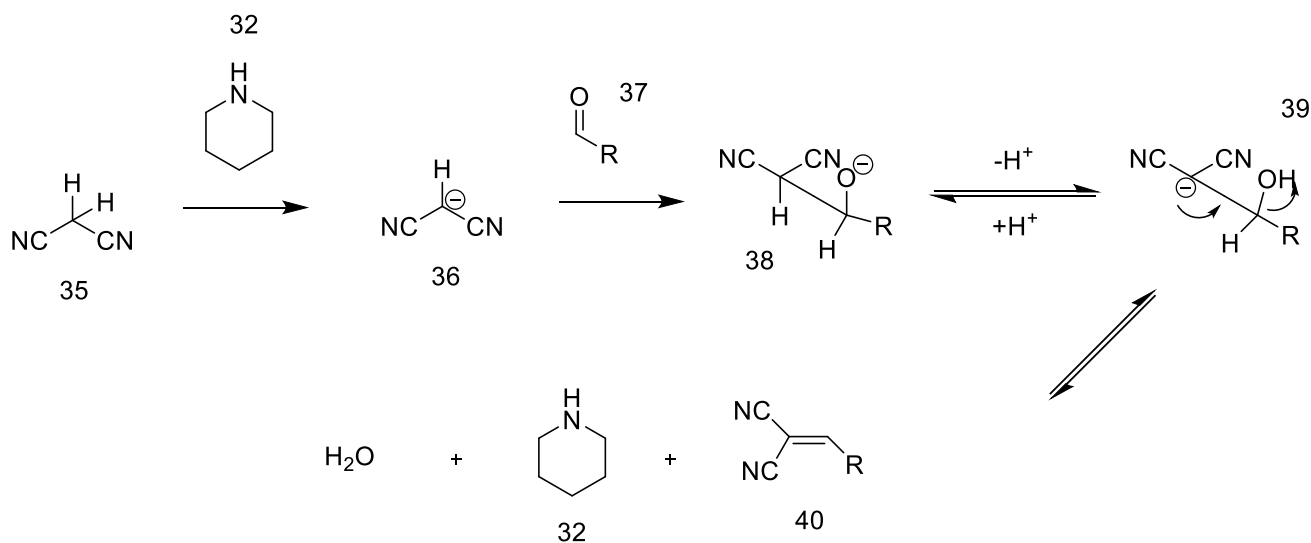


Figura 18. Propuesta mecanística que contempla la primera parte de la reacción hasta la formación del intermediario arilidenmalononitrilo.

Se puede observar en el mecanismo de reacción, que las primeras especies involucradas son el malononitrilo ($\text{pK}_a=11.1$) y la piperidina ($\text{pK}_a=11.28$) en una reacción ácido-base, en la que el catalizador, debido a su naturaleza básica ante este ambiente químico, toma un protón del metileno en el malononitrilo. Es importante mencionar que este protón será más ácido que cualquiera ubicado en la 1,3-ciclohexanodiona.

La primera reacción ácido-base da lugar a un carbanión estable por resonancia hacia los dos grupos nitrilo vecinos. Esta especie química, cargada negativamente, es una base débil

estable, pero a la vez un buen nucleófilo el cual buscará atacar el centro electrofílico ubicado en el carbonilo del aldehído, proveniente del sustituyente arílico en cuestión. Dicho ataque generará un alcóxido. Posterior a la formación del alcóxido, continua un intercambio intermolecular de protón que dará lugar nuevamente a otro carbanión estable por resonancia, el cual introducirá su par electrónico al enlace C-C para formar así, el intermediario arilidenmalononitrilo, teniendo al agua como grupo saliente.

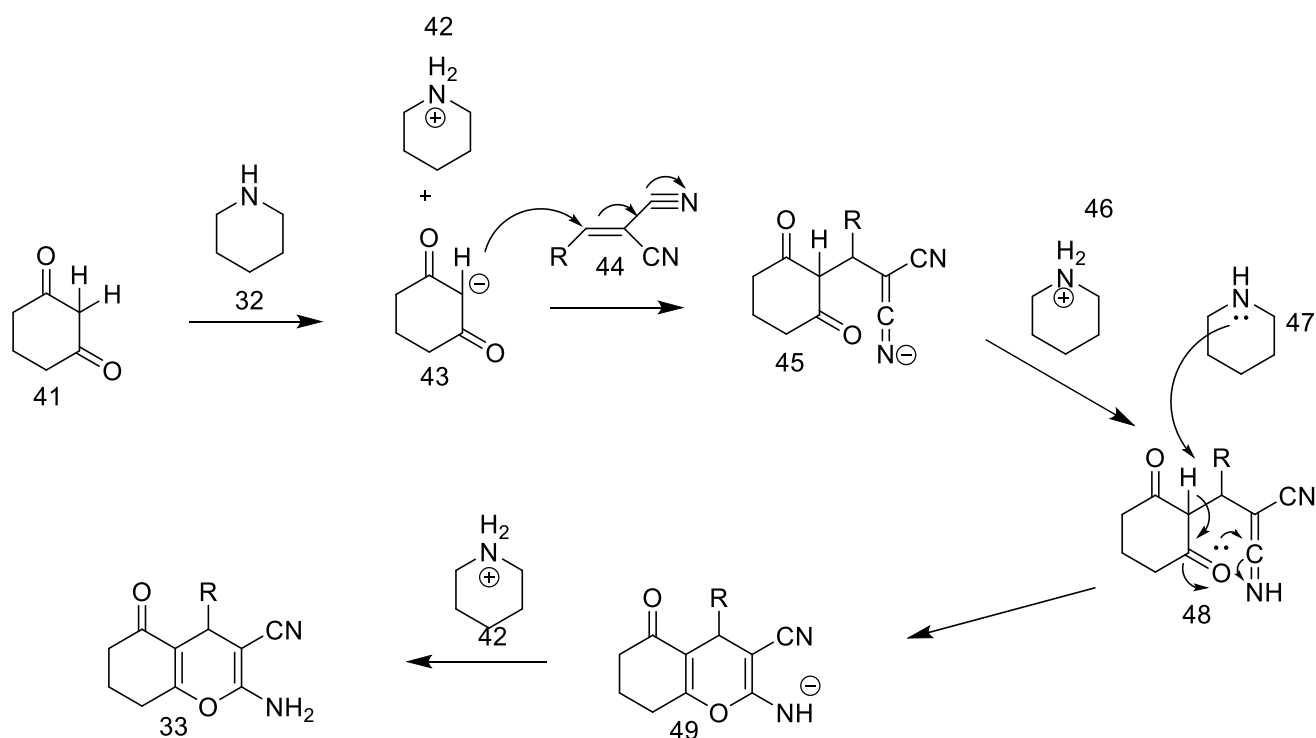


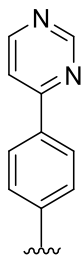
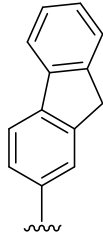
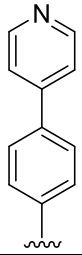
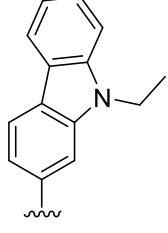
Figura 19. Parte complementaria del mecanismo de reacción a partir del intermediario hasta la formación del producto final.

Más adelante se suscita una reacción ácido-base entre el catalizador, previamente regenerado y la segunda especie en jerarquía de acidez: la dicetona cíclica. El metileno localizado entre ambos grupos carbonilo de la 1,3-ciclohexanodiona es desprotonado, generando otra base débil estable por resonancia, la cual puede fungir como un buen nucleófilo. El ataque al carbono sp^2 α al sustituyente arílico en el intermediario, dará lugar a una adición 1,4 de Michael. Todo esto resulta en la formación de un nuevo enlace sencillo carbono-carbono, la migración del enlace doble para formar un enimiduro, especie química de carácter básico, que tomará el protón de la piperidina protonada (ion piperidinio) formado previamente, para obtener así, la enimina correspondiente, en la quinta reacción ácido-base. La sexta reacción ácido-base es la que propicia la ciclación intramolecular del compuesto: la piperidina toma el protón restante del carbono situado originalmente entre

los dos carbonilos cetónicos, originando un enlace π nuevo C-C y activando al átomo de oxígeno para un siguiente ataque nucleofílico sobre el átomo de Carbono de la enimina para formar el ciclo. Este ciclo, aún contiene un enimiduro que buscará estabilizarse tomando un protón del ion piperidinio para dar lugar a la séptima y última reacción ácido-base y por tanto al compuesto final.

7. Resultados y análisis

En la Tabla 1 se reportan las principales características físicas para cada compuesto obtenido por RMC, así como el rendimiento práctico.

Compuesto	R	Rendimiento	Apariencia	Punto de fusión
33a		78.3%	Sólido blanco	219 – 221 °C
33b		60.2%	Sólido blanco	222 - 232 °C
33c		70.6%	Sólido amarillo	243 – 245 °C
33d		69%	Sólido verdoso	235 – 237 °C

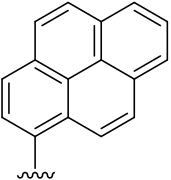
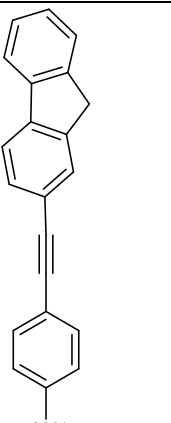
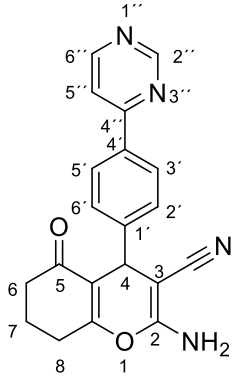
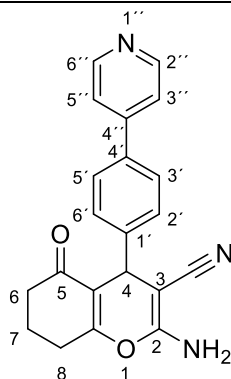
33e		75.2%	Sólido naranja	216 – 220 °C
33f		80.1%	Sólido amarillento	221-225 °C

Tabla 1. Asignación del sustituyente presente en los compuestos **33a-33f**, así como el rendimiento calculado para cada reacción, apariencia del producto y punto de fusión.

33a	
	
RMN ¹ H	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.17 : H2'' (s, 1H), 9.11 : H6'' y H5'' (s, 2H), 7.72 : H5' y H3' (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 : H6' y H2' (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 : -NH ₂ (s, 2H), 4.27 : H4 (s, 1H), 2.65 : H6 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.33 – 2.28 : H8 (m, 2H), 1.97 : H7 (q, J = 6.6 Hz, 2H).
RMN ¹³ C	RMN ¹³ C (75 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 196.26 : C5, 165.11 : Ca, 158.97 : C2, 157.6 : C6'', 155.08 : C2'' y C4'', 146.14 : C1',

	133.5 : C4', 132.6 : C5'', 128.57 : C3' y C5', 127.52 : C2' y C6', 120.17 : Cb, 113.9 : Cc, 58.19 : C3, 36.82 : C6, 35.64 : C4, 26.85 : C8, 20.27 : C7.
IR	(cm ⁻¹) 3363 (-NH ₂), 2181 (-CN), 1652 (C=O de cetona).

33b	
RMN ¹ H	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.84 : H8' (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.79 : H4' (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 : H7' (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35 : H2' y H9' (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.31 – 7.26 : H5' (m, 1H), 7.19 : H6' (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.04 : -NH ₂ (s, 2H), 4.27 : H4 (s, 1H), 3.88 : H3' (s, 2H), 2.67 – 2.61 : H6 (m, 2H), 2.33 – 2.25 : H8 (m, 2H), 1.96 : H7 (t, J = 5.3 Hz, 2H).
RMN ¹³ C	RMN ¹³ C (75 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 196.32 : C5, 164.89 : Ca, 158.88 : C2, 144.16 : Cf, 143.65 : C8', 143.5 : Ce, 141.25 : C2', 140.17 : C1', 127.14 : C6', 126.98 : C9', 126.57 : C5', 125.53 : C4', 124.25 : Cd, 120.31 : Cb, 120.24 : C7', 114.36 : Cc, 58.72 : C3, 36.82 : C6, 36.01 : C4, 26.93 : C8, 20.26 : C7.
IR	(cm ⁻¹) 3432 y 3330 (-NH ₂), 2188 (-CN), 1650 (C=O de cetona)

33cRMN ¹H

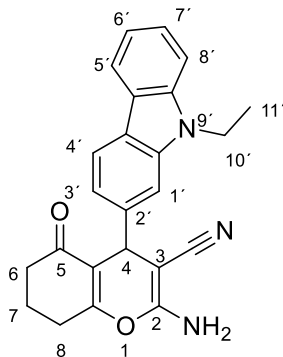
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 : H2'' y H6'' (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.72 : H5'' y H3'' (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 : H5' y H3' (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.32 – 7.29 : H6' y H2' (m, 2H), 7.08 : -NH₂ (s, 2H), 4.26 : H4 (s, 1H), 2.63 : H6 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.29 : H8 (dq, J = 10.9, 5.5 Hz, 2H), 1.97 : H7 (dq, J = 10.9, 5.6 Hz, 2H).

RMN ¹³C

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 196.31 : C5, 165.15 : Ca, 158.91 : C2, 150.65 : C2'' y C6'', 147.28 : C4'', 146.35 : C1', 135.97 : C4', 128.49 : C2' y C6', 127.38 : C3' y C5', 121.59 : C3'' y C5'', 120.19 : Cb, 113.89 : Cc, 58.75 : C3, 36.81 : C6, 36.07 : C4, 26.86 C8, 20.24 : C7.

IR

(cm⁻¹): 3355 y 3299 (NH₂), 2188 (-CN), 1681 (C=O de cetona),

33dRMN ¹H

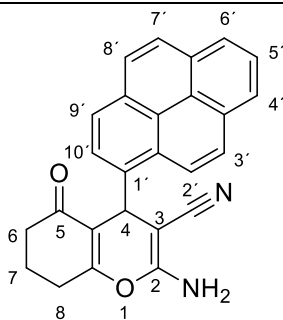
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 : H4' (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.91 : H1' (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.57 : H8' (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.50 : H5' (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.43 : H6' (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.24 : H7' (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.18 : H3' (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 0.9 Hz, 1H), 6.98 : -NH₂ (s, 2H), 4.40 : H10' (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.37 – 4.37 : H4 (s, 1H), 2.75 – 2.56 : H6 (m, 2H), 2.38 – 2.17 : H8 (m, 2H), 2.02 – 1.91 (m, 2H), 1.29 : H11' (t, 3H).

RMN ¹³C

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 196.51 : C5, 164.56 : Ca, 158.52 : C2, 140.20 : C2', 138.87 : Cg, 136.00 : Cf, 126.07 : C7', 125.63 : C3', 122.41 : Ce, 122.28 : Cd, 120.83 : Cb, 120.49 : C4', 119.28 : C5', 119.00 : C6', 114.82 : Cc, 109.46 : C1' y C8', 59.56 : C3, 37.39 : C10', 36.86 : C6, 26.97 : C8, 20.31 : C7, 14.25 : C11'.

IR

(cm⁻¹): 3396 y 3326 (-NH₂), 2186 (-CN), 1648 (C=O de cetona), 1359 (Estiramiento C-N en amina terciaria)

33eRMN ¹H

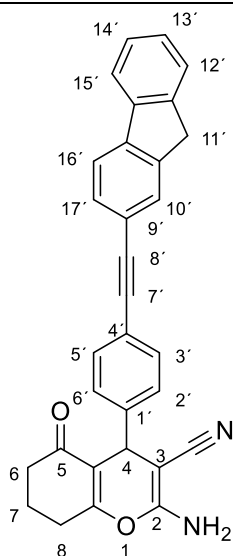
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 : H2' (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.29 : H6'y H3' (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 2H), 8.26 – 8.22 : H9'y H7' (m, 2H), 8.14 : H4'y H5' (q, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.10 – 8.05 : H8' (m, 1H), 7.82 : H10' (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 : -NH₂ (s, 2H), 5.48 : H4 (s, 1H), 2.84 – 2.63 : H6 (m, 2H), 2.30 : H8 (ddd, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.10 – 1.93 : H7 (m, 2H).

RMN ¹³C

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)
 196.5 : C5, 165.27 : Ca, 158.52 : C2, 140.14 : C1', 131.38 : Ci, 130.87 : Ch, 129.82 : Cf y Cg, 128.01 : C10, 127.74 : C3', 127.55 : C7', 127.41 : C9', 126.63 : C8', 126.00 : Ce, 125.53 : C5', 125.16 : C4', 124.47 : Cd, 124.25 : C6', 123.92 : C2', 120.13 : Cb, 114.85 : Cc, 59.29 : C3, 38.41 : C6, 36.8 : C4, 26.98 : C8, 20.37 : C7.

IR

(cm⁻¹): 3408 y 3315 (-NH₂), 2192 (-CN), 1658 (C=O en cetonas)

33fRMN ¹H

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 : H16' y H12' (dd, J = 7.8, 2.7 Hz, 2H), 7.75 : H15' (s, 1H), 7.61 : H10' (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 : H17' (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 : H5' y H3' (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 : H13' (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.35 : H14' (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.22 : H6' y H2' (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.08 : NH₂ (s, 1H), 4.22 : H4 (s, 2H), 3.96 : H11' (s, 2H), 2.72 – 2.56 : H6 (m, 2H), 2.29 : H8 (tdt, J = 16.6, 10.9, 5.5 Hz, 2H), 2.06 – 1.80 : H7 (m, 2H).

Tabla 2. Asignación general de las señales halladas en los espectros de Resonancia Magnética Nuclear RMN de ¹H y ¹³C, así como de Espectroscopía Infrarrojo.

De las principales observaciones a resaltar en el análisis de los espectros de ¹H (**Anexo 1**), destaca la presencia de la señal atribuida al átomo de hidrógeno, ubicado en la posición 4H del pirano. Esta señal se localiza entre 4.2 y 4.3 ppm en los 6 compuestos.

Otra señal relevante es la que pertenece a los dos hidrógenos del grupo amino, el cual se encuentra también presente en todos los compuestos sintetizados; esta señal se halla muy próxima a las 7 ppm.

En el espectro del compuesto **33a**, el hidrógeno característico del 4H-pirano se localiza en 4.27 ppm. Por otro lado, también se muestran las señales de los hidrógenos del anillo de pirimidina, el primero se localiza, dentro de la estructura molecular, entre los átomos de Nitrógeno y es por ello su mayor desplazamiento; su señal se ubica en 9.17 ppm. El segundo protón, corresponde al hidrógeno enlazado al átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno y tiene un desplazamiento de 9.11 ppm.

Ubicados en la región de los hidrógenos aromáticos, están aquellos correspondientes al anillo de fenilo. En la región comprendida entre 1.85 y 2.70 ppm se muestran las señales los hidrógenos atribuibles a la parte alifática originaria de la dicetona cíclica (materia prima).

En el compuesto **33b**, además de la señal correspondiente al heterociclo del *4H*-pirano ubicada en 4.27 ppm, es de relevancia la señal en 3.88 ppm, la cual integra para dos hidrógenos que estructuralmente se encuentran dentro del sustituyente fluoreno, específicamente en el átomo de carbono número 21, mostrado en el espectro. La parte aromática se encuentra bien delimitada entre 7 y 7.9 ppm y corresponde al resto de los hidrógenos aromáticos propios del sustituyente.

El compuesto **33c**, presenta una señal en 4.37 ppm, asociable al *4H*-pirano. Esta señal se alcanza a acoplar con el cuadruplete procedente del metileno enlazado al átomo de nitrógeno, propio del sustituyente N-etil carbazol. La importancia de este cuadruplete integrable para 2 protones, radica en que pertenece al único metileno con este desplazamiento químico dentro de la molécula.

La región de los hidrógenos aromáticos pertenecientes al sustituyente se encuentra entre 7.15 y 8.20 ppm y el total de la suma de las integraciones de estas señales tiene un valor aproximado a 7 átomos de H. Dentro de la zona alifática, además de las señales correspondientes a esta clase de hidrógenos de cromeno, se encuentra también la señal del grupo metilo, perteneciente al grupo etilo -unido al nitrógeno del sustituyente- y dicha señal genera un triplete que integra para los tres hidrógenos del metilo y se localiza en 1.29 ppm.

Dentro de los hidrógenos aromáticos del compuesto **33d**, se encuentran dos que vale la pena mencionar dado su desplazamiento en 8.61 ppm. Estos hidrógenos se acoplan en una misma señal debido a la relativa simetría del sustituyente, y su desplazamiento se asocia a la cercanía al átomo de nitrógeno del fragmento de la piridina.

En 4.26 ppm es posible observar la presencia de la señal característica del *4H*-Pirano. Entre 2.7 y 1.8 ppm se ubican las tres señales de los distintos hidrógenos alifáticos originalmente provenientes del sintón de la dicetona cíclica.

En el compuesto **33e** no se ubica algún hidrógeno con un desplazamiento característico sobre el sustituyente; sin embargo, al tratarse también de un sistema π conjugado, la zona de hidrógenos aromáticos se encuentra entre 7.8 y 8.7 ppm. Desplazándonos a campo más alto, encontramos la señal de los hidrógenos unidos al grupo amino en 7.05 ppm, integrables para los correspondientes dos hidrógenos de este grupo. La señal atribuible al anillo de *4H*-pirano se ubica en 4.5 ppm.

Por último, en el compuesto **33f**, la señal correspondiente al protón *4H* está en 4.22 ppm.

En la estructura del sustituyente propio del compuesto **33f**, encontramos un fragmento de fluoreno, por lo tanto, este fragmento mostrará una señal integrable para dos hidrógenos a 3.96 ppm tal como pasa con el compuesto **33b**. Sin embargo, si nos centramos en la parte

aromática del espectro de resonancia, hallaremos una suma total de las integraciones igual a 11; esta cifra sumada a la integración de la señal en 3.96 igualará al número de hidrógenos totales en el sustituyente f.

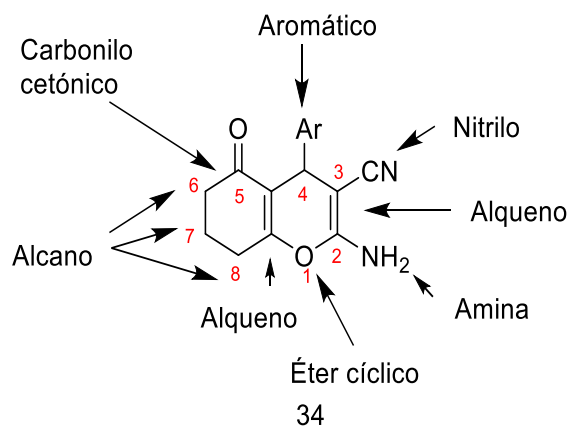


Figura 20. Representación estructural generalizada de los 6 compuestos sintetizados, en los que se resaltan los grupos funcionales incluidos en la molécula, así como la respectiva numeración de los átomos de C analizados en la discusión de resultados de RMN.

En los 5 espectros de ^{13}C presentados (**Anexo 1**), se muestran como las 5 señales más representativas a aquellas situadas en la estructura del cromeno como lo son: el átomo de C del grupo carbonilo (C5) en un desplazamiento aproximado a 196 ppm, el carbono del grupo nitrilo que se une a un nitrógeno mediante un enlace triple entre 113 y 114 ppm en los 5 espectros, y el átomo de carbono incluido en el heterociclo del pirano en la posición 4 (35.64 ppm). Con estas tres señales es posible afirmar la presencia de la mitad del cromeno en cada compuesto; sin embargo, es de resaltar también, la existencia de señales en el espectro en la región de los carbonos alifáticos (C6, C7 y C8) (Fig 18), entre 20 y 37 ppm en donde, además de la señal antes mencionada del C en 4H, también se muestran las tres señales correspondientes a la parte alifática -también correspondiente al cromeno- Continuando con el análisis sobre el fragmento del cromeno, podemos observar la presencia de dos grupos alqueno, compuestos por los átomos de carbono 2 y 3, los átomos de carbono puente en la estructura, cuyo desplazamiento en señales se aproxima a 58 y 158 ppm, así como 165 y 120 ppm respectivamente.

Los sustituyentes arílicos en cada compuesto, presentan las debidas señales en la región aromática entre 120 y 150 ppm. Las asignaciones específicas de cada átomo en los 5 compuestos se muestran en la Tabla 2.

7.1 Estudio de las propiedades ópticas en disolución mediante espectroscopía UV-Vis y de Fluorescencia

Para todos los compuestos se prepararon 5 disoluciones en un intervalo de concentraciones entre 10^{-7} M y 10^{-4} M, utilizando cloroformo como disolvente. Luego, se determinaron los perfiles de absorción de las 5 disoluciones de cada compuesto y después fueron obtenidos los gráficos de absorbancia en función de la longitud de onda λ . Las concentraciones exactas se especifican en el gráfico correspondiente a cada molécula. Más adelante, fueron localizados y analizados los máximos de absorbancia, para después graficar esta propiedad en función de la concentración de cada disolución y determinar su linealidad a través del parámetro R^2 , así como el coeficiente de extinción molar ϵ .

Éstos últimos dos valores para cada λ son recabados en la Tabla 10.

- 2-amino-5-oxo-4-(pirimidin-4-il)-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-3-carbonitrilo (**33a**).

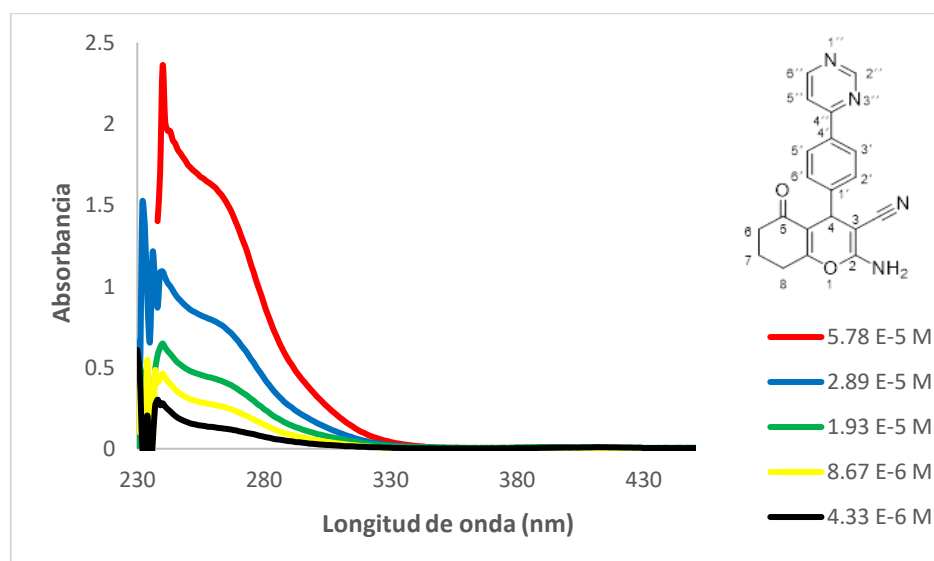


Figura 21. Espectro UV-Vis del compuesto **33a**.

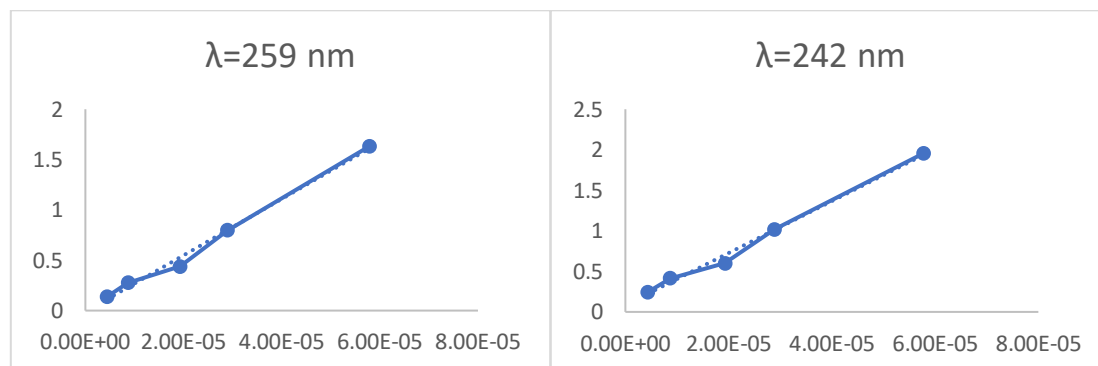


Gráfico 1 (259 nm) y 2 (242 nm). Absorbancia medida en función de la concentración para el compuesto **33a** para los dos máximos de absorción detectados.

En el perfil de absorción del derivado **33a**, se observa -además de la transición propia de la mitad de cromeno- una $\lambda_{\text{max}} = 259 \text{ nm}$, con un coeficiente de extinción molar $\epsilon = 28009$. Esta misma transición, fue la estudiada en los análisis de fluorescencia posteriores.

-2-amino-4-(9H-fluoren-2-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-3-carbonitrilo (**33b**).

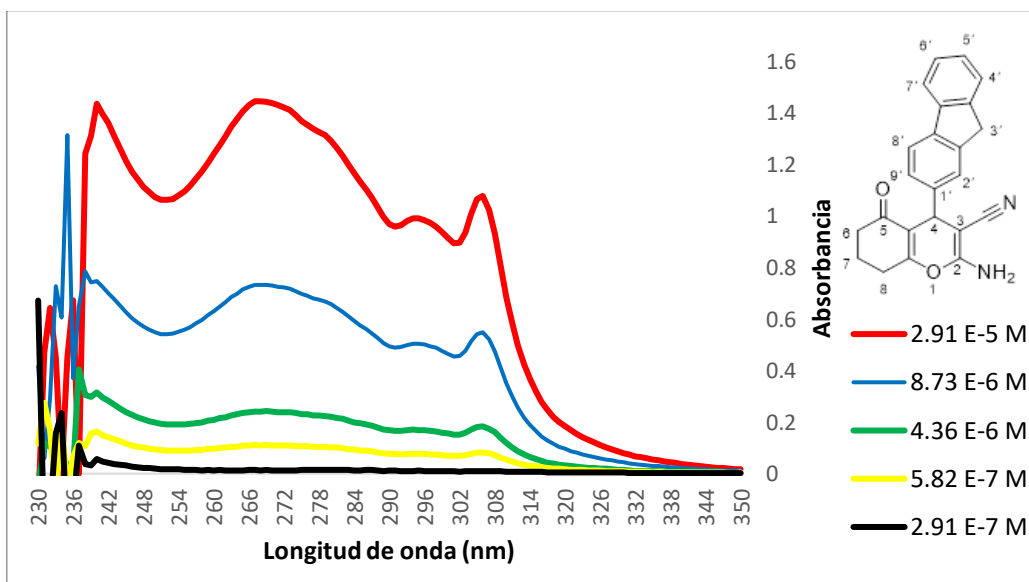
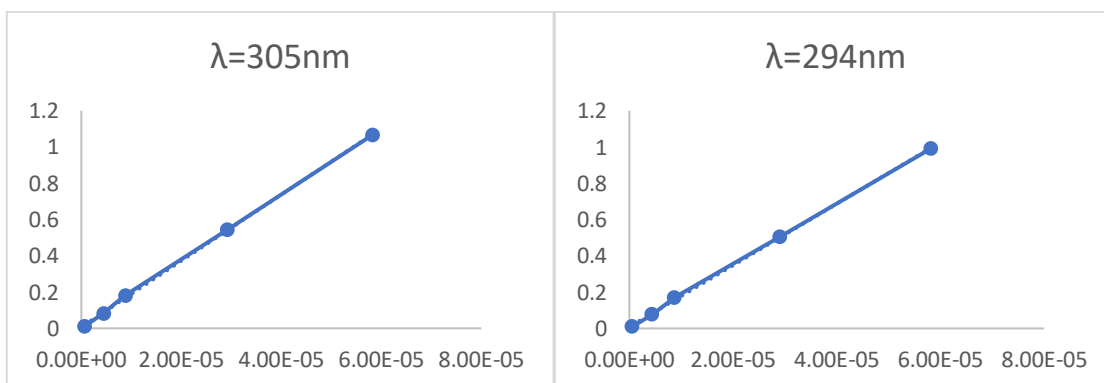


Figura 22. Espectro de UV-Vis del compuesto **33b**.

En espectro de UV-Vis del compuesto **33b**, son apreciables 4 máximos de absorbancia, cuyos valores, así como el de sus respectivas ϵ , son presentados en la Tabla 8. La λ ocupada para excitar a la molécula en los estudios de fluorescencia, es aquella localizada en 305 nm con un coeficiente de extinción molar $\epsilon = 18244$.



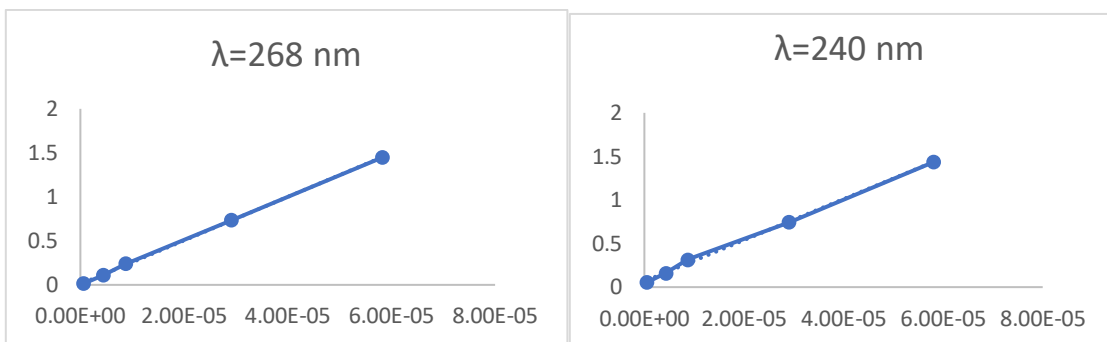


Gráfico 3 (305 nm), 4 (294 nm), 5 (268 nm) y 6 (240 nm). Absorbancia medida en función de la concentración para el compuesto **33b** en los cuatro máximos detectados en el perfil de absorción.

2-amino-4-(9-etil-9H-carbazol-2-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cromen-3-carbonitrilo (**33c**).

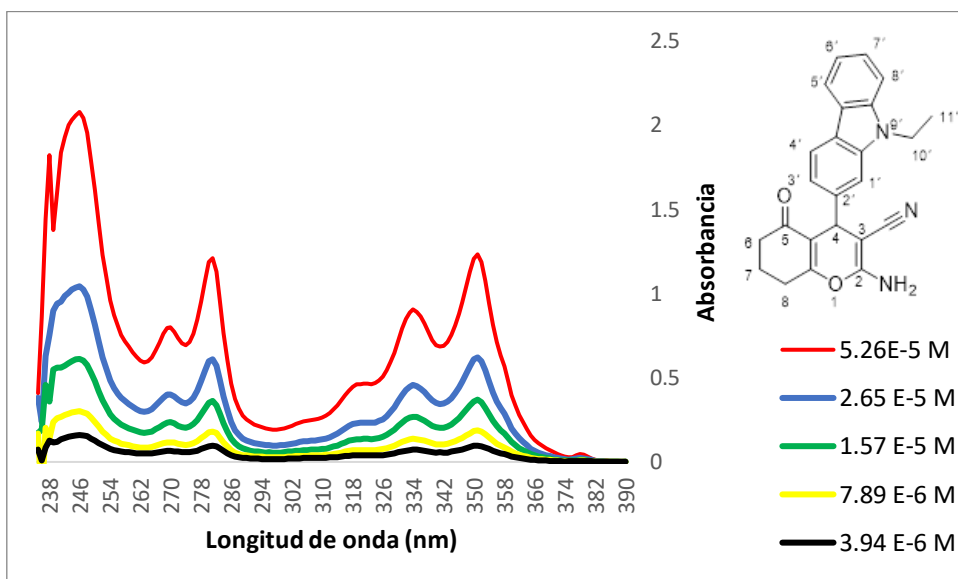
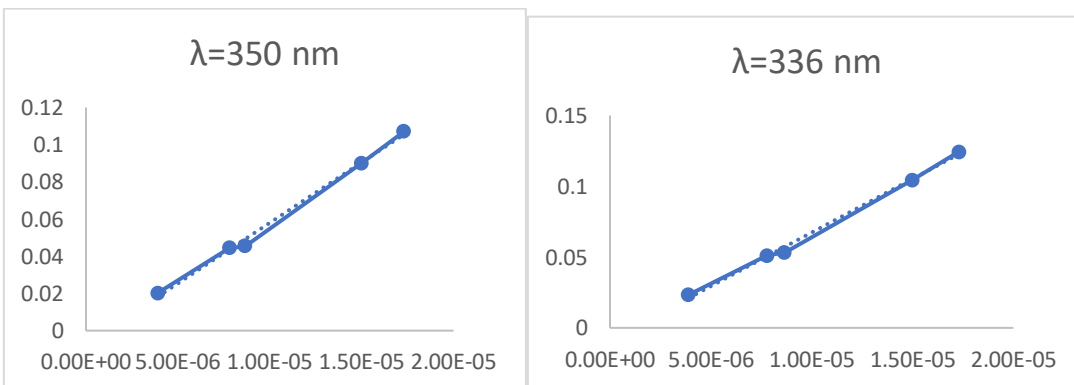


Figura 23. Espectro UV-Vis del compuesto **33c**.



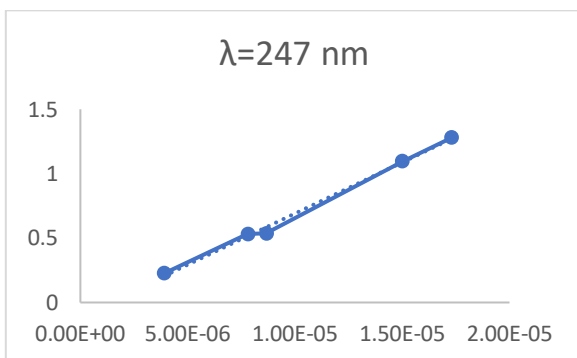
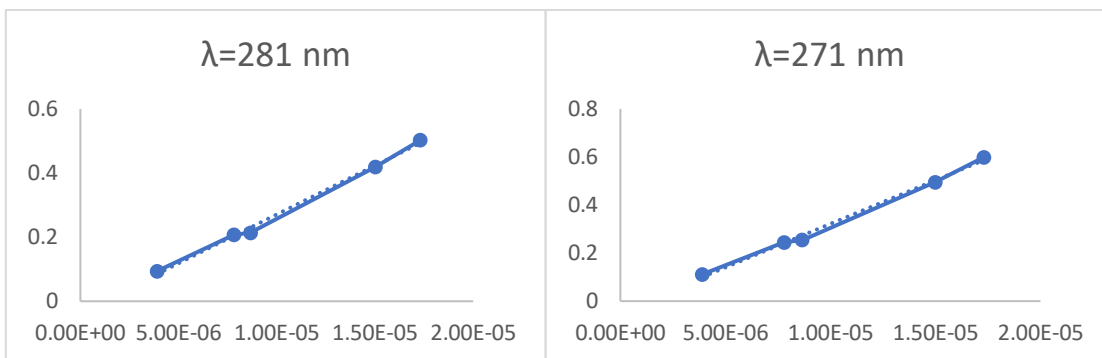


Gráfico 8 (350 nm), 9 (336 nm), 10 (281 nm), 11 (271 nm) y 12 (247 nm). Absorbancia medida en función de la concentración para el compuesto **33c** para los cinco máximos de absorción detectados.

En la Figura 23 se muestra el espectro UV-Vis del compuesto **33c**. Es posible observar que al igual que el compuesto **33e**, esta molécula cuenta con 5 máximos de absorción detectables los cuales se presentan en la tabla 8 con sus correspondientes coeficientes de extinción molar ϵ .

-2-amino-5-oxo-4-(piridin-4-il)-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-3-carbonitrilo (**33d**).

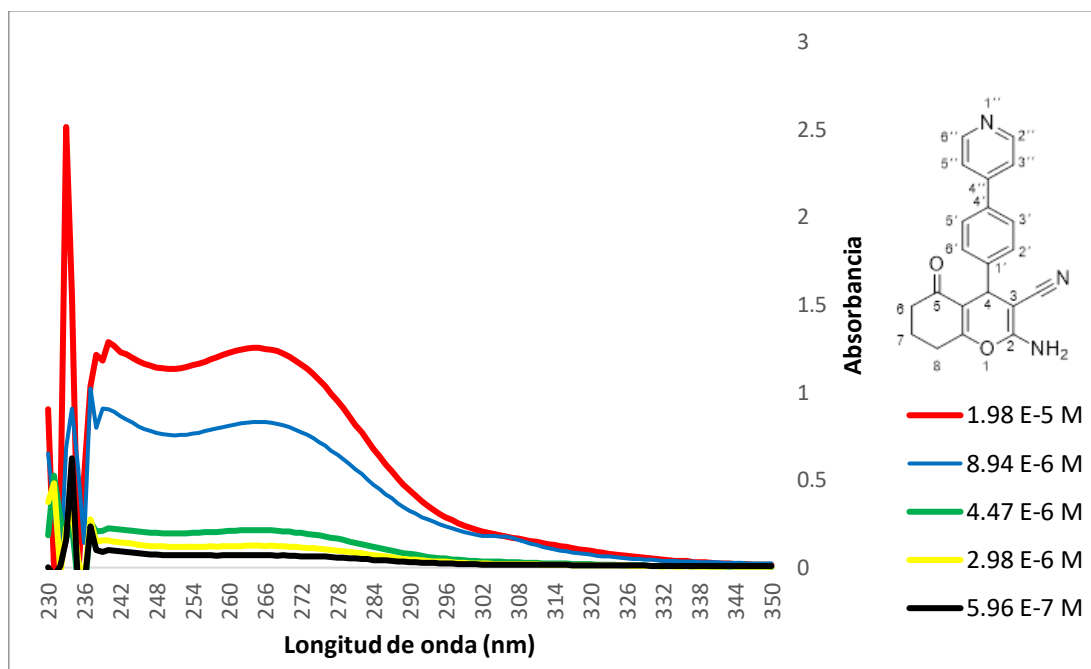


Figura 24. Espectro UV-Vis del compuesto **33d**.

El compuesto **33d**, muestra, además del máximo en absorbancia que tienen en común los demás compuestos, otro máximo en 265 nm con un coeficiente de extinción molar de 20831.

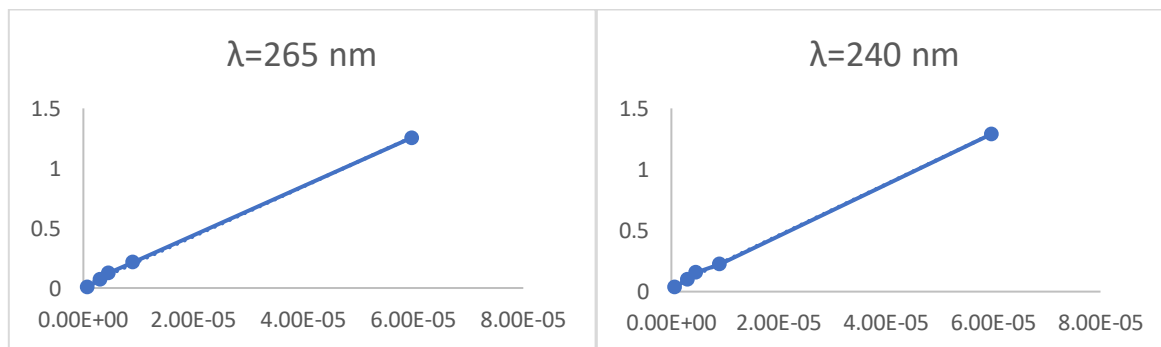


Gráfico 13 (265 nm) y 14 (240 nm). Absorbancia medida en función de la concentración para el compuesto **33d** en los dos máximos detectados en el perfil de absorción.

2-amino-5-oxo-4-(piren-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-3-carbonitrilo (**33e**).

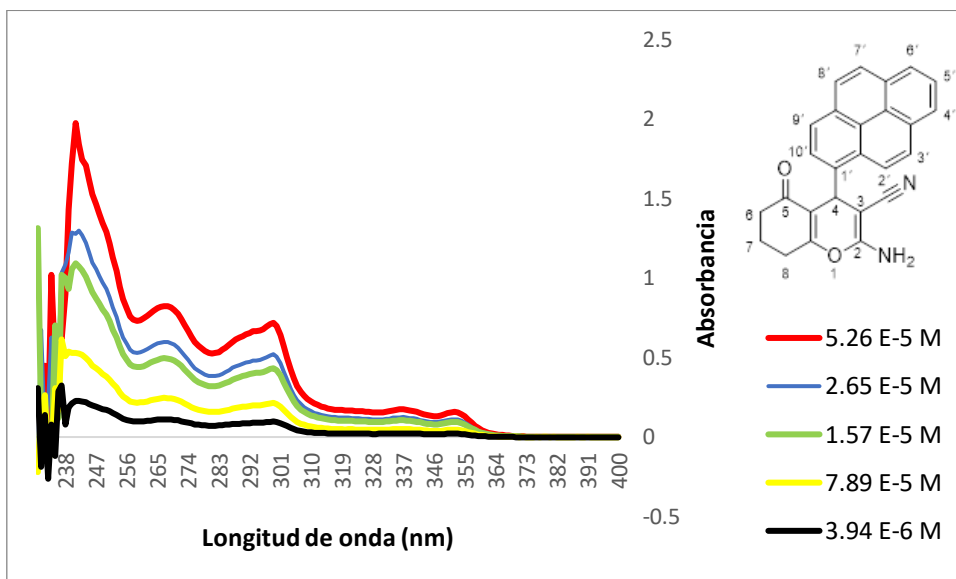
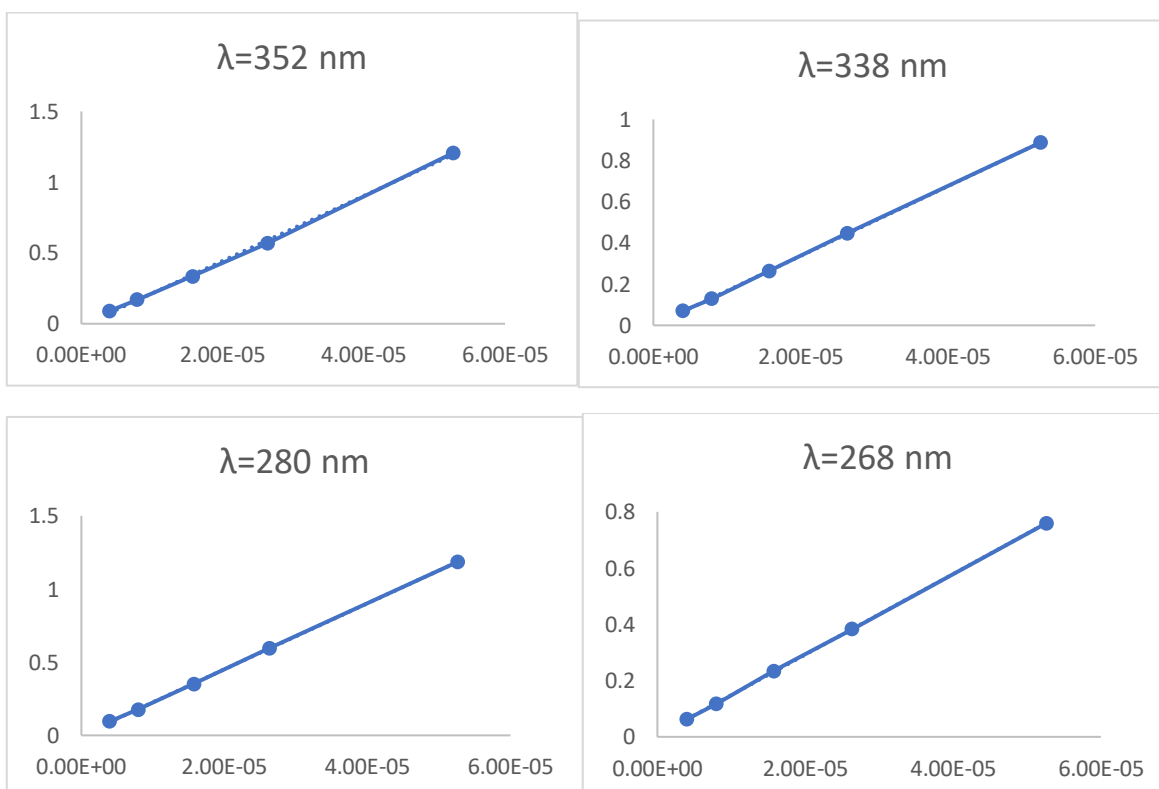


Figura 25. Espectro UV-Vis del compuesto **33e**.



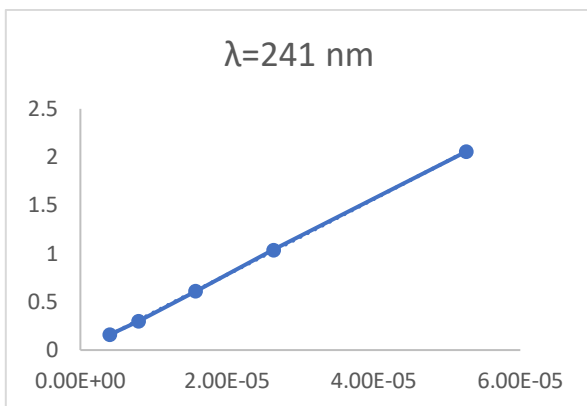


Gráfico 15 (352 nm), 16 (338 nm), 17 (280 nm), 18 (268 nm) y 19 (241 nm). Absorbancia medida en función de la concentración para el compuesto **33e** en los cinco máximos detectados en el perfil de absorbancia.

El compuesto **33e** es de los sistemas estudiados que presenta más bandas de absorción en el espectro UV-Vis, siendo la más relevante -debido a que fue sobre la que se realizó el estudio- aquella ubicada en 352 nm con un coeficiente de extinción molar $\epsilon = 22984$. El resto de los máximos de absorción detectados se encuentran en la Tabla 8 con su respectivo ϵ .

Compuesto	λ (nm)	ϵ	R^2
33a	259	28009	0.9922
	242	32039	0.9925
33b	305	18244	0.9996
	294	16941	0.9996
	268	24770	0.9997
	240	23580	0.9981
33c	350	6510.9	0.9959
	336	7586.2	0.9966
	281	30469	0.996
	271	36275	0.9955
	247	79461	0.9961
33d	265	20831	0.9991
	240	20947	0.9988
33e	352	22948	0.9988

	338	16916	0.9999
	280	22508	0.9999
	268	14349	1
	241	39161	0.9999

Tabla 8. Máximos de absorción detectados para cada compuesto con su respectivo Coeficiente de Extinción Molar ϵ , así como el valor de R^2 como parámetro de linealidad.

Es importante notar que, entre los máximos de absorción de cada compuesto, existe uno que se mantiene en todas las moléculas en un intervalo entre 240 y 245 nm. Al hacer la analogía de esta banda con la estructura molecular de cada compuesto, podemos sugerir que el máximo es atribuible al fragmento del cromeno que se encuentra en los 6 compuestos sintetizados.

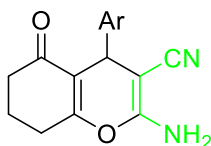


Figura 26. Estructura generalizada de los derivados de cromeno sintetizados con el fragmento del enamionitrilo resaltado en color verde.

La Figura 26 muestra el fragmento derivado de cromeno que comparten los compuestos sintetizados. En color verde se resalta la parte del enamionitrilo que presenta un cierto grado de conjugación. Trasladando esto a un sistema D-A podemos afirmar que esta parte de la molécula funge como aceptora en las transferencias de carga CT resultante en una posible foto excitación. Por lo tanto, dependiendo de la naturaleza del sustituyente en cuestión, tendremos distintitos tipos de sistemas.

A continuación, se realiza un breve análisis acerca de la naturaleza D-A de cada uno de los sistemas moleculares sintetizados. Puntualmente, este análisis profundiza en la molécula de 2-amino-4-(9-etil-9H-carbazol-2-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-3-carbonitrilo para ayudar a comprender el comportamiento de los compuestos subsecuentes.

Dentro de los sustituyentes utilizados en este trabajo, podemos afirmar que el N-etilcarbazol es el que cuenta con un mayor carácter *Donador*. Por lo tanto, en esta molécula se observa la mayoría de la densidad electrónica localizada sobre el sustituyente arílico, con una ligera deslocalización sobre el fragmento del enamionitrilo gracias a la hiperconjugación brindada por el átomo de Carbono quiral, ubicado en la posición 4, como lo muestra la Figura 27. Este diagrama también nos permite observar que, en el estado basal, la probabilidad de encontrar a los electrones involucrados en la transición aquí estudiada (350 nm), es mayor para el orbital HOMO-1. Esta determinación se realizó mediante métodos computacionales sobre los cuales no se profundizará en el presente

trabajo, debido a que son parte de un estudio separado, pero se abordan en las Figuras 27 y 28 sólo para complementar la explicación a nivel orbital de lo ocurrido en la transición electrónica.

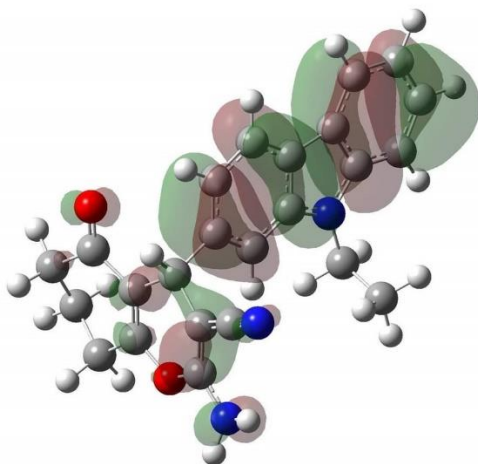


Figura 27. Representación mediante OM del orbital HOMO-1. La deslocalización electrónica en la molécula del 2-amino-4-(9-etil-9H-carbazol-2-il)-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-cromen-3-carbonitrilo, tiene una mayor presencia sobre el fragmento del N-etilcarbazol.

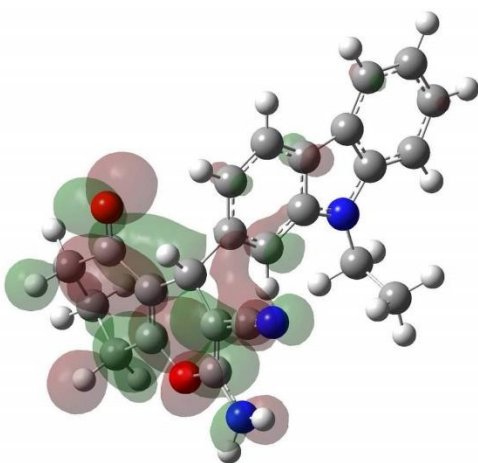


Figura 28. Deslocalización electrónica sobre la molécula de carbazol una vez realizada la irradiación a la misma y generando una transición al orbital LUMO.

Una vez irradiada la molécula que posee el sustituyente de N-etilcarbazolilo, se genera una transición desde el OM HOMO-1 al LUMO. Como le ejemplifica la Figura 28, en este estado energético, la densidad electrónica recae sobre la mitad relacionada al cromeno, y, por lo tanto, la molécula se encuentra ahora en un estado electrónico excitado. Este estado, tiene asociado un tiempo de vida t en el que se puede llevar a cabo diversos procesos para relajarse.

Esta energía ganada en la excitación. Sin embargo, como se menciona en los antecedentes, los dos procesos más relevantes ejercidos por el compuesto son el cambio en la conformación por la torsión del enlace D-A (*TICT*), y utilizar el resto de la energía para emitir.

En la Figura 14, es de notar la competencia entre estas dos rutas de desexcitación modulada por la viscosidad en el medio. A pesar de que en este trabajo no se incluyen estudios que rebelen el grado de torsión generado por el estado *TICT*, podemos afirmar que en la medida que aumentamos la viscosidad circundante, la torsión será menor debido al impedimento de la misma molécula para lograr esta conformación, por lo tanto, veremos una mayor señal de intensidad. Es posible decir, que entonces la transferencia de carga (CT) tendrá un mayor carácter de estado localmente excitado (LE) a mayores viscosidades que de transferencia electrónica (ET).

Por otro lado, a viscosidades menores (incluso menores que las estudiadas), la molécula en cuestión -en este caso la que cuenta con el sustituyente N-etilcarbazol- opta por utilizar la energía suministrada para simplemente rotar sobre el eje del carbono sp^3 como lo muestra la Figura 29, presentando un carácter prácticamente nulo sobre las otras dos rutas de decaimiento antes mencionadas.

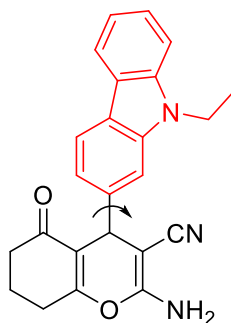


Figura 29. Ejemplificación del eje de rotación existente en la molécula de N-etil carbazol.

Continuando con el análisis sobre los demás compuestos, el sustituyente en la molécula **33a** presenta un anillo heterocíclico de pirimidina, unido a través de un grupo fenilo en posición *ortho* al cromeno. La pirimidina, comparada con el cromeno, muestra un carácter *Aceptor*, mientras que el fenilo que los une puede ser considerado como un *Donador Débil* en esta estructura. Por lo tanto, podemos tener un sistema Aceptor-Donador Débil-Aceptor, así que las transferencias de carga más viables pueden darse del grupo fenilo hacia ambos fragmentos o incluso, del cromeno a la pirimidina.

Al igual que en el compuesto con fenil pirimidina (**33a**) -debido a su similitud estructural-, el sustituyente con fenil piridina (**33d**) muestra un carácter aceptor que también se ve espaciado por un Donador Débil, como lo es el grupo fenilo. Este fragmento molecular presenta una deslocalización *quinoide*.

También se espera que las transferencias de carga CT vengan desde el grupo fenilo hacia ambos sustituyentes en posición *ortho* y también provenientes del cromeno.

En el compuesto **33f**, podemos encontrar un sustituyente con carácter donador, como lo es el fluoreno que se une al fragmento del cromeno, mediante un puente π largo debido a que se compone de un grupo acetilo capaz de transportar electrones a través de sus orbitales π , y un grupo fenilo sustituido en posición *ortho*. A pesar de que en los compuestos **33a** y **33d** el grupo fenilo puede funcionar como un donador débil, en este ambiente químico diferente tiene un carácter más atribuible a un puente π , debido a la presencia del fluoreno.

Por otro lado, al hacer la analogía entre un sustituyente fenílico -donador débil- y el del pireno, podemos encontrar que este último puede tener un mejor carácter Donador que el fenilo, propiciando así el efecto *push-pull* en esta molécula. Sin embargo, este sustituyente presente en el compuesto **33e**, es un fragmento voluminoso que impide estéricamente a la molécula rotar sobre el eje antes mencionado, resultando así, en una preferencia sobre el estado LE como ruta de decaimiento energético.

De igual manera, el sustituyente de fluoreno, también puede comportarse como un donador, generando otro sistema D-A, en el que tendría como aceptor a la mitad correspondiente al cromeno. A pesar de que este fragmento molecular guarda cierta relación estructural con el N-etil carbazol, presenta un menor carácter donador muy seguramente por la ausencia del átomo de Nitrógeno, el cual, se sugiere como el responsable de ejercer la mayor parte de la donación electrónica por inducción.

La ecuación (1) considera la viscosidad de los disolventes puros, la fracción molar de los mismos, además de un coeficiente α , para determinar la viscosidad de la mezcla binaria. El valor de esta propiedad se encuentra expresado en *centiPoise* cP como unidad de medida. Esta unidad pertenece al *Sistema Cegesimal de Unidades* y es la más común para referir a esta propiedad ^[51].

$$\ln(y_m) = \sum_{i=1}^2 \chi_i \ln(y_i + x_1 x_2 \alpha) \quad (1)$$

Donde:

y_m : Propiedad de interés en el sistema (η_{sis}).

X_i : Fracción molar de disolvente i.

α : Coeficiente.

χ_{Gli} ($\eta_{\text{Gli}}=1420 \text{ Cp}$)	χ_{DMSO} ($\eta_{\text{DMSO}}=2.20 \text{ cP}$)	η_{sis} (cP)
0.898	0.102	688.96
0.796	0.204	339.11
0.493	0.507	44.94
0.193	0.807	6.88
0	1	2.2

Tabla 9. Se muestran los valores de la fracción mol χ_i de ambos disolventes, utilizada para cada mezcla, así como la viscosidad determinada a través de la ec (1).

A continuación, se presentan los gráficos obtenidos en las mediciones de Intensidad de Emisión de Fluorescencia de los compuestos **33a-33e**, así como el correspondiente gráfico de $\log I$ vs $\log \eta$, sobre el cual se determina la ecuación de la recta y R^2 .

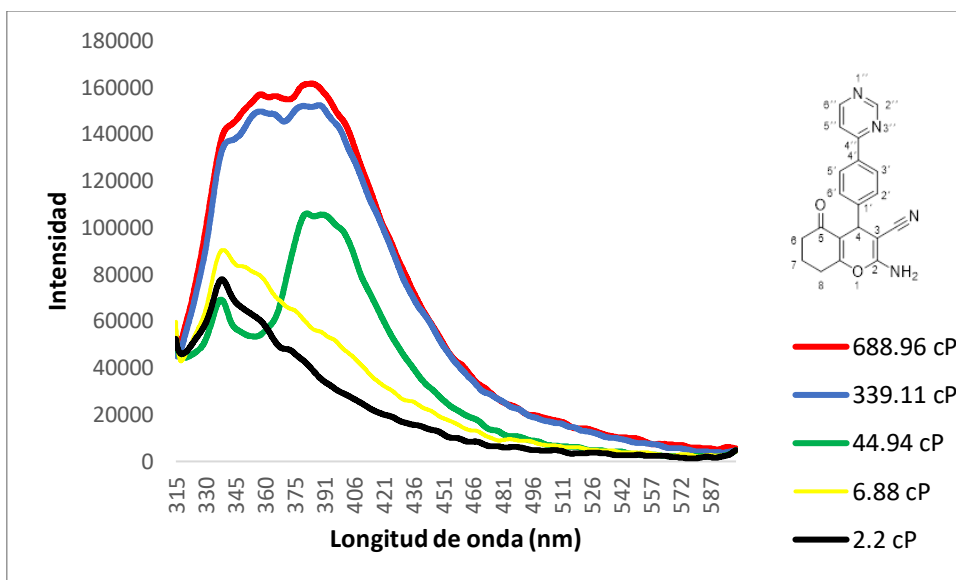


Figura 30. Espectro de fluorescencia para el compuesto **33a**.

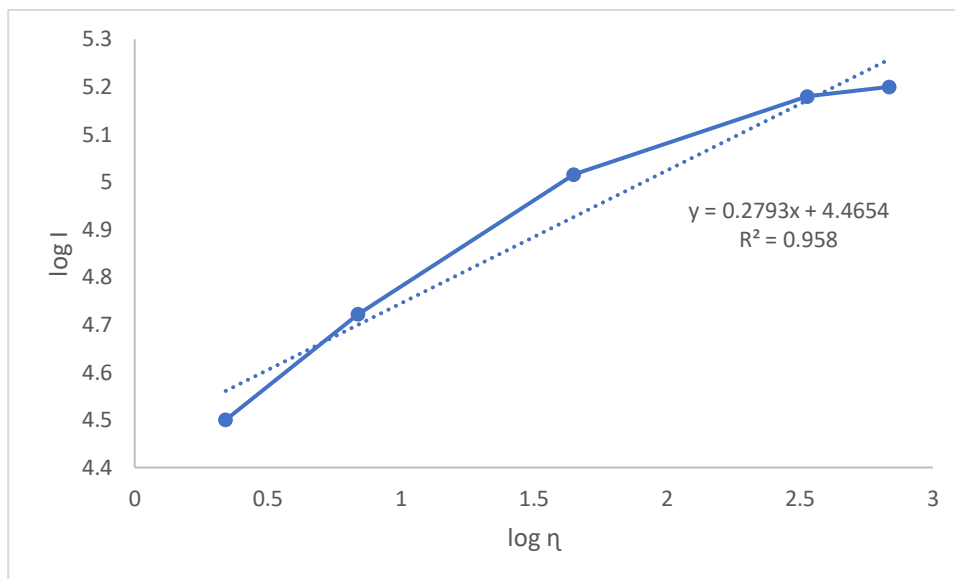


Gráfico 20. Log I vs log η . Son visibles la ecuación de la recta, así como el parámetro de linealidad R^2 .

En el espectro de fluorescencia del compuesto **33a** (Fig 30), resulta interesante el cambio en los máximos de Intensidad que sufre la molécula de un valor de η de 44.94 Cp a 6.88 Cp. A medida se desciende en el grado de viscosidad del sistema, el máximo cercano a 392 nm desaparece. Por lo tanto, a esta longitud de onda, la molécula con el sustituyente de la fenilpirimidina optará por mantener su estructura en un cierto ángulo de torsión o, rotando sobre el eje descrito en la Figura 29, como ruta de decaimiento energético, en un sistema poco viscoso.

El gráfico 20, se basa en Intensidad determinada da la longitud de onda mencionada anteriormente (392 nm)

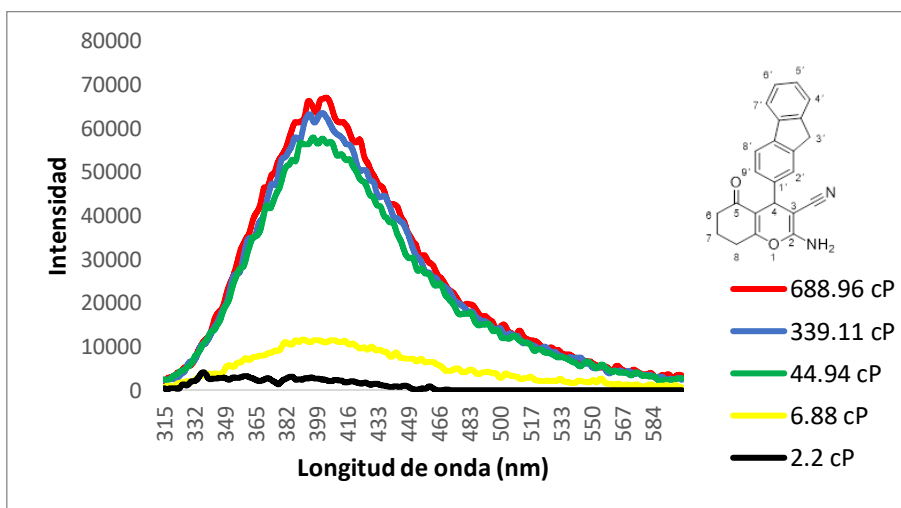


Figura 31. Espectro de fluorescencia para el compuesto **33b**.

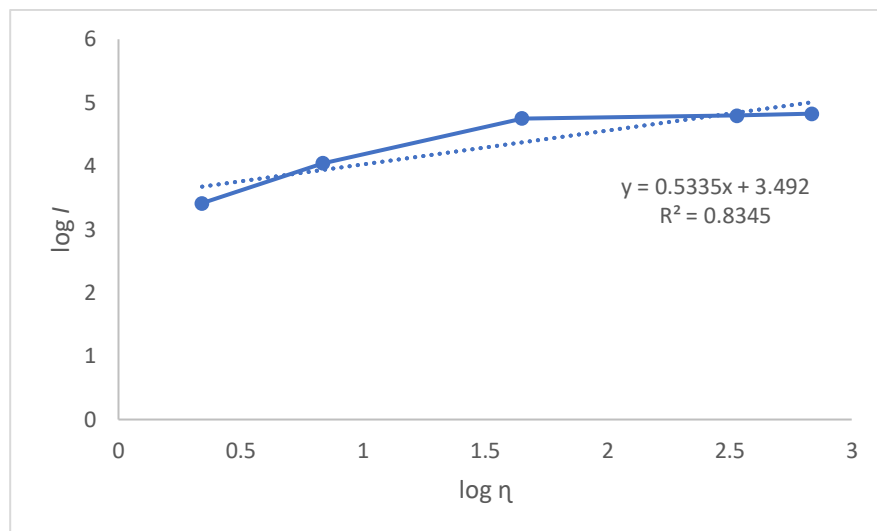


Gráfico 21. $\log I$ vs $\log \eta$. Son visibles la ecuación de la recta y R^2 .

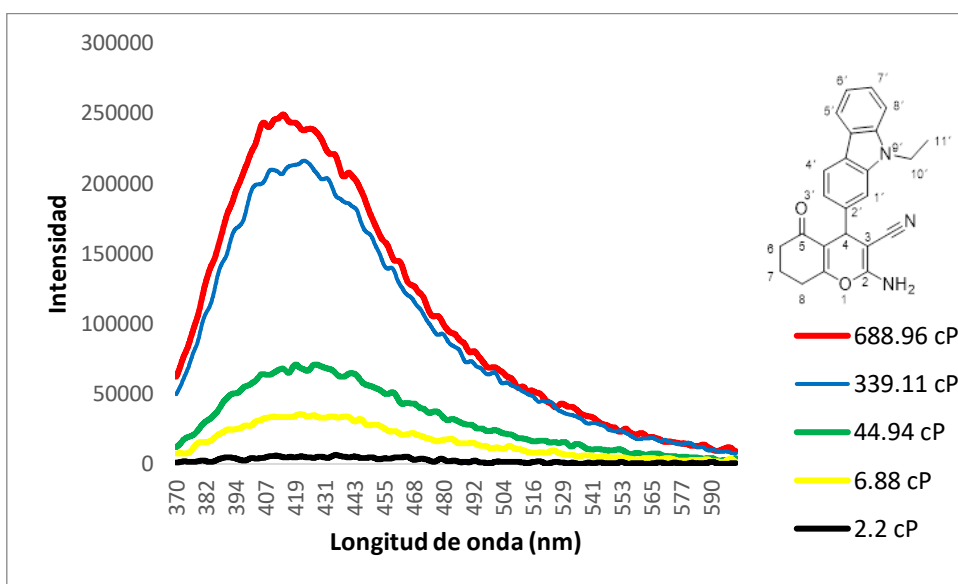


Figura 32. Espectro de fluorescencia para el compuesto **33c**.

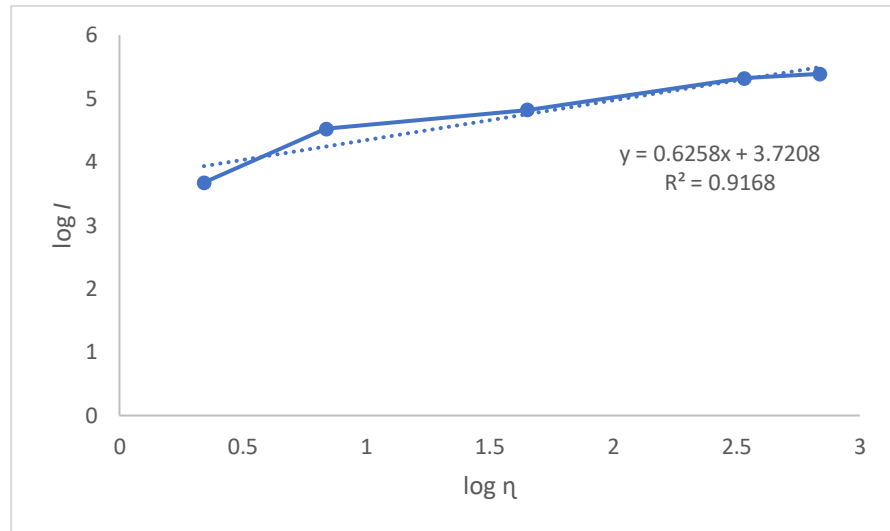


Gráfico 22. $\log I$ vs $\log \eta$. Son visibles la ecuación de la recta, así como el parámetro de linealidad R^2 .

En el espectro de fluorescencia del compuesto **33c**, se aprecia un máximo en la intensidad de emisión alrededor de los 415 nm. De las 5 moléculas estudiadas, a distintos grados de viscosidad, ésta es la que presenta el mayor valor de Intensidad (cercana a los 250000) a medida que su ruta de decaimiento energético presenta un mayor carácter de estado *LE*.

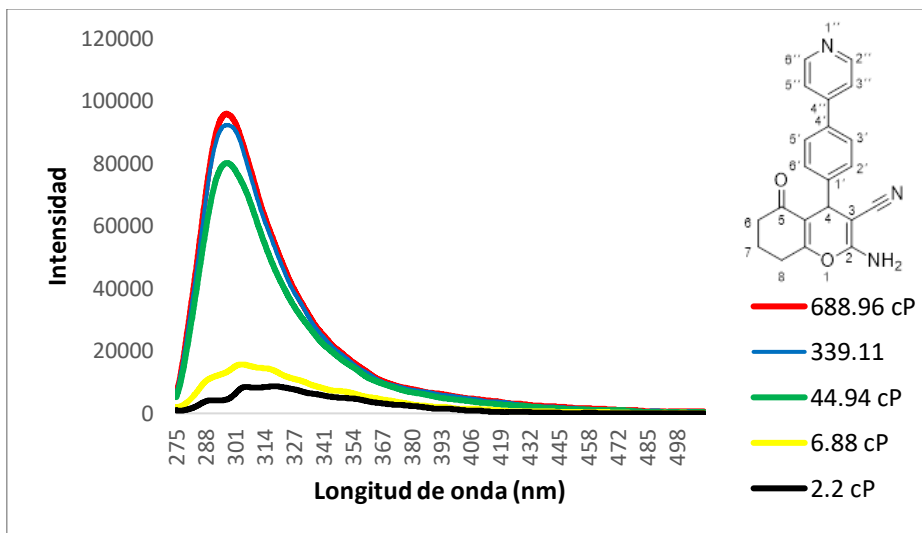


Figura 33. Espectro de fluorescencia para el compuesto **33d**.

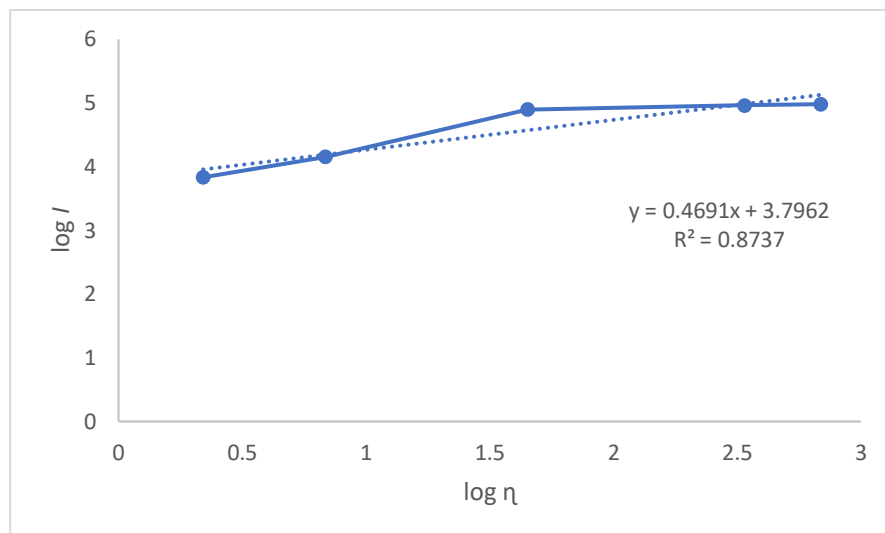


Gráfico 23. $\log I$ vs \log de η . Son visibles la ecuación de la recta, así como el parámetro de linealidad R^2 .

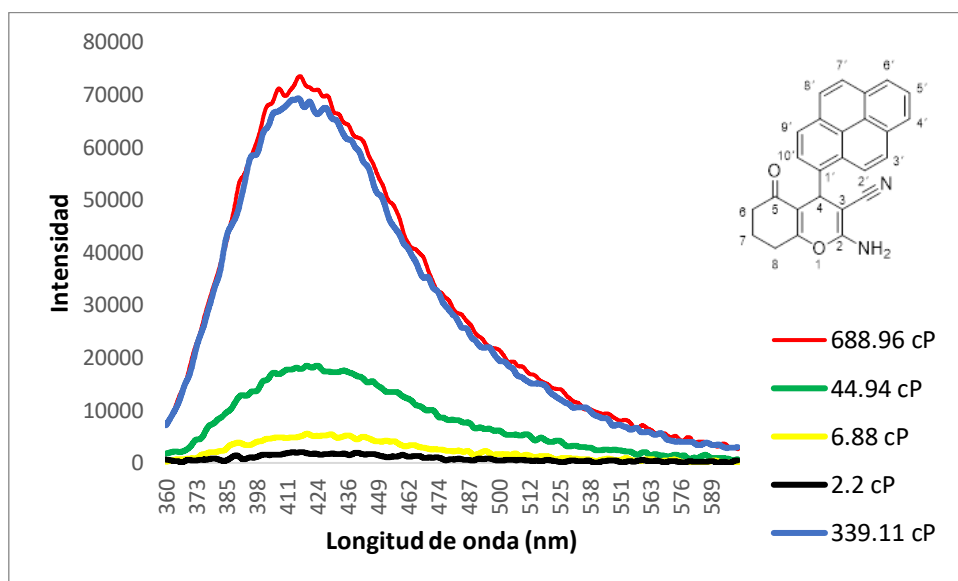


Figura 34. Espectro de fluorescencia para el compuesto **33e**.

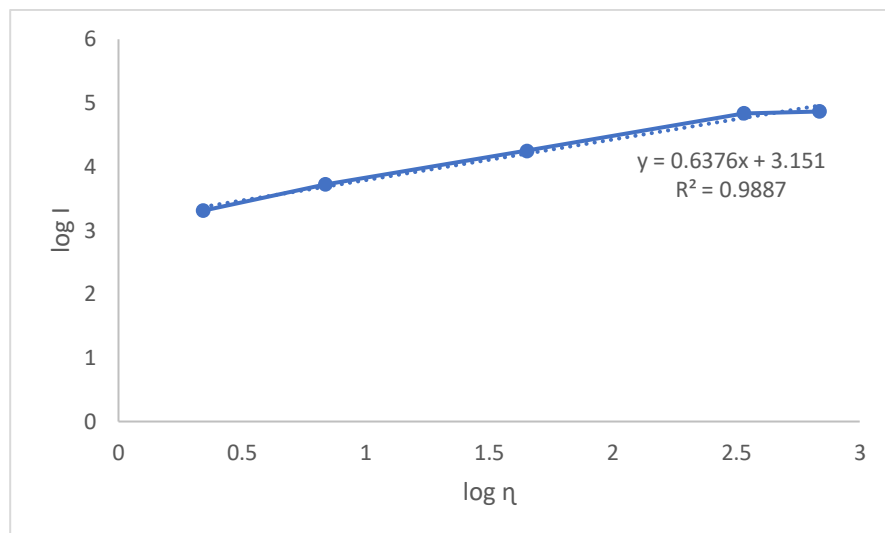


Gráfico 23. $\log I$ vs $\log \eta$. Son visibles la ecuación de la recta, así como el parámetro de linealidad R^2 .

Los compuestos **33b** y **33e** -ambos con un sustituyente de naturaleza donadora-, presentan máximos de Intensidad cercanos a los 70000 cuando el valor de η es alto, mientras que, cuando el disolvente de la mezcla se compone únicamente de DMSO, la Intensidad de emisión decae prácticamente por completo.

Compuesto	$\lambda_{ex}(nm)$	$\lambda_{em}(nm)$
33a	263	384
33b	307	406
33c	266	415
33d	267	299
33e	280	416

Tabla 10. Valores de λ_{ex} y λ_{em} para los compuestos sintetizados.

La Tabla 10 resume los valores de longitud de onda tanto de la excitación inducida como de la emisión medida respectivamente para cada molécula a la que se le realizó los estudios pertinentes. Es de resaltar, cómo la λ de emisión siempre será de un mayor valor (menos energética) que la de absorción; coincidiendo así con el comportamiento de un fluoróforo.

8. Conclusiones

Las reacciones multicomponente representan una opción viable y versátil para la síntesis de heterociclos de derivados de 4*H*-pirano, desde el punto de vista de la economía atómica, los rendimientos y la purificación del producto final.

El estudio de UV revela las transiciones electrónicas asociadas en los 5 compuestos estudiados.

La intensidad de emisión de los 5 compuestos estudiados demostró ser dependiente de la viscosidad del ambiente circundante.

El estudio de fluorescencia muestra que los 5 compuestos estudiados poseen la capacidad de absorber energía para, posteriormente, emitirla a una longitud de onda mayor.

El grado de torsión resultante en un estado *TICT*, se encuentra ligado directamente a la relación Donador-Aceptor, Aceptor-Donador débil-Aceptor, Donador-Puente π -Aceptor, etcétera, según sea la naturaleza del sistema molecular en estudio, el impedimento estérico que pueda haber, y las condiciones del medio.

En los compuestos sintetizados, la transferencia de carga encuentra dos principales rutas de desexcitación: la Transferencia electrónica y el estado localmente excitado, responsable de la foto emisión.

Este enfoque sintético permite una variedad amplia de modificaciones estructurales que pueden llevar a la modulación de las propiedades ópticas para el diseño de cromóforos en intervalos de longitudes de onda específicos para aplicaciones diversas, siendo el sentido de viscosidad una de ellas, de acuerdo con los resultados de nuestro estudio, pero pudiendo aprovechar otros factores estructurales y otras propiedades del *core* del cromeno.

9. Bibliografía

- [1] González, O.; Síntesis Corta de Carboxamidas Derivadas de 4H Piranos. UNAM, **2014**.
- [2] Hantzsch, A. *Chem. Ber.* **1885**, 18, 2579-2586.
- [3] Wolinski, J.; Hauer, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3169-3174.
- [4] Gompper, R.; Christmann, O. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 1784-1794.
- [5] Kharchenkov, V. G.; Pechelintseva, N. V.; Markova, L. I.; Fedotova, O. V. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2000**, 36, 1007-1025.
- [6] Oda, T.; Akaike, T.; Hamamoto, T.; Susuki, F.; Hirano, T.; Maeda, H. *Science.* **1989**, 244, 974-976.
- [7] Reza Poor Heravi, Mohammed.; Aghamohammadi, Parinaz.; Vessally, Esmail. *Journal of Molecular Structure*; 1249 (**2022**) 131534.
- [8] Meng-Nan, Chen.; Jia-Qi, Di.; Jiao-Mian, Li.; Li-Ping, Mo.; Zhan-Hui, Zhang. *Tetrahedron*; 76, **2020**, 131059.
- [9] Lailaberté, R.; Médawar, G.; Lefebvre, Y. *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 1084-1089
- [10] Giblyn, G. M. P.; O'Shaughnessy, C. T.; Naylor, A.; Mitchell, W. L.; Eatherton, A. J.; Slingsby, B.P.; Rawlings, D. A.; Goldsmith, P.; Brown, A. J.; Haslam, C. P.; Clayton, N. M.; Wilson, A. W.; Chessell, I. P.; Wittington, A. R.; Green R. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 2597-2600.
- [11] Fan, X.; Zhang, X.; Zhou, L.; Keith, K.; Prichard, M.; Kern, E.; Torrence, P. J. *Med. Chem.* **2006**, 49, 4052-4054.
- [12] Kumar, D.; Sharma, P.; Singh, H.; Nepali, K.; Kumar, G.; Ntie-Kang, F.; The value of pyrans as anticancer scaffolds in medicinal chemistry; *RSC Adv*, **2017**, 7, 30977.
- [13] Prichard, M.; Keith, K.; Johnson, M.; Harden, E.; McBrayer, A.; Luo, M.; Qiu, S.; Chattopadhyay, D.; Fan, X.; Torrence, P.; Kern, E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, 51, 1795-1803.
- [14] Abdelrazek, F.; Metz, P.; Kataeva, O.; Jäger, A.; El-Mahrouki, S. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2007**, 340, 543-548.
- [15] Zhang, X.; Amer, A.; Fan, X.; Balzarini, J.; Neytz, J.; De Clerq, E.; Prichard, M.; Kern, E.; Torrence, P. *Bioorg. Chem.* **2007**, 35, 221-232.
- [16] Bansal, Y.; Silakari, O. Multifunctional Compounds: Smart Molecules for Multifactorial Diseases. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**; 76: 31-42.

- [17] Palival. P.; Jain. S.; Green approach towards the synthesis of dihydropyrano © Chromene and pyrans [2-3-d] pyrimidine derivates and their biological evaluation. *Med. Chem. Res.* **2012**.
- [18] Hossein, Mahdavinia, Gholam.; Ali Bigdelli, Mohammed.; Kooti, Fatemeh. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2012**, 26 (2), 249-255.
- [19] Abdolmohammadi, Shahrzad.; Balalaie, Saeed. *Tetrahedron Letters*, 48 (**2007**) 3299-3303.
- [20] Abdel-Galil, E. et al. *Bioorg. Med. Chem.* 14, **2006**, 5481-5488.
- [21] Catto, Marco.; Aliano, Rosaria.; Carotti, Angelo.; Cellamare, Saverio.; Palluoto, Fausta.; Purgatorio, Rosa.; De Stradis, Angelo.; Campagna, Francesco. *European journal of medicinal chemistry* 46 (9), 4566-4572, 2011.
- [22] Abdelrazek, F.; Metz, P.; Farrag, E. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2004**, 337, 482-485.
- [23] Fan, X.; Zhang, X.; Zhou, L.; Keith, K.; Prichard, M.; Kern, E.; Torrence, P.; Toward Orthopoxvirus Countermeasures: A Novel Heteromorphic Nucleoside of Unusual Structure. *Med. Chem.* **2006**, 49, 4052-4054.
- [24] Prichard, M.; Keith, K.; Johnson, M.; Harden, E.; McBrayer, A.; Luo, M.; Qiu, S.; Chattopadhyay, D.; Fan, X.; Torrence, P.; Kern, E.; Selective Phosphorylation of Antiviral Drugs by Vaccinia Virus Thymidine Kinase, *Am. Soc. Micr.* **2007**, 1795-1805.
- [25] Ugi, I. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 187-191.
- [26] Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. M. *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2006**; Chapter 9.
- [27] Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27-45.
- [28] Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1-82.
- [29] C. O. Koppe.; Recent Advances in the Biginelli Dihidropyrimidine Synthesis: New tricks from the Old Dog. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 333, 879-888.
- [30] C. O. Koppe. 100 years of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. *Tetrahedron*; **1993**, 49, 6937-6963.
- [31] Ugi, I. K.; Ebert, B. Horl, W.; *Chemosphere.* **2001**, 43, 75-81.
- [32] Vysniauskas, A.; Kuimova, M.; A twisted tale: Measuring viscosity and temperatura of microenviroments using molecular rotors. *International Reviews in Physical Chemistry*, **2018**, 37: 2, 259-285.

- [33] M. Shinitzky, en *Physiology of membrane fluidity*, ed. M. Shinitzky, *CRC Press*, Boca Raton. **1984**.
- [34] S. J. Singer y G. L. Nicolson, *Science*, 1972, **175**, 720.
- [35] G. Deliconstantinos, V. Villoutou y J. C. Staurides, *Biochem. Pharmacol.*; **1995**, 49, 1589.
- [36] G. S. Zubenko.; U. Kopp.; T. Seto.; L. L. Firestone. *Psychopharmacology* (Berlin), **1999**, 145, 175.
- [37] M. A. Haidekker.; E. A. Theodorakis. *Org. Biomol. Chem*; **2007**, 5, 1669-1678.
- [38] M. K. Kuimova.; S. W. Botchway.; A. W. Parker.; M. Balaz.; H. A. Collins.; H. L. Anderson.; K. Suhling.; P. R. Ogilby. *Nat. Chem.*; **2009**, 1, 69-73.
- [39] V. Bhalla.; G. Ssingh.; M. Kumar. *Phys. Chem Chem. Phys*; **2015**.
- [40] Kuimova, M.; *Phys. Chem. Chem. Phys*; **2012**, 14, 12671-12686.
- [41] M. K. Kuimova.; Yahioğlu.; J. A. Levitt.; K. Suhling. *J. Am. Chem. Soc*; **2008**, 130, 6672-6673.
- [42] J. A. Levitt.; M. K. Kuimova.; G. Yahioğlu.; P. H. Chung.; K. Sohling.; D. Phillips. *J. Phys. Chem. C*. **2009**, 113, 11634-11542.
- [43] X. Peng.; Z. Yang.; J. Wang.; J. Fan.; Y. He.; F. Song.; B. Wang.; S. Sun.; J. Qu.; J. Qi.; M. Yang.; *J. Am. Chem. Soc.*; **2011**, 133, 6626-6635.
- [44] Sasaki, S.; Drummen, P.; Konishi, G. Recent advances in twisted intramolecular charge transfer (TICT) fluorescence and related phenomena in materials chemistry. *J. Mater. Chem. C*; **2016**, 4, 2731.
- [45] Heiskanen, J. P.; Vivo, P.; Saari, N. M.; Hukka, T. I.; Kastinen, J.; Kaunisto, K.; Lemmetyinen, H. J.; Hormi, O. E. O. Synthesis of Benzothiadiazole Derivates by Applying C-C Cross-Couplings. *J. Org. Chem*, **2016**, 81, 1535-1546.
- [46] Huifeng, Y.; Long, Y.; Hao, Z.; Sunsun, L.; Shaoqing, Z.; Jianhui, H. Molecular Design of Benzodithiophene-Based Organic Photovoltaic Materials. *Chem Rev*, **2016**, 116, 7397-7457.
- [47] Gautam P.; Rajnesh M.; Shahbaz, A. S.; Ganesh D. S. Unsymmetrical Donor-Acceptor-Acceptor- π -Donor Type Banzothiadiazole-Based Small Molecule for a Solution Processed Bulk Heterojunction Organic Solar Cell. *ACS Appl Mater Interfaces*. A-J.
- [48] Kim, Y. J.; Lee, G. B.; Jeon, C. W.; Kim, Y. H.; Chung, D. S.; Park, C. E. A Push Pull Organic Semiconductor with Efficient Intramolecular Charge Transfer for Solution Processed Small Molecule Solar Cells. *RSC Adv*. **2015**, 5, 3435-3442.

[49] Kleinhenz, N.; Yang, L.; Zhou, H.; Price, C. C.; You, W. Low Bandgap Polymers That Utilize Quinoid Resonance Structure Stabilization by Thienothiophene: Fine-Tuning of HOMO Level. *Macromolecules*, **2011**, 44, 872.

[50] Cruz del Valle, P.; Síntesis y caracterización Espectroscópica de compuestos derivados de Bodipys. UNAM, **2013**.

[51] Angulo, G.; Gerecke, M.; Grampp, G.; Jennerat, D.; Milkiewicz, J.; Mitrev, Y.; Radzewicz, C.; Rosspeinter, A.; Vauthey, E.; Wnuk, P; *Phys. Chem. Chem. Phys*; **2016**.

10. Anexo

10.1 Anexo 1

Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C .

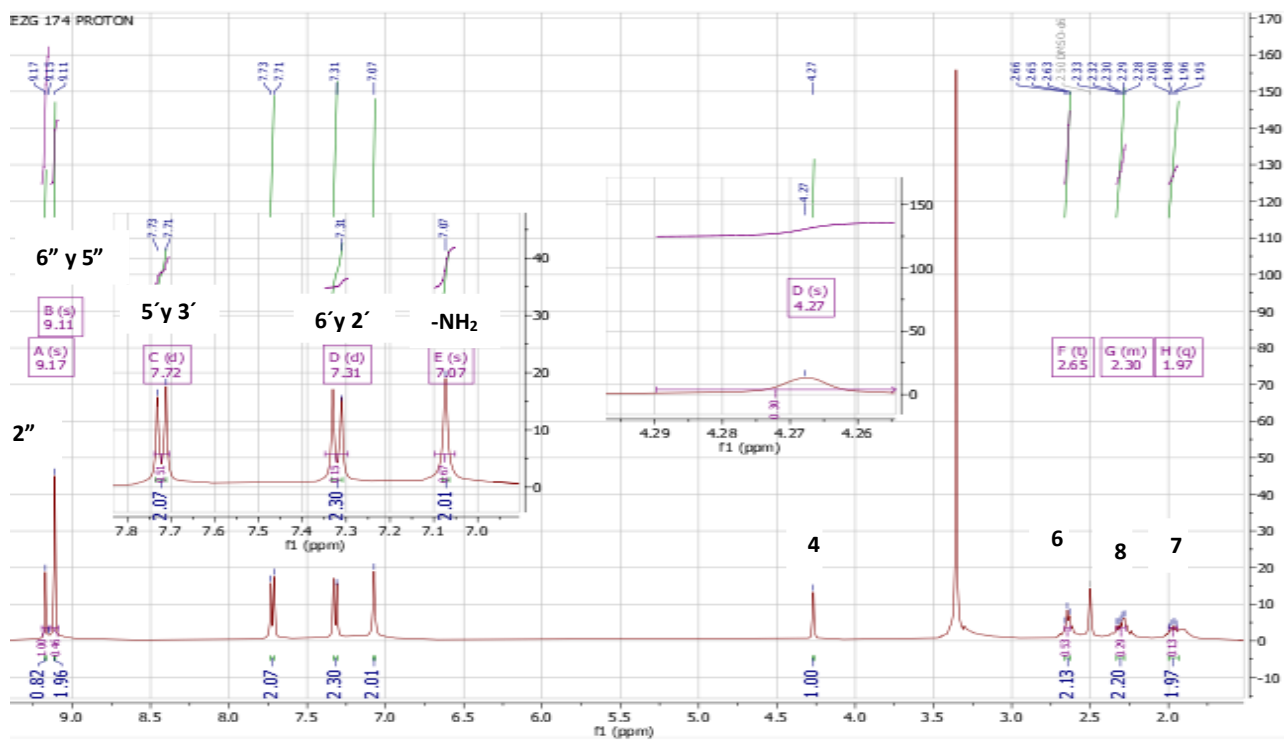


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **33a**.

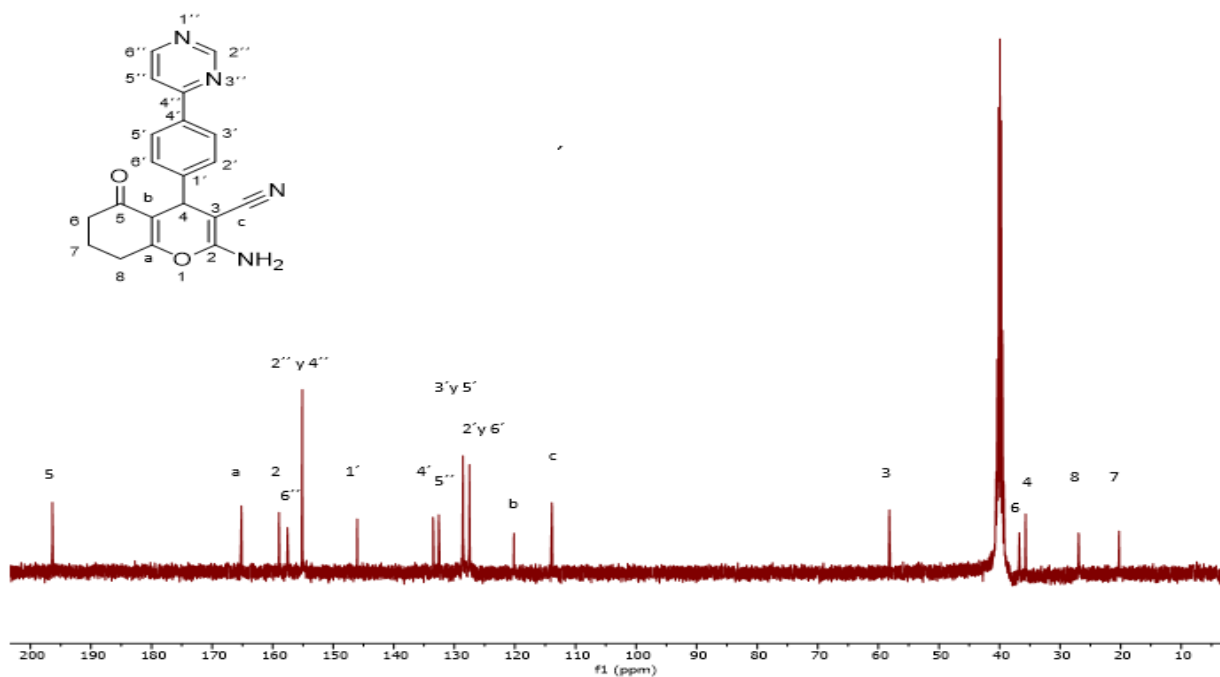


Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **33a**.

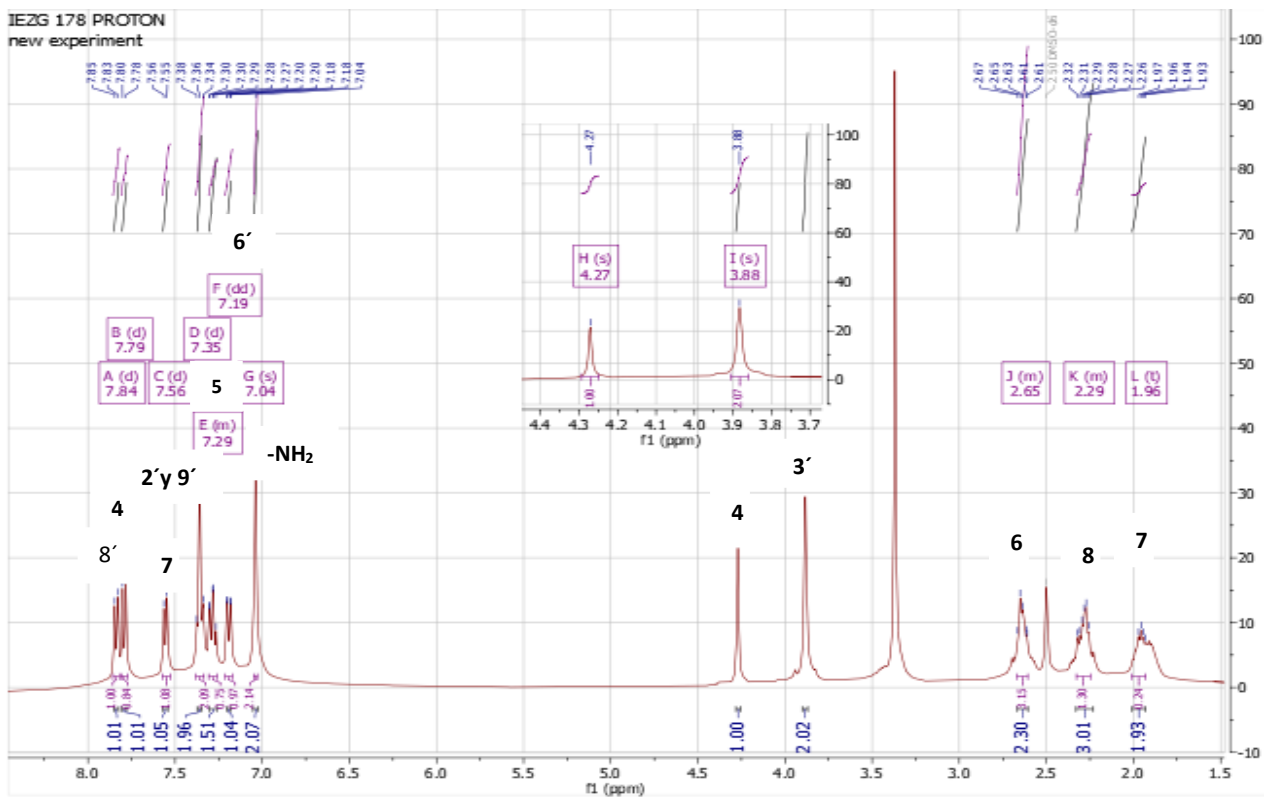


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **33b**.

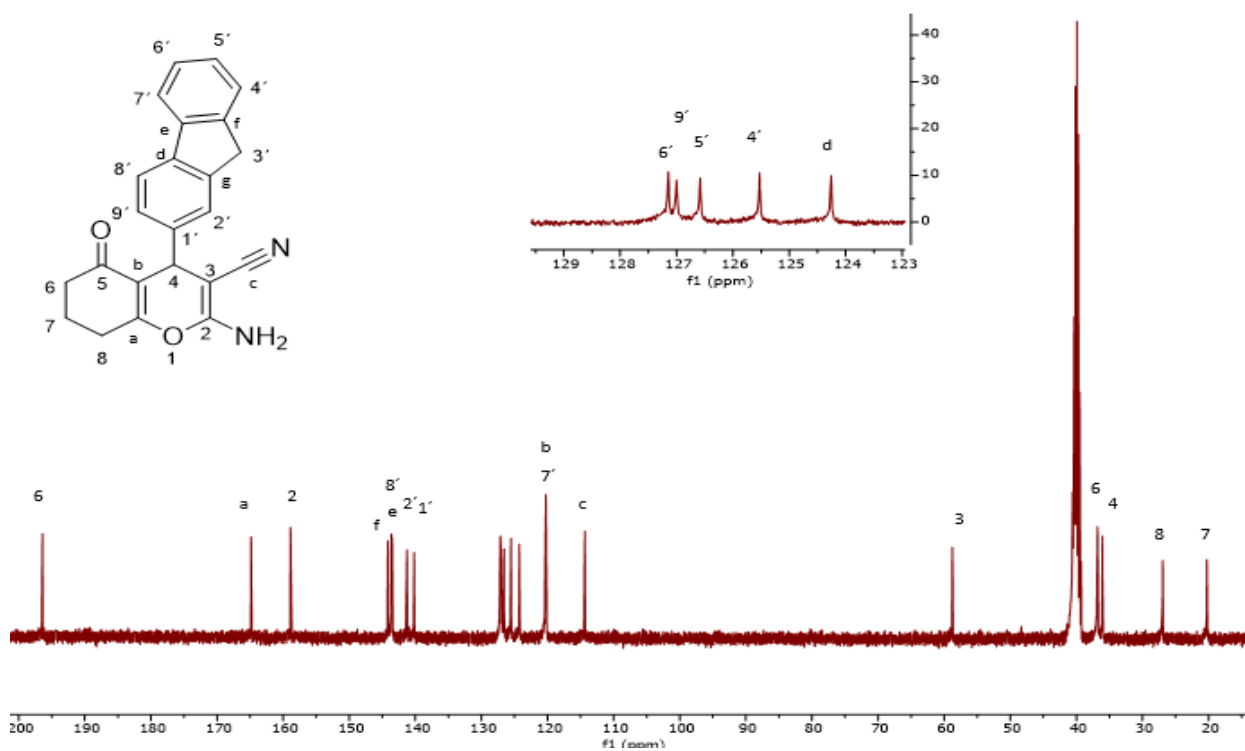


Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **33b**.

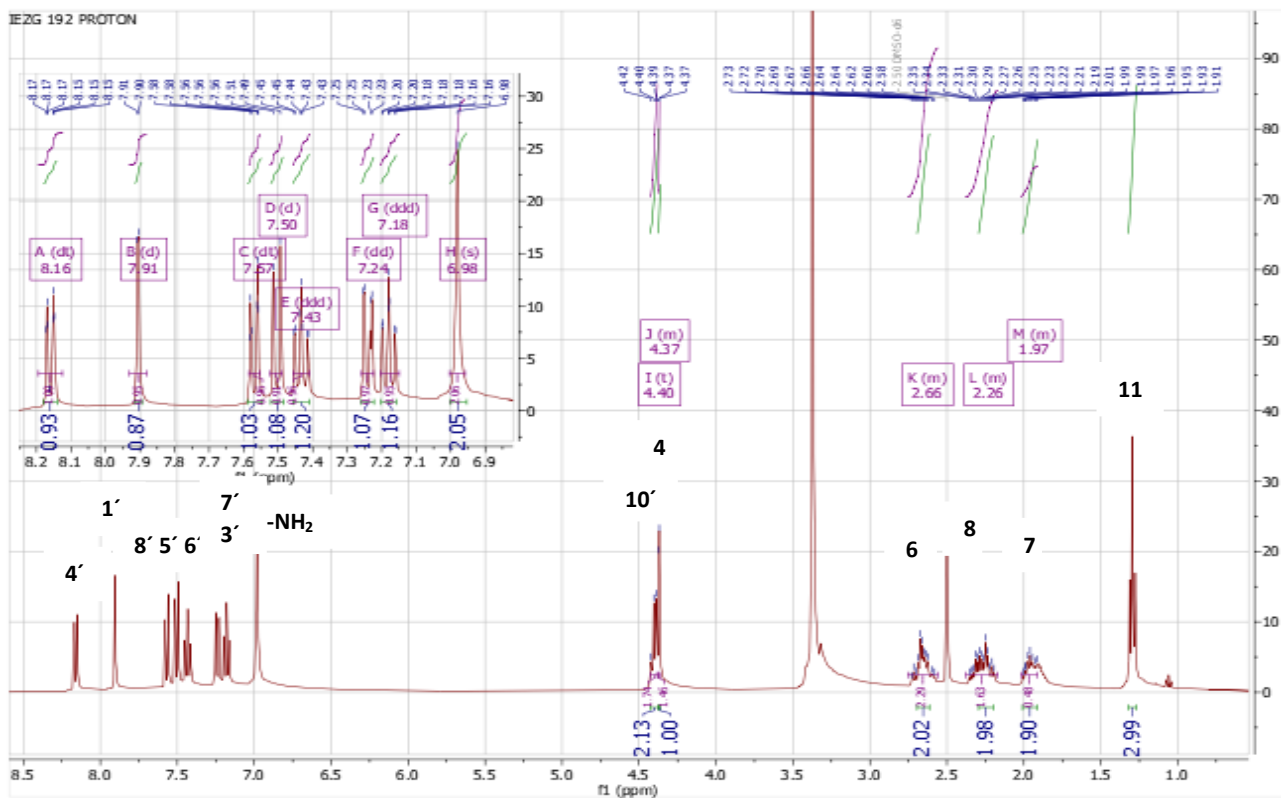


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **33c**.

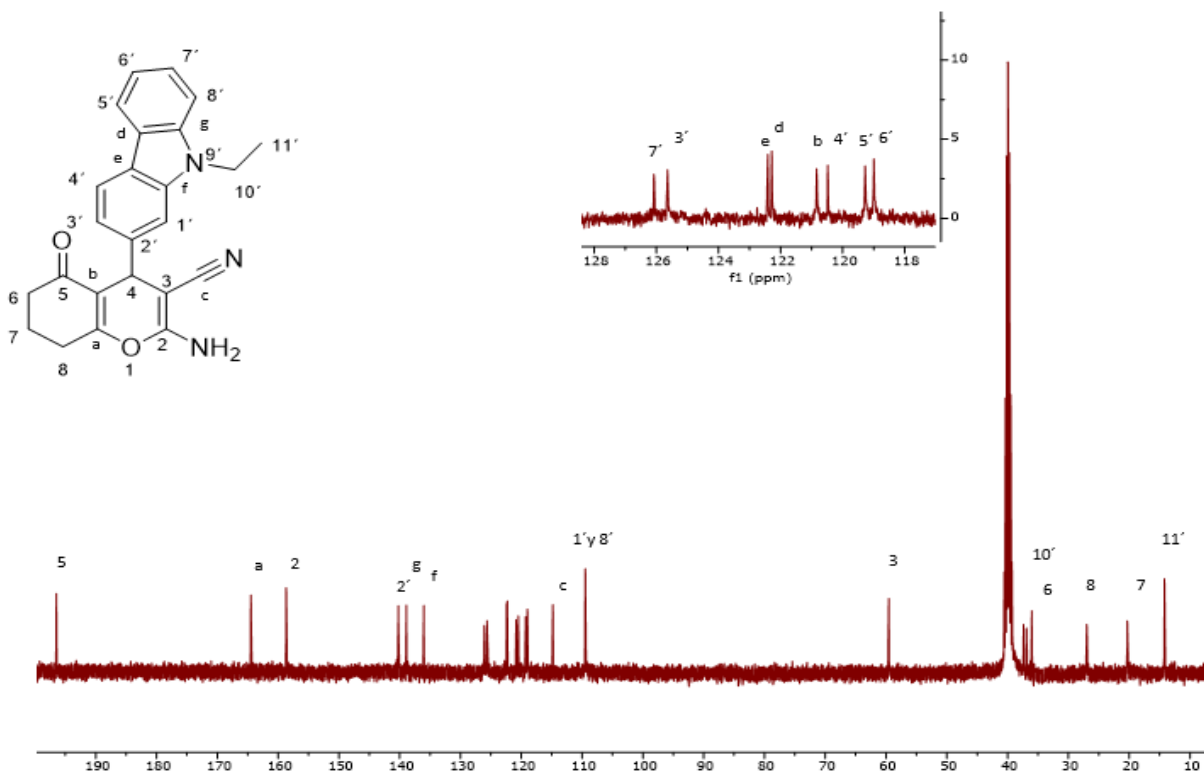


Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **33c**.

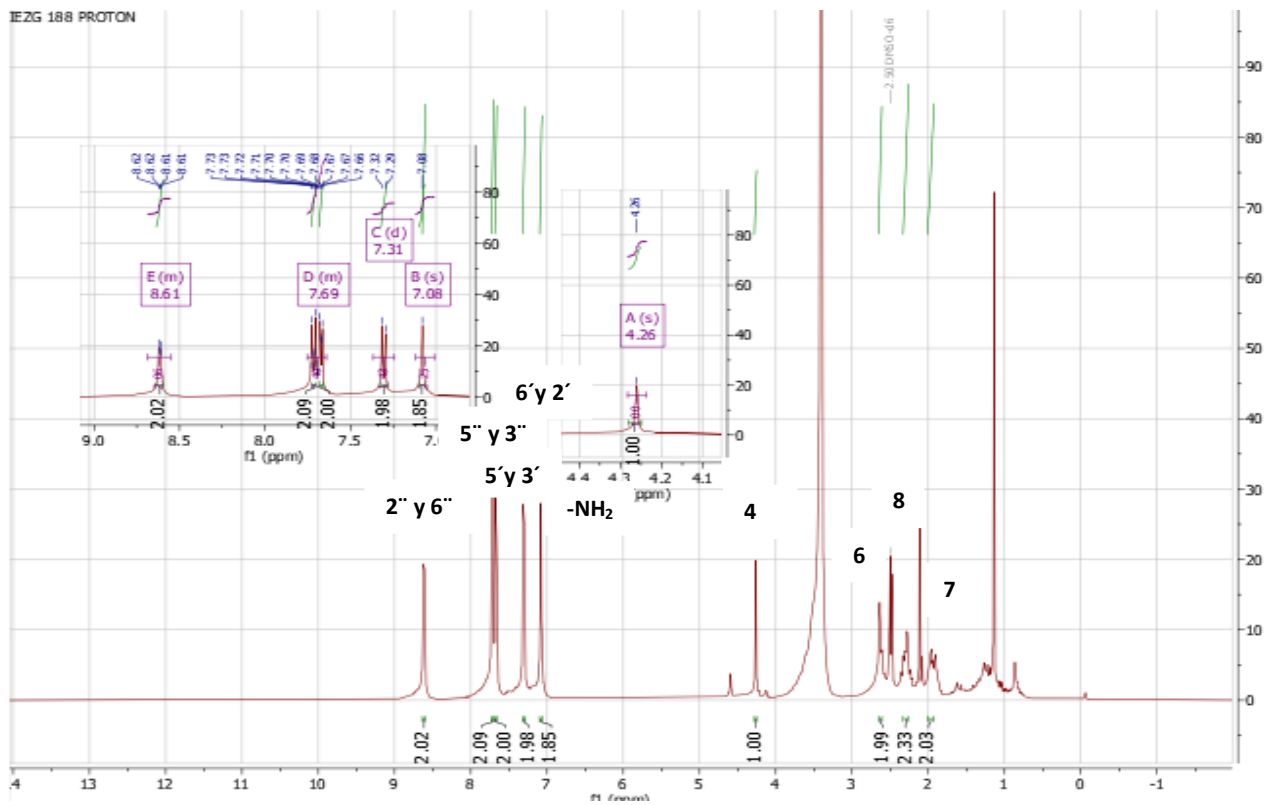


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **33d**.

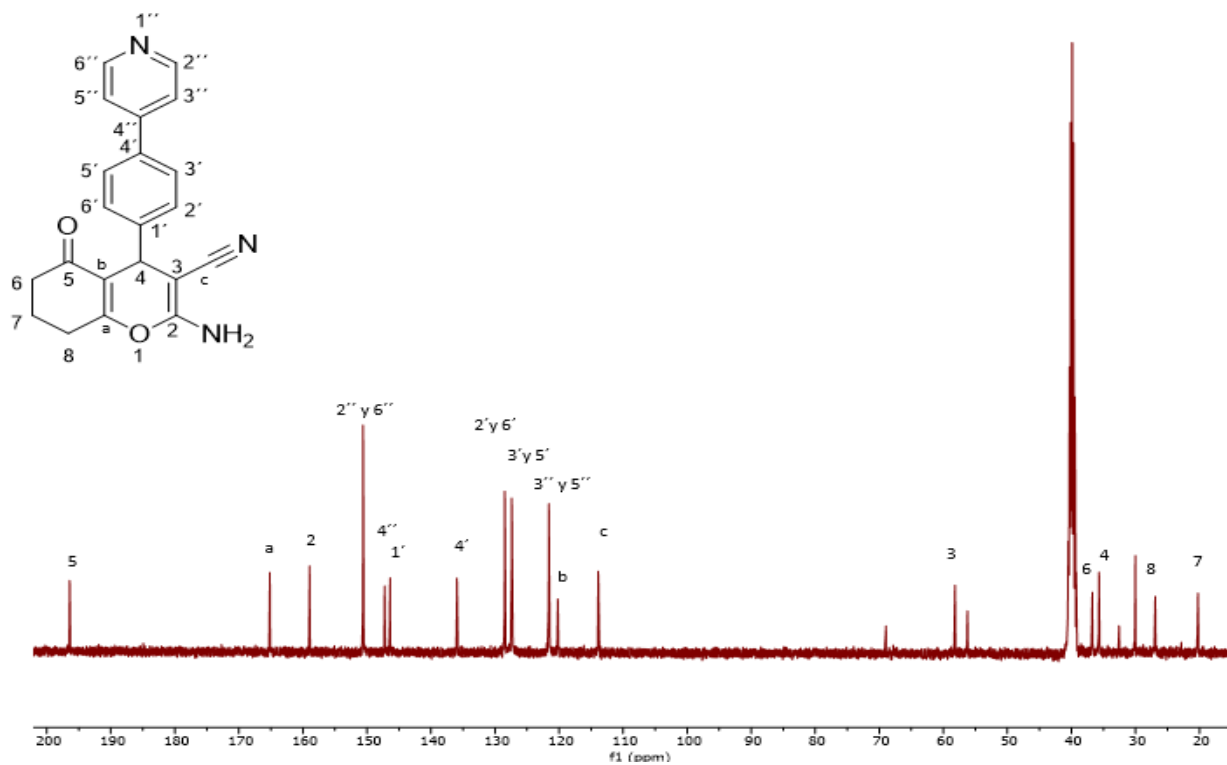


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **33d**.

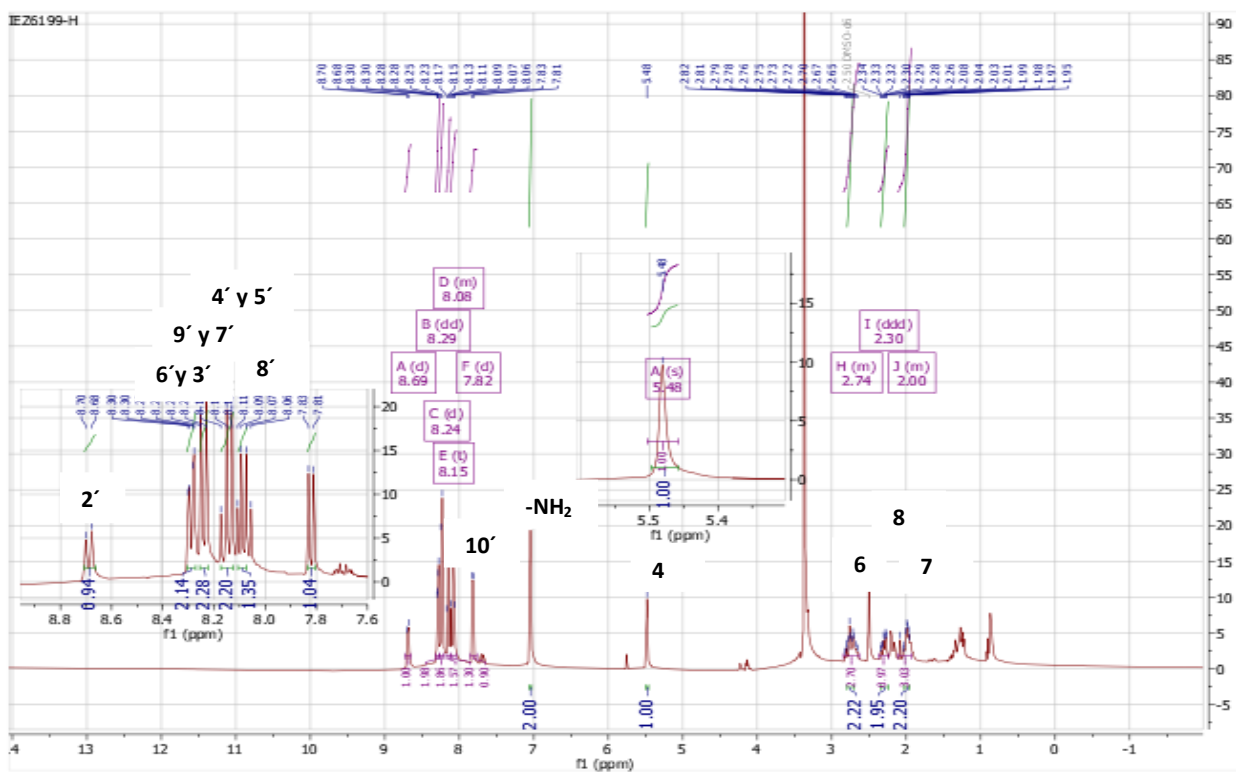


Figura 43. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 33e.

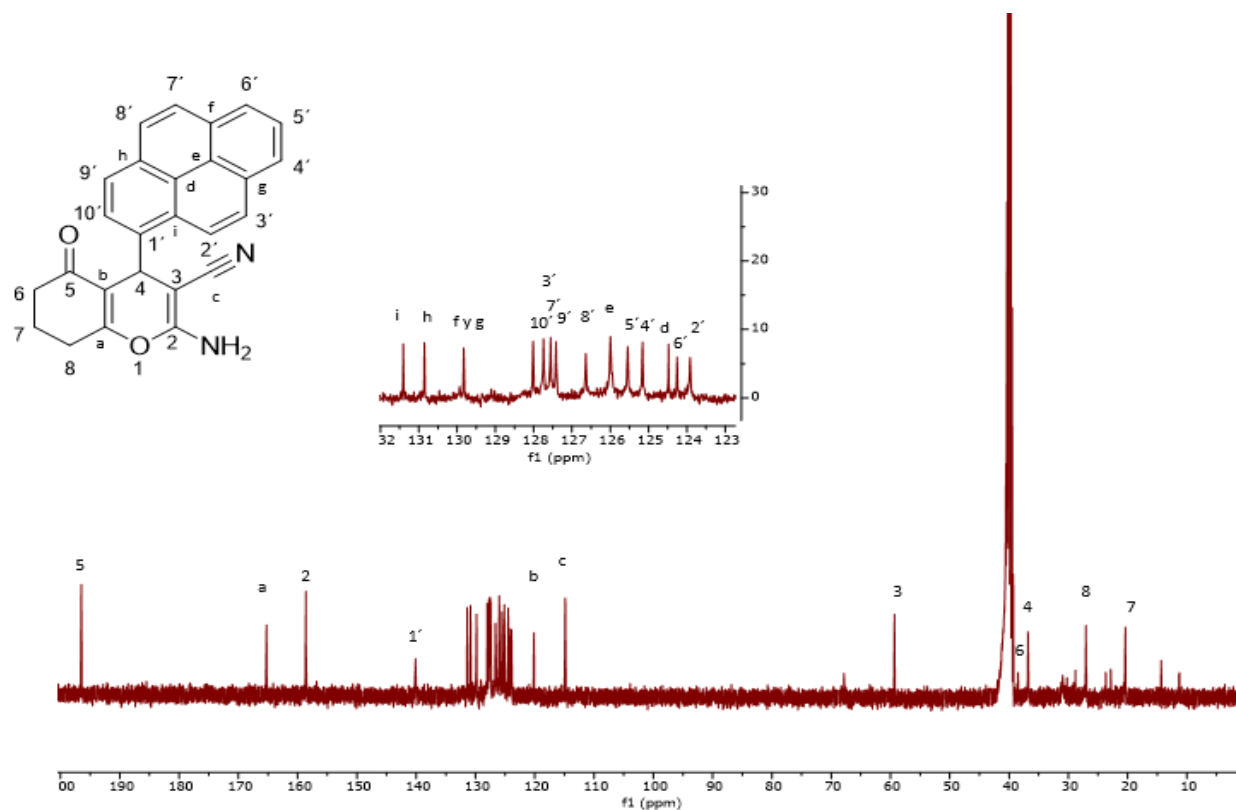


Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 33e.

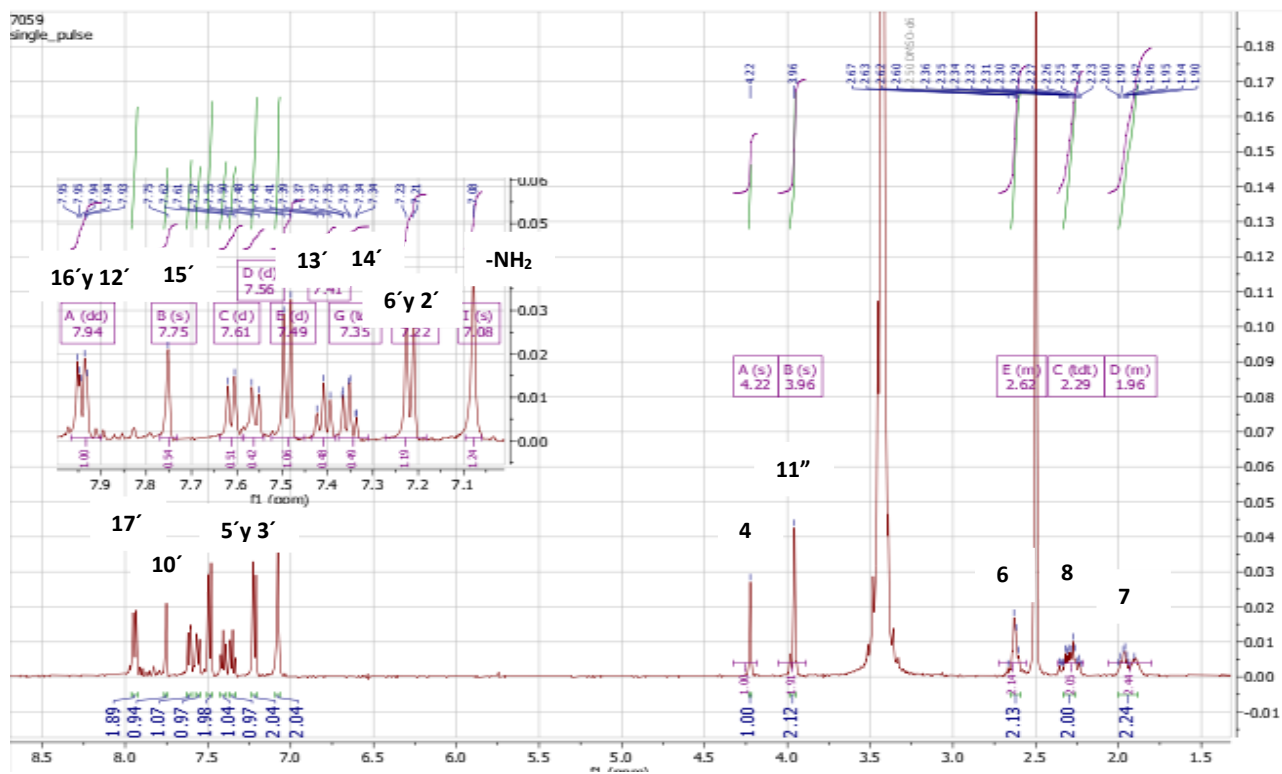


Figura 45. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **33f**.

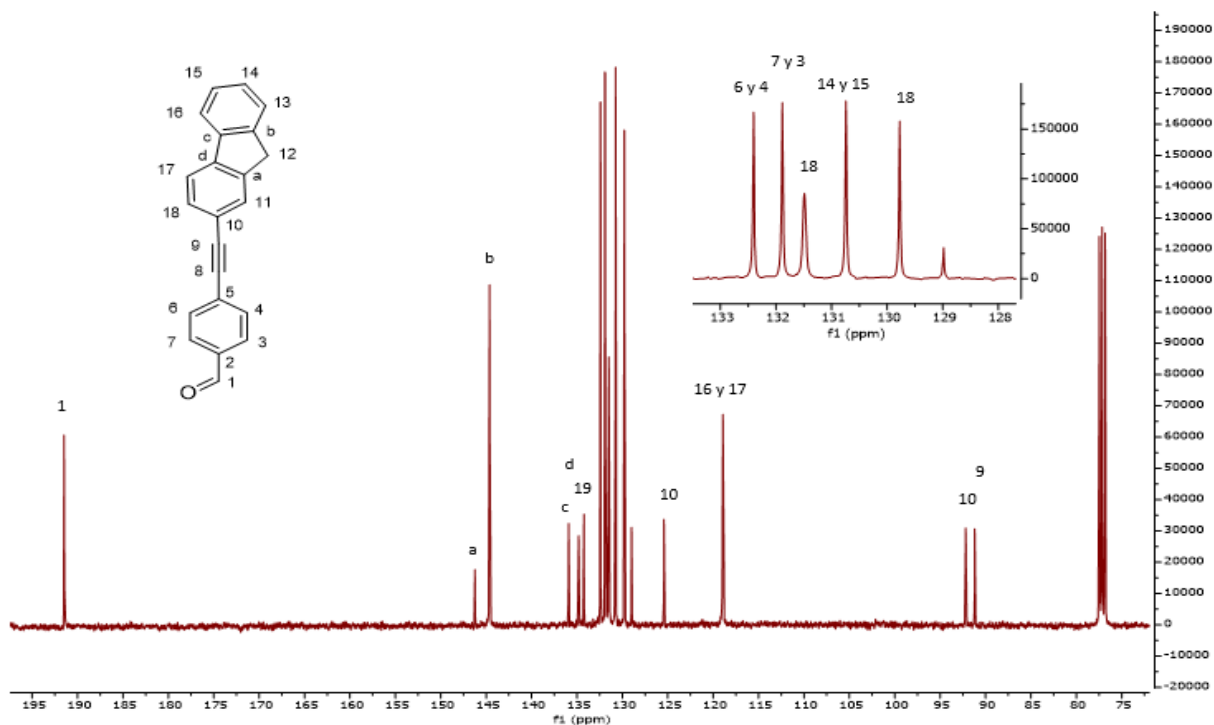


Figura 46. Espectro de RMC de ¹³C del sustituyente **f** presente en el compuesto **33f**

10.2 Anexo 2

Espectros de Infrarrojo

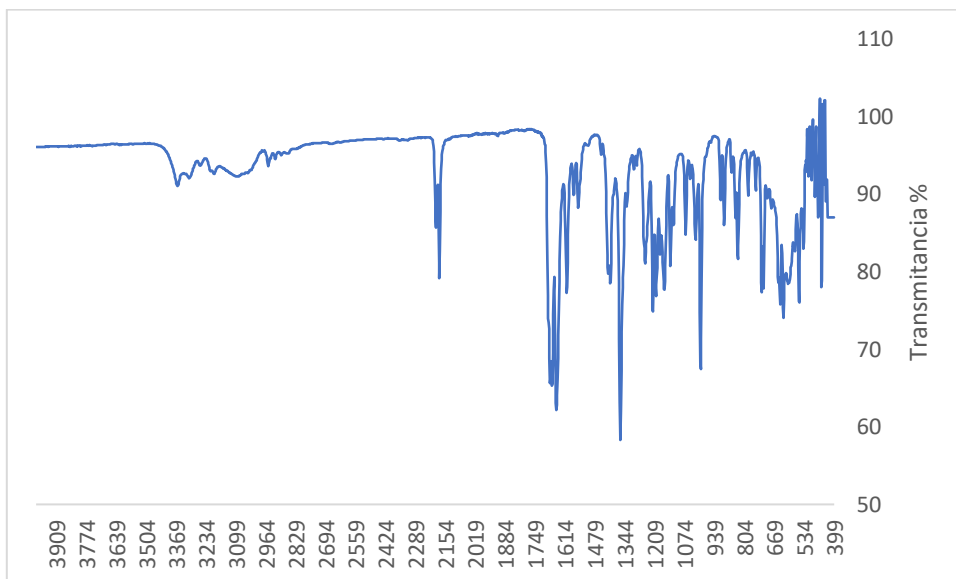


Figura 47. Espectro IR del compuesto 33a.

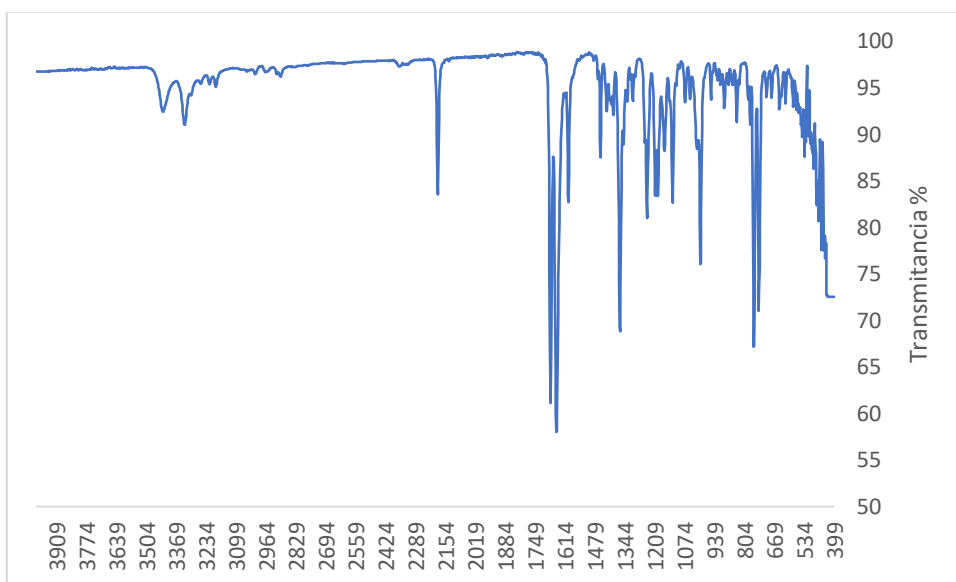


Figura 48. Espectro IR del compuesto 33b.

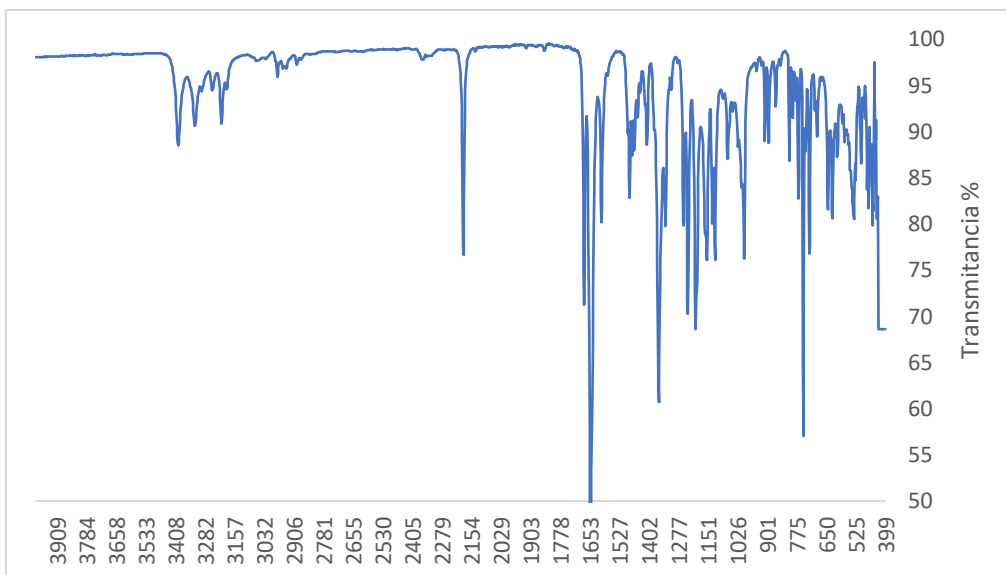


Figura 49. Espectro IR del compuesto 33c.

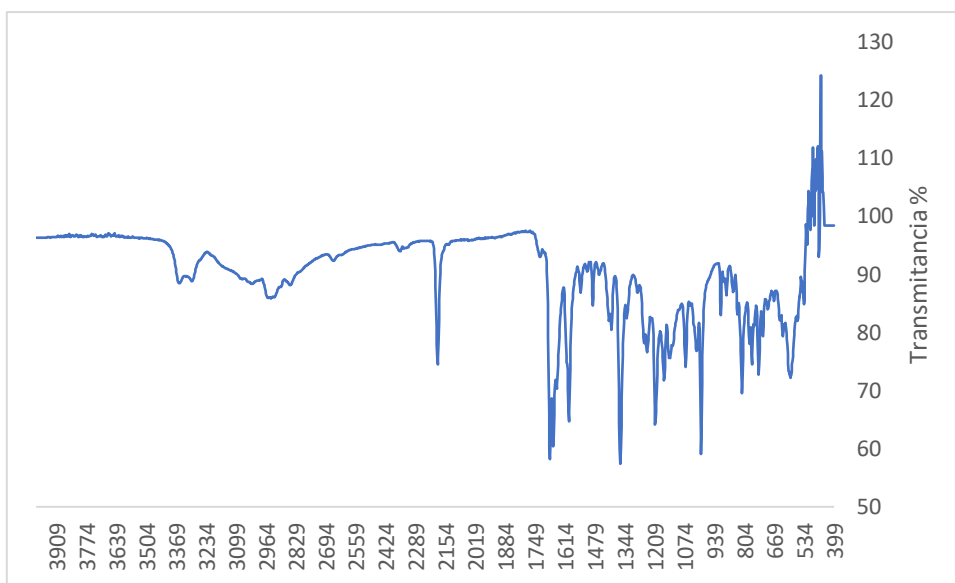


Figura 50. Espectro IR del compuesto 33d.

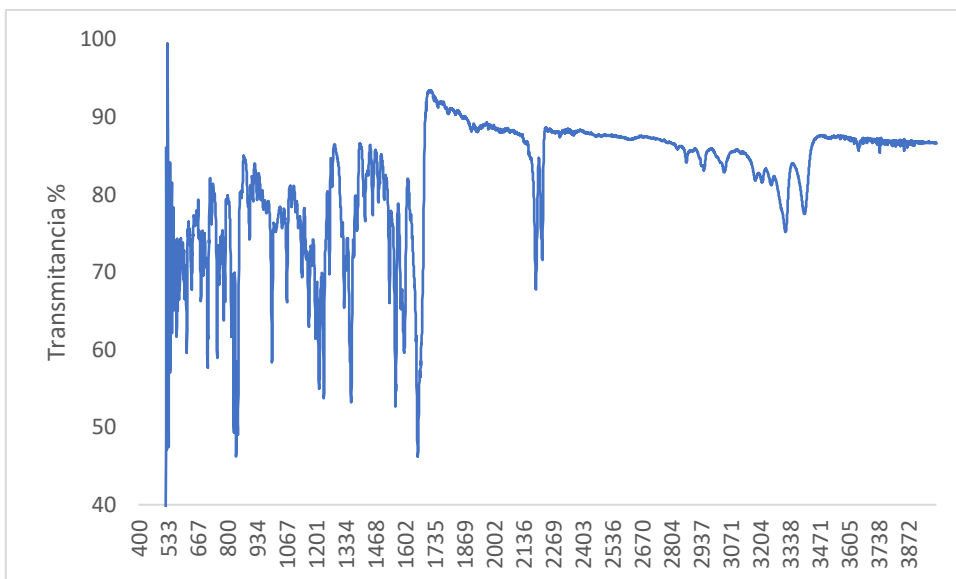


Figura 51. Espectro IR del compuesto 33e.

Anexo 3

Masas

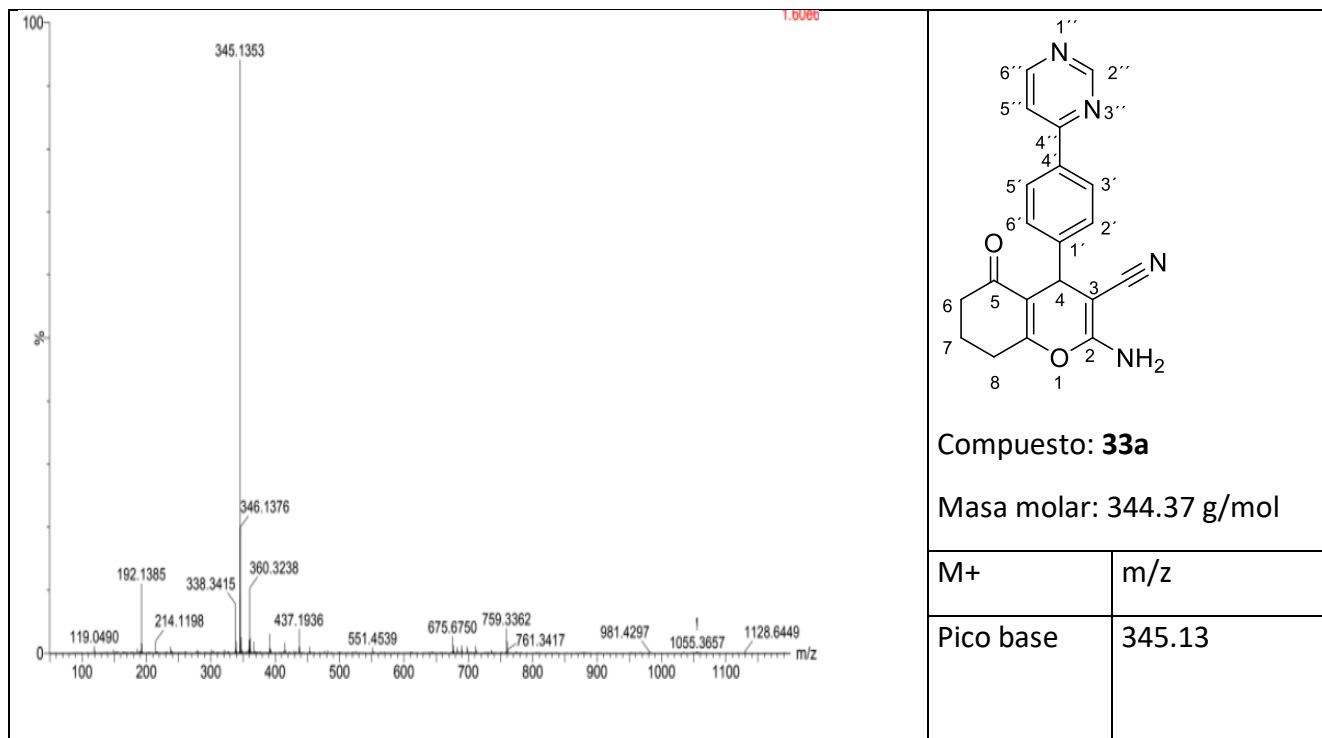


Figura 52. Espectrometría de masas del compuesto 33 a.

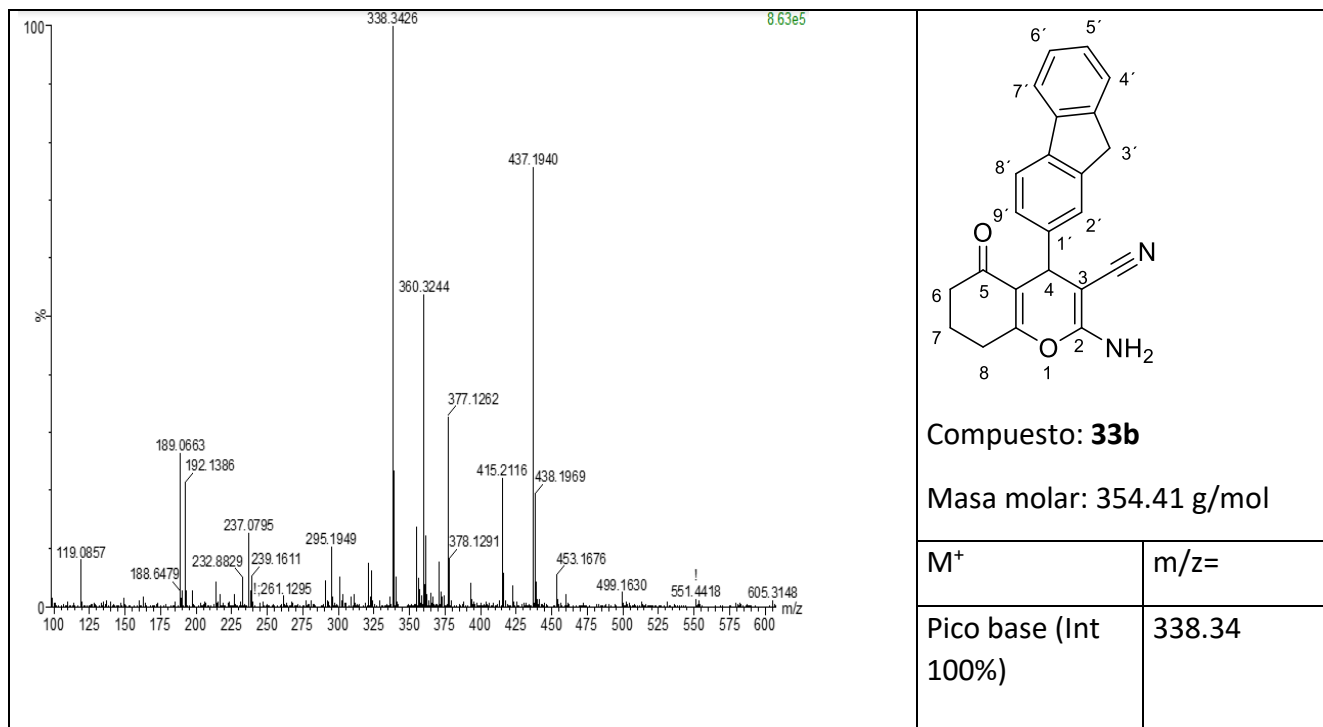


Figura 53. Espectrometría de masas del compuesto 33 b.

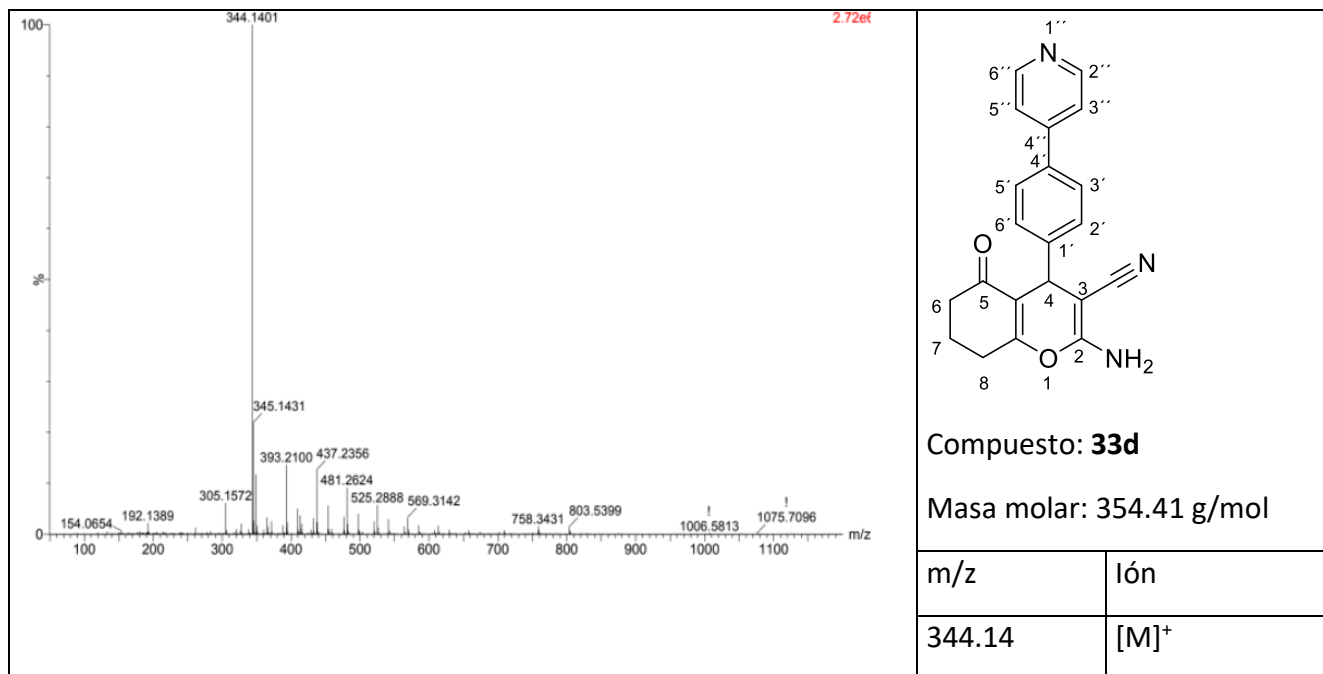


Figura 54. Espectrometría de masas del compuesto 33 d.

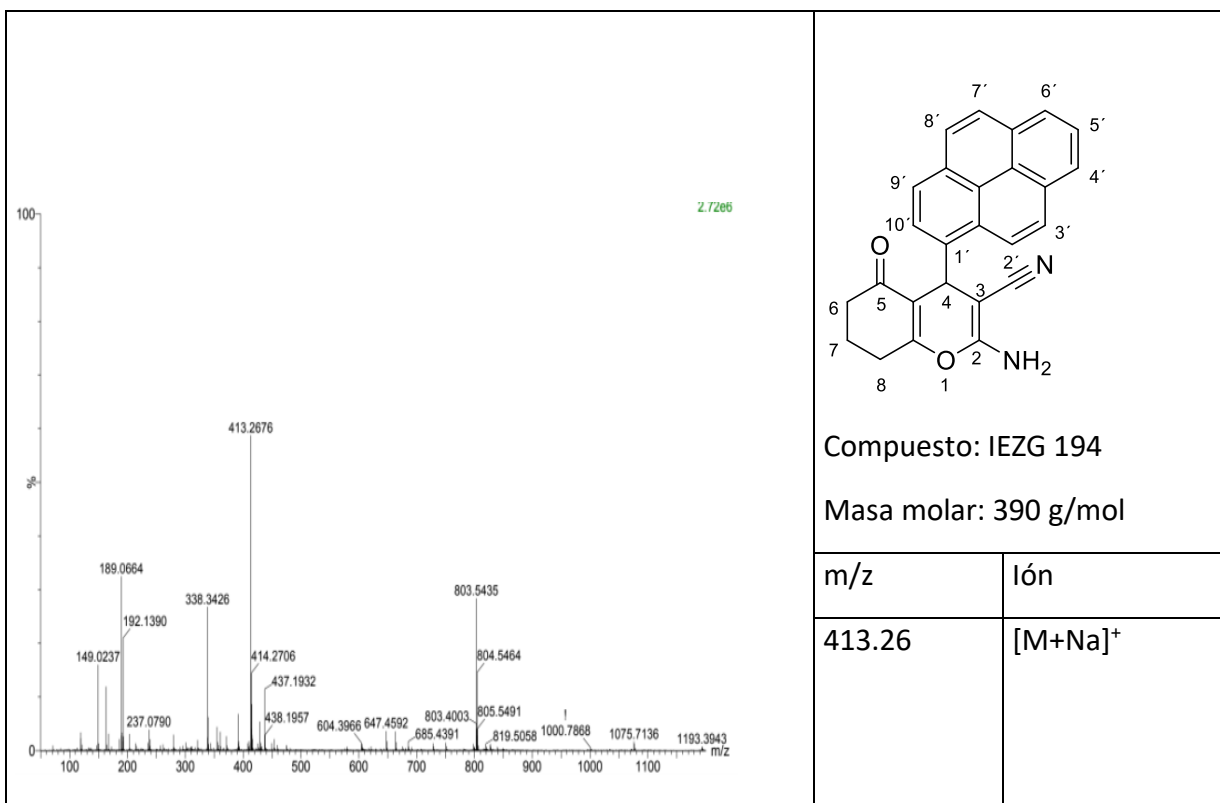


Figura 55. Espectrometría de masas del compuesto 33 a.