



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TESIS

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE DERIVADOS DE  
BODIPY-CUMARINA**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**QUÍMICA DE ALIMENTOS**

PRESENTA

**TOKI NISHIDE ÁLVAREZ**

CDMX

2018





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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: M. en C. Margarita Romero Ávila  
VOCAL: Dr. Héctor García Ortega  
SECRETARIO: Dr. José Norberto Farfán García  
1er. SUPLENTE: M. en C. Javier Ordóñez Hernández  
2do. SUPLENTE: Dra. Ana Luisa Silva Portilla

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: POSGRADO EDIFICIO B, FACULTAD DE QUÍMICA, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, LABORATORIO 225.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. HÉCTOR GARCÍA ORTEGA

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. en C. JAVIER ORDÓÑEZ HERNÁNDEZ

SUTENTANTE:

TOKI NISHIDE ÁLVAREZ

## **Agradecimientos**

A la Facultad de Química por el apoyo brindado a través del *Programa de Apoyo a la Investigación y el Posgrado* (PAIP) 5000-9112.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por todo.

*A la sangre que converge en mí,  
el buen corazón heredado  
Y la pasión aprendida.  
Porque  
Lo preciso de la conciencia,  
radica en su contraste.*

# Índice

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>ANTECEDENTES</b> .....	1
BODIPYs .....	1
Estructura del BODIPY .....	2
Propiedades fundamentales.....	2
Métodos de síntesis del BODIPY .....	3
Síntesis a partir de pirrol y ácido clorhídrico.....	3
Síntesis a partir de pirrol y aldehído .....	3
Síntesis a partir de cetopirroles.....	4
Reacción por sustitución electrofílica.....	5
Sulfonación .....	5
Nitración .....	6
Halogenación .....	6
Ataque nucleofílico en el BODIPY halogenado.....	6
Reacciones catalizadas por paladio .....	7
Ataque nucleofílico en la posición <i>meso</i> .....	8
Reacciones de acoplamiento cruzado con paladio en las posiciones 3 y 5 del BODIPY....	9
<b>ANILLO DE CUMARINA</b> .....	9
Métodos de síntesis para la formación del anillo de cumarina. ....	11
Síntesis de Pechmann .....	11
Reacción de Perkin .....	11
Condensación de Knoevenagel.....	12
Reacciones del núcleo de cumarina.....	12
<b>APLICACIONES DE LOS COMPUESTOS BODIPY-CUMARINA</b> .....	13
Celdas solares orgánicas como fuente de energía sustentable.....	13

Dispositivos electrónicos .....	14
Quimiosensores.....	14
Sensores de pH .....	14
<b>OBJETIVO</b> .....	16
<b>RESULTADOS Y ANÁLISIS</b> .....	17
<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	46
Síntesis y caracterización de los compuestos <b>1-7</b> .....	46
7-(Dietilamino)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>1</b> ).....	46
3-Bromo-7-(dietilamino)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>2</b> ).....	47
7-(Dietilamino)-3-((trimetilsilil)etnil)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>3</b> ).....	47
7-(Dietilamino)-3-etnil-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>4</b> ).....	48
4-((7-(Dietilamino)-2-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)etnil)benzaldehído ( <b>5</b> ).....	49
3-((4-(Di(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)metil)fenil)etnil)-7-(dietilamino)-2 <i>H</i> -cromen-2-ona ( <b>6</b> ).....	49
4-(((7-Dietilamino)-oxo-2 <i>H</i> -cromen-3-il)etnil)fenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza- <i>s</i> -indaceno ( <b>7</b> ).....	50
<b>CONCLUSIONES</b> .....	51
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	52

## **INTRODUCCIÓN**

Los BODIPYs y las cumarinas como sistemas independientes son compuestos que se identifican por la versatilidad sintética y su potencial creciente en numerosas aplicaciones como resultado de conocer sus propiedades físicas y su reactividad química. Con las propiedades espectroscópicas obtenidas de experimentos como resonancia magnética nuclear (RMN) de diferentes núcleos, infrarrojo (IR), ultravioleta-visible (UV-Vis), fluorescencia, espectrometría de masas (EM), con los que se establecen las estructuras de las moléculas propuestas, además se determinan los espectros absorción y de emisión para evaluar sus propiedades ópticas y así incursionar aplicaciones apropiadas a las características inherentes.

La síntesis de estos compuestos con distintos grupos donador-aceptor y diferentes arquitecturas para una transferencia de carga intramolecular con lo cual se logra un desplazamiento hacia el rojo del espectro electromagnético, por lo tanto, compuestos derivados de BODIPY-cumarina con una arquitectura de un grupo donador de la cumarina y un grupo aceptor representado por el núcleo de BODIPY. Estos compuestos presentan propiedades fotoquímicas interesantes como la fluorescencia y la capacidad de transferencia de carga intramolecular incursionando como marcadores celulares dentro de unidades biológicas dependientes del pH o la viscosidad del medio, compuestos con posible aplicación en celdas solares orgánicas que favorezcan un amplio aprovechamiento de la energía solar, aunadas a los sistemas eléctricos que se conocen.

## **ANTECEDENTES**

En este capítulo se tratarán las características fisicoquímicas de los compuestos correspondientes al núcleo de BODIPY y el anillo de la cumarina.

## **BODIPYs**

Los compuestos conocidos como BODIPY, del acrónimo en inglés, son derivados del 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno, son compuestos que presentan color, fluorescencia, baja sensibilidad a la polaridad y pH estables en condiciones fisiológicas, térmicas, químicas y fotoquímicas, son reconocidos



como uno de los fluoróforos más versátiles, ya que pequeñas modificaciones en la estructura cambian las características de fluorescencia provocadas por la rigidez del sistema [1-3].

### Estructura del BODIPY

El BODIPY está conformado por dos unidades de pirrol unidos por un puente metino que están formando un complejo con un átomo de boro disustituido con flúor. La numeración IUPAC para nombrar estos compuestos es diferente, por ello son nombrados conforme a los dipirrometenos, las posiciones  $\alpha$ ,  $\beta$  y *meso* son usadas de la misma forma en ambos sistemas, en los núcleos del dipirrometeno y del BODIPY.

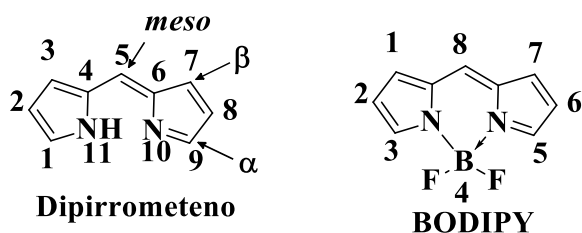


Figura 1.

### Propiedades fundamentales

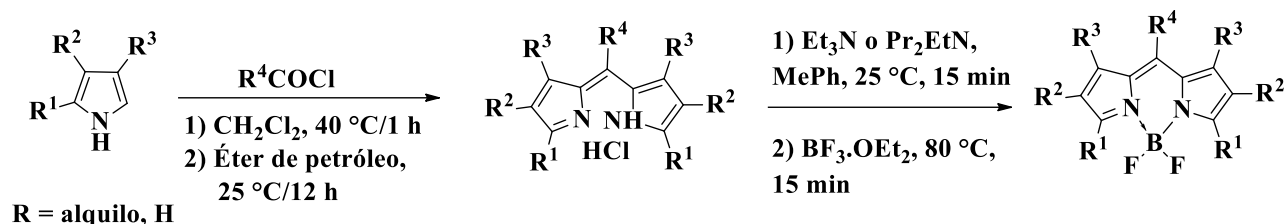
Los compuestos como BODIPY se descubrieron por primera vez en 1968 por Treibs y Kreuzer [4], en un inicio no se tenían publicaciones de estos compuestos sin sustituyentes debido a la dificultad de obtenerlos a partir de unidades de pirrol. La síntesis del dipirrometeno correspondiente se reportó, sin embargo, es inestable y se descompone entre  $-30$  a  $-40$  °C [5]. El grupo sintetizó varios BODIPYs como sus análogos con sustituyentes alquilados en las posiciones 1, 2, 3, 5, 6, 7, así como en la posición *meso* un grupo fenilo. A pesar de tener un sistema más conjugado estos compuestos no presentaron efectos de absorción y emisión diferentes o mayores a las conocidas por el compuesto inicial, observando que los compuestos con un grupo fenilo en la posición *meso* el rendimiento cuántico era menor al compuesto que presentaba la mayor sustitución; sugiriendo que era provocado por el impedimento en la libre rotación del grupo fenilo.

## Métodos de síntesis del BODIPY

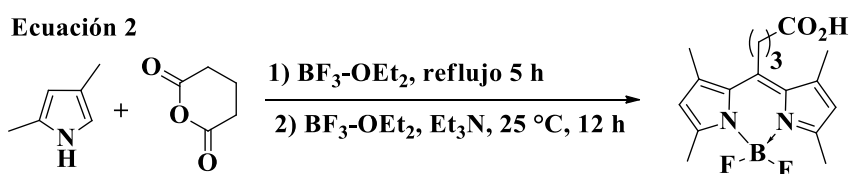
### Síntesis a partir de pirrol y ácido clorhídrico

El BODIPY sustituido en sus 8 posiciones se prepara vía una condensación de un cloruro de acilo con pirrol, esta transformación implica formar un intermediario de dipirrometeno que se purifica fácilmente, aunque generalmente no se aísla. Algunos derivados de ácidos carboxílicos se pueden usar en lugar del ácido clorhídrico como anhídrido de ácido [6].

Ecuación 1

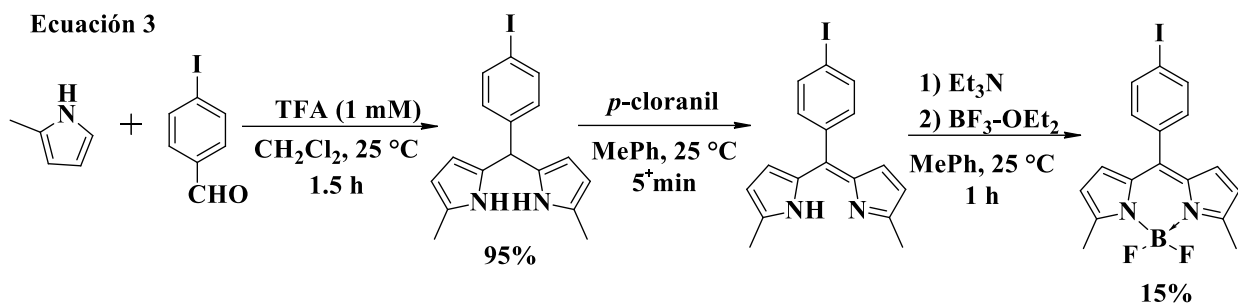


En la ecuación siguiente se muestra como el derivado de BODIPY puede ser preparado partiendo del anhídrido glutárico, lo llamativo de estas reacciones es la formación del ácido carboxílico libre que posteriormente genera el dipirrometeno correspondiente y seguido de la formación del complejo con el boro forma el BODIPY correspondiente [6-8].

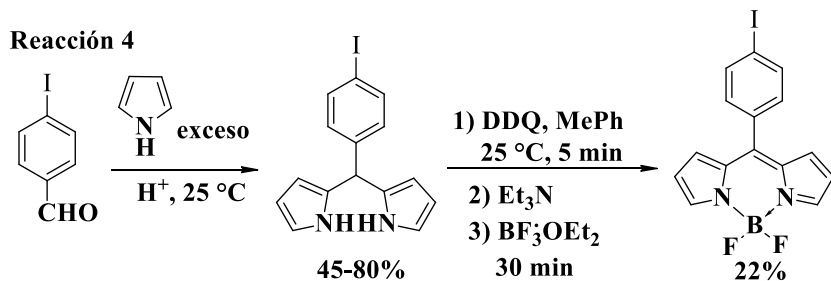


### Síntesis a partir de pirrol y aldehídos

En esta reacción se parte de aldehídos aromáticos, ecuación 3, haciendo primero una reacción de sustitución electrofílica aromática entre dos unidades de pirrol con un benzaldehído con catálisis ácida para obtener el dipirrometano, una posterior oxidación utilizando *p*-cloranil y después se realiza la formación del complejo de boro.



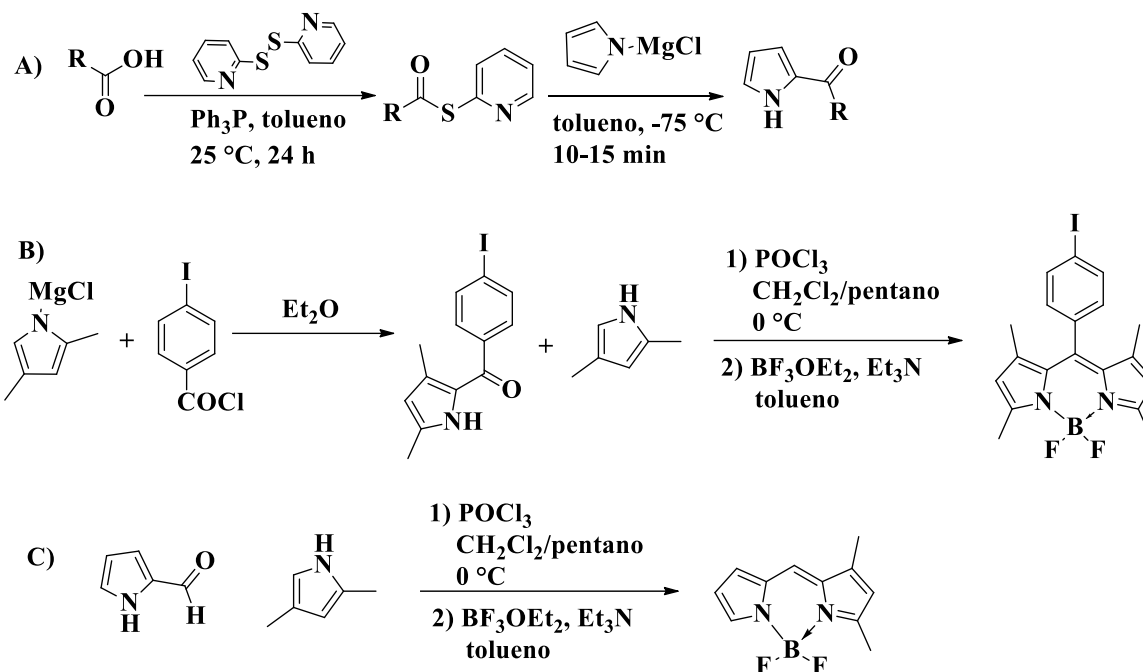
Los BODIPY  $\alpha,\beta$ -no sustituidos se pueden preparar a partir de aldehídos en condiciones similares, el aldehído se solubiliza en exceso de pirrol a temperatura ambiente, se cataliza la reacción en medio ácido haciendo más reactivo al pirrol para obtener el dipirrometano correspondiente, posteriormente se oxida con DDQ y se compleja con boro obteniendo el BODIPY correspondiente. De las metodologías propuestas utilizando benzaldehídos halogenados aumentan las posibilidades para la obtención de BODIPYs ya que se pueden preparar derivados cuyas estructuras convengan con sustituyentes en la posición *meso*- y *orto*- al grupo aromático obteniendo compuestos que restringen la rotación libre del anillo aromático aumentando los rendimientos cuánticos de los compuestos [9].



### Síntesis a partir de cetopirroles

La condensación del pirrol con ácido clorhídrico o derivados de benzaldehído es la metodología más conveniente para obtener el BODIPY simétrico. En la ecuación 5 se muestra cómo se preparan los compuestos cetopirrólicos; después se realiza una condensación catalizada con un  $\text{POCl}_3$  y otro fragmento de pirrol, para finalmente obtener el BODIPY correspondiente [10-11].

### Ecuación 5



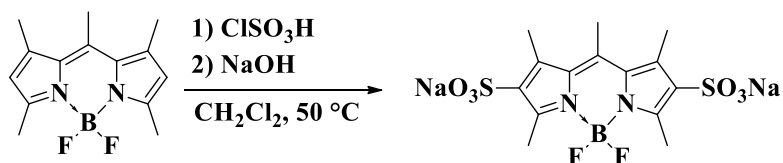
### Reacción por sustitución electrofílica

El núcleo de BODIPY es susceptible al ataque electrofílico en la posición 2 y 6, el análisis de las estructuras resonantes muestra que esas posiciones presentan alta densidad electrónica.

### Sulfonación

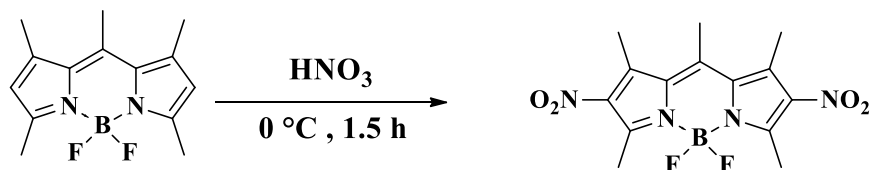
Pocas son las reacciones descritas con esta metodología. La reacción de sulfonación se encuentra descrita con el BODIPY tetra- o pentasustituido haciéndolo reaccionar con ácido clorosulfónico seguido de la neutralización con una base, el sistema monosulfónico se obtienen a partir de una equivalente del ácido clorosulfónico. Cabe mencionar que la introducción de grupo sulfónico no cambia la absorción ni la emisión en comparación a los que no contiene este grupo, pero fluorescen en disolventes como agua y metanol, siendo muy estables [7,12-17].

### Ecuación 6



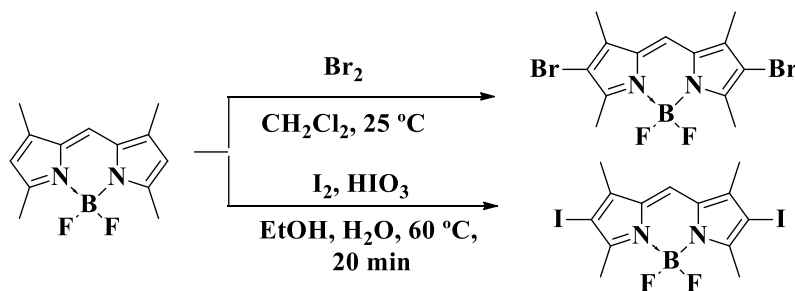
## Nitración

El 2,6-dinitroBODIPY se obtiene a partir de la nitración con ácido nítrico a 0 °C, la introducción del grupo nitro disminuye considerablemente la fluorescencia y el rendimiento cuántico con respecto a sus análogos que son utilizados como sensibilizadores y tintas [7,18-20].



## Halogenación

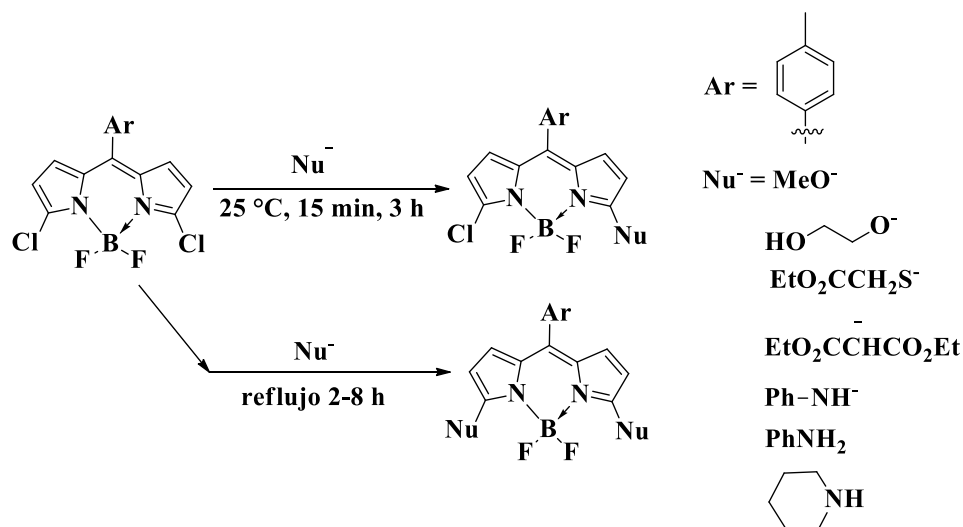
La halogenación con bromo o yodo molecular a partir del 1,3,5,7,8-pentametil-BODIPY donde se obtiene el compuesto dihalogenado correspondiente de bromo y yodo, en estos compuestos se observó que aumenta la longitud de onda hacia el rojo, además se observa que se abate la fluorescencia y el rendimiento cuántico por el efecto de átomos pesados en la molécula [7, 21].



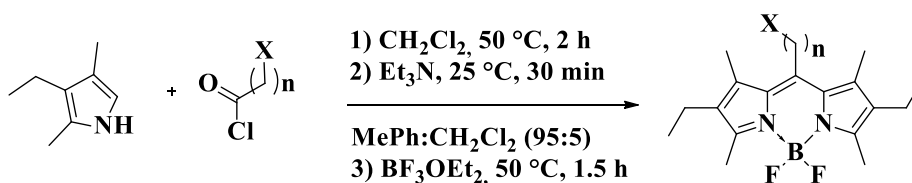
## Ataque nucleofílico en el BODIPY halogenado

La forma más común para introducir sustituyentes en la posición 3 y 5 del BODIPY es a partir del pirrol sustituido en las posiciones requeridas o sustituciones nucleofílicas en el 3,5-dicloroBODIPY, algunos de los nucleófilos más utilizados son alcóxidos, aminas, tioalcóxidos y malonato de dietilo, al controlar los equivalentes del nucleófilo se obtiene el compuesto monosustituido o disustituido, ya sea como compuesto simétrico o asimétrico. Estos compuestos presentan características espectroscópicas interesantes en cuanto a la absorción y emisión, ya que la introducción de un grupo amino o sulfuro tiene

un desplazamiento batocrómico cambiando el rendimiento cuántico, éste es variable que tiende a disminuir en BODIPYs sin sustituyentes [22-23].

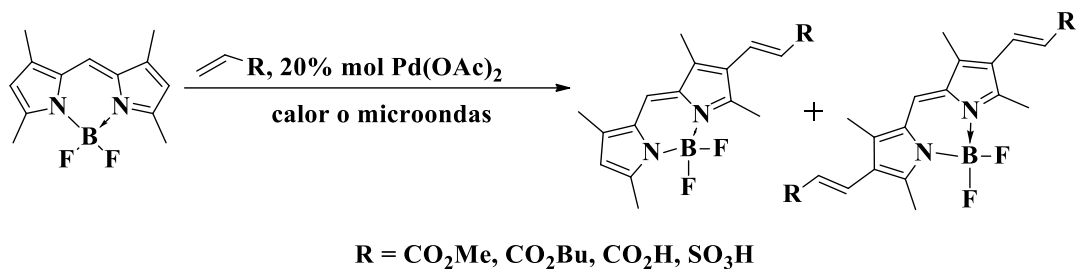


Los compuestos que se obtienen por una condensación del cloruro de ω-haloacilo con el 3-etil-2,4-dimetilpirrol pueden funcionalizarse con sustituciones nucleofílicas, siendo precursores de compuestos como electrófilos fluorescentes, marcadores quimiosselectivos de disulfuro o residuos de cisteína, aminoácidos fluorescentes y quimiosensores de iones metálicos [2].



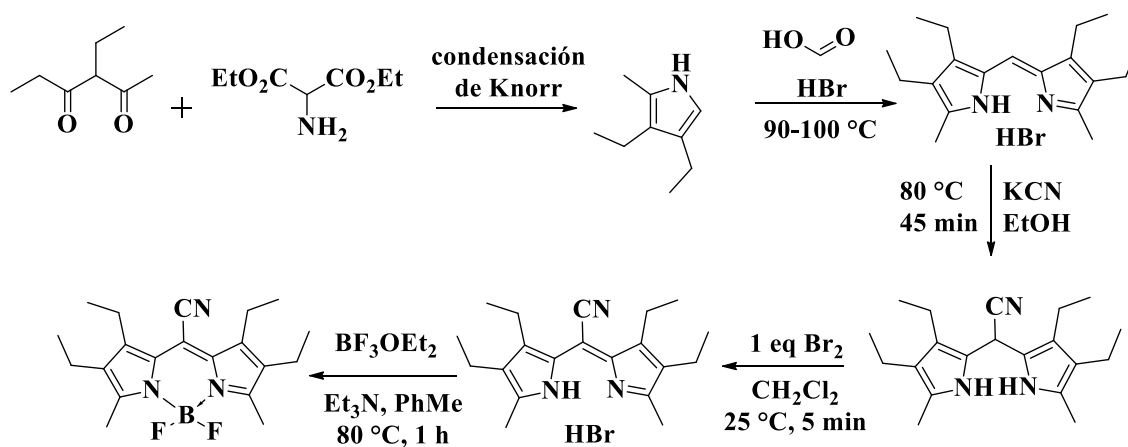
### Reacciones catalizadas por paladio

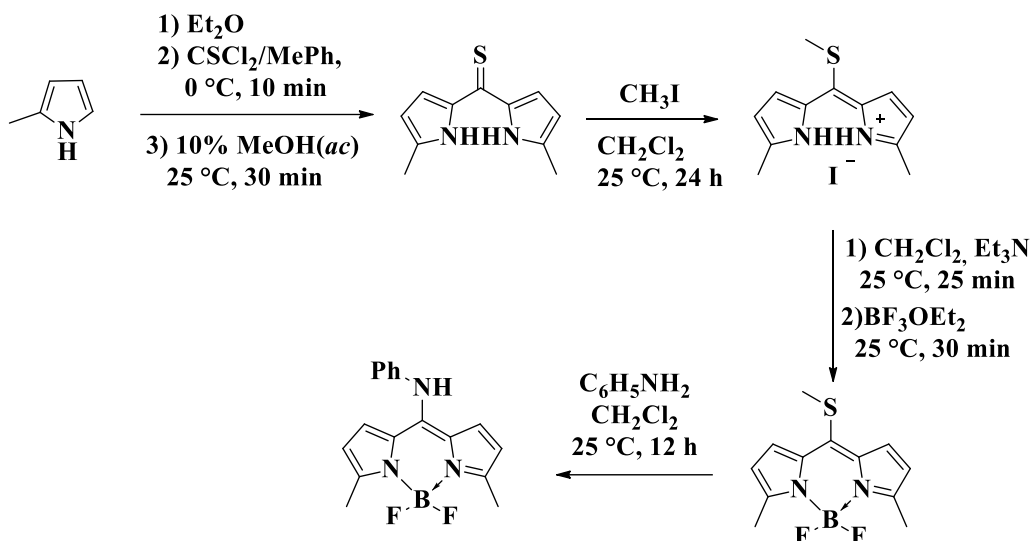
El utilizar pirrol en presencia de un metal como el paladio como catalizador es una de las rutas sintéticas para la obtención directa de BODIPYs, activando el enlace C-H y extendiendo la conjugación del sistema sin la necesidad de un halógeno o un intermediario metalado y mantener la reacción de acoplamiento de los sustratos, con esto se obtienen los compuestos monosustituidos y disustituidos, este proceso sólo es aplicable en los ésteres α,β-insaturados que funcionalizan el enlace C-H [4, 23-26].



### Ataque nucleofílico en la posición *meso*

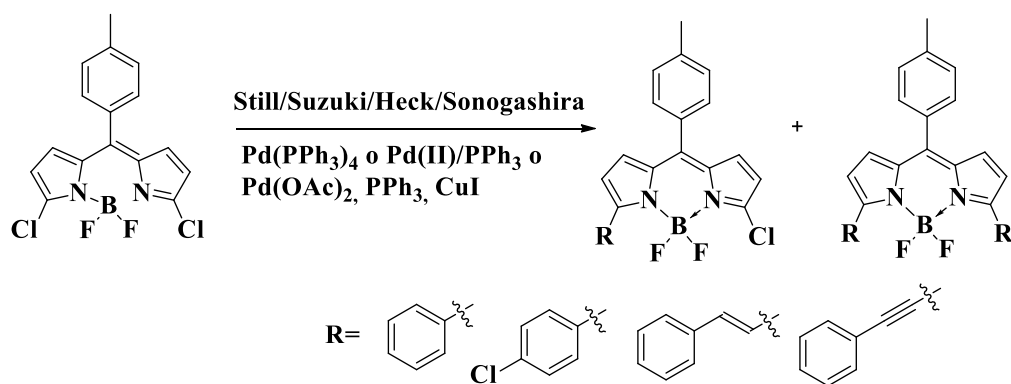
La condensación de Knorr con un dialdehído y dietilaminomalonato obteniendo el pirrol correspondiente siendo la materia prima para la formación del BODIPY como se muestra en la siguiente figura:





### Reacciones de acoplamiento cruzado con paladio en las posiciones 3 y 5 del BODIPY

Derivados del 3,5-dicloroBODIPY tiene una reactividad similar en el heterociclo de cloruro de imidoilo en la cual se puede utilizar metales de transición como catalizador en las reacciones. Estos compuestos se obtienen a partir de las reacciones de Still, Suzuki, Sonogashira y Heck. Esta metodología extiende las posibilidades de síntesis y sistemas conjugados aumentando las propiedades de fluorescencia en los BODIPYs [27].



### ANILLO DE CUMARINA

La 2H-2-cromenona conocida como anillo de cumarina es un compuesto incoloro cristalino con un punto de fusión de 68 °C [28] forma parte de los compuestos activos en plantas como la aspérula, angiospermas,

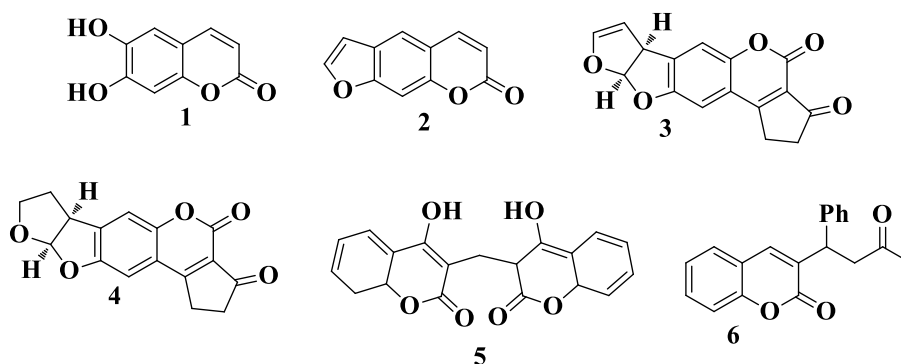


lavanda, melilot, así como del árbol del haba tonka, esculetina (castaño de la india) (1) y psoralenos (2) (*Psoralea corylifolia*) [29].

Derivados de la cumarina están distribuidos en la naturaleza de gran utilidad y actividad biológica. Estos compuestos aparecen con metabolitos secundarios en las semillas, raíces y hojas. Algunos de ellos son utilizados como fungicidas o bacteriostáticos e incluso como metabolitos de desecho [31-32].

Las furanocumarinas (2) son fotoquímicamente activas, en acción con irradiación UV provoca un incremento en la pigmentación de las células epiteliales y disminuye el proceso de división celular esto lleva a la formación de ciclobutanos con bases nitrogenadas como la pirimidina. Otros derivados como los psoralenos son usados para el tratamiento de la psoriasis. Diferentes derivados de cumarina también se encuentran en aflatoxinas que son altamente tóxicas y carcinogénicas como la aflatoxina B1 (3) y B2 (4) que se forma como metabolito secundario del hongo *Aspergillus flavus* en alimentos almacenados [33].

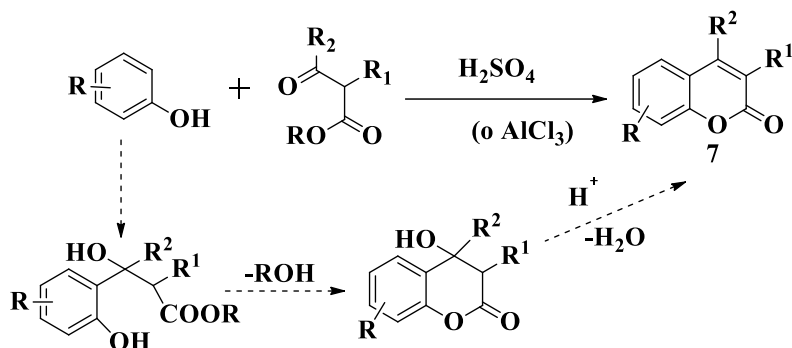
El dicumarol (5) y la walfarina (6) son anticoagulantes usados en el tratamiento de la trombosis. La walfarina se obtiene sintéticamente con la reacción de Michael que es una adición del benzilidencetona y la 4-hidroxicumarina [30].



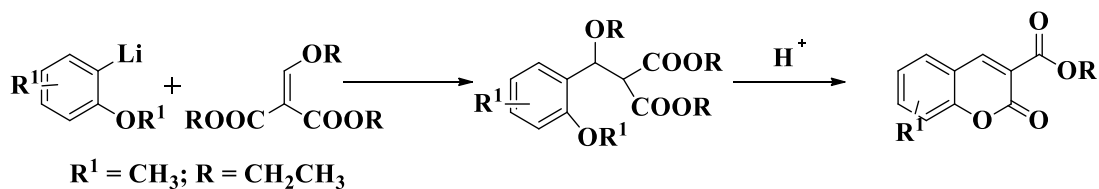
## Métodos de síntesis para la formación del anillo de cumarina

### Síntesis de Pechmann

Parte de la ciclocondensación de fenol con un  $\beta$ -cetoéster en medio ácido o con un ácido de Lewis, donde se elimina agua y se forma el núcleo de la cumarina (**7**). Esta síntesis se puede considerar una  $S_{EAr}$  sobre el fenol [34].

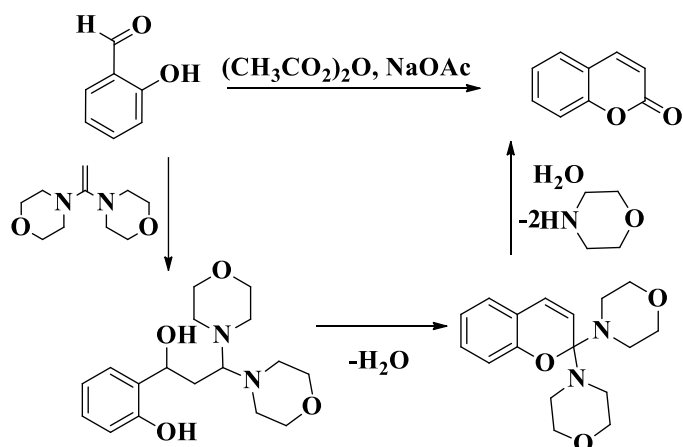


Como alternativa también se puede realizar primero una adición del *o*-fenoléter metalado con el éter alcoximetilenmalónico, al tratarlo con ácido se removerá el grupo fenilo protector, finalmente la eliminación de un ROH y la lactonización [35].



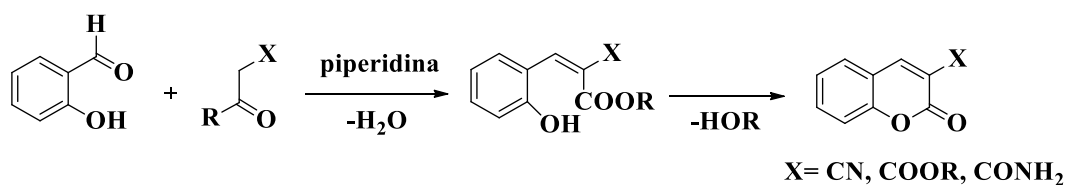
### Reacción de Perkin

De manera sintética se obtiene el núcleo de cumarina con una reacción de ciclocondensación a partir del salicilaldehído con ácido acético y la 1,1-dimorfolinoeteno [29].



### Condensación de Knoevenagel

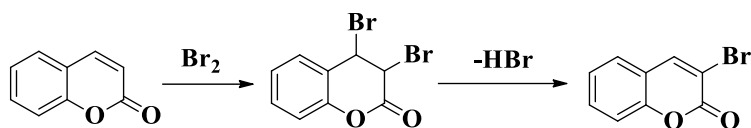
La ciclocondensación de *o*-hidroxibenzaldehído con un éster (malónico, cianoacético o malonitrilo) en presencia de piperidina u otra base (condensación de Knoevenagel) se aplica en la formación del anillo de la cumarina, también se puede obtener el ácido de la cumarina en la posición 3 para lo cual se necesitan condiciones más suaves como en la reacción de Perkin que es la condensación del salicilaldehído en ácido acético anhídrido/acetato [36].



### Reacciones del núcleo de cumarina

Las reacciones características de la cumarina son adiciones al enlace doble entre los carbonos C-3 y C-4 y las reacciones que provocan la apertura nucleofílica de la lactona, por ejemplo:

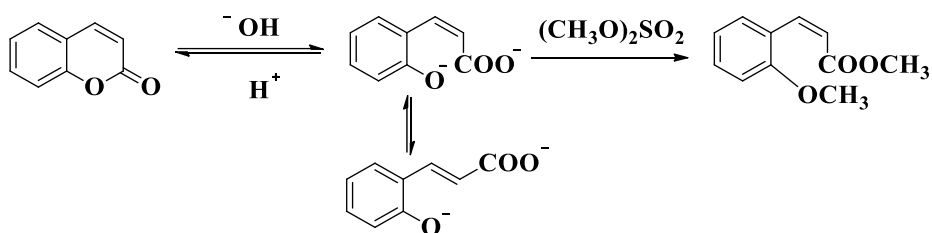
La adición de bromo molecular al anillo de la cumarina forma la 3,4-dibromocumarina en la cual se elimina una molécula de  $\text{Br}^-$  en forma de ácido bromhídrico, obteniéndose la 3-bromocumarina [37].



El núcleo de la cumarina frente a electrófilos ataca al oxígeno del grupo carbonilo, por ejemplo, la *O*-alquilación con la sal de Meerwein's  $[\text{Et}_3\text{O}]\text{BF}_4$  formando el ion benzopirrilium [38].



El núcleo de la cumarina en presencia de una base como el hidróxido, se abre la lactona formando un dianión, el ácido (*Z*)-*o*-hidroxicinámico (ácido de la cumarina) que en presencia de ácido regresa a su forma cíclica. El ácido de la cumarina se puede estabilizar con el (*Z*)-metoxiéster mediante una metilación con el sulfato de dimetilo, sin embargo, es una reacción que lleva tiempo para formar el compuesto ácido (*E*)-*o*-hidroxicinámico.



## APLICACIONES DE LOS COMPUESTOS BODIPY-CUMARINA

### Celdas solares orgánicas como fuente de energía sustentable

Durante la búsqueda de nuevas fuentes de energía para abastecer a la población e industrias a nivel mundial, donde a corto plazo la producción de energía generada en gran parte por el petróleo tenga en cooperativa energías renovables, limpias, a bajos costos de manufactura y adquisición convirtiéndose estas a largo plazo en el principal proveedor y productor de energía renovable. Para lograr un objetivo en el que se busca generar recursos a partir de las características geográficas que pose cada lugar; por lo tanto, la generación de sistemas que a partir del recurso natural por excelencia en la mayor parte del

globo terráqueo la luz solar incursiones en sistemas donde capte la energía que irradia el sol. La síntesis de compuestos con arquitecturas que cuenten con enlaces  $\pi$  conjugados, que sean de baja masa molecular, que cuenten a lo largo de la molécula con un grupo donador y un grupo aceptor en las cuales se puede generar una transferencia de carga intramolecular, son características que se pueden modificar y que generan un gran interés de estos compuestos como materiales fotónicos. Las alternativas que se proponen para la generación de energía con semiconductores orgánicos son la opción viable para la generación de luz a bajo costo y rentabilidad algunas de ellas son FETs y LEDs denominados compuestos optoelectrónicos [2-3].

### **Dispositivos electrónicos**

Los dispositivos como diodos orgánicos de emisión de luz (OLED) y como los electroquimioluminiscentes (ELC) son algunas de las propuestas para la generación de energías más limpias con generación de residuos menos tóxicos, así como los volúmenes de ellos. La dependencia del funcionamiento de estos dispositivos depende en gran medida de la estructura del compuesto orgánico y de que estos puedan generar una corriente eléctrica a partir de que reciban un estímulo químico o físico, diferentes experimentos se han probado para encontrar la correlación con la mayor capacidad de que función la estructura propuesta e interaccione con el electrodo [39-41].

### **Quimiosensores**

Son compuestos nombrados como sensores, ya que operan eficientemente a partir de la modulación de la fluorescencia que tiene gran auge y es de gran interés en estudios analíticos en el ámbito médico y clínico, así como el estudio del ambiente. El buen funcionamiento de estos compuestos es que reconozcan un sitio, ya sea una cavidad dentro de un macrociclo o una región hidrofóbica, generando un cambio significativo en la fluorescencia, ya sea un incremento o una disminución, generando una respuesta [42].

### **Sensores de pH**

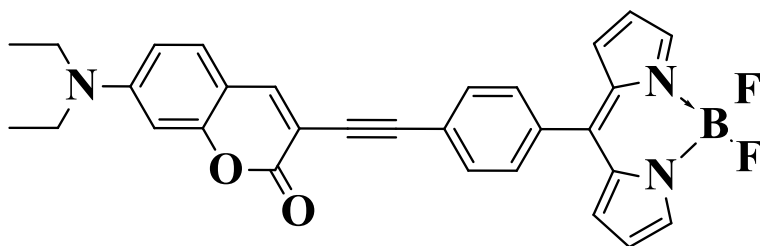
Para que cumpla como sensor de pH el BODIPY cuenta con una arquitectura particular, debe tener un grupo electrodonador cerca del cromóforo, ya que una gran distribución de carga a través de la molécula genera propiedades deseadas. Al insertar un grupo amino en la molécula que sea donador y que pueda estar en su estado protonado en un pH ácido se genera una respuesta que se puede medir mediante la

fluorescencia, la cual se puede modular mediante diferentes grupos sensibles al pH generando un aumento o disminución de la fluorescencia [41, 43].

De forma general con respecto a las aplicaciones de sistemas BODIPY-cumarina, es interesante proponer síntesis y caracterización de nuevas estructuras con el fin de explorar y estudiar sus propiedades químicas y fotofísicas para ver si logra obtener mejoras en dichas propiedades y determinar una posible aplicación.

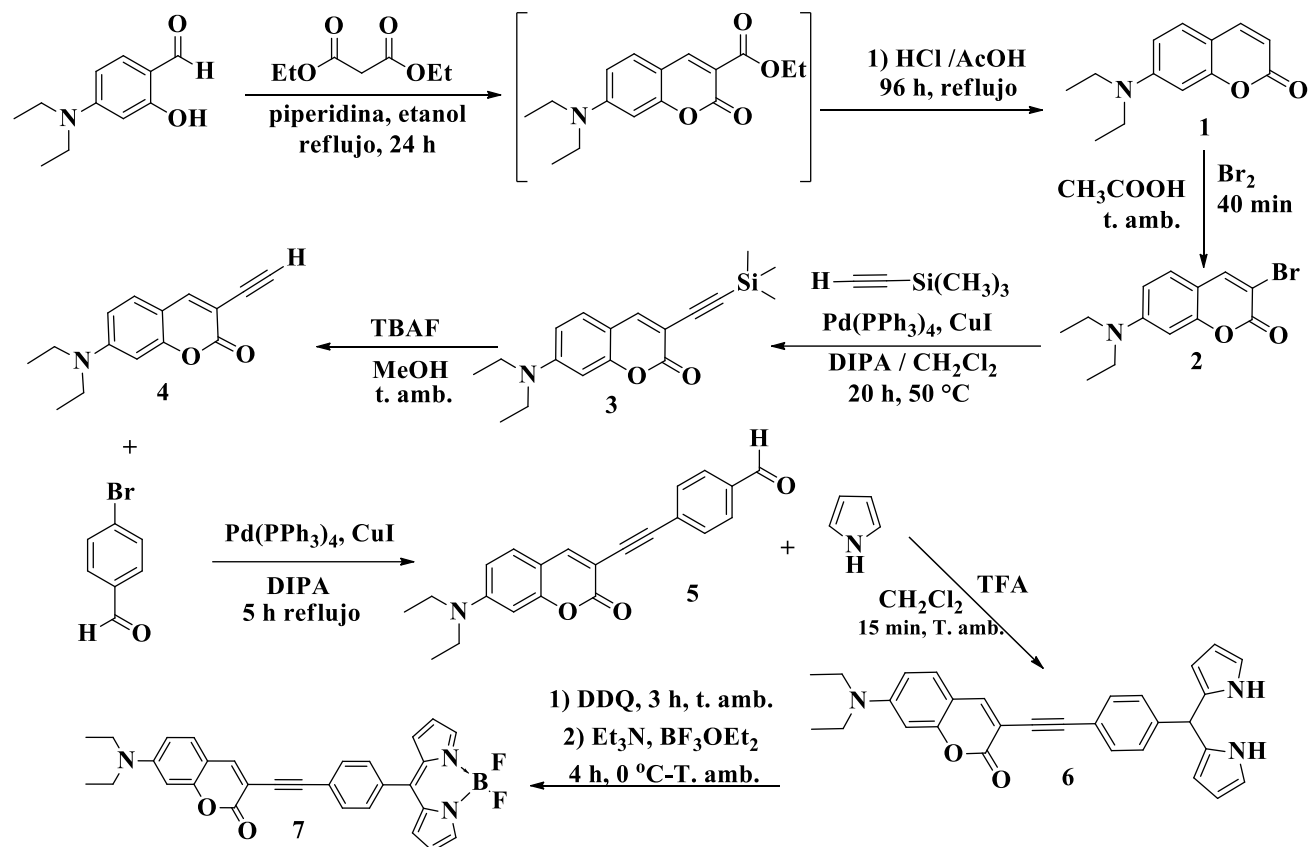
## OBJETIVO

Diseñar, sintetizar y caracterizar un derivado de BODIPY-cumarina que en su estructura contenga un grupo donador y un grupo atractor de densidad electrónica que estén conectados a través de un sistema  $\pi$  conjugado.



## RESULTADOS Y ANÁLISIS

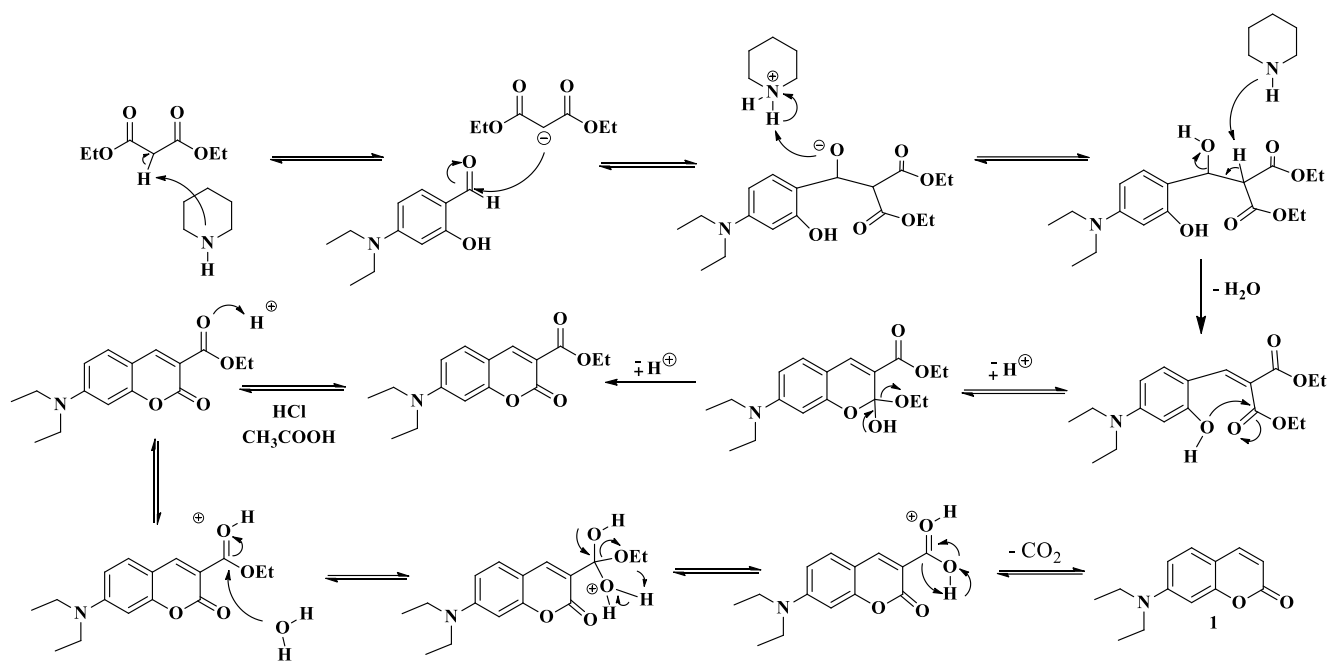
En el esquema 1 se propone la ruta sintética para la obtención del compuesto objetivo 7.



Esquema 1. Ruta sintética para la obtención del compuesto objetivo 7.

La síntesis comienza con la obtención de la cumarina **1** (Esquema 2), la cual inicia con una reacción ácido-base entre la piperidina con el hidrógeno  $\alpha$  al carbonilo del malonato de dietilo formándose el enolato que se adiciona al aldehído conduciendo a la formación de un  $\beta$ -hidroxiderivado que posteriormente se deshidrata mediante una eliminación para generar el correspondiente compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado mediante una condensación de tipo Knoevenagel. Finalmente, el hidroxilo del salicilaldehído ataca al carbonilo del éster y la posterior descarboxilación en medio ácido da lugar a la formación de la cumarina **1** (7-dietilaminocumarina) [44].





**Esquema 2.** Mecanismo de reacción para la obtención de la cumarina **1**.

La caracterización del compuesto **1** se hizo mediante espectroscopia de RMN e IR. En la caracterización por RMN <sup>1</sup>H (figura 1) del compuesto **1**, en este espectro se pueden observar las señales correspondientes a los hidrógenos de los etilos en 3.41 y 1.21 ppm, con constantes de acoplamiento de  $J_{H9-H10} = 7.1$  Hz. a 6.03 ppm aparece una señal doble correspondiente al hidrógeno en C-3, el cual se encuentra acoplado con el hidrógeno en C-4, cuya señal aparece a 7.53 ppm, la constante de acoplamiento entre estos hidrógenos es de  $J_{H3-H4} = 9.3$  Hz. A 6.49 ppm aparece una señal doble correspondiente al hidrógeno en C-8, una señal doble de doble a 6.56 ppm para hidrógeno en C-6 y también una señal doble en 7.26 ppm para el hidrógeno en C-5; las constantes de acoplamiento de estos hidrógenos aromáticos son:  $J_{H6-H8} = 2.4$  Hz, y  $J_{H6-H5} = 8.8$  Hz.

En la figura 2 se muestra el espectro de RMN <sup>13</sup>C a 75 MHz en CDCl<sub>3</sub> del compuesto **1**. En el espectro se observan las señales correspondientes a los carbonos alifáticos a 12.3 ppm C-10 y a 44.6 ppm C-9. Las señales de los carbonos del anillo aromático (C-H) aparecen a 128.7 ppm C-5, 109.0 ppm C-6, 97.38 ppm C-8, y los carbonos C-4a, C-7 y C-8a aparecen en 108.2, 150.6 y 156.6 ppm respectivamente. Los hidrógenos del ciclo piran-2-ona C-2, C-3 y C-4 aparecen a 162.2, 108.6 y 143.6 ppm respectivamente, siendo el que aparece a campo más bajo el C-2 que indica que es un carbono de tipo carbonílico.

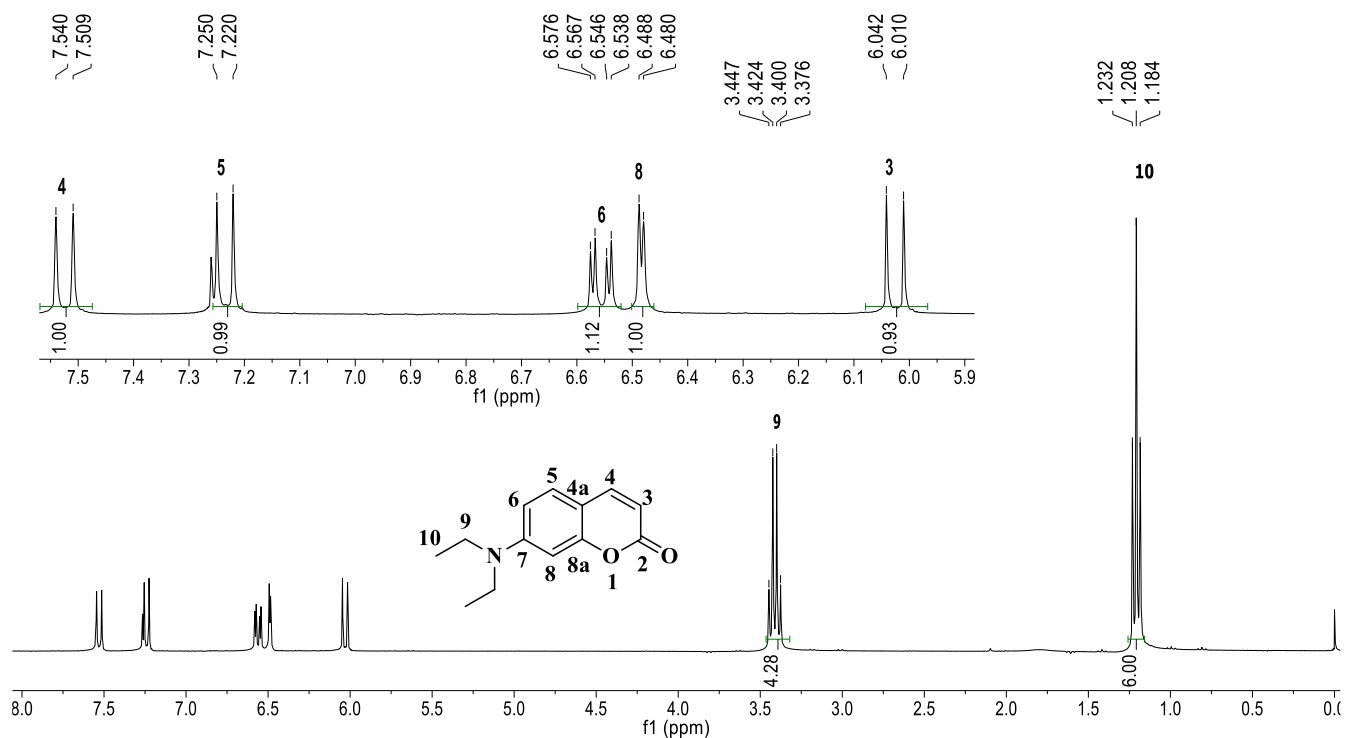


Figura 1. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) para el compuesto 1.

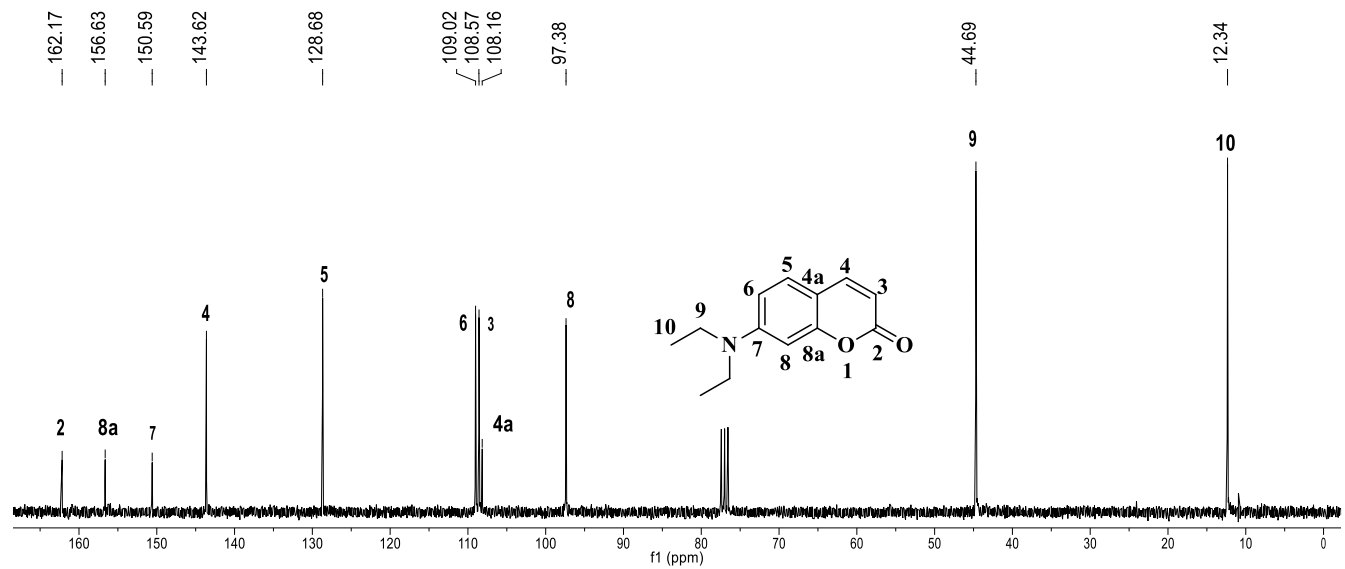


Figura 2. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) para el compuesto 1.

En el espectro de IR (figura 3) se aprecian las bandas correspondientes a los enlaces carbono-hidrógeno, de tipo vinílicos y aromáticos, alrededor de 3110 cm<sup>-1</sup> y la del grupo C=O en 1713 cm<sup>-1</sup>.

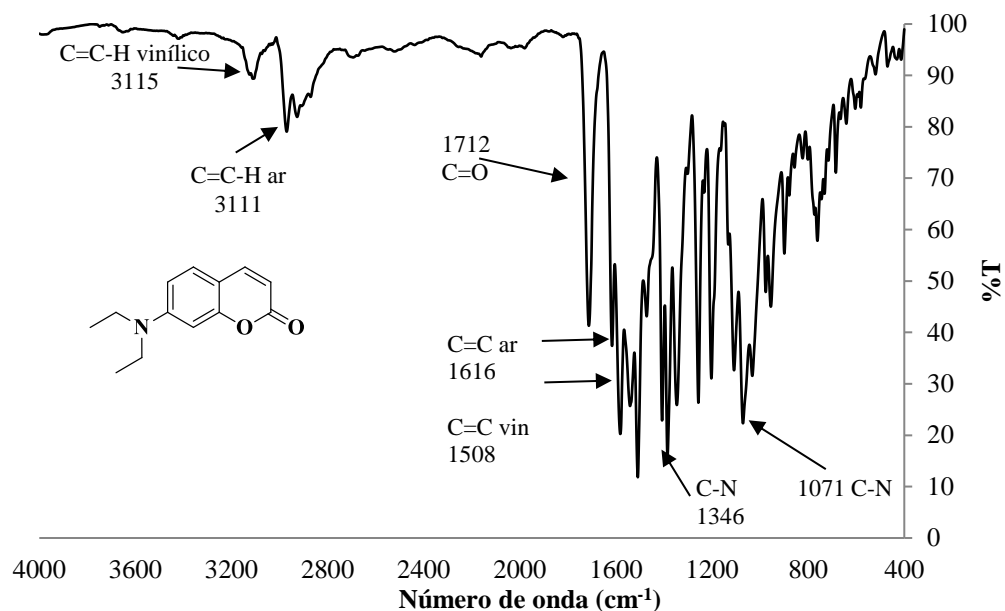
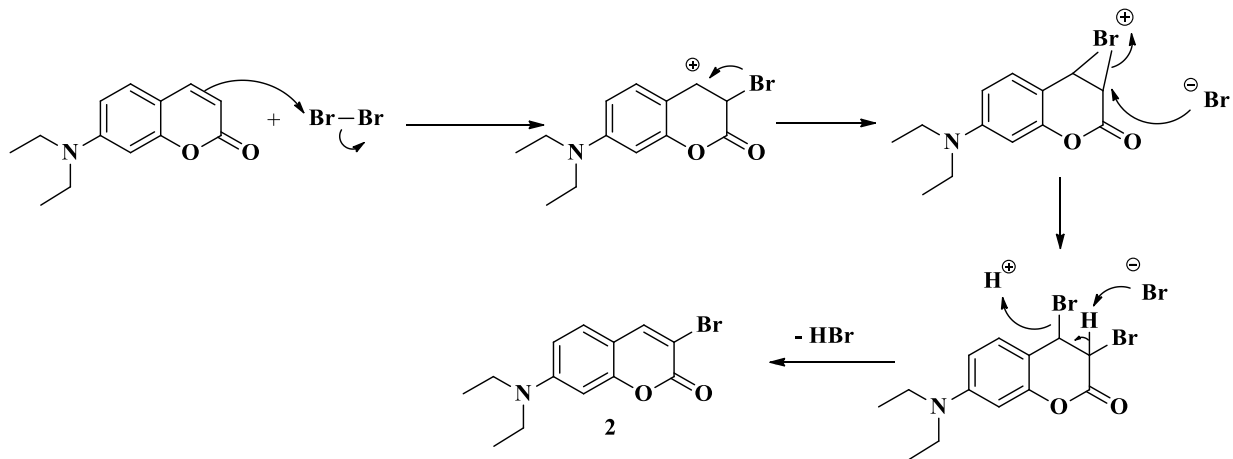


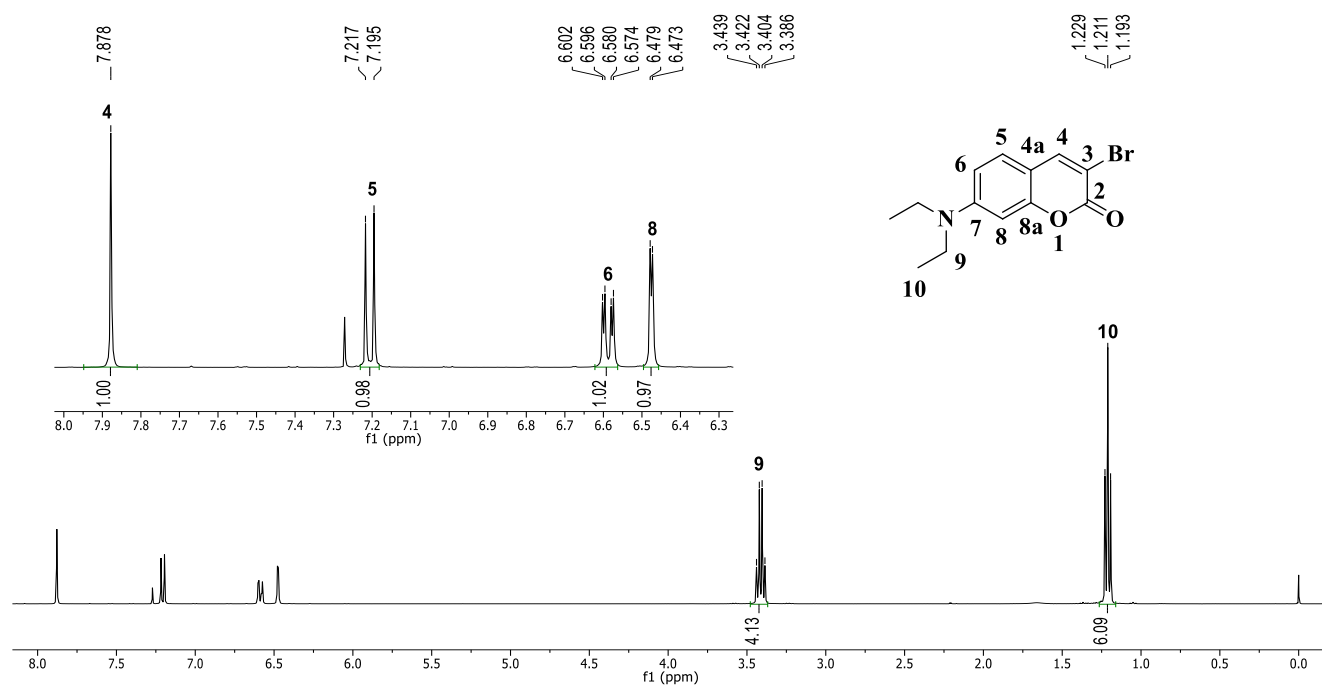
Figura 3. Espectro de IR para el compuesto 1.

La 7-dietilaminocumarina (**1**) (esquema 3) en presencia de bromo molecular en medio ácido sufre una adición electrofílica sobre el enlace doble de las posiciones 3 y 4 del anillo de la cumarina y la posterior pérdida de HBr conduce a la formación del compuesto monobromado **2** (3-bromo-7-(dietilamino)-2H-cromen-2-ona) [45].

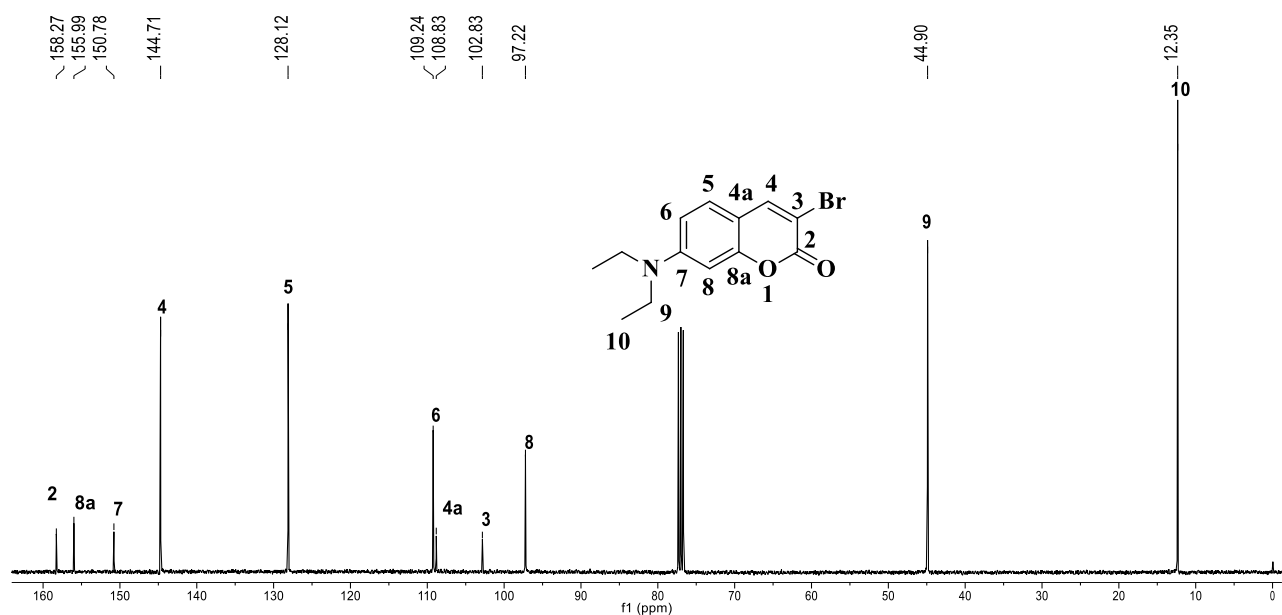


Esquema 3. Mecanismo de reacción para la obtención de la cumarina 2.

En la caracterización por RMN  $^1\text{H}$  (figura 4) del compuesto **2**, ya no se observa la señal que corresponde al hidrógeno en C-3 a 6.03 ppm de la cumarina, la señal del hidrógeno en C-4 ahora aparece como una señal simple en 7.88 ppm. El resto de las señales para los hidrógenos prácticamente aparecen sin cambios comparándolo con la cumarina **1**.



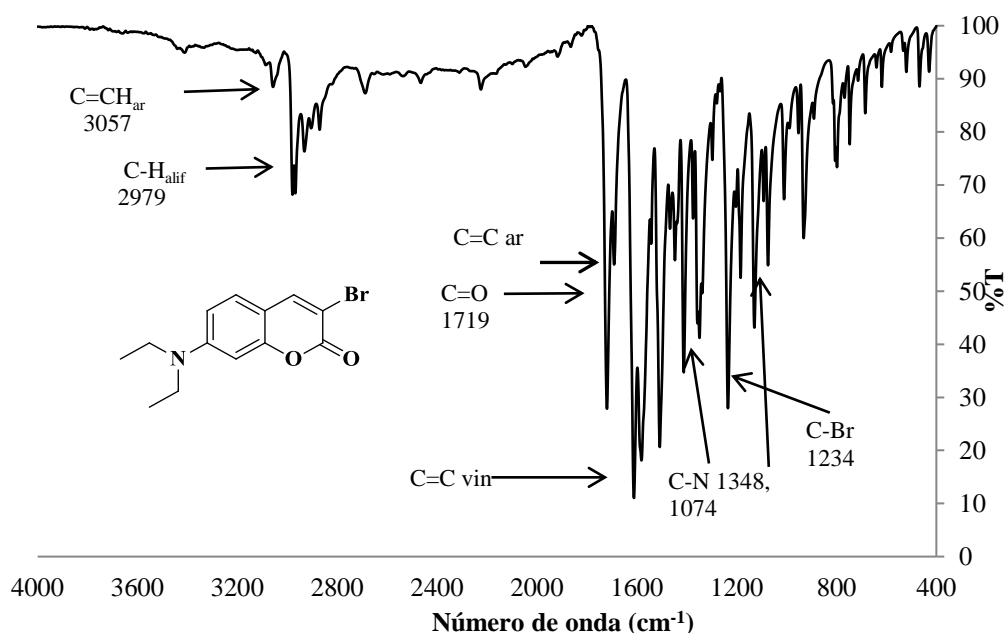
**Figura 4.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **2**.



**Figura 5.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **2**.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se aprecia el mismo número de señales para los carbonos de la cumarina **1**, y la señal del C-3 aparece en 102.8 ppm (figura 5).

En el espectro de IR del compuesto **2**, prácticamente se ve sin cambios con respecto a la cumarina **1**, excepto por una señal en  $1234\text{ cm}^{-1}$  que se puede atribuir al enlace C-Br (figura 6).

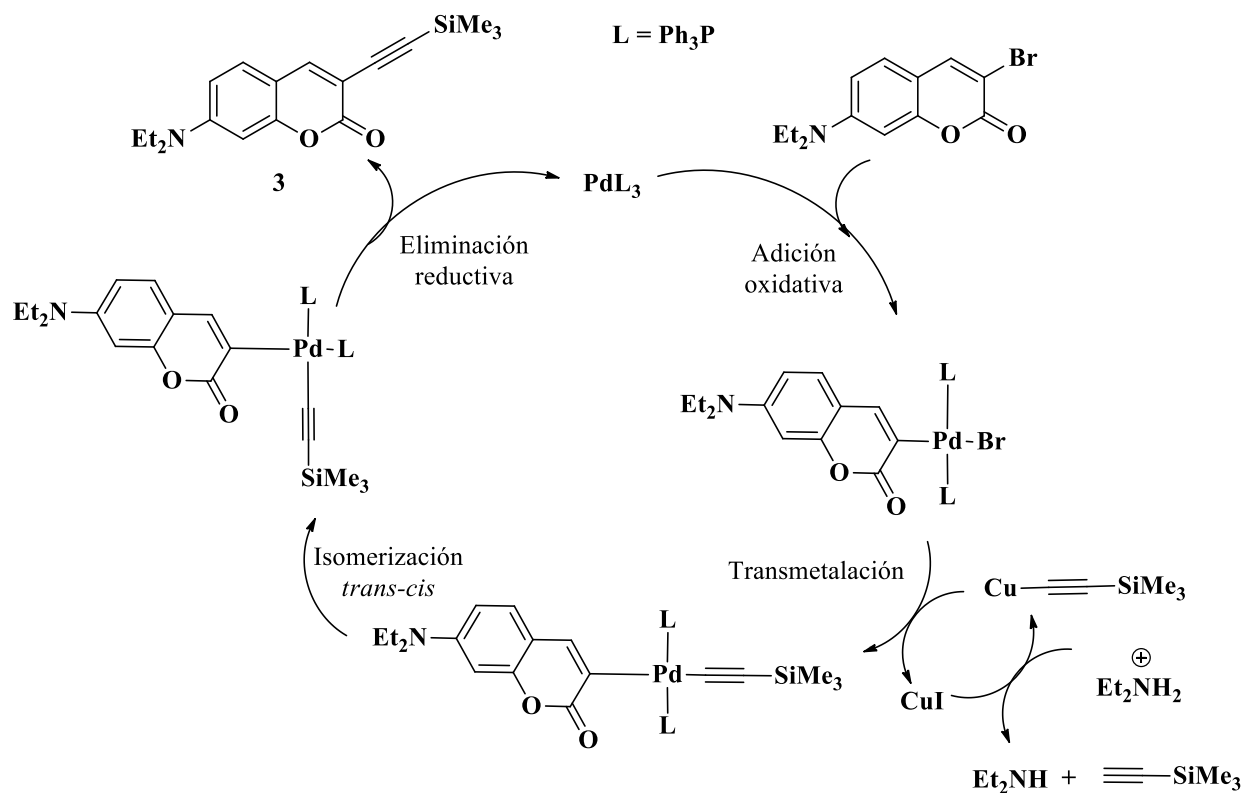


**Figura 6.** Espectro de IR del compuesto **2**.

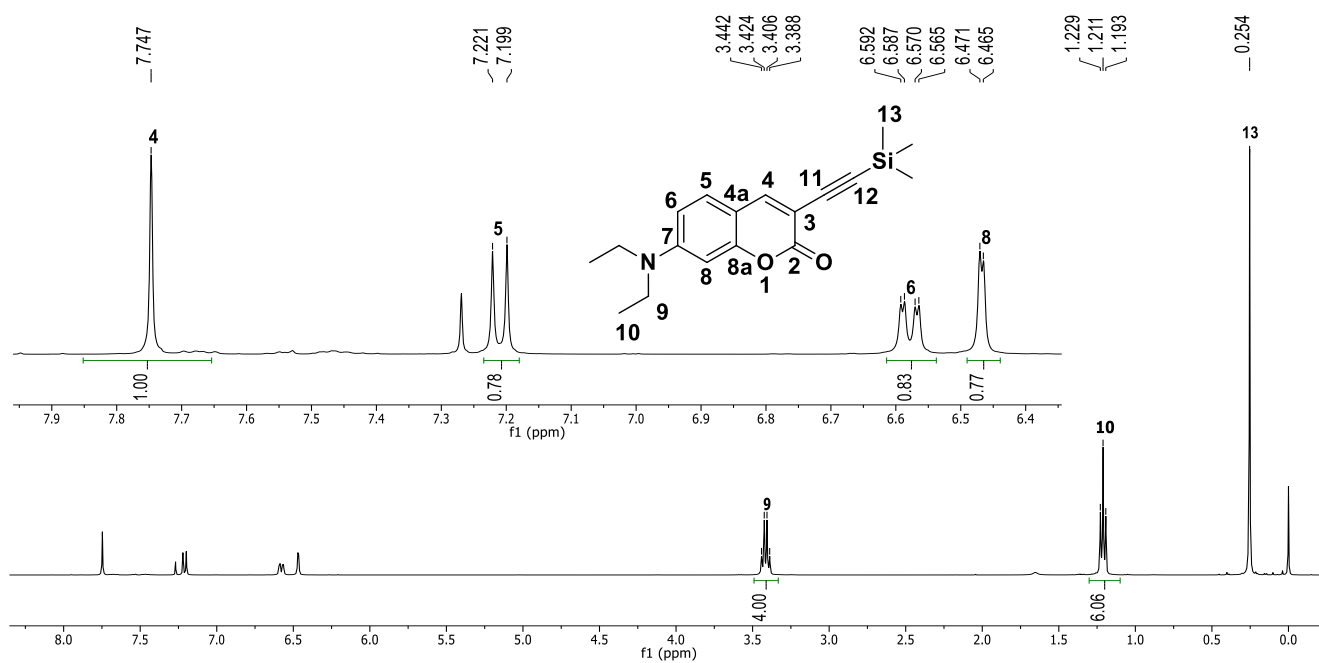
La reacción de Sonogashira del compuesto **2** con el etiniltrimetilsilano produce el compuesto **3** (7-(dietilamino)-3-((trimetilsilil)etnil)-2*H*-cromen-2-ona) por medio de una reacción oxidativa, una transmetalación, una isomerización *trans-cis* del complejo de paladio, y finalmente una eliminación reductiva (esquema 4) [46].

En la figura 7 se muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **3**. En el espectro se puede observar las señales de los hidrógenos del núcleo de la cumarina y de los etilos, que se mantienen

en proporción respecto al compuesto **2**. Además, se observa la señal correspondiente a los grupos metilo unidos al silicio en 0.25 ppm.

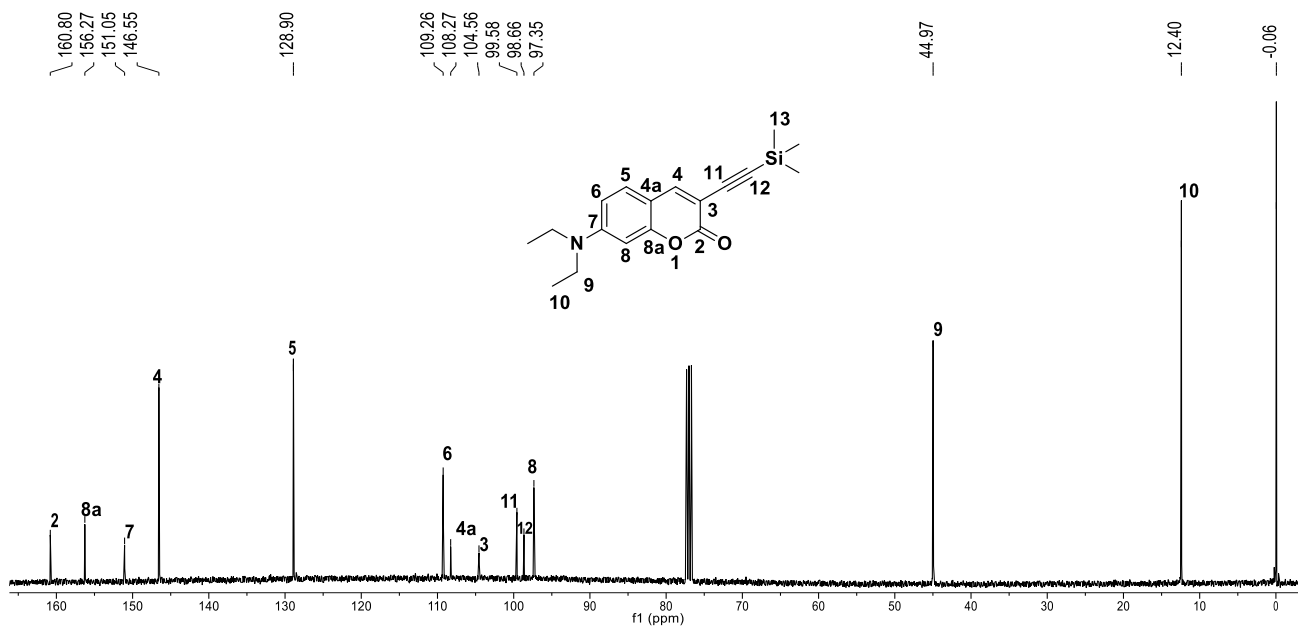


**Esquema 4.** Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto **3**.



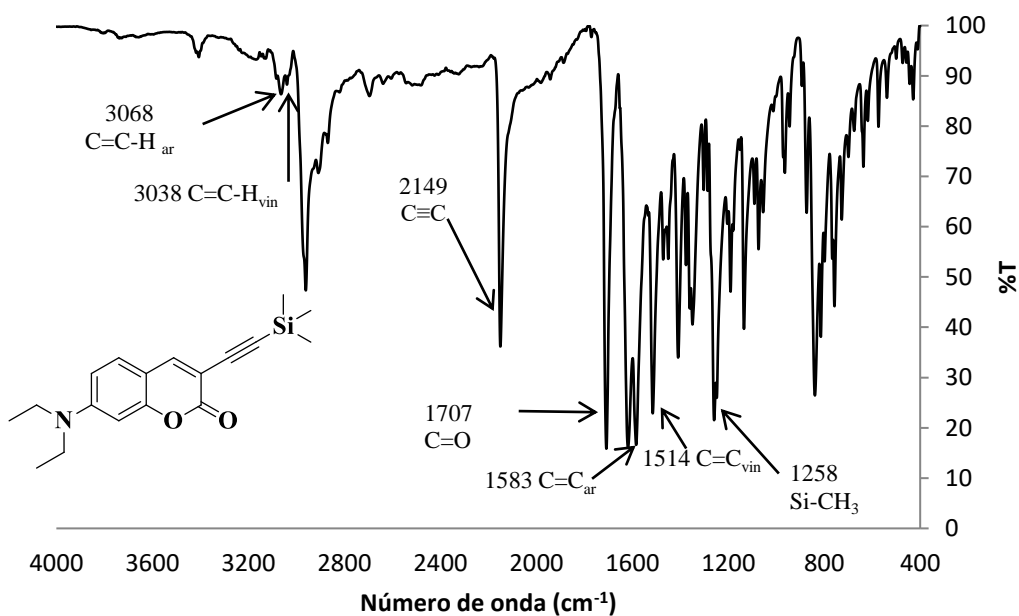
**Figura 7.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **3**.

En la figura 8 se muestra el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **3**. En el espectro se puede observar una señal en 0.06 ppm correspondiente a los carbonos de los 3 metilos del silano. Se observan dos señales más correspondientes a los carbonos del grupo alquino, C-12 en 98.6 ppm y C-11 en 99.6 ppm. Las demás señales correspondientes al núcleo de la cumarina y de los etilos, y se mantienen en proporción con respecto al compuesto **2**.



**Figura 8.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **3**.

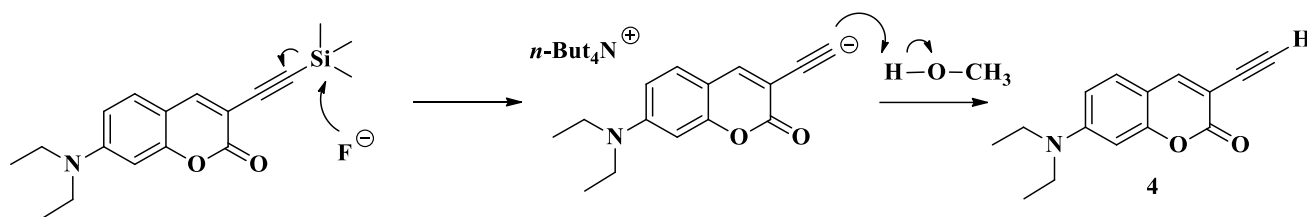
En el espectro de IR (figura 9), además de las bandas similares al compuesto **2**, también se puede apreciar la señal correspondiente al alquino en  $2150\text{ cm}^{-1}$ , y para el trimetilsilano en  $1258\text{ cm}^{-1}$ .



**Figura 9.** Espectro de IR del compuesto **3**.

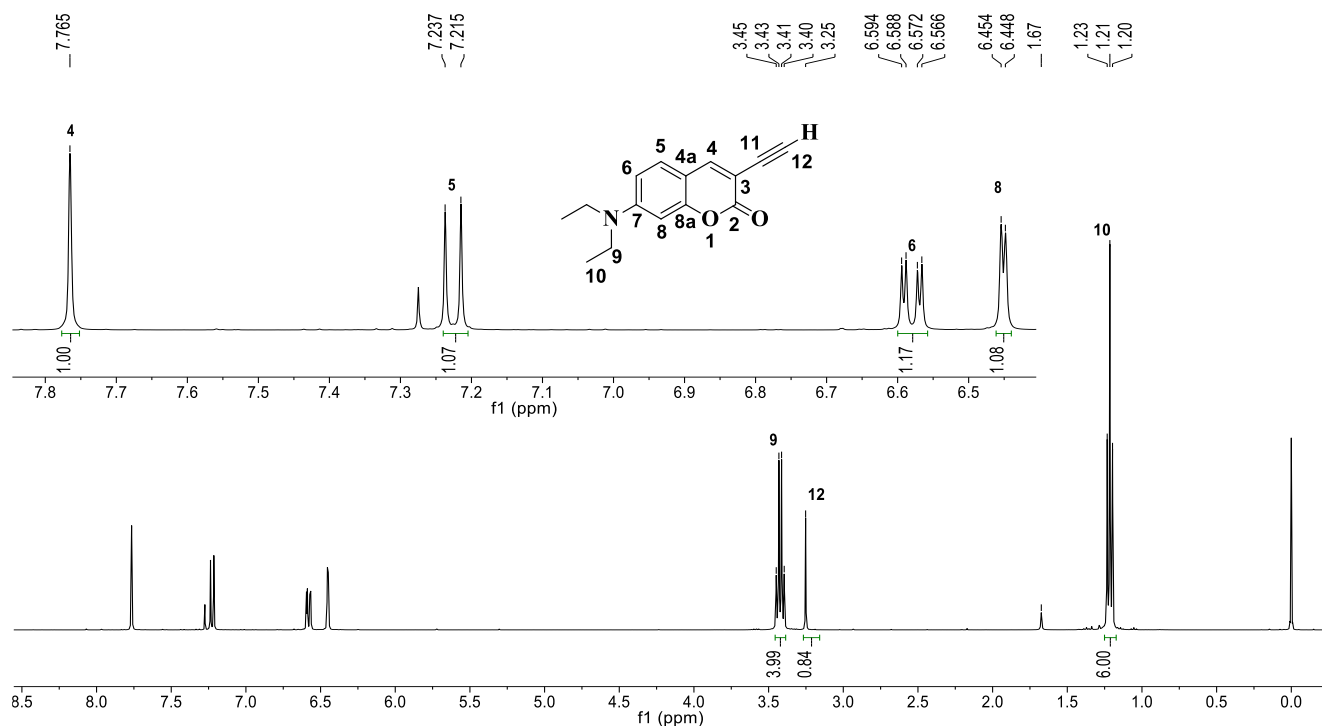


La desprotección del silano **3** (esquema 5) utilizando el fluoruro de *n*-tetrabutilamonio en metanol conduce a la obtención del compuesto **4** (7-(dietilamino)-3-etinil-2*H*-cromen-2-ona) [47].



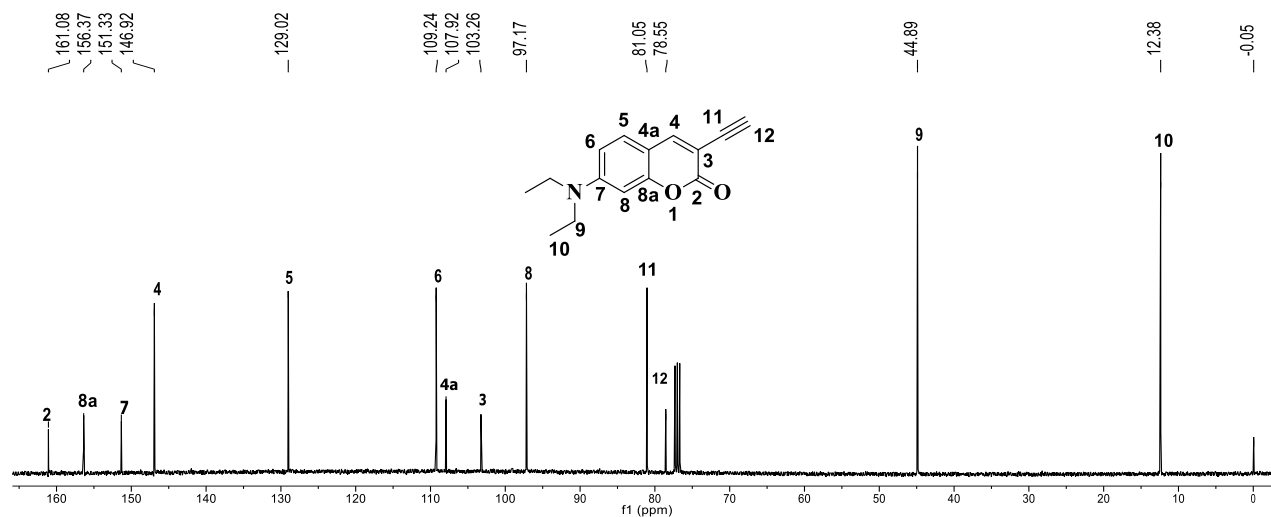
**Esquema 5.** Mecanismo de obtención del compuesto **4**.

Con el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **4** (figura 10) se concluye que la reacción se llevó a cabo ya que no se observa la señal correspondiente a los metilos del silano, y aparece la señal del alquino terminal en 3.25 ppm. Las señales para el núcleo de la cumarina y los etilos se mantienen en proporción respecto al espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **3**.



**Figura 10.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **4**.

En la figura 11 se muestra el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **4**. En el espectro se pueden observar las dos señales para los carbonos del alquino del compuesto **4** desplazados a campo alto con respecto a las mismas señales para el compuesto **3**, C-11 en 78.5 ppm y C-12 en 81.0 ppm. Las demás señales correspondientes al núcleo de la cumarina y de los etilos se observan de forma similar al espectro del compuesto **3**.



**Figura 11.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **4**.

En el espectro de IR (figura 12) la banda característica para el compuesto **4** corresponde al enlace H-Csp que aparece a  $3238\text{ cm}^{-1}$ .

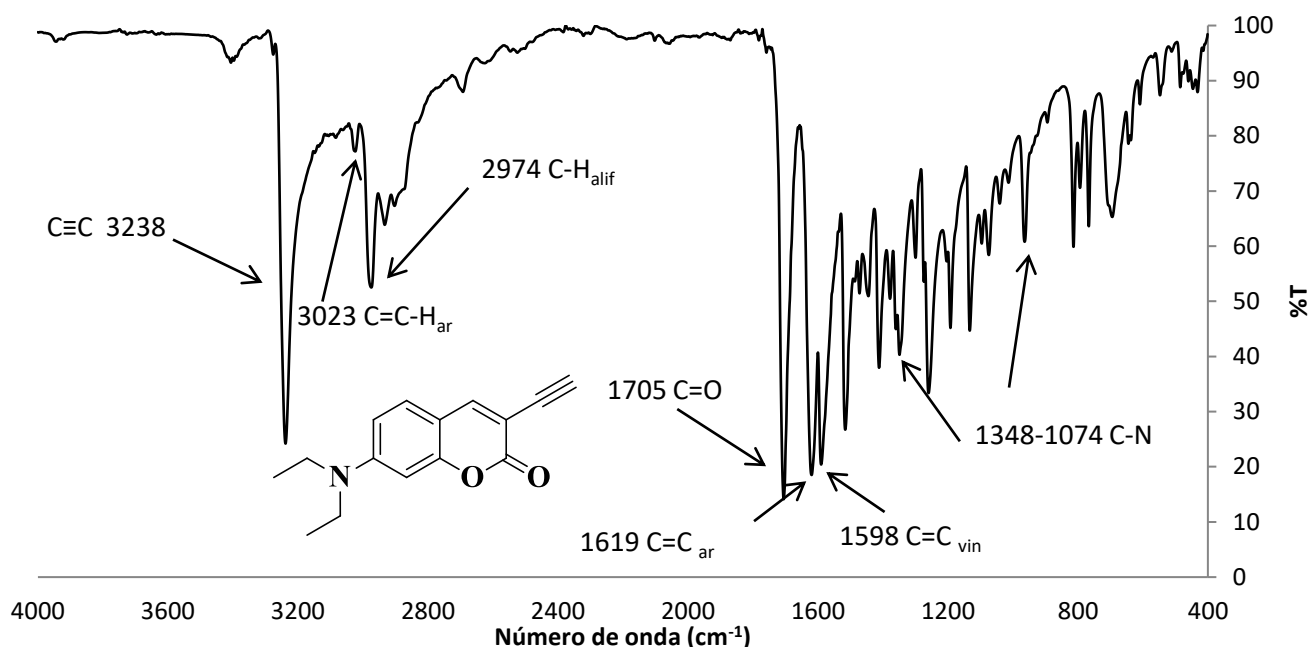
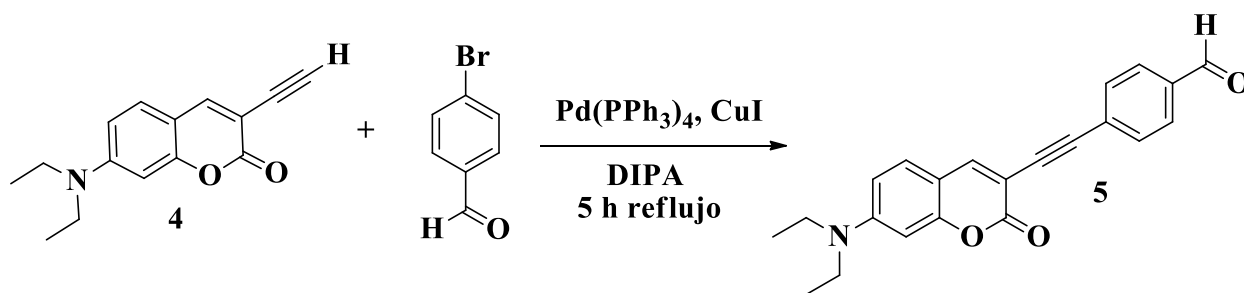


Figura 12. Espectro de IR del compuesto 4.

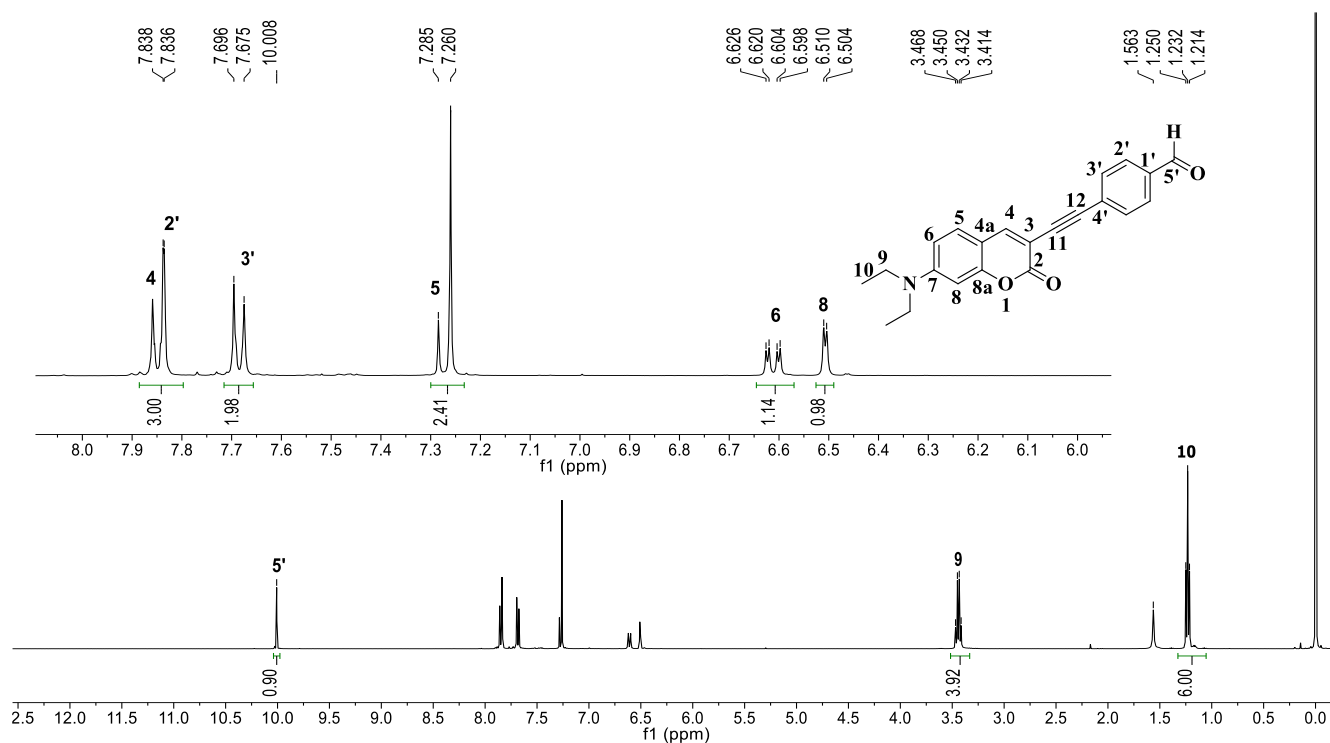
Un segundo acoplamiento de Sonogashira sobre el compuesto 4 con el *p*-bromobenzaldehído genera el compuesto 5 (4-((7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)etinil)benzaldehído) (esquema 6) [46].



Esquema 6. Síntesis del compuesto 5.

En la figura 13 se muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , donde se pueden observar las señales características del anillo aromático del sistema AA'BB' como señales dobles de H-3' en 7.84 ppm, donde se encuentra traslapada con la señal simple de H-4, y H-2' en 7.68 ppm; ambas señales con una constante de acoplamiento de 8.4 Hz. También se observa la señal característica como una señal simple para el hidrógeno del aldehído H-5' en 10.01 ppm. Para los hidrógenos del núcleo de la cumarina y los etilos se

observa el mismo desplazamiento que en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los compuestos anteriores, sólo que ahora la señal de H-5 se traslapa con la señal del cloroformo.



**Figura 13.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **5**.

En la figura 14 se muestra el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **5**. En él se pueden observar las señales para los carbonos del fenilo de C-4' en 129.4 ppm, C-3' en 129.4 ppm, C-2' en 132.0 ppm, C-1' en 135.3 ppm, además se observa la señal de C-5' correspondiente al carbono del aldehído en 191.3 ppm, también se observan las señales para el núcleo de cumarina y los etilos.

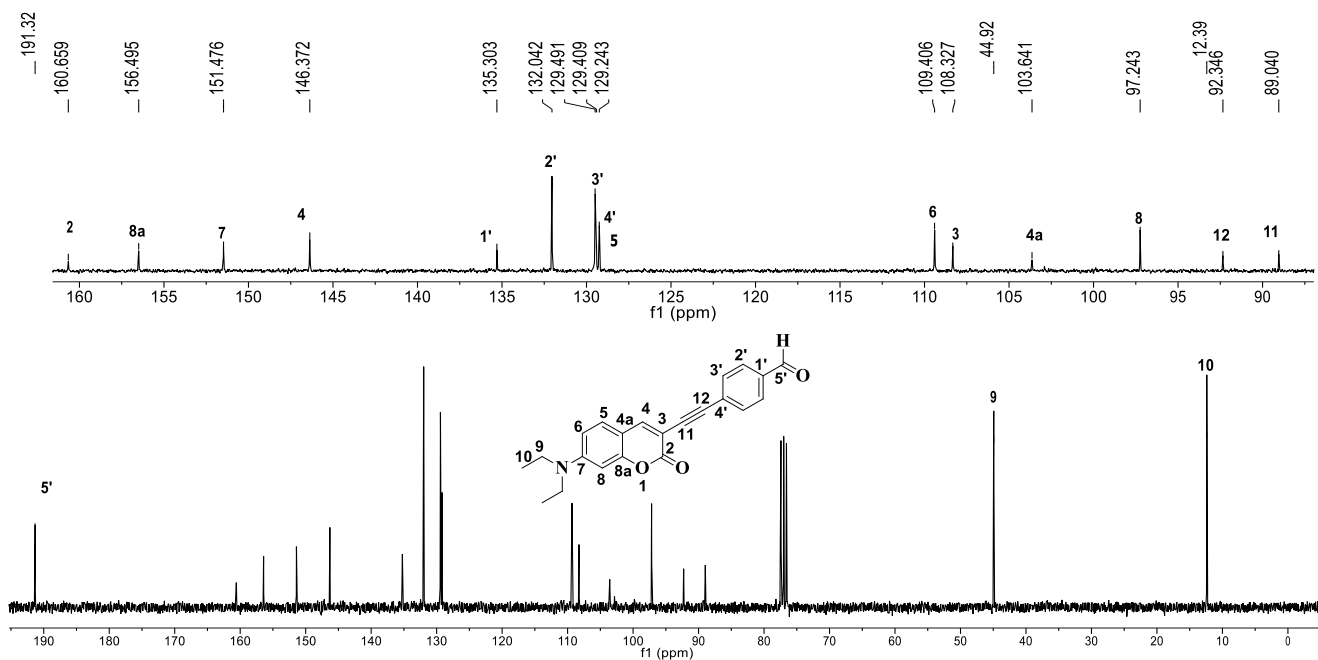


Figura 14. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **5**.

En el espectro de IR (figura 15) del compuesto **5**, se observa la banda para alquino en  $2206\text{ cm}^{-1}$  y la banda para el carbonilo del aldehído aparece en  $1724\text{ cm}^{-1}$ .

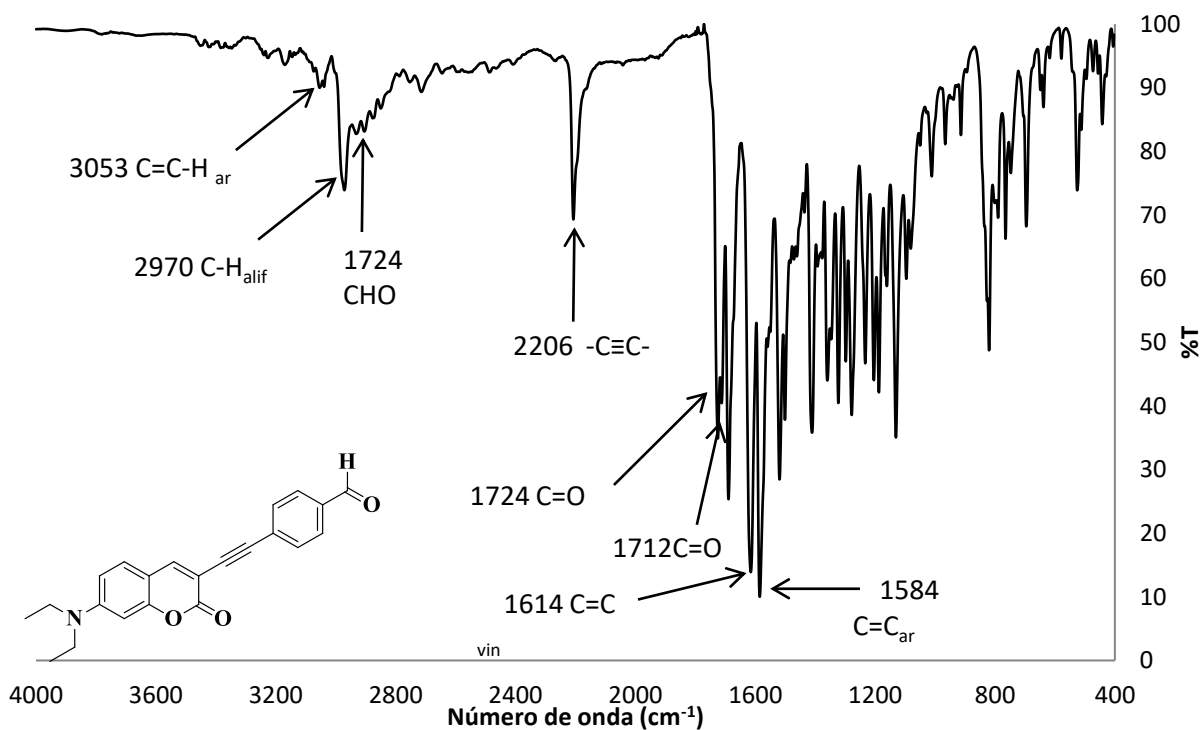


Figura 15. Espectro de IR del compuesto **5**.

En el espectro de masas (figura 16) se observa el ion molecular con una relación masa/carga de 346.14 que corresponde a  $C_{22}H_{19}NO_3+H^+$ , que corresponde con el calculado para el compuesto **5**.

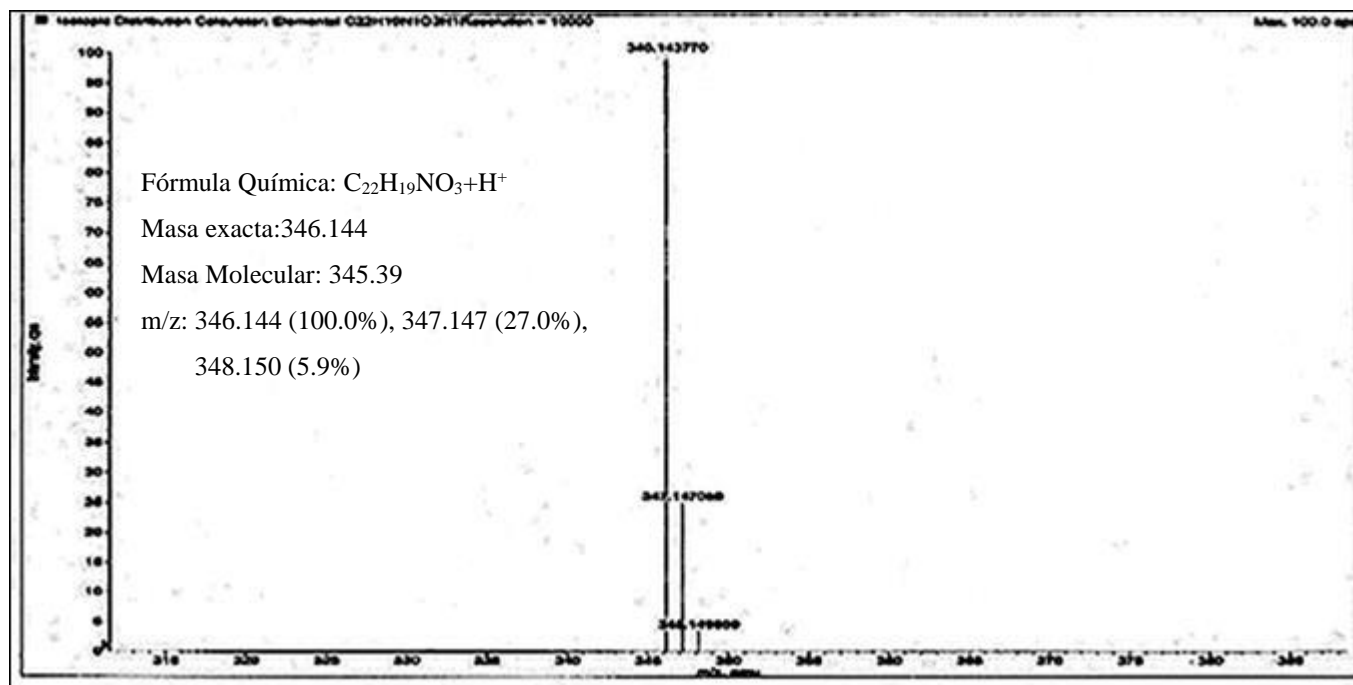
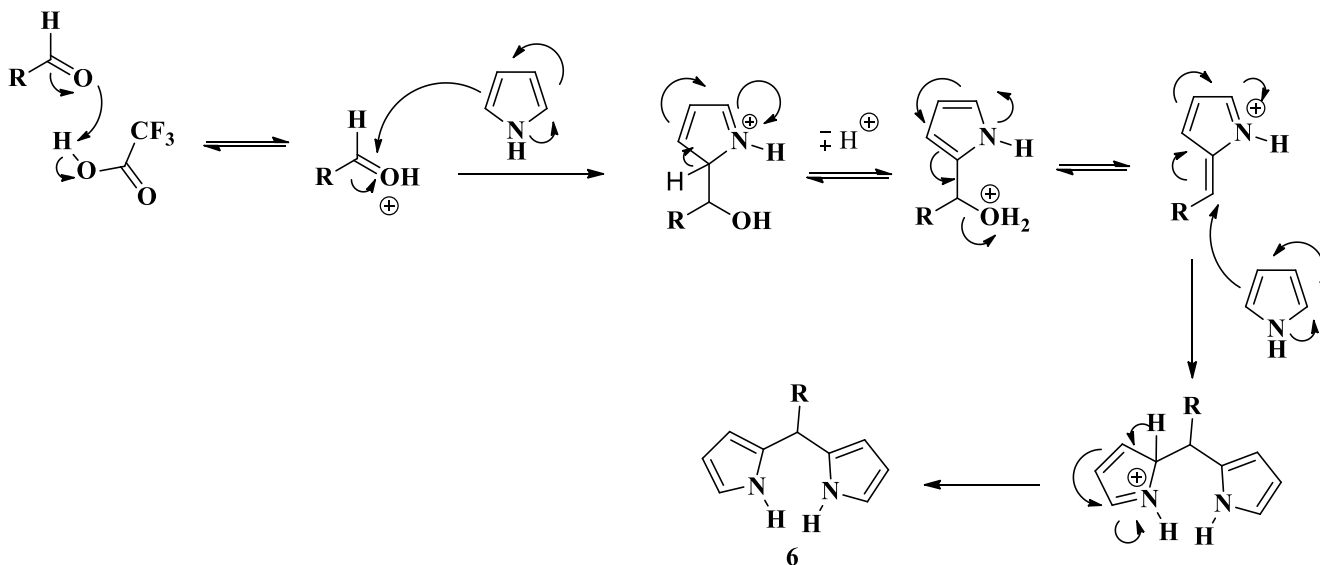


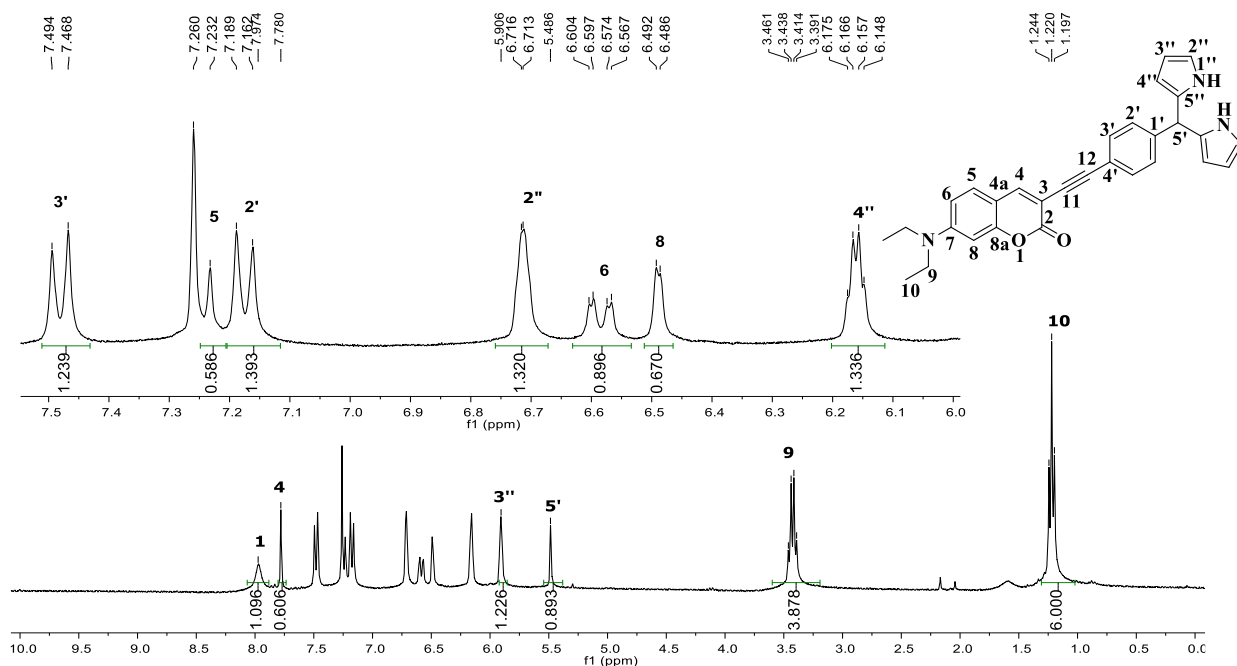
Figura 16. Espectro de masas de alta resolución del compuesto **5**.

Para la obtención del compuesto **7** se realizó primero una reacción de sustitución electrofílica aromática sobre dos anillos de pirrol usando ácido trifluoroacético como catalizador, obteniéndose el dipirrometano **6** (3-((4-(di(1*H*-pirrol-2-il)metil)fenil)etil)-7-(dietilamino)-2*H*-cromen-2-ona), según del mecanismo del esquema 7 [48].



Esquema 7. Mecanismo para la obtención del compuesto 6.

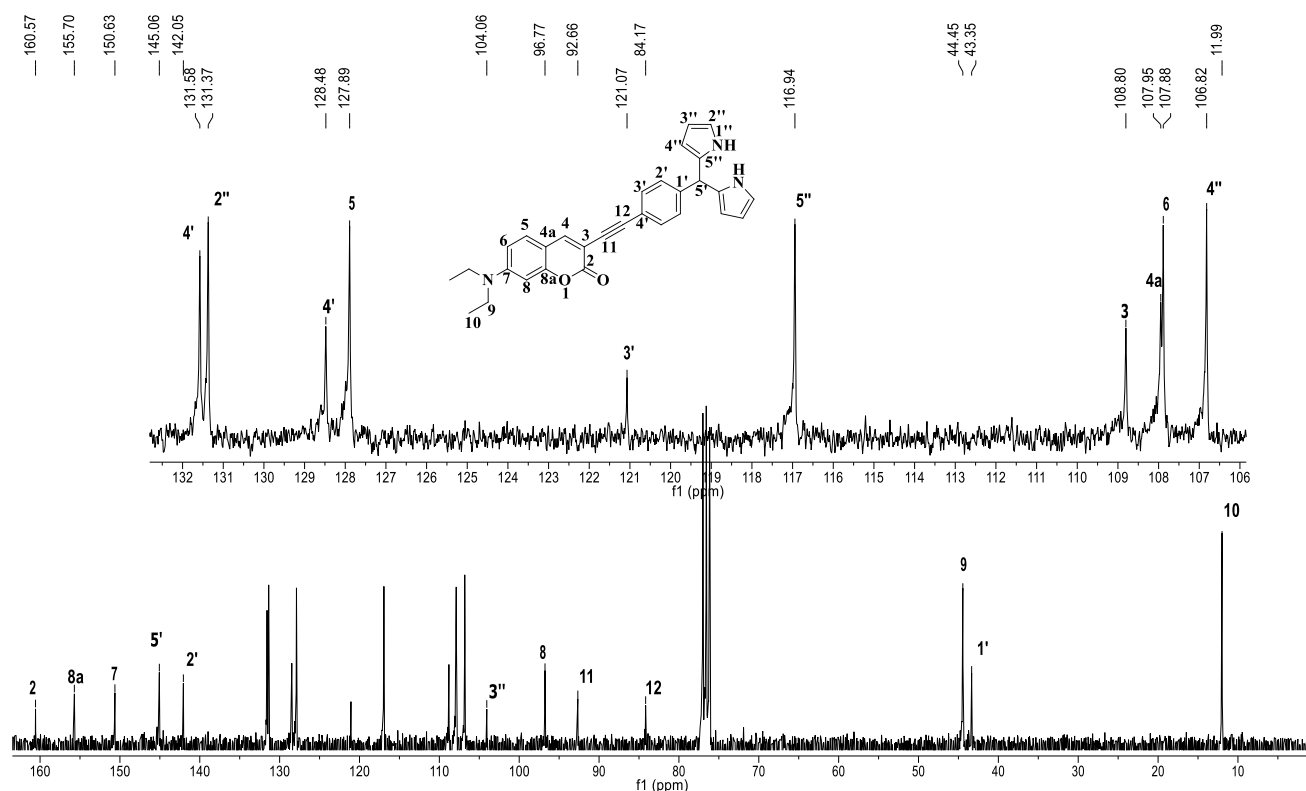
En la figura 17 se muestra el espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto 6, donde ya no se observa la señal del aldehído en 10 ppm, en cambio se observan señales simples para el H-5' del metino en 5.48 ppm, y de H-1'' en 7.90 ppm, esto nos indica que se formó el compuesto deseado, así como las señales correspondientes al pirrol, además de las señales del núcleo de la cumarina y del sistema AA'BB' aparecen de manera similar al compuesto 5.



**Figura 17.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **6**.

En la figura 18 se muestra el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **6**. En el espectro se pueden observar las señales para los carbonos de C-5' en 43.3 ppm, de las unidades pirrólicas en 106.8, 108.8, 116.9 y 131.4 ppm para C-3'', C-5'', C-2'' y C-4'' respectivamente. Las señales para el núcleo de cumarina y etilos se observan casi sin ningún cambio respecto al compuesto precursor, excepto por C-4' que ahora aparece en 121.1 ppm.

En la figura 19, en el espectro de IR del compuesto **6** se observan las bandas en  $3331\text{ cm}^{-1}$  (N-H), y las bandas para C-H (aromáticos), C-H (alifáticos) y C=O al igual que en el intermediario anterior.



**Figura 18.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **6**.



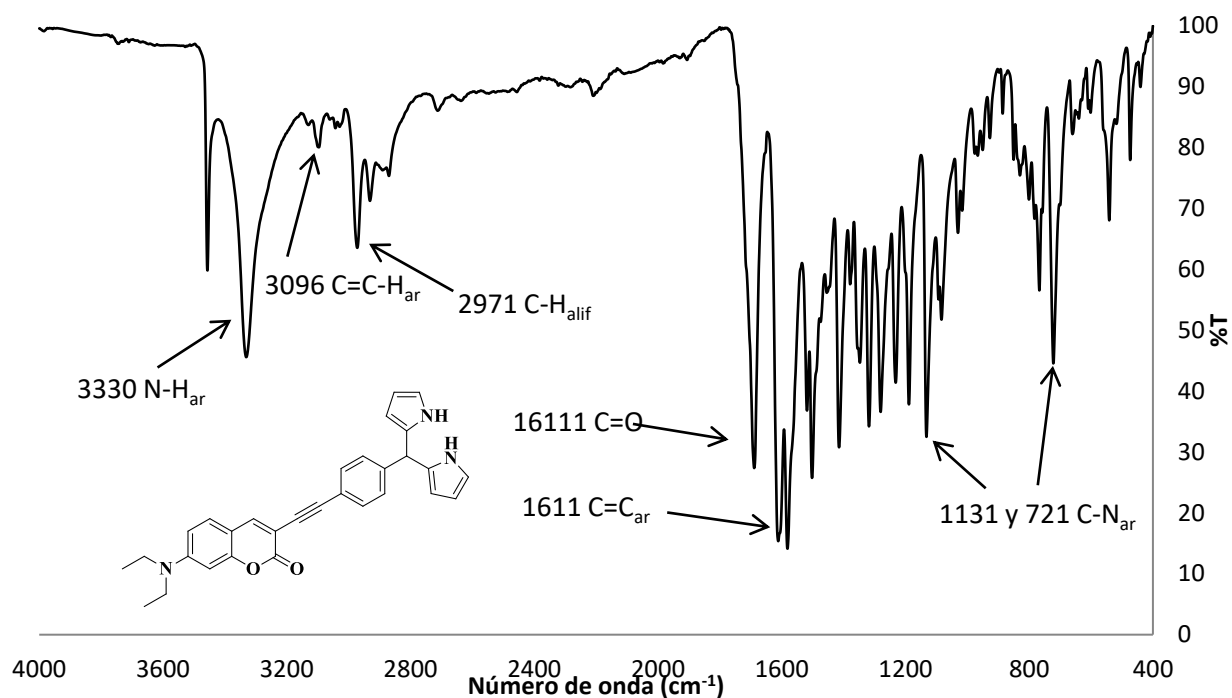


Figura 19. Espectro de IR para el compuesto 6.

En el espectro de masas (figura 20) se observa el ion molecular con una relación masa/carga de 462.21 que corresponde a  $C_{30}H_{27}N_3O_2+H^+$ , que coincide con el calculado para el compuesto 6.

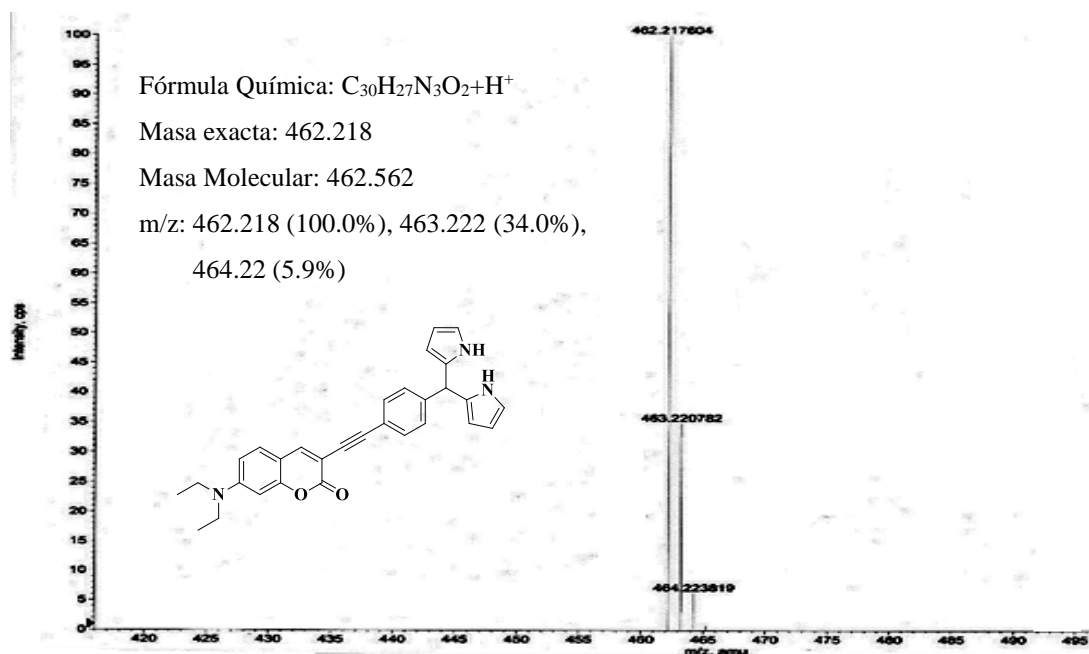
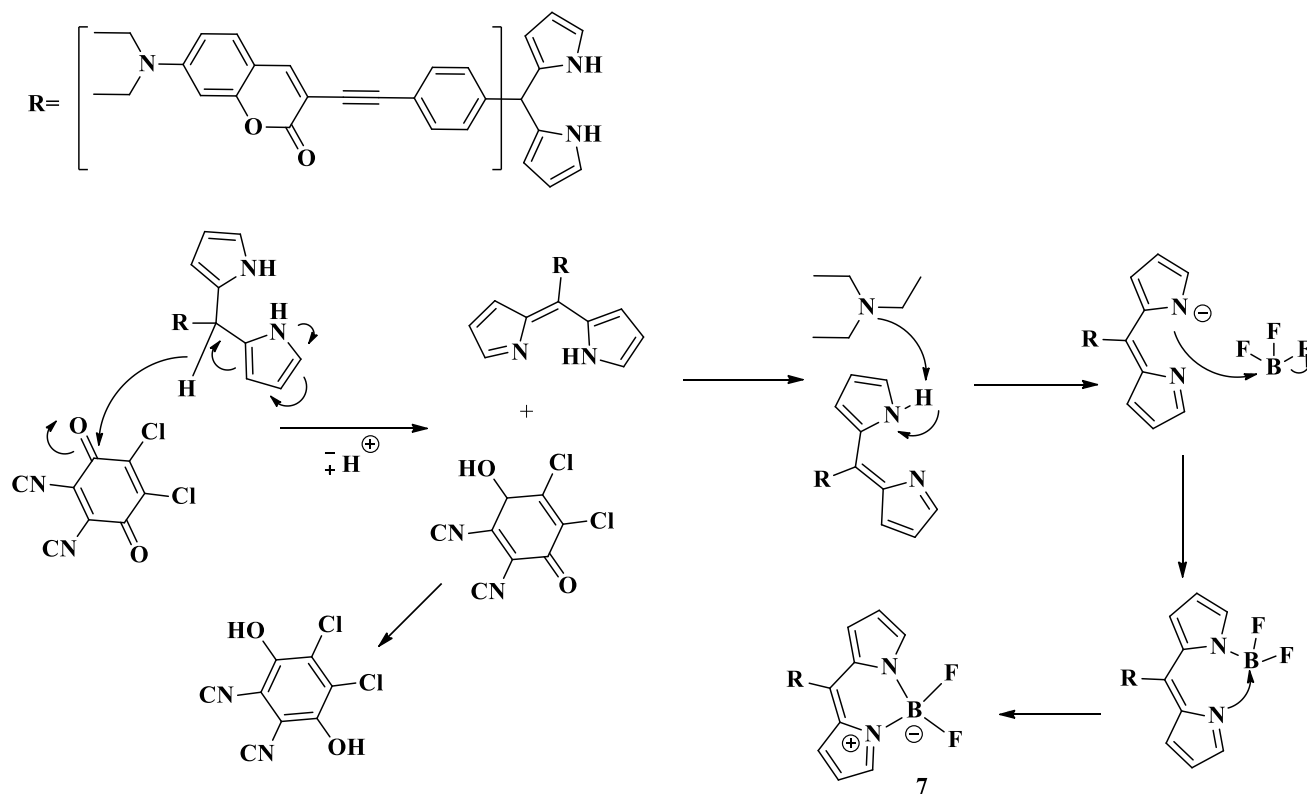


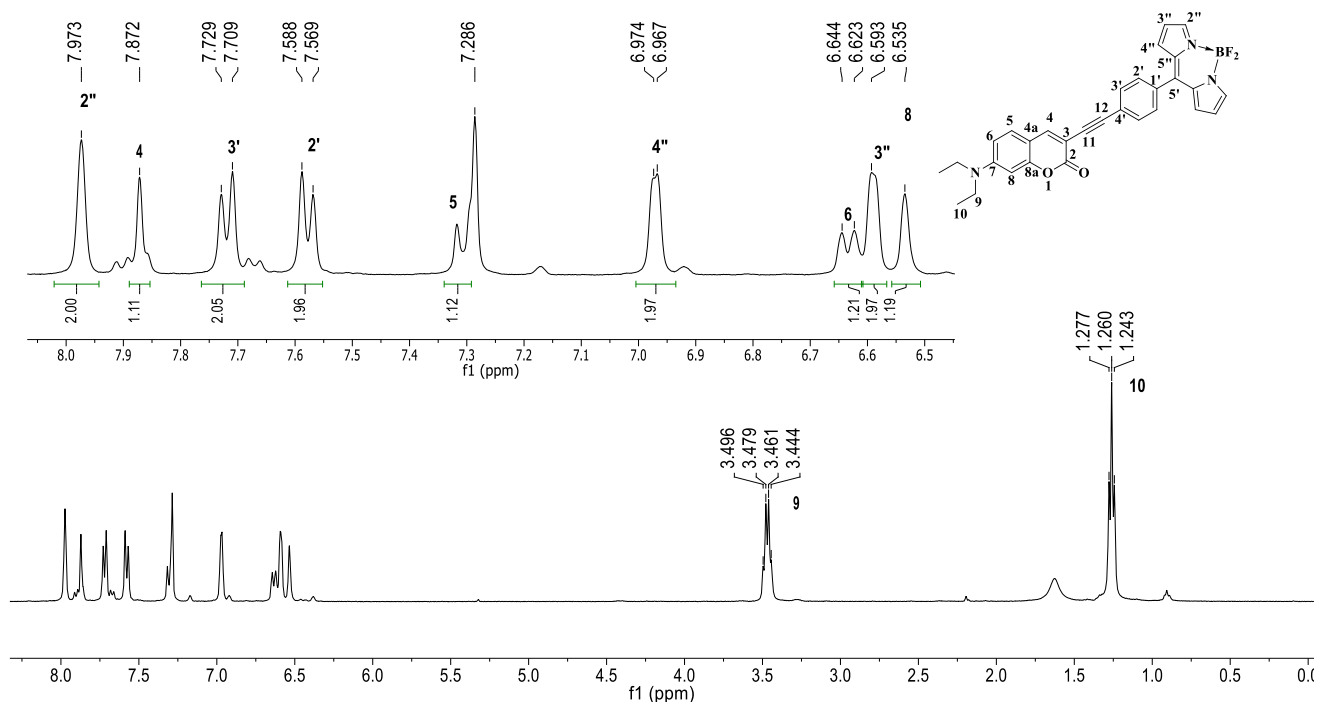
Figura 20. Espectroscopia de masas de alta resolución del compuesto 6.

Finalmente, para la obtención del compuesto objetivo **7** (esquema 8), se realizó una oxidación del compuesto **6** con DDQ y la posterior formación del complejo de boro en medio básico. De esta forma se sintetizó el 4-(((7-dietilamino)-oxo-2*H*-cromen-3-il)etil)fenil-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (**7**) [48].



**Esquema 8.** Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto **7**.

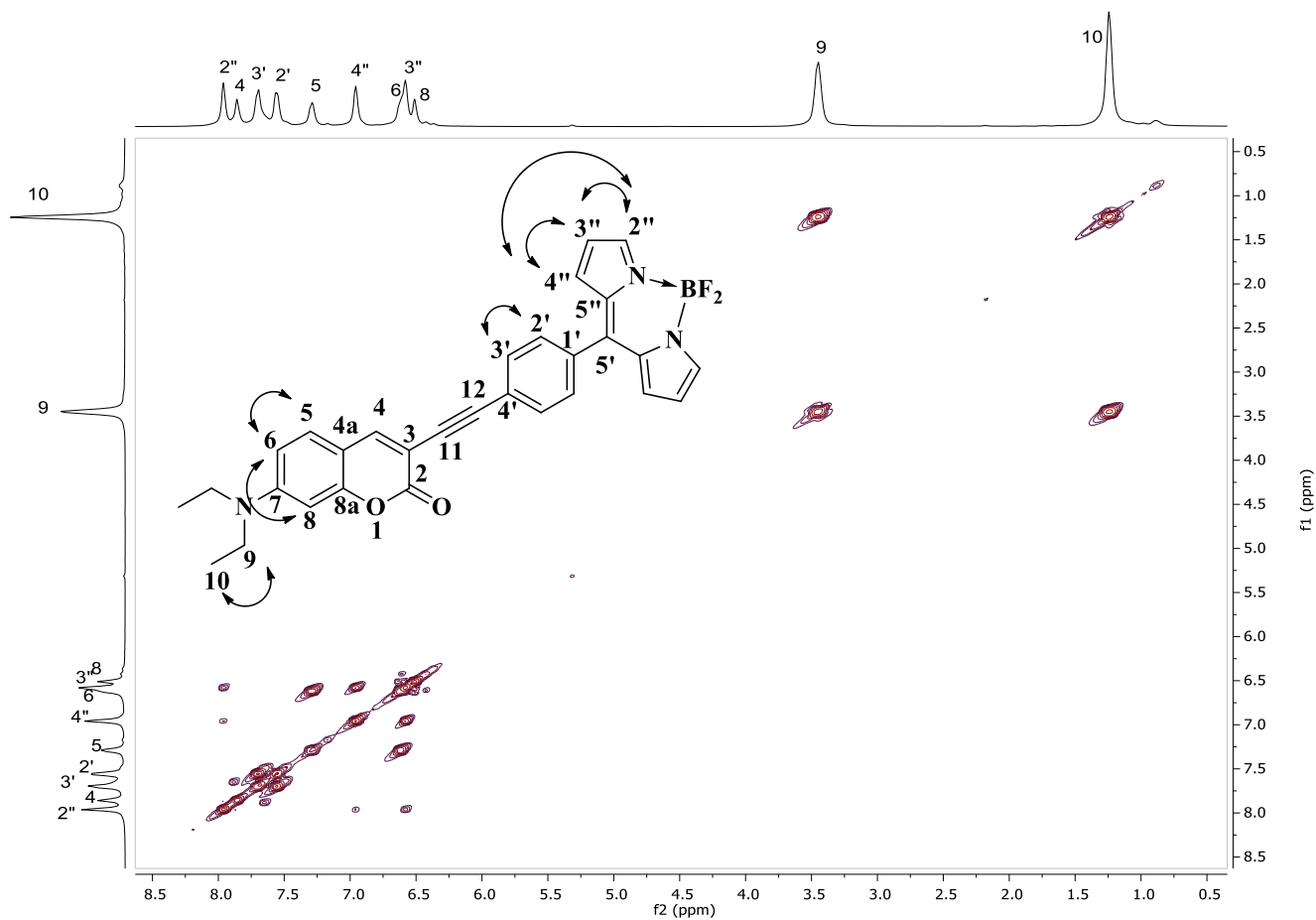
El espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto **7** (figura 21), las señales del núcleo de la cumarina y el fenileno aparecen a desplazamientos similares al del compuesto **6**, además las señales para el núcleo del dipirrometeno aparecen a 6.59, 6.96 y 7.97 ppm y se asignaron a los hidrógenos H-3'', H-4'' y H-2'' respectivamente, además ya no aparece la señal del hidrógeno del metino.



**Figura 21.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **7**.

Se realizó el experimento de correlación bidimensional  $^1\text{H}, ^1\text{H}$  (COSY) para ayudar a asignar las señales para el compuesto **7**. En este espectro aparecen los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  en ambas dimensiones. En este espectro se pueden apreciar los acoplamientos los cuales permitieron detectar las correlaciones a corta y larga distancia entre el H-2''/H3''/H4'', H-2'/H-3', H-5/H-6, H-6/H-8 y H-9/H-10 (Figura 22).

En la figura 23 se muestra el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **7**. Se observan, al igual que en el espectro del compuesto **6**, desplazamientos similares para los carbonos del núcleo de la cumarina y el etinil-fenileno. Las señales para los carbonos del núcleo del dipirrometeno aparecen los desplazamientos correspondientes en 118.6 (C-3''), 126.0 (C-5'), 131.4 (C-4''), 134.6 (C-5'') y 144.1 (C-2'') ppm. Aunado a esto, también se realizaron los experimentos HSQC y HMBC para asignar todas las señales del espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ .



**Figura 22.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H COSY (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) para el compuesto **7**.

Se obtuvieron los espectros de RMN de <sup>11</sup>B y <sup>19</sup>F del compuesto **7** (figura 24a, 24b). En el primero se observa una señal triple característica para el sistema BODIPY, con una constante de acoplamiento de  $J_{B-F} = 28.6$  Hz, así como el desplazamiento de la señal en 0.27 ppm; y en el espectro de RMN de <sup>19</sup>F se observa una señal cuádruple a -144.97 ppm. Estas señales son características para este tipo de compuestos.

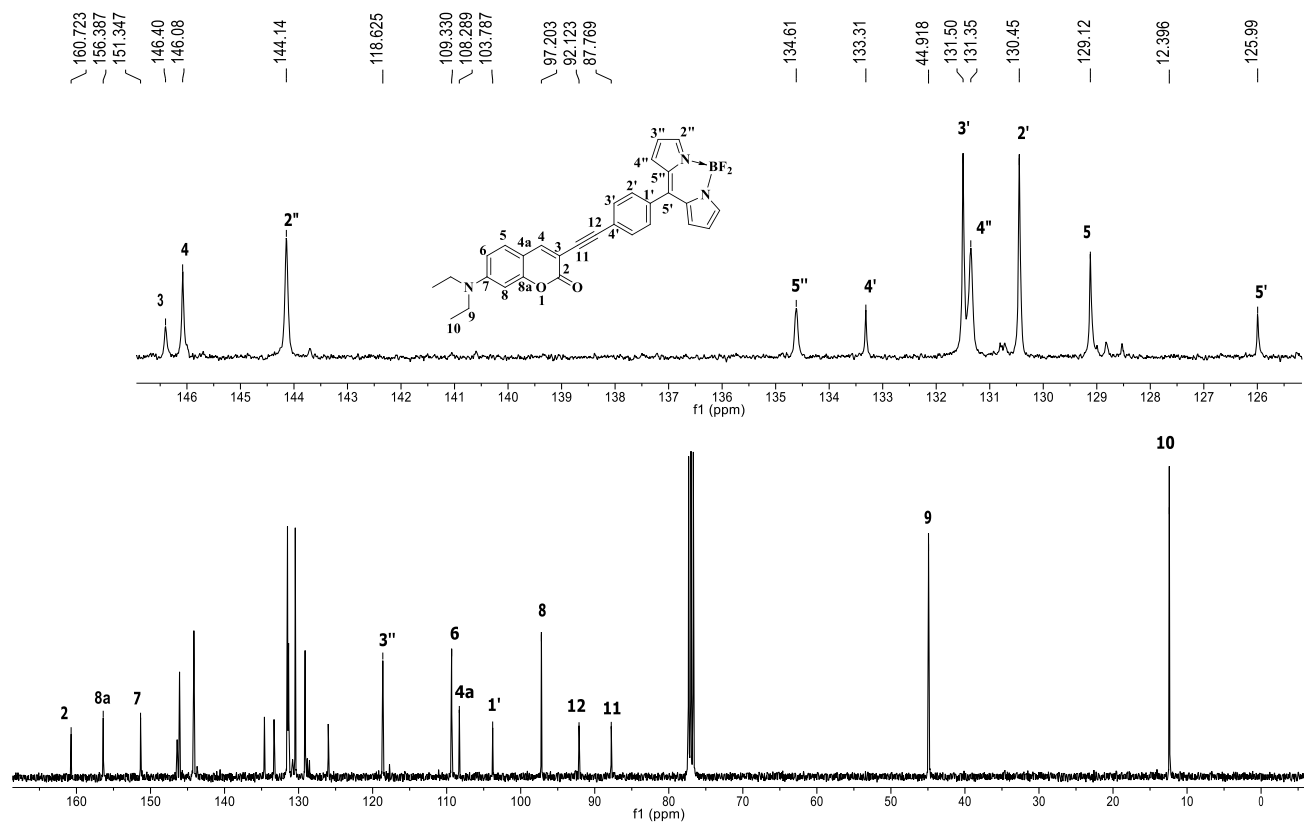


Figura 23. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto 7.

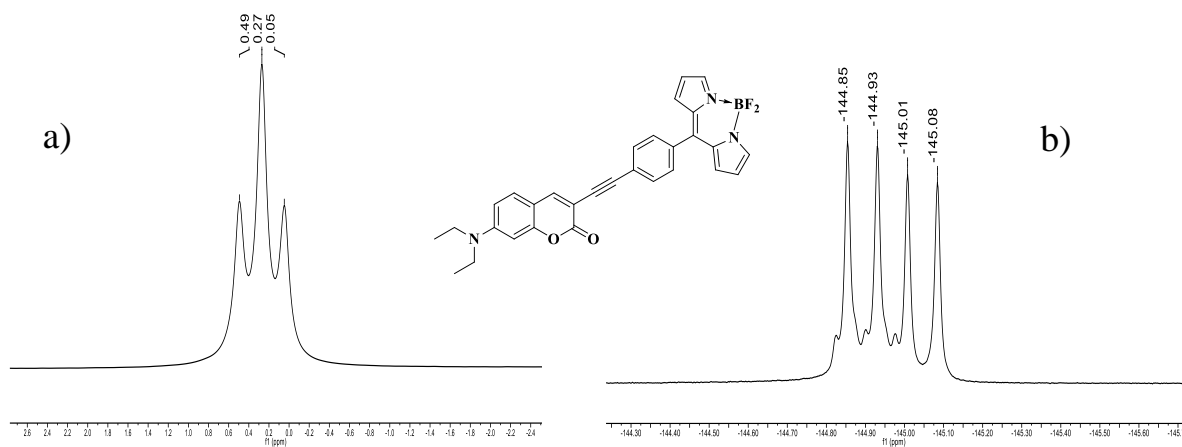


Figura 24. Espectros de a) RMN  $^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), y b) RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto 7.

En el espectro de IR (figura 25) del compuesto 7, se pueden asignar las bandas a los grupos B-N ( $1580$  y  $1355\text{ cm}^{-1}$ ), B-F ( $1380$  y  $1076\text{ cm}^{-1}$ ), C=O ( $1720\text{ cm}^{-1}$ ), entre otras.

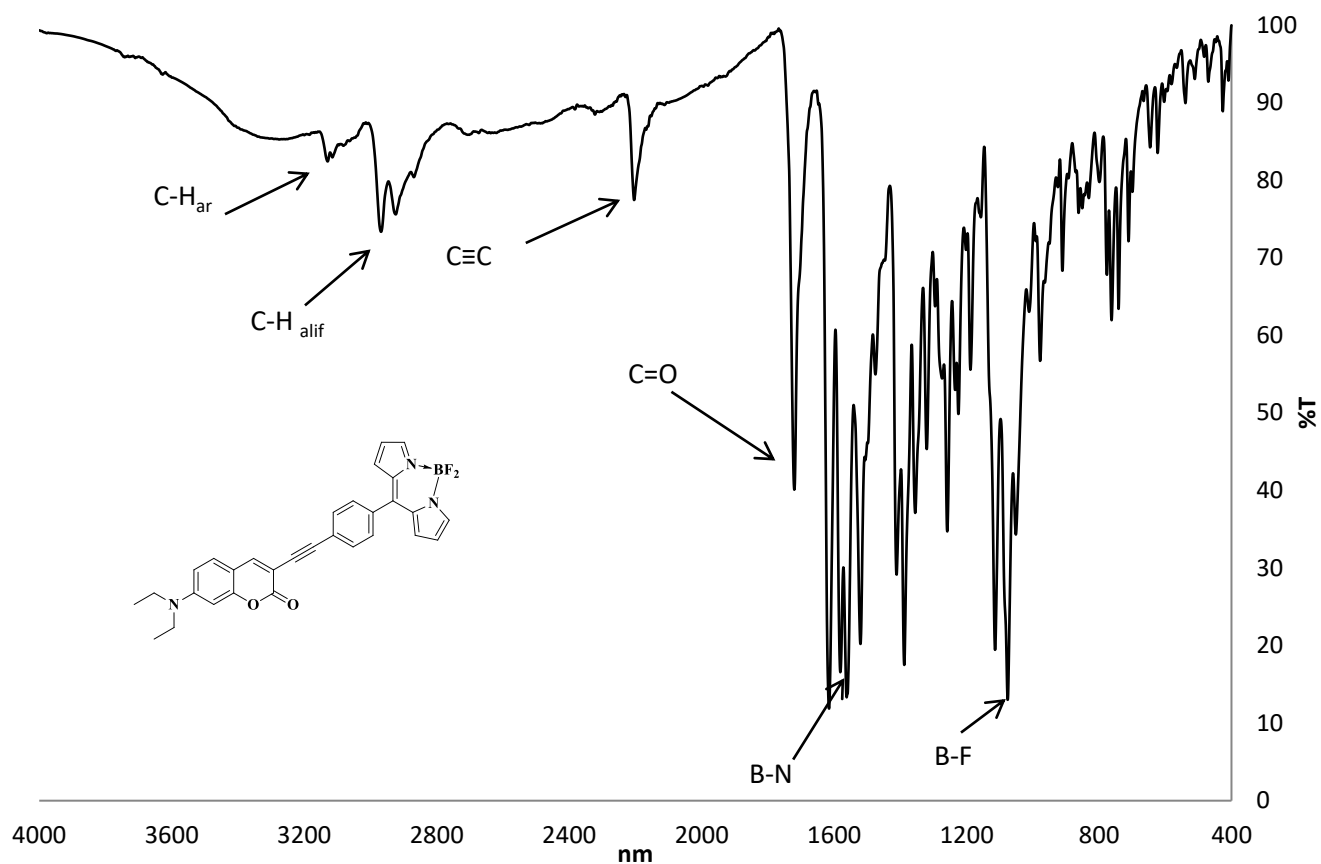


Figura 25. Espectro de IR del compuesto 7.

En el espectro de masas del compuesto 7 (figura 26) se observa el ion molecular con una relación masa/carga de 508.20 que corresponde a  $C_{30}H_{24}BF_2N_3O_2+H^+$ , que coincide con el calculado para el compuesto 7.

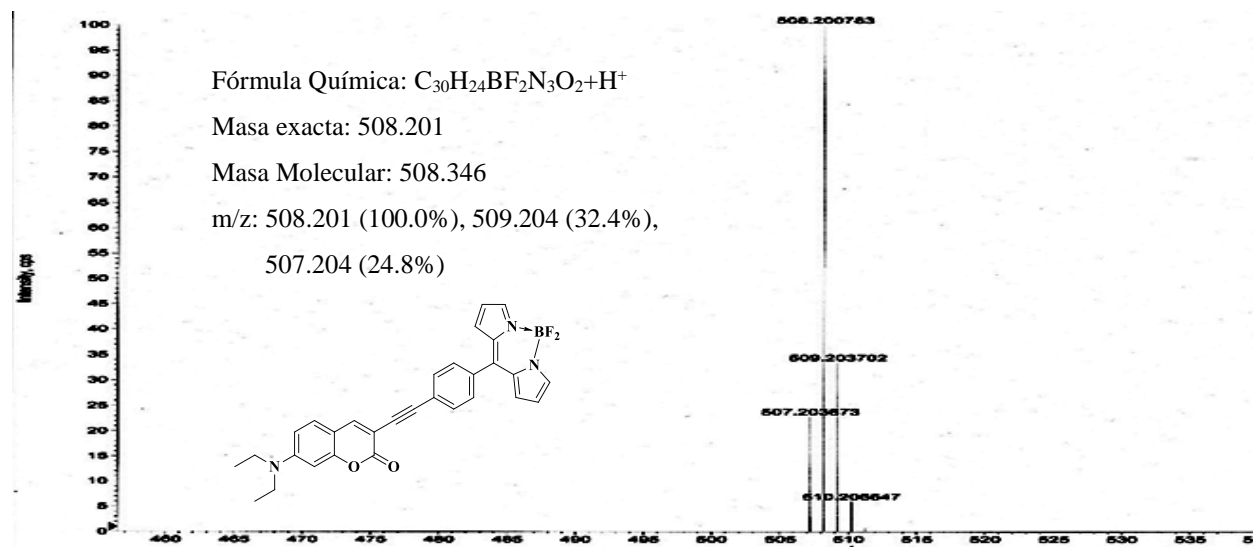
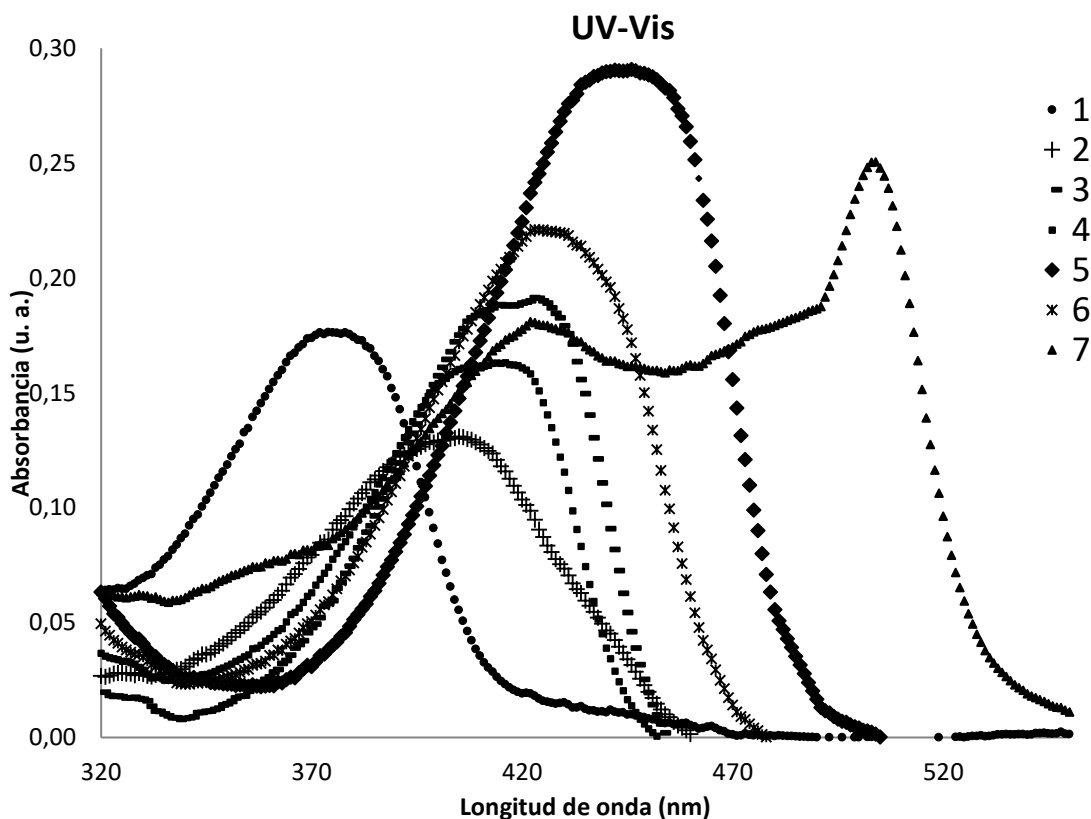


Figura 26. Espectro de masas de alta resolución del compuesto 7.

## Espectroscopia de absorbancia y de emisión.

Para estudiar el comportamiento fotofísico de los compuestos sintetizados se obtuvieron los espectros de absorción y de emisión. En la gráfica 1 se muestran los espectros de UV-Vis en la cual se puede observar que la banda de absorción máxima sufre un desplazamiento batocrómico conforme se avanzaba en la síntesis de los compuestos, es decir, al ir aumentando el grado de conjugación, excepto entre los compuestos **3** y **4**, en los cuales no hay aumento en la conjugación del sistema. Por lo que de todos los intermediarios obtenidos el compuesto **5** tiene la absorción máxima (423 nm). En el caso del compuesto **7**, se aprecia un ensanchamiento de la absorbancia debido a las bandas de la cumarina (426 nm) y del BODIPY (504 nm).

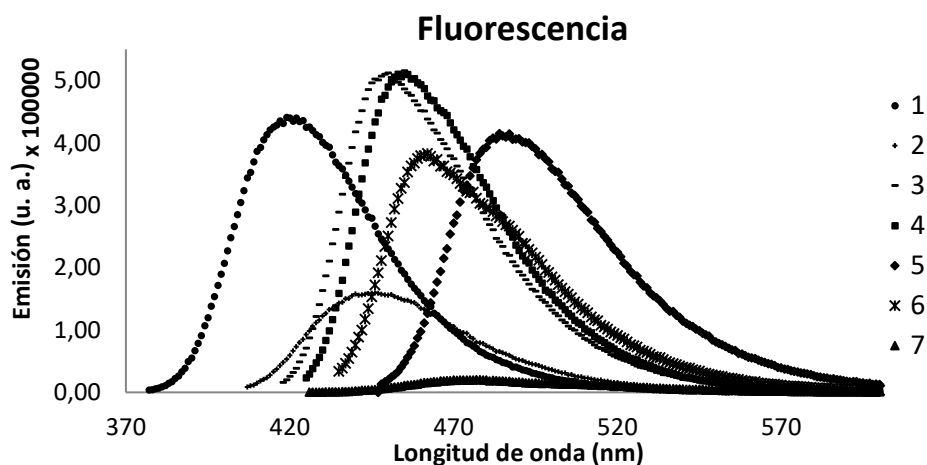


Compuesto	1	2	3	4	5	6	7
$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	374	407	422	416	441	423	426, 504

**Gráfica 1.** Espectros de UV-Vis de los compuestos **1-7** a una concentración  $4 \times 10^{-6}$  M en diclorometano y datos de longitud de onda de emisión máxima.

En los espectros de fluorescencia (gráfica 2) de todos los compuestos en diclorometano, se observa un desplazamiento batocrómico de la banda de máxima emisión debida al núcleo cumarina-sistema  $\pi$  para los compuestos **1-6**, siendo el máximo desplazamiento para los compuestos **1** y **5**, 46 y 44 nm respectivamente. En el caso del compuesto **7**, es el que presenta la menor respuesta de emisión, pero es el de mayor desplazamiento batocrómico, 84 nm, de la banda debida al núcleo cumarina, lo cual puede atribuirse a una mejor transferencia de carga intramolecular por tener una estructura donador-aceptor.

Para estudiar cómo se ve afectada la fluorescencia de compuesto **7**, con respecto a la polaridad del medio, se hizo un estudio solvatocrómico. En los espectros de UV-Vis del compuesto **7** (gráfica 3) se observa un comportamiento en la forma de las bandas muy similar, teniendo una mejor absorbancia en butanol, hexano y diclorometano.

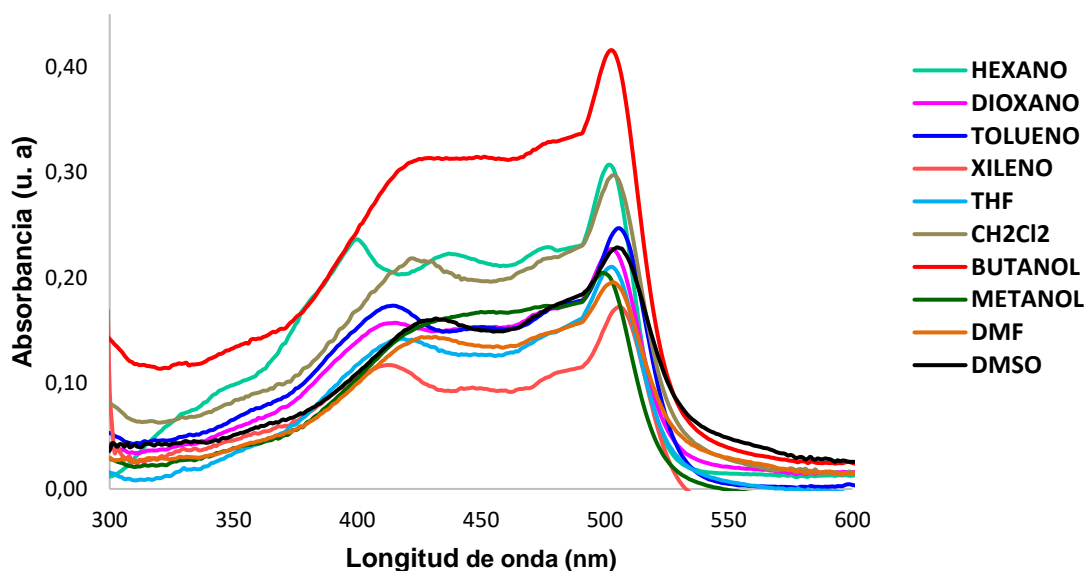


Compuesto	1	2	3	4	5	6	7
$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	420	446	449	454	485	462	500

**Gráfica 2.** Espectros de fluorescencia de los compuestos **1-7** a una concentración  $4 \times 10^{-6}$  M en diclorometano y datos de longitud de onda de emisión máxima.



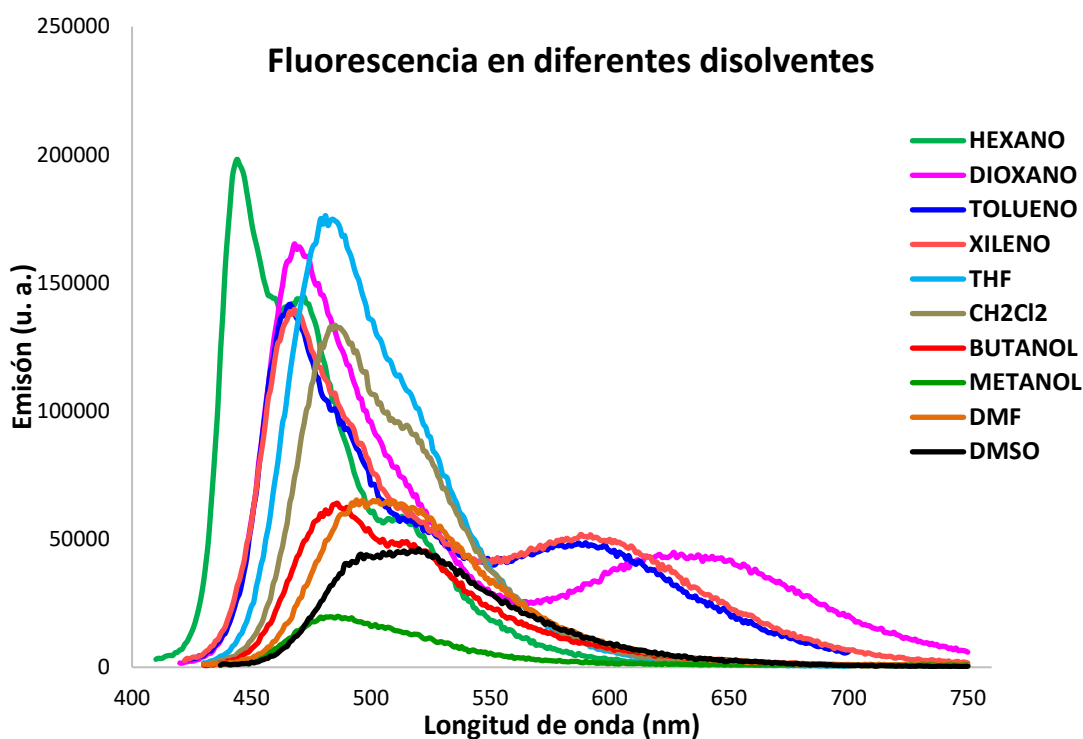
### UV-Vis en diferentes disolventes



Disolvente	Hexano	Dioxano	Tolueno	Xileno	THF	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Butanol	Metanol	DMF	DMSO
$\lambda_{\text{máx 1}}$ (nm)	399	414	413	412	417	421	424	444	429	428
$\lambda_{\text{máx 2}}$ (nm)	501	502	504	507	504	503	503	497	502	506

**Gráfica 3.** Espectros de UV-Vis del compuesto **7** a una concentración  $4 \times 10^{-6}$  M en 10 diferentes disolventes y datos de longitud de onda de emisión máxima.

Los espectros de fluorescencia (gráfica 4) muestran que a menor constante dieléctrica del disolvente se observan dos bandas, correspondientes a la emisión debida al BODIPY y la correspondiente al núcleo donador-sistema  $\pi$ , además de que en estos disolventes la emisión es de mayor intensidad. En dioxano, tolueno y xileno se aprecia otra banda por 600 nm que puede ser debida a agregados moleculares del compuesto. En el caso de los disolventes polares con constante dieléctrica alta, sólo se alcanza a apreciar una banda amplia de emisión.

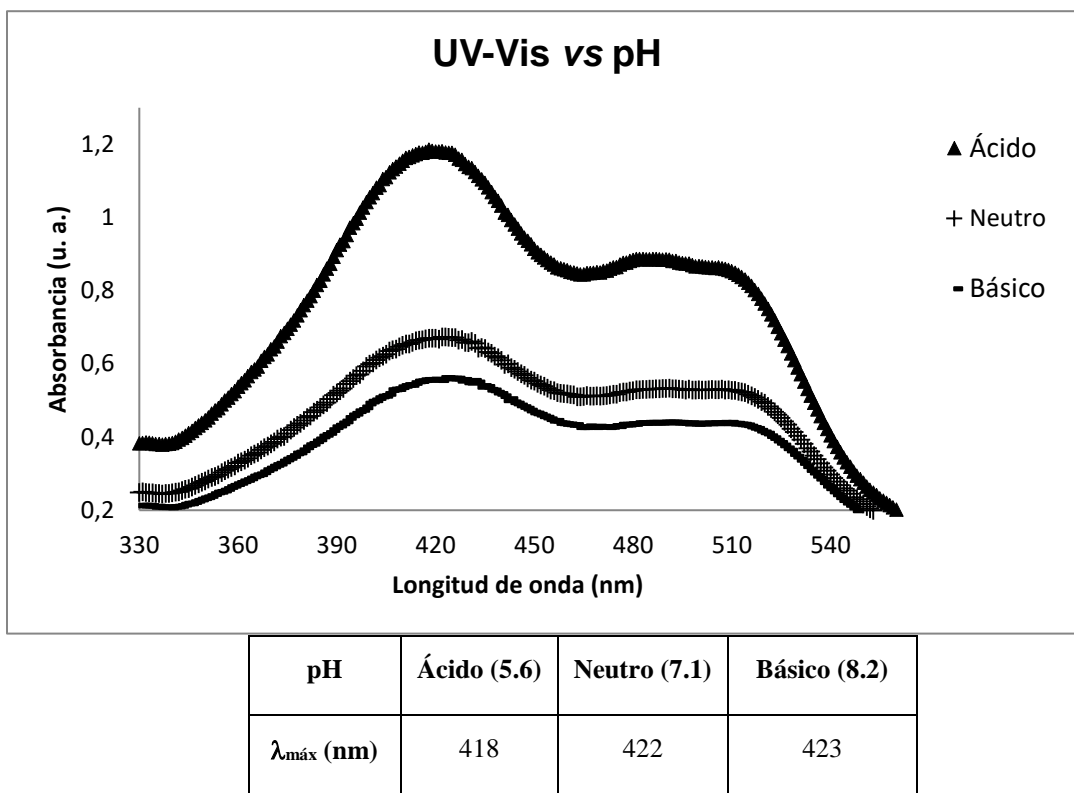


Disolvente	Hexano	Dioxano	Tolueno	Xileno	THF	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Butanol	Metanol	DMF	DMSO
$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	445	471	469	470	483	489	486	484	502	510

**Gráfica 4.** Espectros de fluorescencia del compuesto **7** a una concentración  $4 \times 10^{-6}$  M en 10 diferentes disolventes y datos de longitud de onda de emisión máxima.

Queda claro que la fluorescencia depende del tipo de disolvente empleado, y sabiendo que este tipo de compuestos pueden ser usados como sensores fluorescentes en células se realizó un estudio cualitativo para saber si el compuesto objetivo **7** podría presentar una dependencia de la fluorescencia con respecto al pH en un medio acuoso.

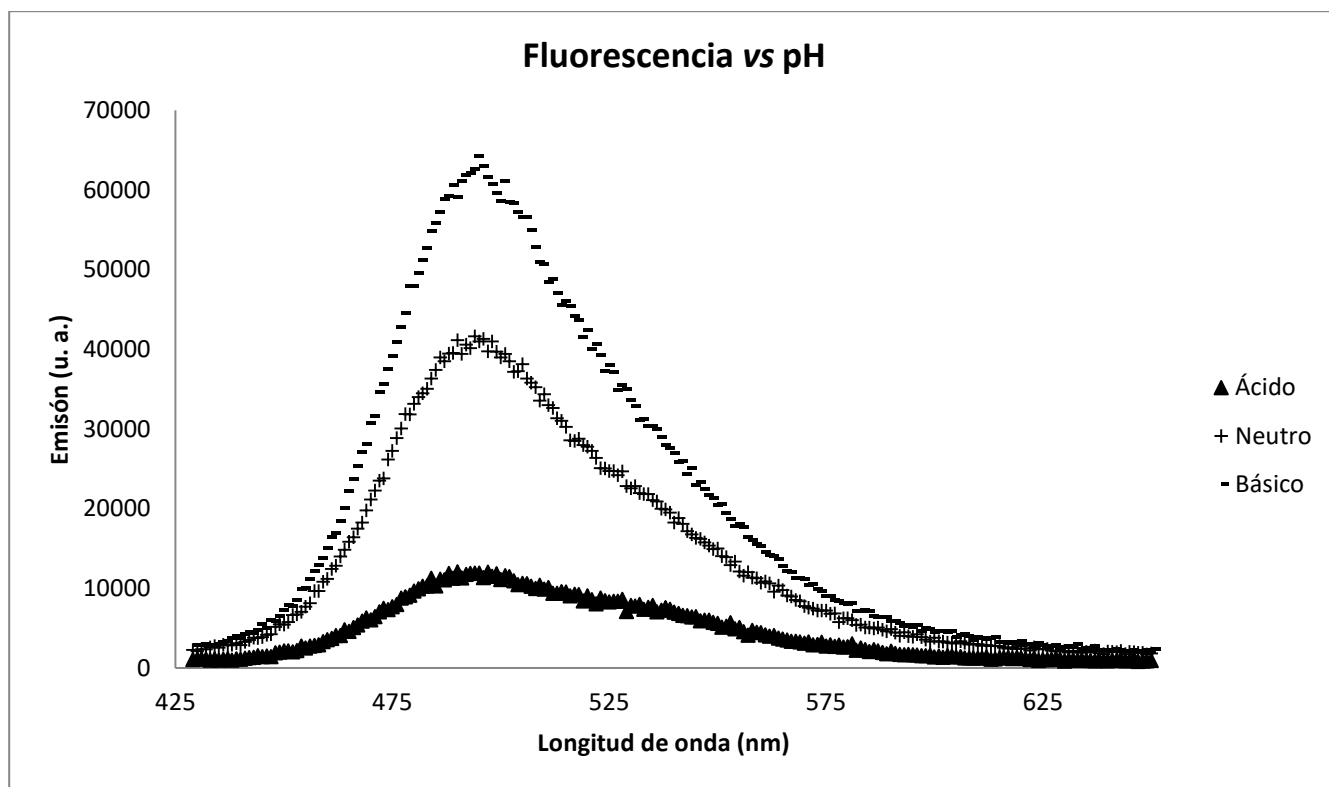
En los espectros de UV-Vis a diferente pH del compuesto **7** en agua se aprecian dos bandas amplias, una debido a la cumarina y la segunda al BODIPY, siendo mayor la absorbancia a pH ácido.



**Gráfica 5.** Espectros de UV-Vis vs pH para el compuesto **7** ( $4 \times 10^{-5}$  M en agua).

En los espectros de fluorescencia (gráfica 5) a diferente pH del compuesto **7** en agua, se aprecia de que en medio básico es mayor la emisión a pesar de que la absorción es menor. Esto es indicativo de que hay una mejor deslocalización electrónica del sistema donador-aceptor en pH básico, ya que el grupo amino no se encuentra protonado lo que implica que en el estado excitado la transferencia de carga es mayor.

Estos resultados cualitativos son interesantes, ya que se observa una dependencia de la absorción y la emisión a distinto pH, lo cual nos indica que este tipo de compuestos pueden ser utilizados como sensores fluorescentes de pH.



pH	Ácido (5.6)	Neutro (7.1)	Básico (8.2)
$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	494	496	494

**Gráfica 6.** Espectros de fluorescencia vs pH, ácido, neutro y básico, para el compuesto **7** ( $4 \times 10^{-5}$  M en agua).

Entender el comportamiento de la dependencia de la fluorescencia en función del pH puede ser de gran utilidad en estudios futuros, ya que este tipo de compuestos exhiben propiedades fluorescentes interesantes, entre las cuales incluye el grado de sensibilidad al ambiente local como la polaridad y la viscosidad del medio.

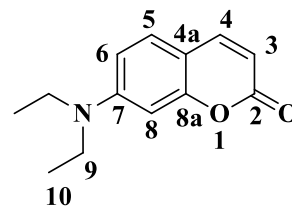
## PARTE EXPERIMENTAL.

**Instrumentación y reactivos.** Todas las materias primas se adquirieron de Aldrich y se usaron sin purificación adicional. Los disolventes se secaron por métodos estándares o se destilaron antes de su uso. Las reacciones realizadas se monitorearon mediante cromatografía en capa fina por placas de sílica gel (ALUGRAM SIL G/UV<sub>254</sub>) y reveladas a la exposición de una lámpara de UV<sub>254</sub>. Los puntos de fusión se determinaron con los siguientes equipos Electrothermal marca Mel-Temp<sup>®</sup> y OSYMA 120v-60Hz. Los espectros de infrarrojo (IR) fueron determinados por medio de un Espectrofotómetro modelo Spectrum 400 FT-IR/FT-FIR, marca Perkin Elmer, las señales se reportan en número de onda  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>). Los espectros de UV-Vis y fluorescencia se determinaron en un espectrofotómetro UV/Vis modelo Spectrometer Lambda 2, marca Perkin Elmer y espectrómetro Perkin Elmer Lambda 2SUV/Vis y espectrómetro de fluorescencia Varian Cary Eclipse; los espectros de fluorescencia se determinaron a 25 °C en una celda de cuarzo de 1 cm con un termostato en un recipiente a 25±0.1 °C con recirculamiento. Para lo espectrometría de masas (EM) se utilizó la técnica de masas de alta resolución en un espectrómetro de marca Termo Electron modelo: DFS (Double Focus Sector). Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F y <sup>11</sup>B, así como los espectros de dos dimensiones HSQC y HMBC, fueron determinados mediante los siguientes espectrofotómetros: Espectrómetro VARIAN MR 400 y MR 300, Varian modelo Unity Inova MR 300. Los desplazamientos químicos se reportaron en partes por millón (ppm). Las muestras se prepararon utilizando cloroformo deuterado CDCl<sub>3</sub> marca Aldrich.

### Síntesis y caracterización de los compuestos 1-7.

#### 7-(Dietilamino)-2H-cromen-2-ona (1).

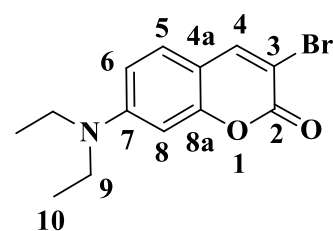
El compuesto **1** se sintetizó a partir 10.00 g de 4-dietilaminosalicilaldehído (51.70 mmol), 15.78 mL (103.40 mol) de malonato de dietilo y 6 mL (60.73 mmol) de piperidina, se adicionaron 170 mL (2.91 mol) de etanol a la reacción se dejó a reflujo durante 24 h. Posteriormente se evaporó el etanol, se adicionaron 100 mL (3.06 mol) de ácido acético glacial y 100 mL (1.74 mol) de ácido clorhídrico concentrado. La reacción se colocó a reflujo durante 96 h. Se siguió la reacción por cromatografía en capa fina hasta no observar materia prima. La mezcla de reacción se llevó a pH 5 con hidróxido de potasio, con la finalidad de precipitar el producto, el sólido obtenido se filtró al vacío realizando lavados con agua fría. El producto se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución 8:2



diclorometano:metanol. Se obtuvo un sólido amarillo (9.17 g) correspondiente al compuesto (**1**) con un rendimiento del 82%. **pf**: 86-88 °C. **IR** (ATR,  $\nu_{\text{máx}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3115 (C=C-H vinílico), 3111 (C=C-H aromático), 1712 (C=O), 1616 (C=C aromático), 1508 (C=C vinílico), 1346 y 1071 (C-N). **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 1.20 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz, H-10), 3.41 (4H, c,  $J = 7.1$  Hz, H-9), 6.02 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz, H-3), 6.48 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz, H-8), 6.54 (1H, dd,  $J = 2.5$  Hz,  $J_2 = 8.8$  Hz, H-6), 7.24 (1H, d,  $J = 8.88$  Hz, H-5), 7.53 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz, H-4). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 12.3 (C-10), 44.6 (C-9), 97.3 (C-8), 108.1 (C-4a), 108.5 (C-3), 109.0 (C-6), 128.6 (C-5), 143.6 (C-4), 150.5 (C-7), 156.6 (C-8a), 162.1 (C-2). **UV/Vis** (ATR): 374 nm.

### 3-Bromo-7-(dietilamino)-2H-cromen-2-ona (**2**).

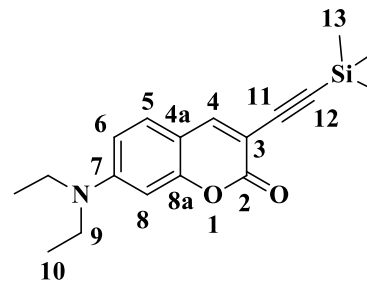
El compuesto **2** se sintetizó a partir de 1.85 g (8.60 mmol) del compuesto **1** y 4 mL (1.39 mmol) de bromo molecular en 20 mL (0.34 mol) de ácido acético glacial, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante por 2 h, conforme la reacción avanza el producto precipita en el seno de la reacción. Se monitoreó la reacción por cromatografía en capa fina hasta



que se consumió la materia prima. Se realizó una filtración rápida obteniendo un precipitado amarillo. El producto se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución 9:1 diclorometano:metanol, obteniendo un sólido anaranjado (2.01 g) correspondiente al compuesto **2** con un rendimiento del 83%. **pf**: 130-132°C. **IR** (ATR,  $\nu_{\text{máx}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3057 (C=C-H aromático), 2979 (C-H alifático), 1719 (C=O), 1690 (C=C aromático), 1611 (C=C vinílico), 1348 y 1074 (C-N). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 1.21 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz, H-10), 3.41 (4H, c,  $J = 7.1$  Hz, H-9), 6.47 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz, H-8), 6.5 (1H, dd,  $J = 2.5$  y 8.9 Hz, H-6), 7.2 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-5). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 12.3 (C-10), 44.9 (C-9), 97.2 (C-8), 102.8 (C-3), 108.8 (C-4a), 109.2 (C-6), 128.1 (C-5), 144.7 (C-4), 150.7 (C-7), 155.9 (C-8a), 158.2 (C-2). **UV/Vis** (ATR): 407 nm.

### 7-(Dietilamino)-3-((trimetilsilil)etnil)-2H-cromen-2-ona (**3**).

El compuesto **3** se sintetizó a partir de 0.25 g (1.15 mmol) del compuesto **2** con 0.48 mL (3.45 mmol) de etniltrimetilsilano, en 30 mL de diisopropilamina (DIPA) anhidra, 0.03 g (0.17 mmol) de CuI y 0.06 g (57.50 mmol) de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . En el matraz de reacción se adicionaron el compuesto **2** y los catalizadores, la reacción se llevó a cabo bajo

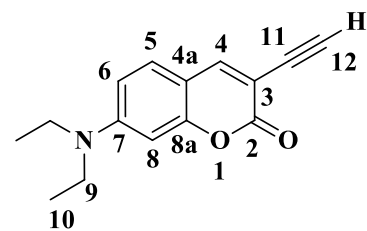


atmósfera inerte, el etniltrimetilsilano se adicionó gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentando

a 50 °C durante 20 h. Se monitoreó la reacción por cromatografía en capa fina hasta consumirse el compuesto **2**, se extrajo el compuesto con una disolución saturada de cloruro de amonio y diclorometano 1:1, se recuperó la fase orgánica y se evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución hexano:AcOEt, 9:1. Se obtuvo un sólido amarillo (0.20 g) correspondiente al compuesto **3** con un rendimiento del 70%. **pf**: 148-150 °C. **IR** (ATR,  $\nu_{\text{máx}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3063 (C=C-H aromático), 3038 (C=C-H vinílico), 2149 (C≡C), 1707 (C=O), 1583 (C=C aromático), 1514 (C=C vinílico), 1258 (C-Si-CH<sub>3</sub>). **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm): 0.25 (9H, s, H13), 1.21 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz, H-10), 3.41 (4H, c,  $J = 7.1$  Hz, H-9), 6.46 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz, H-8), 6.57 (1H, dd,  $J = 2.3$  y 8.8 Hz, H-6), 7.10 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz, H-5). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm): 0.06 (C-13), 12.4 (C-10), 44.9 (C-9), 97.3 (C-8), 98.6 (C-12), 99.5 (C-11), 104.5 (C-4a), 108.2 (C-3), 109.2 (C-6), 128.9 (C-5), 146.5 (C-4), 151.0 (C-7), 156.2 (C-8a), 160.8 (C-2). **UV/Vis** (ATR): 422 nm.

#### 7-(Dietilamino)-3-etinil-2H-cromen-2-ona (**4**).

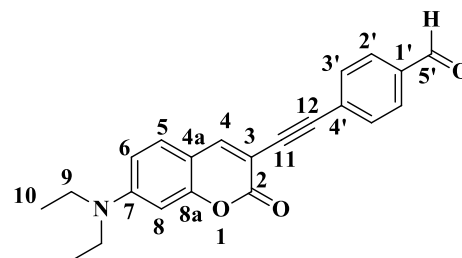
El compuesto **4** se sintetizó a partir de 1.30 g (4.40 mmol) del compuesto **3** que se disolvió en 150 mL (3.70 mol) de metanol y se adicionaron 13.30 mL (45.93 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) 1M en THF, se dejó la mezcla de reacción en agitación durante 15 h a temperatura ambiente, se siguió la reacción por cromatografía en capa fina hasta no



observar materia prima. Se extrajo el compuesto con una disolución saturada de cloruro de amonio y diclorometano 1:1, y se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución hexano:AcOEt, 9:1. Se obtuvo un sólido color amarillo (0.50 g) correspondiente al compuesto **4** con un rendimiento del 51%. **pf**: 136-138 °C. **IR** (ATR,  $\nu_{\text{máx}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3238 (C≡C), 3023 (C=C-H aromático), 2974 (C-H alifático), 1705 (C=O), 1619 (C=C aromático), 1598 (C=C vinílico), 1348 y 1074 (C-N). **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm): 1.21 (6H, t,  $J = 7.1$  Hz, H10), 3.25 (1H, s, H-12), 3.42 (4H, c,  $J = 7.1$  Hz, H-9), 6.44 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz, H-8), 6.56 (1H, dd,  $J = 2.5$  y 8.9 Hz, H-6), 7.22 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz, H-5), 7.76 (1H, s, H-4). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm): 12.3 (C-10), 44.8 (C-9), 78.5 (C-12), 81.0 (C-11), 97.1 (C-8), 103.2 (C-3), 107.9 (C-4a), 109.2 (C-6), 129.0 (C-5), 146.9 (C-4), 151.3 (C-7), 156.3 (C-8a), 161.0 (C-2). **UV/Vis** (ATR): 416 nm.

#### 4-((7-(Dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)etnil)benzaldehído (5).

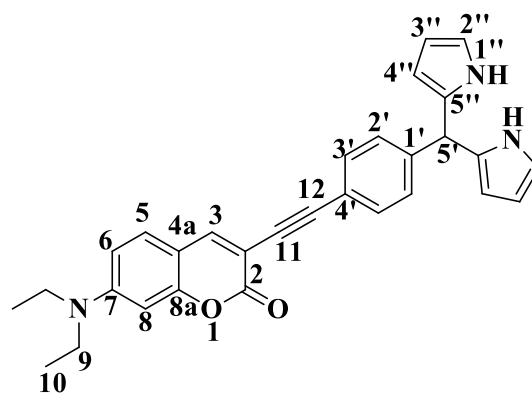
El compuesto **5** se sintetizó a partir de 1.46 g (6.10 mmol) del compuesto **4** y 2.24 g (12.1 mol) de *p*-bromobenzaldehído. En el matraz bola (A) se disolvió el *p*-bromobenzaldehído en 60 mL (0.42 mol) de DIPA (diisopropilamina) anhidra, se adicionaron 0.057 g (0.30 mmol) de CuI y 0.35 g (0.30 mmol) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> bajo atmósfera inerte. En el matraz bola (B) se disolvió el compuesto **4** en 25 mL de diclorometano. Al matraz bola (A) que contiene el *p*-bromobenzaldehído y los catalizadores se le adicionó gota a gota la disolución del matraz bola (B) que contiene al compuesto **4**. La reacción se llevó a cabo en atmósfera inerte durante 5 h a 70 °C y se monitoreo por cromatografía en capa fina.



Se observó un precipitado color rojo que se filtró. Se obtuvieron 1.35 g correspondiente al compuesto **5** con un rendimiento del 67%. **pf**: 126-128 °C. **IR** (ATR,  $\nu_{\text{máx}}$ , cm<sup>-1</sup>): 3053 (C=C-H aromático), 2970 (C-H alifático), 2206 (C≡C), 1724 (CH=O), 1712 (C=O), 1614 (C=C vinílico), 1584 (C=C aromático). **RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm): 1.23 (4H, t, *J* = 7.0 Hz, H-10), 3.44 (6H, c, *J* = 7.1 Hz, H-9), 6.50 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H-8), 6.61 (1H, dd, *J* = 2.4 y 8.8 Hz, H-6), 7.27 (1H, d, *J* = 9.8, H-5), 7.68 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H-3'), 7.83 (1H, d, *J* = 0.8 Hz, H-2'), 7.86 (1H, s, H-4), 10.01 (1H, s, H-5'). **RMN** <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm): 12.4 (C-10), 44.9 (C-9), 89.0 (C-12), 92.3 (C-1), 97.2 (C-8), 103.6 (C-4a), 108.3 (C-3), 109.4 (C-6), 129.2 (C-5), 129.4 (C-4'), 129.4 (C-3'), 132.0 (C-2'), 135.3 (C-1'), 146.3 (C-4), 151.4 (C-7), 156.4 (C-8a), 160.6 (C-2), 191.32 (C-5'). **HRMS** (ESI-TOF): C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> calculada 345.14, encontrada (C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup> 346.143770. **UV/Vis** (ATR): 446 nm.

#### 3-((4-(Di(1H-pirrol-2-il)metil)fenil)etnil)-7-(dietilamino)-2H-cromen-2-ona (6).

El compuesto **6** se sintetizó a partir de 1.19 g (3.5 mmol) del compuesto **5** al hacerlo reaccionar con 9.66 g (144.00 mmol) y 0.27 mL (3.52 mmol) ácido trifluoroacético en 100 mL (1.56 mol) de diclorometano anhidro bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina. Al finalizar la reacción se añadieron 20 mL de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0.1 M para detener y neutralizar el medio



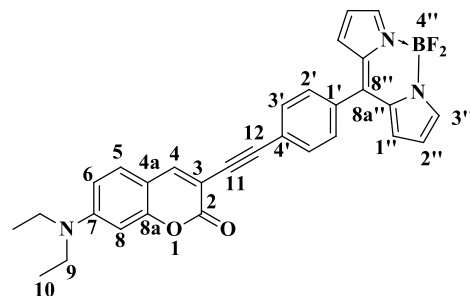
de reacción. Se extrajo el compuesto con diclorometano:NaOH 0.1M, 1:1, el exceso de pirrol en la fase



orgánica se eliminó formando el azeótropo con metanol, se evaporó la fase orgánica y se purificó el producto por medio de cromatografía en columna con un sistema de elución hexano:AcOEt, 9:1. Se obtuvo un sólido amarillo (0.34 g) correspondiente al compuesto **6** con un rendimiento del 28%. **pf**: 140 °C. **IR** (ATR,  $\nu_{\text{máx}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3330 (N-H aromático), 3096 (C=C-H aromático), 2971 (C-H alifático), 1611 (C=C aromático), 1688 (C=O), 1131 y 721 (C-N aromático). **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 1.22 (6H, t,  $J = 6.9$  Hz, H-10), 3.42 (4H, c,  $J = 6.9$  Hz, H-9), 5.48 (1H, s, H-5'), 5.91 (2H, m, H-3''), 6.15 (2H, dd,  $J = 1.90$  Hz, H-4''), 6.48 (1H, d,  $J = 1.90$  Hz, H-8), 6.58 (1H, dd,  $J = 8.9$  Hz, H-6), 6.71 (1H, s, H-2''), 7.17 (1H,  $J = 8.05$  Hz, H-2'), 7.25 (1H, d,  $J = 8.30$  Hz, H-5), 7.48 (1H, d,  $J = 8.06$  Hz, H-3'), 7.78 (1H, s, H-4), 7.97 (1H, s, H-1''). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 11.9 (C-10), 43.3 (C-1'), 44.4 (C-9), 84.1 (C-12), 92.6 (C-11), 96.7 (C-8), 104.6 (C-3''), 106.8 (C-4''), 107.8 (C-6), 107.9 (C-4a), 108.8 (C-3), 116.9 (C-5''), 121.0 (C-3'), 127.8 (C-5), 128.4 (C-4'), 131.3 (C-2''), 131.5 (C-4), 142.0 (C-2'), 145.0 (C-5'), 150.0 (C-7), 155.7 (C-8a), 160.5 (C-2). **HRMS** (ESI-TOF):  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$  calculada 461.55, encontrada  $(\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2+\text{H})^+$  462.217603. **UV/Vis** (ATR): 423 nm.

#### 4-(((7-Dietilamino)-oxo-2H-cromen-3-il)etnil)fenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (7).

El compuesto **7** se sintetizó a partir de 0.11 g (0.24 mmol) del compuesto **6**, con 0.07 g (0.31 mmol) de DDQ empleando 30 mL de diclorometano, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Después se colocó el matraz en un baño de hielo y se adicionaron 0.60 mL (4.8 mmol) de  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  g gota a gota, consecutivamente 0.5 mL (3.6 mmol) de trietilamina, la reacción se dejó en agitación durante 4 h. La reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina, se extrajo el compuesto con agua y diclorometano, 1:1, se evaporó la fase orgánica y se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución hexano:AcOEt, 85:15. Se obtuvieron 0.021 g de un sólido color guinda-verdoso correspondiente al compuesto **7**, con un rendimiento del 20%. **pf**: 146-148 °C. **IR** (ATR,  $\nu_{\text{máx}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3129 (C=C-H), 2967 (C-H), 2923 (C-H), 2203 (C $\equiv$ C), 1719 (C=O), 1561/1388 (B-N), 1520/1075 (B-F). **RMN**  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 1.26 (6H, t,  $J = 7.0$  Hz, H-10), 3.46 (4H, c,  $J = 7.0$  Hz, H-9), 6.53. (1H, s, H-8), 6.59 (2H, sa, H-3''), 6.63 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-6), 6.97 (2H, d,  $J = 2.1$  Hz, H-4''), 7.33 (1H, d, H-5), 7.57 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz H-2'), 7.71 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz, H-3'), 7.87 (1H, s, H-4), 7.97 (2H, s, H-2''). **RMN**  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm): 12.3 (C-10), 44.9 (C-9), 87.7 (C-11), 92.1 (C-12), 97.2 (C-8), 103.7 (C-1') 108.2 (C-4a), 109.3



(C-6), 118.6 (C-3''), 125.9 (C-5'), 129.1 (C-4a), 129.1(C-5), 130.4 (C-2'), 131.3 (C-4''), 131.5 (C-3'), 133.3 (C-4'), 134.6 (C-5''), 144.1 (C-3'), 146.0 (C-4'), 146.4 (C-3'), 151.3 (C-7), 156.3 (C-8a), 160.7 (C-2). **RMN <sup>19</sup>F** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): -144.97 (q,  $J_{B-F} = 28.6$  Hz). **RMN <sup>11</sup>B** (128 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm): 0.27 (t,  $J_{B-F} = 28.16$  Hz). **HRMS** (ESI-TOF): C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>BNO<sub>2</sub>F<sub>2</sub> calculada 507.19, encontrada (C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>BNO<sub>2</sub>F<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup> 508.200240. **UV/Vis** (ATR): Cumarina, 426 nm; BODIPY, 505 nm.

## CONCLUSIONES

Se logró sintetizar y caracterizar los compuestos **1-6**, así como la molécula objetivo **7** (donador-sistema  $\pi$  conjugado-aceptor), con rendimientos aceptables.

El compuesto **7** presenta un intervalo de absorción amplio en disolventes de distinta polaridad y una emisión dependiente de la polaridad, siendo en disolventes no polares mayores.

La fluorescencia en agua del compuesto **7** es sensible a cambios de pH, siendo mayor a pH básicos, por lo cual este compuesto puede ser probado como sensor fluorescente de pH.

## BIBLIOGRAFÍA

1. B. Valuer, M. N. Berberan-Santos, *Molecular Fluorescence*, 2<sup>nd</sup> ed., Wiley-VCH Chap. 4, **2012**.
2. A. Loudet, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2007**, 107(11), 4891-4932.
3. O. Barbosa García, J. L. Maldonado, G. Ramos-Ortiz, M. Rodríguez, E. Pérez-Gutiérrez, M. A. Meneses-Nava, J. L. Pichardo, N. Ornelas, P. L. López de Alba, *Acta Universitaria* **2012**, 22(5), 36-48.
4. A. Treibs, F. H. Kreuzer, *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 718, 208-223.
5. J. A. van Koeveeringe, J. Lugtenburg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1977**, 96(2), 55-57.
6. Z. Li, E. Mintzer, R. Bittman, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1718-1721.
7. M. Shah, K. Thangaraj, M.-L. Soong, L. T. Wolford, J. H. Boyer, I. R. Politzer, T. G. Pavlopoulos, *Heteroat. Chem.* **1990**, 1(5), 389-399.
8. J. H. Boyer, A. M. Haag, G. Sathyamoorthi, M. L. Soong, K. Thangaraj, T. G. Pavlopoulos, *Heteroat. Chem.* **1993**, 4, 39-49.
9. R. W. Wagner, J. S. Lindsey, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68(7), 1373-1380.
10. K. C. Nicolaou, D. A. Claremon, D. P. Papahatjis, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22(46), 4647-4650.
11. C. Tahtaoui, C. Thomas, F. Rohmer, P. Klotz, G. Duportail, Y. Mély, D. Bonnet, M. Hibert, *J. Org. Chem.* **2007**, 72(1), 269-272.
12. H. J. Worries, J. H. Koek, G. Lodder, J. Lugtenburg, R. Fokkens, O. Driessen, G. R. Mohn, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1985**, 104, 288-291.
13. L. R. Morgan, J. H. Boyer, *U.S. Patent* 5,189,029, **1995**.
14. L. R. Morgan, J. H. Boyer, *WO Patent* 9419355, **1994**.
15. T. Urano, H. Nagasaka, M. Tsuchiyama, H. Ide, *U.S. Patent* 5498641, **1994**.
16. J. H. Boyer, L. R. Morgan, *U.S. Patent* 5189029, **1993**.
17. J. H. Boyer, L. R. Morgan, *U.S. Patent* 361936, **1990**.
18. T. G. Pavlopoulos, J. H. Boyer, M. Shah, K. Thangaraj, M. L. Soong, *Appl. Opt.* **1990**, 29(27), 3885-3886.
19. J. H. Boyer, K. Thangaraj, M. L. Soong, G. Sathyamoorthi, T. M. Ross, A. M. Haag, *Proc. Int. Conf. Lasers* **1991**, 739-741.
20. T. G. Pavlopoulos, *Proc. SPIE-Int. Soc. Opt. Eng.* **1999**, 3613, 112-118.
21. R. P. Haugland, H. C. Kang, *U.S. Patent* 4,774,339, **1988**.
22. T. Rohand, M. Baruah, W. Qin, N. Boens, W. Dehaen, *Chem. Commun.* **2006**, 266-268.
23. R. D. Rieth, N. P. Mankad, E. Calimano, J. P. Sadighi, *Org. Lett.* **2004**, 6(22), 3981-3983.

24. A. L. Bowie Jr., C. C. Hughes, D. Trauner, *Org. Lett.* **2005**, 7(23), 5207-5209.
25. E. M. Beck, N. P. Grimster, R. Hatley, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(8), 2528-2529.
26. C. Thivierge, R. Bandichhor, K. Burgess, *Org. Lett.* **2007**, 9(11), 2135-2138.
27. G. Sathyamoorthi, J. H. Boyer, T. H. Allik, S. Chandra, *Heteroat. Chem.* **1994**, 5(4), 403-407.
28. J. Staunton in: D. Barton, W. D. Ollis (eds.), *Comprehensive Organic Chemistry*, vol. 4, pag. 629, Pergamon, Oxford **1979**.
29. Th. Eicher, H. J. Roth, *Synthese, Gewinnung und Charakterisierung von Arzneistoffen*, pag. 30, Thieme, Stuttgart, **1986**.
30. Th. Eicher, H. J. Roth, *Synthese, Gewinnung und Charakterisierung von Arzneistoffen*, p. 160, Thieme, Stuttgart, **1986**.
31. D. Egan, R. O'Kennedy, E. Moran, D. Cox, E. Prosser, R. D. Thornes, *Drug Metab. Rev.* **1990**, 22(5), 503-529.
32. F. Borges, F. Roleira, N. Milhazes, L. Santana, E. Urriarte, *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12(8), 887-916.
33. S. Badui, *Química de Alimentos*, 4<sup>ta</sup> edición, Cap. 11, p. 572, Pearson Educación. México, **2006**.
34. T. Sugino, K. Tanaka, *Chem. Lett.* **2001**, 30(2), 110-111.
35. G. A. Kraus, J. O. Pezzanite, *J. Org. Chem.* **1979**, 44(14), 2480-2482.
36. R. J. Vekariya, H. D. Patel, *Synth. Commun.* **2014**, 44, 2756-2788.
37. J. Staunton en: D. Barton, W. D. Ollis (eds.), *Comprehensive Organic Chemistry*, vol. 4, pag. 629, Pergamon, Oxford, **1979**.
38. Th. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, 2<sup>nd</sup> ed., pp. 247-251, WILEY-VCH, **2003**.
39. G. Ulrich, R. Ziessel, *J. Org. Chem.* **2004**, 69(6), 2070-2083.
40. M. Kollmannsberger, T. Gareis, S. Heintl, J. Daub, J. Breu, *Angew. Chem.* **1997**, 109(12), 1391-1393.
41. M. Kollmannsberger, T. Gareis, S. Heintl, J. Daub, J. Breu, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36(12), 1333-1335.
42. A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. Mc Coy, J. T. Rademacher, T. E. Rice, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1515-1566.
43. M. Kollmannsberger, T. Gareis, S. Heintl, J. Daub, J. Breu, *Angew. Chem.* **1997**, 109(12), 1391-1393.
44. W. Xuan, C. Chen, Y. Cao, W. He, W. Jiang, K. Liu, W. Wang, *Chem Comm.* **2012**, 48, 7292-7294.
45. M. Liu, M. Hu, Q. Jiang, Z. Lu, Y. Huang, Y. Tan, Q. Jiang, *RSC Advances* **2015**, 5(21), 15778-15783.
46. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16(50), 4467-4470.
47. H. Sun, H. Guo, W. Wu, X. Liu, J. Zhao, *Dalton Trans.* **2011**, 40(31), 7834-7841.

48. E. Xochitiotzi-Flores, A. Jiménez-Sánchez, H. García-Ortega, N. Sánchez-Puig, M. Romero-Ávila, R. Santillan, N. Farfán, *New J. Chem.* **2016**, 40(5), 4500-4512.