



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE LIGANTES DERIVADOS DE
CUMARINA CON PROPIEDADES ÓPTICAS**

TESIS

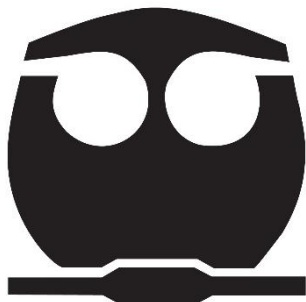
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA:

LUIS ANTONIO VÁZQUEZ LÓPEZ

CIUDAD DE MÉXICO 2021





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: Dr. Fernando León Cedeño
VOCAL: Dr. Héctor García Ortega
SECRETARIO: M. en C. Margarita Romero Ávila
1er. SUPLENTE: Dr. Noe Zúñiga Villareal
2do. SUPLENTE: Dra. Cristina del Carmen Jiménez Curiel

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO, FACULTAD DE QUÍMICA, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, LABORATORIO 225.

ASESOR DEL TEMA:
Dr. HÉCTOR GARCÍA ORTEGA

García Ortega Héctor.

SUPERVISOR TÉCNICO
M. en C. EDGARD FABIÁN BLANCO ACUÑA

Edgar Blanco A.

SUSTENTANTE
LUIS ANTONIO VÁZQUEZ LÓPEZ

Luis Vázquez

*No son nuestras habilidades las que
muestran cómo somos, sino
nuestras elecciones.*

-Albus Dumbledore-

A mis padres, Francisco y Erika.

A mis abuelos, Ángel y Josefina, Francisco y Carmen.

A mi tía, Xóchitl.

Agradecimientos

A mis padres Francisco y Erika por ser mi más grande apoyo, no sería lo que soy ahora si no fuera por ustedes. Gracias por todo, los amo.

A la Facultad de Química por el apoyo recibido a través del programa PAIP 5000-9112.

Al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica por la beca otorgada para el desarrollo de mi proyecto de tesis otorgada a través del proyecto PAPIIT IN217518.

A DGTIC-UNAM por el apoyo para el proyecto LANCAD-UNAM-DGTIC-399.

Al Dr. Héctor García Ortega por haberme permitido ser parte de su grupo de investigación, por todos los consejos y especialmente por haber sido un excelente profesor que me enseñó lo maravillosa que es la química orgánica.

A la Dra. Laura María Gasque Silva por todo el apoyo otorgado para la realización de este proyecto, por todos los consejos que me sirvieron para mejorar como profesional.

A la M. en C. Margarita Romero Ávila por su apoyo en la obtención de los espectros de RMN.

Al Dr. Fernando León Cedeño por su apoyo en la revisión de este trabajo y por haberme enseñado tanto en los 2 años y medio que fue mi maestro.

Al M. en C. Edgard Fabián Blanco Acuña por haberme apoyado (y soportado) a lo largo de todo este proyecto, por todos los consejos. ¡Muchas gracias patrón!

Al Dr. Javier Ordóñez Hernández por toda la ayuda ofrecida en el laboratorio, por todos los buenos momentos dentro y fuera del laboratorio y por darme la oportunidad de experimentar la docencia.

A los miembros del laboratorio 225; Humberto, Texon y Edgard. También a los antiguos miembros; Joss, Ilse, Camila, René, Javier, Steven, Henry, Toki, Liz por haber hecho los días más amenos.

A Alberto Monsalvo por todo el apoyo que me diste en este año, por cambiar mi forma de ver las cosas. Gracias por todo el cariño, te quiero.

A Juan Aguirre por ser el mejor amigo que pude tener en la facultad, por haberme apoyado en tiempos complicados, por ayudarnos mutuamente a superarnos. Gracias por ser casi un hermano.

A Gabriela Vázquez por ser mi confidente desde primer semestre, por estar el uno para el otro (Sobre todo en las decepciones amorosas). Gracias amiga.

A mis amigos Gerardo Peralta, Adrián Minutti, Leonardo Sánchez, Dafne Ortega, Zandalie Santuario, Vero Bárcenas y Erandi Milla por todas las fiestas, las desveladas, gracias por todo. Los quiero.

Por último y no por eso menos importante, a ti que me acompañas desde la primaria, a ti, quien me enseñó que nunca debo rendirme o renunciar a mi palabra ¡De verás! (Dattebayo).

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
RESUMEN.....	2
ANTECEDENTES	3
1. Cumarinas	3
1.1. Generalidades de las cumarinas	3
1.2. Síntesis	4
1.2.1. Síntesis de von Pechmann	4
1.2.2. Síntesis de Knoevenagel	4
1.2.3. Síntesis de Perkin	5
1.2.4. Ciclocondensación catalizada por Pd ⁰	5
1.3. Reactividad	5
1.4. Aplicaciones	7
1.4.1. Propiedades farmacéuticas	8
1.4.2. Materiales fluorescentes	9
1.5. 4-Hidroxycumarinas	11
1.5.1. Síntesis.....	12
2. Chalconas.....	13
2.1. Generalidades de las chalconas	13
2.2. Síntesis	13
2.2.1. Claisen-Schmidt.....	13
2.2.2. Wittig	14
2.2.3. Julia-Kocienski.....	14
2.2.4. Heck.....	14
2.3. Reactividad	15
2.4. Aplicaciones	16
2.4.1. Propiedades Farmacéuticas	17
2.4.2. Materiales fluorescentes.....	18
3. Conceptos fotofísicos.....	20
3.1. Luminiscencia	20
3.2. Desactivación física de estados excitados	21
4. Emisión en el estado agregado	24

4.1. ACQ	24
4.2. AIE	25
4.3. Aplicaciones	27
II. OBJETIVO.....	29
III. METODOLOGÍA	30
IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS	32
1. Síntesis	32
2. Espectroscopia de absorción UV-Vis	45
3. Fluorescencia	47
4. Emisión inducida por agregación (AIE).....	50
5. Estudio computacional	52
V. CONCLUSIONES	55
VI. DESARROLLO EXPERIMENTAL	56
Reactivos e instrumentos.....	56
Metodología para cálculos teóricos.....	56
Metodología de síntesis.....	57
<i>Malonato de bis(2,4,6-triclorofenilo) (1)</i>	57
<i>7-Dietilamino-4-hidroxi-2H-cromen-2-ona (2b)</i>	57
<i>9-Hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H,11H-pirano[2,3-f]pirido[3,2,1-ij]quinolin-11-ona (2c)</i>	58
<i>3-Acetil-4-hidroxi-2H-cromen-2-ona (3a)</i>	58
<i>3-Acetil-7-dietilamino-4-hidroxi-2H-cromen-2-ona (3b)</i>	59
<i>10-Acetil-9-hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H,11H-pirano[2,3-f]pirido[3,2,1-ij]quinolin-11-ona (3c)</i>	59
<i>4-Difenilaminobenzaldehído (4)</i>	60
<i>3-(3-(4-(Difenilamino)fenil)acriloil)-4-hidroxi-2H-cromem-2-ona (5a)</i>	60
<i>7-Dietilamino-3-(3-(4-(difenilamino)fenil)acriloil)-4-hidroxi-2H-cromem-2-ona (5b)</i> 61	
<i>10-(3-(4-Difenilamino)fenil)acriloil)-9-hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H,11H-pirano[2,3-f]pirido[3,2,1-ij]quinolin-11-ona (5c)</i>	61
VII. ANEXOS	62
1. Espectros de RMN ¹ H y ¹³ C.....	62
2. Espectros de infrarrojo (FT-IR).....	67
3. Parámetros geométricos calculados	72
VIII. BIBLIOGRAFÍA	76

INTRODUCCIÓN

La 2-*H*-cromen-2-ona comúnmente conocida como cumarina es un compuesto orgánico heterocíclico que pertenece a la familia de las benzopironas. Esta familia de compuestos ha demostrado tener una amplia variedad de aplicaciones biológicas,¹ sin embargo, uno de los mayores atractivos de estos compuestos son sus propiedades fotofísicas que las convierten en materiales valiosos en el área de sensores,²⁻³ monitoreo celular,⁴ materiales optoelectrónicos.⁵

Se ha demostrado que la incorporación de grupos electrodonadores y electroattractores en la posición 7 y 3 respectivamente, ha tenido como consecuencia una mejora en las propiedades fotofísicas como rendimientos cuánticos altos y considerables desplazamientos batocrómicos de las bandas de absorción y emisión.⁶ Las moléculas que presentan un diseño de tipo donador-aceptor son conocidos como donador-aceptor. Sin embargo, muchos fluoróforos orgánicos que presentan el fenómeno de fluorescencia en disolución sufren apagamiento de la fluorescencia en el estado sólido. Esto es consecuencia de la estructura plana que presentan los fluoróforos, dicha estructura plana favorece la formación de agregados en los que las interacciones de apilamiento π - π favorecen la pérdida de energía por medios no radiativos, dicho fenómeno es conocido como ACQ (*Agregated caused quenching*).⁷

La contraparte del fenómeno ACQ fue descubierta por Ben-Zho-Lang.⁸ Se encontró que existen moléculas que presentan una disposición espacial de tipo hélice a diferencia de los fluoróforos convencionales que presentan estructuras planas. Esta geometría de tipo hélice ayuda a evitar las interacciones de tipo π - π , este fenómeno es conocido como AIE (*Agregated induced emission*) (Figura 1).

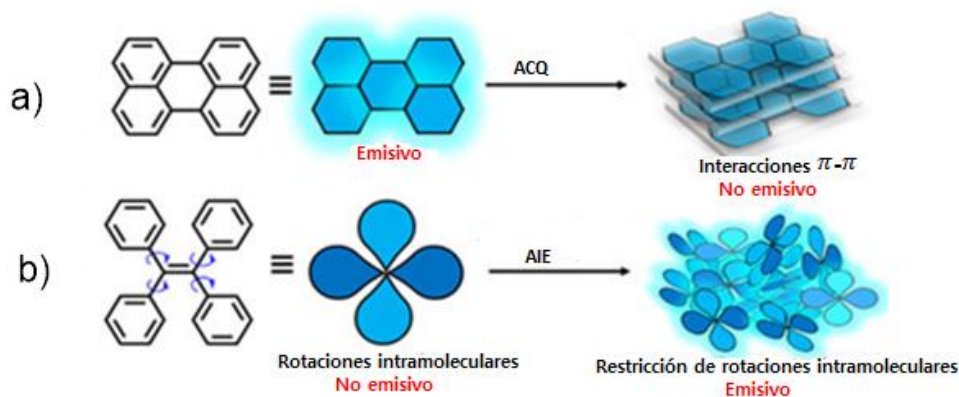


Figura 1. a) Efecto ACQ; b) Efecto AIE.

En los últimos años se han hecho estudios para poder encontrar moléculas que favorezcan el fenómeno AIE, una de las más prometedoras es la trifenilamina ya que su estructura de tipo hélice la convierte en un bloque de construcción para materiales AIE, además cuenta con una alta estabilidad térmica que es un prerrequisito para que los materiales puedan ser empleados en el área de tecnología.

RESUMEN

Se diseñaron y sintetizaron tres derivados de cumarina-trifenilamina conectados a través de un sistema carbonílico α,β -insaturado que presentan una estructura *push-pull* de tipo D- π -A- π -D y D- π -A- π variando los sustituyentes en la posición 7 de la cumarina.

Las chalconas se obtuvieron a través de una reacción de condensación de Claisen-Schmidt entre las 3-acetil-4-hidroxicumarinas correspondientes y el 4-difenilaminobenzaldehído. Los compuestos **5b** y **5c** fueron obtenidos en un total de 3 pasos que consistieron en la formación de la 4-hidroxicumarina, posteriormente la acetilación de la posición 3 y finalmente se llevó a cabo una reacción de condensación con el 4-difenilaminobenzaldehído, mientras que para **5a** se partió de la 4-hidroxicumarina que se acetiló en la posición 3 y como paso final se llevó a cabo la condensación con el mismo aldehído.

La caracterización de los compuestos finales, así como de los intermediarios, se hizo con base a sus propiedades espectroscópicas, a través de la obtención de sus espectros de IR y RMN de ^1H y ^{13}C .

Se realizó un estudio cuantitativo de sus propiedades fluorescentes donde se encontró que los compuestos **5a-b** son los que presentan una mayor emisión en disolución. Sus propiedades fluorescentes también fueron estudiadas en disolventes de distinta polaridad donde se encontró que las 3 chalconas presentan solvatocromismo, siendo los disolventes apolares en los que existe una mejor emisión. Así mismo **5a-b** presentaron una intensa emisión en el estado sólido.

A través de un estudio cualitativo de sus propiedades AIE se comprobó que **5b** presenta emisión en disoluciones que contienen una elevada fracción de agua, lo que la convierte en una molécula con actividad prometedoras de AIEE.

ANTECEDENTES

1. Cumarinas

1.1. Generalidades de las cumarinas

La 2*H*-cromen-2-ona (Figura 2) comúnmente conocida como cumarina es un compuesto orgánico heterocíclico perteneciente a la familia de las benzopironas que son sistemas en los que un anillo de benceno se encuentra fusionado con una lactona.¹⁰

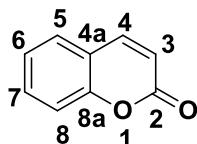


Figura 2. Estructura de la 2*H*-cromen-2-ona.

Vogel en el año de 1820 fue el primero en aislar la cumarina de una fuente natural como el haba de tonka.¹¹ Posteriores investigaciones han mostrado que este compuesto se encontraba de forma muy abundante en plantas, frutos y vegetales como la ya mencionada haba de tonka (*Dipteryx odorata*), fresas, cerezas y durazno (Figura 3).



Figura 3. Fuentes naturales de cumarina; canela de cassia, haba de tonka y gordolobo respectivamente.

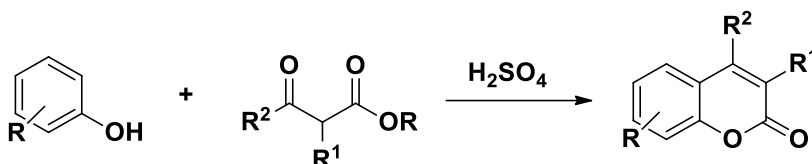
Sin embargo, también pueden ser encontrados en la naturaleza derivados de cumarina como la umbeliferona (7-hidroxycumarina), la esculetina (6,7-hidroxycumarina) y la herniarina (7-metoxicumarina). La característica que comparten los sistemas antes mencionados es que presentan propiedades farmacológicas interesantes como antimicrobianos,¹² antioxidantes,¹³ antivirales,¹⁴ y antitumorales.¹⁵

1.2. Síntesis

Actualmente existen varias metodologías para la obtención de cumarinas. Algunas de las más empleadas se enlistan a continuación.

1.2.1. Síntesis de von Pechmann

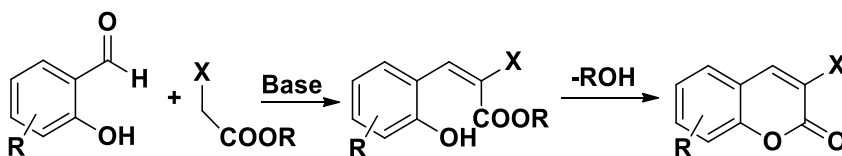
La obtención de cumarinas a través de una ciclocondensación entre fenoles y β -cetoésteres en un medio fuertemente ácido fue descrita por primera vez por el químico alemán Hans von Pechmann¹⁶ (Esquema 1). La reacción procede vía una S_EAr del fenol sobre el β -cetoéster protonado, seguido de una lactonización para así obtener cumarinas sustituidas en las posiciones 3 y 4. A través del tiempo se han hecho modificaciones que permiten efectuar la reacción en condiciones más suaves; una de ellas es el uso de ácidos de Lewis como $AlCl_3$,¹⁷ $InCl_3$,¹⁸ y $ZrCl_4$.¹⁹



Esquema 1. Síntesis de von Pechmann.

1.2.2. Síntesis de Knoevenagel

La ciclocondensación de derivados de salicilaldehído con compuestos carbonílicos que presenten metilenos activos en medio básico es conocida como la síntesis de Knoevenagel²⁰ (Esquema 2). La reacción procede de manera similar a una condensación aldólica donde la base abstrae los hidrógenos ácidos del compuesto con metilenos activos y así generar un carbanión que condensa con el salicilaldehído para obtener un derivado del ácido 3-cumárico que finalmente lactoniza para formar las cumarinas sustituidas en la posición 3.

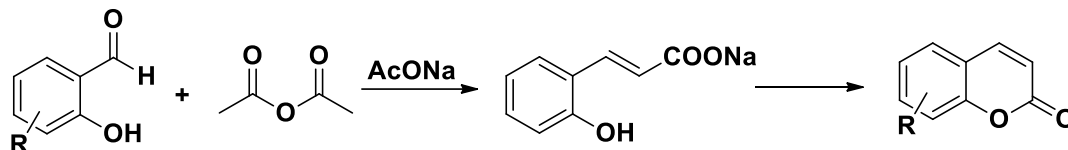


X: CN, COOR, CONH₂, etc.

Esquema 2. Síntesis de Knoevenagel.

1.2.3. Síntesis de Perkin

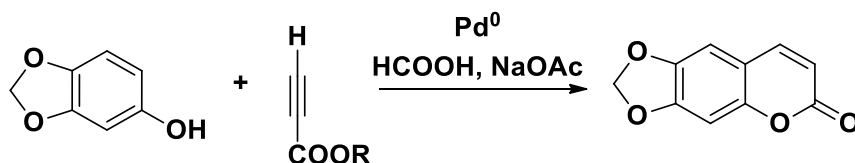
William Henry Perkin, un químico inglés fue el primer científico en sintetizar la cumarina en el año de 1868.²¹ La ciclocondensación a temperaturas superiores a 200 °C de anhídrido acético con derivados de salicilaldehído en presencia de acetato de sodio es conocida como la síntesis de Perkin (Esquema 3). La reacción procede vía un ataque nucleofílico del enolato del anhídrido sobre el derivado del salicilaldehído que posteriormente sufre un rearreglo para obtener como intermediario un derivado del ácido *o*-hidroxicinámico, el cual finalmente lactoniza para obtener la cumarina.



Esquema 3. Síntesis de Perkin.

1.2.4. Ciclocondensación catalizada por Pd⁰

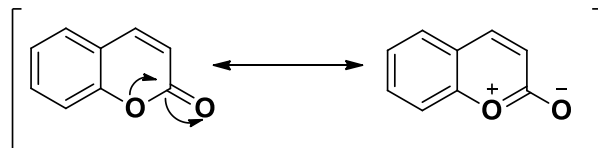
La ciclocondensación de alquinoatos y fenoles con sustituyentes electrodonadores catalizada por Pd⁰ es un método adecuado para la obtención de cumarinas que no se pueden obtener por la reacción de Perkin (Esquema 4).²²



Esquema 4. Síntesis de cumarinas catalizada por Pd⁰.

1.3. Reactividad

Se ha demostrado que la cumarina sufre reacciones típicas de compuestos alifáticos, pero a su vez también experimenta reacciones de compuestos aromáticos, por lo que es importante analizar la aromaticidad del anillo. La aromaticidad puede ser únicamente adquirida si el átomo de oxígeno de la lactona aporta su par electrónico para así tener un sistema con 10 electrones π (Esquema 5).



Esquema 5. Sistema aromático de la cumarina.

Sin embargo, se ha demostrado con ayuda de datos espectroscópicos que la cumarina se comporta más como una lactona enólica que como un heteroareno. En el caso de la espectroscopia IR se observa en 1710 cm^{-1} la absorción correspondiente a la lactona y en RMN ^1H los valores de desplazamiento químico y constante de acoplamiento de los hidrógenos 3 y 4 presentan valores típicos de un alqueno (Tabla 1).

Tabla 1. Valores de desplazamiento químico y constante acoplamiento para los hidrógenos 3 y 4 de la cumarina.

Hidrógeno	Desplazamiento químico (ppm)	Constante de acoplamiento (Hz)
3	6.43	9.8
4	7.80	9.8

Las principales reacciones que sufren las cumarinas son adiciones en el doble enlace de la posición 3 y 4 del enlace. El hecho de que el C-3 sea el más nucleofílico ha sido comprobado a través de cálculos teóricos (Figura 4).²³

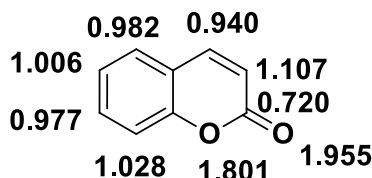
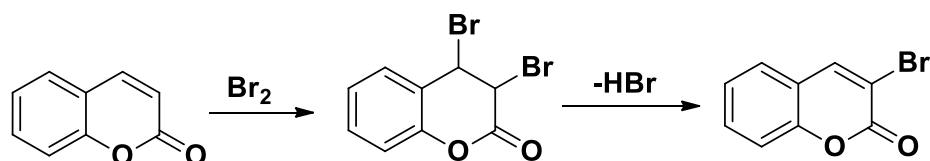
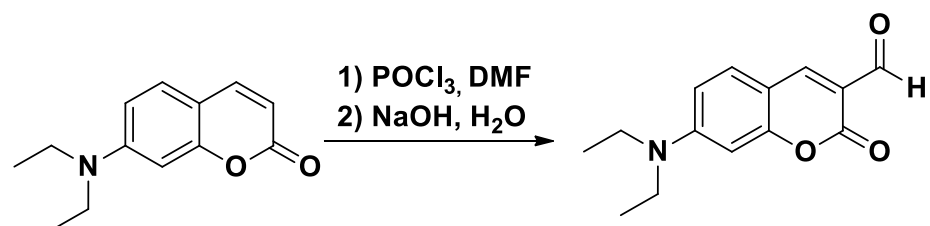


Figura 4. Valores de densidad electrónica en la cumarina.

Un ejemplo de la reactividad del enlace doble es la bromación que ocurre vía un mecanismo de adición-eliminación (Esquema 6). También ha sido descrito que las cumarinas que cuentan con grupos electrodonadores son reactivas hacia la formilación de Vilsmeier-Haack (Esquema 7).

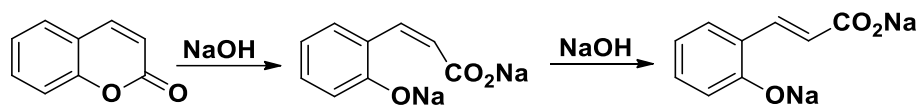


Esquema 6. Bromación de la cumarina en la posición 3.



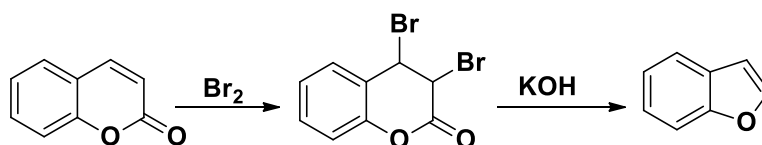
Esquema 7. Formilación de Vilsmeier-Haack en la posición 3.

Las reacciones con nucleófilos también son posibles. Un ejemplo es la apertura de la lactona en medio básico para obtener derivados del ácido *orto*-hidroxicinámico (Esquema 8).



Esquema 8. Apertura de la lactona en medio básico.

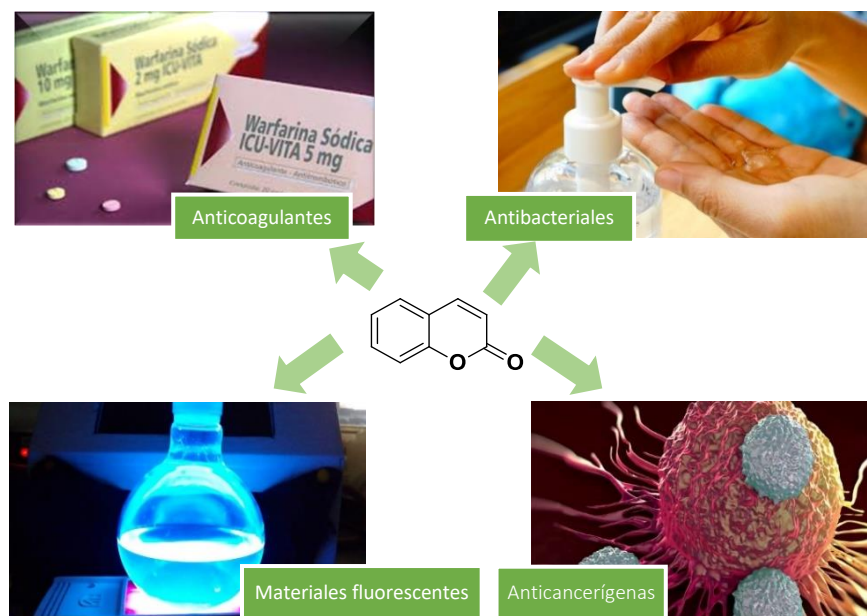
Una consecuencia de esta reactividad son los posibles rearrreglos que pueden ocurrir; como es el caso de la bromación de la cumarina en medio básico, la cual es susceptible a sufrir un rearrreglo que conduce a la obtención del benzofurano (Esquema 9).



Esquema 9. Obtención de benzofurano a través de un rearrreglo de la cumarina en medio básico.

1.4. Aplicaciones

Las cumarinas han demostrado ser una familia de compuestos con una amplia gama de propiedades farmacéuticas como agentes anticoagulantes,²⁴ antibacteriales,²⁵ anticancerígenas.¹⁵ Además, también presentan aplicaciones en el área de los materiales fluorescentes (Esquema 10).



Esquema 10. Aplicaciones de las cumarinas.

1.4.1. Propiedades farmacéuticas

- **Anticoagulantes**

Derivados de cumarina como la warfarina, acenocumarol y dicumarol son usados como anticoagulantes orales para tratar y prevenir enfermedades como la tromboembolia pulmonar (Figura 5).²⁴

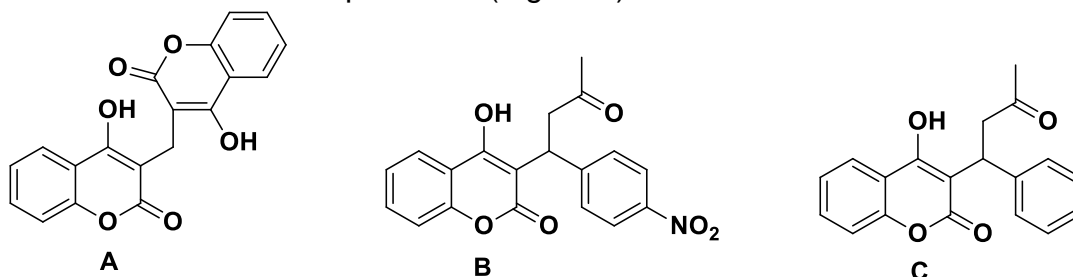


Figura 5. A) Dicumarol, B) Acenocumarol, C) Warfarina.

- **Antimicrobiales**

Khan et al. reportó la síntesis de derivados de cumarina que mostraron tener una gran actividad antimicrobial y antifúngica frente a 7 cepas de hongo distintas y 2 cepas bacterianas (Figura 6).²⁵

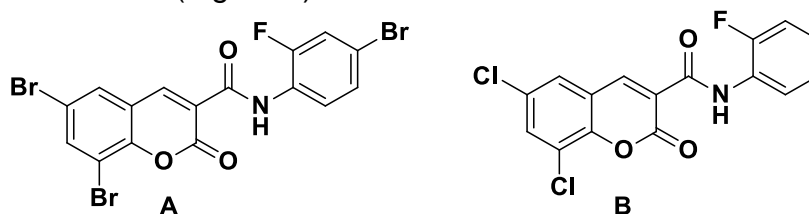


Figura 6. Derivados de cumarina con propiedades antimicrobiales.

- **Anticancerígenas**

El 80% de los principales medicamentos usados para el tratamiento del cáncer están basados en derivados de compuestos naturales. Una gran cantidad de derivados de cumarina han mostrado tener propiedades anticancerígenas (Figura 7).¹⁵

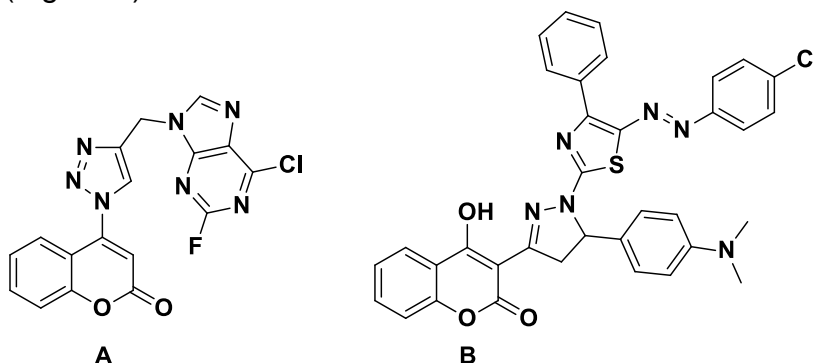
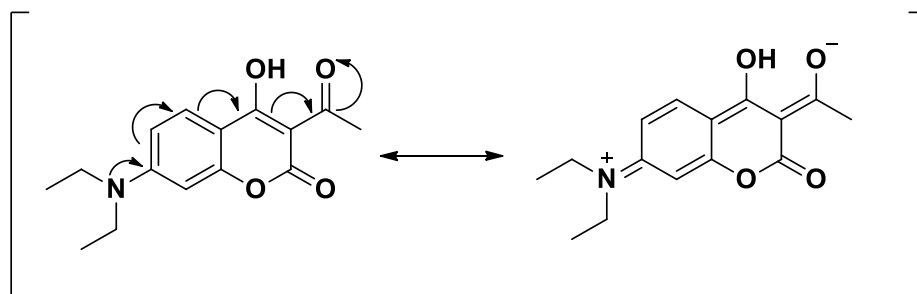


Figura 7. A) Híbrido cumarina-tiazol para tratar cáncer de mama, B) Híbrido cumarina-nucleobase para tratar cáncer gástrico.

1.4.2. Materiales fluorescentes

Uno de los mayores atractivos de estos compuestos son sus propiedades fotofísicas, como sus grandes desplazamientos de Stokes, altos rendimientos cuánticos y modificaciones en las regiones de absorción y emisión de acuerdo a los sustituyentes electrodonadores y electroattractores presentes en la molécula.²⁶ Los mejores resultados se obtienen cuando presentan diseños de tipo donador-aceptor (D- π -A) o *push-pull* (Esquema 11) en los que existe un grupo electrodonador de densidad electrónica y un electroattractor que reciba dicha densidad electrónica separados a través de un sistema π .²⁷



Esquema 11. Estructura de tipo donador-aceptor en un derivado de cumarina.

Las cumarinas han sido usadas como materiales fluorescentes en las siguientes áreas:

- **Sensibilización de lantánidos**

Guzmán²⁸ et al. en el año 2018 publica la síntesis, caracterización y estudio de propiedades fotofísicas de compuestos de coordinación de iones lantánidos con un ligante derivado de cumarina. En dicho estudio se comprueba que el ligante 3-acetil-4-hidroxycumarina actúa como una antena que sensibiliza las propiedades luminiscentes de los iones lantánidos (Figura 8).

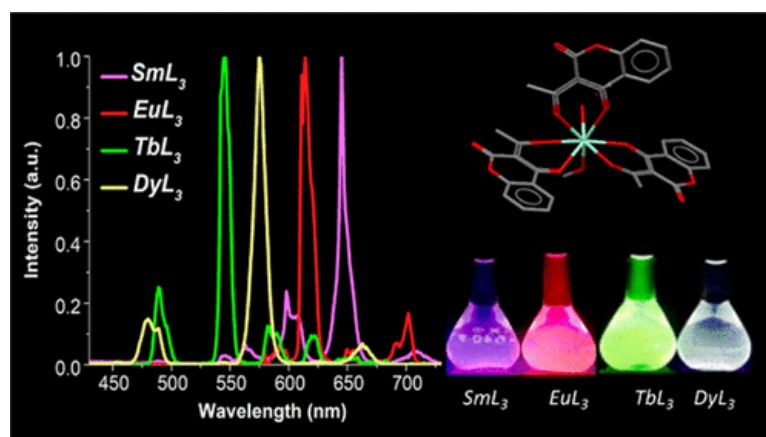


Figura 8. Compuestos de coordinación de iones lantánidos con un ligante derivado de cumarina.

El ligante sensibiliza al lantánido de acuerdo al siguiente proceso: una vez que la molécula ha sido excitada y se ha poblado el estado S_1 , ocurre una pérdida de energía a través del entrecruzamiento de sistemas para poblar el estado T_1 el cual transfiere su energía a algún estado excitado del lantánido que libera dicha energía en forma de luminiscencia (Figura 9).²⁹

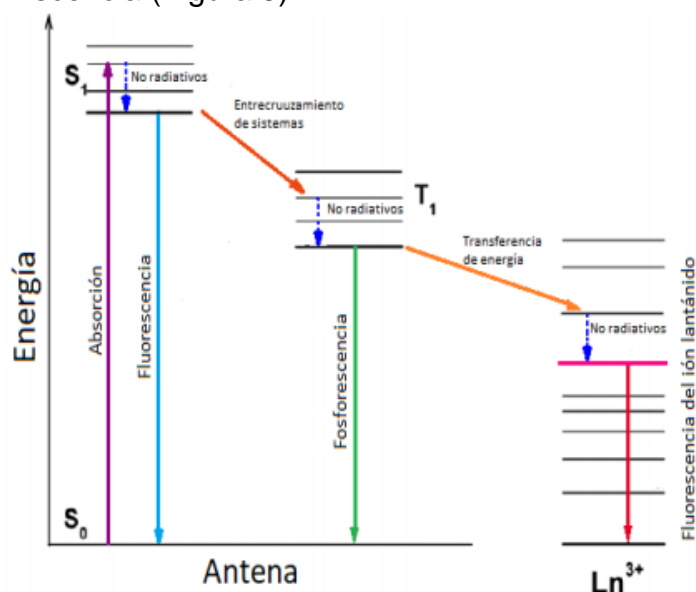


Figura 9. Diagrama de la transferencia de energía del ligante orgánica al lantánido.

- **Sensores de viscosidad**

Ordóñez³⁰ et al. reportaron en el año 2018 la síntesis de derivados cumarina-bodipy de los cuales la sonda mVP3 mostró ser capaz de monitorear pequeños cambios de viscosidad en células (Figura 10).

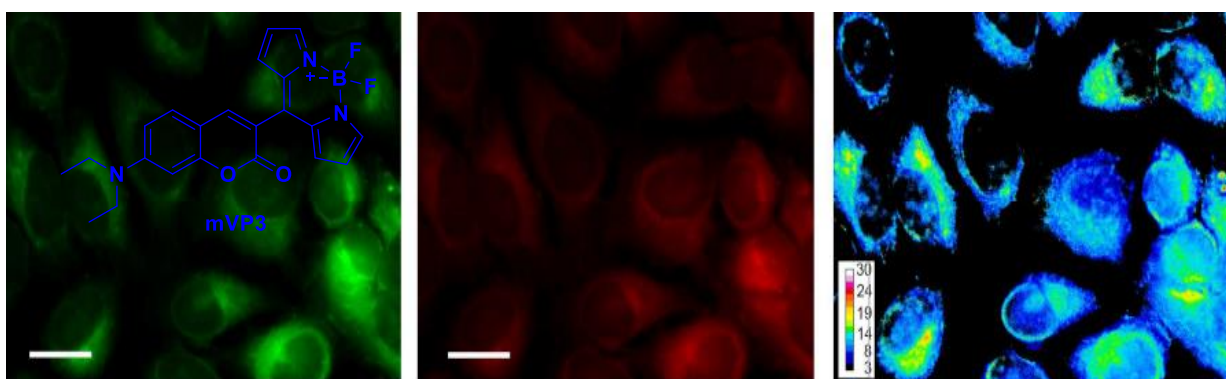


Figura 10. Células Hela que contienen al sensor bodipy-cumarina mVP3.

- **Sensores para la detección de iones metálicos**

Helal³¹ et al. reportaron la síntesis y el estudio de las propiedades fotofísicas de un sensor basado en cumarina-tiazol que fue capaz de detectar selectivamente iones Cu^{2+} en DMSO acuoso frente a otros metales alcalinos, alcalinotérreos y de transición (Figura 11).

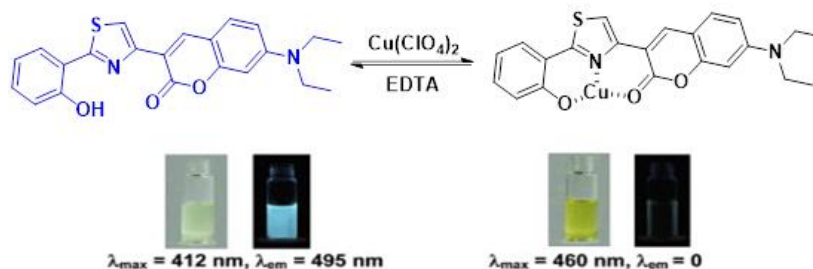


Figura 11. Sensor basado en cumarina-tiazol para la detección de Cu^{2+} .

1.5. 4-Hidroxicumarinas

La 4-hidroxi-2*H*-cromen-2-ona más conocida como 4-hidroxicumarina es un derivado de cumarina que presentan un grupo hidroxilo en la posición 4 (Figura 12). Estos compuestos resultan ser de sumo interés en el área de la síntesis orgánica ya que son intermediarios valiosos que permiten acceder a moléculas de mayor complejidad que forman parte de una gran cantidad de productos naturales como la noviobicina y la warfarina (Figura 13).³²

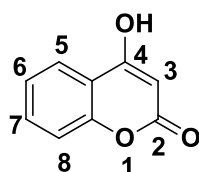


Figura 12. Estructura de la 4-hidroxi-2*H*-cromen-2-ona.

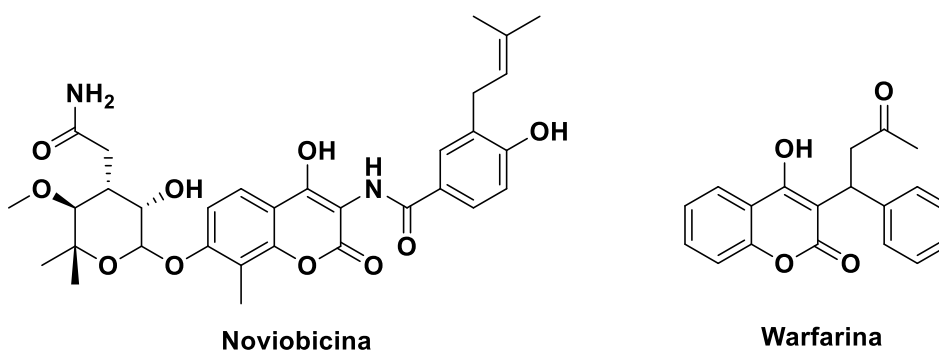
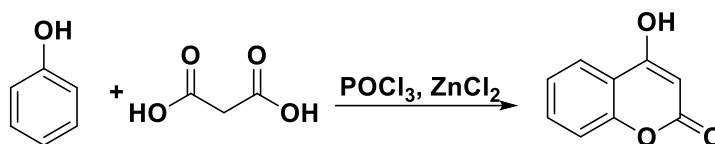


Figura 13. Productos naturales que presentan núcleos basados en 4-hidroxicumarina.

1.5.1. Síntesis

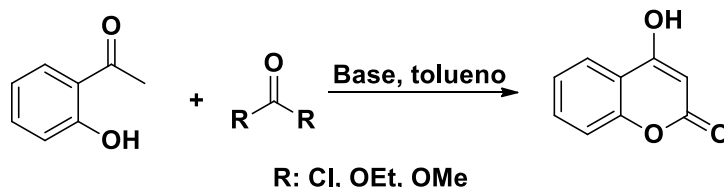
En la actualidad existen un gran número de metodologías empleadas para la obtención de 4-hidroxicumarinas. La mayoría de estas reacciones emplean hidroxiacetofenonas y fenoles como materias primas.

Una de las metodologías más empleadas es una variante de la reacción de von Pechamnn en la que fenoles reaccionan con ácido malónico en presencia de POCl_3 y ZnCl_2 para formar 4-hidroxicumarinas (Esquema 12).³³



Esquema 12. Síntesis de 4-hidroxicumarinas a través de fenol y ácido malónico.

Otro método bastante empleado es el tratamiento de hidroxiacetofenonas con agentes acilantes como fosgeno o carbonato de dimetilo para obtener 4-hidroxicumarinas (Esquema 13).^{34,35}



Esquema 13. Síntesis de 4-hidroxicumarinas empleando hidroxiacetofenonas y agentes acilantes.

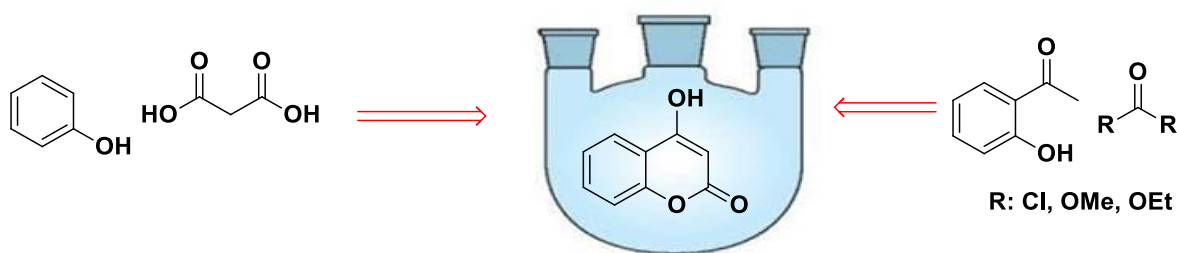


Figura 14. Métodos más empleados para la síntesis de 4-hidroxicumarinas.

2. Chalconas

2.1. Generalidades de las chalconas

Las chalconas son cetonas aromáticas insaturadas en las que los 2 anillos aromáticos se encuentran conectados a través de un sistema carbonílico α,β -insaturado (Figura 15).³⁶

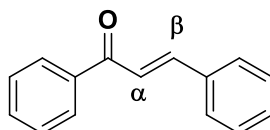


Figura 15. Estructura general de una chalcona.

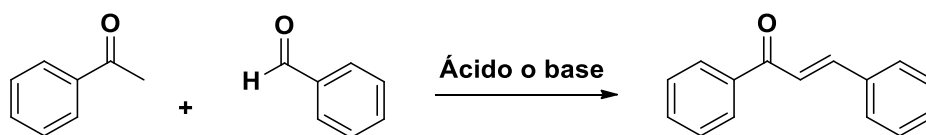
Esta familia de compuestos además de contar con propiedades biológicas importantes, son intermediarios clave en la síntesis de flavonoides e isoflavonoides los cuales son sumamente abundantes en la naturaleza.

2.2. Síntesis

Debido al gran impacto de las chalconas en varias áreas de estudio de la química se han tenido que desarrollar metodologías que permitan la síntesis de este tipo de compuestos. Dichas metodologías abarcan desde reacciones de condensación hasta reacciones de acoplamiento empleando metales de transición.

2.2.1. Claisen-Schmidt

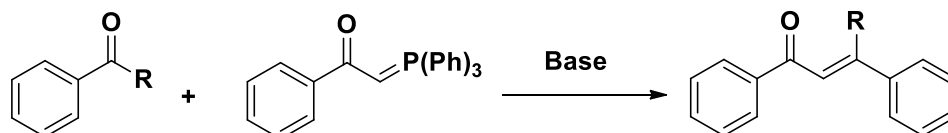
La condensación en disolventes polares entre un aldehído no enolizable y una cetona aromática en medio básico o ácido es conocida como la reacción de Claisen-Schmidt, la cual fue descrita por Rainer Ludwig Claisen y J. G. Schmidt. La formación de la chalcona se da a través de la formación del enol o enolato de la cetona que reacciona con el aldehído para formar el aldol correspondiente, el cual se deshidrata para generar el sistema carbonílico α,β -insaturado (Esquema 14).³⁷



Esquema 14. Reacción de Claisen-Schmidt.

2.2.2. Wittig

La reacción entre un aldehído o cetona y una sal de fosonio con metilenos activos, la cual fue descrita en el año de 1953 por Georg Wittig es conocida como la olefinación de Wittig.³⁸ Dicha reacción es un método adecuado para la construcción del sistema α,β -insaturado de la chalcona (Esquema 15). Debido a que la mayoría de protocolos involucran largos tiempos de calentamiento a reflujo en disolventes como tolueno o THF se han reportado modificaciones en las que se hace uso de radiación de microondas para disminuir los tiempos de reacción.³⁹

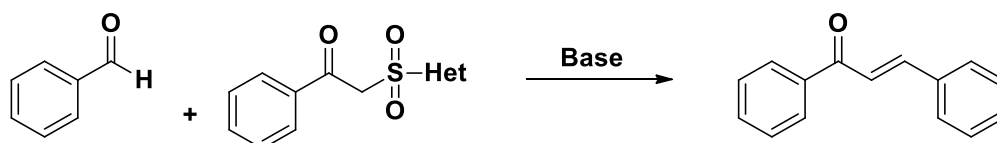


R: H, alquilo, arilo

Esquema 15. Reacción de olefinación de Wittig.

2.2.3. Julia-Kocienski

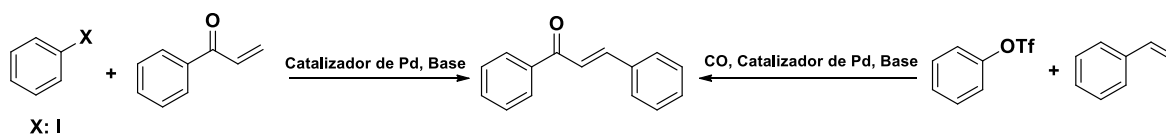
La síntesis de alquenos en un solo paso a partir de aldehídos o cetonas y heteroarilsulfonas en medio básico es conocida como la olefinación de Julia-Kocienski.⁴⁰ Se han hecho modificaciones a dicha reacción para poder obtener chalconas a partir de la heteroaril sulfonil feniletanona y aldehídos en medio básico (Esquema 16).⁴¹



Esquema 16. Reacción de olefinación de Julia-Kocienski.

2.2.4. Heck

El acoplamiento de Heck entre un haluro de arilo y una aril-vinilcetona en presencia de un catalizador de paladio es un método adecuado para la síntesis de chalconas.⁴² Una variante de esta reacción es el acoplamiento de triflatos de arilo, estireno, y monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio para obtener chalconas (Esquema 17).⁴³



Esquema 17. Reacción de acoplamiento de Heck.

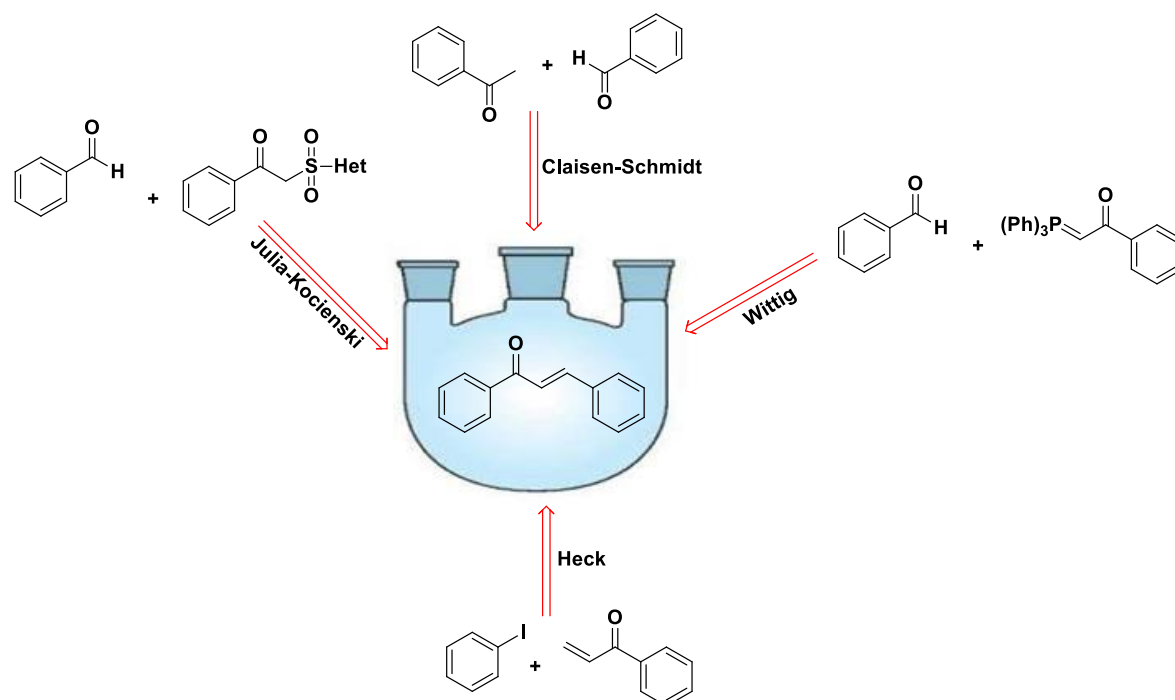
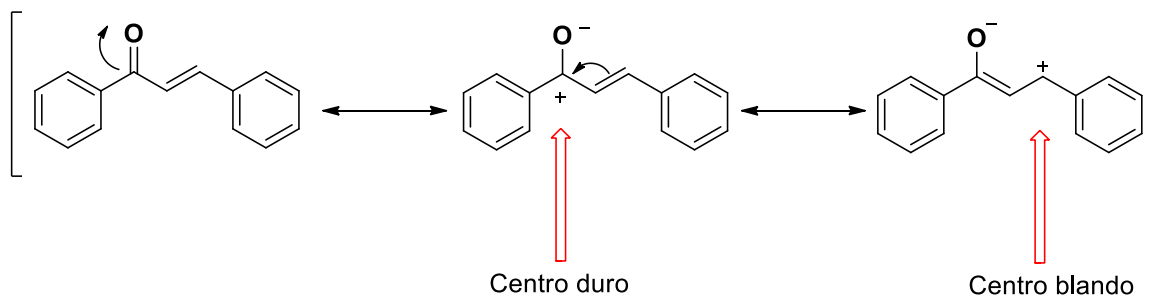


Figura 16. Métodos más empleados para la síntesis de chalconas.

2.3. Reactividad

Los compuestos carbonílicos α,β -insaturados como las chalconas presentan carácter electrofílico en el carbonilo y en el carbono de la posición β . Dichos centros electrofílicos pueden ser clasificados como duros o blandos de acuerdo a la teoría de Pearson⁴⁴, siendo el carbono β el centro blando y el carbono del carbonilo el centro duro (Esquema 18).



Esquema 18. Centros electrofílicos de la chalcona.

Las reacciones que involucran ataques al carbonilo son conocidas como adiciones 1,2, mientras que las que involucran al carbono β son conocidas como adiciones 1,4 (adiciones conjugadas). Un ejemplo de adición 1,4 es la reacción entre aniones

estabilizados y el carbono β , dicha reacción es conocida como la adición de Michael (Esquema 19), la cual ha demostrado ser un excelente método para la formación de enlaces carbono-carbono.⁴⁵



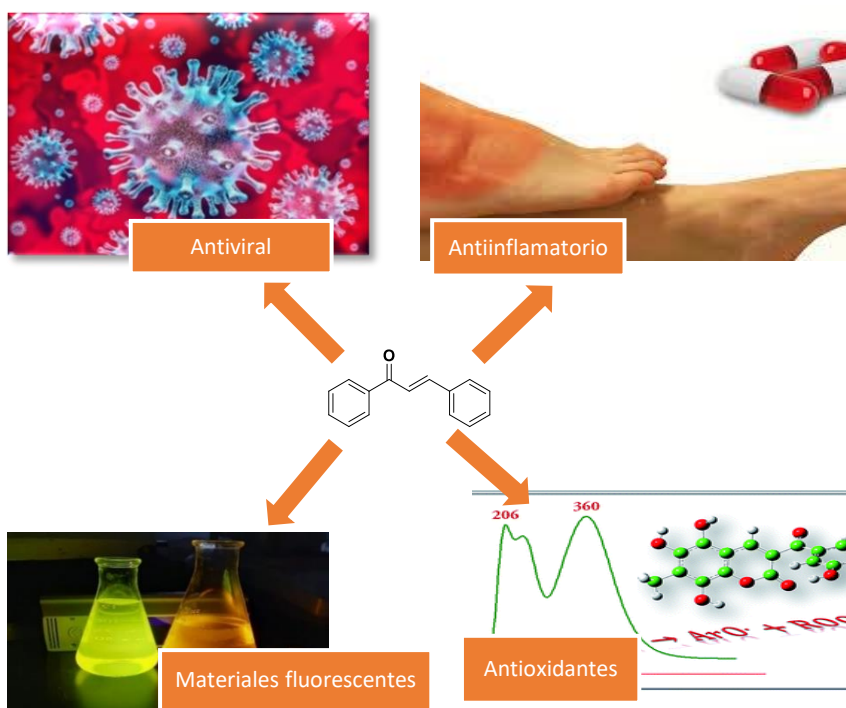
EWG: CO-alquilo, CO-arilo, CO₂-alquilo, CN, CHO, NO₂, CONR₂

Esquema 19. Reacción de Michael.

Las chalconas han demostrado ser intermediarios valiosos en el área de la química orgánica heterocíclica ya que a través de ellas se puede acceder a un gran número de heterociclos como piridinas,⁴⁶ pirazoles,⁴⁷ triazoles,⁴⁸ pirimidinas⁴⁹ e isoxazoles.⁵⁰

2.4. Aplicaciones

Las chalconas han demostrado ser moléculas sumamente útiles en el área farmacéutica ya que han demostrado tener actividad antiviral,⁵¹ antioxidante,⁵² y antiinflamatoria (Esquema 20).⁵³ En los últimos años, las chalconas han sido objeto de estudio en el área de materiales fluorescentes debido a sus posibles aplicaciones.



Esquema 20. Áreas de aplicación de las chalconas.

2.4.1. Propiedades Farmacéuticas

- **Antiviral**

Hideo⁵¹ et al. reportó la síntesis de la 4'-etoxi-2'-hidroxi-4,6''-dimetoxichalcona (Ro 09-0410) que en concentraciones de aproximadamente 3 µg/ml mostró tener una alta y específica actividad contra 46 de 53 tipos distintos de rinovirus (Figura 17).

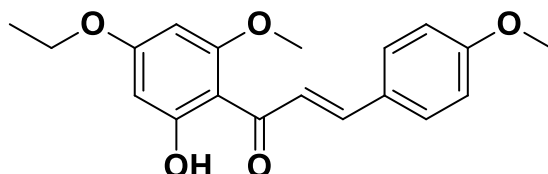


Figura 17. Estructura de la molécula Ro 09-0410 que presenta actividad antiviral.

- **Antioxidante**

Giuseppina⁵² et al. comprobó la actividad antioxidante de la 3'-(3-metil-2-butenil)-4'-O-β-D-glucopiranosil-4,2'-dihidroxichalcona que fue aislada de la corteza de plantas de la familia *Maclura tinctoria* (Figura 18).

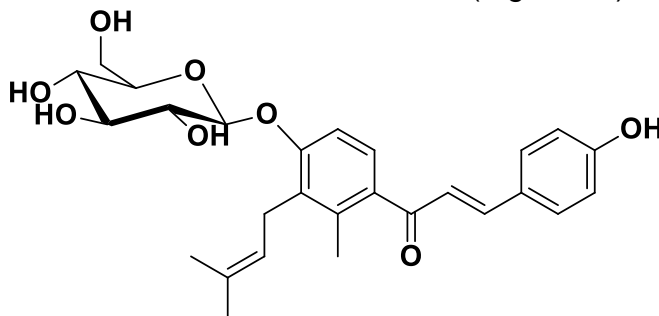


Figura 18. Estructura del glicósido-chalcona aislado de plantas de la familia *Maclura tinctoria* que presenta actividad antioxidante.

- **Antiinflamatoria**

Shizuka⁵³ et al. demostró que la chalcona de la naringenina presenta propiedades antiinflamatorias que permiten evitar la inflamación de tejido adiposo (Figura 19).

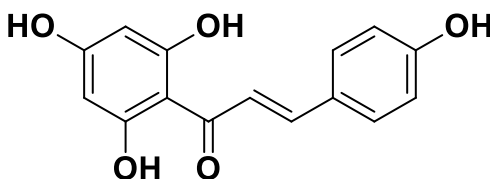


Figura 19. Estructura de la chalcona de la naringenina que presenta actividad antiinflamatoria.

2.4.2. Materiales fluorescentes

Los materiales fluorescentes basados en chalconas han sido objeto de gran estudio debido a su aplicación como pigmentos,⁵⁴ celdas solares,⁴⁵ marcadores biológicos,⁵⁵ OLEDs y varios más.⁵⁶

Derivados de chalcona han mostrado tener propiedades fluorescentes, sin embargo, estas moléculas resultan ser poco emisivas en disolución, lo cual es consecuencia de la fotoisomerización del enlace doble carbono-carbono que favorece la pérdida de energía por medios no radiativos. Se ha demostrado que se pueden tener chalconas que presenten altos rendimientos cuánticos en disolución si el enlace doble presenta una estructura rígida (Figura 20).⁵⁷

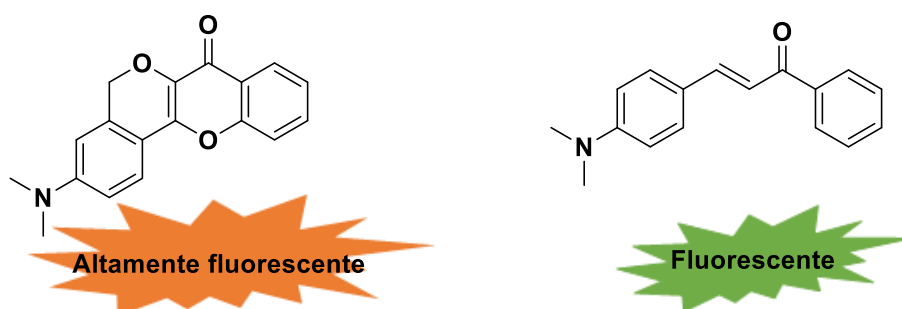


Figura 20. Ejemplos de chalconas que presentan restricción y libre rotación sobre el enlace doble.

Para poder obtener chalconas emisivas se ha optado por sintetizar chalconas con un diseño de tipo donador-aceptor (Figura 20) de tipo D- π -A- π -D, dicho diseño consiste en la introducción de grupos electrodonadores en las posiciones *para* de los anillos aromáticos.⁵⁸ Estos diseños han demostrado tener éxito, obteniéndose así chalconas con buenos rendimientos cuánticos de fluorescencia y grandes desplazamientos de Stokes.

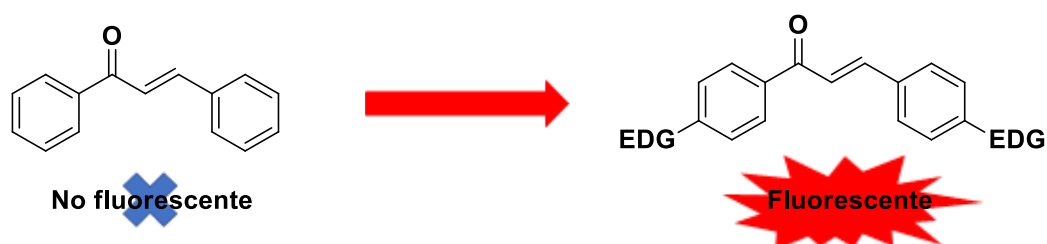


Figura 21. Chalconas con una estructura de tipo donador-aceptor.

Distintos derivados de chalcona han demostrado ser útiles como materiales fluorescentes en los campos de:

- **Sensores fluorescentes de viscosidad**

Manali⁵⁹ et al. han reportado la síntesis y estudio de las propiedades fotofísicas de derivados de chalconas cumarina-carbazol de tipo D- π -A- π -D y D- π -A- π así como de sus correspondientes complejos de Boro. Se observó que la introducción de un grupo electrodonador y la subsecuente coordinación con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ tuvieron como consecuencia desplazamientos batocrómicos y emisiones en la zona del rojo. A través de modificaciones en la viscosidad del medio se mostró que la molécula 8 tiene potencial aplicación como sensor de viscosidad ya que existe una restricción de rotaciones intermoleculares que causa una mejora en las propiedades emisivas (Figura 22).



Figura 22. Sensores de viscosidad cumarina-carbazol.

- **OLEDs**

Desde el primer reporte de OLEDs se han tratado de modificar sus propiedades para tener una mejor eficiencia y estabilidad. Gang⁴⁷ et al. reporta la síntesis de chalconas basadas en pireno y distintos heterociclos como furano, tiofeno y piridina que de acuerdo con sus propiedades redox son candidatas para su uso en OLEDs (Figura 23).

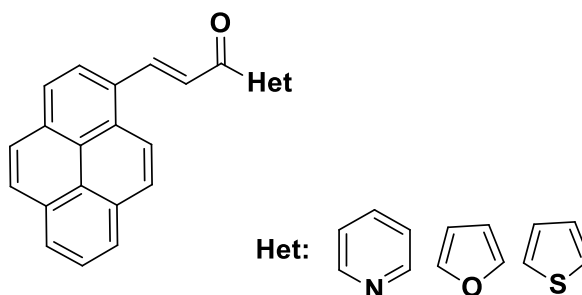


Figura 23. OLEDs basados en una chalcona de pireno y distintos heterociclos.

- **Materiales con propiedades ópticas no lineales**

Los materiales orgánicos con propiedades ópticas no lineales han demostrado tener aplicación en las áreas de sensores ópticos, circuitos ópticos para telecomunicaciones. Yogesh⁶⁰ et al. han reportado la síntesis de chalconas de tipo cumarina-trifenilamina y sus respectivos complejos de boro (Figura 24).

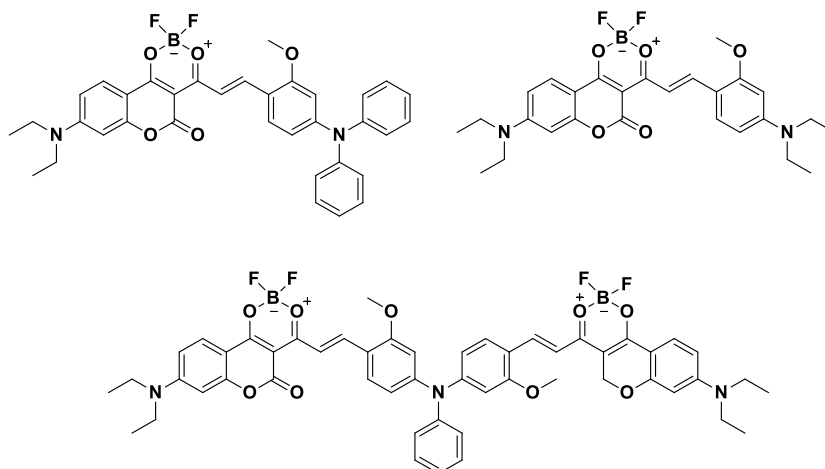
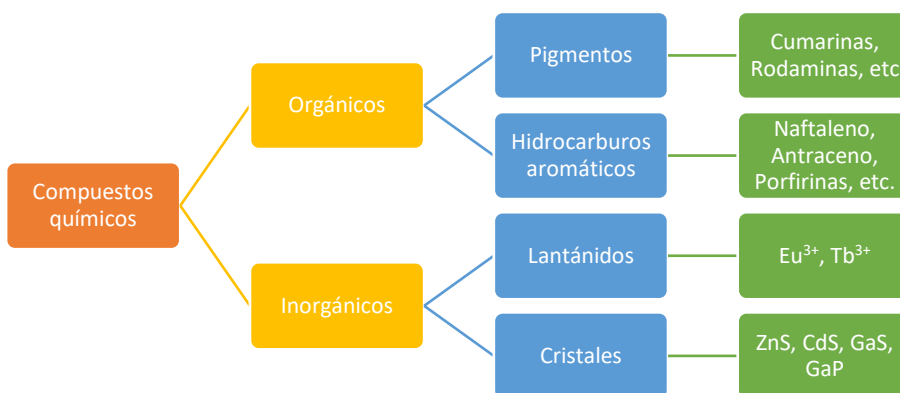


Figura 24. Chalconas trifenilamina-cumarina con propiedades ópticas no lineales.

3. Conceptos fotofísicos

3.1. Luminiscencia

La palabra luminiscencia es un concepto que fue introducido en el año de 1888 por Eilhardt Wiedemann. Esta palabra tiene su origen en el latín *lumen* que significa luz. La luminiscencia está definida como la emisión espontánea de radiación a partir de una especie excitada electrónicamente. Existen varios tipos de luminiscencia de acuerdo con la forma en la que la especie sea excitada, por ejemplo, fotoluminiscencia (por radiación electromagnética), electroluminiscencia (por campos eléctricos), radioluminiscencia (por radiación ionizante), etc. Este fenómeno está presente en una gran variedad de compuestos químicos (Esquema 21).



Esquema 21. Tipos de compuestos químicos en los que el fenómeno de luminiscencia está presente.

3.2. Desactivación física de estados excitados

Todos los procesos fotofísicos y fotoquímicos son iniciados por la absorción de radiación ultravioleta o UV, este tipo de radiación electromagnética causa la promoción de electrones que se encuentren en estados de baja energía y los promueve a niveles de mayor energía, produciendo un estado electrónico excitado (Figura 25).

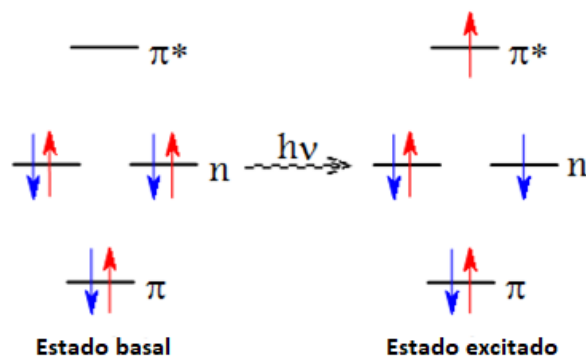


Figura 25. Formación del estado excitado a partir de la excitación del estado basal.

En una molécula, el conjunto de átomos que son capaces de absorber la luz son conocidos como cromóforos, estos grupos son los responsables del color. Uno de los cromóforos más conocidos en la química orgánica es la cumarina (Figura 26).

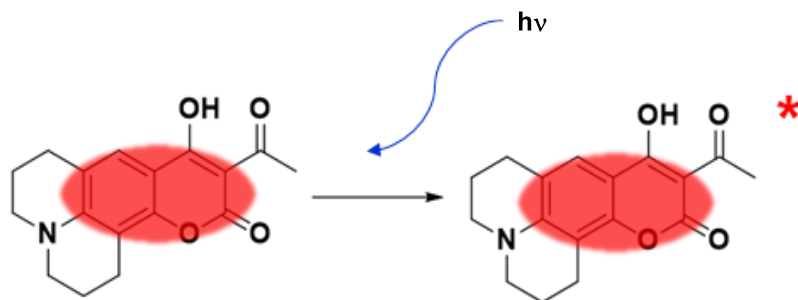
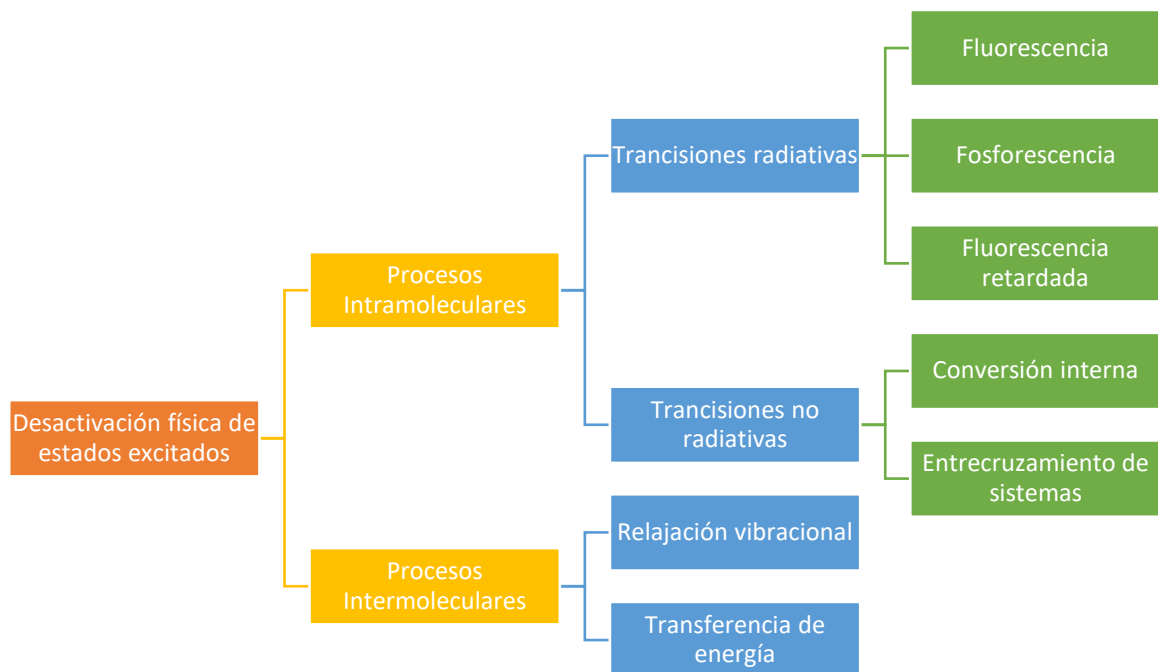


Figura 26. Cumarina como un importante grupo cromóforo.

Dichos estados electrónicos excitados al tener un exceso de energía no son estables, por lo que presentan tiempos de vida muy cortos. La pérdida del exceso de energía para que se pueda poblar nuevamente el estado basal ocurre mediante procesos físicos de desactivación (Esquema 22).



Esquema 22. Procesos físicos mediante los cuales el estado excitado se desactiva.

Los procesos intramoleculares son aquellos en los cuales la desactivación del estado excitado por transiciones radiativas o no radiativas depende de sólo una molécula por lo que siguen cinéticas de primer orden. Mientras que en los procesos intermoleculares ocurre la desactivación del estado excitado de una molécula por efecto de otra molécula, apagamiento (*quenching*).

El diagrama de Jablonski (Figura 27) es una herramienta que permite visualizar de manera gráfica el proceso de excitación de una molécula orgánica y los procesos físicos mediante los cuales el estado excitado se desactiva por medios radiativos o no radiativos. En este diagrama se muestran los diferentes niveles singulete y triplete con sus correspondientes niveles vibracionales.

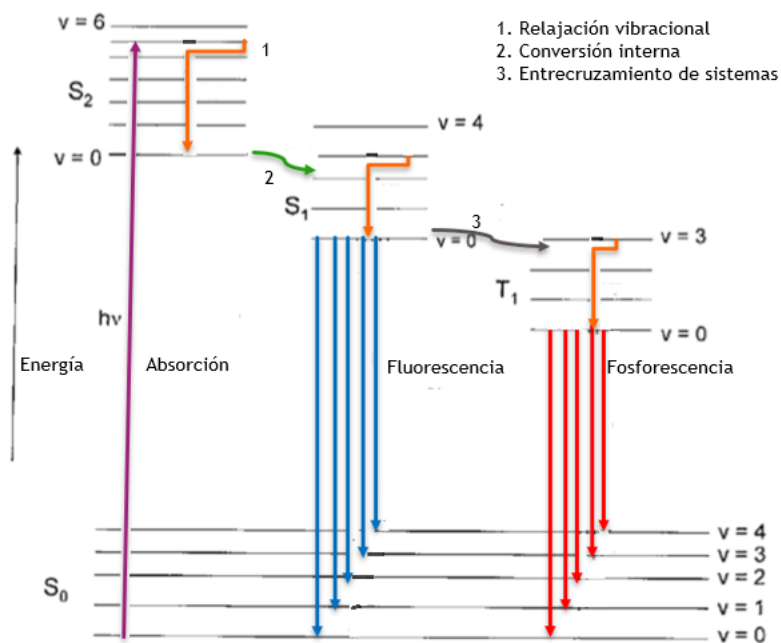


Figura 27. Diagrama de Jablonski.

De acuerdo con el diagrama de Jablonski, el fenómeno de luminiscencia se describe de la siguiente manera:

1. La molécula orgánica que se encuentra en el estado basal $S_{0(v=0)}$ absorbe un fotón de una determinada energía causando que se pueble un estado vibracional excitado de S_1 o S_2 . Este fenómeno ocurre en un tiempo de 10^{-15} s.
2. Una vez poblado el estado excitado $S_{2(v=n)}$ este se relaja vibracionalmente a $S_{2(v=0)}$. Esta transición entre niveles vibracionales tiene como consecuencia una pérdida de energía que generalmente se manifiesta en forma de calor. Dicho proceso de relajación ocurre en un intervalo de tiempo de 10^{-12} - 10^{-10} s.
3. Mediante un proceso no radiativo conocido como conversión interna ocurre una relajación entre los estados vibracionales isoenergéticos de los estados S_2 y S_1 , posteriormente por relajación vibracional se puebla el estado $S_{1(v=0)}$.
4. Una vez poblado el estado $S_{1(v=0)}$, ocurre una competencia entre distintos procesos, los cuales son:
 - i) El proceso radiativo en el que ocurre una transición entre el estado vibracional de menor energía del estado excitado ($S_{1(v=0)}$) y algún estado vibracional del estado basal (S_0) es conocido como fluorescencia, este fenómeno es caracterizado por transiciones entre estados de misma multiplicidad y por el intervalo de vida del estado excitado que oscila entre 10^{-10} - 10^{-7} s.

- ii) Un proceso no radiativo conocido como entrecruzamiento de sistemas que consiste en una transición prohibida entre dos estados isoenergéticos de distinta multiplicidad, generalmente de un singlete a un triplete. Una vez poblado el estado triplete ocurre una transición desde el estado vibracional de menor energía del estado triplete $T_{1(v=0)}$ y algún estado vibracional del estado basal (S_0), este fenómeno es conocido como fosforescencia. La fosforescencia es caracterizada por el tiempo de vida del estado excitado T_1 que oscila entre 10^{-6} – 10 segundos y por el tipo de transición que da origen a la emisión de fotones ya que se trata de una transición prohibida por espín.

4. Emisión en el estado agregado

4.1. ACQ

El estudio clásico de las propiedades fotofísicas de compuestos orgánicos luminiscentes, así como la determinación de parámetros como rendimiento cuántico, tiempo de vida del estado excitado, generalmente se realiza con disoluciones diluidas. Estas condiciones de estudio son debido a que en disoluciones concentradas se favorece la formación de agregados conocidos como excímeros, en los que las interacciones de tipo π - π favorecen pérdidas de energía por medios no radiativos, este fenómeno es conocido como ACQ.⁶¹

Un ejemplo de ACQ es la *N,N*-d ciclohexil-1,7-dibromo-3,4,9,10-perilenta-carboximidina(DDPD).⁶² Dicho compuesto es sumamente emisoro en THF, sin embargo, esta emisión se ve drásticamente disminuida conforme el porcentaje de agua en la disolución va aumentando ya que la inmiscibilidad del DDPD en agua tiene como consecuencia la formación de agregados en los que la estructura de tipo disco del perileno causan una extinción completa de la fluorescencia (Figura 28).

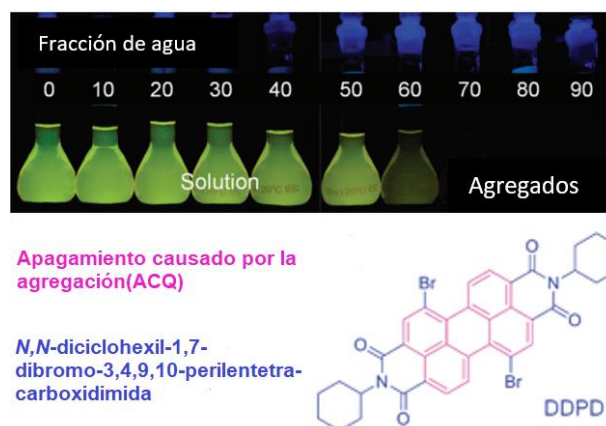


Figura 28. Comportamiento ACQ de DDPD.

Ya que la gran mayoría de los compuestos orgánicos fluorescentes contienen anillos aromáticos, el fenómeno ACQ se encuentra presente. Esto ha tenido un impacto negativo en las aplicaciones que este tipo de compuestos pueden presentar. Un ejemplo está en el área de los OLEDs,⁶³ en este tipo de dispositivos se requiere que el compuesto fluorescente sea depositado en películas delgadas del sólido.

En el estado sólido se tiene un máximo de concentración debido a la ausencia de disolvente por lo que el efecto ACQ es más pronunciado (Figura 29).

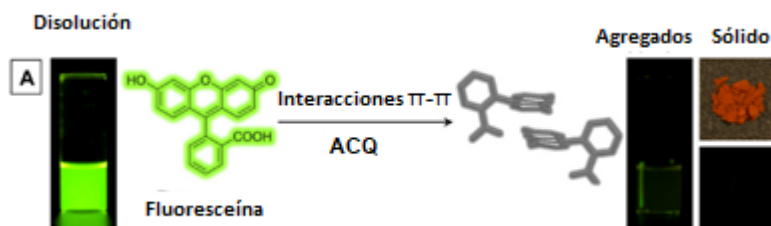


Figura 29. Extinción de la fluorescencia en el estado sólido debido al ACQ.

4.2. AIE

En el año 2001, Ben Zho Lang reportó que el hexafenilsilol (HPS) es un compuesto que no presentan fluorescencia cuando se encontraba diluido, sin embargo, presentaba una intensa emisión cuando se inducía la formación de agregados o cuando se deposita en películas delgadas del sólido (Figura 30). Su comportamiento no emisor en disoluciones diluidas se atribuye a la pérdida de energía por medios no radiativos debido a la libre rotación que presentan los grupos fenilos.

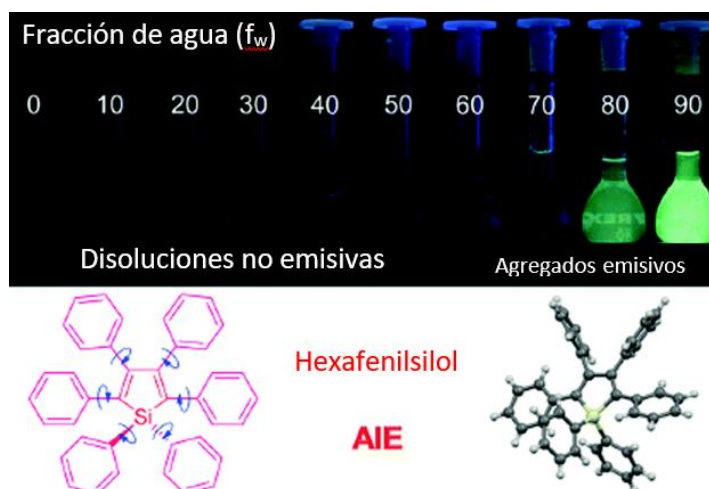


Figura 30. Comportamiento emisor del HPS en agregados y diluido.

A diferencia de otras moléculas fluorescentes el HPS no presenta una estructura de tipo disco, sino una de tipo hélice que impide las interacciones de tipo π - π en el estado

agregado, las rotaciones intramoleculares de los grupos fenilos se encuentran restringidas debido al impedimento estérico (Figura 31). Estos 2 hechos tienen como resultado el comportamiento emisor del HPS en el estado agregado. Este fenómeno es conocido como AIE (*Agregated induced emission*).

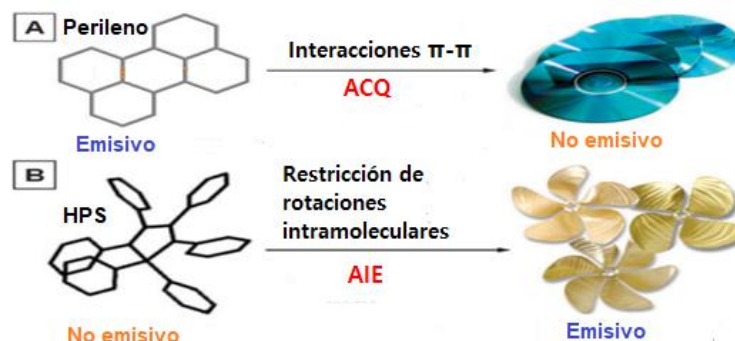


Figura 31. A) Formación de agregados de tipos disco en el perileno. B) Emisión inducida por agregados a causa de la estructura de tipo hélice del Hexafenilsilol (HPS).

Los siloles no son la única clase de compuestos orgánicos que son capaces de presentar propiedades AIE. Existen reportes de moléculas basadas en tetrafeniletano (TPE),⁶⁴ polienos lineales que presenten grupos voluminosos⁶⁵ y derivados del 1,2,3,8,8a-pentafenil-8,8a-dihidrocilopenta[a]indeno (Figura 32).⁶⁶

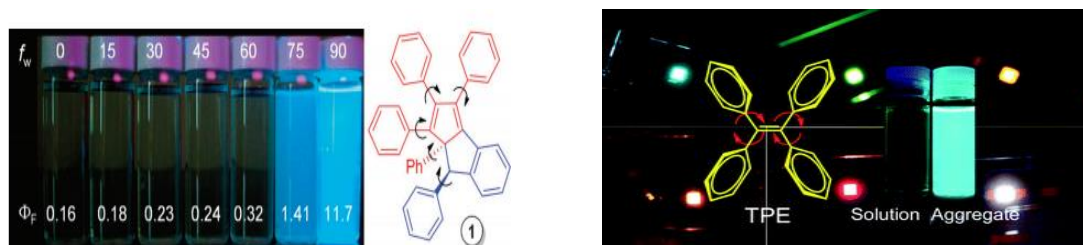


Figura 32. a) 1,2,3,8,8a-pentafenil-8,8a-dihidrocilopenta[a]indeno; b) Tetrafeniletano.

Debido a que este tipo de compuestos no presentan una estructura de tipo donador-aceptor tienden a emitir en la región del azul. Por lo que para poder obtener materiales AIE con desplazamientos al rojo se hace uso de moléculas que contengan heteroátomos en su estructura. Una molécula bastante usada en esta área es la trifetilamina, la cual, a pesar de que por sí sola no presenta propiedades AIE su estructura de tipo hélice la convierte en un bloque de construcción para materiales AIE (Figura 33).⁶⁷

Se ha mostrado la existencia de sistemas AIE con trifetilamina de tipo donador-aceptor en las que las moléculas emiten en la región del verde y rojo.⁶⁸

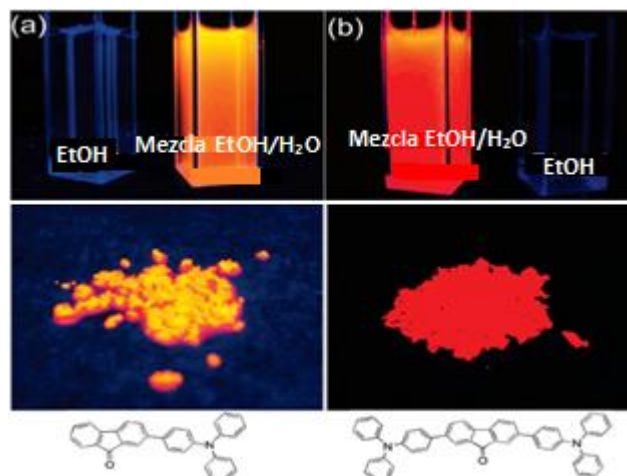


Figura 33. Fluoróforos AIE de tipo donador-aceptor con trifenilamina.

4.3. Aplicaciones

- **Sensores para la detección de biotioles**

Zhao⁶⁹ et al. reporta la síntesis de derivados de tetrafeniletano y piridina conectados a través de un sistema carbonílico α,β -insaturado que funcionan como pruebas fluorescentes para la detección selectiva de homocisteína, la cual es un indicador de enfermedades cardiovasculares (Figura 34).

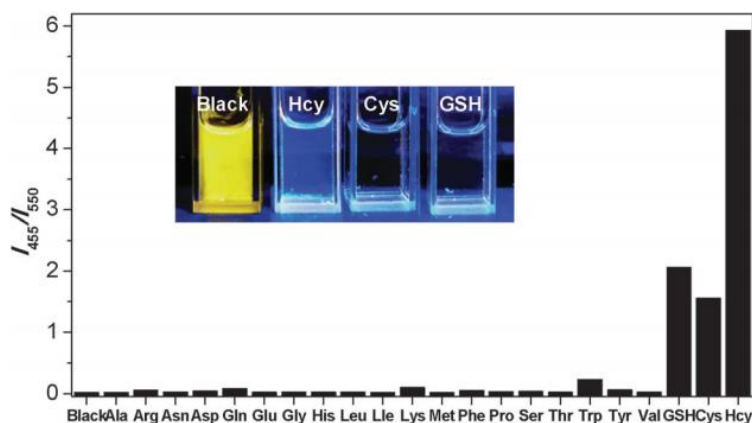


Figura 34. Relación de emisión del derivado tetrafeniletano-piridina en presencia de varios aminoácidos.

- **Sensores para la detección de explosivos en medio acuoso**

Hongtao⁷⁰ et al. reporta la síntesis de materiales AIE basados en trifenilamina que funcionan como sensores para la detección de compuestos nitro aromáticos que son los componentes principales de explosivos. Las moléculas sintetizadas mostraron tener una gran selectividad frente al ácido pícrico (Figura 35).

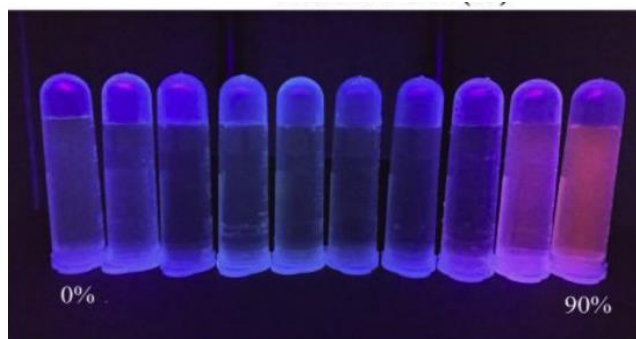


Figura 35. Emisión del derivado de trifenílamina en presencia de distintas cantidades de agua.

II. OBJETIVO

Sintetizar una familia de chalconas tipo cumarina-trifenilamina altamente conjugadas con un diseño tipo D- π -A- π -D y D- π -A- π (Figura 36). Esto con el propósito de comprobar si la incorporación de trifenilamina puede conllevar a la formación de materiales de tipo AIE que presenten emisión en el estado sólido y en forma de agregados.

Para poder alcanzar este objetivo se propusieron los siguientes objetivos particulares:

- Realizar la síntesis de 3 chalconas cumarina-trifenilamina que presentan sustituyentes amino en la posición 7 de la cumarina.
- Caracterizar todos los intermediarios con base a sus propiedades espectroscópicas, a través de la obtención de sus espectros de IR y RMN de ^1H y ^{13}C .
- Realizar el estudio de las propiedades fotofísicas. UV-Vis y emisión, en varios disolventes de distinta polaridad.

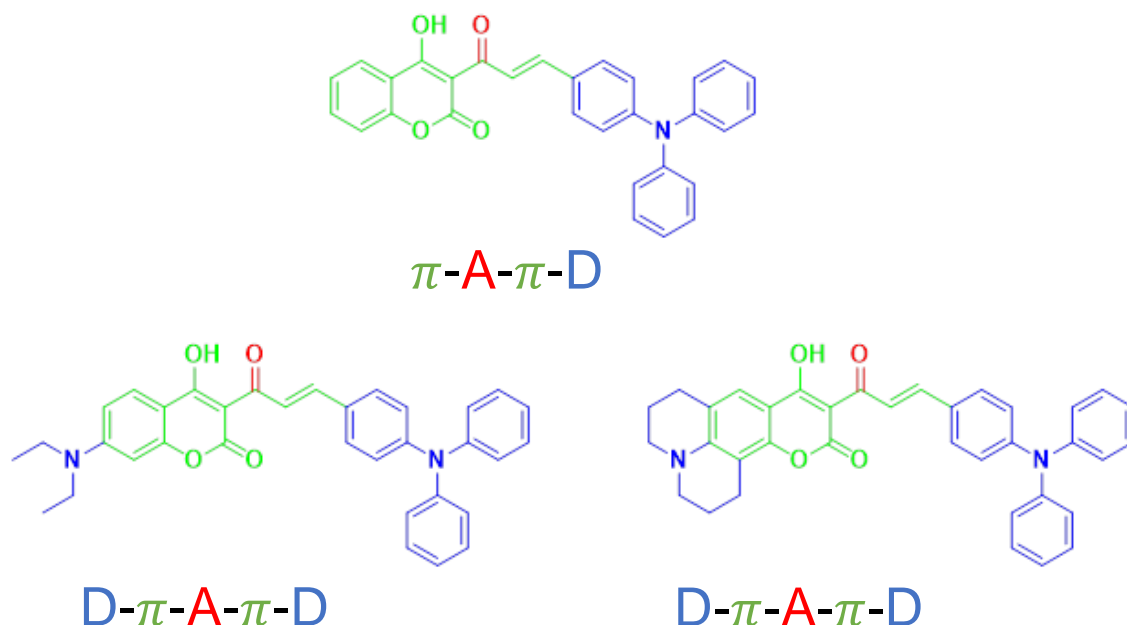
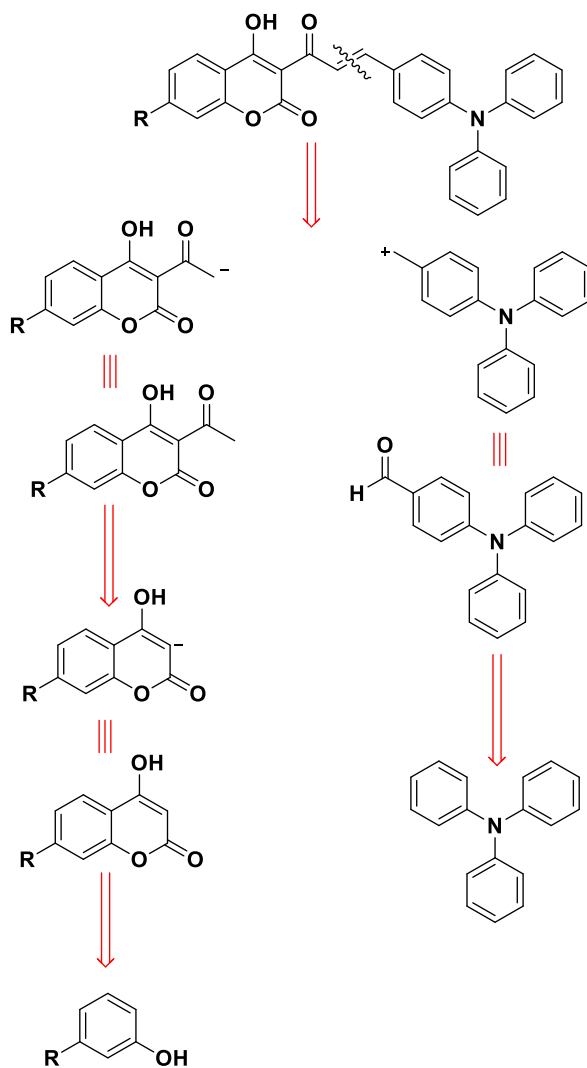


Figura 36. Familia de chalconas a sintetizar.

III. METODOLOGÍA

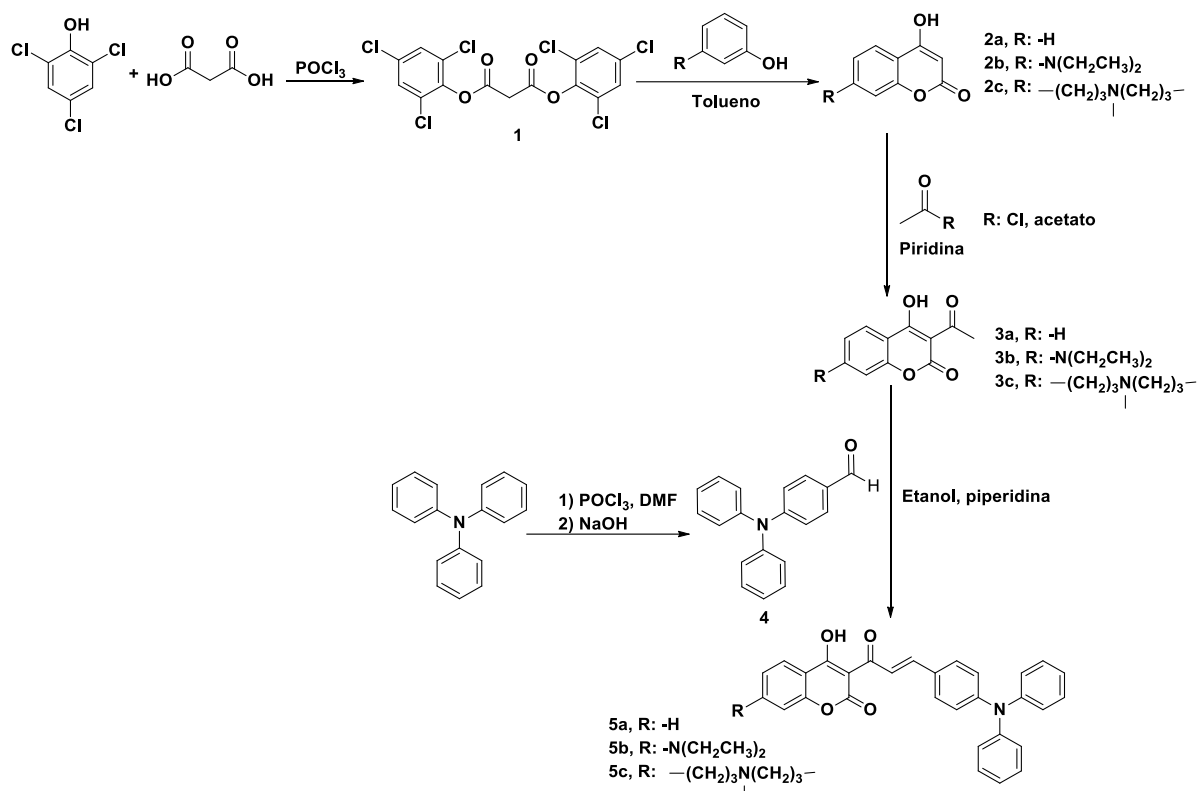
Se planteo el diseño de tres chalconas tipo cumarina-trifenilamina que presenten una estructura conjugada de tipo D- π -A- π -D y π -A- π -D que generasen compuestos altamente emisivos en disolución, en el estado agregado y en el estado sólido. El uso de grupos amino en la posición 7 de la cumarina se hizo con el fin de que los compuestos obtenidos presentaran una mayor transferencia de carga para mejorar las propiedades fluorescentes. Se propuso el uso de la trifenilamina, ya que es un excelente bloque de construcción para la formación de materiales tipo AIE.

El método más accesible y empleado para la formación de chalconas es la condensación de Claisen-Schmidt, por lo que para generar las moléculas desaseadas se necesita de la cetona y el aldehído adecuados. La aproximación sintética fue la siguiente (Esquema 23).



Esquema 23. Análisis retrosintético propuesto para la obtención de las moléculas objetivo.

Con base en el análisis retrosintético propuesto y con la literatura, se siguió la siguiente ruta de síntesis (Esquema 24).



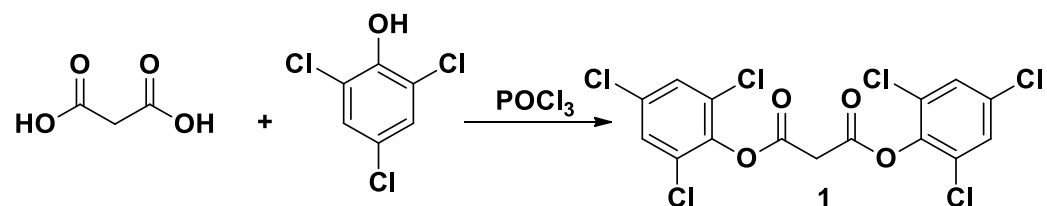
Esquema 24. Ruta sintética planteada para la síntesis de las moléculas objetivo **5a-c**.

IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

1. Síntesis

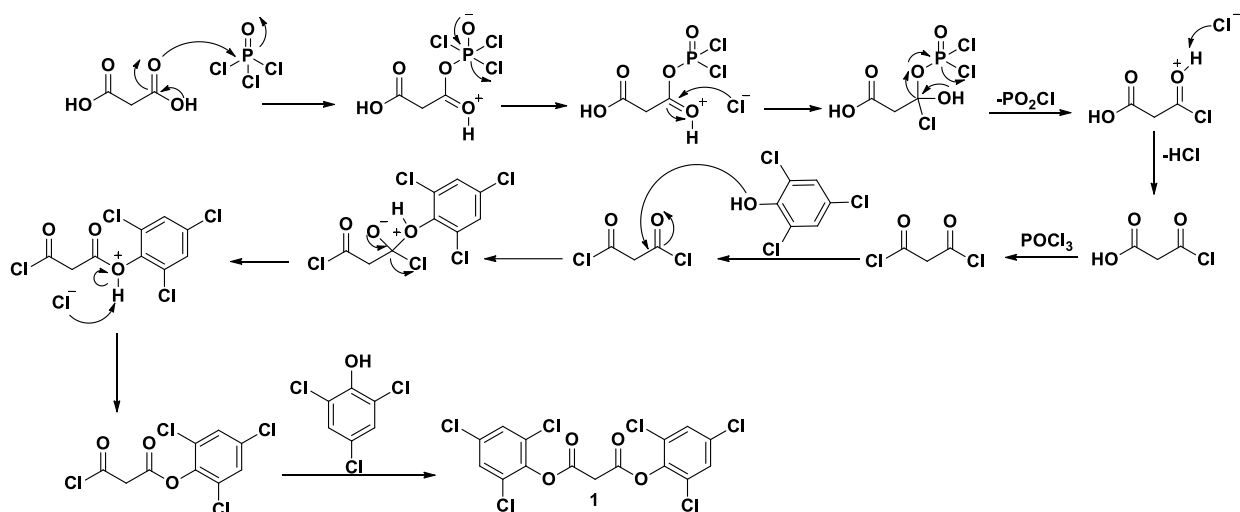
El diseño de las moléculas sintetizadas consiste en una familia de chalconas cumarina-trifenilamina que presentan distintos sustituyentes en la posición 7 de la cumarina. El derivado 5a no presenta sustituyentes mientras que 5b y 5c presentan grupos amino como dietilamino y una amina bicíclica. A continuación, se discuten los resultados obtenidos en la síntesis de los compuestos finales, así como de todos los intermediarios.

Se obtuvo el intermediario **1** con buenos rendimientos a través de una reacción de sustitución nucleofílica sobre el grupo acilo entre el 2,4,6-triclorofenol y el ácido malónico en presencia de POCl_3 (Esquema 25).



Esquema 25. Reacción de obtención del intermediario **1**.

La reacción procede vía la formación *in situ* del cloruro de ácido seguido de una reacción de esterificación, en el esquema 26 se detalla el mecanismo de reacción propuesto.



Esquema 26. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de **1**.

Para confirmar la presencia del compuesto **1** se obtuvieron los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C . En el espectro de RMN- ^1H (Figura 37) se puede apreciar en 4.04 ppm un

singulete que corresponde a los hidrógenos alifáticos que se encuentran en posición α al grupo carbonilo, el elevado desplazamiento químico que presentan es debido a la desprotección que ejercen los 2 grupos carbonilo. Finalmente, se observa únicamente un singulete en 7.39 ppm que corresponde a los hidrógenos aromáticos. La aparición de una única señal aromática es consecuencia de la alta simetría de la molécula. En el espectro de ^{13}C se puede apreciar la señal correspondiente al éster en 161.4 ppm, así como las señales de los carbonos aromáticos pertenecientes al fenol en un intervalo de 128.7-142.4 ppm (Figura 38).

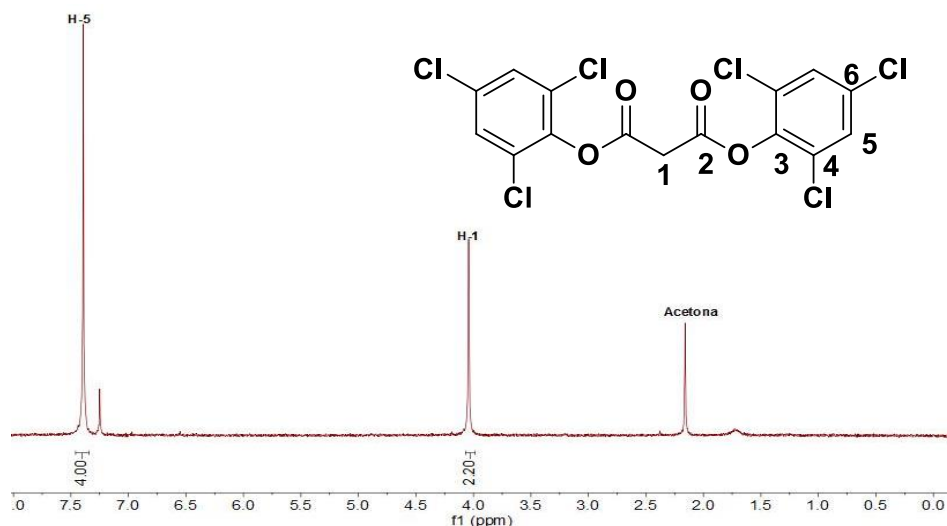


Figura 37. Espectro de RMN- ^1H a 90 MHz en CDCl_3 del compuesto **1**.

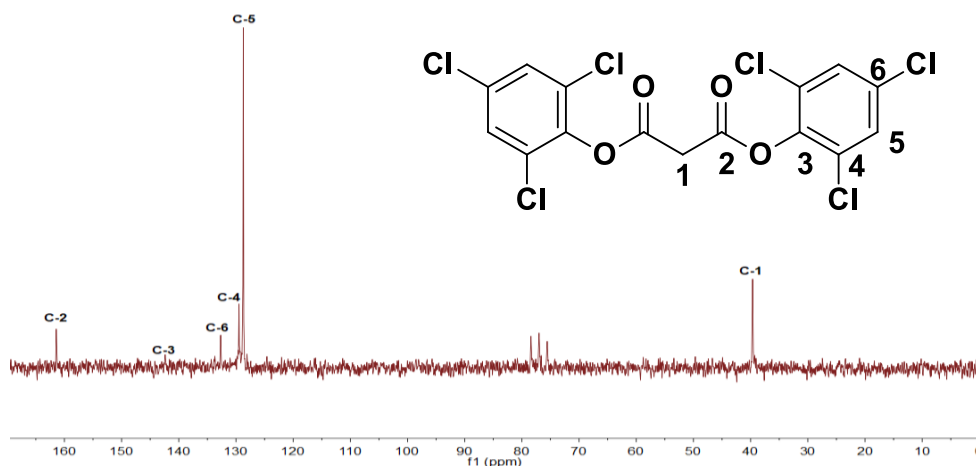
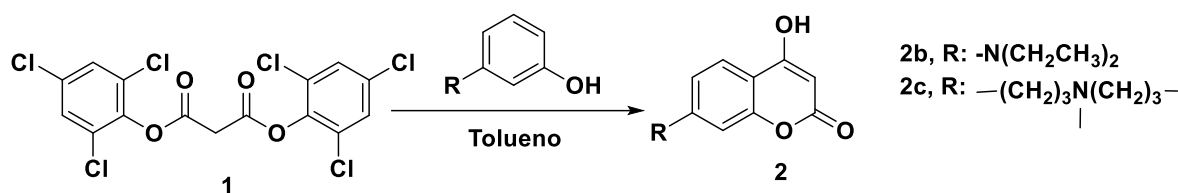


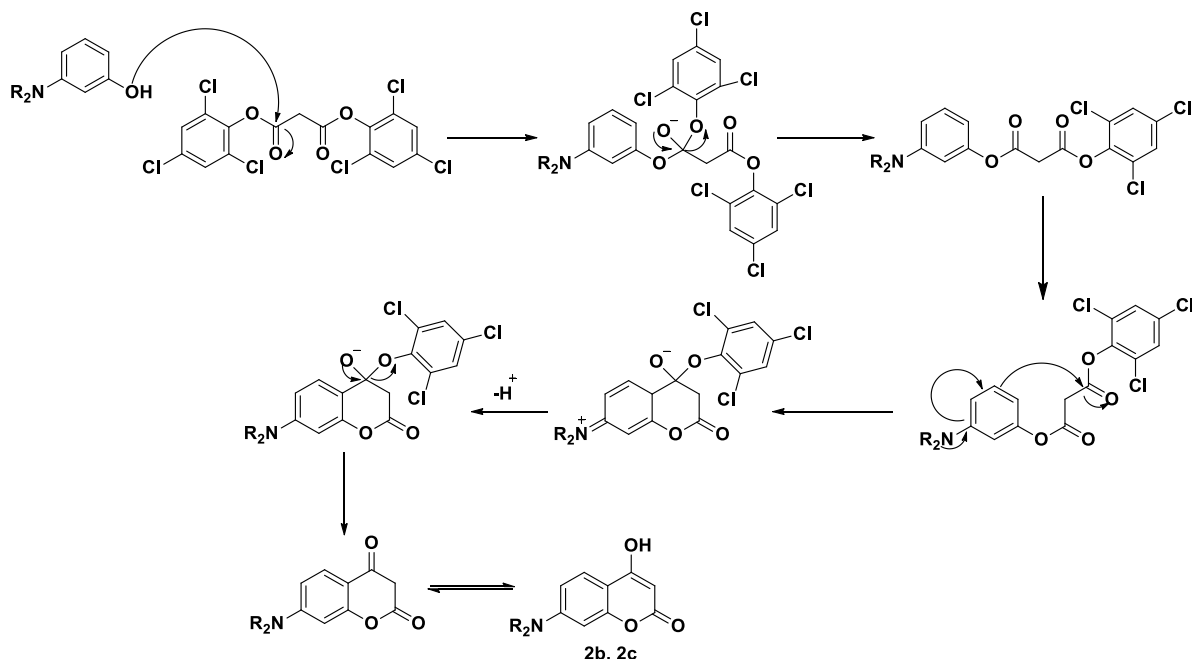
Figura 38. Espectro de RMN- ^{13}C a 22.5 MHz en CDCl_3 del compuesto **1**.

Una vez obtenido y caracterizado el intermediario **1** se procedió a llevar a cabo la síntesis de las 7-amino-4-hidroxycumarinas **2b** y **2c**. Estas fueron obtenidas con buenos rendimientos a través de la reacción de los correspondientes fenoles con **1** en tolueno seco (Esquema 27).



Esquema 27. Reacción de formación de las 7-amino-4-hidroxycumarina.

La reacción procede vía una transesterificación entre el derivado de fenol y el compuesto **1**, seguida de una $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ favorecida por los efectos electrodonadores de la amina que promueven la formación de la lactona la cual finalmente tautomeriza para formar la 7-amino-4-hidroxycumarina correspondiente. Estas afirmaciones pueden ser apreciadas de mejor manera en el mecanismo de reacción propuesto (Esquema 28).



Esquema 28. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de **2b** y **2c**.

La confirmación de la obtención de los compuestos **2b** y **2c** se realizó a través de la interpretación de sus espectros de RMN de ^1H y ^{13}C . La señal clave en el espectro de RMN- ^1H (Figura 39) que sirvió para confirmar la formación de los compuestos **2b** fue la del hidrógeno de la posición 3 de la cumarina, para ambos compuestos este hidrógeno se presenta como un singulete con un desplazamiento químico similar teniendo un valor de 5.46 ppm para **2b** y 5.6 ppm para **2c**, el hidrógeno del hidroxilo de la posición 4 no se pudo observar debido al intercambio con deuterio del disolvente. Un caso similar ocurre con el espectro de RMN- ^{13}C de **2b** (Figura 40), la señal clave es la correspondiente al carbono de la posición 3 que se encuentra en 86.3 ppm para ambos compuestos.

A modo de ejemplo, se presentan únicamente los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **2b**, los espectros del compuesto **2c** se encuentran en las figuras 41-42 en el material anexo respectivamente.

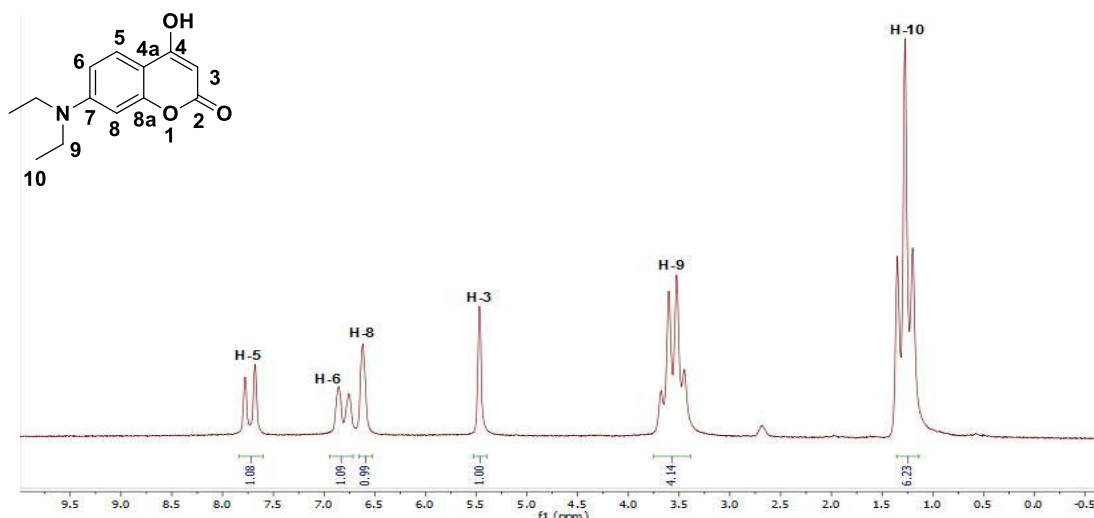


Figura 39. Espectro de RMN- ^1H a 90 MHz en DMSO-d_6 del compuesto **2b**.

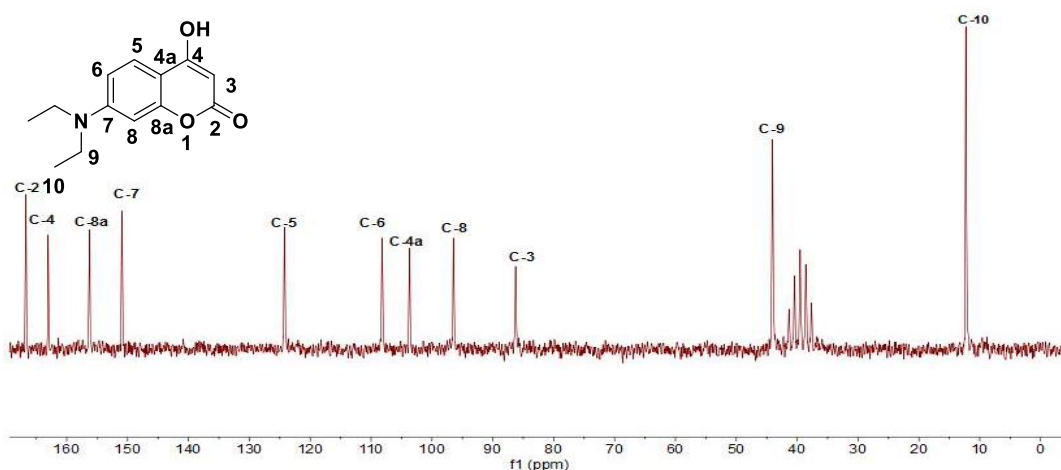
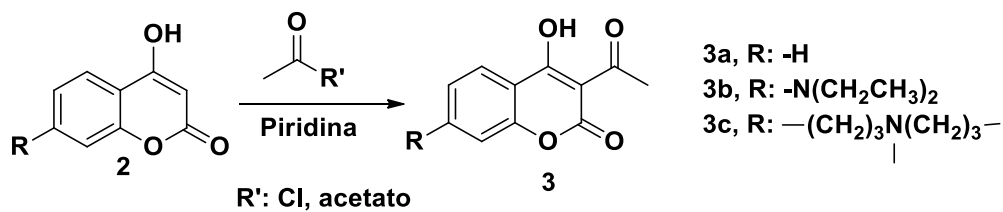


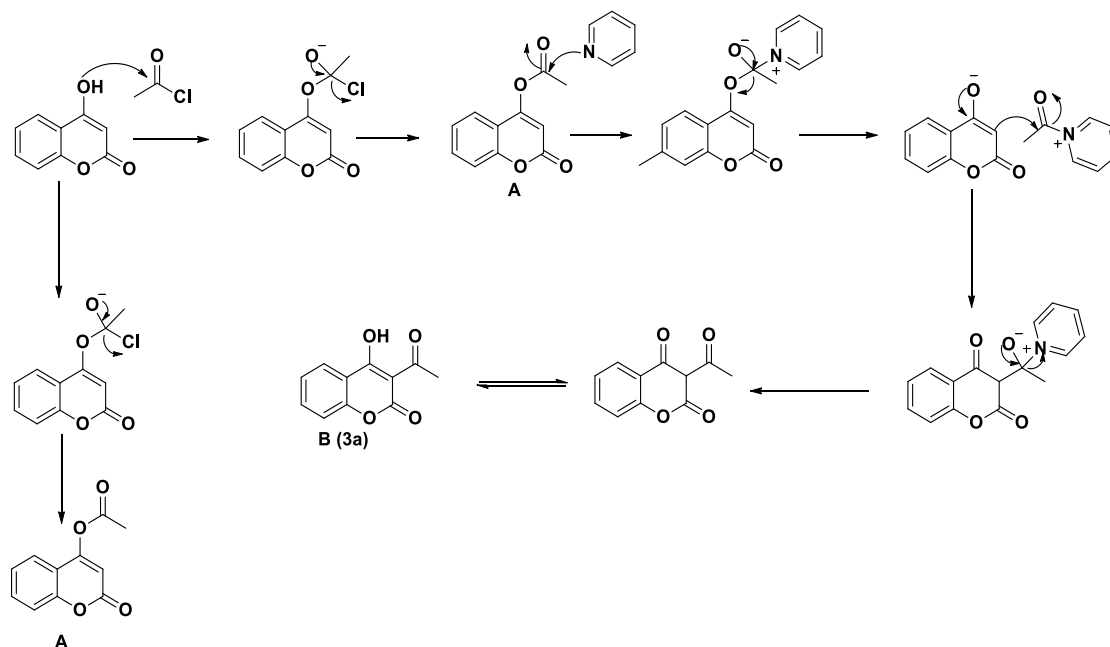
Figura 40. Espectro de RMN- ^{13}C a 22.5 MHz en DMSO-d_6 del compuesto **2b**.

El siguiente paso corresponde a la acetilación de la posición 3 de los compuestos **2a**, **2b** y **2c** (Esquema 29).



Esquema 29. Reacción de formación de las 3-acetil-4-hidroxicumarinas.

Para lograr esto, se tomó como base una metodología en la que se propone el uso de cloruro de acetilo como agente acilante en presencia de piridina y una cantidad catalítica de piperidina. Cabe destacar que el uso de piridina es crucial para definir la posición que será acetilada, esto puede ser explicado a través del mecanismo de reacción propuesto por Eisenhauer y Link (Esquema 30).⁷¹



Esquema 30. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de **3a**.

Si la reacción se lleva a cabo en ausencia de piridina, la O-acilación toma lugar para formar 4-acetoxicumarina (**A**). Sin embargo, si se hace uso de piridina como disolvente, esta puede atacar nucleofílicamente al carbonilo del éster para formar cloruro de *N*-acilpiridinio y el anión de la 4-hidroxicumarina. Estos dos intermediarios reaccionan para dar lugar a la C-acilación y así obtener la 3-acetil-4-hidroxicumarina (**3a**).

Se hizo uso de anhídrido acético en presencia de piridina para obtener el compuesto **3a**, este fue obtenido con rendimientos aceptables. La caracterización se realizó obteniendo su espectro de RMN de ¹H y ¹³C. En el espectro de RMN-¹H (Figura 43) se observa un singulete en 2.79 ppm que pertenece a los hidrógenos del grupo acetilo, dicha señal sirvió para confirmar la presencia del producto. En el espectro de RMN-¹³C (Figura 44) las señales clave fueron las correspondientes a los carbonos del grupo carbonilo de la cetona y metilo que aparecen en 206.0 y 30.0 ppm respectivamente.

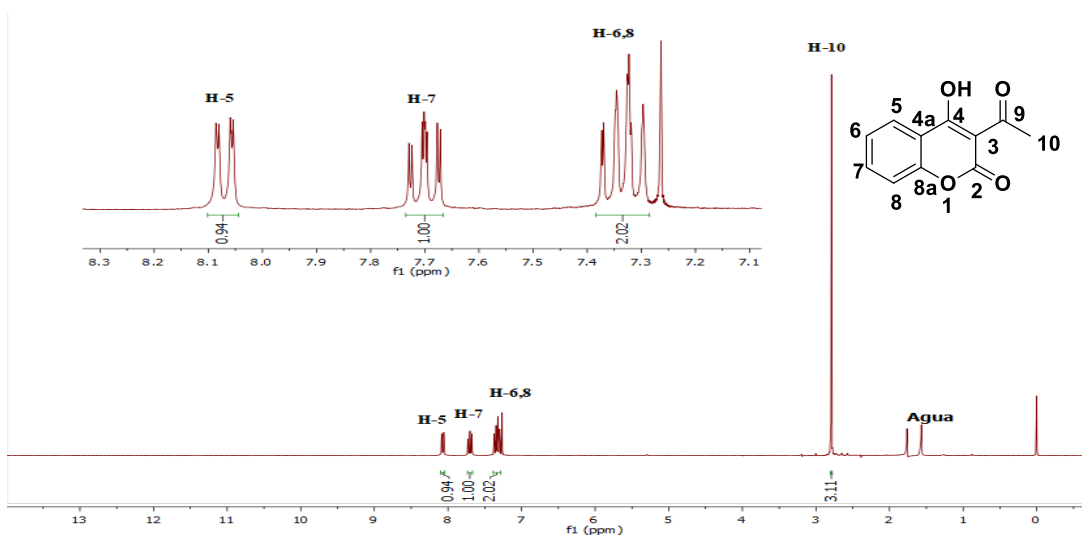


Figura 43. Espectro de RMN- ^1H a 300 MHz en CDCl_3 del compuesto **3a**.

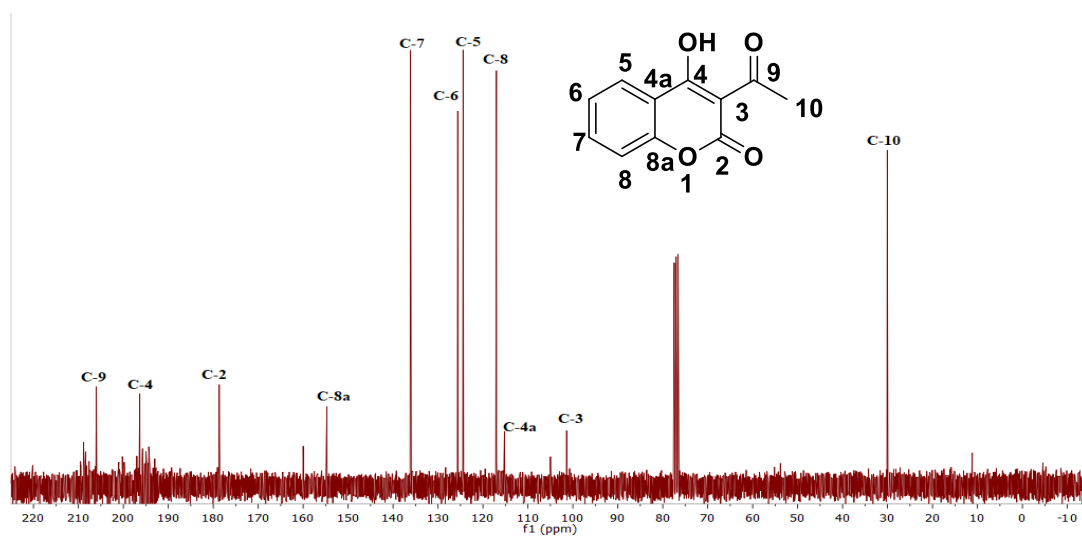


Figura 44. Espectro de RMN- ^{13}C a 75 MHz en CDCl_3 del compuesto **3a**.

La metodología usada para obtener **3a** se intentó aplicar para la síntesis de los compuestos **3b** y **3c**. A continuación, se presentan los resultados experimentales obtenidos para la obtención de **3b** (Tabla 2).

Tabla 2. Ensayos realizados para la acetilación de **3b**.

Ensayo	Agente acilante	Eq. cumarina	Eq. agente acilante	Reflujo	Rendimiento
1	Anhídrido acético	1	1	No	No se obtuvo
2	Anhídrido acético	1	1	Si	31.75%
3	Anhídrido acético	1	5	Si	75%
4	Cloruro de acetilo	1	5	Si	80%

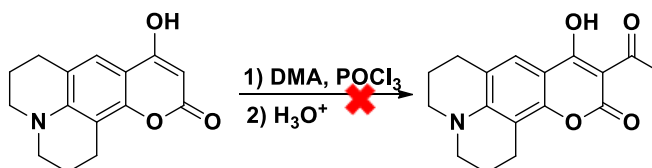
La primera aproximación para la síntesis del compuesto **3b** consistió en aplicarla metodología ya establecida para la síntesis de **3a**. Se empleó anhídrido acético como agente acilante; sin embargo, no se observó la formación del producto por lo que se procedió a calentar la reacción a reflujo con una estequiometría uno a uno. El producto **3b** fue obtenido como un sólido de color amarillo claro con un rendimiento de 31.75%. Dicho sólido se procedió a caracterizar por RMN de ^1H y ^{13}C . En el espectro de RMN- ^1H se puede observar la desaparición de la señal del hidrógeno vinílico en 5.46 ppm y la aparición de un singulete en 2.69 ppm que corresponde con los hidrógenos del acetilo. En el espectro de RMN- ^{13}C se observan las señales pertenecientes al carbonilo y al metilo en 204.9 y 30.9 ppm respectivamente. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se encuentran en las figuras 45-46 respectivamente en el material anexo.

Debido al bajo rendimiento obtenido se optó por agregar un exceso de anhídrido acético, el producto fue obtenido con un rendimiento aceptable del 75%. También se realizaron ensayos en donde se empleó cloruro de acetilo, y el rendimiento de la reacción fue un poco mayor.

Una vez que se estableció que la acetilación del compuesto **2b** empleando un exceso de anhídrido acético da buenos resultados, se propuso el uso de las mismas condiciones experimentales para acetilar el compuesto **2c**.

Se realizó la acetilación de **2c** empleando un exceso de anhídrido acético; sin embargo, **3c** no pudo ser aislado correctamente debido a la formación de una impureza que fue imposible de separar debido a que presentaba prácticamente el mismo RF que el producto. Se tuvo que recurrir a la búsqueda de distintas metodologías que permitieran introducir el grupo acetilo, una de ellas fue a través de una acetilación análoga a la formilación de Vilsmeier-Haack empleando dimetilacetamida en presencia de POCl_3 (Esquema 31).

Esta metodología no dio los resultados esperados ya que por cromatografía en capa fina se observó que la materia prima prácticamente no reacciona, este resultado poco satisfactorio se atribuyó a que la DMA no se encontraba lo suficientemente anhidra para permitir la formación del reactivo de Vilsmeier-Haack.



Esquema 31. Reacción de acetilación de Vilsmeier-Haack.

Finalmente se optó por el uso de cloruro de acetilo. A través de este procedimiento se logró aislar exitosamente el compuesto **3c** con un rendimiento del 61 %. En su espectro de RMN- ^1H se puede observar que el singulete correspondiente al acetilo se encuentra en 2.67 ppm, dicha señal se encuentra traslapada con los tripletes que generan los hidrógenos de la posición 6 y 11, ya que estos dos últimos dos presentan entornos químicos bastante similares. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se encuentran en las figuras 47-48 respectivamente en el material anexo.

En el espectro de RMN- ^{13}C se observa la señal de los carbonos del grupo acetilo y metilo en 205.0 y 30.6 ppm respectivamente. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de **3b-c** se encuentran en las figuras 45-48 en el material anexo. Se piensa que la acetilación de **2b** y **2c** siguen el mecanismo propuesto por Eisenhower y Link.

Una característica que los compuestos **3a**, **3b** y **3c** tienen en común en su espectro de RMN- ^1H es una señal simple en 17.75, 17.57 y 17.38 ppm respectivamente. Esta señal corresponde al hidrógeno del grupo hidroxilo, el cual se encuentra sumamente desplazado debido a la formación de un puente de hidrógeno intramolecular con el carbonilo de la cetona (Figura 49). Este hecho se presenta en la figura 50 donde se comparan los espectros de RMN- ^1H de las 3 cumarinas acetiladas (**3a-c**)

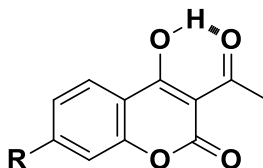


Figura 49. Formación de puente de hidrógeno intramolecular.

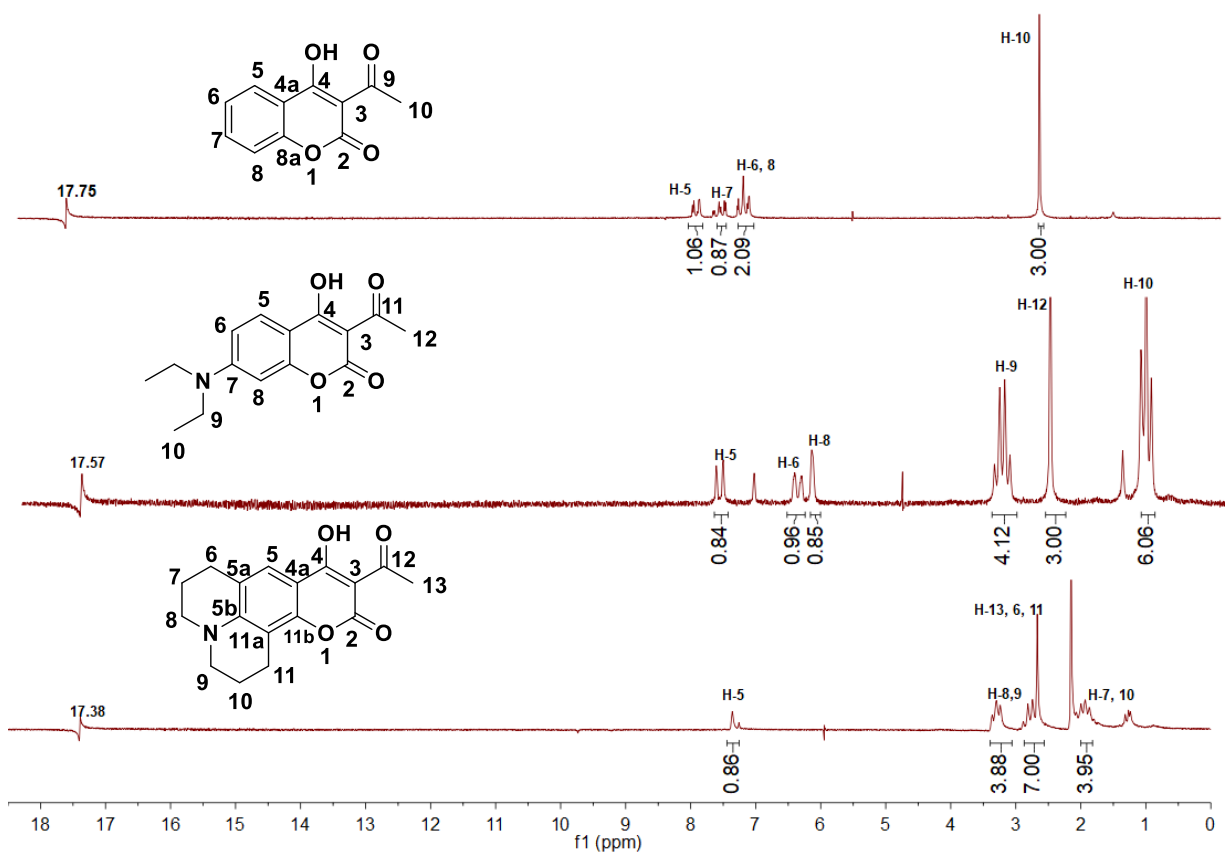
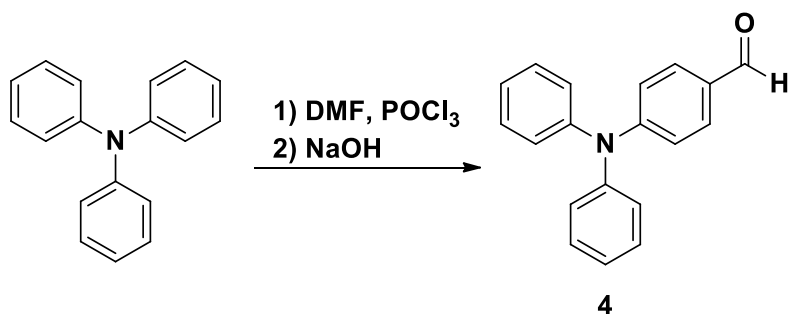


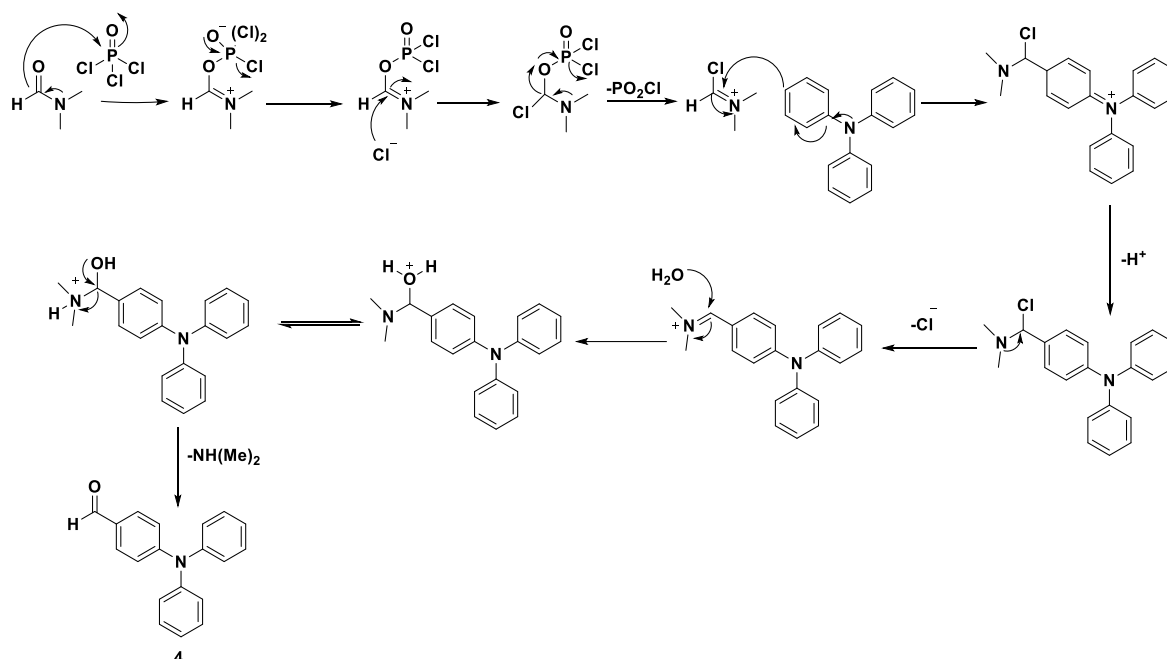
Figura 50. Espectros de RMN-¹H a 90 MHz de los compuestos **3a**, **3b** y **3c** en CDCl₃.

Una vez obtenidas las cetonas **3a**, **3b** y **3c** se procedió a la síntesis del aldehído de la trifenilamina (**4**), esto se hizo a través de una reacción de Vilsmeier-Haack (Esquema 32).



Esquema 32. Reacción de formilación de Vilsmeier-Haack de la trifenilamina.

La reacción de la DMF y POCl₃ tiene como resultado la formación una sal de cloroiminio que es conocida como reactivo de Vilsmeier-Haack. El anillo aromático rico en densidad electrónica ataca a la sal de cloroiminio para formar un intermediario de tipo iminio que es hidrolizado al correspondiente aldehído. (Esquema 33).



Esquema 33. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de **4**.

En el espectro de RMN-¹H (Figura 51) se observa en 9.79 ppm el singlete correspondiente al hidrógeno del carbonilo, en la zona aromática se observan dos señales dobles en 7.66 ppm y en 7.00 ppm que generan los hidrógenos de las posiciones 3 y 4 respectivamente, dichas señales dobles son indicativas de que la reacción se dio en la posición *para* respecto al nitrógeno. En el espectro de RMN-¹³C (Figura 52) se observa en 190 ppm la señal correspondiente al carbono del aldehído que indica la presencia del producto.

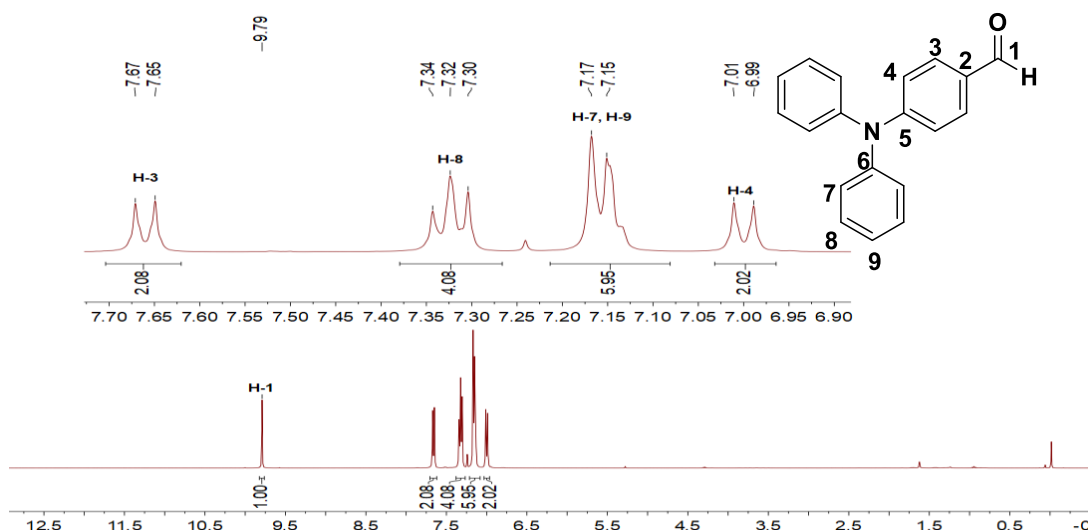


Figura 51. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz en CDCl₃ del compuesto **4**.

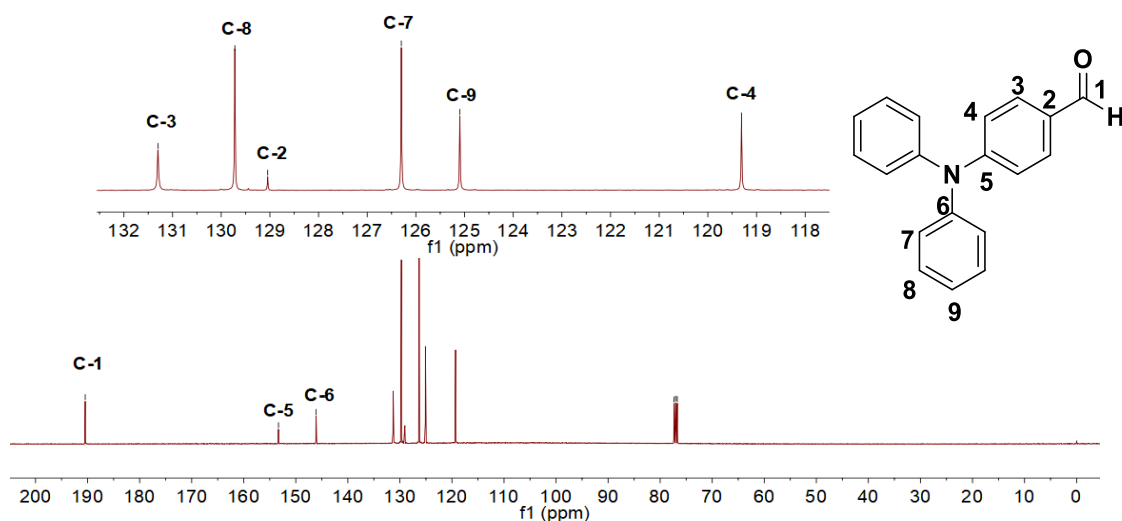
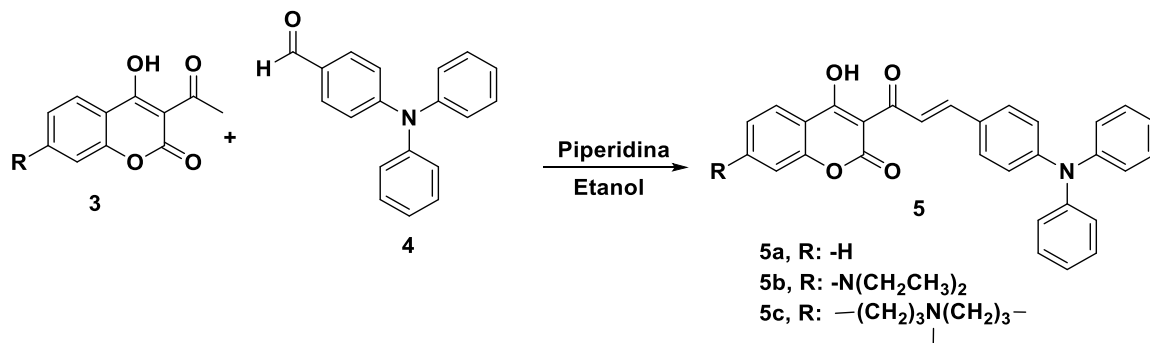


Figura 52. Espectro de RMN-¹³C 100 MHz en CDCl₃ del compuesto **4**.

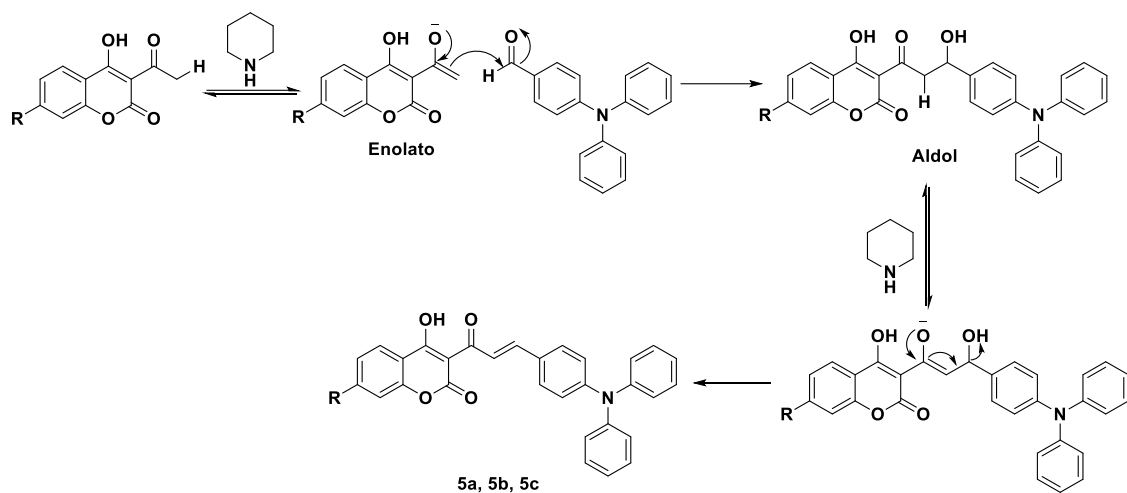
Una vez obtenidos el aldehído **4** y las cetonas **3a**, **3b** y **3c** se procedió a la síntesis de las chalconas a través de una reacción de condensación de Claisen-Schmidt (Esquema 34).



Esquema 34. Síntesis de las chalconas cumarina-trifenilamina.

Tanto el aldehído como la cetona correspondiente se disolvieron en etanol junto con una cantidad catalítica de piperidina. Al inicio las tres reacciones presentaban una tonalidad amarillenta, conforme el tiempo de reacción transcurría la mezcla de reacción adquirió una tonalidad roja intensa, esto es debido a la extensa conjugación que presentan las chalconas. Para la preparación de las chalconas **5b** y **5c** se tuvo que usar un ligero exceso de aldehído para que la cumarina reaccionara en su totalidad, ya que tanto el producto como la cumarina de partida presentaban un factor de retención (rf) bastante similares.

El primer paso de la reacción consiste en la formación del enol correspondiente que ataca nucleofílicamente al carbonilo del aldehído para así formar un aldol, el cual en las condiciones de reacción se deshidrata para generar el sistema carbonílico α,β -insaturado (Esquema 35).



Esquema 35. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de las chalconas.

Para confirmar la obtención del compuesto **5b**, se obtuvieron sus espectros de RMN ^1H y ^{13}C . En el espectro de RMN ^1H (Figura 53) se puede observar que no hay presencia de la señal de los hidrógenos del precursor acetilado en 2.69 ppm lo que indica la formación del compuesto **5b**, otras señales que también sirvieron para confirmar la presencia del producto fueron dos señales dobles que corresponden con los hidrógenos de las posiciones 12 y 13, ambos presentan una constante de acoplamiento de 16.3 Hz que es un valor típico para alquenos de tipo *trans*. En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 54) las señales que sirvieron para identificar al compuesto son las correspondientes a los carbonos α (12) y β (13) del enlace doble, dichas señales aparecen en 121.87 y 145.98 ppm respectivamente. El carbono β presenta un mayor desplazamiento químico debido a que existe una estructura resonante en el que presenta una carga positiva. Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de **5a** y **5c** se encuentran en las figuras 55-56 y 57-58 respectivamente en el material anexo.

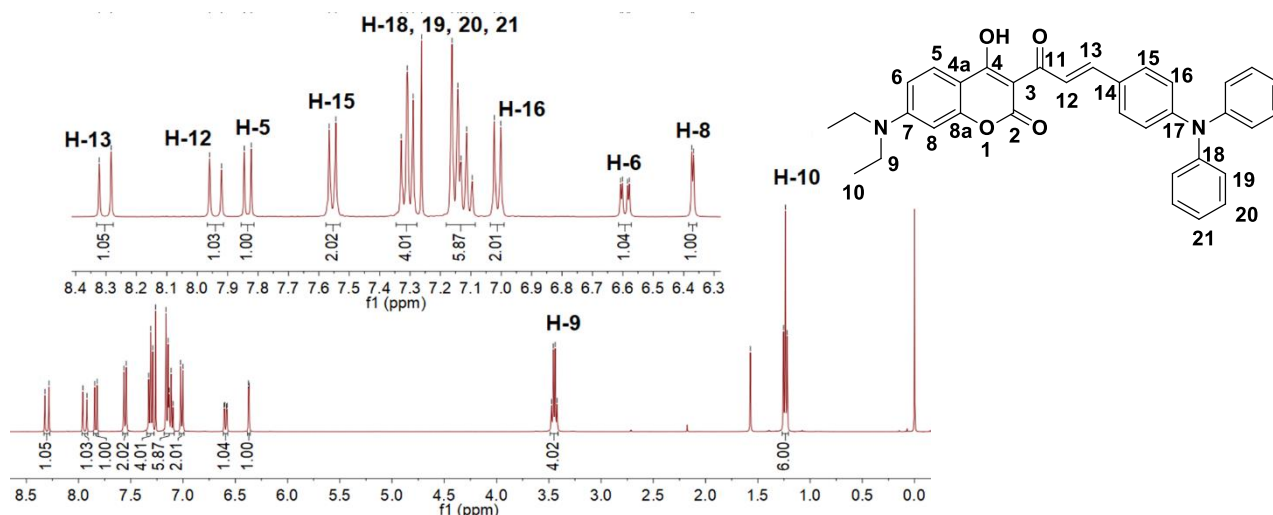


Figura 53. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del compuesto **5b**.

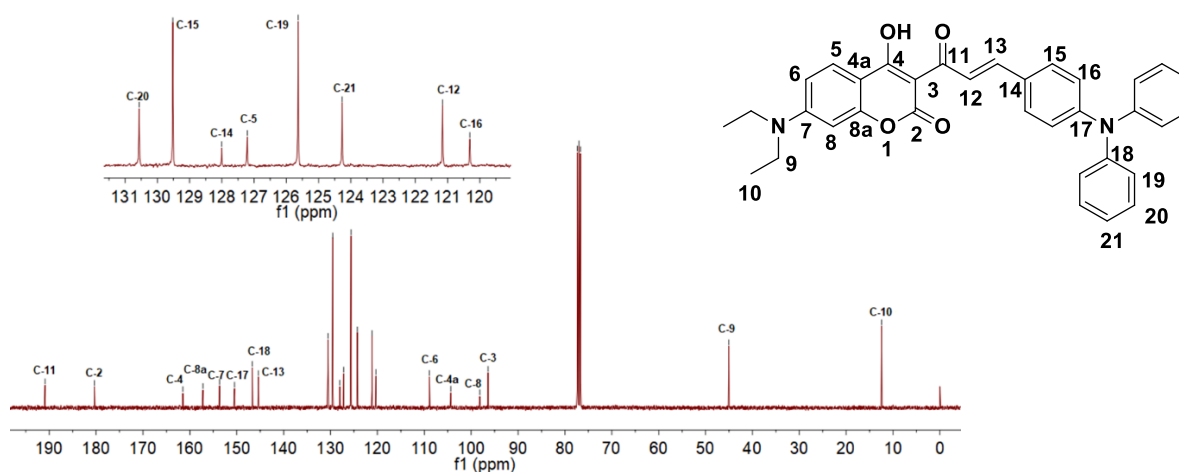


Figura 54. Espectro de RMN- ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 del compuesto **5b**.

El compuesto **5a** y **5c** muestra un patrón bastante similar al de **5b** en la zona aromática de su espectro de RMN- ^1H . Un aspecto interesante es que la señal de los hidrógenos 6 y 11 de **5c** se espera que aparezca como un triplete, sin embargo, esta señal se presenta como un cuarteto, ya que existe un traslape entre cada triplete debido a que el entorno químico de cada hidrógeno es bastante similar.

2. Espectroscopia de absorción UV-Vis

Se obtuvieron los espectros de absorción de las tres chalconas en varios disolventes de distinta polaridad empleando una disolución 1×10^{-5} mol/L. Los espectros de absorción y los datos obtenidos se encuentran en las figuras 59-61 y en la Tabla 3. Se observa que a medida que hay un aumento en la polaridad del disolvente tiene lugar un desplazamiento hipsocrómico. Este desplazamiento se podría atribuir a la interacción por puente de hidrógeno existente entre el disolvente con el hidrógeno del grupo hidroxilo de la posición 4. El desplazamiento batocrómico en CHCl_3 se puede atribuir a que en dicho disolvente no existe interacción por puente de hidrógeno.

Esta propuesta se hace de acuerdo a lo publicado por Valery F. Trevan, en donde se realiza un estudio espectroscópico de la absorción de 4-hidroxicumarinas en el que se observa que a medida que el disolvente empleado es más polar, existe una interacción del disolvente con el hidrógeno del hidroxilo que causa el aumento en una banda que se encuentra en aproximadamente 315 nm.⁷²

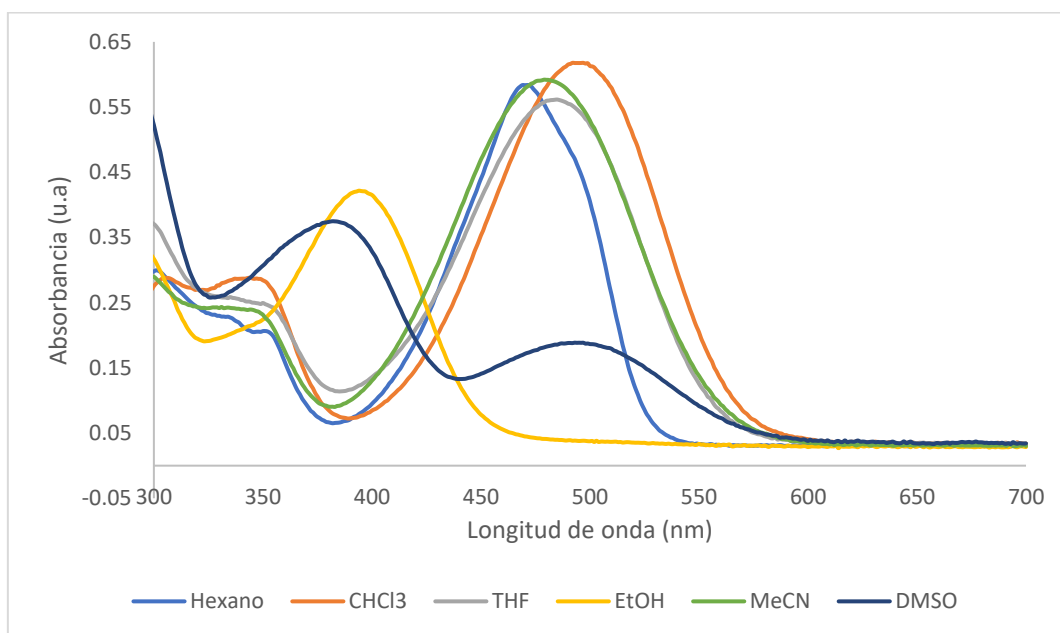


Figura 59. Espectros de absorción en distintos disolventes de **5a** (1×10^{-5} mol/L).

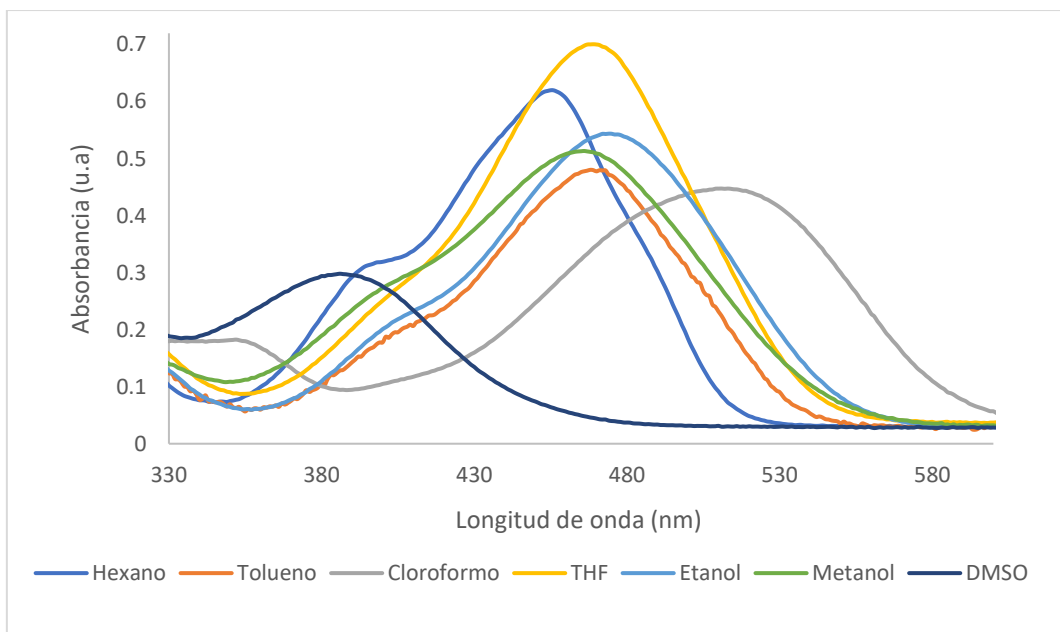


Figura 60. Espectros de absorción en distintos disolventes de **5b** (1×10^{-5} mol/L).

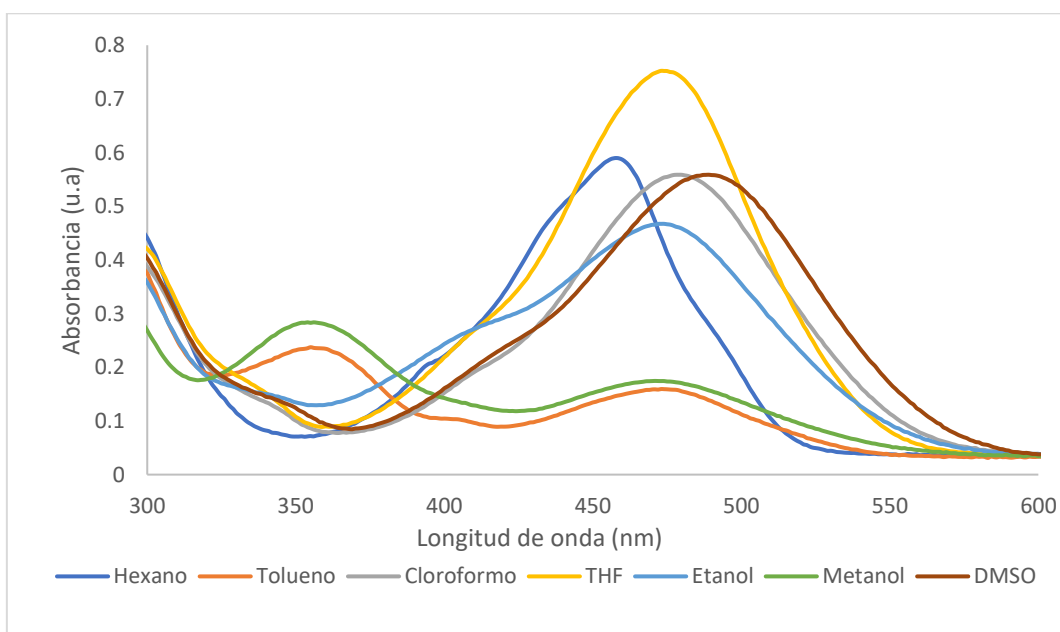


Figura 61. Espectros de absorción en distintos disolventes de **5c** (1×10^{-5} mol/L).

3. Fluorescencia

Para realizar un de las propiedades fluorescentes en disolución de las tres chalconas sintetizadas, se prepararon disoluciones en disolventes de distinta polaridad a una concentración de 1×10^{-5} mol/L a partir de una disolución stock de concentración 1×10^{-3} mol/L. Las chalconas **5a** y **5b** presentaron una emisión roja intensa, a diferencia de **5c** que no presenta una emisión considerable (Figura 62).

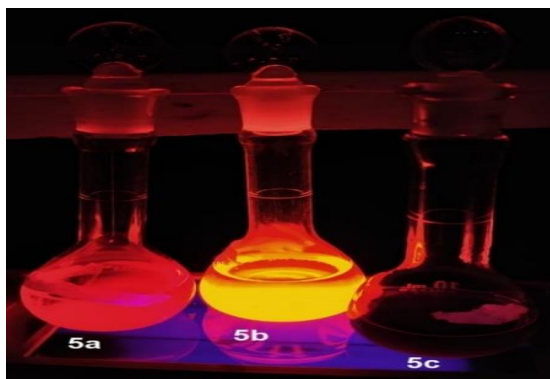


Figura 62. Disoluciones de los compuestos **5a-5c** a una concentración de 1×10^{-5} mol/L en CHCl_3 bajo luz UV.

Con estas disoluciones se realizó un estudio solvatocrómico empleando hexano, tolueno, CHCl_3 , THF, EtOH, MeOH y DMSO (Figura 63). Se puede observar que las chalconas presentan un efecto solvatocrómico conforme hay un cambio en la polaridad del disolvente. Estos cromóforos al tener una estructura de tipo donador-aceptor tienden a tener un estado excitado de mayor polaridad que su estado basal⁷³ que es estabilizado de mejor manera en disolventes polares como ETOH, MeOH y DMSO causando un apagamiento de la banda de emisión así como un desplazamiento al rojo.⁷⁴



Figura 63. Fluorescencia de las chalconas **5a-5c** en distintos disolventes a una concentración de 1×10^{-5} mol/L.

El compuesto **5a** presentó emisión en un rango de 538-642 nm (Figura 64). Las mayores intensidades fluorescentes se presentaron en disolventes apolares como hexano y tolueno, esto es debido a la poca interacción que hay entre el estado excitado de la molécula y el disolvente. Mientras que en EtOH, MeOH y DMSO la emisión es prácticamente nula a causa de la interacción con el disolvente. **5b** y **5c** presentaron emisión en un rango de 539-606 nm y 543-618 nm respectivamente (Figuras 65 y 66). Al igual que con **5a** se observó el mismo comportamiento de las bandas de emisión.

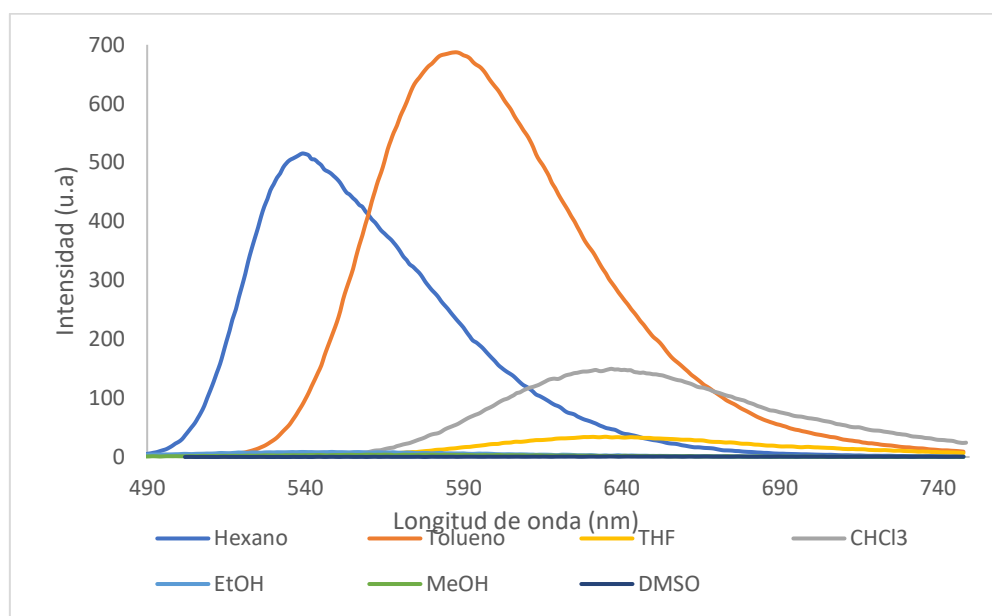


Figura 64. Espectros de emisión en distintos disolventes de **5a** (1×10^{-5} mol/L).

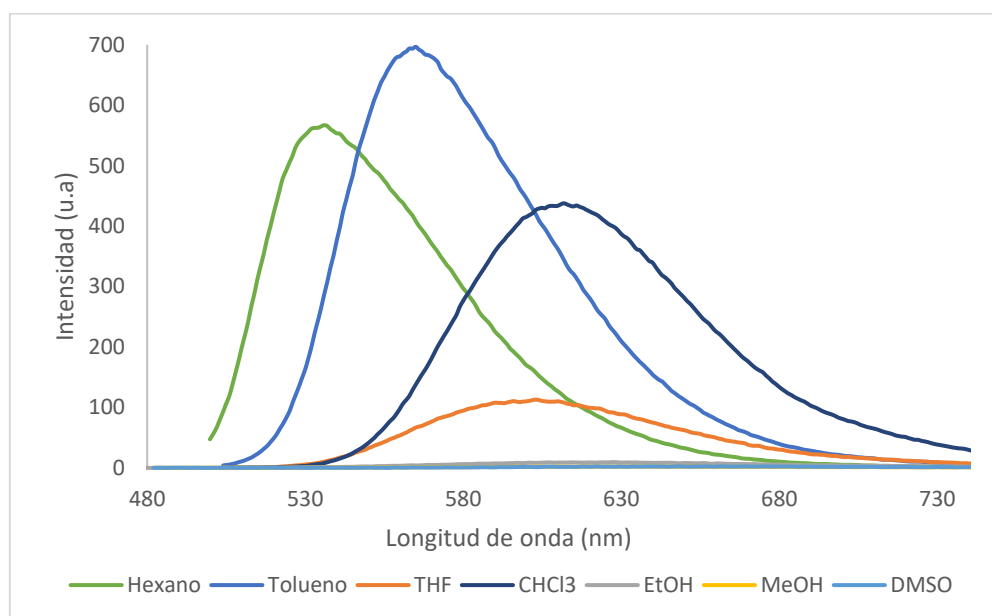


Figura 65. Espectros de emisión en distintos disolventes de **5b** (1×10^{-5} mol/L).

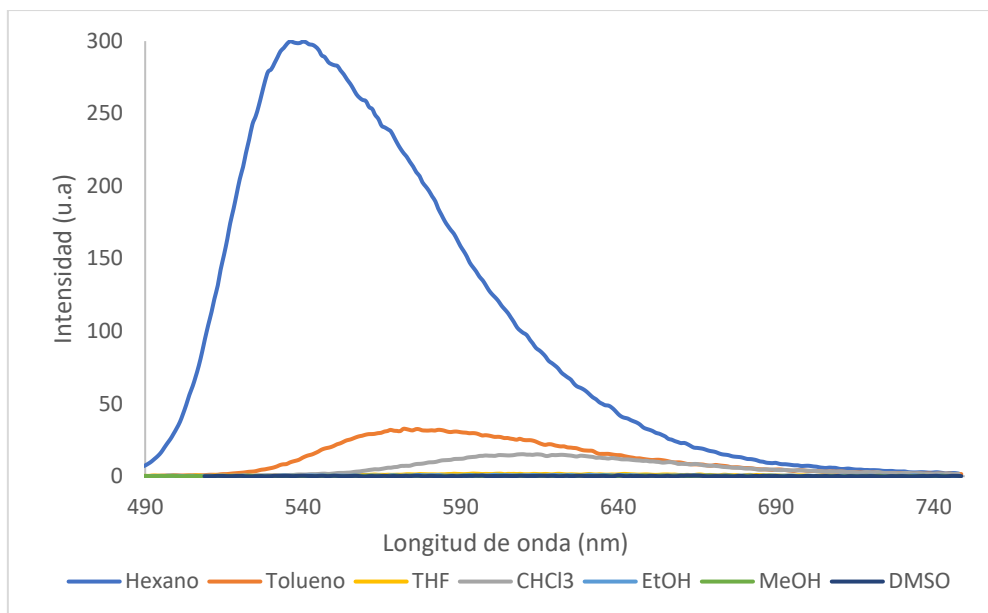


Figura 66. Espectros de emisión en distintos disolventes de **5c** (1×10^{-5} mol/L).

Tabla 3. Valores experimentales de las propiedades fotofísicas de las chalconas **5a-5c** en disolventes de distinta polaridad.

Disolvente	λ_{abs} (nm)	λ_{em} (nm)	$\Delta\nu$ (nm)
5a			
Hexano	470	538	68
Tolueno		589	
CHCl ₃	500	638	138
THF	486	642	156
EtOH	398	-----	-----
MeOH	481	-----	-----
DMSO	490	-----	-----
5b			
Hexano	451	539	88
Tolueno	472	567	95
CHCl ₃	513	614	101
THF	470	606	136
EtOH	480	-----	-----
MeOH	470	-----	-----
DMSO	392	-----	-----
5c			
Hexano	460	543	83
Tolueno	476	575	99
CHCl ₃	480	618	138
THF	477	-----	-----
EtOH	478	-----	-----
MeOH	475	-----	-----
DMSO	497	-----	-----

4. Emisión inducida por agregación (AIE)

Se puede observar que los compuestos **5a** y **5b** muestran una fluorescencia roja intensa en disolución que es consecuencia de la extensa conjugación de la molécula. Esta característica no es congruente con la de un sistema AIE, ya que estos materiales tienden a no presentar emisión en disolución debido a que las rotaciones de los grupos fenilo de la trifenilamina provocan pérdidas no radiativas de energía. Sin embargo, esto sirvió como pauta para considerar su posible aplicación como un material AIEE (*Aggregation induced enhanced emission*) los cuales son aquellas moléculas que presentan emisión en disolución, estado sólido y en forma de agregados. Caso contrario ocurrió con **5c**, que al no presentar fluorescencia en disolución se convierte en un posible candidato para ser un material AIE.

Para comprobar si las moléculas sintetizadas presentan propiedades de tipo AIEE se realizó un estudio cualitativo en el que se prepararon disoluciones 1×10^{-3} mol/L en THF. Se tomó una alícuota que fue disuelta en un volumen total de 5 mL de una mezcla Agua/THF para tener una concentración de 1×10^{-4} mol/L. La fracción de agua se fue aumentando gradualmente de 0 a 90% (Figura 67).

El compuesto **5a** mostró ser poco emisivo en THF, al ir aumentando la cantidad de agua se puede observar que existe un apagamiento gradual de la fluorescencia hasta llegar a un apagamiento total (Figura 67). Esto se puede deber a que **5a** presenta una estructura que en su mayoría es plana a excepción del fragmento de la trifenilamina y esto favorece interacciones de tipo π - π en el estado agregado, por lo que **5a** muestra características de materiales tipo ACQ.

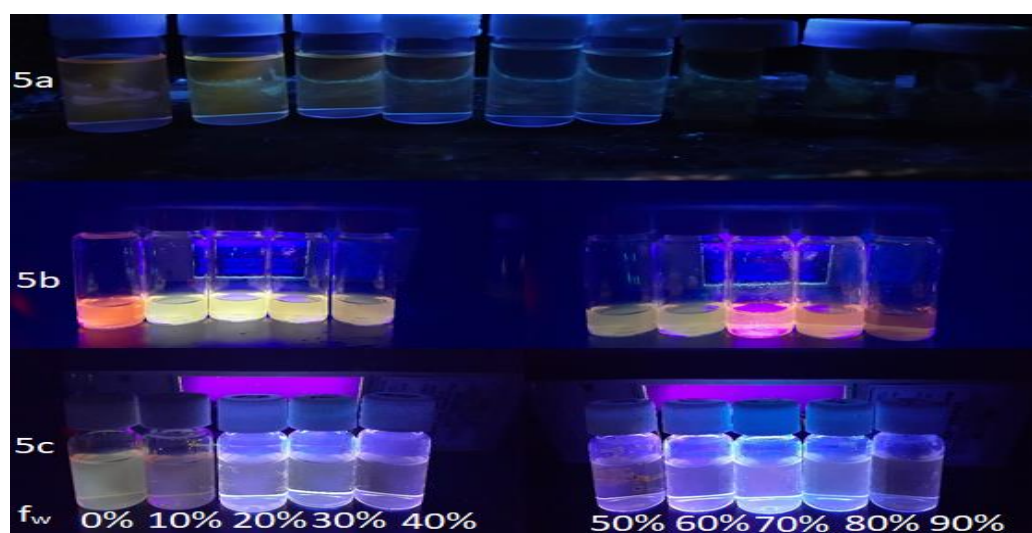


Figura 67. Propiedades AIE de las chalconas **5a-5c** en mezclas THF/agua.

Caso contrario ocurre con el compuesto **5b** que presenta emisión intensa en THF. Se puede observar que conforme hay un aumento en la fracción de agua la fluorescencia no sufre apagamiento. Sin embargo, cuando la fracción del agua es del 70% o mayor tiene lugar un desplazamiento al rojo (Figura 67). Una posible explicación para esto es que el estado de transferencia de carga intramolecular retorcida (TICT, por sus siglas en inglés) se ve favorecido debido a la presencia de un disolvente polar como el agua y al interactuar con la molécula causa una pérdida de energía por medios no radiativos que tiene como consecuencia un desplazamiento al rojo. Con estos resultados, se confirma que **5b** es una molécula potencialmente AIEE activa.

La molécula **5c** presenta una emisión apreciable en THF (Figura 67), sin embargo, no sufrió un apagamiento total de la fluorescencia conforme la fracción de agua aumentaba. A pesar de esto, no se puede concluir si presenta propiedades AIE ya que la emisión en el estado agregado no es muy apreciable.

Asimismo, los compuestos **5a** y **5b** presentaron una intensa emisión en el estado sólido (Figura 68), esto se atribuye a que la trifenilamina al tener una estructura de tipo hélice impide las interacciones de tipo π - π que promueven la pérdida de energía por medios no radiativos.

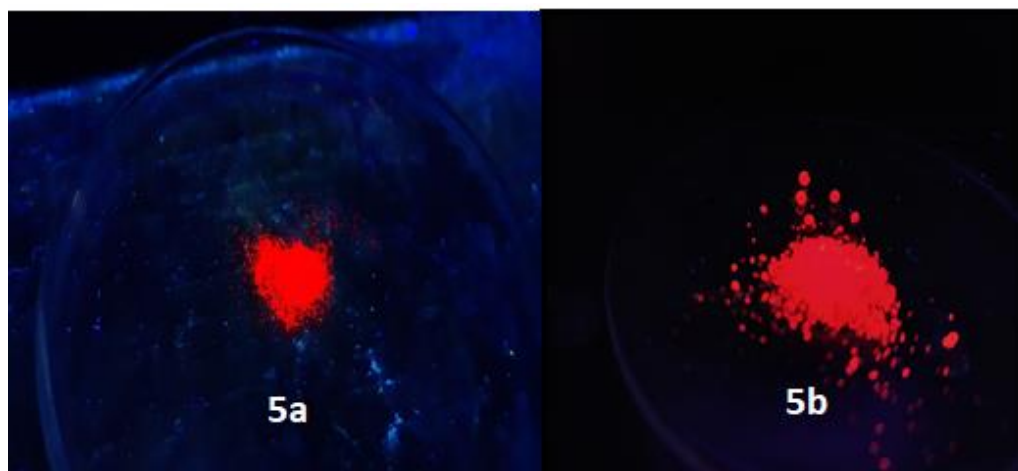


Figura 68. Fluorescencia en estado sólido de **5a-b**.

5. Estudio computacional

Para visualizar la naturaleza de la transferencia de carga intramolecular se calcularon los orbitales moleculares a través de la teoría del funcional de la densidad, usando el funcional híbrido B3LYP y el conjunto de base 6-31+g(d,p) en fase gas.

Primero se obtuvo la geometría optimizada (Figura 69) de cada compuesto en la que se puede ver que la cumarina tanto como el sistema α,β -insaturado son completamente planos. Para **5b** se puede ver que los grupos etilo se encuentran apuntando hacia lados contrarios, esto se debe a factores estéricos. Para **5c** existe una cierta distorsión en los CH₂ ya que al tratarse de un ciclo de 6 miembros la molécula intentaría adoptar una conformación de silla estable. Un hecho importante es la conformación que adopta la trifenilamina; esta no es plana, sino que presenta una estructura de tipo hélice. Esta conformación es la que definirá las propiedades fotofísicas de las chalconas en disolución y en estado sólido.

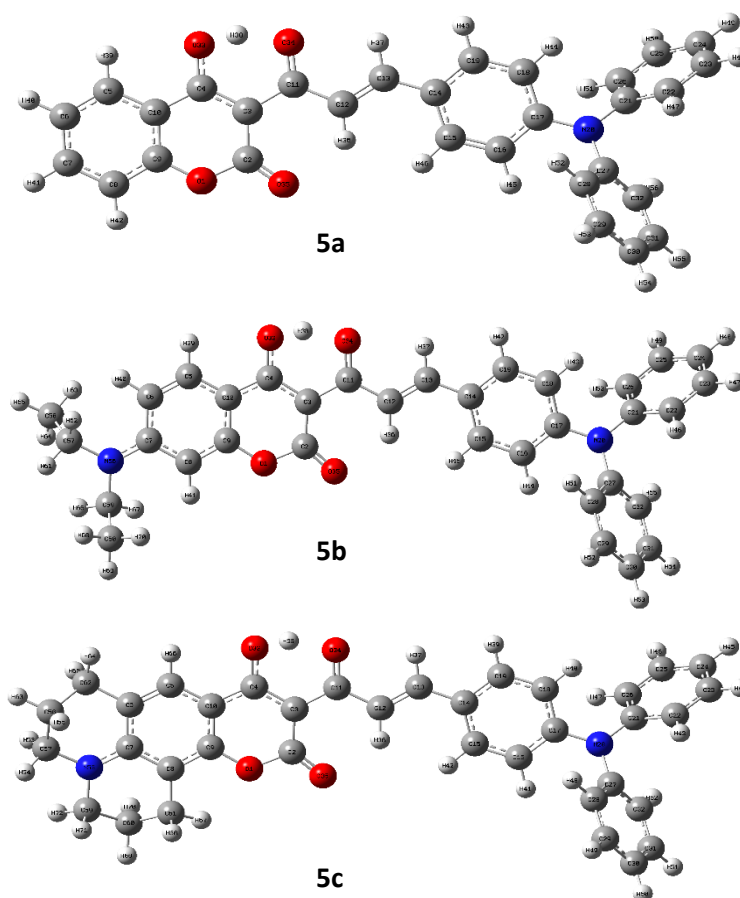


Figura 69. Geometrías optimizadas de las chalconas **5a**, **5b** y **5c** obtenidas con el método B3LYP/6-31+G(d,p) en fase gas.

A partir de los cálculos de geometría optimizada se obtuvieron parámetros geométricos como longitud de enlace, ángulo de enlace y ángulo diedro; dichos valores se pueden encontrar en el material anexo en las tablas 4, 5 y 6. Los valores de ángulo de enlace y longitud de enlace⁷⁵ son congruentes con lo esperado de acuerdo a la hibridación que presentan los átomos.

Por otra parte, se puede observar para todas las chalconas que la densidad electrónica en el HOMO se encuentra principalmente localizada en la trifenilamina, así como en el sistema α,β -insaturado y el grupo amino en la cumarina, mientras que el LUMO está ubicado principalmente en el carbonilo de la cetona y en la cumarina (Figura 70).

Estos orbitales moleculares sirven para demostrar que la densidad electrónica fluye desde el grupo donador hasta el aceptor.

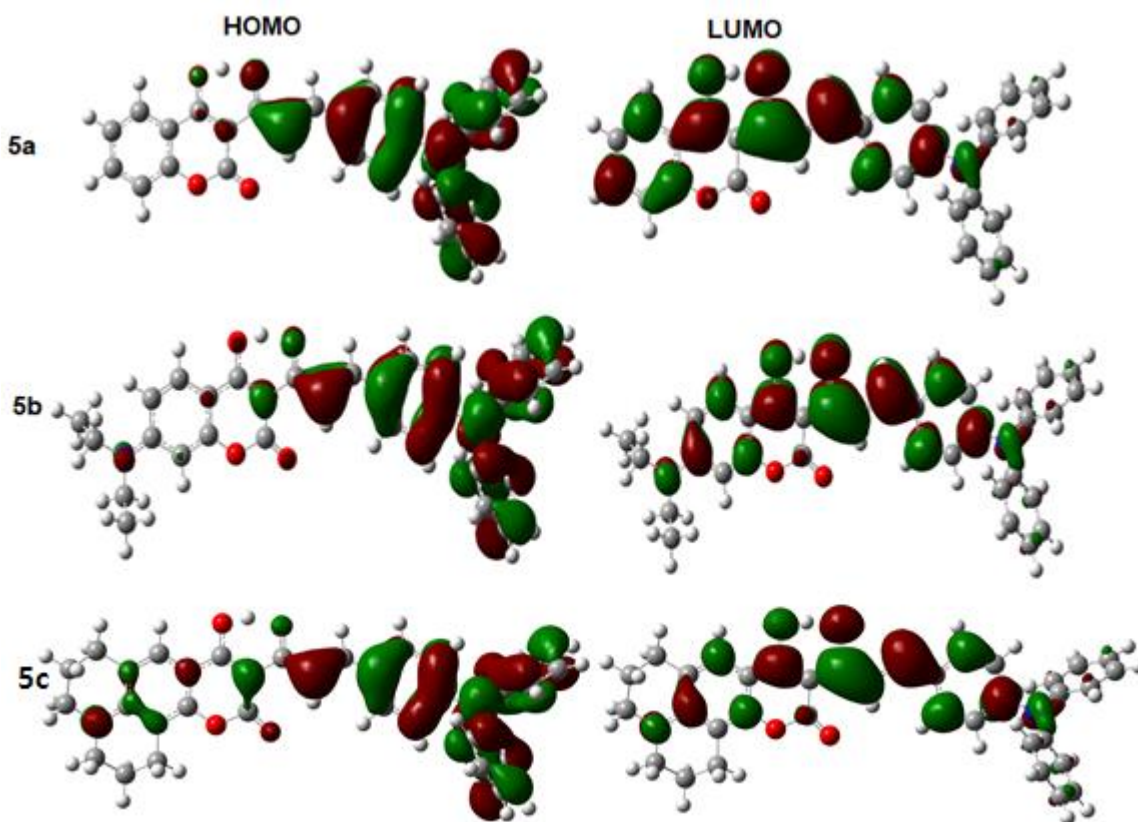


Figura 70. Orbitales moleculares HOMO y LUMO de las chalconas obtenidos (5a-c) con el método B3LYP/6-31+G(d,p) en fase gas.

Otro parámetro que sirvió para determinar las propiedades aceptoras y donadoras de las moléculas sintetizadas fue la obtención de sus mapas de potenciales electrostáticos. Para las tres chalconas se puede observar que las zonas ricas en densidad electrónica se encuentran principalmente en los carbonilos de la cetona y de

la lactona, así como en el grupo hidroxilo de la posición 4. Para **5b** y **5c** se puede observar que los grupos amino de la posición 7 de la cumarina, así como la trifenilamina muestran ser deficientes en densidad electrónica, debido a su naturaleza donadora (Figura 71).

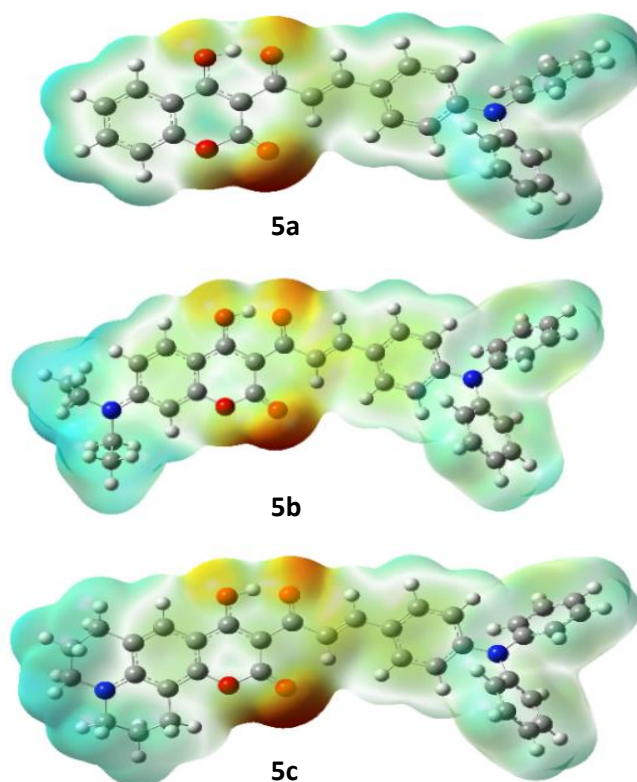


Figura 71. Diagrama de potencial electrostática de las chalconas obtenidas (**5a-c**) con el método B3LYP/6-31+G(d,p) en fase gas.

Además de las propiedades ya antes mencionadas, también se realizó el cálculo para determinar los valores de momento dipolar en el estado basal de las tres chalconas, siendo 2.17, 3.72 y 4.40 debye (D) para **5a**, **5b** y **5c** respectivamente.

V. CONCLUSIONES

Se logró obtener con rendimientos aceptables una serie de tres chalconas con un diseño de tipo D- π -A- π -D y D- π -A- π . La incorporación de la trifenilamina tuvo como resultado en **5a** y **5b** la formación de compuestos emisivos en disolución, así como en el estado sólido, a diferencia de **5c** que únicamente presentó emisión en disoluciones diluidas.

Con ayuda de cálculos teóricos se comprobó que la parte plana de las chalconas sintetizadas se encuentra en la cumarina y en el sistema carbonílico α,β -insaturado mientras que la trifenilamina presenta una estructura de tipo hélice. También se mostró que para **5a** la parte donadora se encuentra en la trifenilamina, mientras que para **5b** y **5c** se encuentra principalmente localizada en el grupo amino de la trifenilamina, así como en los grupos dietilamino y julolidina. Para las tres chalconas la parte aceptora mostró estar localizada principalmente en la cumarina y en el carbonilo de la cetona.

A través de la espectroscopia UV-Visible se observó que la absorción es dependiente de la interacción que puede existir entre el hidrógeno del hidroxilo y el disolvente, esta interacción tiene como consecuencia un desplazamiento hipsocrómico en disolventes polares.

Mediante un estudio cualitativo de fluorescencia se mostró que las propiedades fluorescentes de las tres chalconas son dependientes de la polaridad del disolvente. La chalcona **5b** a través de un estudio cualitativo de propiedades AIE mostró tener posible aplicación como un material AIEE.

VI. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Reactivos e instrumentos

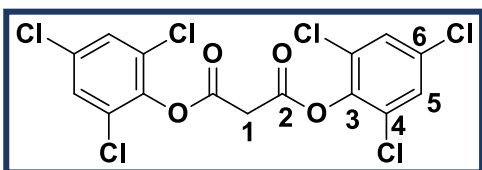
Todas las materias primas y reactivos empleados fueron adquiridos en SIGMA ALDRICH®, los disolventes empleados fueron adquiridos en CONQUIMEX®. Para los casos en los que se requerían disolventes secos, estos se destilaron en presencia de NaH, las materias primas fueron usadas sin previa purificación. El avance de las reacciones fue monitoreado mediante cromatografía en capa fina usando cromatoplasmas de gel de sílice (ALUGRAM SIL G/UV₂₅₄) revelando con una lámpara UV a 254 nm. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se realizaron en los espectrómetros Anazaki Instruments modelo EFT, 90 MHz, VARIAN modelo Unity Inova, 300 MHz y VARIAN modelo MR, 400 MHz. Los desplazamientos químicos son relativos a Si(CH₃)₄ empleando CDCl₃ como disolvente y son descritos en partes por millón (ppm) así como las constantes de acoplamiento se encuentran descritas en Hertz (Hz). Los espectros de infrarrojo (FT-IR) fueron obtenidos en un equipo Los espectros de absorción UV-Vis se obtuvieron en un espectrofotómetro Thermo Scientific modelo Evolution 220 con una celda de paso óptico de 1 cm. Los espectros de emisión fueron obtenidos en un espectrofotómetro Cary eclipse de Agilent. Los puntos de fusión no se encuentran corregidos y fueron obtenidos en un fusiómetro Electrothermal Mal-Temp®.

Metodología para cálculos teóricos

Los cálculos teóricos se llevaron a cabo con el paquete computacional de Gaussian 09 revisión 0.2 y los resultados fueron visualizados con el programa GaussView 6.0. Las geometrías moleculares fueron optimizadas sin restricciones de simetría bajo la teoría del funcional de la densidad (DFT) con el funcional híbrido B3LYP que contiene el funcional de intercambio de Becke y el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr. Se empleó el conjunto de base 6-31+G(d,p) debido a su bajo costo computacional y gran nivel de precisión con los datos experimentales. Se confirmó que las geometrías optimizadas correspondieran a un mínimo en la superficie de energía potencial por la ausencia de frecuencias imaginarias en el cálculo frecuencias.

Metodología de síntesis

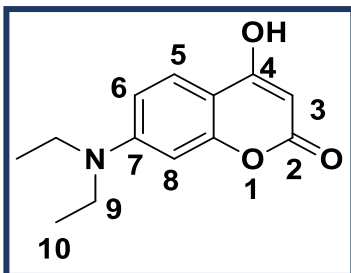
Malonato de bis(2,4,6-triclorofenilo) (1)



En un matraz de fondo redondo se pesaron 0.4 g (3.84 mmol) de ácido malónico y 1.5 g (7.66 mmol) de 2,4,6-triclorofenol. El matraz se sumergió en un baño de hielo y se agregó gota a gota 1 mL (10.69 mmol) de POCl_3 bajo agitación constante.

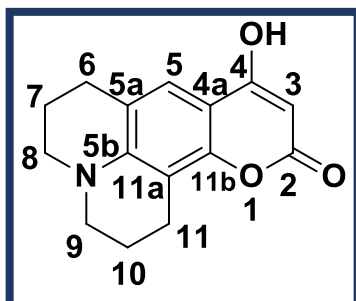
Posteriormente la reacción se calentó a reflujo por un lapso de 3 horas, el avance de reacción fue seguido por cromatografía en capa fina. Pasadas las 3 horas de reacción el matraz fue sumergido en un baño de hielo-agua y se agregó agua fría para poder precipitar al producto. El sólido blanco fue aislado por filtración al vacío y se le realizaron lavados con una disolución saturada de NaHCO_3 para así obtener 1.40 g del compuesto como un sólido blanco (rendimiento del 80%). **pf:** 153-155 °C. **IR** (ATR, cm^{-1}): 730 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Cl}$), 1230 (O-C_{Ar}), 1565 ($\text{C}=\text{C}$), 1776 ($\text{C}=\text{O}$), 2931 (C-H), 3077 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$). **RMN- ^1H** (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.04 (2H, s, H-1), 7.39 (4H, s, H-5). **RMN- ^{13}C** (22.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 39.7 (C-1), 128.7 (C-5), 129.4 (C-4), 132.7 (C-6), 142.4 (C-3), 161.4 (C-2).

7-Dietilamino-4-hidroxi-2H-cromen-2-ona (2b)



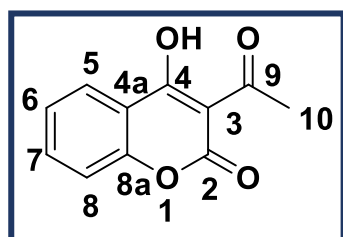
1 g (2.17 mmol) de **1** y 0.35 g (2.12 mmol) de 3-dietilaminofenol fueron disueltos en 10 mL de tolueno seco. La reacción se calentó a reflujo por un lapso de 4 horas, el avance de reacción fue monitoreado empleando cromatografía en capa fina. Se aisló por filtración al vacío el sólido gris formado y se le realizaron lavados con tolueno frío para así obtener 0.35 g del compuesto como un sólido gris (rendimiento del 71%). **pf:** 233-235 °C. **IR** (ATR, cm^{-1}): 1093 (C-N), 1170 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O}$), 1542 ($\text{C}=\text{C}$), 1600 ($\text{C}=\text{O}$), 2969 (C-H), 3091 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$). **RMN- ^1H** (90 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.27 (6H, t, H-10, $J = 6.94$ Hz), 3.56 (4H, q, H-9, $J = 6.94$ Hz), 5.46 (1H, s, H-3), 6.62 (1H, m, H-8), 6.82 (1H, m, H-6), 7.73 (1H, d, H-5, $J = 9.2$ Hz). **RMN- ^{13}C** (22.5 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.3 (C-10), 44.0 (C-9), 86.3 (C-3), 96.4 (C-8), 103.6 (C-4a), 108.1 (C-6), 124.2 (C-5), 150.9 (C-7), 156.2 (C-8a), 163.0 (C-4), 166.7 (C-2).

9-Hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H,11H-pirano[2,3-f]pirido[3,2,1-ij]quinolin-11-ona (2c)



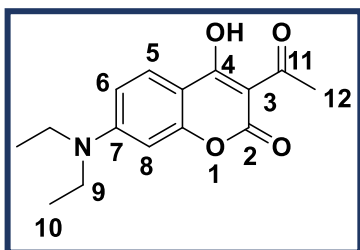
3 g (6.52 mmol) de **1** y 1.23 g (6.49 mmol) de 8-hidroxijulolidina fueron disueltos en 15 mL de tolueno seco. La reacción se calentó a reflujo por un lapso de 4 horas, el avance de reacción fue monitoreado empleando cromatografía en capa fina. Se aisló por filtración al vacío el sólido café formado y se le realizaron lavados con tolueno frío para así obtener 1.46 g del compuesto como un sólido café con un rendimiento del 86%. **pf**: 268-270 °C. **IR** (ATR, cm^{-1}): 761 (CH_2), 1135 (C-N), 1232 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O}$), 1556 (C=C), 1595 (C=O), 2929 (C-H), 3079 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$). **RMN- ^1H** (90 MHz, DMSO-d_3) δ (ppm): 2.08 (4H, m, H-7, H-10), 2.84 (4H, m, H-6, H-11), 3.38 (4H, m, H-8, H-9), 5.50 (1H, s, H-3), 7.36 (1H, s, H-5). **RMN- ^{13}C** (22.5 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 20.6 (C-7, C-10), 21.5 (C-11), 27.4 (C-6), 49.1 (C-8), 49.7 (C-9), 86.3 (C-3), 103.6 (C-4a), 105.8 (C-5a), 117.7 (C-11a), 120.3 (C-5), 146.4 (C-11b), 151.4 (C-5b), 163.4 (C-4), 167.1 (C-2).

3-Acetil-4-hidroxi-2H-cromen-2-ona (3a)



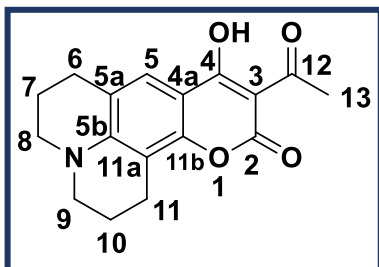
3.82 g (23 mmol) de 4-hidroxicumarina, se disolvieron en una mezcla de 30 mL de piridina destilada y 10 gotas de piperidina destilada, y se procedió a purgar el sistema con nitrógeno. Posteriormente se agregaron 2.19 mL (23.18 mmol) de anhídrido acético y se dejó la reacción en agitación por un lapso de 48 horas a una temperatura de 40 °C, la reacción se fue monitoreando con cromatografía en capa fina. Luego de 48 horas se agregó HCl concentrado a la mezcla de reacción hasta observar la formación de un precipitado amarillo, este precipitado se aisló por filtración al vacío y se recristalizó de etanol-agua para así obtener 2.5 del compuesto como un sólido amarillo claro con un rendimiento del 49.60%. **pf**: 132-134 °C. **IR** (ATR, cm^{-1}): 1247 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O}$), 1417 (CH_3), 1604 (C=C), 1712 (C=O), 2979 (C-H), 3073 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$). **RMN- ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.79 (3H, s, H-10), 7.31 (2H, m, H-6, H-8), 7.70 (1H, td, H-7, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.88$ Hz), 8.07 (1H, dd, H-5, $J = 9.84$ Hz, $J = 1.88$ Hz). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 30.1 (C-10), 101.4 (C-3), 115.2 (C-4a), 117.0 (C-8), 124.4 (C-5), 125.6 (C-6), 136.1 (C-7), 154.7 (C-8a), 178.7 (C-2), 196.3 (C-4), 206 (C-9).

3-Acetil-7-dietilamino-4-hidroxi-2H-cromen-2-ona (3b)



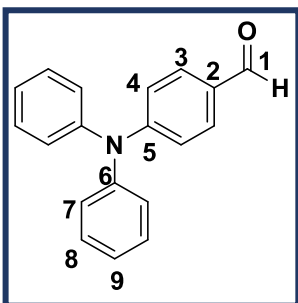
0.3 g (1.28 mmol) de **2b** fueron disueltos en 10 mL de piridina seca. El sistema se purgó empleando atmósfera de N₂ y se agregaron 0.6 mL (6.35 mmol) de anhídrido acético. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo por un lapso de 4 horas, el avance de reacción fue monitoreado empleando cromatografía en capa fina. Pasado las 4 horas, la mezcla de reacción se soportó en celita y se purificó por cromatografía en columna empleando sílice como fase estacionaria y una mezcla 85:15 (Hexano:AcOEt) como fase móvil para así obtener 0.25 g del compuesto como un sólido amarillo con un rendimiento del 71%. **pf**: 140-142 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 1016 (C-N), 1164 (C_{Ar}-O), 1467 (CH₃), 1542 (C=C), 1600 (C=O), 2969 (C-H), 3085 (C_{Ar}-H). **RMN-¹H** (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.22 (6H, t, H-10, *J* = 6.94 Hz), 2.69 (3H, s, H-12), 3.44 (4H, q, H-9, *J* = 6.94 Hz), 6.37 (1H, m, H-8), 6.60 (1H, m, H-6), 7.79 (1H, d, H-5, *J* = 9.2 Hz). **RMN-¹³C** (22.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13.1 (C-10), 30.4 (C-12), 45.7 (C-9), 97.0 (C-3), 99.1 (C-8), 103.4 (C-4a), 109.8 (C-6), 127.7 (C-5), 154.5 (C-7), 158.1 (C-8a), 161.9 (C-4), 178.4 (C-2), 205.0 (C-11).

10-Acetil-9-hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H,11H-pirano[2,3-f]pirido[3,2,1-ij]quinolin-11-ona (3c)



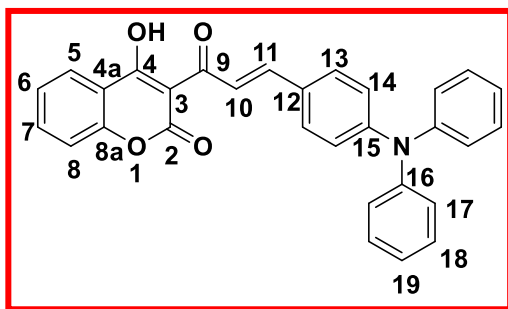
0.62 g (2.40 mmol) de **2c** se disolvieron en 10 mL de piridina seca en atmósfera de N₂. El matraz se sumergió en un baño de hielo-agua y se agregaron 0.56 mL (7.84 mmol) de cloruro de acetilo gota a gota, una vez terminada la adición se calentó la mezcla de reacción a reflujo por un lapso de 4 horas. El avance de reacción fue monitoreado empleando cromatografía en capa fina. Luego de 4 horas la mezcla de reacción se soportó en celita y se purificó por cromatografía en columna empleando sílice como fase estacionaria y como fase móvil una mezcla 95:5 (Hexano:AcOEt) para así obtener 0.40 g del compuesto como un sólido amarillo-verde con un rendimiento del 61 %. **pf**: 158-160 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 1160 (C-N), 1200 (C_{Ar}-O), 1423 (CH₃), 1599 (C=C), 1714 (C=O), 2932 (C-H), 3075 (C_{Ar}-H). **RMN-¹H** (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.93 (4H, m, H-7,10, *J* = 6.08 Hz), 2.67 (3H, s, H-13), 2.82 (4H, t, H-6, H-11, *J* = 6.08 Hz), 3.30 (4H, t, H-8, H-9, *J* = 6.08 Hz), 7.36 (1H, s, H-5). **RMN-¹³C** (22.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20.8 (C-7), 21.8 (C-10), 28.1 (C-6), 30.6 (C-13), 50.3 (C-8), 50.8 (C-9), 98.6 (C-3), 102.7 (C-4a), 105.9 (C-5a), 119.3 (C-11a), 122.7 (C-5), 150.0 (C-11b), 152.9 (C-5b), 162.0 (C-4), 177.8 (C-2), 205.0 (C-12).

4-Difenilaminobenzaldehído (4)



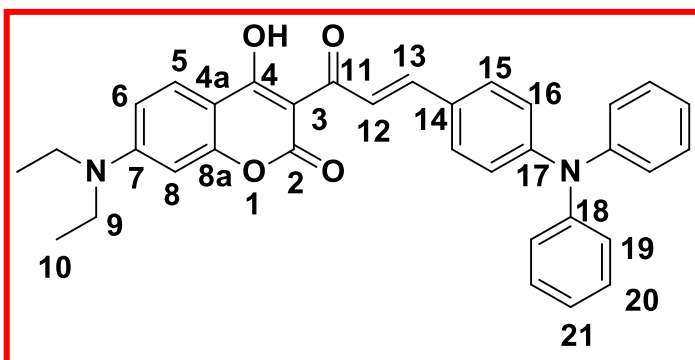
2 g (8.15 mmol) de trifetilamina fueron disueltos en 12 mL de DMF anhidra, luego se procedió a purgar el sistema con N₂. En un baño de hielo-agua se agregó a la mezcla de reacción 1 mL de POCl₃ gota a gota, la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente y luego se procedió a calentar a una temperatura entre 45-55 °C por un lapso de 2 horas. Luego de 2 horas la mezcla de reacción se dejó enfriar y se vertió en hielo, el pH se ajustó a 7 con lentejas de NaOH. Mediante una extracción líquido-líquido con AcOEt-agua se eliminó la DMF. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se soportó en celita para purificar el compuesto por cromatografía en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla 97:3 (Hexano:AcOEt) como fase móvil para así obtener 2.17 g del producto como un sólido amarillo con un rendimiento del 97%. **pf:** 128-130 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 1155 (C-N), 1486 (C=C), 1681 (C=O), 2738 (fermi), 3035 (C_{Ar}-H). **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.00 (2H, d, H-4, *J* = 9.1 Hz), 7.16 (6H, m, H-7, H-9), 7.32 (4H, t, H-8, *J* = 8.04 Hz), 7.66 (2H, d, H-3, *J* = 9.0 Hz), 9.78 (1H, s, H-1). **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 119.3 (C-4), 125.1 (C-9), 126.3 (C-7), 129.0 (C-2), 129.7 (C-8), 131.3 (C-8), 146.1 (C-6), 153.3 (C-5), 190.5 (C-1).

3-(3-(4-(Difenilamino)fenil)acrilóil)-4-hidroxi-2H-cromem-2-ona (5a)



0.3 g (1.46 mmol) de **3a** y 0.50 g (1.82 mmol) de **4** fueron disueltos en EtOH, a la mezcla de reacción se le adicionó gota a gota 0.1 mL de piperidina y se purgó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 80 °C por un lapso de 12 horas, luego se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y el sólido formado fue aislado por medio de una filtración al vacío, finalmente se le realizaron lavados con EtOH caliente para obtener 0.4 g de un sólido rojo (rendimiento del 59%). **pf:** 218-220 °C. **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.0 (2H, d, H-14 *J* = 7.96 Hz), 7.34 (5H, m, H-6, 8, 17, 18, 19), 7.56 (2H, d, H-13, *J* = 7.96 Hz), 7.66 (1H, td, H-7, *J*₁ = 7.5 Hz, *J*₂ = 1.5 Hz), 8.03 (1H, d, H-10, *J* = 15.8 Hz), 8.09 (1H, dd, H-5), 8.28 (1H, d, H-11, *J* = 15.8 Hz). **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 100.34 (C-3), 116.83 (C-4a), 116.93 (C-8), 120.62 (C-10), 124.23 (C-5), 124.67 (C-19), 125.76 (C-6), 125.91 (C-17), 127.26 (C-12), 129.61 (C-13), 131.12 (C-18), 135.72 (C-7), 146.37 (C-11), 147.84 (C-16), 151.23 (C-15), 154.59 (C-8a), 160.45 (C-4), 182.01 (C-2), 191.4 (C-9). **IR** (ATR, cm⁻¹): 987 [C=C(C=C=C=O)], 1261 (C-N), 1581 (C=C), 1716 (C=O), 3064 (C_{Ar}-H).

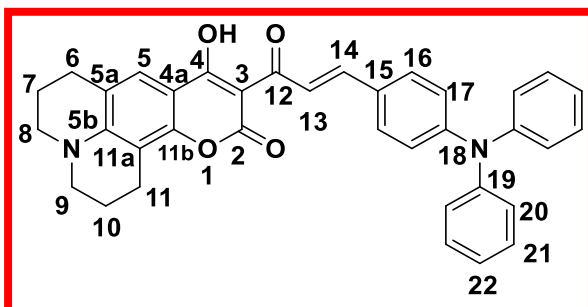
7-Dietilamino-3-(3-(4-(difenilamino)fenil)acriloil)-4-hidroxi-2H-cromen-2-ona (5b)



0.26 g (0.94 mmol) de **3b** y 0.33 g (1.20 mmol) de **4** fueron disueltos en 8 mL de EtOH. A la mezcla resultante se le agregó gota a gota 0.1 mL de piperidina y se purgó el sistema con N₂. Una vez purgado, se procedió a calentar la mezcla de reacción a una temperatura de 80 °C por un lapso de 12 horas. El

sólido formado se aisló por medio de una filtración al vacío, finalmente se la realizaron lavados con EtOH caliente para obtener 0.30 g de un sólido rojo con un rendimiento del 59%. **pf**: 233-236 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 981 [C=C(C=C-C=O)], 1334 (C-N), 1500 (C=C), 1700 (C=O), 3097 (C_{Ar}-H). **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.23 (6H, t, H-10, J = 6.8 Hz), 3.43 (4H, q, H-9, J = 6.8 Hz), 6.36 (1H, d, H-8, J = 2.32 Hz), 7.15 (12H, m, H-16, H-18, H-19, H-20, H-21), 7.56 (2H, d, H-15, J = 8.7 Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.35 Hz), 7.94 (1H, d, H-12, J = 16.3 Hz), 8.32 (1H, H-13, J = 16.3 Hz). **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 13.2 (C-10), 45.7 (C-9), 97.1 (C-3), 98.9 (C-8), 105.0 (C-4a), 109.6 (C-6), 121.1 (C-16), 121.9 (C-12), 125.0 (C-21), 126.4 (C-19), 128.0 (C-5), 128.8 (C-14), 130.2 (C-15), 131.2 (C-20), 146.0 (C-13), 147.4 (C-18), 151.2 (C-17), 154.4 (C-7), 158.0 (C-8a), 162.1 (C-4), 181.0 (C-2), 191.5 (C-11).

10-(3-(4-Difenilamino)fenil)acriloil)-9-hidroxi-2,3,6,7-tetrahidro-1H,5H,11H-pirano[2,3-f]pirido[3,2,1-ij]quinolin-11-ona (5c)



0.22 g (0.73 mmol) de **3c** y 0.24 g (0.87) de **4** fueron disueltos en 8 mL de EtOH y se agregaron 0.1 mL de piperidina. La mezcla de reacción se purgó con N₂ y se procedió a calentar a reflujo por un lapso de 12 horas. El sólido se filtró y se le realizaron lavados con EtOH caliente, se purificó a través de una placa preparativa empleando

como eluyente una mezcla 97:3 (Hexano:AcOEt). Se obtuvieron 0.24 g de un sólido café-rojizo (rendimiento del 58%). **pf**: 240-242 °C. **IR** (ATR, cm⁻¹): 987 [C=C (C=C-C=O)], 1326 (C-N), 1494 (C=C), 1697 (C=O), 3093 (C_{Ar}-H). **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.94 (4H, m, H-7, H-10, J = 6.1 Hz), 2.79 (4H, q, H-6, H-11, J = 6.1 Hz), 3.29 (4H, q, H-8, H-9, J = 6.1 Hz), 7.20 (16H, m, H-5, 16, 17, 20, 21, 22), 7.86 (1H, d, H-13, J = 15.7 Hz), 8.30 (1H, d, H-14, J = 15.7 Hz). **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20.2 (C-7,10), 21.3 (C-11), 27.5 (C-6), 49.8 (C-9), 50.2 (C-8), 97.9 (C-3), 103.5 (C-4a), 105.3 (C-5a), 120.8 (C-17), 121.3 (C-13), 124.2 (C-22), 125.6 (C-20), 126.3 (C-15), 128.2 (C-

5), 129.5 (C-16), 130.4 (C-16), 144.8 (C-14), 146.7 (C-11b), 149.2 (C-19), 150.3 (C-18), 152.1 (C-5b), 161.7 (C-4), 179.9 (C-2), 191.0 (C-12).

VII. ANEXOS

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

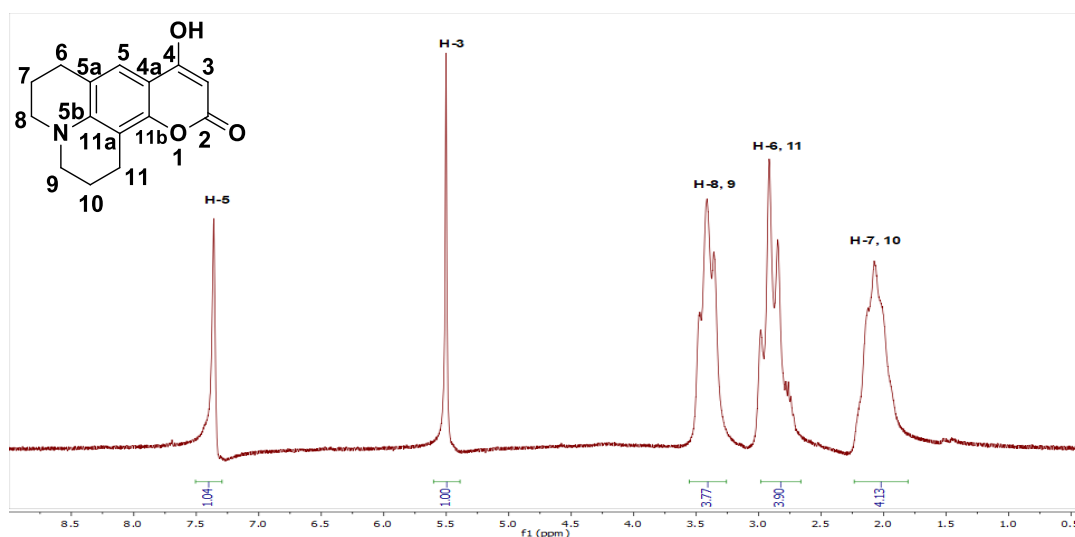


Figura 41. Espectro de RMN- ^1H a 90 MHz en DMSO- d_6 del compuesto **2c**.

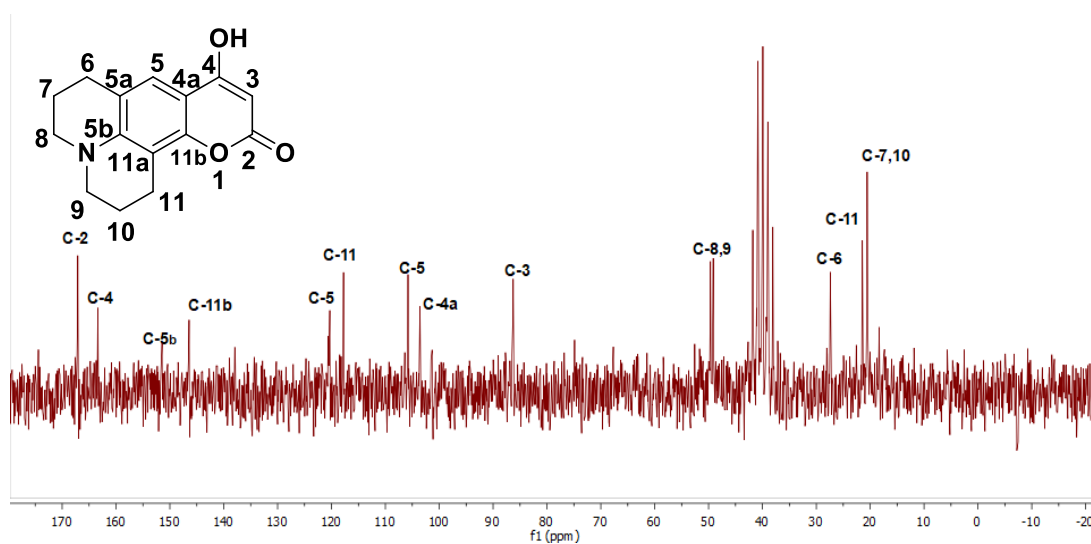


Figura 42. Espectro de RMN- ^{13}C 22.5 MHz en DMSO- d_6 del compuesto **2c**

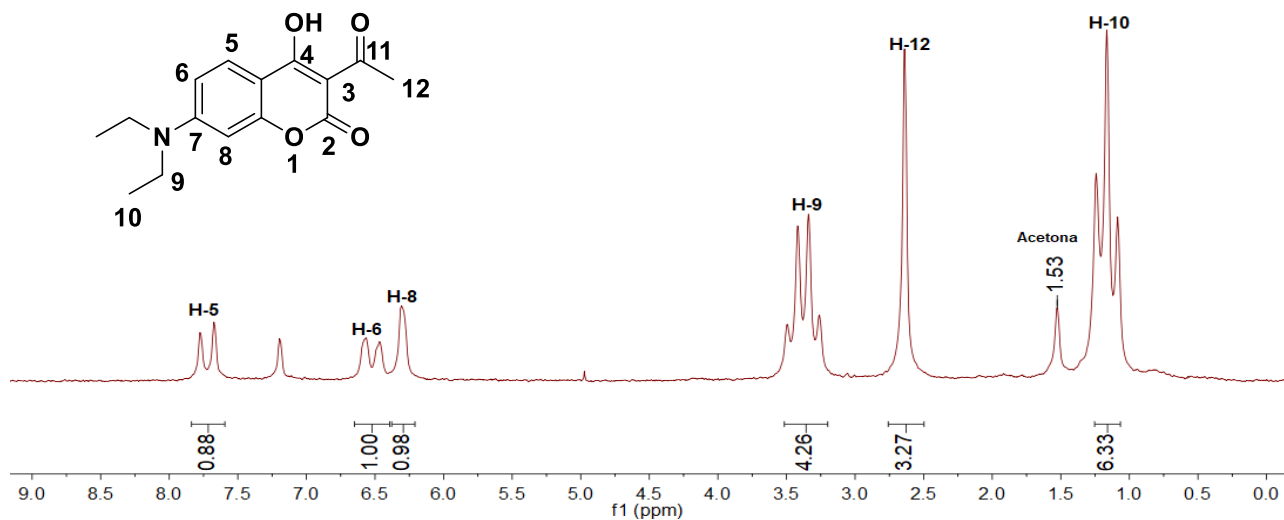


Figura 45. Espectro de RMN- ^1H a 90 MHz en CDCl_3 del compuesto 3b.

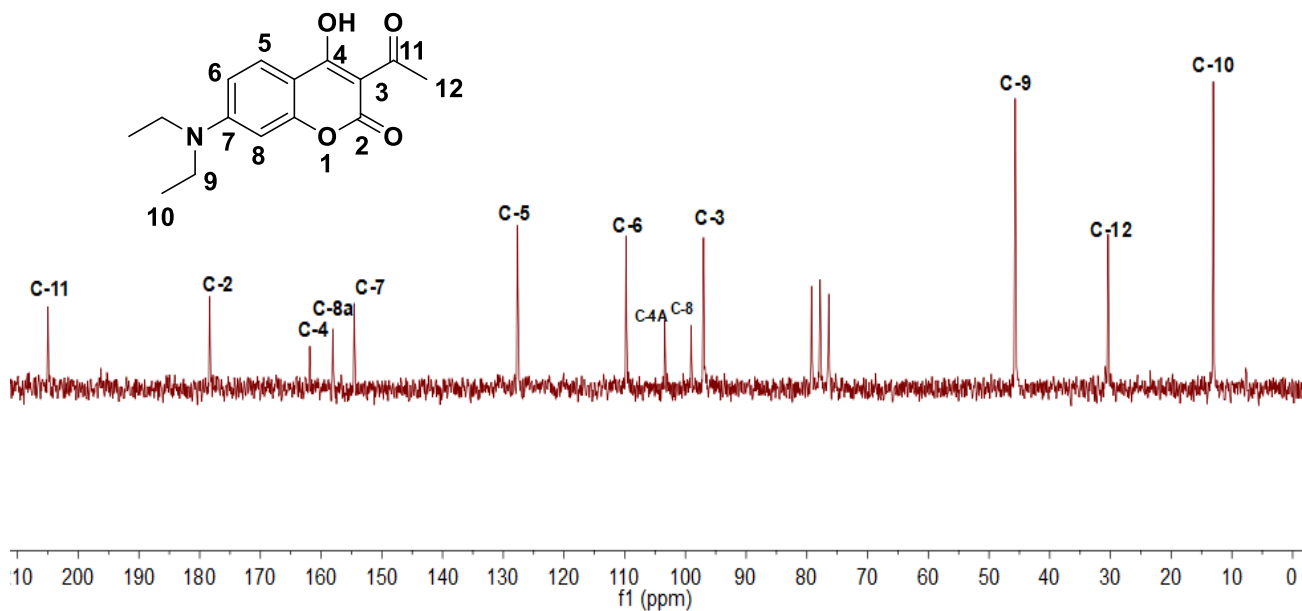


Figura 46. Espectro de RMN- ^{13}C a 22.5 MHz en CDCl_3 del compuesto 3b.

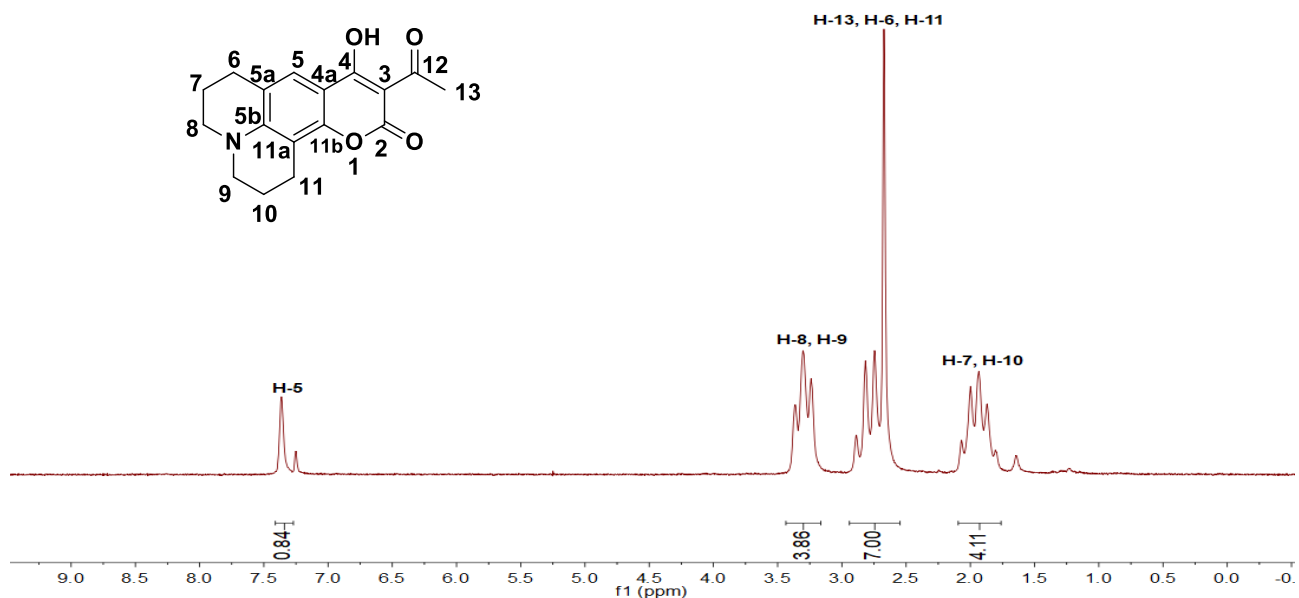


Figura 47. Espectro de RMN-¹H a 90 MHz en CDCl₃ del compuesto **3c**.

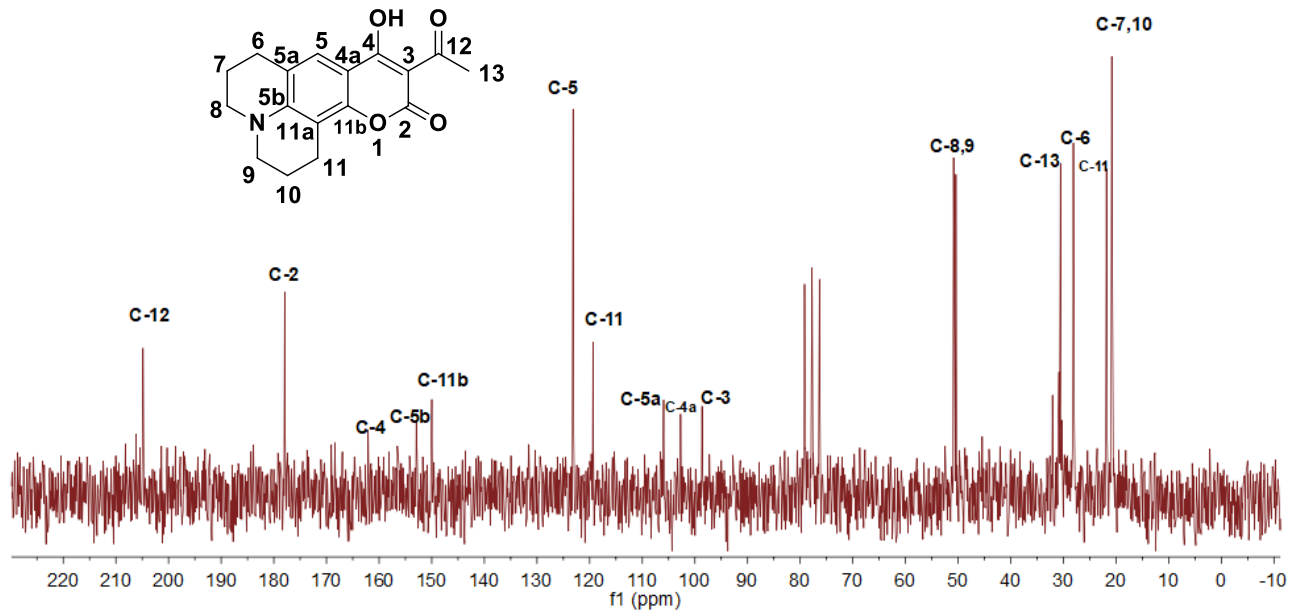


Figura 48. Espectro de RMN-¹³C a 22.5 MHz en CDCl₃ del compuesto **3c**.

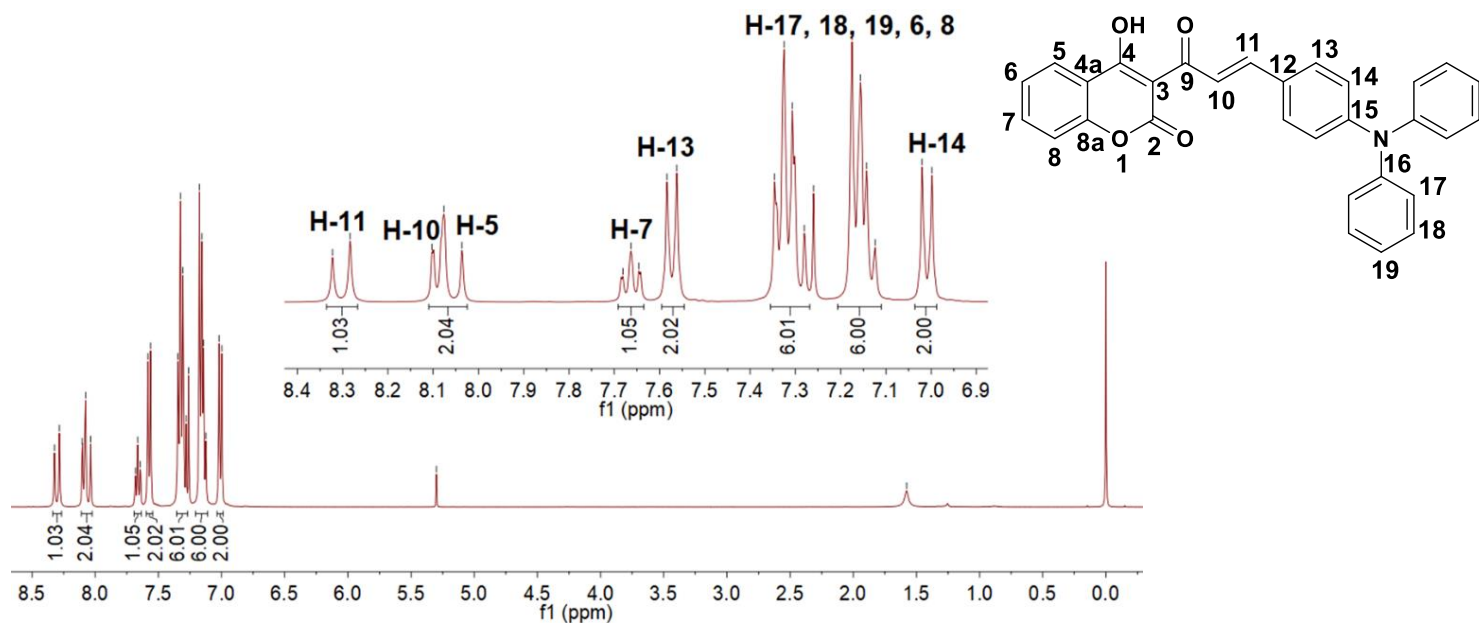


Figura 55. Espectro de RMN-¹H a 400 MHz en CDCl₃ del compuesto **5a**.

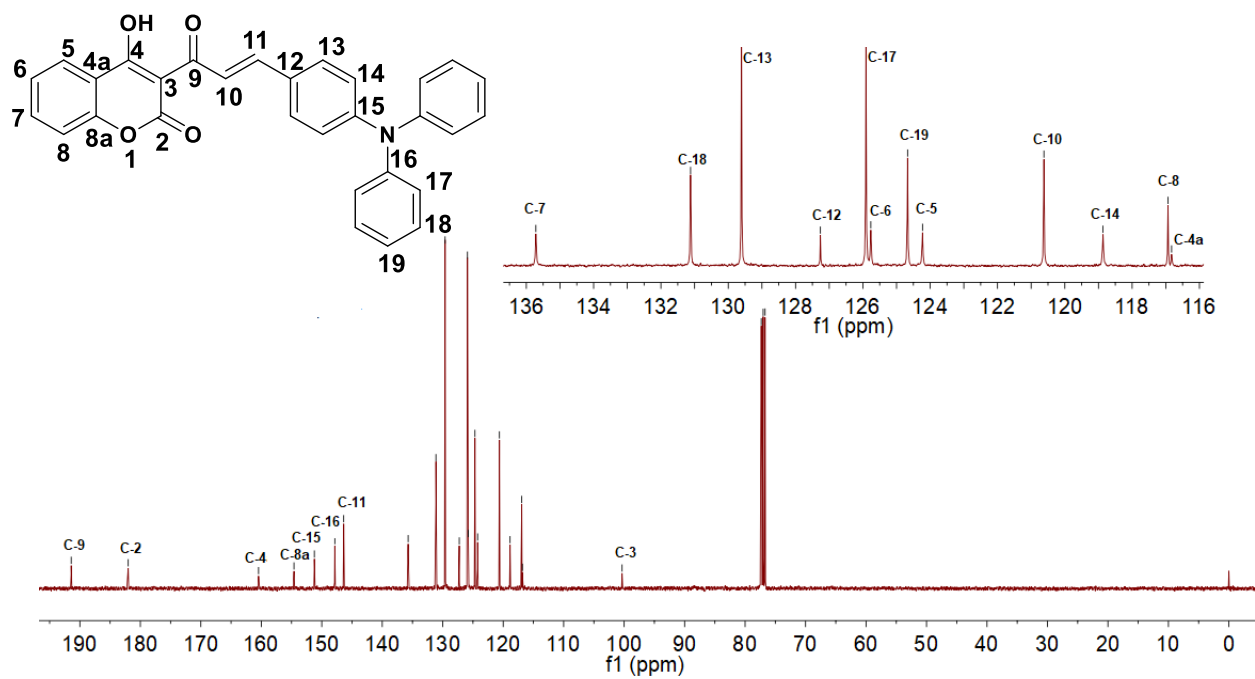


Figura 56. Espectro de RMN-¹³C a 100 MHz en CDCl₃ del compuesto **5a**.

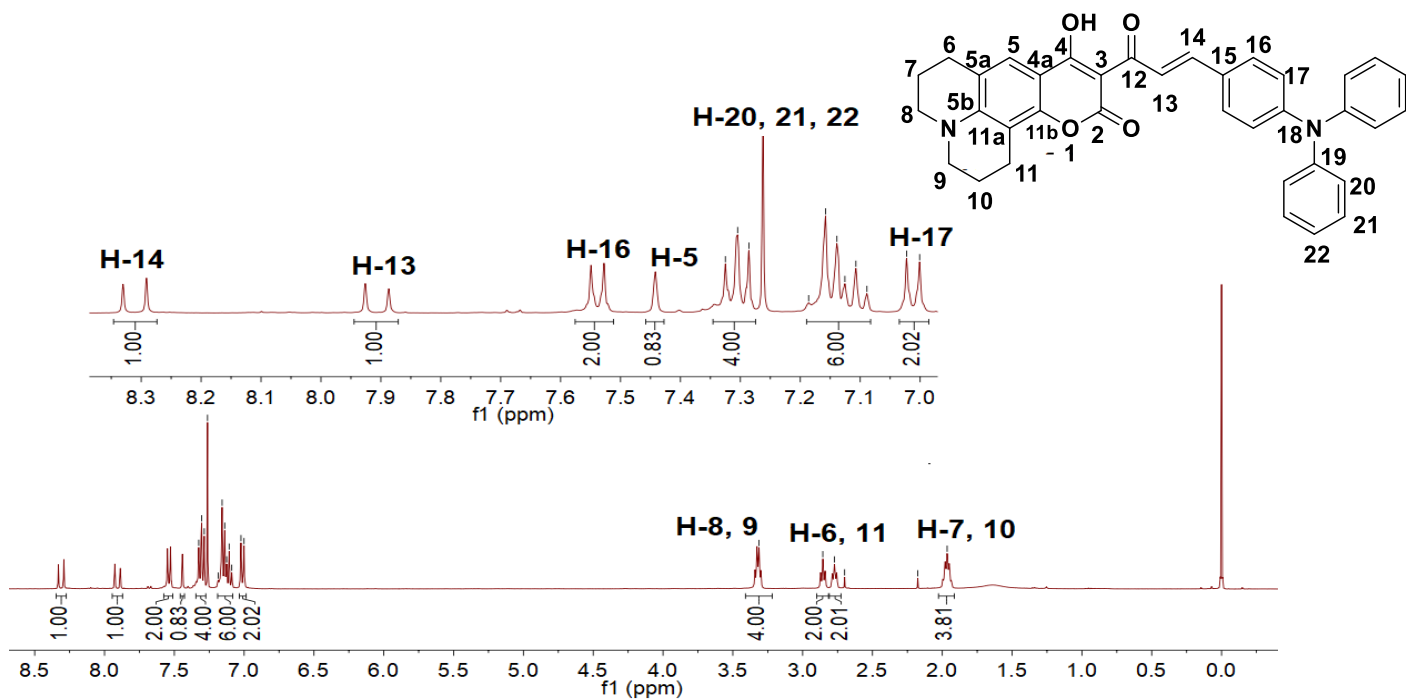


Figura 57. Espectro de RMN- ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del compuesto 5c.

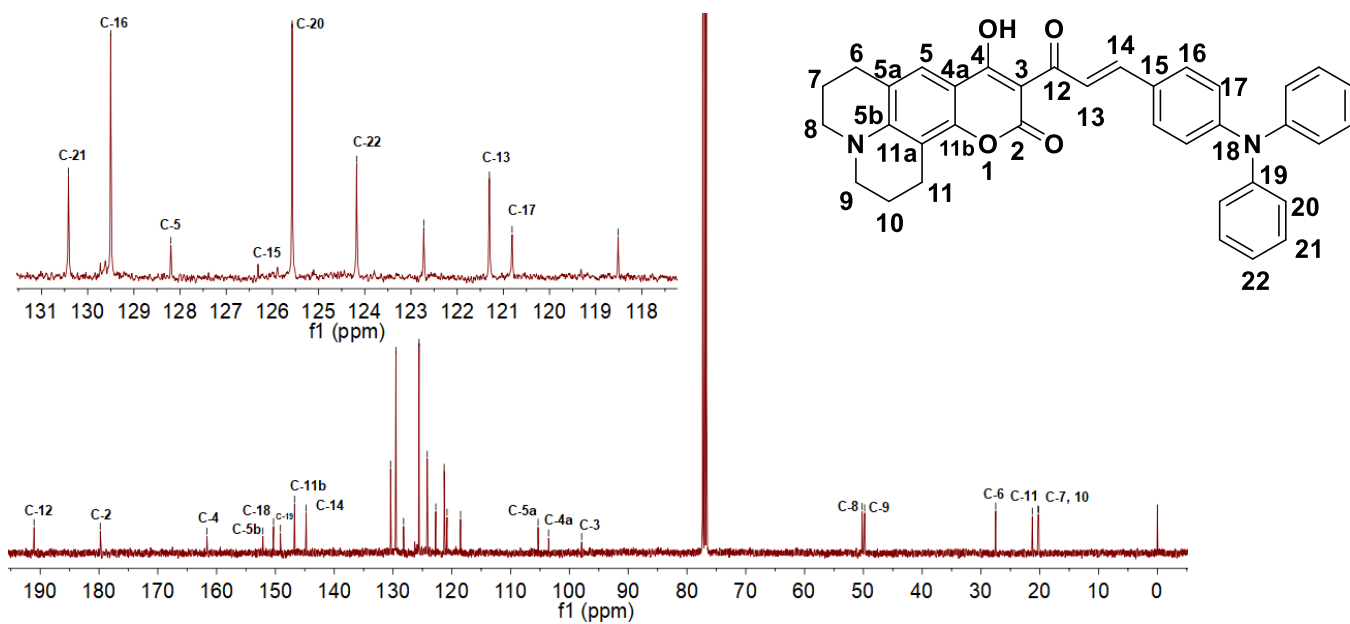


Figura 58. Espectro de RMN- ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 del compuesto 5c.

2. Espectros de infrarrojo (FT-IR)

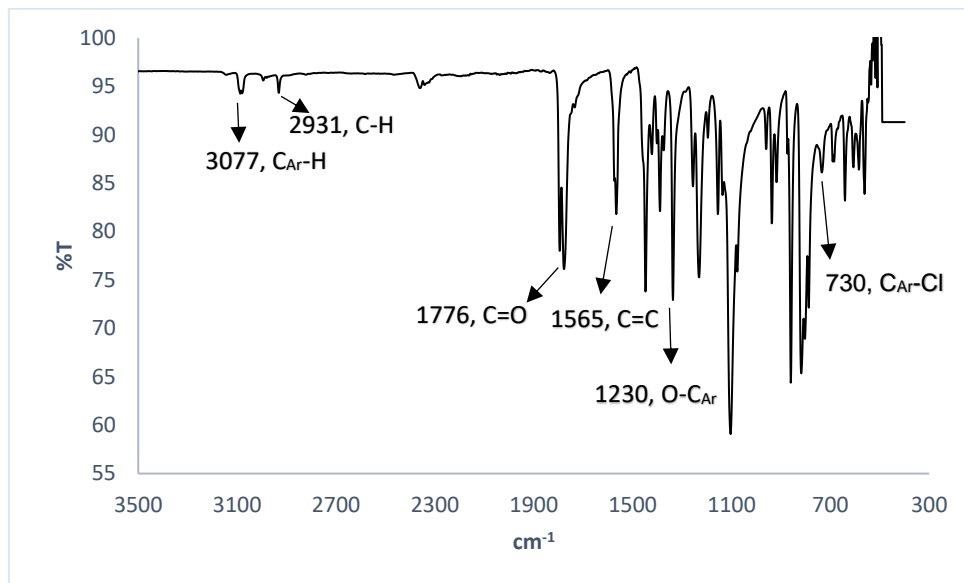


Figura 72. Espectro de infrarrojo (ATR FT-IR) del compuesto 1.

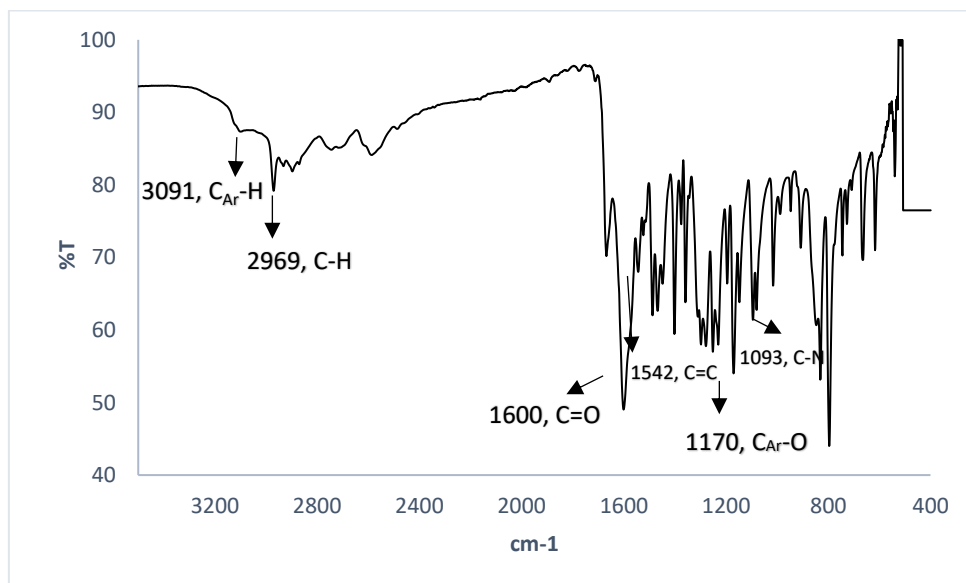


Figura 73. Espectro de infrarrojo (ATR FT-IR) del compuesto 2a.

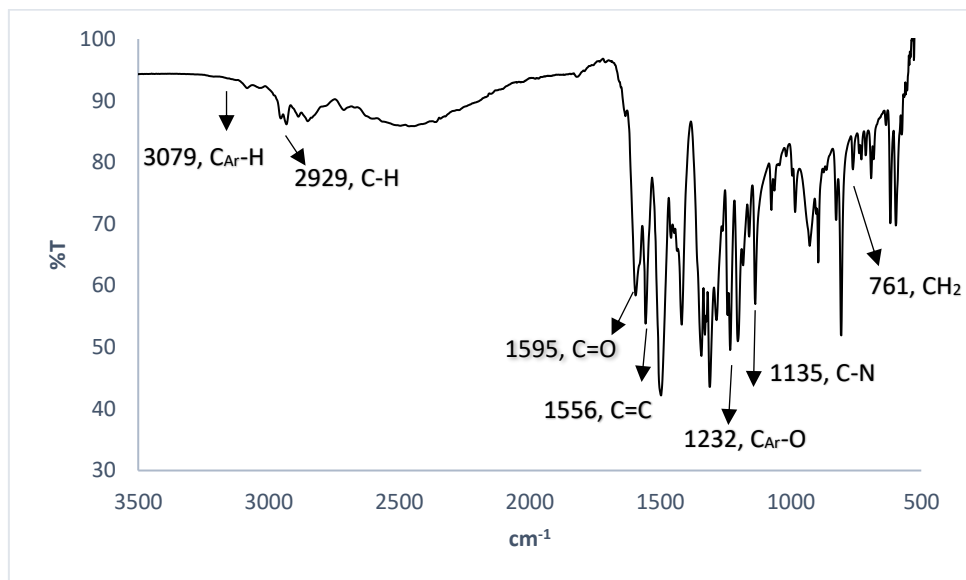


Figura 74. Espectro de infrarrojo (ATR FT-IR) del compuesto **2b**.

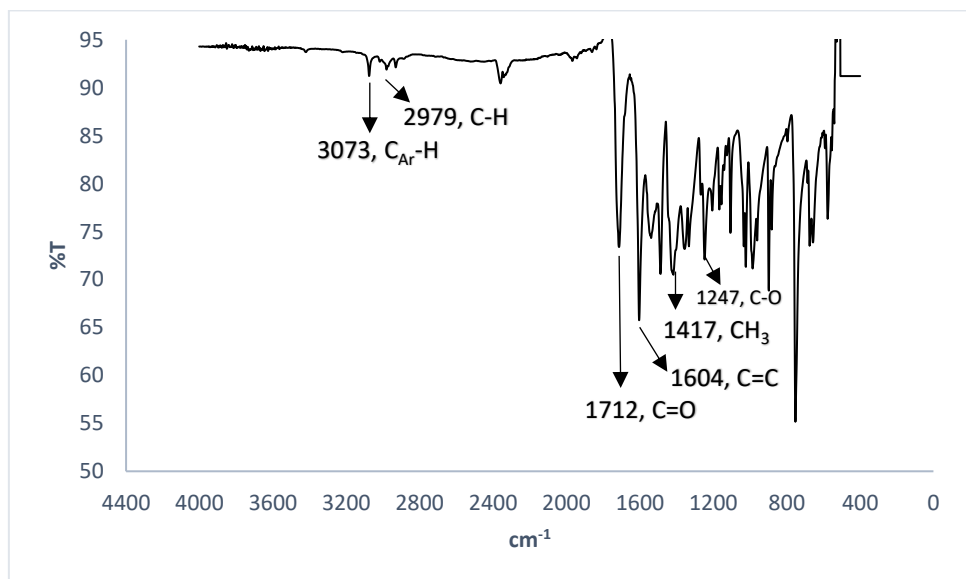


Figura 75. Espectro de infrarrojo (ATR FT-IR) del compuesto **3a**.

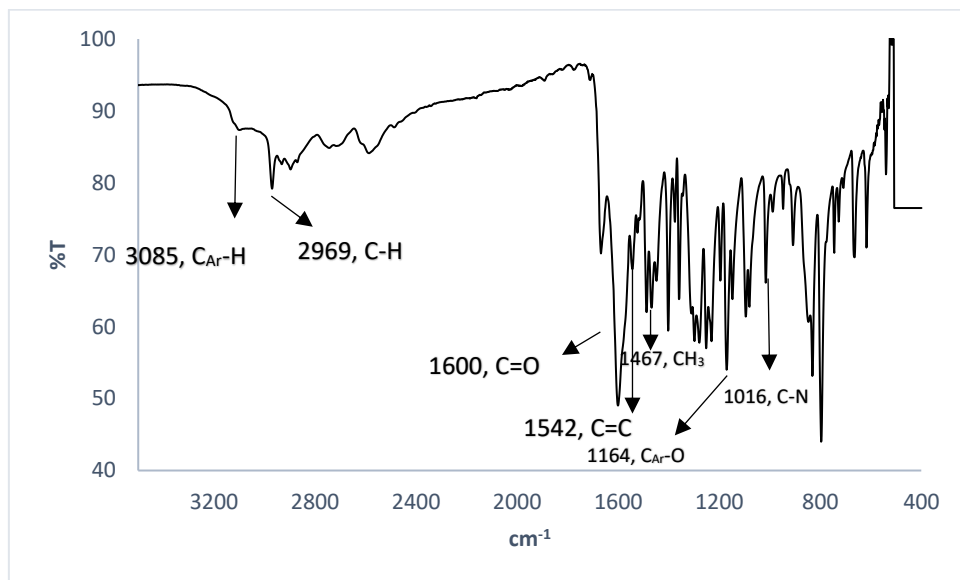


Figura 76. Espectro de infrarrojo (ATR FT-IR) del compuesto **3b**.

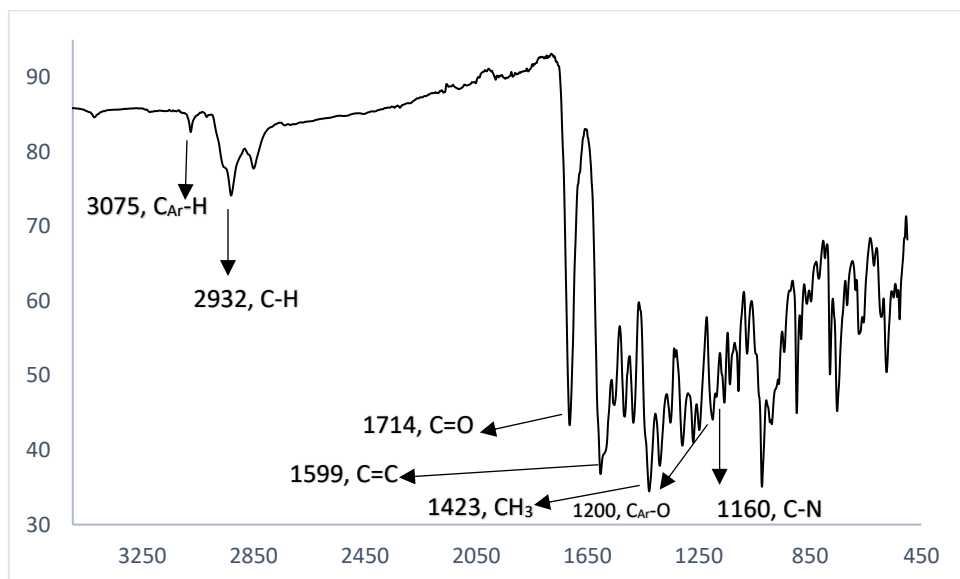


Figura 77. Espectro de infrarrojo (ATR FT-IR) del compuesto **3c**.

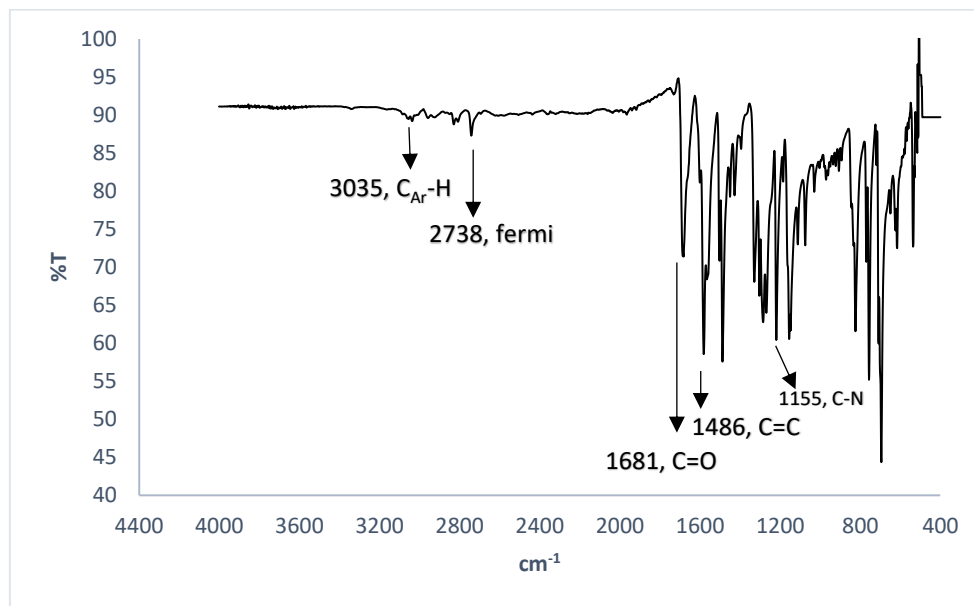


Figura 78. Espectro de infrarrojo (ATR FT-IR) del compuesto 4.

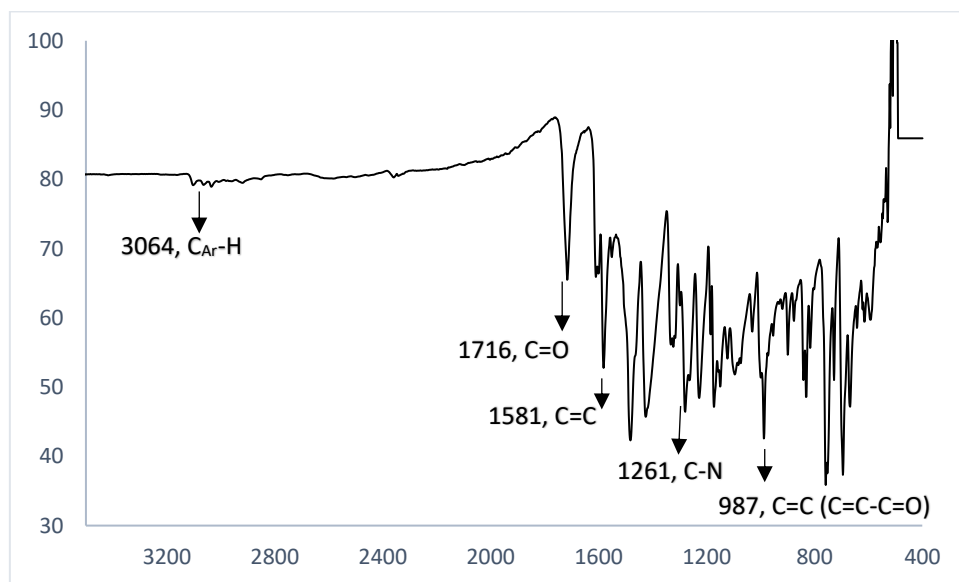


Figura 79. Espectro de infrarrojo (ATR FT-IR) del compuesto 5a.

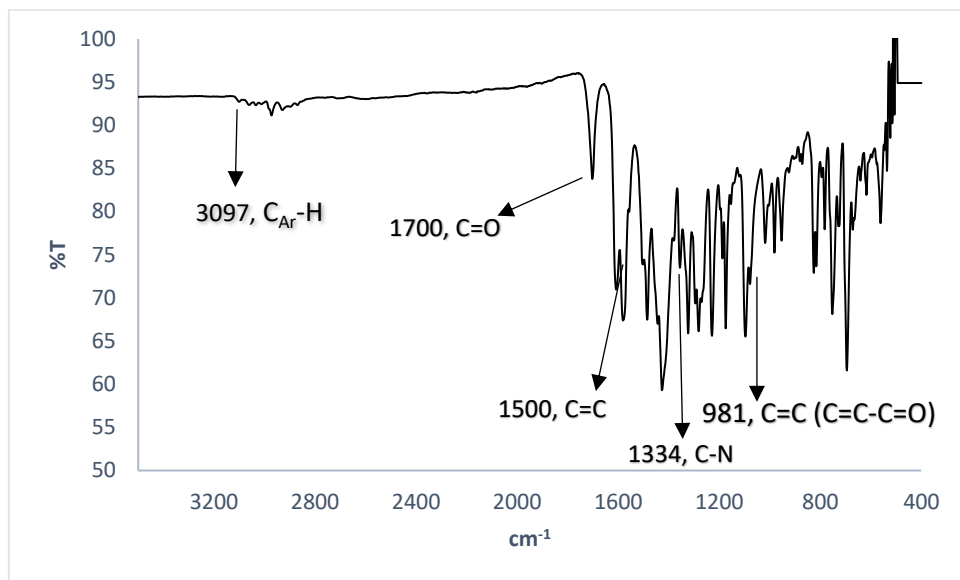


Figura 80. Espectro de infrarrojo (ATR FT-IR) del compuesto **5b**.

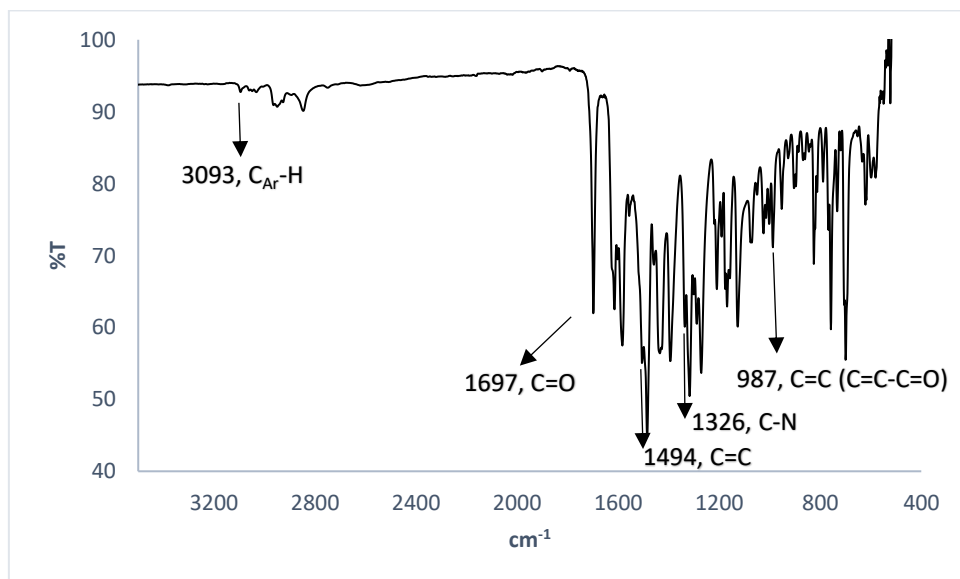


Figura 81. Espectro de infrarrojo (ATR FT-IR) del compuesto **5c**.

3. Parámetros geométricos calculados

Tabla 4. Longitudes de enlace de las geometrías optimizadas en fase gas con el método B3LYP/6-31+G(d,p).

Enlace	5a	5b	5c	Enlace	5a	5b	5c
O1-C2	1.3993	1.4022	1.4002	C22-C23	1.3957	1.3955	1.3955
O1-C9	1.3608	1.3622	1.3655	C23-C24	1.3979	1.3980	1.3979
C2-C3	1.4607	1.4581	1.4566	C24-C25	1.3984	1.3984	1.3984
C2-O35	1.2140	1.2155	1.2166	C25-C26	1.3952	1.3952	1.3950
C3-C4	1.4081	1.4162	1.4177	C27-C28	1.4037	1.4042	1.4042
C3-C11	1.4727	1.4657	1.4646	C27-C32	1.4033	1.4039	1.4039
C4-C10	1.4482	1.4330	1.4315	C28-C29	1.3953	1.3952	1.3953
C4-O33	1.3101	1.3137	1.3152	C29-C30	1.3982	1.3982	1.3981
C5-C6	1.3876	1.3788	1.3791	C30-C31	1.3980	1.3980	1.3981
C5-C10	1.4085	1.4102	1.4100	C31-C32	1.3955	1.3953	1.3954
C6-C7	1.4063	1.4307	1.4345	O33-H38	1.0551	1.0501	1.0474
C7-C8	1.3909	1.4144	1.4193	O34-H38	1.4101	1.4221	1.4286
C8-C9	1.3984	1.3889	1.3938	C7-N56		1.3757	1.3776
C9-C10	1.4018	1.4040	1.4041	N56-C57		1.4648	1.4646
C11-C12	1.4572	1.4621	1.4633	N56-C59		1.4646	1.4636
C11-O34	1.2715	1.2721	1.2719	C57-C58		1.5344	1.5256
C12-C13	1.3589	1.3564	1.3559	C59-C60		1.5346	1.5248
C13-C14	1.4509	1.4541	1.4550	C58-C62			1.5308
C14-C15	1.4135	1.4127	1.4126	C60-C61			1.5305
C14-C19	1.4108	1.4101	1.4099	C6-C62			1.5113
C15-C16	1.3850	1.3861	1.3863	C8-C61			1.5111
C16-C17	1.4137	1.4122	1.4116				
C17-C18	1.4091	1.4077	1.4072				
C17-N20	1.4066	1.4104	1.4116				
C18-C19	1.3883	1.3894	1.3898				
N20-C21	1.4279	1.4266	1.4255				
N20-C27	1.4278	1.4260	1.4260				
C21-C22	1.4031	1.4036	1.4040				
C21-C26	1.4038	1.4041	1.4045				

Tabla 5. Ángulos de enlace (°) de las geometrías optimizadas en fase gas con el método B3LYP/6-31+G(d,p).

Ángulo	5a	5b	5c	Ángulo	5a	5b	5c	Ángulo	5a	5b	5c
C2-O1-C9	123.5277	123.546	123.949	C13-C14-C15	123.6752	123.6548	123.5967	C4-O33-H38	103.9952	104.1704	104.3130
O1-C2-C3	117.0598	117.1788	117.0866	C13-C14-C19	119.1556	119.1578	119.1887	O33-H38-O34	154.1110	154.1838	154.1488
O1-C2-O35	115.0374	114.6820	114.6508	C15-C14-C19	117.1692	117.1874	117.2146	C7-N56-C57		122.1283	122.9566
C3-C2-O35	127.9028	128.1392	128.2627	C14-C15-C16	121.4255	121.4050	121.3898	C7-N56-C59		121.7647	122.2684
C2-C3-C4	119.3896	119.1013	118.9424	C15-C16-C17	120.8452	120.8263	120.8053	C57-N56-C59		116.1061	114.6969
C2-C3-C11	123.0326	123.1341	123.1596	C16-C17-C18	118.2625	118.3252	118.3796	N56-C57-C58		113.9030	112.7207
C4-C3-C11	117.5778	117.7645	117.8980	C16-C17-N20	120.7238	120.7677	120.6172	N56-C59-C60		113.9139	112.2464
C3-C4-C10	120.8325	120.8341	121.0753	C18-C17-N20	121.0133	120.9063	121.0032	C6-C7-N56		121.1649	119.8937
C3-C4-O33	121.8822	121.4126	121.2008	C17-C18-C19	120.3710	120.3513	120.3341	C8-7C-N56		121.2972	120.1755
C10-C4-O33	117.2853	117.7532	117.7239	C14-C19-C18	121.9243	121.9021	121.8755	C5-C6-C62			121.5212
C6-C5-C10	120.0583	121.3512	121.7455	C17-N20-C21	120.6544	120.4049	120.5103	C7-C6-C62			119.1069
C5-C6-C7	119.8488	121.0888	119.3699	C17-N20-C27	120.7208	120.6328	120.3456	C7-C8-C61			120.5725
C6-C7-C8	120.9054	117.5379	119.9305	C21-N20-C27	118.6110	118.9619	119.1238	C9-C8-C61			121.1592
C7-C8-C9	118.8917	120.2620	118.2648	N20-C21-C22	120.2105	120.3013	120.3600	C57-C58-C62			109.5683
O1-C9-C8	117.4270	116.7476	116.7403	N20-C21-C26	120.4604	120.4584	120.4638	C59-C60-C61			110.1652
O1-C9-C10	121.5486	120.9911	120.5661	C22-C21-C26	119.3242	119.2373	119.1739	C8-C61-C60			109.8687
C8-C9-C10	121.0245	122.2589	122.6913	C21-C22-C23	120.1717	120.2017	120.2296	C6-C62-C58			109.8612
C4-C10-C5	123.0871	124.1521	123.6405	C22-C23-C24	120.4673	120.5034	120.5264				
C4-C10-C9	117.6416	118.3473	118.3794	C23-C24-C25	119.4004	119.3481	119.3078				
C5-C10-C9	119.2712	117.5005	117.9800	C24-C25-C26	120.4667	120.4899	120.5258				
C3-C11-C12	122.3600	122.2730	122.1784	C21-C26-C25	120.1628	120.2128	120.2293				
C3-C11-O34	117.8167	118.2827	118.4351	N20-C27-C28	120.5555	120.5555	120.4997				
C12-C11-O34	119.8231	119.4441	119.3860	N20-C27-C32	120.1240	120.2304	120.2860				
C11-C12-C13	120.2327	120.3443	120.4060	C28-C27-C32	119.3150	119.2115	119.2117				
C11-C12-H36	117.0973	116.9786	116.9218	C27-C28-C29	120.1656	120.2046	120.2136				
C13-C12-H36	122.6693	122.6770	122.6722	C28-C29-C30	120.4759	120.5163	120.5077				
C12-C13-C14	127.2013	127.1193	127.0507	C29-C30-C31	119.3859	119.3307	119.3364				
C12-C13-H37	116.9301	117.0080	117.0444	C30-C31-C32	120.4809	120.5103	120.5068				
C14-C13-H37	115.8685	115.8726	115.9049	C27-C32-C31	120.1697	120.2192	120.2172				

Tabla 6. Ángulos diedros de enlace (°) de las geometrías optimizadas en fase gas con el método B3LYP/6-31+G(d,p)

Ángulo	5a	5b	5c	Ángulo	5a	5b	5c
C9-O1-C2-C3	0.0096	-0.1994	0.3679	O1-C9-C10-C4	-0.0342	0.3721	-0.0234
C9-O1-C2-O35	-179.9666	179.8531	-179.6473	O1-C9-C10-C5	179.9585	-179.6627	-179.8923
C2-O1-C9-C8	-179.9382	-179.5164	-179.6091	C8-C9-C10-C4	179.9770	179.7973	179.4089
C2-O1-C9-C10	0.0726	-0.0606	-0.1441	C8-C9-C10-C5	-0.0304	-0.2375	-0.4600
O1-C2-C3-C4	-0.1279	0.1389	-0.4267	C3-C11-C12-C13	-179.4471	-179.9895	179.7222
O1-C2-C3-C11	179.8791	-179.9484	179.5874	C3-C11-C12-H36	0.2810	-0.1387	-0.2411
O35-C2-C3-C4	179.8447	-179.9216	179.5909	O34-C11-C12-C13	0.4095	-0.1326	-0.5428
O35-C2-C3-C11	-0.1483	-0.0089	-0.3950	O34-C11-C12-H36	-179.8624	179.7182	179.4939
C2-C3-C4-C10	0.1671	0.1689	0.2851	C11-C12-C13-C14	179.9954	179.8788	179.6785
C2-C3-C4-O33	-179.8799	-179.9562	-179.7421	C11-C12-C13-H37	0.1110	-0.0238	-0.3222
C11-C3-C4-C10	-179.8394	-179.7485	-179.7283	H36-C12-C13-C14	0.2830	0.0368	-0.3604
C11-C3-C4-O33	0.1135	0.1264	0.2445	H36-C12-C13-H37	-179.6014	-179.8658	179.6389
C2-C3-C11-C12	-0.3462	-0.3588	-0.7852	C12-C13-C14-C15	1.4138	0.8299	-0.8578
C2-C3-C11-O34	179.7944	179.7827	179.4774	C12-C13-C14-C19	-178.6705	-179.1851	179.1925
C4-C3-C11-C12	179.6606	179.5550	179.2288	H37-C13-C14-C15	-178.7008	-179.2665	179.1429
C4-C3-C11-O34	-0.1987	-0.3035	-0.5086	H37-C13-C14-C19	1.2150	0.7185	-0.8068
C3-C4-C10-C5	179.9211	179.6136	179.8048	C13-C14-C15-C16	179.9640	179.9670	179.9835
C3-C4-C10-C9	-0.0866	-0.4237	-0.0561	C19-C14-C15-C16	0.0467	-0.0184	-0.0660
O33-C4-C10-C5	-0.0339	-0.2657	-0.1688	C13-C14-C19-C18	179.6462	179.5878	179.7129
O33-C4-C10-C9	179.9584	179.6970	179.9702	C15-C14-C19-C18	-0.4326	-0.4262	-0.2400
C3-C4-C33-H38	0.0116	0.0697	0.0809	C14-C15-C16-C17	0.3577	0.4082	0.2903
C10-C4-O33-H38	179.9661	179.9483	-179.9455	C15-C16-C17-C18	-0.3797	-0.3557	-0.2085
C10-C5-C6-C7	-0.0109	0.1877	1.3604	C15-C16-C17-N20	179.8547	179.9670	179.8627
C6-C5-C10-C4	-179.9831	179.9825	179.7882	C16-C17-C18-C19	0.0004	-0.0813	-0.0924
C6-C5-C10-C9	0.0246	0.0195	-0.3503	N20-C17-C18-C19	179.7654	179.5956	179.8361
C5-C6-C7-C8	0.0024	-0.1797	-1.5947	C16-C17-N20-C21	148.8776	145.8297	145.3484
C6-C7-C8-C9	-0.0078	-0.0327	0.8178	C16-C17-N20-C27	-32.4880	-34.3956	-36.3029
C7-C8-C9-O1	-179.9674	179.6932	179.6612	C18-C17-N20-C21	-30.8815	-33.8392	-34.5785
C7-C8-C9-C10	0.0219	0.2450	0.2085	C18-C17-N20-C27	147.7528	145.9355	143.7702

Tabla 6. Ángulos diedros de enlace (°) de las geometrías optimizadas en fase gas con el método B3LYP/6-31+G(d,p) (Continuación).

Ángulo	5a	5b	5c	Ángulo	5a	5b	5c
C17-C18-C19-C14	0.4126	0.4801	0.3215	C5-C6-C7-N56		179.9488	178.5892
C17-N20-C21-C22	132.2789	133.7045	134.7832	N56-C7-C8-C9		179.8386	-179.3666
C17-N20-C21-C26	-48.5301	-46.9315	-45.7750	C7-N56-C57-C58		88.9416	-17.9876
C27-N20-C21-C22	-46.3838	-46.0739	-43.5855	C59-N56-C57-C58		-91.4054	158.8610
C27-N20-C21-C26	132.8072	133.2902	135.8564	C7-N56-C59-C60		87.8362	-23.5178
C17-N20-C27-C28	-46.5376	-45.0270	-45.2306	C57-N56-C59-C60		-91.8181	159.6094
C17-N20-C27-C32	134.3164	135.5710	135.3688	C62-C6-C7-C8			178.9222
C21-N20-C27-C28	132.1242	134.7509	133.1408	C62-C6-C7-N56			-0.8940
C21-N20-C27-C32	-47.0218	-44.6512	-46.2598	C10-C5-C6-C62			-179.1693
N20-C21-C22-C23	179.1215	179.1261	179.233	C6-C7-C8-C61			-178.5060
C26-C21-C22-C23	-0.0786	-0.2457	-0.2160	N56-C7-C8-C61			1.3095
N20-C21-C26-C25	-179.8525	-179.8933	179.9916	C61-C8-C9-O1			-1.0191
C22-C21-C26-C25	-0.6544	-0.5225	-0.5600	C61-C8-C9-C10			179.5282
C21-C22-C23-C24	0.6376	0.7349	0.7259	C5-C6-C62-C58			-146.0490
C22-C23-C24-C25	-0.4591	-0.4493	-0.4530	C7-C6-C62-C58			33.4226
C23-C24-C25-C26	-0.2787	-0.3239	-0.3282	N56-C57-C58-C62			49.8711
C24-C25-C26-C21	0.8374	0.8116	0.8370	C57-C58-C62-C6			-56.7430
N20-C27-C28-C29	-179.7888	179.9604	-179.8788	N56-C59-C60-C61			52.2314
C32-C27-C28-C29	-0.6360	-0.6316	-0.4718	C59-C60-C61-C8			-53.6119
N20-C27-C32-C31	179.0469	179.2611	179.1269				
C28-C27-C32-C31	-0.1097	-0.1490	-0.2814				
C27-C28-C29-C30	0.8368	0.8747	0.7915				
C28-C29-C30-C31	-0.2833	-0.3271	-0.3496				
C29-C30-C31-C32	-0.4674	-0.4587	-0.4085				
C30-C31-C32-C27	0.6640	0.6970	0.7250				
C6-C7-N56-C57		-5.9394	-7.6280				
C6-C7-N56-C59		174.4271	175.7583				
C8-C7-N56-C57		174.1939	172.5563				
C8-C7-N56-C59		-5.4396	-4.0573				

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Akkol, E. K.; Genç, Y.; Karpuz, B.; Sobarzo-Sánchez, E.; Capasso, R. Coumarins and Coumarin-Related Compounds in Pharmacotherapy of Cancer. *Cancer* **2020**, *12* (7), 1–25.
- (2) Zhou, X.; Lv, X.; Hao, J.; Liu, D.; Guo, W. Coumarin-Indanedione Conjugate as a Doubly Activated Michael Addition Type Probe for the Colorimetric and Ratiometric Fluorescent Detection of Cyanide. *Dye. Pigment.* **2012**, *95* (2), 168–173.
- (3) Babür, B.; Seferoğlu, N.; Öcal, M.; Sonugur, G.; Akbulut, H.; Seferoğlu, Z. A Novel Fluorescence Turn-on Coumarin-Pyrazolone Based Monomethine Probe for Biothiol Detection. *Tetrahedron* **2016**, *72* (30), 4498–4502.
- (4) Signore, G.; Nifosì, R.; Albertazzi, L.; Storti, B.; Bizzarri, R. Polarity-Sensitive Coumarins Tailored to Live Cell Imaging. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (4), 1276–1288.
- (5) Liu, X.; Cole, J. M.; Waddell, P. G.; Lin, T. C.; Radia, J.; Zeidler, A. Molecular Origins of Optoelectronic Properties in Coumarin Dyes: Toward Designer Solar Cell and Laser Applications. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116* (1), 727–737.
- (6) Aksungur, T.; Aydiner, B.; Seferoğlu, N.; Özkütük, M.; Arslan, L.; Reis, Y.; Açıık, L.; Seferoğlu, Z. Coumarin-Indole Conjugate Donor-Acceptor System: Synthesis, Photophysical Properties, Anion Sensing Ability, Theoretical and Biological Activity Studies of Two Coumarin-Indole Based Push-Pull Dyes. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1147*, 364–379.
- (7) Ma, X.; Sun, R.; Cheng, J.; Liu, J.; Gou, F.; Xiang, H.; Zhou, X. Fluorescence Aggregation-Caused Quenching versus Aggregation-Induced Emission: A Visual Teaching Technology for Undergraduate Chemistry Students. *J. Chem. Educ.* **2016**, *93* (2), 345–350.
- (8) Tang, B. Z.; Zhan, X.; Yu, G.; Sze Lee, P. P.; Liu, Y.; Zhu, D. Efficient Blue Emission from Siloles. *J. Mater. Chem.* **2001**, *11* (12), 2974–2978.
- (9) Kuwabara, Y.; Ogawa, H.; Inada, H.; Noma, N.; Shirota, Y. Thermally Stable Multilayered Organic Electroluminescent Devices Using Novel Starburst Molecules, 4,4',4''-Tri(*N*-carbazolyl)triphenylamine (TCTA) and 4,4',4''-Tris(3-methylphenylphenylamino)triphenylamine (M-MTDATA), as Hole-Transport Materials. *Adv. Mater.* **1994**, *6* (9), 677–679.
- (10) Stefanachi, A.; Leonetti, F.; Pisani, L.; Catto, M.; Carotti, A. Coumarin: A Natural, Privileged and Versatile Scaffold for Bioactive Compounds. *Molecules* **2018**, *23* (2), 250.
- (11) Al-Amiery, A. A.; Al-Majedy, Y. K.; Kadhum, A. A. H.; Mohamad, A. B. Novel

Macromolecules Derived from Coumarin: Synthesis and Antioxidant Activity. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 4–10.

- (12) Joy, M. N.; Bodke, Y. D.; Telkar, S.; Bakulev, V. A. Synthesis of Coumarins Linked with 1,2,3-Triazoles Under Microwave Irradiation and Evaluation of their Antimicrobial and Antioxidant Activity. *J. Mex. Chem. Soc.* **2020**, *64* (1), 46–66.
- (13) Mazzone, G.; Malaj, N.; Galano, A.; Russo, N.; Toscano, M. Antioxidant Properties of Several Coumarin-Chalcone Hybrids from Theoretical Insights. *RSC Adv.* **2015**, *5* (1), 565–575.
- (14) Shen, Y. F.; Liu, L.; Feng, C. Z.; Hu, Y.; Chen, C.; Wang, G. X.; Zhu, B. Synthesis and Antiviral Activity of a New Coumarin Derivative Against Spring Viraemia of Carp Virus. *Fish Shellfish Immunol.* **2018**, *81*, 57–66.
- (15) Song, X. F.; Fan, J.; Liu, L.; Liu, X. F.; Gao, F. Coumarin Derivatives with Anticancer Activities: An Update. *Arch. Pharm.* **2020**, *353* (8), 1–11.
- (16) Holden, M. S.; Crouch, R. D. The Pechmann Reaction. *J. Chem. Educ.* **1998**, *75* (12), 1631.
- (17) Deliwala, C. V.; Shah, N. M. Aluminium Chloride, a New Reagent for the Condensation of β -Ketonic Esters with Phenols Part V. The Condensation of Substituted Resacetophenones with Ethyl Acetoacetate. *J. Indian Chem. Soc.* **1951**, *28*, 323–327.
- (18) Subhas Bose, D.; Rudradas, A. P.; Babu, M. H. The Indium(III) Chloride-Catalyzed von Pechmann Reaction: A Simple and Effective Procedure for the Synthesis of 4-Substituted Coumarins. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9195–9197.
- (19) Smith, G.; Sanjeeva Reddy, C. ZrCl₄-Catalyzed Pechmann Reaction Synthesis of Coumarins Under Solvent-Free Conditions. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3997–4003.
- (20) Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*, 2nd Ed.; WILEY-VCH, **2003**.
- (21) Perkin, W. H. On the Hydride of Aceto-Salicyl. *J. Chem. Soc.* **1868**, *21*, 181–186.
- (22) Trost, B. M.; Toste, F. D. A New Palladium-Catalyzed Addition: A Mild Method for the Synthesis of Coumarins. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (26), 6305–6306.
- (23) Song, S.-P.; Gordon III, W. H. A Spectroscopic Study of the Excited States of Coumarin. *J. Phys. Chem. A* **1970**, *74* (24), 4234–4240.
- (24) Verhoef, T. I.; Redekop, W. K.; Daly, A. K.; van Schie, R. M. F.; de Boer, A.;

- Maitland-van der Zee, A.-H. Pharmacogenetic-Guided Dosing of Coumarin Anticoagulants: Algorithms for Warfarin, Acenocoumarol and Phenprocoumon. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2014**, *77* (4), 626–641.
- (25) Khan, M. S.; Agrawal, R.; Ubaidullah, M.; Hassan, M. I.; Tarannum, N. Design, Synthesis and Validation of Anti-Microbial Coumarin Derivatives: An Efficient Green Approach. *Heliyon* **2019**, *5* (10), 1–12.
- (26) Valeur, B.; Berberan-Santos, M. N. *Molecular Fluorescence Principles and Applications*, 2nd Ed.; WILEY-VCH, **2012**.
- (27) Lanke, S. K.; Sekar, N. Coumarin Push-Pull NLOphores with Red Emission: Solvatochromic and Theoretical Approach. *J. Fluoresc.* **2016**, *26* (3), 949–962.
- (28) Guzmán-Méndez, Ó.; González, F.; Bernès, S.; Flores-Álamo, M.; Ordóñez-Hernández, J.; García-Ortega, H.; Guerrero, J.; Qian, W.; Aliaga-Alcalde, N.; Gasque, L. Coumarin Derivative Directly Coordinated to Lanthanides Acts as an Excellent Antenna for UV-Vis and Near-IR Emission. *Inorg. Chem.* **2018**, *57* (3), 908–911.
- (29) Tenorio, C. Efecto de Un Ligante Secundario X en la Luminiscencia de Compuestos del Tipo [Ln(Cum)₃X], Tesis, UNAM, **2019**.
- (30) Ordóñez-Hernández, J.; Jiménez-Sánchez, A.; García-Ortega, H.; Sánchez-Puig, N.; Flores-Álamo, M.; Santillan, R.; Farfán, N. A Series of Dual-Responsive Coumarin-Bodipy Probes for Local Microviscosity Monitoring. *Dye. Pigment.* **2018**, *157*, 305–313.
- (31) Helal, A.; Or Rashid, M. H.; Choi, C. H.; Kim, H. S. Chromogenic and Fluorogenic Sensing of Cu²⁺ Based on Coumarin. *Tetrahedron* **2011**, *67* (15), 2794–2802.
- (32) Abdou, M. M.; El-Saeed, R. A.; Bondock, S. Recent Advances in 4-Hydroxycoumarin Chemistry. Part 1: Synthesis and Reactions. *Arabian J. Chem.* **2019**, *12* (1), 88–121.
- (33) Naveen, S.; Adlakha, P.; Upadhyay, K.; Shah, A.; Anandalwar, S. M.; Prasad, J. S. Crystal Structure of 3-Nitro-4-hydroxycoumarin. *Anal. Sci.* **2006**, *22*, 103–104.
- (34) Payne, S. L.; Rodriguez-Aristegui, S.; Bardos, J.; Cano, C.; Golding, B. T.; Hardcastle, I. R.; Peacock, M.; Parveen, N.; Griffin, R. J. Mapping the ATP-Binding Domain of DNA-Dependent Protein Kinase (DNA-PK) with Coumarin- and Isocoumarin-Derived Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (12), 3649–3653.
- (35) Kasabe, A.; Mohite, V.; Ghodake, J.; Vidhate, J. Synthesis, Characterization and Primary Antimicrobial, Antifungal Activity Evaluation of Schiff Bases of 4-

Chloro-(3-Substituted-phenylimino)-methyl-[2H]-chromene-2-one. *E-Journal Chem.* **2010**, 7 (2), 377–382.

- (36) Aljamali, N. M.; Jawad, A. M. Review on Chalcone (Preparation, Reactions, Medical and Bioapplications). *Journals Pub* **2019**, 5 (1), 16–27.
- (37) Smith, H. E.; Paulson, M. C. The Preparation of Chalcones from Hydroxy and Methoxy Aldehydes and Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76 (17), 4886–4887.
- (38) Xu, C.; Chen, G.; Fu, C.; Huang, X. The Wittig Reaction of Stable Ylide with Aldehyde Under Microwave Irradiation: Synthesis of Ethyl Cinnamates. *Synth. Commun.* **1995**, 25 (15), 2229–2233.
- (39) Xu, C.; Chen, G.; Huang, X. Chalcones by the Wittig Reaction of a Stable Ylide with Aldehydes Under Microwave Irradiation. *Org. Prep. Proced. Int.* **1995**, 27 (5), 559–561.
- (40) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocieaeski, P. J.; Morley, A. A Stereoselective Synthesis of *trans*-1,2-Disubstituted Alkenes Based on the Condensation of Aldehydes with Metallated 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl Sulfones. *Synlett* **1998**, 1, 26–28.
- (41) Kumar, A.; Sharma, S.; Tripathi, V. D.; Srivastava, S. Synthesis of Chalcones and Flavanones Using Julia-Kocienski Olefination. *Tetrahedron* **2010**, 66 (48), 9445–9449.
- (42) Hird, M.; Toyne, K. J.; Gray, G. W. Palladium-Catalysed Cross-Coupling Reactions in the Synthesis of Some High Polarizability Materials. *Liq. Cryst.* **1993**, 14 (3), 741–761.
- (43) Wu, X. F.; Neumann, H.; Beller, M. Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Carbonylative Heck Reactions to Give Chalcones. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2010**, 49 (31), 5284–5288.
- (44) Pearson, R. G.; Busch, D. H. Hard and Soft Acids and Bases. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85 (22), 3533–3539.
- (45) Tokoroyama, T. Discovery of the Michael Reaction. *European J. Org. Chem.* **2010**, 2010 (10), 2009–2016.
- (46) Zecher, W.; Kröhnke, F.; Eine neue Synthese Substituierter Pyridine, I. Grundzüge der Synthese. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 690–697.
- (47) Prasad, Y. R.; Rao, A. L.; Prasoona, L.; Murali, K.; Kumar, P. R. Synthesis and Antidepressant Activity of Some 1,3,5-Triphenyl-2-pyrazolines and 3-(2"-Hydroxynaphthalen-1"-yl)-1,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15 (22), 5030–5034.

- (48) Zhang, Y.; Li, X.; Li, J.; Chen, J.; Meng, X.; Zhao, M.; Chen, B. CuO-Promoted Construction of *N*-2-Aryl-substituted-1,2,3-triazoles via Azide-Chalcone Oxidative Cycloaddition and Post-triazole Arylation. *Org. Lett.* **2012**, *14* (1), 26–29.
- (49) H Amer, H.; El Kousy, S. Synthesis of Some Novel Fused Heterocyclic Compounds Derivatives from Bis-Chalcones. *Org. Chem. Curr. Res.* **2016**, *5* (1), 1–3.
- (50) Voskienė, A.; Mickevičius, V. Cyclization of Chalcones to Isoxazole and Pyrazole Derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45* (12), 1842–1846.
- (51) Ishitsuka, H.; Ninomiya, Y. T.; Ohsawa, C.; Fujii, M.; Suhara, Y. Direct and Specific Inactivation of Rhinovirus by Chalcone. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1982**, *22* (4), 617–621.
- (52) Cioffi, G.; Escobar, L. M.; Braca, A.; De Tommasi, N. Antioxidant Chalcone Glycosides and Flavanones from *Maclura (Chlorophora) Tinctoria*. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66* (8), 1061–1064.
- (53) Hirai, S.; Kim, Y. I.; Goto, T.; Kang, M. S.; Yoshimura, M.; Obata, A.; Yu, R.; Kawada, T. Inhibitory Effect of Naringenin Chalcone on Inflammatory Changes in the Interaction between Adipocytes and Macrophages. *Life Sci.* **2007**, *81* (16), 1272–1279.
- (54) Phan, T. P.; Teo, K. Y.; Liu, Z. Q.; Tsai, J. K.; Tay, M. G. Application of Unsymmetrical Bis-Chalcone Compounds in Dye Sensitized Solar Cell. *Chem. Data Collect.* **2019**, *22*, 1–12.
- (55) Wolfgang, J.; Stephan Schwed, J.; Weizel, L.; Stark, H. Novel Chalcone-Based Fluorescent Human Histamine H3 Receptor Ligands as Pharmacological Tools. *Front. Syst. Neurosci.* **2012**, *6*, 1–16.
- (56) Karuppusamy, A.; Vandana, T.; Kannan, P. Pyrene Based Chalcone Materials as Solid State Luminogens with Aggregation-Induced Enhanced Emission Properties. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2017**, *345*, 11–20.
- (57) Wang, P., Wu, S. Spectroscopy and Photophysics of Bridged Enone Derivatives: Effect of Molecular Structure and Solvent. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **1995**, *86*, 109–113.
- (58) Rurack, K.; Bricks, J. L.; Reck, G.; Radeaglia, R.; Resch-Genger, U. Chalcone-Analogue Dyes Emitting in the Near-Infrared (NIR): Influence of Donor-Acceptor Substitution and Cation Complexation on their Spectroscopic Properties and X-Ray Structure. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104* (14), 3087–3109.
- (59) Rajeshirke, M.; Tathe, A. B.; Sekar, N. Viscosity Sensitive Fluorescent Coumarin-Carbazole Chalcones and their BF₂ Complexes Containing

- Carboxylic Acid – Synthesis and Solvatochromism. *J. Mol. Liq.* **2018**, *264*, 358–366.
- (60) Erande, Y.; Kothavale, S.; Sreenath, M. C.; Chitrambalam, S.; Joe, I. H.; Sekar, N. Triphenylamine Derived Coumarin Chalcones and their Red Emitting OBO Difluoride Complexes: Synthesis, Photophysical and NLO Property Study. *Dye. Pigment.* **2018**, *148*, 474–491.
- (61) Hong, Y. Aggregation-Induced Emission-Fluorophores and Applications. *Method. Appl. Fluoresc.* **2016**, *4* (2), 1–17.
- (62) Hong, Y.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. Aggregation-Induced Emission. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (11), 5361–5388.
- (63) Tang, C. W.; Vanslyke, S. A. Organic Electroluminescent Diodes. *Appl. Phys. Lett.* **1987**, *51* (12), 913–915.
- (64) Hong, Y.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. Aggregation-Induced Emission: Phenomenon, Mechanism and Applications. *Chem. Commun.* **2009**, *29*, 4332–4353.
- (65) Itami, K.; Ohashi, Y.; Yoshida, J. I. Triarylethene-Based Extended π -Systems: Programmable Synthesis and Photophysical Properties. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (7), 2778–2792.
- (66) Wu, Y. T.; Kuo, M. Y.; Chang, Y. T.; Shin, C. C.; Wu, T. C.; Tai, C. C.; Cheng, T. H.; Liu, W. S. Synthesis, Structure, and Photophysical Properties of Highly Substituted 8,8a-Dihydrocyclopenta[a]indenes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47* (51), 9891–9894.
- (67) Ning, Z.; Chen, Z.; Zhang, Q.; Yan, Y.; Qian, S.; Cao, Y.; Tian, H. Aggregation-Induced Emission (AIE)-Active Starburst Triarylamine Fluorophores as Potential Non-Doped Red Emitters for Organic Light-Emitting Diodes and Cl₂ Gas Chemodosimeter. *Adv. Funct. Mater.* **2007**, *17* (18), 3799–3807.
- (68) Liu, Y.; Tao, X.; Wang, F.; Dang, X.; Zou, D.; Ren, Y.; Jiang, M. Aggregation-Induced Emissions of Fluorenonearylamine Derivatives: A New Kind of Materials for Nondoped Red Organic Light-Emitting Diodes. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112* (10), 3975–3981.
- (69) Zhao, N.; Gong, Q.; Zhang, R. X.; Yang, J.; Huang, Z. Y.; Li, N.; Tang, B. Z. A Fluorescent Probe with Aggregation-Induced Emission Characteristics for Distinguishing Homocysteine over Cysteine and Glutathione. *J. Mater. Chem. C* **2015**, *3* (32), 8397–8402.
- (70) Wu, H.; Tao, F.; Cui, Y.; Guo, L. Two Triphenylamine-Based AIE Materials for the Detection of PA in Aqueous Medium. *Mater. Chem. Phys.* **2020**, *240*, 2–8.

- (71) Eisenhauer, H. R.; Link, K. P. Studies on 4-Hydroxycoumarins. XIII. The Mechanism for the Reaction of 4-Hydroxycoumarin with Aliphatic Acid Chlorides. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *75*, 2044–2045.
- (72) Traven, V. F.; Vorobjeva, L. I.; Chibisova, T. A.; Carberry, E. A., Beyer, N. J. Electronic Absorption Spectra and Structure of Hydroxycoumarin Derivatives and Their Ionized Forms. *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 365–376.
- (73) McKendrick, K. G. *Principles and Applications of Photochemistry*, 1st Ed.; WILEY-VCH: Manchester, UK, **2009**; Vol. 36.
- (74) Nigam, S.; Ratan, S. Principles and Applications of Solvatochromism. *Appl. Spectrosc.* **1999**, *55*, 362–370.
- (75) Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. Tables of Bond Lengths Determined by X-Ray and Neutron Diffraction. Part 1. Bond Lengths in Organic Compounds. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, *12*, 1–19.