



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

**INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS DE BIS-4,7-(3-INDOLIL)ETINIL-2,1,3-
BENZOTIADIAZOLES**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN QUÍMICA**

PRESENTA:

IBQ. DAVID RENDON NAVA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ALEJANDRO ÁLVAREZ HERNÁNDEZ

MINERAL DE LA REFORMA, HIDALGO.

2018



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
Institute of Basic Sciences and Engineering
Dirección
 Dean

Mineral de la Reforma, Hgo., a 29 de junio de 2018

Número de control: ICBI-D/613/2018

Asunto: Autorización de impresión de tesis.

M. EN C. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO
DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR

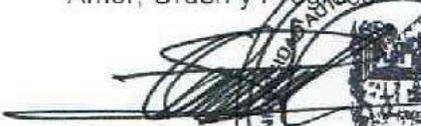
Por este conducto le comunico que el comité revisor asignado al C. David Rendón Nava, alumno de la Maestría en Química con número de cuenta 364617, autoriza la impresión del proyecto de tesis titulado "SÍNTESIS DE BIS-4,7-(3-INDOLIL)ETINIL-2,1,3-BENZOTIADIAZOLES", en virtud de que se han efectuado las revisiones y correcciones pertinentes.

A continuación se registran las firmas de conformidad de los integrantes del comité revisor.

PRESIDENTE	Dra. Susana Rojas Lima
SECRETARIO	Dr. Óscar Rodolfo Suárez Castillo
VOCAL	Dr. Alejandro Álvarez Hernández
SUPLENTE	Dr. Daniel Mendoza Espinosa

Sin otro particular reitero a Usted la seguridad de mi atenta consideración.

Atentamente
 "Amor, Orden y Progreso"


 Dr. Óscar Rodolfo Suárez Castillo
 Director de ICBI



ORSC/LMHM



Ciudad del Conocimiento
 Carretera Pachuca - Tulancingo km. 4.5
 Colonia Carboneras
 Mineral de la Reforma, Hidalgo, México, C.P. 42184
 Tel. +52 771 7172000 exts 2231, Fax 2109
 direccion_icbi@uaeh.edu.mx

www.uaeh.edu.mx

Este trabajo se realizó en el Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo y fue dirigido por el Dr. Alejandro Álvarez Hernández. Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología una beca de maestría (CVU / Becario: 782708 / 606939) otorgada a David Rendón Nava y el financiamiento a través del proyecto CB-2013-221360 "Reacciones de Acoplamientos Cruzados para la Preparación de Moléculas Orgánicas con Posible Actividad Optoelectrónica"

Agradecimientos

Agradezco a Dios por haberme permitido llegar hasta estas instancias de mi formación profesional, dándome salud, vida y amor.

Agradezco a mis padres y hermanos, por sus sabios consejos y por confiar siempre en mí.

Agradezco a todas y cada una de las personas que me han apoyado, especialmente al doctor Alejandro, a la doctora Mariana y al doctor Daniel.

Agradezco a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo por abrirme sus puertas y al programa de becas CONACYT por el apoyo económico.

INDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	i
ÍNDICE DE TABLAS	iii
ÍNDICE DE COMPUESTOS	iv
ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SÍMBOLOS	v
1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 El espectro electromagnético	1
1.2 Longitud de onda de la luz y color.....	2
1.3 Fluorescencia y fosforescencia	3
1.3.1 Moléculas fluorescentes.....	5
1.3.2 Parámetros importantes de la fluorescencia	6
1.3.3 Efecto de la estructura molecular en el rendimiento cuántico de fluorescencia	6
1.3.4 Efecto de la polaridad del disolvente sobre la fluorescencia.....	7
1.4 Absorción de dos fotones.....	9
1.5 Aplicaciones biológicas de 2,1,3-benzotiadiazoles.....	11
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
3 JUSTIFICACION	15
3.1 Objetivo general	16
3.2 Objetivos específicos	16
4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
4.1 Propiedades ópticas.....	25
5 CONCLUSIONES	32
6 DESARROLLO EXPERIMENTAL	34
6.1 Generalidades.....	34
7 BIBLIOGRAFIA	48
8 TABLAS DE DATOS DE RAYOS X	50
9 ESPECTROS DE RMN DE ¹H Y ¹³C	53

ÍNDICE DE FIGURAS

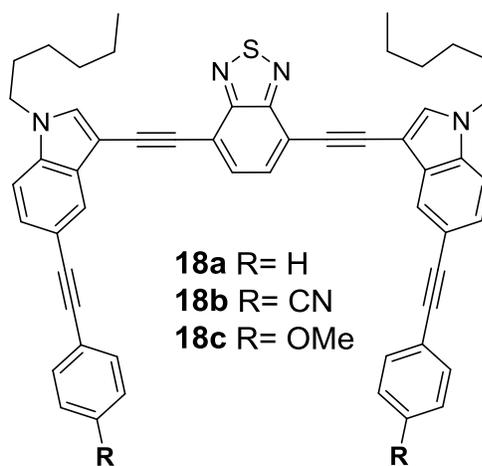
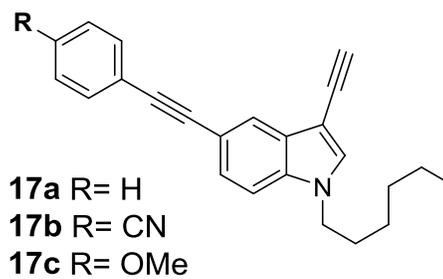
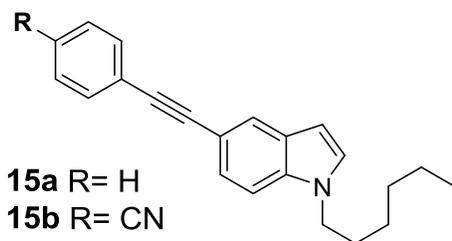
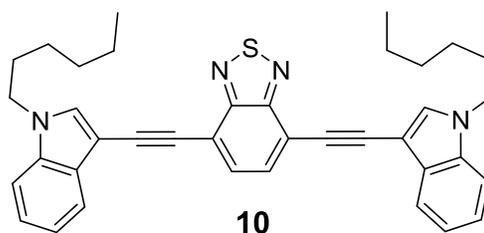
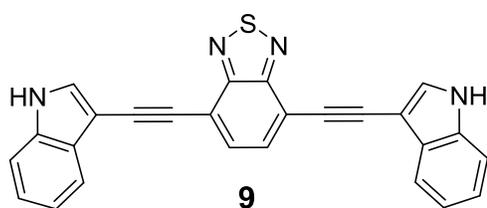
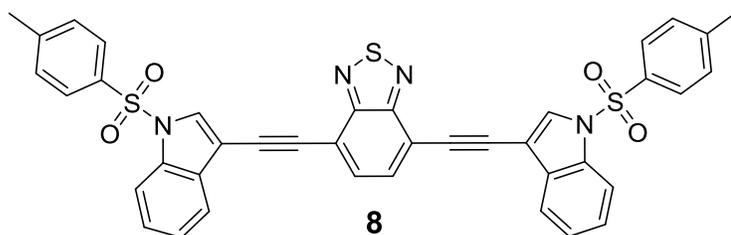
Figura 1. Espectro electromagnético.....	2
Figura 2. Diagrama de Jablonski.....	4
Figura 3. Ejemplos de moléculas fluorescentes comunes.....	5
Figura 4. Rendimientos cuánticos de algunos hidrocarburos aromáticos en etanol.	6
Figura 5. Diagrama de Jablonski de fluorescencia con relajación del disolvente.	7
Figura 6. Espectros de emisión de trans-4-dimetilamino-4'-(1-oxobutil)estilbeno (DOS) en: (a) ciclohexano, (b) tolueno, (c) acetato de etilo y (d) butanol.	9
Figura 7. Comparación entre un proceso de absorción lineal de un fotón de uv (400 nm) y absorción no lineal de dos fotones de infrarrojo (800 nm).	9
Figura 8. Polarización: cambio de posición de la densidad electrónica en los orbitales excitados HOMO-LUMO	10
Figura 9. Estructura molecular de 2,1,3-benzotiadiazol.	11
Figura 10. Derivados de 2,1,3-benzotiadiazoles usados como sondas fotoluminiscentes selectivas para ADN.	12
Figura 11. Sondas fluorescentes de BDT-benzotiazol y BDT-benzimidazol.	12
Figura 12. Derivado de benzotiadiazol integrado a oligodesoxinucleotidos.	13
Figura 13. Intervalos de absorción, emisión y rendimiento cuántico de 2-aril-6-ariletinilindoles	15
Figura 14. Estructuras de 3-(5-ariletinilen) indoles objetivo de este trabajo.	15
Figura 15. Síntesis del núcleo del compuesto 8	17
Figura 16. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 8 en CDCl_3 a 400 MHz.....	18

Figura 17. Síntesis del compuesto 10	19
Figura 18. Fragmento del espectro de RMN de ^1H del compuesto 9 en DMSO a 400 MHz.	19
Figura 19. Espectro de RMN de ^1H del compuesto 10 en DMSO a 400 MHz.	20
Figura 20. Síntesis de 3-etinilindoles 17a-c	21
Figura 22. Porción del Espectro de RMN de ^1H del compuesto 18c en CDCl_3 a 400 MHz.	22
Figura 23. Estructura de rayos X del compuesto 8	23
Figura 24. Estructura de rayos X del compuesto 9	24
Figura 25. Estructura de rayos X del compuesto 18a	24
Figura 26. Compuestos 8-10 , 18a-c disueltos en THF e irradiados con una lámpara de ultravioleta a 365 nm.	25
Figura 27. Espectros de absorción y emisión de los compuestos 8, 9, 10 y 18a-c en tolueno.....	26
Figura 28. Espectros de absorción y emisión de los compuestos 8, 9, 10 y 18a-c en THF.	27
Figura 29. Espectros de absorción y emisión de los compuestos 8, 9, 10 y 18a-c en DMSO.....	27
Figura 30. bis(indolil)benzotiadiazoles fluorescentes.	31

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Longitud de onda de colores complementarios	3
Tabla 2. Caracterización óptica de los compuestos 8, 9, 10 y 18a-c en tolueno.....	29
Tabla 3. Caracterización óptica de los compuestos 8, 9, 10 y 15a-c en THF.	30
Tabla 4. Caracterización óptica de los compuestos 8, 9, 10 y 15a-c en DMSO.....	30
Tabla 5. Datos cristalográficos y datos de refinamiento del compuesto 8	50
Tabla 6. Datos cristalográficos y datos de refinamiento del compuesto 9	51
Tabla 7. Datos cristalográficos y datos de refinamiento del compuesto 18c	52

ÍNDICE DE COMPUESTOS



ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SÍMBOLOS

ADN	ácido desoxirribonucleico
Å	angstrom
BTD	benzotiadiazol
TsCl	cloruro de toluensulfonilo
ϵ	coeficiente de extinción molar o absortividad molar
J	constante de acoplamiento
CCF	cromatografía en capa fina
$\Delta \lambda_{ST}$	desplazamiento de Stokes
DMSO	dimetilsulfóxido
DME	dimetoxietano
SPD	distribución de potencial espectral
d	doble
dd	doble de doble
equiv.	equivalentes
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
°C	grados Celsius
g	gramos
hex	hexilo
h	horas
Ind	indol
IR	infrarrojo
λ_{abs}	longitud de onda de absorción
λ_{em}	longitud de onda de emisión
MHz	mega Hertz
μL	microlitros
Mg	miligramos
S_n	nivel electrónico
T₁	triplete
ml	mililitros

mm	milímetros
mmol	milimoles
min	minutos
M	molar
μ	momento dipolar
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
nm	nanómetros
ns	nanosegundos
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
ppm	partes por millón
ps	picosegundos
pf	punto de fusión
q	quíntuple
Φ	rendimiento cuántico
RMN de ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
RMN de ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
δ	sección cruzada de absorción multifotónica, desplazamiento químico
s	segundos, señal simple
sa	señal ancha
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
t	triple
UV	ultravioleta
UV-Vis	ultravioleta visible
GM	unidades Göpper-Mayer

1 INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años ha habido un creciente interés en la síntesis de moléculas orgánicas que pueden ser utilizadas como materiales funcionales (sensores, marcadores biológicos, semiconductores, aislantes, almacenamiento de datos, materiales ópticos, entre otras).^{1, 2} Tal es el caso de las moléculas fluorescentes que han sido empleadas en la microscopia de fluorescencia no lineal para estudiar procesos biológicos y/o detectar ciertas patologías en tiempo real.^{3, 4} Particularmente, los compuestos que contienen el anillo de 2,1,3-benzotiadiazol (BTD) se encuentran entre los núcleos que se han empleado con este fin. Este sistema heterocíclico funciona como un aceptor de electrones y ha sido combinado con grupos donadores para conducir a fluoróforos con longitud de onda π ajustable, fluorescencia eficiente y alta afinidad electrónica.⁵

1.1 El espectro electromagnético

El espectro electromagnético abarca desde la radiación de alta energía de los rayos gamma hasta la de muy baja energía como las ondas de radio. La energía de la radiación se asocia inversamente a su longitud de onda: a menor energía la longitud de onda de la radiación es mayor (Figura 1). La porción del espectro electromagnético implicada en la fluorescencia abarca el ultravioleta (UV), visible (Vis) e infrarrojo (IR). La radiación ultravioleta abarca longitudes de onda de 100 a 400 nanómetros (nm) y tiene la energía suficiente para provocar reacciones químicas en componentes celulares como las proteínas y el ADN, por lo cual no puede usarse en tejidos vivos sin dañarlos. La luz visible es la porción del espectro electromagnético que puede percibir el ojo humano y tiene longitudes de onda comprendida entre 400 a 700 nm. Aunque la luz visible prácticamente no daña los tejidos tampoco puede penetrarlos y sufre mucha desviación, lo cual limita su utilidad. La radiación infrarroja posee longitudes de onda de 700 nm a 1 mm y baja energía por lo cual puede penetrar los tejidos vivos sin dañarlos y como no sufre desviación es ideal para obtener imagen celular.⁶ Sin embargo, para

obtener fluorescencia a partir de radiación infrarroja es necesario recurrir a procesos no lineales de excitación, tal como se explicará más adelante.

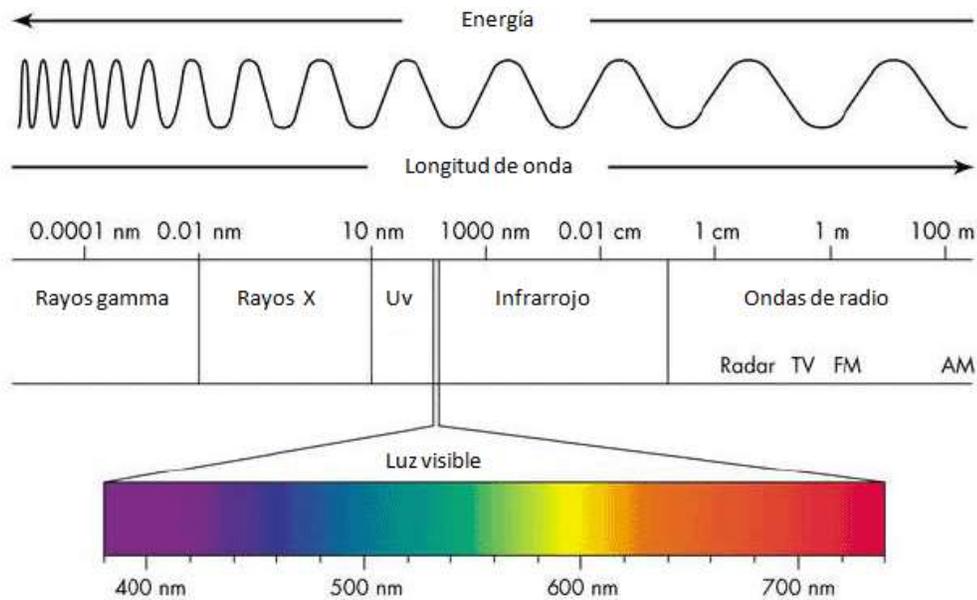


Figura 1. Espectro electromagnético. Tomada de blogtermografia.com

1.2 Longitud de onda de la luz y color

Las diferentes longitudes de onda en el espectro visible pueden estimular la percepción de diferentes colores en el sistema visual humano. La luz que contiene todas las longitudes de onda visibles en proporciones aproximadamente iguales aparece blanca.⁶ El color que muestran los objetos iluminados con luz blanca es resultado del color absorbido y el color transmitido, estos se llaman colores complementarios y se muestra en la Tabla 1. La radiación de una sola longitud de onda se llama monocromática pero solo se consigue con un láser y con ciertas lámparas especializadas pues la mayoría de las fuentes de radiación óptica emiten energía a lo largo de un amplio rango de longitudes de onda. Para estos casos es necesario determinar la curva que describe la potencia en cada longitud de onda y que se llama distribución de potencia espectral SPD (*Spectral Power Distribution*).

Tabla 1. Longitud de onda de colores complementarios

Longitud de onda	Color absorbido	Color transmitido (observado)
400-435 nm	violeta	amarillo-verde
435-480 nm	azul	amarillo
480-490 nm	azul verdoso	naranja
490-500 nm	verde azulado	rojo
550-560 nm	verde	rojo-púrpura
560-590 nm	amarillo verde	púrpura
590-650 nm	naranja	azul verdoso
650-780 nm	rojo	Verde azulado

1.3 Fluorescencia y fosforescencia

Cuando una molécula se irradia con luz UV, visible o IR, absorbe fotones que pueden llegar a provocar su excitación electrónica. En tal caso, los electrones del orbital ocupado más externo pasan a ocupar el primer orbital vacío disponible, con el correspondiente incremento de energía de toda la molécula. El exceso de energía electrónica se libera para que la molécula regrese a su estado basal y hay dos mecanismos para hacerlo: calor (debido a vibración y rotaciones moleculares) o emisión de luz (luminiscencia). La palabra luminiscencia, derivada del latín “*lumen*” (*luz*) fue introducida en 1888 por el físico alemán e historiador de la ciencia Eilhardt Wiedemann para describir “todos los fenómenos de luz que no están condicionados por el aumento de temperatura”, a diferencia de la incandescencia. La luminiscencia sucede por dos mecanismos: fluorescencia y fosforescencia.⁷

La fluorescencia es la emisión de luz en tiempos tan breves que puede considerarse prácticamente instantánea (10^{-3} s a 10^{-11} s). Es posible obtener una amplia variedad de colores por fluorescencia, dependiendo de la longitud de onda que emita el compuesto fluorescente. La porción de la molécula que es

responsable de la excitación electrónica y de la emisión de luz se denomina fluoróforo.

Por su parte, en la fosforescencia las sustancias continúan emitiendo luz durante un tiempo mucho más prolongado ya que la energía absorbida se libera lenta y continuamente, incluso muchas horas después como ocurre en la carátula de algunos relojes.

La diferencia en los tiempos de emisión de luz entre la fluorescencia y fosforescencia es debida a las transiciones electrónicas responsables a cada fenómeno. En la fluorescencia no hay cambio en el espín (sentido del giro) del electrón excitado que permanecen con espín opuesto y se dice que es una transición electrónica en estado "singulete". En la fosforescencia ocurre un cambio de espín electrónico de un estado excitado singulete (espín opuesto) a uno triplete (espín paralelo) mediante una transición llamada entrecruce de sistemas. Esto se ilustra en el diagrama de Jablonski (Figura 2).

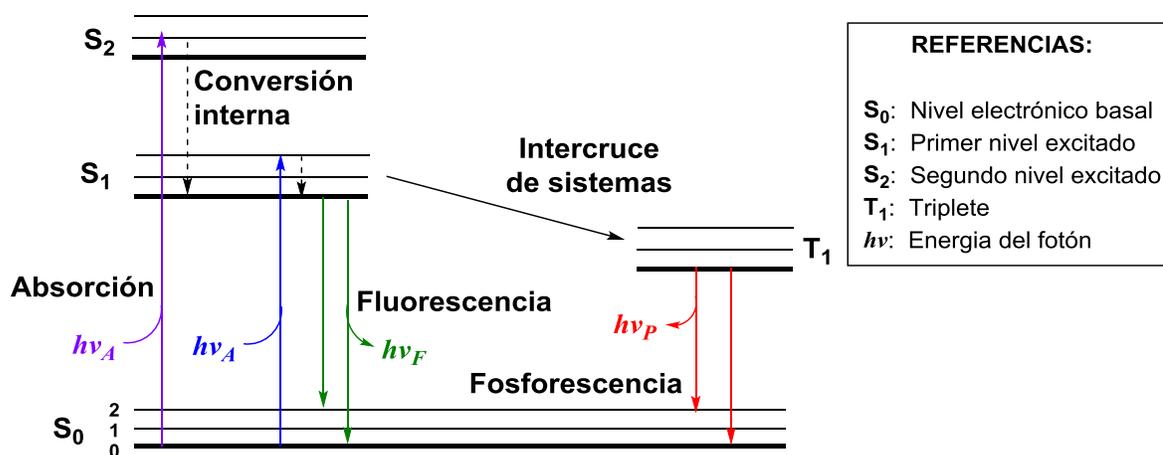


Figura 2. Diagrama de Jablonski.

Las moléculas que se pueden excitar electrónicamente para producir fluorescencia deben ser rígidas (para evitar el decaimiento no radiativo) y contener en su estructura sistemas aromáticos conectados con enlaces dobles o triples y átomos con electrones no compartidos que formen sistemas electrónicos extendidos poblados con electrones fácilmente excitables.⁷

1.3.1 Moléculas fluorescentes

La fluorescencia generalmente ocurre a partir de moléculas aromáticas. Algunas sustancias fluorescentes típicas se muestran en la Figura 3. La quinina está presente en el agua tónica, cuando se expone a la luz del sol puede notarse un débil resplandor azul en la superficie y cuando se expone a luz ultravioleta emite luz azul con una longitud de onda cercana a 450 nm. La primera observación de fluorescencia de una solución de quinina fue informada por Sir John Frederick William Herschel en 1845.⁸

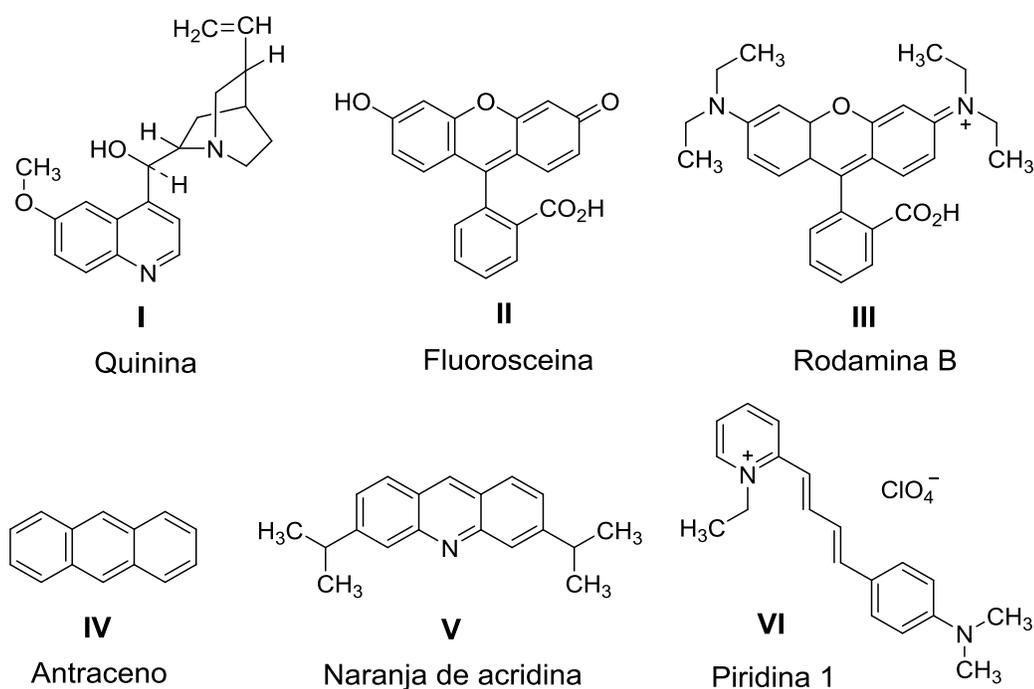


Figura 3. Ejemplos de moléculas fluorescentes comunes.

En la vida cotidiana se encuentran muchas otras moléculas fluorescentes. El brillo verde o rojo anaranjado del anticongelante se debe a cantidades traza de fluoresceína o rodamina, respectivamente. Los hidrocarburos aromáticos polinucleares, tales como antraceno y perileno, también son fluorescentes, y se mide la emisión de tales especies para medir la contaminación ambiental por hidrocarburos. El naranja de acridina se usa a menudo para tinción del ADN y la piridina 1 y la rodamina se usan con frecuencia en láseres.⁹

1.3.2 Parámetros importantes de la fluorescencia

El rendimiento cuántico y el tiempo de vida media son algunos de los parámetros más importantes del fenómeno de fluorescencia. El rendimiento cuántico (Φ) es el número de fotones emitidos relativo al número de fotones absorbidos; por definición va de 0 a 1. Las moléculas altamente fluorescentes como la fluoresceína tienen eficiencias cuánticas que se aproximan a la unidad (0.92). El tiempo de vida media en el estado excitado antes de decaer al estado basal suele ser del orden de 2 - 15 ns.

1.3.3 Efecto de la estructura molecular en el rendimiento cuántico de fluorescencia

La eficiencia o rendimiento cuántico de fluorescencia aumenta con el número de anillos y enlaces múltiples, el grado de conjugación y la rigidez de una molécula, Figura 4. La unión química de unidades estructurales que contengan anillos aromáticos y heteroaromáticos conectados por enlaces múltiples y la presencia de átomos donadores de electrones (N, O) permiten extender los sistemas electrónicos conjugados. La rigidez de una molécula disminuye la pérdida de energía por movimientos vibracionales (la emisión no radiactiva o calor). Esto se logra disminuyendo el número de enlaces simples que tienen rotación libre, o incorporando grupos voluminosos que impiden dicha rotación. Otra estrategia es aumentar el número de anillos aromáticos y enlaces dobles.⁹

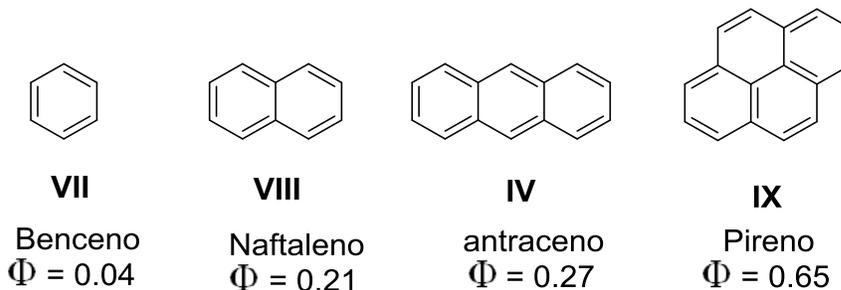


Figura 4. Rendimientos cuánticos de algunos hidrocarburos aromáticos en etanol.

1.3.4 Efecto de la polaridad del disolvente sobre la fluorescencia.

La emisión de fluorescencia generalmente ocurre a longitudes de onda que son más largas (de menor energía) que aquéllas en las cuales ocurre la absorción. Esta pérdida de energía se debe a una variedad de procesos dinámicos que ocurren después de la absorción de la luz como la conversión interna y la relajación vibracional (Figura 5). La relajación interna ocurre cuando el fluoróforo se excita a un nivel vibratorio alto dentro del primer estado singlete (S_1) y pierde rápidamente la energía vibratoria excesiva por interacción con el disolvente. Si el fluoróforo se excita al segundo estado singlete (S_2), decae rápidamente (10^{-12} s) al estado S_1 debido a la conversión interna.

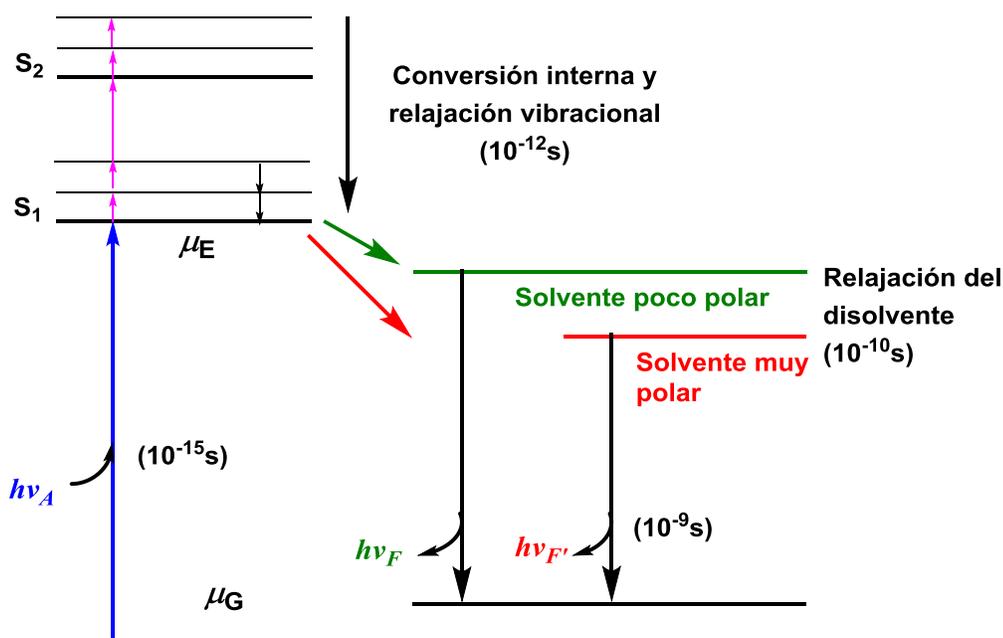


Figura 5. Diagrama de Jablonski de fluorescencia con relajación del disolvente.

Típicamente, un fluoróforo tiene un momento dipolar más grande en el estado excitado (μ_E) que en el estado fundamental (μ_G) porque la densidad electrónica se polariza. Un disolvente polar estabiliza al estado excitado debido a que los dipolos de las moléculas del disolvente pueden reorientarse o relajarse alrededor del estado μ_E y esto desplaza la emisión a energía más baja (mayor frecuencia). Este efecto se hace más grande a medida que aumenta la polaridad

del disolvente, lo que da como resultado emisiones a energías más bajas o a longitudes de onda más largas. En general, los fluoróforos más polares muestran mayor sensibilidad a la polaridad del disolvente. Las moléculas no polares, como los hidrocarburos aromáticos no sustituidos, son menos sensibles a la polaridad del disolvente.⁷

Los tiempos de vida de la fluorescencia (1-10 ns) suelen ser más largos que el tiempo requerido para la relajación del disolvente. En disolventes fluidos, a temperatura ambiente, la relajación del disolvente ocurre en lapsos de tiempo de entre 10 y 100 picosegundos (ps). Los espectros de emisión corresponden a un fluoróforo emisor expuesto a un entorno de moléculas de disolvente relajadas y orientadas de acuerdo al momento dipolar del estado excitado. Los espectros de absorción son menos sensibles a la polaridad del disolvente porque la molécula está expuesta al mismo entorno local en los estados basal y excitado. Esto se debe a la absorción de la luz ocurre en aproximadamente 10^{-15} s, un tiempo demasiado corto para el movimiento del fluoróforo o el disolvente.

En la Figura 6 se muestran los espectros de emisión de *trans*-4-dimetilamino-4'-(1-oxobutil) estilbeno (DOS). En ellos se observa que los espectros de emisión cambian drásticamente a longitudes de onda más largas a medida que la polaridad del disolvente aumenta de ciclohexano a butanol. La sensibilidad a la polaridad del disolvente se debe a la polaridad que confieren los grupos donadores y aceptores de electrones dimetilamino y carbonilo, respectivamente. En el estado excitado hay una transferencia de carga desde el grupo amino hacia el carbonilo, dando como resultado un cambio de momento dipolar en el estado excitado. Las moléculas del disolvente polar se orientan de acuerdo a este momento dipolar para reducir la energía del estado excitado. Estos cambios espectrales se usan para estimar la polaridad del fluoróforo.¹⁰

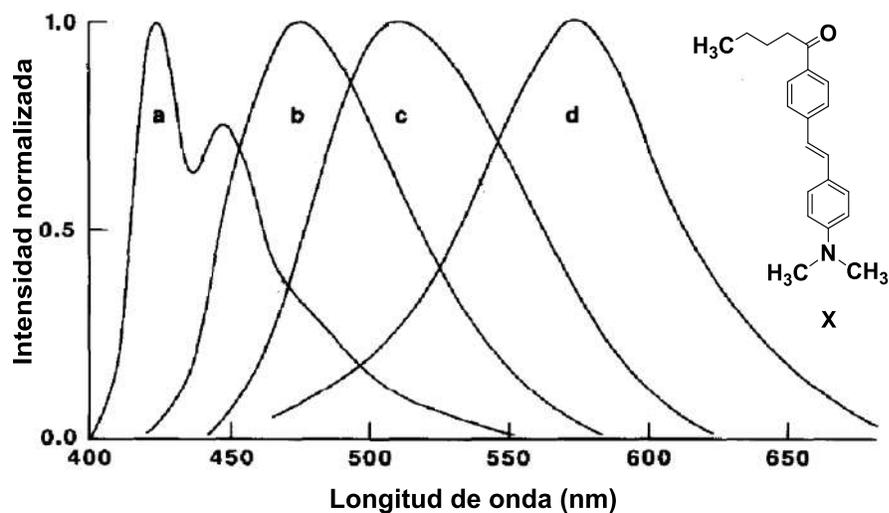


Figura 6. Espectros de emisión de trans-4-dimetilamino-4'-(1-oxobutil)estilbeno (DOS) en: (a) ciclohexano, (b) tolueno, (c) acetato de etilo y (d) butanol.

1.4 Absorción de dos fotones

Las técnicas convencionales para excitar moléculas fluorescentes por medio de absorción de un fotón (partícula responsable de las manifestaciones cuánticas del fenómeno electromagnético) utilizan luz ultravioleta o visible. La excitación ocurre cuando la energía del fotón absorbido coincide con la diferencia de energía entre el estado basal (S_0) y el estado excitado (S_n). La misma transición puede llevarse a cabo por un proceso de absorción simultánea de dos fotones idénticos de menor energía (infrarrojo).^{1, 2, 12} En la Figura 7 se muestra la comparación entre la absorción de uno y dos fotones.

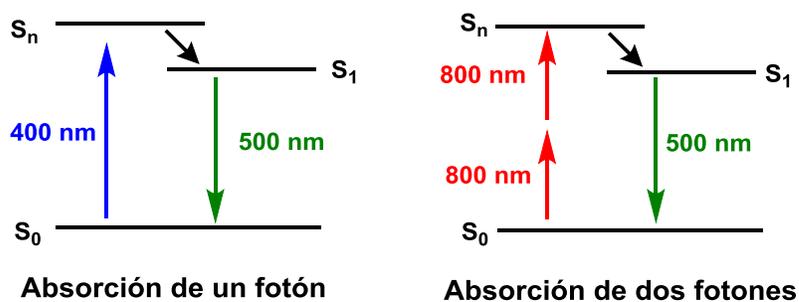


Figura 7. Comparación entre un proceso de absorción lineal de un fotón de uv (400 nm) y absorción no lineal de dos fotones de infrarrojo (800 nm).

Se dice que las moléculas orgánicas que permiten la emisión de fluorescencia mediante la absorción de dos fotones presentan óptica no lineal (La óptica no lineal es el estudio de fenómenos que ocurren como consecuencia de la modificación de las propiedades ópticas de un sistema material por la presencia de luz). Estas moléculas deben poseer un sistema π extendido y alta polarización en el estado excitado que se asocia a una propiedad denominada sección cruzada de absorción multifotónica (δ) y se expresa en unidades GM (Göpper-Mayer). La magnitud de la sección cruzada es dependiente de la polarización en el estado excitado respecto al estado basal. Durante la excitación, los electrones, además de aumentar su nivel de energía, cambian su ubicación dentro de la molécula generando una transición de carga o polarización con la subsecuente formación de nuevos polos de carga positiva y negativa, como se ilustra en la Figura 8.

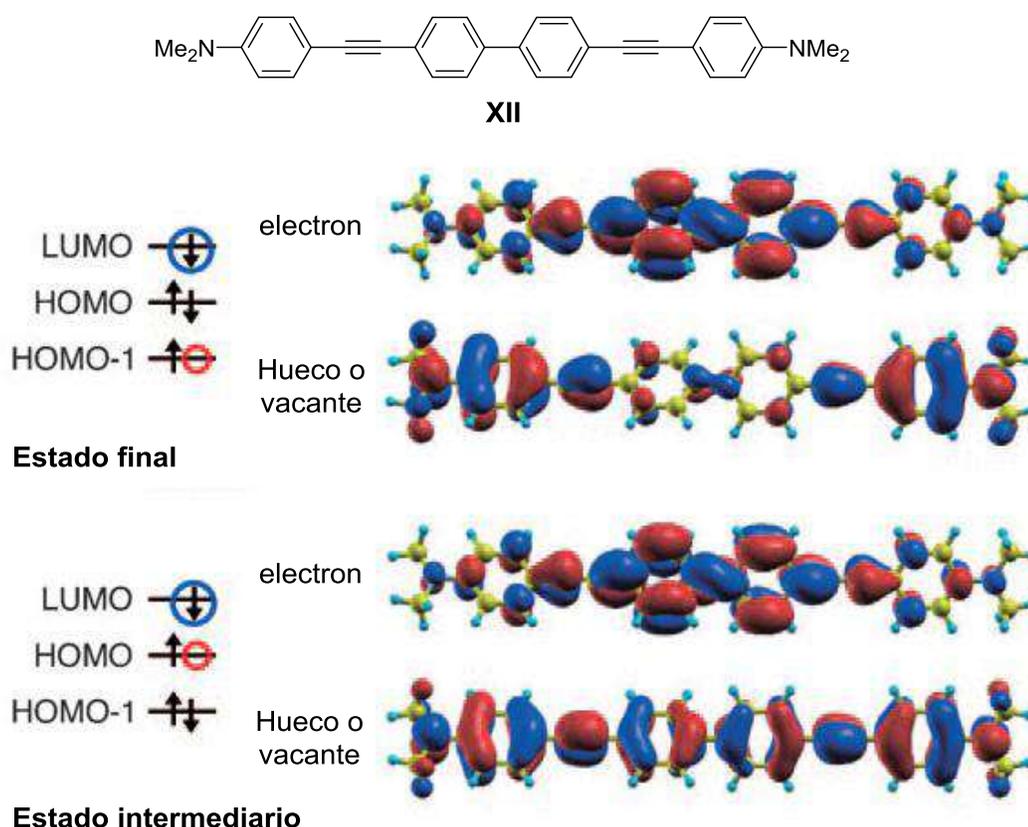


Figura 8. Polarización: cambio de posición de la densidad electrónica en los orbitales excitados HOMO-LUMO.²

La sección cruzada δ que favorece la absorción de dos fotones requiere alta polarización en el estado excitado, lo cual se logra mediante la unión de tres elementos estructurales: grupos atractores de electrones, grupos donadores de electrones y sistemas π conjugados polarizables que actúan como puente. Esto sucede hasta cierto límite después del cual las regiones de densidad electrónica se comportan como “regiones independientes” y no como una sola unidad.^{1,2}

1.5 Aplicaciones biológicas de 2,1,3-benzotiadiazoles

Los compuestos que llevan el anillo de 2,1,3-benzotiadiazol (BTD) (Figura 9) han recibido atención, debido a su uso como materiales fluorescentes, conductores orgánicos, reconocimiento molecular e incluso como agentes anti-VIH.¹³⁾

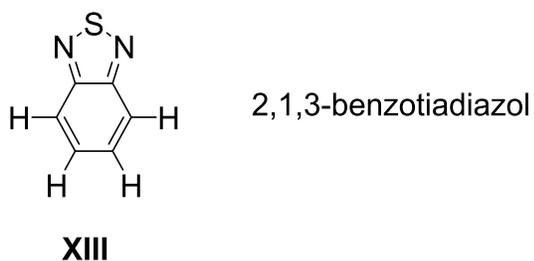


Figura 9. Estructura molecular de 2,1,3-benzotiadiazol.

Los sistemas BTD se encuentran entre los núcleos más importantes en la química de los compuestos luminiscentes. Sus derivados normalmente poseen características deseables como son:

1. El sistema heterocíclico tiene una fuerte capacidad de atracción de electrones y puede usarse como unidad aceptora para materiales conductores.
2. Son fluoróforos eficientes.
3. Los derivados de BTD pueden proporcionar estructuras cristalinas bien ordenadas que conducen a interacciones intermoleculares tales como contactos de heteroátomos e interacciones π - π .

Aunque estas características han impulsado su aplicación en el campo de la biología y la bioquímica, actualmente se encuentran reportadas sólo pocas aplicaciones biológicas de derivados de BTD fluorescentes. Por ejemplo, Neto *et al.*¹⁴ en 2007 demostraron que benzotiadiazoles 4,7-disustituidos que contienen grupos 1-ariletinilen y 4-metoxifenilo (Figura 10) funcionan como sondas fotoluminiscentes selectivas para ADN con una sensibilidad sin precedentes tanto en mediciones espectrofotométricas como espectrofluorimétricas.

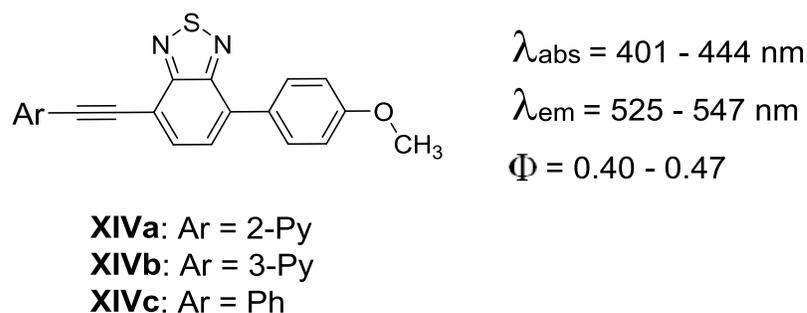


Figura 10. Derivados de 2,1,3-benzotiadiazoles usados como sondas fotoluminiscentes selectivas para ADN.

En otro estudio, las sondas XVa y XVb que contienen el núcleo de BDT y grupos benzotiazoles y benzimidazoles (Figura 11) se compararon con el marcador fluorescente comercialmente disponible DAPI y dieron mejores resultados cuando se probaron en ensayos de imágenes con células vivas.¹⁵

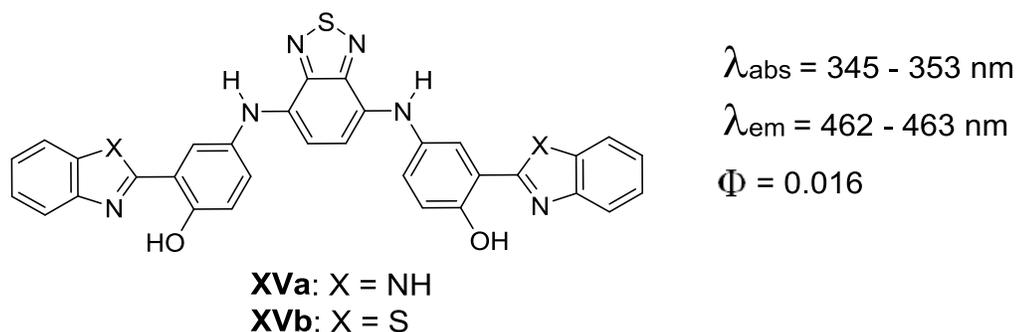


Figura 11. Sondas fluorescentes de BDT-benzotiazol y BDT-benzimidazol.

Por su parte, Häner *et al.* describió la síntesis y las propiedades de derivados de BTB integrados a oligodesoxinucleótidos, demostrando que las unidades BTB soportan la estabilidad de la doble hélice a través de interacciones de apilamiento entre secuencias y que la fluorescencia era altamente dependiente de las nucleobases vecinas (Figura 12).¹⁶

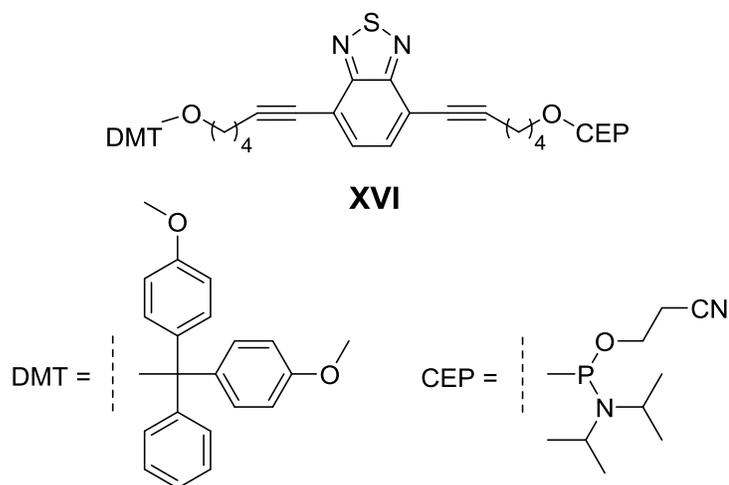


Figura 12. Derivado de benzotriazol integrado a oligodesoxinucleótidos.

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante los últimos años ha habido un creciente interés en la síntesis de moléculas orgánicas que pueden ser utilizadas como materiales funcionales. Esto es, materiales que por sus propiedades tienen aplicaciones tecnológicas, las cuales pueden ser tan variadas como sensores, marcadores biológicos, semiconductores, aislantes, almacenamiento de datos y materiales ópticos, entre otras.

Los materiales funcionales ópticos se basan en las propiedades que resultan de la interacción de la materia con la radiación electromagnética. Por ejemplo, las moléculas fluorescentes se han empleado para observar células por microscopia de fluorescencia y permiten estudiar procesos biológicos y detectar patologías. La mayoría de las moléculas fluorescentes absorben en la porción ultravioleta del espectro electromagnético y tiene la energía suficiente para provocar cambios químicos que dañan a las células. La elaboración de este tipo de materiales funcionales implica el desarrollo de moléculas que idealmente incorporan varias propiedades: que absorban radiación de baja energía, son solubles en agua para usarse en ambientes biológicos, son específicas para detectar un objetivo biológico, son estables e inocuas y emiten fluorescencia brillante.

En este proyecto nos interesa el diseño de moléculas orgánicas fluorescentes de bajo peso molecular que absorban radiación de baja energía como luz visible o infrarroja, que posteriormente puedan ser modificadas estructuralmente para adquirir el resto de las propiedades necesarias en un material óptico funcional.

3 JUSTIFICACION

Moléculas derivadas de indol como los 2-aril-6-ariletinilindoles de la Figura 13 absorben luz UV-VIS (333-406 nm) y muestran alto rendimiento cuántico, $\Phi = 0.43-1.0$ (cociente entre el número de fotones emitidos y el número de fotones absorbidos).¹¹ Para aplicaciones en tejidos vivos es necesario modificar la estructura química para lograr que la radiación de excitación por absorción no lineal esté en el intervalo del VIS-IR.

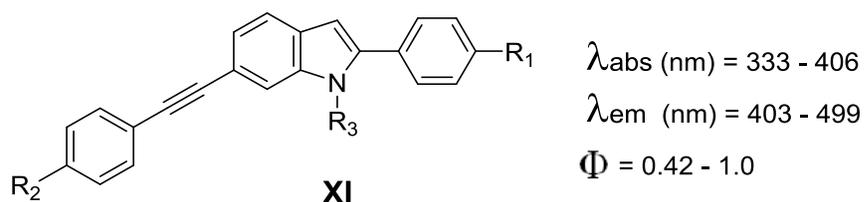


Figura 13. Intervalos de absorción, emisión y rendimiento cuántico de 2-aril-6-ariletinilindoles.¹¹

En este proyecto se plantea preparar el núcleo de 2,1,3-benzotiadiazol unido a dos unidades de 3-(5-ariletinilen) indoles (Figura 14) con la finalidad de desplazar la absorción de las moléculas fluorescentes hacia el Vis-IR.

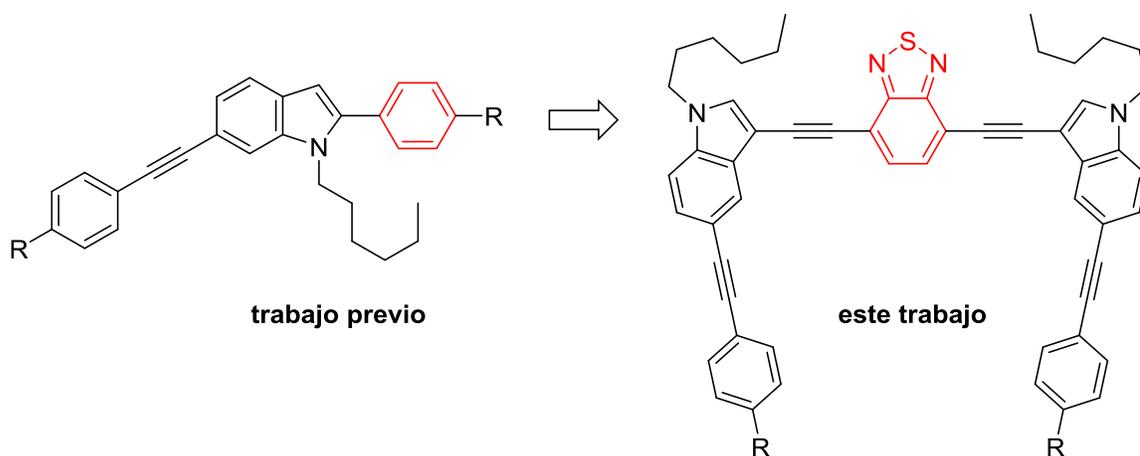


Figura 14. Estructuras de 3-(5-ariletinilen) indoles objetivo de este trabajo.

3.1 Objetivo general

Preparar una serie de bis(3-indolil)etnilbenzotiadiazoles fluorescentes con sustituyentes donadores y aceptores de electrones que modulen la densidad electrónica para desplazar la absorción de excitación al Vis-IR.

3.2 Objetivos específicos

- ❖ Estudiar la síntesis de unidades indol-benzoditiazol-indol.

- ❖ Preparar una serie de compuestos análogos con diferentes grupos sustituyentes que modulen la disponibilidad electrónica del sistema.

- ❖ Estudiar las propiedades ópticas para determinar si los cromóforos son fluorescentes y absorben en el Vis-IR.

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis del cromóforo **8** que consiste en un grupo BDT unido en las posiciones 4 y 7, mediante puentes alquino, a la posición 3 del *N*-tosil indol se muestra en la Figura 15. La yodación en C3 y *N*-tosilación se realizó según lo reportado por Göbel *et al.*¹⁷ partiendo de indol **3**. El compuesto resultante **5** se sometió a una reacción de Sonogashira^{18, 19} en el enlace C-I con TMS acetileno y, después de la desprotección²⁰ con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), se obtuvo el compuesto **7**. Finalmente, este compuesto se hizo reaccionar con dibromo benzotiadiazol **2** en un acoplamiento doble de Sonogashira²¹ para obtener el compuesto **8** como un sólido amarillo que muestra fluorescencia intensa en disolución, incluso con excitación de luz solar.

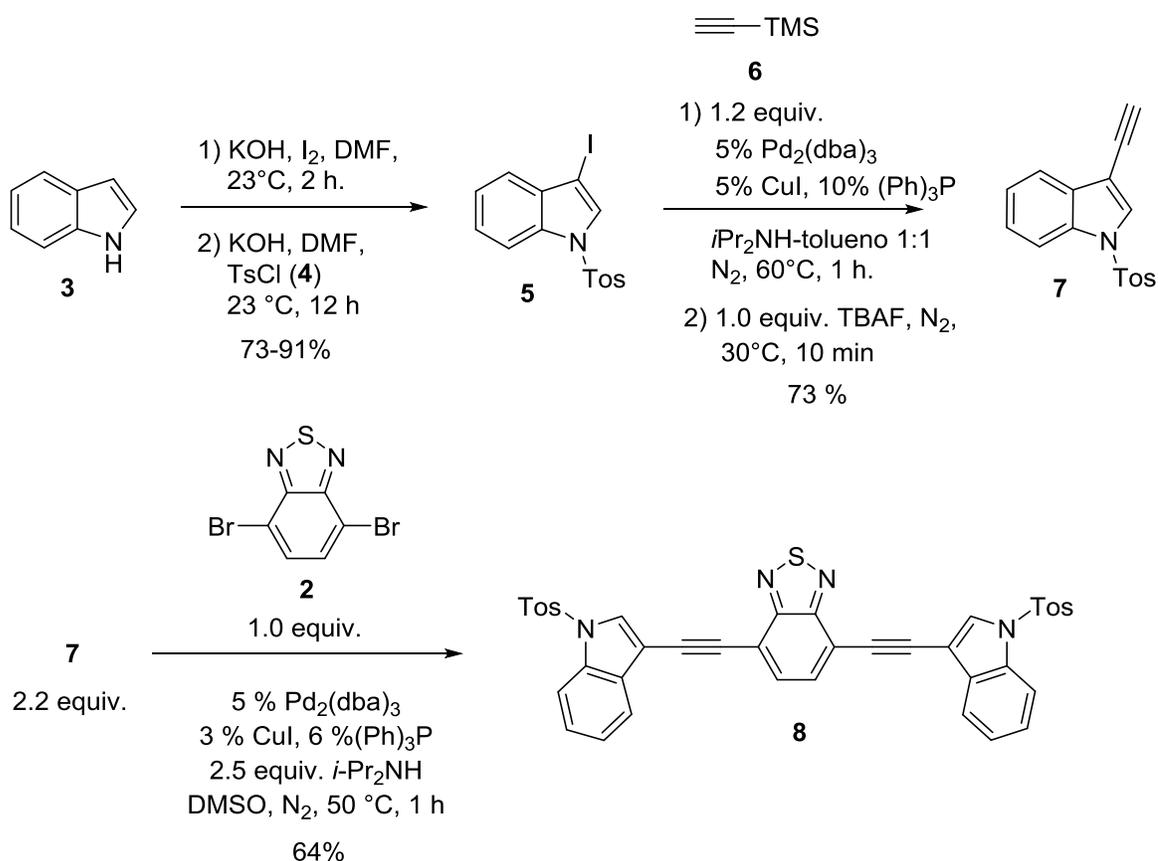


Figura 15. Síntesis del núcleo del compuesto **8**.

En el espectro de RMN de ^1H de **8** (Figura 16) se observa a 7.96 ppm una señal simple que integra para dos protones correspondiente a la posición 2 de los anillos de indol; en 7.81 ppm se ubica la señal simple e intensa que corresponde al par de hidrógenos en el núcleo BTB. Además, en la región alifática existe una señal simple que integra para los 6H de los dos metilos correspondientes a los grupos tosilo.

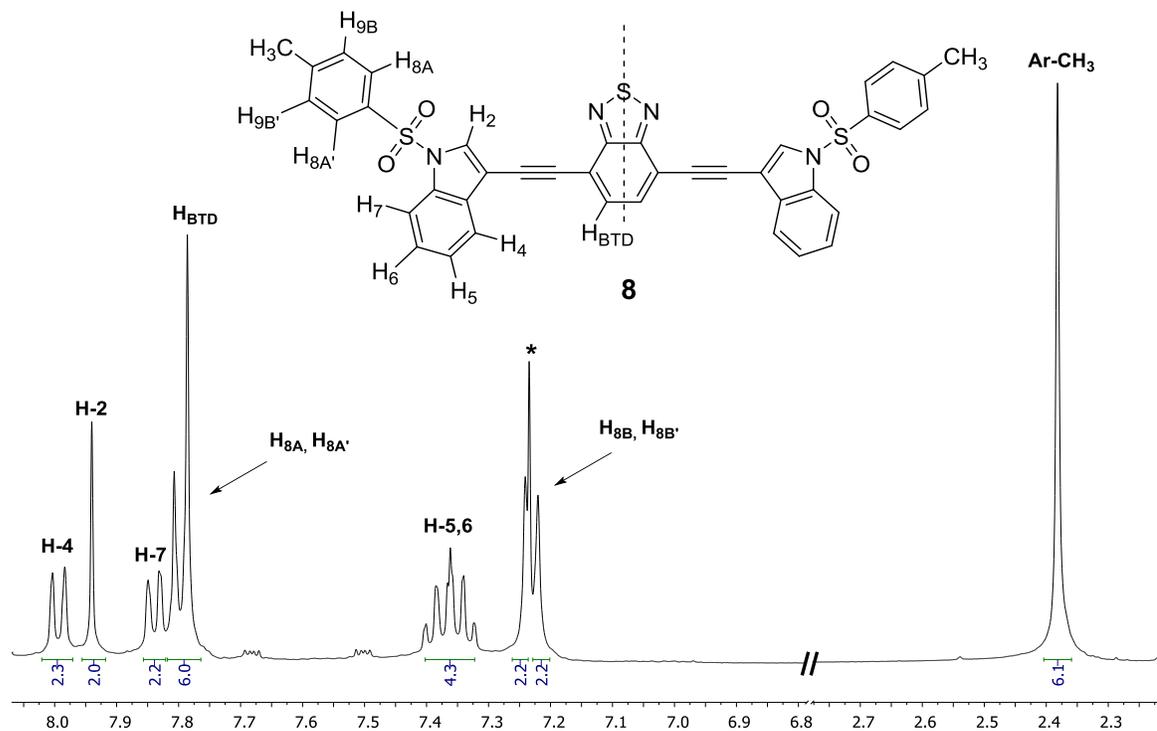


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **8** en $^*\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.

Al llevar a cabo la remoción de los grupos tosilo en el bis-4,7-[(1-tosil-3-indolil)etnil]-2,1,3-benzotiadiazol **8** según la condiciones reportadas por Bajwa *et al.*²² utilizando Cs_2CO_3 en una mezcla de tetrahidrofurano metanol se obtuvo el compuesto **9** (Figura 17) como un sólido rojo que, al igual que su precursor, es altamente fluorescente pero que, sin embargo, resultó ser menos soluble. Este compuesto sólo es soluble en dimetilsulfoxido (DMSO).

Para aumentar la solubilidad de compuestos análogos a **8** en disolventes orgánicos se realizó la *N*-alquilación. Así el compuesto **9** se trató con NaH en

tetrahidrofurano-dimetoxietano (THF-DME) y posteriormente con yoduro de hexilo para obtener **10** (Figura 17).

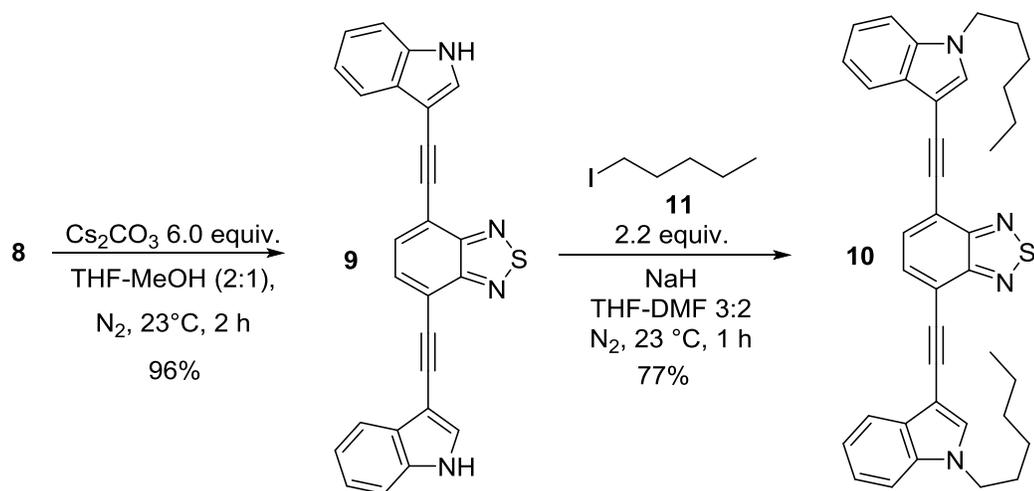


Figura 17. Síntesis del compuesto **10**.

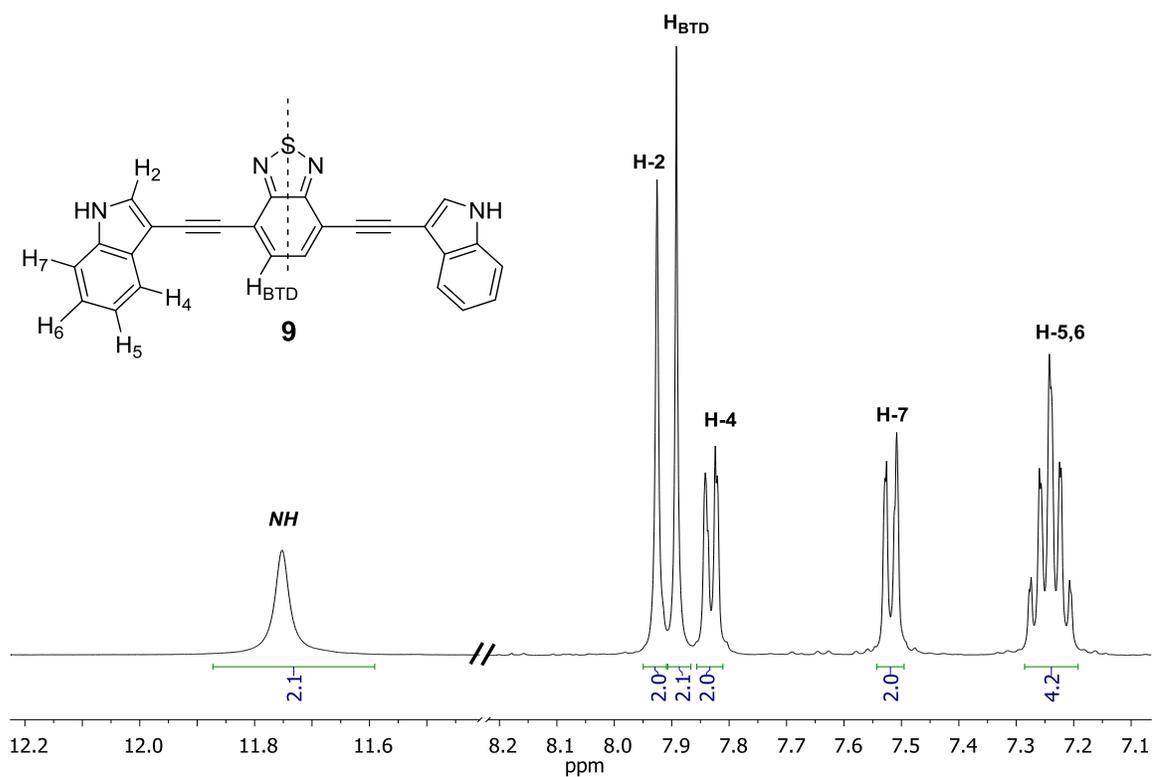


Figura 18. Fragmento del espectro de RMN de ^1H del compuesto **9** en DMSO a 400 MHz.

La Figura 18 muestra la porción aromática del espectro de RMN de ^1H del compuesto **9** en el cual se observa una señal y simple ancha que se asigna al *N*-H de indol en 11.75 ppm. La señal simple a 7.92 ppm corresponde a los protones de la posición 2 de indol, y la señal a 7.89 ppm corresponde al par de hidrógenos del anillo BTd. En el intervalo de 7.85 a 7.19 ppm se observa el resto de las señales aromáticas provenientes del anillo de indol.

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **10** desaparece la señal de *N*-H a 7.92 ppm y aparecen señales en el intervalo de 4.18 a 0.82 ppm características de la cadena alifática (Figura 19).

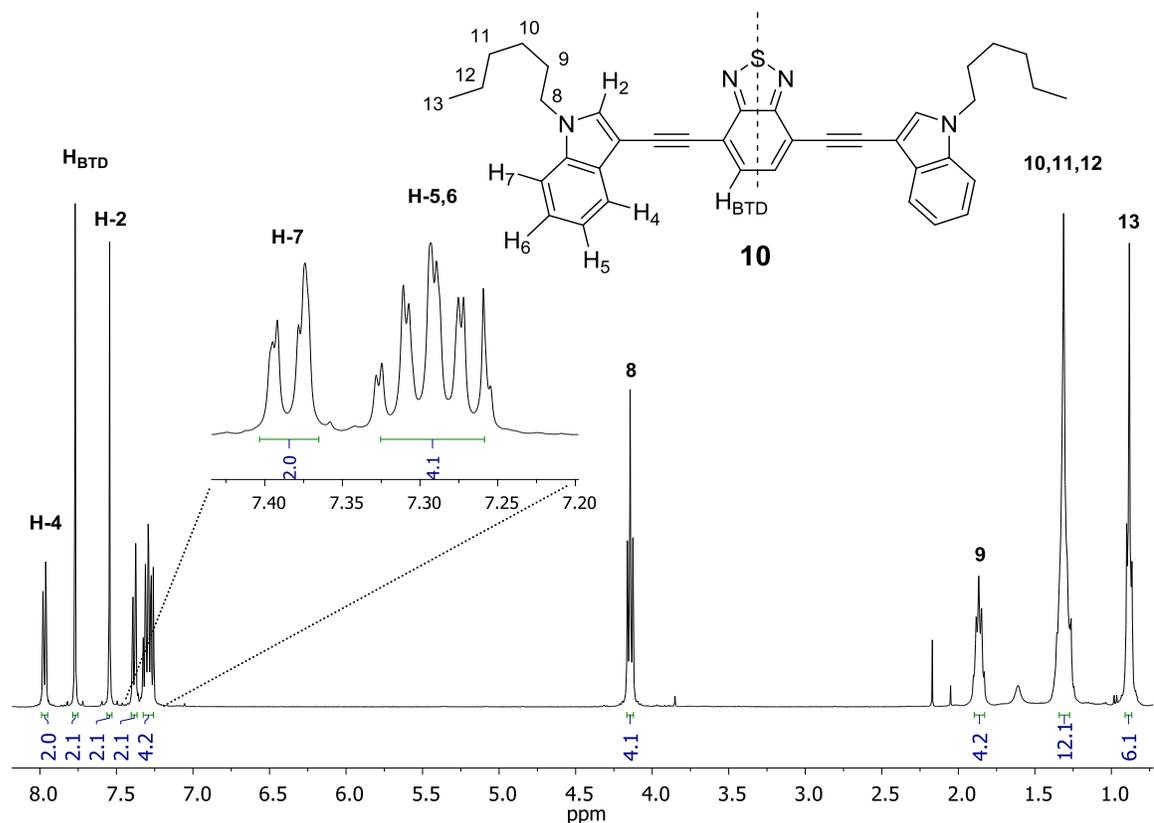


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **10** en DMSO a 400 MHz.

Para probar el efecto de extensión del sistema conjugado con grupos arilacetilenos en la posición 5 de los anillos de indol, se realizó la síntesis que se muestra en la Figura 20. Partiendo de 5-bromoindol **12** se llevó a cabo la *N*-alquilación y luego el compuesto obtenido, **13**, se sometió a acoplamiento de

Sonogashira con los arilacetilenos **14a-c**. A continuación, se realizó la yodación en la posición C3 del anillo de indol con *N*-iodosuccinimida (NIS) para formar los compuestos iodados **16a-c**. El acoplamiento de cada uno de estos compuestos con TMS acetileno y su posterior desprotección con TBAF permitió aislar los 3-etinilíndoles **17a-c**.

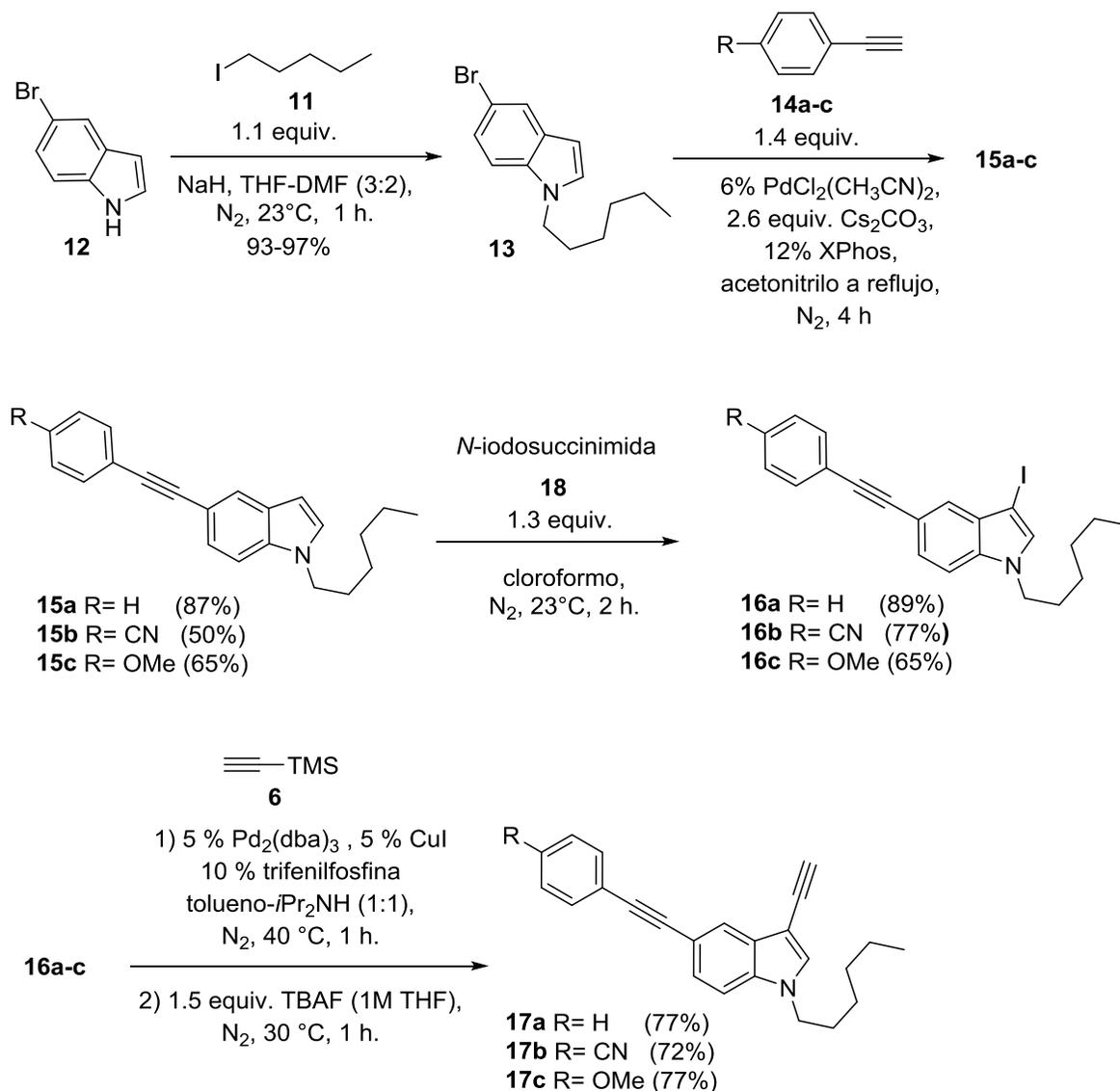


Figura 20. Síntesis de 3-etinilíndoles **17a-c**.

Finalmente, el acoplamiento doble del dibromobenzotiadiazol **2** con cada uno de los 3-etinilíndoles **17a-c** bajo las condiciones mostradas en la Figura 21

permitió obtener los compuestos de color rojo **18a-c** que son fluorescentes y solubles en varios solventes orgánicos.

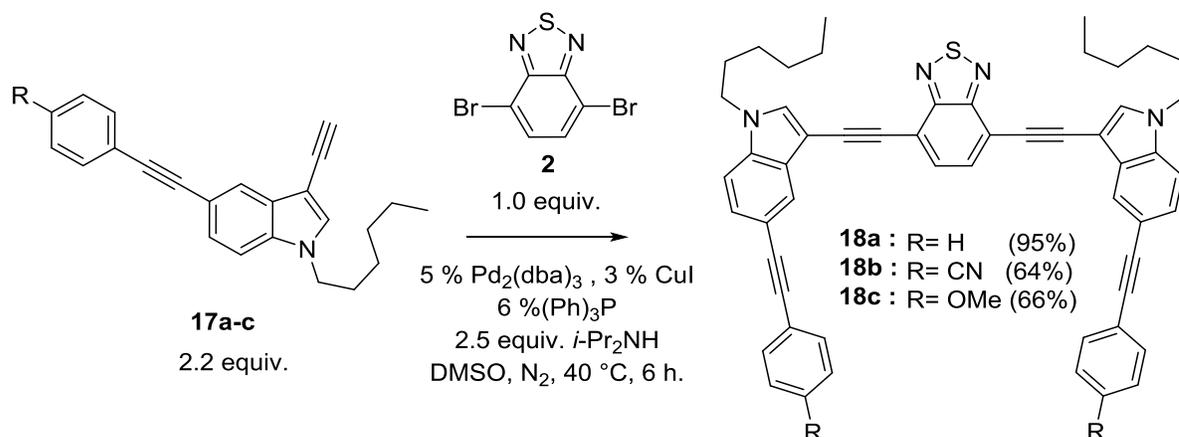


Figura 21. Síntesis de compuestos **18a-c**.

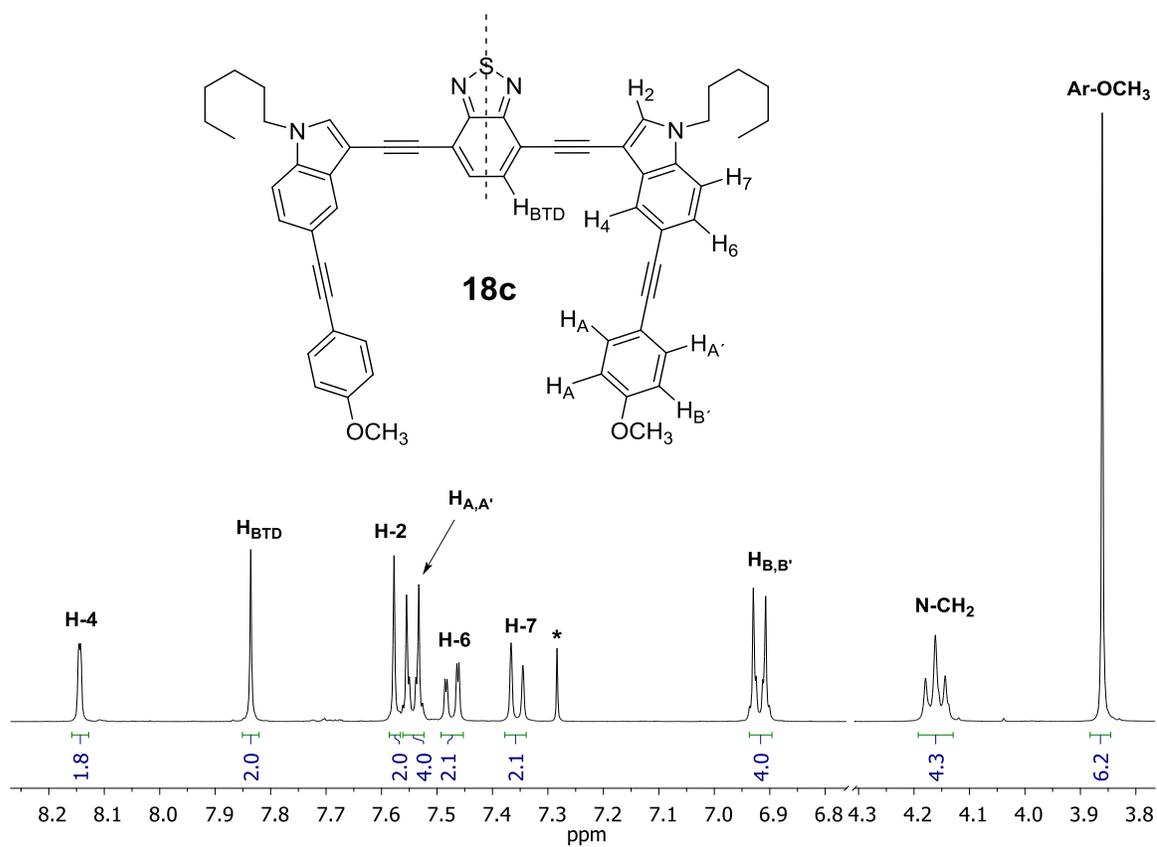


Figura 22. Porción del Espectro de RMN de ¹H del compuesto **18c** en *CDCl₃ a 400 MHz.

La estructura correcta de cada compuesto se confirma por RMN. Por ejemplo, en la Figura 22 en el espectro de RMN de ^1H del compuesto **18c** en el cual se observa una señal simple en 7.83 ppm que se asigna a los 2 H del anillo BTD; en 7.57 ppm se observa la señal simple que integra para los H-2 de cada anillo de indol; las dos señales dobles a 7.54 y 6.91 ppm con $J = 8.5$ Hz corresponden al sistema A_2B_2 aromático y la señal simple en 3.86 ppm se asigna al grupo OCH_3 .

Por otra parte, se pudo obtener la estructura de rayos X de los compuestos **8**, **9** y **18c** por la difracción de cristales preparados mediante el método de difusión de vapor de hexano (Figuras 23-25). La estructura del compuesto **8** se muestra en la Figura 23 y se observa que solo uno de los anillos de indol está en conjugación con el benzotiadiazol, mientras que el otro anillo de indol es perpendicular al benzotiadiazol. Esto puede ser ocasionado por el efecto atractor del grupo *N*-tosilo que debilita la donación electrónica del indol hacia el benzotiadiazol.

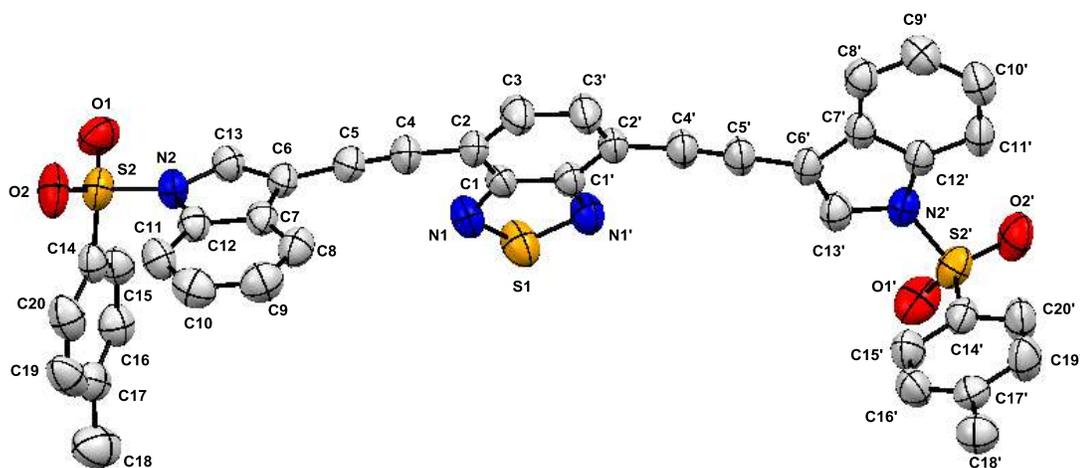


Figura 23. Estructura de rayos X del compuesto **8**.

En contraste, en los compuestos **9** (indol NH, Figura 24) y **18a** (indol *N*-alquilado, Figura 25) se observa la coplanaridad del sistema D-A-D, debido a la donación electrónica de cada indol hacia el benzotiadiazol. En el compuesto **9** los anillos de indol se encuentran en posición *anti* uno respecto al otro, mientras que en el compuesto **18a** se encuentran en posición *syn*.

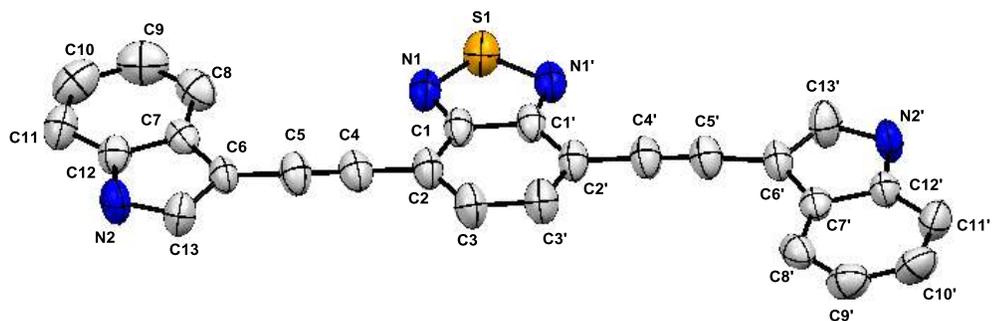


Figura 24. Estructura de rayos X del compuesto 9.

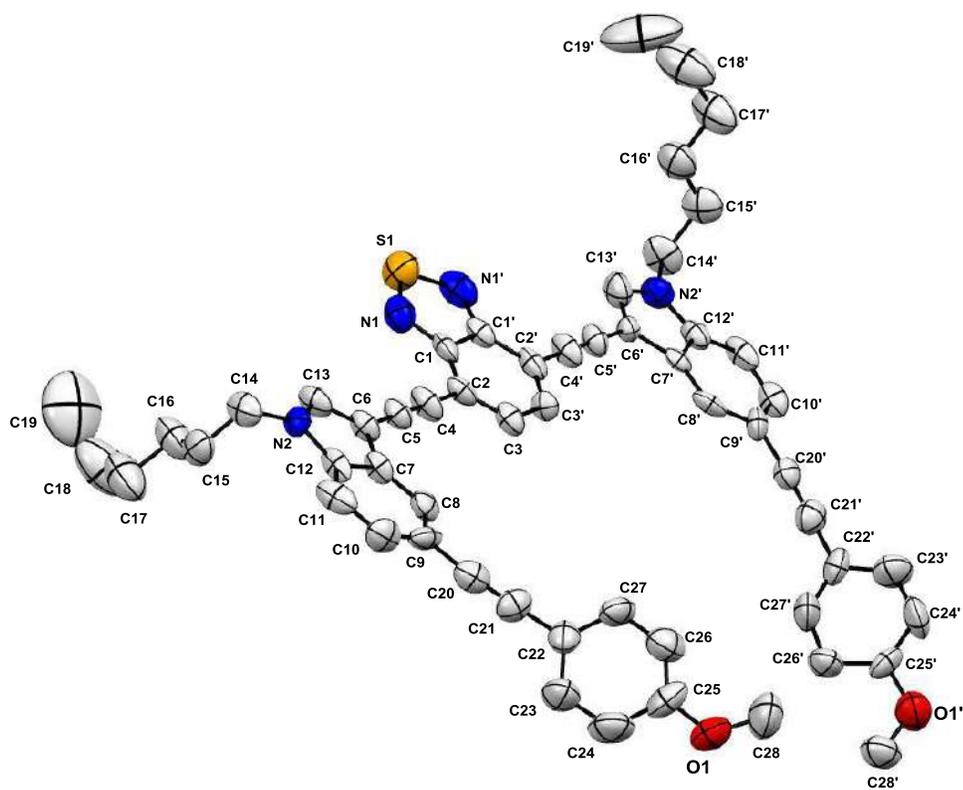


Figura 25. Estructura de rayos X del compuesto 18a.

4.1 Propiedades ópticas

El compuesto **8** en el cual los anillos de indol están sustituidos con un grupo N-tosilo muestra propiedades ópticas (absorción y fluorescencia) diferentes al resto de los compuestos, probablemente debido al efecto electrotractor del grupo tosilo que disminuye el carácter electrodonador del indol lo que a su vez reduce la conjugación del sistema indol-benzotiadiazol-indol. El compuesto **8** es amarillo, la banda de absorción en visible está desplazada cerca de 50 nm hacia el extremo azul del espectro respecto a los demás compuestos y presenta emisión de fluorescencia de color verde mientras que los demás compuestos **9** (NH indol), **10** y **18a-c** (indol *N*-hexilo) emiten fluorescencia naranja. La Figura 26 muestra todos los compuestos disueltos en THF e irradiados por una lámpara de UV (365 nm).



Figura 26. Compuestos **8-10**, **18a-c** disueltos en THF e irradiados con una lámpara de ultravioleta a 365 nm.

A cada uno de los compuestos **8-10** y **18a-c** se le hicieron mediciones de absorción y de emisión en tres disolventes de distinta polaridad (tolueno, tetrahidrofurano y dimetilsulfoxido). Con los datos obtenidos se realizó el cálculo del coeficiente de extinción molar ϵ , desplazamiento de Stokes y rendimiento cuántico de fluorescencia.

Absorción. Todos los compuestos, mostrados en las Figuras 27-29, presentan dos bandas de absorción, una situada en la región del ultravioleta (280-350 nm) y otra en la región del visible (440-490 nm). Nos enfocaremos en esta última por ser la de mayor interés para el objetivo de este trabajo. El N-tosil bisindol **8**, de color amarillo, absorbe en 439 nm en tolueno y THF y tiene un ligero desplazamiento hipsocrómico (432 nm) en el disolvente más polar, DMSO. El

compuesto **9**, con el nitrógeno de indol sin sustituyente, absorbe en 480 nm en THF y DMSO y muestra en tolueno un desplazamiento hipsocrómico (hacia longitudes de mayor energía) más pronunciado (468 nm). Los compuestos con sustitución *N*-hexilo **10** y **18a-c** son de color rojo todos ellos absorben en el intervalo de 480 a 488 nm situados en la región visible (verde-azul) del espectro electromagnético y no presentan desplazamientos significativos en los máximos de absorción en disolventes de diferente polaridad.

Es de notar que el compuesto **10**, *N*-hexil indol, sin sustituyentes arilacetileno tiene el máximo de absorción (482-488 nm) muy similar a sus análogos **18a-c** (480-482 nm), lo que indica que las unidades arilacetileno tienen poca influencia para desplazar el máximo de absorción del sistema base.

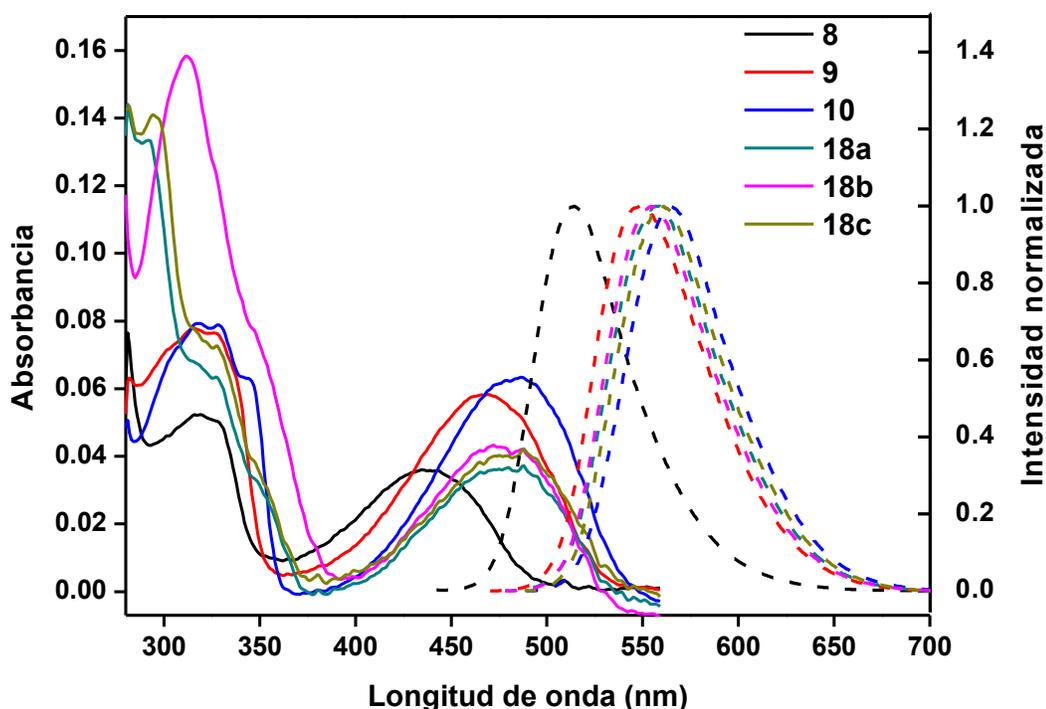


Figura 27. Espectros de absorción (líneas continuas) y emisión (líneas discontinuas) de los compuestos **8**, **9**, **10** y **18a-c** en tolueno.

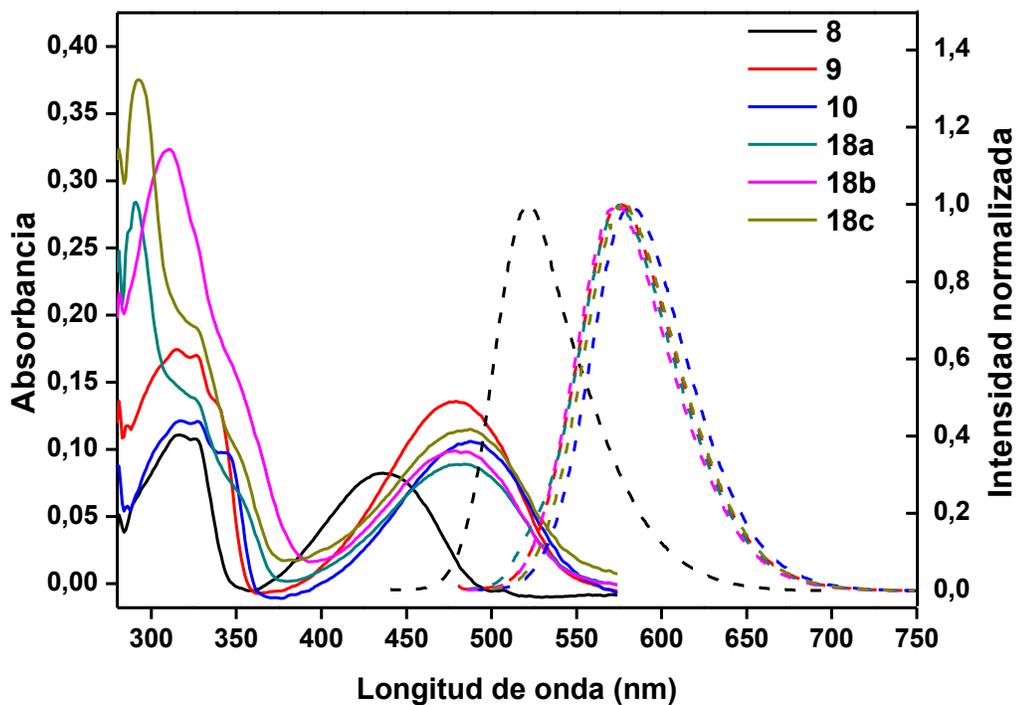


Figura 28. Espectros de absorción (líneas continuas) y emisión (líneas discontinuas) de los compuestos **8**, **9**, **10** y **18a-c** en THF.

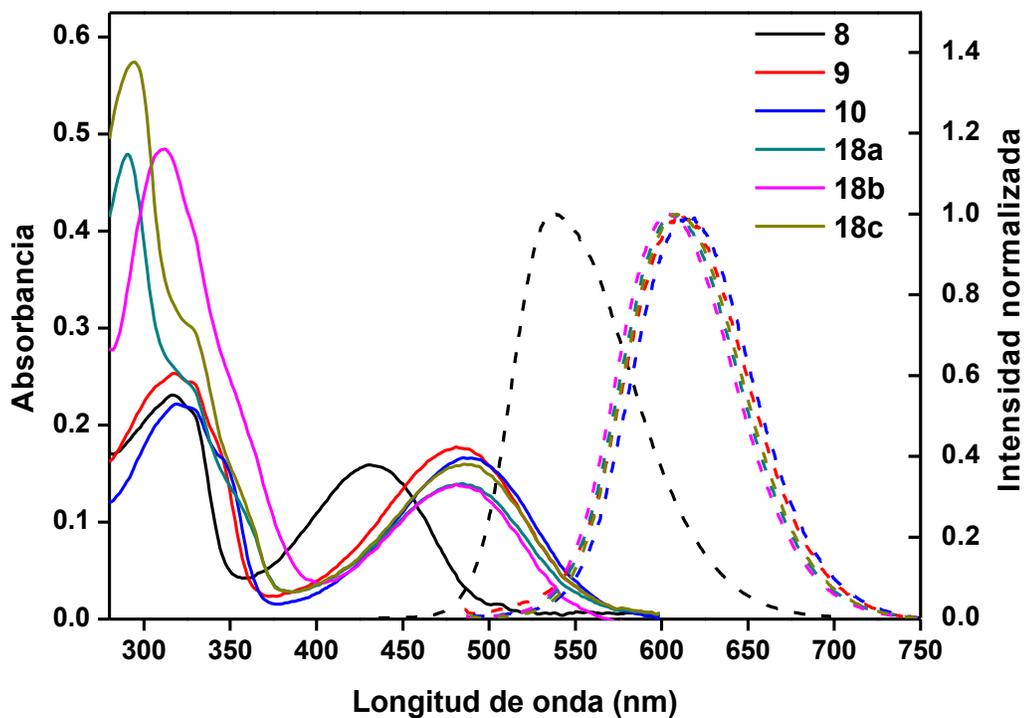


Figura 29. Espectros de absorción (líneas continuas) y emisión (líneas discontinuas) de los compuestos **8**, **9**, **10** y **18a-c** en DMSO.

Emisión. Todos los compuestos obtenidos son fluorescentes y emiten en la región visible del espectro electromagnético (521 a 613 nm, ver Figuras 27-29). El compuesto **8** presenta desplazamiento batocrómico (hacia longitudes de menor energía) de la emisión con el aumento en la polaridad del disolvente: 514 nm en tolueno, 521 nm en THF y 536 en DMSO. De la misma manera, los compuestos **9**, **10** y **18a-c** presentaron máximos de emisión entre 550-565 nm (tolueno), 573-579 nm (THF) y 613-614 nm (DMSO). Contrario a lo que se esperaba, los grupos arilacetilenos en los compuestos **18a-c** no tienen efecto significativo en el desplazamiento de la longitud de onda ni de la absorción ni de la emisión de fluorescencia. El compuesto **9**, sin sustitución en el indol, fue el que presentó la absorción y emisión a mayor longitud de onda.

Los cambios batocrómicos en la emisión con el aumento de la polaridad del disolvente concuerdan con los datos previamente reportados en la literatura y se explican porque un disolvente polar estabiliza de manera más eficiente un estado electrónico excitado polarizado.

Coefficiente de extinción molar (ϵ). Este valor indica la capacidad que tiene una molécula para absorber luz de una determinada longitud de onda. En esta serie de compuestos se encontró un coeficiente de extinción molar alto ($1.9\text{-}5.7 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) para la banda de absorción en la región visible del espectro. Esto es notable en el caso de las moléculas **9** y **10** que no tienen sustituyentes arilacetileno en la posición C5 del indol (Tablas 2, 3 y 4).

Rendimiento cuántico de fluorescencia (Φ). El valor de estos compuestos se midió con respecto a la fluoresceína $\Phi = 0.92$, $\lambda_{\text{exc}}=490 \text{ nm}$ en disolventes de diferente polaridad (ver Tablas 2, 3 y 4). Como se espera en un estado electrónico excitado con polarización los valores de Φ son más altos en el disolvente de menor polaridad (tolueno) y disminuyen conforme se aumenta la polaridad del disolvente (DMSO). Para los compuestos **9**, **10** y **15a-c** los valores van desde 0.34 a 0.47 en tolueno, de 0.22 a 0.38 en THF y de 0.01 a 0.05 en DMSO. Por otra parte, el compuesto **8** presentó valores de Φ muy altos, ~ 1 en

tolueno, 0.97 en THF y 0.35 en DMSO. Las mediciones se realizaron por triplicado en tres días diferentes

Desplazamiento de Stokes. Este es la diferencia entre los máximos de absorción y de emisión. Es común en los derivados de benzotiadiazol que estos valores sean grandes y precisamente fue el caso en los compuestos **9,10** y **18a-c**: 80 nm (tolueno), 95 nm (THF) y 125 nm (DMSO), mientras que para el compuesto **8** son respectivamente 75 nm, 82 nm y 104 nm. Existe una relación entre el aumento del desplazamiento de Stokes y el abatimiento del rendimiento cuántico de fluorescencia en estos compuestos. Por ejemplo, al analizar el compuesto **10** se observa que en THF emite a 579 nm con un rendimiento cuántico de 0.38, mientras que en DMSO emite a 615 nm y el rendimiento cuántico disminuye hasta 0.02.

Tabla 2. Caracterización óptica de los compuestos **8, 9, 10** y **18a-c** en tolueno.

Compuesto	Absorción ^a λ_{\max} [nm]	Emisión ^b λ_{\max} [nm]	Stokes ^c $\Delta\lambda_{ST}$ [nm / cm ⁻¹]	Absortividad ^d ϵ [10 ⁴ M ⁻¹ cm ⁻¹]	Fluorescencia ^e Φ [0 - 1]
8	439	514	75 / 3323	1.9	1.08
9	468	550	83 / 3302	-----	0.53
10	482	565	83 / 3047	2.9	0.37
18a	480	556	76 / 2847	2.2	0.48
18b	480	555	75 / 2815	2.7	0.49
18c	481	561	80 / 2964	2.7	0.42

^aAbsorción UV (solución 10⁻⁵-10⁻⁶ M en THF). ^bEmisión de fluorescencia (solución 10⁻⁵-10⁻⁶ M en THF) con excitación UV 10 nm por debajo de cada máximo de absorción. ^cCoefficiente de absorptividad molar. ^dDesplazamiento de Stokes. ^eRendimiento cuántico de fluorescencia determinado usando fluoresceína en solución acuosa de NaOH 0.1 M como estándar.

Tabla 3. Caracterización óptica de los compuestos **8**, **9**, **10** y **15a-c** en THF.

Compuesto	Absorción ^a λ_{\max} [nm]	Emisión ^b λ_{\max} [nm]	Stokes ^c $\Delta\lambda_{ST}$ [nm / cm ⁻¹]	Absortividad ^d ϵ [10 ⁴ M ⁻¹ cm ⁻¹]	Fluorescencia ^e Φ [0 - 1]
8	439	521	82 / 3585	2.1	0.97
9	480	576	96 / 3472	5.7	0.25
10	484	579	95 / 3389	4.7	0.38
18a	480	575	95 / 3442	2.4	0.22
18b	480	573	93 / 3381	2.9	0.35
18c	482	577	95 / 3415	3.5	0.29

Tabla 4. Caracterización óptica de los compuestos **8**, **9**, **10** y **15a-c** en DMSO.

Compuesto	Absorción ^a λ_{\max} [nm]	Emisión ^b λ_{\max} [nm]	Stokes ^c $\Delta\lambda_{ST}$ [nm / cm ⁻¹]	Absortividad ^d ϵ [10 ⁴ M ⁻¹ cm ⁻¹]	Fluorescencia ^e Φ [0 - 1]
8	432	536	104 / 4491	2.0	0.35
9	482	611	129 / 4380	2.2	0.01
10	488	615	127 / 4231	2.5	0.02
18a	482	604	122 / 4190	2.2	0.05
18b	482	605	123 / 4217	2.1	0.05
18c	482	607	125 / 4272	-----	0.05

Fang y colaboradores²³ han reportado la síntesis de bis(indolil) benzotiadiazoles sin puente alquino entre los anillos de indol y benzotiadiazol (Figura 30). Estos compuestos muestran máximos de absorción a 480 nm, valores muy similares a los reportados en este trabajo (439-484nm) y máximos de emisión a 610 nm en THF (aproximadamente 35 nm por arriba de los reportados en este trabajo).

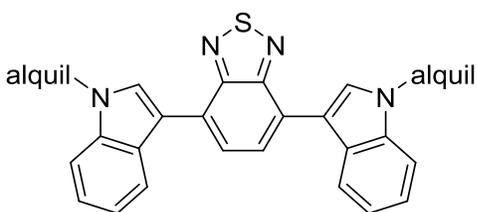
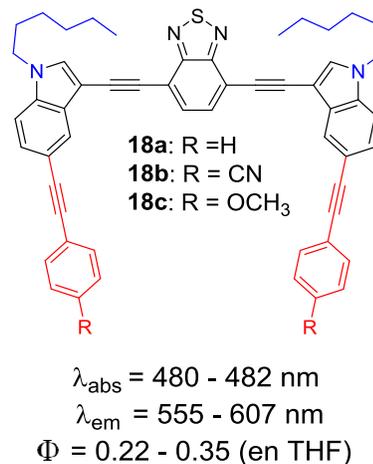
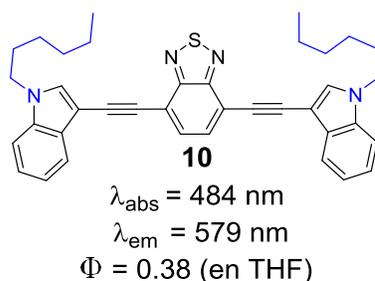
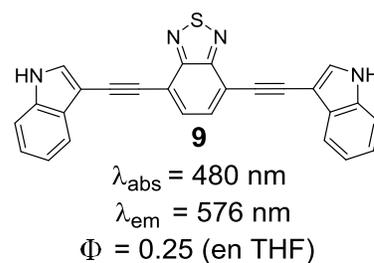
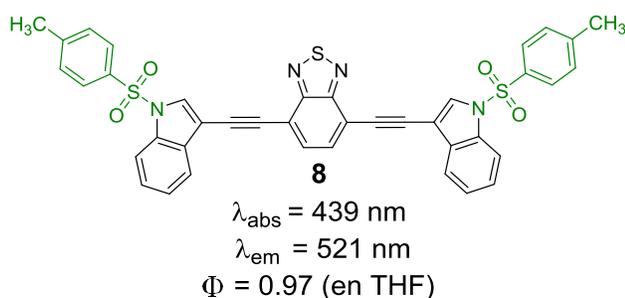


Figura 30. bis(indolil)benzotiadiazoles fluorescentes.

5 CONCLUSIONES

- ❖ Los compuestos **8**, **9**, **10** y **18a-c** absorben luz visible en el intervalo de 432-488 nm (violeta-azul) y emiten fluorescencia entre 514-615 nm (verde-amarillo-naranja).
- ❖ El compuesto **10** con sustituyente *N*-hexilo en el indol y sin grupos arilacetileno en C5, muestra máximos de absorción (482-488 nm) y emisión (565-615 nm, según la polaridad del disolvente) a menor energía respecto al resto de los compuestos.
- ❖ El mayor rendimiento cuántico de fluorescencia lo presenta el compuesto **8**, con sustituyente *N*-tosilo en el indol.
- ❖ Los grupos arilalquinos en C5 de indol no tienen efecto en las propiedades ópticas de los compuestos.



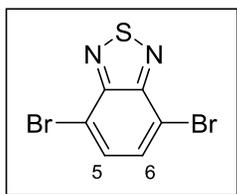
- ❖ Los máximos de absorción no se modifican por efecto del aumento en la polaridad del disolvente, mientras que los máximos de emisión se desplazan batocrómicamente (hacia el rojo), es decir,
- ❖ El disolvente polar DMSO estabiliza mejor al estado electrónico excitado de alta polarización lo que se refleja en el aumento del desplazamiento de Stokes con el cambio de polaridad del disolvente y el abatimiento del rendimiento cuántico de fluorescencia.

6 DESARROLLO EXPERIMENTAL

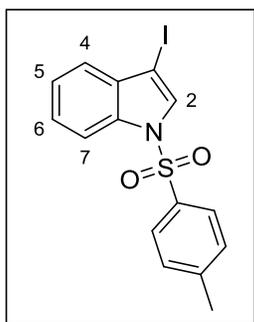
6.1 Generalidades

Todas las reacciones fueron llevadas a cabo en material de vidrio previamente secado en la estufa a 110 °C durante toda la noche. Los disolventes y compuestos líquidos fueron transferidos con jeringas hipodérmicas de plástico o micro jeringas de vidrio. Los disolventes se removieron mediante un evaporador rotatorio. La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía flash en columna utilizando sílica Whatman 60 (malla 230-400) y los sistemas de disolventes indicados. En la cromatografía en capa fina (CCF) se utilizaron placas de sílica gel Merck F₂₅₄ y las manchas se visualizaron con una lámpara UV a 254 y 365 nm. Los disolventes fueron secados de la siguiente manera: el tolueno utilizando sodio; el tetrahidrofurano (THF) utilizando sodio/benzofenona; la diisopropilamina (*i*Pr₂NH) sobre KOH; el metanol utilizando Mg/I₂. El acetonitrilo utilizando NaH. Se usaron mallas moleculares activadas de 4 °A para secar DMSO, DMF y cloroformo. El hexano y acetato de etilo se destilaron fraccionadamente. Todos los compuestos químicos fueron adquiridos de Sigma-Aldrich S. de R.L.

Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FT-IR Spectrum GX. Los puntos de fusión de los compuestos se obtuvieron en un aparato Büchi Melting Point B-540 y no están corregidos. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) adquiridos en un espectrómetro Varian VNMR System 400 MHz y Bruker Ascend a 400 MHz (¹H) y a 100 MHz (¹³C). Para obtener los espectros de RMN se usaron cloroformo deuterado (CDCl₃) ó dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆). Se usó TMS δ= 0.0 como referencia interna para todos los espectros de ¹H. Para los espectros de ¹³C se usó como referencia interna CDCl₃ δ = 77.16 y DMSO-*d*₆ δ = 39.52. Los datos de RMN de ¹H se dan en el orden: desplazamiento químico δ (en ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento *J*, (en Hertz), y número de hidrógenos para los que integra la señal. Los espectros de UV fueron obtenidos en un espectrómetro Perkin-Elmer Lambda XLS y los espectros de fluorescencia se obtuvieron a temperatura ambiente en un espectrofluorímetro Perkin-Elmer LS 55 usando celdas de cuarzo.

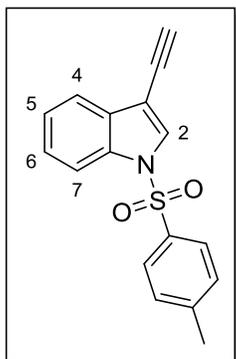


4,7-dibromo-2,1,3-benzotriazol (2): En un matraz redondo de 100 ml equipado con agitador magnético se agregó 1.0 g de 2,1,3-benzotriazol **1** (7.3 mmol, 1.0 equiv.), 2.7 g de NBS (15.4 mmol, 2.1 equiv.) y 25 ml de ácido sulfúrico (97 %v/v). La mezcla se calentó a 60 °C y se mantuvo en agitación durante 3 horas. El crudo se enfrió a temperatura ambiente (23 °C) y se vació sobre de agua con hielo (25 ml). El precipitado sólido se filtró, se redisolvió en tolueno (50 ml) y se lavó con agua (200 ml) y solución saturada de NaCl (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó en hexano hirviendo, se decantó y se secó al alto vacío. Se obtuvo 2.1 g de **5** (96 %) como un sólido blanco. pf 184 - 185 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.73 (s, 2H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ (ppm): 152.94, 132.34, 113.90 (C-Br).

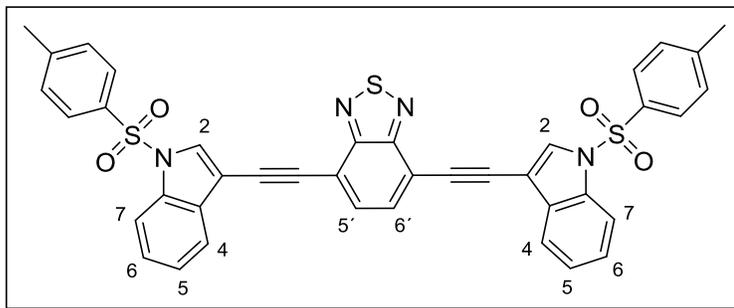


3-iodo-1-tosilindol (5): En un matraz redondo de 50 ml equipado con agitador magnético y cubierto con papel aluminio se agregó 1.0 g de indol **3** (8.5 mmol, 1.0 equiv.), 1.2 g de KOH (21.3 mmol, 2.5 equiv.) y 20 ml de DMF. La solución se agitó durante 10 minutos y después se adicionó con jeringa una solución de 2.1 g de I₂ (8.5 mmol, 1.0 equiv.) disuelto en 10 ml de DME. La mezcla permaneció en agitación, a 23 °C y en ausencia de luz durante 2 horas. Se agregó un segundo lote de KOH (1.2 g) y 3.4 g de cloruro de tosilo **4** (17.9 mmol, 2.1 equiv.). La mezcla continuó en agitación, en ausencia de luz y a temperatura ambiente durante 12 horas más. El crudo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua (400 ml) y solución saturada de NaCl (50 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El precipitado sólido se lavó con hexano y se recristalizó con metanol caliente. Se obtuvo 3.1 g de **3** (91 %) de un sólido blanco. pf 134 - 136 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.2 Hz), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 145.3, 134.9, 134.3, 132.4, 130.0, 129.7, 126.9, 125.6, 123.9, 121.9, 113.4, 66.8 (C-I), 21.6. **FT-IR / KBr** ν_{\max} cm^{-1} : 3453, 3128, 2913, 2596, 2342, 1948, 1917, 1793, 1593, 1446, 1369, 1269, 1174, 1119, 1014.

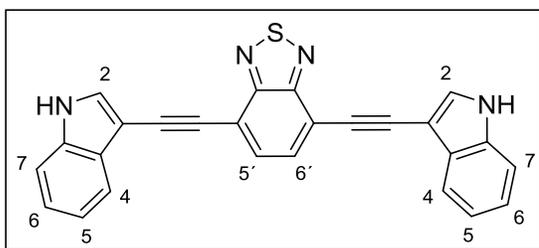


3-etinil-1-tosilindol (7): En un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con agitador magnético se agregó 1.0 g de 3-iodo-1-tosilindol **5** (2.5 mmol, 1.0 equiv.), 65.0 mg de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.2×10^{-2} mmol, 5% mol), 24.0 mg de CuI (12.5×10^{-2} mmol, 5% mol) y 66.0 mg de trifenilfosfina (0.2 mmol, 10% mol). Bajo atmósfera de nitrógeno y con jeringa se agregó 10 ml de tolueno y 10 ml de $i\text{Pr}_2\text{NH}$, ambos anhidros. La solución se purgó por triplicado (ciclo de vacío y nitrógeno) y después se agregó 427 μL de TMS acetileno **6** (3.0 mmol, 1.2 equiv.) con microjeringa. La mezcla permaneció en agitación, bajo atmósfera de nitrógeno y a 60 $^\circ\text{C}$ durante 1 hora. La solución se enfrió a 30 $^\circ\text{C}$ y posteriormente se agregó 2.5 ml de TBAF 1M (2.5 mmol, 1.0 equiv.). La mezcla continuó en agitación a 30 $^\circ\text{C}$ durante 10 minutos más. El crudo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua (300 ml) y solución saturada de NaCl (40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en silica gel y se purificó por cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo 9:1. El producto se obtuvo como un sólido marrón, 550 mg (73 %). *pf* 152 - 154 $^\circ\text{C}$. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 3H), 7.66 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.7$ Hz), 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.35 (s, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145.4, 134.8, 134.1, 130.7, 130.0, 129.9, 126.9, 125.5, 123.83, 120.5, 113.6, 104.0, 81.5, 74.9, 21.6. **FT-IR / KBr** ν_{\max} cm^{-1} : 3445, 3268, 3121, 2928, 2334, 1917, 1650, 1623, 1596, 1446, 1376, 1279, 1225.



bis - 4,7-[(1-tosil-3-indolil) etinil]- 2,1,3benzotiadiazol (8): En un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se agregó 100.0 mg de 3-

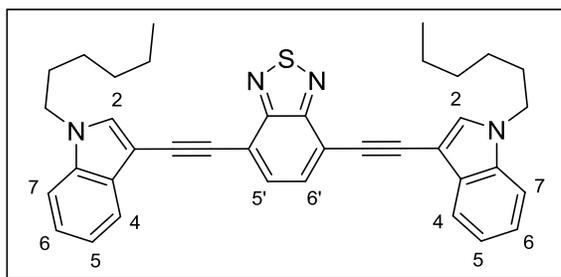
etinil-1-tosilindol **7** (0.3 mmol, 2.2 equiv.), 45.0 mg de 4,7-dibromo-2,1,3-benzotiadiazol **2** (0.1 mmol, 1.0 equiv.), 4.0 mg de Pd₂(dba)₃ (3.7 X 10⁻³ mmol, 5% mol), 1 mg de CuI (4.5 X 10⁻³ mmol, 3% mol) y 2 mg de trifenilfosfina (9 X 10⁻³ mmol, 6% mol). Bajo atmósfera de nitrógeno se agregó 10 ml de DMSO seco y se purgó por triplicado (ciclo de vacío y nitrógeno). Posteriormente se adicionó 53 µL de *i*Pr₂NH (0.4 mmol, 2.5 equiv.) y la mezcla permaneció en agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, a 40 °C durante 5 horas. El crudo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua (100 ml) y solución saturada de NaCl (40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en silica gel y se purificó por cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo 7:3. El producto se obtuvo como un sólido amarillo, 70 mg (64 %). pf. 238 - 239 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.86 (dd, *J* = 6.8, 1.4 Hz, 2H), 7.84 - 7.79 (m, 6H), 7.43 - 7.34 (m, 4H), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 2.35 (s, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154.2, 145.5, 134.7, 134.2, 132.1, 130.6, 130.0, 129.61, 127.0, 125.7, 124.0, 120.7, 117.0, 113.6, 104.6, 89.6, 88.9, 21.6. **FT-IR / KBr** ν_{\max} cm⁻¹: 3440, 2913, 2850, 2338, 2205, 1735, 1592, 1518, 1486, 1444, 1371, 1283, 1171. λ_{abs} en THF (nm): 317, 326, 439. λ_{em} en THF (nm): 521.



bis - 4,7 -(3-indoliletinil)-2,1,3-benzotiadiazol (9): En un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se agregó 50 mg de **8** (6.9 X 10⁻² mmol, 1.0 equiv.) y 135 mg de

Cs₂CO₃ (0.4 mmol, 6.0 equiv.). Bajo atmósfera de nitrógeno y con jeringas se

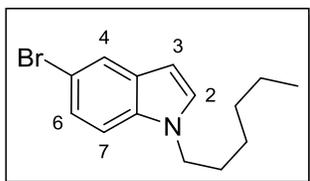
adicionaron 6 ml de THF y 3 ml de metanol secos. La mezcla se purgó por triplicado (ciclo de vacío y nitrógeno) y permaneció en agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, a 40 °C durante 2 horas. El crudo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua (100 ml) y solución saturada de NaCl (30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en sílica gel y se purificó por cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo 5:5. El producto se obtuvo como un sólido rojo, 27 mg (96 %). *pf* < 325 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 11.75 (a, 2H), 7.92 (s, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.82 (dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 4H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, DMSO) δ (ppm): 154.2, 136.0, 131.7, 131.0, 128.6, 123.1, 120.9, 119.5, 116.7, 112.8, 96.3, 93.0, 88.4. **FT-IR / KBr** ν_{max} cm⁻¹: 3452, 3395, 2921, 2855, 2323, 2200, 1619, 1485, 1420, 1368, 1270, 1233, 1046. λ_{abs} en THF (nm): 314, 327, 480. λ_{em} en THF (nm): 576.



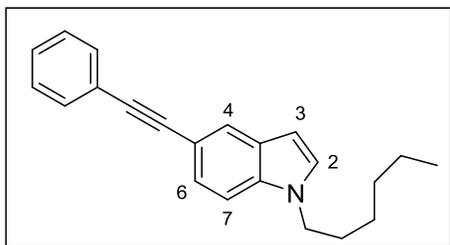
bis- 4,7- (1- hexil- 3-indoliletinil)-2,1,3-benzotiadiazole (10). En un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se agregó 50 mg de **9** (0.1 mmol, 1.0 equiv.) y 9 mg de NaH (0.3 mmol, 3.0 equiv.). Bajo atmósfera

de nitrógeno se agregó 5 ml de THF y 3.3 ml de DMF secos. La solución se purgó por triplicado (ciclo de vacío y nitrógeno) y posteriormente se agregó 40 μ L de iodohexano **11** (0.2 mmol, 2.2 equiv.) con microjeringa. La mezcla permaneció en agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, a 23 °C durante 1 hora. El crudo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua (100 ml) y solución saturada de NaCl (30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en sílica gel y se purificó por cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo 9:1. El producto se obtuvo como un sólido rojo, 55 mg (78 %). *pf* 131 - 132 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.96 (dd, *J* = 6.9, 2.0 Hz), 7.76 (s, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.38 (dd, *J* = 6.7, 1.1 Hz, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 4H), 4.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.86 (q, *J* = 7.12 Hz, 4H), 1.31 - 1.28 (m, 12H),

0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.4, 135.6, 132.2, 131.2, 129.3, 122.7, 120.6, 120.4, 117.0, 109.9, 96.6, 92.0, 88.0, 46.8, 31.3, 30.0, 26.5, 22.5, 14.0. **FT-IR / KBr** ν_{max} cm^{-1} : 3826, 3738, 3437, 2913, 2859, 2318, 2195, 1616, 1465, 1386, 1334, 1270, 1179, 1033, 1006. λ_{abs} en THF (nm): 314, 328, 345, 484. λ_{em} en THF (nm): 579.

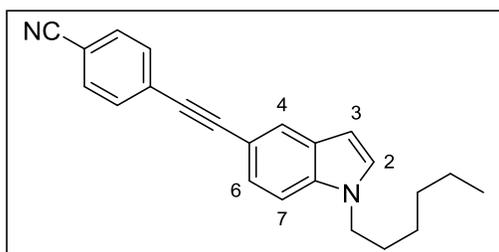


5-bromo-1-hexilindol (13): En un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se agregó 500 mg de 5-bromoindol **12** (2.5 mmol, 1.0 equiv.) y 122 mg de NaH (5.1 mmol, 2.0 equiv.). Bajo atmósfera de nitrógeno se adicionaron 9 ml de THF y 6 ml de DMF secos. La solución se purgó por triplicado (ciclo de vacío y nitrógeno) y posteriormente se adicionó 414 μL de iodohexano **11** (2.8 mmol, 1.1 equiv.) con microjeringa. La reacción permaneció en agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, a 23 °C durante 1 hora. El crudo se extrajo con acetato de etilo y se lavó con una solución de HCl 2M (120 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en sílica gel y se purificó por cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo 97:3. El producto se obtuvo como un líquido viscoso verde, 698 mg (97 %). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.80 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 3.1, 0.7$ Hz), 4.0 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.83 (q, $J = 7.32$ Hz, 2H), 1.35 - 1.31 (m, 6H), 0.93 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 134.6, 130.2, 129.0, 124.1, 123.3, 112.5, 110.9, 100.5, 46.6, 31.4, 30.2, 26.6, 22.5, 14.0.



1-hexil-6-feniletinilindol (15a): En un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se agregó 355 mg de **13** (1.2 mmol, 1.0 equiv.), 20 mg de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (7.5×10^{-2} mmol, 6% mol), 72

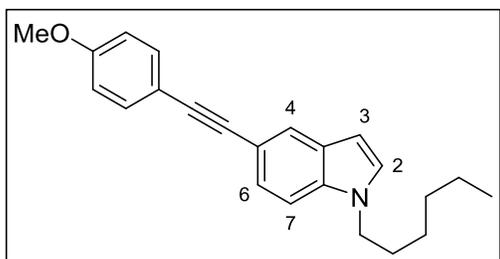
mg de XPhos (0.15, 12% mol) y 1067 mg de Cs₂CO₃ (3.2 mmol, 2.6 equiv.). Bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó 10 ml de acetonitrilo seco. La solución se purgó por triplicado (ciclo de vacío y nitrógeno) y posteriormente se agregó 193 µL de etinilbenceno **14a** (1.7 mmol, 1.4 equiv.) con microjeringa. La mezcla permaneció en agitación, bajo atmósfera de nitrógeno y a reflujo durante 4 horas. El crudo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua (200 ml) y solución saturada de NaCl (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en sílica gel y se purificó por cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo 9:1. El producto se obtuvo como un líquido viscoso verde, 329 mg (87 %). **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.90 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.59 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 4H), 7.14 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 3.1, 0.6 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.34-1.31 (m, 6H), 0.92 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 135.7, 131.4, 128.7, 128.4, 128.3, 127.6, 125.0, 124.8, 124.1, 113.6, 109.5, 101.2, 91.3, 87.0, 46.5, 31.4, 30.2, 26.67, 22.5, 14.0.



5- [(4-cianofenil)etinil]-1 -hexilindol (15b):

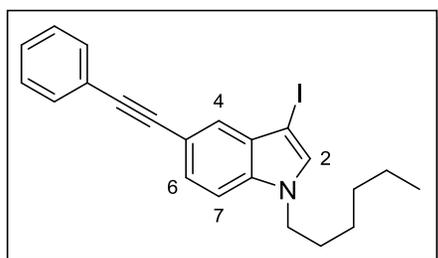
Se preparó de acuerdo al método usado para **15a** utilizando 130 mg de **13** (0.46 mmol, 1.0 equiv.), 82 mg de 4-etinilbenzonitrilo **14b** (0.65 mmol, 1.4 equiv.), 7 mg de PdCl₂(CH₃CN)₂ (2.7 X 10⁻² mmol, 6% mol), 26 mg de XPhos (5.5 X 10⁻² mmol, 12% mol) y 393 mg de Cs₂CO₃ (1.2 mmol, 2.6 equiv.). El producto se obtuvo como un sólido amarillo, 76 mg (50 %). pf 79 - 80 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.87 (dd, *J* = 1.4, 0.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 4H), 7.38 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.5, 0.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 3.1, 0.7 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.86 - 1.82 (m, 2H, CH₂), 1.34 - 1.28 (m, 6H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 136.0, 131.9, 131.7, 129.1, 129.08, 128.4, 125.3, 125.0, 118.7, 112.5, 110.5, 109.6, 101.4, 96.2, 85.8, 46.5, 31.3, 30.2, 26.6, 22.5, 14.0. **FT-IR / KBr** ν_{max} cm⁻¹:

3445, 2966, 2920, 2859, 2357, 2203, 1717, 1601, 1507, 1480, 1395, 1340, 1298, 1228, 1103.



1-hexil-5-(4-metoxifenil)etinilindol (15c):

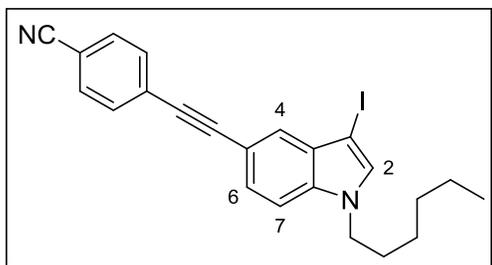
Se preparó de acuerdo al método usado para el compuesto **15a** utilizando 130 mg de **13** (0.46 mmol, 1.0 equiv.), 85 mg de 1-etinil-4-metoxibenceno **14c** (0.64 mmol, 1.4 equiv.), 7 mg de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (2.7×10^{-2} mmol, 6% mol), 26 mg de XPhos (5.5×10^{-2} mmol, 12% mol) y 390 mg de Cs_2CO_3 (1.2 mmol, 2.6 equiv.). El producto se obtuvo como un líquido viscoso café, 99 mg (65%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.89 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.53 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.89-1.83 (m, 2H, CH_2), 1.35 - 1.32 (m, 6H), 0.93 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.2, 135.6, 132.8, 128.7, 128.5, 124.9, 124.6, 116.3, 114.0, 113.9, 109.5, 101.2, 89.8, 86.8, 55.3, 46.5, 31.4, 30.2, 26.6, 22.5, 14.0.



1-hexil-3-iodo-5-feniletinilindol (16a):

En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno y a 0 °C se agregó 172 mg de **15a** (0.57 mmol, 1.0 equiv.) y 167 mg de N-iodosuccinimida **18** (0.74 mmol, 1.3 equiv.). Después se adicionó 15 ml de cloroformo seco y la solución se purgó por triplicado (ciclo de vacío y nitrógeno). La reacción permaneció en agitación permitiendo que la temperatura se elevara de 0 a 23 °C, en ausencia de luz durante 2 horas. El crudo se extrajo con diclorometano y se lavó con solución saturada de bisulfito de sodio (100 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en sílica gel y se purificó por cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo 97:3. El producto se obtuvo como un sólido amarillo, 218 mg (89%). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ

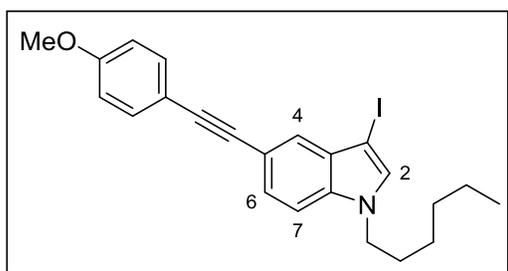
(ppm): 7.66 (d $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 7.42 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 4.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.33 - 1.28 (m, 6H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 135.8, 132.6, 131.4, 130.4, 128.2, 127.8, 126.0, 125.1, 123.7, 114.8, 109.7, 90.5, 87.6, 55.2 (C-I), 46.9, 31.3, 30.2, 26.5, 22.4, 14.0.



5-[(4-cianofenil)etnil]-3- iodo-1- hexilindol

(16b): De acuerdo a la metodología para el compuesto **16a**, pero ahora utilizando 295 mg de **15b** (0.9 mmol, 1.0 equiv.) y 278 mg de N-iodosuccinimida **18** (1.1 mmol, 1.3 equiv.). El producto se obtuvo como un sólido

amarillo 314 mg (77 %). pf 93.5 - 93.9 °C. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.72 - 7.54 (m, 5H), 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.24, (s, 1H), 4.12 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H, CH_2), 1.33 (sa, 6H), 0.90 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 136.2, 133.0, 132.0, 131.8, 130.5, 128.8, 126.0, 125.6, 118.7, 113.7, 110.9, 109.9, 95.4, 86.4, 55.4 (C-I), 46.9, 31.3, 30.2, 26.5, 22.4, 13.9. **FT-IR / KBr** ν_{max} cm^{-1} : 3559, 3327, 3133, 2953, 2923, 2856, 2190, 1591, 1500, 1464, 1399, 1349, 1237, 1206, 1102, 1068.



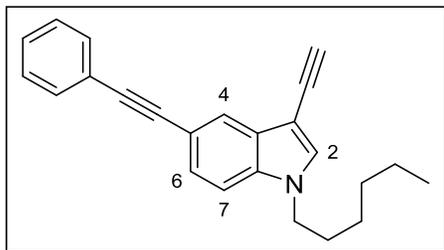
1- hexil-3-iodo-5-(4-metoxifenil)etnil indol

(16c): De acuerdo a la metodología para el compuesto **16a**, pero ahora utilizando 98 mg de **15c** (0.3 mmol, 1.0 equiv.) y 86 mg de N-iodosuccinimida **18** (0.4 mmol, 1.3 equiv.).

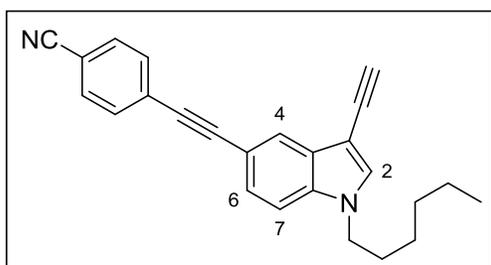
El producto se obtuvo como un sólido

amarillo 100 mg (77 %). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.68 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz), 4.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.84-1.78 (m, 2H, CH_2), 1.33 - 1.29 (m, 6H), 0.91 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.3, 135.7, 132.9, 132.6, 130.4, 126.0, 124.8, 115.9, 115.2, 114.0, 109.7, 89.2, 87.6, 55.3, 55.1 (C-I), 46.9, 31.3, 30.2,

26.5, 22.5, 14.0. **FT-IR / KBr** v_{\max} cm^{-1} : 3432, 2923, 2856, 2340, 1736, 1602, 1565, 1509, 1464, 1394, 1354, 1287, 1245, 1214, 1172. 1032.

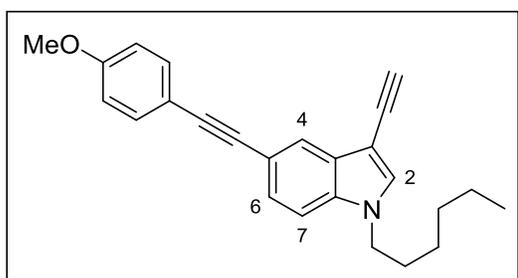


3-ethynyl-1-hexyl-5-phenylethynylindole (17a): En un matraz de fondo redondo equipado con agitador magnético se agregó 215 mg de **16a** (0.5 mmol, 1.0 equiv.), 13 mg de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12.5×10^{-3} mmol, 5% mol), 5 mg de CuI (2.5×10^{-2} mmol, 5% mol) y 13 mg de trifenilfosfina (5×10^{-2} mmol, 10% mol). Bajo atmósfera de nitrógeno se adicionaron 3.5 ml de tolueno y 3.5 ml de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ secos. La solución se purgó por triplicado (ciclo de vacío y nitrógeno) y después se agregó 85 μL de TMS acetileno **6** (0.6 mmol, 1.2 equiv.) con microjeringa. La mezcla permaneció en agitación, bajo atmósfera de nitrógeno y a 40 °C durante 1 hora. La solución se enfrió a 30 °C y posteriormente se agregó 0.8 ml de TBAF 1M (0.8 mmol, 1.5 equiv.). La mezcla continuó en agitación a 30 °C durante 1 hora más. El crudo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua (200 ml) y solución saturada de NaCl (40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en sílica gel y se purificó por cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo 94:6. El producto se obtuvo como un líquido viscoso amarillo, 126 mg (77 %). **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.01 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 5H), 4.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.28 (s, 1H), 1.86 - 1.81 (m, 2H), 1.35 - 1.30 (m, 6H), 0.91 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 135.0, 132.9, 131.5, 129.3, 128.3, 127.8, 126.2, 124.0, 123.8, 115.1, 109.9, 96.2, 90.7, 87.7, 79.2, 77.1, 46.8, 31.3, 30.0, 26.5, 22.5, 14.0.



5-[(4-cianofenil)etnil]-3-etnil-1 -hexilindol (17b): De acuerdo a la metodología para el compuesto **17a**, pero ahora utilizando 270 mg de **16b** (0.6 mmol, 1.0 equiv.), 15 mg de

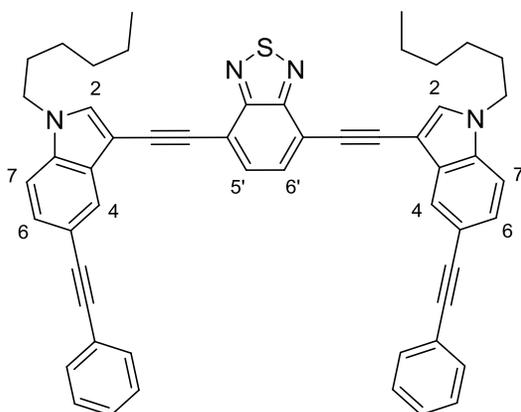
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.4×10^{-2} mmol, 5% mol), 6 mg de CuI (3×10^{-2} mmol, 5% mol) y 15 mg de trifenilfosfina (6×10^{-2} mmol, 10% mol) y 101 μL de TMS acetileno **6** (0.7 mmol, 1.2 equiv.). El producto se obtuvo como un sólido amarillo, 150 mg (72 %). pf 104.8 - 105.2 °C. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.96 (dd, $J = 1.5, 0.6$ Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 4H), 7.41 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.5, 0.6$ Hz, 1H), 4.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.25 (s, 1H), 1.84-1.80 (m, 2H, CH_2), 1.32 - 1.25 (m, 6H), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 135.3, 133.1, 131.9, 131.8, 129.3, 128.8, 126.1, 124.4, 118.7, 113.9, 110.8, 110.0, 96.3, 95.4, 86.3, 79.3, 76.8, 46.8, 31.3, 30.0, 26.5, 22.4, 13.9. **FT-IR / KBr** ν_{max} cm^{-1} : 3469, 3275, 2923, 2856, 2347, 2220, 2190, 2100, 1652, 1596, 1506, 1343, 1189, 1130, 981.



3-etinil-1-hexil-5-(4-metoxifenil)etinilindol

(17c): De acuerdo a la metodología para el compuesto **17a**, pero ahora utilizando 340 mg de **16c** (0.74 mmol, 1.0 equiv.), 19 mg de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.8×10^{-2} mmol, 5% mol), 7 mg de CuI (3.7×10^{-2} mmol, 5% mol), 35

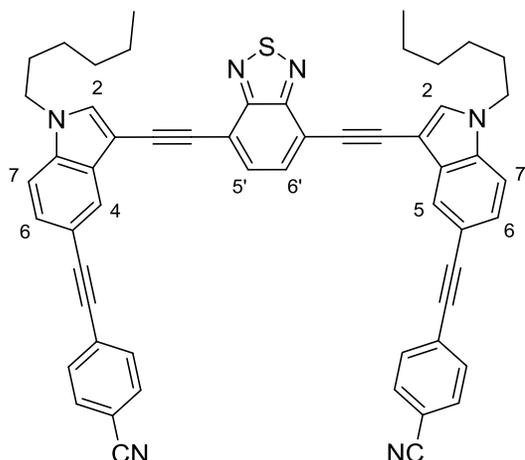
mg de trifenilfosfina (0.13 mmol, 18% mol) y 125 μL de TMS acetileno **6** (0.88 mmol, 1.2 equiv.). El producto se obtuvo como un sólido café, 180 mg (68 %). pf 89 - 90 °C. **RMN de ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.93 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 1.85-1.78 (m, 2H, CH_2), 1.32 - 1.26 (m, 6H), 0.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.2, 134.8, 132.8, 132.8, 129.3, 126.0, 123.7, 115.9, 115.4, 113.9, 109.8, 96.0, 89.1, 87.5, 79.0, 77.1, 55.2, 46.7, 31.3, 30.0, 26.5, 22.4, 13.9. **FT-IR / KBr** ν_{max} cm^{-1} : 3457, 3261, 2928, 2855, 2326, 2101, 1601, 1506, 1457, 1359, 1280, 1249, 1172, 1102, 1025.



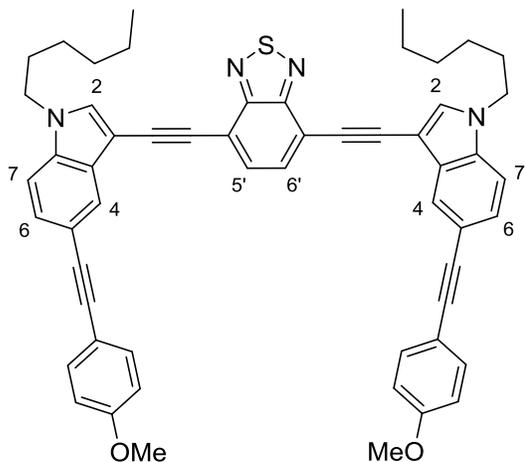
bis-4,7- [(1-hexil-5- (feniletinil)- 3-indolil) etinil] -2,1,3- benzotiadiazol (18a):

En un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con agitador magnético se agregaron 120.0 mg de **17a** (0.37 mmol, 2.2 equiv.), 49.0 mg de **2** (0.16 mmol, 1.0 equiv.), 5 mg de Pd₂(dba)₃ (8.3 X 10⁻³ mmol, 5% mol), 1 mg de CuI (5.0 X 10⁻³

mmol, 3% mol) y 3 mg de trifenilfosfina (10 X 10⁻³ mmol, 6% mol). Bajo atmósfera de nitrógeno se agregó 10 ml de DMSO seco y se purgó por triplicado (ciclo de vacío y nitrógeno). Posteriormente se adicionó 60 µL de *t*Pr₂NH (0.4 mmol, 2.5 equiv.) y la mezcla permaneció en agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, a 40 °C durante 5 horas. El crudo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua (100 ml) y solución saturada de NaCl (40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió en sílica gel y se purificó por cromatografía en columna usando hexano/acetato de etilo 9:1. El producto se obtuvo como un sólido rojo 123 mg (95 %). pf 135 - 136 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.15 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.61-7.58 (m, 4H), 7.55 (s, 2H), 7.47 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 8H), 4.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.87-1.82 (m, 4H), 1.29-1.34 (m, 12H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154.3, 135.2, 133.0, 131.6, 131.5, 129.1, 128.3, 127.8, 126.3, 124.2, 123.8, 117.0, 115.3, 110.0, 97.0, 91.3, 90.7, 88.3, 87.9, 46.9, 31.3, 30.0, 26.5, 22.5, 14.0. **FT-IR / KBr** ν_{\max} cm⁻¹: 3449, 3044, 2928, 2855, 2319, 2195, 1596, 1532, 1488, 1385, 1336, 1280, 1213, 1179. λ_{abs} en THF (nm): 291, 325, 480. λ_{em} en THF (nm): 575.



bis- 4,7 -[5-(4-cianofenil(etinil)- 3 -etinil-1-hexilindol]-2, 1,3-benzotiadiazol (15b): de acuerdo a la metodología para el compuesto **18a**, pero ahora utilizando 130 mg de **17a** (0.3 mmol, 2.2 equiv.), 52 mg de 4,7-dibromo-2,1,3-benzotiadiazol **2** (0.1 mmol, 1.0 equiv.), 5 mg de Pd₂(dba)₃ (4.2X10⁻³ mmol, 5% mol), 1 mg de CuI (5.1X10⁻³ mmol, 3% mol), 3 mg de (Ph)₃P (1X10⁻² mmol, 6% mol) y 60 µL de *i*Pr₂NH (0.42 mmol, 2.5 equiv.). El producto se obtuvo como un sólido rojo 95 mg, 64% de rendimiento. pf 90.0 - 90.3 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.14 (dd, *J* = 1.4, 0.6 Hz, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.62 (sa, 8H), 7.57 (s, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.8, 1.5 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.89-1.80 (m, 4H), 1.35 - 1.25 (m, 12H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H). **RMN de ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154.3, 135.6, 133.2, 132.0, 131.8, 131.5, 129.1, 128.8, 126.4, 124.6, 118.7, 117.0, 114.2, 110.8, 110.2, 97.2, 95.5, 91.1, 88.4, 86.5, 47.0, 31.3, 30.0, 26.5, 22.4, 13.9. **FT-IR / KBr** ν_{\max} cm⁻¹: 3442, 2935, 2863, 2203, 1596, 1537, 1478, 1385, 1280, 1228, 1174. λ_{abs} en THF (nm): 310, 480. λ_{em} en THF (nm): 573.



bis- 4,7-[(1-hexil-5- (4-metoxifenil)etynil)-3-indolil]etynil]- 2,1,3 -benzotiadiazol (15c): de acuerdo a la metodología para el compuesto **18a**, pero ahora utilizando 170 mg de **17c** (0.47 mmol, 2.2 equiv.), 62 mg de **2** (0.21 mmol, 1.0 equiv.), 6 mg de Pd₂(dba)₃ (5.2X10⁻³ mmol, 5% mol), 2 mg de CuI (5.1X10⁻³ mmol, 3% mol), 4 mg de (Ph)₃P (12X10⁻³ mmol, 6% mol), 75 µL de *i*Pr₂NH (0.5 mmol, 2.5 equiv.). El producto se obtuvo como un sólido rojo 95 mg, 64% de rendimiento. pf 205 - 206 °C. **RMN de ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.14

(s, 2H), 7.83 (s, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.54 (d, $J = 8.7$ Hz), 7.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 4.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 3.85 (s, 6H), 1.92 - 1.86 (m, 4H), 1.36 - 1.32 (m, 12H), 0.90 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H). **RMN de ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.3, 154.43, 135.1, 132.9, 132.9, 131.6, 129.2, 126.3, 124.0, 117.1, 116.0, 115.7, 113.9, 110.0, 97.0, 91.3, 89.2, 88.3, 87.7, 55.3, 46.9, 31.3, 30.1, 26.5, 22.5, 13.9. **FT-IR / KBr** ν_{max} cm^{-1} : 3862, 3740, 3442, 2928, 2855, 2333, 2203, 1624, 1449, 1241, 1172, 1120, 1030. **λ_{abs} en THF** (nm): 292, 327, 482. **λ_{em} en THF** (nm): 577.

7 BIBLIOGRAFIA

1. Guo, L.; Wong, M. *Advanced Materials* **2014**, 26, 5400-5428.
2. Pawlicki, M.; Collins, H.; Denning, R.; Anderson, H. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, 48, 3244-3266.
3. W. R. Zipfel, R. M. Williams, W.W. Webb, *Nat. Biotechnol.* **2003**, 21, 1369 – 1377.
4. Neto, B.; Lapis, A.; da Silva Júnior, E.; Dupont, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2013, 228-255.
5. Neto, B.; Lapis, A.; da Silva Júnior, E.; Dupont, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2013, 228-255.
6. Zwinkels, J. *Encyclopedia of Color Science and Technology* **2015**, 1-8.
7. Lakowicz, R. J. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*; 3rd ed.; Springer: Baltimore, MD 21201 USA, **2006**.
8. Herschel, J. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* **1845**, 135, 143-145.
9. Valeur, B. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*; Wiley-VCH VerlagGmbH: Weinheim, New York, **2001**.
10. Safarzadeh-Amiri, A.; Thompson, M.; Krull, U. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **1989**, 47, 299-308.
11. Jarillo-Flores. M.; Reacciones de acoplamiento cruzados para la preparación de moléculas orgánicas con posible actividad optoelectrónica. Tesis Doctorado, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, **2015**.
12. Kim, H.; Cho, B. *Chemical Reviews* **2015**, 115, 5014-5055.
13. Neto, B.; Lapis, A.; da Silva Júnior, E.; Dupont, J. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 2013, 228-255.

14. Neto, B.; Lapis, A.; Mancilha, F.; Vasconcelos, I.; Thum, C.; Basso, L.; Santos, D.; Dupont, J. *Organic Letters* **2007**, 9, 4001-4004.
15. Oliveira, F.; Santos, D.; Lapis, A.; Corrêa, J.; Gomes, A.; Gozzo, F.; Moreira, P.; de Oliveira, V.; Quina, F.; Neto, B. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, 20, 6001-6007.
16. Garo, F.; Häner, R. *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 2012, 2801-2808.
17. Göbel, M.; Lautens, M.; Stark, T.; Suhartono, M. *Synlett* **2013**, 24, 2730-2734.
18. Chinchilla, R. Nájera, C. *Chemical Reviews* **2007**, 107, 874-922.
19. Sonogashira, K. *Journal of Organometallic Chemistry* **2002**, 653, 46-49.
20. Valverde, I.; Delmas, A.; Aucagne, V. *Tetrahedron* **2009**, 65, 7597-7602.
21. Heiskanen, J.; Vivo, P.; Saari, N.; Hukka, T.; Kastinen, T.; Kaunisto, K.; Lemmetyinen, H.; Hormi, O. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, 81, 1535-1546.
22. Bajwa, J.; Chen, G.; Prasad, K.; Repič, O.; Blacklock, T. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 6425-6427.
23. Fang, Q.; Xu, B.; Jiang, B.; Fu, H.; Chen, X.; Cao, A. *Chemical Communications* **2005**, 1468.

8 TABLAS DE DATOS DE RAYOS X

Tabla 5. Datos cristalográficos y datos de refinamiento del compuesto **8**.

Formula empírica	C ₄₀ H ₂₆ N ₄ O ₄ S ₃
Peso molecular	722.83
Temperatura/ K	293(2)
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
a/Å	8.3250(4)
b/Å	13.2709(6)
c/Å	18.4233(9)
α/°	100.501(4)
β/°	95.589(4)
γ/°	105.767(4)
Volumen/Å ³	1902.66(16)
Z	2
ρ _{calc} /cm ³	1.262
μ/mm ⁻¹	0.240
F(000)	748.0
Tamaño de cristal/mm ³	0.12 × 0.10 × 0.07
Radiación	MoKα (λ = 0.71073)
2θ rango para la colección de datos/°	5.942 a 59.46
Rangos de índice	-11 ≤ h ≤ 10, -18 ≤ k ≤ 18, -24 ≤ l ≤ 23
Reflexiones colectadas	51206
Reflexiones independientes	9969 [R _{int} = 0.0552, R _{sigma} = 0.0608]
Datos/ restricciones/ parámetros	9969/0/462
GOOF en F ²	0.961
Índices finales [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0513, wR ₂ = 0.1229
Índices finales [todos los datos]	R ₁ = 0.1199, wR ₂ = 0.1436
Mayor dif. pico/ agujero / e Å ⁻³	0.38/-0.24

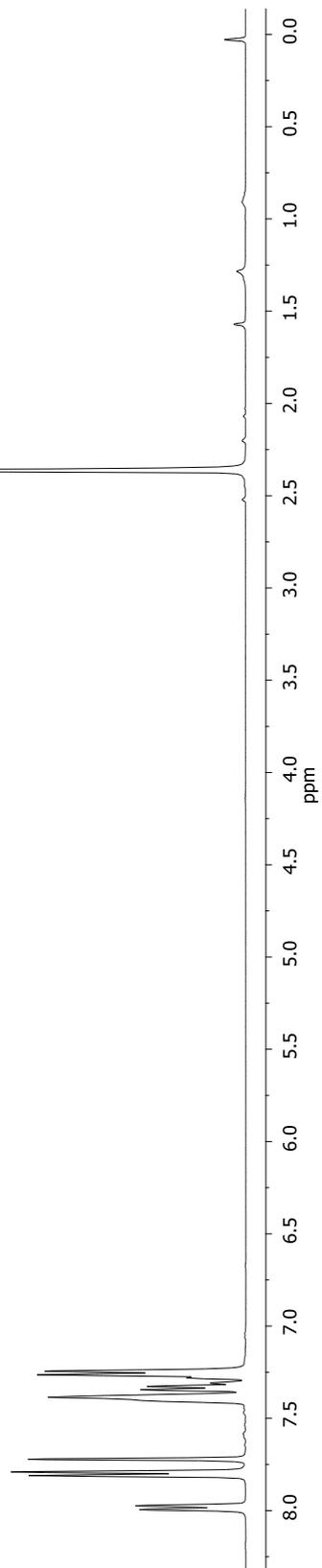
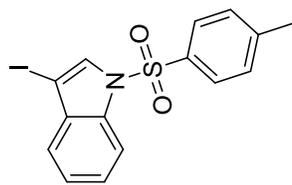
Tabla 6. Datos cristalográficos y datos de refinamiento del compuesto **9**.

Formula empírica	C ₂₆ H ₁₄ N ₄ S
Peso molecular	414.47
Temperatura/ K	293(2)
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
a/Å	15.661(2)
b/Å	5.7635(10)
c/Å	22.446(3)
α/°	90
β/°	94.521(13)
γ/°	90
Volumen/Å ³	2019.7(6)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.363
μ/mm ⁻¹	0.182
F(000)	856.0
Tamaño de cristal/mm ³	0.11 × 0.09 × 0.05
Radiación	MoKα (λ = 0.71073)
2θ rango para la colección de datos/°	6.124 a 59.07
Rangos de índice	-21 ≤ h ≤ 21, -7 ≤ k ≤ 7, -30 ≤ l ≤ 30
Reflexiones colectadas	69300
Reflexiones independientes	5429 [R _{int} = 0.3025, R _{sigma} = 0.2392]
Datos/ restricciones/ parámetros	5429/0/280
GOOF en F ²	0.989
Índices finales [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0916, wR ₂ = 0.1480
Índices finales [todos los datos]	R ₁ = 0.2954, wR ₂ = 0.2015
Mayor dif. pico/ agujero / e Å ⁻³	0.21/-0.27

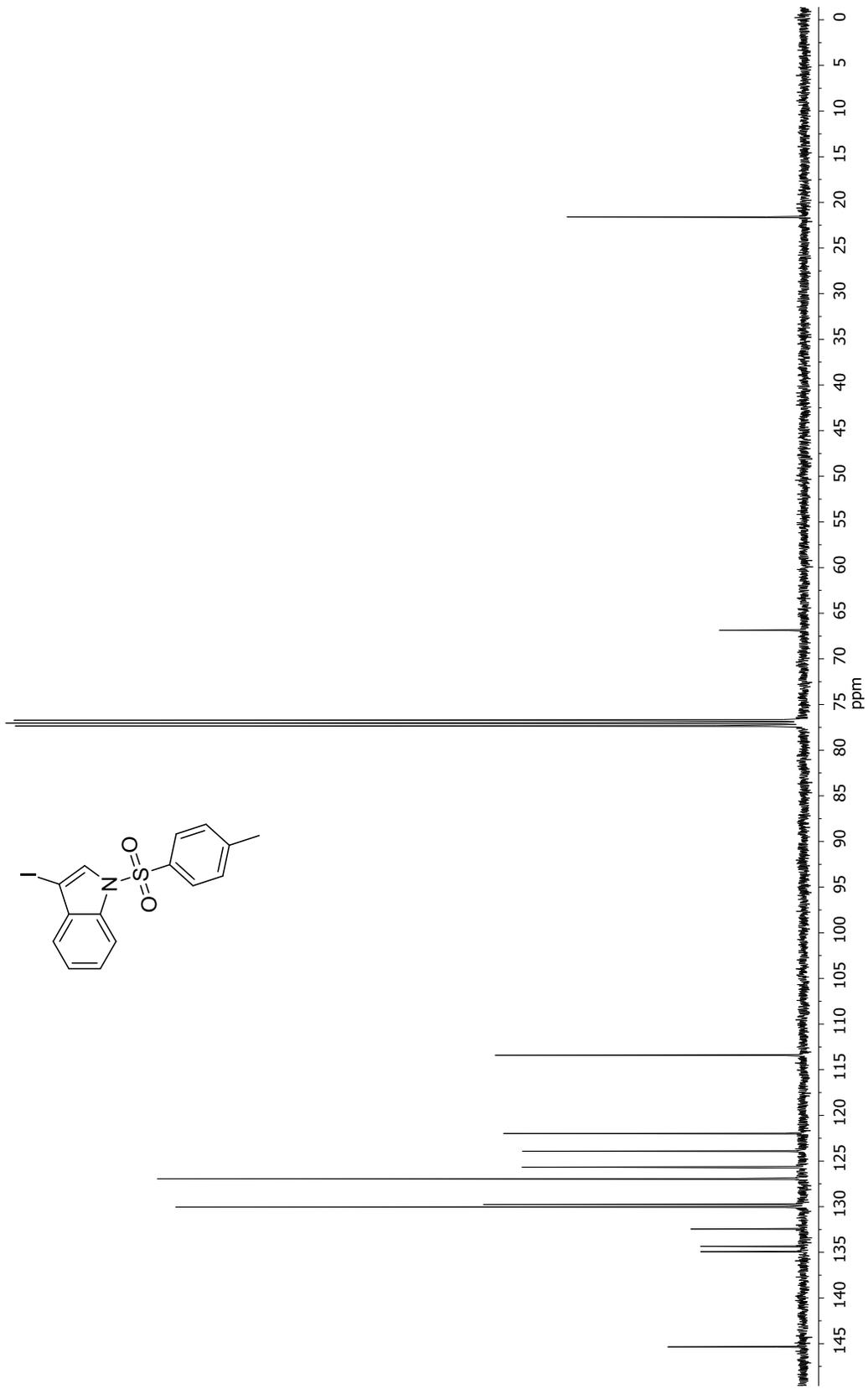
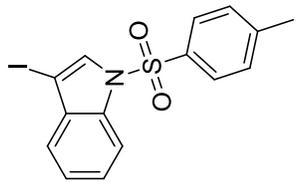
Tabla 7. Datos cristalográficos y datos de refinamiento del compuesto **18c**.

Formula empírica	C ₅₆ H ₅₀ N ₄ O ₂ S
Peso molecular	843.06
Temperatura/ K	293(2)
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	Pca2 ₁
a/Å	14.0527(16)
b/Å	15.424(3)
c/Å	21.594(3)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volumen/Å ³	4680.5(12)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.196
μ/mm ⁻¹	0.115
F(000)	1784.0
Radiación	MoKα (λ = 0.71073)
2θ rango para la colección de datos/°	6.026 a 58.732
Rangos de índice	-14 ≤ h ≤ 18, -21 ≤ k ≤ 19, -27 ≤ l ≤ 22
Reflexiones colectadas	47269
Reflexiones independientes	10882 [R _{int} = 0.1848, R _{sigma} = 0.2098]
Datos/ restricciones/ parámetros	10882/1/572
GOOF en F ²	0.992
Índices finales [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.1413, wR ₂ = 0.2994
Índices finales [todos los datos]	R ₁ = 0.3271, wR ₂ = 0.4100
Mayor dif. pico/ agujero / e Å ⁻³	1.56/-0.33

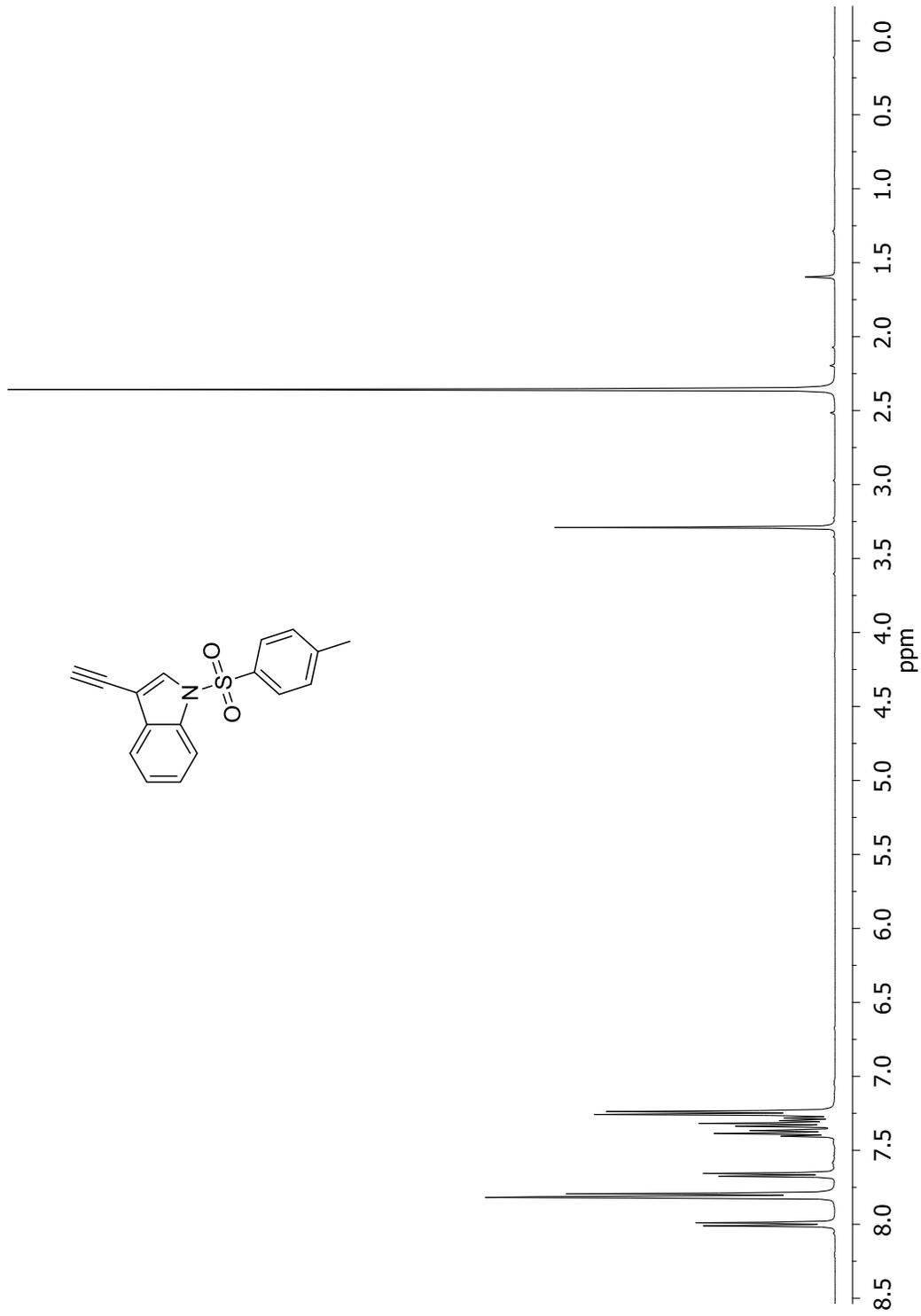
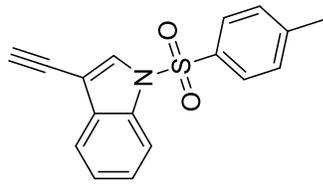
9 ESPECTROS DE RMN DE ^1H Y ^{13}C



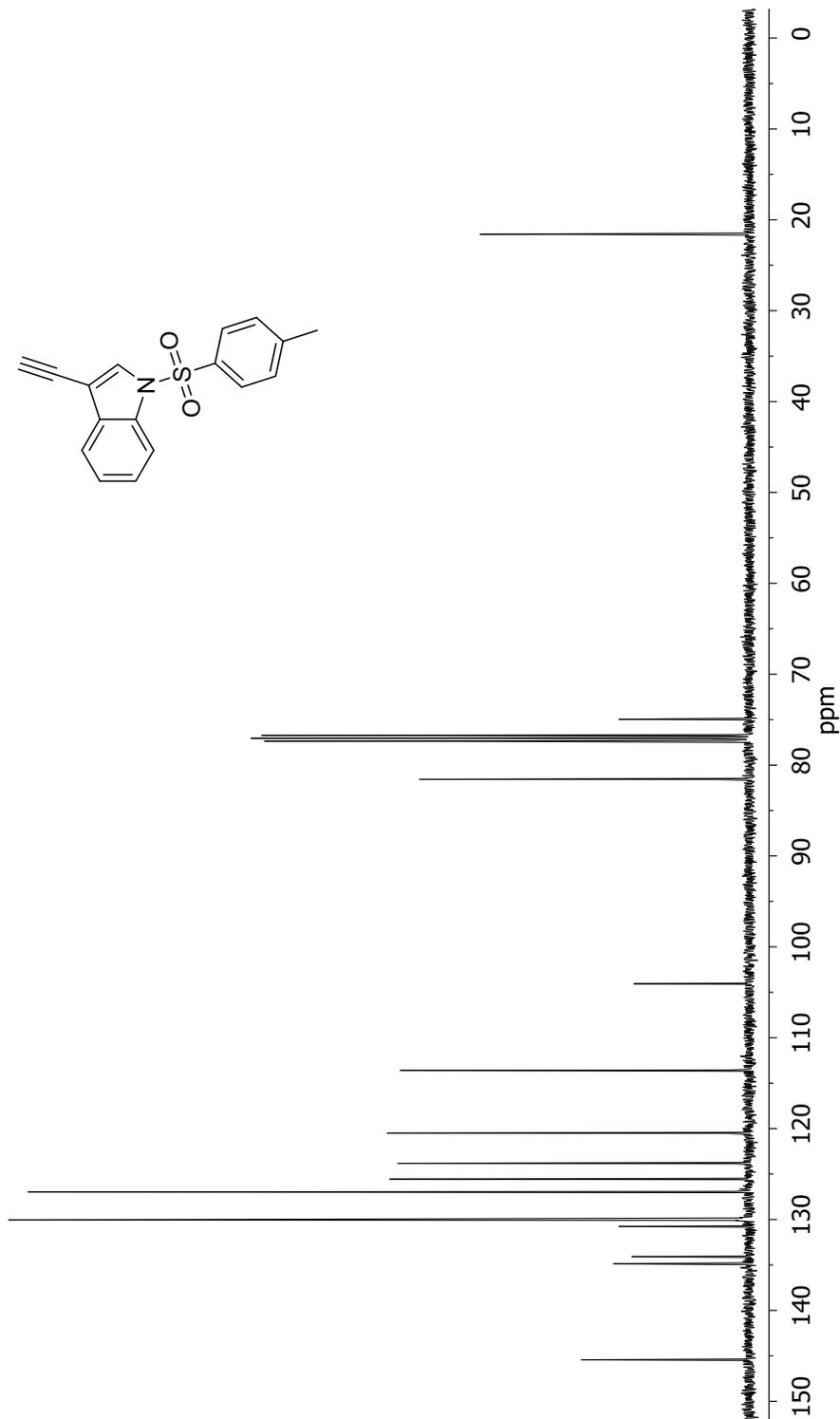
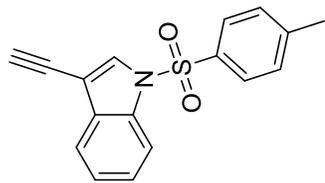
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **5** en CDCl_3 a 400 MHz



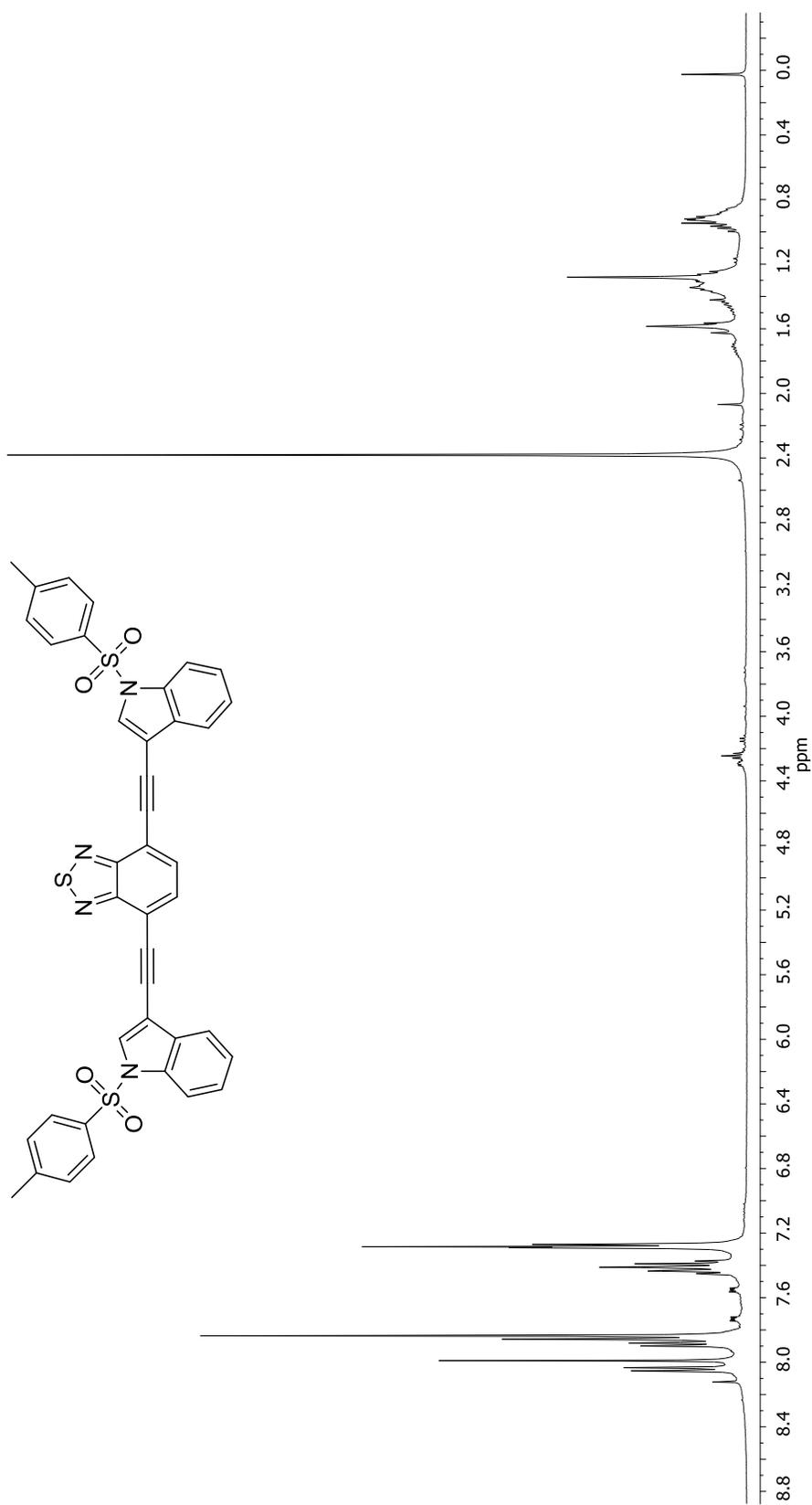
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 5 en CDCl_3 a 400 MHz



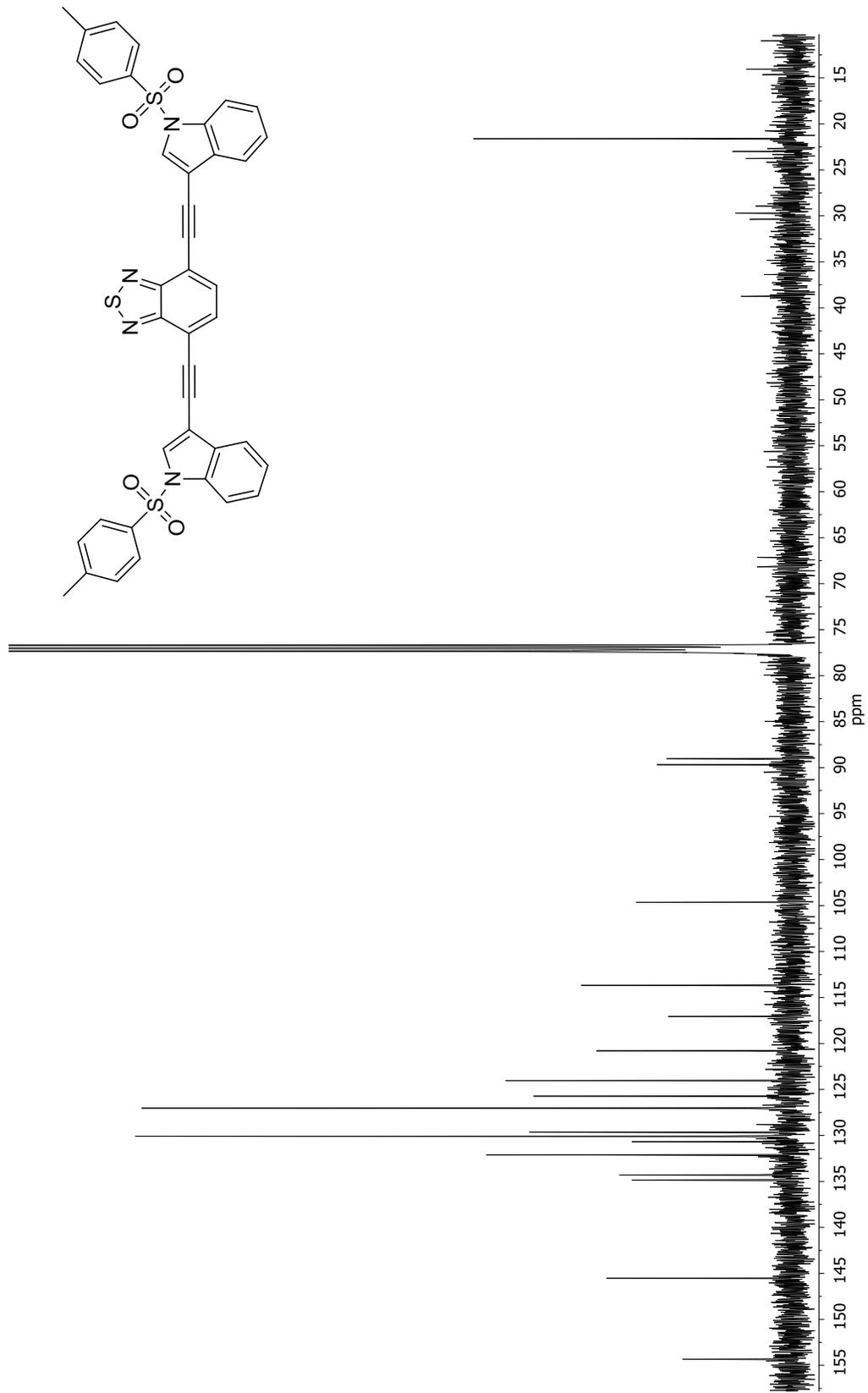
Espectro de RMN de ^1H del compuesto 7 en CDCl_3 a 400 MHz



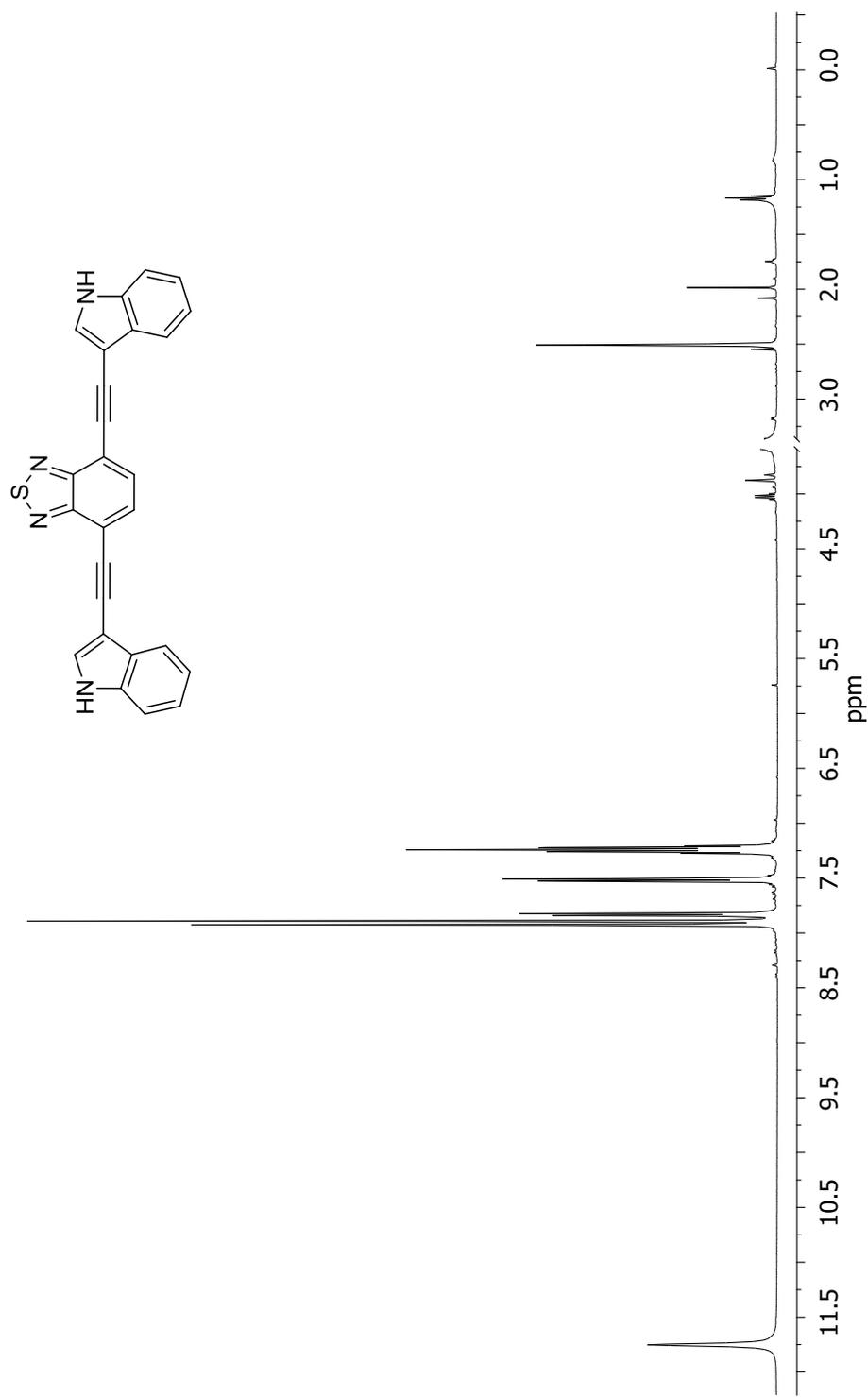
Espectro de RMN de ¹³C del compuesto 7 en CDCl₃ a 400 MHz



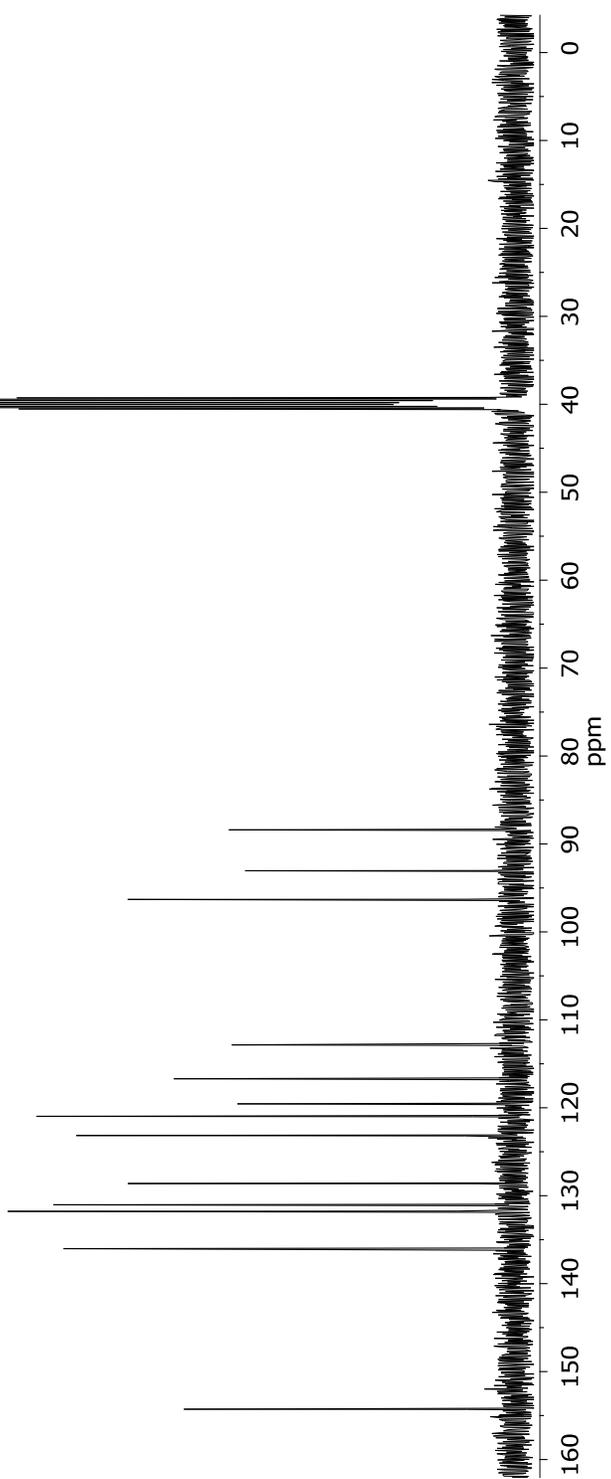
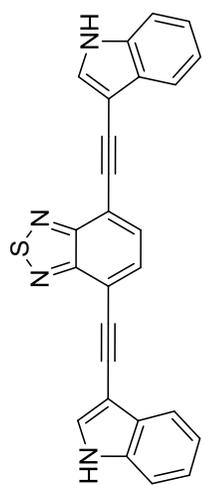
Espectro de RMN de ¹H de del compuesto **8** en CDCl₃ a 400 MHz



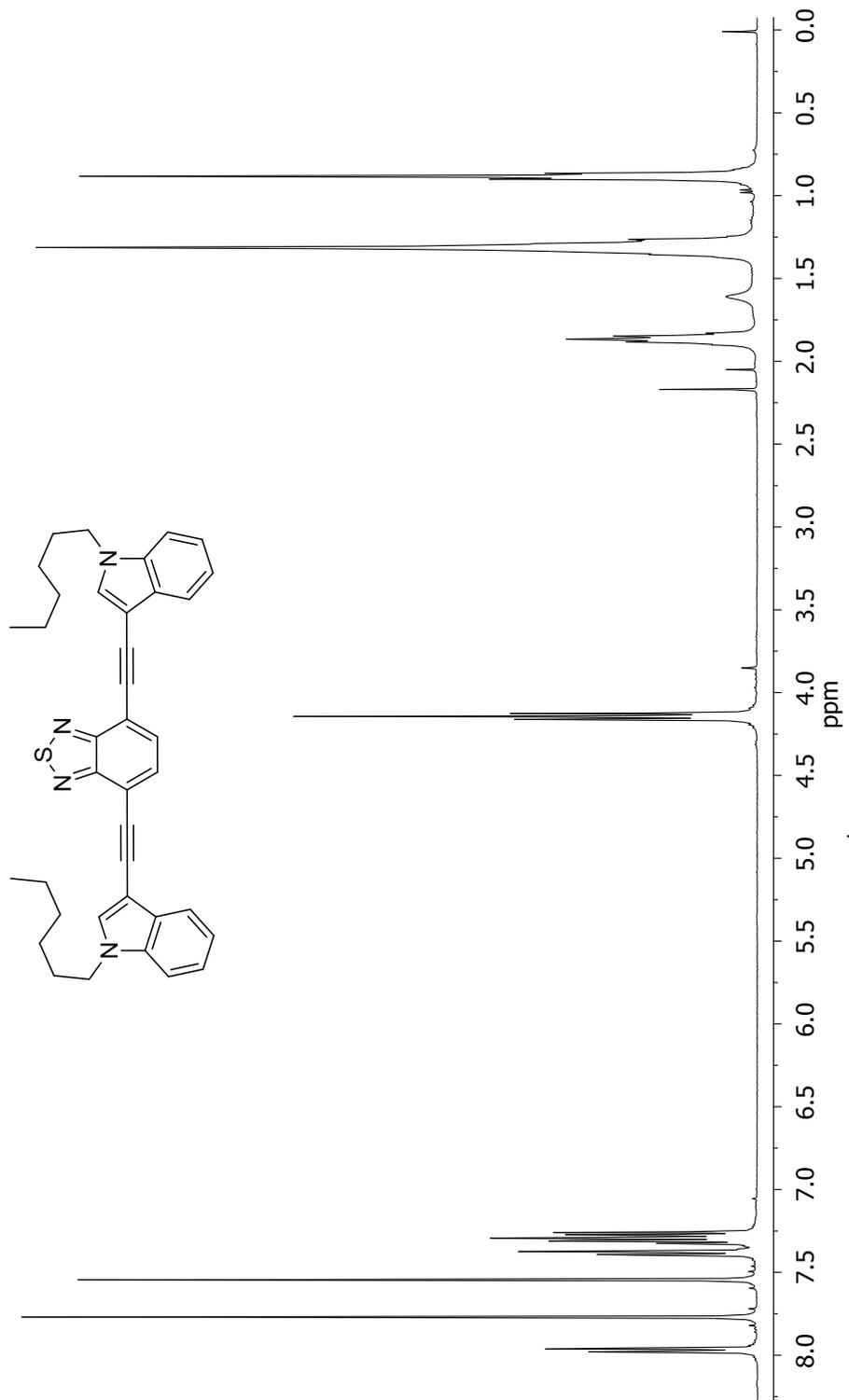
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **8** en CDCl_3 a 400 MHz



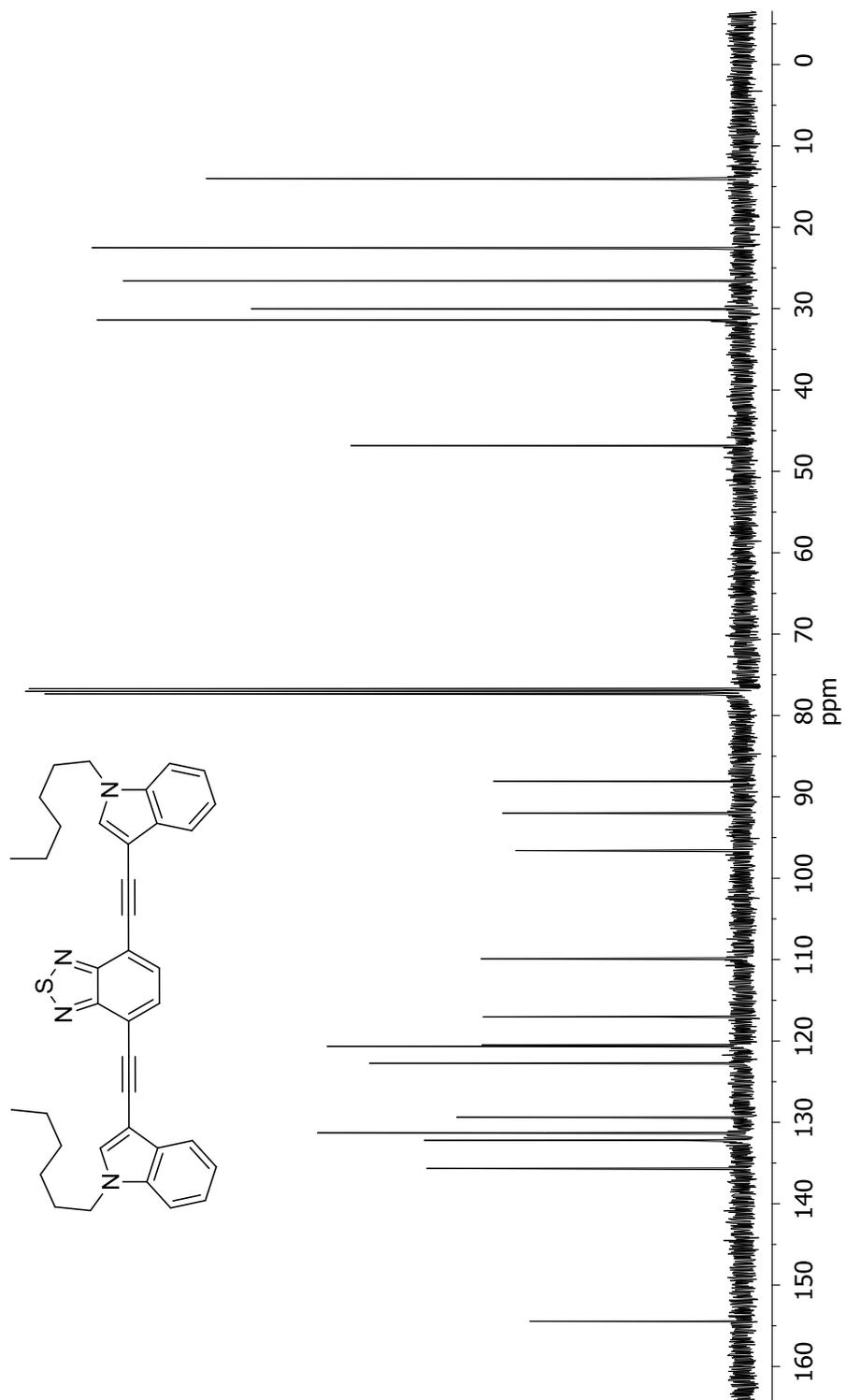
Espectro de RMN de ¹H del compuesto **9** en DMSO-d₆ a 400 MHz



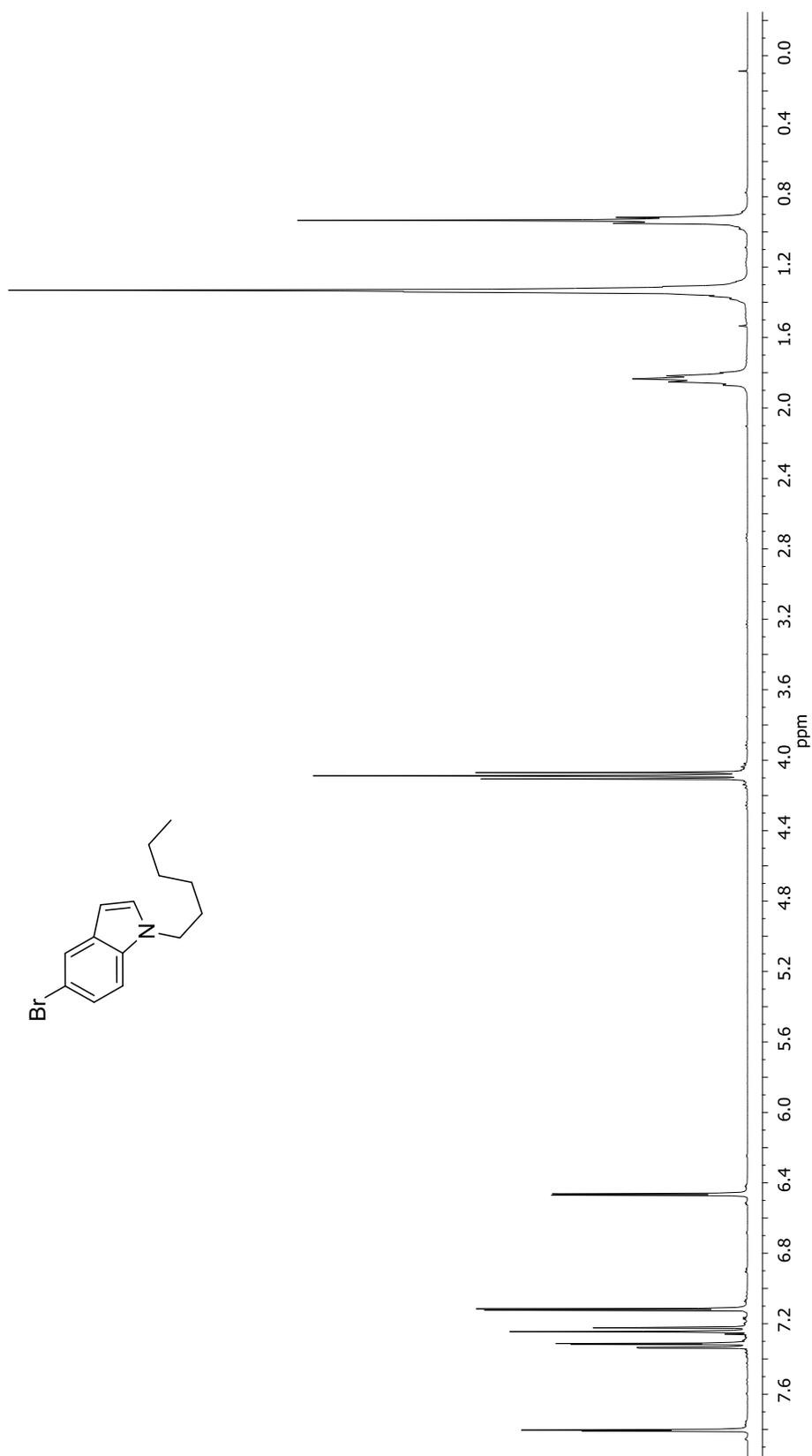
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **9** en $\text{DMSO-}d_6$ a 400 MHz



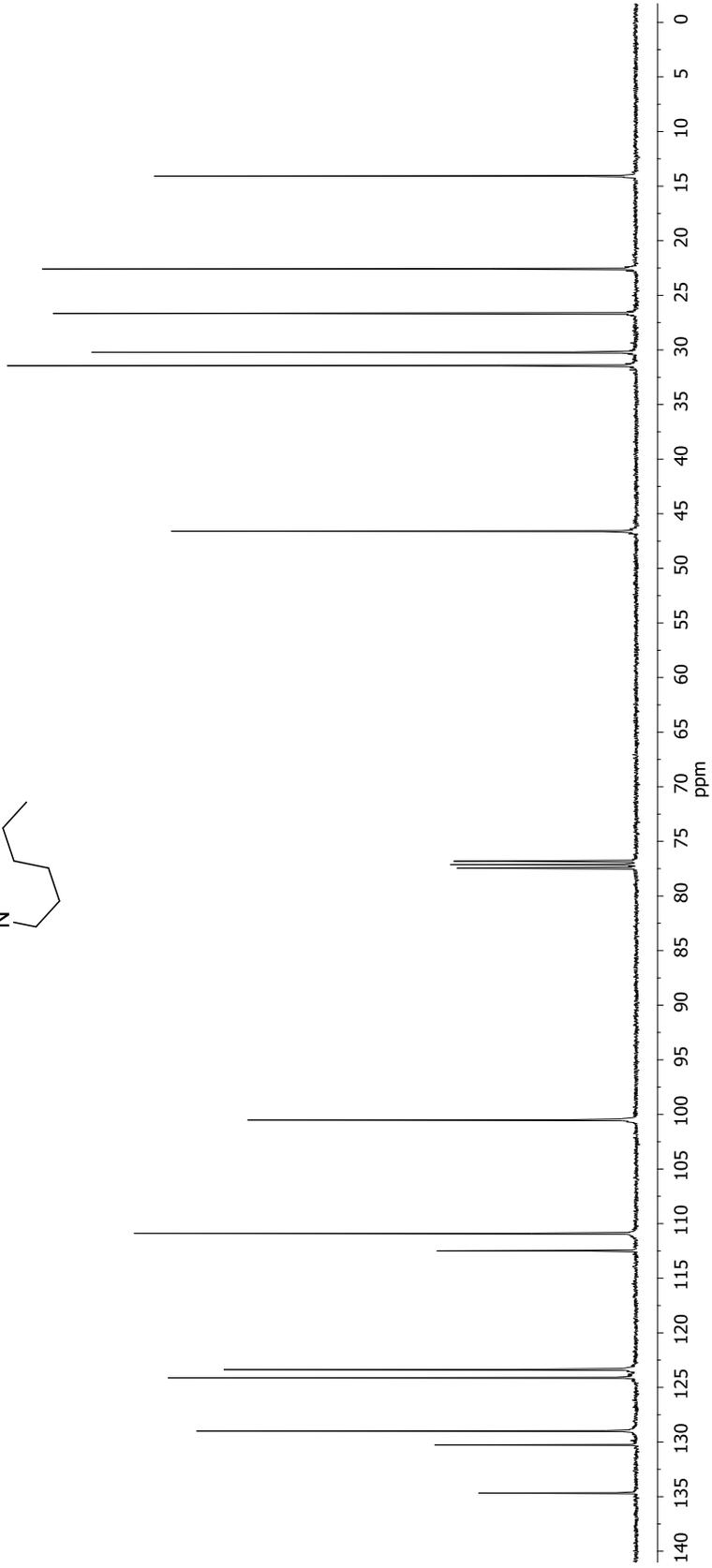
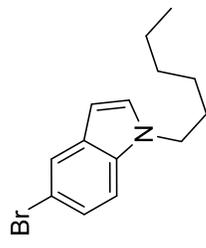
Espectro de RMN de ¹H del compuesto **10** en CDCl₃ a 400 MHz



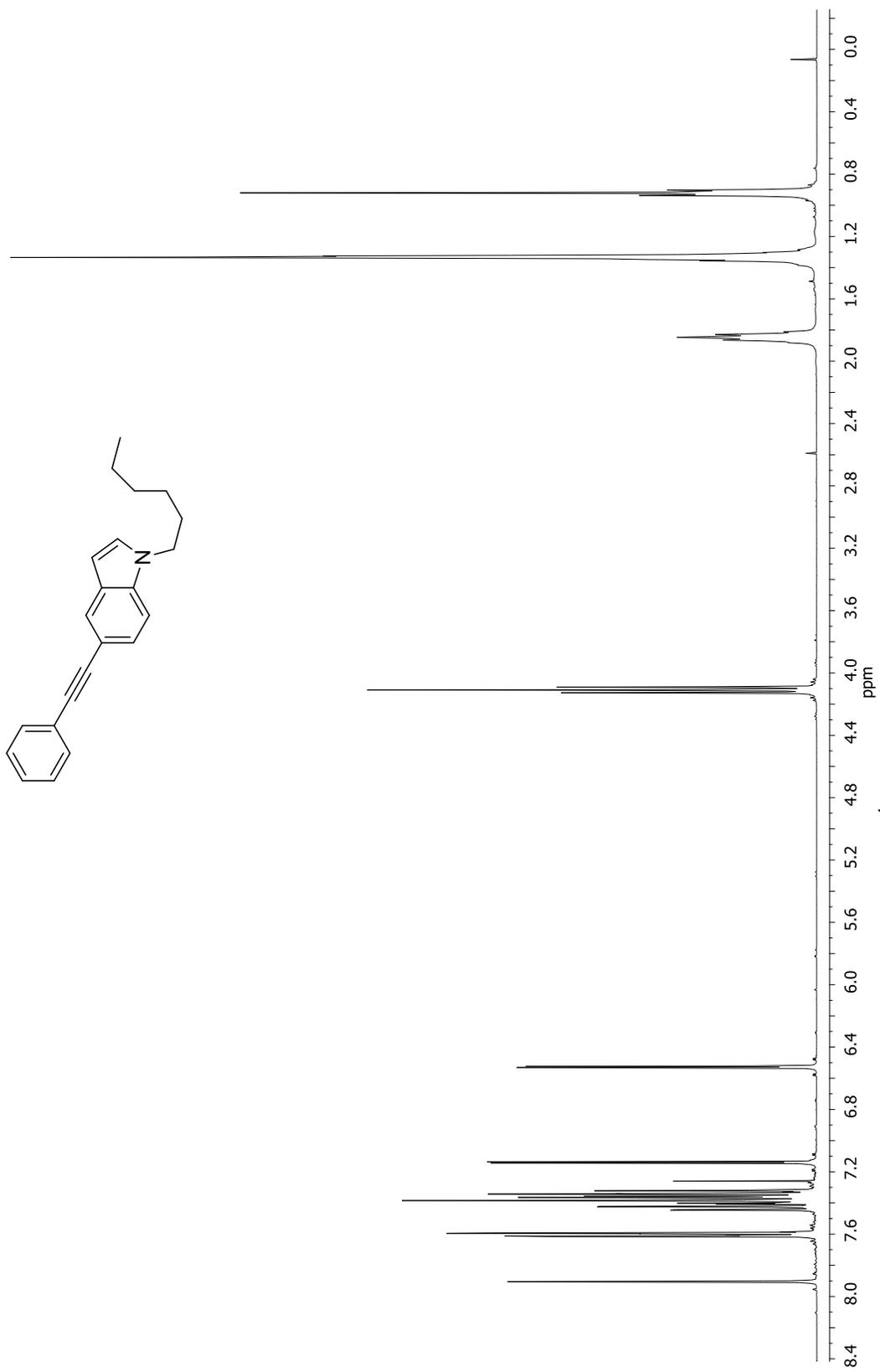
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **10** en CDCl_3 a 400 MHz



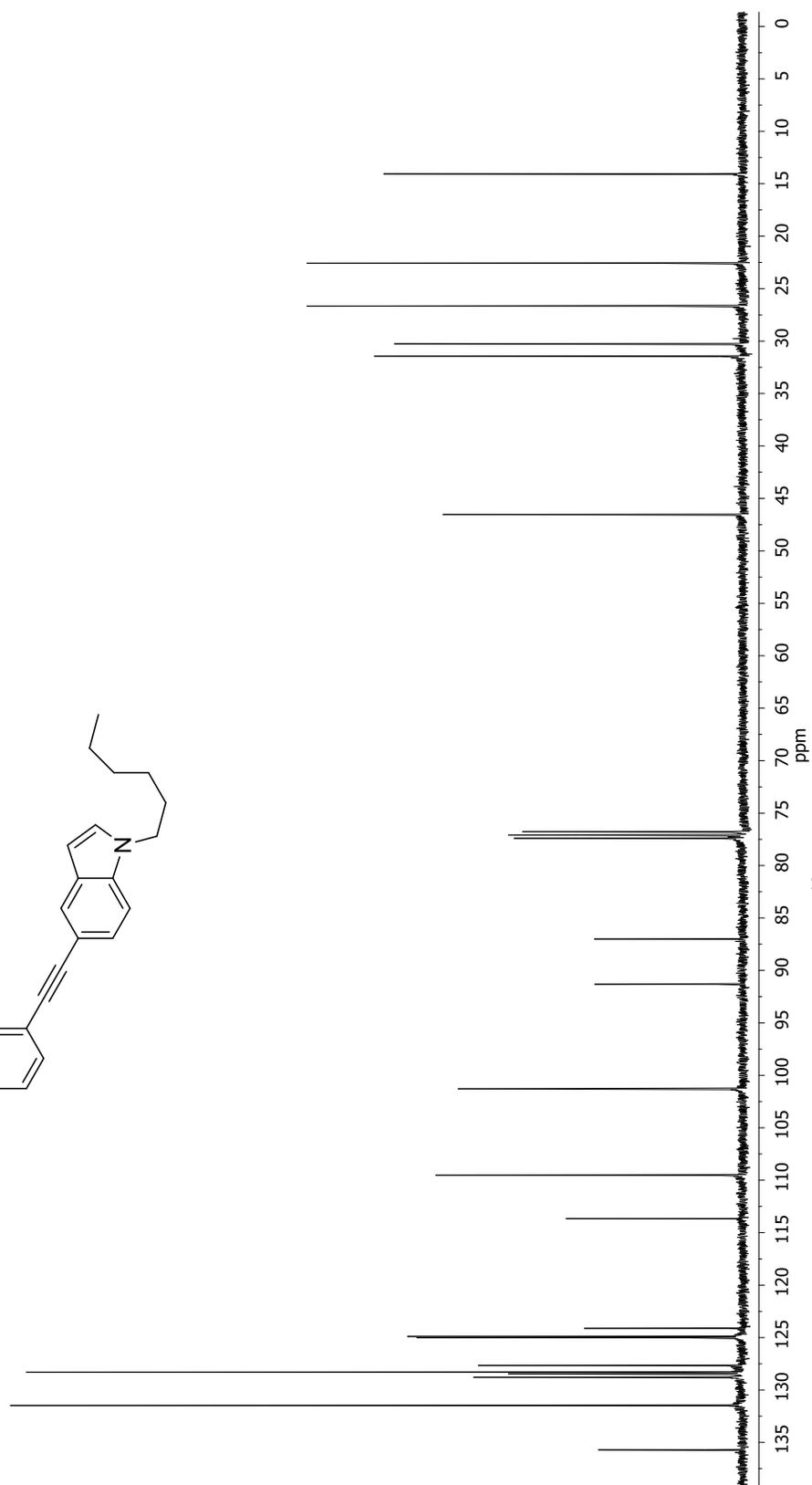
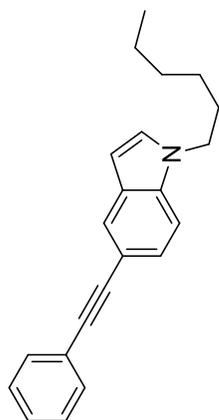
Espectro de RMN de ¹H del compuesto **13** en CDCl₃ a 400 MHz



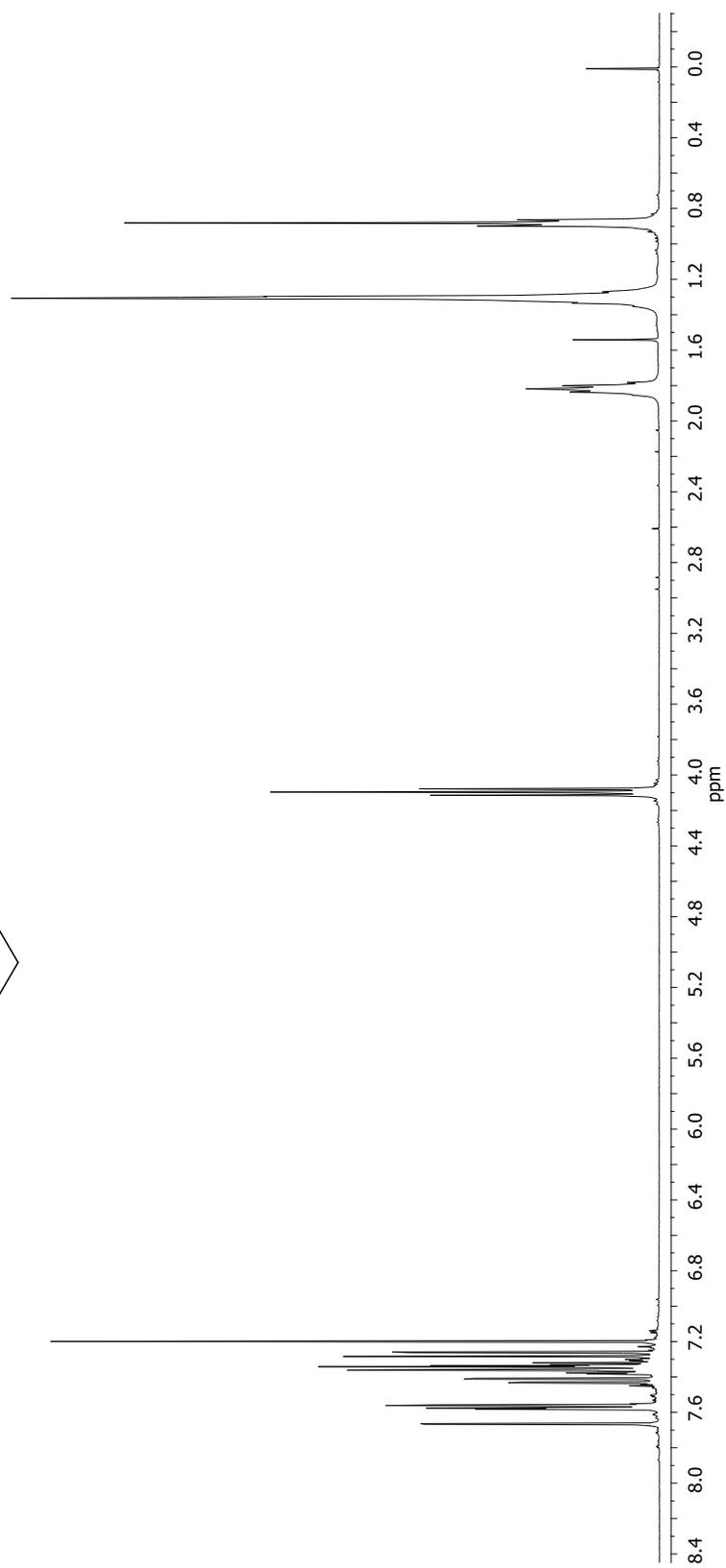
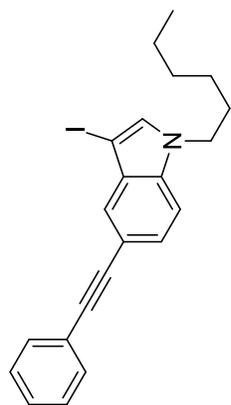
Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **13** en CDCl₃ a 400 MHz



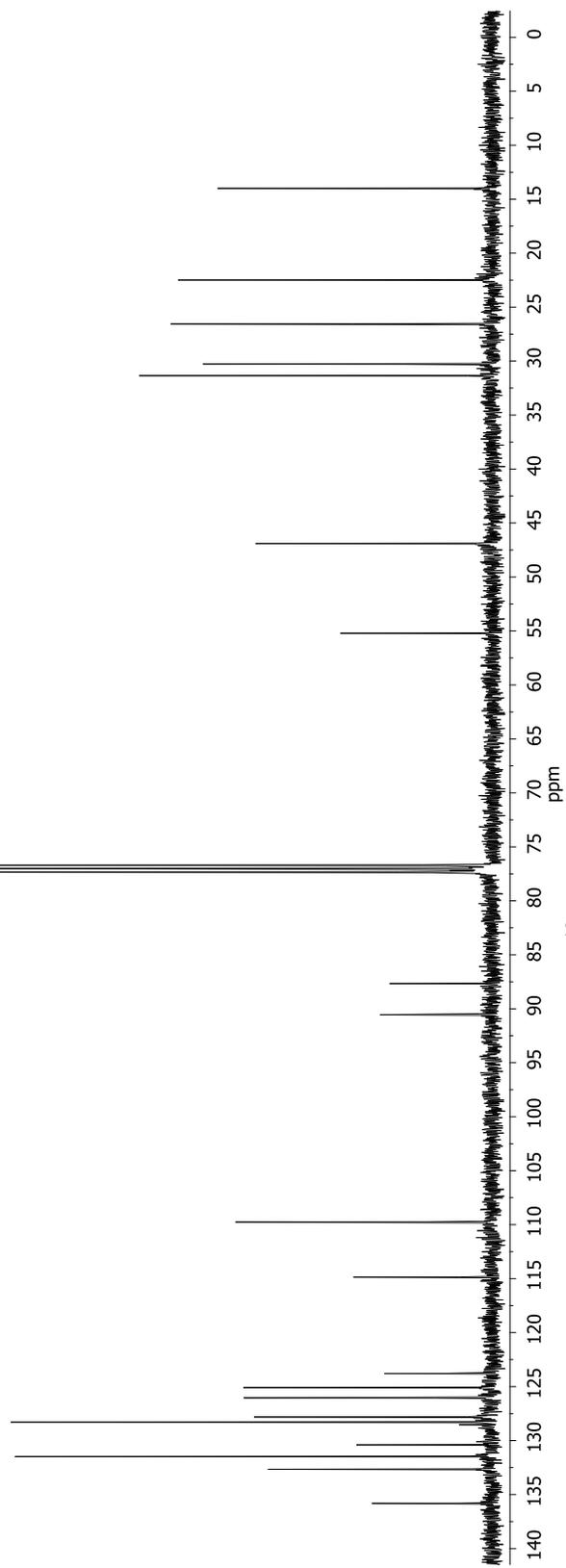
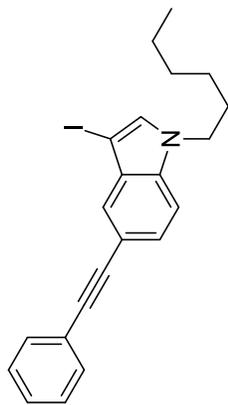
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **15a** en CDCl_3 a 400 MHz



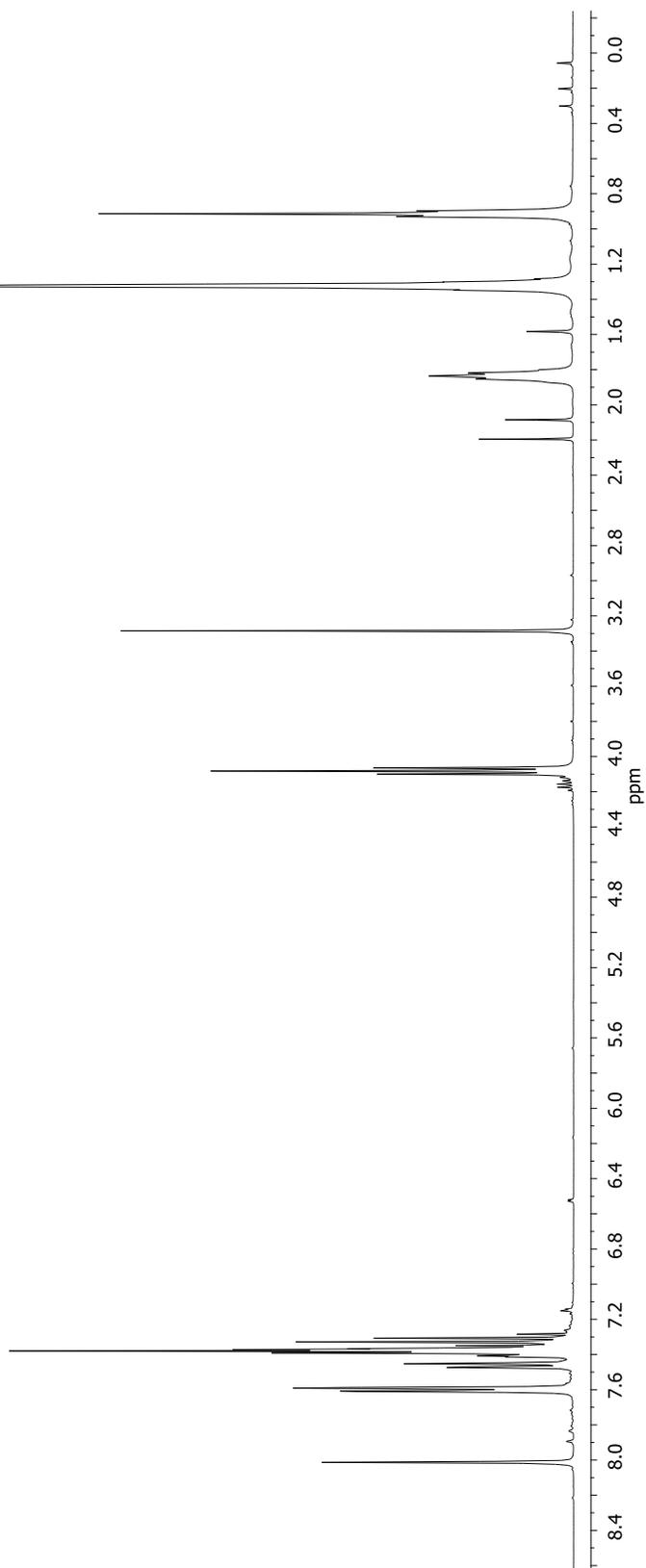
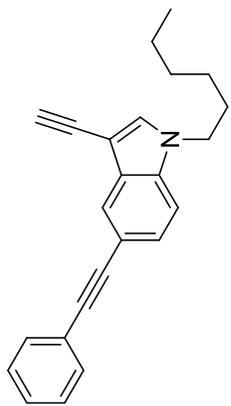
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 15a en CDCl_3 a 400 MHz



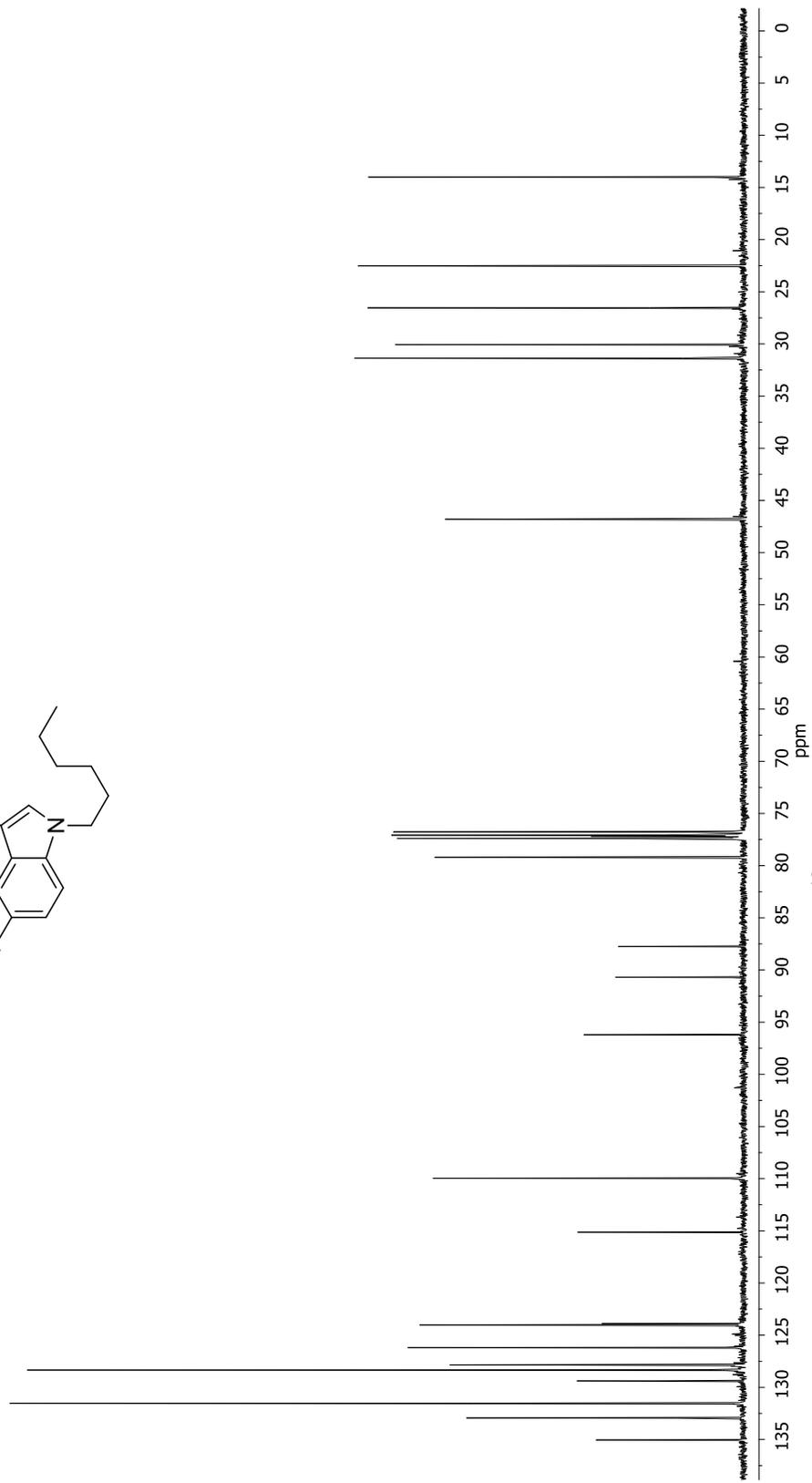
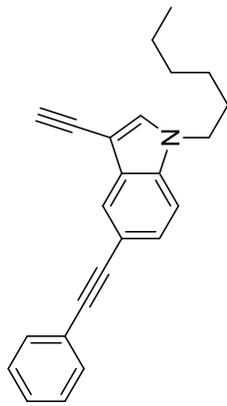
Espectro de RMN de ¹H del compuesto **16a** en CDCl₃ a 400 MHz



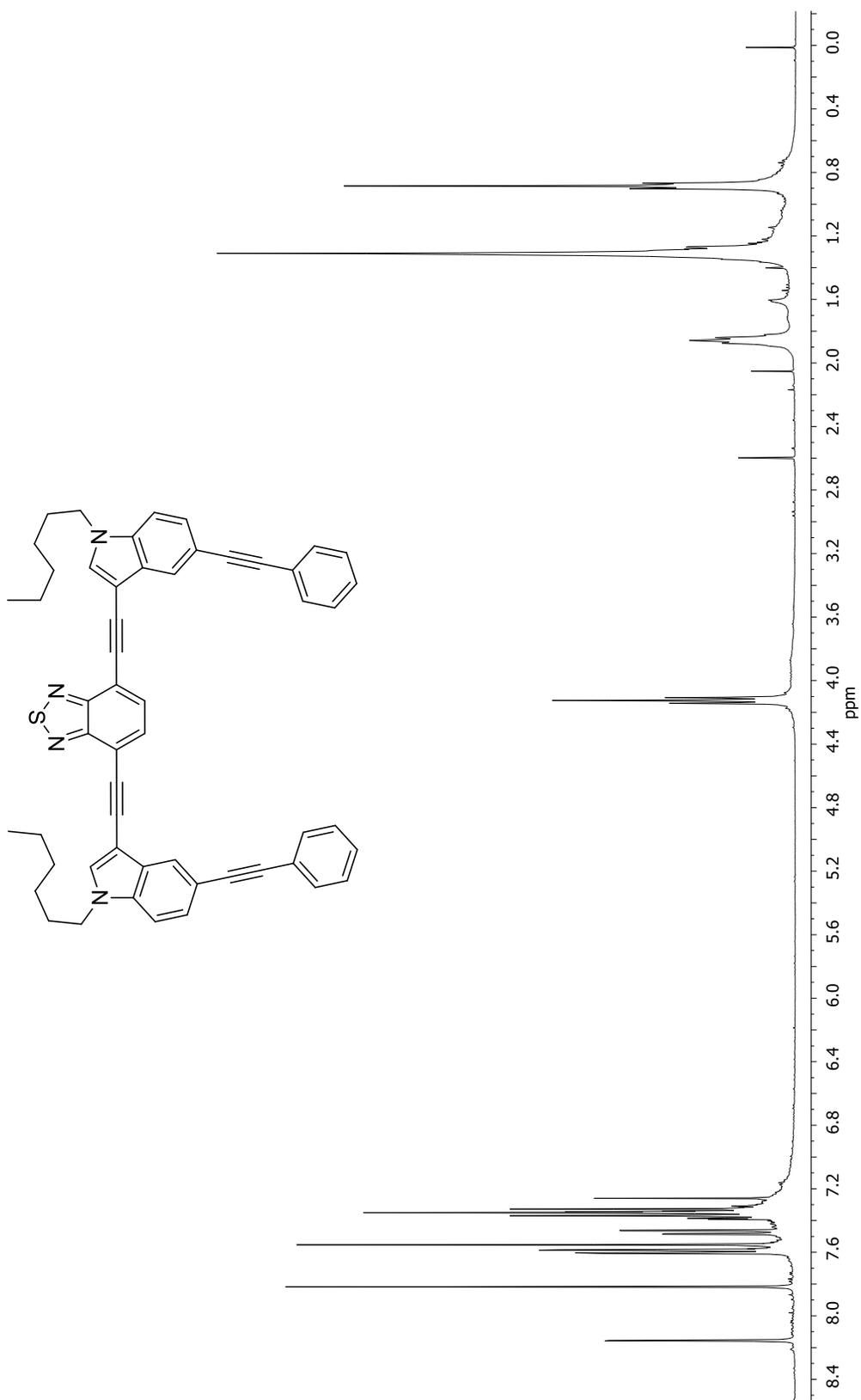
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **16a** en CDCl_3 a 400 MHz

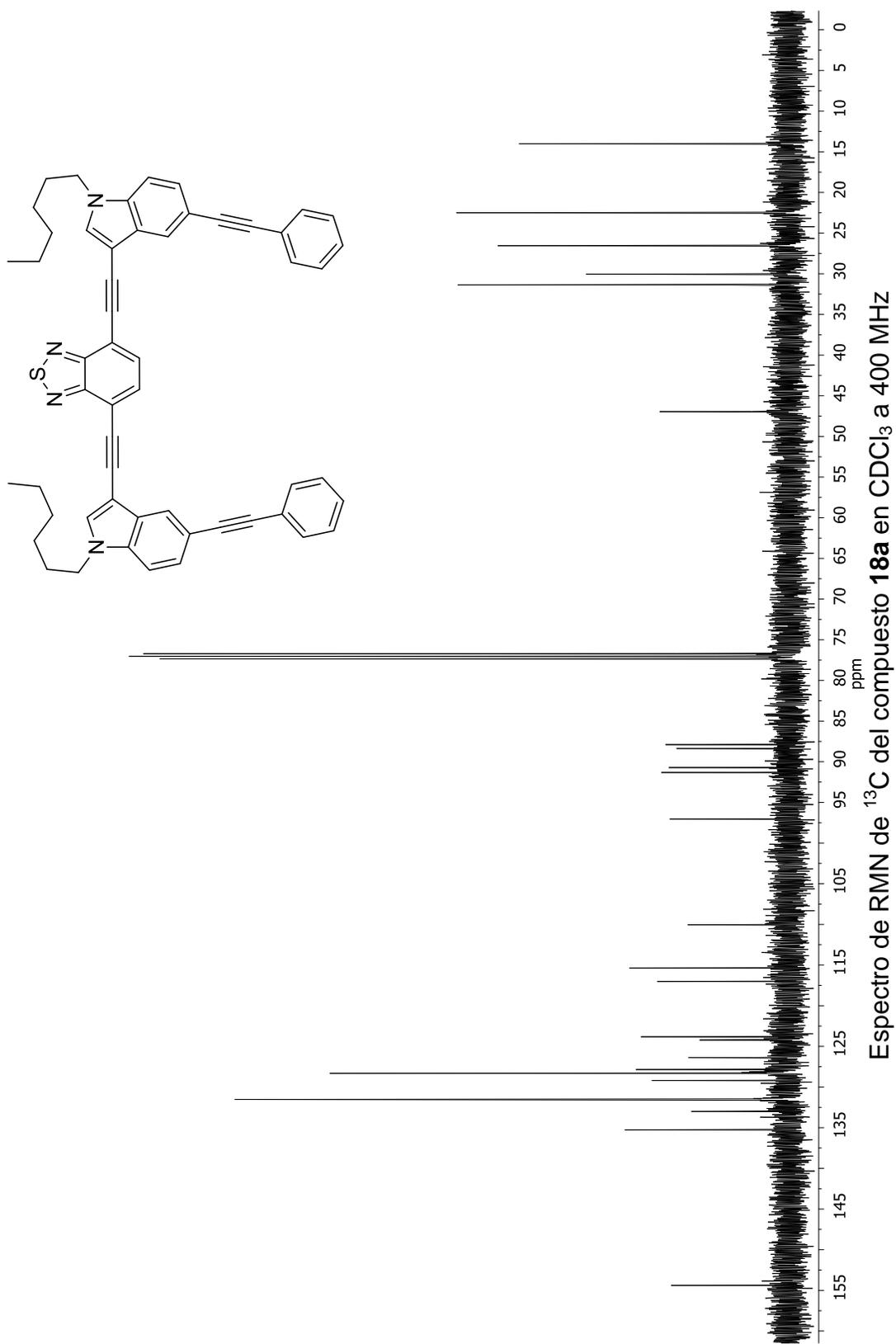


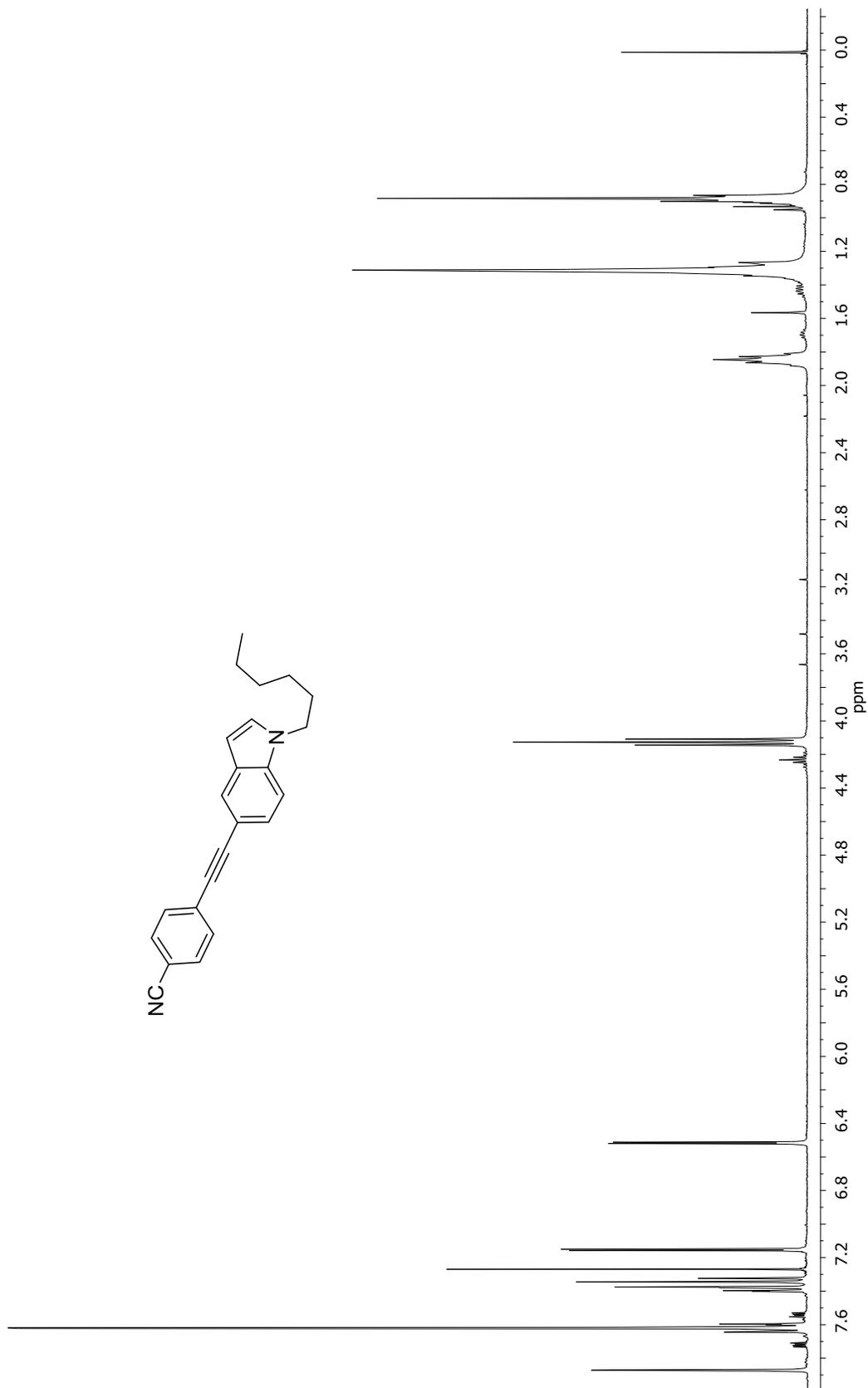
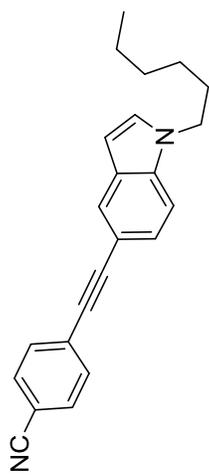
Espectro de RMN de ¹H del compuesto **17a** en CDCl₃ a 400 MHz



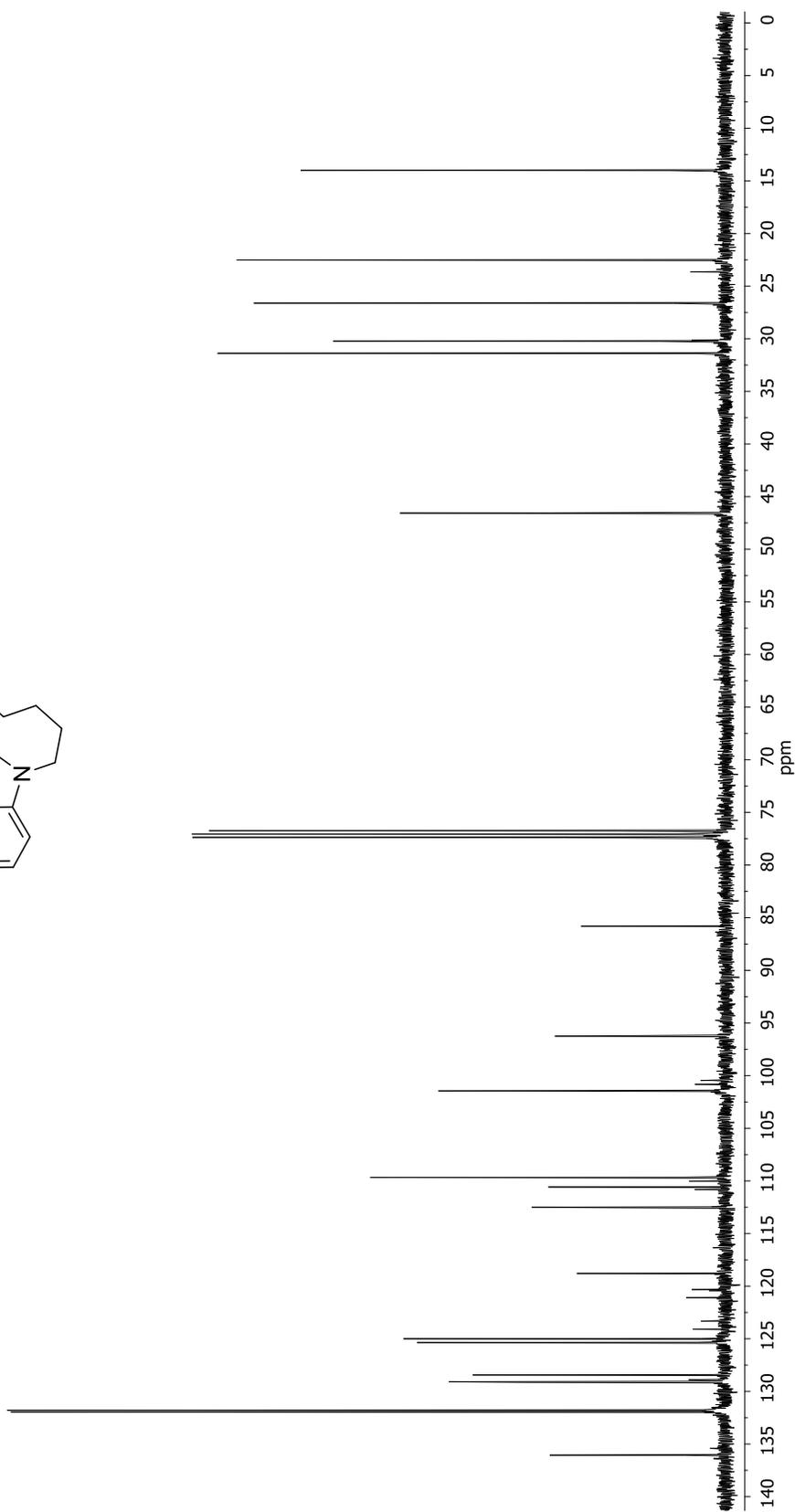
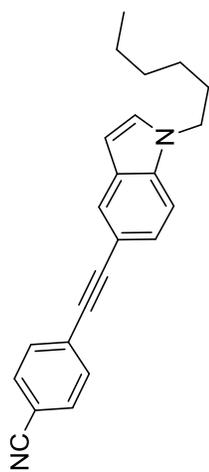
Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **17a** en CDCl₃ a 400 MHz



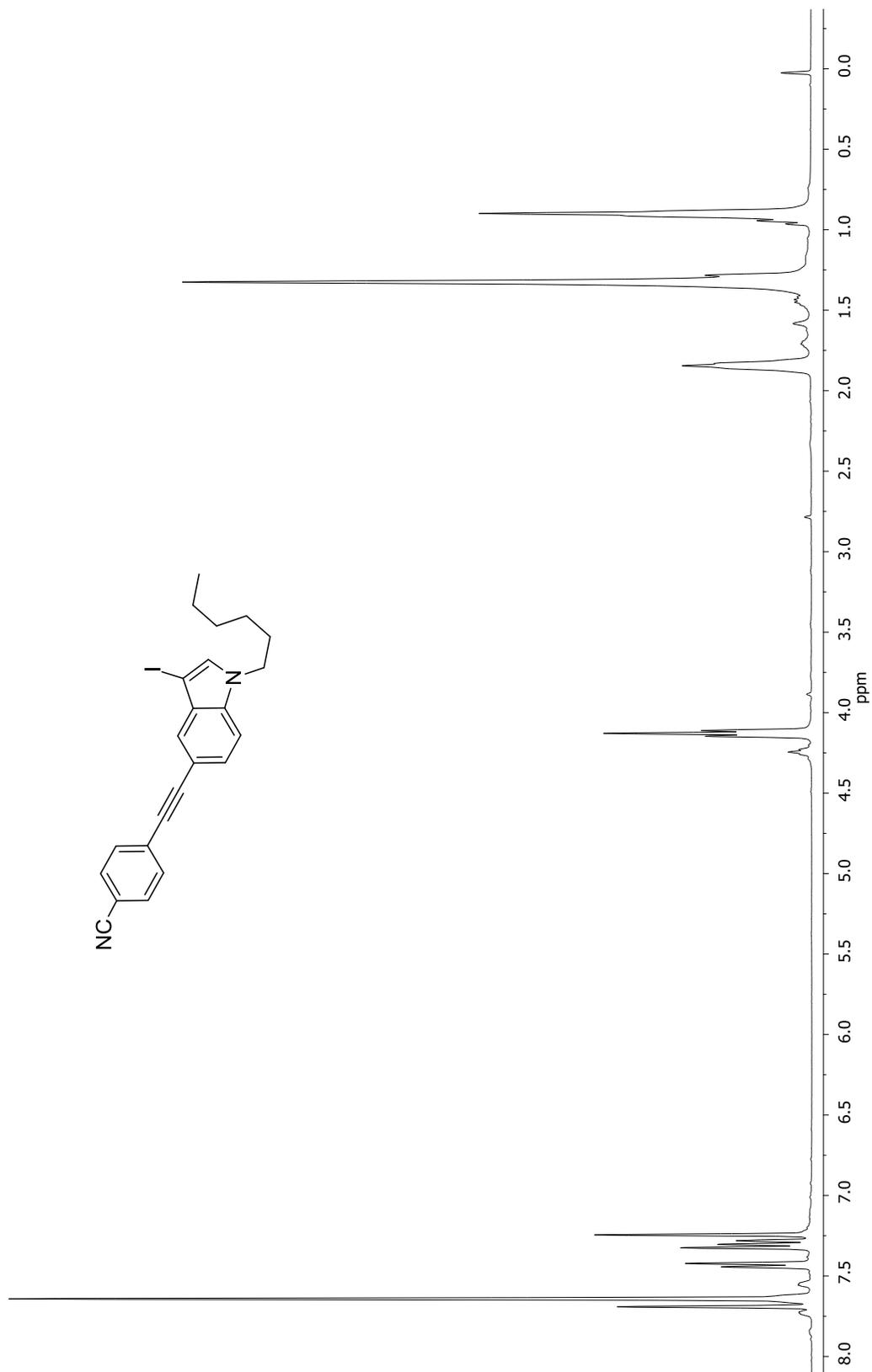


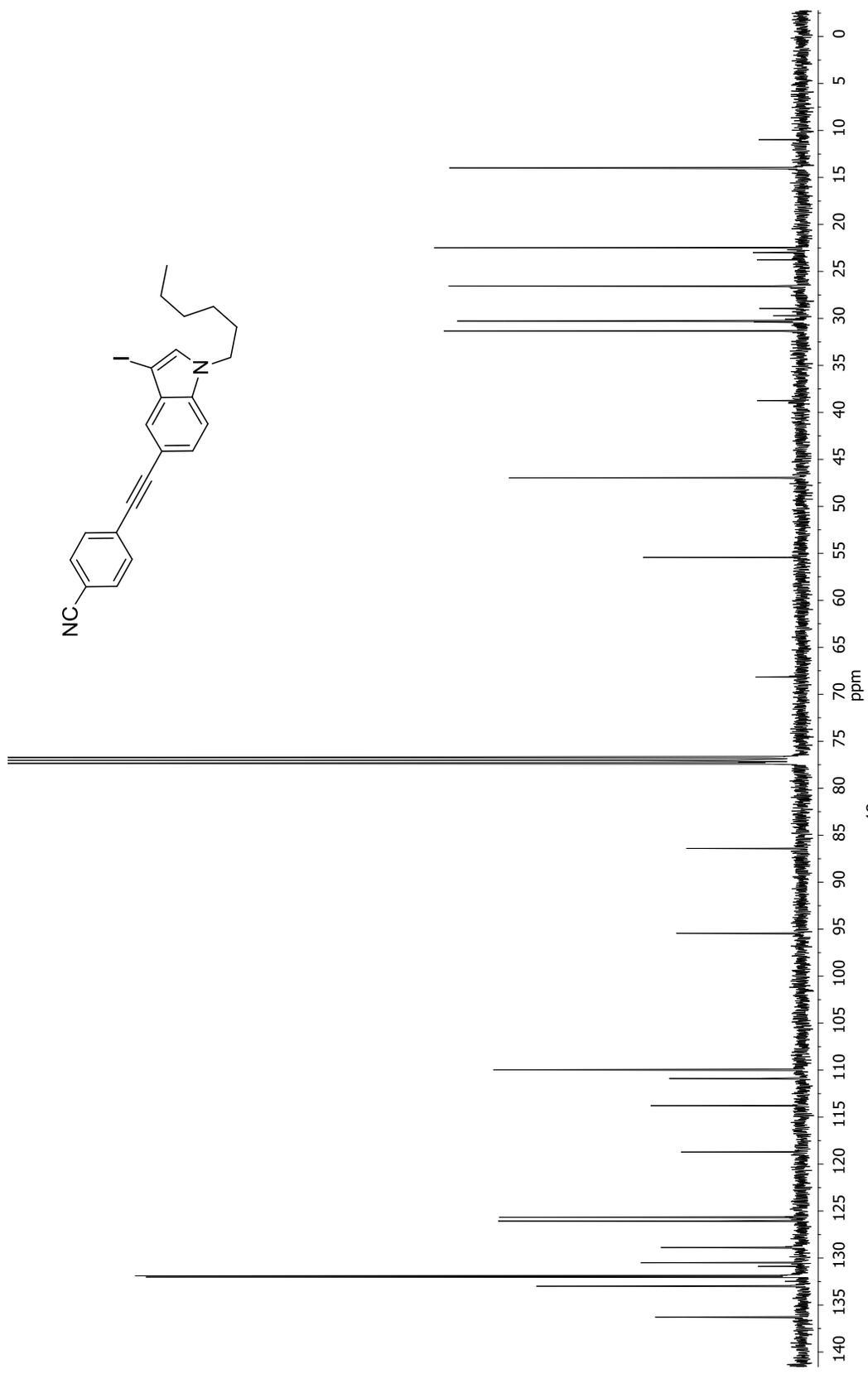


Espectro de RMN de ^1H del compuesto **15b** en CDCl_3 a 400 MHz

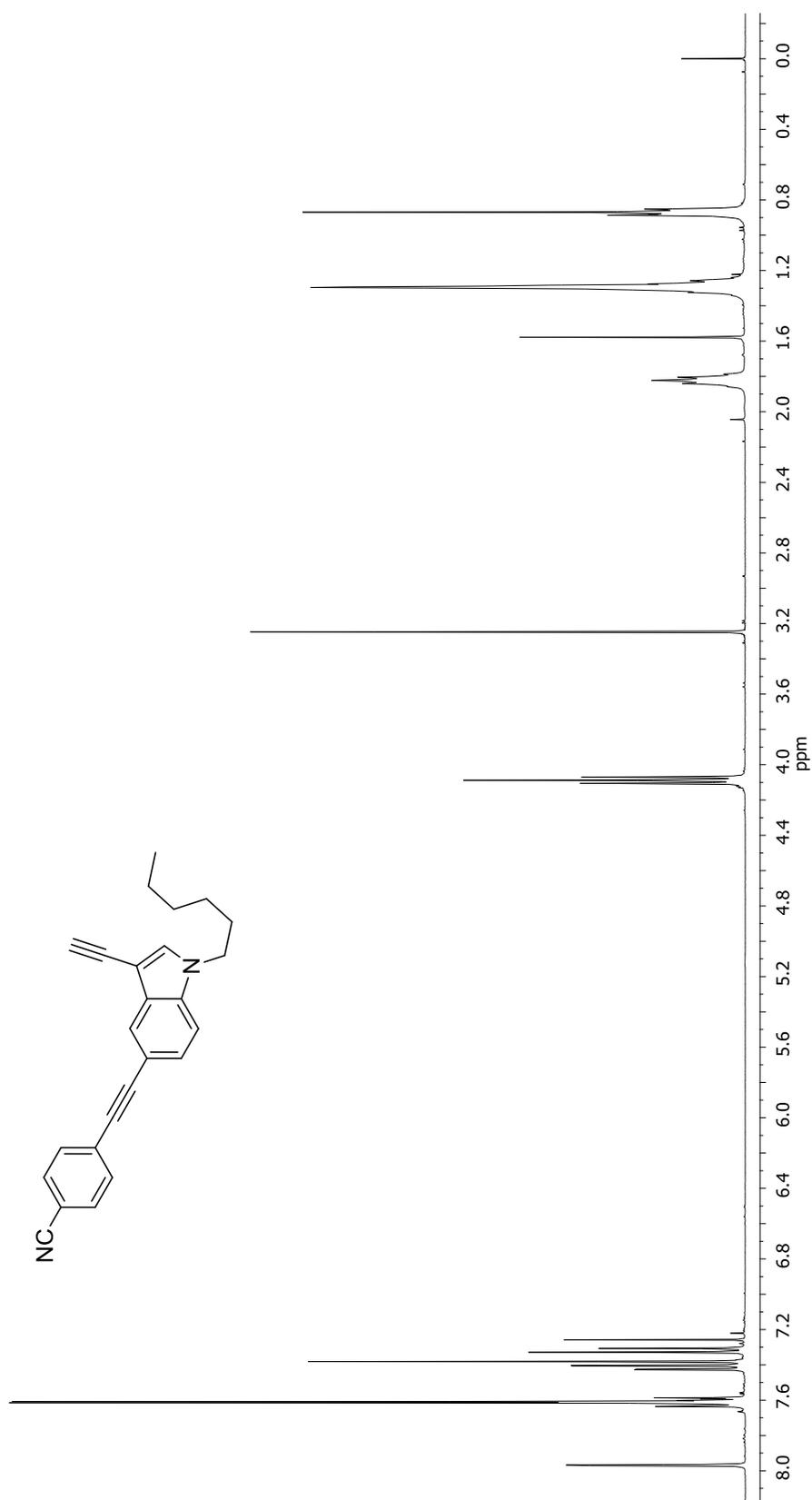


Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **15b** en CDCl₃ a 400 MHz

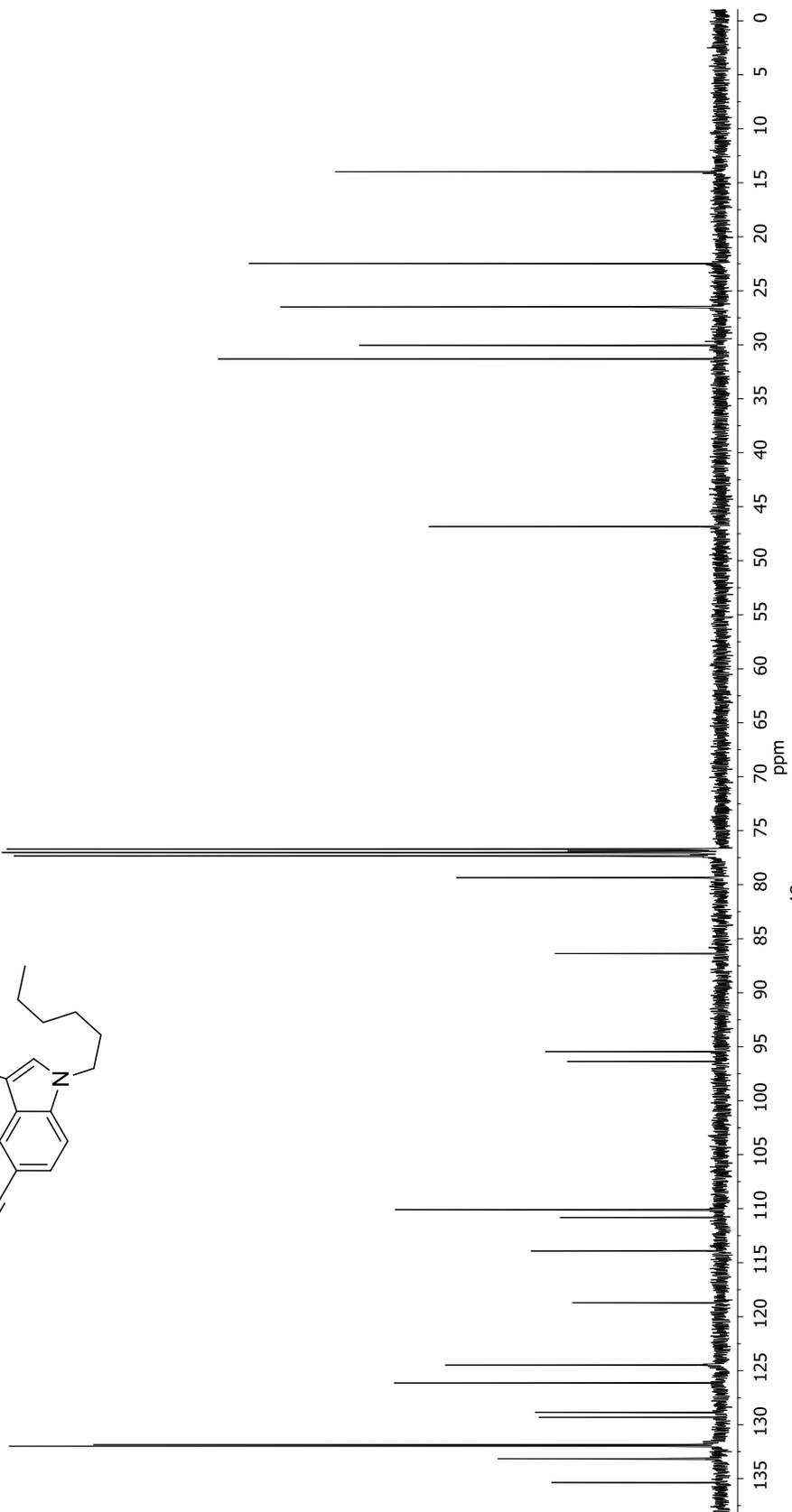
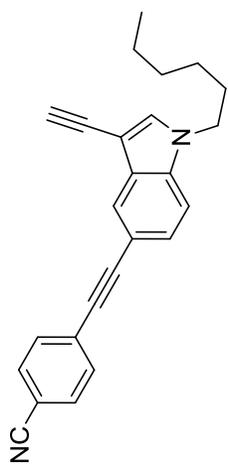




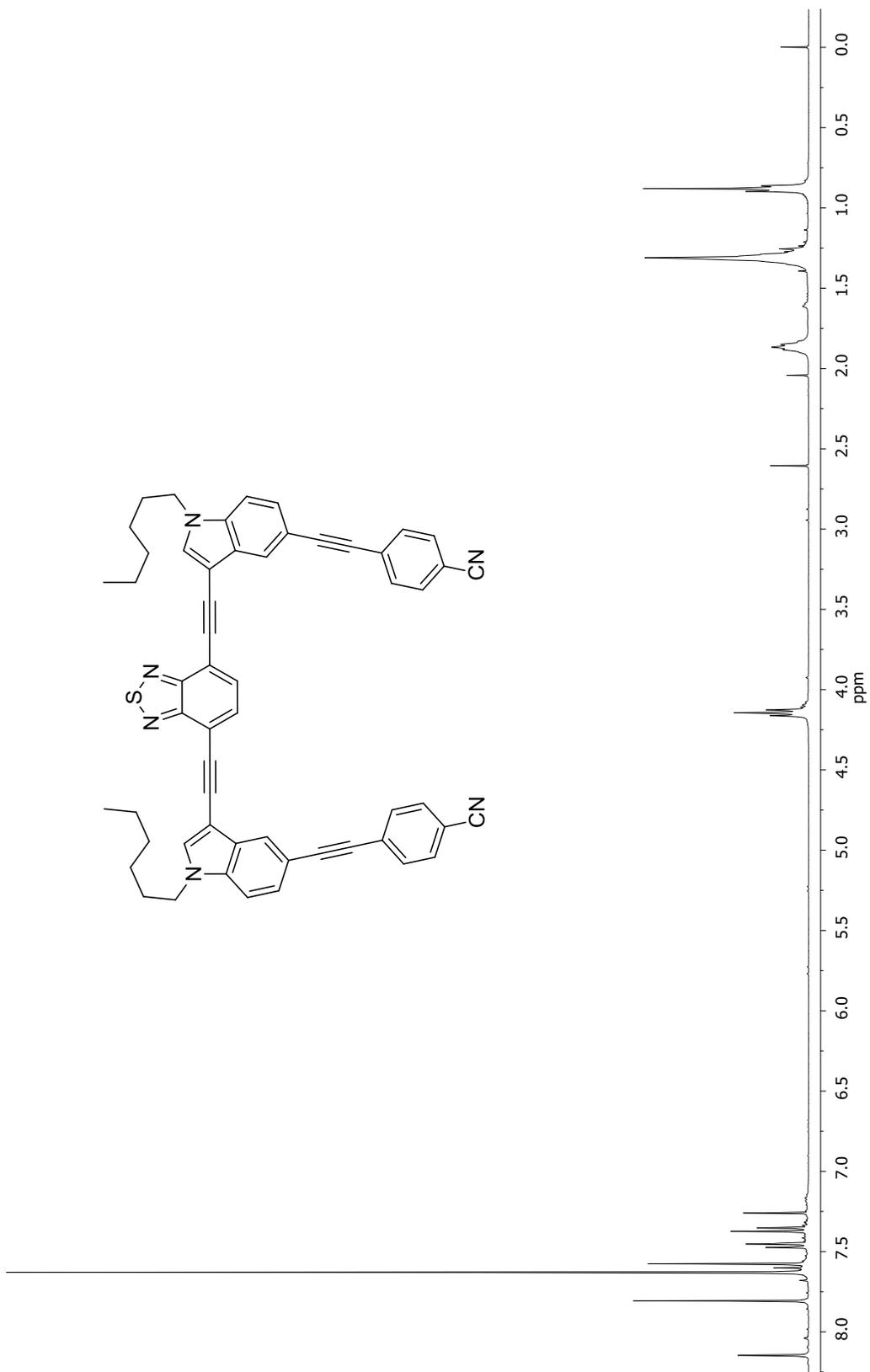
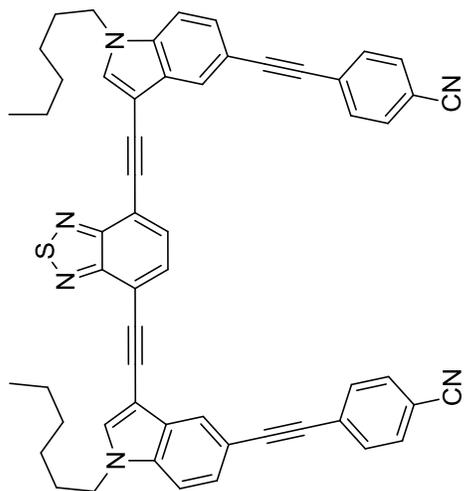
Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **16b** en CDCl₃ a 400 MHz

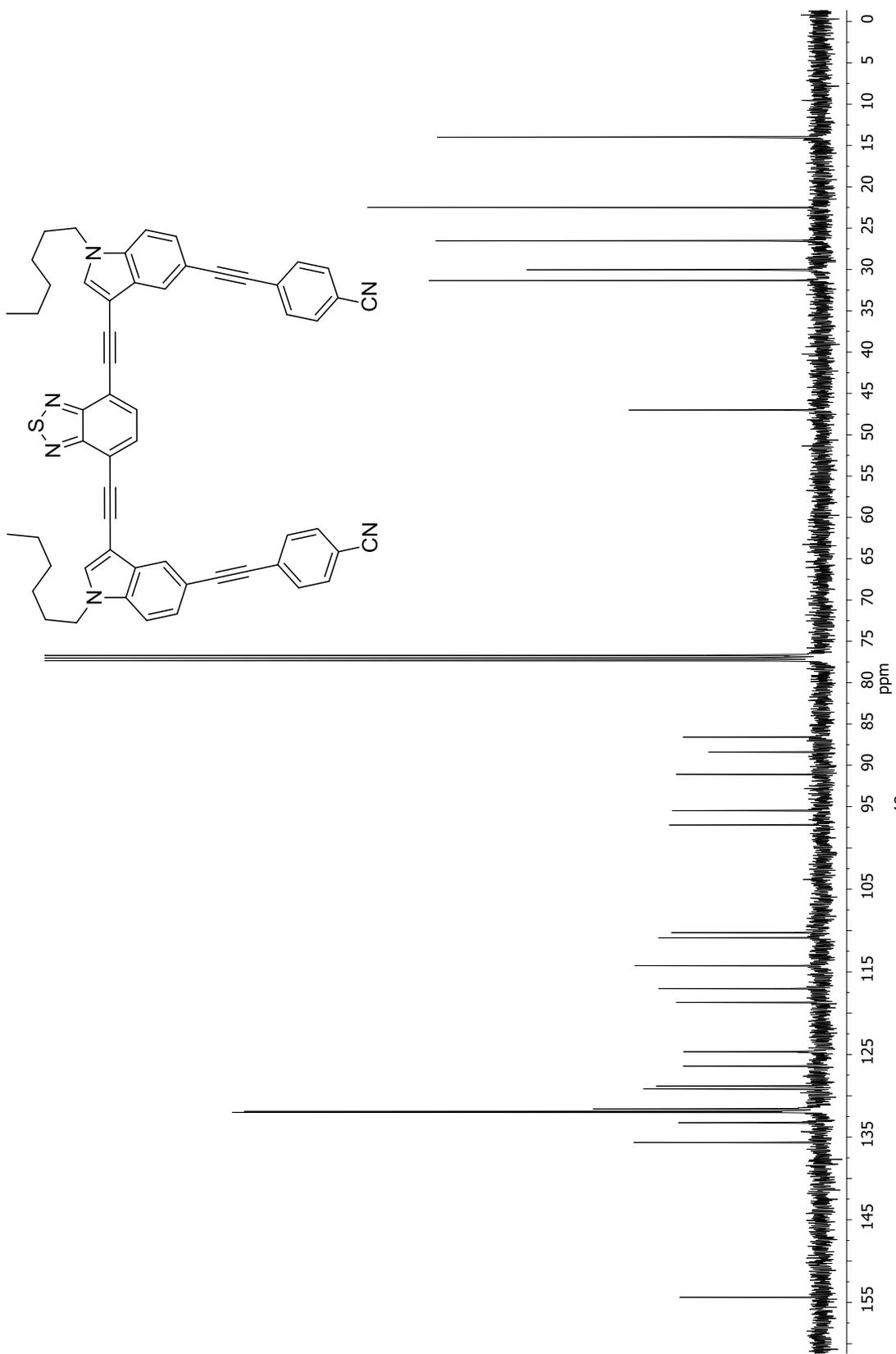


Espectro de RMN de ¹H del compuesto **17b** en CDCl₃ a 400 MHz

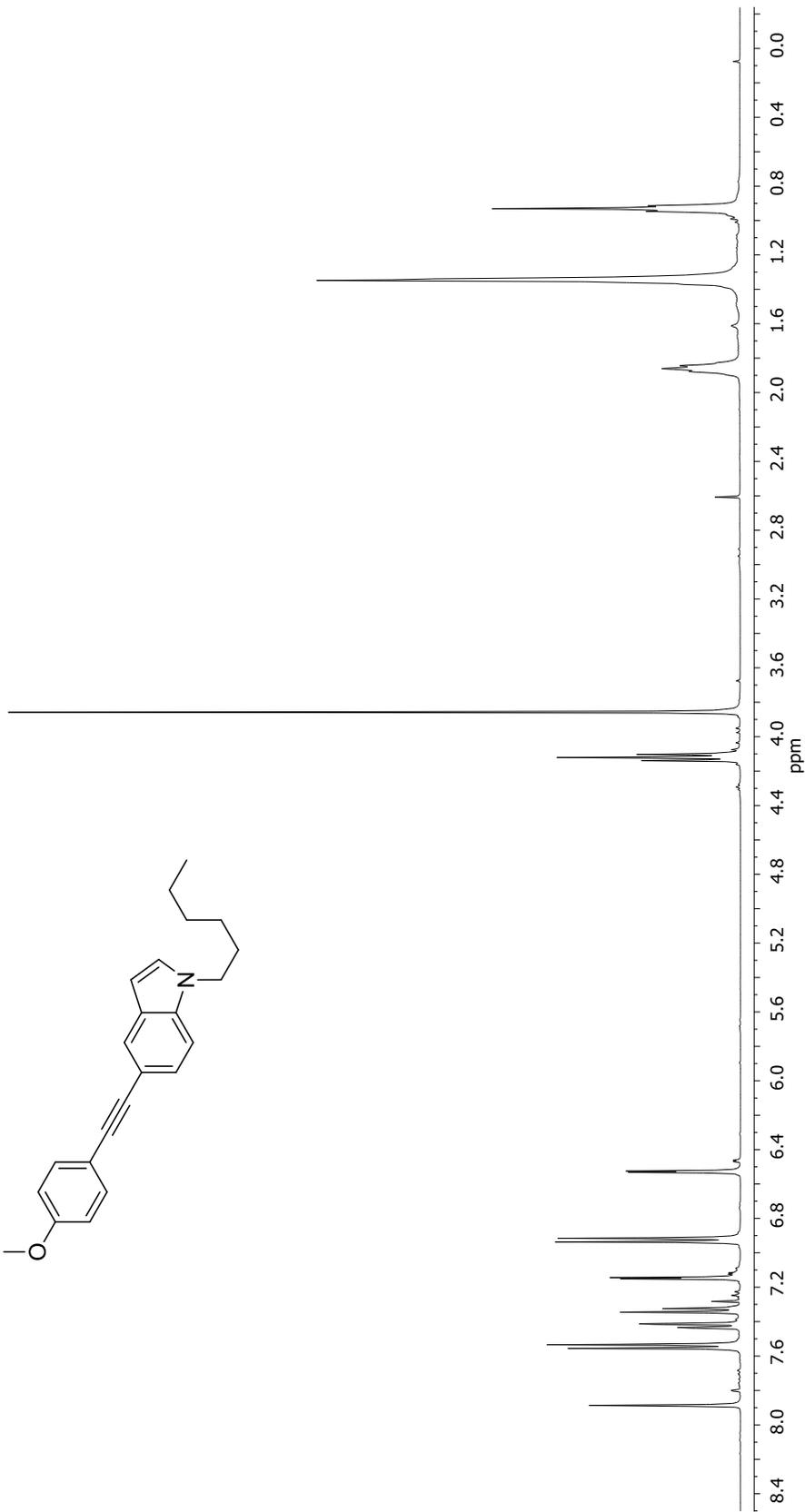
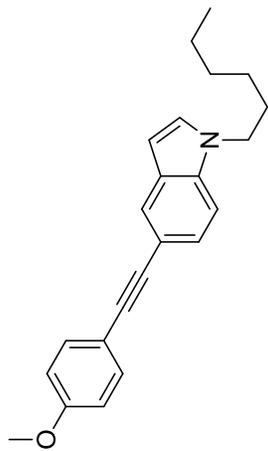


Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **17b** en CDCl₃ a 400 MHz

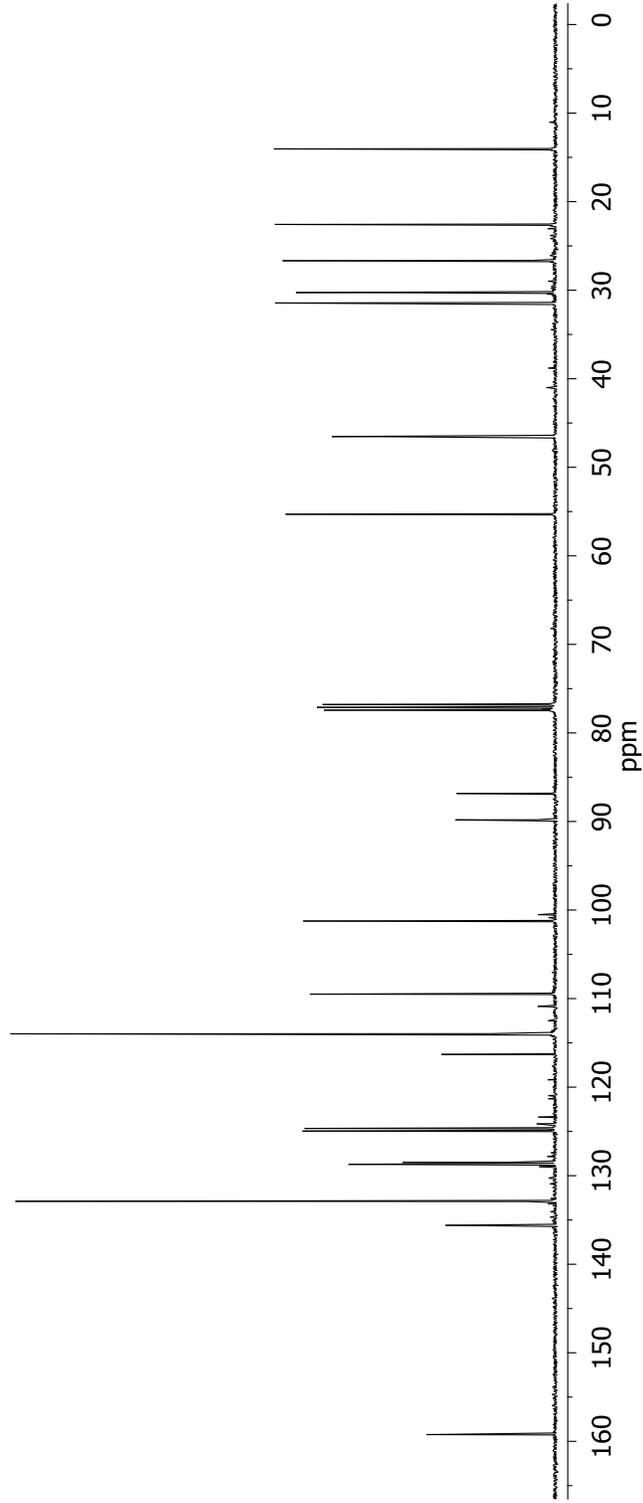
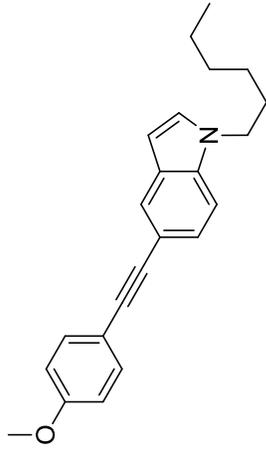




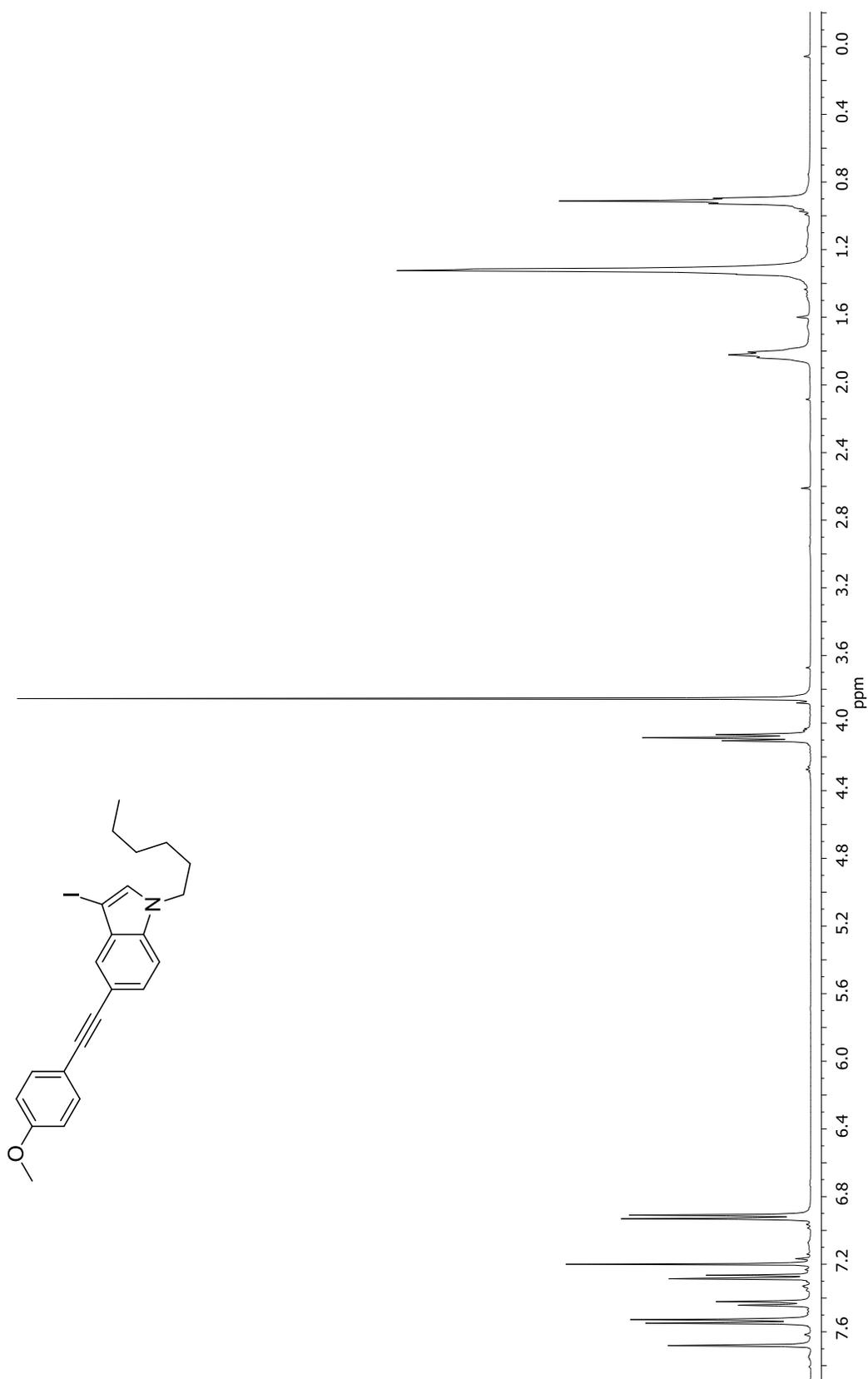
Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **18b** en CDCl_3 a 400 MHz



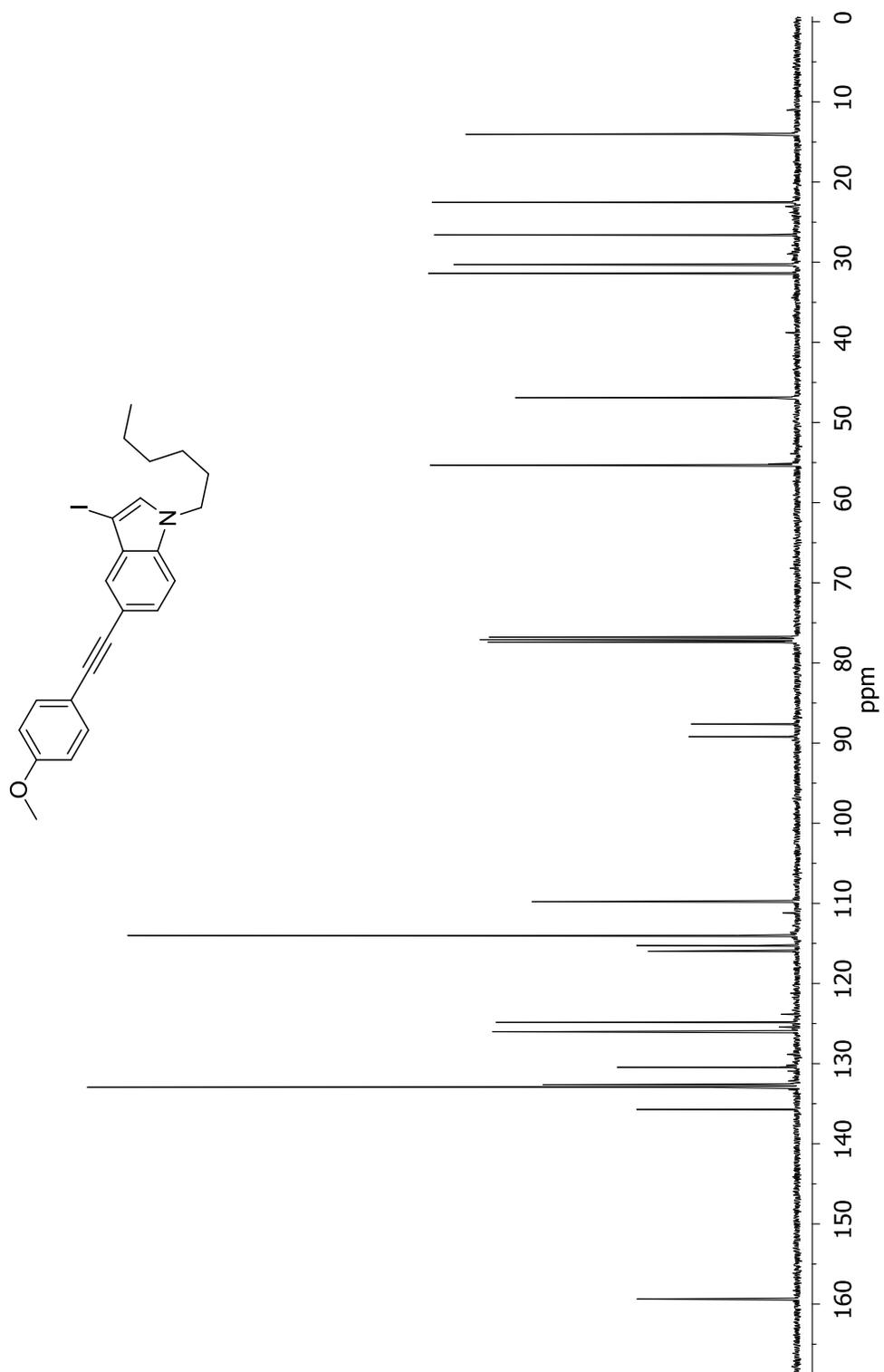
Espectro de RMN de ¹H del compuesto **15c** en CDCl₃ a 400 MHz



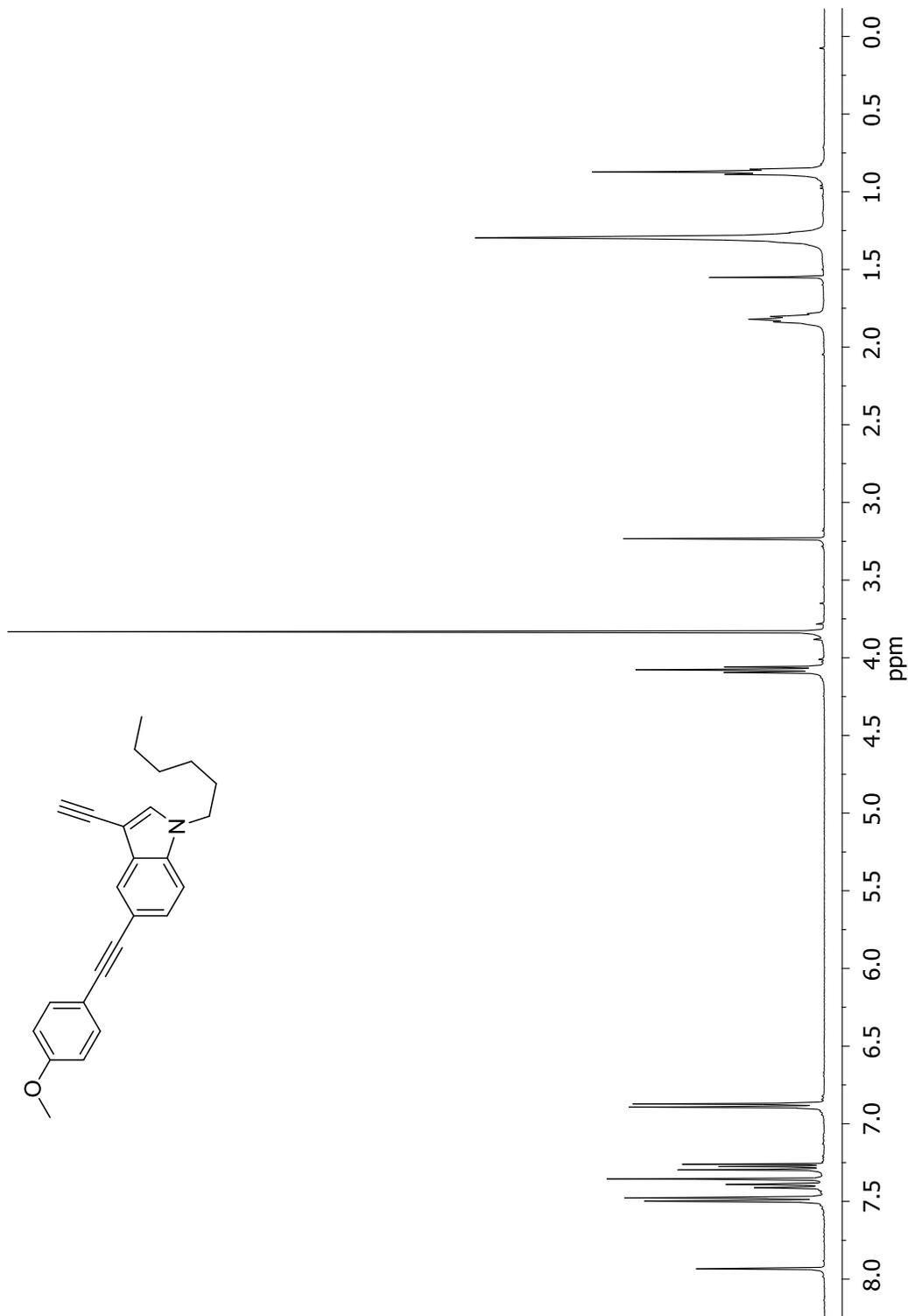
Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **15c** en CDCl₃ a 400 MHz



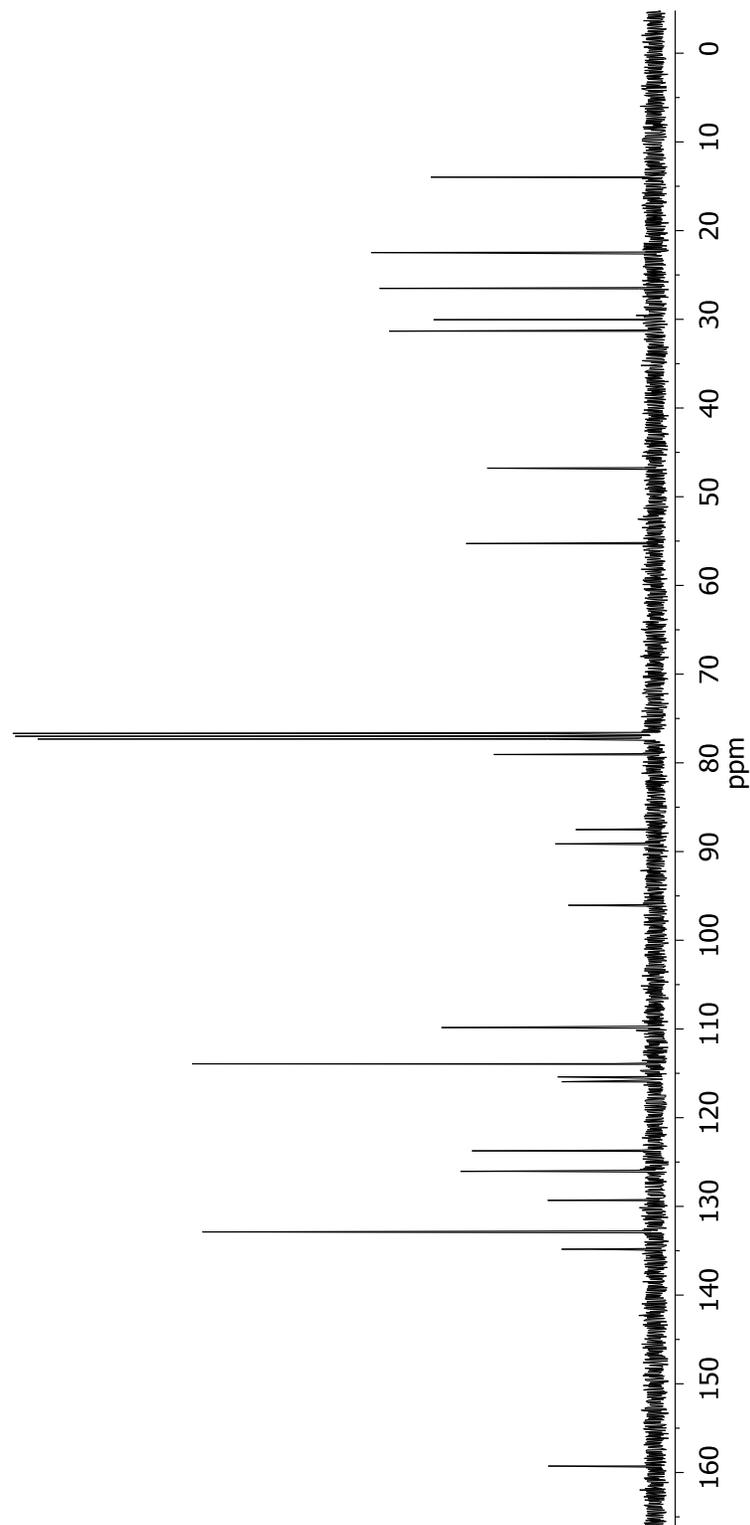
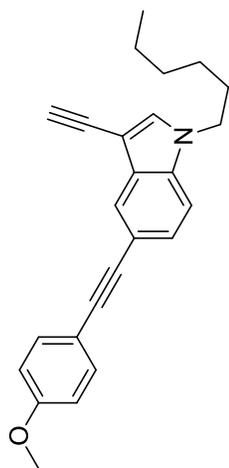
Espectro de RMN de ^1H del compuesto **16c** en CDCl_3 a 400 MHz

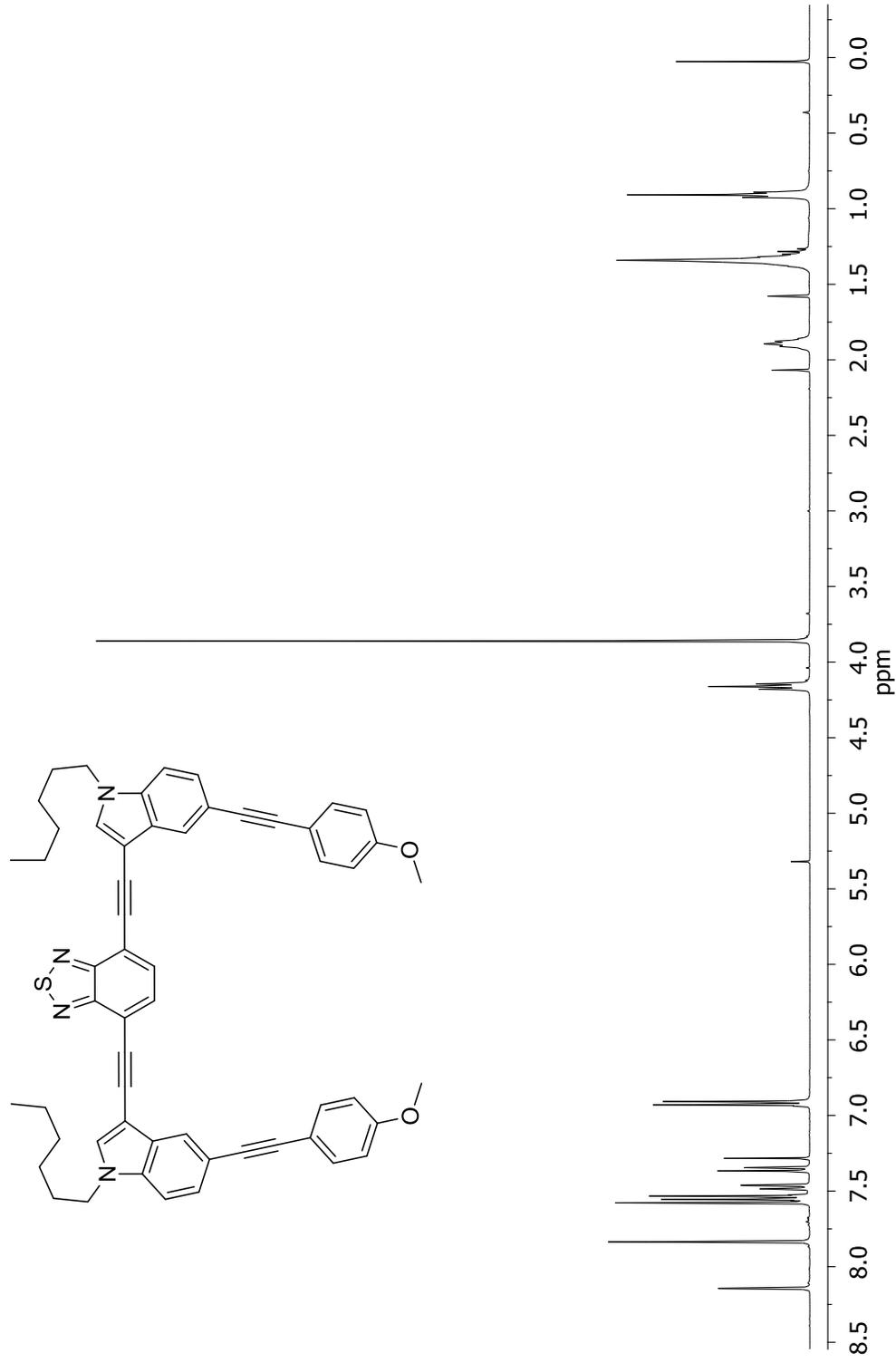


Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **16c** en CDCl₃ a 400 MHz

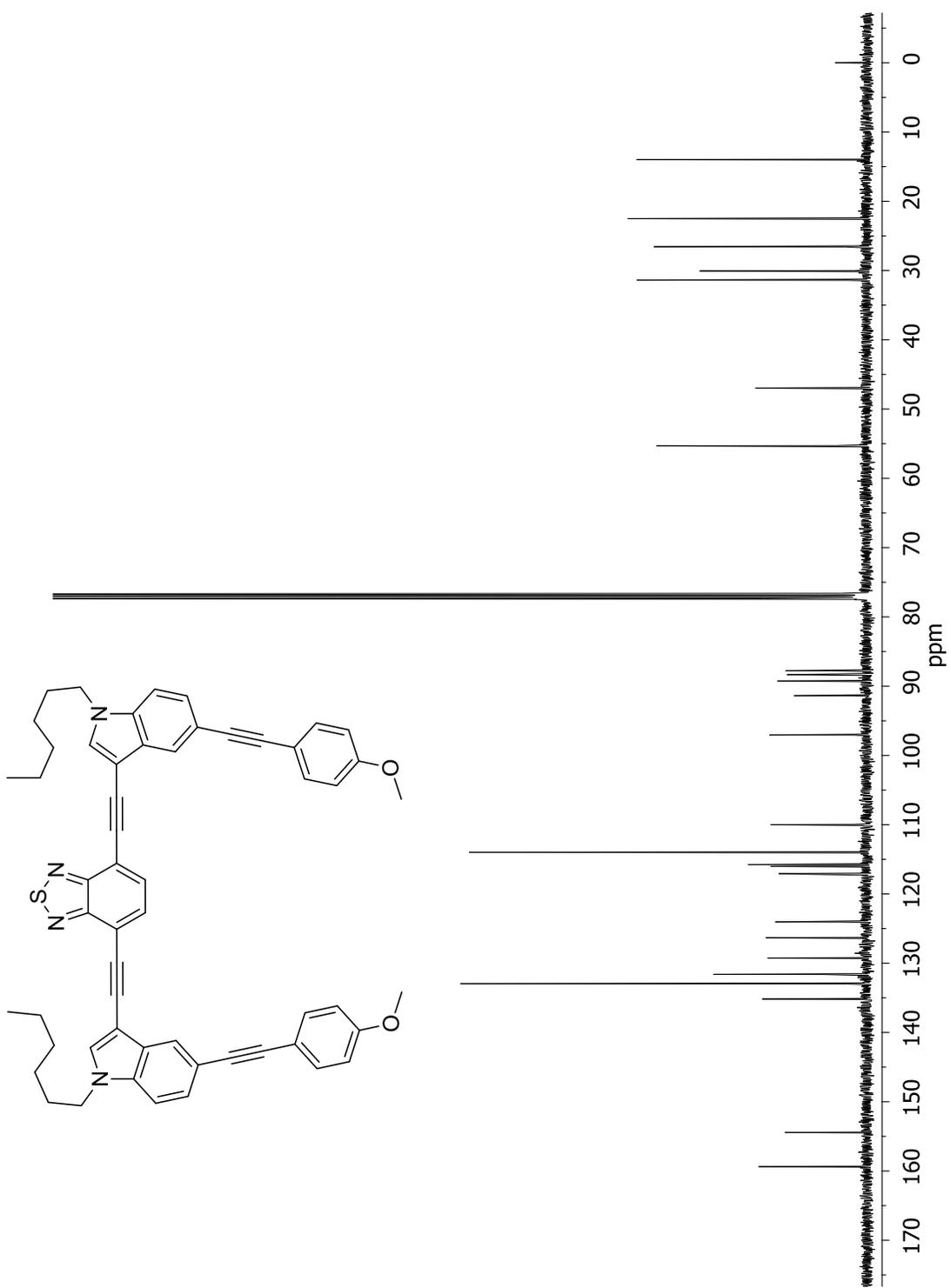


Espectro de RMN de ^1H del compuesto **17c** en CDCl_3 a 400 MHz





Espectro de RMN de ^1H del compuesto **18c** en CDCl_3 a 400 MHz



Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **18c** en CDCl_3 a 400 MHz