



División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Posgrado en Ciencias (Química)

Síntesis de compuestos híbridos con posible actividad óptica vía reacciones de multicomponentes

Tesis que presenta

M. en C. Julio César Flores Reyes

Matrícula: 2181800477

Para obtener el grado de
Doctor en Ciencias (Química)

Director:

Dr. Eduardo González Zamora

Jurado

Presidente: Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Secretaria: Dra. Lucero González Sebastián

Vocal: Dr. Ricardo Corona Sánchez

Vocal: Dr. Jesús Armando Luján Montelongo

Vocal: Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde

Correo electrónico: flores.reyes.jc@gmail.com

Iztapalapa, Ciudad de México, 18 de septiembre de 2024

Agradecimientos

Al Dr. Eduardo González Zamora por recibirme en su grupo de investigación, por la confianza y todo el apoyo brindado durante mi formación y para el desarrollo de este trabajo.

Al Dr. Alejandro Islas Jácome por su apoyo y buena disposición ante cualquier cuestionamiento.

Al maestro Atilano Gutiérrez por su ayuda para la obtención de los espectros de RMN.

A la B. Mónica Rincón por su ayuda para adquirir los espectros de espectrometría de masas.

Al Dr. Norberto Farfán y la Dra. Elba Xochitiotzi por proveer los aldehídos que contienen BODIPY.

Al Dr. César Guarín, Dra. Sandra Rojas, Luis Blancarte y Alejandro Valderrama por su ayuda para adquirir espectros de UV-Vis y fluorescencia.

A la Dra. Annia Galano por su apoyo en la parte computacional de este trabajo.

A los miembros del jurado por acceder a participar en mi examen de grado.

A mis padres Amanda Reyes De León y Salvador Flores Pinto, por su apoyo y cariño que siempre me demuestran. Este trabajo se lo dedico a ustedes.

A mi hermano Axel, a quien admiro y por los buenos momentos que pasamos cuando estamos juntos.

A Paulina, mi compañera de vida. Gracias por tu amor, comprensión y por inspirarme a querer ser mejor en todos los aspectos de la vida.

A los compañeros del R-103 por el compañerismo y buen ambiente de trabajo.

Al CONAHCYT por la beca otorgada (886026).

Este trabajo de investigación se realizó bajo la dirección del Dr. Eduardo González Zamora en el laboratorio 103 del edificio R en el departamento de química, área de química inorgánica de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa.

Durante el desarrollo de este trabajo se generaron las siguientes publicaciones en revistas de arbitraje internacional:

- Multicomponent synthesis of 7-(diethylamino)coumarin–pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-one conjugates and modulation of their twisted intramolecular charge transfer (TICT) processes. Julio C. Flores-Reyes, Alejandro Valderrama-Celestino, María F. Trejo-Velasco, Karla I. Jaramillo-Márquez, Federico González, Alberto Rojas-Hernández, Annia Galano, Alejandro Islas-Jácome*, Eduardo González-Zamora*. **Aceptado** en *Tetrahedron*.
- Synthesis of BODIPY-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-ones via Ugi-Zhu/cascade reactions and studies of fluorescence response toward viscosity. Julio C. Flores-Reyes, Annia Galano, Sandra M. Rojas-Montoya, Luis Blancarte-Carrasco, Elba Xochitiotzi-Flores, Héctor García-Ortega, Norberto Farfán*, Alejandro Islas-Jácome*, Eduardo González-Zamora*. **Aceptado** en *Frontiers in Chemistry*.
- Multicomponent synthesis and photophysical properties of *meso*-thienyl BODIPY-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-ones. An experimental and theoretical study. Julio C. Flores-Reyes, Sandra M. Rojas-Montoya, Luis Blancarte-Carrasco, Elba Xochitiotzi-Flores, Cesar A. Guarín, Norberto Farfán*, Annia Galano*, Alejandro Islas-Jácome, Eduardo González-Zamora*. *J. Lumin.*, **2024**, 273, 120698.
- Pseudo-multicomponent reactions. Julio C. Flores-Reyes, Vanesa del C. Cotlame-Salinas, Ilich A. Ibarra*, Eduardo González-Zamora* and Alejandro Islas-Jácome*. *RSC Adv.*, **2023**, 13, 16091.
- The Ugi three-component reaction and its variants. Julio C. Flores-Reyes, Alejandro Islas-Jácome*, Eduardo González-Zamora*. *Org. Chem. Front.*, **2021**, 8, 5460-5515.

Presentación de resultados en congresos nacionales:

- “*Síntesis de nuevas cumarin-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas vía reacciones de multicomponentes*” en la XVIII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica A. C. Monterrey, Nuevo León los días 12 y 13 de octubre de 2023.
- “*Síntesis de un pirazolo oxazol vía una reacción de multicomponentes tipo Ugi Zhu*” en la XVII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica A. C. Ciudad de Puebla, Puebla los días 25 y 26 de agosto de 2022.

Lista de abreviaturas

3-HF	3-hidroxiflavona	ICT	Transferencia intramolecular de carga
ACN	Acetonitrilo	<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Ac ₂ O	Anhídrido acético	K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
AcOEt	Acetato de etilo	LUMO	Orbital molecular desocupado de menor energía
AcOH	Ácido acético	MCR	Reacción de multicomponentes
BnBr	Bromuro de bencilo	MeOH	Metanol
BODIPY	Borodipirrometeno	MeI	Yoduro de metilo
°C	Grados Celsius	mL	Mililitros
CHCl ₃	Cloroformo	mmol	Milimoles
ClCO ₂ Et	Cloroformiato de etilo	MOM-Cl	Cloruro de metoximetilo
COSY	Espectroscopía de correlación	NaCl	Cloruro de sodio
DCM	Diclorometano	NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona	NaH	Hidruro de sodio
DFT	Teoría de funcionales de la densidad	MW	Microondas
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	NaOH	Hidróxido de sodio
DMSO	Dimetilsulfóxido	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
EtOH	Etanol	P.F.	Punto de fusión
equiv.	Equivalente	PhMe	Tolueno
ESIPT	Transferencia intramolecular de protón en el estado excitado	ppm	Partes por millón
h	Horas	PTSA	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
H ₂ O	Agua	R _f	Factor de retención
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno	RMN	Resonancia magnética nuclear
HCl	Ácido clorhídrico	T. A.	Temperatura ambiente
Hex	Hexano	TFA	Ácido trifluoroacético
HMBC	Correlación heteronuclear a varios enlaces	TLC	Cromatografía en capa fina
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía	THF	Tetrahidrofurano
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución	TICT	Transferencia intramoelular de carga con torsión
HSQC	Coherencia heteronuclear cuántica simple	UV-Vis	Espectroscopía ultravioleta-visible
Hz	Hertz		

Contenido

1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Antecedentes	3
3.1. Reacciones de multicomponentes.....	3
3.1.1. Reacción de Ugi-Zhu	4
3.1.2. α -Isocianoacetamidas	7
3.2. Absorción de luz y fluorescencia.....	8
3.3. Fluoróforos	10
3.3.1. BODIPY.....	11
3.3.2. Cumarina.....	12
3.3.3. 3-Hidroxiflavona (3-HF).....	14
3.3.4. 2-(1-Fenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)fenol.....	16
3.4. Incorporación de fluoróforos mediante MCRs.	17
3.5. Síntesis de pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-5-onas.....	19
4. Objetivos	23
4.1. Objetivo general	23
4.2. Objetivos particulares	23
5. Hipótesis	23
6. Metodología	24
6.1. Espectroscopía UV-Vis.....	24
6.2. Espectroscopía de fluorescencia.....	24
6.3. Estructura electrónica	27
7. Resultados y discusión	28
7.1. Síntesis de 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona	28
7.2. Serie 1 (<i>meso</i> -fenil BODIPY).....	28
7.2.1. Síntesis	28
7.2.2. Propiedades fotofísicas.....	32
7.2.3. Efecto de la viscosidad.....	34
7.2.4. Estructura electrónica.....	36
7.3. Serie 2 (<i>meso</i> -tienil BODIPY).....	41
7.3.1. Síntesis	41
7.3.2. Propiedades fotofísicas.....	43
7.3.3. Estructura electrónica.....	46
7.3.4. Tiempos de vida de fluorescencia	52

7.4.	Serie 3 (7-dietilamino cumarina).....	55
7.4.1.	Síntesis	55
7.4.2.	Propiedades fotofísicas.....	58
7.4.3.	Estructura electrónica.....	63
7.5.	Serie 4 ((2-hidroxifenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol).....	67
7.5.1.	Síntesis	67
7.5.2.	Propiedades fotofísicas.....	71
7.5.3.	Estructura electrónica.....	75
7.6.	Serie 5 (3-hidroxi-flavona)	78
7.6.1.	Síntesis	78
7.6.2.	Propiedades fotofísicas.....	80
7.6.3.	Estructura electrónica.....	85
8.	Conclusiones y perspectivas	91
9.	Desarrollo experimental	92
9.1.	Síntesis de precursores.....	92
9.2.	Síntesis de productos de reacciones de multicomponentes	97
10.	Referencias	119
11.	Anexos	129
11.1.	Espectros de RMN de los compuestos obtenidos	129
11.2.	Espectros de absorción y emisión en diferentes disolventes de los compuestos sintetizados .	192
11.2.1.	Espectros de emisión de 118a-e a diferentes viscosidades	192
11.2.2.	Espectros de absorción y emisión de 124a-g	195
11.2.3.	Tiempos de vida de fluorescencia de 124a-g	198
11.2.4.	Espectros de absorción y emisión de 132a-g	200
11.2.5.	Espectros de absorción y emisión de 158a-f	202
11.3.	Espectros de masas de alta resolución (HRMS) de compuestos seleccionados.	204

1. Resumen

En este trabajo de tesis se describe la síntesis y caracterización de diferentes compuestos fluoróforos obtenidos mediante reacciones de multicomponentes.

En la primera parte se muestra una revisión bibliográfica donde se abordan aspectos generales de las reacciones de multicomponentes, haciendo énfasis de la reacción de Ugi-Zhu. También se hace mención sobre los fenómenos de absorción de luz y fluorescencia, y se detallan las características de los fluoróforos utilizados en el desarrollo experimental, como sus distintos métodos de síntesis y sus propiedades ópticas. Después se muestran ejemplos sobre la incorporación de fluoróforos mediante reacciones de multicomponentes, y finalmente, se muestran varios ejemplos detallando la síntesis del poliheterociclo pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.

A través de la reacción Ugi-Zhu se prepararon cinco series de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas, cada una incorporando un fluoróforo distinto. La primera serie incorpora un *meso*-fenil BODIPY, el cual es un rotor molecular fluorescente y puede actuar como un sensor de viscosidad. En la segunda serie se introdujo un *meso*-tienil BODIPY, el cual presentó una emisión dual al usar diferentes longitudes de onda de excitación; estas bandas de emisión se atribuyeron a la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona y al BODIPY, respectivamente. En la tercera serie se introdujo la 7-dietilaminocumarina a los productos, la cual presenta un efecto de transferencia intramolecular de carga (*push-pull*). El rendimiento cuántico de este fragmento es muy bajo debido al proceso de transferencia intramolecular de carga con torsión (TICT, por sus siglas en inglés). Cuando la cumarina se incorporó a los productos estos mostraron un aumento de entre 7 y 10 veces en el rendimiento cuántico, indicando que el proceso TICT no sucede en ellos. Los resultados de los cálculos computacionales indicaron que este fragmento es el único que contribuye hacia la emisión de estos compuestos. Para las series 4 y 5 se utilizaron dos fragmentos que llevan a cabo un proceso de transferencia intramolecular de protón en el estado excitado (ESIPT por sus siglas en inglés). Para los compuestos de la serie 4 no se encontró evidencia de que el proceso ESIPT ocurriera en ellos, sin embargo, en los compuestos de la serie 5 el proceso ESIPT sí se llevó a cabo. Esto se comprobó al observar dos bandas de emisión cuando se utilizan diferentes longitudes de onda de excitación, que corresponden a dos de las formas tautoméricas de la 3-hidroxi-flavona.

Adicionalmente, se incluye la parte del desarrollo experimental en donde se detalla la síntesis de todos los precursores y productos. También se incluyen los espectros de HRMS y RMN como evidencia de la obtención de los compuestos descritos, y los espectros de absorción y emisión en diferentes disolventes de los productos de MCRs.

2. Introducción

El estudio de compuestos fluorescentes es un tema de gran interés debido a que sus diversas aplicaciones tienen un enorme impacto tanto en la vida cotidiana como en la investigación científica. La presencia de estos compuestos se encuentra en aplicaciones que van desde aquellas que son de gran interés económico, como la fabricación de diodos orgánicos de emisión de luz (OLEDs) presentes en dispositivos de iluminación y pantallas, y la producción de distintos tipos de colorantes, hasta aquellas que son más especializadas como su utilización como sensores fluorescentes o medios de contraste celular, entre muchas otras.

Las estructuras de las moléculas fluorescentes son muy diversas, y también existen diferentes mecanismos de fluorescencia. Debido a esto, la investigación de metodologías para acceder a nuevos compuestos fluorescentes es también un área con múltiples oportunidades de estudio. En este contexto, el uso de reacciones de multicomponentes presenta varias ventajas respecto a las síntesis lineales, ya que permiten la introducción de una gran diversidad estructural a los compuestos a los que se desea acceder. En particular, la reacción de Ugi-Zhu es una herramienta sintética para preparar 5-aminoxazoles que posteriormente se transforman en pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas, compuestos con una importante actividad biológica, y que presentan una fluorescencia azul intensa.

En este trabajo de tesis se estudió la incorporación de fluoróforos de diferente naturaleza a las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas mediante la reacción Ugi-Zhu y se estudiaron de sus propiedades fotofísicas de cada producto, evaluando si los diferentes sustituyentes que se introdujeron tienen algún efecto sobre estas. El estudio de las propiedades fotofísicas se realizó mediante espectroscopía UV-Vis y de fluorescencia, y se determinaron los orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas relevantes mediante cálculos computacionales. Los nuevos compuestos fueron obtenidos por un proceso one-pot en un tiempo de reacción corto con rendimientos moderados. Con este estudio se pretende expandir el número de metodologías sintéticas disponibles para acceder a nuevos compuestos fluorescentes y obtener un mejor entendimiento sobre sus propiedades ópticas.

3. Antecedentes

3.1. Reacciones de multicomponentes

Las reacciones multicomponentes (MCRs por sus siglas en inglés) son procesos convergentes que consisten en la combinación de al menos tres componentes en el mismo reactor para generar un único producto que incorpora la mayoría de los átomos presentes en los reactivos, con excepción de productos de condensación como H₂O, HCl o MeOH. Estos componentes no reaccionan simultáneamente, sino que siguen una secuencia de pasos vía un proceso dominó hasta generar el producto.¹ Las MCRs se han vuelto una alternativa importante con respecto a las síntesis en varias etapas debido a su alta economía atómica, eficiencia, convergencia y a que el producto se obtiene en un sólo paso experimental, es decir, son procesos one-pot.

Las reacciones de multicomponentes han sido aplicadas en diversas áreas de la química. En particular, destaca su utilidad dentro de la química medicinal para la síntesis de compuestos con actividad biológica, así como su uso en la generación de quimiotecas de moléculas pequeñas, aprovechando su capacidad para generar diversidad y complejidad molecular rápidamente.² Otros campos de la química en los que las MCRs han sido ampliamente utilizadas son en la síntesis de compuestos con actividad óptica, por ejemplo, moléculas cromofóricas,³ en la síntesis de polímeros⁴ y en ciencia de materiales.⁵

I. Ugi planteó que existen tres tipos diferentes de MCRs.⁶ Las MCRs de Tipo I consisten en equilibrios en cada una de las subreacciones que participan, incluyendo al último paso para formar el producto. En las MCRs de Tipo II, los reactivos de partida y los intermediarios que se forman están en equilibrio, pero el producto final se forma tras un último paso irreversible. En las MCRs de Tipo III, todos los pasos para formar al producto final son irreversibles (**Tabla 1**).

Tabla 1. Tipos de reacciones de multicomponentes.

Tipo de MCR	Esquema general de reacción
I	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons \dots O \rightleftharpoons P$
II	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons D \dots O \rightarrow P$
III	$A \rightarrow B + C \rightarrow D \rightarrow \dots O \rightarrow P$

Desde el punto de vista de los reactivos que se utilizan, las MCRs se clasifican en dos conjuntos principales: i) reacciones de multicomponentes basadas en el uso de isonitrilos (I-MCRs) y ii) reacciones de multicomponentes no basadas en el uso de isonitrilos (NI-MCRs). Este último grupo es más numeroso que el primero, sin embargo, se considera que las I-MCRs son más versátiles y diversas que las NI-MCRs gracias a la reactividad dual que poseen los isonitrilos, ya que, dependiendo de sus sustituyentes y los sustratos, pueden actuar como electrófilos o nucleófilos debido al átomo de carbono carbénico que

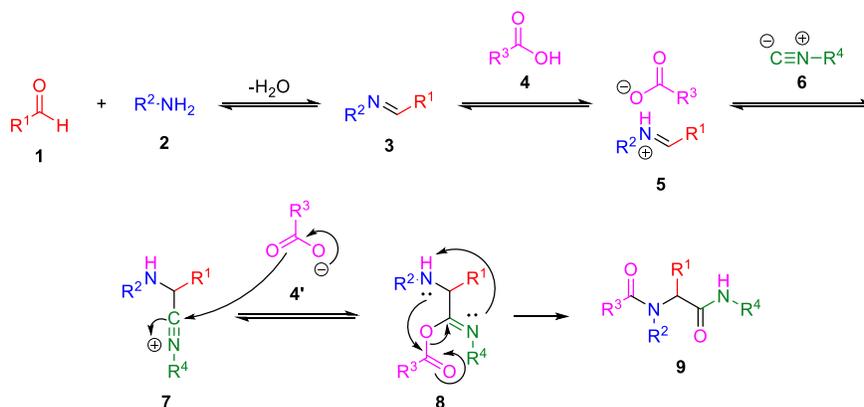
contienen.⁷ Los ejemplos más representativos de las I-MCRs son la reacción de tres componentes de Passerini⁸ y la reacción de cuatro componentes de Ugi.

De acuerdo con la clasificación mostrada en la **tabla 1**, todas las I-MCRs son del Tipo II ya que el último paso, que consiste en una α -adición al carbono del isonitrilo, es irreversible.⁶ Esto vuelve ventajoso su uso ya que el equilibrio total está desplazado hacia los productos.

Las MCRs son particularmente útiles para la generación rápida de quimiotecas de compuestos, sin embargo, uno de los principales problemas que se han encontrado es la limitada diversidad de estructuras a la que se pueden acceder. Para solucionar esto se han planteado diferentes estrategias, una de la cuales ha sido muy exitosa es acoplarlas a ciclaciones post-MCR. Otra estrategia más directa es el diseño racional de nuevas MCRs aplicando los cuatro principios establecidos por Orru:⁹ reemplazo de uno de los reactivos, secuencias de reacciones modulares, MCRs divergentes por el cambio de condiciones de reacción y la combinación de varias MCRs.

3.1.1. Reacción de Ugi-Zhu

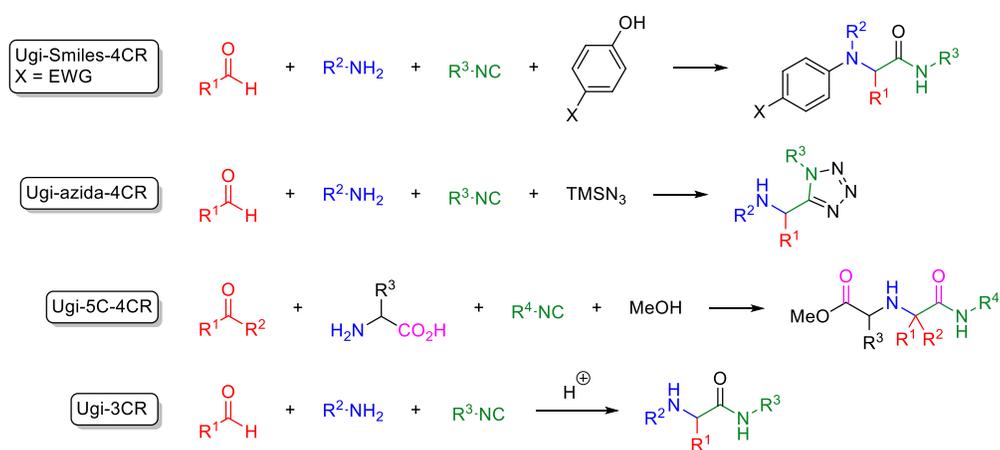
La reacción de Ugi de cuatro componentes (U-4CR) fue reportada en 1959, consiste en la reacción entre una amina, un componente carbonílico (aldehído o cetona), un ácido carboxílico y un isonitrilo. El paso inicial genera una imina **3** a partir de la condensación entre la amina **2** y el componente carbonílico **1**, que es protonada por el ácido carboxílico **4** para formar un ion iminio **5**. El isonitrilo **6** se adiciona al ion iminio produciendo un ion nitrilio **7** muy reactivo. Este intermediario es atacado por el carboxilato **4'** y lleva a cabo un rearreglo de Mumm para generar una α -amidoamida **9** (**Esquema 1**).



Esquema 1. Mecanismo de la reacción de Ugi de cuatro componentes.

El ion nitrilio es un intermediario muy importante en la reacción de Ugi, ya que el producto que se forme depende del nucleófilo que lo “atrapa”, y de acuerdo con esto es que se han desarrollado numerosas variantes de esta reacción, las cuales han contribuido a ampliar el alcance tanto de los productos como de

los sustratos. Algunas de las variantes más representativas son la reacción de Ugi-Smiles,¹⁰ en la que el ácido carboxílico es reemplazado por un fenol electrodeficiente, lo que ocasiona que el rearrreglo de Mumm sea sustituido por un rearrreglo de Smiles generando una *N*-aril carboxamida. La reacción de Ugi-azida,¹¹ en la que una fuente de ion azida reemplaza al ácido carboxílico, y el producto incorpora un tetrazol 1,5-disustituido. La reacción de Ugi de cinco centros y cuatro componentes (Ugi-5C-4CR),¹² en la que se utiliza un aminoácido como reactivo bifuncional y un nucleófilo produciendo un derivado de ácido 1,1'-iminodicarboxílico, y la variante de tres componentes (Ugi-3CR),^{13,14} en la que se prescinde del ácido carboxílico pero es catalizada por un ácido inorgánico, y, en este caso, el agua autogenerada en el primer paso de la reacción es la especie que se adiciona al ion nitrilio para generar una α -amino amida (**Esquema 2**).

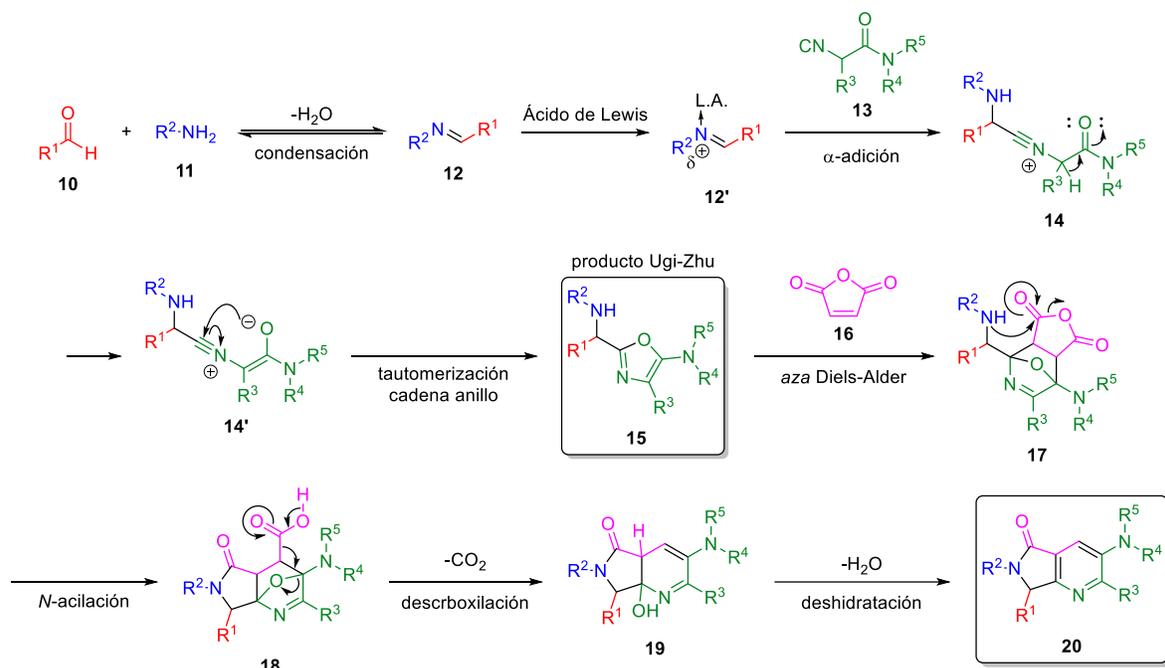


Esquema 2. Algunas variantes de la reacción de Ugi.

Particularmente, la versión de tres componentes es una reacción que también ha sido utilizada ampliamente y que a su vez cuenta con sus propias variantes para sintetizar diversos tipos de compuestos. Una de estas variantes es la que utiliza aminas, aldehídos y α -isocianoacetamidas para generar un 5-aminoxazol 2,4-disustituido. Esta variante fue reportada por J. Zhu y colaboradores en 2001,¹⁵ y ha sido utilizada por diferentes grupos de investigación para sintetizar productos con características diversas, principalmente orientadas a la química medicinal.¹⁶⁻¹⁸ En el grupo de investigación del Dr. Eduardo González Zamora a esta variante se le nombró como la reacción de Ugi-Zhu.¹³

El aspecto fundamental de esta variante es la generación de un oxazol como producto, el cual puede actuar como un dieno en reacciones *aza*-Diels-Alder y generar poliheterociclos mediante reacciones en cascada al reaccionar con un dienófilo adecuado. A continuación, se muestra el mecanismo de reacción de esta transformación: la condensación entre el aldehído **10** y la amina **11** genera la imina **12**, que es activada por un ácido de Lewis para ser atacada por el isonitrilo **13**, produciendo el ion nitrilio **14**; este intermediario

lleva a cabo un ataque nucleofílico intramolecular con el oxígeno de la amida para producir el oxazol **15** mediante una ciclación de tipo 5-*endo-dig* (**Esquema 3**).



Esquema 3. Mecanismo de la reacción Ugi-Zhu 3-CR para formar el 5-amino oxazol **6** acoplada a una secuencia en cascada para la formación de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona **11**.

Como se mencionó anteriormente, el oxazol generado por esta reacción es un dieno, y, por lo tanto, sirve como plataforma para generar compuestos poliheterocíclicos al reaccionar con un dienófilo adecuado. En el **esquema 3** se muestra el caso particular en el que reacciona con anhídrido maleico (**16**) y se genera el aducto *oxa*-puenteado **17** mediante una reacción *aza*-Diels-Alder. Este intermediario lleva a cabo una serie de reacciones en cascada comenzando con una *N*-acilación seguida de una descarboxilación y finalmente una deshidratación para reestablecer la aromaticidad del anillo, y así generar la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona objetivo **20**.¹³

El núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona es un análogo cíclico de la nicotinamida y un aza-análogo de la isoindolin-1-ona (**Figura 1**), lo que lo vuelve farmacológicamente relevante ya que la nicotinamida es una de las formas de la vitamina B3 y forma parte de las coenzimas NAD⁺ y NADP⁺, las cuales desempeñan funciones de oxido-reducción esenciales para el metabolismo.¹⁹ Recientemente se ha estudiado su actividad como agente anticancerígeno^{20,21} y anti SARS-CoV-2²² con resultados favorables, sin embargo, el estudio de sus propiedades fotofísicas no se encuentra reportado en la literatura.

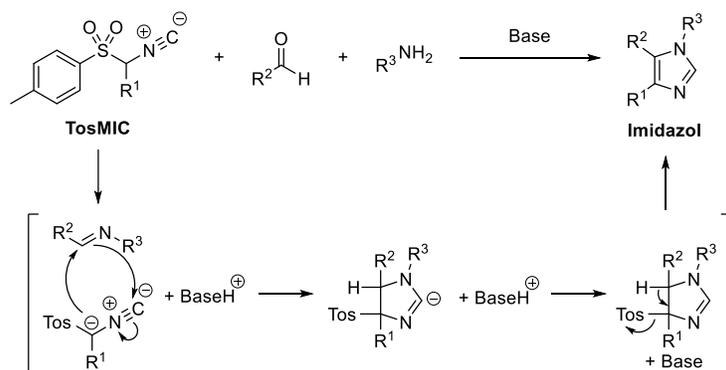


Figura 1. Estructuras de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, isoindolin-1-ona y nicotinamida.

3.1.2. α -Isocianoacetamidas

El isonitrilo es el componente fundamental de la reacción de Ugi y cualquiera de sus variantes ya que a partir de este compuesto se forma el ion nitrilo, el cual es un intermediario clave en la secuencia de reacción. En la reacción de Ugi-Zhu su estructura es de particular importancia ya que, como se mencionó en la sección anterior, permite la formación de un 5-aminoxazol, como se muestra en el **esquema 3**. Este isonitrilo es una α -isocianoacetamida, y para lograr la formación del 5-aminoxazol, su estructura fue establecida mediante un diseño racional para modular su reactividad.

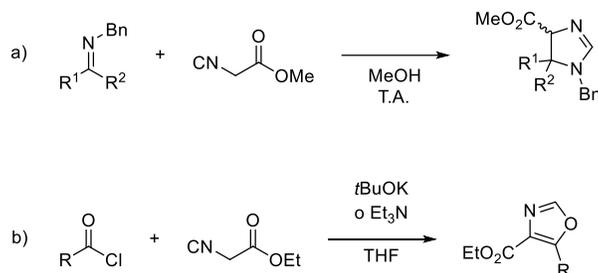
En primera instancia, los isonitrilos son grupos fuertemente electroattractores debido al triple enlace entre los átomos de carbono y nitrógeno, lo que provoca que la posición α a este grupo se vuelva ácida. Si esta posición α está compartida con otro grupo electroattractor, por ejemplo, un carbonilo, como en el caso de un éster o un ácido carboxílico, la acidez de esta posición aumenta considerablemente y puede ser desprotonada con facilidad, generando un segundo centro nucleofílico. De hecho, la alta acidez de la posición α de algunos isonitrilos y su posterior desprotonación es el fundamento de una importante subclase de reacciones de multicomponentes, por ejemplo, la síntesis de imidazoles de van Leusen, que utiliza el toluensulfonilmetil isonitrilo (TosMIC, **Esquema 4**). Después de la formación de la imina, la posición α del TosMIC es desprotonada por la base y lleva a cabo una cicloadición [3+2] para generar una imidazolina. El grupo tosilo actúa como un grupo saliente y forma el imidazol como producto final.⁷



Esquema 4. Mecanismo de reacción de la síntesis de imidazoles de van Leusen.

La acidez del carbono α de los isocianoacetatos fue aprovechada por Schöllkopf, quien sintetizó imidazolinas a partir de la reacción de isocianoacetato de metilo e iminas. Esta reacción se ve favorecida al

utilizar complejos de Cu, Ag, Au, Pd, Ni y Rh cuando se realiza en ausencia de una base.²³ El mecanismo de reacción procede de igual forma que el de la reacción de van Leusen pero como en este caso el isonitrilo no tiene un sustituyente que pueda actuar como grupo saliente, la reacción se detiene al formar la imidazolina (**Esquema 5a**). La reacción de isocianoacetatos con cloruros de ácido para generar oxazoles se conoce como la síntesis de oxazoles de Schöllkopf.²⁴ El mecanismo de reacción de esta transformación no ha sido muy estudiado, sin embargo, se plantea que procede mediante el ataque nucleofílico del anión α del isocianoacetato sobre el cloruro de ácido, seguido por una ciclación para generar el oxazol (**Esquema 5b**).



Esquema 5. a) Síntesis de imidazolinas utilizando isocianoacetatos. b) Síntesis de oxazoles de Schöllkopf.

Las α -isocianoacetamidas utilizadas en la reacción de Ugi-Zhu se sintetizan a partir de aminoácidos, en particular a partir de fenilalanina racémica. Para disminuir la acidez del carbono α de estos compuestos, J. Zhu introdujo una amida terciaria en lugar de esterificar el ácido carboxílico. Estas modificaciones se realizaron considerando lo siguiente: el $pK_{a(\alpha\text{CH})}$ de una amida es de 2 a 4 unidades mayor que el de un éster, lo que vuelve menos ácido al hidrógeno α y, por lo tanto, más difícil de abstraer, evitando la formación del segundo centro nucleofílico. La amida es menos electroattractora que un éster, lo que vuelve al carbono del isonitrilo moderadamente más nucleofílico. Y, por último, el oxígeno de la amida tiene una mayor basicidad de Lewis que el de un éster, lo cual debería favorecer la ciclación para formar el oxazol. Esto impulsa la reacción ya que la formación del oxazol está altamente favorecida.¹⁵ La síntesis de este isonitrilo está detallada en la sección 6.1.

3.2. Absorción de luz y fluorescencia

La fotoluminiscencia es la emisión de luz desde el estado excitado de cualquier sustancia tras la absorción de fotones, y, dependiendo de la naturaleza del estado excitado, se divide principalmente en dos categorías: fluorescencia y fosforescencia. Después de la absorción de luz las moléculas son excitadas a niveles electrónicos de mayor energía, en los cuales la posición del núcleo no cambia, de acuerdo con el principio de Franck-Condon, que establece que las transiciones electrónicas son muy rápidas en comparación con el movimiento del núcleo. Cuando una molécula se encuentra en el estado excitado hay dos opciones posibles para su relajación al estado fundamental: decaimiento radiativo y decaimiento no radiativo.²⁵

El decaimiento no radiativo incluye a todos los procesos de relajación que no están involucrados con la emisión de luz, por ejemplo, conversión interna, transferencia intramolecular de carga, cambios conformacionales, y también interacciones intermoleculares como transferencia de electrones, transferencia de protón, y formación de excímeros y exipletes. Las rutas de relajación radiativas incluyen a la fluorescencia y, después de un cruce intersistema, fosforescencia y fluorescencia retardada. Cuando uno de dos electrones con espín opuesto se promueve a un orbital molecular de mayor energía su espín no cambia, y como la multiplicidad tanto del estado fundamental como del estado excitado es 1, ambos se llaman estados singlete (el estado fundamental se denota con S_0 y para los estados excitados se utiliza S_1, S_2, \dots etc.). A la transición correspondiente se le llama transición singlete-singlete. Las moléculas en el estado excitado se relajan rápidamente al nivel vibracional más bajo del primer estado excitado, y es desde este estado que ocurre la emisión, de acuerdo con la regla de Kasha. En el caso de la fluorescencia, la emisión de luz ocurre desde un estado excitado singlete, en el cual el electrón en el orbital excitado está apareado por espín opuesto con el electrón en el estado fundamental. Por consecuencia, el regreso al estado fundamental está permitido por espín y ocurre rápidamente mediante la emisión de un fotón (**Figura 2**).²⁶ Una característica típica de la mayoría de los fluoróforos orgánicos es que sus espectros de absorción y emisión son simétricos, y en ocasiones son imágenes especulares uno del otro. Esto se debe a que el principio de Franck-Condon aplica tanto para la absorción como la emisión, y a la regla de Kasha.

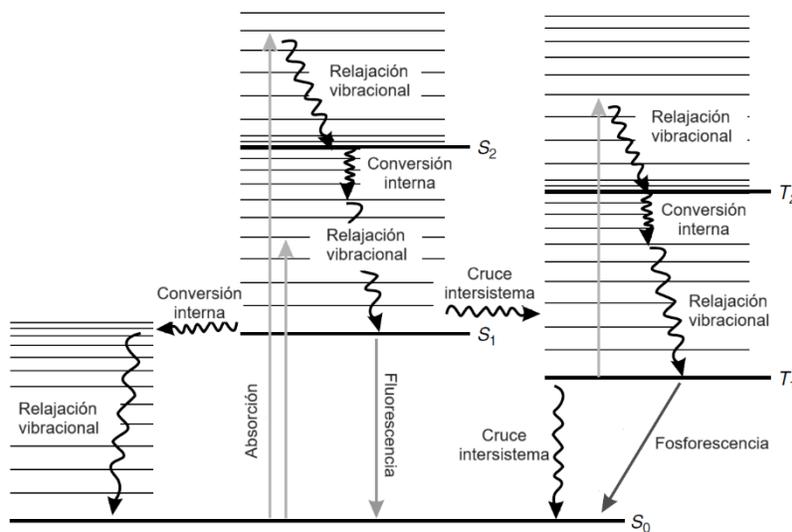


Figura 2. Diagrama de Jablonski de los diferentes niveles electrónicos de moléculas orgánicas comunes y las posibles transiciones (Adaptado de ²³).

La absorción de luz por una molécula en disolución esta descrita por la ley de Lambert y Beer:

$$A = \log \frac{I_0}{I} = \epsilon cl \quad \text{Eq. 1}$$

Donde A es la absorbancia de luz, I_0 es la intensidad de la luz incidente, I es la intensidad de la luz que sale de la muestra, ϵ es el coeficiente de absorción molar ($M^{-1} \text{ cm}^{-1}$), c es la concentración (M), y l es la longitud de la trayectoria de la luz (cm). La ley de Lambert y Beer muestra que la absorbancia depende linealmente de la concentración de la muestra y de la longitud de la trayectoria, con ϵ como constante de proporcionalidad.²⁷ Sin embargo, a concentraciones elevadas esta relación deja de ser lineal.

ϵ expresa la capacidad de una molécula de absorber luz de determinada longitud de onda (λ) en un disolvente en particular, y un valor alto de ϵ indica que una transición es probable. La fuerza de una transición está gobernada por reglas de selección que determinan si una transición es permitida o no permitida. En la teoría clásica de absorción de luz, la materia se considera como un arreglo de cargas que pueden ponerse en movimiento formando dipolos eléctricos por efecto del campo magnético oscilante de la luz. Estos dipolos tienen frecuencias ν_i que dependen del material absorbente. La absorción ocurre cuando la frecuencia de la radiación es cercana a la frecuencia del oscilador, y la intensidad de la radiación disminuye al pasar a través de la sustancia. La intensidad de esta interacción se conoce como fuerza del oscilador, f , y sirve para caracterizar el número de electrones por molécula que oscilan con la frecuencia característica ν_i . Por lo tanto, la fuerza de una transición generalmente se describe en términos de f .²⁵ La fuerza del oscilador de una transición es un número adimensional que sirve para comparar diferentes transiciones, por ejemplo, para transiciones moleculares fuertes, los valores de f son cercanos a 1 o incluso superiores en algunos casos. Para transiciones débiles, los valores de f pueden ser varios órdenes de magnitud menores que 1.²⁷

Experimentalmente la fuerza del oscilador se determina mediante el área bajo la banda de absorción graficada con la frecuencia:

$$f = \frac{2303 mc}{\pi N_A e^2 n} \int \epsilon(\nu) d\nu \quad \text{Eq. 2}$$

Donde m es la masa de un electrón, c es la velocidad de la luz, N_A es el número de Avogadro, e es la carga del electrón, n es el índice de refracción del medio y ϵ es el coeficiente de absorción molar.

3.3. Fluoróforos

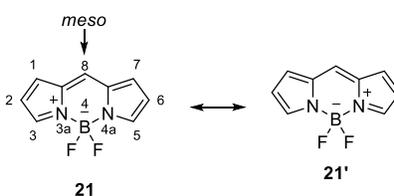
Un fluoróforo es el conjunto de propiedades estereoelectrónicas que posee una molécula, o parte de una molécula, que explican su capacidad de absorber energía a una longitud de onda específica, para después reemitirla a otra longitud de onda. Los fluoróforos orgánicos se caracterizan por tener una fuerte banda de absorción y emisión en la región visible del espectro electromagnético. La mayor banda de absorción de un fluoróforo se atribuye a la transición del estado electrónico fundamental S_0 al primer estado excitado singlete S_1 . El proceso inverso de $S_1 \rightarrow S_0$ es responsable de la emisión espontánea de luz conocida como fluorescencia.²⁵

A continuación, se detallan las características de los fluoróforos seleccionados para ser incorporados a las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas mediante la reacción de Ugi-Zhu.

3.3.1. BODIPY

El 4,4-difluoro-4-bora-3*a*,4*a*-diazas-*s*-indaceno, también conocido como difluoroboro dipirrometeno o BODIPY, es un compuesto que ha sido ampliamente estudiado por sus propiedades fotofísicas. Por ejemplo, se caracteriza por presentar coeficientes de absorptividad molar (ϵ) y rendimientos cuánticos de fluorescencia (Φ) relativamente altos, bandas de emisión angostas con picos de gran intensidad, buena solubilidad en los disolventes orgánicos más comunes y bandas de absorción y emisión en la región visible (≥ 500 nm). Aunado a esto es químicamente resistente, pero puede ser modificado por reacciones de sustitución electrofílica aromática.

Este compuesto está constituido por dos unidades de pirrol cuyos átomos de nitrógeno se coordinan con el átomo de boro de BF_2 , y están conectados en la posición 2 del pirrol a través de un átomo de carbono (comúnmente llamada posición *meso*, **Esquema 6**). El átomo de boro no contribuye con densidad electrónica al sistema π deslocalizado pero su función es importante ya que provee rigidez disminuyendo la flexibilidad del sistema.²⁸⁻³⁰

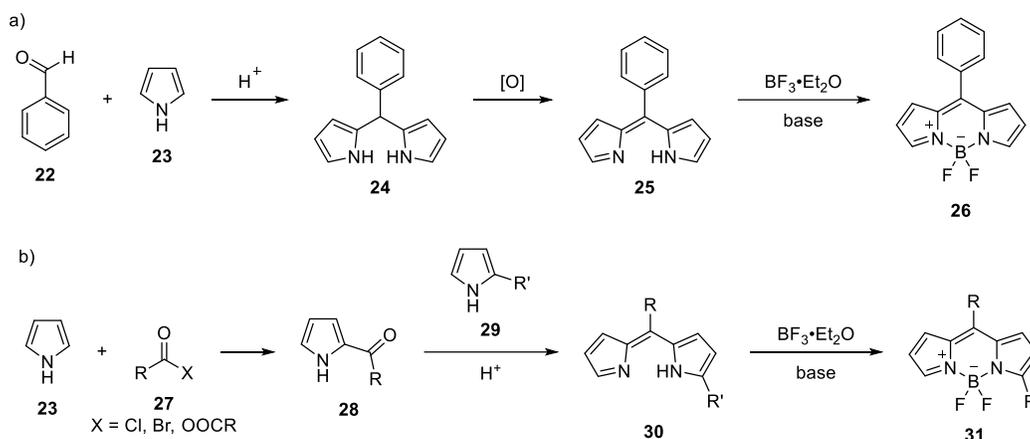


Esquema 6. Representación de la estructura de BODIPY con numeración y su forma resonante.

La principal ruta sintética para acceder a estos compuestos consiste en la condensación catalizada por ácido entre aldehídos aromáticos **22** y un exceso de pirrol **23** para generar un dipirrometano **24** (**Esquema 7a**). Este intermediario es inestable y generalmente no es posible aislarlo, por lo que es oxidado *in situ* por un agente oxidante adecuado (regularmente se utiliza DDQ o *p*-cloranil) al dipirrometeno correspondiente **25**. Este último intermediario se hace reaccionar con trifloruro de boro dietiliterato para formar el complejo de BODIPY **26**.

Otra ruta de síntesis consiste en la condensación de pirrol **23** con un derivado de ácido carboxílico **27**, por ejemplo, un cloruro de ácido o un anhídrido, para generar un acilpirrol **28**. Este intermediario se condensa con una segunda molécula de pirrol **29** para generar el dipirrometeno correspondiente **30**, que se acompleja con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ para generar el BODIPY **31** (**Esquema 7b**). Una ventaja de este método es que la segunda molécula de pirrol puede ser distinta de la primera, generando un producto asimétrico.³⁰ Hay pocos ejemplos

reportados en donde el aldehído utilizado no es aromático porque en estos casos el paso oxidativo tiende a fallar.



Esquema 7. Esquema general de la síntesis de BODIPY a partir de a) aldehídos aromáticos y pirrol, y b) derivados de ácidos carboxílicos y pirrol.

Un aspecto interesante de los *meso*-fenil BODIPY es la libre rotación del enlace sencillo que une al BODIPY con el anillo de fenilo. Esta característica ha hecho que estos compuestos puedan ser utilizados como rotores moleculares fluorescentes como sensores de viscosidad y temperatura. En un medio de baja viscosidad la rotación es prácticamente libre, y, por lo tanto, se favorecen las rutas de relajación no radiativas (disipación térmica) resultando en una menor intensidad de fluorescencia. Sin embargo, cuando la rotación está impedida, como en un medio de alta viscosidad, la intensidad de fluorescencia es alta porque la pérdida de energía de los estados excitados por rutas de relajación no radiativas está desfavorecida.³¹ Otra forma de reducir la rotación de este grupo es mediante la introducción de sustituyentes en las posiciones 1 y 7, lo que ocasiona un aumento del rendimiento cuántico de fluorescencia; esto se logra generalmente usando pirroles 2,4-disustituídos.

3.3.2. Cumarina

Las cumarinas son compuestos heterocíclicos constituidos por un anillo de benceno fusionado con una α -pirona, con el grupo carbonilo en posición 2. También conocidas como 2*H*-cromen-2-onas, estos compuestos forman parte de un gran número de productos naturales con actividad biológica diversa, y se encuentran distribuidos de forma natural en numerosas especies de plantas.

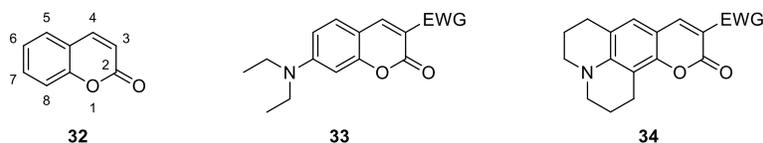


Figura 3. Numeración de la estructura de cumarina y cumarinas 7-sustituidas más utilizadas.

Si bien el núcleo de cumarina **32** mostrado en la **figura 3** no presenta fluorescencia por sí mismo, la introducción de grupos electrodonadores en la posición 7 y grupos electroattractores en la posición 3 o 4, cambia dramáticamente las propiedades fotofísicas de este compuesto.³² Esto se debe a la aparición de un efecto de transferencia intramolecular de carga, también conocido como *push-pull*. Este efecto se da en moléculas orgánicas que tienen un grupo donador de electrones (D) y un grupo aceptor de electrones (A) separados por un sistema π conjugado, que ocasiona la aparición de un nuevo orbital molecular de baja energía. Los electrones de este orbital molecular pueden ser excitados fácilmente por luz visible y por lo tanto las moléculas que tienen esta característica generalmente son coloridas y presentan absorción en la región visible del espectro electromagnético.³³

Las cumarinas se han utilizado principalmente como colorantes láser y como quimiosensores de pH, aniones como CN^- y F^- , y un gran número de cationes como Al^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Hg^{2+} , Na^+/K^+ , Fe^{3+} , Pd^+ , entre otros. En la **figura 4** se muestran algunas estructuras de cumarinas que se han utilizado como sensores Cu^{2+} . Por ejemplo, la cumarina **35** muestra una fluorescencia intensa, pero esta se apaga casi por completo tras la adición de Cu^{2+} ya que se forma el complejo **35-Cu²⁺**.³²

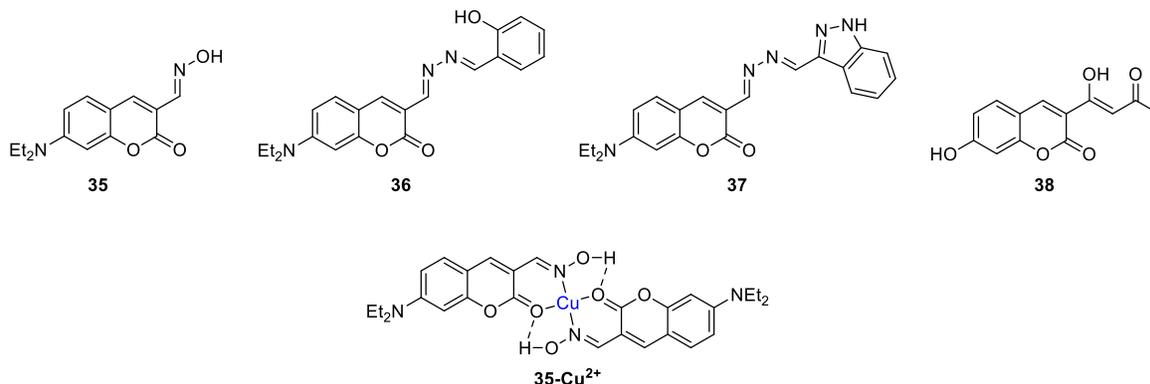
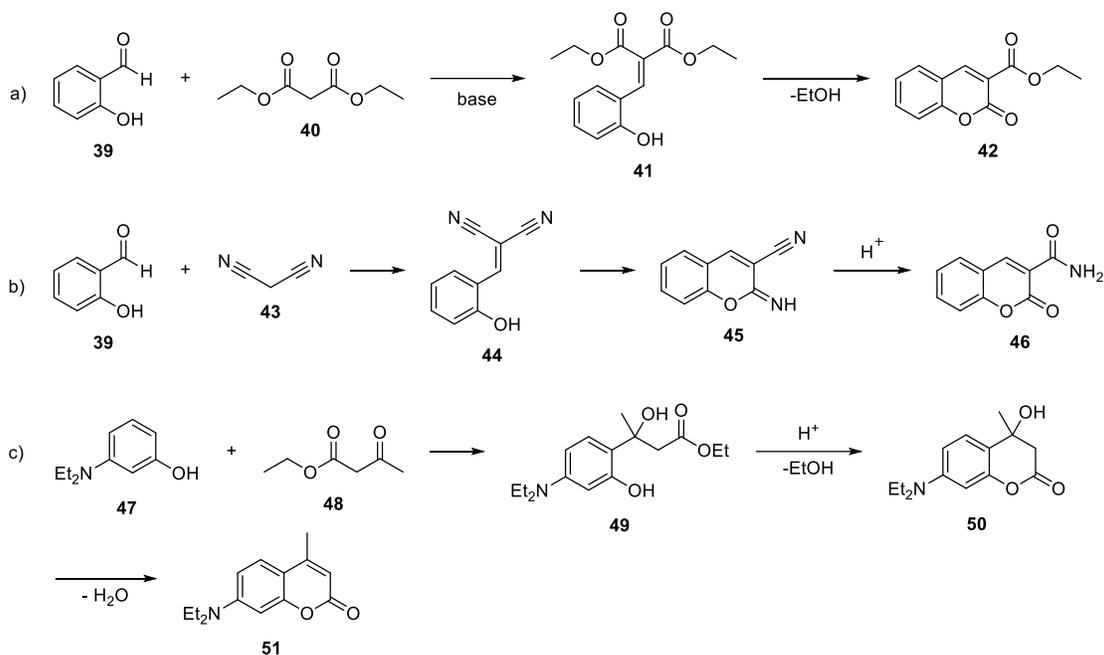


Figura 4. Ejemplos de cumarinas utilizadas para la detección de Cu^{2+} .

El principal método de síntesis de las cumarinas es mediante una condensación de tipo Knoevenagel entre salicilaldehídos **39** y un compuesto con un metileno activado, generalmente derivados de ácido malónico **40**, seguido de una transesterificación intramolecular (**Esquema 8a y b**). La condensación de Pechmann también es un método muy utilizado y consiste en la condensación de fenoles o fenoles activados (resorcinol, 3-dialquilamino fenol, **47**) y un ácido carboxílico (o un β -cetoéster, **48**) para producir una

cumarina **51** (**Esquema 8c**). El primer paso es una sustitución electrofílica aromática, seguido de una transesterificación y finalmente una deshidratación.³⁴



Esquema 8. Métodos para acceder a cumarinas con diferentes patrones de sustitución.

3.3.3. 3-Hidroxiflavona (3-HF)

La 3-hidroxiflavona (3-HF) o flavonol es un compuesto que pertenece a la clase de los flavonoides, los cuales son una clase de compuestos naturales que presentan una amplia actividad biológica, por ejemplo, antiinflamatoria, antibacteriana, anticáncer, antiviral y antioxidante. Los flavonoides se encuentran abundantemente en varias partes de las plantas, así como en comidas y bebidas de origen vegetal. Estos compuestos están constituidos por un anillo de benceno fusionado con una γ -pirona, que a su vez está unida por un enlace sencillo en la posición 2 a otro anillo de benceno (**Figura 5**).³⁵

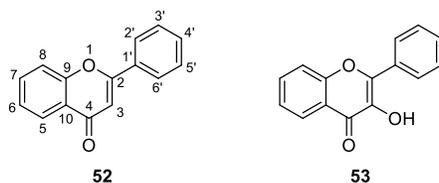


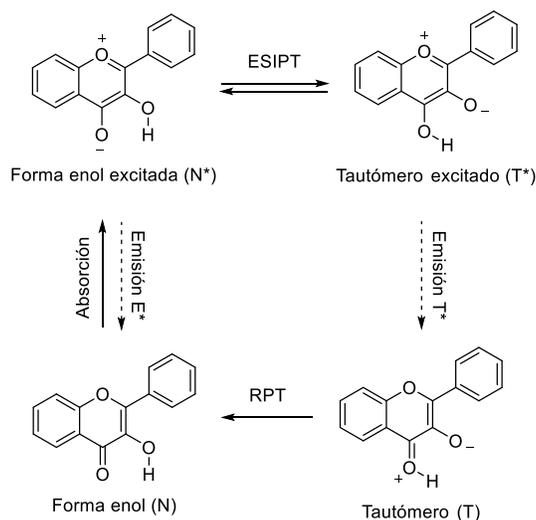
Figura 5. Numeración de la estructura general de los flavonoides y de la 3-HF.

Los flavonoles tienen un grupo hidroxilo en la posición 3 y, debido a la proximidad de este grupo al carbonilo, presentan un efecto de transferencia intramolecular de protón en el estado excitado o ESIPT, por sus siglas en inglés. El proceso ESIPT es un mecanismo de fluorescencia que ocurre en ciertas moléculas

que cumplen con el requisito de tener un enlace de hidrógeno intramolecular entre un grupo donador de protones (-OH y -NH₂) y un grupo aceptor de protones (=N⁻ y -C=O) que se encuentran muy próximos (<2 Å) entre sí dentro de una molécula.³⁶

Este proceso fotoquímico consiste en un ciclo de cuatro niveles que involucra los estados fundamentales y excitados de dos tautómeros diferentes de un fluoróforo: En el estado fundamental este tipo de moléculas adoptan una configuración de enol (N), estabilizada por el enlace de hidrógeno intramolecular. La fotoexcitación provoca la población del estado excitado de la forma enol (N*), lo que ocasiona una redistribución de la densidad electrónica en la molécula que resulta en una mayor acidez del grupo donador de protones y una mayor basicidad del grupo aceptor de protones. La forma N* se tautomeriza de forma ultrarrápida ($t < 10^{-12}$ s) a la forma tautomérica excitada (T*) mediante el proceso ESIPT, la cual regresa a su estado fundamental (T) mediante un decaimiento radiativo (emisión de luz). Finalmente, la forma T regresa a la forma E mediante una transferencia inversa de protón, completando el ciclo fotoquímico.³⁷⁻³⁹ La mayoría de los fluoróforos que realizan el proceso ESIPT presentan una emisión dual: Una emisión a longitudes de onda corta debido a la forma N*, y otra a longitudes de onda mayores debido a la forma T*.

La emisión de N* y T* presenta bandas bien definidas, cuyas posiciones e intensidades proveen información sobre su microambiente. La banda T* se observa predominantemente en disolventes no polares, y presenta un desplazamiento de Stokes grande, mientras que la banda N* se observa en disolventes polares con un desplazamiento de Stokes normal. Este proceso está esquematizado en el **esquema 9** para un flavonol.⁴⁰

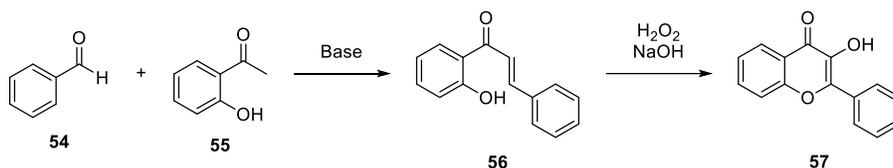


Esquema 9. Proceso ESIPT para un flavonol.

La emisión por ESIPT es altamente sensible a su entorno local. Por ejemplo, la presencia de disolventes polares próticos puede resultar en la inhibición de este proceso ya que se impide la conversión al tautómero

T, y por lo tanto no se observa su emisión.³⁹ Por otra parte, las propiedades de estos fluoróforos dependen de otros factores como el pH, los sustituyentes en las unidades donadoras y aceptoras, y, si son rotámeros o no. Debido a esta sensibilidad al entorno, la fluorescencia de los fluoróforos ESIPT puede ser modulada cambiando estos parámetros estructurales.³⁸

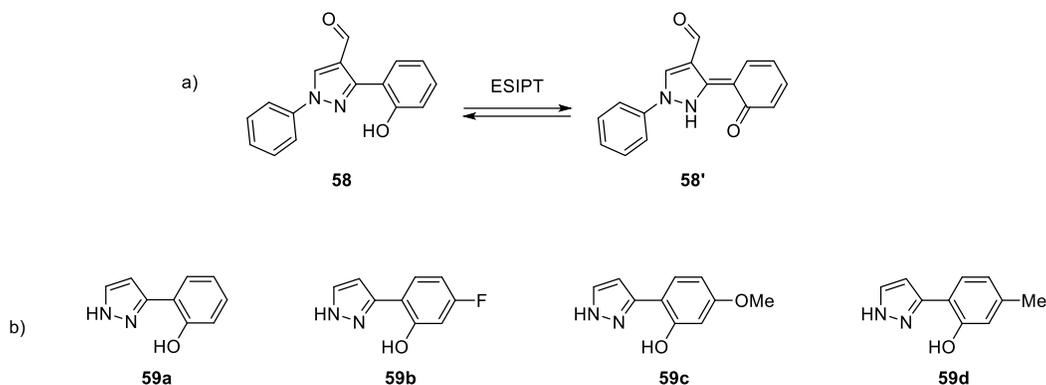
El método de síntesis más utilizado para acceder a flavonoles es mediante la reacción de Algar-Flynn-Oyamada,⁴¹ que consiste en la ciclación oxidativa de una chalcona (**56**) utilizando peróxido de hidrógeno para formar un flavonol (**57**). La chalcona se prepara mediante la condensación aldólica entre un aldehído aromático **54** y una 2'-hidroxiacetofenona (**55**) adecuadamente sustituida (**Esquema 10**).



Esquema 10. Síntesis de flavonoles mediante la reacción de AFO.

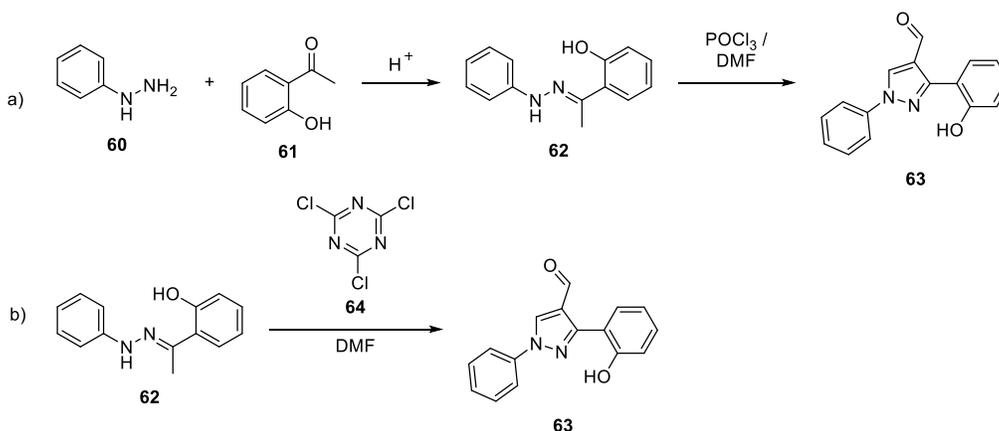
3.3.4. 2-(1-Fenil-1*H*-pirazol-3-il)fenol

Este compuesto (**58**) se seleccionó porque también exhibe el proceso ESIPT, sin embargo, al hacer una revisión de la literatura no se encontraron reportes de sus propiedades fotofísicas; por el contrario, la mayoría de los artículos que lo mencionan es acerca de la evaluación de su actividad biológica (actividad antimicrobiana, antiinflamatoria, antidiabética, citotóxica, etc.). El único reporte que se encontró sobre propiedades fotofísicas es de una molécula parecida (**59a-d**), pero sin sustitución en el átomo de N1. El compuesto **59a** mostró un máximo de absorción en la región UV en 294 nm, y un máximo de emisión en 323 nm, sin embargo, no se observó la emisión dual característica de los compuestos que presentan el proceso ESIPT, indicando que la forma predominante es el enol. La introducción de sustituyentes en el anillo cambió este comportamiento, con el compuesto **59b** mostrando dos bandas de emisión bien diferenciadas. Estos compuestos mostraron un rendimiento cuántico de fluorescencia bajo (<0.01) en solución, pero en estado sólido este parámetro se encontró cercano a 0.5 (**Esquema 11**).⁴²



Esquema 11. a) Compuesto objetivo. b) Ejemplos encontrados en la literatura.

La síntesis del compuesto **63** se realiza en dos pasos: primero una condensación entre fenilhidrazina **60** y 2'-hidroxiacetofenona **61** para obtener la hidrazona **62** correspondiente, a la cual se le realiza una formilación de Vilsmeier Haack para generar el anillo de pirazol y también formilarlo **63** (**Esquema 12a**).⁴³⁻⁴⁵ Otra posibilidad es utilizar tricloro triazina (**64**) en lugar de POCl_3 bajo condiciones suaves de reacción (**Esquema 12b**).⁴⁶

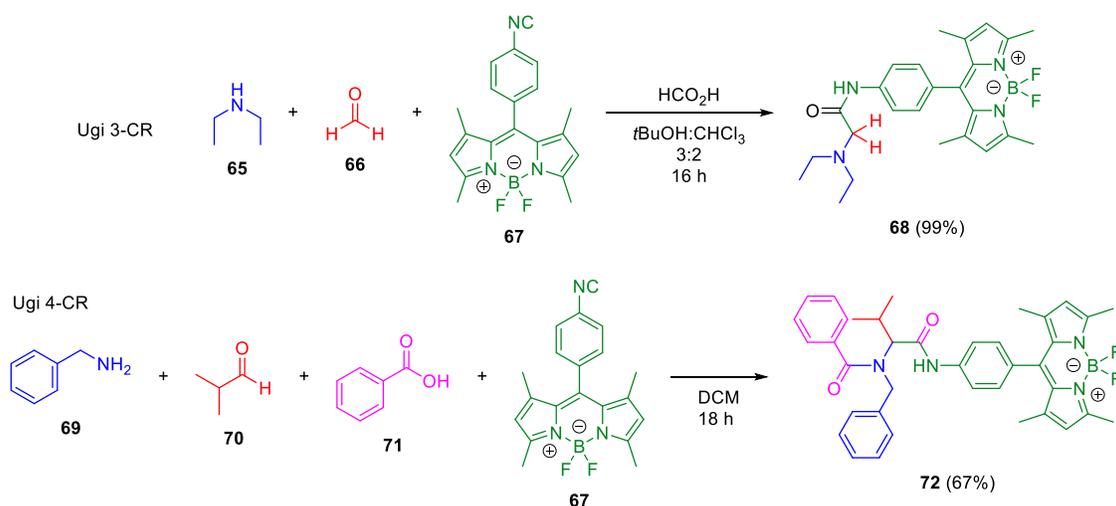


Esquema 12. Síntesis de 3-aryl-4-formil pirazoles.

3.4. Incorporación de fluoróforos mediante MCRs.

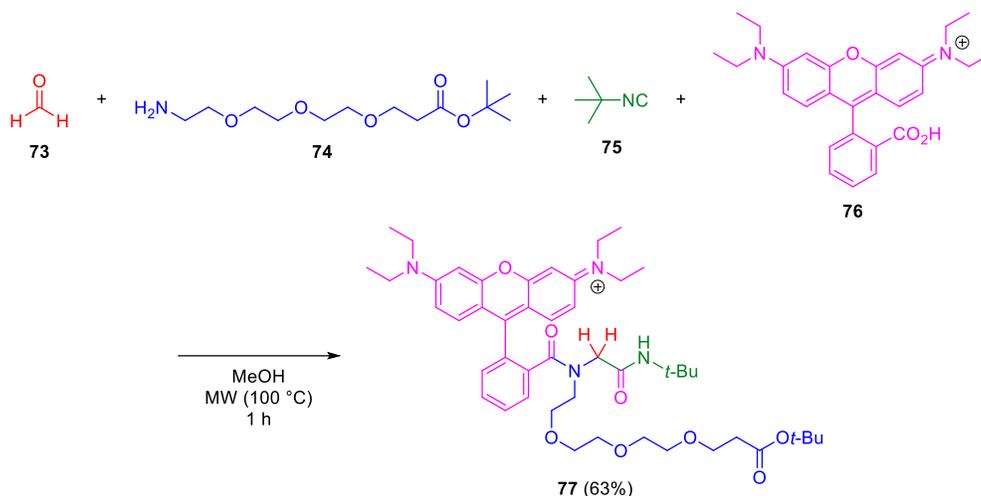
Las MCRs pueden ser utilizadas para generar compuestos fluorescentes mediante el uso de dos enfoques: la introducción de un fluoróforo por medio de uno de los componentes o la generación de un fluoróforo como producto de la MCR.⁴⁷ En este sentido, en este proyecto se plantea una combinación de ambos enfoques ya que se utilizan componentes funcionalizados con fluoróforos y la reacción de Ugi-Zhu acoplada a un proceso en cascada genera un compuesto fluorescente funcionalizado. A continuación, se muestran ejemplos del primer enfoque.

El grupo de R. Lavilla reportó en 2013 la síntesis de cinco moléculas conteniendo el grupo BODIPY mediante cinco I-MCRs diferentes al incorporar un isonitrilo funcionalizado con dicho grupo. Todos los compuestos se obtuvieron con buenos rendimientos (67-99%) excepto el correspondiente a la Ugi 4C-3CR (30%). Para la Ugi 3-CR se utilizó dietilamina (**65**), formaldehído (**66**) y el isonitrilo **67**, obteniendo el producto **68** con rendimiento cuantitativo. Para la Ugi 4-CR se utilizó bencilamina **69**, isobutiraldehído (**70**), ácido benzoico (**71**) y el isonitrilo **67**, produciendo el compuesto **72** con un rendimiento de 67%. Estas moléculas fueron evaluadas como agentes de tinción celular, de las cuales el compuesto **68** fue el mejor. Todos los compuestos conservaron las propiedades fluorescentes del grupo BODIPY. En el **esquema 13** se muestran los compuestos obtenidos mediante reacciones de Ugi de tres y cuatro componentes.⁴⁸



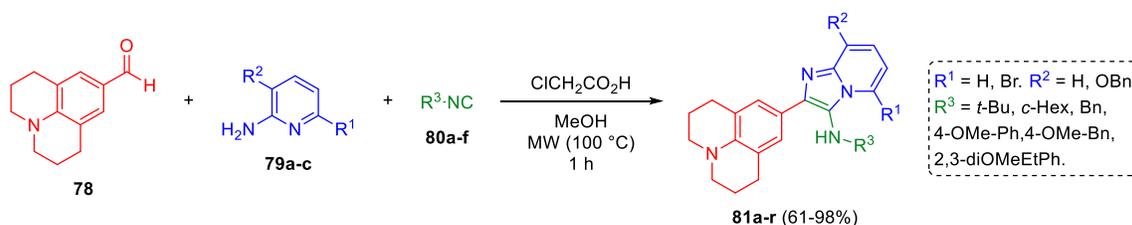
Esquema 13. Síntesis de moléculas funcionalizadas con BODIPYs mediante reacciones Ugi 3-CR y Ugi 4-CR.

Westermann y colaboradores reportaron en 2012 la síntesis de marcadores fluorescentes para proteínas mediante una Ugi 4-CR utilizando formaldehído (**73**), el amino éter **74**, *tert*-butil isonitrilo (**75**) y la rodamina B (**76**) como ácido carboxílico, generando el compuesto híbrido **77**. La rodamina es un compuesto altamente fluorescente y que a menudo se utiliza como estándar para calcular rendimientos cuánticos de otras moléculas fluorescentes. Las reacciones se llevaron a cabo en metanol como disolvente y los productos se obtuvieron con buenos rendimientos en un tiempo de reacción de una hora gracias al uso de microondas como fuente de calentamiento.⁴⁹ En el **esquema 14** se muestra uno de los ejemplos sintetizados en este trabajo.



Esquema 14. Síntesis de rodaminas funcionalizadas via una Ugi 4-CR.

En 2017 R. Gámez-Montaño y colaboradores reportaron la síntesis de una biblioteca de compuestos híbridos conteniendo julolidina e imidazo[1,2-*a*]piridina mediante una variante de la Ugi 3-CR conocida como reacción de Groebke-Blackburn-Bienaymé (GBB 3-CR). La julolidina es un compuesto altamente fluorescente y por su parte, se ha observado que los productos de la GBB 3-CR son a menudo fluorescentes,⁵⁰ por lo que este trabajo es un ejemplo del uso de ambos enfoques para generar moléculas fluorescentes mediante MCRs. Para la síntesis de los compuestos se utilizó el aldehído funcionalizado con julolidina **78**, tres 2-aminopiridinas **79a-c** con diferentes sustituyentes y seis diferentes isonitrilos **80a-f**. La reacción se llevó a cabo en metanol, con microondas como fuente de calentamiento y ácido cloroacético como catalizador, generando los productos **81a-r** con rendimientos de buenos a excelentes (**Esquema 15**). Tras la evaluación de sus propiedades fotofísicas se encontró que varios productos presentaron desplazamientos de Stokes grandes y rendimientos cuánticos altos, pero para un producto en particular ($R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = c\text{-Hex}$) fue de 0.87 el cual es cercano al de la rodamina.⁵¹



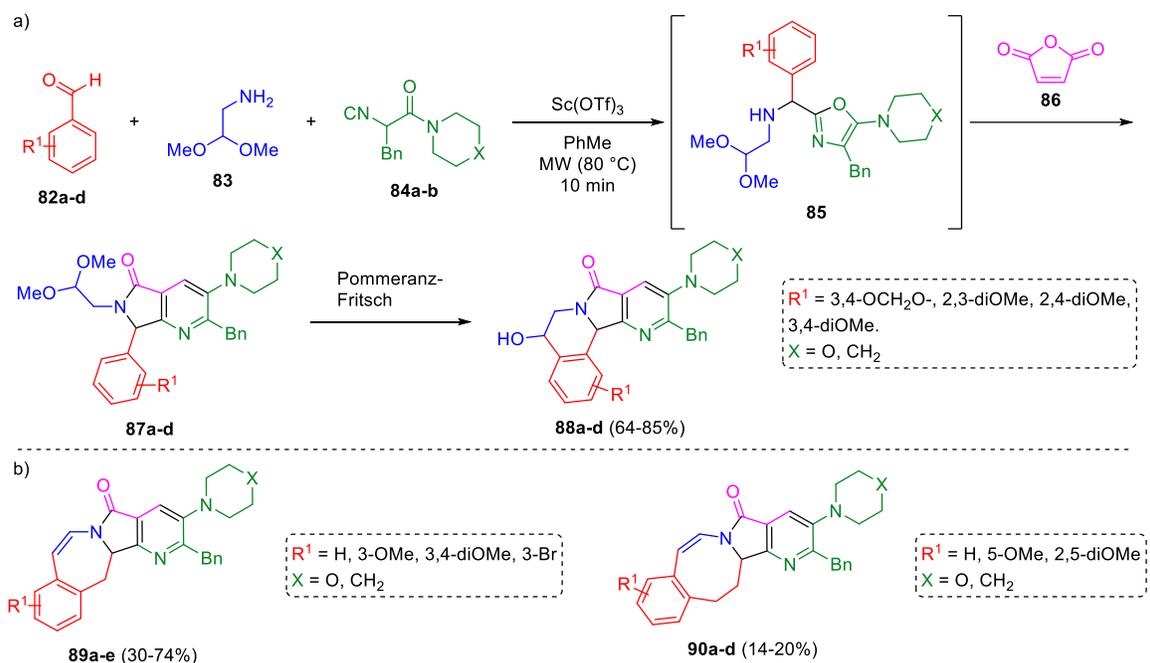
Esquema 15. Síntesis de híbridos de julolidina e imidazo[1,2-*a*]piridinas via una GBB 3-CR.

3.5. Síntesis de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas.

La síntesis de un 5-aminoxazol mediante una reacción Ugi-Zhu, que posteriormente se hace reaccionar con anhídrido maleico para generar un núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, ha sido extensamente

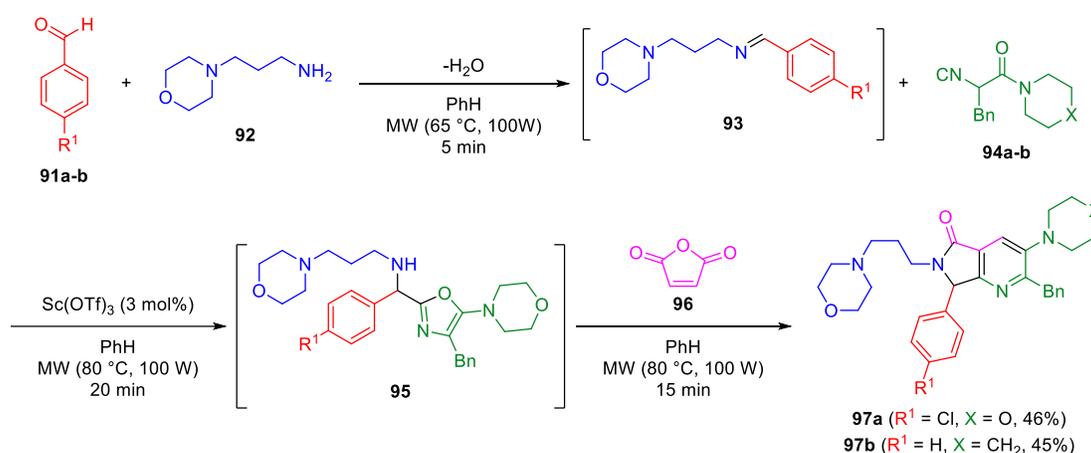
investigada en el grupo de investigación del Dr. Eduardo González Zamora. A continuación, se muestran algunos de los ejemplos más importantes:

En el 2017 se reportó la síntesis de algunos *aza*-análogos de los alcaloides naturales (\pm)-nuevamina, (\pm)-lennoxamina y magallanesina mediante un proceso que involucró una Ugi-Zhu como paso intermedio. Para la síntesis de los análogos de nuevamina se utilizaron diversos benzaldehídos **82a-d** con grupos electrodonadores, el aminoacetal **83** y dos α -isocianoacetamidas **84a-b**. Estos componentes reaccionaron secuencialmente hasta generar los 5-aminoxazoles correspondientes **85**, que luego se hicieron reaccionar con anhídrido maleico (**86**) para generar las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas deseadas **87a-d**. El último paso consistió en una ciclación intramolecular de tipo Pommeranz-Fritsch para generar el sistema tetracíclico de los productos **88a-d**. En estas síntesis también se utilizaron microondas como medio de calentamiento y $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ como activador de la imina (**Esquema 16a**). Para la síntesis de *aza*-análogos de (\pm)-lennoxamina **89a-e** y magallanesina **90a-e** se siguió la misma estrategia, pero se utilizaron diferentes fenilacetaldehídos y fenilpropanalaldehídos para construir los correspondientes anillos de siete y ocho miembros (**Esquema 16b**).⁵² Este ejemplo es útil para ilustrar el concepto de síntesis orientada a la diversidad (DOS por sus siglas en inglés) ya que mediante la inclusión aldehídos con cadenas alquílicas de diferentes longitudes se logró generar la diversidad estructural que dio lugar a los *aza*-análogos mostrados en el **esquema 16**.



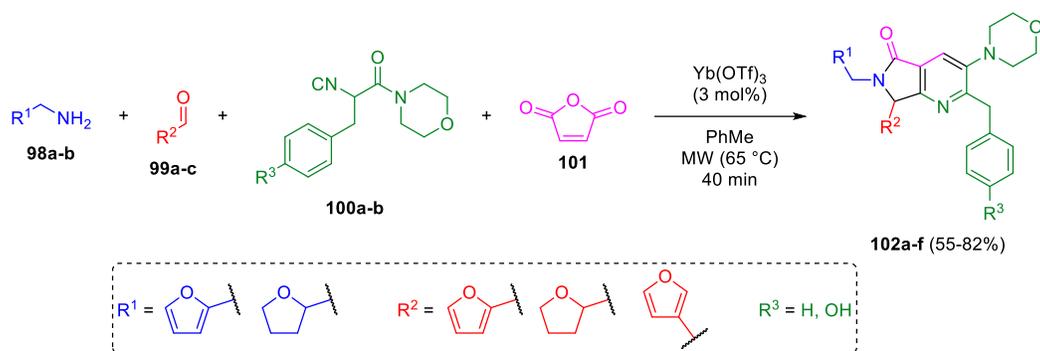
Esquema 16. a) Síntesis de *aza*-análogos de (\pm)-nuevamina via una reacción de Ugi-Zhu. b) *Aza*-análogos de (\pm)-lennoxamina y magallanesina.

En 2019 se reportó la síntesis de dos nuevas pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas con posible actividad anticancerígena mediante la reacción de dos benzaldehídos **91a-b**, la 3-morfolinopropan-1-amina (**92**), y dos isonitrilos diferentes **94a-b**, generando los 5-aminooxazoles correspondientes **95**. La reacción de los oxazoles con anhídrido maleico (**96**) generó los productos deseados **97a-b** con un rendimiento de 46 y 45%, respectivamente. Esta síntesis se realizó con irradiación de microondas como fuente de calentamiento y con triflato de escandio (III) (Sc(OTf)₃) como activador de la imina hacia el ataque nucleofílico del isonitrilo (**Esquema 17**).²⁰ Posteriormente, estos compuestos fueron utilizados en estudios *in vitro* para evaluar su efectividad como agentes anticáncer utilizando tres líneas celulares de carcinoma cervical humano (SiHa, HeLa y CaSki).



Esquema 17. Síntesis de nuevas pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas con actividad anticancerígena mediante una Ugi-Zhu 3-CR

En 2023 se reportó la síntesis de una serie de seis pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas sustituidas con furanos y tetrahidrofuranos, y su posterior evaluación *in vitro* contra el virus SARS-CoV-2, así como estudios *in silico* para comprender su interacción con las proteínas principales del virus. Para la síntesis de los compuestos objetivo se utilizaron dos aminas **98a-b**, tres aldehídos **99a-c** y dos α -isocianoacetamidas **100a-b**, con Yb(OTf)₃ como catalizador y microondas como fuente de calentamiento, obteniendo las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas **102a-f** correspondientes con buenos rendimientos (50-82%) en un proceso one-pot. De los compuestos sintetizados, tres productos mostraron actividad profiláctica y terapéutica (**Esquema 18**).²² En este trabajo se realizó una optimización de las condiciones de reacción probando diferentes catalizadores, y en este caso el Yb(OTf)₃ resultó ser un mejor catalizador que el Sc(OTf)₃, a diferencia de los ejemplos anteriores.



Esquema 18. Síntesis de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas con actividad anti-SARS-CoV-2.

Como puede verse, la síntesis de este poliheterociclo ha sido estudiada extensivamente en el grupo de investigación, y principalmente se ha estudiado la actividad biológica de los productos contra diversos objetivos. Sin embargo, ni las propiedades ópticas ni la introducción de fragmentos fluorofóricos dentro de las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas han sido estudiadas.

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

- Sintetizar cinco series de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas funcionalizadas con cinco fluoróforos de diferente naturaleza. Caracterizar los compuestos sintetizados y estudiar sus propiedades fotofísicas mediante técnicas espectroscópicas y computacionales.

4.2. Objetivos particulares

- Sintetizar y caracterizar los aldehídos y el isonitrilo que se utilizará en las reacciones de multicomponentes.
- Sintetizar y caracterizar dos series de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas funcionalizadas con dos grupos BODIPY con diferentes sustituyentes en la posición *meso*.
- Sintetizar y caracterizar una serie de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas funcionalizadas con una cumarina que presenta un efecto de transferencia intramolecular de carga (*push-pull*).
- Sintetizar y caracterizar dos series de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas funcionalizadas con dos fluoróforos distintos que presentan el efecto ESIPT.
- Estudiar las propiedades fotofísicas de los compuestos sintetizados mediante espectroscopía UV-Vis y de fluorescencia.
- Determinar las orbitales moleculares involucrados en las transiciones electrónicas mediante cálculos teóricos.

5. Hipótesis

Los distintos fluoróforos seleccionados serán incorporados como aldehídos a las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas mediante la reacción Ugi-Zhu acoplada a un proceso en cascada mediante la reacción con anhídrido maleico, y conservarán sus mecanismos de fluorescencia en los productos finales. El estudio de sus propiedades fotofísicas y estructura electrónica proporcionará un mejor conocimiento para establecer sus principales características y posibles aplicaciones.

6. Metodología

La evaluación de las propiedades fotofísicas de los compuestos sintetizados se hizo mediante espectroscopía UV-Vis y de fluorescencia. Los cálculos de estructura electrónica se realizaron utilizando la teoría de funcionales de la densidad (DFT). A continuación, se abordan generalidades sobre estos métodos.

6.1. Espectroscopía UV-Vis

La luz es una forma de energía y, por lo tanto, cuando una molécula absorbe un fotón provoca que su energía aumente. Dependiendo de la longitud de onda de la luz absorbida, esta tendrá la energía necesaria para causar cambios en el estado de una molécula. Por ejemplo, la radiación de microondas estimula la rotación de las moléculas, la radiación infrarroja estimula la vibración de los enlaces, y la radiación ultravioleta y visible promueven los electrones a orbitales de mayor energía, es decir, pasan de un estado fundamental a un estado excitado. Este tipo de radiación no tiene la energía suficiente para romper enlaces y ionizar las moléculas a diferencia de los rayos X o la radiación UV de onda corta.⁵³

Como se mencionó en la sección 3.2, la absorción de luz (absorbancia, A) de una sustancia en disolución esta descrita por la ley de Lambert y Beer, y depende de la concentración c [M], el coeficiente de absorptividad molar ϵ [M⁻¹cm⁻¹] y de la longitud que recorre la luz l [cm] en el equipo donde se hace la medición, por lo tanto, la absorbancia es una cantidad adimensional. A diferencia de las mediciones de absorbancia de moléculas en fase gas, los espectros en solución presentan bandas de absorción amplias porque los niveles de energía vibracionales y rotacionales están superpuestos en los niveles de energía electrónicos, y porque las moléculas que absorben están rodeadas de moléculas de disolvente con muchas orientaciones diferentes.⁵³

Como ϵ es una constante de proporcionalidad de la absorbancia, los compuestos con valores altos de ϵ tendrán absorbancias grandes. El coeficiente de absorptividad molar ϵ , es característico de cada especie y está en función de variables como el tipo de disolvente y la temperatura por lo que es recomendable determinarlo al momento del análisis. Su determinación se realiza mediante la construcción de una curva de calibración de A con respecto a c , obteniendo una ecuación de la recta mediante una regresión lineal. Esta curva se construye realizando una serie de diluciones a partir de una solución estándar del compuesto de interés.^{53,54}

6.2. Espectroscopía de fluorescencia

La fotoluminiscencia es la emisión de luz desde un estado excitado, el cual puede ser un estado singulete, en el caso de la fluorescencia, si el electrón promovido a un orbital de mayor energía esta apareado por espín con el que se encuentra en el estado fundamental, o un estado triplete, si ambos electrones tienen el

mismo espín, como es el caso de la fosforescencia. La fluorescencia es un proceso más rápido ya que el regreso al estado fundamental está permitido por espín. La fluorescencia se mide excitando una muestra a una longitud de onda de absorción o excitación, y midiendo la emisión a una longitud de onda mayor, llamada longitud de onda de emisión o fluorescencia. Es común que el espectro de fluorescencia de un compuesto parezca una imagen de espejo del espectro de absorción, lo cual se debe a que las diferencias de energía entre los estados vibracionales son iguales para el estado fundamental y el estado excitado (**Figura 6**). Sin embargo, en casos en los que la geometría del estado excitado es distinta a la del estado fundamental esta regla no se cumple.⁵³

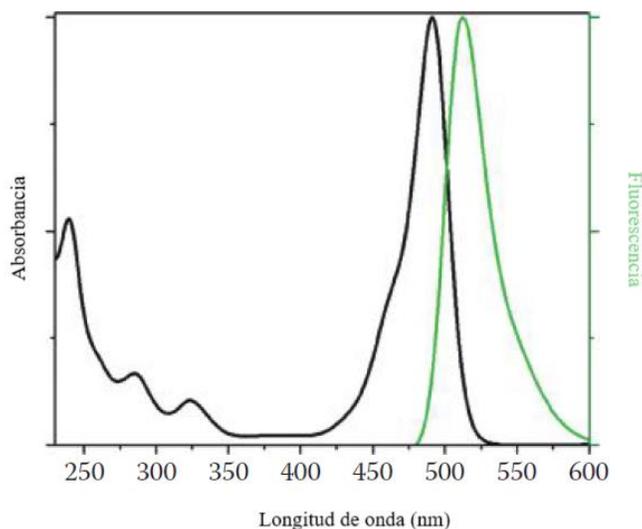


Figura 6. Espectros de absorción y emisión de fluoresceína. Adaptado de ⁵³.

De la **figura 6** también se observa que la emisión ocurre a longitudes de onda mayores que la absorción, es decir, la luz emitida como fluorescencia es de menor energía que la luz absorbida. Esta pérdida de energía se atribuye principalmente a un rápido decaimiento al nivel vibracional más bajo del estado S_1 , o a una relajación vibracional de la energía en exceso mediante disipación térmica. Este parámetro también puede verse afectado por el efecto del disolvente, reacciones en el estado excitado, formación de complejos, entre otros.²⁶ A la diferencia entre las longitudes de onda de máxima emisión y absorción, expresada en cm^{-1} , se le conoce como desplazamiento de Stokes ($\Delta\tilde{\nu}$), y representa la diferencia de energía entre un fotón emitido y un fotón absorbido.

Otros parámetros importantes de los compuestos que exhiben fluorescencia son el rendimiento cuántico de fluorescencia (Φ) y el tiempo de vida de fluorescencia (τ). El rendimiento cuántico de fluorescencia representa la relación entre el número de fotones emitidos respecto al número de fotones absorbidos y generalmente se expresa como una fracción o un porcentaje. Los compuestos con Φ cercano a 1 muestran las emisiones más intensas. La determinación de Φ puede hacerse mediante un método relativo o un método

absoluto. El método relativo consiste en comparar la fluorescencia integrada de la muestra con un estándar de Φ conocido, y cuyas propiedades de absorción y emisión son similares a las de la muestra. El método absoluto consiste en el uso de una esfera de integración, la cual es un dispositivo esférico cuyo interior esta recubierto de un material altamente reflectivo. La muestra para analizar se coloca en su interior, se excita y la luz emitida es reflejada por el interior de la esfera hasta que alcanza el detector. De esta forma toda la luz emitida por la muestra puede ser medida y cuantificada (**Figura 7**).⁵³

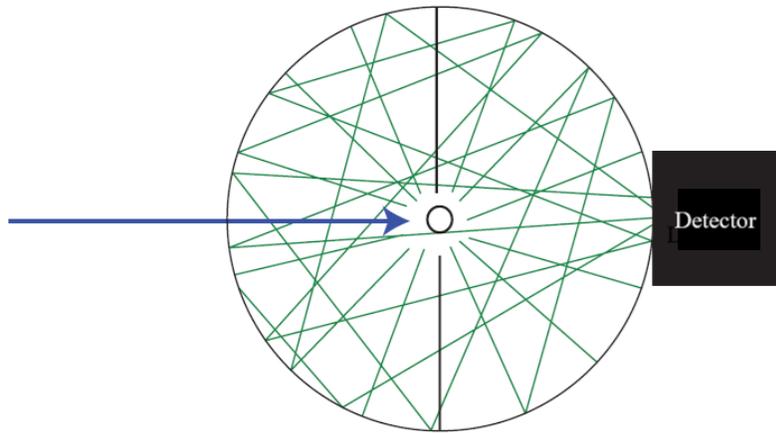


Figura 7. Esquemización de una esfera de integración para determinar Φ . La luz excitante (azul) incide sobre la muestra, en el centro de la esfera, que emite fluorescencia en todas direcciones (verde). Esta emisión se refleja en la superficie interna y llega al detector. Adaptado de ⁵³.

El rendimiento cuántico de fluorescencia está definido como:

$$\Phi = \frac{k_f}{k_f + k_{nr}} \quad \text{Eq. 3}$$

Donde k_f y k_{nr} son las constantes de velocidad radiativa y no radiativa, respectivamente. k_f está relacionada con los procesos emisivos, es decir, la fluorescencia, y k_{nr} está relacionada con los procesos de relajación no radiativos como la conversión interna, cruce intersistemas, relajación vibracional, etcétera.²⁶ Φ será cercano a la unidad si $k_f > k_{nr}$.

El tiempo de vida de fluorescencia, τ , indica el tiempo promedio que pasa una molécula en el estado excitado antes de su regreso al estado fundamental. Los tiempos de vida típicos para la fluorescencia se encuentran entre los 10 ns. Este parámetro está definido como:

$$\tau = \frac{1}{k_f + k_{nr}} \quad \text{Eq. 4}$$

Observando las ecuaciones 3 y 4 es claro que Φ y τ están relacionados, y es posible calcular las constantes k_f y k_{nr} si se conocen ambos parámetros. Uno de los métodos para la determinación de τ se llama conteo de fotones individuales correlacionado en el tiempo (TCSPC por sus siglas en inglés). Este instrumento detecta un pulso debido a un fotón de la luz de excitación y luego un segundo pulso debido a la emisión, y convierte el tiempo entre ambos pulsos en un voltaje. Este voltaje se registra como un conteo, con cada par de pulsos se genera un nuevo conteo. Mientras más pares de pulsos son detectados se forma un histograma de conteos a lo largo del tiempo, y de esta forma se determina el tiempo de vida de fluorescencia.⁵³

6.3. Estructura electrónica

Ya que las propiedades fotofísicas de una sustancia están estrechamente relacionadas con su estructura electrónica, la teoría de funcionales de la densidad (DFT por sus siglas en inglés) permite modelar esta estructura y predecir algunas de estas propiedades, principalmente la longitud de onda de máxima absorción y emisión, y los orbitales moleculares involucrados en estas transiciones. En una transición electrónica los orbitales moleculares más importantes son el HOMO y el LUMO ya que estos son los más próximos en energía y, por lo tanto, son los que están involucrados en la absorción de mayor longitud de onda, es decir, la transición de menor energía. La distribución de estos orbitales proporciona información sobre las regiones de mayor (HOMO) y menor (LUMO) densidad electrónica.

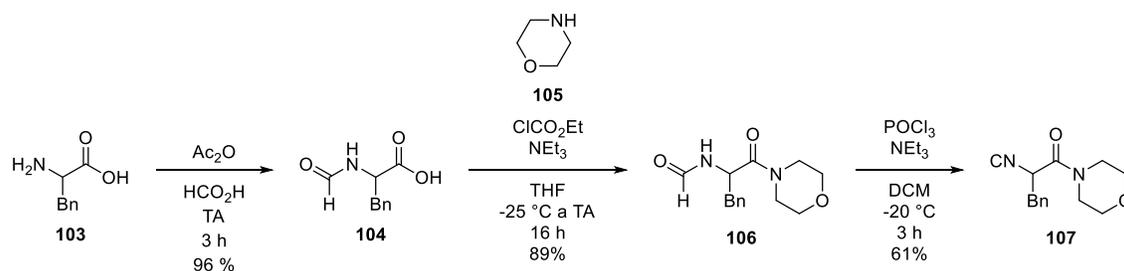
Los cálculos de estructura electrónica se realizaron con el programa Gaussian 09⁵⁵ y los resultados se visualizaron en GaussView 5.0. Para realizar los cálculos se utilizó el funcional híbrido B3LYP⁵⁶ con la base 6-311+G(d,p).⁵⁷ Este nivel de teoría incluye funciones de polarización (d,p) en todos los átomos, y ayudan a describir mejor los enlaces dentro de las moléculas. También incluye funciones difusas (+) las cuales son útiles para describir interacciones como enlaces de hidrógeno o cuando hay aniones presentes. En general el uso de estas funciones conduce a una mejor descripción de las interacciones de los electrones en los átomos y, por lo tanto, a un resultado más confiable. Los cálculos consistieron primero en realizar una optimización de la geometría en el estado fundamental, lo cual se comprobó verificando que no hubiese frecuencias negativas, ya que esto indica que la estructura está en un mínimo de energía y no en un estado de transición. Con la geometría optimizada se realizó un cálculo dependiente del tiempo (TD-DFT) para obtener las energías de excitación de los compuestos.

Para todos los cálculos se utilizó el modelo de solvatación basado en densidad (SMD por sus siglas en inglés) con el objetivo de incluir los efectos de solvatación en el sistema. Esto es muy importante ya que las propiedades fotofísicas se ven fuertemente influenciadas por la naturaleza del disolvente.

7. Resultados y discusión

7.1. Síntesis de 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona

La síntesis de los compuestos objetivo inició con la preparación del isonitrilo que se utilizaría en las reacciones de multicomponentes. Este compuesto clave se preparó en tres pasos experimentales siguiendo lo reportado por Zhu y colaboradores,⁵⁸ con una pequeña modificación: el primer paso consistió en la formilación de la fenilalanina racémica (**103**) con anhídrido fórmico-acético para generar la *N*-formilfenilalanina (**104**). El segundo paso consistió en un acoplamiento peptídico con morfolina **105**, asistido por ClCO₂Et para obtener la *N*-(1-morfolino-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)formamida (**106**). Finalmente, el tercer paso fue una deshidratación de Ugi con POCl₃ para generar el isonitrilo **107** (Esquema 19).



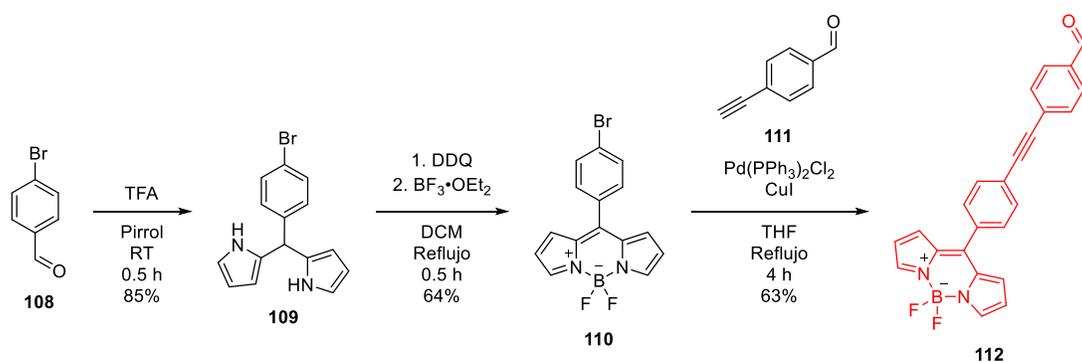
Esquema 19. Síntesis de isonitrilos en tres pasos experimentales.

El isonitrilo **107** se obtuvo con un rendimiento global de 51%. Con el isonitrilo sintetizado se procedió con la síntesis de cinco series de compuestos, utilizando cinco aldehídos funcionalizados con distintos fluoróforos, mediante la UZ-3CR acoplada a un proceso en cascada que consiste en una reacción *aza* Diels-Alder / *N*-acilación / descarboxilación / deshidratación para obtener las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas objetivo.

7.2. Serie 1 (*meso*-fenil BODIPY)

7.2.1. Síntesis

Los aldehídos que se utilizaron para la síntesis de las dos series que contienen un núcleo de BODIPY fueron proporcionados por el grupo de investigación del Dr. Norberto Farfán García (UNAM). Su síntesis se encuentra publicada⁵⁹ y a continuación se muestra la síntesis del primero:

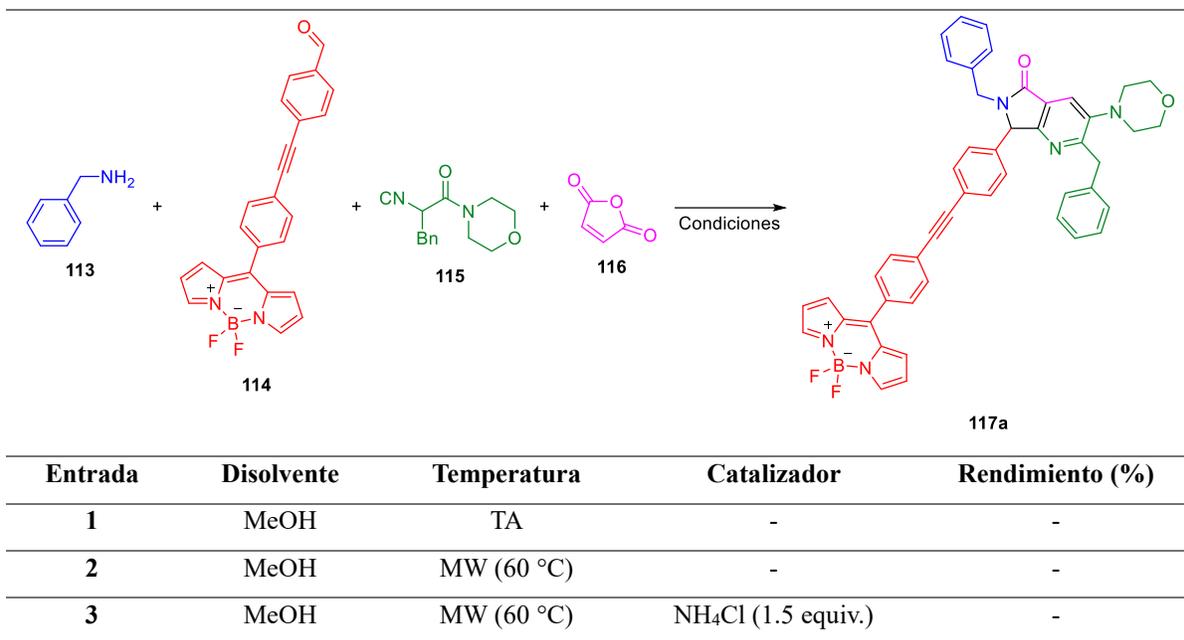


Esquema 20. Síntesis del aldehído *meso*-fenil BODIPY.

El primer paso consistió en una condensación catalizada por TFA entre el aldehído **108** con un exceso de pirrol para generar el dipirrometano **109**. Este intermediario fue oxidado por DDQ al dipirrometeno correspondiente y a continuación se coordinó con un complejo de trifluoruro de boro dietil eterato para generar el BODIPY **110**. Por último, se realizó un acoplamiento de Sonogashira entre **110** y el 4-etinilbenzaldehído (**111**) para generar el aldehído objetivo **112** (**Esquema 20**).

La síntesis de esta serie de compuestos comenzó con una búsqueda de las condiciones óptimas de la reacción de multicomponentes, para lo cual se utilizaron como sustratos modelo bencilamina (0.06 mmol, 1.2 equiv., **113**), el aldehído *meso*-fenil BODIPY (0.05 mmol, 1.0 equiv., **114**), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (0.06 mmol, 1.2 equiv., **115**) y anhídrido maleico (0.07 mmol, 1.4 equiv., **116**). La **tabla 2** muestra las condiciones de reacción que fueron ensayadas.

Tabla 2. Optimización de las condiciones de reacción.



4	PhMe	TA	-	-
5	PhMe	MW (60 °C)	-	-
6	PhMe	TA	Sc(OTf) ₃ (5 mol%)	26
7	PhMe	MW (60 °C)	Sc(OTf) ₃ (5 mol%)	30
8	PhMe	MW (60 °C)	Sc(OTf) ₃ (10 mol%)	46
9	PhMe	MW (80 °C)	Sc(OTf) ₃ (10 mol%)	45
10	PhMe	MW (60 °C)	Yb(OTf) ₃ (5 mol%)	19
11	PhMe	MW (60 °C)	InCl ₃ (5 mol%)	-

El primer ensayo consistió en evaluar las condiciones de reacción reportadas originalmente por Zhu y colaboradores⁶⁰ (entrada 1), sin embargo, no hubo cambio en el progreso de la reacción incluso después de 24 h de agitación constante. A continuación, se probó el calentamiento por microondas (entrada 2), y la adición de un ácido débil de Brønsted (NH₄Cl, entrada 3) pero ambas condiciones fueron ineficaces para promover la reacción. El siguiente paso consistió en utilizar un disolvente poco polar (entrada 4), el cual mejoró la solubilidad del aldehído, y de nuevo se utilizó calentamiento por microondas ya que el tolueno se considera casi transparente a estas por su bajo momento dipolar (entrada 5), sin embargo, la reacción no procedió en ambos casos. A continuación, se probó el efecto de una cantidad catalítica de un ácido de Lewis, Sc(OTf)₃, a temperatura ambiente (entrada 6) ya que se ha observado que es un catalizador efectivo para este tipo de reacciones,^{20,61-63} y en este caso se obtuvo el producto deseado con un 26% de rendimiento después de 24 h de reacción. Utilizar la misma carga de catalizador, pero con calentamiento por microondas (entrada 7), mejoró ligeramente el rendimiento y redujo considerablemente el tiempo de reacción puesto que se observó la formación del producto deseado después de 1.5 h de reacción. Duplicar la carga del catalizador (entrada 8) mejoró notablemente el rendimiento, pero aumentar la temperatura de reacción no tuvo un efecto positivo (entrada 9). Por último, se probaron cantidades catalíticas de otros dos ácidos de Lewis: Yb(OTf)₃ (entrada 10) que no produjo un mejor rendimiento que el escandio, y InCl₃ (entrada 11), el cual no promovió la reacción.

Con las condiciones óptimas de reacción establecidas se procedió a realizar la síntesis de una serie de siete compuestos utilizando el aldehído *meso*-fenil BODIPY, 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona, siete alquil aminas y anhídrido maleico (**Figura 8**).

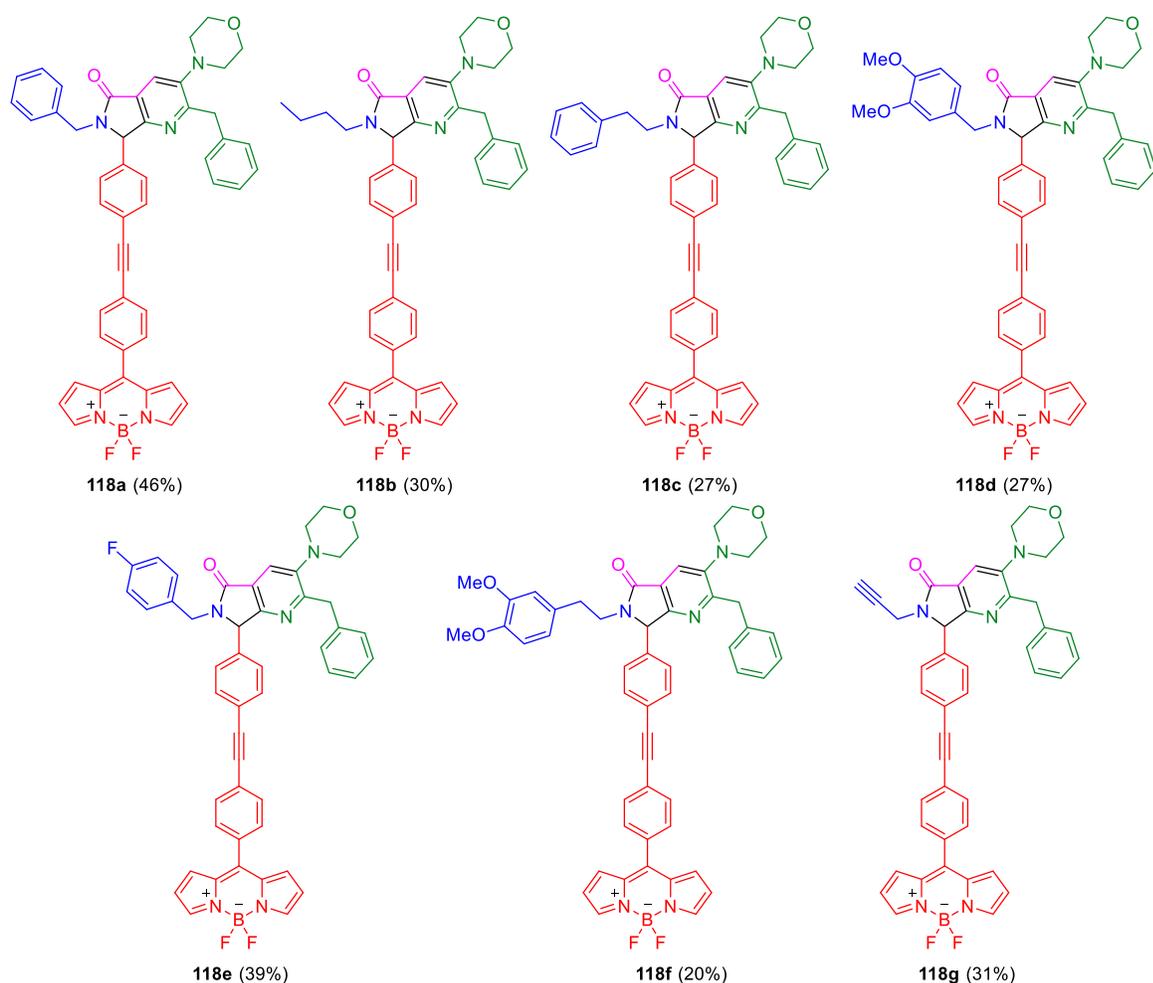


Figura 8. Compuestos sintetizados de la serie 1 *meso*-fenil BODIPY.

En general, los compuestos se obtuvieron con rendimientos similares, los cuales podrían ser considerados como bajos, y podrían explicarse por la formación de numerosos subproductos durante las reacciones de multicomponentes. Esto fue observado al monitorear el progreso de las reacciones mediante cromatografía en capa fina, sin embargo, estos subproductos no fueron aislados. Sin embargo, dada la complejidad molecular lograda y el número de enlaces formados en tan solo una etapa de reacción, los rendimientos se consideran aceptables.

Todos los productos fueron caracterizados por RMN de ^1H , ^{11}B , ^{13}C y ^{19}F . En el espectro de ^1H del compuesto **118a**, se observan las señales correspondientes a las posiciones α (37, 38), β (36, 39) y γ (35, 40) del núcleo de BODIPY en 7.96 ppm, 6.57 ppm y 6.95 ppm, respectivamente. Respecto al núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, las señales características son una señal sencilla en 7.92 ppm correspondiente al protón de la piridina, dos señales dobles en 5.46 y 3.80 ppm correspondientes a los protones inequivalentes del metileno unido al pirrol, una señal sencilla en 5.27 ppm correspondiente al metino y dos

señales dobles en 4.29 y 4.17 ppm correspondientes al metileno unido a la piridina. El desplazamiento de la señal doble correspondiente al metileno unido al pirrol tiene una variación significativa dependiendo del grupo al que está unido, por ejemplo, cuando el metileno se encuentra en una posición bencílica, esta señal se encuentra alrededor de 5.40 ppm (**118a**, **118d** y **118e**), alrededor de 4.90 ppm cuando es una posición propargílica (**118g**), alrededor de 4.25 ppm cuando es una posición β a un anillo de benceno (**118c** y **118f**), y aproximadamente en 4.00 ppm cuando forma parte de una cadena alquílica (**118b**). El espectro de ^{11}B muestra una señal triple y el espectro de ^{19}F muestra una señal cuádruple, ambas originadas por el acoplamiento ^{11}B - ^{19}F . Por otra parte, el espectro de ^{13}C muestra señales en 91.6 y 89.1 ppm correspondientes a los carbonos del alquino. Todo esto confirma la incorporación de los elementos del aldehído BODIPY al núcleo de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona. (Ver anexo páginas 136 a 151)

7.2.2. Propiedades fotofísicas

El estudio de las propiedades fotofísicas de esta serie de compuestos comenzó realizando curvas de calibración en DMSO con cinco concentraciones distintas para determinar los coeficientes de absorptividad molar (ϵ). Posteriormente, se adquirieron los espectros de absorción y emisión utilizando soluciones con una concentración de 10^{-6} M a temperatura ambiente. Para la obtención de los rendimientos cuánticos se utilizó una esfera de integración. Estos resultados se encuentran resumidos en la **tabla 3**.

Tabla 3. Resumen de propiedades fotofísicas en DMSO de los compuestos sintetizados.

Compuesto	Absorbancia		Emisión		Rendimiento cuántico	Desplazamiento de Stokes
	λ_{max} [nm] (ϵ) [$\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$] ^a	λ_{max} [nm] (ϵ) [$\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$] ^b	λ_{max} [nm]	λ_{max} [nm]	Φ (%)	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] ^c
118a	285 (22,460)	506 (32,353)	450	528	0.02	823.5
118b	285 (8,007)	505 (12,135)	444	530	0.26	934.1
118c	285 (22,469)	505 (30,642)	445	531	17.15	969.6
118d	285 (21,671)	505 (25,735)	449	531	0.42	969.6
118e	290 (29,979)	510 (41,063)	438	528	0.06	668.4
118f	286 (29,212)	506 (35,358)	444	528	NP	823.5
118g	286 (31,237)	506 (43,491)	449	530	NP	894.9

^a Correspondiente al núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona. ^b Correspondiente a BODIPY. ^c Desplazamiento de Stokes se calculó como $\Delta\tilde{\nu}=1/\lambda_{\text{max abs}} - 1/\lambda_{\text{max em}}$.

La **figura 9** muestra los espectros de absorción normalizados en DMSO de los compuestos sintetizados. Se observan tres bandas de absorción distintas: una entre 285 nm y 290 nm que corresponde a la absorción del núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, otra alrededor de 385 nm, y otra que aparece entre 506 nm y 510 nm.

Esta última corresponde a la transición $S_0 \rightarrow S_1$ del fragmento de BODIPY, mientras que la de 385 nm corresponde a la excitación del sistema fenilo-alquino-fenilo.⁵² Esta banda está traslapada con otra banda correspondiente a la transición $S_0 \rightarrow S_2$ del BODIPY, sin embargo, la transición del sistema fenilo-alquino-fenilo es de mayor intensidad.⁶⁴ Todos los compuestos presentaron máximos de absorción entre 505 y 506 nm, excepto por el compuesto **118e**, que presentó un ligero desplazamiento batocrómico hacia 510 nm. El compuesto **118e**, que tiene un grupo *p*-fluorobencilo en su estructura, mostró un desplazamiento batocrómico de aproximadamente 5 nm para cada una de las bandas de absorción. Es importante destacar que el sustituyente de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona afecta las propiedades fotofísicas. Por ejemplo, en el caso del compuesto **118b**, la cadena alifática ocasiona una disminución en su coeficiente de extinción molar.

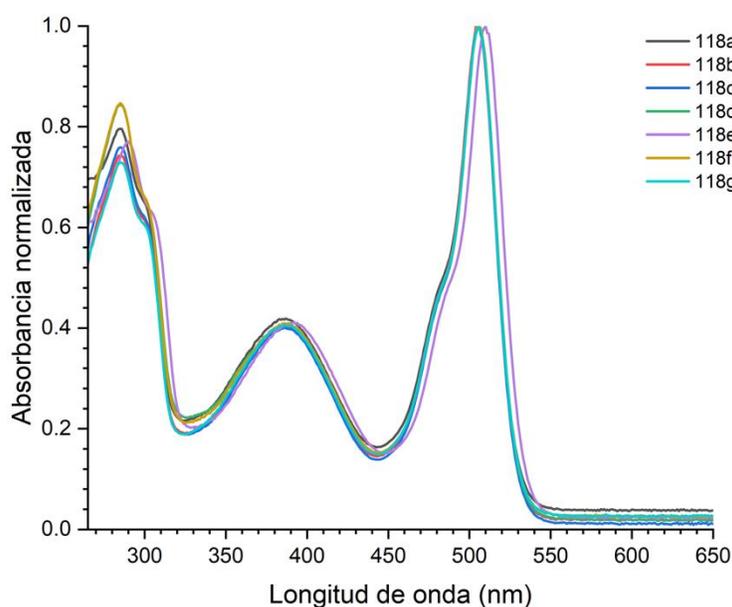


Figura 9. Espectros de absorción normalizados en DMSO.

La **figura 10** muestra los espectros de emisión en DMSO de los compuestos. Al utilizar una longitud de onda de excitación de 290 nm se observan dos bandas de emisión, una entre 438 nm y 450 nm que se atribuye a la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, y otra entre 528 nm y 530 nm que corresponde a la emisión del núcleo de BODIPY. Estas bandas presentaron una variación de intensidad muy contrastante entre los diferentes compuestos, que puede ser atribuida a los sustituyentes del N del pirrol. En los compuestos **118a** y **118f** la emisión de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona es más intensa que la del BODIPY, mientras que en los compuestos restantes la tendencia es opuesta. La mayor intensidad de fluorescencia fue para el compuesto **118d**, probablemente debido a la presencia de dos metoxilos donadores de electrones, mientras que el compuesto **118e** mostró la menor intensidad de fluorescencia para ambos fluoróforos. La emisión dual

centrada en dos diferentes fluoróforos permite que la emisión de los compuestos orgánicos cubra un rango amplio del espectro visible, lo cual es de interés para el diseño de diodos orgánicos de emisión de luz (OLEDs) blanca.⁶⁵

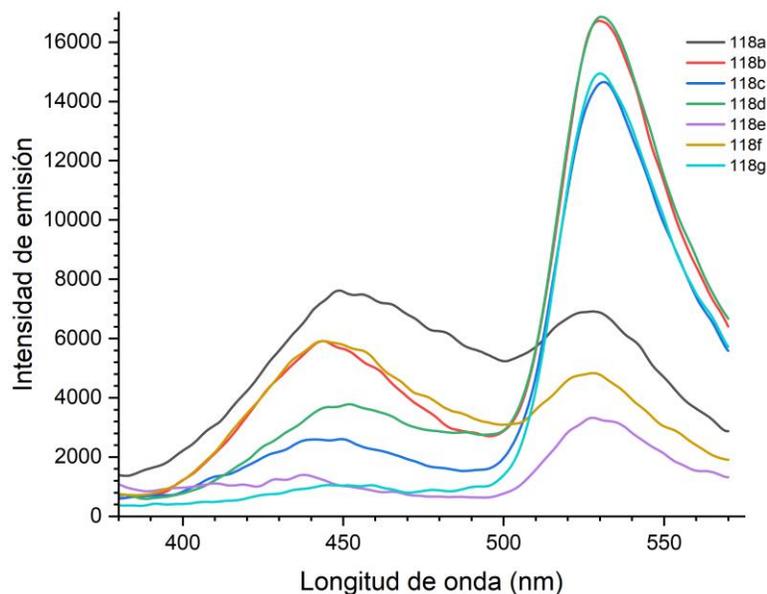


Figura 10. Espectros de emisión en DMSO (Excitación a 290 nm).

7.2.3. Efecto de la viscosidad

Para evaluar el efecto de la viscosidad del medio sobre la emisión de los compuestos se varió la viscosidad mediante la adición de glicerol en diferentes proporciones de acuerdo con la **tabla 4**.

Tabla 4. Viscosidades del medio que se evaluaron.

Proporción DMSO:Glicerol*	Viscosidad (cP)
100% DMSO	2.20
75:25	8.45
50:50	26.76
25:75	186.30
10:90	577.4
100% glicerol	945

Nota: *Todas las muestras se disolvieron en 0.3 mL de DMSO y se le agregaron 2 mL de la mezcla correspondiente de DMSO:glicerol.

En todos los compuestos se observó un aumento en la intensidad de emisión correspondiente al núcleo de BODIPY. De forma similar se observó un aumento de la intensidad de emisión de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, acompañada por un desplazamiento hipsocrómico. Los picos observados originalmente alrededor de 444 nm en DMSO se desplazaron aproximadamente a 410 nm en soluciones que contienen glicerol. Este desplazamiento se atribuye a la presencia de un conformero favorecido por la viscosidad del medio, debido a la rotación del triple enlace entre ambos fluoróforos.

La dependencia de la intensidad de la fluorescencia con la viscosidad de la solución se analizó de acuerdo con la ecuación de Förster-Hoffmann (Eq. 5), donde η es la viscosidad del medio, I_f representa la intensidad de fluorescencia, c es una constante que depende de la concentración y temperatura y χ es una constante relacionada con la sensibilidad de los fluoróforos hacia la viscosidad.^{66,67}

$$\ln I_f = c + \chi \ln \eta \quad \text{Eq. 5}$$

Se obtuvieron curvas de calibración al excitar a 400 nm para cada compuesto. Entre ellos, el compuesto **118g** mostró la mejor tendencia lineal ($R^2 = 0.9852$) con un coeficiente $\chi = 0.511$ (**Figura 11b**). Esto sugiere que la presencia de grupos poco voluminosos enlazados al N de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona disminuyen las pérdidas de energía, lo cual podría no ocurrir en los otros compuestos debido a un número mayor de grados de libertad en los sustituyentes. Los espectros de emisión de los compuestos **118a-g** a diferentes viscosidades se encuentran en el Anexo 11.2.1 (**Figuras 167-173**).

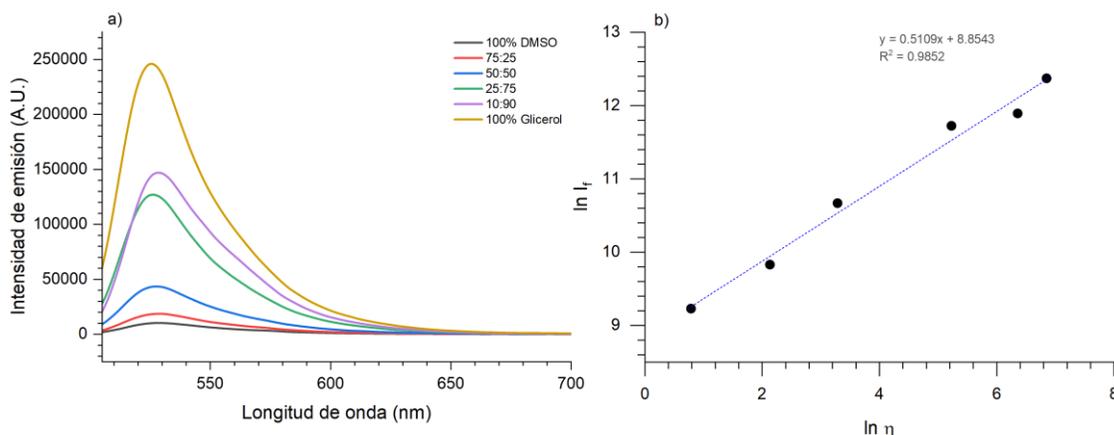


Figura 11. a) Variación en la intensidad de emisión respecto al cambio de viscosidad para el compuesto **118g** en diferentes mezclas de DMSO:Glicerol ($\lambda_{exc} = 400$ nm). b) Curva de calibración de $\ln \eta$ vs $\ln I_f$ (emisión a 530 nm).

La curva obtenida para este compuesto se comparó con la obtenida al excitar a 290 nm en 100% DMSO (**Figura 10**), donde las bandas de emisión de ambos fluoróforos fueron observadas. Las bandas de emisión de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona no mostraron un comportamiento lineal respecto al logaritmo natural de la

viscosidad, mientras que la banda del BODIPY con esta longitud de onda de excitación mostró una mayor sensibilidad ($\chi = 0.5551$) y una correlación ligeramente menor (**Figura 12**).

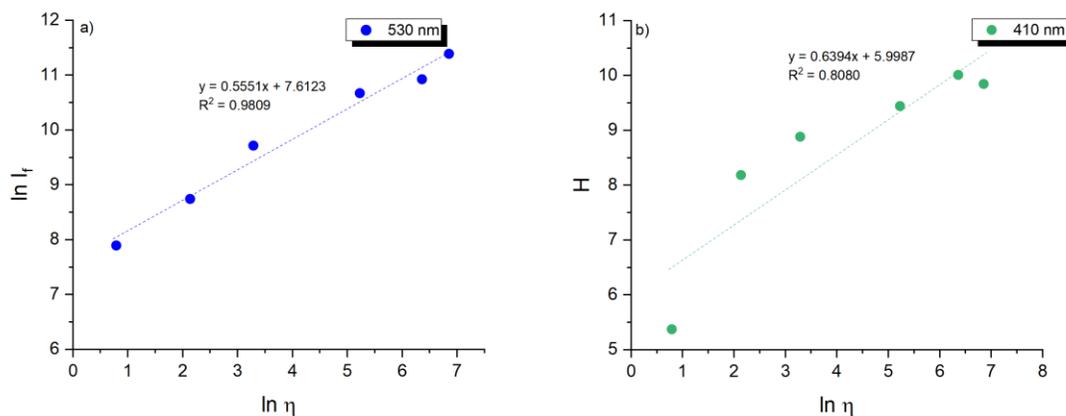


Figura 12. Curvas de calibración de $\ln \eta$ vs $\ln I_f$ para **118g** en mezclas de DMSO/glicerol con λ_{exc} de 290 nm. a) Emisión a 530 nm. b) Emisión 410 nm.

Aun cuando las bandas de emisión de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona no muestran una tendencia lineal en el compuesto estudiado, posiblemente debido a las pérdidas de energía no radiativas debido a la formación de conformeros, vale la pena mencionar que el estudio de los cambios de intensidad de fluorescencia de todos los compuestos con una excitación de 400 nm mostró un comportamiento muy cercano a la linealidad, con coeficientes de R^2 de al menos 0.9 y coeficientes de χ entre 0.5027 y 0.6082, lo que indica una buena sensibilidad a la viscosidad. La correlación entre los resultados sugiere una respuesta sistemática de los compuestos que contienen un *meso*-fenil-BODIPY hacia los cambios de viscosidad con buena sensibilidad.

7.2.4. Estructura electrónica

Para poder entender mejor las transiciones electrónicas de los compuestos sintetizados se optimizaron las geometrías de las estructuras de los estados fundamentales de las moléculas a través de cálculos de DFT con el programa Gaussian 09, utilizando el funcional B3LYP y la base 6-311G(d,p). Se utilizó el modelo de solvatación basado en densidad (SMD) para poder hacer una comparación con los resultados experimentales utilizando DMSO como disolvente. Se confirmó que las estructuras optimizadas correspondían a las de mínima energía verificando que no hubiera frecuencias negativas y así estas no correspondían a estados de transición.

Las geometrías optimizadas mostraron un ángulo de torsión de entre 53.8° y 54.2° entre el fragmento de BODIPY y el anillo de benceno en la posición *meso*, indicando que no hay una configuración coplanar

(Tabla 5). Estos valores coinciden con los reportados en la literatura para compuestos BODIPY sustituidos con un fenilo en la posición meso.⁶⁸

Tabla 5. Ángulo diedro entre el BODIPY y el anillo en posición *meso*.

Compuesto	118a	118b	118c	118d	118e	118f	118g
Ángulo	54.0°	54.3°	54.3°	53.8°	53.9°	53.9°	54.2°

Adicionalmente se hizo un barrido en el estado fundamental realizando incrementos de 10° sobre el ángulo diedro entre el BODIPY y el fenilo en posición *meso* hasta un total de 180°, utilizando el compuesto **118a** como modelo. Esto se realizó con el fin de observar el efecto de la variación de ángulo sobre la energía del compuesto. Se encontró que los rotámeros de mayor energía fueron los correspondientes a ángulos de 2° y 172°, que corresponden a una configuración prácticamente coplanar entre el BODIPY y el fenilo en posición *meso*. Por otra parte, se encontraron dos mínimos de energía para los rotámeros de 52° y 122°, lo que indica que la orientación preferida tiende a ser más plana.⁶² El rotámero de 52°, que es el de menor energía, presentó una diferencia de energía de 1.72 y 1.74 eV respecto a los rotámeros de 2° y 172°, respectivamente (Figura 13).

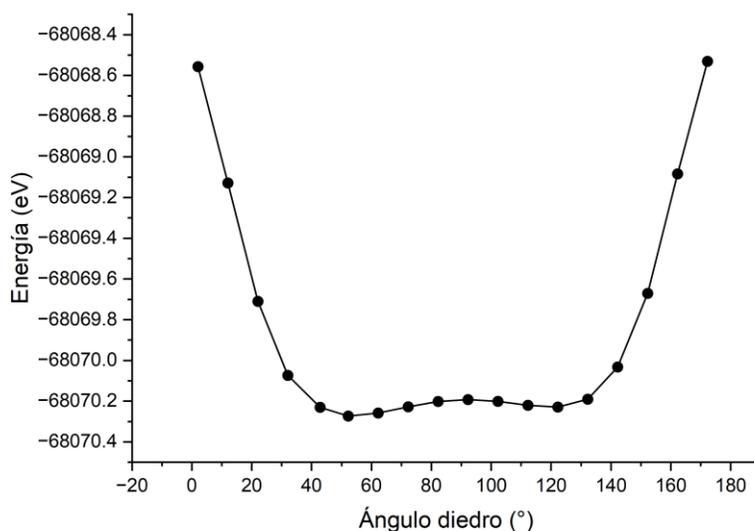


Figura 13. Barrido del ángulo diedro entre BODIPY y el fenilo en posición *meso* del compuesto **118a**.

Para hacer una comparación entre los espectros de absorción experimentales y los calculados se realizaron cálculos de TD-DFT utilizando las geometrías optimizadas de las estructuras. Todos los cálculos se realizaron con el funcional B3LYP y la base 6-311+G(d,p), con DMSO como disolvente. La tabla 6 muestra los máximos de absorción experimentales y teóricos, así como las contribuciones orbitales más importantes para las diferentes transiciones electrónicas. Como se observa, en todos los casos diferentes transiciones

electrónicas contribuyen de forma significativa a las bandas de absorción, para estos se muestran las diferentes longitudes de onda de absorción y las transiciones electrónicas correspondientes.

Tabla 6. Datos experimentales y de TD-DFT sobre los máximos de absorción de **118a-g**.

Compuesto	$\lambda_{\text{max abs}}$ (nm)		Fuerza del oscilador f	Contribuciones principales
	Experimental	Teórica		
118a	506	485	0.359	HOMO-1→LUMO (40%) HOMO→LUMO (60%)
	285	283	0.106	HOMO-9→LUMO+2 (3%) HOMO→LUMO+3 (97%)
118b	505	485	0.327	HOMO-2→LUMO (15%) HOMO-1→LUMO (21%) HOMO→LUMO (64%)
	285	282	0.108	HOMO-6→LUMO+2 (3%) HOMO-5→LUMO+2 (3%) HOMO→LUMO+3 (94%)
118c	505	485	0.327	HOMO-2→LUMO (36%) HOMO→LUMO (64%)
	285	283	0.115	HOMO-8→LUMO+2 (3%) HOMO-3→LUMO+1 (8%) HOMO→LUMO+3 (89%)
118d	505	489	0.326	HOMO-3→LUMO (27%) HOMO-1→LUMO (10%) HOMO→LUMO (63%)
	285	283	0.101	HOMO-1→LUMO+3 (6%) HOMO→LUMO+3 (94%)
118e	510	485	0.361	HOMO-2→LUMO (7%) HOMO-1→LUMO (34%) HOMO→LUMO (59%)
	290	283	0.104	HOMO-8→LUMO+2 (3%) HOMO-4→LUMO+2 (2%) HOMO→LUMO+3 (95%)
118f	506	484	0.335	HOMO-3→LUMO (36%) HOMO→LUMO (64%)
	286	282	0.112	HOMO-8→LUMO+2 (4%) HOMO-5→LUMO+2 (2%) HOMO-1→LUMO+3 (4%) HOMO→LUMO+3 (90%)
118g	506	482	0.358	HOMO-2→LUMO (42%) HOMO→LUMO (58%)
	286	283	0.108	HOMO→LUMO+3 (100%)

En todos los casos se observa que la mayor longitud de onda de absorción, la cual puede atribuirse a la transición de $S_0 \rightarrow S_1$ del grupo BODIPY, corresponde predominantemente a una transición del tipo HOMO→LUMO ($\geq 58\%$ de contribución en todos los casos), y esta se obtuvo con una diferencia de entre 16 y 25 nm y con un desplazamiento hipsocrómico respecto al valor experimental. Las otras transiciones que contribuyen a esta banda de absorción son del tipo HOMO-3, HOMO-2, HOMO-1→LUMO. Por otra

parte, la longitud de onda de absorción asociada a la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona fue reproducida con mucha exactitud por los cálculos teóricos, ya que tuvo una diferencia de entre 2 y 7 nm con un desplazamiento hipsocrómico respecto a los valores experimentales. Para todos los compuestos en general, la transición electrónica con mayor contribución para esta absorción consistió en una del tipo HOMO→LUMO+3 ($\geq 89\%$ de contribución en todos los casos). Ambos orbitales se encuentran distribuidos dentro de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, aunque el HOMO+3 no tiene contribución del sustituyente del pirrol, pero sí de la morfolina y del grupo bencilo.

Para caracterizar la longitud de onda de mayor absorción se realizó un análisis de los orbitales moleculares frontera (**Figura 14**). Este análisis mostró que para los compuestos **118a**, **118b**, **118c**, **118e**, y **118g**, el HOMO está distribuido principalmente en la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona incluyendo a la morfolina, y se extiende ligeramente hasta el alquino. El grupo bencilo unido a la piridina y el sustituyente unido al pirrol no contribuyen con densidad electrónica. Por el contrario, en el compuesto **118d**, el sustituyente 3,4-dimetoxibencilo contribuye con densidad electrónica al HOMO, lo cual también se observa en el compuesto **118f**, pero a un menor grado, posiblemente porque la presencia del metileno adicional impide una transferencia eficiente de la densidad electrónica. Por otra parte, en todos los compuestos el LUMO se encuentra distribuido principalmente en el fragmento de BODIPY y se extiende hacia el alquino a través del anillo unido a la posición *meso*, traslapándose ligeramente con el HOMO en todos los compuestos. La menor diferencia de energía entre los orbitales HOMO y LUMO fue para el compuesto **118b** (2.809 eV).

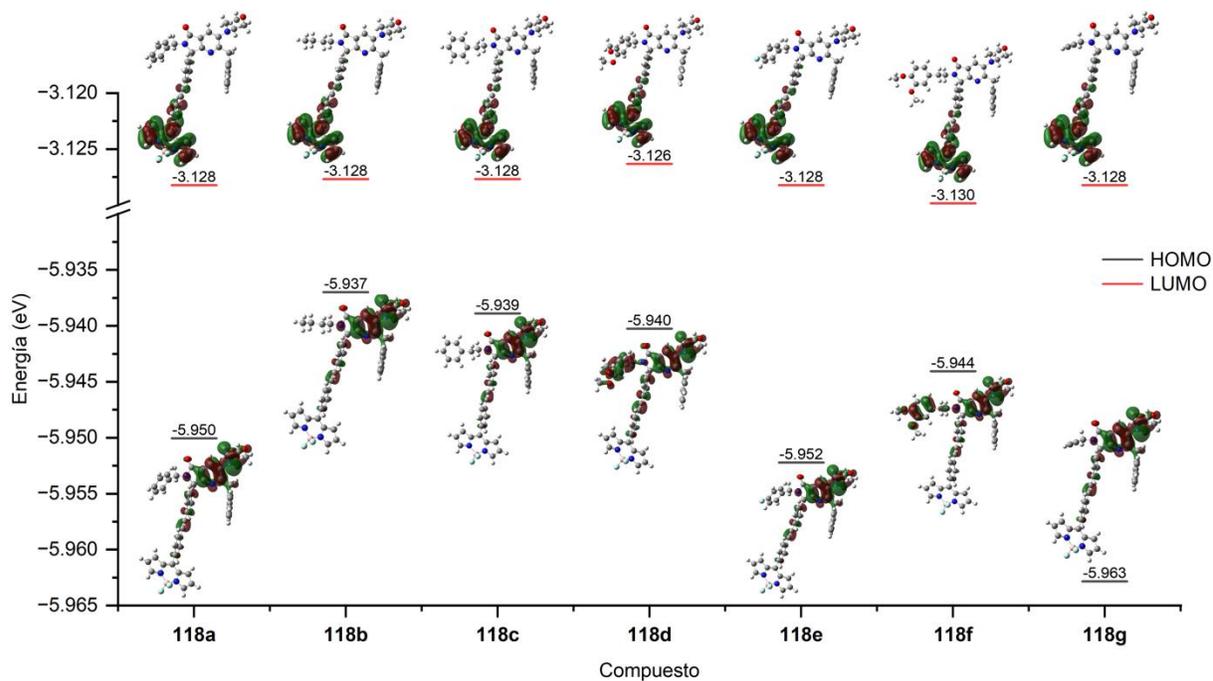


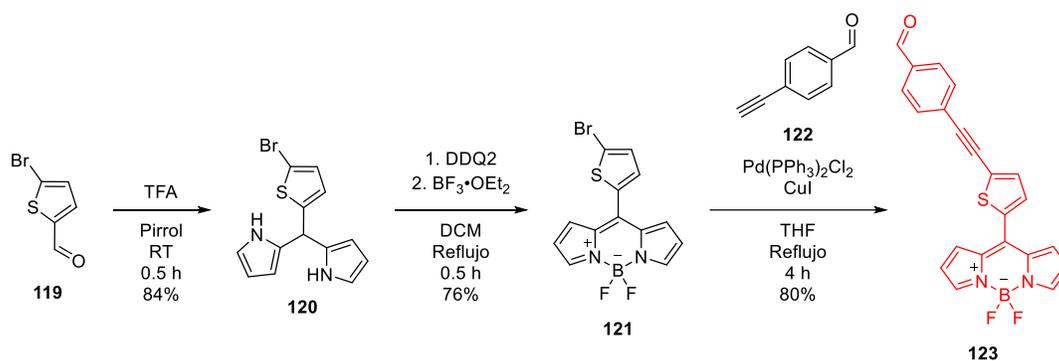
Figura 14. Orbitales moleculares de frontera calculados en el estado fundamental y energías [eV].

Es interesante observar que los distintos sustituyentes de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona no parecen tener influencia sobre la energía del LUMO, pero si tienen una gran influencia sobre la energía del HOMO, lo cual también parece tener una correlación con las propiedades fotofísicas. Por ejemplo, los compuestos **118b**, **118c** y **118d** tienen los mayores valores de energía para el HOMO y también presentaron la mayor intensidad de emisión para el núcleo de BODIPY. Sin embargo, el compuesto **118g** también mostró una intensidad alta de emisión para el BODIPY, pero no sigue la tendencia de los compuestos anteriores ya que tiene el valor más bajo de energía para el HOMO. El valor más pequeño de la diferencia de energía entre HOMO y LUMO fue para el compuesto **118b** de 2.809 eV.

7.3. Serie 2 (*meso*-tienil BODIPY)

7.3.1. Síntesis

Para la síntesis del aldehído *meso*-tienil BODIPY se utilizó la misma estrategia mostrada en el **esquema 21**: primero una condensación catalizada por TFA entre el aldehído **119** y un exceso de pirrol para generar el dipirrometano **120**, el cual fue oxidado al dipirrometeno correspondiente con DDQ, y a continuación se coordinó con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ para generar el BODIPY **121**. Por último, se realizó un acoplamiento de Sonogashira entre **121** y el 4-etinilbenzaldehído (**122**) para generar el aldehído objetivo **123** (**Esquema 21**).⁵⁹



Esquema 21. Síntesis del aldehído *meso*-tienil BODIPY

Una vez que se contó con el aldehído necesario, se procedió a realizar la síntesis de una serie de compuestos que incorporan un *meso*-tienil BODIPY utilizando las mismas condiciones de reacción optimizadas que se emplearon para la preparación de la serie anterior, obteniéndose rendimientos similares (21-41%). En la **figura 15**, se muestran los productos sintetizados.

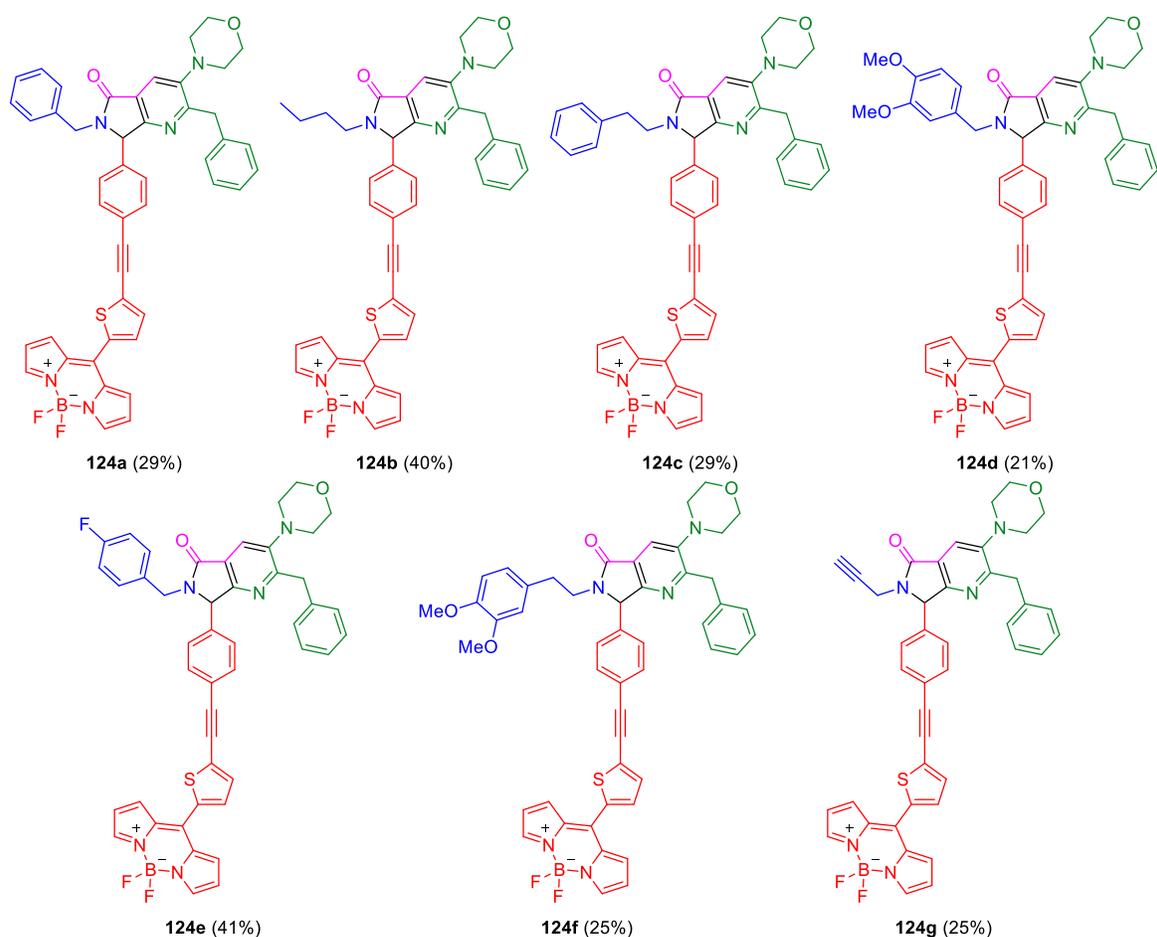


Figura 15. Compuestos sintetizados de la serie *meso*-tienil BODIPY.

Se confirmó la estructura de los productos mediante RMN de ^1H , ^{11}B , ^{13}C y ^{19}F . De nuevo se observó la formación de numerosos subproductos al monitorear el progreso de la reacción mediante TLC, lo que podría explicar el bajo rendimiento obtenido. El espectro de ^1H del compuesto **124a** muestra las señales correspondientes a las posiciones α (52, 53), β (51, 54) y γ (50, 55) del BODIPY en 7.94 ppm, 6.59 ppm y 7.20 ppm, respectivamente. Adicionalmente se observan dos señales dobles en 7.49 ppm y 7.41 ppm correspondientes a los protones del tiofeno. Respecto al núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, las señales características son una señal sencilla en 7.92 ppm correspondiente al protón de la piridina, una señal sencilla en 5.27 ppm correspondiente al metino, dos señales dobles en 5.45 ppm y en 3.81 ppm correspondiente a los hidrógenos del metileno unido al pirrol, y dos señales dobles en 4.28 ppm y 4.23 ppm correspondientes a los hidrógenos del metileno unido a la piridina. El espectro de ^{11}B muestra una señal triple en 0.5 ppm y el espectro de ^{19}F muestra una señal cuádruple en -146.9 ppm, ambas originadas por el acoplamiento ^{11}B - ^{19}F . Por otra parte, el espectro de ^{13}C muestra señales en 96.7 y 82.3 ppm correspondientes a los carbonos del alquino. Todo esto confirma la incorporación de los elementos del aldehído *meso*-tienil BODIPY al núcleo de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (Ver anexo páginas 151-166).

7.3.2. Propiedades fotofísicas

Para los estudios de absorción de los compuestos sintetizados el primer paso fue realizar curvas de calibración con cinco concentraciones distintas en cinco disolventes con polaridades distintas (tolueno, cloroformo, acetona, acetonitrilo y DMSO) para obtener los coeficientes de absorptividad molar de cada fluoróforo. Posteriormente, los espectros de absorción y emisión fueron adquiridos en soluciones con una concentración de 10^{-6} M. Para los rendimientos cuánticos se utilizó una esfera de integración. Los resultados están resumidos en la **tabla 7**.

Tabla 7. Resumen de propiedades fotofísicas de los compuestos sintetizados.

Compuesto	Disolvente	Absorbancia		Emisión		Desplazamiento de Stokes	Rendimiento cuántico
		λ_{\max} [nm] (ϵ) [$M^{-1} \text{ cm}^{-1}$] 1 ^a	λ_{\max} [nm] (ϵ) [$M^{-1} \text{ cm}^{-1}$] 1 ^b	λ_{\max} [nm] ^a	λ_{\max} [nm] ^b	$\Delta\nu^{\sim}$ [cm^{-1}] ^c	Φ (%)
124a	Tolueno	307(17,937)	520(34,577)	353	648	3799	0.0001
	Cloroformo	308(27,290)	517(42,848)	424	649	3934	0.0104
	Acetona	-	512(38,371)	-	653	4217	0.0004
	Acetonitrilo	287(27,229)	511(46,055)	440	641	3969	0.0132
	DMSO	309(22,768)	517(35,334)	446	643	3790	0.0087
124b	Tolueno	306(9,179)	521(13,031)	351	635	3446	0.0053
	Cloroformo	307(11,382)	517(15,739)	420	644	3814	0.0044
	Acetona	-	512(18,242)	-	655	4264	0.0031
	Acetonitrilo	304(19,452)	512(24,943)	439	645	4027	0.0018
	DMSO	307(14,875)	518(20,184)	438.8	641	3704	0.0051
124c	Tolueno	307(21,422)	520(33,848)	353	651	3870	$<10^{-4}$
	Cloroformo	307(23,562)	517(36,102)	418	647	3886	0.001
	Acetona	-	513(33,414)	-	650	4109	$<10^{-4}$
	Acetonitrilo	305(20,772)	511(30,208)	425	644	4042	0.0031
	DMSO	309(17,202)	518(27,257)	443	645	3801	0.0001
124d	Tolueno	308(26,632)	519(40,975)	352	646	3788	0.0074
	Cloroformo	308(33,274)	517(50,721)	423	648	3910	0.0052
	Acetona	-	512(51,909)	-	648	4099	0.0003
	Acetonitrilo	305(26,531)	512(38,970)	437	646	4051	0.0097
	DMSO	282(19,795)	517(33,462)	445	637	3644	$<10^{-4}$
124e	Tolueno	305(20,304)	520(30,083)	352	645	3727	0.0542
	Cloroformo	308(22,133)	517(33,464)	419	655	4075	$<10^{-4}$

	Acetona	-	512(30,031)	-	649	4123	0.0006
	Acetonitrilo	303(29,450)	511(38,114)	432	640	3945	<10 ⁻⁴
	DMSO	308(20,887)	518(31,628)	449	642	3729	0.0579
	Tolueno	307(21,387)	520(33,277)	353	643	3679	0.0071
	Cloroformo	308(21,234)	517(31,793)	415	654	4052	0.0004
124f	Acetona	-	512(26,554)	-	648	4099	0.0002
	Acetonitrilo	304(26,768)	511(37,971)	443	646	4090	<10 ⁻⁴
	DMSO	309(22,019)	518(33,745)	453	647	3849	<10 ⁻⁴
	Tolueno	307(23,981)	520(36,078)	350	643	3679	0.001
	Cloroformo	307(19,103)	517(29,618)	424	653	4028	0.0003
124g	Acetona	-	513(29,635)	-	650	4109	0.0003
	Acetonitrilo	304(21,199)	510(31,489)	451	637	3909	0.0075
	DMSO	307(24,449)	517(38,313)	461	646	3863	0.0032

^a Correspondiente al núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona. ^b Correspondiente a BODIPY. ^c Desplazamiento de Stokes se calculó como $\Delta\tilde{\nu}=1/\lambda_{\max \text{ abs}} - 1/\lambda_{\max \text{ em}}$.

La **figura 16** muestra los espectros de absorción normalizados de los compuestos **124a-d** en CHCl₃, en donde se observan dos bandas de absorción distintas: una entre 282 y 307 nm que corresponde a la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, y otra entre 511 y 521 nm que corresponde al *meso*-tienil BODIPY, la cual corresponde a la transición S₀→S₁ de este fragmento.⁷⁰ También hay un hombro que aparece entre 450 nm que corresponde a la transición vibracional del BODIPY.⁷¹ La banda de absorción correspondiente al BODIPY presentó un ligero desplazamiento batocrómico al disminuir la polaridad del disolvente, mientras que la de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona permaneció sin cambios.

Las **figuras 17 y 18** muestran los espectros de emisión normalizados en cloroformo de ambos cromóforos. Cuando se excita cerca de la longitud de onda de máxima absorción de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (290 nm para todos los compuestos), aparece una banda de emisión entre 350 y 500 nm, cuya intensidad disminuye al aumentar la polaridad del disolvente, lo cual también va acompañado de un desplazamiento batocrómico. Este comportamiento no se observa en tolueno, que es donde se observó la mayor intensidad de fluorescencia para todos los compuestos debido a la influencia del disolvente aromático en las propiedades ópticas y su participación en la transferencia de carga debido a un apilamiento π , lo que resulta en una emisión inducida por la agregación del disolvente y el alquino uniendo ambos cromóforos.^{72, 73}

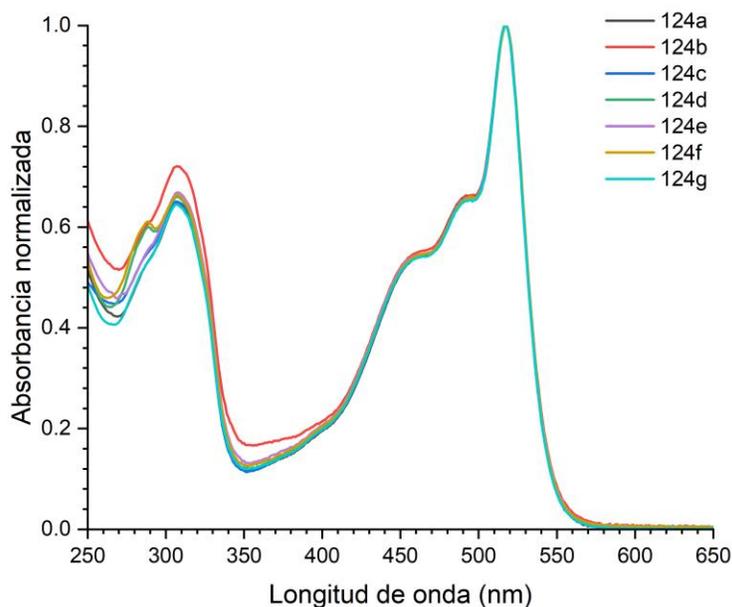


Figura 16. Espectro de absorción en CHCl_3 de los compuestos sintetizados.

La sustitución del pirrolo de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona también tiene un impacto sobre la intensidad de la emisión. Por ejemplo, los compuestos **124a** y **124d** que tienen sustituyentes bencílicos, muestran una mayor intensidad al tener un solo metileno. Sin embargo, con la elongación de la cadena hay una disminución en la intensidad de la fluorescencia, probablemente debido al incremento en las vías de relajación rotacionales y vibracionales. La emisión del compuesto **124g** fue la menor posiblemente por la rotación del grupo alquino (**Figura 17**).

Por otra parte, cuando se excita alrededor del máximo de absorción del núcleo de BODIPY (490 nm), aparece una banda de emisión aproximadamente entre 630 y 650 nm, la cuál es la banda típica de los BODIPYs sustituidos con grupos tienilo en la posición *meso*.⁷⁴ Esta banda de emisión permanece en la misma longitud de onda y su intensidad no muestra un cambio significativo al cambiar la polaridad del disolvente, lo cual es consistente con la baja sensibilidad de las propiedades ópticas de los *meso*-tienil BODIPYs a este factor. Los bajos rendimientos cuánticos de estos derivados y la aparición de dos bandas de emisión ha sido observado previamente debido a la presencia del anillo de tiofeno.⁷¹ La banda de emisión del BODIPY no presenta cambios respecto a los diferentes sustituyentes de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**Figura 18**).

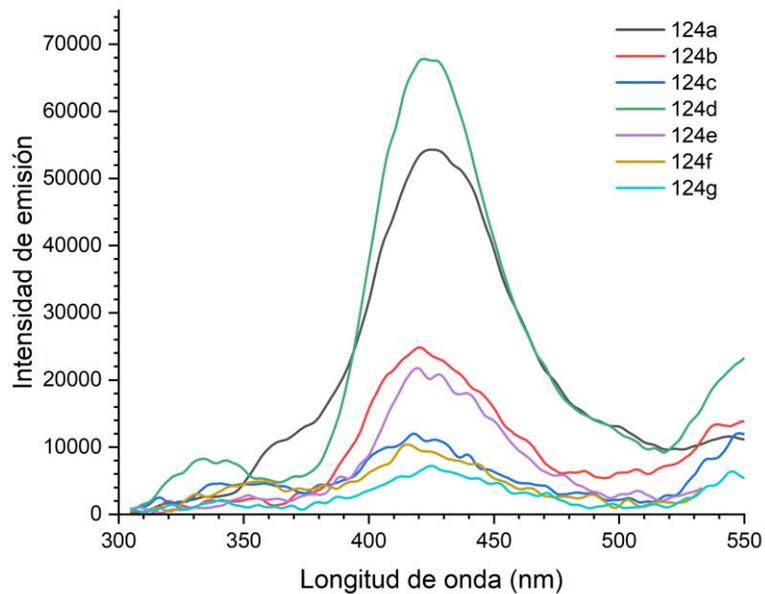


Figura 17. Espectro de fluorescencia (excitación a 290 nm).

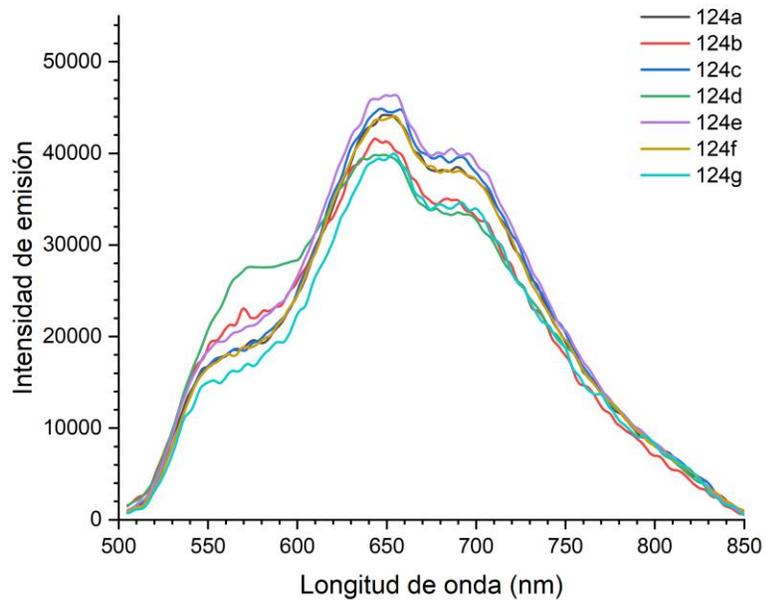


Figura 18. Espectro de fluorescencia (excitación a 490 nm.)

7.3.3. Estructura electrónica.

Para poder entender mejor la estructura electrónica de los compuestos sintetizados se optimizaron las geometrías de las estructuras de los estados fundamentales de las moléculas a través de cálculos de DFT utilizando el programa Gaussian 09, utilizando el funcional B3LYP y la base 6-31G(d), seguido de un cálculo de punto simple con la base 6-311G(d,p). Se utilizó el modelo de solvatación SMD para poder hacer una comparación con los resultados experimentales utilizando cloroformo como disolvente. Se realizó un análisis de frecuencias para asegurar que todas las estructuras eran las de mínima energía.

Las geometrías optimizadas mostraron un ángulo de torsión de entre 45.7° y 46.3° entre el núcleo de BODIPY y el tiofeno en todos los compuestos, indicando que no pueden adoptar una configuración coplanar, lo cual podría explicar la baja fluorescencia de las moléculas. El análisis de los orbitales moleculares de frontera mostró que para los compuestos **124a**, **124b**, **124c**, **124e** y **124g** el HOMO está distribuido principalmente en el sistema de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona y se extiende hacia el tiofeno a través del alquino. El sustituyente unido al anillo de pirrol no contiene densidad electrónica. Por el contrario, en el compuesto **124d** el HOMO está localizado en el sustituyente 3,4-dimetoxibencilo y también se extiende hacia el tiofeno. En el compuesto **124f** el HOMO-1 está localizado parcialmente en el fragmento de 3,4-dimetoxifenetilo. El bencilo unido a la piridina no tiene densidad electrónica en ninguno de los compuestos.

Respecto al LUMO, este se encuentra localizado principalmente en el núcleo de BODIPY, y en menor grado, en el anillo de fenilo enlazado al alquino, traslapándose con el HOMO en la mayoría de los compuestos (**Figura 19**). El carácter donador de electrones de ambos grupos metoxilo del compuesto **124d** incrementan considerablemente la energía tanto del HOMO como del LUMO en comparación con el producto no sustituido (**124a**). Sin embargo, este comportamiento no se observa en los compuestos **124c** (fenetilo) y **124f** (dimetoxifenetilo), posiblemente debido a que la presencia del metileno adicional evita una comunicación electrónica eficiente entre estos sustituyentes y la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona. La presencia del átomo de flúor en **124e**, el cual es un débil donador de electrones, no tuvo un efecto significativo en la energía de los orbitales moleculares de frontera. El compuesto **124d** mostró la menor diferencia de energía entre HOMO y LUMO (2.709 eV). La distribución de los orbitales moleculares de frontera en diferentes regiones de las moléculas y que la longitud de onda de mayor absorción este asociada a una transferencia del tipo HOMO→LUMO para la mayoría de los compuestos podría sugerir que el primer estado excitado tiene carácter de transferencia intramolecular de carga.

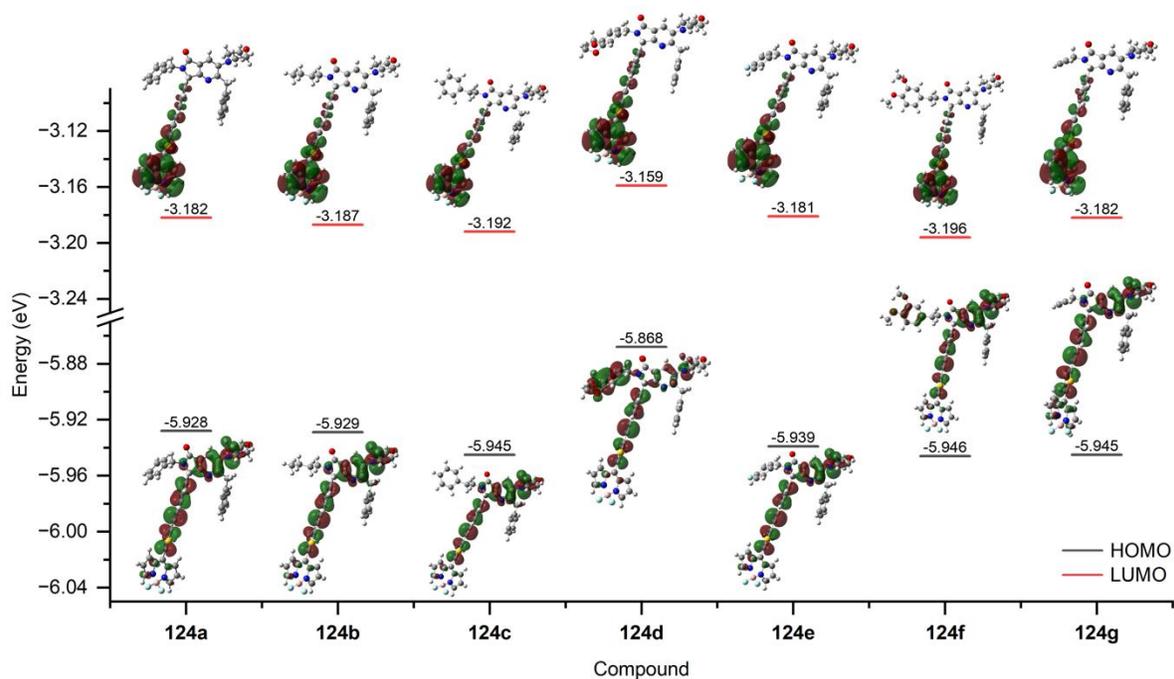


Figura 19. Orbitales moleculares de frontera calculados en el estado fundamental y energías [eV]. Fila inferior HOMO, fila superior LUMO. (Para **124f** se muestra el HOMO-1.)

De la **figura 18** se observa que los orbitales moleculares de frontera están distribuidos en diferentes partes de la molécula. Por ejemplo, el HOMO está distribuido principalmente entre la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona y el tiofeno porque estas regiones son ricas en densidad electrónica. Por otra parte, el LUMO está distribuido principalmente en el núcleo de BODIPY debido a su naturaleza electrodeficiente (**Figura 20**).

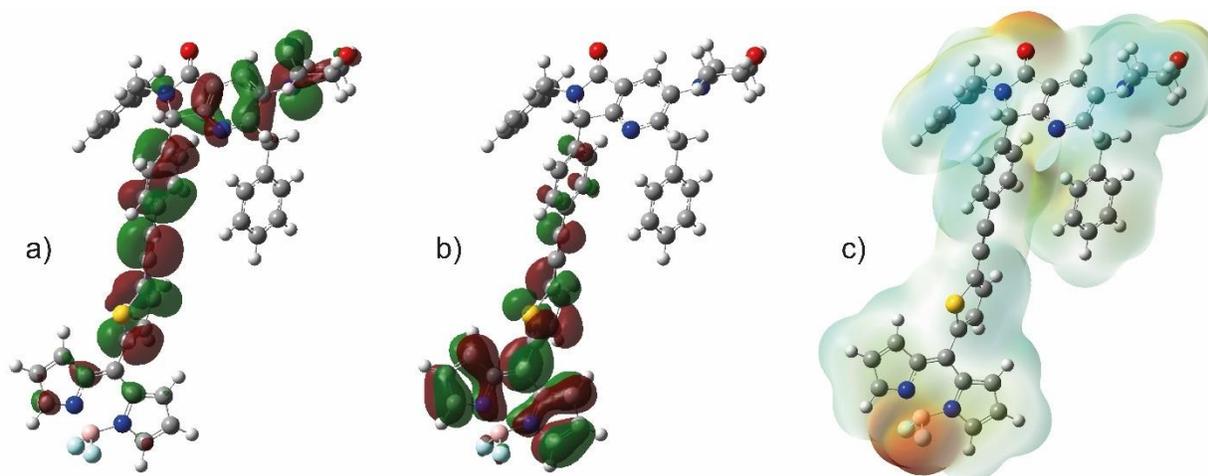


Figura 20. a) HOMO, b) LUMO y c) mapa de potencial electrostático del compuesto **124a**.

El hecho de que estos orbitales se encuentran en regiones diferentes de las moléculas indica que hay un desacoplamiento electrónico entre ambos fragmentos en el estado fundamental. Esto se sustenta con los espectros de absorción del aldehído BODIPY y de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona sin sustituyente, los cuales muestran un comportamiento aditivo de ambos fragmentos (**Figura 21**).

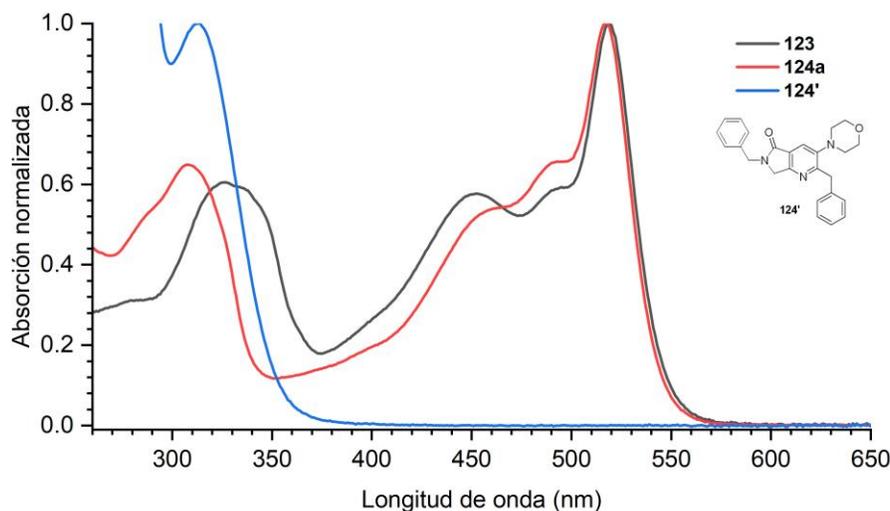


Figura 21. Espectros de absorción normalizados del aldehído **123**, **124a** y **124'**.

Para hacer una comparación entre los espectros de absorción experimentales y los calculados se realizaron cálculos de TD-DFT utilizando las estructuras optimizadas. Todos los cálculos se realizaron con el funcional B3LYP y la base 6-311+G(d,p), con cloroformo como disolvente. Los espectros de absorción teóricos mostraron buena correlación con los resultados experimentales, aunque todos los máximos de absorción muestran un desplazamiento batocrómico de entre 7 y 19 nm para el núcleo de BODIPY, y de entre 33 y 35 nm para la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona. La **tabla 8** muestra los máximos de absorción experimentales y teóricos, así como las contribuciones orbitales más importantes para las transiciones electrónicas. En general, el valor mayor de fuerza del oscilador correspondió al estado S_1 , el cual está asociado con la longitud de absorción del núcleo de BODIPY. Los compuestos **124c**, **124d** y **124e**, mostraron una mayor fuerza del oscilador para la longitud de onda de absorción asociada a la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (alrededor de 340 nm), la cual corresponde a un estado excitado distinto de S_1 . Para los compuestos **124a**, **124b** y **124g**, la longitud de onda de mayor absorción se origina de la transición HOMO→LUMO, mientras que para los compuestos **124c**, **124d** y **124e** la longitud de onda de absorción más corta corresponde a una transición HOMO→LUMO+1. Para el compuesto **124f** la transición más importante ocurre de HOMO-1→LUMO.

Tabla 8. Datos experimentales y de TD-DFT sobre los máximos de absorción de **124a-g**.

Compuesto	$\lambda_{\text{max abs}}$ (nm)		Fuerza del oscilador f	Contribuciones principales
	Experimental	Teórica		
124a	517	524.7	0.690	HOMO→LUMO (77%)
	-	449.6	0.406	HOMO-3→LUMO (96%)
	308	340.6	0.265	HOMO-8→LUMO (67%)
124b	517	529.9	0.689	HOMO→LUMO (76%)
	-	454.8	0.421	HOMO-2→LUMO (97%)
	307	341.0	0.433	HOMO-6→LUMO (45%)
124c	517	527.9	0.697	HOMO→LUMO (75%)
	-	455.2	0.419	HOMO-2→LUMO (97%)
	307	340.9	0.713	HOMO→LUMO+1 (69%)
124d	517	536.4	0.667	HOMO→LUMO (85%)
	-	453.9	0.421	HOMO-3→LUMO (97%)
	308	342.7	0.722	HOMO→LUMO+1 (81%)
124e	517	530.0	0.685	HOMO→LUMO (83%)
	-	454.3	0.421	HOMO-2→LUMO (97%)
	308	341.3	0.767	HOMO→LUMO+1 (76%)
124f	517	528.3	0.669	HOMO-1→LUMO (52%)
	-	454.8	0.420	HOMO-3→LUMO (97%)
	308	343.2	0.193	HOMO-8→LUMO (61%)
124g	517	530.3	0.677	HOMO→LUMO (85%)
	-	454.1	0.424	HOMO-2→LUMO (97%)
	307	339.8	0.609	HOMO→LUMO+1 (65%)

Para explicar el efecto de los sustituyentes de las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas sobre las propiedades fotofísicas se analizaron las distribuciones de los orbitales moleculares. Por ejemplo, en el compuesto **124d** la transición en 308 nm está compuesta principalmente de una transición HOMO→LUMO+1, en la cual el HOMO está distribuido principalmente en el fragmento de 3,4-dimetoxibencilo. Estos grupos electrodonadores elevan considerablemente la energía del HOMO en comparación con los otros productos, lo que resulta en la menor diferencia de energía entre los orbitales y por lo tanto una transición más probable. Para el compuesto **124g**, el cual muestra la menor intensidad de fluorescencia, la transición HOMO→LUMO+1 también tiene la mayor contribución para la banda de absorción, sin embargo, el grupo propargilo no contribuye con densidad electrónica al orbital HOMO, mostrando una baja intensidad de fluorescencia. En el compuesto **124f** el HOMO está distribuido en el grupo 3,4-dimetoxifenilo, pero hay

un nodo entre el metileno unido al nitrógeno del pirrol (que no está presente en compuesto **124d**), lo que evita la comunicación electrónica con el resto de la molécula. Debido a esto, la longitud de onda de mayor absorción está constituida predominantemente por una transición HOMO-1→LUMO, a diferencia de los otros compuestos, y también presenta una baja intensidad de fluorescencia.

Los desplazamientos de Stokes mostrados en la **tabla 7** son anormalmente grandes para compuestos que contienen un BODIPY, los cuales típicamente no son mayores a 1700 cm^{-1} .⁷⁵⁻⁷⁷ Los desplazamientos de Stokes grandes se producen generalmente por una gran relajación de la geometría, es decir, la geometría del estado excitado es muy diferente a la geometría del estado fundamental. Una estructura molecular rígida que no puede relajar su geometría después de la fotoexcitación va a generar un desplazamiento de Stokes pequeño. Para explicar esta observación se realizó una optimización de la geometría del primer estado excitado (S_1) con el nivel de teoría B3LYP/6-311g(d,p), y se comparó con la geometría del estado fundamental de los compuestos. La diferencia de energía entre el estado fundamental y el primer estado excitado corresponde la longitud de onda de fluorescencia.⁷⁸

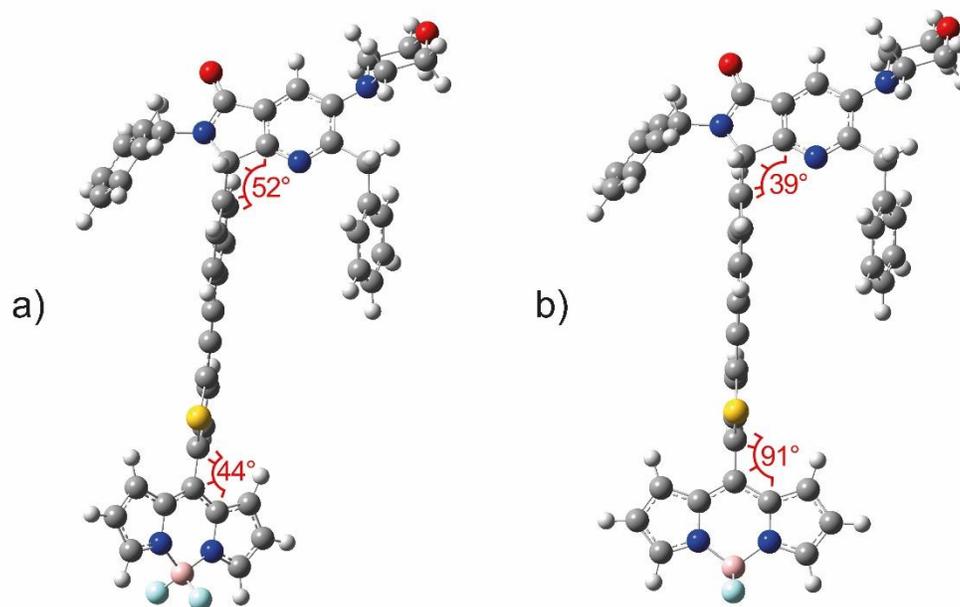


Figura 22. Geometrías optimizadas de **124a** en a) el estado fundamental y b) primer estado excitado.

Tomando el compuesto **124a** como ejemplo, la banda de emisión de fluorescencia calculada se encuentra en 604 nm, lo que se correlaciona bien con el resultado experimental de 648 nm. Las principales diferencias entre las geometrías del estado fundamental y del primer estado excitado están en el ángulo diedro entre el núcleo BODIPY y el anillo de tienilo. En el estado excitado estos fragmentos se encuentran en un ángulo diedro de 91° (**Figura 22b**), lo que indica una orientación completamente ortogonal con una diferencia de 47° respecto al estado fundamental (44° , **Figura 22a**). Esta marcada diferencia entre ambas geometrías

puede ser la causa de los grandes desplazamientos de Stokes observados. El ángulo diedro entre el anillo de fenilo y el anillo de pirrol de la pirrolo [3,4-*b*]piridin-5-ona también es diferente. En el estado fundamental el ángulo diedro es de 52°, mientras que en el estado excitado este ángulo se disminuyó a 39°. Estas diferencias en los ángulos diedros influyen en la energía de los orbitales moleculares, por ejemplo, el HOMO está desestabilizado por 0.25 eV y el LUMO está estabilizado por 0.16 eV en comparación a las geometrías del estado fundamental. Esto da como resultado una brecha HOMO-LUMO más pequeña en el estado excitado como consecuencia de la relajación de la geometría.

7.3.4. Tiempos de vida de fluorescencia

Para investigar el proceso de desactivación del estado emisivo en los siete derivados de BODIPY, se realizaron mediciones de conteo de fotones individuales correlacionado en el tiempo (TCSPC por sus siglas en inglés) en CHCl₃. Este disolvente fue elegido para facilitar el análisis y para comparar la dinámica de relajación de los estados electrónicos excitados con los datos computacionales obtenidos con el mismo disolvente. La configuración de TCSPC se utilizó tal como se implementó en la literatura.⁷⁹ Los resultados de los tiempos de vida de todas las moléculas mediante TCSPC se muestran en la **Tabla 9** y la **Figura 177** (Anexo 11.2.3). Tras revisar la tabla, se observa que los decaimientos de fluorescencia generalmente siguen una tendencia triexponencial, excepto para **124f**, que muestra una caída biexponencial. En el caso de los derivados de BODIPY *meso*-sustituídos, un decaimiento biexponencial sugiere la presencia de dos estados emisivos, el estado localmente excitado (LE) y el estado de transferencia de carga (CT), ambos con multiplicidad de espín singulete.^{71,80} A pesar de que la tabla indica tres componentes, está claro que las contribuciones predominantes a la intensidad de fluorescencia resuelta en el tiempo provienen del componente a1 (alrededor del 90%) y del componente a2 (alrededor del 9%). Las vidas medias de los componentes τ_1 y τ_2 son 377 ps y 2.47 ns, respectivamente. El tercer componente contribuye sólo del 0.3 al 1.4% de las cuentas de fluorescencia.

Para asignar la vida útil de cada estado emisivo, se examinaron meticulosamente tanto los espectros de fluorescencia como la vida útil. Dentro del espectro de fluorescencia, la banda LE de los compuestos en estudio se encuentra dentro del rango de 520 a 580 nm (como un hombro), coincidiendo desafortunadamente con la banda de mayor intensidad correspondiente a la CT (ver **Figura 176**, Anexo 11.2.2), dentro del rango espectral. de 540 a 850 nm.^{71,80} La relación entre las intensidades del hombro y del pico de emisión se altera debido a la influencia del disolvente (cambio en la polaridad). Además de los dos componentes identificados en los experimentos de TCSPC, esta variación refuerza la existencia de dos estados emisivos. El análisis de los espectros revela que el estado CT posee menor energía y contribuye predominantemente a la intensidad, correlacionándose así con el componente de aproximadamente el 90% de amplitud y un tiempo de vida en la escala de ps; el estado LE exhibe un tiempo de vida de ns (ver **Tabla**

9). Ambos tiempos de vida son consistentes con los hallazgos relacionados con los compuestos BODIPY mesosustituidos.^{71,80,81}

Tabla 9. Tiempos de vida de fluorescencia y constantes de velocidad para los compuestos **124a-g** en cloroformo.

Compuesto	a1 (%)	τ 1 (ps)	a2 (%)	τ 2 (ns)	a3 (%)	τ 3 (ns)	$\langle\tau\rangle$ (ps)	k_f (10^6 s^{-1})	k_{nr} (10^9 s^{-1})
124a	88.6 \pm 1.7	378 \pm 7	10.9 \pm 0.2	2.45 \pm 0.05	0.5 \pm 0.09	7.2 \pm 0.4	635 \pm 34	16.4	1.56
124b	86.1 \pm 0.5	395 \pm 2	12.5 \pm 0.2	2.19 \pm 0.05	1.4 \pm 0.1	6.6 \pm 0.3	709 \pm 10	6.21	1.40
124c	90.9 \pm 1.0	391 \pm 5	8.1 \pm 0.3	2.26 \pm 0.08	1.0 \pm 0.2	7.3 \pm 0.4	609 \pm 30	1.64	1.64
124d	92.2 \pm 0.5	373 \pm 3	7.1 \pm 0.1	2.23 \pm 0.09	0.7 \pm 0.1	6.4 \pm 0.4	551 \pm 20	9.44	1.81
124e	94.1 \pm 1.5	366 \pm 4	5.6 \pm 0.1	2.53 \pm 0.04	0.3 \pm 0.04	7.6 \pm 0.3	508 \pm 8	0.20	1.97
124f	91.3 \pm 0.5	344 \pm 2	8.7 \pm 0.4	3.12 \pm 0.06	-	-	586 \pm 7	0.68	1.71
124g	87.2 \pm 1.1	385 \pm 5	11.9 \pm 0.2	2.53 \pm 0.054	0.9 \pm 0.2	6.8 \pm 0.4	697 \pm 30	0.43	1.44

Nota: $\langle\tau\rangle$ es el tiempo de vida promedio de amplitud.

Utilizando los tiempos de vida medidos y los rendimientos cuánticos en CHCl_3 , es posible calcular las constantes radiativas y no radiativas, lo que facilita la evaluación del impacto de los cambios estructurales en los siete compuestos.⁸⁰ Es evidente que el sustituyente de las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas influye significativamente en la tasa de decaimiento de la fluorescencia (ver k_f en la **Tabla 9**). Los tiempos de vida típicos de BODIPY está en ns.^{71,80,81} Para un decaimiento monoexponencial, donde la única emisión proviene del estado S_1 , se esperan tiempos entre 1.6 y 3.35 ns, lo que implica una constante radiativa (k_f) de magnitud $>10^8 \text{ s}^{-1}$. Esto está asociado con una fuerza del oscilador cercana a la unidad. Para las moléculas estudiadas, se observó claramente una disminución en los tiempos de vida y en la k_f .

Por otro parte, la existencia del proceso de transferencia de electrones fotoinducida (PET, por sus siglas en inglés) gobierna el decaimiento de estas moléculas.^{71,80} Se sabe que el estado CT se forma a partir del estado LE unos momentos después de que se produzca la transición vertical. Aunque la acumulación de esta población no pudo medirse directamente debido a la función de respuesta del instrumento (IRF) de la técnica TCSPC (IRF de 200 ps), se cree que ocurre en unos pocos ps,⁷¹ lo que implica una reducción significativa de la población del estado LE. Esta reducción se cuantifica indirectamente por su baja contribución de alrededor del 13% del decaimiento del tiempo de vida.

Se investigó el efecto del aumento del pH sobre la fotofísica de las moléculas, enfocándose en el compuesto **124e** debido a su mayor rendimiento de fluorescencia en acetona (0.06%, **Tabla 7**). Las muestras se prepararon utilizando una proporción de acetona a agua de 4:6. alícuotas de 200 μL de **124e**, previamente disuelto en acetona, se agregaron a 3 mL de esta mezcla. La absorbancia y la emisión de fluorescencia se midieron inmediatamente después de preparar cada solución. Las **figuras 178 y 179** (Anexo 11.2.3.) muestran los resultados para **124e** en un rango de pH de 1 a 7, lo que revela un aumento en la banda de

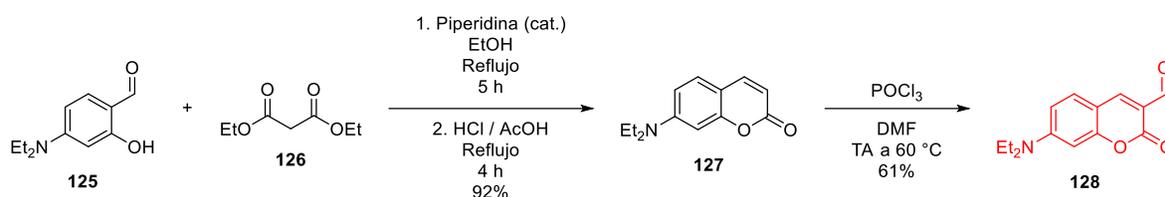
emisión centrada en 650 nm y cambios en la transición $S_0 \rightarrow S_1$. Es importante destacar que ambos espectros muestran ligeros cambios, lo que indica un efecto tanto en el donador como en el aceptor involucrado en el proceso PET.⁸² Se necesitan más experimentos para elucidar las especies protonadas.

Combinando los hallazgos espectrales mostrados anteriormente y los resultados de los cálculos DFT/TD-DFT fue posible proponer un mecanismo general para la dinámica de relajación vía PET para estas moléculas. Una inspección de los orbitales moleculares de frontera para todas las moléculas revela que el HOMO-2 (HOMO-3 para **124d** y **124f**) está completamente localizado dentro del núcleo BODIPY y está asociado con una excitación (en la región visible). involucrando estos orbitales moleculares y el LUMO del fragmento *meso*-tienilo BODIPY. Esto concuerda con el estado electrónico S_3 calculado para casi todos los compuestos (S_4 para **124d** y **124f**), en el que la transición se rige predominantemente por un único coeficiente, que contribuye con casi el 97%, y con una longitud de onda calculada de aproximadamente 450 nm. Este estado se denomina aceptor de electrones (A). La contraparte donadora (D) está descrita por los orbitales moleculares HOMO y LUMO+1, que implican transiciones entre los fragmentos de tienilo y pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona. La diferencia de energía promedio (calculada a partir de los datos proporcionados en la **Tabla 8**) entre los orbitales HOMO y HOMO-2 es de 0.391 eV, con un ligero aumento a 0.420 eV para **124d**, atribuible a la desestabilización del HOMO. El mecanismo propuesto se desarrolla de la siguiente manera: i) la generación de un estado LE, ii) este evoluciona al estado CT a través de PET en unos pocos ps, lo que lleva a que el tienilo adquiera una carga positiva y el núcleo de BODIPY tenga una carga negativa, estableciendo así un par $D^+ + A^-$. iii) Ambos estados experimentan procesos de relajación caracterizados por valores distintos de k_f y k_{nr} . El estado LE se relaja con un tiempo de vida de 2.47 ns, mientras que el estado CT decae más rápidamente, en 377 ps. Ambas duraciones y sus amplitudes correspondientes explican adecuadamente los bajos rendimientos cuánticos observados en el $CHCl_3$ y, por extensión, en todos los disolventes.^{71,80} El mecanismo preciso requiere pruebas experimentales redox y experimentos resueltos en el tiempo en fs. Finalmente, la constante no radiativa (k_{nr}) calculada y mostrada en la **Tabla 9**, cuya magnitud es 10^9 s^{-1} , contiene todos los procesos de desactivación por los canales de PET, recombinación y cruce intersistemas, de los cuales se considera que el PET es el más eficiente.

7.4. Serie 3 (7-dietilamino cumarina)

7.4.1. Síntesis

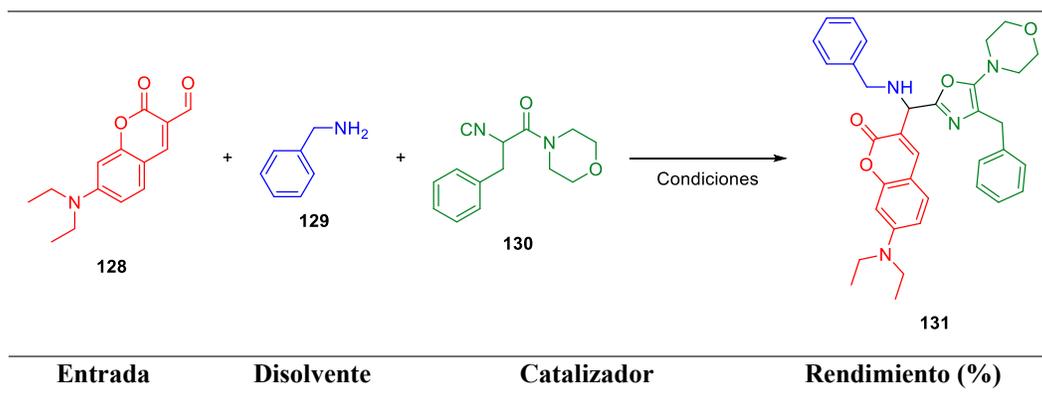
La preparación de la serie 3 de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas funcionalizadas con un fragmento de cumarina comenzó con la síntesis de un aldehído adecuado para introducir este fragmento a los productos. Para esto, se sintetizó el 7-(dietilamino)cumarina-3-carbaldehído (**128**) de acuerdo a lo reportado por Wu y colaboradores.⁸³ La síntesis consistió en dos pasos experimentales: en el primer paso se llevó a cabo una condensación de Knoevenagel catalizada por piperidina entre el 4-dietilaminosalicilaldehído (**125**) y dietilmalonato (**126**). Posteriormente se evaporó el disolvente y en el mismo matraz la mezcla se llevó a reflujo en una mezcla de HCl y AcOH, lo que ocasionó una transesterificación intramolecular seguida de una descarboxilación, generando la cumarina **127** con excelente rendimiento. En el último paso se realizó una formilación de Vilsmeier-Haack para obtener el compuesto formilado **128** con un rendimiento global de 56% (**Esquema 22**).



Esquema 22. Síntesis del 7-(dietilamino)cumarina-3-carbaldehído.

Una vez que se obtuvo este aldehído se procedió a la optimización de las condiciones de reacción usando como sustratos modelo el 7-(dietilamino)cumarina-3-carbaldehído (**128**, 0.05 mmol, 1.0 equiv.), bencilamina (**129**, 0.06 mmol, 1.2 equiv.) y 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (**130**, 0.06 mmol, 1.2 equiv.). A diferencia de con la serie de *meso*-fenil BODIPY - pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, en este caso se optimizó únicamente la reacción de multicomponentes hasta obtener el oxazol **131** sin realizar el proceso en cascada tras la reacción con anhídrido maleico (**Tabla 10**).

Tabla 10. Optimización de las condiciones de reacción.



1	PhMe	Sc(OTf) ₃ (5 mol%)	38
2	PhMe	Sc(OTf) ₃ (10 mol%)	70
3	EtOH	Sc(OTf) ₃ (10 mol%)	15
4	CHCl ₃	Sc(OTf) ₃ (10 mol%)	40
5	THF	Sc(OTf) ₃ (10 mol%)	31
6	PhH	Sc(OTf) ₃ (10 mol%)	62
7	PhMe	Yb(OTf) ₃ (10 mol%)	33
8	PhMe	InCl ₃ (10 mol%)	48

Dado que en el caso de la serie *meso*-fenil BODIPY la reacción a T.A. no procedió o requirió tiempos prolongados de reacción para producir rendimientos bajos, esta condición no fue ensayada en esta serie y todos los experimentos se realizaron con calentamiento por microondas. El primer experimento (entrada 1) consistió en probar el efecto de una cantidad catalítica de Sc(OTf)₃, ya que este catalizador fue el más efectivo en el caso anterior, obteniéndose el oxazol correspondiente con 38% de rendimiento. En el siguiente ensayo (entrada 2) se duplicó la carga de catalizador, lo que incrementó el rendimiento del oxazol hasta un 70%. A continuación, se probó el efecto de disolventes con diferente naturaleza polar comenzando con EtOH (entrada 3), un disolvente polar prótico que produjo un rendimiento bajo. Esto podría explicarse por la presencia de agua en el disolvente, ya que esta puede desplazar el equilibrio de la formación de la imina hacia los reactivos. El uso de disolventes apróticos poco polares (entradas 4 y 5) tampoco tuvo un efecto positivo en el rendimiento del oxazol, sin embargo, fueron mejores para promover la reacción que el EtOH. El uso de benceno (entrada 6) produjo un rendimiento similar al obtenido con PhMe, lo que era de esperarse debido a que su nulo momento dipolar lo hace transparente a las microondas, lo que permite una mayor transferencia de energía a las moléculas, sin embargo, su alta toxicidad hace que no sea un disolvente viable. Finalmente se probó el uso de otros ácidos de Lewis como catalizadores, en específico Yb(OTf)₃ (entrada 7) e InCl₃ (entrada 8), los cuales produjeron rendimientos aceptables pero menores al Sc(OTf)₃.

Con las condiciones óptimas de la reacción de multicomponentes establecidas se procedió a preparar una serie de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas mediante la reacción con anhídrido maleico en un proceso one-pot. Los compuestos sintetizados se muestran en la **figura 23**.

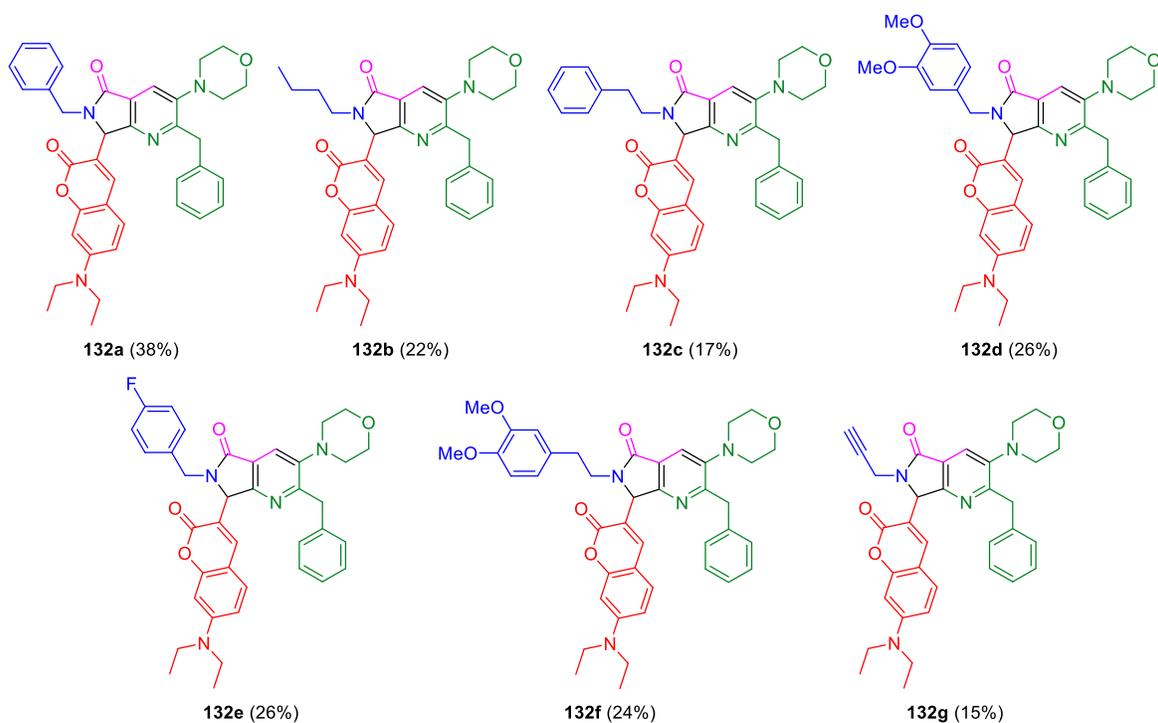
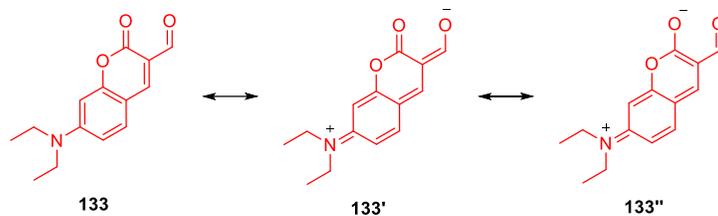


Figura 23. Serie de compuestos sintetizados con cumarina.

En este caso los rendimientos obtenidos para cada compuesto fueron moderados (15-38%). Al monitorear el progreso de la reacción se encontró en cada caso que el consumo del aldehído era incompleto. Una posible explicación para esto es que el aldehído está estabilizado por resonancia, lo que dificulta el ataque nucleofílico de la amina sobre el carbono *ipso* para la formación de la imina (**Esquema 23**).



Esquema 23. Estructuras resonantes del aldehído 133.

Todos los productos fueron caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C y ^{19}F , cuando fue aplicable. El espectro de ^1H del compuesto **132a** muestra las señales características de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, las cuales son una señal sencilla en 7.92 ppm correspondiente al protón 6, una señal sencilla en 5.47 ppm correspondiente al metino, una señal doble en 5.24 ppm acoplada a otra señal doble en 4.17 ppm, ambas correspondientes a los protones del metileno 11, dos señales dobles en 4.30 y 4.22 ppm correspondientes al metileno 14, y también dos multipletes en 4.16 y 2.83 ppm, que corresponden a los metilenos de la morfolina. Las señales de la cumarina también están presentes, estas son un doble de dobles en 6.55 ppm para el protón 35, una

señal doble en 6.47 ppm para el protón 33, y un cuádruplete y un triplete en 3.42 y 1.22 ppm, respectivamente, que corresponden a los dos etilos (43-46) (Ver anexo páginas 167 a 175).

7.4.2. Propiedades fotofísicas

Se comenzó con los estudios de absorción y emisión del aldehído funcionalizado con cumarina realizando curvas de calibración en tres disolventes diferentes a distintas concentraciones para determinar el coeficiente de absorptividad molar. Posteriormente se adquirieron los espectros de absorción y emisión a una concentración de 10^{-5} M. Los espectros de absorción y emisión en los diferentes disolventes se muestran en la **figura 24**. Este compuesto presentó máximos de absorción en 439 nm, 442 nm y 448 nm en tolueno, acetona y cloroformo, respectivamente, presentando un ligero desplazamiento batocrómico. Estos valores de absorción se sitúan en el color violeta (380-450 nm) de la región visible del espectro electromagnético, lo que le da un color anaranjado brillante al aldehído en estado sólido. Los máximos de emisión se encontraron en 476 nm, 472 nm y 462 nm en tolueno, acetona y cloroformo, respectivamente. El desplazamiento de Stokes fue de 606 cm^{-1} en cloroformo, 1438 cm^{-1} en acetona y 1771 cm^{-1} en tolueno. Los valores de absorción y emisión en cloroformo son similares a los reportados por Cigáñ y colaboradores,⁸⁴ quienes reportan máximos en 441 nm y 471 nm para absorción y emisión, respectivamente, sin embargo, ellos utilizaron una cumarina sustituida con dimetilamino en lugar de dietilamino.

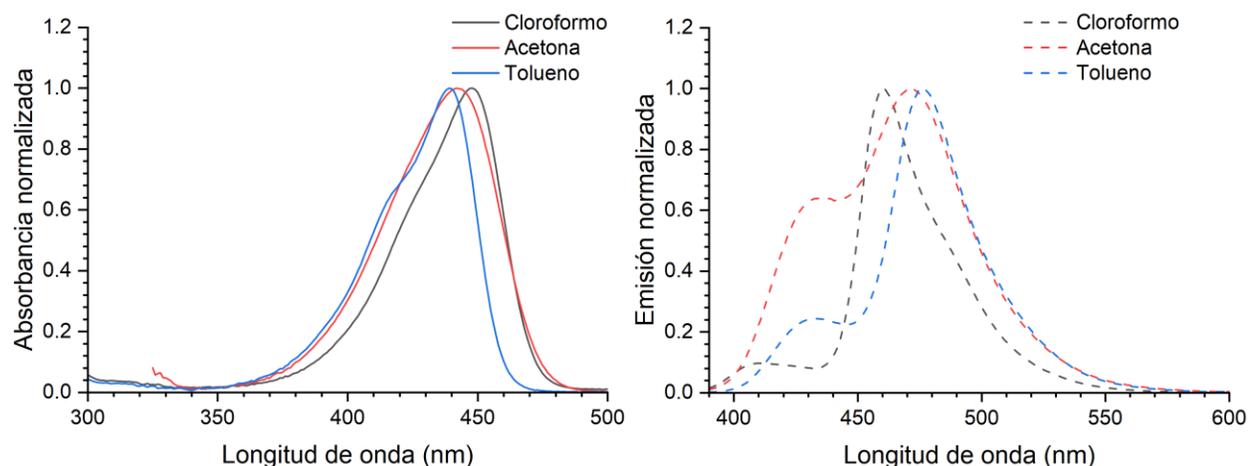


Figura 24. Espectros de absorción (izquierda) y emisión (derecha, excitación a 380 nm) del aldehído en diferentes disolventes.

Los resultados de las propiedades fotofísicas se encuentran resumidos en la **tabla 11**.

Tabla 11. Resumen de propiedades fotofísicas del aldehído 133.

Absorción	Emisión	Desplazamiento de Stokes	Rendimiento cuántico
-----------	---------	--------------------------	----------------------

Compuesto	Disolvente	λ_{\max} [nm] (ϵ) [$M^{-1} \text{ cm}^{-1}$] ^b	λ_{\max} [nm]	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] ^a	Φ (%)
128	Tolueno	439 (50060)	476	1771	-
	Acetona	442 (49719)	472	1438	-
	Cloroformo	448 (51315)	462	606	2.4

^a Desplazamiento de Stokes se calculó como $\Delta\tilde{\nu}=1/\lambda_{\max \text{ abs}} - 1/\lambda_{\max \text{ em}}$.

Los espectros de emisión muestran un “hombro” cuya intensidad es mayor en acetona, e inicialmente se planteó que esto podría deberse a la formación de agregados de dos o más moléculas de aldehído en el estado excitado mediante apilamiento π - π .⁸⁴ Sin embargo, la baja concentración a la que fueron adquiridos estos espectros descarta la formación de agregados. Este comportamiento, en cambio, puede ser atribuido a la formación de un estado de transferencia intramolecular de carga con torsión (twisted intramolecular charge transfer, TICT), el cual es producto del fuerte efecto de transferencia intramolecular de carga que presenta la cumarina, principalmente debido a que en acetona (disolvente polar) se observa con mayor intensidad esta fluorescencia dual. El modelo TICT fue originalmente propuesto por Grabowski y colaboradores⁸⁵ para explicar la emisión dual observada en disoluciones de *N,N*-dimetilaminobenzonitrilo, un compuesto con estructura de aceptor-donador.

En el estado fundamental la molécula es plana, lo que corresponde a la máxima conjugación entre el grupo dietilamino y el anillo bencénico. Tras la fotoexcitación, la molécula pasa a un estado localmente excitado, de geometría plana, que no se encuentra en equilibrio con las moléculas de disolvente; estas se reorientan alrededor del fluoróforo hasta alcanzar el equilibrio termodinámico alcanzando así un estado relajado de transferencia intramolecular de carga (ICT). En el caso de la cumarina, este estado relajado es acompañado por la rotación interna del grupo dietilamino hasta una configuración perpendicular, alcanzando un estado de transferencia intramolecular de carga torcido, haciendo que la conjugación se pierda. Durante la torsión del grupo donador (dietilamino), el grado de transferencia intramolecular de carga se incrementa gradualmente y se transfiere un electrón del donador al aceptor, generando una separación carga completa. Este estado con torsión es altamente polar, por lo que esta estabilizado por las moléculas del disolvente polar, por lo tanto, se observan dos bandas de emisión distintas: una correspondiente al estado localmente excitado (~430 nm en acetona), y la otra correspondiente al estado TICT (472 nm en acetona).^{27,86,87} El estado TICT también es responsable del abatimiento de la fluorescencia ya que la rotación del grupo dietilamino favorece las rutas de relajación no radiativas, lo que se ve reflejado en un bajo rendimiento cuántico de 2.4% en cloroformo. Este resultado concuerda con la literatura en donde se reportan rendimientos cuánticos de 3% para 7-(dietilamino)cumarina-3-ácido carboxílico en agua, lo cual también fue atribuido al estado TICT.⁸⁸

Una vez que se caracterizó el aldehído libre, se continuó con el estudio de las propiedades fotofísicas de los productos de la reacción de multicomponentes **132a-e**. Para los estudios de absorción de los compuestos sintetizados se realizaron curvas de calibración con cinco concentraciones distintas en tres disolventes con polaridades distintas (tolueno, cloroformo y acetona,) para obtener los coeficientes de absorptividad molar de cada fluoróforo. Posteriormente, los espectros de absorción y emisión fueron adquiridos en soluciones con una concentración de 10^{-6} M. Los rendimientos cuánticos se determinaron en CHCl_3 y se utilizó una esfera de integración. Los resultados están resumidos en la **tabla 12**.

Tabla 12. Resumen de las propiedades fotofísicas de los compuestos sintetizados.

Compuesto	Disolvente	Absorbancia		Emisión	Desplazamiento de Stokes ^{b,c}	
		λ_{max} [nm] (ϵ) [$\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$] ^a	λ_{max} [nm] (ϵ) [$\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$] ^b	λ_{max} [nm] ^b	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	Φ (%)
132a	Tolueno	285 (19458)	388 (71772)	426	2299	-
	Cloroformo	242 (49090)	396 (74222)	441	2577	25.1
	Acetona	-	388 (79733)	447	3402	-
132b	Tolueno	282 (11390)	389 (23470)	429	2397	-
	Cloroformo	242 (21464)	398 (27315)	442	2501	20.0
	Acetona	-	388 (25759)	446	3352	-
132c	Tolueno	282 (10158)	387 (25659)	426	2366	-
	Cloroformo	259 (19148)	396 (28924)	441	2577	16.9
	Acetona	-	388 (29070)	446	3352	-
132d	Tolueno	282 (8611.5)	385 (29048)	427	2555	-
	Cloroformo	242 (18372)	396 (28273)	442	2628	20.2
	Acetona	-	386 (30336)	445	3435	-
132e	Tolueno	248 (9231)	389 (27854)	428	2342	-
	Cloroformo	242 (19772)	398 (29563)	444	2603	17.7
	Acetona	-	389 (30418)	447	3336	-
132f	Tolueno	282 (4083.4)	388 (11648)	426	2299	-
	Cloroformo	242 (10586)	397 (13901)	443	2616	19.0
	Acetona	-	388 (14442)	445	3301	-
132g	Tolueno	282 (5423.6)	389 (28345)	424	2122	-
	Cloroformo	242 (21160)	397 (32433)	442	2564	20.4
	Acetona	-	386 (27294)	446	3485	-

^a Correspondiente al núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona. ^b Correspondiente a cumarina. ^c Desplazamiento de Stokes se calculó como $\Delta\tilde{\nu}=1/\lambda_{\text{max abs}} - 1/\lambda_{\text{max em}}$.

La **figura 25** muestra los espectros de absorción normalizados en cloroformo de los compuestos sintetizados, donde se observan dos bandas de absorción distintas: una en 242 nm que podría atribuirse a la presencia de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, y otra entre 396 y 398 nm que corresponde a la transición $S_0 \rightarrow S_1$ del fragmento de cumarina. Al excitar cerca del máximo de absorción del pico de cumarina (380 nm), aparece una banda de emisión entre 441 y 444 nm (**figura 25**), que corresponde a la emisión de la cumarina. En este caso también se excitó a longitudes de onda menores, cerca de 230 nm, para intentar observar la banda de emisión de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, sin embargo, solamente se observó la banda de emisión de la cumarina sin importar la longitud de onda de excitación.

La polaridad del disolvente no tiene un efecto marcado sobre la posición de la banda de máxima absorción de la cumarina: en tolueno y acetona esta se encuentra entre 385 y 389 nm, mientras que en cloroformo se observa un ligero desplazamiento batocrómico, ya que esta se encuentra entre 396 y 398 nm.

El efecto de la polaridad del disolvente es más pronunciado para la banda de absorción asociada a la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona: en cloroformo se encuentra entre 242 y 259 nm mientras que en tolueno hay un desplazamiento batocrómico hacia 282 nm. En acetona no fue posible observar este máximo de absorción ya que aparece traslapado con la banda de absorción de este disolvente.

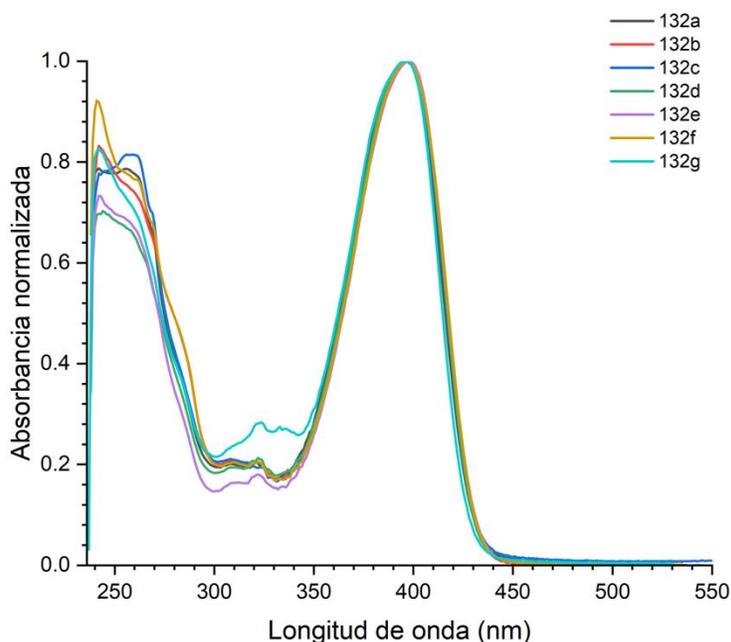


Figura 25. Espectro de absorción normalizado en CHCl_3 de los compuestos sintetizados.

La **figura 26** muestra los espectros de emisión en cloroformo de los compuestos sintetizados al excitar a 380 nm. Se observa que el compuesto **132d** (3,4-dimetoxibencilo) es el que presenta la mayor intensidad

de fluorescencia, mientras que el compuesto **132e** (4-F-bencilo) es el que muestra la menor intensidad, lo cual coincide con las dos series anteriores. Respecto a los otros disolventes utilizados, la emisión máxima en tolueno aparece entre 424 y 429 nm, sin embargo, esta exhibe un desplazamiento batocrómico en cloroformo y acetona ya que aparece entre 441 y 447 nm. El efecto del aumento de la polaridad sobre la emisión, pero no sobre la absorción se debe a que el fluoróforo tiene un momento dipolar mayor en el estado excitado que en su estado fundamental. Después de la excitación, los dipolos del disolvente pueden reorientarse o relajarse alrededor del momento dipolar del estado excitado, lo que lo estabiliza y disminuye su energía haciendo que emita a longitudes de onda mayores. El efecto es mayor al aumentar la polaridad del disolvente.²⁷ Esto se ve reflejado en los valores de desplazamiento de Stokes ya que este parámetro aumentó con la polaridad del disolvente (acetona>cloroformo>tolueno), indicando que los compuestos tienen un mayor momento dipolar en el estado excitado.²⁷ Los valores más grandes de desplazamientos de Stokes se obtuvieron en acetona, con el valor más alto siendo para el compuesto **132g** de 3485 cm^{-1} . Los espectros de absorción y emisión de **132a-g** en acetona, tolueno y cloroformo se muestran en las **figuras 180 y 181** (Anexo 11.2.4.).

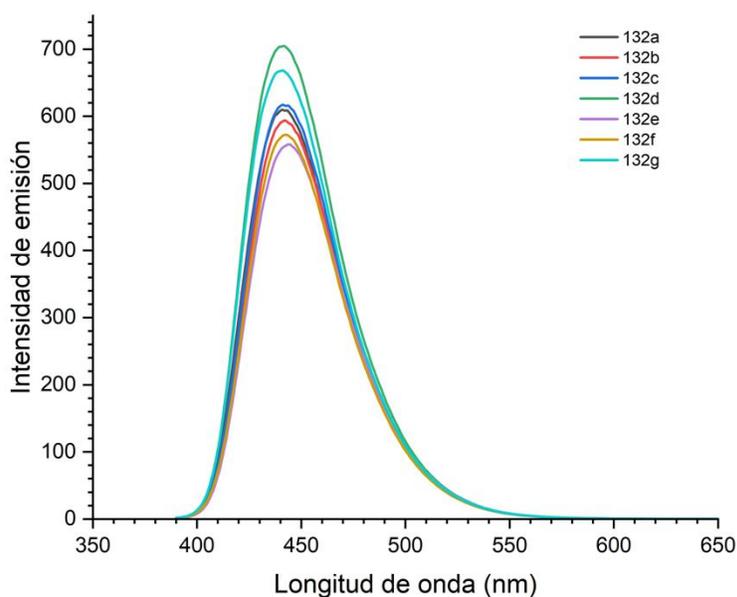


Figura 26. Espectro de fluorescencia en CHCl_3 (excitación a 380 nm).

Estos espectros no muestran la emisión dual observada en los espectros de emisión del aldehído libre, y su máximo de emisión es cercano al del hombro observado en el espectro de emisión del aldehído libre (**figura 24**), indicando que ya no hay formación del estado TICT en estos compuestos y que la emisión observada se debe únicamente al estado de transferencia intramolecular de carga (ICT). De acuerdo con Bangar y

Varadarajan,⁸⁶ cuando se desea diseñar sistemas fluorescentes eficientes, la formación del estado TICT debe controlarse, para lo que existen dos estrategias principales: la primera es rigidizar el sistema, lo que se ha hecho, por ejemplo, utilizando cumarinas fusionadas con julolidina (**Figura 3**, estructura **34**), disminuyendo en gran medida la rotación del grupo amino. La otra estrategia es manteniendo la flexibilidad del sistema, pero aumentando la energía del estado TICT, lo cual puede lograrse de dos formas: disminuyendo la fuerza donadora del grupo amino o disminuyendo la fuerza aceptora del sustituyente en la posición 3 de la cumarina. En el caso de los productos de las reacciones de multicomponentes se disminuyó la fuerza aceptora del sustituyente, y por esto no se observa la emisión dual. Un indicativo más de que no hay formación del estado TICT es el aumento en el rendimiento cuántico. Este parámetro se determinó en CHCl₃ y osciló entre 16.9 y 25.1%, el cual es considerablemente mayor que el correspondiente al aldehído libre (2.4%). Esto indica que en los productos **132a-g** las vías de relajación no radiativas no están tan favorecidas y que la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona ejerce un efecto electroattractor menor que el carbonilo del aldehído.

7.4.3. Estructura electrónica

Se optimizaron las geometrías de las estructuras de los estados fundamentales de las moléculas a través de cálculos de DFT utilizando el programa Gaussian 09, utilizando el funcional B3LYP y la base 6-311G(d,p). Se utilizó el modelo de solvatación SMD para poder hacer una comparación con los resultados experimentales utilizando cloroformo como disolvente. Se realizó un análisis de frecuencias para verificar que todas las estructuras estuvieran en un mínimo de energía.

Las geometrías optimizadas mostraron un ángulo de torsión entre el pirrol y la cumarina que va desde 55.6° a 62.4°, indicando una disposición cercana a ortogonal entre ambos fragmentos, lo que impide una comunicación electrónica. Las energías de los orbitales moleculares frontera fueron muy parecidas entre los compuestos, estas se muestran en la **figura 27**. El análisis de estos orbitales mostró que, en todos los compuestos, tanto el HOMO como el LUMO se encuentran distribuidos en el fragmento de cumarina, sin ninguna contribución de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona hacia estos. El HOMO muestra una mayor distribución cerca del grupo dietilamino, mientras que el LUMO se observa más distribuido cerca de los oxígenos de la lactona, mostrando el efecto *push-pull* de este fragmento (**Figura 27**).

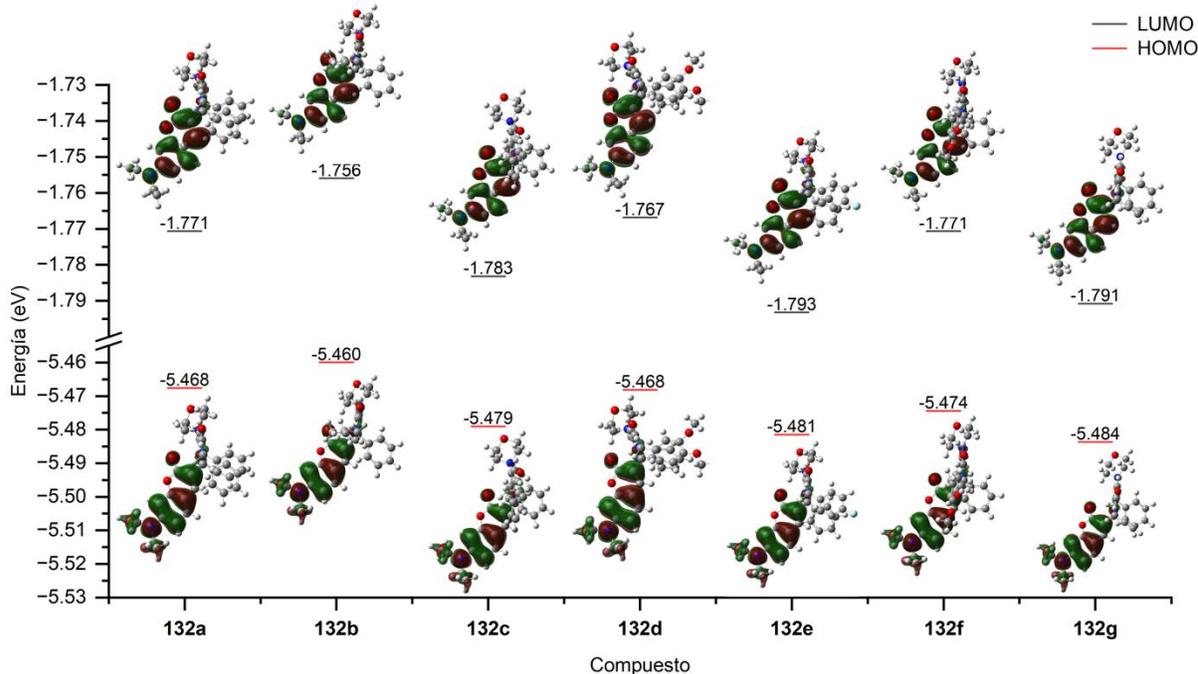


Figura 27. Orbitales moleculares frontera de los compuestos sintetizados y energías.

Los sustituyentes de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona parecen tener un efecto moderado sobre la energía de los orbitales moleculares frontera, en particular sobre el LUMO. Por ejemplo, los grupos fuertemente electrodonadores de **132d** y **132f** incrementan la energía del LUMO en comparación con los productos no sustituidos **132a** y **132c**. El átomo de flúor débilmente electrodonador de **132e** disminuyó la energía tanto del HOMO como del LUMO, resultando en la menor diferencia de energía (3.69 eV).

Para hacer una comparación entre los espectros de absorción experimentales y los calculados se realizaron cálculos de TD-DFT utilizando las estructuras optimizadas con el funcional B3LYP y la base 6-311+G(d,p), con cloroformo como disolvente. Los espectros de absorción teóricos reprodujeron los resultados experimentales, aunque todos los máximos de absorción para el núcleo de cumarina muestran un desplazamiento hipsocrómico de entre 21 y 24 nm, mientras que para la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona hubo un desplazamiento batocrómico de entre 10 y 26 nm. Los resultados se encuentran resumidos en la **tabla 13**, donde también se muestran las contribuciones orbitales para las principales transiciones electrónicas.

Tabla 13. Datos experimentales y de TD-DFT sobre los máximos de absorción de **100a-g**.

Compuesto	$\lambda_{\text{max abs}}$ (nm)			Principales contribuciones
	Experimental	Teórica	Fuerza del oscilador <i>f</i>	
132a	396	375	0.7645	HOMO→LUMO (100%)

132b	242	266	0.1035	HOMO-2→LUMO+1 (44%) HOMO-3→LUMO+1 (39%)
	398	374	0.7804	HOMO→LUMO (100%)
	242	265	0.1466	HOMO-2→LUMO+1 (72%) HOMO-3→LUMO+1 (11%)
132c	396	375	0.7754	HOMO→LUMO (100%)
	259	269	0.1686	HOMO-2→LUMO+1 (76%) HOMO-8→LUMO+1 (9%)
132d	396	374	0.7805	HOMO→LUMO (100%)
	242	265	0.1050	HOMO-3→LUMO+1 (55%) HOMO-8→LUMO+1 (18%)
132e	398	376	0.7595	HOMO→LUMO (100%)
	242	266	0.0965	HOMO-3→LUMO+1 (43%) HOMO-2→LUMO+1 (42%)
132f	397	374	0.7424	HOMO→LUMO (100%)
	242	265	0.1956	HOMO-3→LUMO+1 (55%) HOMO-4→LUMO+1 (38%)
132g	397	375	0.7850	HOMO→LUMO (100%)
	242	268	0.0536	HOMO-2→LUMO+1 (60%) HOMO-4→LUMO (22%)

En general, los valores más grandes de fuerza del oscilador se obtuvieron para la transición de $S_0 \rightarrow S_1$ del fragmento de cumarina, que corresponde a una transición del tipo HOMO a LUMO. Estos valores cercanos a 1 indican que es una transición muy probable. Por otra parte, la banda de absorción de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona está compuesta de distintas transiciones orbitales, en donde las que más contribuyen tienen la forma general de HOMO-*X*→LUMO+1. Para los compuestos **132a-c** y **132g** la transición con mayor contribución es la de HOMO-2→LUMO+1, mientras que para los compuestos **132d-f**, la mayor contribución es de HOMO-3→LUMO+1. En todas las moléculas el orbital LUMO+1 se encuentra distribuido únicamente dentro de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona sin contribución de sus sustituyentes, mientras que los orbitales HOMO-2 y HOMO-3 se encuentran distribuidos en la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona y sus sustituyentes, principalmente el del pirrol.

Para justificar la presencia del estado TICT se evaluó el efecto del cambio en el ángulo diedro entre el grupo dietilamino y la estructura de la cumarina en el estado fundamental y excitado de la cumarina **128** y el compuesto **132a** como ejemplo, utilizando cloroformo como disolvente (utilizando el nivel de teoría B3LYP/6-311G(d,p), SMD). Para esto se realizaron incrementos de 10° en el ángulo diedro hasta un total de 180°. Para la cumarina en el estado excitado (**Figura 28a**) se encontraron dos mínimos locales de energía para ángulos de 0° y 120° aproximadamente. El primero puede ser considerado como un estado altamente emisivo ya que presenta una banda de absorción cerca de 400 nm con una fuerza del oscilador considerable (0.86), mientras que el segundo mínimo en 120°, que tiene una configuración prácticamente perpendicular entre el grupo dietilamino y la cumarina, no presenta la banda de absorción a 400 nm por lo que se le

considera como un estado de TICT “oscuro” o no emisivo.⁸⁹ Por otra parte, cuando la cumarina es incorporada al núcleo de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**Figura 28b**), se observa un único mínimo de energía en el estado excitado que corresponde a un ángulo diedro de -7° , el cual es muy cercano a la planaridad entre el grupo dietilamino y la cumarina. Este estado presenta una fuerte banda de absorción en 367 nm con una alta fuerza del oscilador (0.78), indicando que es altamente emisivo. El hecho de que haya un único mínimo de energía sugiere que esta es la única conformación metaestable y por lo tanto indica que no hay formación del estado TICT en este compuesto, lo que concuerda con los resultados experimentales.

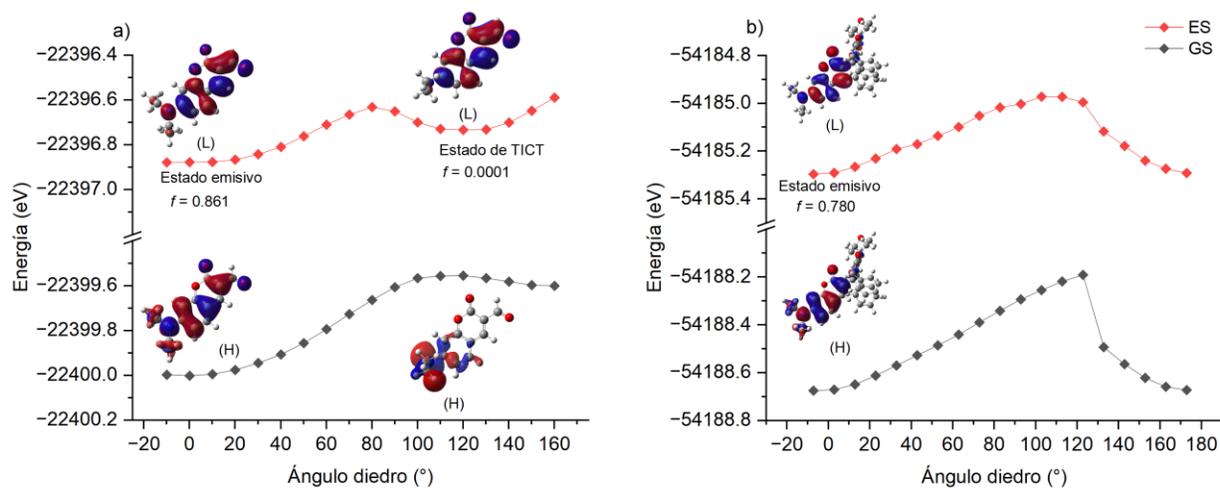
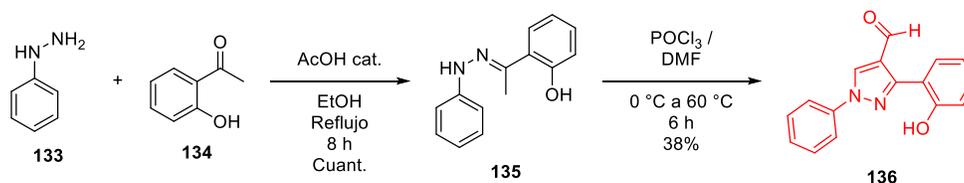


Figura 28. Variación en la energía potencial al cambiar el ángulo diedro en a) cumarina libre **128** y b) el compuesto **132a**. ES = estado excitado. GS = estado fundamental.

7.5. Serie 4 ((2-hidroxifenil)-1-fenil-1*H*-pirazol)

7.5.1. Síntesis

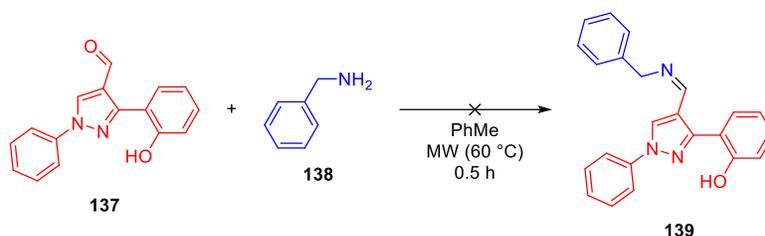
La preparación de esta serie de compuestos comenzó con la síntesis de un pirazol que puede llevar cabo el proceso ESIPT y que pudiera ser introducido a los productos mediante la reacción de multicomponentes. Para esto, se seleccionó el compuesto 3-(2-hidroxifenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (**136**) y se sintetizó de acuerdo con lo reportado por Ali y colaboradores.⁹⁰ El aldehído fue obtenido en dos pasos experimentales: el primer paso consistió en una condensación catalizada por ácido acético entre la fenilhidrazina (**133**) y la 2'-hidroxiacetofenona (**134**) para generar la hidrazona **135** con rendimiento cuantitativo. El siguiente paso consistió en una doble formilación de Vilsmeier-Haack: un primer equivalente del reactivo de Vilsmeier reacciona con la hidrazona para formar el anillo de pirazol, el cual es formilado por un segundo equivalente del reactivo de Vilsmeier para obtener el compuesto objetivo **105** con un rendimiento global de 38% (**Esquema 24**).



Esquema 24. Síntesis de 3-(2-hidroxifenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído.

El bajo rendimiento obtenido en el paso de formilación podría explicarse por la presencia de agua en la DMF. Para solucionar esto se secó la DMF mediante métodos reportados en la literatura, se repitió la reacción de formilación con este disolvente, pero el resultado no fue distinto.

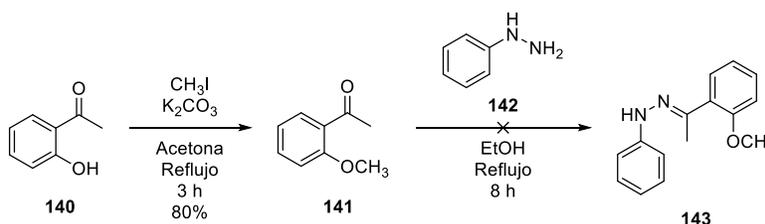
Una vez obtenido el aldehído se procedió a realizar la síntesis de una serie de compuestos conteniendo el pirazol y el núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, comenzando con una reacción entre el 3-(2-hidroxifenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (**137**, 0.05 mmol), bencilamina (**138**, 0.06 mmol) y 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (0.06 mmol), sin embargo, al monitorear el progreso de la reacción se observó que esta no procedía ya que no se observó la formación de la imina **139** y productos subsecuentes (**Esquema 25**).



Esquema 25. Reacción que no procedió.

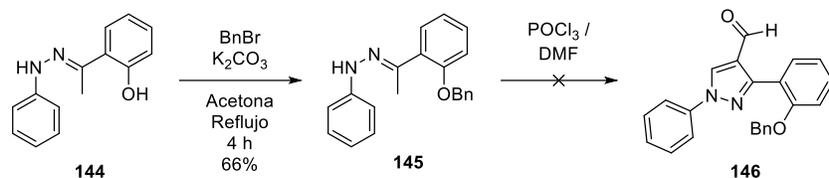
Este resultado fue atribuido a la basicidad de la bencilamina, la cual es lo suficientemente fuerte para desprotonar al fenol, formar una sal de amonio y que por lo tanto la reacción no proceda. El pK_a del ácido conjugado de la bencilamina esta reportado como 9.34,⁹¹ mientras que el pK_a de diferentes fenoles *orto* sustituidos con grupos electroattractores se ha calculado entre 7.6 y 8.5,⁹² lo cual fundamenta la suposición de la desprotonación.

Como una posible solución a este problema se planteó la introducción de un grupo protector del hidroxilo, y se decidió introducir esta protección desde los componentes iniciales para la síntesis del aldehído. Para esto, se hizo reaccionar la 2'-hidroxiacetofenona (**140**) con yoduro de metilo, obteniéndose el derivado metilado **141** con un rendimiento de 80%. Este compuesto se utilizó para la reacción de condensación con fenilhidrazina **142** para producir la hidrazona correspondiente **143**, sin embargo, la reacción no procedió (**Esquema 26**).



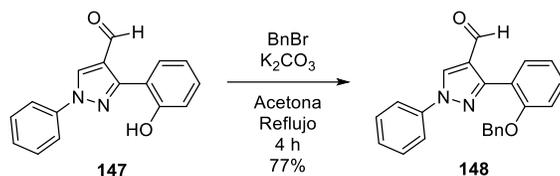
Esquema 26. Protección del grupo hidroxilo de **140** con MeI.

Ya que la hidrazona desprotegida se obtuvo con rendimiento cuantitativo (**Esquema 24**), se decidió protegerla con el grupo bencilo, ya que su remoción requiere condiciones menos agresivas que las necesarias para remover el grupo metoxilo; para esto se hizo reaccionar **144** con bromuro de bencilo en acetona, obteniendo la hidrazona bencilada **145** con un rendimiento de 66%. Este compuesto se hizo reaccionar bajo las condiciones de la formulación de Vilsmeier-Haack, sin embargo, la reacción no procedió (**Esquema 27**). Se probaron distintas proporciones de DMF y $POCl_3$, así como temperaturas más elevadas pero la reacción no procedió bajo ninguna de estas condiciones.



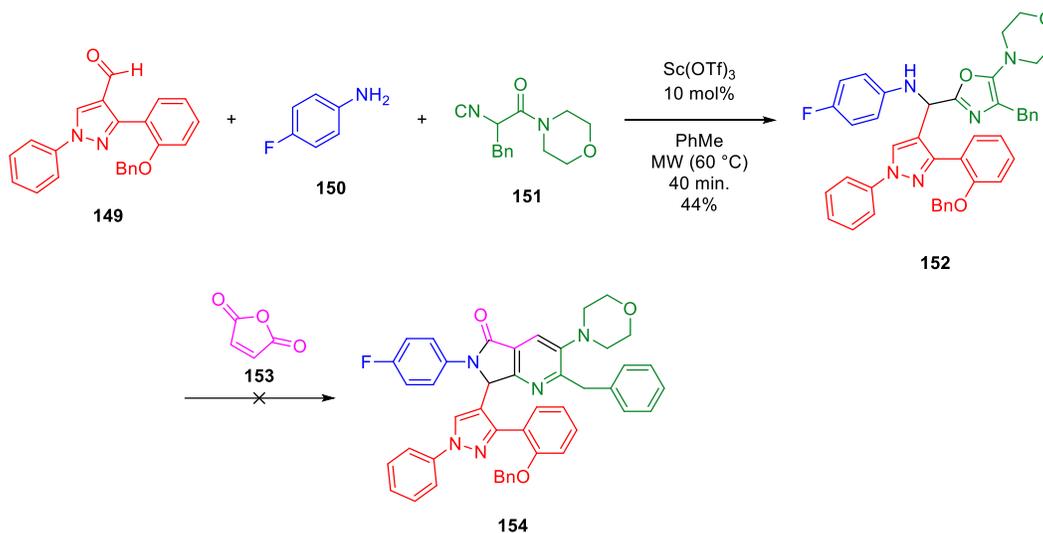
Esquema 27. Protección del hidroxilo de **144** con BnBr.

Tras este resultado insatisfactorio se optó por proteger directamente el aldehído **147** con el grupo bencilo, obteniéndose el correspondiente aldehído bencilado **148** con un rendimiento de 77% (**Esquema 28**).



Esquema 28. Protección del hidroxilo de **147** con BnBr.

Una vez que se obtuvo el aldehído protegido **149** se llevó a cabo la reacción Ugi-Zhu utilizando la anilina **150** y el isonitrilo **151**, con $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ como catalizador, obteniendo el 5-aminoxazol **152** con un rendimiento de 44%. El compuesto **152** se hizo reaccionar con anhídrido maleico **153**, sin embargo, al monitorear el progreso de la reacción se observó la formación de una gran cantidad de productos, indicando una posible descomposición. (**Esquema 29**)

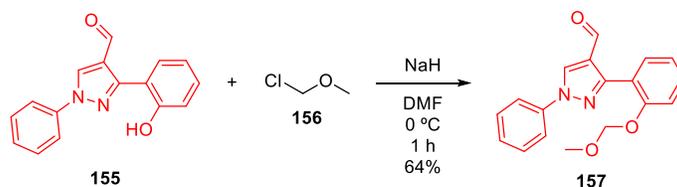


Esquema 29. Fracaso al acceder a las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas a partir de una anilina.

Que la reacción no procediera hacia la formación de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona fue atribuido a dos causas posibles: La primera es que al usar una anilina esta no es lo suficientemente nucleofílica para llevar a cabo el paso de *N*-acilación, y por lo tanto la reacción se interrumpe en un compuesto intermediario desconocido.

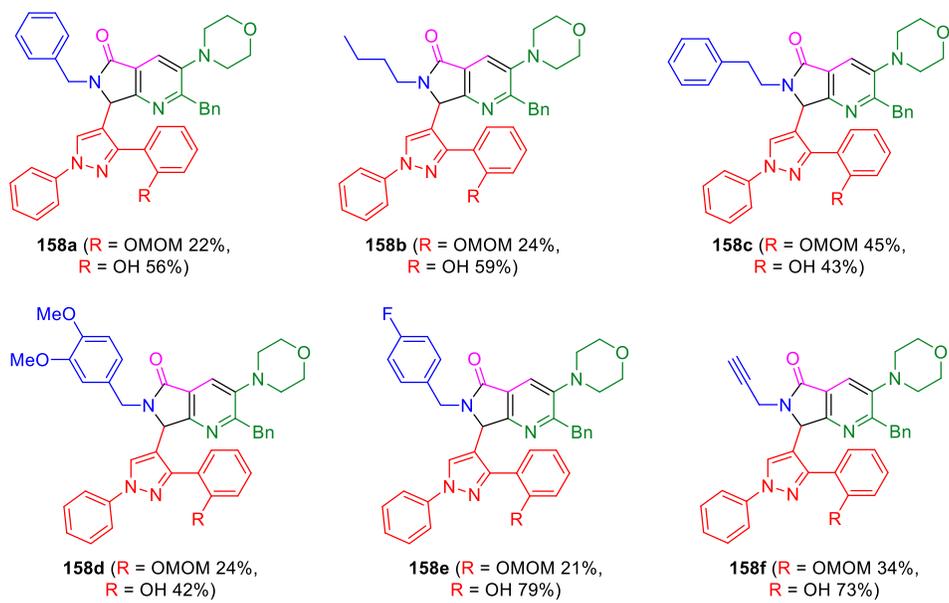
Esta suposición está respaldada en que en el grupo de investigación no hay reportes de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas preparadas utilizando anilinas, sino que todas se han preparado usando aminas alifáticas. La segunda posibilidad es que el pirazol haya actuado como dieno y este fue el que reaccionó con el anhídrido maleico, llevando a la formación de un producto distinto. Esta última suposición parece menos probable ya que en la literatura se menciona que la forma tautomérica del pirazol que más probablemente participaría en reacciones de Diels-Alder es el 4*H*-pirazol,^{93, 94} la cual es distinta a la del pirazol de **152**.

Tras este otro resultado insatisfactorio se optó por cambiar de grupo protector por uno más lábil, ya que la remoción del grupo bencilo requiere de hidrogenación catalítica, y por usar aminas alifáticas para poder acceder a las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas deseadas. Como grupo protector se seleccionó el acetal metoximetilo porque tanto su introducción como su eliminación se hacen bajo condiciones suaves. Para realizar la protección se siguió lo reportado por DeShong y Seganiash,⁹⁵ que consistió en una reacción S_N2 entre **155** y cloruro de metoximetilo (MOM-Cl, **156**) en presencia de NaH como se muestra en el **esquema 30**. El aldehído protegido **157** se obtuvo con un rendimiento de 64%.



Esquema 30. Protección del aldehído **155** con el grupo MOM.

Con el aldehído protegido, y empleando aminas alifáticas en lugar de anilinas, se preparó una serie de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas mediante la reacción UZ-3CR acoplada a un proceso en cascada bajo un proceso one-pot, como en los casos anteriores, con rendimientos moderados (21-45%), posteriormente se desprotegeron bajo condiciones suaves (HCl 0.4 M en THF) generando los productos esperados con buenos rendimientos en la etapa de desprotección (42-79%, **esquema 31**).



Esquema 31. Compuestos sintetizados conteniendo un pirazol con OH protegido y desprotegido.

Todos los compuestos fueron caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C y ^{19}F cuando aplicó. El espectro de ^1H de todos los compuestos mostró una señal compleja para los metilenos unidos al N de la morfolina, que de acuerdo con el espectro del compuesto **158a** corresponde a una señal doble de dobles de tripletes (ddt). El desdoblamiento de esta señal puede explicarse debido a un impedimento estérico ocasionado por la presencia del pirazol con sus sustituyentes, los cuales son un grupo voluminoso cuya rotación interfiere con el libre movimiento del grupo bencilo y este a su vez interfiere con el movimiento de la morfolina, haciendo que uno de los protones de sus metilenos tenga un ambiente químico distinto del otro (Ver anexo páginas 176 a 184).

7.5.2. Propiedades fotofísicas

Se comenzó con los estudios de absorción y emisión del aldehído libre realizando curvas de calibración en tres disolventes distintos a cinco concentraciones diferentes para determinar el coeficiente de absortividad molar. Posteriormente se adquirieron los espectros de absorción y emisión a una concentración de 10^{-5} M. Este compuesto mostró máximos de absorción en 254 nm, 275 nm y 288 nm en cloroformo, acetonitrilo y dimetilsulfóxido, respectivamente, presentando un desplazamiento batocrómico con el aumento de la polaridad del disolvente. Los máximos de emisión se encontraron en 350 nm, 348 nm y 354 nm, lo que representa un desplazamiento de Stokes de 10799 cm^{-1} , 7628 cm^{-1} y 6474 cm^{-1} en cloroformo, acetonitrilo y dimetilsulfóxido, respectivamente. Los espectros normalizados de absorción y emisión en cloroformo, acetonitrilo y dimetilsulfóxido se muestran en la **figura 29**.

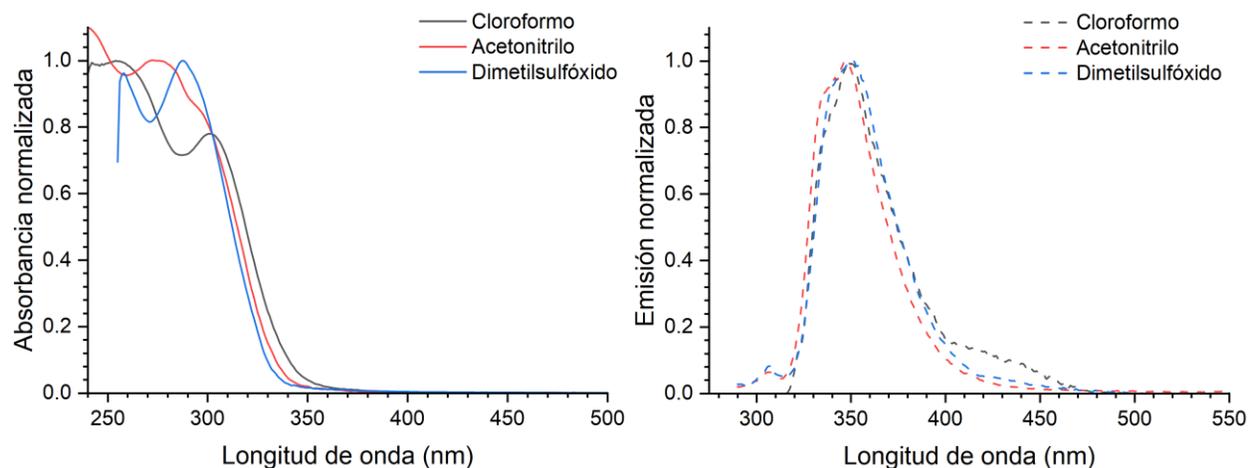


Figura 29. Espectros de absorción (izquierda) y emisión (derecha) normalizados del aldehído libre en diferentes disolventes.

La **tabla 14** muestra un resumen de las propiedades fotofísicas del aldehído. El rendimiento cuántico en cloroformo para este compuesto fue muy bajo y no pudo ser determinado.

Tabla 14. Resumen de propiedades fotofísicas del aldehído 155.

Compuesto	Disolvente	Absorción	Emisión	Desplazamiento de Stokes	Rendimiento cuántico
		λ_{\max} [nm] (ϵ) [$M^{-1} \text{cm}^{-1}$] ^b	λ_{\max} [nm]	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	Φ (%)
155	Cloroformo	254 (12568)	350	10799	ND
	Acetonitrilo	275 (11637)	348	7628	-
	Dimetilsulfóxido	288 (13342)	352	6313	-

Para el estudio de las propiedades fotofísicas de los compuestos se hicieron curvas de calibración con cinco concentraciones diferentes en tres disolventes distintos (acetonitrilo, cloroformo y DMSO). Estos resultados se encuentran resumidos en la **tabla 15**.

Tabla 15. Resumen de las propiedades fotofísicas de los compuestos sintetizados.

Compuesto	Disolvente	Absorbancia	Emisión	Desplazamiento de Stokes ^c	Φ (%)
		λ_{\max} [nm] (ϵ) [$M^{-1} \text{cm}^{-1}$] ^a	λ_{\max} [nm] ^b	$\Delta\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	
158a	Acetonitrilo	275 (24525)	444	13841.1	-
	Cloroformo	279 (23827)	419	11976.0	1.5

	DMSO	274 (23712)	447	14125.0	-
158b	Acetonitrilo	275 (25943)	441	13687.9	-
	Cloroformo	278 (24153)	422	12274.5	2.4
	DMSO	274 (24034)	445	14024.4	-
158c	Acetonitrilo	275 (23032)	441	13687.9	-
	Cloroformo	278 (22497)	422	12274.5	2.4
	DMSO	273 (24823)	444	14107.5	-
158d	Acetonitrilo	278 (20892)	442	13346.8	-
	Cloroformo	278 (22494)	423	12330.6	1.5
	DMSO	278 (33064)	448	13649.8	-
158e	Acetonitrilo	272 (22453)	441	14089.0	-
	Cloroformo	278 (23072)	424	12386.3	1.4
	DMSO	278 (23537)	447	13599.9	-
158f	Acetonitrilo	276 (21309)	450	14009.7	-
	Cloroformo	278 (18859)	435	12982.7	1.6
	DMSO	275 (17533)	451	14190.7	-

^a Correspondiente al núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona. ^b Correspondiente a 2-hidroxifenil pirazol. ^c Desplazamiento de Stokes se calculó como $\Delta\tilde{\nu}=1/\lambda_{\max \text{ abs}} - 1/\lambda_{\max \text{ em}}$

La **figura 30** muestra los espectros de absorción normalizados en CHCl_3 , adquiridos a una concentración de 10^{-5} M. En esta figura se observa un máximo de absorción en 278 nm que corresponde a la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, y otra banda de absorción de menor intensidad entre 297 nm y 303 nm que puede ser atribuida a la absorción del pirazol.⁹⁶ La polaridad de los disolventes utilizados tuvo un ligero efecto sobre la posición de las bandas de absorción. En acetonitrilo y dimetilsulfóxido las bandas de absorción se encuentran prácticamente a la misma longitud de onda, mientras que en cloroformo hubo un pequeño desplazamiento batocrómico de entre 2 y 6 nm respecto a acetonitrilo, y de entre 5 y 4 nm respecto a dimetilsulfóxido. Los espectros de absorción y emisión de **158a-f** en acetonitrilo, cloroformo y dimetilsulfóxido se muestran en las **figuras 182 y 183** (Anexo 11.2.5.).

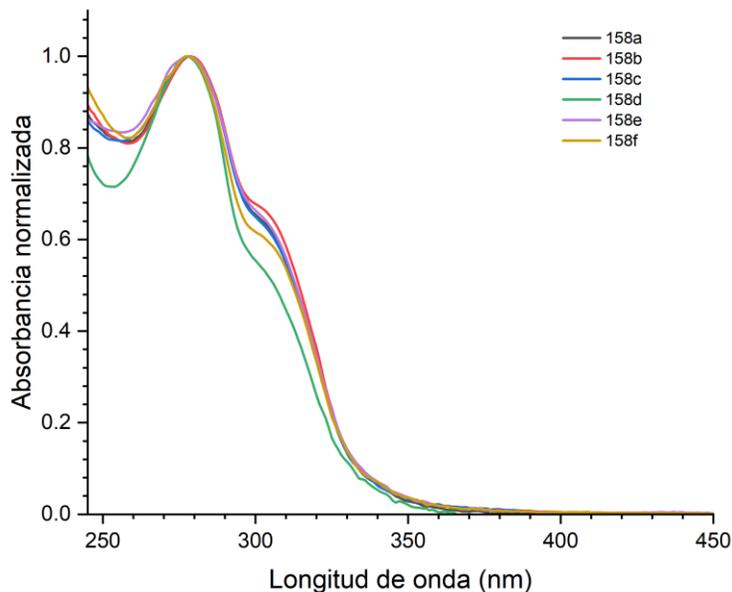


Figura 30. Espectros de absorción normalizados de **158a-f** en cloroformo.

La **figura 31** muestra los espectros de emisión en cloroformo de los compuestos sintetizados cuando se hace una excitación a 265 nm. Los compuestos **158b** y **158c** mostraron la mayor intensidad de fluorescencia, mientras que el compuesto **158a** mostró la menor intensidad. Por otra parte, el compuesto **158f** mostró un desplazamiento batocrómico de aproximadamente 11 nm. En general, estos compuestos presentaron un desplazamiento batocrómico con el incremento de la polaridad del disolvente, con la emisión en acetonitrilo y dimetilsulfóxido apareciendo a una longitud de onda considerablemente mayor que en cloroformo, indicando que estas moléculas también tienen un mayor momento dipolar en el estado excitado.²⁷ Para la adquisición de estos espectros se probaron diferentes longitudes de onda de excitación, sin embargo, estos espectros muestran una única banda de emisión, lo que indica que solamente predomina una de las formas tautoméricas de los compuestos. Esto también fue observado para el aldehído libre (**Figura 29**), el cual mostró una única banda de emisión en los tres disolventes seleccionados. También es importante notar el desplazamiento de Stokes de los compuestos **158a-f**, el cual fue $>11900\text{ cm}^{-1}$ en los tres disolventes, valores que son considerablemente mayores que los del aldehído libre (**Tabla 14**), en especial en acetonitrilo y dimetilsulfóxido. Este resultado parece sugerir que el proceso ESIPT está ocurriendo puesto que una de sus características es que los compuestos que lo presentan tienen desplazamientos de Stokes muy grandes,³⁹ atribuido a la diferencia de geometría de las especies emisivas (enol y ceto). Sin embargo, la presencia de una única banda de emisión tanto en el aldehído como en los productos, y que el gran desplazamiento de Stokes observado ocurra en disolventes polares hace que esto sea poco probable, principalmente porque en

estos disolventes la transferencia de protón debería inhibirse con facilidad, en especial en DMSO. La explicación para estos desplazamientos de Stokes parece estar relacionada con la incorporación del fluoróforo a la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona ya que en las series anteriores se ha observado un efecto similar. Por otra parte, el rendimiento cuántico de los compuestos en cloroformo fue muy bajo (<2.5%), lo que indica que las rutas de relajación no radiativas están altamente favorecidas en los productos.

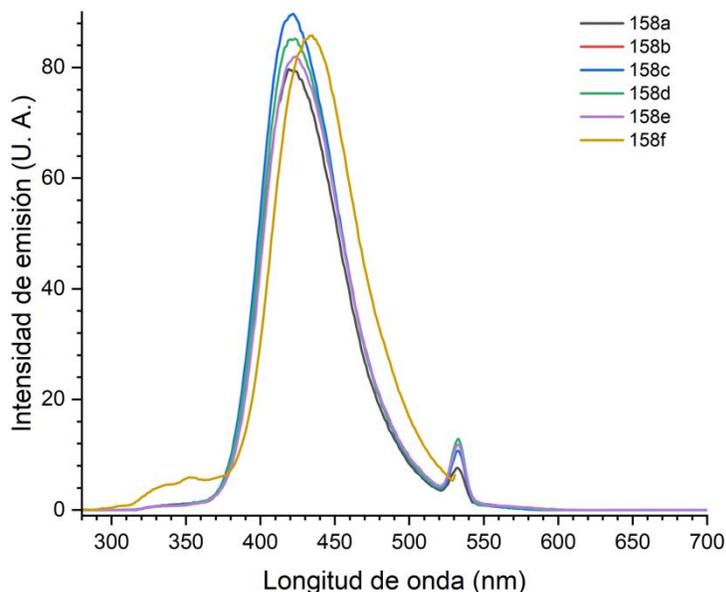


Figura 31. Espectros de emisión en CHCl_3 de **158a-f**.

7.5.3. Estructura electrónica

Se optimizaron las geometrías de las estructuras de los estados fundamentales de las moléculas a través de cálculos de DFT utilizando el programa Gaussian 09, utilizando el funcional B3LYP y la base 6-311G(d,p). Se utilizó el modelo de solvatación SMD utilizando cloroformo como disolvente para poder hacer una comparación con los resultados experimentales. Se realizó un análisis de frecuencias para verificar que todas las estructuras estuvieran en un mínimo de energía.

Para hacer una comparación entre los espectros de absorción experimentales y los calculados se realizaron cálculos de TD-DFT utilizando las geometrías optimizadas con el funcional B3LYP y la base 6-311+G(d,p), utilizando el modelo de solvatación SMD con cloroformo como disolvente. Los espectros de absorción teóricos reprodujeron los resultados experimentales con buena precisión, aunque todos los máximos de absorción para la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona muestran un desplazamiento hipsocrómico de entre 3 y 5 nm, mientras que para el pirazol hubo un desplazamiento batocrómico de entre 6 y 10 nm. Los valores

computados de fuerza del oscilador son en general más bajos comparados con los de las series anteriores, indicando que las transiciones son débiles pero permitidas. En general todas las absorciones están compuestas por transiciones electrónicas entre varios orbitales diferentes, y es notable que en ningún caso la transición HOMO→LUMO es la de mayor contribución. La absorción del fragmento del pirazol está compuesta predominantemente por una transición del tipo HOMO→LUMO+1 en todos los casos, mientras que la absorción de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona está compuesta predominantemente por una transición del tipo HOMO-3→LUMO en los compuestos **158a**, **158b**, **158c** y **158e**. Para el compuesto **158d** la transición predominante es HOMO-4→LUMO, y para el compuesto **158f** esta es HOMO-2→LUMO+1. Estos datos se encuentran resumidos en la **tabla 16**.

Tabla 16. Datos experimentales y de TD-DFT sobre los máximos de absorción de **158a-g**.

Compuesto	$\lambda_{\text{max abs}}$ (nm)		Fuerza del oscilador <i>f</i>	Principales contribuciones
	Experimental	Teórica		
158a	279	274	0.192	HOMO-4→LUMO (21%) HOMO-3→LUMO (31%) HOMO-2→LUMO+1 (27%)
	302	310	0.363	HOMO→LUMO+1 (94%)
158b	278	273	0.247	HOMO-3→LUMO (46%) HOMO-2→LUMO+1 (34%) HOMO→LUMO+3 (10%)
	301	308	0.344	HOMO→LUMO+1 (89%)
158c	278	275	0.260	HOMO-8→LUMO (16%) HOMO-3→LUMO (49%) HOMO-2→LUMO+1 (13%)
	303	309	0.361	HOMO→LUMO+1 (92%)
158d	278	274	0.193	HOMO-8→LUMO (8%) HOMO-4→LUMO (49%) HOMO-3→LUMO+1 (20%)
	303	309	0.323	HOMO-1→LUMO (10%) HOMO-1→LUMO+1 (10%) HOMO→LUMO+1 (78%)
158e	278	275	0.186	HOMO-4→LUMO (24%) HOMO-3→LUMO (52%) HOMO-2→LUMO+1 (18%)
	303	310	0.347	HOMO→LUMO+1 (91%)
158f	278	276	0.119	HOMO-2→LUMO+1 (53%) HOMO→LUMO+2 (38%)
	302	312	0.380	HOMO→LUMO+1 (100%)

En los compuestos **158a-c** y **158e**, el orbital HOMO-3 (HOMO-4 para el compuesto **158d**) está distribuido en el fragmento de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona con sus sustituyentes incluyendo al grupo bencilo y al sustituyente del pirrol, mientras que el LUMO está localizado únicamente en la estructura de la pirrolo[3,4-

b]piridin-5-ona con un nodo en el metino. Para el compuesto **158f** la absorción más intensa está conformada por dos contribuciones principales: una del orbital HOMO-2→LUMO+1 (53%), los cuales están distribuidos en el pirazol y sus sustituyentes, y la otra contribución va del orbital HOMO→LUMO+2 (38%), en donde el HOMO está localizado en el pirazol y los dos anillos unidos a este, y el LUMO+2 se encuentra dentro de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, aunque en este caso el nodo se ubica en el N del pirrol. La **figura 32** muestra la distribución de los orbitales HOMO y LUMO en los compuestos sintetizados.

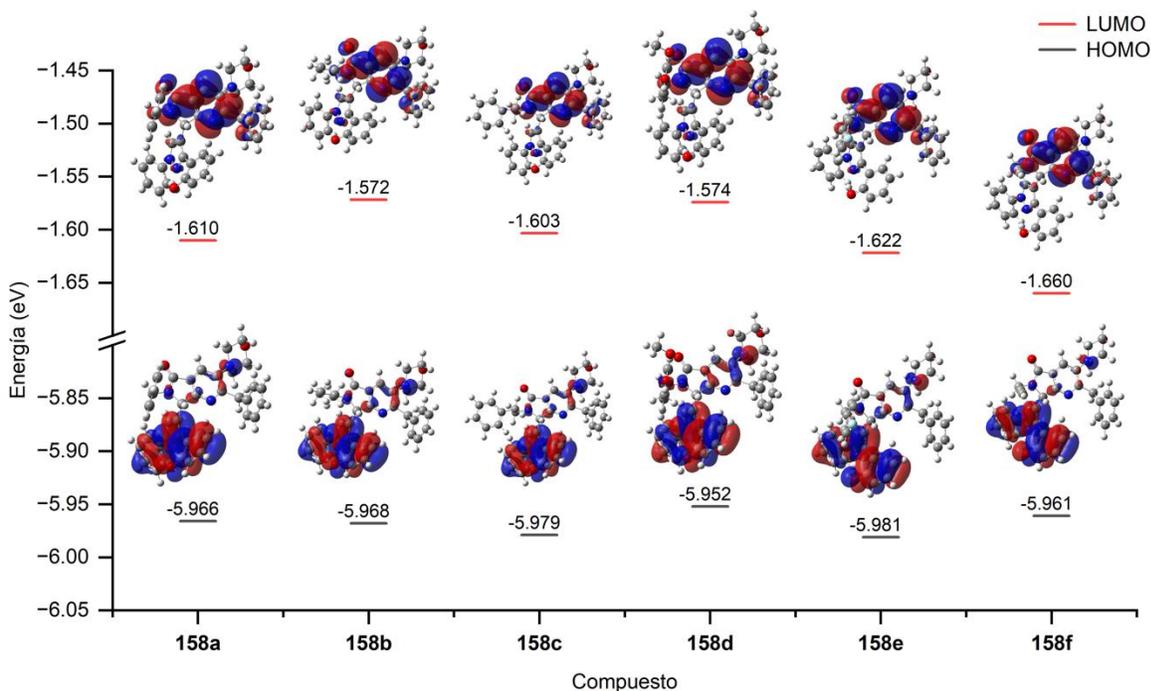


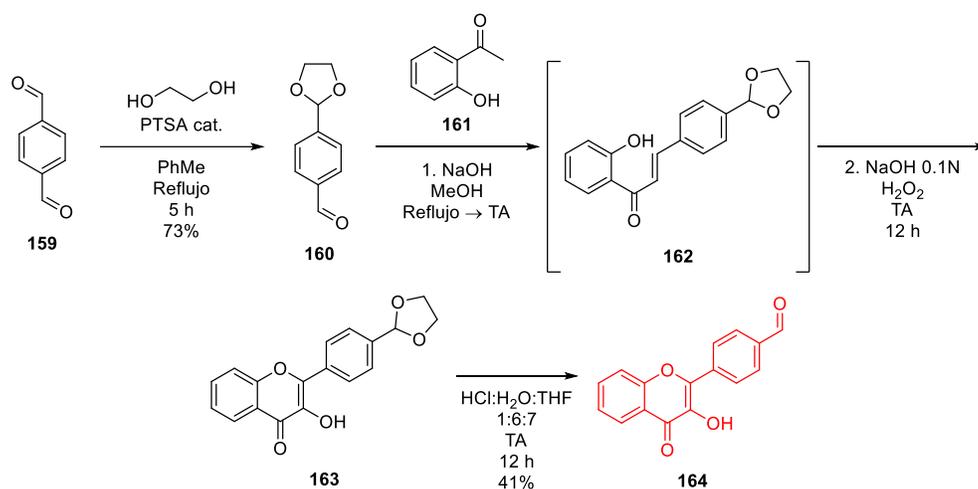
Figura 32. Orbitales moleculares frontera de los compuestos **158a-f**.

A diferencia de las primeras dos series, en la **figura 32** se observa que la distribución del HOMO se encuentra localizada dentro del pirazol, mientras que el LUMO se localiza en la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, indicando que el pirazol es un fragmento más rico en densidad electrónica. En general los distintos sustituyentes no tienen un gran efecto sobre la energía del HOMO, pero se observa una mayor variación sobre la energía del LUMO. Por ejemplo, el LUMO de los compuestos **158b** y **158d** está desestabilizado por 0.038 eV y 0.036 eV respecto al compuesto **158a**. Y el LUMO del compuesto **158f** está estabilizado por 0.014 eV también respecto a **158a**, lo cual no permite establecer una relación entre la naturaleza de los sustituyentes y su efecto sobre el LUMO porque no existe una tendencia.

7.6. Serie 5 (3-hidroxi flavona)

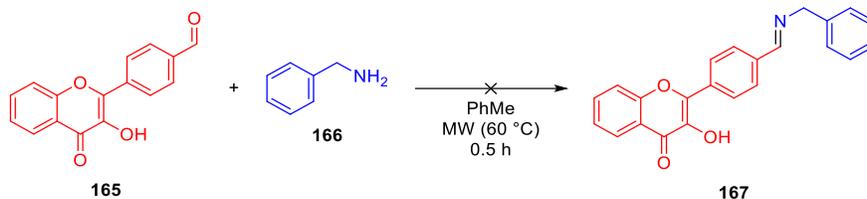
7.6.1. Síntesis

La preparación de esta serie de compuestos comenzó con la síntesis de un segundo aldehído que puede realizar el proceso ESIPT. Se seleccionó el compuesto 4-(3-(metoximetil)-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)benzaldehído (**164**) ya que puede ser incorporado a los productos de reacciones multicomponentes como aldehído. Su síntesis se realizó de acuerdo con lo reportado por Liu y colaboradores.⁹⁷ La síntesis del aldehído objetivo comenzó con una monoprotección del tereftalaldehído (**159**) con etilenglicol para generar el acetal **160**. A este compuesto intermediario se le realizó una condensación aldólica con 2'-hidroxiacetofenona (**161**), para generar la chalcona **162**, la cual no fue aislada. Posteriormente se realizó una reacción de Algar-Flynn-Oyamada (AFO), la cual se trata de una ciclación oxidativa para convertir la chalcona **162** en 3-hidroxi flavona **163** (3-HF). El último paso consistió en una hidrólisis ácida para remover el acetal y obtener el aldehído objetivo **164** con un rendimiento global de 30% (**Esquema 32**).



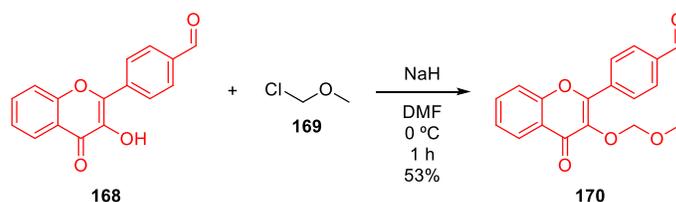
Esquema 32. Síntesis del flavonol **164**.

Con el aldehído sintetizado se procedió a preparar una serie de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas incorporando un fragmento de 3-HF. Nuevamente se comenzó con la reacción entre el aldehído **165** y bencilamina **135** para formar la imina **167**, sin embargo, la reacción no procedió y la formación de la imina no fue observada (**Esquema 33**).



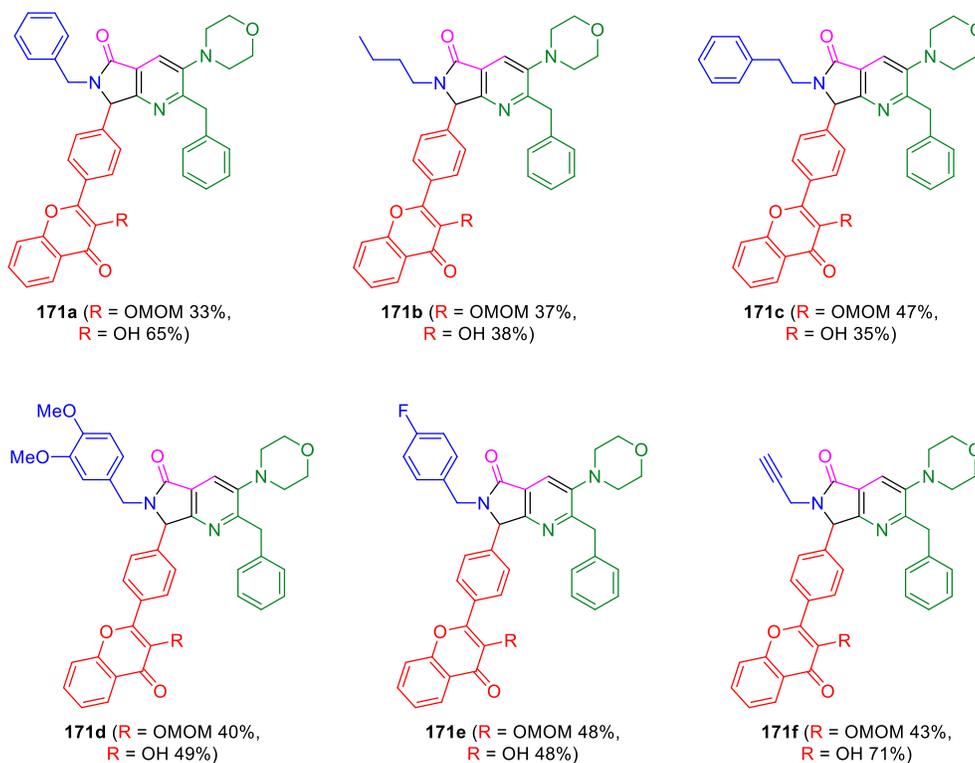
Esquema 33. Formación de la imina no procedió.

Que la reacción no procediera hacia la formación de la imina se atribuyó de nuevo a la desprotonación del hidroxilo de **165** por la bencilamina, lo cual en este caso se pudo apreciar de forma cualitativa. Durante la síntesis del aldehído, en el paso de formación del flavonol bajo condiciones básicas (NaOH 0.1 N), la mezcla de reacción adquiere un color rojo oscuro que se vuelve amarillo después de la neutralización con ácido. Cuando se realizó la reacción de formación de la imina se observó la misma coloración roja al agregar la bencilamina a la mezcla de reacción, indicando que la 3-HF fue desprotonada. Para remediar esto se utilizó la misma solución que con la serie anterior: introducir un grupo protector lábil para el hidroxilo. El grupo MOM fue seleccionado de nuevo y se introdujo utilizando las mismas condiciones de reacción que en la serie anterior.⁹⁵ El flavonol protegido **170** se obtuvo con un rendimiento de 53%, (**Esquema 34**). La introducción del grupo MOM al aldehído también mejoró su solubilidad en disolventes poco polares como PhMe o CHCl₃, lo que permitió llevar a cabo las MCRs en este tipo de disolventes, y el análisis por RMN del flavonol, ya que el compuesto desprotegido fue insoluble incluso en DMSO.



Esquema 34. Protección del flavonol con el grupo MOM.

Con el aldehído protegido se preparó una serie de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas mediante la reacción UZ-3CR acoplada a un proceso en cascada, y posteriormente se desprotegeron bajo condiciones ácidas suaves. De nuevo se aisló primero la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona protegida y posteriormente se realizó la desprotección en THF con HCl 0.4 M. Los compuestos se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos, 33-48% para la síntesis de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas y 35-71% para la remoción del grupo protector (**Esquema 35**).



Esquema 35. Compuestos sintetizados conteniendo un flavonol.

Todos los productos fueron caracterizados por RMN de ^1H y ^{13}C (Ver anexo páginas 184 a 191).

7.6.2. Propiedades fotofísicas

Los espectros de absorción y emisión fueron adquiridos utilizando acetonitrilo y tolueno con concentraciones de 10^{-5} M. La **figura 33** muestra los espectros de absorción normalizados de los compuestos **171a-f** en acetonitrilo, donde pueden observarse dos bandas de absorción principales, la primera alrededor de 310 nm, y la segunda de mayor intensidad en aproximadamente 343 nm para todos los compuestos. De acuerdo con la literatura,^{98,99} ambas bandas de absorción pueden atribuirse al fragmento de 3-HF presente en los compuestos. Es posible que la absorción de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona este traslapada con la banda de 310 nm y por eso no es posible observarla. Por otra parte, hay otra banda de absorción de entre 380 y 470 nm (recuadro en la **Figura 33**), cuya intensidad varía dependiendo del sustituyente. La presencia de esta banda de absorción está bien documentada en la literatura y se atribuye a la absorción del anión formado por la desprotonación de la 3-HF mediante el disolvente.^{100,101} Esta absorción ha sido observada en distintos disolventes polares, particularmente en alcoholes ya que tienen una alta capacidad de aceptar enlaces de hidrógeno, y también en DMSO, 1,4-dioxano y acetonitrilo.

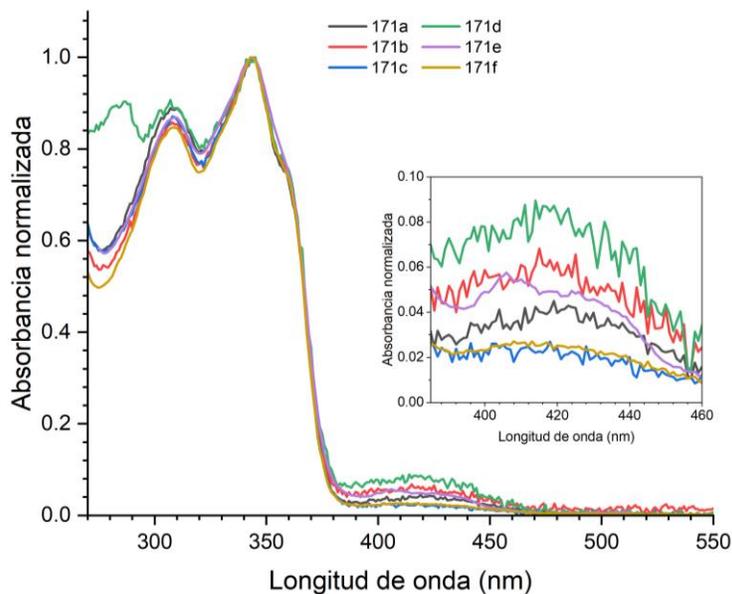


Figura 33. Espectros de absorción en acetonitrilo.

Los espectros de absorción normalizados en tolueno se muestran en la **figura 34**. Estos mostraron un comportamiento muy similar a los obtenidos en acetonitrilo mostrando las dos bandas de absorción principales de la 3-HF, aunque estas muestran un ligero desplazamiento batocrómico. Las bandas de 310 y 343 nm en acetonitrilo aparecen en 313 y 347 nm en tolueno, respectivamente.

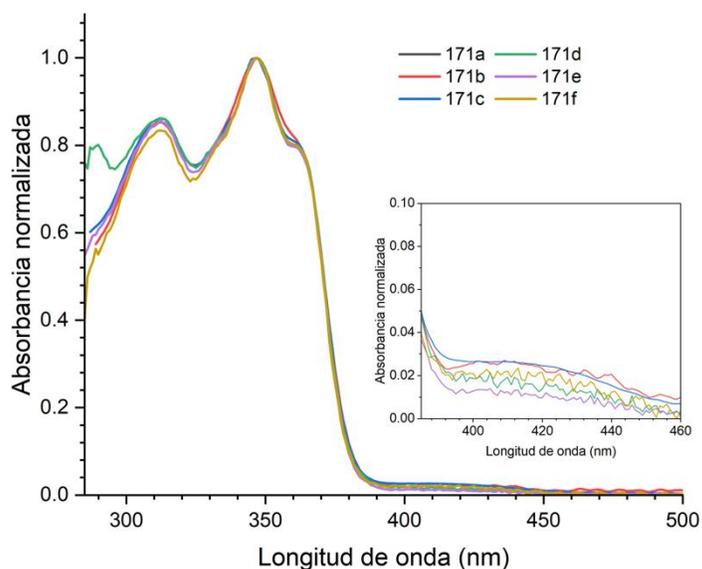


Figura 34. Espectros de absorción en tolueno.

La banda de absorción a longitudes de onda mayores no se observa con mucha intensidad en tolueno (recuadro **figura 34**), lo que era de esperarse porque este disolvente no es un buen aceptor de enlaces de hidrógeno, lo que dificulta la formación del anión. Una vez obtenidos los espectros de absorción en

acetonitrilo y tolueno, se obtuvieron los espectros de emisión utilizando los mismos disolventes. Se realizaron excitaciones a diferentes longitudes de onda para averiguar si el proceso ESIPT está ocurriendo en los compuestos. Utilizando el compuesto **171a** como modelo, se encontró que, al realizar una excitación a una longitud de onda de 350 nm, aparecen dos bandas de emisión, una de muy baja intensidad en aproximadamente 396 nm, y otra en 534 nm. Al aumentar progresivamente la longitud de onda de excitación esta última banda desaparece, pero aparece una nueva banda de emisión alrededor de 484 nm. La aparición de estas bandas de emisión que dependen de la longitud de onda de excitación indica la presencia de diferentes especies emisivas. De acuerdo con la literatura, la emisión de baja intensidad en 396 nm corresponde a la forma normal (N*), la emisión en 484 nm corresponde a la forma aniónica (A), y la emisión en 534 nm corresponde a la forma tautomérica (T*) de la 3-HF.^{100,102,103} La **figura 35** muestra los espectros de emisión a diferentes longitudes de onda de excitación y las especies emisivas. Estos resultados sugieren que el proceso ESIPT está ocurriendo en los compuestos sintetizados, y que la forma tautomérica podría ser la forma predominante debido a su mayor intensidad de emisión. De acuerdo con Tomini y Javorski,¹⁰² la emisión de la forma aniónica ocurre debido a la interacción de la 3-HF con el disolvente (acetonitrilo), el cual tiene propiedades de aceptor de protones y forma un catión al abstraer el protón del hidroxilo de la 3-HF. Esto se ha comprobado experimentalmente ya que al agregar agua (un fuerte donador de H) a la solución, esta banda de emisión desaparece. Los espectros de emisión normalizados utilizando diferentes longitudes de onda de excitación (350 y 420 nm) de los compuestos **171a-f** se muestran en la **figura 37**.

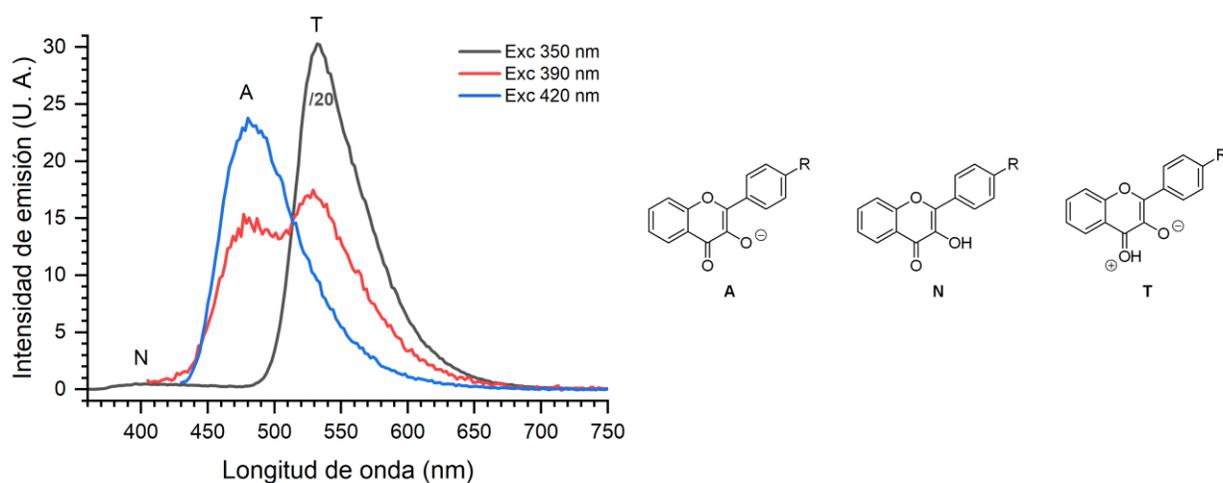


Figura 35. Emisión en acetonitrilo del compuesto **171a** utilizando diferentes longitudes de onda de excitación, y las formas emisivas de la 3-HF. A = forma aniónica. N = forma normal. T = forma tautomérica.

En la **figura 36** se muestran los espectros de absorción, excitación y fluorescencia del compuesto **171e** en acetonitrilo. Se observa que el espectro de excitación es muy diferente del espectro de absorción. La

excitación a longitud de onda larga se encuentra entre 418 y 432 nm, mientras que en el espectro de absorción se observan dos máximos alrededor de 313 y 347 nm. Esto indica que la emisión en 476 nm no corresponde a la 3-HF ni a su forma tautomérica.

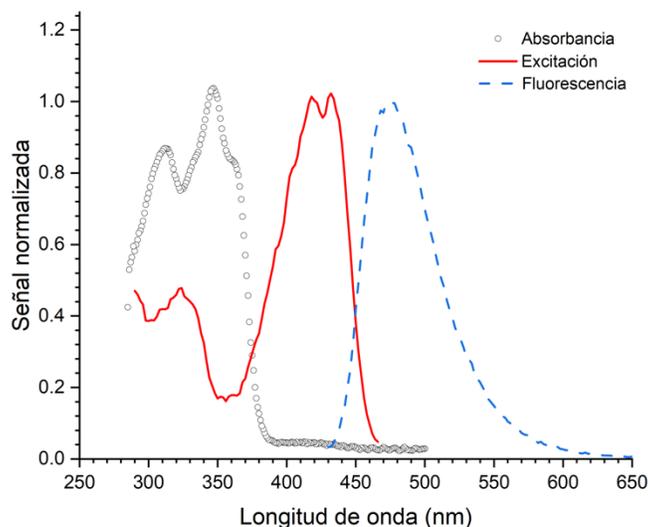


Figura 36. Espectros de absorción, excitación y fluorescencia en acetonitrilo del compuesto **171e**.

Los seis compuestos sintetizados presentaron un comportamiento muy similar respecto a ambas bandas de emisión, excepto el compuesto **171d** que mostró un ligero desplazamiento hipsocrómico para la banda de emisión correspondiente a la forma A (**Figura 37b**).

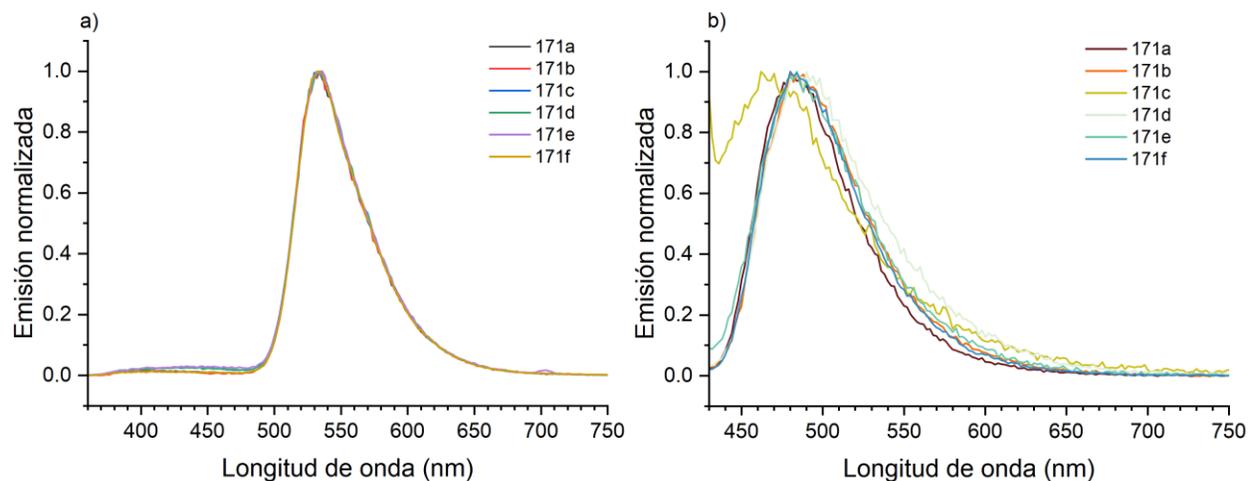


Figura 37. Espectros de emisión normalizados en acetonitrilo. a) Excitación a 350 nm. b) Excitación a 420 nm.

La **figura 38** muestra los espectros de emisión de los seis compuestos en tolueno. En este caso se observa una mayor intensidad para la banda de emisión de la forma N, en particular para el compuesto **171d** (**Figura**

38a). También hay una ligera variación entre los compuestos, por ejemplo, **171e** y **171f** ($\lambda_{\max \text{ em}} = 531 \text{ nm}$) muestran un desplazamiento hipsocrómico respecto al resto de los productos ($\lambda_{\max \text{ em}} = 537 \text{ nm}$). También es interesante que al excitar a 420 nm la banda de emisión de la forma A también se observa en este disolvente, a pesar de que el tolueno es poco polar y no es un buen aceptor de H. Protti y Mezzetti¹⁰⁴ sostienen que en tolueno no se observa la emisión de la forma A y la única emisión observada en este disolvente es la de la forma T*. También mencionan que para observar la emisión del anión es requisito que haya emisión dual (ellos no reportan emisión dual en tolueno para la 3-HF), lo cual contrasta con lo mostrado en la **figura 38a**. Es posible que el tolueno que se utilizó para estos experimentos haya contenido alguna impureza polar (agua) que hace que se observen estas bandas de emisión. Otra posibilidad es que la incorporación de la 3-HF en la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona sea la causa de este cambio en el comportamiento, ya que este poliheterociclo tiene un nitrógeno de piridina muy básico que podría desprotonar el hidroxilo y por eso es posible observar la emisión de la forma aniónica en este disolvente.

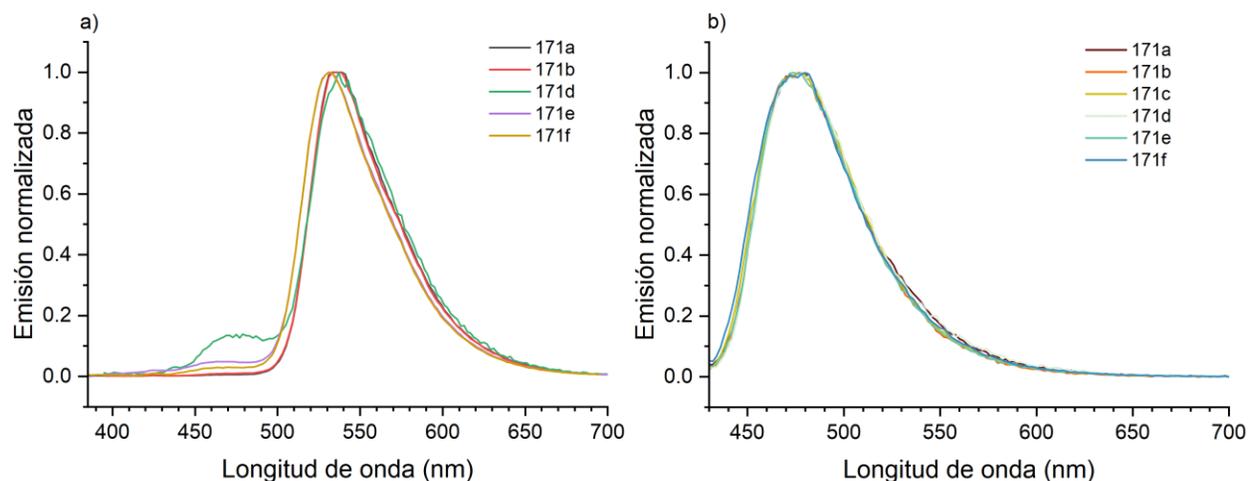


Figura 38. Espectros de emisión normalizados en tolueno. a) Excitación a 380 nm. b) Excitación a 420 nm

Las propiedades fotofísicas de los compuestos están resumidas en la siguiente tabla.

Tabla 17. Resumen de propiedades fotofísicas.

Compuesto	Acetonitrilo			Tolueno		
	Absorción $\lambda_{\max \text{ abs}}$ [nm]	Emisión $\lambda_{\max \text{ em}}$ [nm] ^a	Desplazamiento de Stokes $\Delta\nu$ [cm ⁻¹]	Absorción $\lambda_{\max \text{ abs}}$ [nm]	Emisión $\lambda_{\max \text{ em}}$ [nm] ^a	Desplazamiento de Stokes $\Delta\nu$ [cm ⁻¹] ^b
171a	307, 343	532	10357.5	312, 347	536	10161.7
171b	308, 345	534	10258.9	312, 347	536	10161.7
171c	308, 343	534	10427.9	312, 347	-	-
171d	283, 306, 345	534	10258.9	290, 312, 347	537	10196.5
171e	308, 344	536	10413.1	312, 347	536	10161.7

171f	308, 343	532	10357.5	312, 347	536	10161.7
-------------	----------	-----	---------	----------	-----	---------

Nota: ^a Excitación a 350 nm. ^b Desplazamiento de Stokes se calculó como $\Delta\tilde{\nu}=1/\lambda_{\text{max abs}} - 1/\lambda_{\text{max em}}$

Para investigar el proceso de desactivación del estado emisor de los compuestos, se realizaron estudios de TCSPC en tolueno. Los resultados se muestran en la **tabla 18**.

Tabla 18. Tiempos de vida de fluorescencia de **171a-f** en PhMe.

Compuesto	a1 (%)	τ1 (ps)	a2 (%)	τ2 (ps)	a3 (%)	τ3 (ns)
171a	-35	4.8	-17	163	49	4.3
171b	-23	16.1	-18	182	59	4.3
171c	-41	26.9	-15	169	44	4.3
171d	-31	4.8	-19	149	51	4.2
171e	-29	4.7	-17	185	54	4.3
171f	-41	17.9	-14	183	45	4.3

Los componentes a1 y a2 tienen valores negativos porque son componentes de aumento o acumulación. Estos valores negativos son una característica inequívoca de un proceso en el estado excitado.²⁴ Por ejemplo, estos se observan en compuestos con transferencia de protón en el estado excitado cuando la molécula excitada se tautomeriza a otro estado excitado y existe emisión de ambos tautómeros. a3 y τ 3 corresponden al decaimiento de la forma tautomérica, que es lento y corresponde a la emisión de fluorescencia estacionaria observada. Los tiempos τ 1 y τ 2 pueden corresponder a la forma normal, la cual es la fuente de la forma tautomérica N→T. Si la transferencia de H es muy rápida entonces correspondería a un tiempo de escasos ps, el cual está limitado por la función de respuesta del equipo (IRF aprox. 20 ps). Sin embargo, como se observa un espectro de fluorescencia para la forma N lo más probable es que la desactivación ocurra por transferencia de H hacia la forma T en una escala cercana a los 180 ps.

7.6.3. Estructura electrónica

Las estructuras de los compuestos sintetizados fueron optimizadas en su estado fundamental mediante cálculos de DFT utilizando el programa Gaussian 09, haciendo uso del funcional B3LYP y la base 6-311G(d,p). Se utilizó el modelo de solvatación SMD utilizando acetonitrilo y tolueno como disolventes. En cada caso se realizó un análisis de frecuencias para verificar que todas las estructuras estuvieran en un mínimo de energía y no se tratara de un estado de transición. Una vez obtenidas las geometrías optimizadas se realizaron cálculos de TD-DFT con el funcional B3LYP y la base 6-311+G(d,p) con el modelo de solvatación SMD utilizando acetonitrilo y tolueno para poder hacer una comparación con los resultados experimentales. Las **tablas 19** y **21** muestran un resumen de los resultados experimentales y teóricos obtenidos en acetonitrilo y tolueno, respectivamente.

Tabla 19. Datos experimentales y de TD-DFT en acetonitrilo.

Compuesto	$\lambda_{\text{max abs}}$ (nm)		Fuerza del oscilador f	Principales contribuciones
	Experimental	Teórica		
171a	307	310	0.141	HOMO-5→LUMO (3%) HOMO-4→LUMO (16%) HOMO-3→LUMO (81%)
	343	357	0.514	HOMO-1→LUMO (100%)
171b	308	303	0.101	HOMO-11→LUMO (4%) HOMO-5→LUMO (38%) HOMO-3→LUMO (35%) HOMO-2→LUMO (23%)
	345	357	0.541	HOMO-1→LUMO (100%)
171c	308	306	0.179	HOMO-7→LUMO (4%) HOMO-5→LUMO (2%) HOMO-4→LUMO (81%) HOMO-3→LUMO (6%) HOMO-2→LUMO (7%)
	343	357	0.550	HOMO-1→LUMO (100%)
	-	378	0.142	HOMO→LUMO (100%)
	283	284	0.109	HOMO-10→LUMO (10%) HOMO→LUMO+2 (22%) HOMO→LUMO+3 (57%)
171d	306	312	0.100	HOMO-5→LUMO (40%) HOMO-4→LUMO (3%) HOMO-3→LUMO (52%)
	345	357	0.525	HOMO-2→LUMO (100%)
171e	308	312	0.091	HOMO-4→LUMO (17%) HOMO-3→LUMO (45%) HOMO-2→LUMO (38%)
	344	358	0.525	HOMO-1→LUMO (100%)
	-	377	0.147	HOMO→LUMO (100%)
171f	308	308	0.185	HOMO-2→LUMO (100%)
	343	356	0.511	HOMO-1→LUMO (100%)
	-	374	0.163	HOMO→LUMO (100%)

El análisis del espectro teórico de UV mostró dos principales bandas de absorción: la primera se encuentra entre 303 y 312 nm, y otra banda de absorción a mayor longitud de onda que se encuentra entre 356 y 358 nm, ambas correspondientes a la absorción del flavonol. Esta última tiene una mayor fuerza del oscilador y presenta un desplazamiento batocrómico de entre 16 y 18 nm respecto al resultado experimental. La banda de absorción a longitud de onda corta (303 – 312 nm) está compuesta por diferentes transiciones, de las cuales las que más contribuyen son de la forma HOMO-X→LUMO. Para los compuestos **171a**, **171d** y

171e, la transición predominante es del tipo HOMO-3→LUMO, mientras que para el compuesto **171b** es HOMO-5→LUMO, para el compuesto **171c** es HOMO-4→LUMO, y para el compuesto **171f** es HOMO-2→LUMO. Por otra parte, la absorción entre 356 y 358 nm correspondiente al flavonol está formada por una transición del tipo HOMO-1→LUMO para todos los compuestos excepto el **171d**, para el cual la transición es del tipo HOMO-2→LUMO, sin embargo, estos orbitales tienen la misma forma que en el resto de los compuestos. Estos se encuentran localizados principalmente en la estructura del flavonol y se extienden a través de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona hasta el N de la morfolina, el cual muestra una mayor contribución.

La distribución de los orbitales moleculares responsables de la absorción de mayor longitud de onda de los compuestos **171a-g** en acetonitrilo está esquematizada en la **figura 39**. También se observa el efecto del sustituyente sobre la energía del LUMO, que tuvo su menor valor para el compuesto **171d**, que contiene el grupo dimetoxibencilo. Para todos los compuestos el orbital HOMO-1 (HOMO-2 para **171d**) se encuentra localizado en la 3-HF, con cierta contribución del N de la morfolina, mientras que el orbital LUMO se encuentra localizado por completo en el flavonol.

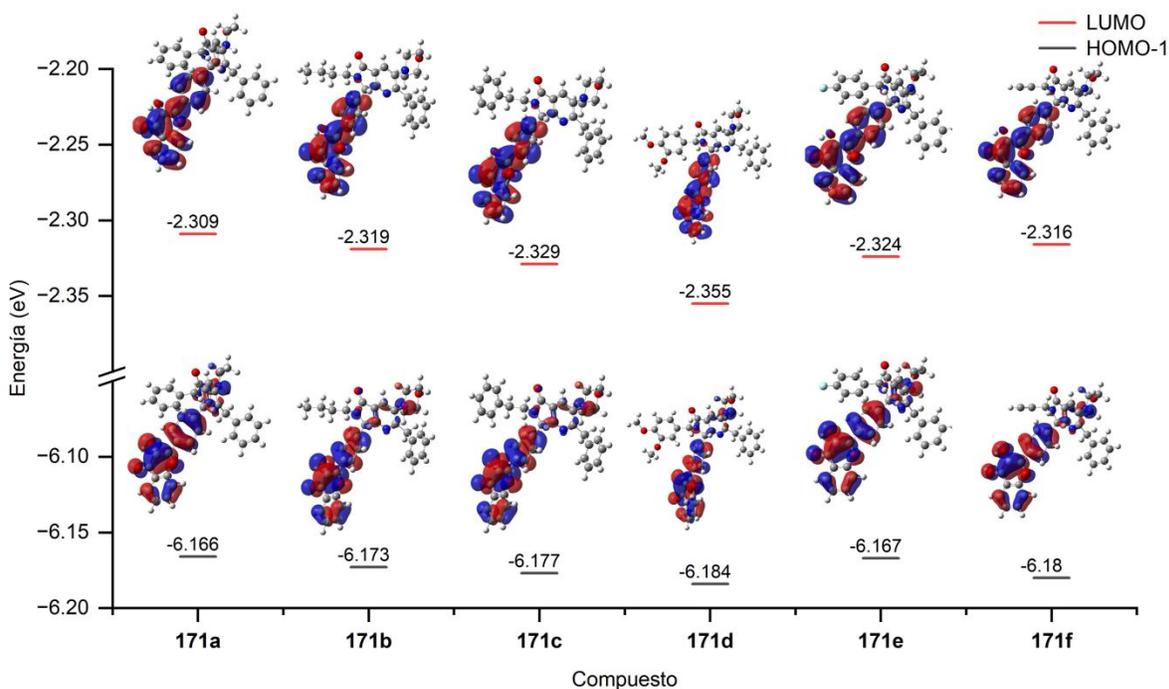


Figura 39. Orbitales HOMO-1 y LUMO de **171a-g**. Para **171d** se muestra el orbital HOMO-2.

Se realizó una optimización de la geometría del segundo estado excitado (S_2) de los compuestos **171a-g** en acetonitrilo utilizando el nivel de teoría B3LYP/6-311G(d,p) y se comparó con la geometría del estado

fundamental (S_0). Se seleccionó el estado S_2 porque es el que está involucrado en la absorción de la 3-HF. La **tabla 20** muestra las distancias de enlace entre el grupo OH, el enlace de hidrógeno intramolecular ($H\cdots O$) y el ángulo de enlace de hidrógeno (δ) entre el hidroxilo y el carbonilo. En general se observa que en el estado S_2 , la distancia de enlace entre el O y el H del hidroxilo aumenta en todos compuestos entre 0.007 y 0.017 Å. Por otra parte, en el estado S_2 la distancia del enlace de hidrógeno intramolecular disminuye en todos los compuestos entre 0.073 y 0.141 Å. Por último, el ángulo de enlace también aumenta en todos los compuestos en el estado S_2 . Estos resultados muestran que en el estado excitado el enlace O-H aumenta mientras que el enlace de hidrógeno intramolecular se hace más corto, sugiriendo que el proceso ESIPT se está llevando a cabo.¹⁰⁵

Tabla 20. Parámetros geométricos calculados en acetonitrilo en los estados S_0 y S_2 .

Compuesto	S_0			S_2		
	O-H	H \cdots O	δ (O-H \cdots O)	O-H	H \cdots O	δ (O-H \cdots O)
171a	0.979	1.991	119.400	0.996	1.850	124.324
171b	0.979	1.986	119.536	0.997	1.849	124.324
171c	0.980	1.982	119.626	0.997	1.849	124.301
171d	0.978	1.982	119.623	0.985	1.909	124.106
171e	0.980	1.980	119.676	0.996	1.849	124.344
171f	0.979	1.991	119.368	0.996	1.850	124.248

El análisis del espectro teórico de UV en tolueno también mostró dos bandas de absorción: la primera se encuentra entre 298 y 308 nm, y la otra banda de absorción a mayor longitud de onda que se encuentra entre 362 y 370 nm, ambas correspondientes a la 3-HF. La banda de absorción a longitud de onda baja para los compuestos **171a**, **171c** y **171e** está formada por una transición del tipo HOMO-4 \rightarrow LUMO, mientras que para los compuestos **171b** y **171d** es del tipo HOMO-5 \rightarrow LUMO. Para el compuesto **171f** la transición predominante es HOMO-3 \rightarrow LUMO. En este disolvente para los compuestos **171a**, **171b** y **171e** la banda de absorción a mayor longitud de onda está constituida por dos transiciones del tipo HOMO-1 \rightarrow LUMO y HOMO \rightarrow LUMO, con los orbitales HOMO-1 y HOMO presentando una distribución muy parecida que se extiende desde el flavonol hasta la morfolina, sin contribución del sustituyente de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona. Para el compuesto **171c** las transiciones predominantes son del tipo HOMO-2 \rightarrow LUMO y HOMO \rightarrow LUMO, donde el orbital HOMO-2 está localizado en el feniletilo, mientras que el HOMO se localiza en la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona y la morfolina. Los compuestos **171d** y **171f** están compuestos por una única transición del tipo HOMO-1 \rightarrow LUMO y HOMO \rightarrow LUMO, respectivamente, con los tres orbitales localizados en el flavonol (**Tabla 21**).

Tabla 21. Datos experimentales y de TD-DFT en tolueno.

Compuesto	$\lambda_{\text{max abs}}$ (nm)		Fuerza del oscilador f	Principales contribuciones
	Experimental	Teórica		
171a	312	308	0.104	HOMO-5→LUMO (4%) HOMO-4→LUMO (53%) HOMO-2→LUMO (44%)
	347	367	0.559	HOMO-1→LUMO (10%) HOMO→LUMO (90%)
171b	-	298	0.455	HOMO-5→LUMO (65%) HOMO-4→LUMO (9%) HOMO-3→LUMO (23%) HOMO-2→LUMO (3%)
	312	303	0.266	HOMO-5→LUMO (20%) HOMO-3→LUMO (38%) HOMO-2→LUMO (43%)
	347	356	0.076	HOMO-1→LUMO (91%) HOMO→LUMO (9%)
		369	0.091	HOMO-1→LUMO (8%) HOMO→LUMO (92%)
171c	312	305	0.1465	HOMO-13→LUMO (8%) HOMO-12→LUMO (17%) HOMO-8→LUMO (10%) HOMO-5→LUMO (18%) HOMO-4→LUMO (45%) HOMO-3→LUMO (3%)
	347	357	0.327	HOMO-2→LUMO (92%) HOMO→LUMO (8%)
		370	0.389	HOMO-2→LUMO (8%) HOMO→LUMO (92%)
171d	312	302	0.100	HOMO-13→LUMO (9%) HOMO-7→LUMO (4%) HOMO-5→LUMO (57%) HOMO-4→LUMO (17%) HOMO-3→LUMO (13%)
	347	362	0.633	HOMO-1→LUMO (100%)
171e	312	305	0.116	HOMO-12→LUMO (5%) HOMO-6→LUMO (2%) HOMO-4→LUMO (69%) HOMO-2→LUMO (23%)
	347	353	0.130	HOMO-1→LUMO (90%) HOMO→LUMO (10%)
		366	0.577	HOMO-1→LUMO (9%) HOMO→LUMO (91%)
171f	312	307	0.152	HOMO-11→LUMO (3%) HOMO-3→LUMO (80%) HOMO-2→LUMO (11%) HOMO→LUMO+1 (5%)
	347	362	0.709	HOMO→LUMO (100%)

La **figura 40** muestra los orbitales moleculares frontera para los compuestos **171a-g** en tolueno. A diferencia de cuando se utilizó acetonitrilo para los cálculos, el compuesto **171d** mostró la mayor energía del LUMO de todos los compuestos. En general, las energías obtenidas para los LUMOs están aproximadamente en el mismo rango en ambos casos. De la **figura 40** se observa que en los compuestos **171a**, **171b**, **171c** y **171e** el HOMO se encuentra distribuido en el núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, principalmente en la morfolina y se extiende hasta el anillo de γ -pirona de la 3-HF. Para el compuesto **171d** se muestra el HOMO-1, y está localizado en la 3-HF. En el compuesto **171f** el HOMO también está localizado en la 3-HF. Por otra parte, el LUMO en todos los compuestos se localiza por completo en la 3-HF.

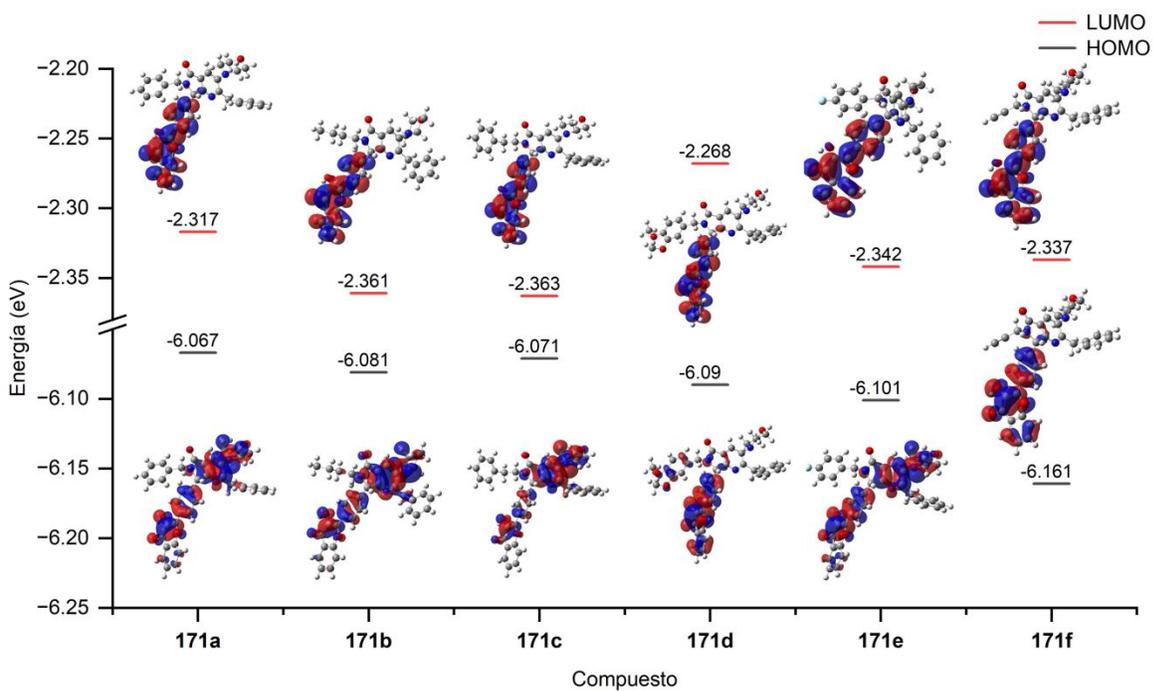


Figura 40. Orbitales moleculares frontera de **171a-g**. Para **171d** se muestra el orbital HOMO-1.

8. Conclusiones y perspectivas

Conclusiones

- Se extendió la metodología sintética de la reacción Ugi-Zhu para utilizar reactivos que contienen grupos OH. Esto se realizó protegiendo este grupo funcional con el fin de evitar la desprotonación por las aminas alifáticas y que la reacción procediera. Se utilizó un grupo protector lábil, cuya introducción y eliminación se hicieron bajo condiciones de reacción suaves.
- La incorporación de compuestos cromofóricos fue posible mediante la reacción de multicomponentes acoplada a un proceso en cascada. Estos componentes conservaron sus propiedades fotofísicas, a excepción de la 7-(dietilamino)cumarina (serie 3), que mostró propiedades distintas al ser incorporada a los productos. Estos mostraron un mayor rendimiento cuántico que el aldehído libre, lo cual fue atribuido a la disminución en la fuerza aceptora del sustituyente en posición 3 de la cumarina, lo que desfavorece la formación del estado de TICT.
- En la serie que incorpora el 2-hidroxifenil pirazol (serie 4) se observó una única banda de emisión sin importar la longitud de onda de excitación, lo que indica que el proceso ESIPT no está ocurriendo en estos compuestos. Por otra parte, en los compuestos que incorporan un flavonol (serie 5) se observaron 3 bandas de emisión que fueron atribuidas a la forma normal (N), tautomérica (T) y aniónica (A) de la 3-HF. Las últimas dos cambian de intensidad al usar diferentes longitudes de onda de excitación, lo que indica que el proceso ESIPT se lleva a cabo en estos compuestos.
- Se observó que la presencia de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona tiene un efecto sobre las propiedades fotofísicas de los compuestos, incluso aunque los fragmentos no estén conjugados.

Perspectivas

- Desarrollar una metodología que permita la oxidación del enlace C-H presente en todas las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas con el fin de conjugar este poliheterociclo con el sustituyente en esa posición. Esto permitirá la generación de compuestos híbridos electrónicamente comunicados, y se observará un cambio en las propiedades fotofísicas.
- En todas las series se sintetizó un producto que tiene un grupo propargilo. Esto abre la posibilidad de realizar modificaciones postsintéticas, por ejemplo, con fragmentos que contengan un grupo azida.
- La serie que incorpora un 2-hidroxifenil pirazol es candidata a que se le realicen estudios de actividad biológica debido a que, de acuerdo con la literatura, este fragmento presenta actividad antimicrobiana, y a la actividad biológica conocida de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.

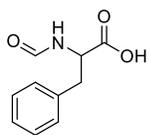
9. Desarrollo experimental

Los reactivos utilizados fueron adquiridos en Sigma-Aldrich-Merck. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H , ^{11}B , ^{13}C y ^{19}F se adquirieron en un espectrómetro Bruker AMX Advance III (500 MHz, Fällande, Uster, Suiza). El disolvente utilizado para los experimentos de RMN fue cloroformo deuterado (CDCl_3). Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (δ/ppm). Las constantes de acoplamiento se expresan en Hertz (J/Hz). La referencia interna para los espectros de RMN fue el tetrametilsilano (TMS) a 0.00 ppm. Las multiplicidades de las señales se reportan utilizando las abreviaturas estándar: singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q) y multiplete (m). Los espectros de RMN se analizaron utilizando el software MestReNova Ver. 12.0.0-20080 (A Coruña, España). El espectro de espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) se adquirió mediante ionización por electrospray (ESI) en un espectrómetro Micro-TOF II Bruker Daltonics GmbH (Bremen, Alemania). La muestra fue inyectada directamente (fuente Apollo) y analizada mediante el método del tiempo de vuelo (TOF). El espectro HRMS se analizó utilizando el software Compass (Ver. 1.5, Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Alemania). Las reacciones asistidas por microondas se realizaron en modo de recipiente cerrado en un reactor CEM Discover SP MW (Matthews, Carolina del Norte, CA, EE. UU.). El progreso de la reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina (TLC) y las manchas se visualizaron bajo luz ultravioleta (UV) (254 o 365 nm). Para purificar los productos se utilizaron placas preparativas de vidrio (20 x 20 cm) recubiertas con gel de sílice 60 dopado con indicador UV (F254). Todos los reactivos de partida se usaron tal como se recibieron (sin purificación, destilación o deshidratación adicionales). Los disolventes se secaron según procedimientos estandarizados. Las estructuras químicas se dibujaron utilizando el software ChemDraw (Ver. 15.0.0.106 Professional, Perkin Elmer Informatics, Cambridge, MA, EE. UU.).

9.1. Síntesis de precursores

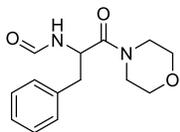
- Síntesis de 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona.

Síntesis de *N*-formilfenilalanina.



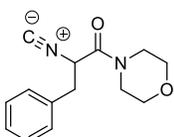
En un matraz de fondo redondo de 250 mL se suspendieron 4.13g de fenilalanina (25.0 mmol, 1 equiv.) en 50 mL de ácido fórmico a 0 °C. Posteriormente se agregaron, gota a gota y con agitación, 17 mL de Ac_2O (180.0 mmol, 7.2 equiv.) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a TA. Al término de este tiempo se adicionaron 20 mL de una mezcla de agua/hielo, y la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El crudo de reacción se utilizó para la siguiente etapa sin purificación. Se obtuvieron 4.65 g (96%) de un polvo blanco grisáceo.

Síntesis de *N*-(1-morfolino-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)formamida.



En un matraz de fondo redondo de 250 mL se diluyeron 4.5 g (23.3 mmol, 1.0 equiv.) del producto obtenido en la etapa anterior en 80 mL de THF, la mezcla se llevó a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de gas inerte y se le agregaron 2.5 mL de cloroformiato de etilo (25.6 mmol, 1.1 equiv.) y 4.3 mL de Et_3N (30.3 mmol, 1.3 equiv.). Después de 30 minutos se agregaron 2.5 mL de morfolina (27.9 mmol, 1.2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ por una hora y luego a TA por 16 h. Al termino de este tiempo se agregó una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con 3×50 mL de AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl, se secó con NaSO_4 anhidro, se concentró a sequedad y el crudo de reacción se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. Se obtuvieron 5.29 g (89%) de un aceite amarillo.

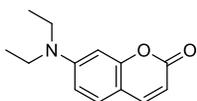
Síntesis de 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona:



En un matraz de fondo redondo de 250 mL se diluyeron 4.8 g del producto obtenido en la etapa anterior en 90 mL de DCM bajo atmósfera de gas inerte y con agitación constante. La temperatura se bajó a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$, se adicionaron 15.5 mL de Et_3N (111.2 mmol, 6.1 equiv.) y la mezcla se agitó por 10 minutos. Posteriormente se agregaron gota a gota 2.7 mL de POCl_3 (28.9 mmol, 1.6 equiv.) y la mezcla de reacción se agito por 3h a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tras este tiempo se adicionó una solución saturada de K_2CO_3 y la mezcla se extrajo con 3×50 mL de DCM. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl, se secó con NaSO_4 anhidro, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna con una mezcla de AcOEt:Hex 2:3 (v/v). Se obtuvieron 3.0 g de un sólido blanco cristalino con un rendimiento de 61%. $R_f = 0.40$ (AcOEt:Hex 2:3 v/v); $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.37–7.24 (m, 5H, H-8, H-9, H-10, H-11, H-12), 4.54 (dd, $J = 7.9, 6.7$ Hz, 1H, H-1), 3.71–3.17 (m, 10H, H-6, H-13, H-14, H-16, H-17). $^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 163.4 (C-2), 160.1 (C-18), 135.0 (C-7), 129.4 (C-9, C-11), 128.8 (C-8, C-12), 127.7 (C-10), 66.4 (C-14), 65.9 (C-16), 55.0 (C-1), 46.3 (C-13), 42.9 (C-17), 39.0 (C-6).

- Síntesis de 7-(dietilamino)cumarina-3-carbaldehído.

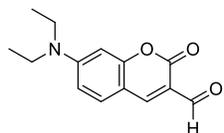
Síntesis de 7-(dietilamino)-2H-cromen-2-ona.



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se disolvieron 1.93 g (10.0 mmol, 1.0 equiv.) de 3-(dietilamino)salicilaldehído, 3.1 ml (20.0 mmol, 2.0 equiv.) de dietilmalonato y 1.0 mL (10.0 mmol, 1.0 equiv.) de piperidina en 25 mL de EtOH absoluto. La mezcla de reacción se colocó bajo atmósfera de gas inerte y se mantuvo a reflujo por 14 h. Después de este tiempo se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en 36 mL de una mezcla de HCl concentrado y AcOH (1:1 v/v) y se mantuvo a reflujo por 6 h. Después de este tiempo la mezcla de reacción se neutralizó con una solución de NaOH al 40% y se filtró el precipitado que se formó. El precipitado se purificó por cromatografía en columna con una mezcla de AcOEt:Hex 2:3 (v/v) obteniéndose 2.0 g de un sólido café

claro con un rendimiento de 92%. $R_f = 0.55$ (AcOEt:Hex 2:3 v/v); $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.53 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-4), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-5), 6.56 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H, H-6), 6.48 (dd, $J = 2.5, 0.7$ Hz, 1H, H-8), 6.03 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-3), 3.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, H-13, H-15), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, H-14, H-16). $^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 162.2 (C-2), 156.7 (C-9), 150.7 (C-7), 143.6 (C-4), 128.7 (C-5), 109.2 (C-8), 108.6 (C-6), 108.3 (C-10), 97.5 (C-3), 44.7 (C-13, C-15), 12.4 (C-14, C-16).

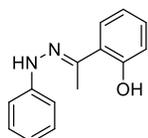
Síntesis de 7-(dietilamino)cumarina-3-carbaldehído:



En un matraz de fondo redondo de 50 mL a 0 °C y bajo atmósfera de gas inerte, 2 mL de DMF (25.8 mmol, 11.7 equiv.) se agregaron gota a gota a 2 mL de POCl_3 (21.3 mmol, 9.7 equiv.) y la mezcla se agitó por 30 minutos. Una porción de 0.48 g de 7-(dietilamino)cumarina (2.2 mmol, 1.0 equiv.) se disolvió en 10 mL de DMF y se agregó gota a gota a la mezcla de DMF y POCl_3 . La mezcla resultante se agitó a 60 °C por 12 h. Después de este tiempo la mezcla se vertió en 100 mL de agua helada, se ajustó el pH a 5 con solución de NaOH al 40% y se formó un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se dejó secar. Se obtuvieron 0.33 g de un polvo anaranjado brillante con rendimiento de 61%. $R_f = 0.43$ (AcOEt:Hex 2:3 v/v); P.F. = 167 °C. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 10.12 (s, 1H, H-19), 8.24 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H, H-5), 7.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-10), 6.64 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H, H-8), 6.48 (dd, $J = 2.5, 0.7$ Hz, 1H, H-7), 3.48 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H, H-15, H-17), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, H-16, H-18). $^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 187.8 (C-12), 161.8 (C-2), 158.9 (C-11), 153.5 (C-9), 145.3 (C-5), 132.5 (C-10), 114.4 (C-4), 110.2 (C-8), 108.2 (C-6), 97.2 (C-7), 45.2 (C-15, C-17), 12.4 (C-16, C-18). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. for $[\text{M-H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_3^+$ 246.1125 encontrado 246.1121 (error = 1.4 ppm).

- Síntesis de 3-(2-(metoximetil)fenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído.

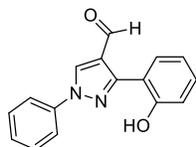
Síntesis de (E)-2-(1-(2-fenilhidrazono)etil)fenol.



En un matraz de fondo redondo de 50 mL se diluyeron 2.4 mL de 2'-hidroxiacetofenona (20.0 mmol, 1.0 equiv.) y 2.0 mL de fenilhidrazina (20.0 mmol, 1.0 equiv.) en 25 mL de EtOH absoluto en presencia de 0.5 mL de AcOH glacial como catalizador, y se llevó a reflujo por 8 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se evaporó la mitad del volumen y se colocó en un congelador para inducir la cristalización del producto. El producto cristalizado se filtró, se lavó con agua fría y se dejó secar. Se obtuvieron 4.51 g de un sólido cristalino anaranjado con rendimiento cuantitativo. $R_f = 0.51$ (AcOEt:Hex 1:4 v/v). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.41 (ddd, $J = 8.0, 1.6, 0.4$ Hz, 1H, H-3), 7.30 (dd, $J = 8.6, 7.4$ Hz, 2H, H-13, H-15), 7.24–7.19 (m, 1H, H-5), 7.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-12, H-16), 6.99 (ddd, $J = 8.2, 1.3, 0.4$ Hz, 1H, H-6), 6.93 (tt, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H, H-14), 6.88 (ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.3$ Hz, 1H, H-4), 2.31 (s, 3H, H-10). $^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 157.9 (C-8), 147.3 (C-1), 143.9 (C-11), 129.9 (C-

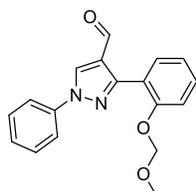
5), 129.5 (C-13, C-15), 126.7 (C-3), 121.1 (C-14), 120.0 (C-2), 118.8 (C-4), 117.3 (C-6), 113.1 (C-12, C-16), 11.6 (C-10).

Síntesis de 3-(2-hidroxifenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído:



En un matraz de fondo redondo de 50 mL a 0 °C y bajo atmósfera de gas inerte se colocaron 1.8 mL de DMF (23.4 mmol, 3.0 equiv.) y se agregaron gota a gota 1.8 mL de POCl₃ (19.3 mmol, 2.5 equiv.). Después de la adición la mezcla se agitó a TA por 1 h. Posteriormente, se agregó gota a gota una disolución de 1.76 g de (*E*)-2-(1-(2-fenilhidrazono)etil)fenol (7.8 mmol, 1.0 equiv.) en 3 mL de DMF a la mezcla y se calentó a 60 °C por 8 h. Al terminar este tiempo la mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió en agua con hielo y se agregó solución saturada de NaHCO₃ hasta alcanzar un pH de 6. El precipitado que se formó se filtró, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 0.78 g de un sólido café con un rendimiento de 38%. R_f = 0.33 (AcOEt:Hex 3:7 v/v). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.19 (s, 1H, H-19), 8.58 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H, 5), 7.94 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H-17), 7.72 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 2H, H-7, H-11), 7.57–7.50 (m, 2H, H-8, H-10), 7.47–7.40 (m, 1H, H-9), 7.36 (ddd, *J* = 8.3, 7.3, 1.7 Hz, 1H, H-15), 7.11 (ddd, *J* = 8.2, 1.3, 0.4 Hz, 1H, H-14), 7.03 (ddd, *J* = 7.8, 7.3, 1.2 Hz, 1H, H-16). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 184.3 (C-18), 156.0 (C-13), 152.7 (C-3), 138.2 (C-6), 132.6 (C-5), 131.2 (C-15), 129.9 (C-8, C-10), 129.7 (C-17), 128.4 (C-9), 123.1 (C-4), 119.9 (C-16), 119.6 (C-7, C-11), 117.4 (C-14), 115.4 (C-12).

Síntesis de 3-(2-(metoximetil)fenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído.

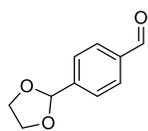


En un matraz de fondo redondo de 50 mL a 0 °C se formó una suspensión de 0.15 g de NaH (3.8 mmol, 1.7 equiv., dispersión al 60% en aceite mineral) en 5 mL de DMF. A la mezcla resultante se agregaron 0.60 g de 3-(2-hidroxifenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (2.3 mmol, 1.0 equiv.) en porciones y se agitó por 30 minutos. Después de este tiempo se agregaron 0.3 mL de MOM-Cl (3.8 mmol, 1.7 equiv.) y la reacción se agitó a TA. Después de 30 minutos se agregaron 30 mL de H₂O y la mezcla se extrajo con 3×30 mL de AcOEt. La fase orgánica se secó con NaSO₄ anhidro y se concentró a sequedad. El producto fue purificado por cromatografía en columna con una mezcla de AcOEt:Hex 1:4 (v/v) obteniéndose 0.45 g de un sólido amarillo claro con rendimiento de 64%. R_f = 0.40 (AcOEt:Hex 3:7 v/v); P.F. = 67 °C. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9.84 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H, H-1), 8.51 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H, H-3), 7.77 (dd, *J* = 8.7, 1.2 Hz, 2H, H-9, H-13), 7.61 (ddd, *J* = 7.5, 1.8, 0.4 Hz, 2H, H-18), 7.50–7.44 (m, 2H, H-10, H-12), 7.42 (ddd, *J* = 8.4, 7.4, 1.8 Hz, 2H, H-16), 7.37–7.31 (m, 1H, H-11), 7.28 (dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H, H-17), 7.14 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, H-15), 5.14 (s, 2H, H-21), 3.40 (s, 3H, H-23). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 186.2 (C-1), 154.9 (C-14), 152.0 (C-6), 139.1 (C-8), 131.2 (C-18), 130.8 (C-16), 129.5 (C-10, C-12), 128.8 (C-3), 127.6 (C-11),

123.3 (C-2), 122.2 (C-15), 121.3 (C-7), 119.5 (C-9, C-13), 115.0 (C-17), 95.1 (C-21), 56.2 (C-23). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. for [M-H]⁺ C₁₈H₁₇N₂O₃⁺ 309.1234 encontrado 309.1239 (error = 1.8 ppm).

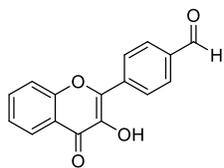
- Síntesis de 4-(3-(metoximetil)-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)benzaldehído.

Síntesis de 4-(1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído.



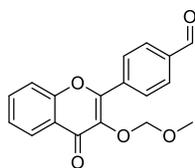
En un matraz de fondo redondo de 250 mL se disolvieron 6.71 g de tereftalaldehído (50.0 mmol, 1.0 equiv.) en 100 mL de PhMe seco, se agregaron 3.1 mL de etilenglicol (55.0 mmol, 1.1 equiv.) y 1.9 g de PTSA (10.0 mmol, 0.2 equiv.). El matraz se equipó con una trampa de Dean-Stark y se agitó a reflujo por 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, el disolvente se evaporó y se purificó por columna cromatográfica con una mezcla de DCM:Hex 2:1 v/v. Se obtuvieron 6.53 g de un aceite incoloro con un rendimiento de 73%. R_f = 0.25 (DCM:Hex 2:1 v/v).

Síntesis de 4-(3-hidroxi-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)benzaldehído.



A una solución de 1.1 g de 4-(1,3-dioxolan-2-il)benzaldehído (6.2 mmol, 1.0 equiv.) en 50 mL de MeOH se agregaron 0.94 g de NaOH (23.6 mmol, 3.8 equiv.) y 0.95 mL de 2'-hidroxiacetofenona (7.9 mmol, 1.3 equiv.). La mezcla se agitó a reflujo por 6 h, se enfrió a TA y se agitó por 18 h más. Posteriormente, se agregaron 10 mL de una solución de NaOH 0.1 M y 3.0 mL de H₂O₂ al 30% y la mezcla se agitó por 3 h. Después de este tiempo la mezcla se vertió en agua con hielo y se agregó solución de HCl 0.1 M hasta neutralizar y se filtró el precipitado que se formó. El sólido se secó y se disolvió en 200 mL de una mezcla de HCl/H₂O/THF 1:6:7 v/v y se agitó a TA por 12 h. Después de este tiempo se filtró el sólido formado y se dejó secar. Se obtuvieron 0.67 g de un sólido amarillo con rendimiento de 41%. R_f = 0.53 (AcOEt:Hex 2:3 v/v).

Síntesis de 4-(3-(metoximetil)-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)benzaldehído:



En un matraz de fondo redondo de 50 mL a 0 °C se formó una suspensión de 0.15 g de NaH (3.8 mmol, 1.5 equiv., dispersión al 60% en aceite mineral) en 10 mL de DMF. A la mezcla resultante se agregaron 0.67 g de 4-(3-hidroxi-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)benzaldehído (2.5 mmol, 1.0 equiv.) en porciones y se agitó por 30 minutos. Después de este tiempo se agregaron 0.3 mL de MOM-Cl (3.8 mmol, 1.5 equiv.) y la reacción se agitó a TA. Después de 30 minutos se agregaron 30 mL de H₂O y la mezcla se extrajo con con 3×30 mL de DCM. La fase orgánica se secó con NaSO₄ anhidro y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 0.41 g de un sólido amarillo con rendimiento de 53%. R_f = 0.53 (AcOEt:Hex 2:3 v/v); P.F. = 118 °C. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.11 (s, 1H, H-22), 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 3H, H-10, H-13, H-15), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-12, H-16), 7.71 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.7 Hz, 1H, H-8), 7.55 (ddd, J = 8.5, 1.1, 0.5 Hz, 1H, H-7), 7.43 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.1

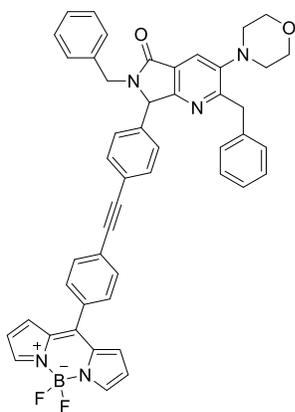
Hz, 1H, H-9), 5.27 (s, 2H, H-18), 3.12 (s, 3H, H-20). ¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 191.5 (C-22), 174.7 (C-4), 155.3 (C-2), 137.2 (C-6), 136.6 (C-3), 133.9 (C-8), 129.6 (C-15, C-13), 129.4 (C-12, C-16), 125.9 (C-9), 125.0 (C-10), 124.1 (C-5), 118.0 (C-7), 97.7 (C-18), 57.5 (C-20). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. for [M-H]⁺ C₁₈H₁₄O₅⁺ 311.0914 encontrado 311.0911 (error = 1.0 ppm).

9.2. Síntesis de productos de reacciones de multicomponentes

Procedimiento general 1 (PG-1): Los aldehídos correspondientes funcionalizados con grupos cromóforos (1.0 equiv.) y la amina (1.2 equiv.) se colocaron en un tubo de reacción de microondas CEM Discover de 10 mL sellado y se diluyeron en 1.0 mL de PhMe seco. Luego, la mezcla se agitó y se calentó usando irradiación con microondas (60 °C, 100 W) durante 30 minutos, después de lo cual se añadió ScOTf₃ (10 mol%). La mezcla se agitó y se calentó usando irradiación con microondas (60 °C, 100 W) durante 5 minutos, y luego se añadió el correspondiente isonitrilo (1.2 equiv.). La mezcla resultante se agitó y se calentó usando irradiación con microondas (60 °C, 100 W) durante 30 min y luego se añadió anhídrido maleico (1.4 equiv.). Finalmente, la mezcla de reacción se agitó y se calentó usando irradiación con microondas (60 °C, 100 W) durante 30 min. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna usando una mezcla de Hex y AcOEt en una proporción 4:6 (v/v). El compuesto aislado se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa usando una mezcla de Hex y AcOEt como fase móvil en una proporción de 2:3 (v/v) o 1:4 (v/v).

Síntesis de la serie 1 (BODIPY fenilo)

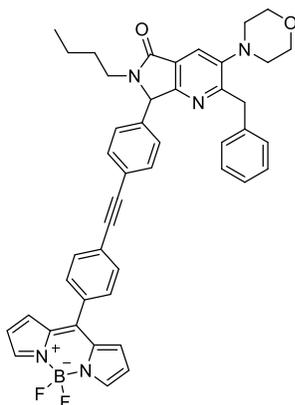
- Síntesis de 2,6-dibencil-7-(4-((4-(5,5-difluoro-5*H*-4λ⁴,5λ⁴-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)fenil)etil)fenil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5-pirrolo[3,4-*b*]pyridin-5-ona (**118a**).



De acuerdo con el PG-1, *meso*-(5-((4-formilfenil)etil)fenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno (38.0 mg), bencilamina (14.2 μL), ScOTf₃ (4.4 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (33.2 mg) y anhídrido maleico (12.3 mg). El compuesto (33.8 mg, 46 %) fue aislado como un aceite rojo viscoso. R_f = 0.20 (AcOEt-Hex 2:3 v/v); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (s, 2H, H-37, H-38), 7.92 (s, 1H, H-6), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-24, H-28), 7.58 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 4H, H-17, H-19, H-25, H-27), 7.34–7.10 (m, 12H, H-16, H-20, H-49, H-50, H-51, H-52, H-53, H-54, H-55, H-56, H-57, H-58), 6.95 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H, H-35, H-40), 6.57 (dd, *J* = 4.3, 1.2 Hz, 2H, H-36, H-39), 5.46 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H-14), 5.27 (s, 1H, H-9), 4.29 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H-12), 4.17 (d, *J* = 14.0

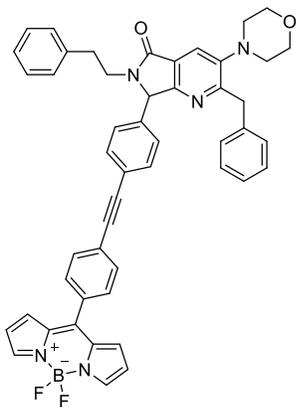
Hz, 1H, H-12') 3.84–3.77 (m, 5H, H-14', H-44, H-46), 2.88–2.77 (m, 4H, H-43, H-47). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 167.0 (C-7), 162.2 (C-4), 160.1 (C-2), 148.0 (C-5), 146.3 (C-29), 144.4 (C-37, C-38), 139.2 (C-13), 136.6 (C-48), 136.2 (C-15), 134.7 (C-30, C-34), 133.7 (C-23), 132.3 (C-25, C-27), 131.6 (C-24, C-28), 131.4 (C-35, C-40), 130.6 (C-17, C-19), 128.8 (C-49, C-53), 128.8 (C-54, C-58), 128.5 (C-50, C-52), 128.2 (C-55, C-57), 127.8 (C-51), 126.2 (C-56), 125.9 (C-18), 124.0 (C-6), 123.8 (C-1), 123.1 (C-26), 118.7 (C-36, C-39), 91.7 (C-21), 89.1 (C-22), 67.1 (C-44, C-46), 64.1 (C-9), 53.1 (C-43, C-47), 44.0 (C-14), 40.0 (C-12). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. for [M-H]⁺ C₄₈H₃₉BF₂N₅O₂⁺ 766.3159 encontrado 766.3159 (error = 1.2 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-6-butil-7-(4-((4-(5,5-difluoro-5*H*-4λ⁴,5λ⁴-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)fenil)etnil)fenil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**118b**).



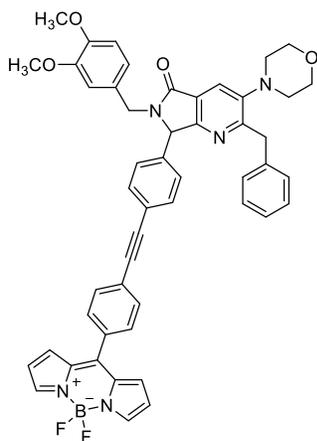
De acuerdo con el PG-1, *meso*-(5-((4-formilfenil)etnil)fenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno (59.4 mg), butilamina (17.8 μL), ScOTf₃ (7.4 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (44.0 mg) y anhídrido maleico (20.6 mg). El compuesto (33.0 mg, 30 %) fue aislado como un aceite rojo viscoso. R_f = 0.425 (AcOEt-Hex 2:3 v/v); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (s, 2H, H-50, H-51), 7.88 (s, 1H, H-6), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-32, H-36), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 4H, H-20, H-22, H-33, H-35), 7.24–7.11 (m, 8H, H-19, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27, H-28), 6.94 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H, H-48, H-53), 6.56 (ddd, *J* = 4.3, 1.9, 0.8 Hz, 2H, H-49, H-52), 5.49 (s, 1H, H-9), 4.31 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H-12), 4.21 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H-12'), 4.01 (dt, *J* = 13.9, 7.9 Hz, 1H, H-14), 3.80 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H, H-44, H-46), 2.91 (ddd, *J* = 13.8, 7.7, 5.9 Hz, 1H, H-14'), 2.86–2.79 (m, 4H, H-43, H-47), 1.60–1.52 (m, 2H, H-15), 1.38–1.28 (m, 2H, H-16), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-17). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 167.0 (C-7), 161.9 (C-4), 160.0 (C-2), 147.9 (C-5), 146.3 (C-34), 144.4 (C-50, C-51), 139.3 (C-13), 136.6 (C-18), 134.7 (C-38, C-42), 133.6 (C-31), 132.3 (C-20, C-22), 131.6 (C-32, C-36), 131.3 (C-48, C-53), 130.6 (C-33, C-35), 128.7 (C-24, C-28), 128.2 (C-19, C-23), 127.9 (C-25, C-27), 126.1 (C-26), 125.9 (C-21), 124.2 (C-1), 123.8 (C-6), 123.0 (C-37), 118.7 (C-49, C-52), 91.6 (C-30), 89.0 (C-29), 67.1 (C-44, C-46), 64.9 (C-9), 53.0 (C-43, C-47), 40.1 (C-12), 40.0 (C-14), 30.3 (C-15), 20.0 (C-16), 13.7 (C-17). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. for [M-H]⁺ C₄₅H₄₁BF₂N₅O₂⁺ 732.3316 found 732.3338 (error = 2.0 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-7-(4-((4-(5,5-difluoro-5*H*-4λ⁴,5λ⁴-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)fenil)etnil)fenil)-3-morfolino-6-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**118c**).



De acuerdo con el PG-1, *meso*-(5-((4-formilfenil)etnil)fenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno (19.8 mg), fenetilamina (10.7 μ L), ScOTf₃ (2.5 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-one (22.4 mg) y anhídrido maleico (10.6 mg). El compuesto (10.6 mg, 27 %) fue aislado como un aceite rojo viscoso. R_f = 0.425 (AcOEt-Hex 2:3 v/v); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (s, 2H, H-49, H-50), 7.89 (s, 1H, H-6), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-36, H-40), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H-37, H-39), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-24, H-26), 7.36–7.21 (m, 5H, H-28, H-29, H-30, H-31, H-32), 7.19–7.11 (m, 7H, H-18, H-19, H-20, H-21, H-22), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-23, H-27), 6.94 (d, J = 4.3 Hz, 2H, H-47, H-52), 6.56 (dt, J = 3.5, 1.1 Hz, 2H, H-48, H-51), 5.20 (s, 1H, H-9), 4.34–4.15 (m, 2H, H-11, H-15), 3.80 (dd, J = 5.7, 3.5 Hz, 4H, H-56, H-58), 3.14 (dt, J = 13.9, 7.5 Hz, 1H, H-11'), 2.97 (dt, J = 13.5, 7.7 Hz, 1H, 12), 2.92–2.77 (m, 5H, H-12', H-55, H-59). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 167.0 (C-7), 161.9 (C-4), 159.9 (C-2), 147.9 (C-5), 146.3 (C-41), 144.3 (C-49, C-50), 139.1 (C-16), 138.6 (C-13), 136.3 (C-14), 134.7 (C-42, C-46), 133.6 (C-35), 132.2 (C-24, C-26), 131.6 (C-36, C-40), 131.3 (C-47, C-52), 130.5 (C-37, C-39), 128.7 (C-18, C-19, C-21, C-22, C-28, C-29, C-31, C-32), 128.1 (C-23), 128.0 (C-27), 126.6 (C-20), 126.1 (C-30), 125.9 (C-38), 124.0 (C-1), 123.8 (C-6), 123.1 (C-25), 118.7 (C-48, C-51), 91.6 (C-33), 89.0 (C-34), 67.1 (C-56, C-58), 65.6 (C-9), 53.0 (C-55, C-59), 42.0 (C-11), 40.0 (C-15), 34.7 (C-12). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. for [M-H]⁺ C₄₉H₄₁BF₂N₅O₂⁺ 780.3316 encontrado 780.3310 (error = 1.8 ppm).

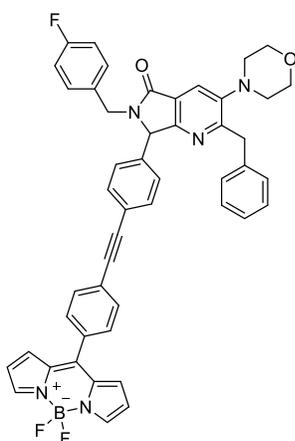
- Síntesis de 2-bencil-7-(4-((4-(5,5-difluoro-5*H*-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)fenil)etnil)fenil)-6-(3,4-dimetoxibencil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**118d**).



De acuerdo con el PG-1, *meso*-(5-((4-formilfenil)etnil)fenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno (32.5 mg), 3,4-dimetoxibencil amina (14.8 μ L), ScOTf₃ (4.1 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (24.0 mg) y anhídrido maleico (11.6 mg). El compuesto (10.6 mg, 27 %) fue aislado como un aceite rojo viscoso. R_f = 0.25 (AcOEt-Hex 3:2 v/v); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (s, 2H, H-53, H-54), 7.91 (s, 1H, H-6), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-40, H-44), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 4H, H-23, H-25, H-41, H-43), 7.22–7.09 (m, 8H, H-22, H-26, H-27, H-28, H-29, H-30, H-31), 6.95 (d, J = 4.3 Hz, 2H, H-51, H-56), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-18), 6.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-21), 6.70 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-17), 6.57 (ddd, J = 4.3, 2.0, 0.8 Hz, 2H, H-52, H-55), 5.38 (d, J = 14.7 Hz, 1H, H-11), 5.28 (s, 1H, H-9), 4.29 (d, J = 13.9 Hz, 1H, H-14), 4.16 (d, J =

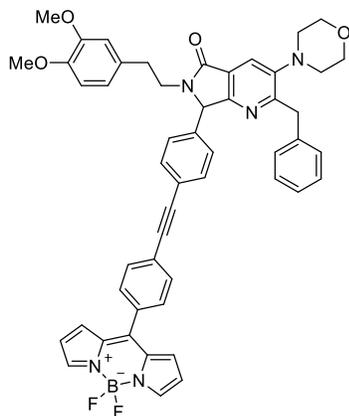
13.9 Hz, 1H, H-14'), 3.87 (s, 3H, H-59), 3.84–3.79 (m, 7H, H-34, H-36, H-60), 3.75 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-11'), 2.83 (ddt, $J = 16.3, 11.5, 5.9$ Hz, 4H, H-33, H-37). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 167.0 (C-7), 162.1 (C-4), 160.0 (C-2), 149.3 (C-19), 148.8 (C-20), 147.9 (C-5), 146.3 (C-45), 144.4 (C-53, C-54), 139.1 (C-15), 136.3 (C-13), 134.7 (C-46, C-50), 133.7 (C-39), 132.3 (C-23, C-25), 131.6 (C-40, C-44), 131.3 (C-51, C-56), 130.6 (C-41, C-43), 129.1 (C-12), 128.8 (C-22, C-26), 128.2 (C-27, C-28, C-30, C-31), 126.2 (C-29), 125.9 (C-24), 124.0 (C-6), 123.8 (C-1), 123.1 (C-42), 121.0 (C-17), 118.7 (C-52, C-55), 111.9 (C-21), 111.2 (C-18), 91.6 (C-38), 89.1 (C-32), 67.1 (C-34, C-36), 64.1 (C-9), 55.9 (C-59, C-60), 53.0 (C-33, C-37), 43.9 (C-11), 40.0 (C-14). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. for $[\text{M-H}]^+$ $\text{C}_{50}\text{H}_{43}\text{BF}_2\text{N}_5\text{O}_4^+$ 826.3371 encontrado 826.3375 (error = 0.5 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-7-(4-((4-(5,5-difluoro-5*H*-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)fenil)etnil)fenil)-6-(4-fluorobencil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**118e**).



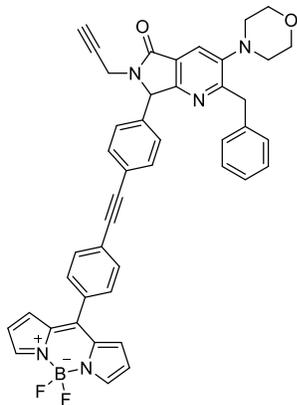
De acuerdo con el PG-1, *meso*-(5-((4-formilfenil)etnil)fenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno (19.8 mg), 4-fluorobencilamina (6.8 μL), ScOTf_3 (2.5 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (14.8 mg) y anhídrido maleico (10.6 mg). El compuesto (15.2 mg, 39 %) fue aislado como un aceite rojo viscoso. $R_f = 0.3$ (AcOEt-Hex 2:3 v/v); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.96 (s, 2H, H-53, H-54), 7.91 (s, 1H, H-6), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-40, H-44), 7.58 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 4H, H-23, H-25, H-41, H-43), 7.21–7.10 (m, 9H, H-17, H-21, H-22, H-26, H-27, H-28, H-29, H-30, H-31), 7.00 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-18, H-20), 6.95 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H, H-51, H-56), 6.57 (dd, $J = 4.4, 1.1$ Hz, 2H, H-52, H-55), 5.37 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-11), 5.26 (s, 1H, H-9), 4.29 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-15), 4.17 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-15'), 3.84–3.77 (m, 5H, H-11', H-33, H-35), 2.89–2.78 (m, 4H, H-32, H-36). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 167.0 (C-7), 163.3 ($^1J_{\text{C-F}} = 246.4$ Hz, C-19), 162.3 (C-4), 159.9 (C-2), 148.0 (C-5), 146.3 (C-45), 144.4 (C-53, C-54), 139.1 (C-16), 136.1 (C-13), 134.7 (C-46, C-50), 133.7 (C-39), 132.4 ($^4J_{\text{C-F}} = 2.8$ Hz, C-12), 132.4 (C-41, C-43), 131.6 (C-40, C-44), 131.3 (C-52, C-55), 130.6 (C-23, C-25), 130.2 ($^3J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz, C-17, C-21), 128.8 (C-22, C-26), 128.2 (C-27, C-28), 128.1 (C-30, C-31), 126.2 (C-29), 125.9 (C-42), 124.0 (C-6), 123.7 (C-1), 123.2 (C-24), 118.7 (C-52, C-55), 115.7 ($^2J_{\text{C-F}} = 21.5$ Hz, C-18, C-20), 91.6 (C-37), 89.1 (C-38), 67.1 (C-33, C-35), 64.2 (C-9), 53.0 (C-32, C-36), 43.3 (C-11), 40.0 (C-15). $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -146.74 (dd, $J_{\text{F-B}} = 57.4, 28.8$ Hz). $^{11}\text{B NMR}$ (160 MHz, CDCl_3) δ 0.51 (t, $J_{\text{B-F}} = 28.7$ Hz). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. for $[\text{M-H}]^+$ $\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{BF}_3\text{N}_5\text{O}_2^+$ 784.3065 encontrado 784.3072 (error = 0.2 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-7-(4-((4-(5,5-difluoro-5*H*-4λ4,5λ4-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)fenil)etnil)fenil)-6-(3,4-dimetoxifenetil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**118f**).



De acuerdo con el PG-1, *meso*-(5-((4-formilfenil)etnil)fenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno (59.4 mg), 3,4-dimetoxifenetilamina (30.4 μL), ScOTf₃ (7.4 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (44.5 mg) y anhídrido maleico (27.5 mg). El compuesto (25.3 mg, 20 %) fue aislado como un aceite rojo viscoso. R_f = 0.2 (AcOEt-Hex 3:2 v/v); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (s, 2H, H-56, H-57), 7.88 (s, 1H, H-6), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-38, H-42), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-39, H-41), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-26, H-28), 7.21–7.11 (m, 5H, H-30, H-31, H-32, H-33, H-34), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-25, H-29), 6.94 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H, H-54, H-59), 6.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-18), 6.70 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H, H-19), 6.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-15), 6.57 (dd, *J* = 4.3, 1.2 Hz, 2H, H-55, H-58), 5.19 (s, 1H, H-9), 4.33–4.17 (m, 3H, H-12, H-23), 3.86 (s, 3H, H-20), 3.83–3.78 (m, 7H, H-21, H-50, H-52), 3.13 (dt, *J* = 14.4, 7.4 Hz, 1H, H-12'), 2.96–2.90 (m, 1H, H-13), 2.86–2.78 (m, 5H, H-13', H-49, H-53). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 167.1 (C-7), 162.0 (C-4), 160.0 (C-2), 149.0 (C-16), 147.9 (C-5), 147.8 (C-17), 146.3 (C-43), 144.4 (C-56, C-57), 139.1 (C-24), 136.3 (C-11), 134.7 (C-44, C-48), 133.6 (C-37), 132.2 (C-26, C-28), 131.6 (C-38, C-42), 131.3 (C-54, C-59), 131.0 (C-14) 130.6 (C-39, C-41), 128.7 (C-30, C-34), 128.2 (C-25, C-29), 128.1 (C-31, C-33), 126.2 (C-32), 125.9 (C-27), 124.0 (C-6), 123.8 (C-1), 123.1 (C-40), 120.7 (C-18), 118.7 (C-55, C-58), 111.7 (C-15), 111.3 (C-19), 91.5 (C-35), 89.1 (C-36), 67.1 (C-50, C-52), 65.6 (C-9), 55.9 (C-20), 55.8 (C-21), 53.0 (C-49, C-53), 41.9 (C-12), 40.1 (C-23), 34.2 (C-13). HRMS: (ESI⁺) *m/z* calcd. for [M-H]⁺ C₅₁H₄₄BF₂N₅O₄⁺ 839.3449 encontrado 839.3479 (error = 2.6 ppm).

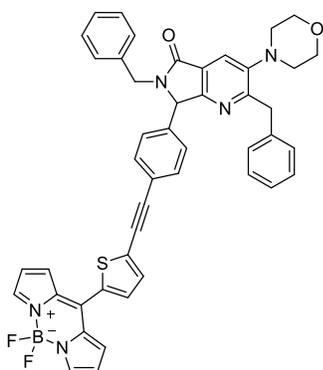
- Síntesis de 2-bencil-7-(4-((4-(5,5-difluoro-5*H*-4λ4,5λ4-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)fenil)etnil)fenil)-3-morfolino-6-(prop-2-in-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**118g**).



De acuerdo con el PG-1, *meso*-(5-((4-formilfenil)etnil)fenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno (59.5 mg), propargilamina (11.5 μ L), ScOTf₃ (7.4 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (43.9 mg) y anhídrido maleico (12.0 mg). El compuesto (33.3 mg, 31 %) fue aislado como un aceite rojo viscoso. R_f = 0.525 (AcOEt-Hex 3:2 v/v); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (s, 2H, H-49, H-50), 7.90 (s, 1H, H-6), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-26, H-30), 7.58 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 4H, H-19, H-21, H-27, H-29), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-18, H-22), 7.22–7.12 (m, 5H, H-31, H-32, H-33, H-34, H-35), 6.94 (d, J = 4.3 Hz, 2H, H-47, H-52), 6.56 (ddd, J = 4.3, 2.0, 0.8 Hz, 2H, H-48, H-51), 5.71 (s, 1H, H-9), 4.96 (dd, J = 17.7, 2.6 Hz, 1H, H-11), 4.32 (d, J = 13.9 Hz, 1H, H-15), 4.23 (d, J = 13.9 Hz, 1H, H-15'), 3.81 (t, J = 4.6 Hz, 4H, H-37, H-39), 3.58 (dd, J = 17.7, 2.5 Hz, 1H, H-11'), 2.89–2.78 (m, 4H, H-36, H-40), 2.27 (t, J = 2.5 Hz, 1H, H-17). ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 166.4 (C-7), 162.5 (C-4), 159.8 (C-2), 148.1 (C-5), 146.3 (C-41), 144.4 (C-49, C-50), 139.1 (C-16), 135.8 (C-13), 134.7 (C-42, C-46), 133.6 (C-25), 132.3 (C-19, C-21), 131.6 (C-26, C-30), 131.3 (C-47, C-52), 130.6 (C-27, C-29), 128.8 (C-31, C-32, C-34, C-35), 128.2 (C-18, C-22), 126.2 (C-33), 125.9 (C-28), 124.0 (C-6), 123.5 (C-1), 123.3 (C-20), 118.7 (C-48, C-41), 91.6 (C-24), 89.1 (C-23), 77.8 (C-12), 72.7 (C-17), 67.1 (C-37, C-39), 64.2 (C-9), 53.0 (C-36, C-40), 40.1 (C-15), 29.8 (C-11). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para [M-H]⁺ C₄₄H₃₅BF₂N₅O₂⁺ 714.2846 found 714.2855 (error = 0.2 ppm).

Síntesis de la serie 1 (BODIPY tiofeno)

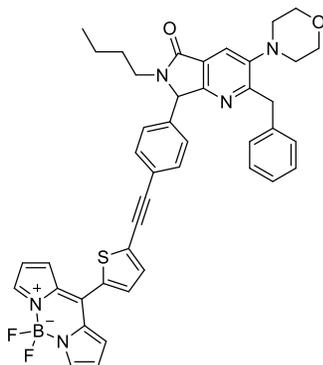
- Síntesis de 2,6-dibencil-7-(4-((5-(5,5-difluoro-5*H*-4 λ ⁴,5 λ ⁴-dipirrolo[1,2-*c*:2':1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)tiofen-2-il)etnil)fenil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**124a**).



De acuerdo con el PG-1, *meso*-(5-((4-formilfenil)etnil)tiofen-2-il)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno (20.0 mg), bencilamina (6.5 μ L), ScOTf₃ (2.5 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (14.7 mg) y anhídrido maleico (6.8 mg). El compuesto (11.0 mg, 29 %) fue aislado como un aceite rojo viscoso. R_f = 0.5 (AcOEt-Hex 3:2 v/v); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (s, 2H, H-52, H-53), 7.92 (s, 1H, H-6), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H-23, H-25), 7.49 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H-42), 7.41 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H-43), 7.34–7.27 (m, 5H, H-28, H-29, H-30, H-50, H-55), 7.21–7.09 (m, 9H, H-17, H-18, H-19, H-20, H-21, H-22, H-26, H-27, H-31), 6.59 (dd, J = 4.3, 1.2 Hz, 2H, H-51, H-54), 5.45 (d, J = 14.9 Hz, 1H, H-11), 5.27 (s, 1H, H-9), 4.28 (d, J = 13.9 Hz, 1H, H-15), 4.23 (d, J = 14.0 Hz, 1H, H-

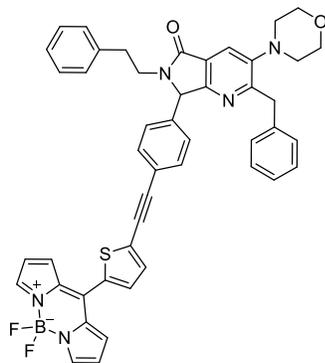
15'), 3.81 (m, 5H, H-11', H-33, H-35), 2.83 (m, 4H, H-32, H-36). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 167.0 (C-7), 162.2 (C-4), 159.9 (C-2), 148.0 (C-5), 144.2 (C-52, C-53), 139.1 (C-16), 138.2 (C-44), 136.7 (C-13), 136.5 (C-24), 135.7 (C-41), 134.2 (C-45, C-49), 132.9 (C-42), 132.8 (C-43), 132.2 (C-23, C-25), 131.3 (C-50, C-55), 129.4 (C-39), 128.8 (C-27, C-31), 128.8 (C-28, C-30), 128.5 (C-22, C-26), 128.2 (C-17, C-21), 128.2 (C-18, C-20), 127.8 (C-19), 126.2 (C-29), 124.0 (C-6), 123.8 (C-1), 122.5 (C-12), 118.7 (C-51, C-54), 96.7 (C-37), 82.3 (C-38), 67.1 (C-33, C-35), 64.1 (C-9), 53.0 (C-32, C-36), 44.0 (C-11), 40.0 (C-15). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para [M-H]⁺ C₄₆H₃₇BF₂N₅O₂S⁺ 772.2724 encontrada 772.2759 (error = 3.5 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-6-butil-7-(4-((5-(5,5-difluoro-5*H*-4λ⁴,5λ⁴-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)tiofen-2-il)etnil)fenil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**124b**).



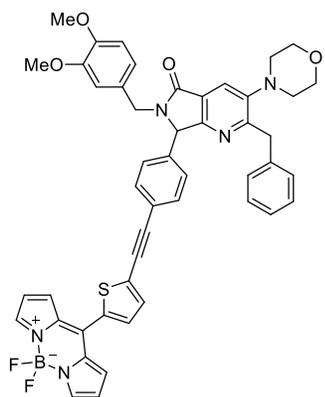
De acuerdo con el PG-1, *meso*-(5-((4-formilfenil)etnil)tiofen-2-il)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno (30.5 mg), butilamina (9.0 μL), ScOTf₃ (3.8 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (24.9 mg) and y anhídrido maleico (10.4 mg). El compuesto (22.3 mg, 40 %) fue aislado como un aceite rojo viscoso. R_f = 0.125 (AcOEt-Hex 2:3 v/v); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (s, 2H, H-39, H-40), 7.88 (s, 1H, H-6), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-20, H-22), 7.49 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-29), 7.41 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-30), 7.30 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H, H-37, H-42), 7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-19, H-23), 7.20–7.12 (m, 5H, H-50, H-51, H-52, H-53, H-54), 6.60 (dd, *J* = 4.3, 1.3 Hz, 2H, H-38, H-41), 5.49 (s, 1H, H-9), 4.30 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H-17), 4.21 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H-17'), 4.02 (dt, *J* = 14.0, 7.9 Hz, 1H, H-11), 3.81 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H, H-46, H-48), 2.95–2.75 (m, 5H, H-11', H-45, H-49), 1.59–1.51 (m, 2H, H-12), 1.36–1.29 (m, 2H, H-13), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-14). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 167.0 (C-7), 161.9 (C-4), 159.8 (C-2), 148.0 (C-5), 144.1 (C-39, C-40), 139.2 (C-18), 138.2 (C-31), 137.0 (C-15), 135.6 (C-28), 134.2 (C-32, C-36), 132.9 (C-29), 132.8 (C-30), 132.1 (C-20, C-22), 131.2 (C-37, C-42), 129.4 (C-26), 128.7 (C-51, C-53), 128.2 (C-19, C-23), 128.0 (C-50, C-54), 126.2 (C-52), 124.1 (C-1), 123.8 (C-6), 122.4 (C-15), 118.7 (C-38, C-41), 96.7 (C-24), 82.2 (C-25), 67.1 (C-46, C-48), 64.8 (C-9), 53.0 (C-45, C-49), 40.1 (C-11), 40.0 (C-17), 30.3 (C-12), 20.0 (C-13), 13.7 (C-14). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para [M-H]⁺ C₄₃H₃₉BF₂N₅O₂S⁺ 738.2880 encontrado 738.2895 (error = 1.0 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-7-(4-((5-(5,5-difluoro-5*H*-4λ⁴,5λ⁴-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)tiofen-2-il)etnil)fenil)-3-morfolino-6-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**124c**).



De acuerdo con el PG-1, *meso*-(5-((4-formilfenil)etnil)tiofen-2-il)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno (31.3 mg), fenetilamina (11.4 μ L), ScOTf₃ (3.8 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (24.3 mg) y anhídrido maleico (10.7 mg). El compuesto (18.0 mg, 29 %) fue aislado como un aceite rojo viscoso. $R_f = 0.425$ (AcOEt-Hex 3:2 v/v); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (s, 2H, H-40, H-41), 7.88 (s, 1H, H-6), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-21, H-23), 7.48 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-30), 7.40 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-31), 7.31–7.28 (m, 2H, H-38, H-43), 7.27–7.10 (m, 10H, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18, H-54, H-55, H-56, H-57, H-58), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, H-20, H-24), 6.59 (dd, $J = 4.3, 1.2$ Hz, 2H, H-39, H-42), 5.19 (s, 1H, H-9), 4.29–4.21 (m, 3H, H-12, H-51), 3.84–3.76 (m, 4H, H-47, H-49), 3.13 (dt, $J = 13.9, 7.5$ Hz, 1H, H-51'), 3.00–2.93 (m, 1H, H-52), 2.91–2.85 (m, 1H, H-52'), 2.84–2.78 (m, 4H, H-46, H-50). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 167.0 (C-7), 162.0 (C-2), 159.9 (C-4), 148.0 (C-5), 144.1 (C-40, C-41), 139.1 (C-13), 138.6 (C-53), 138.2 (C-32), 136.8 (C-19), 135.7 (C-27), 134.2 (C-33, C-37), 132.9 (C-30), 132.7 (C-31), 132.1 (C-21, C-23), 131.2 (C-38, C-43), 129.3 (C-29), 128.7 (C-14, C-15, C-17, C-18, C-54, C-55, C-57, C-58), 128.2 (C-20), 128.1 (C-24), 126.7 (C-16), 126.2 (C-56), 124.0 (C-1), 123.8 (C-6), 122.5 (C-22), 118.7 (C-39, C-42), 96.6 (C-25), 82.3 (C-26), 67.1 (C-47, C-49), 65.6 (C-9), 53.0 (C-46, C-50), 42.0 (C-51), 40.1 (C-12), 34.8 (C-52). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para [M-H]⁺ C₄₇H₃₉BF₂N₅O₂S⁺ 786.2880 encontrado 786.2896 (error = 1.0 ppm).

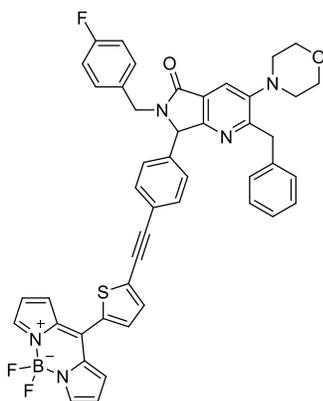
- Síntesis de 2-bencil-7-(4-((5-(5,5-difluoro-5*H*-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)tiofen-2-il)etnil)fenil)-6-(3,4-dimetoxibencil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**124d**).



De acuerdo con el PG-1, *meso*-(5-((4-formilfenil)etnil)tiofen-2-il)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno (46.7 mg), 3,4-dimetoxibencilamina (20.8 μ L), ScOTf₃ (5.7 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (37.3 mg) y anhídrido maleico (15.9 mg). El compuesto (20.4 mg, 21 %) fue aislado como un aceite rojo viscoso. $R_f = 0.25$ (AcOEt-Hex 3:2 v/v); ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (s, 2H, H-40, H-41), 7.91 (s, 1H, H-6), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-21, H-23), 7.49 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-30), 7.41 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-31), 7.30 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H H-38, H-43), 7.20–7.10 (m, 7H, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18, H-20, H-24), 6.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-54), 6.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-57), 6.69 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H, H-53), 6.59 (dd, $J = 4.3, 1.2$ Hz, 2H, H-39, H-42), 5.37 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-51), 5.27 (s, 1H, H-9), 4.28 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-12), 4.16 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-12'), 3.86 (s, 3H, H-58), 3.84–3.79 (m, 7H, H-46, H-50, H-59), 3.75 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-51'), 2.89–2.76 (m, 4H, H-

46, H-50). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 166.9 (C-7), 162.2 (C-4), 160.0 (C-2), 149.3 (C-55), 148.8 (C-56), 148.0 (C-5), 144.2 (C-40, C-41), 139.1 (C-13), 138.2 (C-29), 136.8 (C-19), 135.7 (C-27), 134.2 (C-32), 132.9 (C-30), 132.8 (C-31), 132.1 (C-21, C-23), 131.2 (C-38, C-43), 129.3 (C-33, C-37), 129.1 (C-52), 128.8, 128.2, 128.2 (C-20, C-24), 126.2 (C-16), 123.9 (C-6), 123.8 (C-1), 122.5 (C-22), 121.0 (C-53), 118.7 (C-39, C-42), 111.9 (C-57), 111.2 (C-54), 96.6 (C-25), 82.3 (C-26), 67.1 (C-47, C-49), 64.1 (C-9), 55.9 (C-58, C-59), 53.0 (C-46, C-50), 43.9 (C-51), 40.0 (C-12). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. for $[\text{M} - \text{H}]^+ \text{C}_{48}\text{H}_{41}\text{BF}_2\text{N}_5\text{O}_4\text{S}^+$ 832.2935 encontrado 832.2947 (error = 0.5 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-7-(4-((5-(5,5-difluoro-5*H*-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)tiofen-2-il)etnil)fenil)-6-(4-fluorobencil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**124e**).



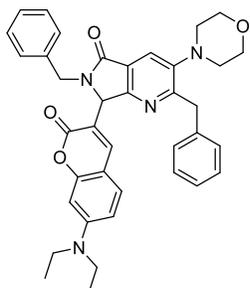
De acuerdo con el PG-1, *meso*-(5-((4-formilfenil)etnil)tiofen-2-il)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno (30.2 mg), 4-fluorobencilamina (10.2 μL), ScOTf_3 (3.7 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (25.4 mg) y anhídrido maleico (10.3 mg). El compuesto (24.4 mg, 41 %) fue aislado como un aceite rojo viscoso. $R_f = 0.35$ (AcOEt-Hex 3:2 v/v); ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (s, 2H, H-47, H-48), 7.91 (s, 1H, H-6), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-18, H-20), 7.50 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-37), 7.42 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-38), 7.30 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H, H-45, H-50), 7.20–7.11 (m, 9H, H-17, H-21, H-22, H-26, H-27, H-28, H-29, H-30, H-31), 7.00 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-23, H-25), 6.60 (dd, $J = 4.2, 1.4$ Hz, 2H, 46, H-49), 5.38 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-14), 5.25 (s, 1H, H-9), 4.32–4.27 (m, 1H, H-12), 4.17 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, H-12'), 3.85–3.76 (m, 5H, H-14', H-54, H-56), 2.88–2.78 (m, 4H, H-53, H-57). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 167.0 (C-7), 162.3 ($^1J_{\text{C-F}} = 246.6$ Hz, C-24), 162.3 (C-4), 159.8 (C-2), 148.0 (C-5), 144.2 (C-47, C-48), 139.1 (C-13), 136.5 (C-16), 135.7 (C-36), 134.2 (C-40, C-44), 132.8 (C-37), 132.9 (C-38), 132.3 ($^4J_{\text{C-F}} = 2.6$ Hz, C-15), 132.2 (C-18, C-20), 131.3 (C-45, C-50), 130.2 ($^3J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz, C-22, C-26), 129.3 (C-34), 128.8 (C-17, C-21), 128.2 (C-27, C-28, C-30, C-31), 126.2 (C-29), 124.0 (C-6), 123.7 (C-1), 122.6 (C-19), 118.7 (C-46, C-49), 115.7 ($^2J_{\text{C-F}} = 21.5$ Hz, C-23, C-25), 96.6 (C-32), 82.3 (C-33), 67.1 (C-54, C-56), 64.1 (C-9), 53.0 (C-53, C-57), 43.3 (C-14), 40.0 (C-12). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -146.88 (dd, $J_{\text{F-B}} = 57.0, 28.4$ Hz). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. for $[\text{M} - \text{H}]^+ \text{C}_{46}\text{H}_{36}\text{BF}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}^+$ 790.2629 encontrado 790.2631 (error = 0.7 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-7-(4-((5-(5,5-difluoro-5*H*-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)tiofen-2-il)etnil)fenil)-6-(3,4-dimetoxifenetil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**124f**).

$J = 4.6$ Hz, 4H, H-29, H-31), 3.57 (dd, $J = 17.7, 2.5$ Hz, 1H, H-11'), 2.90–2.77 (m, 4H, H-28, H-32), 2.27 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-17). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 166.4 (C-7), 162.6 (C-4), 159.7 (C-2), 148.1 (C-5), 144.1 (C-48, C-49), 139.1 (C-16), 138.2 (C-40), 136.2 (C-13), 135.7 (C-37), 134.2 (C-41, C-45), 132.9 (C-38), 132.8 (C-39), 132.2 (C-19, C-21), 131.2 (C-46, C-51), 129.3 (C-35), 128.7 (C-23, C-24, C-26, C-27), 128.3 (C-18, C-22), 126.2 (C-25), 124.0 (C-6), 123.5 (C-1), 122.7 (C-20), 118.7 (C-47, C-50), 96.6 (C-33), 82.3 (C-34), 77.7 (C-12), 72.8 (C-17), 67.1 (C-29, C-31), 64.2 (C-9), 53.0 (C-28, C-32), 40.1 (C-15), 29.8 (C-11). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. for $[\text{M}-\text{H}]^+ \text{C}_{42}\text{H}_{32}\text{BF}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}^+$ 719.2332 encontrado 719.2322 (error = 2.5 ppm).

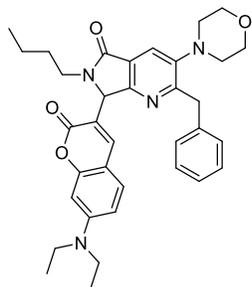
Síntesis de la serie 3 (Cumarina)

- Síntesis de 2,6-dibencil-7-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (**132a**).



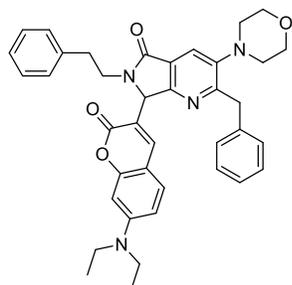
De acuerdo con el PG-1, 7-(dietilamino)cumarina-3-carbaldehído (13.0 mg), bencilamina (6.5 μL), ScOTf_3 (2.5 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (14.9 mg) y anhídrido maleico (6.8 mg). El compuesto (12.3 mg, 38 %) fue aislado como un aceite anaranjado. $R_f = 0.53$ (AcOEt-Hex 6:4 v/v); ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H, H-6), 7.36–7.01 (m, 12H, H-21, H-28, H-29, H-30, H-31, H-32, H-36, H-37, H-38, H-39, H-40, H-41), 6.55 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H, H-35), 6.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-33), 5.47 (s, 1H, H-9), 5.23 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-11), 4.31 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-14), 4.22 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-14'), 4.16 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-11'), 3.83–3.76 (m, 4H, H-23, H-25), 3.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, H-43, H-44), 2.87–2.78 (m, 4H, H-22, H-26), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 7H, H-45, H-46). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 167.1 (C-7), 161.7 (C-4), 159.6 (C-2), 156.7 (C-17), 151.1 (C-34), 147.8 (C-5), 143.6 (C-19), 139.4 (C-15), 137.0 (C-12), 129.0 (C-21), 128.7 (C-37, C-41), 128.6 (C-28, C-32), 128.5 (C-29, C-31), 128.2 (C-38, C-40), 127.5 (C-39), 126.0 (C-30), 125.0 (C-1), 124.0 (C-6), 114.7 (C-16), 108.9 (C-35), 108.1 (C-20), 97.2 (C-36), 67.2 (C-22, C-26), 61.0 (C-9), 53.1 (C-23, C-25), 44.9 (C-43, C-44), 44.3 (C-11), 40.1 (C-14), 12.4 (C-45, C-46). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para $[\text{M}-\text{H}]^+ \text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4^+$ 615.2966 encontrada 615.2963 (error = 0.4 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-6-butil-7-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (**132b**).



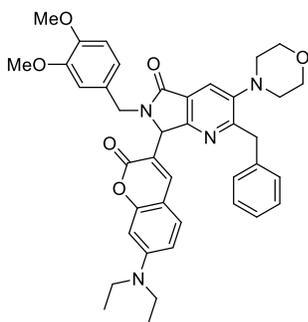
De acuerdo con el PG-1, 7-(dietilamino)cumarina-3-carbaldehído (73.8 mg), butilamina (39.0 μ L), ScOTf₃ (15.0 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (89.4 mg) y anhídrido maleico (40.8 mg). El compuesto (38.3 mg, 22 %) fue aislado como un aceite anaranjado. R_f = 0.45 (AcOEt-Hex 4:1 v/v); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H, H-6), 7.25–7.07 (m, 7H, H-20, H-24, H-34, H-35, H-36, H-37, H-38), 6.56 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H, 23), 6.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-21), 5.73 (s, 1H, H-9), 4.32 (d, J = 13.9 Hz, 1H, H-31), 4.27 (d, J = 13.8 Hz, 1H, H-31'), 3.96 (dt, J = 13.8, 7.8 Hz, 1H, H-11), 3.80 (dd, J = 6.1, 3.4 Hz, 4H, H-40, H-42), 3.42 (q, J = 7.1 Hz, 4H, H-27, H-28), 3.04 (ddd, J = 13.8, 8.4, 5.2 Hz, 1H, H-11'), 2.89–2.77 (m, 4H, H-39, H-40), 1.71–1.52 (m, 2H, H-12), 1.43–1.28 (m, 2H, H-13), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H-29, H-30), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H-14). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.9 (C-7), 161.5 (C-4), 159.6 (C-2), 156.5 (C-16), 151.1 (C-22), 147.7 (C-5), 142.6 (C-18), 139.4 (C-32), 129.0 (C-24), 128.7 (C-34, C-36, C-38), 128.1 (C-35, C-37), 126.0 (C-20), 125.2 (C-1), 123.8 (C-6), 115.2 (C-15), 108.9 (C-23), 108.1 (C-19), 97.2 (C-21), 67.1 (C-40, C-42), 60.2 (C-9), 53.0 (C-39, C-43), 44.8 (C-27, C-28), 40.1 (C-11), 40.0 (C-31), 30.3 (C-12), 20.0 (C-13), 13.6 (C-29, C-30), 12.4 (C-14). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para [M – H]⁺ C₃₅H₄₀N₄O₄⁺ 581.3122 encontrada 581.3121 (error = 0.2 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-7-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-morfolino-6-fenetil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**132c**).



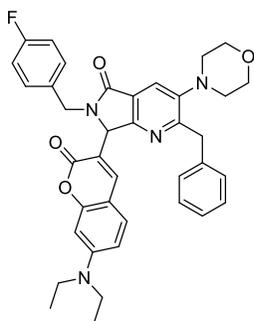
De acuerdo con el PG-1, 7-(dietilamino)cumarina-3-carbaldehído (24.6 mg), fenetilamina (15.2 μ L), ScOTf₃ (5.0 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (30.0 mg) y anhídrido maleico (13.6 mg). El compuesto (10.9 mg, 17 %) fue aislado como un aceite anaranjado. R_f = 0.20 (AcOEt-Hex 3:2 v/v); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H, H-6), 7.26–7.10 (m, 10H, H-27, H-28, H-29, H-30, H-31, H-32, H-33, H-34, H-35, H-36), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-26), 6.96 (s, 1H, H-22), 6.55 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H, H-25), 6.49 (dd, J = 2.4, 0.6 Hz, 1H, H-23), 5.56 (s, 1H, H-9), 4.31–4.16 (m, 3H, H-10, H-13), 3.85–3.76 (m, 4H, H-44, H-46), 3.42 (q, J = 7.1 Hz, 4H, H-39, H-40), 3.29 (ddd, J = 13.9, 8.5, 6.2 Hz, 1H, H-10'), 3.05 (ddd, J = 13.4, 8.7, 6.2 Hz, 1H, H-11), 2.94 (ddd, J = 13.4, 8.5, 6.4 Hz, 1H, H-11'), 2.88–2.79 (m, 4H, H-43, H-47), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H-41, H-42). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.8 (C-7), 161.6 (C-4), 159.3 (C-2), 156.6 (C-18), 151.1 (C-24), 147.8 (C-5), 143.4 (C-20), 139.5 (C-14), 138.9 (C-12), 129.1 (C-26), 128.9 (C-27, C-31), 128.7 (C-28, C-30), 128.5 (C-32, C-36), 128.2 (C-33, C-35), 126.4 (C-34), 126.1 (C-29), 125.4 (C-1), 123.8 (C-6), 114.9 (C-15), 108.9 (C-25), 108.1 (C-21), 97.2 (C-23), 67.2 (C-44, C-46), 61.1 (C-9), 53.1 (C-43, C-47), 44.9 (C-39, C-40), 42.2 (C-10), 40.1 (C-13), 34.9 (C-11), 12.4 (C-41, C-42). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para [M – H]⁺ C₃₉H₄₁N₄O₄⁺ 629.3122 encontrada 629.3121 (error = 0.2 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-7-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-chromen-3-il)-6-(3,4-dimetoxibencil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (**132d**).



De acuerdo con el PG-1, 7-(dietilamino)cumarina-3-carbaldehído (73.8 mg), 3,4-dimetoxibencilamina (54.2 μ L), ScOTf₃ (15.0 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (89.4 mg) y anhídrido maleico (40.8 mg). El compuesto (53.6 mg, 26 %) fue aislado como un aceite anaranjado. R_f = 0.40 (AcOEt-Hex 4:1 v/v); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H, H-6), 7.28–7.04 (m, 7H, H-26, H-30, H-31, H-32, H-33, H-34, H-35), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-17), 6.85 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H, H-13), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-14), 6.55 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H, H-29), 6.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-27), 5.54 (s, 1H, H-9), 5.07 (d, J = 14.7 Hz, 1H, H-11), 4.34–4.16 (m, 3H, H-11', H-20), 3.85–3.75 (m, 10H, H-37, H-39, H-41, H-42), 3.42 (q, J = 7.1 Hz, 4H, H-45, H-46), 2.83 (t, J = 4.5 Hz, 4H, H-36, H-40), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H-47, H-48). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.8 (C-7), 161.6 (C-4), 159.5 (C-2), 156.5 (C-22), 151.0 (C-28), 149.0 (C-16), 148.4 (C-15), 147.7 (C-5), 143.3 (C-24), 139.3 (C-21), 129.6 (C-12), 128.8 (C-33), 128.6 (C-32, C-34), 128.1 (C-31, C-35), 125.9 (C-30), 124.9 (C-1), 123.9 (C-6), 120.9 (C-13), 114.8 (C-18), 111.9 (C-17), 111.0 (C-14), 108.8 (C-29), 108.0 (C-25), 97.0 (C-27), 67.0 (C-37, C-39), 60.6 (C-9), 55.8 (C-41, C-42), 52.9 (C-36, C-40), 44.7 (C-45, C-46), 44.2 (C-11), 40.0 (C-20), 12.3 (C-47, C-48). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para [M-H]⁺ C₄₀H₄₃N₄O₆⁺ 675.3177 encontrada 675.3178 (error = 0.2 ppm).

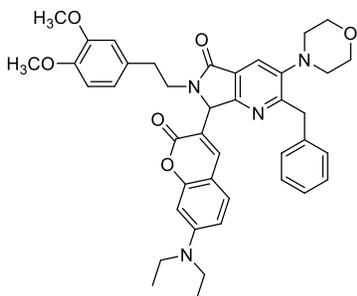
- Síntesis de 2-bencil-7-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-6-(4-fluorobencil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona (**132e**).



De acuerdo con el PG-1, 7-(dietilamino)cumarina-3-carbaldehído (12.3 mg), 4-fluorobencilamina (6.8 μ L), ScOTf₃ (2.5 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (14.9 mg) y anhídrido maleico (15.2 mg). El compuesto (8.4 mg, 26 %) fue aislado como un aceite anaranjado. R_f = 0.20 (AcOEt-Hex 3:2 v/v); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (s, 1H, H-6), 7.31–7.27 (m, 2H, H-17, H-17, H-21), 7.21–7.07 (m, 7H, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26, H-32, H-33), 6.92 (t, J = 8.7 Hz, 2H, H-18, H-20), 6.55 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H, H-35), 6.47 (dd, J = 2.4, 0.6 Hz, 1H, H-36), 5.52 (s, 1H, H-9), 5.10 (d, J = 15.0 Hz, 1H, H-15), 4.32–4.21 (m, 3H, H-12, H-15'), 3.86–3.76 (m, 4H, H-40, H-42), 3.42 (q, J = 7.1 Hz, 4H, H-44, H-45), 2.87–2.79 (m, 4H, H-39, H-43), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 6H, H-46, H-47). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.0 (C-7), 162.2 (¹ J_{C-F} = 246.2 Hz, C-19), 161.9 (C-4), 159.4 (C-2), 156.6 (C-30), 151.2 (C-34), 147.9 (C-5), 143.4 (C-28), 139.4 (C-13), 132.9 (⁴ J_{C-F} = 2.9 Hz, C-16), 130.3 (³ J_{C-F} = 8.0 Hz, C-17, C-21), 129.0 (C-24), 128.7 (C-22, C-26), 128.2 (C-23,

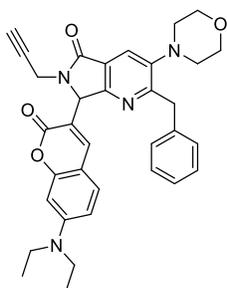
C-25), 126.1 (C-33), 125.0 (C-1), 124.0 (C-6), 115.4 ($^2J_{C-F} = 21.4$ Hz, C-18, C-20), 114.7 (C-14), 108.9 (C-35), 108.1 (C-31), 97.2 (C-36), 67.2 (C-40, C-42), 60.8 (C-3), 53.1 (C-39, C-43), 44.9 (C-44, C-45), 43.8 (C-15), 40.1 (C-12), 12.4 (C-46, C-47). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -116.58 (tt, $J_{F-H} = 8.6, 5.2$ Hz) HRMS: (ESI $^+$) m/z calcd. para $[\text{M}-\text{H}]^+ \text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{FN}_4\text{O}_6^+$ 633.2872 encontrada 633.2875 (error = 0.5 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-7-(7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-6-(3,4-dimetoxifenetil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**132f**).



De acuerdo con el PG-1, 7-(dietilamino)cumarina-3-carbaldehído (73.7 mg), 3,4-dimetoxifenetilamina (60.7 μL), ScOTf_3 (7.5 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (89.5 mg) y anhídrido maleico (18.9 mg). El compuesto (49.1 mg, 24 %) fue aislado como un aceite anaranjado. $R_f = 0.38$ (AcOEt-Hex 4:1 v/v); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (s, 1H, H-6), 7.22–7.05 (m, 6H, H-38, H-45, H-46, H-47, H-48, H-49), 6.96 (s, 1H, H-34), 6.81–6.70 (m, 3H, H-14, H-17, H-18), 6.55 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H, H-37), 6.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-35), 5.56 (s, 1H, H-9), 4.29 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H, H-23), 4.21 (ddd, $J = 14.5, 8.3, 6.3$ Hz, 1H, H-11), 3.87–3.75 (m, 10H, H-19, H-20, H-26, H-28), 3.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, H-41, H-42), 3.30 (ddd, $J = 14.1, 8.2, 6.2$ Hz, 1H, H-11'), 2.99 (ddd, $J = 14.2, 8.4, 6.2$ Hz, 1H, H-12), 2.94–2.78 (m, 5H, H-12', H-25, H-29), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, H-43, H-44). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 166.8 (C-7), 161.6 (C-4), 159.3 (C-2), 156.6 (C-32), 151.1 (C-36), 148.9 (C-15), 147.8 (C-5), 147.6 (C-16), 143.4 (C-30), 139.4 (C-24), 131.4 (C-13), 129.1 (C-47), 128.7 (C-45, C-49), 128.2 (C-46, C-48), 126.1 (C-38), 125.4 (C-1), 123.8 (C-6), 120.9 (C-18), 114.9 (C-21), 112.1 (C-14), 111.2 (C-17), 108.9 (C-37), 108.1 (C-33), 97.2 (C-35), 67.1 (C-26, C-28), 61.0 (C-9), 55.8 (C-19, C-20), 53.1 (C-25, C-29), 44.8 (C-41, C-42), 42.3 (C-11), 40.1 (C-23), 34.3 (C-12), 12.4 (C-43, C-44). HRMS: (ESI $^+$) m/z calcd. para $[\text{M}-\text{H}]^+ \text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_6^+$ 689.3334 encontrada 689.3332 (error = 0.3 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-7-(7-(dietilamino)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-3-morfolino-6-(prop-2-in-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**132f**).



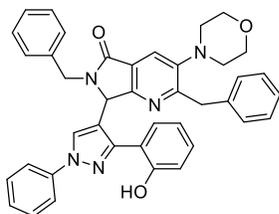
De acuerdo con el PG-1, 7-(dietilamino)cumarina-3-carbaldehído (73.8 mg), propargilamina (23.1 μL), ScOTf_3 (7.5 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (89.9 mg) y anhídrido maleico (27.1 mg). El compuesto (24.7 mg, 15 %) fue aislado como un aceite anaranjado. $R_f = 0.18$ (AcOEt-Hex 1:1 v/v); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H, H-6), 7.46 (s, 1H, H-21), 7.23–7.08 (m, 6H, H-31, H-37, H-38, H-39, H-40, H-41), 6.57 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H, H-30), 6.49 (dd, $J = 2.4, 0.6$ Hz, 1H, H-28), 5.72 (s, 1H, H-9), 4.79 (ddd, $J = 17.7, 2.6, 0.4$ Hz, 1H, H-10), 4.33 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, H-

14), 4.27 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, H-14'), 3.91 (dd, $J = 17.7, 2.5$ Hz, 1H, H-10'), 3.85–3.74 (m, 4H, H-23, H-25), 3.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, H-33, H-34), 2.83 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H, H-22, H-26), 2.22–2.18 (m, 1H, H-42), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, H-35, H-36). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 166.4 (C-7), 161.9 (C-4), 160.7 (C-17), 159.2 (C-2), 156.7 (C-19), 151.1 (C-29), 147.9 (C-5), 144.1 (C-21), 139.4 (C-15), 129.2 (C-39), 128.7 (C-37, C-41), 128.2 (C-38, C-40), 126.1 (C-31), 124.7 (C-1), 124.1 (C-6), 114.2 (C-16), 108.9 (C-30), 108.1 (C-20), 97.2 (C-28), 78.3 (C-11), 72.3 (C-42), 67.1 (C-23, C-25), 61.5 (C-9), 53.0 (C-22, C-26), 44.9 (C-33, C-34), 40.2 (C-14), 30.0 (C-10), 12.4 (C-35, C-36). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para $[\text{M}-\text{H}]^+ \text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_6^+$ 563.2653 encontrada 563.2656 (error = 0.5 ppm).

Procedimiento general 2 (PG-2): Los aldehídos funcionalizados con grupos cromóforos con un grupo hidroxilo protegido con el grupo MOM (1.0 equiv.) y la amina (1.2 equiv.) se colocaron en un tubo de reacción de microondas CEM Discover de 10 mL sellado y se diluyeron en 1.0 mL de PhMe seco. Luego, la mezcla se agitó y se calentó usando irradiación con microondas (60 °C, 100 W) durante 30 minutos, después de lo cual se añadió ScOTf_3 (10 mol%). La mezcla se agitó y se calentó usando irradiación con microondas (60 °C, 100 W) durante 5 minutos, y luego se añadió el correspondiente isonitrilo (1.2 equiv.). La mezcla resultante se agitó y se calentó usando irradiación con microondas (60 °C, 100 W) durante 30 min y luego se añadió anhídrido maleico (1.4 equiv.). Finalmente, la mezcla de reacción se agitó y se calentó usando irradiación con microondas (60 °C, 100 W) durante 30 min. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna usando una mezcla de Hex y AcOEt en una proporción 2:3 (v/v). El compuesto aislado se disolvió en 3 mL de THF, se le agregaron 0.1 mL de HCl concentrado y se calentó usando irradiación con microondas (60 °C, 100 W) durante 30 min. Posteriormente, se evaporó el THF y la mezcla de reacción se neutralizó con solución saturada de NaHCO_3 , se extrajo con 3×5 mL de AcOEt, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se evaporó y el compuesto aislado se purificó mediante TLC preparativa usando una mezcla de Hex y AcOEt como fase móvil en una proporción de 2:3 (v/v) o 1:4 (v/v).

Síntesis de la serie 4 (Pirazol)

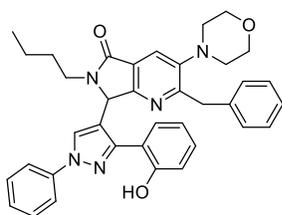
- Síntesis de 2,6-dibencil-7-(3-(2-hidroxyfenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**158a**).



De acuerdo con el PG-2, 3-(2-(metoximetil)fenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (92.9 mg), bencilamina (39.3 μL), ScOTf_3 (14.8 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (89.6 mg) y anhídrido maleico (29.9 mg). El compuesto (23.4 mg, 12%) fue aislado como un sólido amarillo claro. $R_f = 0.25$ (AcOEt-Hex 2:3 v/v); P. F. = 190–192 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (s, 1H, H-48), 7.91 (s, 1H, H-6), 7.81 (s, 1H, H-43), 7.63 (s, 1H, H-27), 7.59 (dt, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 2H, H-37,

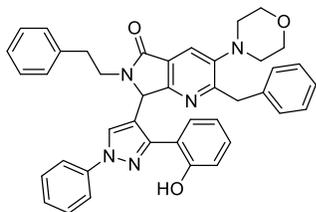
H-41), 7.50–7.39 (m, 2H, H-38, H-40), 7.31 (ddt, $J = 7.8, 7.0, 1.1$ Hz, 1H, H-39), 7.29–7.01 (m, 13H, H-17, H-18, H-19, H-20, H-21, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26, H-45, H-46), 6.73 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-44), 5.62 (s, 1H, H-9), 5.20 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H, H-11), 4.40 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, H-14), 4.09 (t, $J = 14.4$ Hz, 2H, H-11', H-14'), 3.85 (ddd, $J = 5.2, 3.7, 1.2$ Hz, 4H, H-32, H-34), 2.87 (ddt, $J = 39.1, 11.9, 4.6$ Hz, 4H, H-31, H-35). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 166.6 (C-7), 162.2 (C-4), 160.3 (C-2), 155.3 (C-47), 151.1 (C-13), 147.9 (C-5), 139.1 (C-15), 138.9 (C-36), 136.3 (C-12), 130.1 (C-45), 129.6 (C-38, C-40), 129.3 (C-43), 129.1 (C-22, C-26), 128.7 (C-17, C-21), 128.5 (C-18, C-20), 128.3 (C-23, C-25), 127.7 (C-19), 127.3 (C-30), 127.3 (C-27, C-39), 127.2 (C-24), 124.0 (C-6), 123.6 (C-1), 119.7 (C-44), 118.8 (C-37, C-41), 116.9 (C-46), 116.7 (C-42), 67.1 (C-31, C-35), 56.3 (C-9), 53.1 (C-32, C-34), 44.4 (C-11), 39.7 (C-14). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para $[\text{M}-\text{H}]^+ \text{C}_{40}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_3^+$ 634.2813 encontrada 634.2825 (error = 1.9 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-6-butil-7-(3-(2-hidroxifenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**158b**).



De acuerdo con el PG-2, 3-(2-(metoximetil)fenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (92.8 mg), butilamina (35.6 μL), ScOTf_3 (7.4 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (89.4 mg) y anhídrido maleico (29.3 mg). El compuesto (46.2 mg, 26%) fue aislado como un sólido amarillo claro. $R_f = 0.20$ (AcOEt-Hex 2:3 v/v); P. F. = 224 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H, H-33), 7.89 (s, 1H, H-6), 7.69 (s, 1H, H-18), 7.63 (dd, $J = 8.7, 1.1$ Hz, 2H, H-24, H-28), 7.46 (dd, $J = 8.4, 7.6$ Hz, 2H, H-25, H-27), 7.35–7.29 (m, 2H, H-26, H-31), 7.25–7.18 (m, 5H, H-41, H-42, H-43, H-44, H-45), 7.11 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H, H-30), 6.89 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-32), 5.85 (s, 1H, H-9), 4.44 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H-17), 4.10 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H, H-17'), 3.99 (dt, $J = 13.8, 7.9$ Hz, 1H, H-11), 3.86 (ddd, $J = 5.2, 3.7, 1.2$ Hz, 4H, H-36, H-38), 3.01–2.77 (m, 5H, H-11', H-35, H-39), 1.49–1.37 (m, 2H, H-12), 1.27–1.18 (m, 2H, H-13), 0.81 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-14). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 166.7 (C-7), 161.9 (C-4), 160.3 (C-2), 155.5 (C-29), 151.0 (C-21), 147.9 (C-5), 139.3 (C-40), 138.9 (C-22), 130.1 (C-31), 129.6 (C-25, C-27), 129.1 (C-42, C-44), 128.3 (C-41, C-45), 127.2 (C-26), 126.8 (C-18), 126.3 (C-43), 123.9 (C-1), 123.9 (C-6), 119.8 (C-32), 118.7 (C-24, C-28), 117.1 (C-30), 116.8 (C-23), 67.2 (C-36, C-38), 56.4 (C-9), 53.1 (C-35, C-39), 40.0 (C-17), 39.7 (C-17), 30.2 (C-12), 19.9 (C-13), 13.6 (C-14). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para $[\text{M}-\text{H}]^+ \text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_3^+$ 600.2969 encontrada 600.2970 (error = 0.1 ppm).

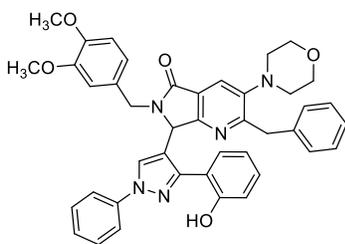
- Síntesis de 2-bencil-7-(3-(2-hidroxifenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-morfolino-6-fenetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**158c**).



De acuerdo con el PG-2, 3-(2-(metoximetil)fenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (154.3 mg), fenetilamina (75.4 μ L), ScOTf₃ (12.3 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (146.9 mg) y anhídrido maleico (49.0 mg). El compuesto (63.6 mg, 20%) fue aislado como un sólido amarillo claro. R_f = 0.45 (AcOEt-Hex 3:2 v/v); P. F. = 195–197 °C. ¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ 9.90 (s, 1H, H-43), 7.89 (s, 1H, H-6), 7.60 (dd, J = 8.7, 1.2 Hz, 2H, H-28, H-32), 7.56 (s, 1H, H-17), 7.45 (dd, J = 8.5, 7.6 Hz, 1H, H-29, H-31), 7.35–7.27 (m, 2H, H-27, H-30), 7.26–6.95 (m, 12H, H-24, H-25, H-33, H-34, H-35, H-36, H-37, H-45, H-46, H-47, H-48, H-49), 6.82 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-26), 5.55 (s, 1H, H-9), 4.38 (d, J = 13.8 Hz, 1H, H-16), 4.27 (ddd, J = 13.9, 7.4, 6.3 Hz, 1H, H-11), 4.09 (d, J = 13.8 Hz, 1H, 16'), 3.86 (t, J = 3.8 Hz, 4H, H-39, H-41), 3.23 (dt, J = 14.0, 7.5 Hz, 1H, H-11'), 3.00–2.74 (m, 6H, H-12, H-38, H-42). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.8 (C-7), 161.9 (C-4), 160.2 (C-2), 155.4 (C-20), 151.0 (C-14), 147.8 (C-5), 139.2 (C-44), 138.8 (C-21), 138.2 (C-13), 130.1 (C-27), 129.6 (C-23, C-31), 129.2 (C-47), 129.0 (C-48, C-46), 128.5 (C-34, C-36), 128.5 (C-33, C-37), 128.3 (C-45, C-49), 127.2 (C-30), 127.0 (C-17), 126.6 (C-25), 126.3 (C-24), 123.8 (C-6), 119.8 (C-26), 118.7 (C-28, C-32), 117.0 (C-35), 116.6 (C-1), 67.2 (C-39, C-41), 57.1 (C-9), 53.1 (C-38, C-42), 41.7 (C-11), 39.7 (C-16), 34.6 (C-12). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para [M-H]⁺ C₄₁H₃₇N₅O₃⁺ 648.2969 encontrada 648.2969 (error = 0 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-6-(3,4-dimetoxibencil)-7-(3-(2-hidroxifenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-one (**158d**).

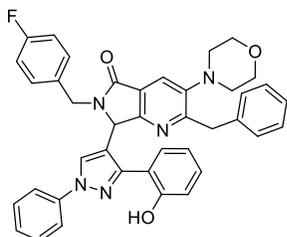


De acuerdo con el PG-2, 3-(2-(metoximetil)fenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (154.0 mg), 3,4-dimetoxibencilamina (90.5 μ L), ScOTf₃ (22.7 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (146.3 mg) y anhídrido maleico (49.0 mg). El compuesto (34.3 mg, 10%) fue aislado como un sólido amarillo claro. R_f = 0.38 (AcOEt-Hex 3:2 v/v); P. F. = 65

°C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.89 (s, 1H, H-31), 7.96 (s, 1H, H-25), 7.90 (s, 1H, H-6), 7.65 (s, 1H, H-15), 7.61 (dd, J = 8.7, 1.1 Hz, 2H, H-26, H-30), 7.50–7.42 (m, 2H, H-27, H-29), 7.36–7.30 (m, 1H, H-28), 7.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-23), 7.25–7.12 (m, 5H, H-46, H-47, H-48, H-49, H-50), 7.10 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H, H-22), 6.76 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H, H-24), 6.58 (s, 1H, H-41), 6.55 (d, J = 1.1 Hz, 2H, H-37, H-38), 5.64 (s, 1H, H-9), 5.14 (d, J = 14.4 Hz, 1H, H-12), 4.43 (d, J = 13.8 Hz, 1H, H-44), 4.03 (dd, J = 17.0, 14.1 Hz, 2H, H-12', H-44'), 3.86 (ddd, J = 5.3, 3.6, 1.4 Hz, 4H, H-33, H-35), 3.72 (s, 3H, H-43), 3.57 (s, 3H, H-42), 2.97–2.77 (m, 4H, H-32, H-36). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.6 (C-7), 162.2 (C-4), 160.4 (C-2), 155.3 (C-21), 151.2 (C-14), 149.1 (C-40), 148.6 (C-39), 147.8 (C-5), 139.2 (C-45), 138.9 (C-19), 130.2 (C-23), 129.6 (C-27, C-29), 129.3 (C-25), 129.1 (C-47, C-49), 128.8 (C-13), 128.3 (C-46, C-

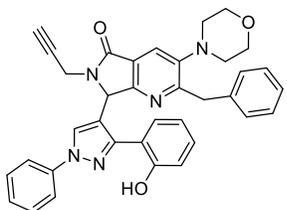
50), 127.2 (C-28), 127.1 (C-15), 126.3 (C-48), 124.0 (C-6), 123.5 (C-1), 121.2 (C-37), 119.8 (C-24), 118.7 (C-26, C-30), 116.9 (C-22), 116.7 (C-18), 116.6 (C-20), 111.6 (C-41), 111.1 (C-38), 67.1 (C-33, C-35), 56.1 (C-9), 55.8 (C-43), 55.6 (C-42), 53.1 (C-32, C-36), 44.1 (C-12), 39.6 (C-44). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para [M-H]⁺ C₄₂H₄₀N₅O₅⁺ 694.3024 encontrada 694.3026 (error = 0.3 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-6-(4-fluorobencil)-7-(3-(2-hidroxifenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**158e**).



De acuerdo con el PG-2, 3-(2-(metoximetil)fenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (154.0 mg), 4-fluorobencilamina (68.6 μL), ScOTf₃ (24.6 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (147.0 mg) y anhídrido maleico (50.2 mg). El compuesto (84.2 mg, 26%) fue aislado como un sólido amarillo claro. R_f = 0.38 (AcOEt-Hex 3:2 v/v); P. F. = 185–187 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H, H-6), 7.82 (s, 1H, H-27), 7.62 (s, 1H, H-17), 7.60 (dd, *J* = 8.7, 1.1 Hz, 1H, H-33, H-37), 7.50–7.43 (m, 2H, H-34, H-36), 7.36–7.29 (m, 1H, H-35), 7.28 (ddd, *J* = 8.2, 7.3, 1.7 Hz, 1H, H-25), 7.25–7.12 (m, 5H, H-28, H-29, H-30, H-31, H-32), 7.11 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H, H-24), 6.98 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 2H, H-44, H-48), 6.81–6.74 (m, 3H, H-26, H-45, H-47), 5.60 (s, 1H, H-9), 5.15 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H-14), 4.41 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H-12), 4.06 (dd, *J* = 18.7, 14.2 Hz, 2H, H-12', H-14'), 3.86 (ddd, *J* = 5.2, 3.7, 1.1 Hz, 4H, H-40, H-42), 2.96–2.80 (m, 4H, H-39, H-43). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.6 (C-7), 163.2 (C-46), 162.3 (C-4), 161.2 (C-46), 160.2 (C-2), 155.2 (C-23), 151.1 (C-16), 147.9 (C-5), 139.1 (C-13), 138.9 (C-21), 132.1 (C-15), 130.2 (C-25, C26), 129.6 (C-34, C-36), 129.2 (C-27), 129.1 (C-29, C-31), 128.3 (C-28, C-32), 127.3 (C-35), 127.2 (C-17), 126.3 (C-30), 124.0 (C-6), 123.5 (C-1), 119.8 (C-26), 118.7 (C-33, C-37), 117.0 (C-24), 116.6 (C-20), 115.6 (C-45, C-47), 115.5 (C-44, C-48), 67.1 (C-40, C-42), 56.1 (C-9), 53.1 (C-39, C-43), 43.6 (C-14), 39.7 (C-12). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -115.95 (tt, *J*_{F-H} = 8.5, 5.2 Hz). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para [M-H]⁺ C₄₀H₃₅FN₅O₃⁺ 652.2718 encontrada 652.2707 (error = 1.7 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-7-(3-(2-hidroxifenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-morfolino-6-(prop-2-in-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**158f**).

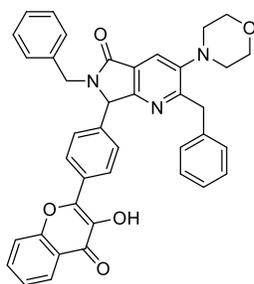


De acuerdo con el PG-2, 3-(2-(metoximetil)fenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (92.6 mg), propargilamina (23.1 μL), ScOTf₃ (14.8 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (88.1 mg) y anhídrido maleico (40.0 mg). El compuesto (43.0 mg, 25%) fue aislado como un sólido rosa claro. R_f = 0.50 (AcOEt-Hex 3:2 v/v); P. F. = 90–92 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H, H-28), 7.89 (s, 1H, H-6), 7.81 (s, 1H, H-18), 7.69–7.59 (m, 2H, H-34, H-38), 7.46 (dd, *J* = 8.7, 7.3

Hz, 2H, H-35, H-37), 7.38–7.29 (m, 1H, H-36), 7.29–7.14 (m, 6H, H-26, H-29, H-30, H-31, H-32, H-33), 7.08 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H, H-25), 6.82 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, H-27), 6.04 (s, 1H, H-9), 4.77 (dd, $J = 17.6, 2.6$ Hz, 1H, H-14), 4.41 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, H-12), 4.11 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, H-12'), 3.90–3.80 (m, 5H, H-14', H-41, H-43), 2.95–2.78 (m, 4H, H-40, H-44), 2.11 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-16). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 166.3 (C-7), 162.5 (C-4), 160.0 (C-2), 155.4 (C-24), 151.1 (C-21), 148.0 (C-5), 139.1 (C-13), 138.9 (C-22), 130.1 (C-31), 129.6 (C-35, C-37), 129.2 (C-28), 129.0 (C-30, C-32), 128.3 (C-29, C-33), 127.5 (C-18), 127.2 (C-36), 126.3 (C-26), 123.9 (C-6), 123.2 (C-1), 119.6 (C-27), 118.8 (C-34, C-38), 116.9 (C-25), 116.7 (C-23), 116.2 (C-17), 77.6 (C-15), 72.8 (C-16), 67.1 (C-41, C-43), 56.6 (C-9), 53.1 (C-40, C-44), 39.8 (C-12), 30.2 (C-14). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para $[\text{M}-\text{H}]^+$ $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3^+$ 582.2500 encontrada 582.2493 (error = 1.1 ppm).

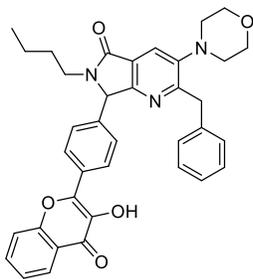
Síntesis de la serie 5 (Flavonol)

- Síntesis de 2,6-dibencil-7-(4-(3-hidroxi-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)fenil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**171a**).



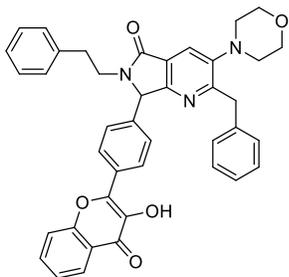
De acuerdo con el PG-2, 4-(3-(metoximetil)-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)benzaldehído (93.5 mg), bencilamina (39.3 μL), ScOTf_3 (7.5 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (89.5 mg) y anhídrido maleico (29.7 mg). El compuesto (37.4 mg, 20%) fue aislado como un sólido café. $R_f = 0.23$ (AcOEt-Hex 1:1 v/v); P. F. = 126–128 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (dd, $J = 10.4, 7.6$ Hz, 3H, H-23, H-25, H-38), 7.94 (s, 1H, H-6), 7.71 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-40), 7.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-41), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-39), 7.36–7.06 (m, 15H, H-17, H-18, H-19, H-20, H-21, H-22, H-26, H-27, H-28, H-29, H-30, H-31), 5.48 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-11), 5.33 (s, 1H, H-9), 4.30 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-14), 4.15 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-14'), 3.85–3.77 (m, 5H, H-11', H-45, H-47), 2.83 (qt, $J = 11.6, 4.5$ Hz, 4H, H-44, H-48). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173.5 (C-36), 167.1 (C-7), 162.2 (C-4), 160.1 (C-2), 155.4 (C-34), 146.0 (C-5), 144.3 (C-32), 139.2 (C-15), 137.5 (C-13), 136.6 (C-12), 133.8 (C-40), 131.5 (C-24), 128.8 (C-27, C-31), 128.8 (C-17, C-21), 128.5 (C-28, C-30), 128.4 (C-18, C-20), 128.2 (C-22, C-23), 128.2 (C-25, C-26), 127.8 (C-29), 126.2 (C-19), 125.5 (C-38), 124.6 (C-39), 124.0 (C-6), 123.8 (C-1), 120.7 (C-35), 118.2 (C-41), 67.1 (C-45, C-47), 64.1 (C-9), 53.0 (C-44, C-48), 44.0 (C-11), 40.0 (C-14). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para $[\text{M}-\text{H}]^+$ $\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5^+$ 636.2493 encontrada 636.2492 (error = 0.2 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-6-butil-7-(4-(3-hidroxi-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)fenil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**171b**).



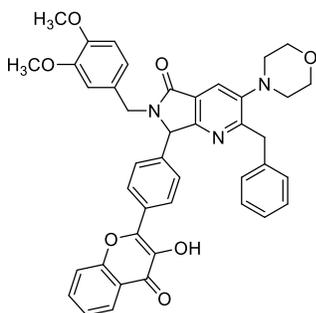
De acuerdo con el PG-2, 4-(3-(metoximetil)-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)benzaldehído (93.2 mg), butilamina (35.6 μ L), ScOTf₃ (7.4 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (89.5 mg) y anhídrido maleico (29.3 mg). El compuesto (25.7 mg, 14%) fue aislado como un sólido café. $R_f = 0.13$ (AcOEt-Hex 2:3 v/v); P. F. = 197 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.31–8.23 (m, 3H, H-20, H-22, H-43), 7.90 (s, 1H, H-6), 7.76–7.68 (m, 1H, H-41), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-40), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-42), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H-19, H-23), 7.20–7.07 (m, 5H, H-24, H-25, H-26, H-27, H-28), 5.55 (s, 1H, H-9), 4.31 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-17), 4.19 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H, H-17'), 4.05 (dt, $J = 14.0$, 7.9 Hz, 1H, H-11), 3.80 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H, H-31, H-33), 2.94 (ddd, $J = 13.8$, 7.5, 6.2 Hz, 1H, H-11'), 2.83 (qt, $J = 11.6$, 4.5 Hz, 4H, H-30, H-34), 1.58 (q, $J = 7.3$, 6.8 Hz, 2H, H-12), 1.35 (qd, $J = 13.5$, 6.0 Hz, 1H, H-13), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H-14). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.5 (C-38), 167.1 (C-7), 161.9 (C-4), 160.0 (C-2), 155.4 (C-36), 147.9 (C-5), 144.3 (C-29), 139.3 (C-18), 137.9 (C-15), 133.8 (C-41), 131.4 (C-39), 128.8 (C-24, C-28), 128.3 (C-20, C-22), 128.2 (C-25, C-27), 128.0 (C-19, C-23), 126.1 (C-26), 125.5 (C-43), 124.6 (C-42), 124.1 (C-1), 123.8 (C-6), 120.7 (C-37), 118.2 (C-40), 67.1 (C-33, C-31), 64.8 (C-9), 53.0 (C-30, C-34), 40.1 (C-11), 40.0 (C-17), 30.3 (C-12), 20.1 (C-13), 13.7 (C-14). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para [M-H]⁺ C₃₇H₃₆N₃O₅⁺ 602.2649 encontrada 602.2644 (error = 0.9 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-7-(4-(3-hidroxi-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)fenil)-3-morfolino-6-fenetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**171c**).



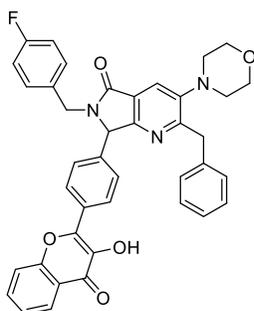
De acuerdo con el PG-2, 4-(3-(metoximetil)-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)benzaldehído (92.9 mg), fenetilamina (45.2 μ L), ScOTf₃ (14.8 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (88.2 mg) y anhídrido maleico (29.3 mg). El compuesto (25.7 mg, 16%) fue aislado como un sólido café. $R_f = 0.25$ (AcOEt-Hex 3:2 v/v); P. F. = 76–78 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28–8.22 (m, 3H, H-24, H-26, H-42), 7.90 (s, 1H, H-6), 7.73–7.69 (m, 1H, H-40), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-39), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-41), 7.25–7.07 (m, 12H, H-18, H-19, H-20, H-21, H-22, H-23, H-27, H-28, H-29, H-30, H-31, H-32), 5.25 (s, 1H, H-9), 4.37–4.17 (m, 4H, H-11, H-15), 3.80 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H, H-46, H-48), 3.17 (dt, $J = 14.0$, 7.6 Hz, 1H, H-11'), 2.99 (dt, $J = 15.5$, 7.7 Hz, 1H, H-12), 2.94–2.78 (m, 6H, H-12', H-45, H-49). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.5 (C-37), 167.1 (C-7), 162.0 (C-4), 160.0 (C-2), 155.4 (C-35), 147.9 (C-5), 144.2 (C-36), 139.2 (C-16), 138.6 (C-13), 137.7 (C-25), 133.8 (C-40), 131.5 (C-14), 128.7 (C-19, C-21, C-29, C-31), 128.3 (C-24, C-26), 128.2 (C-28, C-32), 128.1 (C-18, C-22), 126.6 (C-20), 126.1 (C-30), 125.5 (C-42), 124.6 (C-41), 124.0 (C-1), 123.8 (C-6), 118.2 (C-39), 67.1 (C-46, C-48), 65.6 (C-9), 53.0 (C-45, C-49), 42.0 (C-11), 40.0 (C-15), 34.8 (C-12). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para [M-H]⁺ C₄₁H₃₆N₃O₅⁺ 650.2649 encontrada 650.2650 (error = 0.1 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-6-(3,4-dimetoxibencil)-7-(4-(3-hidroxi-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)fenil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**171d**).



De acuerdo con el PG-2, 4-(3-(metoximetil)-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)benzaldehído (93.0 mg), 3,4-dimetoxibencilamina (54.3 μ L), ScOTf₃ (7.4 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (88.4 mg) y anhídrido maleico (29.9 mg). El compuesto (41.1 mg, 19%) fue aislado como un sólido café. $R_f = 0.18$ (AcOEt-Hex 3:2 v/v); P. F. = 180 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-23, H-25, H-48), 7.92 (s, 1H, H-6), 7.73 (ddd, $J = 8.7, 7.1, 1.6$ Hz, 1H, H-46), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-45), 7.43 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-47), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-22, H-26), 7.18–7.05 (m, 5H, H-35, H-36, H-37, H-38, H-39), 6.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-28), 6.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-31), 6.72 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H, H-27), 5.41 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H, H-18), 5.33 (s, 1H, H-9), 4.30 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, H-16), 4.14 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-16'), 3.86 (s, 3H, H-33), 3.83–3.72 (m, 8H, H-12, H-14, H-18', H-32), 2.83 (qt, $J = 11.5, 4.6$ Hz, 4H, H-11, H-15). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.5 (C-43), 167.0 (C-7), 162.2 (C-4), 160.1 (C-2), 155.5 (C-44), 149.3 (C-29), 148.8 (C-30), 147.9 (C-5), 144.3 (C-34), 139.2 (C-17), 137.7 (C-21), 133.8 (C-46), 131.5 (C-24), 129.1 (C-20), 128.8 (C-36, C-38), 128.3 (C-23, C-25), 128.2 (C-22, C-26, C-35, C-39), 126.2 (C-37), 125.5 (C-48), 124.6 (C-47), 124.0 (C-6), 123.8 (C-1), 121.0 (C-27), 118.2 (C-45), 111.9 (C-31), 111.2 (C-28), 67.1 (C-12, C-14), 64.1 (C-9), 56.0 (C-32, C-33), 53.1 (C-11, C-15), 43.9 (C-18), 40.0 (C-16). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para [M-H]⁺ C₄₂H₃₈N₃O₇⁺ 696.2704 encontrada 696.2707 (error = 0.4 ppm).

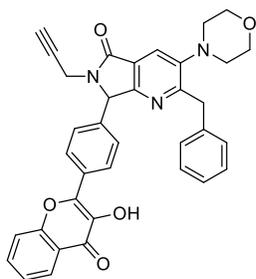
- Síntesis de 2-bencil-6-(4-fluorobencil)-7-(4-(3-hidroxi-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)fenil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**171e**).



De acuerdo con el PG-2, 4-(3-(metoximetil)-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)benzaldehído (93.3 mg), 4-fluorobencilamina (41.1 μ L), ScOTf₃ (7.4 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (89.8 mg) y anhídrido maleico (30.4 mg). El compuesto (44.6 mg, 23%) fue aislado como un sólido café. $R_f = 0.28$ (AcOEt-Hex 3:2 v/v); P. F. = 150 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.32–8.23 (m, 3H, H-28, H-30, H-47), 7.93 (s, 1H, H-6), 7.73 (ddd, $J = 8.5, 7.0, 1.6$ Hz, 1H, H-45), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-44), 7.44 (dd, $J = 8.1, 6.9$ Hz, 1H, H-46), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H-27, H-31), 7.21–7.06 (m, 8H, H-17, H-18, H-19, H-20, H-21, H-22, H-26), 7.00 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H, H-18, H-20), 5.41 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, H-11), 5.31 (s, 1H, H-9), 4.30 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-14), 4.15 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H-14'), 3.88–3.75 (m, 5H, H-11', H-40, H-42), 2.84 (qt, $J = 11.6, 4.5$ Hz, 4H, H-39-H-43). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.5 (C-37), 167.1 (C-7), 163.3 (C-19), 162.3 (C-4), 161.4 (C-19), 160.0

(C-2), 155.5 (C-35), 148.0 (C-5), 144.2 (C-33), 139.1 (C-15), 137.4 (C-13), 133.8 (C-45), 132.4 (C-12), 131.6 (C-29), 130.3 (C-17, C-21), 130.2 (C-17, C-21), 128.8 (C-23, C-25), 128.4 (C-28, C-30), 128.2 (C-22, C-26, C-27, C-31), 126.2 (C-24), 125.5 (C-47), 124.6 (C-46), 124.0 (C-6), 123.7 (C-1), 120.6 (C-36), 118.2 (C-44), 115.8 (C-18, C-20), 115.6 (C-18, C-20), 67.1 (C-40, C-42), 64.1 (C-9), 53.0 (C-39, C-43), 43.4 (C-11), 40.0 (C-14). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para [M-H]⁺ C₄₀H₃₃FN₃O₅⁺ 654.2399 encontrada 654.2397 (error = 0.3 ppm).

- Síntesis de 2-bencil-7-(4-(3-hidroxi-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)fenil)-3-morfolino-6-(prop-2-in-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (**171f**).



De acuerdo con el PG-2, 4-(3-(metoximetil)-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)benzaldehído (93.9 mg), propargilamina (23.1 μ L), ScOTf₃ (14.8 mg), 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona (89.8 mg) y anhídrido maleico (25.4 mg). El compuesto (53.4 mg, 31%) fue aislado como un sólido café. R_f = 0.38 (AcOEt-Hex 3:2 v/v); P. F. = 115 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.33–8.16 (m, 3H, H-19, H-21, H-42), 7.90 (s, 1H, H-6), 7.70 (ddd, *J* = 8.6, 7.0, 1.6 Hz, 1H, H-40), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-39), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-41), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-18, H-22), 7.17 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H, H-23, H-24, H-26, H-27), 7.14–7.08 (m, 1H, H-25), 5.76 (s, 1H, H-9), 4.97 (dd, *J* = 17.7, 2.5 Hz, 1H, H-11), 4.32 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H-14), 4.19 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, H-14'), 3.80 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H, H-29, H-31), 3.60 (dd, *J* = 17.7, 2.4 Hz, 1H, H-11'), 2.82 (qt, *J* = 11.6, 4.5 Hz, 4H, H-28, H-32), 2.27 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-17). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.5 (C-37), 166.5 (C-7), 162.6 (C-4), 159.7 (C-2), 155.4 (C-36), 148.1 (C-5), 144.2 (C-35), 139.1 (C-15), 138.7 (C-38), 137.1 (C-13), 133.8 (C-40), 131.6 (C-20), 128.8 (C-19, C-21), 128.4 (C-18, C-22), 128.2 (C-23, C-24, C-26, C-27), 126.2 (C-25), 125.5 (C-42), 124.6 (C-41), 124.0 (C-6), 123.5 (C-1), 120.6 (C-33), 118.2 (C-39), 77.8 (C-12), 72.7 (C-17), 67.1 (C-29, C-31), 64.2 (C-9), 53.0 (C-28, C-32), 40.1 (C-14), 29.8 (C-11). HRMS: (ESI⁺) m/z calcd. para [M-H]⁺ C₃₆H₃₀N₃O₅⁺ 584.2180 encontrada 584.2184 (error = 0.6 ppm).

10. Referencias

1. Dömling, A., Ugi, I. Multicomponent reactions with isocyanides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3168–3210. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20000915\)39:18<3168::AID-ANIE3168>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20000915)39:18<3168::AID-ANIE3168>3.0.CO;2-U).
2. Ruijter, E., Orru, R. V. A. Multicomponent reactions – opportunities for the pharmaceutical industry. *Drug Discov. Today Technol.*, **2013**, 10, e15-e20. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2012.10.012>.
3. Levi, L., Müller, T. J. J. Multicomponent syntheses of functional chromophores. *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, 45, 2825–2846. <https://doi.org/10.1039/C5CS00805K>.
4. Kakuchi, R. Multicomponent reactions in polymer synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 46–48. <https://doi.org/10.1002/anie.201305538>.
5. Afshari, R., Shaabani, A. Materials functionalization with multicomponent reactions: State of the art. *ACS Comb. Sci.*, **2018**, 20, 499–528. <https://doi.org/10.1021/acscombsci.8b00072>.
6. Ugi, I., Werner, B. The chemistry of isocyanides, their multicomponent reactions and their libraries. Dömling, A., *Molecules*, **2003**, 8, 53–66. <https://doi.org/10.3390/80100053>.
7. Elders, N., Ruijter, E., Nenajdenko, V. G., Orru, R. V. A., α -Acidic Isocyanides in Multicomponent Chemistry. En *Isocyanide Chemistry Applications in Synthesis and Materials Science*; Eds. Nenajdenko, V. G.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2012**; pp 75–97.
8. Kazemizadeh, A. R., Ramazani, A. Synthetic applications of Passerini reaction. *Curr. Org. Chem.*, **2012**, 16, 418–450. <https://doi.org/10.2174/138527212799499868>.
9. Ruijter, E., Scheffelaar, R., Orru, R. V. A. Multicomponent reaction design in the quest for molecular complexity and diversity. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 6234 – 6246. <https://doi.org/10.1002/anie.201006515>.
10. El-Kaïm, L., Grimaud, L. The Ugi–Smiles and Passerini–Smiles couplings: a story about phenols in isocyanide-based multicomponent reactions. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 7749–7762. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201402783>.
11. Ugi, I. The α -addition of immonium ions and anions to isonitriles accompanied by secondary reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1962**, 1, 8–21. <https://doi.org/10.1002/anie.196200081>.
12. Dawidowski, M., Sobczak, S., Wilczek, M., Kulesza, A., Turło, J. Expanding the substrate scope of Ugi five-center, four-component reaction (U-5C-4CR): ketones as coupling partners for secondary amino acids. *Mol. Divers.*, **2014**, 18, 61–77. <https://doi.org/10.1007/s11030-013-9488-0>.
13. Flores-Reyes, J. C., Islas-Jácome, A., González-Zamora, E. The Ugi three-component reaction and its variants. *Org. Chem. Front.*, **2021**, 8, 5460-5515. <https://doi.org/10.1039/D1QO00313E>.

14. Tripolitsiotis, N. P., Thomaidi, M., Neochoritis, C. G. The Ugi Three-Component Reaction; a valuable tool in modern organic synthesis. *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 6525–6554. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202001157>.
15. Sun, X., Janvier, P., Zhao, G., Bienaymé, H., Zhu, J. A novel multicomponent synthesis of polysubstituted 5-aminooxazole and its new scaffold-generating reaction to pyrrolo[3,4-*b*]pyridine. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 877–880. <https://doi.org/10.1021/ol007055q>.
16. Gámez-Montaño, R., Zhu, J. Rapid access to tetracyclic ring system of lennoxamine type natural product by combined use of a novel three-component reaction and Pummerer cyclization. *Chem. Commun.*, **2002**, 2448–2449. <https://doi.org/10.1039/B207179G>.
17. Musonda, C. C., Little, S., Yardley, V., Chibale, K. Antiplasmodial, β -haematin inhibition, antitrypanosomal and cytotoxic activity in vitro of novel 4-aminoquinoline 2-imidazolines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 4733–4736. <https://doi.org/10.1039/B813007H>.
18. Pirali, T., Tron, G. C., Zhu, J. One-pot synthesis of macrocycles by a tandem three-component reaction and intramolecular [3+2] cycloaddition. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4145–4148. <https://doi.org/10.1021/ol061782p>.
19. Zamudio-Medina, A., García-González, M. C., Gutierrez-Carrillo, A., González-Zamora, E. Synthesis of cyclic analogues of hexamethylenebis(3-pyridine)amide (HMBPA) in a one-pot process. *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 627–629. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.12.018>.
20. Segura-Olvera D, García-González A, Morales-Salazar I, Islas-Jácome A, Rojas-Aguirre Y, Ibarra I, Díaz-Cervantes E, Alcaraz-Estrada S, González-Zamora E. Synthesis of pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-ones via multicomponent reactions and in vitro–in silico studies against SiHa, HeLa, and CaSki human cervical carcinoma cell lines. *Molecules*, **2019**, 24, 2648. <https://doi.org/10.3390/molecules24142648>.
21. Morales-Salazar I, Garduño-Albino C, Montes-Enríquez F, Nava-Tapia D, Navarro-Tito N, Herrera-Zúñiga L, González-Zamora E, Islas-Jácome A. Synthesis of pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-ones via Ugi–Zhu reaction and in vitro–in silico studies against breast carcinoma. *Pharmaceuticals*, **2023**, 16, 1562. <https://doi.org/10.3390/ph16111562>.
22. Morales-Salazar I, Garduño-Albino C, Montes-Enríquez F, García-Sánchez M, Ibarra I, Rojas-Aguirre Y, García-Hernández M, Sarmiento-Silva R, Alcaraz-Estrada S, Díaz-Cervantes E, González-Zamora E, Islas-Jácome A. Synthesis of bis-furyl-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-ones via Ugi–Zhu reaction and in vitro activity assays against human SARS-CoV-2 and in silico studies on its main proteins. *RSC Med. Chem.*, **2023**, 14, 154-165. <https://doi.org/10.1039/D2MD00350C>.
23. Gulevich, A., Zhdanko, A., Orru, R., Nenajdenko, V. Isocyanacetate derivatives: Synthesis, reactivity and application. *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 5235–5331. <https://doi.org/10.1021/cr900411f>.

24. Schöllkopf, U., Schröder, R. 2-Unsubstituted oxazoles from α -metalated isocyanides and acylating agents. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1971**, 10, 331. <https://doi.org/10.1002/anie.197103331>.
25. Sauer, M., Hofkens, J., Enderlein, J., Handbook of fluorescence spectroscopy and imaging, 2da ed.; Editorial: Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2011**; pp. 1–268.
26. Lakowicz, J. R., Principles of fluorescence spectroscopy, 3era ed.; Editorial: Springer US, **2006**; pp. 205–235.
27. Valeur, B., Berberan-Santos, M. N. Molecular fluorescence, 2da ed.; Editorial: Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2012**; pp 1–553.
28. Loudet, A., Burgess, K. BODIPY dyes and their derivatives: syntheses and spectroscopic properties. *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 4891–4932. <https://doi.org/10.1021/cr078381n>.
29. Boens, N., Leen, V., Dehaen, W. Fluorescent indicators based on BODIPY. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 1130-1172. <https://doi.org/10.1039/C1CS15132K>.
30. Bañuelos, J. BODIPY dye, the most versatile fluorophore ever?. *Chem. Rec.*, **2016**, 16, 335–348. <https://doi.org/10.1002/tcr.201500238>.
31. Lee, S.-C., Heo, J., Woo, H. C., Lee, J.-A., Seo, Y. H., Lee, C.-L., Kim, S., Kwon, O. Fluorescent molecular rotors for viscosity sensors. *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24, 13706–13718. <https://doi.org/10.1002/chem.201801389>.
32. Cao, D., Liu, Z., Verwilt, P., Koo, S., Jangili, P., Kim, J. S., Lin, W. Coumarin-based small-molecule fluorescent chemosensors. *Chem. Rev.*, **2019**, 119, 10403–10519. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00145>.
33. Bureš, F. Fundamental aspects of property tuning in push–pull molecules. *RSC Adv.*, **2014**, 4, 58826-58851. <https://doi.org/10.1039/C4RA11264D>.
34. Tyndall, S., Wong, K. F., VanAlstine-Parris, M. A. Insight into the mechanism of the Pechmann condensation reaction using NMR. *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 8951–8953. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01802>.
35. Panche, A. N., Diwan, A. D., Chandra, S. R. Flavonoids: an overview. *J. Nutr. Sci.*, **2016**, 5, e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>.
36. Padalkar, V. S., Seki, S. Excited-state intramolecular proton-transfer (ESIPT)-inspired solid state emitters. *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, 45, 169–202. <https://doi.org/10.1039/C5CS00543D>.
37. Wu, J., Liu, W., Ge, J., Zhang, H., Wang, P. New sensing mechanisms for design of fluorescent chemosensors emerging in recent years. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 3483–3495. <https://doi.org/10.1039/C0CS00224K>.
38. Zhao, J., Ji, S., Chen, Y., Guo, H., Yang, P. Excited state intramolecular proton transfer (ESIPT): from principal photophysics to the development of new chromophores and applications in

- fluorescent molecular probes and luminescent materials. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2012**, *14*, 8803–8817. <https://doi.org/10.1039/C2CP23144A>.
39. Sedgwick, A. C., Wu, L., Han, H.-H., Bull, S. D., He, X.-P., James, T. D., Sessler, J. L., Tang, B. Z., Tian, H., Yoon, J. Excited-state intramolecular proton-transfer (ESIPT) based fluorescence sensors and imaging agents. *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*, 8842–8880. <https://doi.org/10.1039/C8CS00185E>.
40. Zhao, X., Li, X., Liang, S., Dong, X., Zhang, Z. 3-Hydroxyflavone derivatives: promising scaffolds for fluorescent imaging in cells. *RSC Adv.*, **2021**, *11*, 28851–28862. <https://doi.org/10.1039/D1RA04767A>.
41. Gunduz, S., Goren, A. C., Ozturk, T. Facile syntheses of 3-hydroxyflavones. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 6, 1576–1579. <https://doi.org/10.1021/ol300310e>.
42. Tang, B., Zhang, H., Ye, K., Zhang, H., Wang, Y. Highly efficient blue solid emitters and tautomerization-induced ON/OFF fluorescence switching based on structurally simple 3(5)-phenol-1*H*-pyrazoles. *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 13128–13131. <https://doi.org/10.1039/C6CC07300J>.
43. Ashok, D., Devulapally, M. G., Gundu, S., Aamate, V. K., Chintalapally, S. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel pyrazole-annulated oxygen-containing macrocycles. *Chem. Heterocycle. Cmpd.*, **2016**, *52*, 609-614. <https://doi.org/0.1007/s10593-016-1939-y>.
44. Andleeb, H., Tehseen, Y., Shah, S., Khan, I., Iqbal, J., Hameed, S. Identification of novel pyrazole–rhodanine hybrid scaffolds as potent inhibitors of aldose reductase: design, synthesis, biological evaluation and molecular docking analysis. *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 77688–77700. <https://doi.org/10.1039/C6RA14531K>.
45. Ebenezer, O., Awolade, P., Koorbanally, N., Singh, P. New library of pyrazole–imidazo[1,2- α]pyridine molecular conjugates: Synthesis, antibacterial activity and molecular docking studies. *Chem. Biol. Drug. Des.*, **2020**, *95*, 162–173. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13632>.
46. De Luca, L., Giacomelli, G., Masala, S., Porcheddu, A. A mild procedure for the preparation of 3-aryl-4-formylpyrazoles. *SYNLETT*, **2004**, *13*, 2299–2302 <https://doi.org/10.1055/s-2004-832809>.
47. Levi, L., Müller, T. J. J. Multicomponent syntheses of functional chromophores. *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, 2825–2846. <https://doi.org/10.1039/C5CS00805K>.
48. Vázquez-Romero, A., Kielland, N., Arévalo, M. J., Preciado, S., Mellanby, R. J., Feng, Y., Lavilla, R., Vendrell, M. Multicomponent reactions for *de novo* synthesis of BODIPY probes: *in vivo* imaging of phagocytic macrophages *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 16018–16021. <https://doi.org/10.1021/ja408093p>.

49. Brauch, S., Henze, M., Osswald, B., Naumann, K., Wessjohann, L. A., van Berkel, S. S., Westermann, B. Fast and efficient MCR-based synthesis of clickable rhodamine tags for protein profiling. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 958–965. <https://doi.org/10.1039/C1OB06581E>.
50. Boltjes, A., Dömling, A. The Groebke-Blackburn-Bienaymé reaction *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 7007–7049. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901124>.
51. Basavanag, U. M. V., Islas-Jácome, A., Rentería-Gómez, A., Conejo, A. S., Kurva, M., Jiménez-Halla, J. O. C., Velusamy, J., Ramos-Ortíz, G., Gámez-Montaña, R. Synthesis of 2-julolidin-imidazo[1,2-*a*]pyridines via Groebke–Blackburn–Bienaymé reaction and studies of optical properties. *New J. Chem.*, **2017**, 41, 3450–3459. <https://doi.org/10.1039/C6NJ04044F>.
52. Vázquez-Vera O., Sánchez-Badillo J., Islas-Jácome A., Rentería-Gómez M., Pharande S., Cortes-García C., Rincón-Guevara M., Ibarra I., Gámez-Montaña R., González-Zamora E. Efficient Ugi-3CR/aza Diels-Alder/Pommeranz-Fritsch protocol towards novel aza-analogues of (±)-nuevamine, (±)-lennoxamine and magallanesine: A diversity oriented synthesis approach. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, 15, 2363–2369. <https://doi.org/10.1039/C6OB02572B>.
53. Jameson, D. M. Introduction to fluorescence, 1era ed.; Editorial: CRC Press, Boca Raton, E.U., **2014**; pp 1-277.
54. Skoog, D., West, D., Holler, J., Crouch, S. Espectrometría de absorción molecular en Fundamentos de química analítica, 9ª ed.; Editorial: Cengage Learning, **2014**; pp 722-759.
55. Frisch, M. J. et al., Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.
56. a) Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>. b) Lee, C., Yang, W., Parr, R. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>.
57. Krishnan, R., Binkley, J. S., Seeger, R., People, J. Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. *J. Chem. Phys.*, **1980**, 72, 650–654. <https://doi.org/10.1063/1.438955>.
58. Fayol A., Housseman C., Sun X., Janvier P., Bienaymé H., Zhu J. Synthesis of α -isocyano- α -alkyl(aryl)acetamides and their use in the multicomponent synthesis of 5-aminooxazole, pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-one and 4,5,6,7-tetrahydrofuro[2,3-*c*]pyridine. *Synthesis*, **2005**, 1, 0161–0165. <https://doi.org/10.1055/s-2004-831225>.
59. Xochitiotzi-Flores E., Islas-Mejía A., García-Ortega H., Romero-Avila M., Mendez-Stivalet J.M., Carreón-Castro M., Santillan R., Maldonado-Domínguez M., Arcos-Ramos R., Farfán N. On the structure of meso-substituted F-BODIPYs and their assembly in molecular crystals: An

- experimental-theoretical approach. *J. Organomet. Chem.*, **2016**, 805, 148-157 <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2016.01.021>.
60. Janvier P., Sun X., Bienaymé H., Zhu J. Ammonium chloride-promoted four-component synthesis of pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-one. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 2560-2567. <https://doi.org/10.1021/ja017563a>.
61. Zamudio-Medina A., García-González A., Herrera-Carrillo G., Zárata-Zárata D., Benavides-Macías A., Tamariz J., Ibarra I., Islas-Jácome A., González-Zamora E. Synthesis of polyheterocyclic pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-ones via a one-pot (Ugi-3CR/aza DA/N-acylation/aromatization/S_N2) process. A suitable alternative towards novel aza-analogues of faliipamil. *Molecules*, **2018**, 23, 763. <https://doi.org/10.3390/molecules23040763>.
62. Zamudio-Medina A., García-González M., Padilla J., González-Zamora E. Synthesis of a tetracyclic lactam system of nuevamine by four-component reaction and free radical cyclization. *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 4837–4839. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.07.047>.
63. Rentería-Gómez M., Islas-Jácome A., Pharande S., Vosburg D., Gámez-Montaño R. Synthesis of tris-heterocycles via a cascade IMCR/aza Diels-Alder+CuAAC strategy. *Front. Chem.*, **2019**, 7, 546. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00546>.
64. Reyes, J., Castruita-De León, G., Turlakov, G., Arias, E., Moggio, I., Montemayor, S., Torres, R., Ledezma, R., Ziolo, R. F., González-Torres, J. Dual emission of meso-phenyleneethynylene–BODIPY oligomers: synthesis, photophysics, and theoretical optoelectronic study. *Chem. Eur. J.*, **2021**, 27, 2493 – 2505. <https://doi.org/10.1002/chem.202004481>.
65. Lee, H.L., Jang, H.J., Lee, J.Y. Single molecule white emission by intra- and inter-molecular charge transfer. *J. Mater. Chem. C*, **2020**, 8, 10302-10308. <https://doi.org/10.1039/D0TC02205E>.
66. Förster, T., Hoffmann, G. The viscosity dependence of the fluorescence quantum yields of some dye systems. *Phys. Chem.*, **1971**, 75, 63–76. https://doi.org/10.1524/zpch.1971.75.1_2.063.
67. Su, D., Teoh, C.L., Gao, N., Xu, Q.-H., Chang, Y.-T. A simple BODIPY-based viscosity probe for imaging of cellular viscosity in live cells. *Sensors*, **2016**, 16, 1397. <https://doi.org/10.3390/s16091397>.
68. Li, F., Yang, S., Ciringh, Y., Seth, J., Martin, C., Singh, D., Kim, D., Birge, R., Bocian, D., Holten, D., Lindsey, J. Design, synthesis, and photodynamics of light-harvesting arrays comprised of a porphyrin and one, two, or eight boron-dipyrrin accessory pigments. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 10001-10017. <https://doi.org/10.1021/ja9812047>.
69. Dong, Y., Taddei, M., Doria, S., Bussotti, L., Zhao, J., Mazzone, G., Di Donato, M. Torsion-induced nonradiative relaxation of the singlet excited state of meso-thienyl Bodipy and charge separation,

- charge recombination-induced intersystem crossing in its compact electron donor/acceptor dyads. *J. Phys. Chem. B*, **2021**, 125, 4779–4793. <https://doi.org/10.1021/acs.jpccb.1c00053>.
70. Brizet, B., Bernhard, C., Volkova, Y., Rousselin, Y., Harvey, Castr P.D., Goze C., Denat, F. Boron functionalization of BODIPY by various alcohols and phenols, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 7729–7737. <https://doi.org/10.1039/C3OB41370E>.
71. Kim, K., Jo, C., Easwaramoorthi, S., Sung, J., Kim, D.-H., Churchill, D. Crystallographic, Photophysical, NMR Spectroscopic and reactivity manifestations of the “8-heteroaryl effect” in 4,4-difluoro-8-(C₄H₃X)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (X = O, S, Se) (BODIPY) systems. *Inorg. Chem.*, **2010**, 49, 4881–4894. <https://doi.org/10.1021/ic902467h>.
72. Diwan U, Kumar V, Mishra RK, Rana NK, Koch N, Singh MK, Upadhyay KK, A pyrene-benzthiazolium conjugate portraying aggregation induced emission, a ratiometric detection and live cell visualization of HSO₃⁻, *Anal. Chim. Acta*, **2016**, 929, 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.04.057>.
73. Hu R, Lager E, Aguilar-Aguilar A, Liu J, Lam JWY, Sung HHY, Williams ID, Zhong Y, Wong KS, Peña-Cabrera E, Tang BZ, Twisted intramolecular charge transfer and aggregation-induced emission of BODIPY derivatives, *J. Phys. Chem. C*, **2009**, 113, 15845–15853. <https://doi.org/10.1021/jp902962h>.
74. Valdez-Calderón A, Farfán-Paredes M, Araujo-Padilla X, Rodríguez M, Ramos-Ortiz G, Farfán N, Ramón-Gallegos E, Brominated BODIPYs as potential photosensitizers for photodynamic therapy using a low irradiance excitation, *Polyhedron*, **2020**, 176, 114207. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.114207>.
75. Sun, L., Xiao, Y., Kang, X., Zhu, M., Chang, Y., Zeng, Q., Xu, H. C₁ symmetric dual-carboxyl-functionalized BODIPY dye: Synthesis, photophysical properties, and self-assembly behavior via hydrogen bonding. *J. Mol. Struct.*, **2024**, 1302, 137512. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.137512>.
76. Wei, T., Gu, T., Liang, X., Xu, H., Chayal, G., Pandey, S.K., Sharma, G.D. D-A-D type small molecule donors based on BODIPY skeleton for bulk heterojunction organic solar cells. *J. Photochem. Photobiol. A*, **2023**, 446, 115103. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2023.115103>
77. Zhu, M., Gu, T., Gros, C.P., Bolze, F., Liang, X., Chang, Y., Xu, H. β-β-alkynyl-bridged BODIPY dimers: Synthesis, one- and two-photon photophysical properties. *J. Mol. Struct.*, **2024**, 1310, 138313. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138313>.
78. Chen, Y., Zhao, J., Guo, H., Xie, L. Geometry relaxation-induced large Stokes shifts in red-emitting borondipyrromethenes (BODIPY) and applications in fluorescent thiol probes. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 2192–2206. <https://dx.doi.org/10.1021/jo202215x>.

79. Cadena-Caicedo, A., González-Gutiérrez, M., Guzmán-Méndez, Ó., Reza, M. M., Durán-Hernández, J., Peón, J. Time-resolved fluorescence and anisotropy studies of red pigments present in acrylic formulations. *J. Lumin.*, **2022**, 248, 118913. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2022.118913>.
80. Sharma, S., Chawla, S., Gupta, V., De, A. K., Sengupta, S. BODIPY-based regioisomers and a donor–acceptor rotor as organic photosensitizers for maximizing singlet oxygen quantum yields and for the photooxidation of thioanisole. *Mater. Adv.*, **2024**, 5, 3334-3344. <https://doi.org/10.1039/D4MA00117F>.
81. Qin, W., Baruah, M., Van der Auweraer, M., De Schryver, F. C., Boens, N. Photophysical properties of borondipyrromethene analogues in solution. *J. Phys. Chem. A*, **2005**, 109, 7371–7384. <https://doi.org/10.1021/jp052626n>.
82. Zhu, H., Fan, J., Wang, J., Mu, H., Peng, X. An “enhanced PET”-based fluorescent probe with ultrasensitivity for imaging basal and elesclomol-induced HClO in cancer cells. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 12820–12823. <https://doi.org/10.1021/ja505988g>.
83. Wu J.-S., Liu W.-M., Zhuang X.-Q., Wang F., Wang P.-F., Tao S.-L., Zhang X.-H., Wu S.-K., Lee S.-T. Fluorescence turn on of coumarin derivatives by metal cations: a new signaling mechanism based on C=N isomerization. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 33–36. <https://doi.org/10.1021/ol062518z>.
84. Cigáň, M., Donovalová, J., Szöcs, V., Gašpar, J., Jakusová, K., Gáplovský, A. 7-(Dimethylamino)coumarin-3-carbaldehyde and its phenylsemicarbazone: TICT excited state modulation, fluorescent H-aggregates, and preferential solvation. *J. Phys. Chem. A*, **2013**, 117, 4870–4883. <https://doi.org/10.1021/jp402627a>.
85. Rotkiewicz, K., Grellmann, K. H., Grabowski, Z. R. Reinterpretation of the anomalous fluorescence of p-n,n-dimethylamino-benzonitrile. *Chem. Phys. Lett.*, **1973** 19, 315-318. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(73\)80367-7](https://doi.org/10.1016/0009-2614(73)80367-7).
86. Bangar, R. B., Varadarajan, T. S. Substituent and Solvent Effects on the twisted intramolecular charge transfer of three new 7-(Diethylamino)coumarin-3-aldehyde derivatives. *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 8903-8905. <https://doi.org/10.1021/j100087a014>.
87. Yan, H., Meng, X., Li, B., Ge, S., Lu, Y. Design, synthesis and aggregation induced emission properties of two bichromophores with a triphenylamine-coumarin dyad structure. *Dyes Pigments*, **2017**, 146, 479-490. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2017.07.046>.
88. Chatterjee, A., Seth, D. Photophysical properties of 7-(diethylamino)coumarin-3-carboxylic acid in the nanocage of cyclodextrins and in different solvents and solvent mixtures. *Photochem. Photobiol.*, **2013**, 89, 280-293. <https://doi.org/10.1111/php.12000>.

89. Liu, J., Chen, C., Fang, C. Polarity-dependent twisted intramolecular charge transfer in diethylamino coumarin revealed by ultrafast spectroscopy. *Chemosensors*, **2022**, 10, 411. <https://doi.org/10.3390/chemosensors10100411>.
90. Ali, I., Haque, A., Saleem, K., Hsieh, M. F. Curcumin-I Knoevenagel's condensates and their Schiff's bases as anticancer agents: Synthesis, pharmacological and simulation studies. *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, 21, 3808–3820. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.04.018>.
91. Hall, H. K., Correlation of the base strengths of amines. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 20, 5441–5444. <https://doi.org/10.1021/ja01577a030>.
92. Liptak, M.D., Gross, K., Seybold, P., Feldgus, S., Shields, G. Absolute pK_a determinations for substituted phenols. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 6421–6427. <https://doi.org/10.1021/ja012474j>.
93. Adam, W., Harrer, H. M., Nau, W. M., Peters, K. Electronic substituent effects on the acid-catalyzed [4+2] cycloaddition of isopyrazoles with cyclopentadiene and the photochemical and thermal denitrogenation of the resulting 1,4-Diaryl-7,7-dimethyl-2,3-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ene azoalkanes to bicyclo[2.1.0]pentanes. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 3786–3797. <https://doi.org/10.1021/jo00093a010>.
94. Jursic, B. S. Ab Initio and density functional theory study of the ethylene cycloaddition reaction to 4H-pyrazole. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4721–4724. <https://doi.org/10.1021/jo00120a012>.
95. DeShong, P., Seganish, W. M. Application of directed orthometalation toward the synthesis of aryl siloxanes. *J. Org. Chem.*, **2004**, 20, 6790–6795. <https://doi.org/10.1021/jo0492057>.
96. Catalán, J., Fabero, F., Claramunt, R. M., Dolores Santa Maria, M., Foces-Foces, M. de la C., Hernández, F., Martínez-Ripoll, M., Elguero, J., Sastre, R. New ultraviolet stabilizers: 3- and 5-(2'-hydroxyphenyl)pyrazoles. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 5039–5048. <https://doi.org/10.1021/ja00039a014>.
97. Wang, H., Xu, Y., Rao, L., Yang, C., Yuan, H., Gao, T., Chen, X., Sun, H., Xian, M., Liu, C., Liu, C. Ratiometric fluorescent probe for monitoring endogenous methylglyoxal in living cells and diabetic blood samples. *Anal. Chem.*, **2019**, 9, 5646–5653. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b05426>.
98. Protti, S., Mezzetti, A. Solvent effects on the photophysics and photoreactivity of 3-hydroxyflavone: A combined spectroscopic and kinetic study. *J. Mol. Liq.*, **2015**, 205, 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2014.12.001>.
99. Voicescu, M., Ionescu, S., Gatea, F. Photophysical properties of some flavones probes in homogeneous media. *J. Fluoresc.*, **2014**, 24, 75–83. <https://doi.org/10.1007/s10895-013-1272-0>.

100. Protti, S., Mezzetti, A., Cornard, J.-P., Lapouge, C., Fagnoni, M. Hydrogen bonding properties of DMSO in ground-state formation and optical spectra of 3-hydroxyflavone anion. *Chem. Phys. Lett.*, **2008**, 467, 88-93. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2008.11.005>.
101. Mandal, P. K., Samanta, A. Evidence of ground-state proton-transfer reaction of 3-hydroxyflavone in neutral alcoholic solvents. *J. Phys. Chem. A*, **2003**, 107, 32, 6334–6339. <https://doi.org/10.1021/jp027613d>.
102. Tomin, V. I., Javorski, R. Temporal characteristics of the fluorescence of the anionic form of 3-hydroxyflavone. *Opt. Spectrosc.*, **2007**, 103, 952-957. <https://doi.org/10.1134/S0030400X07120193>.
103. Parthenopoulos, D. A., Kasha, M. Ground state anion formation and picosecond excitation dynamics of 3-hydroxyflavone in formamide. *Chem. Phys. Lett.*, **1990**, 173, 303-309. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(90\)85274-G](https://doi.org/10.1016/0009-2614(90)85274-G).
104. Lazzaroni, S., Dondi, D., Mezzetti, A., Protti, S. Role of solute-solvent hydrogen bonds on the ground state and the excited state proton transfer in 3-hydroxyflavone. A systematic spectrophotometric study. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2018**, 17, 923. <https://doi.org/10.1039/c8pp00053k>.
105. Li, C., Lv, G. A theoretical study of solvent effect on the excited state intramolecular proton transfer of 3-hydroxyflavone. *J. Phys. Org. Chem.*, **2023**, 36, e4476. <https://doi.org/10.1002/poc.4476>.

11. Anexos

11.1. Espectros de RMN de los compuestos obtenidos

- 2-isociano-1-morfolino-3-fenilpropan-1-ona

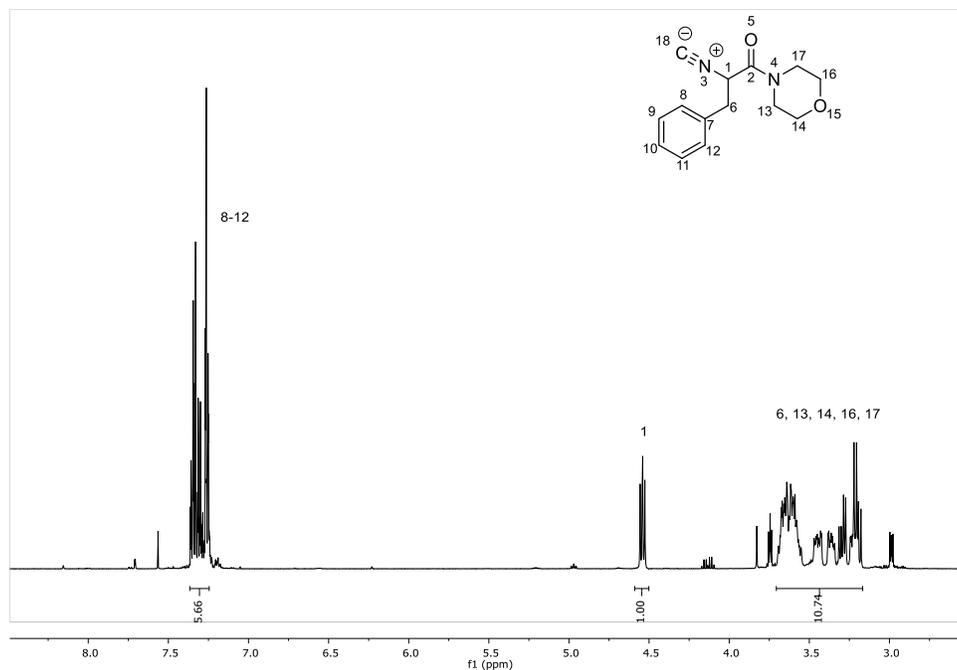


Figura 41. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 107.

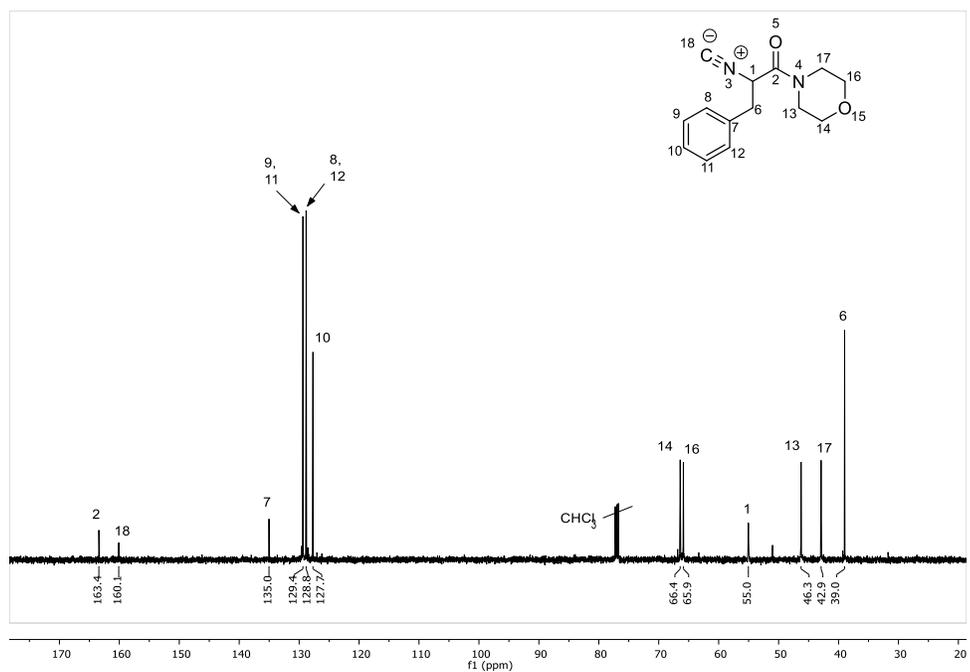


Figura 42. Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 107.

7-(dietilamino)-2H-cromen-2-ona

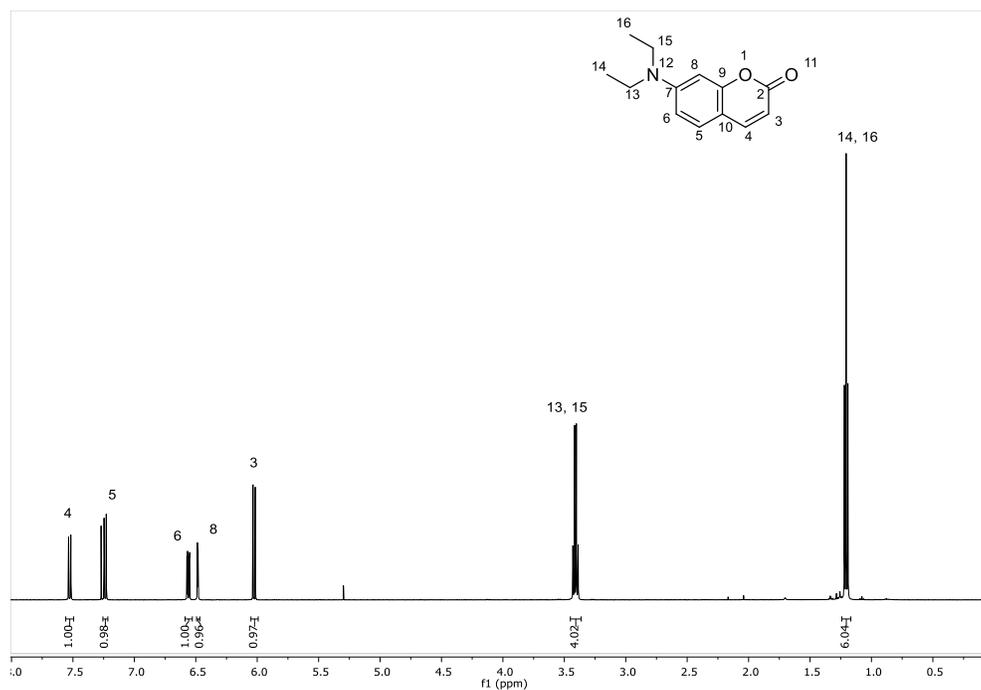


Figura 43. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 127.

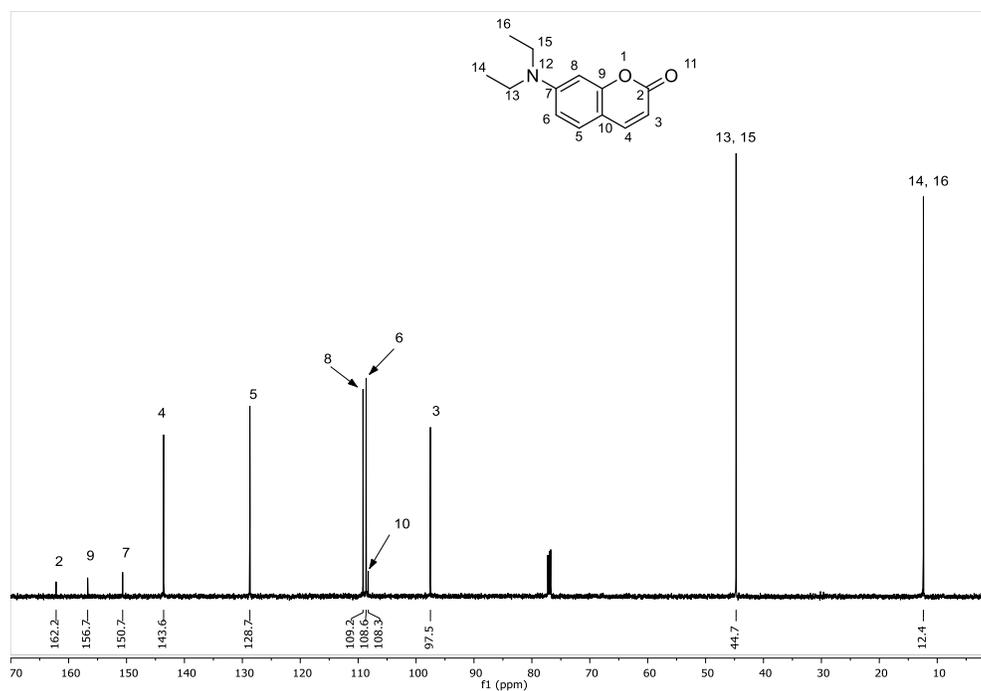


Figura 44. Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 127.

7-(dietilamino)cumarina-3-carbaldehído

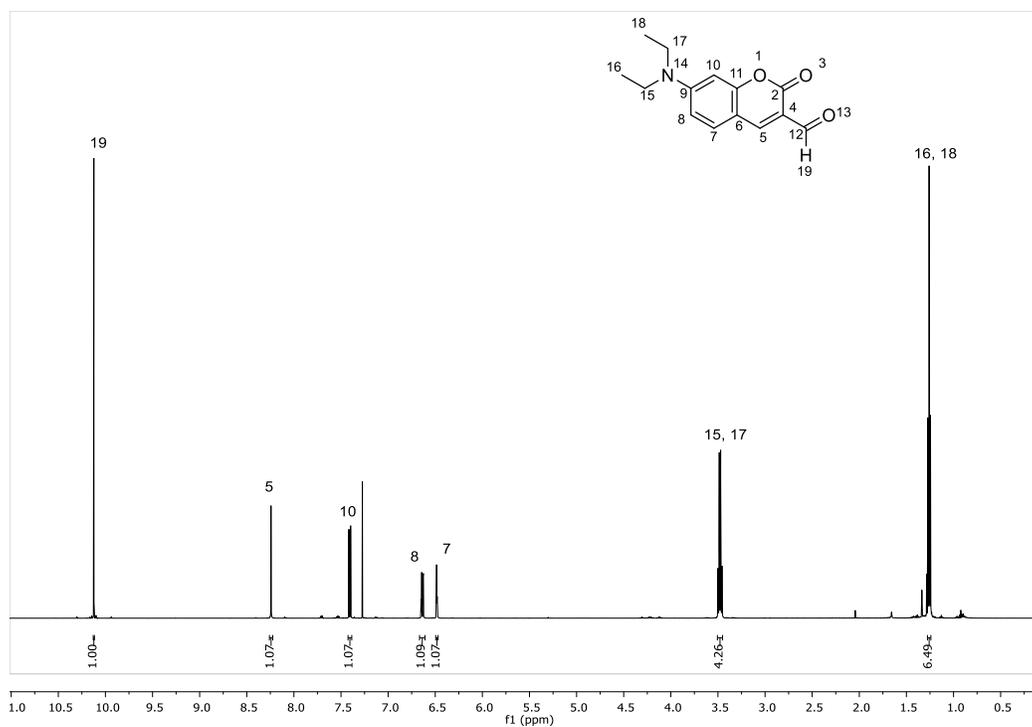


Figura 45. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 128.

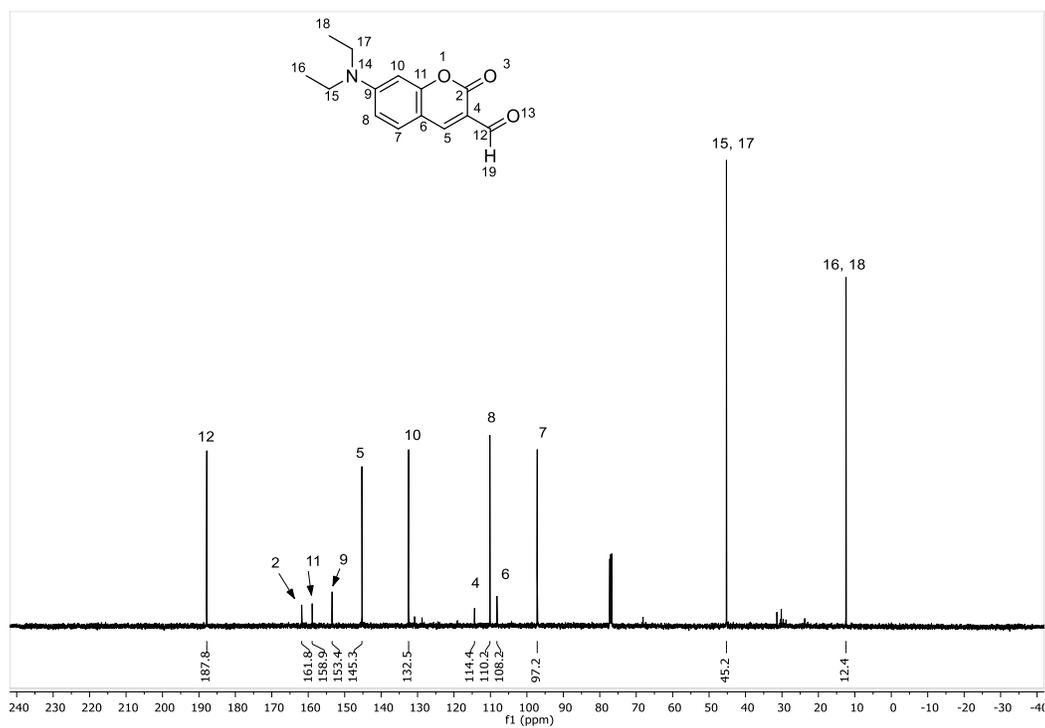


Figura 46. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 128.

(*E*)-2-(1-(2-fenilhidrazono)etil)fenol

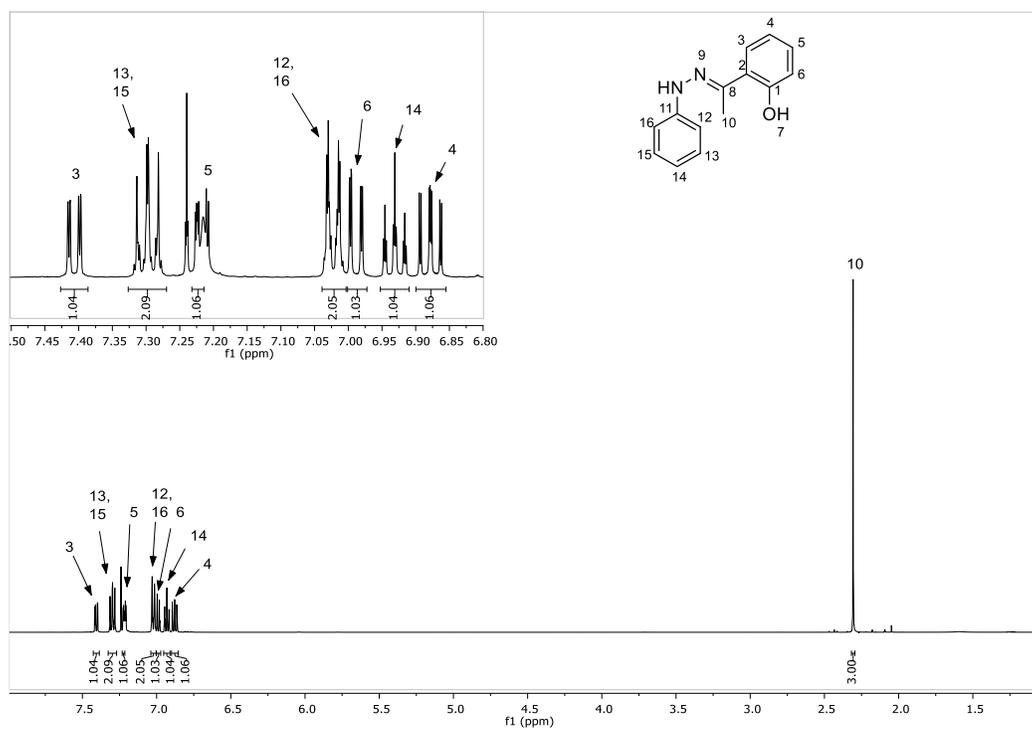


Figura 47. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto 135.

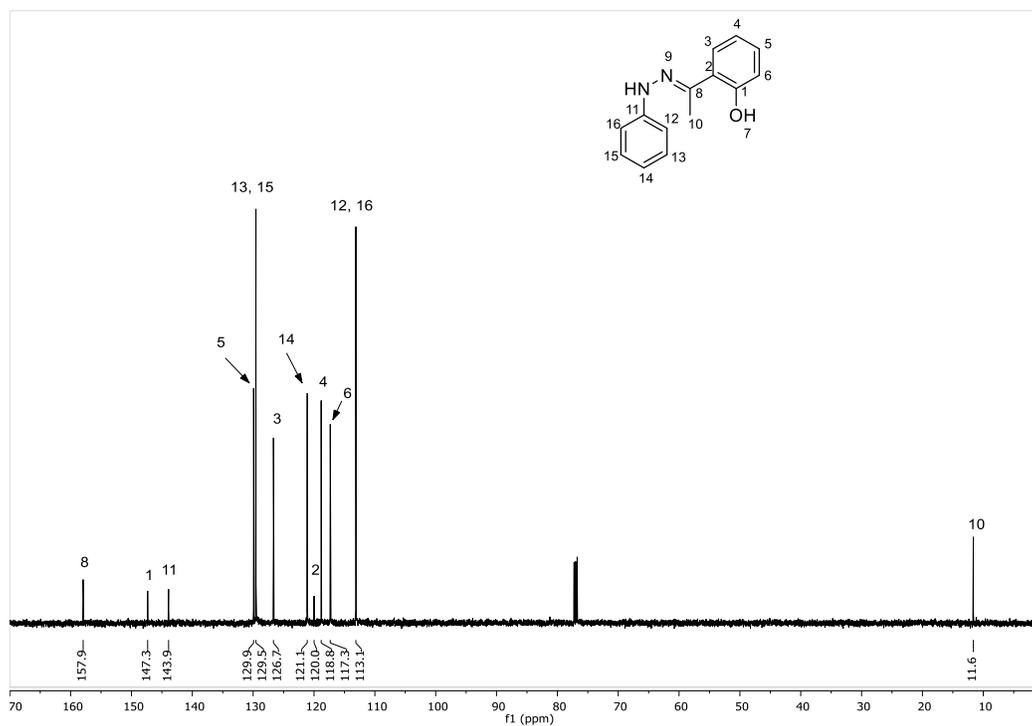


Figura 48. Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ del compuesto 135.

3-(2-hidroxifenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído

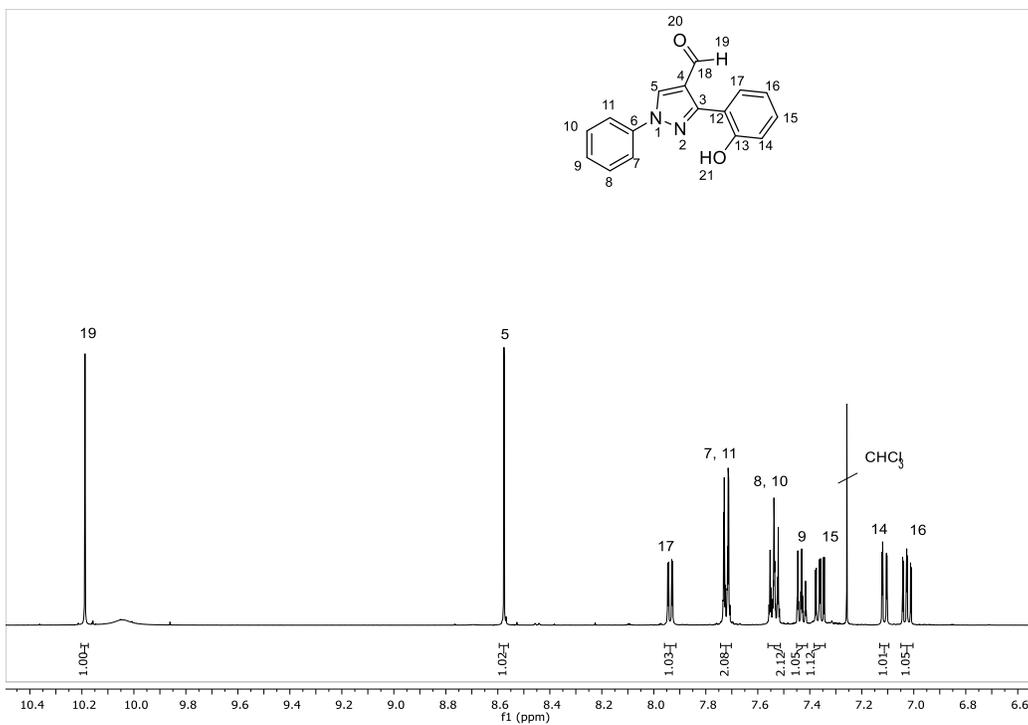


Figura 49. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 155.

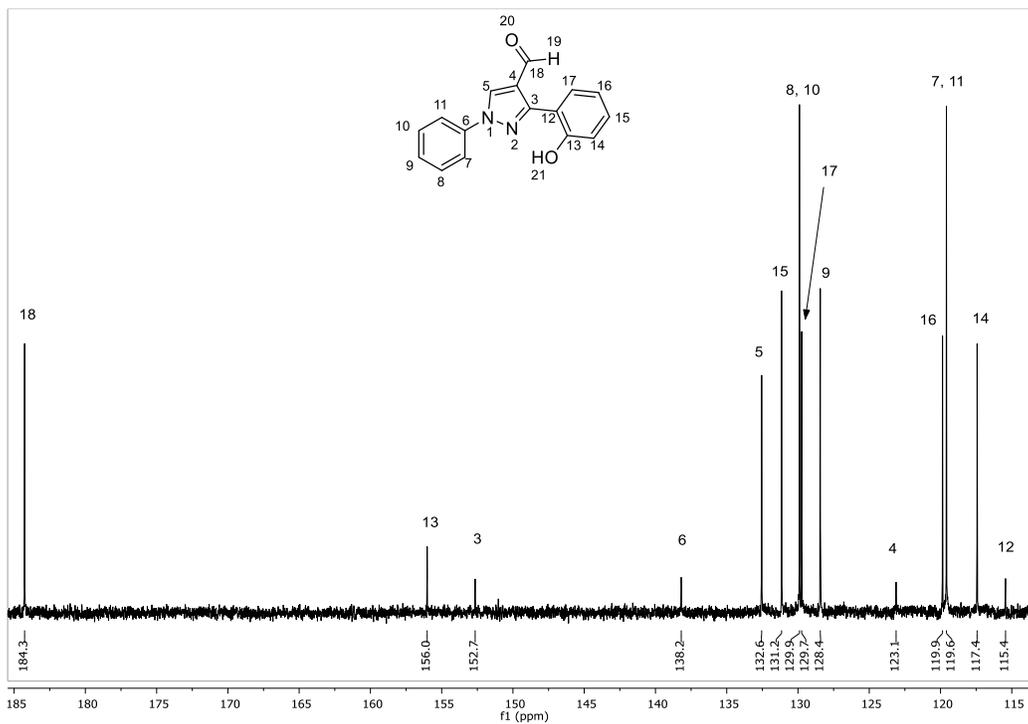


Figura 50. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 155.

3-(2-(metoximetil)fenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbaldeído

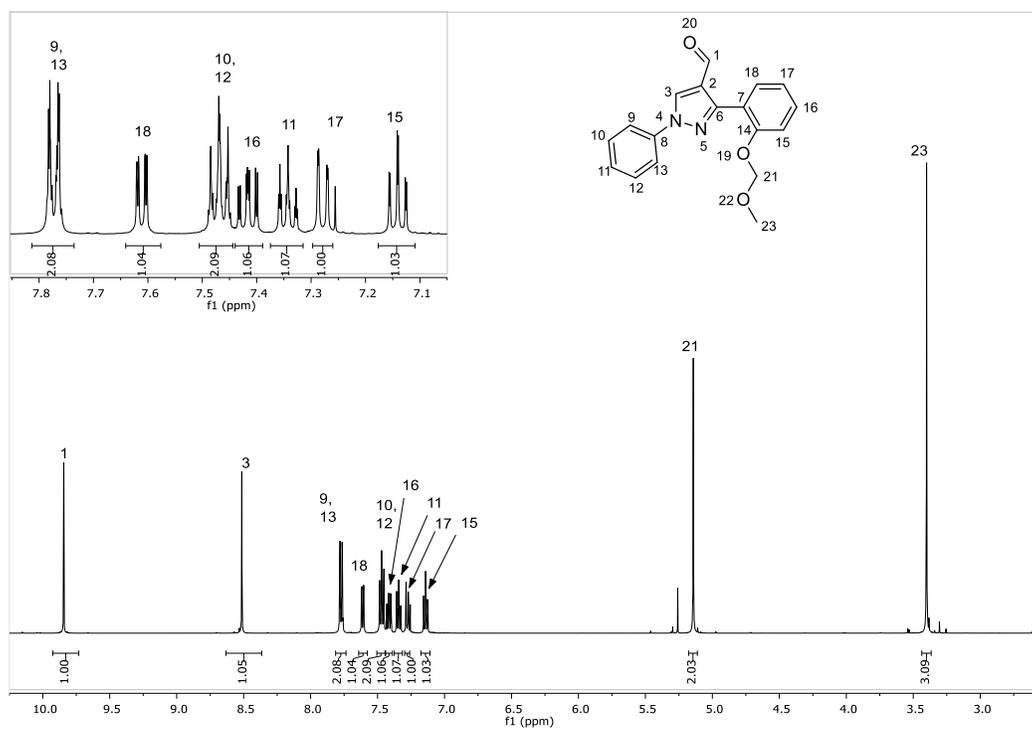


Figura 51. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 157.

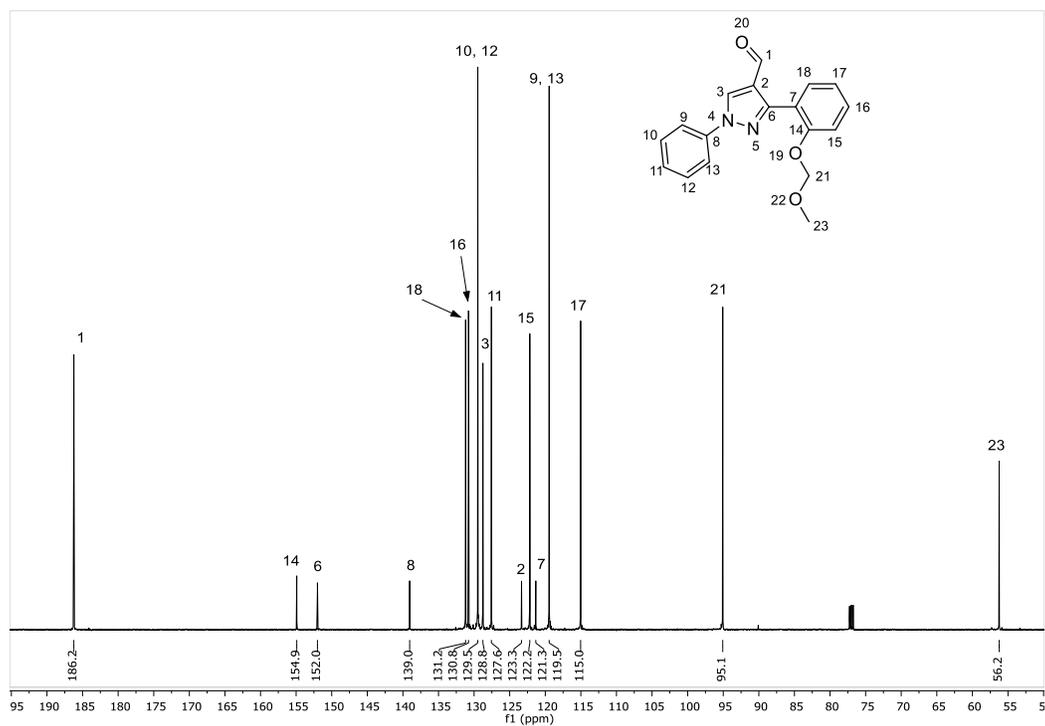


Figura 52. Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 157.

4-(3-(metoximetil)-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)benzaldehído

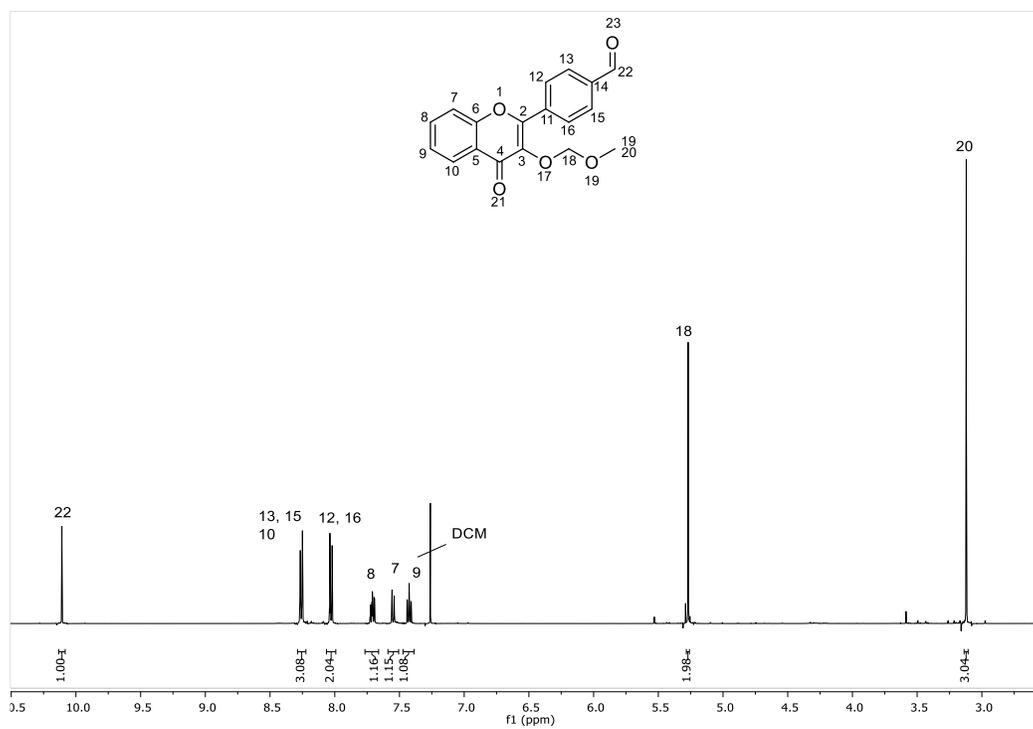


Figura 53. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto 170.

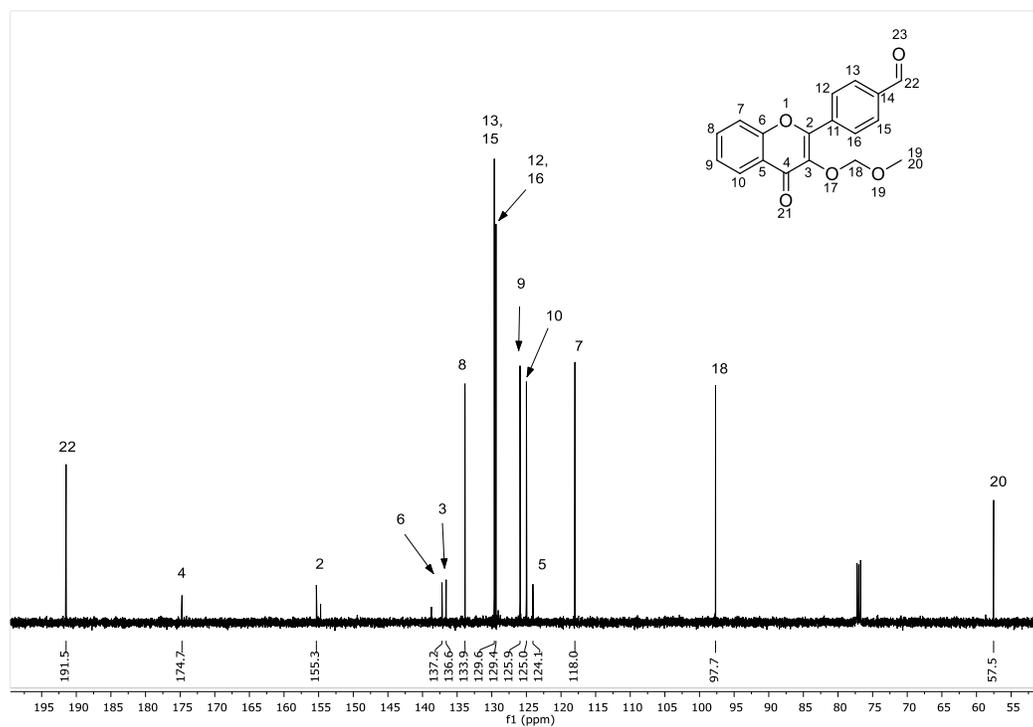


Figura 54. Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ del compuesto 4.

2,6-dibencil-7-(4-((4-(5,5-difluoro-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-10-il)fenil)etiril)fenil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5-pirrolo[3,4-b]pyridin-5-ona.

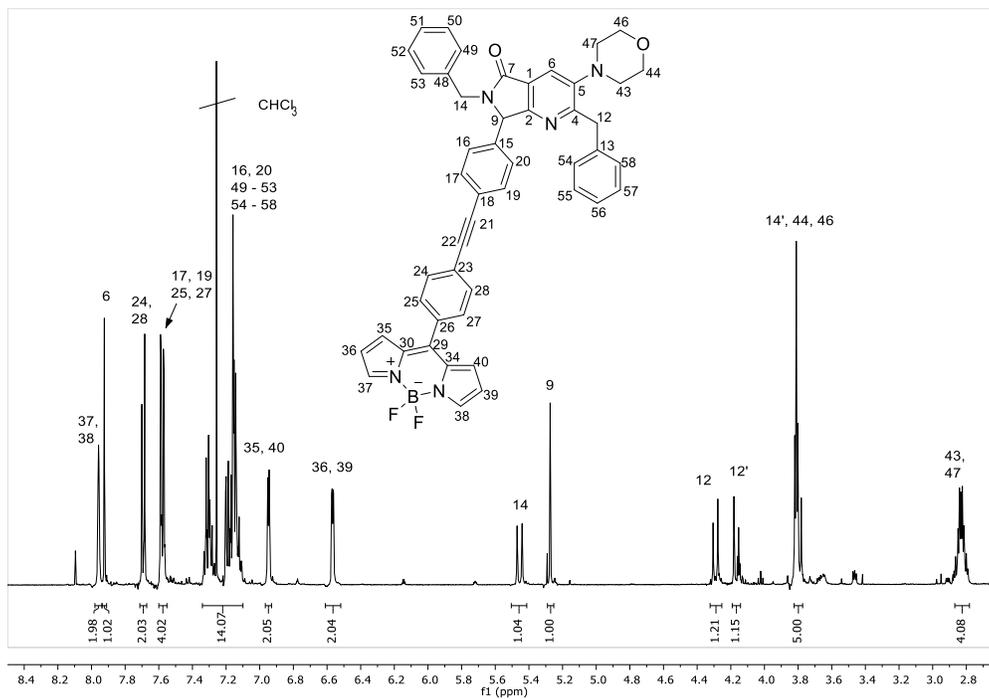


Figura 55. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 118a.

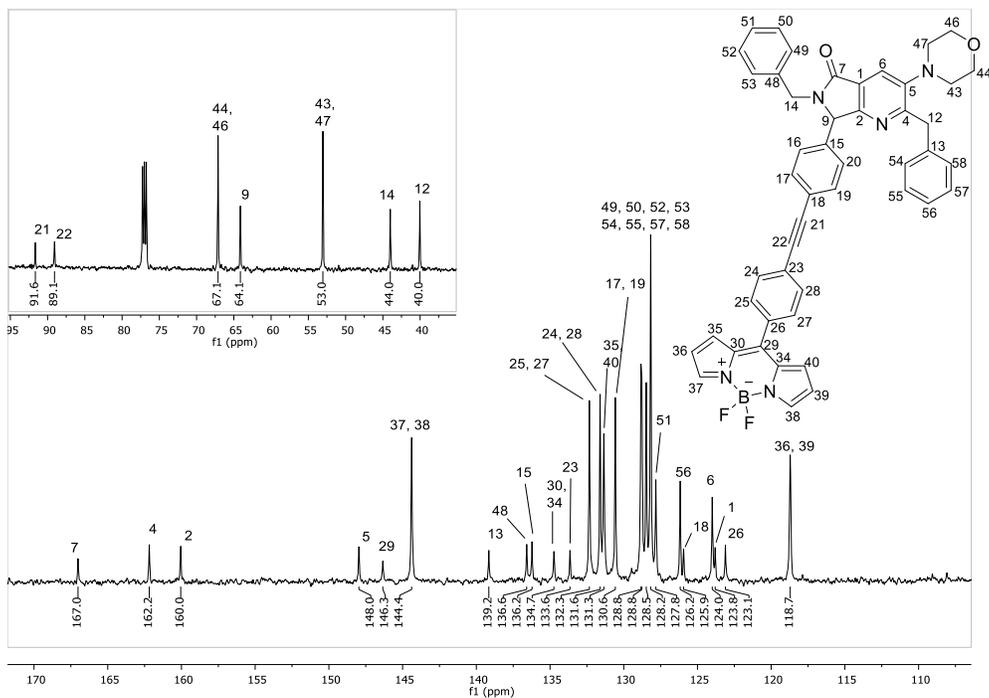


Figura 56. Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 118a.

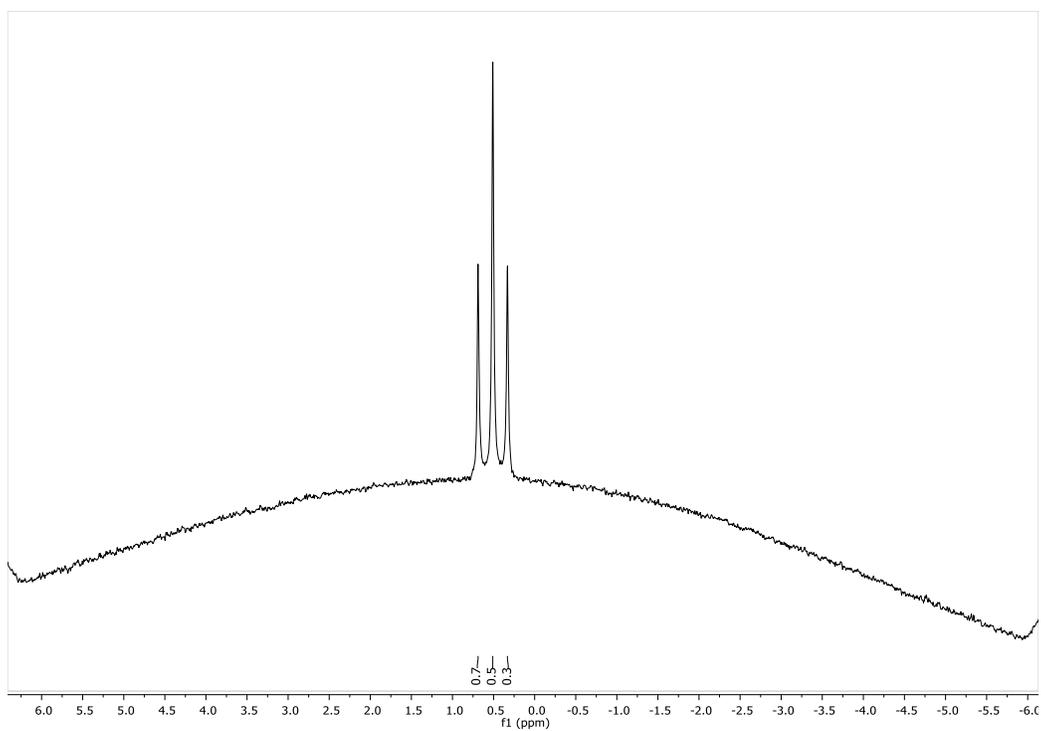


Figura 57. Espectro de ^{11}B -RMN del compuesto 118a.

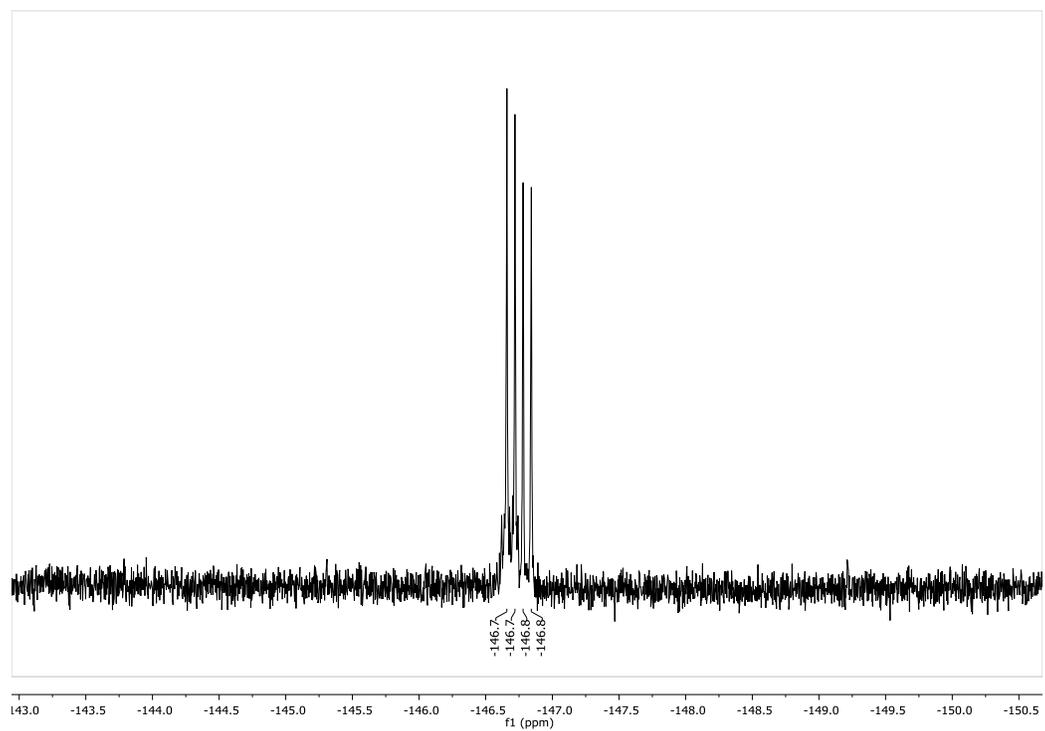


Figura 58. Espectro de ^{19}F -RMN del compuesto 118a.

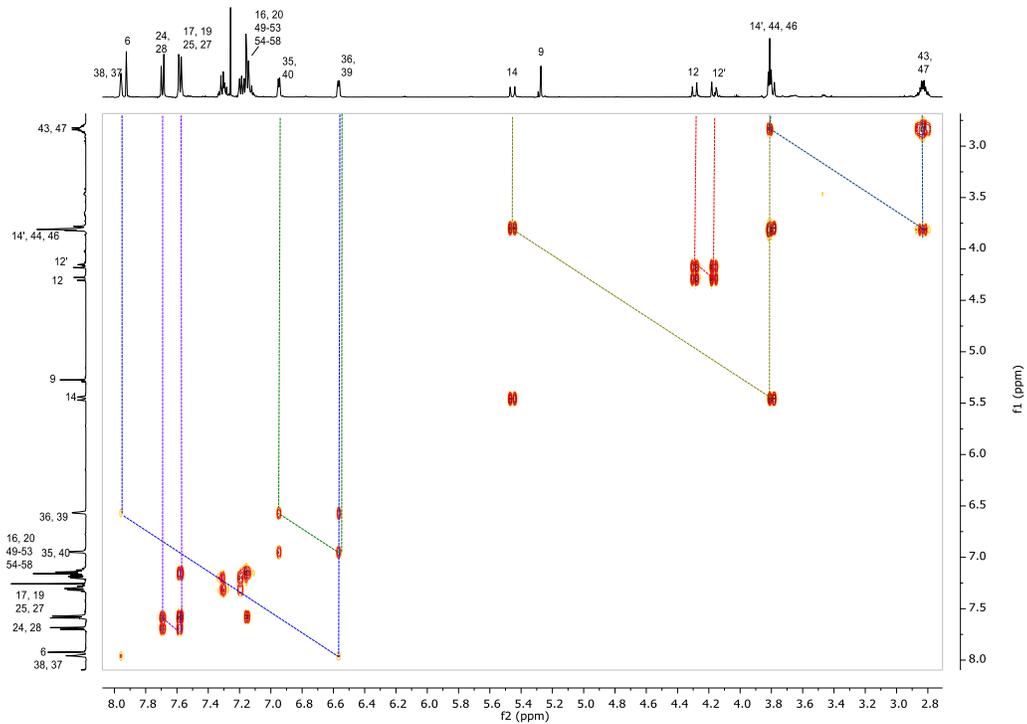


Figura 59. Espectro COSY 2D-RMN del compuesto 118a.

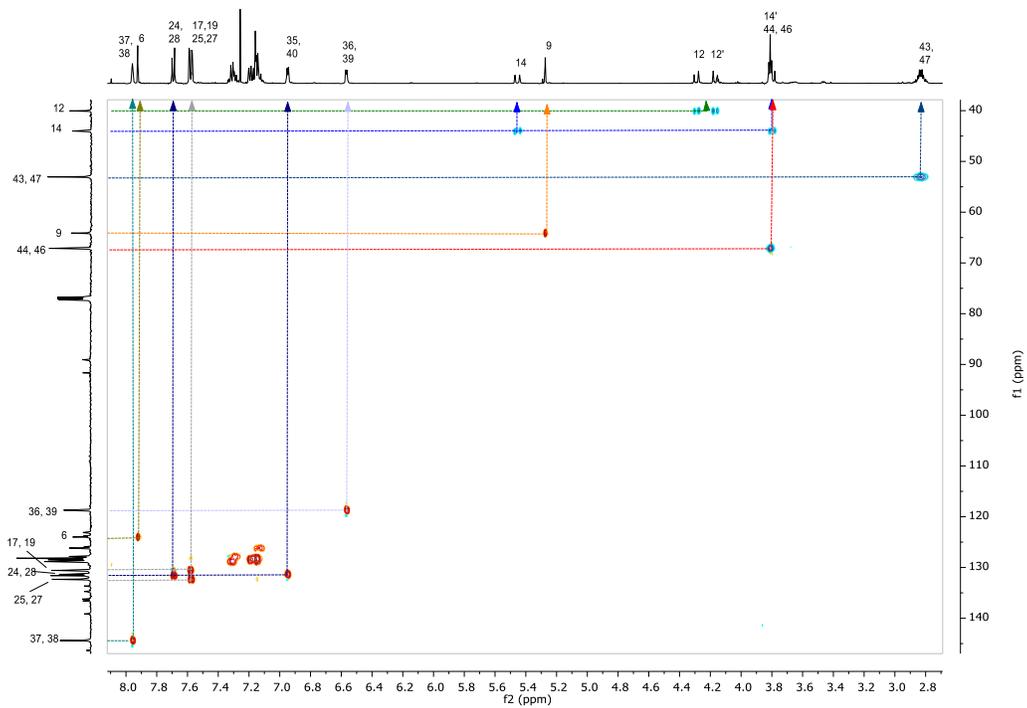


Figura 60. Espectro HSQC 2D-RMN del compuesto 118a.

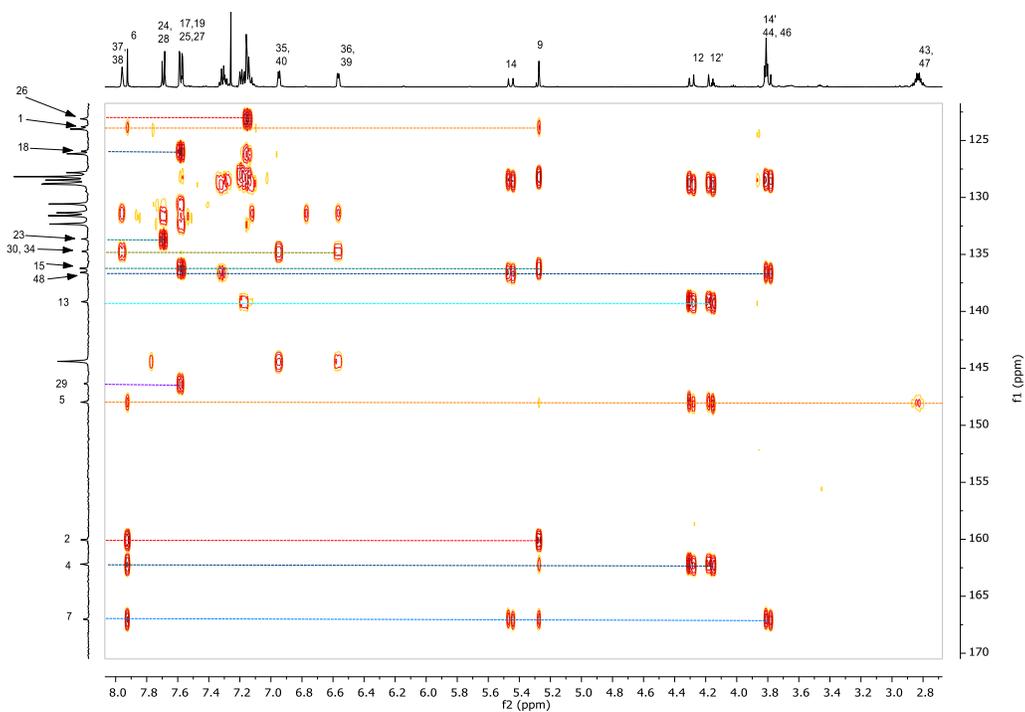


Figura 61. Espectro HMBC 2D-RMN del compuesto 118a.

2-bencil-6-butil-7-(4-((4-(5,5-difluoro-5*H*-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)fenil)etil)fenil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

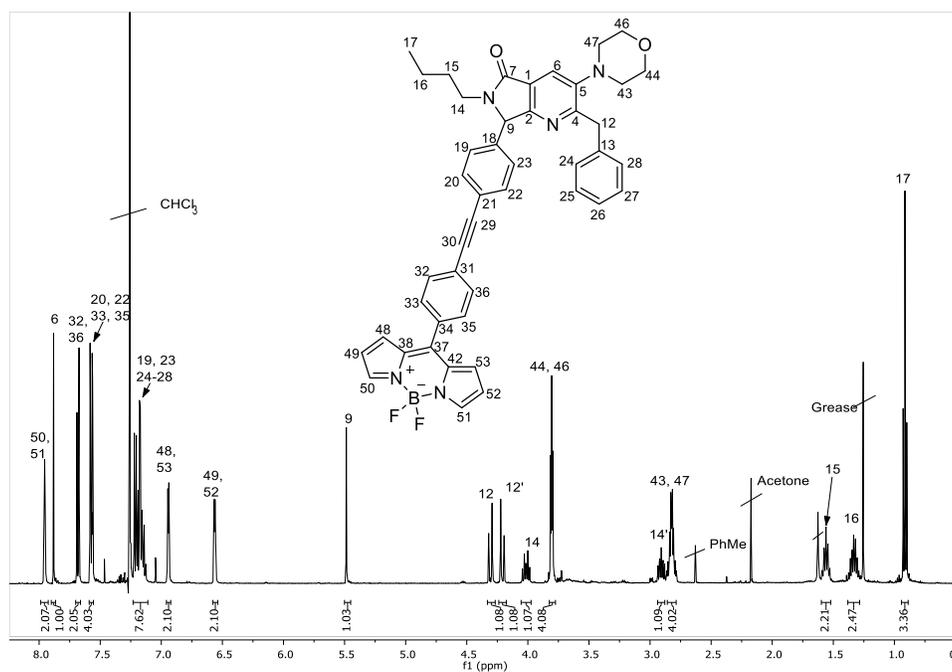


Figura 62. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 118b.

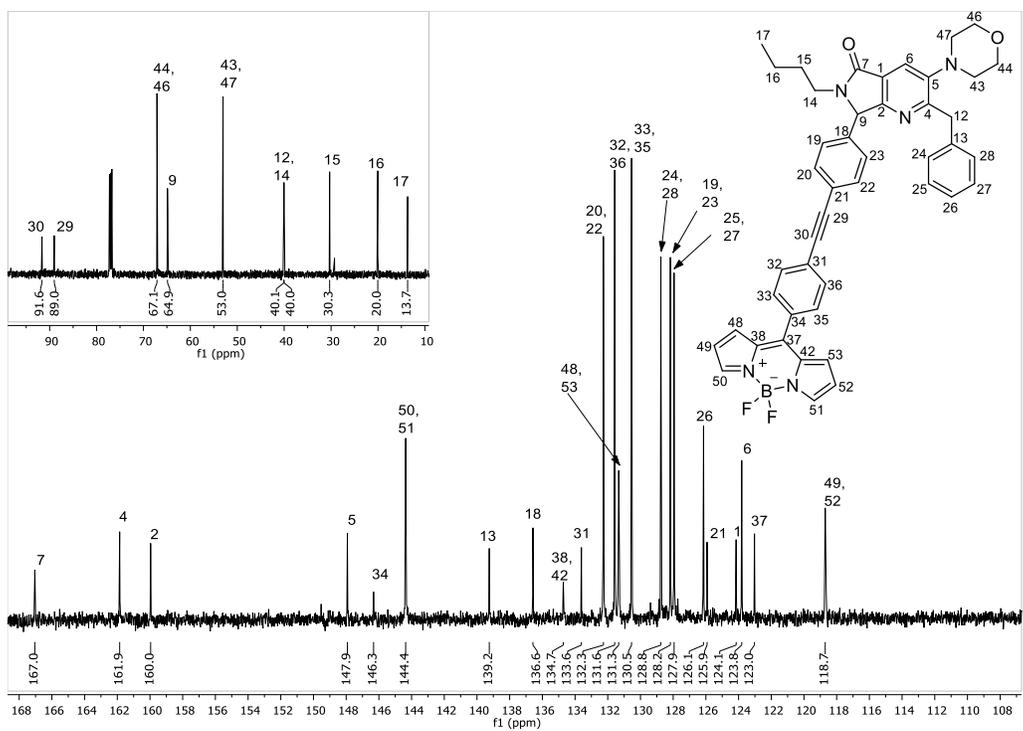


Figura 63. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 118b

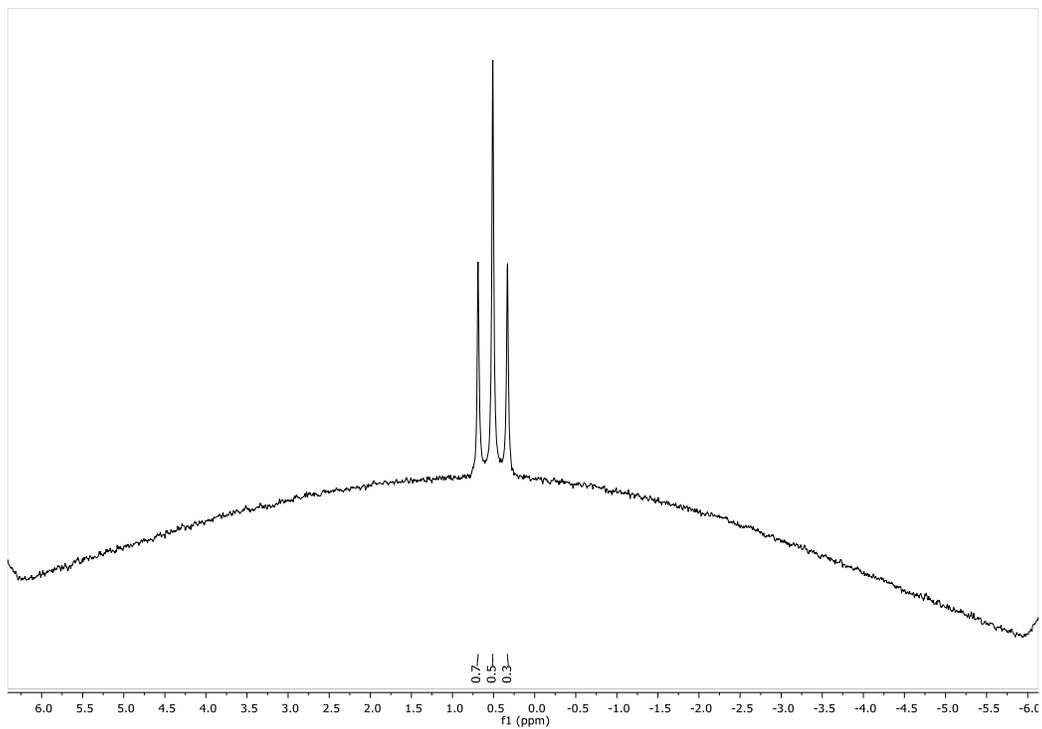


Figura 64. Espectro de ^{11}B -RMN del compuesto 118b.

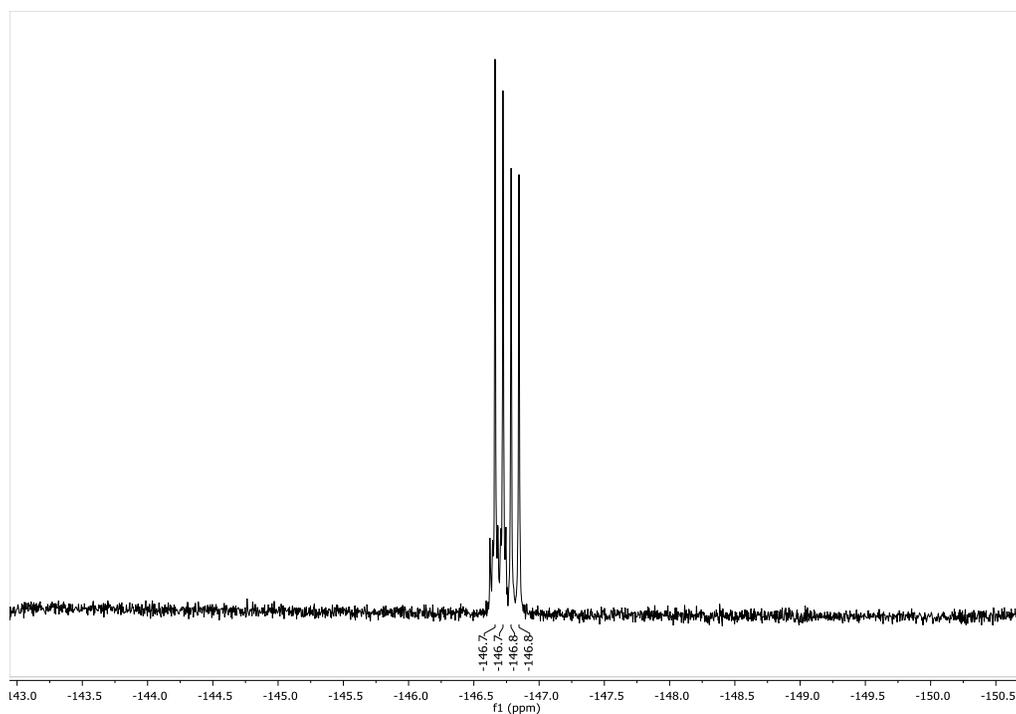


Figura 65. Espectro de ^{19}F -RMN del compuesto **118b**.

2-bencil-7-(4-((4-(5,5-difluoro-5*H*- λ^4 ,5 λ^4 -dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)fenil)etiril)fenil)-3-morfolino-6-fenetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.

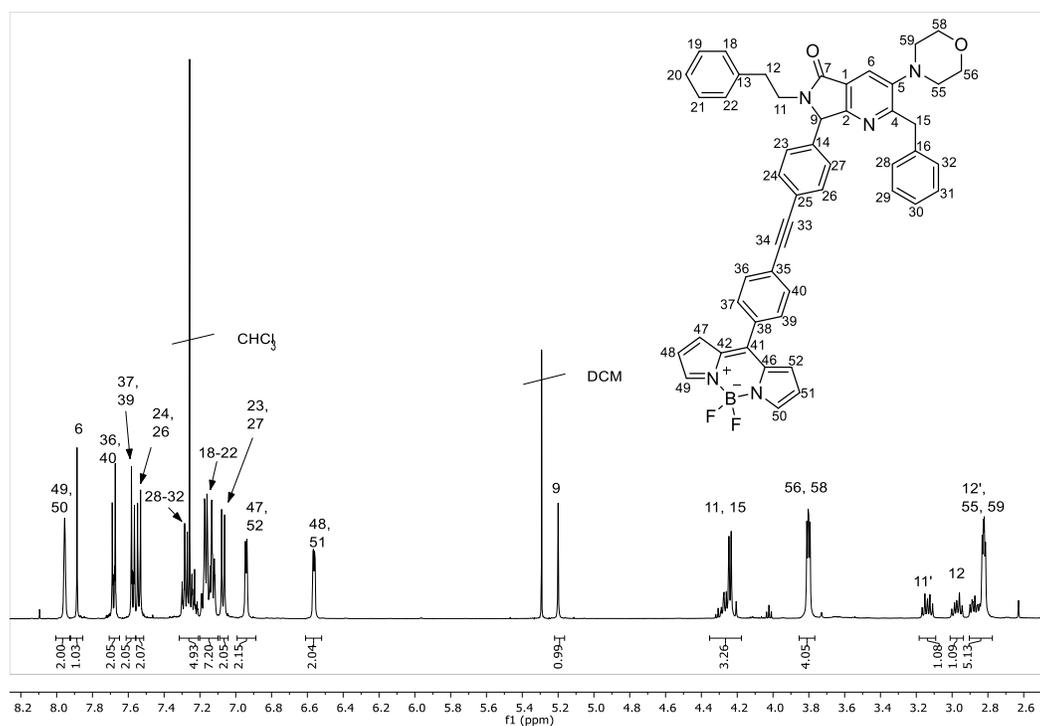


Figura 66. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **118c**.

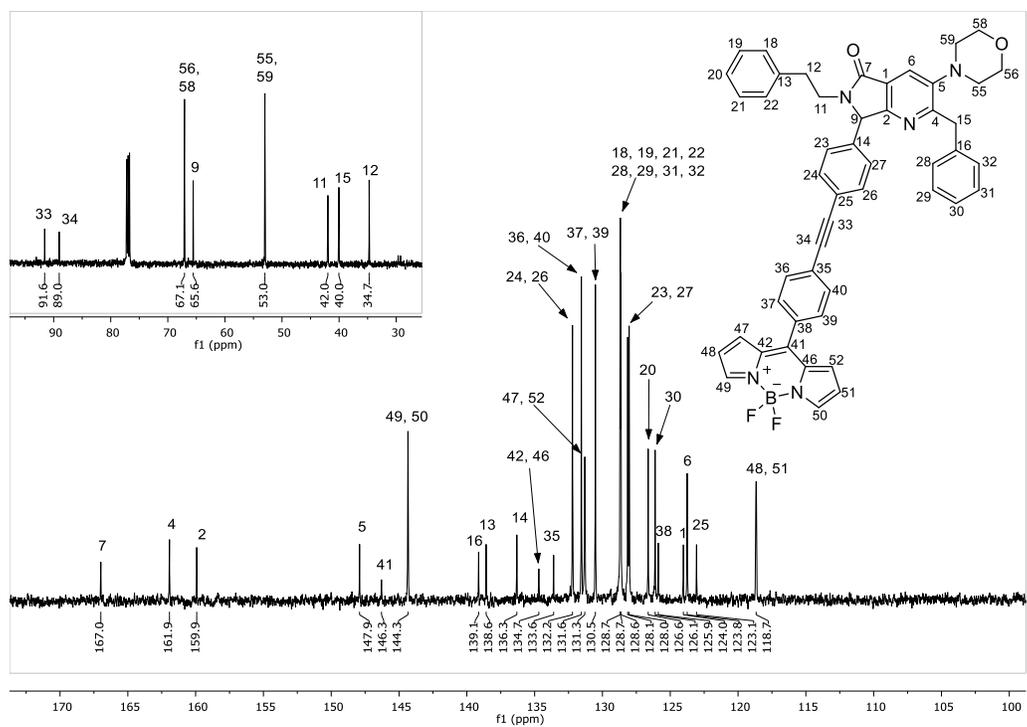


Figura 67. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 118c.

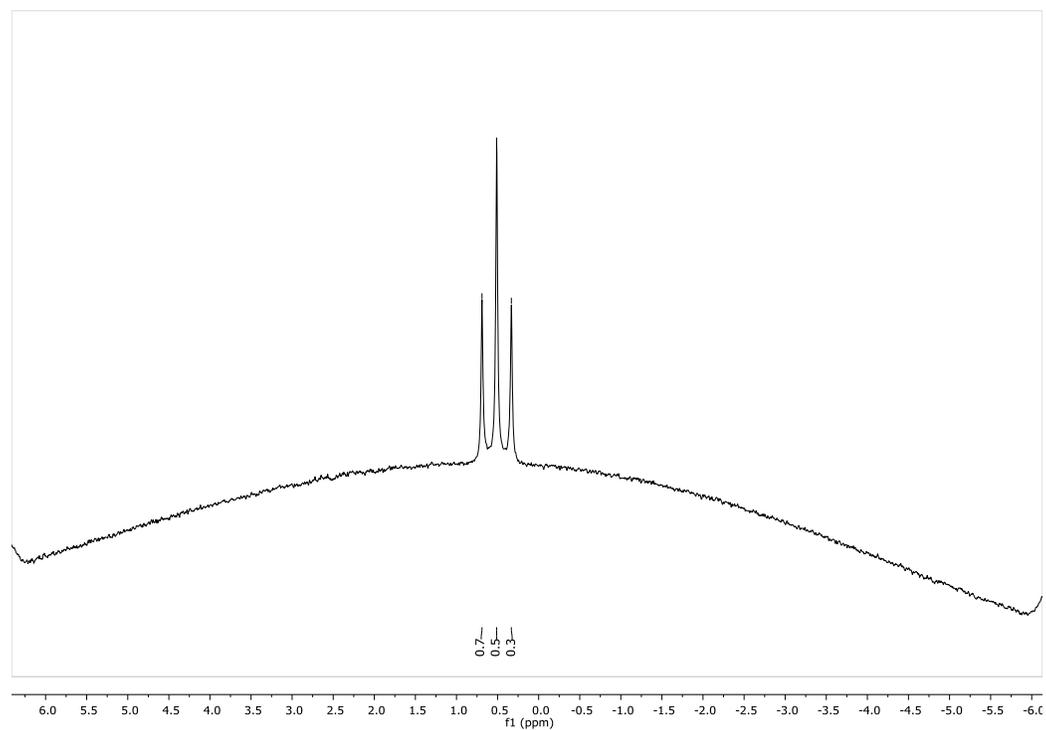


Figura 68. Espectro de ^{11}B -RMN del compuesto 118c.

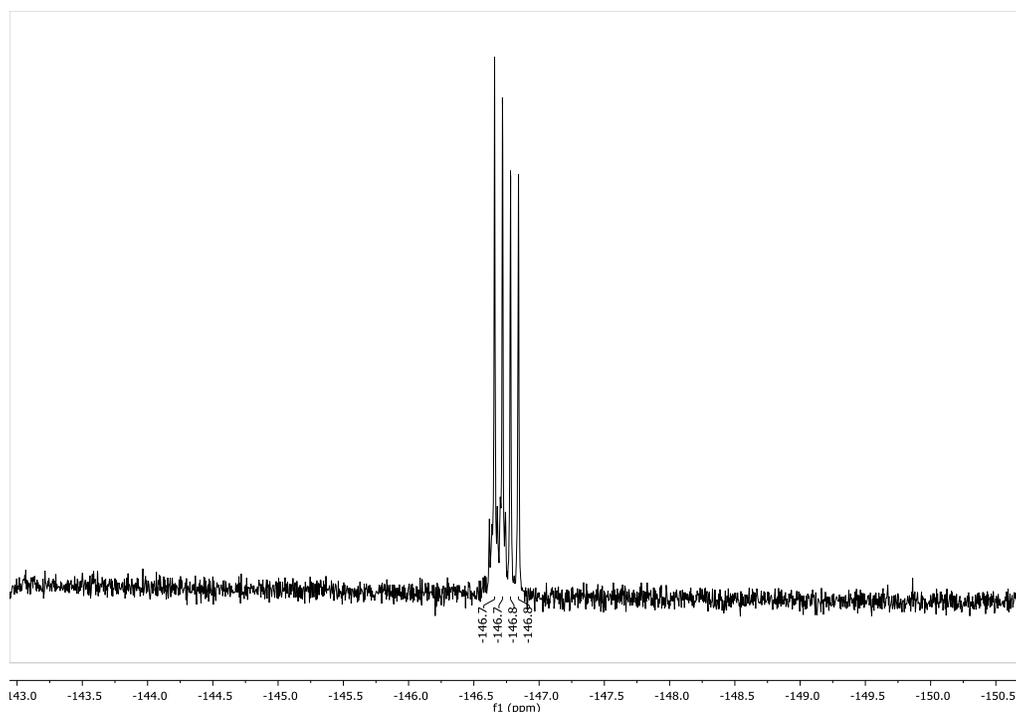


Figura 69. Espectro de ^{19}F -RMN del compuesto 118c.

2-bencil-7-(4-((4-(5,5-difluoro-5*H*-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipirrol[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)fenil)etiril)fenil)-6-(3,4-dimetoxibencil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

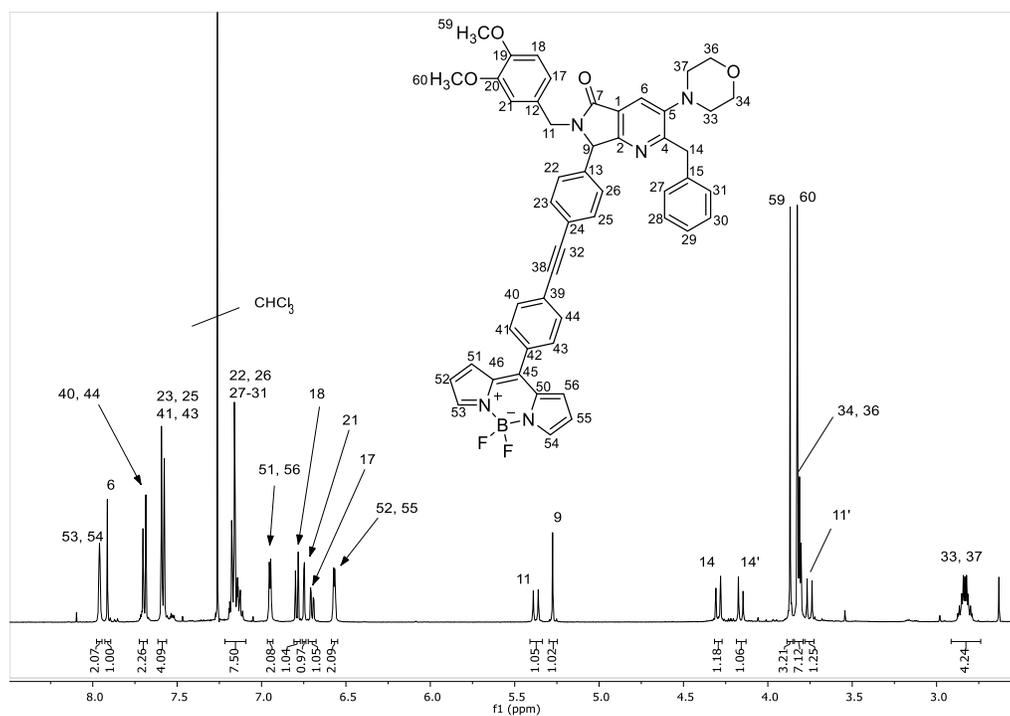


Figura 70. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 118d.

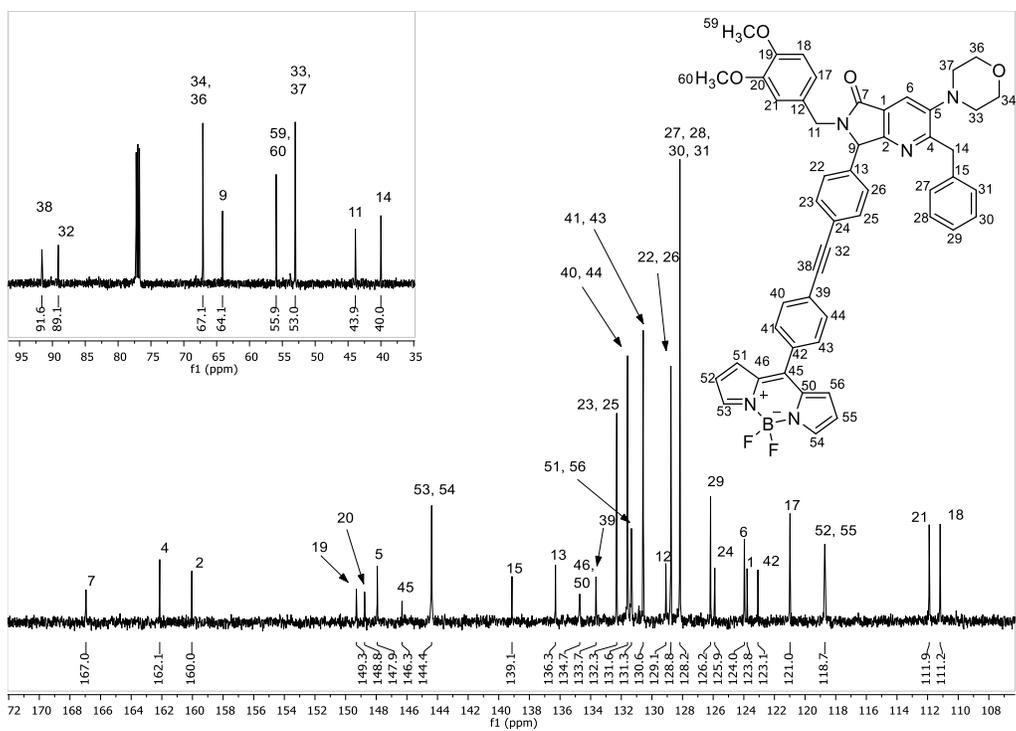


Figura 71. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 118d.

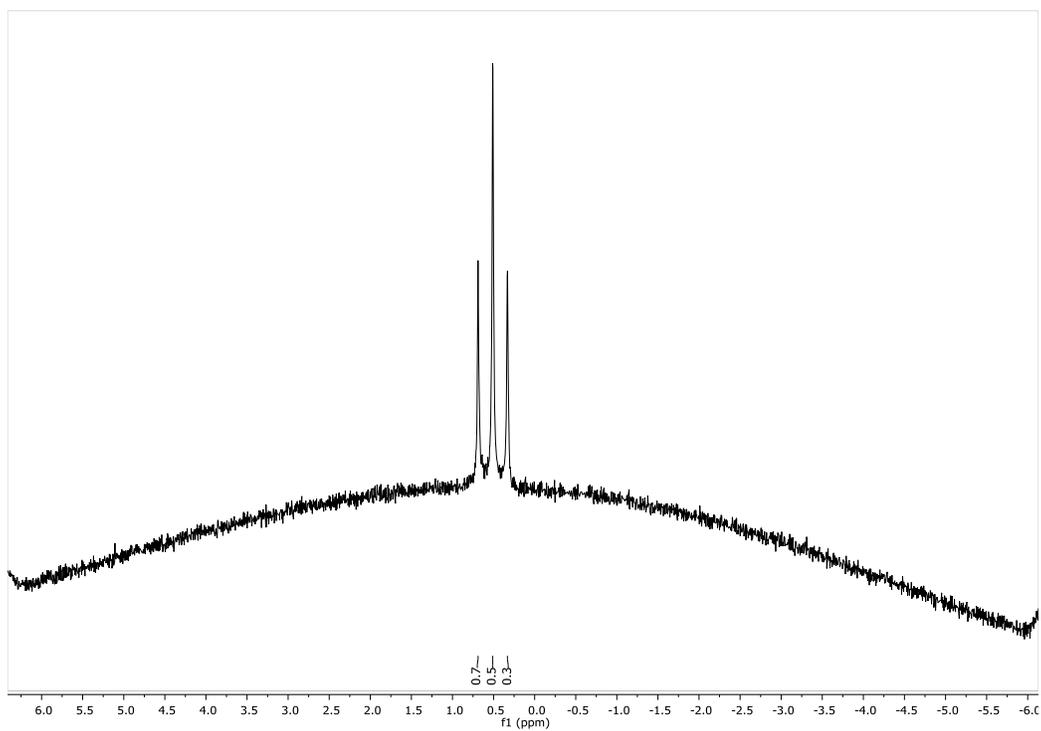


Figura 72. Espectro de ^{11}B -RMN del compuesto 118d.

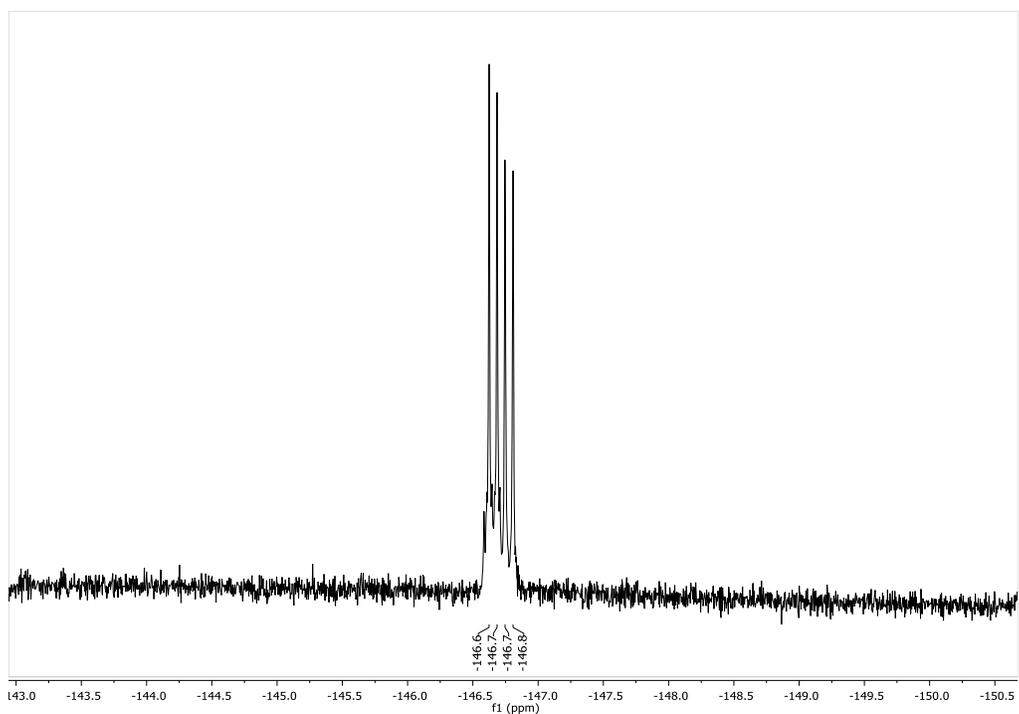


Figura 73. Espectro de ^{19}F -RMN del compuesto **118d**.

2-bencil-7-(4-((4-(5,5-difluoro-5*H*-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)fenil)etil)fenil)-6-(4-fluorobencil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.

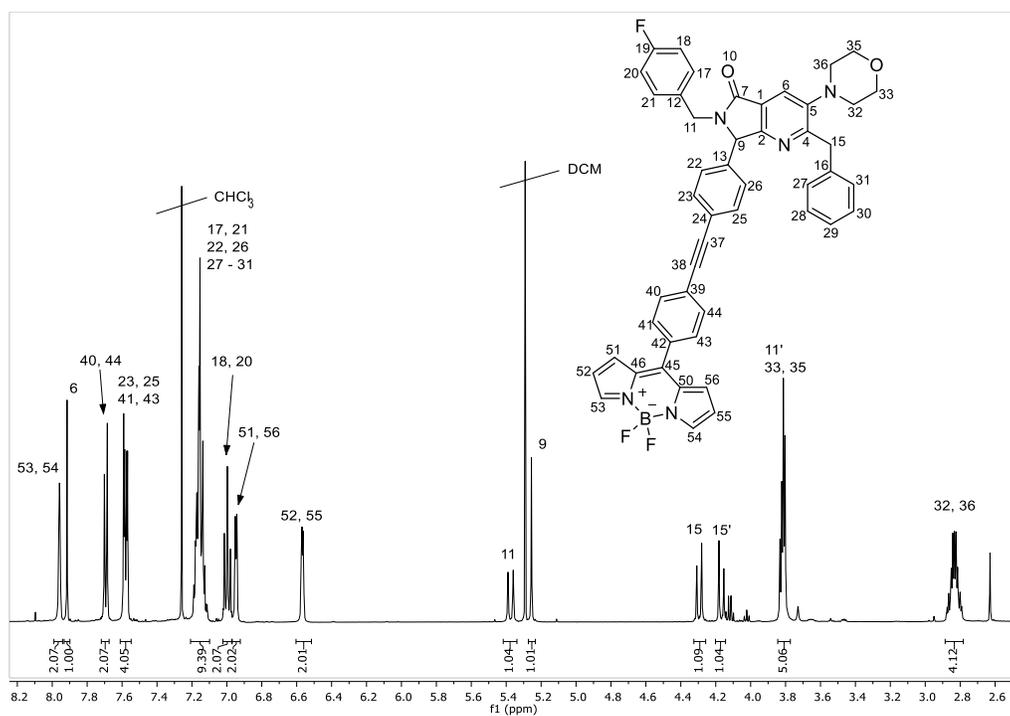


Figura 74. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **118e**.

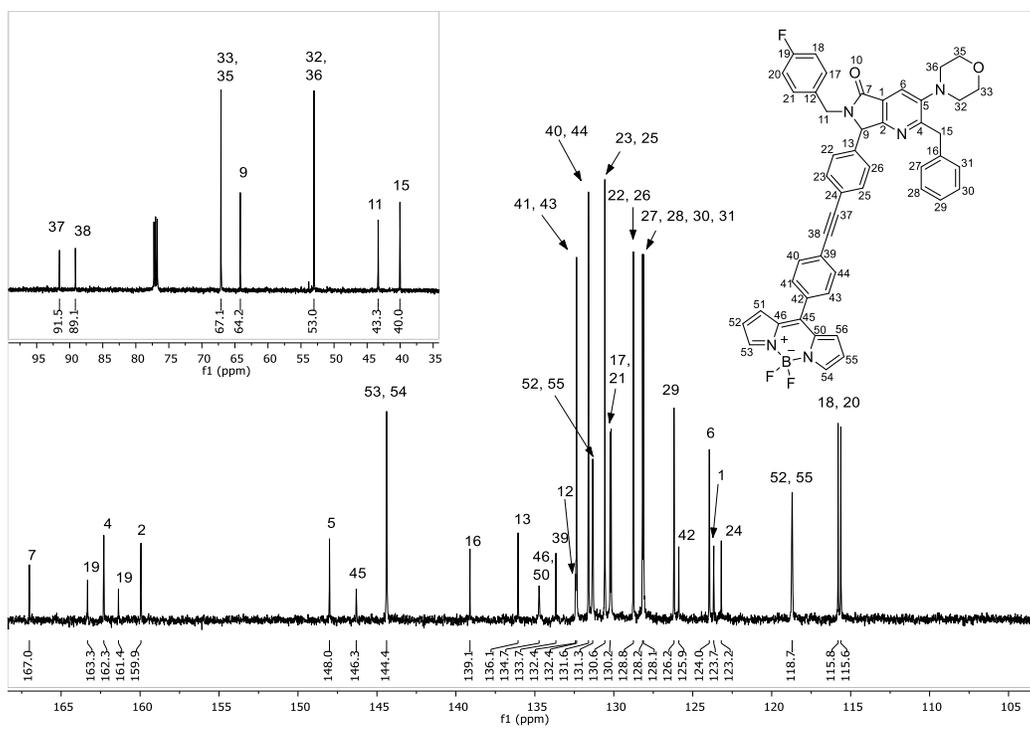


Figura 75. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **118e**.

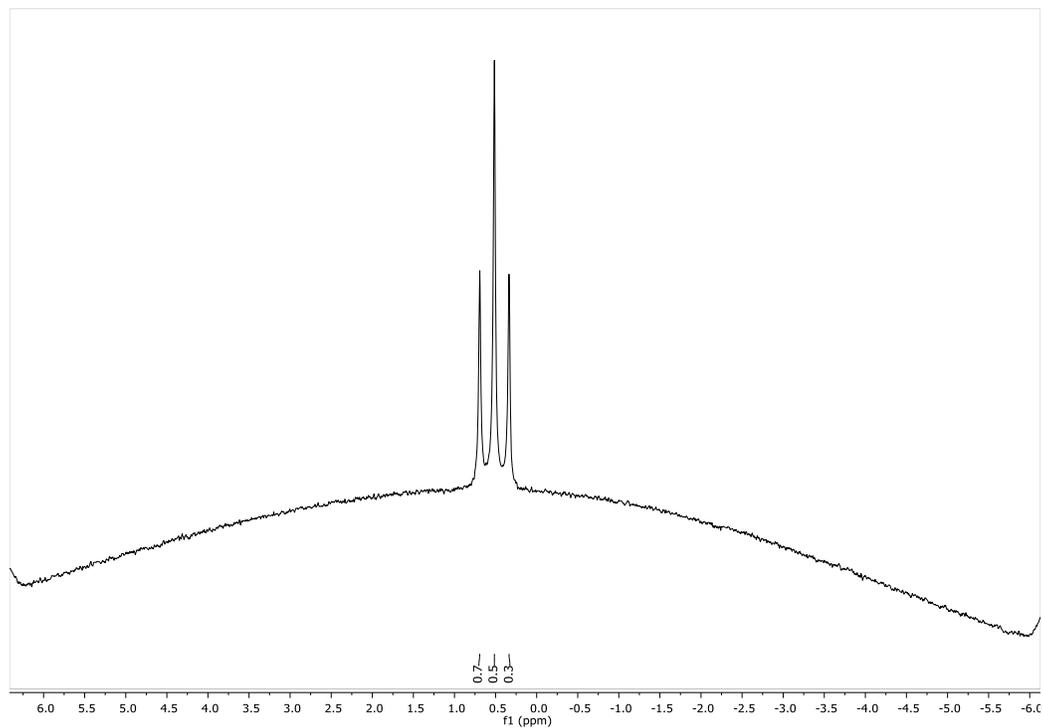


Figura 76. Espectro de ^{11}B -RMN del compuesto **118e**.

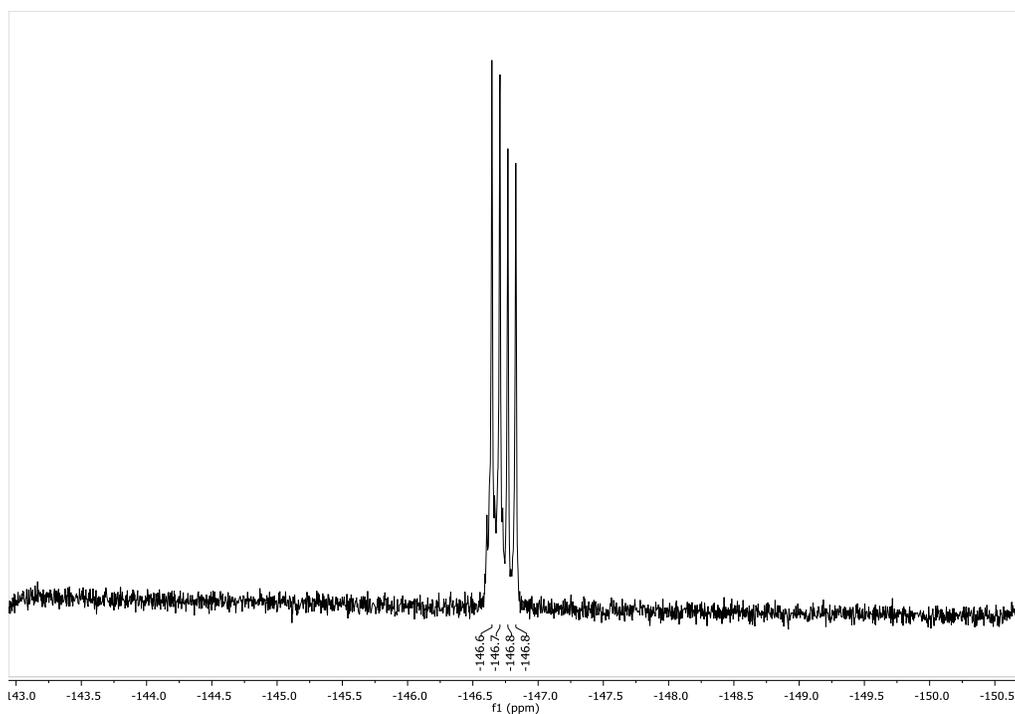


Figura 77. Espectro de ^{19}F -RMN del compuesto **118e**.

2-bencil-7-(4-((4-(5,5-difluoro-5*H*-4 λ 4,5 λ 4-dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)fenil)etiril)fenil)-6-(3,4-dimetoxifenetil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.

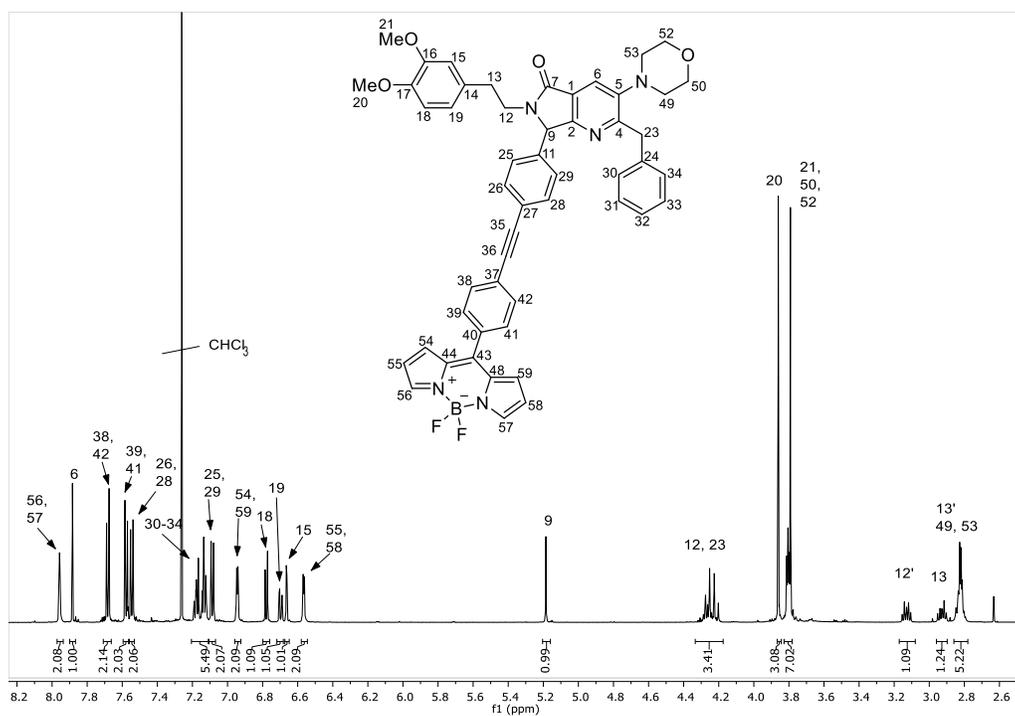


Figura 78. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **118f**.

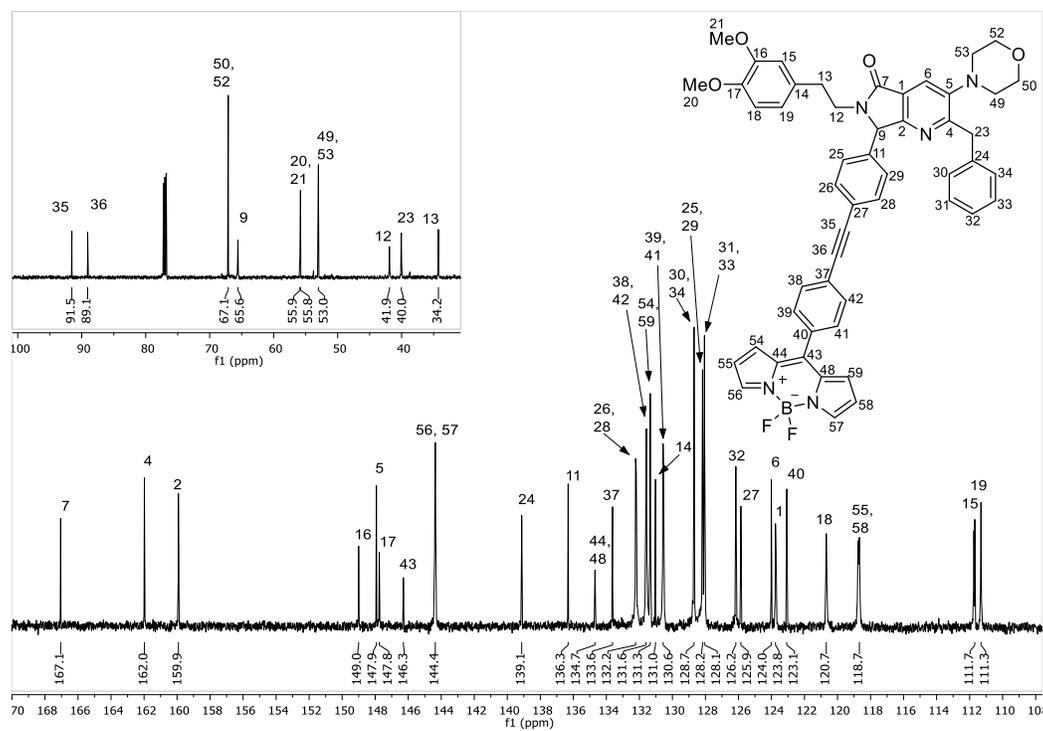


Figura 79. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **118f**.

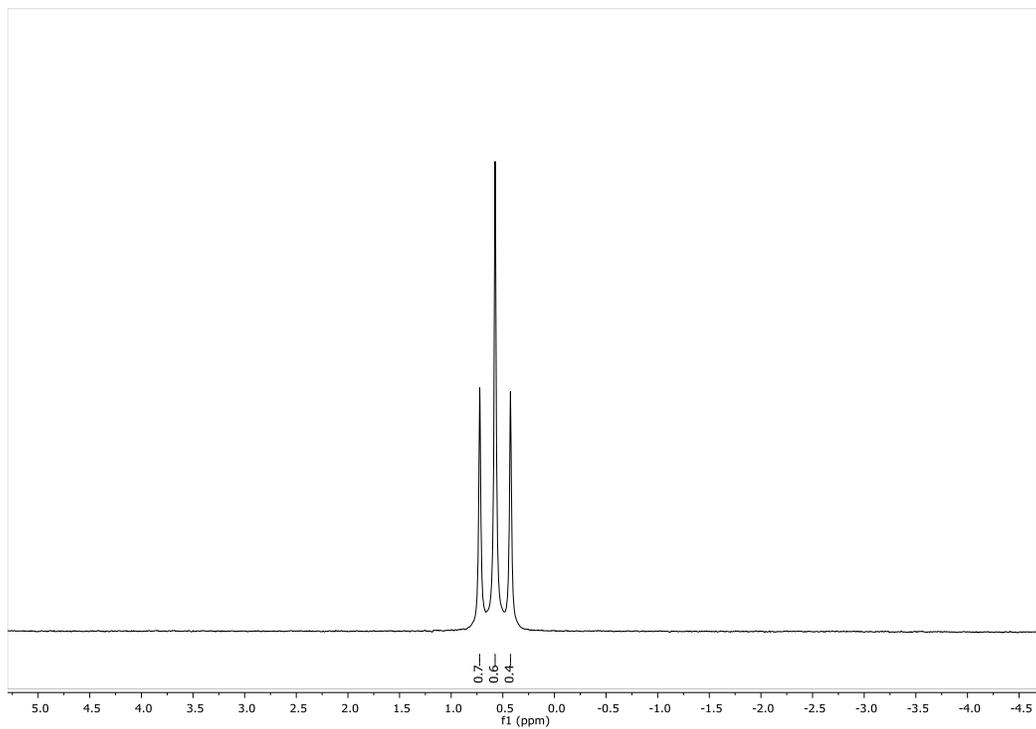


Figura 80. Espectro de ^{11}B -RMN del compuesto **118f**.

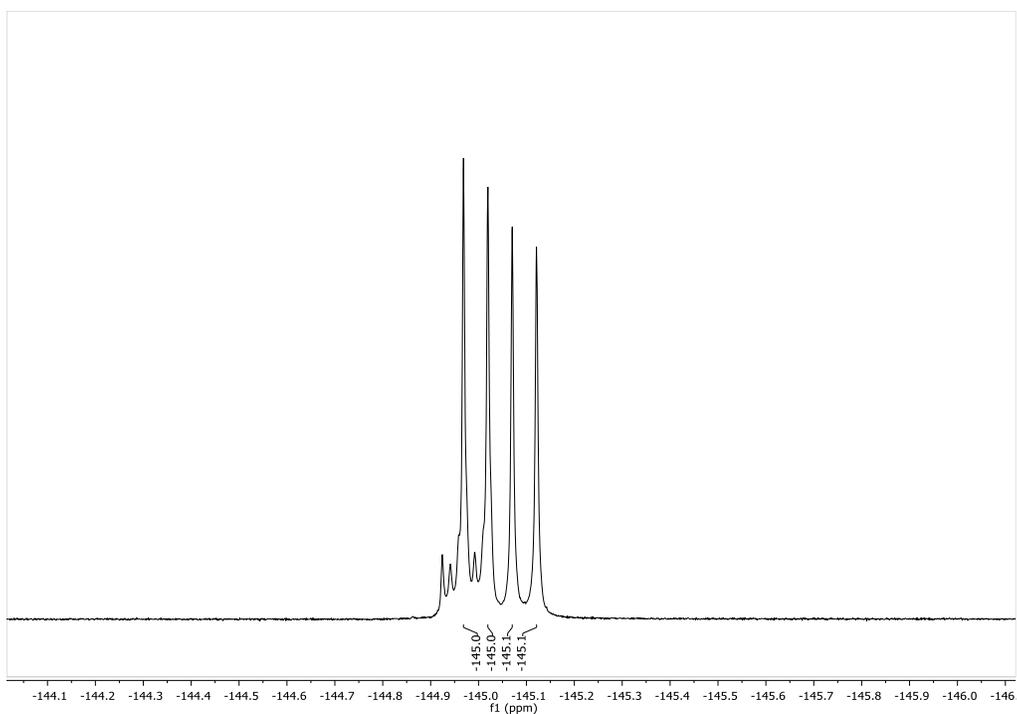


Figura 81. Espectro de ^{19}F -RMN del compuesto 118f.

2-bencil-7-(4-((4-(5,5-difluoro-5*H*-4 λ 4,5 λ 4-dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)fenil)etiril)fenil)-3-morfolino-6-(prop-2-in-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.

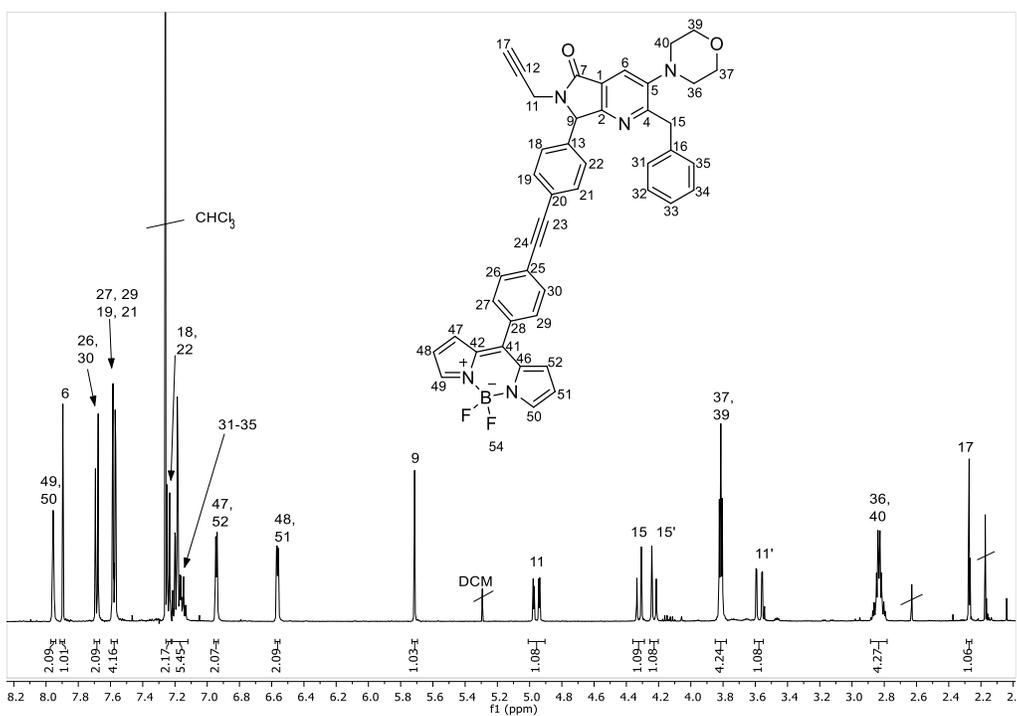


Figura 82. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 118g.

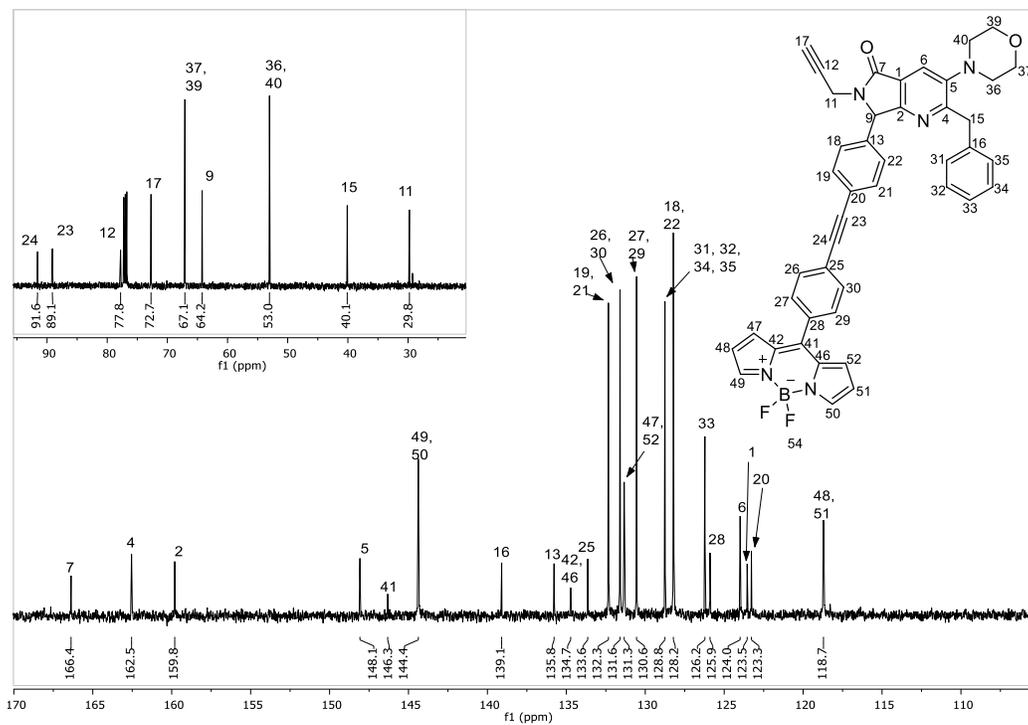


Figura 83. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 118g.

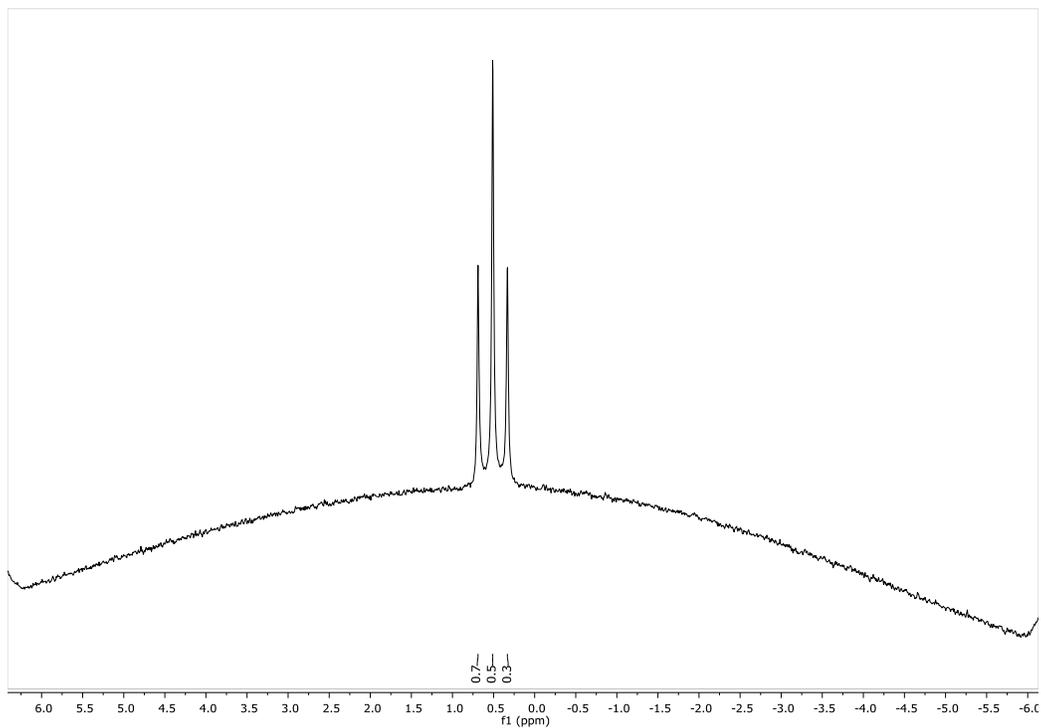


Figura 84. Espectro de ^{11}B -RMN del compuesto 118g.

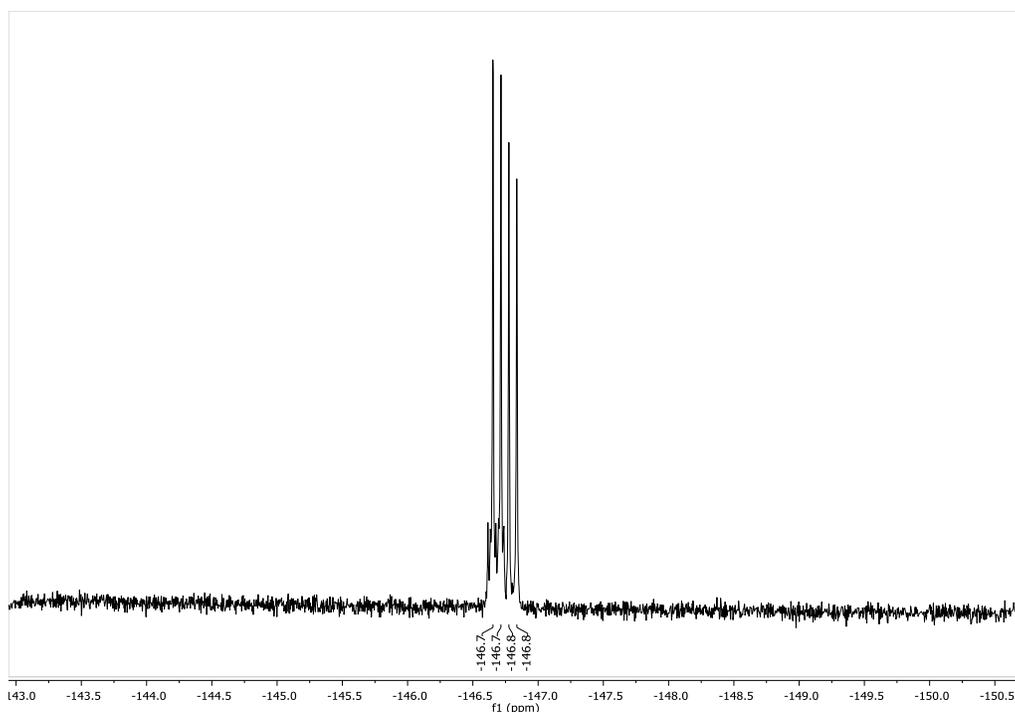


Figura 85. Espectro de ^{19}F -RMN del compuesto **118g**.

2-bencil-6-butil-7-(4-((5-(5,5-difluoro-5*H*-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)tiofen-2-il)etnil)fenil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.

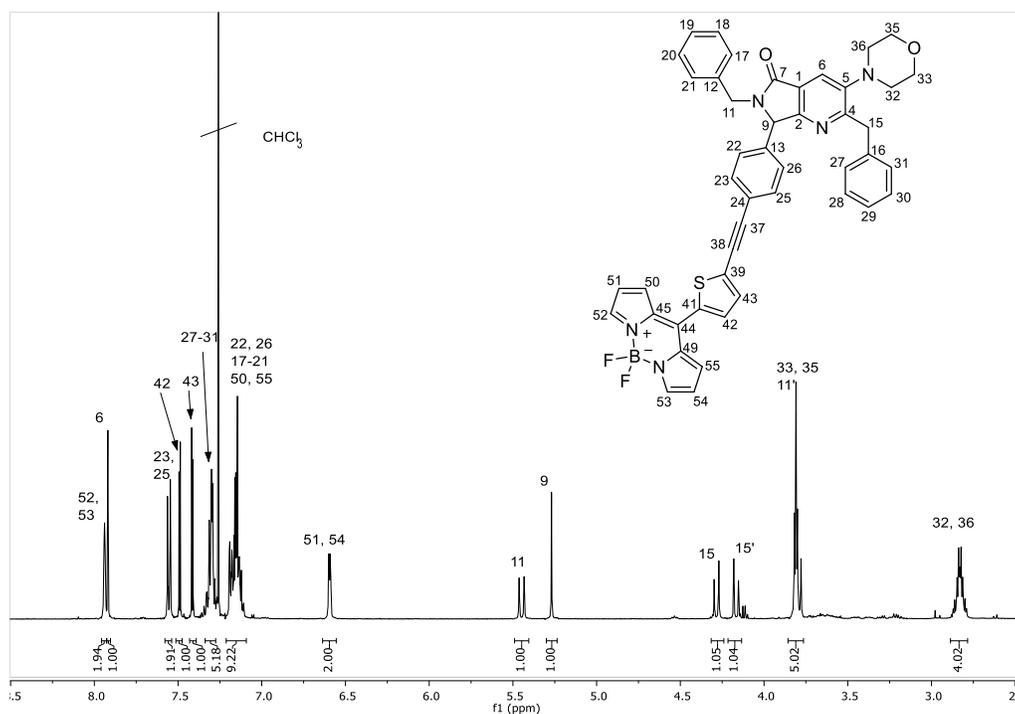


Figura 86. Espectro de ^1H -RMN del compuesto **124a**.

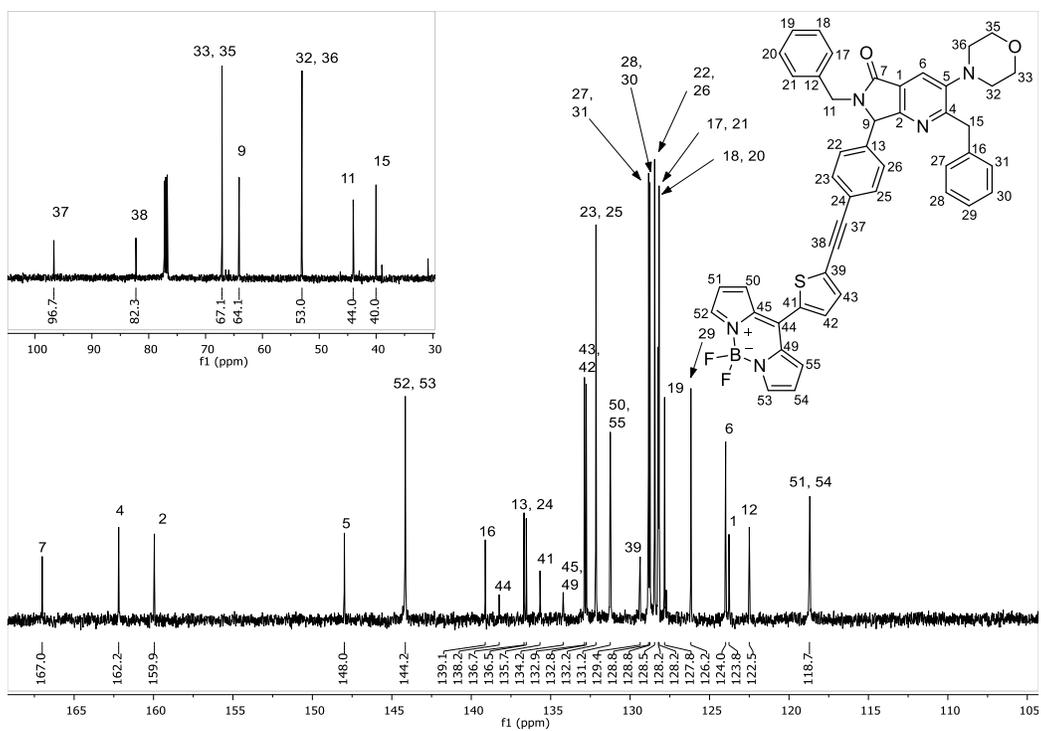


Figura 87. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 124a.

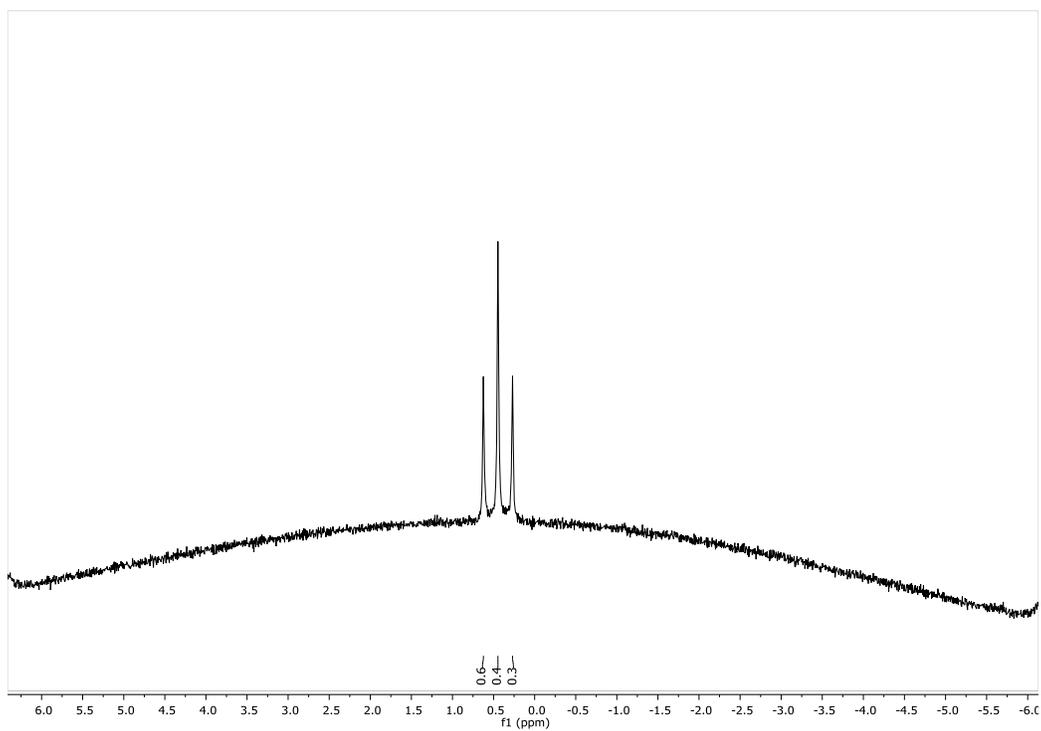


Figura 88. Espectro de ^{11}B -RMN del compuesto 124a.

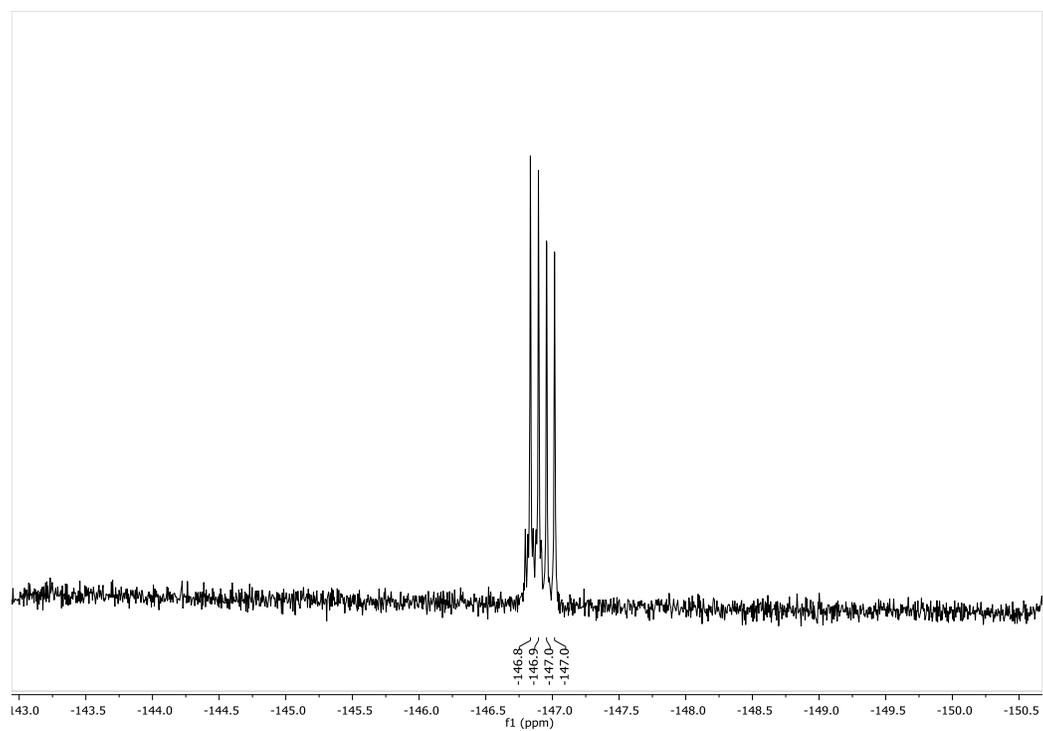


Figura 89. Espectro de ^{19}F -RMN del compuesto 124a.

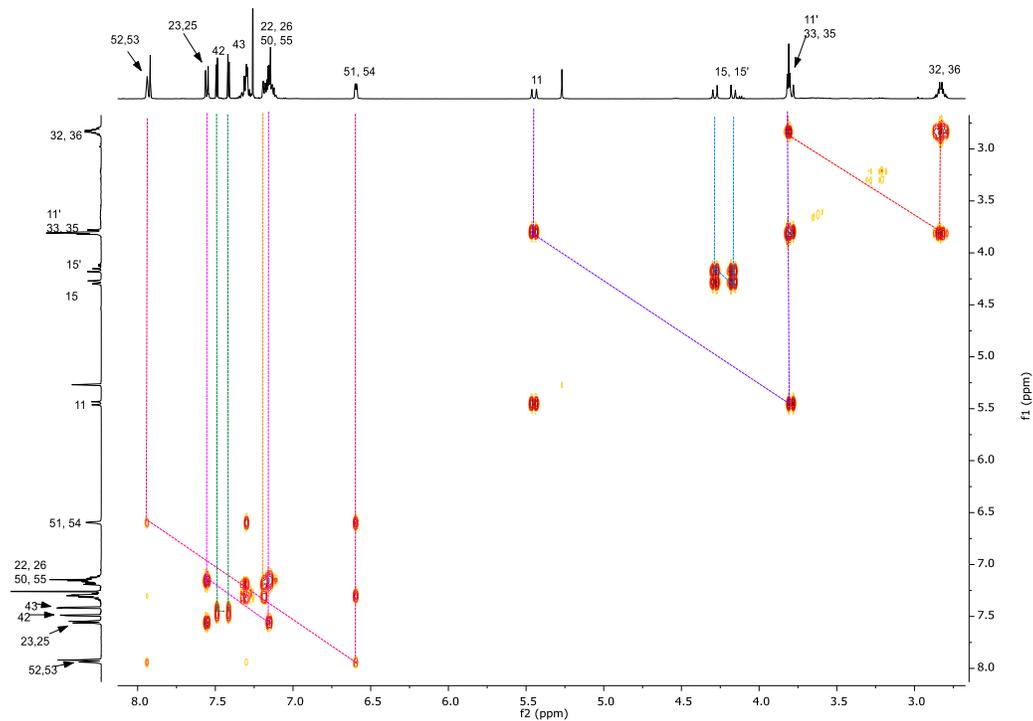


Figura 90. Espectro COSY 2D-RMN del compuesto 124a.

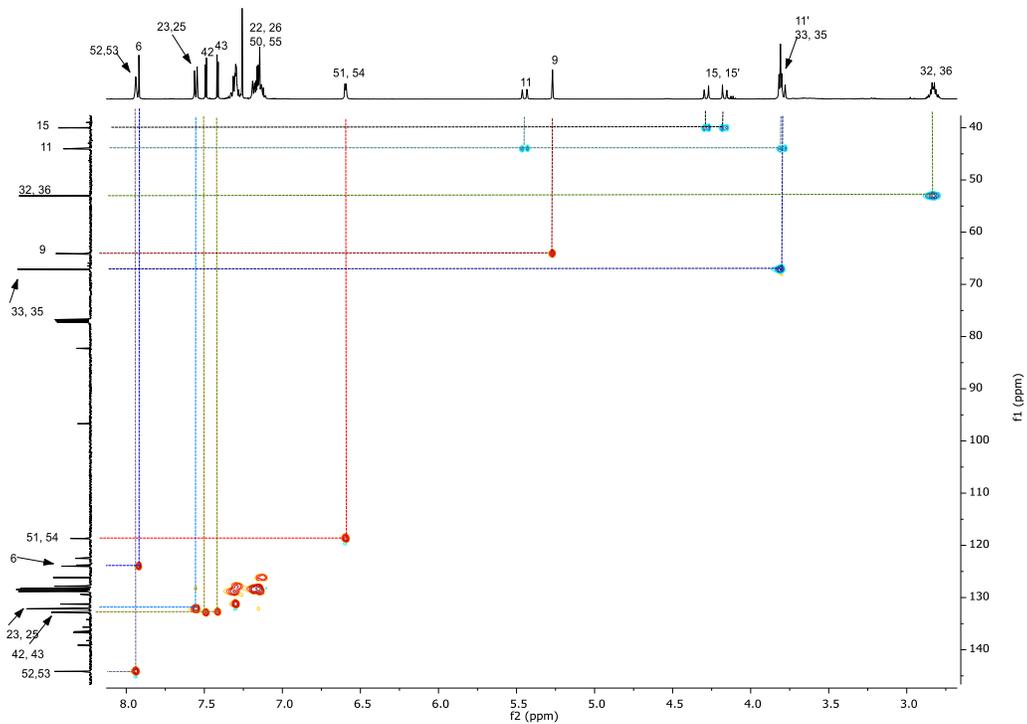


Figura 91. Espectro HSQC 2D-RMN del compuesto 124a.

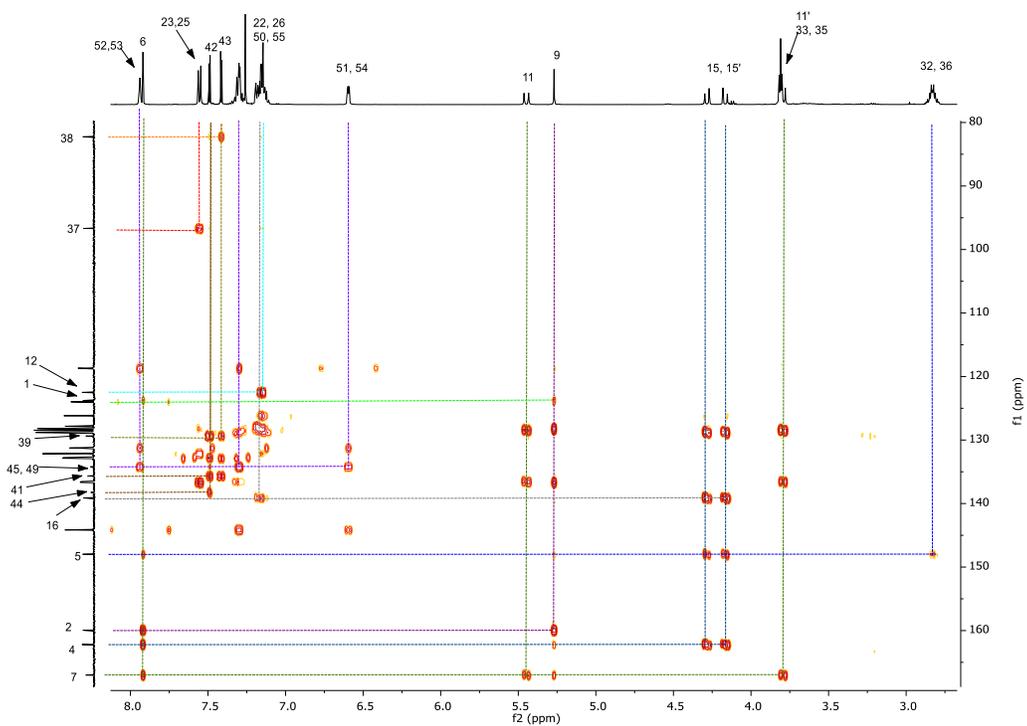


Figura 92. Espectro HMBC 2D-RMN del compuesto 124a.

2-bencil-6-butil-7-(4-((5,5-difluoro-5*H*-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)tiófen-2-il)etnil)fenil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.

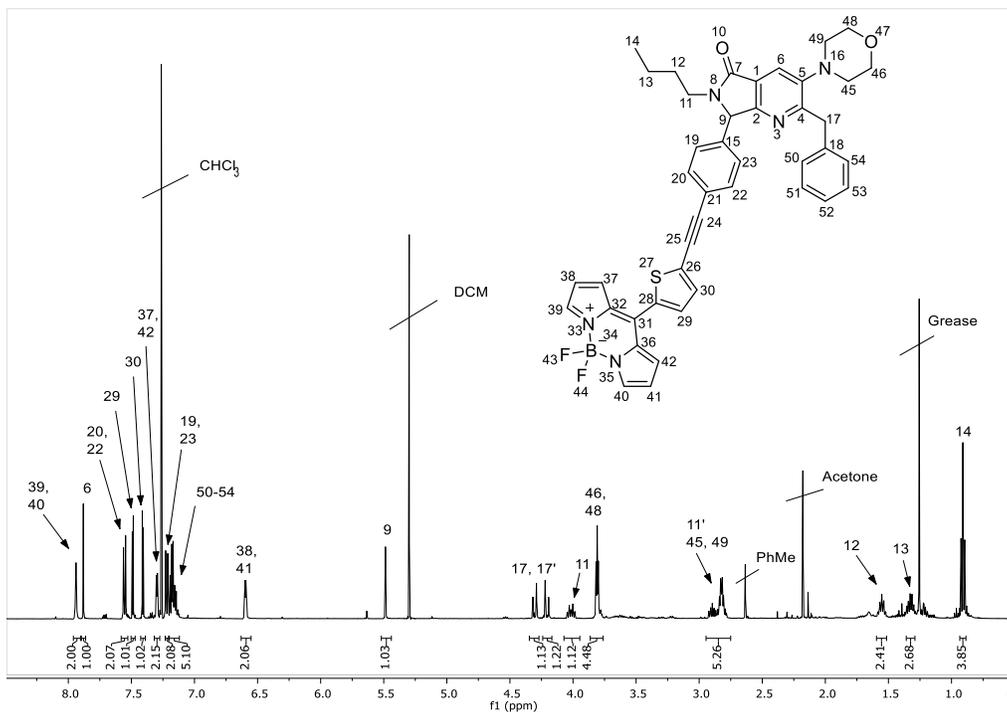


Figura 93. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 124b.

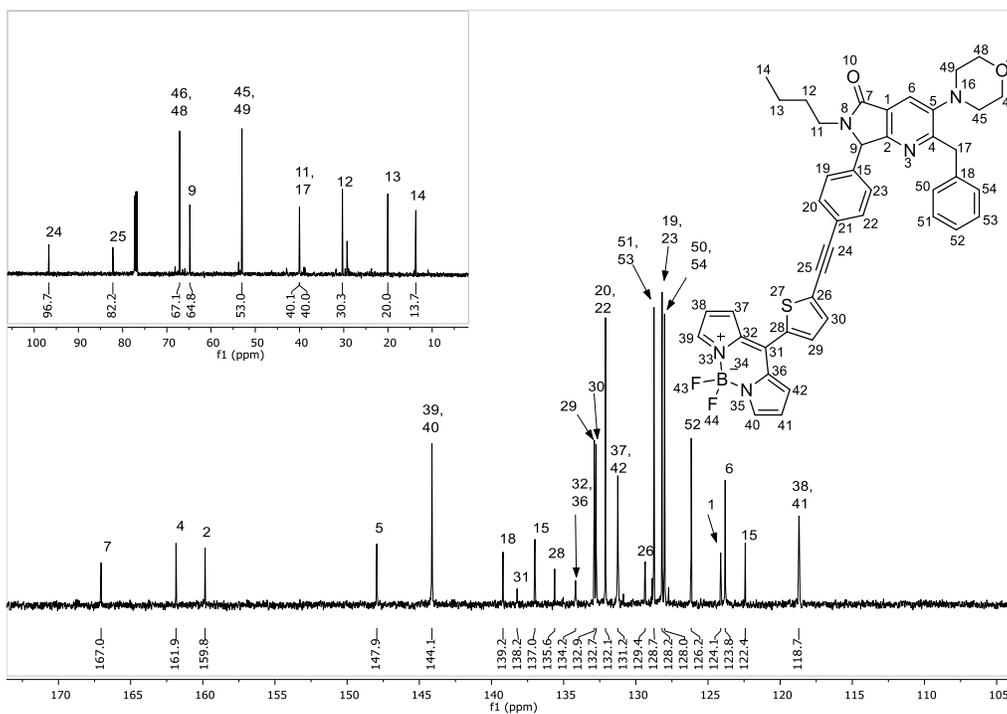


Figura 94. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 124b.

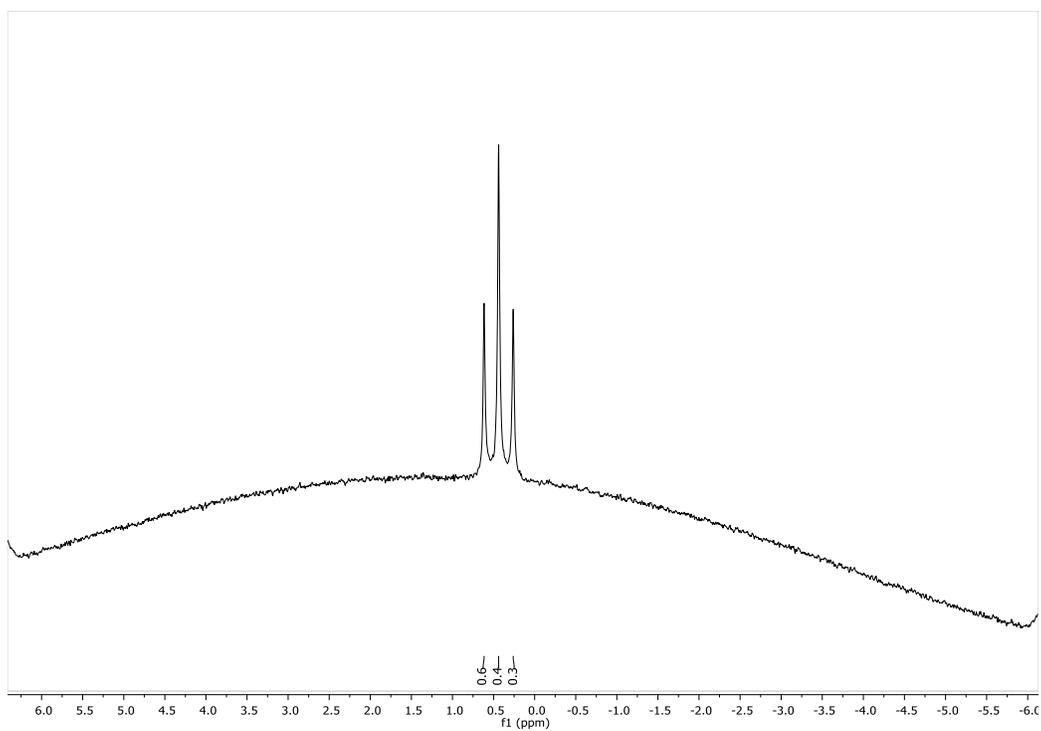


Figura 95. Espectro de ^{11}B -RMN del compuesto 124b.

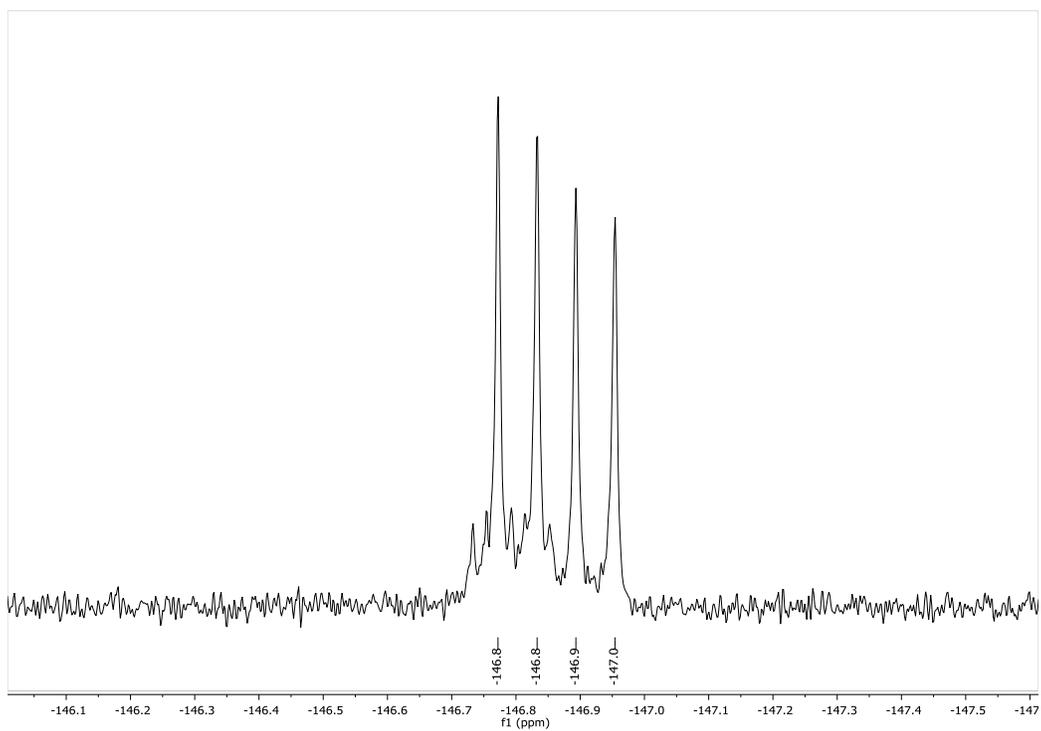


Figura 96. Espectro de ^{19}F -RMN del compuesto 124b.

2-bencil-7-(4-((5-(5,5-difluoro-5*H*-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)tiolen-2-il)etnil)fenil)-3-morfolino-6-fenil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.

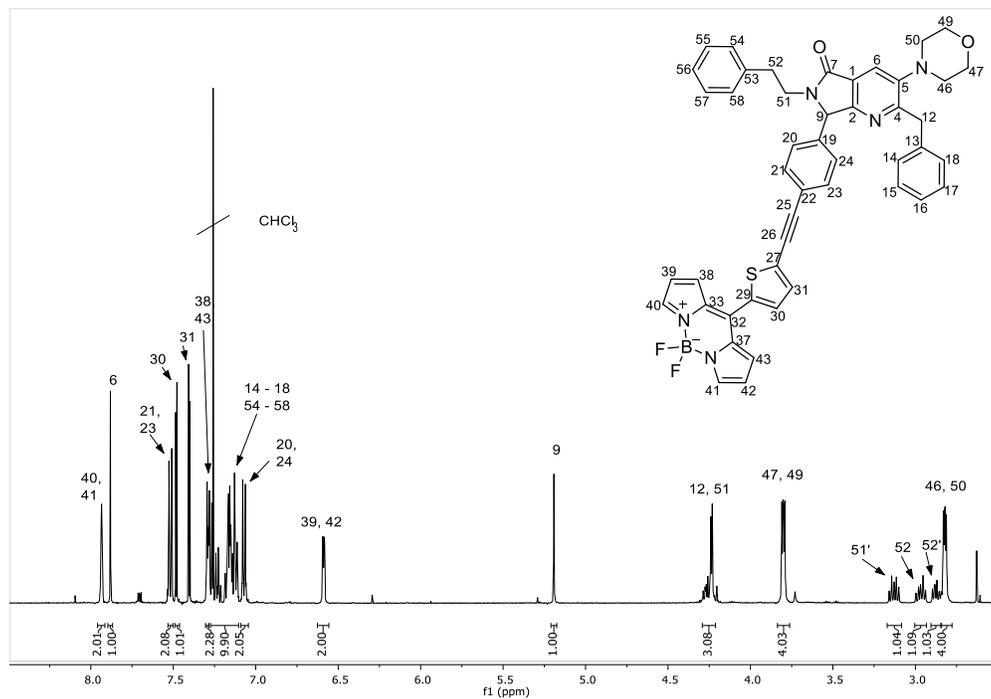


Figura 97. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 124c.

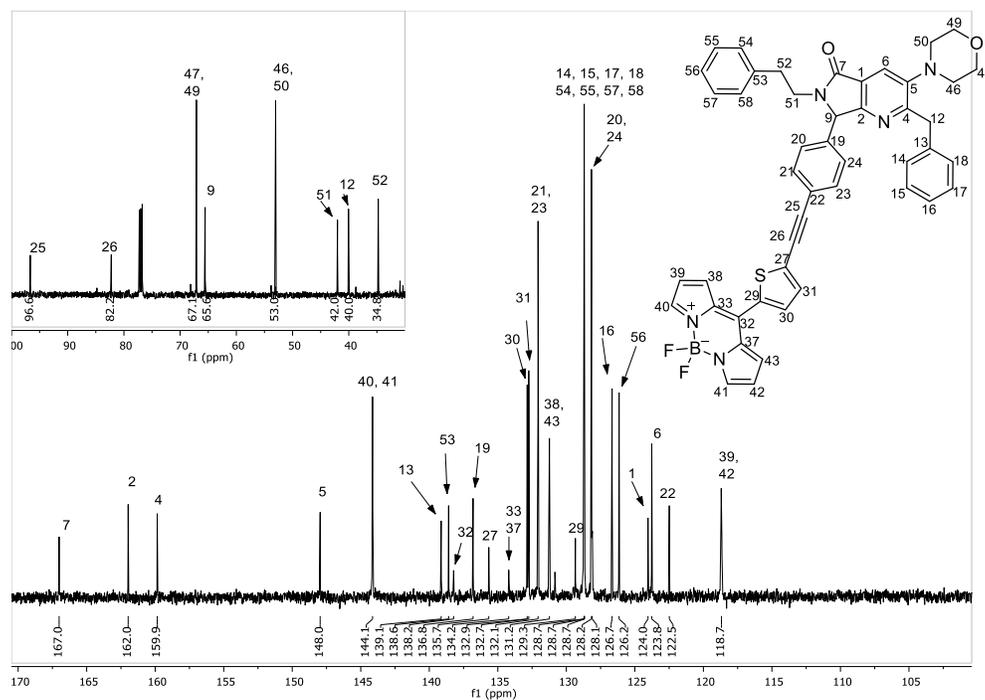


Figura 98. Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 124c.

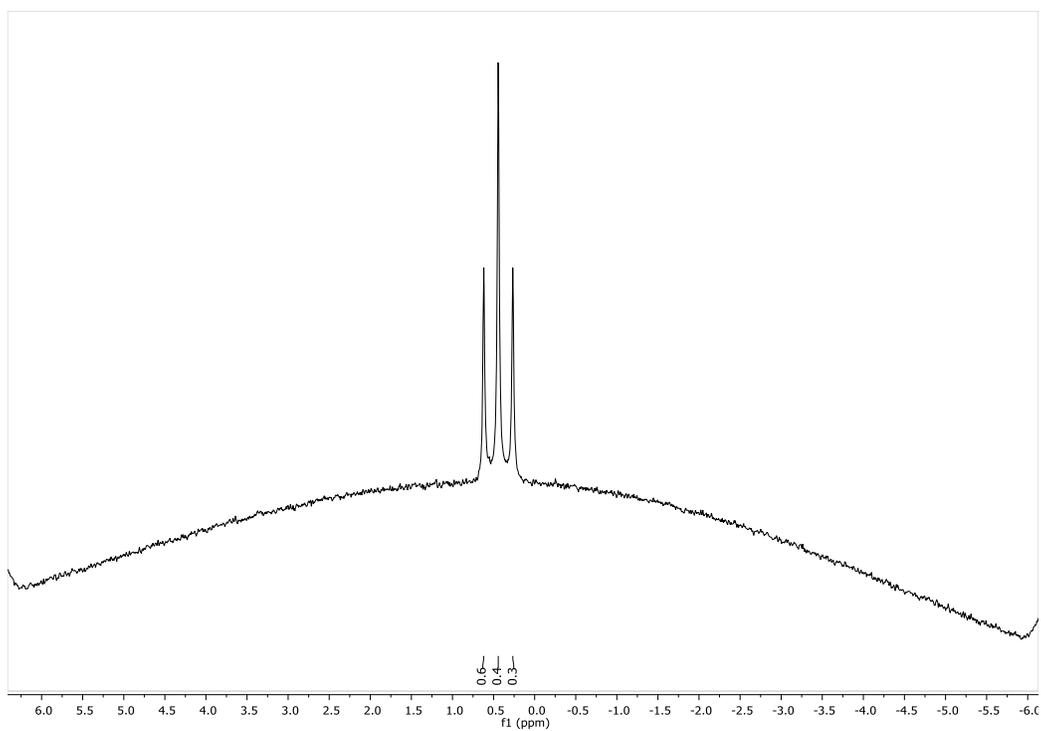


Figura 99. Espectro de ^{11}B -RMN del compuesto 124c.

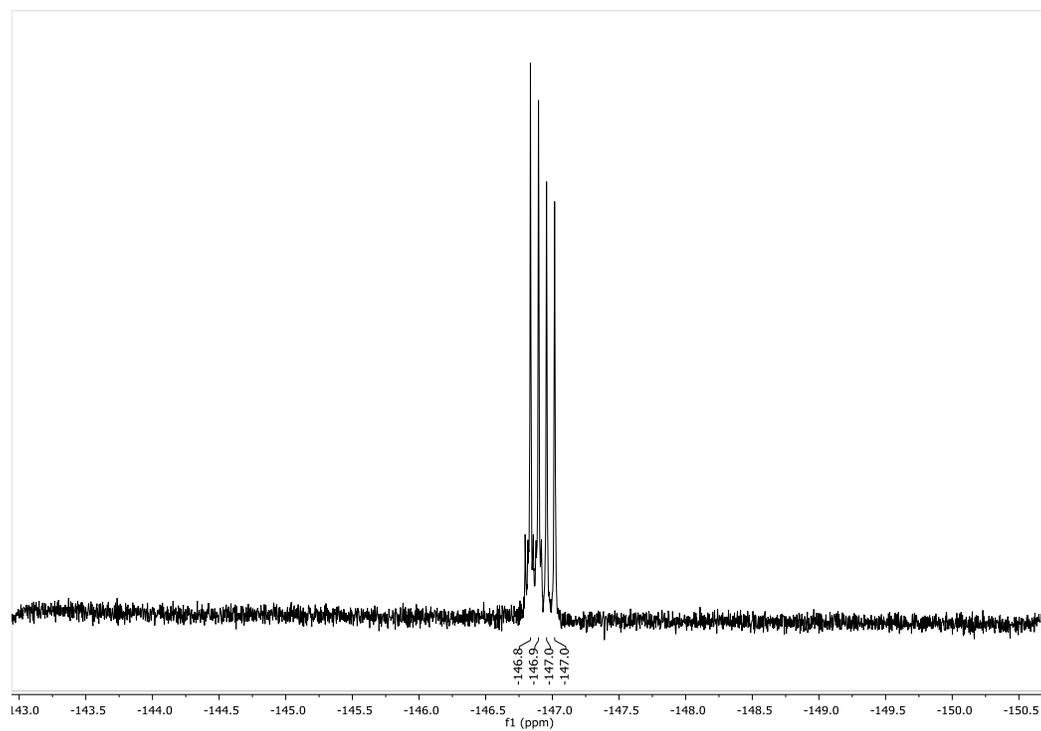


Figura 100. Espectro de ^{19}F -RMN del compuesto 124c.

2-bencil-7-(4-((5-(5,5-difluoro-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-10-il)tiopen-2-il)etiril)fenil)-6-(3,4-dimetoxibencil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

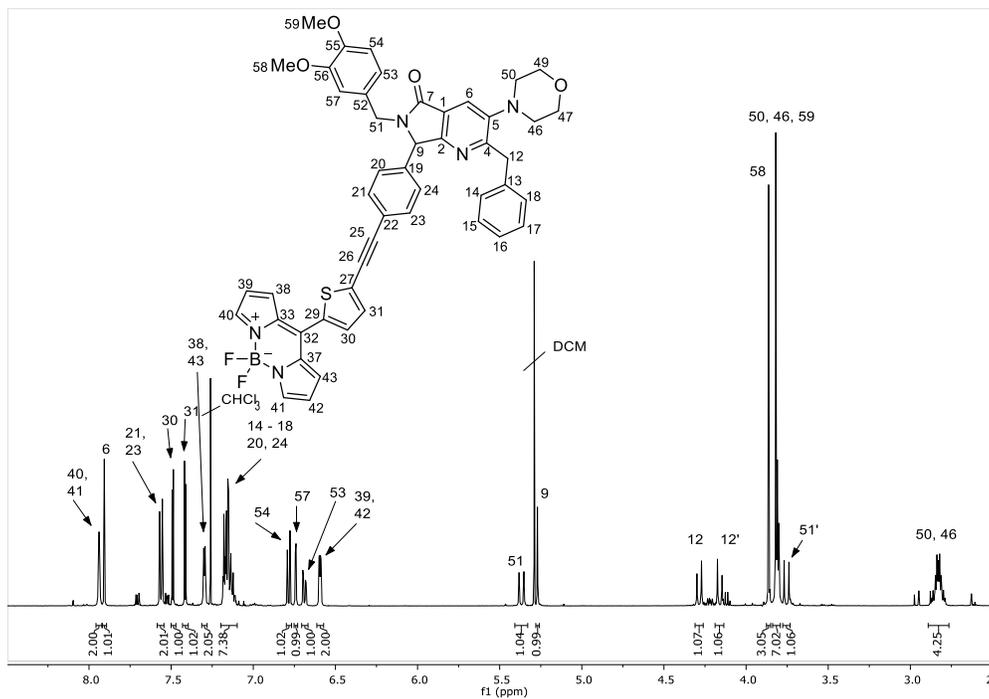


Figura 101. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 124d.

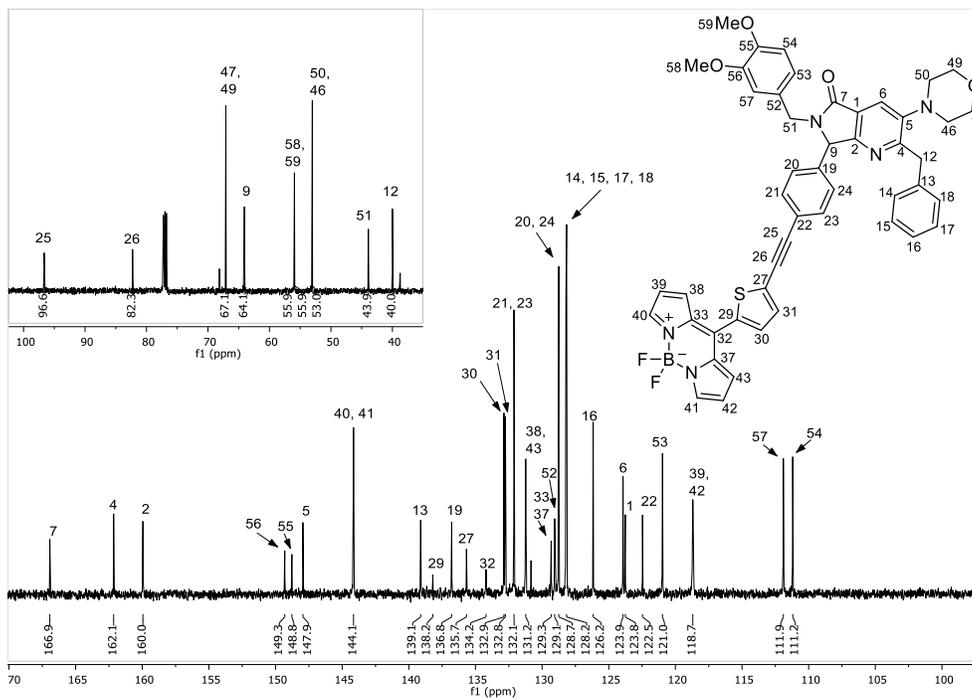


Figura 102. Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 124d.

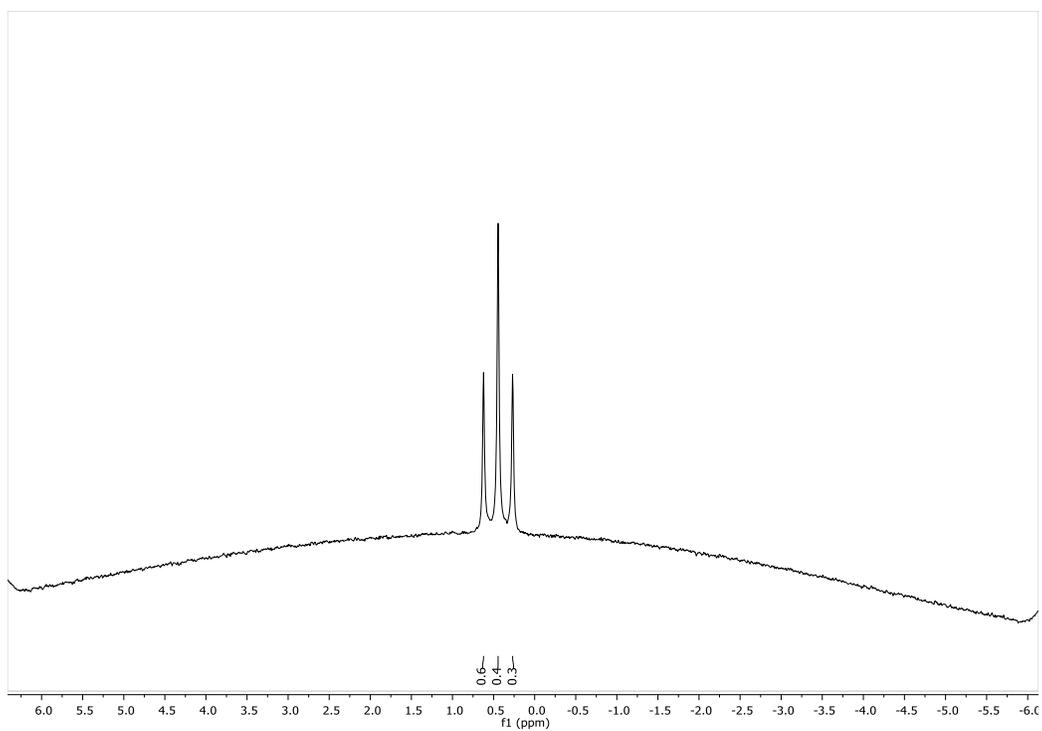


Figura 103. Espectro de ^{11}B -RMN del compuesto 124d.

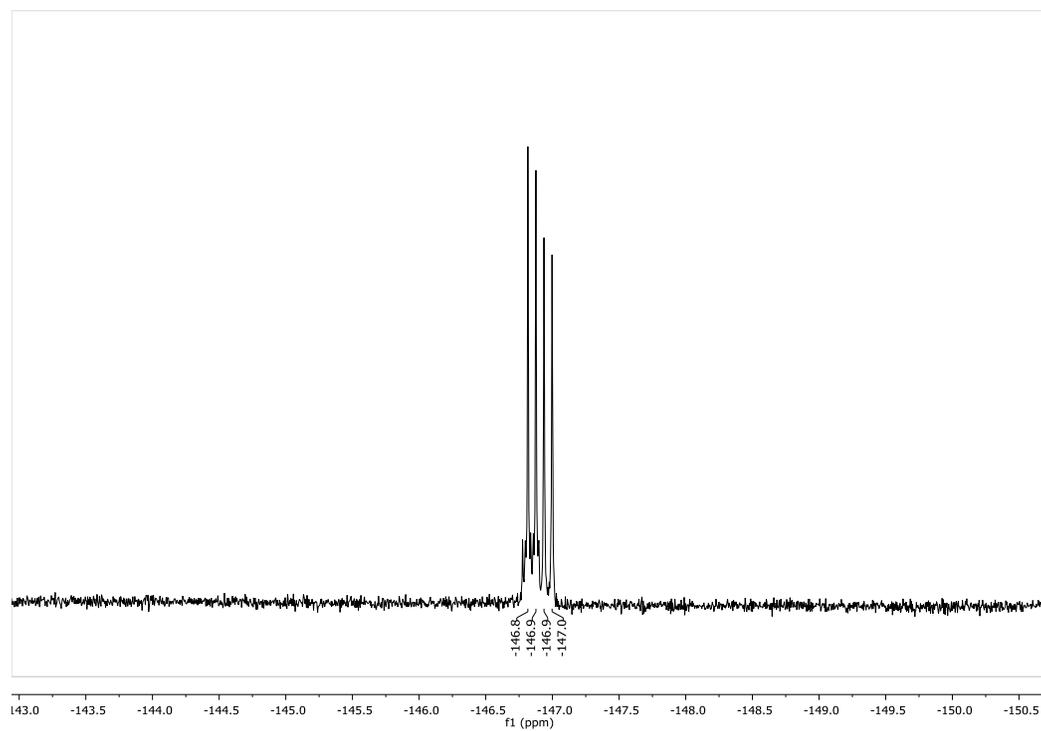


Figura 104. Espectro de ^{19}F -RMN del compuesto 124d.

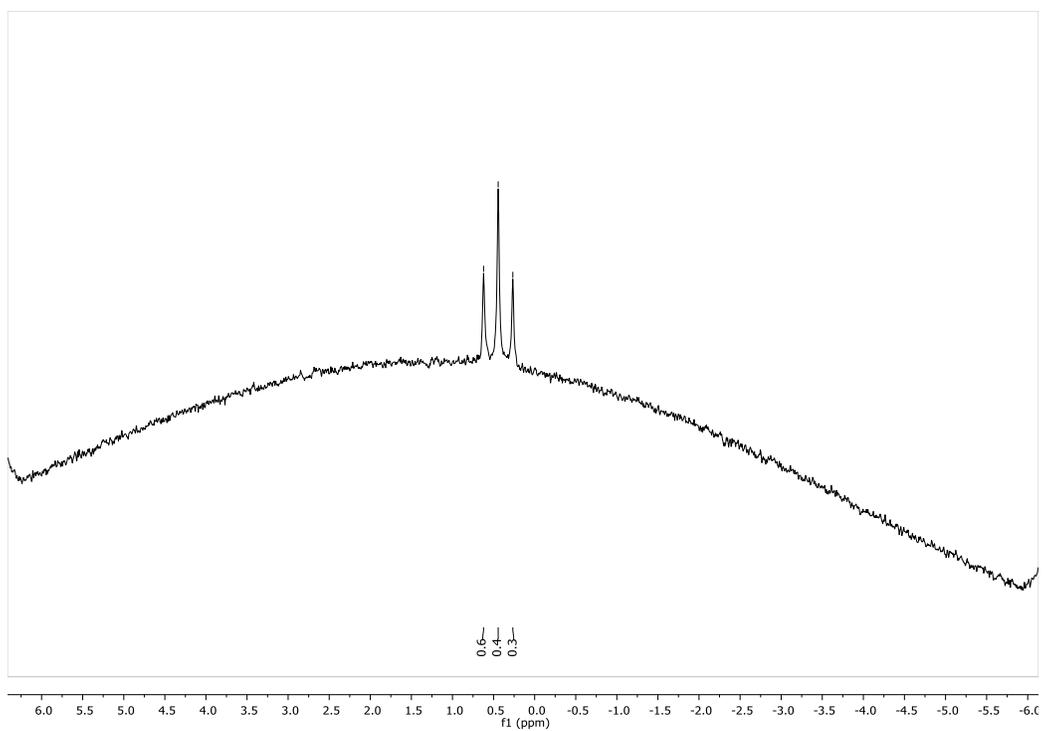


Figura 107. Espectro de ^{11}B -RMN del compuesto 124e.

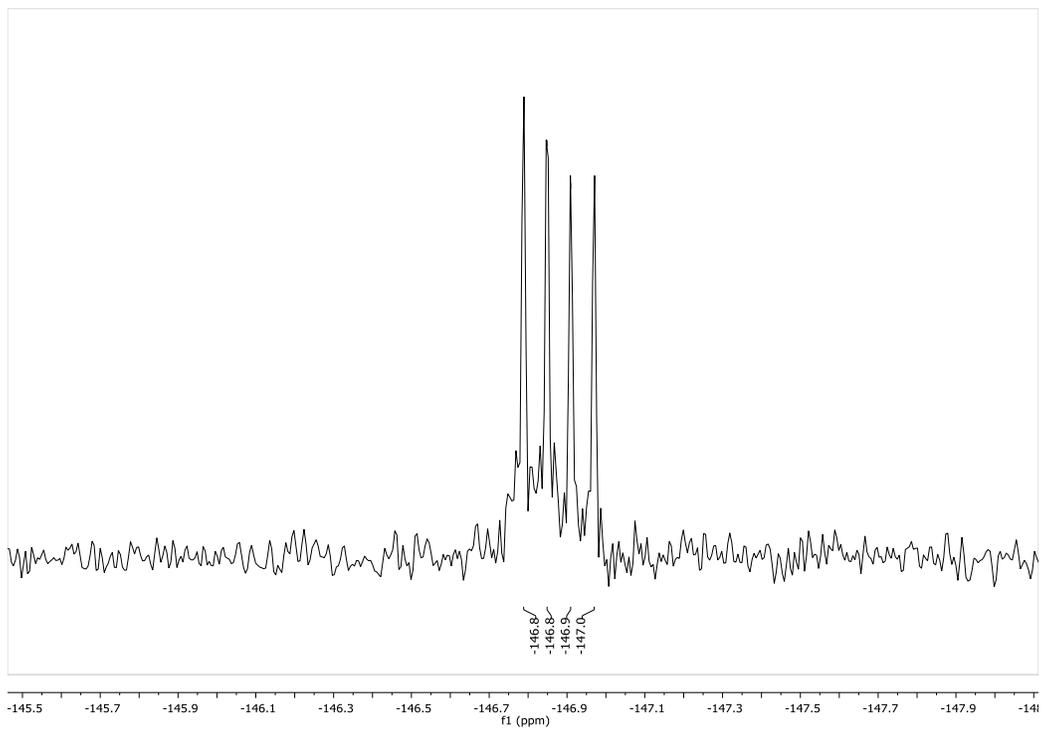


Figura 108. Espectro de ^{19}F -RMN del compuesto 124e.

2-bencil-7-(4-((5-(5,5-difluoro-5*H*-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipirrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)tiofen-2-il)etnil)fenil)-6-(3,4-dimetoxifenetil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.

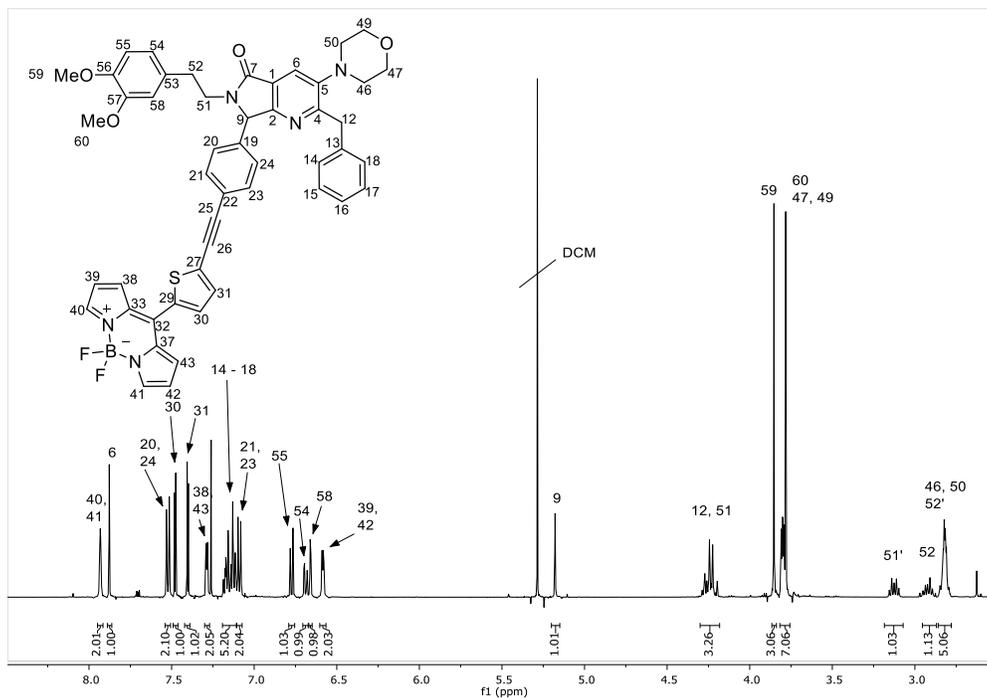


Figura 109. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 124f.

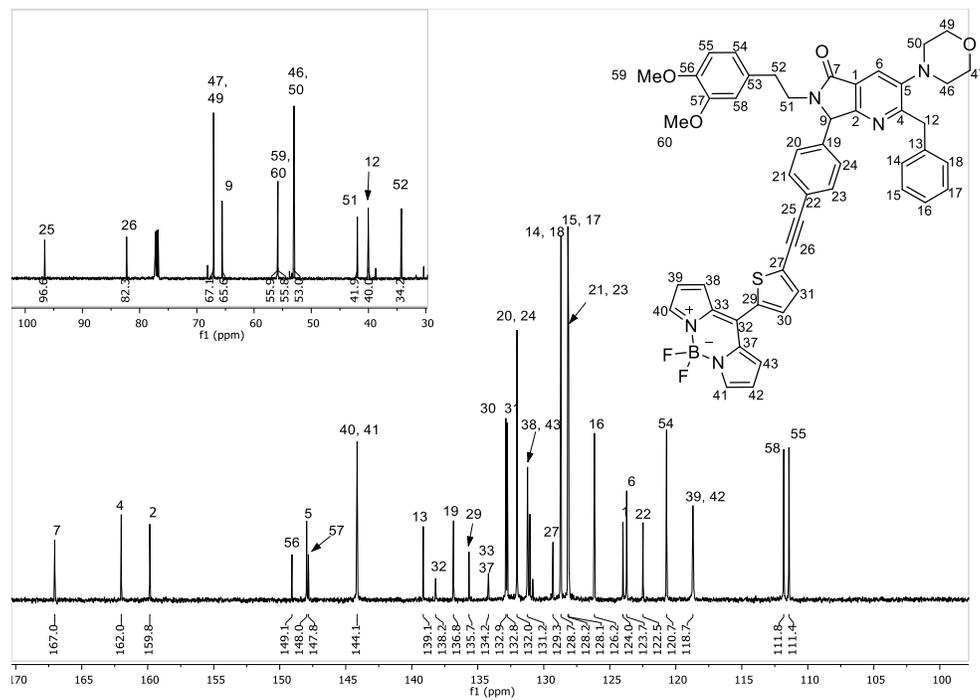


Figura 110. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 124f.

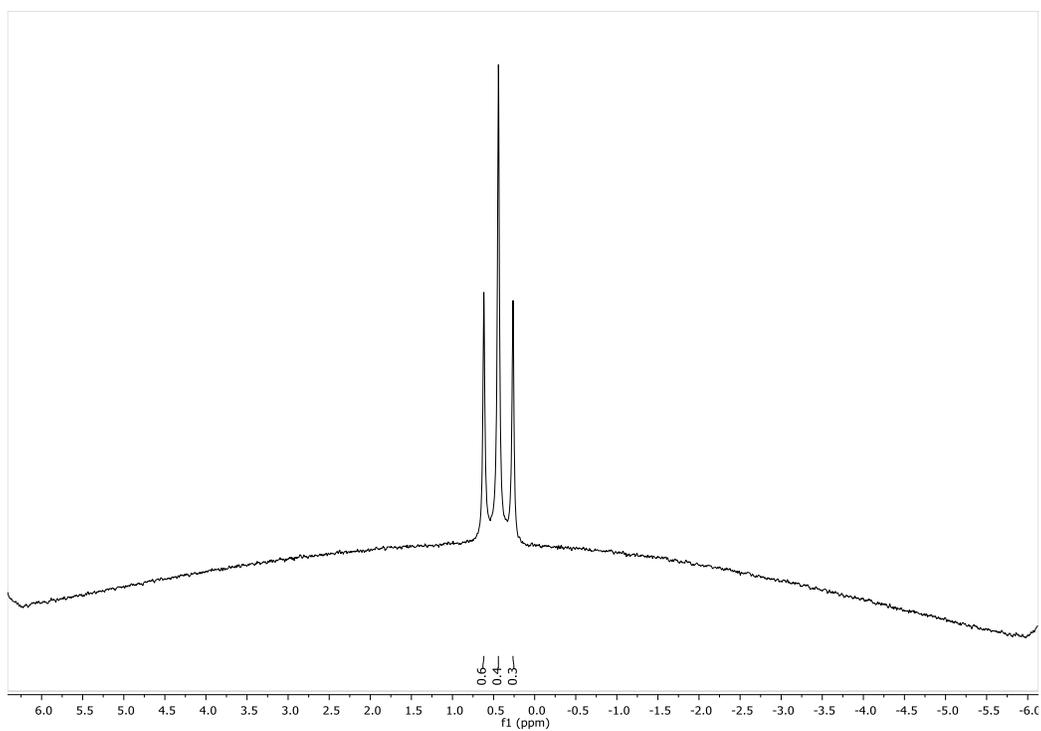


Figura 111. Espectro de ^{11}B -RMN del compuesto 124f.

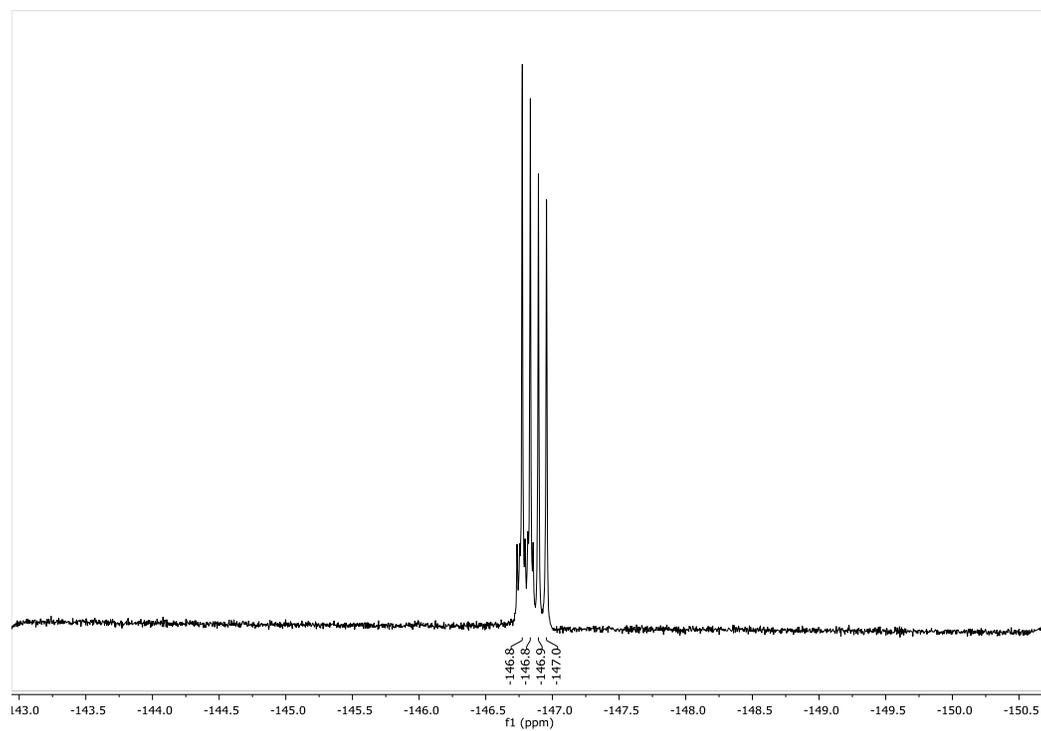


Figura 112. Espectro de ^{19}F -RMN del compuesto 124f.

2-bencil-7-(4-((5,5-difluoro-5*H*-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipirrol[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-10-il)tiofen-2-il)etnil)fenil)-3-morfolino-6-(prop-2-in-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.

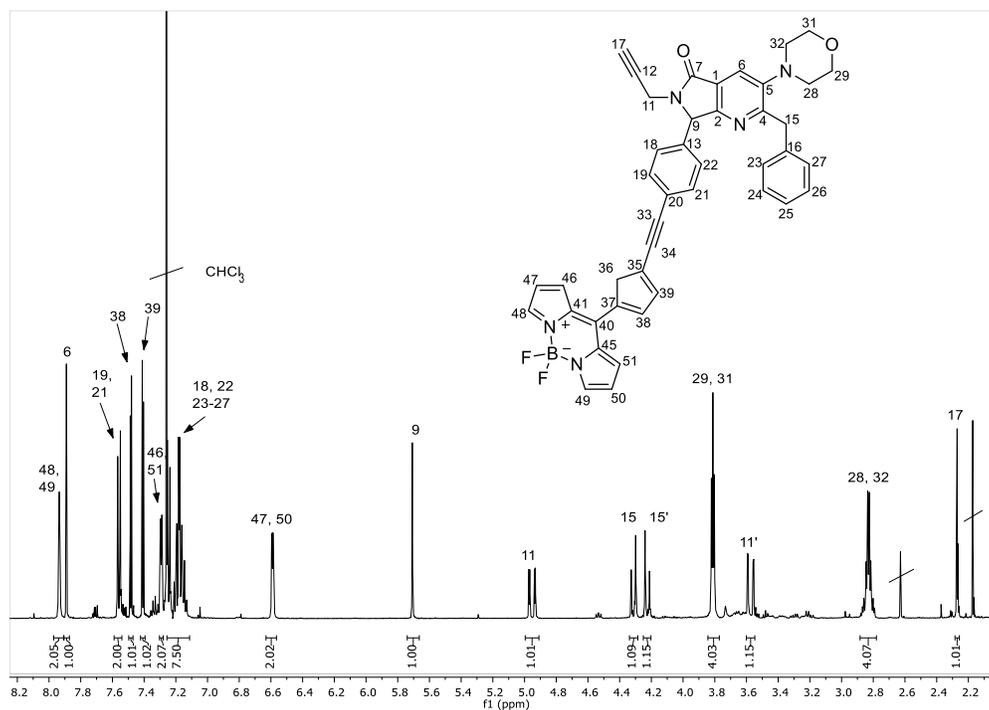


Figura 113. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 124g.

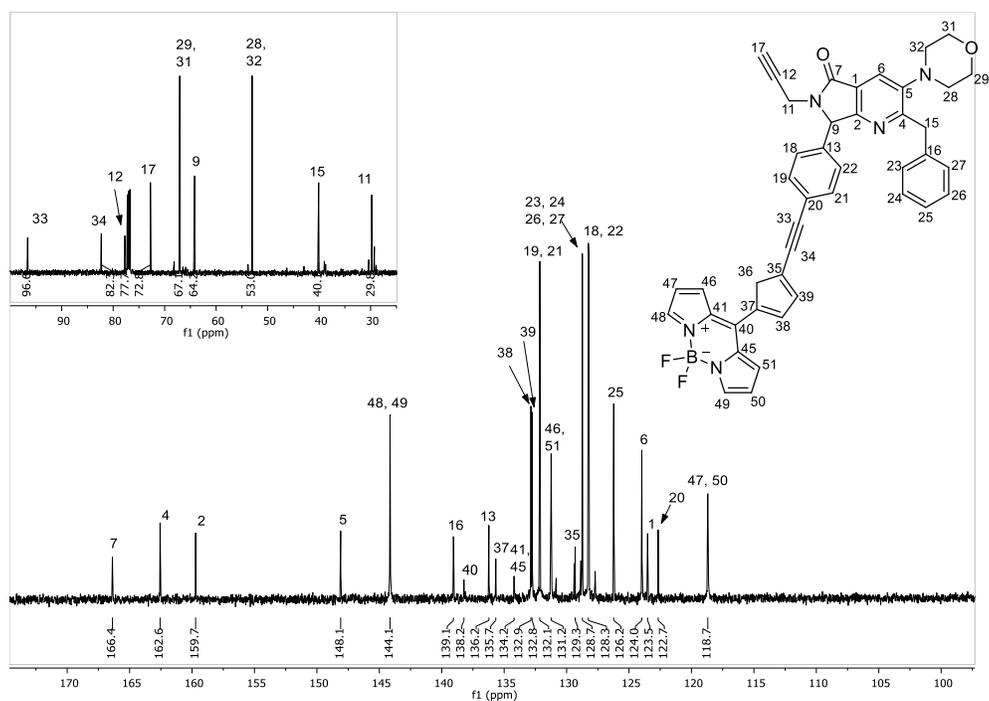


Figura 114. Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 124g.

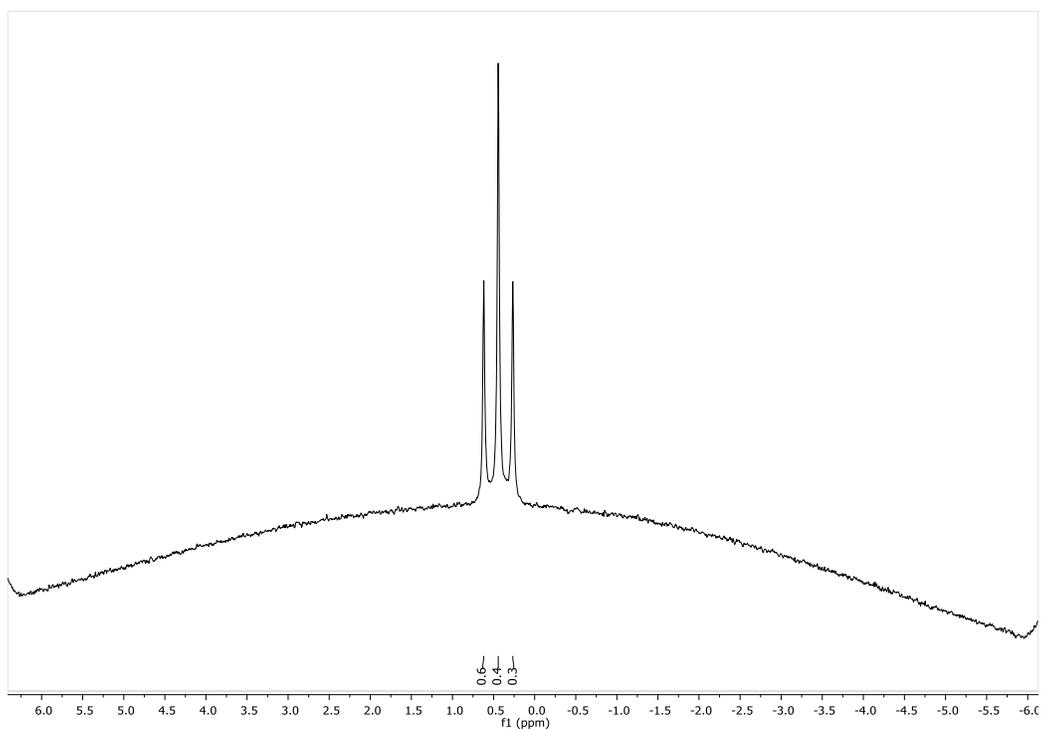


Figura 115. Espectro de ^{11}B -RMN del compuesto 124g.

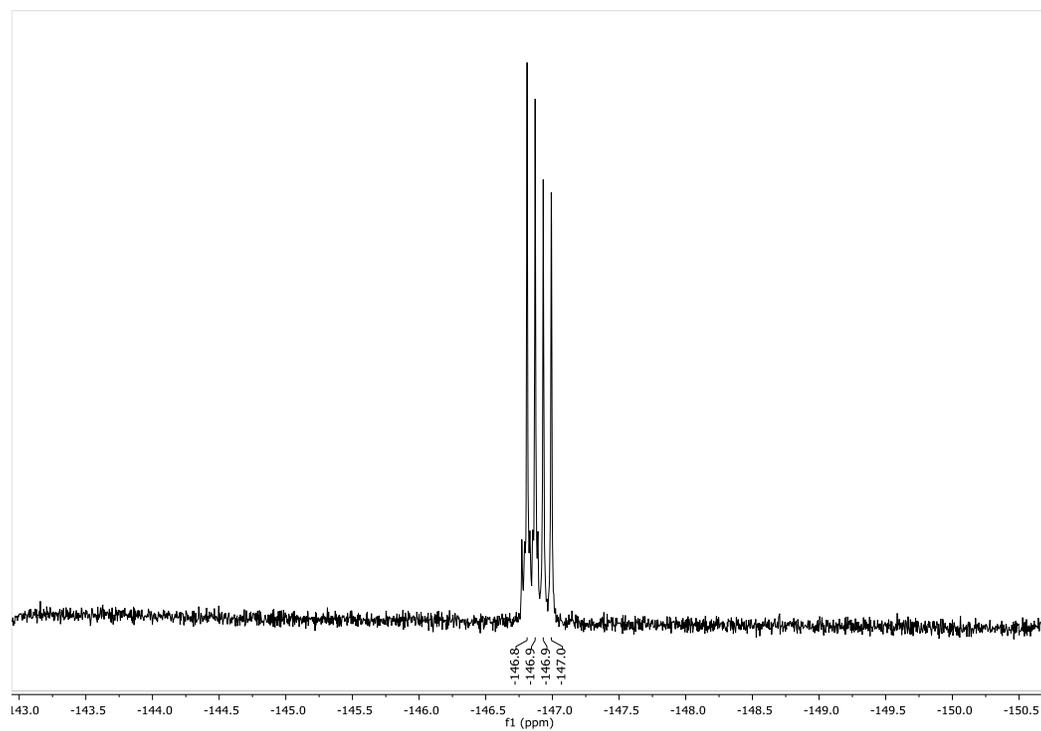


Figura 116. Espectro de ^{19}F -RMN del compuesto 124g.

2,6-dibencil-7-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona.

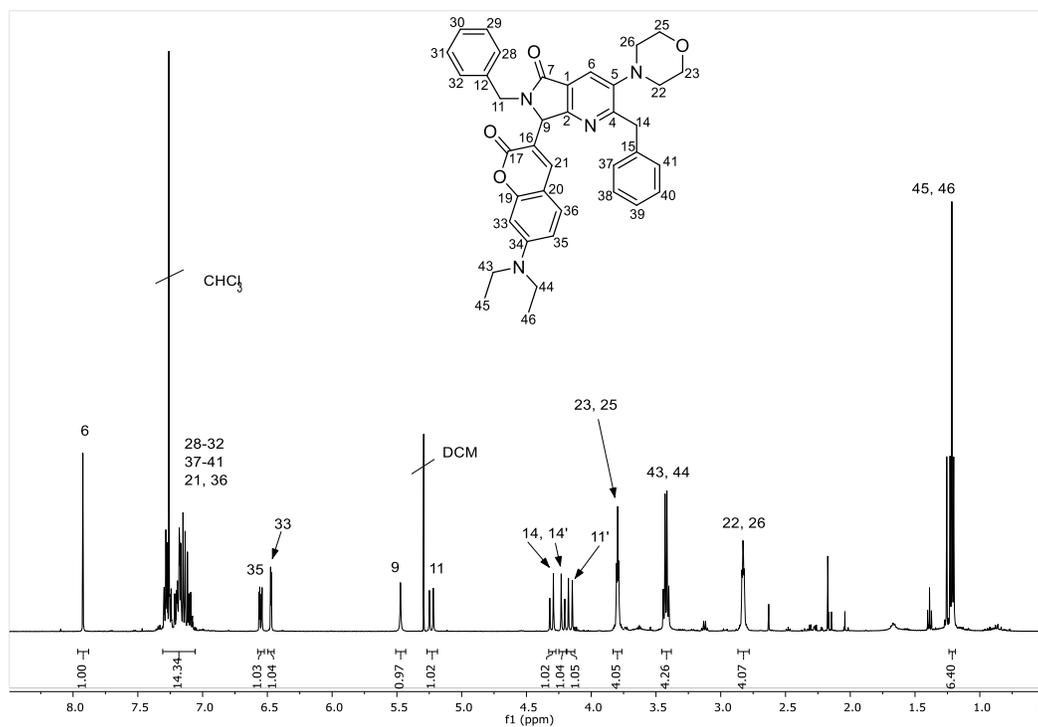


Figura 117. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto 132a.

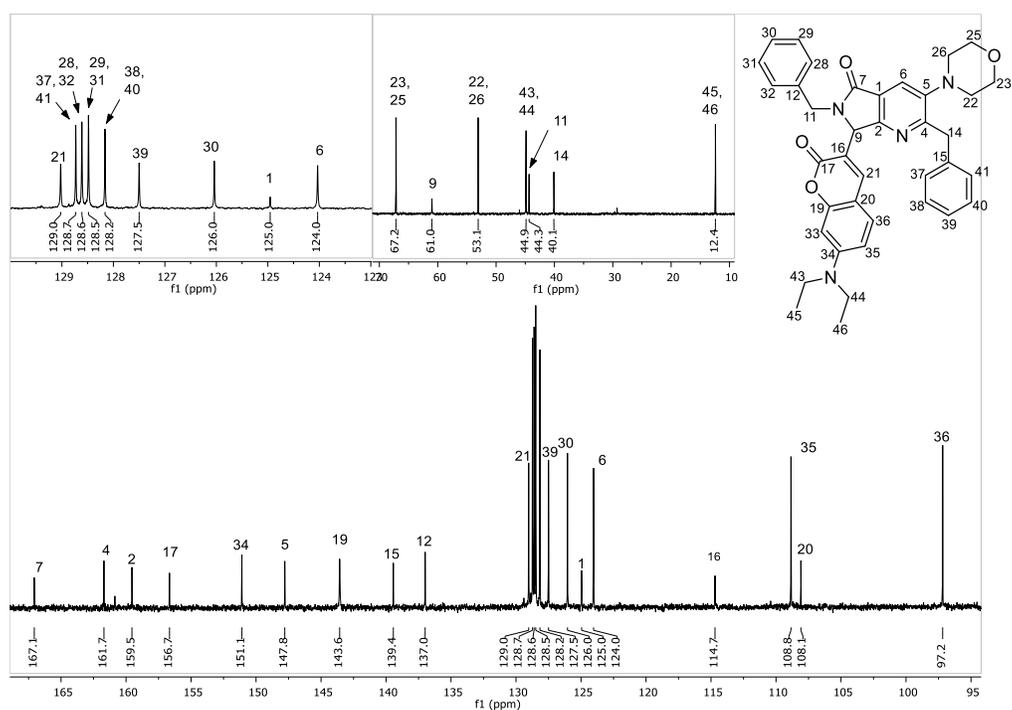


Figura 118. Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ del compuesto 132a.

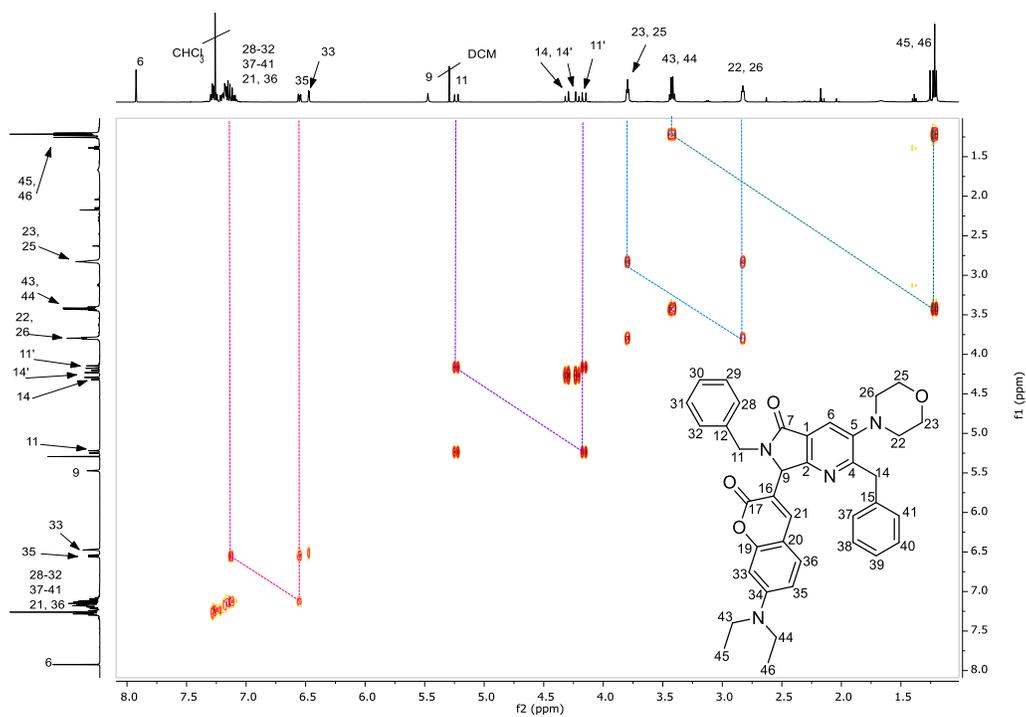


Figura 119. Espectro COSY 2D-RMN del compuesto 132a.

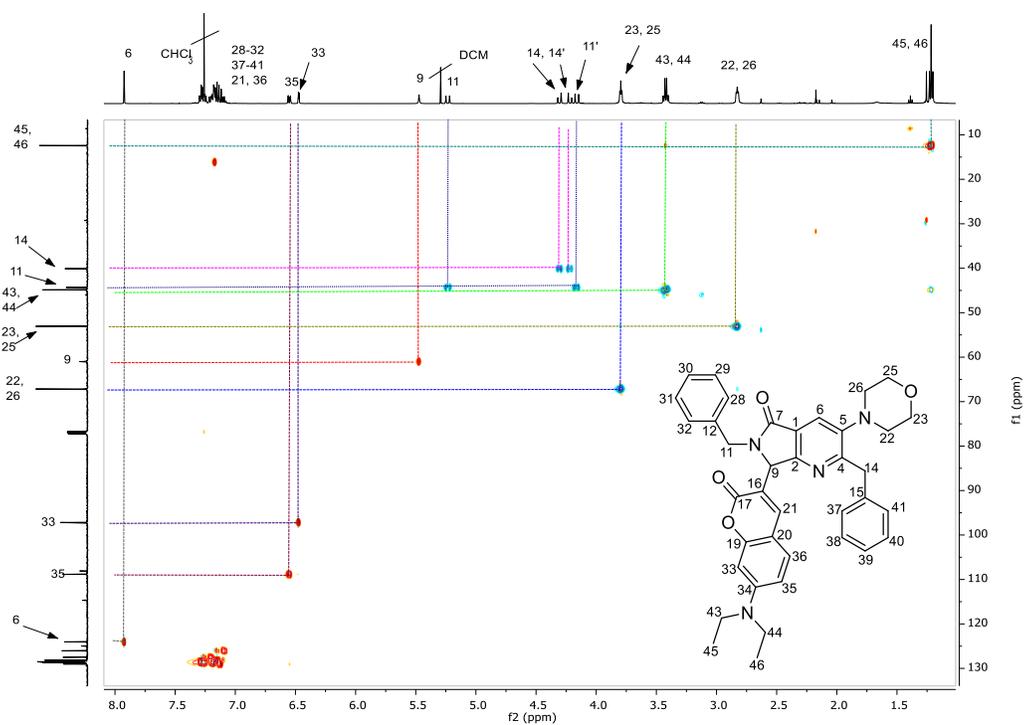


Figura 120. Espectro HSQC 2D-RMN del compuesto 132a.

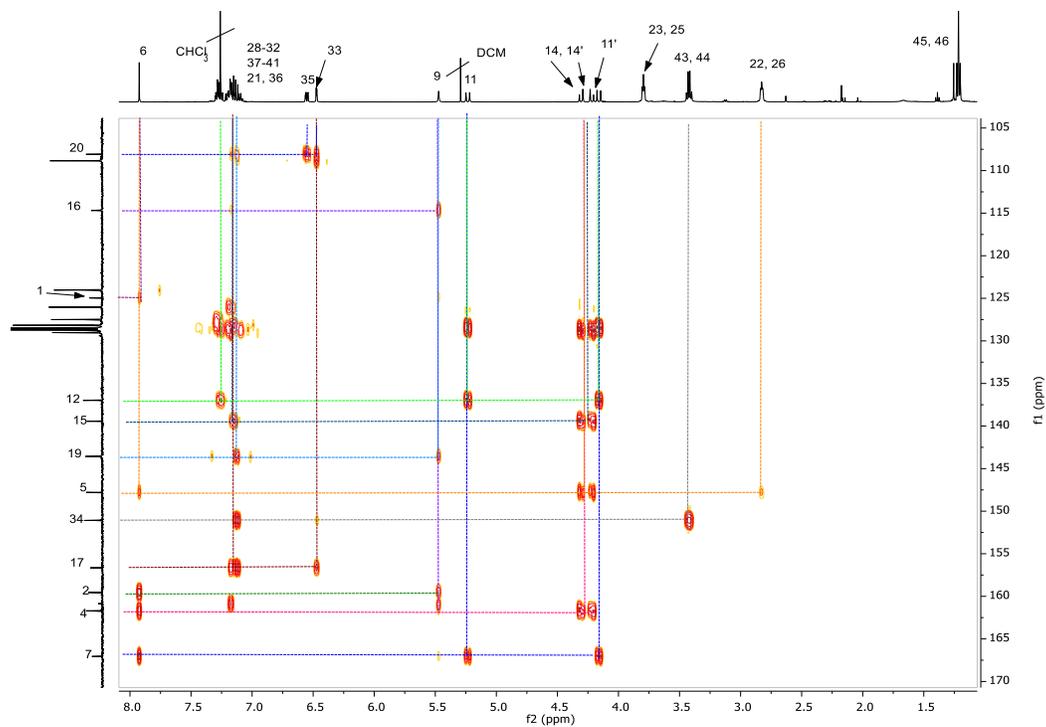


Figura 121. Espectro HMBC 2D-RMN del compuesto 132a.

2-bencil-6-butil-7-(7-(dietilamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona.

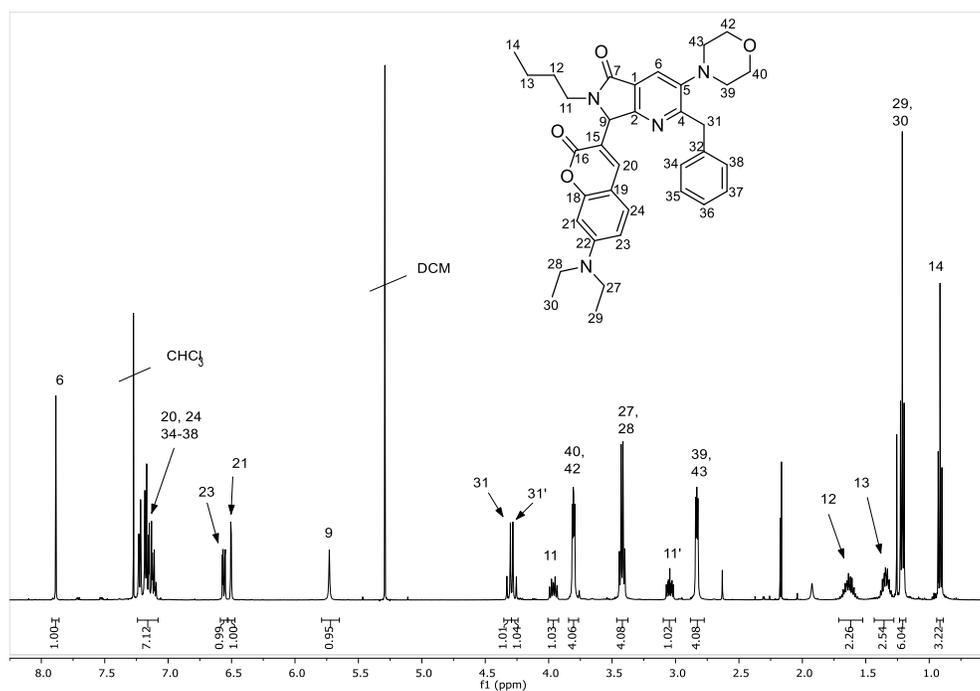


Figura 122. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 132b.

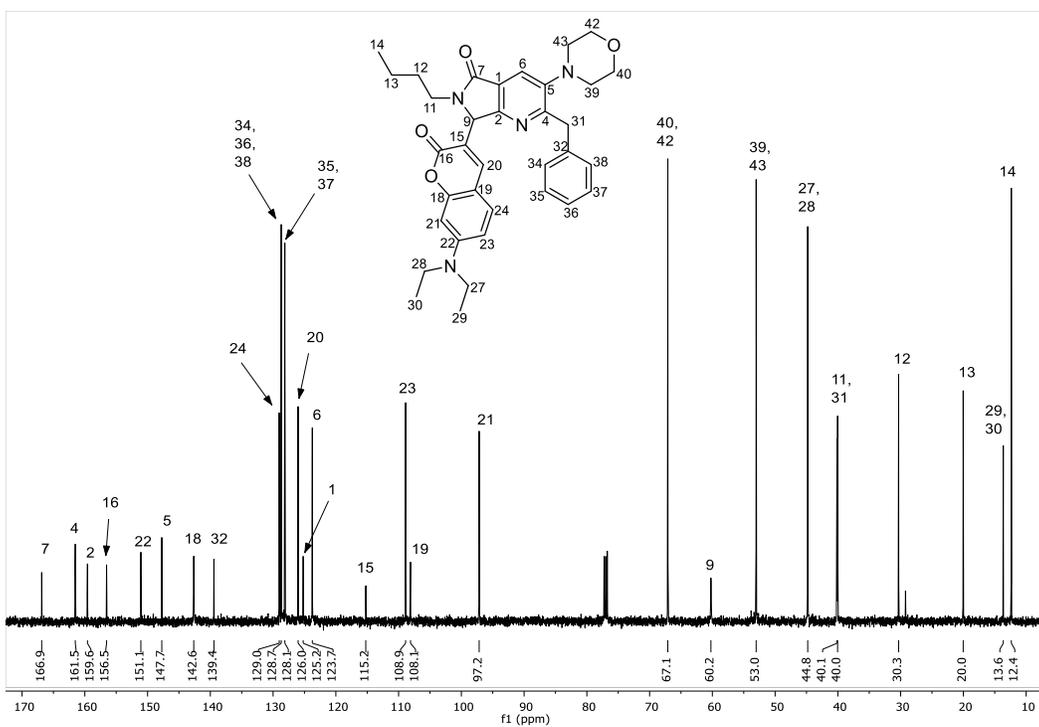


Figura 123. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 132b.

2-bencil-7-(7-(diethylamino)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-3-morfolino-6-fenetil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

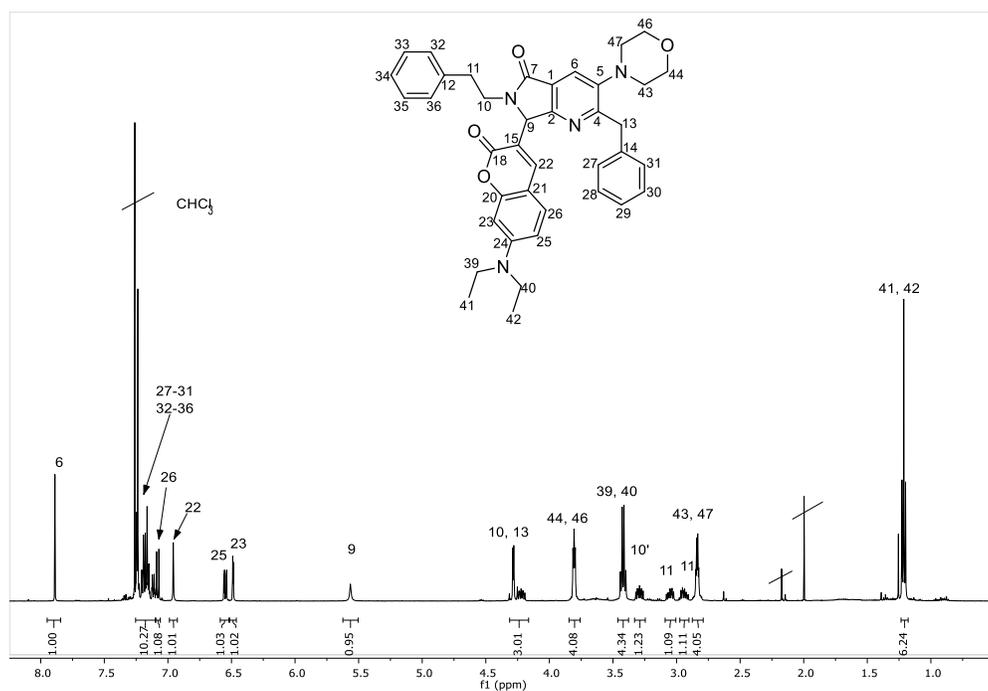


Figura 124. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 132c.

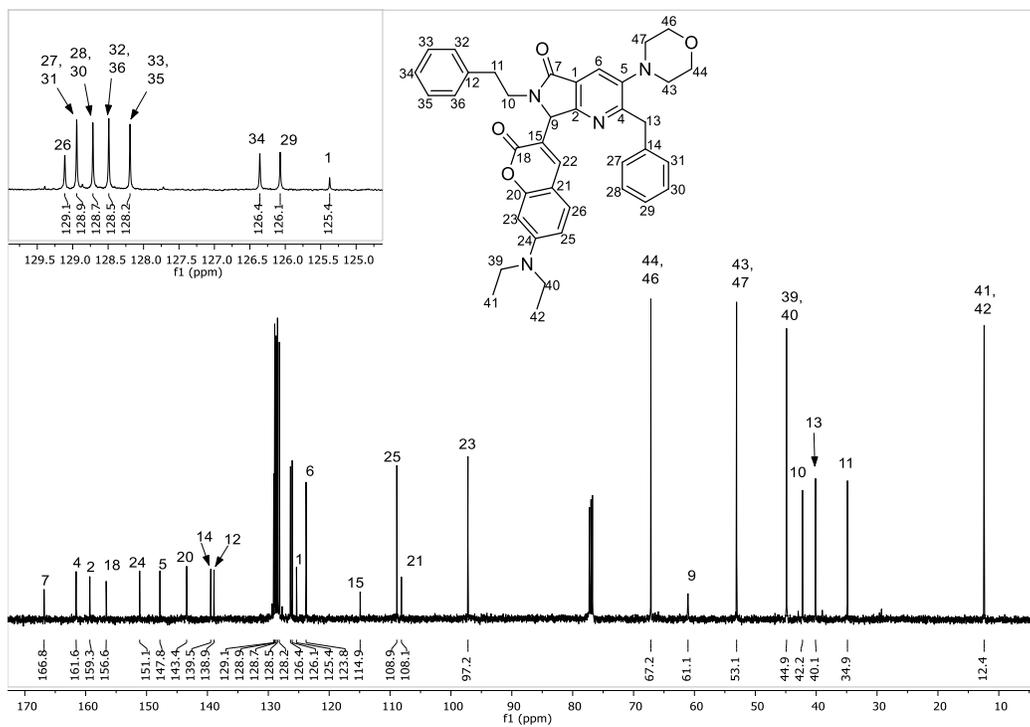


Figura 125. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 132c.

2-bencil-7-(7-(diethylamino)-2-oxo-2*H*-chromen-3-yl)-6-(3,4-dimetoxibencil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.

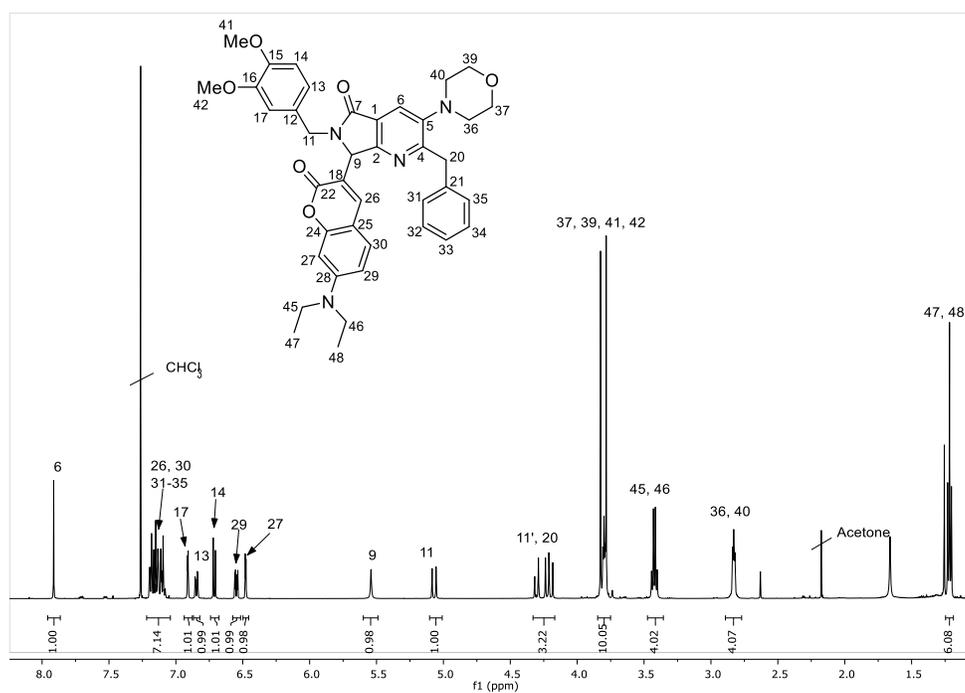


Figura 126. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 132d.

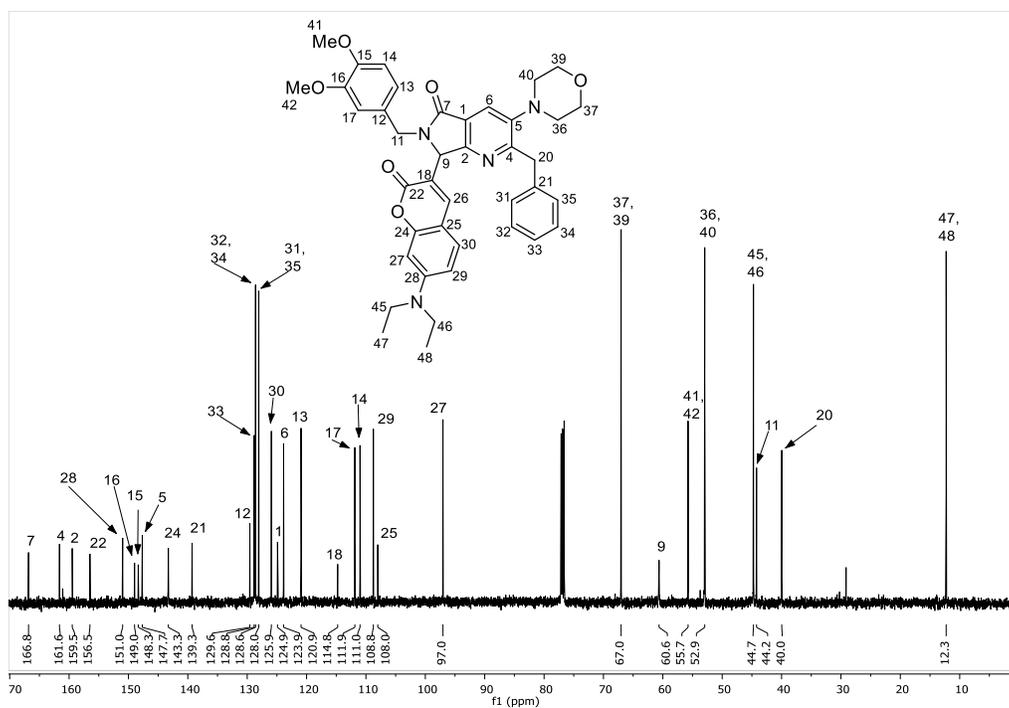


Figura 127. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 132d.

2-bencil-7-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-6-(4-fluorobencil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona

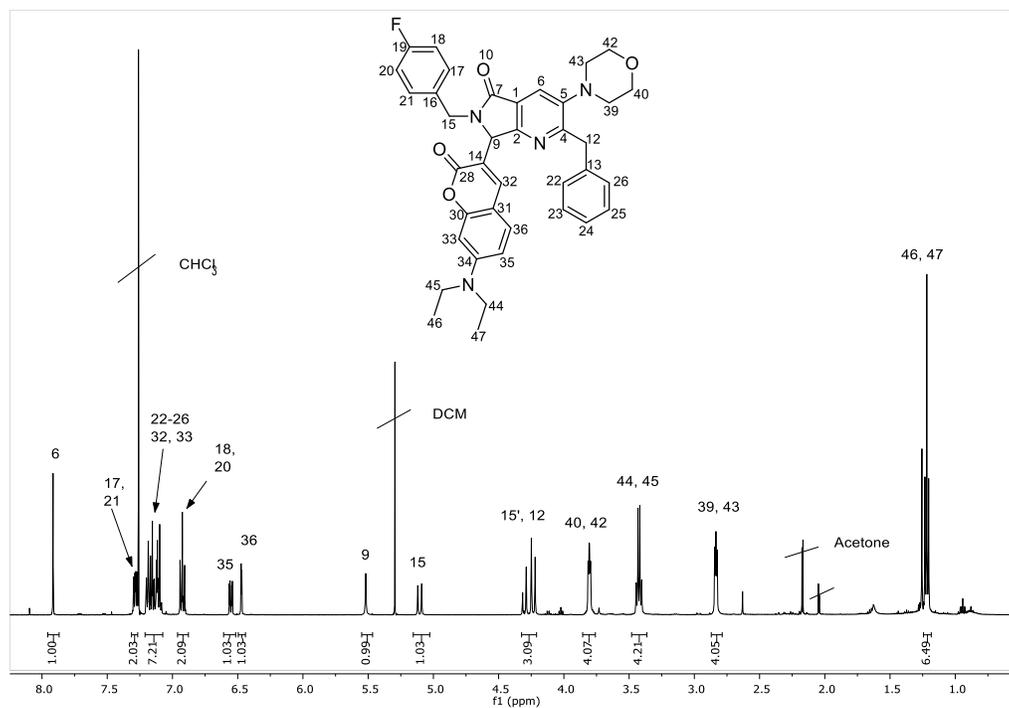


Figura 128. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 132e.

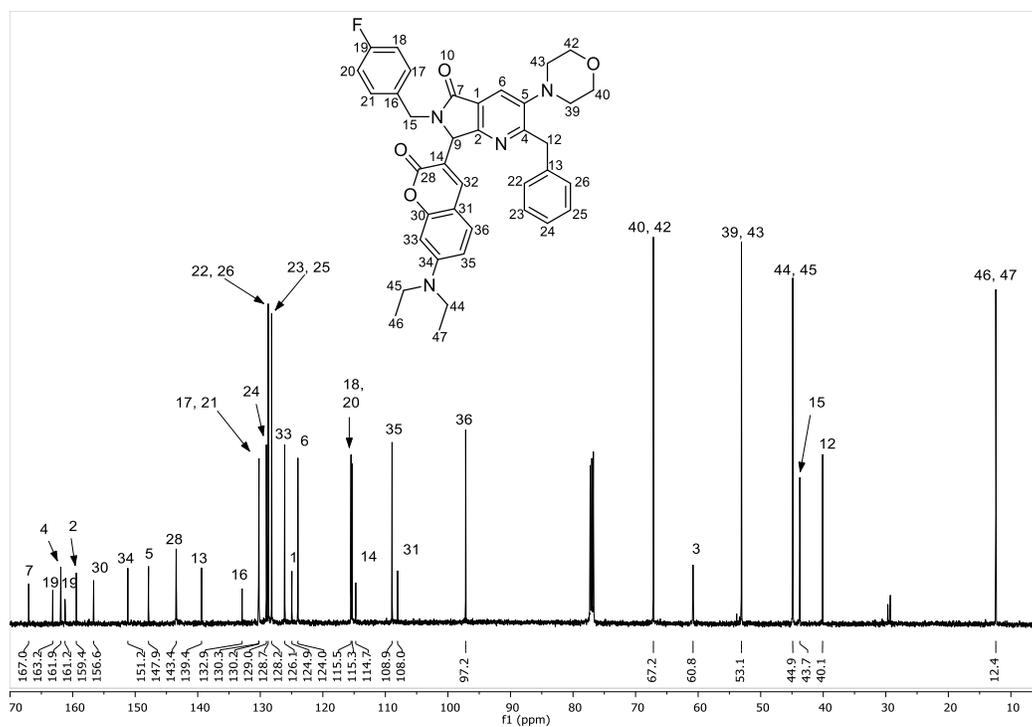


Figura 129. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 132e.

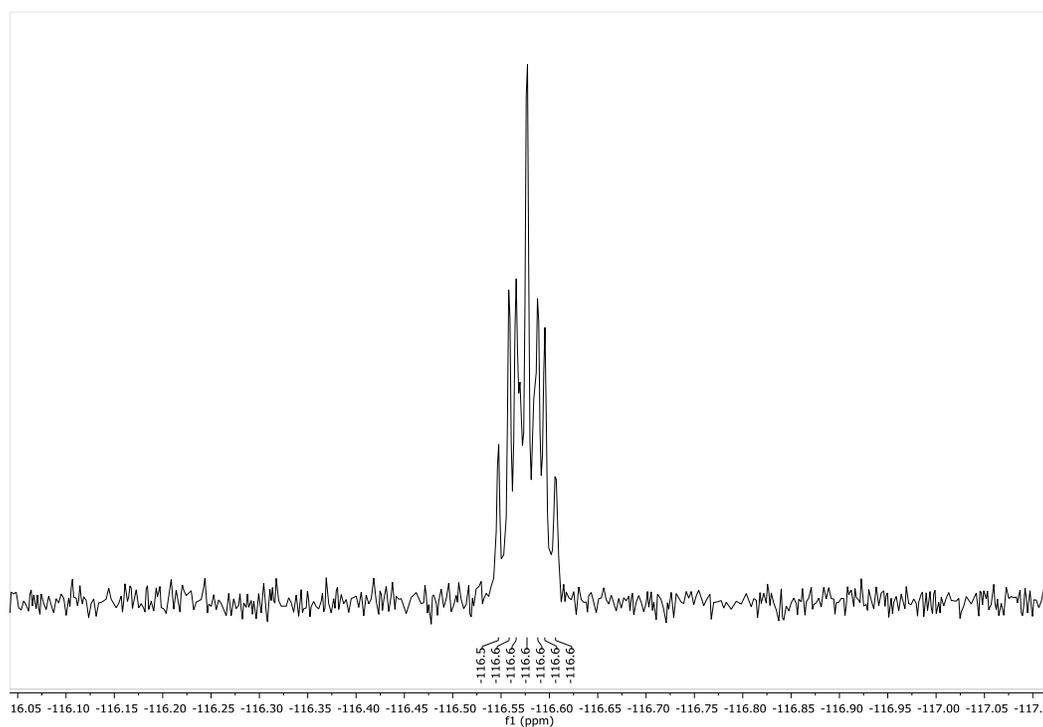


Figura 130. Espectro de ^{19}F -RMN del compuesto 132e.

2-bencil-7-(7-(diethylamino)-2-oxo-2H-cromen-3-il)-6-(3,4-dimetoxifenetil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona

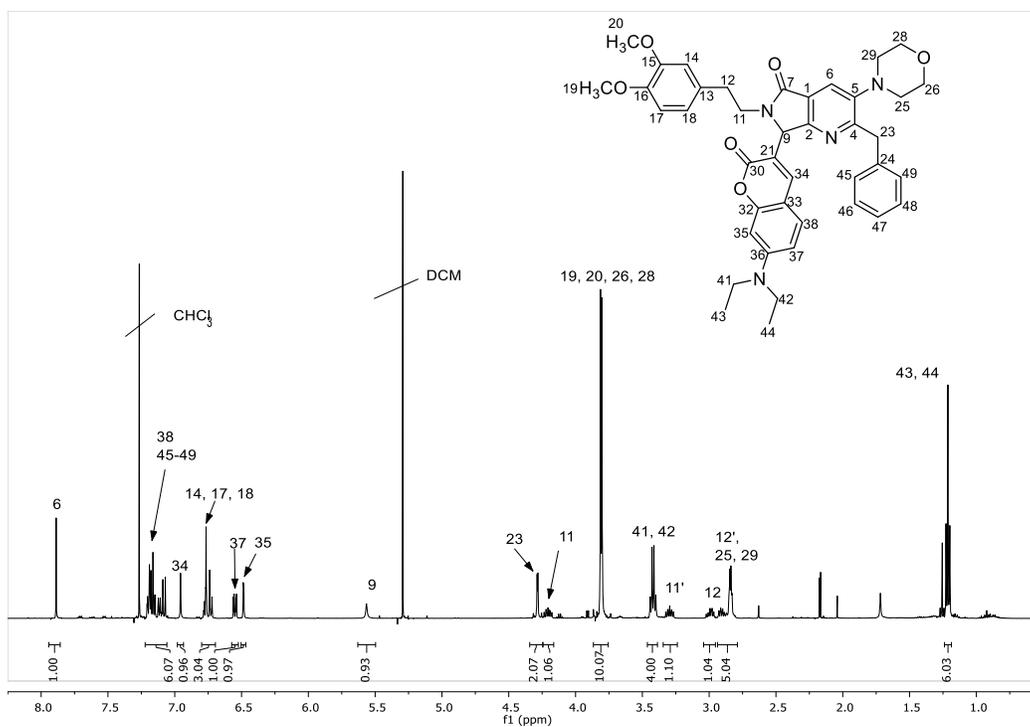


Figura 131. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 132f.

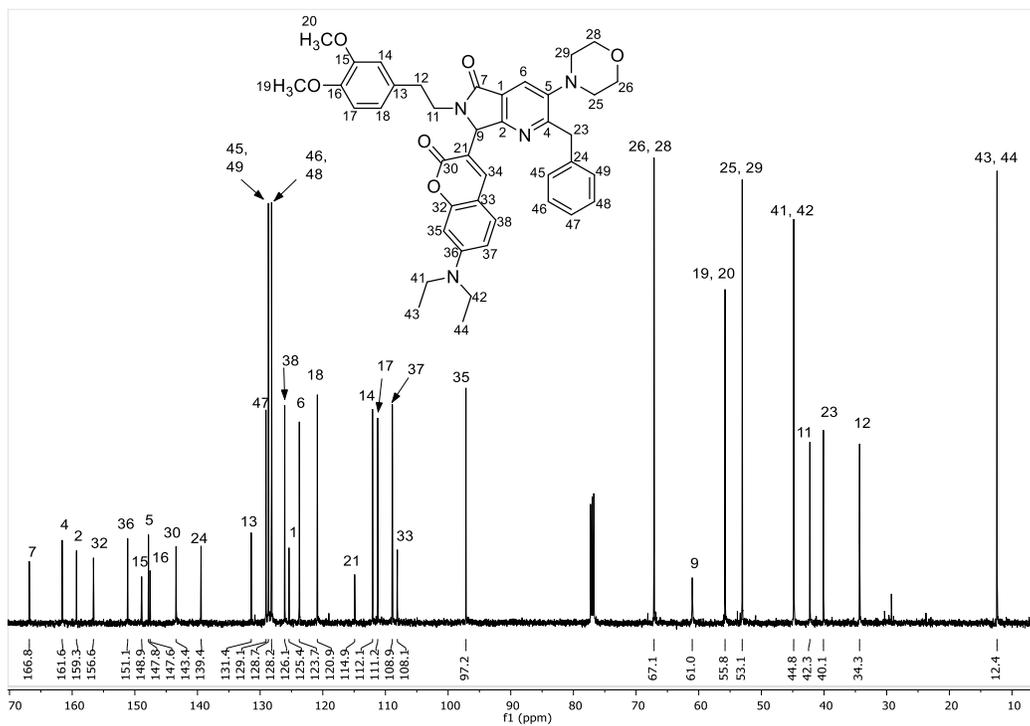


Figura 132. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 132f.

2-bencil-7-(7-(diethylamino)-2-oxo-2*H*-cromen-3-il)-3-morfolino-6-(prop-2-in-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

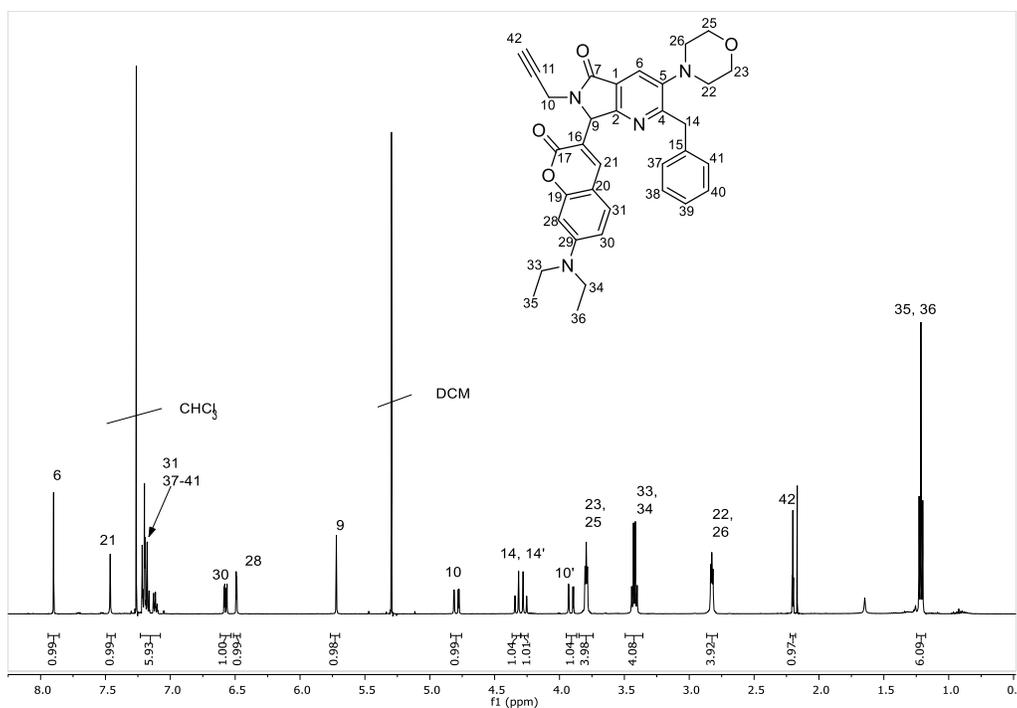


Figura 133. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 132g.

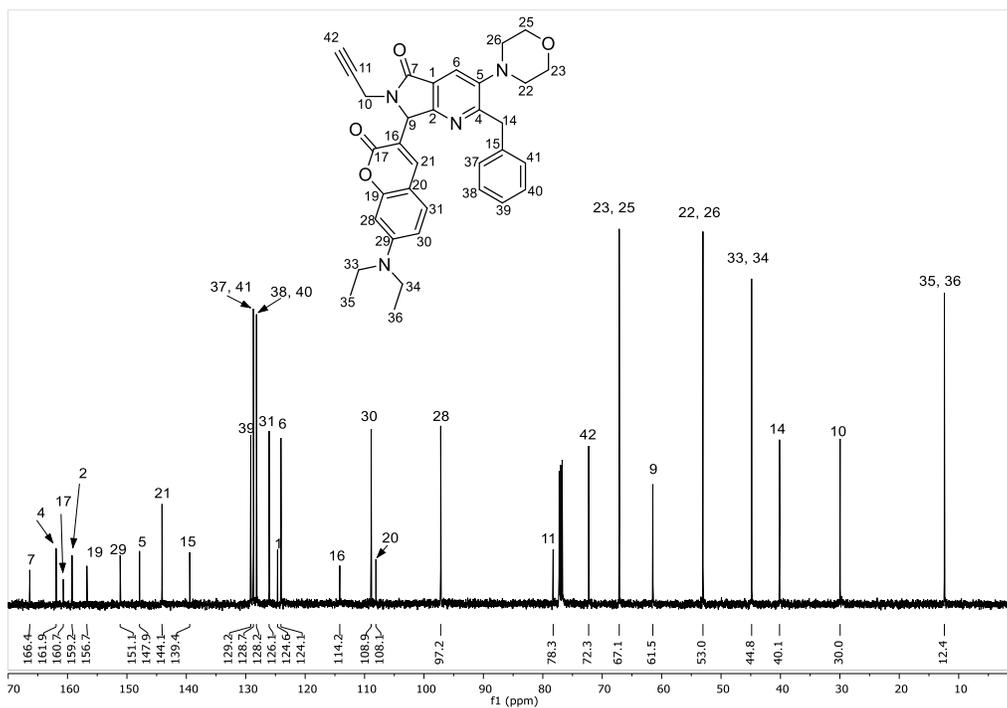


Figura 134. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 28.

2,6-dibencil-7-(3-(2-hidroxyfenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.

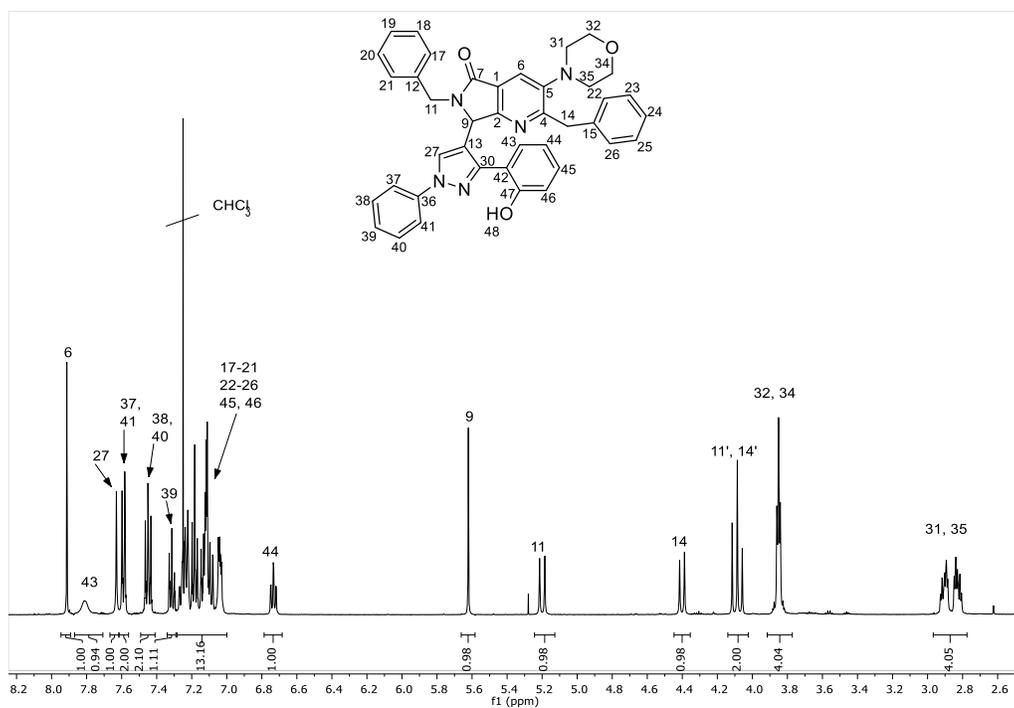


Figura 135. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto 158a.

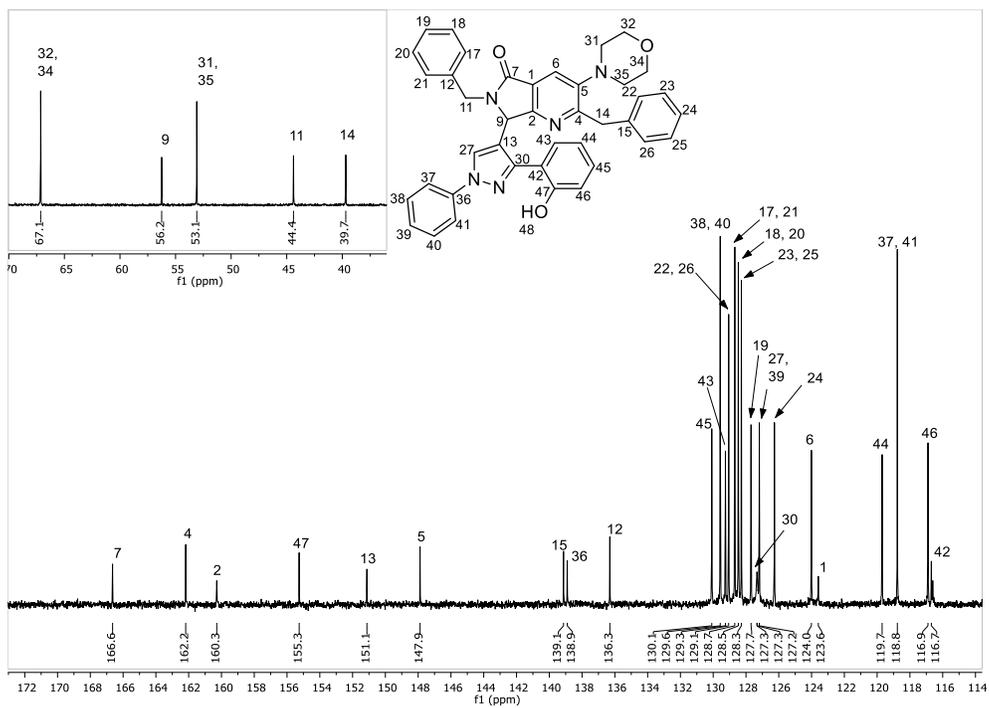


Figura 136. Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ del compuesto 158a.

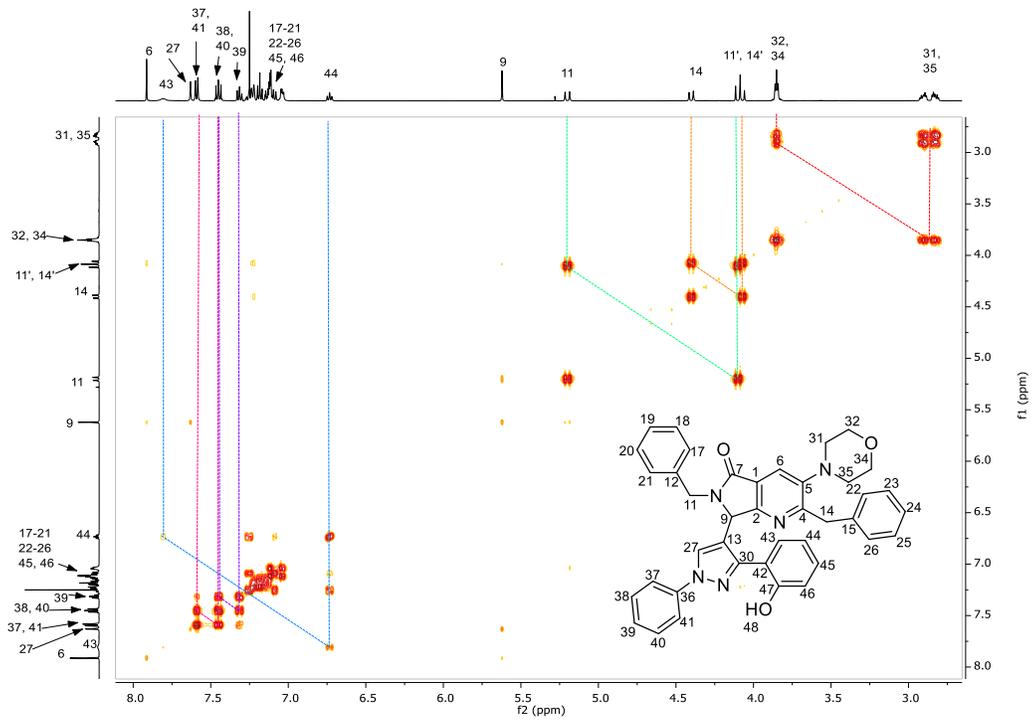


Figura 137. Espectro COSY 2D RMN del compuesto 158a.

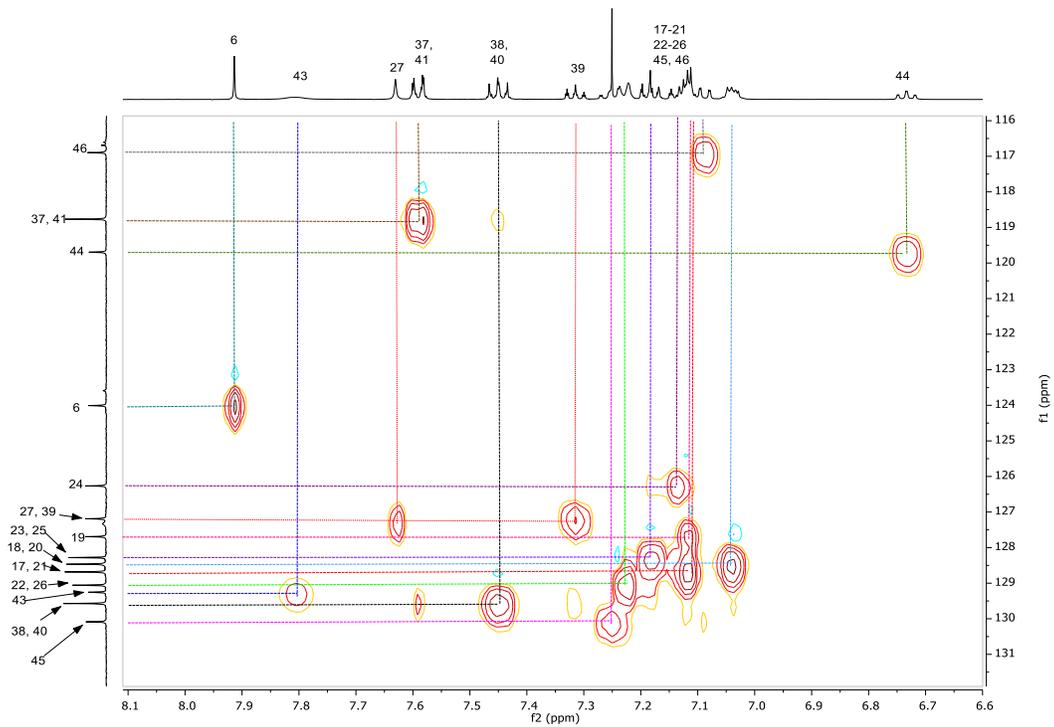


Figura 138. Espectro HSQC 2D RMN del compuesto 158a. Región aromática.

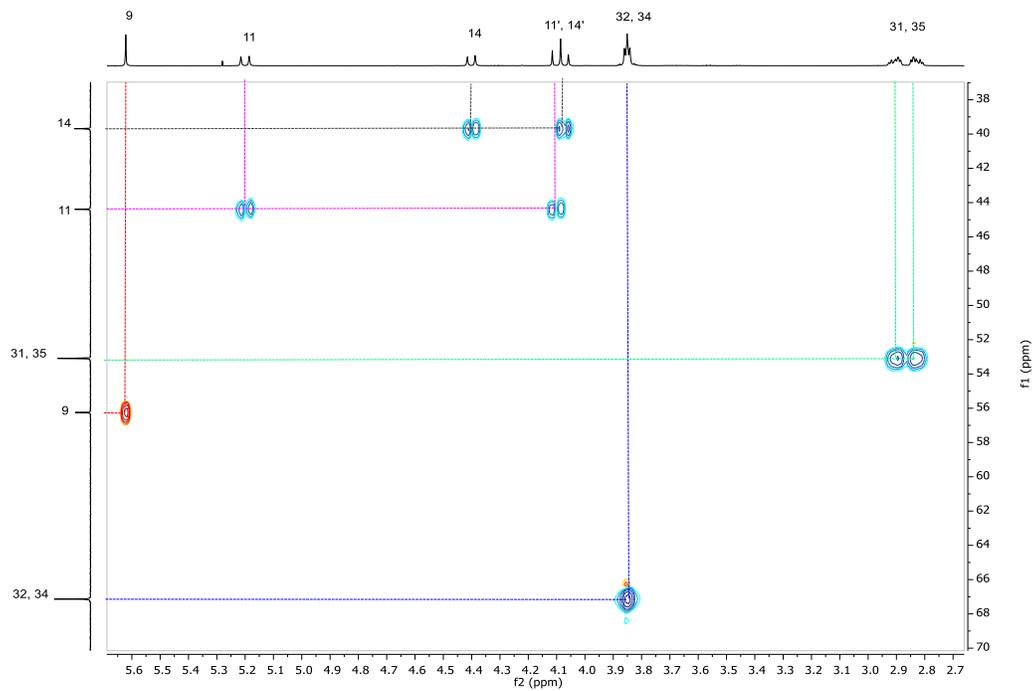


Figura 139. Espectro HSQC 2D RMN del compuesto 158a. Región alifática.

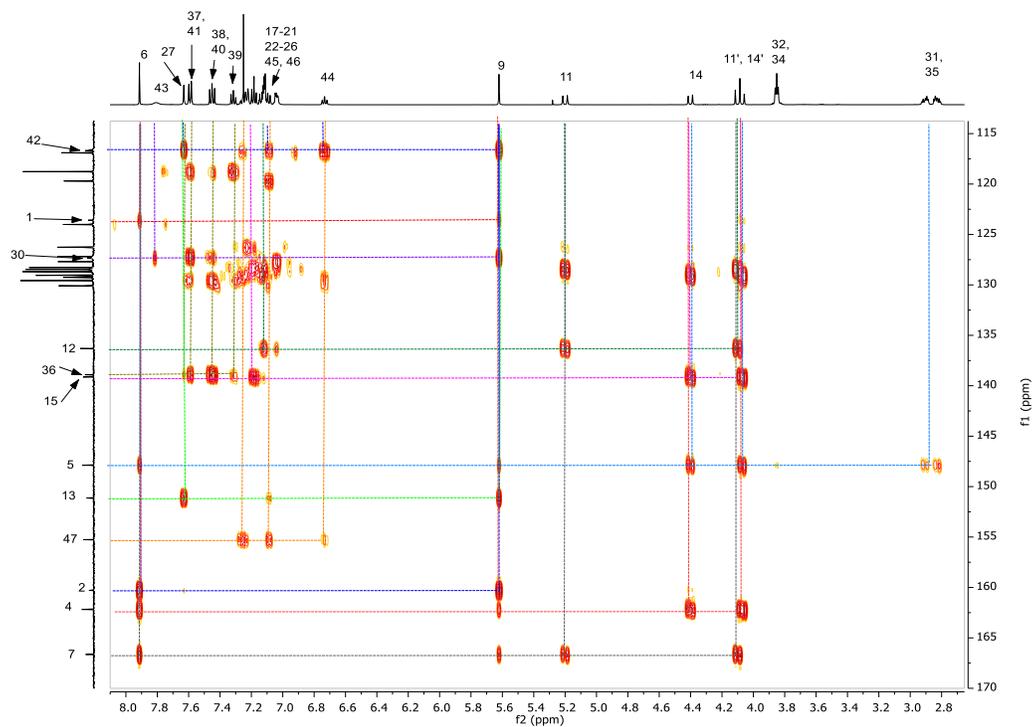


Figura 140. Espectro HMBC 2D RMN del compuesto 158a.

2-bencil-6-butil-7-(3-(2-hidroxiifenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

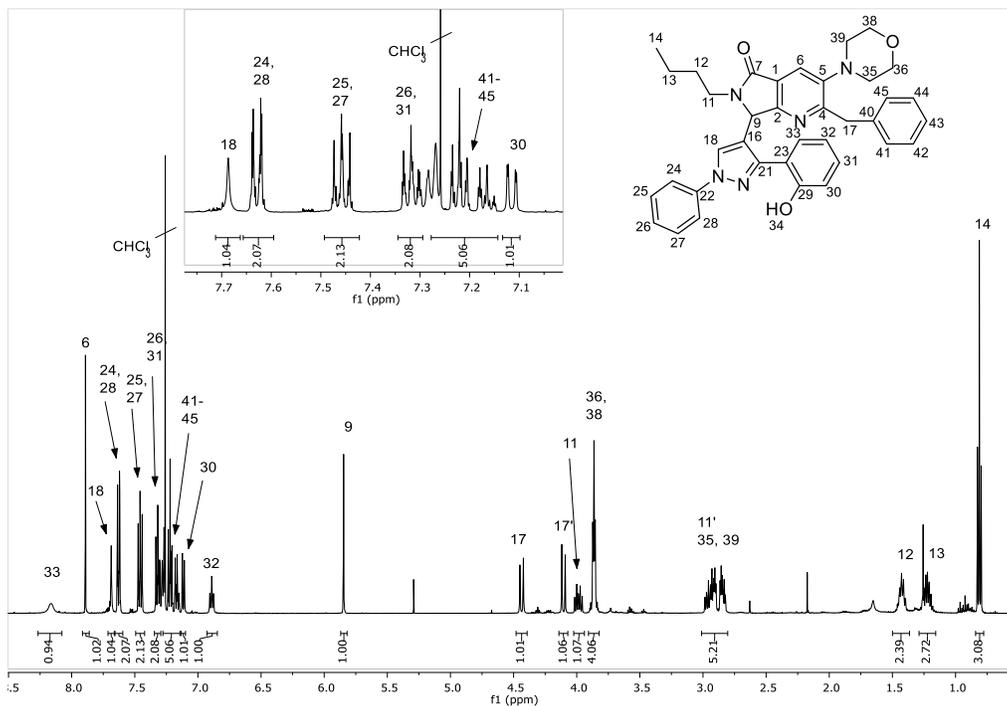


Figura 141. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 158b.

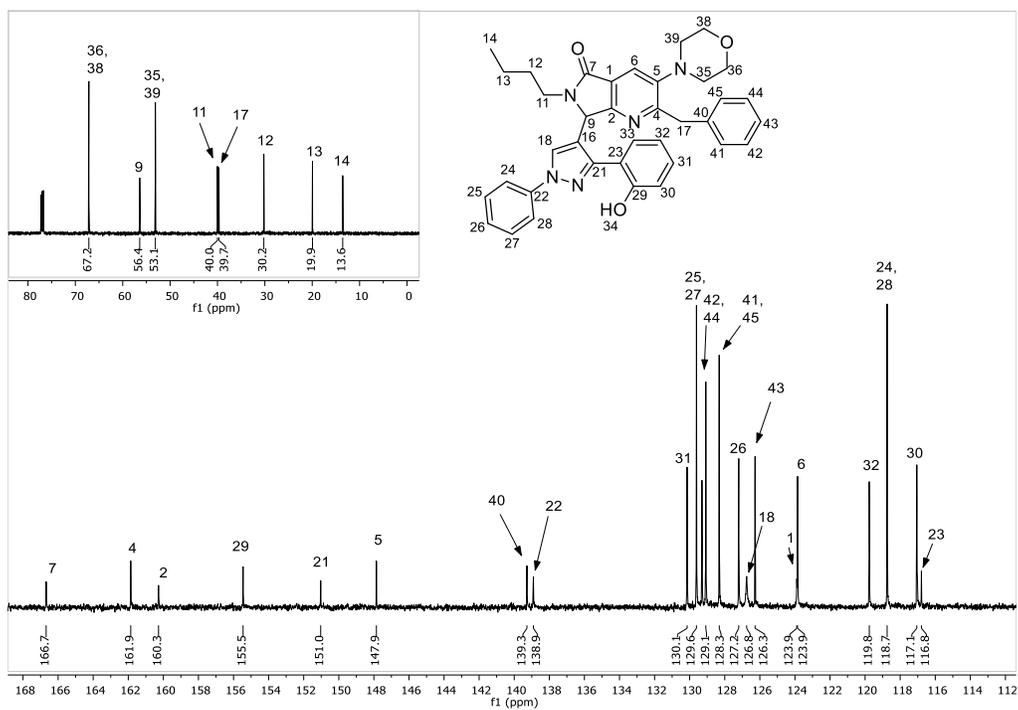


Figura 142. Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 158b.

2-bencil-7-(3-(2-hidroxifenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-morfolino-6-fenil-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

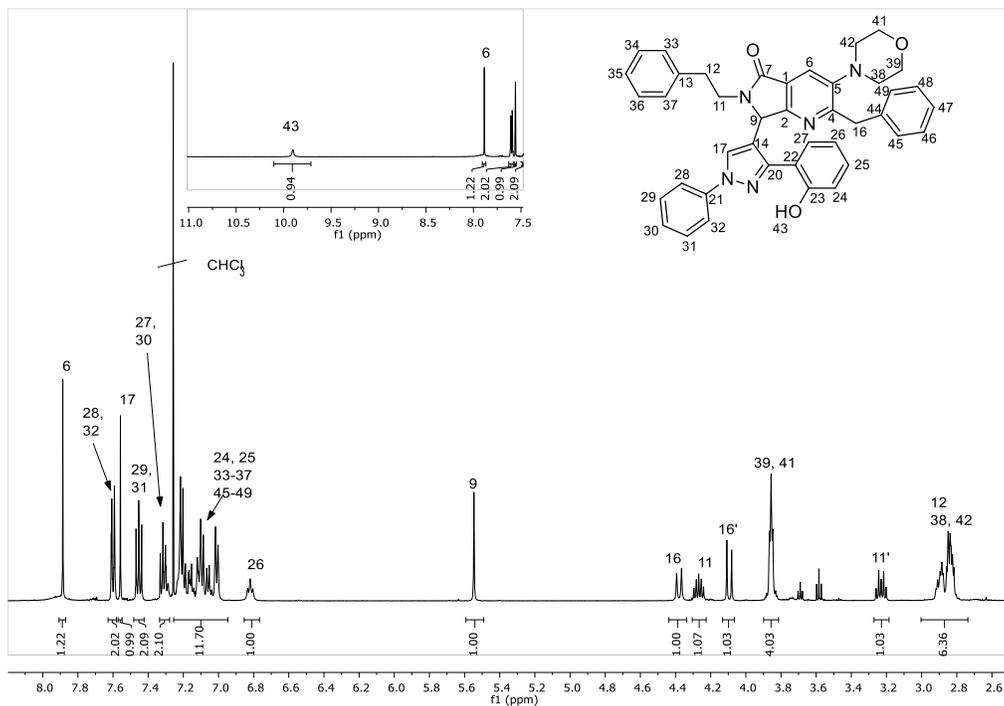


Figura 143. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto **158c**.

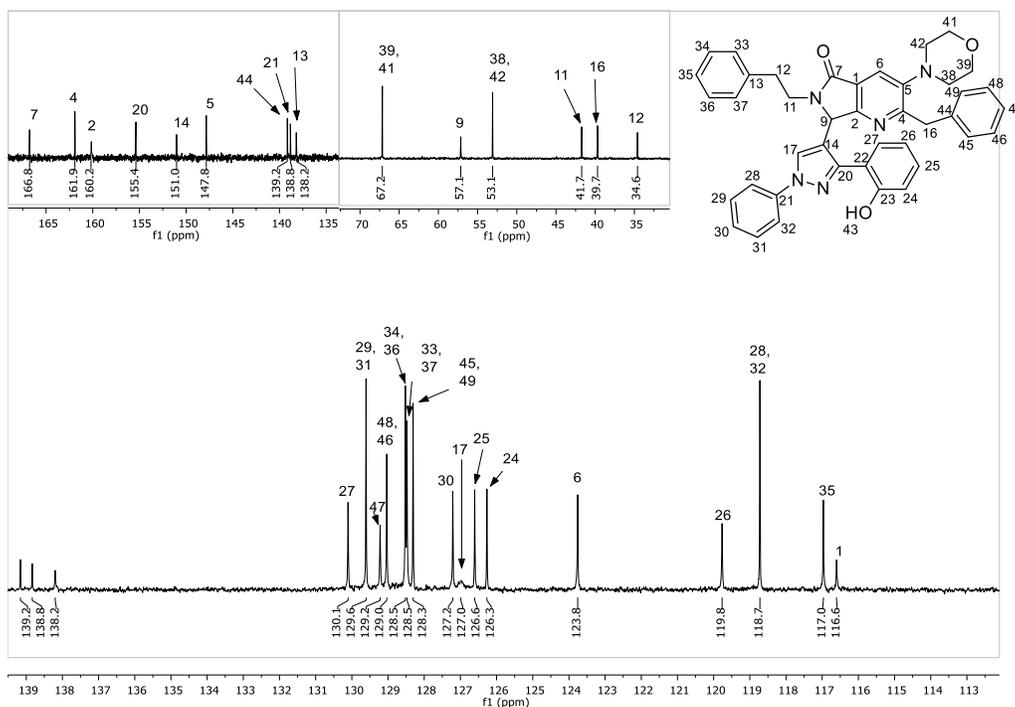


Figura 144. Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ del compuesto **158c**.

2-bencil-6-(3,4-dimetoxibencil)-7-(3-(2-hidroxifenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-one

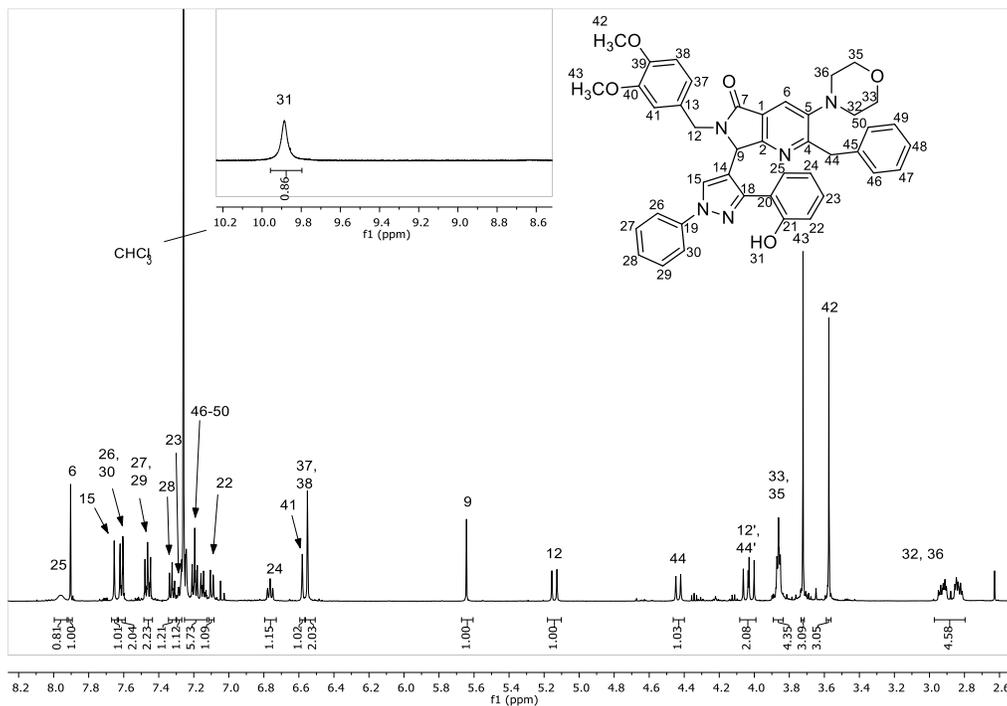


Figura 145. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 158d.

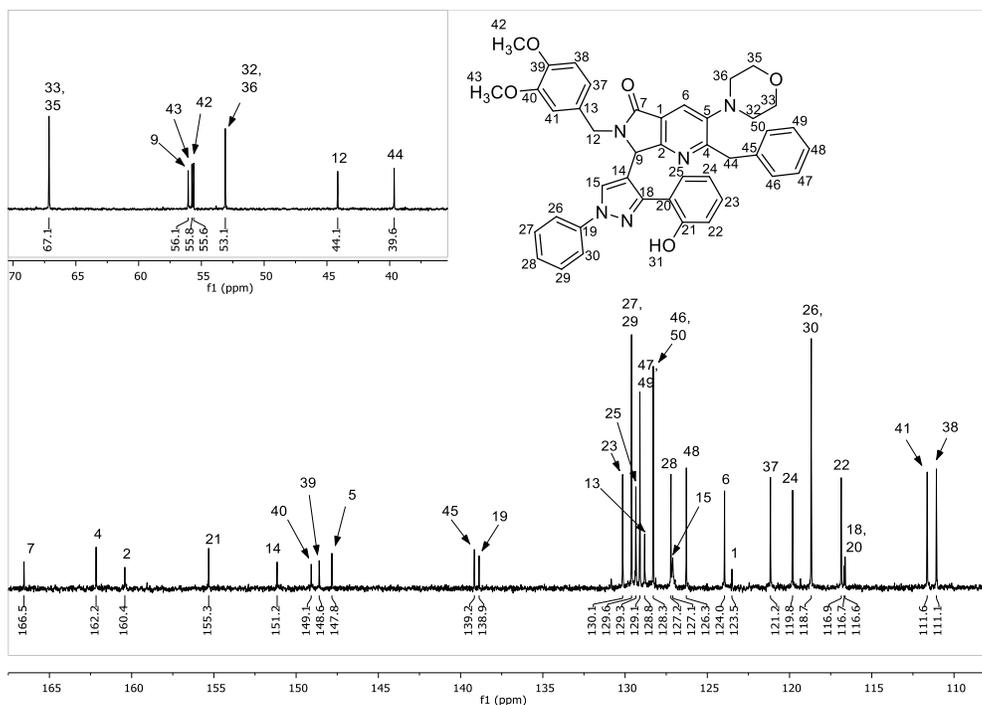


Figura 146. Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 158d.

2-bencil-6-(4-fluorobencil)-7-(3-(2-hidroxifenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

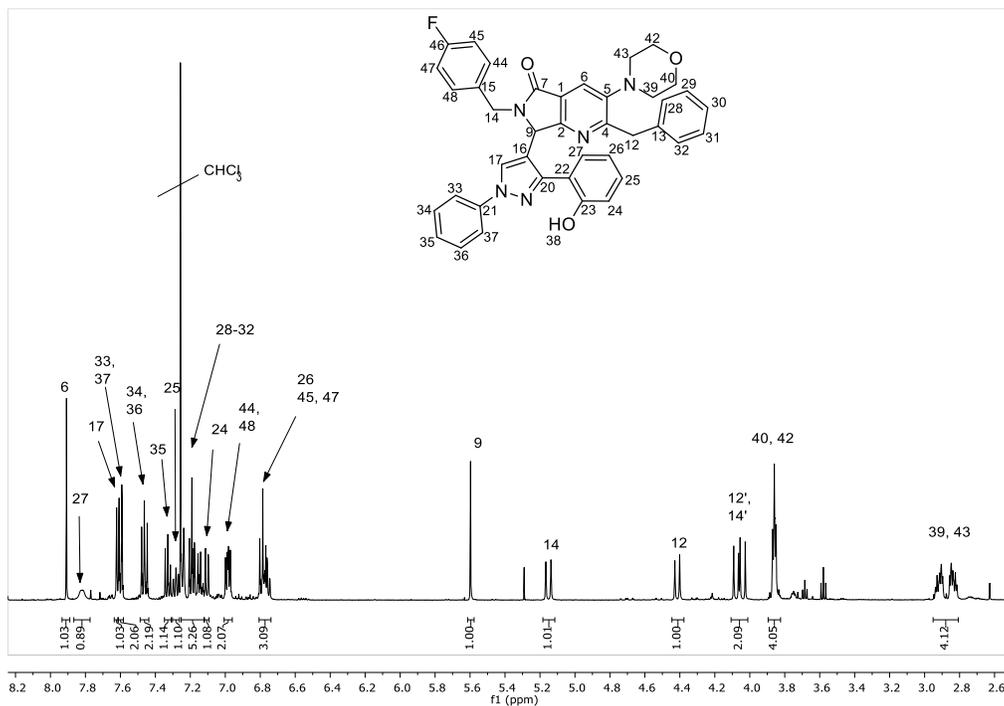


Figura 147. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 158e.

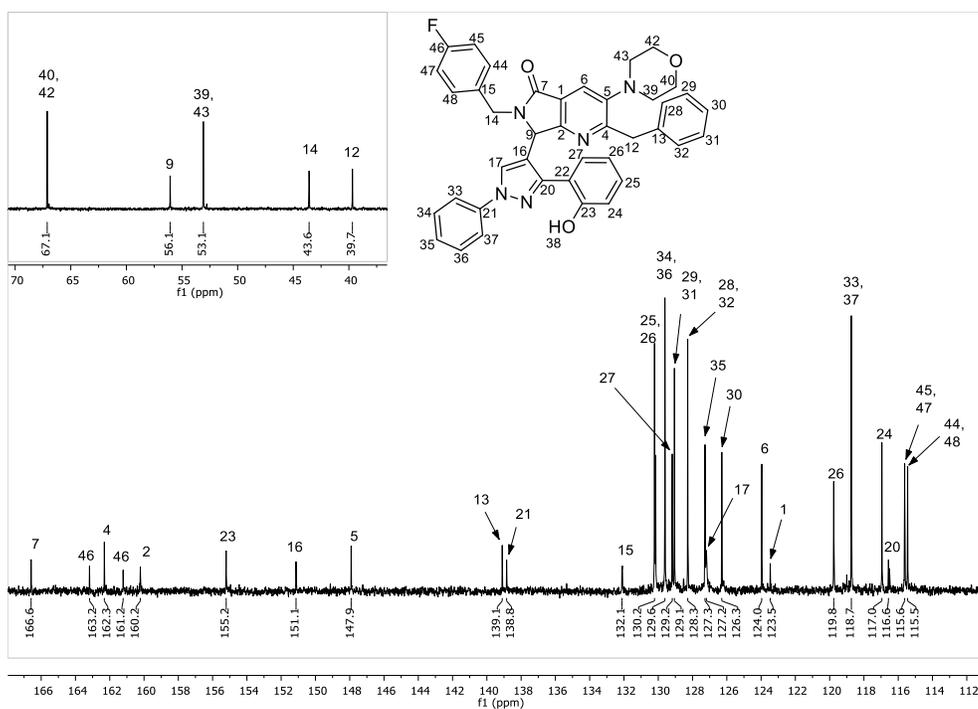


Figura 148. Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 158e.

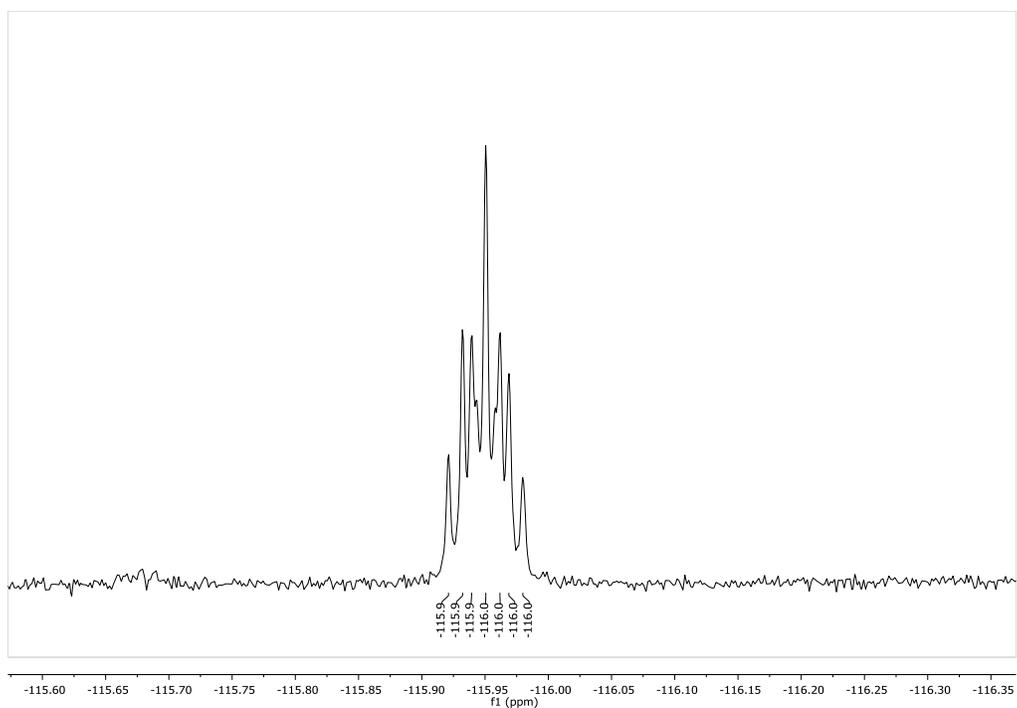


Figura 149. Espectro de ^{19}F -RMN del compuesto 158e.

2-bencil-7-(3-(2-hidroxifenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-4-il)-3-morfolino-6-(prop-2-in-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.

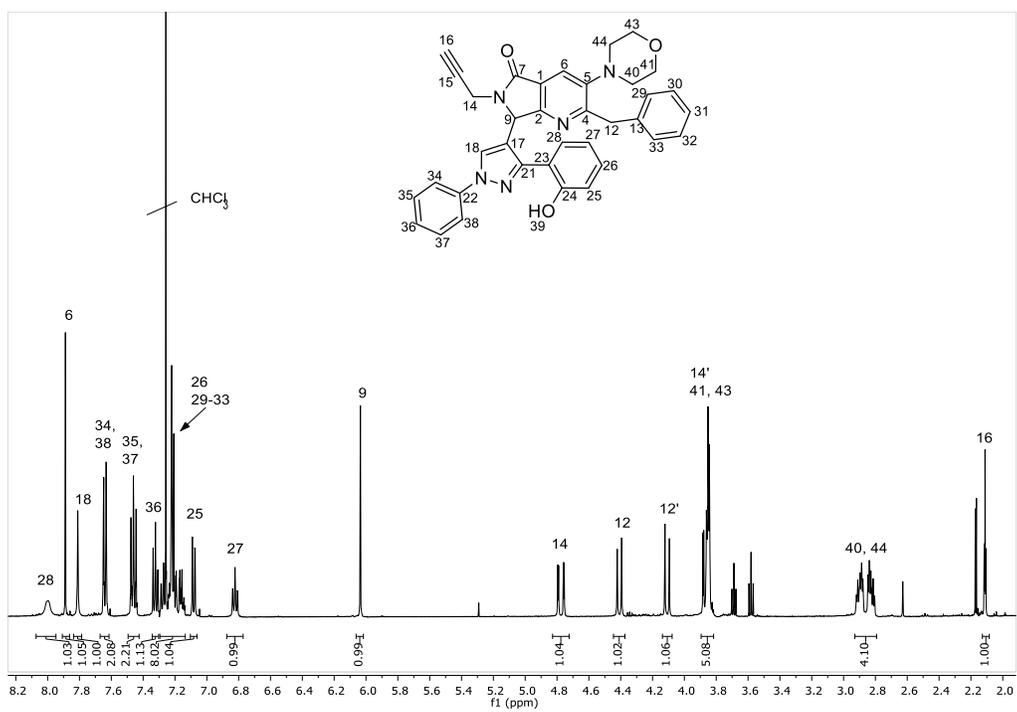


Figura 150. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 158f.

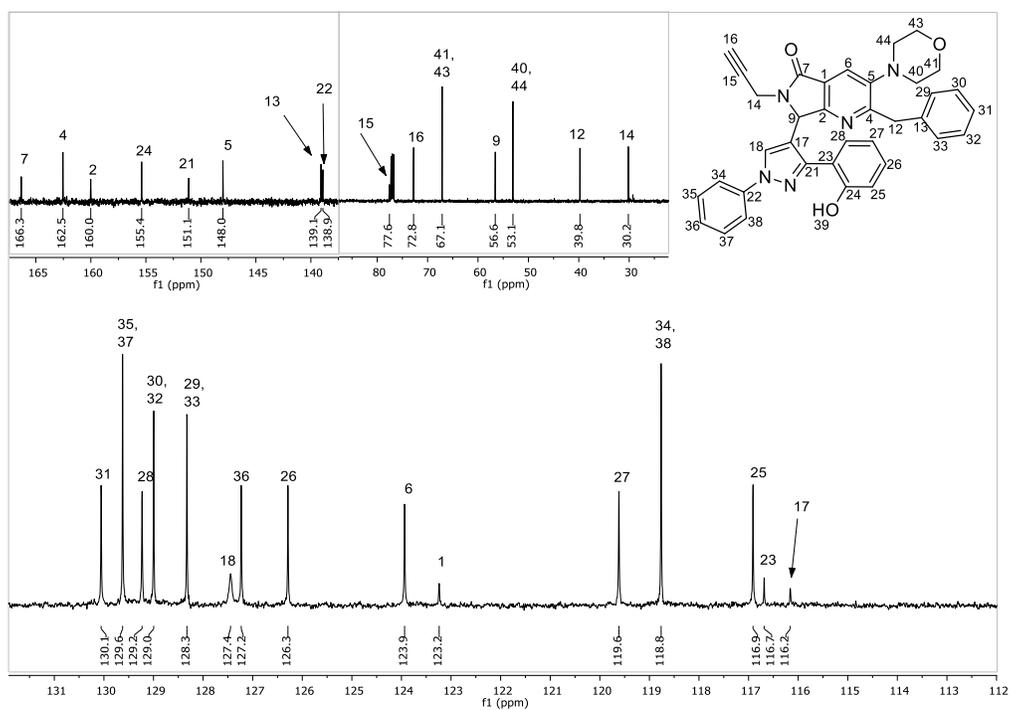


Figura 151. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 158f.

2,6-dibencil-7-(4-(3-hidroxi-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)fenil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

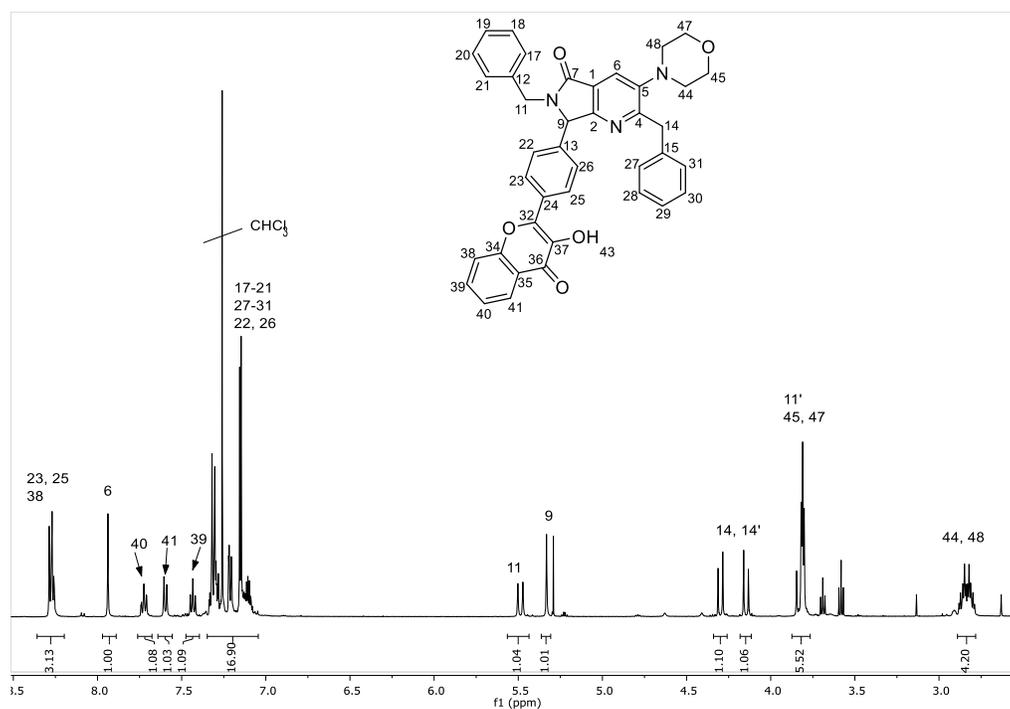


Figura 152. Espectro de ^1H -RMN del compuesto 171a.

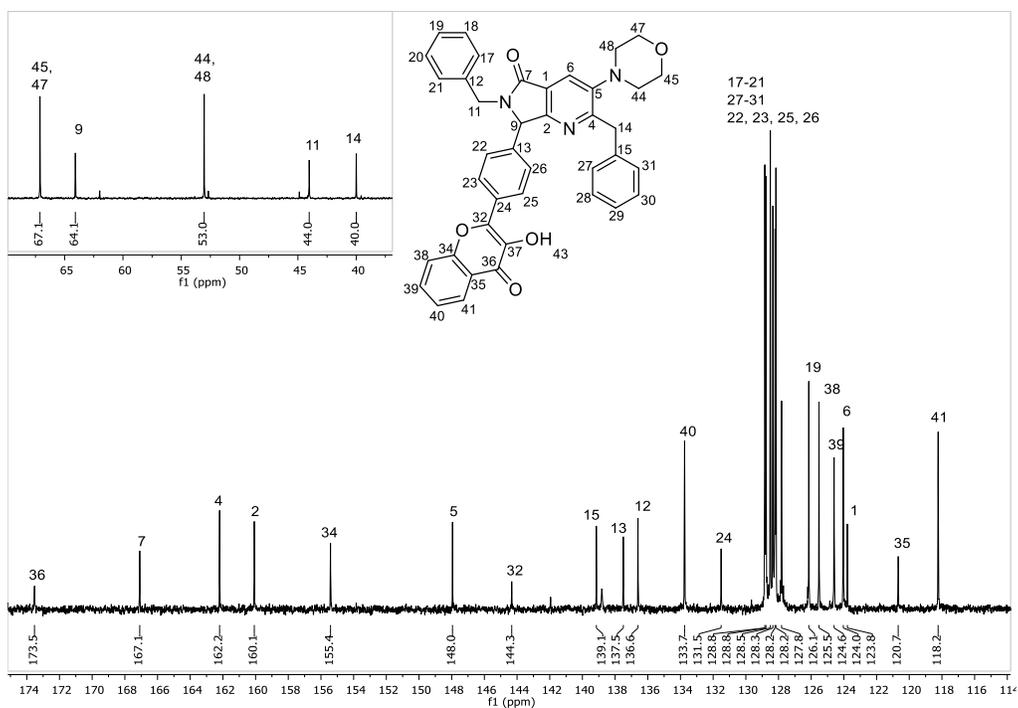


Figura 153. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto 171a.

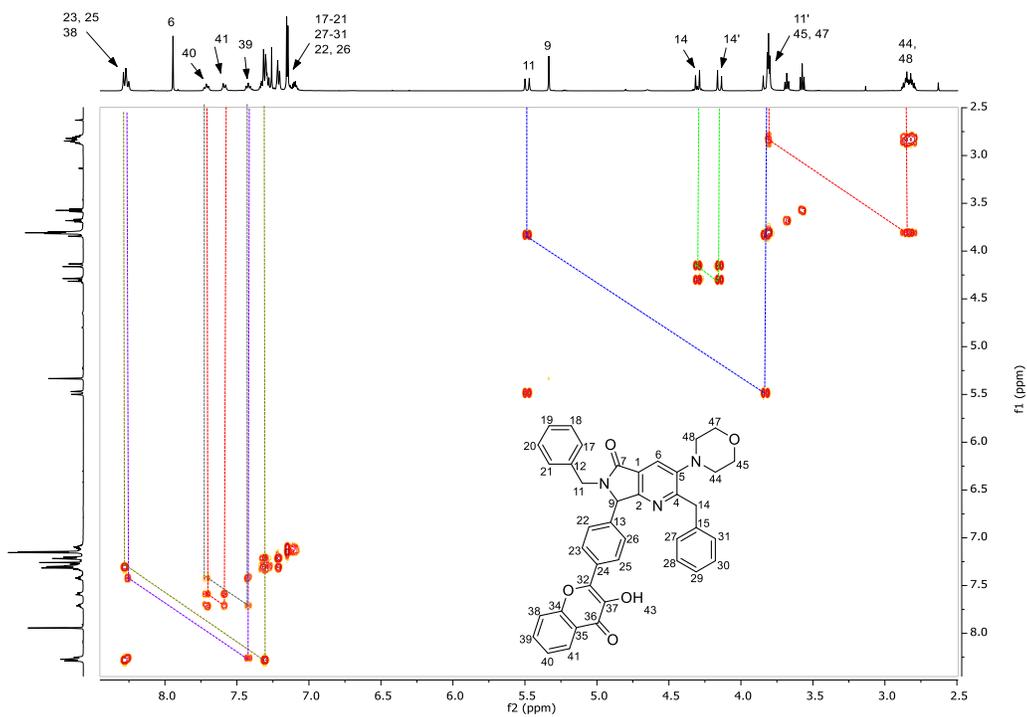


Figura 154. Espectro COSY 2D RMN del compuesto 171a.

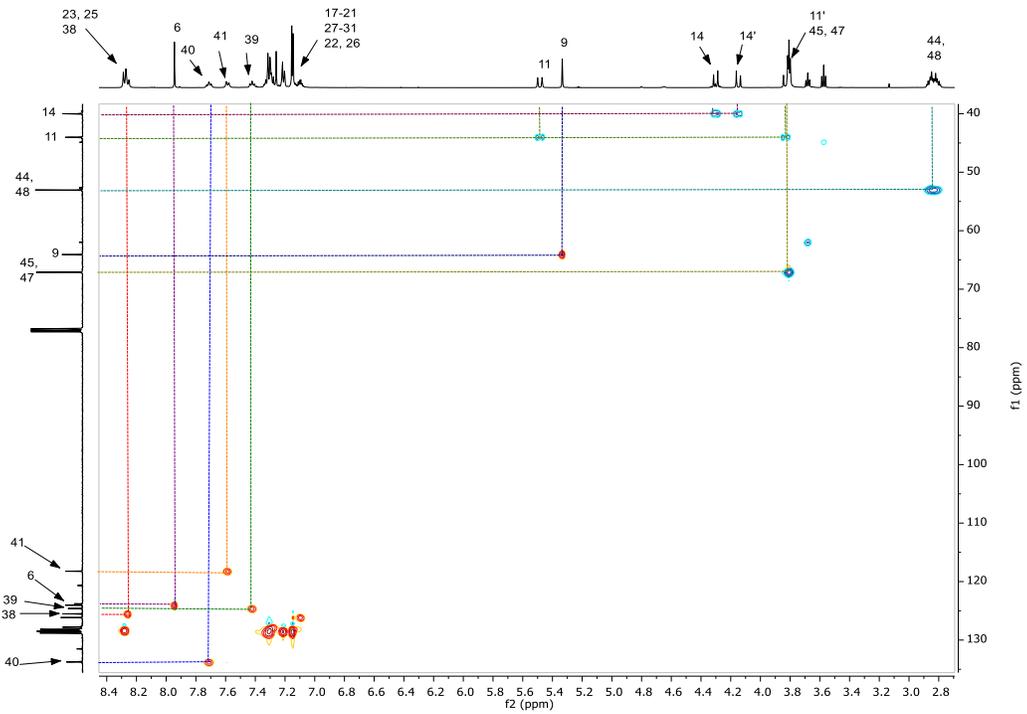


Figura 155. Espectro HSQC 2D RMN del compuesto 171a.

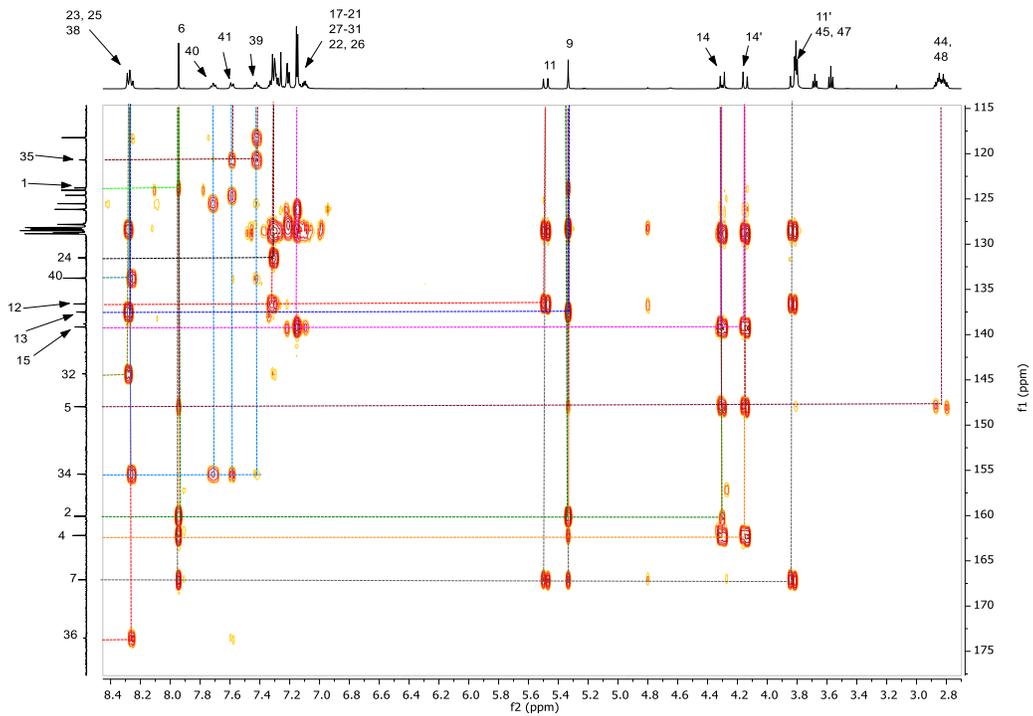


Figura 156. Espectro HMBC 2D RMN del compuesto 171a.

2-bencil-6-butil-7-(4-(3-hidroxi-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)fenil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona.

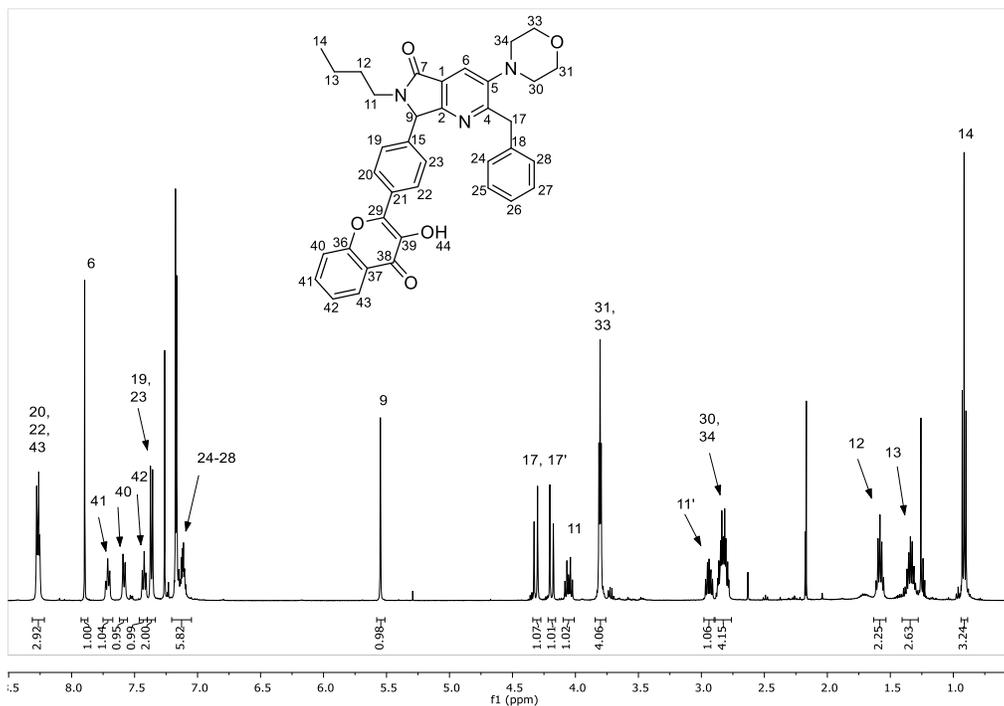


Figura 157. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ del compuesto 171b.

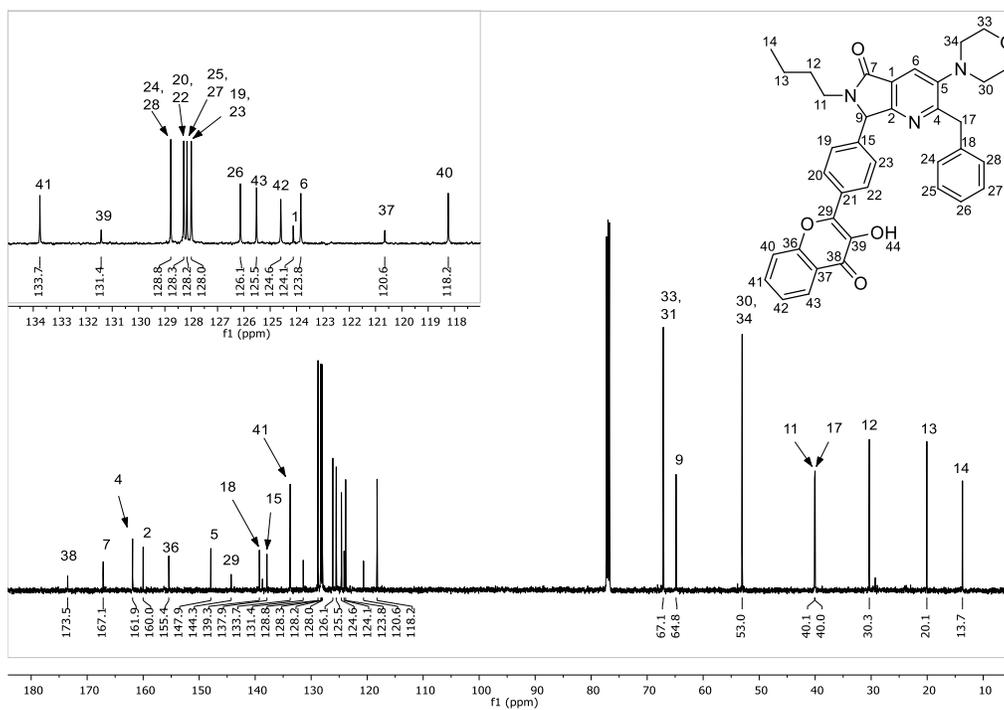


Figura 158. Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ del compuesto 171b.

2-bencil-6-(3,4-dimetoxibencil)-7-(4-(3-hidroxi-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)fenil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

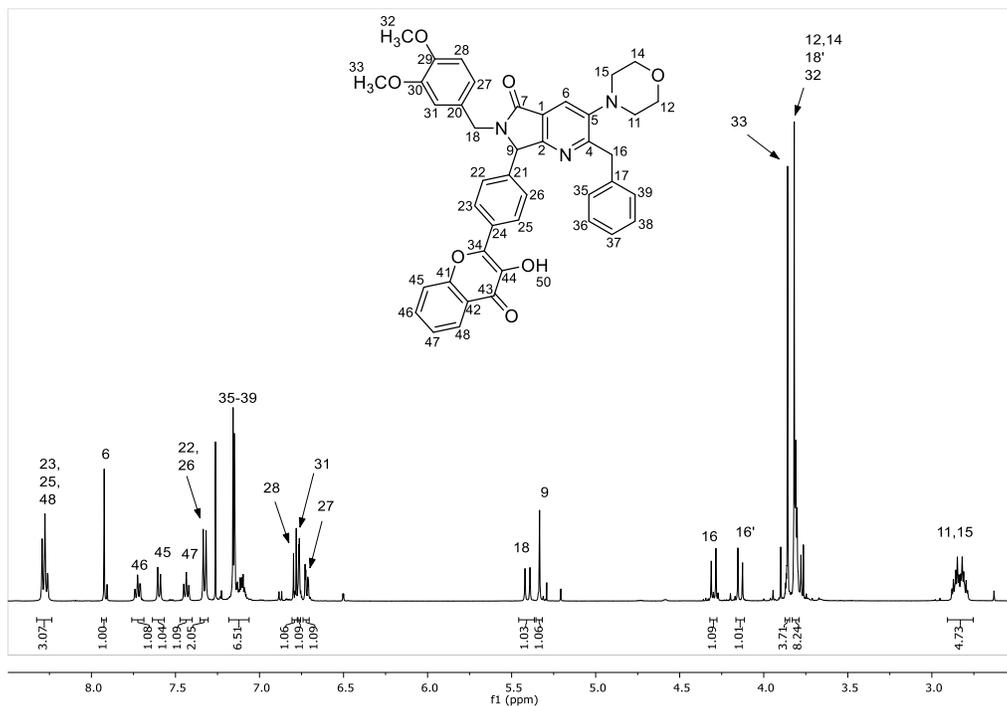


Figura 161. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 171d.

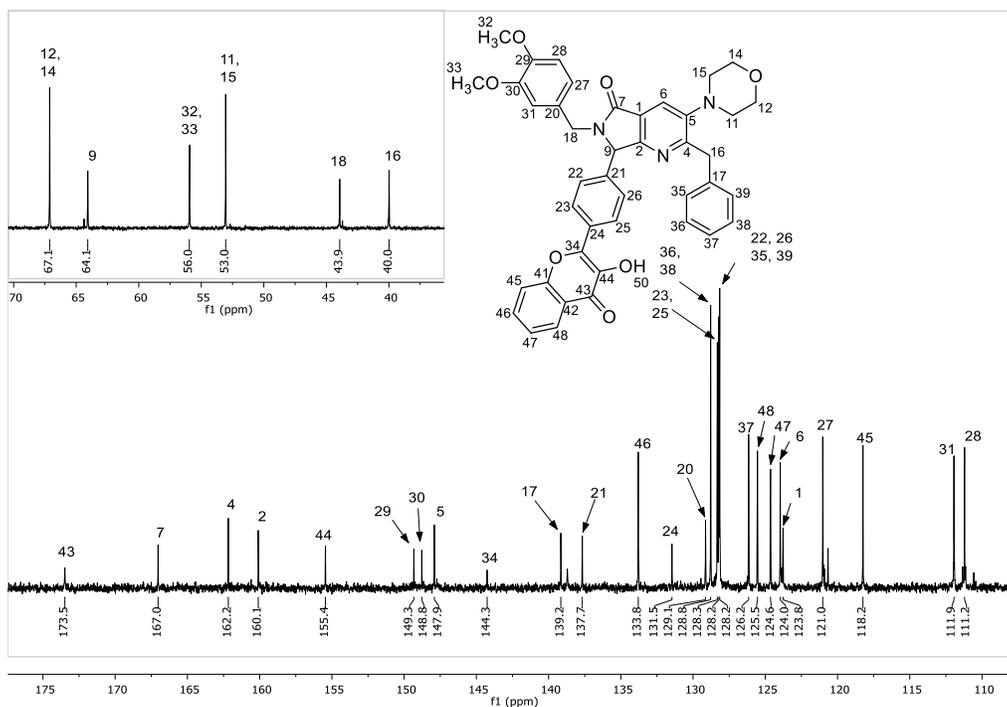


Figura 162. Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 171d.

2-bencil-6-(4-fluorobencil)-7-(4-(3-hidroxi-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)fenil)-3-morfolino-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

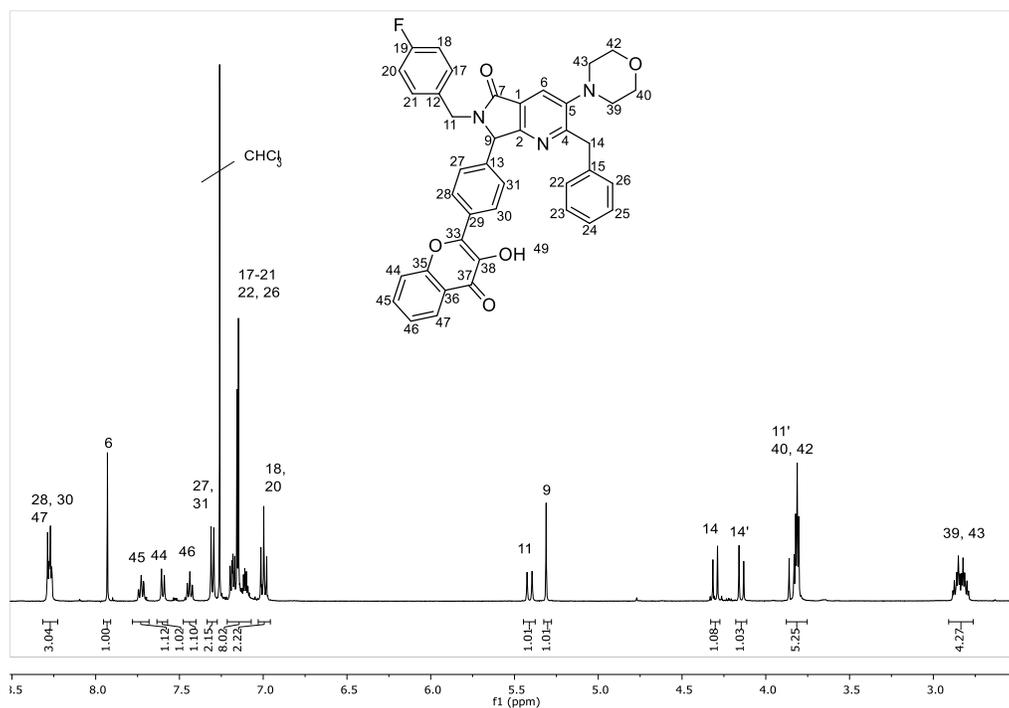


Figura 163. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 171e.

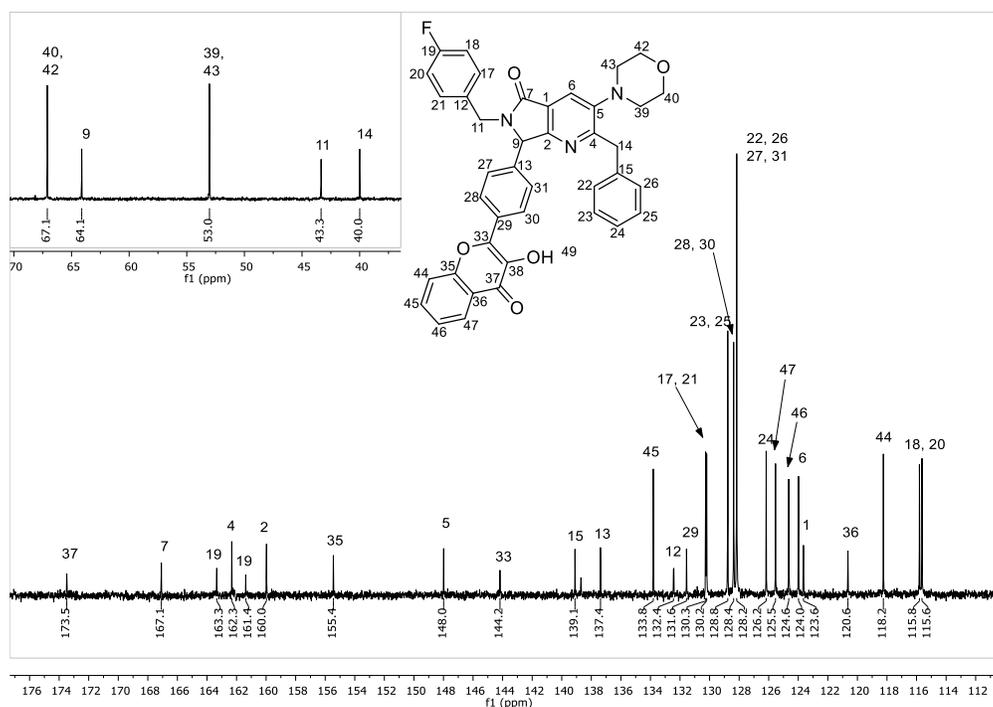


Figura 164. Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 171e.

2-bencil-7-(4-(3-hidroxi-4-oxo-4*H*-cromen-2-il)fenil)-3-morfolino-6-(prop-2-in-1-il)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona

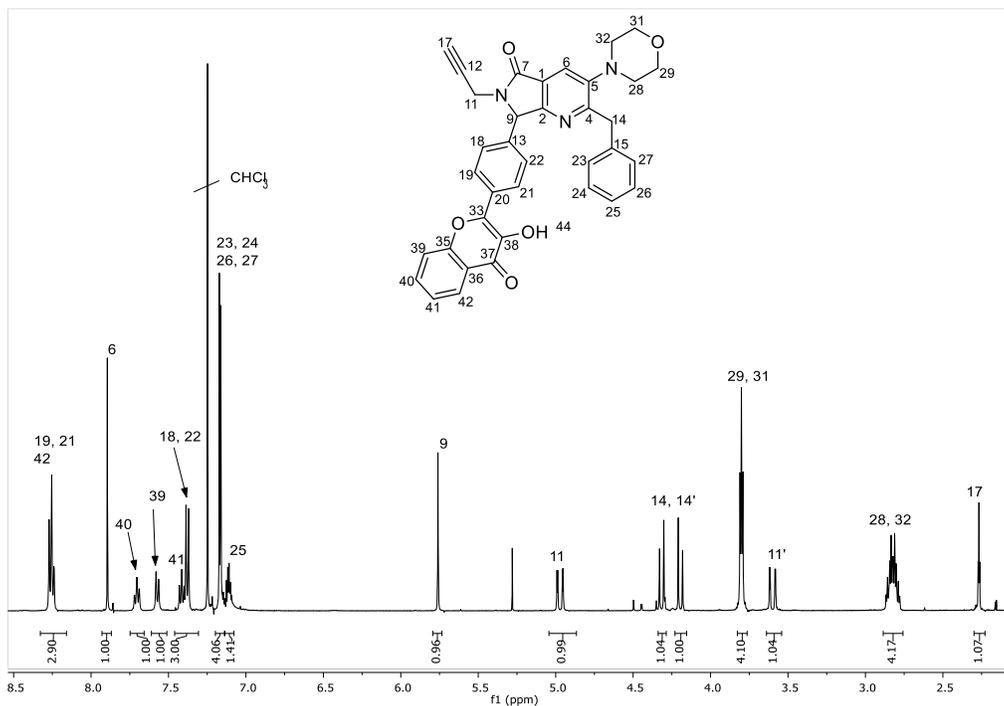


Figura 165. Espectro de ¹H-RMN del compuesto 171f.

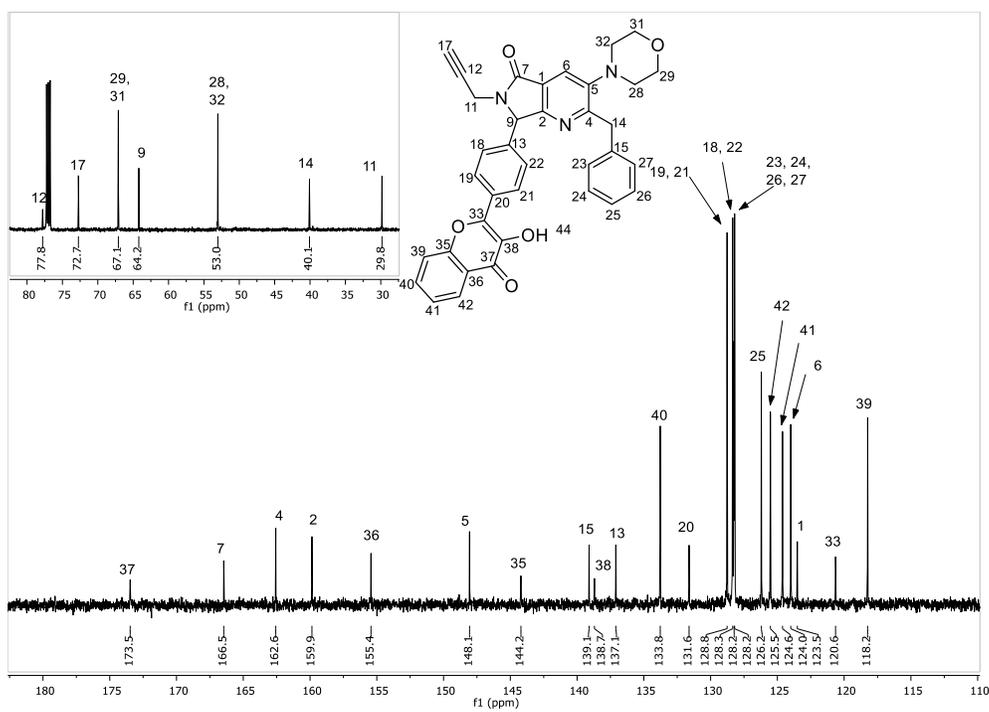


Figura 166. Espectro de ¹³C-RMN del compuesto 171f.

11.2. Espectros de absorción y emisión en diferentes disolventes de los compuestos sintetizados

11.2.1. Espectros de emisión de **118a-e** a diferentes viscosidades

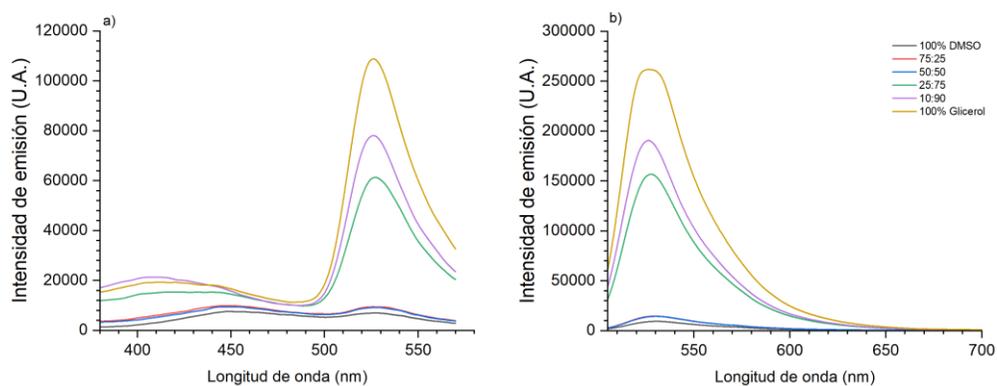


Figura 167. Cambio en el espectro de emisión respecto a la viscosidad del medio para el compuesto **118a**. a) $\lambda_{exc} = 290$ nm.
b) $\lambda_{exc} = 400$ nm.

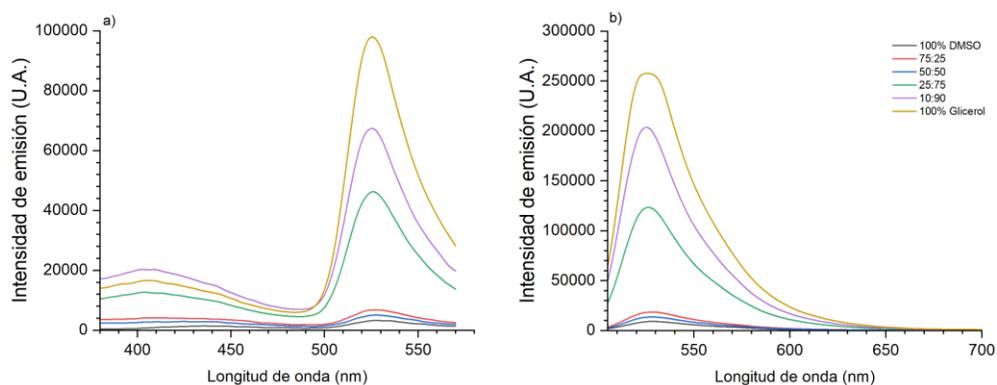


Figura 168. Cambio en el espectro de emisión respecto a la viscosidad del medio para el compuesto **118b**. a) $\lambda_{exc} = 290$ nm.
b) $\lambda_{exc} = 400$ nm.

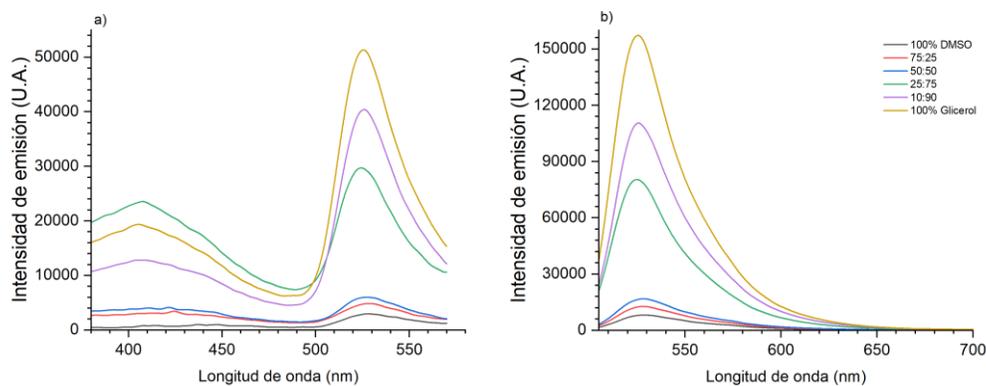


Figura 169. Cambio en el espectro de emisión respecto a la viscosidad del medio para el compuesto **118c**. a) $\lambda_{exc} = 290$ nm.
b) $\lambda_{exc} = 400$ nm.

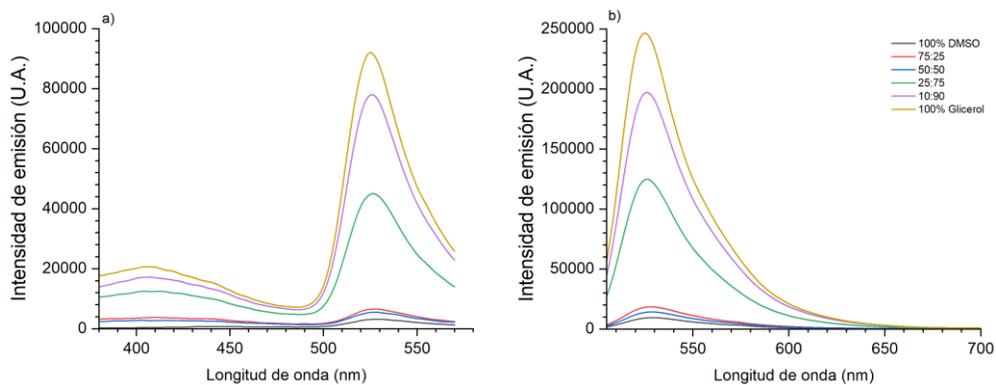


Figura 170. Cambio en el espectro de emisión respecto a la viscosidad del medio para el compuesto **118d**. a) $\lambda_{exc} = 290$ nm.
b) $\lambda_{exc} = 400$ nm.

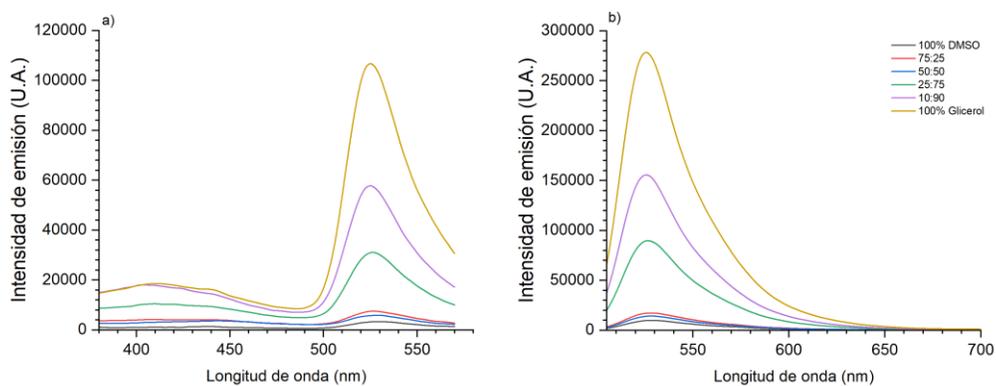


Figura 171. Cambio en el espectro de emisión respecto a la viscosidad del medio para el compuesto **118e**. a) $\lambda_{exc} = 290$ nm.
b) $\lambda_{exc} = 400$ nm.

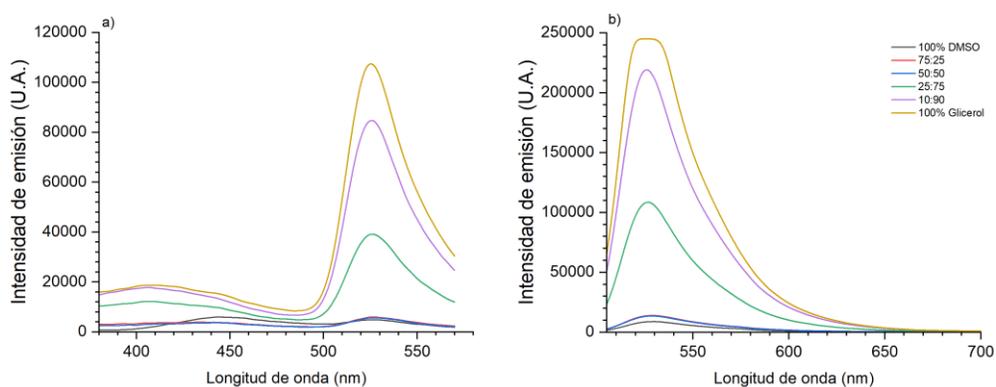


Figura 172. Cambio en el espectro de emisión respecto a la viscosidad del medio para el compuesto **118f**. a) $\lambda_{exc} = 290$ nm.
b) $\lambda_{exc} = 400$ nm.

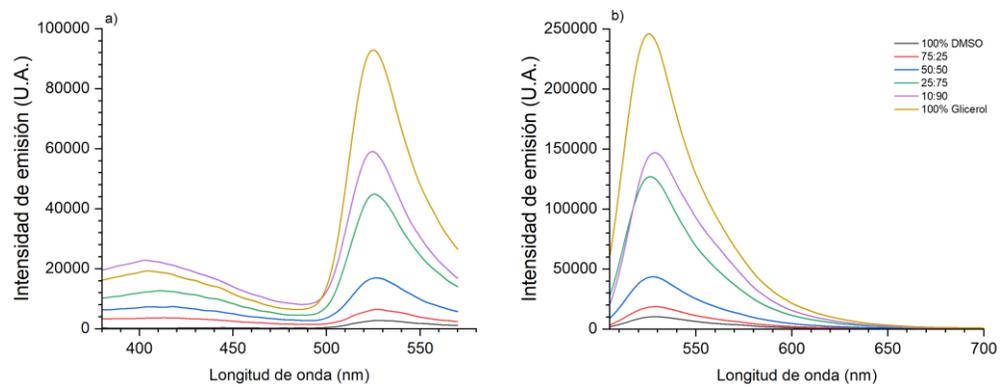


Figura 173. Cambio en el espectro de emisión respecto a la viscosidad del medio para el compuesto **118g**. a) $\lambda_{exc} = 290$ nm.
 b) $\lambda_{exc} = 400$ nm.

11.2.2. Espectros de absorción y emisión de **124a-g**.

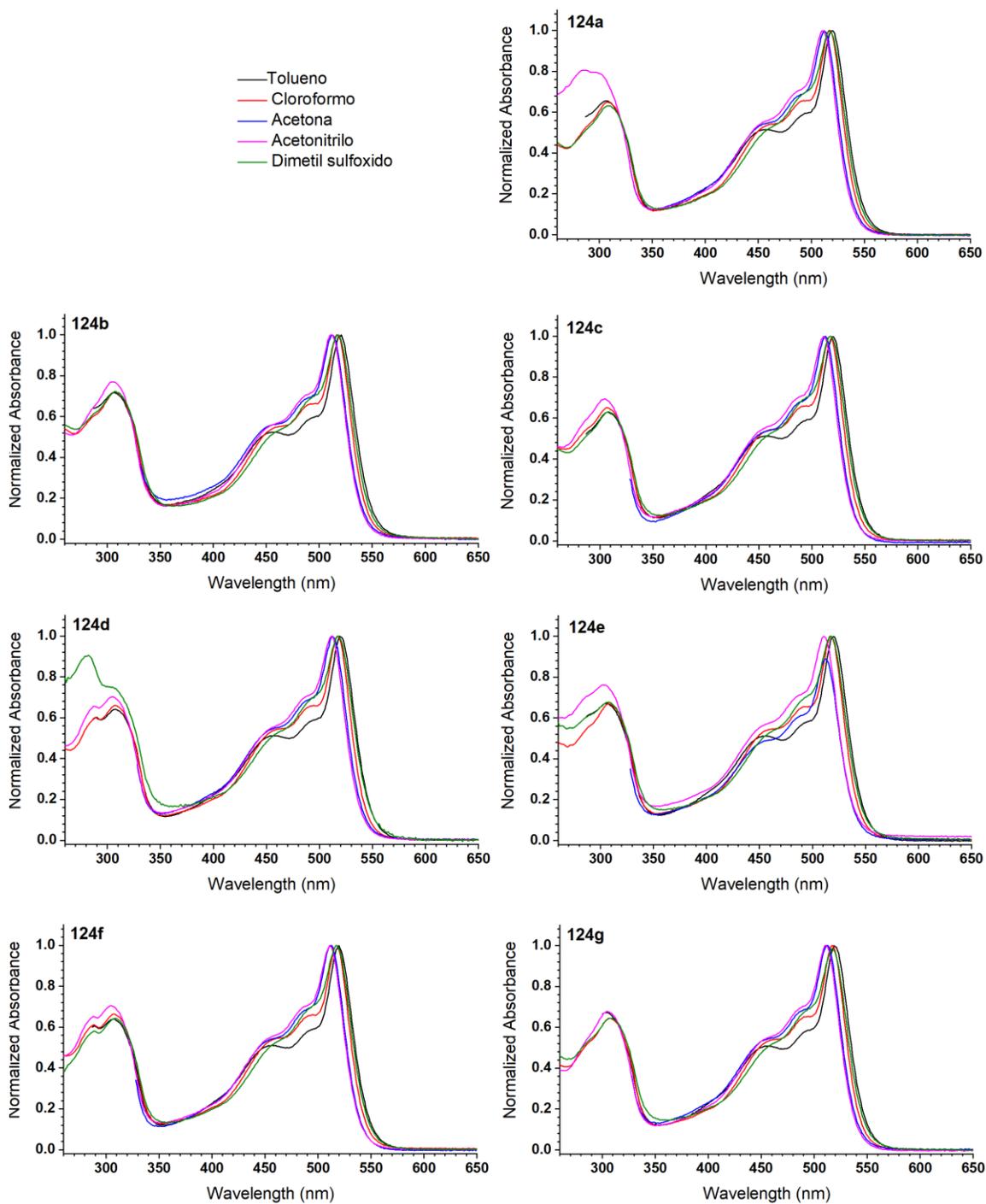


Figura 174. Espectros de absorción normalizados de **124a-g** en diferentes disolventes.

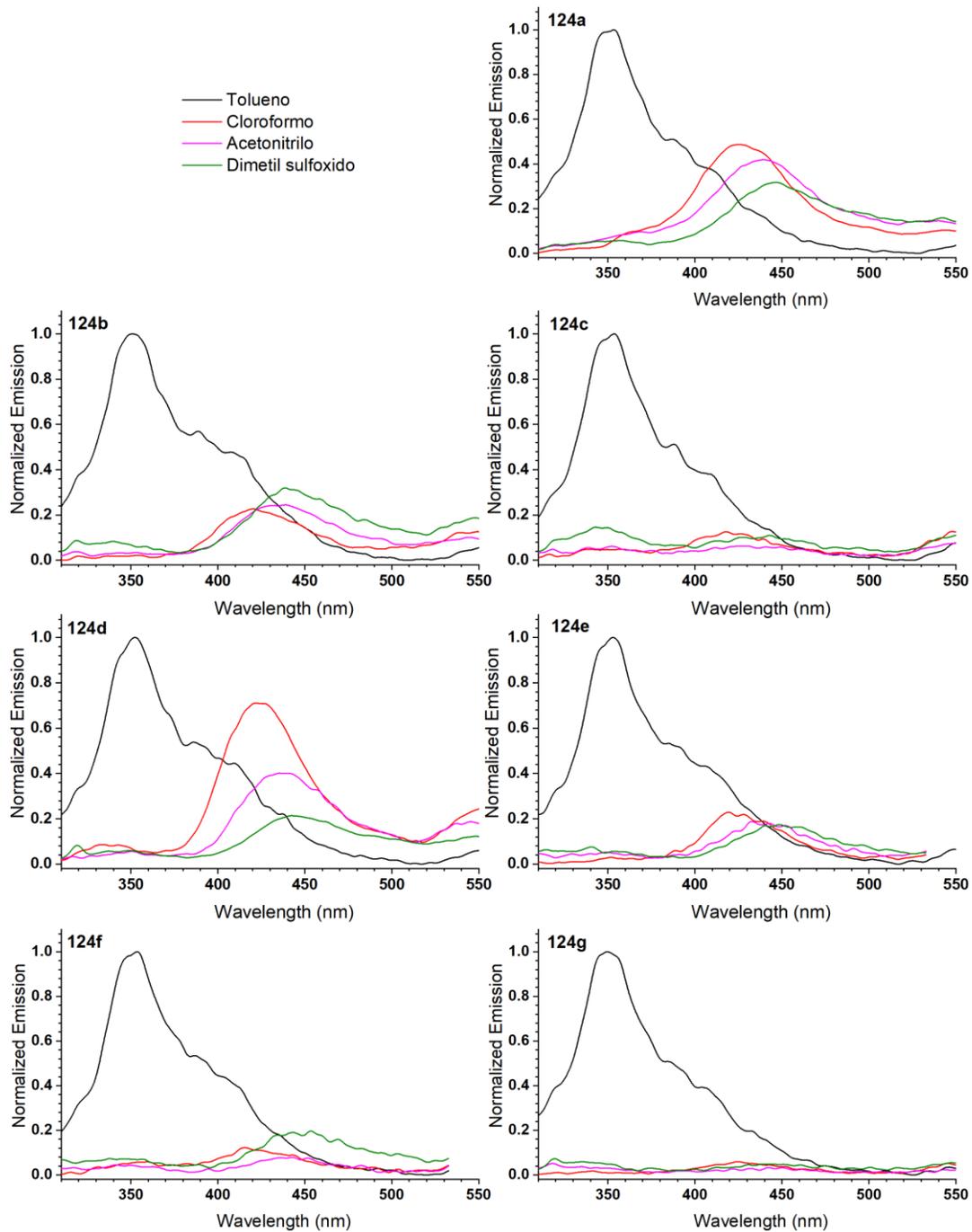


Figura 175. Espectros de emisión de **124a-g** en diferentes disolventes. (Excitación a 290 nm).

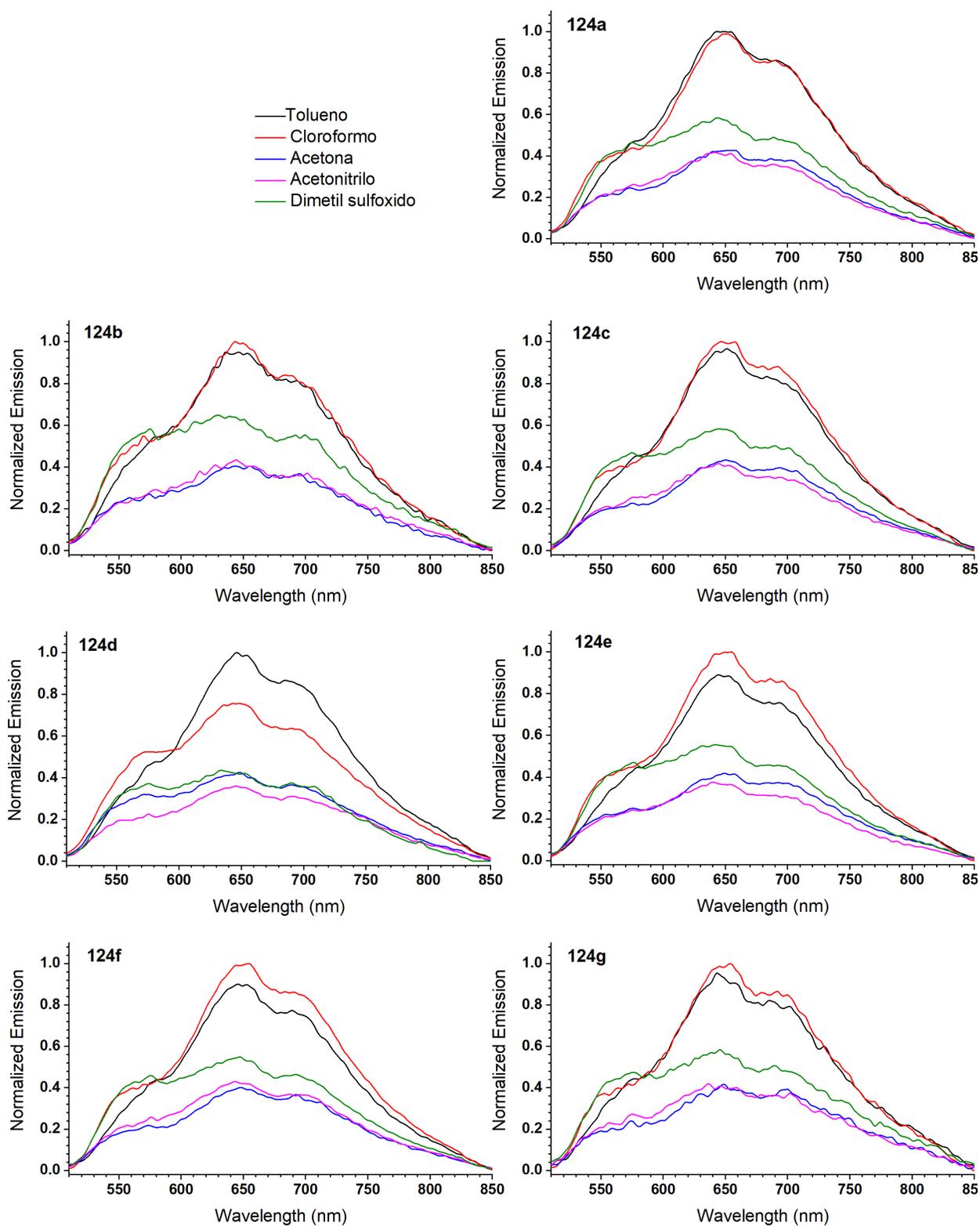


Figura 176. Espectros de emisión de 124a-g en diferentes disolventes. (Excitación a 490 nm).

11.2.3. Tiempos de vida de fluorescencia de 124a-g.

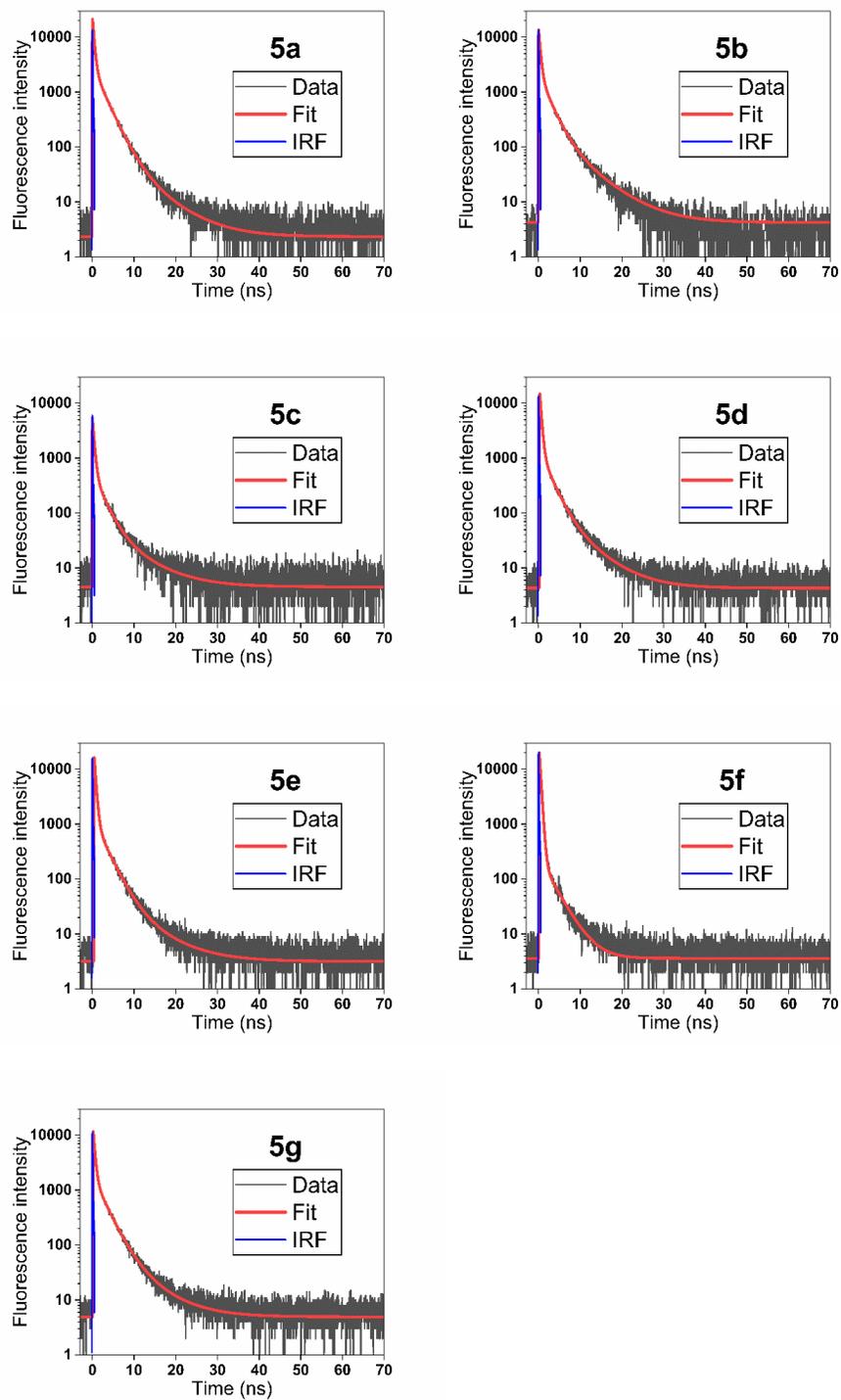


Figura 177. Decaimientos de fluorescencia para los compuestos 124a-g en CHCl_3 . La función de respuesta instrumental se muestra en azul. (Amplitud completa en la mitad de máximo de aprox. 200 ps).

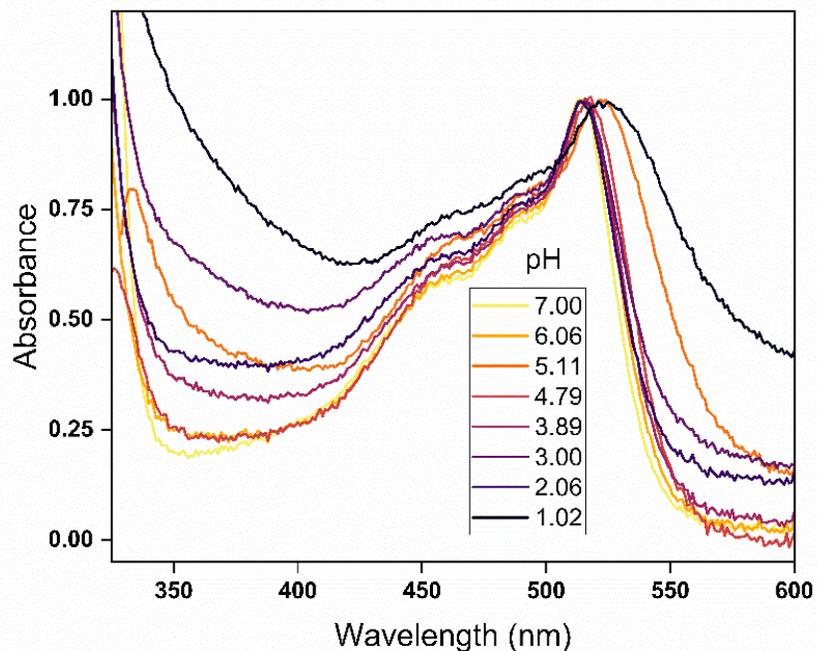


Figura 178. Efecto del pH sobre los espectros de UV-Vis de **124e** en una mezcla de H₂O:acetona 4:6.

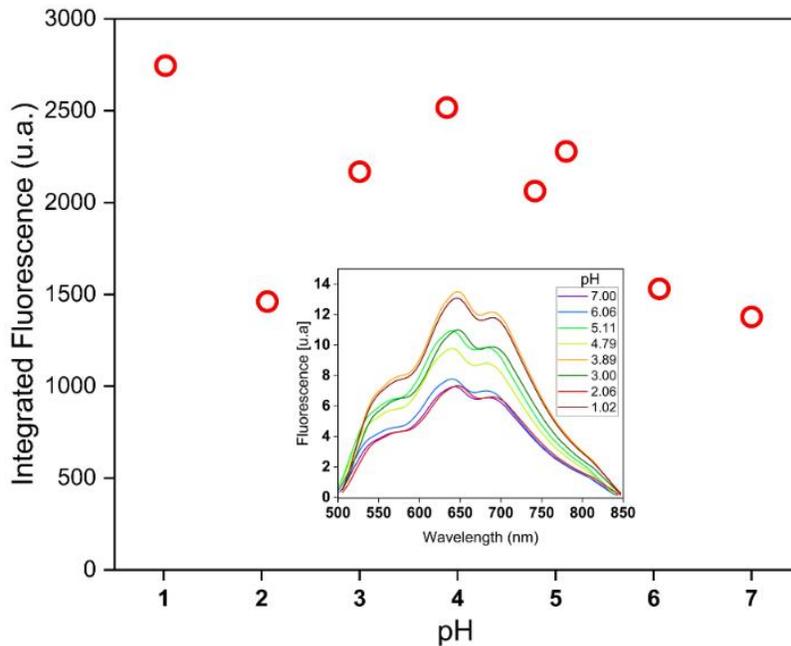


Figura 179. Efecto del pH en la fluorescencia de **124e**. La banda de fluorescencia fue integrada para cuantificar el efecto del cambio de pH entre 1 y 7. Excitación a 490 nm. Recuadro: Espectro de fluorescencia de **124e** en una mezcla de H₂O:acetona (6:4). Excitación a 490 nm.

11.2.4. Espectros de absorción y emisión de 132a-g.

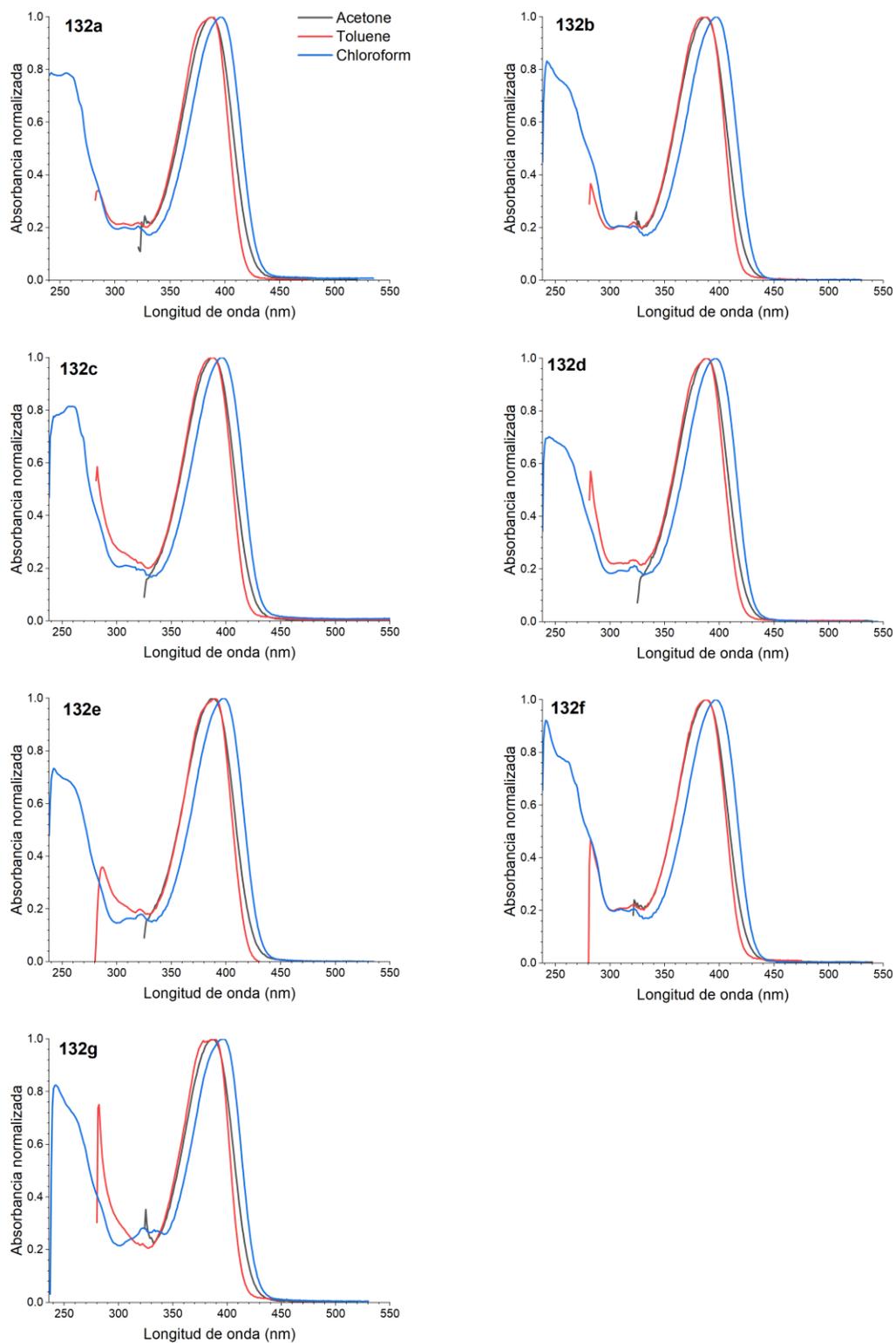


Figura 180. Espectros de absorción de 132a-g.

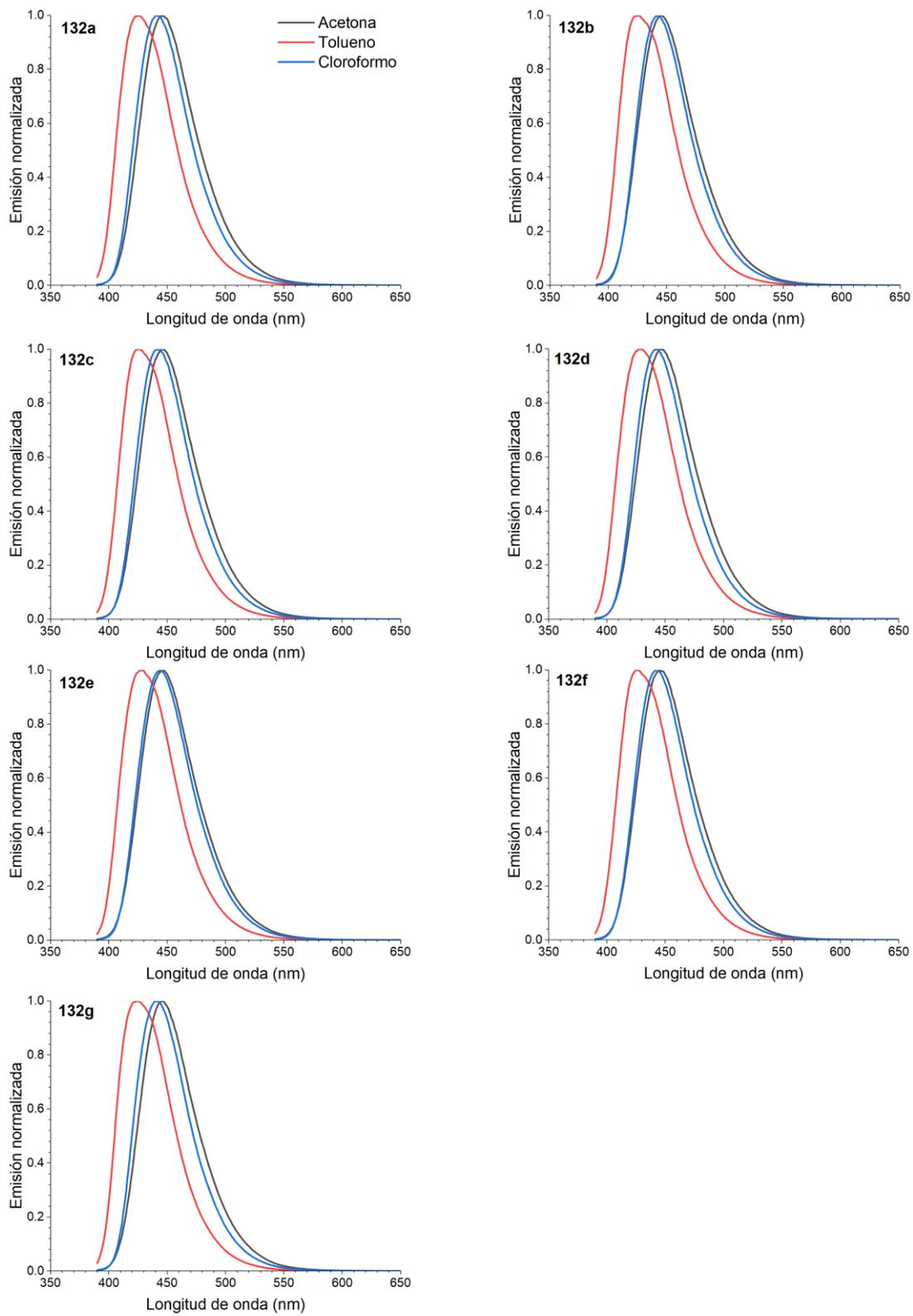


Figura 181. Espectros de emisión de 132a-g.

11.2.5. Espectros de absorción y emisión de 158a-f.

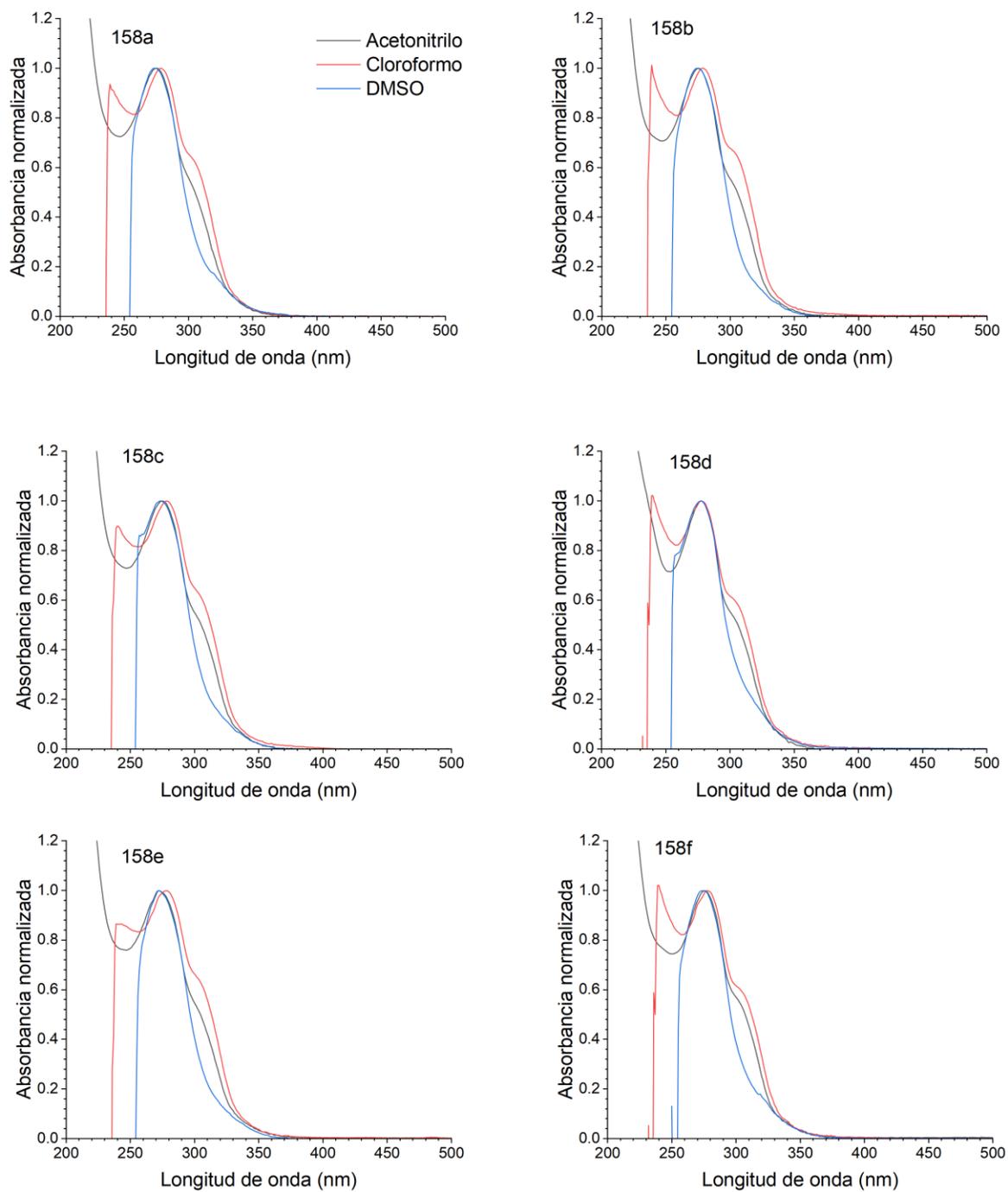


Figura 182. Espectros de absorción de 158a-f.

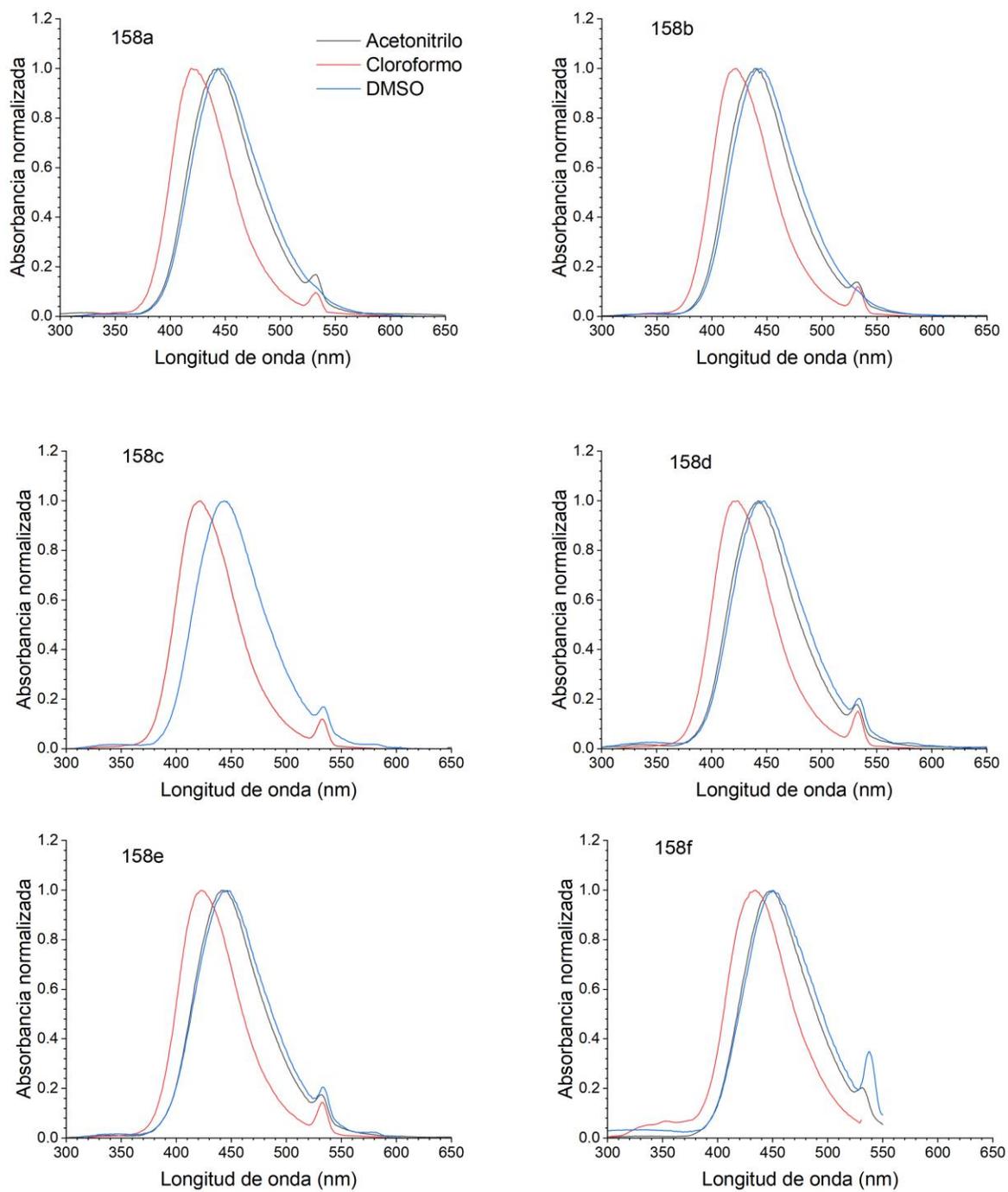


Figura 183. Espectros de emisión de 158a-d.

11.3. Espectros de masas de alta resolución (HRMS) de compuestos seleccionados.

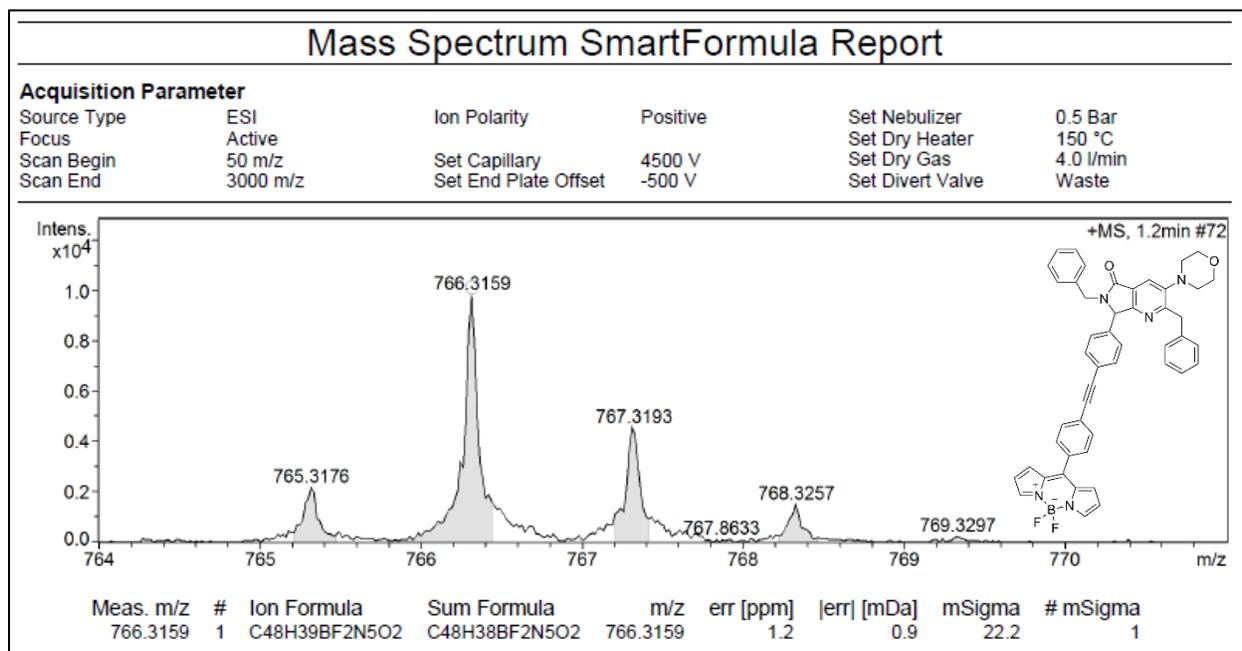


Figura 184. Espectro de masas del compuesto 118a.

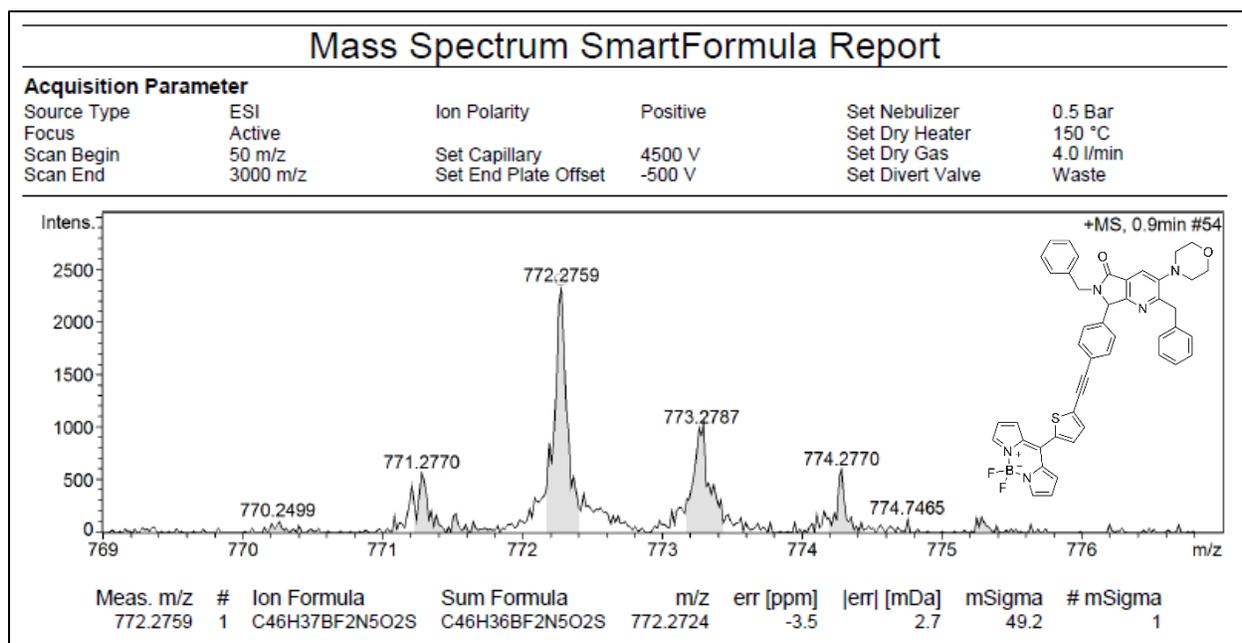


Figura 185. Espectro de masas del compuesto 124a.

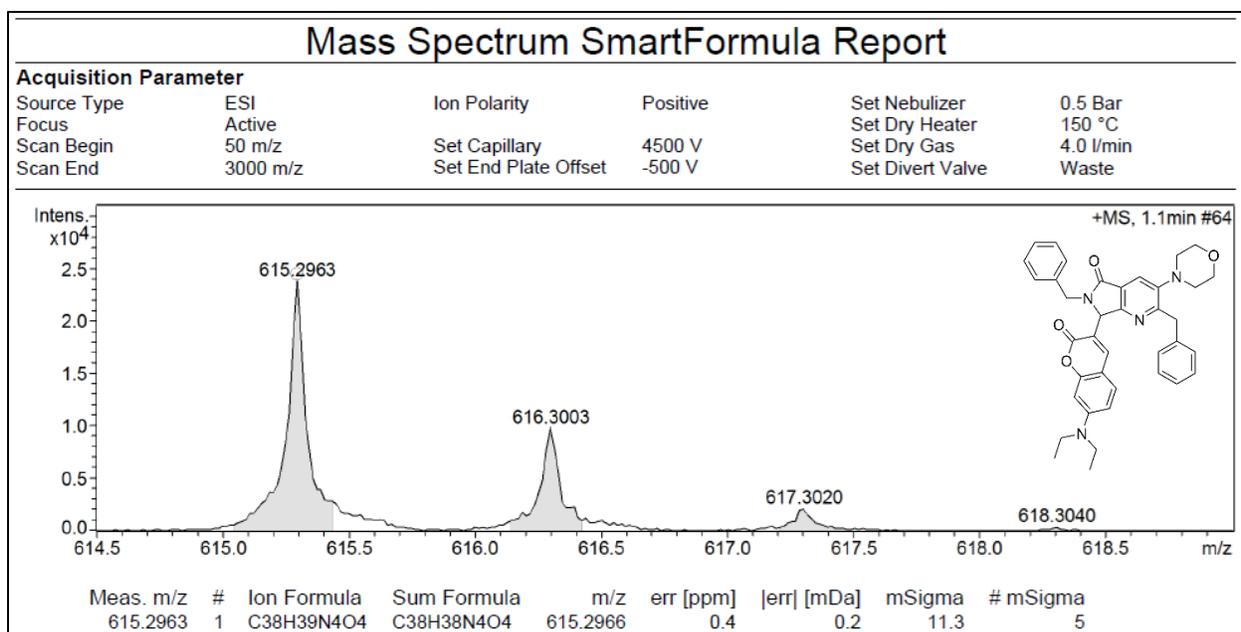


Figura 186. Espectro de masas del compuesto 132a.

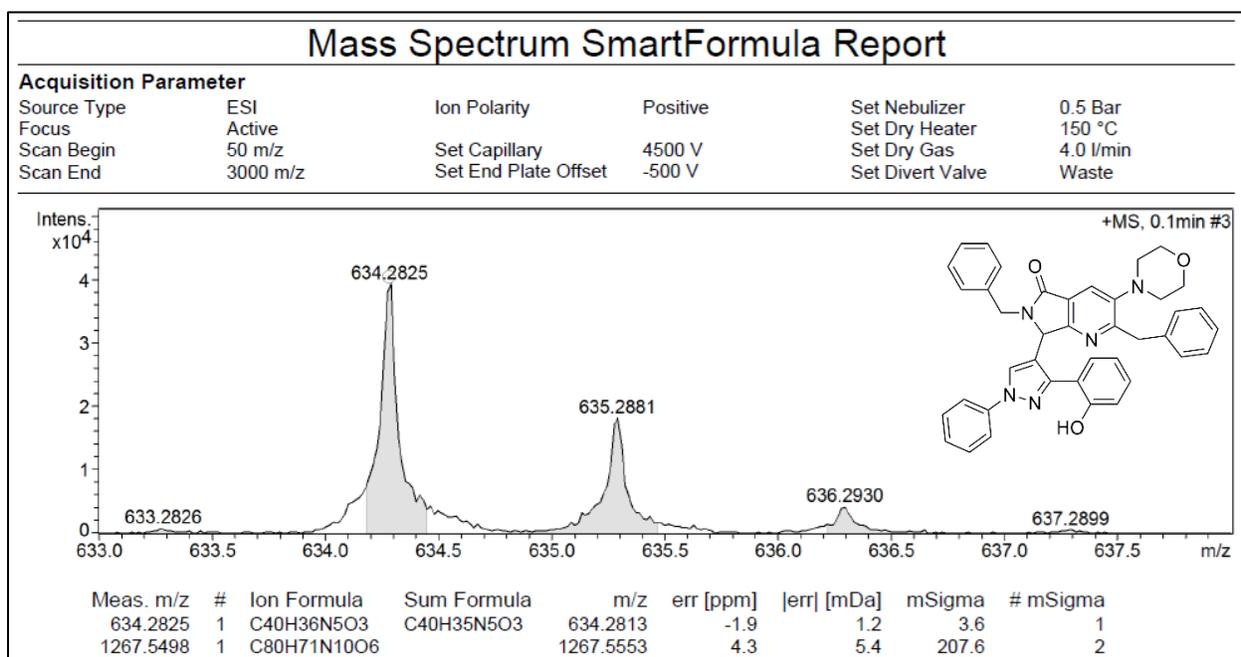
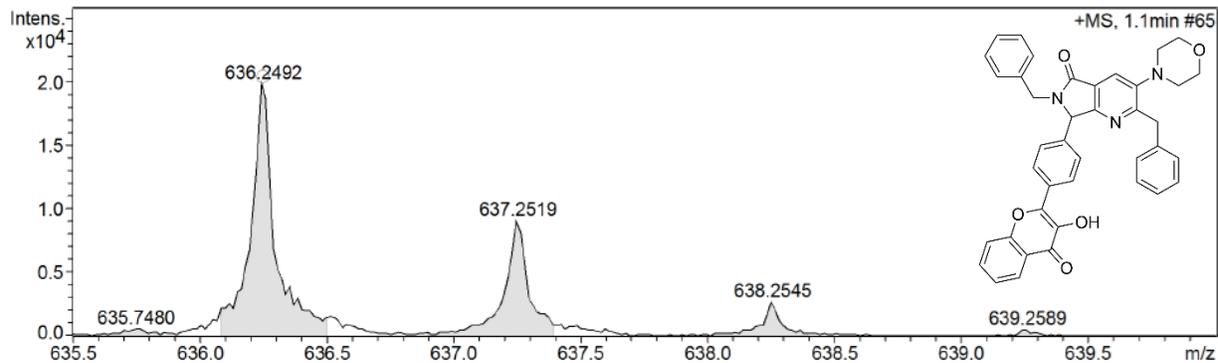


Figura 187. Espectro de masas del compuesto 158a.

Mass Spectrum SmartFormula Report

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	0.5 Bar
Focus	Active			Set Dry Heater	150 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	3000 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste



Meas. m/z	#	Ion Formula	Sum Formula	m/z	err [ppm]	err [mDa]	mSigma	# mSigma
636.2492	1	C40H34N3O5	C40H33N3O5	636.2493	0.2	0.1	14.5	2

Figura 188. Espectro de masas del compuesto 171a.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE DISERTACIÓN PÚBLICA

No. 00190

Matrícula: 2181800477

Síntesis de compuestos híbridos con posible actividad óptica vía reacciones de multicomponentes.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 15:00 horas del día 18 del mes de septiembre del año 2024 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIERREZ
 DR. RICARDO CORONA SANCHEZ
 DR. JESUS ARMANDO LUJAN MONTELONGO
 DR. HIRAM ISAAC BELTRAN CONDE
 DRA. LUCERO GONZALEZ SEBASTIAN

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretaria la última, se reunieron a la presentación de la Disertación Pública cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

DOCTOR EN CIENCIAS (QUÍMICA)

DE: JULIO CESAR FLORES REYES

y de acuerdo con el artículo 78 fracción IV del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

Aprobar

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



Julio César Flores Reyes

JULIO CESAR FLORES REYES
ALUMNO

REVISÓ



MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI

Román Linares Romero

DR. ROMAN LINARES ROMERO

PRESIDENTE



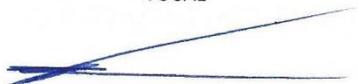
DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIERREZ

VOCAL



DR. RICARDO CORONA SANCHEZ

VOCAL



DR. JESUS ARMANDO LUJAN MONTELONGO

VOCAL



DR. HIRAM ISAAC BELTRAN CONDE

SECRETARIA



DRA. LUCERO GONZALEZ SEBASTIAN