



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE SISTEMAS DERIVADOS DE
BODIPYS CON POTENCIAL APLICACIÓN EN ONL**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA**

PRESENTA

DIANA ELENA TAHUILAN ANGUIANO



MÉXICO, D.F.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: M.C. José Manuel Méndez Stivalet

VOCAL: Profesor: Dr. Héctor García Ortega

SECRETARIO: Profesor: Dr. José Norberto Farfán García

1er. SUPLENTE: Profesor: Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

2° SUPLENTE: Profesor: M.C. Jacinto Eduardo Mendoza Pérez

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO,
FACULTAD DE QUÍMICA, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, LABORATORIOS 225 Y
202-F.**

ASESOR DEL TEMA:

Dr. José Norberto Farfán García

SUPERVISOR TÉCNICO:

Dr. Tomás Guerrero Briseño

SUSTENTANTE:

Diana Elena Tahuilan Anguiano

ÍNDICE.

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	2
2.1 Óptica no Lineal (ONL).....	2
2.1.1 Generación del segundo armónico.....	2
2.1.2 Absorción de dos fotones.....	3
2.1.2.1. Diseño de moléculas con absorción de dos fotones.....	5
2.1.2.2 Arquitectura de sistemas <i>push-pull</i>	6
2.1.2.3 Componentes moleculares: donadores, aceptores y puentes π	7
2.2 Aplicaciones de materiales con absorción de dos fotones.....	10
2.2.1 Principios ópticos.....	10
2.2.2 Trazadores, sondas y sensores.....	11
2.2.3 Liberación de fármacos y fotoactivación.....	12
2.2.4 Terapia fotodinámica.....	12
2.2.5 Microfabricación.....	13
2.2.6. Almacenamiento tridimensional de datos.....	14
2.3 BODIPYs.....	16
2.3.1 Estructura.....	17
2.3.2 Propiedades físicas y químicas.....	18
2.3.3 Consideraciones sintéticas.....	20
2.3.4 Síntesis.....	21
2.4 Justificación.....	22
3. Objetivo general.....	23
3.1 Objetivos particulares.....	23
4. Hipótesis.....	23

5. Ruta de síntesis.....	24
6. Discusión de resultados.....	25
7. Conclusiones.....	40
8. Sección experimental.....	41
8.1 Instrumentación.....	41
8.2 Reactivos.....	41
8.3 Síntesis.....	42
9. Bibliografía.....	46

Glosario de Abreviaturas

Abreviatura Significado

<i>ADN</i>	Ácido desoxirribonucleico
<i>BODIPY</i>	4-boro-3a,4a-diaza-s-indaceno
^{13}C	Isótopo trece del átomo de carbono
<i>ca.</i>	Constante de velocidad radiativa
<i>CD</i>	Disco compacto
<i>COSY</i>	Experimento en 2D homonuclear de RMN, Correlación de núcleos de la misma especie protón-protón o flúor-flúor
<i>DDQ</i>	2,3-dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona
<i>D-π-A</i>	Sistema que tiene como componentes: un donador de densidad electrónica, un puente polarizable π y un aceptor de densidad electrónica
<i>DVD</i>	Disco versátil digital
<i>EFISH</i>	Electric Field Induced Second Harmonic, segundo armónico inducido por un campo eléctrico
^{19}F	Isótopo diecinueve del átomo de flúor
<i>FTIR/FIR</i>	Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier
^1H	Isótopo uno del átomo de hidrógeno
<i>HSQC</i>	Experimento en 2D de RMN, correlación heteronuclear a un enlace de distancia
<i>IR</i>	Técnica espectroscópica de infrarrojo
$\lambda_{\text{máx.}}$	Longitud de onda máxima
<i>ONL</i>	Óptica no lineal
Mbs^{-1}	Unidad de medida que indica la rapidez de escritura de un dispositivo de almacenamiento, Megabyte por segundo
<i>MHz</i>	Unidad de medida de frecuencia, Megahertz
<i>nm</i>	Unidad de medida de longitud de onda, nanómetro
<i>ns</i>	Unidad de medida de tiempo, nanosegundo

<i>pH</i>	Logaritmo negativo de la concentración de iones hidronio en disolución acuosa
<i>ppm</i>	Unidad de medida de desplazamiento químico, partes por millón
<i>RMN</i>	Técnica espectroscópica de Resonancia Magnética Nuclear
σ	Coefficiente que determina la absorción de dos fotones por molécula
<i>Tbyte</i>	Terabyte=10 ¹² bytes, unidad de cantidad de información
<i>THF</i>	Tetrahidrofurano
<i>UV-Vis</i>	Técnica espectroscópica que utiliza radiación ultravioleta, visible y en el infrarrojo cercano
Φ_F	Rendimiento cuántico, relación entre el número de fotones emitidos y el número de fotones absorbidos por un sistema



1. INTRODUCCIÓN

El campo de la óptica no lineal (ONL) ha traído gran interés en las últimas décadas debido a sus diversas aplicaciones en el campo de las telecomunicaciones, almacenamiento de datos, microfabricación e imagenología. La ONL es una rama de la óptica que se ocupa del estudio de la interacción de la luz con la materia, donde la respuesta del medio es no lineal respecto al campo óptico aplicado; donde se puede observar la absorción de dos fotones.

Los compuestos que presentan propiedades de óptica no lineal deben ser cromóforos que contengan un sistema π conjugado con uno o varios grupos donadores de densidad electrónica y uno o varios aceptores de densidad electrónica, preferentemente en extremos opuestos, creando así un dipolo en la molécula, estos sistemas son también conocidos como sistemas *push-pull*.

En la absorción de dos fotones uno de los fluoróforos más importantes son los BODIPYs, que son uno de los compuestos orgánicos fluorescentes más versátiles debido a sus propiedades. La limitada flexibilidad de la estructura conduce a altos rendimientos de fluorescencia, la conjugación de los electrones π corre a largo de la estructura y se puede ampliar mediante la conjugación de grupos adecuados a uno o ambos fragmentos del pirrol.

En el presente trabajo se describe la síntesis de precursores de sistemas basados en núcleos de BODIPY que son candidatos a tener propiedades de óptica no lineal. Dichos compuestos fueron caracterizados por RMN (^1H , ^{13}C , ^{19}F), espectrometría de masas de alta resolución, estudios de UV-Vis y Rayos X.



2. ANTECEDENTES

2.1 Óptica no lineal (ONL)

El campo de la óptica no lineal comenzó a ser estudiado desde el descubrimiento de la generación del segundo armónico por Franken¹ en 1961, poco después de la demostración del primer láser por Maiman² en 1960. La respuesta molecular de ONL es expresada a partir de la polarización (μ) de la molécula sujeta a un haz de luz láser intensa:

$$\mu(E) = \mu_0 + \alpha E + \beta E^2 + \dots$$

donde μ_0 es el momento dipolar permanente, α es la polarizabilidad lineal, β es la hiperpolarizabilidad cuadrática y E es el componente del campo eléctrico de la luz. La polarización P de un material macroscópico es dada por una expresión análoga a la ecuación anterior, donde la polarización macroscópica se expresa como:

$$P = \chi^{(1)}E + \chi^{(2)}E + \dots$$

$\chi^{(2)}$ es la susceptibilidad cuadrática, relacionado con β . El término $\chi^{(2)}$ debe ser distinto de cero, por lo que el material necesita ser no centrosimétrico.

Es posible determinar experimentalmente β por el método EFISH, el cual, requiere de que las moléculas en solución se encuentren alineadas por un campo eléctrico, por medio de su momento dipolar estático μ_0 . Las propiedades ONL son evaluadas por la eficiencia de una muestra en polvo en la generación del segundo armónico.³

2.1.1 Generación del segundo armónico

Un haz de luz cuya intensidad de campo se representa como:

$$\tilde{E}(t) = E e^{-i\omega t} + c. c.$$

es incidido sobre un cristal del cual la susceptibilidad de segundo orden es distinta de cero. La polarización no lineal que es creada en tal cristal está dada por la ecuación $\tilde{P}^{(2)}(t) = \chi^2 \tilde{E}^2(t)$ o como:



$$\tilde{P}^{(2)}(t) = 2\chi^2 EE^* + (\chi^2 E^2 e^{-2i\omega t} + c.c.)$$

Se puede observar que la polarización de segundo orden consiste en la contribución de frecuencia cero (primer término) y la contribución de la frecuencia 2ω (segundo término). Bajo condiciones experimentales apropiadas, el proceso de generación de segundo armónico puede ser tan eficiente que casi toda la radiación incidente de frecuencia ω es convertida a radiación de frecuencia de segundo armónico 2ω . La generación del segundo armónico se considera en términos de un intercambio de fotones entre los componentes de varias frecuencias del campo (Figura 1).⁴

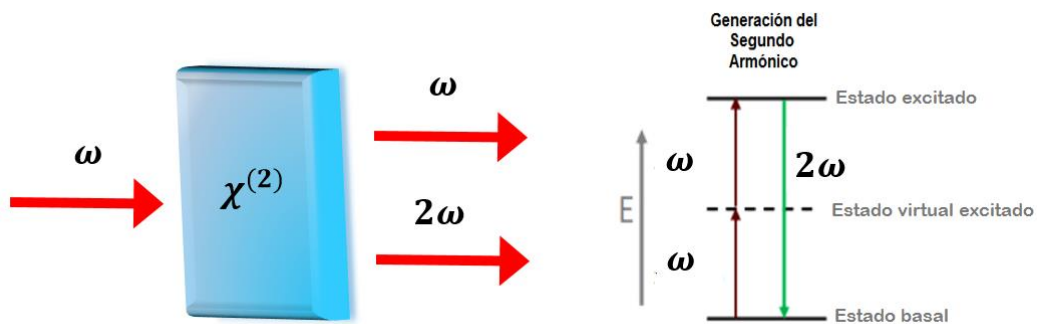


Figura 1. Generación del segundo armónico

2.1.2 Absorción de dos fotones

El concepto de absorción de dos fotones fue propuesto por primera vez en 1931 por Goepfert-Mayer⁵ y demostrado experimentalmente en 1961, poco después de la invención del láser.⁶ Este tema fue más fácil de estudiar cuando estuvieron más disponibles los láseres pulsados en la década de 1990. En este proceso un átomo hace una transición del estado basal al estado excitado con una absorción simultánea de dos fotones, el cual, incrementa linealmente con la intensidad del láser de acuerdo con la relación:

$$\sigma = \sigma^{(2)}I$$

donde $\sigma^{(2)}$ es el coeficiente que describe la absorción de dos fotones (en la óptica lineal el coeficiente σ es una constante). Por lo que, la velocidad de transición atómica R, debido a



la escala de absorción de dos fotones es el cuadrado de la intensidad del láser incidido.⁷ La absorción de dos fotones puede inducir transiciones moleculares entre dos estados reales que pueden ser visualizados en un evento de dos pasos: i) en el primer paso un fotón es absorbido a un nivel molecular inicial que puede ser excitado a un estado intermedio; ii) en un segundo paso, otro fotón puede ser absorbido mientras que la misma molécula completa su transición de estado intermedio a estado final excitado (Figura 2). La conexión entre estos dos pasos es el estado intermedio en el cual el estado molecular no es exacto en el sentido en el que la molécula puede estar en todos los estados posibles con probabilidades de distribución exactas en ellos.

Este proceso también es llamado proceso cascada 2 pasos-un fotón. En el primer paso, la molécula absorbe un fotón para alcanzar un estado excitado con un tiempo de vida conocido, seguido de un segundo paso cuando la molécula absorbe otro fotón para alcanzar un nivel alto de energía. Los dos pasos de transición ocurren en diferentes secuencias de tiempo.⁸

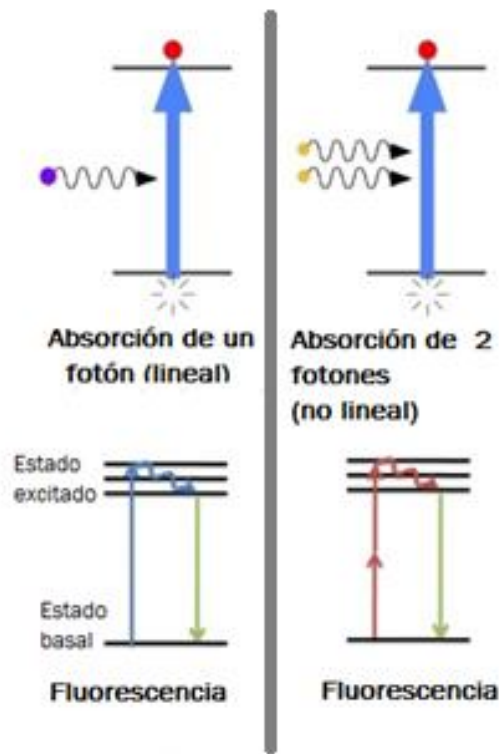


Figura 2. Absorción de dos fotones



2.1.2.1 Diseño de moléculas con absorción de dos fotones

En el presente documento se persigue diseñar moléculas con propiedades de óptica no lineal, en específico en absorción de dos fotones. Este tipo de sistemas se pueden utilizar como materiales con múltiples aplicaciones como lo son la microfabricación, bioimagenología, terapia fotodinámica, entre otras. Actualmente, la tecnología de absorción de dos fotones tiene un amplio potencial, por tanto, es necesario el diseño y síntesis de cromóforos que contengan propiedades como procesabilidad, fotoestabilidad y durabilidad que dependen de aplicaciones específicas.

La sensibilidad cuantitativa de moléculas de dos fotones es determinada por $\sigma^{(2)}$ (parámetro que determina el promedio de absorción de dos fotones por molécula). Este coeficiente es una propiedad molecular porque es capaz de ser controlada por la estructura molecular.

En general, las moléculas orgánicas π conjugadas son prometedores materiales con aplicaciones de absorción de dos fotones en el IR cercano, donde son transparentes.⁹

Para que una molécula presente un proceso de transferencia de carga intramolecular, debe incluir un componente rico en densidad electrónica (donador π) y un componente deficiente en densidad electrónica (aceptor π).¹⁰ La coplanaridad es crítica para la transferencia de carga intramolecular.¹¹ Además, la extensión de la conjugación es importante para la absorción eficiente.

Se ha encontrado teórica y experimentalmente que incrementar el número de conjugaciones o conectar varias rutas lineales con una configuración dimensional o tridimensional aumenta la respuesta de absorción de dos fotones. El acoplamiento electrónico es optimizado cuando un sistema π adopta una geometría planar y de este modo haya un mayor traslape de orbitales π .¹²



2.1.2.2 Arquitectura de sistemas *push-pull*

Brédas, Marder y colaboradores, identificaron y diseñaron un criterio de estructuras simétricas, ellos describieron cromóforos donador-aceptor (también conocido como *push-pull*) dependiendo de la dirección en la que se daba la transferencia de carga intramolecular. Como se había mencionado, este tipo de sistemas deben contener un donador de densidad electrónica, un puente π polarizable y un aceptor de densidad electrónica. Con las combinaciones y el número de componentes apropiados pueden resultar sistemas dipolares (A- π -asimétricos), cuadrupolares (simétricos) o estructuras octupolares (Figura 3).¹³

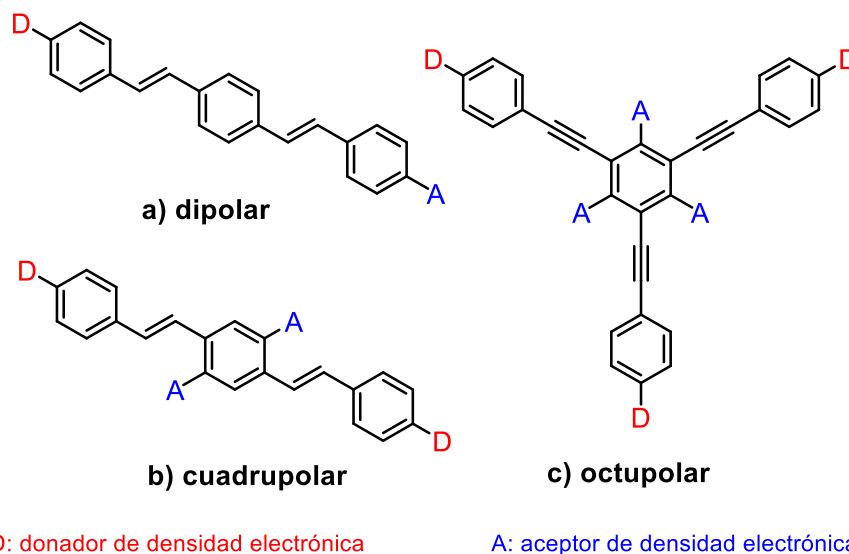


Figura 3. Arquitectura de sistemas *push-pull*: a) dipolar, b) cuadrupolar y c) octupolar.

Es posible que dos o más moléculas dipolares puedan estar unidas para extender la conjugación, el flujo de transferencia de carga intramolecular se puede dar del final al centro de la molécula o viceversa. Estos conceptos de diseño poseen dos elementos clave que pueden resultar “efectos cooperativos” para la absorción de fotones: a) incrementar la densidad de número activo de unidades de fotones por molécula y b) las interacciones sinérgicas entre las unidades de fotones vía conjugación entre interacciones electrónicas en el espacio.¹⁴



2.1.2.3 Componentes moleculares: donadores, aceptores y puentes π

Existen tres componentes esenciales que se requieren para los sistemas activos dos fotones: el electrodonador (D), el puente polarizable π y un electroceptor (A). Los grupos donadores de densidad electrónica que son más utilizados son el grupo amino, carbazoles y donadores base oxígeno como por ejemplo los fenóxidos (Figura 4).¹⁵

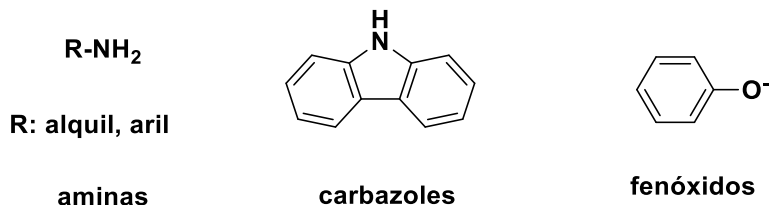
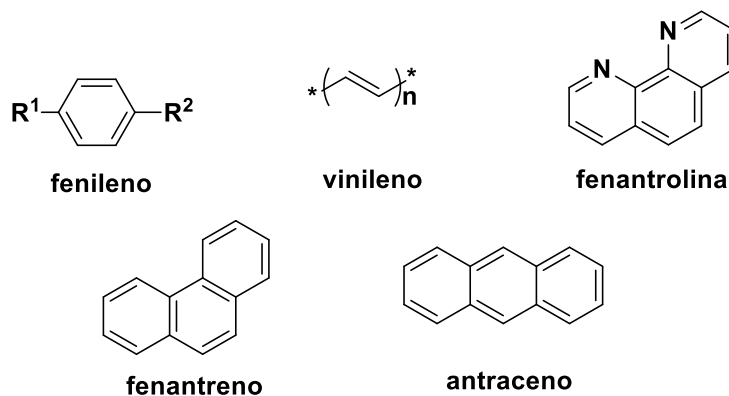


Figura 4. Ejemplos de grupos donadores de densidad electrónica.

Para que el proceso de transferencia de carga intramolecular ocurra eficientemente, los sistemas deben contener un puente π conjugado que facilite el flujo electrónico. Los más comunes son fenileno, vinileno y sus homólogos.

También son utilizados la fenantrolina,¹⁶ fenantreno¹⁷ y antraceno.¹⁸ La combinación de carbociclos aromáticos y heterociclos (tiofeno, pirrol, benzotiadiazol) pueden ser utilizados (Figura 5).¹⁹



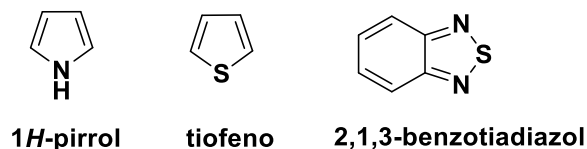


Figura 5. Grupos utilizados como puentes tipo π .

Los grupos más usados como aceptores de densidad electrónica son el grupo nitro,²⁰ sulfonilo²¹ y formilo²² (Figura 6).

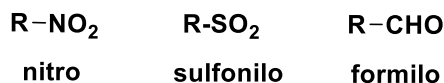


Figura 6. Ejemplos de grupos aceptores de densidad electrónica.

Otras unidades estructurales que pueden ser utilizadas como grupos aceptores terminales incluyen heterociclos deficientes de electrones como 4-piridil, quinolina²³ y 1,3,5-triazina (Figura 7).²⁴

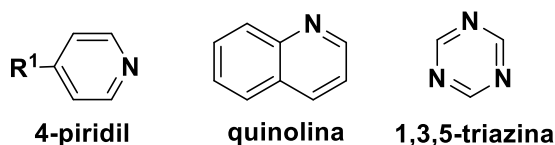
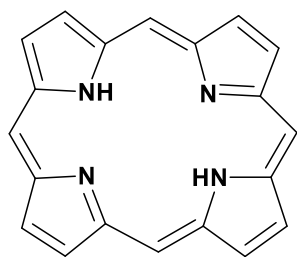
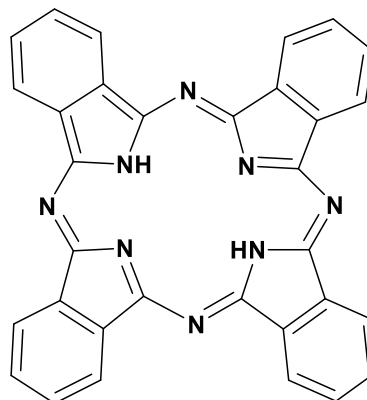


Figura 7. Grupos heterocíclicos utilizados como aceptores de densidad electrónica.

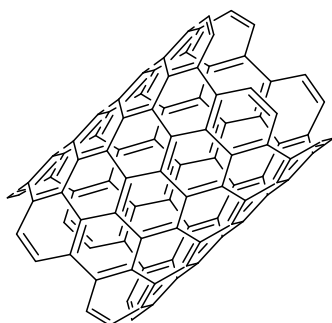
Una variedad de estructuras conjugadas han sido empleadas para construir sistemas *push-pull* como materiales de óptica no lineal de segundo orden, tal es el caso de la porfirina,²⁵ ftalocianina²⁶ y grafeno (Figura 8).²⁷ Los derivados de borodipirrometeno (BODIPY), pueden ser considerados parte de porfirinas y representan una clase muy versátil de colorantes funcionales que son buenos candidatos para aplicaciones de ONL.²⁸



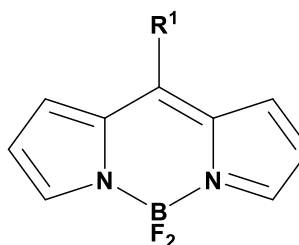
Porfirina



Ftalocianina



Nanotubos de carbono



BODIPY

Figura 8. Estructuras conjugadas pertenecientes al grupo de aceptores de densidad electrónica.

2.2 Aplicaciones de materiales con absorción de dos fotones

La absorción de dos fotones tiene grandes ventajas ante la absorción convencional de un fotón, lo que ha llevado a las aplicaciones en microscopía, microfabricaciones, almacenamiento de datos tridimensional, terapia fotodinámica y para la liberación controlada de especies bioactivas. Estas aplicaciones han generado demanda de nuevos colorantes con alto coeficiente de absorción de dos fotones (σ).¹⁵



2.2.1 Principios ópticos

La diferencia entre la excitación de un fotón y de dos fotones puede ser apreciada considerando un microscopio de fluorescencia confocal (Figura 9). La óptica de estos instrumentos son diseñados tanto para irradiar y coleccionar la luz emitida por un pequeño volumen del foco en el objetivo. El volumen focal es escaneado por la muestra para construir un mapa de la intensidad de la emisión. Si la absorción molecular requiere de un fotón, la densidad de excitación en la región focal es proporcional a la intensidad local, donde la densidad de la excitación de dos fotones es proporcional al cuadrado de la intensidad y cae rápidamente lejos del foco. El volumen de excitación de dos fotones es más pequeño e incrementa la resolución del microscopio.²⁹

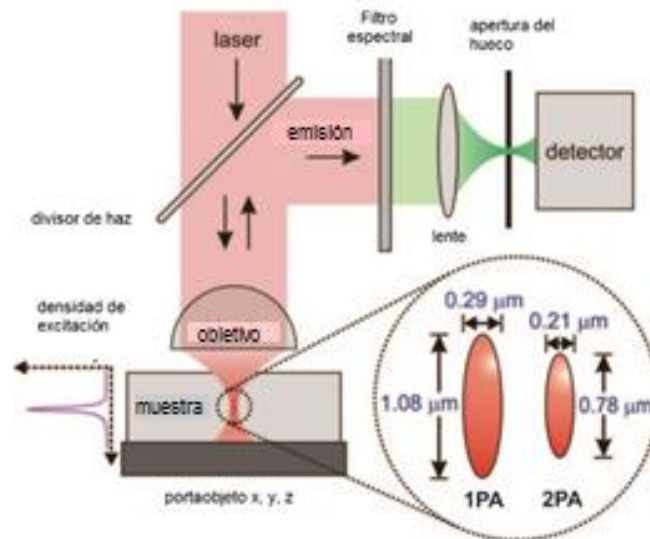


Figura 9. Diagrama de microscopía de fluorescencia confocal.

El tamaño del volumen focal es proporcional a la longitud de onda, debido a la contracción en el volumen de excitación logrado al pasar de un fotón a otro, la resolución lograda en dos fotones es menor que la de un fotón. Aunque, existen dos ventajas por las que dos fotones es mejor: 1) la muestra invariablemente tiene una absorción mucho mayor y las



pérdidas de dispersión en la longitud de onda son más cortas y la irradiación de onda corta a menudo causa daño fotoquímico en muestras biológicas, y 2) el contraste mucho más agudo en la densidad de excitación evita la aparición de emisión secundaria o conversión fotoquímica fuera del volumen focal.³⁰

2.2.2 Trazadores, sondas y sensores

Los materiales con propiedades de dos fotones han sido utilizados como marcadores para realizar el seguimiento de la migración de fármacos no fluorescentes dentro de las células. Prasad y colaboradores emplearon un tinte de estilbena D- π -A, para trazar la vía celular por el cual un quimioterapéutico llamado doxorubicina entra y localiza las células de cáncer de mama en humanos (Figura 10).³¹ El parámetro de estos colorantes es su brillo que es calculado como el producto del coeficiente de la absorción de dos fotones σ y el rendimiento cuántico Φ_F ($\sigma \Phi_F$). También han sido utilizados para visualizar la acumulación lipídica en los tejidos vivos utilizando microscopía de dos fotones.^{23,32}

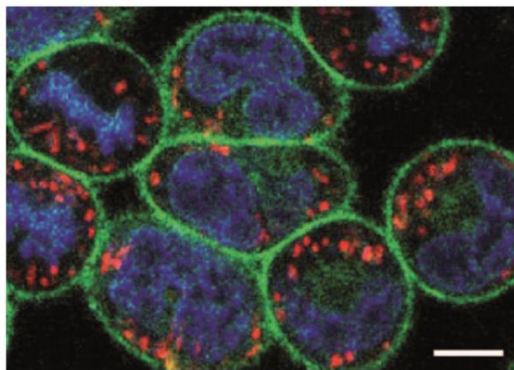


Figura 10. Imágenes de microscopía dos fotones de células fibroblastoides utilizando pigmentos para ADN. Escala 5 μ m.

Varios colorantes han sido diseñados para mostrar como algunos fármacos son sensibles a concentraciones de cationes o aniones de metales, así como a los cambios en el valor de pH. En la mayoría de los casos, la coordinación con el analito cambia la naturaleza del grupo donador de densidad electrónica.³³



2.2.3 Liberación de fármacos y fotoactivación

La liberación de moléculas bioactivas iniciadas por dos fotones es una herramienta muy poderosa para la investigación de las ciencias de la vida. Los neurofisiólogos están especialmente interesados en el control de los circuitos neuronales mediante la liberación consecutiva localizada en los neurotransmisores, iones y proteínas. La mayoría de los colorantes utilizados para la liberación vía dos fotones, han adoptado la microscopía de un fotón y no se ha optimizado para la excitación no lineal. El neurotransmisor glutamina es el compuesto activado por dos fotones más utilizado y ha dado avances considerables en la comprensión de la señalización neuronal (Figura 11).³⁴

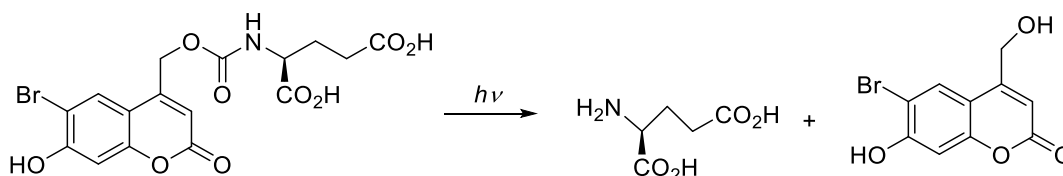


Figura 11. Ejemplo de fotoactivación del ácido glutámico por excitación de dos fotones.

2.2.4 Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica un fotón es utilizada en el tratamiento de cáncer de piel y otros órganos, así como enfermedades oculares degenerativas. Se emplea un fotosensibilizador que es inofensivo en ausencia de luz, para inducir daño por irradiación óptica. La fototoxicidad de estos fotosensibilizadores se debe al oxígeno singlete, que es generado por la transferencia de energía del estado excitado del sensibilizador de oxígeno molecular. El rendimiento cuántico Φ_F de la generación del oxígeno singlete es un parámetro clave para los prototipos de drogas.³⁵

La terapia fotodinámica de dos fotones debe limitarse a la excitación del fotosensibilizador con el volumen focal. La luz con mayor longitud de onda (infrarrojo cercano), necesaria para la excitación de dos fotones, también penetra más profundamente los tejidos vivos que la



luz visible (Figura 12). Estas ventajas hacen que la terapia fotodinámica de dos fotones sea particularmente interesante en la medicina, donde hay una necesidad de mejorar la focalización terapéutica mientras que se minimiza la invasividad. Se ha propuesto un medio para mejorar la profundidad del tratamiento y la orientación.³⁶

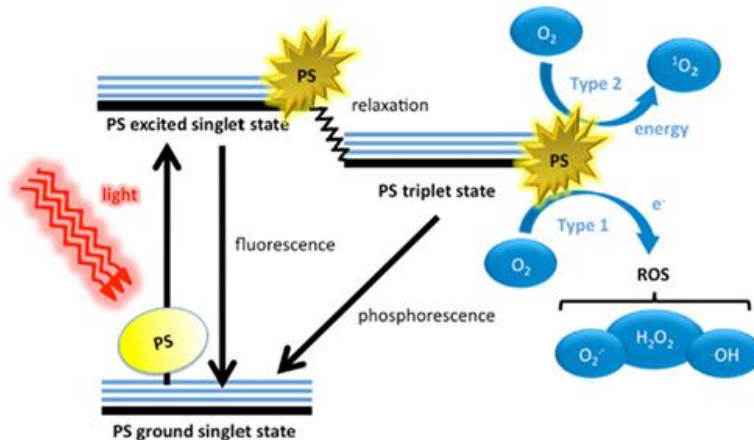


Figura 12. Diagrama de terapia fotodinámica.

2.2.5 Microfabricación

La excitación de dos fotones ha sido utilizada en la fabricación de estructuras microscópicas tridimensionales con una resolución micrométrica.³⁷ Debido a que los materiales no tienen buena solubilidad, se utiliza la polimerización o despolimerización de reacciones fotoinducidas que son la base de procesos litográficos. Si una estructura de tamaño micrométrico es fabricada, el material encima y debajo del foco será expuesto continuamente a baja intensidad mientras que el volumen focal traza la estructura. Por lo tanto, la excitación de un solo fotón puede conducir a la fotoquímica sustancial fuera del volumen focal, con la consiguiente pérdida de contraste y definición litográfica (Figura 13).³⁸

Los métodos adecuados para la microfabricación se basan en: 1) polimerización de acrilatos, 2) polimerización catalizada por ácidos catiónicos de epóxidos y, 3) polimerización de vidrios de trisulfuro de arsénico que dan un marco de referencia de compuestos inorgánicos insolubles.³⁹ En la mayoría de los ejemplos de microfabricación por dos fotones, los iniciadores son los establecidos por la litografía no convencional y la velocidad de escritura está limitada por los pequeños coeficientes de dos fotones.



Por lo tanto, se pueden hacer grandes mejoras en la velocidad de fabricación mediante la combinación de un sensibilizador con un gran coeficiente de absorción de dos fotones con un iniciador con alta eficiencia cuántica.⁴⁰

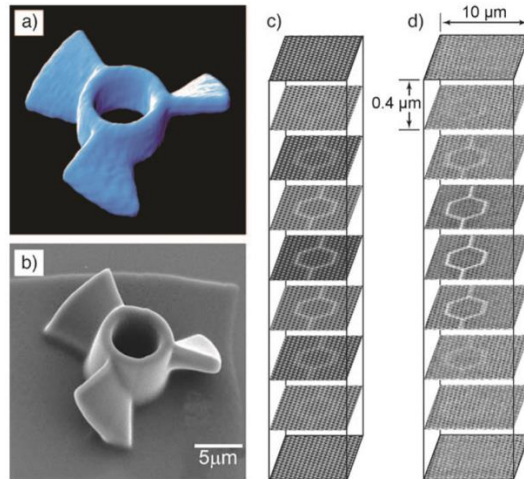


Figura 13. Microfabricación en resinas.

2.2.6. Almacenamiento tridimensional de datos

Los dispositivos de almacenamiento como CD y DVD, utilizan procesos de un solo fotón para escribir y leer información en una superficie de dos dimensiones. En excitación de dos fotones el volumen está bien localizado y hay una alta discriminación del entorno circundante, los datos que se almacenan en un medio tridimensional conducen a un aumento en la densidad de datos.⁴¹

La combinación de un ácido con propiedades de dos fotones excitado y un colorante ácido fluorescente se ha utilizado para fabricar un prototipo de un disco de almacenamiento de datos con cientos de capas de información en un volumen medio.⁴² Este disco tiene un diámetro de 120 mm y un grosor de 1.2 mm y fue capaz de grabar un terabyte de información (Figura 14). Aunque la rapidez de escritura sólo fue de 2 Mbs^{-1} , lo cual corresponde en tiempo a 4 días para escribir un 1 Tb, por lo cual se necesitan materiales más sensibles a la excitación de dos fotones.⁴³

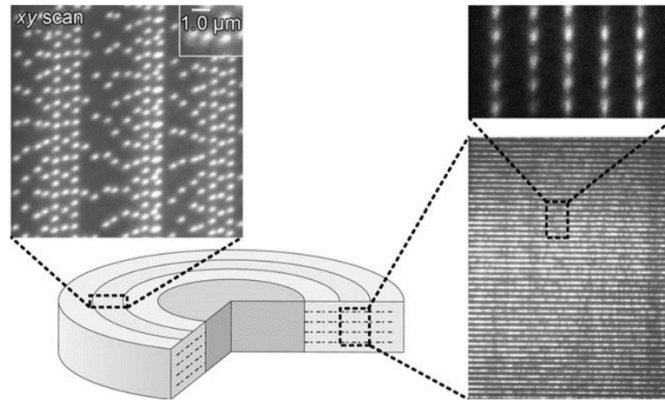


Figura 14. Disco de almacenamiento de datos tridimensional con una variedad de capas de información, escrita y leída por excitación de dos fotones.



2.3 BODIPYs

Actualmente, el desarrollo en el área de los dispositivos electroluminiscentes orgánicos ha llamado la atención de la comunidad científica expandiéndolo a un equipo multidisciplinario. Una gran cantidad de compuestos orgánicos altamente fluorescentes son conocidos, pero la familia de los BODIPYs ha ganado reconocimiento por ser uno de los fluoróforos más versátiles.

El diseño de sistemas *push-pull* basados en ellos, proporciona materiales con propiedades ópticas y electrónicas innovadoras que ofrecen avances en el campo de la optoelectrónica.⁴⁴ A mediados de la década de 1990 fueron reconocidos los posibles usos de colorantes basados en BODIPYs para el etiquetado biológico, para dispositivos electroluminiscentes, como colorantes láser sintonizable, como posibles candidatos para concentradores solares de estado sólido, como interruptores fluorescentes y fluoróforos en sensores.⁴⁵

El primer miembro de esta clase fue reportado por Treibs y Kreuzer en 1968, el cual no tenía sustituyentes. La síntesis del precursor correspondiente, llamado dipirrometano (Figura 15), fue descrito pero este compuesto era inestable y se descomponía a muy bajas temperaturas (de -30 a -40 °C).⁴⁶ Esta familia de compuestos tuvieron poca atención y fueron retomados hasta finales de 1980.⁴⁷

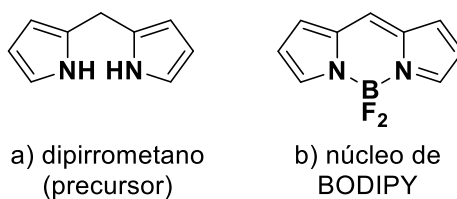


Figura 15. a) dipirrometano, precursor de BODIPY; b) núcleo de BODIPY.



2.3.1 Estructura

La estructura de rayos X de un monocristal de BODIPY indica que es un anillo de seis miembros fusionado con dos anillos adyacentes de cinco miembros de una unidad de pirrol, todo el sistema de electrones π se encuentra deslocalizado (Figura 16). Esta deslocalización es interrumpida entre los enlaces B-N. Se encuentra una desviación de la planaridad en un bodipy debido a que el átomo de boro se desvía del plano del indaceno en 4.8° . El promedio de longitud de enlace entre N_1-C_3 indica un carácter de doble enlace, comparada con el carácter de enlace sencillo de N_1-C_4 . La molécula muestra dos distancias de enlace B-F ligeramente diferentes.⁴⁸ Los ángulos de enlace entre $N_1-B_1-N_2$ y $F_1-B_1-F_2$ indican una geometría de tetraedro en el átomo de boro.

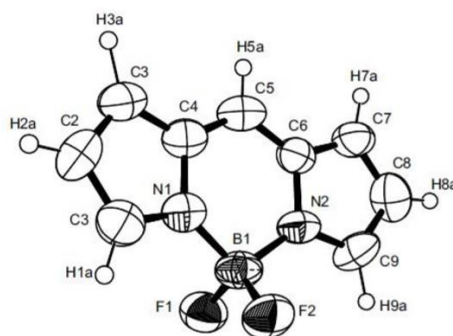


Figura 16. Determinación de la estructura cristalina de rayos X del núcleo de BODIPY.

Cada celda unitaria de fluoróforo consta de cuatro moléculas apiladas en arreglos cabeza-cola. La disposición de empaquetamiento cristalino optimiza las interacciones π - π entre las moléculas y variaciones en los momentos dipolares causadas por los átomos de flúor. Los heteroátomos ligeramente polarizados generan varios sitios ricos en densidad electrónica y sitios deficientes en densidad electrónica. Estos sitios propician reacciones de sustitución nucleofílica y electrofílica en el núcleo de BODIPY y proporciona nuevas rutas para modificaciones estructurales.⁴⁹



2.3.2 Propiedades físicas y químicas

Los BODIPYs tienen excelentes propiedades que los han convertido en materia de amplio estudio, tales como: alto coeficiente de absorción molar, alto rendimiento cuántico, buena solubilidad en disolventes orgánicos, longitudes de onda de excitación/emisión mayores a 500 nm, alta fluorescencia y buena estabilidad fotoquímica. Su robustez química, permite llevar a cabo modificaciones post-sintéticas en el sustituyente *meso*, dentro de las cuales se encuentra la oxidación, reducción y sustitución nucleofílica aromática sin una descomposición importante.⁵⁰

La alquilación y arilación en la posición *meso* no tiene grandes efectos sobre las longitudes de onda de absorción y emisión. El rendimiento cuántico de los compuestos *meso* es apreciablemente menor que otros análogos sustituidos. Las diferencias se atribuyen a que los sustituyentes en 1 y 7 previenen la libre rotación del grupo fenilo reduciendo a la mínima energía de estados excitados vía movimientos moleculares no radiativos. La introducción de sustituyentes *orto* en el anillo de fenilo se ha observado que aumenta el rendimiento cuántico.⁵¹

Una de las propiedades de los BODIPYs que es posible modificar es su estructura molecular, lo cual permite variar las propiedades ópticas para proporcionar sitios de reconocimiento para una variedad de analitos. Estos compuestos son: altamente coloridos, neutros con intensos perfiles de absorción y emisión ($\lambda_{\text{máx}}$ entre 500-545 nm), bandas de espectros de absorción nítidas (anchuras de la señal en promedio de alrededor de 25-35 nm), grandes coeficientes de absorción molar (40,000 a 110,000 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$), altos rendimientos cuánticos de fluorescencia (entre 60 y 90%), tiempos de vida largos de estado singulete excitado (alrededor de 1 a 10 ns). Además, cuentan con excelente estabilidad química y fotoquímica ambas en solución y estado sólido y propiedades versátiles de transferencia de carga. Además, poseen buena solubilidad en la mayoría de disolventes comunes, excluyendo el agua. En general son resistentes a la agregación en solución e insensibles a cambios en el pH.⁵²



Los espectros de absorción en solución típicos exhiben transiciones internas que corresponden a procesos $S_0 - S_1$ ($\pi - \pi^*$) con transiciones entre $\lambda_{\text{máx}}$ 500-525 nm y un conjunto menor de transiciones debido a la absorción de S_0 a S_2 ($\pi - \pi^*$) alrededor de 375 nm. Cuando se trata de un estado excitado en cualquiera de los estados S_1 o S_2 , se observa una fuerte fluorescencia desde el estado S_1 , que muestra una banda de emisión con un ligero desplazamiento de Stokes y buena simetría de espejo con la banda de absorción de menor energía (Figura 17).⁵³

Ambas transiciones son generalmente estructuras vibracionales en el intervalo de 1200 a 1400 cm^{-1} , correspondiente a la vibración del enlace doble C=C del núcleo de BODIPY. La mayoría de las condiciones experimentales describen el decaimiento de fluorescencia por cinética monoexponencial.

En general, las constantes de velocidad radiativa (ca. 10^8 s^{-1}) son bastante altas, debido a las transiciones de absorción, mientras que las constantes de velocidad (ca. 10^6 s^{-1}) para el cruce entre el sistema al estado triplete son de menor relevancia.⁵⁴

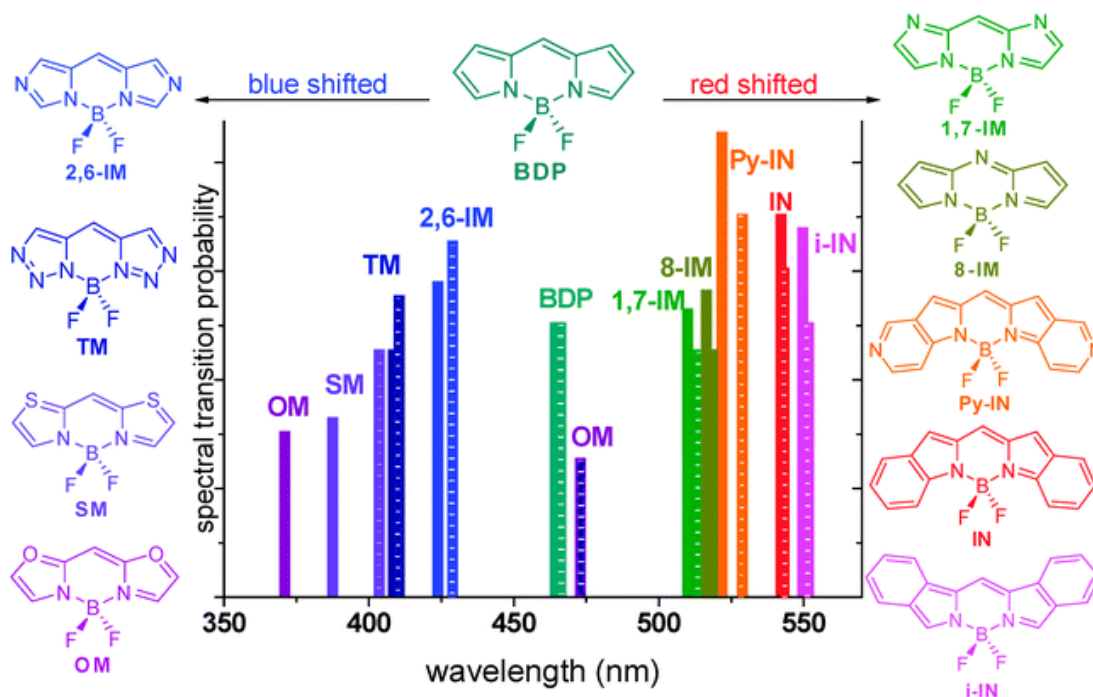


Figura 17. Efecto hipsocrómico y batocrómico de los bodipys dependiendo de sus sustituyentes.



2.3.3 Consideraciones sintéticas

La complejación de una unidad de dipirrometeno con una sal de trifluoruro de boro puede conducir a la formación de una estructura de difluoruro de boro-dipirrometeno, el cual puede ser considerado como un ejemplo de una cianina monometino rígida (Figura 18).

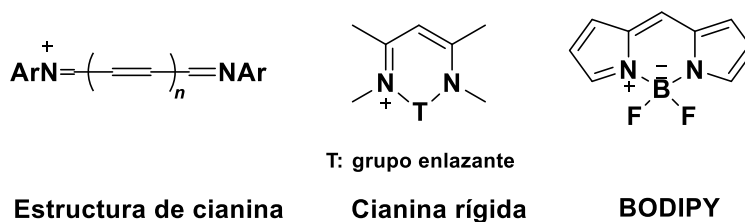


Figura 18. Diferencias estructurales: a) cianina lineal, b) cianina rígida y c) BODIPY

En gran medida la flexibilidad restringida conduce inusualmente a altos rendimientos de fluorescencia. Este tipo de compuestos son comúnmente descritos como boroindacenos por analogía con los anillos tricíclicos de carbono, y la numeración de los sustituyentes siguiendo las reglas de los policiclos de carbono. Además, por analogía a los sistemas porfirínicos, la posición 8 es denominada sitio *meso* (Figura 19).³⁰

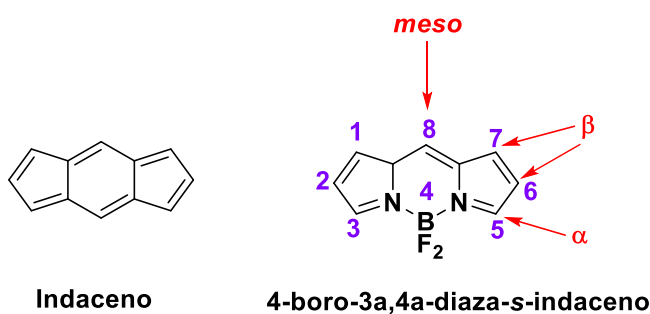


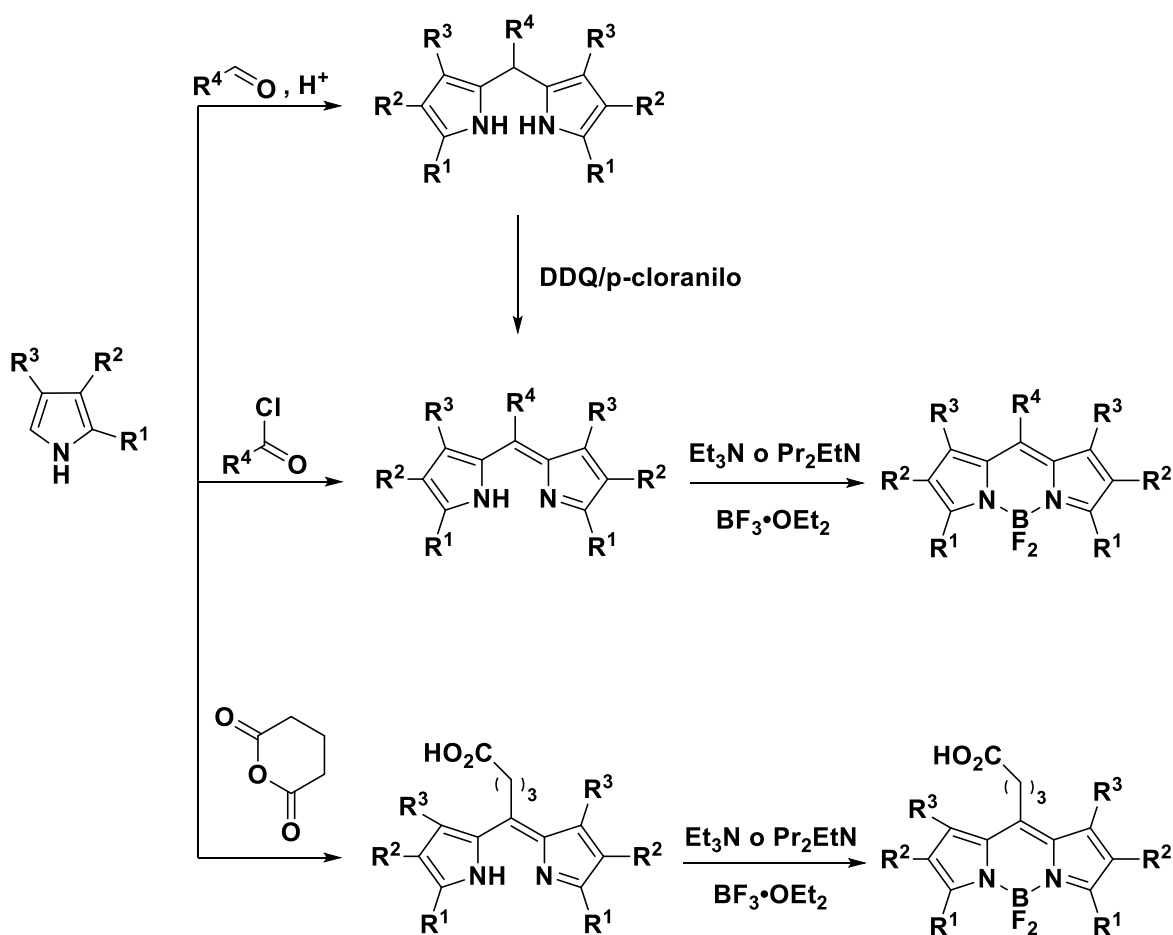
Figura 19. a) indaceno y b) nombre sistemático del BODIPY



La absorción y propiedades espectroscópicas de fluorescencia de los miembros de la familia de los BODIPYs, son altamente influenciadas por la deslocalización electrónica alrededor del fragmento central de cianina y por las características del donador y aceptor del sistema.

2.3.4 Síntesis

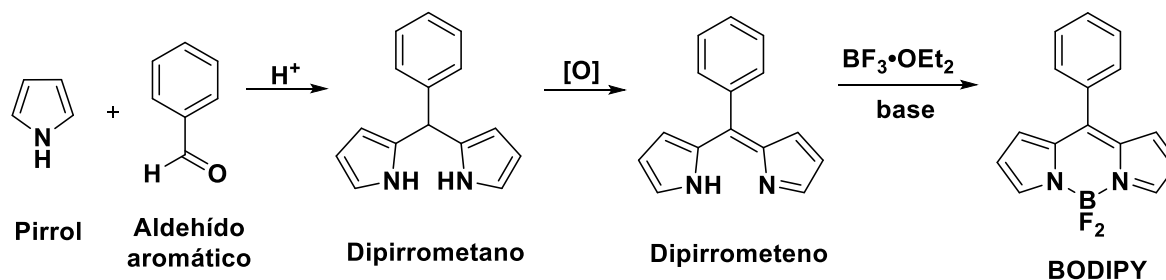
Los BODIPYs simétricos sustituidos en la posición 8 o *meso* normalmente son preparados por condensación de pirroles catalizada por ácido con cloruros de ácido, anhídridos o aldehídos (Esquema 1).⁵⁵ Una gran cantidad de grupos funcionales son compatibles con estas condiciones de reacción y estos métodos son las rutas más populares que pueden ser en un solo paso “one-pot” o en varios pasos.



Esquema 1. Diferentes rutas sintéticas de los BODIPYs.



En el presente trabajo, se utilizará la ruta de síntesis donde se parte de un compuesto carbonílico altamente electrofílico, que conducirá a la formación de una unidad de dipirrometano que está basada en una reacción de condensación donde el carbonilo es usado para formar el puente meteno entre las dos unidades de pirrol. El dipirrometano es inestable y sensible a la luz, por lo que, se debe utilizar inmediatamente después de su preparación. La oxidación del dipirrometano produce un dipirrometeno o dipirrin. Esta oxidación puede llevarse a cabo con DDQ o *p*-cloranilo. Por otra parte, hay sólo unos pocos ejemplos en los que el aldehído no es un caso aromático, porque la oxidación tiende a fallar en otros casos.⁵⁶ Someter el dipirrin con un exceso de base y eterato de trifluoruro de boro genera el complejo de difluoruro de boro con un alto rendimiento (Esquema 2).⁵⁷



Esquema 2. Ruta sintética de un BODIPY vía una condensación en medio ácido con grupo carbonílico.

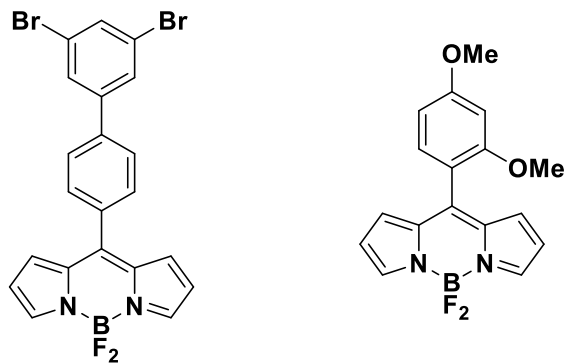
2.4 Justificación

Los derivados de BODIPYs son prometedores candidatos para aplicaciones en ONL, algunos cromóforos basados en este tipo de compuestos han sido descritos como absorción de dos fotones para sensores químicos y telecomunicaciones. Los sistemas *push-pull* basados en BODIPY podrían generar materiales con nuevas propiedades ópticas y electrónicas y generar nuevas oportunidades para el avance de dispositivos optoelectrónicos.⁴⁸



3. OBJETIVO GENERAL

Síntesis y caracterización de sistemas derivados de BODIPY:



3.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- Sintetizar los BODIPYs correspondientes.
- Caracterización de BODIPYs con las técnicas de resonancia magnética nuclear, UV/visible, masas de alta resolución, infrarrojo y difracción de rayos X.

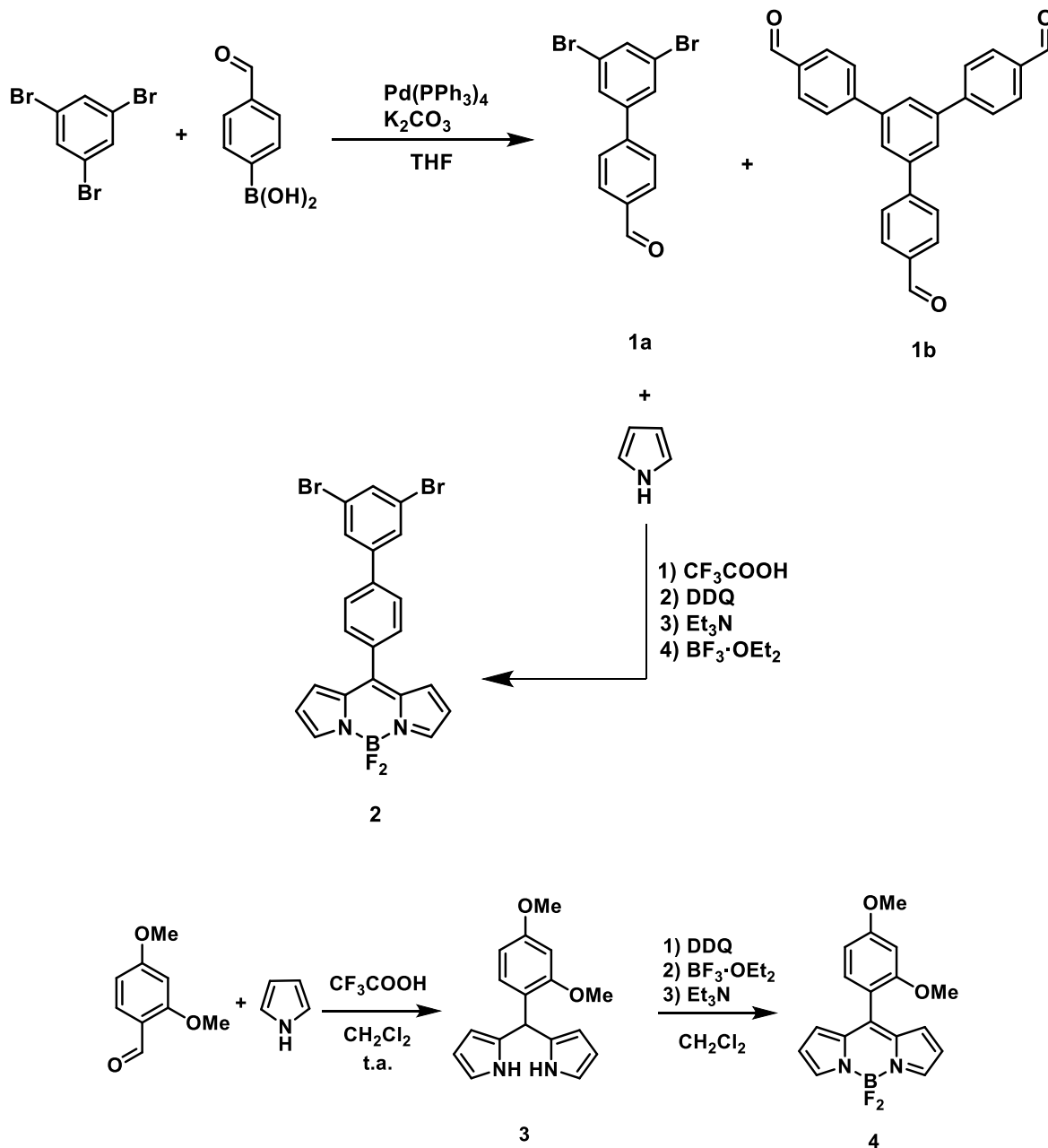
4. HIPÓTESIS

Los sistemas derivados de BODIPYs serán buenos candidatos para presentar propiedades de absorción de dos fotones.



5. RUTA DE SÍNTESIS

A continuación se describe la ruta sintética que se llevó a cabo en el presente trabajo, para la obtención de los sistemas derivados de BODIPY propuestos (Esquema 3):



Esquema 3. Ruta de síntesis propuesta para los sistemas derivados de BODIPYs

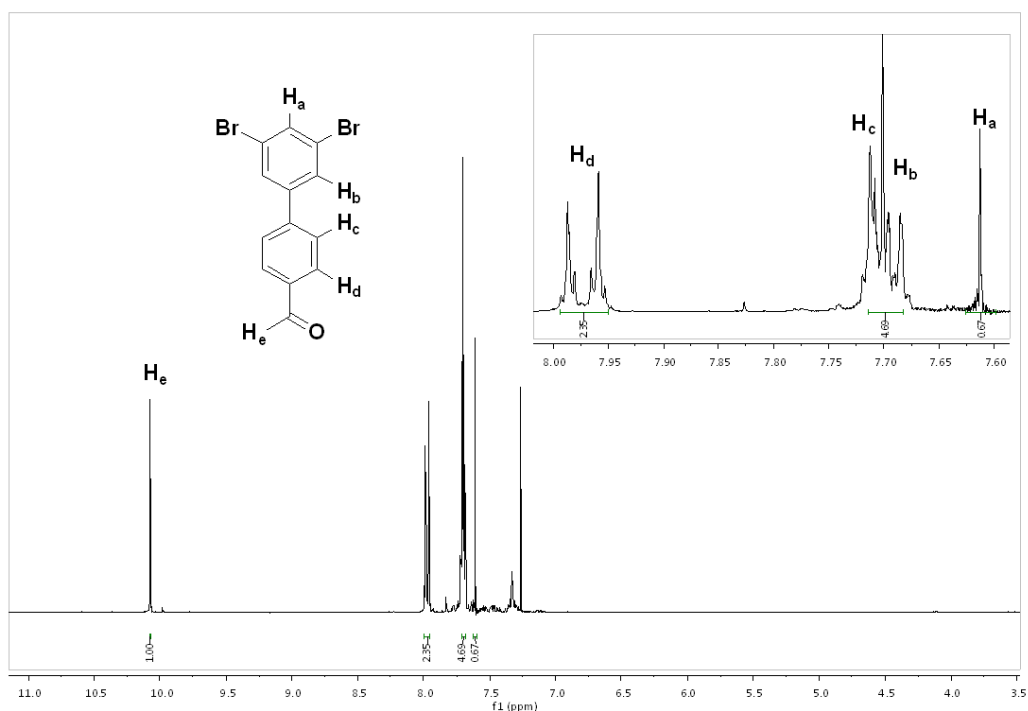


Figura 20. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) para el compuesto 1a.

El compuesto (**1b**) presenta un eje de simetría C₃, con lo cual, sólo se observan 4 señales de hidrógeno debido a su ambiente químico equivalente. La señal de aldehído se encuentra en 10.14 ppm, se observa H_a como una señal simple en 7.95 ppm y un sistema AA'BB' para el sistema aromático (Figura 21).

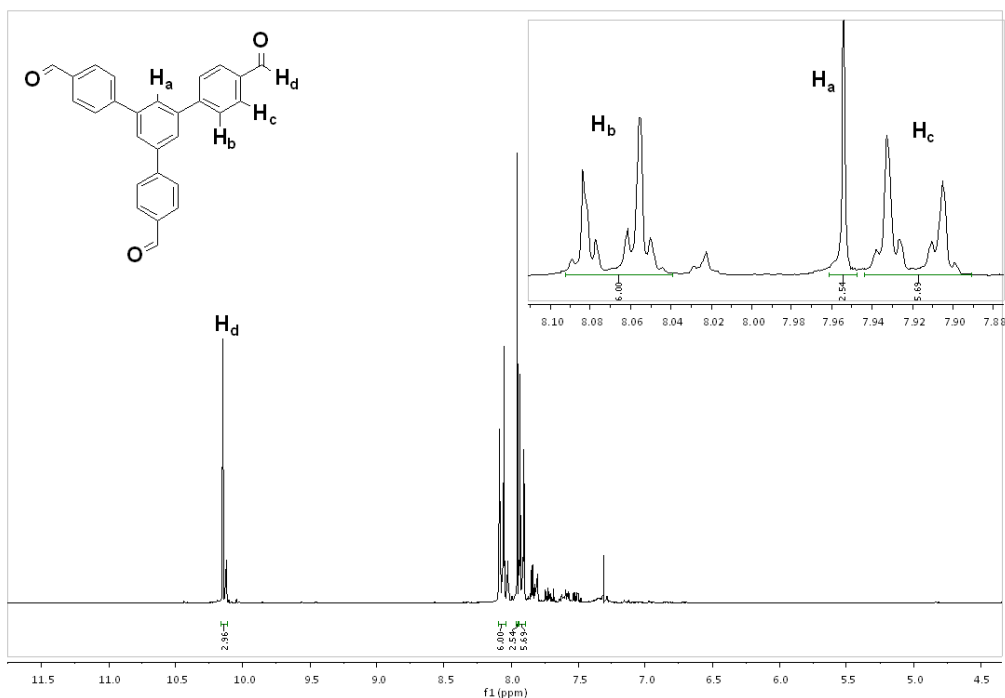
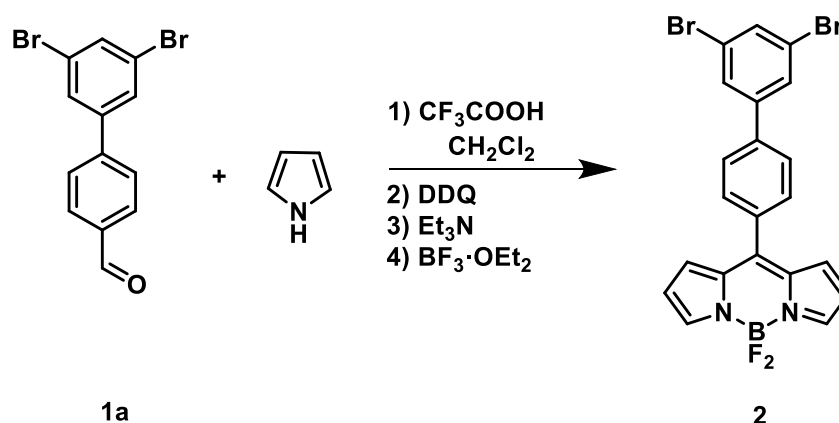


Figura 21. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) para el compuesto 1b.



Una vez sintetizado el aldehído (**1a**), se llevó a cabo la síntesis *one-pot* del BODIPY, de acuerdo con lo descrito en la literatura^{50,51} (Esquema 5). Para lo cual se realizó una condensación entre el 1*H*-pirrol y el aldehído en medio ácido a temperatura ambiente para obtener el dipirrometano, el cual no fue aislado, la reacción fue seguida por cromatografía en capa fina. Después se procedió a oxidar con DDQ y reaccionar con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y trietilamina. El bodipy (**2**), fue purificado por cromatografía en columna, el cual, es un sólido verde metálico. Es soluble en diclorometano y cloroformo, fue caracterizado por medio de RMN (^1H , ^{13}C y ^{19}F) y UV-vis.



Esquema 5. Síntesis *one-pot* del BODIPY **2**.

En el espectro de RMN- ^1H (Figura 22) se observan los 7 protones que contiene la molécula, tomando en cuenta el eje de simetría, de los cuales, se observa la desaparición de la señal del aldehído que estaba ubicada en 10.07 ppm. La señal del BODIPY muestra tres señales (H_a , H_b y H_c) que se encuentran en 8.02, 6.62 y 7.02 ppm respectivamente. El anillo aromático presenta un sistema AA'BB' (H_e y H_d) con un desplazamiento de 7.74 y 7.73 ppm; los protones H_g y H_f aparecen en 7.78 y 7.77 ppm.

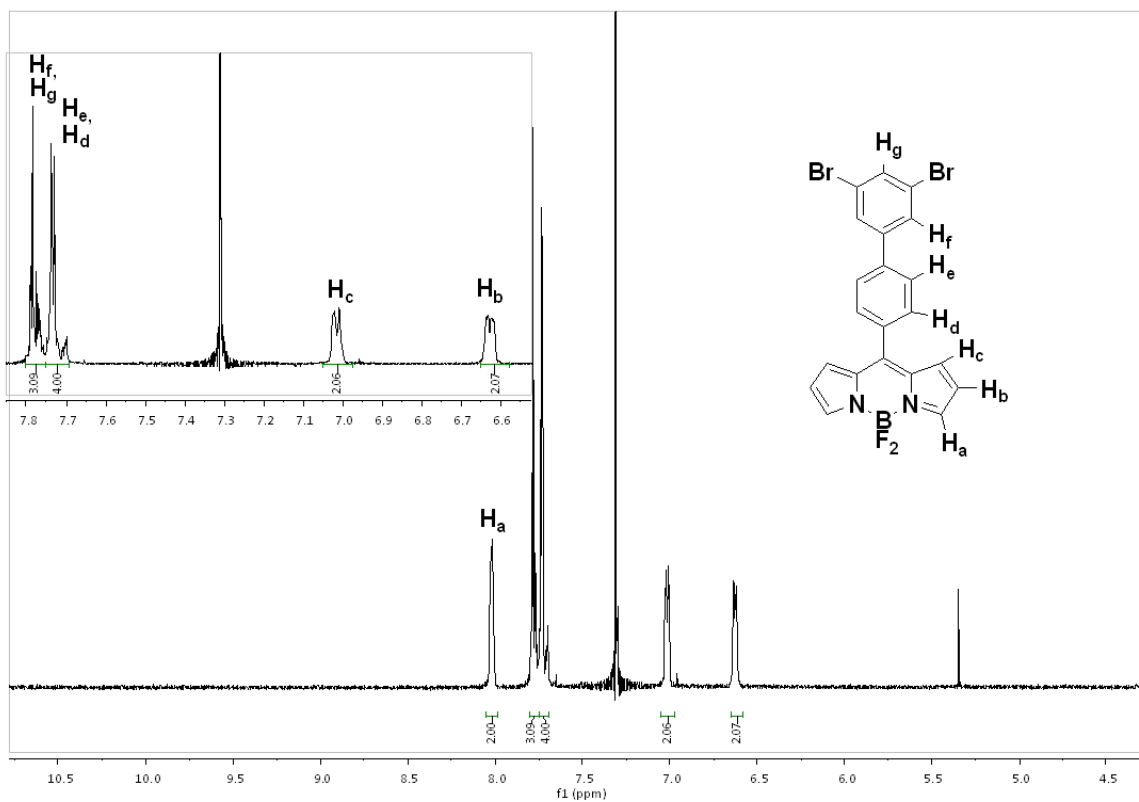


Figura 22. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) para el compuesto 2.

En el espectro de RMN-¹³C se aprecian las señales de los 13 carbonos característicos de la molécula de BODIPY ya que la molécula tiene un eje de simetría. Las señales están comprendidas en la región entre 120.0 y 140.0 ppm. La señal más característica es la que se encuentre en 131.2 ppm que corresponde a C₁ que se encuentra unido al nitrógeno y la que se encuentre en 123.6 ppm de C₂. Además de la señal de los átomos de carbono unidos a los átomos de bromo en 127.4 ppm.



Para corroborar la presencia de átomos de flúor se determinó el espectro de RMN-¹⁹F donde se confirma que existen enlaces B-F, ya que presenta una señal cuádruple debido al acoplamiento con boro, la cual se observa en -145.02 ppm (Figura 23).

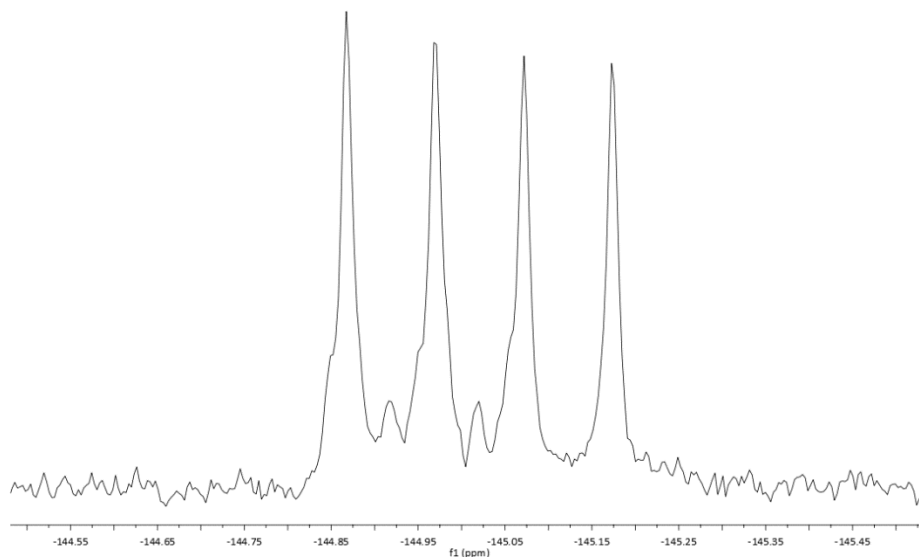


Figura 23. Espectro de RMN-¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) para el compuesto 2.

Se obtuvo el espectro de UV-Vis donde el compuesto presenta una $\lambda_{\text{máx}}$ de 500 nm por lo que se confirma que se trata de un derivado de BODIPY (Figura 24):

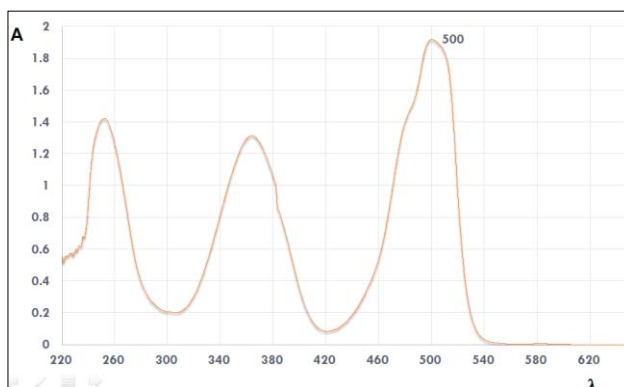
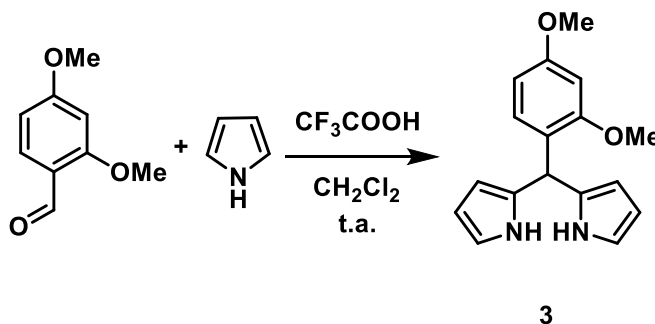


Figura 24. Espectro de Uv-Vis (CHCl₃) para el compuesto 2.

Por último, se llevó a cabo un análisis de espectrometría de masas de alta resolución, la cual corresponde a la fórmula C₂₁H₁₃BBr₂FN₂ con una masa experimental de 482.971244 uma. Se tuvo la pérdida de un átomo de flúor durante la caracterización de espectrometría de masas.



La síntesis del BODIPY (**4**) se llevó a cabo en dos pasos. En primer lugar se obtuvo el dipirrometano (**3**) y después se sintetizó el BODIPY. Para el compuesto (**3**) se llevó a cabo una condensación entre el 2,4-dimetoxibenzaldehído y el 1*H*-pirrol en medio ácido a temperatura ambiente, siguiendo la reacción por cromatografía en capa fina (Esquema 6). El crudo de reacción fue purificado por medio de cromatografía en columna. El dipirrometano se obtuvo como un sólido verde oscuro que es soluble en AcOEt, CH₂Cl₂, cloroformo y acetona. Fue caracterizado por medio de RMN-¹H.



Esquema 6. Síntesis del dipirrometano (**3**) vía una condensación en medio ácido.

En el espectro de resonancia de hidrógeno (Figura 25), existen dos señales muy características de los dipirrometanos, la primera corresponde al hidrógeno unido al nitrógeno –NH que se encuentra como una señal simple en 8.04 ppm y la segunda se trata del hidrógeno H₄ que es una señal simple que se localiza en 5.72 ppm. Las señales correspondientes a los fragmentos pirrólicos H₁, H₂, H₃ en 6.81-6.83, 6.12-6.15 y 5.88-5.90 ppm respectivamente; y para H₈, H₉ y H₁₀ en 6.65-6.67, 6.25-6.27 y 6.81-6.83 ppm. Para el anillo aromático se observa una señal doble para H₅ 6.48-6.49 ppm, H₆ como una señal doble de dobles en 6.40 ppm y H₇ como una señal doble en 6.97 ppm. Por último dos señales simples correspondientes a los hidrógenos de los metoxilos en 3.76 y 3.79 ppm respectivamente.

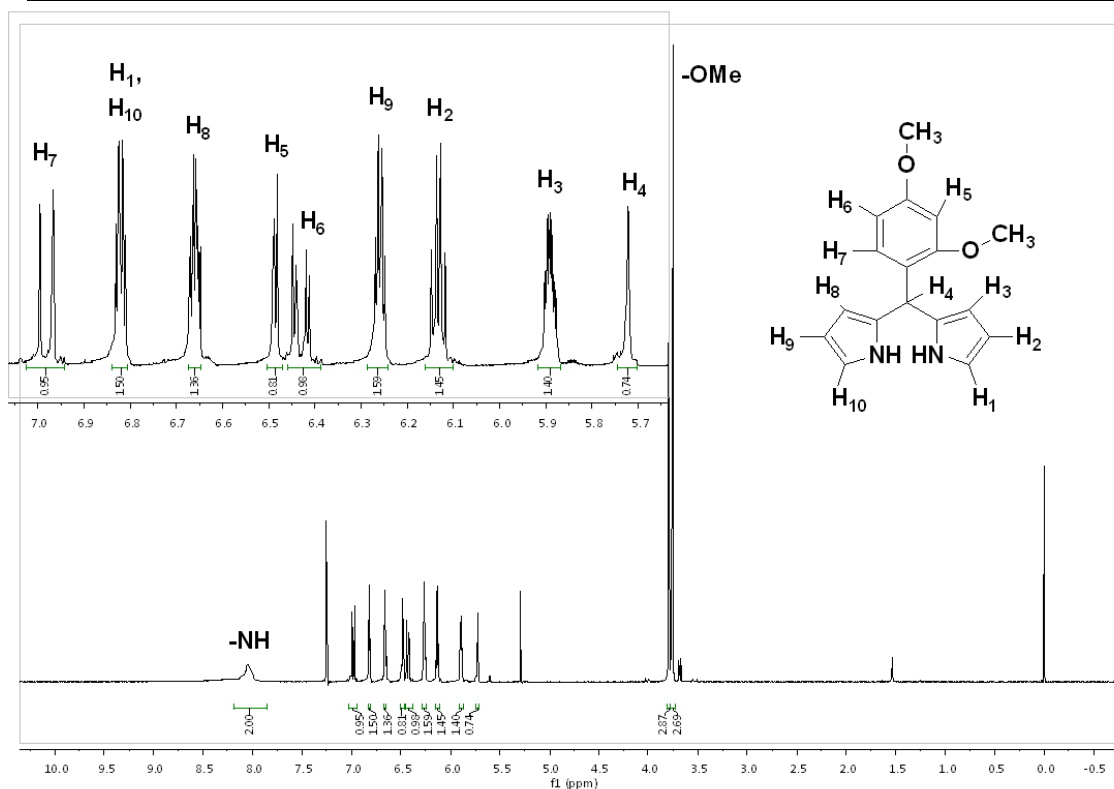
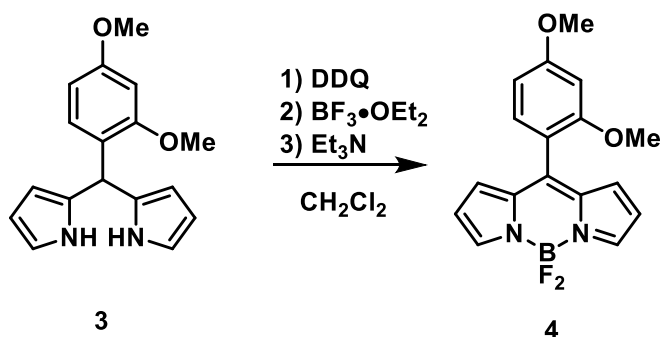


Figura 25. Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) para el compuesto 3.

Una vez sintetizado y caracterizado el dipirrometano, se llevó a cabo la oxidación del carbono puente para obtener el dipirrometeno; utilizando como oxidante DDQ, después se llevó a cabo la reacción utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y trietilamina. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna y posteriormente se llevó a cabo una recristalización utilizando diclorometano y *n*-pentano (Esquema 7). El compuesto final (**4**), se obtuvo como un sólido color marrón que tiene un punto de fusión de 156-157 °C, soluble en diclorometano, cloroformo, AcOEt y acetona. Fue caracterizado por medio de RMN (^1H , ^{13}C y ^{19}F), IR, difracción de rayos X y UV-vis.



Esquema 7. Síntesis del bodipy 4.



En el espectro de resonancia de RMN-¹H (Figura 26), se puede observar la desaparición del hidrógeno H₄ del dipirrometano. Del núcleo del BODIPY se encuentran la señal simple de los hidrógenos H₁-H₉ en 8.10 ppm, H₂-H₈ en 6.47 ppm y H₃-H₇ en 6.58 y 6.84 respectivamente. Las señales del anillo aromático se pueden observar para H₄ en 7.21 ppm y H₅-H₆ en 6.58 y 6.84 ppm. Y por último los hidrógenos de los metoxilos se encuentran como dos señales simples en 3.73 y 3.89 ppm.

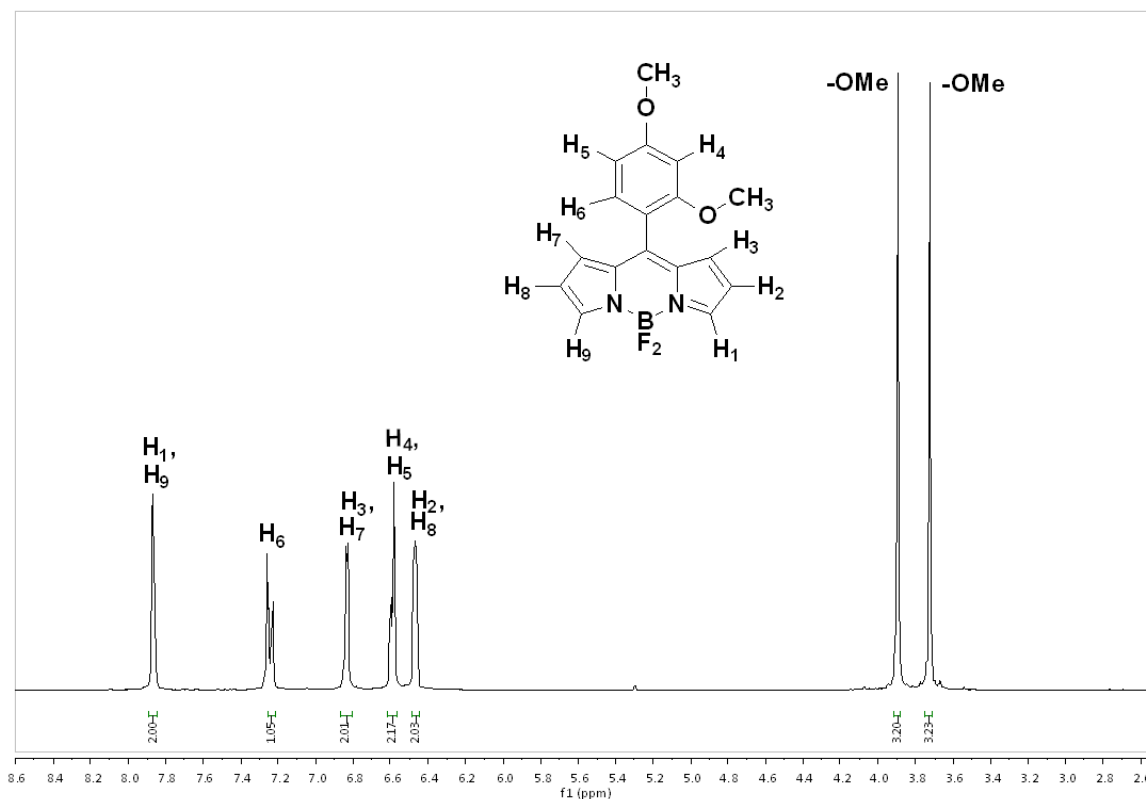


Figura 26. Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) para el compuesto 4.



En el espectro de RMN-¹³C (Figura 27), se observan las señales características del núcleo del BODIPY, entre las que se encuentran las propias de los carbonos 1 y 9 en 143.3 ppm, para C2-C8 son localizadas en 104.3 ppm y C3-C7 en 117.9 ppm. Las señales de los carbonos del anillo aromático se encuentran en 99.0 ppm para C4-C5 y por último para C6 en 131.0 ppm.

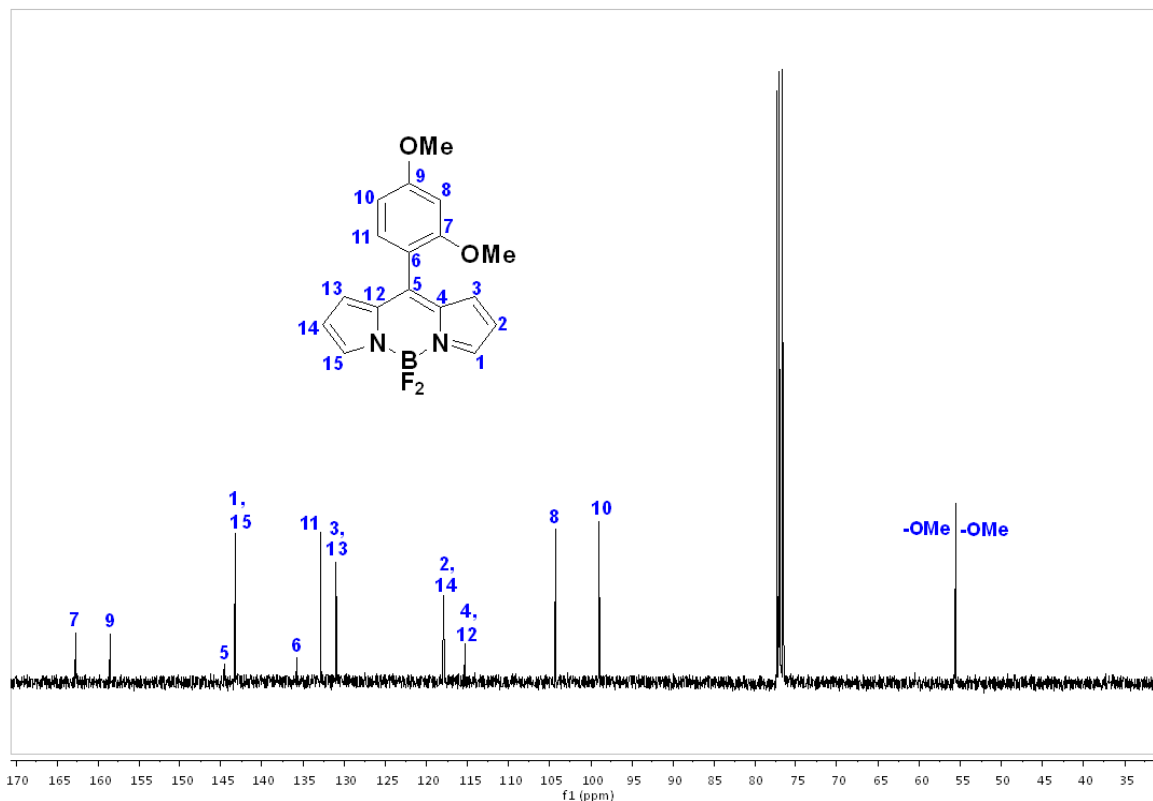


Figura 27. Espectro de RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃) para el compuesto 4.



Para confirmar la existencia de átomos de flúor en la molécula se determinó el espectro de RMN-¹⁹F donde se comprueba que existen enlaces B-F. Se observan dos señales doble de cuádruple en -144.55 y 146.79 ppm respectivamente. Lo que muestra que los átomos de flúor no son equivalentes, debido a que no existe giro libre dentro del BODIPY y el anillo aromático, conduciendo a rotámero (Figura 28).

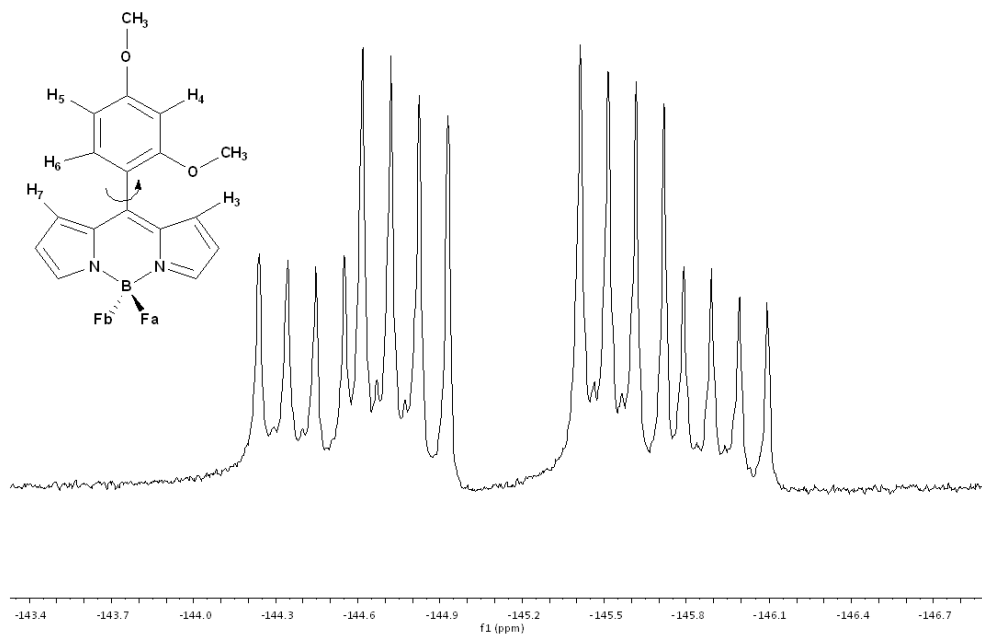


Figura 28. Espectro de RMN-¹⁹F (282 MHz, CDCl₃) para el compuesto 4.

Este fenómeno se encuentra descrito en la literatura⁵⁹ en el BODIPY con fenantreno como sustituyente *meso*, donde debido a la poca simetría del BODIPY, los dos átomos de flúor no son equivalentes en términos de los rotámeros no planares en RMN (Figura 29).

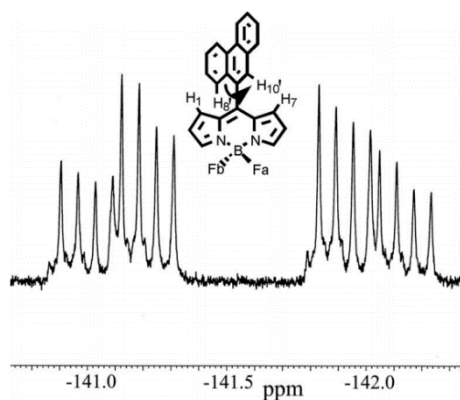


Figura 29. Espectro de RMN-¹⁹F reportado en la literatura⁵⁹.



Si el sustituyente *meso* no tiene libre giro, provoca la pérdida de equivalencia de los dos átomos de flúor, ya que los sitios podrían intercambiarse. La espectroscopia de ^{19}F es una herramienta muy útil para distinguir los diferentes ambientes químicos de los átomos de flúor y proporciona una evidencia directa de los procesos fluxionales en el BODIPY. En el espectro obtenido con cloroformo deuterado como disolvente (Figura 29), es claro el indicio de que los átomos de flúor tienen ambientes diferentes y además sugiere giro lento en la escala de tiempo de RMN del sustituyente *meso*. En resumen, la posición *meso* con un sustituyente como 2,4-dimetoxifenilo introduce una barrera que impide la libre rotación tal que el sustituyente impide el libre giro.

Para tener una visión integral de las interacciones de los hidrógenos que contiene la molécula, se recurrió a experimentos de dos dimensiones de RMN. En el caso de la técnica homonuclear COSY (Figura 30), es que los hidrógenos H_1 y H_9 están interaccionando con sus hidrógenos vecinos H_2 y H_8 . También debido al ambiente similar de H_3 y H_5 , en el cual los dos átomos se encuentran cercanos a los metoxilos de se puede observar que se llegan a acoplar con H_2 y H_6 respectivamente. Inclusive se observa un acoplamiento de estos dos con H_4 que se encuentra muy cercano a los metoxilos.

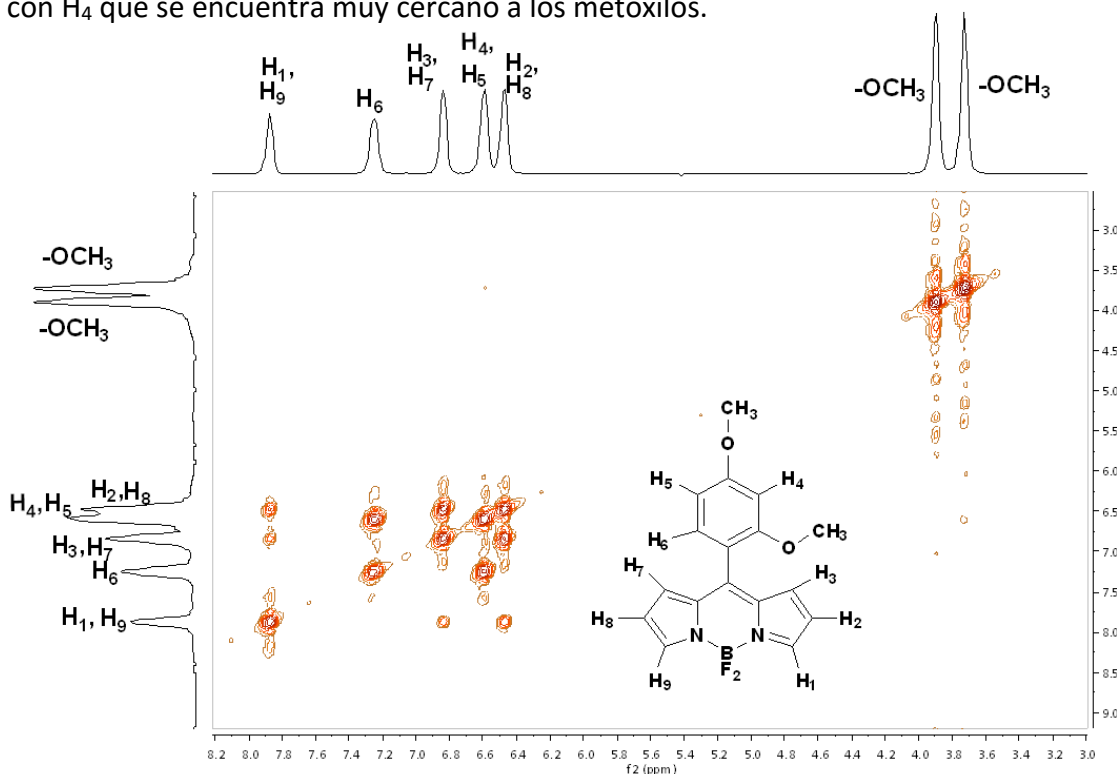


Figura 30. Espectro de dos dimensiones COSY (400 MHz, CDCl_3) para el compuesto 4.



La técnica indirecta heteronuclear HSQC que mide la correlación a un enlace de distancia, permite observar el acoplamiento entre los átomos de carbono y los de hidrógeno, con esto se puede confirmar la asignación correcta de ambos espectros (Figura 31).

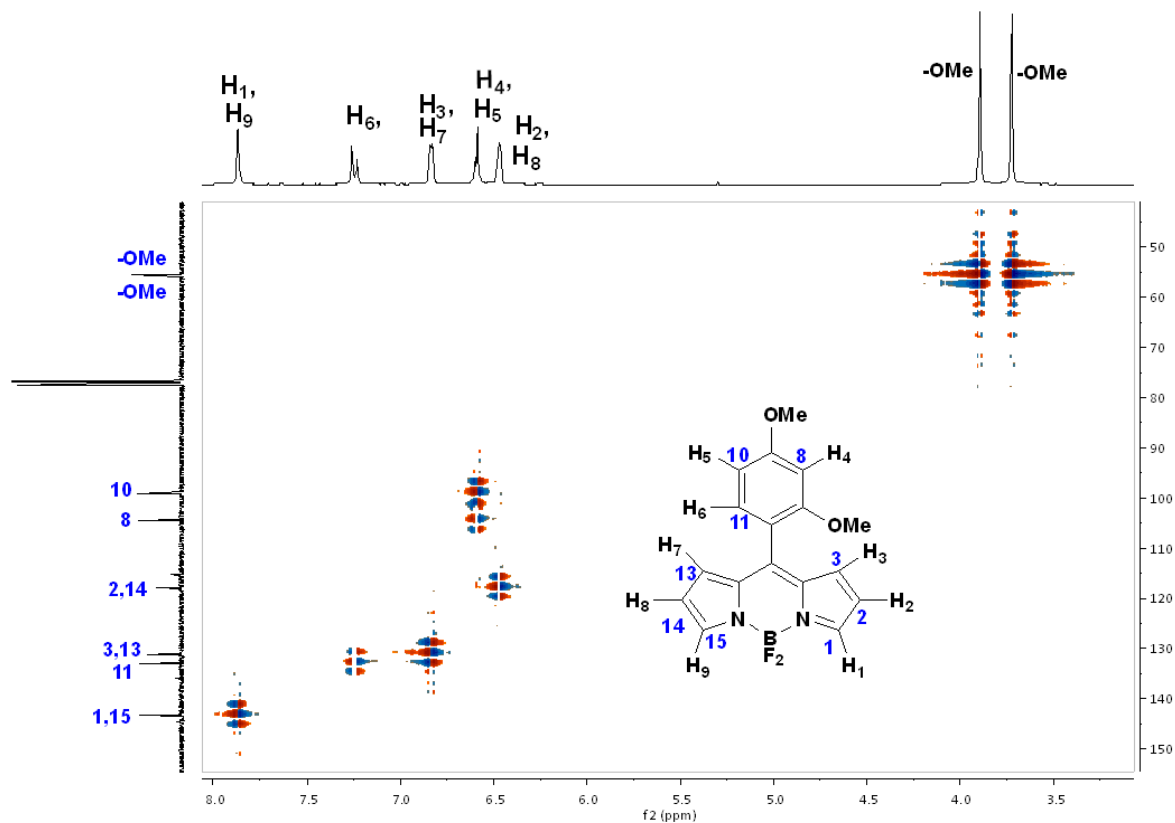


Figura 31. Espectro de dos dimensiones HSQC (400 MHz, CDCl₃) para el compuesto 4.

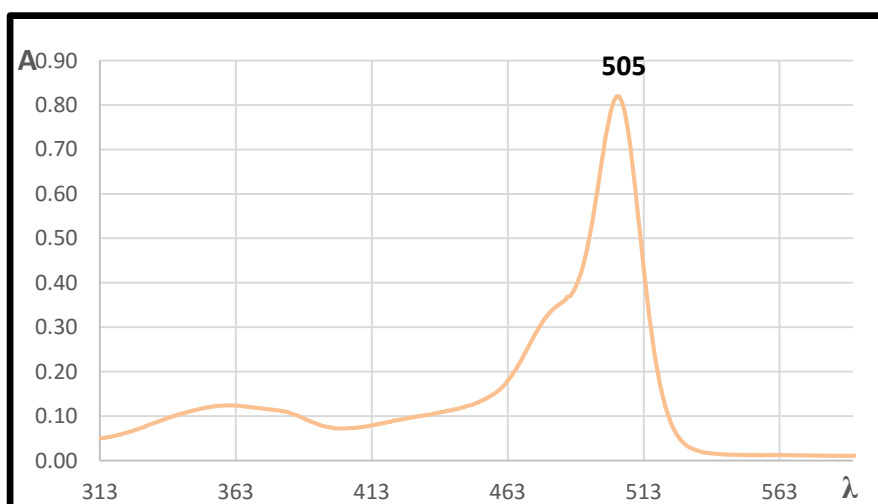


Figura 32. Espectro de UV-Vis (CHCl₃) para el compuesto 4.



Se determinó el espectro de UV-vis del compuesto (**4**), se observa una $\lambda_{\text{máx.}}$ a 505 nm, una evidencia más de que se trata de un compuesto derivado de bodipy (Figura 32). Dentro de la caracterización se determinó el espectro infrarrojo, donde se observan las bandas características a los BODIPYs, las cuales son las correspondientes al enlace B-F en 1060 cm^{-1} y al enlace B-N en 1380 cm^{-1} ; además de múltiples bandas entre 1200 y 1400 cm^{-1} y de intensidad media en 2900 y 2800 cm^{-1} correspondientes a los enlaces dobles C=C. Para el anillo aromático 1,2,4-trisustituido se observan bandas entre 825 y 805 cm^{-1} . El compuesto tiene dos metoxilos que se pueden identificar como una banda intensa en 1255 cm^{-1} .

Se lograron obtener cristales del compuesto (**4**) que fueron analizados por difracción de rayos X (Figura 33), la estructura del BODIPY corrobora la existencia de un tetraedro en la zona donde se localizan los átomos de B, N y F.

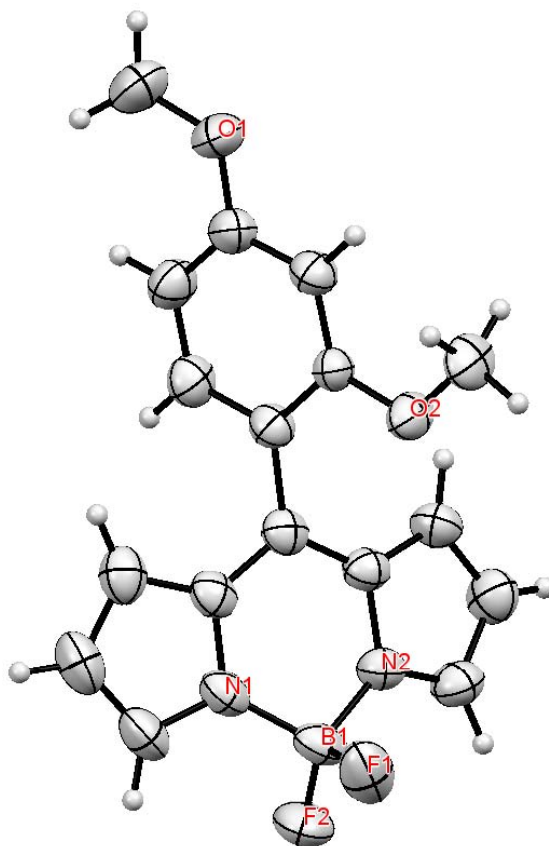


Figura 33. Estructura de rayos X del compuesto 4.



En la estructura de rayos X (Figura 33), se puede observar el arreglo en el espacio del compuesto (4). A continuación se presentan las distancias de enlace entre los átomos N, B y F (Tabla 1).

Átomo 1	Átomo 2	Longitud de enlace (Å)
B1	F1	1.3851
B1	F2	1.3794
B1	N1	1.5404
B1	N2	1.5455

Tabla 1. Longitud de enlace entre los átomos B, F y N.

Además se muestran los ángulos de enlace (Tabla 2) entre los átomos que forman el núcleo de BODIPY, diferentes a carbono e hidrógeno. Según los ángulos de enlace de N₁-B₁-N₂ y F₁-B₁-F₂ confirman una geometría de tetraedro para el átomo de boro.

Átomo 1	Átomo 2	Átomo 3	Ángulo de enlace (°)
F1	B1	F2	110.08
F1	B1	N1	109.35
F1	B1	N2	110.39
F2	B1	N1	110.74
F2	B1	N2	110.41
N1	B1	N2	105.79

Tabla 2. Ángulos de enlace entre los átomos B, F y N.

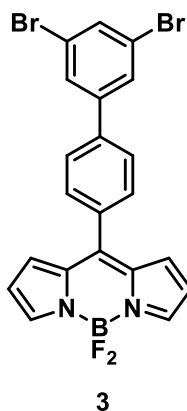


Por último, se llevó a cabo la espectrometría de masas de alta resolución. Sucede el mismo fenómeno que el caso anterior, donde se observa la pérdida de un átomo de flúor. Los datos corresponden a la fórmula $C_{17}H_{15}BFN_2O_2$ y una masa experimental de 309.120512 uma.

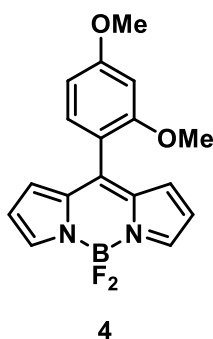


7. CONCLUSIONES

- ✓ Se logró la síntesis y caracterización espectroscópica de un derivado de BODIPY que tiene como componentes elementos que pueden ser utilizados como precursores para sistemas octupolares.



- ✓ Se diseñó, sintetizó y caracterizó un derivado de BODIPY con propiedades espectroscópicas particulares ya que presenta una rotación limitada entre el anillo aromático y el BODIPY. El cual, podría ser utilizado como un rotor molecular con potenciales aplicaciones en absorción de dos fotones.





8. SECCIÓN EXPERIMENTAL

8.1 Instrumentación

Los espectros de RMN ^1H , ^{13}C y ^{19}F fueron obtenidos en un espectrómetro marca Varian Modelo Unity Inova operando de 100 MHz para ^{13}C y 300-400 MHz para ^1H , referido al TMS. En los análisis de UV/visible se utilizó un espectrómetro de UV-vis modelo Perkin Elmer, lambda 2 en un rango de 200-1100 nm. Para el espectro de infrarrojo se utilizó un espectrofotómetro de FTIR/FIR 400 marca Perkin-Elmer. Rango: 4000-400 cm^{-1} y de 600 – 50 cm^{-1} . La espectrometría de masas se llevó a cabo en un espectrómetro marca Thermo Electron modelo Double Focus Sector, se utilizó la técnica de detección de iones positivos por introducción directa de impacto electrónico.

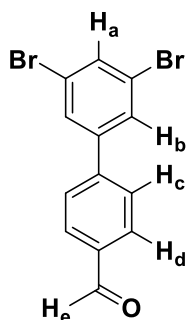
8.2 Reactivos

Los reactivos utilizados durante el proceso experimental fueron adquiridos en Aldrich, los disolventes fueron destilados y el THF anhidro fue secado con sodio metálico y benzofenona como indicador.

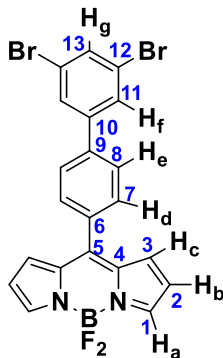


8.3 Síntesis

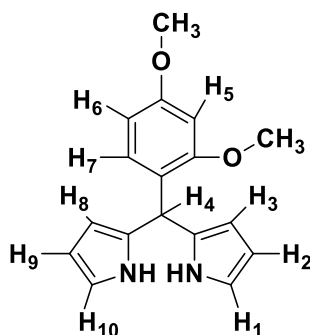
3',5'-dibromo-[1,1'-bifenil]-4-carbaldehído (1a).



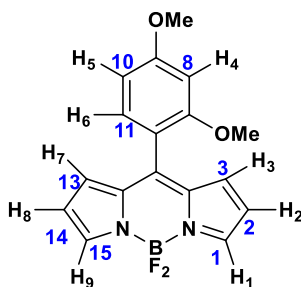
En un matraz bola equipado con agitador magnético y refrigerante se colocaron 1 g (3.18 mmol) de 1,3,5-tribromobenceno, 1.4294 g (9.53 mmol) de ácido 4-formilborónico y 0.52 g (0.45 mmol) de catalizador. Se purgó el sistema y colocó en atmósfera de N_2 . Se colocaron 100 mL de THF vía cánula. En agitación se añadieron 1.32 mL (9.53 mmol) de K_2CO_3 7.23 M. Se dejó en reflujo por 12 horas, el avance de reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Una vez transcurrido el tiempo se evaporó el disolvente, redisolviendo con 100 mL de diclorometano. Se extrajo con 20 mL de una disolución saturada de cloruro de amonio y la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y concentró obteniendo un sólido café claro. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna flash en un sistema Hexano:AcOEt (98:2). Se aisló un sólido blanco. RMN- 1H (300 MHz, $CDCl_3$) [δ , ppm]: 10.07 (s, 1H, H_e), 7.99 (m, 2H, H_d), 7.71 (m, 2H, H_b), 7.68 (m, 2H, H_c), 7.63 (m, 1H, H_a).

**meso-(3',5'-dibromo-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (2).**

Se colocó en un matraz bola 0.3 g (0.89 mmol) de aldehído disuelto en CH_2Cl_2 . Se comenzó a desgasificar y a su vez se le añadió 1.0 mL de pirrol (15.4 mmol) y 2 gotas de ácido trifluoroacético. Se purgó el sistema y se colocó en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por dos horas. Después se procedió a oxidar agregando DDQ (2.3 mmol) previamente suspendido en diclorometano vía cánula. Se agitó por 1.5 hrs a temperatura ambiente. Posteriormente se agregó trietilamina (21.9 mmol) y se agitó por 15 minutos, se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (8.8 mmol) agitando por 10 minutos. Se evaporó el disolvente. Se obtuvo un sólido negro. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna flash Hexano:AcOEt (98:2). Se aisló un sólido rojo. UV-Vis (λ , nm): 260, 360, 500. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) [δ , ppm]: 8.02 (s, 2H, H_a), 7.80 (s, 1H, H_g), 7.75 (m, 2H, H_f), 7.72 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 4H, H_d), 7.72 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 4H, H_e), 7.01 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H, H_c), 6.63 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H, H_b). RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) [δ , ppm]: 131.1 (C_1), 130.5 (C_6), 129.1 (C_9), 129.0 (C_{10}), 128.9 (C_{13}), 127.4 (C_{11}), 127.4 (C_7), 127.2 (C_4), 127.1 (C_8), 127.0 (C_5), 123.8 (C_3), 123.6 (C_2), 97.3 (C_{12}). La masa experimental calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{BBr}_2\text{FN}_2$ es de 482.971244 uma.

**meso-(2,4-dimetoxifenil)dipirrometano (3).**

En un matraz bola se colocó 1 g (6 mmol) de 2,4-dimetoxibenzaldehído y se disolvió en 2 mL de pirrol (46 mmol), se añadieron 2 gotas de ácido trifluoroacético. Se purgó el sistema y colocó en atmósfera de nitrógeno. Se agitó por 12 horas a temperatura ambiente, siguiendo por cromatografía en capa fina. Se llevaron a cabo lavados con 20 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se evaporó el disolvente en un rotavapor, obteniendo un aceite verde oscuro. Se purificó por cromatografía en columna flash en un sistema Hexano:AcOEt (75:25), obteniendo un sólido verde oscuro. RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) [δ , ppm]: 8.04 (s, 2H, -NH), 7.02 (m, 1H, H₇), 6.82 (dd, $J = 4.3, 2.4$ Hz, 2H, H₁-H₁₀), 6.66 (td, $J = 2.6$ Hz, 1H, H₈), 6.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H₅), 6.46 (m, 1H, H₆), 6.26 (dd, $J = 4.3$ Hz, 1H, H₉), 6.16 (m, 1H, H₂), 5.89 (td, $J = 3.4$ Hz, 1H, H₃), 5.72 (s, 1H, H₄), 3.81 (s, 3H, -OMe), 3.76 (s, 3H, -OMe).

**meso-(2,4-dimetoxifenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (4).**

Se suspendió 0.3684 g (1.3 mmol) de dipirrometano en 15 mL de diclorometano en un matraz bola. Se agregaron 0.59 g (2.6 mmol) de DDQ, se purgó el sistema colocándolo en atmósfera de nitrógeno. Se dejó en reflujo por una hora. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se colocó en baño de hielo. Se adicionaron 0.8 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (4.9 mmol) y se dejó en agitación por 15 minutos a temperatura ambiente. Después se agregaron 1.8 mL de trietilamina y se dejó en agitación por 5 minutos. Posteriormente se puso en reflujo por 30 minutos. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción se suspendió en agua destilada, se filtró al vacío lavando con diclorometano. Las aguas madres se extrajeron con diclorometano, la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 . Se evaporó el disolvente en un rotavapor. Se logró obtener un sólido negro. Al crudo de reacción se le llevó a cabo una purificación vía una cromatografía en columna flash en un sistema Hexano:Acetona (90:10) y posteriormente una recristalización utilizando diclorometano y *n*-pentano, se logró aislar un sólido color marrón. IR (ATR) ν (cm^{-1}): 1060 (B-F), 1380 (B-N), 1255 (-OMe). UV-Vis (λ , nm): 276, 362, 505. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) [δ , ppm]: 7.87 (s, 2H, H₁-H₉), 7.24 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H₆), 6.83 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H, H₃-H₇), 6.59 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, H₄-H₅), 6.47 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H, H₂-H₈), 3.89 (s, 3H, -OMe), 3.73 (s, 3H, -OMe). RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) [δ , ppm]: 162.7 (C₇), 158.7 (C₉), 144.6 (C₅), 144.2 (C₁), 144.3 (C₁), 144.3 (C₁₅), 136.4 (C₆), 132.9 (C₁₁), 131.5 (C₃), 131.0 (C₁₃), 117.9 (C₂), 117.9 (C₁₄), 116.2 (C₄), 115.3 (C₁₂), 104.3 (C₈), 99.0 (C₁₀), 55.6 (-OMe), 55.5 (-OMe). La masa experimental calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BFN}_2\text{O}_2$ es de 309.120512 uma.



9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Franken, *Phys. Rev. Lett.*, **1961**, 7, 118.
- [2] Maiman, T., *Phys. Rev. Lett.*, **1960**, 4, 564.
- [3] Lacroix, P.; Farfán, N., *Tin Chemistry*, Ed. Wiley, **2008**, 351-355.
- [4] Boyd, R. *Nonlinear Optics*, 2^o Ed., Elsevier Science, **2003**, 1-4.
- [5] Goepfert-Mayer, M., *Ann. Physik*, **1931**, 9, 273.
- [6] Kaiser, W., Garret, C., *Phys. Rev. Lett.*, **1961**, 7, 229.
- [7] Marder, S., *Chem. Commun.*, **2006**, 131.
- [8] He, G. S.; Tan, L.-S.; Zheng, Q.; Prasad, P. N., *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 1245.
- [9] Jagatap, B.; Meath, W., *Opt. Soc. Am.*, **2002**, 19, 2673.
- [10] Albota, M.; Beljonne, D.; Bredas, J.; Ehrlich, J.; Fu, J.; Heikal, A.; Hess, S.; Kogej, T.; Levin, M.; Marder, S.; McCord-Maughon, D.; Perry, J.; Rockel, H.; Rumi, M.; Subramaniam, G.; Webb, W.; Wu, X.; Xu, C., *Science*, **1998**, 281, 1653.
- [11] Lee, S.; Thomas, K.; Thayumanavan, S.; Bardeen, C., *J. Phys. Chem. A.*, **2005**, 109, 9767.
- [12] Barzoukas, M.; Blanchard-Desce, M., *J. Chem. Phys.*, **2000**, 113, 3951.
- [13] Marder, S.; Torruellas, W.; Blanchard-Desce, M.; Ricci, V.; Stegeman, G.; Gilmour, S.; Bredas, J.; Li, J.; Bublitz, G.; Boxer, S., *Science*, **1997**, 276, 1233.
- [14] McDonagh, A.; Humphrey, M.; Samoc, M.; Luther-Davies, B., *Organometallics*, **1999**, 18, 5195.
- [15] Pawlicki, M.; Collins, H.; Denning, R.; Anderson, H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 3244.
- [16] Thorne, J.; Ohsako, Y.; Zeigler, J.; Hochstrasser, R., *Chem. Phys. Lett.*, **1989**, 162, 455.
- [17] Ventelon, L.; Charier, S.; Moreaux, L.; Mertz, J.; Blanchard-Desce, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2098.
- [18] Yang, W.; Kim, D.; Jeong, M.; Kim, H.; Jeon, S.; Cho, B., *Chem. Commun.*, **2003**, 2618.
- [19] Liu, S.; Lin, K.; Churikov, V.; Su, Y.; Lin, J.; Huang, T.; Hsu, C., *Chem. Phys. Lett.*, **2004**, 390, 433.
- [20] Belfield, K.; Hagan, D.; Van Stryland, E.; Schafer, K.; Negres, R., *Org. Lett.*, **1999**, 1, 1575.
- [21] Lin, T.; He, G.; Prasad, P.; Tan, L.-S., *Mater. Chem.*, **2004**, 14, 982.



- [22] Ventelon, L.; Moreaux, L.; Mertz, J.; Blanchard-Desce, M., *Synth. Met.*, **2002**, *127*, 17.
- [23] Kim, O.-K.; Lee, K.-S.; Woo, H.; Kim, K.; He, G.; Swiatkiewicz, J.; Prasad, P., *Chem. Mater.*, **2000**, *12*, 284.
- [24] Charlot, M.; Izard, N.; Mongin, O.; Riehl, D.; Blanchard-Desce, M., *Chem. Phys. Lett.*, **2006**, *417*, 297.
- [25] Senge, M.; Fazekas, M.; Notaras, E.; Blau, W.; Zawadzka, M.; Locos, O.; Ni, Mhuircheartaigh, E., *Adv. Mater.*, **2007**, *19*, 2737.
- [26] de la Torre, G.; Vázquez, P.; Agulló-López, F.; Torres, T., *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 3723.
- [27] Zhou, Z.-J.; Li, X.-P.; Ma, F.; Liu, Z.-B.; Huang, X.-R.; Sun, C.-C., *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 2414.
- [28] Ulrich, G.; Ziesel, R.; Harriman, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1184.
- [29] Helmchen, F.; Denk, W., *Nat. Methods*, **2005**, *2*, 932.
- [30] Zipfel, W.; Williams, R.; Webb, W., *Nat. Biotechnol.*, **2003**, *21*, 1369.
- [31] Kim, H.; An, M.; Hong, J.; Jeong, B.; Kwon, O.; Hyon, J.-Y.; Hong, S.-C.; Lee, K.; Cho, B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *120*, 2263.
- [32] Kim, H.; Jeong, B.; Hyon, J.-Y.; An, M.; Seo, M.; Hong, J.; Lee, K.; Kim, C.; Joo, T.; Hong, S.-C.; Cho, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 4246.
- [33] Pond, S.; Tsutsumi, O.; Rumi, M.; Kwon, O.; Zojer, E.; Brédas, J.-L.; Marder, S.; Perry, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9291.
- [34] Harvey, C.; Svoboda, K., *Nature*, **2007**, *450*, 1195.
- [35] Brown, S.; Brown, E.; Walker, I., *Lancet Oncol.*, **2004**, *5*, 497.
- [36] Bhawalkar, J.; Kumar, N.; Zhao, C.-F.; Prasad, P., *J. Clin. Laser Med. Surg.*, **1997**, *15*, 201.
- [37] LaFratta, C.; Fourkas, J.; Baldacchini, T.; Farrer, R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *119*, 6352.
- [38] Jia, B.; Li, J.; Gu, M., *Aust. J. Chem.*, **2007**, *60*, 484.
- [39] Wong, S.; Thiel, M.; Brodersen, P.; Fenske, D.; Ozin, G.; Wegener, M.; von Freymann, G., *Chem. Mater.*, **2007**, *19*, 4213.
- [40] Scrimgeour, J.; Sharp, D.; Blanford, C.; Roche, O.; Denning, R.; Turberfield, A., *Adv. Mater.*, **2006**, *18*, 1557.
- [41] Kawata, S.; Kawata, Y., *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 1777.



- [42] Walker, E.; Rentzepis, P., *Nat. Photonics*, **2008**, *2*, 406.
- [43] Dy, J.; Maeda, R.; Nagatsuka, Y.; Ogawa, K.; Kamada, K.; Ohta, K.; Kobuke, Y., *Chem. Commun.*, **2007**, 5170.
- [44] Niu, S.; Ulrich, G.; Retailleau, P.; Ziessel, R., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 4848.
- [45] Shah, M.; Thangraj, K.; Soong, M.; Wolford, L.; Boyer, J.; Politzer, I.; Pavlopoulos, T., *Heteroat. Chem.*, **1990**, *1*, 389.
- [46] Treibs, A.; Kreuzer, F.-H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1968**, *718*, 208.
- [47] Worries, H.; Koek, J.; Lodder, G.; Lugtenburg, J.; Fokkens, R.; Driessen, O.; Mohn, G., *Recl. Trav. Chim.Pays-Bas*, **1985**, *104*, 288.
- [48] Niu, S.; Ulrich, G.; Ziessel, R.; Kiss, A.; Renard, P.; Romieu, A.; *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 2049.
- [49] Zhu, S.; Zhang, J.; Vegesna, G.; Luo, F.; Green, S.; Liu, H., *Org. Lett.*, **2010**, *13*, 438.
- [50] Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W., *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 1130.
- [51] Loudet, A.; Burgess, K., *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 4891.
- [52] Ojida, A.; Sakamoto, T.; Inoue, M.; Fujishima, S.; Lippens, G.; Hamachi, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 6543.
- [53] Kim, J.-H.; Park, K.; Nam, H.; Lee, S.; Kim, K.; Kwon, I., *Prog. Pol. Sci.*, **2007**, *32*, 1031.
- [54] Harriman, A.; Rostron, J.; Cesario, M.; Ulrich, G.; Ziessel, R., *J. Phys. Chem.*, **2006**, *110*, 7994.
- [55] Boyer, J.; Haag, A.; Sathyamoorthi, G.; Soong, M.; Thangaraj, K.; Pavlopoulos, T., *Heteroat. Chem.*, **1993**, *4*, 39.
- [56] Baruah, M.; Qin, W.; Basaric, N.; De Borggraeve, W.; Boens, N., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4152.
- [57] Burghart, A.; Kim, H.; Welch, M.; Thorensen, L.; Reibenspies, J.; Burgess, K., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 7813.
- [58] Wang, T.; Zhao, Y.-C.; Luo, M.; Zhang, L.-M.; Cui, Y.; Zhang, C.-S.; Han, B.-H., *Appl. Mater. Interfaces*, **2012**, *4*, 6975.
- [59] Benniston, A.; Harriman, A.; Wittle, V.; Zelzer, M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 523.