



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ESTUDIO DE LAS  
PROPIEDADES FOTOFÍSICAS DE UN SISTEMA  
BODIPY-CARBORANO CON POTENCIALES  
APLICACIONES EN TERAPIA POR CAPTURA  
NEUTRÓNICA EN BORO**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA**

**P R E S E N T A**

**AYLIN SINAI GALINDO HERNÁNDEZ**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA**

**ASESOR TÉCNICO**

**DR. PABLO LABRA VÁZQUEZ**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.**

**2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **JURADO ASIGNADO:**

<b>PRESIDENTE:</b>	<b>Profesor: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet</b>
<b>VOCAL:</b>	<b>Profesor: M. en C. Margarita Romero Ávila</b>
<b>SECRETARIO:</b>	<b>Profesor: Dr. José Norberto Farfán García</b>
<b>1er. SUPLENTE:</b>	<b>Profesor: Dr. Héctor García Ortega</b>
<b>2do. SUPLENTE:</b>	<b>Profesor: Dr. Jacinto Eduardo Mendoza Pérez</b>

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, FACULTAD DE QUÍMICA, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, LABORATORIO 204-EDIFICIO F.**

---

**ASESOR: Dr. José Norberto Farfán García**

---

**ASESOR TÉCNICO: Dr. Pablo Labra Vázquez**

---

**SUSTENTANTE: Aylin Sinai Galindo Hernández**

# ÍNDICE

<b>1. Abreviaturas y símbolos</b>	1
<b>2. Introducción</b>	3
<b>3. Antecedentes</b>	4
<b>3.1 Dipirrometano</b>	4
3.1.1 Síntesis de dipirrometanos	5
3.1.2 Reactividad de dipirrometanos	6
<b>3.2 BODIPY</b>	7
3.2.1 Síntesis de BODIPYs	8
3.2.1.1 Síntesis de BODIPYs simétricos	8
3.2.1.2 Síntesis de BODIPYs no simétricos	9
3.2.2 Reactividad de BODIPYs	10
3.2.2.1 Nitración	10
3.2.2.2 Halogenación	11
3.2.2.3 Vilsmeier-Haack	12
3.2.2.4 Sustitución Nucleofílica	13
3.2.2.5 Reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio	13
3.2.2.5.1 Acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura	14
3.2.2.5.2 Acoplamiento cruzado de Sonogashira	14
3.2.3 Propiedades y aplicaciones de BODIPYs	16
<b>3.3 Carborano</b>	16
3.3.1 Propiedades y aplicaciones de carboranos	17
3.3.2 Terapia por captura de neutrones en boro (BNCT)	18
<b>4. Objetivos</b>	19
<b>5. Hipótesis</b>	20
<b>6. Resultados y discusión</b>	20
<b>7. Conclusión</b>	45
<b>8. Metodología experimental</b>	46
8.1 Consideraciones generales	46
8.2 Procedimiento experimental	46
<b>9. Referencias</b>	51
<b>10. Anexo</b>	54

## 1. Abreviaturas y símbolos

BODIPY	Boro dipirrometeno
BNCT	Terapia por captura de neutrones en boro
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
NaOMe	Metóxido de sodio
DIPA	<i>N,N</i> -diisopropilamina
anh	Anhidro
MeOH	Metanol
sat	Saturado
Ph	Fenilo
mL	Mililitro
mmol	Milimol
aq	Acuoso
eq.	Equivalente
t.a.	Temperatura ambiente
$\delta$	Desplazamiento químico
ppm	Partes por millón
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

Hz	Hertz
MHz	Mega Hertz
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
UV-VIS	Ultravioleta visible
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
ESI-TOF	Ionización de electro spray por tiempo de vuelo
DRX	Difracción de Rayos-X
UV-Vis	Espectroscopia Ultravioleta-Visible
$\lambda_{\text{máx}}$	Longitud de onda máxima

## 2. Introducción

Existe un alto interés en la ciencia para el desarrollo de moléculas cuyas propiedades sean aptas para el uso en diferentes áreas como son la química, biología, física y medicina.

Los derivados de boro dipirrometenos (BODIPYs) son cromóforos con propiedades interesantes, como lo son sus altos coeficientes de absorción molar, altos rendimientos cuánticos de fluorescencia y longitudes de onda de emisión en el visible, así como ser altamente solubles en disolventes orgánicos, poco sensibles a cambios en la polaridad y el pH de su entorno. Gracias a esto, hay una amplia gama de aplicaciones, por ejemplo, tintes láser sintonizables, quimiosensores, interruptores fluorescentes, películas activas en celdas solares, acarreadores de fármacos, marcadores biológicos, entre otras.<sup>[1]</sup> También se pueden modificar estructuralmente permitiendo que sus propiedades fotofísicas cambien dependiendo de los sustituyentes que haya en su estructura.

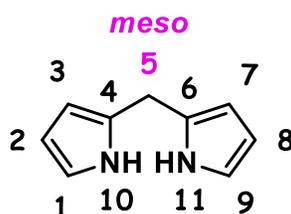
Por otra parte, los carboranos son cúmulos de boro icosaédricos en los que dos vértices del cúmulo son átomos de carbono y los demás corresponden a átomos de boro. Estos presentan propiedades atractivas tales como alta estabilidad térmica, hidrofobicidad, la denominada “superaromaticidad” o aromaticidad tridimensional y una gran versatilidad sintética. Esto los hace adecuados para diversas aplicaciones en química organometálica y ciencia de materiales como, por ejemplo, terapia por captura neutrónica en boro (BNCT).<sup>[2]</sup>

Para este trabajo se sintetizaron tres derivados de BODIPYs, el primero corresponde a un BODIPY con un alquino terminal, el cual se funcionalizó con un carborano y con un grupo *p*-toluilo, esto con el fin de realizar un estudio comparativo de la influencia de la introducción del carborano sobre las propiedades del BODIPY. Asimismo, la síntesis de estos compuestos es de suma importancia, puesto que la adición del carborano al BODIPY podría permitir tratar cáncer por BNCT.

### 3. Antecedentes

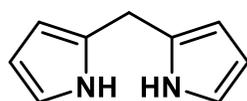
#### 3.1 Dipirrometano

El 2,2'-dipirrometano, conocido simplemente como dipirrometano, es un compuesto de fórmula  $C_9H_{10}N_2$ , cuya estructura se puede describir como dos anillos de pirrol enlazados a un carbono  $sp^3$  situado en la posición *meso* (**Figura 1**).

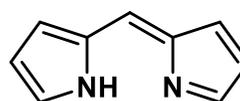


**Figura 1.** Núcleo estructural y numeración para el 2,2'-dipirrometano.

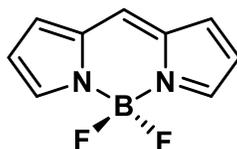
Los dipirrometanos destacan por ser estructuras sintéticas para la síntesis de macrociclos y complejos metálicos de dipirrometano. Dichos bloques de construcción con sustituyentes en la posición *meso*, desempeñan un papel importante en la síntesis de porfirinas, calixpirrol, clorinas, BODIPYs, entre otros (**Figura 2**).<sup>[3]</sup>



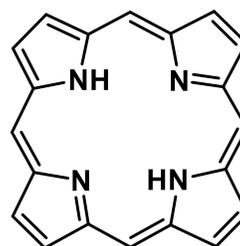
**Dipirrometano**



**Dipirrometeno**



**BODIPY**

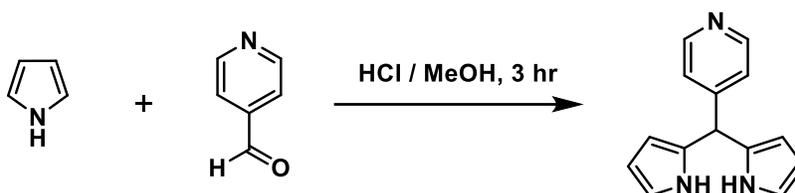


**Porfirina**

**Figura 2.** Estructura de los núcleos dipirrometano, dipirrometeno BODIPY y porfirina.

### 3.1.1 Síntesis de dipirrometanos

Los dipirrometanos *meso* sustituidos, se sintetizaron por primera vez en el año de 1974 empleando 4-piridincarboxaldehído en medio ácido (**Esquema 1**).<sup>[4]</sup> Estos importantes bloques de construcción se pueden obtener a partir de la condensación directa de compuestos carbonílicos con exceso de pirrol en presencia de catalizadores ácidos tales como ácido propiónico o ácido trifluoroacético (TFA).<sup>[5]</sup>

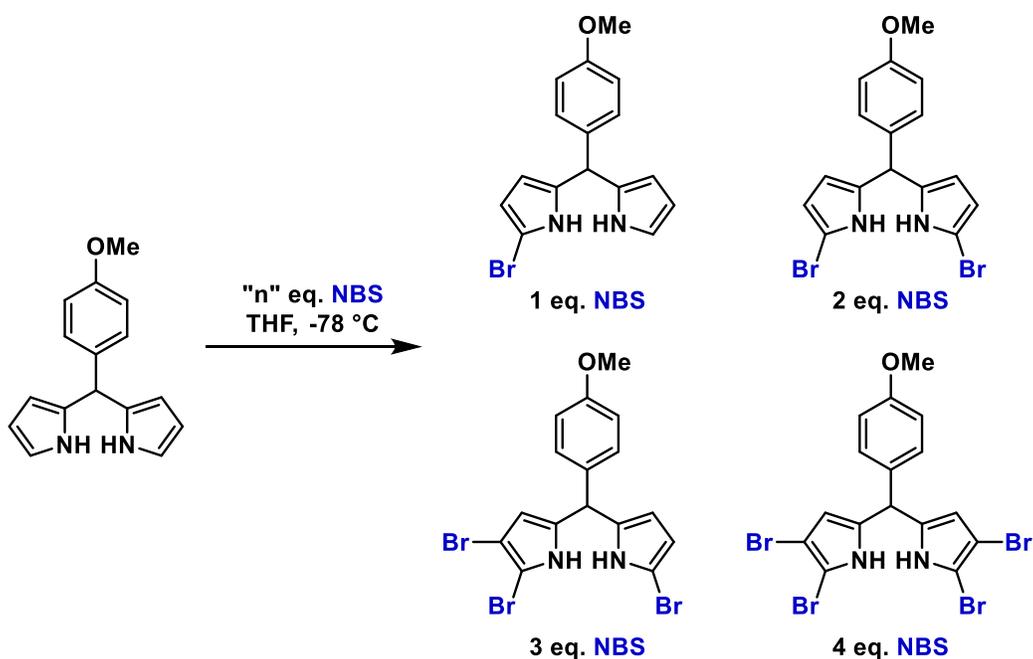


**Esquema 1.** Primera síntesis de un dipirrometano.

Sin embargo, existe un inconveniente en este enfoque, que es la formación competitiva de tripirrometanos y oligopirrometanos, así como otros derivados.<sup>[6]</sup> Es por esto, que empezaron a desarrollarse metodologías ideales para la obtención de dipirrometanos disminuyendo la formación de subproductos. Por ejemplo, en 1994 Thompson<sup>[7]</sup> y colaboradores mostraron que la reacción en porciones estequiométricas de pirrol con aldehídos aromáticos a temperatura ambiente se obtenían rendimientos del (15 al 45) %. En el mismo año, Mizutani<sup>[8]</sup> y colaboradores llevaron a cabo la síntesis utilizando 40 eq. de pirrol en MeOH con rendimientos del (36 al 68) %. Posteriormente, se lograron mejoras en los rendimientos, alcanzados hasta el momento rendimientos del (49 al 76) %, utilizando exceso de pirrol con el fin de suprimir la formación de subproductos, convirtiéndose en un modelo para la preparación de dipirrometanos *meso* sustituidos con varios grupos funcionales.<sup>[9]</sup> Lindsey y colaboradores fueron quienes informaron sobre este modelo, la síntesis de dipirrometanos a partir de la reacción de aldehído y exceso de pirrol, usando catalizadores ácidos como el TFA.<sup>[10]</sup>

### 3.1.2 Reactividad de dipirrometanos

El pirrol es un anillo aromático de cinco miembros que posee tres pares de electrones  $\pi$  deslocalizados, brindándole propiedades distintas comparado a otros compuestos heterocíclicos aromáticos, como furano, tiofeno y piridina. <sup>[11]</sup> Por ejemplo, disminución de la basicidad que se produce debido a la deslocalización del par de electrones no enlazantes del nitrógeno en el anillo pirrol. Por otro lado, los hidrógenos -NH y -CH del anillo muestran una naturaleza ácida moderada y pueden desprotonarse con bases fuertes, haciendo al pirrol un buen nucleófilo. <sup>[12]</sup> Como ejemplo, se muestra la reacción de halogenación de un dipirrometano moderando los equivalentes de NBS en THF (**Esquema 2**). <sup>[13]</sup>

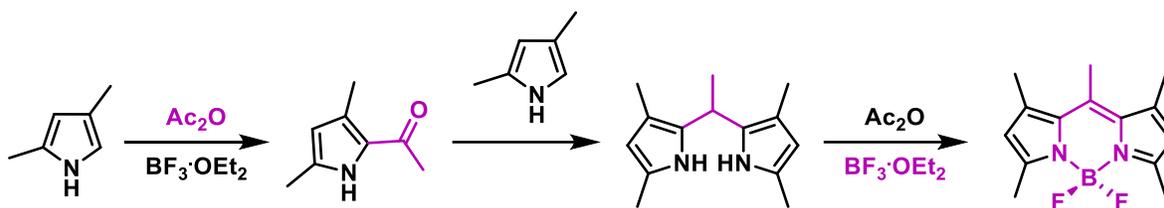


**Esquema 2.** Síntesis de dipirrometanos bromados.

Cabe mencionar, que la estabilidad de los dipirrometanos a los ácidos depende primordialmente del sustituyente en la posición *meso* (C-5). Aquellos dipirrometanos con sustituyentes aceptores de electrones y grupos voluminosos son notablemente más resistentes que los que poseen un grupo fenilo. <sup>[9]</sup>

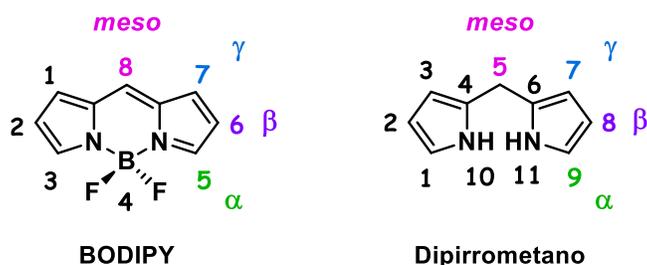
### 3.2 BODIPY

Los 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (conocidos como BODIPY, un acrónimo de boro dipirrometeno) son cromóforos con propiedades interesantes. [14] Fue en 1968 cuando, por accidente, Treibs y Kreuzer sintetizaron los primeros fluoróforos BODIPY por medio de la acilación de un pirrol utilizando  $\text{BF}_3$  como catalizador ácido de Lewis, esto resultó en un compuesto fluorescente brillante en lugar del pirrol acilado esperado. [15] (**Esquema 3**).



**Esquema 3.** Primera síntesis de un BODIPY.

El núcleo de BODIPY está formado por dos anillos de pirrol, los cuales se encuentran unidos por medio de un puente de carbono (designado como posición *meso*), y el átomo de boro está unido con un nitrógeno y coordinado a un átomo de nitrógeno generando un anillo central. Si bien los términos  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y *meso* se designan igual para los núcleos de BODIPY y dipirrometano, hay una diferencia respecto a la numeración de la IUPAC para ambos sistemas (**Figura 3**). [1]



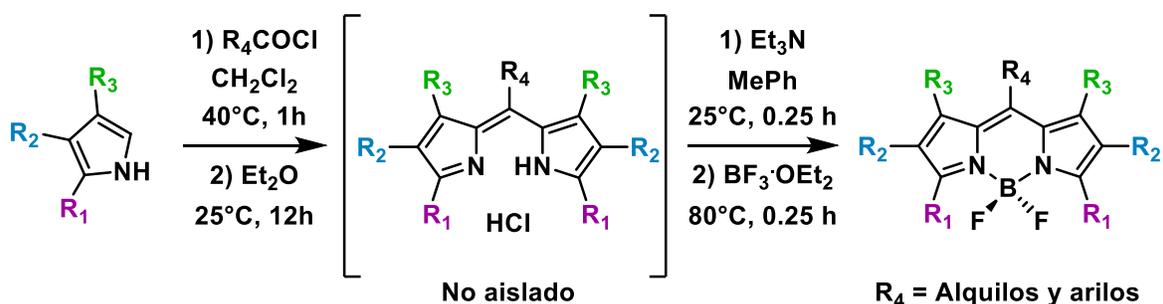
**Figura 3.** Estructura y numeración de acuerdo con la IUPAC del núcleo estructural de los BODIPYs y dipirrometanos.

### 3.2.1 Síntesis de BODIPYs

Los BODIPYs han destacado como fluoróforos excepcionales para diversos usos como, por ejemplo, en el desarrollo de materiales fluorescentes, y es por esto que se han optimizado diferentes rutas de síntesis para la funcionalización de los BODIPYs. El método preferido, dado que la síntesis es directa a partir de aldehídos aromáticos o su equivalente acilo, se lleva a cabo en la posición *meso* (C-8). <sup>[16]</sup> Dependiendo del método de síntesis empleado se pueden obtener BODIPYs simétricos y no simétricos.

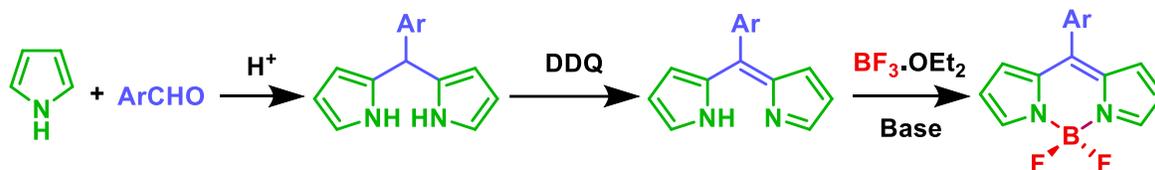
#### 3.2.1.1 Síntesis de BODIPYs simétricos

Los BODIPYs sustituidos en la posición *meso* (C-8) se preparan por medio de la condensación de cloruros de acilo con pirrol. Sin embargo, esta reacción involucra una sal de hidrocloruro de dipirrometeno (clorhidrato de dipirrometeno) un intermediario inestable que comúnmente no se aísla en la síntesis de estos compuestos (**Esquema 4**). <sup>[1] [17]</sup>



**Esquema 4.** Reacción de cloruros de acilo con pirrol para la síntesis de BODIPYs.

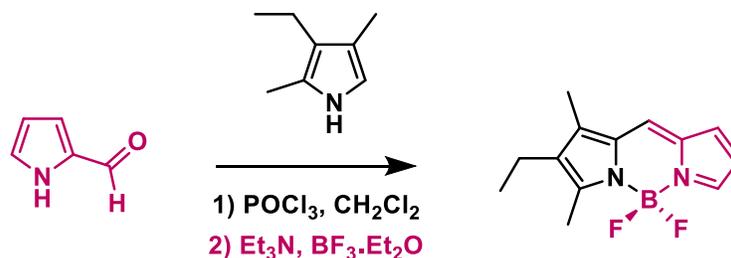
De manera general, el primer paso para la síntesis de un BODIPY simétrico comienza con la condensación entre pirrol y un aldehído aromático en medio ácido, formando el dipirrometano. Posteriormente, se lleva a cabo una oxidación del dipirrometano con DDQ, produciendo el dipirrometeno, finalmente al someterlo con un exceso de base y  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  se obtiene el BODIPY deseado (**Esquema 5**). [18]



**Esquema 5.** Síntesis de BODIPY.

### 3.2.1.2 Síntesis de BODIPYs no simétricos

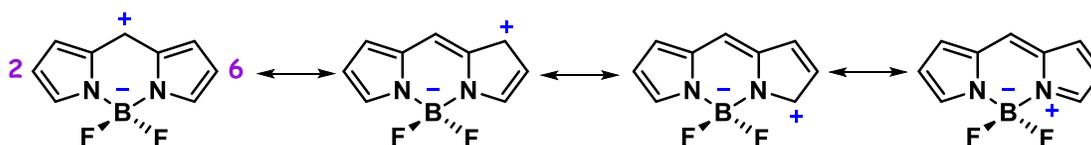
Los BODIPYs no simétricos se obtienen mediante preparaciones de intermediarios de pirrol-2-carboxaldehído, posteriormente se realiza una condensación mediada por un ácido de Lewis ( $\text{POCl}_3$ ) con otro fragmento de pirrol, necesariamente con una posición  $\alpha$  libre, para obtener el dipirrometeno correspondiente, el cual se coordina con  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$  (**Esquema 6**). [1] [19]



**Esquema 6.** Síntesis de BODIPY no simétrico.

### 3.2.2 Reactividad de BODIPYs

En las tres principales estructuras de resonancia del núcleo de BODIPY, se puede observar la carga formal positiva localizada parcialmente en el puente o posición *meso* y en las posiciones  $\alpha$  y  $\gamma$  (**Figura 4**).<sup>[20]</sup> Esta distribución electrónica permite reacciones de sustitución electrofílica sobre las posiciones  $\beta$  como la nitración, la sulfonación, halogenación y formilación, además es posible llevar a cabo reacciones de sustitución nucleofílica.



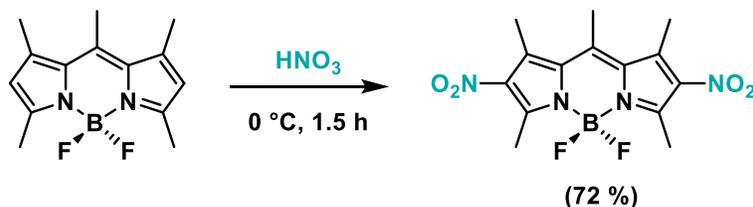
**Figura 4.** Estructuras resonantes del núcleo BODIPY.

La conjugación de los electrones  $\pi$  es eficiente a lo largo de la estructura y puede extenderse mediante la condensación de grupos adecuados en la periferia o mediante la unión de unidades conjugadas a uno o ambos fragmentos de pirrol.<sup>[21]</sup>

#### 3.2.2.1 Nitración

En 1990 Boyer y colaboradores describieron la primera nitración y halogenación de un BODIPY.<sup>[17]</sup> La obtención del colorante 2,6-dinitro BODIPY consiste en una nitración con ácido nítrico a 0 °C (**Esquema 7**).<sup>[22]</sup>

Ahora bien, la presencia de un grupo nitro en las posiciones C-5 y C-6 dan lugar a un desplazamiento hipsocrómico de la banda de absorción, asimismo el sustituyente induce procesos de transferencia de carga, cuya eficiencia depende de la posición del grupo nitro en el núcleo BODIPY.<sup>[23]</sup>

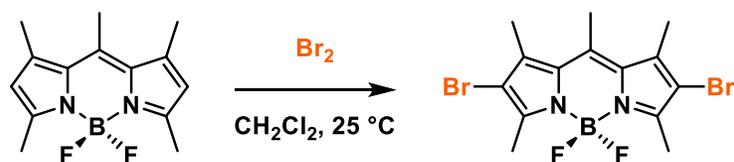


**Esquema 7.** Nitración de BODIPYs.

### 3.2.2.2 Halogenación

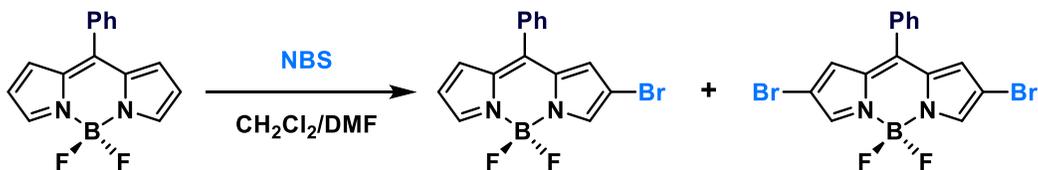
Los BODIPYs halogenados han sido de gran interés debido a que no sólo los hace excelentes bloques de construcción, ya que pueden utilizarse para reacciones  $S_NAr$  y reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, sino que también son potenciales sensibilizadores para terapia fotodinámica. [24]

El método más utilizado para sintetizar BODIPYs halogenados se basa en la halogenación electrofílica directa del núcleo BODIPY. Boyer y colaboradores, informaron la primera reacción del núcleo de boro dipirrometeno en 1990, una bromación de 1,3,5,7,9-pentametil BODIPY (**Esquema 8**). [18]



**Esquema 8.** Primer ejemplo informado de bromación electrofílica de BODIPY.

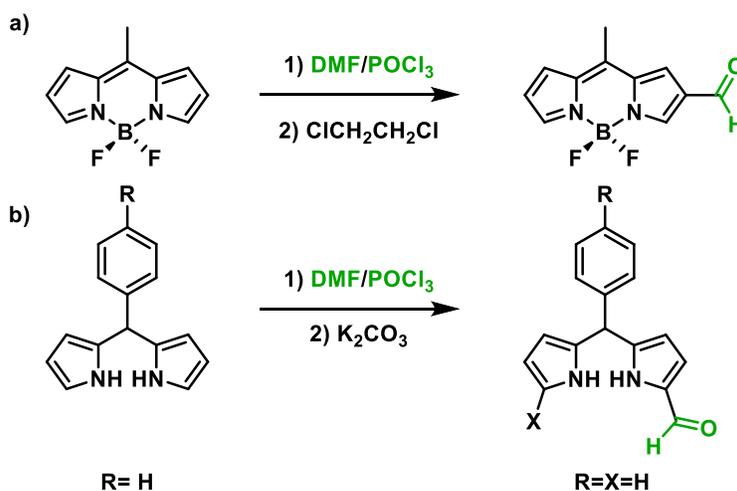
Por otro lado, para obtener los derivados mono y di bromados se utiliza *N*-bromosuccinimida (NBS) (**Esquema 9**) [25] mientras que la yodación se lleva a cabo con *N*-yodosuccinimida (NIS) [26] o la adición de yodo con ácido yódico, obteniéndose rendimientos de 80-90 %.



**Esquema 9.** Bromación selectiva de un BODIPY.

### 3.2.2.3 Vilsmeier-Haack

Gracias a la estructura particular del BODIPY permite el diseño de síntesis "hechos a la medida" con propiedades optimizadas para aplicaciones específicas. Sin embargo, para aprovechar todo su potencial, es necesario seguir avanzando para mejorar el control de las metodologías sintéticas que implican vías potencialmente competitivas con respecto a la base de la estructura del BODIPY. Una de estas metodologías se refiere a la formilación de BODIPY con *N,N*-dimetilformamida, reacción de Vilsmeier-Haack. Esta popular transformación se ha aplicado con éxito para formar BODIPY en sus posiciones  $\beta$  (**Esquema 10**).<sup>[27]</sup>



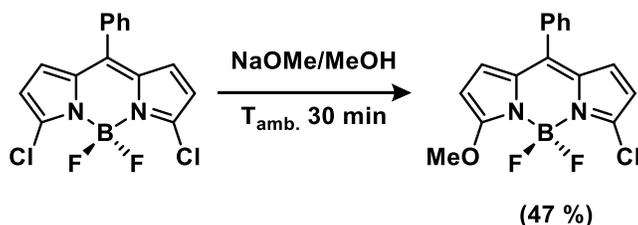
**Esquema 10.** Reacción general de Vilsmeier-Haack sobre a) BODIPYs<sup>[27]</sup> y b) dipirrometanos.<sup>[28]</sup>

Cabe destacar que debido a la regioselectividad en los BODIPYs la formilación se lleva a cabo en la posición  $\beta$ , sin embargo, la adición sucede en la posición  $\alpha$  si se hace reaccionar un dipirrometano bajo las condiciones de la reacción de Vilsmeier-Haack (**Esquema 10**).<sup>[28]</sup>

### 3.2.2.4 Sustitución Nucleofílica

El cromóforo BODIPY se puede modificar fácilmente mediante mono- o di sustitución nucleofílica del 3,5-dicloroBODIPY con *O*-, *N*-, *S*- y *C*- nucleófilos. Hay varias posiciones donde se puede llevar a cabo la funcionalización. Es común encontrar en la literatura, que los pirroles están sustituidos con grupos fenilo o alquilo, y los grupos funcionales tales como ligantes o biomoléculas se introducen a través del grupo 8-arilo. [29]

Por lo tanto, tener buenos grupos salientes como un cloruro en las posiciones  $\alpha$  del BODIPY, permite la introducción de grupos amino o alcoxi, mediante reacciones de sustitución nucleofílica. [21] Estas reacciones han resultado exitosas para preparar una variedad de BODIPYs simétricos y no simétricos con patrones de sustitución que son difíciles de obtener de otra manera (**Esquema 11**). [30]



**Esquema 11.** Sustitución nucleofílica a partir de 3,5-dicloroBODIPY.

### 3.2.2.5 Reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio

Las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio se describieron durante la década de 1970, por lo que son bien conocidas y poseen una extensa aplicación. Aún cuando se conoce que se generan reacciones de acoplamiento cruzado semejantes con los catalizadores de níquel, el paladio es superior con respecto a la reactividad, selectividad y tolerancia de grupos funcionales. [31]

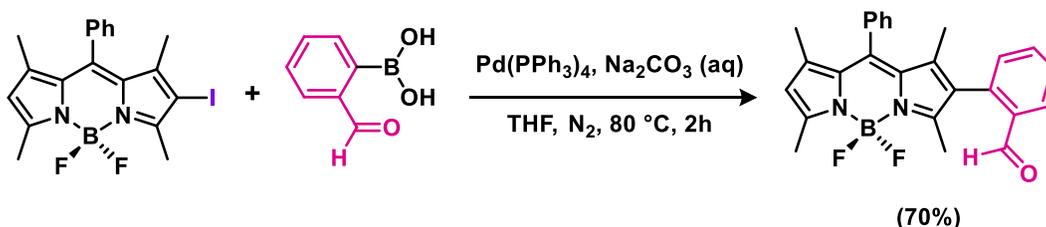
Se han convertido en herramientas atractivas para la obtención de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo. A lo largo de las últimas 3 décadas, se realizaron grandes esfuerzos con la química de acoplamiento cruzado en el

hallazgo y desarrollo de nuevas metodologías sintéticas como, por ejemplo, reacciones de Heck, Suzuki y Sonogashira, etc. [32]

### 3.2.2.5.1 Acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura

Las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki, descubiertas por el premio Nobel Akira Suzuki, se hallan entre los protocolos más usados para la formación de enlaces carbono-carbono, por lo que se convirtieron en uno de los procedimientos sintéticos más influyentes para la síntesis de compuestos de biarilo, que conforman una gama de productos naturales y farmacéuticos. [33]

Asimismo, poseen varias ventajas adicionales, como no ser afectado por la presencia de agua, tolerar grupos funcionales, condiciones suaves, disponibilidad comercial y estabilidad de los ácidos borónicos, etc. [32] A continuación se muestra un ejemplo, de la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura entre un BODIPY yodado y ácido (2-formilfenil) borónico (**Esquema 12**). [34]

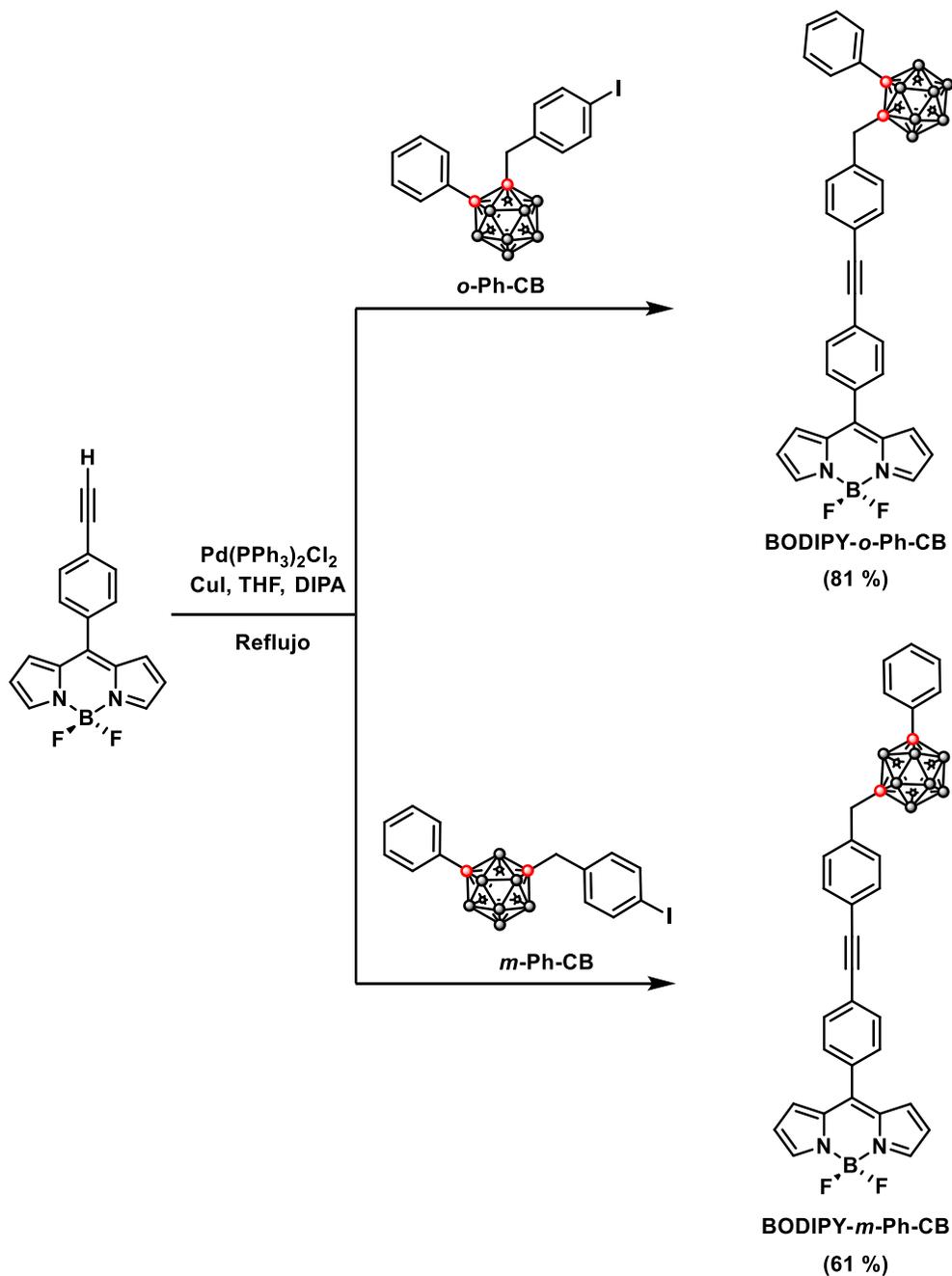


**Esquema 12.** Reacción de acoplamiento catalizada por Pd sobre BODIPY.

### 3.2.2.5.2 Acoplamiento cruzado de Sonogashira

En 1975 K. Sonogashira y colaboradores, reportaron que un hidrógeno acetilénico se puede sustituir fácilmente por yodoarenos, bromoalquenos o bromopiridinas en presencia de una cantidad catalítica de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio - yoduro cuproso en dietilamina en condiciones muy suaves. [35] El acoplamiento cruzado de Sonogashira es uno de los métodos más potentes y sencillos para la formación de enlaces carbono-carbono en síntesis orgánica. Este método ha sido ampliamente utilizado para la síntesis de moléculas biológicamente activas, materiales ópticos no lineales y electrónica molecular, materiales dendriméricos y poliméricos, entre otros. [36]

En nuestro grupo de trabajo este acoplamiento es utilizado debido a que es uno de los métodos más eficientes para funcionalizar BODIPYs, ocupando las mismas fuentes de paladio y cobre que la metodología general, modificando únicamente la base por DIPA, obteniendo buenos rendimientos como se ejemplifica en el **Esquema 13**.<sup>[37]</sup>



**Esquema 13.** Síntesis de BODIPYs acoplados a carborano.

### 3.2.3 Propiedades y aplicaciones de BODIPYs

Entre las características atractivas de los BODIPYs figuran su excelente estabilidad, alto rendimiento cuántico de fluorescencia, perfil de absorción amplio, buena solubilidad y robustez química. [38]

Además de los BODIPYs sustituidos en la posición *meso* se pueden sintetizar derivados con otros sustituyentes, cuya síntesis es generalmente más compleja. De modo que, gracias a estas características particulares existe una amplia gama de aplicaciones como películas emisoras de luz, materiales electroluminiscentes, colorantes, fotosensibilizadores y terapia fotodinámica. [39] [40]

El resultado es una diversidad de moléculas preparadas por medio de diferentes estrategias y que exhiben propiedades espectroscópicas, electroquímicas y químicas interesantes y ajustables. [38]

### 3.3 Carborano

En los últimos 20 años, ha surgido un gran interés por los compuestos híbridos orgánicos-inorgánicos como nuevos fármacos de moléculas pequeñas, que contienen grupos de boro-carbono-hidrógeno, bajo el nombre de dicarbocloso-dodecaboranos o carboranos (1,2-closo-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub>). [41]

Los boranos poliédricos son conocidos por sus sorprendentes arquitecturas moleculares que contienen estructuras *closo*, *nido*, *arachno* e *hypho*. [42] Entre ellos, los 1,2-closo-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub> son grupos rígidos con forma icosaédrica, conformados por diez vértices -BH y dos -CH organizados en forma *orto*, *meta* o *para*, dando lugar a tres isómeros diferentes. [43]

Las estructuras de los tres isómeros y el esquema de numeración IUPAC para *orto*-carborano se muestran en la **Figura 5**. [44]

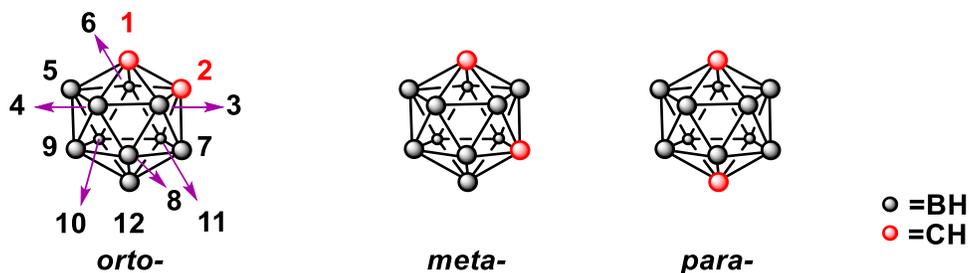


Figura 5. Representación gráfica y numeración de los isómeros del *closo*-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub>

### 3.3.1 Propiedades y aplicaciones de carboranos

Los carboranos icosaédricos 1,2-*closo*-C<sub>2</sub>B<sub>10</sub>H<sub>12</sub> y sus derivados se encuentran entre los boranos más estudiados, debido a que presentan características excepcionales como baja nucleofilicidad, superaromaticidad, estabilidad térmica, propiedades de captación de electrones y baja toxicidad en sistemas biológicos. <sup>[45]</sup> Por lo que, sus propiedades únicas han dado a los derivados de carborano un creciente interés en la investigación a lo largo de la última década en diversos campos, incluyendo catálisis, optoelectrónica, óptica no lineal y ciencia de materiales, especialmente en la preparación de polímeros termorresistentes. <sup>[46]</sup>

Gracias a estas propiedades, uno de los campos de análisis más grandes cubre el potencial de las moléculas basadas en carborano en aplicaciones biomédicas, en particular como candidatas a ser usadas como agentes para la terapia de captura de neutrones en boro (BNCT). <sup>[37]</sup>

### 3.3.2 Terapia por captura de neutrones en boro (BNCT)

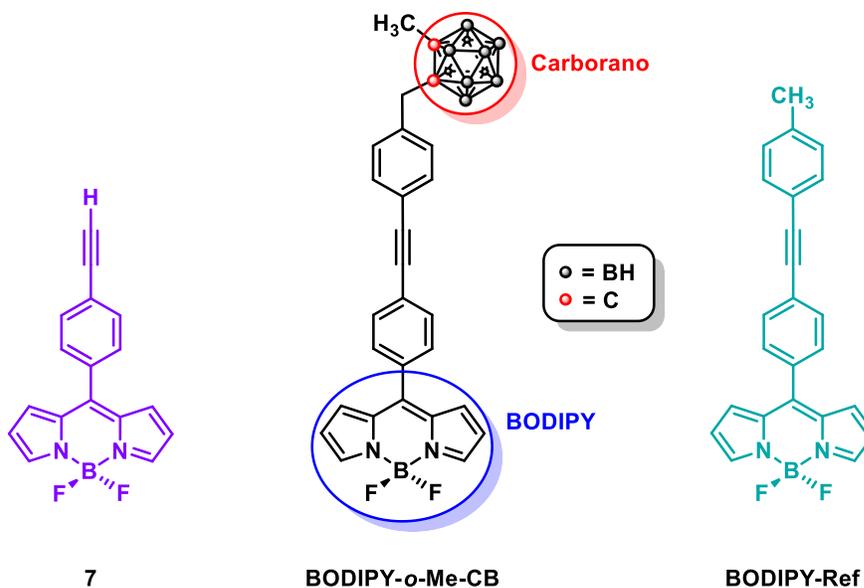
La terapia por captura de neutrones en boro (BNCT) es una estrategia terapéutica propuesta originalmente por Locher en 1936 para el tratamiento del cáncer. La atracción inicial por los carboranos para la investigación de la química médica ha sido el resultado de su elevado contenido de boro y su estabilidad al catabolismo, que son características importantes para los agentes para BNCT. [44]

Sin embargo, para ser terapéuticamente útil, un candidato ideal con boro debe tener las siguientes propiedades: alta selectividad hacia las células tumorales, baja citotoxicidad, alta solubilidad en agua requerida para la administración intraarterial, alta captación por las células cancerosas y permanencia en el tumor.

Mecanísticamente, la BNCT es una estrategia terapéutica binaria para el tratamiento del cáncer, que aprovecha la excitación selectiva de átomos  $^{10}\text{B}$  con neutrones térmicos, lo cual da como resultado una reacción nuclear eficiente que elimina las células tumorales.[47]

## 4. Objetivos

- Síntesis de tres fluoróforos derivados de BODIPYs, uno con un triple enlace terminal (**7**) y dos derivados, uno acoplado a un carborano (**BODIPY-*o*-Me-CB**) y otro a un grupo *p*-toluilo (**BODIPY-Ref**).



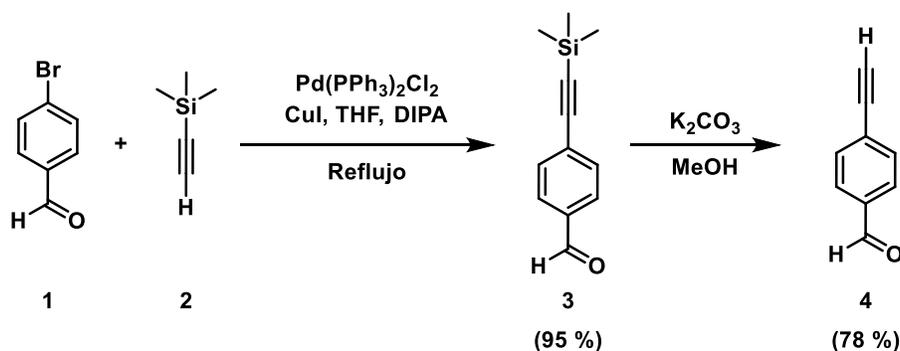
- Caracterización de los compuestos empleando una combinación de técnicas espectroscópicas, incluyendo RMN, EMAR y DRX para las muestras cristalinas.
- Estudio de las propiedades fotofísicas (UV-Vis y fluorescencia) de los compuestos **BODIPY-*o*-Me-CB** y **BODIPY-Ref**.

## 5. Hipótesis

Será posible obtener mediante un acoplamiento cruzado tipo Sonogashira los tres fluoróforos tipo BODIPY, es decir, un alquino terminal (**7**), uno funcionalizado con un carborano (**BODIPY-*o*-Me-CB**) y el otro con un grupo *p*-toluilo (**BODIPY-Ref**), este último sirviendo como un compuesto de referencia puesto que servirá para evaluar la influencia del cúmulo en la incorporación del fluoróforo en estudios posteriores.

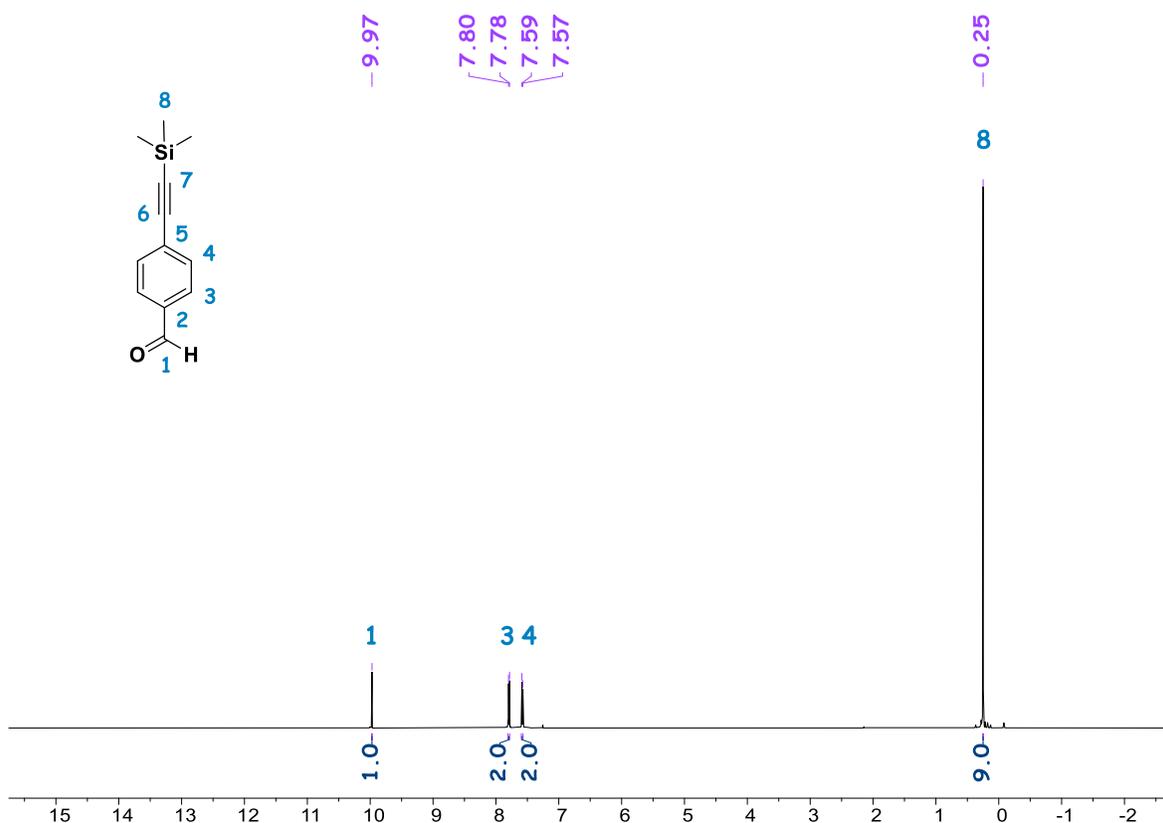
## 6. Resultados y discusión

La ruta sintética empezó por la preparación del *meso*-(4-etinilfenil)-BODIPY (**7**), que involucró un acoplamiento cruzado tipo Sonogashira entre el 4-bromobenzaldehído (**1**) y etiniltrimetilsilano (**2**), dando lugar al compuesto alquino aromático correspondiente (**3**) que fue sometido a una desprotección en condiciones alcalinas para dar lugar al 4-etinilbenzaldehído (**4**) con rendimientos altos (**Esquema 14**).



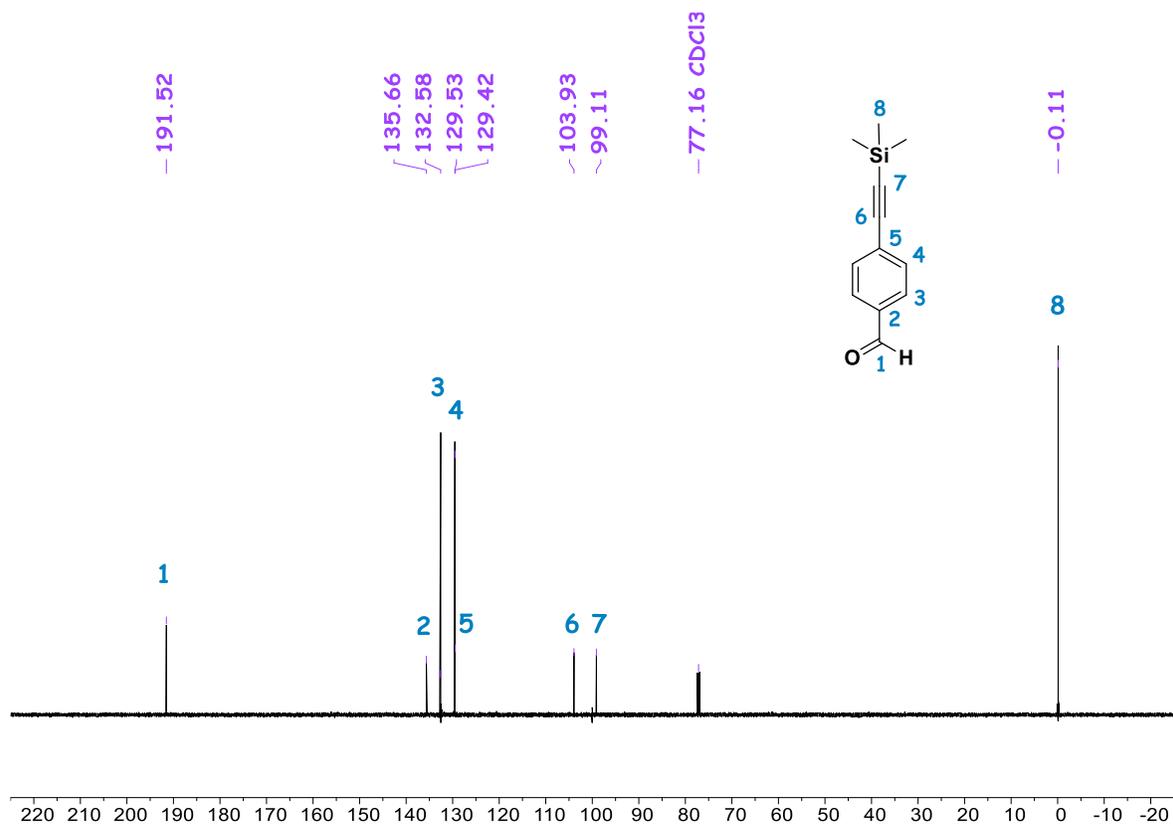
**Esquema 14.** Síntesis y desprotección del 4-[(trimetilsilil)etinil]-benzaldehído (**3**).

En la **Figura 6** se muestra el espectro de RMN-<sup>1</sup>H para el aldehído **3**, en el cual se aprecian señales características como lo son los 4 hidrógenos aromáticos del fenilo como un sistema AA' BB' en  $\delta = 7.79$  ppm y  $\delta = 7.58$  ppm, así como las señales simples, el hidrógeno del aldehído en  $\delta = 9.97$  ppm y los 9 hidrógenos del grupo trimetilsilano (**H-8**) en  $\delta = 0.25$  ppm.



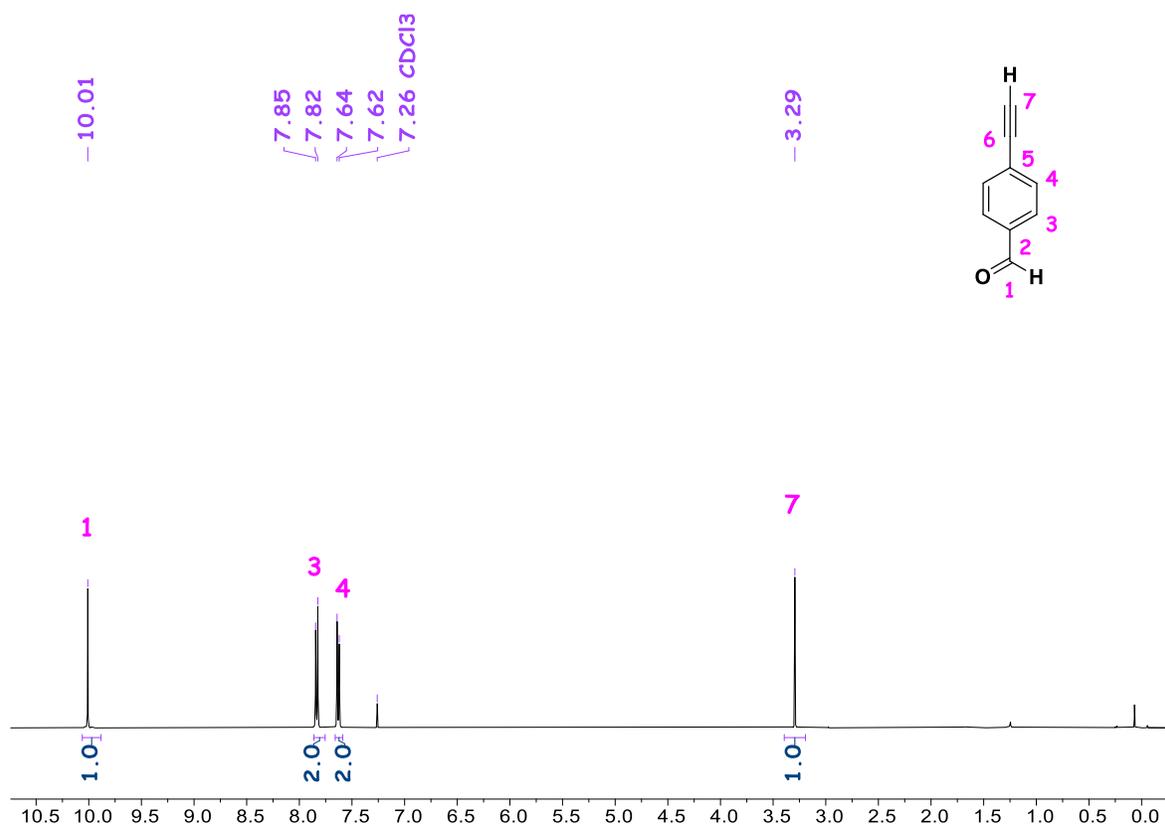
**Figura 6.** RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) para el aldehído **3**.

En la **Figura 7** se muestra el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para el aldehído **3**, donde se observan las señales esperadas, como son los carbonos aromáticos en  $\delta = 132.58$  ppm y en  $\delta = 129.53$  ppm, el carbono correspondiente al aldehído en  $\delta = 191.52$  ppm y los carbonos correspondientes al grupo trimetilsilano en  $\delta = -0.11$  ppm.



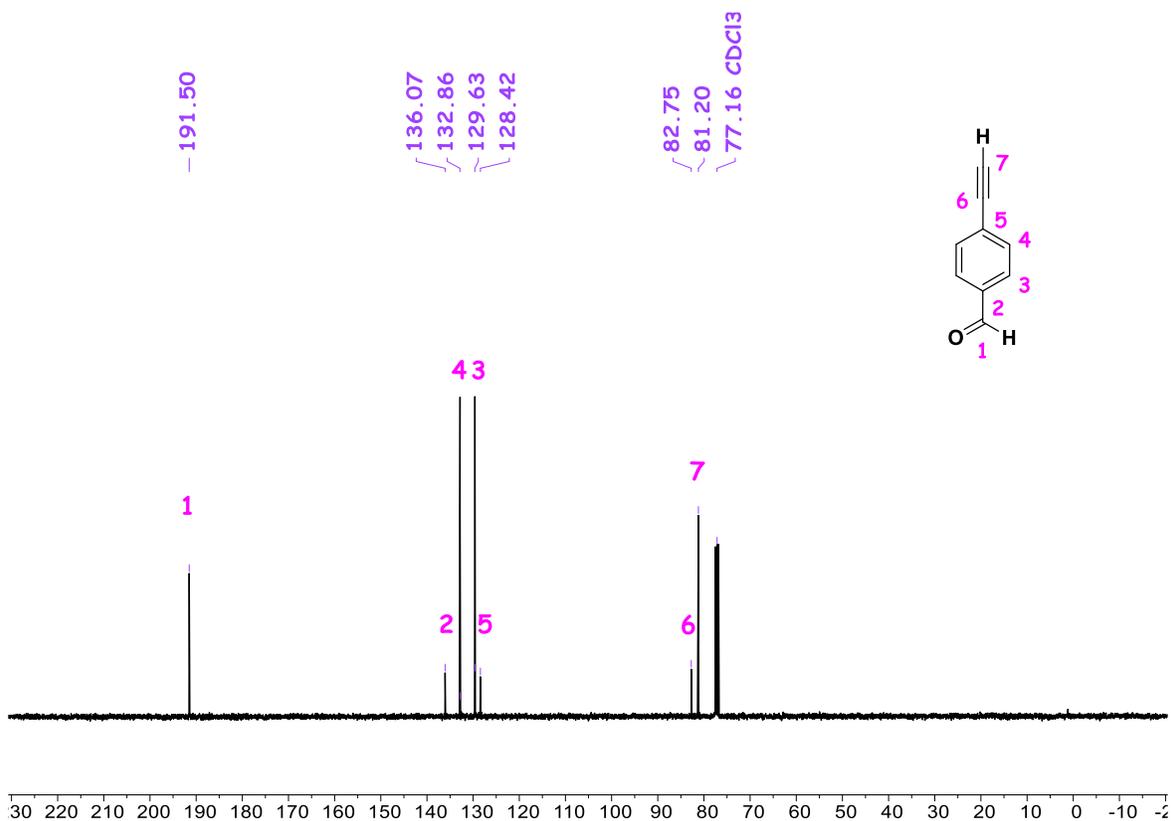
**Figura 7.** RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) para el aldehído **3**.

En la **Figura 8** se muestra el espectro de RMN- $^1\text{H}$  para el aldehído **4**, donde se observan las señales características de este compuesto, las cuales son los 4 hidrógenos aromáticos del fenilo como un sistema AA' BB' en  $\delta = 7.83$  ppm y  $\delta = 7.63$  ppm, así como las señales simples correspondientes al hidrógeno del aldehído en  $\delta = 10.01$  ppm y al hidrógeno acetilénico (**H-7**) en  $\delta = 3.29$  ppm.



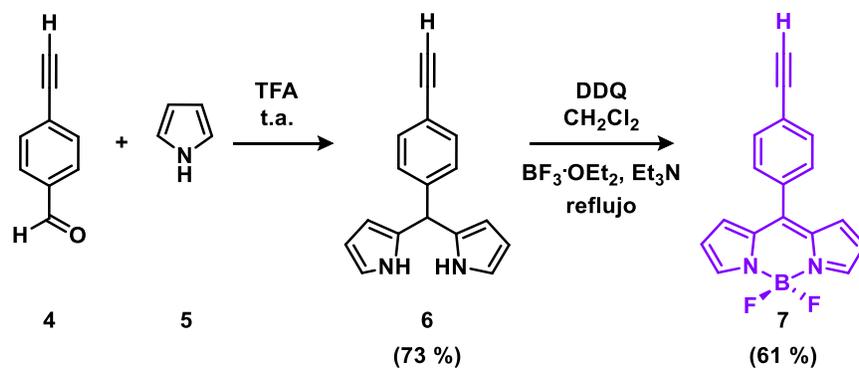
**Figura 8.** RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) para el aldehído **4**.

También, en la **Figura 9** se muestra el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para el aldehído **4**, donde se observan las señales esperadas para los carbonos aromáticos en  $\delta = 132.86$  ppm y  $\delta = 129.63$  ppm, así como las señales correspondientes al carbono del aldehído en  $\delta = 191.50$  ppm y a los carbonos acetilénicos en  $\delta = 82.75$  ppm y  $\delta = 81.20$  ppm.



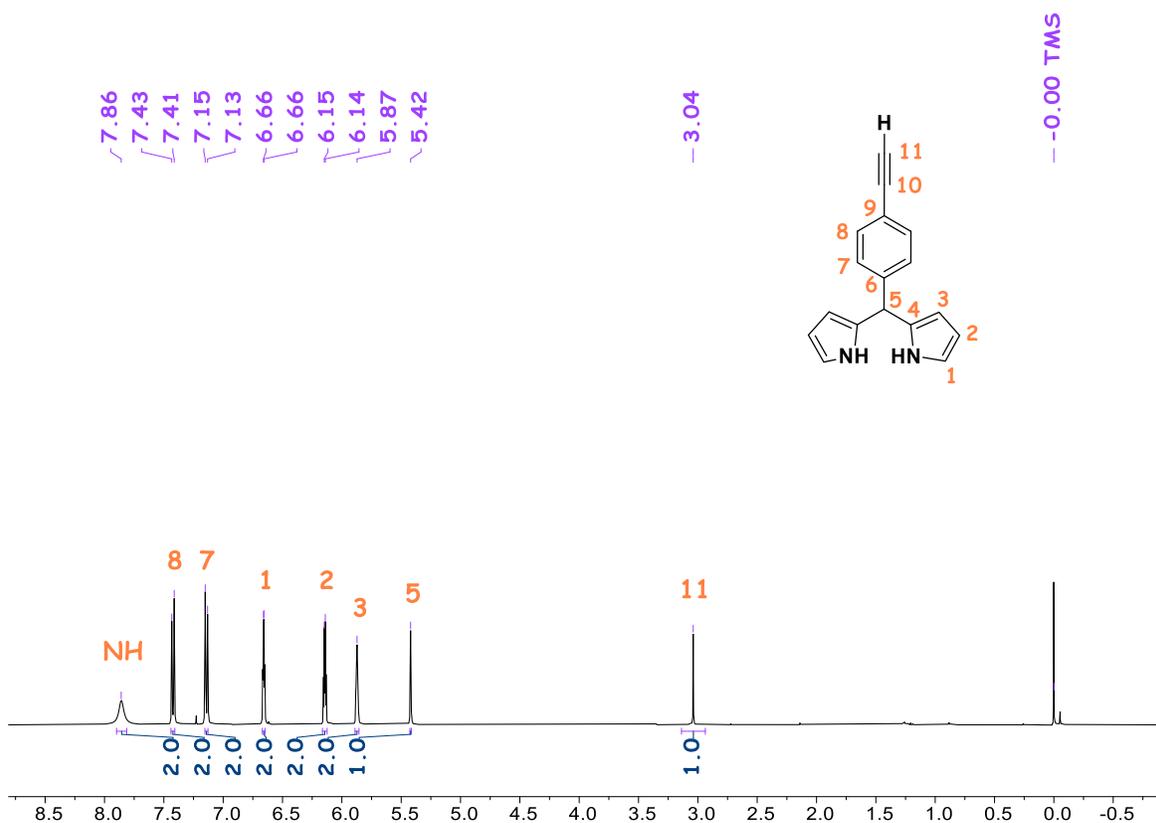
**Figura 9.** RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) de aldehído (**4**).

Posteriormente se realizó una condensación en medio ácido entre el compuesto **4** y pirrol (**5**), dando lugar al *meso*-(4-etinilfenil)dipirrometano (**6**), que fue oxidado con 2-dicloro-3,4-dicianobenzoquinona (DDQ) y coordinado con  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  para dar lugar al BODIPY objetivo **7** (**Esquema 15**).



**Esquema 15.** Síntesis de *meso*-(4-etinilfenil) BODIPY (**7**).

A continuación, se muestra en la **Figura 10** el espectro de RMN- $^1\text{H}$  para el dipirrometano **6** donde se aprecian las señales características de este compuesto, las cuales son los 4 hidrógenos del anillo aromático como un sistema AA' BB' en  $\delta = 7.42$  ppm y  $\delta = 7.14$  ppm, así como la señal ancha correspondiente a los 2 hidrógenos de N-H en  $\delta = 7.86$  ppm, la señal del hidrógeno del metino en la posición *meso* en  $\delta = 5.42$  ppm y el hidrógeno acetilénico (**H-11**) en  $\delta = 3.04$  ppm.



**Figura 10.** RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) para el dipirrometano **6**.

El espectro de RMN-<sup>13</sup>C para el dipirrometano **6** (Figura 11) se observan las señales esperadas para los carbonos aromáticos en  $\delta = 132.28$  ppm y  $\delta = 128.29$  ppm, así como las señales correspondientes a los carbonos del acetileno en  $\delta = 83.34$  ppm y  $\delta = 77.25$  ppm; y el carbono en la posición *meso* en  $\delta = 43.71$  ppm.

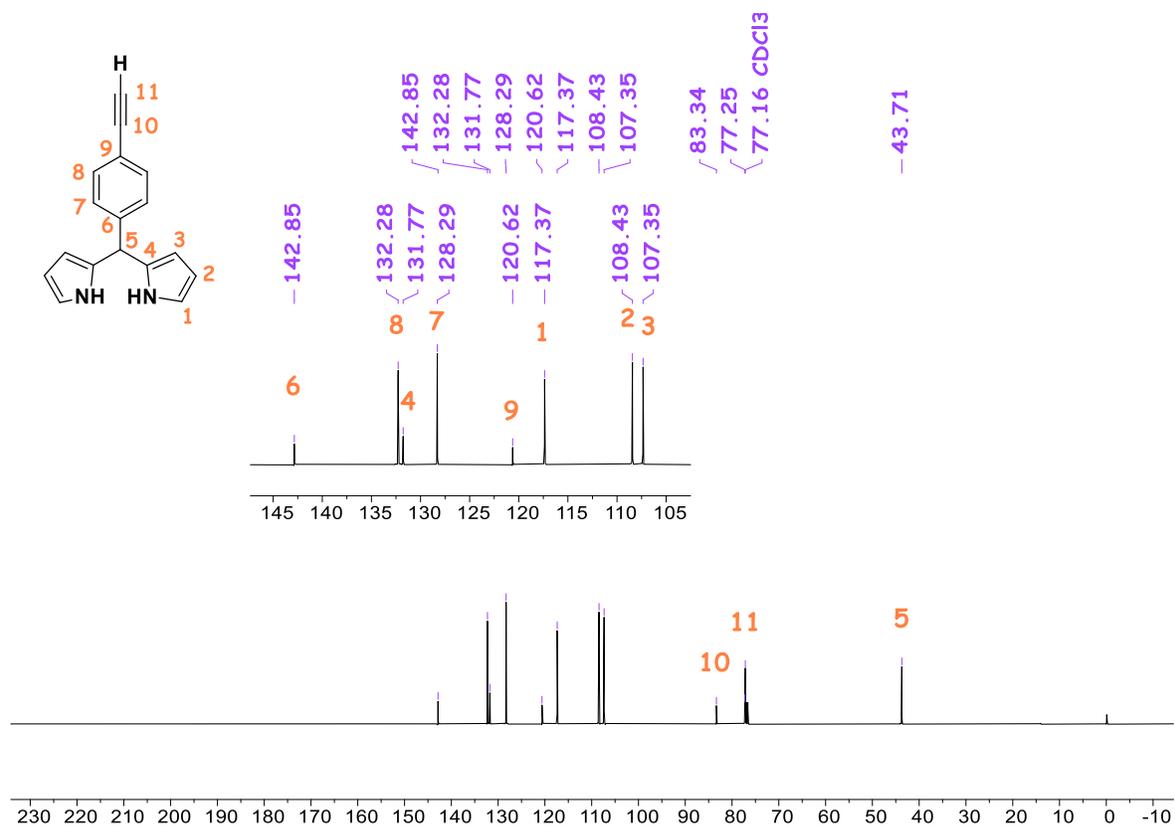
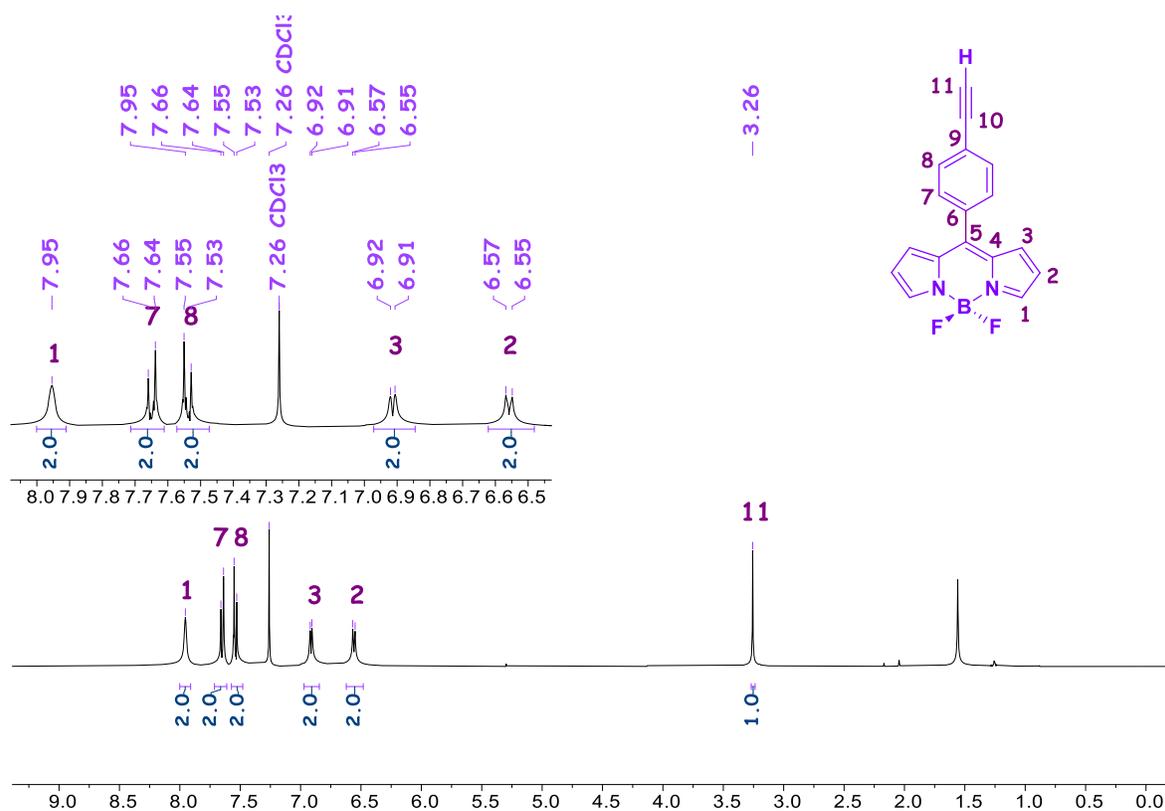


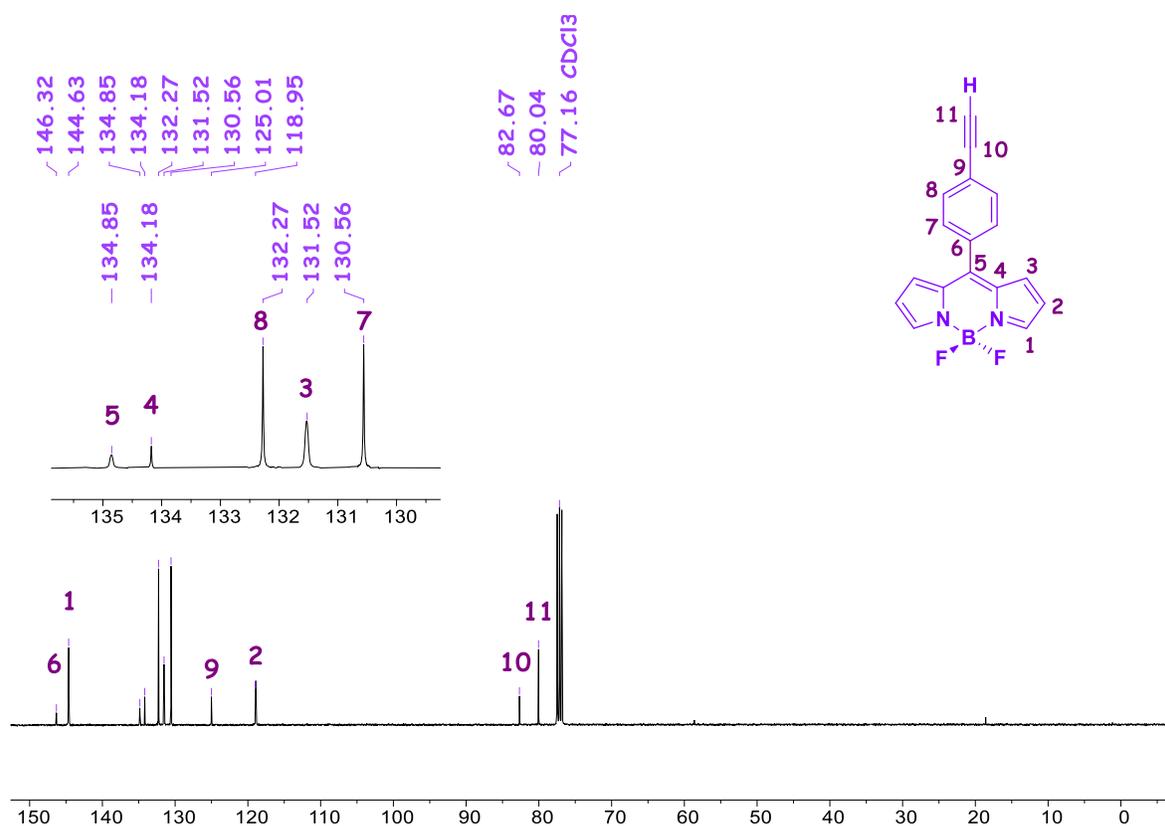
Figura 11. RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) para el dipirrometano **6**.

Por otro lado, en la **Figura 12** se muestra el espectro de RMN-<sup>1</sup>H para el BODIPY **7** donde se aprecian las señales características de este compuesto, las cuales son los 4 hidrógenos del anillo aromático como un sistema AA'BB' en  $\delta = 7.65$  ppm y  $\delta = 7.54$  ppm, así como las tres señales correspondientes al núcleo del BODIPY en  $\delta = 7.95$  ppm,  $\delta = 6.91$  ppm y  $\delta = 6.56$  ppm; y al hidrógeno acetilénico (**H-11**) en  $\delta = 3.26$  ppm.



**Figura 12.** RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) para el BODIPY **7**.

En la **Figura 13** se muestra el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para el BODIPY **7** donde se observan las señales esperadas para los carbonos aromáticos en  $\delta = 132.27$  ppm y  $\delta = 130.56$  ppm, así como las señales para los carbonos del acetileno en  $\delta = 82.67$  ppm y  $\delta = 80.04$  ppm; y el carbono en la posición *meso* en  $\delta = 134.85$  ppm.



**Figura 13.** RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) para el BODIPY **7**.

Para el BODIPY **7** también se obtuvieron los espectros de RMN de  $^{11}\text{B}$  y  $^{19}\text{F}$ , los cuales se muestran en las **Figuras 14** y **15**, respectivamente. En el espectro de RMN  $^{11}\text{B}$  se observa una señal triple en  $\delta = 0.27$  ppm y en el espectro de RMN  $^{19}\text{F}$  se observa una señal cuádruple en  $\delta = -145.04$  ppm. Cabe destacar, que la multiplicidad de estas señales corresponde al acoplamiento entre B-F, apreciándose una constante de acoplamiento de  $J_{\text{B-F}} = 28.8$  Hz.

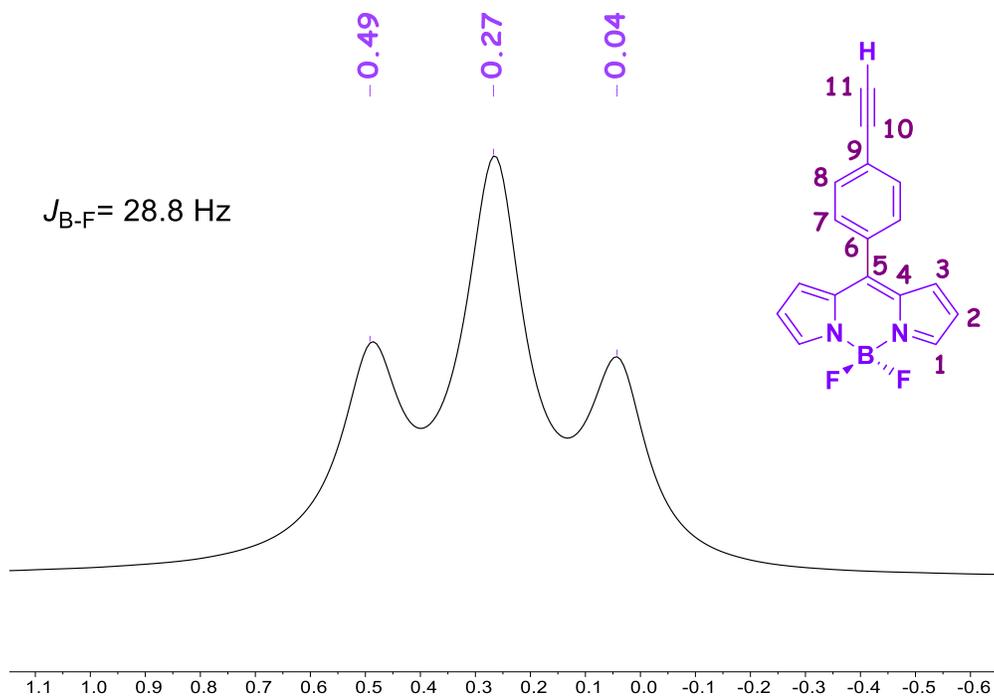


Figura 14. RMN- $^{11}\text{B}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 128 MHz) para el BODIPY 7.

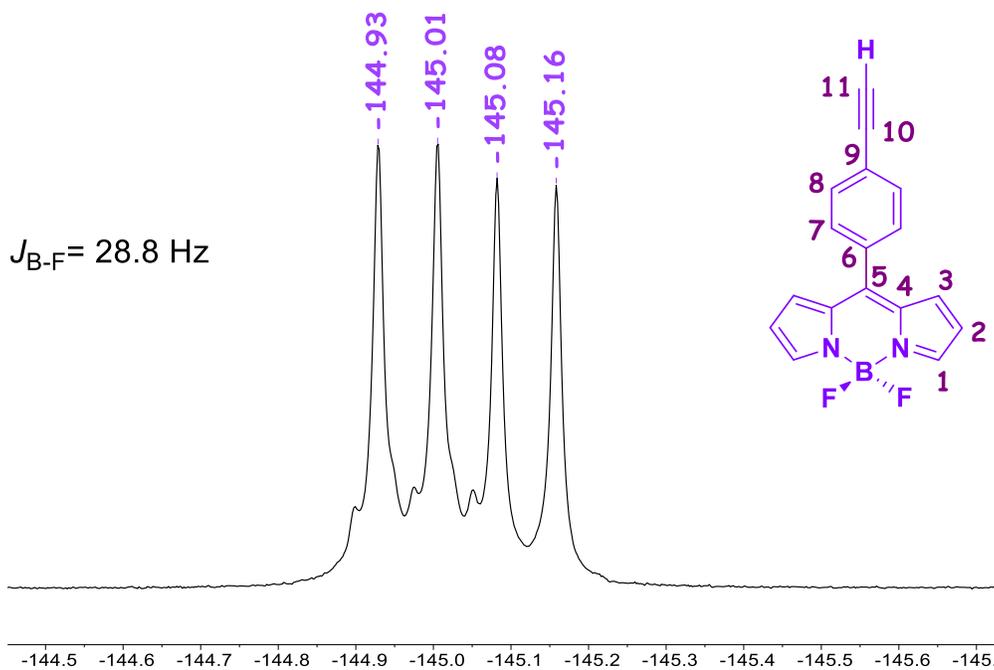
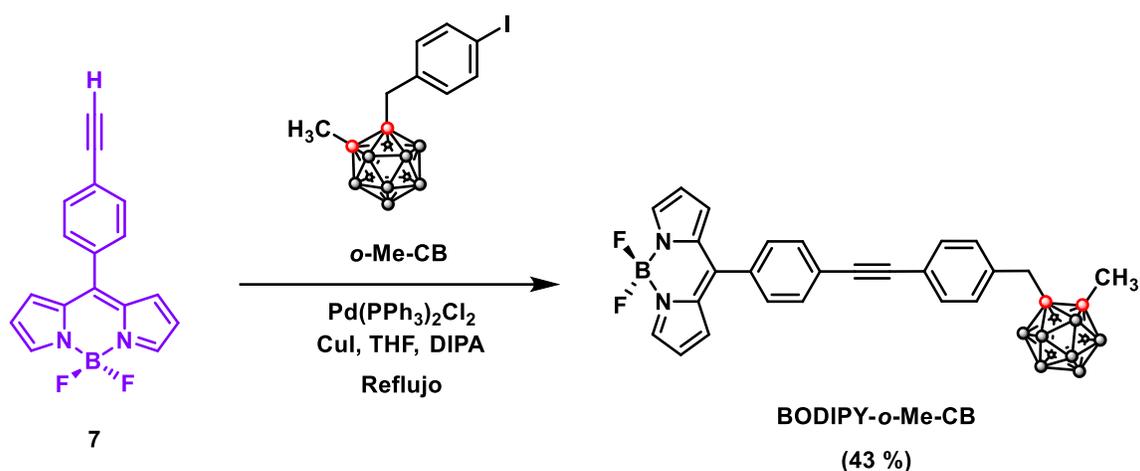


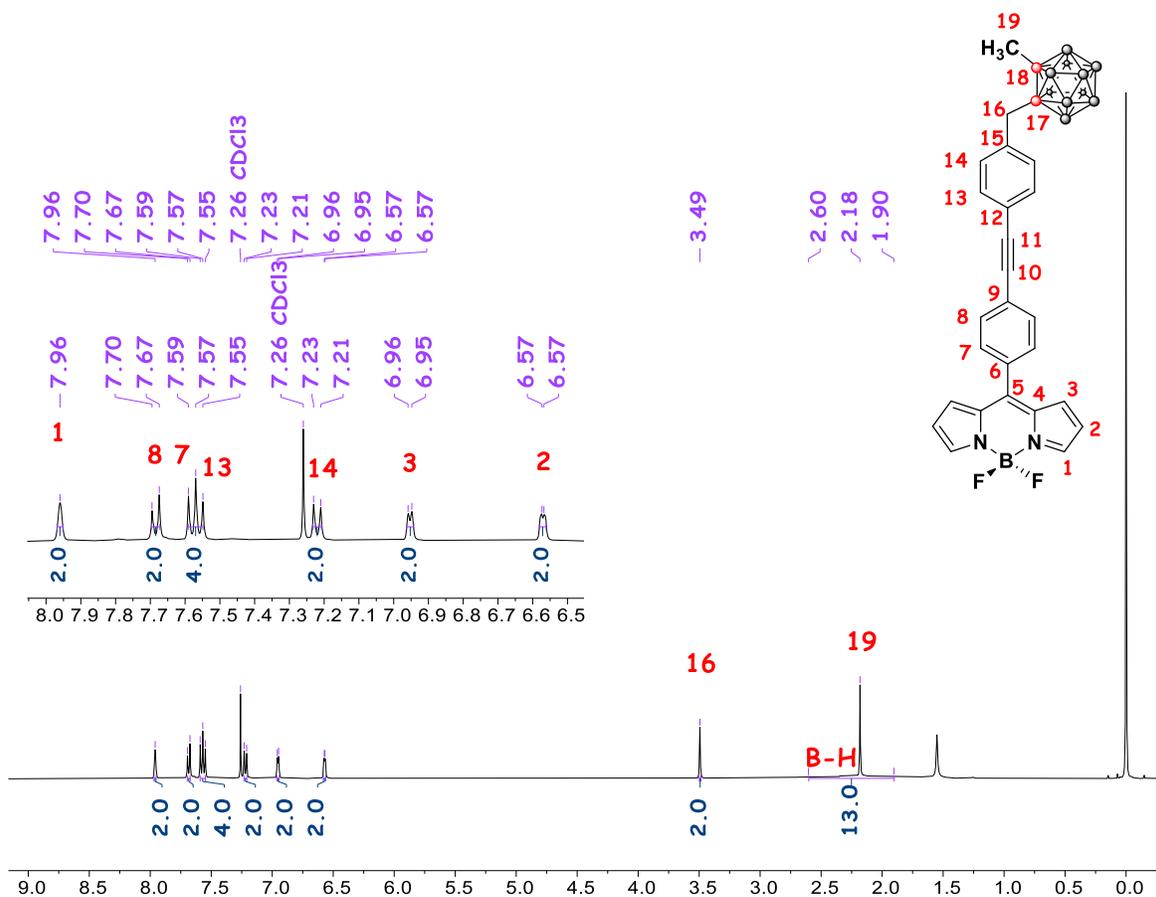
Figura 15. RMN- $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz) para el BODIPY 7.

La síntesis del compuesto **BODIPY-*o*-Me-CB** (Esquema 16) se llevó a cabo empleando una reacción de acoplamiento cruzado tipo Sonogashira como paso sintético clave a partir del *meso*-(4-etinilfenil) BODIPY (**7**), que se acopló a 4-yodotolueno y el derivado de carboranilo ***o*-Me-CB**, para producir el fluoróforo con rendimientos moderados. La identidad de este compuesto se estableció utilizando experimentos multinucleares de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}$  y  $^{19}\text{F}$ - RMN; EMAR y DRX.



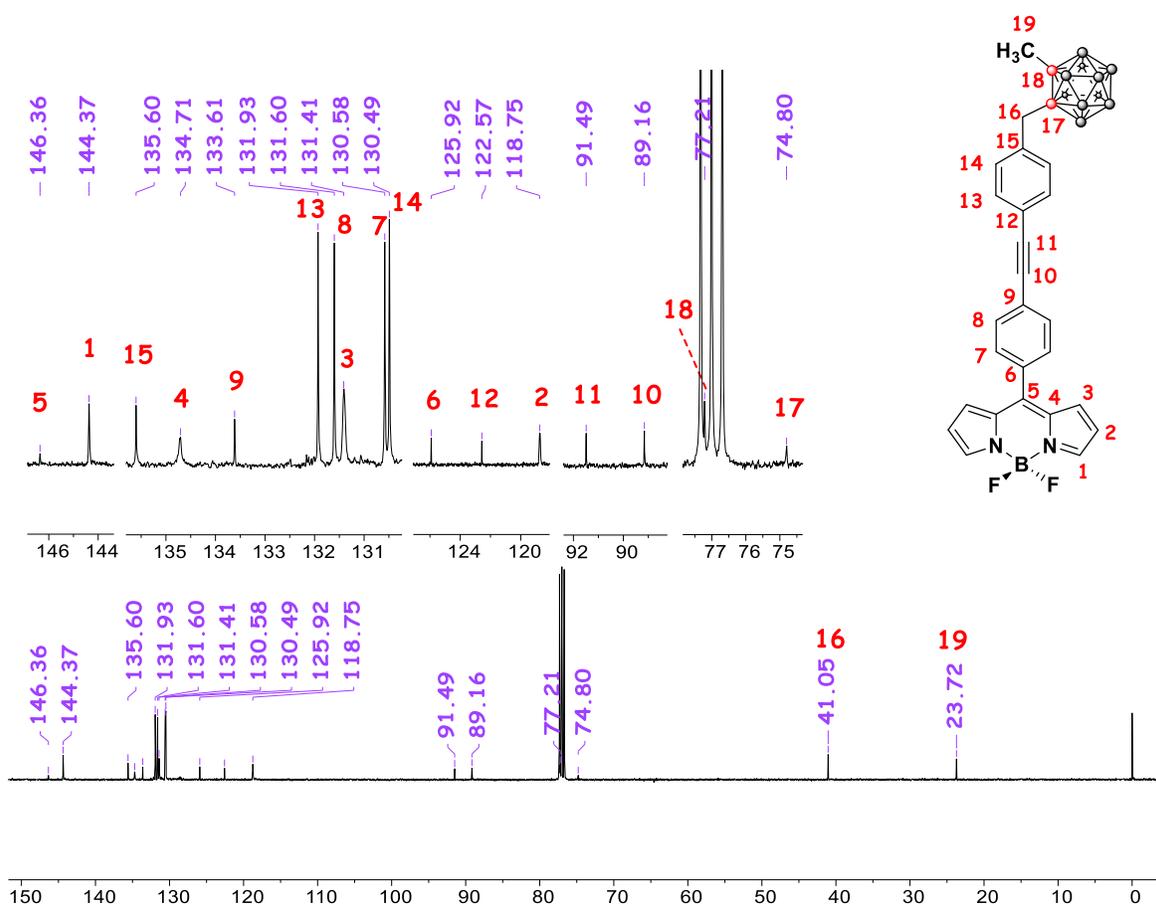
**Esquema 16.** Síntesis de derivado BODIPY objetivo (**BODIPY-*o*-Me-CB**).

En la **Figura 16** se muestra el espectro de RMN- $^1\text{H}$  para el **BODIPY-*o*-Me-CB** donde se aprecian las señales características de este compuesto, las cuales son los 8 hidrógenos de los dos anillos aromáticos en  $\delta = 7.68$  ppm,  $\delta = 7.62 - 7.50$  ppm y  $\delta = 7.22$  ppm, así como las señales correspondientes al metileno en  $\delta = 3.49$  ppm, al metilo en  $\delta = 2.18$  ppm y los hidrógenos del carborano  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]$  entre  $\delta = 2.60 - 1.90$  ppm.



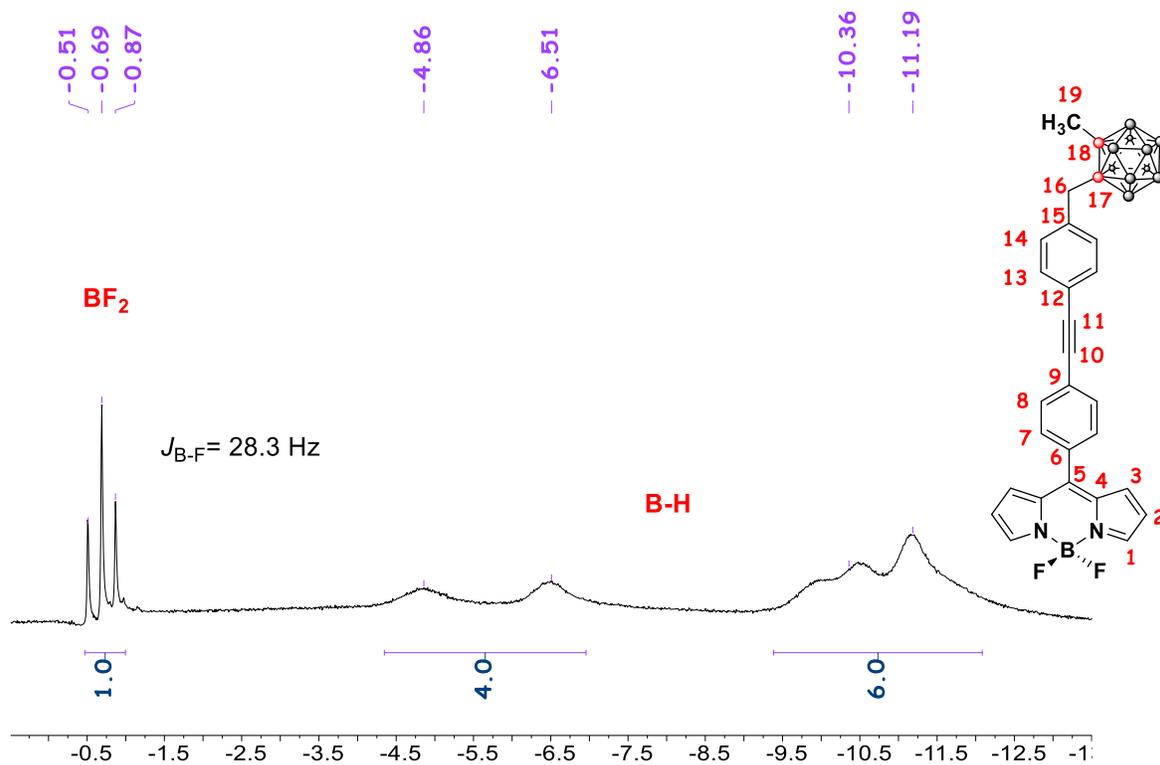
**Figura 16.** RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) para el **BODIPY-*o*-Me-CB**.

En la **Figura 17** se muestra el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para el **BODIPY-*o*-Me-CB** donde se observan las señales esperadas para los carbonos aromáticos en  $\delta = 131.93$  ppm,  $\delta = 131.60$  ppm,  $\delta = 130.58$  ppm y  $130.49$  ppm, así como las señales correspondientes al carbono en la posición *meso* en  $\delta = 146.36$  ppm, los carbonos del acetileno en  $\delta = 91.49$  ppm y  $\delta = 89.16$  ppm, el carbono del metileno en  $\delta = 41.05$  ppm, el carbono del metilo en  $\delta = 23.72$  ppm y los carbonos correspondientes al carborano [ $\text{B}_{10}\text{H}_{10}$ ] en  $\delta = 77.21$  ppm y  $\delta = 74.80$  ppm.



**Figura 17.** RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) para el **BODIPY-*o*-Me-CB**.

Para el **BODIPY-*o*-Me-CB** también se obtuvieron los espectros de RMN de  $^{11}\text{B}$  y  $^{19}\text{F}$ , los cuales se muestran en las **Figuras 18** y **19**, respectivamente. En el espectro de RMN  $^{11}\text{B}$  se observa una señal triple en  $\delta = 0.69$  ppm, así como las señales correspondientes a los boros del carborano  $[\text{B}_{10}\text{H}_{10}]$  en  $\delta = -5.68$  ppm y  $\delta = -9.34 - -12.16$  ppm.



**Figura 18.** RMN- $^{11}\text{B}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 160 MHz) para el **BODIPY-*o*-Me-CB**.

Por otro lado, en el espectro de RMN  $^{19}\text{F}$  se observa una señal cuádruple en  $\delta = -144.89$  ppm, la multiplicidad de esta señal corresponde al acoplamiento entre B-F, apreciándose una constante de acoplamiento de  $J_{\text{B-F}} = 28.3$  Hz.

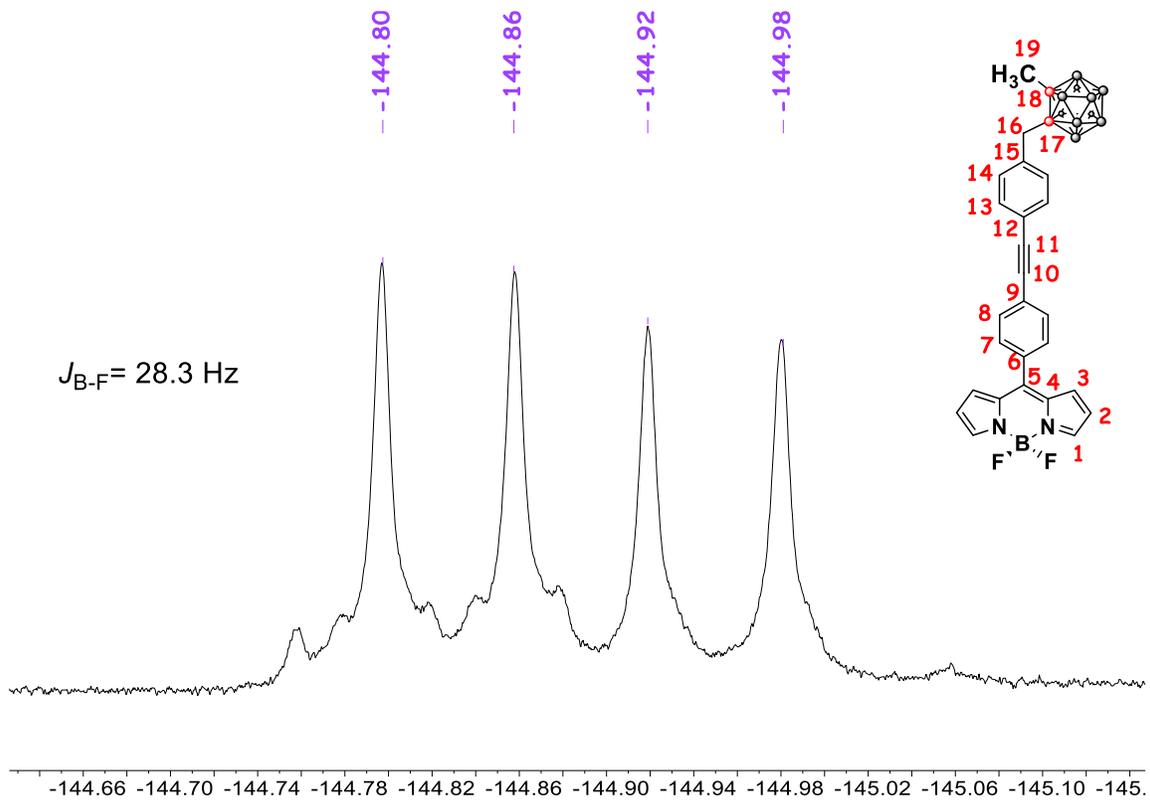
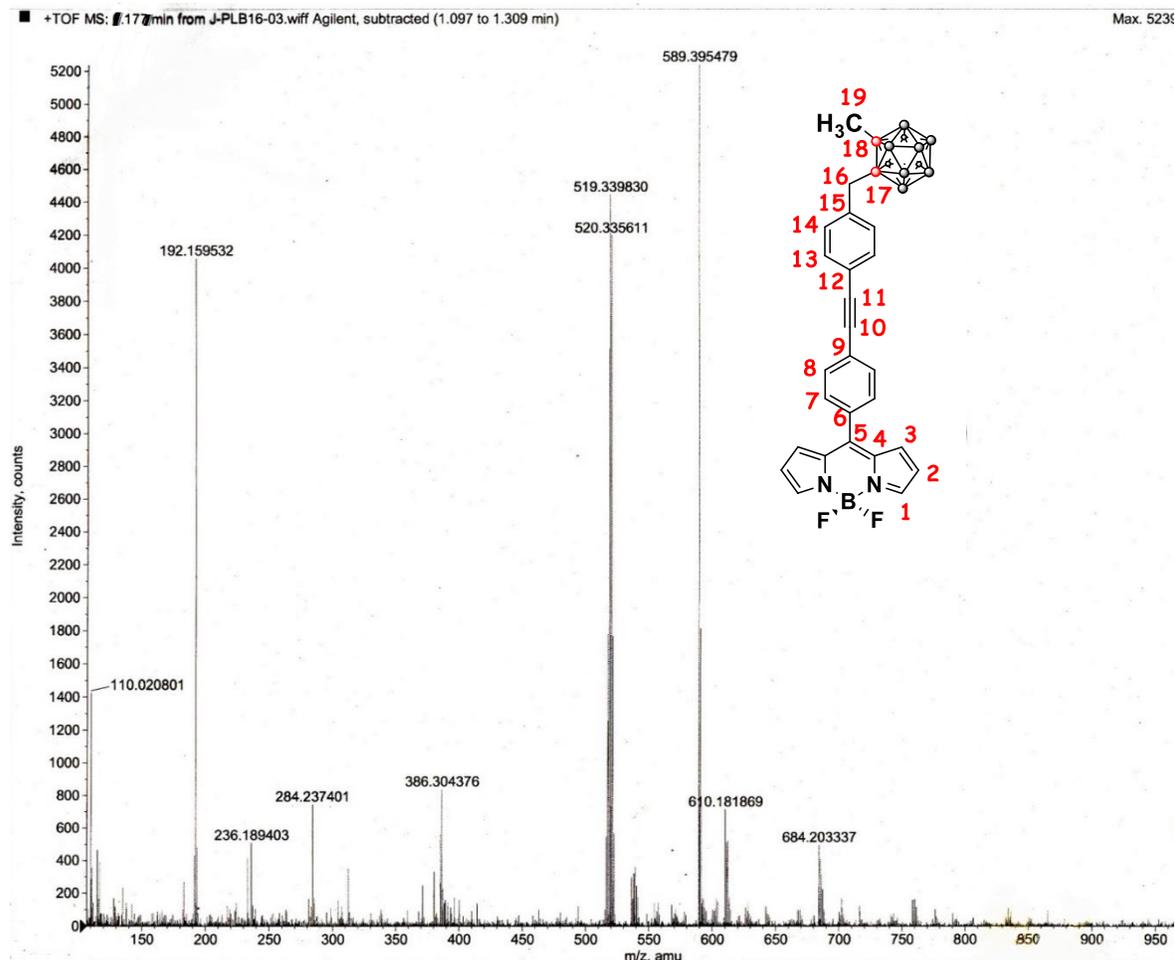


Figura 19. RMN- $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz) para el BODIPY-*o*-Me-CB.

Se corroboró la identidad del **BODIPY-*o*-Me-CB**, empleando la técnica de Espectrometría de masas de alta resolución por tiempo de vuelo (EMAR ESI-TOF<sup>+</sup>) donde se observa la formación de la especie  $[M^+-F]^+$  (**Figura 20**), con un valor calculado de  $m/z = 521.3338$  para  $C_{27}H_{29}B_{11}N_2F$  y un valor encontrado de  $m/z = 521.3356$ , con un error de 3.45 ppm.



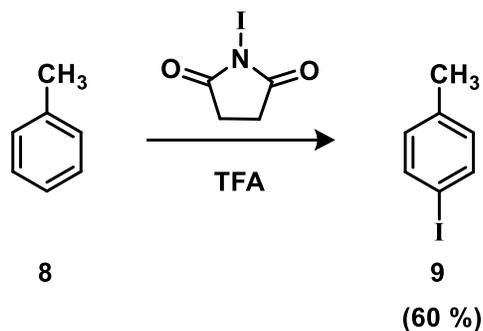
**Figura 20.** EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>) para el **BODIPY-*o*-Me-CB**.

Además, fue posible obtener cristales adecuados para difracción de Rayos-X de monocristal (DRX) del compuesto **BODIPY-*o*-Me-CB**, corroborándose inequívocamente su identidad (**Figura 21**). Así como las longitudes de enlace [Å] y ángulo [°] en la estructura cristalina de este compuesto mostradas más adelante en la **Tabla 1**.

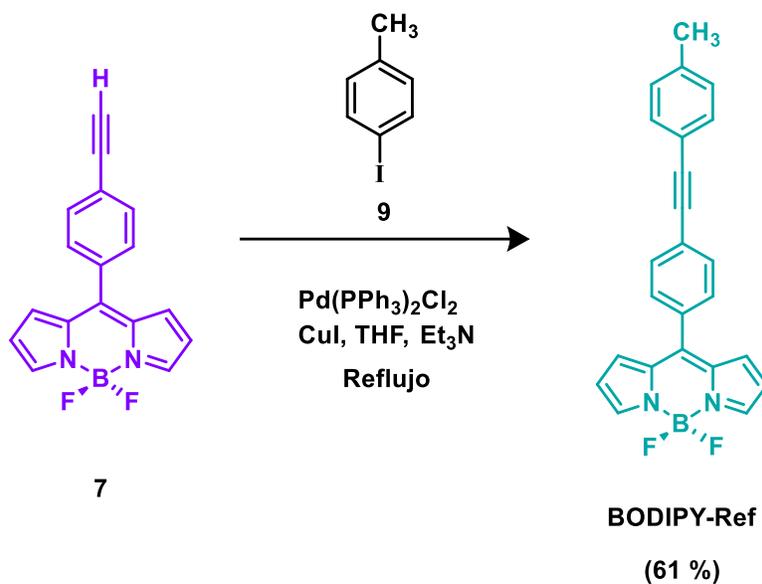


**Figura 21.** Unidad asimétrica para **BODIPY-*o*-Me-CB**.

Para la síntesis del compuesto **BODIPY-Ref** primero se realizó la yodación del tolueno con NIS en TFA obteniendo el 4-yodotolueno (**9**) (**Esquema 17**) el cual se empleó para el acoplamiento tipo Sonogashira con el BODIPY **7** y así obtener el compuesto objetivo **BODIPY-Ref** (**Esquema 18**).

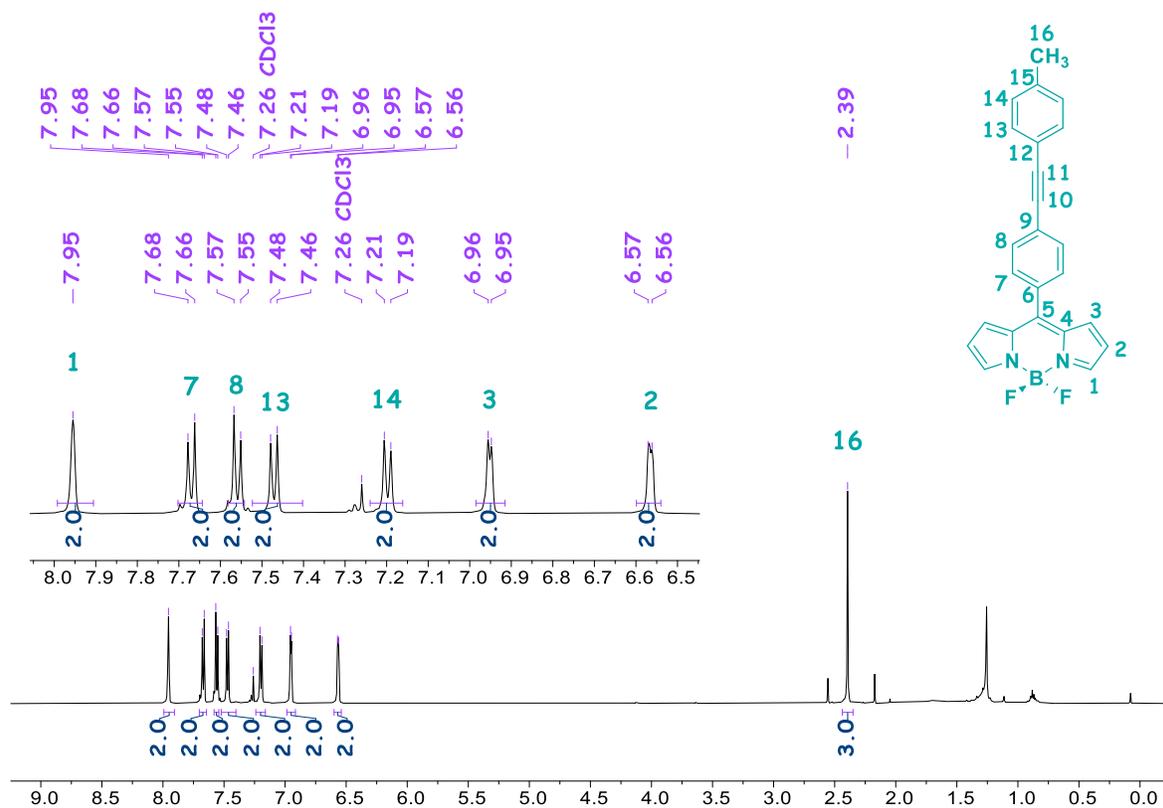


**Esquema 17.** Ruta sintética para la obtención del 4-yodotolueno (**9**).



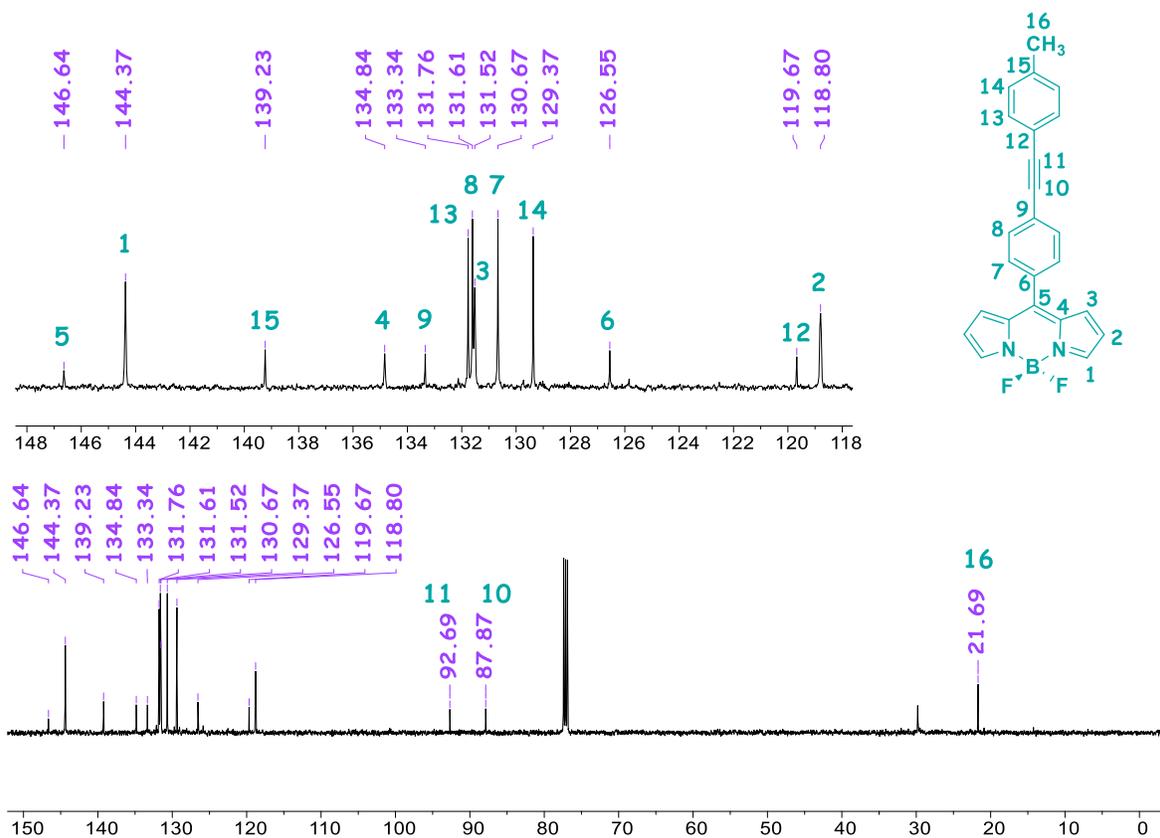
**Esquema 18.** Síntesis de **BODIPY-Ref**.

A continuación, se muestra en la **Figura 22** el espectro de RMN- $^1\text{H}$  para el **BODIPY-Ref** donde se aprecian las señales características de este compuesto, las cuales son los 8 hidrógenos de los dos anillos aromáticos como un sistema AA'BB' en  $\delta = 7.67$  ppm,  $\delta = 7.56$  ppm,  $\delta = 7.47$  ppm y  $\delta = 7.20$  ppm, así como la señal simple correspondiente al metilo en  $\delta = 2.39$  ppm.



**Figura 22.** RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) para el **BODIPY- Ref.**

En la **Figura 23** se muestra el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  para el **BODIPY-Ref** donde se observan las señales esperadas para los carbonos aromáticos en  $\delta = 131.76$  ppm,  $\delta = 131.61$  ppm,  $\delta = 130.67$  ppm y  $\delta = 129.37$  ppm, así como las señales para los carbonos del acetileno en  $\delta = 92.69$  ppm y  $\delta = 87.87$  ppm; el carbono en la posición *meso* en  $\delta = 146.64$  ppm y el carbono correspondiente al metilo en  $\delta = 21.69$  ppm.



**Figura 23.** RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) para el **BODIPY-Ref**.

Para el **BODIPY-Ref** también se obtuvieron los espectros de RMN de  $^{11}\text{B}$  y  $^{19}\text{F}$ , los cuales se muestran en las **Figuras 24** y **25**, respectivamente. En el espectro de RMN  $^{11}\text{B}$  se observa una señal triple en  $\delta = -0.68$  ppm y en el espectro de RMN  $^{19}\text{F}$  se observa una señal cuádruple en  $\delta = -144.86$  ppm. Cabe destacar, que la multiplicidad de estas señales corresponde al acoplamiento entre B-F, apreciándose una constante de acoplamiento de  $J_{\text{B-F}} = 28.9$  Hz.

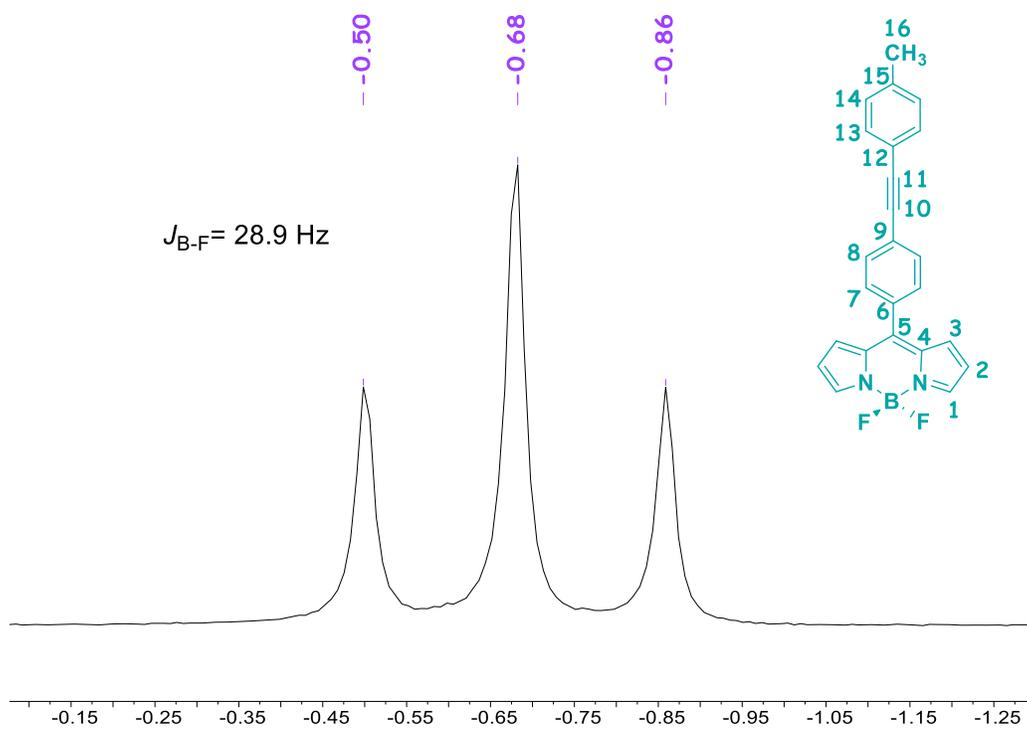


Figura 24. RMN-<sup>11</sup>B (CDCl<sub>3</sub>, 160 MHz) para el BODIPY- Ref.

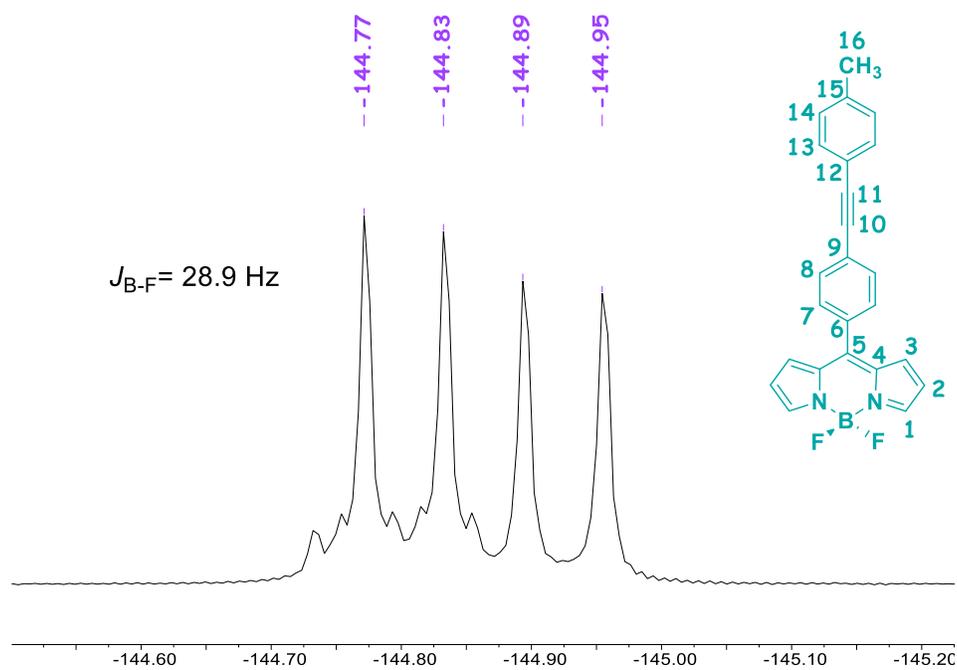
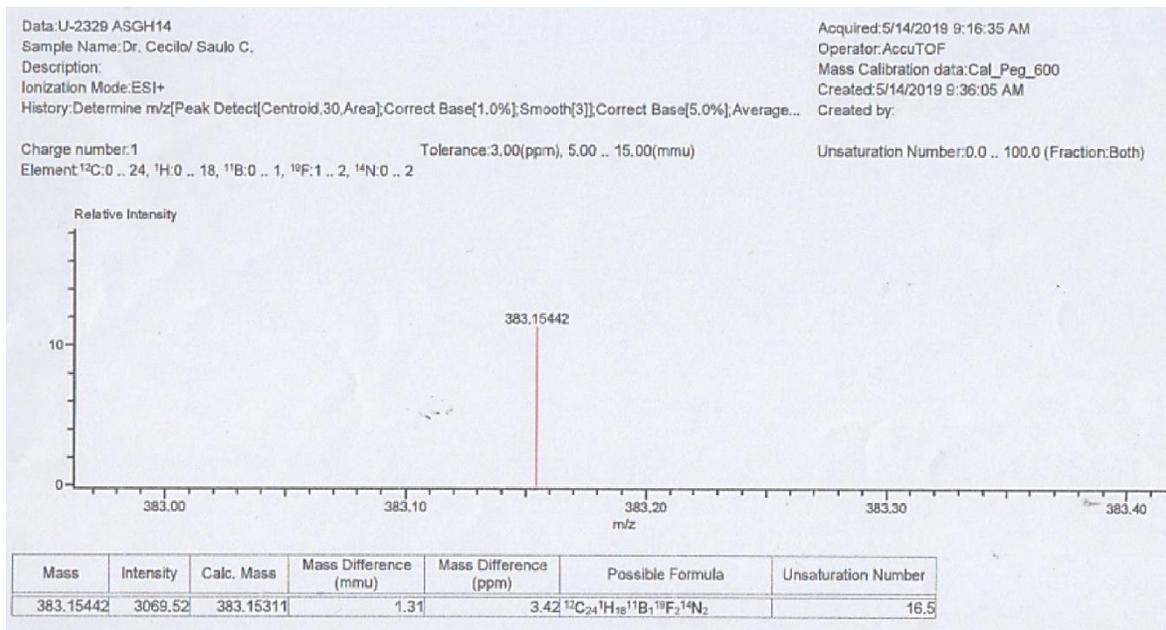


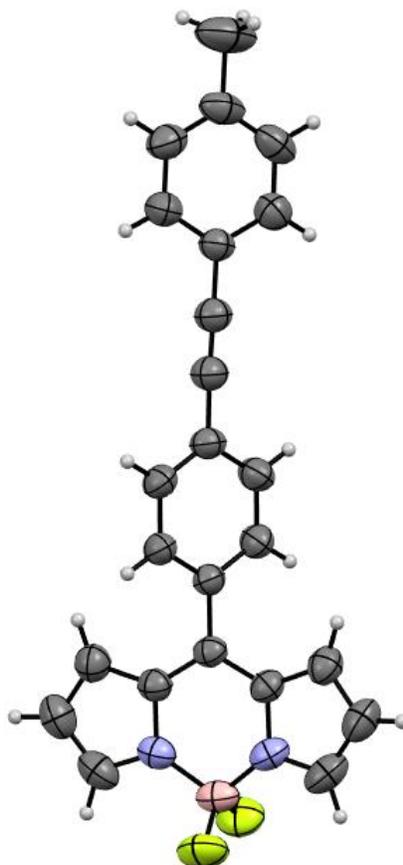
Figura 25. RMN-<sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz) para el BODIPY- Ref.

Se corroboró la identidad del **BODIPY- Ref**, empleando la técnica de Espectrometría de masas de alta resolución por tiempo de vuelo (EMAR ESI-TOF<sup>+</sup>) donde se observa la formación de la especie [M+H]<sup>+</sup> (**Figura 26**), con un valor calculado de m/z= 383.15311 para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>BF<sub>2</sub>N<sub>2</sub> y un valor encontrado de m/z= 383.15442, con un error de 3.42 ppm.



**Figura 26.** EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>) para el **BODIPY- Ref**.

También, fue posible obtener cristales adecuados para difracción de Rayos-X de monocristal (DRX) del compuesto **BODIPY- Ref**, corroborándose inequívocamente su identidad (**Figura 27**). Así como las longitudes de enlace [Å] y ángulo [°] para este compuesto mostradas en la **Tabla 1**.

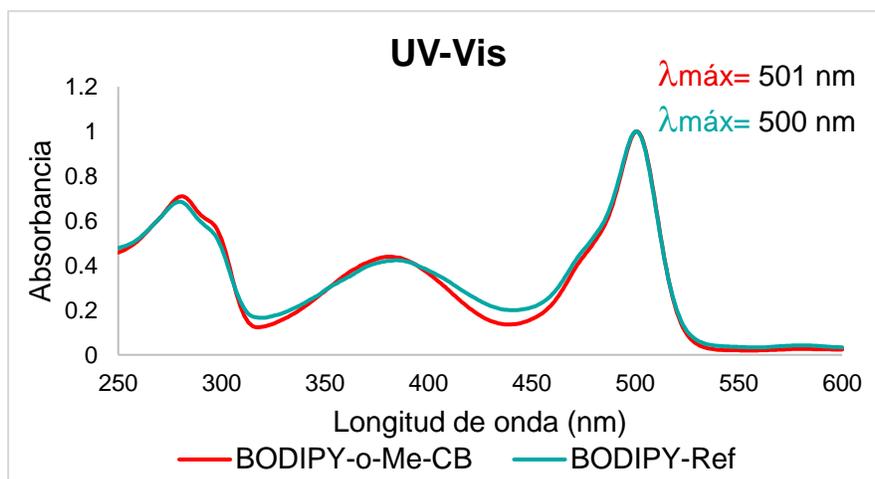


**Figura 27.** Unidad asimétrica para **BODIPY- Ref**.

**Tabla 1.** Longitudes de enlace [Å] y ángulo [°] en las estructuras cristalinas de **BODIPY-*o*-Me-CB** y **BODIPY- Ref**.

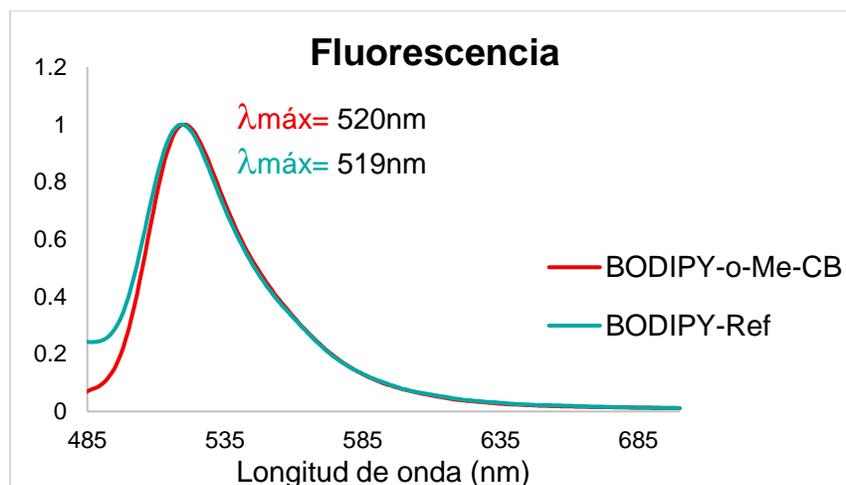
Compuesto	Longitud de enlace				Ángulo
	B1-N1 [Å]	B1-N2 [Å]	B1-F1 [Å]	B1-F2 [Å]	N1-B1-N2 [°]
<b>BODIPY-<i>o</i>-Me-CB</b>	1.532	1.537	1.375	1.382	106.4
<b>BODIPY-Ref.</b>	1.531	1.542	1.380	1.385	106.18

Se determinaron los perfiles de absorción por espectroscopía UV-Vis para **BODIPY-o-Me-CB** y **BODIPY- Ref**, los cuales se muestra en la **Figura 28** el espectro donde se observan valores de  $\lambda_{\text{máx}}$  para los derivados de BODIPY objetivo en  $\lambda = 501 \text{ nm}$  y  $\lambda = 500 \text{ nm}$ , respectivamente, cuyas bandas están asociadas a la transición  $S_0 \rightarrow S_1$  dentro del núcleo de BODIPY.



**Figura 28.** Espectros de UV-Vis normalizados en etanol para los derivados de BODIPY objetivo.

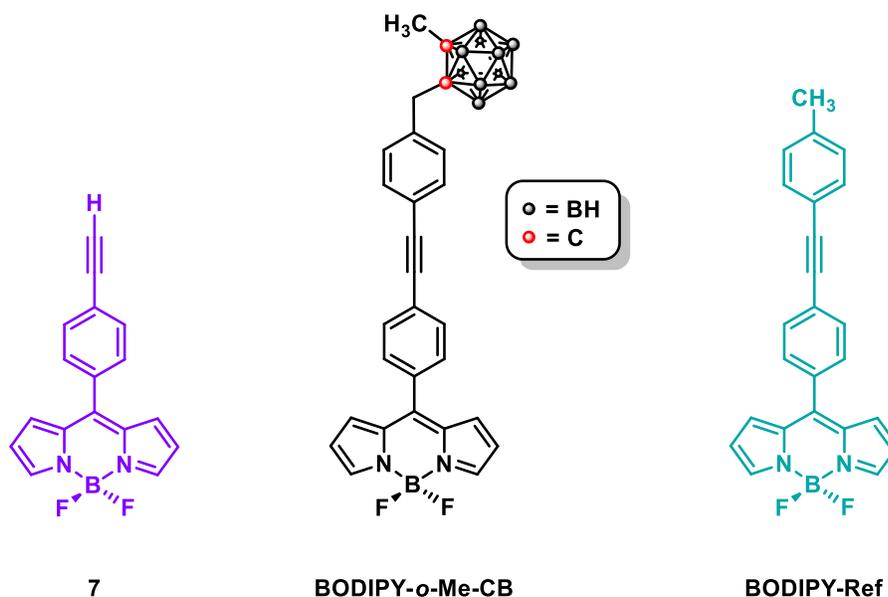
Adicionalmente, se midieron los espectros de fluorescencia en etanol, los cuales se presentan en la **Figura 29**, observándose valores de  $\lambda_{\text{em}}$  para **BODIPY-o-Me-CB** y **BODIPY- Ref** en  $\lambda = 520 \text{ nm}$  y  $\lambda = 519 \text{ nm}$ , respectivamente.



**Figura 29.** Espectros de fluorescencia normalizados en etanol para los derivados de BODIPY objetivo.

## 7. Conclusión

- Se realizó la síntesis y caracterización de los tres derivados de boro dipirrometeno (BODIPY) (**7**, **BODIPY-*o*-Me-CB** y **BODIPY-Ref**).



- La identidad de los compuestos objetivo y sus precursores, fue corroborada mediante técnicas de RMN en disolución monodimensionales ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{19}\text{F}$ ), así como por Espectrometría de masas de alta resolución, Espectroscopía UV-Vis y Difracción de Rayos-X de monocristal para las muestras cristalinas.
- Estos compuestos presentaron propiedades fluorescentes, por lo tanto, muestran usos potenciales en el área de la medicina, principalmente como rastreadores de células cancerígenas.

## 8. Metodología experimental

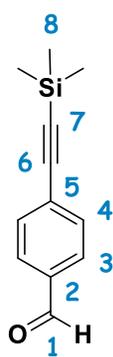
### 8.1 Consideraciones generales

**Reactivos.** Todos los reactivos se adquirieron de Sigma-Aldrich y se usaron sin purificación adicional. Los disolventes se purificaron mediante destilación sobre agentes secantes apropiados. El compuesto **9** se sintetizó de acuerdo a la metodología descrita en la literatura donde a una disolución de tolueno (**8**) (0.44 mL, 4.14 mmol) en ácido trifluoroacético (12 mL) se agregó N-yodosuccinimida (1 g, 4.44 mmol), la mezcla se mantuvo en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, rindiendo de 4-yodotolueno (**9**) 0.5863 g (2.7 mmol, 60%).<sup>[48]</sup>

**Instrumentación.** Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros Jeol ECA 500, Varian MR-400 y Bruker ARX 300 usando disolventes deuterados; los desplazamientos químicos para los datos de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C RMN son relativos a la señal de disolvente no deuterado residual, fijada en  $\delta = 7.26$  ppm para <sup>1</sup>H-RMN y  $\delta = 77.16$  ppm para <sup>13</sup>C-RMN.

### 8.2 Procedimiento experimental

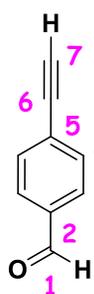
#### 4-[(trimetilsilil)etnil]-benzaldehído (**3**)



**3** A una disolución en agitación de 4-bromobenzaldehído (**1**) (2.0104 g, 10.86 mmol), CuI (0.2082 g, 10 mol %), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.3797 g, 5 mol %) en THF (60 mL) se le agregó etiniltrimetilsilano (**2**) (3.1 mL, 21.4 mmol) y DIPA (2.5 mL, 17.71 mmol) gota a gota. La mezcla se mantuvo a temperatura de reflujo durante 3 h con agitación magnética en atmósfera de nitrógeno, posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo negro se redisolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl<sub>(sat)</sub> (2x30 mL), H<sub>2</sub>O (2 x 30 mL) y NaCl<sub>(sat)</sub> (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4(anh)</sub> y se evaporaron a presión reducida. Posteriormente se purificó mediante cromatografía en columna

sobre sílica gel empleando una mezcla hexano/acetato de etilo 98/2 como eluyente para obtener 2.1 g (10.317 mmol, 95%) de **3** como un sólido blanco. **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  9.97 (s, 1H, **H-1**), 7.79 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, **H-3**), 7.58 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, **H-4**), 0.25 (s, 9H, **H-8**). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  191.52 (**C1**), 135.66 (**C2**), 132.58 (**C3**), 129.53 (**C4**), 129.42 (**C5**), 103.93 (**C6**), 99.11 (**C7**), -0.11 (**C8**).

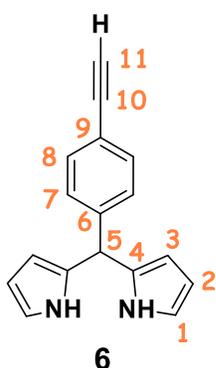
#### 4-etinilbenzaldehído (**4**)



**4**

Una disolución de 4-[(trimetilsilil)etinil]-benzaldehído (**3**) (1.8474 g, 9.13 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.26 g, 1.88 mmol) en metanol (20 mL) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, después se vertió sobre H<sub>2</sub>O/hielo (100 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4(anh)</sub> y el sólido resultante se recristalizó de hexano. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílica gel empleando una mezcla hexano/acetato de etilo 9/1 como eluyente para obtener 0.9359 g (7.19 mmol, 78 %) de **4** como sólido beige. **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  10.01 (s, 1H, **H-1**), 7.83 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, **H-3**), 7.63 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, **H-4**), 3.29 (s, 1H, **H-7**). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  191.50 (**C1**), 136.07 (**C2**), 132.86 (**C4**), 129.63 (**C3**), 128.42 (**C5**), 82.75 (**C6**), 81.20 (**C7**).

#### meso-(4-etinilfenil)dipirrometano (**6**)

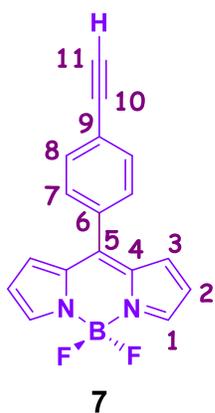


**6**

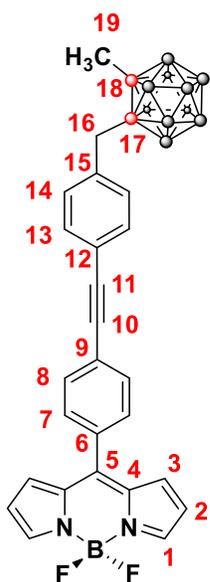
A una disolución de 4-etinilbenzaldehído (**4**) (0.94 g, 7.26 mmol) en pirrol (**5**) (30 mL) se añadió TFA (0.09 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 45 min, posteriormente se vertió sobre H<sub>2</sub>O/hielo (150 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 75 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4(anh)</sub>. La mezcla se co-evaporó con metanol y hexano a 70°C presión reducida para remover el pirrol residual. Posteriormente se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílica gel con hexano/acetato de etilo 9/1 como eluyente para obtener 1.31 g (5.29 mmol, 73%) de **6** como un sólido amarillo pálido. **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.86 (s, 2H, **N-H**), 7.42 (d,  $J =$

8.5 Hz, 2H, **H-8**), 7.14 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, **H-7**), 6.66 (q,  $J = 1.5$  Hz, 2H, **H-1**), 6.14 (q,  $J = 3.5$  Hz, 2H, **H-2**), 5.87 (m, 2H, **H-3**), 5.42 (s, 1H, **H-5**), 3.04 (s, 1H, **H-11**). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  142.85 (**C6**), 132.28 (**C8**), 131.77 (**C4**), 128.29 (**C7**), 120.62 (**C9**), 117.37 (**C1**), 108.43 (**C2**), 107.35 (**C3**), 83.34 (**C10**), 77.25 (**C11**), 43.71 (**C5**).

*meso*-(4-etinilfenil) BODIPY (**7**)

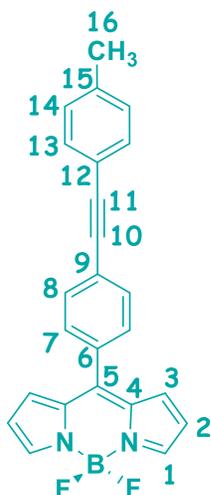


A una disolución del *meso*-(4-etinilfenil)dipirrometano (**6**) (1.03g, 4.19 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (50 mL) se añadió DDQ (1.05g, 4.61 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a 0°C seguido de la adición de Et<sub>3</sub>N (1.3 mL) y BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (5.7 mL, 46 mmol) gota a gota. Posteriormente, la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se vertió sobre H<sub>2</sub>O/Hielo (100 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL), se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 75 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(anh) y se evaporó a sequedad a presión reducida. Finalmente se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílica gel con hexano/acetato de etilo 8/2 como eluyente, para rendir 0.75 g (2.57 mmol, 61%) del BODIPY **7** como un sólido rojo. **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.95 (s, 2H, **H-1**), 7.65 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, **H-7**), 7.54 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, **H-8**), 6.91 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H, **H-3**), 6.56 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, **H-2**), 3.26 (s, 1H, **H-11**). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  146.32 (**C-6**), 144.63 (**C-1**), 134.85 (**C-5**), 134.18 (**C-4**), 132.27 (**C-8**), 131.52 (**C-3**), 130.56 (**C-7**), 125.01 (**C-9**), 118.95 (**C-2**), 82.67 (**C-10**), 80.04 (**C-11**). **RMN-<sup>11</sup>B** (CDCl<sub>3</sub>, 128 MHz)  $\delta$  0.27 (t,  $J = 28.8$  Hz). **RMN-<sup>19</sup>F** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz)  $\delta$  -145.04 (q,  $J = 28.8$  Hz).

BODIPY-*o*-Me-CB

A una disolución en agitación del BODIPY **7** (0.1526 g, 0.52 mmol), ***o*-Me-CB** (0.2413g, 0.59 mmol), CuI (0.0121 g, 0.061 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.0452 g, 0.064 mmol) en THF (10 mL) se le agregó DIPA (0.24 mL, 1.70 mmol) gota a gota, la mezcla se mantuvo a reflujo durante 4 h después a temperatura ambiente toda la noche, posteriormente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílica gel empleando una mezcla hexano/acetato de etilo con un gradiente de 9/1 hasta obtener 0.1214 g (0.22 mmol, 43%) de **BODIPY-*o*-Me-CB** como un sólido rojo-naranja. **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7.96 (s, 2H, **H-1**), 7.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, **H-8**), 7.62 – 7.50 (m, 4H, **H-7**, **H-13**), 7.22 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, **H-14**), 6.95 (d,  $J = 4.3$  Hz, 2H, **H-3**), 6.57 (d,  $J = 2.2$  Hz, 2H, **H-2**), 3.49 (s, 2H, **H-16**), 2.18 (s, 3H, **H-19**), 2.60 - 1.90 (m, 10H, **B-H**). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  146.36 (**C-5**), 144.37 (**C-1**), 135.60 (**C-15**), 134.71 (**C-4**), 133.61 (**C-9**), 131.93 (**C-13**), 131.60 (**C-8**), 131.41 (**C-3**), 130.58 (**C-7**), 130.49 (**C-14**), 125.92 (**C-6**), 122.57 (**C-12**), 118.75 (**C-2**), 91.49 (**C-11**), 89.16 (**C-10**), 77.21 (**C-18**), 74.80 (**C-17**), 41.05 (**C-16**), 23.72 (**C-19**). **RMN-<sup>11</sup>B** (CDCl<sub>3</sub>, 160 MHz)  $\delta$  -0.69 (t,  $J = 28.3$  Hz, 1B, **BF<sub>2</sub>**), -5.68 (d,  $J = 265.1$  Hz, 4B, **B-H**), -9.34 – -12.16 (m, 6B, **B-H**). **RMN-<sup>19</sup>F** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz)  $\delta$  -144.89 (q,  $J = 28.3$  Hz). **EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>)**  $m/z$ : [M<sup>+</sup>-F]<sup>+</sup> Observado: 521.3356. Análisis Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>B<sub>11</sub>N<sub>2</sub>F: 521.3338. Error: 3.45 ppm.

## BODIPY-Ref



A una disolución en agitación del BODIPY **7** (0.1739 g, 0.6 mmol), 4-yodotolueno (**9**) (0.5863 g, 2.7 mmol), CuI (0.0139 g, 0.07 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.0944 g, 0.13 mmol) en THF (11.4 mL) se le agregó DIPA (0.27 mL, 1.91 mmol) gota a gota y la mezcla se mantuvo a temperatura de reflujo durante 3 h y a temperatura ambiente toda la noche, posteriormente se evaporó a presión reducida. Finalmente se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílica gel empleando una mezcla hexano/acetato de etilo con un gradiente de 95/5 hasta obtener 0.1414 g (0.37 mmol, 61%) de **BODIPY-Ref** como un sólido color

rojo, el cual se descompone con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, por lo que es tratado sólo con hexano y acetato de etilo. **RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.95 (s, 2H, **H-1**), 7.67 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, **H-7**), 7.56 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, **H-8**), 7.47 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, **H-13**), 7.20 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, **H-14**), 6.95 (d,  $J = 3.9$  Hz, 2H, **H-3**), 6.57 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H, **H-2**), 2.39 (s, 3H, **H-16**). **RMN-<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  146.64 (**C-5**), 144.37 (**C-1**), 139.23 (**C-15**), 134.84 (**C-4**), 133.34 (**C-9**), 131.76 (**C-13**), 131.61 (**C-8**), 131.52 (**C-3**), 130.67 (**C-7**), 129.37 (**C-14**), 126.55 (**C-6**), 119.67 (**C-12**), 118.80 (**C-2**), 92.69 (**C-11**), 87.87 (**C-10**), 21.69 (**C-16**). **RMN-<sup>11</sup>B** (CDCl<sub>3</sub>, 160 MHz)  $\delta$  -0.68 (t,  $J = 28.9$  Hz). **RMN-<sup>19</sup>F** (CDCl<sub>3</sub>, 376 MHz)  $\delta$  -144.86 (q,  $J = 28.9$  Hz). **EMAR (ESI-TOF<sup>+</sup>)** m/z: [M+H]<sup>+</sup> Observado: 383.15442. Análisis Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>BF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: 383.15311. Error: 3.42 ppm.

## 9. Referencias

- [1] A. Loudet, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891-4932.
- [2] R. Núñez, A. González, C. Viñas, F. Teixidor, R. Sillanpää, R. Kivekäs, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 231-233.
- [3] B. F. O. Nascimento, S. M. M. Lopes, M. Pineiro, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Molecules* **2019**, *24*, 4348.
- [4] J. P. Nagarkatti, K. Ashley, *Synthesis* **1974**, *1974*, 186-187.
- [5] M. Wałęsa-Chorab, R. Banasz, M. Kubicki, V. Patroniak, *Electrochim. Acta* . **2017**, *258*, 571-581.
- [6] N. A. M. Pereira, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Org. Prep. Proced. Int.* **2014**, *46*, 183-213.
- [7] S. J. Vigmond, M. C. Chang, K. M. R. Kallury, M. Thompson, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2455-2458.
- [8] T. Mizutani, T. Ema, T. Tomita, Y. Kuroda, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4240-4250.
- [9] D. T. Gryko, D. Gryko, C.-H. Lee, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3780-3789.
- [10] B. S. Hote, A. S. Sawant, S. S. Sawant, *Polycycl. Aromat. Compd.* **2020**, 1-8.
- [11] I. Dutta, Y. Rachuri, T. P. Gonçalves, M.-H. Huang, K.-W. Huang, in *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*, Elsevier, **2020**, pp. 1-67.
- [12] S. Ahmad, O. Alam, M. J. Naim, M. Shaquiquzzaman, M. M. Alam, M. Iqbal, *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *157*, 527-561.
- [13] V. Lakshmi, M. Ravikanth, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 5903-5911.
- [14] S. Banfi, G. Nasini, S. Zaza, E. Caruso, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4845-4856.
- [15] A. Treibs, F.-H. Kreuzer, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208-223.
- [16] V. Leen, P. Yuan, L. Wang, N. Boens, W. Dehaen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6150-6153.
- [17] M. Shah, K. Thangaraj, M.-L. Soong, L. T. Wolford, J. H. Boyer, I. R. Politzer, T. G. Pavlopoulos, *Heteroat. Chem.* **1990**, *1*, 389-399.
- [18] N. Boens, B. Verbelen, M. J. Ortiz, L. Jiao, W. Dehaen, *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *399*, 213024.
- [19] X. Zhou, C. Yu, Z. Feng, Y. Yu, J. Wang, E. Hao, Y. Wei, X. Mu, L. Jiao, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4632-4635.

- [20] H. Liu, W. Song, D. Gröninger, L. Zhang, Y. Lu, K. S. Chan, Z. Zhou, K. Rurack, Z. Shen, *Commun. Biol.* **2019**, *2*, 442.
- [21] G. Ulrich, R. Ziesel, A. Harriman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184-1201.
- [22] M. Gupta, S. Mula, M. Tyagi, T. K. Ghanty, S. Murudkar, A. K. Ray, S. Chattopadhyay, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17766-17772.
- [23] I. Esnal, J. Bañuelos, I. López Arbeloa, A. Costela, I. Garcia-Moreno, M. Garzón, A. R. Agarrabeitia, M. José Ortiz, *RSC Advances* **2013**, *3*, 1547-1556.
- [24] L. Wang, J.-W. Wang, A.-j. Cui, X.-X. Cai, Y. Wan, Q. Chen, M.-Y. He, W. Zhang, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 9219-9222.
- [25] Y. Hayashi, S. Yamaguchi, W. Y. Cha, D. Kim, H. Shinokubo, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2992-2995.
- [26] T. Yogo, Y. Urano, Y. Ishitsuka, F. Maniwa, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12162-12163.
- [27] E. Palao-Utiel, L. Montalvillo-Jiménez, I. Esnal, R. Prieto-Montero, A. R. Agarrabeitia, I. García-Moreno, J. Bañuelos, I. López-Arbeloa, S. de la Moya, M. J. Ortiz, *Dyes Pigm.* **2017**, *141*, 286-298.
- [28] C. Yu, L. Jiao, H. Yin, J. Zhou, W. Pang, Y. Wu, Z. Wang, G. Yang, E. Hao, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 5460-5468.
- [29] T. Rohand, M. Baruah, W. Qin, N. Boens, W. Dehaen, *Chem. Commun.* **2006**, 266-268.
- [30] M. Baruah, W. Qin, R. A. L. Vallée, D. Beljonne, T. Rohand, W. Dehaen, N. Boens, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4377-4380.
- [31] X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem.* **2010**, *49*, 9047-9050.
- [32] P. Devendar, R.-Y. Qu, W.-M. Kang, B. He, G.-F. Yang, *J. Agric. Food Chem.* **2018**, *66*, 8914-8934.
- [33] A. Fihri, M. Bouhrara, B. Nekoueishahraki, J.-M. Basset, V. Polshettiwar, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5181-5203.
- [34] Z. Zhou, J. Zhou, L. Gai, A. Yuan, Z. Shen, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6621-6624.
- [35] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
- [36] P. Li, L. Wang, H. Li, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8633-8640.
- [37] P. Labra-Vázquez, R. Flores-Cruz, A. Galindo Hernández, J. Cabrera González, C. Guzmán Cedillo, A. Jiménez Sánchez, P. G. Lacroix, R. Santillan, N. Farfan, R. Nunez, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 16530-16540.

- [38] R. Ziesel, G. Ulrich, A. Harriman, *New J. Chem.* **2007**, 31, 496-501.
- [39] X.-F. Zhang, N. Feng, *Chem. Asian J.* **2017**, 12, 2447-2456.
- [40] A. Cui, X. Peng, J. Fan, X. Chen, Y. Wu, B. Guo, *J. Photochem. Photobiol. A* **2007**, 186, 85-92.
- [41] P. Stockmann, M. Gozzi, R. Kuhnert, M. B. Sárosi, E. Hey-Hawkins, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, 48, 3497-3512.
- [42] R. E. Williams, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 177-207.
- [43] M. Scholz, E. Hey-Hawkins, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7035-7062.
- [44] J. F. Valliant, K. J. Guenther, A. S. King, P. Morel, P. Schaffer, O. O. Sogbein, K. A. Stephenson, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 232, 173-230.
- [45] F. Lerouge, A. Ferrer-Ugalde, C. Viñas, F. Teixidor, R. Sillanpää, A. Abreu, E. Xochitiotzi, N. Farfán, R. Santillan, R. Núñez, *Dalton Trans.* **2011**, 40, 7541-7550.
- [46] R. Núñez, I. Romero, F. Teixidor, C. Viñas, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 5147-5173.
- [47] F. Campo, M. Mossotti, L. Panza, *Synlett* **2012**, 2012, 120-122.
- [48] M. Bergström, G. Suresh, V. R. Naidu, C. R. Unelius, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 3234-3239.

## 10. Anexo

Este trabajo fue publicado P. Labra-Vázquez, R. Flores-Cruz, A. Galindo-Hernández, J. Cabrera, C. Guzmán-Cedillo, A. Jiménez-Sánchez, P. G. Lacroix, R. Santillan, N. Farfán, R. Núñez, Tuning the cell uptake and subcellular distribution in BODIPY-carboranyl dyads: An experimental and theoretical study *Chemistry - A European Journal*. Chem. Eur. J. 2020, 26, 16530–16540 DOI: [10.1002/chem.202002600](https://doi.org/10.1002/chem.202002600)

Chemistry  
A European  
Journal



**Chemistry  
Europe**  
European Chemical  
Societies Publishing

Accepted Article

**Title:** Tuning the cell uptake and subcellular distribution in BODIPY-carboranyl dyads: An experimental and theoretical study.

**Authors:** Pablo Labra-Vázquez, Ricardo Flores-Cruz, Aylin Galindo-Hernández, Justo Cabrera-González, Cristian Guzmán-Cedillo, Arturo Jiménez-Sánchez, Pascal G. Lacroix, Rosa Santillan, Norberto Farfán, and Rosario Núñez

This manuscript has been accepted after peer review and appears as an Accepted Article online prior to editing, proofing, and formal publication of the final Version of Record (VoR). This work is currently citable by using the Digital Object Identifier (DOI) given below. The VoR will be published online in Early View as soon as possible and may be different to this Accepted Article as a result of editing. Readers should obtain the VoR from the journal website shown below when it is published to ensure accuracy of information. The authors are responsible for the content of this Accepted Article.

**To be cited as:** *Chem. Eur. J.* 10.1002/chem.202002600

**Link to VoR:** <https://doi.org/10.1002/chem.202002600>

WILEY-VCH