



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE BODIPYs BROMADOS CON POSIBLE APLICACIÓN EN
FOTOSENSIBILIZADORES Y TERAPIA FOTODINÁMICA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

FIGUEROA LÓPEZ LUIS FERNANDO



CDMX

2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



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: Héctor García Ortega

VOCAL: Profesor: Margarita Romero Ávila

SECRETARIO: Profesor: José Norberto Farfán García

1er. SUPLENTE: Profesor: Noe Zúñiga Villareal

2° SUPLENTE: Profesor: Aldo Arellano Hernández

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, FACULTAD DE QUÍMICA, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, LABORATORIO 201 POSGRADO EDIFICIO B.

ASESOR DEL TEMA:

Dr. Farfán García José Norberto

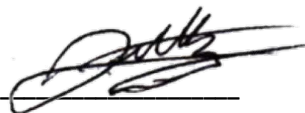
Firma



SUPERVISOR TÉCNICO:

M en C. Martínez Bourget Diego Isaac

Firma



SUSTENTANTE:

Figueroa López Luis Fernando

Firma



Agradecimientos.

Se agradece el financiamiento del proyecto por CONAHCYT A1-S-7642, PAIP, PAPIIT IN200422.

A CONAHCYT por la beca de ayudante de trabajo de investigación.

A los recursos de supercómputo otorgados a través del proyecto DGTIC-UNAM through Project “LANCAD-UNAM-DGTIC-268”.

Índice

1. Abreviaturas y símbolos.

2. Introducción.

3. Antecedentes.

3.1 Terapia fotodinámica.

3.1.1 Historia de la terapia fotodinámica.

3.1.2 Cánceres y cambios precancerosos usados en la terapia fotodinámica.

3.1.3 Aplicación de la terapia fotodinámica.

3.1.4 Beneficios que tiene la terapia fotodinámica.

3.1.5 Desventajas que tiene la terapia fotodinámica.

3.2 Fotosensibilizadores.

3.2.1 Espín del electrón.

3.2.2 Estados singlete/triplete.

3.2.3 Diagrama de niveles de energía para las moléculas fotoluminiscentes. Diagrama de Jablonski.

3.2.4 Mecanismos de fotosensibilización.

3.3 BODIPYs.

3.3.1 Historia de los BODIPYs.

3.3.2 Propiedades de los BODIPYs.

3.3.3 Síntesis de los BODIPYs.

3.3.3.1 Síntesis a partir de pirroles y cloruros de ácido.

3.3.3.2 Síntesis a partir de pirroles y aldehídos.

3.3.3.3 Síntesis del BODIPY de Biellmann a partir de pirrol y tiofosgeno.

3.3.4 Reactividad de los BODIPYs.

3.3.4.1 Reacciones de sustitución electrofílica aromática de los BODIPYs (S_{EAr}).

3.3.4.1.1. Sulfonación.

3.3.4.1.2. Nitración.

3.3.4.1.3. Halogenación.

3.3.4.2 Reacciones de sustitución nucleofílica aromática de los BODIPYs (S_{NAr}).

3.3.4.2.1. Acoplamiento Sonogashira.

3.3.4.2.2. Acoplamiento Suzuki.

3.3.4.3 Sustitución en el centro de boro.

3.3.4.3.1. Sustitución de los átomos de flúor por nucleófilos oxigenados.

3.3.4.3.2. Sustitución de flúor por nucleófilos organometálicos.

4. Objetivos

4.1. Objetivos generales.

4.2. Objetivos particulares.

5. Hipótesis.

6. Metodología experimental.

7. Resultados y análisis.

7.1. Síntesis del compuesto **1**.

7.2. Síntesis del compuesto **2**.

7.3. Síntesis del compuesto **3**.

7.4. Síntesis del compuesto **4**.

7.5. Síntesis del compuesto **5**.

8. Conclusiones.

9. Desarrollo experimental.

10. Referencias.

11. Anexo.

1. Abreviaturas y símbolos.

TFD	Terapia fotodinámica.
FS	Fotosensibilizador.
LED	Diodo emisor de luz.
HpD	Hematoporfirina.
FDA	Administración de alimentos y medicamentos.
CI	Conversión interna.
CIS	Cruce intersistemas.
S₀	Energía del estado fundamental de la molécula.
S₁	Estado electrónico singlete primero.
S₂	Estado electrónico singlete segundo.
T₁	Primer estado electrónico triplete.
⁰FS	Estado fundamental del fotosensibilizador
¹FS*	Estado singlete excitado del fotosensibilizador.
³FS*	Estado triplete excitado del fotosensibilizador.
HOMO	Orbital ocupado de mayor energía.
LUMO	Orbital desocupado de menor energía.
ROS	Especies reactivas de oxígeno.
O₂(³Σ_g)	Oxígeno molecular en el estado fundamental.
O₂(¹Δ_g)	Oxígeno singlete.
BioH	Sustrato de origen biológico.
Φ_Δ	Rendimiento cuántico de producción de oxígeno singlete.
BODIPY	Boro dipirrometeno.

DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona.
S_EAr	Sustitución electrofílica aromática.
S_NAr	Sustitución nucleofílica aromática.
TMSA	(Trimetilsilil)acetileno.

2. Introducción.

Hoy en día, el cáncer y las infecciones bacterianas son dos grandes desafíos de salud. El cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo.^[1]

El rápido aumento de la resistencia a los antimicrobianos causado por el consumo excesivo y el uso inadecuado de los antibióticos son otro problema de salud mundial. El escape de patógenos constituye una de las principales preocupaciones, ya que causan numerosas infecciones con limitaciones de opciones terapéuticas y la mortalidad por cepas de estas bacterias se han incrementado en los últimos años.^[1]

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar algunos métodos alternativos para el tratamiento de microorganismos resistentes a los antibióticos. Por esta razón, una terapia que aborde estos dos aspectos médicos es particularmente interesante. La terapia fotodinámica (TFD) es un enfoque clínicamente aprobado para el tratamiento de lesiones cancerosas y no cancerosas y una modalidad de perspectiva para tratar patologías inducidas por microbios (antimicrobiano fotodinámico, quimioterapia.).^[1]

La terapia fotodinámica se aprecia por un mínimo carácter invasivo, alta selectividad y la posibilidad de realizar un tratamiento repetitivo en la zona afectada.^[1]

La TFD se basa en luz, fotosensibilizador (FS) y oxígeno como elementos en su mecanismo de acción.^[2] La eficiencia de esta técnica depende esencialmente del FS, por lo que estudios recientes se han enfocado en la síntesis de compuestos que aumenten la acción terapéutica a través de sus propiedades fotofísicas. Los BODIPYs presentan características como buena estabilidad química y fotosfísica, altos coeficientes de absorción molar, emisión en el infrarrojo cercano y altos rendimientos cuánticos de fluorescencia lo que los hace buenos candidatos para actuar como fotosensibilizadores.^[3] Es por eso, que en este trabajo se analiza la relación estructura-función, para proponer una sustancia derivada de BODIPY que pueda funcionar como un fotosensibilizador.

3. Antecedentes

3.1. Terapia fotodinámica

En la terapia fotodinámica se usa un medicamento que se activa con la exposición a la luz, llamado fotosensibilizador, para destruir las células cancerosas. La luz proviene de un láser u otra fuente, como los diodos emisores de luz, conocidos como LED.^[4]

La terapia fotodinámica se suele usar como tratamiento local. Es decir, se usa para tratar un lugar específico del cuerpo.^[4]

3.1.1. Historia de la terapia fotodinámica

A inicios del siglo XX, un estudiante de medicina de la universidad de Ludwig Maximilian (Munich, Alemania) llamado Oscar Raab, visualizó por primera vez la posibilidad de

inactivar microorganismos por medio de la acción combinada de la luz visible y un fotosensibilizador. Tal acción se observó cuando paramecios (organismos unicelulares del reino protista), incubados con pequeñas concentraciones de acridina (Figura 1), permanecían vivos en la oscuridad, pero mostraban muerte celular bajo irradiación con luz solar. Estos resultados se publicaron hacia 1900 y Hermann von Tappeiner, director del laboratorio, junto a Albert Jesionek plantearon algunas aplicaciones dermatológicas para tales sustancias que actuaban como fotosensibilizadores. En 1904 von Tappeiner y Jodlbauer usaron por primera vez el término “photodynamische wirkung” haciendo hincapié en el requerimiento del oxígeno en el proceso.^[5]

El término alemán se tradujo al inglés como “photodynamic action” y en la actualidad se hace referencia al mismo como efecto o actividad fotodinámica. Este fenómeno despertó un gran interés en los científicos, que ampliaron las investigaciones y evaluaron el efecto fotodinámico en diferentes medios biológicos. Así, Hasselbach demostró que dicho efecto sólo ocurría en presencia del oxígeno, confirmando lo planteado previamente por von Tappeiner. En 1912 el laboratorio de investigación orgánica de Hans Fischer mostró que la hematoporfirina (HpD) obtenida de la sangre y cuya estructura se muestra en la Figura 1, presentaba un importante efecto fotodinámico en ratones.^[5]

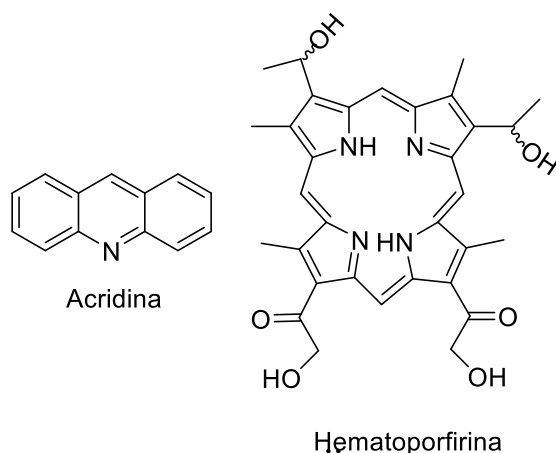


Figura 1. Fotosensibilizadores de origen natural

El caso más destacado fue el del físico austriaco Friedrich Meyer-Betz, quien en 1912 se inyectó a sí mismo 200 mg de hematoporfirina por vía intravenosa. Después de la exposición a la luz del sol, ocurrió la fotosensibilización. Esto le produjo un fuerte cosquilleo y sensación de quemazón en las regiones de su cuerpo expuestas a la luz, principalmente en la cara y en las manos. La piel se puso roja y se hinchó en las áreas afectadas. Varias semanas después, el efecto fotodinámico aún persistía, aunque en menor medida. De esta manera, F. Meyer-Betz demostró drásticamente el efecto en humanos por parte de los fotosensibilizadores. Años más tarde se supo que las porfirias, un grupo de enfermedades asociadas con problemas en la biosíntesis del grupo hemo, proveían al torrente sanguíneo de porfirinas libres de hierro, que al llegar a la piel producían la fotosensibilización. Posteriormente se encontró que otras afecciones de la

piel que generaban sensibilidad a la luz se debían a la presencia de alguna molécula que producía el efecto fotodinámico.^[5]

3.1.2. Cánceres y cambios precancerosos usados en terapia fotodinámica.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó la terapia fotodinámica para tratar los siguientes tipos de cáncer y cambios precancerosos:^[4]

- Queratosis actínica
- Linfoma cutáneo de células T avanzado
- Esófago de Barrett
- Cáncer de células basales de la piel
- Cáncer de esófago (garganta)
- Cáncer de pulmón de células no pequeñas
- Cáncer de células escamosas de la piel

3.1.3. Aplicación de la terapia fotodinámica.

Hay dos pasos en la terapia fotodinámica. Primero, la persona recibe un fotosensibilizador. Este es un medicamento que se toma, se pone en la piel o se administra por vía intravenosa, según la ubicación del tumor. Después de 24 a 72 horas, la mayor parte del medicamento abandona las células sanas, pero queda en las células cancerosas o precancerosas. Entonces se exponen los tumores a una luz especial.^[4]

La luz se aplica de distintas formas según dónde esté el tumor. Para los tumores de piel, la luz se apunta al cáncer. Para los tumores de garganta, vías respiratorias y pulmón, el médico introduce un endoscopio por la garganta. El endoscopio es un tubo delgado con una luz y una lente para observar el interior del cuerpo. Una vez que se coloca el endoscopio en la garganta del paciente, el médico pasa un cable de fibra óptica que ilumina las áreas de tratamiento.^[3]

La mayor parte del tiempo, la terapia fotodinámica no requiere hospitalización. Es decir, la persona podrá volver a su casa después del tratamiento. Es posible que la terapia fotodinámica se administre sola o en combinación con otros tratamientos del cáncer.^[4]

TERAPIA FOTODINÁMICA

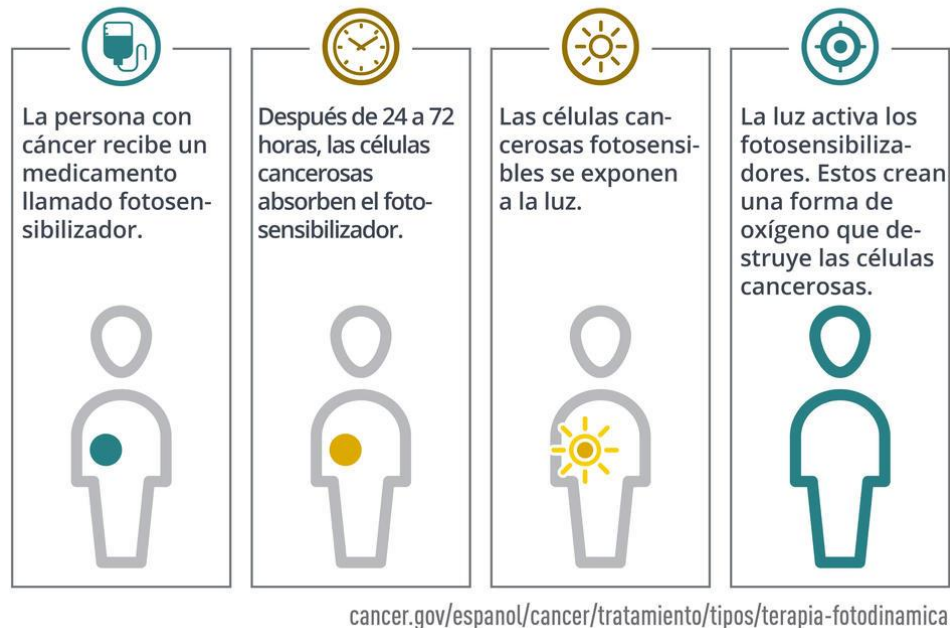


Figura 2. Aplicación de la TFD^[4]

3.1.4. Beneficios que tiene la terapia fotodinámica.

En comparación con las terapias tradicionales contra el cáncer dominadas en la clínica como cirugía, radioterapia y quimioterapia, TFD posee los siguientes beneficios: mínimamente invasivo, alta precisión, terapia dirigida, baja toxicidad para tejidos o células sanas, ya que los fotosensibilizadores se suelen acumular en las células anormales y la luz se enfoca en estas de forma directa.^[4]

La terapia fotodinámica no causa cicatrices y es una buena opción para las personas con cáncer de la piel y cambios precancerosos.^[4]

3.1.5. Desventajas que tiene la terapia fotodinámica.

La luz de la terapia fotodinámica solo penetra hasta un tercio de una pulgada (casi 1 centímetro). Así que solo se usa para tratar tumores en la piel o justo debajo de esta, o tumores del revestimiento de los órganos internos.^[4]

Como la luz no llega muy profundo, la terapia fotodinámica no es eficaz para tratar tumores que son grandes.^[4]

3.2. Fotosensibilizadores.

Una sustancia se comporta como agente fotosensibilizador cuando al ser irradiada por luz ultravioleta (UV) o visible, sus moléculas pasan a un estado electrónicamente excitado,

estas moléculas excitadas, por sí mismas o por transferencia de energía, electrones o átomos de hidrógeno a otro sustrato, generan especies altamente reactivas. Los agentes fotosensibilizadores son un grupo de compuestos, provenientes de síntesis orgánica, así como de la naturaleza. Las particulares propiedades que poseen despiertan un especial interés por sus potenciales y diversas aplicaciones terapéuticas. Así, estas sustancias cuando son administradas en un organismo vivo en forma controlada se convierten en una herramienta eficaz para el tratamiento de numerosas patologías como agentes antibacterianos, antifúngicos y anticancerígenos.^[6]

3.2.1. Espín del electrón.

El principio de exclusión de Pauli establece que en un átomo no puede haber dos electrones con los cuatro números cuánticos iguales. Esta restricción requiere que no haya más de dos electrones en un orbital, y además los dos deben tener los estados de espín opuestos. Cuando esto ocurre, se dice que los espines están apareados. Debido al apareamiento de espines, la mayoría de las moléculas no presentan un campo magnético neto y se dice, por tanto, que son diamagnéticas, es decir no son atraídas ni repelidas por campos magnéticos permanentes. Por el contrario, los radicales libres, que contienen electrones desapareados, tienen un momento magnético y consecuentemente, son atraídos cuando se encuentran en un campo magnético, por ello, se dice que los radicales libres son paramagnéticos.^[7]

3.2.2. Estados singlete/triplete.

Un estado electrónico molecular en el cual todos los espines de los electrones están apareados, se llama estado singlete y cuando la molécula se expone a un campo magnético no se produce un desdoblamiento de niveles de energía. Por otro lado, el estado fundamental para un radical libre, es un estado doblete, porque el electrón impar puede tomar dos orientaciones en un campo magnético, lo que comunica ligeras diferencias de energía al sistema.

Cuando uno de los electrones de una molécula es excitado a un nivel de energía superior, se forma un estado singlete o triplete. En el estado singlete excitado, el espín del electrón promocionado continúa apareado con el electrón del estado fundamental; sin embargo, en el estado triplete los espines de los dos electrones se han desapareado y por tanto están paralelos.^[7]

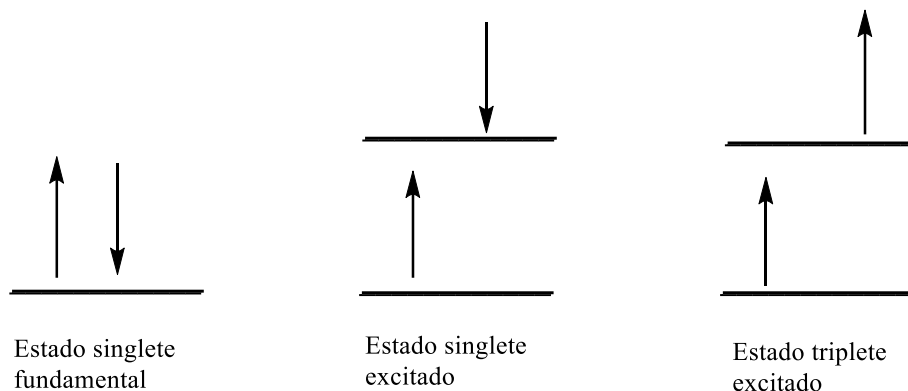


Figura 3. Estado singlete fundamental, singlete excitado y triplete excitado.^[6]

3.2.3. Diagrama de niveles de energía para las moléculas fotoluminiscentes. Diagrama de Jablonski.

El diagrama de Jablonski se utiliza en variedad de formas para ilustrar diversos procesos moleculares que pueden ocurrir en estados excitados. El diagrama de Jablonski es un diagrama de niveles de energía parcial para una molécula fotoluminiscente característica. La línea horizontal gruesa que se encuentra en la parte inferior de la figura 4 representa la energía del estado fundamental de la molécula, que normalmente es un estado singlete y se designa S_0 . A temperatura ambiente, este estado representa la energía de prácticamente todas las moléculas en una disolución.^[7]

Las líneas gruesas superiores son los niveles de energía de los estados vibracionales fundamentales de los tres estados electrónicos excitados (S_1 , S_2 y T_1). Las dos líneas situadas a la izquierda representan los estados electrónicos singlete primero (S_1) y segundo (S_2), la línea de la derecha (T_1) representa la energía del primer estado electrónico triplete.^[7]

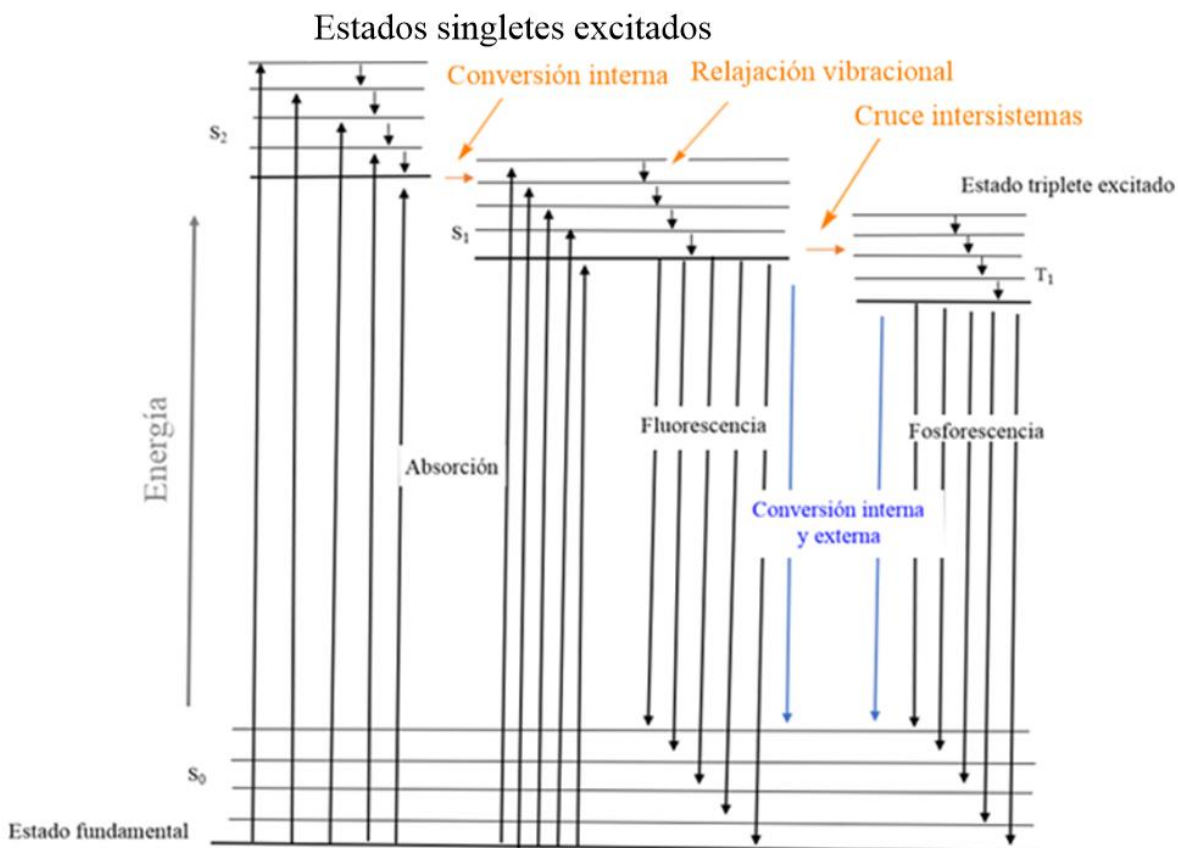


Figura 4. Diagrama de Jablonski.

Procesos de desexcitación.

Una vez que una molécula es excitada por la absorción de un fotón, esta puede retornar al estado basal con emisión de fluorescencia, o fosforescencia después del cruce intersistemas, pero también puede experimentar una transferencia de carga intramolecular y cambio conformacional. Las interacciones en el estado excitado con otras moléculas pueden también competir con la desexcitación: transferencia de electrón, de protón o de energía, formación de excímeros. Esos caminos de desexcitación pueden competir con la emisión fluorescente si toman lugar en una escala de tiempo comparable con el tiempo promedio en el que las moléculas permanecen en el estado excitado.^[7]

Relajación vibracional.

Como se muestra en el diagrama de Jablonski, una molécula puede promocionarse a cualquiera de los diversos niveles vibracionales durante el proceso de excitación electrónico. Sin embargo, en disolución, el exceso de energía vibracional se pierde inmediatamente como consecuencia de las colisiones entre las moléculas de las especies excitadas y el disolvente.^[7]

Fluorescencia.

La fluorescencia se define como la emisión de fotones que acompaña a la relajación $S_1 \rightarrow S_0$ con retención de la multiplicidad del espín en el caso de moléculas orgánicas, la emisión fluorescente ocurre desde S_1 , y por lo tanto sus características, a excepción de la polarización, no dependen de la longitud de onda de excitación. [7]

Fosforescencia.

La desactivación del estado electrónico excitado también puede incluir la fosforescencia, después del cruce intersistemas a un estado triplete excitado, la desactivación posterior puede tener lugar por conversión interna o externa o por fosforescencia. [7]

Conversión interna.

El término conversión interna (CI) describe los procesos intramoleculares por los cuales la molécula pasa a un estado electrónico de más baja energía sin emisión de radiación, pero es evidente que suelen ser muy eficaces, ya que son relativamente pocos los compuestos que presentan fluorescencia. [7]

Cruce intersistemas.

El cruce intersistemas (CIS) es un proceso en el cual se invierte el espín de un electrón excitado y da como resultado un cambio en la multiplicidad de la molécula. Al igual que en la conversión interna, la probabilidad de esta transición aumenta si los niveles vibracionales de los dos estados se solapan. La transición/triplete que se muestra en el diagrama de Jablonski, es un ejemplo; aquí el estado vibracional singlete más bajo se solapa con uno de los niveles vibracionales tripletes más elevados y así es más probable un cambio de espín. [7]

El cruce intersistemas es más común en moléculas que contienen átomos pesados como son el yodo y el bromo (efecto del átomo pesado). Los acoplamientos espín/orbita se hacen grandes en presencia de tales átomos y, de ese modo, se favorece un cambio en el espín. La presencia de especies paramagnéticas en la disolución, como el oxígeno molecular, también favorece el cruce entre sistemas y consecuentemente disminuye la fluorescencia. [7]

Este proceso es de vital importancia para un fotosensibilizador, ya que al aumentar la probabilidad de que ocurra, también aumentará la probabilidad de generar las especies reactivas de oxígeno.

A continuación, se muestra la Tabla 1 con los tiempos característicos de los estados y transiciones electrónicas.

Tabla 1. Tiempos característicos de estados y transiciones electrónicas.^[8]

Absorción	10^{-15} s
Relajación vibracional	10^{-12} - 10^{-10} s
Tiempo de vida del estado excitado S1	10^{-10} - 10^{-7} s
Cruce intersistema	10^{-10} - 10^{-8} s
Conversión interna	10^{-11} - 10^{-9} s
Tiempo de vida del estado excitado T1	10^{-6} - 10^{-3} s

3.2.4 Mecanismos de fotosensibilización.

El proceso básico por el cual la combinación de un fotosensibilizador, luz y oxígeno resulta en un daño biomolecular se ilustra en las Figuras 5 y 6. Inicialmente, el estado fundamental (^0FS) es un estado singlete, es decir, tiene un par de electrones apareados con espines opuestos en un orbital molecular. Cuando es excitado con luz de longitud de onda apropiada, uno de sus electrones es promovido desde el orbital molecular más alto ocupado (HOMO) hacia el orbital molecular de menor energía desocupado (LUMO) u otros estados de mayor energía. Durante este proceso el electrón conserva su espín. Este estado de excitación es conocido como estado excitado singlete ($^1\text{FS}^*$) y es de corta vida, generalmente del orden de unos nanosegundos. El $^1\text{FS}^*$ puede perder su energía de excitación por la emisión de un fotón, proceso conocido como fluorescencia, o por una relajación vibracional no radiativa que convierte la energía interna en calor, conocido como conversión interna. Además, desde tal estado puede ocurrir un cruce intersistemas al estado triplete excitado ($^3\text{FS}^*$) debido a un acoplamiento espín-órbita. En este estado, la energía del FS puede disiparse por un proceso radiativo denominado fosforescencia o por un decaimiento térmico no radiativo. El estado triplete excitado tiene un tiempo de vida más largo que el singlete, del orden de micro y milisegundos, debido a que el electrón en el LUMO posee un espín paralelo al del HOMO. Por lo tanto, el electrón en el estado excitado no puede volver tan fácilmente a su estado fundamental, ya que es un proceso prohibido por espín y violaría el principio de exclusión de Pauli. ^[5]

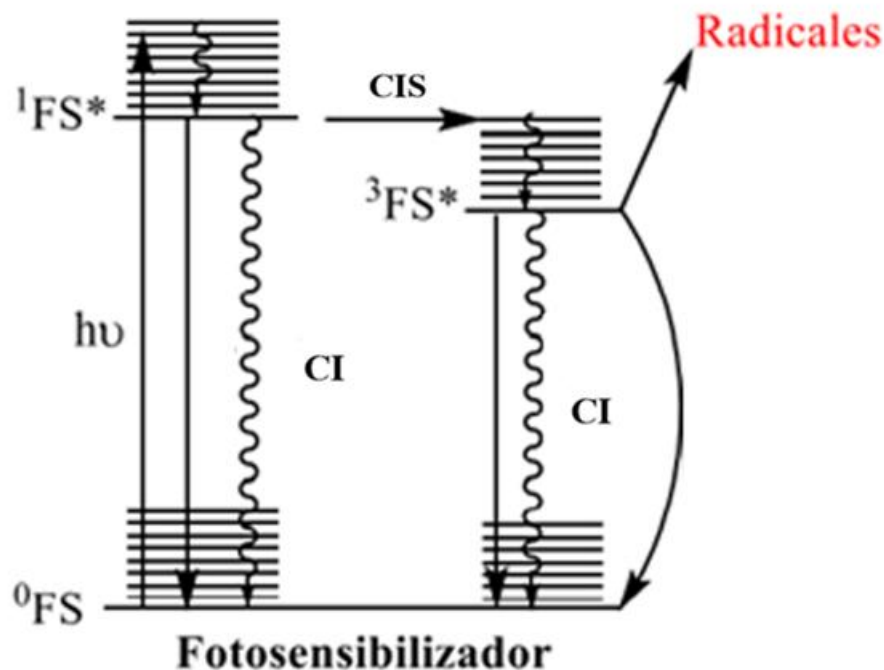


Figura 5. Diagrama de Jablonski modificado para un fotosensibilizador.^[5]

La fotoactivación del fotosensibilizador puede conducir a dos tipos de reacciones fotoquímicas, una de las cuales involucra la generación de radicales con la posterior formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en presencia oxígeno molecular en estado fundamental ($O_2(^3\Sigma_g)$) que corresponde a la reacción fotoquímica tipo I y la otra la formación de oxígeno molecular en estado excitado de menor energía singlete, oxígeno singlete ($O_2(^1\Delta_g)$) reacción fotoquímica tipo II, que se muestra en la Figura 6. ^[5] En ambos mecanismos fotoquímicos, el fotosensibilizador en el estado fundamental (0FS) es excitado por la luz a un estado $^1FS^*$ seguido por un CIS a un estado $^3FS^*$. En el proceso tipo I, el $^3FS^*$ puede reaccionar con un sustrato de origen biológico (BioH), para producir radicales o radicales libres a través de reacciones de transferencia de electrones o de protones. La mayoría de estos radicales reaccionan instantáneamente con $O_2(^3\Sigma_g)$ generando radical anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y radical hidroxilo (HO^\bullet). ^[4] Estos intermediarios son capaces de oxidar a una gran variedad de biomoléculas y, por lo tanto, ocasionar la muerte de los microorganismos.^[5]

En la actualidad, el HO^\bullet se puede generar directamente, ya sea por transferencia de electrones o de protones desde $^3FS^*$ al $O_2(^3\Sigma_g)$. Al igual que el H_2O_2 , el HO^\bullet puede atravesar fácilmente las membranas biológicas produciendo daños en las células microbianas.^[9]

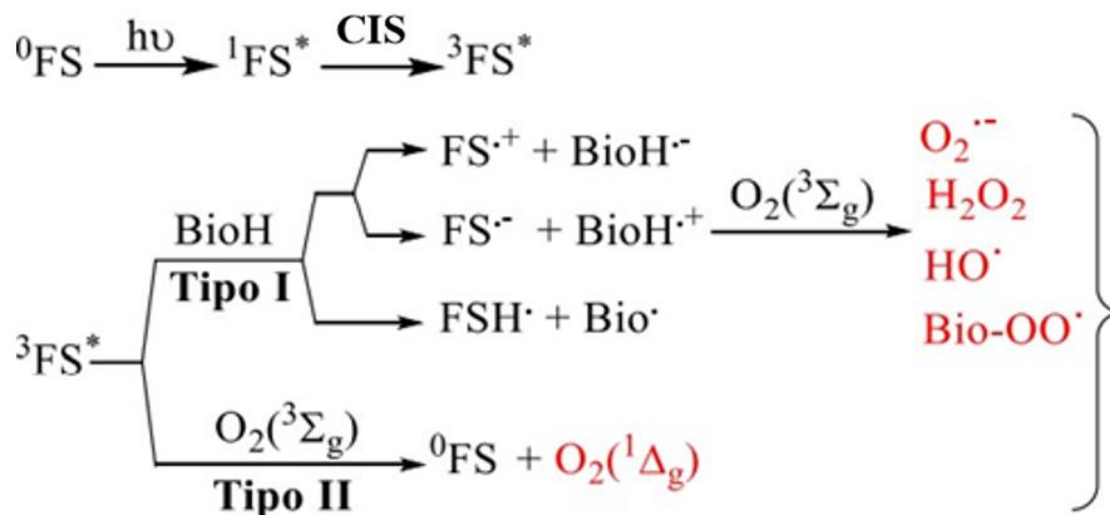


Figura 6. Reacciones fotoquímicas tipo I y tipo II ^[5]

Por otro lado, en la reacción fotoquímica tipo II, el ${}^3\text{FS}^*$ transfiere su energía al $\text{O}_2({}^3\Sigma_g)$ formando $\text{O}_2({}^1\Delta_g)$. La larga vida del ${}^3\text{FS}^*$ le permite reaccionar con el oxígeno en su estado fundamental y ocasionar el daño oxidativo característico. El rendimiento cuántico de producción de $\text{O}_2({}^1\Delta_g)$ (ϕ_Δ) por parte del FS es un parámetro importante para evaluar su potencial aplicación en TFD. En principio, ${}^1\text{FS}^*$ y ${}^3\text{FS}^*$ podrían generar $\text{O}_2({}^1\Delta_g)$, sin embargo, debido a que el tiempo de vida de ${}^1\text{FS}^*$ es relativamente corto, ${}^3\text{FS}^*$ es la especie responsable de la producción del $\text{O}_2({}^1\Delta_g)$. El valor de ϕ_Δ depende de las condiciones experimentales utilizadas en la determinación, como lo son el tipo de disolvente y las características del fotosensibilizador. ^[5]

3.3 BODIPYs.

Los 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenos o mejor conocidos como BODIPYs, son compuestos que tienen como fórmula general $\text{C}_9\text{H}_7\text{BN}_2\text{F}_2$.

La estructura básica de los BODIPYs consiste en dos anillos de pirrol, unidos por un grupo metino y a un grupo BF_2 . Este tipo de estructura es comúnmente descrita como boradiazaindaceno por su analogía con el anillo tricíclico indaceno. ^[10]

Asimismo, por su similitud con los sistemas porfirínicos la posición 8 frecuentemente es referida como sitio *meso*. La numeración IUPAC para los BODIPYs es diferente de los dipirrometenos, lo que puede generar confusión. Sin embargo, los términos α , β y *meso*, son usados de la misma manera. ^[10]

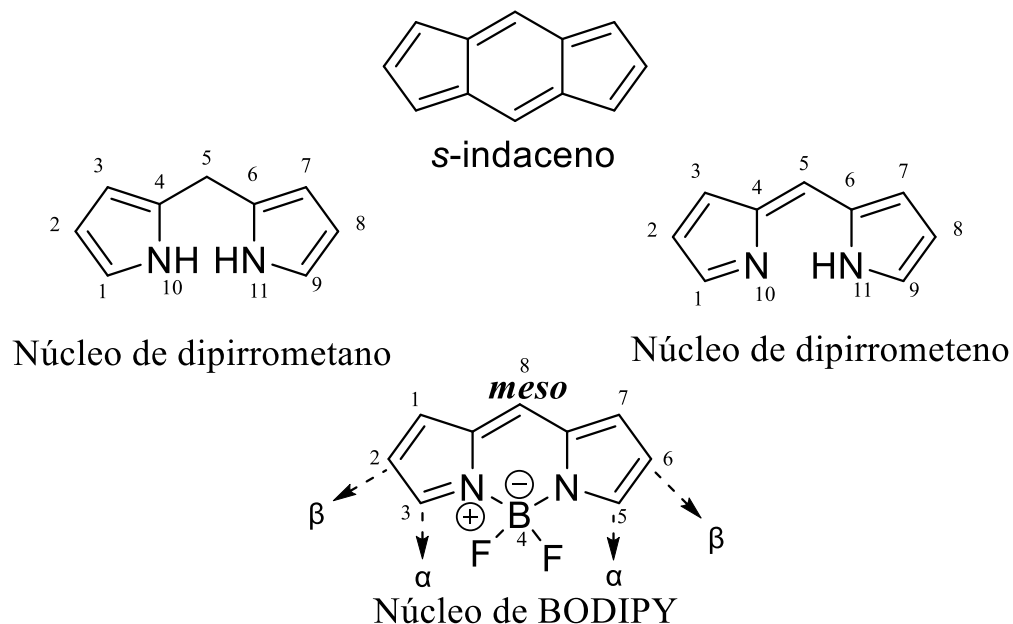


Figura 7. Esquema numérico usado para la estructura del BODIPY

3.3.1 Historia de los BODIPYs

El primer BODIPY conocido en la historia fue sintetizado sin planearlo en 1968 por Treibs y Kreuzer. Ellos observaron que la acilación del 2,4-dimetilpirrol **1** con anhídrido acético y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador ácido de Lewis, resultó en la formación de una mezcla de compuestos altamente fluorescente **4** y **5**, muy diferente al pirrol acilado **2** esperado. El compuesto **3** se obtuvo de una condensación mediada por catálisis ácida de los pirroles **1** y **2**, luego la adición de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dio como resultado el compuesto **4**.^[11]

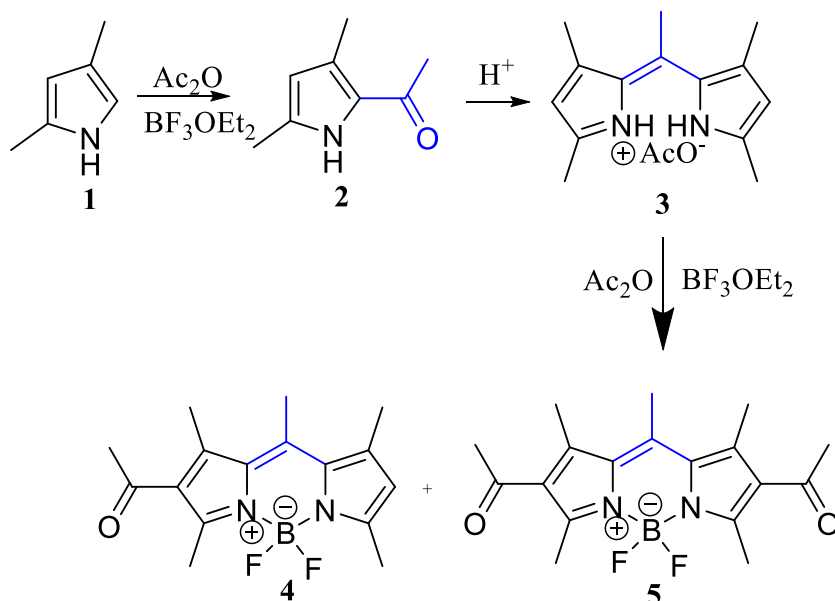


Figura 8. Reacción llevada a cabo por Treibs y Kreuzer.

Los mismos investigadores propusieron las formas resonantes principales de la estructura.^[12]

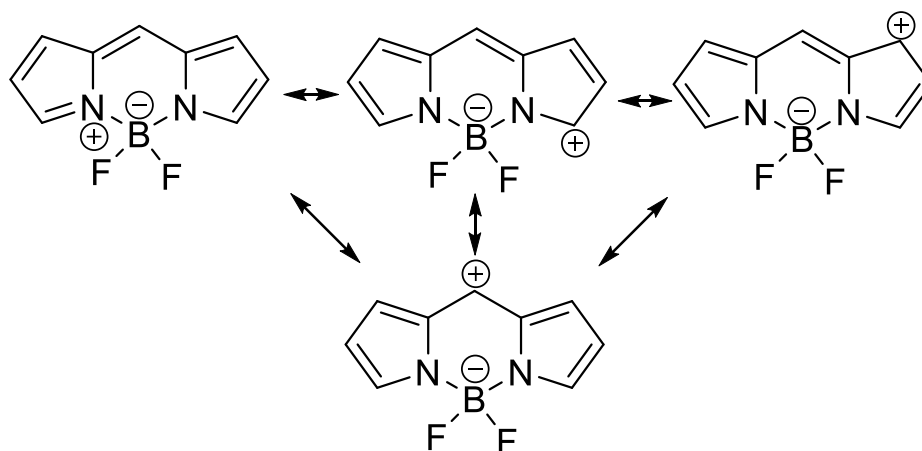


Figura 9. Estructuras resonantes del BODIPY

3.3.2 Propiedades de los BODIPYs

Las propiedades fotofísicas básicas de los derivados de BODIPYs dependen en gran medida en los sustituyentes R, su patrón de sustitución, así como el tipo de grupos adjuntos en la posición meso.

El estudio y las aplicaciones de estos colorantes se incrementaron exponencialmente desde principios de la década de los 90, debido a sus importantes y atractivas propiedades.^[13]

Sus altos rendimientos cuánticos de fluorescencia, alta estabilidad química y fotoquímica tanto en solución como en estado sólido, su eficiente emisión láser en disolución y sobre todo su versatilidad química, permitieron incrementar exponencialmente las investigaciones sobre estos compuestos. Este estudio creciente está orientado a un gran número de aplicaciones, tales como: láseres de colorantes,^[14] marcadores fluorescentes en moléculas de interés biológico,^[15,16] sondas de imagen,^[17,18] sensores de cationes metálicos y aniones,^[19,20] sensores de pH y de potenciales redox,^[21] interruptores fluorescentes,^[22] celdas solares,^[23] dispositivos electroluminiscentes^[24] y terapia fotodinámica (PDT).^[25]

3.3.3 Síntesis de los BODIPYs

3.3.3.1. Síntesis a partir de pirroles y cloruros de ácido

Los BODIPYs que están sustituidos en la posición *meso* son relativamente sencillos de preparar mediante la condensación de cloruros de ácido con pirroles. Los intermediarios de clorhidratos de dipirrometeno son más fáciles de manipular y purificar a medida que

aumenta la sustitución de C, aun así, estos no están generalmente aislados en síntesis de BODIPY.^[12]

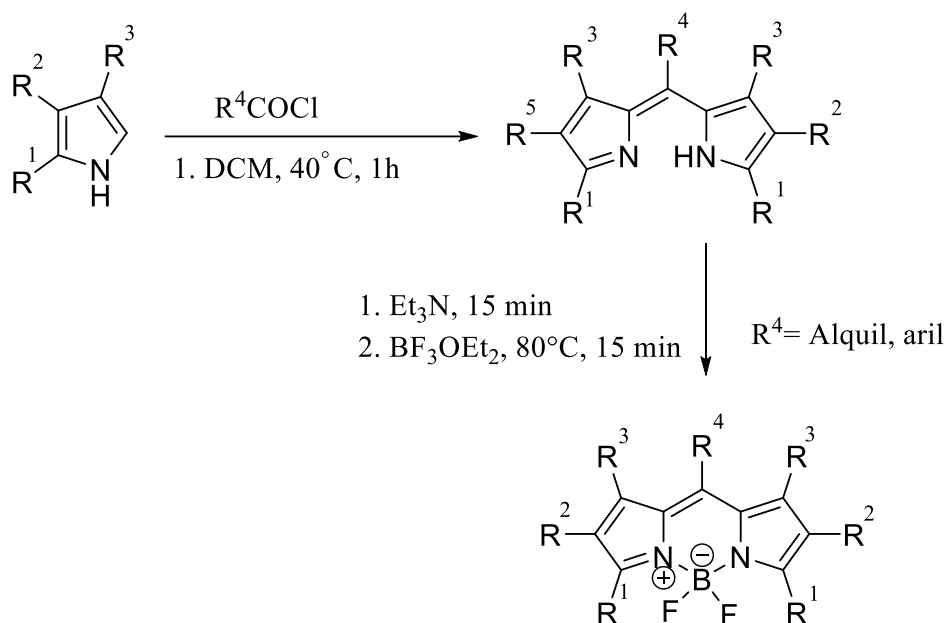


Figura 10. Síntesis de BODIPYs a partir de pirroles y cloruros de ácido.

3.3.3.2. Síntesis a partir de pirroles y aldehídos

Otra metodología para prepararlos es a partir del pirrol con aldehídos aromáticos. Esta síntesis tiene la ventaja de que se prepara el dipirrometano precursor vía una condensación ácida, y puede aislarse para posteriormente llevar a cabo la oxidación utilizando oxidantes tales como *p*-cloroanil o DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona), y en un paso consecutivo se agrega una base (normalmente Et₃N) y el BF₃OEt₂ para la coordinación con el boro.^[12]

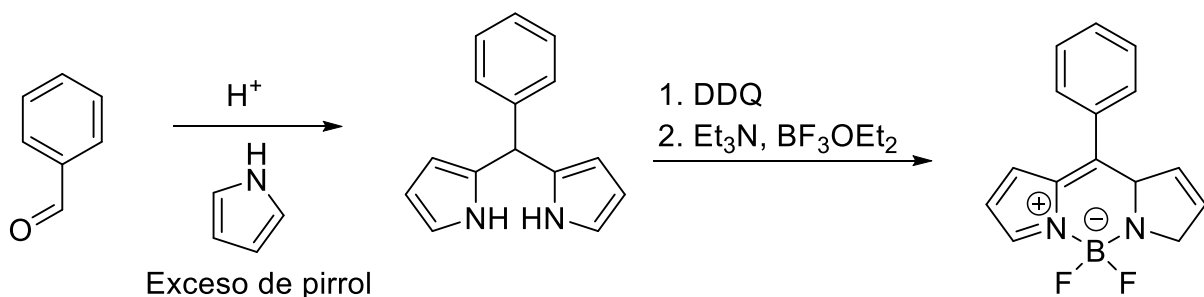


Figura 11. Síntesis de BODIPYs a partir de pirroles y aldehídos.

3.3.3.3. Síntesis del BODIPY de Biellmann a partir de pirrol y tiofosgeno.

La metodología de síntesis desarrollada por Biellmann y colaboradores en 2006 ^[25], utiliza tiofosgeno y pirrol, lo que resulta en la tiocetona correspondiente y no se observan otros productos de condensación. Posteriormente, el tratamiento con yoduro de metilo da lugar a la sal del dipirrometeno, que no es muy estable, la cual se trata con BF_3OEt_2 en presencia de trietilamina para obtener así el correspondiente BODIPY. ^[11]

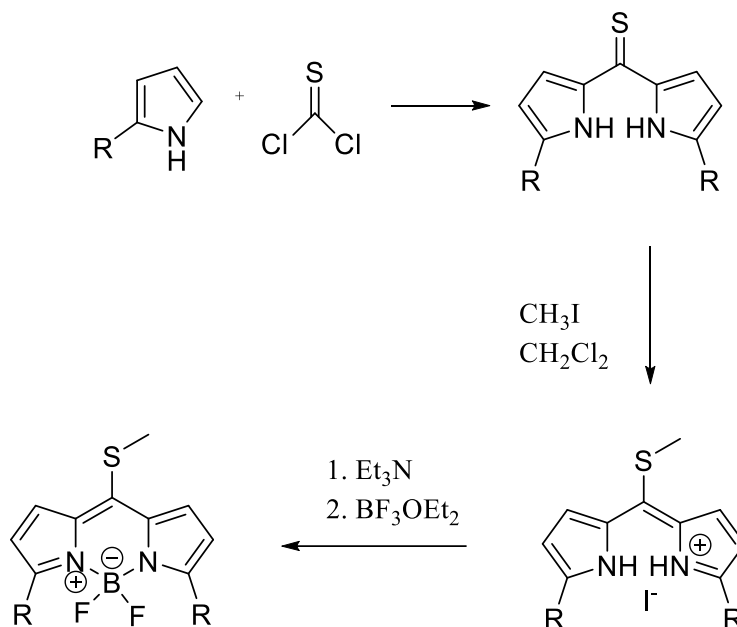


Figura 12. Síntesis de Biellmann

3.3.4. Reactividad de los BODIPYs

Mediante reacciones no tan complejas, se pueden generar un gran número de derivatizaciones del núcleo BODIPY. Así, distintos grupos funcionales pueden ser incorporados al núcleo, permitiendo generar nuevos compuestos con diversas propiedades orientadas hacia un amplio espectro de aplicaciones. ^[5] En la Figura 13 se muestra un esquema se muestran las principales vías sintéticas que pueden utilizarse para derivatizar al BODIPY. ^[5]

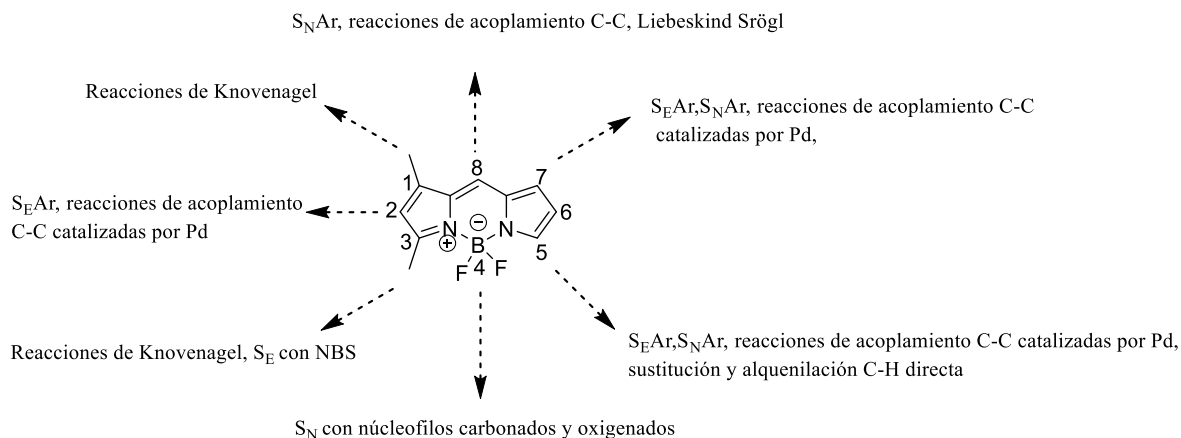


Figura 13. Vías de síntesis y derivados de BODIPY.

Los núcleos aromáticos son ricos en electrones y experimentan fácilmente distintas reacciones de sustitución electrofílica aromática. De esta manera, pueden llevarse a cabo reacciones de nitración [27], halogenación [28-30], formilación [31] y sulfonación. [32] Estas vías sintéticas, permiten agregar diversos grupos funcionales en las posiciones 2 y 6, principalmente. Sin embargo, en los últimos años, se han desarrollado reacciones similares que permiten obtener derivados de otras posiciones de la estructura. [33,34]

3.3.4.1. Reacciones de sustitución electrofílica aromática de los BODIPYs (S_EAr)

Las posiciones 2 y 6 del núcleo de BODIPY son las más susceptibles de experimentar reacciones de sustitución electrofílica aromática. [12]

3.3.4.1.1. Sulfonación.

Los BODIPYS tetra y penta sustituidos experimentan reacciones de sulfonación, mediante el tratamiento de ácido clorosulfónico y una posterior neutralización con hidróxido de sodio [12] como se muestra en la Figura 14.

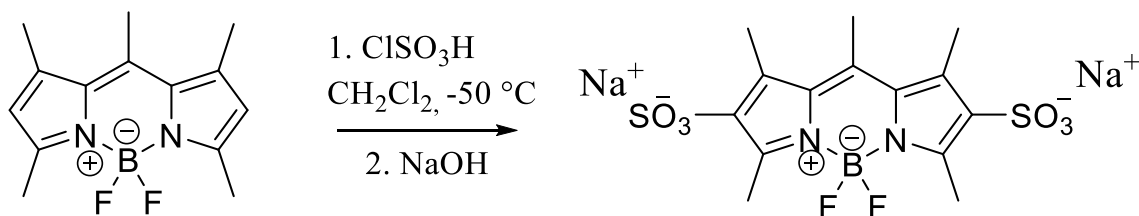


Figura 14. Sulfonación del BODIPY.

3.3.4.1.2. Nitración.

Se puede nitrar el BODIPY pentametilado mediante el tratamiento de ácido nítrico a 0 °C, la introducción de grupos nitro reduce la fluorescencia y el rendimiento cuántico, (Figura 15). [12]

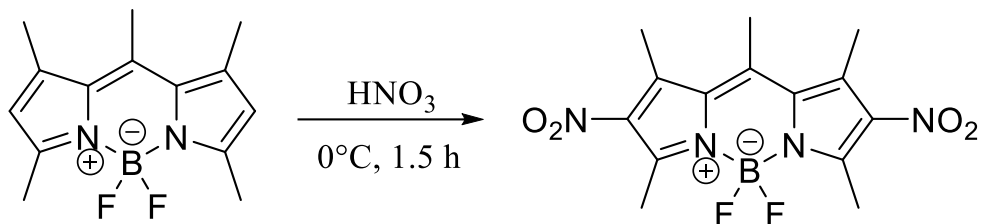


Figura 15. Nitración del BODIPY

3.3.4.1.3. Halogenación

La halogenación ocurre como una reacción de sustitución electrofílica aromática en el núcleo de BODIPY, por lo que ocurrirá primeramente en las posiciones con menos carga positiva, es decir las posiciones beta del núcleo de BODIPY, aunque dependiendo del número de equivalentes del halógeno podemos variar las sustituciones^[35] como se muestra en la figura 16.

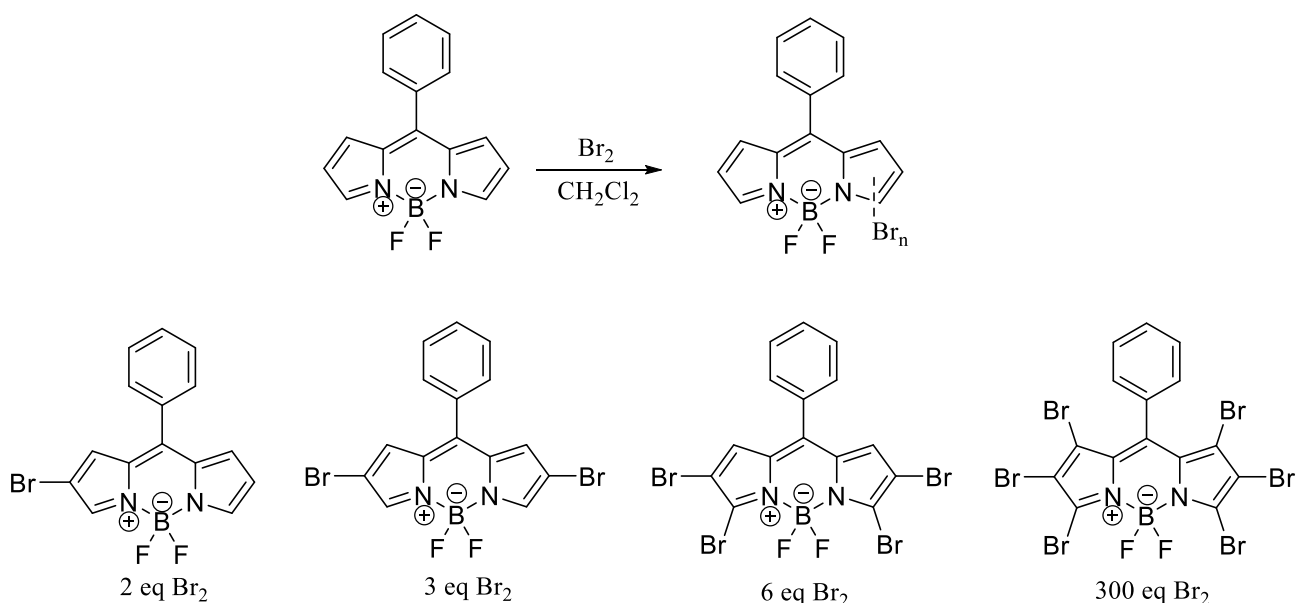


Figura 16. Halogenación del BODIPY con distintos equivalentes.

3.3.4.2. Reacciones de sustitución nucleofílica aromática de los BODIPYs (S_NAr)

La presencia de buenos grupos salientes como átomos de cloro en las posiciones alfa del núcleo de BODIPY, permiten la introducción de grupos amino o alcoxi en estas posiciones a través de reacciones de S_NAr .^[36]

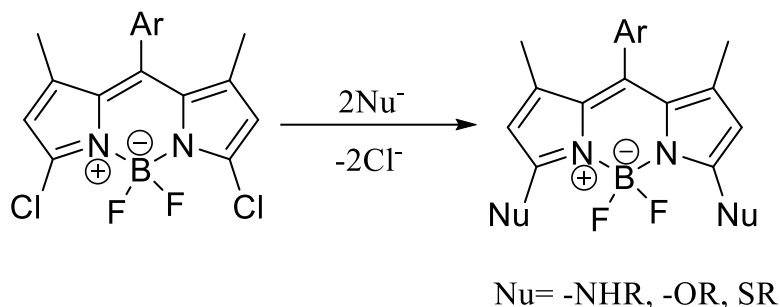


Figura 17. Reacciones de S_NAr del BODIPY.

3.3.4.2.1. Acoplamiento Sonogashira

Un derivado de BODIPY monoyodado puede experimentar una reacción de acoplamiento de Sonogashira al hacerlo reaccionar con 9-((4-etinilfenil)-etinil) antraceno.^[37]

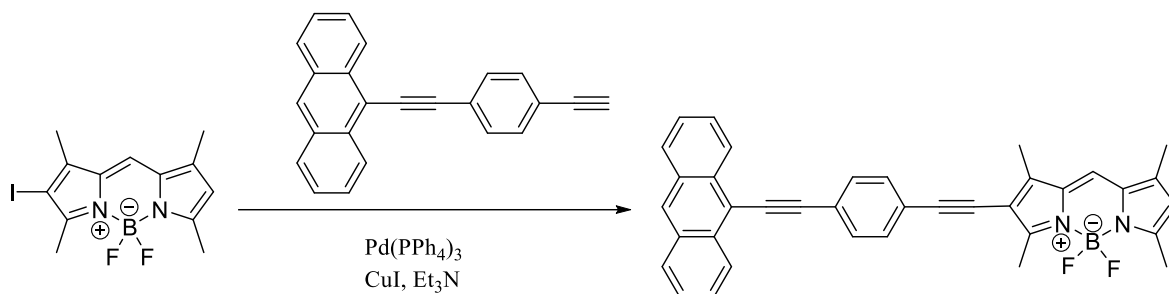


Figura 18. Acoplamiento Sonogashira en el BODIPY.

3.3.4.2.2. Acoplamiento Suzuki.

La superior reactividad y selectividad de los colorantes monohalogenados en reacciones catalizadas por paladio pueden ser una gran ventaja ante sistemas novedosos. Son susceptibles a todos los acoplamientos conocidos yendo de moderados a excelentes rendimientos.^[37]

El acoplamiento Suzuki entre un derivado de ácido borónico y un BODIPY halogenado tiene altos rendimientos bajo condiciones estándar.^[38]

En esta reacción se emplean bases como bicarbonato o carbonato de sodio y potasio.

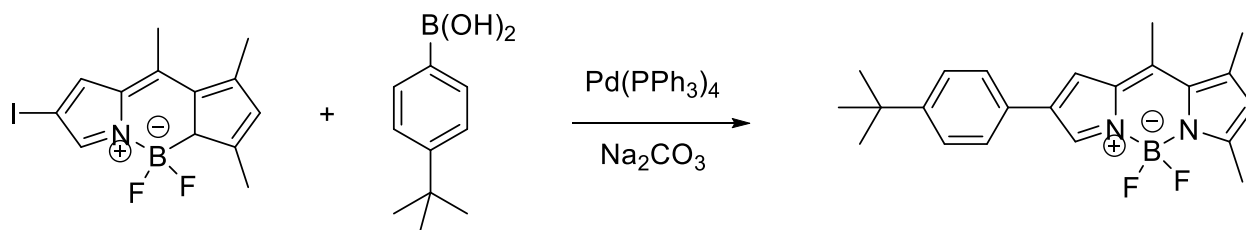


Figura 19. Acoplamiento Suzuki con ácido borónico

3.3.4.3 Sustitución en el centro de boro

Se han dedicado varios trabajos a la sustitución del átomo de flúor en el centro de boro. Como el átomo de boro forma un centro duro, puede ser fácilmente sustituidos por nucleófilos duros.

3.3.4.3.1. Sustitución de los átomos de flúor por nucleófilos oxigenados.

Los nucleófilos de oxígeno expulsan los átomos de flúor tanto en condiciones básicas como condiciones ácidas de Lewis. Por lo tanto, el reflujo del BODIPY con los dos átomos de flúor en metanol básico llevó a una mezcla del BODIPY monosustituido y el producto disustituido como se muestra en la figura 20. [37]

Hay muy poco efecto de la sustitución del fluoruro por metóxido, pero se señaló que la introducción de metóxido aumentó la solubilidad en agua de los colorantes. [37]

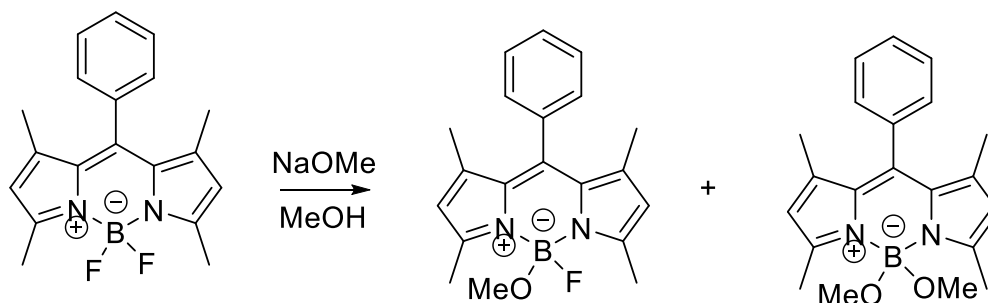


Figura 20. Sustitución de un flúor por alcóxido en el centro de boro.

3.3.4.3.2. Sustitución de flúor por nucleófilos organometálicos.

Los nucleófilos de carbono también pueden atacar en el centro de boro, y el grupo de Ziesse [39,40,41] ha hecho un amplio uso de esta estrategia. Los aniones alquínilo y arilo, en forma de reactivos de Grignard y organolitio, sustituye fácilmente el átomo de flúor. Una aplicación particular de estas reacciones es combinación de otro cromóforo con el colorante BODIPY. [37]

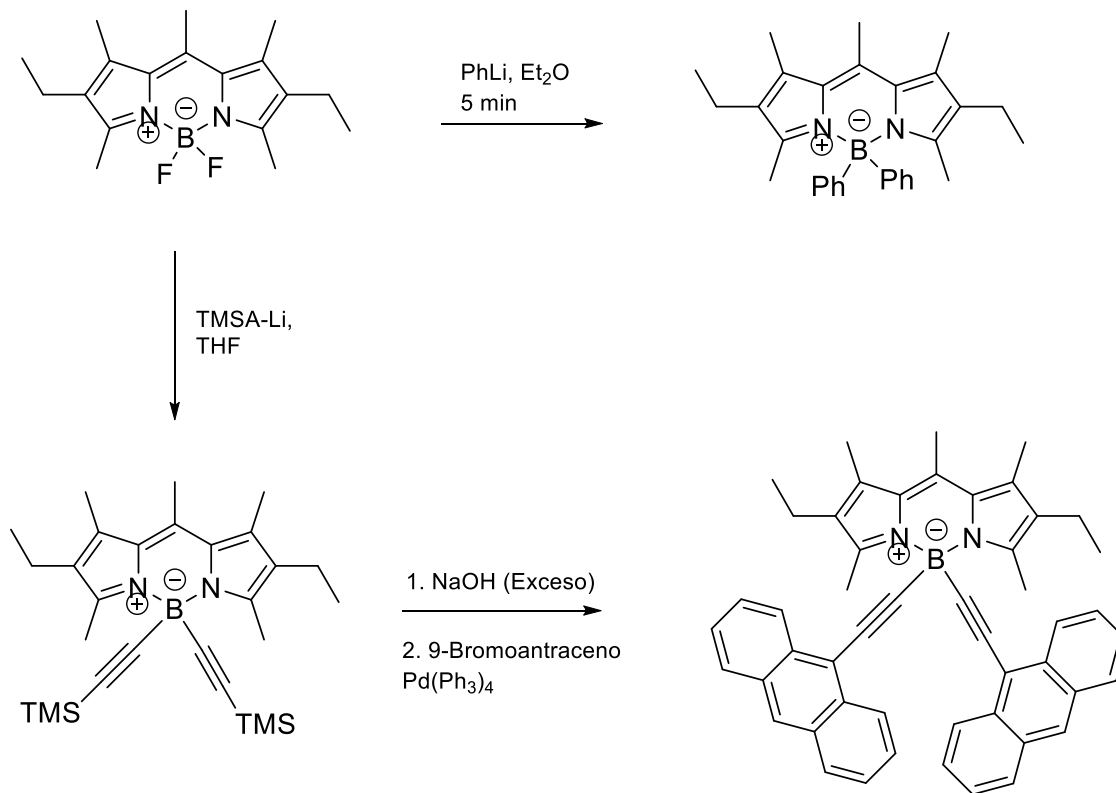


Figura 21. Sustitución de flúor por nucleófilos organometálicos.

4. Objetivos

4.1. Objetivos generales.

-Sintetizar y caracterizar derivados bromados de BODIPY y determinar su posible aplicación como fotosensibilizadores para terapia fotodinámica.

4.2. Objetivos particulares

-Comparar las propiedades de los BODIPYs bromados obtenidos y discutir su posible aplicación como fotosensibilizadores.

-Caracterización de los compuestos obtenidos por técnicas de RMN ^1H , ^{11}B , ^{19}F y UV/Vis.

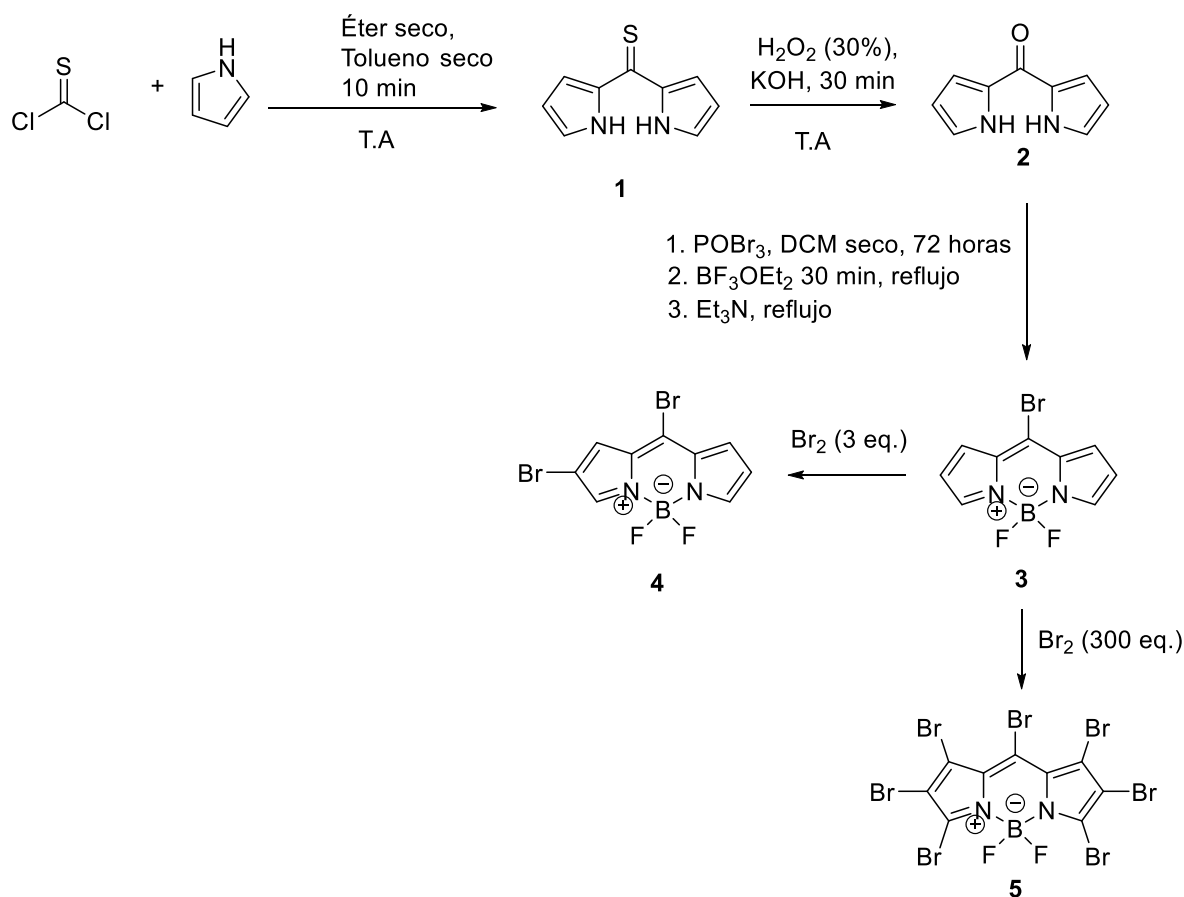
5. Hipótesis

-Podrá bromarse el BODIPY *meso* bromo sustituido de acuerdo con lo mencionado en la literatura empleando distintos equivalentes de bromo molecular para obtener distintos derivados bromados.

-La introducción de bromos al núcleo de BODIPY provocará cambios en la λ_{\max} de absorción y aumentará la probabilidad de que ocurra el proceso cruce entre sistemas.

6. Metodología experimental

La síntesis de los BODIPYs bromados consiste en la condensación de pirrol y tiofosgeno para formar el precursor tiona dipirrometano, después se realiza un intercambio del azufre por el oxígeno con peróxido de hidrógeno e hidróxido de sodio para posteriormente con POBr_3 , BF_3OEt_2 y Et_3N dar la formación del *meso* bromo BODIPY, por último, se realiza la bromación con Br_2 para dar los correspondientes derivados bromados de BODIPYs. La propuesta de síntesis para la obtención de los derivados bromados de BODIPY se encuentra desglosada en el Esquema 1.



Esquema 1. Esquema de reacción para la obtención del BODIPYs objetivo.

7. Resultados y análisis

7.1. Síntesis del compuesto 1.

La síntesis del compuesto **1** se realizó haciendo la reacción adicionando tiofosgeno en tolueno seco a el pirrol en éter seco bajo baño de hielo y posteriormente dejarla a temperatura ambiente durante 10 minutos.

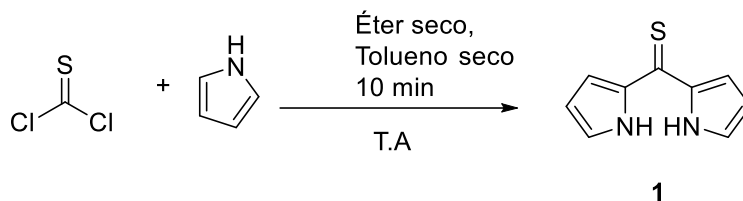


Figura 22. Síntesis del compuesto 1

Espectro de RMN ^1H

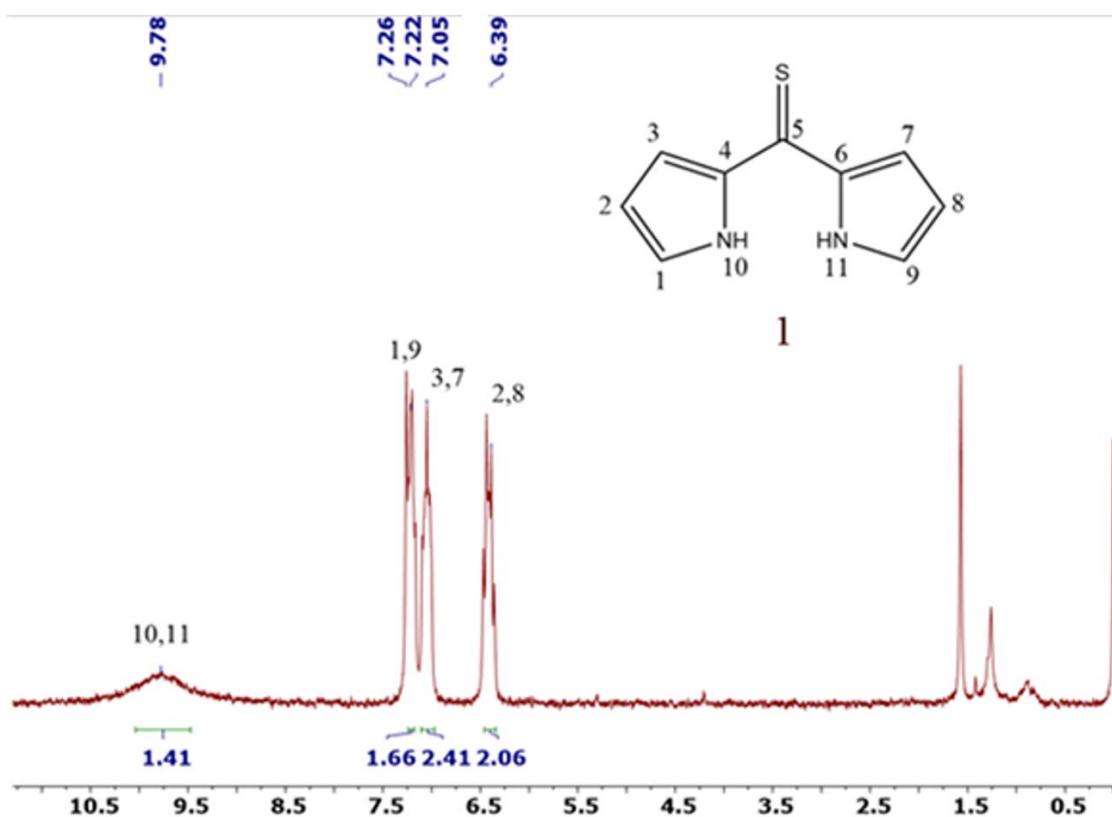


Figura 23. Espectro de RMN ^1H a 80 MHz en CDCl_3 del compuesto 1.

El dipirrometano **1** se obtuvo con un rendimiento del 52%. El producto fue obtenido como un sólido naranja. En el espectro de RMN ^1H que se realizó a 80 MHz, se pueden observar señales correspondientes en la zona de los aromáticos, una banda ancha con un desplazamiento de 9.78 ppm característica del enlace N-H que corresponden a las posiciones 10 y 11 del dipirrometano siendo la señal más desprotegida, también se puede observar una señal en 7.22 ppm correspondiente a las posiciones 1 y 9 del dipirrometano que se encuentra traslapada con la señal del CDCl_3 . Se observa también una señal múltiple con desplazamiento químico en 7.05 ppm que corresponden a las posiciones 3 y 7 del dipirrometano y en la parte más cercana a las bajas frecuencias de la zona de los aromáticos podemos observar las señales correspondientes a las posiciones 2 y 8 del dipirrometano con señal múltiple y desplazamiento en 6.39 ppm.

7.2. Síntesis del compuesto 2.

La síntesis del compuesto dos se realizó añadiendo H₂O₂ y KOH al compuesto 1 en etanol como disolvente, donde se obtuvo un intercambio del átomo de azufre por uno de oxígeno en la posición *meso* del dipirrometano.

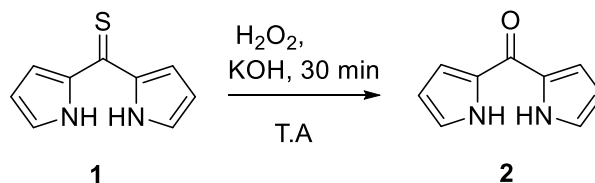


Figura 24. Síntesis del compuesto 2

Espectro de RMN ¹H

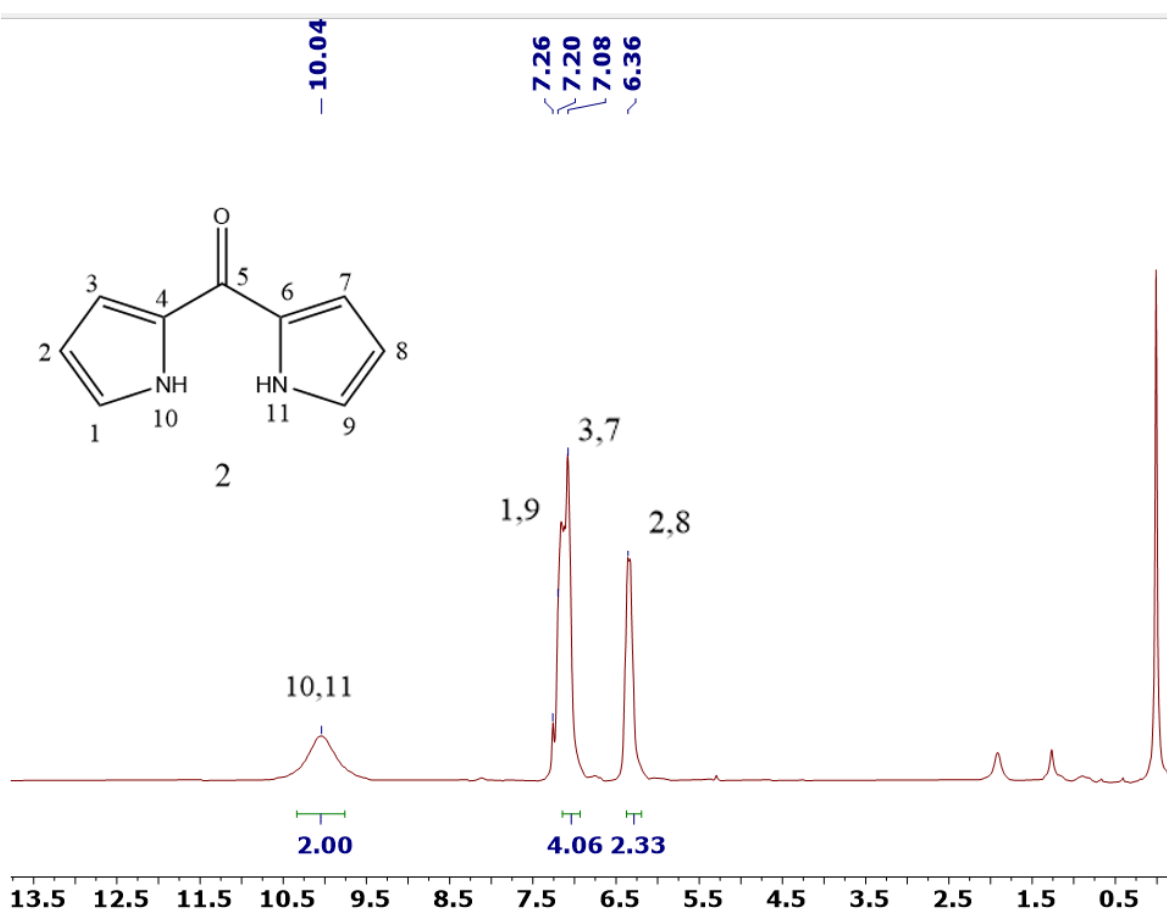


Figura 25. Espectro de RMN ¹H a 90 MHz en CDCl₃ del compuesto 2

El dipirrometano 2 se obtuvo con un rendimiento del 90%. El producto fue obtenido como un sólido amarillo. En el espectro de RMN ¹H que se realizó a 90 MHz se pueden observar señales en la zona de los aromáticos. La primera señal que se sitúa en el campo bajo del espectro es una banda ancha característica del enlace N-H con un desplazamiento químico

de 10.04 ppm diferenciando al desplazamiento que se obtuvo del dipirrometano **1**, donde la señal N-H se encuentra ligeramente más desplazada hacia la zona de bajas frecuencias con un desplazamiento de 9.78. Siguiéndonos a la zona de bajas frecuencias del espectro podemos observar una señal intensa donde se encuentra traslapada la señal del CDCl_3 con un intervalo de desplazamiento de 7.26-6.36 ppm, donde se encuentran las señales correspondientes a los hidrógenos de las posiciones 1 y 9 y las señales que corresponde a los hidrógenos de las posiciones 3 y 7. Por último, la señal más desplazada a la zona de bajas frecuencias de la zona de los aromáticos se encuentra con un desplazamiento de 6.36 ppm que corresponde a las señales 2 y 8 del dipirrometano.

7.3. Síntesis del compuesto 3.

El compuesto **3** se sintetizó realizando la reacción con el compuesto **2** y POBr_3 en CH_2Cl_2 como disolvente, después de 72 horas, se añadió BF_3 , 30 minutos después se añadió Et_3N y por último 30 min más tarde se terminó la reacción con metanol y se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución 3:7 hexano/ CH_2Cl_2 .

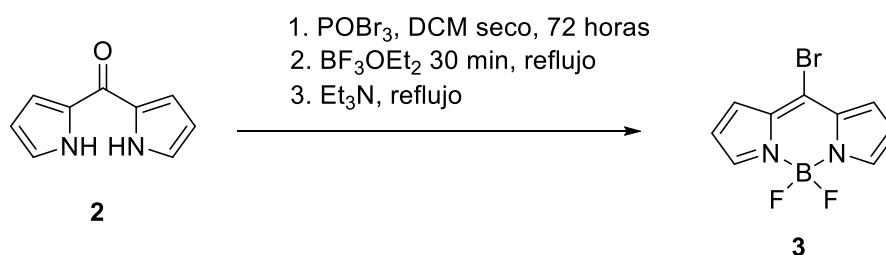


Figura 26. Síntesis del compuesto 3

Se obtuvieron los espectros de RMN ^1H , ^{19}F que se muestran a continuación.

Espectro de RMN ^1H

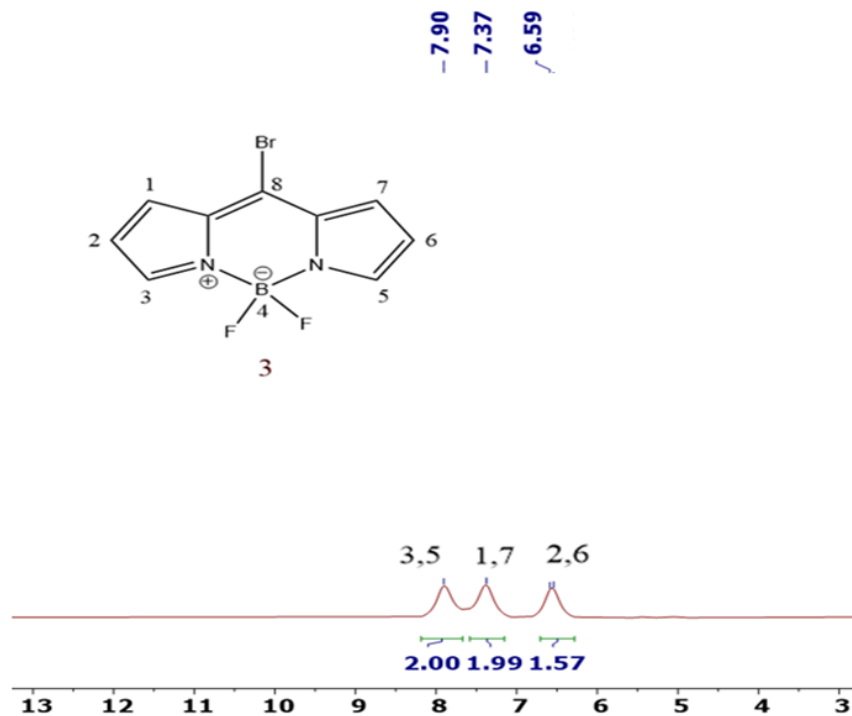


Figura 27. Espectro de RMN ^1H a 90 MHz en CDCl_3 del compuesto **3**.

El BODIPY **3** se obtuvo con un rendimiento del 56%. El producto se obtuvo como un sólido rojo, soluble en CH_2Cl_2 . En el espectro de RMN ^1H que se realizó a 90 MHz se pueden observar 3 señales en la zona de los aromáticos, cada una de las señales integra para dos hidrógenos, lo que corresponde a las señales esperadas para el compuesto **3** que tiene un total de seis hidrógenos y debido a su simetría tiene tres pares donde dos hidrógenos son equivalentes. En la zona más desplazada a las altas frecuencias se observa la señal correspondiente a las posiciones más desprotegidas que son la 3 y 5 con un desplazamiento de 7.9 ppm. La siguiente señal con desplazamiento 7.37 ppm corresponde a las posiciones 1 y 7 del BODIPY. Por último, la señal con las posiciones más protegidas desplazadas hacia las bajas frecuencias de la zona de los aromáticos con desplazamiento en 6.59 ppm correspondiente a las posiciones 2 y 6 del BODIPY.

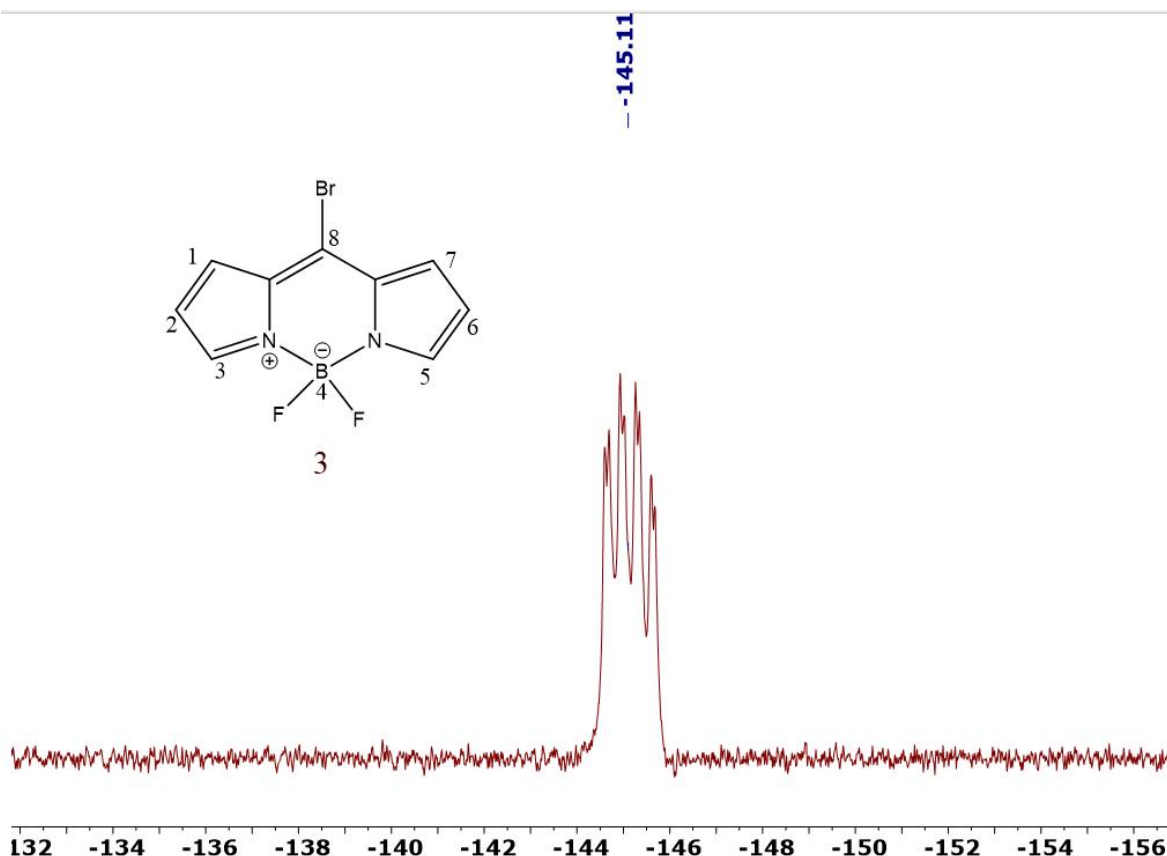


Figura 28. Espectro de RMN ^{19}F a 85 MHz en CDCl_3 del compuesto **3**.

En el espectro de RMN ^{19}F se puede observar dobleteada la señal cuádruple, esta señal se debe a que los átomos de flúor se han acoplado al átomo de ^{11}B , que tiene un espín de $3/2$, es decir que tiene cuatro posibles orientaciones de giro y se desdoblará en estas cuando se le aplica un campo magnético externo.^[42] En el caso general de los BODIPYs observar una señal cuádruple indica que los átomos de flúor y boro se encuentran acoplados y que los átomos de flúor son químicamente equivalentes. En cuanto al desplazamiento que tiene un valor promedio de 145.11 ppm, es una señal que nos indica que el átomo de boro tiene una geometría tetraédrica.^[43]

El cuádruplete presenta señales dobleteadas en cada pico, para explicar las particulares señales dobleteadas en los picos del cuádruplete del espectro de RMN de ^{19}F , nos apoyaremos de la geometría optimizada, mapa de potencial electrostático y las curvas de contorno obtenidas a través de cálculos computacionales del BODIPY **3**.

En la Figura 29, se observa la geometría optimizada donde se ve un plano rígido en el núcleo del BODIPY con el sustituyente bromo en la posición *meso*, a su vez, se muestra que los átomos de flúor están en un plano antiparalelo al núcleo de BODIPY **3**.

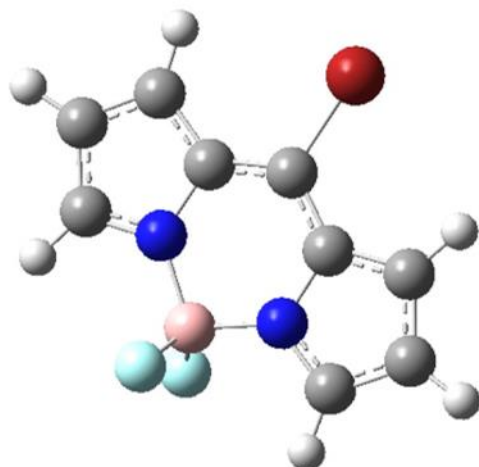


Figura 29. Geometría optimizada del compuesto 3. Calculadas después de optimizar con el nivel de teoría M06-2X/Def2TZVP y el modelo de solvatación SDM en cloroformo, observadas con un isovalor de 0.001.

En el mapa de potencial de potencial electrostático se observa la distribución de la densidad electrónica, donde se muestra que en la zona del boro puenteado a los nitrógenos y a su vez enlazado a los átomos de flúor es donde hay mayor densidad electrónica y en la periferia del núcleo de BODIPY **3** hay una menor densidad electrónica.

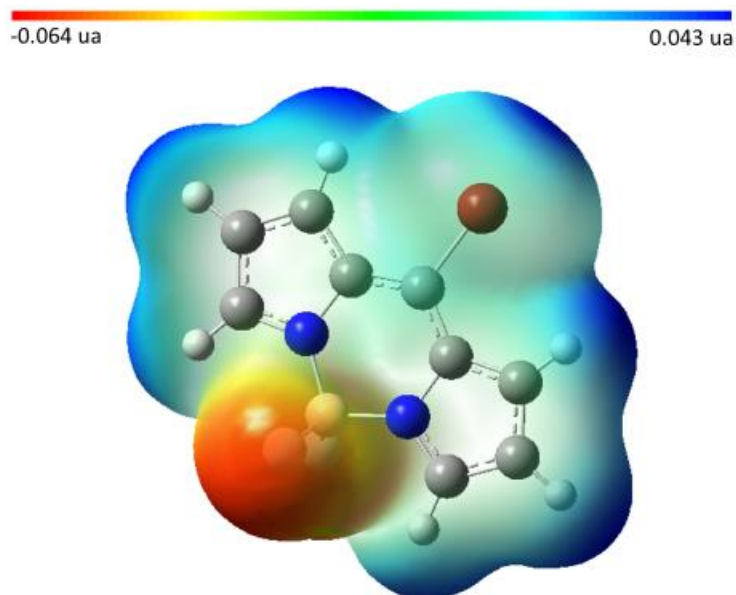


Figura 30. Mapa de potencial electrostático del compuesto 3. Calculadas después de optimizar con el nivel de teoría M06-2X/Def2TZVP y el modelo de solvatación SDM en cloroformo, observadas con un isovalor de 0.001.

Para explicar el efecto de las señales dobleteadas en un principio, se puede hacer la hipótesis de que esto ocurre debido a que cada átomo de flúor está sintiendo ligeramente un entorno electrónicamente diferente a pesar de que la molécula tenga plano de simetría respecto a los átomos de flúor. Analizando para este caso que el sustituyente en la posición *meso* del BODIPY es bromo, podemos explicar este fenómeno con la teoría de ácidos y bases duros y blandos propuesta por Ralph Pearson.

En esta teoría podemos ver al sustituyente bromo como una base relativamente blanda respecto a átomos de su familia como el flúor y cloro. Esto quiere decir que el bromo al tener cierto carácter de blandura, su polarizabilidad y deformación de su nube electrónica va a ser mayor, y esto podrá provocar una distribución electrónica asimétrica por parte del átomo de bromo a su entorno.

Para respaldar esta hipótesis nos podemos basar en los resultados de B. Mallada y colaboradores ^[44] quienes pudieron observar de manera directa una distribución asimétrica de la densidad de electrones en átomos individuales de halógeno, generando un efecto llamado agujero (o hueco) sigma.

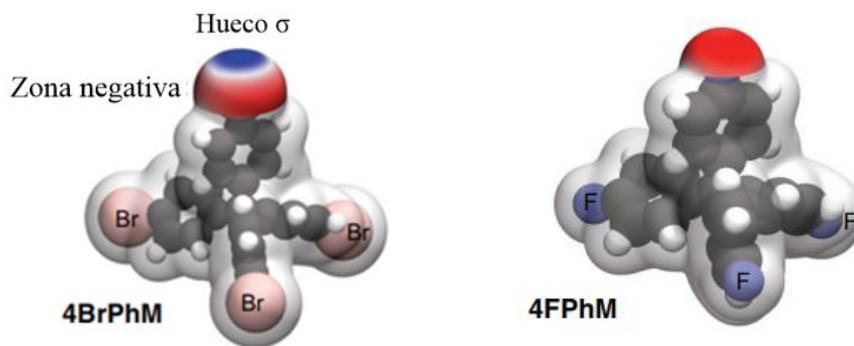


Figura 31. Modelos de las moléculas 4BrPhM y 4FPhM, incluyendo los mapas de potencial electrostático correspondientes en la parte más externa átomo de Br/F.^[44]

En ellos se revelan la presencia de un hueco sigma en un átomo de Br, y hay una carga negativa isotrópica en el átomo de F.

En este estudio se detectó una distribución de la densidad electrónica no homogénea en un átomo de bromo dentro de una molécula de trefenilmetano bromado, es decir un hueco sigma en el espacio real.

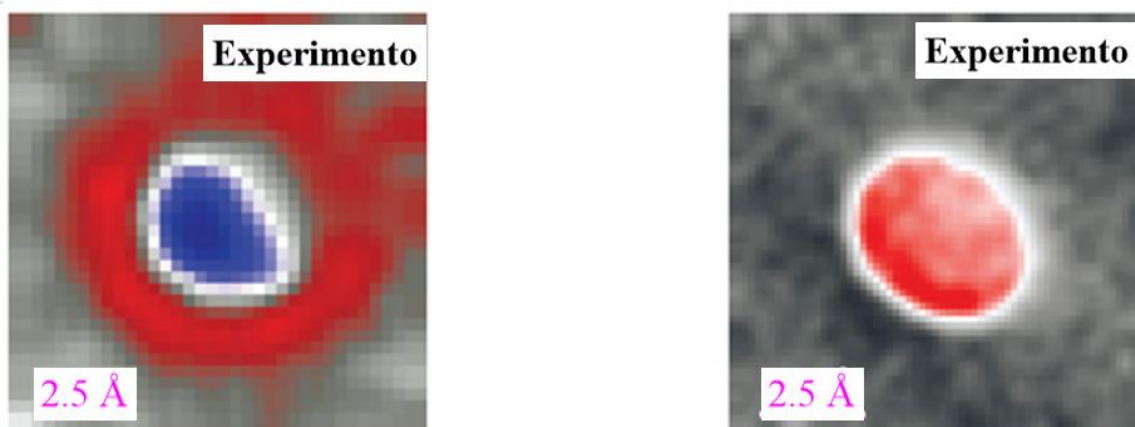


Figura 32. Imágenes KPFM experimentales obtenidas con una punta Xe funcionalizada sobre átomos de bromuro y fluoruro de las moléculas 4BrPhM y 4FPhM.^[44]

Se realizaron los cálculos computacionales para simular las curvas de contorno del potencial electrostático para diferentes puntos que se muestran con el fin de observar cómo es que se distribuye la densidad electrónica en la molécula **3**.

Para esto se analizaron las curvas de contorno desde tres planos distintos, el plano del núcleo de BODIPY, el plano tangencial a los átomos de flúor y el plano cortando desde el centro de los átomos de flúor como se muestran en la Figura 33.

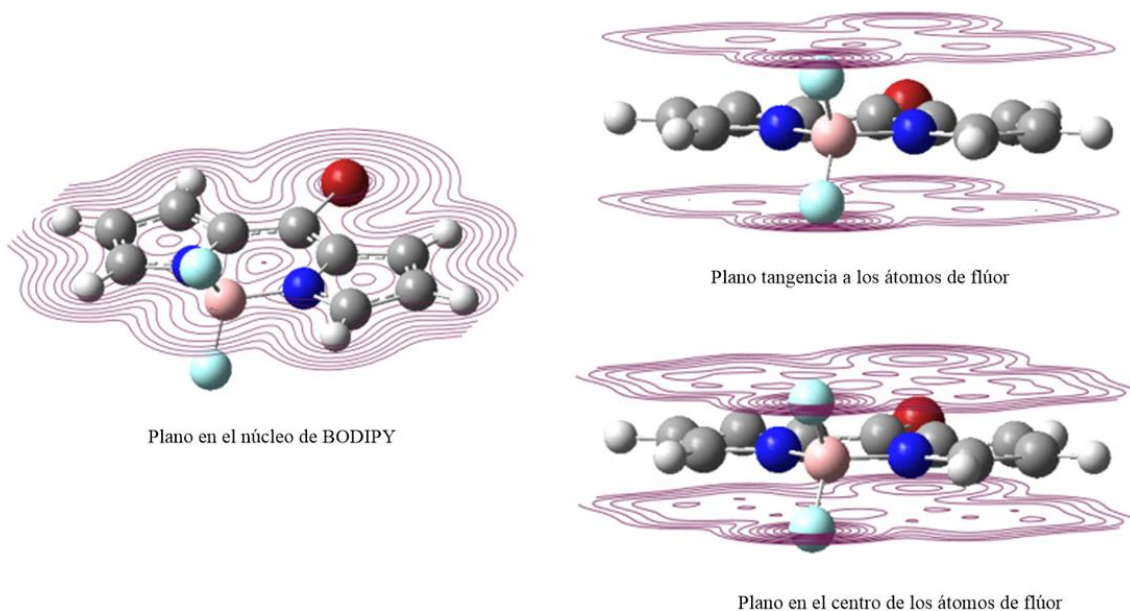


Figura 33. Curvas de contorno del mapa de potencial electrostático para diferentes puntos del compuesto 3. Calculadas después de optimizar con el nivel de teoría M06-2X/Def2TZVP y el modelo de solvatación SDM en cloroformo, observadas con un isovalor de 0.001.

Para explicar el espectro de RMN ^{19}F es importante analizar como se distribuye la densidad electrónica para cada átomo de flúor. En la Figura 27 se muestran las curvas de contorno desde el plano tangencial a cada átomo de flúor donde se puede observar que son distintas para cada átomo, esto quiere decir que el ambiente electrónico no es el mismo para cada átomo a pesar de que la molécula es simétrica, esto puede ser atribuido a lo discutido anteriormente, el carácter blando del bromo y su polarizabilidad, provocando una asimetría y deformación en su nube electrónica.

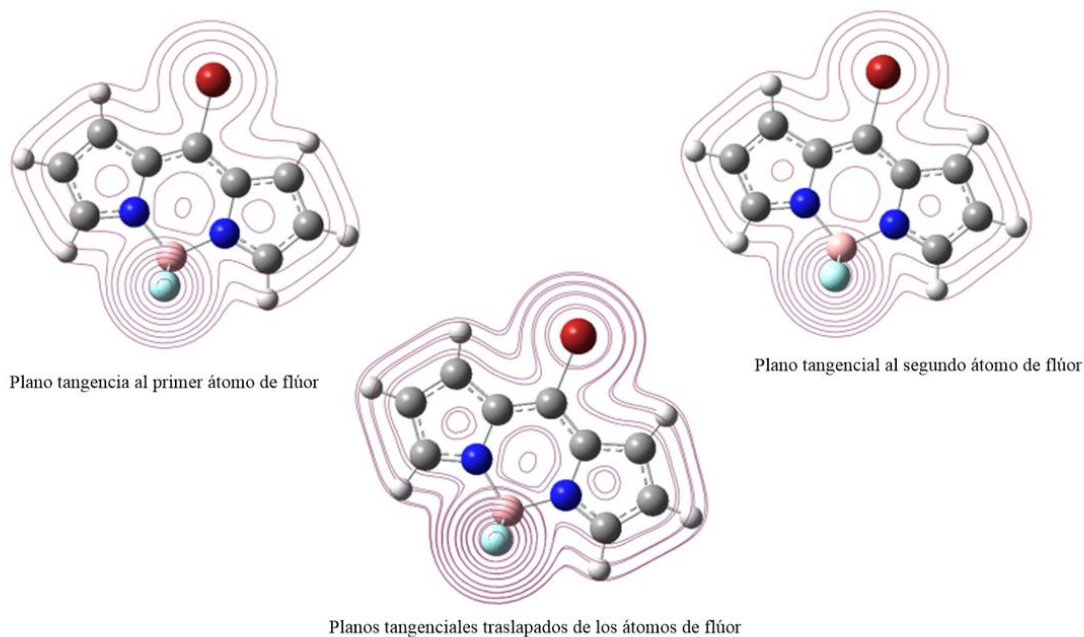


Figura 34. Curvas de contorno del compuesto 3 para el potencial electrostático tangenciales al átomo de flúor y su traslape. Calculadas después de optimizar con el nivel de teoría M06-2X/Def2TZVP y el modelo de solvatación SDM en cloroformo, observadas con un isovalor de 0.001.

También se realizó la simulación para las curvas de contorno para el potencial electrostático desde el plano del centro de los átomos de flúor, donde se observa que también hay una diferencia para cada átomo de flúor en cuanto su entorno electrónico.

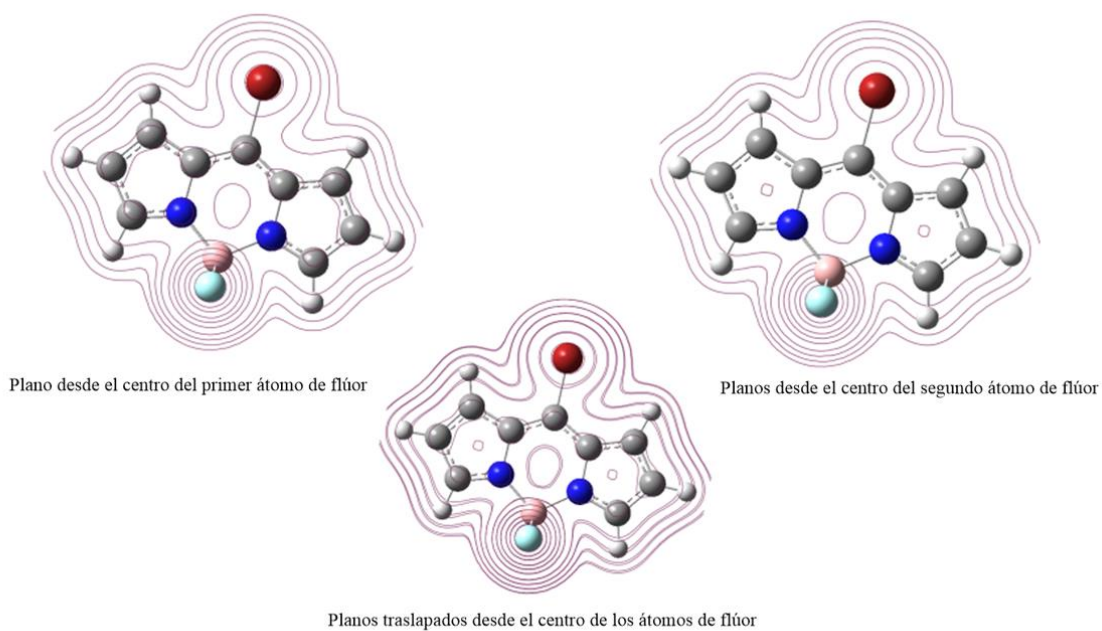


Figura 35. Curvas de contorno del compuesto 3 para el potencial electrostático desde el plano del centro de los átomos de flúor. Calculadas después de optimizar con el nivel de teoría M06-2X/Def2TZVP y el modelo de solvatación SDM en cloroformo, observadas con un isovalor de 0.001.

Por último, podemos hacer la comparación de las curvas de contorno del potencial electrostático del plano tangencial y al centro de los átomos de flúor para observar la diferencia dependiendo del corte del plano del átomo de flúor.

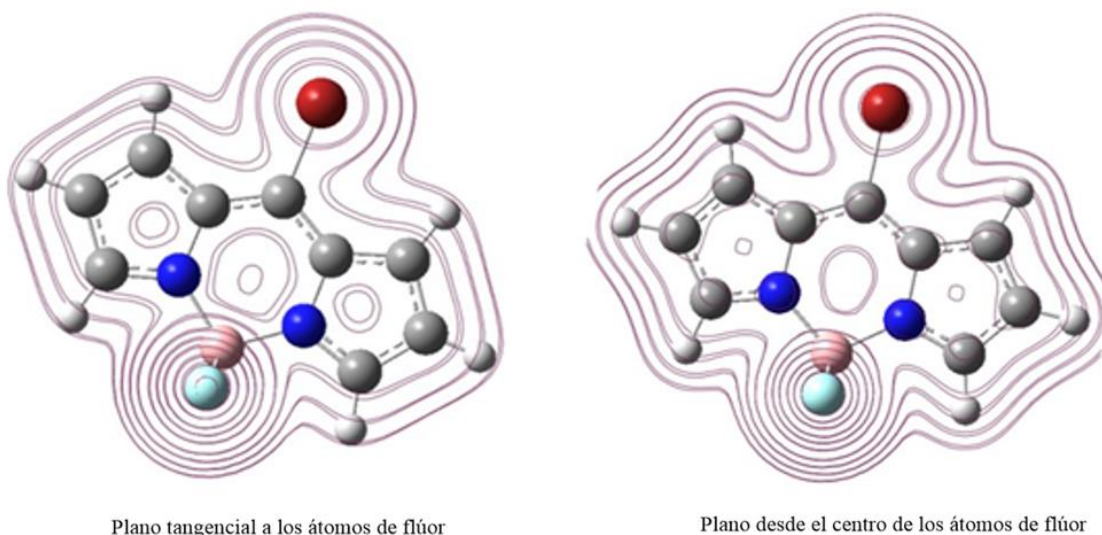


Figura 36. Comparación de las curvas de contorno del compuesto **3** del potencial electrostático del plano tangencial y al centro de los átomos de flúor. Calculadas después de optimizar con el nivel de teoría M06-2X/Def2TZVP y el modelo de solvatación SDM en cloroformo, observadas con un isovalor de 0.001.

7.4. Síntesis del compuesto **4**.

La síntesis del compuesto **4** se realizó disolviendo al compuesto **3** en CH_2Cl_2 seco en un baño de hielo y adicionando 3 equivalentes de Br_2 previamente diluidos en CH_2Cl_2 seco, después de dos horas, se terminó la reacción con una solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se hicieron extracciones agua/ CH_2Cl_2 (3x15 mL). Posteriormente se purificó por placa preparativa con un sistema de elución 9:1 hexano/ CH_2Cl_2 .

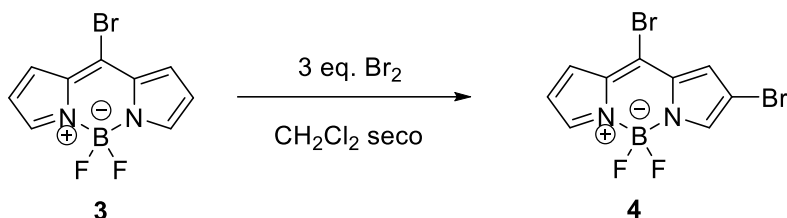


Figura 37. Síntesis del compuesto **4**.

Espectro RMN ^1H

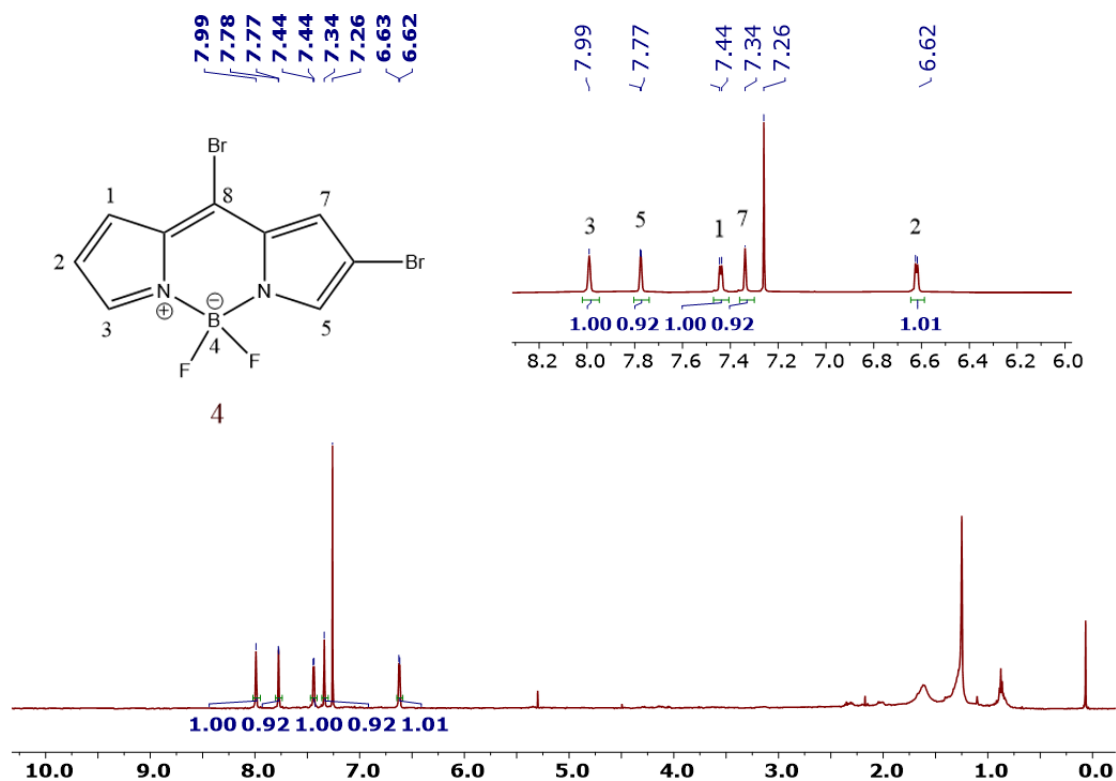


Figura 38. Espectro de RMN ^1H del compuesto 4 a 500 MHz en CDCl_3 .

El BODIPY **4** se obtuvo con un rendimiento del 48%. El producto se obtuvo como un sólido rojo opaco, soluble en CH_2Cl_2 . En el espectro de RMN ^1H que se realizó con un equipo de 500 MHz se pueden observar cinco señales que integran para un hidrógeno en la zona de los aromáticos que son las señales esperadas para el BODIPY **4**, empezando a describir las señales del lado del campo bajo del espectro podemos observar una señal con desplazamiento en 7.99 ppm que corresponde a la posición 3, que es la más desprotegida del BODIPY, la siguiente señal dirigiendonos hacia el campo alto del espectro tiene un desplazamiento de 7.77 y corresponde a la posición 5 del BODIPY, siguiendonos recorriendo hacia la región del campo alto, se puede observar una señal múltiple de la posición 1 con un desplazamiento de 7.44 ppm, la señal que es una señal simple adyacente del lado del campo alto con desplazamiento de 7.34 ppm corresponde a la posición 7 del BODIPY y por último en la zona más desplazada hacia el campo alto en la zona de los aromáticos aparece la señal múltiple de la posición 2, que es la más protegida del BODIPY con un desplazamiento de 6.62 ppm.

Espectro HSQC.

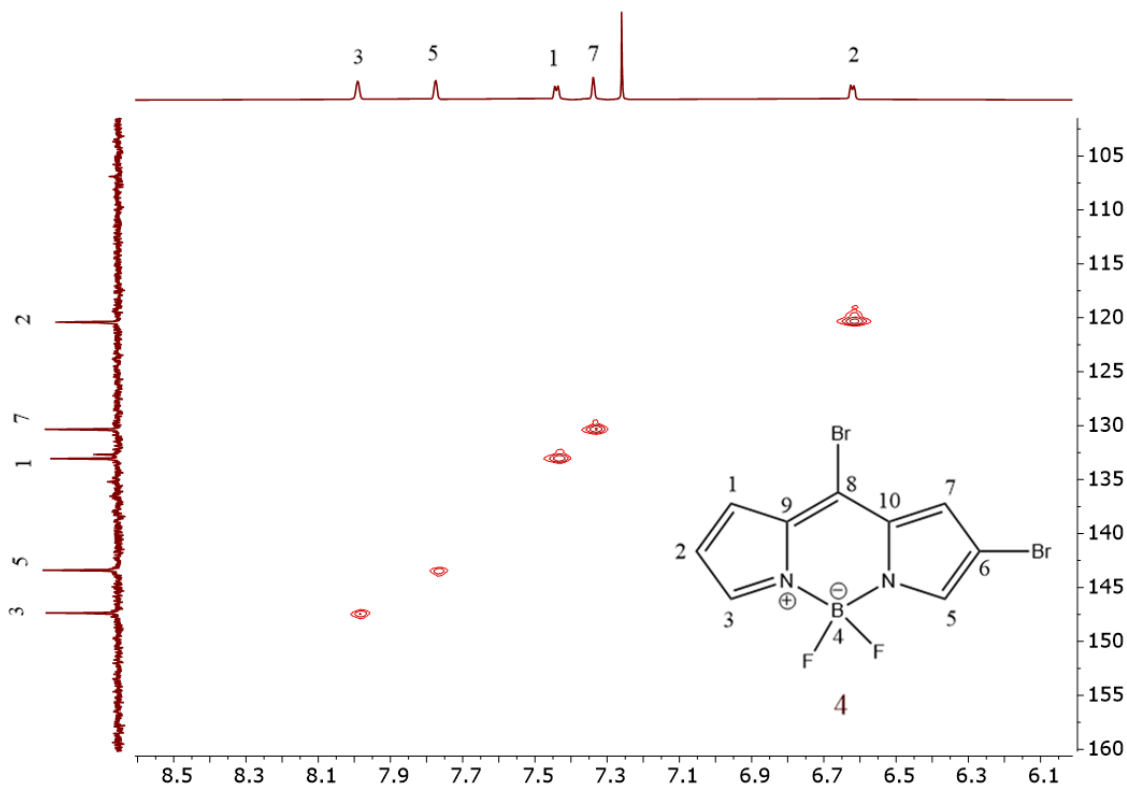


Figura 39. Espectro HSQC a (500, 125) MHz en CDCl_3 del compuesto 4.

En el espectro HSQC se observa la correlación directa entre los hidrógenos y sus carbonos correspondientes en el BODIPY **4**, empezando en la zona del campo bajo de la zona de los aromáticos se observa una señal que correlaciona el hidrógeno de la posición 3 con desplazamiento de 7.99 ppm con el carbono de la posición 3 con desplazamiento de 147.25 ppm, posteriormente dirigiendonos hacia el campo alto del espectro, se observa la señal que correlaciona a la posición 5 con desplazamiento de hidrógeno de 7.77 ppm y desplazamiento de carbono de 143.28 ppm, posteriormente siguiendo hacia el campo alto podemos observar las señales de las posiciones 1 y 7, con desplazamientos de hidrógeno de 7.44 y 7.34 ppm y desplazamientos de carbono de 132.95 y 130.22 ppm respectivamente. Por último en la zona más desplazada hacia el campo alto de la zona de los aromáticos se observa la señal que correlaciona al hidrógeno de la posición 2 con desplazamiento de 6.62 ppm con el carbono de la posición 2 con desplazamiento de 120.29 ppm. El espectro HSQC permite corroborar que las señales de hidrógeno y carbono del BODIPY **4** están señaladas de forma correcta, brindando así también la información de los carbonos que están enlazados directamente a un hidrógeno.

Espectro HMBC

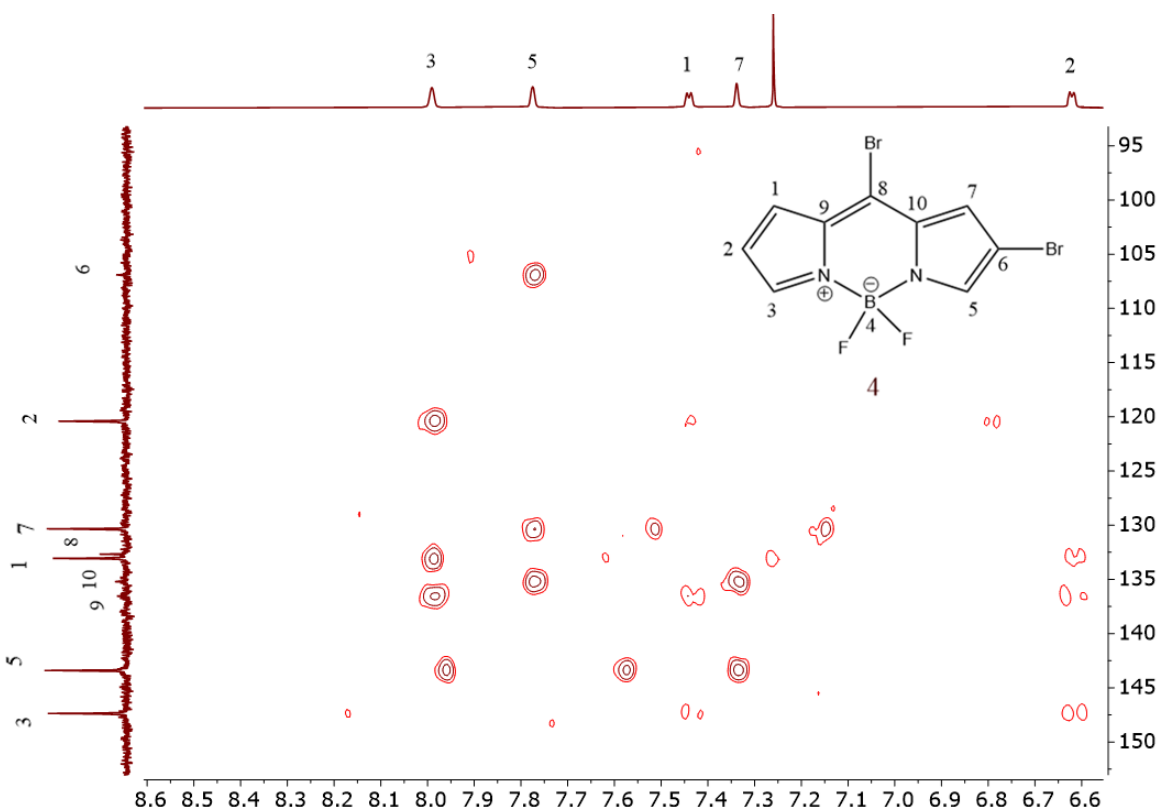


Figura 40. Espectro HMBC del compuesto 4 a (500, 125) MHz en CDCl_3 del compuesto 4.

En el espectro HMBC podemos observar la relación entre los acoplamientos de carbono y los hidrógenos de dos a tres (en ocasiones cuatro o cinco) enlaces de distancia. Empezando a describir las señales que se presentan posicionandonos en el carbono de la posición 9, se observan las señales con una correlación directa, empezando del lado del campo bajo del espectro de hidrógeno podemos observar la señal en el hidrógeno de la posición 3, con desplazamiento de 7.99 ppm estando a cuatro enlaces de distancia, también podemos observar una señal con desplazamiento en 7.44 ppm que corresponde al hidrógeno de la posición 1 que se encuentra a dos enlaces de distancia y la última señal de hidrógeno que tiene relación con el carbono 3 se encuentra en el desplazamiento de 6.62 ppm. Ahora posicionandonos en el carbono 1, podemos observar dos señales que correlacionan con señales de hidrógeno, la primera se encuentra en la posición 3 con un desplazamiento de 7.77 ppm y estando a tres enlaces de distancia. Después posicionandonos en el carbono 8, no se observa alguna señal que presente correspondencia a desplazamientos de hidrógeno. Continuando con el carbono de la posición 7 se puede observar una señal que tienen correlación con el espectro de hidrógeno, con desplazamiento de 7.77 ppm que pertenece a la posición 5 a tres enlaces de distancia. Siguiendo la descripción de las señales hacia el campo alto del espectro nos situamos en la posición del carbono 2, donde se observan dos señales que correlacionan

con el espectro de hidrógeno, la primera es con el hidrógeno de la posición 3 con desplazamiento de 7.99 ppm estando a dos enlaces de distancia y la segunda señal un poco más débil que se observa con el hidrógeno de la posición 1 con desplazamiento de 7.34 ppm y estando a dos señales de distancia. Por último, las señales del carbono de la posición 6, donde se observa una correlación con el hidrógeno de la posición 5 y desplazamiento en 7.77 ppm que se encuentra a dos enlaces de distancia. Este espectro a grandes rasgos nos permite corroborar la relación estructural entre los carbonos e hidrógenos, en este caso las posiciones asignadas previamente tienen la relación carbono-hidrógeno esperada en el espectro HMBC, corroborando así, la estructura del BODIPY **4**.

Espectro COSY

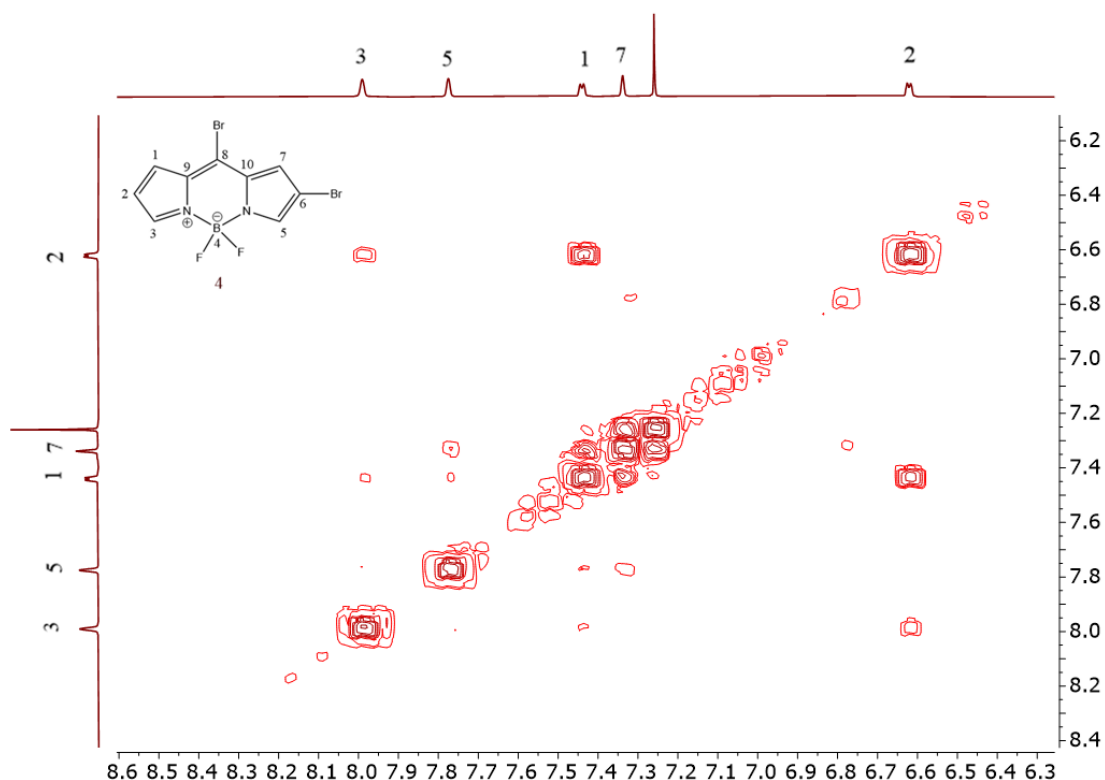


Figura 41. Espectro COSY del compuesto **4** a 500 MHz en CDCl_3 del compuesto **4**.

En el espectro COSY se observa la correlación de hidrógenos que se encuentran acoplados, notamos en principio una diagonal cuyas señales se corresponden de los hidrógenos de las mismas posiciones para cada espectro monodimensional, en este caso se analizarán las señales que estén fuera de esta diagonal, ya que son las que nos mostrarán si hay acoplamientos de hidrógenos vecinos de dos a tres enlaces de distancia.

Empezando a describir las señales de la zona del campo bajo del espectro, nos posicionamos con el hidrógeno de la posición 3, donde podemos observar dos señales de acoplamiento con hidrógeno, la primera es con el hidrógeno de la posición 1 con desplazamiento de 7.44 ppm que se encuentra a tres enlaces de distancia, y el segundo

acoplamiento se da con el hidrógeno de la posición 2, donde la señal es más intensa y el desplazamiento es de 6.62 ppm teniendo dos enlaces de distancia. Siguiendo la descripción de las señales y desplazandonos hacia el campo alto nos posicionamos en el hidrógeno 5, donde se observa la señal de acoplamiento con el hidrógeno 7 con un desplazamiento de 7.34 ppm y estando a tres enlaces de distancia. Ahora posicionandonos en el hidrógeno 1, podemos observar que hay acoplamiento con el hidrógeno 3 estando a tres enlaces de distancia y con el hidrógeno 2 que está a dos enlaces de distancia. La siguiente señal es la posición del hidrógeno 7, donde se puede observar que su único acoplamiento es con el hidrógeno 5 con desplazamiento de 7.77 ppm y estando a tres enlaces de distancia. Por último, la señal más desplazada hacia el campo alto, la posición dos, donde se observan las dos señales de acoplamiento con los hidrógenos 1 y 3 con desplazamientos de 7.44 y 7.99 ppm respectivamente, donde en ambas hay dos enlaces de distancia.

Espectro RMN ^{13}C

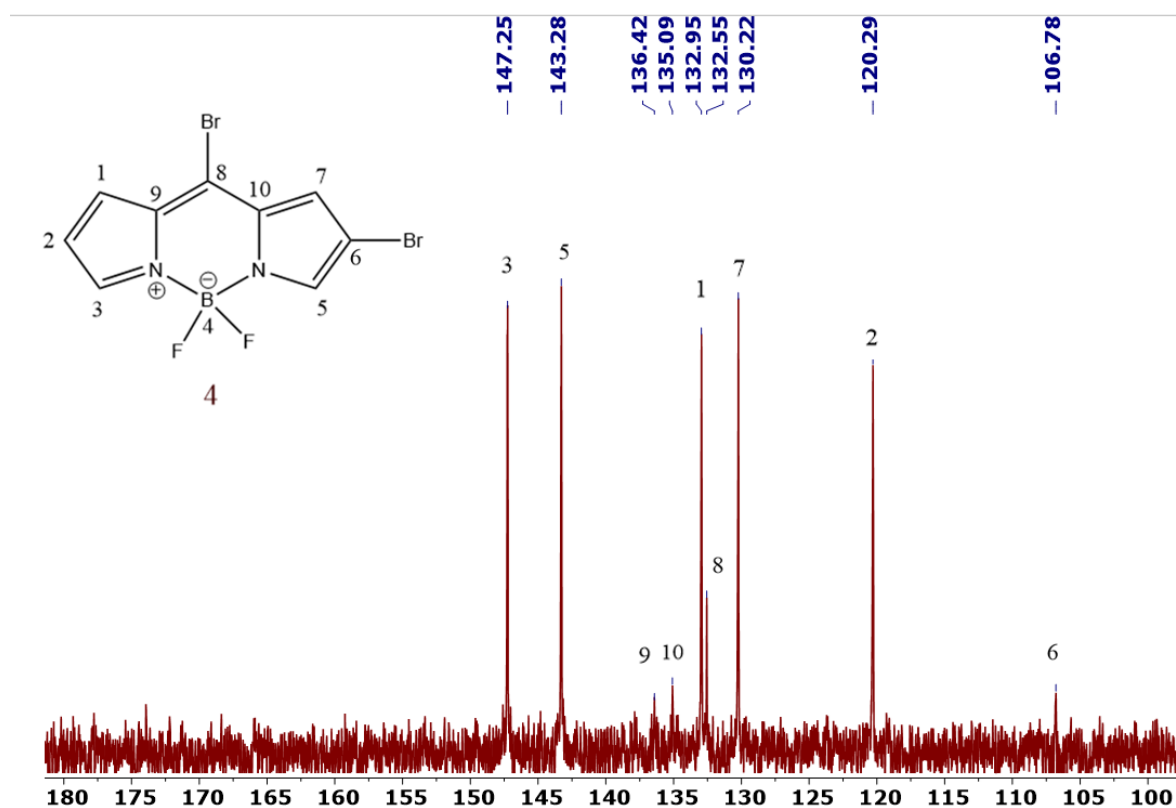


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C a 125 MHz en CDCl_3 del compuesto 4.

En el espectro de ^{13}C que se realizó a 125 MHz se pueden observar 9 señales en la zona de desplazamiento de los aromáticos, que corresponden al número de carbonos del BODIPY 4, comenzando del lado del campo bajo del espectro se observan las señales de las posiciones 3 y 5 que son las más desprotegidas del BODIPY, las señales son intensas y tienen un desplazamiento de 147.25 y 143.28 ppm respectivamente, recorriendonos hacia el campo alto del espectro, nos encontramos con dos señales pequeñas que corresponden

a los carbonos cuaternarios de las posiciones 9 y 10 con desplazamientos de 136.42 y 135.09 ppm respectivamente, también se observa una señal intensa con un desplazamiento de 132.95 ppm correspondiente a la posición 1 y la señal intensa con desplazamiento de 130.22 ppm que corresponde a la posición 7, de igual forma se puede observar una señal poco intensa entre las señales de las posiciones 1 y 7 con un desplazamiento de 132.55 ppm que corresponde al carbono cuaternario de la posición 8 del BODIPY, recorriendonos hacia la zona del campo alto del espectro se observa una señal intensa con desplazamiento de 120.29 ppm que corresponde al carbono de la posición 2 que es una de las más protegidas. Por último en la zona más desplazada hacia el campo alto de la zona de los aromáticos se observa una señal pequeña con desplazamiento de 106.78 ppm que corresponde al carbono cuaternario de la posición 6 que es el más protegido.

Espectro RMN ^{19}F

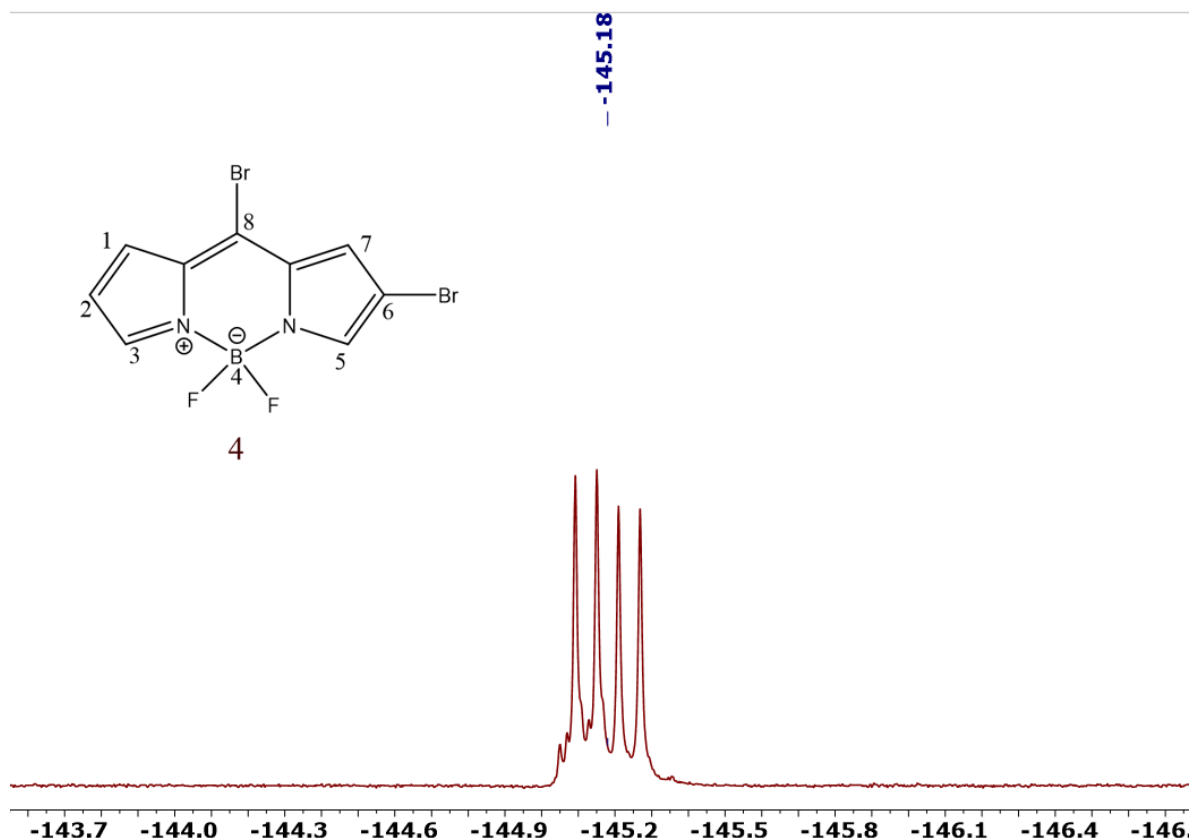


Figura 43. Espectro de RMN ^{19}F 470 MHz en CDCl_3 del compuesto 4

En el espectro de RMN ^{19}F se puede observar la presencia de un solo cuadruplete con un desplazamiento promedio de 145.18 ppm lo que indica la presencia del acoplamiento ^{11}B - ^{19}F ($J_{\text{B-F}}=28$ MHz) en el núcleo de BODIPY, en el espectro se observan señales de intensidad pequeña que ensanchan ligeramente el cuadruplete de los dos primeros picos de la señal cuadruple y una a la derecha del último pico de la derecha de la señal cuadruple. Se

propone la hipótesis basandonos en la literatura de que esto es provocado por el acoplamiento del flúor con los dos isótopos de boro activos en resonancia que son ^{10}B y ^{11}B [43], en la Tabla 2 se puede observar el porcentaje de abundancia natural y el porcentaje de frecuencia relativa en RMN.

Tabla 2. Porcentaje de abundancia natural y frecuencia relativa de RMN de los isótopos ^{10}B y ^{11}B . [45]

Isótopo	Espín	Abundancia natural (%)	Frecuencia relativa de RMN (%)
^{10}B	3	19.6	10.7
^{11}B	3/2	80.4	32.1

Al abundar ambos núcleos de forma natural y ser activos en resonancia, es probable que podamos ver en el espectro de RMN el acoplamiento de ^{19}F con el isótopo de ^{10}B , aunque en menor proporción que el coplamiento de ^{19}F con ^{11}B debido a las proporciones abundantes de cada isótopo y observar una ligera diferencia entre estos, debido a que tienen un espín distinto.

Espectro RMN ^{11}B

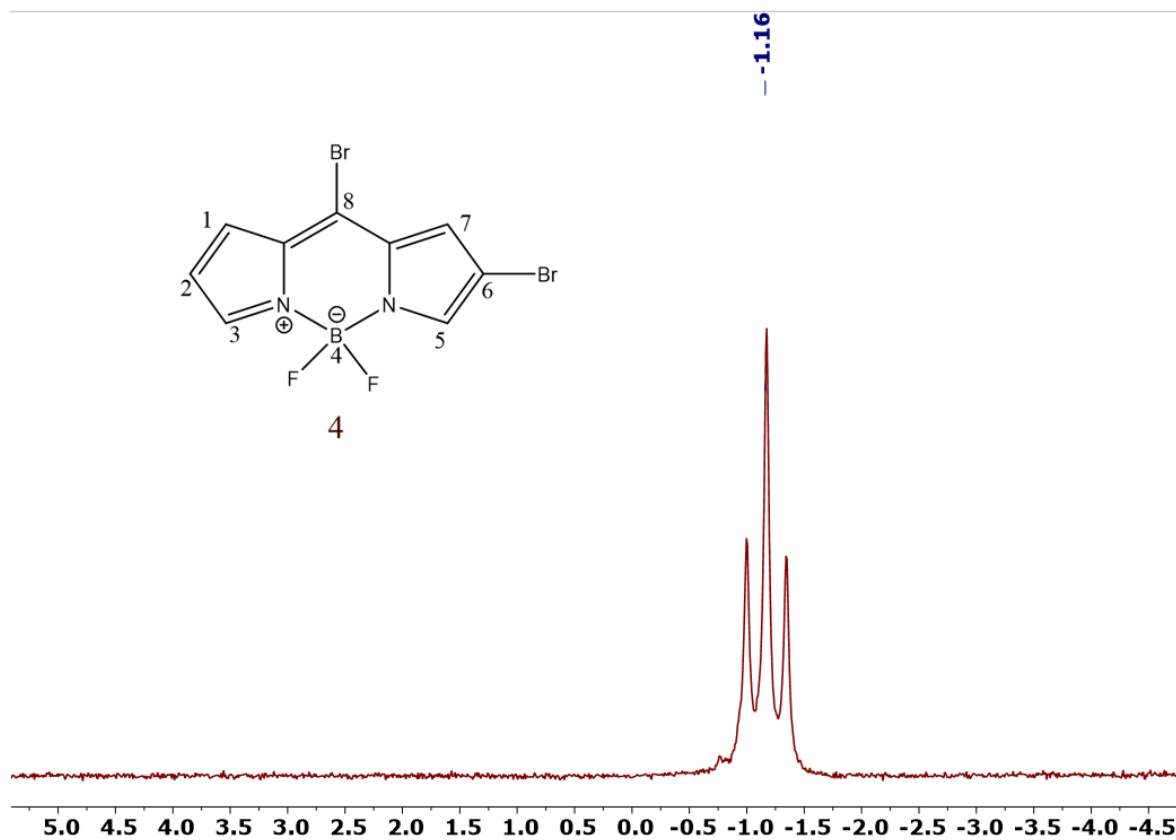
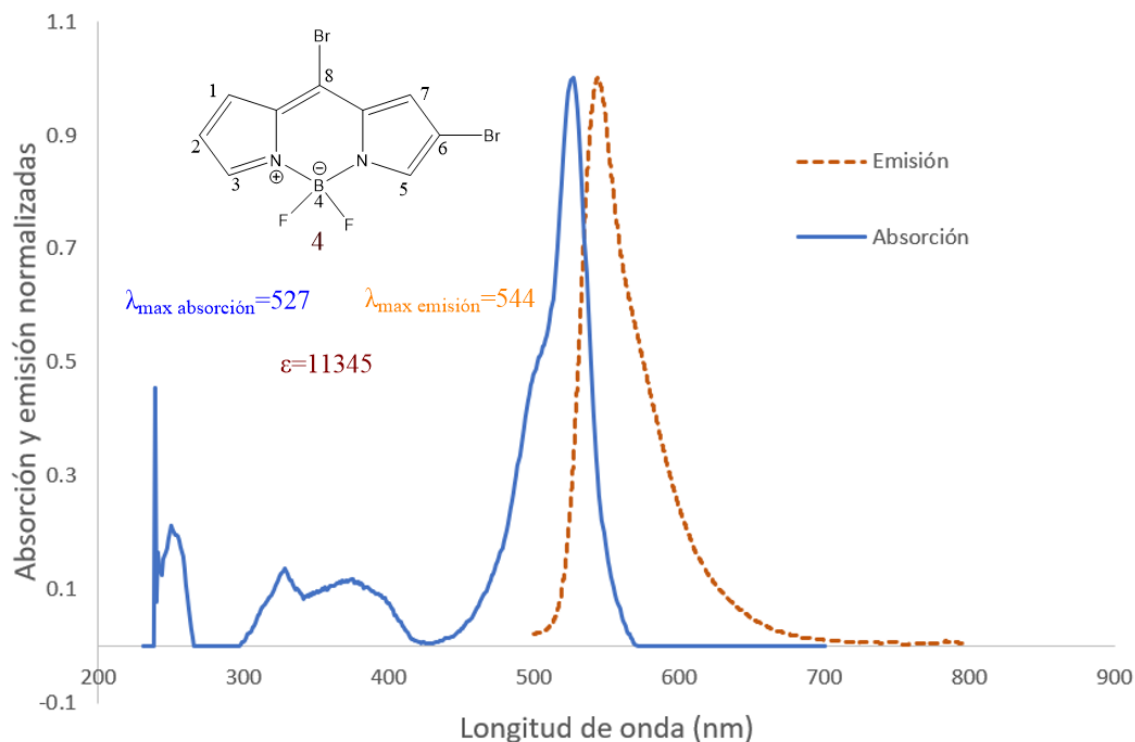


Figura 44. Espectro de ^{11}B a 160 MHz en CDCl_3 del compuesto 4.

La RMN ^{11}B es una técnica bastante útil para la caracterización del BODIPY, en la Figura 44 podemos observar la presencia de una señal triple, esta señal es característica de los BODIPY, nos indica que existe un acoplamiento de boro con los dos átomos de flúor.

Espectro de absorción y emisión normalizados.



Gráfica 1. Absorción y emisión normalizadas del compuesto 4.

Con el fin de conocer las propiedades fisicoquímicas del BODIPY **4** se realizaron mediciones de UV/Vis para conocer a que longitud de onda presenta una máxima absorción y emisión. En esta gráfica se pueden observar dos bandas correspondientes a la absorción que son características de los BODIPYs, la primera es una banda ancha que aparece a una longitud de onda entre los 300-400 nm, que está asociado al estado de transición electrónico de $S_0 \rightarrow S_2$ ($\pi \rightarrow \pi^*$) del núcleo de boradiaindaceno y la segunda banda más intensa con una longitud de onda máxima de absorción de 527 nm, que está asociado al estado de transición electrónico $S_0 \rightarrow S_1$ ($\pi \rightarrow \pi^*$) del anillo dipirrometeno.^[46] También se observa en la gráfica la banda de emisión correspondiente con una longitud máxima de absorción de 544 nm. Por último se puede evaluar el desplazamiento de Stokes que es igual a 17 nm.

7.5. Síntesis del compuesto 5.

Para sintetizar el compuesto **5**, se colocó el compuesto **3** en un matraz bola y se disolvió en CH_2Cl_2 seco, posteriormente se añadieron bajo condiciones de baño de hielo y con un embudo de adición 300 equivalentes de Br_2 diluidos en CH_2Cl_2 seco, después de 2 horas se terminó la reacción con una solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se realizaron extracciones agua/ CH_2Cl_2 (3x15 mL). Se purificó por cromatografía en columna con un sistema de elución 9:1 hexano/ CH_2Cl_2 .

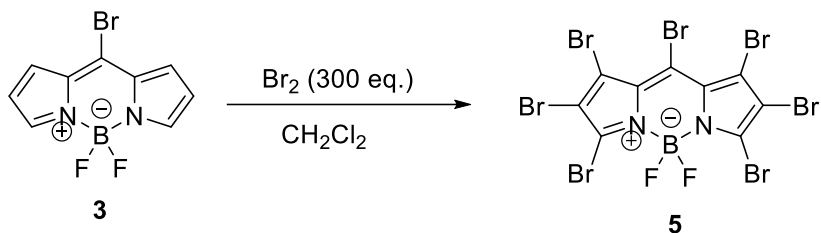


Figura 45. Síntesis del compuesto 5

Espectro de RMN ^1H .

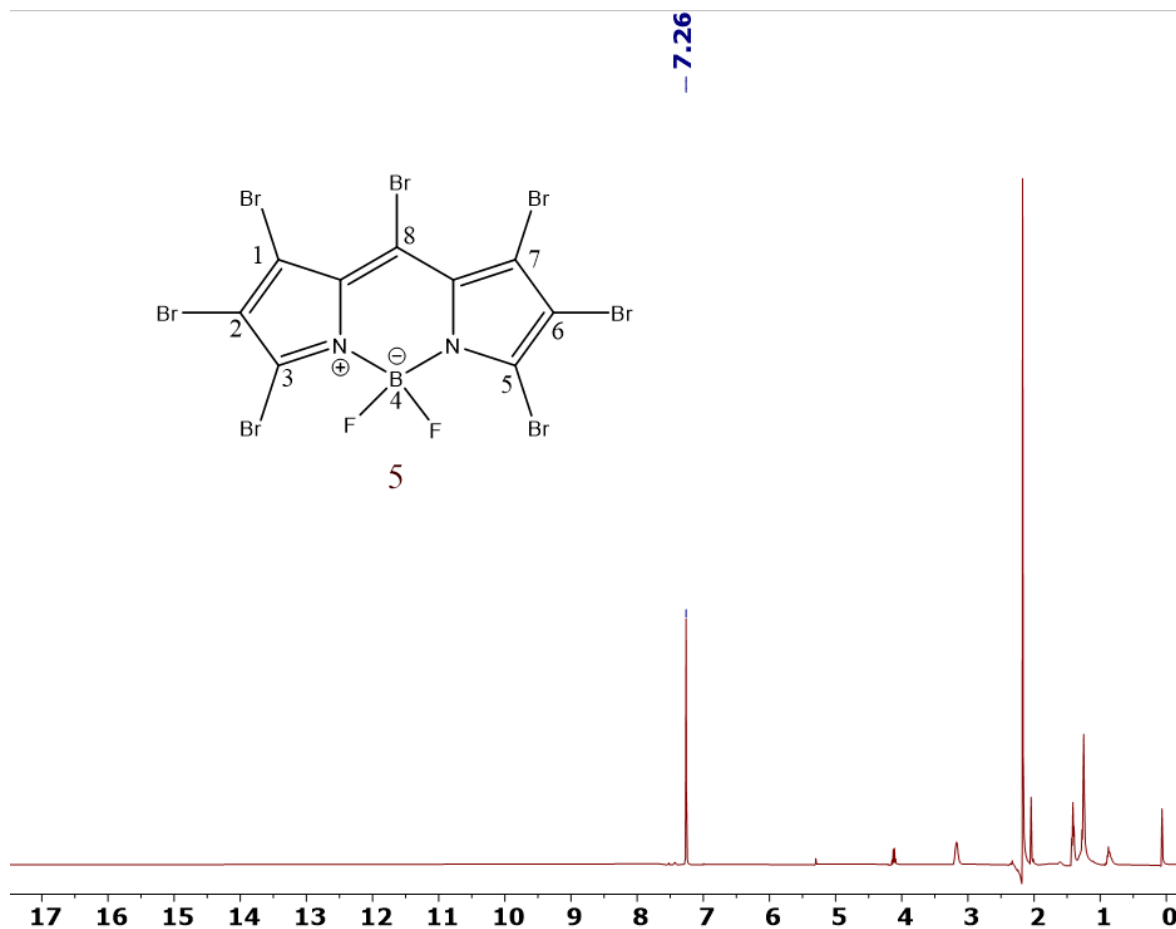


Figura 46. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del compuesto 5.

En el espectro de RMN ^1H del BODIPY **5** se observa la señal correspondiente al CDCl_3 en la zona de los aromáticos, sin presentar ninguna otra señal correspondiente a esa zona, esto corresponde a lo esperado para el BODIPY **5**, ya que no hay ningún hidrógeno en su estructura.

Espectro de RMN ^{19}F

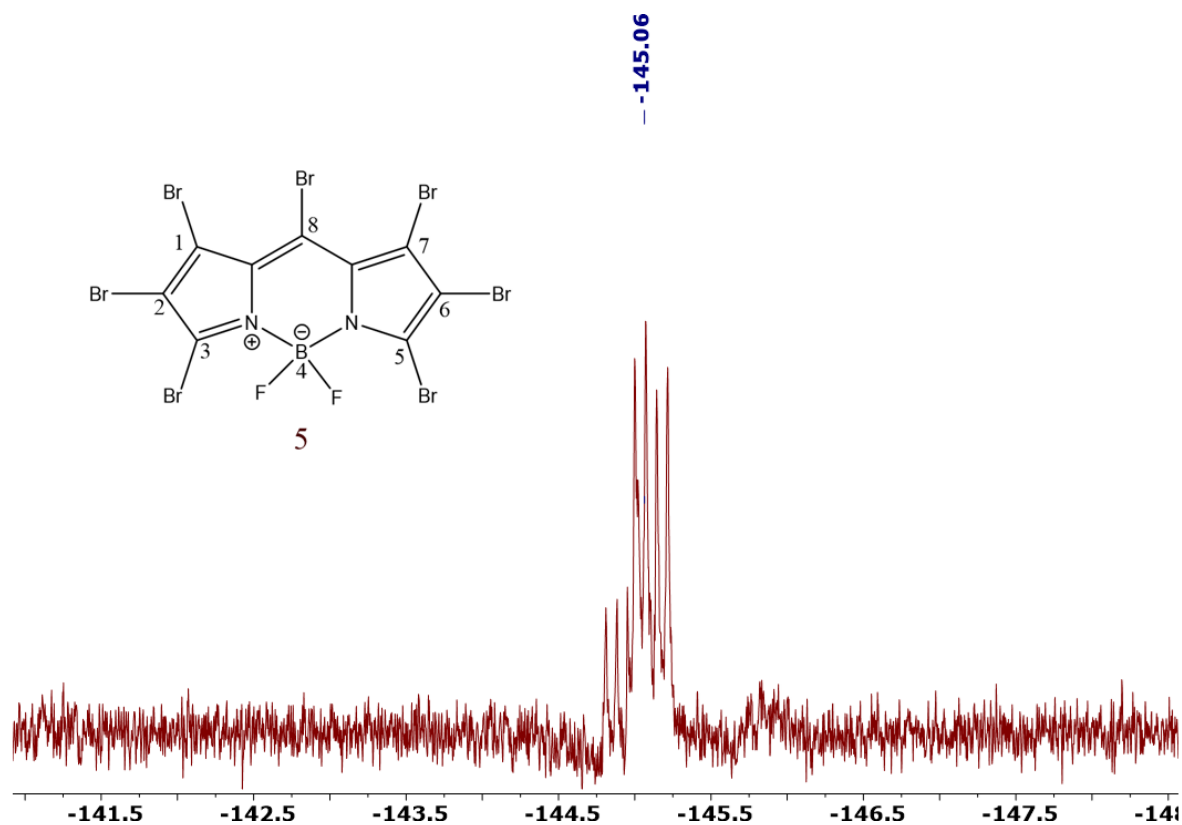


Figura 47. Espectro de RMN ^{19}F a 376 MHz en CDCl_3 del compuesto 5

El espectro de RMN ^{19}F es bastante peculiar para el caso del BODIPY 5, en este caso no observamos una señal cuadruple, que indica que hay un plano de simetría y que ambos átomos de flúor son equivalentes en los BODIPYs, sino que se observan de manera clara siete señales (además de que parece haber señales traslapadas), para proponer una hipótesis que pueda explicar este particular efecto se mostrará la geometría optimizada del BODIPY 5.

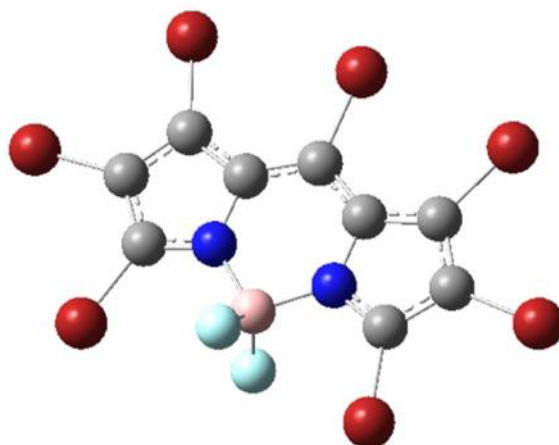


Figura 48 Geometría optimizada del compuesto 5. Calculadas después de optimizar con el nivel de teoría M06-2X/Def2TZVP y el modelo de solvatación SDM en cloroformo, observadas con un isovalor de 0.001.

Como se puede observar en la Figura 48, el núcleo de BODIPY y los bromos en la periferia del núcleo están en un plano rígido, a su vez, podemos observar que los átomos de flúor están en un plano antiparalelo al plano del núcleo del BODIPY, observar la geometría del BODIPY 5 nos da una idea de como los átomos de flúor perciben el entorno electrónico. Para un mayor panorama, se mostrará el mapa de potencial electrostático.

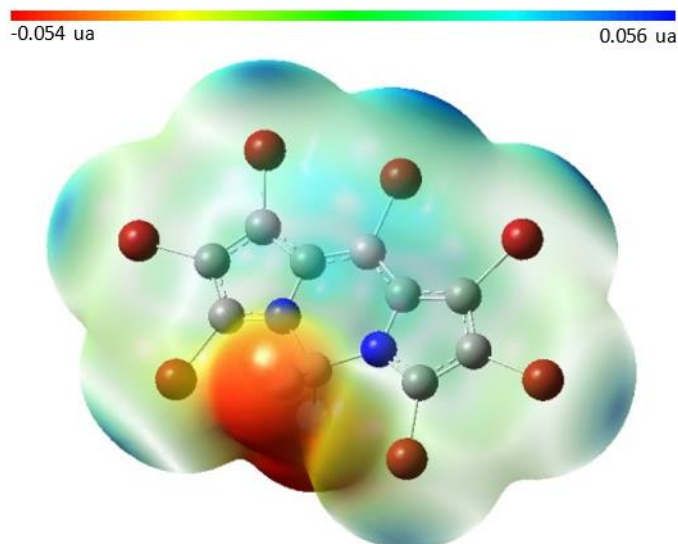


Figura 49. Mapa de potencial electrostático del compuesto 5. Calculadas después de optimizar con el nivel de teoría M06-2X/Def2TZVP y el modelo de solvatación SDM en cloroformo, observadas con un isovalor de 0.001.

En la Figura 49 se observa cómo se distribuye el potencial electrostático en el BODIPY 5, siendo la zona color naranja donde hay mayor densidad electrónica y la zona azul donde hay menor densidad electrónica. Se observa la mayor densidad electrónica (δ^-) en el puente N_2-B-F_2 del núcleo de BODIPY y donde se observa la menor densidad electrónica (δ^+) es en los huecos sigma formado en cada uno de los bromos. La formación de los huecos sigma en cada uno de los bromos nos da pauta de que existe un efecto similar al que se explicó en el RMN ^{19}F del BODIPY 3, es por eso por lo que se realizaron los cálculos computacionales para observar las curvas de contorno para el potencial electrostático a diferentes puntos que se mostrarán a continuación.

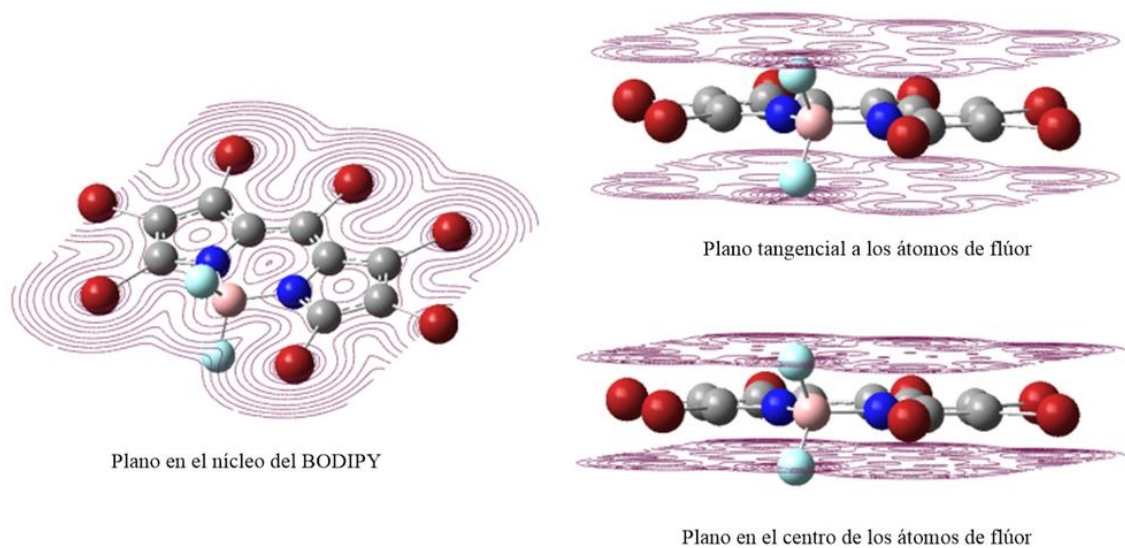


Figura 50. Curvas de contorno del potencial electrostático para diferentes puntos del compuesto 5. Calculadas después de optimizar con el nivel de teoría M06-2X/Def2TZVP y el modelo de solvatación SDM en cloroformo, observadas con un isovalor de 0.001.

Se realizaron los cálculos para simular las curvas de contorno en el BODIPY **5**, en tres planos distintos, uno en el plano del núcleo del BODIPY, otro tangencial a los átomos de flúor y por último en el centro de los átomos de flúor. Como se observa en la Figura 50, en el plano del núcleo del BODIPY la electronegatividad está interconectada tanto en el núcleo como en los bromos que se encuentran en la periferia. En contraste con el BODIPY **3** donde solo tenía un bromo sustituido en la posición *meso*, y se discutió su efecto polarizante y su diferenciación en la distribución de la densidad electrónica, en este caso, se esperaría que ese efecto tenga un incremento considerable, ya que ahora hay siete bromos en la periferia, y al estar en contacto cercano átomos pesados con alta polarizabilidad, la asimetría en la dispersión de la densidad electrónica se esperaría que fuera aún mayor. En un principio, la geometría del BODIPY **5** indica que los átomos de flúor son equivalentes en cuanto a posición, así que para determinar si también lo son en su entorno electrónico, se realizaron las simulaciones de las curvas de contorno en dos planos distintos para ambos átomos de flúor que se mostrarán en las Figuras 51 y 52.

Curvas de contorno para el potencial electrostático tangenciales al átomo de flúor y su traslape.

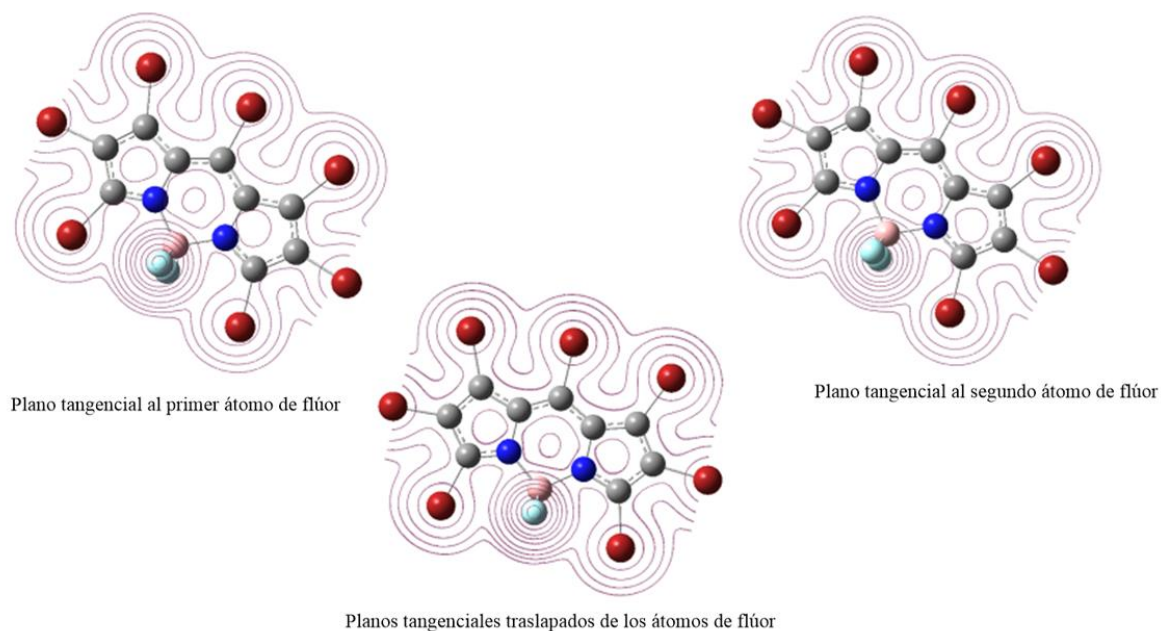


Figura 51. Curvas de contorno del compuesto 5 para el potencial electrostático tangenciales al átomo de flúor y su traslape. Calculadas después de optimizar con el nivel de teoría M06-2X/Def2TZVP y el modelo de solvatación SDM en cloroformo, observadas con un isovalor de 0.001.

En la figura 51 se pueden observar las curvas de contorno para los dos átomos de flúor desde el plano tangencial a cada uno, desde este plano no se observa una diferenciación en la distribución de la densidad electrónica que pueda ser considerable, ya que las curvas de contorno no varían para cada átomo y no se observa alguna diferencia en su traslape, aunque considerando al átomo de flúor como una esfera, también es importante analizar las curvas de contorno desde un plano que corte por la mitad el átomo de flúor, este caso se muestra en la Figura 52.

Curvas de contorno para el potencial electrostático desde el plano del centro de los átomos de flúor y su traslape.

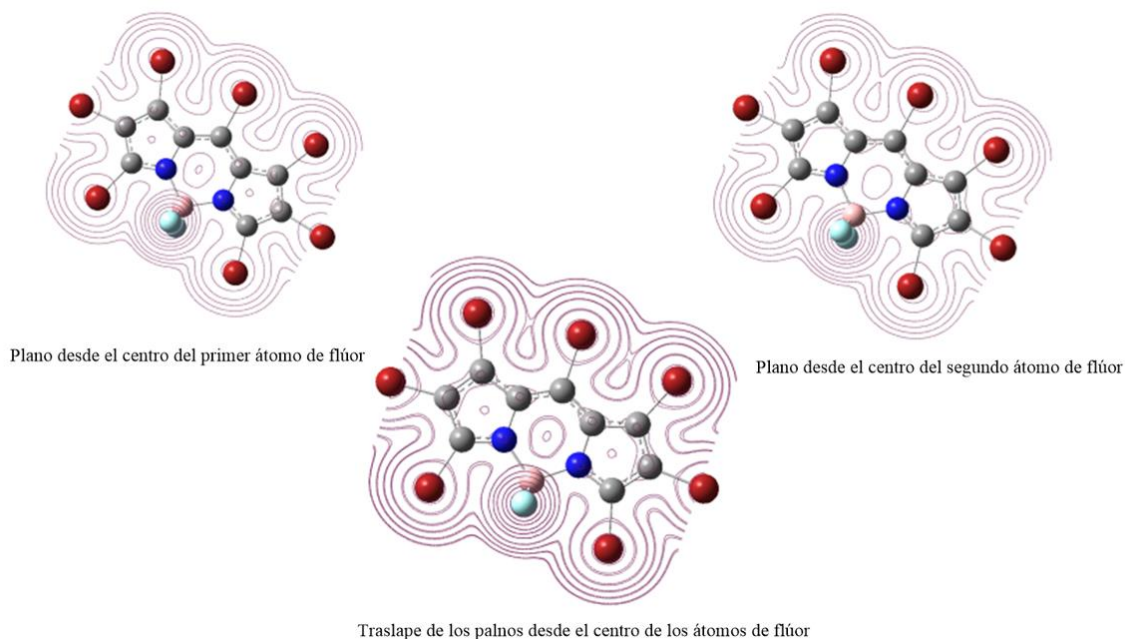
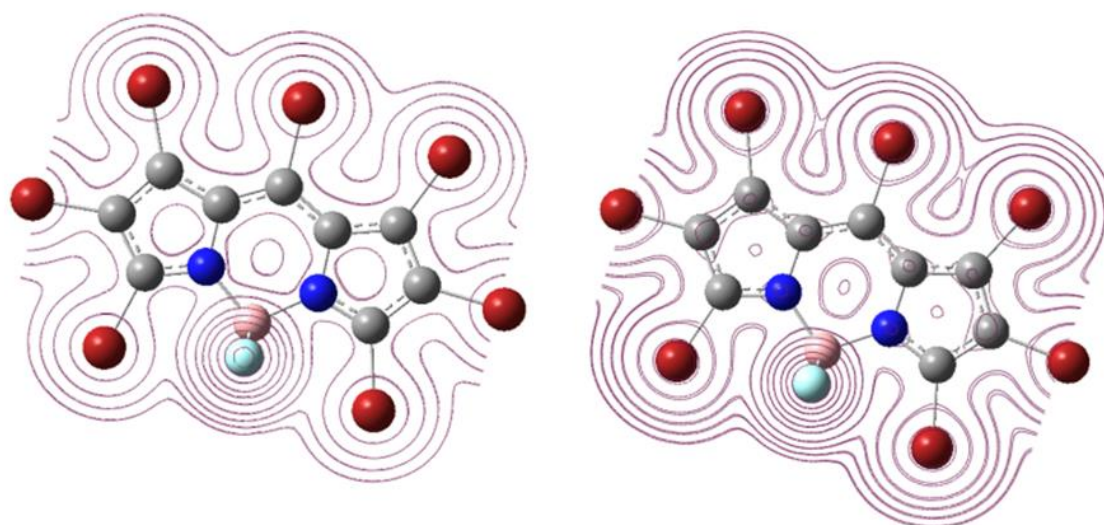


Figura 52. Curvas de contorno del compuesto 5 para el potencial electrostático desde el plano del centro de los átomos de flúor. Calculadas después de optimizar con el nivel de teoría M06-2X/Def2TZVP y el modelo de solvatación SDM en cloroformo, observadas con un isovalor de 0.001.

En la Figura 52 se observan las curvas de contorno para el potencial electrostático para el plano que corta el centro de los átomos de flúor, ella se observa que la distribución de densidad electrónica si diferencia a los dos átomos de flúor, y a diferencia de la Figura 51, donde el traslape no implicaba cambio alguno en las curvas de nivel, en esta imagen se observa que las curvas traslapadas se muestran dobleteadas, además de que en el centro del núcleo de BODIPY se muestran las diferencias en las curvas, por tanto la simulación indica que los átomos de bromo, están formando un entorno polarizante, donde la densidad electrónica no se está distribuyendo de una manera uniforme, de esta forma, es posible que pueda verse una diferencia de desplazamiento de los dos átomos de flúor en el RMN ^{19}F .



Plano tangencial a los átomos de flúor

Plano desde el centro de los átomos de flúor

Figura 53. Comparación de las curvas de contorno del compuesto 5 del potencial electrostático del plano tangencial y al centro de los átomos de flúor. Calculadas después de optimizar con el nivel de teoría M06-2X/Def2TZVP y el modelo de solvatación SDM en cloroformo, observadas con un isovalor de 0.001.

Por último, se muestran los traslapes de las curvas de contorno para el potencial electrostático de ambos planos seleccionados para los átomos de flúor, donde podemos apreciar principalmente como cambian las curvas de contorno situándonos en planos distintos en el propio átomo.

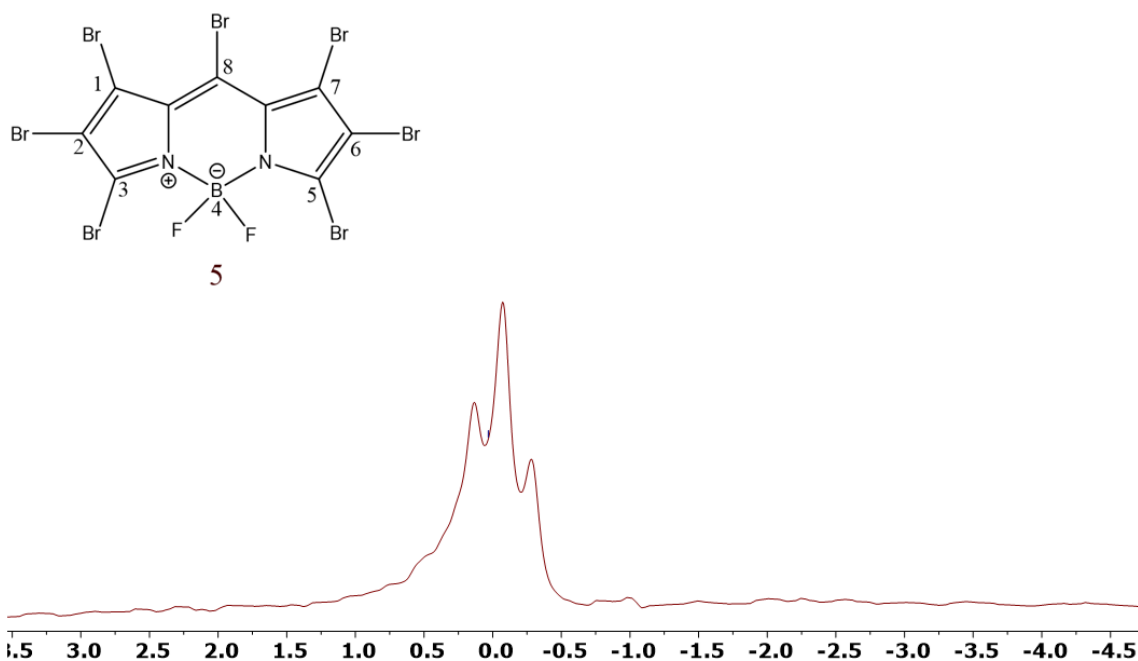
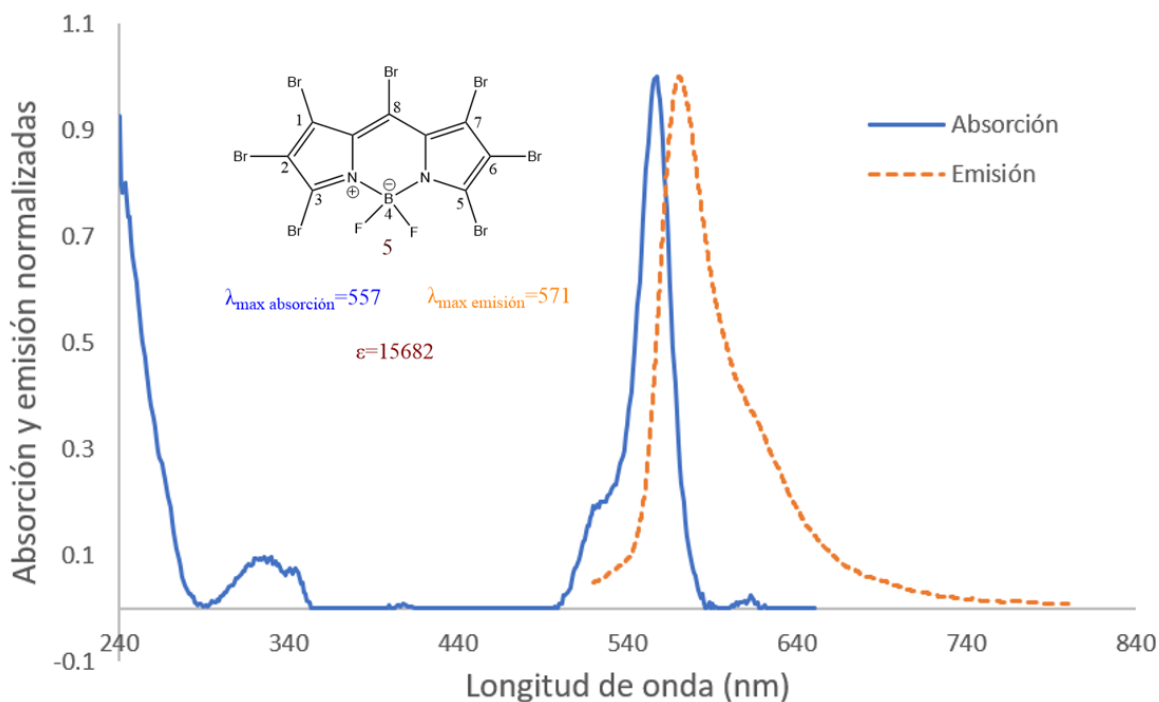


Figura 54. Espectro de RMN ^{11}B a 130 MHz en CDCl_3 del compuesto 5.

Un espectro que nos puede brindar información importante es el de RMN ^{11}B , ya que este nos indicará si está presente el puente N_2BF_2 , y corroborar la existencia del núcleo BODIPY. En la Figura 54 se observa una señal triple, que indica que el átomo de boro está acoplado a los dos átomos de flúor.

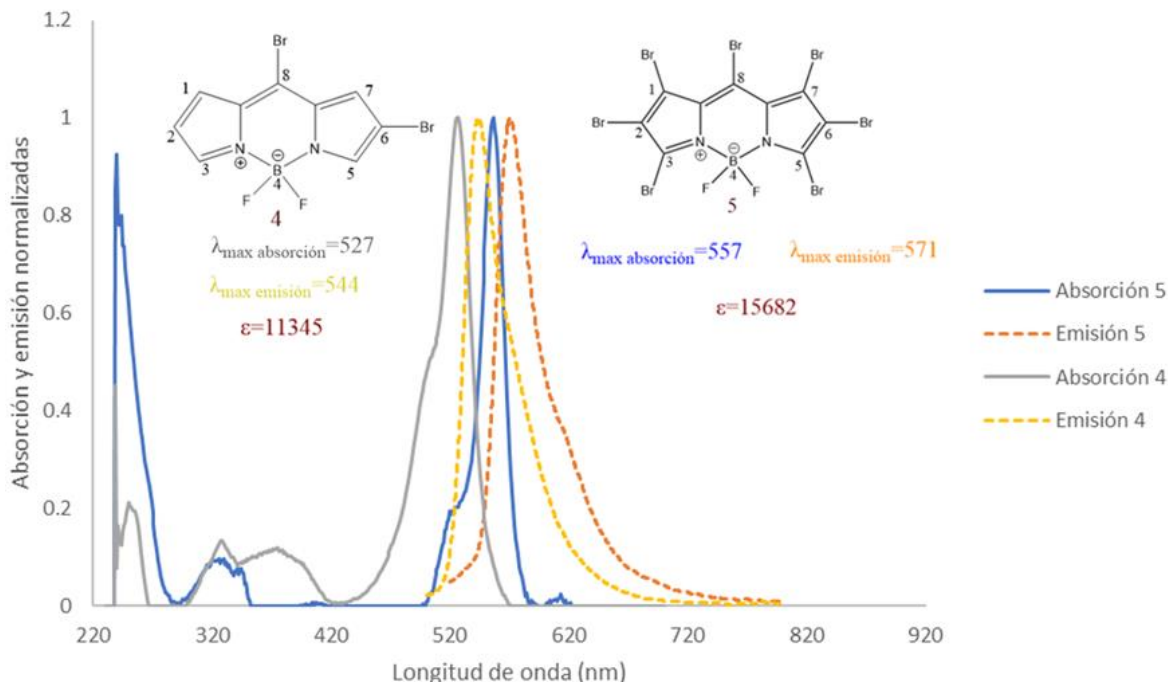
Espectro de absorción y emisión normalizados.



Gráfica 2. Absorción y emisión normalizadas del compuesto 5.

En la Gráfica 2 se puede observar el espectro de absorción y emisión normalizados. En el espectro de absorción hay dos bandas características de los BODIPYs, la primera se encuentra en un rango de longitud de onda que ronda los 250-350 nm, esta banda corresponde a la transición $S_0 \rightarrow S_2$ ($\pi \rightarrow \pi^*$) del núcleo de boradiaindaceno y la segunda banda más intensa con una longitud de onda máxima de absorción de 557 nm, que está asociado al estado de transición electrónico $S_0 \rightarrow S_1$ ($\pi \rightarrow \pi^*$) del anillo dipirrometeno.^[46] Por último se puede evaluar el desplazamiento de Stokes que es igual a 14 nm.

Espectro de absorción y emisión normalizados de los compuestos 4 y 5.



Gráfica 3. Absorción y emisión normalizadas de los compuestos 4 y 5.

En la Gráfica 3 se muestran los espectros de absorción y emisión normalizados de los compuestos 4 y 5, donde el BODIPY 4 que contiene dos átomos de bromo, presenta una absorción de $\lambda_{\text{max}}=527$ nm y emisión de $\lambda_{\text{max}}=544$ nm, y el BODIPY 5, que tiene siete átomos de bromo, tiene una absorción de $\lambda_{\text{max}}=557$ nm y emisión de $\lambda_{\text{max}}=571$ nm, esto sugiere la introducción de átomos de bromo al núcleo de BODIPY produce un efecto batocrómico, es decir que la banda de absorción se está desplazando hacia el rojo. Esto puede ser favorable ya que la tecnología de infrarrojo cercano puede garantizar más sensibilidad y capacidad de penetración,^[3] actualmente esto es algo que se busca para la síntesis de nuevos fotosensibilizadores.

8. Conclusiones

-Se sintetizó el BODIPY 4 que se pudo caracterizar por las técnicas RMN ^1H , RMN ^{19}F , RMN ^{11}B , RMN ^{13}C , HSQC, HMBC, y COSY. Además, se logró conocer algunas propiedades fotofísicas como la absorción, emisión y la ϵ del BODIPY 4, que nos ayudará a evaluar su posible aplicación como un fotosensibilizador para terapia fotodinámica.

-Se sintetizó el BODIPY 5 que logró ser caracterizado por las técnicas RMN ^1H , RMN ^{19}F y RMN ^{11}B . Se logró conocer propiedades fotofísicas como la absorción, la emisión y su ϵ , que serán de importancia para su evaluación como un posible fotosensibilizador para terapia fotodinámica.

-Se compararon las propiedades fotofísicas de los BODIPYs **4** y **5** observando un desplazamiento batocrómico con la introducción de átomos de bromo al núcleo de BODIPY.

9. Desarrollo experimental.

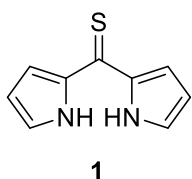
Reactivos e instrumentación.

Todas las materias primas y los reactivos empleados fueron adquiridos de SIGMA ALDRICH® y los disolventes de CONQUIMEX®. En los casos que fue necesario se secaron los disolventes con Na⁰, NaH y las materias primas fueron usadas sin previa purificación. Todas las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina (CCF) usando cromatoplasmas de gel sílice (ALUGRAM SIL G/UV₂₅₄) revelando con lámpara UV a 254 nm. Los espectros de RMN ¹H, ¹³C, ¹⁹F, y ¹¹B se realizaron en los espectrómetros BRUKER de 400 MHz, ECA de 500 MHz, en un Anasazi Instruments de 90 MHz modelo EFT y Spinsolve de 80 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) son referidas a TMS, CDCl₃, BF₃OEt₂ y CFCl₃ y son descritos en partes por millón (ppm) así como las constantes de acoplamiento están en Hertz (Hz). Los espectros de absorción se obtuvieron utilizando un espectrofotómetro de doble haz Thermo Scientific Evolution 220, mientras que para los espectros de emisión se utilizó un espectrofotómetro de fluorescencia marca Perkin Elmer® modelo FL 8500 empleando una celda de cuarzo de 1 cm x 1 cm de paso óptico. Los puntos de fusión se realizaron en un Fisher Jones.

Metodología computacional.

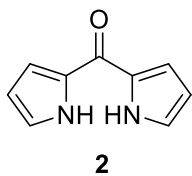
Para los cálculos computacionales se utilizó el programa Gaussian 09. Calculadas después de optimizar con el nivel de teoría M06-2X/Def2TZVP y el modelo de solvatación SDM en cloroformo, observadas con un isovalor de 0.001.

Compuesto 1.



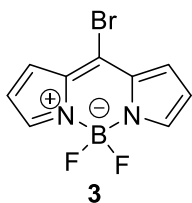
Para sintetizar el compuesto **1** se preparó una solución de tiofosgeno (0.26 mL, 0.003 mol) en 8 mL de tolueno seco la cual se añadió gota a gota en baño de hielo a una solución de pirrol (0.42 mL, 0.006 mol) en 9 mL de éter seco. Una vez terminada la adición se dejó en agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente y se añadieron 9 mL de metanol, después de esto se dejó en agitación 30 min más a temperatura ambiente y el disolvente fue removido bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna con alúmina neutra con un sistema de elución 7:3 hexano/diclorometano se obtuvo un sólido naranja con un rendimiento del 52 %. Punto de fusión 96-98 °C. ¹H-RMN [80 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): 6.39 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.22 (s, 2H), 9.78 (s, 2H).

Compuesto 2.



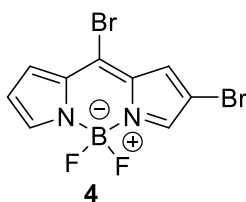
Se colocaron 0.5 g (0.0028 mol) del compuesto **1** en un matraz bola y se disolvieron en 10 mL de EtOH. En agitación constante y temperatura ambiente se añadió 1 g de NaOH y 2 mL de H₂O₂ al 30%, se dejó reaccionar durante 30 minutos a temperatura ambiente y posteriormente se removió el disolvente bajo presión reducida. El producto crudo fue redisoluelto en DCM y se hicieron extracciones sucesivas con agua (3x15 mL), se recolectó la fase orgánica y se removió el disolvente bajo presión reducida. Se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 80%. Punto de fusión 152-155 °C. ¹H-RMN [90 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 6.33 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 10.04 (s, 2H).

Compuesto 3.



Se colocó 0.16 (0.001 mol) g del compuesto **2** y se añadió 0.65 g (0.002 mol) de POBr₃ donde se dejó en agitación y en contacto ambos sólidos bajo atmósfera inerte, después se añadieron 10 mL de CH₂Cl₂ y se dejó reaccionar durante 72 horas a temperatura ambiente, posteriormente se añadieron 1.4 mL de BF₃OEt₂ (11 mmol) y después de 2 horas se añadieron 1.4 mL (10 mmol) de Et₃N y se dejó en agitación durante 10 minutos más a temperatura ambiente. Se realizó una filtración al vacío y posteriormente se hicieron extracciones con agua (3x15 mL), se recolectó la fase orgánica y se removió el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el producto por cromatografía en columna con sílice con un sistema de elución 1:1 hexano/diclorometano. Se obtuvo un sólido rojo que es verde en solución con un rendimiento del 56%, con punto de fusión de 140-142 °C. ¹H-RMN [90 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 6.59 (s, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.90 (s, 2H). ¹⁹F [85 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -145.18 (J_{B-F} = 28 Hz).

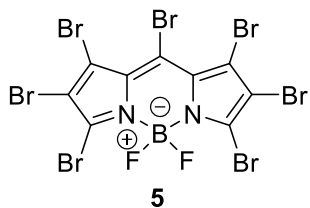
Compuesto 4.



Se colocaron 0.05 g (0.00018 mol) del compuesto **3** en un matraz bola y se disolvió en 5 mL de diclorometano seco. Por otra parte, en un embudo de adición se colocaron 0.021 mL (3 eq.) de Br₂ disueltos en 5 mL de diclorometano, la cual fue añadida gota a gota y bajo baño de hielo a la primera solución, una vez finalizada la adición se dejó reaccionar a temperatura ambiente y agitación constante durante 2 horas. Posteriormente se realizó una filtración al vacío y extracciones con agua (3x15 mL), se recolectó la fase orgánica y se removió el disolvente bajo presión reducida. Se purificó por placa preparativa con un sistema de elución 95:5 hexano/CH₂Cl₂. Se obtuvo un sólido rojo opaco, con un rendimiento del 48%, RMN ¹H [500 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): δ 6.62 (s, 1H, CH), δ 7.34 (s, 1H, CH), δ 7.44 (s, 1H, CH), δ 7.77 (s, 1H, CH), 7.99 (s, 1H, CH). ¹³C-RMN [125 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 106.78, 120.9, 130.22, 132.55, 132.95, 135.09, 136.42, 143.28,

147.25. ^{19}F [470 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -145.18 ($J_{\text{B-F}} = 28$ Hz). RMN ^{11}B [160 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -1.16 ($J_{\text{B-F}} = 28$ Hz).

Compuesto 5.



Se colocaron 0.03 g (0.00011 mol) del compuesto **3** en un matraz bola y se disolvió en 6 mL de diclorometano seco, por otra parte, en un embudo de adición se colocaron 1.6 mL (300 eq.) de Br_2 disueltos en 6 mL de diclorometano, después se realizó la adición con el embudo correspondiente gota a gota y bajo baño de hielo a la primera solución, una vez finalizada la adición se dejó reaccionar a temperatura ambiente y agitación constante durante 2 horas. Posteriormente se realizó una filtración al vacío y extracciones con agua (3x15 mL), se recolectó la fase orgánica y se removió el disolvente bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna con sílice en un sistema de elución 95:5 hexano/ CH_2Cl_2 , se obtuvo un sólido verde, soluble en CH_2Cl_2 con rendimiento del 12%. ^{19}F [376 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -145.06 ($J_{\text{B-F}} = 27$ Hz). RMN ^{11}B [130 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -0.29 ($J_{\text{B-F}} = 27$ Hz).

10. Referencias

1. Jaroslaw, P.; Weronika, P.; Malgorzata, Kucinska.; Jolanta, D.; Marek M.; Jadwiga M. *ChemMedChem* **2020**, 529, 1-3.
2. Valdez-Calderón, A.; Farfán-Paredes, M.; Araujo-Padilla, X.; Rodríguez, M.; Ramos-Ortiz, G.; Farfán, N.; Ramón-Gallegos, E.; *Polyhedron* **2020**, 176, 1-2.
3. Jin Bai.; Lei Zhang.; Ying Qian. *Elsevier B.V.* **2021**, 252, 1386-1425.
4. Instituto Nacional del Cáncer, Terapia dirigida para tratar el cáncer, **2022**.
5. Maximiliano L. Agazzi. *Síntesis y propiedades fotodinámicas de los fullerenos C₆₀ como agentes fototerapéuticos*. Universidad nacional del río cuarto. Facultad de ciencias exactas, **2018**, 52-53.
6. Laura R Comini y Susana Núñez Montoya, *fotosensibilizadores activos en terapia fotodinámica*, Universidad nacional de Córdoba. Facultad de ciencias químicas, Argentina, **2014**.
7. Douglas, A, Skoog, F.; James, Holler.; Timothy, A. *Principios de análisis instrumental*. Quinta edición, McGRAW-HILL/INTERAMERICANA DE ESPAÑA, **2001**.
8. Javier Ordóñez Hernández, *Síntesis, caracterización y análisis estructural de derivados de cumarina como sondas fluorescentes de microviscosidad*. Universidad Nacional Autónoma de México. UNAM. **2018**.
9. Vakrat-Haglili, Y.; Weiner, L.; Brumfeld, V.; Brandis, A.; Salomon, Y.; Mcllroy, B.; Wilson, B. C.; Pawlak, A.; Rozanowska, M.; Sarna, T.; Scherz, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 6487-6497.
10. Elba Xochitiotzi Flores, *Síntesis y caracterización espectroscópica de dendrímeros funcionalizados en la perifera con carboranos y de BODIPYs acoplados con fluoreno*. Universidad Nacional Autónoma de México. UNAM. **2017**.
11. Mónica Farfán Paredes. *Síntesis de derivados de BODIPY y estudio de sus propiedades fotofísicas*. Universidad Nacional Autónoma de México. UNAM. **2021**.
12. Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891–4932.
13. Benniston, A. C.; Copley, G. *Chem. Phys.*, **2009**, 11, 4124-4131.
14. Zhang, D.; Martin, V.; Garcia-Moreno, I.; Costela, A.; Perez-Ojeda, M. E.; Xiao, Y. *Chem. Phys.*, **2011**, 13, 13026-13033.
15. Krumova, K.; Greene, L. E.; Cosa, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 17135-17143.

16. Lee, J.-J.; Lee, S.-C.; Zhai, D.; Ahn, Y.-H.; Yeo, H. Y.; Tan, Y. L.; Chang, Y.-T. *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 4508-4510.
17. Kowada, T.; Maeda, H.; Kikuchi, K. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 4953-4972.
18. Maindron, N.; Ipuay, M.; Bernhard, C.; Lhenry, D.; Moreau, M.; Carme, S.; Oudot, A.; Collin, B.; Vringeaud, J. M.; Provent, P.; Bruntte, F.; Denat, F.; Goze, C. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, **2016**.
19. Lakshmi, V.; Ravikanth, M. J. *Mater. Chem. C*, **2014**, 2, 5576-5586.
20. Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 1130-1172.
21. Teknikel, E.; Unaleroglu, C. *Dyes Pigm.*, **2015**, 120, 239-244.
22. Deniz, E.; Ray, S.; Tomasulo, M.; Impellizzeri, S.; Sortino, S.; Raymo, F. M. *Phys. Chem. A*, **2010**, 114, 11567-11575.
23. Chen, J. J.; Conron, S. M.; Erwin, P.; Dimitriou, M.; Mcalahnay, K.; Thompson, M. E. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2015**, 7, 662-669.
24. Nepomnyashchii, A.; Bard, A. J. *Acc. Chem. Res.*, **2012**, 45, 1844-1853.
25. Kamkaew, A.; Lim, S. H.; Lee, H. B.; Kiew, L. V.; Chung, L. Y.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 77-88.
26. Goud, T. V.; Tutar, A.; Biellmann, J. F. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5084-5091.
27. Esnal, I.; Banuelos, J.; Lopez Arbeloa, I.; Costela, A.; Garcia-Moreno, I.; Garzon, M.; Agarrabeitia, A. R.; Jose Ortiz, M. *RSC Adv.*, **2013**, 3, 1547-1556.
28. Krumova, K.; Cosa, G. J. *Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 17560-17569.
29. Ye, J.-H.; Hu, Z.; Wang, Y.; Zhang, W.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 6858-6860.
30. Gibbs, J. H.; Robins, L. T.; Zhou, Z.; Bobadova-Parvanova, P.; Cottam, M.; Mccandless, G. T.; Fronczek, F. R.; Vicente, M. G. H. *Biorg. Med. Chem.*, **2013**, 21, 5770-5781
31. Jiao, L.; Yu, C.; Li, J.; Wang, Z.; Wu, M.; Hao, E. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 7525-7528.
32. Li, L.; Han, J.; Nguyen, B.; Burgess, K. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 1963-1970
33. Jiao, L.; Pang, W.; Zhou, J.; Wei, Y.; Mu, X.; Bai, G.; Hao, E. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 9988-9996.
34. Yu, C.; Jiao, L.; Yin, H.; Zhou, J.; Pang, W.; Wu, Y.; Wang, Z.; Yang, G.; Hao, E. *J. Org. Chem.*, **2011**, 2011, 5460-5468.

35. Lijuan, Jiao.; Weidong, Pang.; Jinyuan, Zhou.; Yun, Wei.; Xiaolong, Mu.; Guifeng, Bai.; Erhong, Hao. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9988–9996
36. Ulrich, R.; Ziesel, A.; Harriman. *Chem. Int.* **2008**, 47, 1184-1201.
37. W, Dehaen.; Synthesis and application of reactive BODIPY dyes, Doctoral Thesis, Katholieke Universiteit Leuven, Bélgica, **2010**.
38. N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457.
39. G, Ulrich.; C, Goze.; M, Guardigli.; A, Roda.; R, Ziesel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, 117, 3760.
40. C, Goze, G.; Ulrich, L.; Mallon, B.; Allen, A.; Harriman, R.; Ziesel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 10231.
41. A, Harriman, G.; Izzet, R. Ziesel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 10868.
42. Sergio Luis Laurella. *Resonancia magnética nuclear. Una herramienta para la elucidación de estructuras moleculares*. Universidad nacional de la plata. **2016**.
43. Ehecatl Luis David Paleo Gonzales. *Evidencias por RMN de ¹⁹F y ¹¹B del carácter iónico o covalente de los enlaces B-F en el BF₃·OEt₂*. Universidad Nacional Autónoma de México. UNAM. **2006**.
44. B. Mallada, A.; Gallardo, M.; Lamanec, B.; De la Torre, V.; Špirko, P.; Hobza, P.; *et al.*, *Science* **2021**, 374, 863–867.
45. Pawan M.V. Raja.; Andrew Barron. *4.7: NMR spectroscopy*. Rice University via OpenTax CNX. **2022**.
46. A. C. Benniston.; G. Copley. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, 11, 4124-4131.

11. ANEXO.

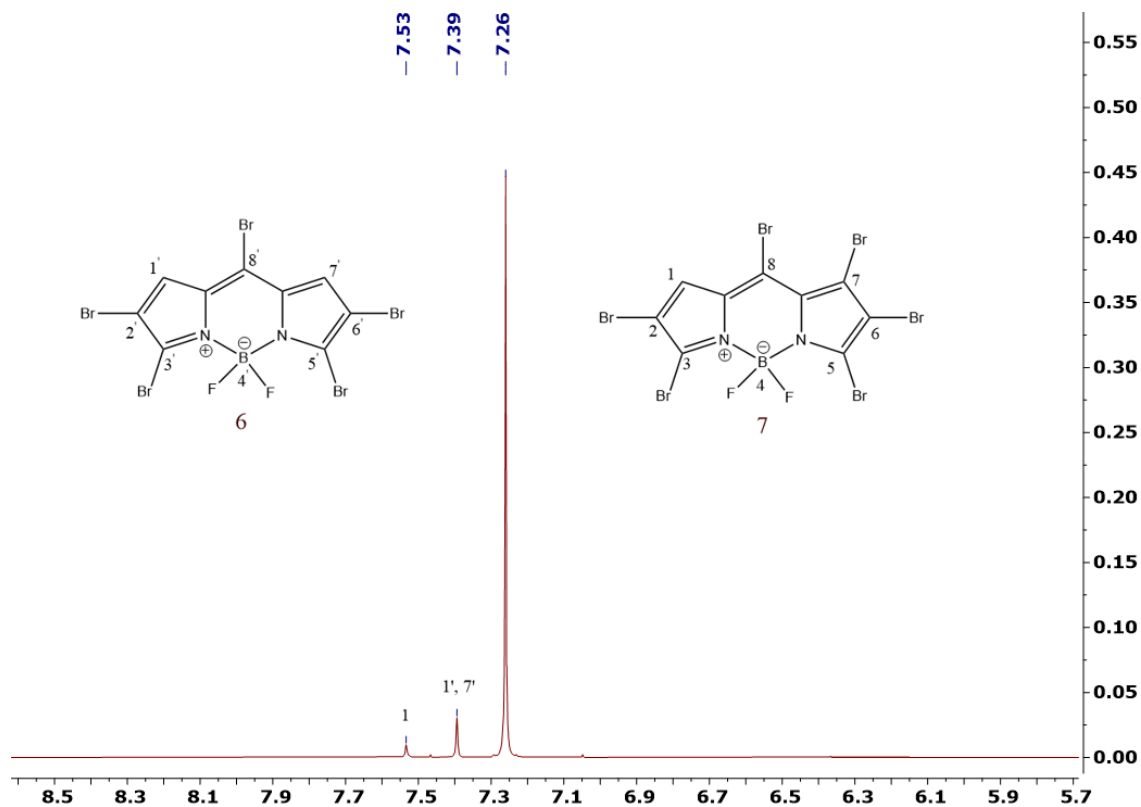


Figura 55. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 de la mezcla uno para los compuestos 6 y 7.

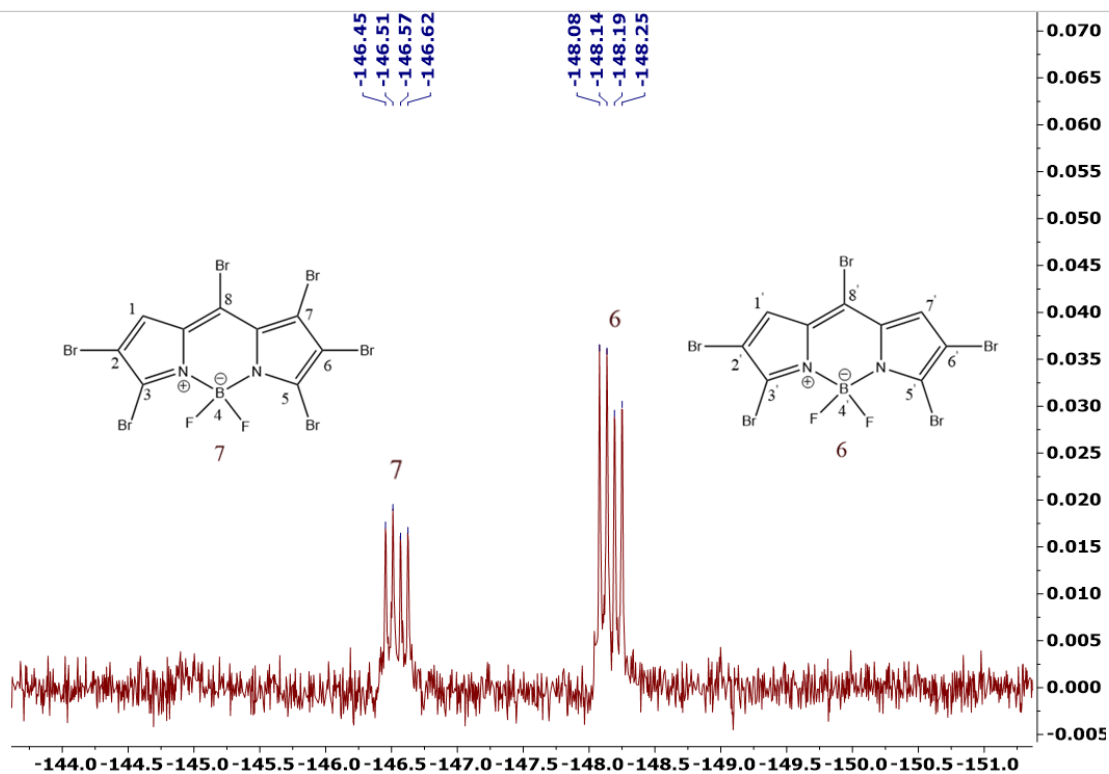


Figura 56. Espectro de RMN ^{19}F a 470 MHz en CDCl_3 de la mezcla uno para los compuestos 6 y 7.

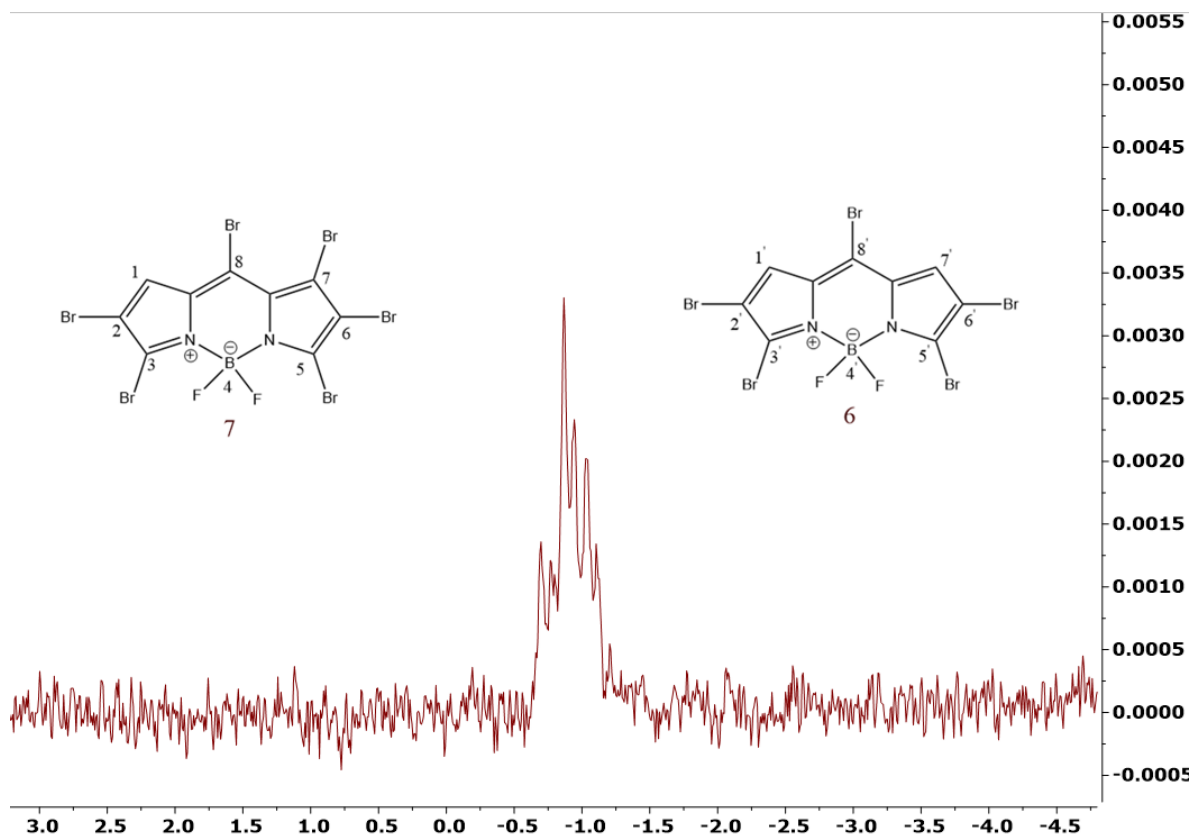


Figura 57. Espectro de RMN ^{11}B a 160 MHz en CDCl_3 de la mezcla uno para los compuestos 6 y 7.

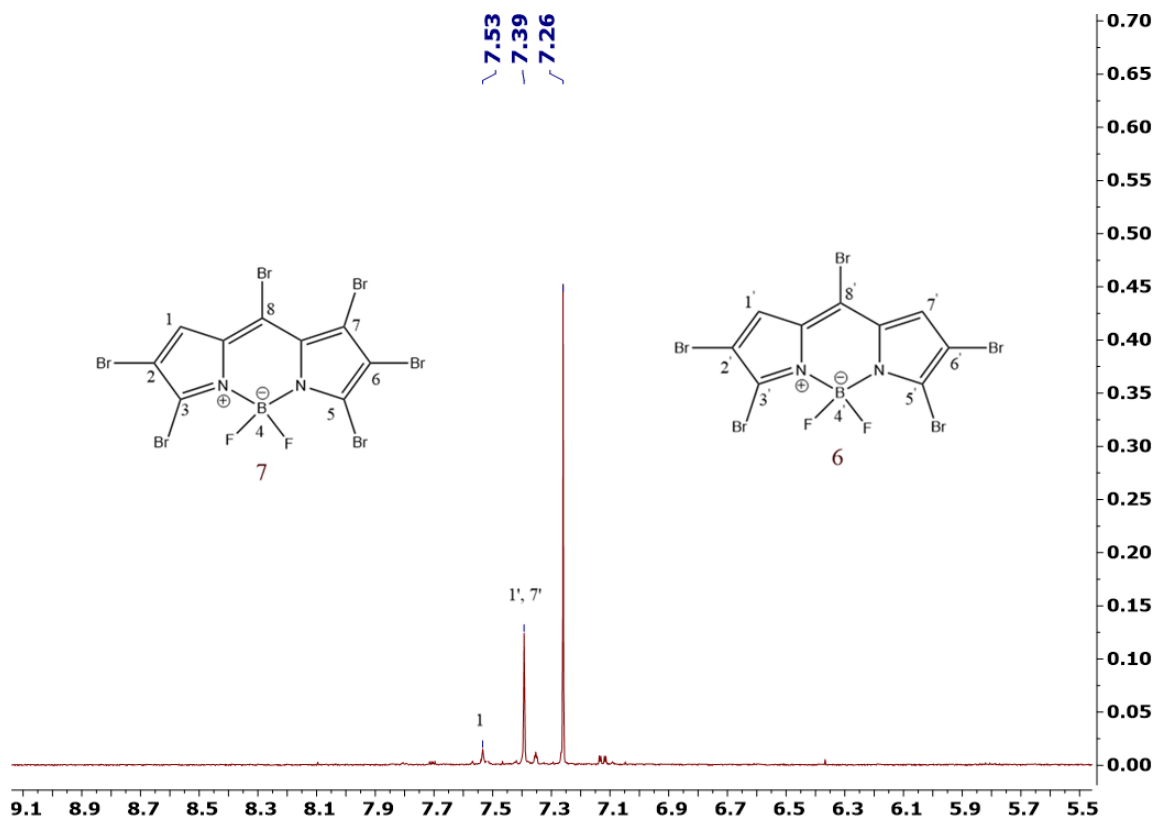


Figura 58. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en CDCl_3 de la mezcla dos para los compuestos 6 y 7.

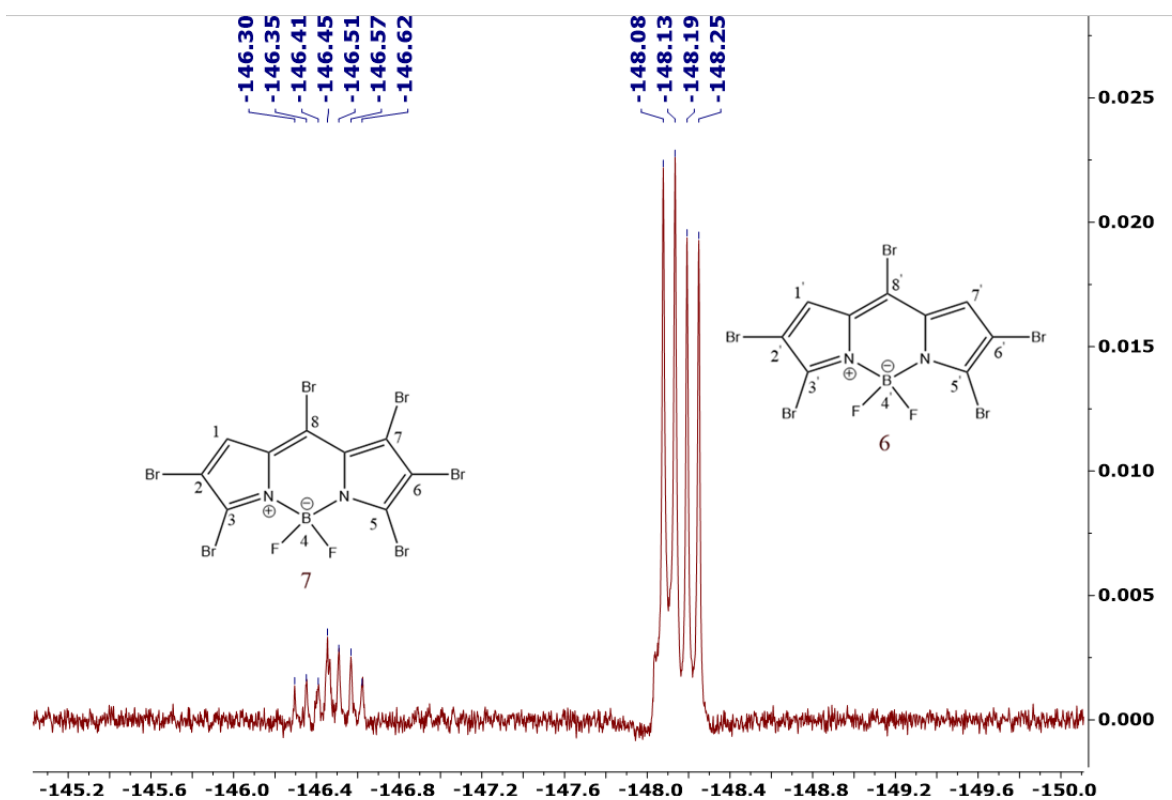


Figura 59. Espectro de RMN de ^{19}F a 470 MHz en CDCl_3 de la mezcla dos para los compuestos 6 y 7.

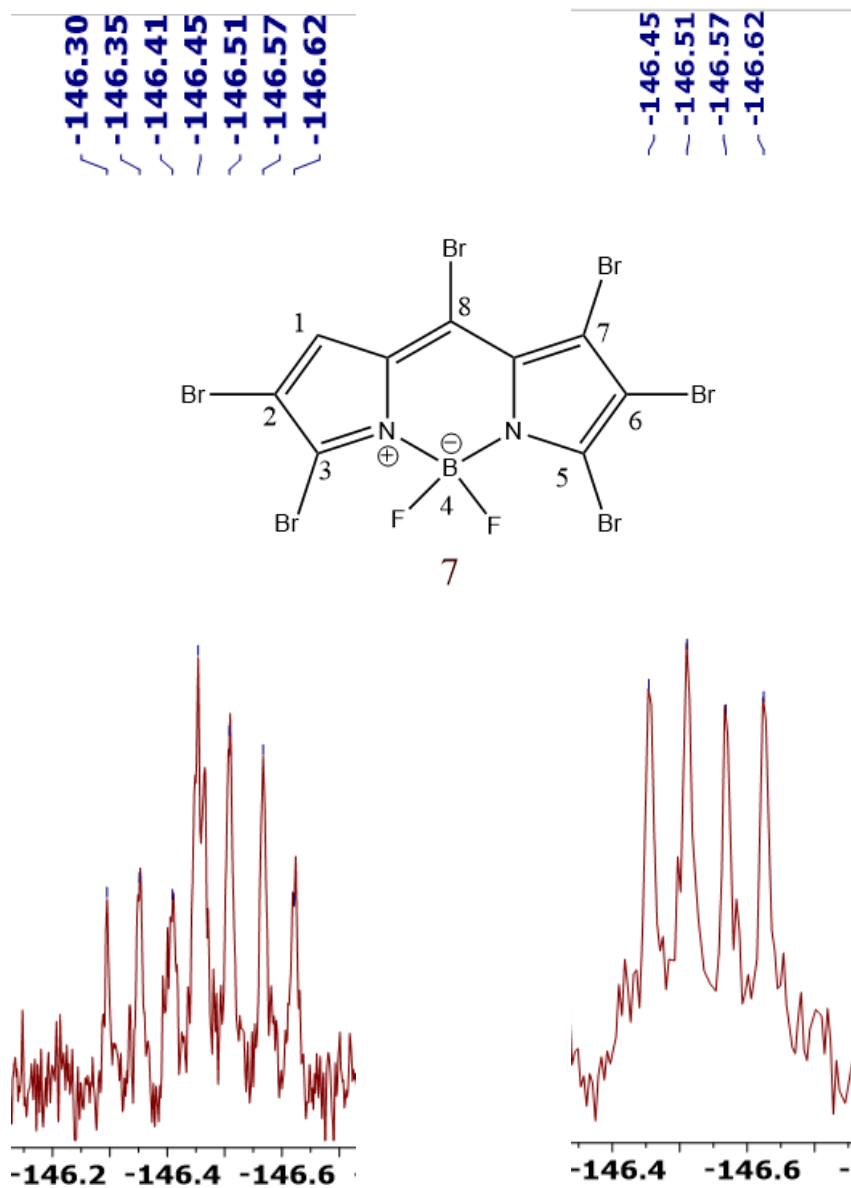


Figura 60. Comparación de los espectros de RMN 19F a 470 MHz en CDCl₃ del compuesto 7.

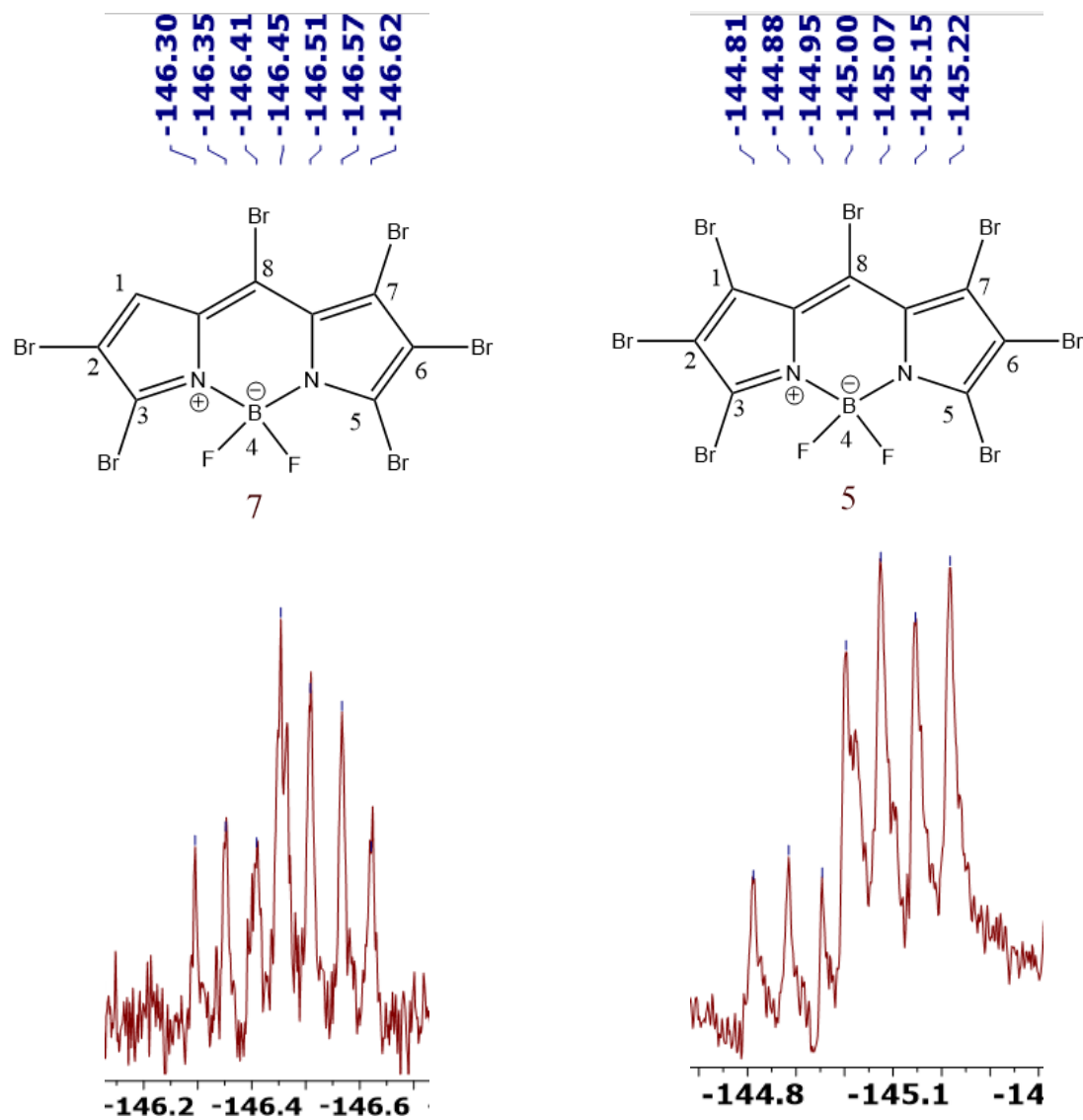


Figura 61. Comparación de los espectros de RMN ^{19}F a 376 MHz en CDCl_3 para el compuesto 5 y a 470 MHz en CDCl_3 para el compuesto 7.