



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**SENSORES DE VISCOSIDAD Y POLARIDAD, SISTEMA
BISINDOLILMETENO DE BORO-DIPIRROMETENO DE BORO,
BOBIM-BODIPY**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

TRINIDAD RICO VÁZQUEZ



CIUDAD DE MÉXICO

Enero 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

VOCAL: Dr. Héctor García Ortega

SECRETARIO: M. en C. Margarita Romero Ávila

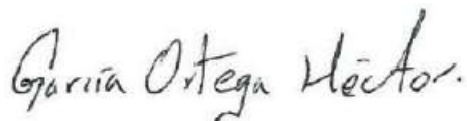
1er. SUPLENTE: Dr. Mario Alfredo García Carrillo

2° SUPLENTE: Dr. Ricardo Alfredo Gutiérrez Márquez

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO,
FACULTAD DE QUÍMICA, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, LABORATORIO
225.

ASESOR DEL TEMA:

DR. HÉCTOR GARCÍA ORTEGA



SUPERVISOR TÉCNICO:

DR. EDGARD FABIÁN BLANCO ACUÑA



SUSTENTANTE:

TRINIDAD RICO VÁZQUEZ



*Con cariño a mi familia y amigos.
Dedicado al mejor jugador de la historia; Toni Kroos.*

Este trabajo fue gracias al financiamiento del Programa de Apoyo a la Investigación y el Posgrado (PAIP) 5000-9112 y de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA)-UNAM (IG200621).

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN | 1 |
| INTRODUCCIÓN..... | 2 |
| ANTECEDENTES..... | 3 |
| Rotores moleculares..... | 3 |
| Absorción y emisión molecular..... | 3 |
| Absorción por transferencia de carga..... | 4 |
| Estados excitados singlete y triplete | 4 |
| Fluorescencia..... | 7 |
| BODIPYs | 7 |
| BIMs y BOBIMs..... | 11 |
| HIPÓTESIS..... | 15 |
| OBJETIVO GENERAL..... | 16 |
| ANÁLISIS DE RESULTADOS | 17 |
| SÍNTESIS DEL COMPUESTO 1 | 19 |
| SÍNTESIS DEL COMPUESTO 2 | 23 |
| SÍNTESIS DEL COMPUESTO 3 | 29 |
| SÍNTESIS DEL COMPUESTO FINAL 4 | 31 |
| CONCLUSIONES..... | 38 |
| DESARROLLO EXPERIMENTAL..... | 39 |
| Reactivos y materiales | 39 |
| 2,2'-((4-Bromofenil)metil)bis(3-metil-1 <i>H</i> -indol) (1)..... | 39 |
| 2,2'-((4-(4-Formilfenil)fenil)metil)bis(3-metil-1 <i>H</i> -indol) (2) | 40 |
| 2,2'-((4'-(Di(1 <i>H</i> -pirrol-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)bis(3-metil-1 <i>H</i> -indol) (3)..... | 41 |
| 13-(4'-(5,5-Difluoro-5 <i>H</i> -4 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -dipirrol[1,2- <i>c</i> :2',1'- <i>f</i>][1,3,2]diazaborinin-10-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,6-difluoro-12,14-dimetil-6 <i>H</i> -5 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -[1,3,2]diazaborinino[1,6- <i>a</i> :3,4- <i>a'</i>]diindol (4) | 41 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 43 |

RESUMEN

En la presente investigación se realizó la síntesis de un compuesto conformado por un sistema dipirrometeno de boro (BODIPY), con un sustituyente bifenilo en la posición 8 (*meso*) que contó con otro sistema bis(indolil)meteno de boro (BOBIM) ubicado en el extremo contrario de la molécula. Este compuesto fue caracterizado mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , y se le realizaron estudios fotofísicos de absorción y fluorescencia con el objetivo de observar su comportamiento al variar los parámetros de polaridad y viscosidad del medio, puesto que la principal aplicación para el compuesto es que funja como sensor de dichos parámetros. Aunado a esto, se obtuvo la estructura de rayos X de un precursor sintético y se estudió el comportamiento emisivo de algunos intermediarios.

Palabras Clave: *dipirrometenos de boro, bis(indolil)metenos de boro, fluorescencia, rotor molecular.*

INTRODUCCIÓN

La viscosidad es una de las propiedades más importantes de los sistemas en fase condensada, ya que determina las tasas de transporte tanto difusivas como convectivas. La medición tradicional de la viscosidad utilizando equipos convencionales, como la reología, a menudo presenta limitaciones en términos de volumen de muestra y tiempo de medición. Estos métodos convencionales requieren volúmenes relativamente grandes de muestra, típicamente del orden de mililitros, y tiempos de medición prolongados, en el rango de segundos o más. Esto puede ser problemático en varias situaciones, especialmente cuando se trata de muestras líquidas que existen solo por un corto período de tiempo o cuando se necesita una alta resolución temporal para medir cambios rápidos en la viscosidad.^[1,2]

La viscosidad intracelular tiene una influencia importante en el transporte, así como en la interacción de biomoléculas y señales químicas entre biomacromoléculas ^[3-5]. Además, tiene influencia en la difusión en procesos biológicos, como la apoptosis celular y el transporte de solutos pequeños y otros organelos celulares en células vivas ^[6]. Se ha demostrado que los cambios anormales en la viscosidad intracelular están relacionados con una amplia variedad de enfermedades y patologías, como la enfermedad de Alzheimer ^[7], la aterosclerosis ^[8] y la diabetes ^[9]. Dada la importancia del papel de la viscosidad celular en el funcionamiento celular y las condiciones patológicas, el desarrollo de un sensor de viscosidad celular para comprender la cinética de reacciones intracelulares y el desarrollo de estrategias de investigación biológica y diagnóstico clínico ha atraído mucha atención.^[10,11] Los BODIPYs como rotor molecular son moléculas utilizadas en este rubro que cuentan con características que los hacen especiales y ser útiles para medir la viscosidad intracelular, como lo detallan Dongdong Su y colaboradores^[12], los bis(indolil)metenos de boro (BOBIM) poseen características similares a los BODIPY, siendo derivados de éstos últimos, aunque generalmente absorben y emiten a longitudes de onda mayores, así como presentan ligeros cambios en cuanto a variables de medición, como rendimientos cuánticos.^[13]

ANTECEDENTES

Rotores moleculares

Los rotores moleculares fluorescentes (FMR, por sus siglas en inglés) pueden actuar como sondas de viscosidad en varios medios.^[14-21] Los FMR sensibles a la viscosidad son atractivos para su uso en diversas aplicaciones, incluidas las imágenes biomédicas y el diagnóstico, al medir la microviscosidad de biomoléculas y organelos (sub)celulares específicos.^[18-21]

Los FMR son moléculas fluorescentes π -conjugadas, denominadas “fluoróforos”. La estructura química general de los FMR y su principio de funcionamiento se ilustra en la figura 1. La intensidad de la fluorescencia (FL) varía con el grado de rotación intramolecular de los rotadores incorporados en el puente π -conjugado, que se ven afectados por la viscosidad del medio. El puente π -conjugado de los FMR generalmente consta de grupos donadores y aceptores de densidad electrónica. En medios de baja viscosidad, la rotación rápida de los rotadores induce una relajación térmica no radiativa de la excitación.

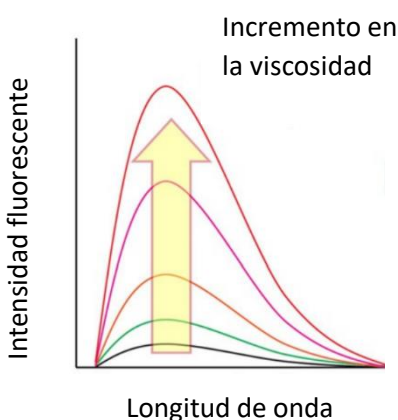
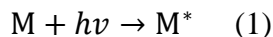


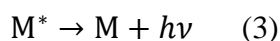
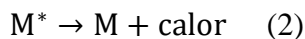
Figura 1. Principio de funcionamiento de un rotor molecular.

Absorción y emisión molecular

La absorción de luz ultravioleta o visible (UV-Vis) por parte de una especie atómica o molecular M se considera como un proceso de una etapa: la cual consiste en una excitación electrónica, como muestra la ecuación:



El producto de la absorción del fotón $h\nu$ por la especie M es una especie excitada electrónicamente que se simboliza en este caso como M^* . El tiempo de vida de esta especie es breve (10^{-8} a 10^{-9} s). Entre los varios procesos de relajación, alguno de estos puede ocasionar que M^* salga del estado de excitación, siendo la liberación de calor la forma de relajación más común, ilustrada en (2). Otra posibilidad es que la relajación ocasione emisión de fluorescencia o fosforescencia, ilustrada en (3).



La mayoría de las aplicaciones de espectroscopia de absorción en compuestos orgánicos se basan en transiciones de los electrones n o π al estado excitado π^* debido a que la energía requerida para estos procesos lleva las bandas de absorción hacia la región ultravioleta-visible (200 a 700 nm). Ambas transiciones $n \rightarrow \pi^*$ y $\pi \rightarrow \pi^*$ requieren la presencia de un grupo funcional no saturado que aporte los orbitales π . A las moléculas que contienen dichos grupos funcionales y son capaces de absorber la radiación UV-Vis se les denomina cromóforos.^[22]

Absorción por transferencia de carga

Se le denomina complejo de transferencia de carga a un grupo donador de electrones enlazado a otro que acepta electrones. Cuando este complejo absorbe radiación, un electrón que proviene del donador es transferido a un orbital que está muy relacionado con el receptor. Por consiguiente, el estado excitado es producto de una clase de proceso de óxido-reducción interno que experimentó el complejo. Este comportamiento difiere del de un cromóforo orgánico, en el cual el electrón excitado está en un orbital molecular y es compartido por dos o más átomos. En la mayoría de los complejos de transferencia de carga que contienen un ion metálico, el metal actúa como receptor de electrones.^[23]

Estados excitados singlete y triplete

El principio de exclusión de Pauli establece que dos electrones en un mismo átomo no pueden poseer exactamente los mismos estados cuánticos. Cuando se encuentra un estado electrónico

donde una molécula tiene los espines apareados, denominamos a dicho estado como *singlete*, y cuando se expone a esta molécula a un campo magnético se produce una división de niveles energéticos. Por otro lado, el estado fundamental de un radical es un estado conocido como *doblete*, ya que hay dos orientaciones posibles que puede tomar el electrón impar cuando el radical se somete a un campo magnético, lo que brinda algunas diferencias energéticas al sistema. Cuando uno de los electrones de una molécula se excita y pasa a un nivel de energía superior, se puede formar un estado singlete o un estado triplete excitado. En el estado singlete excitado, el espín del electrón promovido continúa emparejado con el electrón del estado fundamental. Por el contrario, en el estado triplete excitado los espines de los dos electrones ya no se encuentran apareados apuntando en direcciones opuestas, sino que son paralelos; es decir, tienen la misma dirección. Estos estados se pueden representar como se observa en la figura 2, donde las flechas representan la dirección del espín.^[23]

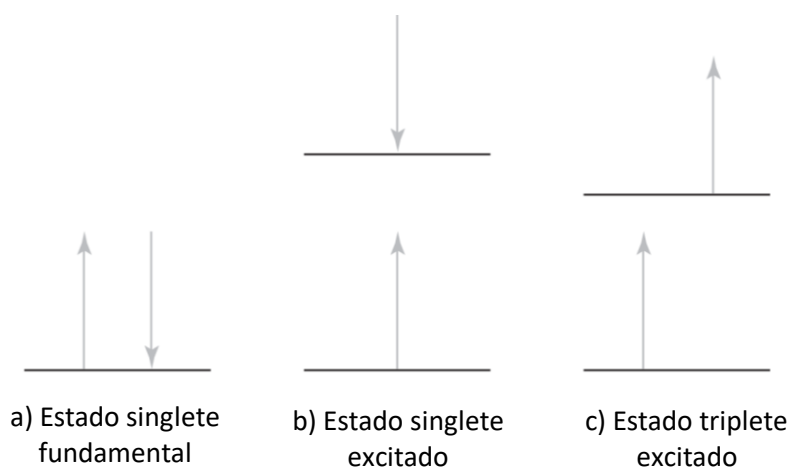


Figura 2. Estados electrónicos del espín en moléculas.

Para que la molécula excitada vuelva a su estado fundamental puede hacerlo mediante diferentes formas de desactivación, la fluorescencia y la fosforescencia implican la emisión de un fotón, mientras que las otras formas son procesos no radiantes. La emisión fluorescente se produce en un intervalo de 10^{-5} a 10^{-10} s, mientras que la emisión fosforescente comprende intervalos de 10^{-4} a 10 s o más.^[23]

Existen diferentes maneras en las que una molécula excitada puede volver a su estado fundamental, estos procesos de desactivación son: la relajación vibracional, la conversión interna, la conversión externa, el cruce entre sistemas y los procesos luminiscentes como la

fosforescencia y fluorescencia. De forma resumida, en la relajación vibracional las colisiones entre moléculas de las especies excitadas y las del solvente ocasionan una transferencia rápida de energía, así como un incremento minúsculo de la temperatura del disolvente. La conversión interna describe los procesos intermoleculares por los cuales la molécula pasa a un estado electrónico de más baja energía sin emitir radiación, entre un cruce de dos estados de la misma multiplicidad. La conversión externa comprende la desactivación de un estado electrónico excitado donde implica la interacción y la transferencia de energía entre la molécula excitada y el solvente u otros solutos. El cruce entre sistemas es un proceso en el cual hay un cruce entre estados electrónicos de multiplicidad distinta. El proceso más común es del estado singlete al estado triplete ($S_n \rightarrow T_n$) como se muestra en la figura 3.^[23]

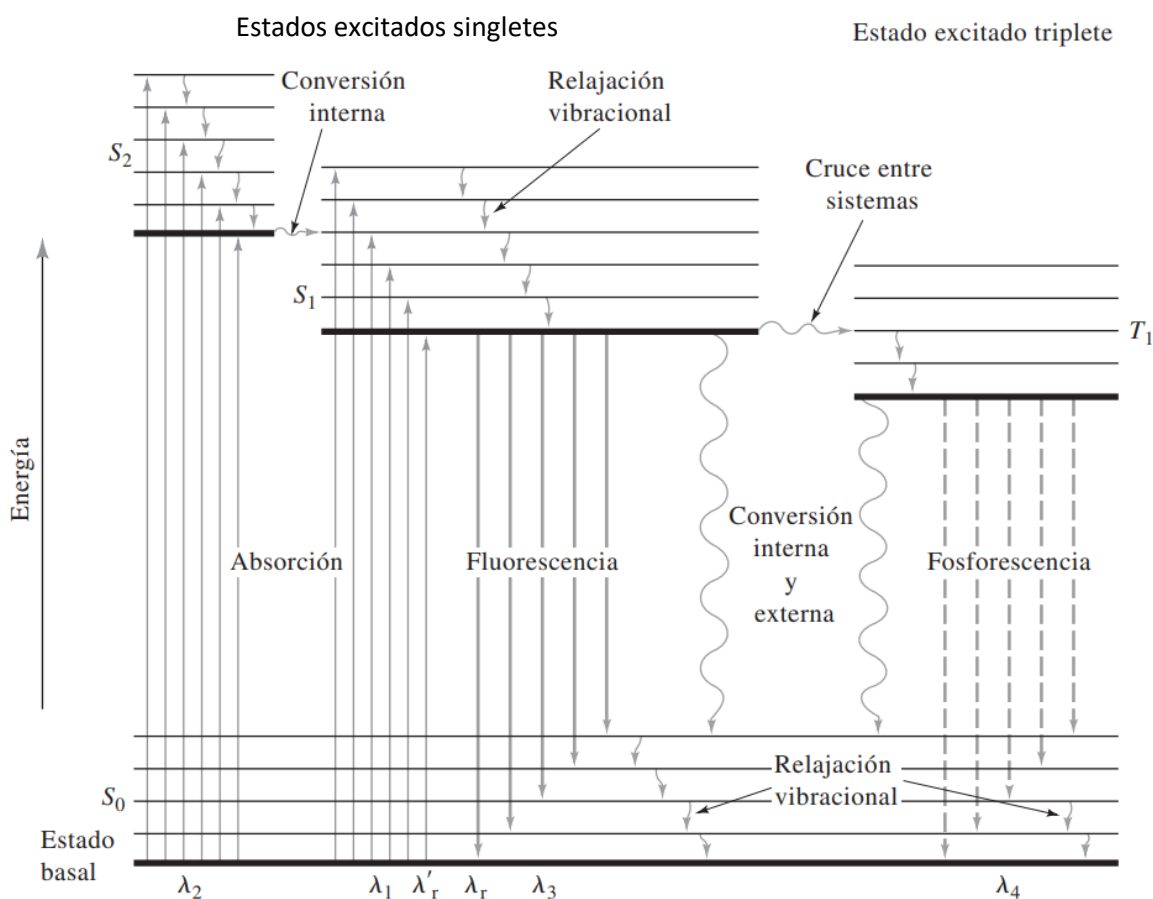


Figura 3. Diagrama de los niveles de energía para un sistema fotoluminiscente.

Fluorescencia

Como ya se ha mencionado anteriormente, la fluorescencia es uno de los procesos de desactivación por los que una molécula excitada puede regresar a su estado fundamental. En este sentido, existen diversos factores que tienen relación con la intensidad luminiscente de las moléculas. Uno de los primeros es el rendimiento cuántico, que se refiere a una relación dada por las moléculas que manifiestan luminiscencia por la cantidad total de moléculas que se han excitado. Otro factor es la estructura de la molécula, la fluorescencia es favorecida particularmente en moléculas con estructuras planas y rígidas y en compuestos que contienen grupos funcionales aromáticos con transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de baja energía. Los compuestos que contienen grupos carbonilo en estructuras alifáticas y alicíclicas o estructuras con enlaces dobles altamente conjugados también presentan fluorescencia, pero la intensidad fluorescente de estos es pequeña comparada los sistemas aromáticos. La temperatura, pH, disolvente y concentración del compuesto en disolución son otros de los parámetros que afectan directamente a la intensidad fluorescente.^[24]

BODIPYs

Oficialmente nombrados por la IUPAC como 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno, los BODIPYs son compuestos altamente fluorescentes que han sido estudiados de una forma extensa en varios campos científicos, tales como: pruebas en experimentos bioquímicos, sensores fluorescentes y varios dispositivos electroópticos.^[25-28]

Los BODIPY fueron sintetizados por primera vez en 1968 por Treibs y Kreuzer.^[29] Estos sistemas están constituidos por dos fragmentos de pirrol conectados por un grupo metino, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros en el que los nitrógenos pirrólicos se encuentran unidos a un átomo de boro con hibridación sp^3 , generalmente con un grupo BF_2 . En la figura 4 se detalla la estructura de los BODIPYs, las posiciones 1, 2, 6 y 7 son también conocidas como posición β , las posiciones 3 y 5 se conocen como α y a la posición 8 se le conoce comúnmente como posición *meso*.

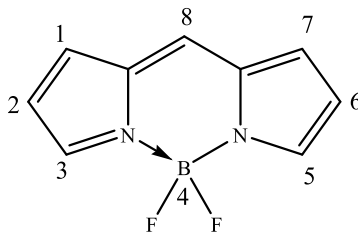


Figura 4. Estructura química del sistema BODIPY.

Los BODIPYs poseen propiedades fotofísicas, tales como coeficientes de extinción molar (ϵ) altos, rendimientos cuánticos de fluorescencia (ΦF) altos, tiempos de vida de fluorescencia (τ) largos, formación de estados triplete despreciable, anchos de banda de emisión estrechos con altas intensidades, longitud de onda de excitación/emisión en la región visible del espectro (< 600 nm), además de alta afinidad electrónica, excelente estabilidad térmica y fotoquímica, e insensibilidad a la polaridad y pH del medio. Sin embargo, es común que presenten pequeños desplazamientos de Stokes.

Los BODIPYs son colorantes derivados del pirrol, estos colorantes se han utilizado ampliamente para la marcación de fluorescencia, sensores ópticos y terapia fotodinámica, así como para fotovoltaicos orgánicos.^[30–33] Su versatilidad estructural y excelentes propiedades espectroscópicas, especialmente su banda de emisión estrecha e intensa, que se puede ajustar en un amplio rango espectral, desde el azul hasta el infrarrojo cercano (NIR), son las principales razones de este éxito.³⁴ En comparación con otros colorantes populares como las rodaminas, fluoresceínas y cianinas, la investigación sobre los colorantes BODIPY ha crecido considerablemente en las últimas dos décadas.^{35–37} Aunque se ha progresado mucho en su modificación estructural, las relaciones entre la estructura molecular y las propiedades de luminiscencia siguen en gran medida sin abordarse. Comprender una relación mecánica de este tipo es fundamental para el diseño racional de aplicaciones específicas.^{38,39} Una propiedad distintiva de los BODIPY es la de presentar el carácter de rotor molecular, ya que el cambio conformacional en estos sistemas determina la respuesta fluorescente frente a la viscosidad del medio.⁴⁰ En el entorno no viscoso, la baja barrera de energía para la conversión de la conformación hace que los rotores BODIPY entren en un estado no radiativo, mostrando baja fluorescencia. En el ambiente altamente viscoso, la transformación de rotores moleculares al estado no emisor, es decir cuando el BODIPY se encuentra en un estado

planar, dicha conformación se encuentra bloqueada, y la mayor parte de la energía solo se puede relajar a través de la emisión luminiscente, produciendo una alta intensidad fluorescente. Esto se puede visualizar de mejor manera en el esquema que presenta la figura 5. Esta característica de los rotores moleculares BODIPY se utilizan ampliamente para medir la viscosidad en organelos celulares.^[41-44]

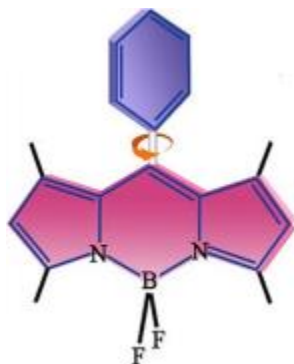


Figura 5. Rotación del sustituyente *meso* en un derivado BODIPY.

Para las mediciones de microviscosidad, el uso de reómetros es totalmente inútil debido a los pequeños volúmenes de fluido, los FMR BODIPY tienen un gran papel en las mediciones de microviscosidad, algunos ejemplos reportados en la literatura de BODIPYs utilizados como FMR se muestran en la figura 6. Cabe resaltar que los BODIPY son los fluoróforos más populares y utilizados en este rubro.^[45]

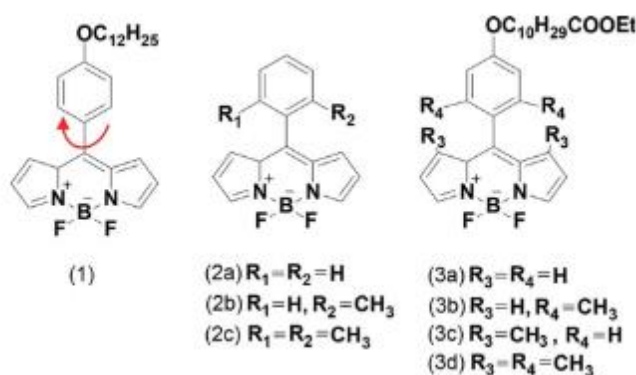


Figura 6. Derivados BODIPY utilizados como FMR.

Los BODIPYs pueden ser sintetizados de varias maneras, una de ellas es emplear un cloruro de ácido para que funja como electrófilo, con esto se obtiene el intermediario dipirrometeno

que posteriormente reacciona con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ para un complejo con el mismo y así obtener el BODIPY (Figura 7).^[46]

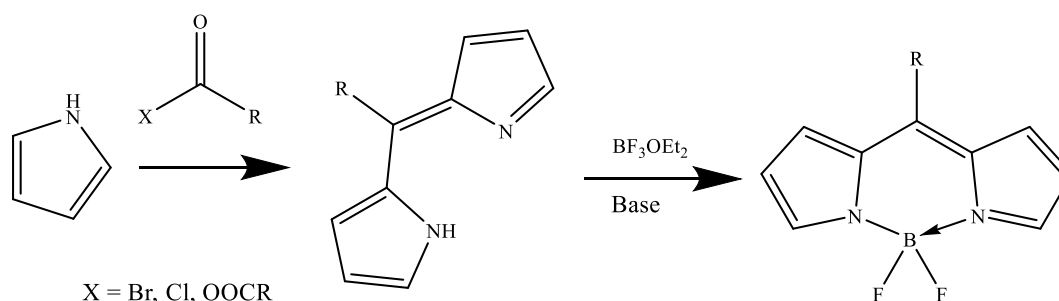


Figura 7. Síntesis de BODIPYs a partir de derivados de ácidos carboxílicos.

Otra forma de obtener los BODIPYs es a partir de una reacción similar a la anteriormente presentada. Esta reacción se realiza utilizando aldehídos, así como pirrol en grandes proporciones molares y condiciones ácidas (Figura 8).

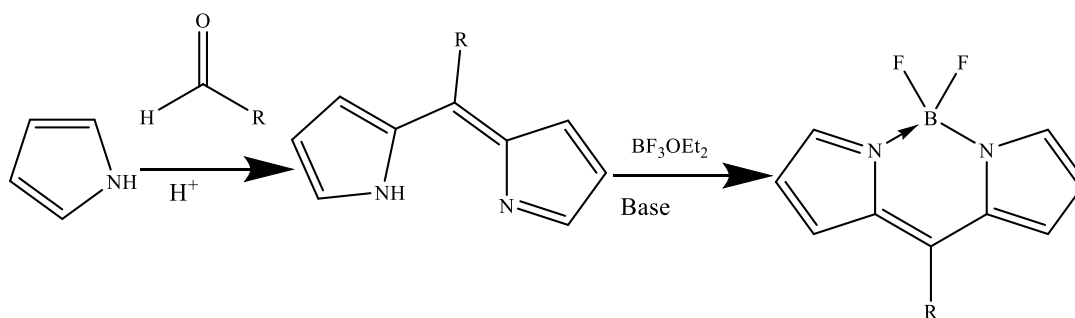


Figura 8. Síntesis de BODIPYs a partir de aldehídos y pirrol.

De esta manera se obtienen BODIPYs simétricos, aunque también existe la forma de obtener a estos compuestos asimétricos, dicho método aísla el acilpirrol, el cual posteriormente se hace reaccionar con otra molécula de pirrol que posee una estructura distinta a la primera. (Figura 9)

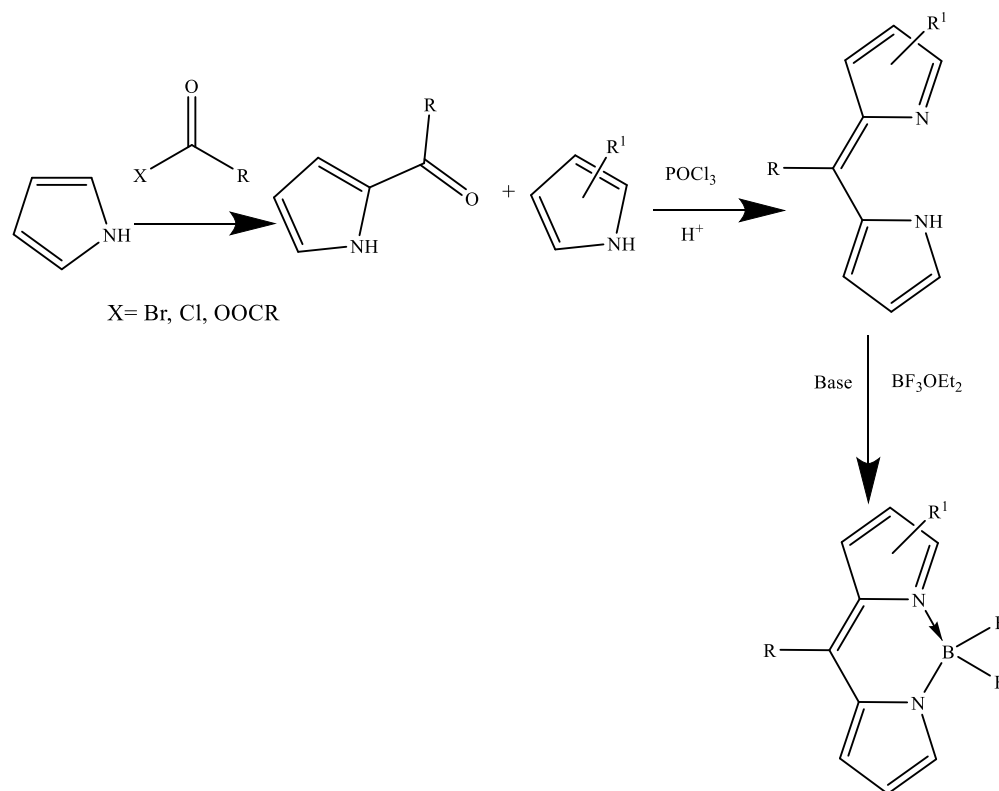


Figura 9. Síntesis de BODIPYs asimétricos.

BIMs y BOBIMs

Los bis(indolil)metanos (BIMs) son estructuras privilegiadas en la naturaleza, exhiben un amplio espectro de propiedades biológicas, así como medicinales, presentan efectos y actividades anticancerígenas, antivirales y antibacterianas.^[47]

Dadas sus diversas aplicaciones, el valor sintético de estos compuestos ha incrementado en los últimos años, por ende, se han diseñado varias estrategias para llevar a cabo su síntesis.^[48-51] Las siguientes 4 síntesis de BIMs muestran a los isómeros constitucionales 3,3' que suelen ser los más comunes, mientras que los utilizados para síntesis de BOBIMs son los isómeros 2,2'.

a) Reacción de alquilación entre un indol y un aldehído (figura 10).

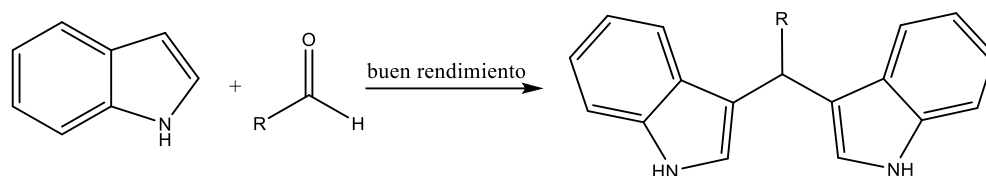


Figura 10. Síntesis de BIM mediante aldehído e indol.

La reacción del indol con un aldehído generalmente se lleva a cabo en medio ácido y presenta buenos rendimientos en la mayoría de los casos.

b) Alquilación catalítica de un indol con alcohol utilizando un agente oxidante (figura 11).

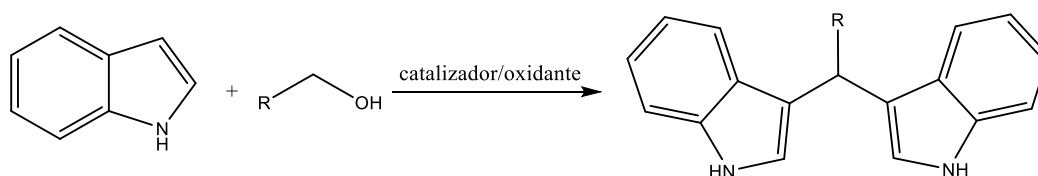
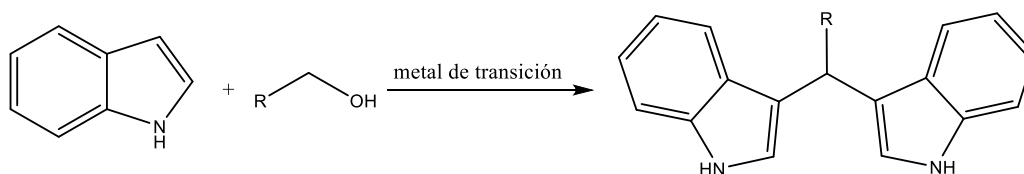


Figura 11. Síntesis de BIM mediante alcohol e indol con agente oxidante.

El Catalizador/oxidante puede ser: I₂/O₂; FeCl₂/DCP; NiSiL-MN/aire; CuFe₂O₄/aire.

c) Reacción de alquilación de indol con alcohol mediante un metal de transición (figura 12).



El metal de transición puede ser Rutenio o Iridio

Figura 12. Síntesis de BIM mediante alcohol e indol con metal de transición.

d) Reacción de alquilación de indol con un alcóxido de sodio (figura 13).

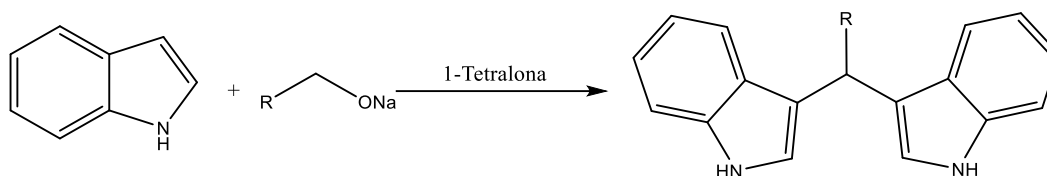


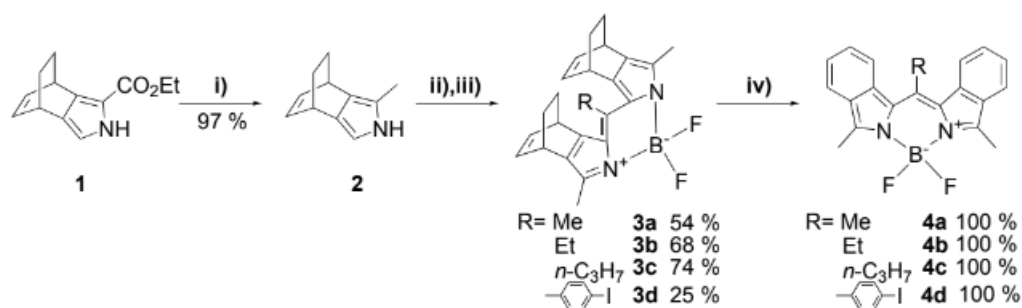
Figura 13. Síntesis de BIM mediante alcóxido e indol con 1-tetralona.

Los BOBIMs están conformados de dos fragmentos de indoles unidos a un carbono que posee hibridación sp^2 , este mismo puede encontrarse sustituido o también no estarlo, ambos fragmentos de indol se unen a un átomo de boro mediante los nitrógenos, formando así el complejo BOBIM.

Los BOBIMs, al igual que los BODIPYs, poseen interesantes propiedades fotofísicas, aunque a diferencia de los BODIPYs, los BOBIMs tienen máximos de absorción y emisión mayores a los 600 nanómetros, valores en los que se tienen aplicaciones biológicas, además, que por sus capacidades enlazantes con diversos iones les permite tener una aplicación como sensores cromogénicos y fluorogénicos, con esto son capaces de reconocer de forma selectiva a cationes como Hg^{2+} y Cu^{2+} .^[52-54]

Las reacciones reportadas en la literatura para sintetizar BOBIMs son:

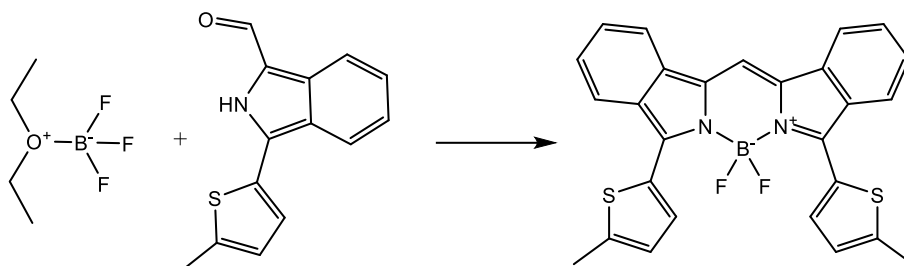
1. Mediante la vía retro Diels-Alder^[55] (figura 14):



(i) $LiAlH_4$ (5 eq), THF seco, reflujo, 2 h; (ii) $RCOCl$, CH_2Cl_2 , reflujo, 3 h; (iii) Et_3N , $BF_3 \cdot Et_2O$, $PhCH_3$, 80 °C, 30 min; (iv) 220 °C, 2 h.

Figura 14. Síntesis de BOBIM por vía retro Diels-Alder.

2. Mediante la reacción:^[56] (figura 15).



Las condiciones son; Etapa 1: triclorofosfato en diclorometano a 20 °C por 4 h en atmósfera inerte. Etapa 2: BF₃·OEt₂, con *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina en diclorometano a 20 °C por 2 h en atmósfera inerte.

Figura 15. Síntesis de BOBIM por complejación con BF₃·OEt₂.

3. De la misma manera se ha reportado una reacción *one-pot* por Edgard F. Blanco^[57] (figura 16):

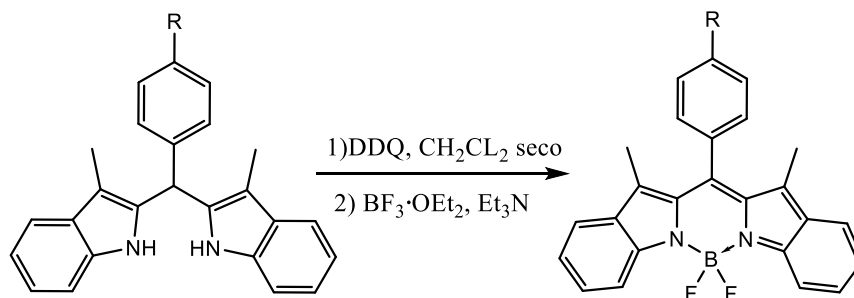


Figura 16. Síntesis de BOBIM por reacción *one-pot*.

HIPÓTESIS

Los dipirrometenos de boro (BODIPY) y los bis(indolil)metenos de boro (BOBIM) han surgido como una solución prometedora para abordar las limitaciones en la medición de viscosidad. Estos compuestos son moléculas que pueden presentar fluorescencia en medios altamente viscosos y actuar como sondas de viscosidad ultra rápidas. Aquí hay algunas formas en que abordan los problemas de medición tradicionales^[58-61]:

Volumen de muestra reducido: Los BODIPY y los BOBIM son moléculas altamente sensibles a cambios en la viscosidad de su entorno. Dado que se pueden usar en cantidades muy pequeñas, incluso en muestras microscópicas, permiten realizar mediciones de viscosidad con volúmenes de muestra significativamente reducidos en comparación con los métodos tradicionales.^[58-61]

Alta resolución temporal: Estas sondas de viscosidad tienen la capacidad de medir cambios en la viscosidad en escalas de tiempo muy cortas. La fluorescencia emitida por estas moléculas puede ser detectada en tiempos del orden de nanosegundos, lo que permite una resolución temporal excepcional. Esto es crucial para medir y comprender procesos que ocurren en fracciones de segundo, como reacciones rápidas o cambios en la viscosidad en estados de corta vida.^[58-61]

Sensibilidad a la viscosidad: La relación cuantitativa establecida entre la vida útil de la fluorescencia de estas sondas de viscosidad y la viscosidad del entorno local permite mediciones precisas y cuantitativas de la viscosidad en diferentes condiciones.^[58-61]

Estos compuestos al poseer esas características son una gran opción para ser utilizados como sondas de viscosidad, por lo que en este trabajo se pretenden probar y estudiar sus propiedades fotofísicas con la finalidad de obtener un compuesto eficaz que cumpla con estas expectativas.

OBJETIVO GENERAL

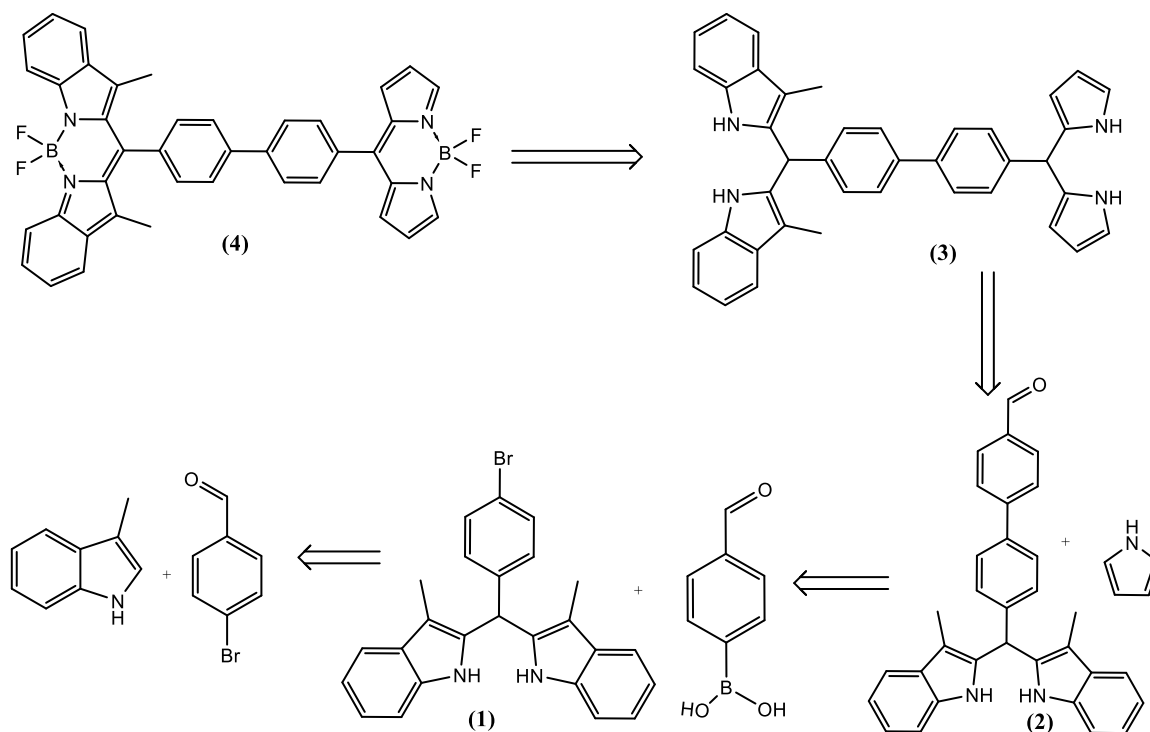
Sintetizar un rotor molecular fluorescente de viscosidad y polaridad constituido por fragmentos dipirrometeno de boro y bis(indolil)meteno de boro conectados a través de un grupo 1,4-bifenilo.

Objetivos Específicos.

1. Sintetizar y caracterizar los nuevos intermediarios sintéticos y el FMR BODIPY-BOBIM.
2. Estudiar el comportamiento fotofísico del derivado BODIPY-BOBIM en diferentes ambientes de polaridad y viscosidad.
3. Relacionar los cálculos computacionales de estructura electrónico y molecular con el comportamiento fotofísico experimental.

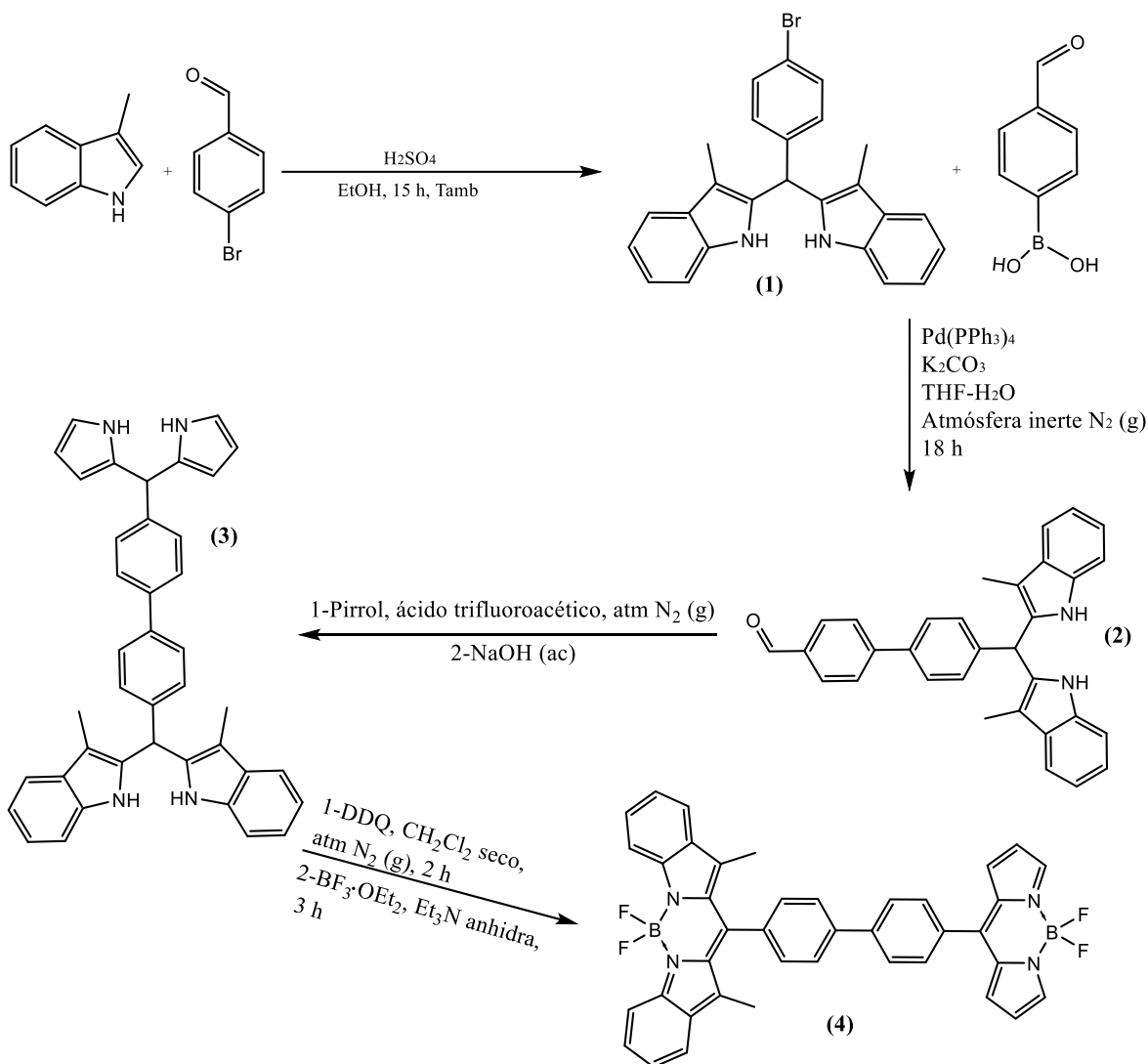
ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para llevar a cabo la síntesis del compuesto objetivo, el BODIM unido a un núcleo BODIPY a través de un puente 1,4-bifenilo, se realizó un análisis retrosintético que permitiera dilucidar la posible ruta de síntesis (Esquema 1).



Esquema 1. Análisis retrosintético del compuesto objetivo.

El compuesto objetivo se conforma de tres partes esenciales: el conector bifenilo y los fragmentos BODIPY y BOBIM en los extremos 1,4' del conector. Este último fue propuesto por su capacidad de rotación entre cada fragmento fenilo y por el alto rendimiento cuántico de fluorescencia.^[62-64]



Esquema 2. Ruta de síntesis del derivado BOBIM-BODIPY (4).

En el esquema 2 se muestra la ruta de síntesis seguida para obtener al compuesto objetivo. Se parte de una reacción entre escatol y *p*-bromo benzaldehído en medio ácido para obtener a la molécula **1**, posteriormente este compuesto se hace reaccionar con ácido 4-formilfenilborónico mediante un acoplamiento Suzuki, obteniendo así la molécula **2**. Este intermediario experimenta una reacción de condensación pirrólica en medio ácido, obteniéndose el compuesto 3a, el cual es oxidado en un primer paso con DDQ y después se trata con BF_3OEt_2 para formar el compuesto final **4**.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO 1

Para la síntesis de este compuesto se hicieron reaccionar 3-metilindol con *p*-bromobenzaldehído, en un solvente polar como lo es el etanol, bajo condiciones ácidas utilizando ácido *p*-toluensulfónico^[65] o en su caso ácido sulfúrico concentrado en pequeñas cantidades. Estratégicamente se utilizó el 3-metilindol como materia prima debido a que la posición más reactiva del indol para llevar a cabo una sustitución electrofílica aromática (S_EAr) es la 3, por lo que, al bloquear esta posición se está forzando a que directamente la S_EAr tenga lugar en la posición adyacente (posición 2). El medio de reacción ácido ayuda a que el aldehído se active, obteniendo un electrófilo más fuerte, susceptible a ser atacado por el 3-metilindol, y así llevar a cabo la sustitución electrofílica, lo que también favorece la espontaneidad de la reacción.

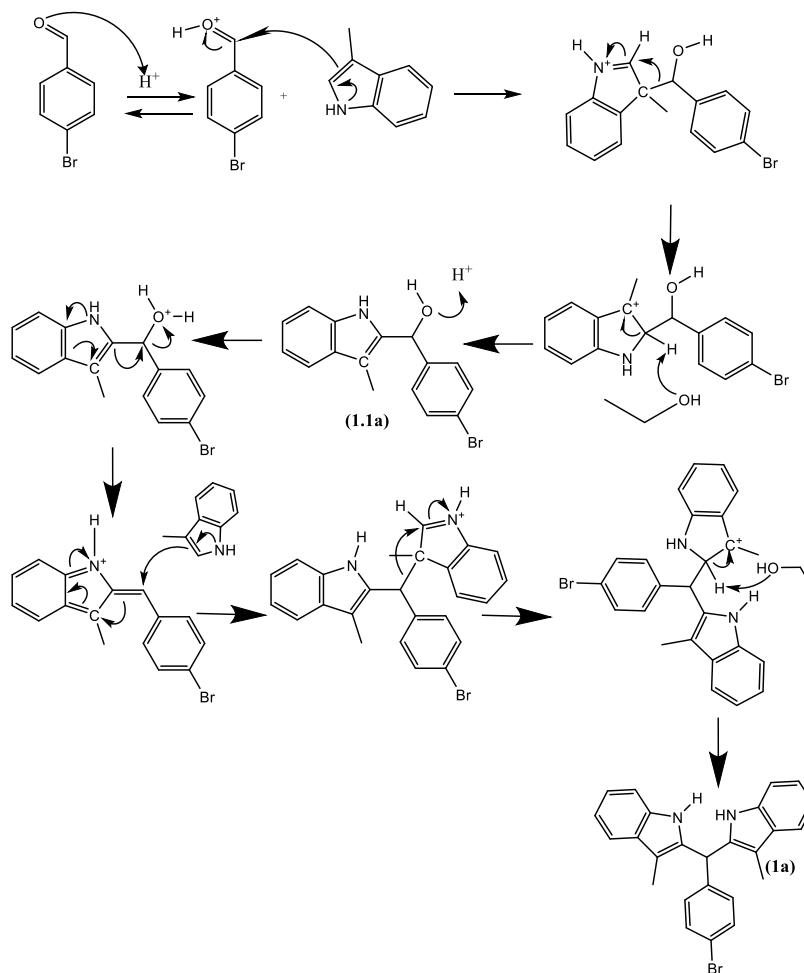


Figura 17. Mecanismo de reacción para obtener 1.

El mecanismo sugerido para esta reacción de S_EAr muestra que en la primera etapa el oxígeno del *p*-bromobenzaldehído abstrae un protón del medio ácido en el que se encuentra la reacción, esto genera un carbono del grupo carbonilo más electrofílico que se vuelve susceptible a ser atacado en el siguiente paso de la reacción por el doble enlace del 3-metilindol, lo que produce un enlace nuevo entre el carbono 3 y el carbono carbonilo del aldehído. Los electrones π del enlace doble carbono-oxígeno migran al oxígeno y regresa a su carga formal neutral, ocurre un reordenamiento tipo 1,2 y el carbono 3 del 3-metilindol pasa a ser un carbocatión terciario estable, el nitrógeno del indol recupera su par electrónico y con esto la carga formal neutra. El carbono 2 del escatol (3-metilindol) ahora tiene como átomos vecinos a un grupo NH y un carbocatión, el hidrógeno que posee tiende a ser más ácido y es abstraído por el oxígeno del etanol que se encuentra en el medio. En este paso se lleva a cabo la eliminación unimolecular E1 y se obtiene el primer intermediario **1.1a**. Este mismo mediante el único oxígeno de su estructura ataca nuevamente a un protón del medio ácido, generando un oxígeno con carga formal positiva, así como buen grupo saliente. En este paso el nitrógeno del escatol ataca al carbono del benceno al que se encuentra unido, produciendo una molécula aromática y eliminando al oxígeno que termina saliendo como agua, contando ahora con un nitrógeno que posee carga formal positiva. Después, una molécula de escatol ataca con su carbono 3 al carbono que poseía el oxígeno, después ocurre un reordenamiento 1,2 y mediante una serie de movimientos electrónicos el nitrógeno vuelve a obtener su carga formal neutra, se produce la penúltima forma de la molécula en donde nuevamente el etanol del medio abstrae el protón ácido del carbono 2 del escatol y mediante una eliminación unimolecular se produce el compuesto **1**.

Para corroborar la obtención de **1**, se le realizaron pruebas de caracterización utilizando las técnicas de RMN de 1H y ^{13}C , dichos espectros se presentan en la figura 17.

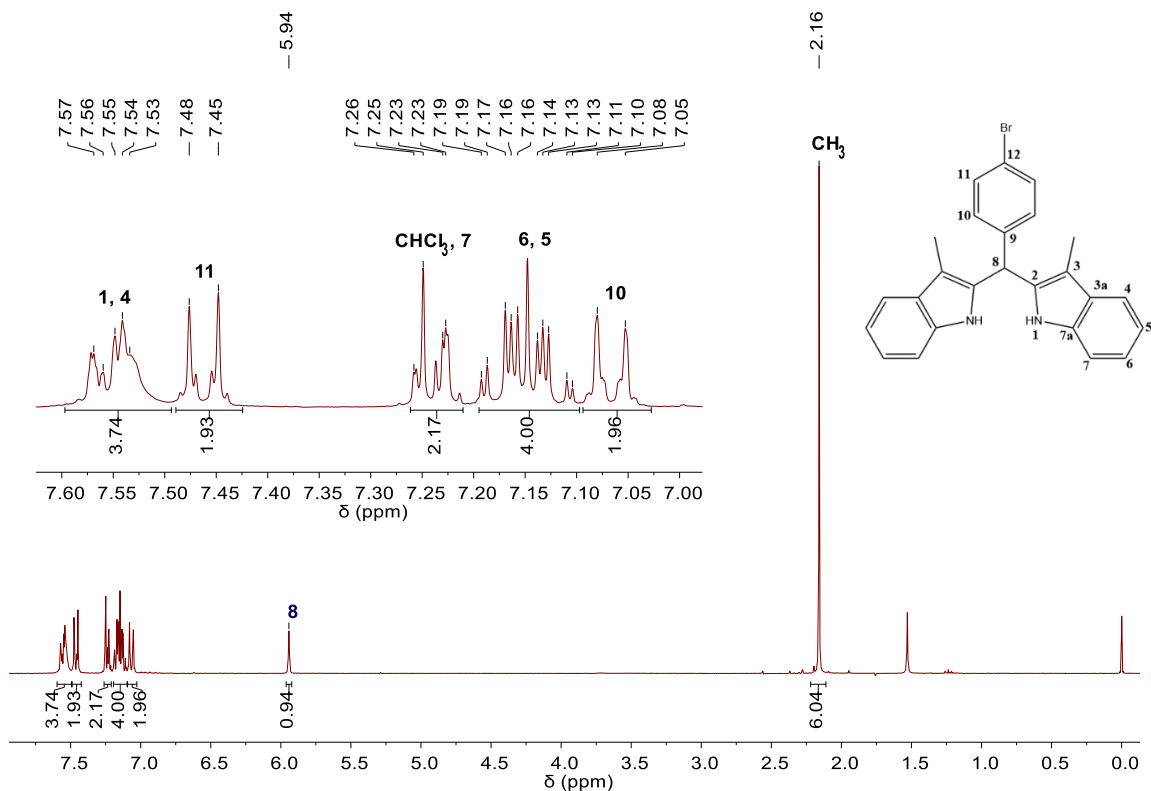


Figura 18. Espectro RMN ¹H de **1**.

Para el espectro de RMN ¹H del compuesto **1**, se observa a campo alto en 2.16 ppm una señal simple que integra para seis hidrógenos, dicha señal debe corresponder a los grupos metilo, debido a que en estos existe una mayor protección electrónica, se encuentra una señal simple ubicada en 5.94 ppm la cual integra para un hidrógeno y este debe corresponder al H-8 del carbono metino mostrado en la figura 18. Teniendo en cuenta los tres fragmentos aromáticos que rodean la densidad electrónica de este hidrógeno, se refuerza el campo magnético aplicado y por esto se termina desplazando a campo bajo. En la región aromática se pueden distinguir 5 señales, la menos desplazada, una doble a 7.08 ppm con $J = 8.1$ Hz que integra para dos hidrógenos. Esta señal debe corresponder a los hidrógenos H-10 que se encuentran en posición *meta* al bromo del fenilo de la posición *meso*, debido a que se encuentra más alejado de un grupo electroattractor que los desprotegería. Por su parte, la señal doble en 7.47 ppm con $J = 8.1$ Hz que integra para dos hidrógenos corresponde a los hidrógenos *orto* H-11, dada su cercanía al bromo; además, la constante de acoplamiento (J) confirma el acoplamiento entre los hidrógenos *orto* y *meta* (H10 y H11). En este espectro también se

observa un multiplete en 7.15 ppm, el cual es producto del solapamiento de las señales triple de doble (por el acoplamiento con los hidrógenos 7, 6 y 4, así como sus homólogos) del hidrógeno 5, y la señal del H-6 con la misma multiplicidad lo que se confirma con las $J = 7.0$ y 1.7 Hz. Debido a que los hidrógenos H-6 y H-5 tienen ambiente químico similar en la estructura química, no existe mucha diferencia respecto a sus desplazamientos químicos; sin embargo, luego de medir las J se puede considerar que el H-5 se encuentra más alejado del nitrógeno por lo que estará más protegido y en consecuencia el H-6 un poco menos protegido, esto conlleva a decir que a 7.13 ppm aparece el H-5 y a 7.17 ppm se encuentra el H-6. En 7.24 ppm se encuentra el H-7 que debería aparecer como un doble de doble de dobles, pero al traslaparse con la señal del disolvente aparece como un multiplete que integra para dos hidrógenos. De forma similar sucede con la señal que aparece en 7.55 ppm, la cual integra para cuatro hidrógenos que deben corresponder al H-4 y el H unido al nitrógeno, donde el H-4 debería aparecer con la misma multiplicidad del H-7 y H del nitrógeno como una señal ancha debido al momento cuadrupolar del nitrógeno, pero las señales se terminan traslapando en una sola señal múltiple.

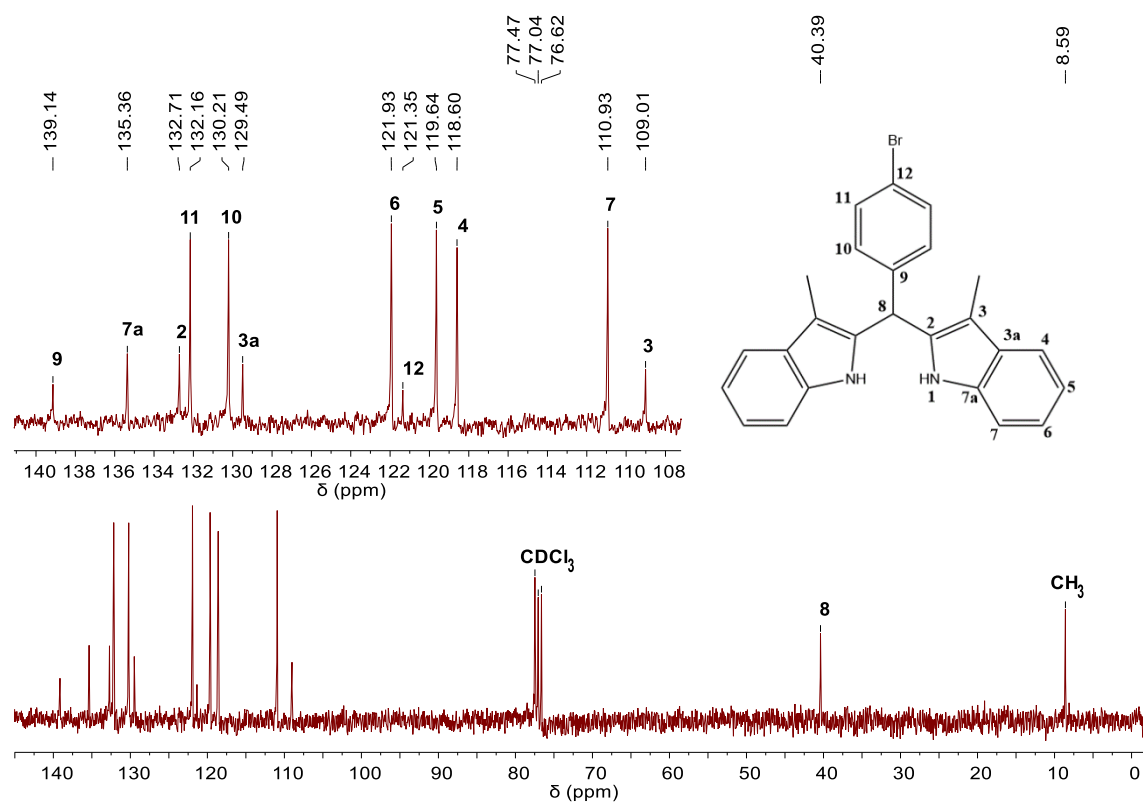


Figura 19. Espectro RMN ^{13}C de **1**.

De forma parecida, en la figura 19 se aprecia el espectro de RMN ^{13}C , en donde a campo alto en 8.59 ppm se observan las señales de los metilos y en 40.4 ppm la señal de C-8. En la región aromática se tiene a C-3 como el carbono menos desplazado debido al efecto protector del metilo sustituyente. Luego, en 110.93 ppm está C-7, que no se desplaza mucho debido a su posición “*orto*” respecto al nitrógeno, quien involucra su par de electrones libres en el sistema aromático lo que genera un efecto de protección. De igual forma sucede con C-4, que al estar más alejado al nitrógeno aparece en 118.6 ppm. Este mismo efecto se puede observar con C-5 y C-6. La señal ubicada en 129.5 ppm corresponde a C-3a como una señal poco intensa comúnmente encontrada para carbonos cuaternarios. En 130.2 y 132.2 ppm aparecen C-10 y C-11, respectivamente, los cuales muestran el mismo efecto de desprotección que en RMN ^1H . Para finalizar, se tiene a C-2 y C-7a muy desplazados por su enlace con el nitrógeno y a C-9 como el carbono más desplazado debido al campo magnético del sistema aromático.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO 2

Para la síntesis de este compuesto se hicieron reaccionar el compuesto **1**, con el ácido 4-formilfenilborónico para dar lugar a un acoplamiento cruzado tipo Susuki-Miyaura, disueltos en una mezcla de disolvente tetrahidrofurano-agua con carbonato de potasio, el carbonato está presente en dos pasos del mecanismo de reacción que producen los intermediarios necesarios para llevar a cabo el acoplamiento; además, se utiliza el catalizador tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ como catalizador. Toda la mezcla de reacción se mantuvo bajo atmósfera inerte de nitrógeno con el objetivo de preservar la vida útil del catalizador, así como para evitar la oxidación de este a paladio(II). El proceso de esta reacción tiene una duración aproximada de 18 horas a condiciones de reflujo, condiciones necesarias para obtener buenos rendimientos en esta etapa.

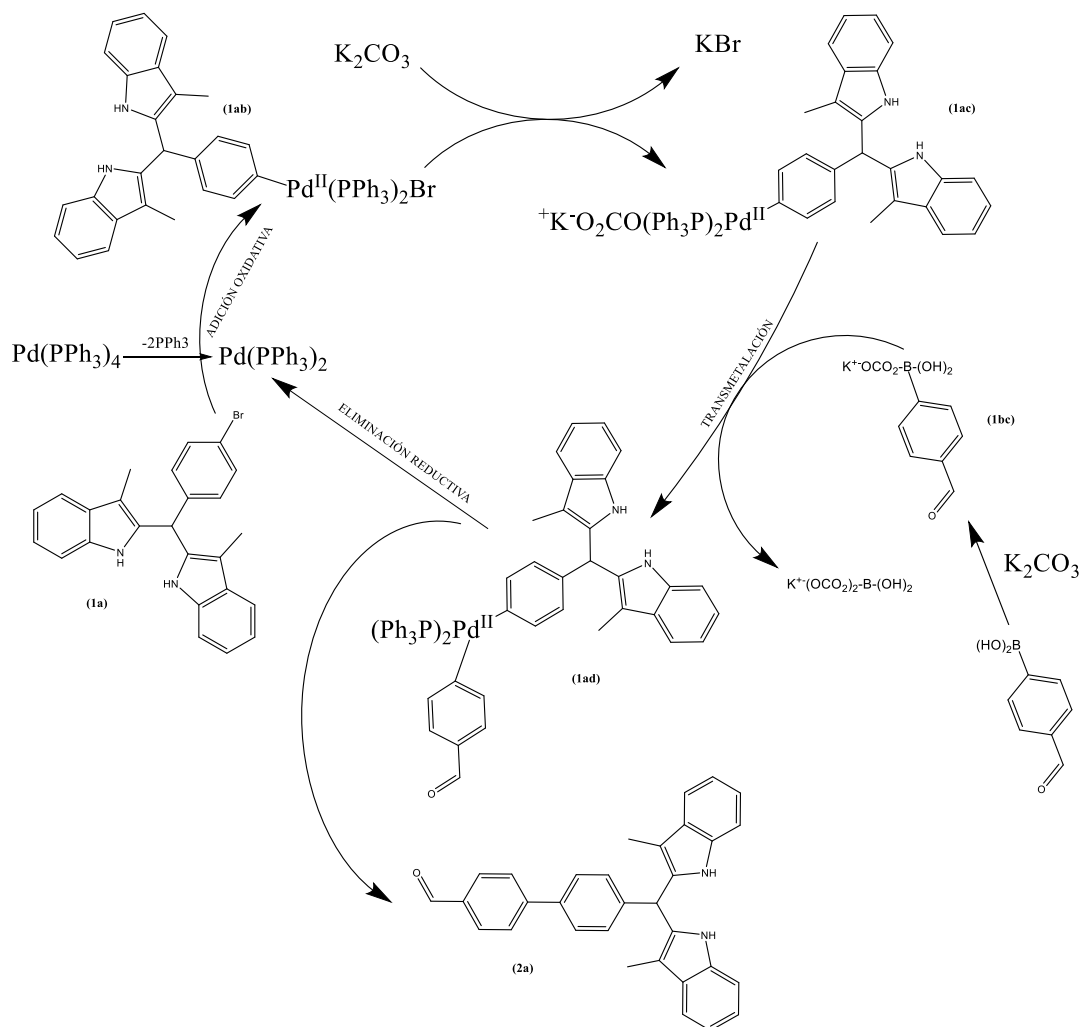


Figura 20. Mecanismo de reacción para obtención de **2**.

El mecanismo sugerido para esta reacción, en donde el catalizador es sumamente relevante muestra que en el primer paso del mecanismo de esta reacción ocurre una adición oxidativa entre el paladio del catalizador y el carbono del anillo bencénico que contiene al bromo, en este paso el paladio del catalizador pasa a tener un estado de oxidación de +2. En el siguiente paso, el carbonato de potasio reacciona con este intermediario y como producto de la reacción se genera bromuro de potasio, así como el carbonato pasa a unirse al paladio en la posición que se encontraba el bromo, de forma alterna ocurre una reacción ácido-base entre el carbonato de potasio y el ácido 4-formilfenilborónico que produce, además de agua, la sal correspondiente. El compuesto **1bc** reacciona con el intermediario **1ac** y mediante un proceso de transmetalación, el paladio ahora se enlaza con el otro carbono bencénico al que se

encontraba unido el boro. En este proceso también se produce la sal de boro correspondiente. Posteriormente, el compuesto **1ad** sufre una eliminación reductiva en la que probablemente participa la trifenilfosfina expulsada al inicio de la etapa, en esta eliminación se obtiene nuevamente el catalizador y da lugar al acoplamiento que produce el compuesto **2**. Tal como al precursor anterior, a este mismo se le realizaron las pruebas de caracterización por RMN- ^1H y ^{13}C , mostrando los siguientes resultados:

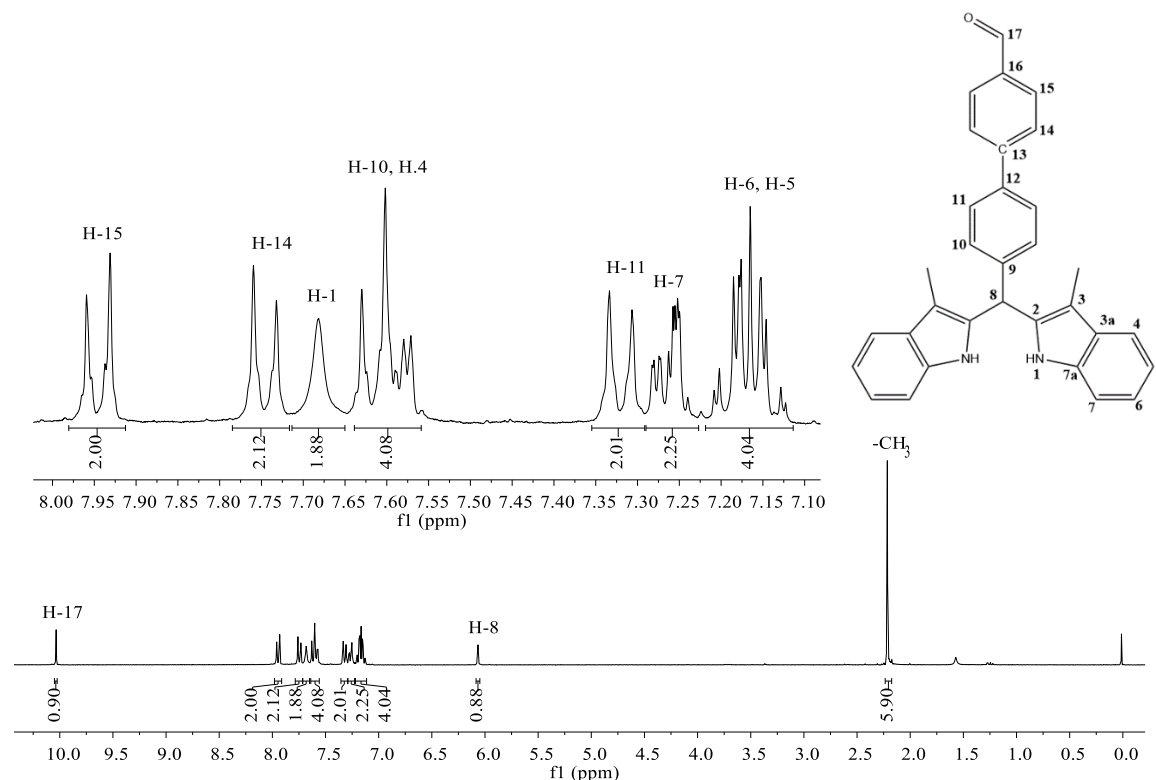


Figura 21. Espectro RMN ^1H de **2**.

Como se puede apreciar en el espectro de RMN ^1H (figura 21), se observa la señal simple del hidrógeno del aldehído como la más desprotegida, ubicada en 10.03 ppm, también se observan las señales simples del metino en aproximadamente en 6.0 ppm y de los metilos en 2.4 ppm como las más protegidas. En la zona aromática se observa la señal múltiple que caracteriza a H-5 y H-6, la señal múltiple de H-7 y la señal simple y ancha de H-1. H-11 aparece como una señal doble por el acoplamiento con H-10 ($J = 8.4$ Hz); sin embargo, H-10 se encuentra levemente traslapada con H-4, lo que da una integración de cuatro

hidrógenos. Las señales más desplazadas en esta región son los dobles H-14 y H-15 respectivamente, debido a la cercanía del grupo electrotractor formilo.

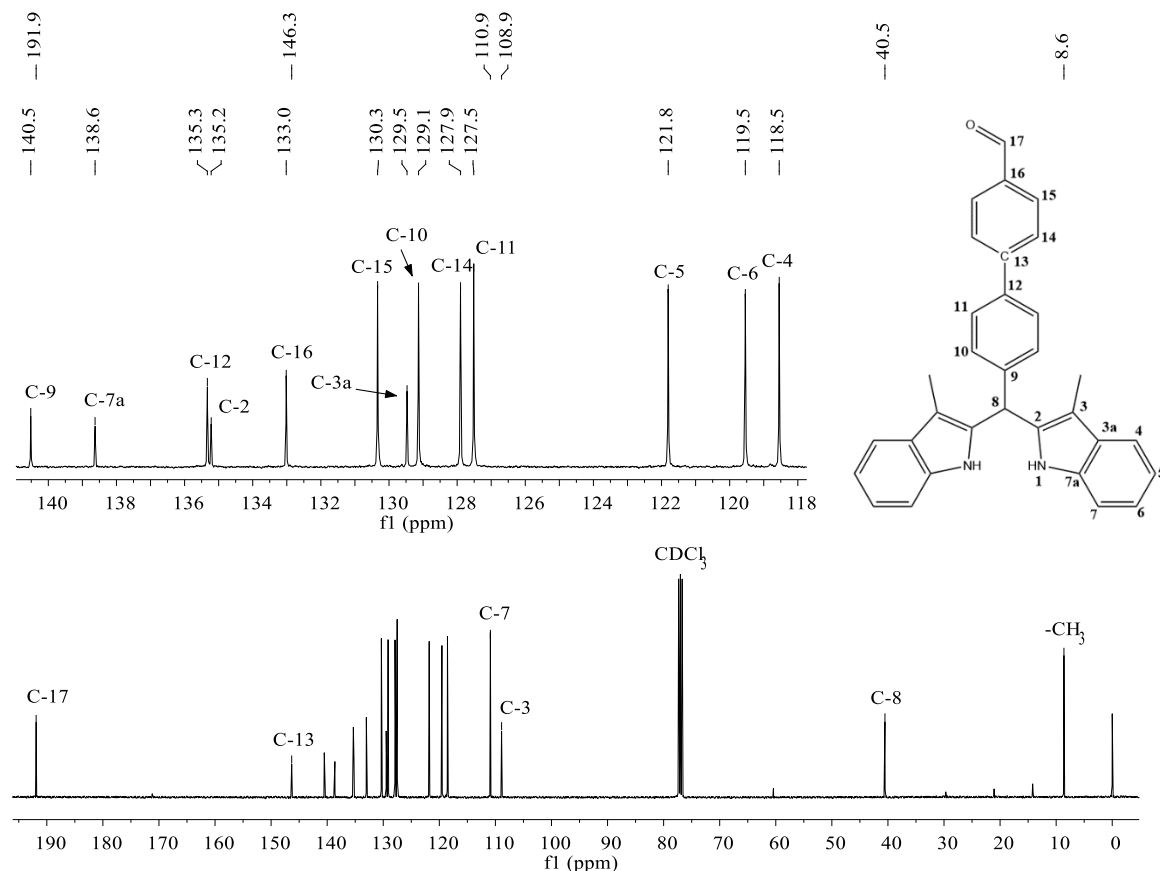


Figura 22. Espectro RMN ¹³C de **2**.

El espectro de RMN ¹³C (figura 22) corrobora la obtención de **2**, debido a que se observan las diecinueve de señales esperadas, de las cuales se destaca la señal del aldehído ubicada en 191.9 ppm. También se observa la señal de los metilos a campo alto, y un poco más desplazada la señal de C-8. Sobresale, así mismo, la aparición de las señales de C-13, C-14, C-15 y C-16, correspondientes al fragmento 4-formilfenilo. También hay que resaltar que C-13 se encuentra más desplazado a campo bajo que C-16 considerando que este último está directamente enlazado al grupo formilo. Esto se explica por el campo magnético del sistema aromático, el cual como ya se ha mencionado refuerza el campo magnético aplicado; por ende, al estar C-13 más adentrado en la nube electrónica aromática experimentará este efecto en mayor proporción que C-16.

Cristales de este compuesto fueron obtenidos mediante evaporación lenta a temperatura ambiente de hexano-acetato de etilo, por lo que se decidió realizar una prueba de rayos X para corroborar su estructura molecular. Los datos obtenidos de la estructura de rayos-X se presentan en la tabla 1, la cual muestra que se trata de un sistema cristalino monoclinico, un grupo espacial P 21/n y 4 moléculas por celda unitaria.

Tabla 1. Datos cristalinos y refinamiento de estructura para **2**.

| | | |
|--|--|---------------------------|
| Código de identificación | shelx | |
| Fórmula empírica | C ₃₂ H ₂₆ N ₂ O | |
| Peso fórmula | 454.55 | |
| Temperatura | 130(2) K | |
| Longitud de onda | 0.71073 Å | |
| Sistema cristalino | Monoclinico | |
| Grupo espacial | P 21/n | |
| Dimensiones de celda unitaria | a = 10.8378(6) Å | $\alpha = 90^\circ$ |
| | b = 19.3554(12) Å | $\beta = 91.420(5)^\circ$ |
| | c = 11.2104(7) Å | $\gamma = 90^\circ$ |
| Volumen | 2350.9(2) Å ³ | |
| Z | 4 | |
| Densidad (calculada) | 1.284 Mg/m ³ | |
| Coefficiente de absorción | 0.078 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 960 | |
| Tamaño del cristal | 0.510 x 0.370 x 0.230 mm ³ | |
| Rango de theta para colección de datos | 3.636 a 29.476° | |
| Rangos de índice | -14<=h<=14, -19<=k<=26, -15<=l<=14 | |
| Reflexiones colectadas | 11647 | |
| Reflexiones independientes | 5514 [R(int) = 0.0314] | |
| Integridad a theta = 25.242° | 99.7 % | |
| Método de refinamiento | Mínimos cuadrados de matriz completa en F ² | |

| | |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| Datos / restricciones / parámetros | 5514 / 0 / 318 |
| Ajuste óptimo en F ² | 1.024 |
| Índices finales de R [I>2sigma(I)] | R1 = 0.0495, wR2 = 0.1118 |
| Índices de R (todos los datos) | R1 = 0.0708, wR2 = 0.1271 |
| Coefficiente de extinción | n/a |
| Mayor diferencia entre pico y valle | 0.274 y -0.222 e.Å ⁻³ |

En la figura 23 se presenta la estructura molecular de rayos-X, en esta se observa una disposición especial de los fragmentos fenilo, así como que los NH de los grupos indólicos se encuentran en la misma dirección, esta estructura efectivamente corresponde al compuesto esperado, **2**.

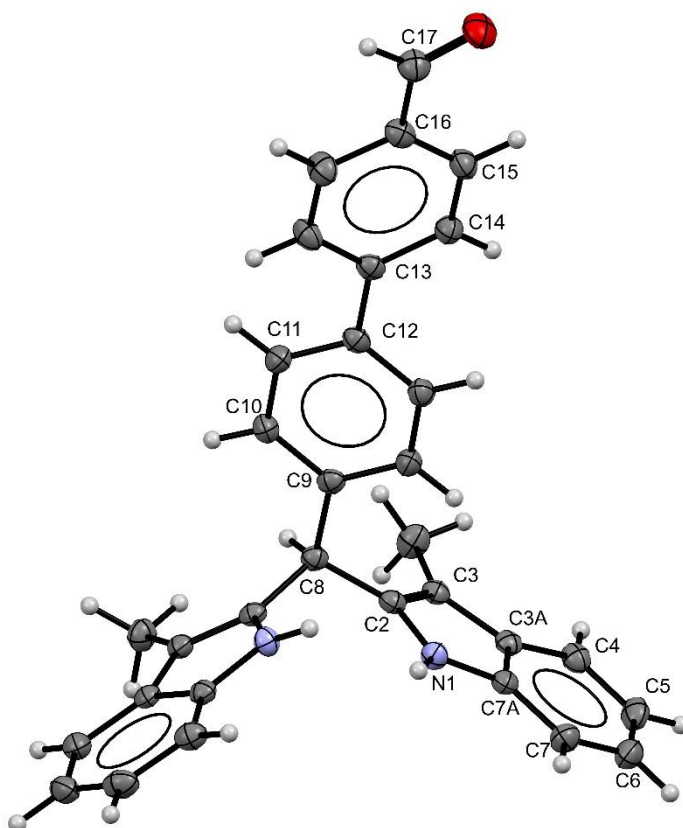


Figura 23. Estructura obtenida en rayos X para compuesto **2**.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO 3

La síntesis del compuesto **3** se llevó a cabo utilizando como materias primas el aldehído obtenido como precursor **2** y el pirrol, este último en grandes proporciones para favorecer la formación del tercer precursor. La reacción fue efectuada bajo condiciones inertes en atmósfera de nitrógeno molecular, diclorometano como disolvente y condiciones ácidas utilizando ácido trifluoroacético. Estas condiciones ácidas favorecen la activación del grupo carbonilo como un mejor electrófilo susceptible a reacciones de S_EAr , además de favorecer la espontaneidad de dicha reacción.

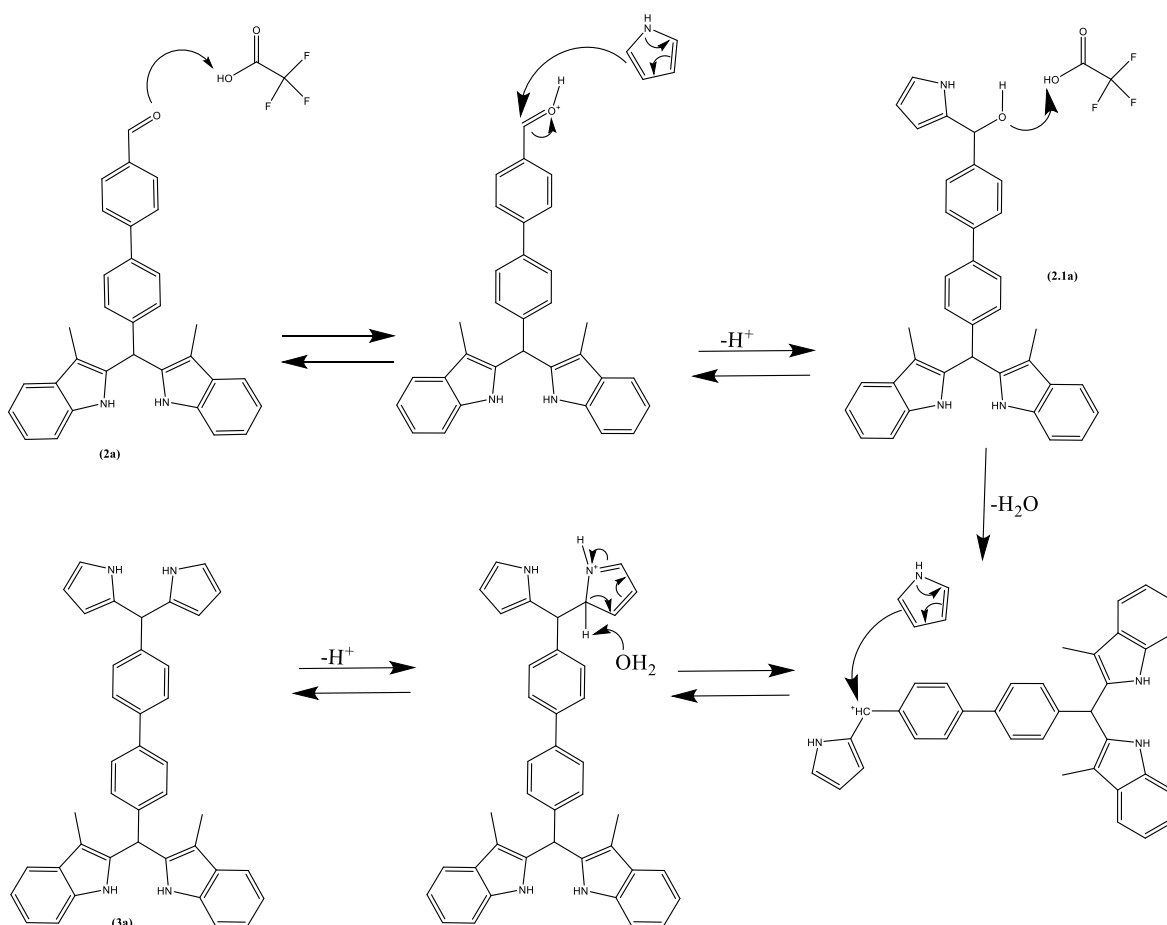


Figura 24. Mecanismo de reacción para obtención de **3**.

El mecanismo para esta reacción tiene como primer paso la abstracción de un protón proveniente del medio ácido, esto conlleva a que el carbono del carbonilo se vuelva un electrófilo más fuerte; posteriormente, este intermediario es atacado por el carbono 2 del

pirrol, de tal forma que se genera un enlace carbono-carbono y el par electrónico migra hacia el oxígeno para restaurarlo a su carga formal neutra, intermediario **2.1a**. Dentro de la figura 23 se muestra de forma implícita una eliminación en la que la base conjugada del ácido trifluoroacético abstrae un hidrógeno ubicado en el carbono 2 del pirrol y se termina regenerando la aromaticidad del pirrol. En el paso siguiente, el intermediario **2.1a** abstrae un protón del medio ácido formando así un buen grupo saliente, como lo es el agua, la cual termina eliminándose y generando un carbocatión estable por la aromaticidad generada en el compuesto. En este punto ocurre la sustitución, pues otra molécula de pirrol ataca al carbocatión mediante el carbono 2, produciendo otro enlace carbono-carbono. De igual manera, en el paso siguiente se presenta de forma implícita la eliminación del hidrógeno por parte de la base conjugada, que regenera el medio ácido y también produce el compuesto **3**.

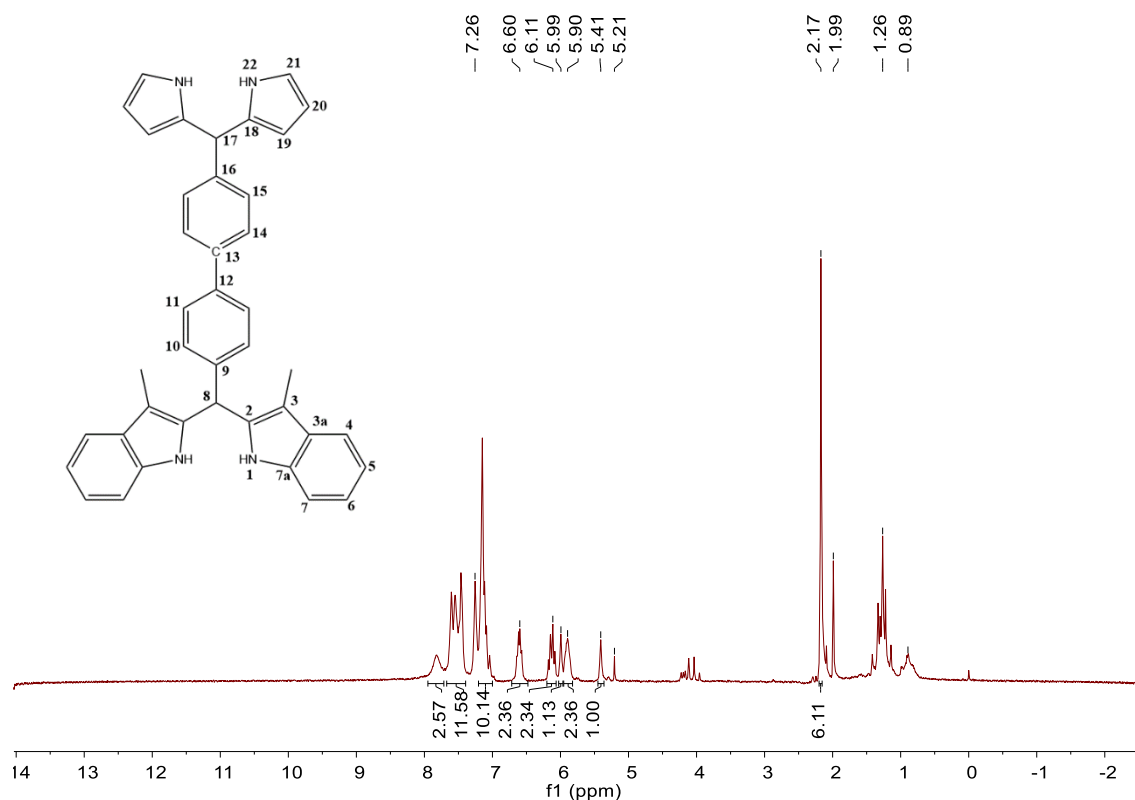


Figura 25. Espectro RMN ¹H de **3**.

La resonancia magnética nuclear de ¹H muestra para este tercer precursor la señal en 2.17 ppm característica de los metilos, una señal en 5.41 ppm que corresponde al metino de H-8 muy cerca de este se encuentra una señal por encima de 6.0 ppm que corresponde al H-17

del metino, al final se encontró la señal simple y ancha ubicada muy cerca de 8.0 ppm correspondiente al H de los nitrógenos indólicos, mientras que los nitrógenos del pirrol se terminan traslapando con la última señal múltiple.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO FINAL 4

La síntesis del compuesto objetivo se llevó a cabo en una serie de dos pasos, la primera fue la oxidación del compuesto **3**, mediante el agente oxidante DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona) en condiciones inertes utilizando atmósfera de nitrógeno, en un solvente de polaridad intermedia como lo es el diclorometano seco. De manera *in situ*, el compuesto oxidado producido en esta primera etapa se hace reaccionar con dietileterato de trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$); con el objetivo de que ocurra la formación del complejo entre el boro y dicho compuesto final, en este mismo medio se añade trietilamina anhidra.

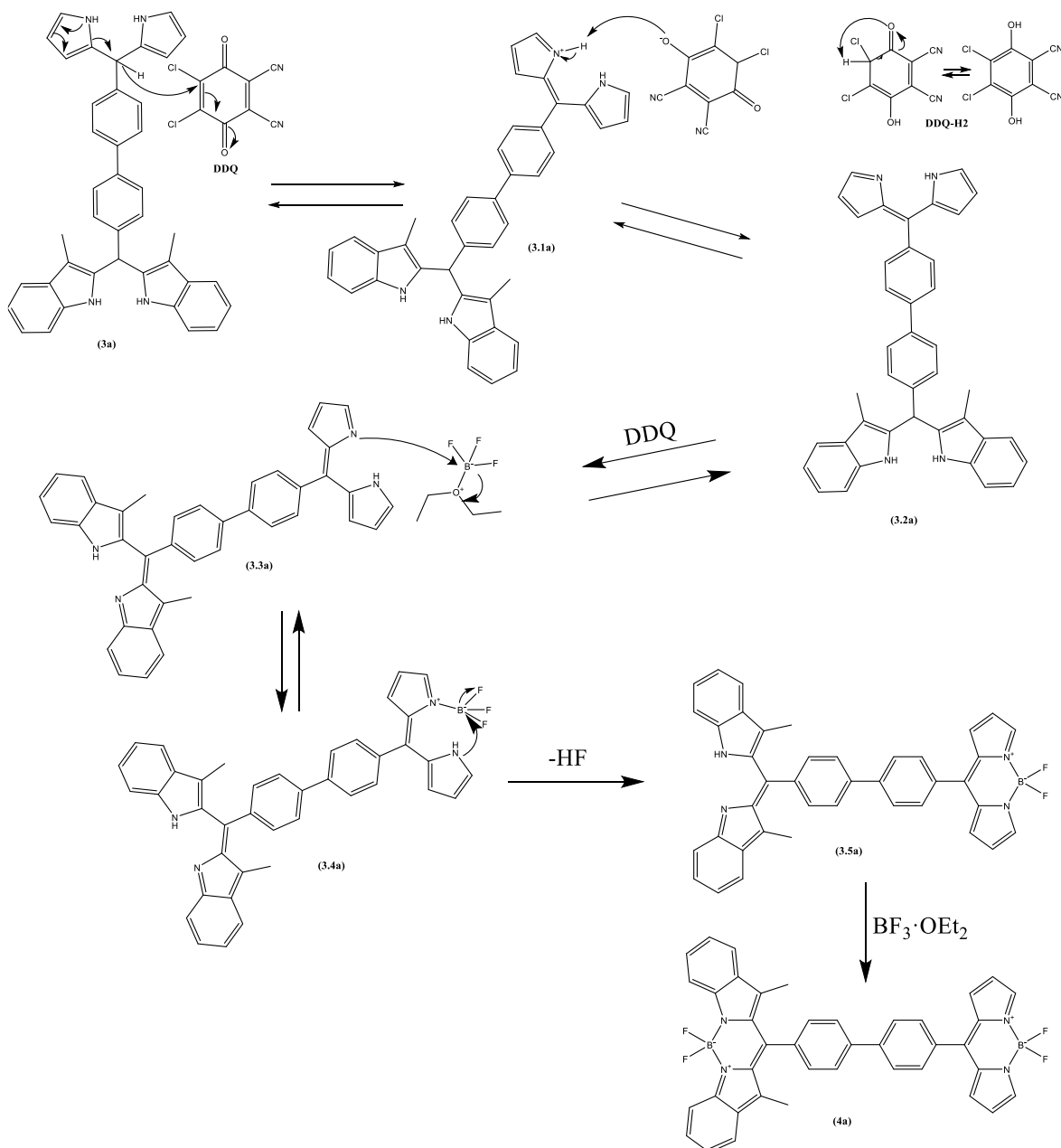


Figura 26. Mecanismo de reacción para obtención de 4.

El mecanismo de reacción sugerido para la obtención del compuesto final implica como primera etapa la oxidación del tercer precursor con DDQ, inicia un nitrógeno pirrólico con un movimiento electrónico que termina expulsando al hidrógeno metino junto con el par electrónico del enlace, este nuevo compuesto 3.1a es más estable por la aromaticidad generada y forma la primera estructura reducida de la DDQ^[66], esta a su vez en el siguiente

paso abstrae el protón del nitrógeno pirrólico que inició con el mecanismo, en un paso alterno por tautomería termina formando DDQ-H2, formado el compuesto **3.2a**, se repite el proceso con otra molécula de DDQ y se obtiene el compuesto oxidado (**3.3a**), este ataca al boro del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ mediante el nitrógeno de uno de los grupos pirrol, el oxígeno se queda con el par electrónico volviendo a sí a su carga formal neutra y dando lugar a la formación del éter dietílico, así como generando ese enlace N-B, enlace en el que el boro posee una carga formal negativa y el nitrógeno una positiva. Luego este intermediario es atacado nuevamente en el boro por el otro nitrógeno de pirrol cercano, dicho nitrógeno utiliza el par electrónico que utilizaba para la aromaticidad del anillo generando otro nuevo enlace N-B, en este mismo paso el flúor es expulsado como fluoruro, después otra molécula como lo puede ser el compuesto oxidado usando su nitrógeno básico termina abstrayendo el protón ácido del nitrógeno y liberando así HF, esta molécula, como también dando lugar a la formación del BODIPY, este proceso vuelve a repetirse con los nitrógenos del bis(indolil)meteno y da como resultado al BOBIM como compuesto final.

A este compuesto final se le realizaron pruebas de caracterización, como RMN ^1H , ^{13}C y ^{19}F ; sin embargo, en los espectros el compuesto siempre se encontraba sucio, por lo que no se pudieron realizar los análisis correspondientes (figura 27).

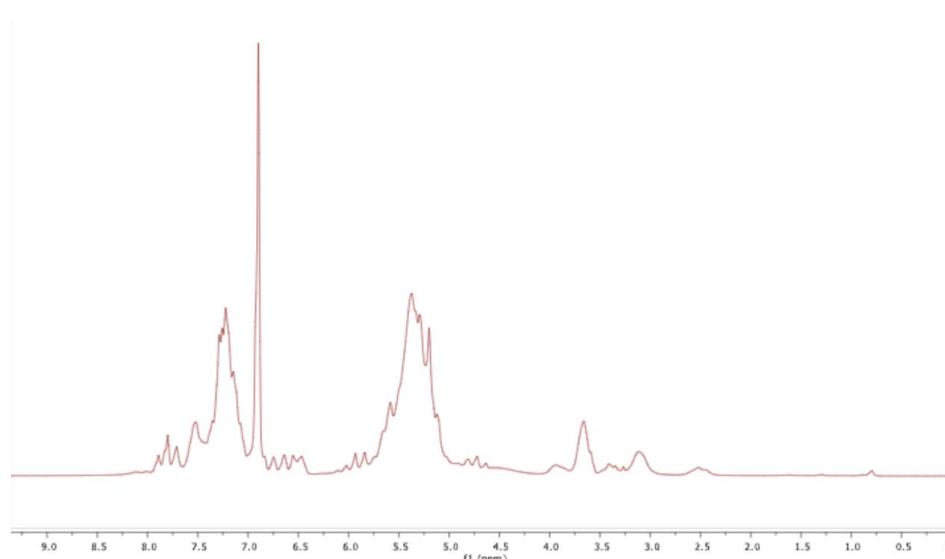


Figura 27. Espectro RMN ^1H del crudo de reacción de la obtención de **4**.

Aun así, al compuesto final (crudo) **4** se le realizaron sus espectros de absorción UV-Vis en disolventes con diferentes constantes dieléctricas, a una concentración de 10^{-4} mol·L⁻¹, en un rango de longitud de onda de entre los 300 a los 800 nanómetros y a temperatura ambiente.

En el gráfico 1 se aprecia que sí existe un intervalo en el que la absorbancia incrementa, justamente en el rango que absorben los compuestos fluorescentes.

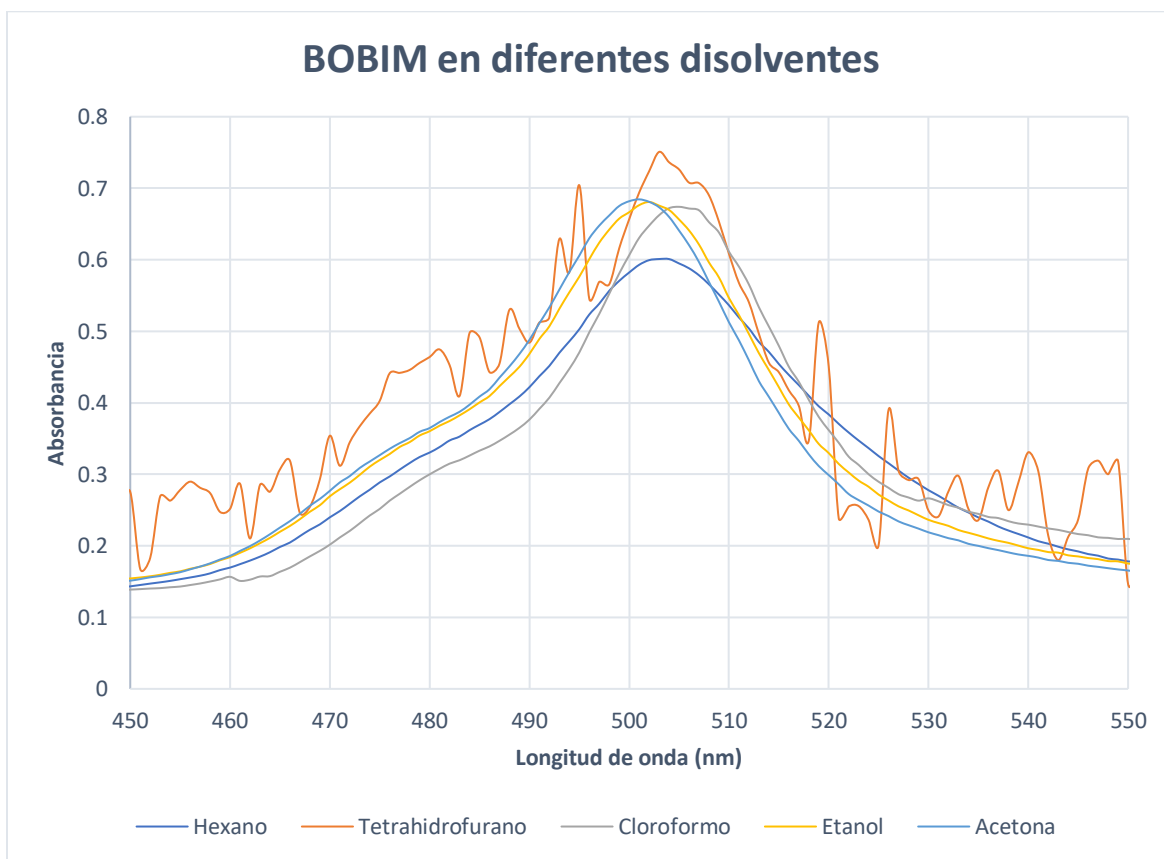


Gráfico 1. Espectro de absorción UV-Vis de **4**.

En este intervalo se pueden detallar varias cuestiones, primero se nota una anomalía para los resultados obtenidos en el disolvente tetrahidrofurano, se observa mucho ruido en la medición, además cabe recalcar que la estabilidad del compuesto en THF resulta ser menor que en la de los otros disolventes, por ende, los datos para este solvente no serán de vital importancia. Adicionalmente, se aprecia que la mayor absorbancia por el compuesto es

presentada en el disolvente de mayor polaridad, acetona. La longitud de onda de máxima absorbancia se encuentra dentro del rango de 501 a 503 nm, dado que el mejor solvente, acetona, donde el compuesto presenta mayor absorbancia muestra este dato en 501 nm a una absorbancia igual a 0.68, se toma ese valor como el obtenido para $\lambda_{\text{abs máx}}$.

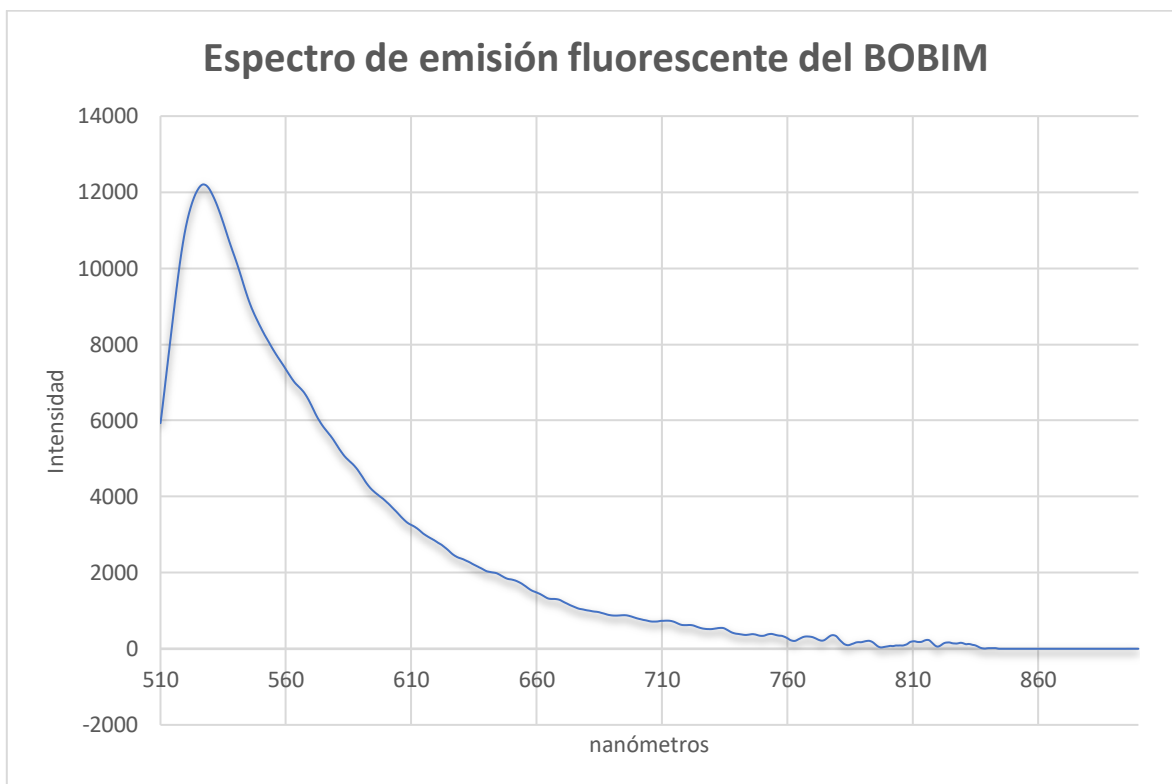


Gráfico 2. Espectro de emisión fluorescente de 4.

Estructura molecular del BOBIM en estado gaseoso calculado mediante el método B3LYP, esta misma estructura también corresponde a la utilizada para el cálculo por el método M062X en acetona como disolvente (figura 28).

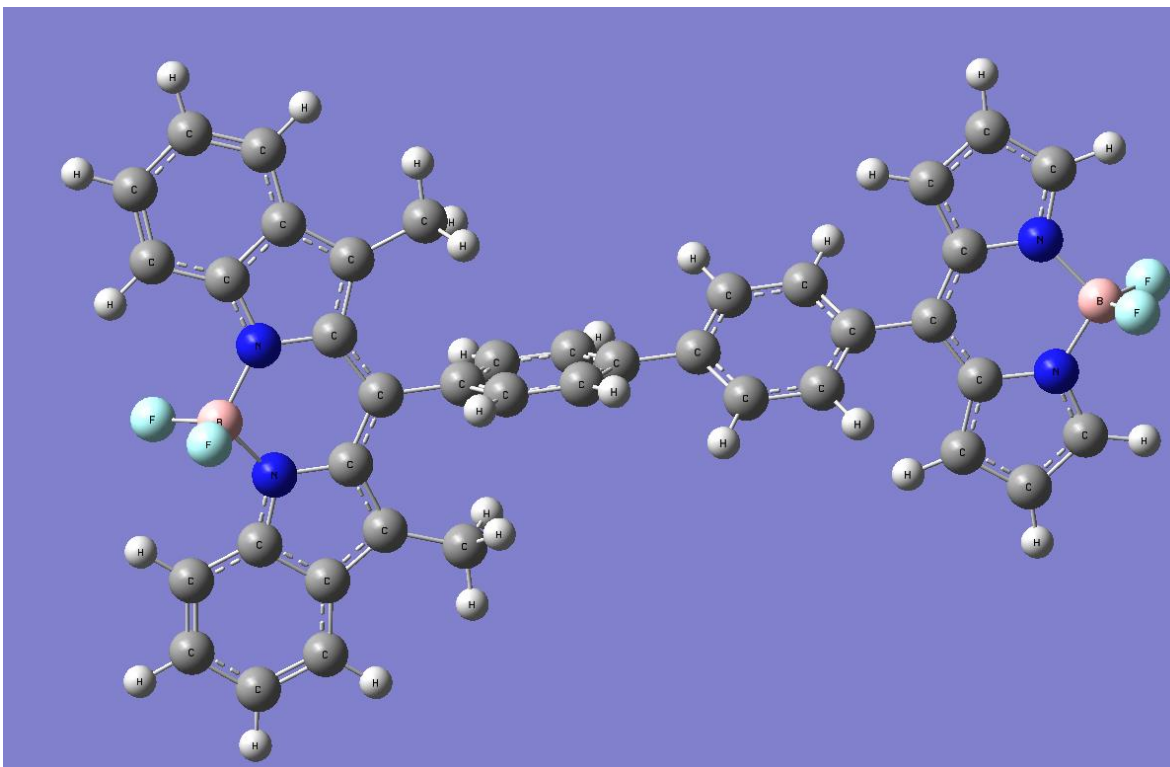


Figura 28. Estructura de **4** calculada para espectros de absorción UV-Vis.

El espectro de emisión fluorescente se llevó a cabo en el mejor disolvente, el cual fue acetona, en la gráfica se presenta que la longitud de onda de máxima emisión para el compuesto final se encuentra en los 527 nm.

También le fueron realizados cálculos computacionales a la molécula de BODIPY-BOBIM, utilizando el método TD-B3LYP/6-31G(d,p). En el gráfico 3 se presenta el espectro de absorción UV-Vis para la molécula en estado gaseoso, observando el máximo de absorción en 466 nm.

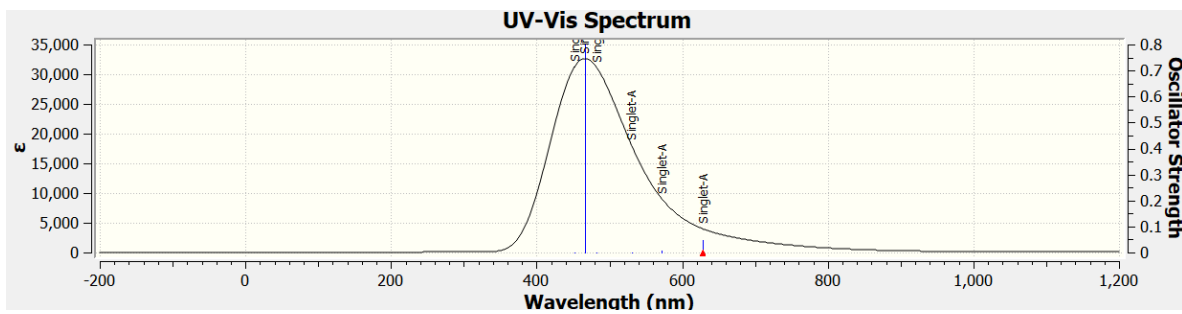


Gráfico 3. Espectro de absorción UV-Vis de **4** por TD-B3LYP/6-31G(d,p).

Los resultados computacionales para el compuesto BOBIM utilizando como método TD-M062X/6-31G(d,p) en fase gaseosa, muestran una longitud de onda de máxima absorción en los 459 nm.

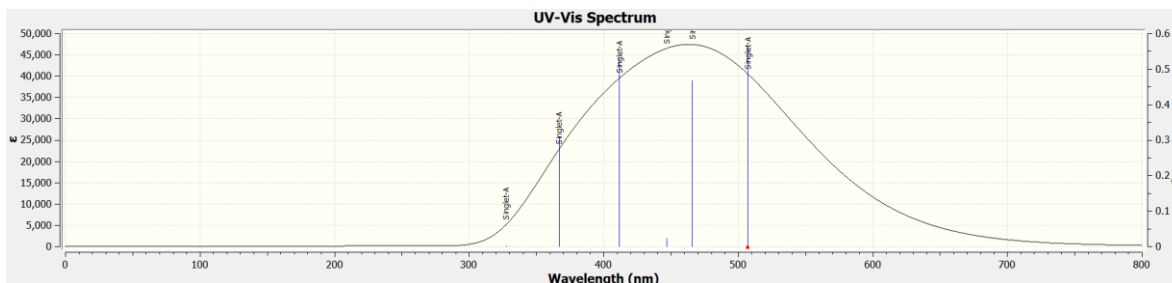


Gráfico 4. Espectro de absorción UV-Vis de **4** por TD-M062X/6-31G(d,p).

Existe una correlación entre los máximos de absorción experimental y los máximos calculados, el método TD-B3LYP fue el método más exacto por su máximo de 468 nm y su menor ancho de banda, similar al espectro de absorción experimental. La banda de absorción experimental corresponde a una transición S_0-S_1 del fragmento BODIPY que aparentemente se formó. Sin embargo, para el fragmento BOBIM se esperaba una banda de absorción alrededor de 560 nm, la cual no se observó, lo que indica que este fragmento no se formó o se degradó en el aislamiento. Los espectros de absorción y fluorescencia son consistentes con la formación del fragmento BODIPY.

CONCLUSIONES

- Se logró sintetizar y caracterizar los intermediarios propuestos en esta ruta de síntesis.
- Utilizando una serie de tres reacciones, se pudo sintetizar un compuesto fluorescente con un rendimiento de reacción medianamente aceptable dentro del esperado, dicho rendimiento oscila en el intervalo del 10 al 20 %.
- El compuesto final no fue posible obtenerlo en condiciones de alta pureza, puesto que, en todos los intentos de síntesis y purificación, siempre se presentaban impurezas o se degradaba, razón por la cual no permitió mostrar las pruebas de caracterización ya que se encontraba mucho ruido.
- Se encontró que los máximos de absorción y emisión pueden indicar la formación del núcleo BODIPY en la molécula, esto conociendo que los BODIPYs tienen máximos de absorción en los 500 nm, mientras que el núcleo BOBIM tiene máximo de absorción alrededor de los 560 nm.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

Reactivos y materiales

Todos los reactivos y materias primas empleadas para llevar a cabo esta investigación fueron adquiridos de SIGMA ALDRICH® y los disolventes de CONQUIMEX®. En los casos que fue necesario se secaron reactivos y disolventes por destilación con CaH₂ y las materias primas fueron usadas sin previa purificación. Todas las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina (CCF) usando cromatoplasmas de gel de sílice (ALUGRAM SIL G/UV254), revelando con lámpara UV a 254nm. Los espectros de RMN ¹H y ¹³C, se realizaron en los espectrómetros VARIAN modelo Unity Inova, 300 MHz, VARIAN modelo VNMRS, 400 MHz y VARIAN modelo MR, 400 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) son relativos a Si(CH₃)₄ empleando CDCl₃ como disolvente y son descritos en partes por millón (ppm) así como las constantes de acoplamiento están en Hertz (Hz). Los espectros de absorción UV-Vis y fluorescencia se realizaron en los espectrofotómetros Thermo Scientific Evolution 220 y PerkinElmer FL 8500, respectivamente, empleando celdas de cuarzo con paso óptico de 10 mm. Los puntos de fusión están sin corregir y fueron obtenidos en un fusiómetro Electrothermal Mel-Temp®. Los disolventes utilizados para las pruebas UV-Vis cuentan con un grado de reactivo analítico, las celdas de medición son hechas de cuarzo con una longitud por donde atraviesa el haz igual a 1 cm.

2,2'-((4-Bromofenil)metil)bis(3-metil-1H-indol) (1)

Se pesó en un matraz de bola de 50 mL, 393.7 mg (3 mmol) de 3-metilindol, se disolvieron en 2 mL de etanol y a esta disolución en agitación se añadieron 277.5 mg de *p*-bromobenzaldehído. Posteriormente, se añadieron 38 μ L de ácido sulfúrico concentrado y se procedió a dejar la reacción en agitación por 15 horas a temperatura ambiente, monitoreando su progreso mediante cromatografía en capa fina. El producto se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de disolventes como fase móvil compuesta por hexano-acetato de etilo en proporciones 95:5, respectivamente. Con esto se obtuvo el primer precursor de la síntesis. El rendimiento obtenido de esta reacción fue del 77 %, el punto de fusión se encuentra entre 210 °C a 212 °C. Los datos espectroscópicos son: **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.16 (6H, s, CH₃-H), 5.94 (1H, s, H-8), 7.07 (2H, d, *J* = 8.1

Hz, H-10), 7.13 (2H, td, $J = 7.0$ y 1.7 Hz, H-5), 7.17 (2H, td, $J = 7.0$ y 1.7 Hz H-6), 7.24 (2H, m, H-7), 7.46 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, H-11), 7.55 (4H, m, H-4 y H-1). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 8.6 (CH_3), 40.4 (C-8), 109.0 (C-3), 110.9 (C-7), 118.6 (C-4), 119.6 (C-6), 121.4 (C-12), 121.9 (C-5), 129.5 (C-3a), 130.2 (C-10), 132.2 (C-11), 132.7 (C-2), 135.4 (C-7a), 139.1 (C-9).

2,2'-((4-(4-Formilfenil)fenil)metil)bis(3-metil-1H-indol) (2)

Como segunda etapa, en un matraz de bola de 25 mL se añadieron 100 mg del primer precursor obtenido en la reacción anterior, después al mismo matraz se añadieron 52.3 mg del ácido 4-formilfenilborónico, así como 97 mg de K_2CO_3 y por último de forma rápida se añadió 13.5 mg del catalizador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ junto con el agitador magnético, esto para evitar que se oxide con el aire a paladio elemental. Se colocó un condensador en el matraz y se tapó para purgar el sistema utilizando globos llenos de nitrógeno. Se añade el disolvente THF-Agua destilada 1:1 (al agua se le burbujeó nitrógeno por 5 minutos con el objetivo de erradicar cualquier cantidad de oxígeno que se encontrara disuelta). El sistema se purga tres veces más con nitrógeno y al final se le deja un globo para llevarlo a reflujo en la parrilla de calentamiento a la temperatura de ebullición del THF, dejando la reacción a reflujo por 18 horas. Luego de transcurrido ese tiempo se monitoreó la reacción por cromatografía en capa fina y se procedió a realizar una extracción líquido-líquido utilizando diclorometano, esto para eliminar el carbonato de potasio y el catalizador de paladio que se encuentren en el medio de la reacción, después de realizar la extracción se seca con sulfato de sodio anhidro y se realiza la filtración, se procede a evaporar el disolvente en el rotaevaporador, así como se realiza la purificación del producto mediante cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla hexano-acetato de etilo 9:1. Aquí se obtuvo el segundo precursor de la síntesis. El rendimiento de reacción fue del 72 %, el punto de fusión de **2** resultó entre los $228\text{ }^\circ\text{C}$ a $230\text{ }^\circ\text{C}$. Los datos espectroscópicos son: **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 2.22 (6H, s, $\text{CH}_3\text{-H}$), 6.07 (1H, s, H-8), 7.15 (2H, td, $J = 6.9$ y 1.7 Hz, H-5), 7.19 (2H, td, $J = 6.9$ y 1.9 Hz, H-6), 7.25 (2H, m, H-7), 7.32 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-11), 7.60 (4H, m, H-4 y H-10), 7.68 (2H, s, H-1), 6.97 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-14), 7.95 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-15), 10.03 (1H, s, H-17). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 8.6 (CH_3), 40.5 (C-8), 108.9 (C-3), 110.9 (C-

7), 118.5 (C-4), 119.5 (C-6), 121.8 (C-5), 127.5 (C-11), 127.9 (C-14), 129.1 (C-10), 129.5 (C-3a), 130.3 (C-15), 133.0 (C-16), 135.2 (C-2), 135.3 (C-12), 138.6 (C-7a), 140.5 (C-9), 146.3 (C-13), 191.9 (C-17).

2,2'-((4'-(Di(1*H*-pirrol-2-il)metil)-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)bis(3-metil-1*H*-indol) (3)

Se mezcló el precursor de la segunda etapa, es decir, el compuesto **2** con el pirrol en proporciones molares 1:20, respectivamente, bajo atmósfera inerte de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 20 minutos en agitación se añadió el ácido trifluoroacético en proporciones molares 1.45 a 1 respecto al aldehído, luego de 10 minutos se añade el doble de moles de NaOH, la mezcla de reacción se extrajo y se eliminó el disolvente a condiciones de presión reducida. El sólido resultante se purifica por columna cromatográfica eluyendo con hexano-diclorometano 1:9, todo este proceso se debió realizar el mismo día con el fin de evitar que la polimerización del pirrol afecte los rendimientos de la reacción. Obteniéndose así el último precursor de la síntesis. El rendimiento de reacción fue del 54 %, un punto de fusión de 118°C a 122°C, los datos espectroscópicos son: **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.17 (6H, s, CH₃-H), 5.41 (1H, s, H-8), 5.90 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, H-10), 5.99 (2H, td, $J = 7.0$ y 1.7 Hz, H-5), 6.11 (2H, td, $J = 7.0$ y 1.7 Hz H-6), 6.60 (2H, m, H-7), 7.26 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, H-11), 7.26 (4H, m, H-4 y H-1), 7.80 (2H, s, H-17).

13-(4'-(5,5-Difluoro-5*H*-4*l*4,5*l*4-dipirrol[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-10-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6,6-difluoro-12,14-dimetil-6*H*-5*l*4,6*l*4-[1,3,2]diazaborinino[1,6-a:3,4-a']diindol (4)

Para la etapa final, se pesaron 50 mg (0.088 mmol) del bis(indolil)metano-dipirrometano en un matraz bola de 10 mL, se disuelven con 3 mL de diclorometano seco, se adicionan 49.7 mg (0.22 mmol) de DDQ. Se cerró el sistema y se purgó con N₂ hasta obtener una atmósfera inerte para evitar la descomposición del DDQ. Se dejó la reacción en agitación a temperatura ambiente por 2 horas. Posteriormente, se enfrió la reacción con un baño de hielo y se adicionan 0.22 mL (1.75 mmol) de BF₃·OEt₂, luego de 10 minutos se añaden 0.18 mL (1.31 mmol) de Et₃N anhidra. Se dejó la reacción en agitación a temperatura ambiente por un

periodo de 3 horas más. Después se purificó el producto por cromatografía en columna con hexano:diclorometano en proporciones 1:9, respectivamente. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina, al obtenerse el producto este se llevó al rotaevaporador y se secó minuciosamente, debido a su inestabilidad al encontrarse disuelto. El rendimiento de esta reacción fue del 9 %.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] K. H. Kim, K. Amann-Winkel, N. Giovambattista, A. Späh, F. Perakis, H. Pathak, M. L. Parada, C. Yang, D. Mariedahl, T. Eklund, T. J. Lane, S. You, S. Jeong, M. Weston, J. H. Lee, I. Eom, M. Kim, J. Park, S. H. Chun, P. H. Poole, A. Nilsson. Experimental observation of the liquid-liquid transition in bulk supercooled water under pressure. *Science* **2020**, 370, 978–982.
- [2] H. Pathak, A. Späh, N. Esmaeildoost, J. A. Sellberg, K. H. Kim, F. Perakis, K. Amann Winkel, M. Ladd-Parada, J. Koliyadu, T. J. Lane, C. Yang, H. T. Lemke, A. R. Oggenfuss, P. M. Johnson, Y. Deng, S. Zerdane, R. Mankowsky, P. Beaud, A. Nilsson. Enhancement and maximum in the isobaric specific-heat capacity measurements of deeply supercooled water using ultrafast calorimetry. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2021**, 118, e2018379118.
- [3] M. K. Kuimova, S. W. Botchway, A. W. Parker, M. Balaz, H. A. Collins, H. L. Anderson, K. Suhling, P. R. Ogilby. Imaging intracellular viscosity of a single cell during photoinduced cell death. *Nat. Chem.* **2009**, 1, 69–73.
- [4] a) K. Luby-Phelps. Physical properties of cytoplasm. *Curr. Opin. Cell. Biol.* **1994**, 6, 3–9. b) D. Su, C. L. Teoh, N. Gao, Q. H. Xu, Y. T. Chang. A simple BODIPY-based viscosity probe for imaging of cellular viscosity in live cells. *Sensors* **2016**, 16, 1397 8-9.
- [5] K. Luby-Phelps. Cytoarchitecture and physical properties of cytoplasm: Volume, viscosity, diffusion, intracellular surface area. *Int. Rev. Cytol.* **2000**, 192, 189–221.
- [6] M. K. Kuimova. Mapping viscosity in cells using molecular rotors. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, 14, 12671–12686.
- [7] G. S. Zubenko, U. Kopp, T. Seto, L. L. Firestone. Platelet membrane fluidity individuals at risk for Alzheimer’s disease: A comparison of results from fluorescence spectroscopy and electron spin resonance spectroscopy. *Psychopharmacology* **1999**, 145, 175–180.
- [8] G. Deliconstantinos, V. Villiotou, J. C. Stavrides. Modulation of particulate nitric-oxide synthase activity and peroxynitrite synthesis in cholesterol-enriched endothelial-cell membranes. *Biochem. Pharmacol.* **1995**, 49, 1589–1600.
- [9] O. Nadiv, M. Shinitzky, H. Manu, D. Hecht, C. T. Roberts, D. Leroith, Y. Zick. Elevated protein-tyrosine phosphatase activity and increased membrane viscosity are associated

- with impaired activation of the insulin-receptor kinase in old rats. *Biochem. J.* **1994**, 298, 443–450.
- [10] T. Liu, X. Liu, D- R. Spring, X. Qian, J. Cui, Z. Xu. Quantitatively mapping cellular viscosity with detailed organelle information via a designed PET fluorescent probe. *Sci. Rep.* **2014**, 4, 5418.
- [11] M. D. Molin, Q. Verolet, A. Colom, R. Letrun, E. Derivery, M. Gonzalez-Gaitan, E. Vauthey, A. Roux, N. Sakai, S. Matile. Fluorescent flippers for mechanosensitive membrane probes. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 568–571.
- [12] B. Strehmel, H. Seifert, and W. Rettig. Photophysical properties of fluorescence probes. 2. A model of multiple fluorescence for stilbazolium dyes studied by global analysis and quantum chemical calculations. *J. Phys. Chem. B* **1997**, 101, 2232–2243.
- [13] Y.-W. Wang, A. B. Descalzo, Z. Shen, X.-Z. You, K. Rurack. Dihydronaphthalene-fused boron–dipyrrromethene (BODIPY) dyes: Insight into the electronic and conformational tuning modes of BODIPY fluorophores. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2887–2903.
- [14] W.-E. Lee, C.-L. Lee, T. Sakaguchi, M. Fujiki, G. Kwak. Fluorescent viscosity sensor film of molecular-scale porous polymer with intramolecular π -stack structure. *Macromolecules* **2011**, 44, 432-436.
- [15] R. Kotani, H. Sotome, H. Okajima, S. Yokoyama, Y. Nakaike, A. Kashiwagi, C. Mori, Y. Nakada, S. Yamaguchi, A. Osuka, A. Sakamoto, H. Miyasaka, S. Saito. Flapping viscosity probe that shows polarity-independent ratiometric fluorescence. *J. Mater. Chem. C* **2017**, 5, 5248-5256.
- [16] T. Xia, L. Wang, Y. Qu, Y. Rui, J. Cao, Y. Hu, J. Yang, J. Wu, J. Xu. A thermoresponsive fluorescent rotor based on a hinged naphthalimide for a viscometer and a viscosity-related thermometer. *J. Mater. Chem. C* **2016**, 4, 5696-5701.
- [17] D. J. Lichlyter, M. A. Haidekker. Immobilization techniques for molecular rotors - Towards a solid-state viscosity sensor platform. *Sens. Actuators B* **2009**, 139, 648-656.
- [18] D. Su, C. L. Teoh, L. Wang, X. Liu, Y. T. Chang. Motion-induced change in emission (MICE) for developing fluorescent probes. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 4833-4844.

- [19] M. A. Haidekker, E. A. Theodorakis. Ratiometric mechanosensitive fluorescent dyes: design and applications. *J. Mater. Chem. C* **2016**, 4, 2707-2718.
- [20] M. K. Kuimova. Mapping viscosity in cells using molecular rotors. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, 14, 12671-12686.
- [21] Z. Yang, J. Cao, Y. He, J. H. Yang, T. Kim, X. Peng, J. S. Kim. Macro-/micro-environment-sensitive chemosensing and biological imaging. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 4563-4601.
- [22] D. Skoog, F. J. Holler, S. R. Crouch. Principios de Análisis Instrumental, 7^a Ed., Cengage Learning, p-327, **2018**.
- [23] D. Skoog, F. J. Holler, S. R. Crouch. Principios de Análisis Instrumental, 7^a Ed., Cengage Learning, p-355, **2018**.
- [24] D. Skoog, F. J. Holler, S. R. Crouch. Principios de Análisis Instrumental, 7^a Ed., Cengage Learning, p-358, **2018**.
- [25] M. Shah, K. Thangaraj, M. L. Soong, L. T. Wolford, J. H. Boyer. Pyrromethene–BF₂ complexes as laser dyes. *Heteroatom Chem.* **1990**, 1, 389.
- [26] J. Karplin, L. B. A. Johansson, L. Strandberg, T. Ny. Dimers of dipyrrometheneboron difluoride (BODIPY) with light spectroscopic applications in chemistry and biology. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 116, 7801.
- [27] K. Rurack, M. Kollmannsberger, U. R. Genger, J. Daub. An effective fluorescent chemosensor for mercury ions. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 968.
- [28] (a) K. Rutac, M. Kollmannsberger, J. Daub. Molecular switching in the near infrared (NIR) with a functionalized boron–dipyrromethene dye *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 385; (b) G. Beer, C. Niederalt, S. Grimme, J. Daub. Redox switches with chiroptical signal expression based on binaphthyl boron dipyrromethene conjugates. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3252; (c) M. Kollmannsberger, T. Gareis, S. Heinl, J. Breu, J. Daub. Phenol/phenolate-dependent on/off switching of the luminescence of 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenes. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1333.

- [29] A. Treibs, F.-H. Kreuzer. Difluorboryl-komplexe von diund tripyrrylmethenen. *Liebigs Annalen Chem.* **1968**, 718, 203.
- [30] G. Ulrich, R. Ziessel, A. Harriman. The chemistry of fluorescent bodipy dyes: versatility unsurpassed. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 1184.
- [31] N. Boens, V. Leen, W. Dehaen. Fluorescent indicators based on BODIPY. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1130.
- [32] A. Kamkaew, S. H. Lim, H. B. Lee, L. V. Kiew, L. Y. Chung, K. Burgess. BODIPY dyes in photodynamic therapy. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 77.
- [33] T. Kowada, H. Maeda, K. Kikuchi. BODIPY-based probes for the fluorescence imaging of biomolecules in living cells. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 4953.
- [34] A. Loudet, K. Burgess. BODIPY dyes and their derivatives: Syntheses and spectroscopic properties. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891.
- [35] J. Bañuelos. BODIPY dye, the most versatile fluorophore ever? *Chem. Rec.* **2016**, 16, 335.
- [36] N. Boens, B. Verbelen, M. J. Ortiz, L.-J. Jiao, W. Dehaen. Synthesis of BODIPY dyes through postfunctionalization of the boron dipyrromethene core. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 399, 213024.
- [37] W. Sheng, F. Lv, B. Tang, E.-H. Hao, L.-J. Jiao. Toward the most versatile fluorophore: Direct functionalization of BODIPY dyes via regioselective C–H bond activation. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, 30, 1825.
- [38] J.-Z. Zhao, K.-J. Xu, W.-B. Yang, Z.-J. Wang, F.-F. Zhong. The triplet excited state of bodipy: Formation, modulation and application. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 8904.
- [39] H. Lu, J. Mack, Y.-C. Yang, Z. Shen. Structural modification strategies for the rational design of red/NIR region BODIPYs. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 4778.
- [40] X. Liu, W. Chi, Q. Qiao, S. V. Kokate, E. Peña Cabrera, Z. Xu, X. Liu, Y. T. Chang. Application to motion-based fluorescent sensors. *ACS Sens.* **2020**, 5, 731.

- [41] M. K. Kuimova, G. Yahiolglu, J. A. Levitt, K. Suhling. Molecular rotor measures viscosity of live cells via fluorescence lifetime imaging. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6672.
- [42] D. Su, C. L. Teoh, N. Gao, Q. H. Xu, Y. T. Chang. A simple BODIPY-based viscosity probe for imaging of cellular viscosity in live cells. *Sensors* **2016**, 16, 1397.
- [43] I. Lopez-Duarte, T. T. Vu, M. A. Izquierdo, J. A. Bull, M. K. Kuimova. A molecular rotor for measuring viscosity in plasma membranes of live cells. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 5282.
- [44] L. Wang, Y. Xiao, W. Tian, L. Deng. Activatable Rotor for quantifying lysosomal viscosity in living cells. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 2903.
- [45] S.-C. Lee, J. Heo, H. C. Woo, J.-A. Lee, Y. H. Seo, C.-L. Lee, S. Kim, O.-P. Kwon. Fluorescent molecular rotors for viscosity sensors. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 13706–13718.
- [46] M. Shah, K. Thangaraj, M.-L. Soong, L. T. Wolford, J. H. Boyer, I. R. Politzer, T. G. Pavlopoulos. Pyrromethene–BF₂ complexes as laser dyes. *Heteroat. Chem.* **1990**, 1, 389-399.
- [47] (a) M. Shiri, M. A. Zolfigol, H. G. Kruger, Z. Tanbakouchian. Bis- and trisindolylmethanes (BIMs and TIMs). *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2250; (b) M.-Z. Zhang, Q. Chen, G.-F. Yang. A review on recent developments of indole-containing antiviral agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 89, 421.
- [48] (a) W. J. Li, X. F. Lin, J. Wang, G. L. Li, Y. G. Wang. A mild and efficient synthesis of bis-indolylmethanes catalyzed by sulfamic acid. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2765; (b) M. El-Sayed, K. Mahmoud, A. Hilgeroth. Glacial acetic acid as an efficient catalyst for simple synthesis of dindolylmethanes. *Curr. Chem. Lett.* **2014**, 3, 7; (c) A. Nasreen, R. Varala, K. S. Rao. A green protocol for the synthesis of bis (indolyl) methanes catalyzed by succinic acid under microwave irradiation. *Org. Commun.* **2017**, 10, 104.
- [49] (a) K. Tabatabaeian, M. Mamaghani, N. Mahmoodi, A. Khorshidi. Diastereoselective ruthenium-catalyzed michael addition of indoles to hormone steroids: An efficient route to new indole derivatives. *Can. J. Chem.* **2006**, 84, 1541; (b) S. R. Mendes, S. Thurow, F. Penteadó, M. S. da Silva, R. A. Gariani, G. Perin, E. J. Lenardão. Synthesis of

- bis(indolyl)methanes using ammonium niobium oxalate (ANO) as an efficient and recyclable catalyst. *Green Chem.* **2015**, 17, 4334; (c) V. D. Patil, K. P. Patil, N. R. Sutar, P. V. Gidh. Nickel acetate as efficient organometallic catalyst for synthesis of bis (indolyl) methanes. *Int. J. Chem. Sci.* **2015**, 13, 857.
- [50] (a) L. Chen, C. Wang, L. Zhou, J. Sun. Chiral 2,3-disubstituted indolines from indoles and aldehydes by organocatalyzed tandem synthesis involving reduction by trichlorosilane. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2224; (b) B. R. Nemallapudi, G. V. Zyryanov, B. Avula, M. R. Guda, S. R. Cirandur, C. Venkataramaiah, W. Rajendra, S. Gundala. Meglumine as a green, efficient and reusable catalyst for synthesis and molecular docking studies of bis (indolyl) methanes as antioxidant agents. *Bioorg. Chem.* **2019**, 87, 465; (c) S. Mathavan, K. Kannan, R. B. R. D. Yamajala. Thiamine hydrochloride as a recyclable organocatalyst for the synthesis of bis(indolyl)methanes, tris(indolyl)methanes, 3,3-di(indol-3-yl)indolin-2-ones and biscoumarins. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 9620; (d) J. V. Alegre-Requena, A. Valero-Tena, I. G. Sonsona, S. Uriel, R. P. Herrera. Simple iodoalkyne-based organocatalysts for the activation of carbonyl compounds. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 1594; (e) B. Mitra, P. Ghosh. Humic acid: A biodegradable organocatalyst for solvent-free synthesis of bis(indolyl)methanes, bis(pyrazolyl)methanes, bis-coumarins and bis-lawsones. *ChemistrySelect* **2021**, 6, 68.
- [51] A. Wang, X. Liu, Z. Su, H. Jing. New magnetic nanocomposites of $ZrO_2-Al_2O_3-Fe_3O_4$ as green solid acid catalysts in organic reactions. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 71.
- [52] Z. Zhao, S. Chen, X. Shen, F. Mahtab, Y. Yu, P. Lu, J. W. Y. Lam, H. S. Kwok, B. Z. Tang. Aggregation-induced emission, self-assembly, and electroluminescence of 4,4'-bis(1,2,2-triphenylvinyl)biphenyl. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 686-688.
- [53] J. Huang, N. Sun, P. Chen, R. Tang, Q. Li, D. Ma, Z. Li. Insight into the strong aggregation-induced emission of low-conjugated racemic C₆-unsubstituted tetrahydropyrimidines through crystal-structure–property relationship of polymorphs. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2136-2138.
- [54] J. Huang, Y. Jiang, J. Yang, R. Tang, N. Xie, Q. Li, H. S. Kwok, B. Z. Tang, Z. Li. Construction of efficient blue AIE emitters with triphenylamine and TPE moieties for non-doped OLEDs. *J. Mater. Chem. C.* **2014**, 2, 2028-2036.

- [55] M. Wada, S. Ito, H. Uno, T. Murashima, N. Ono, T. Urano, Y. Urano. Synthesis and optical properties of a new class of pyrromethene–BF₂ complexes fused with rigid bicyclo rings and benzo derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6711–6713.
- [56] J. Wang, Q. Wu, Y. Xu, C. Yu, Y. Wei, X. Mu, E. Hao, L. Jiao. Synthesis, structure and photophysical properties of near-infrared 3,5-diarylbenzoBODIPY fluorophores. *RSC Advances* **2016**, 6, 57, 52180-52188.
- [57] E. F. Blanco-Acuña. Síntesis y caracterización de sistemas conjugados derivados de bis(indolil)metenos de boro con posibles aplicaciones electroópticas. *Tesis UNAM*, **2018**, p-30.
- [58] D. Su, C. Teoh, N. Gao, Q.-H. Xu, Y.-T. Chang. A simple BODIPY-based viscosity probe for imaging of cellular viscosity in live cells. *Sensors* **2016**, 16(9), 1397.
- [59] J. Kim, M. Lee. Excited-state photophysics and dynamics of a hemi-cyanine dye in AOT reverse micelles. *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 3378–3382.
- [60] J. Kim, M. Lee, J.-H. Yang, J.-H. Choy. Photophysical properties of hemi-cyanine dyes intercalated in Na-fluorine mica. *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 1388–1392.
- [61] A.-Y. Jee, E. Bae, M. Lee. Internal motion of an electronically excited molecule in viscoelastic media. *J. Chem. Phys.* **2010**, 133, 014507.
- [62] Z. Shen, H. Rohrer, K. Rurack, H. Uno, M. Spieles, B. Schulz, G. Reck, N. Ono. Boron diindomethene dyes and their tetrahydrobicyclo precursors-en route to a new class of highly emissive fluorophores for the red spectra range. *Chem. - Eur. J.* **2004**, 10, 4853.
- [63] Y. Ni, W.-D. Zeng, K.-W. Huang, J.-S. Wu. Benzene-fused BODIPYs: synthesis and the impact of fusion mode. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 1217.
- [64] Y. Tomimori, T. Okujima, T. Yano, S. Mori, N. Ono, H. Yamada, H. Uno. Synthesis of π -expanded *O*-chelated boron–dipyrromethene as an NIR dye. *Tetrahedron* **2011**, 67, 3187.
- [65] M. A. Pasha, V. P. Jayashankara. *p*-Toluenesulfonic acid catalyzed efficient synthesis of bis(indolyl)methanes under Grindstone method. *J. Pharmacol. Toxicol.* **2006**, 585-590.
- [66] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren. *Organic Chemistry*, 2nd Ed., Oxford, **2012**, p-764.