



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE DERIVADOS DEL 17-
ETINILESTRADIOL ACOPLADOS A BODIPY Y 2,2':6',2''-
TERPIRIDINAS CON POTENCIALES APLICACIONES DE ÓPTICA
NO LINEAL**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA

PRESENTA

ERIKA ROCHA DEL CASTILLO



CDMX

AÑO 2016



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: M. en C. JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET**

VOCAL: **PROFESOR: M. en C. BLAS FLORES PÉREZ**

SECRETARIO: **PROFESOR: DR. JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA**

1er. SUPLENTE: **PROFESOR: DR. HÉCTOR GARCÍA ORTEGA**

2° SUPLENTE: **PROFESOR: DR. DANIEL MÉNDEZ ITURBIDE**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO. FACULTAD DE QUÍMICA. DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA. LABORATORIO 202-F.

ASESOR DEL TEMA: DR. JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA

SUPERVISOR TÉCNICO: Q.F.B. PABLO LABRA VÁZQUEZ

SUSTENTANTE: ERIKA ROCHA DEL CASTILLO

ABREVIATURAS

A	Aceptor de densidad electrónica
ADF	Absorción de dos fotones
ATR	Reflectancia total atenuada
BODIPY	Borodipirrometeno
CCF	Cromatografía de capa fina
CSSC	Celdas solares sensibilizadas con colorantes
D	Donador de densidad electrónica
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
EES	Etinilestradiol
EMAR	Espectroscopía de masas de alta resolución
GEA	Grupo electroattractor
GED	Grupo electrodonador
GSA	Generación del segundo armónico
IR	Infrarrojo
mL	Mililitro

mmol	Milimol
nm	Nanómetros
NO	Óxido nítrico
OLED	Diodos emisores de luz orgánicos
ONL	Óptica no lineal
ppm	partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
TFA	Ácido trifluoroacético
TFD	Terapia fotodinámica
THF	Tetrahidrofurano
TOF	Tiempo de vuelo
TPY	Terpiridina
UV	Ultravioleta

SÍMBOLOS

Δ	Calentamiento
δ	Desplazamiento químico
ω	Frecuencia
λ	Longitud de onda
ν	Número de onda
χ	Susceptibilidad ONL

LISTA DE FIGURAS

NÚMERO	NOMBRE	PÁGINA
1	(a) Geometría y (b) Diagrama de niveles energéticos para la Generación del segundo armónico	5
2	Esquema de la transición energética en la absorción de dos fotones	6
3	Arquitecturas típicas de compuestos ópticos no lineales	8
4	Arquitecturas dipolares basadas en sistemas <i>push-pull</i> (a) <i>p</i> -nitroanilina (b) 4-dimetilamino-4'-nitroestilbeno	9
5	Estructura con numeración convencional de las 2,2':6',2''-terpiridinas	11
6	Compuestos de Zn (II) con Absorción de dos fotones	13
7	Estructura del complejo de Zn (II) con ligantes de 2,2':6',2''-terpiridina	13
8	Estructura con numeración convencional del BODIPY	14
9	Imagen de la mitocondria con el BODIPY (a) Absorción de un fotón a una $\lambda_{ex} = 559 \text{ nm}$, $\lambda_{em} = 600\text{-}660 \text{ nm}$ (b) ADF a una $\lambda_{ex} = 900 \text{ nm}$, $\lambda_{em} = 600\text{-}660 \text{ nm}$	17
10	Arquitecturas de los BODIPY para su aplicación en celdas solares sensibilizadas con colorantes	18
11	Derivados de BODIPY utilizados en celdas solares sensibilizadas con colorantes	19
12	Esquema representativo de la aplicación de la Terapia fotodinámica	20
13	Ejemplos de BODIPY que se han aplicado en la terapia fotodinámica	22
14	Compuestos de Ru-terpiridinas	22
15	Espectro de RMN- ¹ H [400 MHz, CDCl ₃] (δ , ppm) del aldehído 3a	26

16	Espectro de RMN- ¹³ C [100 MHz, CDCl ₃] (δ, ppm) de 3a	26
17	Espectro HSQC (¹ H- ¹³ C) [400 MHz, CDCl ₃] (δ, ppm) de 3a	27
18	Espectro HMBC (¹ H- ¹³ C) [400 MHz, CDCl ₃] (δ, ppm) de 3a	27
19	Espectro de FTIR-ATR de los aldehídos 3a-b	29
20	Perspectiva de los compuestos para los aldehídos 3a-b	29
21	Espectro de RMN- ¹ H [400 MHz, CDCl ₃] (δ, ppm) de TPY I	32
22	Espectro COSY (¹ H- ¹ H) de TPY I [400 MHz, CDCl ₃] (δ, ppm)	33
23	Espectro de RMN- ¹³ C [100 MHz, CDCl ₃] (δ, ppm) de TPY I	33
24	Espectro HSQC (¹ H- ¹³ C) [400 MHz, CDCl ₃] (δ, ppm) de TPY I	34
25	Espectro HMBC (¹ H- ¹³ C) [400 MHz, CDCl ₃] (δ, ppm) de TPY I	35
26	Espectro de FTIR-ATR de las terpiridinas I y I	36
27	Espectro de UV-vis de las terpiridinas I y II, así como los aldehídos 3a-b	37
28	Espectro de RMN- ¹ H [300 MHz, CDCl ₃] (δ, ppm) de BODIPY 6a	38
29	Espectro de RMN- ¹ H [400 MHz, CDCl ₃] (δ, ppm) de BODIPY IV	41
30	Espectro COSY (¹ H- ¹ H) de BODIPY IV [400 MHz, CDCl ₃] (δ, ppm)	41
31	Espectro de RMN- ¹³ C [100 MHz, CDCl ₃] (δ, ppm) de BODIPY IV	42
32	Espectro HSQC (¹ H- ¹³ C) [400 MHz, CDCl ₃] (δ, ppm) de BODIPY IV	43
33	Espectro HMBC (¹ H- ¹³ C) [400 MHz, CDCl ₃] (δ, ppm) de BODIPY IV	43

34	a) Espectro RMN-¹⁹F [CDCl₃] (δ, ppm) b) Espectro RMN-¹¹B [CDCl₃] (δ, ppm) de BODIPY IV	44
35	Espectro de FTIR-ATR del BODIPY III	45
36	Espectro de UV-vis de los BODIPY III y IV , así como los intermediarios 6a-b	46
37	Fluorescencia de los BODIPYs precursores 6a-b y sus derivados III y IV al irradiarlos con una lámpara UV ₂₅₄	46
38	Estructura molecular y celda unitaria para el BODIPY IV	47

LISTA DE ESQUEMAS

NÚMERO	NOMBRE	PÁGINA
1	Clasificación de los fenómenos óptico no lineales	4
2	Clasificación de los fenómenos ópticos no lineales de acuerdo a su respuesta	4
3	Rutas sintéticas para el ensamble del anillo central por la metodología de Kröhnke	11
4	Síntesis vía Acoplamiento de Stille	12
5	Esquema genérico de rutas sintéticas para la obtención de BODIPY	16
6	Ruta sintética de las terpiridinas 3a y 3b	25
7	Ruta sintética de los aldehídos I y II	30
8	Ruta sintética de los BODIPY 6a y 6b	38
9	Ruta sintética de los BODIPY III y IV	39

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	i
SÍMBOLOS.....	iii
LISTA DE FIGURAS	iv
LISTA DE ESQUEMAS	vii
Introducción.....	1
2. Antecedentes	3
2.1 Óptica No Lineal.....	3
2.1.1 Fenómenos ONL.....	4
2.1.2. Generación del segundo armónico	4
2.1.4. Materiales y compuestos con propiedades de ONL	7
2.1.4.1 Arquitecturas dipolares	8
2.1.4.2. Arquitecturas cuadrupolares.....	9
2.1.4.3 Arquitecturas octopolares	10
2.2 Terpiridinas	10
2.2.1 Síntesis de 2, 2':6',2"-terpiridinas	11
2.2.2 Aplicaciones de TPY en ONL	12
2.3 BODIPY	14
2.3.1 Síntesis de BODIPY	15
2.3.2 Aplicaciones de BODIPY en ONL.....	16

2.4 Terapia fotodinámica	19
3. Objetivo	23
4. Hipótesis.....	24
5. Resultados y discusión.....	25
5.1 Síntesis y caracterización de TPY I Y II	25
5.2 Síntesis y caracterización de BODIPYs III Y IV.....	37
6. Conclusión.....	48
7. Parte experimental	49
7.1 Métodos y materiales	49
7.2 Síntesis de compuestos acoplados.....	50
7.3 Síntesis de terpiridinas	54
7.4 Síntesis de BODIPYs	56
8. Espectroscopía. Compuestos sintetizados.....	59

1. INTRODUCCIÓN

La Óptica no lineal (ONL) se basa en fenómenos no convencionales que existen cuando la radiación electromagnética interactúa con la materia. Uno de los fenómenos que ha sido estudiado con gran interés es la absorción de dos fotones (ADF), el cual consiste en el paso de una molécula en su estado basal a su estado excitado mediante la absorción simultánea de dos fotones de menor energía, de este modo, el haz de luz incidente responsable de este cambio energético puede provocarlo a una longitud de onda mayor. Generalmente, los compuestos que presentan este fenómeno tienen arquitecturas dipolares o cuadrupolares, y han sido utilizados en aplicaciones biológicas u optoelectrónicas.

La ONL ha tenido un gran impacto en aplicaciones biológicas de entre las que destaca la terapia fotodinámica (TFD), basada en la ADF. Ésta se utiliza en el tratamiento para la erradicación de tumores sólidos de tamaño reducido donde se emplea un compuesto foto-sensibilizador, el cual puede activarse por luz con longitudes de onda cercanas al infrarrojo, esto evita daños en la piel y favorece la penetración en tejidos, provocando, de esta manera, la muerte celular programada (apoptosis).

Las 2,2':6',2"-terpiridinas (**TPY**) son compuestos heterocíclicos que contienen tres átomos de nitrógeno, que le permiten actuar como un ligante tridentado capaz de coordinarse a un centro metálico. Las propiedades de ONL, que pueden llegar a presentar, sólo se manifiestan cuando están coordinadas a un metal, lo que las hace útiles como biosensores, agentes intercaladores y acarreadores de fármacos.

Por otro lado, los derivados de boro-dipirrometeno (BODIPY) son compuestos coordinados a boro, que presentan propiedades foto-físicas interesantes como son: perfiles intensos de fluorescencia, altos rendimientos cuánticos, altos coeficientes de extinción molar, fotoestabilidad y bandas de absorción en la región visible del espectro electromagnético. Estos compuestos han mostrado ADF, por lo que se han empleado para bioimagen, biosensores, transistores orgánicos, diodos orgánicos emisores de luz (OLED), así como sensibilizadores de celdas solares.

En el presente trabajo se presenta la síntesis y caracterización de compuestos orgánicos derivados de 2,2':6',2"-terpiridinas y BODIPY acoplados a 17 α -etinilestradiol con posibles propiedades de ONL.

2. ANTECEDENTES

2.1 Óptica No Lineal

La óptica es la ciencia que se encarga del estudio de la luz y su interacción con la materia. Por otro lado, la ONL se basa en fenómenos no convencionales que se originan en la interacción de una fuente intensa de luz con la materia; ejemplos de ésta son el aumento de la frecuencia incidente y el cambio de la longitud de onda.¹ Particularmente, la ONL se puede estudiar desde el punto de vista de la polarizabilidad en donde, al aplicar un campo eléctrico a la materia, la densidad electrónica se polariza.² Para campos débiles, la polarización es linealmente proporcional al campo aplicado (**Ecuación 1**).

$$P = \varepsilon_0 \chi^1 E \text{ (Ecuación 1)}$$

Donde χ^1 es la susceptibilidad óptica lineal. Sin embargo cuando el campo es de mayor intensidad es necesario considerar la **Ecuación 2**, suponiendo que la respuesta es instantánea y los coeficientes de susceptibilidad son constantes y particulares de cada sistema.

$$P = \varepsilon_0 E [\chi^1 + \chi^2 E + \chi^3 E^2 + \dots] \text{ (Ecuación 2)}$$

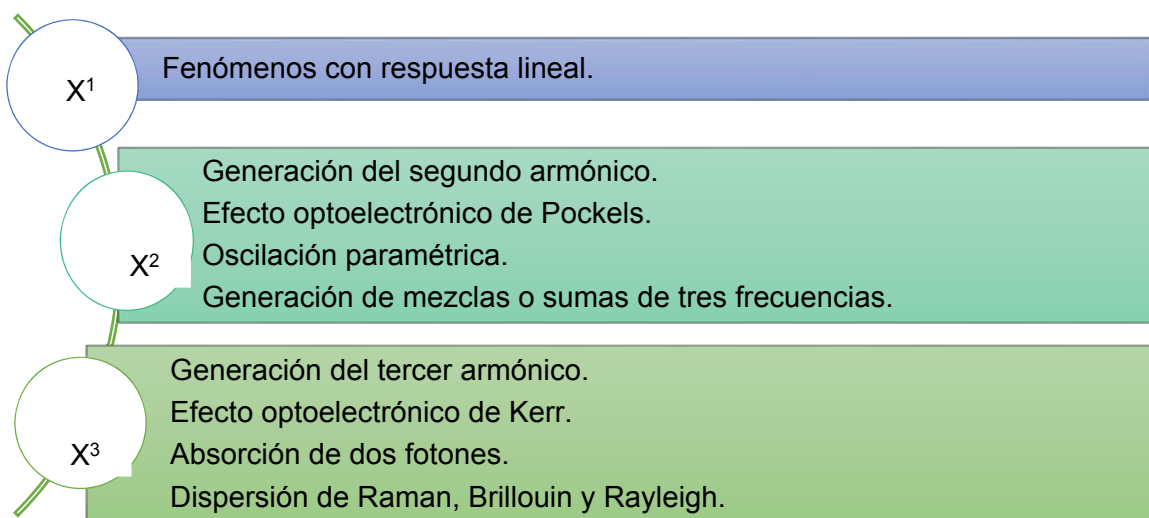
En donde χ^2 y χ^3 son los coeficientes de susceptibilidad ONL de segundo y tercer orden respectivamente. Para observar cómo éstos afectan la polarizabilidad del medio es necesario aplicar un campo eléctrico intenso mediante un láser.

¹ Boyd R.W.; Fischer G. L., *Encyclopedia of Materials: Science and Technology*, Elsevier Science, Amsterdam, **2001**, 6237.

² Boyd R.W., *Nonlinear Optics*, Academic Press, United States, **2008**, 1.

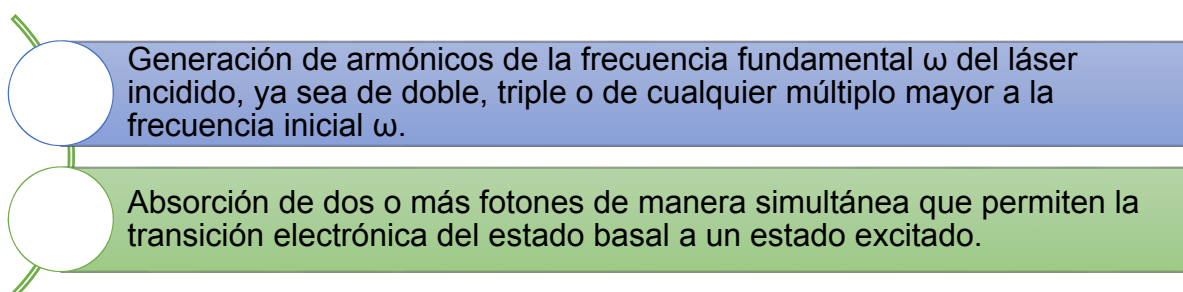
2.1.1 Fenómenos ONL

Cuando un pulso de láser de alta intensidad incide sobre un material con ONL,³ los fenómenos ópticos que se producen se catalogan de acuerdo con su polarizabilidad (Esquema 1):



Esquema 1. Clasificación de los fenómenos ópticos no lineales de acuerdo a su polarizabilidad

O bien en dos grupos por su tipo de respuesta:⁴



Esquema 2. Clasificación de los fenómenos ópticos no lineales de acuerdo a su respuesta

³ Maldonado-Domínguez C. M., *Diseño, síntesis y caracterización de compuestos con probable actividad óptica no lineal*, Tesis Doctorado Ciencias Químicas UNAM, **2015**, 25.

⁴ Delone N.B., *Fundamentals of Nonlinear Optics*, Plenum Press, New York, **1969**, 30.

2.1.2. Generación del segundo armónico

Franken y colaboradores fueron los primeros en demostrar un fenómeno ONL en el año 1961. En su experimento enfocaron pulsos de luz de un láser de rubí en un cristal de cuarzo, y encontraron que la luz reducía su longitud de onda a la mitad con respecto al haz incidente,⁵ lo que ahora se conoce GSA. Ésta se presenta cuando un haz de luz de frecuencia ω , después de interactuar con el medio, experimenta un cambio en su frecuencia, por lo cual se observa una frecuencia del doble del valor inicial 2ω (**Figura 1a**).

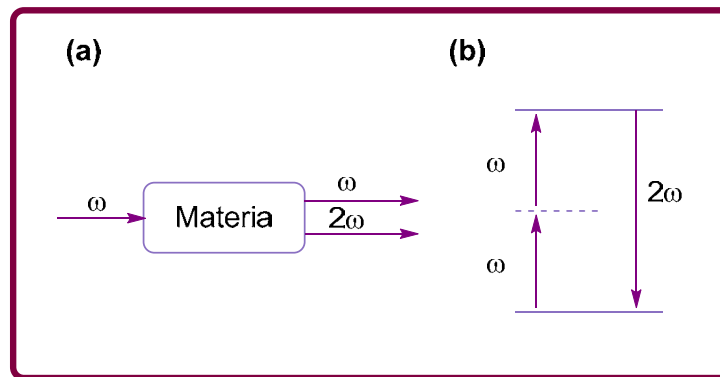


Figura 1. (a) Geometría y (b) Diagrama de niveles energéticos para la Generación del segundo armónico

La GSA puede observarse al considerar la interacción en términos del intercambio de fotones entre los diversos componentes de la frecuencia del campo: así, dos fotones de frecuencia ω son destruidos y un fotón de frecuencia 2ω es creado simultáneamente, en un proceso mecano-cuántico único (**Figura 1b**).

2.1.3 Absorción de dos fotones

⁵ Byer R. L., *Annu. Rev. Mater. Sci.* **1974**, 4, 147.

La absorción de dos fotones (ADF) se presenta cuando un átomo o molécula pasa de su estado basal a un estado excitado, mediante la absorción simultánea de dos fotones. Este fenómeno se puede explicar a partir de una molécula que pasa por tres estados de energía (basal, virtual y excitado): inicialmente, absorbe un fotón, y llega a un estado no estacionario virtual, que sólo existe mientras la molécula absorbe el primer fotón; inmediatamente después se absorbe el segundo fotón, que permitirá que la molécula obtenga la energía necesaria para llegar al estado excitado (**Figura 2**).⁶

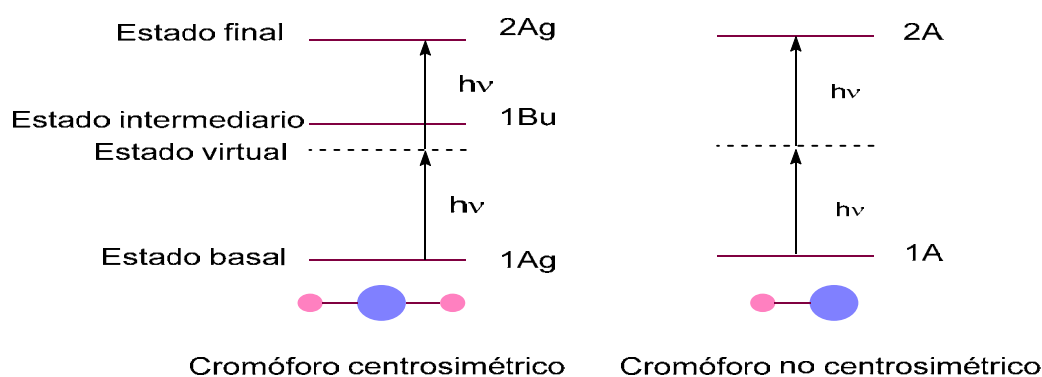


Figura 2. Esquema de la transición energética en la absorción de dos fotones

La principal diferencia entre la absorción de un fotón y la de dos fotones es que la ADF implica la interacción de dos fotones en un proceso simultáneo donde éste se incrementa de acuerdo al cuadrado de la intensidad de la luz, mientras que, por otro lado, la absorción de un fotón es linealmente dependiente de la intensidad de la luz. Por esta razón, la ADF es observada sólo al utilizar un haz de luz intenso como el láser.⁷ Este fenómeno posee muchas aplicaciones que van desde la microscopía la

⁶ Pawlicki M.; Collins H. A.; Denning R. G.; Anderson H. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3244.

⁷ Marder S.R., *Chem. Commun.* **2006**, 131.

electrónica, la bioimagen, la terapia fotodinámica, las celdas solares, los sensores y la fotoactivación, hasta la liberación de fármacos.⁸

2.1.4. Materiales y compuestos con propiedades de ONL

La ONL ha sido reconocida como un campo fértil para el diseño de materiales en la optoelectrónica y biofotónica; por lo tanto, se ha investigado una gran variedad de materiales y moléculas que poseen propiedades de ONL, que incluyen compuestos inorgánicos, organometálicos, cristales líquidos, moléculas orgánicas y polímeros.⁹

En la década de 1980, se observó que muchos cromóforos orgánicos exhibían una intensa respuesta no lineal más rápida que la de los compuestos inorgánicos, además, poseían mayor versatilidad en su síntesis, así como más facilidad para modular las propiedades de ONL. Sin mencionar lo accesible que resulta fabricar los dispositivos y el bajo costo que representa sintetizarlos.

La arquitectura básica para el desarrollo de compuestos con propiedades de ONL, es aquella que se basa en un grupo electro-donador unido a un grupo electro-aceptor mediante un sistema π -conjugado (dipolar). Otras arquitecturas basadas en el mismo principio, pero con arreglos multidimensionales, que permiten acomodar un mayor número de unidades donadoras yceptoras de electrones, se conocen como las cuadrupolar y octopolar (**Figura 3**).

⁸ Collins J., *Biophotonics: Spectroscopy, Imaging, Sensing, and Manipulation*, Springer Netherlands, **2011**.

⁹ Basu S., *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1984**, 23, 183.

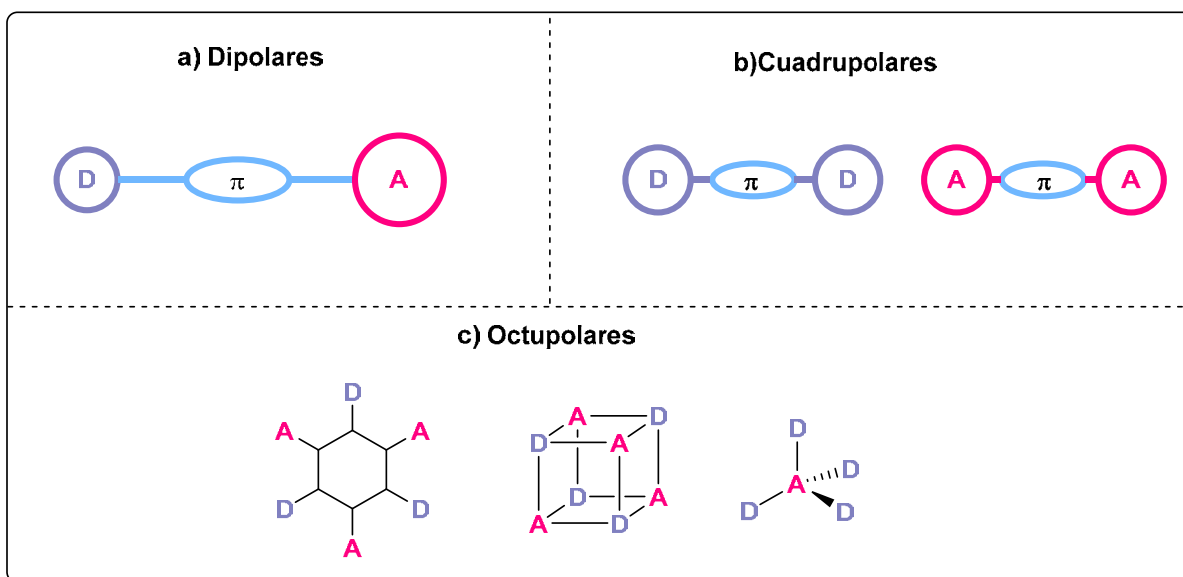


Figura 3. Arquitecturas típicas de compuestos ópticos no lineales

2.1.4.1 Arquitecturas dipolares

En el caso de los materiales dipolares (**Figura 3a**) que poseen una respuesta de segundo orden en ONL, se basan en arreglos no centrosimétricos con transferencia de carga unidimensional. Se ha demostrado que al incrementar la longitud del sistema conjugado decrece su linealidad y su aromaticidad, aunque esta última es compensada al separarse las cargas cuando la molécula es excitada.¹⁰

Entre los materiales dipolares más estudiados se encuentran los que están basados en sistemas *push-pull* (**Figura 4**),¹¹⁻¹² los cuales poseen un dipolo permanente en el

¹⁰ Verbiest, T.; Houbrechts, S.; Kauranen, M.; Clays, K.; Persoons, A., *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 2175.

¹¹ Betancourt-Mendiola, L.; Valois-Escamilla, I.; Arbeloa, T.; Bañuelos, J.; López Arbeloa, I.; Flores-Rizo, J. O.; Hu, R.; Lager, E.; Gómez-Durán, C. F. A.; Belmonte-Vázquez, J. L.; Martínez-González, M. R.; Arroyo, I. J.; Osorio-Martínez, C. A.; Alvarado-Martínez, E.; Urías-Benavides, A.; Gutiérrez-Ramos, B. D.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5771.

¹² List, N. H.; Zalesny, R.; Murugan, N. A.; Kongsted, J.; Bartkowiak, W.; Ågren, H. *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, *11*, 4182.

estado basal y excitado. Estas moléculas se caracterizan por importantes cambios en el momento dipolar al ser fotoexcitadas, además de presentar altas polarizabilidades e hiperpolarizabilidades.

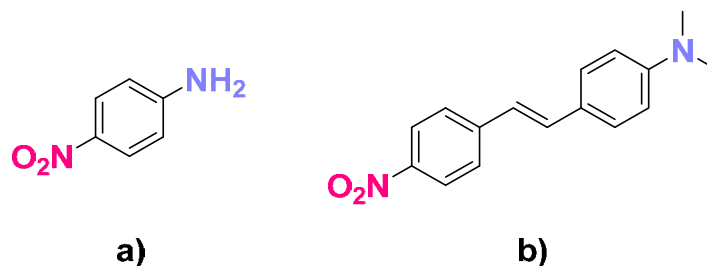


Figura 4. Arquitecturas dipolares basadas en sistemas *push-pull* (a) *p*-nitroanilina (b) 4-dimetilamino-4'-nitroestilbeno

2.1.4.2. Arquitecturas cuadrupolares

Los sistemas cuadrupolares (**Figura 3b**) son buenos candidatos para la ADF. Estas estructuras centrosimétricas tienen una alta conjugación, pues su diseño general se basa en la combinación de dos GED o GEA en las terminales comunicados por un puente π -conjugado.¹³

A pesar de que los sistemas centrosimétricos poseen una respuesta más marcada, los sistemas más eficientes son aquellos con arquitecturas D- π -D y D- π -A- π -D. Por ello, la elección de los grupos donadores que se encontrarán en la periferia de la molécula es necesaria para mejorar su eficiencia. Hasta el momento los mejores GED son las

¹³ Albota M.; Beljonne D.; Brédas J.-L.; Ehrlich J. E.; Fu J.-Y.; Heikal A.A.; Hess S. E.; Kogej T.; Levin M. D.; Marder S. R.; McCord-Maughon D.; Perry J. W.; Röckel H.; Rumi M.; Subramaniam G.; Web W. W.; Wu X.-L.; Xu C., *Science* **1998**, 281, 1653.

diaril y dialquil aminas que poseen un gran número de electrones π , a pesar de que las últimas (diaril) son GED débiles.¹⁴

2.1.4.3 Arquitecturas octopolares

Las moléculas basadas en arquitecturas octopolares son no polares, ya que pueden cancelar su momento dipolar, ya sea en su estado basal o excitado (**Figura 3c**). Al ser estructuras multidimensionales generan un vasto número de posibilidades en su diseño y síntesis. Por otro lado, la ausencia de un momento dipolar permanente hace que los cromóforos octopolares no sean polarizados por un campo eléctrico estático.¹⁵

2.2 Terpiridinas

Las TPY son compuestos heterocíclicos que contienen tres átomos de nitrógeno, lo cual les permite actuar como ligantes tridentados. A pesar de la variedad de isómeros que puede presentar esta molécula, las 2,2':6',2''-terpiridinas o α -terpiridinas poseen una gran habilidad para coordinarse a un centro metálico (**Figura 5**). Estas moléculas se encuentran generalmente en su forma *trans*, pero al coordinarse a un metal cambian su configuración a *cis*.¹⁶

¹⁴ Reinhart B. A.; Brott L.L.; Clarson S. J.; Dillard A. G.; Bhatt J. C.; Kannan R.; Yuan L.; He G.S.; Prasad P. N., *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 1863.

¹⁵ Maury O.; Le Bozec H., *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 691.

¹⁶ Schubert U. S.; Hofmeier H.; Newkome G. R., *Modern Terpyridine Chemistry*, Wiley-VCH, Germany, **2006**.

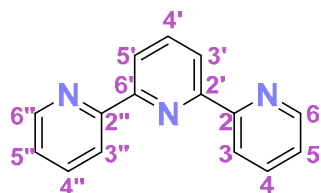
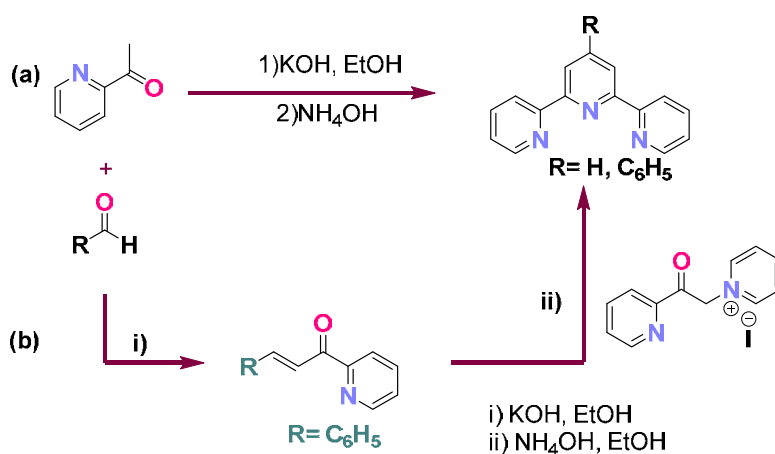


Figura 5. Estructura con numeración convencional de las 2,2':6',2''-terpiridinas

2.2.1 Síntesis de 2, 2':6',2''-terpiridinas

La síntesis más empleada para la obtención de 2,2':6',2''-terpiridinas es la condensación de Kröhnke,¹⁷ la cual consiste en hacer reaccionar un aldehído y 2-acetilpiridina con una base, seguida de una fuente de amoníaco para obtener la TPY correspondiente (**Esquema 2a**).

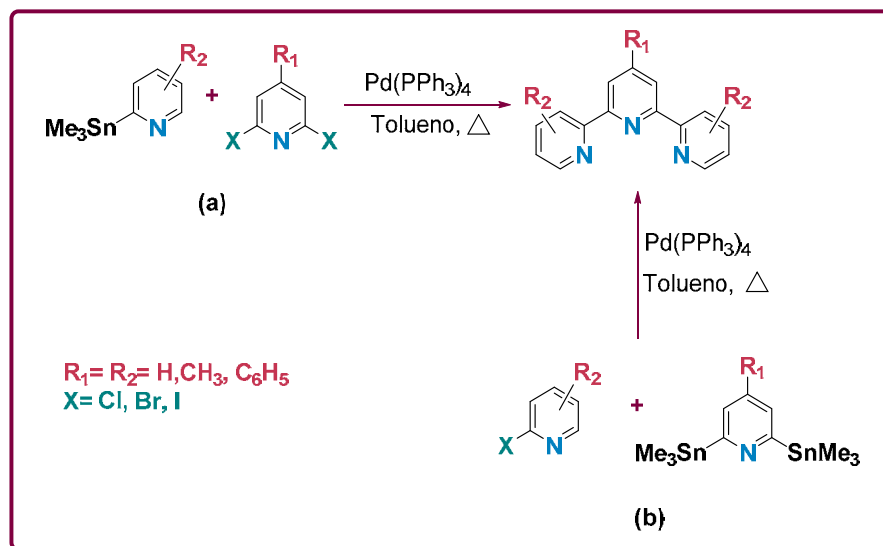


Esquema 3. Rutas sintéticas para el ensamble del anillo central por la metodología de Kröhnke

Una alternativa sintética consiste en generar la chalcona y, posteriormente, tratarla con una sal de piridinio (Sal de Kröhnke) para obtener un compuesto dicarbonílico que se anilla *in situ* con una fuente de amoniaco (**Esquema 2b**).

¹⁷ F. Kröhnke, *Synthesis* **1976**, 1, 1.

De igual manera es posible obtener 2,2':6',2"-terpiridinas, mediante reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio como Suzuki, Negishi y Stille (**Esquema 3**).¹⁸ Este tipo de acoplamiento es muy empleado, ya que los productos deseados son fáciles de obtener y separar, además de que se puede funcionalizar en la posición deseada.



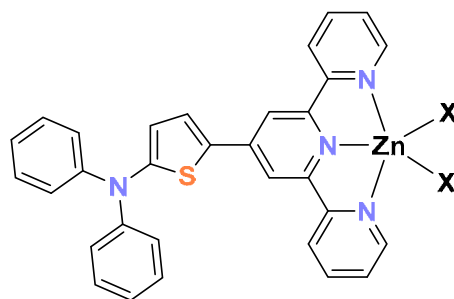
Esquema 4. Síntesis vía Acoplamiento de Stille

2.2.2 Aplicaciones de TPY en ONL

Se ha demostrado que los complejos metálicos de TPY presentan propiedades en ONL, un caso particular son los compuestos derivados de Zn(II), donde se emplea como ligante el 4'-(4-(difenilamino)tiofenil)-2,2':6',2"-terpiridina (**Figura 6**). La estructura de esta TPY posee una arquitectura dipolar, en donde el grupo difenilamino

¹⁸ Stille J. K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 508.

actúa como un GED y la TPY como GEA. Estos compuestos de zinc (II) poseen ADF cercanos al IR del espectro electromagnético.¹⁹



X=Cl, Br, I, SCN

Figura 6. Compuestos de Zn (II) con Absorción de dos fotones

Una de las aplicaciones de las TPY es como biosensor: Yang y colaboradores sintetizaron un complejo de Zn (II) derivado de la 4'-(4,2-[difenil-4,4'-(fenilazanedil)benzoato]fenil)-2,2':6',2''-terpiridina (**Figura 7**); este compuesto fue probado como sensor electroquímico-luminiscente del ADN de la clamidia: además, se demostró que presenta el fenómeno de ADF.²⁰

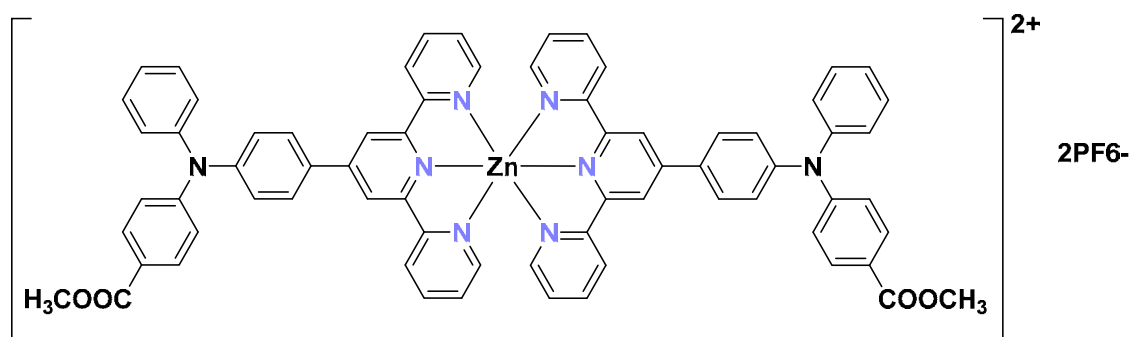


Figura 7. Estructura de un complejo de Zn (II) con ligantes de 2,2':6',2''-terpiridina

¹⁹ Tan, J.; Li, R.; Li, D.; Zhang, Q.; Li, S.; Zhou, H.; Yang, J.; Wu, J.; Tian, Y. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 1473.

²⁰ Yang, J.; Liu, B.; Wu, J.; Zhang, S.; Jin, B.; Tian, Y. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 1404.

2.3 BODIPY

Los BODIPY son compuestos que contienen un núcleo de dipirrometano coordinado a un átomo de boro disustituido con dos átomos de flúor (**Figura 8**). Su nombre IUPAC es 4,4-difluoro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indaceno, por su analogía con el s-indaceno. Entre sus propiedades se encuentran, la inherente planaridad, la alta conjugación, que generalmente poseen espectros de absorción en la región visible del espectro electromagnético y que la mayoría son compuestos fluorescentes con un alto rendimiento cuántico.²¹ Además, son compuestos con una carga total neutra, por lo que sus características son independientes de la polaridad del disolvente en el que se encuentre, lo que los hace compuestos estables en el pH fisiológico, y así, logran descomponerse únicamente en condiciones muy ácidas o alcalinas.²²

La posibilidad de modular sus propiedades fotofísicas, de acuerdo al tipo de sustituyente y a la posición en la que se localicen, ha permitido que se desarrollen una gran variedad de derivados de BODIPYs.

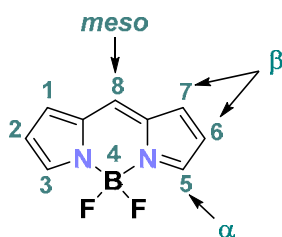


Figura 8. Estructura con numeración convencional del BODIPY

²¹ Loudet A.; Burgess K., *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891.

²² Haugland R., *Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals*, 10th ed., Molecular Probes: Eugene, OR, **2005**.

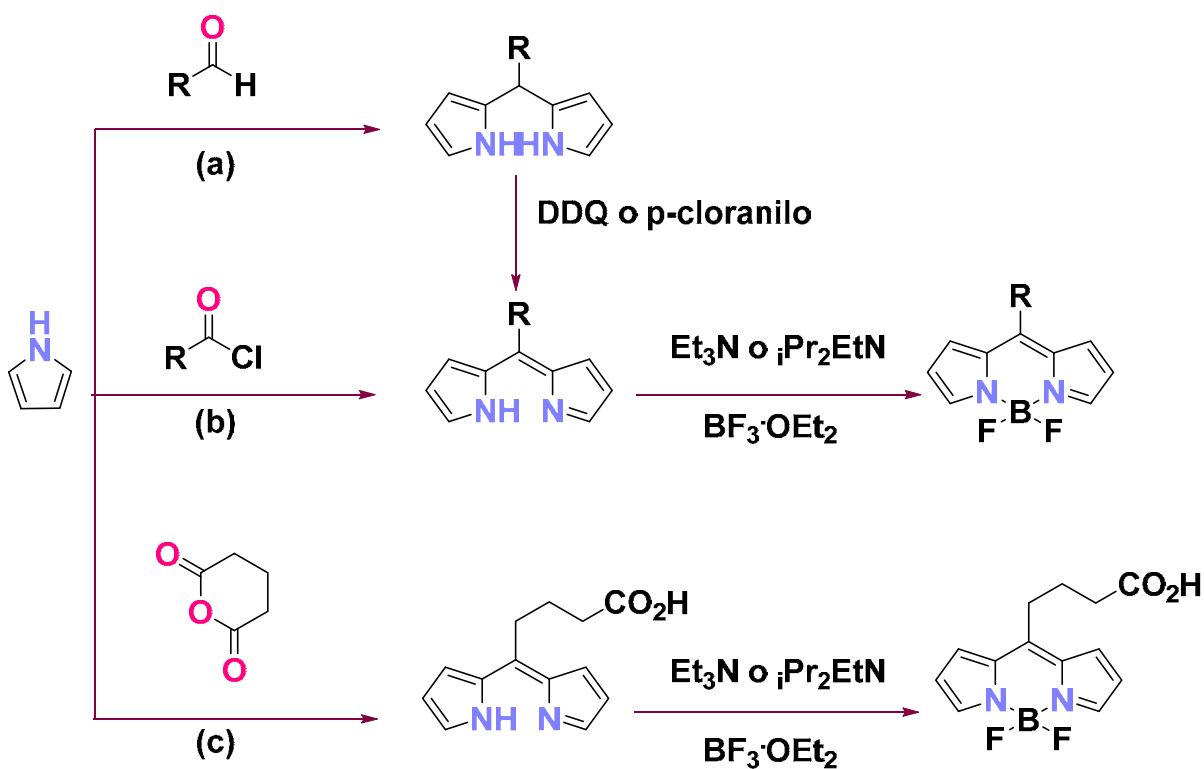
2.3.1 Síntesis de BODIPY

La obtención de BODIPY sustituidos en la posición *meso* se realiza a partir de una condensación de los pirroles con cloruros de ácido, anhídridos o aldehídos, catalizada por ácido, para generar los dipirrometenos (que son la forma oxidada de los dipirrometanos).²³ Éstos últimos son convertidos a los BODIPY correspondientes por la adición de una base y $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (**Esquema 4**). Los rendimientos de esta reacción son generalmente mayores al 50 %, con elevada pureza y reproducibilidad.

En la primera metodología la síntesis del dipirrometano consiste en una condensación entre pirrol y un aldehído generalmente aromático, en donde el pirrol se emplea como disolvente. Los dipirrometanos son compuestos inestables, sensibles a la luz, el aire y a las condiciones ácidas, por lo que se sugiere que se empleen inmediatamente para la oxidación con DDQ y así dar lugar al dipirrometano (**Esquema 4a**).²⁴ También se puede llegar al dipirrometano partiendo de un cloruro de ácido que se hace reaccionar con pirrol (**Esquema 4b**). Después de obtener el dipirrometano se agrega una base y posteriormente se añade el $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, de lo que resulta el BODIPY.

²³ Peña-Cabrera E.; Aguilar-Aguilar A.; González-Domínguez M.; Lager E.; Zamudio-Vázquez R.; Godoy-Vargas J.; Villanueva-García F., *Org. Lett.* **2007**, 9, 3985.

²⁴ Rohand T.; Dolusic T.; Ngo T. H.; Maes W.; Dehaen W., *Arkivoc* **2007**, x, 307.



Esquema 5. Esquema genérico de rutas sintéticas para la obtención de BODIPY

2.3.2 Aplicaciones de BODIPY en ONL

Derivados de BODIPY muestran respuesta ONL, particularmente en ADF, lo que ha permitido que se apliquen en biomedicina y dispositivos optoelectrónicos.²⁵

Entre sus aplicaciones biológicas se encuentra la bioimagen; por ejemplo, el derivado de BODIPY ilustrado en la **Figura 9**,²⁶ fue suministrado en un ser vivo, el compuesto se concentró en la mitocondria de las células y posteriormente se hizo incidir con un láser, lo que se tradujo en una respuesta de fluorescencia generando una imagen del organelo deseado.

²⁵ Ziessel R.; Ulrich G.; Harriman A., *ChemInform* **2007**, 38, 496.

²⁶ Zhang X.; Xiao Y.; Qi J.; Qu J.; Kim B.; Yue X.; Belfield K. D., *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9153.

Las ventajas de la ADF en estos sistemas residen en que se obtiene una imagen más nítida y la interferencia del medio se minimiza con respecto a la absorción de un fotón; además de que puede penetrar mejor los tejidos.²⁷

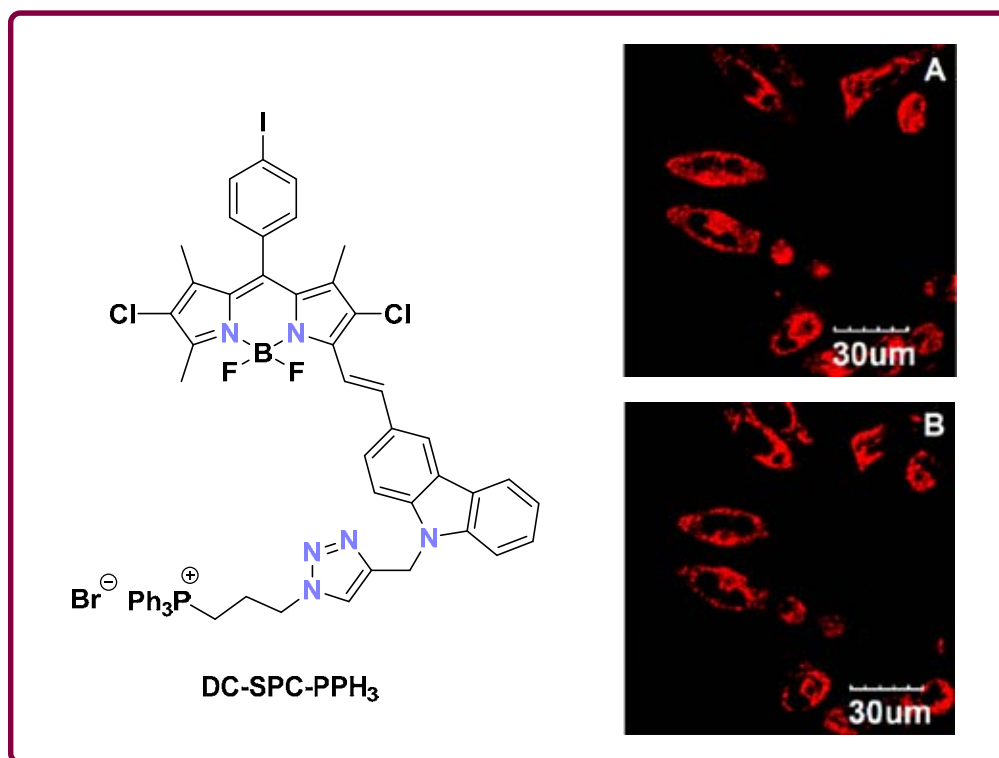


Figura 9. Imagen de la mitocondria con el BODIPY (a) Absorción de un fotón a una $\lambda_{ex} = 559 \text{ nm}$, $\lambda_{em} = 600\text{-}660 \text{ nm}$ (b) ADF a una $\lambda_{ex} = 900 \text{ nm}$, $\lambda_{em} = 600\text{-}660 \text{ nm}$

Su uso como fotosensibilizadores en las celdas solares sensibilizadas con colorantes (CSSC) son una alternativa de las celdas solares tradicionales de silicio, ya que tienen

²⁷ So P. T. C.; Dong C. Y.; Masters B. R.; Berland K. M., *Ann. Rev. Biomed. Eng.* **2000**, 2, 399.

un costo menor, hay varias rutas sintéticas para obtenerlas y poseen una conversión de luz análoga a los compuestos inorgánicos. Por lo que en la última década se han desarrollado derivados de BODIPY para CSSC; generalmente las arquitecturas son un BODIPY *meso* sustituido con un GED, cuyo núcleo funge como GEA (**Figura 10a**), también puede ser un BODIPY *meso* sustituido con un GEA y, en las posiciones 3 y 5, con un GED (**Figura 10b**), o bien puede estar sustituido en las posiciones 2 y 6 con un GED y GEA (**Figura 10c**).²⁸

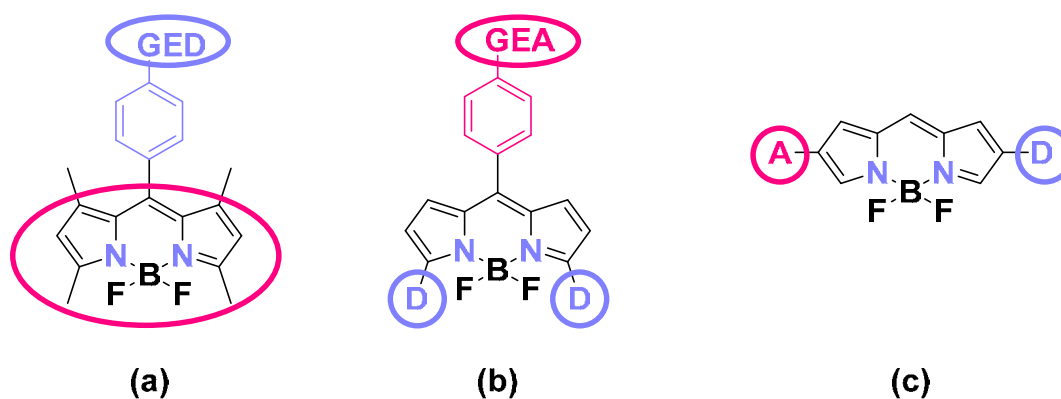


Figura 10. Arquitecturas de los BODIPY para su aplicación en celdas solares sensibilizadas con colorantes

Ejemplos de BODIPY usados como fotosensibilizadores de CSSC se encuentran condensados en la **Figura 11**, estos compuestos tienen una λ_{\max} de absorción en el intervalo de 670-750 nm, por otro lado los compuestos presentan una eficiencia de foto-conversión aproximadamente de 20 %, mientras el compuesto **11b** presenta una respuesta mayor (30 %).

²⁸ Mao M.; Song Q., Chem. Rec. **2016**, DOI: 10.1002/tcr.201500251.

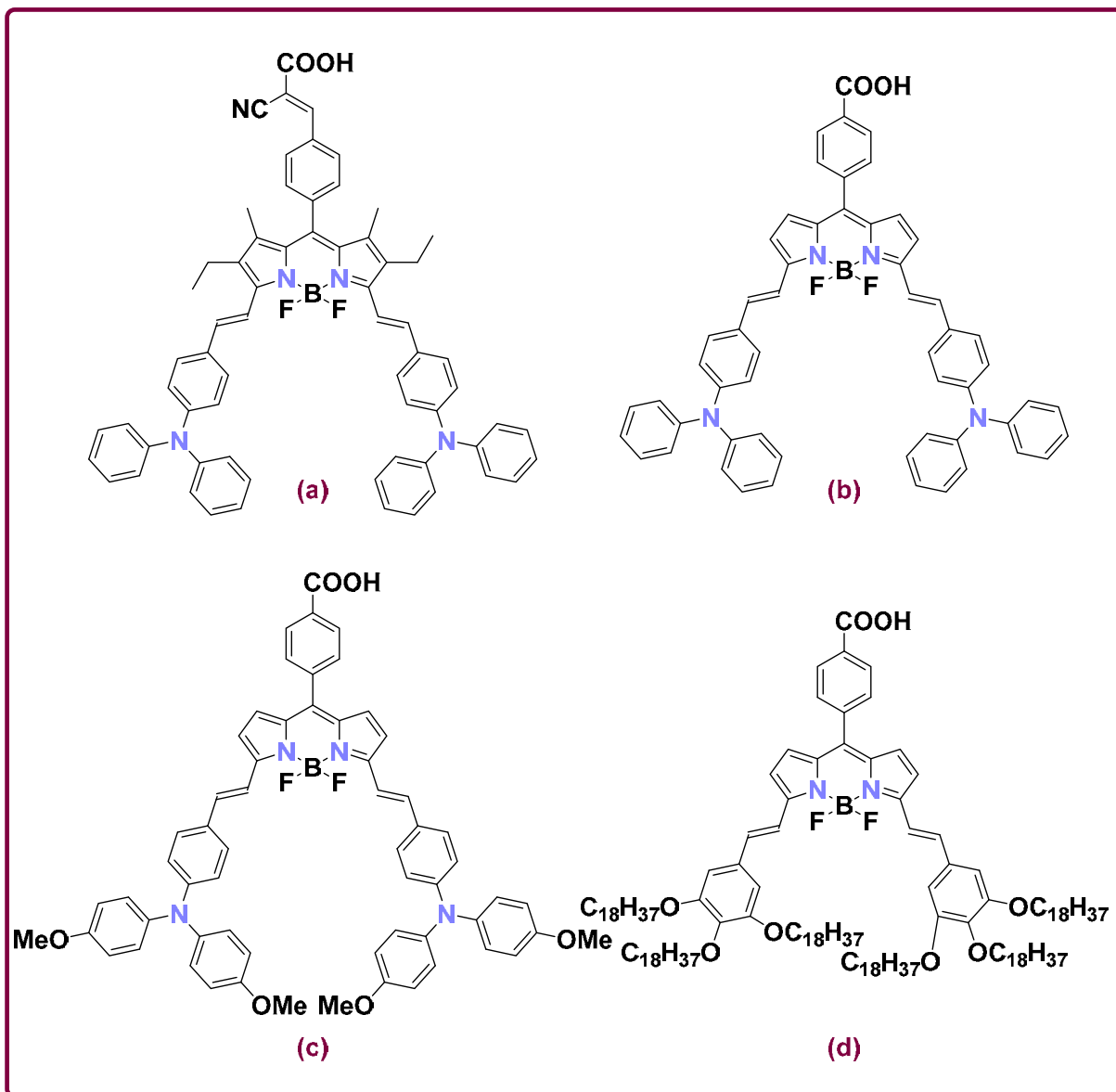


Figura 11. Derivados de BODIPY utilizados en celdas solares sensibilizadas con colorantes

2.4 Terapia fotodinámica

Una de las aplicaciones biológicas basada en el fenómeno de absorción de dos fotones es la llamada Terapia fotodinámica (TFD) cuyo mecanismo general de acción se ilustra en la **Figura 12**, éste es un tratamiento para erradicar tumores sólidos de

tamaño reducido, mediante el uso de un compuesto llamado fotosensibilizador, activado mediante una longitud de onda característica, que desencadena la apoptosis (muerte celular programada).²⁹ Este tipo de terapia es generalmente utilizada para tumores en la piel, el esófago y los pulmones.

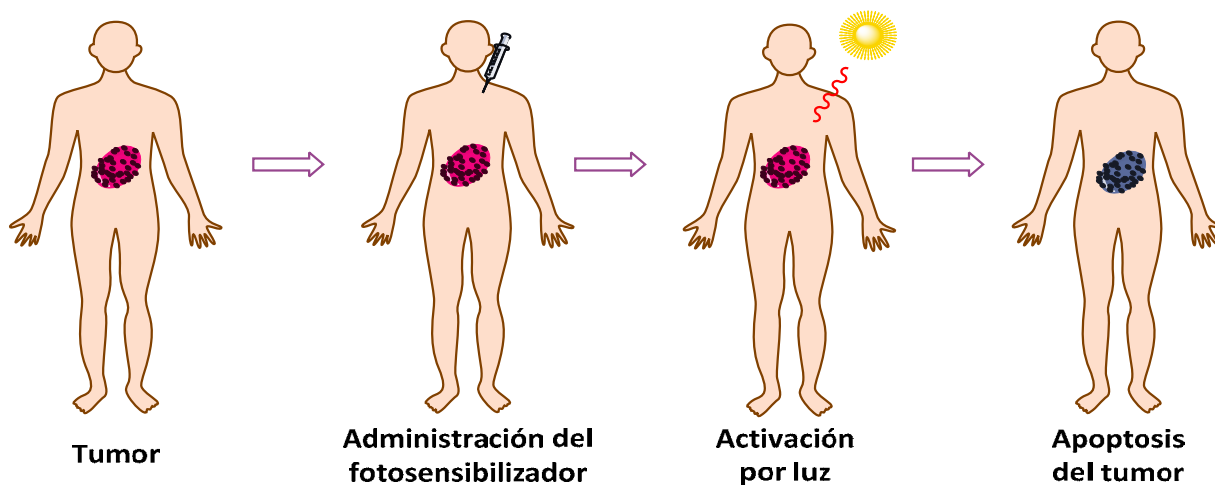


Figura 12. Esquema representativo de la aplicación de la Terapia fotodinámica

Debido a que el fotosensibilizador es el responsable de que este fenómeno ocurra, se puede realizar un diseño racional con el objetivo de que la TFD sea efectiva y no cause daños secundarios en los pacientes. Los requerimientos necesarios para desarrollar este tipo de compuestos incluyen que su absorción máxima se encuentre cercana al IR (para evitar daños a los tejidos), que sean estables en medios fisiológicos, tengan altos coeficientes de extinción molar, presenten baja toxicidad en ausencia de luz y sean fotoestables.³⁰

²⁹ Dougherty T. J.; Gomer C.J.; Henderson B.W.; Jori G.; Kessel D.; Korbélik M.; Moan J.; Peng Q., *J. Nat. Cancer Inst.* **1998**, *90*, 889.

³⁰ Dolmans D. E.; Fukumura, D.; Jain, R. K., *Nat. Rev. Cancer* **2003**, *3*, 380.

La idea de aplicar la ADF en esta técnica radica en que, al modular la longitud de onda de activación, se puede penetrar más fácilmente los tejidos (**Tabla 1**).³¹ Además es posible que, a una mayor longitud de onda, éste no cause problemas en la piel como lo hace al activarse con luz UV.

Tabla 1. Penetración típica de la luz en el tejido en función de la longitud de onda

TEJIDO (cm)	LONGITUD DE ONDA (nm)							
	600	650	700	750	800	850	900	1064
<i>Retinoblastoma de humano</i>	2.9	3.8	4.0	4.0	4.1	4.2	4.3	5.1
<i>Cerebro de porcino</i>	1.8	2.4	2.9	3.0	3.3	3.5	3.7	4.0
<i>Mano humana</i>	1.4	2.0	2.6	2.7	3.0	3.0	3.0	
<i>Melanoma melánico (ratón atómico)</i>		0.28	0.34	0.41	0.50	0.56	0.64	1.4

Actualmente, se ha desarrollado una vasta variedad de fotosensibilizadores, comercialmente disponibles como los derivados de porfirinas, purinas y ftalocianinas.³² De igual manera, se han desarrollado BODIPY capaces de emular la respuesta de este tipo de compuestos (**Figura 13**). Una de las ventajas que tienen estos compuestos es que se puede modular su perfil de absorción, dependiendo de la funcionalización realizada.³³

³¹ Ogawa K.; Kobuke Y., *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2008**, 8, 269.

³² Ogawa K.; Kobuke Y., *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2241.

³³ Kamkaew A.; Lim S. H.; Lee H. B.; Kiew L. V.; Chung L. Y.; Burgess K., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 42, 77.

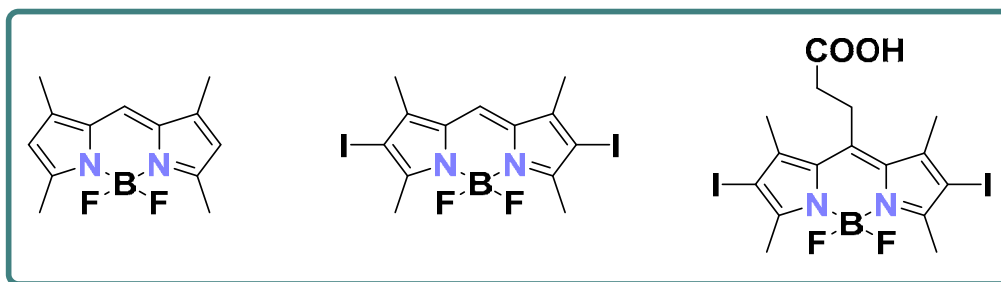


Figura 13. Ejemplos de BODIPY que se han aplicado en la terapia fotodinámica

También se han explorado compuestos de Ru(II) como posibles fotosensibilizadores en TFD, ya que han mostrado absorciones en la región del rojo y del IR del espectro electromagnético, además de la posibilidad de intercalarse en las cadenas del ADN.³⁴

Un ejemplo de este tipo de compuestos son los complejos Ru-NO, cuya aplicación principal es la isomerización del NO.³⁵ Se ha descubierto que al irradiarlos pueden liberar óxido nítrico, que en altas concentraciones provoca estrés nitrosativo, que conlleva a la apoptosis de las células cancerígenas (**Figura 14**).

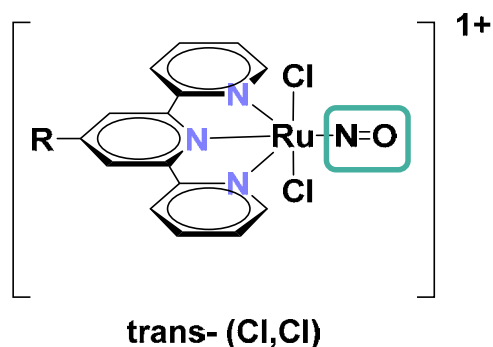


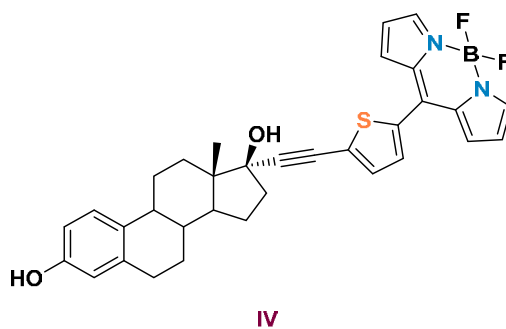
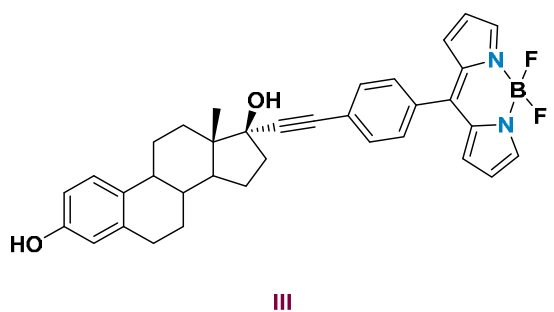
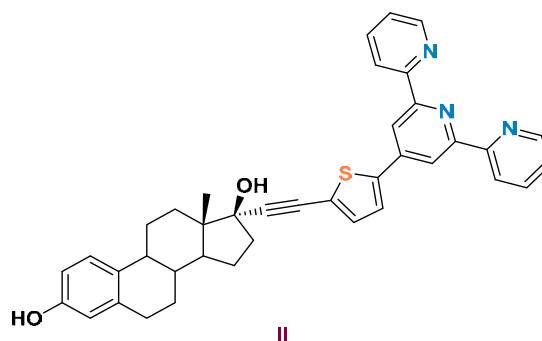
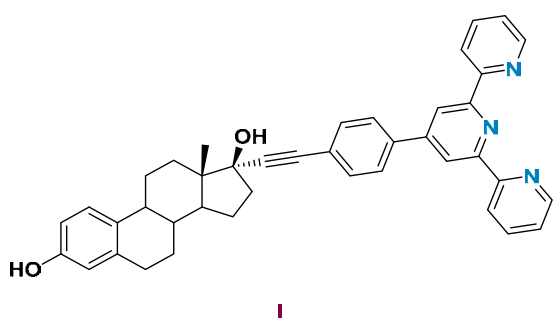
Figura 14. Compuestos de Ru-NO

³⁴ Frei A.; Rubbiani R.; Tubafard S.; Blacque O.; Anstaett P.; Felgenträger A.; Maisch T.; Spiccia L.; Gasser G., *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 7280.

³⁵ Akl, J.; Billot, C.; Lacroix, P. G.; Sasaki, I.; Mallet-Ladeira, S.; Malfant, I.; Arcos-Ramos, R.; Romero, M.; Farfán, N., *New J. Chem.* **2013**, *37*, 3518.

3. OBJETIVO

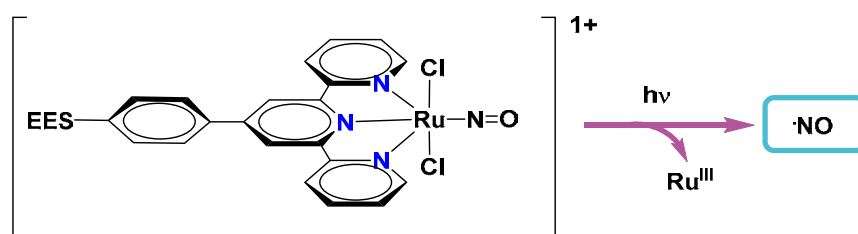
Sintetizar y caracterizar los compuestos I, II, III y IV, donde los primeros son derivados de 2,2':6',2"-terpiridinas sustituidas en la posición C-4' y conectan al 17 α -etinilestradiol. Los dos últimos son derivados de BODIPY unidos en la posición *meso* al 17 α -etinilestradiol.



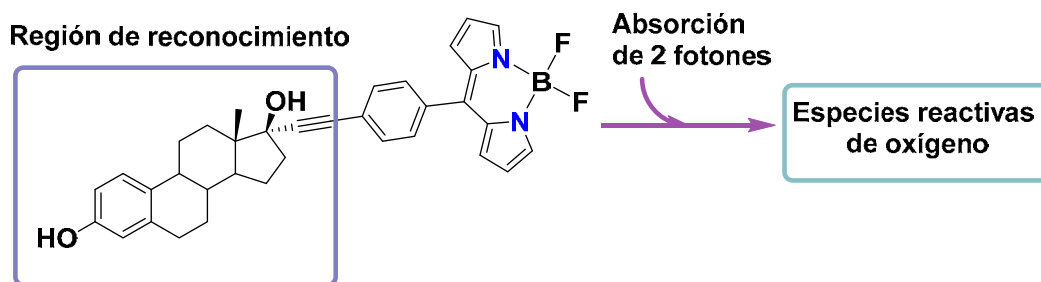
4. HIPÓTESIS

La inclusión del 17 α -etinilestradiol en las moléculas objetivo, ayudará a que estas sean más selectivas a células cancerígenas al incorporarlas como una región de reconocimiento. Además que en ambos casos se espera que presenten ADF.

En el caso de los compuestos **I** y **II** se espera que al ser coordinadas a un compuesto Ru-NO, sean capaces de aumentar la selectividad y liberen el NO para desembocar en la apoptosis.



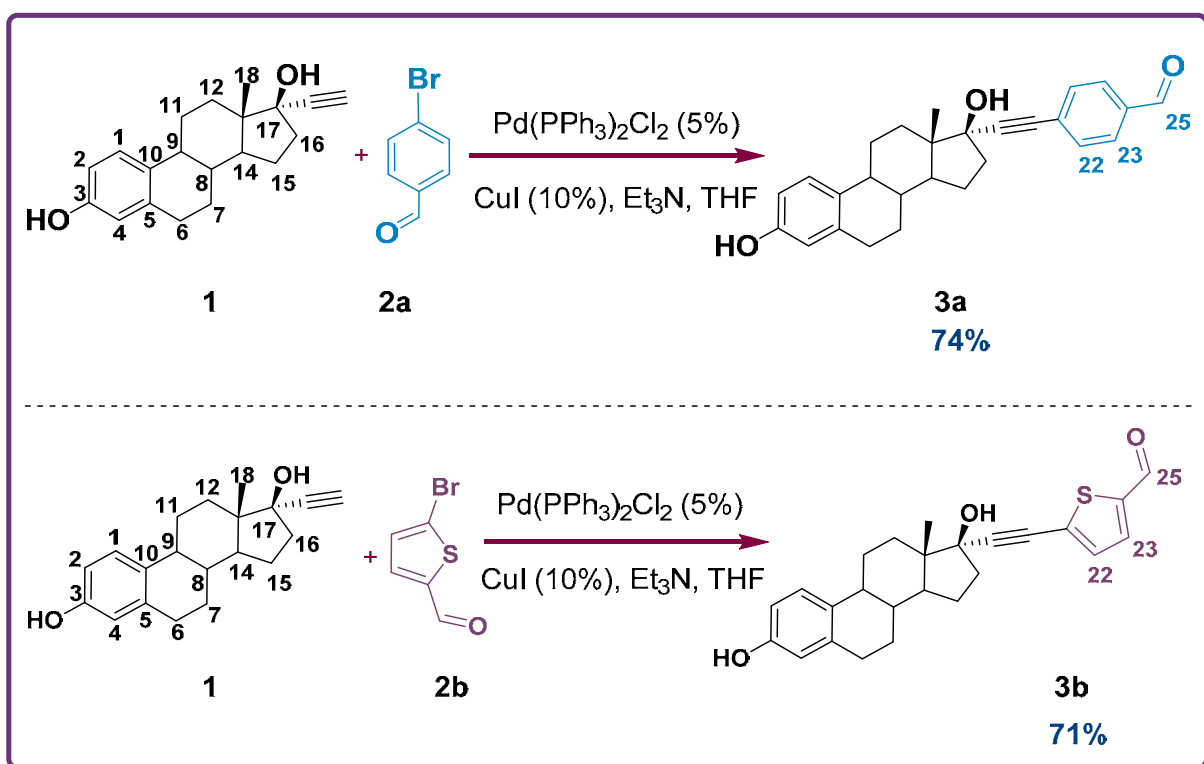
Para los compuestos **III** y **IV** se piensa que de igual manera ayudará a penetrar de manera eficiente la membrana de las células cancerosas y una vez dentro puedan ser excitadas y se generen especies reactivas de oxígeno que generan la apoptosis.



5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Síntesis y caracterización de TPY I Y II

Para construir los compuestos **I** y **II**, primero se obtuvieron los aldehídos intermediarios **3a-b**, mediante reacciones de acoplamiento cruzado tipo Sonogashira entre el 17 α -etinilestradiol (**1**) y el 4-bromobenzaldehído (**2a**), así como el 5-bromotiofen-2-carboxaldehído (**2b**), en ambos casos se obtuvieron buenos rendimientos (**Esquema 5**).



Esquema 6. Ruta sintética de los aldehídos **3a** y **3b**

La caracterización de los aldehídos precursores se hizo mediante RMN en disolución, en el caso del espectro de RMN-¹H para el aldehído **3a** se observa la

señal característica del H-25 en $\delta = 10.0$ ppm, además de las dos señales dobles en $\delta = 7.83$ y 7.59 ppm que corresponden a H-23 y H-22 del sistema AB del fenilo.

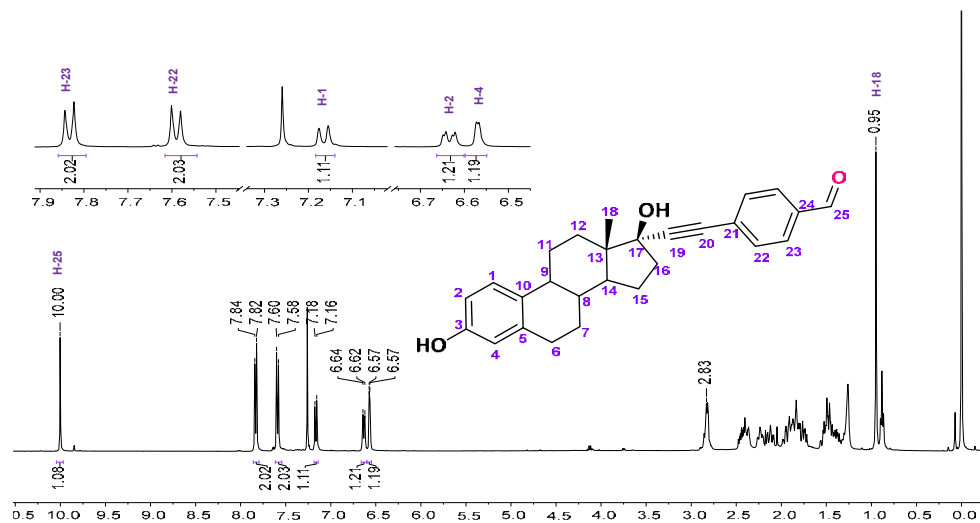


Figura 15. Espectro de RMN- ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm) del aldehído **3a**

En el caso del espectro de RMN- ^{13}C para el compuesto **3a** se observaron las señales en la región de los aromáticos correspondientes del anillo del fenilo y el anillo A del esteroide (**Figura 16**).

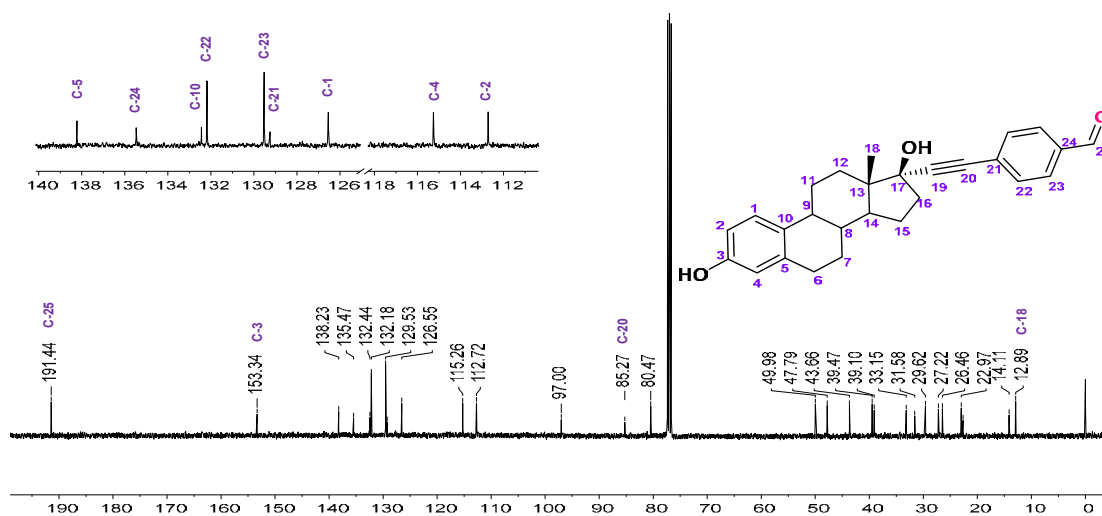


Figura 16. Espectro de RMN- ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] (δ , ppm) de **3a**

Para la asignación de los carbonos aromáticos del compuesto **3a** inicialmente se empleó el experimento heteronuclear HSQC (^1H - ^{13}C), con este se asignaron los carbonos correspondientes a los hidrógenos asignados (**Figura 17**). Posteriormente se empleó la correlación HMBC (^1H - ^{13}C) en el cual se elucidaron los carbonos aromáticos cuaternarios del esqueleto del fenilo como se ilustra en la **Figura 18**.

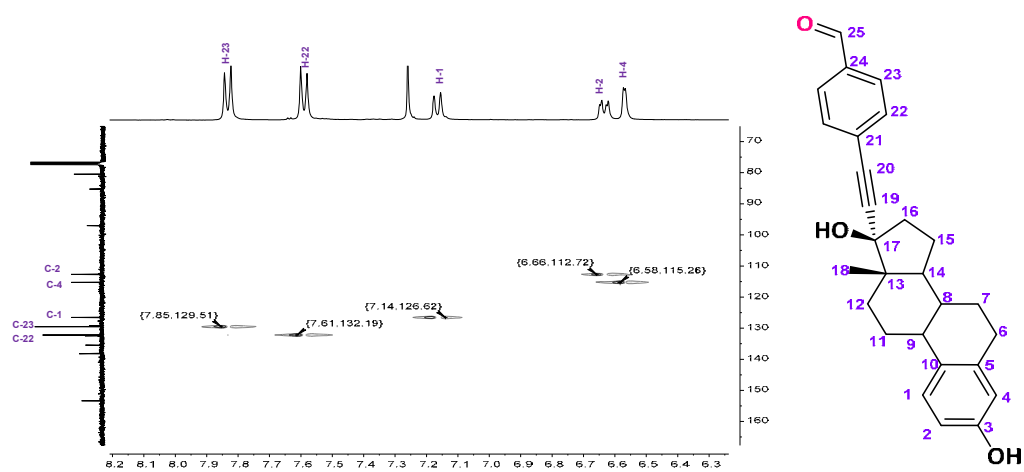


Figura 17. Espectro HSQC (^1H - ^{13}C) [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm) de **3a**

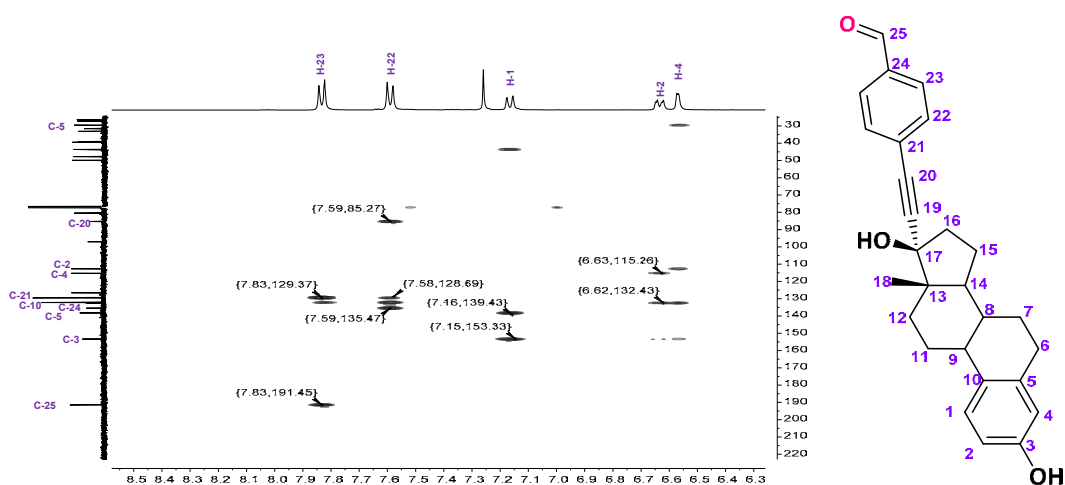


Figura 18. Espectro HMBC (^1H - ^{13}C) [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm) de **3a**

Así mismo se realizó la asignación de señales de los espectros de RMN para ^1H y ^{13}C del compuesto **3b**, análogo al aldehído **3a**. Los datos de RMN muestran que existe un cambio en las señales correspondientes al sistema AB del fenilo y el tiofeno.

La síntesis de los aldehídos **3a-b** se confirmó mediante experimentos de EMAR, en donde se observaron las $m/z = 401.2111$ y 407.1676 , señales correspondientes a las especies $[\text{M}+\text{H}]^+$, calculadas para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_3^+$ 401.2111 y $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{S}^+$ 407.1675 , respectivamente.

En la espectroscopía FTIR por la técnica de reflectancia total atenuada (ATR) de los aldehídos **3a-b** se corroboró la presencia del grupo carbonilo cuya banda característica de estiramiento ($\text{C}=\text{O}$) aparece en $\nu = 1664 \text{ cm}^{-1}$. De igual manera se observó una banda de baja intensidad alrededor de $\nu = 2210 \text{ cm}^{-1}$ característica del estiramiento ($-\text{C}\equiv\text{C}-$) del alquino di-sustituido (**Figura 19**). Así mismo, se observa la banda ancha alrededor de $\nu = 3200$ y 3650 cm^{-1} , debido a los puentes de hidrógenos de los $-\text{OH}$ presentes en la molécula.

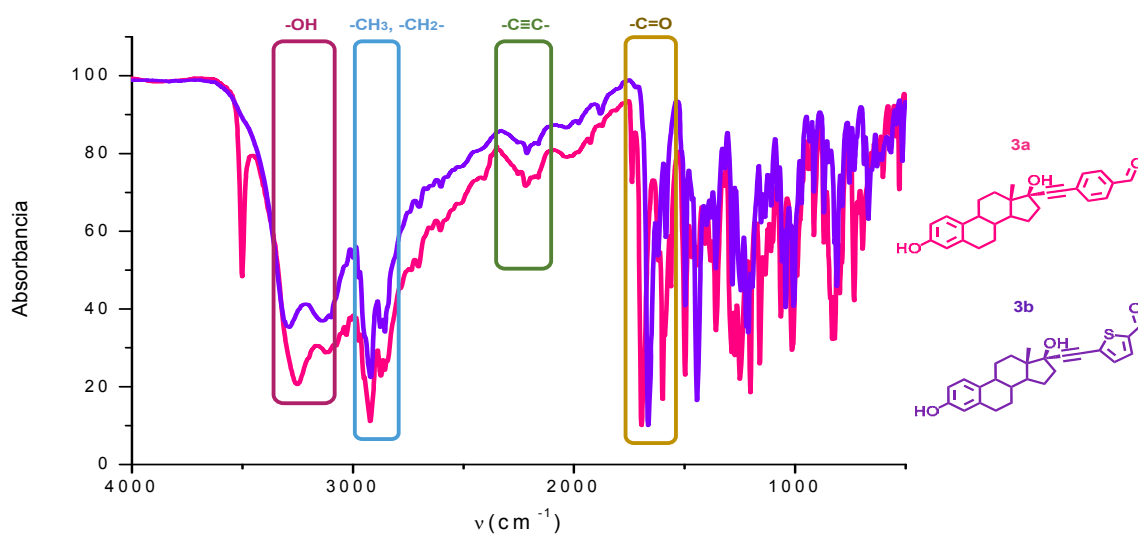
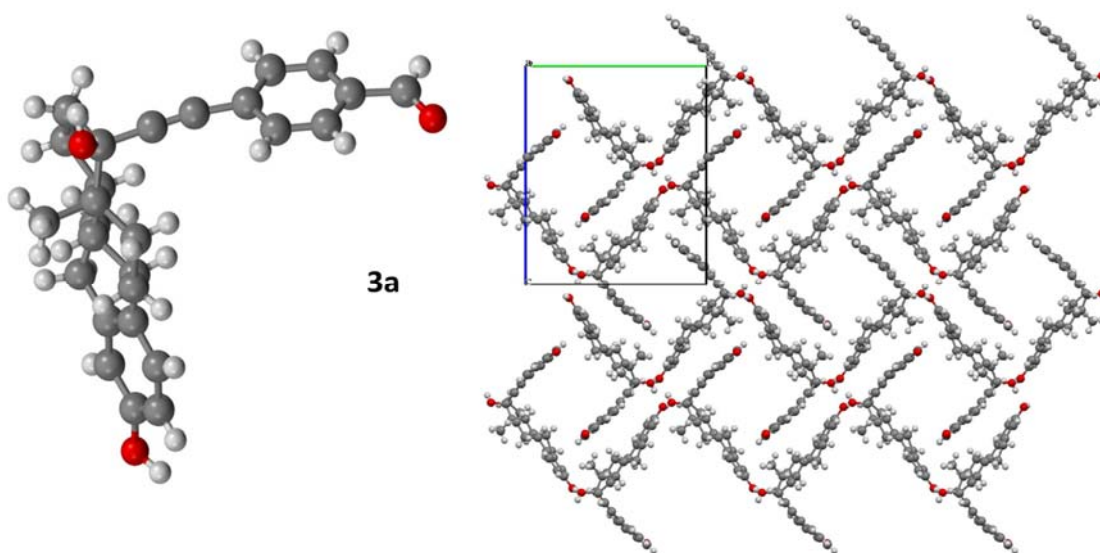


Figura 19. Espectro de FTIR-ATR de los aldehídos **3a-b**

Para los aldehídos de partida **3a-b**, se lograron obtener cristales adecuados para su estudio por difracción de Rayos X de monocristal. Las estructuras moleculares se resolvieron en el grupo espacial no centrosimétrico $P 2_12_12_1$ con $Z = 4$ (**Figura 20**).



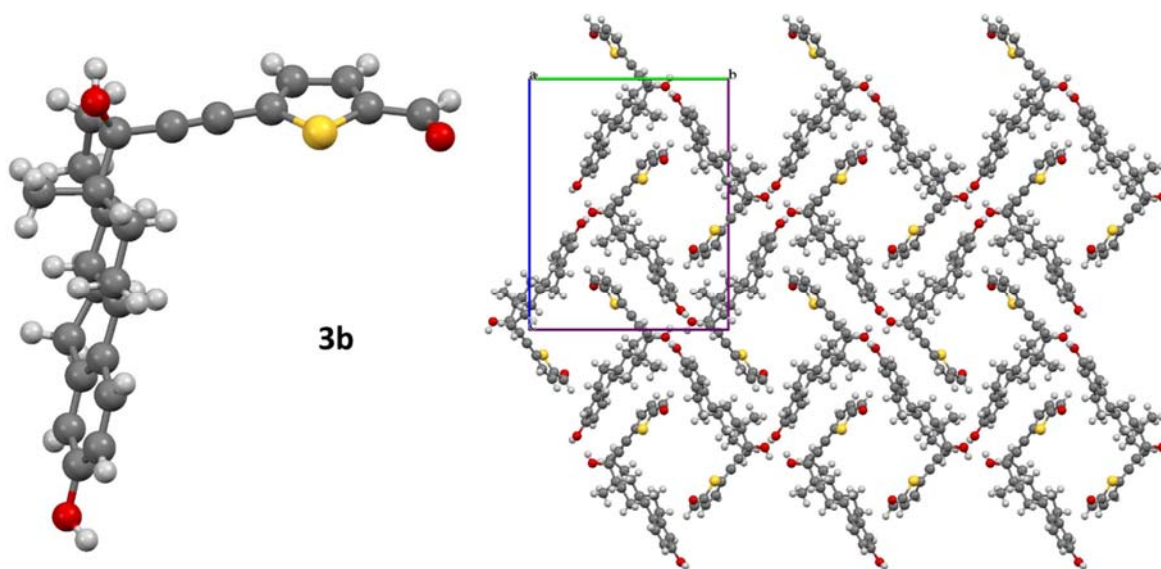
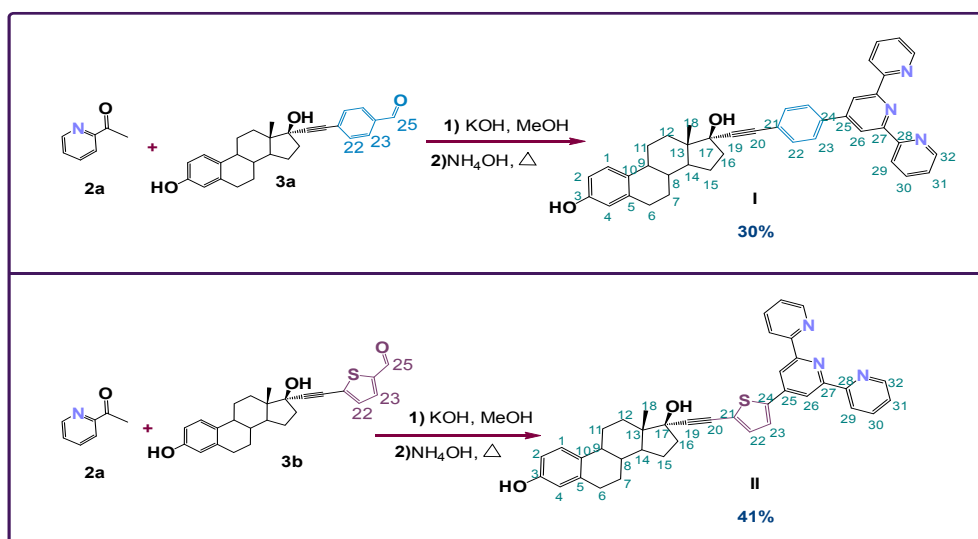


Figura 20. Perspectiva de los compuesto para los aldehídos **3a-b**

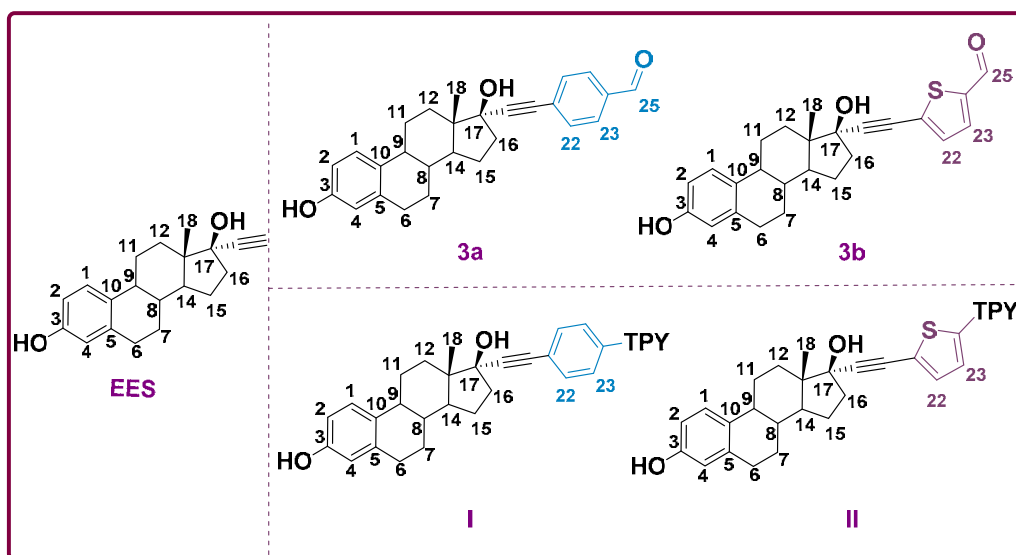
La obtención de los compuestos **I** y **II** se realizó bajo condiciones básicas entre la 2-acetilpiridina y los aldehídos precursores **3a-b**, las TPY se obtuvieron en rendimientos moderados como se muestra en el **Esquema 6**.



Esquema 7. Ruta sintética de las terpiridinas **I** y **II**

La estructura de las TPY I y II se estableció mediante RMN en disolución. Ambos compuestos presentaron las señales características del núcleo esteroidal (**Tabla 2**).³⁶ Con base en estos datos los δ del anillo A del EES acoplado a los diversos compuestos no sufren cambio significativo.

Tabla 2. RMN-¹H con señales representativas del núcleo esteroidal de **3a-b, I y II**



δ (ppm)	EES	3a	3b	TPY I	TPY II
H-1	7.14	7.16	7.16	7.13	7.17
H-2	6.63	6.63	6.63	6.64	6.64
OH-3	4.80	4.72	4.77	4.79	4.69
H-4	6.57	6.57	6.57	6.57	6.56
H-18	0.89	0.95	0.94	0.94	0.94

³⁶ Y. Li, E. S.-H. Lam, A. Y.-Y. Tam, K. M.-C. Wong, W. H. Lam, L. Wu and V. W.-W. Yam, *Chemistry - A European Journal*, 2013, **19**, 9987.

En el espectro de ^1H -RMN de **I**, se observa una señal múltiple de $\delta = 8.66$ a 8.77 ppm que corresponde los hidrógenos H-32, H-26 y H-29 pertenecientes al núcleo de la 2,2':6',2''-terpiridina. Además no se observa la señal simple en $\delta = 10.0$ ppm correspondiente al hidrógeno del aldehído en el compuesto de partida (**3a**) (**Figura 21**).

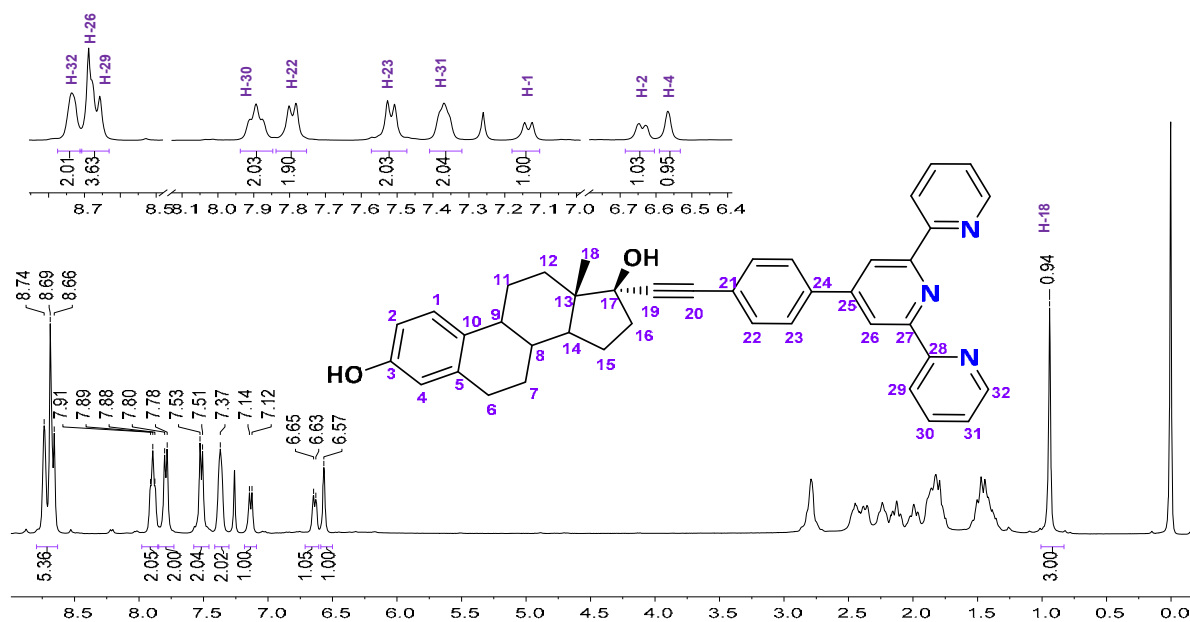


Figura 21. Espectro de RMN- ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm) de TPY **I**

Con la finalidad de corroborar una asignación inequívoca del núcleo de la TPY del espectro de ^1H , se realizó un experimento de correlación COSY (^1H - ^1H), debido a que el núcleo de la TPY posee acoplamiento escalares homonucleares (**Figura 22**).

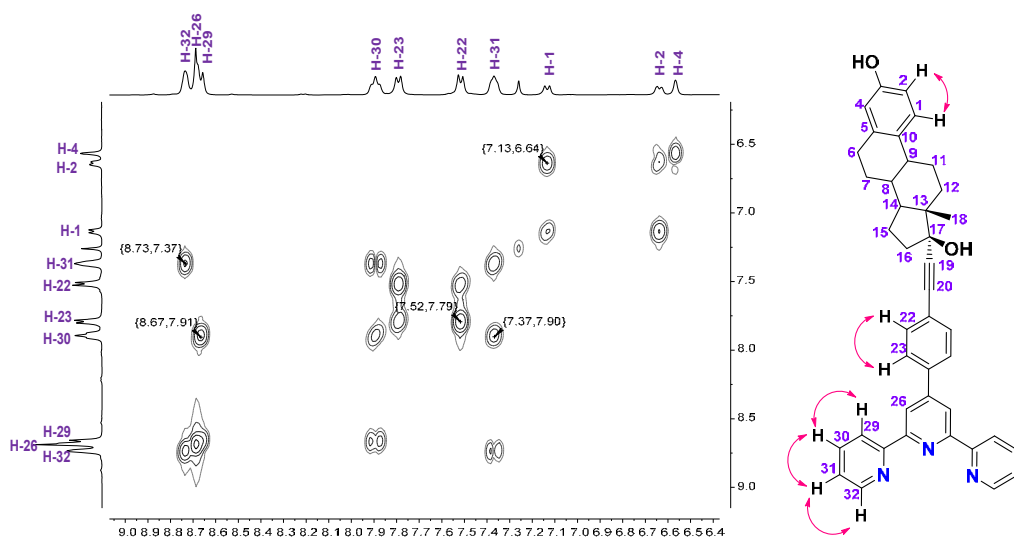


Figura 22. Espectro de correlación homonuclear COSY (^1H - ^1H) [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm) de TPY I

En el caso del espectro de RMN- ^{13}C para la TPY I se observaron las señales en la región de los aromáticos correspondientes al núcleo de la TPY, del anillo del fenilo y del anillo A del esteroide (**Figura 23**).

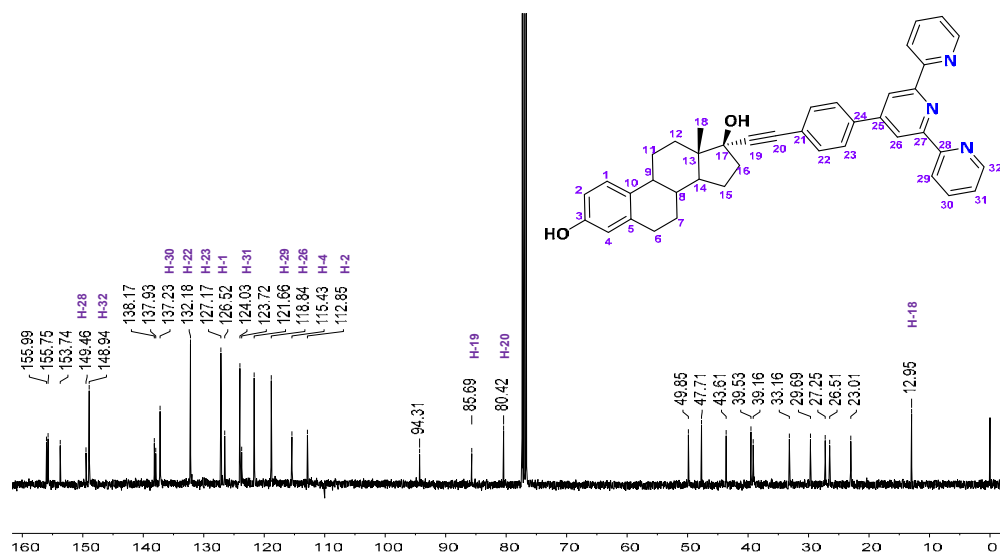


Figura 23. Espectro de RMN- ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] (δ , ppm) de TPY I

Dichos carbonos se lograron asignar utilizando experimentos 2D de RMN. Para ello inicialmente se empleó el experimento heteronuclear HSQC (^1H - ^{13}C), con éste se asignaron los carbonos correspondientes a los hidrógenos asignados (**Figura 24**). Posteriormente, se usó la correlación HMBC (^1H - ^{13}C), en la cual se elucidaron los carbonos aromáticos cuaternarios del esqueleto de la TPY, como se ilustra en la **Figura 25**.

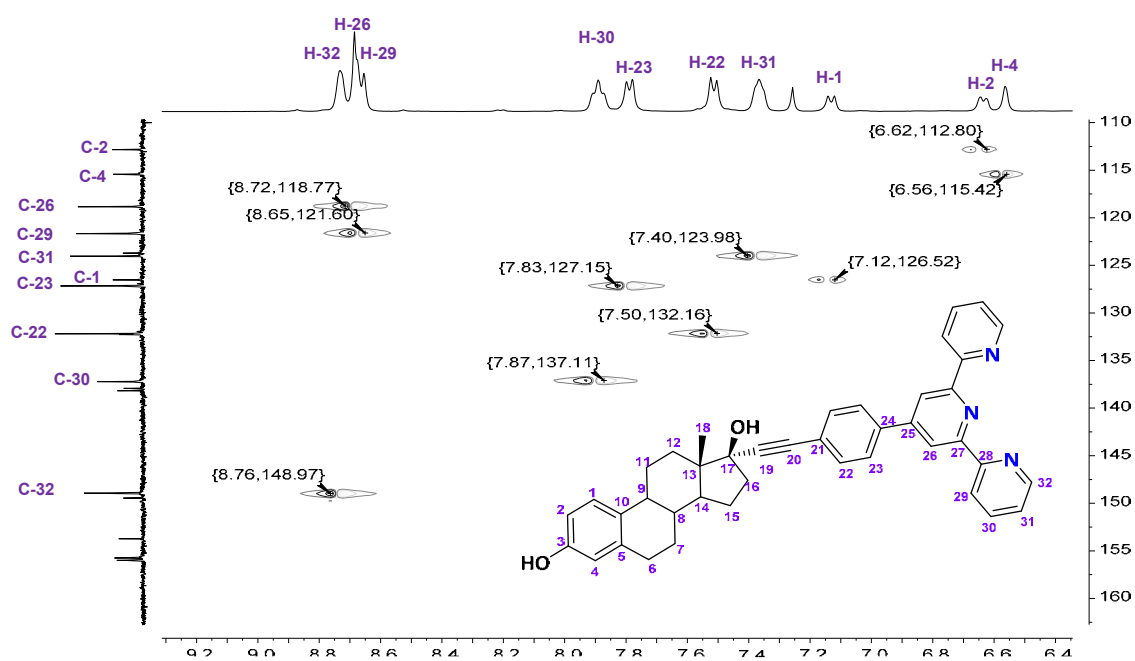


Figura 24. Espectro HSQC (^1H - ^{13}C) [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm) de TPY I

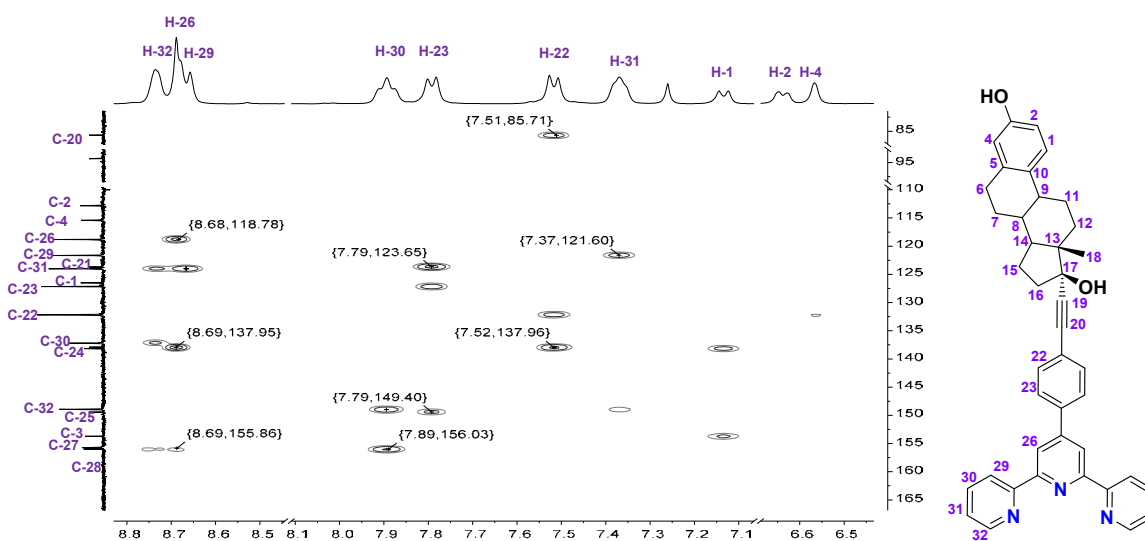


Figura 25. Espectro HMBC (^1H - ^{13}C) [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm) de TPY I

Además, se realizó la asignación de señales de los espectros de RMN para ^1H y ^{13}C de la TPY II, de manera similar a la TPY I. Los datos de RMN muestran que no existe un cambio significativo en los desplazamientos químicos entre las dos TPY, pero se observa cambio en las señales del anillo fenilo y del tiofeno, entre I y II, de la misma manera que sus aldehídos precursores.

La síntesis de las TPY objetivo I y II se confirmó mediante experimentos de EMAR, en donde se observaron señales correspondientes a las especies $[\text{M}+\text{H}]^+$, las $m/z = 604.2960$ y 610.2527 , calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2^+$ 604.2958 y $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}^+$ 610.2522 , respectivamente.

En la espectroscopía FTIR por ATR de las TPY I y II, se corroboró la ausencia de la banda característica de estiramiento del grupo aldehído ($\text{C}=\text{O}$) en $\nu = 1664 \text{ cm}^{-1}$, correspondientes a los intermediarios **3a-b**. De manera análoga que sus

precusores se observaron las bandas características a los estiramientos del alquino disustituído, así como la correspondiente a la presencia del grupo hidroxilo, en la **Figura 26** se encuentran señaladas cada una de las bandas.

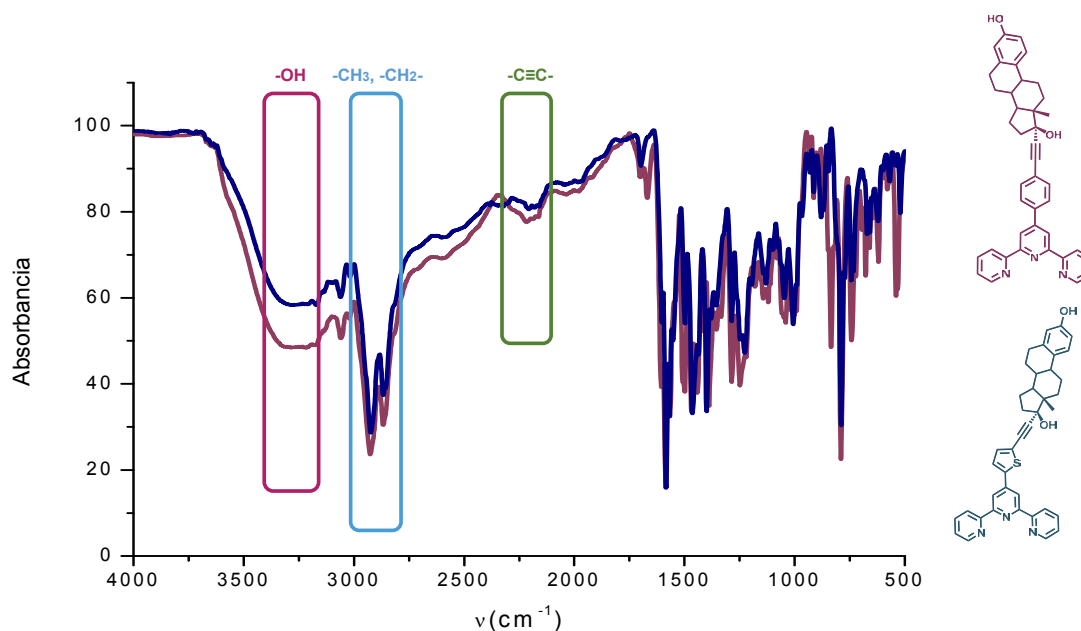


Figura 26. Espectro de FTIR-ATR de las TPY I y II

En la caracterización a través de espectroscopía UV-vis se observó que las λ_{\max} de absorbancia para las TPY I y II y de los precursores **3a-b** se encuentran en la región de UV cercano: las transiciones en dicha zona se deben a sistemas aromáticos, de acuerdo a lo reportado en la literatura.

En el caso de la TPY I, se observó un máximo de absorbancia en 286 nm que puede atribuirse a las transiciones π - π^* del sistema. Por otro lado, en la TPY II se observaron dos máximos de absorbancia: el primero se encuentra en 287 nm, y puede atribuirse a la transición n - π^* del núcleo del tiofeno, y la segunda en 334 nm

perteneciente a las transiciones $\pi\text{-}\pi^*$ del resto de las insaturaciones del sistema (Figura 27).

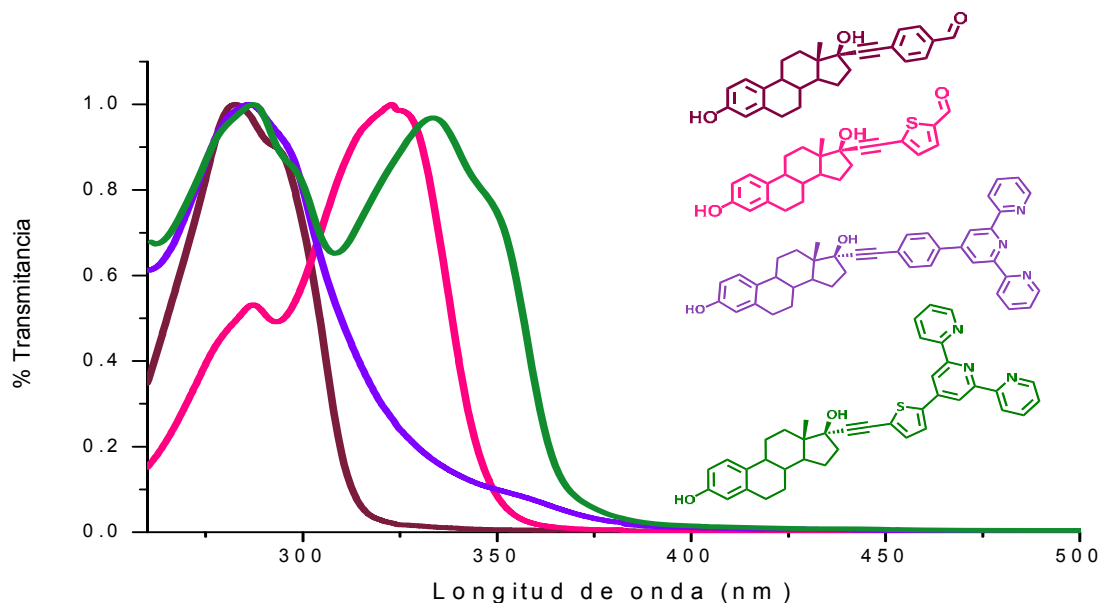
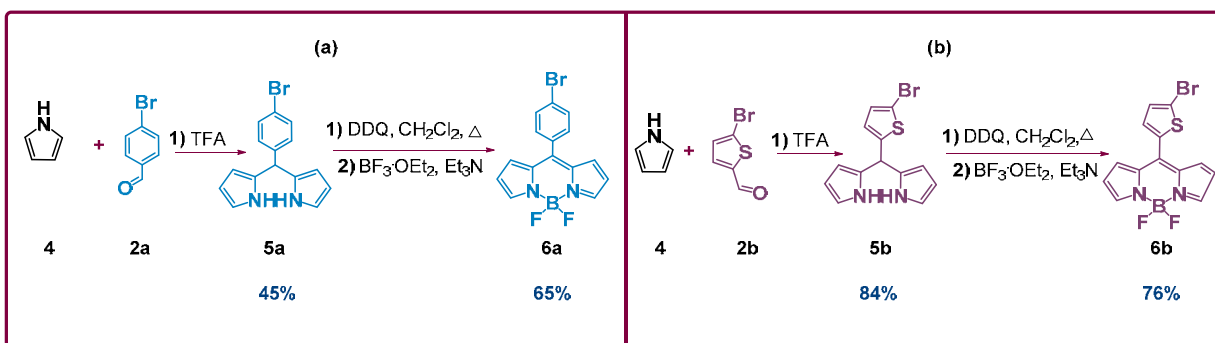


Figura 27. Espectro de UV-vis de las TPY I y II, así como los aldehídos 3a-b

5.2 Síntesis y caracterización de BODIPY III Y IV

Para obtener los BODIPY III y IV se partió de los BODIPY intermediarios 6a-b, éstos se sintetizaron en buenos rendimientos mediante reacciones de condensación en medio ácido entre el 1H-pirrol (4), 4-bromobenzaldehído (2a) y 5-bromotiofen-2-carboxaldehído (2b), respectivamente (Esquema 7).



Esquema 7. Ruta sintética de los BODIPYs **6a-b**

La caracterización de estos compuestos se corroboró por RMN en disolución, en donde ambos compuestos se encuentran reportados en la literatura. Como ejemplo, en la **Figura 28** se observa el espectro de RMN-¹H y la asignación para el BODIPY **6a**, donde se aprecian las señales características del núcleo del BODIPY, por ejemplo: una señal ancha en $\delta = 7.95$ ppm que corresponde a H-3, y dos señales dobles $\delta = 6.90$ y 6.56 ppm de los hidrógenos H-1 y H-2, respectivamente, además de un doble de dobles del sistema AB del anillo de fenilo.

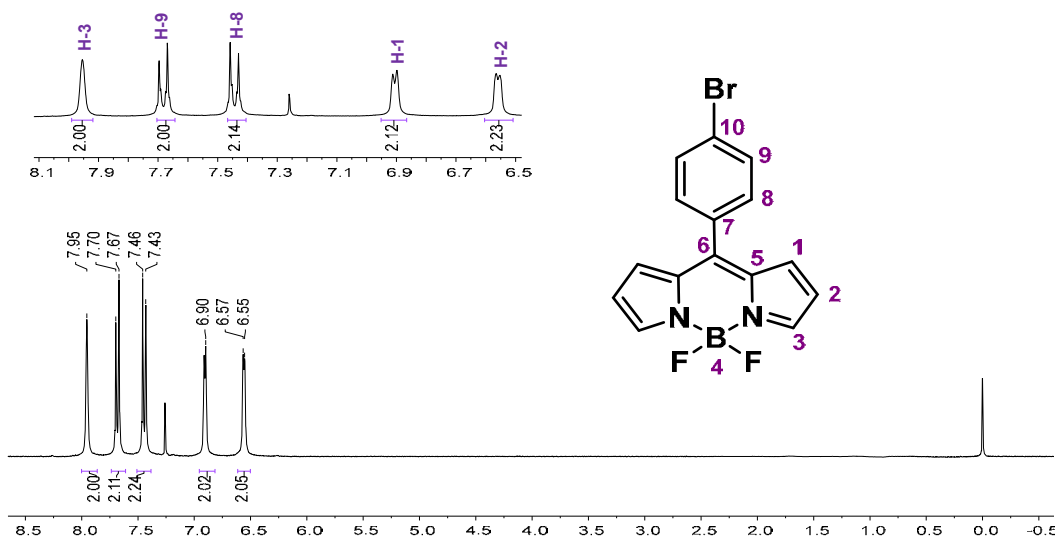
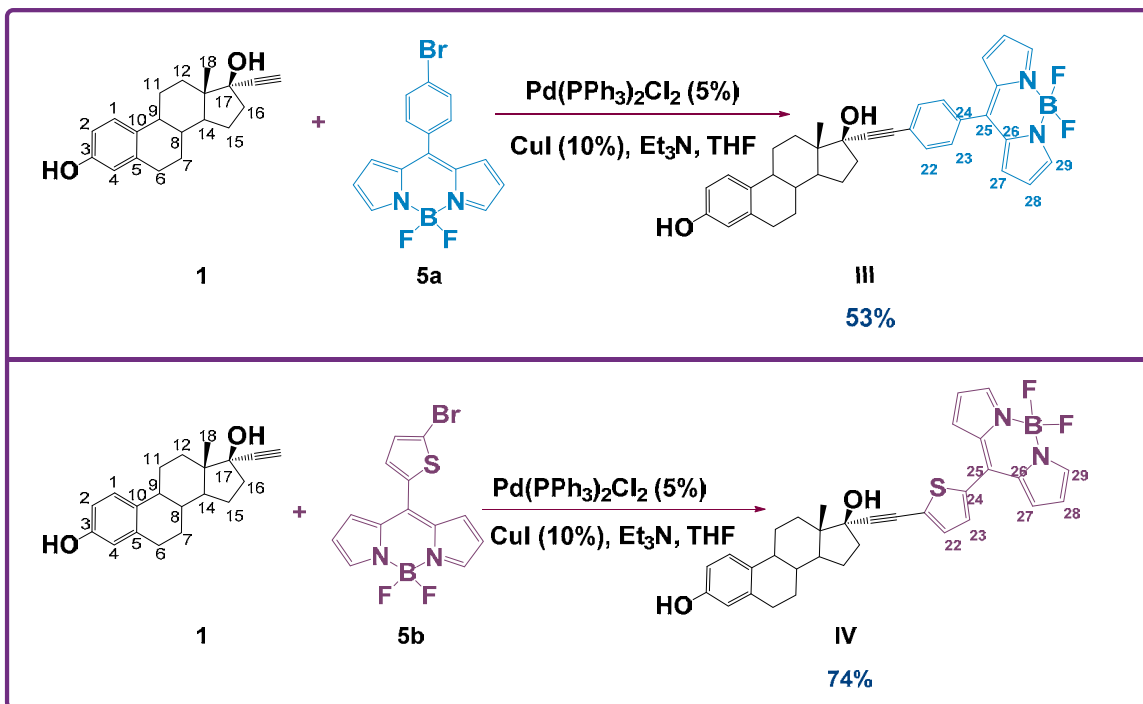


Figura 28. Espectro de RMN-¹H [300 MHz, CDCl₃] (δ , ppm) de BODIPY **6a**

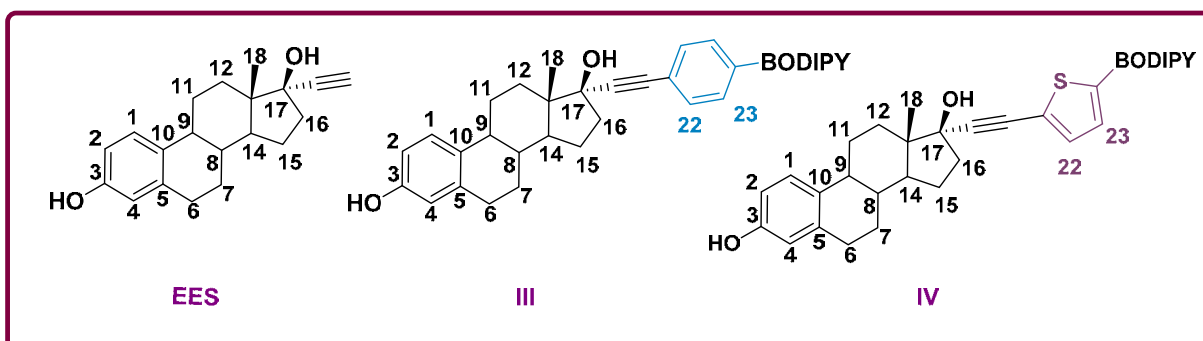
Para obtener los compuestos **III** y **IV**, los BODIPYs **6a-b** se hicieron reaccionar con EES bajo condiciones de acoplamiento cruzado de Sonogashira, los rendimientos fueron moderados (**Esquema 8**).



Esquema 8. Ruta sintética de los BODIPY **III** y **IV**

La obtención de los BODIPY **III** y **IV** se corroboró mediante RMN en disolución; ambos compuestos presentaron las señales características del anillo A del núcleo esteroideal (**Tabla 3**). Con esto se corrobora que no existe un efecto electrónico en esta zona del esteroide.

Tabla 3. RMN-¹H con señales representativas del núcleo esteroidal en III y IV



δ (ppm)	EES	BODIPY III	BODIPY IV
H1	7.14	7.17	7.17
H-2	6.63	6.64	6.64
H-4	6.57	6.57	6.56
OH-3	4.80	4.66	5.17
H-18	0.89	0.96	0.94

Para ejemplificar la caracterización de los BODIPYs, se asignaron las señales correspondientes para el BODIPY **IV** en el espectro de RMN-¹H. Se observaron las señales características del núcleo de BODIPY, constituido por una señal simple en $\delta = 7.93$ ppm correspondiente al hidrógeno H-29, una señal doble en $\delta = 6.91$ ppm (H-27) y una señal múltiple en $\delta = 6.56$ ppm (H-28, H-4). En la zona aromática se observan también dos señales dobles en $\delta = 7.61$ y 7.53 ppm correspondientes a H-23 y H-22 respectivamente, (**Figura 29**).

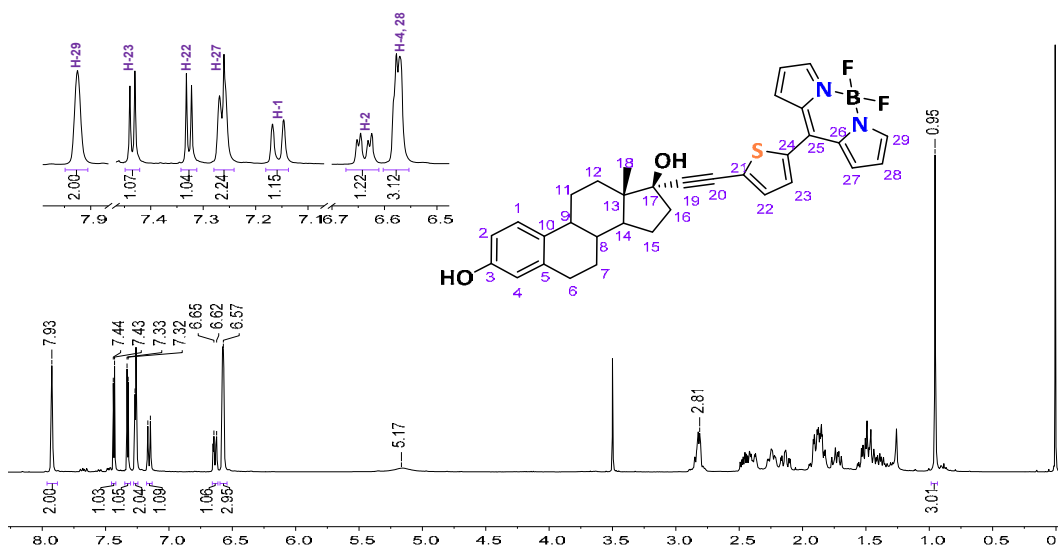


Figura 29. Espectro de RMN- ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm) de BODIPY IV

Con el objetivo de asignar el espectro de RMN- ^1H se realizó el espectro de correlación COSY (^1H - ^1H) del BODIPY IV, donde se observaron correlación características entre los hidrógenos H-27 y H-28, y entre H-1 y H-2 (**Figura 30**).

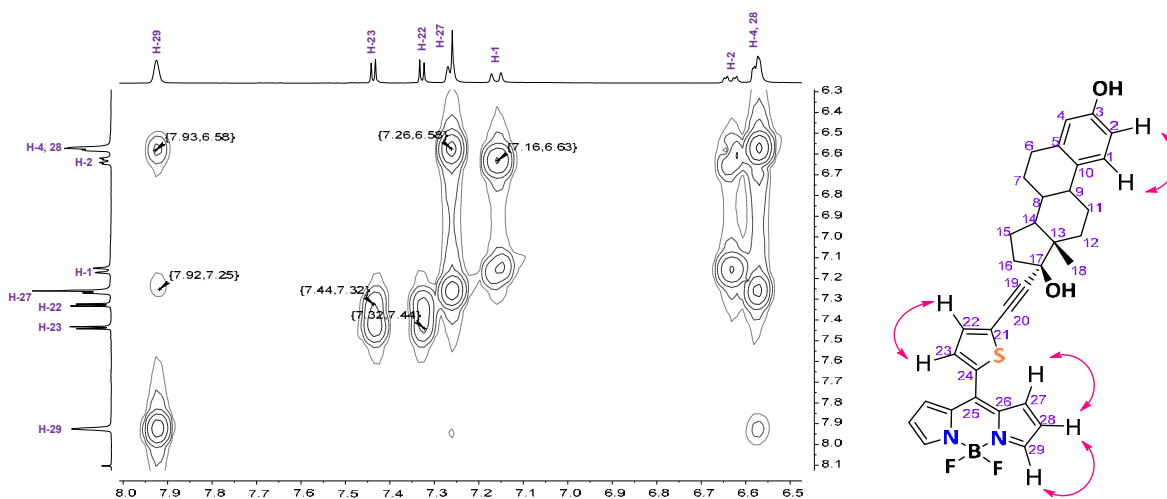


Figura 30. Espectro COSY (^1H - ^1H) de BODIPY IV [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm)

En el espectro de ^{13}C -RMN para el BODIPY **IV** se observaron las señales en la región de los aromáticos correspondientes al núcleo de BODIPY, así como las del espaciador de tiofeno y las correspondientes a los carbonos del anillo A esteroidal. (Figura 31).

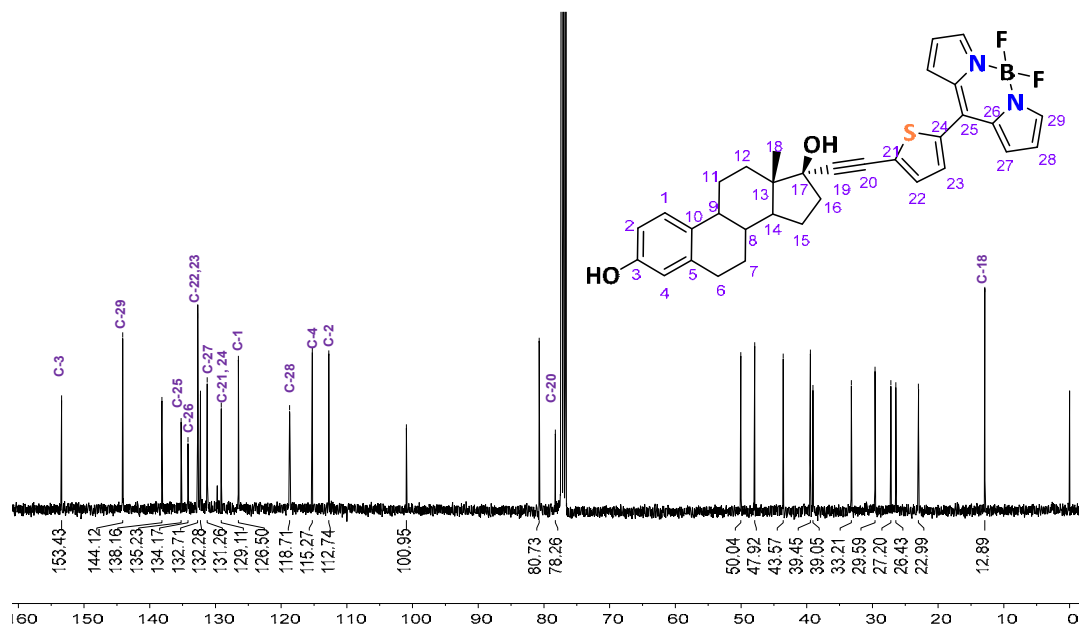


Figura 31. Espectro de RMN- ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] (δ , ppm) del BODIPY **IV**

La asignación de los carbonos para la región aromática se empleó HSQC (^{13}C - ^1H), con el cual se obtuvo la asignación de los carbonos aromáticos del núcleo esteroidal, del tiofeno y del núcleo del BODIPY **6b** (Figura 32).

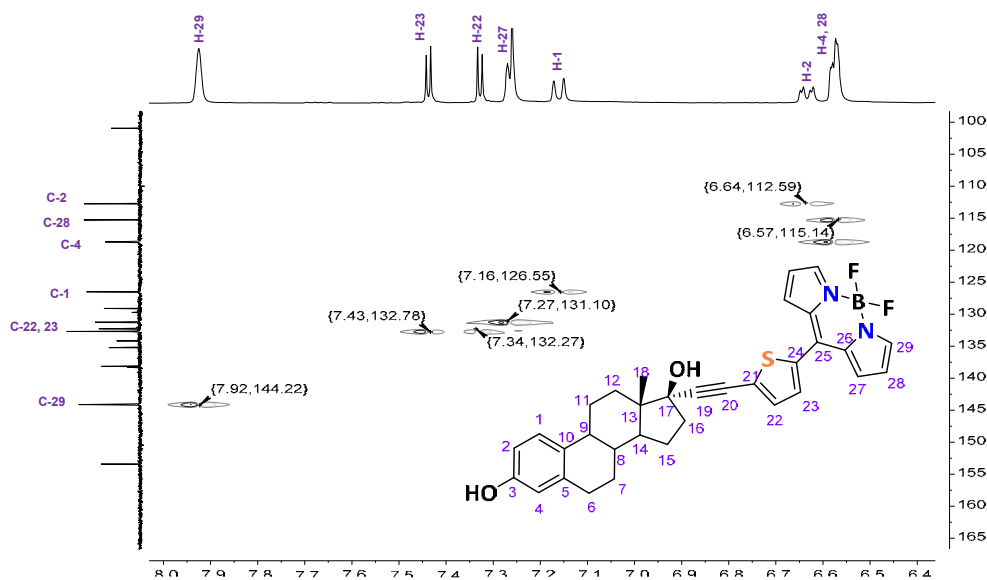


Figura 32. Espectro HSQC (^1H - ^{13}C) [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm) de BODIPY IV

Se utilizó un espectro de HMBC para la asignación de los carbonos cuaternarios del núcleo del BODIPY IV (**Figura 33**).

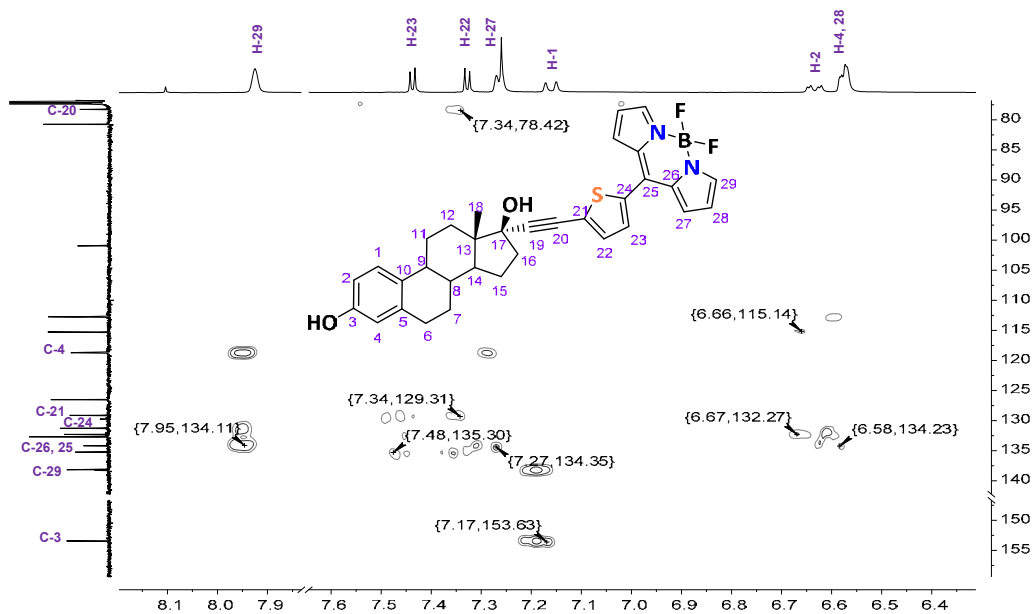


Figura 33. Espectro HMBC (^1H - ^{13}C) [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm) de BODIPY IV

Estos compuestos se caracterizaron además mediante RMN de ^{19}F y ^{11}B . Como ejemplo, en el espectro de RMN de ^{19}F para el BODIPY **IV**, se observó una señal cuádruple en $\delta = -145.28$ ppm y en el espectro de RMN- ^{11}B se apreció una señal triple en $\delta = 0.20$ ppm (**Figura 34**).

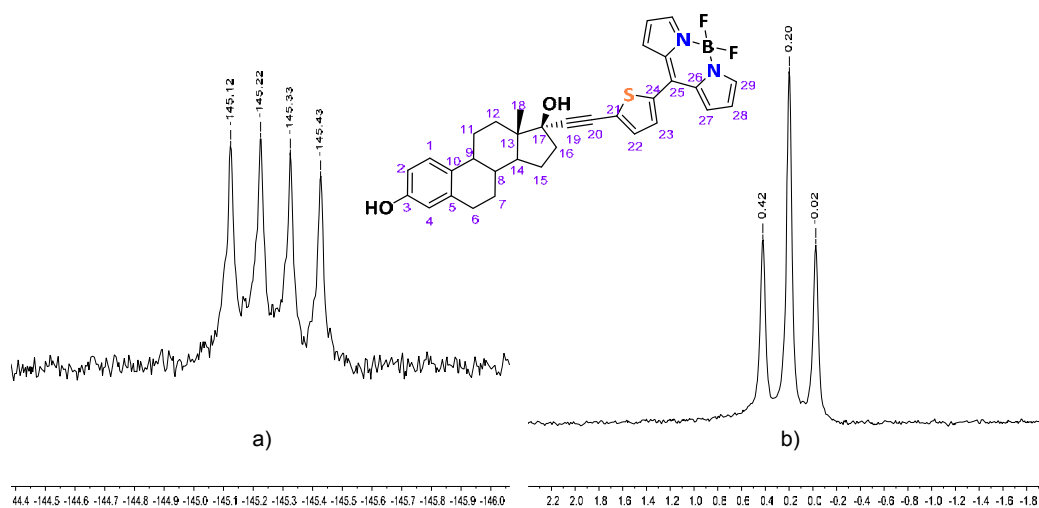


Figura 34. (a) Espectros de RMN- ^{19}F [CDCl_3] (δ , ppm) y (b) RMN- ^{11}B [CDCl_3] (δ , ppm) para el BODIPY **IV**

Se realizó EMAR para los compuestos **III** y **IV**, con ello se logró caracterizar dichos compuestos se observó las $m/z = 543.2619$ y 549.2178 , correspondientes para los $[\text{M}^+\text{H}^+]$, calculadas para $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{BFN}_2\text{O}_2^+$ 543.2614 y $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{BFN}_2\text{O}_2\text{S}^+$ 549.2177 , respectivamente.

En la espectroscopía FTIR por ATR de los BODIPY **III** y **IV** se corroboró la presencia de bandas anchas e intensas, características de los alcoholes (-OH); así como las

señales características de los metilos y metilenos pertenecientes al núcleo esteroidal, ausentes en los precursores **6a-b**. A modo de ejemplo, se ilustra el espectro FTIR del BODIPY **III** en la **Figura 35**.

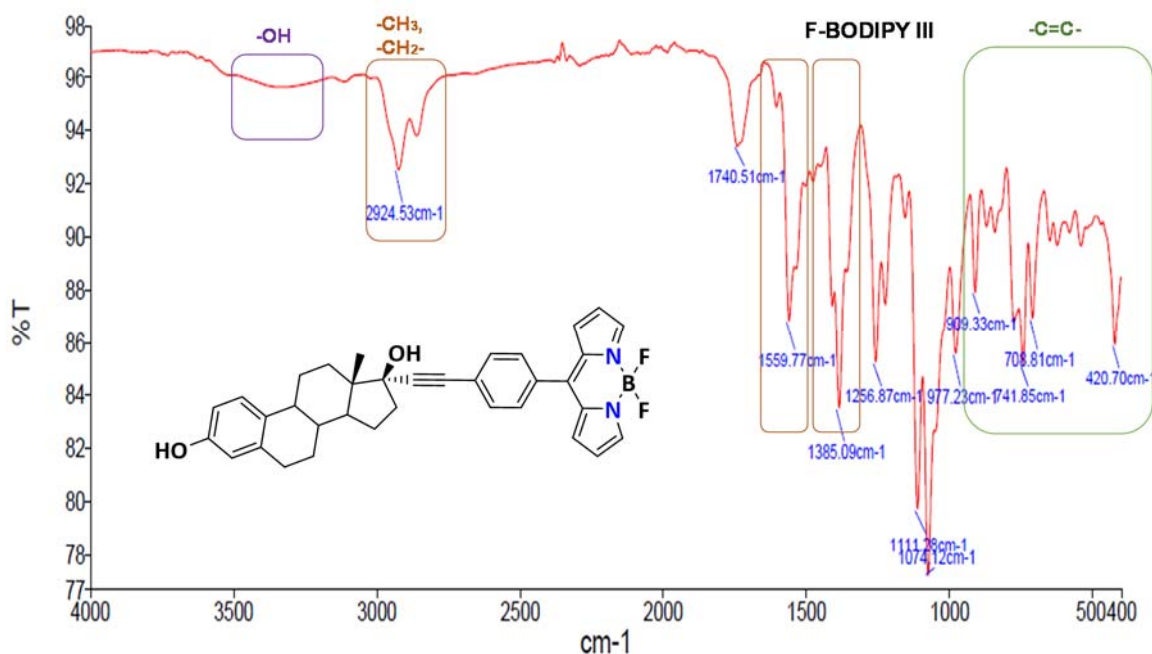


Figura 35. Espectro de FTIR-ATR del BODIPY **III**

Al realizar la caracterización a través de espectroscopía UV-vis, los compuestos **6a-b**, **III** y **IV** no se observa las transiciones por debajo de los 350 nm, debido a que el disolvente utilizado en la técnica fue acetona, por lo tanto se traslapan con las transiciones características del disolvente. Además, los derivados del BODIPY presentan máximos de absorción cercanos a 500 nm, indicando que presentan un

pequeño efecto batocrómico con respecto al núcleo del BODIPY precursor, esto se puede deber a la incorporación del triple enlace del EES (**Figura 36**).³⁷

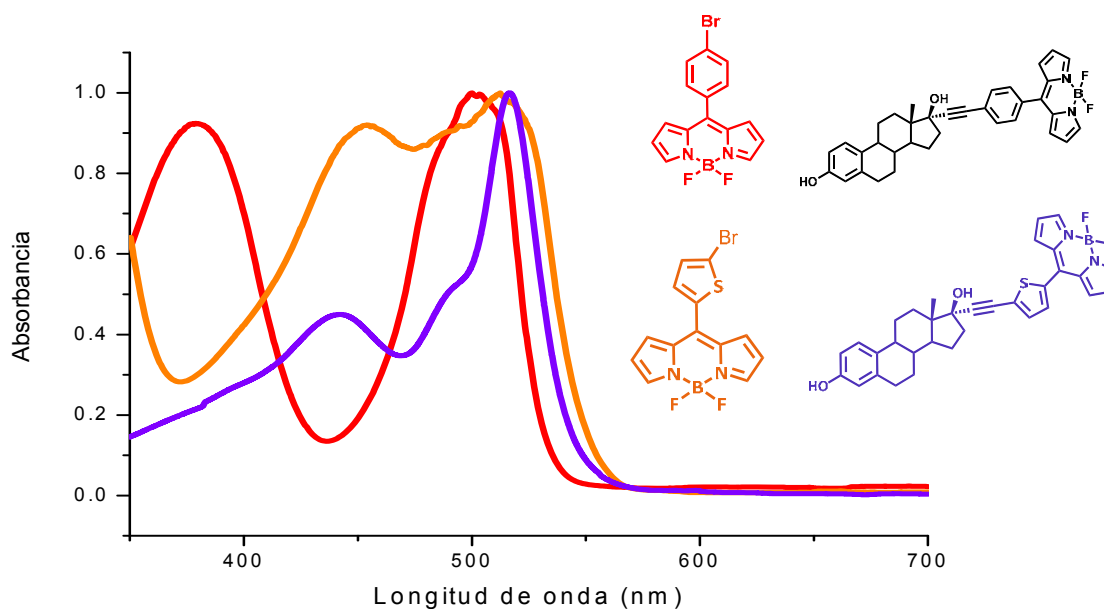


Figura 36. Espectro de UV-vis de los BODIPY **III** y **IV**, así como los intermediarios **6a-b**

Una de las características de los BODIPY es la fluorescencia, los compuestos sintetizados mostraron esta particularidad al exponerlos en una lámpara UV₂₅₄, con esta prueba cualitativa podemos afirmar que los compuestos **III** y **IV** conservan esta característica, dando pauta a pensar que aún son candidatos para poseer propiedades de ONL (**Figura 37**).

³⁷ Kim J.-H.; Park K.; Nam H. Y.; Lee S.; Kim K.; Kwon I. C., *Prog. Polym. Sci.* **2007**, 32, 1031.

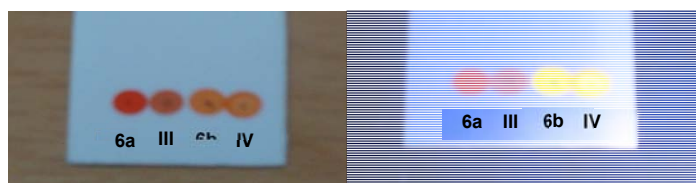


Figura 37. Fluorescencia de los BODIPY precursores **6a-b** y sus derivados **III** y **IV** al irradiárseles con una lámpara UV₂₅₄

Para el BODIPY **IV**, se lograron obtener cristales adecuados para su estudio por difracción de Rayos X de monocristal. La estructura molecular se resolvió en el grupo espacial no centrosimétrico $P2_1$ con dos moléculas por celda unitaria (**Figura 38**).

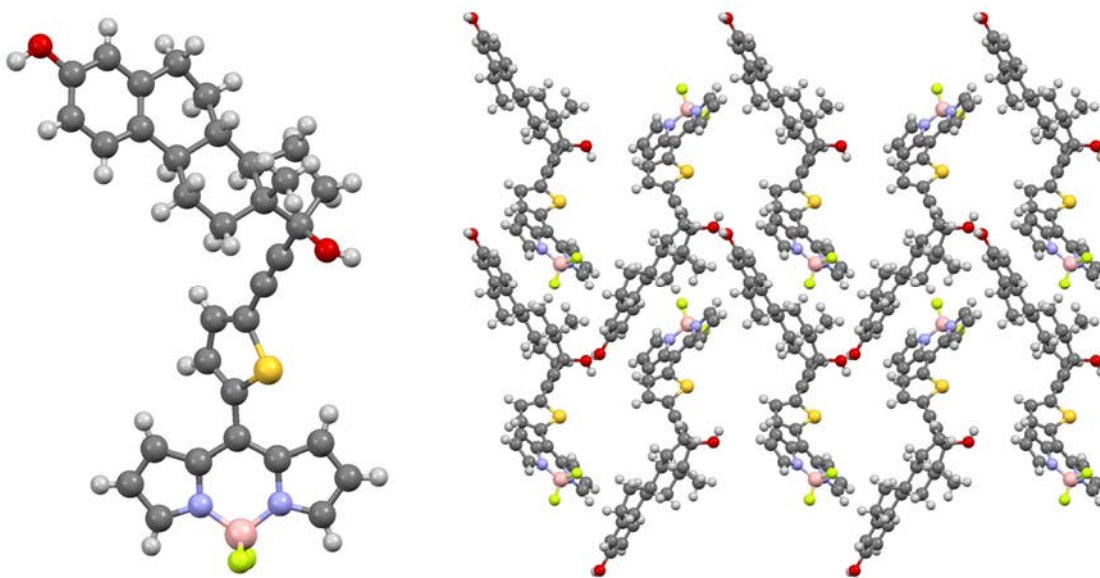


Figura 38. Estructura molecular y celda unitaria a para el BODIPY **IV**

6. CONCLUSIÓN

Se sintetizaron y caracterizaron 6 nuevos compuestos derivados del etinilestradiol, dos de ellos corresponden al acoplamiento con diferentes aldehídos (**3a-b**), dos son derivados de 2,2':6',2"-terpiridinas sustituidas en la posición C-4' (**I-II**) y finalmente dos son derivados de BODIPY *meso* sustituidos (**III –IV**). Además, se logró recolectar cristales adecuados para difracción de Rayos X de monocristal, de los compuestos **3a 3b** y **IV**.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Métodos y materiales

Síntesis

Todas las reacciones fueron seguidas por CCF (cromatografía de capa fina) en placas de sílice gel ALUGRAM SIL G/UV₂₅₄ y reveladas bajo la exposición de una lámpara UV₂₅₄.

Todas las reacciones de acoplamientos cruzados del tipo Sonogashira se llevaron bajo atmósfera de nitrógeno. Los reactivos 2-acetilpiridina, 4-bromobenzaldehído, 5-bromotiofen-2-carbaldehído, trietilamina, THF, se obtuvieron de la casa Sigma-Aldrich; los disolventes utilizados fueron de grado analítico y además se destilaron previo a su uso.

Las columnas de cromatografía para purificar los aldehídos **3a-b**, el BODIPY **III** y el BODIPY **IV** fueron realizadas usando como fase estacionaria sílice gel (230-240 mesh), mientras que para las columnas cromatográficas para los compuestos **I** y **II** fueron de óxido de aluminio neutro, grado estándar (150 mesh, 50 Å).

Mediciones físicas

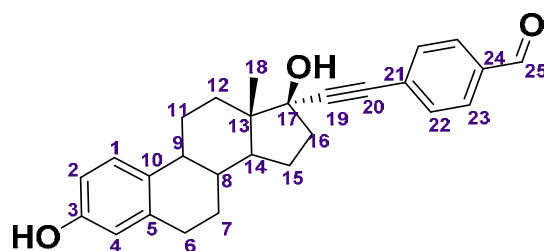
Los puntos de fusión fueron medidos en un equipo Barnstead Electrothermal 9300 y no se encuentran corregidos. Los experimentos de RMN (Resonancia Magnética Nuclear) fueron realizados en espectrofotómetros Varian Unity INOVA 300, JEOL Eclipse 400 y Bruker ARX 300, todos los desplazamientos químicos están descritos en ppm con respecto al TMS usando como referencia al disolvente (CDCl₃), fijadas en $\delta = 7.26$ ppm para ¹H y 77 ppm para ¹³C. Las constantes de acoplamiento (J) están descritas en Hz, las señales de multiplicidad reportadas como: señal simple (s), señal doble (d), señal doble de doble (dd), señal doble de doble de dobles (ddd), señal triple (t), señal cuádruple (q), señal múltiple (m).

Los experimentos de EMAR se determinaron usando electrospray y como técnica de ionización acoplada a un detector de tiempo de vuelo (TOF) y fueron realizados en un espectrofotómetro Agilent Technologies MS TOF.

Los espectros de IR fueron realizados usando ATR, las señales se encuentran en número de onda ν (cm^{-1}) y el equipo utilizado fue un espectrofotómetro FTIR / FIR Spectrum 400 de Perkin-Elmer.

7.2 Síntesis de compuestos acoplados

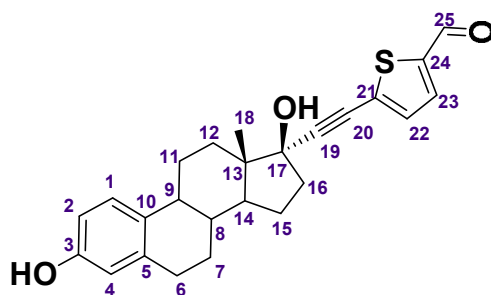
4-(((13S,17S)-3,17-dihidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[α]fenantren-17-il)etinil)benzaldehído (3a).



A una disolución de EES (1.1026 g, 3.72 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.1305 g, 0.186 mmol), CuI (0.0708 g, 0.372 mmol) y 4-bromobenzaldehído (1.0324 g, 5.58 mmol) en THF (37 mL) bajo una atmósfera de $\text{N}_2(\text{g})$, se adicionó Et_3N (1.53 mL) y se llevó a temperatura de reflujo por 24 horas. La reacción se detuvo y se evaporó a sequedad, posteriormente se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL) y se realizaron lavados con disoluciones saturadas de NH_4Cl , NaCl y finalmente con H_2O . La fase orgánica se secó con $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{anh})$ y el disolvente se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna empleando como eluyente Hex: AcOEt (80:20), lo cual permitió obtener un sólido crema (**1.1264 g, 74%**). **Punto de fusión ($^\circ\text{C}$):** 156.9-157.8. **FTIR (ATR) (ν , cm^{-1}):** 3501, 3252, 3124, 2974, 2922, 2873, 2219, 1694, 1599, 1497, 1466, 1382, 1358, 1202, 1014, 832, 820, 798, 733. **RMN- ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm):** 10.00 (s, 1H, H-25), 7.83 (d, $J = 9.8\text{Hz}$, 2H, H-23), 7.59 (d, $J = 12.7\text{ Hz}$, 2H, H-22), 7.17 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H, H-1), 6.63 (dd, $J = 8.4, 2.6\text{ Hz}$, 1H, H-

2), 6.57 (dd, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-4), 4.49 (s, 1H, 3-OH), 2.83 (s, 2H), 2.53 – 1.22 (m, 13H), 0.95 (s, 3H, H-18). **RMN- ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] (δ , ppm):** 191.12 (C-25), 153.34 (C-3), 138.23 (C-5), 135.47 (C-24), 132.44 (C-10), 132.18 (C-22), 129.53 (C-23), 129.25 (C-21), 126.55 (C-1), 115.26 (C-4), 112.72 (C-2), 97.00, 85.27 (C-20), 80.47, 77.32, 49.98, 47.79, 43.66, 39.47, 39.10, 33.15, 31.58, 29.62, 27.22, 22.97, 22.65, 14.11, 12.89 (C-18). **EMAR (ESI-TOF $^+$) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$** encontrado en 401.2111, calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_3^+$ 401.2111

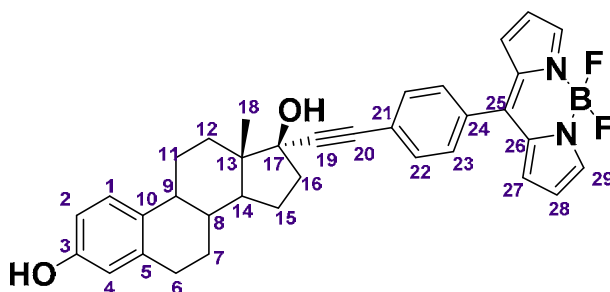
5-(((13S,17S)-3,17-dihidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[α]fenantren-17-il)etinil)tiofeno-2-carbaldehído (3b).



A una disolución de EES (1.1026 g, 3.72 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.1305 g, 0.186 mmol) y CuI (0.0708 g, 0.372 mmol) en THF (37 mL) bajo atmósfera de $\text{N}_2(\text{g})$, se le adicionó 5-bromotiofeno-2-carboxaldehído (0.89 mL, 7.44 mmol) y posteriormente Et_3N (1.53 mL). Finalmente la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 19 horas y se detuvo para evaporar a sequedad. El crudo se disolvió en CH_2Cl_2 (10-0 mL) y se realizaron lavados con disoluciones saturadas de NH_4Cl , NaCl y H_2O . La fase orgánica se secó con $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{anh})$ y el disolvente se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna empleando como eluyente Hex/AcOEt (80:20), lo cual permitió obtener un sólido crema (1.072 g, 71%). **Punto de fusión ($^\circ\text{C}$):** 131.9-134.1. **FTIR (ATR) (ν , cm^{-1}):** 3288, 3142, 2929, 2876, 2213, 1664, 1441, 1358, 1212, 1049, 811, 669. **RMN- ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm):** 9.85 (s, 1H, H-25), 7.64 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-23), 7.24 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-22), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-1), 6.63 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-2), 6.57 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-4),

4.77 (s, 1H, 3-OH), 2.83 (s, 2H), 2.53 – 1.20 (m, 15H), 0.95 (s, 3H, H-18). **RMN-¹³C [100 MHz, CDCl₃] (δ, ppm):** 182.43 (C-25), 153.38 (C-3), 143.75 (C-21), 138.17, 135.91 (C-23), 132.56 (C-22), 132.33 (C-24), 126.53 (C-1), 115.25 (C-4), 112.73 (C-2), 101.66, 80.67, 78.72 (C-20), 50.02, 47.94, 43.55, 39.44, 38.95, 33.16, 31.57, 29.59, 27.17, 26.41, 22.98, 22.64, 14.10, 12.87 (C-18). **EMAR (ESI-TOF) m/z:** [M+H]⁺ encontrado en 407.1676, calculado para C₂₅H₂₇O₃S⁺ 407.1675.

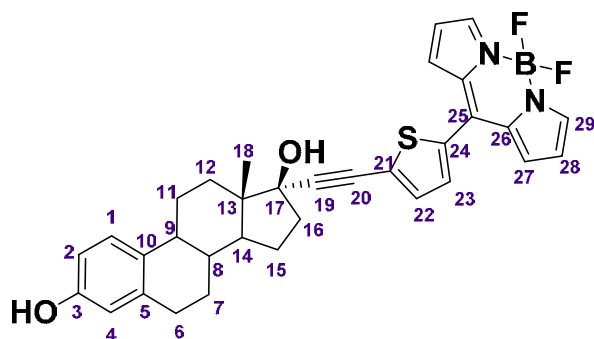
(13S,17S)-17-((4-(5,5-difluoro-5H-4λ⁴,5λ⁴-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-10-il)fenil)etinil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[α]fenantreno-3,17-diol (III).



A una disolución de EES (0.1750 g, 0.95 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.0330 g, 0.0472 mmol), CuI (0.018 g, 0.095 mmol) y el BODIPY **6a** (0.500 g, 1.43 mmol) en THF (20 mL), se le añadió Et₃N (0.4 mL) y posteriormente se calentó a temperatura de reflujo durante 14 horas. Al agotarse la materia prima se evaporó a sequedad los disolventes. El crudo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL) y se extrajo con disoluciones saturadas de NH₄Cl, NaCl y finalmente H₂O. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄(anh) y el disolvente se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna empleando como fase móvil Hex/AcOEt (90:10), lo cual permitió obtener un sólido de color vino metálico (**0.2883 g, 53%**). **Punto de fusión (°C):** 135.5-135.9. **FTIR (ATR) (ν, cm⁻¹):** 2924, 1740, 1559, 1385, 26, 1111, 1079, 909, 708, 420. **¹H-RMN [400 MHz, CDCl₃] (δ, ppm):** 7.95 (s, 2H, H-29), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-23), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-22), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-1), 6.91 (s, 2H, H-27), 6.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-2), 6.61 – 6.51 (m, 3H, H-4/H-28), 4.92 (s,

1H, 3-OH), 2.82 (s, 2H), 2.55 – 1.21 (m, 24H), 0.96 (s, 3H, H-18). **RMN-¹³C [100 MHz, CDCl₃] (δ, ppm):** 153.43 (C-3), 146.35, 144.35, 138.20, 134.71, 133.48, 133.25, 132.36, 131.64, 131.32, 130.46, 126.52, 125.77, 118.70, 115.27, 112.73, 95.77, 85.05, 80.46, 49.98, 47.79, 43.70, 39.47, 39.13, 33.16, 29.62, 27.24, 26.48, 22.97, 12.90 (C-18). **RMN-¹⁹F [283 MHz, CDCl₃] (δ, ppm):** -144.95 (q, J = 28.8 Hz). **RMN-¹¹B [96 MHz, CDCl₃] (δ, ppm):** 0.26 (t, J = 28.8 Hz). **EMAR (ESI-TOF⁺) m/z:** [M+H]⁺ encontrado en 543.2619, calculado para C₃₅H₃₃BFN₂O₂⁺ 543.2614.

(13S,17S)-17-((5-(5,5-difluoro-5H-4λ⁴,5λ⁴-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-10-il)tiófen-2-il)etiril)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[α]fenantrene-3,17-diol (IV).

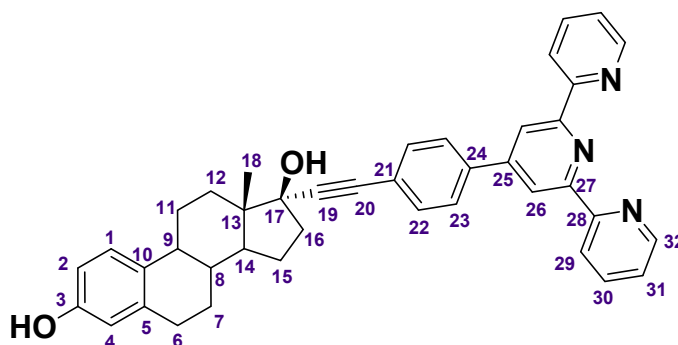


A una disolución de EES (0.127g, 0.457 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.022g, 0.0321 mmol), CuI (0.0081 g, 0.0428mmol) y el BODIPY **6b** (0.226 g, 0.642 mmol) en THF (40 mL), se le adicionó Et₃N (4 mL) y se mantuvo en agitación constante durante tres horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo la reacción se detuvo y se evaporaron los compuestos volátiles. Posteriormente se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL) y se le realizaron lavados con disoluciones saturadas de NH₄Cl, NaCl y H₂O. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄(anh) y se evaporó a sequedad. El crudo se purificó por cromatografía exhaustiva en columna empleando como eluyente Hex/AcOEt (80:20), lo cual permitió obtener un sólido de color vino metálico (**0.1869 g, 74%**). **Punto de fusión (°C):**135.9 -136.2. **FTIR (ATR) (ν, cm⁻¹):** 3337, 2954, 2918, 2850, 1735, 1543, 1462, 1447, 1411, 1388, 1115, 1079, 970, 730. **RMN-¹H [400 MHz, C DCI₃] (δ, ppm):** 7.93 (s, 2H, H-29), 7.44 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H-23), 7.33

(d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-22), 7.28 – 7.25 (m, 2H, H-27), 7.17 (dd, $J = 8.5$, 2 Hz, 1H, H-1), 6.63 (dd, $J = 8.4$, 2.8 Hz, 1H, H-2), 6.57 (m, 3H, H-4,H-28), 4.69 (s, 1H, 3-OH), 2.81 (s, 2H), 2.50–1.19 (m, 15H), 0.96 (s, 3H, H-18). **RMN- ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] (δ , ppm):**153.43 (C-3), 144.12 (C-29), 138.27, 138.16, 135.23 (C-25), 134.17 (C-26), 132.69 (C-23), 132.28 (C-22), 131.26 (C-27), 129.11 (C-21), 126.50 (C-1), 118.68 (C-28), 115.27 (C-4), 112.74 (C-2), 100.95 (C-19), 80.73, 78.26 (C-20), 50.04, 47.92, 43.57, 39.45, 39.05, 33.21, 29.59, 27.20, 26.43, 22.99, 12.89 (C-18). **RMN- ^{19}F [282.24 MHz, CDCl_3] (δ , ppm):** -145.28 (q, $J = 28.6$ Hz). **RMN- ^{11}B [96 MHz, CDCl_3] (δ , ppm):** 0.20 (t, $J = 28.8$ Hz). **EMAR (ESI-TOF $^+$) m/z :** $[\text{M}+\text{H}]^+$ encontrado en 549.2178, calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{BFN}_2\text{O}_2\text{S}^+$ 549.2177.

7.3 Síntesis de terpiridinas

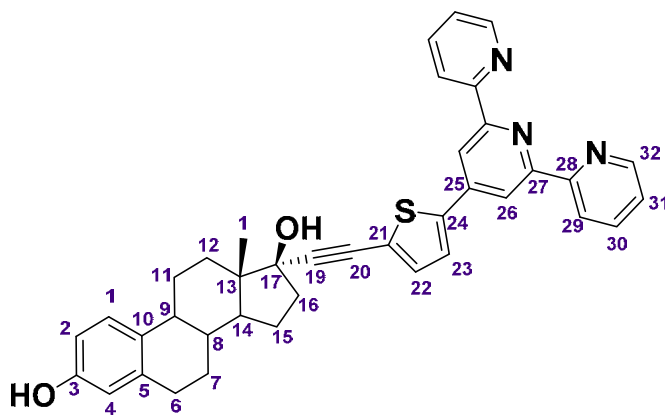
(13S, 17S)-17-((4-([2,2':6',2''- terpiridin]-4'-il)fenil)etnil)-13-metil-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-decahidro-6H-ciclopenta[α]fenantreno-3,17-diol (I).



A una disolución de 2-acetilpiridina (0.43 mL, 2 mmol) en MeOH (1.6 mL) se adicionó hidróxido de potasio (0.0561 g, 1 mmol), la mezcla se agitó durante 30 min. Posteriormente se adicionó una disolución del aldehído **3a** (0.4029 g, 1 mmol) en MeOH (3 mL), la mezcla se agitó por otros 15 min. Finalmente se añadió $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{ac})}$ (2 mL, al 25%) y la reacción se calentó a temperatura de reflujo por 24 horas. La reacción se detuvo al verterla sobre $\text{H}_2\text{O}/\text{Hielo}$, a la mezcla resultante se le realizaron extracciones sucesivas con CH_2Cl_2 (100 mL), la fase orgánica se secó con $\text{Na}_2\text{SO}_4(\text{anh})$ y el disolvente se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó

por cromatografía en columna empleando como eluyente Hex/AcOEt (80:20), para obtener un sólido crema (**0.1769 g, 30 %**). **Punto de fusión (°C):** 154.8-155.6. **FTIR (ATR) (v, cm⁻¹):** 3283, 2927, 2867, 1585, 1468, 1388, 1385, 789, 731, 677. **RMN-¹H [400 MHz, CDCl₃] (δ, ppm):** 8.74 (s, 2H, H-32), 8.69 (s, 2H, H-26), 8.66 (s, 2H, H-29), 7.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H, H-30), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H-23), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-22), 7.37 (s, 2H, H-31), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-1), 6.64 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H-2), 6.57 (s, 1H, H-4), 2.79 (s, 2H), 2.57 – 1.72 (m, 11H), 1.57 – 1.28 (m, 3H), 0.94 (s, 3H, H-18). **RMN-¹³C [100 MHz, CDCl₃] (δ, ppm):** 155.98, 155.73, 153.72, 149.44 (C-28), 148.93 (C-32), 138.15, 137.92, 137.21 (C-30), 132.26 (C-22), 132.17, 127.15 (C-23), 126.51 (C-1), 124.01, 123.70 (C-31), 121.64 (C-29), 118.83 (C-26), 115.42 (C-4), 112.83 (C-2), 94.30, 85.68 (C-19), 80.41 (C-20), 49.84, 47.69, 43.60, 39.52, 39.14, 33.14, 29.67, 27.23, 26.50, 23.00, 12.93 (C-18). **EMAR (ESI-TOF⁺) m/z:** [M+H]⁺ encontrado en 604.2960, calculado para C₄₁H₃₈N₃O₂⁺ 604.2958.

(13S, 17S)-17-((5-([2, 2': 6', 2''-terpiridin]-4'-il)tiofen-2-il)etinil)-13-metil-7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17-decahidro-6H-ciclopenta[α]fenantreno-3,17-diol (II).

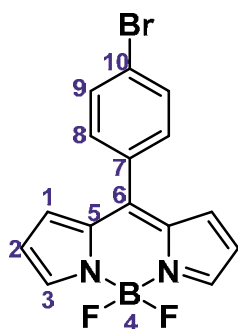


A una disolución de 2-acetilpiridina (0.43 mL, 2 mmol) en MeOH (1.6 mL) se adicionó KOH (0.0561 g, 1 mmol), la mezcla se agitó durante 30 min. Posteriormente se adicionó una disolución del aldehído **3b** (0.4065 g, 1 mmol) en MeOH (3 mL), la mezcla se agitó por otros 15 min. Finalmente se añadió NH₄OH_(ac) (2 mL, al 25%) y la reacción se calentó a temperatura de reflujo por 19 horas. La reacción se detuvo

al verterla sobre H₂O/Hielo, a la mezcla resultante se le realizaron extracciones sucesivas con CH₂Cl₂ (100 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO_{4(anh)} y el disolvente se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna empleando como eluyente Hex/AcOEt (80:20), lo cual permitió obtener un sólido crema (**0.249 g, 41%**). **Punto de fusión (°C):** 168.3-168.9. **FTIR (ATR) (v, cm⁻¹):** 3307, 3062, 2925, 2867, 2211, 1584, 168, 1436, 1400, 1247, 1227, 1000, 869, 789, 733. **RMN-¹H [400 MHz, CDCl₃] (δ, ppm):** 8.73 (s, 2H, H-32), 8.70 (s, 2H, H-26), 8.63 (s, 2H, H-29), 7.98 (t, J = 7.0 Hz, 2H, H-31), 7.80 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H-23), 7.47 (t, 2H, H-30), 7.33 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H-22), 7.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H-1), 6.61 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H, H-2), 6.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H-4), 4.69 (s, 1H, 3-OH), 2.79 (s, 2H), 2.99 – 1.15 (m, 14H), 0.97 (s, 3H, H-18). **RMN-¹³C [100 MHz, Acetona-d₆] (δ, ppm):** 156.40 (C-3), 155.36, 149.29 (C-32), 142.38, 142.04, 137.57, 137.05 (C-31), 133.13 (C-22), 131.02, 126.27 (C-23), 126.126 (C-1), 125.03, 124.33 (C-30), 120.95 (C-29), 116.31 (C-26), 115.08 (C-4), 112.77 (C-2), 112.69, 100.46, 79.68, 77.64, 50.00, 47.84, 43.82, 39.08, 33.30, 27.32, 26.56, 22.80, 12.54.(C-18). **EMAR (ESI-TOF⁺) m/z:** [M+H]⁺ encontrado en 610.2527, calculado para C₃₉H₃₆N₃O₂S⁺ 610.2522.

7.4 Síntesis de BODIPY

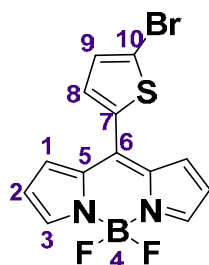
meso-(4-bromofenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (6a).



A una disolución de 4-bromobenzaldehído (2 g, 10 mmol), 1*H*-pirrol (2.2 mL, 30 mmol,) en HCl_(ac) (100 mL, 0.18 M), se agitó durante 2 horas y media. Después de este tiempo la reacción se neutralizó con NaOH (20%), a esta fase se le realizaron

extracciones sucesivas con CH₂Cl₂, la fase orgánica fue secada con Na₂SO₄(anh) y el disolvente fue evaporado hasta la sequedad a presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna empleando como eluyente hexano/acetato de etilo (90:10), se obtuvo un sólido café (**1.3192 g, 45%**). A este sólido se disolvió en CH₂Cl₂ y se le añadió DDQ (1.1123 g, 4.9 mmol), la mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente la reacción se enfrió a 0°C y se adicionó BF₃·Et₂O (10 mL, 79.26 mmol), se agregó Et₃N (1.5 mL, 10.7 mmol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas. Después de este tiempo la reacción se detuvo y se procedió a realizar un lavado con H₂O, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄(anh) y el disolvente se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna empleando como eluyente Hex/AcOEt (90:10), lo cual permitió obtener un sólido verde metálico (**2.294 g, 65%**). **Punto de fusión (°C):**198-200. **RMN-¹H [300 MHz, CDCl₃] (δ, ppm):** 7.95 (br, 2H, H-3), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-9), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-8), 6.90 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H, H-1), 6.56 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H, H-2).

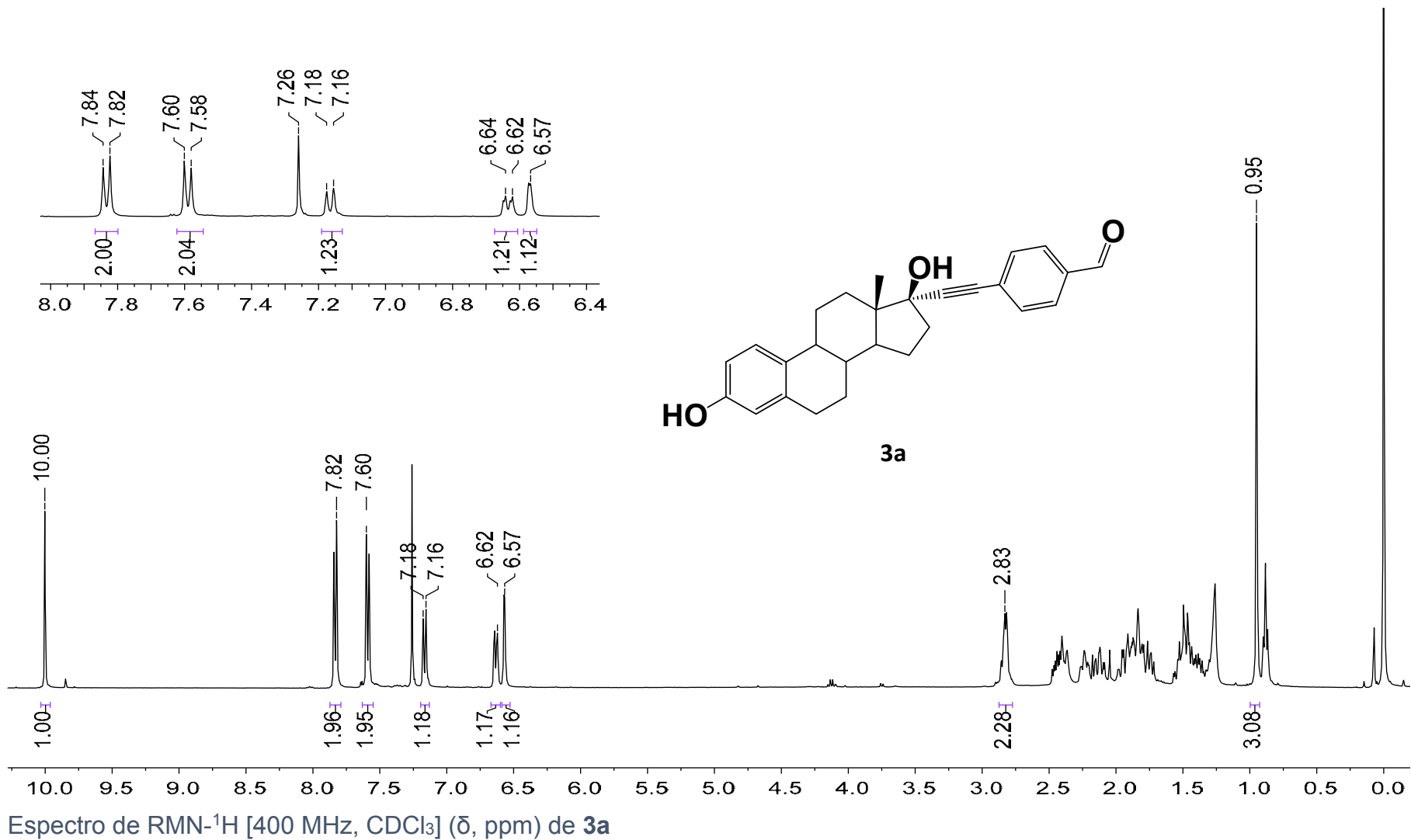
***meso*-(5-bromotiofen-2-il)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno (6b).**

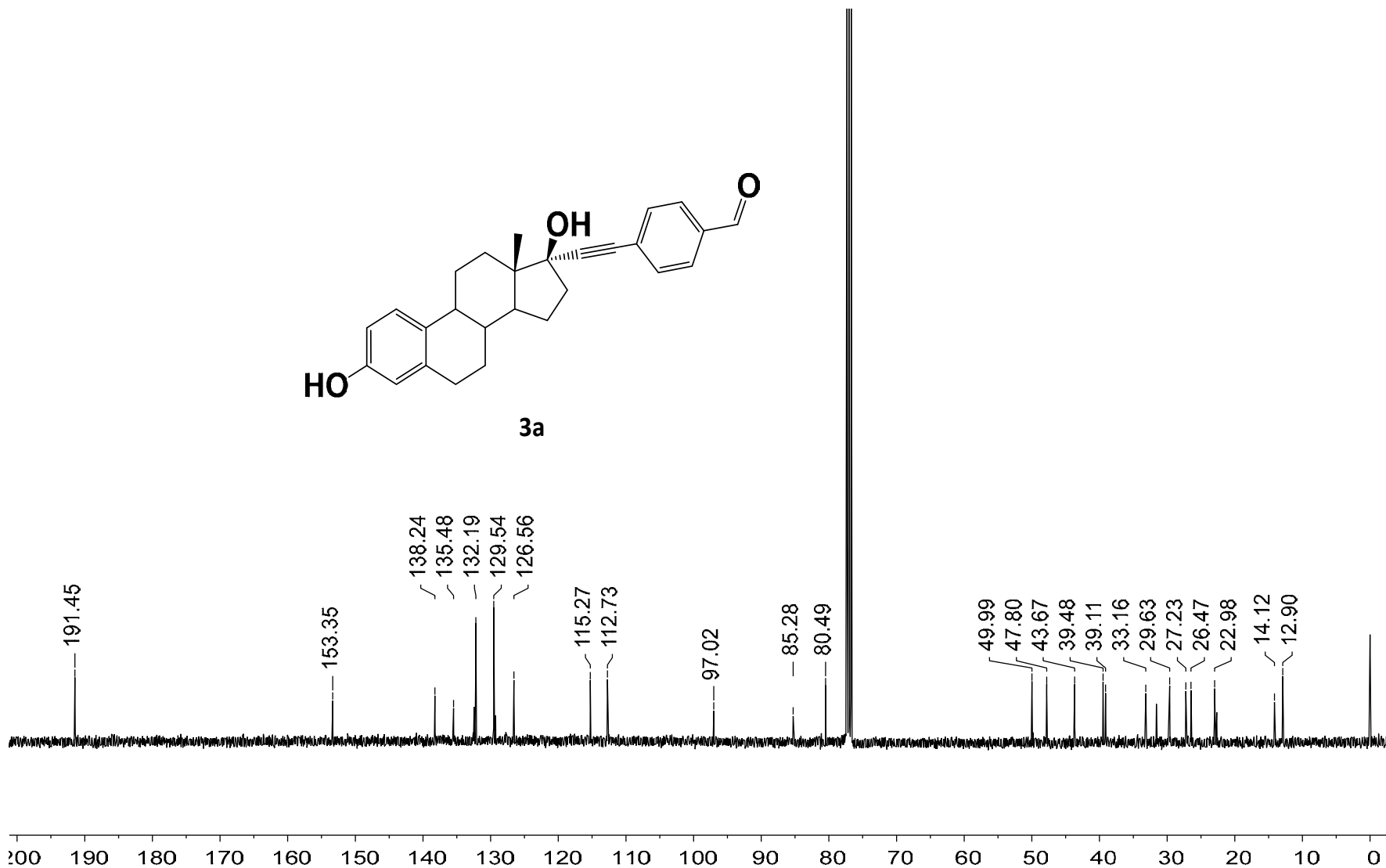
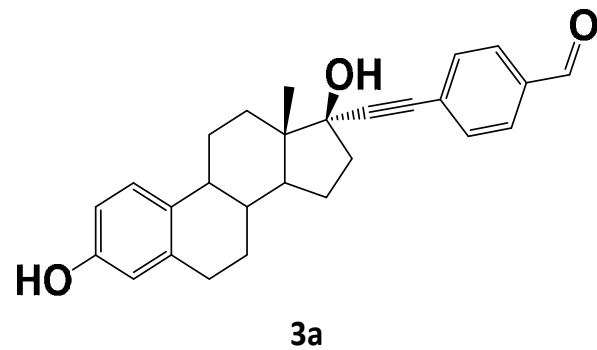


A una disolución de 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído (2.0 g, 10.53 mmol), 1*H*-pirrol (4.4 mL, 63.5 mmol) se le añadió TFA (1.1 mL, 1.60 mmol) y se dejó en agitación constante a temperatura ambiente durante 30 min. Se detuvo la reacción y se hizo un lavado con H₂O, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄(anh) finalmente se evaporó el disolvente y eliminó el exceso de pirrol con MeOH. El producto crudo fue purificado por cromatografía en columna empleando como eluyente Hex/AcOEt

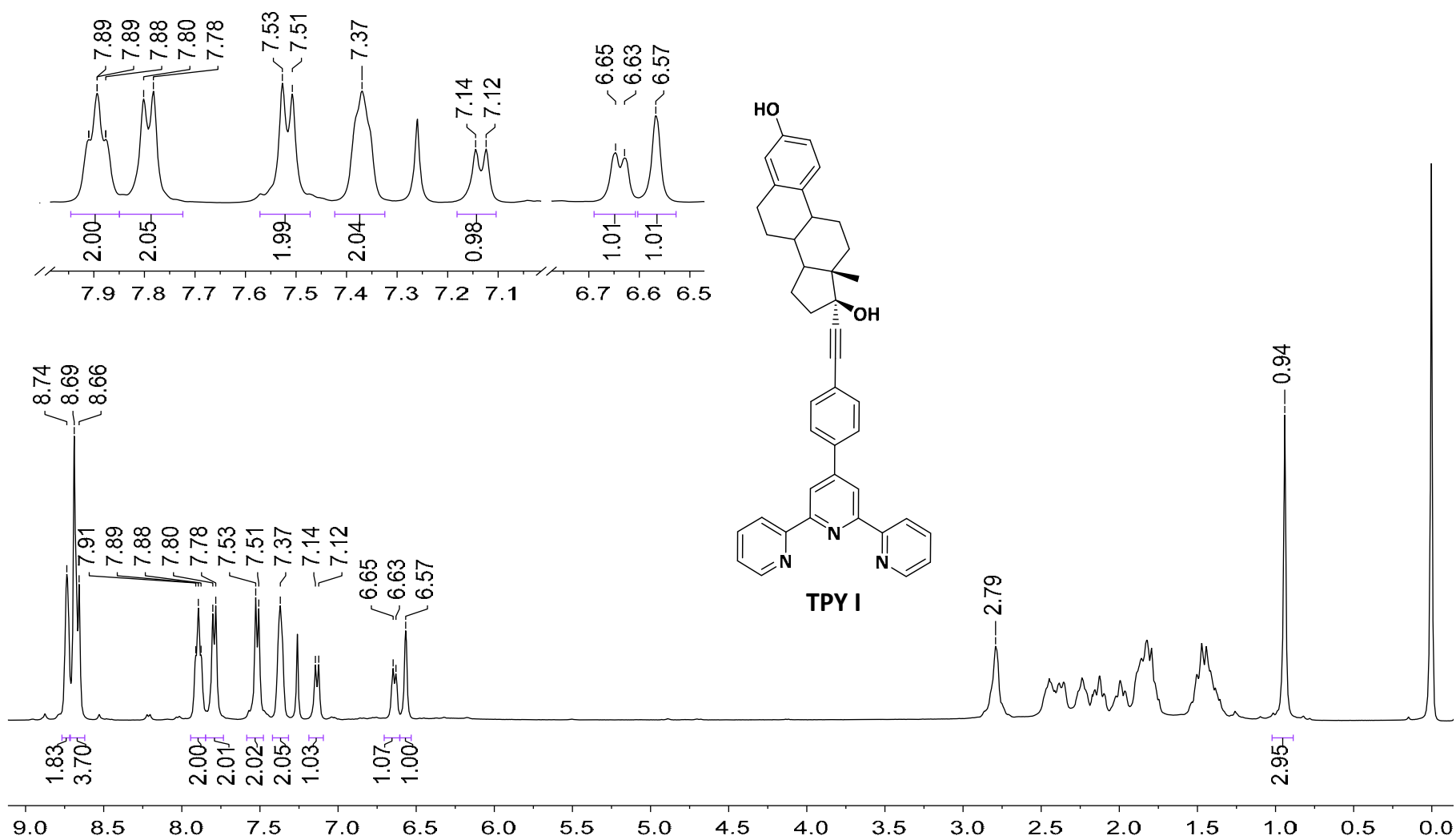
(90:10), se obtuvo un sólido beige (**2.80 g, 84 %**). El dipirrometano correspondiente (0.732 g, 2.08 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (50 mL), y se le añadió DDQ (0.52 g, 2.29 mmol), la mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente la reacción se enfrió a 0°C y se adicionó BF₃·Et₂O (12.0 mL, 97.23 mmol), después se agregó Et₃N (11.0 mL, 78.10 mmol) y se calentó a temperatura de reflujo durante 1 hora. Después de este tiempo la reacción se detuvo y se procedió a realizar un lavado con H₂O, la fase orgánica se secó con Na₂SO_{4(anh)} y el disolvente se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna empleando como eluyente Hex/AcOEt (90:10), lo cual permitió obtener un sólido verde metálico (**0.61 g, 76 %**). **Punto de fusión (°C):** 112-114. **FTIR (ATR) (ν, cm⁻¹):** 3106, 1542, 1410, 1385, 1263, 1117, 1076, 964, 756, 730. **RMN-¹H [300 MHz, CDCl₃] (δ, ppm):** 7.93 (br, 2H, H-3), 7.32 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H-9), 7.25 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H-8), 7.24 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H, H-1), 6.58 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H, H-2).

8. ESPECTROSCOPÍA. COMPUESTOS SINTETIZADOS

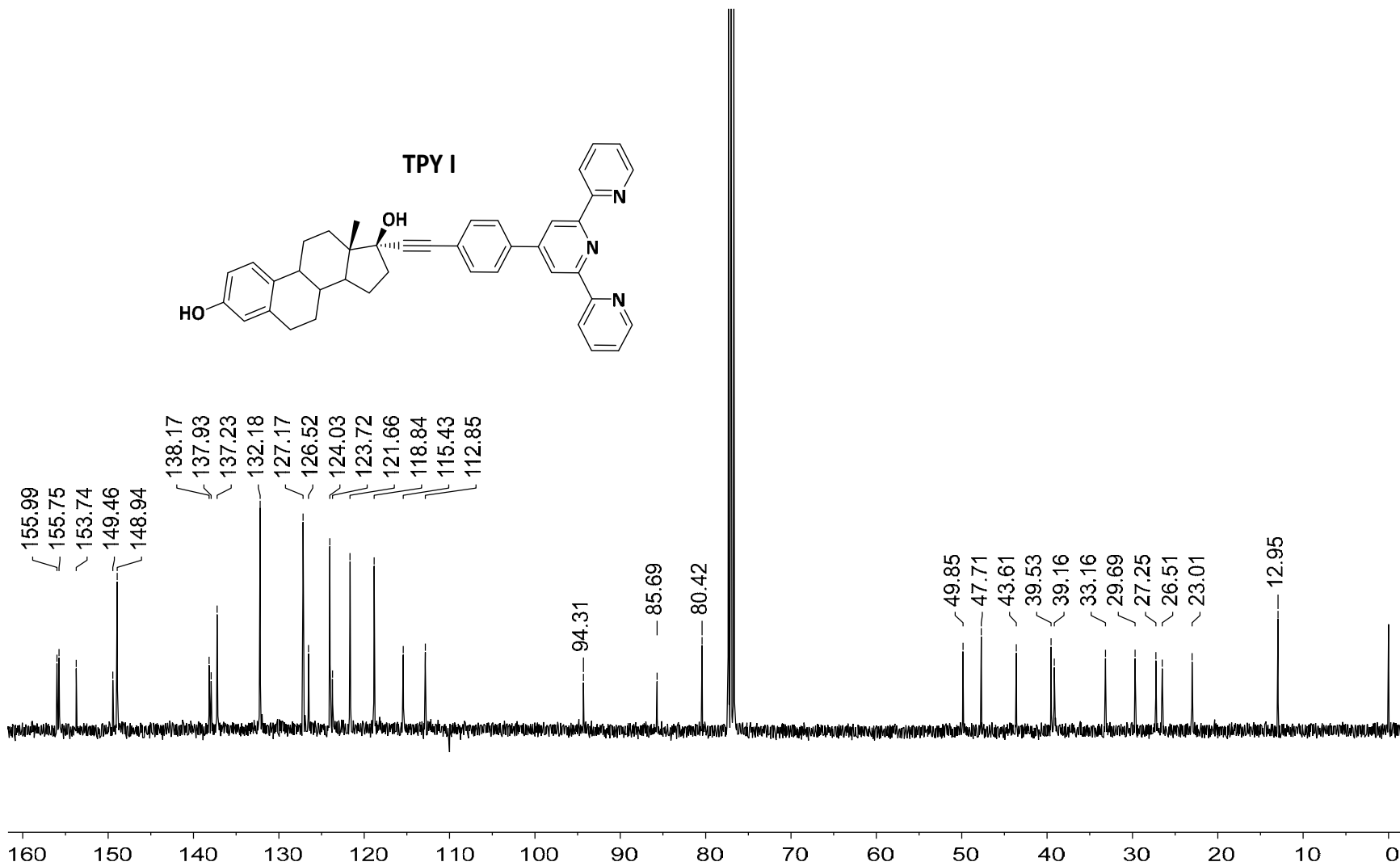
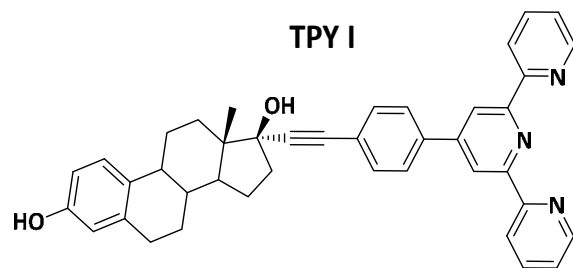




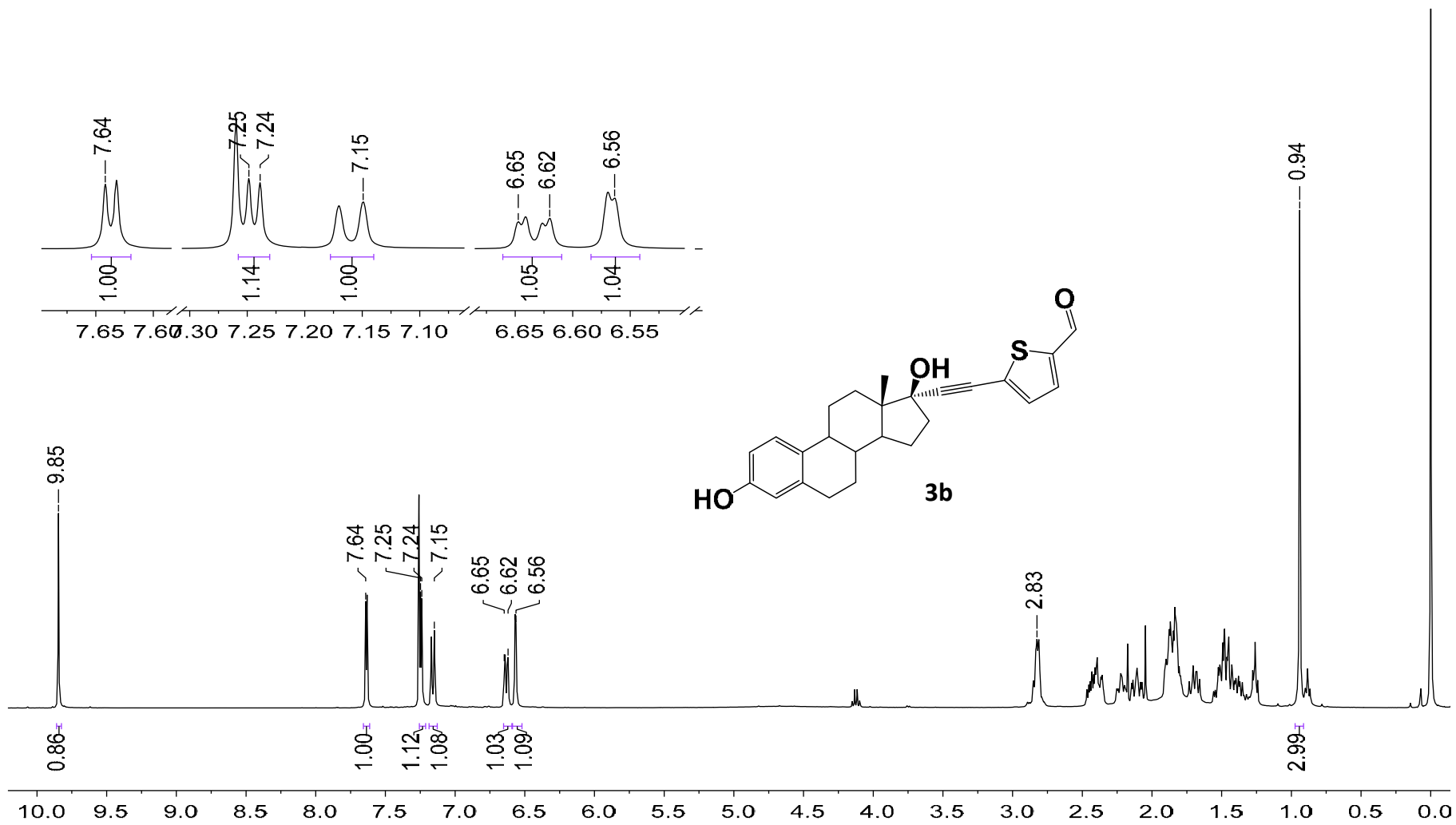
Espectro de RMN-¹³C [100 MHz, CDCl₃] (δ, ppm) de **3a**



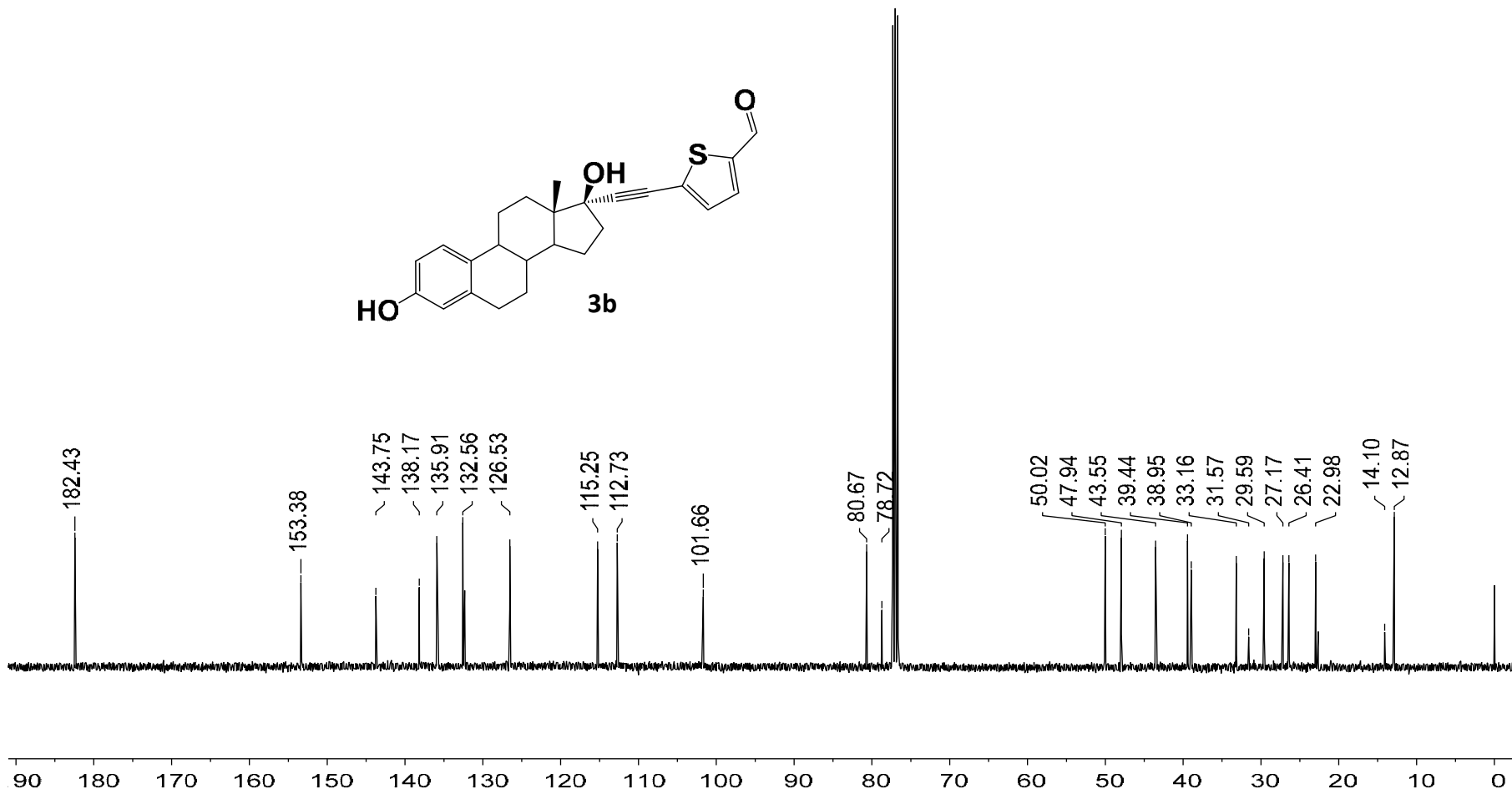
Espectro de RMN- ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm) de TPY I



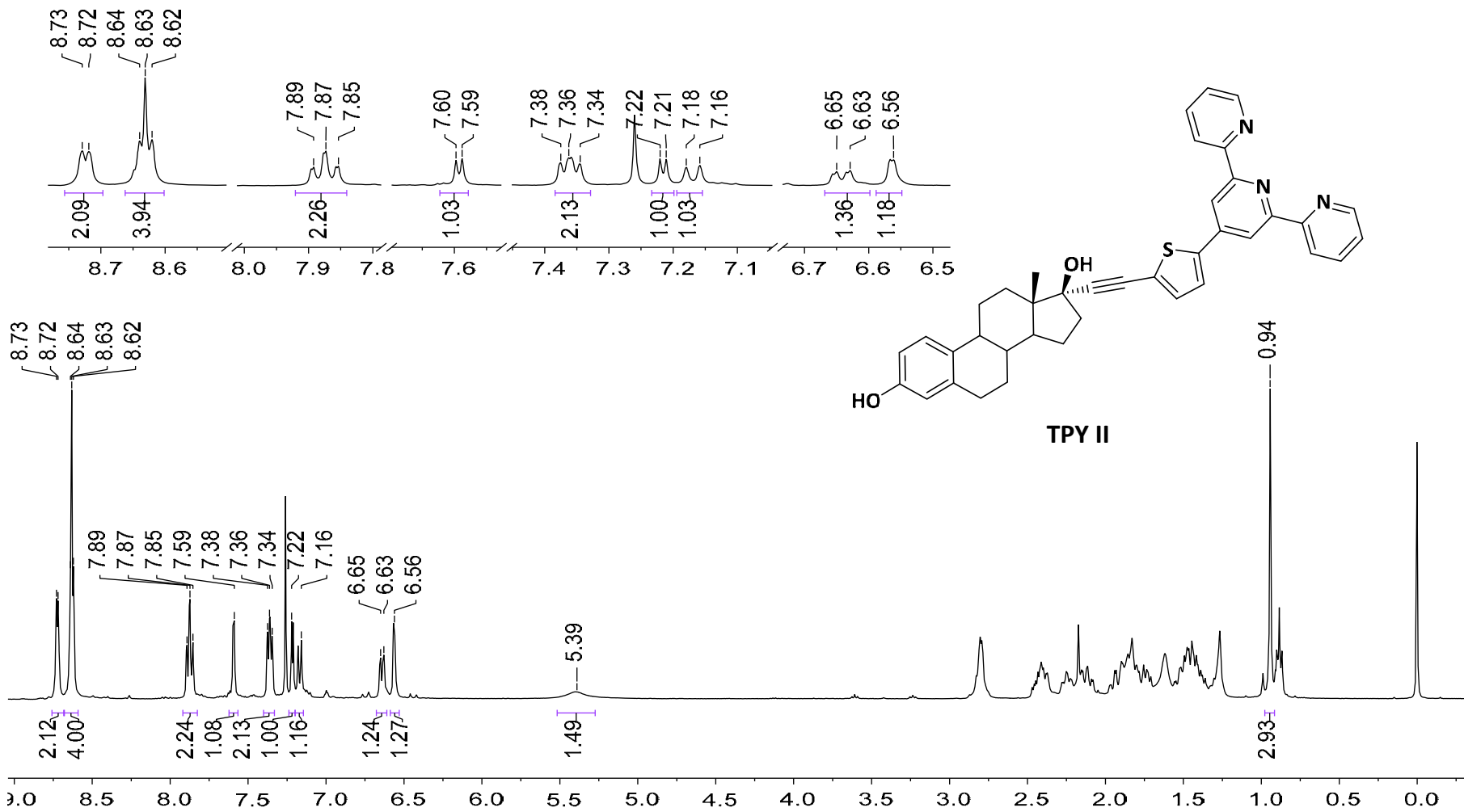
Espectro RMN-¹³C [100 MHz, CDCl₃] (δ, ppm) de **TPY I**



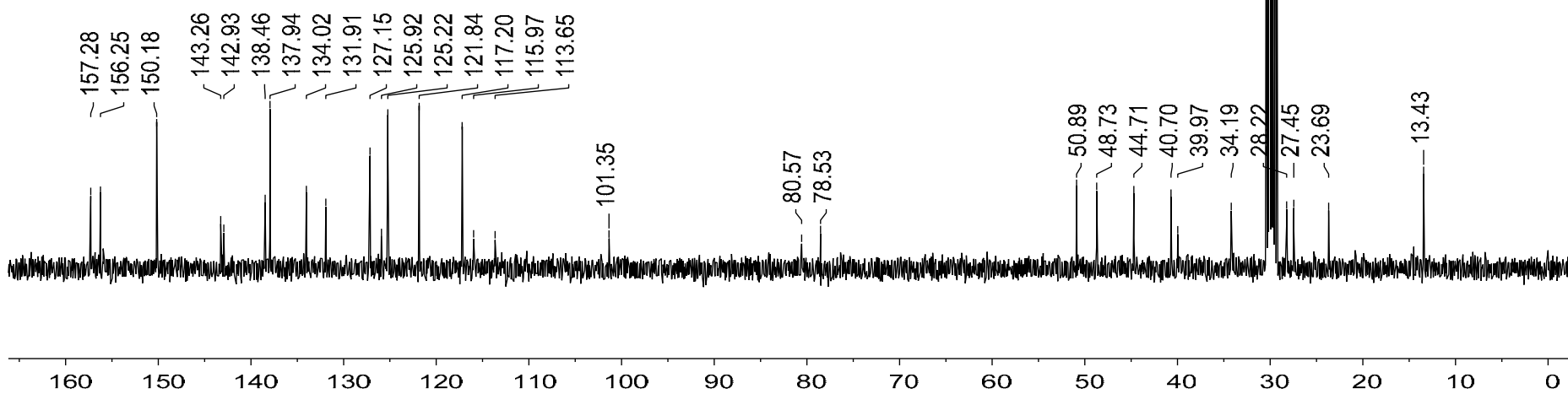
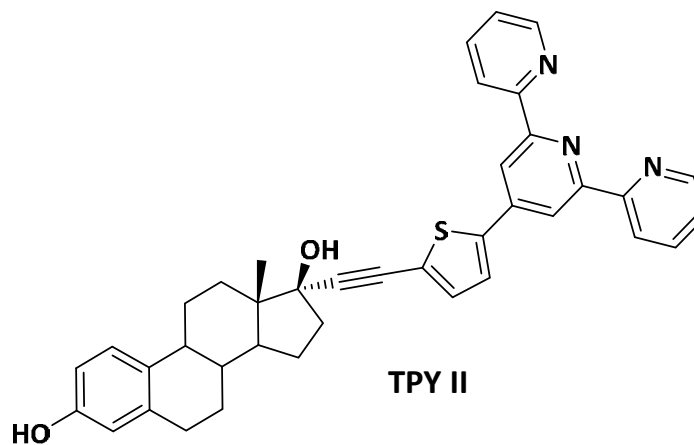
Espectro de RMN- ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm) de **3b**



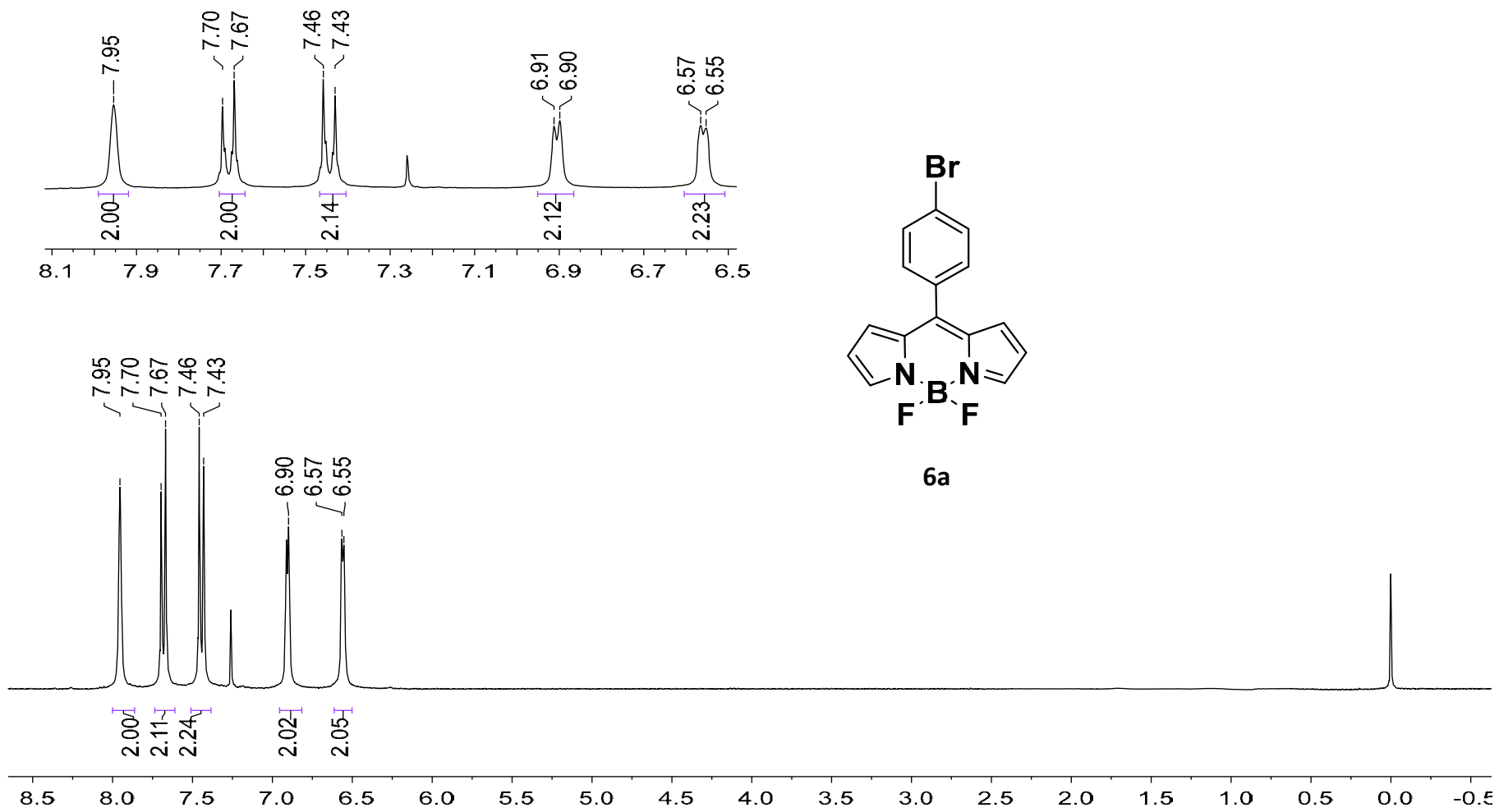
Espectro de RMN-¹³C [100 MHz, CDCl₃] (δ, ppm) de **3b**



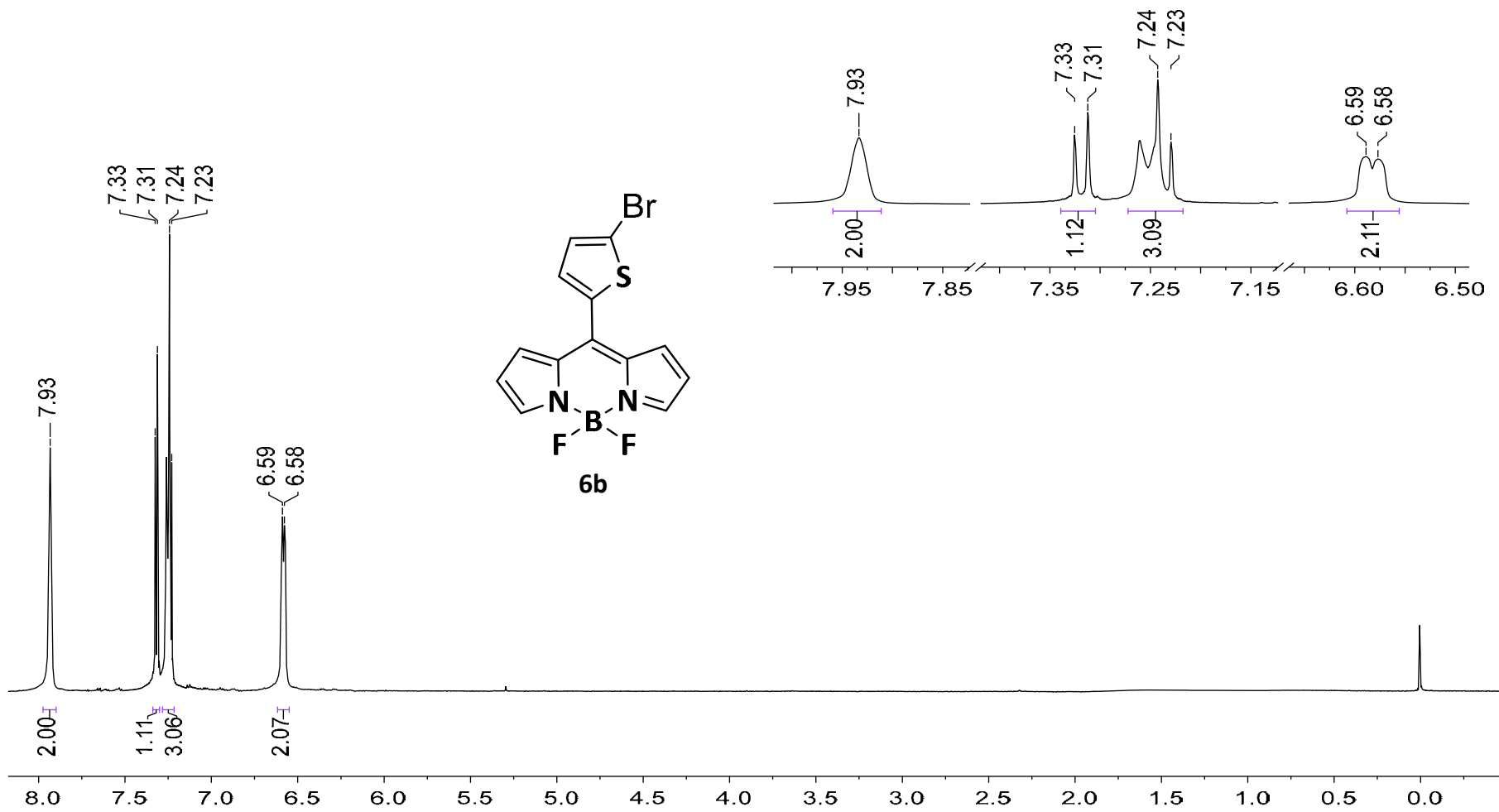
Espectro de RMN- ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm) de **TPY II**



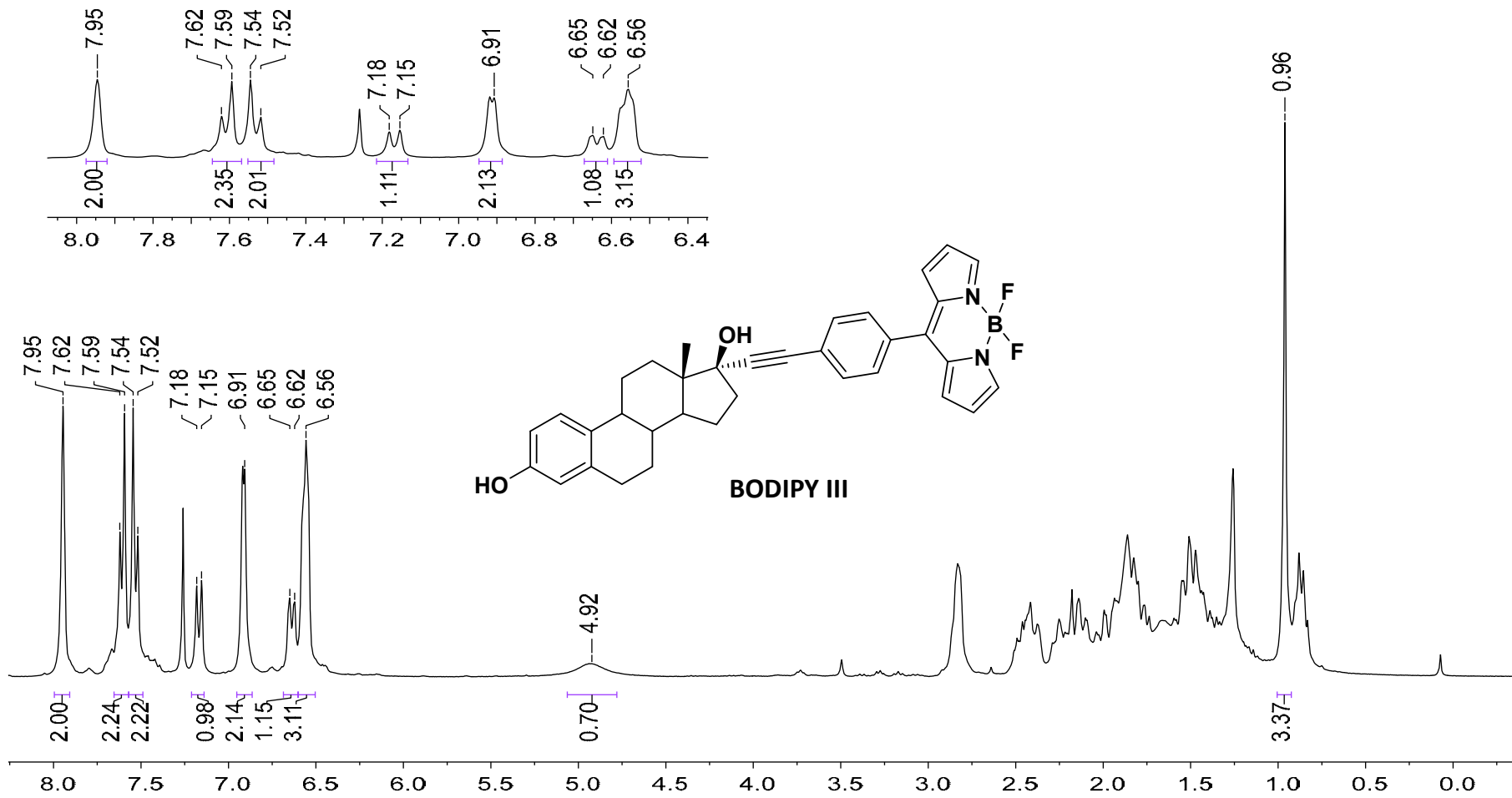
Espectro de RMN-¹³C [100 MHz, Acetona-d₆] (δ, ppm) de TPY II



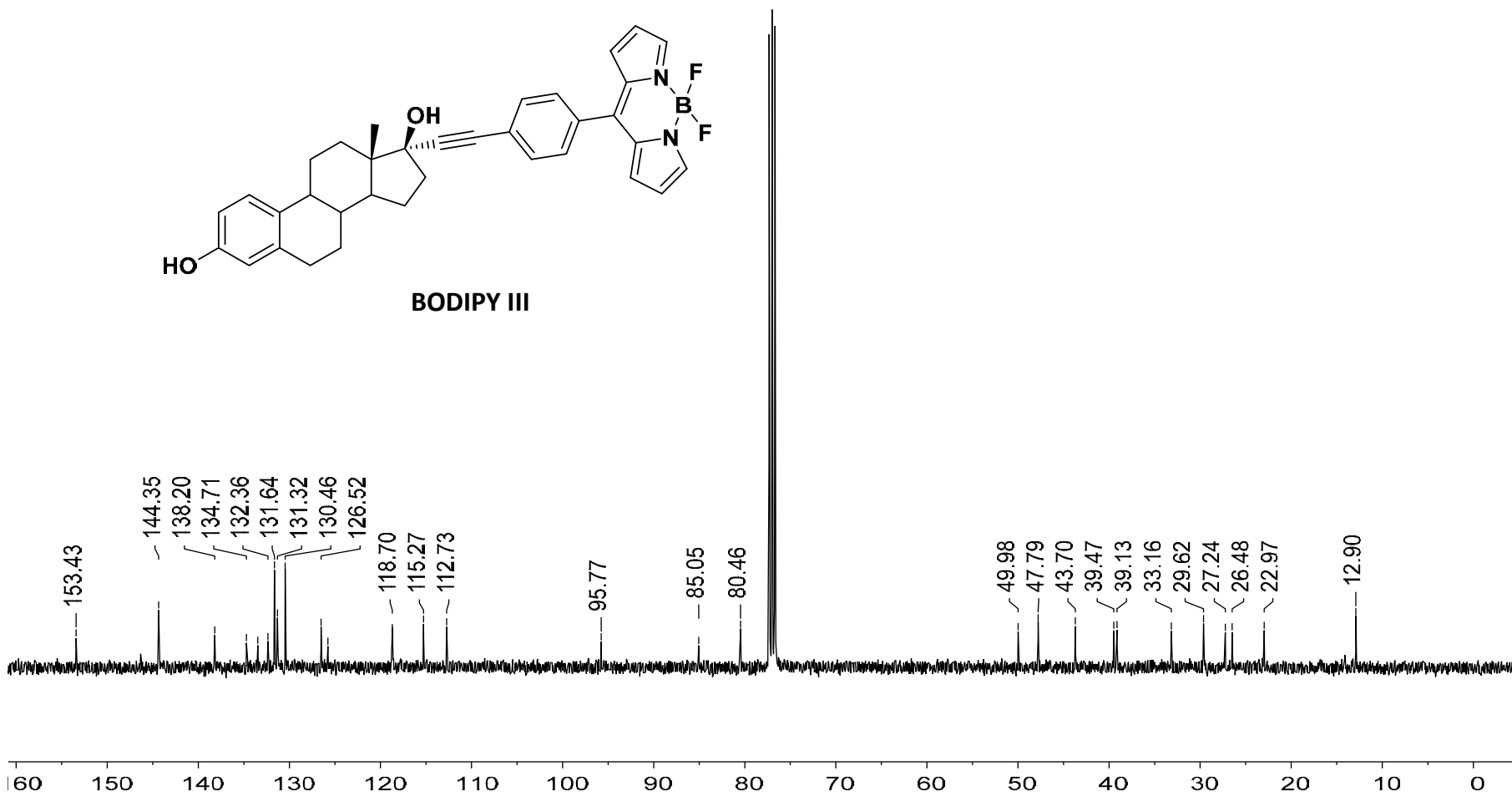
Espectro de RMN-¹H [300 MHz, CDCl₃] (δ, ppm) de **6a**



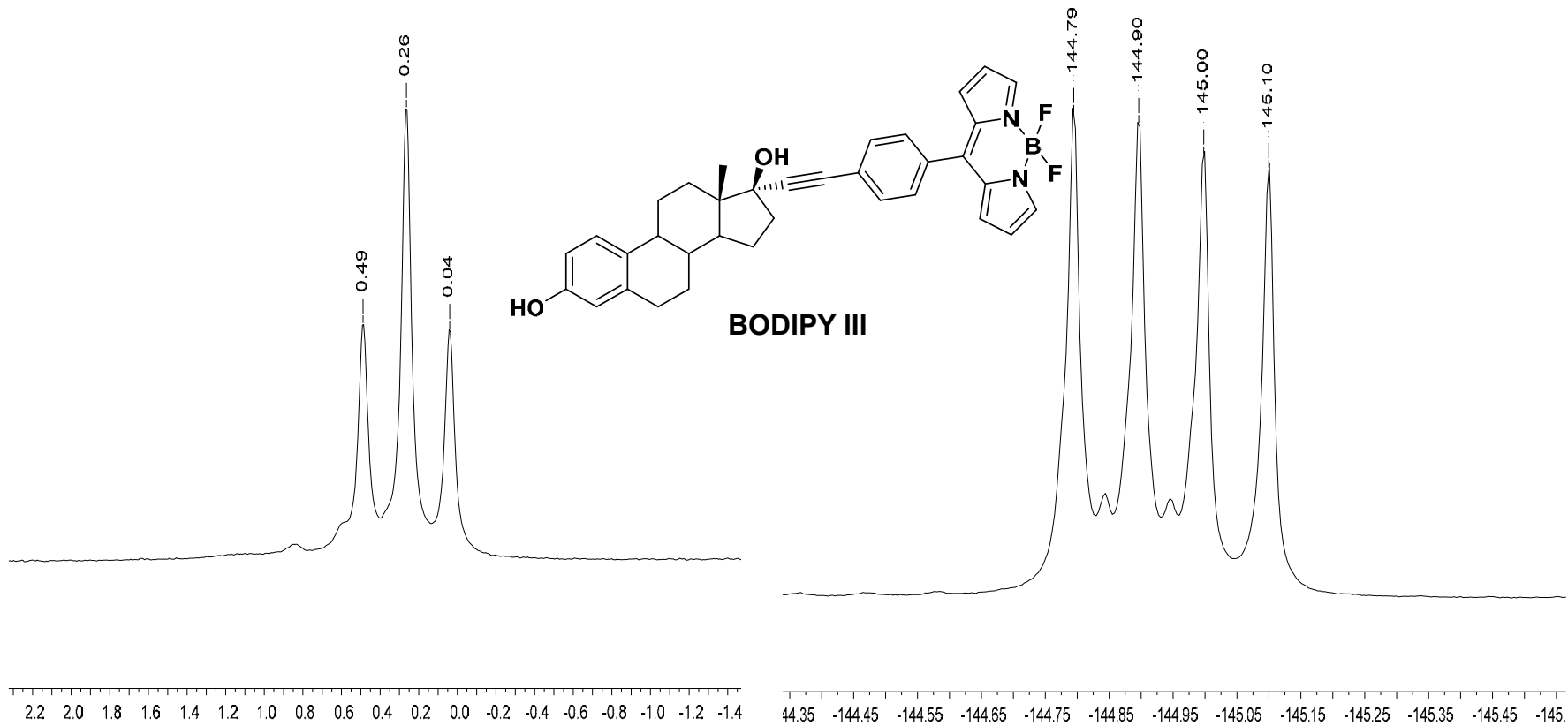
Espectro de RMN- ^1H [300 MHz, CDCl_3] (δ , ppm) de **6b**



Espectro de RMN- ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm) de **BODIPY III**

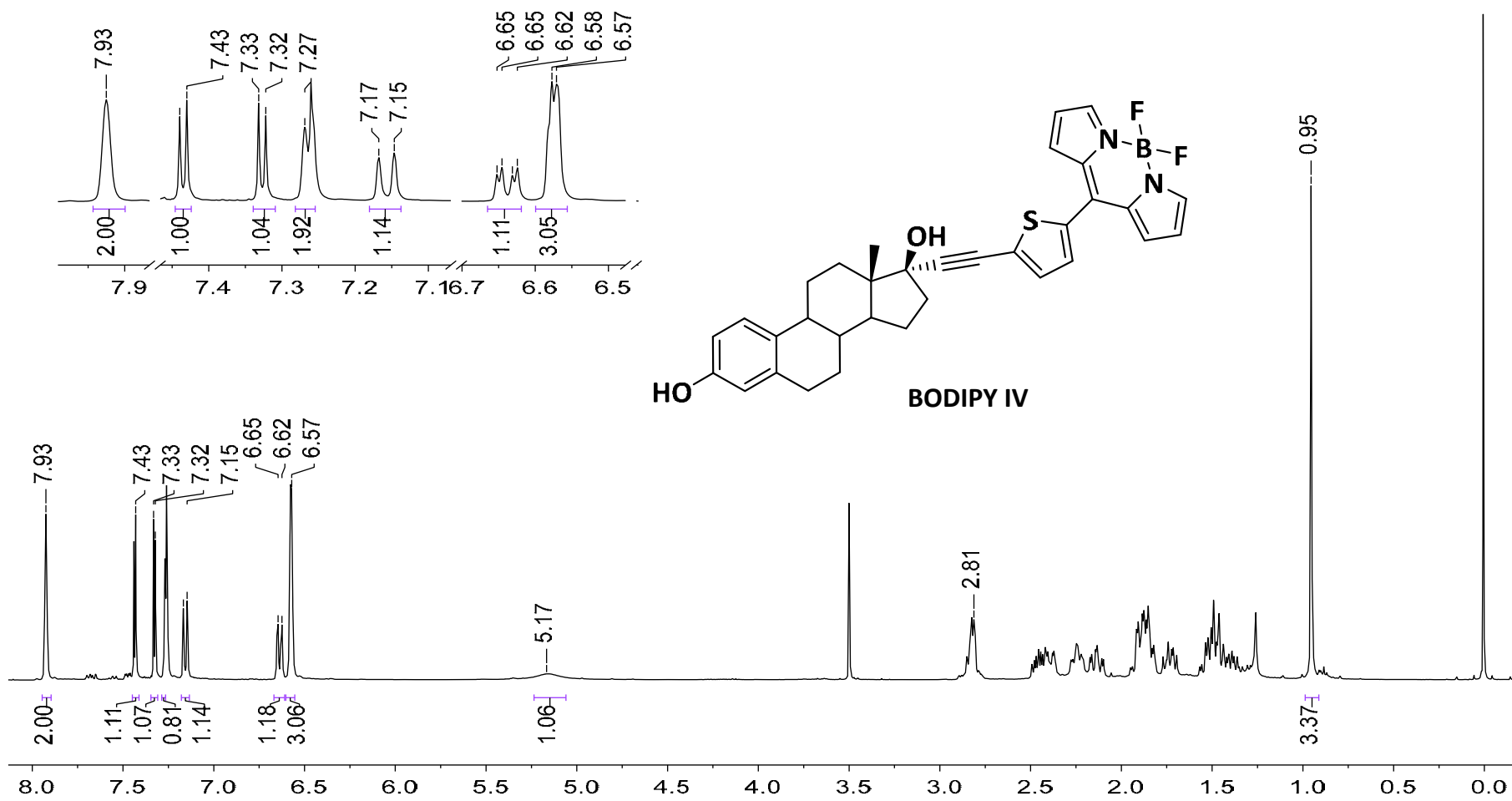


Espectro de RMN-¹³C [100 MHz, CDCl₃] (δ, ppm) de **BODIPY III**

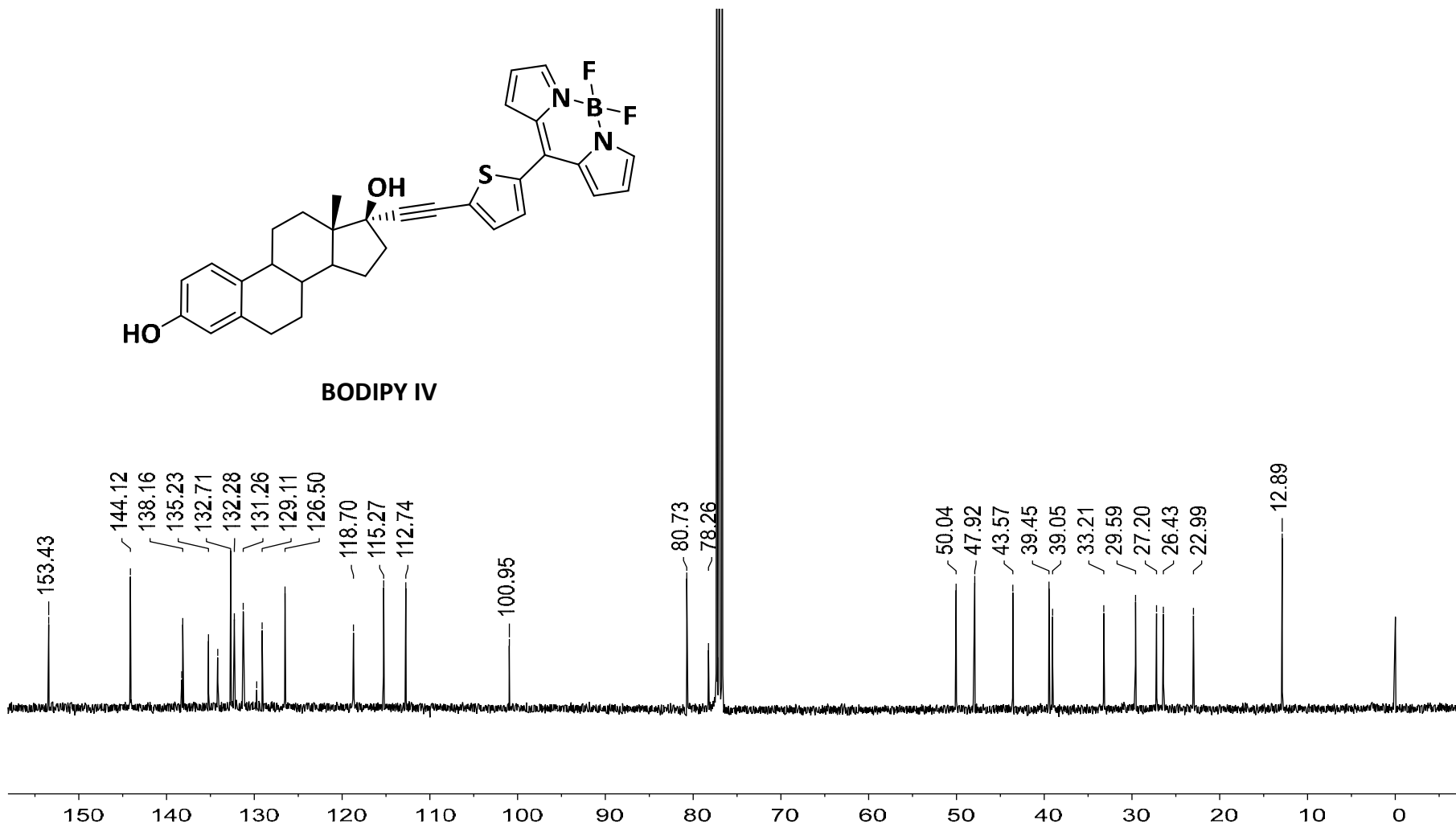


Espectro de RMN-¹¹B [96 MHz, CDCl₃] (δ, ppm) de **BODIPY III**

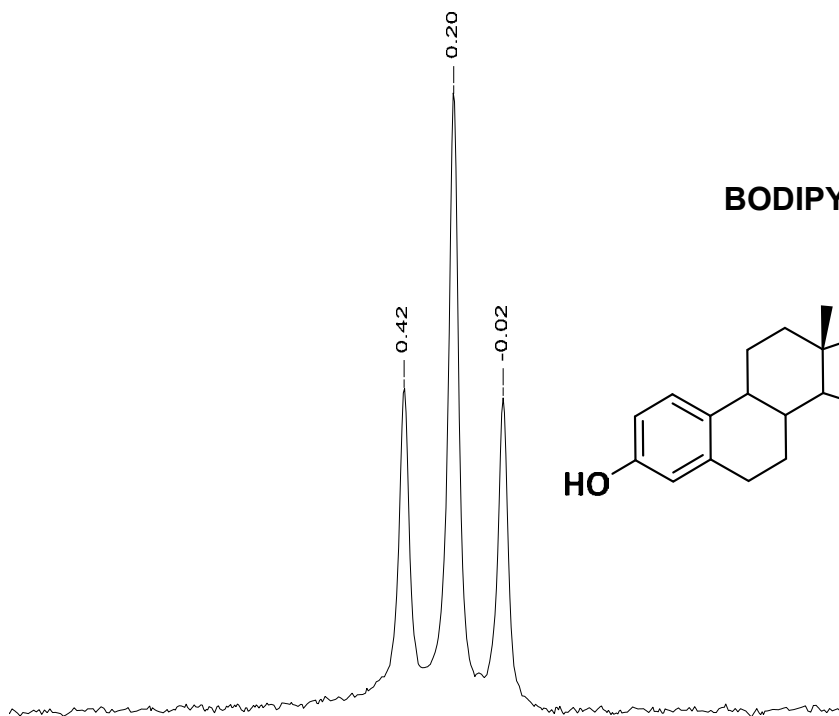
Espectro de RMN-¹⁹F [283 MHz, CDCl₃] (δ, ppm) de **BODIPY III**



Espectro de RMN-¹H [400 MHz, CDCl₃] (δ, ppm) de **BODIPY IV**

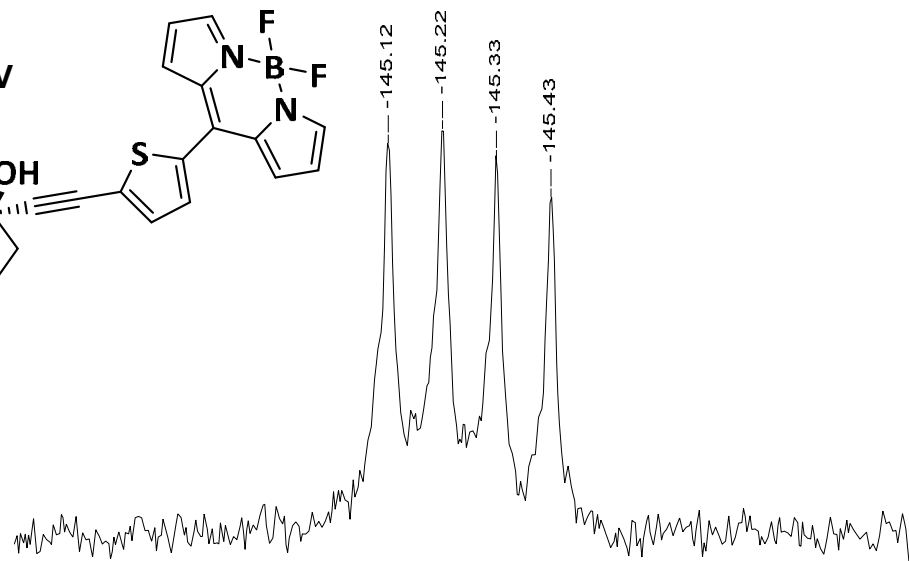
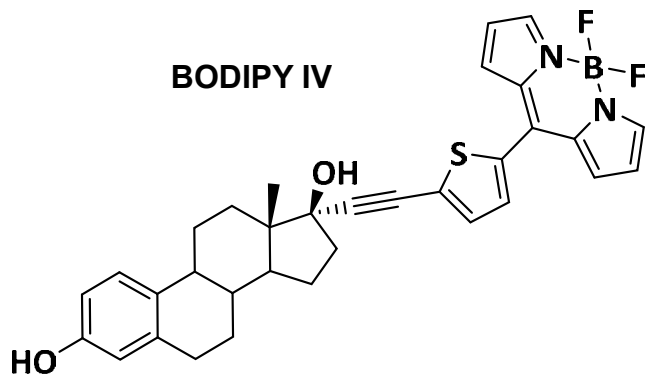


Espectro de RMN-¹³C [100 MHz, CDCl₃] (δ, ppm) de **BODIPY IV**



2.0 1.8 1.6 1.4 1.2 1.0 0.8 0.6 0.4 0.2 0.0 -0.2 -0.4 -0.6 -0.8 -1.0 -1.2 -1.4

Espectro de RMN-¹¹B [96 MHz, CDCl₃] (δ, ppm) de BODIPY IV



-144.5 -144.6 -144.7 -144.8 -144.9 -145.0 -145.1 -145.2 -145.3 -145.4 -145.5 -145.6 -145.7 -145.8 -145.9 -146.0 -14

Espectro de RMN-¹⁹F [283 MHz, CDCl₃] (δ, ppm) de BODIPY IV