



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SÍNTESIS DE DERIVADOS DE BODIPY BROMADOS PARA
SU POSIBLE APLICACIÓN EN TERAPIA FOTODINÁMICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO

P R E S E N T A
LUIS ENRIQUE BLANCARTE CARRAZCO

DIRECTOR DE TESIS
DR. JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Dr. Héctor García Ortega
VOCAL: Profesor: Dr. José Norberto Farfán García
SECRETARIO: Profesor: Dra. Cristina del Carmen Jiménez Curiel
1er. SUPLENTE: Profesor: Dr. Noé Zúñiga Villarreal
2° SUPLENTE: Profesor: Dra. Itzel Guerrero Ríos

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: M. en C. Mónica Farfán Paredes

SUSTENTANTE: Luis Enrique Blancarte Carrazco

ÍNDICE

1. Abreviaturas y Símbolos	1
2. Introducción	3
3. Antecedentes	4
3.1. Terapia fotodinámica	4
3.1.1. Generación de oxígeno singulete	5
3.1.2. Fotosensibilizador	6
3.2. Dipirrometano	11
3.3. BODIPY	13
3.3.1. Síntesis	15
3.3.2. Reactividad	17
3.3.3. Sustitución electrofílica	18
3.3.4. Sustitución nucleofílica	21
3.3.5. Activación de metilos α	22
3.3.6. Reacciones de acoplamiento mediadas por paladio	23
3.4. Reacción de Suzuki	25
4. Objetivo General	27
4.1. Objetivos particulares	28
5. Hipótesis	28
6. Metodología Experimental	29
7. Resultados y Análisis	30
8. Conclusiones	47
9. Procedimiento Experimental	49
10. Referencias	53

1. Abreviaturas y Símbolos.

BODIPY	Dipirrometeno de boro
TFD	Terapia fotodinámica
ROS	Especies reactivas de oxígeno
FS	Fotosensibilizador
FD	Fotodetección
$^1\text{O}_2$	Oxígeno singulete
$^3\text{O}_2$	Oxígeno triplete
$\text{O}_2 (^3\Sigma_g^-)$	Oxígeno en estado basal
$\text{O}_2 (^1\Delta_g)$	Oxígeno en su primer estado excitado
$\text{O}_2 (^1\Sigma_g^+)$	Oxígeno en su segundo estado excitado
λ	Longitud de onda
OM	Orbital molecular
HOMO	Orbital molecular de mayor energía ocupado (Highest occupied molecular orbital)
π	Orbital molecular pi de enlace
π^*	Orbital molecular pi de antienlace
σ	Orbital molecular sigma de enlace
σ^*	Orbital molecular sigma de antienlace
DMF	Dimetilformamida.
$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Eterato de trifluoruro de boro
TFA	Ácido trifluoroacético
AcOH	Ácido acético

AcOEt	Acetato de etilo
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
THF	Tetrahidrofurano
GEA	Grupo electroatractor
ν	Número de onda
δ	Desplazamiento químico
Hz	Hertz
ppm	Partes por millón
mL	Mililitro
mmol	Milimol
RMN	Resonancia magnética nuclear
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
ESI-TOF	Ionización de electro spray, Tiempo de vuelo
UV-Vis	Ultravioleta-visible
IRTF	Infrarrojo por transformada de Fourier
ATR	Reflexión total atenuada
COSY	Espectroscopía de correlación ^1H - ^1H
HSQC	Espectroscopía de correlación a un enlace
HMBC	Espectroscopía de correlación a múltiples enlaces
NOESY	Espectroscopía de efecto nuclear Overhauser

2. Introducción

Dentro de las necesidades de la población actual se encuentra el poder atender y curar las enfermedades que la amenazan, para eso se desarrollan diversos tratamientos adecuados a cada paciente, en los que se busca minimizar los efectos secundarios y malestares en general. Para solucionar esta problemática es necesaria una colaboración multidisciplinaria en la que la química juega un papel crucial mediante la generación de conocimiento y metodologías que permiten la producción de nuevas moléculas diseñadas y sintetizadas estratégicamente para tratar enfermedades. El interés de nuestro grupo de trabajo es desarrollar nuevos materiales capaces de aprovechar luz como una fuente de energía y transferirla a una molécula de oxígeno generando especies capaces de destruir células enfermas. Esta propiedad se ha observado en derivados halogenados del *4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno*, compuestos que han sido ampliamente estudiados para una gran variedad de aplicaciones debido a sus excelentes propiedades fisicoquímicas como estabilidad térmica, altos coeficientes de absorción molar, buenos rendimientos cuánticos de fluorescencia y una amplia versatilidad sintética que permite la modulación de sus propiedades. La introducción de halógenos en la periferia de este núcleo permite un aumento en su longitud de onda de absorción, a la vez que favorece la generación de estados excitados con espín triplete al irradiarse con luz. Este efecto permite llevar a cabo reacciones fotoquímicas con oxígeno y se aplica en el tratamiento conocido como terapia fotodinámica que se usa para erradicar tumores sólidos de pequeño tamaño induciendo la muerte celular vía apoptosis y necrosis.

3. Antecedentes.

El cáncer es un padecimiento en el que las células de alguna parte del cuerpo se reproducen de forma descontrolada formando una masa sin función fisiológica alguna y se dispersan hacia los tejidos vecinos. Esta enfermedad es una de las mayores causas de muerte a nivel mundial y tiene más de 100 variedades por lo que es crucial desarrollar tratamientos adecuados para cada una de ellas. Comúnmente se han utilizado la quimioterapia, radioterapia y cirugía para tratar esta enfermedad, sin embargo, sus numerosos efectos secundarios han llevado a la comunidad científica a buscar otras alternativas, entre las cuales se encuentra un tratamiento activado por luz conocido como terapia fotodinámica.

3.1. Terapia fotodinámica

En la primera década del siglo XX, mientras Niels Ryberg Finsen recibía el premio Nobel por sus trabajos en fototerapia (tratamiento de una enfermedad utilizando luz), con la que enfrentaba padecimientos como la viruela y la tuberculosis, Oskar Raab, Albert Jesionek y Hermann von Tappeiner mostraron que el uso de un agente sensibilizador activado con la luz podía destruir células en presencia de oxígeno, a este efecto lo llamaron acción fotodinámica.¹ A partir de este hecho se comenzó a estudiar más a fondo las características de estos sensibilizadores y sus mecanismos de acción, logrando con el tiempo la aprobación clínica de una modalidad de terapia mínimamente invasiva conocida como terapia fotodinámica (TFD), en la cual se combina el uso de un fármaco conocido como fotosensibilizador, con un dispositivo

que permite la irradiación controlada de luz de cierta longitud de onda en presencia de oxígeno. Estos tres componentes carecen de toxicidad por separado, pero al utilizarse en conjunto permiten la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), principalmente en su estado excitado singulete ($^1\text{O}_2$) que llevan a la muerte celular por las vías de apoptosis y necrosis. Además, la TFD daña la vasculatura del tumor, generando un efecto inflamatorio que puede llevar al desarrollo de inmunidad sistémica.²

3.1.1. Generación de oxígeno singulete.

La molécula de oxígeno tiene tres posibles estados de espín en los que varía la ocupación de los orbitales moleculares π^* generados a partir de los orbitales atómicos 2p, en la figura 1 se muestran los diagramas de orbitales moleculares para:

a) El estado basal triplete ($^3\Sigma_g^-$) en el que se tienen dos electrones desapareados y un espín total de +1; **b)** El primer estado excitado oxígeno singulete ($^1\Delta_g$) que presenta un espín total de 0 debido al apareamiento de los electrones del nivel HOMO; por último, **c)** representa un segundo estado excitado singulete ($^1\Sigma_g^+$) en donde los electrones del nivel π_{2p}^* se encuentran en distintos orbitales degenerados con espín contrario. A partir de aquí, al usar el término oxígeno singulete ($^1\text{O}_2$) se entenderá que se habla exclusivamente del caso **b** por simplicidad. Una manera de excitar el oxígeno basal al estado singulete es mediante la transferencia de energía de otra molécula en un estado excitado triplete que pueda ser alcanzado por acción de la luz.³

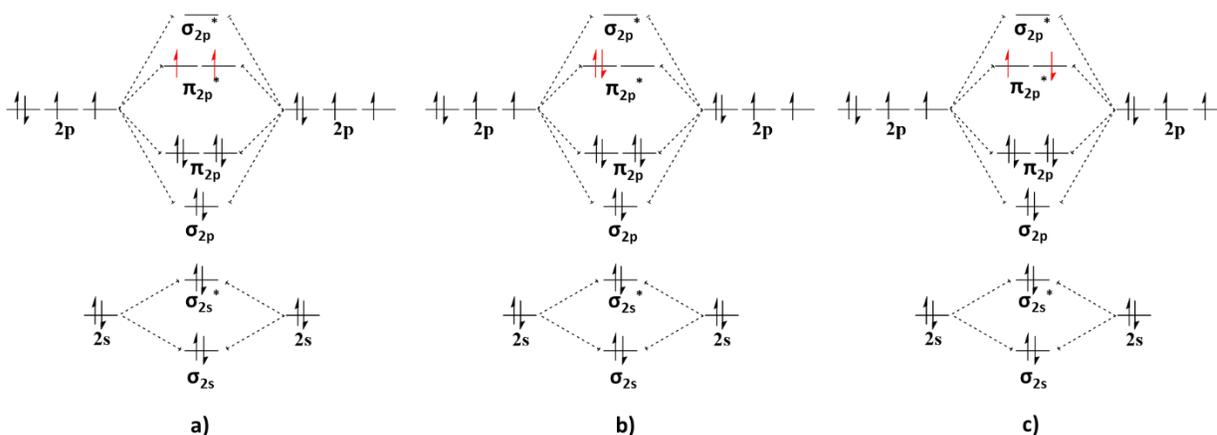


Figura 1. Diagramas de orbitales moleculares para los tres estados de espín del O₂: **a)** estado basal, **b)** primer estado excitado y **c)** segundo estado excitado.

3.1.2. Fotosensibilizador (FS)

Un fotosensibilizador es una sustancia que absorbe energía en forma de luz y puede transferirla a otra molécula, generando especies excitadas de esta última que no pueden obtenerse solo por acción de la radiación. En la figura 2 se muestra el diagrama de Jablonsky para la generación de ¹O₂ a partir de su interacción con un fotosensibilizador en presencia de luz. El FS en estado basal (S₀) absorbe la radiación y llega a un estado excitado (S₁) que puede experimentar un cruce entre sistemas (ISC) hacia el estado excitado triplete (T₁) capaz de transferir su energía al oxígeno basal para generar así el ¹O₂. En este proceso se puede formar también el segundo estado excitado O₂(¹Σ_g⁺), sin embargo, en solución acuosa este no suele ser observado, ya que decae inmediatamente al primer estado excitado.³

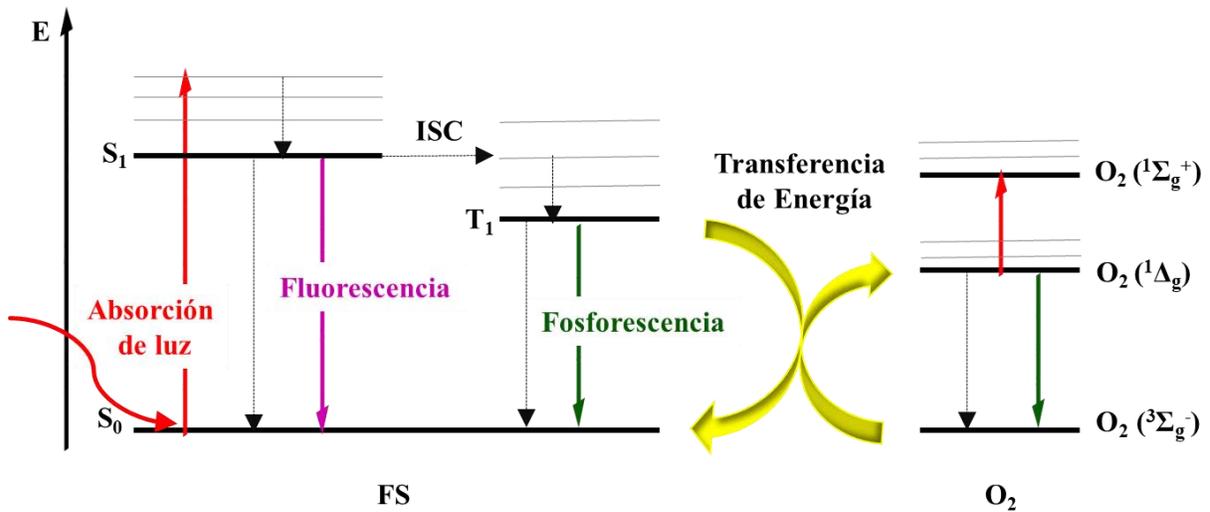


Figura 2. Diagrama de Jablonsky para la generación de oxígeno singlete a partir de un FS.

Existen ciertas características que deben ser consideradas en un FS, la comparación entre estas es lo que permite discriminar entre dos sustancias distintas para decidir cuál es mejor para la aplicación.⁴ Algunas de las características son:

a) Toxicidad

El uso de sustancias con baja toxicidad es una ventaja de la terapia fotodinámica sobre otros tratamientos para el cáncer, pues con un fotosensibilizador adecuado se pueden minimizar los efectos secundarios del tratamiento.

b) Efectos mutagénicos y carcinogénicos

Es necesaria una ausencia total de cualquier posible alteración celular de esta clase debida al fotosensibilizador.

c) Eliminación

Es deseable que la sustancia sea de fácil eliminación para que no permanezca mucho tiempo dentro del cuerpo después de ser administrada.

d) Selectividad

Ciertos fragmentos o grupos funcionales pueden direccionar al compuesto hacia los tejidos de interés para acumularse en estos y obtener un tratamiento más eficiente.

e) Activación

El FS debe ser citotóxico sólo al ser irradiado con la longitud de onda de activación, a la cual debe responder de forma repetible y confiable. La vida media del $^1\text{O}_2$ es menor a 0.6×10^{-6} s en células,⁵ por lo cual no se espera que una vez generado se propague hacia los tejidos sanos.

f) Solubilidad

Para ser administrado en células, el FS debe ser soluble en agua.

g) Longitud de onda de activación.

Múltiples componentes biológicos de la piel presentan absorción de luz, para garantizar que la radiación penetre el tejido y llegue al FS dentro del cuerpo, su longitud de onda (λ) de activación debe estar ubicada cerca de la región del espectro electromagnético denominada ventana terapéutica de irradiación, comprendida entre los 700 y los 1000 nm.⁶ Ciertas modificaciones estructurales como el aumento de la conjugación y la introducción de grupos funcionales pueden modificar la λ de

activación, por lo que la versatilidad sintética de los fragmentos de construcción del FS será de gran importancia a la hora de modular esta propiedad.

h) Fluorescencia

Un FS que presente fluorescencia tiene la ventaja de poder ser visualizado por su emisión de luz, lo que permite apuntar más fácilmente al tumor e incluso ayudar al diagnóstico mediante la fotodetección (FD) de tejido maligno y premaligno, así como a la dosimetría a partir de ligeros cambios en esta propiedad.⁷

Los FSs utilizados comúnmente se basan en tetrapirroles cíclicos como porfirinas, clorinas y bacterioclorinas, uno de los más importantes para la TFD es el denominado Photofrin[®] (figura 3), este fotosensibilizador es una mezcla de monómeros, dímeros y oligómeros derivados de la hematoporfirina que ha sido aplicado contra cáncer de pulmón, vejiga y esófago.⁸ A pesar de ser ampliamente utilizado tiene la desventaja de requerir largos tiempos de tratamiento debido a su baja producción de oxígeno singulete.⁷

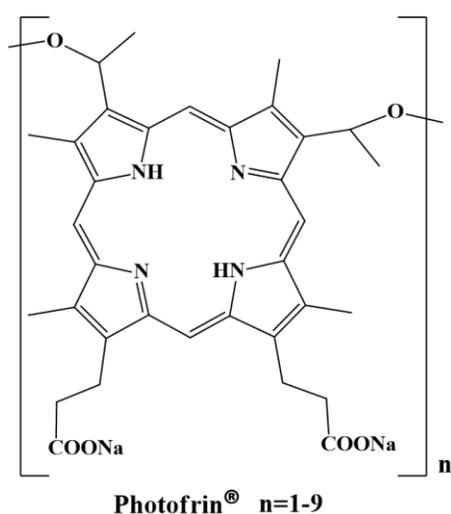


Figura 3. Estructura del Photofrin[®].

Recientemente se ha puesto gran interés en los dipirrometenos de boro conocidos como BODIPYs, (de los cuales se hablará a fondo en la sección 3.3.) ya que presentan varias de las propiedades adecuadas para un FS mencionadas anteriormente, además de una gran versatilidad sintética que permite mejorarlas.⁹

Se ha visto que la introducción de átomos de yodo en algunas posiciones del núcleo del BODIPY, además de generar un desplazamiento batocrómico, disminuye el rendimiento cuántico de fluorescencia, lo que sugiere que ha aumentado la eficiencia del cruce entre sistemas (ISC) del primer estado excitado singulete al triplete, este fenómeno se conoce comúnmente como “efecto del átomo pesado”. El 1,3,5,7-tetrametil-2,6-diiodoBODIPY fue probado como FS demostrando que presenta una gran citotoxicidad al ser iluminado, además de presentar fluorescencia y fotoestabilidad (figura 4).⁹

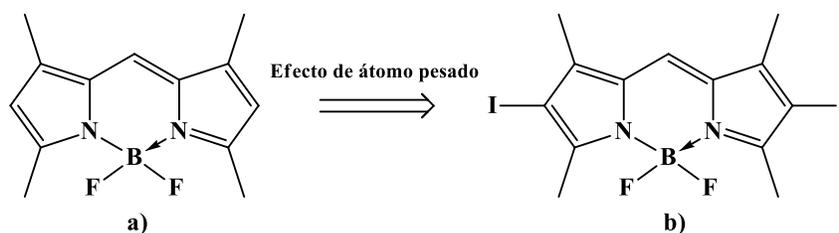


Figura 4. Efecto del átomo pesado, el BODIPY **a)** no presenta actividad como FS, pero la introducción de átomos de yodo hace al compuesto **b)** un buen candidato para la aplicación.

3.2. Dipirrometano

El 2,2'-dipirrometano llamado comúnmente dipirrometano, es un importante bloque de construcción en la síntesis de BODIPYs, así como de porfirinas, clorinas, y otros porfirinoides. Es una molécula orgánica formada por dos unidades de pirrol enlazadas a un mismo carbono con hibridación sp^3 que recibe el nombre de posición *meso* por la similitud con la estructura de las porfirinas. Estos compuestos se sintetizan normalmente mediante una condensación entre aldehídos aromáticos y pirrol en un medio ácido.

Los dipirrometanos *meso*-sustituídos, por ejemplo, con anillos de tiofeno y piridina, funcionan como sensores colorimétricos de iones fluoruro con buena selectividad.¹⁰ Sin embargo, la principal razón por la que la síntesis de sus derivados ha sido ampliamente estudiada es su gran utilidad como bloques de construcción en la síntesis de porfirinas (figura 5) y BODIPYs.^{11, 12}

Los anillos de pirrol en el dipirrometano tienen una gran densidad electrónica que permite su funcionalización mediante sustituciones electrofílicas. Un ejemplo del uso de esta reactividad es la formilación de Vilsmeier-Haack que se muestra en el esquema 1.¹³

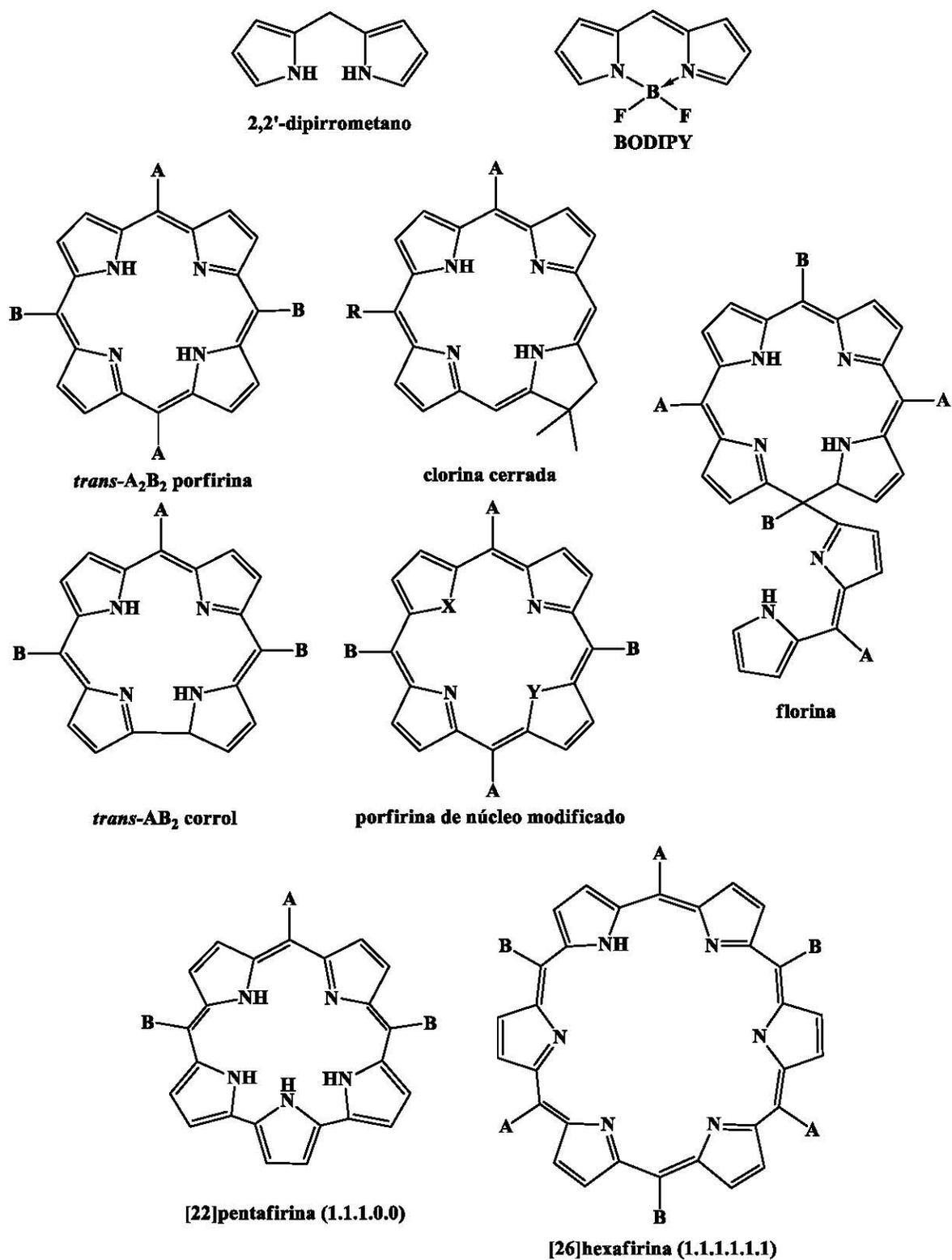
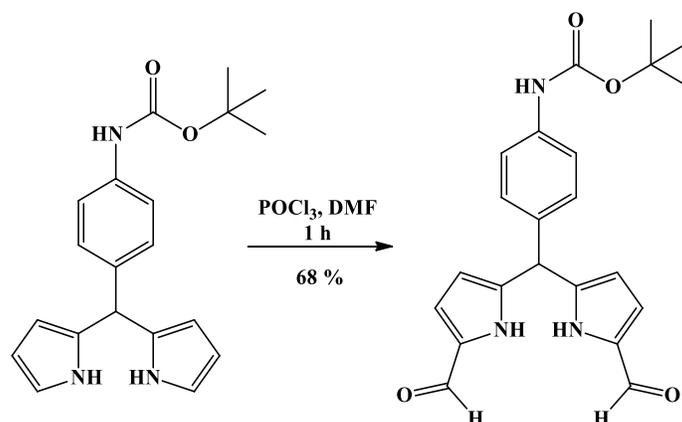


Figura 5. Estructura del 2,2'-dipirrometano, BODIPY y derivados porfirínicos.



Esquema 1. Formilación de las posiciones 1 y 9 del dipirrometano.

3.3. BODIPY.

El 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno mejor conocido como BODIPY, es una molécula orgánica formada por tres ciclos en una estructura análoga al s-indaceno¹⁴ con tres heteroátomos, dos de nitrógeno en las posiciones 3a, 4a y uno de boro en la posición 4 que originalmente está sustituido por dos átomos de flúor, aunque en la literatura se puede encontrar la sustitución de estos por alcoholatos o fenolatos,¹⁵ así como cadenas saturadas¹⁶, insaturadas¹⁷ o grupos aromáticos.¹⁸ La estructura del BODIPY sigue una numeración distinta al dipirrometano y al dipirrometeno por lo que comúnmente para nombrar sus sustituyentes se utilizan los denominadores α , β y *meso* que no varían entre estas tres clases de compuestos¹⁹ (figura 6).

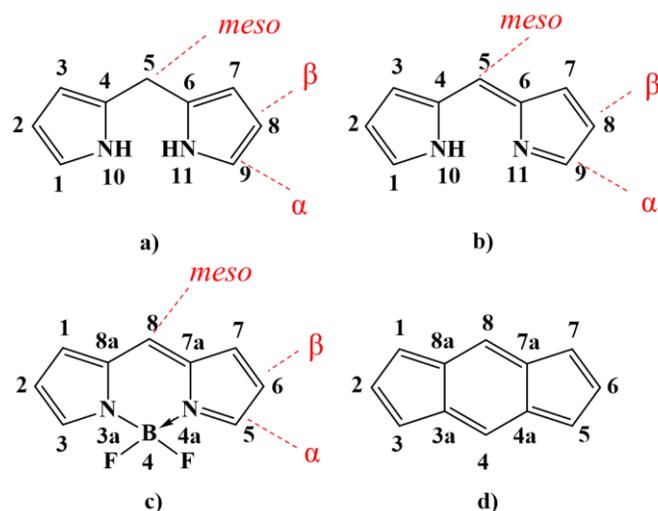
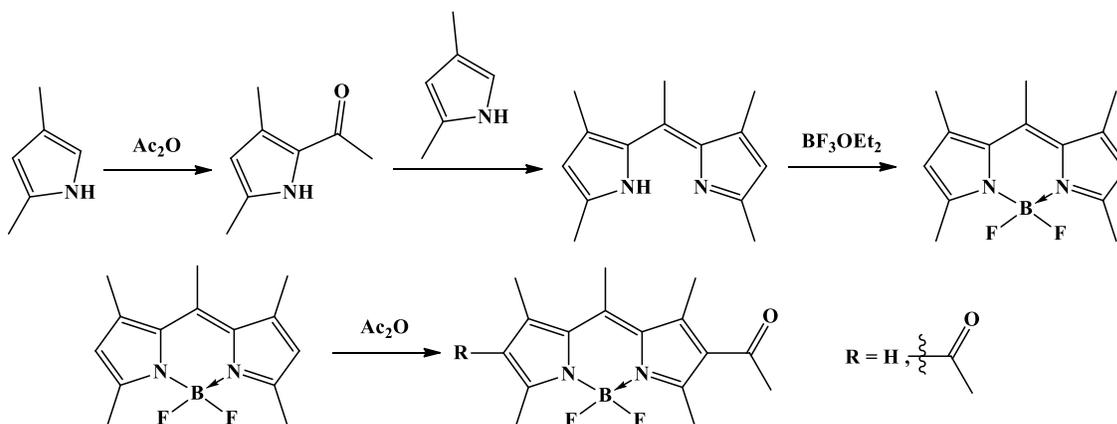


Figura 6. Estructura y numeración de las unidades de **a)** dipirrometano, **b)** dipirrometeno, **c)** BODIPY y **d)** s-indaceno.

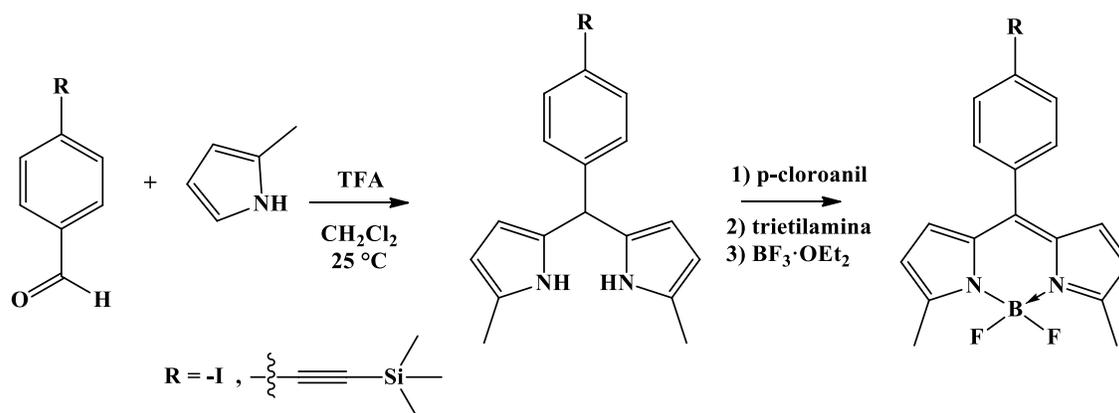
En el año de 1968 se publicó por primera vez la síntesis de derivados de esta familia por Alfred Treibs y Franz-Heinrich Kreuzer. Ellos llevaban a cabo la acetilación de 2,4-dimetilpirrol con anhídrido acético utilizando el eterato del trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) como catalizador. Sin embargo, una vez formado acetilpirrol esperado, se condensó con otra molécula de la materia prima para formar un dipirrometeno, aquí se observó que este análogo oxidado del dipirrometano puede reaccionar con el BF_3 formando el complejo conocido como dipirrometeno de boro. Además, se vio que las posiciones β de este compuesto fueron capaces de reaccionar con el anhídrido acético presente formando los productos de acetilación.²⁰ (Esquema 2).



Esquema 2. Primera síntesis de BODIPYs.

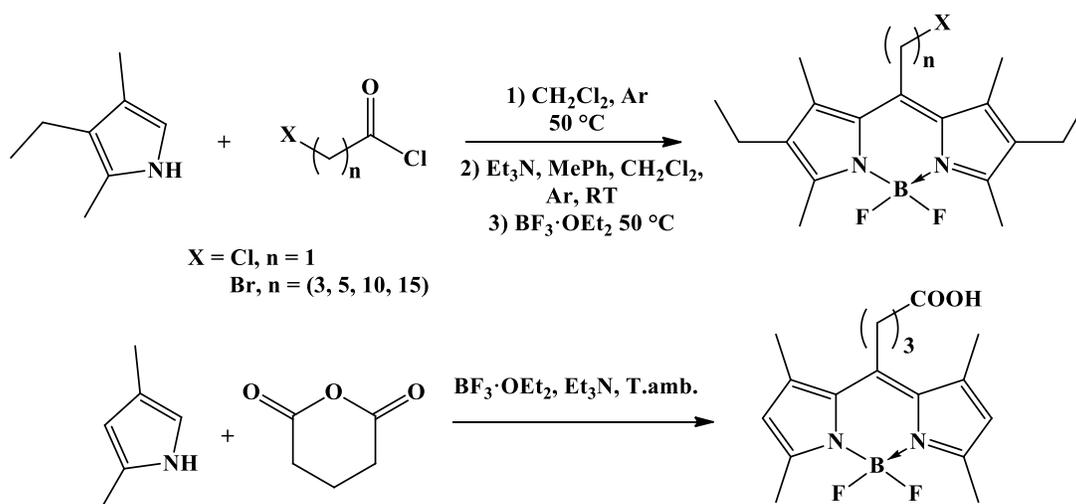
3.3.1. Síntesis

Los BODIPYs simétricos pueden obtenerse a partir de la condensación de un aldehído aromático y pirrol en medio ácido, para formar un dipirrometano que es posteriormente oxidado al dipirrometeno correspondiente con DDQ o *p*-cloroanil que finalmente se coordina con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en presencia de trietilamina para introducir la unidad de difluoruro de boro formando el compuesto tricíclico (Esquema 3).²¹ Esta ruta sintética permite escoger el sustituyente de la posición *meso* a partir del aldehído.



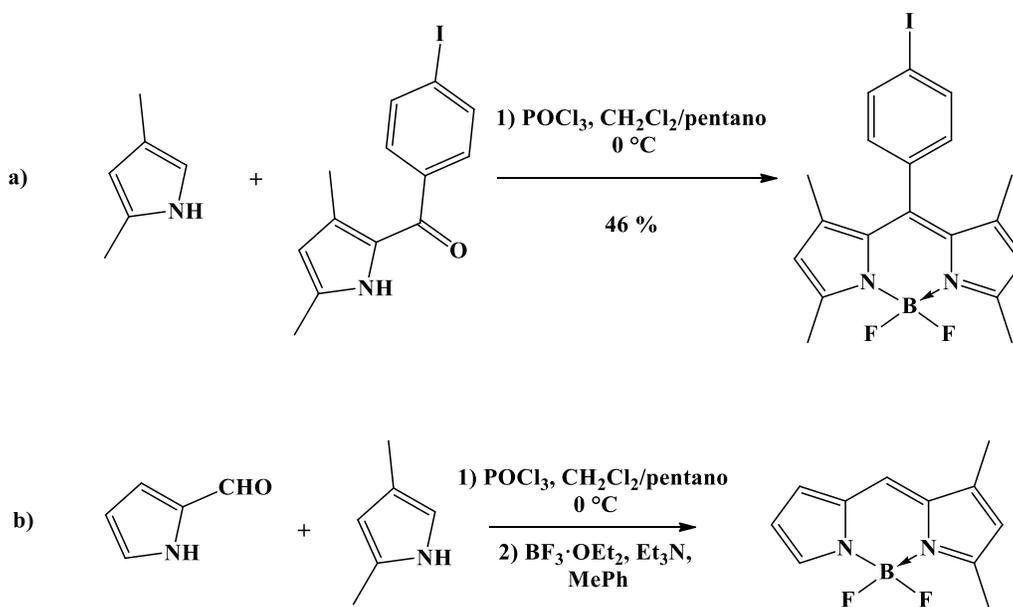
Esquema 3. Síntesis de BODIPYs simétricos a partir de aldehídos aromáticos y pirroles.

Una forma de obtener BODIPYs simétricos pasando directamente al dipirrometeno sin necesidad de un paso de oxidación es mediante la condensación del pirrol con un cloruro de ácido²² o con un anhídrido (Esquema 4).²³



Esquema 4. Síntesis de BODIPYs simétricos a partir de pirroles y cloruros de ácido o anhídridos.

También existe la síntesis de BODIPYs en las que se parte de un pirrol con un grupo carbonilo en la posición α al átomo de nitrógeno que se hace reaccionar con un pirrol distinto en presencia de oxiclorigo de fósforo, seguido de la adición de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Esta reacción puede aplicarse tanto para la síntesis de derivados simétricos (Esquema 5a)^{15, 24} como para asimétricos (Esquema 5b).²⁵



Esquema 5. Síntesis de BODIPYs a partir de dos pirroles distintos para obtener compuestos **a)** simétricos y **b)** asimétricos.

3.3.2. Reactividad.

El núcleo de BODIPY cuenta con 12 electrones π distribuidos sobre 11 átomos lo que permite verlo como una especie π -excesiva.²⁶ En la estructura cristalina del fluoróforo sin sustituyentes reportada por Kha Tram²⁷ se observa que la conjugación del sistema se da en la periferia principalmente, por otro lado, la geometría tetragonal ligeramente distorsionada que presenta el átomo de boro indica que la unidad de $-\text{BF}_2$ no participa apreciablemente en la conjugación. En la figura 7 se presentan algunas de las formas canónicas propuestas para el BODIPY en las que se observa una carga positiva en las posiciones 1, 3, 3a y 8,¹⁹ lo que justifica el carácter electroatractor que se le atribuye comúnmente y lo que deja a las posiciones 2 y 6 con la mayor densidad electrónica. Este análisis muestra que las posiciones 2 y 6 son las más susceptibles de sufrir una sustitución electrofílica.

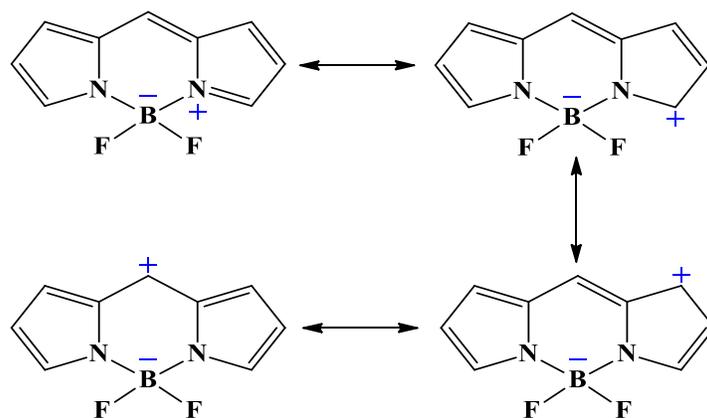
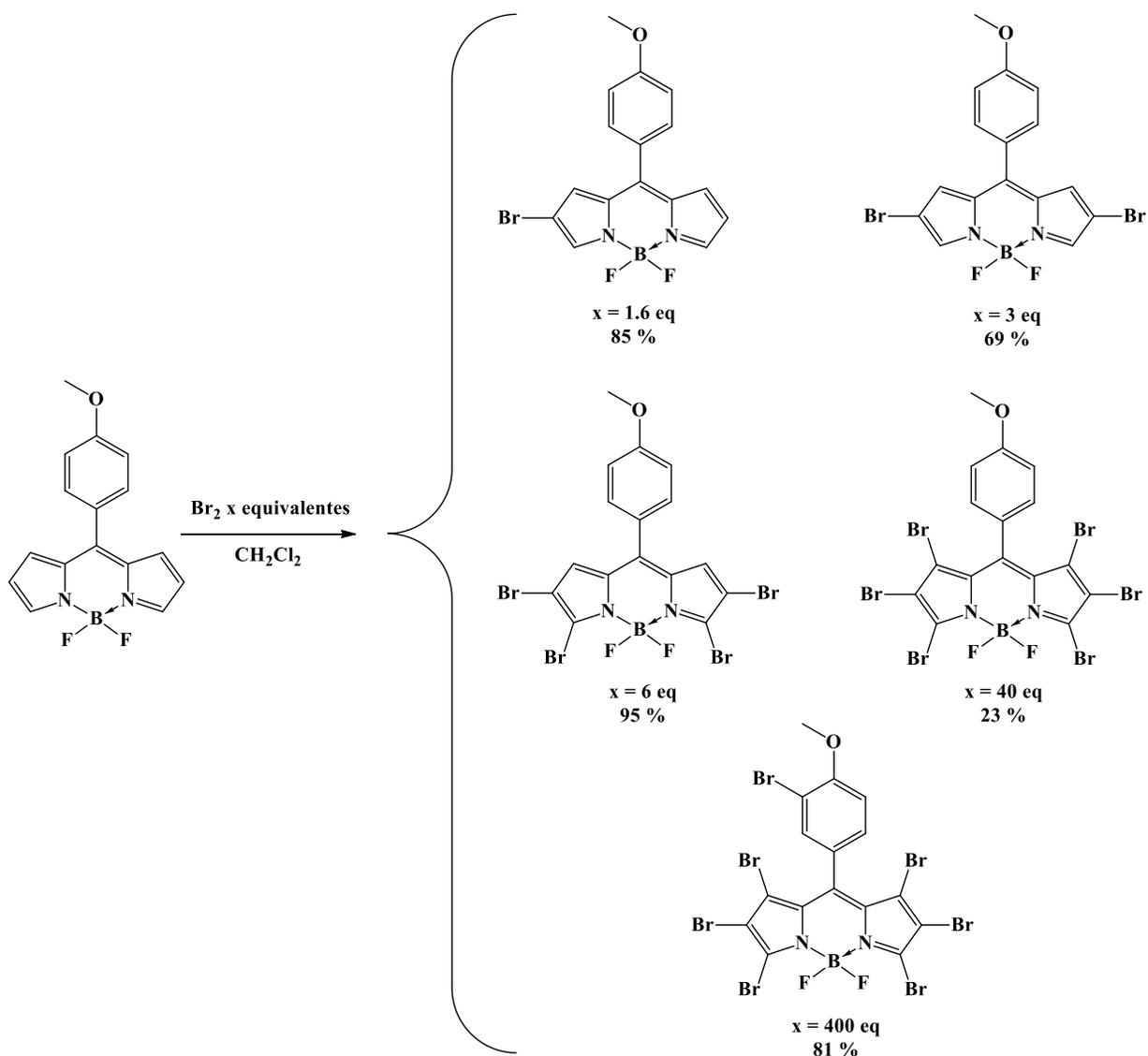


Figura 7. Formas canónicas del BODIPY.

3.3.3. Sustitución electrofílica.

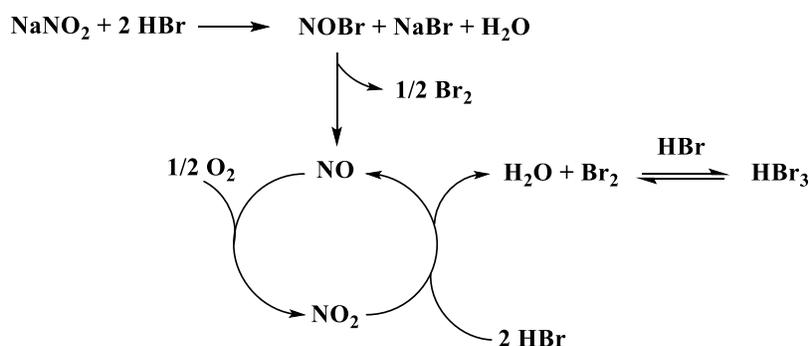
Se han descrito varias reacciones tipo sustitución electrofílica sobre el núcleo de BODIPY, entre ellas se encuentra la acetilación de la que se habló en el punto 3.3., en esta reacción se observa la funcionalización de las posiciones 2 y 6, sin embargo, no significa que las posiciones restantes no puedan ser sustituidas. En el esquema 6 se presenta un reporte de la bromación del *meso*-(4-metoxifenil)BODIPY²⁸ en el que se muestra claramente la diferencia de reactividad al partir de un derivado con todas las posiciones disponibles (exceptuando *meso*). Podemos ver que las posiciones de primer acceso son las denominadas β , seguidas de las α , después las 1 y 7, y finalmente las posiciones 3 y 5 del anillo de fenilo.



Esquema 6. Bromación en las distintas posiciones del BODIPY.

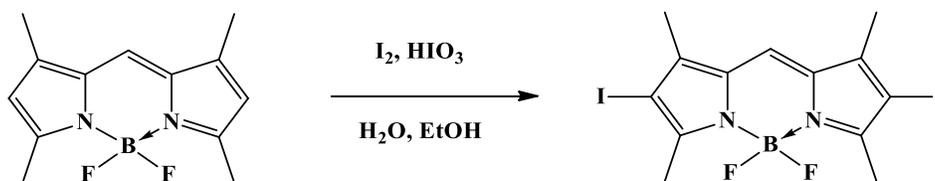
Una variación en las condiciones de esta reacción cuya aplicación en BODIPYs se estudia en el grupo de trabajo es el uso de ácido bromhídrico en presencia de nitrito de sodio para generar catalíticamente bromo molecular in situ. Estas condiciones han sido reportadas originalmente para la dibromación de alquenos, se propone que el proceso inicia con una reacción entre el nitrito de sodio y el ácido bromhídrico para formar bromuro de nitrosilo que se descompone a temperatura ambiente en

bromo molecular y monóxido de nitrógeno. Este último se oxida con O₂ del ambiente para formar NO₂, que participa en una reacción redox con el ácido bromhídrico formando bromo molecular y NO completando así el ciclo catalítico que se muestra en el esquema 7. Por último, el Br₂ formado se solubiliza en presencia de HBr formando HBr₃.²⁹



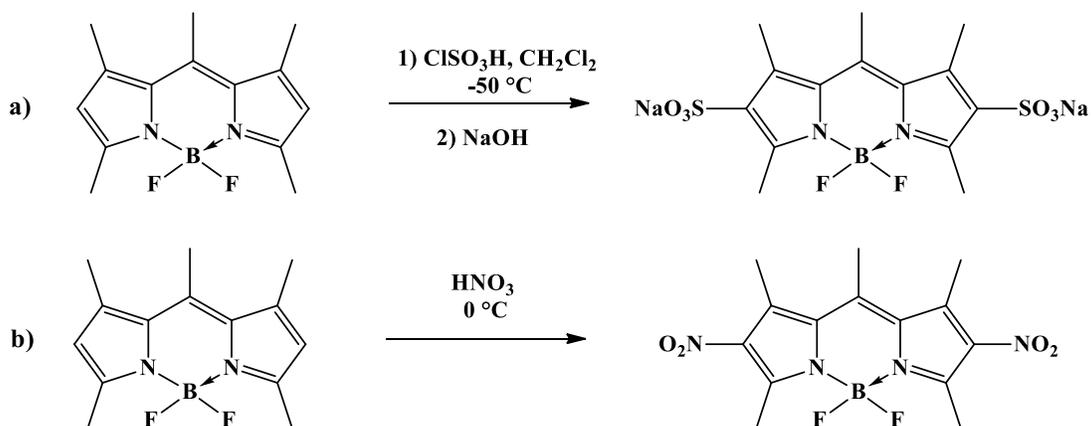
Esquema 7. Formación catalítica de bromo molecular a partir de nitrito de sodio y ácido bromhídrico.

También se ha descrito la yodación utilizando yodo molecular junto con ácido yódico.⁹



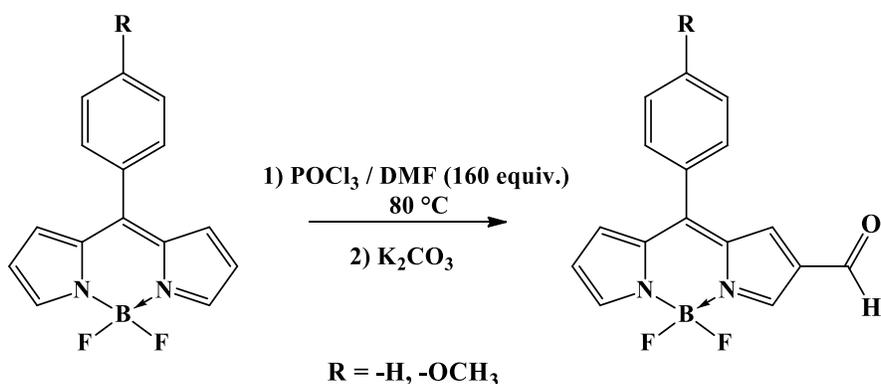
Esquema 8. Yodación del BODIPY.

En otro trabajo, con el fin de obtener BODIPYs solubles en agua, se llevó a cabo la sulfonación de esta clase de derivados, utilizando ácido clorosulfónico, seguido de una reacción de neutralización con hidróxido de sodio (esquema 9a). La obtención de derivados nitrados se lleva a cabo mediante una reacción con ácido nítrico (Esquema 9b).^{30, 31}



Esquema 9. Reacciones de a) Sulfonación y b) nitración del BODIPY.

Se ha demostrado también que el BODIPY es susceptible a reacciones de tipo Vilsmeier-Haack al ser tratado con un gran exceso de DMF (esquema 10).³² Este ejemplo partiendo de un BODIPY con múltiples posiciones disponibles confirma la reactividad antes mencionada.

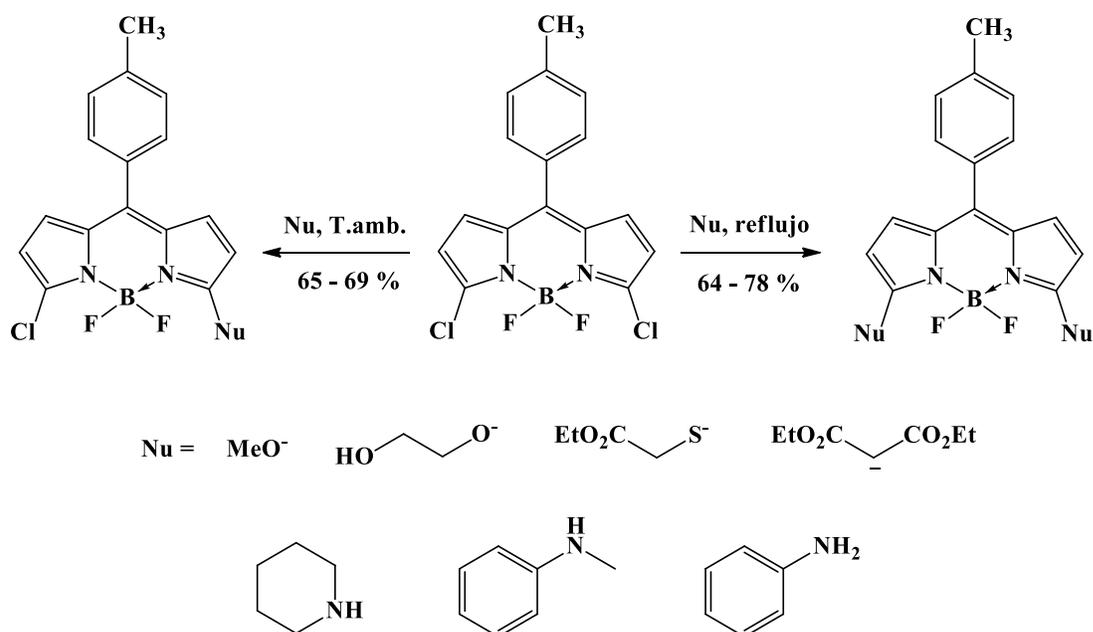


Esquema 10. Formilación del BODIPY.

3.3.4. Sustitución nucleofílica.

Se ha mencionado antes que el núcleo de BODIPY presenta cargas parciales positivas en las posiciones 3 y 5, estas se acentúan con la presencia de grupos

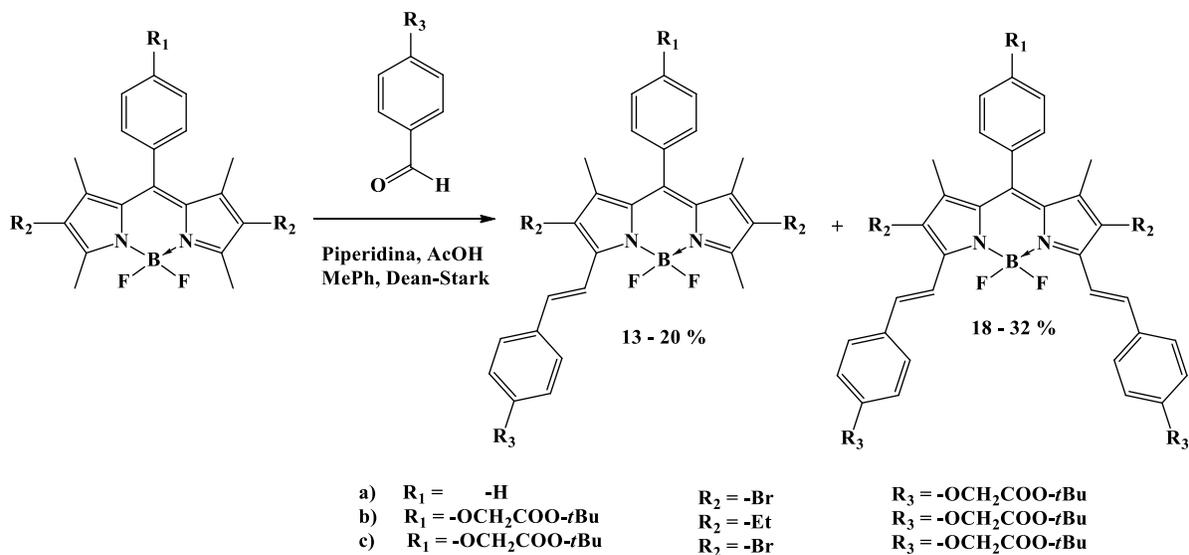
electroattractores generando un sitio nucleofílico susceptible a reacciones de tipo sustitución nucleofílica. Como ejemplo de esta reactividad se presenta el tratamiento del 3,5-dicloro-8-(4-metilfenil)BODIPY con diversos grupos ricos en electrones para sustituir los átomos del halógeno en la estructura (Esquema 11).³³



Esquema 11. Reacciones de sustitución nucleofílica en las posiciones α del BODIPY.

3.3.5. Activación de metilos α

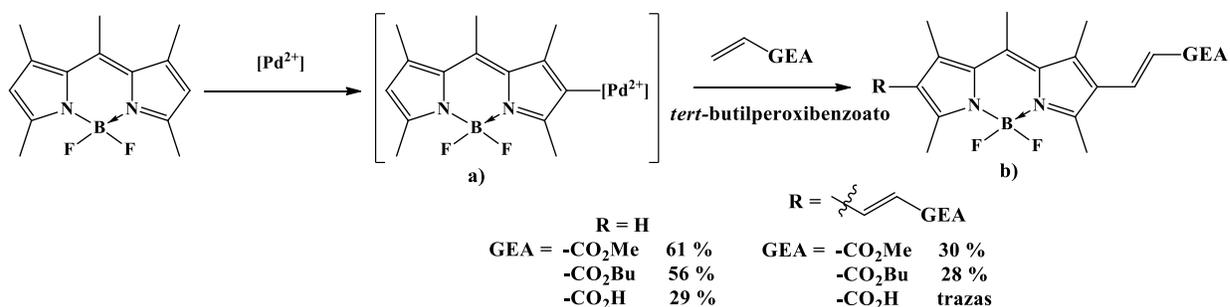
El efecto electroattractor del BODIPY aumenta la acidez de los protones presentes en grupos metilo en las posiciones α del núcleo, lo que permite que sean abstraídos fácilmente con una base generando una carga negativa que se estabiliza por resonancia y permite su reacción con electrófilos. Este carácter se ha utilizado para aumentar la conjugación del sistema mediante reacciones de condensación de tipo Knoevenagel con aldehídos aromáticos (Esquema 12).³⁴



Esquema 12. Condensación tipo Knoevenagel de los grupos metilo α del BODIPY.

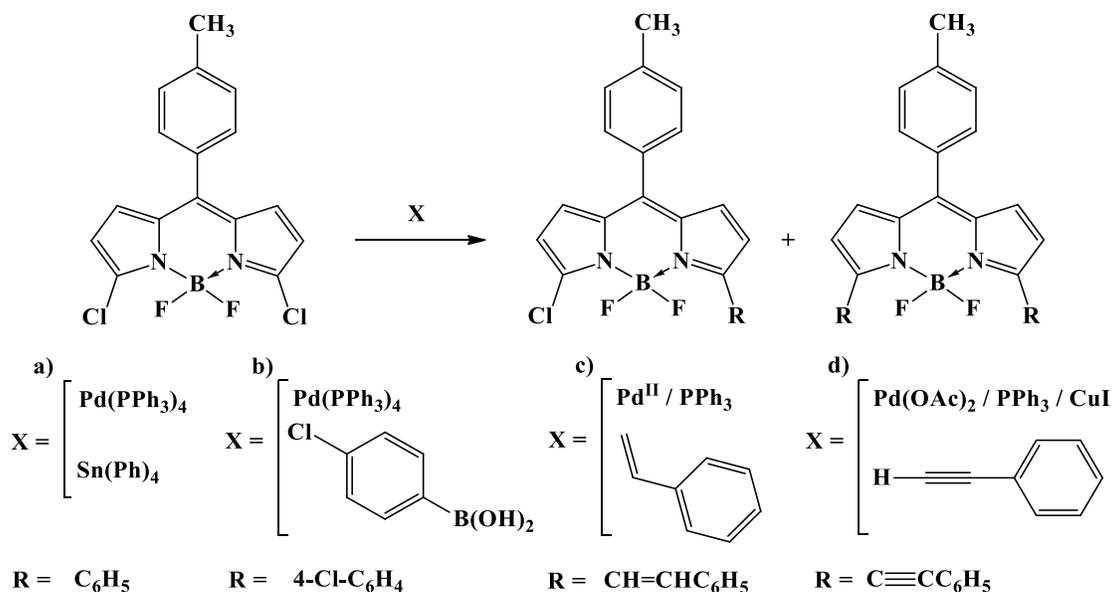
3.3.6. Reacciones de acoplamiento mediadas por paladio.

Existe una versión catalítica de la sustitución electrofílica aromática de las posiciones β del BODIPY mediada por paladio que permite la introducción de olefinas con grupos electroattractores al núcleo aumentando la conjugación del sistema sin necesidad de una introducción previa de heteroátomos a su periferia. Para esta reacción se utiliza acetato de paladio (II) en presencia de un oxidante que puede ser *tert*-butilperoxibenzoato o acetato de cobre (II). Se propone que se lleva a cabo una sustitución electrofílica entre la posición β del BODIPY y el centro metálico para formar el complejo **a** que reacciona después con los alquenos mediante una activación C-H similar a un acoplamiento tipo Heck para obtener los β -vinilBODIPYs **b** (Esquema 13).³⁵



Esquema 13. Acoplamiento C-C mediado por paladio sobre las posiciones β del BODIPY.

La modificación de las posiciones α con esta clase de reacciones es posible partiendo de los compuestos halogenados como se muestra en el siguiente ejemplo en el que se llevan a cabo reacciones de acoplamiento C-C de tipo **a)** Stille, **b)** Suzuki, **c)** Heck y **d)** Sonogashira sobre un derivado α -diclorado (Esquema 14).³⁶ Esta clase de reacciones permiten aumentar la conjugación e introducir ciertos grupos funcionales que permitan una posterior funcionalización, así como romper la simetría del núcleo al llevarse a cabo un mono-acoplamiento. La reacción de Suzuki será abordada con mayor detalle en el siguiente punto.



Esquema 14. Acoplamientos C-C mediados por paladio sobre las posiciones α del BODIPY.

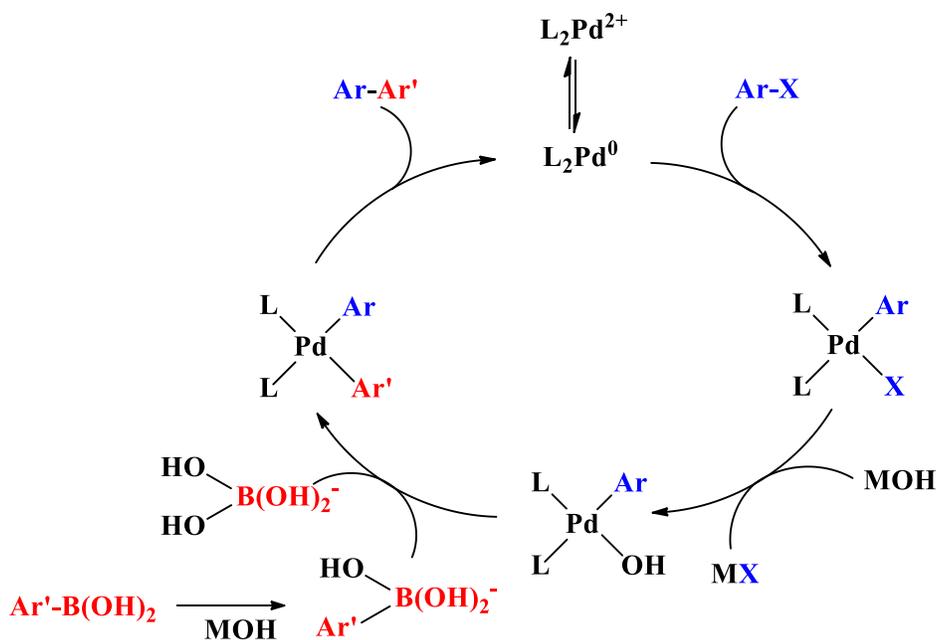
3.4. Reacción de Suzuki

En el año de 1979 el grupo de Miyaura, Yamada y Suzuki informó una nueva reacción catalítica en la que se formaba un enlace C-C en un acoplamiento cruzado a partir de un haloalqueno y un alquénil borano en presencia de paladio.³⁷ Esta reacción nombrada comúnmente como Suzuki-Miyaura (o simplemente Suzuki) presentó mejoras con el tiempo, los reactivos se ampliaron tanto para los haluros como para derivados de boranos aromáticos.³⁸ Lo anterior hizo a Akira Suzuki merecedor del premio Nobel de química del año 2010 junto con Heck y Negishi.³⁹

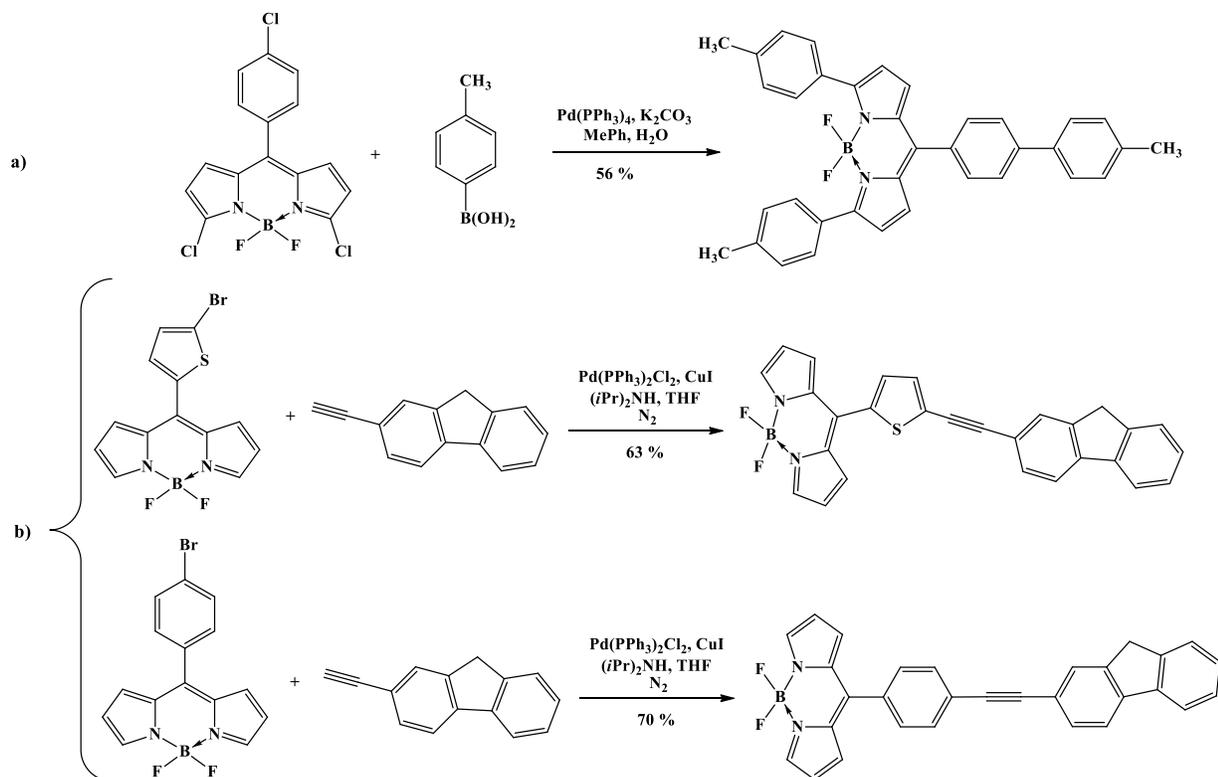
En la actualidad las condiciones más comunes para esta reacción consisten en el uso de un ácido fenilborónico y un haluro aromático en presencia del catalizador de paladio, una base y agua. La base cumple dos funciones, la primera es generar hidroxilos en el medio acuoso que reaccionaran con el ácido borónico para formar una especie ArB(OH)_3^- que reacciona más fácilmente con el centro metálico para la arilación y la segunda es participar en la reducción de los precursores catalíticos de Pd^{2+} utilizados comúnmente. Algunas de las ventajas de esta clase de reacción es su compatibilidad con varios grupos funcionales como ésteres, cetonas, alcoholes y la posibilidad de realizarse en agua.⁴⁰ El mecanismo propuesto para esta reacción se muestra en el esquema 15, en donde la especie activa de paladio (0) se forma mediante reducción y disociación de ligantes, el haluro aromático se introduce mediante una adición oxidativa (**a**) formando una especie de paladio (II), esta sufre posteriormente un intercambio de anión por un hidroxilo del medio (**b**) que se sustituye por un segundo grupo aromático proveniente del ácido borónico en

un paso de transmetalación (c) para formar finalmente el enlace C-C mediante la eliminación reductiva del producto Ar-Ar' (d).⁴¹

Esta reacción es de interés en este trabajo pues ha reportado su aplicación en el acoplamiento C-C sobre haluros aromáticos en sustituyentes de la posición *meso* en BODIPYs en condiciones normales⁴² (entre otras como reacciones de tipo Sonogashira)⁴³ en buenos rendimientos (esquema 16). Esta versatilidad sintética permite funcionalizar al BODIPY para hacerlo un mejor candidato para su aplicación como FS, modulando su selectividad, longitud de onda de activación, entre otras características.



Esquema 15. Ciclo catalítico para la reacción de Suzuki.



Esquema 16. Acoplamiento C-C tipo **a)** Suzuki, y **b)** Sonogashira sobre haluros aromáticos en la posición *meso* del BODIPY.

4. Objetivo general

-Diseñar, sintetizar y caracterizar dos nuevos derivados bromados de BODIPY con un aldehído aromático que permita su posterior funcionalización (**4** y **5**) para su posible uso en terapia fotodinámica.

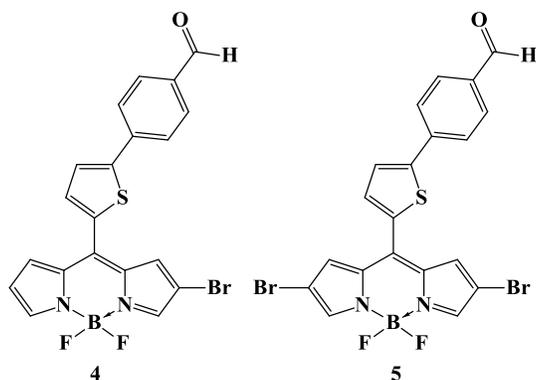


Figura 8. Moléculas objetivo.

4.1. Objetivos particulares

-Sintetizar el dipirrometano derivado del 5-bromo-2-tiofen-carboxaldehído y el BODIPY correspondiente.

-Realizar un acoplamiento cruzado C-C de tipo Suzuki con el ácido 4-formilfenilborónico.

-Llevar a cabo una bromación catalítica de las posiciones β con ácido bromhídrico y nitrito de sodio para obtener las moléculas objetivo.

-Caracterizar los compuestos obtenidos por técnicas de RMN en disolución en una y dos dimensiones, espectroscopía de fluorescencia, UV-Vis, IRTF y espectrometría de masas.

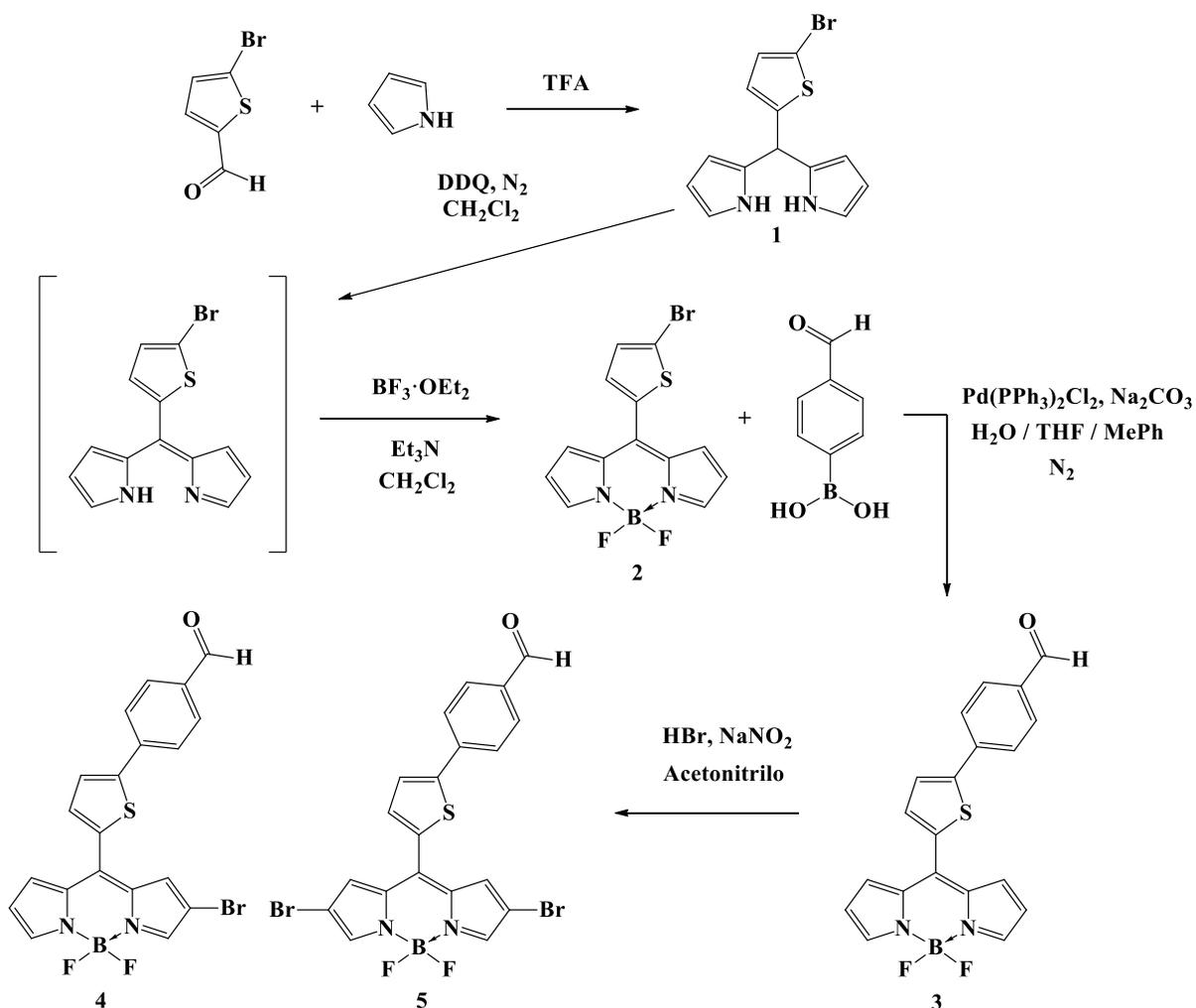
5. Hipótesis.

-Si se introduce un anillo de tiofeno en posición *meso* y átomos de bromo en las posiciones β del núcleo del BODIPY habrá un desplazamiento batocrómico en las longitudes de onda de emisión y absorción máxima, además de que se espera un abatimiento de la fluorescencia, lo que será un primer indicativo de que las excitaciones electrónicas del núcleo han cambiado.

-Si se introduce un aldehído aromático a esta clase de compuestos nos permitirá su posterior funcionalización para introducir grupos que mejoren su potencial como FS.

6. Metodología Experimental.

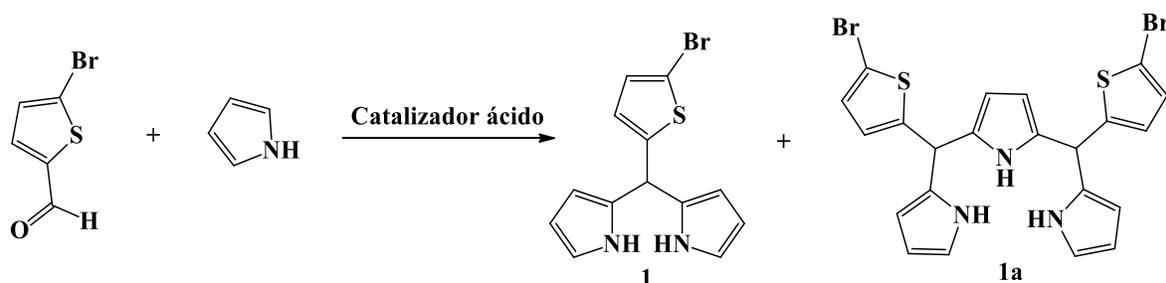
La ruta sintética para obtener las moléculas objetivo se plantea en el esquema 17, partimos del 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído que se hace reaccionar con pirrol en catálisis ácida para obtener el dipirrometano simétrico **1** que se oxida con DDQ, seguido de una complejación con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en presencia de trietilamina formando el BODIPY **2** que se somete a un acoplamiento C-C tipo Suzuki y se broma con ácido bromhídrico en presencia de nitrito de sodio para obtener finalmente las moléculas **4** y **5**.



Esquema 17. Metodología de síntesis propuesta.

7. Resultados y Análisis.

La síntesis del compuesto **1** se realizó mediante la condensación del 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído con pirrol a temperatura ambiente, se probaron dos catalizadores ácidos distintos previamente publicados para esta clase de reacciones⁴⁴, estos son TFA y resina de intercambio iónico Amberlite IR-120.



Esquema 18. Síntesis del dipirrometano **1** con dos distintos catalizadores ácidos.

Catalizador ácido	Tiempo de reacción	Rendimiento compuesto 1 (%)	Rendimiento compuesto 1a (%)
TFA	15 min	36	14
Amberlite IR-120	24 h	25	30

Tabla 1. Rendimientos de los compuestos **1** y **1a**.

En la reacción con resina de intercambio iónico se observaron como únicos productos los compuestos **1** y **1a**, mientras que al usar TFA se forman otros oligómeros mayores al tripirrano y polímeros de pirrol de acuerdo con lo reportado en la literatura.⁴⁵ El dipirrometano **1** se identificó como un sólido amarillento sensible a la luz, al medio ácido y a la exposición al aire. En el espectro de RMN-¹H de este compuesto (figura 9) se puede observar la señal característica del hidrógeno en la posición *meso* en $\delta = 5.65$ ppm así como los hidrógenos de los NH en $\delta = 7.98$ ppm. El tripirrano **1a** se identificó por su punto de fusión de 107-108 °C.

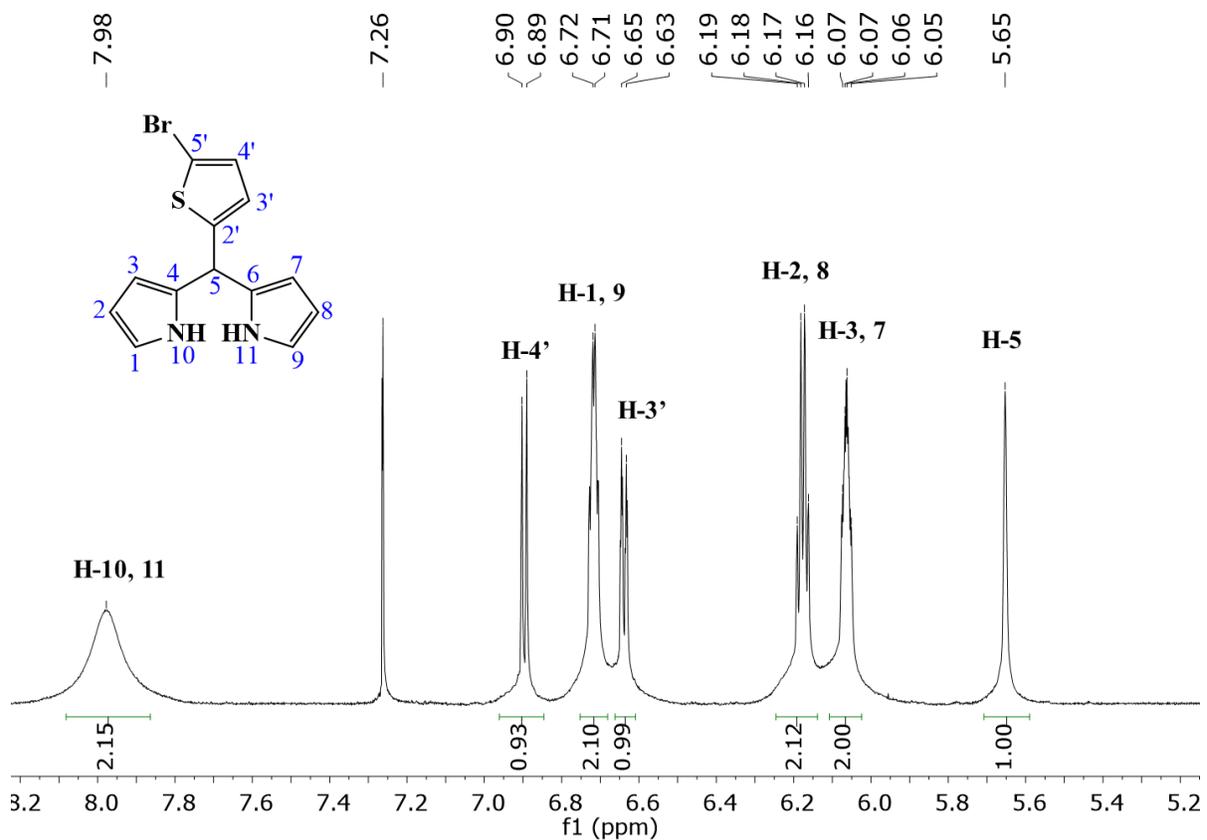
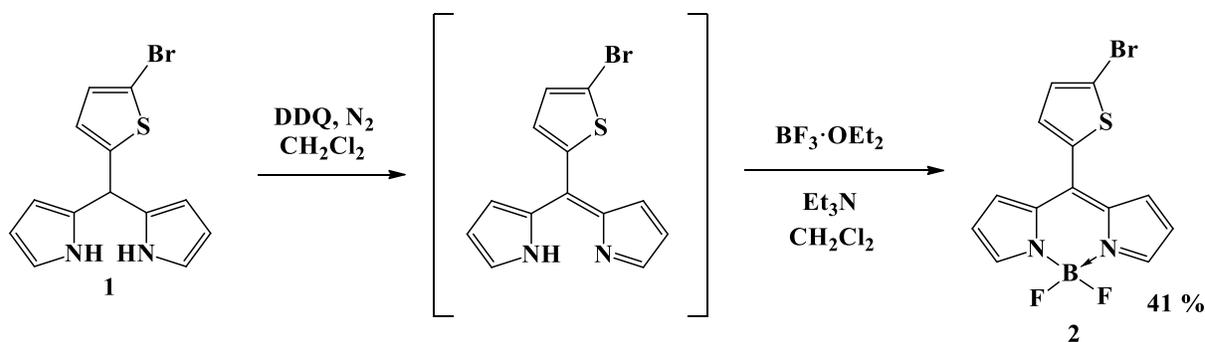


Figura 9. Espectro de RMN-¹H [300 MHz, CDCl₃] del compuesto **1**.

Posteriormente, el dipirrometano **1** se oxidó con DDQ para formar el dipirrometeno correspondiente que no se aisló y luego se hizo reaccionar con BF₃·OEt₂ en presencia de trietilamina para formar el BODIPY **2**.



Esquema 18. Síntesis del BODIPY **2**.

Este compuesto se identificó como un sólido color verde oscuro con un punto de fusión de 108 - 109 °C. En la figura 10 se presenta el espectro de RMN-¹H del compuesto **2**, se observa el sistema AB del tiofeno con $\delta = 7.29$ ppm y las tres señales de los hidrógenos del BODIPY en 7.93 (H-3, 5), 7.24 (H-1, 7) y 6.58 ppm (H-2, 6).

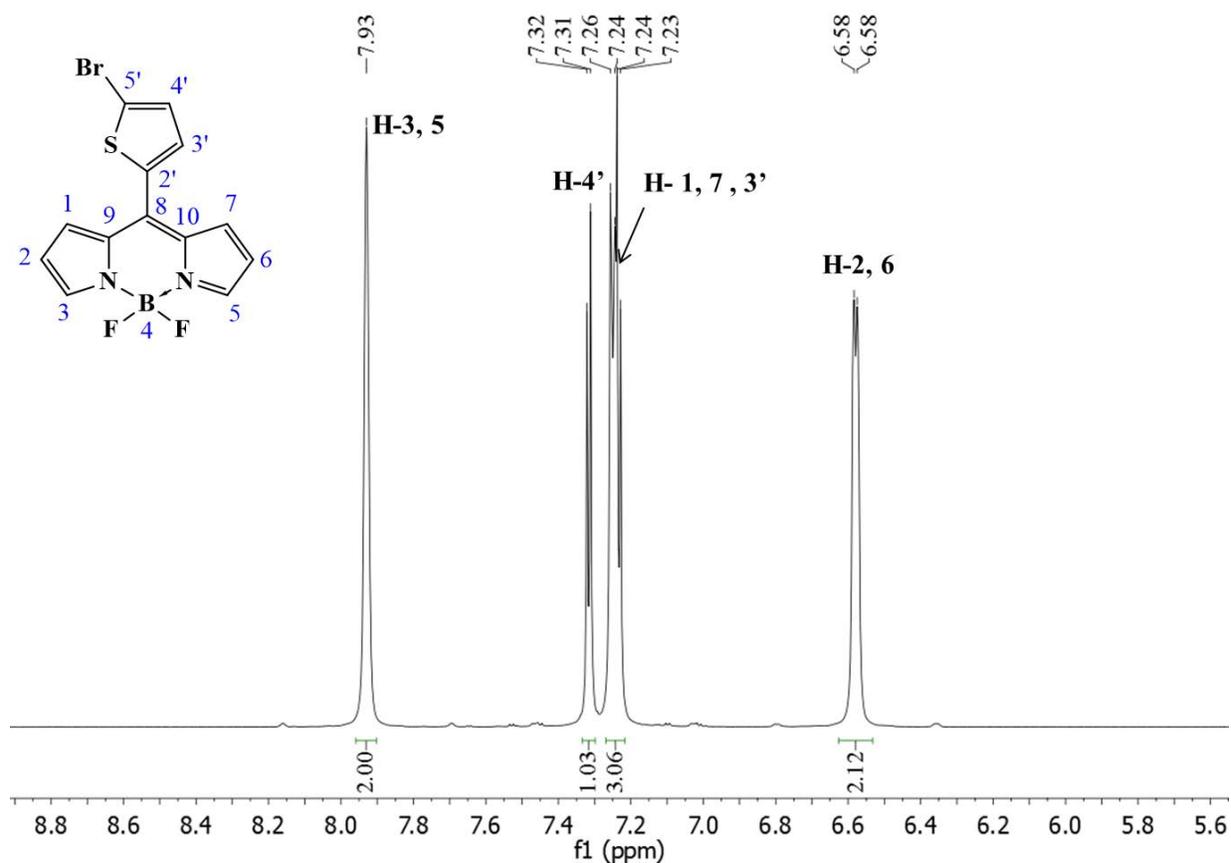
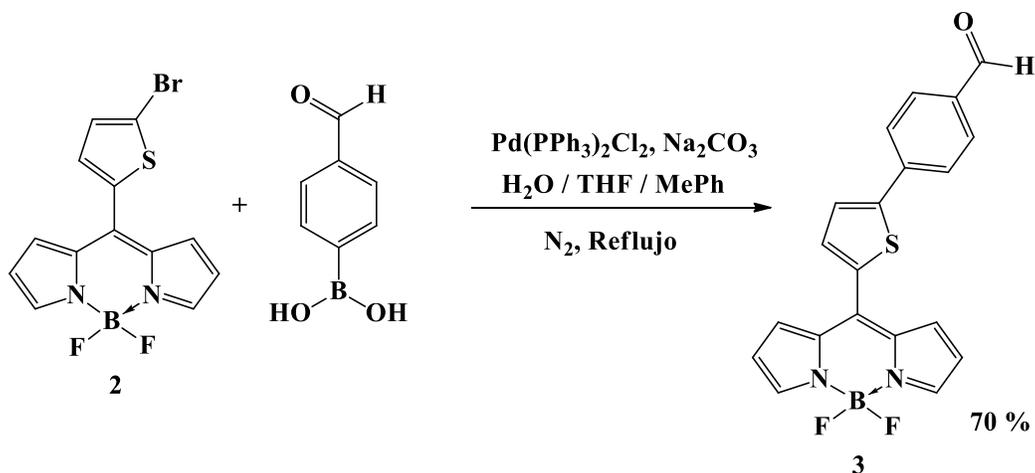


Figura 10. Espectro de RMN-¹H [400 MHz, CDCl₃] del BODIPY **2**.

Posteriormente el BODIPY **2** se hizo reaccionar con el ácido 4-formilfenil borónico mediante un acoplamiento C-C de tipo Suzuki catalizado por paladio, para obtener

el BODIPY **3**, que se identificó como un sólido color verde oscuro soluble en CH₂Cl₂ y acetona con un punto de fusión de 184 – 187 °C.



Esquema 19. Síntesis del BODIPY **3**.

En el espectro de RMN-¹H de este compuesto se observa la señal característica del hidrógeno del aldehído en $\delta = 10.05$ ppm, en $\delta = 7.60$ ppm se observa un sistema AB para los hidrógenos 3' y 4' correspondientes al anillo de tiofeno cuyo desplazamiento químico es muy similar. También aparece el sistema AA'BB' del anillo de fenilo, la señal del hidrógeno 7' aparece en $\delta = 7.85$ ppm, mientras que el hidrógeno 8' tiene un mayor desplazamiento químico debido al efecto atractor del carbonilo, además en 7.96 ppm se observa la señal de los hidrógenos 3 y 5. Para diferenciar las señales del grupo fenilo se utilizó el experimento NOESY en el que se muestra que existe una cercanía entre los hidrógenos 8' con 10' y los 7' con el hidrógeno 4' del anillo de tiofeno.

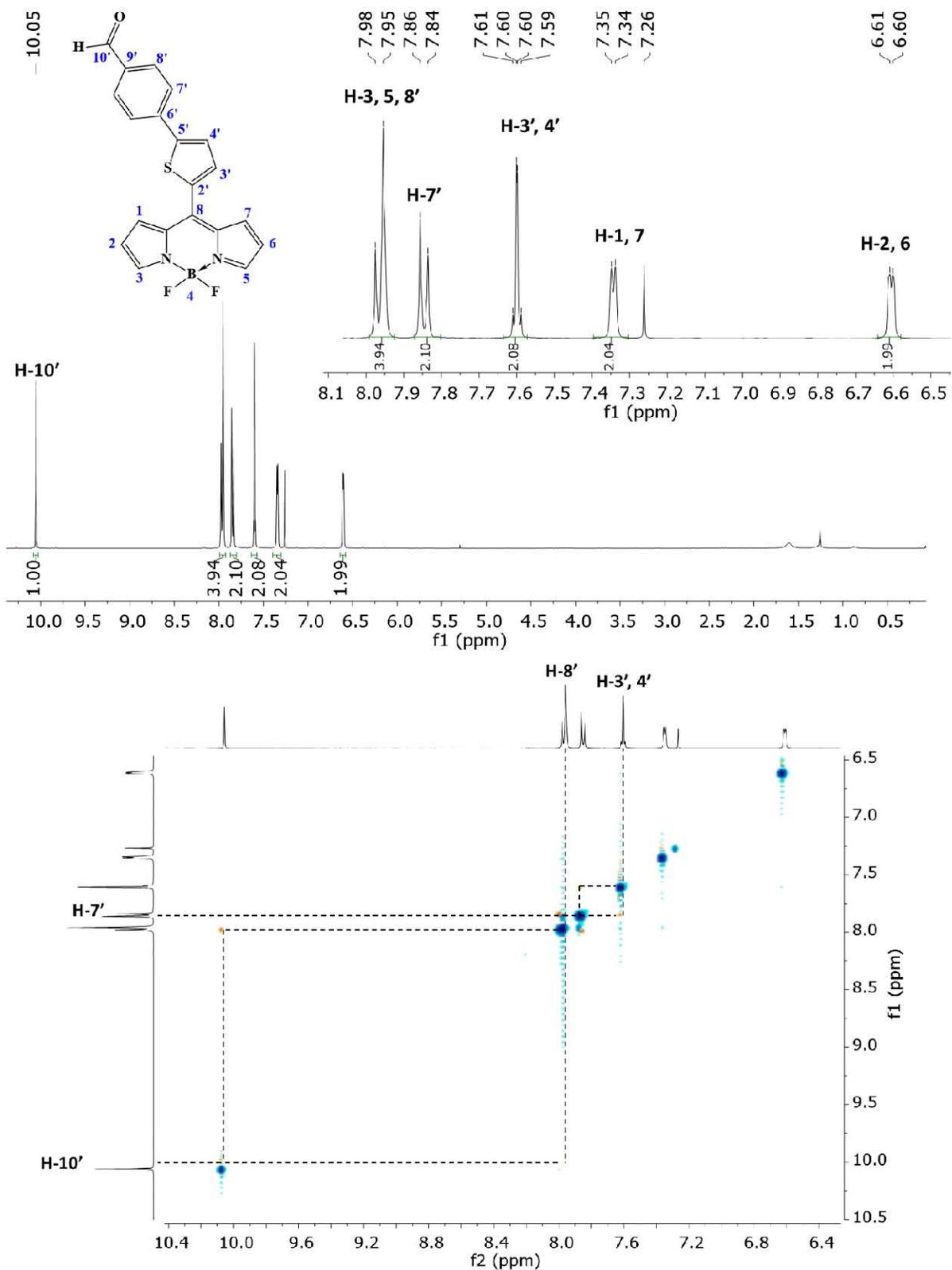


Figura 11. Espectros de RMN [400 MHz, CDCl_3] ^1H y NOESY del BODIPY 3.

En el espectro de RMN-¹³C se puede observar las señales correspondientes a los carbonos del fenilo con mayor intensidad que el resto (8' en $\delta = 130.6$ ppm y 7' en $\delta = 126.4$ ppm) y la señal característica del carbonilo en $\delta = 191.2$ ppm

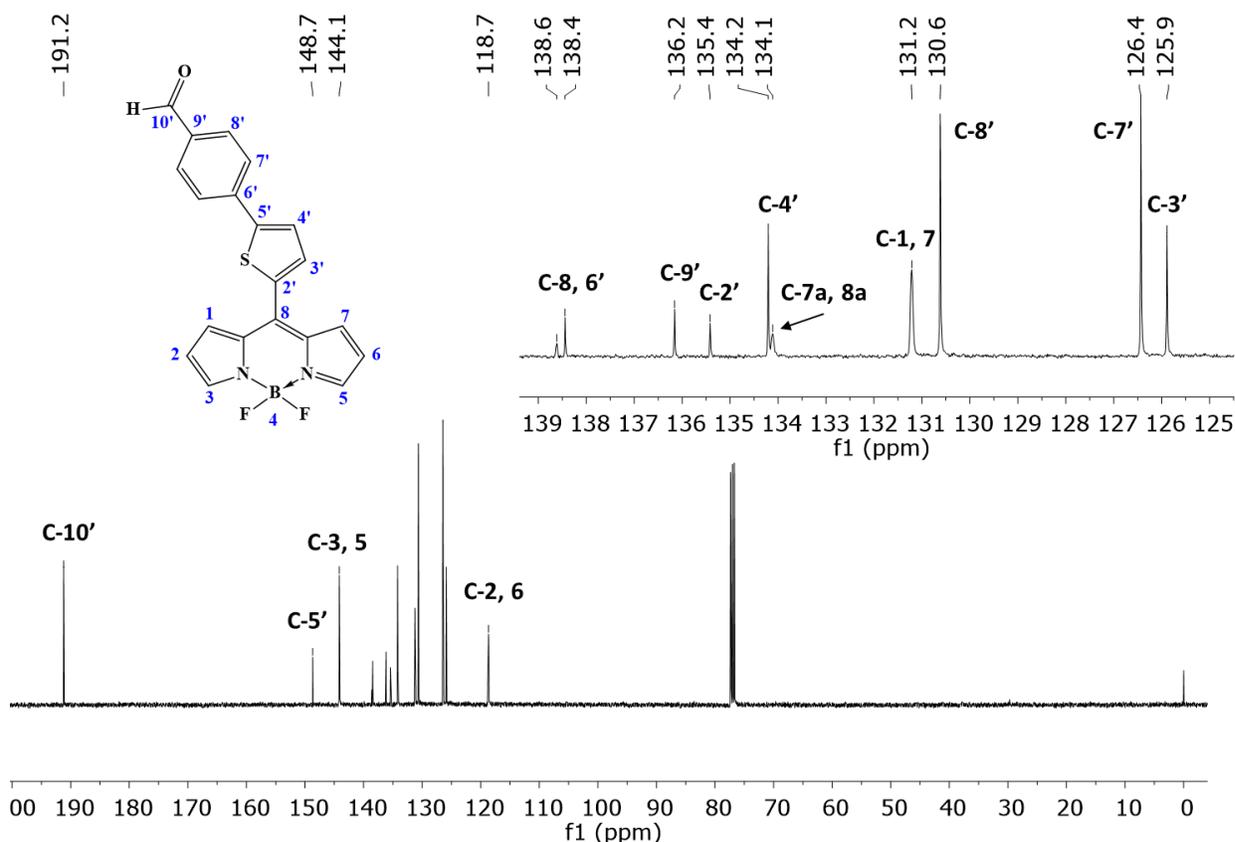


Figura 12. Espectro de RMN-¹³C [100 MHz, CDCl₃] del BODIPY 3.

Para este compuesto se obtuvieron también los espectros de RMN-¹¹B y ¹⁹F mostrados en la figura 13, en los que se observa una señal triple y una cuádruple respectivamente, dichas señales se deben al acoplamiento B-F, en ambos casos se confirma la constante de acoplamiento $J_{B-F} = 28.2$ Hz. La forma y multiplicidad de las señales de estos espectros es la misma en todos los BODIPYs sintetizados en este trabajo con ligeras variaciones únicamente en el desplazamiento químico.

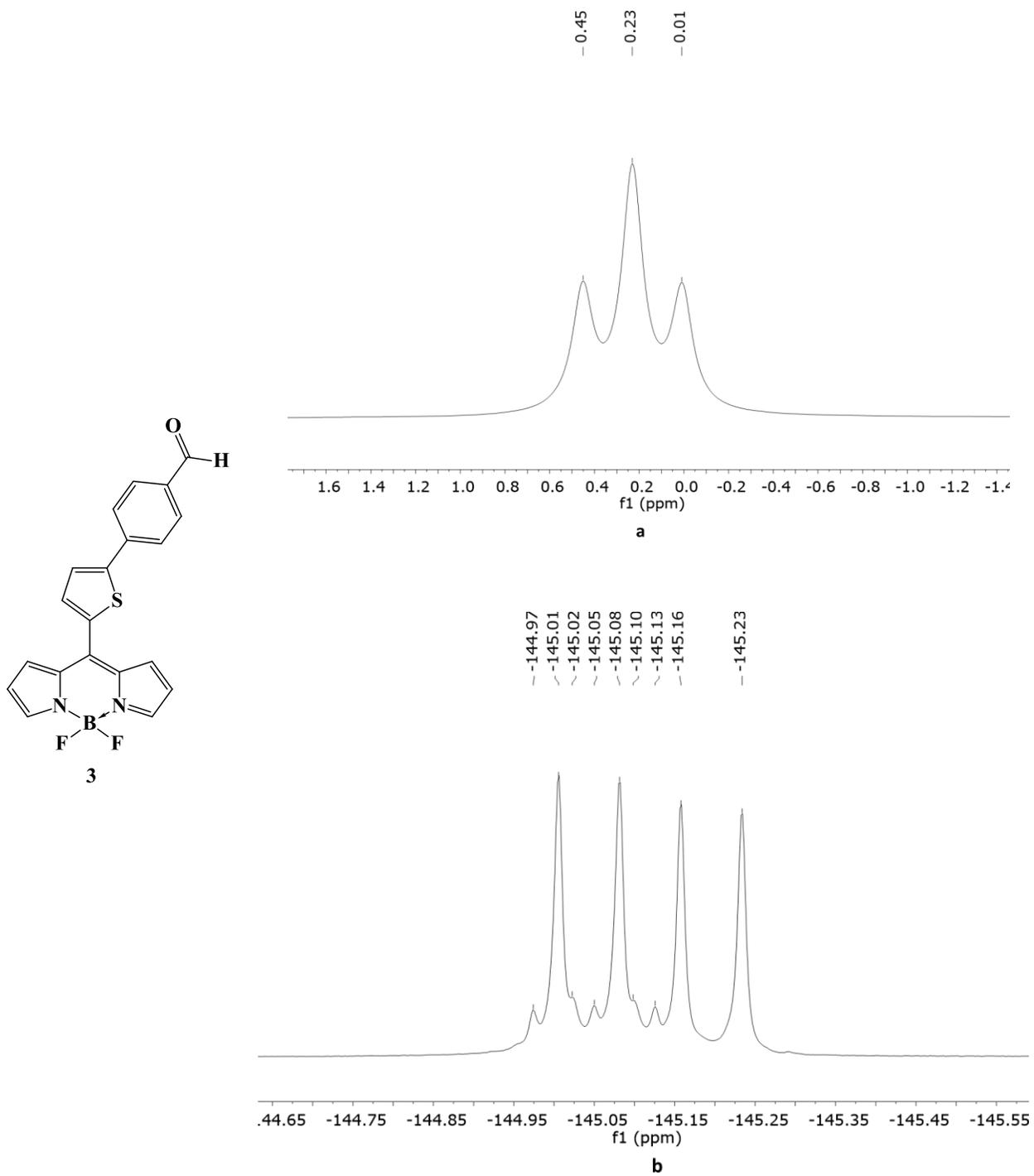


Figura 13. Espectros de RMN de a) ^{11}B [128.3 MHz, CDCl_3] y b) ^{19}F [376.1 MHz, CDCl_3] del BODIPY 3.

El BODIPY **3** se caracterizó también por EMAR ESI-TOF (Espectrometría de masas de alta resolución por tiempo de vuelo), en donde se observa la formación del ion molecular menos un átomo de flúor; calculado para $C_{20}H_{13}BFN_2OS$: 359.08257, experimental $C_{20}H_{13}BFN_2OS [M^+-F]^+ = 359.0821$, error = 1.308891 ppm.

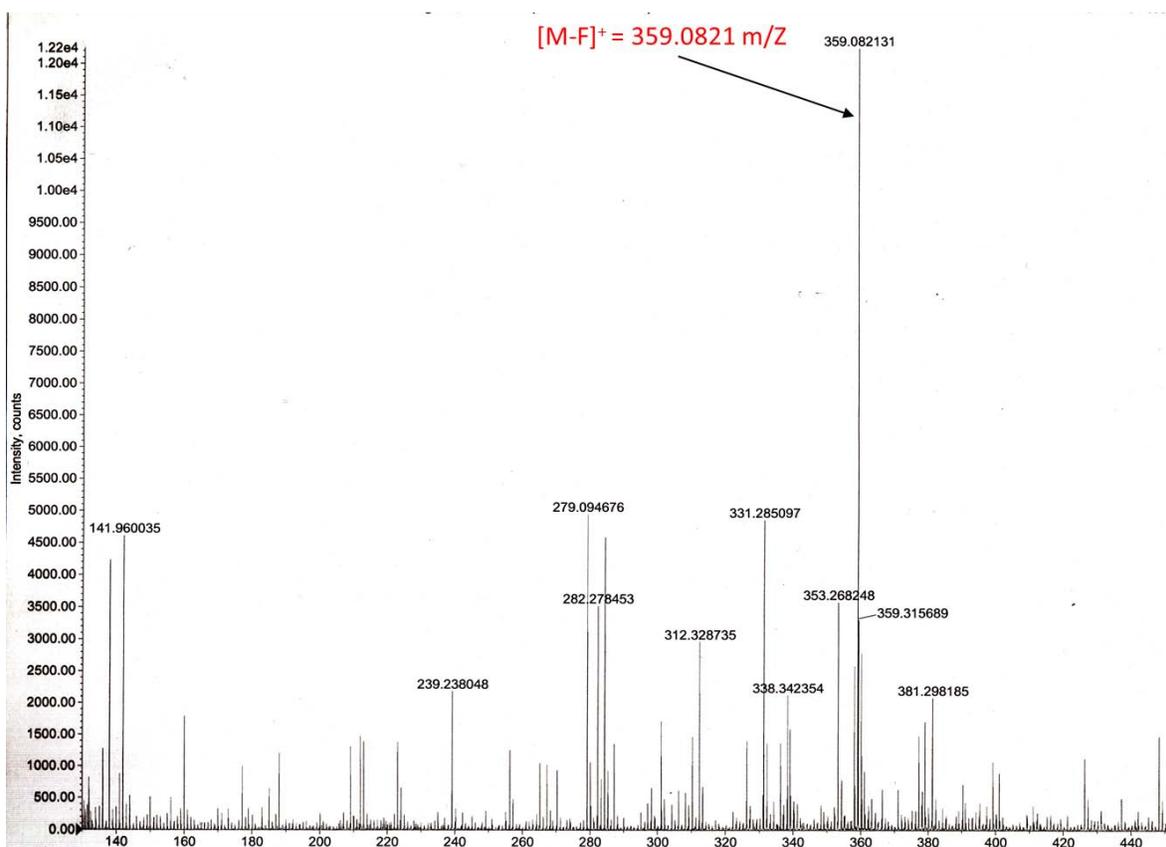


Figura 14. Espectro de masas del BODIPY **3** obtenido por tiempo de vuelo.

En el espectro de IR del compuesto **3** se puede ver algunas bandas características, como son la banda debida al estiramiento C-H aromático en 3123 cm^{-1} y la del carbonilo C=O en 1690 cm^{-1} .

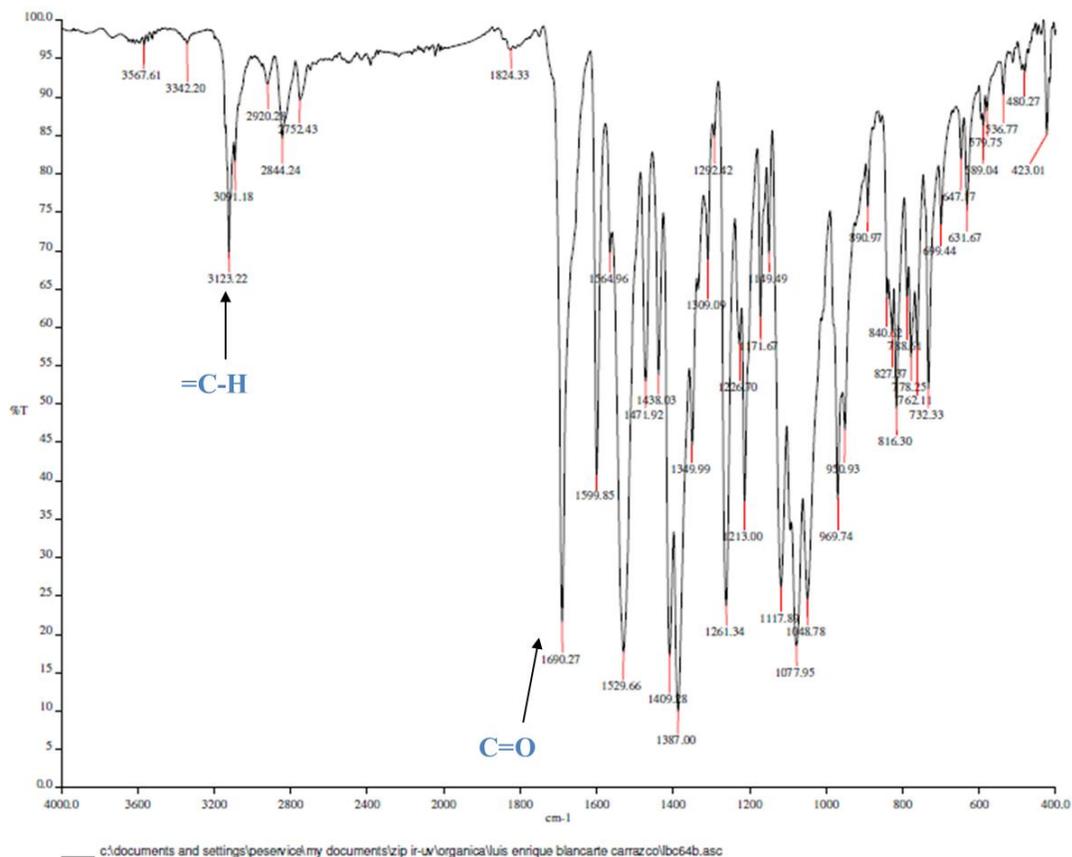
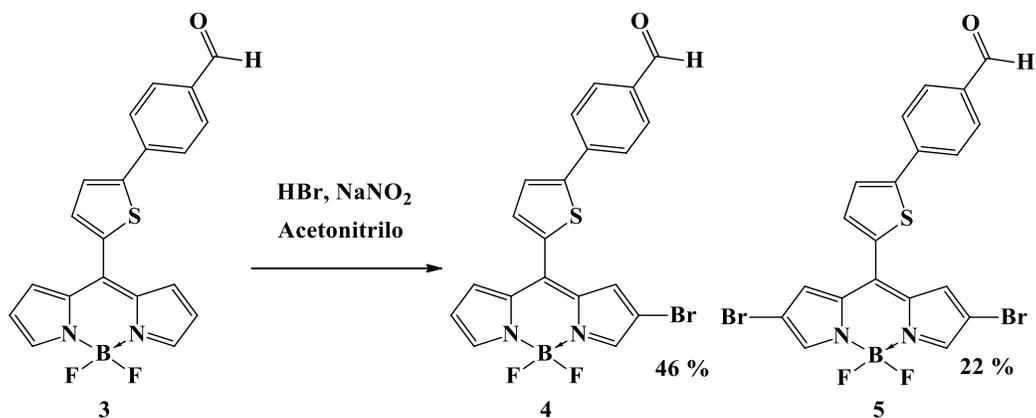


Figura 15. Espectro de infrarrojo por transformada de Fourier ATR del BODIPY **3**.

Por último, los compuestos objetivo **4** y **5** se obtuvieron mediante la bromación con HBr y NaNO₂ del compuesto **3**, estos se obtienen en una mezcla difícil de separar por cromatografía en columna debido a que se observó que el compuesto **5** descompone rápidamente en la sílice, por lo que se utilizó Et₃N en el sistema de elución para neutralizar la acidez de la fase estacionaria.



Esquema 20. Bromación del BODIPY **3** para obtener los derivados **4** y **5**.

El compuesto **4** se identificó como un sólido color verde pasto en forma de agujas con un punto de fusión de 200 - 202 °C, soluble en CH₂Cl₂, AcOEt y acetona, con un color naranja oscuro en disolución. En su espectro de RMN-¹H aparece la señal característica del hidrógeno del aldehído en $\delta = 10.06$ ppm, debido a la monobromación el núcleo de BODIPY pierde la simetría, por lo que los hidrógenos 1 y 7 se pueden diferenciar, el H-7 aparece como una señal doble en $\delta = 7.41$ ppm debido al acoplamiento con H-6, a su vez el hidrógeno 3 ($\delta = 7.80$ ppm) tiene un menor desplazamiento químico que 5 ($\delta = 8.01$ ppm). Esta asignación se confirmó con ayuda del espectro NOESY en el que se observan las correlaciones de los hidrógenos 5 y 7 con 6.

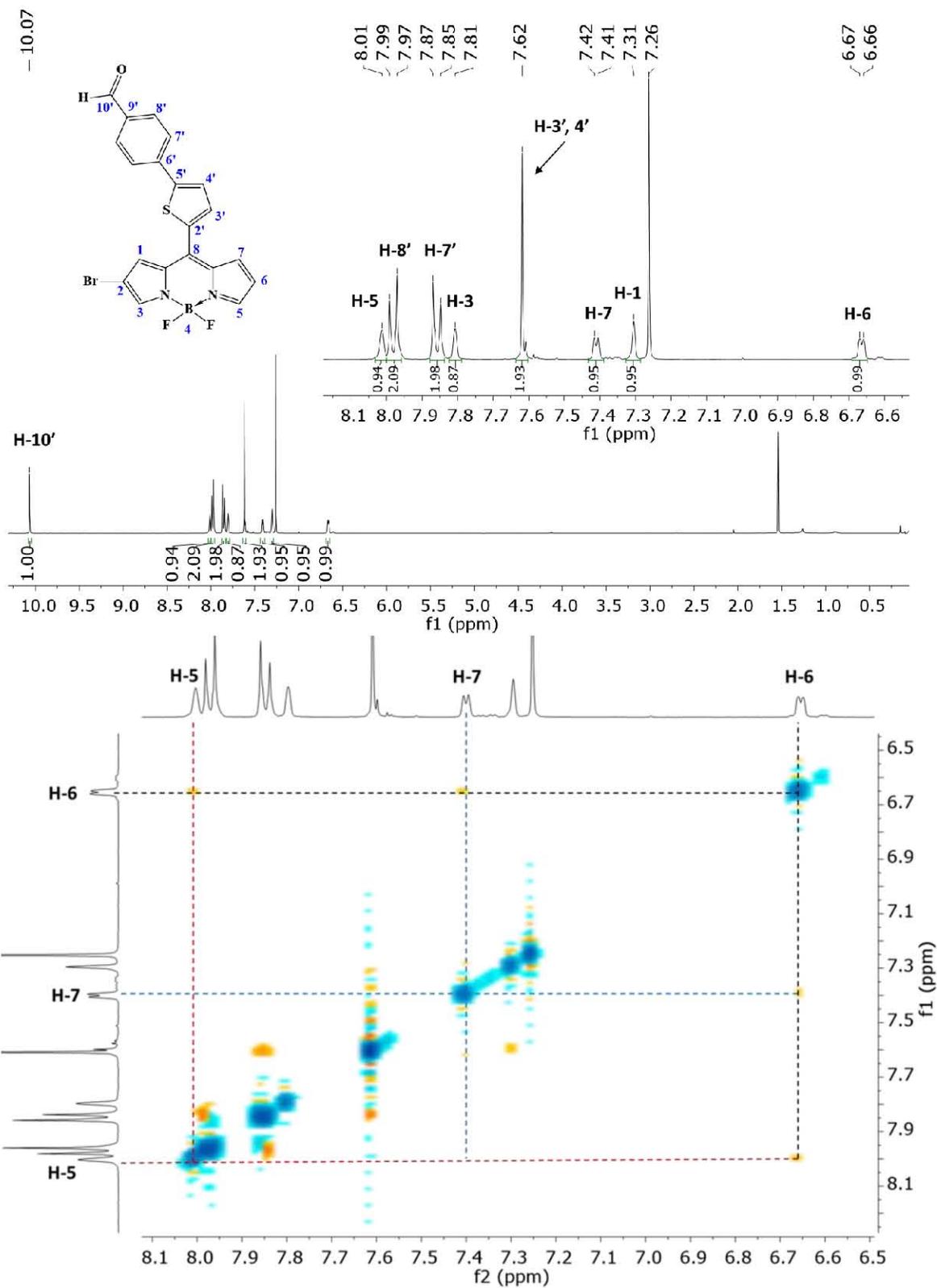


Figura 16. Espectros de RMN- ^1H [400 MHz, CDCl_3] y NOESY del BODIPY 4.

En el espectro de EMAR ESI-TOF del BODIPY **4** se observa el patrón isotópico para un átomo de bromo en la molécula, en este caso también se pierde un átomo de flúor; calculado para $C_{20}H_{12}BBrFN_2OS$: 436.99308, experimental $C_{20}H_{12}BBrFN_2OS$ $[M-F]^+ = 436.9922$, error = 2.013762 ppm.

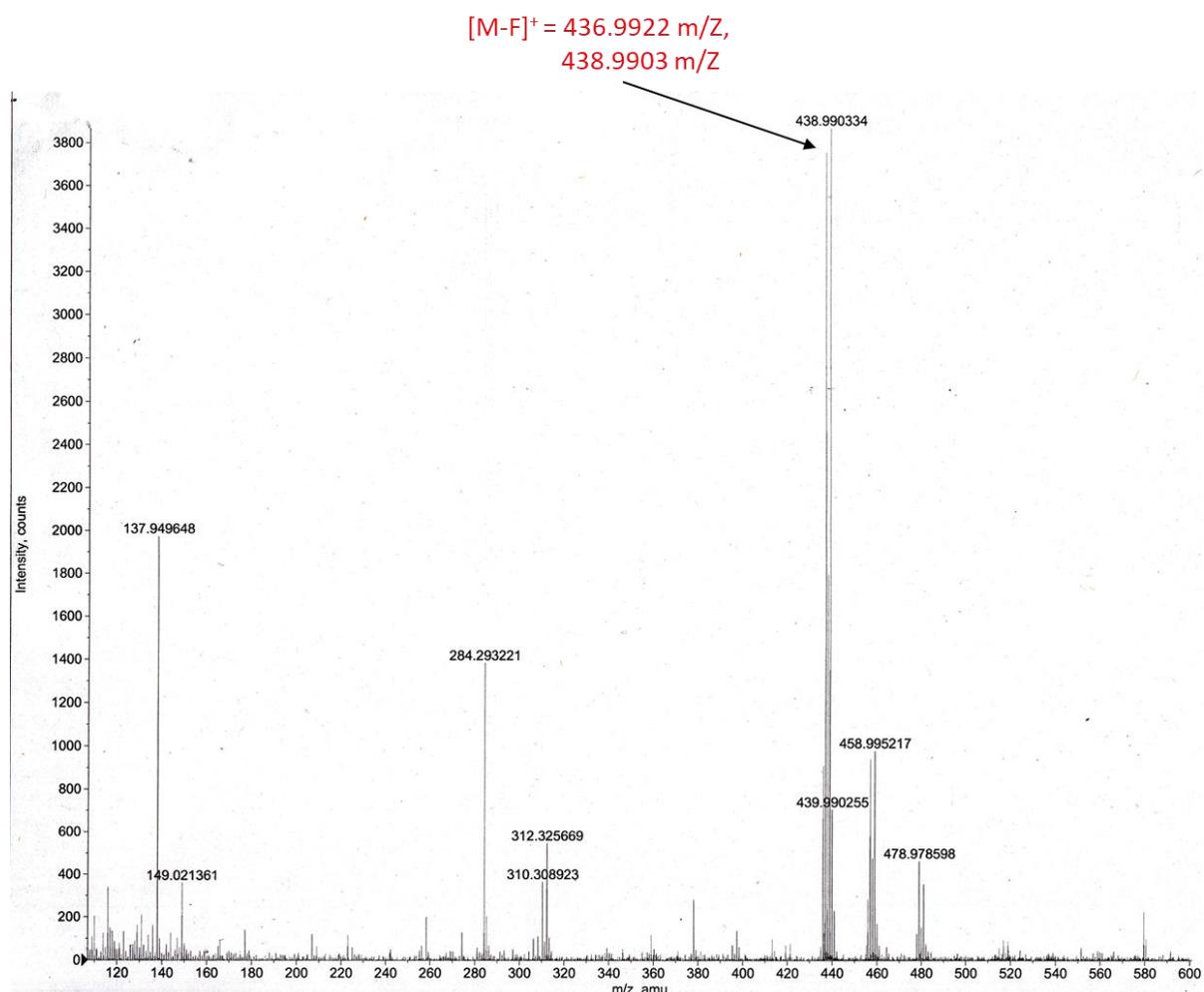


Figura 17. Espectro de masas de alta resolución del BODIPY **4** por tiempo de vuelo.

El compuesto **5** se identificó como un sólido de color dorado con punto de fusión de 144 - 146 °C, soluble en CH_2Cl_2 , AcOEt, y acetona, en disolución presenta un color violeta. En su espectro de RMN- 1H está presente la señal característica del grupo

aldehído en $\delta = 10.07$ ppm, el sistema es simétrico por lo que las señales de H-1 y H-7 son equivalentes y presentan un desplazamiento químico de 7.36 ppm, lo mismo ocurre para los hidrógenos α en 7.86 ppm, sin embargo, esta señal se sobrepone con la de H-7'. También se observa la señal de los hidrógenos del tienilo que como un sistema AB en $\delta = 7.63$ ppm y se observan las señales del sistema AA'BB' del fenilo.

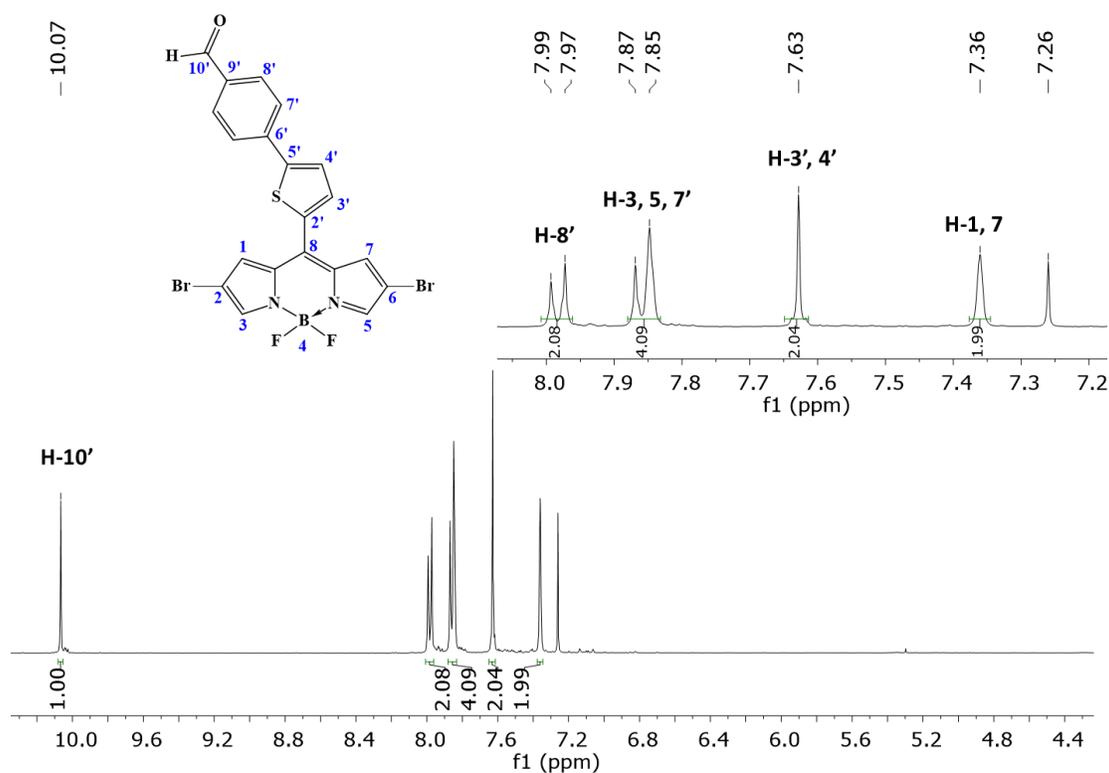


Figura 18. Espectro de RMN- ^1H [400 MHz, CDCl_3] del BODIPY 5.

En el espectro de RMN- ^{13}C para este compuesto se puede observar la señal correspondiente al carbonilo en $\delta = 191.2$ ppm y una disminución en el desplazamiento químico de los carbonos β con respecto al compuesto **3**, debido a la influencia electrónica de los átomos de bromo. Con el experimento bidimensional HSQC se asignaron los carbonos terciarios del núcleo como se muestra en la figura 19.

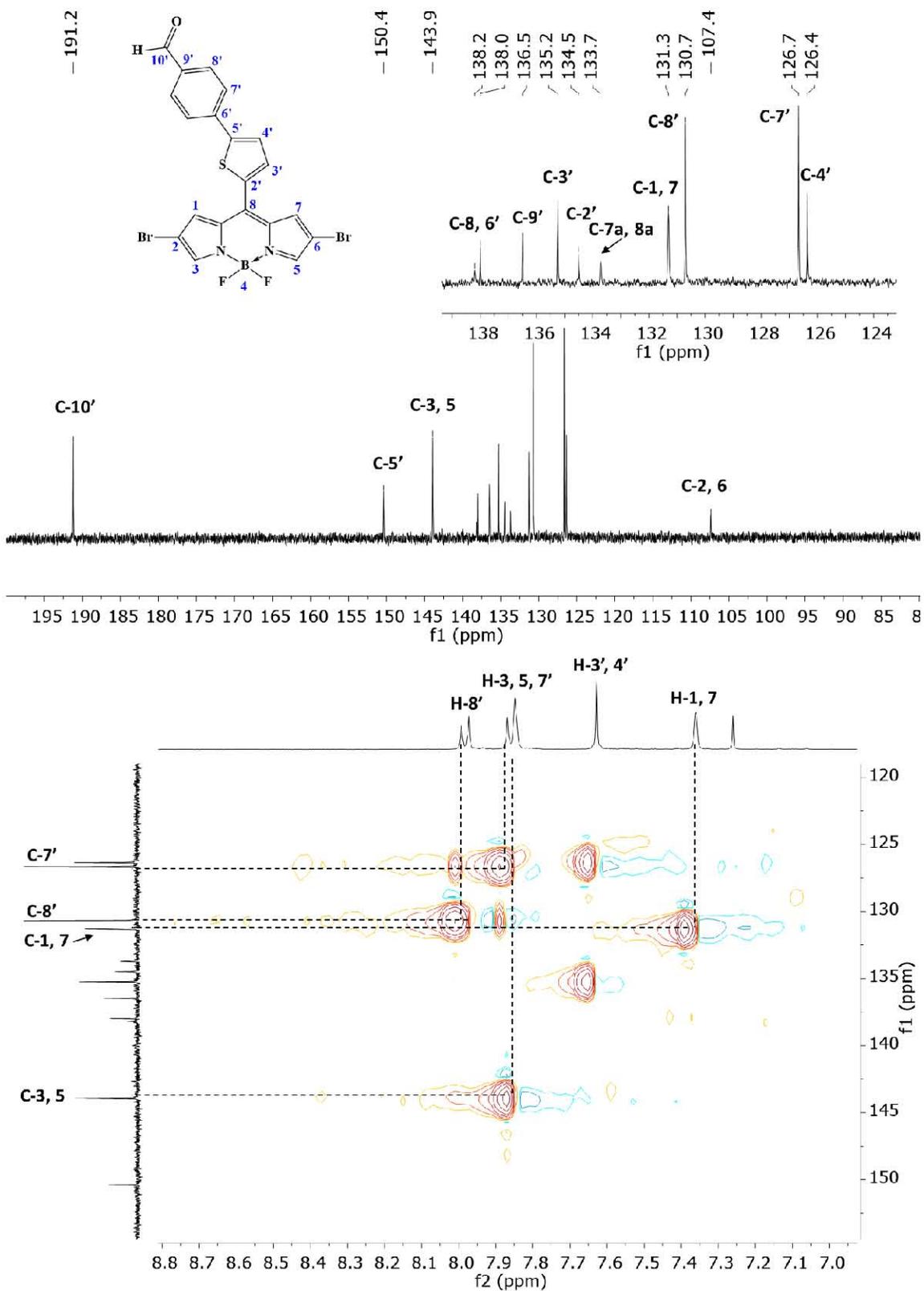


Figura 19. Espectros de RMN [400 MHz, CDCl_3] ^{13}C y HSQC del BODIPY 5.

En el espectro de masas del BODIPY **5** (figura 20) se observa el patrón isotópico correspondiente a dos átomos de bromo, lo que confirma la dihalogenación, el ion molecular calculado para $C_{20}H_{11}BBr_2FN_2OS$ es de 514.90359, el experimental para $C_{20}H_{11}BBr_2FN_2OS [M-F]^+$ es 514.9030, error = 1.145846 ppm.

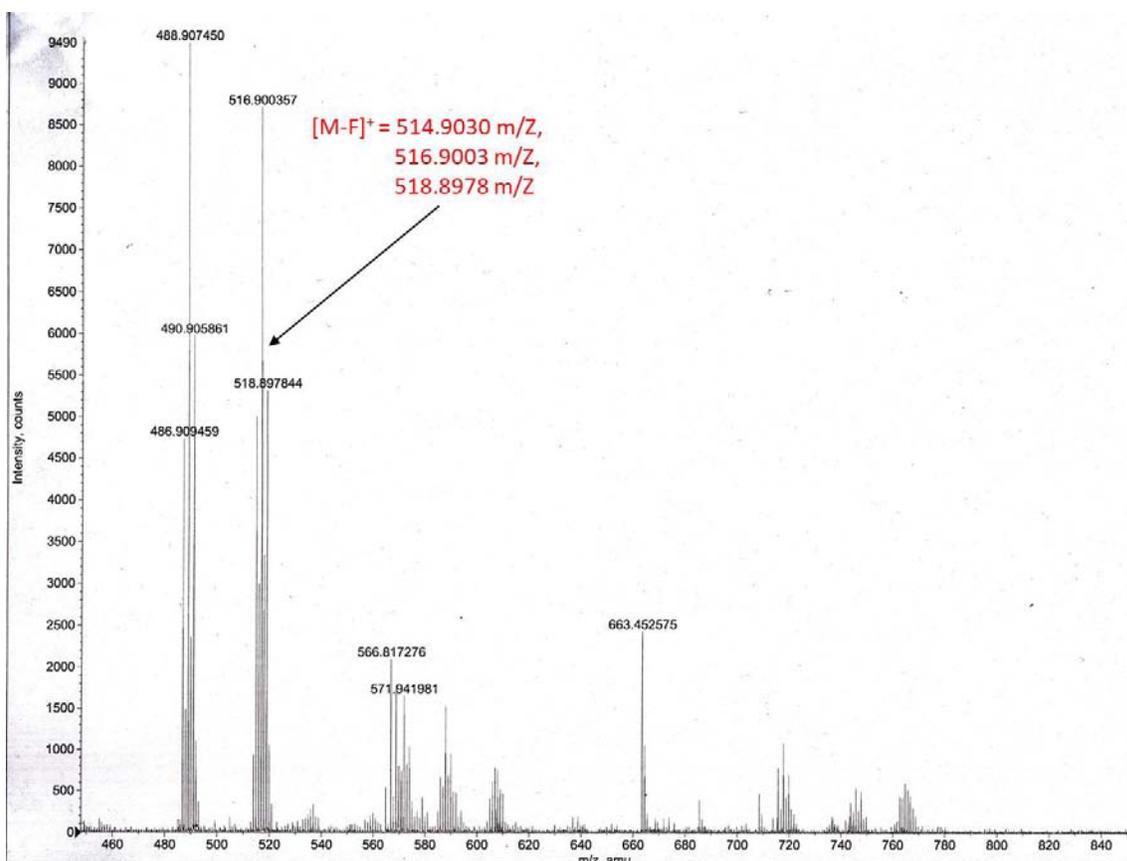


Figura 20. Espectro de masas de alta resolución del BODIPY **5** por tiempo de vuelo.

Se obtuvo el espectro de absorción UV-vis para los compuestos **3** ($\lambda_{max} = 515 \text{ nm}$), **4** ($\lambda_{max} = 533 \text{ nm}$) y **5** ($\lambda_{max} = 555 \text{ nm}$) empleando CH_2Cl_2 como disolvente, se observa que la introducción de los átomos de bromo en el núcleo del BODIPY

genera un desplazamiento batocrómico en la longitud de absorción máxima de 18 nm en el compuesto monobromado y de 40 nm para el dibromado con respecto al BODIPY **3**.

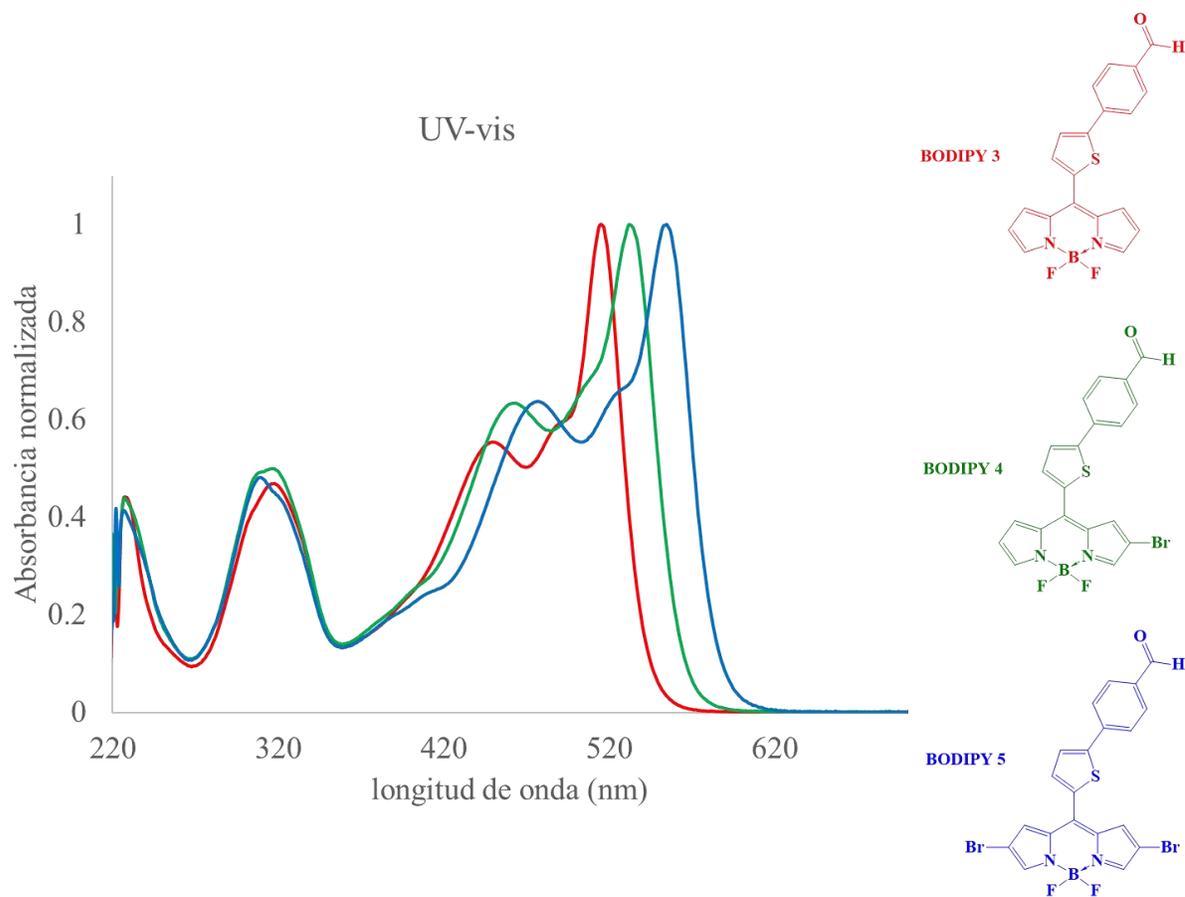


Figura 21. Espectros de UV-Visible de los compuestos **3**, **4** y **5** en CH₂Cl₂.

Se lograron obtener cristales adecuados del BODIPY **3** para su difracción de rayos X de monocristal, la molécula cristalizó de CH₂Cl₂ y fue resuelta en un grupo espacial P-1 conteniendo dos moléculas en la celda unitaria. Se puede observar en la figura 22 que existe un apilamiento π - π entre los fragmentos de fenilo, en la tabla 2 se presentan las distancias de enlace, ángulos y ángulos diedros importantes.

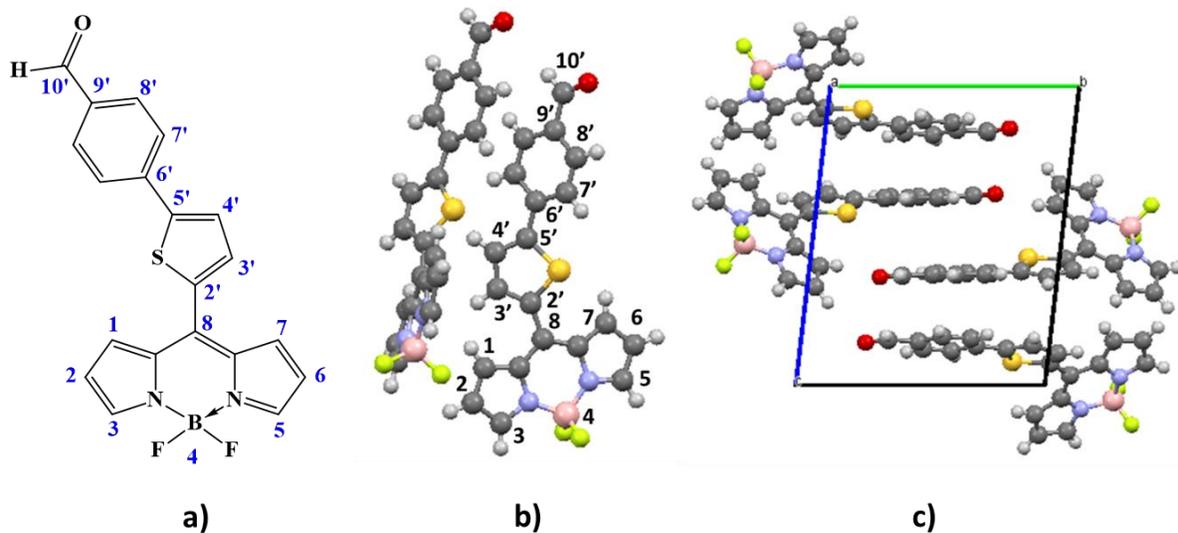


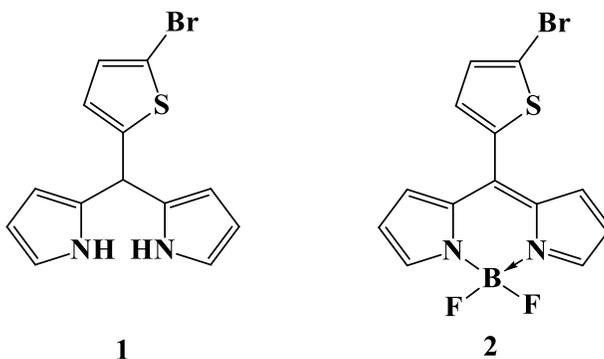
Figura 22. Difracción de rayos X de monocristal del compuesto **3**, se muestra **a)** la fórmula estructural, **b)** la unidad de repetición y **c)** el empaquetamiento visto desde el eje cristalográfico a.

Longitudes de enlace	
N-B:	1.54 Å
B-F:	1.38 Å
Ángulos	
F-B-F	108.9 °
N-B-N	105.8 °
Ángulos diedros	
S-C5'-C6'-C7'	17.2 °
C7a-C8-C2'-S	36.7 °

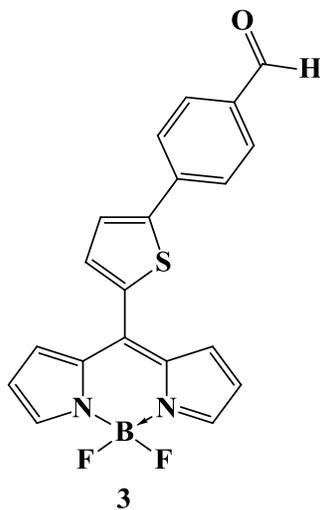
Tabla 2. Longitudes de enlace, ángulos y ángulos diedros seleccionados.

8. Conclusiones

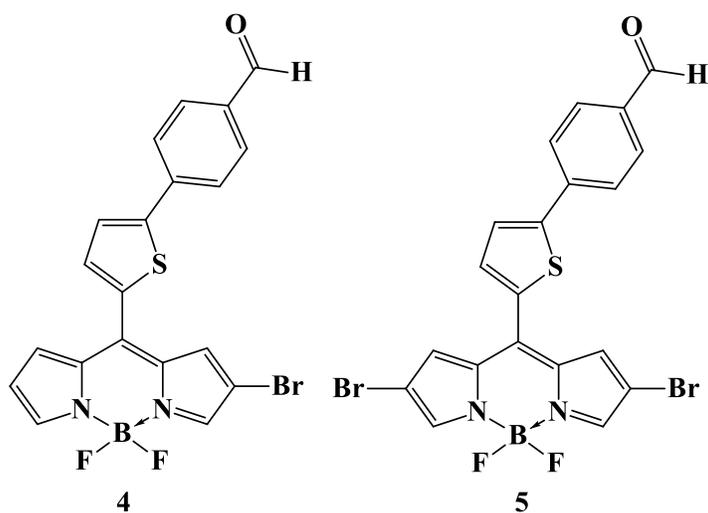
- Se sintetizaron los compuestos **1** y **2** y se identificaron por RMN ^{-1}H



- El BODIPY **3** fue sintetizado mediante una reacción de acoplamiento C-C de tipo Suzuki catalizada por paladio y caracterizado por técnicas de RMN en solución monodimensionales (^1H , ^{11}B , ^{13}C , ^{19}F), bidimensionales (HSQC, HMBC, COSY, NOESY), así como por espectroscopía IRTF-ATR, UV-Vis y espectrometría de masas de alta resolución.



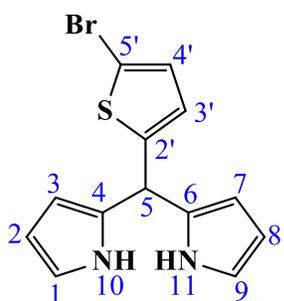
- Se sintetizaron los compuestos **4** y **5**, se caracterizaron por técnicas de RMN en solución tanto monodimensionales como bidimensionales, espectroscopía de UV-Vis, IRTF-ATR y espectrometría de masas de alta resolución.



- Los compuestos **4** y **5** presentaron una buena absorción en la zona del visible, buena solubilidad en distintos disolventes, y además la introducción de los átomos de bromo puede favorecer la generación de $^1\text{O}_2$ por el efecto del átomo pesado, haciéndolos buenos candidatos para su posible aplicación en terapia fotodinámica.

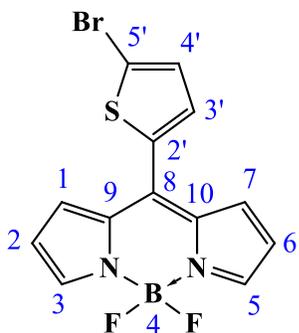
9. Procedimiento experimental.

Síntesis del compuesto 5-(5'-bromotiofen-2'-il)dipirrometano (**1**)



En un matraz bola de 50 mL se agregaron 0.5 mL de 5-bromo-2-tiofencarboxaldehído (4 mmol), 1.2 mL de pirrol (16 mmol) y 5 mL de CH₂Cl₂, en agitación constante se agregó una gota de TFA a la mezcla y se dejó reaccionar por 15 minutos a temperatura ambiente, se realizaron lavados con una solución saturada de NaCl en H₂O (1 x 10 mL), se extrajo con CH₂Cl₂ (1x10 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó parcialmente en rotavapor, los residuos de pirrol se mezclaron con MeOH para formar un azeótropo (5 x 5 mL), el producto se soportó en celita y se purificó por cromatografía en columna de sílice gel utilizando un sistema hexano/AcOEt (95:5), se obtuvieron 0.47 g (1.5 mmol, 36 %) de un sólido blanco-amarillento. Punto de fusión: 90 - 92 °C. RMN-¹H [300 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 7.98 (s, 2H, H-10, 11), 6.88 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H-4'), 6.71 (t, J = 2.7, 1.6 Hz, 2H, H-1, 9), 6.64 (d, J = 3.7, 1.0 Hz, 1H, H-3'), 6.17 (dd, J = 6.0, 2.7 Hz, 2H, H-2,8), 6.06 (ddd, J = 3.6, 1.6, 0.8 Hz, 2H, H-3,7), 5.65 (s, 1H, H-5).

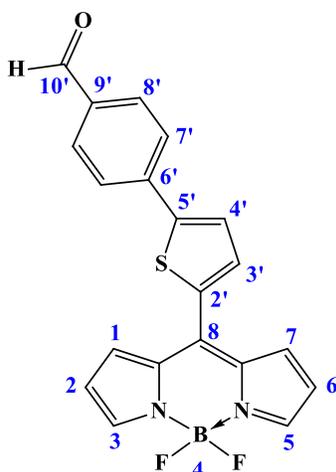
Síntesis del compuesto 8-(5'-bromotiofen-2'-il)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (**2**)



En un matraz bola de 100 mL se agregaron 0.6 g del dipirrometano **1** (2 mmol) y se disolvieron en 10 mL de CH₂Cl₂, se agregaron 0.48 g de DDQ (2.1 mmol), se dejó reaccionar en agitación constante y a temperatura ambiente por 1.5 h. Transcurrido este tiempo, bajo atmósfera de N₂ se agregaron 2.0 mL de BF₃·OEt₂ (16 mmol) se dejó en agitación por 15 minutos y se agregó gota a gota 1.0 mL de Et₃N (7 mmol), se dejó reaccionar por 2 h, la mezcla de reacción se extrajo con una disolución saturada de NaCl en H₂O (1 x 10 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro,

se evaporó y soportó en celita, se purificó por cromatografía en columna de sílice gel utilizando un sistema hexano/AcOEt (95:5), se obtuvieron 0.29 g (0.82 mmol, 41 %) de un sólido cristalino color verde oscuro. Punto de fusión: 107 - 108 °C. IR-ATR (ν , cm^{-1}): 3106, 1542, 1410, 1385, 1263, 1117, 1076, 964, 756, 730. RMN- ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 7.93 (s, 2H, H-3, 5), 7.31 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-4'), 7.26-7.23 (m, 3H, H-1, 7, 3'), 6.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-2, 6). RMN- ^{13}C [100.5 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 144.3 (C-3, 5), 137.9 (C-2'), 135.8 (C-8), 134.0 (C-7a, 8a), 133.1 (C-4'), 131.2 (C-1, 3, 3'), 119.1 (C-5'), 118.8 (C-2, 6). RMN- ^{11}B [128.3 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -0.28 (t, $J_{\text{B-F}} = 28.7$ Hz). RMN- ^{19}F [282.4 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -145.99 (q, $J_{\text{B-F}} = 28.7$ Hz).^{43, 44}

8-(5'-(9'-formil-6'-fenil)tiofen-2'-il)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (3)



En un matraz bola de 100 mL se agregaron 0.27 g (0.76 mmol) del BODIPY **2**, 0.13 g (0.92 mmol) del ácido 4-formilfenilborónico, 0.037 g (0.054 mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ y 0.1 g (0.94 mmol) de Na_2CO_3 , la reacción se llevó a cabo en una mezcla de disolventes, $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/\text{Tolueno}$ (1:1:1) previamente degasificados en atmósfera de N_2 . Se calentó a reflujo con agitación constante durante 2 h. Se evaporó parcialmente el disolvente en rotavapor, se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con una solución saturada de NaCl en H_2O (1 x 10 mL), la fase orgánica se secó con

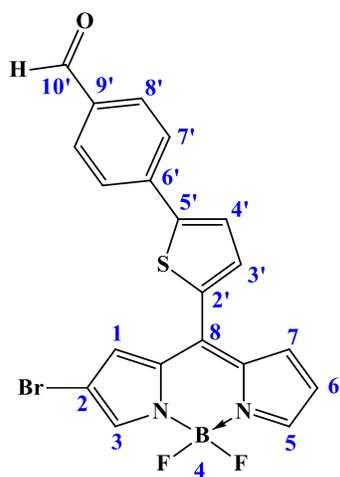
Na_2SO_4 anhidro, se evaporó y soportó en celita, se purificó por cromatografía en columna de sílice gel usando un sistema hexano/acetato (85:15) y se obtuvieron 0.20 g (0.53 mmol, 70 %) de un sólido cristalino de color verde claro. Punto de fusión: 184 - 187 °C. IR-ATR (ν , cm^{-1}): 3341, 3123, 3090, 2920, 2849, 2751, 1688, 1599, 1527, 1469, 1437, 1407, 1384, 1349, 1259, 1226, 1212, 1171, 1149, 1115, 1069, 1045, 968, 950, 890, 815, 776, 730, 698, 631, 589, 536, 478, 418. RMN- ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 10.05 (s, 1H, H-10'), 7.98 - 7.95 (m, 4H, H-3, 5, 8'), 7.86 (d, 2H, H-7') 7.60 (dd, $J = 4.0, 1.2$ Hz, 2H, H-3', 4'), 7.35 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H, H-1, 7), 6.61 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H, H-2, 6). RMN- ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 191.19

(C-10'), 148.68 (C-5'), 144.14 (C-3, 5), 138.62-138.44 (C-8, 6'), 136.16 (C-9'), 135.42 (C-2'), 134.21 (C-4') 134.11 (C-7a, 8a) 131.21 (C-1, 7), 130.62 (C-8'), 126.43 (C-7'), 125.89 (C-3'), 118.66 (C-2, 6). RMN-¹¹B [128.3 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): - 0.23 (t, J_{B-F} = 28.3 Hz). RMN-¹⁹F [376.1 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -145.1 (q, J_{B-F} = 28.3 Hz). EMAR ESI-TOF calculado para C₂₀H₁₃BFN₂OS: 359.08257, experimental: 359.0821, error = 1.308891 ppm.

Para los compuestos **4** y **5** se siguió el siguiente procedimiento:

En un matraz bola de 50 mL se agregaron 0.10 g (0.26 mmol) del BODIPY **3**, se disolvieron en 15 mL de CH₃CN, se agregó NaNO₂ en cantidad catalítica (5%) y 2 mL de HBr al 2.4 % (0.88 mmol) se dejó reaccionar por una hora a temperatura ambiente con agitación magnética y se agregaron 5 mL de H₂O. Se evaporó el acetonitrilo en rotavapor y se agregaron 10 mL de CH₂Cl₂, se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ (1 x 10 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y soportó en celita.

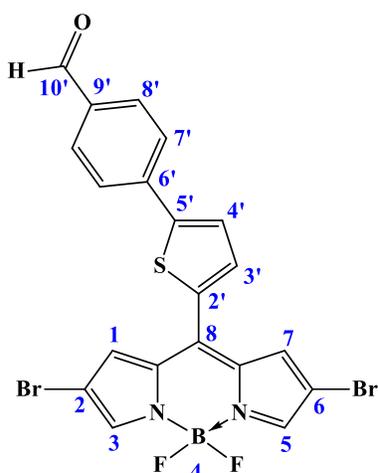
2-bromo-8-(5'-(9'-formil-6'-fenil)tiofen-2'-il)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (4)



El BODIPY **4** se purificó por cromatografía en columna con sílice gel usando un sistema hexano/acetato/Et₃N (84:15:1). Se obtuvieron 0.055 g (0.12 mmol 46 %) de un sólido color verde pasto en forma de agujas. Punto de fusión: 200 - 202 °C. IRTF-ATR (ν, cm⁻¹): 3840, 3140, 3124, 3108, 2925, 2840, 2742, 1704, 1600, 1541, 1474, 1450, 1405, 1360, 1356, 1306, 1256, 1224, 1208, 1168, 1142, 1112, 1089, 1068, 1030, 1011, 985, 973, 954, 917, 879, 851, 837, 811, 776, 758, 731, 690, 654, 625, 588, 544, 514, 490, 432, 415. RMN-¹H [400 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 10.06 (s, 1H, H-10'), 8.01 (s, 1H, H-5), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-8'), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-7'), 7.80 (s, 1H, H-3), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-7), 7.30 (s, 1H, H-1), 6.67 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H-6). RMN-¹¹B [160.5 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): - 1.01 (t,

$J_{B-F} = 28.1$ Hz). RMN- ^{19}F [470.62 MHz, $CDCl_3$] (δ , ppm): -145.05 (q, $J_{B-F} = 28.1$ Hz). EMAR ESI-TOF calculado para $C_{20}H_{12}BBrFN_2OS$: 436.99308, experimental: 436.9922 m/Z, error = 2.13762 ppm.

2,6-dibromo-8-(5'-(9'-formil-6'-fenil)tiofen-2'-il)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (5)



El compuesto **5** se purificó por cromatografía en columna con sílice gel usando un sistema hexano/acetato/ Et_3N (94:5:1). Se obtuvieron 0.03 g (0.056 mmol 22 %) de un sólido color dorado. Punto de fusión: 144 - 146 °C. IRTF-ATR (ν , cm^{-1}): 3616, 3359, 3133, 3123, 3066, 2920, 2850, 2744, 1697, 1601, 1534, 1498, 1534, 1473, 1443, 1402, 1379, 1351, 1308, 1289, 1258, 1213, 1187, 1172, 1118, 1080, 1056, 995, 979, 920, 913, 851, 831, 811, 765, 755, 729, 687, 651, 634, 622, 594, 581, 570, 481, 458, 437, 409. RMN- 1H [400

MHz, $CDCl_3$] (δ , ppm): 10.07 (s, 1H, H-10'), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-8'), 7.87-7.85 (m, 4H, H-3, 5, 7'), 7.63 (s, 2H, H-3', 4'), 7.36 (s, H-1, 7) RMN- ^{13}C [100 MHz, $CDCl_3$] (δ , ppm): 191.17 (C-10'), 150.39 (C-5'), 143.94 (C-3, 5), 138.20-138.00 (C-8, 6'), 136.50 (C-9'), 135.25 (C-3'), 134.49 (C-2') 133.72 (C-7a, 8a) 131.30 (C-1, 7), 130.70 (C-8'), 126.67 (C-7'), 126.36 (C-4'), 107.36 (C-2, 6). RMN- ^{11}B [128.3 MHz, $CDCl_3$] (δ , ppm): - 0.31 (t, $J_{B-F} = 27.5$ Hz). RMN- ^{19}F [376.1 MHz, $CDCl_3$] (δ , ppm): -145.1 (q, $J_{B-F} = 27.5$ Hz). EMAR ESI-TOF calculado para $C_{20}H_{11}BBr_2FN_2OS$: 514.90359, experimental: 514.9030, error = 1.145846 ppm.

10. Referencias.

- [1] Allison, R. R., Mota, H. C., & Sibata, C. H. **2004**, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 1, 263-277.
- [2] Agostinis, P., Berg, K., Cengel, K. A., Foster, T. H., Girotti, A. W., Gollnick, S. O., & Korbelik, M. **2011**, *CA: Cancer J. Clin.*, 61, 250-281.
- [3] Ogilby, P. R. **2010**, *Chem. Soc. Rev.*, 39, 3181-3209.
- [4] Allison, R. R., Downie, G. H., Cuenca, R., Hu, X. H., Childs, C. J., & Sibata, C. H. **2004**, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 1, 27-42.
- [5] Moan, J., & BERG, K. **1991**, *Photochem. Photobiol.*, 53, 549-553.
- [6] Nyokong, T., & Ahsen, V. (Eds.). Photosensitizers in medicine, environment, and security. *Springer Science & Business Media*. **2012**, 11, 12.
- [7] Allison, R. R., & Sibata, C. H. **2010**, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.*, 7, 61-75.
- [8] Kamkaew, A., Lim, S. H., Lee, H. B., Kiew, L. V., Chung, L. Y., & Burgess, K. **2013**, *Chem. Soc. Rev.*, 42, 77-88.
- [9] Yogo, T., Urano, Y., Ishitsuka, Y., Maniwa, F., & Nagano, T. **2005**, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 12162-12163.
- [10] You, J. M., Jeong, H., Seo, H., & Jeon, S. **2010**, *Sens. Actuators B. Chem.*, 146, 160-164.
- [11] Pereira, N. A., & Pinho e Melo, T. M. **2014**, *Org. Prep. Proced. Int.*, 46, 183-213.
- [12] Gryko, D. T., Gryko, D., & Lee, C. H. **2012**, *Chem. Soc. Rev.*, 41, 3780-3789.
- [13] Muresan, A. Z., & Lindsey, J. S. **2008**, *Tetrahedron*, 64, 11440-11448.
- [14] Ulrich, G., Ziesel, R., & Harriman, A. **2008**, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47, 1184-1201.
- [15] Tahtaoui, C., Thomas, C., Rohmer, F., Klotz, P., Duportail, G., Mély, Y., Bonnet, D. & Hibert, M. **2007**, *J. Org. Chem.*, 72, 269-272.
- [16] Kee, H. L., Kirmaier, C., Yu, L., Thamyongkit, P., Youngblood, W. J., Calder, M., E., Ramos, L., Noll, B. C., Bocian, D. F., Scheidt, W. R., Birge, R. R., Lindsey, J. S., & Holten, D. **2005**, *J. Phys. Chem. B*, 109, 20433-20443.
- [17] Ulrich, G., Goze, C., Guardigli, M., Roda, A. & Ziesel, R. **2005**, *Angew. Chem.*, 117, 3760-3764.
- [18] Goze, C., Ulrich, G., Mallon, L. J., Allen, B. D., Harriman, A. & Ziesel, R. **2006**, *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 10231-10239.

- [19] Loudet, A. & Burgess K., **2007**, *Chem. Rev.*, 107, 4891-4932.
- [20] Treibs, A. & Kreuzer, F. H. **1968**, *Liebigs Ann. Chem.*, 718, 208 -223.
- [21] Wagner, R. W. & Lindsey, J. S. **1996**, *Pure Appl. Chem.*, 68, 1373-1380.
- [22] Amat-Guerri, F., Liras, M., Carrascoso, M. L. & Sastre, R. **2003**, *Photochem. Photobiol.*, 77, 577-584.
- [23] Li, Z., Mintzer, E. & Bittman, R. **2006**, *J. Org. Chem.*, 71, 1718-1721.
- [24] Nicolaou, K. C., Claremon, D. A., & Papahatjis, D. P. **1981**, *Tetrahedron Lett.*, 22, 4647-4650.
- [25] De Wael, E. V., Pardoën, J. A., Van Koevinge, J. A. & Lugtenburg, J. **1977**, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 96, 306-309.
- [26] Hayes, J. S. Synthesis, Characterization, and Evaluation of Novel BODIPY Dyes With Theranostic Applications. **2014**, *LSU Doctoral Dissertations*. 291.
- [27] Tram, K., Yan, H., Jenkins, H. A., Vassiliev, S. & Bruce, D. **2009**, *Dyes Pigm.*, 82, 392-395.
- [28] Jiao, L., Pang, W., Zhou, J., Wei, Y., Mu, X., Bai, G. & Hao, E. **2011**, *J. Org. Chem.*, 76, 9988-9996.
- [29] Podgoršek, A., Eissen, M., Fleckenstein, J., Stavber, S., Zupan, M. & Iskra, J. **2009**, *Green Chem.*, 11, 120-126.
- [30] Shah, M., Thangaraj, K., Soong, M. L., Wolford, L. T., Boyer, J. H., Politzer, I. R. & Pavlopoulos, T. G. **1990**, *Heteroat. Chem.*, 1, 389-399.
- [31] Boyer, J. H., Haag, A. M., Sathyamoorthi, G., Soong, M. L., Thangaraj, K. & Pavlopoulos, T. G. **1993**, *Heteroat. Chem.*, 4, 39-49.
- [32] Yu, C., Jiao, L., Yin, H., Zhou, J., Pang, W., Wu, Y., Wang, Z., Yang, G. & Hao, E. **2011**, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011(28), 5460-5468.
- [33] Rohand, T., Baruah, M., Qin, W., Boens, N. & Dehaen, W. **2006**, *Chem. Commun.*, 266-268.
- [34] Dost, Z., Atilgan, S. & Akkaya, E. U. **2006**, *Tetrahedron*, 62, 8484-8488.
- [35] Thivierge, C., Bandichhor, R. & Burgess, K. **2007**, *Org. Lett.*, 9, 2135-2138.
- [36] Rohand, T., Qin, W., Boens, N. & Dehaen, W. **2006**, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 4658-4663.
- [37] Miyaura, N., Yamada, K. & Suzuki, A. **1979**, *Tetrahedron Lett.*, 20, 3437-3440.
- [38] Suzuki, A. **1999**, *J. Org. Chem.*, 576, 147-168.
- [39] "The Nobel Prize in Chemistry 2010". Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web. 30 Apr 2018. <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/>

- [40] Van Leeuwen, P. W. Homogeneous catalysis: understanding the art. Springer Science & Business Media. **2006**. 294-297
- [41] Hartwig, J. F. Organotransition metal chemistry: from bonding to catalysis. Univ. Science Books. **2010**, 880, 890-891
- [42] Rihn, S., Retailleau, P., Bugsaliewicz, N., De Nicola, A. & Ziesel, R. **2009**, *Tetrahedron Lett.*, 50, 7008-7013.
- [43] Xochitiotzi-Flores, E., Jiménez-Sánchez, A., García-Ortega, H., Sánchez-Puig, N., Romero-Ávila, M., Santillan, R. & Farfán, N. **2016**, *New J. Chem.*, 40, 4500-4512.
- [44] Farfán, M., **2014**, Síntesis de derivados de BODIPYs para su posible aplicación en celdas solares, (Tesis de licenciatura) UNAM, Ciudad de México, México.
- [45] Ka, J. W., & Lee, C. H. **2000**, *Tetrahedron Lett.*, 41, 4609-4613.