



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ESTUDIO DE
LAS PROPIEDADES FOTOFÍSICAS DE BODIPYS
CON GRUPOS NITRO Y AMINO.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER TÍTULO DE
QUÍMICA**

PRESENTA

AZUCENA ROSALÍA VARGAS HERNÁNDEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.

AÑO 2019



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. BLAS PÉREZ FLORES

VOCAL: Profesor: DR. JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA

SECRETARIO: Profesor: M. en C. PABLO LABRA VÁZQUEZ

1er. SUPLENTE: Profesor: Dr. JUAN MANUEL GERMÁN ACACIO

2ºSUPLENTE: Profesor: Dra. MARTHA VERÓNICA ESCARCEGA BOBADILLA.

Sitio donde se desarrolló el tema: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química. Departamento de Química Orgánica. Laboratorio 201-F.

ASESOR DEL TEMA: M. en C. PABLO LABRA VÁZQUEZ

SUPERVISOR TÉCNICO: M. en C. MÓNICA FARFÁN PAREDES

SUSTENTANTE (S): AZUCENA ROSALÍA VRGAS HERNÁNDEZ

ÍNDICE

1. Introducción.....	6
2. Antecedentes.....	7
2.1 BODIPY.....	7
2.2 Síntesis.....	8
2.2.1 Síntesis de BODIPYS simétricos.....	9
2.2.2 Síntesis de BODIPYS no simétricos.....	10
2.3 Reactividad del Núcleo BODIPY.....	11
2.3.1 Sustitución Electrofílica.....	11
2.3.2 Halogenación.....	12
2.3.3 Formilación.....	12
2.3.4 Sulfonación.....	13
2.3.5 Nitración.....	14
2.3.5.1 Reducción del grupo nitro.....	14
2.4 Propiedades y Aplicaciones de los BODIPYS.....	15
2.5 Propiedades fotofísicas.....	18
2.5.1 Absorbancia.....	18
2.5.2 Luminiscencia.....	19
2.5.3 Fosforescencia.....	20
2.5.4 Fluorescencia.....	20
2.5.5 Rendimiento Cuántico.....	21
2.5.5 Coeficiente de Extinción Molar.....	21
3. Objetivo General.....	21
3.1 Objetivos particulares.....	22
4. Hipótesis.....	22
5. Resultados y Análisis.....	23
7. Conclusiones.....	57
8. Procedimiento Experimental.....	57
9. Referencias.....	62

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el estudio y desarrollo de moléculas cuyas propiedades sean prometedoras para diversas áreas como son la química, la bioquímica, la biología y de materiales han sido de gran interés para la ciencia.

Los derivados de borodipirrometano (BODIPY) se caracterizan por sus interesantes propiedades como son una intensa absorción y emisión en la zona del visible y una buena solubilidad en disolventes orgánicos por mencionar algunas. Se pueden realizar cambios en su estructura, modificando así sus propiedades fotofísicas dependiendo de los sustituyentes que se encuentren en su estructura.

En este trabajo se sintetizaron dos BODIPYs sustituidos con grupos nitro y se exploró la ruta de síntesis más adecuada para llevar a cabo la reducción y obtener los derivados amino. Esta modificación estructural aumentó la emisión de fluorescencia, lo que es de gran interés en el campo de la bioquímica para su posible uso como etiquetadores de proteínas o marcadores fluorescentes.

ANTECEDENTES

BODIPY

BODIPY es el acrónimo de borodipirrometeno utilizado de manera convencional para nombrar al cromóforo 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno.¹ Fue en el año de 1968 cuando sin planearlo Treibs y Kreuzer sintetizaron por primera vez un BODIPY mientras intentaban la acilación de un pirrol utilizando BF_3 como ácido de Lewis.²

El núcleo de BODIPY (Figura 1) está conformado por dos unidades de pirrol unidas por medio de un puente de metino (posición *meso*) y uno de boro, este átomo se encuentra coordinado a los átomos de nitrógeno formando el anillo central.

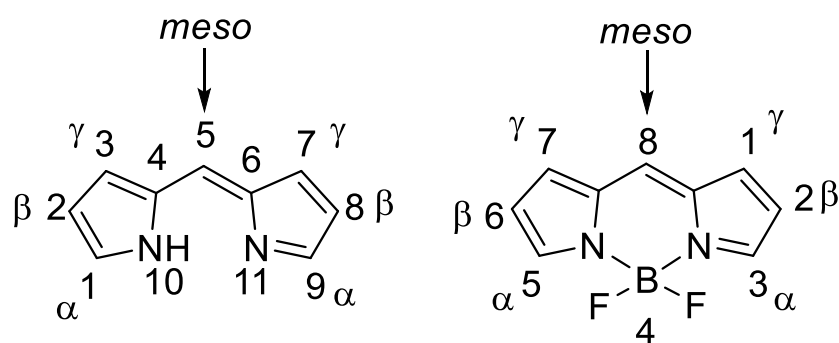


Figura 1. Estructura y numeración de acuerdo a la IUPAC de los núcleos de dipirrometeno (izquierda) y de BODIPY (derecha). Aunque la numeración es distinta, las posiciones α , β , γ y *meso* se designan igual para ambos.^{5,6}

Los cromóforos de BODIPY están constituidos por 3 anillos fusionados con enlaces π alternados. La conjugación π está interrumpida por los enlaces B-N, por lo que el puente de BF_2 no tiene lugar en la deslocalización π del cromóforo. El átomo de boro presenta una geometría tetraédrica distorsionada.

Síntesis

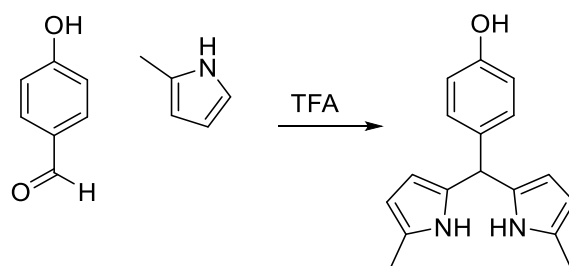
Las publicaciones sobre la síntesis de los BODIPYs informan rendimientos moderados hasta el momento, ya que se forman productos secundarios como porfirinas,¹ por lo que es necesario purificar el compuesto por medio de cromatografía en columna.⁵ Además en algunos casos, este tipo de compuestos son sensibles a altas temperaturas.⁶

El pirrol es el bloque más importante para la síntesis de un BODIPY, ya que es el compuesto de partida para la obtención de los dipirrometanos. El pirrol en medio ácido es muy inestable, una vez protonado se polimeriza y a temperaturas altas se descompone. Puede sufrir reacciones de sustitución electrofílica sobre los átomos de carbono del pentaciclo, siendo la posición 2 la más reactiva.³³

Los precursores del núcleo de BODIPY son los dipirrometanos, estos compuestos también son sensibles al medio ácido y a temperaturas mayores a 40°C , por lo que se suelen trabajar a temperatura ambiente.⁵ Existen varios métodos de síntesis de estos compuestos, lo que influye en el tipo de BODIPY resultante: simétrico o no simétrico.

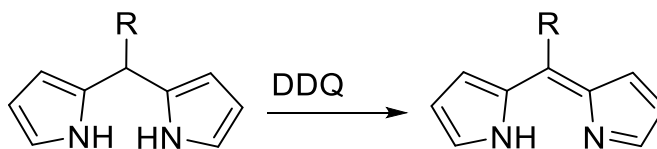
Síntesis de BODIPYS simétricos.

Los cloruros de ácido son los compuestos más reactivos que pertenecen a los derivados de ácidos carboxílicos, con los cloruros de ácido y el pirrol pueden llevarse a cabo reacciones de sustitución electrofílica, en esta reacción se obtiene una sal del dipirrometano que posteriormente es coordinada directamente al boro, sin embargo, la síntesis más común es la obtención de dipirrometanos a partir de aldehídos aromáticos como se puede ver el Esquema 1.



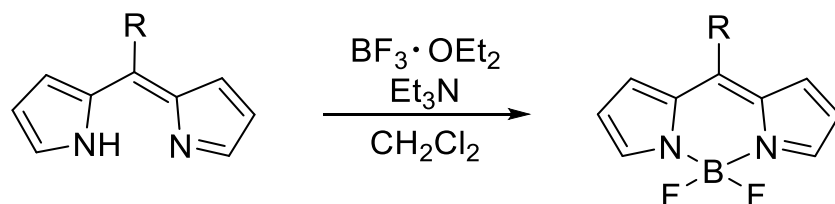
Esquema 1. Síntesis de dipirrometano a partir de pirrol y aldehídos aromático.²¹

Posteriormente es necesario oxidar el producto para la obtención de un dipirrometeno, que es el ligante final que se coordina al átomo de boro (Esquema 2).



Esquema 2. Oxidación de dipirrometano.

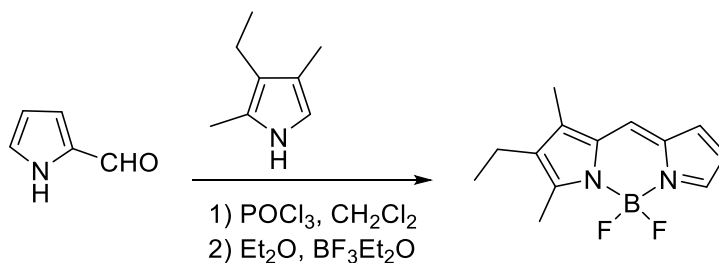
Finalmente se coordina el dipirrometeno en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y Et_3N para obtener un BODIPY simétrico (Esquema 3).



Esquema 3. Coordinación del puente de BF_2 para obtener un BODIPY simétrico.

Síntesis de BODIPYS no simétricos

Por otro lado, para obtener BODIPYS no simétricos se parte de dos pirroles que tengan la posición 2 o 5 disponible, con sustituyentes distintos para que al reaccionar entre ellos se obtenga un dipirrometano no simétrico, en este caso se puede usar como catalizador el HBr o POCl_3 . Posteriormente también se lleva a cabo la coordinación del boro utilizando el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y de esta manera se obtiene el BODIPY no simétrico (Esquema 4).¹²



Esquema 4. Síntesis de BODIPY no simétrico

Reactividad del Núcleo BODIPY

La ligera polarización de los heteroátomos genera electrónicamente diversos sitios reactivos del BODIPY, favoreciendo reacciones nucleofílicas y electrofílicas, dando lugar a diversas modificaciones estructurales en el núcleo.¹⁰

Los BODIPYS son más propensos a un ataque electrofílico en las posiciones 2 y 6 debido a la deslocalización electrónica en su estructura que provoca que el resto de los carbonos en el cromóforo soporte una carga positiva (Figura 2). No obstante, se puede modificar la regioselectividad para conseguir que las posiciones 3, 5 o 1,7 reaccionen.

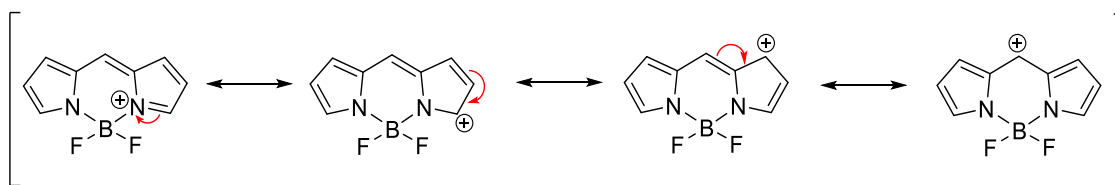


Figura 2. Estructuras resonantes de un núcleo BODIPY.

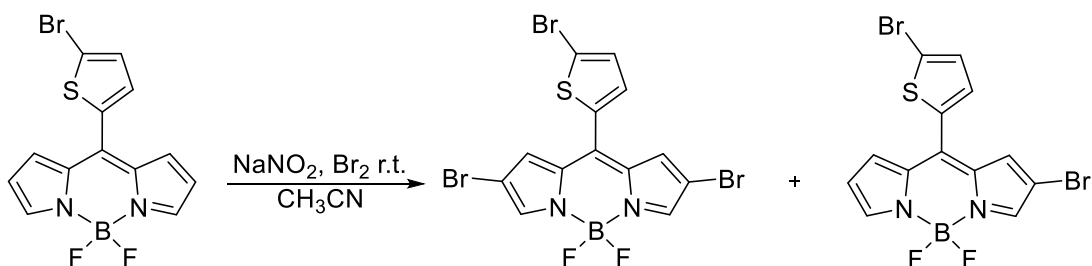
Sobre el núcleo de BODIPY se pueden llevar a cabo reacciones de sustitución electrofílica, es decir formilaciones, nitraciones y sulfonaciones. Así mismo, cuando existen halógenos pueden llevarse a cabo reacciones de sustitución nucleofílica sobre el núcleo de BODIPY.⁵

Sustitución Electrofílica.

Es posible llevar a cabo reacciones de sustitución electrofílica sobre un BODIPY principalmente para halogenarlo, pero también para agregar grupos formilo, sulfonilo o grupos nitro.²

Halogenación

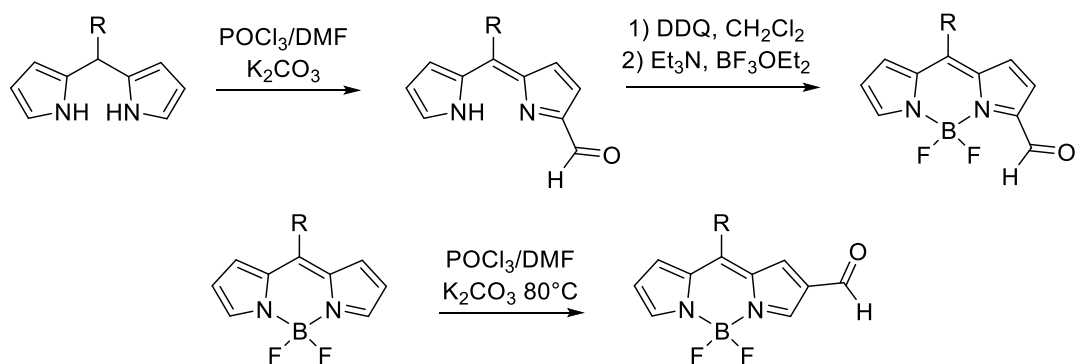
La halogenación del núcleo de BODIPY es un tipo de reacción de sustitución electrofílica.² Por ejemplo, un núcleo de BODIPY puede bromarse. Esta reacción se lleva a cabo por etapas, como resultado las primeras posiciones que son funcionalizadas son las 2 y 6, posteriormente las posiciones 3,5 y finalmente en las posiciones 1,7 como se muestra en el Esquema 5.^{11, 12, 17.}



Esquema 5. Bromación de núcleo BODIPY.³⁸

Formilación.

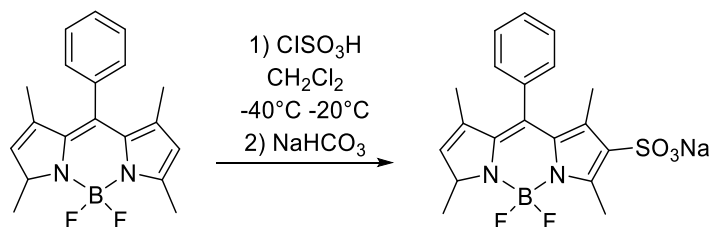
Para llevar a cabo una formilación, puede hacerse reaccionar directamente el BODIPY o el dipirrometano bajo condiciones de Vilsmeier-Haak. La regio selectividad en los BODIPYs para una formilación se da en la posición β del núcleo, sin embargo si se hace reaccionar bajo las condiciones de Vilsmeier un dipirrometano, el ataque se llevará a cabo sobre la posición α como se muestra en el esquema 6.⁷



Esquema 6. Regioselectividad de la reacción de Vilsmeier-Haak en un dipirrometano y el núcleo de BODIPY.⁷

Sulfonación

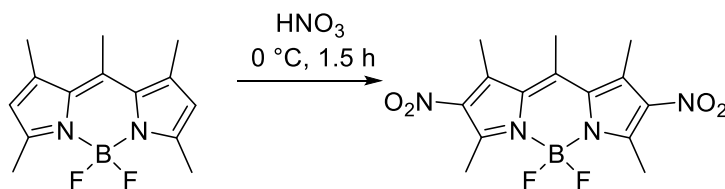
Los BODIPYs sulfonados se han obtenido a partir de BODIPYs tetra o penta sustituidos, haciéndolos reaccionar con ácido clorosulfónico y posteriormente neutralizando con una base. Si se desea un sistema monosulfonado, se utiliza solamente un equivalente de ácido clorosulfónico. Al agregar grupos sulfonatos no se modifican los valores de absorción y fluorescencia en relación con el colorante no sulfonado.² La sulfonación en este tipo de compuestos puede llevarse a cabo a partir de un BODIPY sintetizado previamente como podemos ver en el Esquema 7.¹³



Esquema 7. Síntesis de BODIPY monosulfonado a partir de BODIPY sustituido.¹³

Nitración

El colorante BODIPY nitrosustituido se puede obtener mediante nitración con ácido nítrico de la materia prima, así partir de ella para obtener el dipirrometano.² En el esquema siguiente, podemos ver un ejemplo de la obtención de un grupo BODIPY nitrado utilizando ácido nítrico como muestra el Esquema 8, también podemos partir de un nitrobenzaldehído.^{14, 19}



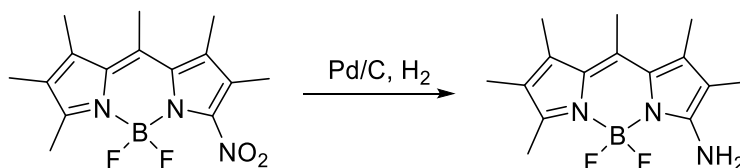
Esquema 8. Adición de grupo nitro a un BODIPY.^{2,6}

En cuanto a las propiedades fotofísicas, la introducción de grupos nitro puede reducir radicalmente el rendimiento cuántico de fluorescencia.¹⁸

Reducción del grupo nitro.

La reducción de grupos nitro es una reacción de suma importancia en síntesis orgánica y para el presente trabajo, ya que se utiliza para obtención de las aminas correspondientes.¹⁶ Existen diferentes métodos para llevar a cabo la reacción de reducción. Se pueden basar en la transferencia de átomos de hidrógeno, este método fue propuesto por Brieger y Nestick en 1974 y por hidrogenación catalítica, presentado por Rylander en 1985; y posteriormente por Tafesh y Weigunty en 1996.¹⁶

Al llevar a cabo la reacción bajo condiciones de Pd/H₂N-NH₂, Pd/C, H₂, la reducción resulta sencilla, pero también dependiendo del sustrato, pueden utilizarse otros reactivos como [Sn/ HCl], [H₂, Ni, EtOH], [Fe, HCl].^{16, 19} En el Esquema 9 podemos observar la reducción de un grupo nitro en un BODIPY.



Esquema 9. Reducción de un grupo nitro en un BODIPY.¹⁵

Propiedades y aplicaciones de los BODIPYs

Los BODIPYS se caracterizan por tener altos coeficientes de extinción molar, rendimientos cuánticos de fluorescencia modulables, una buena absorción y emisión de fluorescencia, estabilidad térmica y fotoquímica, presentan una gran estabilidad en pH fisiológico, son muy solubles en disolventes orgánicos,^{1,4} además otra característica importante, es que tienen la capacidad de disolverse en fase oleosa, es decir tienen afinidad por los lípidos, a esto se le llama lipofilia lo cual ha sido fundamental para algunas aplicaciones en el área bioquímica.^{5, 11}

La fluorescencia que caracteriza al núcleo de BODIPY se asocia a la rigidez del puente difluoroboro entre los dos pirroles (Figura 3). Se pueden agregar sustituyentes que modifican la emisión o absorción de un compuesto.⁹

De hecho, de manera general es predecible la absorción en moléculas orgánicas, en el año 1941 Woodward desarrolló una serie de reglas empíricas para predecir la absorción de dienos en cadena abierta y en anillos de 6 miembros que se extiende a un gran número de dienos y trienos. A mayor número de dobles enlaces conjugados, se observa cambio batocrómico, es decir, se observará un cambio máximo de absorción hacia una longitud de onda más larga o una energía más baja.³⁶

Por el contrario, algunos grupos enlazados a un cromóforo tienen como resultado un efecto hipsocrómico, es decir se observará un cambio de absorción a longitudes de onda menores, esto ocurre con las amidas, ácidos, ésteres o haluros de ácido. Por lo en tanto en la comprensión cualitativa de las características de espectros UV visible, suele tomarse en cuenta la naturaleza de los sustituyentes como grupos donadores y aceptores de electrones.^{29, 37.}

La densidad electrónica de los cromóforos se puede modificar al agregar, quitar o modificar sustituyentes en el BODIPY,⁴⁰ por lo tanto, también puede desplazar su longitud de onda máxima de absorción. Cuando un BODIPY tiene una gran deslocalización de electrones π , podemos predecir un efecto batocrómico, mientras que cuando sucede lo contrario hay un efecto hipsocrómico.

El sustituyente en la posición *meso* en los BODIPYS (Figura 3) es muy importante para su fluorescencia, si se encuentran en el mismo plano el cromóforo y el sustituyente, entonces alcanzará su máximo en fluorescencia, es decir habrá mayor resonancia electrónica, sin

embargo, si están perpendiculares no habrá resonancia y por tanto la fluorescencia disminuirá notablemente.⁹

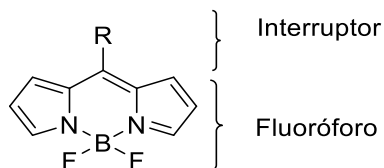


Figura 3. El puente BF_2 es responsable de la fluorescencia de los BODIPYs, esta propiedad puede modificarse de acuerdo a los sustituyentes sobre todo en la posición meso.⁹

Debido a todas las propiedades previamente mencionadas, los BODIPYs muestran una amplia aplicación en la bioquímica, la física y la medicina.

Se ha encontrado una gran variedad de aplicaciones para los BODIPYs entre las áreas de química; en bioquímica³⁹ tienen una gran importancia como etiquetadores de proteínas y marcadores biomoleculares³⁹, por sus propiedades fluorescentes; en física, sondas cromogénicas, interruptores fluorescentes, tintes láser, también se ha encontrado que pueden utilizarse como sensibilizadores en celdas solares orgánicas.^{8, 20} Los BODIPYS halogenados son importantes precursores sintéticos y sensibilizadores o fotosensibilizadores potenciales para la terapia fotodinámica.¹¹ Tienen aplicación como sondas y sensores fluorescentes que son sumamente sensibles y son útiles para dar un seguimiento en sistemas biológicos.²³

Para determinar o predecir las aplicaciones que puede haber en los cromóforos BODIPY es indispensable conocer sus propiedades

fotofísicas, por lo que es importante la medición de sus perfiles de absorción y emisión.

Propiedades Fotofísicas

ABSORBANCIA

Es una medida de la luz absorbida por un material en el momento en que un haz de luz incide sobre este, la absorbancia se utiliza de forma muy común en los laboratorios de espectroscopía, es un análisis muy recurrente principalmente en las áreas de analítica, química orgánica y bioquímica. Se basa en la Ley de Lambert-Beer con la cual podemos saber la forma en la que la materia absorbe la luz. A mayor cantidad de luz absorbida, mayor será la absorbancia del cuerpo, y menor cantidad de luz será transmitida por éste. Otro factor que se relaciona con la absorbancia es la transmitancia óptica, que se define como la cantidad de luz que atraviesa un cuerpo en una determinada longitud de onda.³⁴

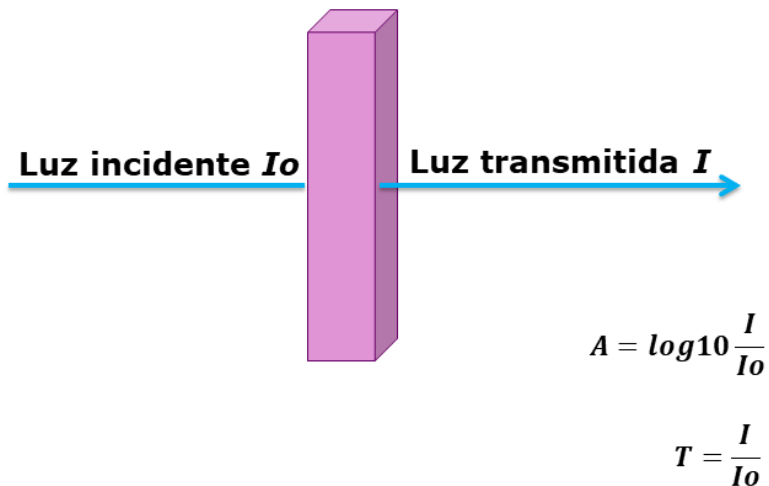


Figura 4. Ecuaciones de absorbancia y transmitancia.

LUMINISCENCIA

La luminiscencia se describe como la emisión de luz que ocurre cuando un estado electrónicamente excitado de una molécula pasa al estado fundamental.²⁴ Existen varios tipos de luminiscencia, éstos se clasifican de acuerdo al origen de su emisión de luz. La quimioluminiscencia se refiere a una reacción química, electroluminiscencia a energía eléctrica, bioluminiscencia se refiere a un ser vivo que emite luz, en el caso de la fotoluminiscencia, el origen de la emisión de luz se da mediante la absorción previa de radiación por medio de rayos UV, rayos X, entre otras, esto actúa como energía activadora para la radiación de luz, y comprende tanto la fosforescencia como la fluorescencia.²⁵ La fotoluminiscencia tiene una gran importancia en áreas de la química, física, biología, materiales entre otras.²⁶

La fosforescencia y la fluorescencia fueron descritas por George Gabriel Stokes en 1982, su diferencia se basa en la duración de la emisión de luz después de haber proporcionado la energía de activación.²⁵

FOSFORESCENCIA

La fosforescencia corresponde a la desintegración radiativa de un triplete molecular, este fenómeno de luminiscencia es retardado.²⁸ La luz emitida continúa presente, aunque ya se haya terminado de someter el compuesto a la excitación,²⁵ ya que la energía absorbida en la transición es liberada rápidamente y el electrón excitado vuelve rápidamente al estado original.

Como vimos anteriormente, los BODIPYs se caracterizan por tener altos rendimientos cuánticos de fluorescencia, generando insuficientes estados triplete,^{1,4} por lo que es muy difícil que un BODIPY presente fosforescencia, mayoritariamente sólo presentan fluorescencia o simplemente absorben la luz, pero no necesariamente presentan fluorescencia.

FLUORESCENCIA

Es una emisión de luz que desaparece en tanto termina la excitación.²⁵ Es un fenómeno físico que presenta un compuesto químico llamado fluoróforo, éste se detecta por la emisión de luz correspondiente a un color específico, esto ocurre al ser sometido a la energía de activación, sin embargo, al serle retirada, no se emite esta luz, es decir, es de corta duración.²⁷ Corresponde a la emisión de un fotón de un singulete excitado al estado basal.²⁹

RENDIMIENTO CUÁNTICO

El rendimiento cuántico se suele representar con el símbolo Φ , es una medida de qué tan eficiente es la emisión de fotones. Es la relación del número de fotones emitidos entre el número de fotones absorbidos.³⁰

COEFICIENTE DE EXTINCIÓN MOLAR

Es un parámetro que nos dice qué tanto se absorbe luz de una longitud de onda por unidad molar de nuestro compuesto. Lambert desarrolló la ecuación para el cálculo de ésta, la Ley de Lambert-Beer nos indica la probabilidad de que un fotón sea absorbido al medio, y es directamente proporcional a la concentración de la molécula absorbente y al espesor de la muestra.³¹

Objetivo General

Sintetizar y caracterizar dos BODIPYS con grupo amino y dos BODIPYS con grupo nitro conteniendo diferente espaciador para comparar sus propiedades fotofísicas (Figura 5).

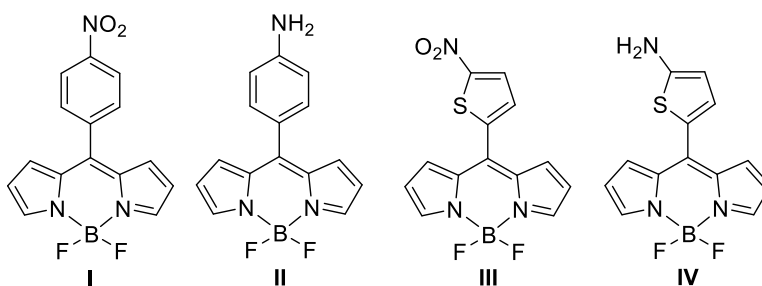


Figura 5. BODIPYS que se sintetizaron en este proyecto.

Objetivos Particulares

- Realizar la síntesis de los BODIPYS **I**, **II**, **III** y **IV** con grupos nitro y amino siguiendo una secuencia de síntesis en 3 pasos básicos: obtención de dipirrometanos, dipirrometenos y finalmente BOBIPYS. Adicional a esto se realiza la reducción del grupo nitro obteniendo así los BODIPYS **II** y **IV**.
- Caracterizar los productos mediante técnicas espectroscópicas, como son técnicas de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{11}B , en una y dos dimensiones, así como espectrometría de masas y difracción de rayos X para las muestras cristalinas.
- Hacer un estudio comparativo de las propiedades foto-físicas entre los BODIPYS con grupos nitro y los BODIPYS con grupos amino.

Hipótesis

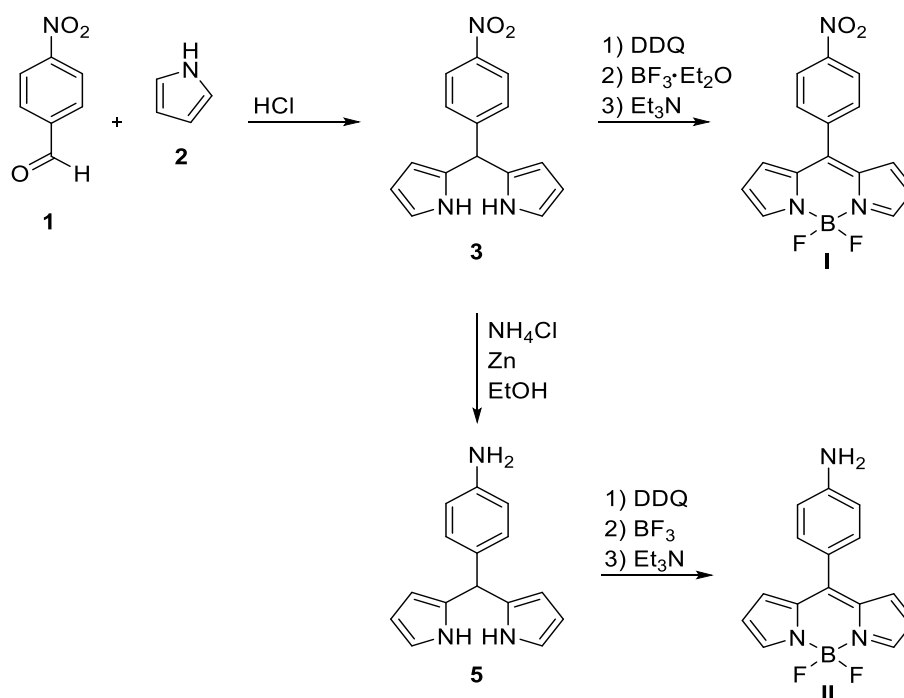
Sabemos que las propiedades foto-físicas pueden modificarse con la introducción adecuada de los sustituyentes, en este proyecto deseamos conocer cómo se modifican las propiedades foto-físicas de los compuestos objetivo al hacer pequeñas modificaciones como el cambio de un grupo altamente atractor a uno fuertemente donador, por ejemplo grupos BODIPY con un grupo nitro que es sumamente atractor de electrones, el cual puede reducirse a un grupo amino, siendo este un fuerte donador.

El grupo nitro es un excelente aceptor de electrones, como se mencionó anteriormente puede mitigar la fluorescencia. Los grupos nitro se reducirán para obtener BODIPYS con amina, este grupo, por el contrario

es un donador de electrones lo cual favorece la fluorescencia, ya que aumenta la probabilidad de la emisión de un fotón de un singulete excitado al estado basal. Por lo tanto, esperamos que la fluorescencia en BODIPYs con grupos nitro sea menor a la fluorescencia de BODIPYs con grupos amino.

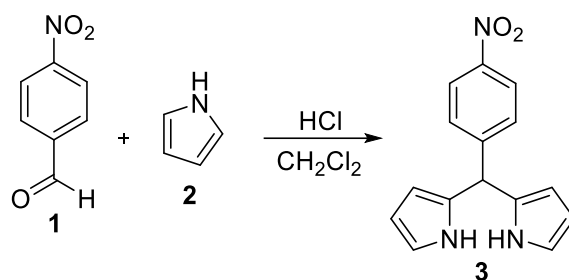
Resultados y Análisis

Para la síntesis de los BODIPYs **I** y **II** se siguió la ruta de síntesis mostrada en el Esquema 10, que consistió en partir del pirrol y 4-nitrobenzaldehído para obtener nuestro dipirrometano **3**, donde el anillo de fenilo se utiliza como espaciador. Posteriormente se emplea este dipirrometano para la síntesis de nuestro BODIPY **I**. Así mismo se lleva a cabo una reacción de reducción sobre el grupo nitro del dipirrometano **3** para la obtención BODIPY **II**, es decir, se obtuvo un grupo amino.



Esquema 10. Síntesis de BODIPYs a partir de *p*-nitrobenzaldehído.

En un primer paso se sintetizó el compuesto **3** por medio de la condensación de *p*-nitrobenzaldehído (1) con pirrol (2), en agitación constante a temperatura ambiente. Como catalizador se utilizó una disolución acuosa de ácido clorhídrico y CH₂Cl₂ para disolver todo el aldehído (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis del *meso*-(4-nitrofenil)dipirrometano (**3**).

El tiempo de reacción de esta síntesis fue de 2.5 h con un rendimiento de 89%

El compuesto **3** se obtuvo como un sólido amarillo mostaza, fue caracterizado mediante RMN de ¹H y ¹³C, además también fue caracterizado mediante RMN bidimensional como se muestra a continuación.

Se pueden identificar rápidamente las señales NH en $\delta = 8.00$ ppm y el hidrógeno en la posición *meso* en $\delta = 5.58$ ppm. Además, podemos observar los hidrógenos H-4' y H-3' en $\delta = 8.17$ y 7.38 ppm respectivamente, es decir desplazados a mayores frecuencias debido a que son los hidrógenos más cercanos al grupo nitro. Así mismo H-9, H-8 y H-7 se observan en $\delta = 6.76$, 6.19 y 5.88 ppm, respectivamente.

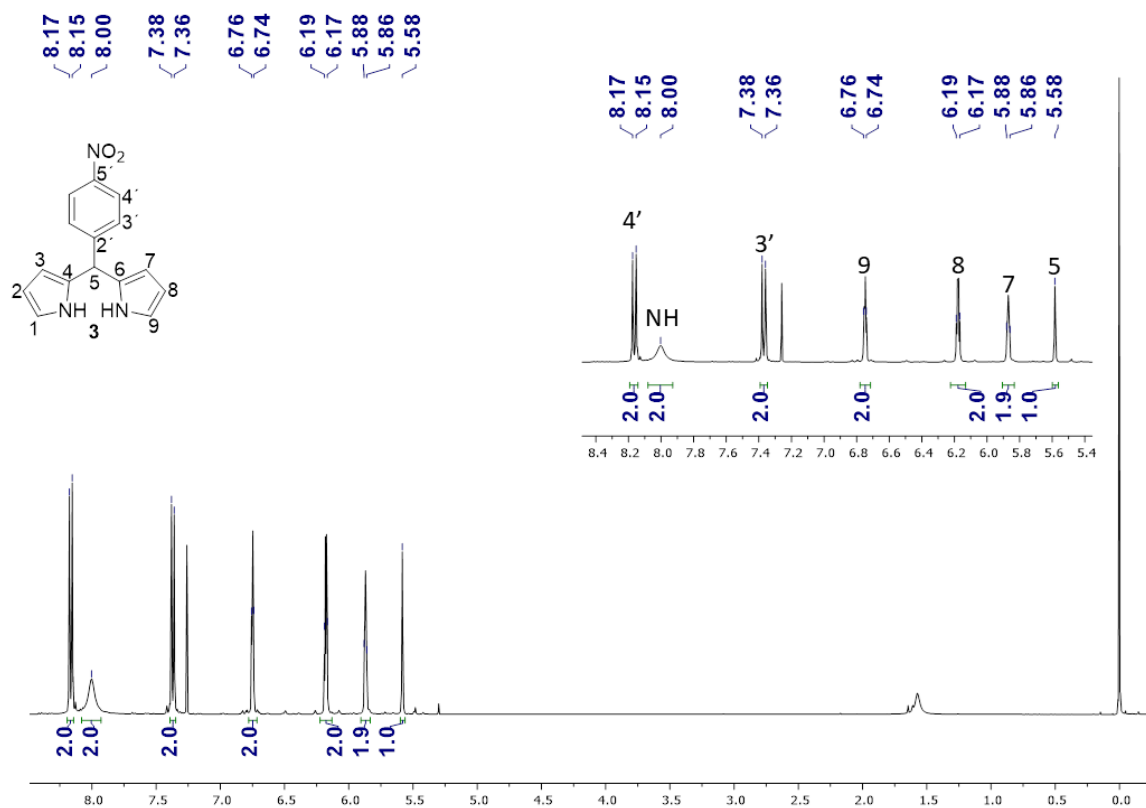


Figura 6. Espectro de RMN-¹H [CDCl₃, 400 MHz] para el *meso*-(4-nitrofenil)dipirrometano (**3**).

En el espectro RMN-¹³C para el compuesto **3** (Figura 7) se pueden apreciar las señales particulares de los carbonos cuaternarios C-5', C-2' y C-6 en $\delta = 149.64$, 146.87 y 130.78 ppm respectivamente.

Además, el carbono de la posición *meso* (C-5) aparece en $\delta = 43.77$ ppm, también se identifican los carbonos en posición C-8 y C-2 en $\delta = 108.76$ ppm.

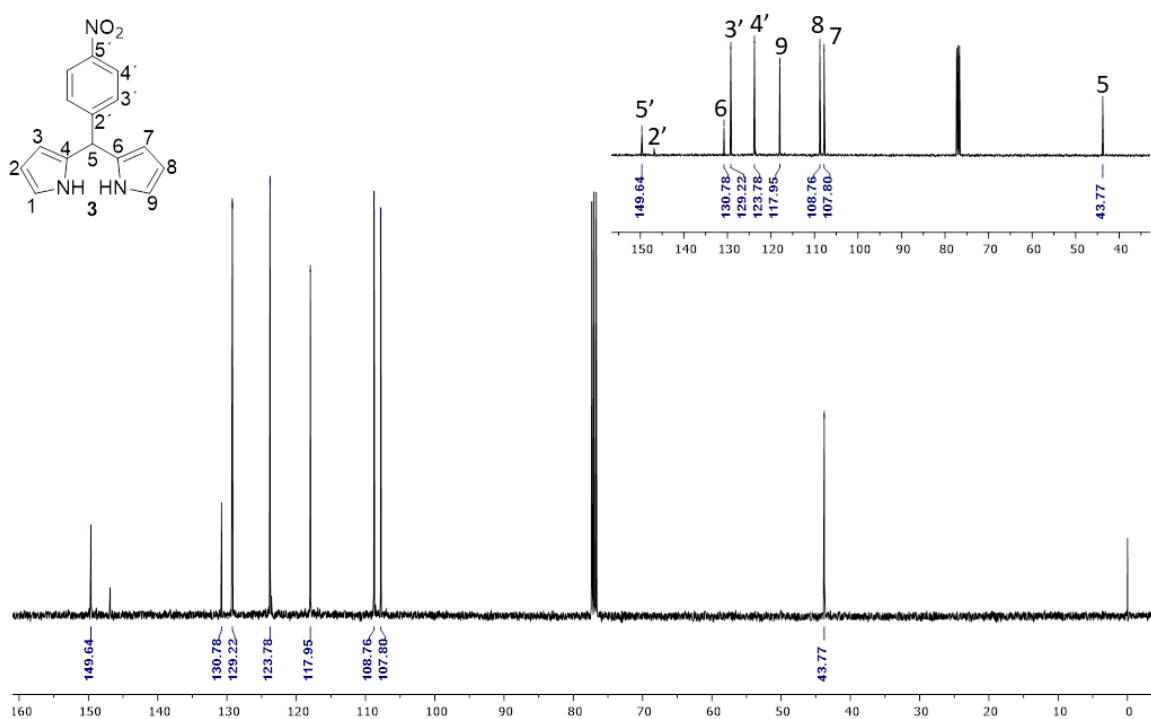


Figura 7. Espectro de RMN-¹³C [CDCl₃, 100 MHz] para el *meso*-(4-nitrofenil)dipirrometano (**3**).

En el espectro de correlación homonuclear COSY (^1H - ^1H , Figura 8) podemos observar la correlación que existe entre los hidrógenos H-3' y H-4' los cuales están más cercanos al grupo NO_2 , siendo éste un fuerte atractor de electrones, desplaza a los hidrógenos más cercanos a mayores frecuencias. Así mismo podemos observar la correlación que existe entre H-2 con H-1 y H-3, corroborando la integridad del núcleo dipirrometano.

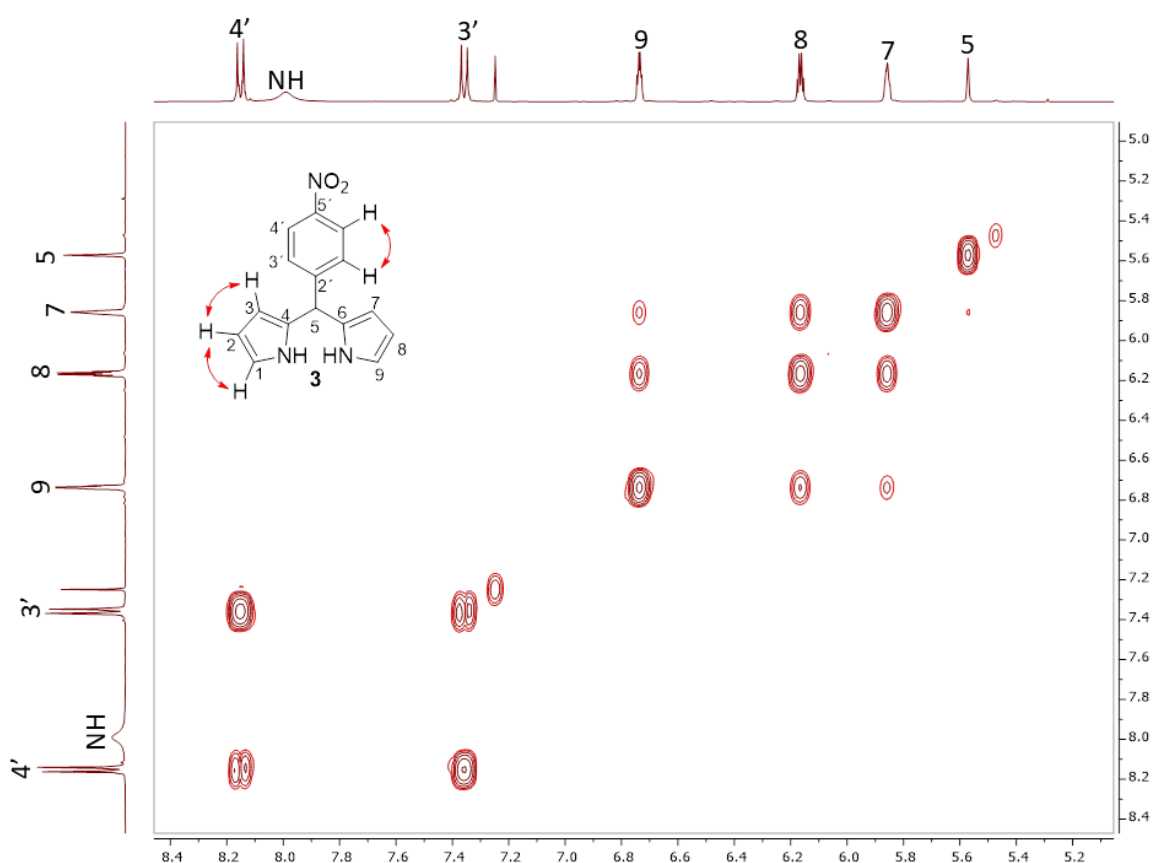


Figura 8. Espectro de correlación homonuclear COSY (^1H - ^1H) para el *meso*-(4-nitrofenil)dipirrometano (**3**) [CDCl_3 , 400 MHz].

Se empleó el método HSQC (^1H - ^{13}C , Figura 9) para la asignación de las señales de carbonos unidos a los hidrógenos, los cuales coinciden perfectamente para las señales esperadas de acuerdo con H-5 y C-5, H-9 y C-9, H-8 y C-8, etc.

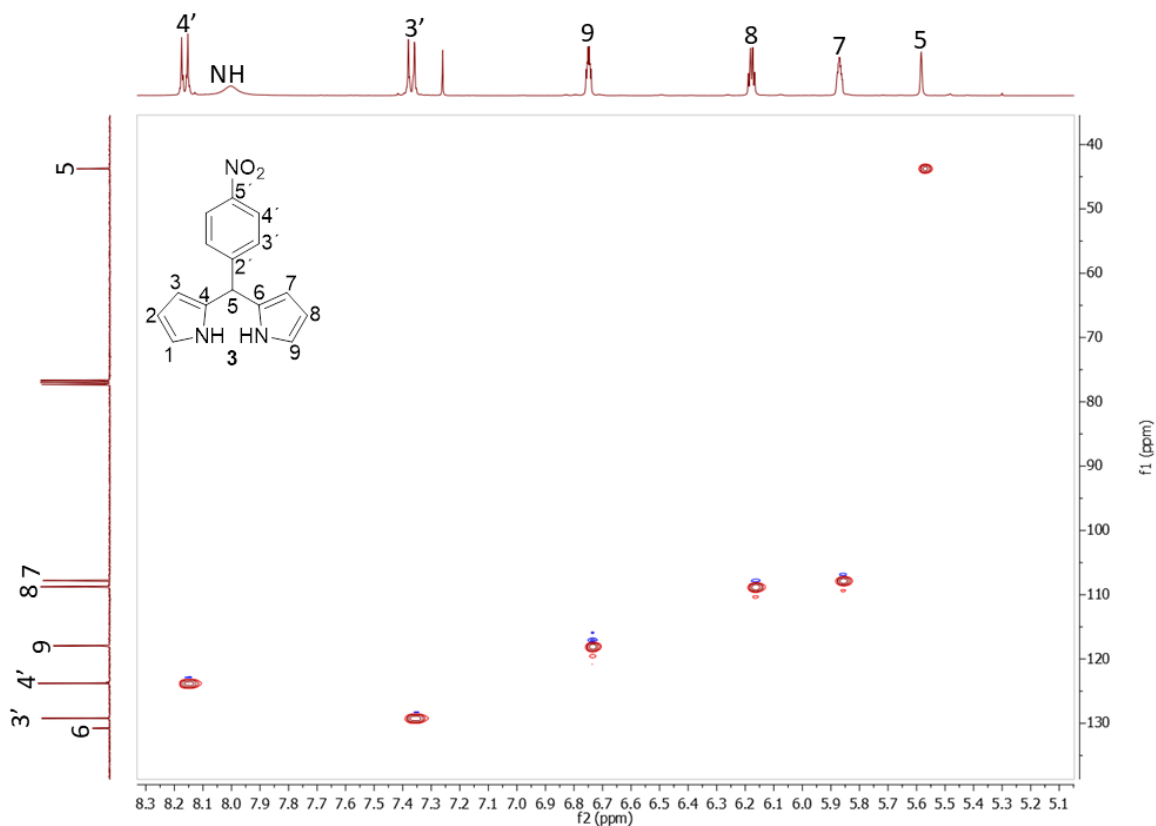


Figura 9. Espectro de correlación heteronuclear HSQC (^1H - ^{13}C) para el *meso*-(4-nitrofenil)dipirrometano (**3**) [CDCl_3 , 400 MHz].

Finalmente, en la Figura 10 se muestran las correlaciones heteronucleares (^1H - ^{13}C) observadas para el compuesto **3** a más de un enlace de distancia, con lo que se logró observar el acoplamiento entre el carbono cuaternario C-5' y el hidrógeno H-4', además de la correlación entre el carbono cuaternario C-2' con el hidrógeno H-3' permitiendo la asignación inequívoca de estas señales.

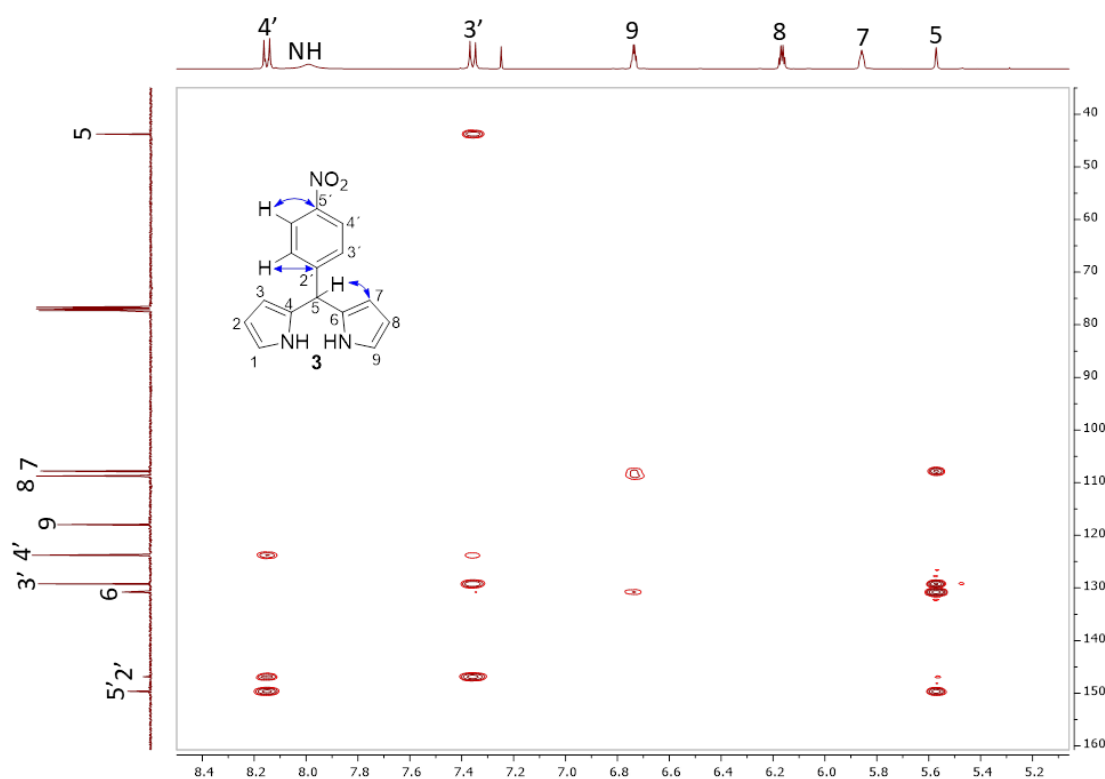


Figura 10. Espectro de correlación heteronuclear HMBC (^1H - ^{13}C) para el *meso*-(4-nitrofenil)dipirrometano (**3**) [CDCl_3 , 400 MHz].

Se logró obtener un cristal adecuado para la difracción de Rayos-X del compuesto **3**. Los resultados muestran que la molécula cristaliza en un sistema monoclinico con un grupo espacial *Pc* y 4 moléculas en la celda unitaria. En la Figura 11 se puede observar la geometría tetraédrica del

carbono sp^3 que une a las dos unidades de pirrol y al nitrofenilo, con una distancia de enlace entre N-C de 1.497 Å para el grupo nitro.

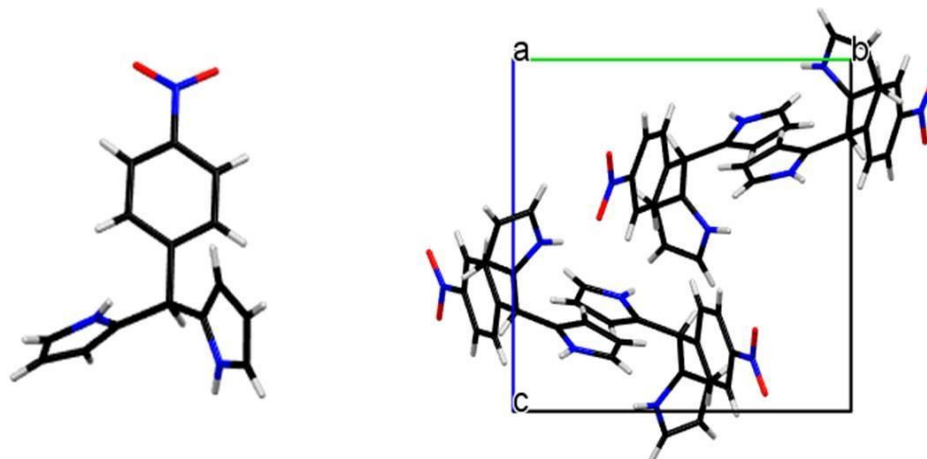
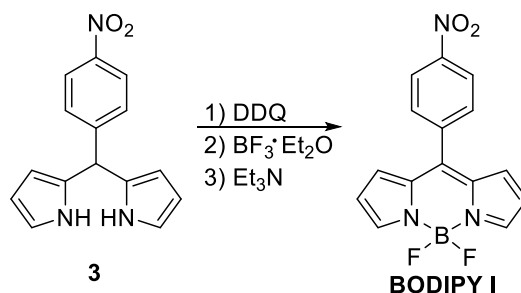


Figura 11. Estructura cristalina del *meso*-(4-nitrofenil)dipirrometano (**3**).

Una vez obtenido el dipirrometano **3**, se realizó la síntesis del BODIPY **I** mediante la oxidación *in situ* del compuesto **3** con DDQ, para formar el dipirrometeno correspondiente, el cual se aisló y posteriormente se hizo reaccionar con BF_3OEt_2 en presencia de trietilamina bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando como disolvente CH_2Cl_2 , para formar el BODIPY objetivo (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis del *meso*-(4-nitrofenil)-BODIPY (**BODIPY I**).

El tiempo de reacción fue de 4 horas y se obtuvo un rendimiento de 17% del **BODIPY I** como un sólido color verde oscuro, el cual fue caracterizado mediante RMN mono y bidimensional como se muestra en las siguientes figuras.

En el espectro RMN-¹H (Figura 12) para el **BODIPY I**, se observa la desaparición de las señales del N-H de la materia prima, confirmando la coordinación del átomo de boro. Se siguen conservando las señales de hidrógeno de la estructura muy similares al compuesto **3**. Se observan los protones H-4' y H-5' en $\delta = 8.43$ y 7.78 ppm respectivamente, así como H-8, H-7, y H-9 en $\delta = 8.00$, 6.85 y 6.60 ppm.

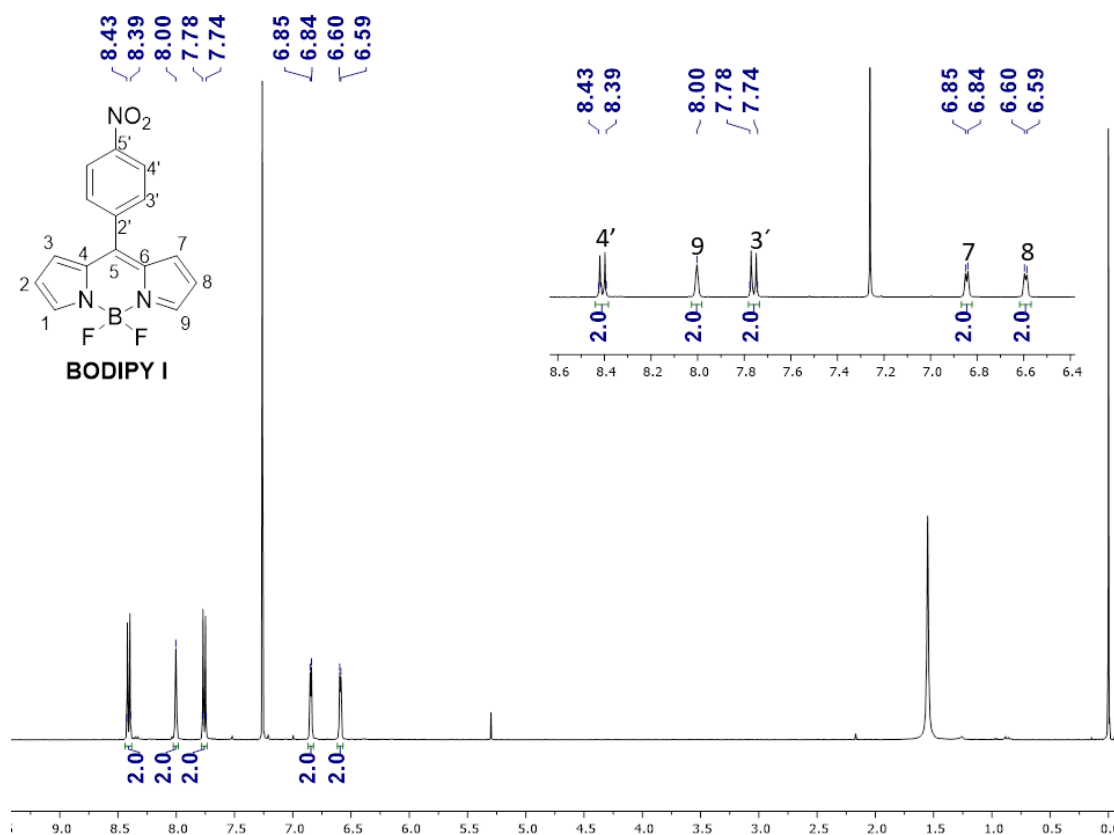


Figura 12. Espectro de RMN-¹H [CDCl₃, 400 MHz] para el **BODIPY I**.

En el espectro de RMN ^{13}C para el **BODIPY I** (Figura 13) se pueden apreciar señales particulares de los carbonos cuaternarios C-5', C-5, C-2' y C-6 en $\delta = 149.13, 143.75, 139.80$ y 134.52 ppm respectivamente.

Además, el carbono C-5 de la posición *meso* pasó de ser un carbono sp^3 a un carbono sp^2 observándose ahora en $\delta = 143.45$ ppm, también se identifican los carbonos C-8 y C-2 en $\delta = 145.58$ ppm.

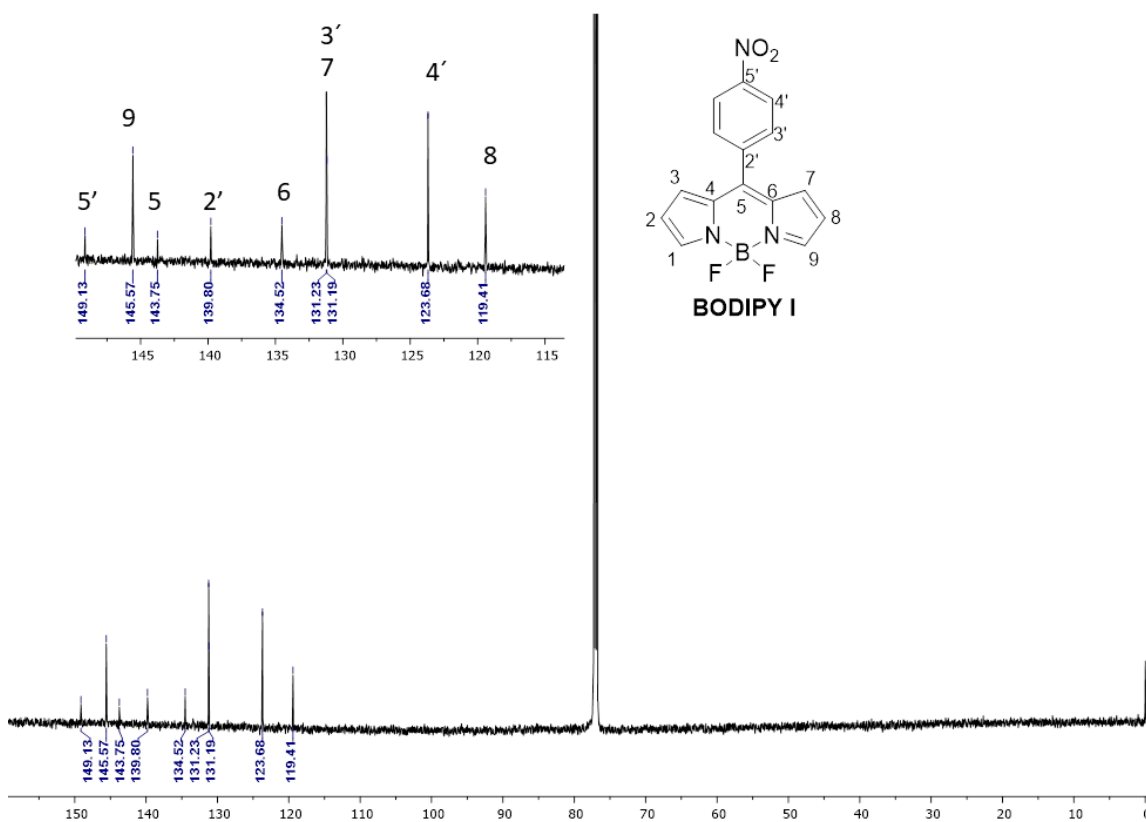


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C [CDCl_3 , 100 MHz] para el **BODIPY I**.

En el espectro de correlación COSY (^1H - ^1H , Figura 14) podemos observar la correlación que existe entre hidrógenos de 3 a 5 enlaces de distancia, cómo se mencionó anteriormente el grupo NO_2 , es un excelente atractor de electrones, por lo que vemos la correlación entre H-3' y H-4' siendo los hidrógenos más cercanos este grupo. Además podemos observar la correlación que existe entre el H-2 con H-1 y H-3, confirmando la integridad del núcleo BODIPY.

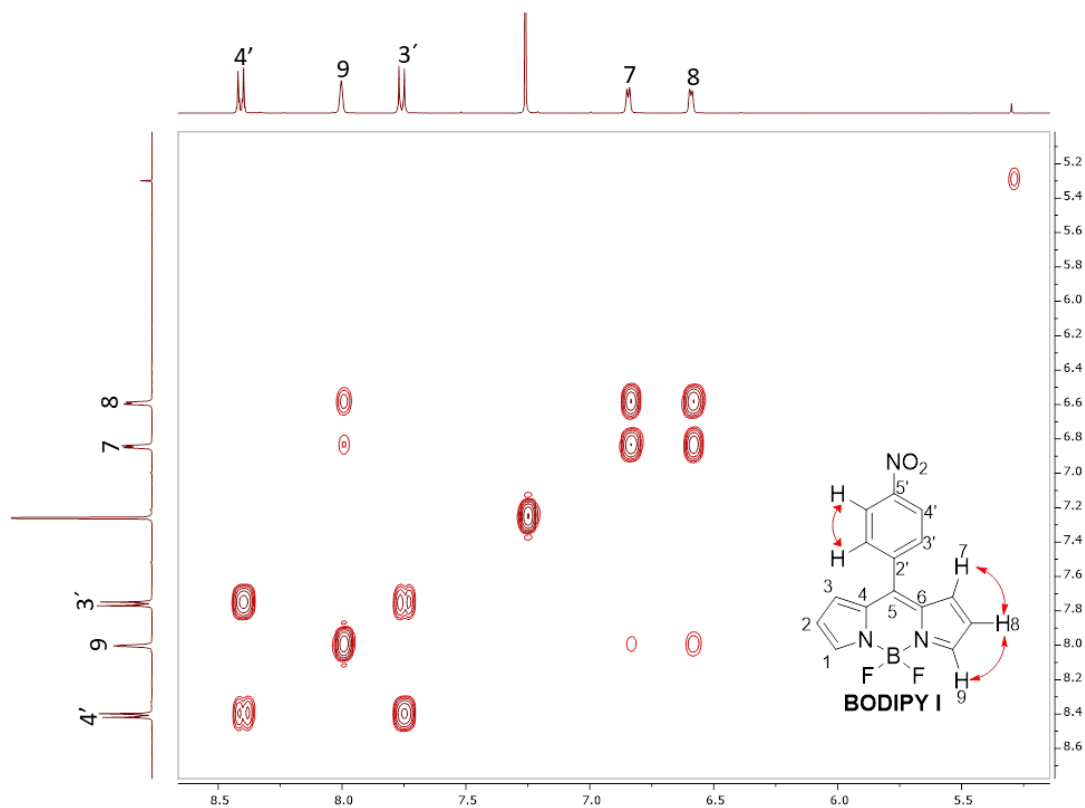


Figura 14. Espectro de correlación homonuclear COSY (^1H - ^1H) para el **BODIPY I** [CDCl_3 , 400 MHz].

Para asignar las señales de los carbonos enlazados a hidrógeno se empleó el método HSQC (^1H - ^{13}C , Figura 15), con lo cual pudimos asignar las señales de los carbonos C-7, C-8 y C-9 correspondientes al núcleo de BODIPY y los carbonos C-3' y C-4' del anillo de fenilo.

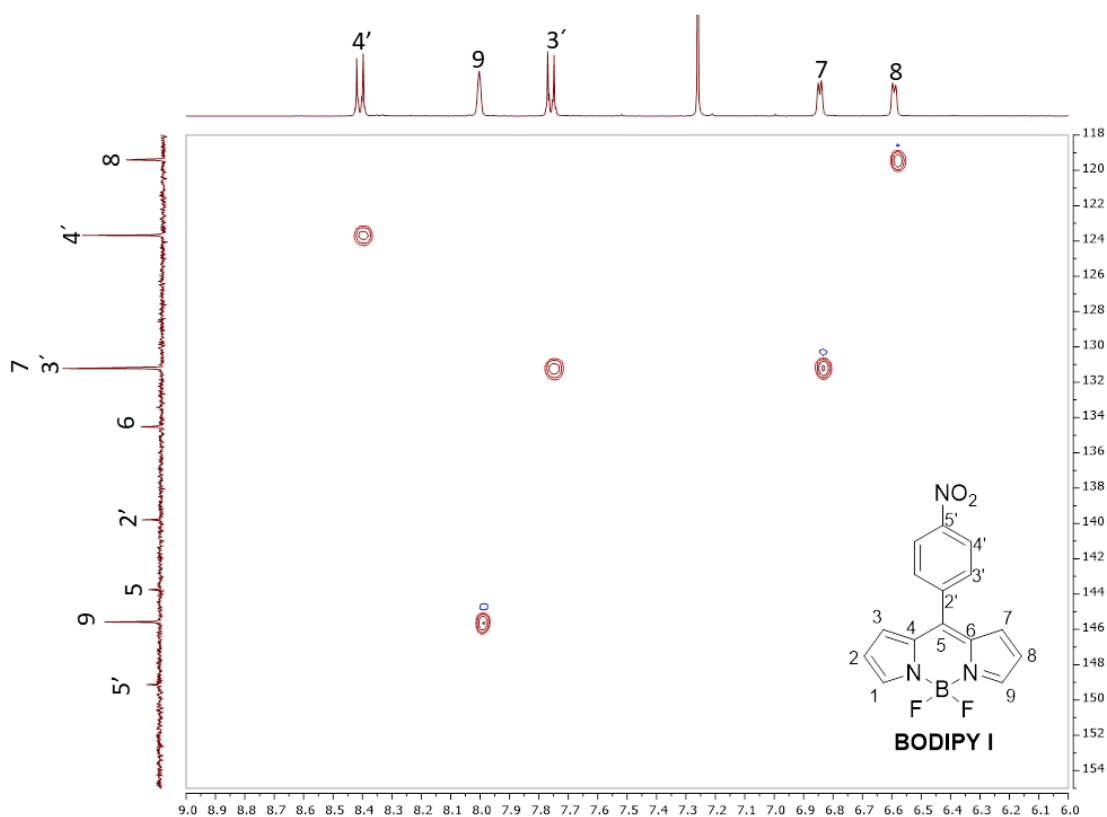


Figura 15. Espectro de correlación heteronuclear HSQC (^1H - ^{13}C) para **BODIPY I** [CDCl_3 , 400 MHz].

Para la asignación de los carbonos cuaternarios del **BODIPY I**, se estudiaron las correlaciones heteronucleares (^1H - ^{13}C) a más de un enlace de distancia, mediante la técnica HMBC, en donde logramos identificar las correlaciones $\text{C-5}' \leftrightarrow \text{H-4}'$, $\text{C-3}' \leftrightarrow \text{H-2}'$ y $\text{C-5} \leftrightarrow \text{H-7}$, (Figura 16).

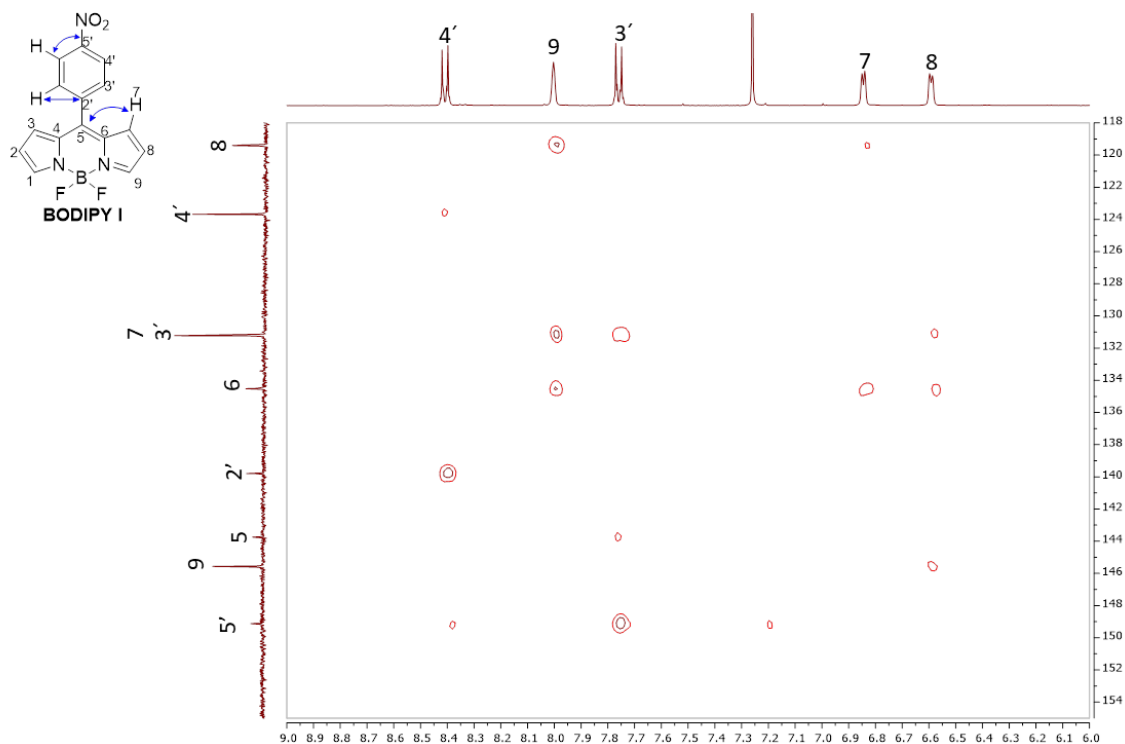


Figura 16. Espectro de correlación heteronuclear HMBC (^1H - ^{13}C) para el **BODIPY I** [CDCl_3 , 400 MHz].

Una característica importante de los BODIPYs, es la presencia en RMN de un triplete en RMN- ^{11}B y una señal cuádruple en RMN- ^{19}F , esto se observó para el **BODIPY I** como se muestra en la Figura 17.

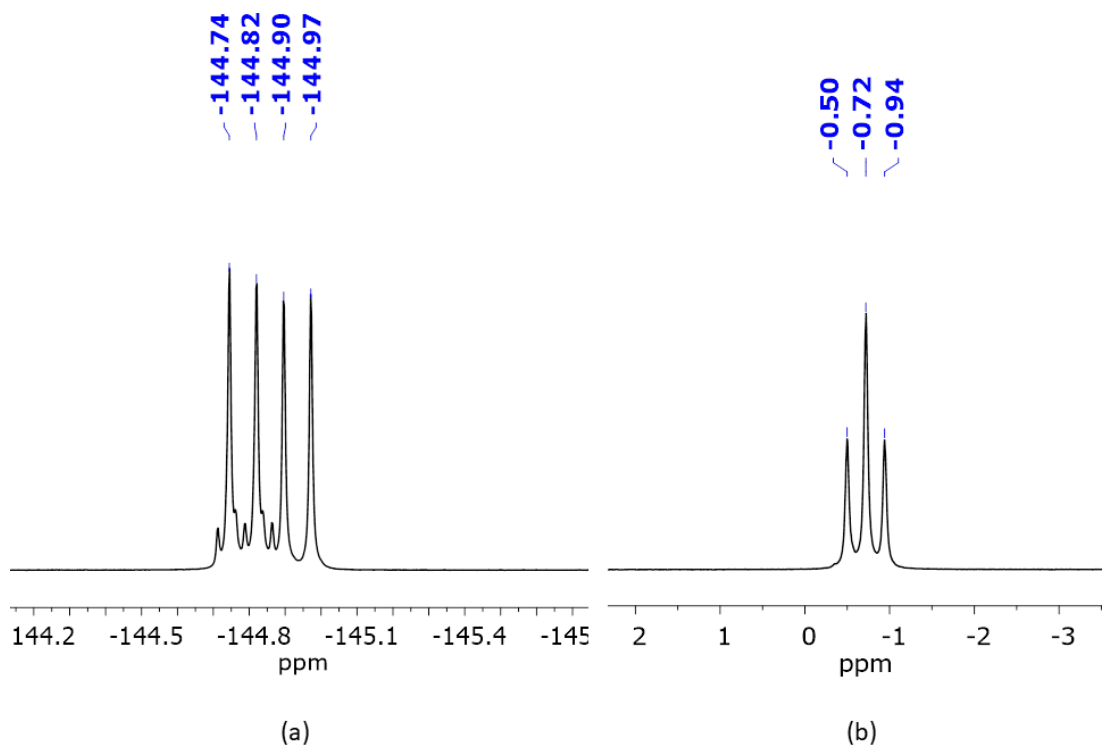
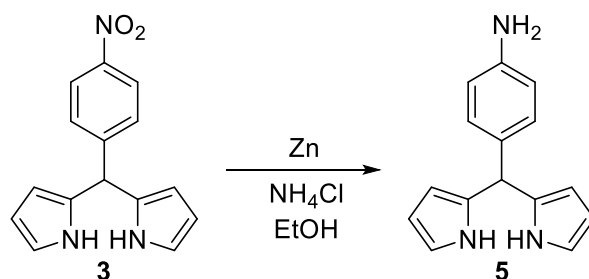


Figura 17. Espectros de RMN de ^{19}F (376 MHz CDCl_3) (a) y ^{11}B (128 MHz, CDCl_3) (b) para el **BODIPY I**.

Para la obtención del **BODIPY II**, se realizó una reducción del compuesto **3** con NH_4Cl y Zn utilizando como disolvente etanol (Esquema 13), dejando la mezcla de reacción en agitación constante durante 40 minutos a 40°C , se adaptó un refrigerante al sistema. De esta manera se obtuvo el *meso*-(4-aminofenil)-dipirrometano con un rendimiento de 69%.



Esquema 13. Reducción del grupo nitro del dipirrometano **3**.

Al igual que en el dipirrometano **3** se identificó la señal de NH en $\delta = 7.91$ ppm y el hidrógeno en la posición *meso* en $\delta = 5.36$ ppm. Se observan las señales correspondientes a los hidrógenos H-4' y H-3' en $\delta = 6.70$ y $\delta = 7.05$ ppm respectivamente, a diferencia del compuesto **3**, se puede ver un desplazamiento hacia menores frecuencias como efecto del grupo amino al que están cercanos. Las señales correspondientes a los hidrógenos H-9, H-8 y H-7 se observan en $\delta = 6.70$, 6.20 y 5.92 ppm, respectivamente. Además, se observa una señal ancha en $\delta = 3.41$ ppm correspondiente al grupo amino confirmando que la reducción de dipirrometano se llevó a cabo con éxito.

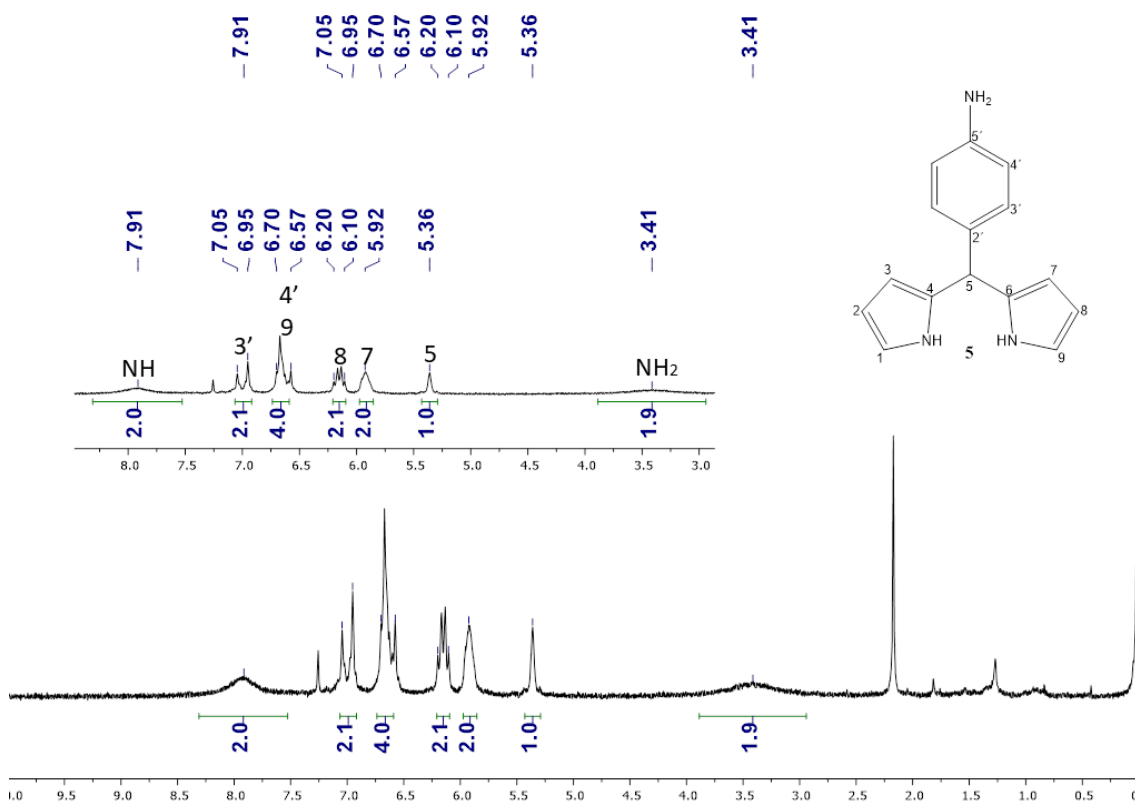
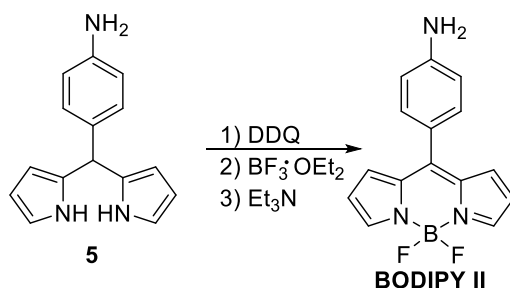


Figura 19. Espectro de RMN-¹H [CDCl₃, 400 MHz] para el *meso*-(4-aminofenil)-dipirrometano.

Una vez obtenido el compuesto **5**, se llevó a cabo su oxidación con DDQ para formar el dipirrometano correspondiente y posteriormente se hizo reaccionar con BF₃•OEt₂, en presencia de trietilamina bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando como disolvente CH₂Cl₂ para formar el BODIPY deseado (Esquema 14).



Esquema 14. Síntesis del *meso*-(4-aminofenil)-BODIPY (**BODIPY II**).

La reacción tuvo una duración de 4 horas y se obtuvo un rendimiento de 15%.

En el espectro RMN-¹H para el BODIPY **II** se observó la desaparición de las señales del N-H de la materia prima (dipirrometano **5**), con lo que se confirmó la coordinación con el átomo de boro. Además se observan las señales correspondientes a los hidrógenos H-4' y H-3' en $\delta = 7.43$ y $\delta = 7.01$ ppm respectivamente, H-9, H-7, y H-8 $\delta = 7.88$, $\delta = 6.77$ y $\delta = 6.54$ ppm, respectivamente. Se puede observar la señal de NH₂ en $\delta = 3.94$ ppm.

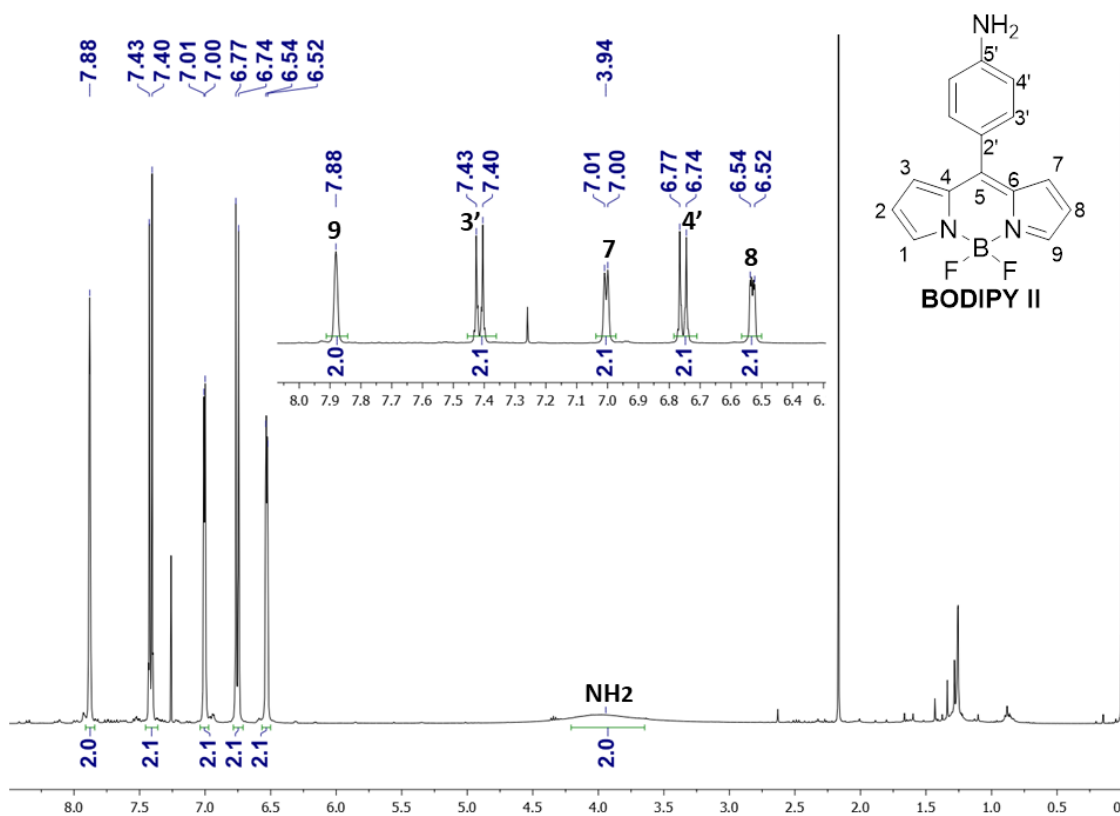


Figura 20. Espectro de RMN-¹H [CDCl₃, 400 MHz] para el compuesto **6** (BODIPY **II**).

Los espectros presentados en la Figura **21** nos mostraron el característico triplete RMN-¹¹B y la señal cuádruple en RMN-¹⁹F esperados para el **BODIPY II**.

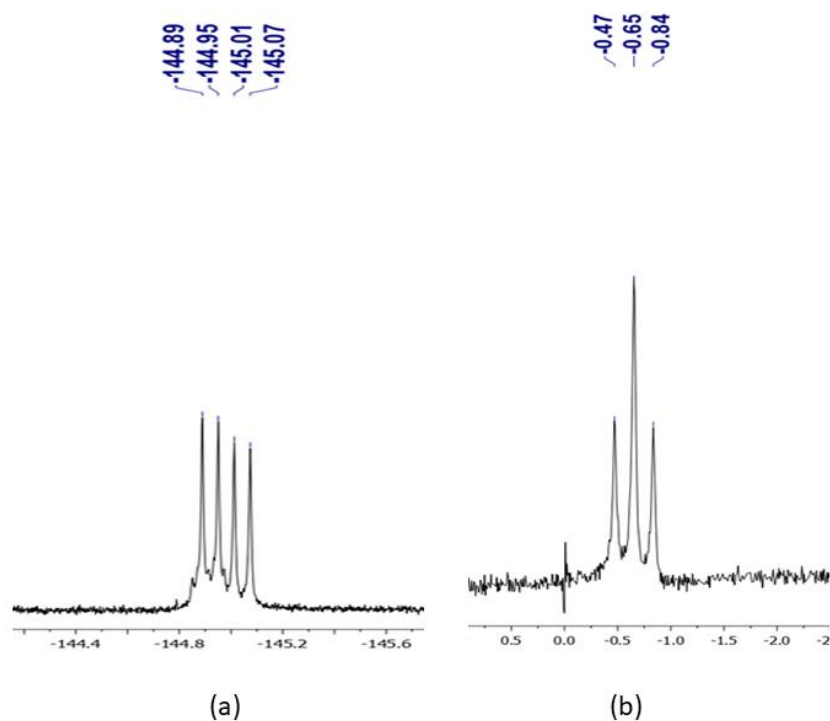
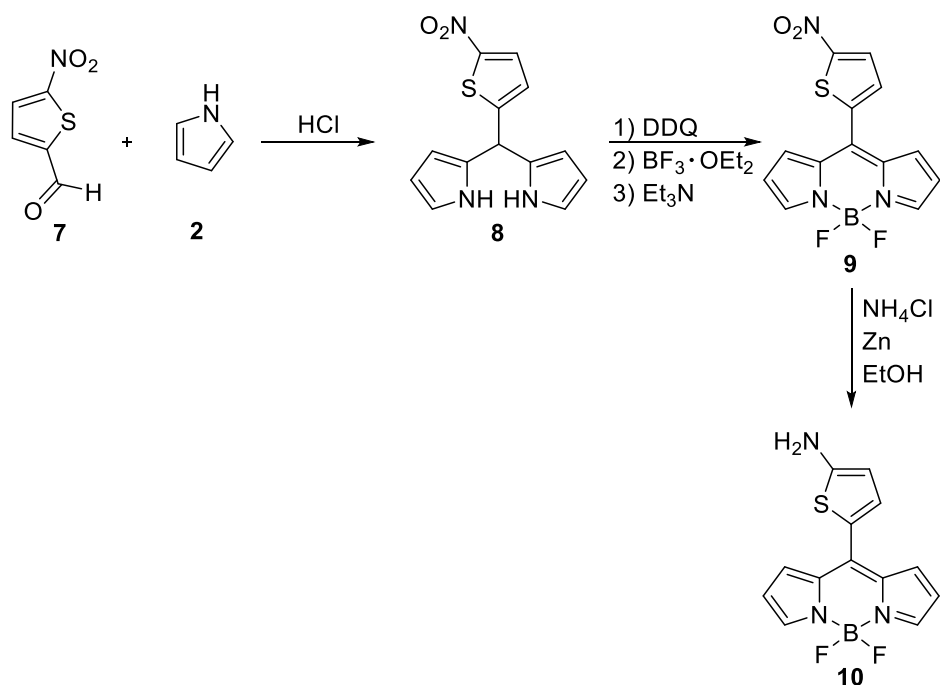


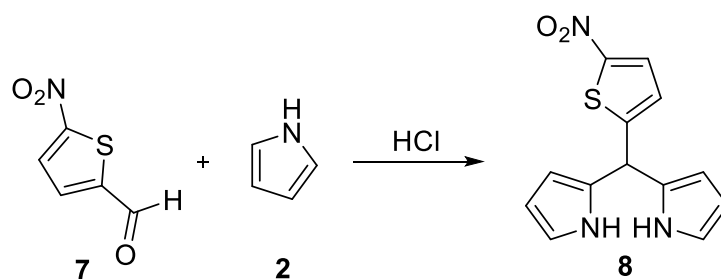
Figura 21. Espectros RMN de ¹⁹F (a) (376 MHz CDCl₃) y de ¹¹B (b) (128 MHz, CDCl₃) del (compuesto **4**) **BODIPY II**.

Para la síntesis de **BODIPY III** y **IV** se empleó una ruta sintética alternativa mostrada en el Esquema 15.



Esquema 15. Síntesis de BODIPYs a partir de 5-nitro-2-tiofencarboxaldehído.

La ruta de síntesis comenzó con la preparación del compuesto **8** por medio de la condensación entre el 5-nitro-2-tiofencarboxaldehído (**7**) con el pirrol (**2**) en agitación constante a temperatura ambiente. Como catalizador se utilizó ácido clorhídrico y CH_2Cl_2 como disolvente (Esquema 16). La reacción tuvo una duración de 6 horas, obteniendo un rendimiento de 92%.



Esquema 16. Síntesis del *meso*-(5-nitrotien-2-il)-dipirrometano (**8**).

Este compuesto se obtuvo como precursor del **BODIPY III**, debido a su alta inestabilidad a condiciones ambientales se utilizó inmediatamente para la siguiente reacción, lográndose corroborar la identidad de este compuesto únicamente por RMN-¹H (Figura 18), en el cual se puede identificar fácilmente una señal en $\delta = 8.05$ ppm que corresponde al NH, además el hidrógeno en la posición *meso* se observa a $\delta = 5.69$ ppm. También, se puede observar las señales correspondientes a los hidrógenos H-4' y H-3' en $\delta = 7.79$ y $\delta = 6.87$ ppm, respectivamente, presentando un desplazamiento químico muy similar observado para el compuesto **3** es decir desplazados completamente a mayores frecuencias debido a que son los hidrógenos más cercanos al grupo nitro. Finalmente se observan las señales correspondientes a los hidrógenos H-9, H-8 y H-7 en $\delta = 6.70$, $\delta = 6.25$ y $\delta = 6.04$ ppm.

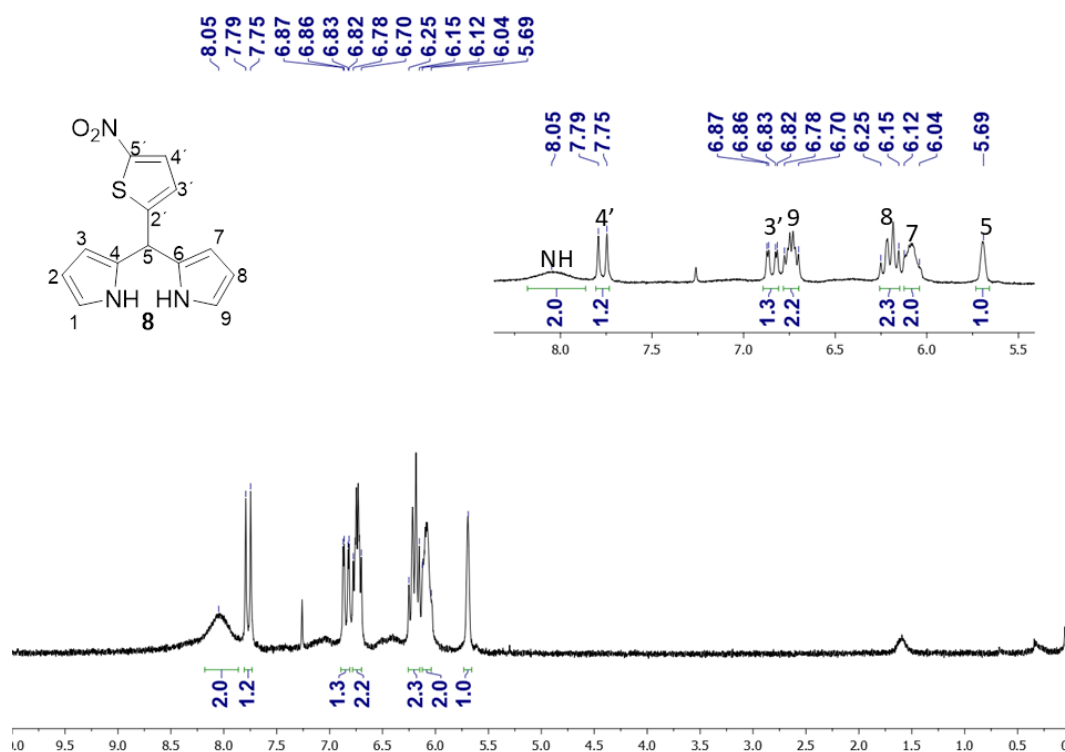
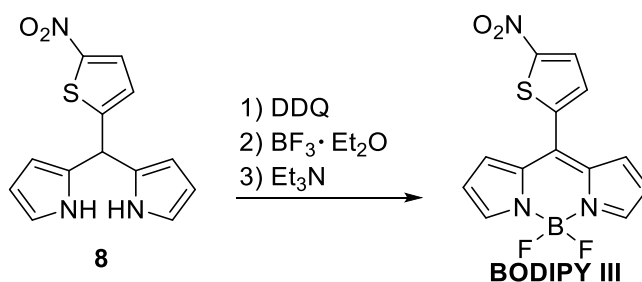


Figura 22. Espectro de RMN-¹H [CDCl₃, 400 MHz] para el *meso*-(5-nitrotien-2-il)-dipirrometano (**8**).

Una vez obtenido el dipirrometano, se llevó a cabo la síntesis del **BODIPY III** mediante la oxidación del compuesto **8** con DDQ, para formar el dipirrometano correspondiente, posteriormente se hizo reaccionar *in situ* con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en presencia de trietilamina bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando como disolvente CH_2Cl_2 para formar el BODIPY correspondiente (Esquema 17).



Esquema 17. Síntesis del *meso*-(5-nitrotien-2-il)-BODIPY (**BODIPY III**).

El **BODIPY III** se obtuvo como un sólido color púrpura, fue caracterizado mediante RMN ^1H identificando las diferentes señales en el espectro. La reacción tuvo una duración de 4 horas y se obtuvo un rendimiento del 74%.

En la Figura 23 se muestra el espectro RMN-¹H del **BODIPY III**, se pueden observar la coordinación de los nitrógenos al boro ya que las señales de NH correspondientes a la materia prima ya no se observan, lo cual es indicativo de la coordinación de los nitrógenos al boro. Las señales correspondientes a los hidrógenos H-4' y H-3' se observan en $\delta = 8.02$ y $\delta = 7.44$ ppm, respectivamente, además se distingue el hidrógeno H-8 en $\delta = 7.99$ ppm. Por último, se localizan los hidrógenos H-7 y H-9 en $\delta = 7.20$ y $\delta = 6.63$ ppm, respectivamente.

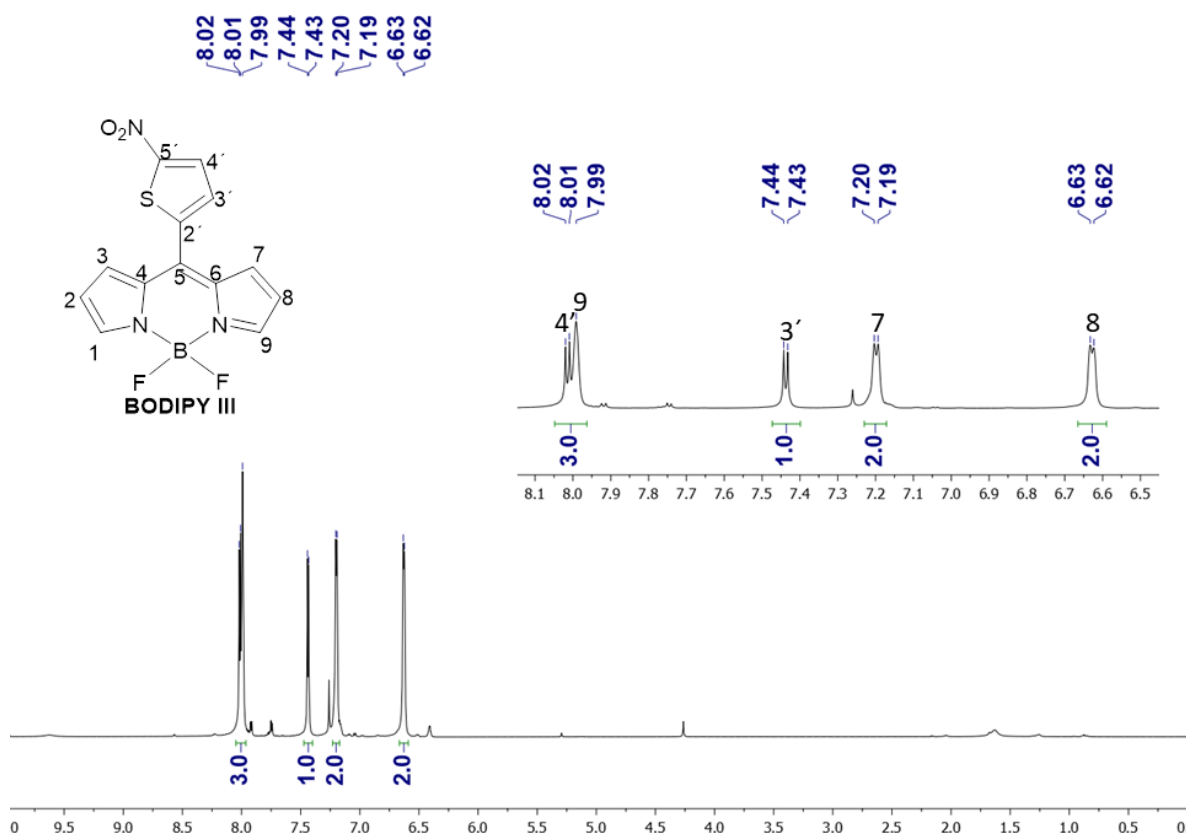


Figura 23. Espectro de RMN-¹H [CDCl₃, 400 MHz] para el *meso*-(5-nitrotien-2-il)-BODIPY (**BODIPY III**).

En la Figura 24 se muestra el espectro de RMN-¹³C para el **BODIPY III**, en donde se pueden apreciar las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios C-5', C-5, C-2' y C-6 en $\delta = 154.55$, $\delta = 140.10$, $\delta = 135.62$ y $\delta = 134.21$ ppm, respectivamente.

Además, es característica la ausencia de la señal del carbono con hibridación sp^3 presente en el dipirrometano **8** de partida en posición *meso*, también se identifican los carbonos en C-8 y C-2 en $\delta = 119.71$ ppm.

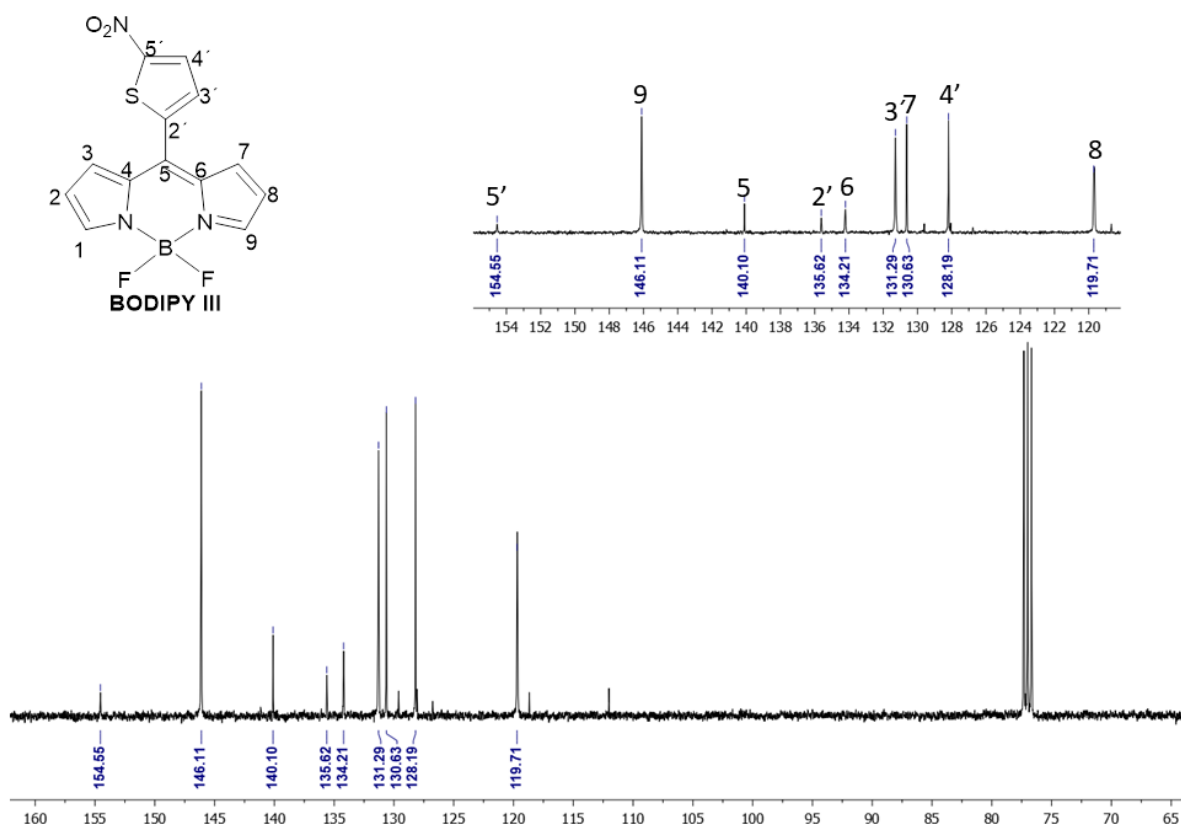


Figura 24. Espectro de RMN-¹³C [CDCl₃, 100 MHz] para el *meso*-(5-nitrotien-2-il)-BODIPY (**BODIPY III**).

En la Figura 25 se observa la presencia de un triplete en RMN- ^{11}B y una señal cuádruple en RMN- ^{19}F , lo cual es característico para el puente BF_2 .

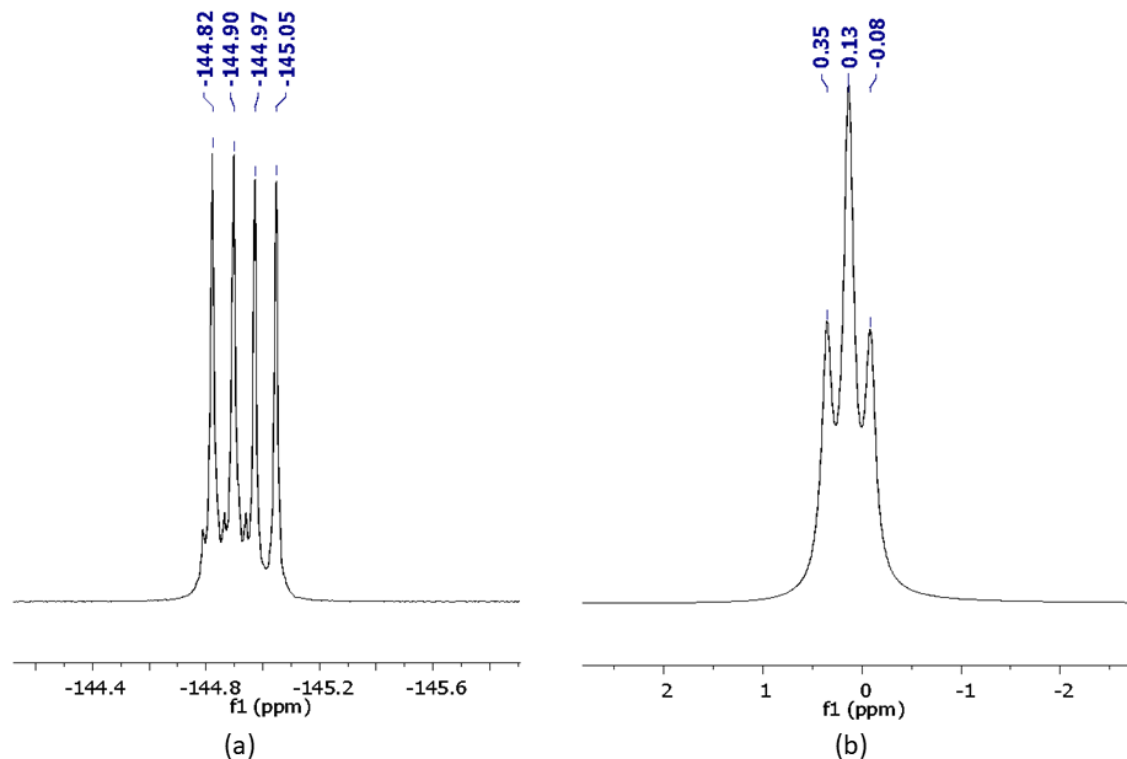


Figura 25. Espectros RMN de ^{19}F (a) (376 MHz CDCl_3) y de ^{11}B (b) (128 MHz, CDCl_3) para el *meso*-(5-nitrotiofen-2-il)-BODIPY (**BODIPY III**).

Fue posible obtener cristales adecuados para difracción de rayos-X del **BODIPY III** (Figura 26), el cual cristalizó en un sistema monoclinico con un grupo espacial $\text{P}2_1/\text{c}$ con 4 moléculas por celda unitaria. El ángulo diedro entre el anillo de tiofeno y el núcleo de BODIPY es de 35.6° . Algunas distancias importantes son B – N 1.548 \AA y B – F de 1.388 \AA , los ángulos N–B–N y F–B–F son de 106.19° y 109.62° respectivamente.

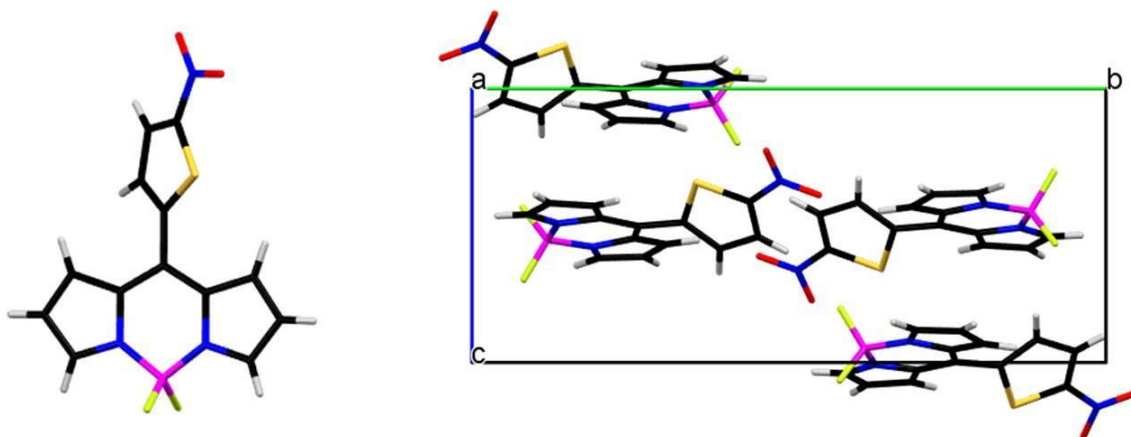
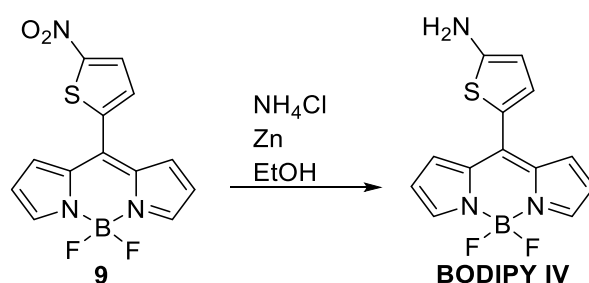


Figura 26. Estructura de cristalina para el *meso*-(5-nitrotiofen-2-il)-BODIPY (**BODIPY III**).

Una vez obtenido el **BODIPY III** se hizo una reducción del grupo nitro, haciéndolo reaccionar con NH_4Cl y Zn , utilizando como disolvente etanol, dejando en agitación constante durante 60 minutos, a 40°C , obteniéndose el **BODIPY IV**, (Esquema 18), con un rendimiento de 37%.



Esquema 18. Síntesis del *meso*-(5-aminotien-2-il)BODIPY (**BODIPY IV**).

En el espectro RMN-¹H para el **BODIPY IV**, mostrado en la Figura 27, se observan las señales del NH₂ en δ = 4.73 ppm. Se observan además las señales correspondientes a los hidrógenos H-4' y H-3' en δ = 6.30 y δ = 7.42 ppm respectivamente, así como las señales de los hidrógenos H-9, H-7, y H-8 δ = 6.53, δ = 7.27 y δ = 7.78 ppm.

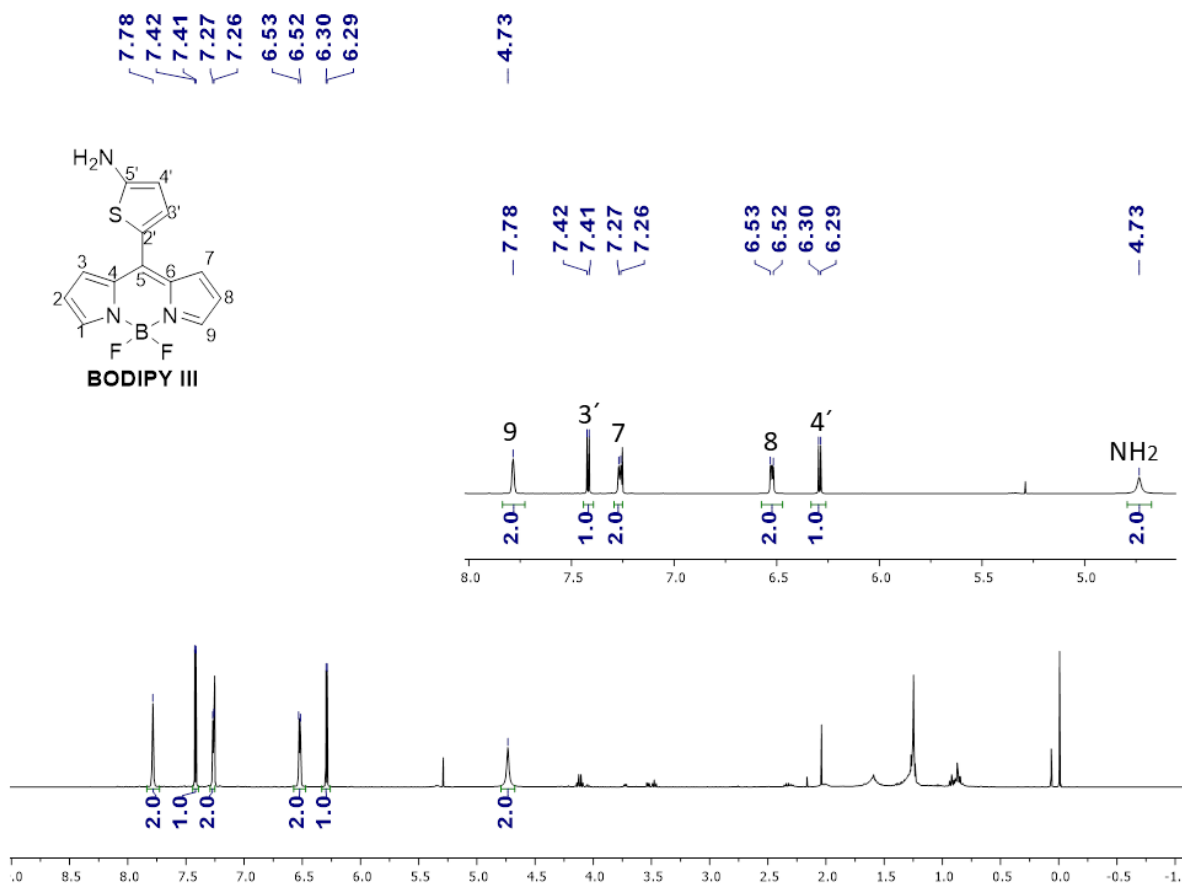


Figura 27. Espectro de RMN-¹H [CDCl₃, 400 MHz] para el *meso*-(5-aminotien-2-il)BODIPY (**BODIPY IV**).

En el espectro de RMN-¹³C para el **BODIPY IV** (Figura 28) se pueden apreciar señales correspondientes a los carbonos cuaternarios C-5', C-5, C-2' y C-6 en δ = 162.17, 140.43, 132.89 y 120.59 ppm

respectivamente. También se identifican los carbonos en posición 9, 7 y 8 en $\delta = 140.08$, 129.18 y 117.13 ppm, respectivamente. Los carbonos C-3' y C-4' se observaron en $\delta = 138$ y 110.03 ppm.

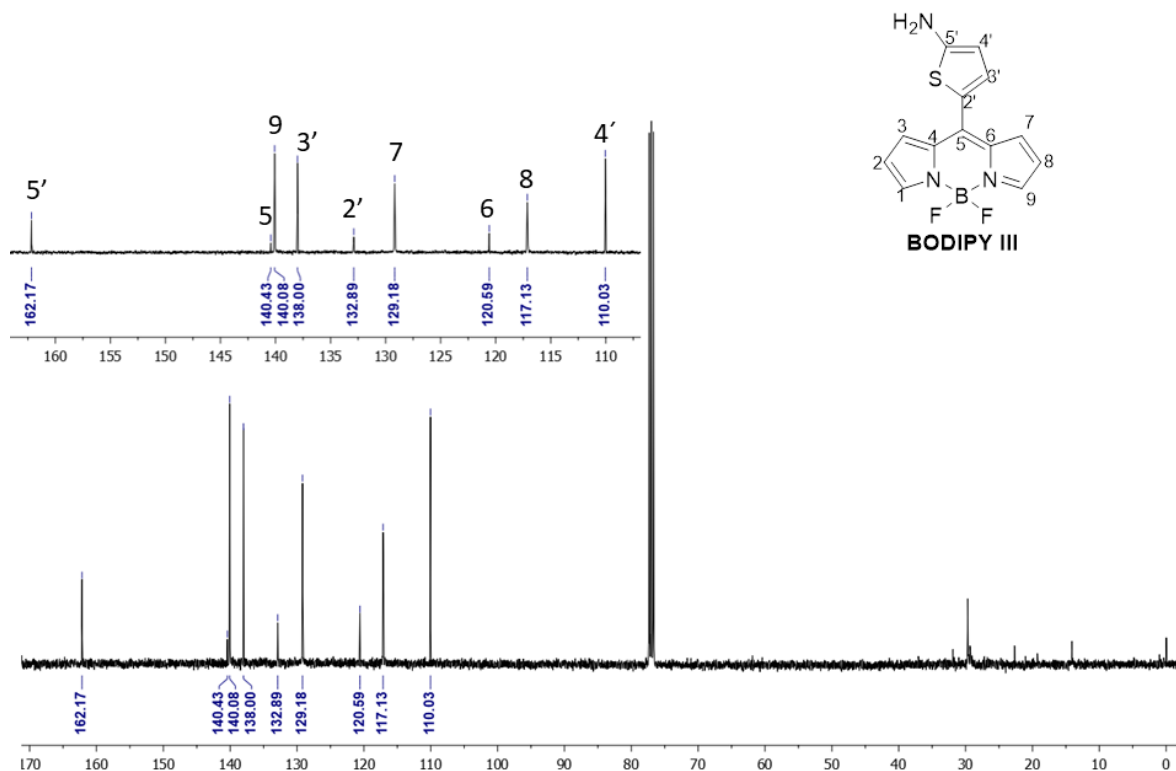


Figura 28. Espectro de RMN- ^{13}C [CDCl_3 , 100 MHz] para el *meso*-(5-aminotien-2-il)BODIPY (**BODIPY IV**).

En el espectro de correlación COSY (^1H - ^1H , Figura 29) podemos observar la correlación que existe entre hidrógenos de 3 a 5 enlaces de distancia, por lo que se aprecia la correlación entre H-3' y H-4', así mismo se observa la correlación entre H-8, H-7 y H-9.

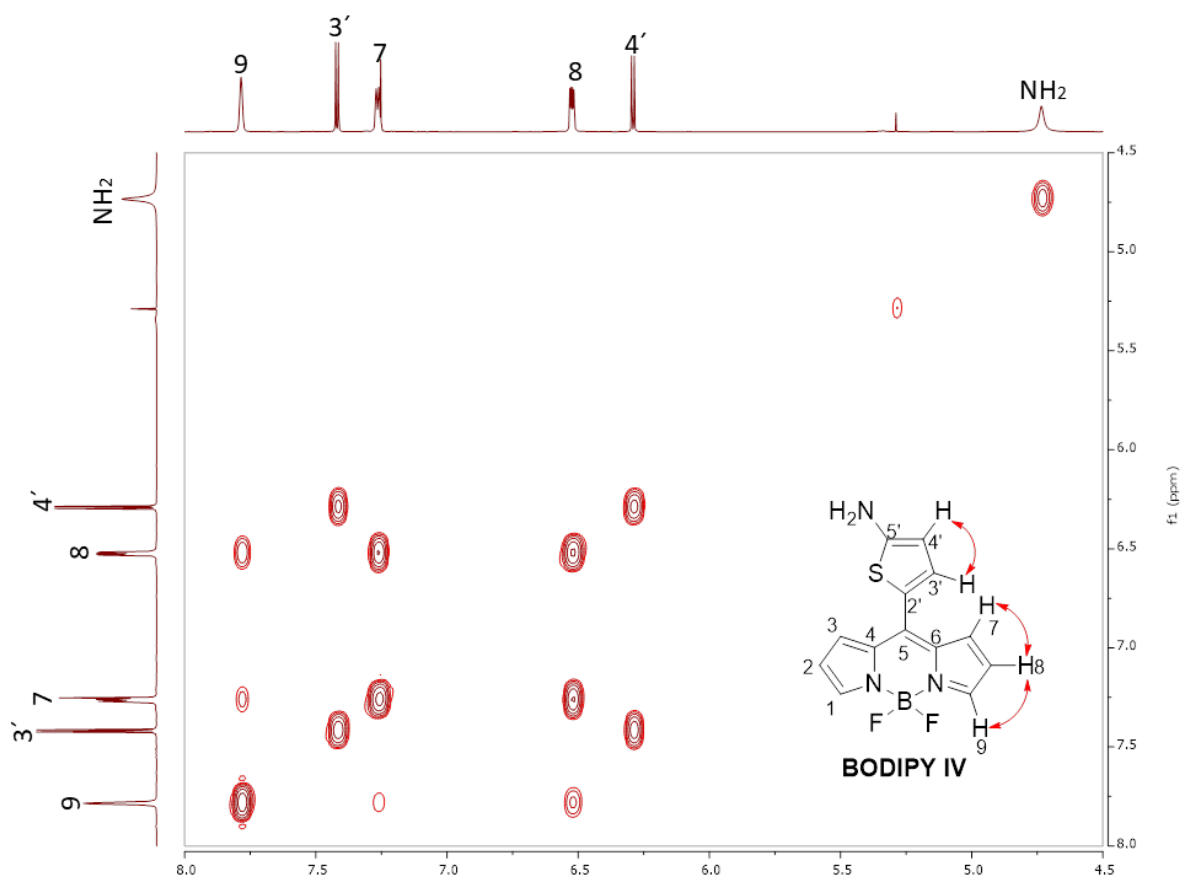


Figura 29. Espectro de correlación homonuclear COSY (^1H - ^1H) para el *meso*-(5-aminotien-2-il)BODIPY (**BODIPY IV**).

Con el espectro mostrado en la Figura 30 se estudiaron las correlaciones heteronucleares (^1H - ^{13}C) a más de un enlace de distancia en donde resultaron relevantes $(\text{C}-5') \leftrightarrow (\text{H}-4')$, $(\text{C}-3') \leftrightarrow (\text{H}-2')$ y $(\text{C}-5) \leftrightarrow (\text{H}-7)$ principalmente.

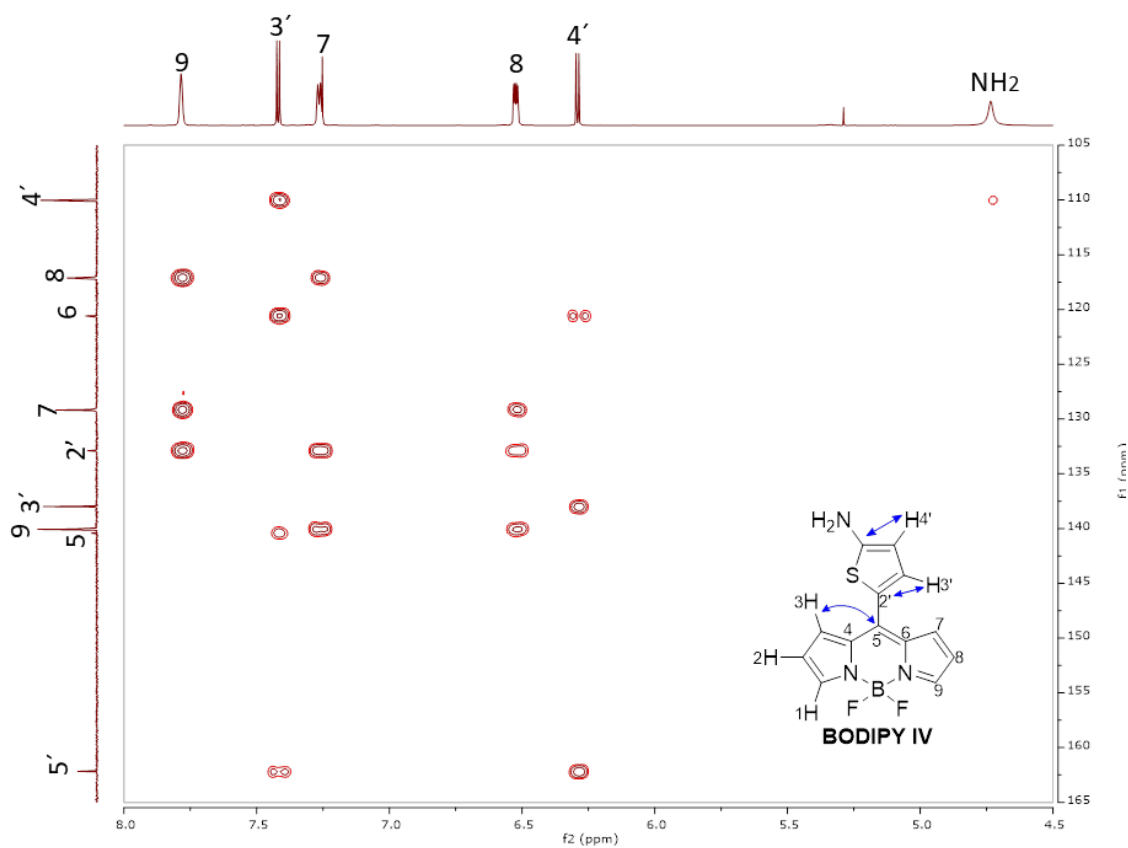


Figura 30. Espectro de correlación heteronuclear HMBC (^1H - ^{13}C) para el *meso*-(5-aminotien-2-il)BODIPY (**BODIPY IV**).

Mediante el método HSQC (^1H - ^{13}C) se pudieron observar las correlaciones a un enlace de distancia, con lo que se pudieron asignar las señales de los carbonos unidos a hidrógeno. Así mismo se distingue que los carbonos C-5 y C-6 no muestran correlación con ningún hidrógeno debido a que son cuaternarios.

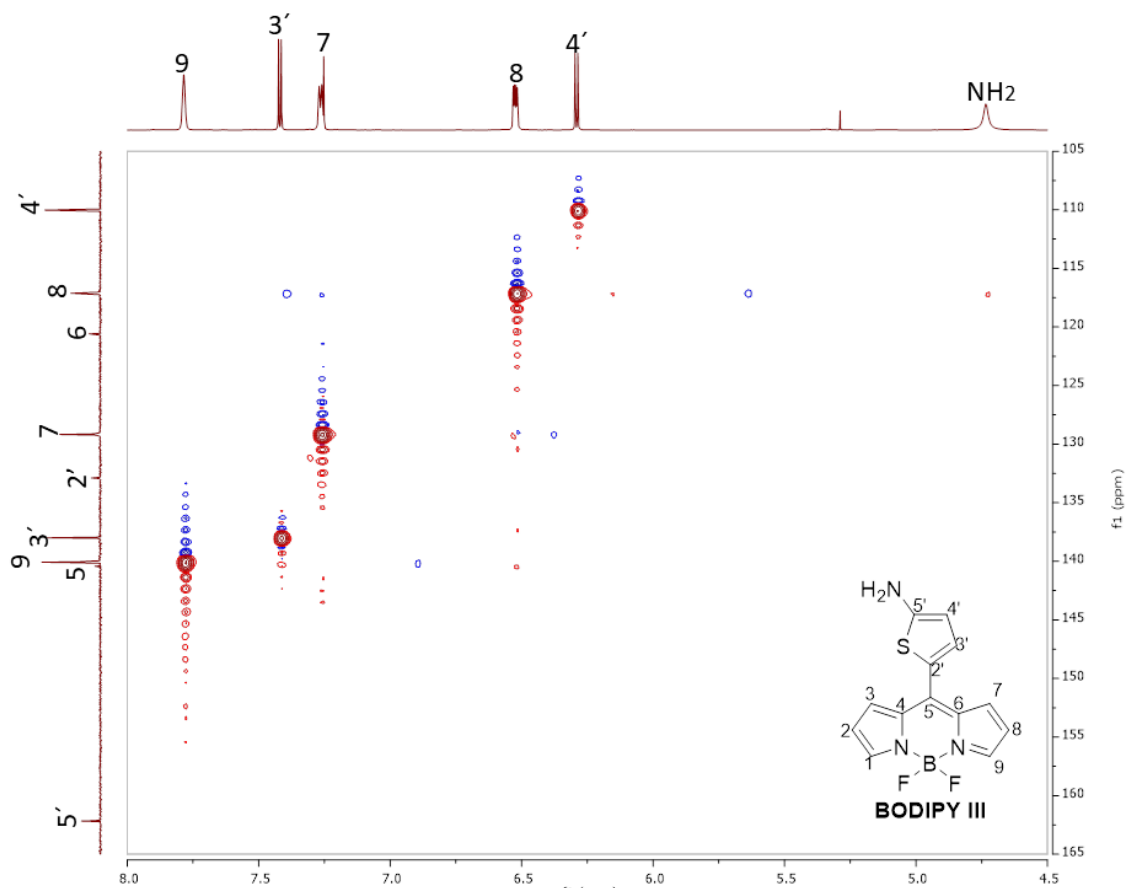


Figura 31. Espectro de correlación heteronuclear HSQC (^1H - ^{13}C) *meso*-(5-aminotien-2-il)BODIPY (**BODIPY IV**), [CDCl_3 , 400 MHz].

En los espectros de RMN- ^{19}F y RMN- ^{11}B mostrados en la Figura 32, se observa el triplete en boro y la señal cuádruple en flúor esperados para el **BODIPY IV**, corroborándose la introducción del puente BF_2 .

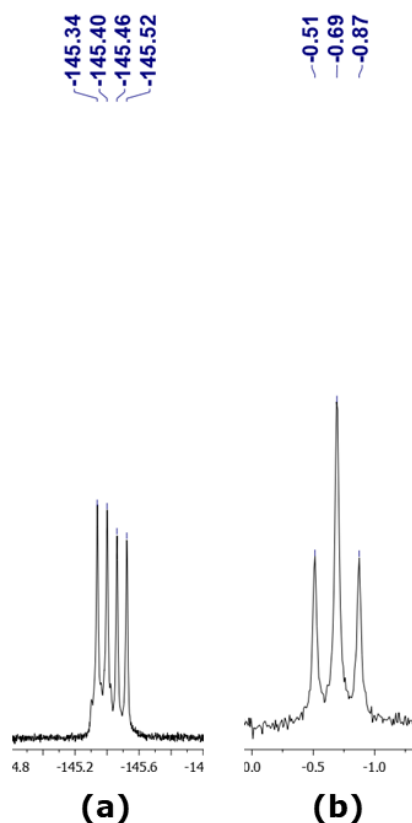


Figura 32. Espectros RMN de ^{19}F (376 MHz CDCl_3) (a) y de ^{11}B (128 MHz, CDCl_3) (b) del *meso*-(5-aminotien-2-il)BODIPY (**BODIPY IV**).

Propiedades Foto-físicas

Las propiedades foto-físicas son de gran importancia en este trabajo, ya que uno de los intereses principales es demostrar que se

pueden controlar estas propiedades al agregar ciertos sustituyentes en posición *meso* de los compuestos BODIPYs.

Los sustituyentes donadores de electrones en la posición *meso* desestabilizan el orbital LUMO y se desplazan hacia la izquierda, es decir, con máximos de absorción desplazados al azul.³⁵

Los sustituyentes atractores de electrones en la posición *meso* estabilizan el orbital LUMO y se desplazan hacia derecha, es decir con máximos de absorción desplazados al rojo.³⁵

En general se pudo observar que al reducir, el grupo nitro para convertirlo en grupo amino, las propiedades fotofísicas de los BODIPYs se modificaron, los compuestos que presentan un grupo atractor de electrones como lo es el grupo nitro en los **BODIPYs I** y **III** muestran muy poca fluorescencia, por el contrario, los **BODIPYs II** y **IV** que tienen un grupo donador de electrones como lo es una amina favoreció la fluorescencia como se predijo, lo cual se logró observar cualitativamente en la cámara UV, (Figura 33)

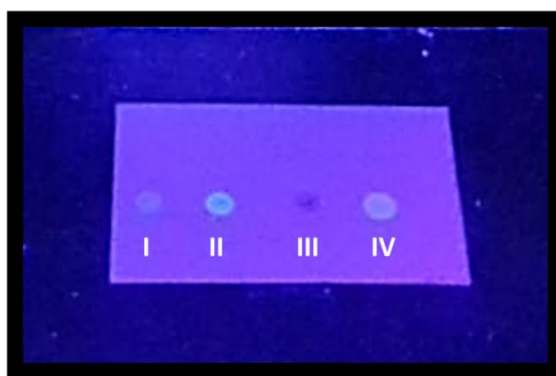


Figura 33. Fluorescencia de **BODIPYs I-IV** bajo cámara UV.

Además, se obtuvieron los espectros de UV-Vis y de emisión normalizados de cada compuesto, los cuales se muestran en las Figuras 34 y 35. Se puede observar en la Figura 34 que los **BODIPYs I** y **II**, que tienen un fenilo en la posición *meso*, absorben a menores longitudes de onda que los **BODIPYs III** y **IV** que tienen al tienilo, indicando que éste deslocaliza mejor la densidad electrónica con el núcleo de BODIPY y por eso se observa un ligero desplazamiento batocrómico en la absorción.

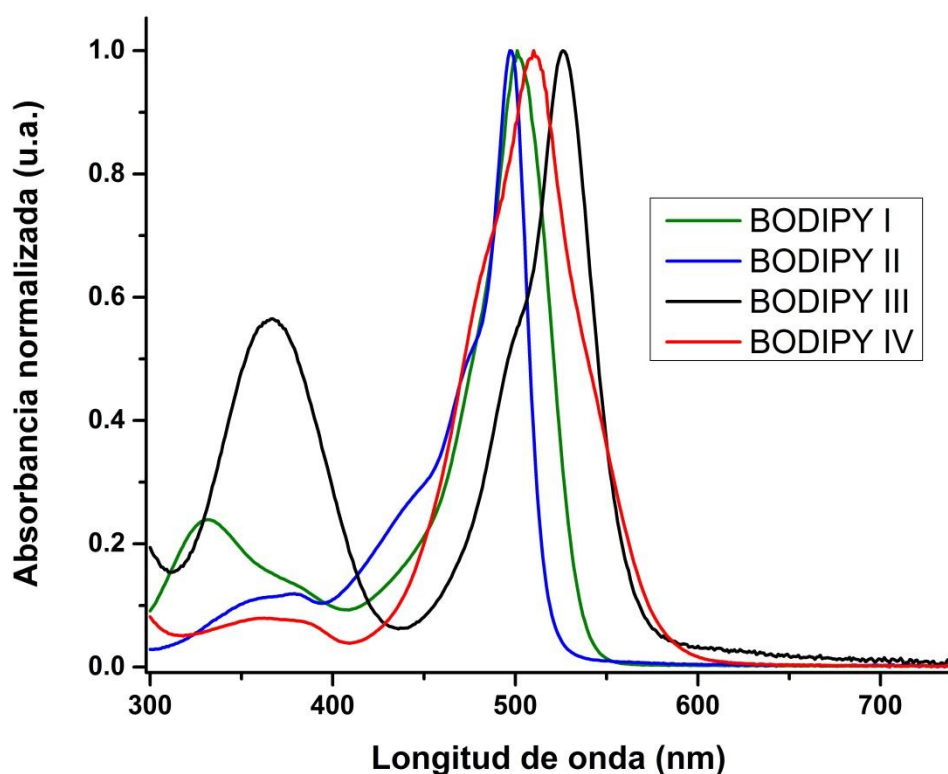


Figura 34. Espectros normalizados de UV-Visible para los **BODIPYs I-IV** en diclorometano a temperatura ambiente.

En la Figura 35 se puede observar que los **BODIPYs I, II y IV** emiten alrededor de $\lambda = 525$ nm, mientras que el **BODIPY III** presenta una longitud de onda de emisión arriba de $\lambda = 550$ nm. Las curvas se encuentran normalizadas para compararlas entre sí, pero la emisión del **BODIPY III** no es muy intensa, lo que se puede corroborar en la Figura 33. De acuerdo a estudios previos en sistemas relacionados, eso se asocia a que el grupo nitro unido al tiofeno en el compuesto **III** estabiliza el orbital LUMO de la molécula, lo que provoca que su banda de emisión se desplace a mayores longitudes de onda.

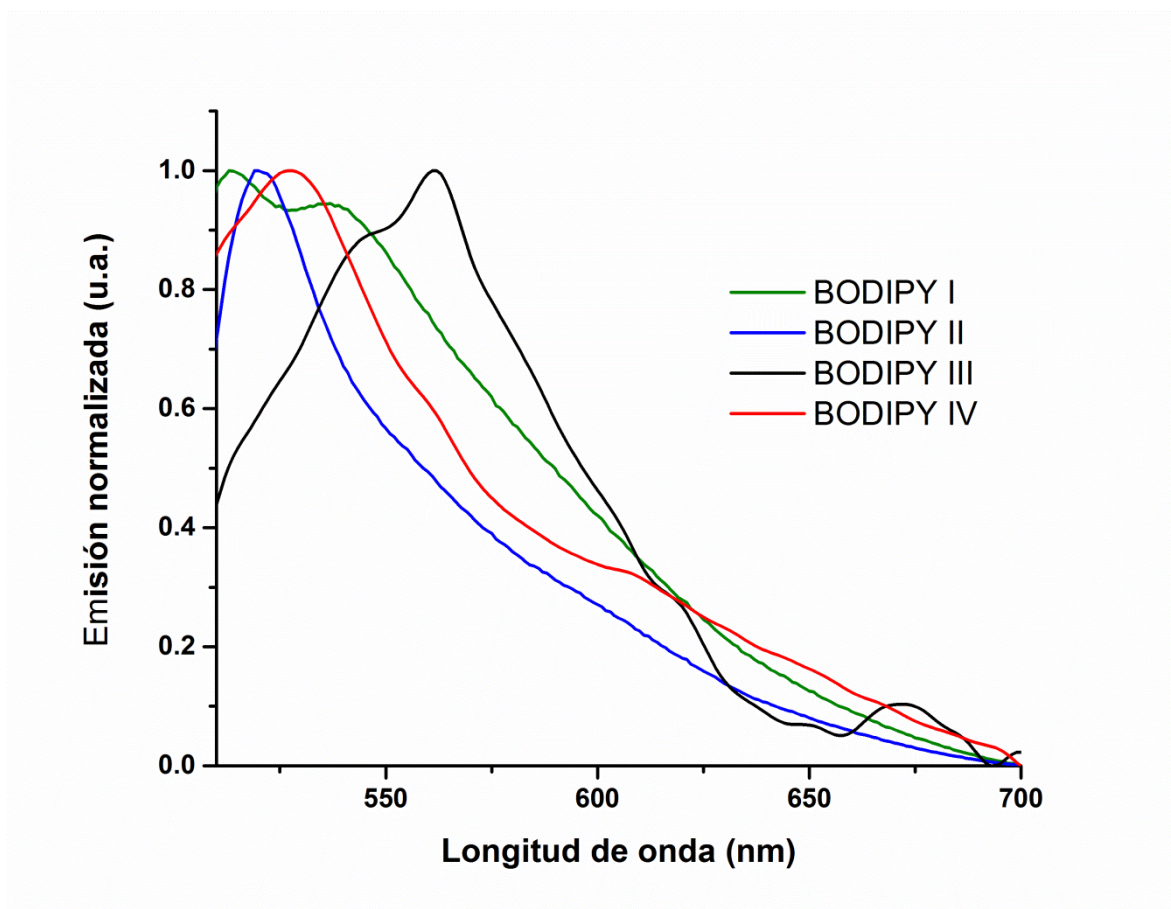


Figura 35. Espectros normalizados de emisión para los compuestos **BODIPY I-IV** en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente.

Conclusiones.

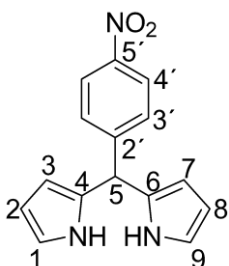
Siguiendo rutas sintéticas en varios pasos fue posible obtener los **BODIPYs I, II, III, y IV**, siendo necesario explorar más de un procedimiento de síntesis en más de una ocasión.

Los compuestos sintetizados fueron caracterizados por medio de espectroscopía de RMN en 1D y 2D, y espectroscopia de masas, corroborando así la obtención de los compuestos. Además se lograron obtener cristales del dipirrometano **3** y para el **BODIPY III**, adecuados para su difracción de Rayos-X de monocristal.

Se corroboró mediante espectroscopia de absorción y emisión que la reducción del grupo nitro nos condujo a derivados más fluorescentes que pueden tener una potencial aplicación como marcadores fluorescentes.

Procedimiento Experimental

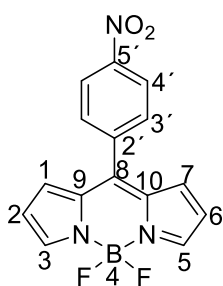
Síntesis del compuesto *meso*-(4-nitrofenil)dipirrometano (**3**)



En un matraz bola de 250 mL se colocaron 100 mL de ácido clorhídrico 0.1 M, *p*-nitrobenzaldehído (13.14 mmol, 2 g), pirrol (46.01 mmol, 3.19 mL) y 10 mL de CH₂Cl₂ con agitación constante durante 2.5 h. La reacción se siguió mediante cromatografía en capa fina hasta observar el consumo total de la materia prima. Se filtró el precipitado observado del cual se obtuvo 2.94 g (11.86 mmol, 88.94%) de un sólido color amarillo mostaza. **RMN-¹H** [400 MHz, CDCl₃] δ =

8.17 (d, $J=8.8$, H-4'), 8.00 (s, NH), 7.38 (d, $J=8.4$, H-3'), 6.76 (d, $J=1.5$, H-9), 6.18 (d, $J=3.2$, H-8), 5.87 (d, $J=0.7$, H-7), 5.58 (s, H-5). **RMN-¹³C** [400 MHz, CDCl₃] δ = 149.79 (C-5), 147.03 (C-2'), 130.93 (C-3'), 129.37 (C-4, C-6), 123.94 (C-4'), 118.11 (C-1, C-9), 108.92 (C-2, C-8), 107.95 (C-3, C-7), 43.93 (C-5). **EMAR ESI-TOF**: Calculado para C₁₅H₁₃N₃O₂ [M⁺+H]⁺: 266.0924. Experimental: 266.0925 Error: 0.37 ppm.

Síntesis del compuesto *meso*-(4-nitrofenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indaceno (**BODIPY I**)

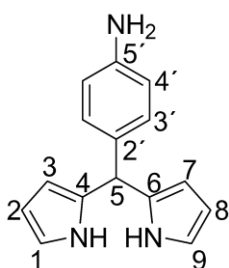


En un matraz bola de 100 mL se colocaron el dipirrometano **3** (3.7439 mmol, 1 g), DDQ (3.7439 mmol, 0.84 g) y 100 mL de CH₂Cl₂ bajo atmósfera de nitrógeno, se dejó reaccionar la mezcla en agitación constante durante 40 minutos a temperatura ambiente.

Transcurrido ese tiempo se agregó BF₃•OEt₂ (18.7069 mmol, 2.37 mL), se dejó en agitación 20 minutos y más se adicionó gota a gota Et₃N (7.4 mmol, 1mL). Se dejó reaccionar por 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó hielo y se filtró. El filtrado se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó y se soportó en celita. Se purificó por cromatografía en columna de sílice gel utilizando un sistema hexato/acetato de etilo (97:3), se obtuvieron 204.5 mg (3.7439 mmol, 17.44%) de un sólido cristalino verde oscuro. **RMN-¹H** [400 MHz, CDCl₃] δ = 8.43 (d, $J = 13.3$ Hz, H-4'), 8.00 (s, H-9), 7.78 (d, $J = 13.3$ Hz, H-3'), 6.85 (d, $J = 4.2$ Hz, H-7), 6.60 (s, H-8). **RMN ¹³C** [151 MHz, CDCl₃] δ = 149.13 (C-5'), 145.57 (C-8), 143.75 (C-5), 139.80 (C-2'), 134.52 (C-6), 131.21 (C-7, C-3') (d, $J = 5.9$ Hz), 123.68 (C-4'), 119.41 (C-9). **RMN ¹¹B** [160 MHz, CDCl₃] δ = 0.07 (m,

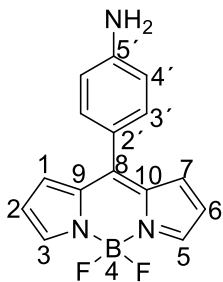
28.7 Hz). **RMN ¹⁹F** (471 MHz, CDCl₃) δ = -144.88 (ddd, *J* = 86.0, 57.5, 28.7 Hz).

Síntesis del compuesto *meso*-(4-aminofenil)-dipirrometano. (**5**).



En un matraz bola de 25 mL, adaptado con un refrigerante, se colocaron el dipirrometano **3** (0.7482 mmol, 200 mg), NH₄Cl (1.4965 mmol, 80 mg), zinc (5.2374 mmol, 342 mg) y 10 mL de etanol. La mezcla se dejó reaccionar durante 40 minutos en agitación constante a 40°C. Se filtró para retirar el zinc, se purificó por cromatografía en columna de sílice gel utilizando un sistema hexano/acetato de etilo (8:2), obteniéndose 123mg (0.51915 mmol, 69%). **RMN-¹H** [90 MHz, CDCl₃] δ = 7.91 (s, NH), 7.05 (s, H-3'), 6.70 (d, *J* = 11.4 Hz, H-9, H-4'), 6.20 (d, *J* = 8.5 Hz, H-8), 5.92 (s, H-7), 5.36 (s, H-5), 3.41 (s, NH₂).

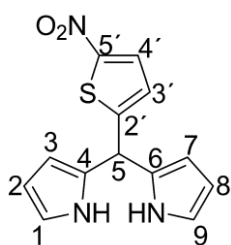
Síntesis del compuesto *meso*-(4-aminofenil)-4,4-difluoro-4-boro-3a,4a-diaza-s-indaceno (**BODIPY II**) (**6**).



En un matraz bola de 25 mL se colocaron el dipirrometano **5** (0.4601 mmol, 123 mg), DDQ (0.4601 mmol, 104.44 mg), y 10 mL de CH₂Cl₂ bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla se dejó reaccionar en agitación constante durante 40 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se agregó BF₃•OEt₂ (2.3 mmol, 0.29 mL) se dejó en agitación 40 minutos y se agregó gota a gota Et₃N (0.92 mmol, 0.12 mL). La mezcla se dejó reaccionar por 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó hielo y se filtró. El filtrado se extrajo con

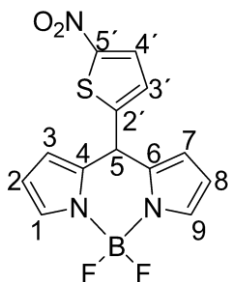
CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se evaporó y se soportó en celita. Se purificó por cromatografía en columna de sílice gel utilizando un sistema hexano/acetato de etilo (95:5) obteniéndose 16.1 mg (0.0678 mmol, 14.74%) de un sólido verde. **RMN-¹H** [400 MHz, CDCl₃] δ = 7.88 (s, H-9), 7.43 (d, *J* = 8.5, H-4'), 7.00 (d, *J* = 4.1, H-3'), 6.77 (d, *J* = 8.5, H-7), 6.53 (dd, *J* = 4.1, 1.7, H-8), 3.94 (s, NH₂). **RMN ¹¹B** [160 MHz, CDCl₃] δ = -0.65 (t, *J* = 29.3 Hz). **RMN ¹⁹F** [471 MHz, CDCl₃] δ = -144.98 (dd, *J* = 58.3, 29.0 Hz).

Síntesis del compuesto 5-(5'-nitrotien-2-il)dipirrometano (**8**)



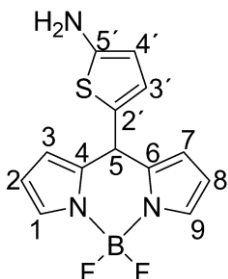
En un matraz bola de 250 mL se colocaron 100 mL de ácido clorhídrico 0.1M, 5-nitrotiofeno-2-carbaldehído (13.14 mmol, 2g), pirrol (45.99 mmol, 3.19 mL) y 10 mL de CH₂Cl₂, la mezcla de reacción se dejó 6h, pasado este tiempo se filtró. Se obtuvieron 12.08 g (11.86 mmol, 91.94%) de un sólido color amarillo mostaza fuerte. **RMN-¹H** [90 MHz, CDCl₃] δ = 8.05 (s, NH), 7.79 (d, *J* = 4.2 Hz, H-4'), 6.87 (dd, *J* = 4.2, 0.9 Hz, H-3'), 6.78 (d, *J* = 6.9 Hz, H-9), 6.25 (d, *J* = 8.9 Hz, H-8), 5.69 (s, H-5). Debido a su alta inestabilidad, este compuesto fue usado directamente en el siguiente paso de síntesis.

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



En un matraz bola de 25 mL se colocaron el compuesto **8** (2.054mmol, 500 mg), DDQ (2.054 mmol, 466 mg) y CH_2Cl_2 (10 mL) como disolvente bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla se dejó reaccionar en agitación constante durante 40 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se agregó $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (12.32 mmol, 1.56 mL) se dejó en agitación 30 minutos y se agregó gota a gota Et_3N (6.1644 mmol, 0.858 mL). La mezcla se dejó reaccionar por 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó hielo y se filtró. El filtrado se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía en columna de sílice gel utilizando un sistema hexano/acetato de etilo (8:2) 485.15 mg (1.5219 mmol, 74%) de un sólido color rosa fuerte. **RMN-¹H** [400 MHz, CDCl_3] δ = 8.05 – 7.96 (m, H-4'), 7.99 (d, J = 4.2 Hz, H-9), 7.44 (d, J = 4.0 Hz, H-3'), 6.63 (d, J = 3.9 Hz, H-8). **RMN¹³C** [100 MHz, CDCl_3] δ = 154.55 (C-5), 146.11 (C-8), 140.10 (C-5), 135.62 (C-2'), 134.21 (C-6), 131.29 (C-3'), 130.63 (C-7), 128.19 (C-4'), 119.71 (C-9). **RMN ¹¹B** [160 MHz, CDCl_3] δ = -0.82 (t, J = 28.2 Hz). **RMN ¹⁹F** [471 MHz, CDCl_3] δ = -144.83 (dd, J = 56.4, 28.1 Hz). **EMAR (ESI-TOF):** Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{BFN}_3\text{O}_2\text{S}$: 300.0414 [$\text{M}^+ - \text{F}$]⁺. Experimental 300.0410. Error: 1.3 ppm.

Síntesis del compuesto *meso*-5-(5'-aminotien-2-il)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (**BODIPY IV**)



En un matraz bola de 250 mL se colocaron el **BODIPY III** (1.06216 mg, 380 mg), cloruro de amonio (2.1243 mmol, 113.6 mg), zinc (43.51 mmol, 485.51 mg) y etanol (15 mL), la mezcla se calentó a reflujo durante 1h. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, posteriormente se colocó en hielo para enfriar. Se filtró para retirar el zinc. Se purificó por cromatografía en columna de sílice gel utilizando un sistema hexano/acetato de etilo (8:2) obteniéndose de rendimiento 37% de un sólido color púrpura. **RMN-¹H** [400 MHz, CDCl₃] δ = 7.78 (s, H-9), 7.42 (d, *J* = 4.2 Hz, H-3'), 7.26 (d, *J* = 4.0 Hz, H-7), 6.52 (d, *J* = 6.2 Hz, H-8), 6.29 (d, *J* = 4.2 Hz, H-4'), 4.73 (s, NH₂). **RMN¹³C** [101 MHz, CDCl₃] δ = 162.17 (C-5'), 140.43 (C-5), 140.08 (C-9), 138.00 (C-3'), 132.89 (C-2'), 129.18 (C-7), 120.59 (C-6), 117.13 (C-8), 110.03 (C-4'). **RMN ¹¹B** [160 MHz, CDCl₃] δ = -0.69 (t, *J* = 29.0 Hz). **RMN ¹⁹F** [471 MHz, CDCl₃] δ = -145.43 (t, *J* = 58.0, 28.9 Hz). **EMAR (ESI-TOF):** Calculado para C₁₃H₁₀BFN₃S de 289.065655 [M - F]⁺. Experimental para C₁₃H₁₀BFN₃S [M+-F]⁺ de 270.0671, Error: 0.37 ppm.

Referencias

[1] Schmitt, A.; Hinkeldey, B.; Wild, M.; Jung, G.; *J. Fluoresc.* **2009**, 19, 755–758.

[2] Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891–4932.

- [3] Li, L.; Nguyen, B.; Burgess, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 18, 3112–3116.
- [4] Malatesti, N.; Hudson, R.; Smith, K.; Savoie, H.; Rix, K.; Welham, K.; Boyle, R. *Photochem. and Photobiol.* **2006**, 82, 746-749.
- [5] M. M. Pintado, *Síntesis, propiedades fotofísicas y evaluación láser de colorantes con emisión en la región roja del espectro*, Tesis de Doctorado, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España, **2010**.
- [6] V. H. Gómez-Recuero. *Análogos fluorescentes de fármacos lipídicos con actividad antiparasitaria y antineoplástica: diseño, síntesis y aplicaciones*, Tesis de Doctorado, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España, **2009**.
- [7] Changjiang, Yu, C.; Lijuan, Jiao, L.; Yin, H.; Zhou, J.; Pang, W.; Wu, Y.; Wang, Z.; Yang, Z.; and Hao, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5460–5468.
- [8] Kubo, Y.; Eguchi, D.; Matsumoto, A.; Nishiyabu, R.; Yakushiji, H.; Shigakib K.; Kanekob, M. *J. of Chem. Mater.* **1996**, 7, 1373-1380.
- [9] Betancourt, L.; Valois I.; Arbeloa, T.; Bañuelos, J.; López, I.; Flores, J.; Hu, R.; Lager, E.; Gómez, C.; Belmonte, J.; Martínez, M.; Arroyo, I.; Osorio, C.; Alvarado, E.; Urías, A.; Gutiérrez, B.; Zhong, B.; Peña, E. *The J. Org. Chem.* **2015**, 80, 5771–5782.

- [10] J. Suzanne Hayes, Synthesis, Characterization, and Evaluation of Novel BODIPY Dyes With Theranostic Applications. Tesis de Doctorado, Universidad de Luisiana **2014**, 2-6.
- [11] Jiao, L.; Pang, W.; Zhou, J.; Wei, Y.; Mu, X.; Bai, G.; Hao, E. *The J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9988–9996.
- [12] Zhou, X.; Yu, C.; Feng, Z.; Yu, Y.; Wang, J.; Hao, E.; Wei, Y.; Mu, X.; Jiao, L. *Org. Lett.* **2015**, 17, 4632–4635.
- [13] L. Li. *Water-Soluble BODIPYS: Syntheses, derivatization and photophysical studies*, Master of Science, Texas A&M University. Texas. E.E.U.U. **2007**.
- [14] Cui, A.; Peng, X.; Fan, J.; Chen, J.; Wu, Y.; Guo, B. *Journal of Photochem. Photobiol.* **2007**, 186, 85–92.
- [15] Yang, L.; Shekar, R.; Hutton, S.; Lough, A.; Yan, H. Reactions of BODIPY Fluorophore with Cupric Nitrate. 25, A–D. **2014**.
- [16] Sánchez, M.; Vázquez, A.; García, C.; Ávila, J. *Química Verde*; Educación Química UNAM, 24(3), 347-350, **2014**.
- [17] Darpan, D.; Sujatha, S.; Hareendrakrishna, H.; Rathinasamy K.; Arunkumar, C. *RSC Adv.* **2016**, 6, 80808–80824.
- [18] Benniston, A.; Clift, S.; Harriman, A. *J. Mol. Struct.* **2011**, 985, 346–354.

- [19] Shin, J.; Patrick, B.; Dolphin, D.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5515–5518.
- [20] Ziesel, R.; Ulrich, G.; and Harriman, A. *New J. Chem.* **2007**, 31, 496–501.
- [21] Baruah, M.; Qin, W.; Basaric, N.; Borggraeve, W.; Boens, N. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4152–4157.
- [22] Yogo, T.; Urano, Y.; Ishitsuka, Y.; Maniwa, F.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12162–12163.
- [23] Kálai T.; Hideg, K. *Tetrahedron.* **2006**, 62 10352–10360.
- [24] Omary, M.; and Patterson, H. *University of Maine*, **1999**, 1186–1207.
- [25] Valeur, B.; Berberan, M. *J. Chem. Ed.* **2011**, 88, 731–738.
- [26] Siraj, N.; El-Zahab, B.; Hamdan, S.; Karam, T.; Haber, L.; Fakayode, M.; Das S.; Valle B.; Strongin, R.; Patonay, G.; Sintim, H.; Baker, G.; Powe, A.; Lowry, M.; Karolin, J.; Geddes, C.; Warner, I. *Anal. Chem. Rev.* **2016**, 8, 170–202.
- [27] Wouterlood, F.G.; Boekel, A.J.; *Encyclopedia of Neuroscience.* **2009**, 253–260.

[28] Baryshnikov, G.; Minaev, B.; Ågren, H.; *Chem. Rev.* **2017**, 9, 6500–6537.

[29] L. J. Sánchez. Síntesis y caracterización de BODIPYs derivados de indol con posible aplicación como sondas fluorescentes, *Tesis de Químico Fármaco Biólogo. Universidad Nacional Autónoma de México.* **2018**.

[30] Sommer, M.; Elgeti, M.; Hildebrand, P.; Szczepek, M.; Peter Hofmann, K.; Scheerer, P. *Methods in Enzymology.* **2015**, 556, 563-608.

[31] Sandhu, K.; Lark, B.; *J. Phys.* **2002**, Vol. 58, 3, 521–528.

[32] Subodh Kumar. *Organic Chemistry.* **2006**, 7-13.

[33] Paula Yurkanis Bruice. *Química Orgánica.* 5ª edición 640-676.

[34] Mäntele, W.; Deniz, E. *Spectrochim. Acta. Part A.* **2017** 173, 965-968.

[35] Petrushenko, I.; Petrushenko, K.; *Spectrochim. Acta. Part A.* **2015**. 138, 623–627.

[36] P. Pérez. Análisis de elementos por espectrofotometría de absorción molecular de UV-vis. *Universidad de Sevilla.* **1983**, 47-53.

[37] <http://www.yolanda-rios.net/materiales/UVTeoria.pdf> (22/11/19).

[38] Valdez A.; Farfán M.; Araujo X.; Rodríguez M.; Ramos G.; Farfán N.; Ramón E.; Polyhedron. **2019**, 1-8.

[39] Chaari M.; Gaztelumendi N.; Cabrera J.; Peixoto P.; Viñas C.; Xochitiotzi Flores E.; Farfán N.;§ Ben Salah A.; Nogués C.; Núñez R.; Bioconjugate Chem. **2018**, 29, 1763–1773.

[40] Jiménez C.; Enríquez A.; González O.; Ordóñez J.; Lacroix P.; Labra P.; Farfán N.; Santillan R.; Inorganics 2018, 6, 131 2 of 38.