



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS DE DERIVADOS DE BODIPY Y ESTUDIO DE SUS PROPIEDADES
FOTOFÍSICAS**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. MÓNICA FARFÁN PAREDES

TUTOR: Dr. J. NORBERTO FARFÁN GARCÍA
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, MAYO 2021

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio 204 del edificio F, Departamento de Química Orgánica, Posgrado de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (**UNAM**), bajo la dirección del Dr. J. Norberto Farfán García, con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (**CONACyT**) con número de becario 576515, así como al Programa de Apoyo a la Investigación y el Posgrado (**PAIP**) y al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (**PAPIIT- IN222819**).

PARTICIPACIONES EN CONGRESOS Y REUNIONES

1. Participación en la modalidad de cartel en el IV Simposio Mexicano de Química Supramolecular en Colima, México 2018.
2. Participación en la modalidad de presentación oral y como parte del comité organizador del Seminario de Investigadores Jóvenes, celebrado en el Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC) en Toulouse, Francia 2019.
3. Participación en la modalidad de cartel en la 6ta Reunión de Resonancia Magnética Nuclear Experimental en su modalidad virtual, México 2020.

ESTANCIAS DE INVESTIGACIÓN

Laboratoire de Chimie de Coordination, CNRS. Toulouse, Francia. Asesor: Prof. Pascal Lacroix. Equipe R. Marzo a agosto de 2019.

PUBLICACIONES

Farfán-Paredes, M.; González-Antonio, O.; Tahuilan-Anguiano, D.; Peón, J.; Ariza, A.; Lacroix, P.; Santillan, R.; Farfán, N. *New J. Chem.* **2020**, 44, 19459. (Esta publicación fue seleccionada para ser parte de la portada de la revista)

Valdez-Calderón, A.; **Farfán-Paredes, M.**; Araujo-Padilla, X.; Rodríguez, M.; Ramos-Ortiz, G.; Farfán, N.; Ramón-Gallegos, E. *Polyhedron*, **2020**, 176, 114207.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a mi querida Facultad de Química por abrirme sus puertas para mi formación académica.

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas por el apoyo durante mis años de posgrado.

Al CONACYT por la beca otorgada para mis estudios de posgrado con número de becario 576515.

Al Patronato de la Facultad de Química y a Agilent Technologies por la beca otorgada para mi estancia en el extranjero.

Al Dr. José Norberto Farfán García, quien ha sido mi asesor desde que comenzó mi carrera por la química, por todo su apoyo, sus consejos y por estar al pendiente de mi proyecto todo este tiempo, sin duda lo admiro por todo su trabajo y su forma de dirigirnos.

A los integrantes de mi comité tutor, el Dr. Alejandro Cordero Vargas y el Dr. Alejandro Dorazco González, por todos los consejos y las aportaciones a mi trabajo durante mis años de doctorado, además por sus enseñanzas cuando fueron mis profesores.

A los miembros de mi jurado, por tomarse el tiempo para revisar mi trabajo y mejorarlo con sus aportaciones.

A mis padres, Alicia Paredes y Leobardo Farfán, por ser los mejores padres del mundo y empujarme siempre hacia adelante, les agradezco por todo el cariño y consejos para animarme a siempre ser mejor.

A mis hermanos, Yoali y Marcos, porque sin ustedes mi vida no sería tan divertida, porque también me enseñan cosas nuevas y me apoyan en mis decisiones, gracias por su amistad incondicional.

A mi novio, Jorge Hernández Segura, por todo su amor y apoyo incondicional, gracias por siempre estar para mí, incluso en la distancia, por creer en mí y levantarme en los momentos difíciles, por ser parte de mis proyectos y de mi vida.

A la doctora Rosa Luisa Santillan por sus consejos y todo el apoyo que me proporcionó durante el desarrollo de mi proyecto, también a María Eugenia por apoyarme con la adquisición de los espectros de resonancia.

A la maestra Margarita Romero, que siempre me aconseja y me ayuda incondicionalmente, por todo el apoyo y las enseñanzas en el laboratorio.

A mis amigos del laboratorio 204, que siempre estuvieron cerca para un trabajo en equipo en donde los aprendizajes eran mutuos, gracias por su amistad.

A mis compañeros del laboratorio 201, por el apoyo y los consejos para mi proyecto.

Gracias a todas las personas que estuvieron en mi camino, aunque fuera poco tiempo sólo para dejarme un consejo, a las que creyeron en mí y me escucharon alguna vez.

ABREVIATURAS

ACN	Acetonitrilo
ATR	Reflectancia total atenuada
BODIPY	Boro dipirrometeno
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DFT	Teoría funcional de la densidad
DMF	N, N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPBF	1,3-difenilisobenzofurano
DSSC	Celdas solares sensibilizadas por colorante
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
ESI	Ionización por electro espray
ESP	Mapas de potencial electrostático
FTIR	Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier
GS	Estado basal
IC	Conversión interna
NBS	N-Bromosuccinimida
NIS	N-Yodosuccinimida
¹O₂	Oxígeno singulete
OLED	Diodo emisor de luz orgánico
PDT	Terapia fotodinámica
PS	Fotosensibilizador
RB	Rosa de bengala
RMN	Resonancia magnética nuclear
ROS	Especies de oxígeno altamente reactivas
SEA	Sustitución electrofílica aromática
TCCA	Ácido triclorocianúrico
TDDFT	Teoría funcional de la densidad dependiente del tiempo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TOF	Tiempo de vuelo
TS	Estado de transición
TS_{rot}	Estado de transición rotacional
UV/Vis	Ultravioleta/Visible
λ_{abs}	Longitud de absorción
λ_{em}	Longitud de emisión
ε	Coefficiente de extinción molar
Φ	Rendimiento cuántico de fluorescencia
Φ_Δ	Rendimiento cuántico de oxígeno singulete
δ	Desplazamiento químico
Δδ_F	Diferencia de desplazamiento químico de los átomos de flúor

CONTENIDO

ABSTRACT	1
RESUMEN	2
ÍNDICE DE ESTRUCTURAS	3
I. INTRODUCCIÓN.....	4
II. ANTECEDENTES	5
2.1. Historia y Estructura del BODIPY	5
2.2. Síntesis de BODIPYs Simétricos	6
2.3. Síntesis de BODIPYs Asimétricos	7
2.4. Reactividad	7
2.5. Propiedades y Aplicaciones	11
2.6. Ejemplos de BODIPYs como Fotosensibilizadores	13
2.7. Ejemplos de BODIPYs Sustituídos con Polipiridinas	15
III. OBJETIVO	17
3.1. Objetivos Particulares.....	17
IV. HIPÓTESIS	17
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	18
5.1. Síntesis de los Derivados de BODIPY <i>meso</i> Sustituídos	18
5.1.1. Propiedades Fotofísicas.....	25
5.1.2. Análisis Computacional	28
5.1.3. Evaluación de las Barreras de Energía Rotacional y su Influencia sobre los Rendimientos Cuánticos de Fluorescencia.....	30
5.1.4. Efecto de las Propiedades Electroestáticas sobre las Propiedades Espectroscópicas y Fotofísicas.....	37
5.2. Síntesis de BODIPYs Bromados como Potenciales Fotosensibilizadores.....	47
5.2.1. Caracterización Óptica	49
5.2.2. Generación de Oxígeno Singlete	51
5.2.3. Foto Estabilidad y Estabilidad Química Frente a $^1\text{O}_2$	56
5.2.4. Estudio del Efecto Fotodinámico sobre Células HeLa	58
5.3. Síntesis de un Ligante a Base de BODIPY-Terpiridina	69
5.3.1. Propiedades Fotofísicas.....	74
VI. CONCLUSIONES.....	78
VII. DESARROLLO EXPERIMENTAL	80

7.1. Reactivos e Instrumentación	80
7.2. Metodología Computacional	80
7.3. Síntesis y Caracterización.....	81
7.3.1. Metodología General para Síntesis de Dipirrometanos	81
7.3.2. Metodología General para la Síntesis de BODIPYs	81
7.3.3. Metodología General para la Bromación del Núcleo de BODIPY	87
7.3.4. Síntesis de los Ligantes BODIPY-terpiridina	91
7.4. Difracción de Rayos X de monocristal	94
VIII. REFERENCIAS	97
IX. ANEXOS	102
9.1. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear	102
PUBLICACIONES	129

ABSTRACT

A series of *meso*-substituted BODIPYs were synthesized to study the effect of the introduced substituents over the observed photophysical properties. The *ortho*-aryl substitution gave rise to a rotational restriction over the *meso*-position of the BODIPY, which was reflected in enhanced fluorescence quantum yields. Moreover, the magnitude and nature of the electrostatic and magnetic interaction between the *ortho*-substituents and the nearest fluorine atom gave rise to a difference in chemical shifts ($\Delta\delta_F$), observable in ^{19}F NMR spectra. The $\Delta\delta_F$ value was influenced by group electronegativity, hardness/softness and σ -Hammett of the *ortho*-substituent. As the $\Delta\delta_F$ value increases, group electronegativity and σ -Hammett increase as well. A computational DFT exploration of rotational energy barriers, electrostatic potential maps and charge partitions provided insight about the geometry of the rotational transition state and the relationship between rotational barriers, $\Delta\delta_F$ and quantum yields.

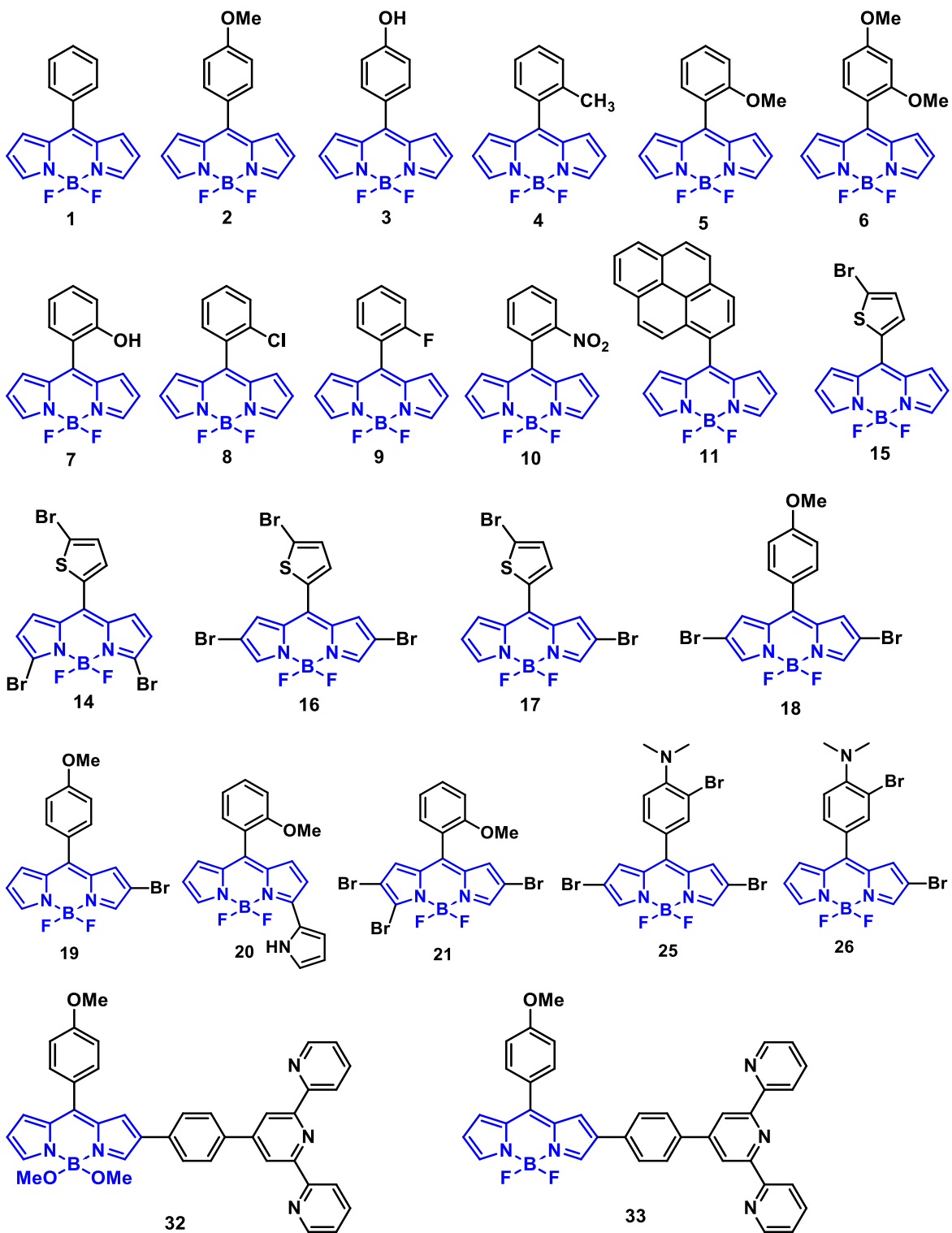
Additionally, new brominated BODIPYs were synthesized and studied for their use as photosensitizers. The introduction of bromine atoms on the BODIPY framework quenched the fluorescence, however, appropriate placing of bromine atoms on the BODIPY core promotes intersystem crossing (ISC) from singlet to triplet state due to heavy atom effect. The *meso*-thiophen derivatives produce bathochromic shifts in absorption spectra and the generation of singlet oxygen was studied. The compounds comprise excellent photo- and chemical stability against reactive oxygen species, therefore, they were studied as photosensitizers in photodynamic therapy showing 60% of cell viability in HeLa cells. Finally, two BODIPY-terpyridine derivatives were synthesized and its photophysical properties were measured, showing bathochromic shifts and enhanced fluorescence quantum yields compared to the BODIPY precursor, thus, they can be used as ligands of metal complexes with non-linear optic applications.

RESUMEN

Se llevó a cabo la síntesis de una serie de derivados de BODIPY *meso*-sustituídos para estudiar el efecto que tienen los sustituyentes introducidos sobre las propiedades fotofísicas observadas. La sustitución *orto*-arilo provocó una restricción de rotación sobre la posición *meso* del BODIPY, lo que se vio reflejado en un aumento de los rendimientos cuánticos de fluorescencia, además se observó que la magnitud y naturaleza de las interacciones electrostáticas entre el *orto*-sustituyente y los átomos de flúor del BODIPY, resultaron en una diferenciación observable en RMN ^{19}F . Esta diferencia de desplazamiento ($\Delta\delta_{\text{F}}$) se vio influenciada por la electronegatividad grupal, dureza/blandura y los coeficientes de σ_{i} -Hammett del *orto*-sustituyente. A medida que $\Delta\delta_{\text{F}}$ aumenta, la electronegatividad grupal y la constante de Hammett aumentan. Los estudios computacionales de las barreras de energía rotacional, los mapas de potencial electrostático y la partición de carga, mostraron una visión sobre las geometrías del estado de transición rotacional y la cercana relación entre las barreras rotacionales, la $\Delta\delta_{\text{F}}$ y los rendimientos cuánticos de fluorescencia.

Adicionalmente, se sintetizaron nuevos derivados de BODIPY bromados y se estudiaron para su uso como fotosensibilizadores. La introducción de átomos de bromo sobre el núcleo de BODIPY provocó una disminución de la fluorescencia, sin embargo, la sustitución adecuada de los átomos de bromo mejoró el cruce entre sistemas (ISC) del estado singulete a triplete debido al efecto del átomo pesado. Los derivados con tiofeno en la posición *meso* mostraron desplazamientos batocrómicos en el espectro de absorción y se estudió su generación de oxígeno singulete. Los compuestos mostraron excelente estabilidad química y fotoquímica hacia las especies reactivas de oxígeno, por lo que fueron probados como fotosensibilizadores en terapia fotodinámica mostrando una viabilidad del 60% en células HeLa. Finalmente, se sintetizaron dos nuevos derivados de BODIPY-terpiridina y se midieron sus propiedades fotofísicas, mostrando desplazamientos batocrómicos y mejores rendimientos cuánticos de fluorescencia que el BODIPY precursor, por lo que pueden ser utilizados como ligantes de complejos metálicos con aplicaciones en óptica no lineal.

ÍNDICE DE ESTRUCTURAS



I. INTRODUCCIÓN

Uno de los temas de gran interés para la comunidad científica desde hace varias décadas, es el estudio de moléculas orgánicas capaces de absorber la luz. Esto para su aplicación en diversas áreas de la ciencia. Una familia de compuestos que han ganado atención en los últimos años, son los derivados del boro dipirrometeno, conocido como BODIPY, que presentan excepcionales propiedades fotofísicas tales como: intensa absorción en la zona del visible, buenos coeficientes de extinción molar, rendimientos cuánticos de fluorescencia modulables, buen transporte de carga, además de una alta solubilidad y fácil funcionalización. La habilidad de modificar su estructura permite modular sus propiedades para diversas aplicaciones como son, etiquetas fluorescentes, semiconductores orgánicos, sensores colorimétricos y fotosensibilizadores, por mencionar algunos.

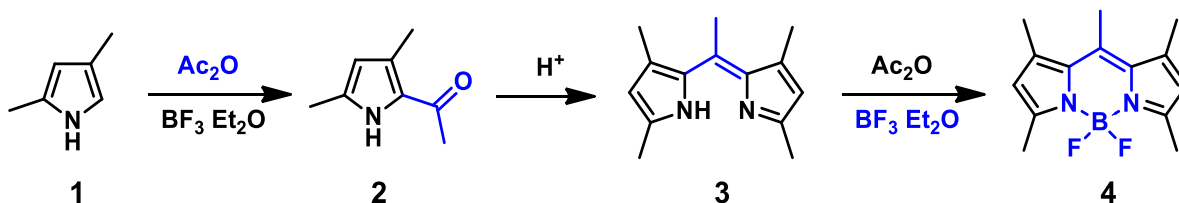
Hoy en día, el diseño de moléculas orgánicas con propiedades ópticas sigue siendo un área de creciente interés para la comunidad científica y la clave radica en el estudio y entendimiento de su estructura electrónica. El objetivo de este trabajo, es profundizar en el estudio de las propiedades fotofísicas de una serie de derivados de BODIPY al introducir diferentes sustituyentes en la periferia. La síntesis y el estudio fisicoquímico y computacional de una serie de BODIPYs *meso*-sustituidos, permitió observar tendencias entre parámetros experimentales en función de propiedades grupales como electronegatividad y σ -Hammett, lo que proporcionó una relación estructura-propiedad que no se había descrito para estos compuestos y que puede ser utilizada para el diseño de moléculas similares. La bromación del núcleo de BODIPY favoreció el cruce entre sistemas vía el efecto del átomo pesado, lo que demostró su potencial uso como fotosensibilizadores. La extensión de la conjugación en uno de los derivados con una terpiridina mejoró los coeficientes de absorción, lo que permite su aplicación en óptica no lineal y su potencial uso como ligante de metales como el Rutenio. La investigación sobre estos cromóforos permitió un mayor entendimiento de sus propiedades fotofísicas, lo que nos llevó a entender mejor las relaciones estructura-propiedad que son de gran importancia para dar lugar al futuro desarrollo de nuevos materiales.

II. ANTECEDENTES

Las moléculas orgánicas con propiedades ópticas han sido de gran importancia para la comunidad científica debido a que tienen múltiples aplicaciones en áreas como: física, medicina, química y biología. Estos materiales poseen propiedades como: intensa absorción, emisión de fluorescencia o fosforescencia, transferencia de energía, transporte de carga, entre otros, lo que les permiten ser utilizados para diversas aplicaciones ópticas.¹ Dentro de los materiales utilizados para este campo, se encuentra la familia del boro dipirrometeno, mejor conocido por el acrónimo BODIPY, cuya síntesis y propiedades se abordarán a continuación.

2.1. Historia y Estructura del BODIPY

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



Esquema 1. Primera síntesis del boro dipirrometeno **4** por Treibs y Kreuzer.

BODIPY es el acrónimo de borodipirrometeno utilizado de manera convencional para nombrar al cromóforo 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno. El núcleo de BODIPY se compone de dos unidades de pirrol unidas por un puente de carbono en la posición dos y una unidad de BF_2 cuyo átomo de boro se encuentra coordinado por los átomos de nitrógeno, formando el anillo central. Al carbono de la posición 8 también se le conoce como posición *meso*, mientras que se usa la denominación α - para las posiciones 3 y 5, β - para las posiciones 2 y 6, y γ - para las posiciones 1 y 7 (Figura 1).³

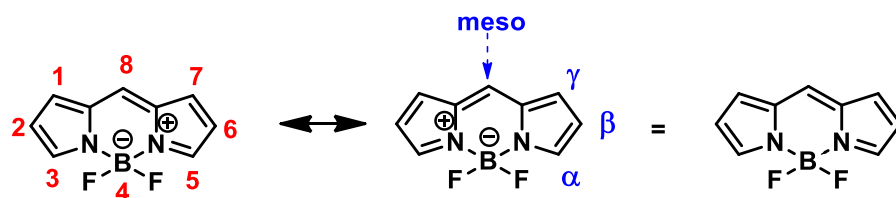
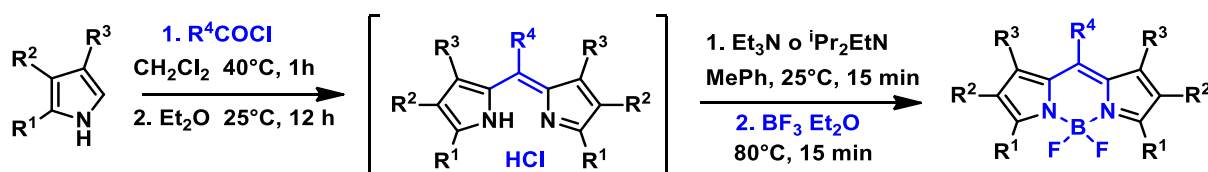


Figura 1. Estructura del núcleo de BODIPY y nomenclatura de sus posiciones.

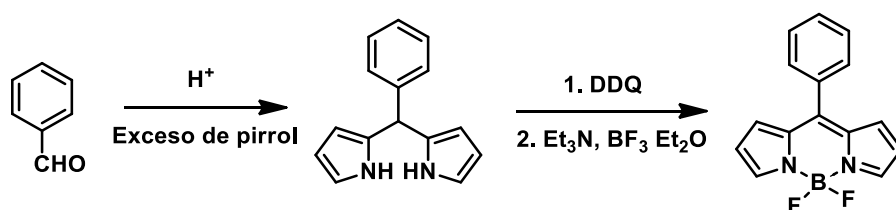
2.2. Síntesis de BODIPYs Simétricos

Los derivados de BODIPY simétricos se pueden sintetizar a partir de la condensación de cloruros de acilo con pirroles que tengan la posición dos libre. Esta síntesis involucra un intermediario inestable que es el clorhidrato de dipirrometeno, que generalmente no se aísla para la síntesis del BODIPY (Esquema 2).³



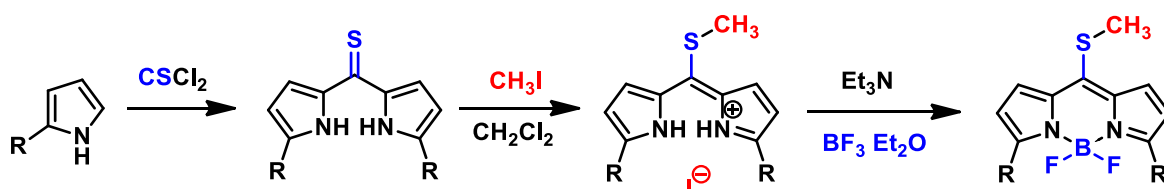
Esquema 2. Síntesis a partir de haluros de acilo con pirroles.

Otra metodología para prepararlos es a partir del pirrol con aldehídos aromáticos. Esta síntesis tiene la ventaja de que se prepara el dipirrometano precursor vía una condensación ácida,⁴ y puede aislarse para posteriormente llevar a cabo la oxidación utilizando oxidantes tales como *p*-cloroanil o DDQ (2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona), y en un paso consecutivo se agrega una base (normalmente Et₃N) y el BF₃·Et₂O para la coordinación con el boro (Esquema 3).⁵



Esquema 3. Síntesis de BODIPYs *meso*-sustituidos a partir de aldehídos aromáticos.

Otra metodología de síntesis es la desarrollada por Biellmann y colaboradores en 2006.⁶ La reacción utiliza tiofosgeno y pirrol, lo que resulta en la tiocetona correspondiente y no se observan otros productos de condensación. Posteriormente, el tratamiento con yoduro de metilo da lugar a la sal del dipirrometeno, que no es muy estable, la cual se trata con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en presencia de trietilamina para obtener así el correspondiente BODIPY.

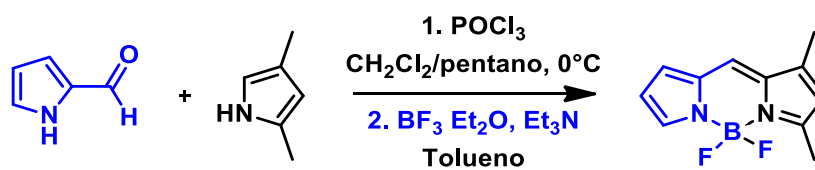


Esquema 4. Síntesis del BODIPY de Biellmann a partir de pirrol y tiofosgeno.

El BODIPY con el grupo tiometilo en la posición 8 ha dado lugar a la sustitución de una gran variedad de grupos vía una reacción de acoplamiento cruzado Liebeskind-Srogl entre el BODIPY de Biellman y ácidos heteroarilborónicos.⁷

2.3. Síntesis de BODIPYs Asimétricos

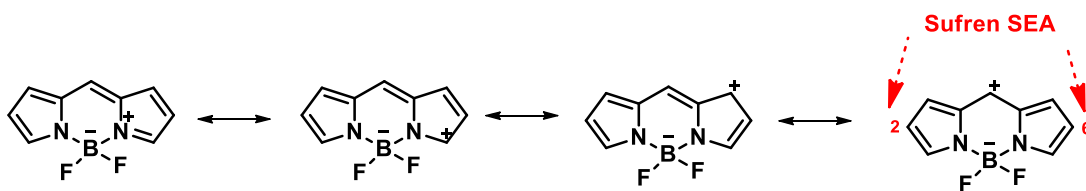
La síntesis de BODIPYs asimétricos se lleva a cabo a partir de la preparación de intermediarios cetopirrólicos, seguida de una condensación mediada con un ácido de Lewis con otro fragmento de pirrol que tenga al menos una posición α libre (Esquema 5).³



Esquema 5. Síntesis de BODIPYs asimétricos.

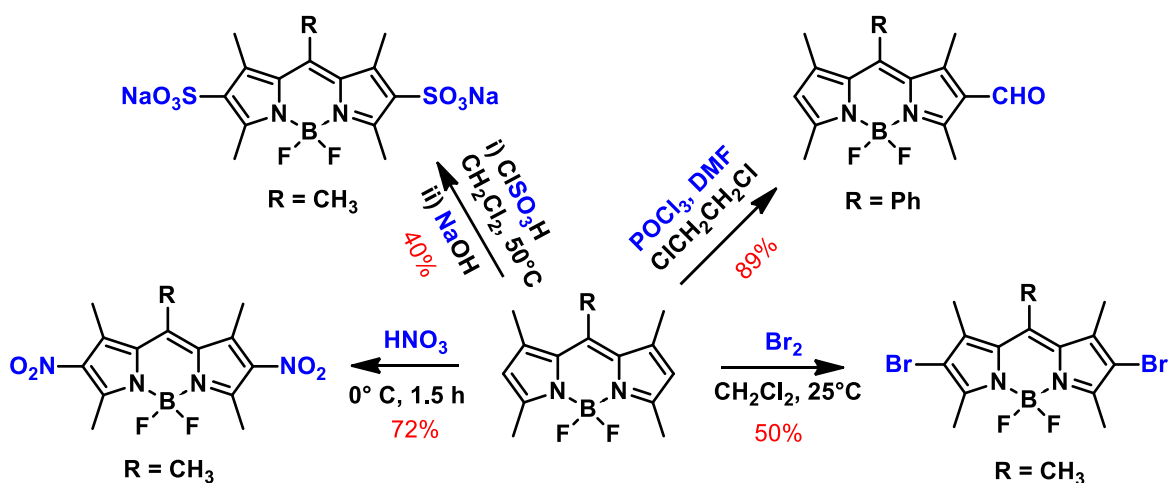
2.4. Reactividad

Si se analizan las estructuras resonantes del núcleo de BODIPY se puede observar que las posiciones C2 y C6 son las que tienen la mayor densidad electrónica, por lo cual son susceptibles de ataques electrofílicos (Esquema 6).



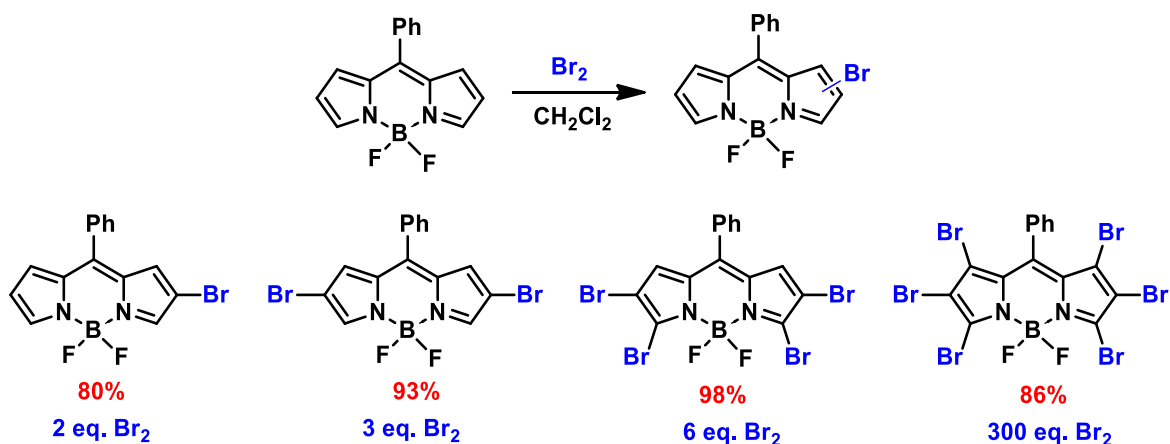
Esquema 6. Estructuras resonantes del núcleo de BODIPY.

Esta distribución electrónica en el núcleo permite que se lleven a cabo reacciones de sustitución electrofílica sobre las posiciones C2 y C6 como la nitración⁸, la sulfonación,⁸ halogenación⁹ y formilación¹⁰ (Esquema 7).



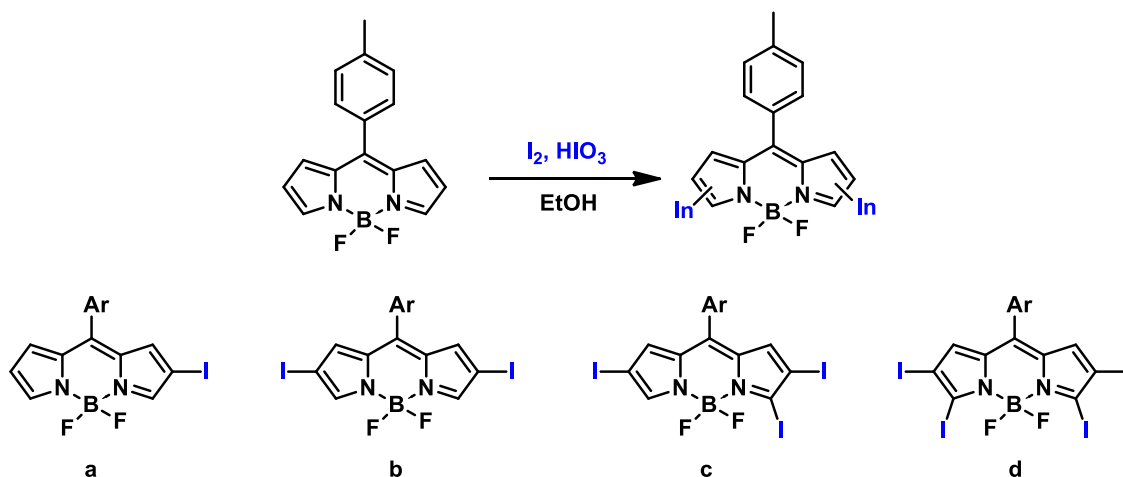
Esquema 7. Reacciones de sustitución electrofílica sobre el núcleo de BODIPY.

En estos ejemplos las posiciones α - y γ - están sustituidas por grupos metilo, por lo que se observa sólo la sustitución de las posiciones más reactivas ante la sustitución electrofílica del núcleo de BODIPY, pero esto no significa que no se puedan llevar a cabo sustituciones sobre las demás posiciones. En el esquema 8 se muestra la sustitución con bromo de todas las posiciones del núcleo de BODIPY utilizando un exceso de Br_2 molecular. Como se mencionó anteriormente, las posiciones β - son las más reactivas y son las primeras en sustituirse, posteriormente las posiciones α - con 6 equivalentes y finalmente con un exceso drástico de bromo, se sustituyen también las posiciones γ - del núcleo.¹¹



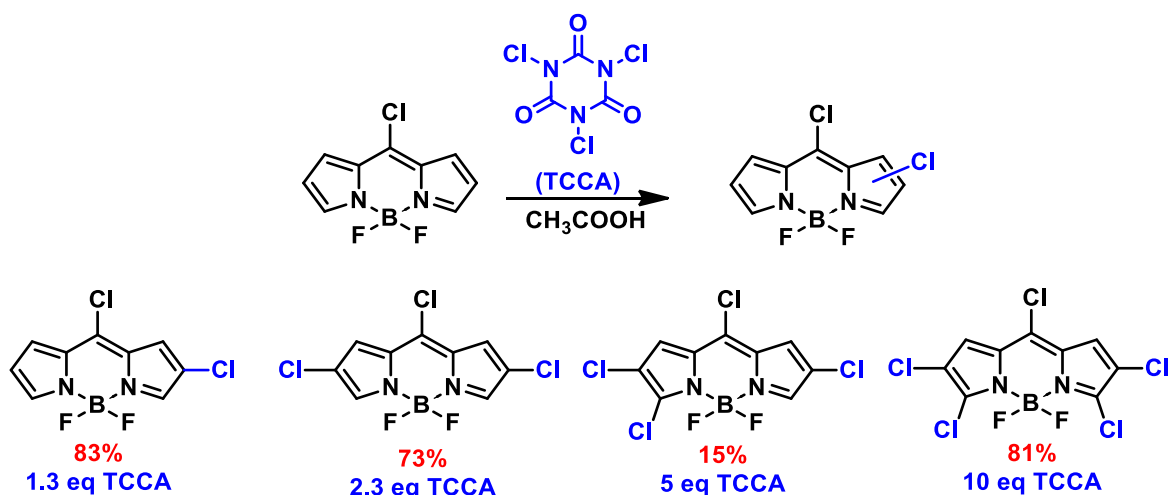
Esquema 8. Bromación de las diferentes posiciones del núcleo de BODIPY.

La halogenación del núcleo de BODIPY ha sido de gran interés debido a que no sólo los convierte en excelentes bloques de construcción, sino que también los derivados yodados o bromados se convierten en potenciales fotosensibilizadores debido a que mejoran su capacidad del cruce entre sistemas vía el efecto del átomo pesado.¹² Además de Br_2 molecular para la bromación del núcleo de BODIPY, también se ha utilizado *N*-Bromosuccinimida (NBS) para obtener los derivados mono- y di-bromados.¹³ La yodación del núcleo de BODIPY se puede llevar a cabo con *N*-Iodosuccinimida (NIS)¹⁴ o bien, mediante la adición de yodo con ácido yódico, y al igual que en el caso de la bromación, se pueden controlar los equivalentes para obtener la sustitución en diferentes posiciones (Esquema 9).⁹



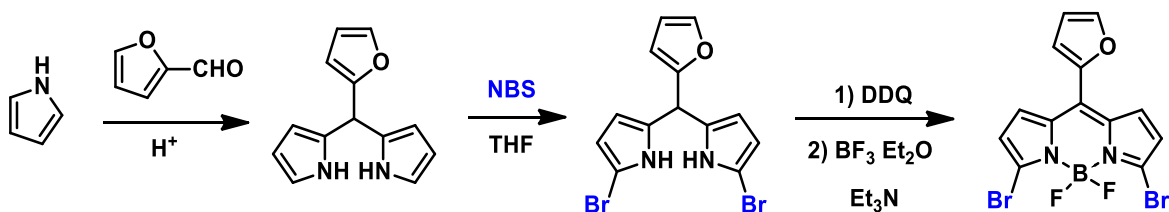
Esquema 9. Yodación de diferentes posiciones del núcleo de BODIPY.

El núcleo de BODIPY se puede halogenar con ácido triclorocianúrico (TCCA), en presencia de ácido acético para obtener los derivados clorados¹⁵ (Esquema 10).



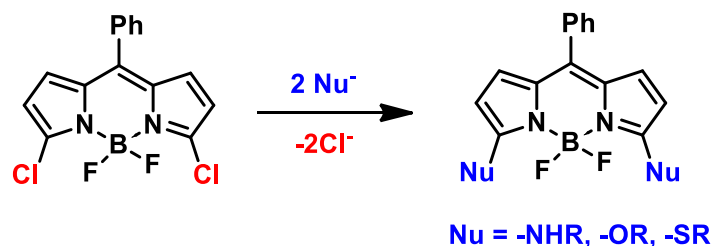
Esquema 10. Cloración de las diferentes posiciones del núcleo de BODIPY.

Estos ejemplos de halogenación muestran que las posiciones C2 y C6 son las primeras en sustituirse. Si se desea una sustitución en las posiciones C3 y C5 dejando libres las posiciones β -, se debe llevar a cabo la halogenación sobre el dipirrometano precursor y luego la oxidación y coordinación con la unidad de boro (Esquema 11).¹⁶



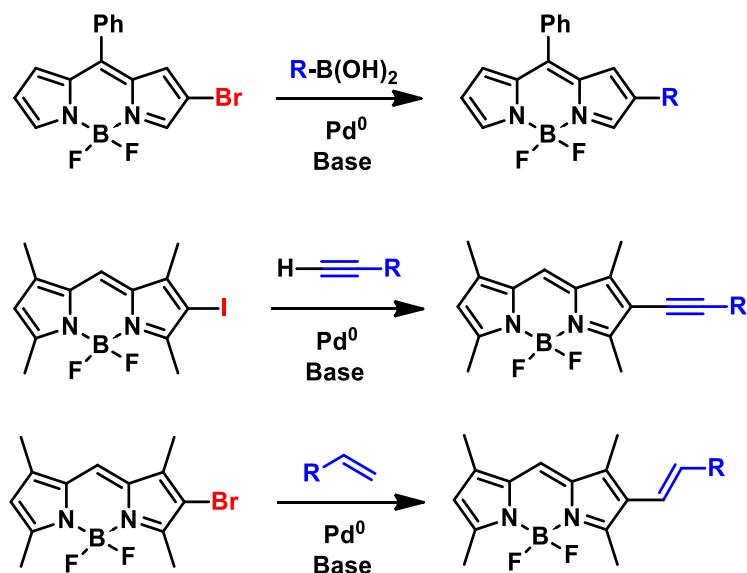
Esquema 11. Síntesis del 3,5-dibromo *meso*-furanil BODIPY.

La presencia de buenos grupos salientes en las posiciones C3/C5 del BODIPY, permiten la introducción de grupos amino, alcoxi o tiol, mediante reacciones de sustitución nucleofílica (Esquema 12).¹⁷



Esquema 12. Ejemplo de sustitución nucleofílica en las posiciones C3/C5 del núcleo de BODIPY.

Los BODIPYs sustituidos con halógenos, son particularmente atractivos como bloques de construcción de moléculas más complejas, ya que es posible extender la conjugación a través de reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, de entre las que se pueden encontrar de Sonogashira,¹⁸ de Suzuki¹⁹ y de Heck²⁰ (Esquema 13).



Esquema 13. Reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd sobre el núcleo de BODIPY.

2.5. Propiedades y Aplicaciones

Los BODIPYs han ganado interés en el campo de la optoelectrónica, la química y la biología debido a sus excepcionales propiedades tanto fisicoquímicas como espectroscópicas.²¹ Dentro de sus propiedades fotofísicas se encuentran sus altos coeficientes de absorción molar, intensa absorción en la zona del visible, rendimientos cuánticos de fluorescencia modulables. Además presentan buena estabilidad térmica y química, son resistentes al foto blanqueo,

tienen buena solubilidad en disolventes orgánicos y propiedades electroquímicas que les permiten ser oxidados o reducidos.²²⁻²⁵

La introducción de diferentes sustituyentes en el núcleo de BODIPY hacen posible la modulación de sus propiedades fisicoquímicas en la dirección deseada.^{3,26,27} Dentro de sus aplicaciones en el campo de la electrónica resalta su uso como interruptores fluorescentes,²⁸ diodos emisores de luz orgánicos (OLEDs), o como colorantes sensibilizadores para celdas solares orgánicas (DSSC).²⁹ En el campo de la medicina han funcionado como pruebas en la liberación de fármacos,³⁰ en el estudio de membranas,³¹ para su uso en terapia fotodinámica,³² y en el campo de la química como sensores de viscosidad,²⁶ pruebas de pH,³³ como quimiosensores o sensores colorimétricos.³⁴

Las propiedades físico químicas del BODIPY han sido bien estudiadas en una amplia variedad de derivados, pero la versatilidad química que tiene conduce a seguir explorando las propiedades que se pueden modificar de acuerdo a su estructura. Las propiedades fotofísicas del BODIPY se ven afectadas por los movimientos rotacionales intramoleculares. Se sabe en general, que la libre rotación del sustituyente en posición *meso* de los BODIPYs puede provocar una ruta de relajación no radiativa y resultar en una disminución del rendimiento cuántico (Φ). Una forma de impedir ese movimiento es con la introducción de metilos en las posiciones 1- y 7-, lo que favorece la ruta radiativa (Figura 2).³⁵

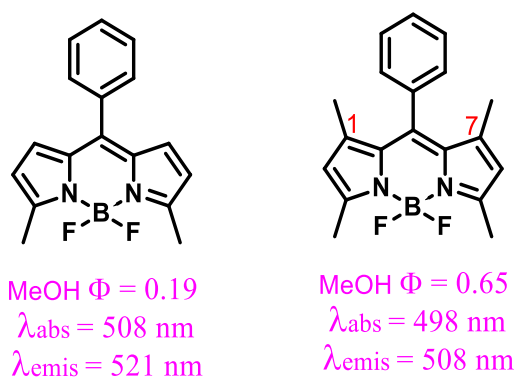


Figura 2. Ejemplos de BODIPY con grupos metilo y sus propiedades fotofísicas.

Otra forma de restringir la libertad de movimiento en la posición *meso* es mediante la introducción de un sustituyente en *orto* sobre el grupo fenilo. Un ejemplo es el BODIPY con un grupo mesitileno en la posición *meso* que fue sintetizado para evitar la rotación del sustituyente y para prevenir el empaquetamiento π en estado sólido, lo que mejoró su rendimiento cuántico para aplicaciones ópticas (Figura 3).³⁶

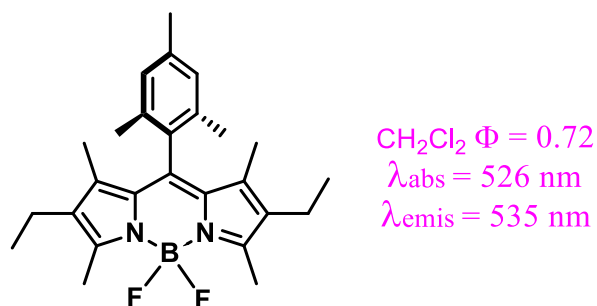


Figura 3. Ejemplo de BODIPY con un mesitileno en *meso* para aplicaciones ópticas.

El resultado de impedir una restricción rotacional aumenta las propiedades solvatocrómicas, por lo que estos compuestos también pueden ser utilizados como sensores fluorescentes.²⁸ Se han introducido una gran variedad de grupos en la posición *orto* del arilo en la posición *meso* del núcleo de BODIPY. Esto para estudiar su influencia sobre las propiedades fotofísicas,³⁷ sin embargo, la influencia sobre los átomos de flúor³⁸ y la relación de estas propiedades con otros parámetros como la electronegatividad y la dureza de los sustituyentes casi no ha sido estudiada.

2.6. Ejemplos de BODIPYs como Fotosensibilizadores

Un fotosensibilizador (PS) es una molécula capaz de absorber la energía de la luz para desencadenar reacciones fotoquímicas y fotofísicas. La energía que recibe el PS le permite alcanzar estados excitados en donde se transfiere la energía a otras sustancias o moléculas, lo que posteriormente permite que el PS regrese a su estado basal.³⁹ Recientemente, en la búsqueda de nuevos cromóforos para ser utilizados como PS, la familia del BODIPY ha atraído la atención debido a sus características fotofísicas muy favorables, incluidos los altos coeficientes de extinción en la región visible y la resistencia al foto-blanqueo.¹² Se sabe que los BODIPYs no halogenados muestran una formación de estado excitado triplete muy baja, pero la introducción de halógenos en su estructura causa desplazamientos hacia el rojo en la absorción y emisión máxima de UV, disminuyendo los rendimientos cuánticos de

fluorescencia vía el efecto del átomo pesado, y se promueve el cruce entre sistemas favoreciendo el tiempo de vida del estado triplete.⁹

Los PS han tenido numerosas aplicaciones como son: sondas fluorescentes en química y biología, materiales para óptica no lineal, electroluminiscencia, catalizadores y terapia fotodinámica (PDT).⁴⁰ La terapia fotodinámica se ha convertido en un tratamiento prometedor para ciertos problemas dermatológicos, artritis reumatoide y algunos tipos de cáncer. Los elementos principales para la PDT son la irradiación de luz, el oxígeno molecular y un fotosensibilizador.⁴¹ El PS se irradia con luz de una longitud de onda apropiada en presencia de oxígeno, que genera especies de oxígeno altamente reactivas (ROS), principalmente oxígeno singulete (¹O₂), lo que puede matar células malignas mediante una cascada de reacciones citotóxicas.⁴² La generación de oxígeno singulete puede cuantificarse mediante técnicas directas e indirectas, y el rendimiento cuántico de oxígeno singulete (Φ_{Δ}) es la escala para medir la capacidad de un PS para generar especies tóxicas a base de oxígeno.⁴³ En este tema, se han estudiado derivados de BODIPYs yodados y se observó que la introducción de los átomos de yodo en las posiciones 3- y 5- provocan un aumento de la fluorescencia, pero casi no mejoran el rendimiento cuántico de ¹O₂ (Figura 4). Estos compuestos fueron investigados para su uso en PDT probando su eficacia en células HeLa.⁴⁴

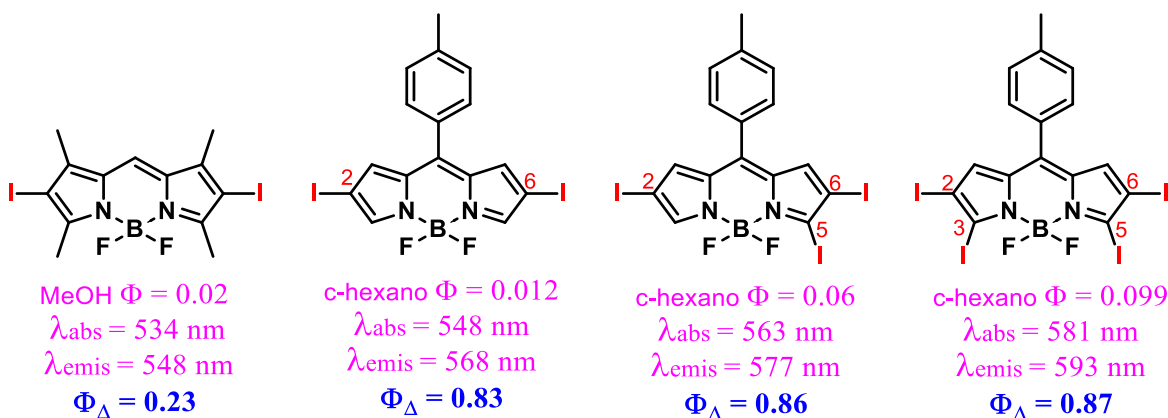


Figura 4. Ejemplos de BODIPYs halogenados para su uso como PS en PDT.

Más recientemente, se han estudiado otros derivados más grandes como el BODIPY SNBDP (Figura 5) el cual mostró buena fotoestabilidad bajo la irradiación con luz después de 45 min. La generación de oxígeno singulete se midió utilizando DPBF como indicador, mostrando

una generación de $^1\text{O}_2$ de $\Phi_{\Delta} = 40\%$. Se probó su actividad sobre células HeLa con una irradiación de 12 mW/cm^2 y se observa cerca de un 30% de viabilidad celular a los 10 min y hasta un 80% a los 30 min.⁴⁵

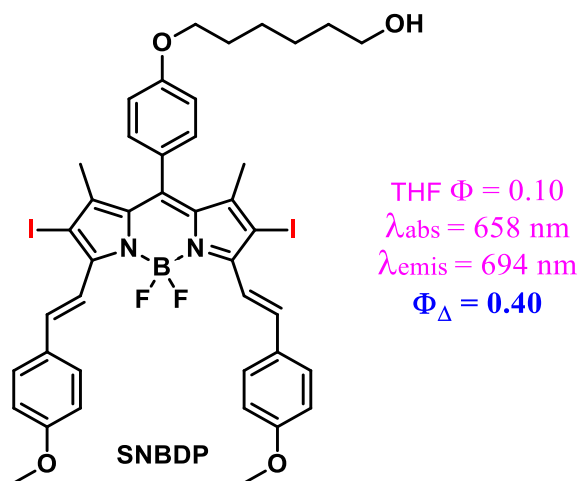


Figura 5. BODIPY SNBDP utilizado como PS en PDT sobre células HeLa.

2.7. Ejemplos de BODIPYs Sustituídos con Polipiridinas

La síntesis de derivados de BODIPY con piridinas, bipyridinas o terpiridinas, ha sido de interés por su alta luminiscencia y su estabilidad (Figura 6). Estos compuestos tienen potencial aplicación como películas emisoras de luz, materiales electroluminiscentes y, sobre todo, como sensores de metales. Una propiedad característica de estos compuestos, es que el fragmento de terpiridina está ligado al BODIPY, de tal manera que, la entrada de un catión al sitio de la terpiridina causa fuertes perturbaciones a las propiedades fotofísicas del BODIPY.⁴⁶

Estos ligantes a base de BODIPY se han utilizado para preparar complejos de Ru (II) como modelos para la conversión y el almacenamiento de energía solar (Figura 7). Estos cromóforos presentan una intensa absorción en la zona del visible con una banda en 526 nm debido a una transición $\pi - \pi^*$, pero ya no presentan fluorescencia debido a la coordinación con el metal. A 77 K los complejos mostraron la fluorescencia del BODIPY, pero con un tiempo de vida más corto comparado con los ligantes libres. Sin embargo, los complejos presentaron fosforescencia a 774 nm con un tiempo de vida de 50 ms.⁴⁷

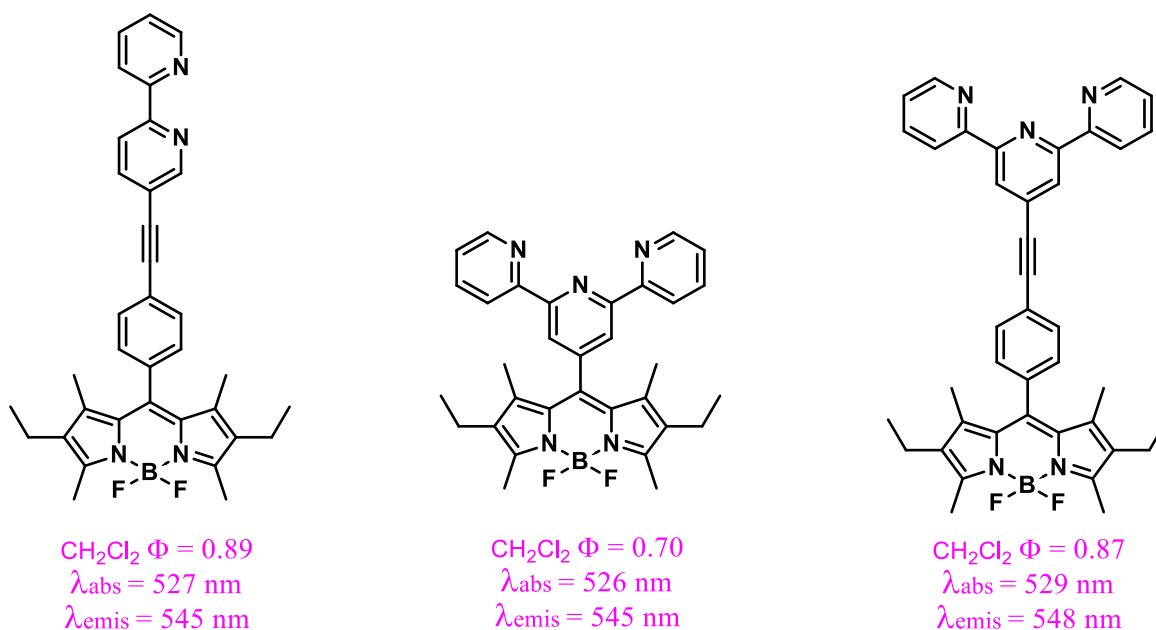


Figura 6. Ejemplos de ligantes polipiridínicos a base de BODIPY.

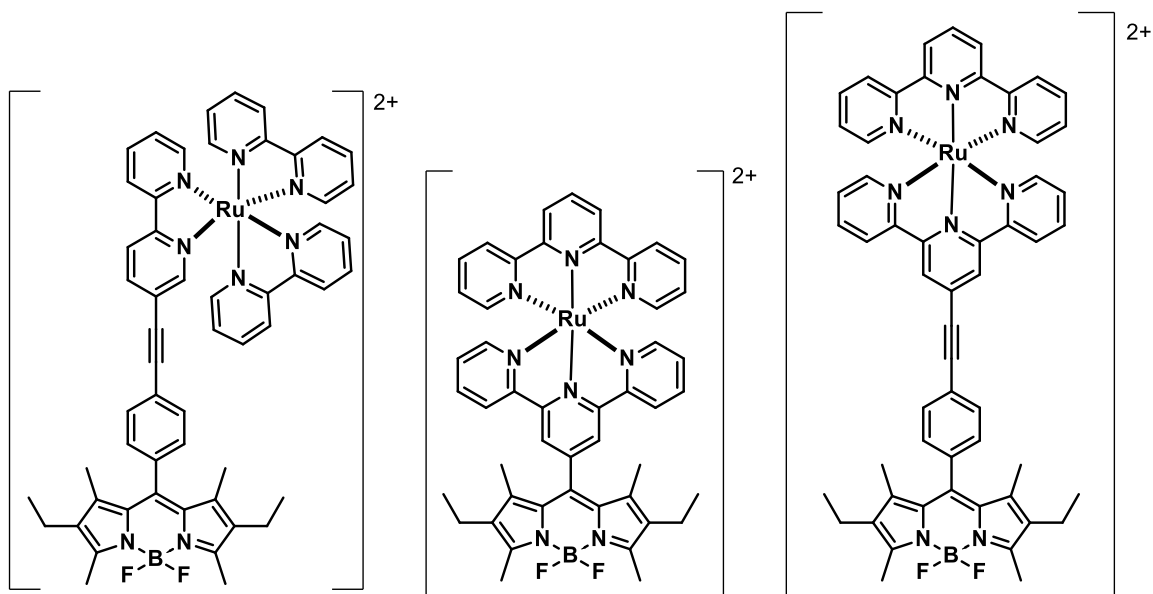


Figura 7. Complejos de Ru (II) con un ligante a base de BODIPY

Los complejos de Ru (II) también se han investigado para aplicaciones de óptica no lineal, como la absorción de dos fotones en compuestos con un grupo nitrosilo para liberarlo como un radical de óxido nítrico para aplicaciones terapéuticas.⁴⁸ Estos complejos nitrosil-Rutenio se han estudiado con diferentes ligantes polipiridínicos, pero la introducción de un cromóforo como el BODIPY no ha sido explorada.

III. OBJETIVO

- Sintetizar una serie de derivados de BODIPY con distintos sustituyentes en la periferia y estudiar sus propiedades fotofísicas para un mejor entendimiento de sus posibles aplicaciones.

3.1. Objetivos Particulares

- Sintetizar y caracterizar una serie de derivados de BODIPY con diferentes sustituyentes arilo en la posición *meso*.
- Estudiar las propiedades fotofísicas y espectroscópicas de los compuestos y llevar a cabo análisis computacionales de propiedades electrónicas y fisicoquímicas. Esto para evaluar el efecto de los sustituyentes sobre los átomos de flúor.
- Desarrollar nuevos PS basados en el núcleo de BODIPY mediante la introducción de átomos de bromo en diferentes posiciones de su estructura.
- Estudiar los nuevos derivados bromados para medir sus propiedades y probar su posible uso como fotosensibilizadores.
- Sintetizar y caracterizar un derivado BODIPY-terpiridina y medir sus propiedades fotofísicas para su posible uso como ligante de complejos de rutenio.

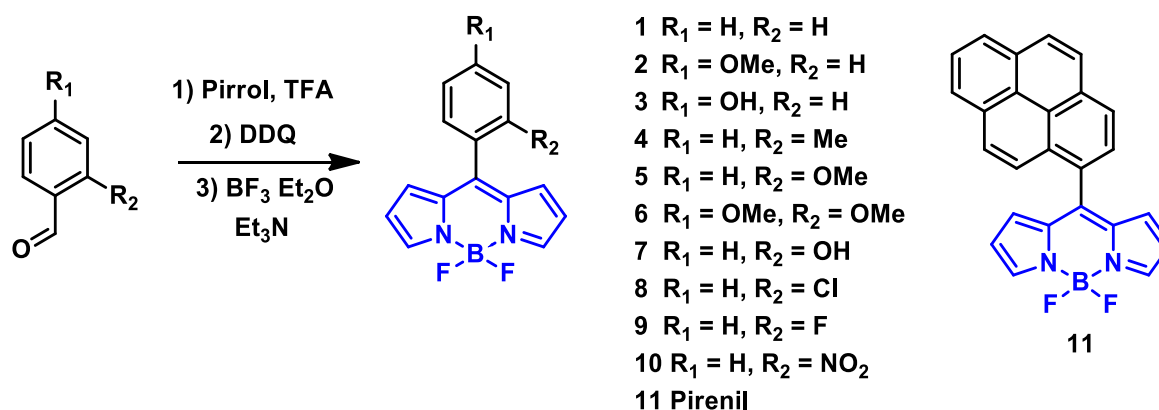
IV. HIPÓTESIS

La introducción de diferentes sustituyentes en la periferia del BODIPY provocará un cambio en sus movimientos rotacionales y sus propiedades espectroscópicas y ópticas, si se estudian las características electrónicas y se analiza la posición de los sustituyentes introducidos en el BODIPY, entonces se podrán evaluar sus propiedades espectroscópicas y fotofísicas, por lo que se podrá analizar la relación estructura propiedad que ayude a establecer parámetros de diseño de sistemas de BODIPY, lo cual permitirá un mejor conocimiento de sus aplicaciones prácticas.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Síntesis de los Derivados de BODIPY *meso* Sustituídos

La síntesis de los BODIPYs *meso* sustituidos **1–11** se llevó a cabo partiendo de los aldehídos aromáticos correspondientes junto con pirrol y el uso de ácido trifluoroacético (TFA) como catálisis ácida. El dipirrometano obtenido se logró aislar en algunos casos y en otros se descompuso rápidamente, por lo que se utilizaron inmediatamente para el paso de la oxidación con DDQ. Posteriormente la adición de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ seguido de Et_3N dio lugar a la obtención de los BODIPYs *meso* sustituidos (Esquema 14).



Esquema 14. Procedimiento general para la síntesis de los BODIPYs **1–11**.

Los BODIPYs **1–3** con sustituyentes en posición *para* fueron sintetizados para comparar sus propiedades fotofísicas con los *orto*-sustituídos. También se sintetizó el BODIPY **11** con un grupo voluminoso, el pireno. Se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos X de monocristal de los compuestos **6** y **11**, los cuales se cristalizaron bajo la evaporación lenta de una disolución hexano/diclorometano. Los diagramas ORTEP de las estructuras cristalinas de estos BODIPYs se muestran en la figura 8. El ángulo diedro que forma el núcleo de BODIPY con respecto al plano del sustituyente en posición *meso* es $58.4(5)^\circ$ para **6** y de $85.1(3)^\circ$ para **11**.

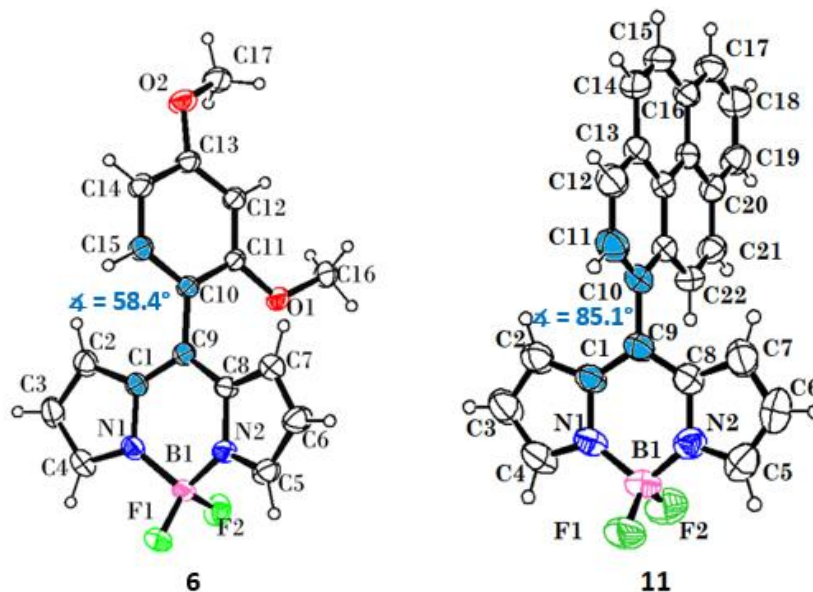


Figura 8. Diagramas ORTEP de los BODIPYs **6** y **11** con elipsoides al 50%.

El BODIPY **6** cristalizó en un sistema tetragonal con el grupo espacial $Pca2_1$ y $Z = 8$. Se observaron dos isómeros conformacionales en la celda unidad que forman capas intercaladas. En la figura 9 se muestra en color naranja el isómero con los grupos metoxilo apuntando en la misma dirección, mientras que en color púrpura se muestra el isómero con los grupos metoxilo apuntando en direcciones opuestas. Las interacciones que rigen el empaquetamiento entre las moléculas del mismo isómero son $O1 \cdots H-C16$ con 2.706 Å de distancia y un ángulo de 157.5°, y $F1 \cdots H-C15$ con 2.393 Å de distancia y un ángulo de 152.4°. Las interacciones que mantienen el empaquetamiento entre capas son $F1 \cdots H-C5$ con 2.415 Å y 152.7°, $F2 \cdots H-C14$ con distancia de 2.402 Å y ángulo de 164.5°, y $F2 \cdots H-C14$ con 2.643 Å y un ángulo de 169.8°.

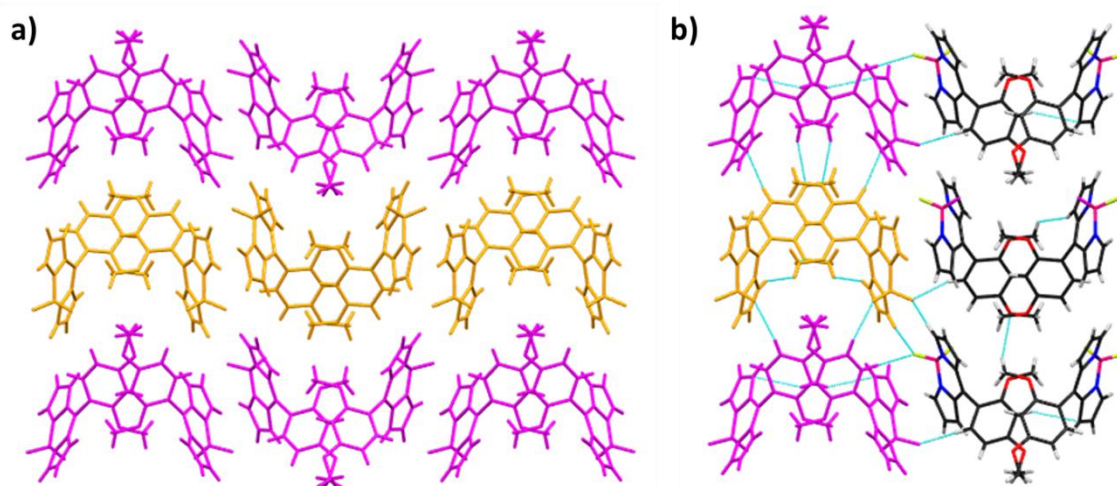


Figura 9. a) Capas intercaladas de los isómeros conformacionales del BODIPY **6** y b) principales interacciones intermoleculares vistas desde del eje cristalográfico *c*.

El BODIPY **11** cristalizó en un sistema monoclinico con grupo espacial $P2_1/c$ con un $Z = 4$. El empaquetamiento cristalino se muestra en la figura 10. Las interacciones que rigen el empaquetamiento en este caso son $C21-H \cdots \pi$ con una distancia de 2.807 \AA , interacciones $\pi-\pi$ entre los grupos pireno que se encuentran cara a cara con una distancia de 3.392 \AA , además se observaron enlaces de hidrógeno entre un hidrógeno alfa del núcleo de BODIPY y un átomo de flúor $F2 \cdots H-C4$ con una distancia de 2.538 \AA y 162.9° , así como un hidrógeno del pireno con otro átomo de flúor $F1 \cdots H-C10$ con una distancia de 2.666 \AA y 146.1° .

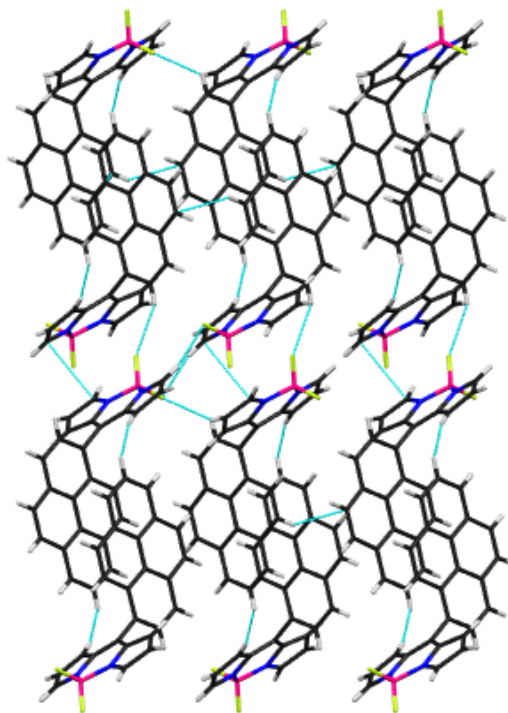


Figura 10. Empaquetamiento cristalino del BODIPY **11** visto desde el eje cristalográfico *b*.

Todos los BODIPYs fueron caracterizados mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C , ^{11}B y ^{19}F . Como ejemplo, en la figura 11 se muestra el espectro de RMN ^1H del BODIPY **8**, en el cual se puede observar la señal simple en 7.94 ppm asignada a los hidrógenos α - (H3/H5), la señal doble en 6.74 ppm asignada a los hidrógenos γ - (H1/H7) y la señal en 6.51 ppm a los hidrógenos β - (H2/H6) del núcleo de BODIPY. Las señales en 7.56 – 7.40 ppm fueron asignadas a los hidrógenos aromáticos del grupo fenilo.

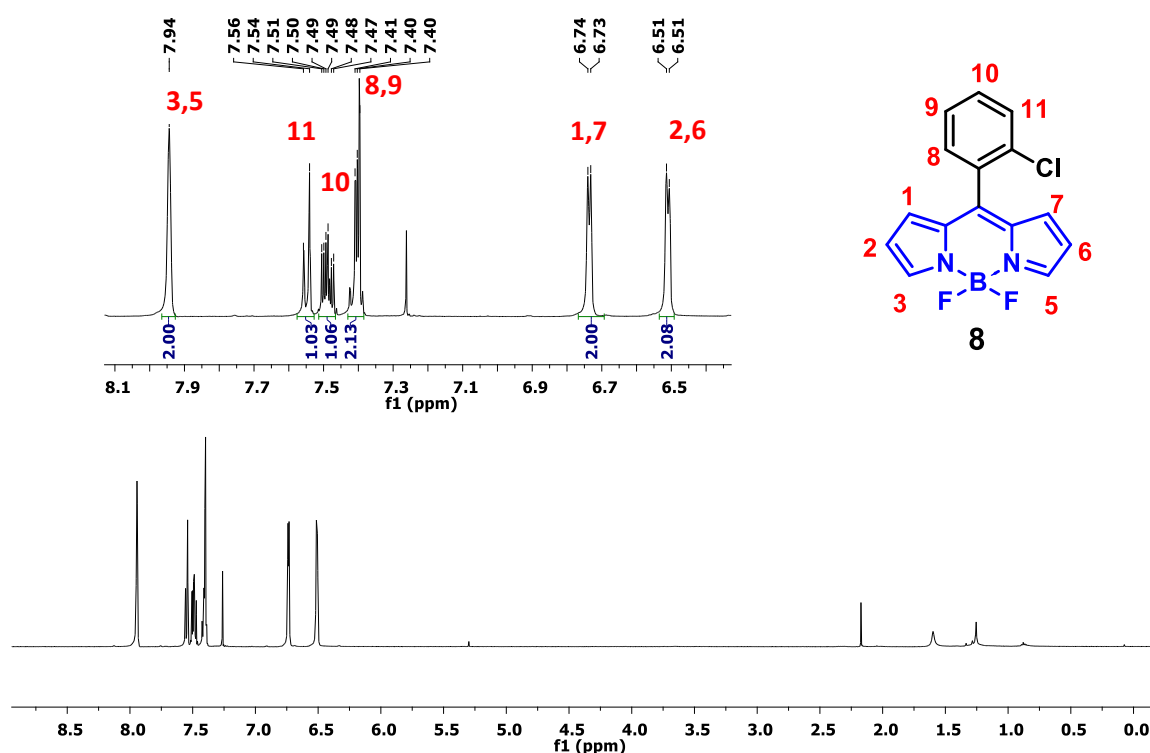


Figura 11. Espectro de RMN ^1H [500 MHz, CDCl_3] del BODIPY **8**.

Los BODIPYs **1-3** mostraron la señal triple característica para el espectro de boro y una señal cuádruple para el de flúor debido al acoplamiento ^{11}B - ^{19}F con una constante de acoplamiento $^1J_{\text{B-F}} = 28$ Hz, lo que concuerda con lo descrito en la literatura.⁴⁹ La señal cuádruple del espectro de RMN ^{19}F para estos compuestos indica que hay un plano de simetría por lo que los átomos de flúor son equivalentes. La introducción de un sustituyente en *orto* del fenilo restringe la libertad de movimiento en la posición *meso*. Esto provoca que cada átomo de flúor tenga un ambiente magnético diferente y esto se ve reflejado en el desdoblamiento de las señales en el espectro de RMN ^{19}F . Para cada compuesto se puede observar entonces una señal doble de cuádruples para cada átomo de flúor debido al acoplamiento ^{19}F - ^{19}F (señal doble) y al acoplamiento ^{19}F - ^{11}B (señal cuádruple). Como era de esperar, la diferencia de desplazamiento químico entre los átomos de flúor ($\Delta\delta_{\text{F}}$) varía de acuerdo al sustituyente (Figura 12).

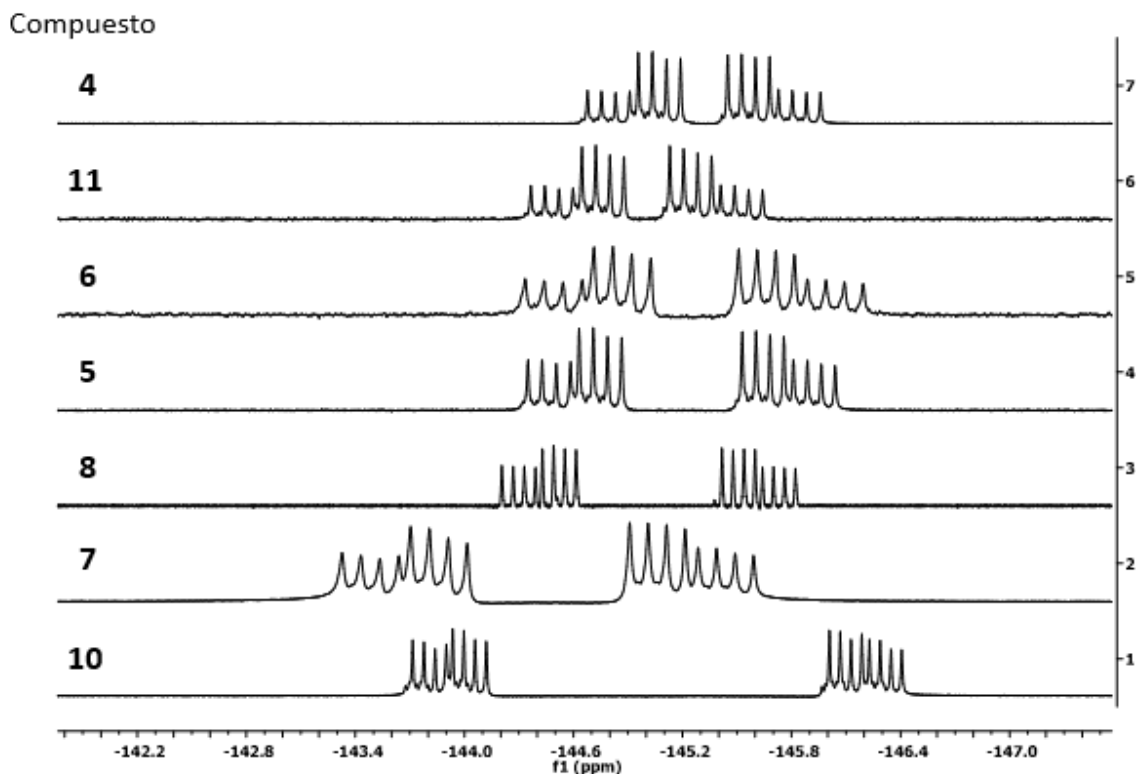


Figura 12. Espectros apilados de RMN ^{19}F de los compuestos **4** – **11**. Ordenados de menor a mayor diferencia de desplazamiento químico ($\Delta\delta_{\text{F}}$).

El desplazamiento químico es dependiente del ambiente electrónico que rodea a un átomo, entonces, el átomo de flúor que está en el lado opuesto al sustituyente *orto*-fenilo está desprotegido y aparece a alta frecuencia; mientras que el átomo de flúor que está del lado del sustituyente está protegido y su señal aparece a baja frecuencia. Se adquirieron los espectros de RMN ^{19}F desacoplados de ^{11}B denominados como $^{19}\text{F}\{^{11}\text{B}\}$ y se observó una señal simple a -145.18 ppm para el caso del BODIPY **2** con el grupo -OMe en la posición *para* del fenilo (Figura 13a). Por otro lado, el BODIPY **5** que tiene el grupo -OMe en la posición *orto* del fenilo aparece en el espectro como una señal AB (Figura 13b).

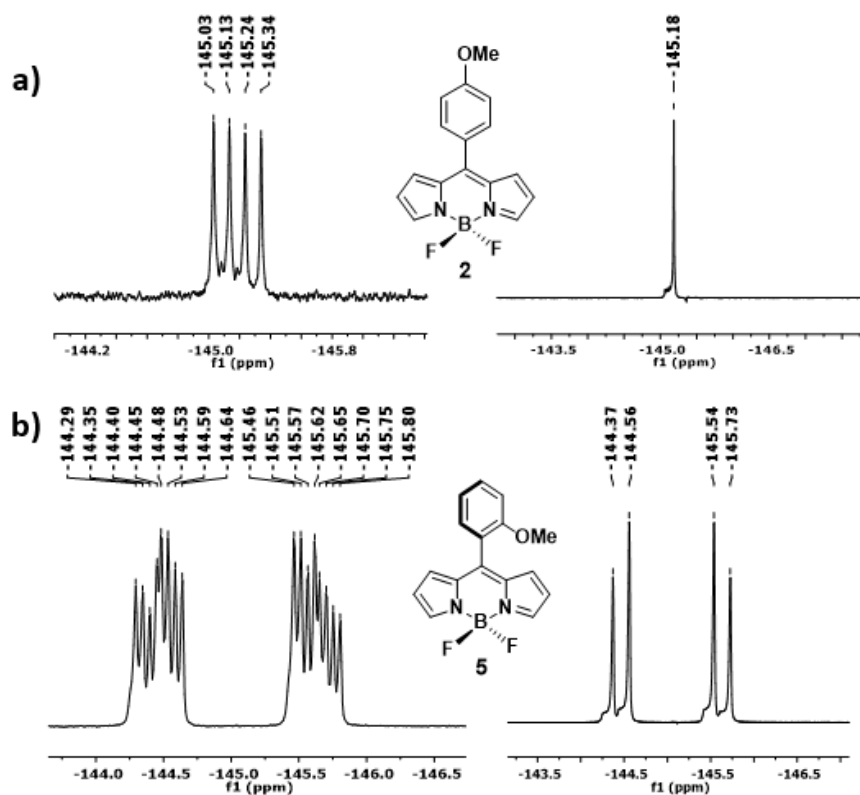


Figura 13. Espectros de RMN ^{19}F [564.7 MHz, CDCl_3] de (a) BODIPY **2** y (b) BODIPY **5**. Los espectros de $^{19}\text{F}\{^{11}\text{B}\}$ [564.7 MHz, CDCl_3] se encuentran a la derecha.

El espectro de $^{19}\text{F}\{^{11}\text{B}\}$ del BODIPY **5** mostró un sistema AB en donde uno de los átomos de flúor (F_a) aparece en -144.47 ppm y el otro (F_b) en -145.64 ppm con una diferencia de desplazamiento químico de $\Delta\delta_{\text{F}} = 1.17$ ppm y una constante de acoplamiento $^{19}\text{F}, ^{19}\text{F}$ de $J_{\text{F}_a, \text{F}_b} = 107$ Hz. El hecho de que el grupo -OMe restrinja la libertad de rotación del fenilo sobre la posición *meso* del núcleo de BODIPY, provoca que los átomos de flúor no sean equivalentes y este tipo de moléculas puedan ser usadas para formar atropoisómeros.⁵⁰

Las diferencias de desplazamiento químico calculados a partir de los espectros de $^{19}\text{F}\{^{11}\text{B}\}$ y las constantes de acoplamiento de los BODIPYs **4-11** se encuentran listadas en la tabla 1. El compuesto **4** con el grupo metilo en *orto* del fenilo mostró la menor diferencia de desplazamiento químico ($\Delta\delta_{\text{F}} = 0.69$ ppm), mientras que el BODIPY **10** con el grupo nitro fue el que mostró la mayor diferencia de desplazamiento ($\Delta\delta_{\text{F}} = 2.39$ ppm).

Tabla 1. Desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de ^{11}B y ^{19}F en CDCl_3 .

Compuesto	$\delta \text{ F}_a$	$\delta \text{ F}_b$	$\Delta\delta$	$J_{\text{Fa,Fb}}$ [Hz]	$\delta \text{ B}$	$J_{\text{B,F}}$ [Hz]
4	-144.87	-145.56	0.69	107	0.31	29
5	-144.47	-145.63	1.16	107	0.30	29
6	-144.56	-145.72	1.16	107	0.29	29
7	-143.72	-144.94	1.22	104	-0.28	28
8	-144.47	-145.67	1.20	107	-0.69	28
9	-143.88	-145.35	1.47	107	-	28
10	-143.92	-146.32	2.39	104	-0.70	28
11	-144.51	-145.26	0.74	104	-0.06	28

El espectro de RMN ^{19}F del compuesto **7** se obtuvo a temperatura variable en tolueno- d_8 , el intervalo de temperaturas fue de 30°C a 90°C y se observó que a medida que aumenta la temperatura ocurre un desplazamiento de las señales a mayor frecuencia debido a una interacción con el disolvente, pero se mantuvo la $\Delta\delta_{\text{F}}$, lo que significa que la barrera rotacional es $> 16.5 \text{ kcal/mol}$ y, por lo tanto, la rotación sobre la posición *meso* no se lleva a cabo.

5.1.1. Propiedades Fotofísicas

Las propiedades fotofísicas tales como absorción máxima ($\lambda_{\text{abs máx}}$), emisión máxima ($\lambda_{\text{em máx}}$), desplazamiento de Stokes ($\Delta\bar{\nu}$) y rendimiento cuántico de fluorescencia (Φ_{F}) fueron medidas en cuatro disolventes, como se muestra en la tabla 2. Los espectros de absorción y emisión normalizados de los compuestos **1**, **6**, **8**, **10** y **11** en tolueno se muestran en la figura 14. Sin importar la naturaleza del sustituyente *meso*-fenilo, todos los BODIPYs muestran una banda de absorción alrededor de 500 nm correspondiente a una transición $S_0 \rightarrow S_1$ y puede observarse que en todos los casos es ligeramente mayor en disolventes no polares como en hexano y tolueno. El valor del rendimiento cuántico de fluorescencia para los BODIPYs **1-3** es considerablemente menor (valor más alto $\Phi_{\text{F}} = 0.11$ para el BODIPY **2** en tolueno) comparado con los BODIPYs **4-11** (valor más alto $\Phi_{\text{F}} = 1.05$ para BODIPY **4** en tolueno, el valor mayor a uno es relativo al estándar Rodamina 6G^{51}). Los sustituyentes en *orto* del *meso*-fenilo restringen la libertad de movimiento incrementando así la ruta de relajación radiativa.

Tabla 2. Datos fotofísicos de los BODIPYs.

Disolvente	$\lambda_{\text{abs max}}$ (nm)	$\lambda_{\text{em max}}$ (nm)	Desplazamiento Stokes^a $\Delta\bar{\nu}$ (cm⁻¹)	Rendimiento cuántico^b Φ_F
Compuesto 1				
Hexano	500	517	658	0.03 ± 0.0001
Tolueno	504	522	684	0.06 ± 0.0003
CH ₃ CN	495	515	785	0.01 ± 0.0001
MeOH	498	514	625	0.02 ± 0.0006
Compuesto 2				
Hexano	498	512	549	0.05 ± 0.0039
Tolueno	500	518	695	0.11 ± 0.0027
CH ₃ CN	493	509	638	0.03 ± 0.0003
MeOH	495	510	594	0.03 ± 0.0009
Compuesto 3				
Hexano	499	513	547	0.05 ± 0.0032
Tolueno	501	516	580	0.10 ± 0.0027
CH ₃ CN	494	509	597	0.02 ± 0.0004
MeOH	493	507	560	0.02 ± 0.0007
Compuesto 4				
Hexano	500	511	431	1.00 ± 0.0002
Tolueno	503	518	576	1.05 ± 0.0011
CH ₃ CN	498	511	511	0.88 ± 0.0009
MeOH	498	512	549	0.20 ± 0.0029
Compuesto 5				
Hexano	503	519	613	0.20 ± 0.0015
Tolueno	505	523	682	0.47 ± 0.0009
CH ₃ CN	499	516	660	0.06 ± 0.0007
MeOH	500	516	620	0.18 ± 0.0025
Compuesto 6				
Hexano	502	515	503	0.24 ± 0.0058
Tolueno	505	520	571	0.42 ± 0.0317
CH ₃ CN	499	511	471	0.01 ± 0.0001
MeOH	500	513	507	0.01 ± 0.0004
Compuesto 7				
Hexano	504	516	461	0.31 ± 0.0096
Tolueno	507	524	640	0.45 ± 0.0143
CH ₃ CN	500	516	620	0.06 ± 0.0037
MeOH	500	516	620	0.01 ± 0.0003
Compuesto 8				
Hexano	506	520	532	0.72 ± 0.0006
Tolueno	510	525	560	1.01 ± 0.0031

CH ₃ CN	502	518	615	0.21 ± 0.0021
MeOH	504	518	536	0.62 ± 0.0006
Compuesto 10				
Hexano	506	527	788	0.01 ± 0.0016
Tolueno	511	536	913	0.01 ± 0.0008
CH ₃ CN	503	542	1431	0.001 ± 0.0009
MeOH	504	526	830	0.001 ± 0.0027
Compuesto 11				
Hexano	503	519	613	0.17 ± 0.0058
Tolueno	507	587	2688	0.15 ± 0.0039
CH ₃ CN	502	512	389	0.002 ± 0.0004
MeOH	503	517	538	0.003 ± 0.0004

^a El desplazamiento de Stokes se calculó en número de onda como $\Delta\bar{\nu} = \bar{\nu}_{\text{abs}} - \bar{\nu}_{\text{em}}$ en donde $\bar{\nu}_{\text{abs}} = 1/\lambda_{\text{abs}}$ y $\bar{\nu}_{\text{em}} = 1/\lambda_{\text{em}}$. ^b El rendimiento cuántico de fluorescencia fue determinado a una longitud de onda de excitación de 480 nm utilizando Rodamina 6G en etanol ($\Phi_F = 0.95$) como estándar.

El BODIPY **5** con el grupo -OMe en la posición *orto* tiene un rendimiento cuántico en hexano cuatro veces más grande ($\Phi_F = 0.20$) que el BODIPY **2** con el mismo grupo en posición *para* del fenilo ($\Phi_F = 0.05$), esto se debe a que en el BODIPY **5** el movimiento rotacional se ve restringido y por tanto se favorece la ruta de relajación radiativa. El BODIPY **10** con el grupo nitro mostró el rendimiento cuántico más bajo ($\Phi_F = 0.01$), esto se debe a que presenta un cruce entre sistemas muy eficiente que apaga la fluorescencia.⁵²

Los espectros de fluorescencia son fuertemente dependientes de la polaridad del disolvente, por lo que los rendimientos cuánticos de fluorescencia disminuyen en disolventes polares debido a un proceso de transferencia electrónica.¹⁷ El desplazamiento de Stokes más alto fue 2688 cm⁻¹ para el compuesto **11** en tolueno. La explicación de este resultado es que la emisión máxima en tolueno para este compuesto está en 587 nm. Esta emisión desplazada hacia el rojo se debe a la posible formación de excímeros en el pireno.⁵³ En el espectro de absorción de la figura 14, la banda que aparece en el intervalo de 300 – 350 nm representa la estructura vibracional característica del pireno.⁵⁴

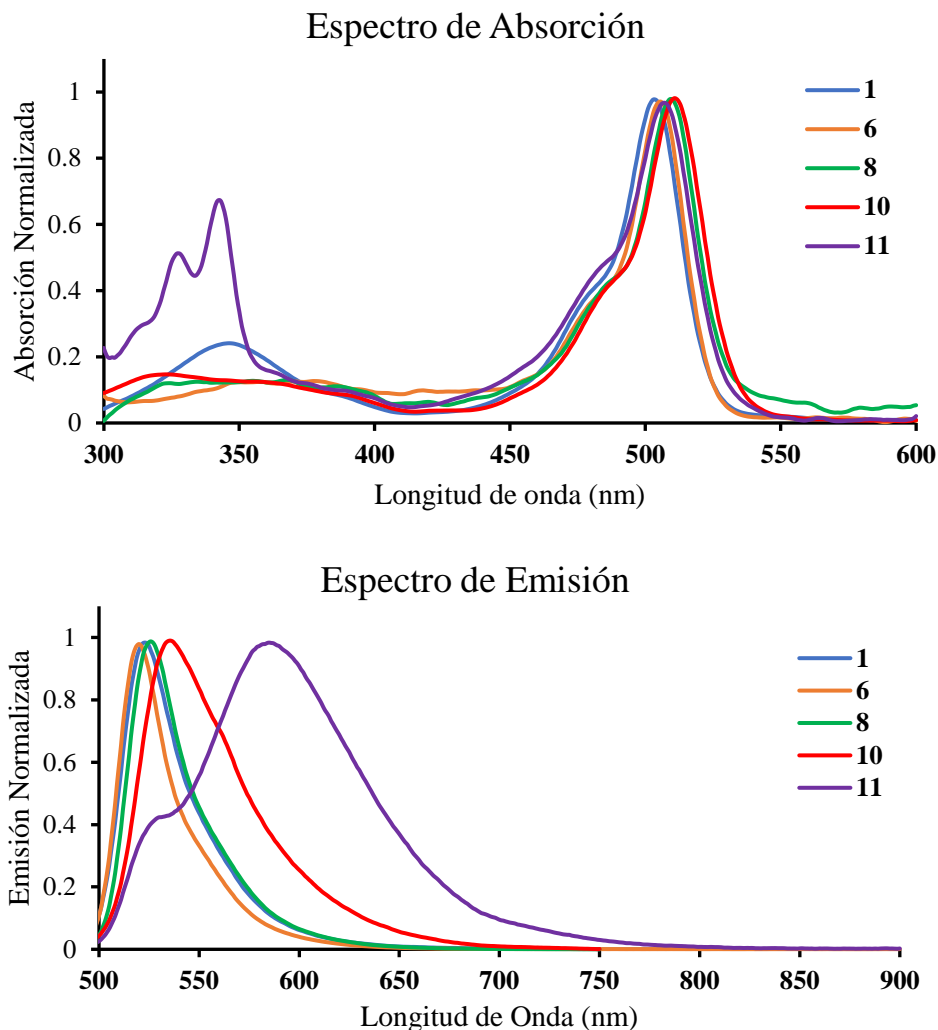


Figura 14. Espectros de absorción y emisión normalizados de los BODIPYs **1** (azul), **6** (naranja), **8** (verde), **10** (rojo) y **11** (morado) en tolueno.

5.1.2. Análisis Computacional

Las optimizaciones de geometría de los BODIPYs mostraron los mínimos de energía global, lo que ayudó a determinar el ángulo diedro entre el plano del BODIPY y el plano del *o*-arilo. Para el *meso*-fenil-BODIPY **1**, cuyo sustituyente en *orto* es el hidrógeno y es considerado como la referencia del estudio, el cálculo del ángulo diedro (átomos color cian resaltados en la Fig. 15) resultó en 54.9° y es el más pequeño entre todos los sistemas *orto*-sustituidos. El resto de los derivados muestran valores que van desde 60.6° para el BODIPY **9** con el átomo de flúor y hasta 117.7° para el compuesto **11** sustituido con pireno. La figura 15 muestra

algunos ejemplos (compuestos **1**, **4**, **7** y **9**) de las estructuras calculadas agregando otra característica importante a la descripción, el vector de momento dipolar.

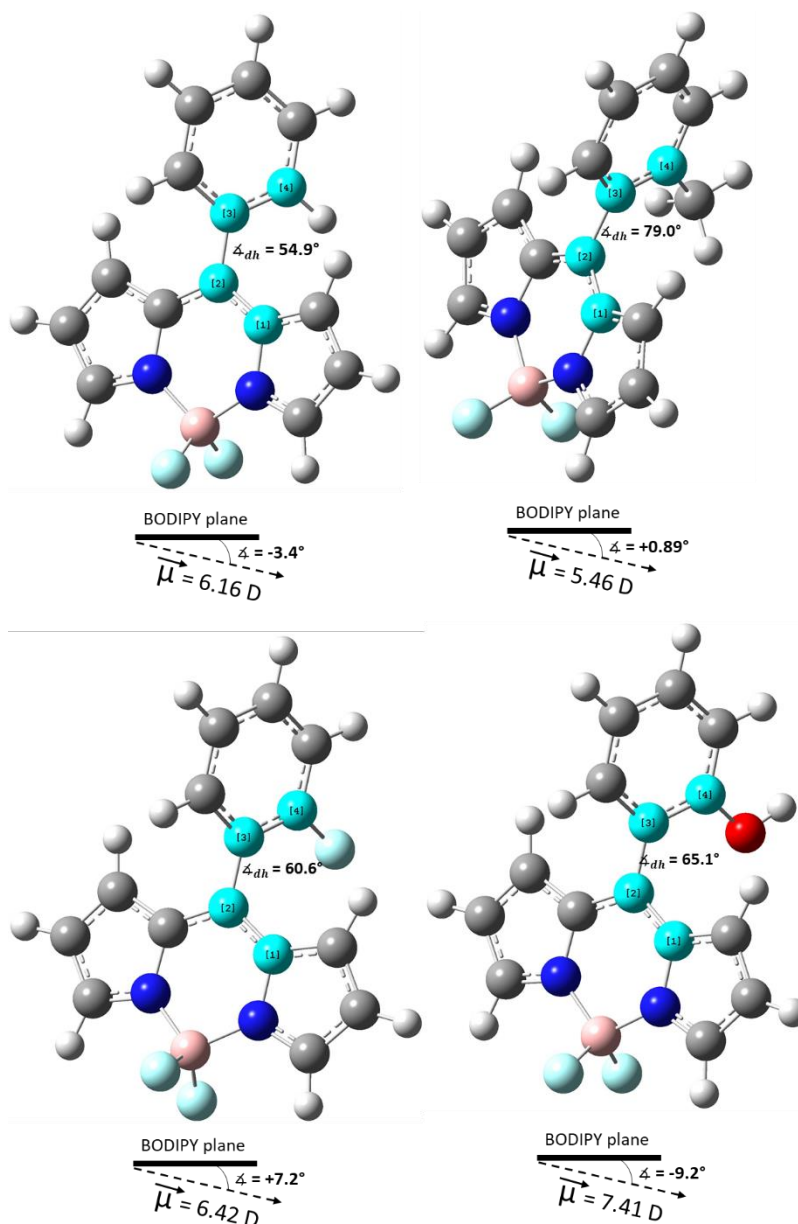


Figura 15. Ángulos diedros y desviación del vector de momento dipolar del plano del BODIPY para los compuestos **1**, **4**, **7** y **9**.

Los resultados mostraron que el vector de momento dipolar muestra una desviación respecto al plano de BODIPY, esto divide a las especies estudiadas en dos conjuntos: el primero incluye aquellos derivados en los que el vector de momento dipolar se desvía del plano

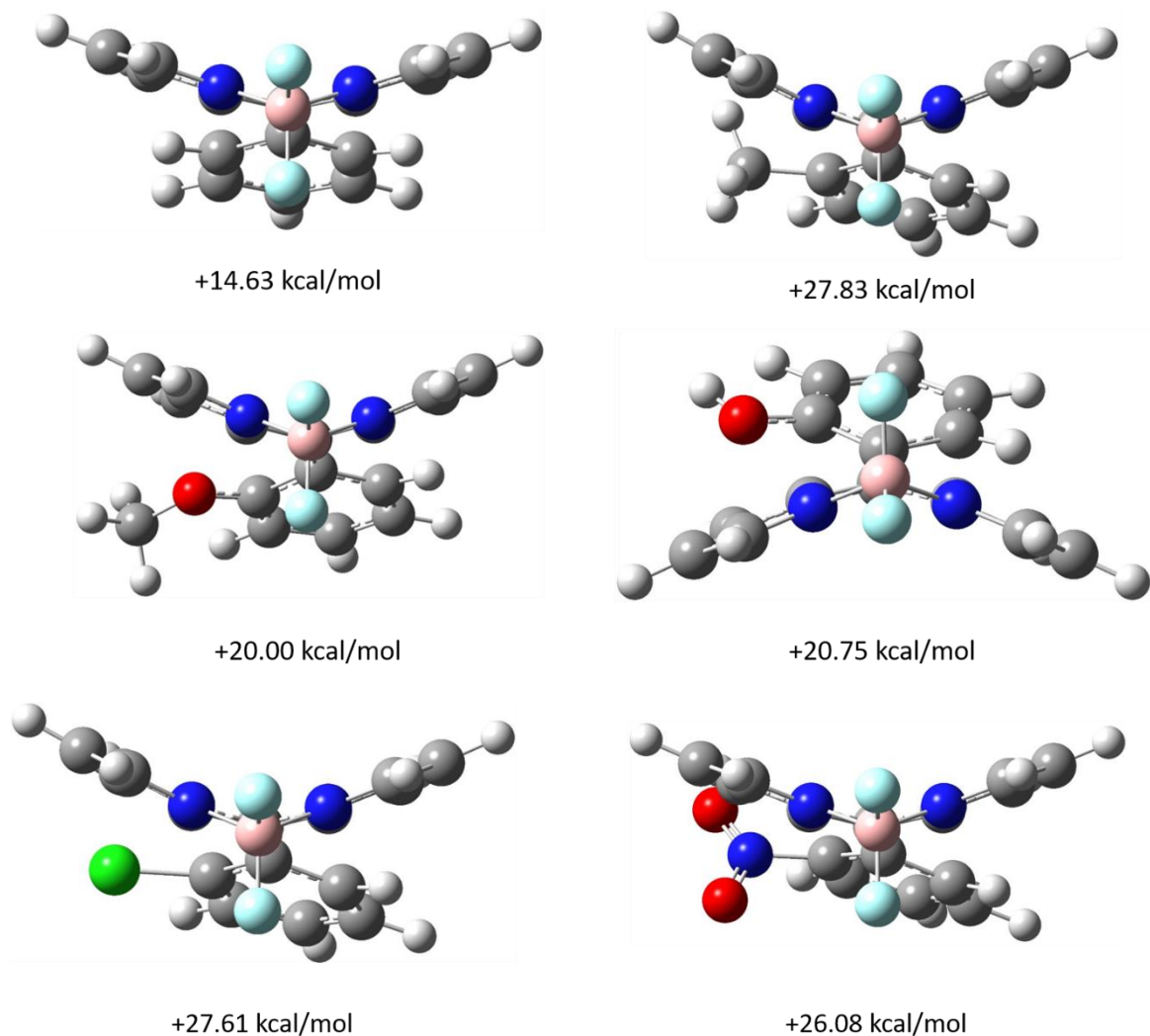
BODIPY hacia el grupo funcional de interés (H, pireno, OH y OCH₃ descrito con ángulo negativo) y el otro conjunto contiene aquellos derivados en los que este vector se desvía en sentido opuesto a la ubicación del grupo funcional resaltado (CH₃, F, Cl y NO₂, descrito con un ángulo positivo).

5.1.3. Evaluación de las Barreras de Energía Rotacional y su Influencia sobre los Rendimientos Cuánticos de Fluorescencia.

A partir de las geometrías optimizadas y los mínimos de energía para las especies *orto*-sustituídas, incluyendo el *meso*-(*p*-OMe-fenil)-BODIPY **2** por razones de comparación, se llevó a cabo un barrido rotacional, el cual proporcionó el ángulo de torsión en el que la energía es máxima, posteriormente, se llevó a cabo una optimización del estado de transición (TS) para obtener la estructura real del TS rotacional (TS_{rot}) y determinar la energía de la barrera rotacional para cada compuesto.

La serie completa de escaneos rotacionales permitió dividir las especies estudiadas en tres grupos. El primer grupo (conformado por los compuestos H- **1**, *p*-OMe **2**, *o*-OMe **5**, *o*-OH **7** y *o*-F **9**), es en donde el ángulo diedro para la conformación del estado basal (GS) está por debajo de 90 °. Para estas especies, cuando los sistemas alcanzan un ángulo diedro de 90 °, este valor corresponde a un máximo local durante la exploración. Estos máximos locales difieren solo en 2.5 kcal / mol y, por lo tanto, podrían considerarse como confórmeros en equilibrio. El segundo grupo (incluye a los compuestos *o*-CH₃ **4**, *o*-NO₂ **10** y -pirenil **11**) en donde la conformación GS posee un ángulo diedro mayor de 90 ° y tiene un máximo absoluto en el TS_{rot}. El último grupo está formado únicamente por el compuesto *o*-Cl **9**, cuya conformación del GS tiene un ángulo diedro cercano a 90 ° y no presenta un mínimo local.

Las estructuras del TS_{rot} para algunos BODIPYs tomados como ejemplo se muestran en la figura 16, las barreras rotacionales para todas las especies calculadas se encuentran en la tabla, así como el ángulo diedro donde se alcanza el máximo de energía y su correspondiente rendimiento cuántico de fluorescencia determinado experimentalmente en este trabajo. Las estructuras calculadas dan evidencia de una deformación en el plano del BODIPY para que el sustituyente en *meso* gire.



Grupo	ΔE (kcal/mol)	φ BODIPY-Ph ($^\circ$)	Φ_F Hex
H	+14.63	184.9	0.03
Pireno	+28.82	207.7	0.17
Me	+27.83	193.0	1.03
F	+18.64	190.6	-
Cl	+27.61	196.8	0.72
OH	+20.75	190.1	0.30
<i>o</i> -OMe	+20.00	191.7	0.20
NO ₂	+26.08	199.0	0.01
<i>p</i> -OMe	+25.10	180.9	0.05

Figura 16. Geometrías de los estados de transición rotacional de los BODIPYs **1**, **4**, **5**, **7**, **9** y **10**. En la tabla las barreras rotacionales, ángulos diedros para alcanzar la energía máxima y rendimiento cuántico de fluorescencia para los BODIPYs en hexano.

Un detalle que no debe pasarse por alto es, que para el grupo *o*-hidroxilo se estudiaron dos conformeros, como se muestra en la figura 17; uno donde el OH apunta hacia el núcleo de BODIPY y otro apuntando en dirección opuesta. Las diferencias de energía para ambos, los mínimos de energía optimizados (1.14 kcal / mol) y su correspondiente TS_{rot} (0.97 kcal / mol) fueron pequeños, por lo tanto, son considerados conformeros en equilibrio. A partir de estos resultados, hay que considerar varios puntos.

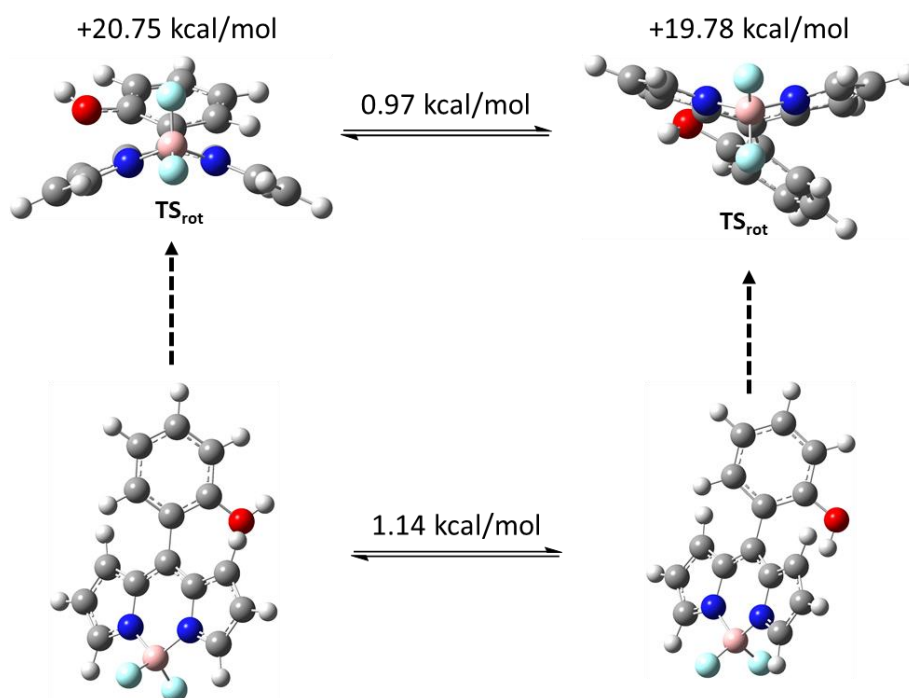


Figura 17. Conformeros calculados para el estudio de barreras rotacionales del BODIPY 7.

Al graficar las excitaciones verticales para puntos seleccionados del barrido rotacional y comparar el comportamiento en energía para S_0 y los primeros tres estados excitados, S_1 , S_2 y S_3 , fue posible observar ciertos elementos importantes. En todos los casos, los tres estados excitados estudiados disminuyen en energía a medida que el ángulo diedro disminuye y se acerca a la barrera rotacional. Es importante notar que la geometría de TS_{rot} se asemejaría a la forma doblada del BODIPY, que sería la geometría para el estado excitado S_1 como lo muestran varios ejemplos en la literatura.^{55,56}

Teniendo esto en cuenta, se pueden abordar dos explicaciones. La primera es ofrecida por Li y colaboradores para análogos de BF₂-hidrazona,⁵⁷ y establece que cuando el cromóforo experimenta el proceso de excitación, el proceso ocurre en el estado fundamental electrónico y llega a un punto en la superficie de potencial S₁ que corresponde a una conformación metaestable de tal estado excitado. A partir de esta conformación metaestable, el cromóforo excitado puede emitir y relajar su estructura hacia la energía más baja de S₁, que se acopla con S₀ y luego, mediante conversión interna (IC) pasa nuevamente a S₀. Por tanto, el Φ_F depende de cuánto tiempo dura el estado metaestable desde la aparición hasta la relajación y la IC. En este punto, se puede invocar el segundo enfoque, ofrecido por Qian y colaboradores.⁵⁷ Otra posibilidad de favorecer el proceso radiativo es la diferencia de energía para la IC, cuanto mayor sea la brecha de energía para la excitación vertical entre la conformación S₁ relajada y el TS_{rot} S₀, más tiempo tardará la IC, dando la posibilidad de que se produzca la emisión. Además, es común que, para estos sistemas la fuerza del oscilador para los siguientes estados excitados juegue un papel importante aumentando en magnitud, mientras que para S₁ este parámetro disminuye. Si están cerca en energía, entonces la conversión interna S_n → S₁, favorecida por la fuerza del oscilador, puede presentar un gap lo suficientemente grande como para permitir procesos de decaimiento radiativo. Esto significa que, tener valores superiores a 10 kcal/mol para la IC S₁ → S₀ permiten tanto la emisión, como la IC S_n → S₁.

La figura 18 muestra dos ejemplos seleccionados para los derivados de BODIPY sintetizados. El BODIPY **1** utilizado como referencia, experimenta excitación hacia la conformación metaestable de S₁ (S₁, M) a 132.9 °. A partir de ahí produce un poco de emisión y se relaja a la conformación que se acopla con TS_{rot} en S₀, que ocurre a 182.9 °. La excitación vertical para esta especie en el ángulo diedro dado es de 45.44 kcal/mol. El BODIPY **1** presenta una diferencia de energía S₂ → S₁ de 24.13 kcal/mol. De acuerdo con estos valores, los tres procesos contribuirían al rendimiento cuántico (Φ_F = 0.03). A partir de este punto, compararemos cómo evolucionan los primeros tres estados excitados para el resto de las especies calculadas en función del ángulo diedro, encontrando la tendencia para las propiedades de emisión variadas. El otro ejemplo que se muestra en la figura 18 es el compuesto **4** que presentó el mayor rendimiento cuántico. Para esta especie, el S₁,M se

alcanza a 118.0° y evoluciona durante 75° hasta alcanzar 193.0° para relajarse a una conformación equivalente al $TS_{rot} S_0$. Esto significa un aumento del 44% en comparación con **1**. La energía de $S_1 \rightarrow S_0$ tiene un valor de 28.63 kcal/mol lo que significa una reducción del 37% y la conversión interna $S_2 \rightarrow S_1$ tiene un valor de 19.18 kcal/mol lo que significa solo 10 % de reducción.

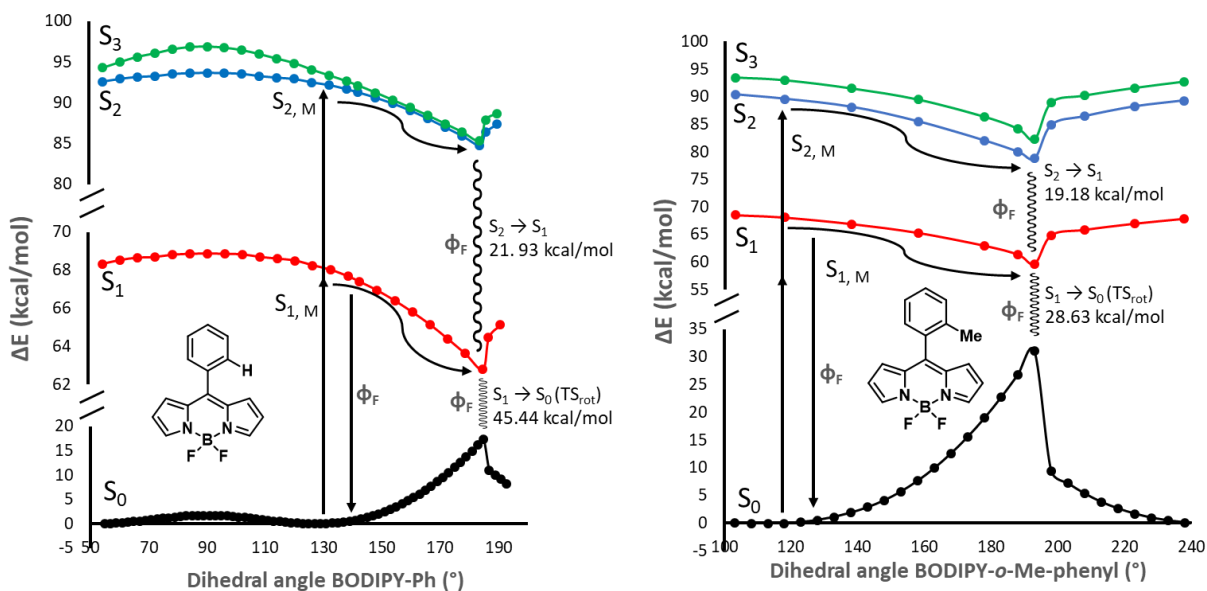


Figura 18. Evolución en energía para los estados excitados S_1 , S_2 y S_3 como función del ángulo diedro para los compuestos **1** y **4**.

Para el BODIPY **2** con *p*-OMe, la conformación metaestable se alcanza a 130.9° , y la conformación $S_{1,M}$ se acopla con el $TS_{rot} S_0$, a 180.9° . Para fines de comparación, también se calculó el BODIPY sustituido con *p*-NH₂ y se obtuvieron valores similares. Esto significa que mientras **1** se relaja durante 52° dentro de la coordenada rotacional de exploración, las especies *p*-OMe y *p*-NH₂ se relajan en un intervalo un poco más corto. Este hecho, junto con una barrera rotacional más baja debería hacer que las emisiones sean menos favorables y disminuir el Φ_F . Sin embargo, también está el hecho de que, para el BODIPY **2**, el proceso $S_1 \rightarrow S_0$ tiene una energía de 51.79 kcal/mol, lo que significa casi un 15% más de posibilidades de que este proceso sume al Φ_F . La conversión interna $S_2 \rightarrow S_1$ se reduce más del 50% y el $\Phi_F = 0.05$, esto significa que la evolución de $S_{1,M}$ sobre la coordenada del

ángulo diedro y la IC $S_1 \rightarrow S_0$ parecen ser los factores determinantes para modular el rendimiento cuántico.

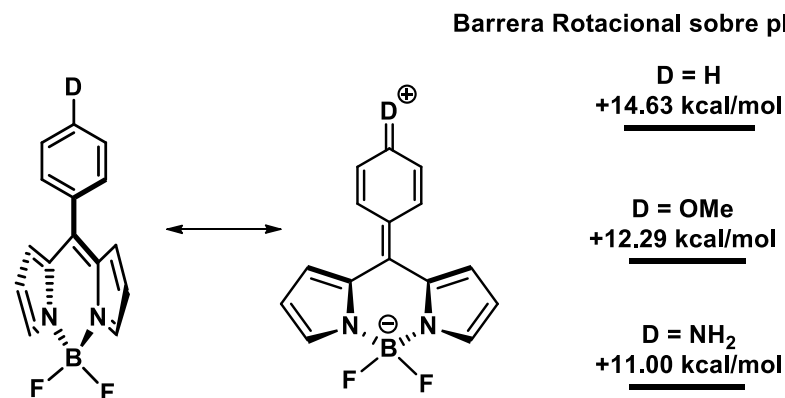
Para los compuestos **5** y **7** que contienen sustituyentes con oxígeno, el estado S_1, M tiene un intervalo de relajación de 65° para ambos. La energía del decaimiento por conversión interna $S_1 \rightarrow S_0$ es de 11.29 kcal/mol para **5** y de 40.29 kcal/mol para **7**. Al ser sistemas similares, ambos compuestos presentan rendimientos cuánticos mayores que el BODIPY **1**, pero dado que **7** tiene mayores brechas de energía de los procesos de conversión interna, el rendimiento cuántico también es mayor ($\Phi_F = 0.31$) que para **5** ($\Phi_F = 0.20$).

Otro par de compuestos directamente comparables serían los derivados halogenados **8** y **9**. Para el BODIPY **8** con el átomo de cloro en *orto*, el estado S_1 metaestable se alcanza a 126.8° y se relaja durante 70° hasta alcanzar 196.8° . El BODIPY **9** que contiene flúor alcanza el estado S_1, M a 125.6° y se relaja a 190.6° (intervalo de 65°). Para todas las especies analizadas anteriormente, S_2 estaba más cerca en energía de S_1 y la fuerza del oscilador del estado excitado aumentó con la evolución a lo largo de la coordenada del ángulo diedro. Sin embargo, para ambos compuestos halogenados, el estado excitado más cercano en energía a S_1 es S_3 , y es también aquel cuya fuerza de oscilador aumenta con el ángulo diedro. El BODIPY **8**, que tiene el segundo intervalo de relajación más grande para S_1, M , está de acuerdo con las mediciones fotofísicas ya que este compuesto da el segundo valor más grande de rendimiento cuántico.

Finalmente, hay dos casos excepcionales en la serie estudiada. Primero, el BODIPY **10** con el grupo nitro alcanza un intervalo de relajación del ángulo diedro para S_1, M de 70° (de 129.0° a 199.0°). Los valores energéticos de la conversión interna serían suficientes para presentar un rendimiento cuántico superior al del BODIPY **1** de referencia, pero como ya se ha mencionado, estas vías de relajación no son las que suelen estar presentes en los compuestos nitro. En este caso, el cruce entre sistemas altamente eficiente es el factor determinante para el decaimiento observado en el rendimiento cuántico. El segundo caso es el BODIPY **11**, cuyo intervalo de relajación para el estado metaestable S_1, M es de 70° (de 122.7° a 192.7°), las superficies de energía calculadas para los primeros tres estados

excitados contienen cuatro conformaciones que pueden relajarse vía conversión interna. Las energías $S_1 \rightarrow S_0$ son todas más bajas que para el BODIPY **1**, lo que significa que no favorecen mucho la relajación radiativa. El decaimiento por conversión interna $S_2 \rightarrow S_1$ para los cuatro conformeros calculados es inferior a 5 kcal/mol, lo que significa que este estado excitado provoca una conversión interna demasiado rápida restando al proceso de emisión. Sumado a ello también existe el hecho de que el sustituyente pireno posee el mayor número de modos vibracionales y esas vías podrían dar lugar a estados subyacentes que obstaculicen los mecanismos radiativos de relajación de los estados excitados. No obstante, aun teniendo todas esas propiedades disuasorias, el intervalo de relajación S_1, M a lo largo de la coordenada del ángulo diedro, es suficiente para otorgar a **11** un aumento de más de cinco veces en el rendimiento cuántico, en comparación con **1**.

Es importante mencionar que los estados electrónicos tanto del estado basal como de los estados excitados son más complejos de lo que se plantea, ya que poseen estados subyacentes en general. Un hecho que soporta la complejidad involucrada en estos procesos electrónicos es, por ejemplo, que la barrera rotacional calculada para otros compuestos *p*-sustituidos (BODIPYs **2** y **3** como comparación) muestran una disminución en la barrera rotacional para el compuesto del *p*-OMe, pero un incremento del 66% en el rendimiento cuántico, lo que significa que, para la conformación del estado basal, el proceso rotacional estaría incluso más favorecido que la emisión en comparación con el *meso*-fenil-BODIPY **1**. No obstante, el efecto electro donador del sustituyente *p*-OMe es suficiente para crear un efecto “push-pull” del grupo metoxilo hacia el núcleo de BODIPY. La geometría del estado de transición rotacional y la energía para las especies con un mayor efecto donador (*p*-NH₂ por ejemplo) muestran que cuando aumenta este efecto electrodonador las barreras rotacionales disminuyen. Esta comunicación electrónica puede explicarse a través de las estructuras canónicas de forma quinoide como se muestra en el esquema 15, las cuales, una vez en el estado excitado se adoptaría una conformación en donde la rotación está imposibilitada de tal modo que la ruta de relajación radiativa se ve favorecida, incrementando el Φ_F .



Esquema 15. Forma canónica quinoidea y barreras rotacionales de diferentes grupos donadores.

5.1.4. Efecto de las Propiedades Electroestáticas sobre las Propiedades Espectroscópicas y Fotofísicas

Interacciones Electroestáticas

Las estructuras obtenidas computacionalmente y los resultados fisicoquímicos muestran que sólo los derivados *p*-sustituídos (BODIPYs **1-3**) están energéticamente permitidos para rotar. En el caso de los derivados *o*-sustituídos esta rotación está impedida energéticamente, por lo que la interacción magnética y electrostática entre el sustituyente en *orto* y el átomo de flúor más cercano provoca una diferencia en el desplazamiento químico de los átomos de flúor ($\Delta\delta_F$), observable en los espectros de RMN ^{19}F . A través de una serie de análisis computacionales, se logró encontrar una serie de tendencias que toman en cuenta la $\Delta\delta_F$ observada.

El primer parámetro a explorar está relacionado con las interacciones electrostáticas entre los átomos de flúor en el BODIPY y el grupo funcional de interés *orto* al fenilo, las cuales gobiernan el comportamiento de $\Delta\delta_F$. Estas, como se puede observar en los mapas de potencial electrostático de la figura 19, pueden variar de ser de naturaleza atractiva (para el caso de los BODIPYs con $\Delta\delta_F$ pequeña) a naturaleza repulsiva para las especies con $\Delta\delta_F$ más grande. Podría decirse que cuando la carga parcial del *o*-sustituyente se vuelve más negativa, la interacción con el átomo de flúor más cercano incrementa su protección con respecto al comportamiento magnético, incrementando así el valor de $\Delta\delta_F$.

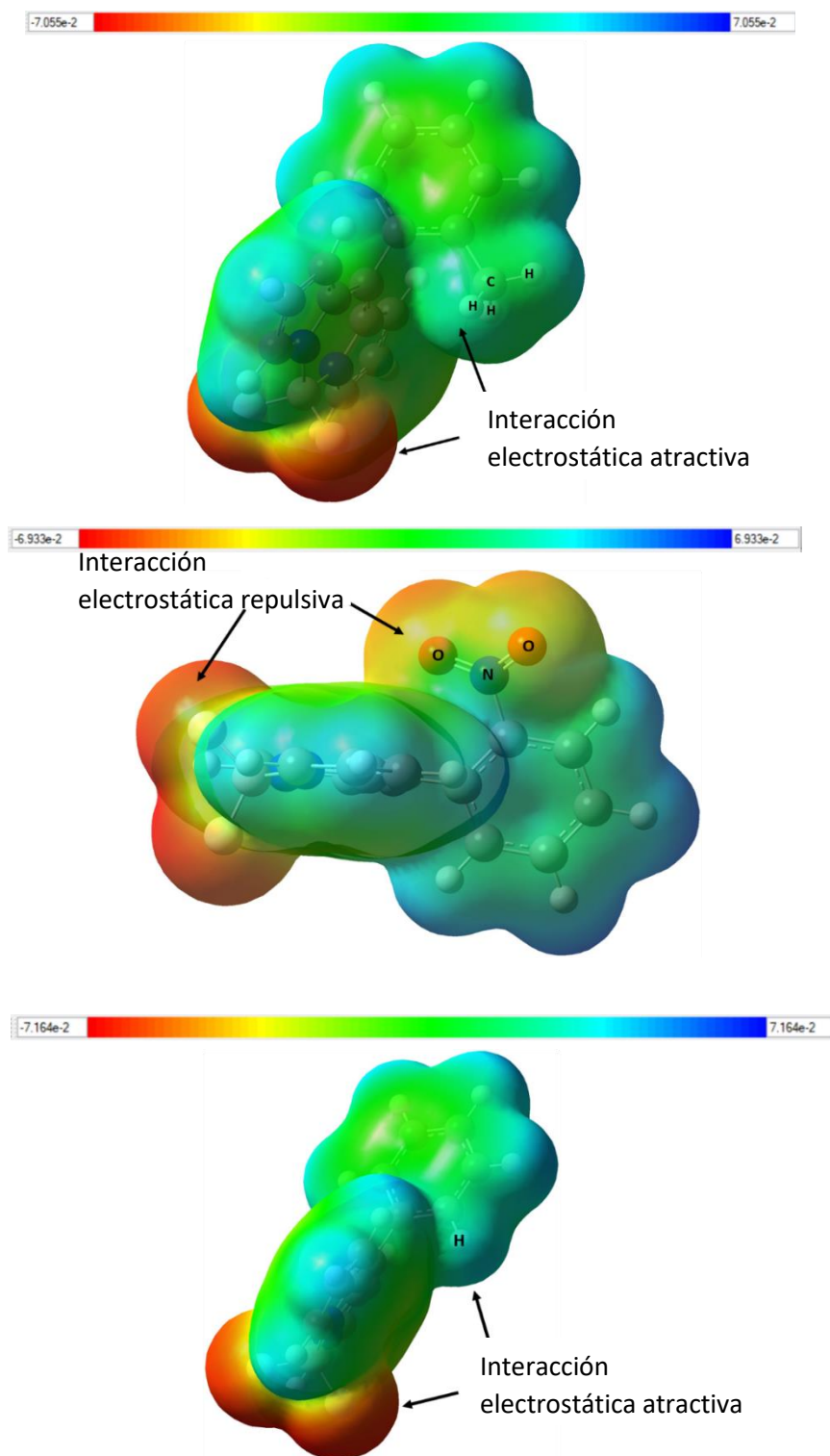


Figura 19. Mapas de potencial electrostático (ESP) para compuestos seleccionados en donde se puede observar si la interacción electrostática es atractiva o repulsiva. Calculado con un nivel de teoría B3LYP/6-31g(d,p) con un modelo de solvatación CPCM en hexano.

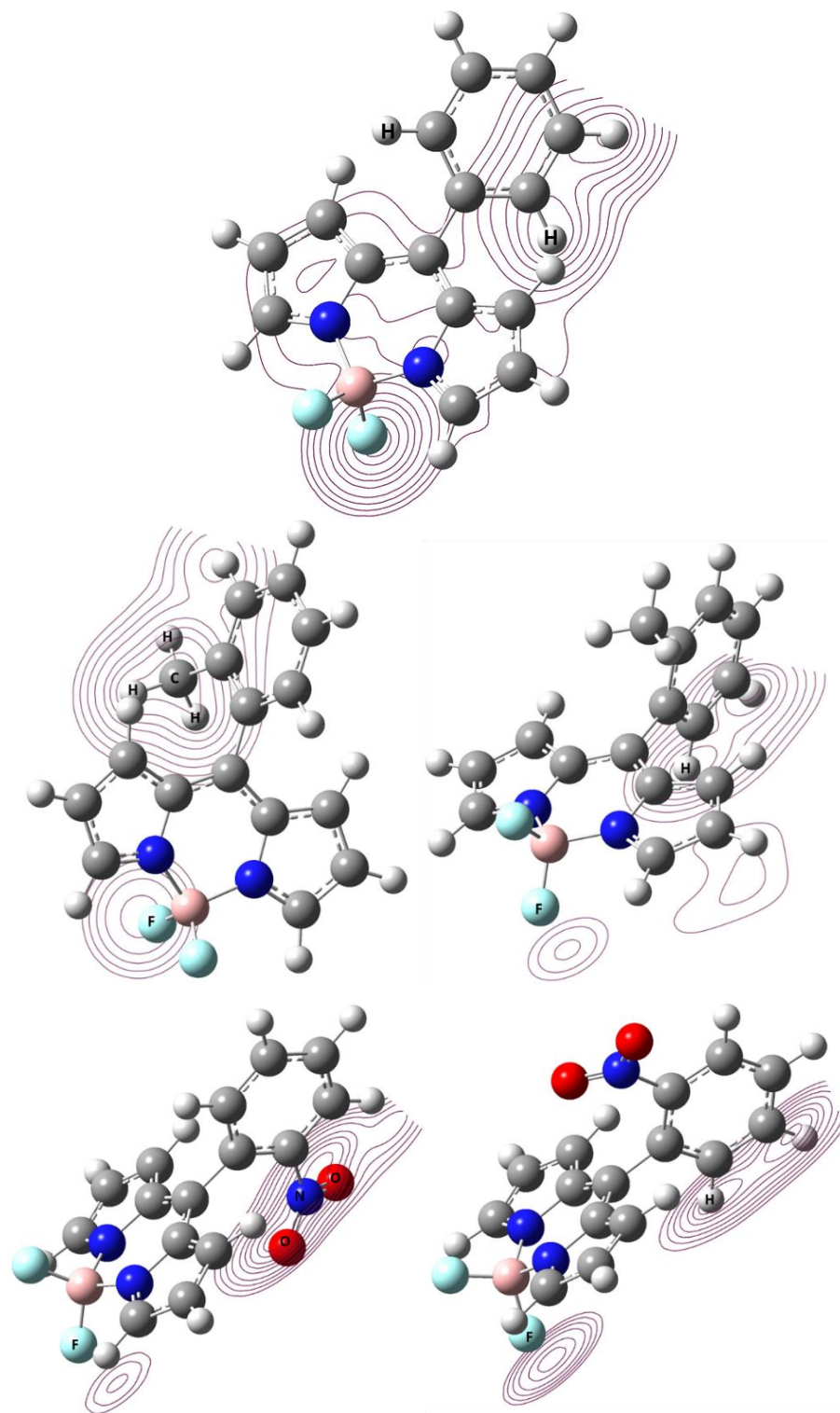


Figura 20. Curvas de nivel para las interacciones electrostáticas entre el sustituyente orto y el átomo de flúor.

En la figura 20 se pueden observar los mapas de contornos. Para el BODIPY **1**, con el átomo de hidrógeno en *orto*, el plano pasa a través del centro del átomo creando curvas de nivel que indican la interacción con el átomo de flúor, pero también con una porción de la molécula de BODIPY, siendo química y electrostáticamente equivalente para el otro hidrógeno *orto*, lo que provoca la equivalencia magnética en los átomos de flúor. Para el BODIPY **4** con el *o*-metilo, se puede observar que el carbono y los átomos de hidrógeno interactúan únicamente con el átomo de flúor y es totalmente diferenciable de la interacción para el restante *o*-hidrógeno.

El hecho de que haya curvas de nivel para la interacción de carácter atractivo entre el grupo metilo y el átomo de flúor, provoca la diferencia de desplazamiento $\Delta\delta_F$ detectable en la RMN ^{19}F . Para el BODIPY **10** con el grupo *orto*-NO₂, se puede observar una interacción particular entre el grupo nitro y el átomo de flúor, pues el fuerte carácter repulsivo de la interacción establece el valor más grande de $\Delta\delta_F$ entre la serie de BODIPYs estudiados.

Vectores de Momento Dipolar y Momento Dipolar de Transición

De acuerdo a los valores del ángulo de desviación entre el plano de BODIPY y los vectores de momento dipolar mostrados anteriormente, se llevó a cabo una comparación tomando en cuenta estos ángulos, los momentos dipolares, y además los momentos dipolares de transición para la excitación principal de cada compuesto y sus respectivos valores de rendimiento cuántico de fluorescencia.

Los momentos dipolares calculados, los ángulos respecto al plano de BODIPY y los valores de rendimiento cuántico en hexano se encuentran en la tabla 3. Tomando en cuenta el valor de $\Phi_F = 0.03$ para el *meso*-fenil-BODIPY **1** como referencia y las barreras rotacionales estudiadas anteriormente, se puede observar que, en este caso, la rotación del grupo fenilo se ve favorecida sobre la ruta fluorescente.

Tabla 3. Datos seleccionados de los compuestos estudiados.

Compuesto	Grupo	α BODIPY- μ_{calc} ($^{\circ}$) ^A	μ_{calc} (D) ^A	S ₀ -> S ₁ μ_{calc} (D) ^B	Φ_F en hexano ^C
1	H	-3.40	6.16	6.66	0.03
11	Pireno	-8.70	6.40	6.13	0.16
4	CH₃	0.89	5.46	6.87	1.03
9	F	7.20	6.42	6.76	-
8	Cl	8.50	6.29	7.00	0.72
7	OH	-9.20	7.41	5.06	0.31
5	OCH₃	-15.7	7.19	6.63	0.20
10	NO₂	-27.4	7.74	6.21	0.01

^A Calculado de las optimizaciones de geometría a un nivel de teoría B3LYP/def2SVP usando un modelo de solvatación SMD en hexano.

^B Calculado mediante TD-DFT a un nivel de teoría B3LYP/6-311g(d,p) con un modelo de solvatación CPCM en hexano.

^C Obtenidos experimentalmente en este trabajo.

Como se mencionó antes, los valores de Φ_F del BODIPY **10** disminuyen hasta tres veces, lo que es típico para las especies sustituidas con grupos nitro, ya que este grupo apaga la fluorescencia vía un eficiente cruce entre sistemas.⁵² Para los compuestos restantes se observa que el rendimiento cuántico es más alto, lo que concuerda con que el sustituyente introducido en *orto* provoca la restricción rotacional sobre la posición *meso* y se ve favorecida la ruta fluorescente.

El rendimiento cuántico de fluorescencia se graficó como función del vector de momento dipolar y el momento dipolar de transición (Figura 21), mostrando dos tendencias interesantes. La figura 21A muestra cómo los ángulos positivos en la desviación del plano de BODIPY, corresponden a las especies con los rendimientos cuánticos más altos, mientras que todos los ángulos negativos corresponden a las especies con $\Phi_F = 0.2$ o menor. Es de notarse que, para las especies con la desviación más pequeña, que es en donde el vector de momento dipolar está casi alineado con el plano del BODIPY, el rendimiento cuántico sobrepasa incluso al del estándar usado para las mediciones. Estos resultados crean un parámetro de diseño valioso para estimar un intervalo de rendimiento cuántico mediante el cálculo del ángulo de desviación, proporcionando así un razonamiento de la relación estructura-propiedad.

De manera similar, se pueden distinguir tres grupos de la gráfica mostrada en la figura 21B; los dos valores más pequeños ($\Phi_F = 0.01$ y 0.03) fueron explicados anteriormente, seguido de la serie de compuestos con un Φ_F más alto ($\Phi_F = 0.16$ a 0.31) que corresponde a aquellos que mostraron rotación impedida y bajos valores de momento dipolar de transición. Finalmente, la última familia de compuestos muestra un gran aumento en el rendimiento cuántico ($\Phi_F > 0.70$) el cual corresponde a una rotación impedida y a los momentos dipolares de transición más grandes, destacando esta relación estructura propiedad en términos del comportamiento de sus características electrónicas.

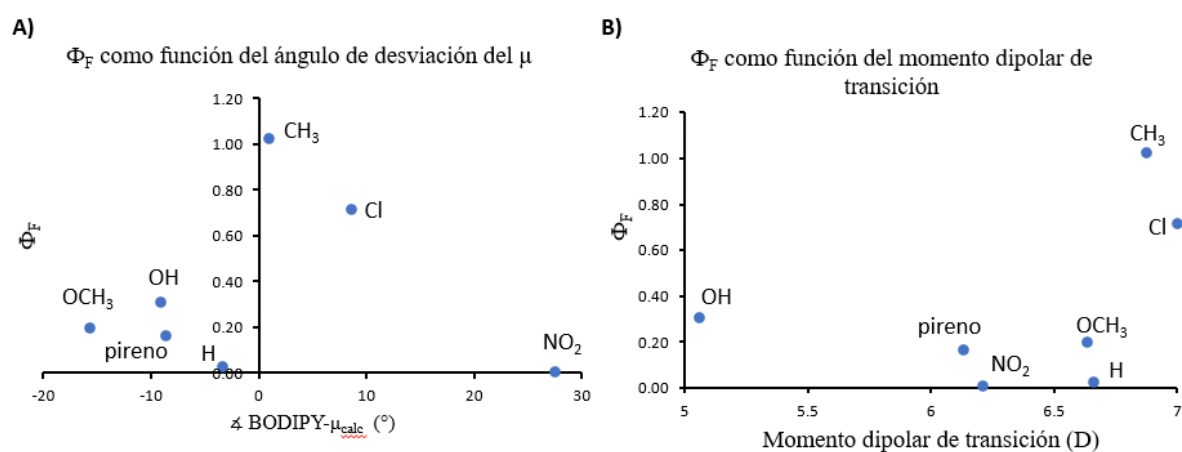


Figura 21. (A) Rendimientos cuánticos de fluorescencia como función del vector de momento dipolar y (B) del momento dipolar de transición.

Electronegatividad Grupal y Efectos Inductivos

Teniendo una serie de grupos funcionales que comparten de manera distinta su densidad electrónica hacia la unidad del fenilo al que están enlazados, hay un parámetro a ser considerado. En la figura 22 se muestra cómo $\Delta\delta_F$ cambia a medida que aumenta la electronegatividad grupal del *orto*-sustituyente. Al graficar los datos se obtiene que hay una correlación aceptable que muestra que las variables son directamente proporcionales.

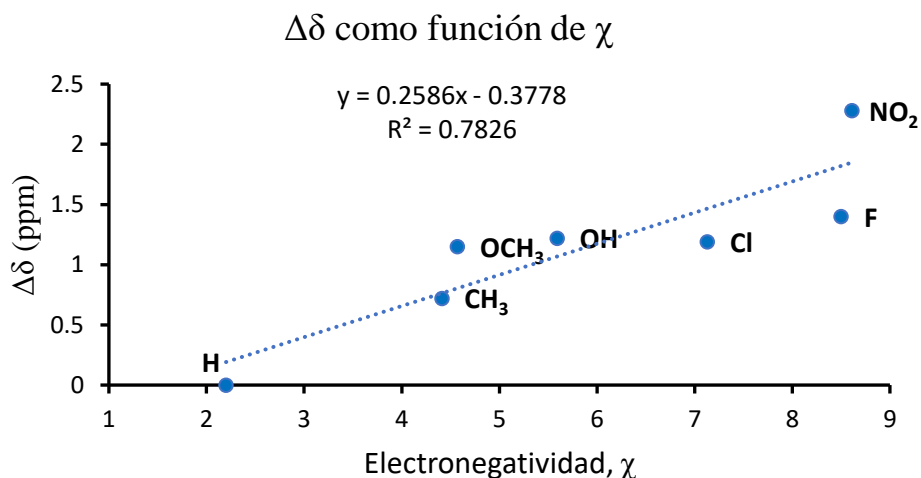


Figura 22. Valores de electronegatividad grupal tomados de la literatura⁵⁸ y los valores de $\Delta\delta_F$ obtenidos en este trabajo.

Los efectos inductivos se deben a la diferencia de electronegatividad entre los átomos enlazados. Basados en la relación que existe entre la electronegatividad grupal y el $\Delta\delta_F$, se tomó en cuenta también los coeficientes de σ -Hammett relacionados a los efectos inductivos (σ_i).⁵⁹ En la figura 23 se observa como $\Delta\delta_F$ aumenta a medida que aumenta el coeficiente de σ -Hammett.

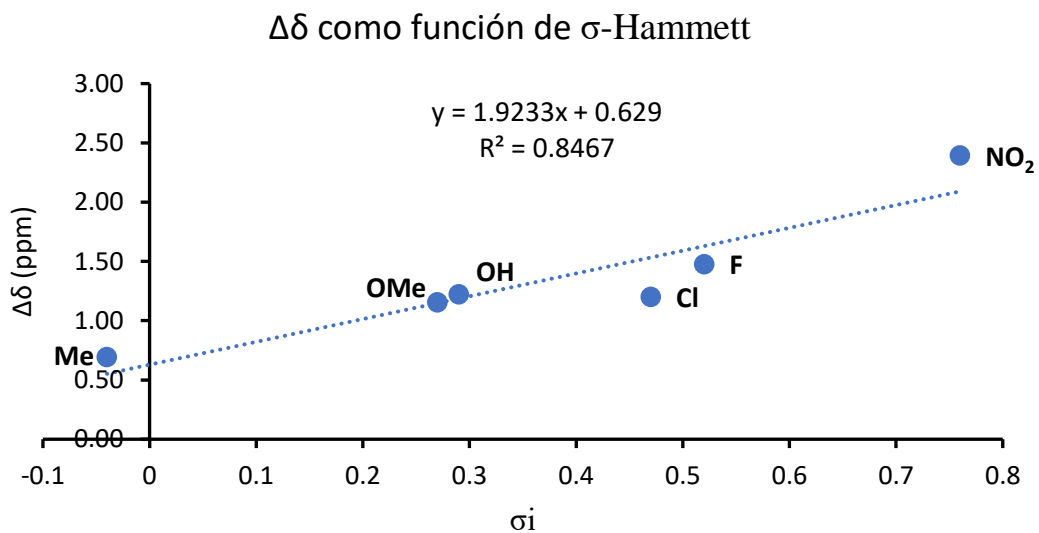


Figura 23. Relación lineal entre $\Delta\delta_F$ y los coeficientes σ_i -Hammett.

La relación entre la electronegatividad grupal y $\Delta\delta_F$ se mantiene ligada a lo que ha sido mencionado anteriormente sobre las interacciones electrostáticas entre los grupos funcionales y el átomo de flúor más cercano. La diferencia de desplazamiento químico para el *meso*-fenil-BODIPY **1** y los grupos funcionales con interacciones electrostáticas entre el átomo de flúor y el *orto*-sustituyente se mantienen menores a 1 ppm. Arriba de este valor están todos los sustituyentes con interacciones de carácter repulsivo entre el átomo de flúor y el *orto*-sustituyente.

Dureza/blandura del grupo funcional

Además de las propiedades electrónicas estudiadas, también es importante evaluar el efecto de la densidad electrónica una vez distribuida en el *orto*-sustituyente. La dureza de los sustituyentes del fenilo fue calculada usando ecuaciones y valores descritos en la literatura.⁶⁰ La tabla 4 muestra cómo los sustituyentes monoatómicos tales como el flúor o el cloro son los sustituyentes más duros, muy cercano al hidrógeno. Estos sustituyentes, siendo monoatómicos, poseen una cantidad de carga suficiente para etiquetarlos como duros. En medio del intervalo se pueden encontrar el grupo hidroxilo y el grupo metilo. Finalmente, los grupos nitro, metoxilo y pirenilo pueden etiquetarse como blandos.

Tabla 4. Parámetros requeridos para calcular dureza/blandura, tabulados con $\Delta\delta_F$ y Φ_F .

Grupo	Parámetros Mulliken-Jaffe ^A		Q_G calc. (u.a) ^B	Dureza/blandura (η) ^C	$\Delta\delta(\text{ppm})^D$	Φ_F en hexano ^D
	A	b				
H	7.176	6.422	0.257	14.688	0.00	0.03
Pireno	39.396	32.840	0.014	66.232	0.74	0.16
CH₃	27.789	14.421	0.049	30.204	0.72	1.03
F	10.412	7.011	-0.328	10.607	1.40	-
Cl	8.290	4.677	0.012	9.453	1.19	0.72
OH	14.715	12.500	-0.183	22.307	1.22	0.31
OCH₃	35.328	30.343	-0.186	54.115	1.15	0.20
NO₂	22.380	19.388	-0.227	33.696	2.28	0.01

^A Tomados de la literatura⁶⁰. ^B Carga total de cada grupo funcional analizado, los cuales fueron obtenidos en este trabajo a través de la partición de carga desarrollada usando el método B3LYP/6-31g(d,p) y una aproximación de solvatación CPCM en hexano. ^C Calculados usando la ecuación de la literatura. ^D Obtenidos experimentalmente.

Es importante tener en mente que no sólo la carga localizada sobre cada grupo funcional es relevante para adquirir el término de duro o blando, si no también propiedades termodinámicas de potencial de ionización y afinidad electrónica, las cuales se toman en cuenta dentro de los parámetros de Mulliken-Jaffe.

La figura 24 muestra la tendencia encontrada y las correlaciones entre la dureza de los *orto*-sustituyentes y el $\Delta\delta_F$. Observando el panorama completo de los valores en la gráfica, no se ve una correlación, pero cuando dividimos los datos en secciones se revela cierta correlación. Para los sustituyentes monoatómicos, se observa una correlación en donde el $\Delta\delta_F$ disminuye a medida que la dureza del sustituyente disminuye. La falta de otro punto central en los datos, que podría ser el nitrilo por decir un ejemplo, limita establecer una tendencia para la sección intermedia de la gráfica. A pesar de esto, hay una tercera sección de valores que también presenta una correlación inversamente proporcional para $\Delta\delta_F$, lo que nos daría un comportamiento lineal diferente dependiendo del volumen del *orto*-sustituyente.

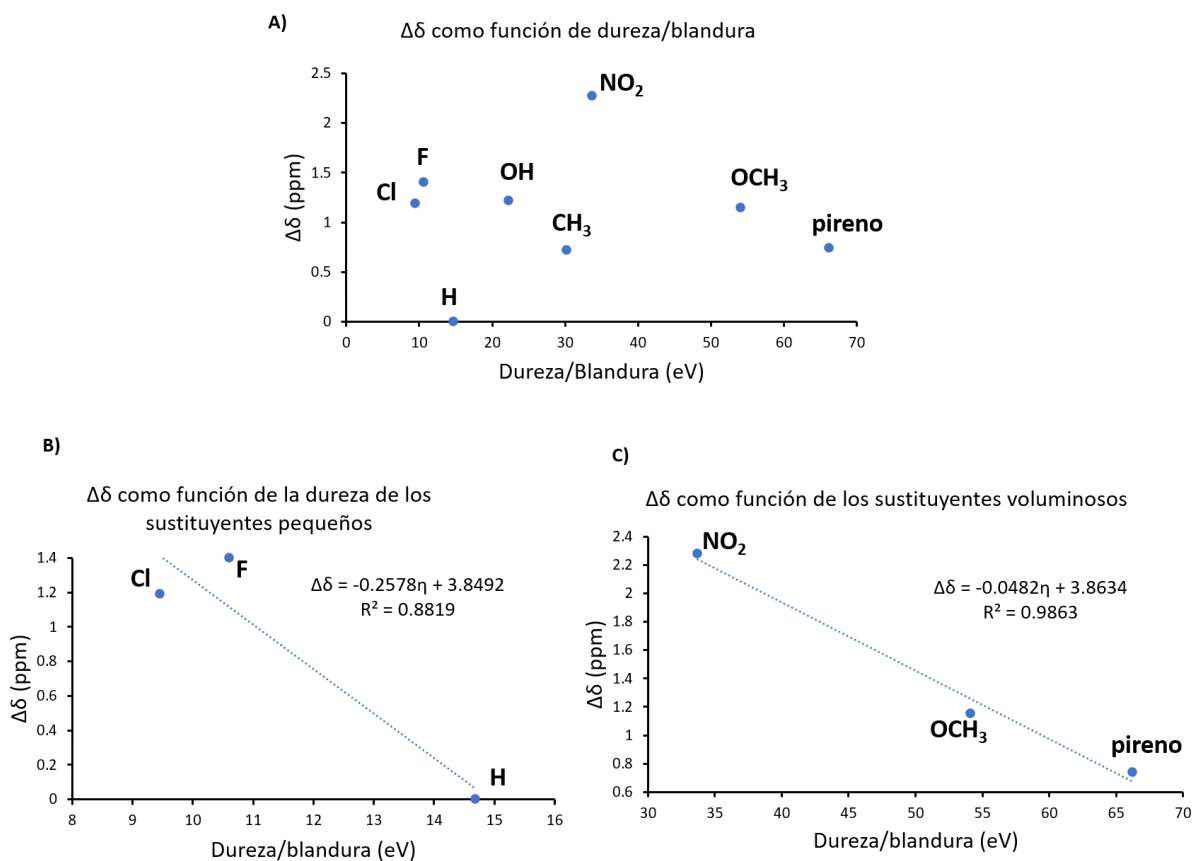


Figura 24. Gráficas de $\Delta\delta_F$ en función de la dureza de los *orto*-sustituyentes.

Finalmente, hay un parámetro contenido en la tabla 4 que conjunta las características estudiadas. Como se puede observar, la carga calculada para los *orto*-sustituyentes (Q_G) establece una tendencia con las barreras de energía rotacional, el $\Delta\delta_F$ y el Φ_F como se muestra en la figura 25. Para las barreras de energía rotacional (figura 25a) se usó el valor absoluto de Q_G , y se observó una tendencia en donde los *orto*-sustituyentes con la mayor carga son los que tienen las barreras rotacionales más pequeñas, y a medida que el grupo funcional tiende a ser neutro, la barrera rotacional se vuelve mayor. La misma tendencia se observó para el rendimiento cuántico de fluorescencia excluyendo dos casos: el grupo nitro cuya fluorescencia es baja debido a las razones explicadas anteriormente, y el pireno debido a la cantidad excedida de modos vibracionales de relajación.

La figura 25b muestra que a medida que el valor absoluto de Q_G se vuelve mayor, el rendimiento cuántico de fluorescencia disminuye, lo que significa que para los sustituyentes cercanos a una carga neutra se encontraron los mayores valores de Φ_F . Esto significaría que, cuando el *orto*-sustituyente está altamente cargado, se favorece cierta interacción que ayuda a alcanzar el estado de transición rotacional en disolventes no polares. Así mismo, valores pequeños de Q_G regulan cuán difícil es alcanzar la barrera rotacional y cómo se favorece entonces la emisión.

La figura 25c muestra la tendencia final establecida por Q_G , en donde es posible ver que para valores positivos de Q_G , el $\Delta\delta_F$ disminuye. En contraste, las especies cargadas negativamente son las que presentan los mayores valores de $\Delta\delta_F$, mostrando que las interacciones atractivas o repulsivas son las que dictan la magnitud de esta diferenciación magnética establecida por Q_G .

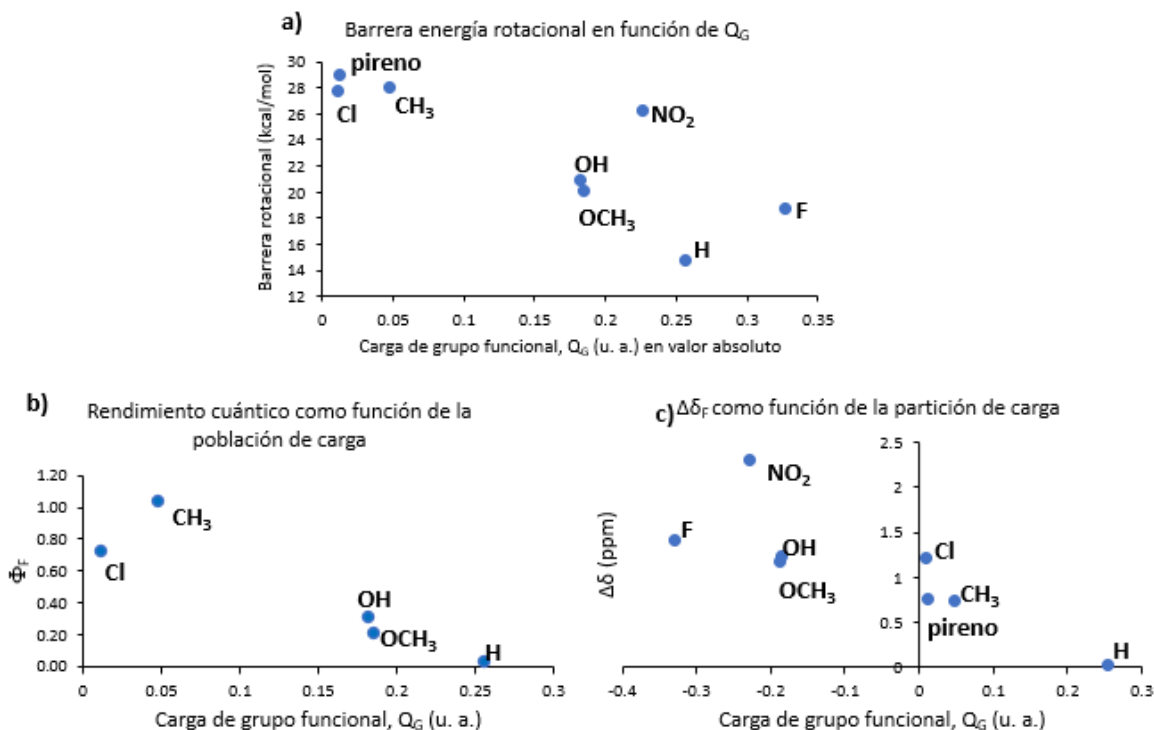
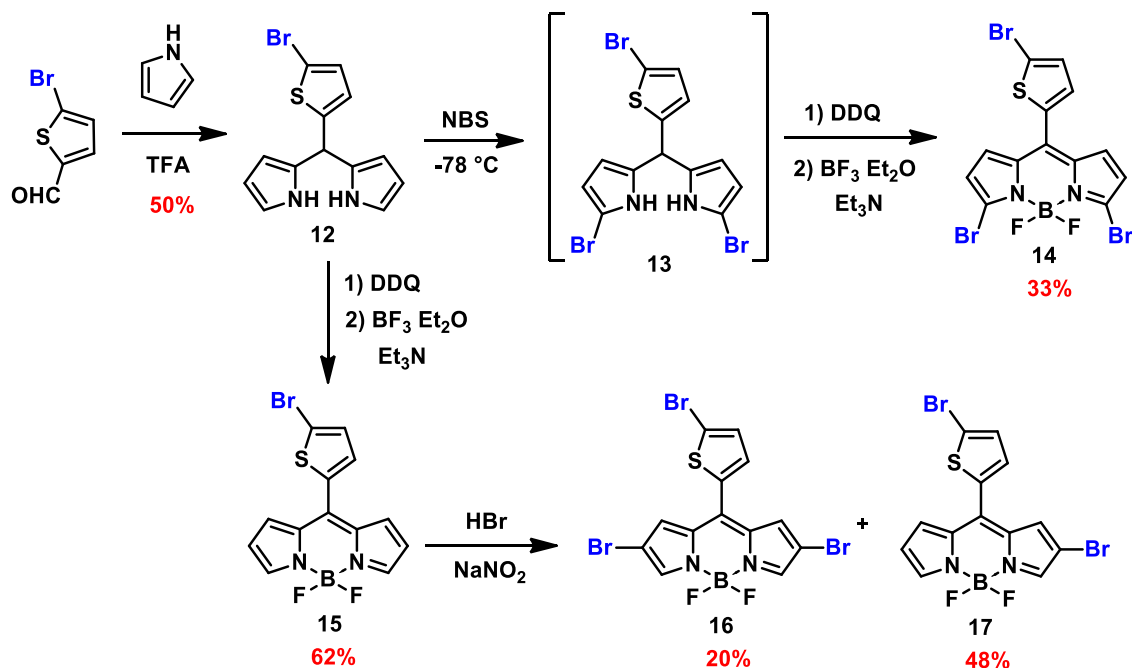


Figura 25. Tendencias de las barreras de energía rotacional (a), rendimiento cuántico de fluorescencia (b), y $\Delta\delta_F$ (c), establecidas por la magnitud de la partición de carga del *ortho*-sustituyente.

5.2. Síntesis de BODIPYs Bromados como Potenciales Fotosensibilizadores

Se llevó a cabo la bromación de algunos de los BODIPYs *meso* sustituidos previamente sintetizados, se incluyó además un derivado con la unidad de tiofeno en posición *meso* del BODIPY. Los BODIPYs **14**, **16** y **17** que comprenden dos o tres átomos de bromo se sintetizaron de acuerdo con el esquema 16. Para la síntesis del BODIPY **14** con los átomos de bromo en posición alfa, se llevó a cabo la bromación del dipirrometano intermedio **12** y posteriormente la oxidación con DDQ y la coordinación con el boro llevaron a la obtención de **14** con un rendimiento del 33%. El BODIPY **15** se sintetizó siguiendo la metodología general publicada por You y colaboradores.⁶¹ La bromación de **15** usando HBr y NaNO₂ para formar bromo molecular in situ, condujo a la obtención de los BODIPYs bromados **16** y **17**.



Esquema 16. Ruta de síntesis para la obtención de los derivados bromados del BODIPY **15**.

La espectroscopía de RMN confirmó la presencia de los productos; el espectro de RMN ¹H del BODIPY **14** mostró sólo cuatro señales debido a la simetría del compuesto, una señal doble en 7.05 ppm correspondiente a los hidrógenos gamma y una señal doble en 6.50 ppm correspondiente a los hidrógenos beta. El BODIPY **16** también mostró cuatro señales debido a la simetría, una señal simple en 7.97 ppm que corresponde a los hidrógenos alfa, mientras que la señal simple en 7.43 ppm corresponde a los hidrógenos gamma. El BODIPY **17** mostró siete señales debido a la pérdida de simetría, una señal simple en 7.99 ppm correspondiente al hidrógeno alfa adyacente al bromo, y la señal en 7.78 ppm corresponde al hidrógeno alfa restante. Se obtuvieron los espectros de RMN ¹¹B y ¹⁹F para los compuestos, en todos los casos se observó una señal triple para el ¹¹B y una señal cuádruple en el espectro de ¹⁹F con una constante de acoplamiento J_{B-F} = 28 Hz.

Se obtuvieron cristales adecuados para la difracción de rayos X del BODIPY **14**, el cual cristalizó en un sistema hexano/CH₂Cl₂ 9:1. En la figura 26 se muestra la estructura cristalina de **14** con un ángulo diedro de 45.5(1) ° y su celda unitaria con Z = 4. La figura 27 muestra el empaquetamiento visto a lo largo del eje cristalográfico *b* en donde se aprecian

interacciones Br---F con una distancia de 2.878Å, además se observa una interacción π --- π entre los anillos pirrólicos del BODIPY con una distancia de 3.477 Å.

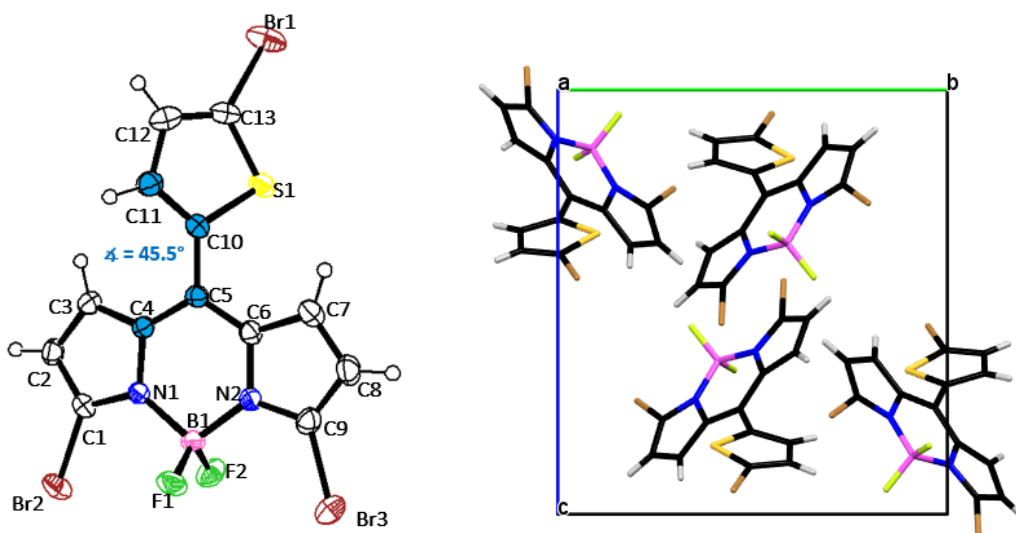


Figura 26. Estructura cristalina (elipsoides al 45%) y celda unitaria del BODIPY 14.

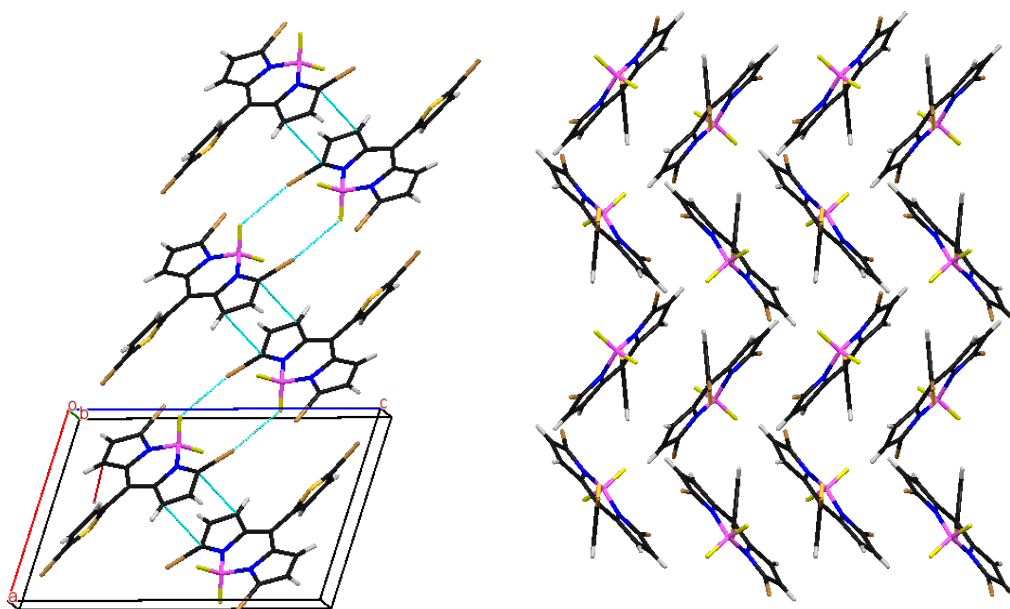


Figura 27. Empaquetamiento cristalino visto desde el eje cristalográfico *b* (izquierda) y desde el eje *c* (derecha) del BODIPY 14.

5.2.1. Caracterización Óptica

Las propiedades fotofísicas de **14**, **16** y **17** se midieron en cuatro disolventes (acetonitrilo, metanol, etanol y etanol: agua 1:1). Los espectros de absorción y emisión de estos

compuestos se muestran en la figura 28. Estos espectros se caracterizan por tener dos bandas de absorción, la primera en el rango de 510-550 nm y la segunda a 320-425 nm. La primera banda corresponde a la transición electrónica $S_0 - S_1$ ($\pi \rightarrow \pi^*$) del anillo de dipirrometeno, mientras que la segunda está asociada a la transición $S_0 - S_2$ ($\pi \rightarrow \pi^*$) del núcleo de bora diazaindaceno. La absorción característica del BODIPY se informa alrededor de 500 nm, de modo que la introducción del anillo de tiofeno y los átomos de bromo promueven un desplazamiento batocrómico, lo cual es deseable ya que este diseño molecular fue concebido para obtener derivados BODIPY que posean picos de absorción color verde (532 nm). Con respecto a la sustitución del bromo, se observó que el compuesto **16** con los átomos de bromo en posición beta, muestra una banda de absorción más desplazada hacia el rojo en comparación con **14** que posee los átomos de bromo en posición alfa.

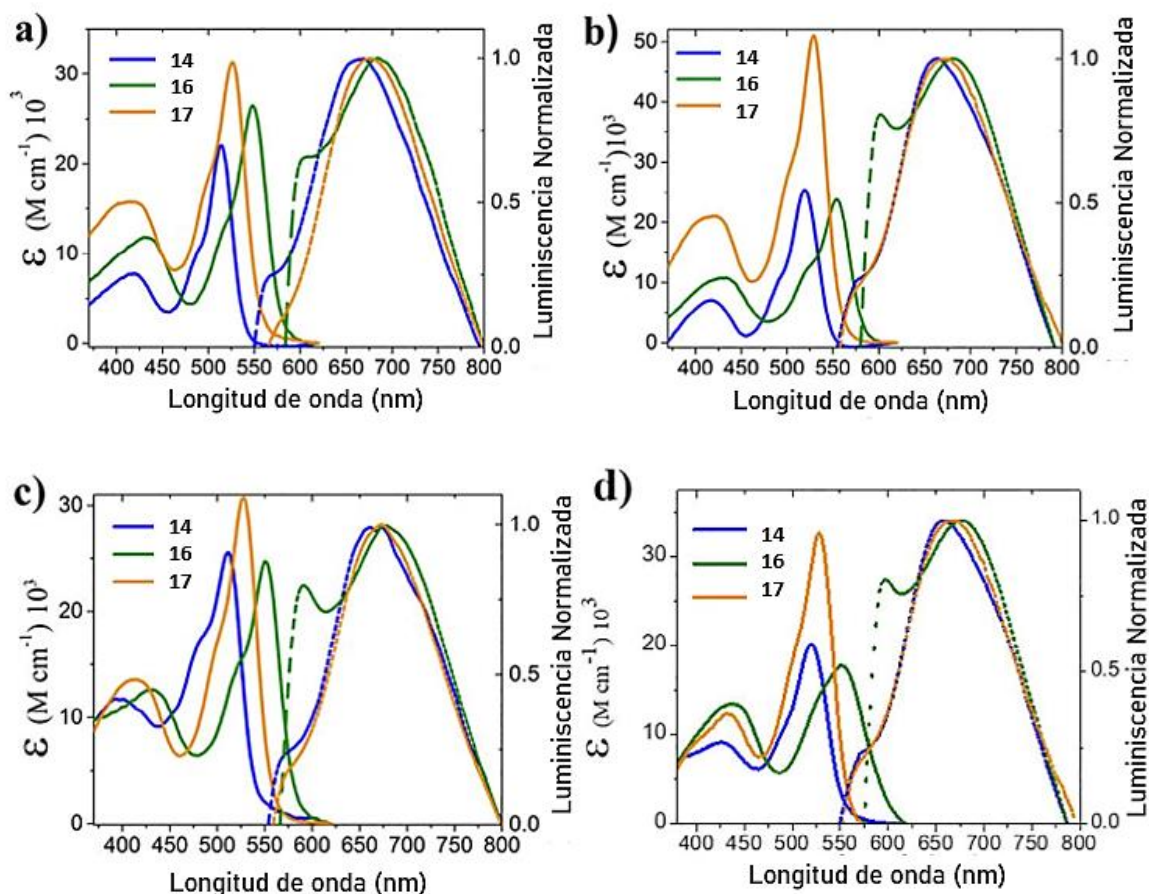


Figura 28. Espectros de absorción y emisión de los compuestos **14**, **16** y **17** en a) acetonitrilo, b) etanol, c) metanol y d) etanol/agua.

El BODIPY **17** con sustitución asimétrica muestra el mayor coeficiente de absorción molar independientemente del disolvente. El pico de la banda de emisión se localizó en el intervalo de 660 a 690 nm. La intensidad de emisión fue bastante débil con rendimientos cuánticos de fluorescencia (Φ_F) inferiores al 1%. Las aproximaciones teóricas predicen que las bajas propiedades fluorescentes favorecen la conversión interna de las transiciones electrónicas que promueven el proceso de generación de oxígeno singulete.⁶² En la Tabla 5 se presenta un resumen de estas propiedades ópticas y también incluye las propiedades de los BODIPYs en una solución acuosa (agua-etanol 80: 20%).

Tabla 5. Propiedades fotofísicas de los BODIPYs.

Compuesto	Disolvente	λ_{\max} [nm] ($\epsilon[10^4 \text{ M cm}^{-1}]$)	λ_{em} [nm]	Δ Stokes [10^{-4} cm^{-1}]	Φ_F (%)
14	Acetonitrilo	513 (2.20)	667	6.49	0.37
16		548 (2.65)	684	7.35	0.32
17		526 (3.12)	663	7.29	0.34
14	Etanol	519 (2.52)	661	7.04	0.21
16		554 (2.36)	682	7.81	0.27
17		529 (5.09)	672	6.99	0.49
14	Metanol	511 (2.55)	665	6.49	0.36
16		550 (2.46)	684	7.46	0.31
17		527 (3.07)	673	6.84	0.46
14	Agua: etanol (8:2)	520 (2.01)	660	7.14	0.22
16		550 (1.77)	677	7.87	0.28
17		528 (3.26)	671	6.99	0.35

5.2.2. Generación de Oxígeno Singulete

Después de medir las propiedades de absorción y emisión de los BODIPYs **14**, **16** y **17**, se calculó el rendimiento cuántico de oxígeno singulete (Φ_Δ) en diferentes disolventes. Las mediciones se realizaron por el método espectrofotométrico (método indirecto) utilizando 1,3-difenil isobenzofurano (DPBF) como trampa química. Se irradió una mezcla de cada compuesto (**14**, **16** y **17**) y DPBF previamente aireado con oxígeno con un láser verde de

onda continua (532 nm). Después de la excitación del BODIPY y la posterior generación de $^1\text{O}_2$, la absorción de DPBF disminuye debido a la degradación oxidativa. La reducción en la banda de absorción de DPBF se evaluó cada 3 min hasta totalizar 21 min. Se realizaron pruebas similares para el fotosensibilizador estándar rosa de bengala (RB) en los mismos disolventes. El rosa de bengala se utiliza como referencia, ya que su eficiencia para generar $^1\text{O}_2$ es bien conocida (Φ_{Δ} (acuoso) = 0.75, Φ_{Δ} (acetonitrilo) = 0.53, Φ_{Δ} (etanol) = 0.68 y Φ_{Δ} (metanol) = 0.76).^{43,63}

El máximo de absorción para DPBF es de aproximadamente 410 nm independientemente del disolvente. Posterior a la irradiación con luz, la absorbancia de una disolución de DPBF sin PS permanece estable, pero en presencia de **14**, **16** y **17** la absorbancia disminuye continuamente debido a la generación de $^1\text{O}_2$. Los picos de absorción de los BODIPYs permanecen sin cambios, lo que indica una buena estabilidad frente a la generación y presencia de $^1\text{O}_2$. La figura 29 presenta los gráficos del logaritmo natural de la relación de la concentración inicial (N_0) y la concentración en un momento dado (N) de la trampa química no degradada DPBF.

Está claro que la irradiación de luz sobre DPBF por sí sola no produce degradación en absoluto, pero en presencia de un BODIPY (que actúa como PS) la degradación en función del tiempo sigue una relación casi lineal en la escala semilogarítmica. Por ejemplo, en acetonitrilo (Fig. 29a), la concentración de DPBF (después de 21 minutos de irradiación de luz) se degradó drásticamente en un 84.2 y 89.6% en presencia de **16** y **17**, respectivamente, mientras que en el caso de **14** la degradación fue de solo 23.3 %. La prueba en etanol (Fig. 29b) presentó 55.7%, 36.1% y 27.3% de degradación para **17**, **16** y **14**, respectivamente. En cuanto a los experimentos en metanol (Fig. 29c), la degradación química de DPBF fue 61.0%, 39.3% y 20.1% para **16**, **17** y **14**, respectivamente.

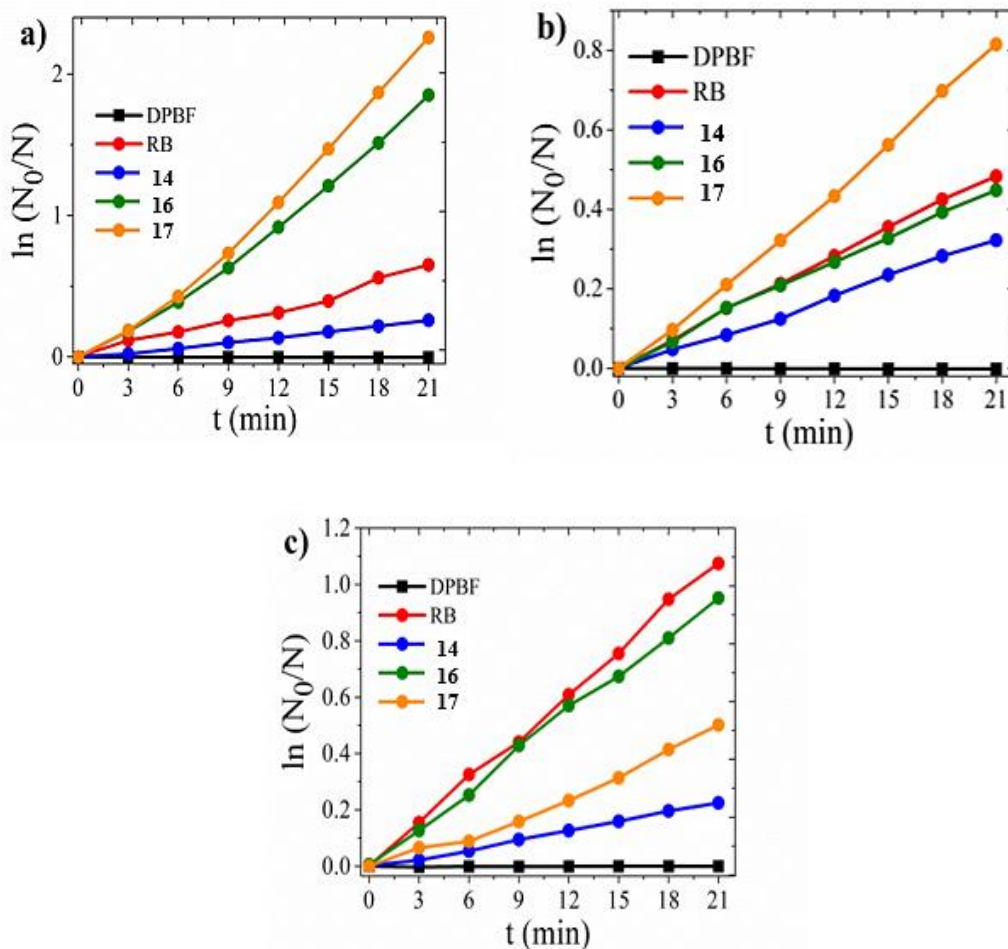


Figura 29. Degradación relativa de DPBF en presencia de rosa de bengala (RB), 14, 16 y 17 en a) acetonitrilo, b) etanol y c) metanol. La concentración inicial de DPBF (previa la irradiación de luz) es N_0 mientras que N es la concentración de la trampa química no degradada a un tiempo dado después de la irradiación.

Como referencia, la degradación para el estándar RB fue 48% (acetonitrilo), 38% (etanol) y 66% (metanol). Al utilizar estas medidas de cambio en la absorbancia, se determinó la constante de degradación (k) para DPBF como trampa química; a su vez, dicha constante se usó para calcular el Φ_{Δ} mediante un formalismo estándar.⁶⁴ El procedimiento para calcular la generación de oxígeno singlete es la siguiente: se prepararon las disoluciones de BODIPY (2 μM) en diferentes disolventes (acetonitrilo, etanol y metanol) y se oxigenaron por 10 min. Se adicionó una disolución de DPBF (30 μM) a un volumen igual de la disolución de BODIPY. La mezcla fue irradiada utilizando un láser continuo de luz verde ($\lambda = 532 \text{ nm}$) con

una intensidad de 1.2 W/cm², adquiriendo el espectro de absorción correspondiente cada 3 minutos. El rendimiento cuántico de oxígeno singulete Φ_{Δ} fue calculado como sigue:

$$\frac{\Phi_{\Delta} I_{Abs}}{k} = \frac{\Phi_{\Delta}^{ref} I_{Abs}^{ref}}{k^{ref}}$$

Donde k es la constante de degradación e I es el valor de absorción a la longitud de onda de excitación. En la Tabla 6 se presenta un resumen de los valores obtenidos.

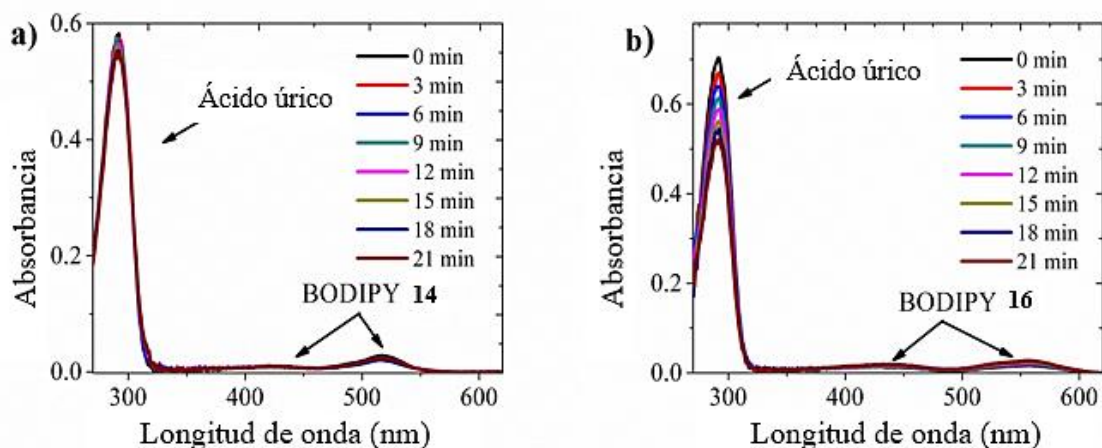
Es importante mencionar que, un mayor porcentaje de degradación de la trampa química no implica que la molécula bajo prueba se caracterice por un mayor valor de Φ_{Δ} . Esto se debe a que la absorbancia del fotosensibilizador a 532 nm debe tenerse en cuenta para determinar el valor de Φ_{Δ} . Por ejemplo, el BODIPY **14** en etanol generó la degradación más baja de DPBF (27.3%), pero su valor Φ_{Δ} es el más grande entre los tres BODIPY en ese disolvente.

Tabla 6. Propiedades de los BODIPYs como fotosensibilizadores.

Compuesto	Disolvente	ϵ (532nm) [10 ³ M cm ⁻¹]	Φ_{Δ} (%)
14	Acetonitrilo	6.8	39 ±5
16		18.0	93 ±2
17		28.4	74 ±2
14	Etanol	16.5	84 ±1
16		14.0	78 ±2
17		49.5	44 ±2
14	Metanol	8.5	30 ±2
16		16.8	61 ±1
17		29.1	19 ±3
14	Agua: etanol (8:2)	20.1	31 ±2
16		17.5	82 ±2
17		32.5	35 ±2

Los valores de Φ_{Δ} obtenidos para los BODIPYs exhiben la siguiente tendencia: **16** > **17** > **14** en acetonitrilo; **14** > **16** > **17** en etanol; **16** > **14** > **17** en metanol. Vale la pena señalar que el intervalo de valores de Φ_{Δ} obtenidos para **14**, **16** y **17** medidos en acetonitrilo (del 39 al 93%) son similares a los descritos para BODIPYs yodados en el núcleo cuyos valores de Φ_{Δ} varían del 25 al 87%.³² Otros derivados de BODIPY que contienen tiofeno en la posición *meso* muestran valores de Φ_{Δ} hasta del 25% medidos en DMF como disolvente.⁶⁵ Los BODIPYs aquí presentados presentan ventajas tales como una síntesis química sencilla, desplazamiento del máximo de absorción a 532 nm (correspondiente a la línea de emisión de láseres de estado sólido), y la capacidad de generar $^1\text{O}_2$ en medios acuosos.

Los experimentos de generación de $^1\text{O}_2$ se llevaron a cabo en una mezcla de agua-etanol (80:20 v / v) para cada BODIPY. Dado que el DPBF no es estable en presencia de agua, se utilizó ácido úrico (100 μM) como trampa química usando un buffer de fosfato con un pH de 7.4. La figura 30 muestra los cambios en la absorción del ácido úrico tras la excitación óptica de **14**, **16** y **17** en esta disolución acuosa. Como se puede observar, el ácido úrico se caracteriza por tener una banda de absorción con un máximo a 290 nm. En estos experimentos, la degradación de ácido úrico debido a la generación de $^1\text{O}_2$, resultó en 27.0, 16.3 y 7.0% para los compuestos **16**, **17** y **14**, respectivamente (Fig. 30d). Estos experimentos muestran que la producción de $^1\text{O}_2$ por BODIPY en un medio acuoso es eficiente y tienen un fuerte potencial como fotosensibilizadores en PDT.



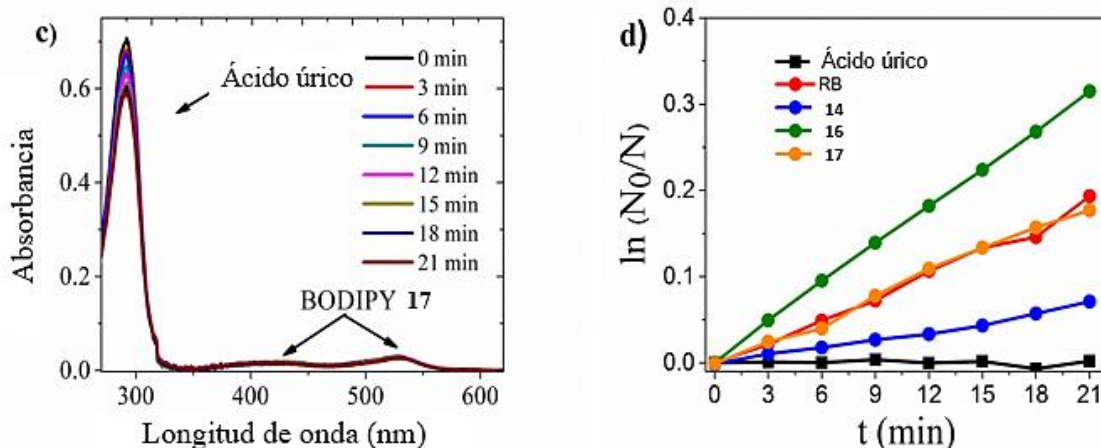


Figura 30. Degradación de ácido úrico en presencia de a) **14**, b) **16** y c) **17** en solución de agua-etanol (80:20 v/v) con pH fisiológico; d) degradación relativa del ácido úrico en función del tiempo de irradiación.

5.2.3. Foto Estabilidad y Estabilidad Química Frente a $^1\text{O}_2$

Un parámetro importante a evaluar en un nuevo PS destinado a PDT es su estabilidad, en particular, la foto estabilidad y la oxidación química en presencia de agentes de oxígeno singulete. La foto estabilidad de los compuestos **14**, **16** y **17** se evaluó mediante espectroscopía de absorción en diferentes disolventes. Las disoluciones de estos compuestos se expusieron a la iluminación con una lámpara de xenón de 150 W. El pico de absorbancia de las disoluciones se adquirió cada 15 minutos durante un tiempo total de 120 minutos. El porcentaje de degradación de los BODIPYs en disolución se muestra en la Figura 31 (Gráficas superiores de cada inciso). Esta figura compara cada caso con la fotoestabilidad del fotosensibilizador estándar rosa de bengala. El estudio de estabilidad frente a $^1\text{O}_2$ nos ayuda a determinar si el BODIPY se degrada en presencia de esta especie reactiva de oxígeno. La información para este estudio se obtuvo de los experimentos de generación de oxígeno singulete, en donde se compararon la concentración inicial y final de los BODIPYs después de 21 min de irradiación (Figura 31, gráficas inferiores de cada inciso).

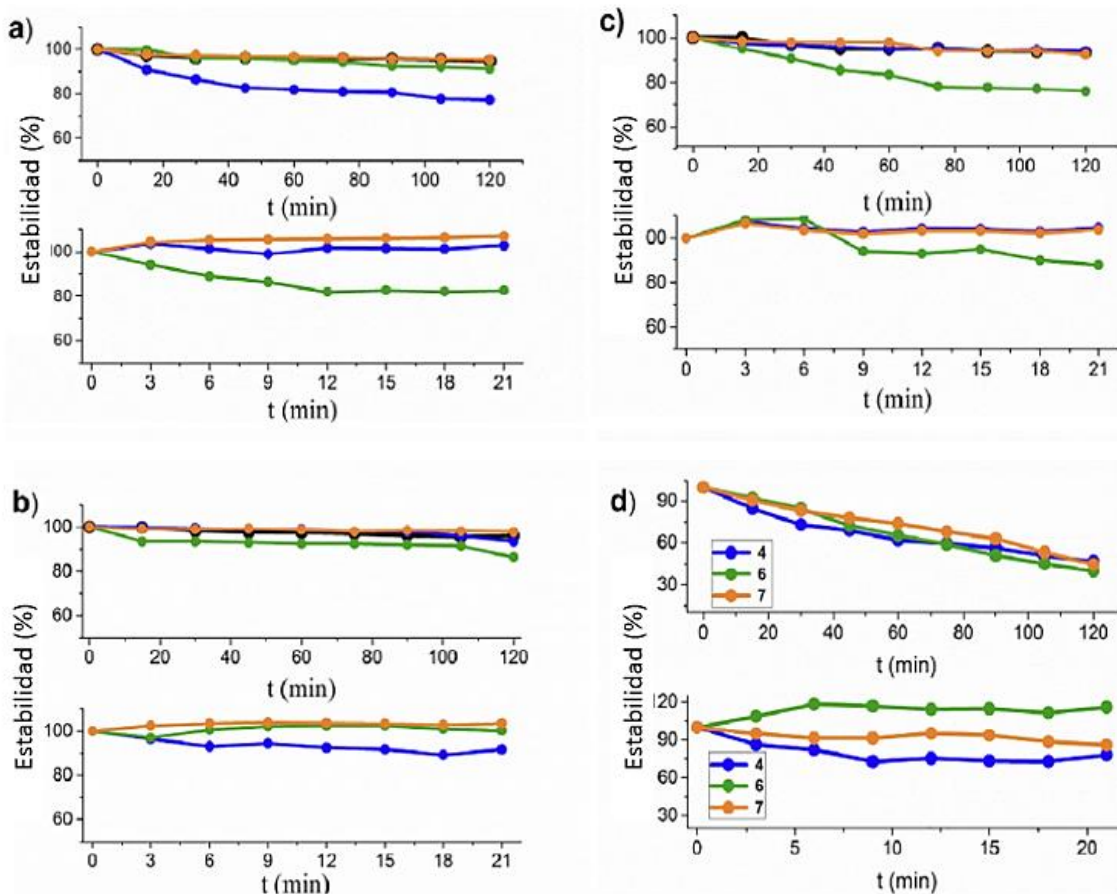


Figura 31. Estabilidad de los compuestos **14** (azul), **16** (verde) y **17** (naranja) en a) acetonitrilo, b) etanol, c) metanol y d) agua-etanol (80:20 v/v). Las gráficas superiores en cada figura corresponden al estudio de fotoestabilidad, mientras que las gráficas de abajo corresponden a la estabilidad contra 1O_2 .

Se observó que el compuesto **17** se foto degrada 4.8% en disolución de acetonitrilo, valor que resultó muy similar al 5.6% mostrado para el rosa de bengala, seguido de **16** con una reducción en la banda de absorción del 8.7%. Por otro lado, el compuesto **14** mostró una disminución considerable en la banda de absorción después de 120 minutos con una degradación del 22.8%. Las mediciones de foto estabilidad para los BODIPYs en etanol mostraron que el compuesto **17** y **14** sufren degradación en el rango de 2.1 a 6.0%, comparable con el 4.1% observado para el rosa de bengala, mientras que para el compuesto **16** la degradación es de 13.5%. Para la prueba en metanol, los compuestos **14**, **17** y el rosa de bengala muestran un porcentaje de degradación muy similar en un rango de 6-8%,

mientras que el compuesto **16** mostró una degradación de alrededor del 24%. Para todos los BODIPYs evaluados en agua-etanol (80:20 v / v), la estabilidad se reduce sustancialmente en un 65%.

En las gráficas inferiores en los incisos a), b) c), d) de la figura 31 se muestra la estabilidad de los BODIPYs frente a $^1\text{O}_2$. Este estudio se realizó para determinar si alguna parte estructural de estos fotosensibilizadores se degrada por el oxígeno reactivo generado en la disolución. Los datos experimentales se obtuvieron a partir de las mediciones de oxígeno singulete, en el que la concentración inicial y final de los compuestos se compararon después de 21 minutos de irradiación a 532 nm. En general, los compuestos mostraron buena estabilidad frente a $^1\text{O}_2$. El BODIPY **14** mostró una degradación del 8.4% en etanol mientras que **16** mostró una degradación del 17.3 y 12.3% en acetonitrilo y metanol, respectivamente. En disolución acuosa, la degradación máxima fue aproximadamente del 25% para **14**.

5.2.4. Estudio del Efecto Fotodinámico sobre Células HeLa

El compuesto **14** fue evaluado como un fotogenerador de $^1\text{O}_2$ en estudios de PDT con excitación óptica a 532 nm. A pesar de que **14** exhibió propiedades ópticas reducidas en comparación con **16** y **17**, se presenta como un ejemplo de la actividad en PDT mínima que se puede esperar entre los tres BODIPY. De hecho, la selección del compuesto **14** es para demostrar la viabilidad de implementarlo como PS en PDT con un valor de Φ_Δ bajo (alrededor del 30%). La citotoxicidad de **14** en las células HeLa después de la irradiación se evaluó mediante el ensayo MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol), de modo que las células HeLa se incubaron durante 24 h a 37 °C en presencia del BODIPY **14** en disolución a diferentes concentraciones (3.1–200 μM). Los resultados experimentales mostraron que, concentraciones iguales y superiores a 50 μM inducen una muerte significativa ($p < 0.001$) en las células HeLa versus el control de viabilidad. Por lo tanto, se utilizó una solución a 25 μM para implementar un ensayo para analizar el efecto fotodinámico sobre la viabilidad de las células HeLa.

Las muestras se incubaron durante 24 h en presencia de **14** (25 μM), luego las células se irradiaron durante 10 minutos con una fuente de láser verde (9,5 J / cm^2 , 25 mW). Para

completar el análisis y confirmar el efecto de **14** en PDT, también se estudió la viabilidad de los siguientes controles: i) células no tratadas; ii) células no tratadas y expuestas a la luz, y iii) células tratadas con **14**, pero sin exposición a la luz. Los resultados del análisis mostraron que la viabilidad celular de ii) o iii) no es diferente de i). En contraste, las células que contienen **14** después de haber sido expuestas a la luz verde durante 10 minutos tuvieron una disminución sustancial (60%) de la viabilidad celular en comparación con el control de las células no tratadas ($p < 0.001$). Esta disminución se debió al efecto de PDT resultante de la combinación de la luz y el fotosensibilizador. La figura 32 muestra los resultados de viabilidad celular obtenidos en este trabajo al usar **14** como PS. Vale la pena señalar que se registró un efecto significativo de PDT en un corto tiempo de exposición y baja irradiación. Los informes anteriores de PS basados en derivados de BODIPY utilizan un tiempo de exposición grande (30-80 min) y reducen la viabilidad celular en una proporción similar a la derivada informada en este trabajo.⁶⁶

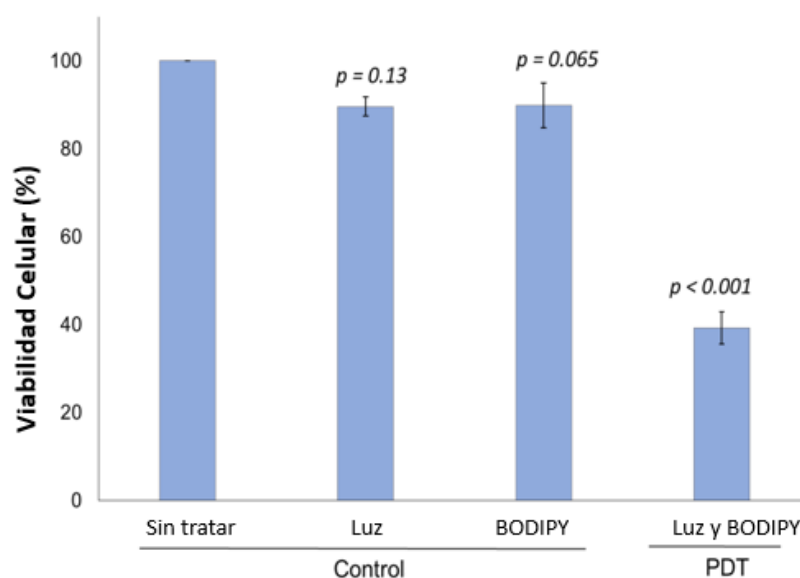
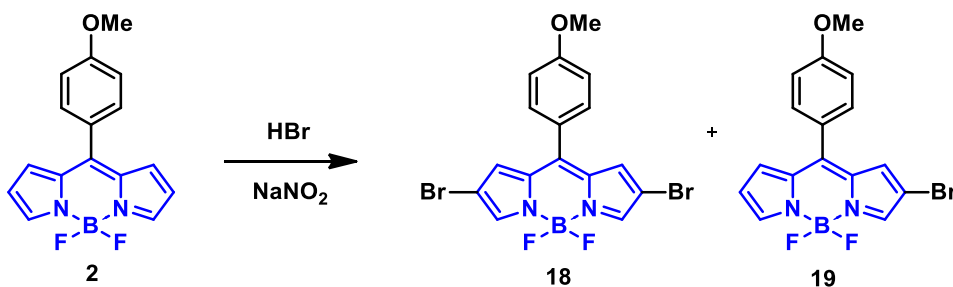


Figura 32. Efecto fotodinámico del BODIPY **14** en viabilidad celular HeLa. El tratamiento con el BODIPY **14** y la irradiación de luz mostró un 60% de reducción de viabilidad celular comparado con las células control no tratadas ($p < 0.001$).

Debido a los resultados anteriores, se observó que los BODIPYs bromados pueden alcanzar el estado triplete al ser irradiados con luz, por lo que pudieran funcionar como agentes fotosensibles, por ello se continuó con la bromación de algunos de los BODIPYs *meso*

sustituídos, para lo cual se utilizó HBr y NaNO₂ como se mencionó anteriormente para formar bromo molecular in situ y bromar las posiciones C2 y C6. Para la bromación del BODIPY **2** se probaron de 1 a 3 equivalentes de HBr, con lo que se obtuvieron los BODIPYs bromados **18** y **19** (Esquema 17)



Esquema 17. Bromación del BODIPY **2**.

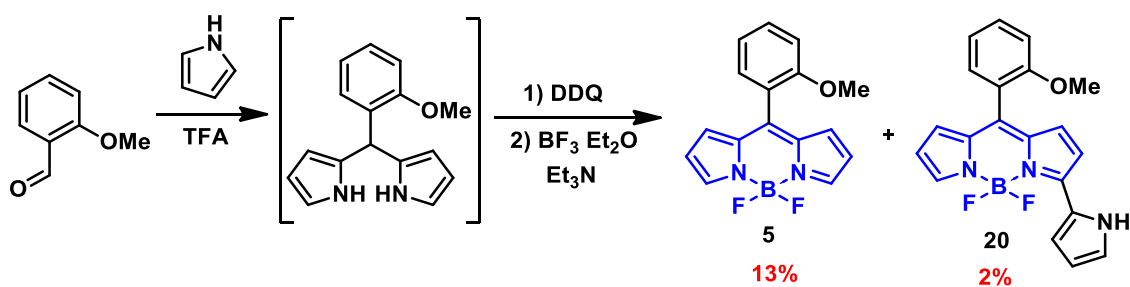
Las condiciones de reacción se optimizaron para conocer el número de equivalentes necesarios de HBr al 48% que se necesitan para la mono- o di- sustitución (Tabla 7).

Tabla 7. Optimización de la bromación del BODIPY **2**.

Equivalentes de HBr	%R de 18	%R de 19
3	68	12
2	55	36
1	20	57

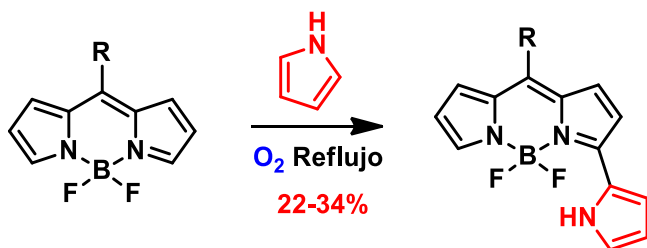
A pesar de usar sólo un equivalente de HBr se obtiene un 20% del BODIPY dibromado **18**. Este compuesto mostró cinco señales en el espectro de RMN ¹H debido a su simetría. Una señal ancha en 7.81 ppm asignada a los hidrógenos alfa, una señal simple en 6.99 ppm asignada a los hidrógenos gama, las señales dobles en 7.53 y 7.07 ppm asignadas al fenilo y la que se encuentra en 3.92 ppm fue asignada a los hidrógenos del -OMe. El espectro del compuesto **19** mostró ocho señales, en este caso se observaron dos señales simples para cada hidrógeno alfa. Una señal en 7.98 ppm asignada al hidrógeno adyacente al bromo, y la otra en 7.77 ppm. En el espectro de RMN ¹⁹F se observó una señal cuádruple en -144.97 ppm y una señal triple en el de ¹¹B en -0.06 ppm con una $J_{BF} = 28$ Hz (los espectros pueden consultarse en el Anexo de este trabajo).

Se continuó con la bromación del BODIPY **5** utilizando la misma metodología, pero dado que era necesario sintetizar una mayor cantidad de **5**, se llevó a cabo la metodología general partiendo del 2-metoxibenzaldehído con pirrol, y sin aislar el dipirrometano se llevó a cabo la oxidación y coordinación con el boro. El crudo de reacción se purificó dos semanas después y se observó un producto color rosa con un R_f muy similar al BODIPY esperado, pero ligeramente menos polar. La purificación por cromatografía en columna resultó en los BODIPYs **5** y **20** (Esquema 18).



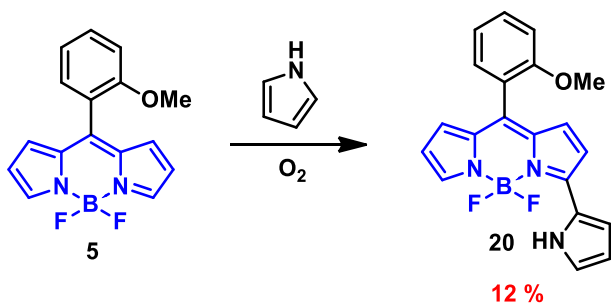
Esquema 18. Síntesis “one-pot” de los BODIPYs **5** y **20**.

Debido a este interesante resultado, se realizó una búsqueda en la literatura y se encontró que este tipo de derivados pueden ser sintetizados a partir del BODIPY y pirrol en presencia de oxígeno vía una sustitución nucleofílica oxidativa.⁶⁷ (Esquema 19).



Esquema 19. Sustitución nucleofílica oxidativa sobre el núcleo de BODIPY.

Para sintetizar el BODIPY **20** en mayor cantidad se probó esta metodología utilizando el BODIPY **5** junto con pirrol en atmósfera de oxígeno. La reacción se llevó a reflujo y se dejó en agitación constante, se monitoreó mediante cromatografía en capa fina y a las 72 horas ya no se observó avance de reacción (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis del BODIPY **20** vía sustitución nucleofílica oxidativa.

El BODIPY **20** se obtuvo como un sólido morado en un 12% de rendimiento y fue caracterizado mediante RMN en disolución. En el espectro de RMN ^1H se puede distinguir una señal simple en 10.57 ppm asignada al hidrógeno del NH. La señal en 7.20 ppm fue asignada al H5 mientras que en 7.05 ppm y 7.02 ppm se encuentran los hidrógenos H3 y H4, respectivamente (Fig. 33). Además, la espectrometría de masas de alta resolución confirmó la obtención del compuesto. El valor calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ es de 364.1354 m/z y el valor experimental fue de 364.142725 con un 0.228435 de error.

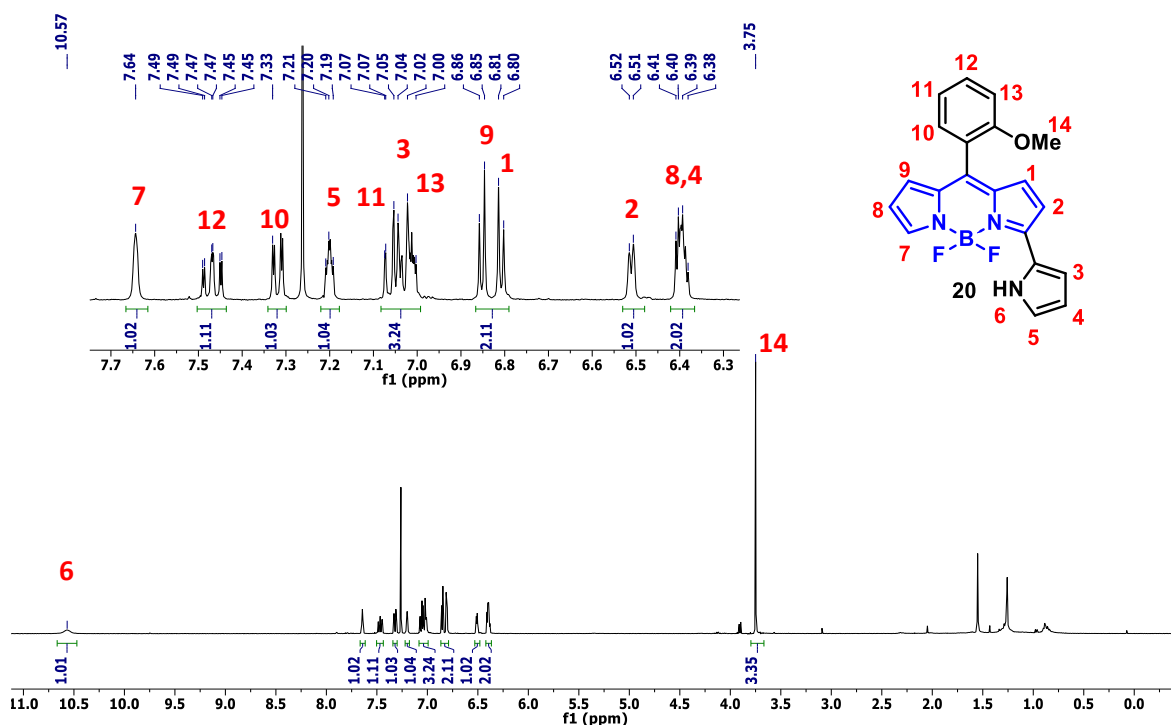


Figura 33. Espectro de RMN ^1H [CDCl_3 , 400 MHz] del BODIPY **20**.

El espectro de RMN ^{11}B mostró una señal triple y el de ^{19}F mostró una señal múltiple con una constante $J_{\text{B-F}} = 30 \text{ Hz}$ (Figura 34).

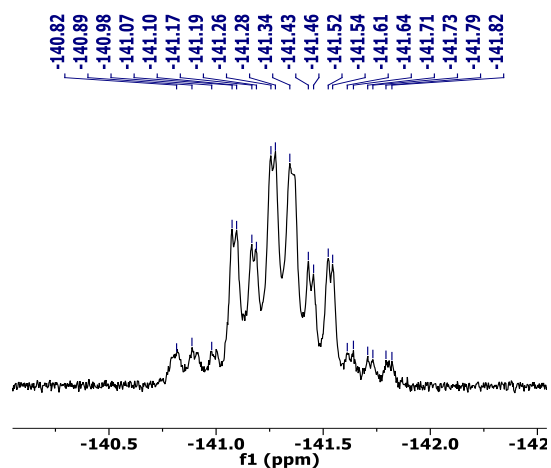


Figura 34. Espectro de RMN ^{19}F [CDCl_3 , 376MHz] del BODIPY **20**.

Se adquirió el espectro de absorción y emisión del BODIPY **20** en hexano. Se observó un desplazamiento batocrómico respecto al BODIPY precursor **5** debido a la extensión de la conjugación en la posición alfa. La banda de absorción máxima se ubica en $\lambda_{\text{Abs}} = 577 \text{ nm}$ y corresponde a la transición $S_0 \rightarrow S_1$. Las bandas a menor longitud de onda (542 y 509 nm) se deben a transiciones vibracionales. El máximo de emisión se observó en $\lambda_{\text{Em}} = 593 \text{ nm}$ con un desplazamiento de Stokes de 16 nm.

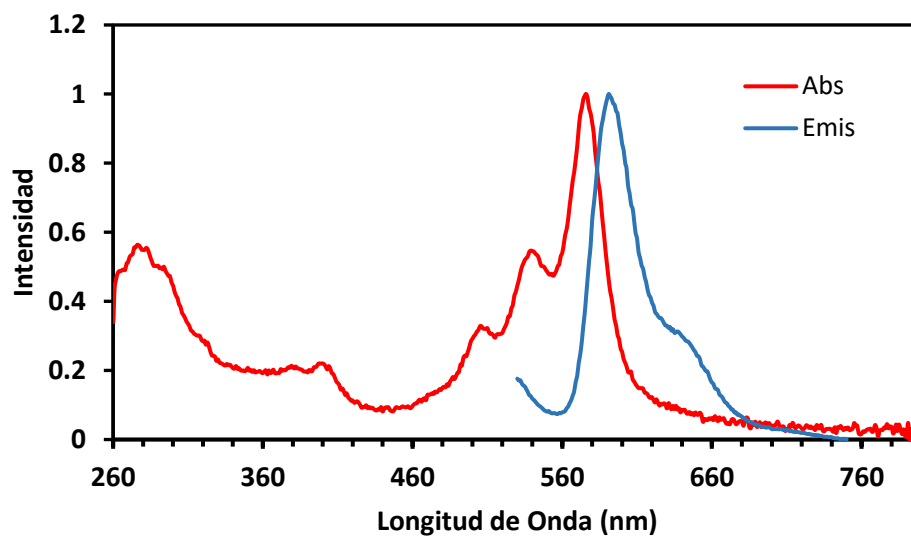
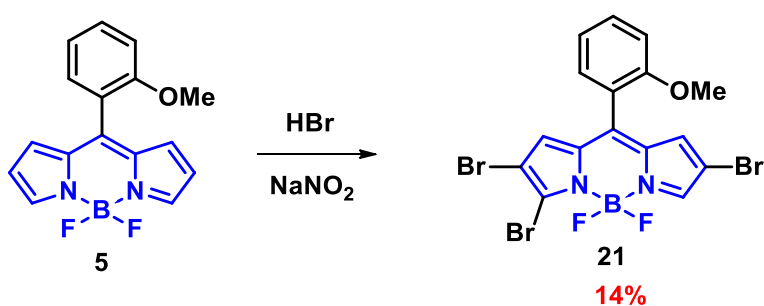


Figura 35. Espectro de absorción y emisión normalizados del BODIPY **20**.

Continuando con la bromación de los BODIPYs, se llevó a cabo la reacción de bromación del compuesto **5** con la metodología utilizada anteriormente (Esquema 21). Se obtuvo una mezcla difícil de separar, pero encontrando el sistema adecuado se logró aislar el BODIPY bromado **21** que fue caracterizado mediante RMN en disolución. En el espectro de RMN ^1H de observan la señal simple en 7.81 ppm que corresponde a H5, la señales en 6.80 y 6.78 ppm corresponden a los hidrógenos H1 y H7, en 7.52 ppm aparece una señal triple de dobles que corresponde al hidrógeno H10 del anillo aromático, además de H8 en 7.24 ppm y entre 7.04 – 7.09 ppm se encuentran H9 y H11 (Figura 36).



Esquema 21. Reacción de bromación del BODIPY **5**.

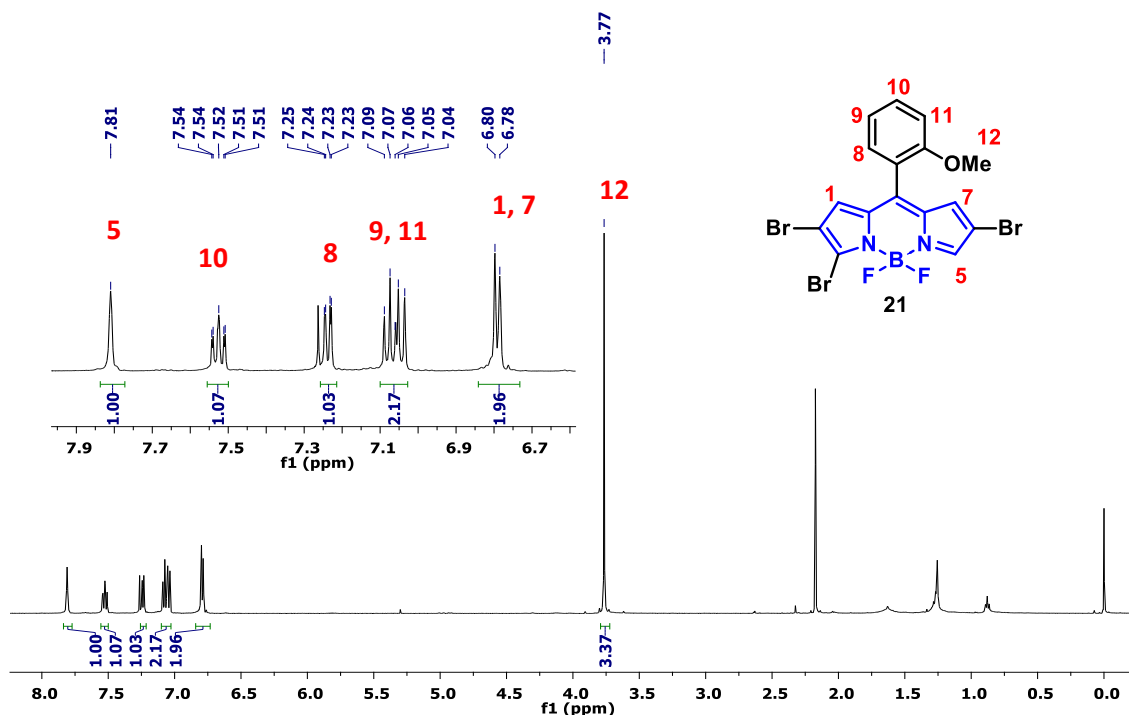
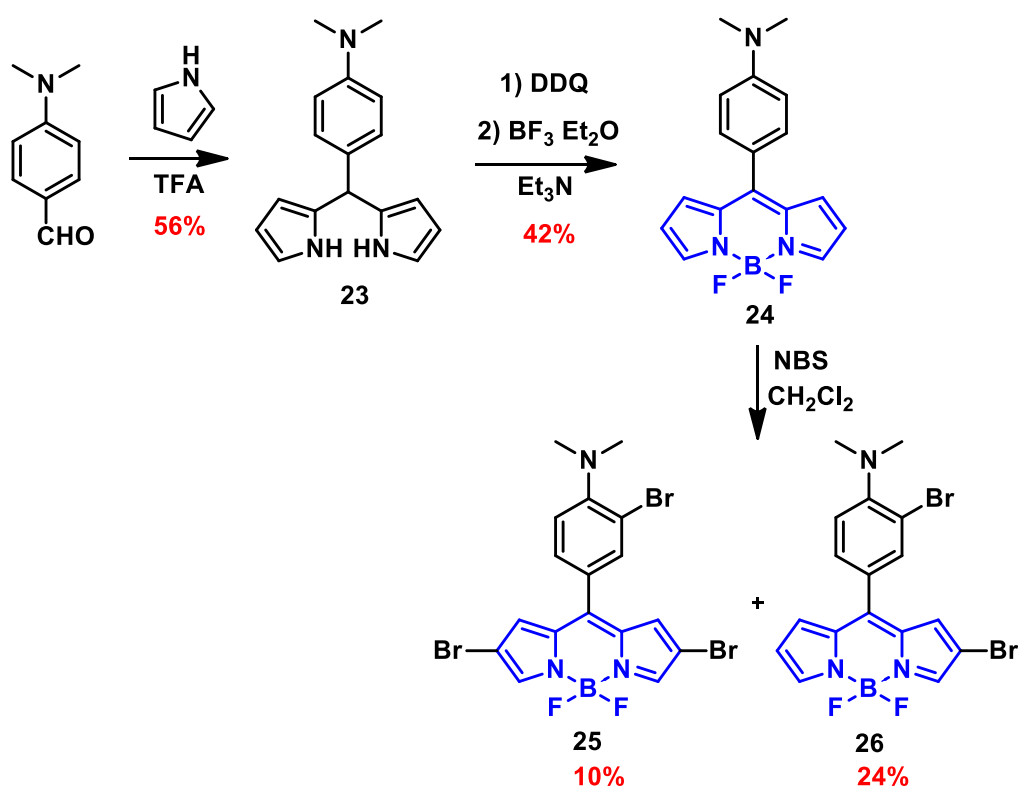


Figura 36. Espectro de RMN ^1H [CDCl_3 , 400 MHz] del BODIPY **21**.

En el espectro de RMN ^{11}B se observó una señal triple en -1.00 ppm y en la RMN ^{19}F se observó la señal doble de cuádruples para cada átomo de flúor, la señal está en -147.14 ppm con un $\Delta\delta_{\text{F}} = 0.75$ ppm y una constante F-F $J = 99$ Hz.

Se llevó a cabo también la síntesis del BODIPY **24** con el grupo dimetilamino como grupo donador (Esquema 22). La bromación con NBS del compuesto **24** se llevó a cabo de acuerdo a una metodología reportada en la literatura para la obtención de los BODIPYs mono y dibromados en posiciones beta.⁶⁸ En este caso se observó, que además de la halogenación en el núcleo del BODIPY, el grupo dimetilamino favorece la introducción de un átomo de bromo en la posición *orto*, lo que llevó a la obtención de **25** y **26** en un rendimiento del 10 y 24% respectivamente.



Esquema 22. Síntesis de los BODIPYs bromados **25** y **26** a partir de pirrol y el 4-dimetilaminobenzaldehído.

Se lograron obtener cristales adecuados para la difracción de rayos X de los compuestos **23** y **24** mediante la evaporación lenta de una disolución de hexano/acetona. En la figura 37 se

muestran las estructuras cristalinas del dipirrometano **23** y el BODIPY **24** los cuales cristalizaron en un sistema monoclinico con grupo espacial $P2_1/n$. El compuesto **24** tiene un ángulo diedro de 47.88° entre el plano de BODIPY y el anillo de fenilo.

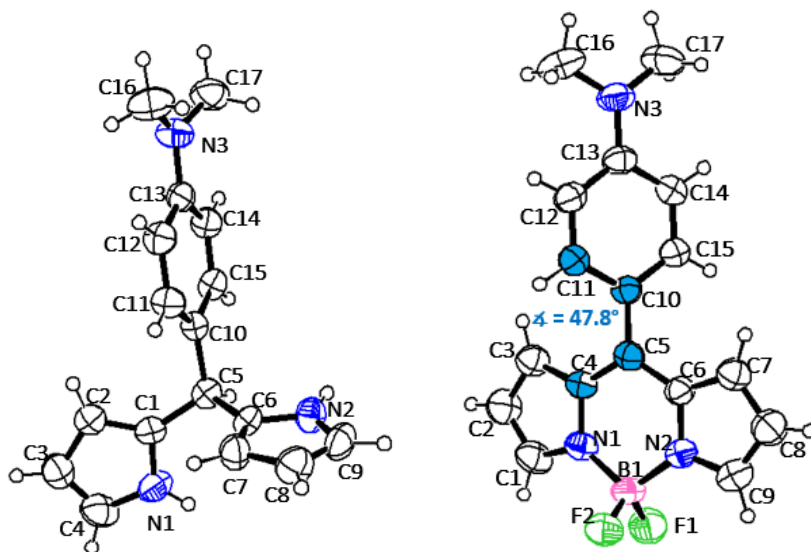


Figura 37. Estructura cristalina del dipirrometano **23** y del BODIPY **24**.

Las interacciones que rigen el empaquetamiento del BODIPY **24** son principalmente enlaces de hidrógeno (Figura 38), C8-H---N3 con una distancia de 2.672Å y un ángulo de 147.99° , C17-H---F1 con 2.571Å y 139.68° , C14-H---F2 con 2.593Å y 157.63° , además de C9-H---F2 con una distancia de 2.601Å y un ángulo de 158.81° .

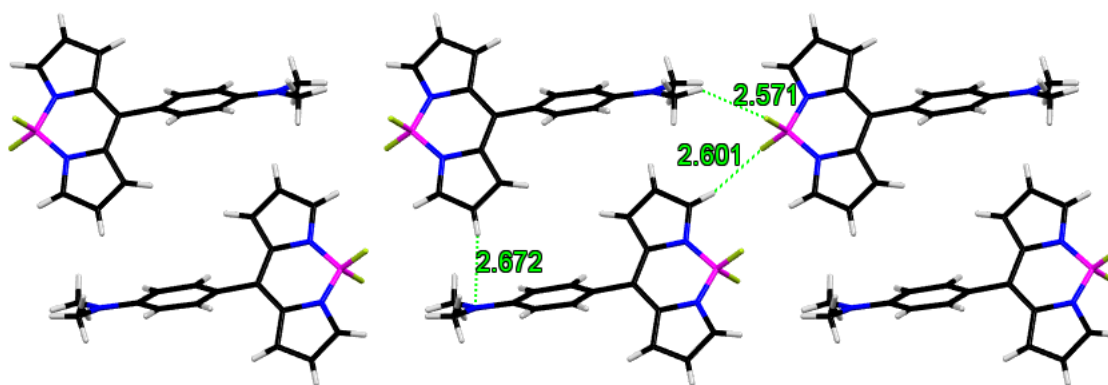


Figura 38. Empaquetamiento del BODIPY **24** visto desde el eje cristalográfico *b*.

La bromación del BODIPY **24** dio lugar a los nuevos compuestos bromados **25** y **26**, los cuales fueron caracterizados mediante RMN en disolución. Se logró la obtención de un cristal adecuado para la difracción de rayos X del BODIPY **25** el cual cristalizó en un sistema hexano/acetato (9:1) en un sistema triclinico con un grupo espacial P-1 y $Z = 2$. El ángulo diedro entre el anillo de fenilo y le núcleo de BODIPY es de 51.36° y la distancia promedio B—N es de 1.55Å y la de B—F es de 1.37Å . El ángulo que forman los átomos N—B—N es de 105.19° y entre los átomos F—B—F es 109.88° . En la figura 39 se muestra del lado izquierdo la estructura ORTEP de los rayos X del BODIPY y a la derecha se muestra la celda unitaria.

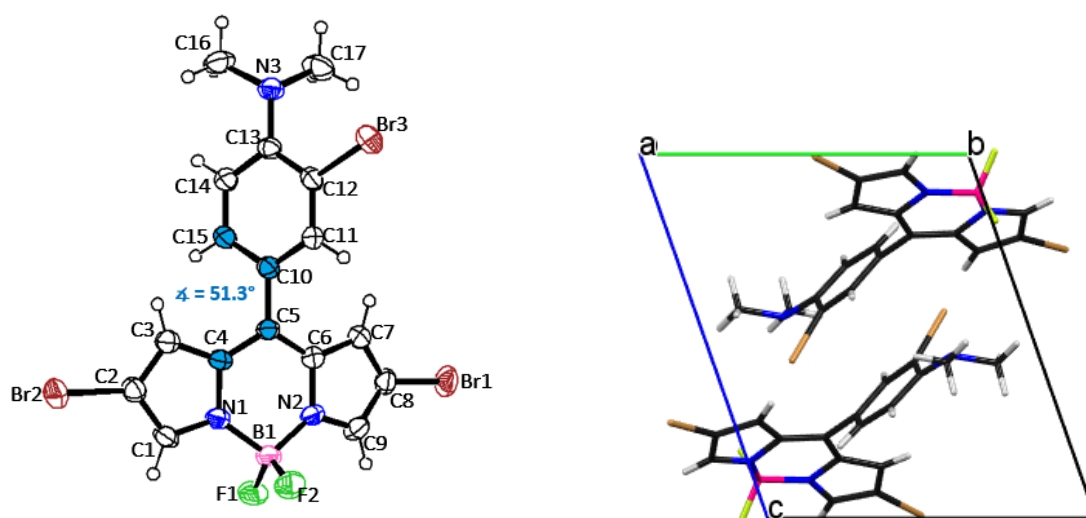


Figura 39. Estructura de rayos X del BODIPY **25** y su celda unitaria vista desde el eje cristalográfico *a*.

En la figura 40 se muestra el empaquetamiento cristalino visto a lo largo del eje cristalográfico *b*. Las interacciones que mantienen el empaquetamiento son principalmente enlaces de hidrógeno, C3-H---N3 con una distancia 2.700Å y un ángulo de 130.45° , C15-H---F1 con 2.555Å y 150.97° , C9-H---F1 con 2.517Å y 143.17° , además se encontró una interacción de enlace de halógeno C12-Br3---F2 con una distancia 3.214Å y un ángulo de 167.03° .

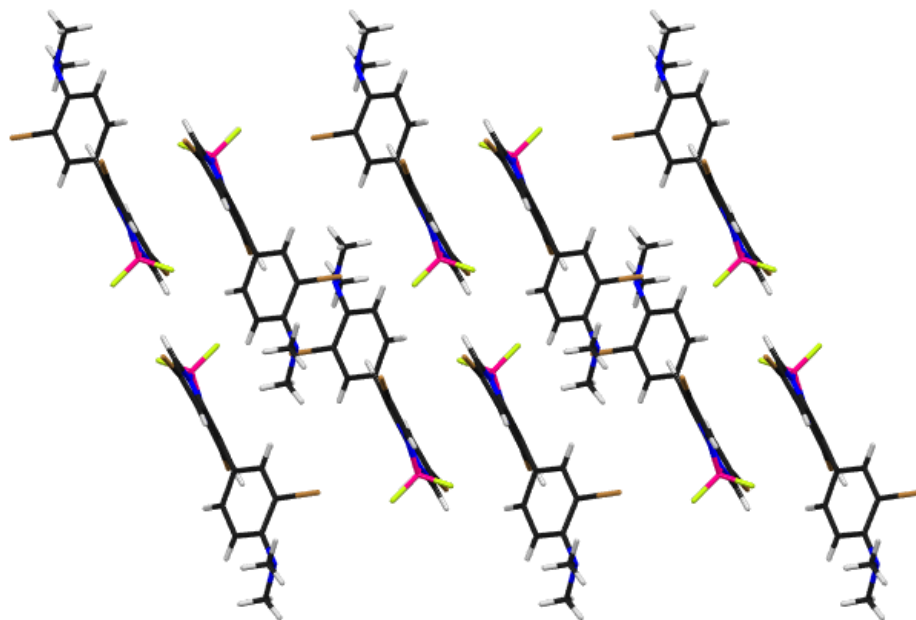


Figura 40. Empaquetamiento visto a lo largo del eje cristalográfico *b*.

Los espectros de absorción de los BODIPYs bromados se midieron usando diclorometano como disolvente y las gráficas con la absorción normalizada se muestran en la figura 41.

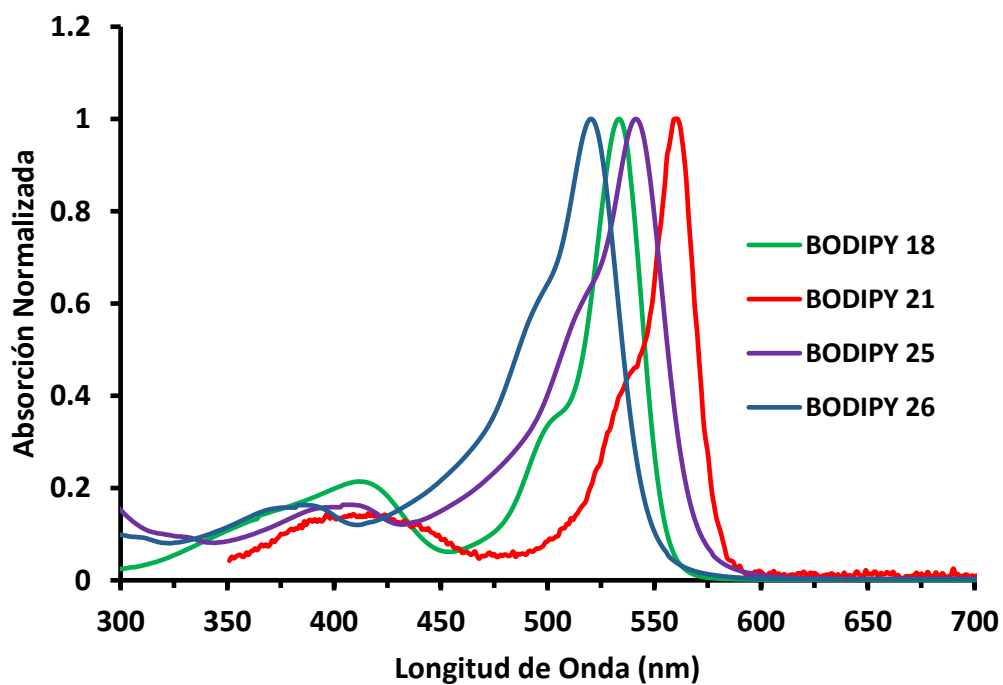
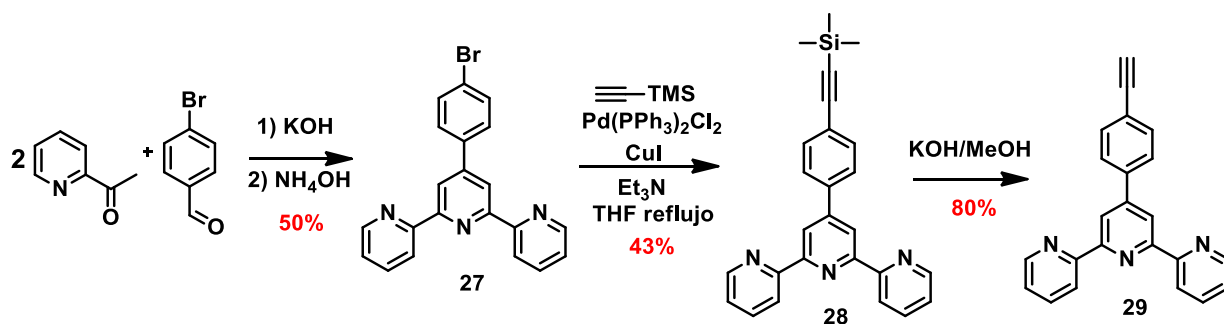


Figura 41. Espectros de absorción normalizada de los BODIPYs, 18, 21, 25 y 26.

En colaboración con el grupo de trabajo del Dr. Alejandro Cordero, se realizaron pruebas de los compuestos bromados **16**, **18** y **26** para catalizar una reacción mediante la irradiación con luz azul, encontrando que el mejor candidato para funcionar como posible foto-catalizador es el BODIPY **18**.

5.3. Síntesis de un Ligante a Base de BODIPY-Terpiridina

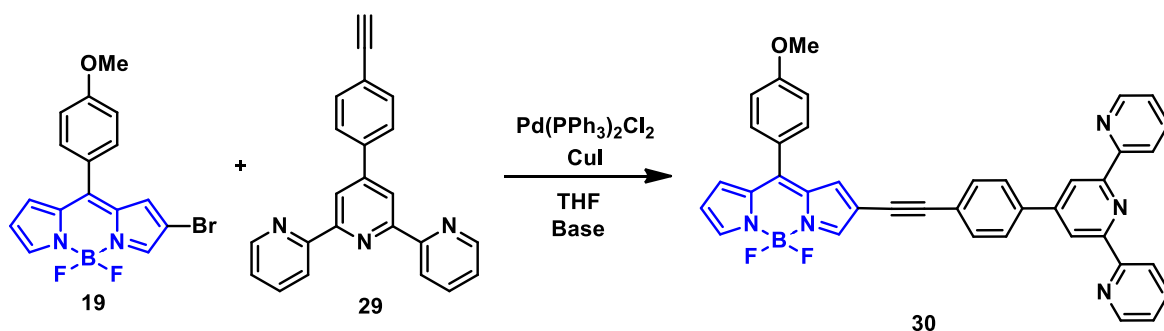
Se llevó a cabo la síntesis de mayor cantidad del BODIPY monobromado **19**, ya que serviría como bloque de construcción del ligante mediante una reacción de acoplamiento carbono-carbono. Por otro lado, se llevó a cabo la síntesis de la terpiridina **29** siguiendo la secuencia de reacciones que se muestra en el esquema 23. La condensación de 2-acetilpiridina y 4-bromobenzaldehído en medio básico llevó a obtener la chalcona correspondiente que sin aislar fue tratada con NH_4OH para obtener así la terpiridina **27** como un sólido blanco soluble en CH_2Cl_2 . Para obtener el alquino se llevó a cabo el acoplamiento de Sonogashira de **27** con etiniltrimetilsilano, el compuesto acoplado fue aislado y se caracterizó mediante RMN ^1H . Como último paso se llevó a cabo la desprotección en medio básico para obtener así la terpiridina **29** como un sólido color crema.



Esquema 23. Síntesis del al etinil-terpiridina **29**.

Los compuestos fueron purificados mediante cromatografía en columna y se caracterizaron mediante RMN en disolución, se confirmó la desprotección observando la señal del hidrógeno del alquino terminal en 3.21 ppm. Una vez obtenidos el derivado bromado del BODIPY y el alquino de la terpiridina, se continuó con el acoplamiento de Sonogashira (Esquema 24). Esta reacción se llevó a cabo siguiendo las condiciones generales reportadas en la literatura⁶⁹ utilizando $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ como catalizador. En el primer experimento la

reacción se llevó a cabo a reflujo de THF y se observó un cambio de color inmediato. Después de 22 horas de reacción se llevó a cabo una cromatografía en capa fina observando una mezcla compleja de productos. El crudo de reacción se sometió a cromatografía en columna, pero la mezcla se volvió difícil de separar. Se repitió la reacción llevándola a cabo bajo diferentes condiciones para optimizarla, las condiciones utilizadas se muestran en la tabla 8.



Esquema 24. Acoplamiento de Sonogashira entre el BODIPY **19** y la etinil-terpiridina **29**.

Tabla 8. Condiciones de reacción utilizadas para la reacción de Sonogashira.

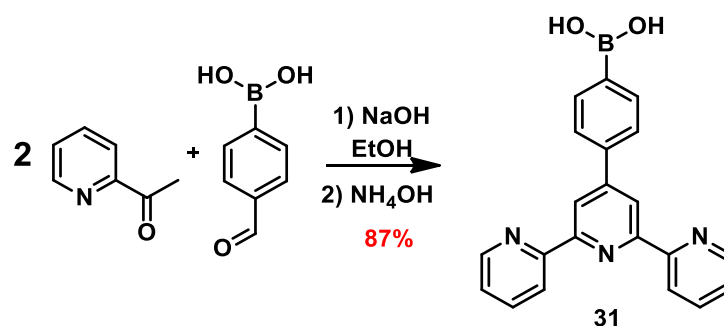
Experimento	Temperatura (°C)	Tiempo de reacción (h)	Base
1	70	22	Et ₃ N
2	T _{amb}	16	Et ₃ N
3	T _{amb}	3	DIPA
4	T _{amb} (US*)	3	Na ₂ CO ₃

(*) Ultrasonido

Se decidió llevar a cabo la segunda reacción a temperatura ambiente, ya que el bromo en la posición beta del BODIPY está muy activado y pudo ser la causa de que se obtuviera una mezcla compleja de productos en el primer intento. El segundo experimento se siguió mediante cromatografía en capa fina y a las 16 horas, ya no se observó la terpiridina que fue el reactivo limitante. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando alúmina, se obtuvieron cuatro fracciones diferentes que por RMN no se observaron puras.

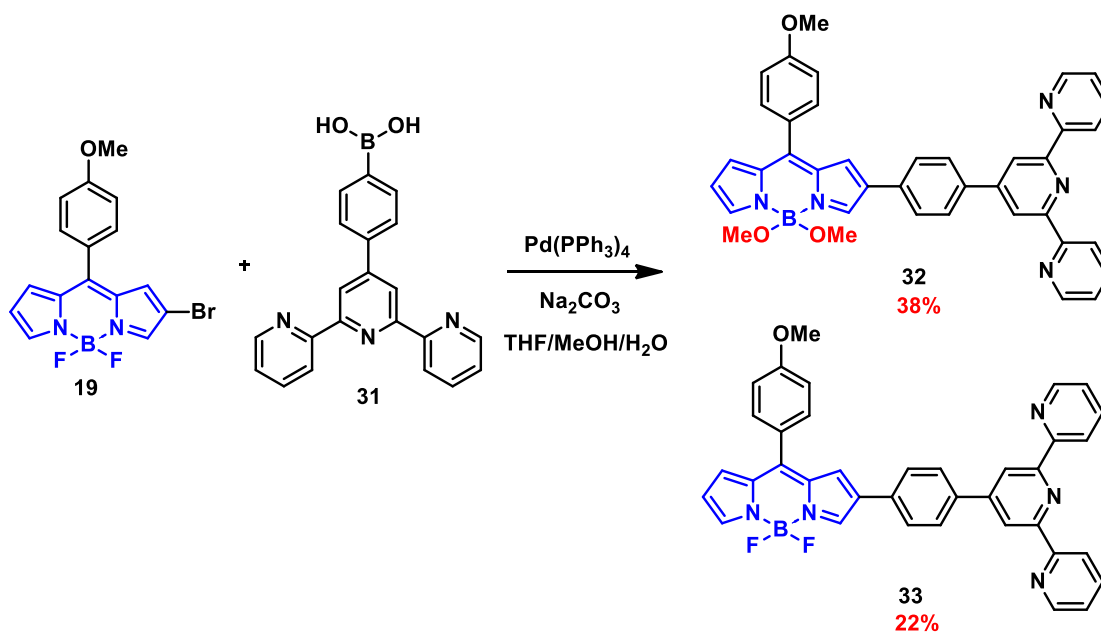
En el tercer experimento se cambió la base por DIPA y se siguió la reacción cada media hora mediante cromatografía en capa fina hasta observar el consumo total del alquino. La reacción terminó al cabo de 3 horas, se observaron tres productos diferentes por lo que se purificaron mediante cromatografía en columna con alúmina. Una vez evaporado el disolvente, se

adicionó CDCl_3 para adquirir los experimentos de resonancia y se observó un cambio de color inmediato, en el espectro de RMN ^1H se observó que no estaban puros, se realizó una cromatografía en capa fina de la disolución del tubo de resonancia y se observaron más productos, por lo que se repitió la reacción por cuarta vez. Las fracciones obtenidas esta vez se adquirieron en acetona- d_6 , en la fracción que parecía ser el producto se observaron más señales de las esperadas en el espectro de RMN ^1H . A pesar de los varios intentos para obtener el compuesto BODIPY-Terpiridina inicialmente propuesto, no se logró aislar y se observó una mezcla compleja de productos en cada reacción, y aunque se intentó purificarlos, se observó que se descomponían en la columna o en disolución. Debido a esto se decidió hacer una modificación en la molécula y en lugar de tener el alquino terminal, se decidió utilizar un ácido borónico para llevar a cabo un acoplamiento de Suzuki. Para esto se sintetizó la terpiridina **31** con el ácido borónico siguiendo la misma metodología empleada para la síntesis de **27**, pero partiendo del ácido 4-formilfenilborónico (Esquema 25).



Esquema 25. Síntesis de la terpiridina **31** con un ácido borónico.

El compuesto **31** se obtuvo como un sólido color lila soluble en metanol y con un 87% de rendimiento, la RMN confirmó la presencia del producto. Una vez obtenido este compuesto se llevó a cabo el acoplamiento de Suzuki con el BODIPY **19** (Esquema 26). Debido a la baja solubilidad de la terpiridina se decidió usar una mezcla THF/MeOH/ H_2O . La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de argón y a $70\text{ }^\circ\text{C}$, se siguió mediante cromatografía en capa fina y a las 3 horas se observó el consumo total de las materias primas.



Esquema 26. Reacción de acoplamiento de Suzuki entre el BODIPY **19** y la terpiridina **31**.

El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna y se aislaron dos productos. En el espectro de RMN de ^1H de la primera fracción se observó que efectivamente se había llevado a cabo el acoplamiento con el BODIPY, ya que se observaron señales características de la terpiridina como la señal simple en 8.84 ppm asignada a los hidrógenos H3'/H5'. Además, aparecieron las señales del BODIPY, como la de 8.39 ppm asignada al hidrógeno alfa H10 y la señal en 6.67 ppm asignada al hidrógeno H13 que está en la posición beta del BODIPY. Sin embargo, en el espectro de RMN de ^{19}F no se observó señal, aunque en RMN de ^{11}B se observó una señal simple en 2.41 ppm, lo que indicó que debido a los disolventes y al medio básico utilizados en el medio de reacción, los átomos de flúor fueron desplazados por grupos metoxilo lo que se confirmó por la señal en 3.08 ppm (H18) que integra para 6 hidrógenos (Figura 42).

En la literatura se ha descrito el reemplazo de los átomos de flúor por grupos metoxilo tratando al BODIPY en condiciones de NaOMe/MeOH, y se observó que el cambio de estos grupos no modifica drásticamente las propiedades fotofísicas del BODIPY, pero sí mejoran su solubilidad en agua.⁷⁰

El segundo producto aislado se obtuvo como un sólido color marrón que presentó fluorescencia en estado sólido y también se caracterizó mediante RMN. En el espectro de ^1H se observó una señal simple en 8.88 ppm asignada al hidrógeno H3' de la terpiridina, una

señal en 8.61 que integra para uno y es el hidrógeno alfa H10 del BODIPY, el otro hidrógeno alfa H14 se encuentra en 7.98 ppm. También se observó la señal en 3.93 ppm asignada a los hidrógenos H17 del grupo metoxilo (Figura 43). La estructura del BODIPY **33** se confirmó también mediante el espectro de RMN ^{19}F , el cual mostró la señal cuádruple en -145.64 ppm y una señal triple en ^{11}B en 0.25 ppm.

Los compuestos **32** y **33** fueron caracterizados mediante RMN en disolución y espectrometría de masas de alta resolución. Para el compuesto **33** la masa calculada para $\text{C}_{37}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{OF}_2\text{B}$ es 605.2313 y la obtenida experimentalmente fue 605.2320 con un error de 1.2 ppm. Para el compuesto **32** la masa calculada para $\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{BN}_5\text{O}_3$ es 629.2713 y la obtenida experimentalmente fue 629.2707 con un error de 1 ppm.

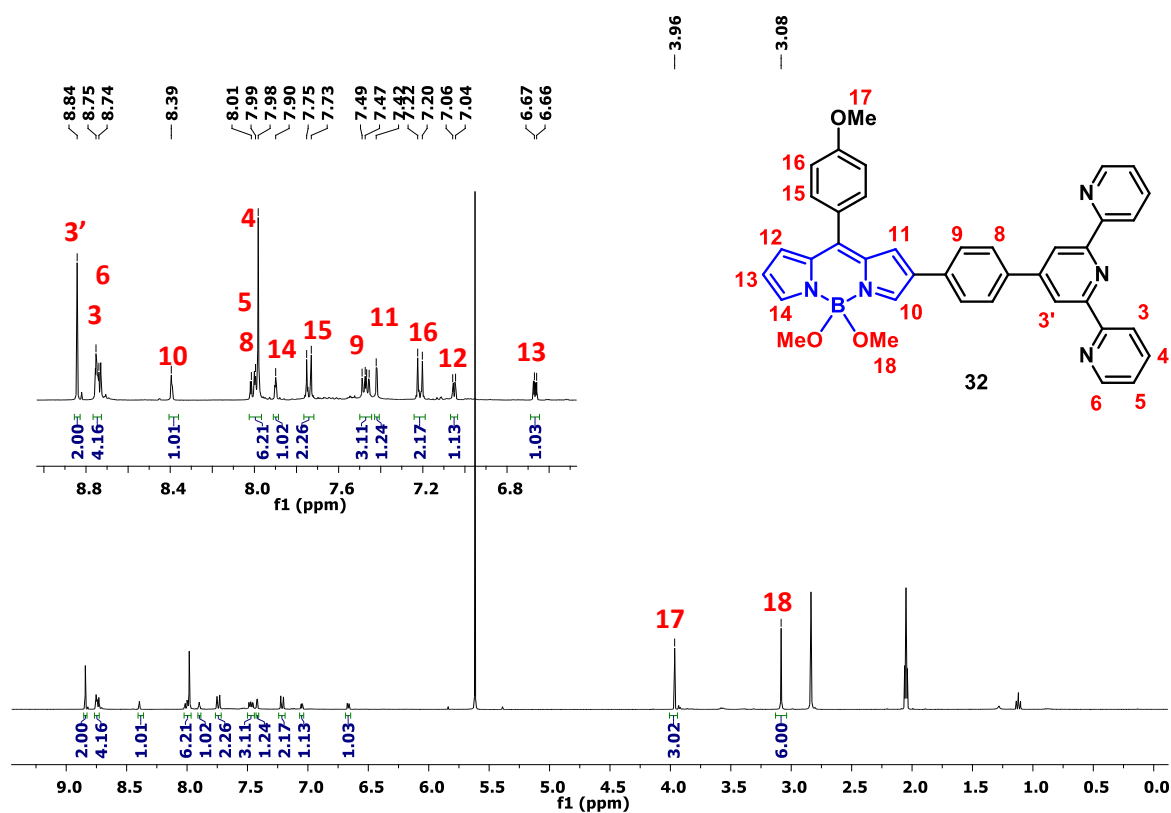


Figura 42. RMN ^1H [400 MHz, Acetona- d_6] del compuesto **32**.

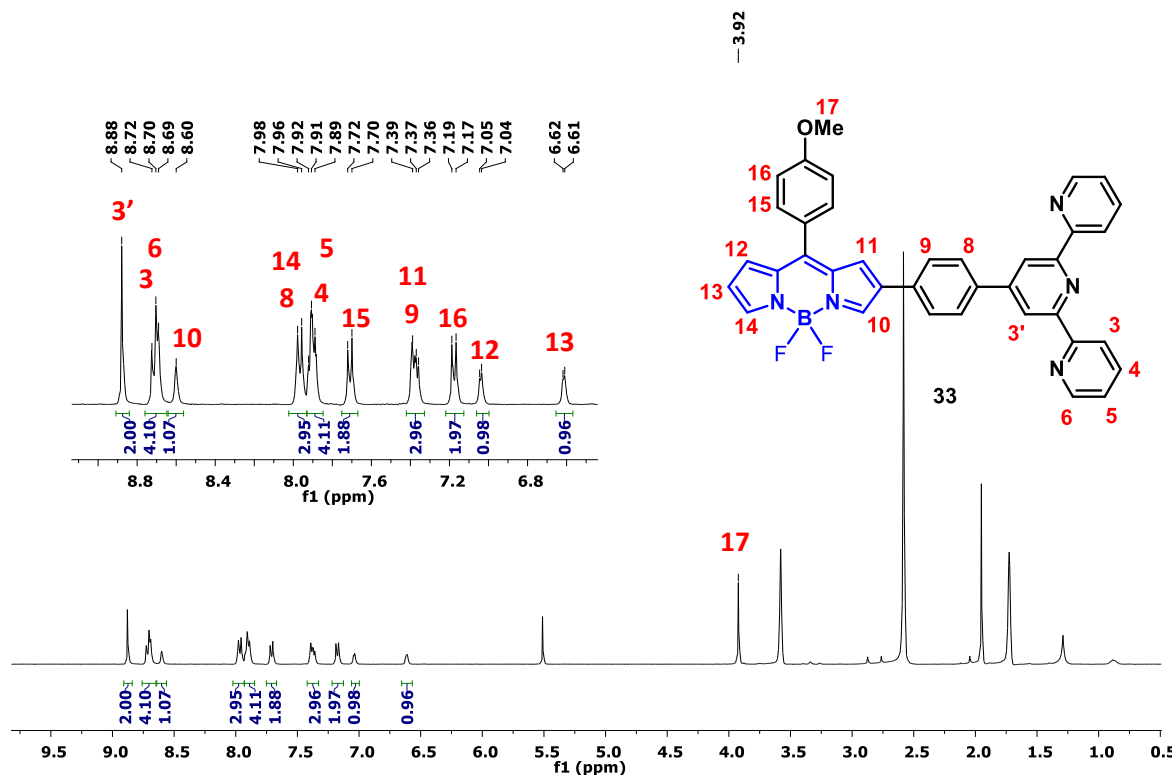


Figura 43. RMN ^1H [400 MHz, THF-d_8] del compuesto **33**.

5.3.1. Propiedades Fotofísicas

Se midieron las propiedades fotofísicas de los BODIPYs **32** y **33** en diclorometano y se observó que hubo un desplazamiento batocrómico de 52 nm en la absorción máxima de los nuevos BODIPYs (Figura 44) comparados con el BODIPY **2** debido al aumento de la conjugación. También se observó un aumento en los coeficientes de extinción molar y en el desplazamiento de Stokes, lo que los hace candidatos para aplicaciones biológicas, además hubo un aumento en los rendimientos cuánticos de fluorescencia obteniendo un $\Phi_f = 0.21$ para el BODIPYs **32** y $\Phi_f = 0.15$ para el BODIPY **33** (Tabla 9).

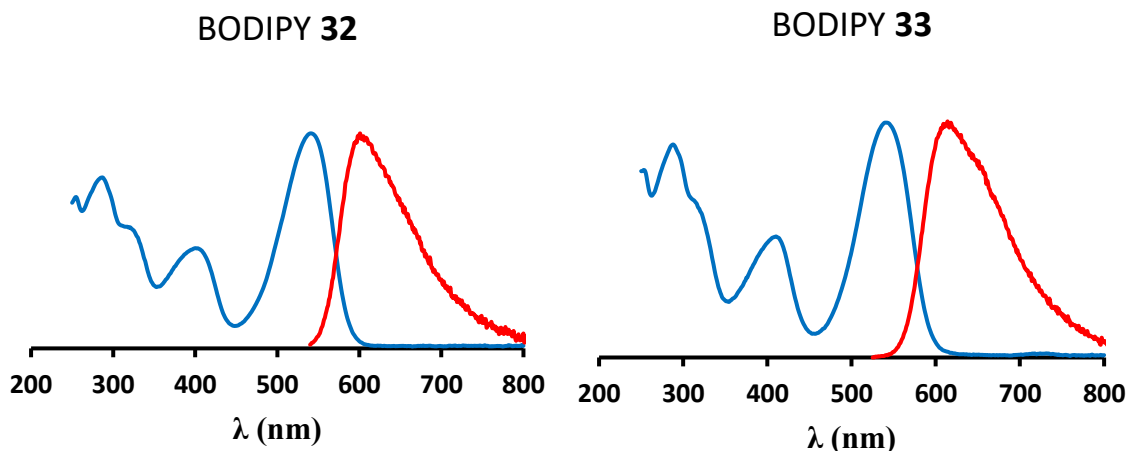


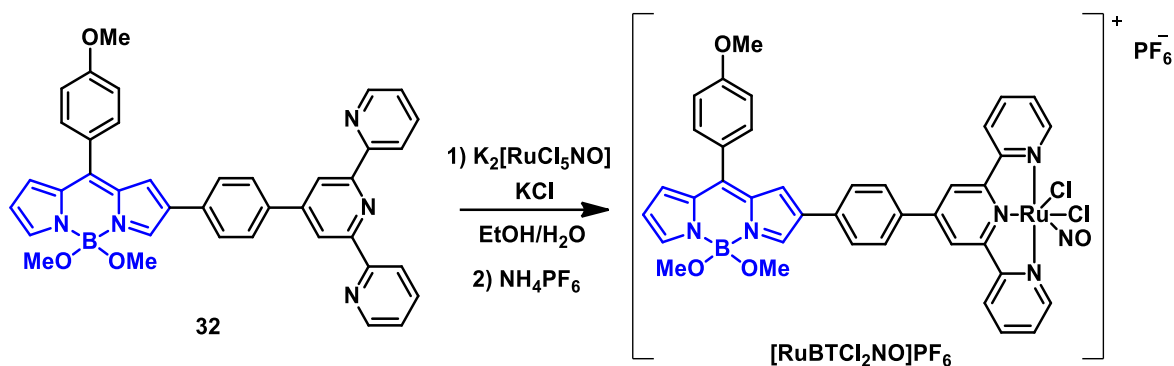
Figura 44. Espectros de absorción (azul) y emisión (rojo) de los BODIPYs **32** y **33**.

Tabla 9. Propiedades fotofísicas de los BODIPYs.

Compuesto	λ_{abs} (nm)	ϵ_{abs} ($\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	λ_{em} (nm)	E_{00} (eV)	Δ_{ST} (cm^{-1})	Φ_{f}
BODIPY 2	494	48105	512	2.47	675	0.03
BODIPY 32	546	74988	603	2.19	2070	0.21
BODIPY 33	546	72495	613	2.17	2370	0.15

El disolvente empleado fue CH_2Cl_2 y la longitud de onda de excitación utilizada fue de 480 nm.

Estos compuestos terpiridínicos tienen potencial como ligantes para formar complejos metálicos, por lo que se llevó a cabo la coordinación para formar un complejo nitrosil-Rutenio con una metodología descrita.⁷¹ Debido a que se contaba con mayor cantidad del compuesto **32** se llevó a cabo la síntesis del complejo utilizando la sal de $\text{K}_2[\text{RuCl}_5\text{NO}]$. Se adicionó KCl para asegurar que no se intercambiaran los cloruros que se encuentran en el rutenio. Además, se utilizó una proporción EtOH/ H_2O (3:1) como disolventes y el ligante se adicionó en pequeñas fracciones y se llevó la reacción a reflujo durante una hora. Posteriormente se adicionó el NH_4PF_6 para la metátesis (Esquema 27).



Esquema 27. Reacción de coordinación del Rutenio con el ligante **32**.

Se siguió la reacción mediante cromatografía en capa fina usando placas de alúmina, se observó el consumo total del ligante **32** y se observó un precipitado café que no pasaba del punto de aplicación incluso con un sistema $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (6:4). Se filtró el disolvente al vacío y el sólido obtenido se mandó a RMN en acetonitrilo. Se observó una mezcla difícil de elucidar y no se observaron las señales características de la terpiridina. Se repitió la reacción cambiando los disolventes y la temperatura (Tabla 10).

Tabla 10. Condiciones de reacción utilizadas para la obtención del complejo de Ru

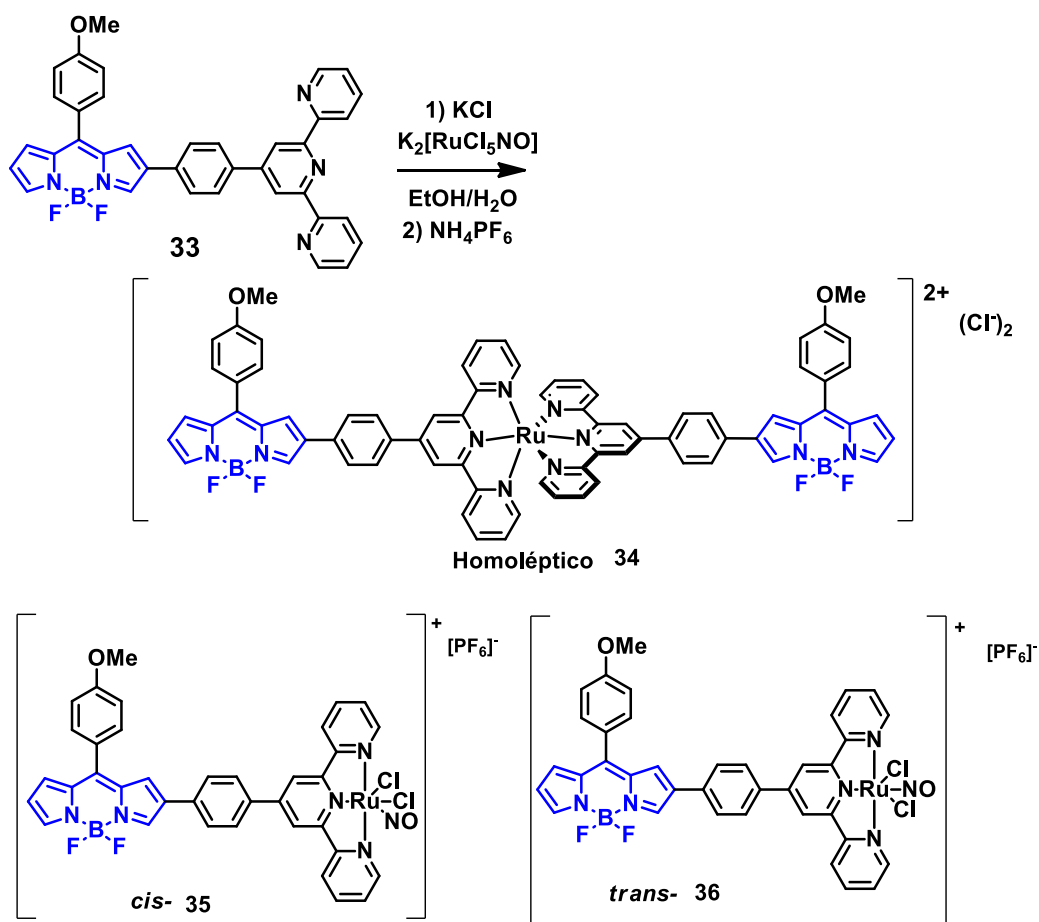
Experimento	Disolventes	Temperatura (°C)
1	EtOH/H ₂ O (3:1)	95
2	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	40
3	DMF	60
4	EtOH/H ₂ O 5%	60

En los experimentos dos y tres tampoco se observaron claras las señales en resonancia. En el experimento cuatro el crudo de reacción se mandó también a espectrometría de masas, pero no se encontró el pico correspondiente al complejo de rutenio. Lo que se observó fue un pico en 616 correspondiente al intercambio de uno de los grupos metoxilo unidos al boro por un grupo $-\text{OH}$. Esto sugirió que los grupos metoxilo unidos al boro son fácilmente intercambiables con la temperatura que se utilizó.

Se decidió entonces llevar a cabo la reacción de coordinación con el compuesto **33** que tiene los átomos de flúor en el boro. Se siguió la misma metodología y se observó la formación de un precipitado rojo, por lo que se llevó a cabo la metátesis con NH_4PF_6 para intercambiar el

contraíón (Esquema 28). Se filtró el disolvente al vacío y el precipitado observado se lavó con porciones de agua y se dejó secar toda una noche al vacío.

Se adquirió el espectro IR del crudo de reacción y se observó una banda en 1863 cm^{-1} correspondiente a la vibración del NO. En RMN ^1H se observó la mezcla de los productos *cis* Cl-Cl y *trans* Cl-Cl, además del producto de homoacoplamiento. El espectro de RMN ^{19}F mostró una mezcla de señales cuádruplas alrededor de -144.6 ppm y el espectro de ^{11}B una señal triple ancha en 0.24 ppm , lo que indicó que no se perdieron los átomos de flúor en este caso y que efectivamente se obtuvo la mezcla de isómeros.



Esquema 28. Reacción de coordinación de la sal de Ru con el ligante 33.

VI. CONCLUSIONES

Se sintetizaron y caracterizaron una serie de BODIPYs *meso* sustituidos. La sustitución *orto*-arilo demostró ser un factor de importante influencia en las propiedades espectroscópicas y fotofísicas debido a la restricción de rotación sobre la posición *meso*. La magnitud y naturaleza de las interacciones electrostáticas entre el *orto*-sustituyente y los átomos de flúor del BODIPY resultan en una diferenciación observable en RMN ^{19}F , lo que se ve influenciado por electronegatividad grupal, dureza/blandura y los coeficientes de σ_i -Hammett del *orto*-sustituyente. A medida que la electronegatividad grupal y la constante de Hammett aumentan, la $\Delta\delta_{\text{F}}$ aumenta. Los BODIPYs *meso*-(*orto*-arilo), en donde la libertad de rotación del grupo fenilo se ve restringida, mostraron un incremento considerable en los rendimientos cuánticos de fluorescencia comparados con el *meso*-fenil-BODIPY de referencia. Los estudios computacionales de las barreras de energía rotacional y la partición de carga, mostraron una visión sobre las geometrías del estado de transición rotacional y la cercana relación entre las barreras rotacionales, la $\Delta\delta_{\text{F}}$ y los rendimientos cuánticos de fluorescencia. El estudio de estos parámetros mostró una relación estructura propiedad que proporciona argumentos de diseño para este tipo de fluoróforos.

Se logró la síntesis de nuevos derivados bromados de BODIPY. Los derivados bromados del *meso*-tienil-BODIPY mostraron ser buenos fotogeneradores de oxígeno singlete en diferentes disolventes. El mayor valor de rendimiento cuántico de $^1\text{O}_2$ ($\Phi_{\Delta} = 93\%$) se obtuvo en acetonitrilo para el BODIPY **16** con bromo en las posiciones β . El compuesto **14** con los átomos de bromo en posiciones α -, tuvo la menor generación de oxígeno singlete y mostró características excelentes como fotosensibilizador en estudios de PDT en la línea celular HeLa, reduciendo la viabilidad celular en un 60% usando una irradiación baja ($9,5 \text{ J / cm}^2$) durante 10 minutos. De los derivados probados para catalizar reacciones con luz azul, el BODIPY **18** con el grupo 4-metoxifenilo en la posición *meso*, mostró ser buen candidato para su uso como fotocatalizador. El análisis de los resultados mostró que, además de ser excelentes bloques de construcción, la inserción de átomos de bromo en la estructura molecular del BODIPY favorece los fenómenos del cruce entre sistemas (ISC), mostrando su potencial uso como fotosensibilizadores.

Se sintetizaron dos nuevos derivados de BODIPY-Terpiridina, los cuales fueron caracterizados mediante RMN ^1H , ^{13}C , ^{11}B , y ^{19}F , además de infrarrojo y espectrometría de masas. Se midieron sus propiedades fotofísicas y se observó un ligero desplazamiento batocrómico y mejores rendimientos cuánticos de fluorescencia comparado con el BODIPY precursor. Se observó que el derivado con átomos de flúor en el BODIPY es más estable que su análogo con grupos metoxilo, y puede ser utilizado como ligante para la síntesis de complejos de rutenio que tengan aplicaciones en el campo de la óptica no lineal.

VII. DESARROLLO EXPERIMENTAL

7.1. Reactivos e Instrumentación

Las materias primas utilizadas fueron obtenidas de proveedores comerciales y se usaron sin previa purificación. Los disolventes se destilaron para su uso en las reacciones o la purificación, en algunos casos se secaron con metodologías estándar. Para el seguimiento de las reacciones se utilizaron placas de sílica gel (ALUGRAM SIL G/UV₂₅₄) que fueron reveladas bajo la exposición de una lámpara de luz UV₂₅₄. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H, ¹³C, ¹¹B y ¹⁹F fueron adquiridos en un equipo VARIAN Unity Inova de 300 MHz, en un BRUKER de 400 MHz y en un Anasazi Instruments de 90 MHz modelo EFT, las señales se encuentran descritas en δ (ppm) referidas al TMS, CDCl₃, BF₃OEt₂ y CFCI₃. La multiplicidad de las señales se reporta como: simple (s), doble (d), doble de dobles (dd), triple (t), cuádruple (q) y múltiple (m). Los espectros de IR fueron realizados en un espectrofotómetro Perkin Elmer 400 FT-IR/FT-FIR con accesorio de muestreo ATR universal, las señales se encuentran reportadas en número de onda ν (cm⁻¹). Para los espectros de absorción UV/Vis se utilizó un espectrofotómetro VARIAN Cary 50 Bio y para los espectros de emisión un VARIAN Cary Eclipse, la longitud de onda de excitación fue a 480 nm, las gráficas se encuentran en intensidad contra λ (nm). Los espectros de masas de alta resolución fueron adquiridos con el espectrómetro Agilent Technologies ESI-TOF.

7.2. Metodología Computacional

Para los cálculos computacionales se utilizó el programa Gaussian 09 y GaussView 5.0.⁷² Los cálculos se llevaron a cabo tomando hexano como disolvente. La optimización de geometrías se llevó a cabo a través del cálculo de todos los electrones usando el funcional híbrido B3LYP con un nivel de teoría def2SVP y un modelo de solvatación SMD. Para el cálculo de las barreras rotacionales, todas las geometrías fueron re optimizadas con el funcional híbrido M06-2X con la base def2SVP y el modelo de solvatación SMD. Esta combinación ha sido probada en campos como termoquímica, energética, barreras de energía, entre otras.⁷³ Los máximos de energía de cada escaneo correspondiente fueron optimizados como un estado de transición (TS) para determinar la geometría real y la barrera rotacional del estado de transición rotacional (TSrot). Los cálculos de teoría del funcional de la densidad

dependiente del tiempo (TD-DFT) se corrieron usando el mismo funcional al nivel de teoría 6-311g(d,p) con el método de solvatación CPCM, con lo que se obtuvieron los valores de momento dipolar correspondientes a la transición principal ($S_0 \rightarrow S_1$) de los BODIPYs. Se calculó el análisis de población natural (NPA) utilizando el funcional B3LYP con un nivel de teoría 6-31g(d,p) para calcular la partición de carga para todos los átomos de las especies estudiadas y así poder calcular la dureza de los grupos funcionales. Los mapas de potencial electrostático (ESP) de superficies y contornos se calcularon para analizar la distribución de partición electrostática, usando el modelo de solvatación CPCM.

7.3. Síntesis y Caracterización

7.3.1. Metodología General para Síntesis de Dipirrometanos

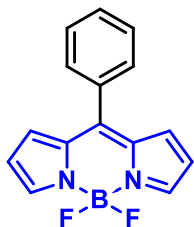
En un matraz se colocó el aldehído aromático correspondiente (500 mg) junto con pirrol (4 eq.) y una barra de agitación. Se agitó la mezcla durante 5 min y posteriormente se adicionó TFA (10%) y se continuó con la agitación. Las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina usando una mezcla hexano/AcOEt (8:2) como eluyente y se siguieron hasta el consumo total del aldehído. Una vez terminada la reacción, se adicionaron porciones de 5 mL de etanol y se evaporó en el rotavapor. Se repitió esto al menos tres veces para formar el azeótropo del pirrol y remover el excedente. Se lavó el crudo con una disolución de salmuera para eliminar el ácido y se extrajo la fase orgánica con CH_2Cl_2 . A esta última se adicionó Na_2SO_4 para secar y se evaporó el disolvente. En la mayoría de los casos se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el dipirrometano puro, pero en otros casos se utilizó sin purificar debido a la inestabilidad que presentaba.

7.3.2. Metodología General para la Síntesis de BODIPYs

En un matraz de bola se colocó el dipirrometano previamente sintetizado (2 mmol), se agregó CH_2Cl_2 bajo agitación constante para disolver por completo, seguido de DDQ (2 mmol) para llevar a cabo la oxidación. La mezcla se dejó en agitación y a temperatura ambiente durante una hora. Pasado este tiempo se purgó el sistema con N_2 para adicionar en un siguiente paso el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (8 mmol) gota a gota y agitar durante 20 minutos más. Posteriormente, se adicionó la Et_3N (4 mmol) gota a gota y se dejó la reacción en agitación y bajo atmósfera de N_2 durante dos horas. Se siguió la reacción mediante cromatografía en capa fina usando

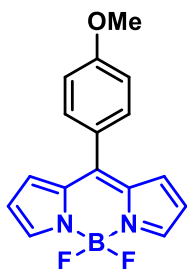
hexano/AcOEt como eluyente. Una vez terminada la reacción se adicionó una disolución de salmuera y se extrajo la fase orgánica con CH_2Cl_2 . A esta última se adicionó Na_2SO_4 para secar, se evaporó el disolvente a sequedad y el crudo se soportó en sílice para purificar mediante cromatografía en columna.

4,4-difluoro-8-fenil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (1)



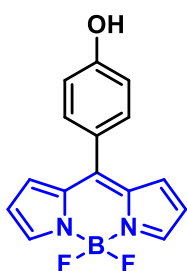
El compuesto **1** se sintetizó con la metodología general partiendo de benzaldehído (500 mg, 4.71 mmol). La purificación del compuesto **1** se llevó a cabo por cromatografía en columna con sílice gel usando un sistema hexano/AcOEt (9:1), se obtuvo el compuesto como un sólido color rojo (538 mg, 60%). Pf.: 103°C .⁵⁵ RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 7.95 (m, 2H), 7.51–7.60 (m, 5H), 6.94 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H); RMN ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 147.3, 144.0, 134.9, 133.7, 131.6, 130.74, 130.44, 128.4. RMN ^{19}F [282 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -144.98 (q, $J_{\text{B-F}} = 29$ Hz). RMN ^{11}B [160 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -0.29 (t, $J_{\text{B-F}} = 29$ Hz).

4,4-difluoro-8-(4'-metoxifenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (2)



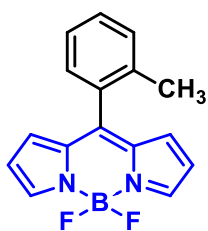
El compuesto **2** se sintetizó con la metodología general partiendo de 4-metoxibenzaldehído (500 mg, 3.67 mmol). La purificación del compuesto **2** se llevó a cabo por cromatografía en columna con sílice gel usando un sistema hexano/AcOEt (8:2), se obtuvo el compuesto **2** como un sólido color anaranjado (367 mg, 61%). Pf: $120\text{--}122^\circ\text{C}$.⁷ RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 7.92 (s, 2H), 7.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 6.56 – 6.54 (m, 2H), 3.92 (s, 3H). RMN ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 162.3, 147.7, 143.6, 135.1, 132.6, 131.6, 126.6, 118.4, 114.3, 55.7. RMN ^{19}F [282 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -145.19 (q, $J_{\text{B-F}} = 28$ Hz). RMN ^{11}B [160 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -0.26 (t, $J_{\text{B-F}} = 28$ Hz).

4,4-difluoro-8-(4'-hidroxifenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (**3**)



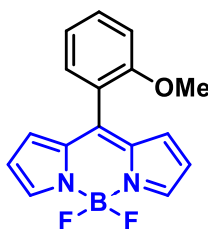
El compuesto **3** se sintetizó con la metodología general partiendo de 4-hidroxibenzaldehído (500 mg, 4.10 mmol). La purificación del compuesto **3** se llevó a cabo por cromatografía en columna con sílice gel usando un sistema hexano/AcOEt (8:2), se obtuvo el compuesto **3** como un sólido color rojo (272 mg, 46%). Pf.: 151 °C.³³ RMN ¹H [400 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 7.95 (s, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.99 (m, 4H), 6.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H). RMN ¹³C [100 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 158.6, 147.4, 143.5, 134.8, 132.6, 131.4, 126.3, 118.4, 115.6. RMN ¹⁹F [376 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -144.56 (q, *J*_{B-F} = 29 Hz). RMN ¹¹B [160 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -0.25 (t, *J*_{B-F} = 28 Hz).

4,4-difluoro-8-(2'-metilfenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (**4**)



El compuesto **4** se sintetizó con la metodología general partiendo de 2-metilbenzaldehído (500 mg, 4.16 mmol). La purificación del compuesto **4** se llevó a cabo por cromatografía en columna con sílice gel usando un sistema hexano/AcOEt (95:5), se obtuvo el compuesto **4** como un sólido color verde (57 mg, 10%). Pf.: 135° C.⁵⁵ RMN ¹H [400 MHz, CDCl₃] (δ, ppm) 7.93 (s, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 0H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H). ¹³C NMR [100 MHz, CDCl₃] (δ, ppm) 147.2, 144.5, 136.5, 135.6, 133.1, 131.2, 130.6, 129.9, 129.8, 125.4, 118.7, 20.1. RMN ¹⁹F [376 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -144.87 (dq, *J*_{F-F} = 104 Hz, *J*_{B-Fa} = 28 Hz), - 145.56 (dq, *J*_{F-F} = 104 Hz, *J*_{B-Fb} = 28 Hz). RMN ¹¹B [128 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 0.31 (t, *J* = 28 Hz).

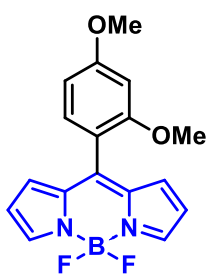
4,4-difluoro-8-(2'-metoxifenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (**5**)



El compuesto **5** se sintetizó con la metodología general partiendo de 2-metoxibenzaldehído (500 mg, 3.67 mmol). La purificación del compuesto **5** se llevó a cabo por cromatografía en columna con sílice gel usando un sistema hexano/AcOEt (9:1), el compuesto **5** se obtuvo como un sólido color anaranjado (105 mg, 20%). Pf: 110 – 112° C.⁷⁴ RMN ¹H [400 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 7.90 (s, 2H), 7.50 (td, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.08–7.03 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 6.48 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H). RMN ¹³C

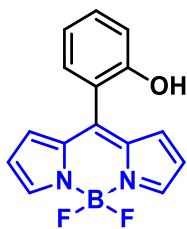
[100 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): 157.2, 144.5, 143.8, 135.7, 131.6, 131.5, 131.1, 122.4, 120.1, 118.1, 111.3, 55.6. RMN ¹⁹F [376 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): -144.47 (dq, J_{F-F} = 104 Hz, J_{B-Fa} = 28 Hz), -145.63 (dq, J_{F-F} = 104 Hz, J_{B-Fb} = 28 Hz). RMN ¹¹B [128 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): 0.31 (t, J_{B-F} = 28 Hz).

4,4-difluoro-8-(2',4'-dimetoxifenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (6)



El compuesto **6** se sintetizó con la metodología general partiendo de 2,4-dimetoxibenzaldehído (500 mg, 3.01 mmol). La purificación del compuesto **6** se llevó a cabo por cromatografía en columna con sílica gel usando un sistema hexano/AcOEt (8:2), el compuesto **6** se obtuvo como un sólido color rojo (138 mg, 25%). P.f: 156–157 °C. FTIR-ATR (ν , cm⁻¹): 3108, 2937, 1383, 1255, 1167, 1110, 1063, 979, 837, 780, 746, 706, 618, 582, 420. RMN ¹H [400 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): 7.87 (s, 2H), 7.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (s, 3H). RMN ¹³C [100 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): 162.7, 158.7, 144.6, 144.3, 136.4, 132.9, 131.5, 131.0, 117.9, 116.2, 115.3, 104.3, 99.0, 55.6, 55.5. RMN ¹⁹F [282 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): -144.56 (dq, J_{F-F} = 107 Hz, J_{B-Fa} = 29 Hz), -145.72 (dq, J_{F-F} = 107 Hz, J_{B-Fb} = 29 Hz). RMN ¹¹B [128 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): 0.29 (t, J_{B-F} = 29 Hz). EMAR-ESI-TOF: Masa experimental C₁₇H₁₅BFN₂O₂ m/z 309.120512; masa teórica m/z 309.1211 para C₁₇H₁₅BFN₂O₂; % error: 0.361884; [M-F]⁺

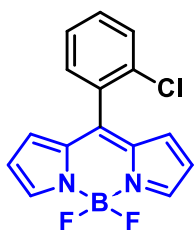
4,4-difluoro-8-(2'-hidroxifenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (7)



El compuesto **7** se sintetizó con la metodología general partiendo de 2-hidroxibenzaldehído (500 mg, 4.09 mmol). La purificación del compuesto **7** se llevó a cabo por cromatografía en columna con sílice usando un sistema hexano/AcOEt (8:2), el compuesto **7** se obtuvo como un sólido color verde metálico (73 mg, 10%). P.f: 134–136 °C.⁷⁵ RMN ¹H [300 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): 7.89 (s, 2H), 7.4 (td, J = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.04 – 6.89 (m, 2H), 6.90 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 3.9 Hz, 2H). RMN ¹³C [75 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): 153.6, 144.8, 143.0, 135.2, 132.1, 131.6, 120.4, 120.1, 120.0, 119.0, 117.1. RMN ¹⁹F

[282 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): -143.72 (dq, $J_{F-F} = 104$ Hz, $J_{B-Fa} = 28$ Hz), -144.94 (dq, $J_{F-F} = 104$ Hz, $J_{B-Fb} = 28$ Hz). RMN ¹¹B [160 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): -0.28 (t, $J_{B-F} = 28$ Hz).

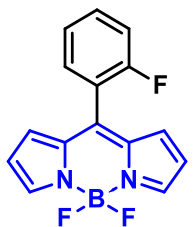
4,4-difluoro-8-(2'-clorofenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (8)



El compuesto **8** se sintetizó con la metodología general partiendo de 2-clorobenzaldehído (500 mg, 3.56 mmol). La purificación del compuesto **8** se llevó a cabo por cromatografía en columna con sílice gel usando un sistema hexano/AcOEt (95:5), el compuesto **8** se obtuvo como un sólido color naranja cristalino (153 mg, 23%). Pf.: 103 °C. RMN ¹H [400 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): 7.94 (s, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H). RMN ¹³C [100 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): 145.1, 143.5, 135.4, 133.3, 132.5, 131.6, 131.2, 131.2, 130.3, 126.6, 118.9. RMN ¹⁹F [376 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): -144.47 (dq, $J_{F-F} = 105$ Hz, $J_{B-Fa} = 28$ Hz), -145.67 (dq, $J_{F-F} = 105$ Hz, $J_{B-Fb} = 28$ Hz). RMN ¹¹B [128 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): -0.68 (t, $J_{B-F} = 28$ Hz). ES-MS: (C₁₅H₁₀BClF₂N₂) 283.5 [M - F]⁺

El compuesto **8** se sintetizó con la metodología general partiendo de 2-clorobenzaldehído (500 mg, 3.56 mmol). La purificación del compuesto **8** se llevó a cabo por cromatografía en columna con sílice gel usando un sistema hexano/AcOEt (95:5), el compuesto **8** se obtuvo como un sólido color naranja cristalino (153 mg, 23%). Pf.: 103 °C. RMN ¹H [400 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): 7.94 (s, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 6.51 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H). RMN ¹³C [100 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): 145.1, 143.5, 135.4, 133.3, 132.5, 131.6, 131.2, 131.2, 130.3, 126.6, 118.9. RMN ¹⁹F [376 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): -144.47 (dq, $J_{F-F} = 105$ Hz, $J_{B-Fa} = 28$ Hz), -145.67 (dq, $J_{F-F} = 105$ Hz, $J_{B-Fb} = 28$ Hz). RMN ¹¹B [128 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): -0.68 (t, $J_{B-F} = 28$ Hz). ES-MS: (C₁₅H₁₀BClF₂N₂) 283.5 [M - F]⁺

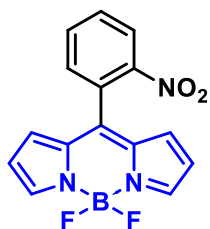
4,4-difluoro-8-(2'-fluorofenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (9)



El compuesto **9** se sintetizó con la metodología general partiendo de 2-fluorobenzaldehído (500 mg, 4.02 mmol). La purificación del compuesto **9** se llevó a cabo por cromatografía en columna con sílice gel usando un sistema hexano/AcOEt (9:1), el compuesto **9** se obtuvo como un sólido cristalino color rojo (106 mg, 16%). RMN ¹H [90 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): 7.49 (s, 2H), 7.24 – 6.77 (m, 4H), 6.51 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 6.18 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H). RMN ¹⁹F [84.7 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): -110.86 (s), -143.88 (dq, $J_{F-F} = 104$ Hz, $J_{B-Fa} = 28$ Hz), -145.35 (dq, $J_{F-F} = 104$ Hz, $J_{B-Fb} = 28$ Hz).

El compuesto **9** se sintetizó con la metodología general partiendo de 2-fluorobenzaldehído (500 mg, 4.02 mmol). La purificación del compuesto **9** se llevó a cabo por cromatografía en columna con sílice gel usando un sistema hexano/AcOEt (9:1), el compuesto **9** se obtuvo como un sólido cristalino color rojo (106 mg, 16%). RMN ¹H [90 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): 7.49 (s, 2H), 7.24 – 6.77 (m, 4H), 6.51 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 6.18 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H). RMN ¹⁹F [84.7 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): -110.86 (s), -143.88 (dq, $J_{F-F} = 104$ Hz, $J_{B-Fa} = 28$ Hz), -145.35 (dq, $J_{F-F} = 104$ Hz, $J_{B-Fb} = 28$ Hz).

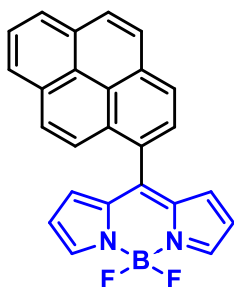
4,4-difluoro-8-(2'-nitrofenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (10)



El compuesto **10** se sintetizó con la metodología general partiendo de 2-nitrobenzaldehído (500 mg, 3.31 mmol). La purificación del compuesto **10** se llevó a cabo por cromatografía en columna con sílice gel usando un sistema hexano/AcOEt 8:2), el compuesto **10** se obtuvo como un sólido

color naranja (68 mg, 14%). Pf.: 198 °C.⁵⁰ RMN ¹H [500 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 8.22 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.84 – 7.69 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 6.51 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H). RMN ¹³C [125 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 149.1, 145.3, 142.6, 134.6, 133.2, 132.3, 131.3, 129.8, 128.4, 125.2, 119.2. RMN ¹⁹F [470 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -143.92 (dq, *J*_{F-F} = 104 Hz, *J*_{B-Fa} = 28 Hz), -146.32 (dq, *J*_{F-F} = 104 Hz, *J*_{B-Fb} = 28 Hz). RMN ¹¹B [160 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -0.69 (t, *J*_{B-F} = 28 Hz).

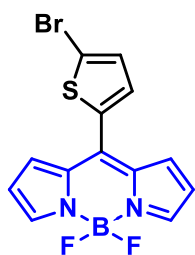
4,4-difluoro-8-(piren-1'-il)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (**11**)



El compuesto **11** se sintetizó con la metodología general partiendo de 1-pirencarboxaldehído (500 mg, 2.17 mmol). La purificación del compuesto **11** se llevó a cabo por cromatografía en columna con florisil usando un sistema hexano/AcOEt (9:1), el compuesto **11** se obtuvo como un sólido color verde metálico (76 mg, 20%). P.f: 134–135°C.³⁷

RMN ¹H [400 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 8.3 – 8.0 (m, 11H), 6.62 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 6.46 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H). RMN ¹³C [100 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 146.6, 144.5, 136.6, 132.6, 131.8, 131.4, 130.8, 130.5, 129.1, 128.6, 127.9, 127.9, 127.2, 126.7, 126.3, 126.0, 125.0, 124.6, 124.3, 124.1, 118.9. RMN ¹⁹F [282 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -144.51 (dq, *J*_{F-F} = 104 Hz, *J*_{B-Fa} = 28 Hz,), -145.26 (dq, *J*_{F-F} = 104 Hz, *J*_{B-Fb} = 28 Hz,). RMN ¹¹B [160 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -0.06 (t, *J*_{B-F} = 28 Hz).

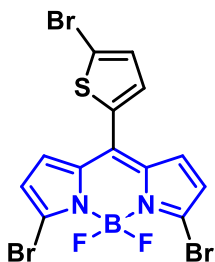
4,4-difluoro-8-(5'-bromotiofen-2'-il)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (**15**)



El compuesto **15** se sintetizó con la metodología general partiendo de 4-bromotiofen-2-carboxaldehído (800 mg, 4.18 mmol). La purificación del compuesto **15** se llevó a cabo por cromatografía en columna con sílica gel usando un sistema hexano/AcOEt (95:5), el compuesto **15** se obtuvo como un sólido color verde metálico (714 mg, 62%). Pf.: 108-109 °C.²⁶

RMN ¹H [400 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 7.94 (br, 2H), 7.33 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 3H), 6.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H). RMN ¹³C [400 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 144.3, 137.9, 135.8, 134.0, 133.1, 131.2, 131.2, 119.2, 118.8. RMN ¹⁹F [376 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -145.99 (q, *J*_{B-F} = 28 Hz). RMN ¹¹B [128 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -0.28 (t, *J*_{B-F} = 28 Hz). EM (IE): 352 (M+),

3,5-dibromo-4,4-difluoro-8-(5'-bromotiofen-2'-il)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (14)

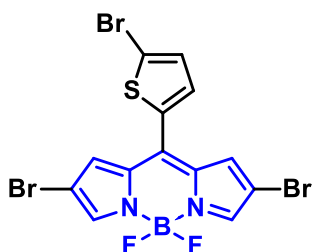


El compuesto **14** se sintetizó partiendo del 4-bromotiofen-2-carboxaldehído (400 mg, 2.09 mmol). El dipirrometano obtenido se disolvió en THF anhidro bajo atmósfera de N₂ y se colocó en un baño a -78°C. Se adicionó una disolución de NBS (2.5 eq.) en THF (10 mL) al dipirrometano y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y sin evaporar el disolvente, se percoló en una columna con 2 pulgadas de sílice usando CH₂Cl₂. La disolución obtenida se colocó en agitación con 1 eq de DDQ y se dejó en agitación durante 1 hora. Posteriormente, se purgó la mezcla con nitrógeno y se adicionó BF₃·Et₂O (4 eq.) gota a gota, se agitó durante 20 minutos más. Después se adicionó la Et₃N (2 eq.) gota a gota y se dejó la reacción en agitación durante dos horas. El crudo de reacción se lavó con porciones de agua y la fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂, se adicionó Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a sequedad. El compuesto **14** se purificó por cromatografía en columna con sílica gel usando un sistema de elución hexano/acetona (99:1) y se obtuvo como un sólido cristalino color rojo (204 mg, 33%). FTIR-ATR (ν , cm⁻¹): 3638, 3405, 2969, 2930, 1707, 1540, 1374, 1298, 1251, 1075, 967, 944. RMN ¹H [400 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): 7.25 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 4.0 Hz, 2H). RMN ¹³C [100 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): 134.7, 134.2, 133.8, 133.0, 132.9, 131.3, 123.0, 122.9, 118.9. RMN ¹⁹F [282 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): -146.19 (m, J_{B-F} = 28 Hz). RMN ¹¹B [128 MHz, CDCl₃] (δ , ppm): 0.49 (t, J_{B-F} = 28 Hz). EMAR (ESI-TOF) Calculado para C₁₃H₆BBBr₃FN₂S: 488.7873, encontrado: 488.7877, % error: 0.3177; [M-F]⁺

7.3.3. Metodología General para la Bromación del Núcleo de BODIPY

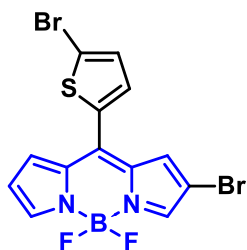
En un matraz de fondo redondo se colocó el BODIPY *meso*-sustituido y se adicionó ACN (60 mL) para disolver. A la disolución resultante se adicionó NaNO₂ (5%) seguido de HBr al 48% (1 a 3 eq.) y se dejó la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se siguió el avance de reacción mediante cromatografía en capa fina usando hexano/acetona. Se evaporó el disolvente y el crudo de reacción se re disolvió en AcOEt para lavar con porciones de una disolución acuosa de Na₂S₂O₃. Se separaron la fase acuosa de la orgánica y a esta última se adicionó Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El crudo de reacción se soportó en sílice para su purificación.

2,6-dibromo-4,4-difluoro-8-(5'-bromotiofen-2'-il)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (**16**)



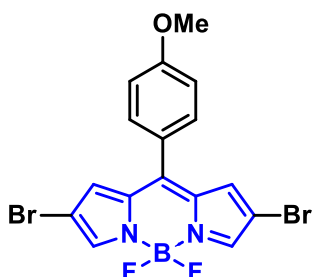
El compuesto **16** se sintetizó partiendo del BODIPY **15** (700 mg, 1.98 mmol). El compuesto **16** se purificó por cromatografía en columna con sílica gel utilizando un sistema de elución hexano/acetona (99.8:0.2) y se obtuvo como un sólido cristalino color dorado (202 mg, 20%) P.f: 166–167 °C. FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 2962, 1257, 1080, 1009, 787. RMN ^1H [400 MHz, acetona- d_6] (δ , ppm): 8.09 (s, 2H), 7.75 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.53 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H). RMN ^{13}C [100 MHz, acetona- d_6] (δ , ppm): 144.2, 138.7, 135.8, 134.7, 133.7, 132.6, 131.6, 120.6, 107.0. RMN ^{19}F [282 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -146.19 (m, $J_{\text{B-F}} = 28$ Hz). RMN ^{11}B [128 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -2.69 (t, $J_{\text{B-F}} = 28$ Hz). EM (IE): 510 (M^+), 431, 350, 271.

2-bromo-4,4-difluoro-8-(5'-bromotiofen-2'-il)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (**17**)



El compuesto **17** se sintetizó partiendo del BODIPY **15** (700 mg, 1.98 mmol). El compuesto **17** se purificó por cromatografía en columna con sílica gel utilizando un sistema de elución hexano/acetona (99:1) y se obtuvo como un sólido cristalino color dorado (410 mg, 48%) P.f: 179–180 °C. FTIR-ATR (ν , cm^{-1}): 3118, 2928, 1531, 1474, 1401, 1355, 1253, 1232, 1082, 1049, 1024, 964. RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 8.00 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H). RMN ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 146.2, 142.4, 137.6, 135.4, 134.4, 133.5, 133.3, 132.7, 131.5, 129.9, 120.0, 119.8, 106.3. RMN ^{19}F [282 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -145.16 (m, $J_{\text{B-F}} = 28$ Hz). RMN ^{11}B [128 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -2.76 (t, $J_{\text{B-F}} = 28$ Hz). EMAR (ESI-TOF) Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{BN}_2\text{FSBr}_2$: 410.8768, encontrado: 410.8771, % error 0.7514; $[\text{M-F}]^+$

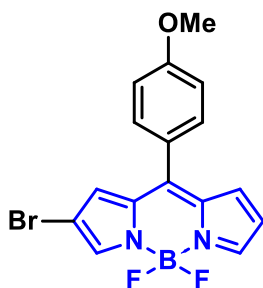
2,6-dibromo-4,4-difluoro-8-(4'-metoxifenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (**18**)



El compuesto **18** se sintetizó partiendo del BODIPY **2** (360 mg, 1.21 mmol). El compuesto **18** se purificó por cromatografía en columna con sílica gel utilizando un sistema de elución hexano/acetona (99:1) y se obtuvo como un sólido cristalino color dorado (374 mg, 68%).¹¹ RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm):

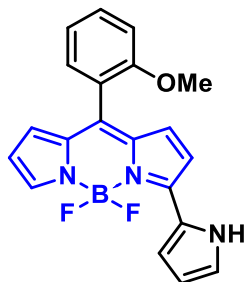
7.82 (s, 2H), 7.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.99 (s, 2H), 3.93 (s, 3H). RMN ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 162.8, 147.1, 143.3, 134.5, 132.5, 131.5, 125.4, 114.5, 106.9, 55.6. RMN ^{19}F [376 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -145.08 (m, $J_{\text{B-F}} = 29$ Hz). RMN ^{11}B [128 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -0.26 (t, $J_{\text{B-F}} = 28$ Hz).

2-bromo-4,4-difluoro-8-(4'-metoxifenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (19)



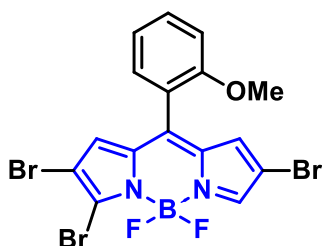
El compuesto **19** se sintetizó partiendo del BODIPY **2** (360 mg, 1.21 mmol). El compuesto **19** se purificó por cromatografía en columna con sílica gel utilizando un sistema de elución hexano/acetona (98:2) y se obtuvo como un sólido cristalino color dorado (259 mg, 57%).¹¹ RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 7.98 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.04 (br, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H). RMN ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 162.5, 145.4, 141.5, 132.9, 132.5, 130.9, 130.1, 128.8, 125.8, 119.3, 114.3, 55.6. RMN ^{19}F [282 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -145.12 (q, $J_{\text{B-F}} = 28$ Hz). RMN ^{11}B [128 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 0.01 (t, $J_{\text{B-F}} = 28$ Hz).

3-pirrolil-4,4-difluoro-8-(2'-metoxifenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (20)



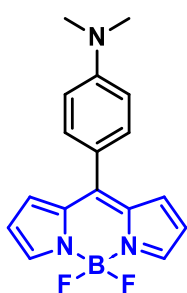
En un matraz de fondo redondo se colocó el BODIPY **5** (50 mg, 0.17 mmol) se adicionó pirrol (3 mL, 0.04 mol) y se colocó en atmósfera de O_2 para agitar durante 72 horas a 70°C . El crudo de reacción se soportó en sílice, el compuesto **20** se purificó por cromatografía en columna con sílice gel usando un sistema hexano/AcOEt (98:2) y se obtuvo como un sólido color morado (7 mg, 12%). RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 10.57 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49–7.45 (td, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.33–7.31 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.21–7.19 (td, $J = 2.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.07–7.00 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.41–6.38 (m, 2H). RMN ^{19}F [376 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -140.80 a -141.82 (m, $J_{\text{B-F}} = 34$ Hz). RMN ^{11}B [128 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 1.25 (t, $J_{\text{B-F}} = 34$ Hz). EMAR-ESI-TOF: Masa experimental $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BF}_2\text{N}_3\text{O}$ m/z 364.142725; masa teórica m/z 364.1354; % error: 0.228435; $[\text{M}+\text{H}]^+$

2,3,6-tribromo-4,4-difluoro-8-(2'-metoxifenil)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (**21**)



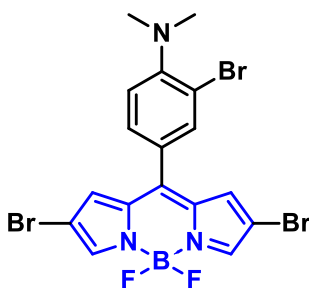
El compuesto **21** se sintetizó partiendo del BODIPY **5** (100 mg, 0.33 mmol). El compuesto **21** se purificó por cromatografía en columna con sílice gel usando un sistema hexano/acetona (99.8:0.2) y se obtuvo como un sólido cristalino color rojo (25 mg, 14%). RMN ¹H [500 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 7.81 (s, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.7 (s, 3H). RMN ¹⁹F [470 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -146.79 (dq, *J*_{F-F} = 99 Hz, *J*_{B-Fa} = 27 Hz), -147.54 (dq, *J*_{F-F} = 99 Hz, *J*_{B-Fb} = 27 Hz). RMN ¹¹B [160 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -1.00 (t, *J*_{B-F} = 27 Hz).

4,4-difluoro-8-(4'-dimetilaminofen-1'-il)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (**24**)



El compuesto **24** se sintetizó con la metodología general para la síntesis de BODIPYs *meso*-sustituídos anteriormente descrita partiendo de 4-N,N-dimetilaminocarboxaldehído (500 mg, 3.35 mmol). El compuesto **24** se purificó por cromatografía en columna con sílice gel usando un sistema hexano/AcOEt (9:1) y se obtuvo como un sólido color rojo (328 mg, 42%).⁶⁸ RMN ¹H [400 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 7.87 (s, 2H), 7.57–7.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.05–7.04 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 6.81–6.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.55–6.53 (dd, *J* = 4.1, 1.9 Hz, 2H), 3.11 (s, 6H). RMN ¹³C [100 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 152.6, 148.5, 141.7, 134.5, 133.1, 130.8, 121.8, 117.6, 111.5, 40.1. RMN ¹⁹F [376 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -145.09 (q, *J*_{B-F} = 28 Hz). RMN ¹¹B [128 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 0.35 (t, *J*_{B-F} = 28 Hz).

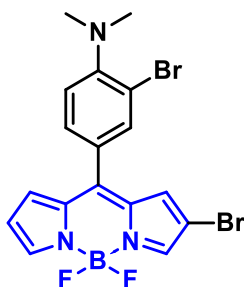
2,6-dibromo-4,4-difluoro-8-(3'-bromo-4'-dimetilaminofen-1'-il)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (**25**)



El compuesto **25** se sintetizó con la metodología de bromación partiendo del BODIPY **24** (300 mg, 0.96 mmol). El compuesto **25** se purificó por cromatografía en columna con sílice gel utilizando un sistema de elución hexano/acetona (99:1) y se obtuvo como un sólido cristalino color dorado (52 mg, 10%). RMN ¹H [500 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 7.83 (s, 2H), 7.77 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 7.47 (dd,

$J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.01 (s, 2H), 2.98 (s, 6H). RMN ^{13}C [125 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 155.0, 143.6, 136.2, 134.3, 131.3, 130.8, 127.1, 119.8, 117.3, 43.6. RMN ^{19}F [470 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -144.86 (q, $J_{\text{B-F}} = 28$ Hz). RMN ^{11}B [160 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -1.25 (t, $J_{\text{B-F}} = 28$ Hz).

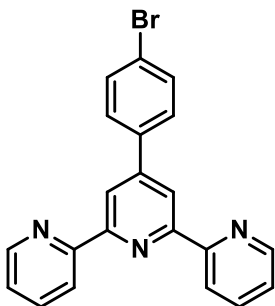
2-bromo-4,4-difluoro-8-(3'-bromo-4'-dimetilaminofen-1'-il)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (26)



El compuesto **26** se sintetizó con la metodología de bromación partiendo del BODIPY **24** (300 mg, 0.96 mmol). El compuesto **26** se purificó por cromatografía en columna con sílica gel utilizando un sistema de elución hexano/acetona (98:2) y se obtuvo como un sólido cristalino color dorado (108 mg, 24%). RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 7.98 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.47 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.96 (s, 6H). RMN ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 154.6, 145.7, 145.3, 141.7, 136.1, 134.9, 133.9, 132.8, 130.7, 129.9, 127.6, 119.8, 119.5, 117.4, 105.9, 43.7. RMN ^{19}F [470 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -144.85 (q, $J_{\text{B-F}} = 28$ Hz). RMN ^{11}B [160 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -0.99 (t, $J_{\text{B-F}} = 28$ Hz).

7.3.4. Síntesis de los Ligantes BODIPY-terpiridina

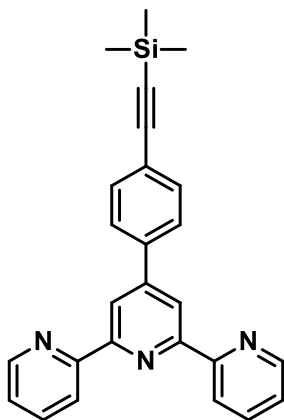
Síntesis de 4'-(4-bromofenil)-2,2':6',2''-terpiridina (27)



Se colocó el 4-bromobenzaldehído (2.5 g, 13.51 mmol) en un matraz junto con 2-acetilpiridina (3 mL, 26 mmol) y se adicionó una disolución recién preparada de KOH en EtOH. Se dejó la reacción en agitación constante y a temperatura ambiente durante una hora. Posteriormente, se adicionó el NH_4OH (27 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y el precipitado amarillo se lavó con EtOH frío, se secó al vacío y se obtuvieron 2.61 g (50%) del compuesto **27** como un sólido blanco soluble en DCM.⁷⁶ RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 8.72 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.8$ Hz, 2H), 8.69 (s, 2H), 8.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.88 (td, J

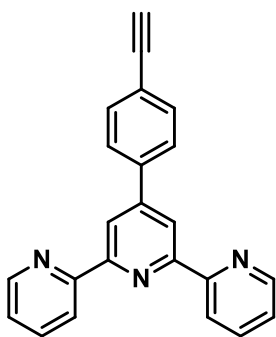
= 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.35 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.1$ Hz, 2H). RMN ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 118.5, 121.3, 123.4, 123.9, 128.8, 132.1, 136.9, 137.4, 149.0, 149.1, 155.9, 156.0.

Síntesis de 4-(4'-trimetilsililetinilfenil)-2,2':6',2''-terpiridina (28)



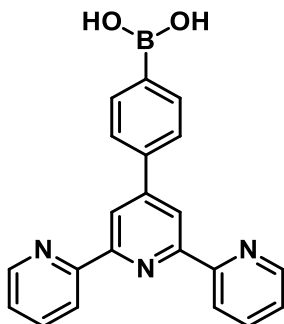
En un matraz de bola se colocó la terpiridina **27** (1 g, 2.57 mmol) junto con el catalizador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5%) y el catalizador CuI (10%). Se purgó con N_2 , se adicionó CH_2Cl_2 seco para disolver seguido de DIPA (1 mL) y se calentó la mezcla a reflujo. Se adicionó el etiniltrimetilsilano (0.7 mL, 2 eq) y se dejó en agitación y a reflujo por 8 horas. Una vez pasado el tiempo de reacción se lavó el crudo con una disolución saturada de NH_4Cl , se separaron las fases y a la fase orgánica se adicionó Na_2SO_4 . El compuesto **28** se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano/acetato (95:5) y se obtuvo como un sólido color crema (43%). RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 8.74 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89 (ddd, $J = 10.8, 6.2, 2.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.37 (ddd, $J = 7.4, 4.8, 1.1$ Hz, 1H), 0.29 (s, 2H).

Síntesis de 4-(4'-etinilfenil)-2,2':6',2''-terpiridina (29)



La terpiridina **28** (775 mg, 1.91 mmol) se colocó en un matraz junto con una disolución de KOH en MeOH (100 mL) y se dejó en agitación durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró y el precipitado obtenido se lavó con EtOH frío para dar la terpiridina **29** como un sólido color crema (80%). RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 8.74 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.89 (dt, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.37 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 3.19 (s, 1H). RMN ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 156.0, 155.9, 149.3, 149.1, 138.8, 136.9, 132.7, 127.2, 123.9, 122.8, 121.4, 118.7, 83.3, 78.53.

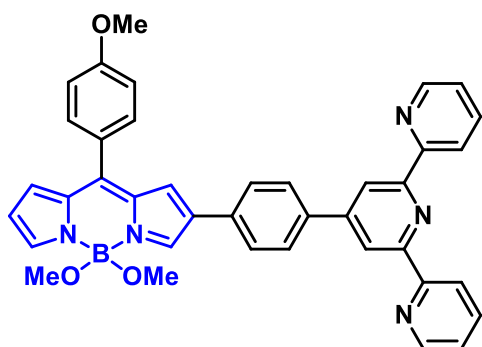
Síntesis del Ácido 4-(4'-fenilborónico)-2,2':6',2''-terpiridina (**31**)



El ácido 4-formilfenilborónico (2 g, 0.013 mmol) se adicionó a una disolución de NaOH (3 g) en EtOH (65 mL) junto con la 2-acetilpiridina (3.5 g, 29 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Posteriormente se adicionó NH₄OH (25%, 50 mL) y la mezcla se calentó a reflujo por 20 horas. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el precipitado obtenido se lavó varias veces con CHCl₃ para obtener el

producto **31** como un sólido color lila (87%). RMN ¹H [400 MHz, MeOD] (δ, ppm): 8.71 (m, 2H), 8.66 (s, 2H), 8.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.01 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 2H). RMN ¹³C [100 MHz, MeOD] (δ, ppm): 157.46, 156.84, 153.10, 149.87, 138.57, 135.29, 134.99, 125.75, 125.11, 122.82, 119.40. RMN ¹¹B [128 MHz, MeOD] (δ, ppm): 4.79 (s).

Síntesis del ligante BODIPY-terpiridina (**32**)

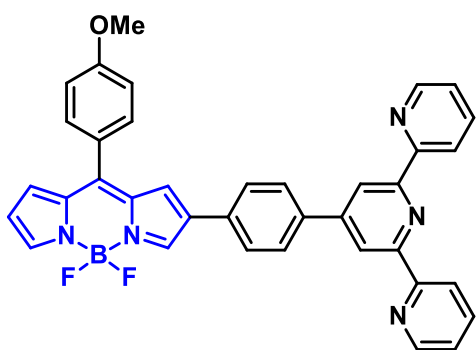


En un matraz de dos bocas se colocó el BODIPY **2** (50 mg, 0.133 mmol) junto con la terpiridina **31** (47 mg, 0.133 mmol), Na₂CO₃ (42 mg, 0.399 mmol) y el catalizador de Pd(PPh₃)₄ (6%), se colocó un refrigerante en posición de reflujo y se purgó el sistema con argón por medio de una línea de Schlenk. Se adicionó una mezcla THF/MeOH/H₂O

(1:1:1) previamente desgasificada y se calentó la mezcla a reflujo con agitación constante durante 3 horas. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente se evaporó el disolvente y se lavó el crudo con una disolución de NH₄Cl, la fase orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ y se adicionó Na₂SO₄ para secar. Se evaporó el disolvente a sequedad y el crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando alúmina y DCM como eluyente. El compuesto **32** se obtuvo como un sólido color rosa en un 38% de rendimiento. RMN ¹H [400 MHz, Acetona-d₆] (δ, ppm): 8.86 (s, 2H), 8.79 – 8.69 (m, 4H), 8.41 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.06 – 7.93 (m, 6H), 7.91 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (ddd, *J* = 7.5, 4.9, 1.0 Hz, 3H), 7.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 4.2, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 4.2,

1.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.10 (s, 6H). RMN ^{13}C [100 MHz, Acetona- d_6] (δ , ppm): 162.13, 156.17, 155.78, 149.44, 149.27, 146.86, 144.30, 141.19, 136.99, 136.70, 136.48, 136.13, 134.53, 132.58, 132.13, 130.16, 127.47, 126.59, 126.12, 124.13, 124.08, 120.91, 118.02, 117.90, 114.12, 55.07, 48.93. RMN ^{11}B [128 MHz, Acetona- d_6] (δ , ppm): 2.34 (br). EMAR (ESI-TOF) Calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{BN}_5\text{O}$: 629.2713, encontrado: 629.2707, error 1 ppm; $[\text{M}]^+$

Síntesis del ligante BODIPY-terpiridina (**33**)



El compuesto **33** se sintetizó con la misma metodología descrita para **32**, se purificó por cromatografía en columna utilizando alúmina y DCM como eluyente y se obtuvo como un sólido color marrón (22 %). RMN ^1H [400 MHz, THF- d_8] (δ , ppm): 8.88 (s, 2H), 8.70 (m, 4H), 8.61 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 7.91 (m, 4H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H). RMN ^{13}C [100 MHz, THF- d_8] (δ , ppm): 163.5, 157.1, 157.0, 150.3, 150.1, 144.7, 142.9, 138.1, 137.6, 135.0, 133.6, 132.0, 128.4, 127.3, 127.0, 126.2, 124.8, 121.8, 119.1, 119.0, 115.1, 55.92. RMN ^{19}F [376 MHz, THF- d_8] (δ , ppm): -145.64 (q, $J_{\text{B-F}} = 28$ Hz). RMN ^{11}B [128 MHz, THF- d_8] (δ , ppm): 0.25 (t, $J_{\text{B-F}} = 28$ Hz). EMAR (ESI-TOF) Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{26}\text{BF}_2\text{N}_5$: 605.2313, encontrado: 605.2320, error 1.2 ppm; $[\text{M}]^+$

7.4. Difracción de Rayos X de monocristal

La difracción de rayos X de monocristal se realizó utilizando el difractómetro Agilent Technologies Gemini A con detector de área CCD, con lámpara de $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$) o el Bruker D8 VENTURE con lámpara de $\text{Mo K}\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), con monocromador de grafito y detector Atlas. Los datos de reflexión se corrigieron por efectos de polarización y de Lorentz. La primera solución de las estructuras se realizó utilizando métodos directos con el programa SHELXS, y para el refinamiento se utilizó SHELXL⁷⁷ y WinGX.⁷⁸ Los diagramas de elipsoides térmicos de las estructuras se obtuvieron con el programa ORTEP 3.⁷⁸ Las imágenes de las celdas unitarias y los empaquetamientos cristalinos se obtuvieron

con el programa Mercury.⁷⁹ Los datos cristalográficos relevantes se encuentran en las siguientes tablas.

Tabla A1. Datos cristalográficos y parámetros de refinamiento

Compuesto	BODIPY 6	BODIPY 11	BODIPY 14
Fórmula Empírica	C ₁₇ H ₁₅ BF ₂ N ₂ O ₂	C ₂₅ H ₁₅ BF ₂ N ₂	C ₁₃ H ₆ BBR ₃ F ₂ N ₂ S
Sistema Cristalino	Tetragonal	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P c a 2 ₁	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c
a/Å	23.6654(7)	17.0492(5)	9.156(3)
b/Å	17.2531(5)	8.6348(2)	12.422(4)
c/Å	7.6041(3)	13.8040(4)	14.233(4)
α/°	90.00	90.00	90.00
β/°	90.00	112.43	107.757(9)
γ/°	90.00	90.00	90.00
Volumen/Å ³	3104.77(9)	1878.33(9)	1541.7(8)
Z	8	4	4
ρ _{calc} g/cm ³	1.286	1.387	2.201
Reflexiones colectadas	19072	24070	104565
Reflexiones independientes	6676	3968	4562
Datos/parámetros	6676/597	3968/271	4562/200
Final R ₁ [I>=2σ (I)]	0.1647	0.0461	0.0364
R ₁ [todos los datos]	0.0870	0.0576	0.0713

Tabla A2. Distancias y ángulos seleccionados

Distancias	BODIPY 6	BODIPY 11	BODIPY 14
B–N1	1.542(6)	1.549(3)	1.564(4)
B–N2	1.542(7)	1.546(3)	1.553(4)
B–F1	1.379(6)	1.377(2)	1.374(4)
B–F2	1.387(6)	1.382(3)	1.376(3)
Ángulos de enlace			
N1–B–N2	106.0(4)	106.0(2)	105.8(2)
N1–B–F1	109.8(6)	110.2(4)	109.8(2)
N1–B–F2	109.5(8)	110.3(5)	109.6(2)
F1–B–F2	110.4(4)	109.6(2)	111.7(2)
Ángulo Diedro			
BODIPY-fenilo	58.4(5)	85.1(3)	47.4(4)

Tabla A3. Datos cristalográficos y parámetros de refinamiento

Compuesto	Dipirrometano 23	BODIPY 24	BODIPY 25
Fórmula Empírica	C ₁₇ H ₁₉ N ₃	C ₁₇ H ₁₆ BF ₂ N ₃	C ₁₇ H ₁₃ BBBr ₃ F ₂ N ₃
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico
Grupo Espacial	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n	P-1
a/Å	8.265 (5)	12.258 (4)	8.3905 (6)
b/Å	8.787 (6)	10.586 (3)	10.5072 (7)
c/Å	20.067 (12)	13.311 (4)	11.7424 (7)
α/°	90.00	90.00	71.483 (2)
β/°	96.11 (3)	116.283 (9)	89.761 (2)
γ/°	90.00	90.00	72.562 (2)
Volumen/Å ³	1449.2 (16)	1548.7 (8)	931.76 (11)
Z	4	4	2
ρ _{calc} g/cm ³	-	1.334	1.953
Reflexiones colectadas	3997	59718	29424
Reflexiones independientes	1997	3725	3412
Datos/parámetros	1997/191	3725/210	3412/237
Final R ₁ [I>=2σ (I)]	0.063	0.259	0.029
R ₁ [todos los datos]	0.068	0.072	0.031

Tabla A4. Distancias y ángulos seleccionados

Distancias	BODIPY 24	BODIPY 25
B–N1	1.535 (5)	1.556 (5)
B–N2	1.528 (5)	1.547 (5)
B–F1	1.384 (4)	1.371 (5)
B–F2	1.390 (4)	1.377 (4)
Ángulos de enlace		
N1–B–N2	106.5 (3)	105.2 (3)
N1–B–F1	109.9 (3)	110.5 (3)
N1–B–F2	110.5 (3)	109.9 (3)
F1–B–F2	108.6 (3)	109.8 (3)
Ángulo diedro		
BODIPY-fenilo	49.8 (4)	51.3 (4)

VIII. REFERENCIAS

- (1) Hu, W. *Organic Optoelectronics*; Hu, W., Ed.; WILEY-VCH: Germany, 2013.
- (2) Treibs, A.; Kreuzer, F.-H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 718, 208–223.
- (3) Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891–4932.
- (4) Littler, B. J.; Miller, M. a; Hung, C.-H.; Wagner, R. W.; O’Shea, D. F.; Boyle, P. D.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1391–1396.
- (5) Wagner, R. W.; Lindsey, J. S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 1373–1380.
- (6) Goud, T. V.; Tutar, A.; Biellmann, J. F. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5084–5091.
- (7) Betancourt-Mendiola, L.; Valois-Escamilla, I.; Arbeloa, T.; Bañuelos, J.; López Arbeloa, I.; Flores-Rizo, J. O.; Hu, R.; Lager, E.; Gómez-Durán, C. F. A.; Belmonte-Vázquez, J. L.; Martínez-González, M. R.; Arroyo, I. J.; Osorio-Martínez, C. A.; Alvarado-Martínez, E.; Urías-Benavides, A.; Gutiérrez-Ramos, B. D.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 5771–5782.
- (8) Shah, M.; Thangaraj, K.; Soong, M. L.; Wohlford, L. T.; Boyer, J. H.; Politzer, I. R.; Pavlopoulos, T. G. *Heteroat. Chem.* **1990**, 1, 389.
- (9) Yogo, T.; Urano, Y.; Ishitsuka, Y.; Maniwa, F.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12162–12163.
- (10) Jiao, L.; Yu, C.; Li, J.; Wang, Z.; Wu, M.; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7525–7528.
- (11) Jiao, L.; Pang, W.; Zhou, J.; Wei, Y.; Mu, X.; Bai, G.; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9988–9996.
- (12) Awuah, S. G.; You, Y. *RSC Adv.* **2012**, 2, 11169.
- (13) Hayashi, Y.; Yamaguchi, S.; Cha, W. Y.; Kim, D.; Shinokubo, H. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2992–2995.
- (14) Radunz, S.; Wedepohl, S.; Röhr, M.; Calderón, M.; Tschiche, H. R.; Resch-Genger, U. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 1699–1708.
- (15) Zhao, N.; Xuan, S.; Fronczek, F. R.; Smith, K. M.; Vicente, M. G. H. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 8377–8383.
- (16) Khan, T. K.; Jana, S. K.; Rao, M. R.; Shaikh, M. S.; Ravikanth, M. *Inorganica Chim. Acta* **2012**, 383, 257–266.
- (17) Ulrich, G.; Ziesel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, 47, 1184–1201.
- (18) Li, P.; Wang, L.; Li, H. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8633–8640.
- (19) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147–168.
- (20) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320–2322.

- (21) Bergström, F.; Mikhalyov, I.; Hägglöf, P.; Wortmann, R.; Ny, T.; Johansson, L. B. a. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 196–204.
- (22) Karolin, J.; Nyz, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7801–7806.
- (23) Burghart, A.; Kim, H.; Welch, M. B.; Thoresen, L. H.; Reibenspies, J.; Burgess, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7813–7819.
- (24) Ziessel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 496–501.
- (25) Poirel, A.; De Nicola, A.; Retailleau, P.; Ziessel, R.; Nicola, A. De; Retailleau, P.; Ziessel, R.; De Nicola, A.; Retailleau, P.; Ziessel, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7512–7525.
- (26) Xochitiotzi-Flores, E.; Jiménez-Sánchez, A.; García-Ortega, H.; Sánchez-Puig, N.; Romero-Ávila, M.; Santillan, R.; Farfán, N. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 4500–4512.
- (27) Xochitiotzi-Flores, E.; Islas-Mejía, A. A.; García-Ortega, H.; Mendez-stivalet, J. M.; Romero-Ávila, M.; Santillan, R.; Maldonado-Domínguez, M.; Carreón-Castro, P.; Arcos-Ramos, R.; Farfán, N. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *805*, 148–157.
- (28) Guo, H.; Jing, Y.; Yuan, X.; Ji, S.; Zhao, J.; Li, X.; Kan, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3844–3853.
- (29) Singh, S. P.; Gayathri, T. *European J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4689–4707.
- (30) McCusker, C.; Carroll, J. B.; Rotello, V. M. *Chem. Commun.* **2005**, *1*, 996–998.
- (31) Boldyrev, I. a; Zhai, X.; Momsen, M. M.; Brockman, H. L.; Brown, R. E.; Molotkovsky, J. *G. J. Lipid Res.* **2007**, *48*, 1518–1532.
- (32) Kamkaew, A.; Lim, S. H.; Lee, H. B.; Kiew, L. V.; Chung, L. Y.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *42*, 77–88.
- (33) Baruah, M.; Qin, W.; Basarić, N.; De Borggraeve, W. M.; Boens, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4152–4157.
- (34) Ekmekci, Z.; Yilmaz, M. D.; Akkaya, E. U. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 461–464.
- (35) Yang, L.; Liu, Y.; Ma, C.; Liu, W.; Li, Y.; Li, L. *Dye. Pigment.* **2015**, *122*, 1–5.
- (36) Zaitsev, A. B.; Méallet-Renault, R.; Schmidt, E. Y.; Mikhaleva, A. I.; Badré, S.; Dumas, C.; Vasil'tsov, A. M.; Zorina, N. V.; Pansu, R. B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2683–2688.
- (37) Bañuelos, J.; Arroyo-Córdoba, I. J.; Valois-Escamilla, I.; Alvarez-Hernández, A.; Peña-Cabrera, E.; Hu, R.; Zhong Tang, B.; Esnal, I.; Martínez, V.; López Arbeloa, I. *RSC Adv.* **2011**, *1*, 677–684.
- (38) Benniston, A. C.; Harriman, A.; Whittle, V. L.; Zelzer, M. *European J. Org. Chem.* **2010**, 523–530.
- (39) Kwiatkowski, S.; Knap, B.; Przystupski, D.; Saczko, J.; Kędzierska, E.; Knap-Czop, K.; Kotlińska, J.; Michel, O.; Kotowski, K.; Kulbacka, J. *Biomed. Pharmacother.* **2018**, *106*,

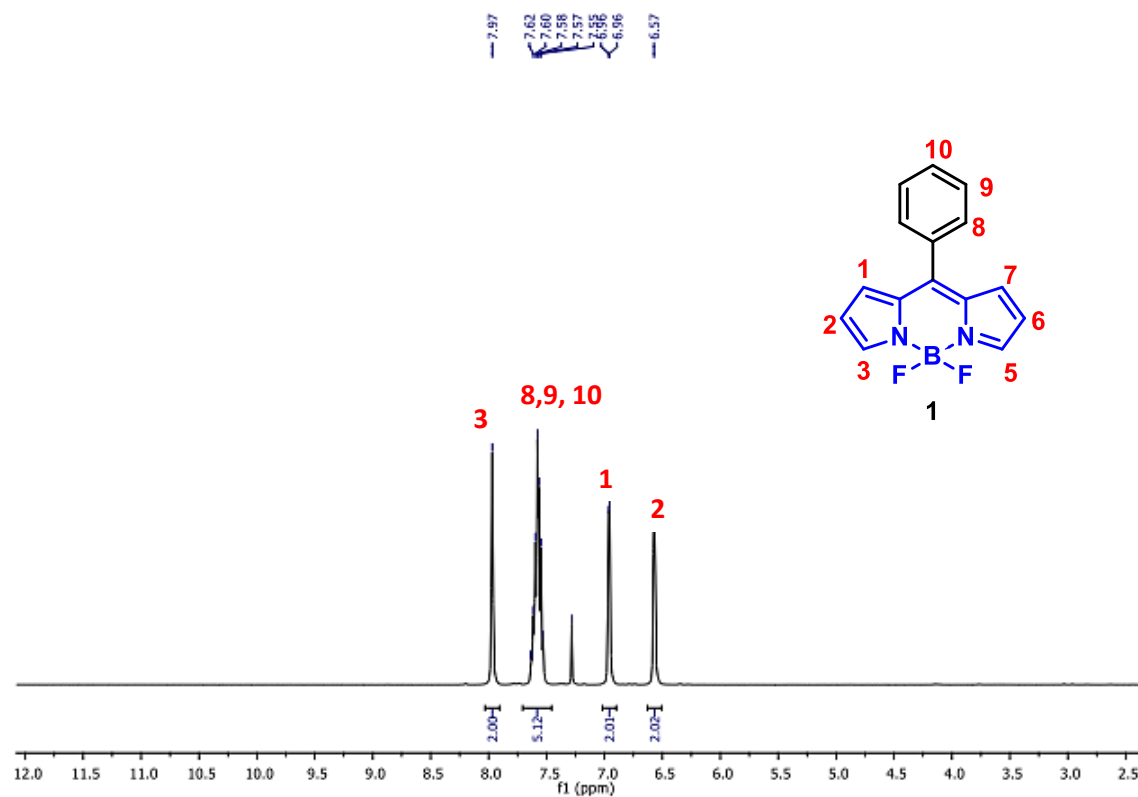
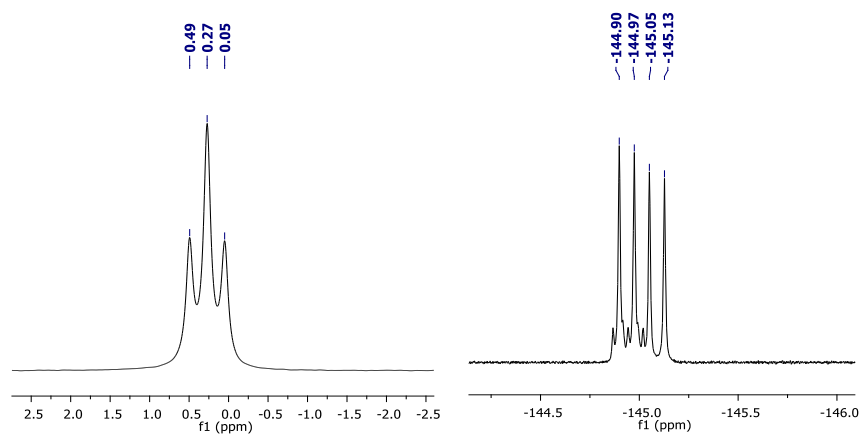
- 1098–1107.
- (40) Fabian, J.; Nakazumi, H.; Matsuoka, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1197–1226.
- (41) Gallardo-Villagrán, M.; Leger, D. Y.; Liagre, B.; Therrien, B. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*.
- (42) Fernandes, S. R. G.; Fernandes, R.; Sarmiento, B.; Pereira, P. M. R.; Tomé, J. P. C. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2579–2593.
- (43) DeRosa, M. C.; Crutchley, R. J. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *233–234*, 351–371.
- (44) Ortiz, M. J.; Agarrabeitia, A. R.; Duran-Sampedro, G.; Bañuelos Prieto, J.; Lopez, T. A.; Massad, W. a.; Montejano, H. a.; García, N. a.; Lopez Arbeloa, I. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1153–1162.
- (45) Zhang, Y.; Yang, Z.; Zheng, X.; Yang, L.; Song, N.; Zhang, L.; Chen, L.; Xie, Z. *Dye. Pigment.* **2020**, *178*, 108348.
- (46) Goze, C.; Ulrich, G.; Charbonnière, L.; Cesario, M.; Prangé, T.; Ziessel, R. *Chem. - A Eur. J.* **2003**, *9*, 3748–3755.
- (47) Galletta, M.; Puntoriero, F.; Campagna, S.; Chiorboli, C.; Quesada, M.; Goeb, S.; Ziessel, R. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 4348–4358.
- (48) Enriquez-Cabrera, A.; Lacroix, P. G.; Sasaki, I.; Mallet-Ladeira, S.; Farfán, N.; Barba-Barba, R. M.; Ramos-Ortiz, G.; Malfant, I. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, *2018*, 531–543.
- (49) Hermanek, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 352–362.
- (50) Doulain, P.-E.; Goze, C.; Bodio, E.; Richard, P.; Decréau, R. A. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4474–4477.
- (51) Kubin, R. F.; Fletcher, A. N. *J. Lumin.* **1982**, *27*, 455–462.
- (52) Collado-Fregoso, E.; Zugazagoitia, J. S.; Plaza-Medina, E. F.; Peon, J. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 13498–13508.
- (53) Winnik, F. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 587–614.
- (54) Niko, Y.; Sasaki, S.; Narushima, K.; Sharma, D. K.; Vacha, M.; Konishi, G. I. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10794–10805.
- (55) Kee, H. L.; Kirmaier, C.; Yu, L.; Thamyongkit, P.; Youngblood, W. J.; Calder, M. E.; Ramos, L.; Noll, B. C.; Bocian, D. F.; Scheldt, W. R.; Birge, R. R.; Lindsey, J. S.; Holten, D. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 20433–20443.
- (56) Li, F.; Yang, S. I.; Ciringh, Y.; Seth, J.; Martin, C. H.; Singh, D. L.; Kim, D.; Birge, R. R.; Bocian, D. F.; Holten, D.; Lindsey, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10001–10017.
- (57) Qian, H.; Cousins, M. E.; Horak, E. H.; Wakefield, A.; Liptak, M. D.; Aprahamian, I. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 83–87.
- (58) De Proft, F.; Langenaeker, W.; Geerlings, P. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 1826–1831.

- (59) Takahata, Y.; Chong, D. P. *Int. J. Quantum Chem.* **2005**, *103*, 509–515.
- (60) Kaya, S.; Kaya, C. *Mol. Phys.* **2015**, *113*, 1311–1319.
- (61) You, J. M.; Jeong, H.; Seo, H.; Jeon, S. *Sensors Actuators, B Chem.* **2010**, *146*, 160–164.
- (62) Ponte, F.; Mazzone, G.; Russo, N.; Sicilia, E. *J. Mol. Model.* **2018**, *24*, 2–7.
- (63) Epelde-Elezcano, N.; Martínez-Martínez, V.; Peña-Cabrera, E.; Gómez-Durán, C. F. A.; Arbeloa, I. L.; Lacombe, S. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 41991–41998.
- (64) Wang, P.; Qin, F.; Zhang, Z.; Cao, W. *Opt. Express* **2015**, *23*, 22991.
- (65) Gibbs, J. H.; Robins, L. T.; Zhou, Z.; Bobadova-Parvanova, P.; Cottam, M.; McCandless, G. T.; Fronczek, F. R.; Vicente, M. G. H. *Bioorganic Med. Chem.* **2013**, *21*, 5770–5781.
- (66) Lazzarato, L.; Gazzano, E.; Blangetti, M.; Fraix, A.; Sodano, F.; Picone, G. M.; Fruttero, R.; Gasco, A.; Riganti, C.; Sortino, S. *Antioxidants* **2019**, *8*, 1–14.
- (67) Zhang, M.; Hao, E.; Zhou, J.; Yu, C.; Bai, G.; Wang, F.; Jiao, L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2139–2145.
- (68) Prasannan, D.; Raghav, D.; Sujatha, S.; Hareendrakrishna, H.; Rathinasamy, K.; Arunkumar, C. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 80808–80824.
- (69) Kolemen, S.; Bozdemir, O. A.; Cakmak, Y.; Barin, G.; Erten-Ela, S.; Marszalek, M.; Yum, J.-H.; Zakeeruddin, S. M.; Nazeeruddin, M. K.; Grätzel, M.; Akkaya, E. U. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 949–954.
- (70) Gabe, Y.; Ueno, T.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T. *Anal. Bioanal. Chem.* **2006**, *386*, 621–626.
- (71) Akl, J.; Sasaki, I.; Lacroix, P. G.; Malfant, I.; Mallet-Ladeira, S.; Vicendo, P.; Farfán, N.; Santillan, R. *Dalt. Trans.* **2014**, *43*, 12721–12733.
- (72) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Sacalmani, G.; Barone, V.; Menucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Ciolowski, J.; Fox, J. Gaussian 09, Revisions, A.02, Revision D.01, Gaussian, Inc.,

- Wallingford, CT, 2009.
- (73) Mardirossian, N.; Head-Gordon, M. *J. Chem. Theory Comput.* **2016**, *12*, 4303–4325.
- (74) Roacho, R. I.; Metta-Magaña, A. J.; Peña-Cabrera, E.; Pannell, K. H. *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 345–351.
- (75) Kim, T.-I.; Maity, S. B.; Bouffard, J.; Kim, Y. *Anal. Chem.* **2016**, *88*, 9259–9263.
- (76) Cargill Thompson, A. M. W. *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *160*, 1–52.
- (77) Hübschle, C. B.; Sheldrick, G. M.; Dittrich, B. *J. Appl. Crystallogr.* **2011**, *44*, 1281–1284.
- (78) Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849–854.
- (79) Macrae, C. F.; Bruno, I. J.; Chisholm, J. A.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Rodriguez-Monge, L.; Taylor, R.; Van De Streek, J.; Wood, P. A. *J. Appl. Crystallogr.* **2008**, *41*, 466–470.

IX. ANEXOS

9.1. Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

Fig. S1. RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] del BODIPY 1.Fig. S2. RMN ^{11}B [128 MHz, CDCl_3] y RMN ^{19}F [376 MHz, CDCl_3] del BODIPY 1.

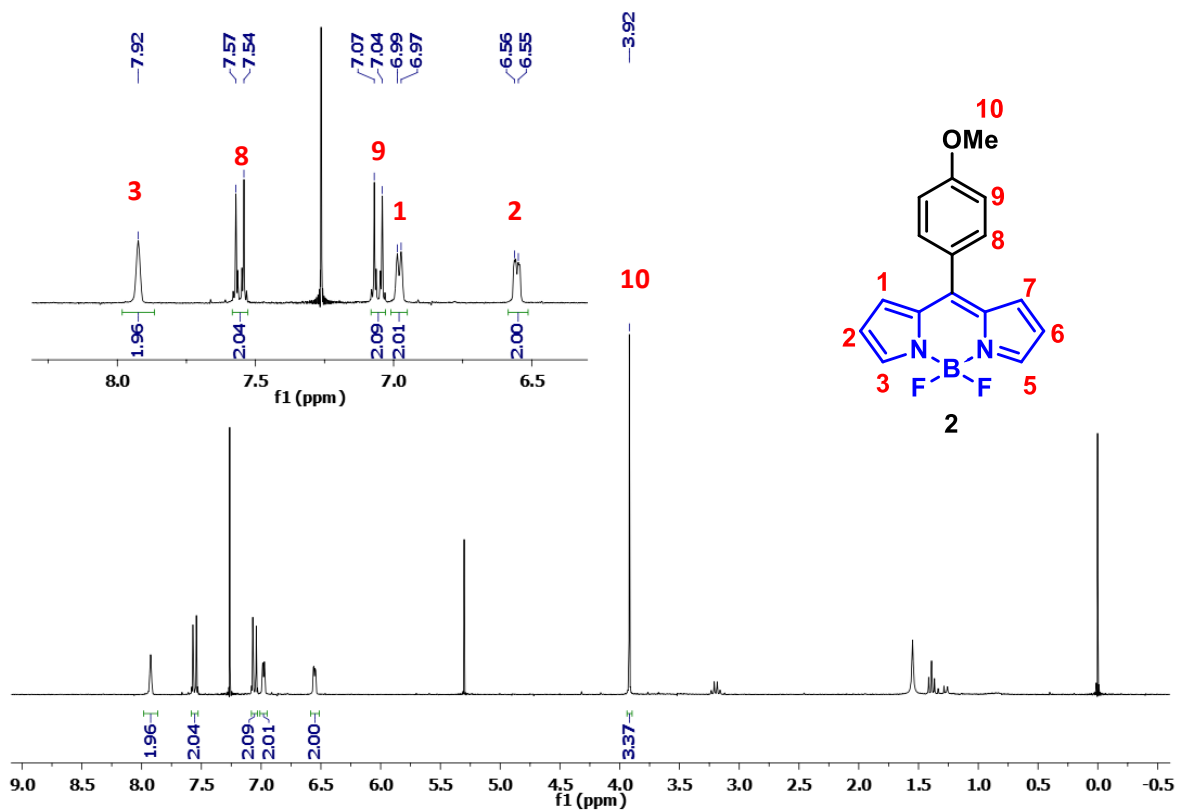


Fig. S3. RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] del BODIPY 2.

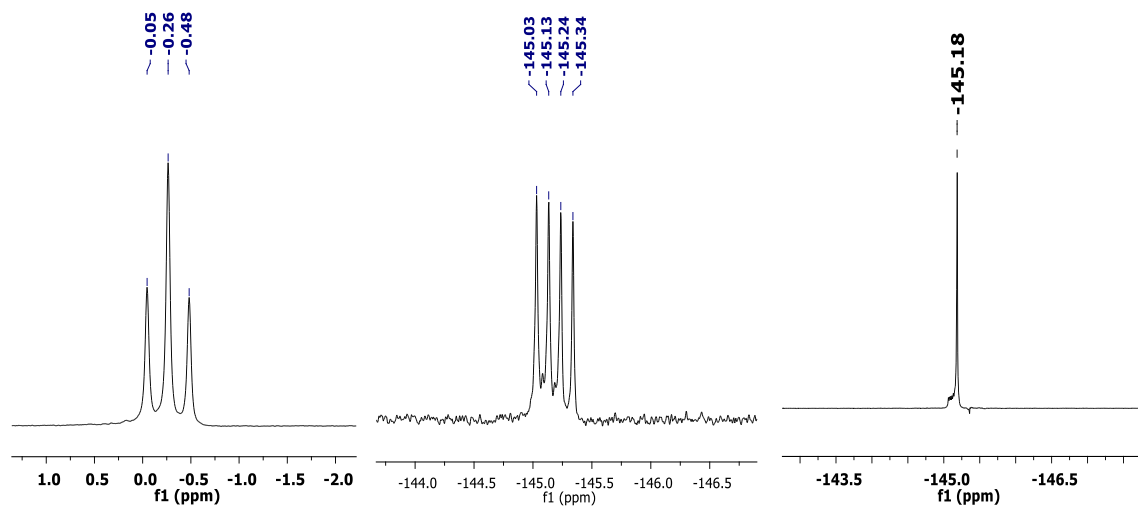


Fig. S4. RMN ^{11}B [128 MHz, CDCl_3], RMN ^{19}F [282 MHz, CDCl_3] y RMN $^{19}\text{F}\{^{11}\text{B}\}$ [564 MHz, CDCl_3] de 2.

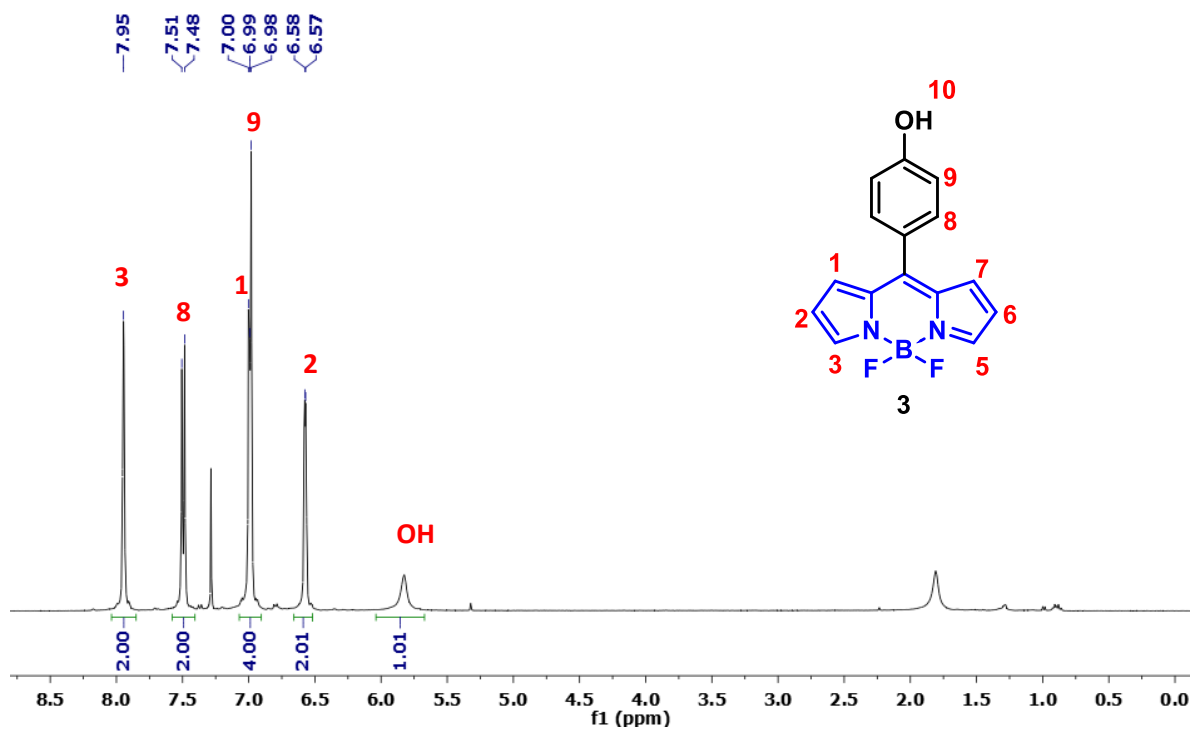


Fig. S5. RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] del BODIPY 3.

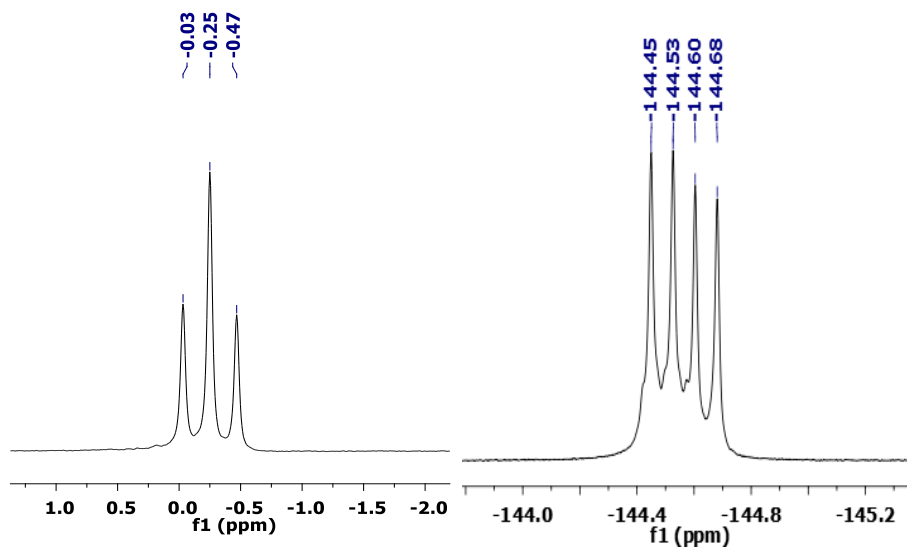


Fig. S6. RMN ^{11}B [128 MHz, CDCl_3] y RMN ^{19}F [376 MHz, CDCl_3] del BODIPY 3.

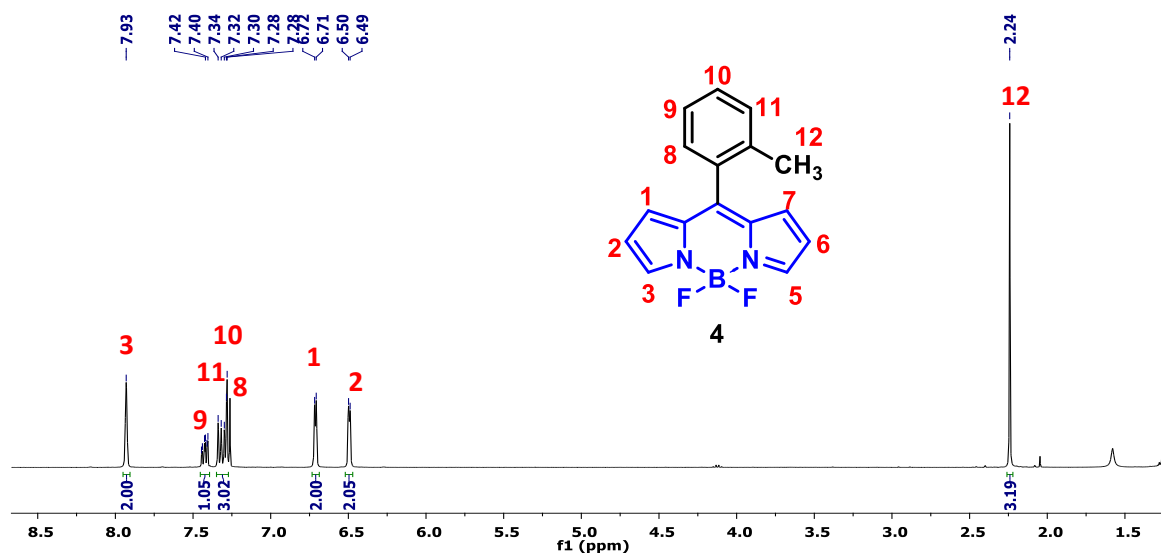


Fig. S7. RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] del BODIPY 4.

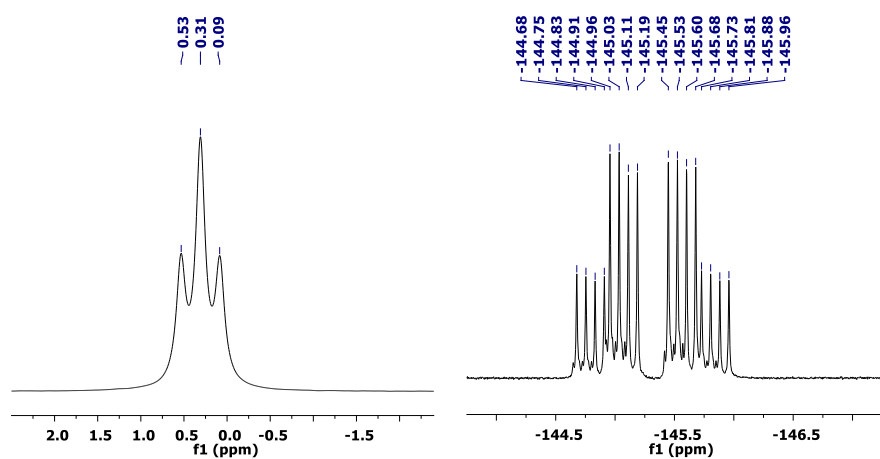


Fig. S8. RMN ^{11}B [128 MHz, CDCl_3] y RMN ^{19}F [376 MHz, CDCl_3] del BODIPY 4.

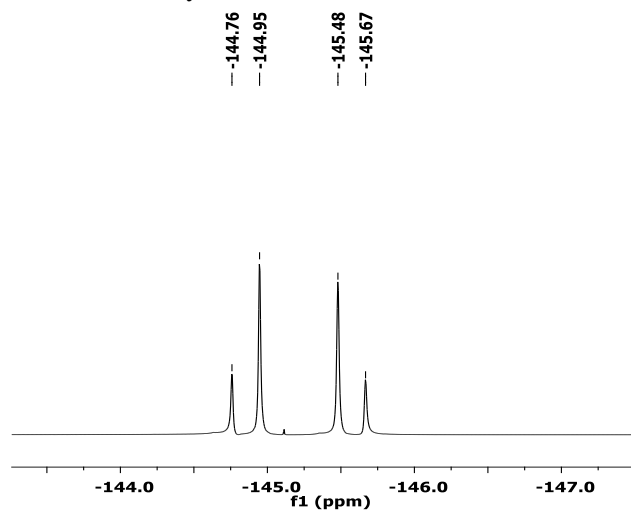


Fig. S9. $^{19}\text{F}\{^{11}\text{B}\}$ [564 MHz, CDCl_3] del BODIPY 4.

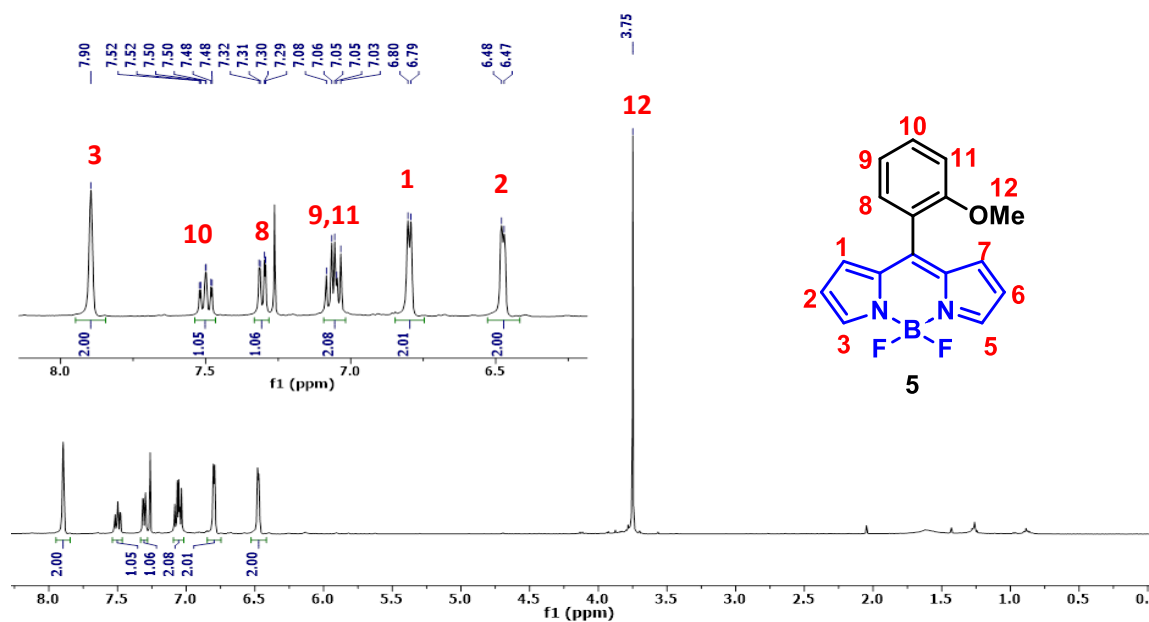


Fig. S10. RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] del BODIPY 5.

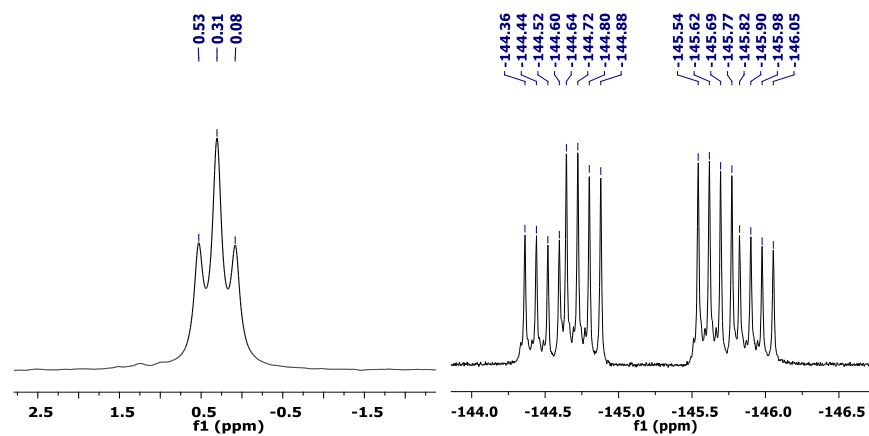


Fig. S11. RMN ^{11}B [128 MHz, CDCl_3] y RMN ^{19}F [376 MHz, CDCl_3] del BODIPY 5.

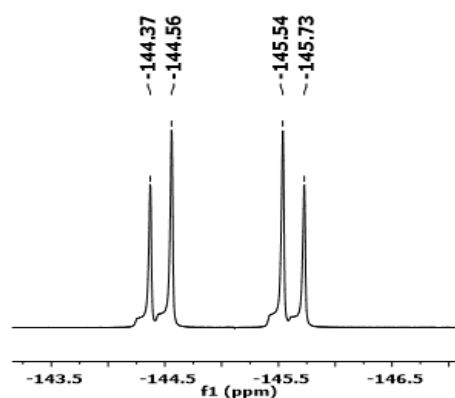


Fig. S12. $^{19}\text{F}\{^{11}\text{B}\}$ [564 MHz, CDCl_3] del BODIPY 5.

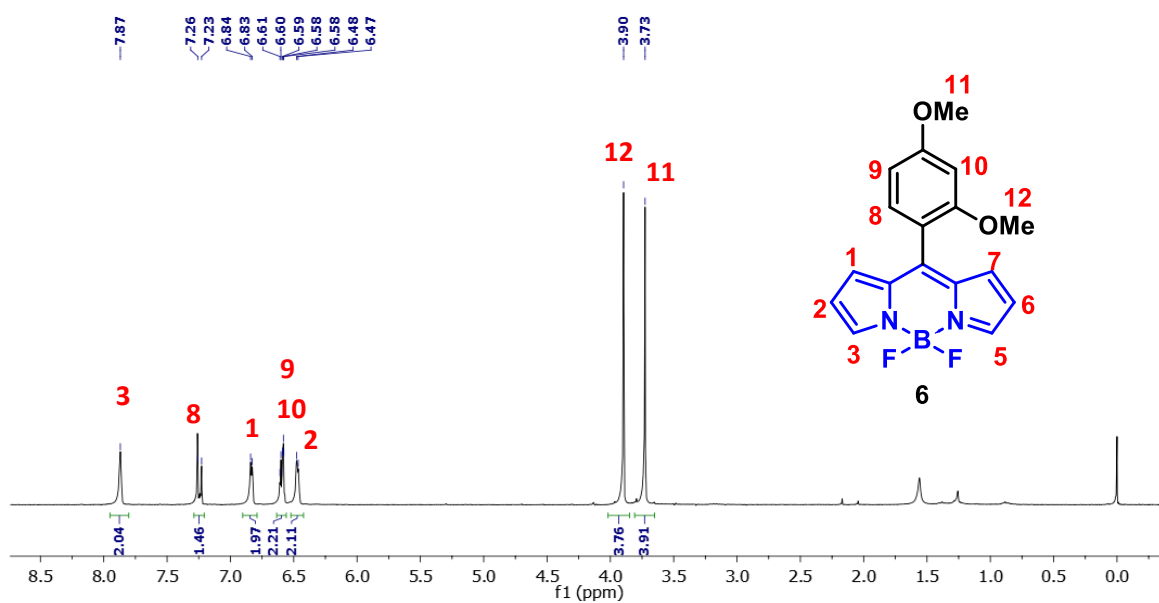


Fig. S13. RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] del BODIPY 6.

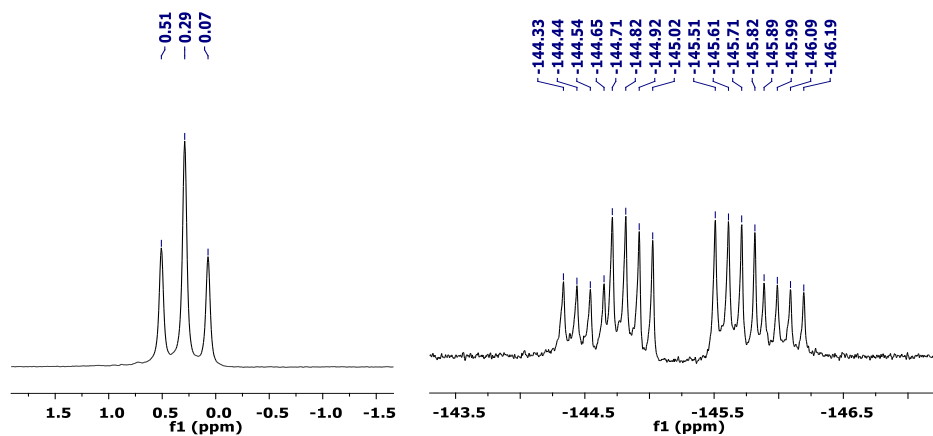


Fig. S14. RMN ^{11}B [128 MHz, CDCl_3] y RMN ^{19}F [282 MHz, CDCl_3] del BODIPY 6.

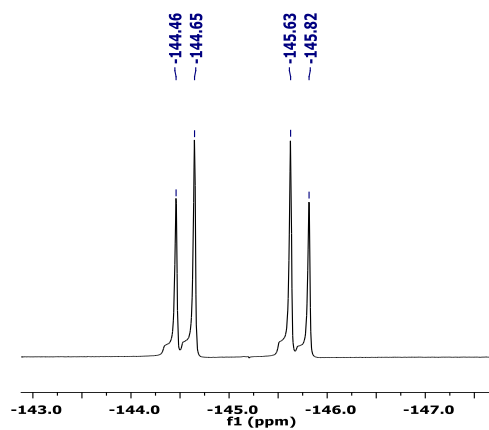


Fig. S15. $^{19}\text{F}\{^{11}\text{B}\}$ [564 MHz, CDCl_3] del BODIPY 6.

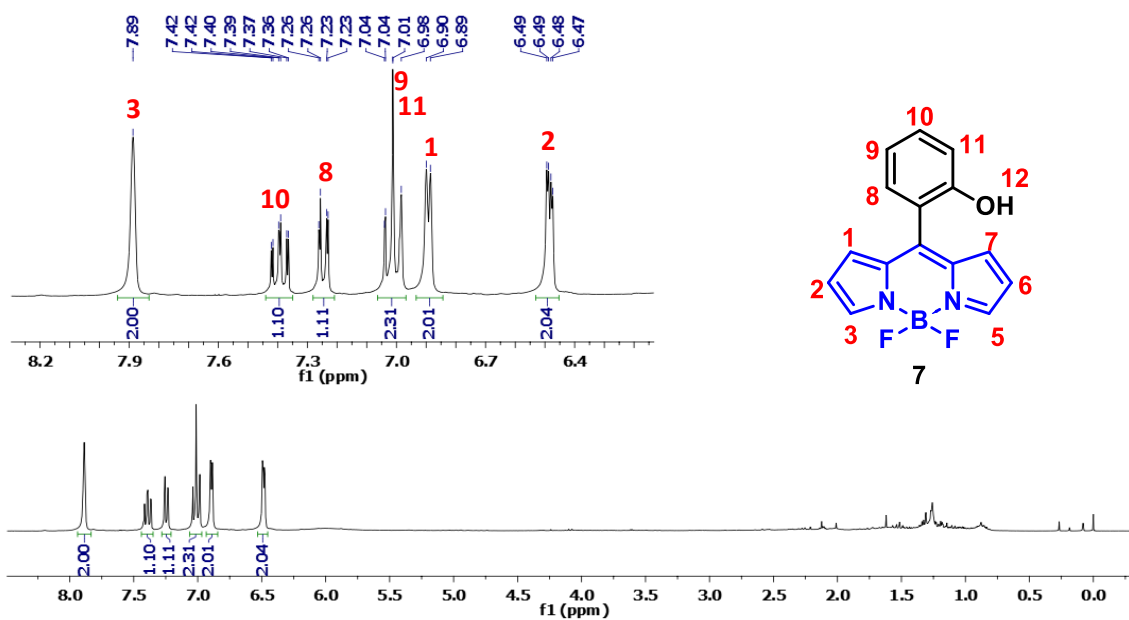


Fig. S16. RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] del BODIPY 7.

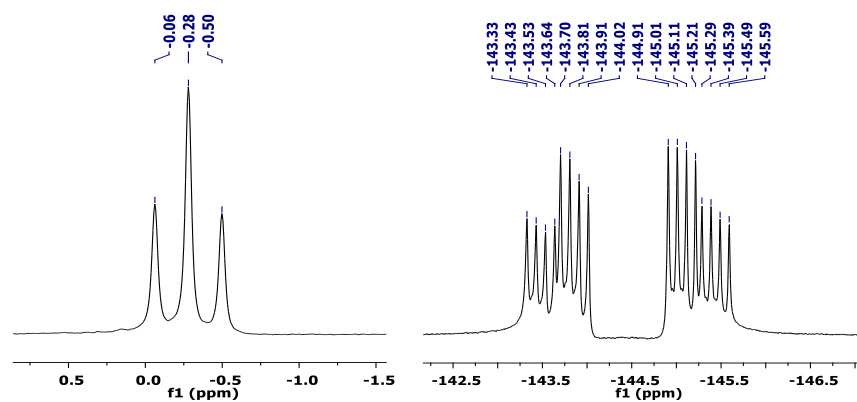


Fig. S17. RMN ^{11}B [128 MHz, CDCl_3] y RMN ^{19}F [282 MHz, CDCl_3] del BODIPY 7.

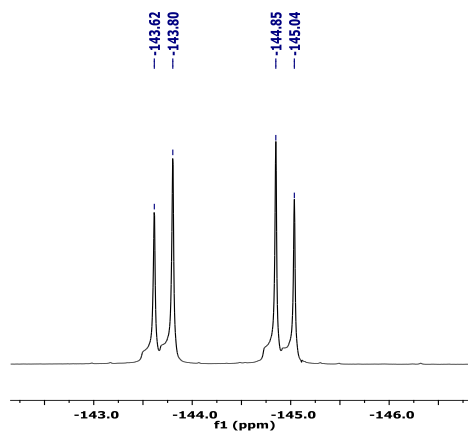


Fig. S18. $^{19}\text{F}\{^{11}\text{B}\}$ [564 MHz, CDCl_3] del BODIPY 7.

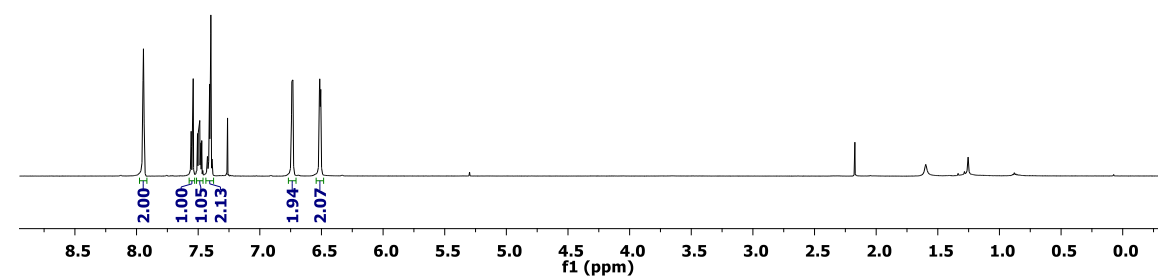
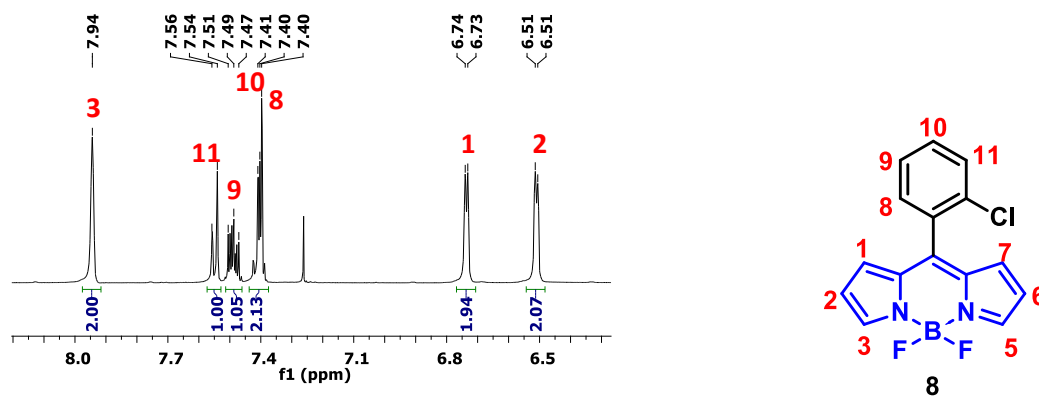


Fig. S19. RMN ^1H [500 MHz, CDCl_3] del BODIPY 8.

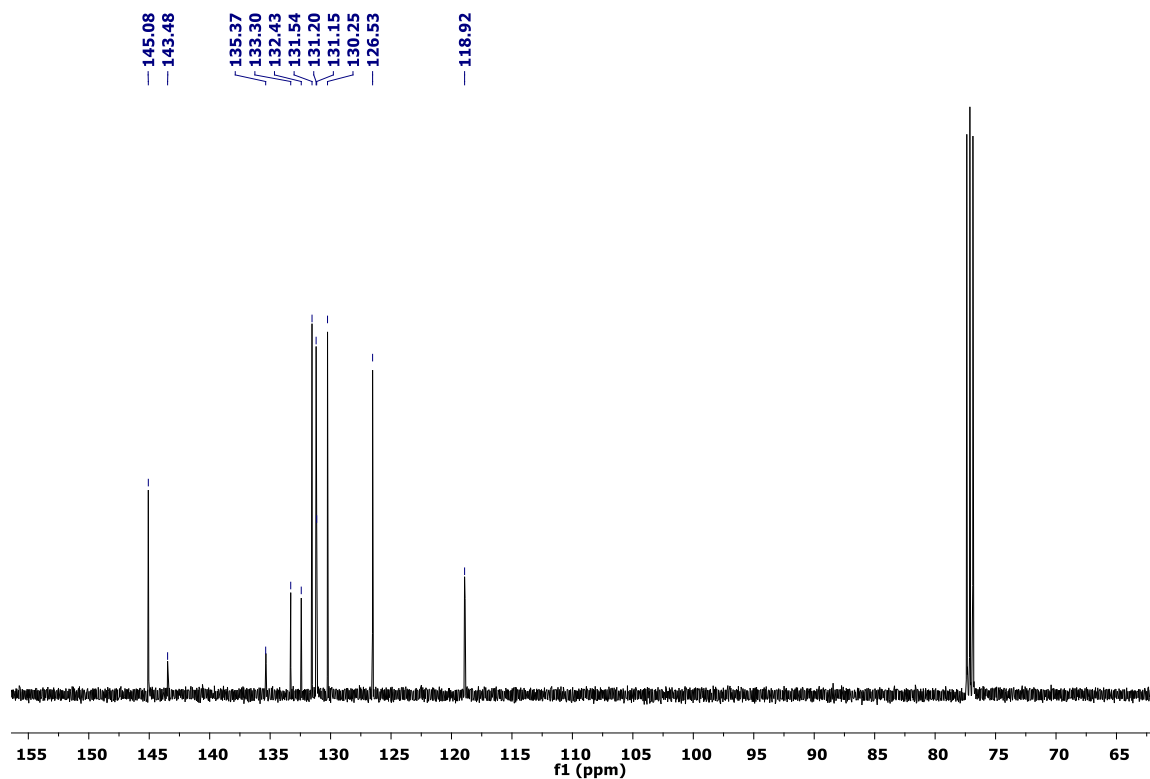


Fig. S20. RMN ^{13}C [125 MHz, CDCl_3] del BODIPY 8.

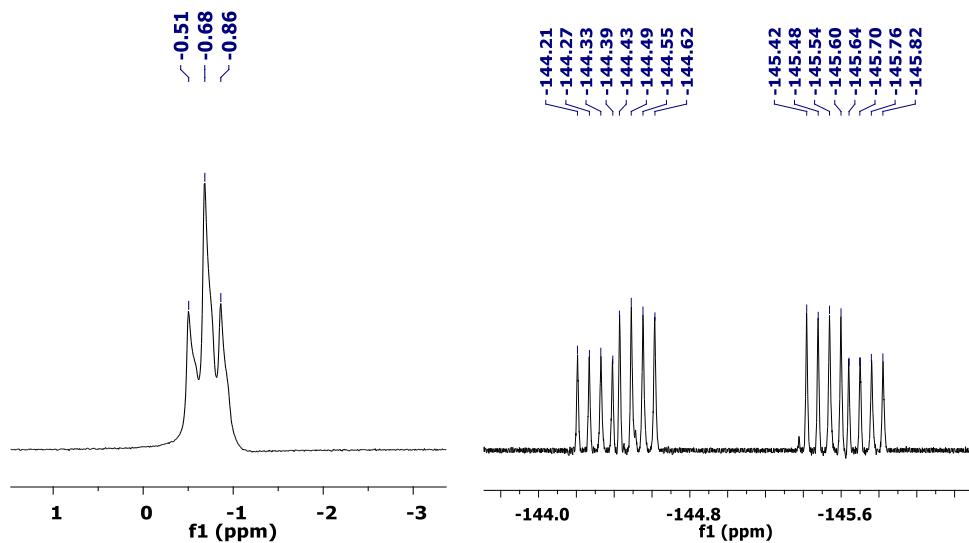


Fig. S21. RMN ^{11}B [160 MHz, CDCl_3] y RMN ^{19}F [470 MHz, CDCl_3] del BODIPY 8.

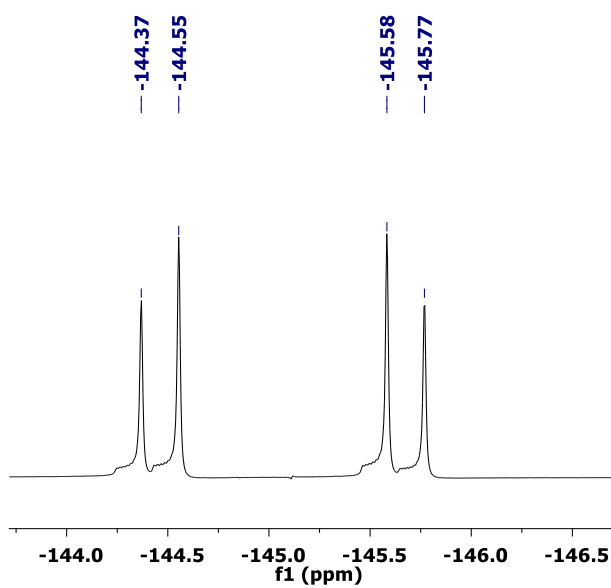


Fig. S22. $^{19}\text{F}\{^{11}\text{B}\}$ [564 MHz, CDCl_3] del BODIPY 8.

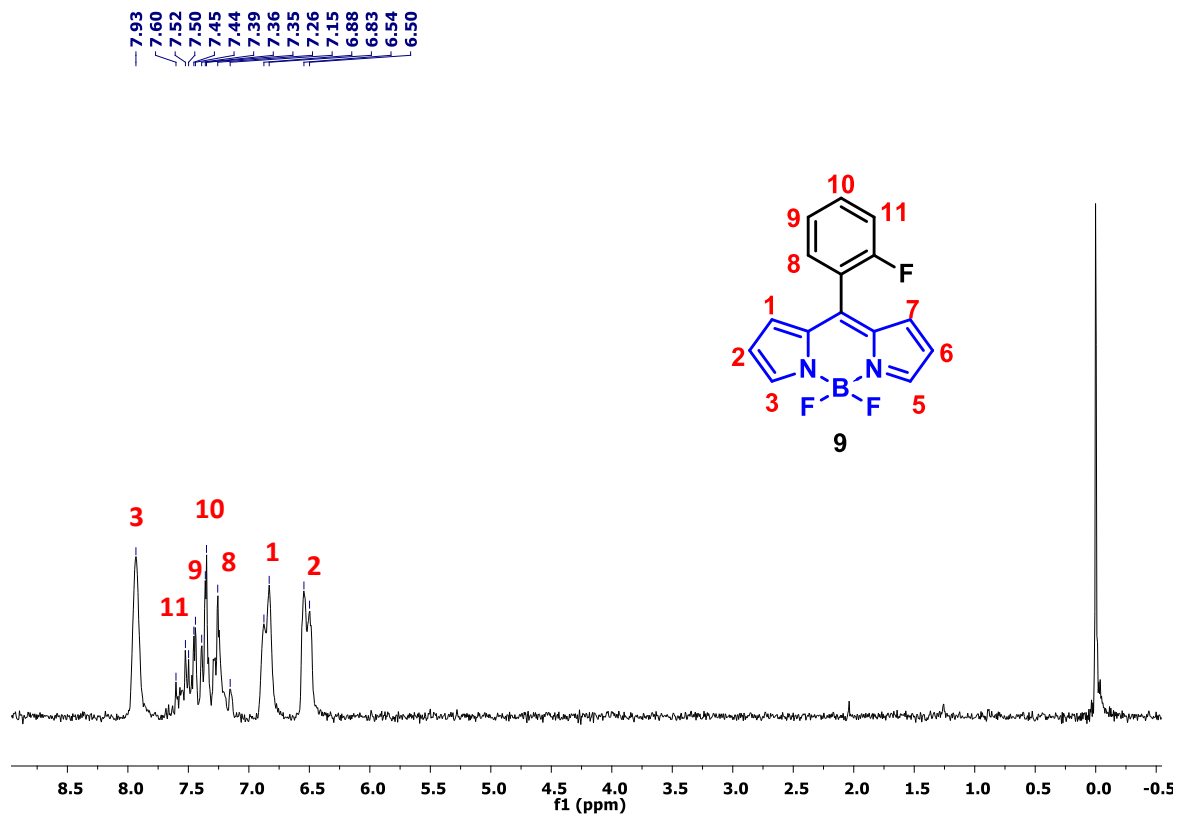


Fig. S23. RMN ^1H [90 MHz, CDCl_3] del BODIPY 9.

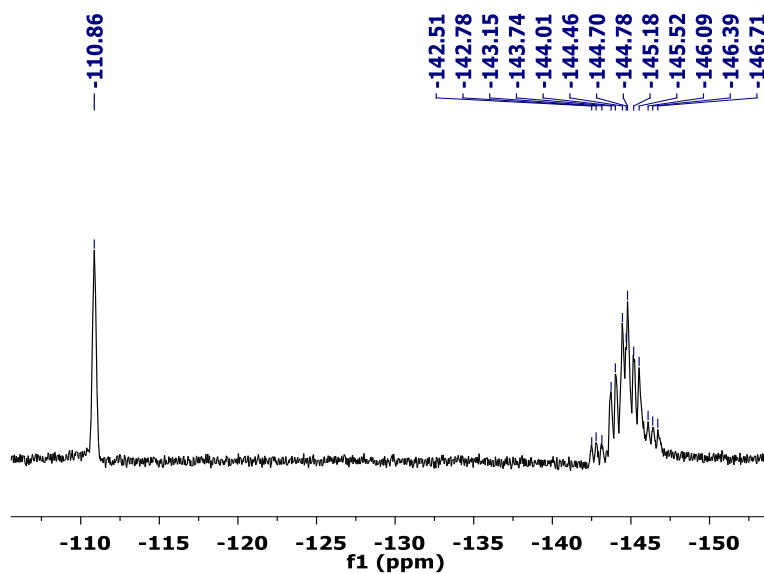


Fig. S24. RMN ^{19}F [90 MHz, CDCl_3] del BODIPY 9.

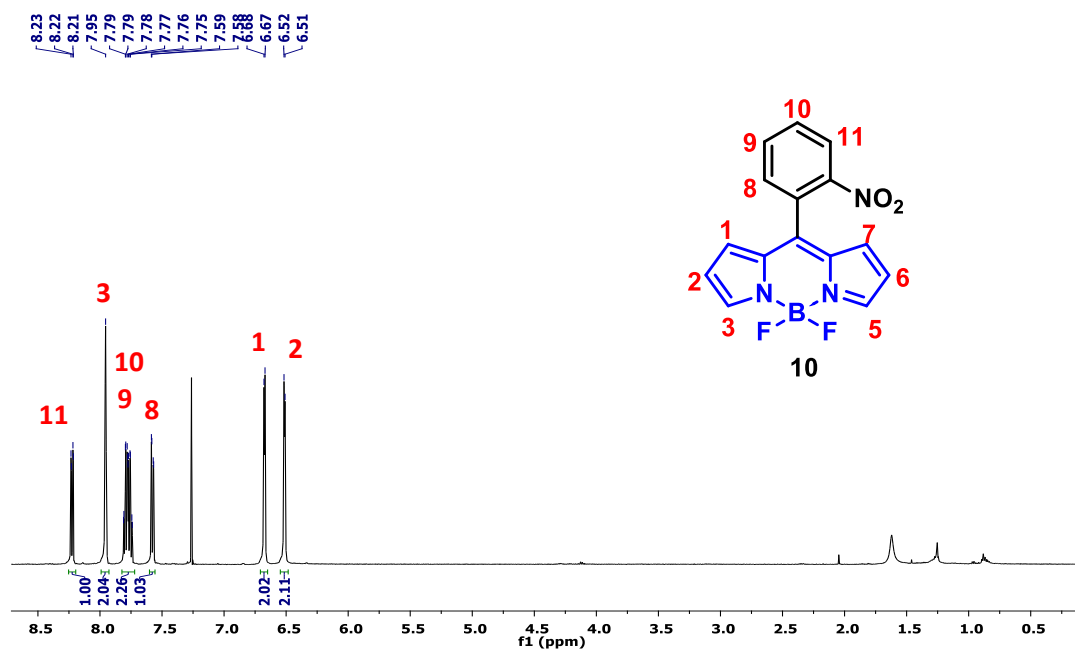


Fig. S25. RMN ¹H [500 MHz, CDCl₃] del BODIPY 10.

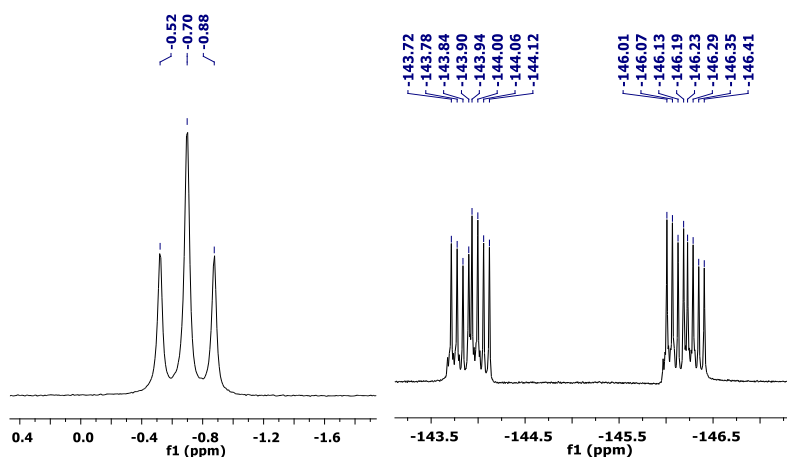


Fig. S26. RMN ¹¹B [160 MHz, CDCl₃] y RMN ¹⁹F [470 MHz, CDCl₃] del BODIPY 10.

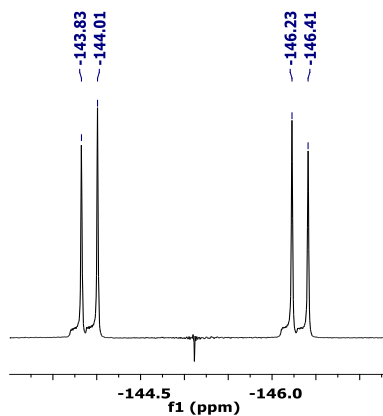


Fig. S27. ¹⁹F{¹¹B} [564 MHz, CDCl₃] del BODIPY 10.

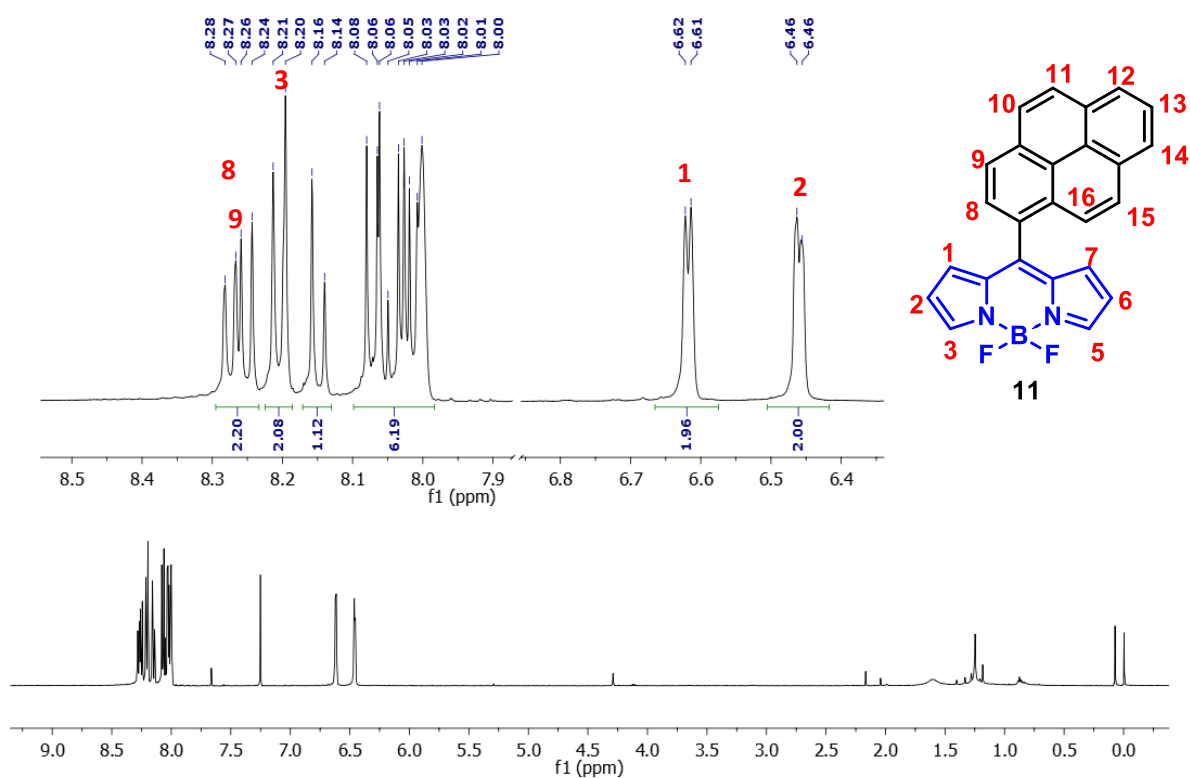


Fig. S28. RMN ^1H [300 MHz, CDCl_3] del BODIPY 11.

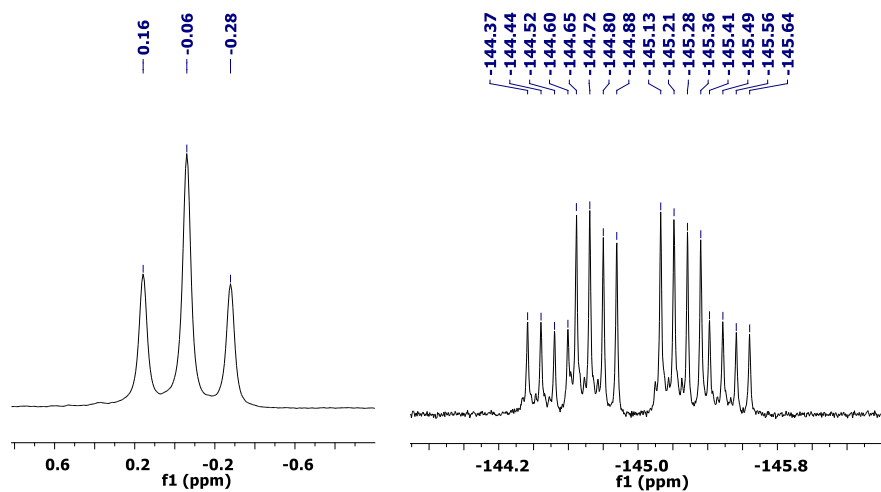


Fig. S29. RMN ^{11}B [128 MHz, CDCl_3] y RMN ^{19}F [376 MHz, CDCl_3] del BODIPY 11.

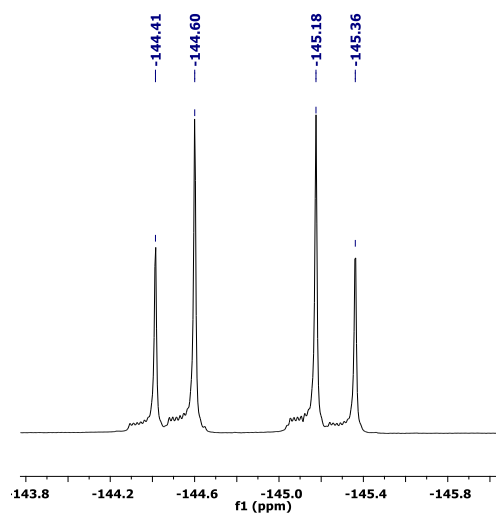


Fig. S30. $^{19}\text{F}\{^{11}\text{B}\}$ [564 MHz, CDCl_3] del BODIPY 11.

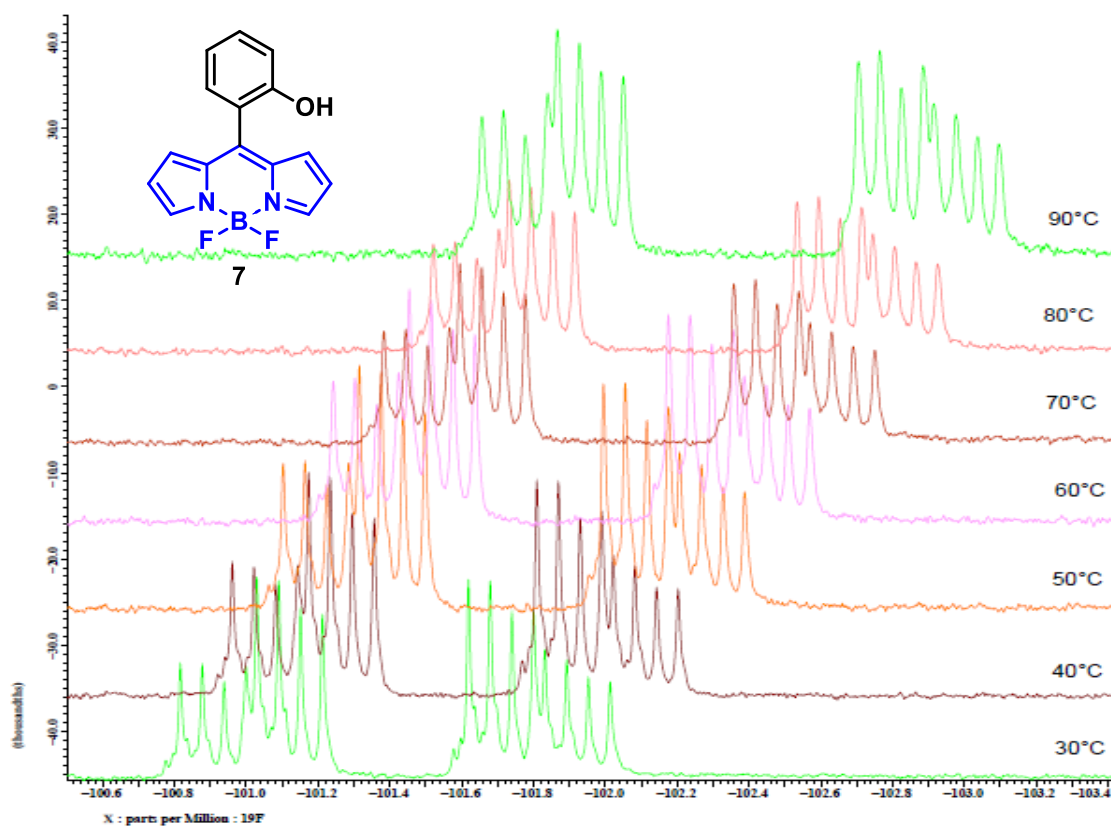


Fig. S31. RMN ^{19}F [470 MHz, Toulono- d_8] a temperatura variable del BODIPY 7.

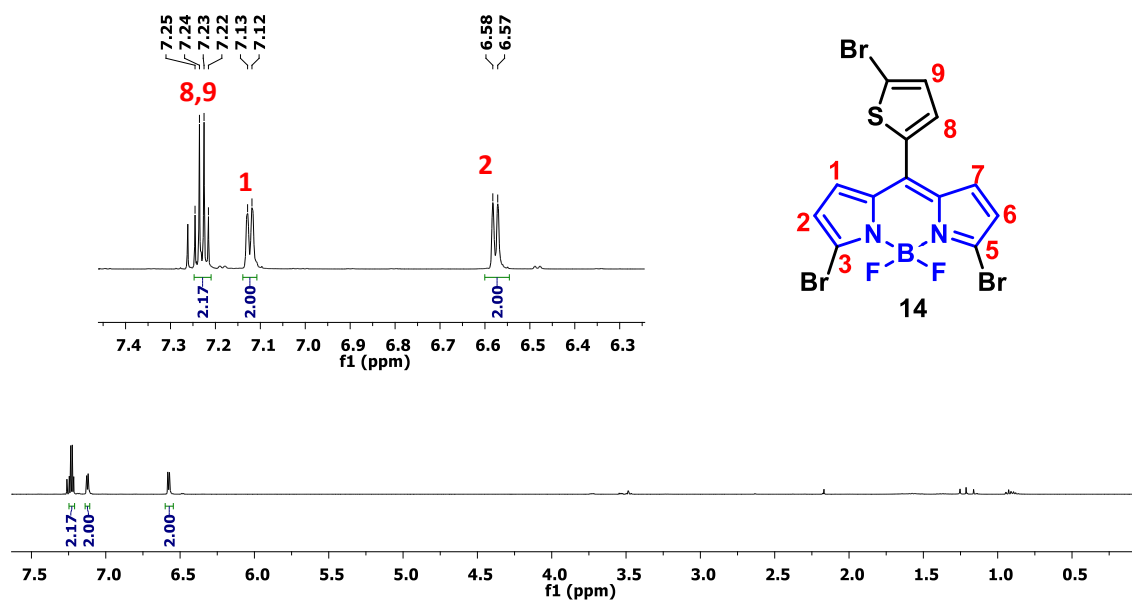


Fig. S32. RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] del BODIPY 14.

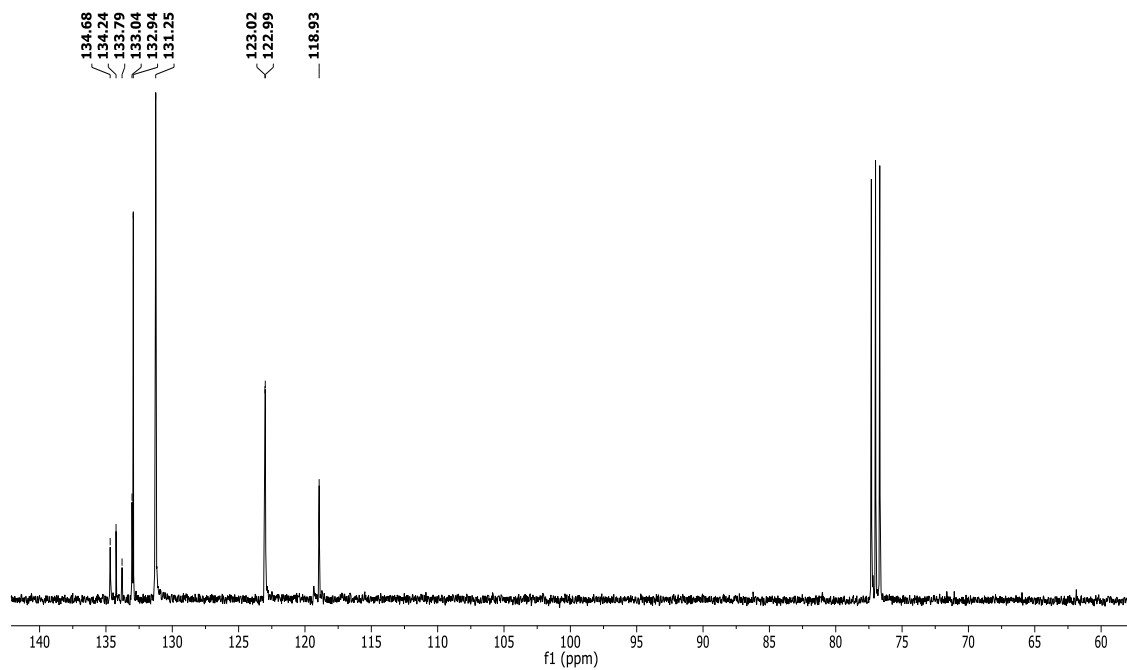


Fig. S33. RMN ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] del BODIPY 14.

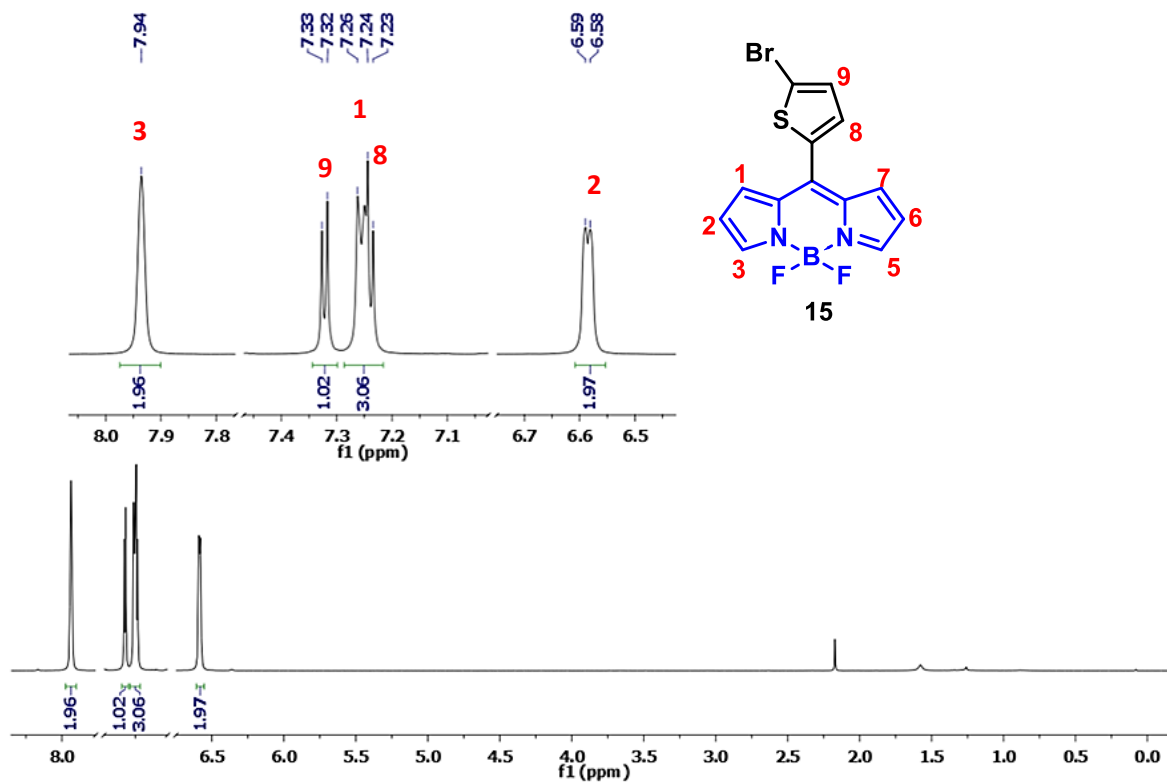


Fig. S34. RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] del BODIPY 15.

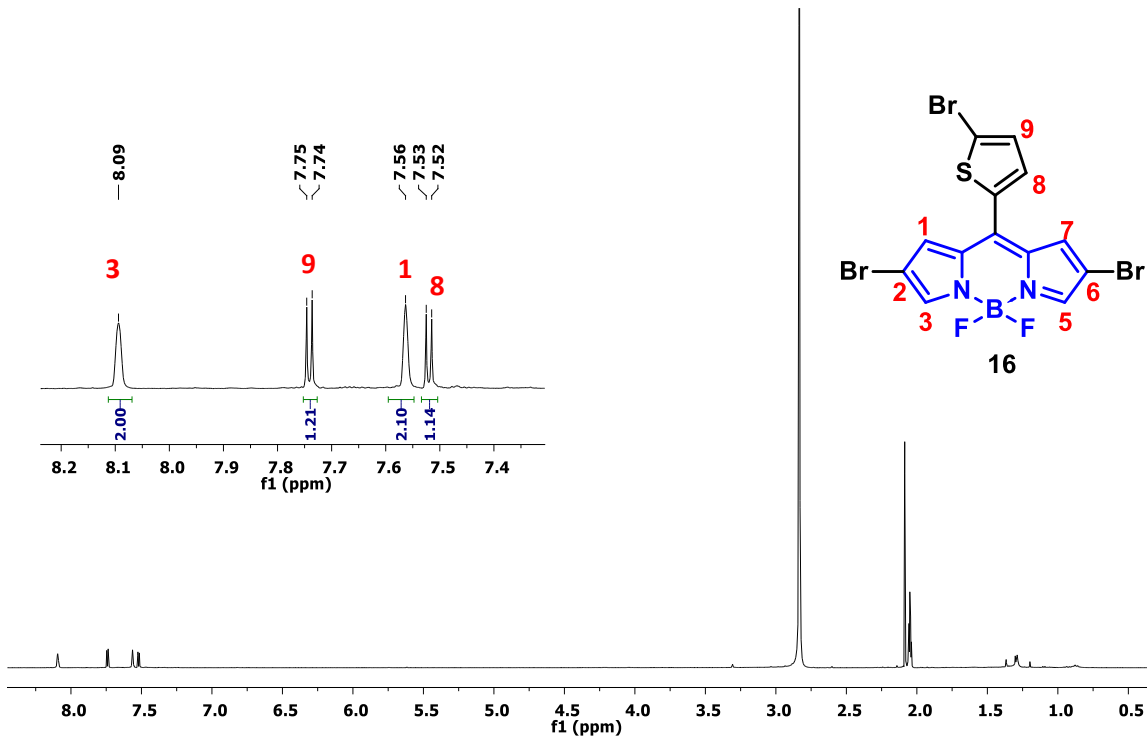


Fig. S35. RMN ^1H [400 MHz, acetone-d_6] del BODIPY 16.

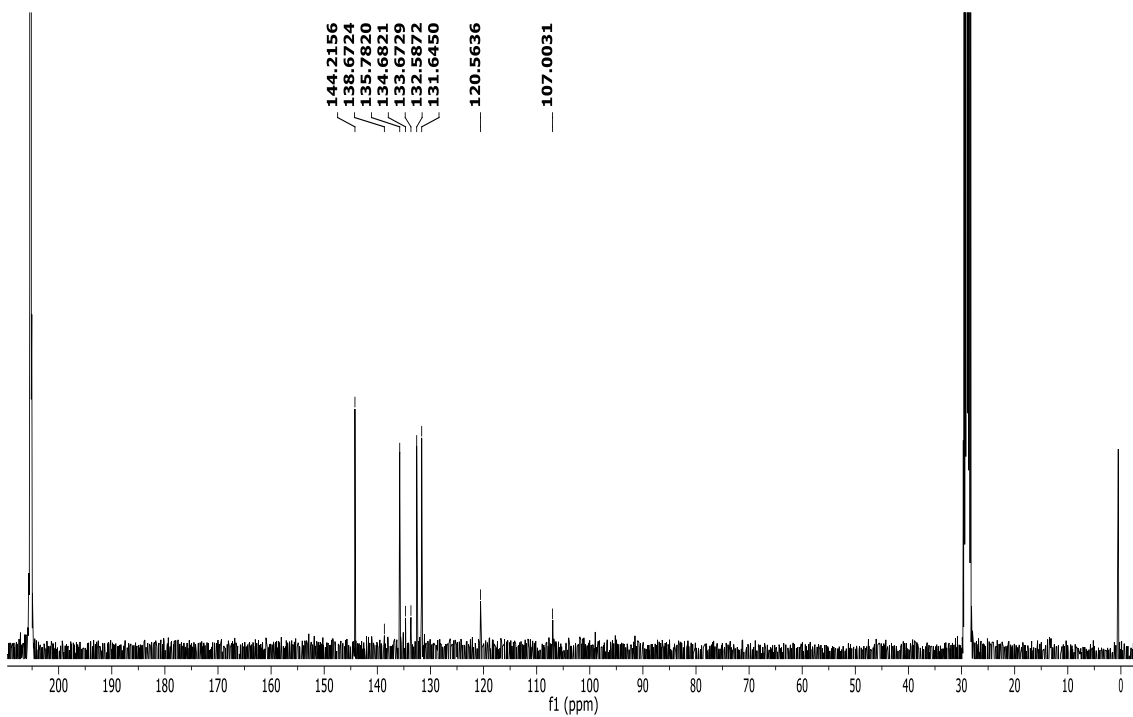


Fig. S36. RMN ^{13}C [100 MHz, acetona- d_6] del BODIPY 16.

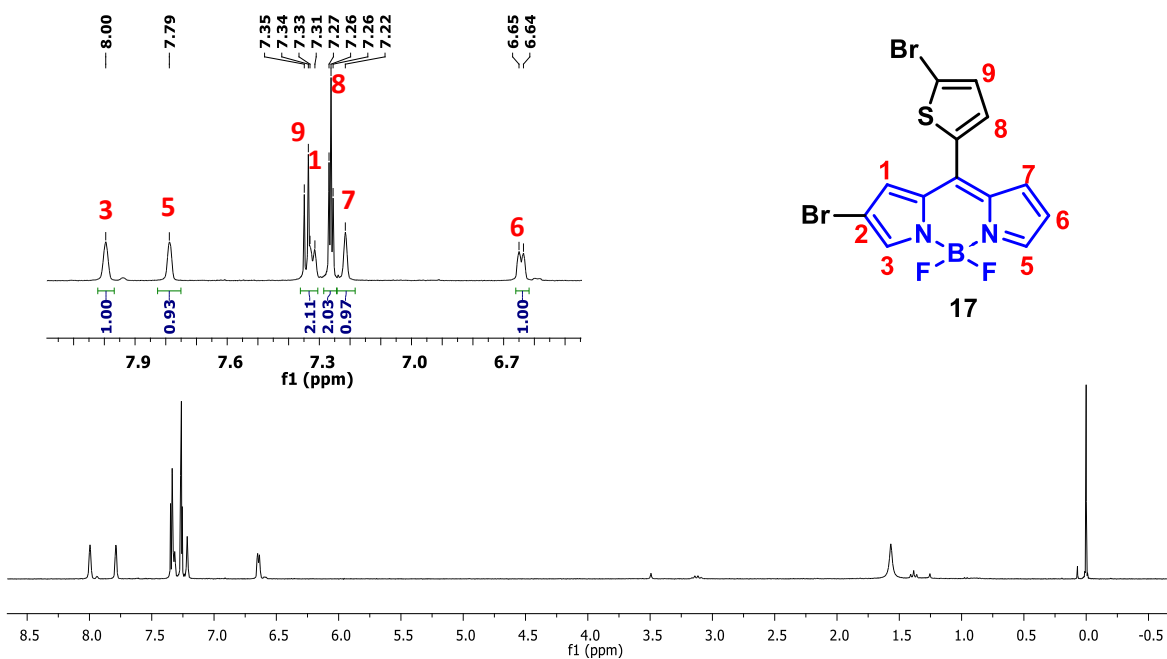


Fig. S37. RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] del BODIPY 17.

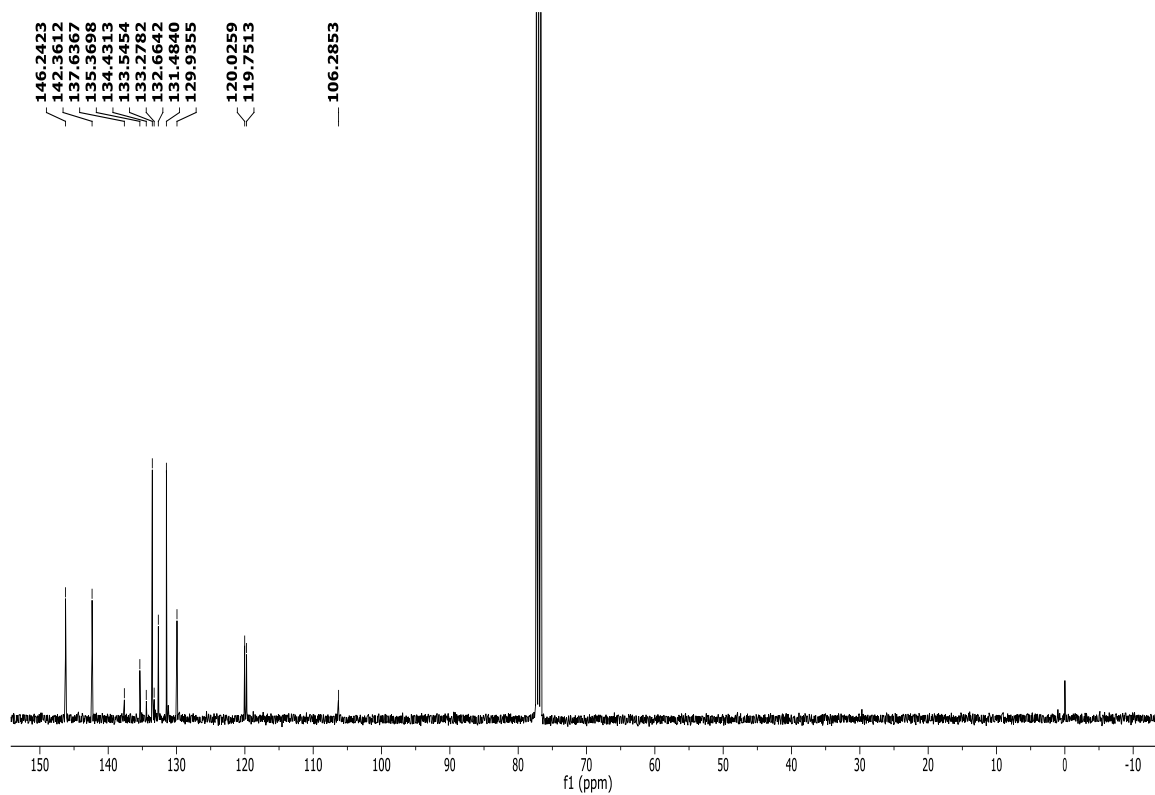


Fig. S38. RMN ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] del BODIPY 17.

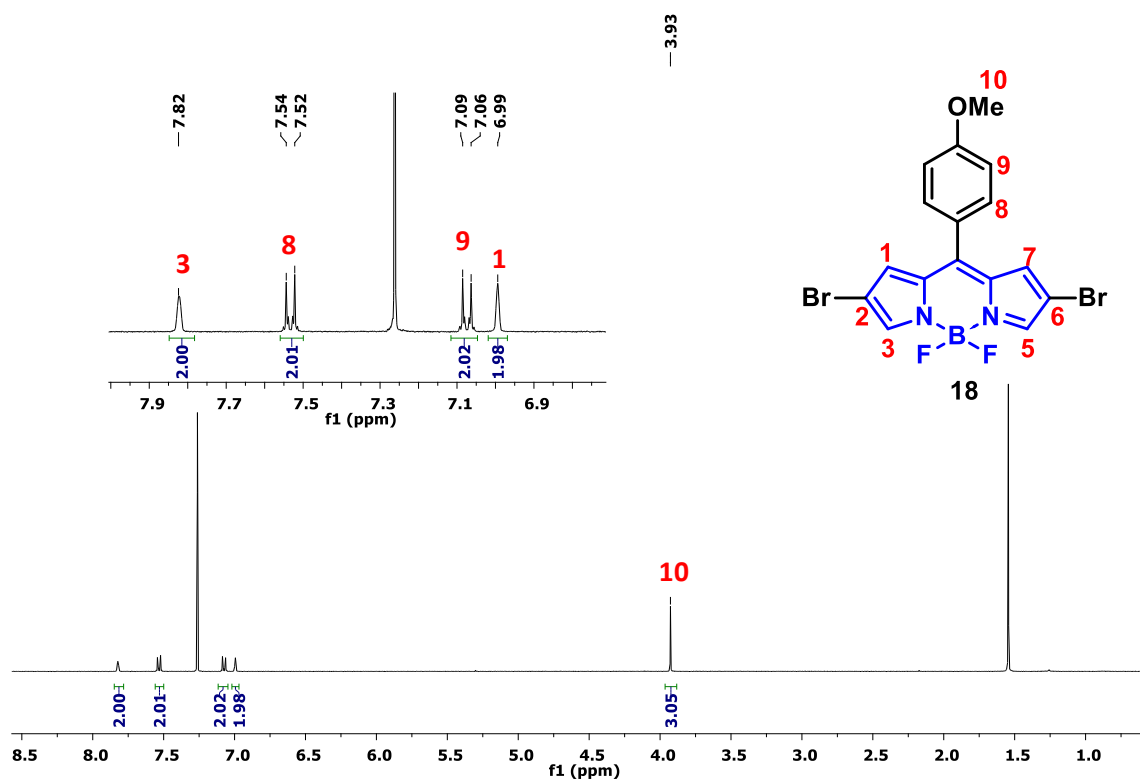


Fig. S39. RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] del BODIPY 18.

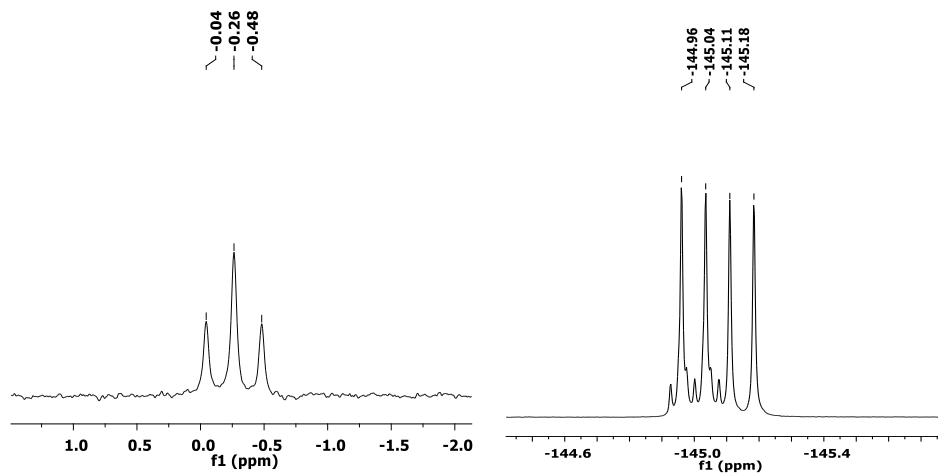


Fig. S40. RMN ^{11}B [128 MHz, CDCl_3] y RMN ^{19}F [376 MHz, CDCl_3] del BODIPY 18.

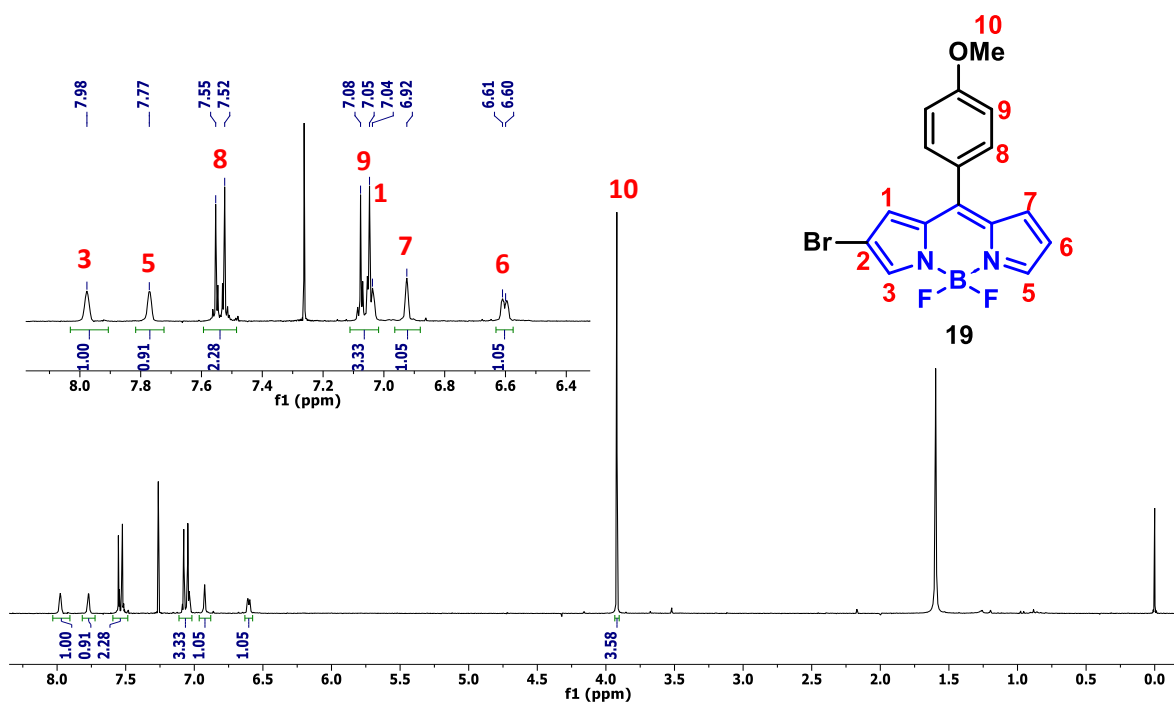


Fig. S41. RMN ^1H [300 MHz, CDCl_3] del BODIPY 19.

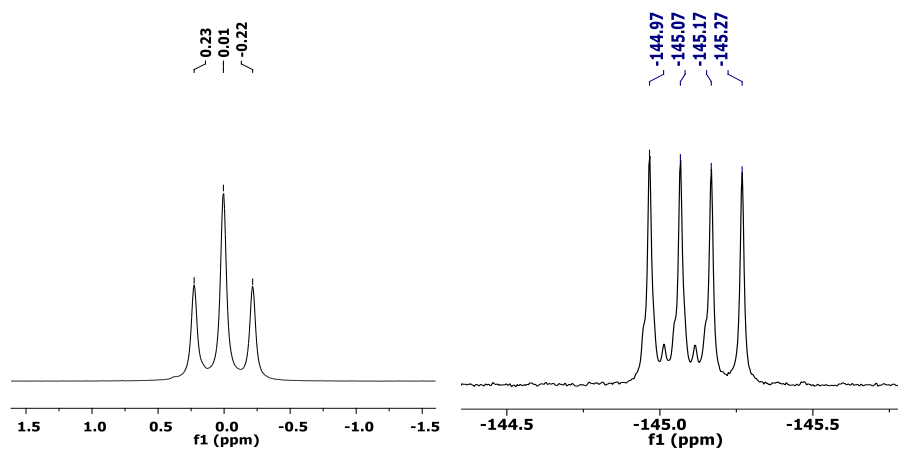


Fig. S42. RMN ^{11}B [128 MHz, CDCl_3] y RMN ^{19}F [282 MHz, CDCl_3] del BODIPY 19.

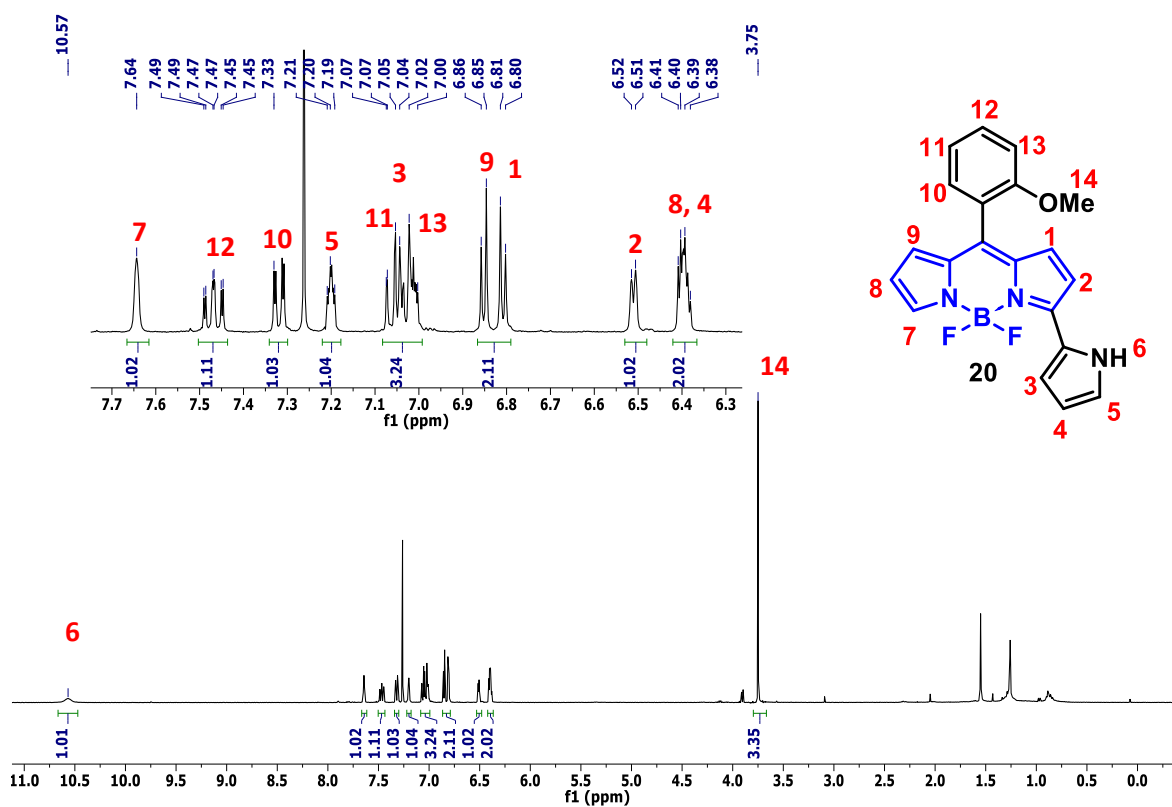


Fig. S43. RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] del BODIPY 20.

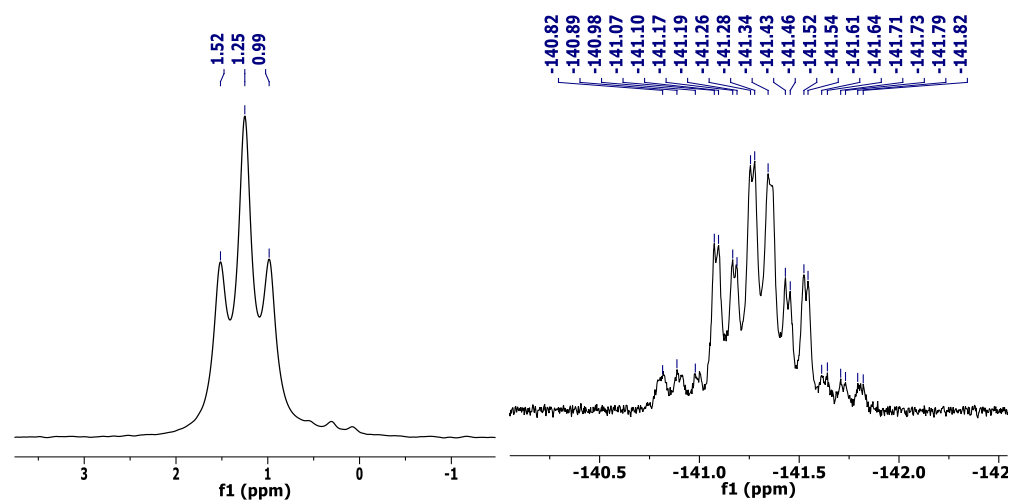


Fig. S44. RMN ^{11}B [128 MHz, CDCl_3] y RMN ^{19}F [376 MHz, CDCl_3] del BODIPY 20.

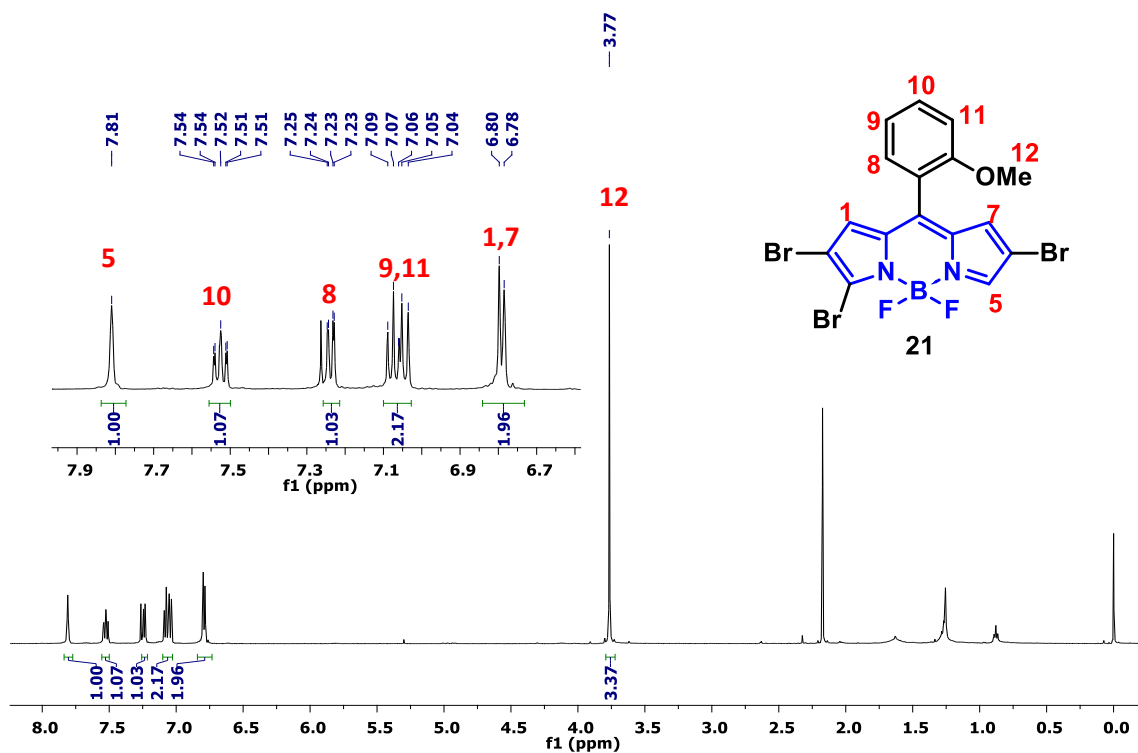


Fig. S45. RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] del BODIPY 21.

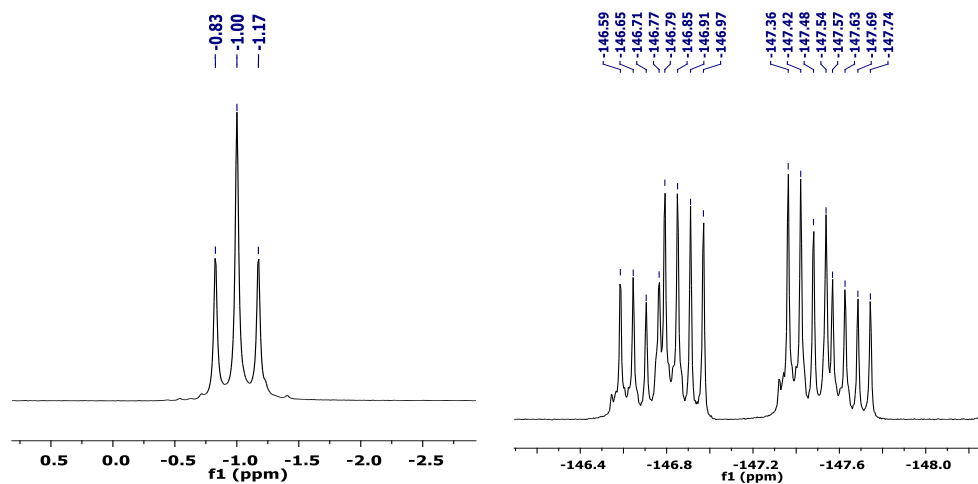


Fig. S46. RMN ^{11}B [160 MHz, CDCl_3] y RMN ^{19}F [470 MHz, CDCl_3] del BODIPY **21**.

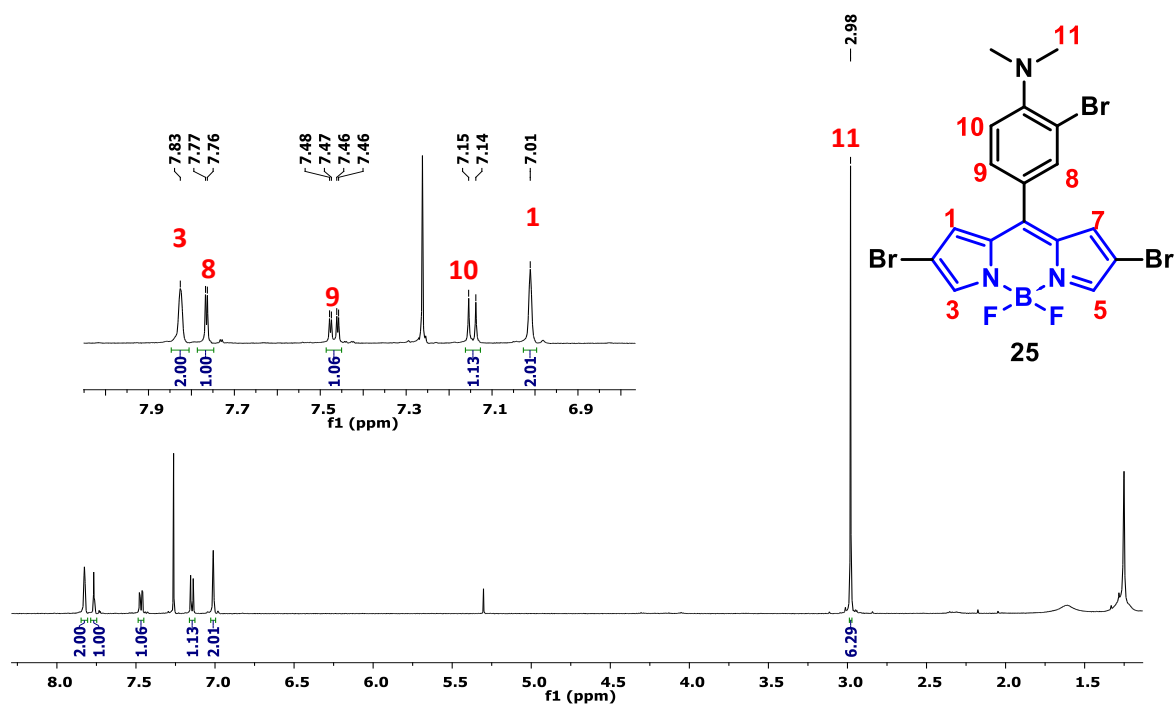


Fig. S47. RMN ^1H [500 MHz, CDCl_3] del BODIPY **25**.

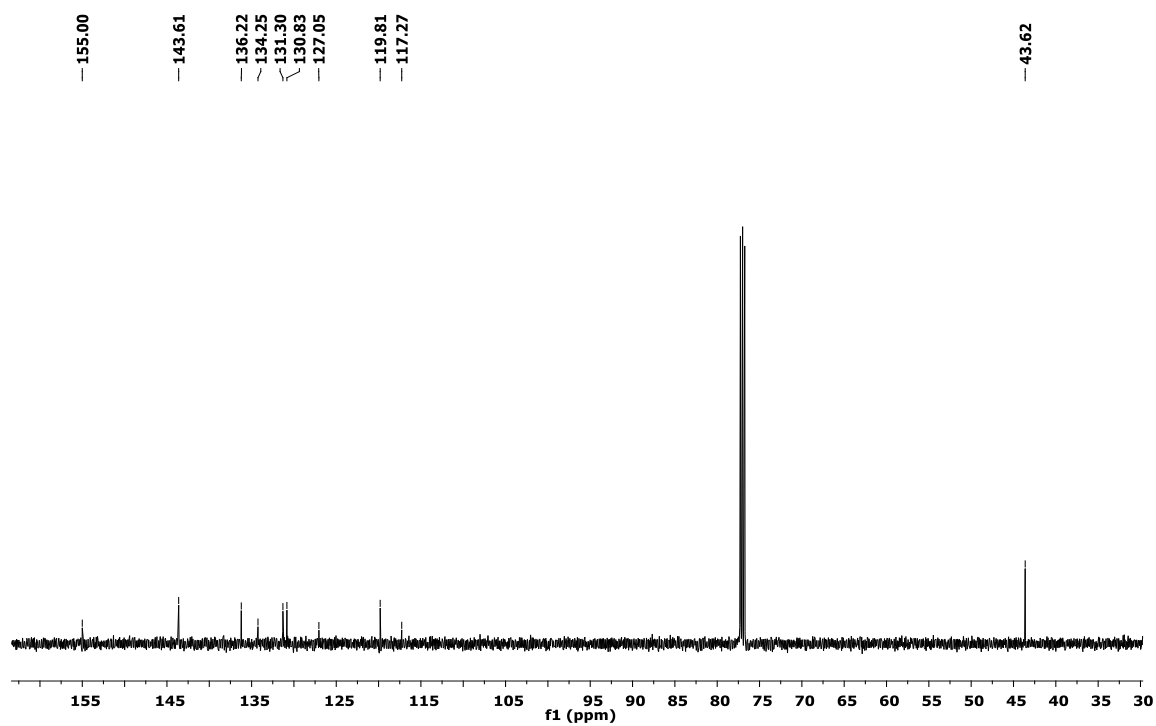


Fig. S48. RMN ^{13}C [125 MHz, CDCl_3] del BODIPY 25.

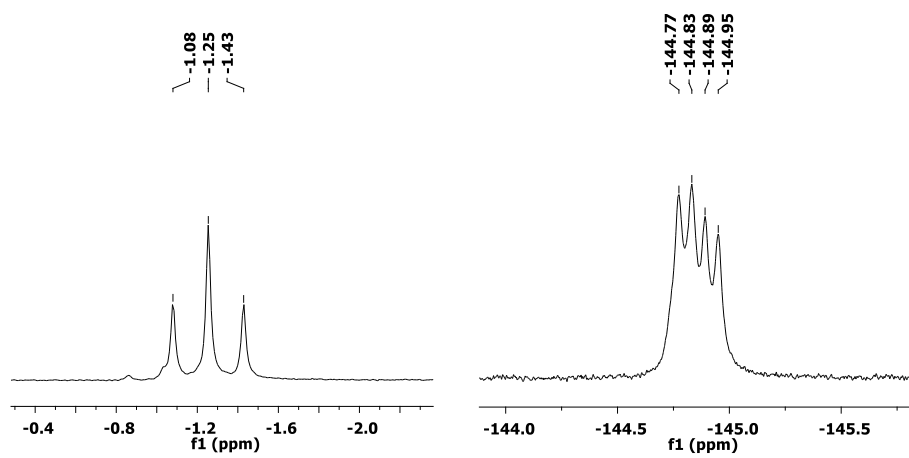


Fig. S49. RMN ^{11}B [160 MHz, CDCl_3] y RMN ^{19}F [470 MHz, CDCl_3] del BODIPY 25.

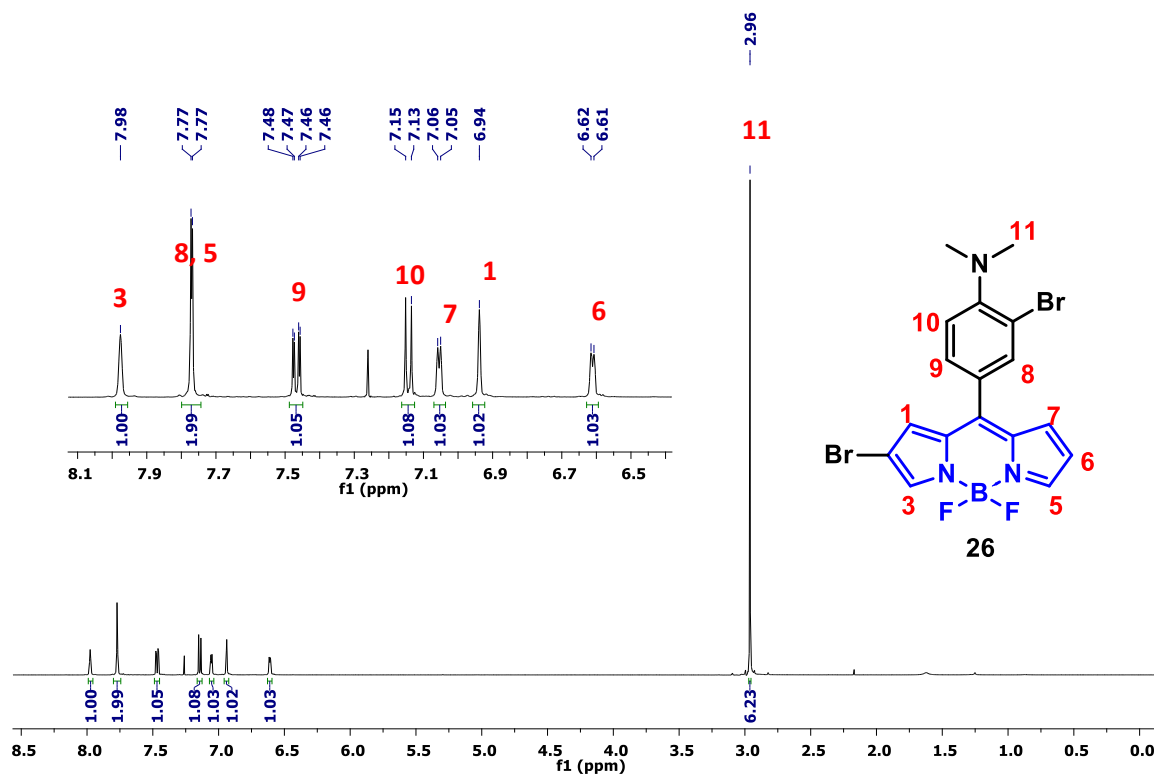


Fig. 50. RMN ^1H [400 MHz, CDCl_3] del BODIPY 26.

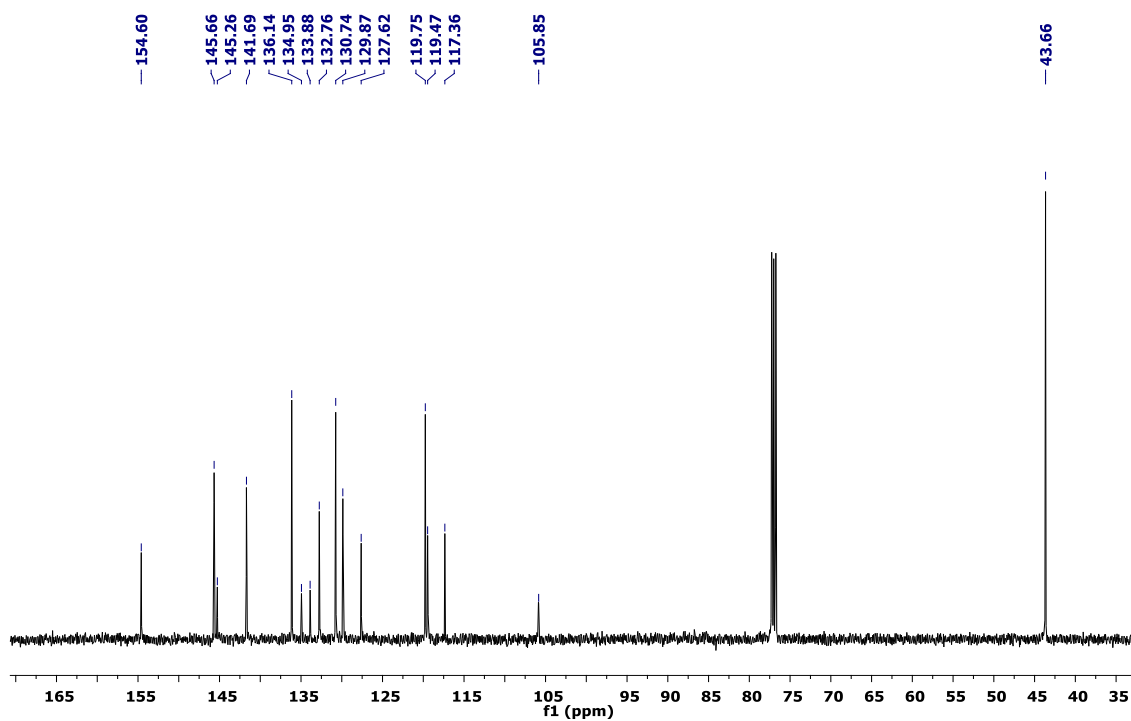


Fig. S51. RMN ^{13}C [100 MHz, CDCl_3] del BODIPY 26.

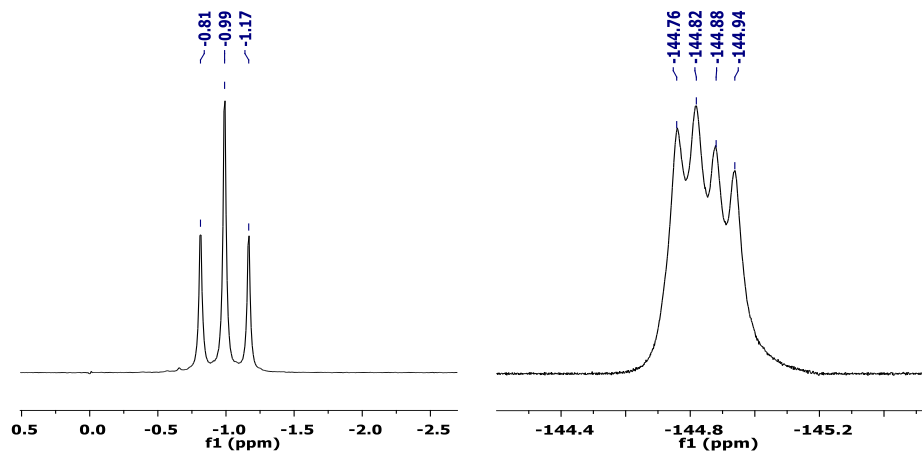


Fig. S52. RMN ^{11}B [160 MHz, CDCl_3] y RMN ^{19}F [470 MHz, CDCl_3] del BODIPY 26.

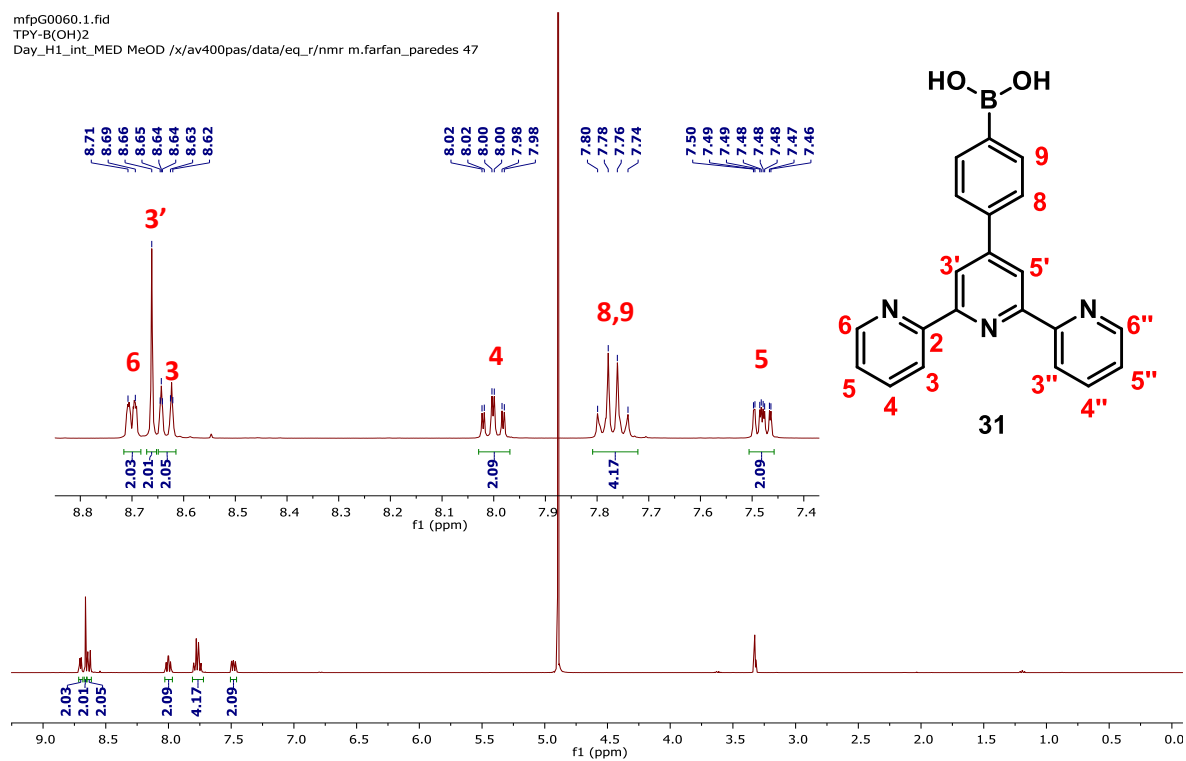


Fig. S53. RMN ^1H [400 MHz, MeOD] del compuesto 31.

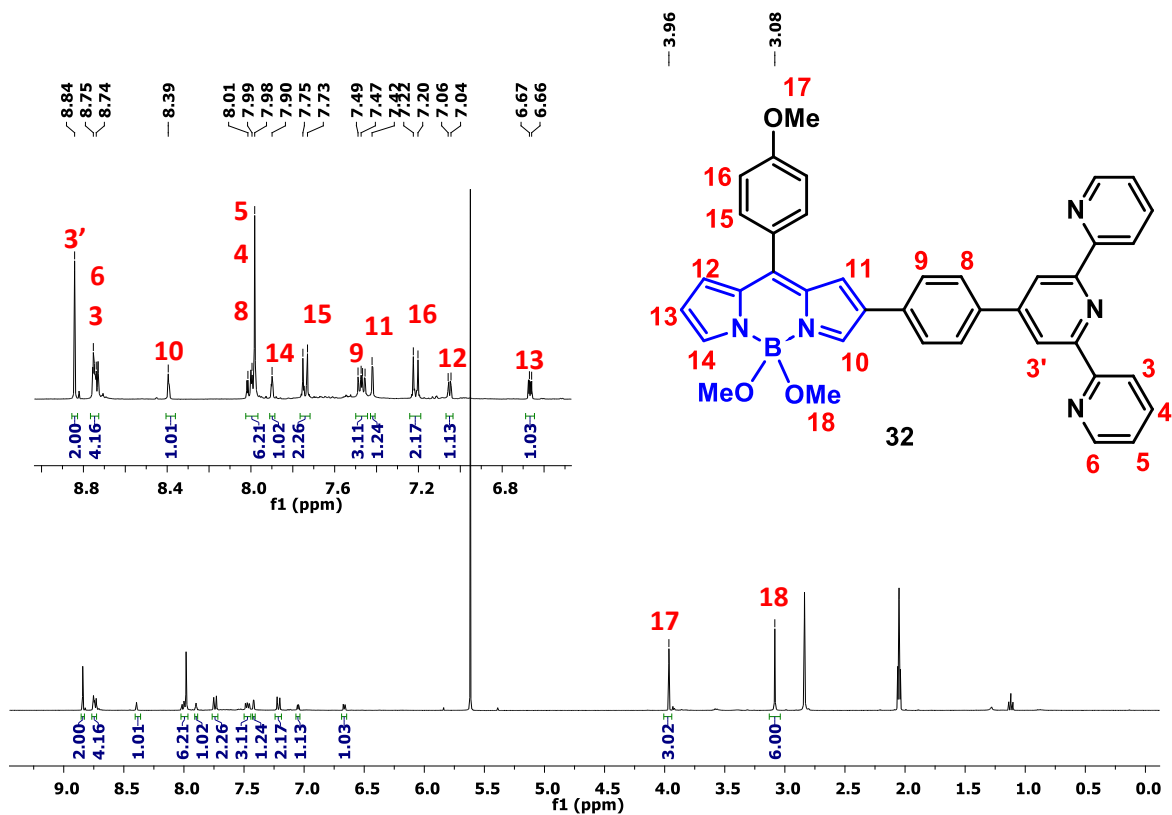


Fig. S54. RMN ^1H [400 MHz, Acetona- d_6] del compuesto 32.

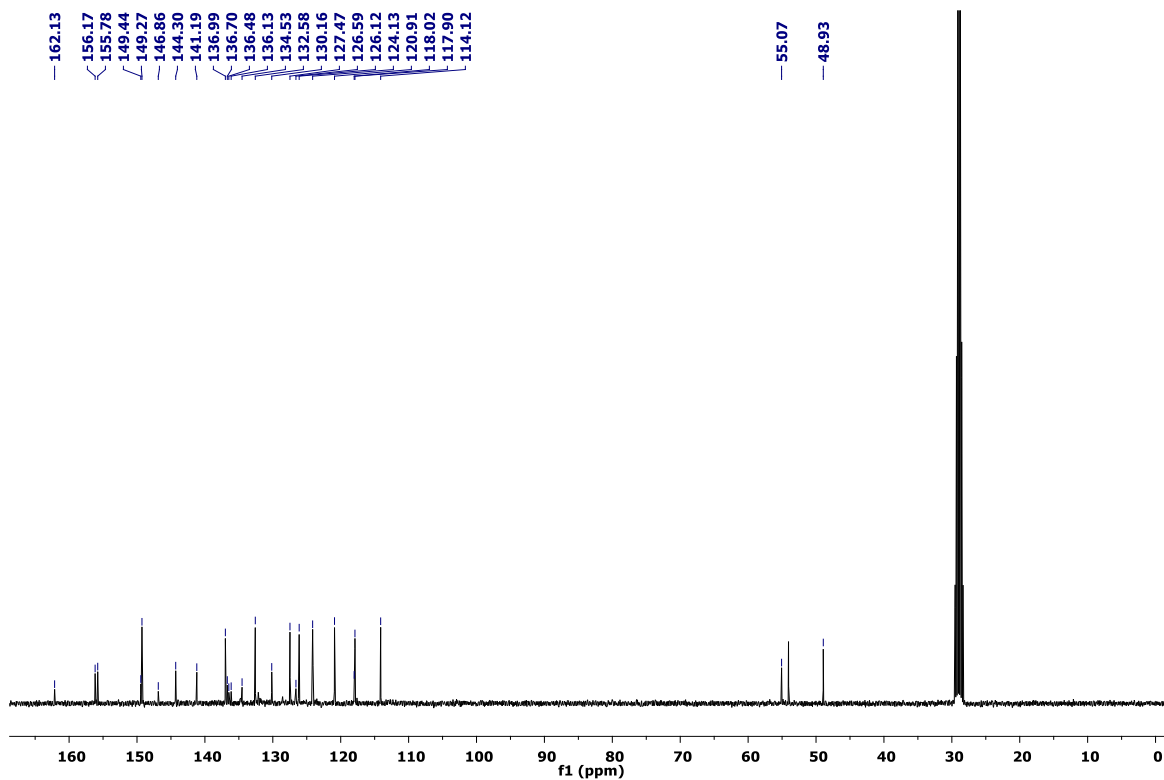


Fig. S55. RMN ^{13}C [100 MHz, acetona- d_6] del BODIPY 32.

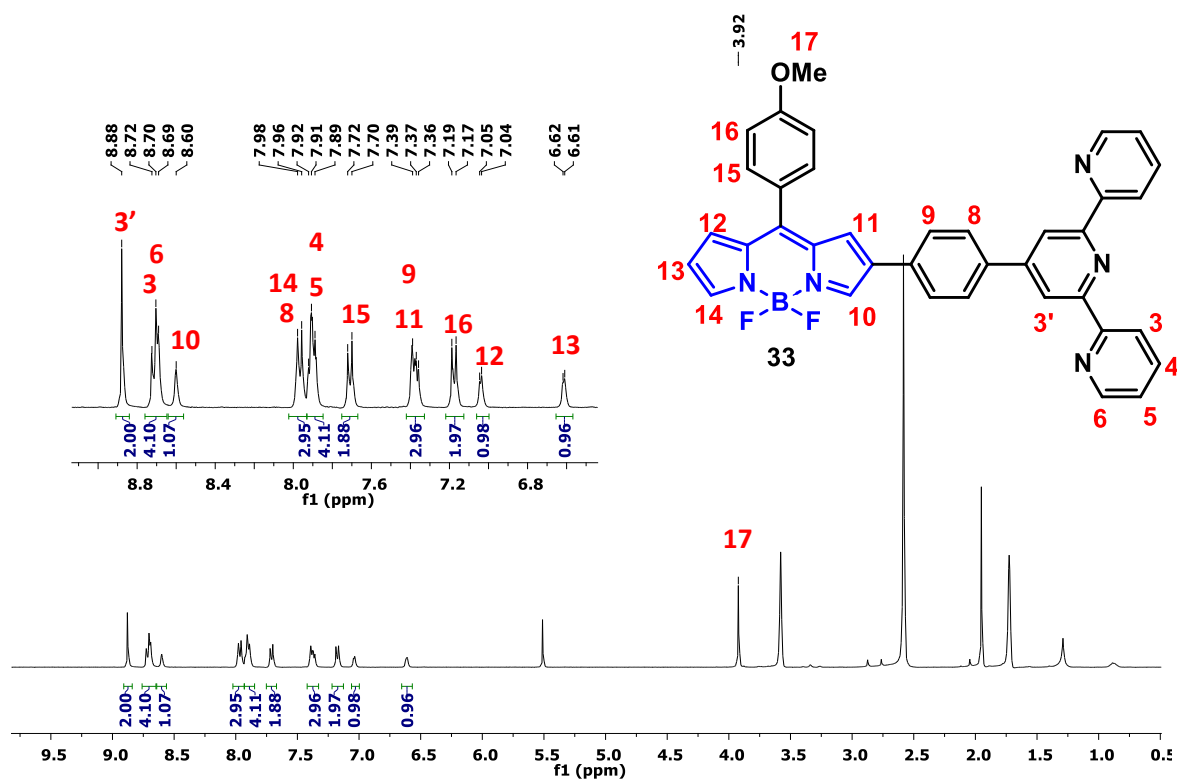


Fig. S56. RMN ^1H [400 MHz, THF- d_8] del compuesto 33.

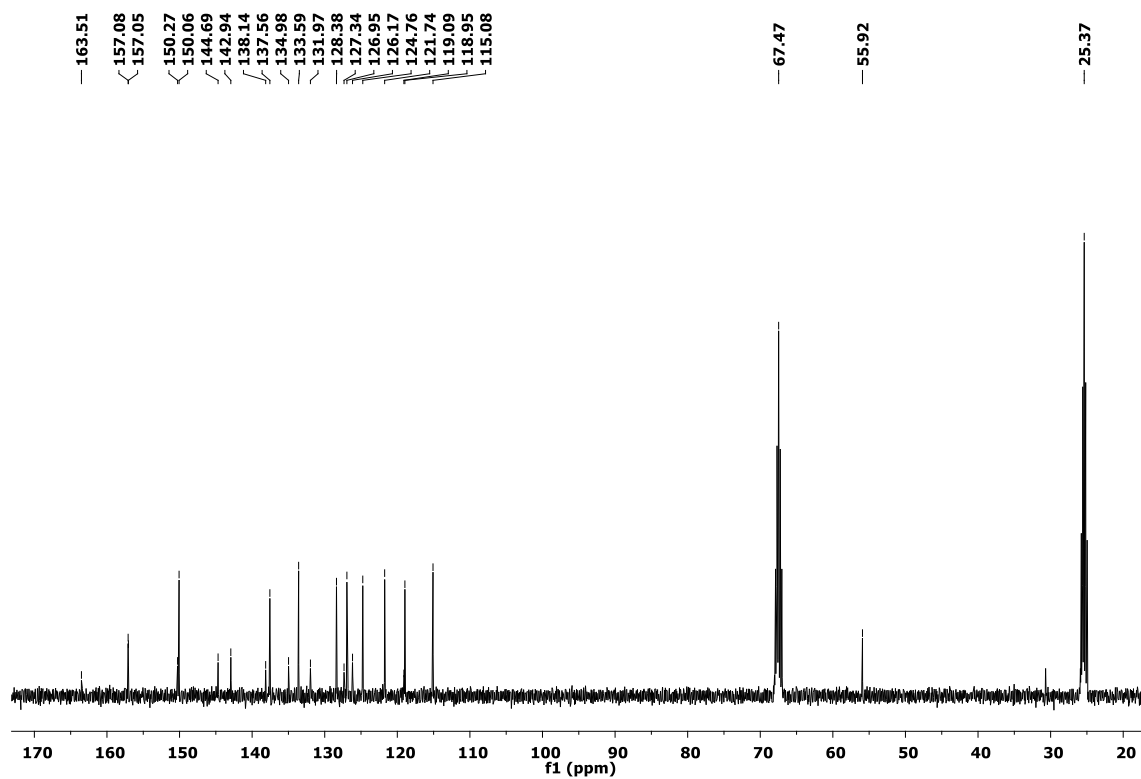


Fig. S57. RMN ^{13}C [100 MHz, THF- d_8] del BODIPY 33.

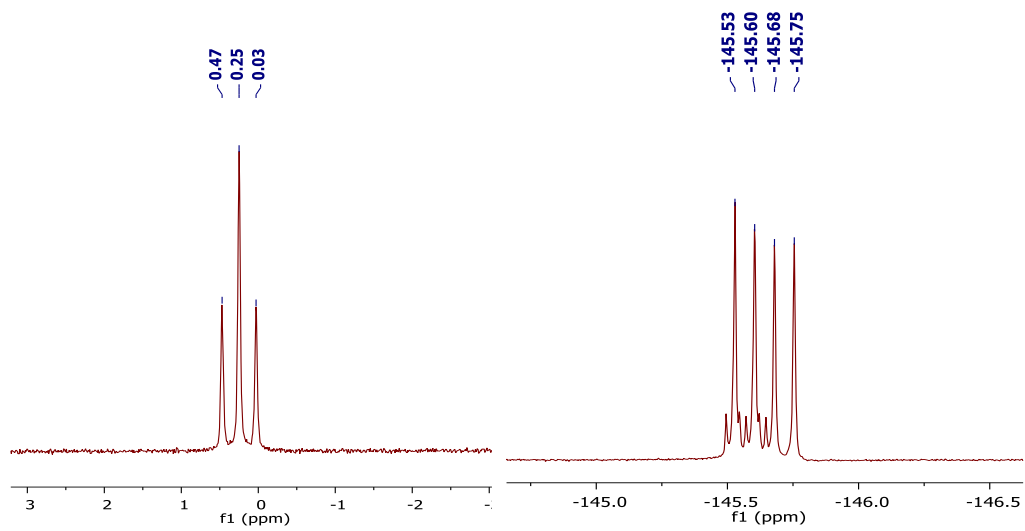


Fig. S58. RMN ^{11}B [128 MHz, THF-d_8] y RMN ^{19}F [376 MHz, THF-d_8] del BODIPY **33**.

PUBLICACIONES

PAPER



Cite this: *New J. Chem.*, 2020, 44, 19459

Physicochemical and computational insight of ^{19}F NMR and emission properties of *meso*-(*o*-aryl)-BODIPYs†

Mónica Farfán-Paredes,^a Oscar González-Antonio,^a Diana E. Tahuilan-Anguiano,^a Jorge Peón,^b Armando Ariza,^c Pascal G. Lacroix,^d Rosa Santillan^c and Norberto Farfán^{*a}

A series of electronic and physicochemical parameters were explored to determine their effect on experimental spectroscopic and photophysical data. Through a systematic obtention of a series of *meso*-(*o*-aryl)-BODIPYs, ^{19}F NMR spectra were analyzed and their fluorescence quantum yields in several solvents were measured. Experimental values of ^{19}F chemical shift difference $\Delta\delta_{\text{F}}$ correlate well with σ -Hammett constants, which is indicative of the inductive nature of the functional groups on the fluorine atoms. A computational DFT exploration of rotational energy barriers, electrostatic potential maps, group electronegativity, charge partitions and hardness/softness provided insight into how those traits can be directly related to the measured features. Expanded understanding of such characteristics provides design arguments and a structure–property relationship, which in a more advantageous way, would help to understand the properties of the synthesized molecules and of future attempts that are structurally related.

Received 21st May 2020,
Accepted 25th September 2020

DOI: 10.1039/d0nj02576c

rsc.li/njc

Introduction

The family of 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-*s*-indacene derivatives, also known as BODIPYs, are strongly UV-absorbing small molecules that emit relatively sharp fluorescence peaks.¹ These compounds are versatile dyes of considerable interest owing to their photochemical stability, synthetic versatility and good solubility in common organic solvents. Moreover, they show large extinction coefficients and tunable quantum yields.^{2–5} For these properties, BODIPY-based dyes have been exploited as fluorescent probes,⁶ molecular sensors,⁷ semiconducting materials,^{8–10} biological labelling agents,¹¹ viscosity probes¹² and photosensitizers in photodynamic therapy.¹³ Another advantage is that it is possible to tune their spectroscopic and photophysical properties functionalizing adequately any position at the core including boron substituents.¹⁴

The BODIPY core has two pyrrole rings fused with a bridging carbon known as the 8 position or *meso* position and a BF_2 unit closing a third ring. The structure is co-planar with the electronic density distributed between three rings, while the two fluorine atoms are in a perpendicular plane.¹⁵ The derivatives with a *p*-substituted phenyl ring at the *meso* position have freedom of movement and are considerably less fluorescent in comparison with the *ortho*-phenyl substituted which have restricted movement.¹⁶ A wide variety of groups have been introduced at the *ortho* position of the *meso*-phenyl moiety in order to study their influence over the photophysical properties,^{3,17} however, the influence of this *ortho*-substituents over fluorine atoms have rarely been studied.¹⁸

In this work, different substituents were introduced at the *ortho*-position of the *meso*-phenyl moiety in order to block the freedom of rotation and study their influence over fluorine atoms by ^{19}F NMR, as well as their photophysical properties in four different solvents. Computational analyses for electrostatic interactions, hardness/softness and dipole moment were carried out and compared with experimental spectroscopic and photophysical results. Furthermore, the relationship between ^{19}F chemical shift difference ($\Delta\delta_{\text{F}}$) of the BODIPY derivatives with the group electronegativity and the σ -Hammett coefficients were investigated.

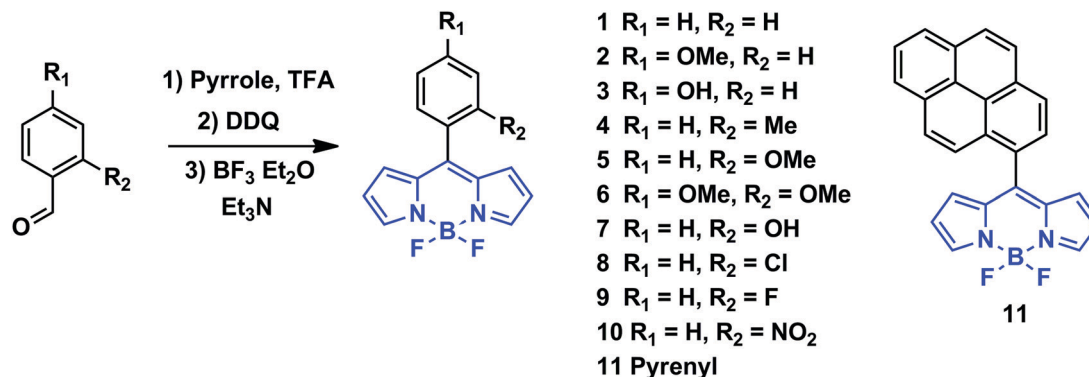
^a Facultad de Química, Departamento de Química Orgánica, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 CDMX, Mexico. E-mail: norberto.farfán@gmail.com

^b Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 CDMX, Mexico

^c Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, México D.F. 07000, A.P. 14-740, Mexico

^d CNRS, Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC), 205 route de Narbonne, BP44099, 31077 Toulouse Cedex 4, France

† Electronic supplementary information (ESI) available: NMR spectra and computational details. See DOI: 10.1039/d0nj02576c



Scheme 1 General procedure for the synthesis of BODIPY derivatives 1–11.

Results and discussion

Synthesis and NMR characterization

BODIPYs 1–11 were synthesized using the sequence of reactions depicted in Scheme 1. BODIPYs 1–3 were prepared to compare with those that have *ortho*-substituents at the phenyl moiety. Additionally, a BODIPY with a bulky group (pyrene) **11** was also synthesized. All compounds were characterized by ¹H and ¹³C, ¹¹B and ¹⁹F NMR which provided valuable information on the symmetry of the molecule.

Compounds 1–3 showed a typical triplet signal in ¹¹B NMR and a characteristic quartet in ¹⁹F NMR due to ¹¹B–¹⁹F couplings ¹J_{B,F} = 28 Hz, which is in accordance with the literature.¹⁹ The ¹⁹F NMR spectra for these compounds showed that there is a symmetry plane in the molecule and therefore fluorine atoms are equivalent. The introduction of *ortho* substituents at the phenyl moiety or a bulky group like pyrene restricts the freedom of movement at the *meso* position and therefore the chemical environment for each fluorine atom is different, as evidenced in ¹⁹F NMR.

A similar example was reported for a BODIPY having a phenanthrene unit at the *meso*-position.¹⁸ The ¹⁹F NMR spectra

of BODIPYs 4–11 showed a doublet of quartets for each fluorine atom due to ¹⁹F, ¹⁹F coupling (doublet) and ¹⁹F, ¹¹B coupling (quartet). As might be expected, the chemical shift difference between the fluorine atoms (Δδ_F) varies with the substituent (Fig. 1).

The chemical shift is dependent on the electronic environment that surrounds an atom, thus, the fluorine atom in the opposite side of the *ortho*-substituent is de-shielded and appears at high frequency, while the fluorine atom in the same side as the *ortho*-substituent is shielded and its signal appears at low frequency. The ¹¹B-decoupled ¹⁹F NMR spectra denoted as ¹⁹F{¹¹B} were also recorded showing a single signal at –145.18 ppm for BODIPY **2** with an –OMe group at the *para* position (Fig. 2a). On the other hand, BODIPY **5** with the –OMe group at the *ortho* position of the phenyl moiety appears as an AB system (Fig. 2b).

The ¹⁹F{¹¹B} spectrum of **5** showed a doublet corresponding to one of the fluorine atoms at –144.5 ppm (denoted as F_a) and a doublet for the second fluorine atom (denoted as F_b) at

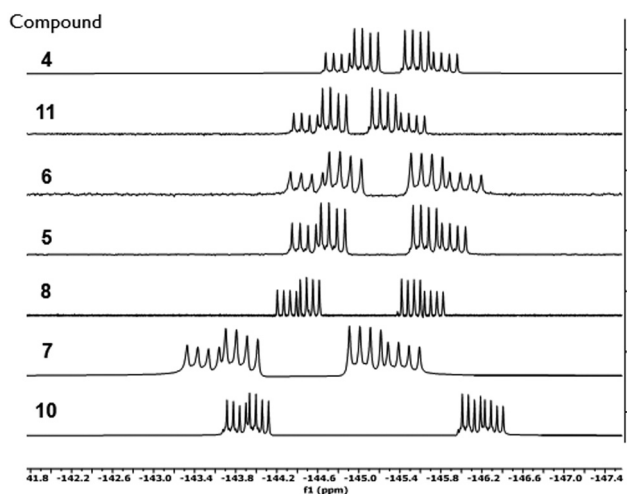
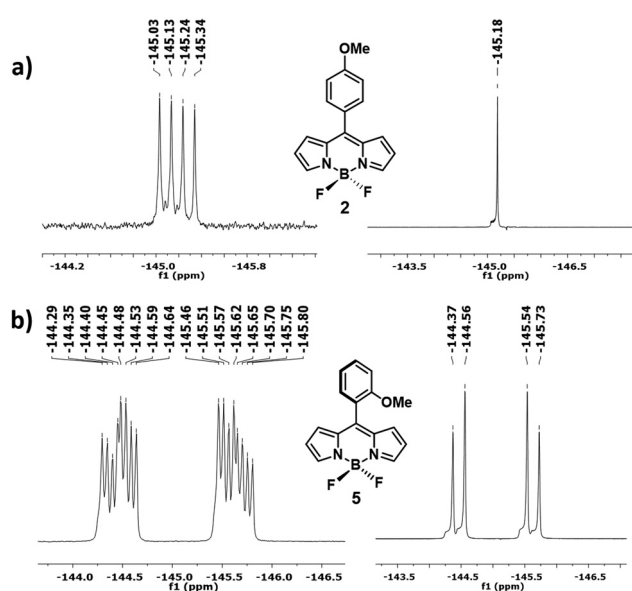
Fig. 1 Stacked ¹⁹F NMR spectra of compounds 4–11. Spectra were stacked from the smallest to the largest chemical shift difference (Δδ_F).Fig. 2 ¹⁹F NMR [564.7 MHz, CDCl₃] (left) and ¹⁹F{¹¹B} [564.7 MHz, CDCl₃] (right) spectra of BODIPY **2** (a) and **5** (b).

Table 1 Chemical shifts and coupling constants between ^{19}F and ^{11}B nuclei in CDCl_3

Compound	δ_{F_a}	δ_{F_b}	$\Delta\delta_{\text{F}}$	$J_{\text{F}_a,\text{F}_b}$ [Hz]	δ_{B}	$J_{\text{B},\text{F}}$ [Hz]
4	-144.87	-145.56	0.69	107	0.31	29
5	-144.47	-145.63	1.16	107	0.30	29
6	-144.56	-145.72	1.16	107	0.29	29
7	-143.72	-144.94	1.22	104	-0.28	28
8	-144.47	-145.67	1.20	107	-0.69	28
9	-143.88	-145.35	1.47	107	—	28
10	-143.92	-146.32	2.39	104	-0.70	28
11	-144.51	-145.26	0.74	104	-0.06	28

-145.6 ppm with a chemical shift difference of 1.1 ppm and a $^2J_{\text{F}_a,\text{F}_b} = 107$ Hz.

The fact that the rotation of the -OMe substituted phenyl is hindered leads to fluorine atoms that are not equivalent and this kind of compound can be used to form atropisomers.²⁰ ^{11}B -decoupled ^{19}F NMR spectra were determined for BODIPYs 4–11 (see the ESI[†]). The obtained chemical shifts and coupling constants of BODIPYs 4–11 are listed in Table 1. Compound 4 with the methyl group in the *ortho* position of the phenyl moiety showed the smallest chemical shift difference ($\Delta\delta_{\text{F}} = 0.69$ ppm), while BODIPY 10 which has a nitro group showed the largest chemical shift difference ($\Delta\delta_{\text{F}} = 2.39$ ppm). The ^{19}F NMR spectra in toluene- d_8 (ESI,† Fig. S31), determined in the range from 30 °C to 90 °C, show a 0.6 ppm low-frequency shift but maintained the $\Delta\delta_{\text{F}}$, which means that the rotation barrier is > than 16.5 kcal mol⁻¹, therefore, rotation over the *meso* position does not occur.

Photophysical properties

Photophysical properties such as absorption maximum ($\lambda_{\text{abs max}}$), emission maximum ($\lambda_{\text{em max}}$), Stokes shift ($\Delta\bar{\nu}$) and fluorescence quantum yields (Φ_{F}) were measured in four different solvents (see the ESI,† Table S1). The normalized absorption and emission spectra of selected BODIPYs in toluene are shown in Fig. 3.

Regardless of the nature of the *meso*-aryl substituent, the BODIPYs show an origin band around 500 nm that corresponds to $S_0 \rightarrow S_1$ (π - π^*) transition which is slightly redshifted in non-polar solvents such as hexane and toluene. The shoulder at lower wavelength is due to the 0–1 vibrational transition. The value of the fluorescence quantum yield is much lower in BODIPYs 1–3 (highest value $\Phi_{\text{F}} = 0.11$ for 2 in toluene) compared to BODIPYs 4–11 (highest value $\Phi_{\text{F}} = 1.05$ for BODIPY 4 in toluene, the value greater than one is relative to the standard rhodamine 6G).²¹ The *ortho* substituents at the phenyl moiety restrict the freedom of movement promoting the radiative relaxation pathway. BODIPY 5 with a -OMe group at the *ortho* position has a fluorescence quantum yield four times larger ($\Phi_{\text{F}} = 0.20$) than BODIPY 2 with the -OMe group at the *para* position ($\Phi_{\text{F}} = 0.05$) in hexane. BODIPY 10 with the nitro group showed the smallest values ($\Phi_{\text{F}} = 0.01$ or less) due to their highly efficient intersystem crossing that quenches the fluorescence.²² The fluorescence spectra are strongly dependent on the polarity of the solvent. Thus, the fluorescence quantum yields are quenched in polar solvents due to the electron transfer process.²³

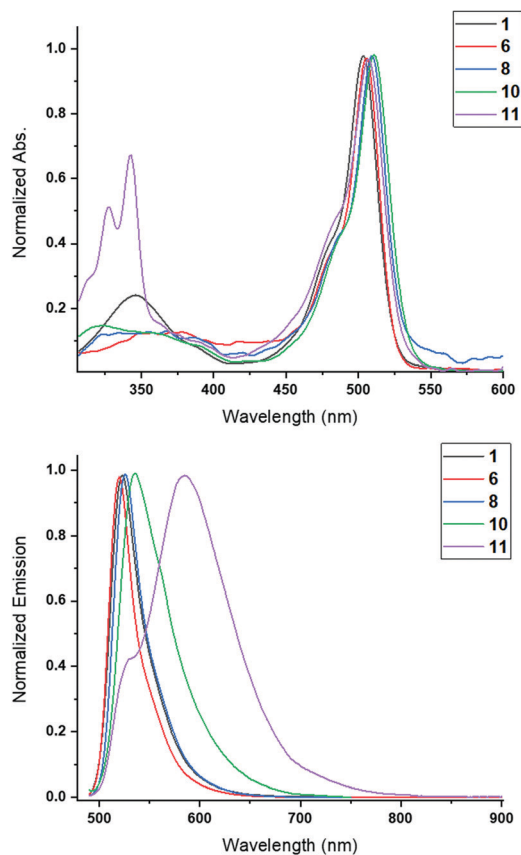


Fig. 3 Normalized absorption and emission spectra of selected BODIPYs 1 (black), 6 (red), 8 (blue), 10 (green) and 11 (purple) in toluene.

The largest Stokes shift is 2688 cm⁻¹ for compound 11 in toluene. A plausible explanation for this result is that the maximum emission in toluene for this compound is 587 nm, this red-shifted emission is due to the possible formation of excimers in pyrene.²⁴ In the absorption spectra, the band in the 300–350 nm range shows the characteristic vibronic fine structure of pyrene.²⁵

Computational analysis

Geometry optimizations yielded the global energy minima for the studied BODIPY derivatives, which helped determine that for all the synthesized aryl-substituted compounds, there is a torsion that yields a pronounced dihedral angle between the well-known planar BODIPY moiety and the *o*-aryl plane. Being both planar portions, this characteristic allows automatic definition of the dihedral angle.

For the *meso*-phenyl-BODIPY 1 whose substituent would be regarded as the reference for the study, that means hydrogen, such a dihedral angle (highlighted cyan atoms in Fig. 4) was calculated as 54.9° and is the smallest among all the *ortho*-substituted systems. The rest of the derivatives show values ranging from 60.6° for fluorine 9 up to 117.7° for the pyrene-substituted compound 11.

Fig. 4 gives some examples (compounds 1, 4, 7 and 9) of the calculated structures adding another important feature to the

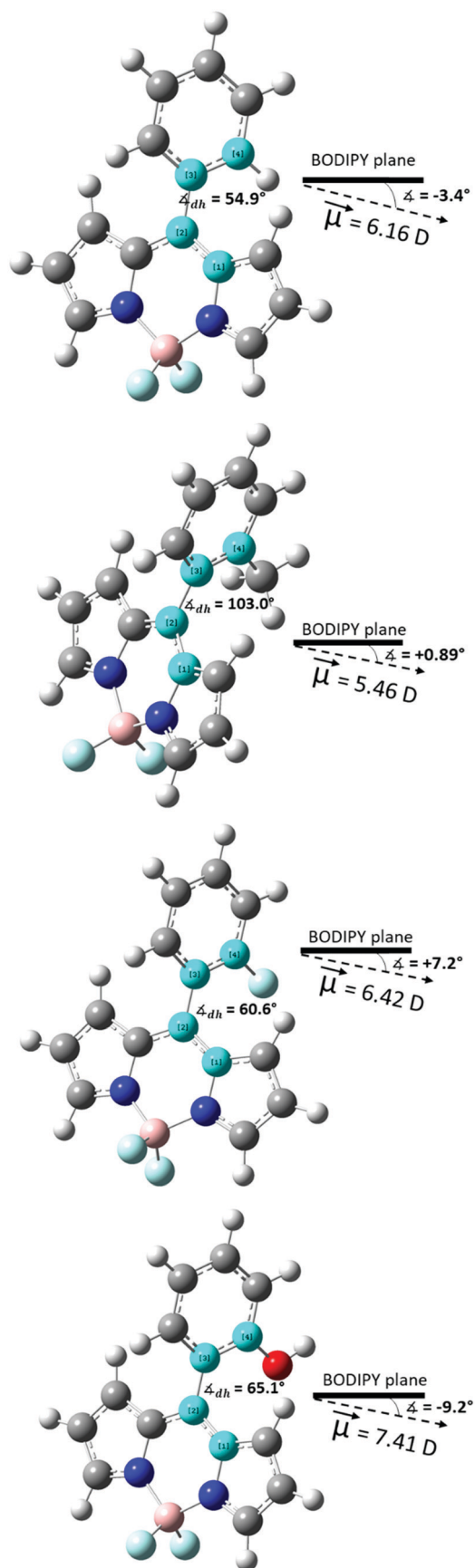


Fig. 4 Dihedral angles and dipole moment vector deviate from the BODIPY plane for compounds 1, 4, 7 and 9.

description. The dipole moment vector shows a deviation from the BODIPY plane. This divides the studied species into two sets: the first one includes those derivatives in which the dipole moment vector deviates from the BODIPY plane towards the functional group of interest (H, pyrene, OH and OCH_3 , described with a negative angle) and the other set contains those derivatives in which this vector deviates opposite to the location of the highlighted functional group (CH_3 , F, Cl and NO_2 , described with a positive angle). The remaining compounds can be found within the ESI† (S17–S19).

Evaluation of the rotational energy barriers and their influence on the fluorescence quantum yield

Starting from the optimized geometries and the energy minima for *ortho*-substituted species, and the *meso*-(*p*-OMe-phenyl)-BODIPY (2) for comparison reasons, the rotational scan provided the torsion angle at which the energy is maximum, and then a transition state TS optimization was carried out to obtain the actual structure for the rotational TS (TS_{rot}) to determine the energy of the rotational barrier for each compound.

The complete series of rotational scans (S20) allowed us to divide the studied species into three groups, one group (compounds 1, 2, 5, 7 and 9) where the dihedral angle for the ground state (GS) conformation was below 90° . For these species, when the systems reach a dihedral angle of 90° this value corresponds to a local maximum during the scan. These local maxima differ only by $2.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ and, therefore, they could be considered as conformers in equilibrium. The second group (compounds 4, 10 and 11) where the GS conformation possesses a dihedral angle larger than 90° and has one true maximum at the TS_{rot} . The last group is formed only by the chloride-containing species, whose GS conformation has a dihedral angle in the vicinity of 90° and presents no local minimum.

TS_{rot} structures are shown for selected species in Fig. 5, alongside the rotational barriers for all calculated species, the dihedral angle at which the energy maximum is reached, and their corresponding fluorescence quantum yield determined experimentally in this work. The calculated structures evidence that the molecule needs to undergo a deformation from the dipyrromethene plane in order for the *meso* substituent to rotate. All other TS_{rot} geometries can be found in the ESI† (S21–S24).

A detail not to be disregarded is that for the *o*-hydroxyl group two conformers were studied, as shown in Fig. 6; one where the OH points towards the BODIPY core and another one pointing away from it. Energy differences for both the optimized energy minima ($1.14 \text{ kcal mol}^{-1}$) and their corresponding TS_{rot} ($0.97 \text{ kcal mol}^{-1}$) were small and, therefore, considered as equilibrium conformers. From these results there are several points to be considered.

As can be seen in Fig. 5 and 6, the geometry of the dipyrromethene core in the TS_{rot} resembled the nonplanar butterfly shape of what several examples in the literature assign as the geometry for the excited state, S_1 .^{26–28}

There are two approaches that help in explaining the observed Φ_{F} . The first one is offered by Li and co-workers,²⁷ and it states that when the chromophore undergoes excitation,

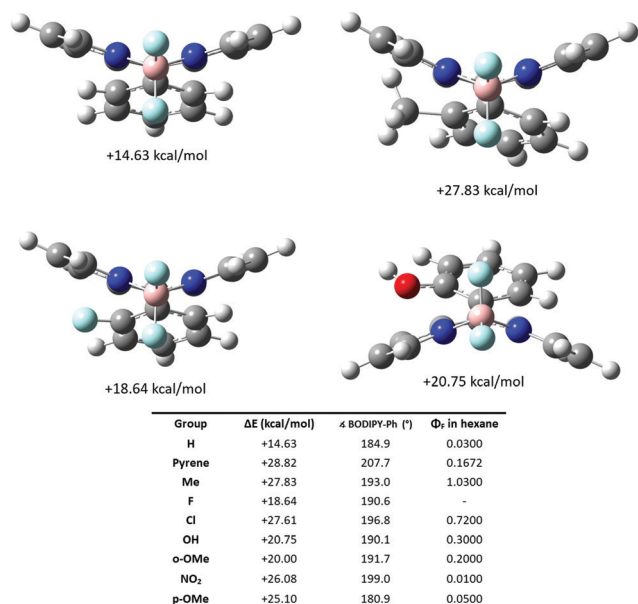


Fig. 5 Geometries for the selected TS_{rot} , rotational barriers and dihedral angles to reach the energy maxima for all computed species and fluorescence quantum yields in hexane.

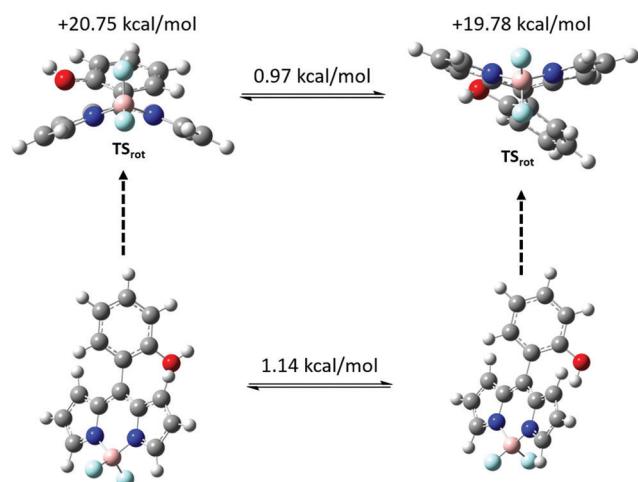


Fig. 6 Calculated hydroxyl-substituted conformers for the study of rotational barriers of compound 7.

the electronic GS reaches a point in the S_1 potential surface that corresponds to a metastable conformation (**M**) of such an excited state. From this metastable species the excited chromophore can emit but also relax its structure towards the lowest energy of S_1 , which couples with S_0 and then, through internal conversion (IC) passes again to S_0 . Therefore, the Φ_F depends on how long the metastable state can endure from appearance to relaxation and IC. For BODIPY **1**, the phenyl torsion in conjunction with the bent dipyrromethene dictate the existence of four isoenergetic conformers, therefore, there are multiple excited state decay pathways. The second approach is offered by Qian and co-workers.²⁹ Another possibility for the radiative process to be favored is the energy difference for IC. The higher

the energy gap for the vertical excitation between the relaxed S_1 conformation to the S_0 , TS_{rot} , the longer the IC will last, giving opportunity for emission to occur. It is common that, for these systems, the oscillator strength for the next excited states plays an important role in increasing the magnitude, while for S_1 this parameter decreases. According to the cited studies, values over 10 kcal mol⁻¹ for the IC $S_1 \rightarrow S_0$ allow both emission and IC $S_n \rightarrow S_1$.

As suggested by the trends that were determined computationally, the rotational barriers and the quantum yield are intertwined (to some degree) most likely by the existence of the aforementioned metastable state. BODIPY **1** having the lowest energy barrier also presents the lowest quantum yield.

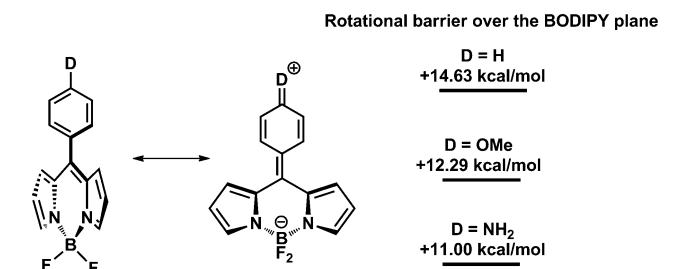
In contrast, BODIPYs **4** and **8**, having high rotational barriers also present the highest quantum yields, which would lead to the assumption that the energetic and geometric pathway traverse by the metastable state allowing the involved excited states to relax through emission-favouring pathways.

The two exceptional cases in the studied series are the nitro-substituted BODIPY **10**, because of the highly efficient intersystem crossing,²² and BODIPY **11** due to the largest number of vibrational modes that pyrene possesses. Nonetheless, despite having those deterring properties, the rotational barrier is high enough to endow **11** with more than a five-fold increase in quantum yield, compared to **1**.

It is of great importance to mention that the imaginary frequencies for the TS_{rot} are small in magnitude (ranging from -26 cm⁻¹ to -73 cm⁻¹) which are not usual for a true TS. This would mean that the photophysical processes for electronic GS or excited states would be more complex than what is intuitive.²⁶ This complexity calls for more sensitive and more in-depth methodologies that can provide a complete description of dynamics and energetics.

One fact that supports the complexity involved in describing the energetics of these processes is, for example, that the barrier for the other computed *p*-substituted compounds (BODIPY **2** and **3** for comparison) shows a decrease in the rotational barrier for the *p*-OMe bearing species, but an increase of 66% in quantum yield, which means that for the GS conformation, the rotational process should be even more favored than emission in comparison to the base *meso*-phenyl-BODIPY **1**.

Nonetheless, the electron-donating effect of the *p*-OMe substituent is enough to create some push-pull effect from the



Scheme 2 Quinoid canonical form and the rotational barrier for different donor groups.

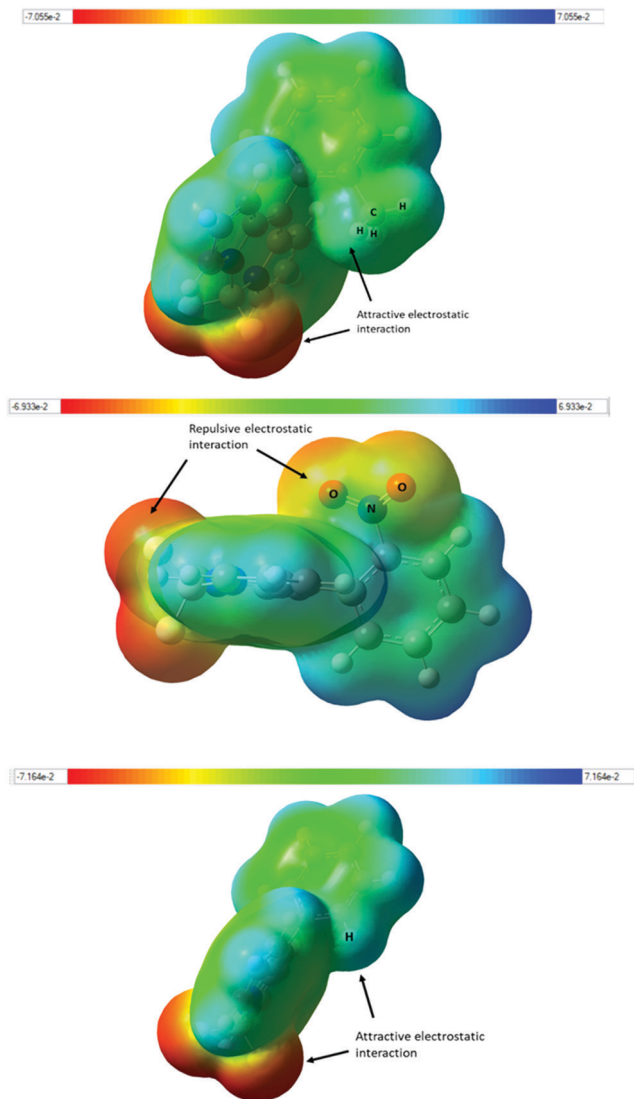


Fig. 7 Electrostatic potential (ESP) maps for some selected species where the difference between attractive and repulsive interactions is observable. Computed with a B3LYP/6-31g(d,p) theory level with a CPCM solvation model in hexane.

methoxy group towards the BODIPY. As an example, if we had an amino group, the electron-donating effect would increase, causing a decrease in the rotational barriers.

This electronic communication can be explained through the quinoid canonical form shown in Scheme 2, which, once in the excited state, should adopt a conformation where rotation is precluded in such a way that a radiative relaxation pathway is preferred, increasing the quantum yield with better electron-donating substituents.

Effect of electrostatic features on NMR-spectroscopic and photophysical properties

I. Electrostatic interactions. The computationally obtained structural and physicochemical results show that only the *para*-substituted derivatives (1–3) would be energetically allowed to rotate. In the cases in which the *ortho* substituents

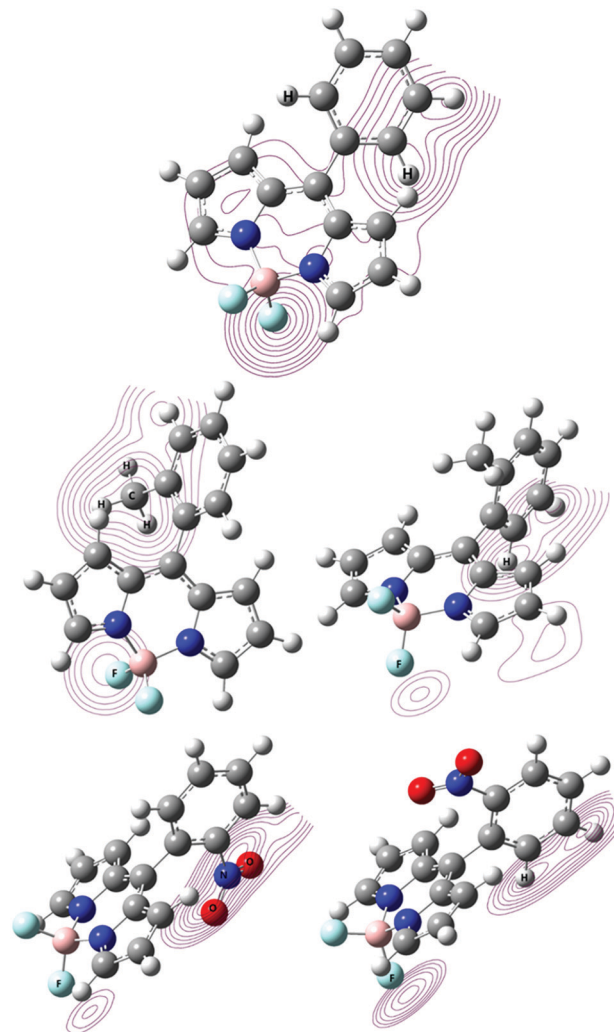


Fig. 8 Level curves for the electrostatic interactions displayed for the plane sectioning the *ortho* substituent. Computed with a B3LYP/6-31g(d,p) theory level with a CPCM solvation model in hexane.

in the phenyl are energetically locked, an electrostatic and magnetic interaction between the *ortho*-substituents and the nearest fluorine atom gives rise to a difference in chemical shifts ($\Delta\delta_F$), observable in the ^{19}F NMR spectra. Through a series of computational analyses, we were able to find a series of trends that account for the $\Delta\delta_F$.

The first parameter to be explored is related to how electrostatic interactions between the fluorine atoms in the BODIPY and the functional group of interest in the phenyl moiety govern the behavior of $\Delta\delta_F$ which, as can be seen in the ESP maps (obtained at an isovalue of 0.002 in Fig. 7), can vary from attractive (in the case of those BODIPY derivatives with small $\Delta\delta_F$), to repulsive for the species with large difference in chemical shift. This seems to indicate that when the partial charge in the functional group *ortho* to the BODIPY becomes more negative, the interaction with the closest fluorine atom increases the shielding with respect to their magnetic behavior, increasing the value of $\Delta\delta_F$ as well.

The existence of this electrostatic interaction can be further visualized in the contours calculated at an isovalue of

Table 2 Selected data of the different groups

Compound	Group	$\Delta_{\text{BODIPY-}} \mu_{\text{calc}}^a$ (D)	μ_{calc}^a (D)	$S_0 \rightarrow S_1 \mu_{\text{calc}}^b$ (D)	Φ_{F} in hexane ^c
1	H	-3.4	6.16	6.66	0.0300
11	Pyrene	-8.70	6.40	6.13	0.1672
4	CH ₃	0.89	5.46	6.87	1.0030
9	F	7.2	6.42	6.76	—
8	Cl	8.5	6.29	7.00	0.7200
7	OH	-9.20	7.41	5.06	0.3100
5	OCH ₃	-15.7	7.19	6.63	0.2000
10	NO ₂	-27.4	7.74	6.21	0.0100

^a Calculated from the geometry optimizations at the B3LYP/def2SVP theory level using the SMD solvation model in hexane. ^b Calculated through TD-DFT computations at the B3LYP/6-311g(d,p) theory level using the CPCM solvation model in hexane. ^c Obtained experimentally in this work.

0.002 presented in Fig. 8. These contours were obtained for the plane crossing the main atom in the functional group of interest. It is observed, for hydrogen, that the plane passing through the center of the atom creates level curves indicative of an interaction with fluorine, and also with the BODIPY fragment. Thus, the other *ortho* hydrogen is chemically and electrostatically equivalent, which leads to equivalent fluorine atoms and no differences in magnetic behavior. For BODIPY 4 with the methyl group, the carbon and hydrogen atoms interact almost solely with fluorine for that level curve and are totally differentiable from the interaction for the remaining *ortho* hydrogen. The fact that there are level curves for the interaction between the methyl and fluorine, and the attractive character of such electrostatic interactions, provides a small but NMR-detectable $\Delta\delta_{\text{F}}$ for the two fluorine atoms. For BODIPY 10 with the nitro substituent, we can observe the particular interaction between the nitro group and the fluorine that produces the $\Delta\delta_{\text{F}}$, and the strongly repulsive character of the interaction yields the largest value among the explored series of BODIPY derivatives. Images for the rest of the studied compounds can be found in the ESI† (S25–S32).

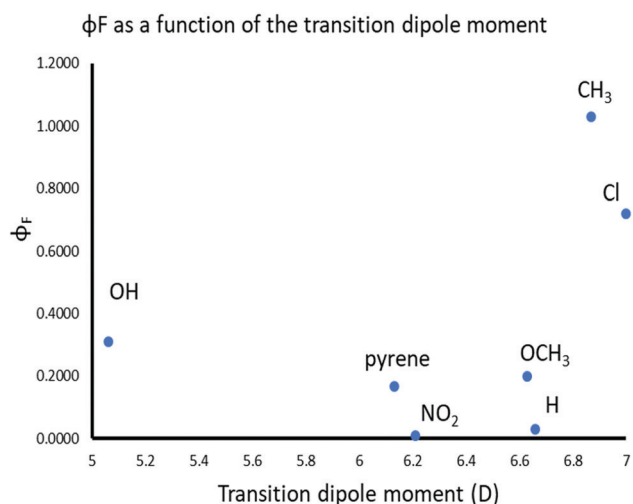


Fig. 9 Fluorescence quantum yield as a function of transition dipole moment.

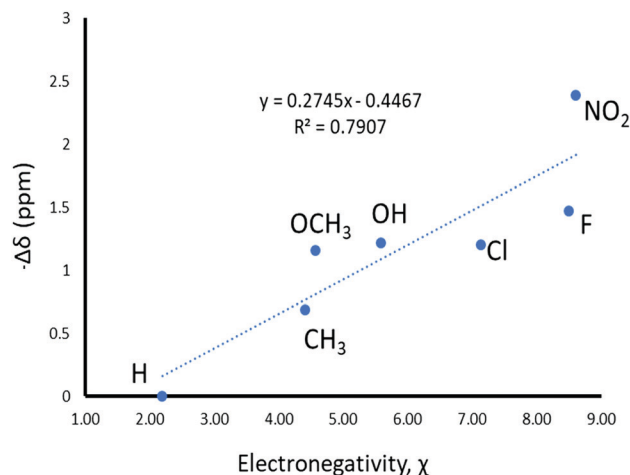


Fig. 10 $\Delta\delta$ as a function of group electronegativity. Group electronegativity values were taken from ref. 30. $\Delta\delta_{\text{F}}$ values were obtained from the ¹⁹F NMR spectra determined in the present contribution.

II. Dipole moment vectors and transition dipole moments.

Let us revisit the values for the deviation angle between the BODIPY plane and the dipole moment vectors shown in Fig. 4 and make a comparison between the angles, the dipole moments of the studied systems, the transition dipole moments for the main excitation of each one of them and their respective values of fluorescence quantum yield (Φ_{F}). The calculated dipole moments, the angle regarding the BODIPY plane, and the quantum yield values are given in Table 2.

Setting the fluorescence value of 0.03 for the *meso*-phenyl BODIPY 1 as reference and supported by the rotational barriers studied above, the data show that, in this case, the rotation of the phenyl group is favored over the fluorescence pathway.

As mentioned before, the value for the nitro-containing species decreased threefold, which is typical for nitro-substituted species, since the nitro group quenches fluorescence *via* intersystem crossing.²² For all other species, the quantum yield is higher, in accordance with the restricted non-radiative relaxation pathways upon introduction of the *ortho* substituent in the *meso*-phenyl moiety.²⁶ The fluorescence quantum yield was plotted as a function of dipole moment

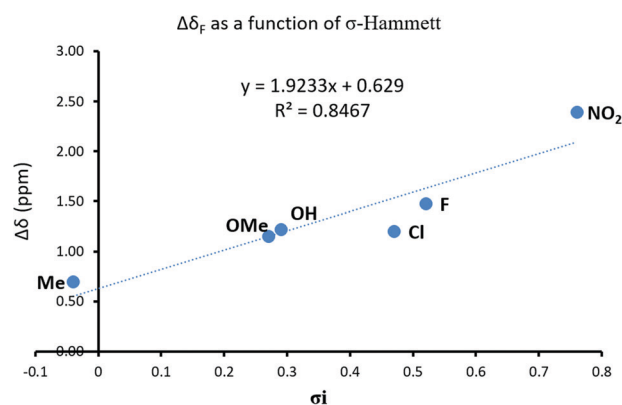


Fig. 11 Linear relationship between $\Delta\delta_{\text{F}}$ and σ_i .

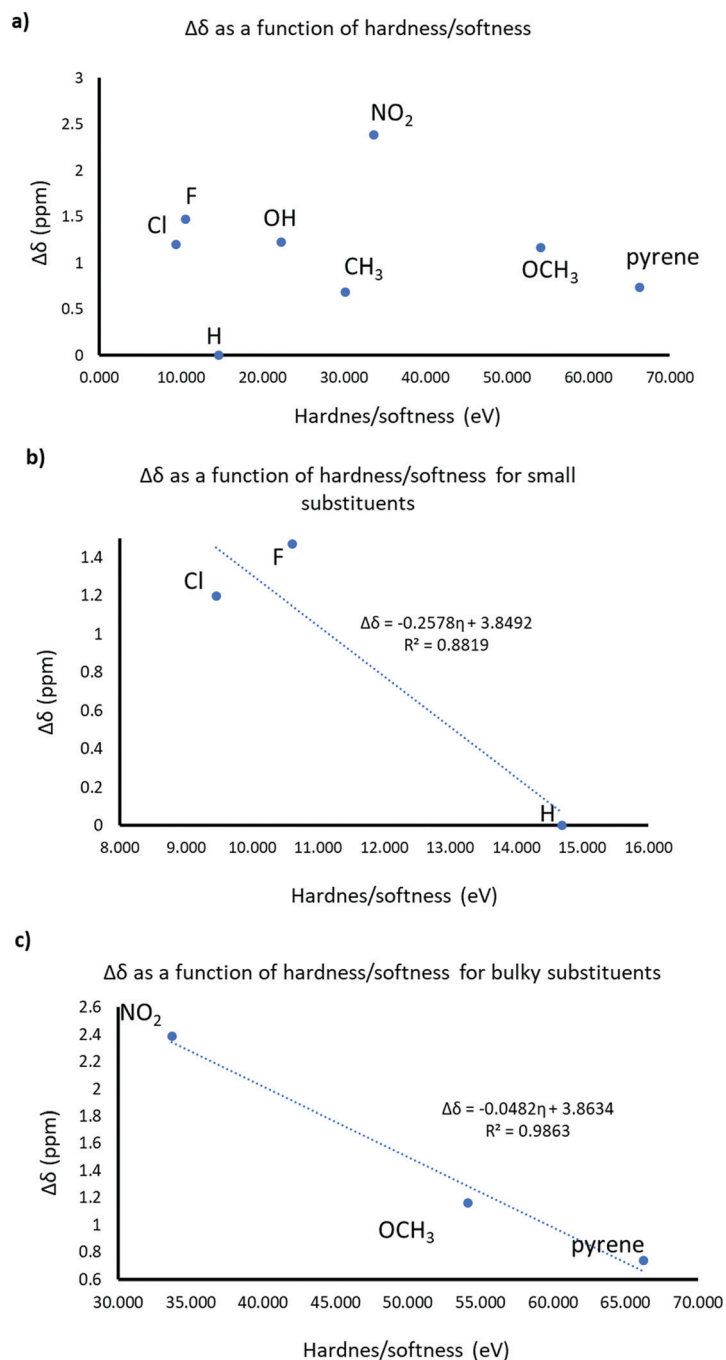


Fig. 12 Plots for the $\Delta\delta_F$ vs. hardness/softness data of the studied *ortho* substituents.

vector deviation (S33) and transition dipole moment (Table 2 and Fig. 9). Positive angles in the deviation from the BODIPY plane correspond to the species with the highest quantum yields, whilst all the negative angles are for species with 0.3 or lower values for this photophysical feature. This creates a valuable design parameter to estimate an interval of quantum yield by calculating the deviation angle thus providing structure–property relationship arguments.

Similarly, three groups can be noticed from the plotted data shown in Fig. 9; the two lowest values (0.01 and 0.03) were

explained before, followed by the series of compounds with increased Φ_F (from 0.16 to 0.31) which correspond to those showing hindered rotation and the low values of transition dipole moment. Finally, the last family of compounds shows a large increase in quantum yield (>0.70) which corresponds to hindered rotation and the largest transition dipole moments, leading to a structure–property relationship argument in terms of the behavior of this electronic characteristic.

III. Group electronegativity and inductive effects. Having a series of functional groups that share differently the electron

density of the phenyl moiety to which they are bonded gave us a parameter to be considered. Fig. 10 shows how the $\Delta\delta_F$ changes as the group electronegativity³⁰ increases for the *ortho* substituents.

Plotting the data, a fairly acceptable correlation can be obtained, showing that the variables are directly proportional. The inductive effect is due to differences in electronegativity between atoms bonded together. Based on the relation between electronegativity and the $\Delta\delta_F$, σ -Hammett coefficients related to inductive effects (σ_i) were also taken into account.³¹ Fig. 11 shows that $\Delta\delta_F$ increases as the σ -Hammett coefficients increase.

IV. Functional group hardness/softness. Besides the property of attracting electron density as a functional group, it was important to evaluate the effect of that electron density once distributed in the *ortho* substituent. The hardness/softness of phenyl-substituents was calculated using reported values and equations³² and the results of the NPA performed reported as the charge of the *ortho* functional group (Q_G). This information can be found in Table S2 (ESI[†]).

With our data treatment we found that monoatomic substituents such as fluoride and chloride are the hardest, followed closely by hydrogen. In the middle of the interval, one finds the hydroxyl and methyl groups.

Finally, the nitro group, the methoxy and the pyrenyl are prone to be labelled as soft. It is important to keep in mind that not only the charge located on each functional group is relevant to designate a substituent as soft or hard, but also the thermodynamic properties of ionization potential and electron affinity which are regarded within the Mulliken–Jaffe parameters.

Fig. 12 shows the trends found and the correlations between the hardness and softness of the *ortho* substituents and the $\Delta\delta_F$. At first sight, the plotted values show no correlation, however, when the data are divided in sections some information is apparent. For the monoatomic substituents, the hard-functional groups attached to the phenyl moiety, there is a clear correlation between the decreases in $\Delta\delta_F$ as hardness decreases, or as softness increases. The lack of another central point in the data, that may correspond to nitrile, just to provide an example, poses a limitation for claiming a trend or correlation for that section in the plot. In spite of that, there is the third section of the values that also presents a linear, inversely proportional correlation between $\Delta\delta_F$ and softness, which would give different linear behaviors depending on the bulkiness of the *ortho* substituent.

Finally, a parameter obtained through NPA charge partition, which brings together all studied and measured features, is the calculated charge for the *ortho*-substituents (Q_G), which establishes a trend with the rotational energy barriers, the $\Delta\delta_F$ and the Φ_F as shown in Fig. 13. For the rotational energy barriers (Fig. 13a) the absolute value of Q_G was used, evidencing a clear trend where the *ortho*-substituents with the largest charge are the ones with a lower rotational barrier, and as the functional group tends to neutrality, the barrier becomes larger. The same trend is observed for Φ_F . Eliminating two cases: nitro derivative **10** due to its low fluorescence for reasons discussed above, and

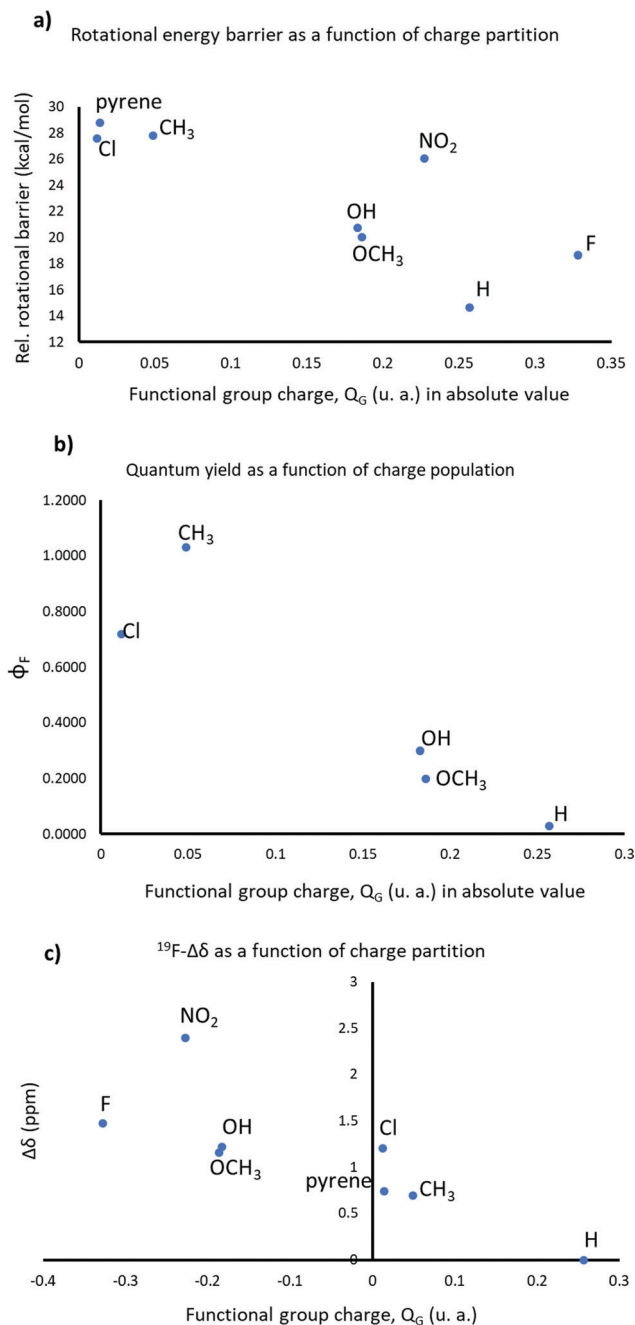


Fig. 13 Trends of rotational energy barrier, fluorescence quantum yield and $\Delta\delta_F$ as a function of the magnitude of the charge partition of the *ortho*-substituent.

pyrenyl **11** because of the nuances of the exceeding amount of vibrational relaxation modes. Fig. 13b shows that as the absolute value of Q_G becomes larger, the fluorescence quantum yield decreases, meaning that for the substituents close to neutral, we measured the highest values of Φ_F . This would mean that, when the *ortho*-substituent is highly charged, it favors some interactions that help reach the TS_{rot} in non-polar solvents; and, as has already been explained, when the molecule possesses *ortho* hindrance, it favors radiative relaxation. Therefore, large values of Q_G suggest that it is difficult to reach

the rotational barrier and find how much favored the emission properties would be. Fig. 13c shows the final trend established by Q_G , where it is observed that for the positive values of Q_G , $\Delta\delta_F$ decreases. In contrast, the most negatively charged species are the ones with the largest $\Delta\delta_F$ values, showing that attractive or repulsive interactions dictate the magnitude of this magnetic differentiation, as established by the value of Q_G .

Conclusions

A series of *meso*-substituted BODIPYs were synthesized. *ortho*-Aryl substitution proved to be a factor of important influence in the spectroscopic and photophysical properties because of the restriction to phenyl ring rotation. The magnitude and nature of the electrostatic interaction between *ortho*-substituents and the fluorine atoms of the BODIPY gives rise to an observable differentiation by ^{19}F -NMR, which is influenced by group electronegativity, hardness/softness and σ_I -Hammett constant of the *ortho* substituent. As $\Delta\delta_F$ increases, the group electronegativity and the σ -Hammett constants increase.

The *meso*-(*o*-aryl)-BODIPY, where free rotation of the phenyl group is restricted, leads to an increase in the fluorescence quantum yield compared to the reference *meso*-phenyl-BODIPY in non-polar solvents. Regarding quantum yields, the DFT calculations helped to gain insight into the relevant factors for this photophysical property. In the case of the reference BODIPY and the *p*-substituted analogues, the relaxation interval along the dihedral angle coordinate and the internal conversion $S_1 \rightarrow S_0$ energy are the most important factors that explain the emitting behavior. For the remaining *meso*-(*o*-aryl)-BODIPYs, the relaxation interval for the metastable S_1 conformer is the most important factor to understand the trends in the magnitude for the quantum yield, with some subtle differences between similar substituents for the IC relaxation pathways. Computational studies on the rotational energy barriers and charge partition provided insight into the TS_{rot} geometries and the close relationship between rotational barriers, $\Delta\delta_F$ and fluorescence quantum yields. The study of these parameters showed a structure–property relationship that provides design arguments for this kind of fluorophore.

Experimental section

Materials and methods

Chemicals used for the synthesis were of reagent grade. Spectroscopic grade solvents were used for all photophysical measurements. ^1H , ^{13}C , ^{11}B and ^{19}F NMR spectra were recorded with Bruker 400 MHz, VARIAN Unity Inova 300 MHz and Anasazi 90 MHz spectrometers. Chemical shifts for ^1H and ^{13}C NMR spectra are referenced relative to the residual protonated solvent. The ^{11}B NMR chemical shift is referenced relative to $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ($\delta = 0$ ppm), and the ^{19}F NMR chemical shift is given relative to CFCl_3 ($\delta = 0$ ppm). Data are listed in parts per million (ppm). UV-visible spectra were recorded on a VARIAN spectrometer. Fluorescence spectra were recorded on

a VARIAN spectrophotometer with a slit width of 10 nm, at 480 nm excitation wavelength and emission from 490 to 750 nm. The corresponding fluorescence quantum yield (Φ_f) was calculated according to a standard solution of rhodamine 6G in ethanol and was determined using the equation below,

$$\Phi_x = \Phi_s \left(\frac{A_s}{A_x} \right) \left(\frac{F_x}{F_s} \right) \left(\frac{n_x}{n_s} \right)^2$$

where Φ is the fluorescence quantum yield, A is the absorbance, F corresponds to the area under the emission curve and n is the refractive index of the solvents used in the measurement. The subscripts x and s represent the tested dye and the standard dye (rhodamine), respectively.

General synthesis

Synthesis of dipyrromethanes. To a solution of the corresponding aromatic aldehyde (1 eq.) in pyrrole (4 eq.) was added a catalytic amount of trifluoroacetic acid (TFA). The mixture was stirred at room temperature until the total consumption of the aldehyde. The crude product was washed with brine, extracted with CH_2Cl_2 , dried over anhydrous Na_2SO_4 and evaporated to dryness under vacuum. This crude was then purified using column chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate.³³

Synthesis of BODIPYs: Into the corresponding dipyrromethane dissolved in CH_2Cl_2 , DDQ (1 eq.) was added and the solution was stirred for 1 h at room temperature. To this oxidized product, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6 eq.) was added under a nitrogen atmosphere and stirred for another 15 min, then, triethylamine (3 eq.) was added dropwise and stirring was continued till the completion of the reaction which was monitored by TLC. The reaction mixture was then washed with brine and extracted with CH_2Cl_2 , and the organic layer was combined, dried over Na_2SO_4 and evaporated to dryness under vacuum to give the crude product. This was further purified by silica gel column chromatography to afford the corresponding BODIPY.³⁴

Characterization

4,4-Difluoro-8-phenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (1). Column chromatography using hexane/ethyl acetate (8 : 2) afforded $\mathbf{1}^{26}$ as a green crystalline solid (60%). M.p.: 103 °C. ^1H NMR [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 7.95 (m, 2H), 7.51–7.60 (m, 5H), 6.94 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR [100 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 147.3, 144.0, 134.9, 133.7, 131.6, 130.74, 130.44, 128.4. ^{11}B NMR [160 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -0.29 (t, $J_{\text{B-F}} = 29$ Hz). ^{19}F NMR [282 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -144.98 (q, $J_{\text{B-F}} = 29$ Hz).

4,4-Difluoro-8-(4-methoxyphenyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (2). Column chromatography with hexane/ethyl acetate (8 : 2) afforded $\mathbf{2}^{35}$ as an orange powder (61%). M.p.: 120–122 °C. ^1H NMR [400 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 7.92 (s, 2H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 6.56–6.54 (m, 2H), 3.92 (s, 3H). ^{13}C NMR [100 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): 162.3, 147.7, 143.6, 135.1, 132.6, 131.6, 126.6, 118.4, 114.3, 55.7. ^{11}B NMR [160 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -0.26 (t, $J_{\text{B-F}} = 28$ Hz). ^{19}F NMR [282 MHz, CDCl_3] (δ , ppm): -145.19 (q, $J_{\text{B-F}} = 28$ Hz).

4,4-Difluoro-8-(4-hydroxyphenyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (3). Column chromatography using hexane/ethyl acetate (8 : 2) afforded **3**³⁶ as a red crystalline solid (46%). M.p.: 151 °C. ¹H NMR [400 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 7.95 (s, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.99 (m, 4H), 6.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.82 (s, 1H). ¹³C NMR [100 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 158.6, 147.4, 143.5, 134.8, 132.6, 131.4, 126.3, 118.4, 115.6. ¹¹B NMR [160 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -0.25 (t, *J*_{B-F} = 28 Hz). ¹⁹F NMR [376 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -144.56 (q, *J*_{F-B} = 29 Hz).

4,4-Difluoro-8-(2-methylphenyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (4). Column chromatography using hexane/ethyl acetate (8 : 2) afforded **4**²⁶ as a green solid (10%). Mp: 135 °C. ¹H NMR [400 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 7.93 (s, 2H), 7.45–7.39 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.30–7.23 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 6.49 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H). ¹³C NMR [100 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 147.2, 144.5, 136.5, 135.6, 133.1, 131.2, 130.6, 129.9, 129.8, 125.4, 118.7, 20.1. ¹¹B NMR [128 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 0.31 (t, *J*_{B-F} = 28 Hz). ¹⁹F NMR [376 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -144.87 (dq, *J*_{B-F_a} = 28 Hz, *J*_{F-F} = 104 Hz), -145.56 (dq, *J*_{B-F_b} = 28 Hz, *J*_{F-F} = 104 Hz).

4,4-Difluoro-8-(2-methoxyphenyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (5). Column chromatography using hexane/ethyl acetate (8 : 2) afforded **5**³⁷ as an orange powder (20%). M.p.: 110–112 °C. ¹H NMR [400 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 7.90 (s, 2H), 7.50 (td, *J* = 8.3 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.08–7.03 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 6.48 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H). ¹³C NMR [100 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 157.2, 144.5, 143.8, 135.7, 131.6, 131.5, 131.1, 122.4, 120.1, 118.1, 111.3, 55.6. ¹¹B NMR [128 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 0.31 (t, *J*_{B-F} = 28 Hz). ¹⁹F NMR [376 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -144.47 (dq, *J*_{B-F_a} = 28 Hz, *J*_{F-F} = 104 Hz), -145.63 (dq, *J*_{B-F_b} = 28 Hz, *J*_{F-F} = 104 Hz).

4,4-Difluoro-8-(2,4-dimethoxyphenyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (6). Column chromatography using hexane/ethyl acetate (8 : 2) afforded **6** as a red powder (25%). M.p.: 156–157 °C. FTIR-ATR (ν, cm⁻¹): 3108, 2937, 1383, 1255, 1167, 1110, 1063, 979, 837, 780, 746, 706, 618, 582, 420. ¹H NMR [400 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 7.87 (s, 2H), 7.24 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 6.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (s, 3H). ¹³C NMR [100 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 162.7, 158.7, 144.6, 144.3, 136.4, 132.9, 131.5, 117.9, 115.3, 104.3, 99.0, 55.6, 55.5. ¹¹B NMR [128 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 0.29 (t, *J*_{B-F} = 29 Hz). ¹⁹F NMR [282 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -144.56 (dq, *J*_{B-F_a} = 29 Hz, *J*_{F-F} = 107 Hz), -145.72 (dq, *J*_{B-F_b} = 29 Hz, *J*_{F-F} = 107 Hz). HRMS-ESI-TOF: Experimental mass for C₁₇H₁₅BFN₂O₂ *m/z* 309.120512; calculated *m/z* 309.1211; % error: 0.361884; [M - F]⁺.

4,4-Difluoro-8-(2-hydroxyphenyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (7). Column chromatography using hexane/ethyl acetate (8 : 2) afforded **7**³⁸ as a green powder (10%). M.p.: 134–136 °C. ¹H NMR [300 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 7.89 (s, 2H), 7.4 (td, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H) 7.25 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J*₂ = 1.7 Hz, 1H), 7.04–6.89 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 6.49 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H). ¹³C NMR [75 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 153.6, 144.8, 143.0, 135.2, 132.1, 131.6, 120.4, 120.1, 120.0, 119.0, 117.1. ¹¹B NMR [160 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -0.28 (t, *J*_{B-F} = 28 Hz). ¹⁹F NMR [282 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -143.72 (dq, *J*_{B-F_a} = 28 Hz, *J*_{F-F} = 104 Hz), -144.94 (dq, *J*_{B-F_b} = 28 Hz, *J*_{F-F} = 104 Hz).

4,4-Difluoro-8-(2-chlorophenyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (8). Column chromatography using hexane/acetone (9 : 1) afforded **8** as an orange-green crystalline solid (23%). M.p.: 103 °C. ¹H NMR [400 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 7.94 (s, 2H), 7.58–7.52 (m, 1H), 7.52–7.45 (m, 1H), 7.43–7.35 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 6.51 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H). ¹³C NMR [100 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 145.1, 143.5, 135.4, 133.3, 132.5, 131.6, 131.2, 131.2, 130.3, 126.6, 118.9. ¹¹B NMR [128 MHz, CDCl₃] δ -0.68 (t, *J* = 28 Hz). ¹⁹F [376 MHz, CDCl₃] δ -144.47 (dq, *J*_{B-F_a} = 28 Hz, *J*_{F-F} = 105 Hz), -145.67 (dq, *J*_{B-F_b} = 28 Hz, *J*_{F-F} = 105 Hz). ES-MS: (C₁₅H₁₀BClF₂N₂) 283.5 [M⁺ - F].

4,4-Difluoro-8-(2-fluorophenyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (9). Column chromatography using hexane/ethyl acetate (9 : 1) afforded **9** as a red crystalline solid (16%). ¹H NMR [90 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 7.49 (s, 2H), 7.24–6.77 (m, 4H), 6.51 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 6.18 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H). ¹⁹F NMR [84.7 MHz, CDCl₃] δ -110.86 (s), -143.88 (dq, *J*_{B-F_a} = 28 Hz, *J*_{F-F} = 104 Hz), -145.35 (dq, *J*_{B-F_b} = 28 Hz, *J*_{F-F} = 104 Hz).

4,4-Difluoro-8-(2-nitrophenyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (10). Column chromatography using hexane/ethyl acetate (8 : 2) afforded **10**²⁰ as an orange solid (14%). Mp: 198 °C ¹H NMR [500 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 8.22 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.84–7.69 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 6.51 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H). ¹³C NMR [125 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 149.1, 145.3, 142.6, 134.6, 133.2, 132.3, 131.3, 129.8, 128.4, 125.2, 119.2. ¹¹B NMR [160 MHz, CDCl₃] δ -0.69 (t, *J* = 28 Hz). ¹⁹F [470 MHz, CDCl₃] δ -143.92 (dq, *J*_{B-F_a} = 28 Hz, *J*_{F-F} = 104 Hz), -146.32 (dq, *J*_{B-F_b} = 28 Hz, *J*_{F-F} = 104 Hz).

4,4-Difluoro-8-(1-pyrenyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (11). Column chromatography using hexane/ethyl acetate (9 : 1) afforded **11**¹⁷ as a green crystalline powder (20% yield). M.p.: 134–135 °C. ¹H NMR [400 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 8.3–8.0 (m, 11H), 6.62 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 6.46 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H). ¹³C NMR [100 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): 146.6, 144.5, 136.6, 132.6, 131.8, 131.4, 130.8, 130.5, 129.1, 128.6, 127.9, 127.9, 127.2, 126.7, 126.3, 126.0, 125.0, 124.6, 124.3, 124.1, 118.9. ¹¹B NMR [160 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -0.06 (t, *J*_{B-F} = 28 Hz). ¹⁹F NMR [282 MHz, CDCl₃] (δ, ppm): -144.51 (dq, *J*_{B-F_a} = 28 Hz, *J*_{F-F} = 104 Hz), -145.26 (dq, *J*_{B-F_b} = 28 Hz, *J*_{F-F} = 104 Hz).

Computational methodology

All calculations were carried out taking hexane as solvent, trying to match or correlate experimental observations in a solvent with good emission properties and discarding toluene to avoid possible π -stacking interactions with the studied species.

Geometry optimizations were carried out through all-electron calculations using the B3LYP hybrid functional at the def2SVP theory level using the SMD solvation approach, to obtain the geometries of the lowest energy for the studied species and to analyze important structural details. Regarding the computation of rotational barriers, all geometries were re-optimized with the M06-2X hybrid functional and the def2SVP basis set using the SMD solvation model to refine the computation of energetics. Scans through redundant coordinates for the dihedral angle between the BODIPY and the *meso* substituents were done using the M06-2X/def2SVP approach with the SMD solvation model. This combination was a proven approach in

the field of thermochemistry, energetics, energy barriers, among other features.^{39–41}

The energy maximum of each corresponding scan was then optimized as a transition state (TS) to determine the real geometry and rotational barrier of such TSs. This was done also with the M06-2X/def2SVP theory level and SMD solvation approach. Time-dependent Density Functional Theory (TD-DFT) calculations were run using the same functional at the 6-311g(d,p) theory level with the CPCM solvation method, to obtain the value for the dipole moment corresponding to the main transition ($S_0 \rightarrow S_1$) for all BODIPY derivatives.

After determining the orbital behavior of the $S_0 \rightarrow S_1$ transition, the energetic evolution of S_1 was calculated at the M06-2X/def2SVP theory level using the SMD solvation method in hexane, by the TDDFT approach to the most representative points in the rotational scan. The vertical transition energies would shape the curve for the energy of the S_1 excited state for each species, as a function of dihedral angle, to be compared with the rotational energy barriers, this is an approach known in the literature to describe similar phenomena to the one studied in our contribution.⁴² The same analysis was carried out for S_2 and S_3 excited states and the respective oscillator strengths for the three excited states.

Natural Population Analysis (NPA) was performed for all compounds using the B3LYP functional at the 6-31g(d,p) theory level to calculate the charge partition for all atoms in the studied species and thus to calculate the hardness/softness of the functional groups in the aryl portions of the BODIPY derivatives. Electrostatic potential (ESP) maps as surfaces and contours were produced to analyze the distribution of electrostatic partition in all the studied molecules, these computations were done using the CPCM solvation model.

All calculations were run using the Gaussian 09 software and the GaussView 5.0 visualization suite.⁴³

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

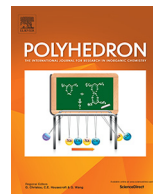
Acknowledgements

MFP (576515) and OGA (239984) thank CONACYT for their doctoral scholarship. MFP also thanks the scholarship awarded by Agilent Technologies for the internship in France. The authors acknowledge financial support from CONACYT A1-S-7642, PAIP and PAPIIP IN222819 and the French-Mexican International Laboratory (LIA-LCMMC-CONACYT FONCYT 069/2018). Thanks to María Luisa Rodríguez and María Eugenia Ochoa for NMR experiments and Geiser Cuellar for Mass Spectra.

Notes and references

- 1 A. Treibs and F.-H. Kreuzer, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1968, **718**, 208–223.
- 2 V. Lakshmi, W.-Z. Lee and M. Ravikanth, *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 16006–16014.
- 3 A. Loudet and K. Burgess, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 4891–4932.
- 4 T. Kálai and K. Hideg, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 10352–10360.
- 5 S. Choi, J. Bouffard and Y. Kim, *Chem. Sci.*, 2014, **5**, 751–755.
- 6 H. Guo, Y. Jing, X. Yuan, S. Ji, J. Zhao, X. Li and Y. Kan, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 3844–3853.
- 7 T. Bura, P. Retailleau, G. Ulrich and R. Ziessel, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 1109–1117.
- 8 E. Xochitiotzi-Flores, A. A. Islas-Mejía, H. García-Ortega, M. Romero-Ávila, J. M. Mendez-Stivalet, M. D. P. Carreón-Castro, R. Santillan, M. Maldonado-Domínguez, R. Arcos-Ramos and N. Farfán, *J. Organomet. Chem.*, 2016, **805**, 148–157.
- 9 S. P. Singh and T. Gayathri, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 4689–4707.
- 10 M. Ozdemir, D. Choi, G. Kwon, Y. Zorlu, B. Cosut, H. Kim, A. Facchetti, C. Kim and H. Usta, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2016, **8**, 14077–14087.
- 11 C. L. Dale, S. J. Hill and B. Kellam, *Med. Chem. Commun.*, 2012, **3**, 333–338.
- 12 E. Xochitiotzi-Flores, A. Jiménez-Sánchez, H. García-Ortega, N. Sánchez-Puig, M. Romero-Ávila, R. Santillan and N. Farfán, *New J. Chem.*, 2016, **40**, 4500–4512.
- 13 S. G. Awuah and Y. You, *RSC Adv.*, 2012, **2**, 11169.
- 14 R. Ziessel, G. Ulrich and A. Harriman, *New J. Chem.*, 2007, **31**, 496–501.
- 15 K. Tram, H. Yan, H. A. Jenkins, S. Vassiliev and D. Bruce, *Dyes Pigm.*, 2009, **82**, 392–395.
- 16 D. A. Merkushev, S. D. Usoltsev, Y. S. Marfin, A. P. Pushkarev, D. Volyniuk, J. V. Grazulevicius and E. V. Rumyantsev, *Mater. Chem. Phys.*, 2017, **187**, 104–111.
- 17 J. Bañuelos, I. J. Arroyo-Córdoba, I. Valois-Escamilla, A. Alvarez-Hernández, E. Peña-Cabrera, R. Hu, B. Zhong Tang, I. Ensal, V. Martínez and I. López Arbeloa, *RSC Adv.*, 2011, **1**, 677–684.
- 18 A. C. Benniston, A. Harriman, V. L. Whittle and M. Zelzer, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 523–530.
- 19 S. Hermanek, *Chem. Rev.*, 1992, **92**, 352–362.
- 20 P.-E. Doulain, C. Goze, E. Bodio, P. Richard and R. A. Decréau, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 4474–4477.
- 21 R. F. Kubin and A. N. J. Fletcher, *J. Lumin.*, 1982, **27**, 455–462.
- 22 E. Collado-Fregoso, J. S. Zugazagoitia, E. F. Plaza-Medina and J. Peon, *J. Phys. Chem. A*, 2009, **113**, 13498–13508.
- 23 G. Ulrich, R. Ziessel and A. Harriman, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 1184–1201.
- 24 F. Winnik, *Chem. Rev.*, 1993, **93**, 587–614.
- 25 Y. Niko, S. Sasaki, K. Narushima, D. K. Sharma, M. Vacha and G. I. Konishi, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 10794–10805.
- 26 H. L. Kee, C. Kirmaier, L. Yu, P. Thamyongkit, W. J. Youngblood, M. E. Calder, L. Ramos, B. C. Noll, D. F. Bocian, W. R. Scheidt, R. R. Birge, J. S. Lindsey and D. Holten, *J. Phys. Chem. B*, 2005, **109**, 20433–20443.
- 27 F. Li, S. I. Yang, Y. Ciringh, J. Seth, C. H. Martin, D. L. Singh, D. Kim, R. R. Birge, D. F. Bocian, D. Holten and J. S. Lindsey, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **120**, 10001–10017.
- 28 L. Jiao, C. Yu, J. Wang, E. A. Briggs, N. A. Besley, D. Robinson, M. J. Ruedas-Rama, A. Orte, L. Crovetto,

- E. M. Talavera, J. M. Alvarez-Pez, M. Van Der Auweraer and N. Boens, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 89375–89388.
- 29 H. Qian, M. E. Cousins, E. H. Horak, A. Wakefield, M. D. Liptak and I. Arahamian, *Nat. Chem.*, 2017, **9**, 83–87.
- 30 F. De Proft, W. Langenaeker and P. Geerlings, *J. Phys. Chem.*, 1993, **97**, 1826–1831.
- 31 Y. Takahata and D. P. Chong, *Int. J. Quantum Chem.*, 2005, **103**, 509–515.
- 32 S. Kaya and C. Kaya, *Mol. Phys.*, 2015, **113**, 1311–1319.
- 33 D. T. Gryko, D. Gryko and C.-H. Lee, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 3780–3789.
- 34 R. W. Wagner and J. S. Lindsey, *Pure Appl. Chem.*, 1996, **68**, 1373–1380.
- 35 L. Betancourt-Mendiola, I. Valois-Escamilla, T. Arbeloa, J. Bañuelos, I. López Arbeloa, J. O. Flores-Rizo, R. Hu, E. Lager, C. F. A. Gómez-Durán, J. L. Belmonte-Vázquez, M. R. Martínez-González, I. J. Arroyo, C. A. Osorio-Martínez, E. Alvarado-Martínez, A. Urías-Benavides, B. D. Gutiérrez-Ramos, B. Z. Tang and E. Peña-Cabrera, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 5771–5782.
- 36 M. Baruah, W. Qin, N. Basarić, W. M. De Borggraeve and N. Boens, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 4152–4157.
- 37 R. I. Roacho, A. J. Metta-Magaña, E. Peña-Cabrera and K. H. Pannell, *J. Phys. Org. Chem.*, 2013, **26**, 345–351.
- 38 T.-I. Kim, S. B. Maity, J. Bouffard and Y. Kim, *Anal. Chem.*, 2016, **88**, 9259–9263.
- 39 N. Mardirossian and M. Head-Gordon, *J. Chem. Theory Comput.*, 2016, **12**, 4303–4325.
- 40 F. Weigend and R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2005, **7**, 3297–3305.
- 41 A. V. Marenich, C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, 2009, **113**, 6378–6396.
- 42 C. Kubli-Garfias, K. Salazar-Salinas, E. C. Perez-Angel and J. M. Seminario, *J. Mol. Model.*, 2011, **17**, 2539–2547.
- 43 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Menucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpak, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelliv, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Ciolowski and J. Fox, *Gaussian 09, Revisions, A.02, Revision D.01*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.



Brominated BODIPYs as potential photosensitizers for photodynamic therapy using a low irradiance excitation

Valdez-Calderón Alejandro^{a,1}, Farfán-Paredes Mónica^{b,1}, Araujo-Padilla Xelha^{c,1}, Rodríguez Mario^{a,*}, Ramos-Ortiz Gabriel^{a,*}, Farfán Norberto^b, Ramón-Gallegos Eva^c

^a Centro de Investigaciones en Óptica, A. P. 1-948, 37000 León, Gto, Mexico

^b Facultad de Química, Departamento de Química Orgánica UNAM, 04510 Mexico, DF, Mexico

^c Departamento de Morfología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, CDMX., Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 August 2019

Accepted 28 October 2019

Available online 2 November 2019

Keywords:

BODIPY

Bromine substitution

Photosensitizer

Oxygen generation

PDT

ABSTRACT

Three novel BODIPY-chromophores **4**, **6** and **7** were synthesized by simple condensation reaction of thio-carboxaldehyde and pyrrole ring. Molecular structures were designed to contain thiophene rings and different arrangements for bromine substitution. The effect of these arrangements on the generation of singlet oxygen and optical properties was studied. In general, the presence of thiophene rings produces red-shifts in absorption spectra while three bromine substitution (**6**) tend to produce the largest singlet oxygen generation. Results show that these BODIPYs are excellent chromophores with high absorption coefficient, however they are poor fluorophores (with quantum yields <1%). Compounds **4**, **6** and **7** were evaluated in three different organic solvents for the generation of singlet oxygen by using a spectrophotometric method, obtaining maximum quantum efficiencies of singlet oxygen generation of 84, 93 and 74% for **4**, **6** and **7**, respectively. The compounds comprise excellent photo- and chemical stability against reactive oxygen species. These BODIPYs show good compatibility to aqueous media and conserve most of their optical properties obtained in organic solvents. These results motivated to evaluate these BODIPYs as photosensitizers in photodynamic therapy (PDT). In particular, **4** used as photosensitizer showed 60% of HeLa cells viability reduction, determined by MTT assay.

© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The Photodynamic therapy (PDT) is a non-invasive treatment of cancer that uses a non-toxic drug, called photosensitizer (PS). When a PS is irradiated with light of appropriate wavelength in the presence of oxygen, it generates highly reactive oxygen species (ROS), mainly singlet oxygen (¹O₂). ROS cause oxidative damage to proteins, lipids and nucleic acids, leading to cell death by necrosis and/or apoptosis [1]. An attractive characteristic for PDT is the production of ROS at specific regions of interest in biological tissues, i.e., highly localized and specific tumor treatments. PDT has other advantages over more conventional cancer therapies such as cost effectiveness and higher cure rates [2]. In PDT, the singlet oxygen is generated when a photoexcited PS transfers its electronic energy to the ground-state of molecular oxygen. The generation of singlet oxygen can be quantified by direct and indirect techniques, and the singlet oxygen quantum yield (Φ_{Δ}) is the scale to measure the

capability of a PS to generate oxygen-based toxic species [3]. An important parameter for this therapy is the PDT dose defined as the product of the PS concentration and the light fluence in the target [4].

PSs are classified according to their molecular structure in porphyrins and non-porphyrins, being the first type the most common; for example, protoporphyrin IX and porphyrin sodium have been used clinically in the treatments of lung, esophagus, pancreatic and bladder cancer [5,6]. In the case of PSs having non-porphyrin structures, the investigations are considerably less extensive, although there are some reports on the structural modification of fullerenes [7], cyanines [8], hypericins [9] and semiconductors [10] to improve photochemotherapeutic properties. There are also many reports that use commercial colorants including Rose Bengal and Methylene Blue in PDT studies for cervical, colon and brain cancer [11–13].

There are various desirable characteristics of an PS intended to be employed in PDT: high purity of the substance, high absorption coefficient in the spectral region of optical excitation, long triplet state lifetimes, high values of Φ_{Δ} in different solvents and high photostability [14,15]. Recently, in the search of novel chro-

* Corresponding authors.

E-mail addresses: mrodri@cio.mx (R. Mario), garamoso@cio.mx (R.-O. Gabriel).

¹ These authors contributed equally to this work.

mophores to be used as PSs, the organic boron derivatives, known as BODIPYs, have attracted considerable attention because of their very favorable chemical-physical features, including high extinction coefficients in the visible region and resistance to photobleaching [16]. Furthermore, the versatility in their synthesis allows modulating optical properties to enhance their therapeutic efficiency through an exhaustive and selective structural modification/functionalization around the core structure [17]. The facility to modify the BODIPY structures has permitted to improve the values of Φ_{Δ} from 0.09 to 0.96 [18–22]. It is known that nonhalogenated BODIPYs show very low triplet excited state formation because the present high emission and values of Φ_{Δ} are low. In fact, theoretical predictions showed that the insertions of bromine atoms into the BODIPY structure promote the intersystem crossing between states with different spin multiplicities [23]. It was reported a theoretical evaluation of electronic parameters as singlet-triplet energy gap and spin-orbit coupling constants for brominated-BODIPY compounds and it was established its capability as photosensitizers for PDT [24]. However, the insertion of halogen atoms in BODIPY structures promotes the increment of dark cytotoxicity, reducing the therapeutic properties of materials [16]. In this sense, some studies support that the insertion of iodides or bromine atoms in BODIPY structure favors the intramolecular intersystem crossing (ISC), while decreasing its fluorescence due to the “heavy atom effect” which prolongates the excited state lifetime which facilitates non-radiative relaxation and transferred to the oxygen triplet [25–27]. Other molecular modification to increment the Φ_{Δ} BODIPY values involve the insertion of donor substituent [28]. PDT is based on the possibility to generate oxygen triplet and its cytotoxic effect, studies shows that Φ_{Δ} parameter of PS in different solvents to corroborate the possible photodynamic effect in cells [29]. Some BODIPY derivatives are reported for biomedical treatments as in covalent organic frameworks (COFs) [30] and in nanoparticles using PEG as a lysosomal target [31].

In this work, we described the synthesis of three BODIPYs (**4**, **6** and **7**) containing in their structure thiophene ring and different arrangements for bromine substitution. This work has been motivated from the need to develop new BODIPY-based PSs for singlet oxygen. The compounds here reported exhibit high values of Φ_{Δ} measured by using an indirect methodology. Optical and photosensitizing properties were evaluated in organic solvents with different polarity; results show that some of these properties remain in aqueous medium. Additionally, the photo- and chemical stability of these BODIPYs were determined in order to establish their potential as PS in PDT. Compound **4** was chosen to perform cytotoxicity and phototoxicity studies in HeLa cell line.

2. Experimental section

2.1. General procedures, materials and instrumentation

All starting materials were purchased from Sigma-Aldrich and utilized without further purification. The solvents were purified by distillation over appropriate drying agents. Photophysical properties of compounds were measured in diluted solution (2 μ M) within UV quartz cuvette (pathlength of 10 mm). Electronic absorption spectra were obtained with a Perkin Elmer LAMBDA 2S UV-Vis spectrophotometer in absorbance mode. The emission spectra and quantum efficiency of fluorescence were measured with a spectrofluorometer (Edinburgh Instruments, model FS5). The power of diode laser (532 nm) utilized in the study of photosensitizing properties was determined by a Thorlabs potentiometer. Reactions were monitored by TLC on pre-coated silica gel plates (ALUGRAM SIL G/UV₂₅₄) and revealed by exposure to a UV₂₅₄ lamp. Melting points were measured in a Barnstead

Electrothermal 9300 apparatus and are corrected. NMR experiments (¹H, ¹³C, ¹¹B, ¹⁹F and 2D) were obtained in CDCl₃ and CD₃-COCD₃ solutions using a JEOL ECA-400 (400 MHz) spectrometer. Chemical shifts (δ , ppm) are reported relative to CDCl₃, BF₃·Et₂O and CFCl₃. FTIR experiments were performed with a PerkinElmer Spectrum 400 instrument. HRMS data was acquired in an Agilent Technologies MS TOF spectrometer.

2.2. Generation of singlet oxygen

Production of singlet oxygen was determined by an indirect method based on the chemical reaction of 1,3-diphenylisobenzofuran (DPBF) as a chemical trap. The procedure to test the generation of singlet oxygen is as follows: BODIPY solution (2 μ M) was prepared in different organic solvents (acetonitrile, ethanol and methanol) and oxygenated for 10 min. A solution of DPBF (30 μ M) was added in the same amount of volume to the BODIPY solution. The mixture of the BODIPY to be tested as PS and the chemical trap was irradiated using a continuous laser ($\lambda = 532$ nm) with intensity of 1.2 W/cm², and every 3 min the corresponding absorption spectrum of the solution was obtained. The quantum yield of singlet oxygen (Φ_{Δ}) was calculated by a method described in the literature [32–34].

$$\frac{\phi_{\Delta} I_{Abs}}{k} = \frac{\phi_{\Delta}^{ref} I_{Abs}^{ref}}{k^{ref}}$$

where k is the constant of degradation (k) and I is the absorption value at the wavelength of excitation.

To study the generation of singlet oxygen in aqueous medium, Uric Acid (UA) was employed as chemical trap. UA (100 μ M) was prepared in phosphates buffer solution (pH = 7.4) which was added into the same volume of ethanol-water (2:8) mixture containing the BODIPY under test (3 μ M) previously aerated (10 min). The mixture was irradiated every 3 min using a continuous laser ($\lambda = 532$ nm) with an intensity of 1.22 W/cm² and then its UV-visible spectrum after each irradiation was obtained. The ¹O₂ scavenger absorption was monitored through a decreased in electronic absorption band of UA at 291 nm. This effect was plotted against irradiation time.

2.3. Photostability and stability against singlet oxygen of **4**, **6** and **7** compounds

Photo-stability of **4**, **6**, **7** was studied by direct exposition of solutions to the focused illumination from a 150 Watts Xenon lamp. The absorbance of the peak of maximum absorption was then monitored every 15 min for a total time of 120 min.

The study of stability against ¹O₂ was conducted to determine whether BODIPYs degraded by the presence of reactive oxygen species. This information was obtained from the experiments of singlet oxygen generation where in the initial and final concentrations of **4**, **6**, **7** were compared after 21 min of irradiation.

2.4. Cell culture conditions

The human cervical carcinoma HeLa cell line was grown as monolayer culture in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM; Gibco) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS; Biowest), and 100 U/mL penicillin-streptomycin (Gibco). Cells were kept at 37 °C in atmosphere with 5% CO₂ in a humidified incubator.

2.5. Exposure to BODIPY in cell culture

BODIPY **4** was dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO; Sigma-Aldrich) at a 1 \times 10⁴ μ M concentration to prepare a BODIPY stock

solution 600 μM in ultra-pure water. The stock solution was sterilized by filtration through a 0.22 μm pore membrane (Jet Biofil) before being diluted in serum-free DMEM. Serial 1:2 BODIPY dilutions were prepared from 200 to 3.125 μM to be added to HeLa cells seeded in 96-well culture plates (Jet Biofil) at 6×10^3 cells/well density. After 24 h at 37 $^\circ\text{C}$ of incubation in the dark, the highest BODIPY concentration without effect on viability cell determined by MTT assay was selected. The tests were carried out by tripling each condition in three independent experiments.

2.6. BODIPY photodynamic effect on cell viability

Cells were seeded as described above and incubated for 24 h at 37 $^\circ\text{C}$ with serum-free DMEM containing BODIPY in a concentration selected that did not have effect on viability in the dark. After BODIPY incubation, cell medium was replaced with fresh serum-free medium without BODIPY before exposure to green laser light at 532 nm (9.5 J/cm², 25 mW); cells were then incubated normally until the viability assay 24 h after the irradiation. As control groups, cells seeded in parallel were exposed to the green light without BODIPY treatment (light control) or were incubated with BODIPY without light exposure (BODIPY control), in addition to untreated cells as viability control. The assay was repeated three times independently with triplicates of each group.

2.7. Cellular viability by MTT assay

Viability of cells was determined by the MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) tetrazolium reduction assay, that is based on the activity of mitochondria enzymes that reduce a water-soluble tetrazolium salt to a purple insoluble formazan product. After the treatments or light exposure assays, cells were incubated during 24 h at 37 $^\circ\text{C}$ under normal CO₂ and humidity conditions. The medium cell was replaced by a MTT solution 0.1 mg/mL in serum-free medium and the cells were incubated for 3 h at 37 $^\circ\text{C}$, allowing the formation of formazan dye that is exclusively carried out by viable cells. Then supernatants were removed and resulting formazan chromophore was dissolved with 100 μL of isopropanol pH 4 for 10 min at room temperature in a shaker at 150 rpm. Absorbance intensity of the solutions of formazan were measured at 595 nm (A_{595}) by an ELISA ELx808 (BioTek) reader. Cell viability was proportional to the A_{595} value and this was expressed as a percentage of the cell viability of control cells with the follow equation.

$$\% \text{ cell viability} = \frac{\text{Mean } A_{595} \text{ treated cells}}{\text{Mean } A_{595} \text{ control cells}} \times 100$$

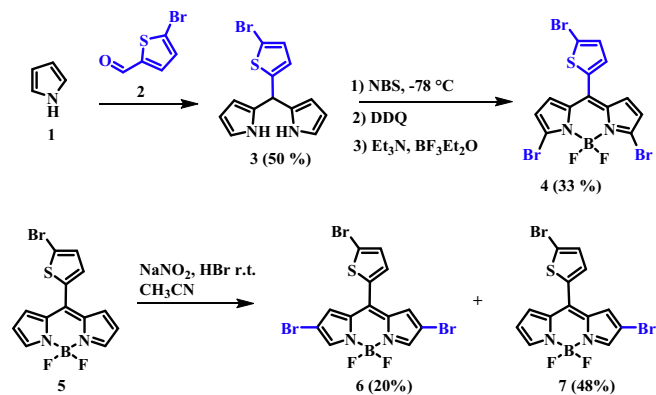
2.8. Statistical analysis

Three independent experiments of each assay were statistically evaluated by a one-way analysis of variance (ANOVA) with the SigmaPlot 12.0 program. A multiple comparison between groups was performed using Student-Newman-Keuls test and $p \leq 0.05$ was considered statistically significant. Values were expressed as mean \pm standard error of the mean (SEM).

3. Results and discussion

3.1. Synthesis and characterization of compounds

BODIPYs 4, 6 and 7 comprising two or three bromine atoms were synthesized according to **Scheme 1**. BODIPY **4** was prepared from intermediate dipyrromethane **3** with a yield of 33% [35]. BODIPY **5** was synthesized following the methodology published



Scheme 1. Synthetic route for the BODIPYs investigated in this work.

by You and collaborators [36]; the spectroscopic data confirmed its presence and matched with the previously reported [37]. Beta brominated BODIPYs were prepared from **5** using HBr and NaNO₂ in order to form in situ molecular bromine (**Scheme 1**). NMR spectroscopy confirmed the presence of the products (See supplementary information), where the ¹H NMR spectrum of BODIPY **6** showed only four signals due to high symmetry, a single signal at $\delta = 7.44$ ppm corresponds to H-1 while a single signal at $\delta = 7.97$ ppm corresponds to H-3. BODIPY **7** showed seven signals due to the loss of symmetry, a single signal at $\delta = 7.21$ ppm corresponds to H1 and a signal at $\delta = 7.78$ ppm corresponds to H-3. Evidence of boron complexation was obtained through ¹¹B- and ¹⁹F NMR experiments; for both compounds, a triple signal in $\delta = -2.69$ ppm ($J_{B-F} = 28$ Hz), and a quartet at in $\delta = -145$ ppm ($J_{B-F} = 28$ Hz), respectively.

3.2. Optical characterization

Photophysical properties of **4**, **6** and **7** were measured in three different solvents (acetonitrile, methanol, ethanol and ethanol:water 1:1). Absorption spectra of these compounds are shown in **Fig. 1**. These spectra are characterized by two absorption bands, the first at the wavelength range of 510–550 nm and the second at 320–425 nm. The first band corresponds to S₀-S₁ ($\pi \rightarrow \pi^*$) electronic transition of dipyrromethene ring, while the second band is associated to S₀-S₂ ($\pi \rightarrow \pi^*$) transition of boradiazaindacene core. The characteristic absorption band of the BODIPYs ring is reported around 500 nm, so that the introduction of the thiophene ring and bromine atoms promotes an expected bathochromic shift in **4**, **6** and **7**. This molecular design was envisioned to obtain BODIPY derivatives possessing absorption peaks around green color (532 nm). This wavelength is of interest because corresponds to the emission line of solid state lasers (Nd:Yag, Nd:YLF, Nd:YVO₄) whose wide commercial availability make them feasible as light sources in PDT (the laser light can be delivered to the target site using optical fibers and an illuminator tip). In regards to bromine substitution, it was observed that compound **6** with bromine substitution on position C-2-6, shows a red-shifted absorption band compared to **4** that possess substitution on C-3-5. Compound **7** containing asymmetric bromine substitution exhibits blue-shifting in absorption compared with BODIPY containing three halogen atoms, these results are in agreement with reported theoretical approximations [24]. Compound with asymmetrical substitution **7** shows the largest molar absorption regardless of solvent. Photoluminescence of compounds **4**, **6** and **7** was evaluated in solution by using the same solvents employed for the absorption spectroscopy. The peak of emission band was located in the range from 660 to 690 nm (**Fig. 1**); the intensity of emission was rather weak

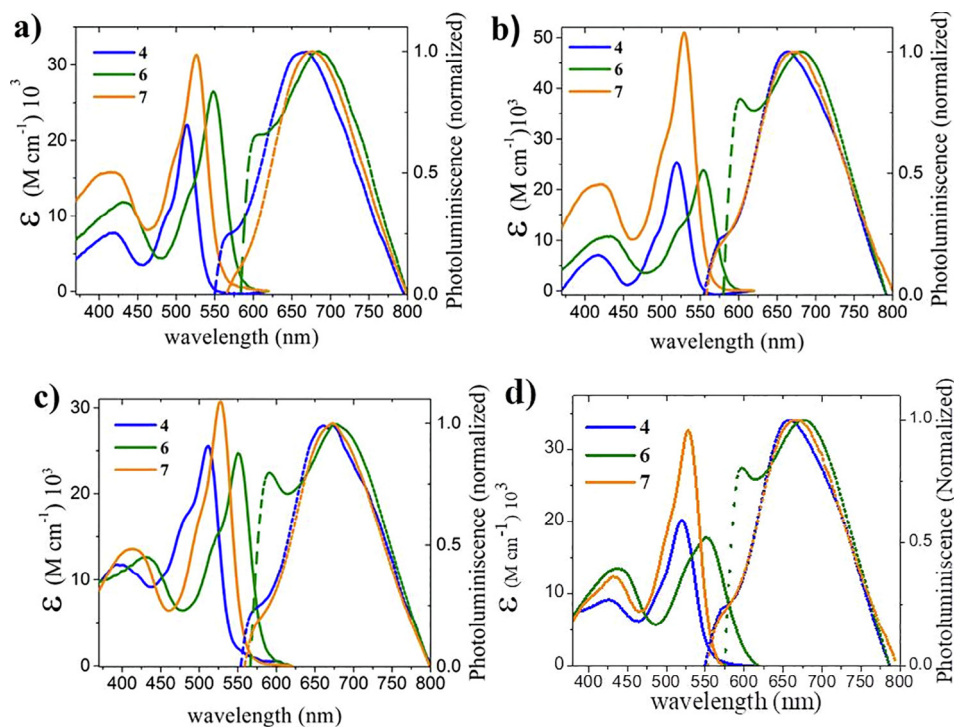


Fig. 1. Absorption and emission spectra of compounds **4**, **6** and **7** in a) acetonitrile, b) ethanol, c) methanol and d) ethanol:water.

with quantum yields of fluorescence (Φ_F) less than 1%. Theoretical approximations predicted that low fluorescent properties favor the internal conversion electronic transitions that promote the oxygen generation process [24]. A summary of these optical properties is presented in Table 1. This table also includes the properties of BODIPYs in an aqueous solution (water-ethanol 80:20%).

3.3. Singlet oxygen generation

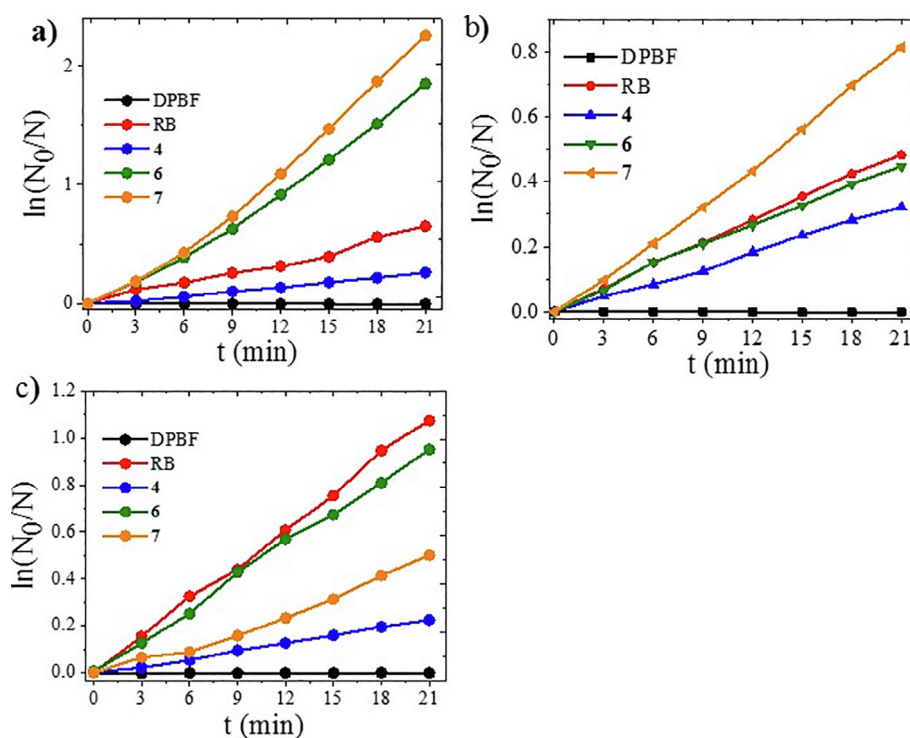
After measuring the absorption and emission properties of BODIPYs **4**, **6** and **7**, the singlet oxygen quantum yield, Φ_Δ in solutions of different organic solvents was investigated. The measurements were performed by the indirect (spectrophotometric) method [38,39] using 1,3-diphenyl isobenzofuran (DPBF) as a chemical trap. A mix of each compound (**4**, **6** and **7**) and DPBF previously aerated with oxygen were irradiated with a continuous wave green laser (532 nm). Upon excitation of BODIPYs and the subsequent generation of 1O_2 , the absorption of DPBF undergoes reduction due to oxidative degradation. In these experiments the reduction in the absorption band of DPBF was evaluated every 3 min until totalizing 21 min. Similar tests were carried out for the standard photosensitizer Rose Bengal in solutions of the same solvents. Rose Bengal is used as reference since its efficiency to generate 1O_2 is well known ($\Phi_{\Delta(\text{aqueous})} = 0.75$, $\Phi_{\Delta(\text{Acetonitrile})} = 0.53$, $\Phi_{\Delta(\text{Ethanol})} = 0.68$ and $\Phi_{\Delta(\text{methanol})} = 0.76$) [32–34].

Figs. S2–S4 present the absorption spectra of the mixtures of DPBF and the BODIPYs under tests using acetonitrile, ethanol and methanol as solvents, respectively. These figures also show the mixtures of DPBF and Rose Bengal (RB) used as reference. In these spectra the maximum of absorption for DPBF is at ca 410 nm regardless of solvent. Upon light irradiation, the absorbance of a solution of DPBF alone remains stable, but in presence of **4**, **6** and **7** the absorbance continuously decreases due to the generation of 1O_2 . Notice that the corresponding peaks of absorption of **4**, **6** and **7** remain without changes indicating good stability against

the generation and presence of 1O_2 . Fig. 2 presents a plot of the natural logarithm of the ratio of the initial concentration (N_0) and the concentration at a given time (N) of the non-degraded chemical trap DPBF. This figure includes the case a solution of BPBF in absence of any of the BODIPYs. It is clear that the light irradiation over DPBF alone does not produce degradation at all, but in presence of a BODIPY (acting as PS) the degradation as a function of time follows a nearly linear relationship in the semi-logarithmic scale. For instance, in acetonitrile (Fig. 2a) the concentration of DPBF (after 21 min of light irradiation) was drastically degraded to 84.2 and 89.6% in presence of **6** and **7**, respectively, while in the case of **4** the degradation was only 23.3%. The test in ethanol (Fig. 2b) presents 55.7%, 36.1% and 27.3% of degradation for **7**, **6** and **4**, respectively. As for experiments in methanol (Fig. 2c) the chemical degradation of DPBF was 61.0%, 39.3% and 20.1% for **6**, **7** and **4**, respectively. As reference, the degradation for the standard RB was 48% (acetonitrile), 38% (ethanol) and 66% (methanol). By using these measurements of change in absorbance, the constant of degradation (k) for DPBF as chemical trap was determined; in turn, such constant was used to calculate Φ_Δ by a standard formalism [32] explained in the Experimental Section. A summary of the obtained values is presented in Table 2. It is important to mention that a higher percentage of degradation for the chemical trap does not imply that the molecule under test is characterized by a larger value of Φ_Δ . This is because the absorbance of the photosensitizer at 532 nm (see third column in Table 1) must be taken into account to determine the value Φ_Δ . For instance, in ethanol, BODIPY **4** generated the lowest degradation of DPBF (27.3%), but its Φ_Δ value is the largest among the three BODIPYs in that solvent. In agreement with theoretical predictions the insertion of bromine atoms in BODIPY structure promotes the electronic transitions responsible for the production of singlet oxygen [40]. Therefore, compound **6** is expected to show the best performance for oxygen generation. Table 2 summarizes the Φ_Δ values obtained for the BODIPYs exhibiting the following trend: $6 > 7 > 4$ in acetonitrile; $4 \approx 6 > 7$ in ethanol; $6 > 4 > 7$ in methanol. In addition, in an aprotic

Table 1
Photophysical properties of BODIPYs.

Compound	Solvent	λ_{max} [nm] (ϵ [10^4 M cm^{-1}])	λ_{em} [nm]	Stokes shift [10^4 cm^{-1}]	Φ_{f} (%)
4	Acetonitrile	513 (2.20)	667	6.49	0.37
6		548 (2.65)	684	7.35	0.32
7		526 (3.12)	663	7.29	0.34
4	Ethanol	519 (2.52)	661	7.04	0.21
6		554 (2.36)	682	7.81	0.27
7		529 (5.09)	672	6.99	0.49
4	Methanol	511 (2.55)	665	6.49	0.36
6		550 (2.46)	684	7.46	0.31
7		527 (3.07)	673	6.84	0.46
4	Water:etanol	520 (2.01)	660	7.14	0.22
6		550 (1.77)	677	7.87	0.28
7		528 (3.26)	671	6.99	0.35

**Fig. 2.** Relative degradation of DPBF in presence of Rose Bengal (RB), **4**, **6**, and **7** in a) acetonitrile, b) ethanol and c) methanol. The initial concentration of DPBF (before light irradiation) is denoted as N_0 while the concentration of the non-degraded chemical trap at a given time after irradiation is denoted as N . Black circles represent the degradation of DPBF when a PS is not present in the solution under test.**Table 2**
Properties of BODIPY compounds as photosensitizers.

Compound	Solvent	ϵ (532 nm) [10^3 M cm^{-1}]	Φ_{Δ} (%)
4	Acetonitrile	6.8	39 ± 5
6		18.0	93 ± 2
7		28.4	74 ± 2
4	Ethanol	16.5	84 ± 1
6		14.0	78 ± 2
7		49.5	44 ± 2
4	Methanol	8.5	30 ± 2
6		16.8	61 ± 1
7		29.1	19 ± 3
4	Water: ethanol (8:2)	20.1	31 ± 2
6		17.5	82 ± 2
7		32.5	35 ± 2

solvent (acetonitrile) **6** and **7** containing bromine atom in C-2 have a higher value of Φ_{Δ} than **4** with substitution on C-3,5. Such substitution (C-3,5) tends to be less efficient when protic solvents (methanol and ethanol) are employed. This is in agreement with

previous reports in which halogen substitution, in particular iodine on C-3 for a BODIPY in ethanol, leads to detriment of $^1\text{O}_2$ production [41]. It is worth noting that the range of Φ_{Δ} values obtained for **4**, **6** y **7** measured in acetonitrile (from 39 to 93%) are similar to those reported for pyrrole rings that possess halogens atoms, in which Φ_{Δ} values vary from 30 to 90% [18,22]. As for other BODIPYs reported in literature using solvents commonly employed in biomedical applications (DMSO), values of Φ_{Δ} as high as 76% were achieved [42]. Other BODIPY derivatives containing thiophene in position 8 show Φ_{Δ} values as high as 25% measured in DMF solvent [21]. Then, the compounds here presented show values of Φ_{Δ} comparable with other BODIPYs derivatives recently reported [16,34], but **4**, **6** y **7** comprises advantages such as a simple chemical synthesis, shift of the maximum of absorption to 532 nm (corresponding to the emission line of solid state lasers), and the ability to generate $^1\text{O}_2$ in aqueous media (as it is discussed in the following paragraphs).

For biomedical applications it is important to characterize the compatibility of photosensitizers toward aqueous medium.

Oxygen generation experiments were recorded in a mixture of water-ethanol (80:20 v/v) for each BODIPY. Since DPBF is not stable in presence of water then UA was used as a chemical trap [22] in phosphate buffer with a pH of 7.4. Fig. 3 displays the changes in absorption of UA upon optical excitation of **4**, **6** and **7** in this aqueous solution.

As we can see, UA is characterized by an absorption band with a maximum at ca 290 nm. In these experiments the degradation of UA due to the generation of $^1\text{O}_2$, resulted in 27.0, 16.3 and 7% for compounds **6**, **7** and **4**, respectively (see Fig. 3d). This data is in agreement with those showed in the water:ethanol mixture for BODIPYs ($\mathbf{6} > \mathbf{7} \approx \mathbf{4}$, see Table 2). In these experiments the production of single oxygen by BODIPYs in an aqueous medium is efficient and deserves potential use as photosensitizers in PDT.

4. Photoestability and stability against $^1\text{O}_2$

An important parameter to evaluate in a new PS intended for PDT is its stability, in particular photostability and chemical-oxidation in presence of singlet oxygen agents. The photostability of compounds **4**, **6** and **7** in different solvents was evaluated by using absorption spectroscopy. Solutions of these compounds were exposed to illumination with a Xenon lamp of 150 Watts. The absorbance peak of the solutions was then monitored every 15 min for a total time of 120 min. The percentage of degradation of BODIPYs in solution is shown in Fig. 4 (upper plots in panel a), b) and c)). This figure compares each case with the photostability of the standard photosensitizer Rose Bengal. At the end of the test, compound **7** was photodegraded 4.8% in acetonitrile solution, value that resulted very similar to the 5.6% showed for Rose Bengal, followed by **6** with a reduction in the absorption band of 8.7%. However, compound **4** showed a considerable decrease in the absorption band after 120 min with a degradation of 22.8%. The photostability measurements for BODIPYs in ethanol showed that compound **7** and **4** suffer degradation

in the range of 2.1–6.0 %, comparable with the 4.1% observed for Rose Bengal, while for compound **6** the degradation is 13.5%. For the test in methanol, compounds **4**, **7** and Rose Bengal show very similar percentage of degradation in a range of 6–8 %, while compound **6** showed a degradation of around 24%. As for all BODIPYs evaluated in this work, in water-ethanol (80:20 v/v), the stability is substantially reduced in 65%.

Fig. 4 (lower plots in panel a), b) c), d)) also shows the stability of BODIPYs against $^1\text{O}_2$. This study was conducted to determine if any structural part of these photosensitizers is degraded by the reactive oxygen generated into the solution. Experimental data were obtained from experiments of the singlet oxygen measurements, wherein the initial and final concentration of compounds were compared after 21 min of irradiation (at 532 nm). After testing in different solvents, most of the compounds exhibit stability against $^1\text{O}_2$, however **4** showed a degradation of 8.4% in ethanol while **6** showed a degradation of 17.3 and 12.3% in acetonitrile and methanol. In aqueous solution the maximum degradation is approximately 25% for **4**.

4.1. Study of photodynamic effect on HeLa cells

Compound **4** was chosen to evaluate the characteristics as a photogenerator of singlet oxygen in PDT studies with optical excitation at 532 nm. In spite **4** exhibited reduced optical properties compared to **6** and **7**, it is presented as an example of the minimum PDT activity that can be expected among the three BODIPYs. In fact, selection of compound **4** is to demonstrate the feasibility of implementing PS in PDT with low $\Phi\Delta$ value (ca around 30%). Cytotoxicity was the first biological study conducted for **4** as a PS. MTT assay was performed in dark so that HeLa cell were incubated for 24 h at 37 °C in presence of BODIPY **4** in solution of different concentrations (3.1–200 μM). Experimental results showed that concentrations equal and greater than 50 μM induce significant death

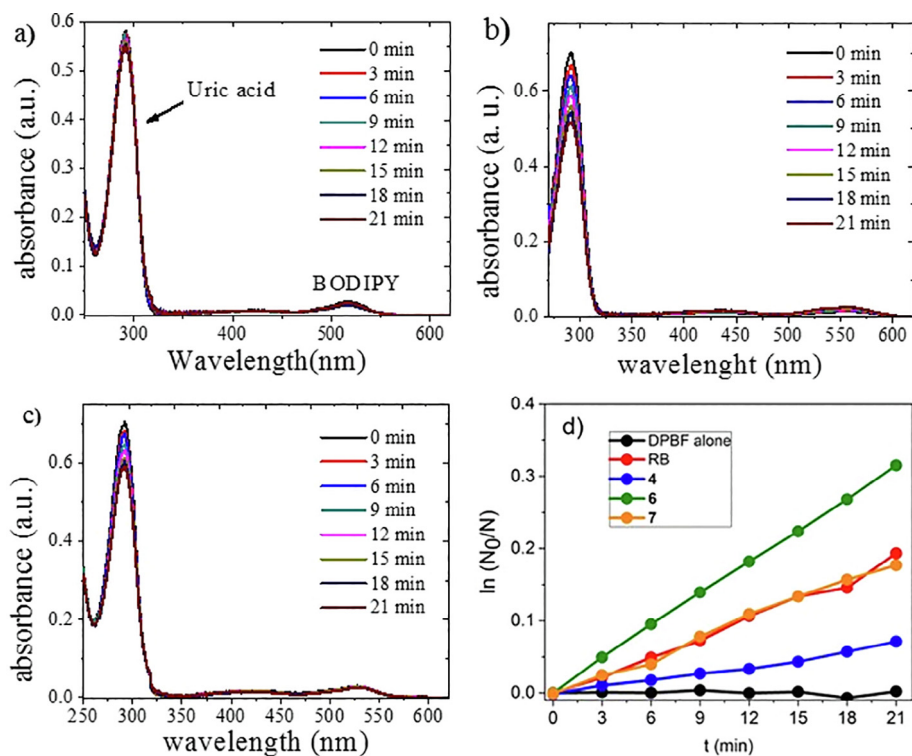


Fig. 3. Degradation of UA in presence of a) **4**, b) **6** and c) **7** in an aqueous solution water-ethanol (80:20 v/v) with a physiological pH; d) relative degradation of UA as a function of time of light irradiation. In these graphs the plotted data corresponding to black circles represent the degradation of AU when a PS is not present in the solution under test.

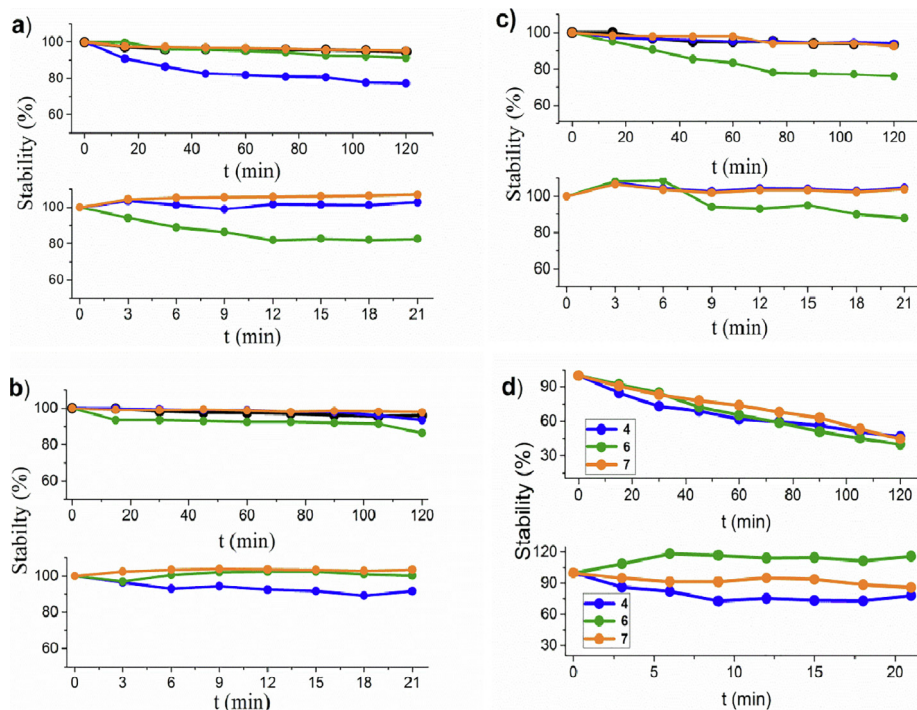


Fig. 4. Study of stability for compounds **4** (blue circles), **6** (green circles) and **7** (orange circles) in: a) acetonitrile, b) ethanol, c) methanol, d) aqueous solution water-ethanol (80:20 v/v). Upper plots in panels a), b), c) and d) corresponds to photostability studies, while lower plots corresponds to stability against 1O_2 .

($p < 0.001$) on HeLa cells versus the viability control. Therefore, a solution at $25 \mu\text{M}$ was used to implement an assay to analyze the photodynamic effect on HeLa cells viability. The photosensitizer concentration reported for BODIPY and organo-Boron derivatives are in the range $0.3\text{--}5000 \mu\text{M}$ [43,44].

Cytotoxicity of the **4** on HeLa cells after irradiation was evaluated by the MTT assay: the samples were incubated during 24 h in presence of **4** ($25 \mu\text{M}$), later the cells were irradiated for 10 min with green laser source (9.5 J/cm^2 , 25 mW). To complete the analysis and confirm the PDT effect of **4**, the viability of the

following controls was also studied: i) cells untreated; ii) cells untreated and exposed to light; and iii) cells treated with **4** but without light exposition. The results of the analysis showed the cell viability of ii) or iii) is not different than i). In contrast, cells containing **4** after being exposed to green light for 10 min had a substantial decrease (60%) of cell viability compared with untreated cells control ($p < 0.001$); this diminution was due to the PDT effect resulted from the combination of light and the photosensitizer. Fig. 5 shows the results of cellular viability obtained in this work upon using **4** as PS. It is worth noting that a significant PDT effect is recorded in a short time of exposition and low irradiance. Previous reports of PSs based on BODIPY derivatives use a large exposition time (23–80 min) and reduce the cellular viability in a similar proportion than the derivate reported in this work [43–44].

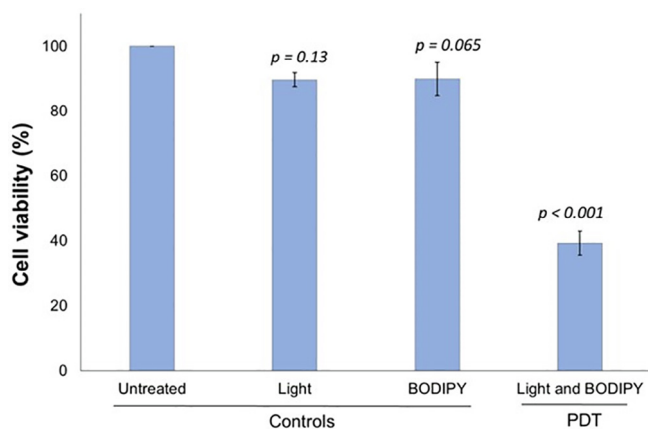


Fig. 5. Photodynamic effect of BODIPY **4** on HeLa cells viability. Treatment with BODIPY **4** combined with light irradiation showed 60% cell viability reduction compared with Untreated cells control ($p < 0.001$). On the other hand, light or BODIPY **4** alone had not effect on cells HeLa viability. Three independent experiments were statistically evaluated by a one-way analysis of variance (ANOVA) and multiple comparisons between groups were performed using Student-Newman-Keuls test. Values were expressed as mean \pm standard error of the mean (SEM) and $p \leq 0.05$ value was considered statistically significant.

5. Conclusion

In this work we presented the synthesis of three BODIPY compounds which were designed to evaluate the effect of the position and number of bromine-substitutions. The results demonstrate that **4**, **6** and **7** in different solvents are good photo-generators of singlet oxygen, with the largest value of Φ_{Δ} obtained with 2,6-dibromine substitution (**6**). Good photostability and stability against singlet oxygen in organic solvents is observed for these BODIPYs in acetonitrile, ethanol and methanol. In presence of water, **4**, **6** and **7** shows good compatibility and similar optical properties than in the aforementioned solvents, however the stability against singlet oxygen species in this media is reduced. Detection of singlet oxygen by the degradation of chemical trapping clearly suggests that the insertion of bromine atoms on the molecular structure of thiophene-based BODIPYs favor ISC phenomena. Compound **4** with the poorer generation of single oxygen denoted excellent characteristics as photosensitizer in PDT studies on HeLa cell line, reducing the cell viability in 60% using a low irradiance (9.5 J/cm^2) for 10 min.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

Authors are grateful for the financial support to “RED DE BIOFOTÓNICA” CONACyT Mexico and Alejandro Valdez-Calderón thanks to postdoctoral scholarship. G. Ramos-Ortiz acknowledges economical support from CONACyT (Grant 215708).

Notes

‡ Footnotes relating to the main text should appear here. These might include comments relevant to but not central to the matter under discussion, limited experimental and spectral data.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.114207>.

References

- [1] a) X. Li, S. Lee, J. Yoon, *Chem. Soc. Rev.* 47 (2018) 1174–1188;
b) Q. Guan, Y.-A. Li, W.-Y. Li, Y.-B. Dong, *Chem. Asian J.* 13 (2018) 3122–3149.
- [2] S.R.G. Fernandes, R. Fernandes, B. Sarmento, P.M.R. Pereira, J.P.C. Tomé, *Org. Biomol. Chem.* 17 (2019) 2579–2593.
- [3] a) S. Kwiatkowski, B. Knap, D. Przystupski, J. Sączko, E. Kędzierska, K. Knap-Czop, J. Kotlińska, O. Michel, K. Kotowski, J. Kulbacka, *Biomed. Pharmacother.* 106 (2018) 1098;
b) M.C. De Rosa, R.J. Crutchley, *Coord. Chem. Rev.* 233 (2002) 351;
c) J.M. Dabrowski, L.G. Arnaut, *Photochem. Photobiol. Sci.* 14 (2015) 1765.
- [4] J. Krajczewski, K. Rucińska, H.E. Townley, A. Kudelski, *Photodiagn. Photodyn.* 26 (2019) 162.
- [5] C. Nwogu, P. Pera, W. Bshara, C. Attwood, R. Pande, *J. Surg. Res.* 200 (2016) 8.
- [6] T. Gheewala, T. Skwor, G. Munirathinam, *Oncotarget* 8 (2017) 30524.
- [7] P. Mroz, A. Pawlak, M. Satti, H. Lee, T. Wharton, H. Gali, T. Sarna, M.R. Hamblin, *Free Radicals Biol. Med.* 43 (2007) 711.
- [8] M. Krieg, J.M. Bilitz, M.B. Srichaiaand, M.W. Redmond, *Biochim. Biophys. Acta* 1199 (1994) 149–156.
- [9] Z. Diwu, J.W.P. Lown, *Free Radicals Biol. Med.* 14 (1993) 209.
- [10] K. Szacilowsky, W. Macik, A. Drzewiecka-Matuzcek, M. Brindell, G. Stochell, *Chem. Rev.* 105 (2005) 2647.
- [11] E. Panzarini, V. Inguscio, G.M. Fimia, L. Dini, *PLoS One* 9 (2014) e105778.
- [12] A.F. dos Santos, L.F. Terra, R.A.M. Wailemann, T.C. Oliveira, V.M. Gomes, M.F. Mineiro, F.C. Meotti, A.B. Cardoso, M.S. Baptista, L. Labriola, *BMC Cancer* 17 (2017) 194.
- [13] J. Qin, N. Kunda, J. Qiao, J.F. Calata, K. Pardiwala, B.S. Prabhakar, A.V. Maker, *Cell Death Dis.* 8 (2017) e2584.
- [14] R.R. Allison, C.H. Sibata, *Photodiagn. Photodyn. Therapy* 7 (2010) 61.
- [15] A.E. O'Connor, G.M. Gallagher, A.T. Byrne, *Photochem. Photobiol.* 85 (2009) 1053.
- [16] A. Turksoy, D. Yildiz, E.U. Akkaya, *Coord. Chem. Rev.* 379 (2019) 47.
- [17] J. Zou, P. Wang, Y. Wang, G. Liu, Y. Zhang, Q. Zhang, J. Shao, W. Si, W. Huang, X. Dong, *Chem. Sci.* 10 (2019) 268.
- [18] A. Kamkaew, S.H. Lim, H.B. Lee, L.V. Kiew, L.Y. Chung, K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.* 42 (2013) 77.
- [19] N.E. Elezcano, V.M. Martínez, E.P. Cabrera, C.F.A. Gomez-Duran, I. Lopez-Durán, S. Lacombe, *RSC Adv.* 6 (2016) (1998) 41991.
- [20] E.T. Ecik, E. Senkuitu, B. Kosut, *Dyes Pigm.* 143 (2017) 455.
- [21] D. Lakhe, K.K. Jairaj, M. Pradhan, U. Ladiwala, N. Agarwal, *Tetrahedron Lett.* 55 (2014) 7124.
- [22] A.M. Durantini, L.E. Greene, R. Lincoln, S.R. Martínez, G. Cosa, *J. Am. Chem. Soc.* 138 (2016) 1215.
- [23] B.C. De Simone, G. Mazzone, J. Pirillo, N. Russo, E. Sicilia, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 19 (2017) 2530.
- [24] F. Ponte, G. Mazzone, N. Russo, E. Sicilia, *J. Mol. Model.* 24 (2018) 183.
- [25] X. Miao, W. Hu, T. He, H. Tao, Q. Wang, R. Chen, L. Jin, H. Zhao, X. Lu, Q. Fan, W. Huang, *Chem. Sci.* 10 (2019) 3096.
- [26] X.F. Zhang, X. Yang, *J. Phys. Chem. B* 117 (2013) 5533.
- [27] X.F. Zhang, *J. Photochem. Photobiol. A.* 355 (2018) 431.
- [28] W. Hu, Y. Lin, X.-F. Zhang, M. Feng, S. Zhao, J. Zhang, *Dyes Pigm.* 164 (2019) 139.
- [29] X.F. Zhang, J. Zhu, *J. Lumin.* 212 (2019) 286.
- [30] Q. Guan, D.-D. Fu, Y.-A. Li, X.-M. Kong, Z.-Y. Wei, W.-Y. Li, S.-J. Zhang, Y.-B. Dong, *iScience* 14 (2019) 180.
- [31] W. Hu, H. Ma, B. Hou, H. Zhao, Y. Ji, R. Jiang, X. Hu, X. Lu, L. Zhang, Y. Tang, Q. Fan, W. Huang, *ACS Appl. Mater. Interfaces* 8 (2016) 12039.
- [32] P. Wang, F. Qin, L. Wang, F. Li, Y. Zheng, Y. Song, Z. Zhang, W. Cao, *Opt. Express* 22 (2014) 2414.
- [33] M.C. De Rosa, R.J. Crutchley, *Coord. Chem. Rev.* 233–234 (2002) 351.
- [34] N. Epelde-Elezcano, V. Martínez-Martínez, E. Peña-Cabrera, C.F.A. Gómez-Duran, I. López Arbeola, S. Lacombe, *RSC Adv.* 6 (2016) 41991.
- [35] P. Maity, T. Gayathari, J. Dana, S.P. Singh, H.N. Ghosh, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 368 (2019) 147.
- [36] J.-M. You, H. Jeong, H.A. Seo, S. Joon, *Sens. Actuators, B* 146 (2010) 160.
- [37] A. Loudet, K. Burgess, BODIPY dyes and their derivatives: syntheses and spectroscopic properties, *Chem. Rev.* 107 (2007) 4891.
- [38] N. Shivran, M. Tyagi, S. Mula, P.G.B. Saha, B.S. Patro, S. Chattopadhyay, *Eur. J. Med. Chem.* 122 (2016) 352.
- [39] B.M. Stevao, F. Cucinotta, N. Hioka, M. Cossi, M. Argeri, G. Paul, L. Marchese, E. Gianotti, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 17 (2015) 26804.
- [40] B.C. De Simone, G. Mazzone, N. Russo, E. Sicilia, M. Toscano, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 20 (2018) 2656.
- [41] A.J. Sanchez-Arroyo, E. Palao, A.R. Agarrabeitia, M.J. Ortiz, D.G. Fresnadillo, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 19 (2017) 69.
- [42] J.H. Gibbs, L.T. Robins, Z. Zhou, P.B. Parvanova, M. Cottam, G.T. McCandless, F.R. Fronczek, M.C.H. Vicente, *Bioorg. Med. Chem.* 21 (2013) 5770.
- [43] L.J. Zhang, D. O'Shea, C.Y. Zhang, Y.J. Yan, L. Guang, Z.L. Chen, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 141 (2015) 1921.
- [44] L. Zeng, C. Jiao, X. Huang, K.W. Huang, W.S. Chin, J. Wu, *Org. Lett.* 13 (2011) 6026.