

UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS



**SÍNTESIS DE FLUORÓFOROS
SOLUBLES EN AGUA CON AMPLIO
RANGO DE EMISIÓN FLUORESCENTE**

Tesis

Que para obtener el título de:

Maestría en Química

Presenta:

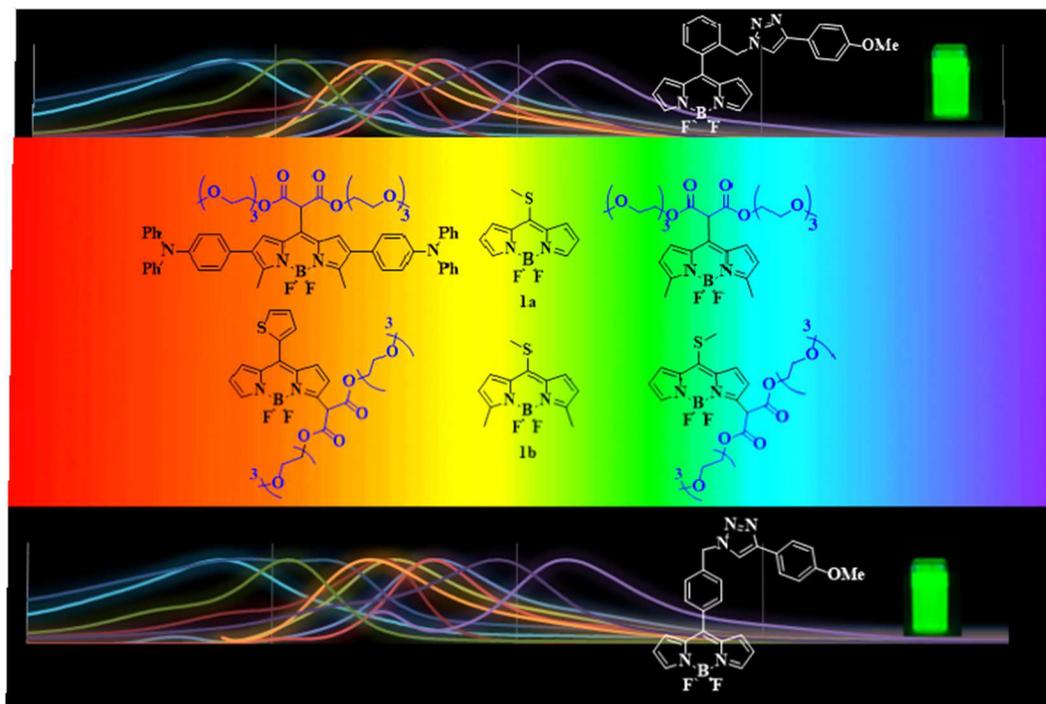
Q. Arlette Urías Benavides.

Director:

Dr. Eduardo Peña Cabrera.

Guanajuato, Gto., mayo de 2022.

SÍNTESIS DE FLUORÓFOROS SOLUBLES EN AGUA CON AMPLIO RANGO DE EMISIÓN FLUORESCENTE





Guanajuato, Gto., mayo de 2022.

A quien corresponda:

El trabajo de tesis titulado **“Síntesis de fluoróforos solubles en agua con amplio rango de emisión fluorescente”**, fue realizado por la Q. Arlette Urías Benavides para obtener el grado de Maestría en Química en el Departamento de Química bajo mi dirección en el laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad de Guanajuato. Este trabajo es una investigación original y se desarrolló dentro de los parámetros que éste exige.

Agradezco de antemano la atención que se sirva a la presente y aprovecho esta oportunidad para enviarle un saludo cordial.

Atentamente

Dr. Eduardo Peña Cabrera



Es posible que no todas las correcciones sugeridas por los sinodales aparezcan en la versión final de esta tesis. La decisión final de cuales se incluyeron y cuáles no, fue la determinación exclusiva del asesor del presente trabajo. Si se considera necesario, cualquier aclaración por parte de los sinodales deberá ser discutida con el director de tesis.

Atentamente

Dr. Eduardo Peña Cabrera



DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mi esposo **David Emanuel Ledesma Torres**, por su amor incondicional, quien estuvo apoyándome cada día en el desafío de finalizar mis estudios. A mis hijos **Galia Ledesma Urías** y **Abraham Ledesma Urías** por ser el impulso de mi vida.



Agradezco a las instituciones y profesores que aportaron recursos a la investigación de este proyecto de maestría:

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada.

A la Universidad de Guanajuato.

Al Departamento de Química.

Al Posgrado en Química de la Universidad de Guanajuato.

Al Dr. Eduardo Peña Cabrera y a su grupo de investigación.

A Cuántico de México.

A mis sinodales: Dr. Miguel Ángel Vazquez Guevara, Dr. David Cruz Cruz,

Dr. José Luis Belmonte Vázquez, por aceptar revisar mi trabajo de tesis.

A la coordinadora del posgrado Dra. Clarisa Villegas Gómez.

Al Laboratorio Nacional UG-CONACYT.



AGRADECIMIENTOS

El comienzo de una investigación trae consigo grandes retos. Innumerables caídas se presentan, hasta el borde de la desesperación. Pero la constancia y la dedicación es lo que hace la diferencia. Sin embargo, todo esto no es posible sin el apoyo de grandes investigadores y de su institución. Detrás de cada proyecto existe todo un respaldo que lo sustenta, es trabajo no solo de una persona, si no de un grupo de investigación.

Por lo que, primero doy gracias a mi asesor el Dr. Eduardo Peña Cabrera, por haberme aceptado en su grupo de investigación. Por su constancia, paciencia, dedicación y sabiduría a lo largo de este proyecto.

Quiero expresar de igual forma mis gratificaciones al Posgrado en Química, a CONACYT, ya que sin su apoyo no habría sido posible realizar este trabajo.

Gracias a los laboratorios de RMN, de instrumental, de masas, por su apoyo en la caracterización.

A mi Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de este proyecto.

Esta trayectoria no habría sido posible sin el apoyo de un grupo, mis compañeros de laboratorio. Mayra Martínez, Orlando Flores, Carlos Alberto Osorio, Azael Gómez, Lourdes Betancourt, José Luis Belmonte, Enrique Alvarado, Diana Ramírez, por su apoyo en el laboratorio durante los momentos más difíciles.

A mi madre Cirila Urías Benavides, por sacrificarse para darme una vida mejor, y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación. Gracias a mi familia Urías Benavides, por cuidarme y guiarme por el camino de la Ciencia. Gracias a mi esposo David Emanuel Ledesma por su amor, entrega y por acompañarme en este trayecto.

Gracias a mis amigos, Estela Jiménez Morales y Sarahí Jaramillo por su apoyo incondicional y por ser mi inspiración.

Les agradezco la confianza, apoyo y dedicación de tiempo a mis profesores de la Universidad de Guanajuato.



ÍNDICE

ÍNDICE.....	I
INDICE DE ABREVIATURAS	III
INDICE DE FIGURAS	IV
CAPÍTULO I. PRINCIPIOS DE LA FLUORESCENCIA.....	1
1.1. INTRODUCCIÓN.	2
1.2. FLUORESCENCIA.	3
1.3. CARACTERÍSTICAS DEL ESPECTRO DE EMISIÓN DE FLUORESCENCIA.	8
1.4. FACTORES QUE AFECTAN LA FLUORESCENCIA.	11
1.5. PROPIEDADES FLUORESCENTES DEL BODIPY.	12
1.6. REACTIVIDAD DEL BODIPY.	14
CAPÍTULO II. SINTESIS ONE POT DE LAS REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO LIEBESKIND-SROGL/ CICLOADICION AZIDA-ALQUINO CATALIZADA POR COBRE LSCCR- CuAAC DE BORODIPIRROMETENOS.....	20
2.1. INTRODUCCIÓN.	21
2.2. ANTECEDENTES. HETEROCICLO DE 1,2,3-TRIAZOL.	22
2.3. HETEROCICLO 1,2,3-TRIAZOL COMO UN BIOISÓSTERO DE AMIDAS.	24
2.4. FÁRMACOS DE 1,2,3-TRIAZOL.	25
2.5. REACCIONES DE CICLOADICIÓN.	26
2.6. CICLOADICIONES AZIDA-ALQUINO: TRANSFORMACIÓN A TRIAZOL.	32
2.7. MECANISMO DE LA CICLOADICIÓN DE HUISGEN.	33
2.8. HETEROCICLOS DE 1,2,3-TRIAZOL INCORPORADOS A COLORANTES DE BODIPY.	37
2.9. JUSTIFICACIÓN.	39
2.10. OBJETIVO GENERAL.	40
2.11. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	40
2.12. HIPÓTESIS.	41



2.13. METODOLOGÍA. ANÁLISIS SINTÉTICO.	41
2.14. RESULTADOS.	43
2.14.1. Reacción de cicloadición con la azida-BODIPY.	43
2.14.2. Reacciones “one-pot”.	44
2.14.3. Elucidación estructural.	50
2.15. CONCLUSIONES.	57
2.16. SECCIÓN EXPERIMENTAL.	58
2.17. ANEXO. ESPECTROS DE RMN.	64
CAPÍTULO III. SINTESIS DE BODIPYs SOLUBLES EN AGUA: SINTESIS DE BODIPY-PEG	85
3.1. INTRODUCCIÓN.	86
3.2. ANTECEDENTES. PEGILACIÓN.	87
3.3. JUSTIFICACIÓN.	89
3.4. OBJETIVO GENERAL.	90
3.5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	90
3.6. HIPÓTESIS.	91
3.7. RESULTADOS.	91
3.7.1. Análisis de la incorporación de peg al Bodipy.	96
3.7.2. Reacción de acoplamiento de Liebeskind–Srogl.	101
3.7.3. Activación de la posición meso del 3,5-dimetil-8-tiometil-BODIPY.	103
3.7.4. Propiedades fotofísicas de los derivados de BODIPY-peg.	108
3.7.5. Análisis de resultados.	111
3.8. CONCLUSIONES.	113
3.9. SECCIÓN EXPERIMENTAL.	114
3.10. ANEXO. ESPECTROS DE RMN.	119
4. APÉNDICE.	129



INDICE DE ABREVIATURAS

Abs. Absorción	mp Material de partida
AcOEt Acetato de etilo	NBS <i>N</i> -bromosuccinimida
AcOH Ácido acético	nm Nanómetros
Ar Arilo	ns Nanosegundo
BODIPY Borodipirrometeno	p.f. Punto de fusión
°C Grado centígrado	R_f Factor de retención
CCF Cromatografía en capa fina	RMN Resonancia Magnética Nuclear
C-hex Ciclohexano	s Singulete
cm Centímetro	S_EAr Sustitución Electrofílica Aromática
CuTC Tiofencarboxilato de Cobre	SMe Tiometil
d Doblete	S_NAr Sustitución Nucleofílica Aromática
dd Doble de dobletes	TEA Trietilamina
Equiv Equivalente	TFA Ácido trifluoroacético
F₃-EtOH Trifluoroetanol	TFF Trifurilfosfina
h Hora	THF Tetrahidrofurano
HOMO Highest Occupied Molecular Orbital (Orbital Molecular ocupado de más alta energía)	MTB Metiltio-BODIPY
L Ligando	UV-Vis Ultravioleta-visible
LUMO Lowest Unoccupied Molecular Orbital (Orbital molecular desocupado de más baja energía)	Δ_{vSt} Desplazamiento de Stokes
m Multiplete	E_{max} Coeficiente de extinción molar máximo
M Molar	λ_{abs} Longitud de onda de absorción
mL Mililitro	λ_{flu} Longitud de onda de fluorescencia
mg Miligramo	t Tiempo de vida
mmol Milimol	Φ Rendimiento cuántico.



INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. ESPECTRO ELECTROCTROMAGNÉTICO. ^{10C}	4
FIGURA 2. DIAGRAMA DE POTENCIAL MOLECULAR DE FRANCK-CONDON. ¹³	5
FIGURA 3. DIAGRAMA DE JABLONSKI. ^{12A}	6
FIGURA 4. REPRESENTACIÓN DEL ESTADO SINGULETE S ₀ , S ₁ Y ESTADO TRIPLETE T ₁ . ^{12A}	7
FIGURA 5. ESPECTRO DE ABSORCIÓN Y EMISIÓN DEL PERILENO EN BENCENO. ¹⁷	9
FIGURA 6. ESTRUCTURA GENERAL DEL 4,4-DIFLUORO-4-BORA-3A, 4A -DIAZA-S-INDACENO. ^{9,23}	13
FIGURA 7. ESTRUCTURA DEL S-INDACENO. ^{23B}	14
FIGURA 8. ESTRUCTURA DE LOS COMPUESTOS 1A Y 1B UTILIZADOS EN EL GRUPO DE INVESTIGACIÓN.	14
FIGURA 9. ESTRUCTURA DEL 1,2,3-TRIAZOL.	23
FIGURA 10. HIPÓTESIS DE CÓMO EL 1,2,3-TRIAZOL ACTÚA COMO UN BIOISÓSTERO DE AMIDAS.	24
FIGURA 11. FÁRMACOS BASADOS EN EL NÚCLEO DE TRIAZOL	26
FIGURA 12. REACCIÓN DE DIELS-ALDER ENTRE EL 1,3-BUTADIENO Y EL MALEATO DIETÍLICO Y LA REACCIÓN ENTRE EL 1,3-BUTADIENO Y EL FUMARATO DIETÍLICO.	28
FIGURA 13. REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR.	29
FIGURA 14. TIPOS DE DIPOLOS 1,3.	29
FIGURA 15. ALGUNOS EJEMPLOS DE DIPOLOS 1,3.	29
FIGURA 16. CLASIFICACIÓN DE LAS CICLOADICIONES (3+2) DE ACUERDO CON LA INTERACCIÓN DOMINANTE DE LOS ORBITALES MOLECULARES FRONTERA DEL 1,3-DIPOLO.	31
FIGURA 17. REPRESENTACIÓN DE LA FORMACIÓN DE LOS DIASTEROISÓMEROS DE MANERA ENDO O EXO.	32
FIGURA 18. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR TÉRMICA ENTRE UNA AZIDA Y UN ALQUINO.	33
FIGURA 19. REACCIÓN DE QUÍMICA CLIC ENTRE 13A Y UNA SERIE DE ALQUINOS.	38
FIGURA 20. INTERMEDIARIOS DE LA SECUENCIA LSCCR.	46
FIGURA 21. ESPECTRO DE ¹ H RMN DEL COMPUESTO BDP-OP20E EN CDCL ₃ . DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS EN PPM Y REFERENCIADO AL CLOROFORMO.	50
FIGURA 22. CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO ASIGNADAS AL COMPUESTO BDP-OP20E.	52
FIGURA 23. ESPECTRO DE ¹ H-RMN PARA EL COMPUESTO BDP-OP20E CON INTEGRACIONES.	52
FIGURA 24. ESPECTRO DE COSY 2D H/H PARA EL COMPUESTO BDP-OP20E.	54
FIGURA 25. AMPLIACIÓN DEL ESPECTRO COSY/2D-RMN PARA EL ACOPLAMIENTO DE LOS HIDROGENOS VECINALES HA Y HB.	54
FIGURA 26. EJEMPLOS DE LAS SEÑALES EN LOS EXPERIMENTOS DE ¹³ C, DEPT-45, DEPT-90, DEPT-135.	55
FIGURA 27. ESPECTRO DE RMN DEPT-90 PARA EL COMPUESTO BDP-OP20E.	56
FIGURA 28. ESPECTRO DE RMN DEPT-135 PARA EL COMPUESTO BDP-OP20E.	56
FIGURA 29. SIMULACIÓN DE UNA PROTEÍNA CONJUGADA CON UNIDADES DE PEG.	88
FIGURA 30. ESPECTRO DE ¹ H PARA EL COMPUESTO 25.	93
FIGURA 31. ESPECTRO DE ¹ H-RMN PARA EL COMPUESTO BODIPY-PEG 26A.	95
FIGURA 32. ESPECTRO DE ¹ H-RMN PARA EL COMPUESTO BODIPY-PEG 26B.	99
FIGURA 33. ESPECTRO DE ¹³ C PARA EL COMPUESTO BODIPY-PEG 26B.	100
FIGURA 34. ESPECTRO DE DEPT 135 PARA EL COMPUESTO BODIPY-PEG 26B.	101
FIGURA 35. ESPECTRO DEL ACOPLAMIENTO DE LIEBESKIND-SROGL, BODIPY-PEG 27A .	102
FIGURA 36. ESPECTRO DE ¹ H-RMN PARA EL COMPUESTO BODIPY-PEG 26C.	105
FIGURA 37. PERFILES DE ABSORCIÓN Y EMISIÓN NORMALIZADAS PARA LOS COLORANTES BODIPY-PEG (26A-C, 27A-B, 40) EN AGUA.	111



INDICE DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1. REACTIVIDAD ORTOGONAL DE LOS BODIPYS 1A Y 1B.	15
ESQUEMA 2. CLASIFICACIÓN DE LOS 1,2,3-TRIAZOLES.	23
ESQUEMA 3. COMPUESTOS DE 1,2,3-TRIAZOLES CON ACTIVIDAD FARMACÉUTICA, SINTETIZADOS A TRAVÉS DE LAS REACCIONES DE QUÍMICA CLIC.	25
ESQUEMA 4. MECANISMO DE REACCIÓN DE LA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR.	33
ESQUEMA 5. PROPUESTA DEL CICLO CATALÍTICO PARA LA CATÁLISIS CON $Cu^{I,62}$	35
ESQUEMA 6. SÍNTESIS DE BODIPY-TRIAZOL 1 (BOT1).	37
ESQUEMA 7. SÍNTESIS “ONE-POT” DE BODIPY-TRIAZOL.	41
ESQUEMA 8. PROPUESTA DEL ANÁLISIS RETROSINTÉTICO PARA LOS <i>orto</i> -TRIAZOL-BDP.	42
ESQUEMA 9. PROPUESTA DEL ANÁLISIS RETROSINTÉTICO PARA LOS <i>para</i> -TRIAZOL-BDP.	42
ESQUEMA 10. PEG-ILACIÓN DEL 8-TIOMETIL-BODIPY 1 POR MEDIO DE LA ADICIÓN DE 25.	94
ESQUEMA 11. ANÁLISIS SINTÉTICO PARA LA FUNCIONALIZACIÓN DE 1b.	103
ESQUEMA 12. PROPUESTA SINTÉTICA PARA LA OBTENCIÓN DE BODIPY-PEG 41.	106

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. EXPERIMENTOS INICIALES PARA EVALUAR LAS REACCIONES DE CuAAC EN EL BODIPY.	43
TABLA 2. REACCIONES DE LSCCR-CuACC PARA LA FORMACIÓN DE LOS ORTO-BDP-OP.	45
TABLA 3. SECUENCIA LSCCR- CuAAC CON 17 a EN UN PROCESO “ONE POT”.	47
TABLA 4. SECUENCIA LSCCR- CuAAC CON 17 b EN UN PROCESO “ONE POT”.	49
TABLA 5. VALORES DE DESPLAZAMIENTO QUÍMICO Δ Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO J .	51
TABLA 6. ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DEL 8-TIOMETIL-BODIPY 1a CON 25.	98
TABLA 7. CÁLCULO DEL RENDIMIENTO CUÁNTICO PARA LA FAMILIA BODIPY-PEG.	109
TABLA 8. PROPIEDADES FOTOFÍSICAS PARA LOS DERIVADOS BODIPY-PEG EN H ₂ O.	110

CAPÍTULO I.

PRINCIPIOS DE LA FLUORESCENCIA



1.1. INTRODUCCIÓN.

La fluorescencia ha sido utilizada en los últimos años por diversas disciplinas debido a sus múltiples aplicaciones, como biotecnología,¹ citometría de flujo² y secuenciación de DNA,³ entre otras. Principalmente, es utilizada en la detección de imagen molecular,^{4, 5} debido a que la imagen de fluorescencia puede revelar la localización y medida de las moléculas intracelulares.

Existen diversas moléculas que presentan este fenómeno, tal es el caso de la fluoresceína,⁶ quinina,^{7,8} rodamina,⁵ etc. Sin embargo, el BODIPY (borondipyrromethene, por su acrónimo en inglés) es una molécula que presenta una gran versatilidad debido a sus propiedades físicas y químicas, como son su alta fluorescencia, rendimientos cuánticos altos, absorciones intensas, buena solubilidad, robustez química, estabilidad térmica y fotoquímica.⁹

En el presente capítulo, se describen los conceptos generales de la espectroscopía de fluorescencia, las propiedades que debe tener un fluoróforo y los fenómenos que se presentan de acuerdo con las condiciones del medio.

¹ Deng, W.; Goldys, E.M. *Langmuir*.; **2012**, *28*, 10152.

² Schimenti, K. J.; Lacerna, K.; Wamble, A.; Maston, L.; Iaffaldano, C.; Straight, M.; Rabinovitch, A.; Lazarus, H. M.; Jacobberger, J. W.; *Cytometry*. **1992**, *13*, 853.

³ Mardis, E.R.; *Annu. Rev. Anal. Chem.* **2013**, *6*, 287.

⁴ Shang, L.; Dorlich, R.M.; Brandholt, S.; Schneider, R.; Trouillet, V.; Bruns, M.; Gerthsen, D.; Nienhaus, G. U.; *Nanoscale*. **2011**, *3*, 2009.

⁵ Mahmood, U.; Weissleder, R.; *Radiology*. **2001**, *219*, 316.

⁶ Zheng, H.; Zhan, X.; Bian, Q.; Zhang, X. J.; *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 429.

⁷ Heller, Carl A.; Henry, R. A.; McLaughlin, B. A.; Bliss, D. E.; *J. Chem. Eng.* **1974**, *19*, 214.

⁸ GILL, J. E.; Chen, R. F.; *Anal. Biochem.* **1967**, *19*, 374.

⁹ Ulrich, G.; Ziessel, R.; Harriman, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184.



1.2. FLUORESCENCIA.

La fluorescencia, es un fenómeno de luminiscencia.¹⁰ Y, la luminiscencia se divide en fluorescencia y fosforescencia, dependiendo de la naturaleza del estado excitado.^{10a, b}

El presente trabajo se concentra en el fenómeno de fluorescencia. Así, luego se define la fluorescencia, como el fenómeno que ocurre mediante la emisión de luz por moléculas que son excitadas con radiación electromagnética.

Para empezar, la radiación electromagnética tiene un comportamiento ondulatorio, es decir, está formada por la combinación de campos eléctricos y magnéticos, que se propagan a través del espacio en forma de ondas portadoras de energía a la velocidad constante de la luz c . La radiación electromagnética tiene parámetros que la caracterizan como su longitud de onda λ (es la distancia entre dos crestas), la frecuencia ν (es el número de longitudes de onda que atraviesan un punto por unidad de tiempo), número de onda $\bar{\nu}$ (que es el inverso de la longitud de onda, $\bar{\nu} = 1/\lambda$). De ahí que, la energía de la radiación electromagnética depende de cada uno de sus fotones y es igual a $E = h\nu$ (h es la constante de Planck), por lo tanto, la energía es proporcional a la frecuencia. Por otra parte, la longitud de onda es $\lambda = \frac{c}{\nu}$, se despeja $\nu = \frac{c}{\lambda}$, y se sustituye en la ecuación de la energía, dando como resultado que la energía es inversamente proporcional a la longitud de onda, es decir a mayor longitud de onda menor energía y viceversa, a mayor energía menor longitud de onda, ec. 1^{12a}

$$E = \frac{hc}{\lambda} \quad (1)$$

¹⁰ a) Lakowicz, Joseph R.; *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. 2006, 3 ed., XXVI, 5. b) Coon, J.B.; DeWames, R.E.; Loyd, C.M.; *J. Mol. Spectroscopy*, **1962**, 8, 285. c) Davies M.; *J. Chem. Educ.* **1954**, 31, 2, 89.



La radiación electromagnética se clasifica dependiendo de la longitud de onda. En ese sentido, dentro del espectro electromagnético podemos encontrar ondas de radio, microondas, infrarrojo, luz visible, ultravioleta, rayos X, rayos gamma, (Figura 1).

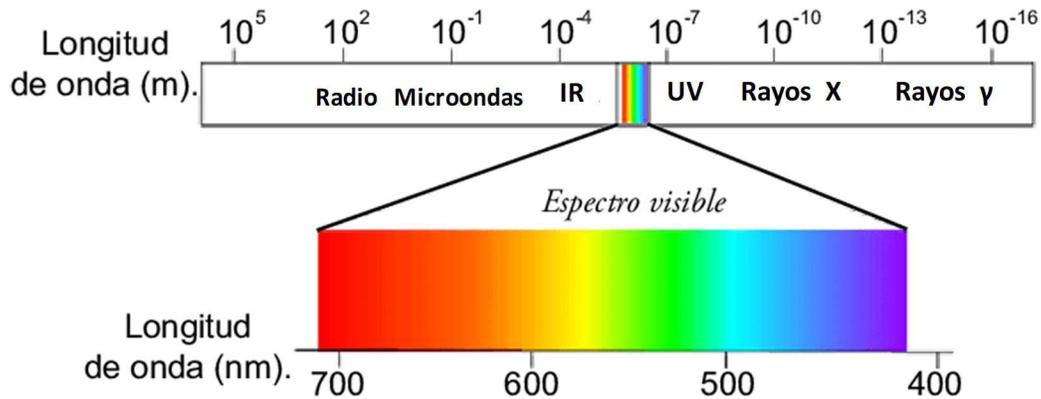


FIGURA 1. ESPECTRO ELECTROCTROMAGNÉTICO.^{10c}

De acuerdo con lo expuesto, la fluorescencia es la emisión de luz de una sustancia que se encuentra en un estado electrónicamente excitado por la absorción de radiación electromagnética. Por lo que es importante medir el tiempo en el que el fluoróforo emite este fotón, es decir, el tiempo que pasa del estado excitado antes de volver al estado fundamental emitiendo un fotón, ya que esto indica la vida útil de fluorescencia. Los fluoróforos pueden emitir fluorescencia desde picosegundos hasta nanosegundos.^{10a} Por otra parte, los fluoróforos que emiten fluorescencia absorben radiación UV-visible, y presentan diferentes procesos fotofísicos, es decir, solo hay cambios en su estado electrónico.^{10a}

A continuación, se explica el proceso de fluorescencia. En primer lugar, los fluoróforos absorben luz, y presentan transiciones electrónicas. Es decir, las transiciones electrónicas son la promoción de un electrón en el estado fundamental a un orbital desocupado por absorción de un fotón. El diagrama de potencial molecular explica como ocurre este proceso de transición electrónica de los fluoróforos.



En lo que concierne a la absorción electrónica, esta absorción hace una transición vertical (principio de Franck-Condon) desde el estado vibracional fundamental $v=0$ de mayor probabilidad hasta el estado vibracional $v=4$ del estado electrónico excitado (Figura 2). Enseguida pueden ocurrir varios procesos, como son:

1. La energía de vibración se puede perder en forma de calor.
2. El estado excitado puede volver al estado fundamental emitiendo un fotón (línea vertical verde), es decir, fluorescencia.
3. El estado excitado tiene lugar a un cruzamiento de intersistemas, llamado fosforescencia.

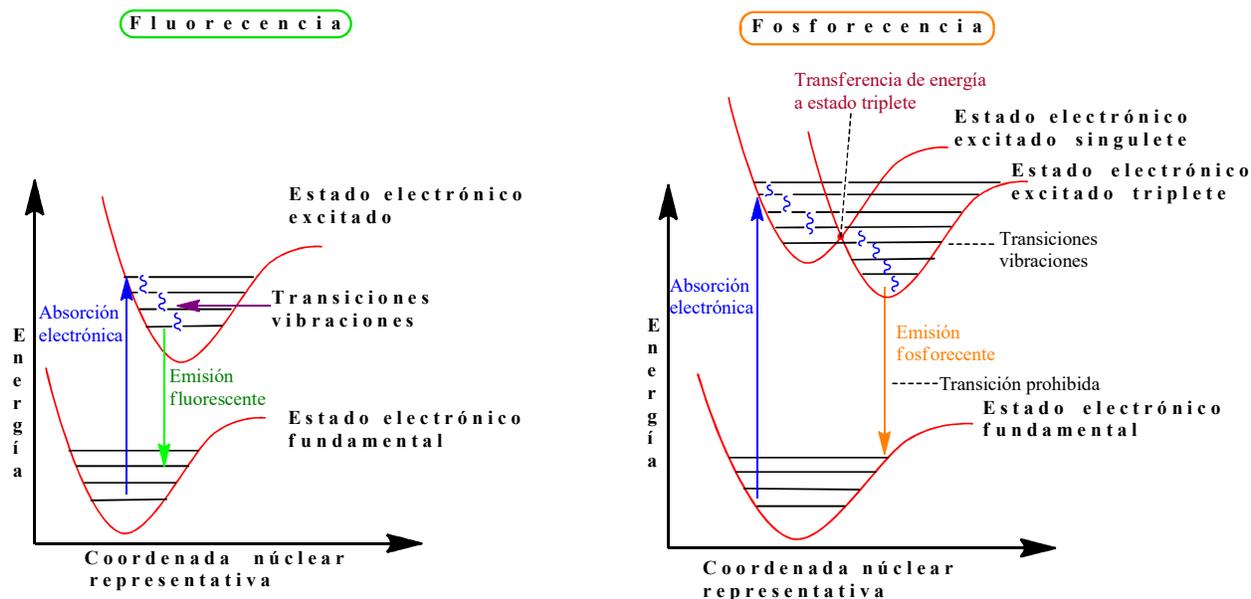


FIGURA 2. DIAGRAMA DE POTENCIAL MOLECULAR DE FRANCK-CONDON.¹³



De la misma manera, el profesor Alexander Jablonski, considerado como el padre de la espectroscopía de fluorescencia, describió los procesos entre la absorción y emisión de luz. En la Figura 3, se ilustra varios procesos moleculares que pueden ocurrir.¹¹

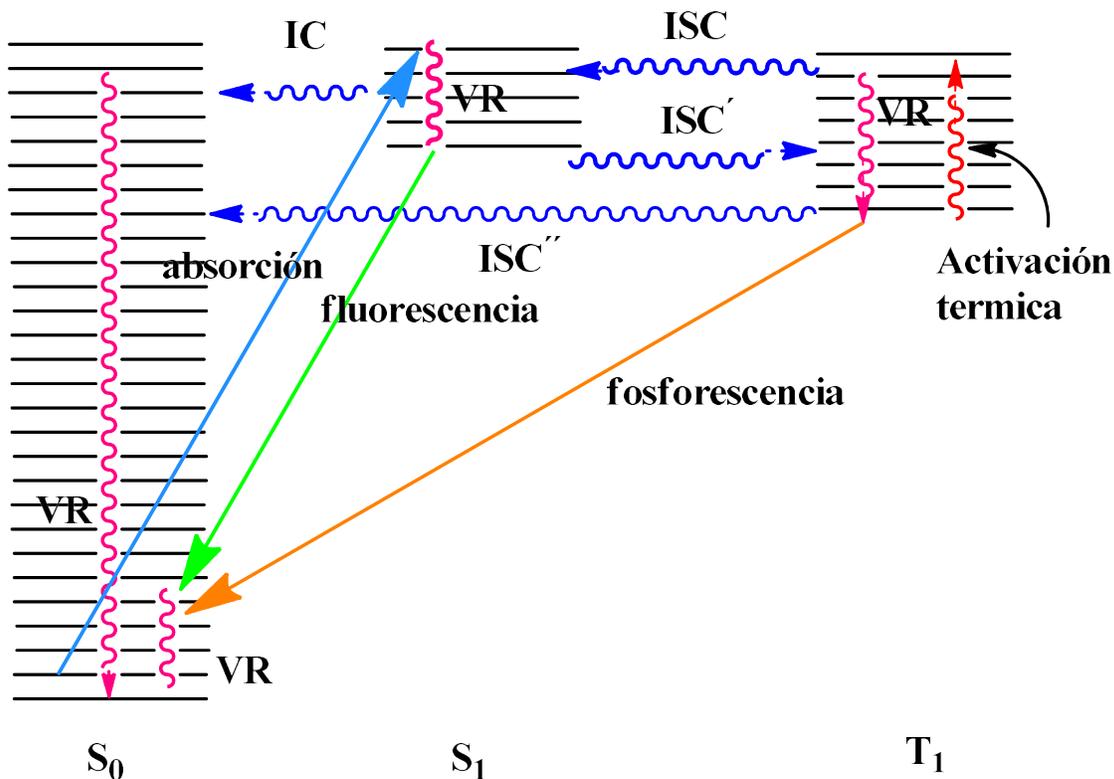


FIGURA 3. DIAGRAMA DE JABLONSKI.^{12A}

A continuación, se describen varios procesos después de la absorción de luz. Estos procesos radiativos son la fluorescencia y la fosforescencia. En la Figura 3, las flechas verticales representan las transiciones entre los estados.

¹¹ a) Gilbert, A.; Baggott, J.; *Essentials of Molecular Photochemistry*. Blackwell Scientific Publications, Oxford. 1991. XII, 6-8. b) Lakowicz, Joseph R.; *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. 2006, 3 ed., XXVI, 5.



En primer lugar, se describe el proceso radiativo de fluorescencia, el cual implica la emisión radiante de la transición de un estado excitado S_1 al estado fundamental S_0 , (flecha verde). En otras palabras, el electrón en el estado excitado, S_1 , esta apareado con un electrón del orbital S_0 sin producirse una modificación en la multiplicidad del spin, esto ocurre en un tiempo aproximado de 10^{-15} s.¹²

En segundo lugar, se presenta el proceso radiativo de fosforescencia, el cual presenta un cruce intersistema (ISC) al estado triplete T_1 (flecha naranja), (Figura 3). Es decir, el electrón en estado excitado S_1 presenta un cambio de spin al primer estado triplete T_1 , (Figura 4).^{12a}

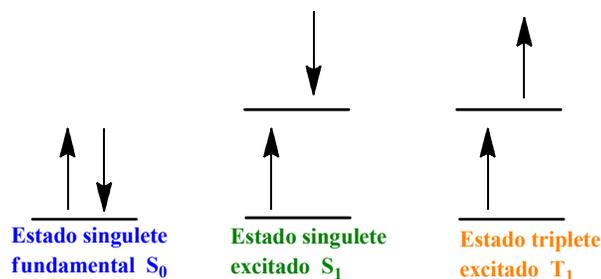


FIGURA 4. REPRESENTACIÓN DEL ESTADO SINGULETE S_0 , S_1 Y ESTADO TRIPLETE T_1 .^{12A}

Uno de los factores para que ocurra el fenómeno de fosforescencia es la presencia de átomos pesados como yodo o bromo, ya que estos facilitan este cruce de intersistemas.

Además de estos procesos radiativos, la molécula también presenta otros procesos de desactivación. Uno de estos procesos es la conversión interna (IC), que es un proceso no-radiante. La conversión interna ocurre en fase condensada y se relaja a su nivel de vibración más bajo, S_0 .

^{12.} a) Valeur, B.; *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*. 2001, Wiley-VCH, 34. b) <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/>



La conversión interna generalmente se completa antes que la emisión. Por otro lado, también puede ocurrir la conversión externa, que es otro proceso no-radiante (EC).

La conversión externa se presenta al interactuar las moléculas excitadas con el disolvente u otros solutos. Por lo general, hay transferencia de energía y un aumento en la temperatura de la solución.

La molécula también puede presentar transiciones horizontales entre estados, ya sea por conversión interna (IC) o cruzamiento intersistema (ISC), y con esto, se deja a la molécula con un exceso de energía vibracional. El exceso de energía vibracional se libera por colisiones con moléculas del solvente, en un proceso de relajación vibracional (VR).

Otro proceso que puede ocurrir es la desactivación fluorescente o abatimiento (Q), que es la disminución en la intensidad de fluorescencia.

Esta desactivación fluorescente se puede presentar por reacciones en estado excitado, transferencia de energía, formación de complejos y abatimiento por colisiones moleculares. Cabe señalar, que los iones cloruro, yoduro y el oxígeno son desactivadores fluorescentes.^{12, 13}

1.3. CARACTERÍSTICAS DEL ESPECTRO DE EMISIÓN DE FLUORESCENCIA.

Para empezar, la espectroscopía de fluorescencia o fluorimetría es un tipo de espectroscopia que permite analizar y medir la fluorescencia de una muestra. Los fluorímetros son los dispositivos que permiten medir los parámetros de fluorescencia como la intensidad de fluorescencia y la distribución de las longitudes de onda del espectro de emisión. La espectroscopia de fluorescencia es una técnica sensible, versátil en la identificación y cuantificación de compuestos.



En cuanto al espectro de fluorescencia se presenta generalmente como un espectro de emisión. Un espectro de emisión de fluorescencia es un gráfico de la intensidad de fluorescencia contra la longitud de onda en nanómetros (nm) o número de onda (cm^{-1}). El espectro de emisión varía y depende de la estructura química del fluoróforo y el disolvente en el que se disuelve.¹³

A continuación, se presentan las características de la emisión de fluorescencia.

Espectro de emisión. Un espectro de fluorescencia se presenta generalmente como un espectro de emisión. Un espectro de emisión de fluorescencia es un gráfico de la intensidad de fluorescencia contra la longitud de onda en nanómetros (nm) o número de onda (cm^{-1}). El espectro de emisión varía y depende de la estructura química del fluoróforo y el disolvente en el que se encuentre disuelto. El espectro de emisión es la imagen especular del espectro de absorción de la transición de S_0 a S_1 , (Figura 5). Además, es importante mencionar que el espectro de emisión es independiente de la longitud de onda de excitación (regla de Kasha).

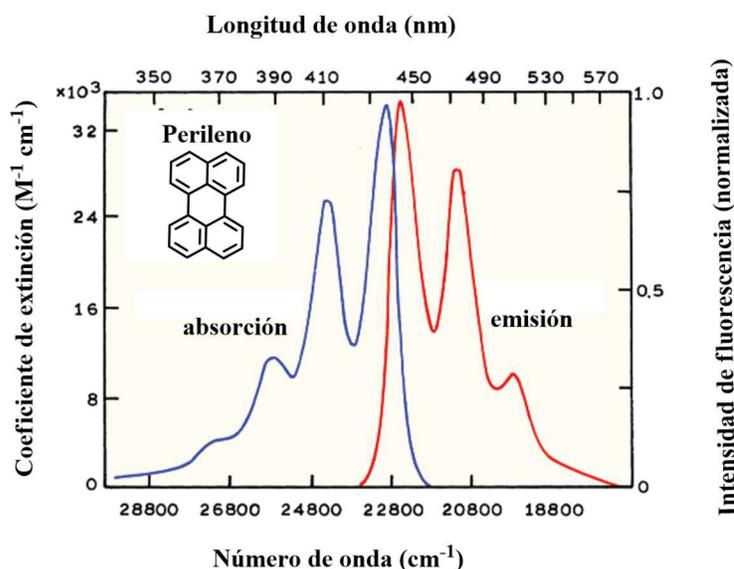


FIGURA 5. ESPECTRO DE ABSORCIÓN Y EMISIÓN DEL PERILENO EN BENCENO.¹⁷

¹³ Lakowicz, Joseph R.; *Principles of Fluorescence Spectroscopy*. 2006, 3 ed., XXVI, 5.



Desplazamiento de Stokes. Sir G. G. Stokes, en 1852 observó que la energía de emisión es ligeramente menor que la de absorción. Es decir, que la fluorescencia se produce normalmente a bajas energías y longitudes de onda más largas, a esto se le conoce como desplazamiento de Stokes.

El desplazamiento de Stokes se puede calcular con el espectro de absorción y de emisión, a través de la ec. 2. Donde λ_2 y λ_1 corresponden a las longitudes de onda de emisión y absorción respectivamente.

$$\Delta\bar{\nu} = \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\lambda_1 * \lambda_2} \quad (2)$$

Tiempo de vida fluorescente. El tiempo de vida del estado excitado se define por el tiempo promedio que pasa la molécula en el estado excitado antes de volver al estado fundamental.

El tiempo de vida fluorescente se define por la (ec.4), donde la velocidad de emisión del decaimiento radiativo del fluoróforo es (Γ) y la velocidad del decaimiento no-radiativo a S_0 es

$$(\kappa_{nr})^{15, 16} \quad \tau = \frac{1}{\Gamma + \kappa_{nr}} \quad (4)$$

El tiempo de vida fluorescente puede ser calculado a partir del espectro de absorción, del coeficiente de extinción y del espectro de emisión del fluoróforo.

Rendimiento cuántico. El rendimiento cuántico es la relación entre el número de fotones emitidos y el número de fotones absorbidos (ec. 3). El rendimiento cuántico mayor, se acerca a la unidad.

La fluoresceína y la rodamina tienen valores cercanos a 1.

¹⁵ Weber, G.; Teale, F.W.J.; *Transactions of the Faraday Society*, **1957**, 53, 646.

¹⁶ Landgraf, S.; *J. Biochem Biophys Methods*, **2004**, 61, 125.



El rendimiento cuántico de fluorescencia es dependiente de la velocidad de los procesos de emisión divididos por la suma de todos los otros procesos de desactivación.

$$\phi = \frac{\Gamma}{\Gamma + k_{nr}} \quad (3)$$

1.4. FACTORES QUE AFECTAN LA FLUORESCENCIA.

Ahora bien, es importante conocer los factores que afectan la fluorescencia, para evitar un decaimiento radiativo, y con esto mejorar el diseño en las moléculas fluorescentes.

Estructura. La fluorescencia se presenta en moléculas aromáticas con alto grado de estabilidad de resonancia que tienen transiciones de $\pi \rightarrow \pi^*$. La eficiencia cuántica se incrementa con el número de anillos. La rigidez estructural juega un papel muy importante ya que reduce la interacción con el medio aumentando el rendimiento cuántico. La velocidad de conversión interna (proceso no-radiante) es provocada por la falta de rigidez. La fluoresceína es un compuesto altamente fluorescente debido a su rigidez estructural. Sin embargo, la fenolftaleína no presenta fluorescencia a pesar de tener una estructura muy parecida a la de la fluoresceína, esto es debido a la rotación de los anillos aromáticos.¹⁷

Temperatura y el disolvente. La fluorescencia disminuye o se desactiva al aumentar la temperatura o por disminución de la viscosidad del disolvente. La disminución de fluorescencia aumenta la probabilidad de conversión externa. El cambio en la polaridad del disolvente tiene efecto en la fluorescencia, y como resultado causa un desplazamiento hipsocrómico o batocrómico.

¹⁷ Skoog, D. A.; Holler, E.J.; Nieman, T.A.; *Principles of Instrumental Analysis*, 1998, 5, 299



El pH. El fluoróforo que contenga sustituyentes ácidos o básicos puede tener efectos en su fluorescencia debido a su estado de carga. Este fluoróforo presenta longitudes de onda e intensidades diferentes tanto para la forma ionizada como para la no ionizada.

Oxígeno disuelto. El oxígeno disuelto promueve la oxidación de las especies fluorescentes, disminuyendo la fluorescencia. El oxígeno molecular tiene propiedades paramagnéticas que favorecen el cruce de intersistemas desde un estado singulete excitado al estado triplete. El oxígeno disuelto disminuye la intensidad de la emisión fluorescente.

1.5. PROPIEDADES FLUORESCENTES DEL BODIPY.

Hoy en día existe un enorme interés en la generación de nuevos derivados de BODIPY para el diseño y desarrollo de nuevos proyectos de investigación. Este gran auge es debido a sus características fotofísicas y fotoquímicas. De este modo, se introduce a la química del BODIPY. El fluoróforo de Bodipy por sus siglas en inglés (4,4-difluoro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indaceno) fue descubierto por primera en 1968 por Treibs y Kreuzer.¹⁸

Los compuestos del BODIPY están caracterizados por sus altos rendimientos cuánticos, solubilidad en solventes orgánicos, altos coeficientes de absorción y estabilidad. Las moléculas de BODIPY tienen una característica apreciable ya que pueden alterar su longitud de onda de absorción y emisión con tan solo modificar el marco de su estructura.¹⁹ Los compuestos de BODIPY son estables a la polaridad y el pH del medio, en su mayoría.

¹⁸ Treibs, A.; Kreuzer, F. H.; *Liebigs. Ann. Chem.* **1968**, 718, 208.

¹⁹ a) Loudet, A.; Burgess, K.; *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891, (b) Ulrich, G.; Ziessel, R.; Harriman, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1184, (c) Ziessel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A.; *New J. Chem.* **2007**, 31, 496.



Estas propiedades les hace aún más atractivos ya que pueden ser utilizados como marcadores de proteínas, DNA, por mencionar algunos. Los compuestos de BODIPY son altamente coloridos y neutros. Estos compuestos presentan espectros de absorción y emisión entre una λ máx. de 500-780 nm. Los coeficientes de absorción molar son en la región de 40,000 a 80,000 $M^{-1} cm^{-1}$, los rendimientos cuánticos de fluorescencia son altos, normalmente $\Phi_F > 0.60$.²⁰ Sin embargo, un número muy reducido son solubles en agua, por lo que se tienen que realizar diferentes modificaciones. Algunos de los grupos de investigación que trabajan con estos compuestos son: Akkaya,²¹ Ziessel,¹⁹ Boens,²² Burges,²⁰ Peña-Cabrera.^{27c, d, e}

Desde el descubrimiento de estos fluoróforos de BODIPY, se ha trabajado en la mejora de sus propiedades para el uso de marcaje biológico. Los investigadores buscan que estos colorantes emitan hacia longitudes de onda cercanas al infrarrojo.

El sistema de numeración IUPAC del BODIPY es el 4,4-difluoro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indaceno (Figura 6). En la posición 4 se encuentra un átomo de B (boro), unidos a dos F (flúor). La posición de los N (nitrógenos) es 3a, 4a-diaza, son nitrógenos pirrólicos, el prefijo di (de dos N) y aza (N). El s-indaceno se refiere al hidrocarburo policíclico (Figura 7).^{9, 23}

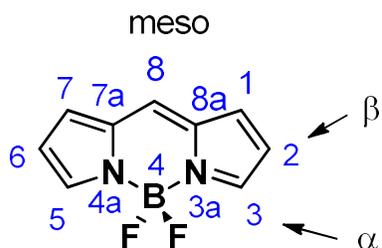
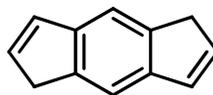


FIGURA 6. ESTRUCTURA GENERAL DEL 4,4-DIFLUORO-4-BORA-3A, 4A -DIAZA-S-INDACENO.^{9, 23}

²⁰ Loudet, A.; Burgess, K.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891.

²¹ Altan, B. O.; Erbas-Cakmak, S.; Ekiz, O. O.; Dana, A.; Akkaya, E. U.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 10907.

²² Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130.

FIGURA 7. ESTRUCTURA DEL S-INDACENO.^{23B}

1.6. REACTIVIDAD DEL BODIPY.

Biellmann, y colaboradores,²³ publicaron la síntesis de **1a** (8-tiometil-bodipy) y **1b** (8-tiometil-3,5-metil-bodipy), siendo estos fluoróforos la base en el grupo de investigación del Dr. Eduardo Peña (Figura 8). Una de las ventajas de **1a** y **1b** es su reactividad ortogonal. Es decir, se puede llevar a cabo distintas reacciones en el núcleo del BODIPY, las reacciones más representativas son las siguientes: Sustitución Electrofilica Aromática (S_EAr),²⁴ Sustitución Nucleofilica Aromática (S_NAr),²⁵ acoplamientos de Suzuki-Miyaura,²⁶ Liebeskind-Srogl,²⁷ Sonogashira.²⁸ y condensación de Knoevenagel (Esquema 1).

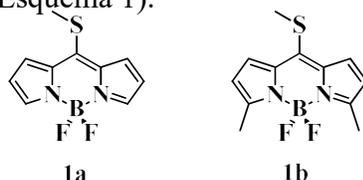


FIGURA 8. ESTRUCTURA DE LOS COMPUESTOS 1a Y 1b UTILIZADOS EN EL GRUPO DE INVESTIGACIÓN.

²³ Biellmann, J. F.; Tutar, A.; Goud, T. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 62, 5084.

²⁴ a) Treibs, A.; Kreuzer, F. H. Liebigs. *Ann. Chem.* **1968**, 718, 208.

b) Vankar. Y. D.; *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 233. c) Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891.

²⁵ Osorio-Martínez, C. A.; Uriás-Benavides, A.; Gómez-Durán, C. F. A.; Bañuelos, J.; Esnal, I.; López-Arbeloa, I.; Peña-Cabrera, E.; *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5434. b) c) Esnal, I.; Uriás-Benavides, A.; Gómez-Durán, C. F. A.; Osorio-Martínez, C. A.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Bañuelos, J.; Epelde, N.; López Arbeloa, I.; Hu, R.; Zhong Tang, B.; Peña-Cabrera, E. *Chem. Asian J.* **2013**, 8, 2691.

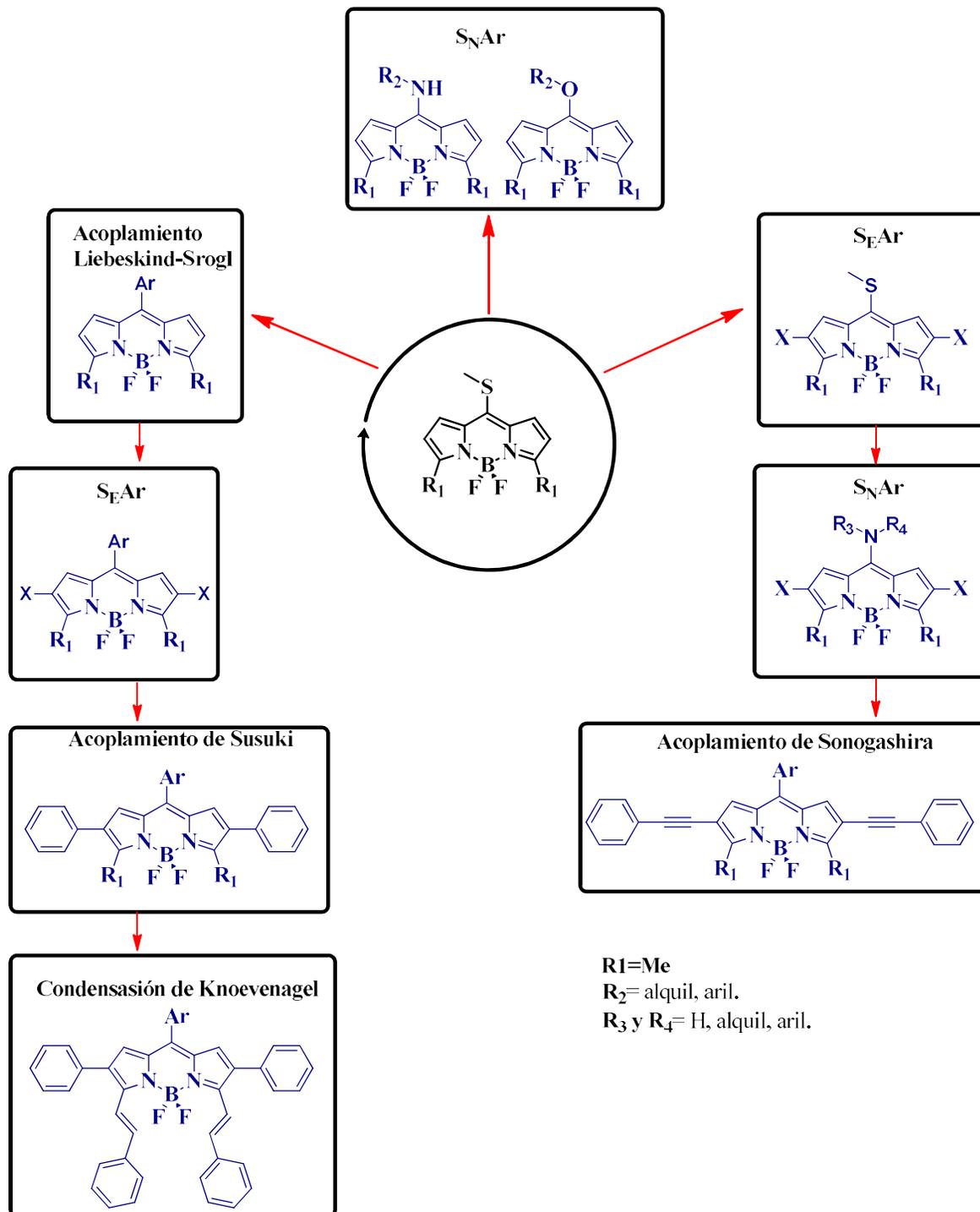
²⁶ a) Rohand, T.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 4658.

b) Hayashi, Y.; Yamaguchi, S.; Cha, W. Y.; Kim, D.; Shinokubo, H. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2992.

²⁷ a) Peña-Cabrera, E.; Aguilar-Aguilar, A.; Gonzalez-Dominguez, M.; Lager, E.; Zamudio-Vazquez, R.; Godoy-Vargas, J.; Villanueva-García, F. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3985.

b) Yang, H.; Hao, L.; Wittenberg, R.; Egi, M.; Huang, W.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1132.

²⁸ Cakmak, Y.; Akkaya, E.U. *Org. Lett.* **2009**, 11, 85. b) Gómez-Durán, C. F. A.; Esnal, I.; Valois-Escamilla, I.; Uriás-Benavides, A.; Bañuelos, J.; López-Arbeloa, I.; García-Moreno, I.; Peña-Cabrera, E. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 1048-1061.



ESQUEMA 1. REACTIVIDAD ORTOGONAL DE LOS BODIPYS 1A Y 1B.



El fluoroforo de BODIPY muestra reactividad ortogonal, ya que se puede llevar a cabo un acoplamiento de Liebeskind-Srogl haciendo reaccionar **1a** (8-tiometil-bodipy) con ácidos borónicos de aril, heteroaril, alquénil y compuestos organometálicos, en presencia de una cantidad catalítica de Pd(0) y cantidades estequiométricas de 2-tienilcarboxilato de cobre (I) en condiciones neutras. Asimismo se han reportado acoplamientos de Suzuki-Miyaura, partiendo de la síntesis de 8-bromo-aril BODIPY, catalizada por Pd(0) y una base en condiciones neutras a 80 °C.²⁹ Paralelamente en las posiciones 2 y 6 se han reportado acoplamientos de Suzuki, partiendo del 2,6-dibromo BODIPY, este tipo de acoplamientos permite la expansión de la conjugación en el BODIPY de modo que aumenta sus propiedades de absorción y emisión en la región del infrarrojo cercano.

Por otra parte, se reportan reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_EA_r) sobre **1a** (8-tiometil-BODIPY) con halógenos.²⁷ La S_EA_r se lleva a cabo preferentemente en las posiciones 2 y 6 del 8-tiometil-BODIPY, estas reacciones de halogenación se realizan con bromo, yodo y cloro. Las halogenaciones causan un desplazamiento significativo hacia longitudes de onda cercanas al rojo, sin embargo se aprecia un “apagamiento” (quenches) en el rendimiento cuántico de la fluorescencia, debido al efecto del átomo pesado. En este tipo de reacciones se debe tener precaución, ya que la adición debe ser controlada, porque si no hay control en los equivalentes de halógeno, se puede dar la adición en otras posiciones. Además de las precauciones con los reactivos, como en el caso del bromo (Br₂), que es un oxidante muy poderoso, corrosivo, y tóxico.²⁴

²⁹ Lager, E.; Liu, J.; Aguilar-Aguilar, A.; Tang, B.Z.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2053



En el grupo de investigación se han realizado reacciones de S_NAr (sustitución nucleofílica aromática) sobre 8-tiometil-BODIPY. La S_NAr , se lleva a cabo en la posición 8, ya sea con aminas para dar los 8-amino-BODIPYs, cuyos colorantes de BODIPY resultan ser muy interesantes, ya que emiten hacia longitudes de onda entre (440-505 nm) en la zona del espectro azul. Estos colorantes láseres azules podrían tener un impacto en aplicaciones como la microscopía, comunicaciones subacuáticas, sensores remotos y dispositivos fotoelectroluminiscentes.²⁵

La S_NAr también se realiza con alcoholes y fenoles, en presencia de una base y un aditivo de Cu (I), resultando los derivados de alcoxi-BODIPY, con bandas de absorción y emisión, entre 452 y 500 nm respectivamente. Es decir, en la región visible entre el azul y el verde.³⁰

Asimismo, se ha demostrado que por medio de la incorporación de heteroátomos en la posición 8 o meso del BODIPY se modifican sus propiedades de absorción y emisión, las sustituciones con heteroátomos de N y O conducen a un desplazamiento hipsocromico hacia el azul. La incorporación de (heteroátomo de P) al BODIPY en la posición 8 lleva a un desplazamiento batocromico (hacia el rojo) así como en el 8-tiometil BODIPY cuyo heteroátomo es el azufre (S). Con respecto al rendimiento cuántico se observa que derivados sustituidos en 8 con heteroátomos de N, O y S presentan altos rendimientos cuánticos de fluorescencia en diferentes medios, sin embargo cuando el heteroátomo es el P (fósforo) presenta varios mecanismos de desactivación no radiativos, lo que explica su nula eficiencia de fluorescencia.³¹

³⁰ Flores-Rizo, J.O.; Esnal, I.; Osorio-Martínez, C. A.; Gómez-Durán, C. F. A.; Bañuelos, J.; Pannel, K.H.; Metta-Magaña, A.J.; Peña-Cabrera, E.; *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 5867.

³¹ Esnal, I.; Valois-Escamilla, I.; Gómez-Durán, C. F. A.; Urías-Benavides, A.; Betancourt-Mendiola, M. L.; López-Arbeloa, I.; Bañuelos, J.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Peña-Cabrera, E. *Chem. Phys. Chem.*, **2013**, *14*, 4134



También, se puede llevar a cabo sobre el BODIPY reacciones de acoplamiento cruzado de Sonogashira. Este acoplamiento fue reportado en 1975 por Sonogashira y colaboradores. Las reacciones de Sonogashira dan como producto alquinos simétricamente sustituidos, proceden entre acetilenos terminales con haluros de arilo o vinilo en presencia de cantidades catalíticas de Pd, y ioduro cuproso Cu(I), se llevan a cabo a temperatura ambiente o ligeramente por encima, las sales de cobre pueden ser CuI o CuBr, los mejores catalizadores de paladio son el dicloruro bis(trifenilfosfina)paladio(II) Pd(PPh₃)₂Cl₂ o el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (Pd(PPh₃)₄), no se necesitan disolventes estrictamente secos, sin embargo la desoxigenación es esencial para mantener la actividad del paladio. La estereoquímica de los reactivos se conserva en el producto. La reactividad para los haluros de arilo o vinilo es I = OTf > Br >>> Cl. En este sentido, se ha utilizado este acoplamiento para expandir la conjugación en el BODIPY, utilizando varios alquinos de arilo terminales y como haluros de arilo al 2,6-diiodo-BODIPY. La expansión de la conjugación permite que haya un desplazamiento significativo en la fluorescencia hacia longitudes de onda cercanas al rojo, (Esquema 1).³²

Por último, la condensación de Knoevenagel se ha utilizado para extender la conjugación del núcleo de BODIPY, y en este sentido conseguir un mayor desplazamiento hacia el infrarrojo cercano. La condensación de Knoevenagel se da entre aldehídos con los metilos activos del BODIPY en la posición 3 y 5, para dar como producto un compuesto α, β-insaturado. La reacción se da en presencia de una base débil.³³

³² Gómez-Durán, C. F. A.; Esnal, I.; Valois-Escamilla, I.; Urías-Benavides, A.; Bañuelos, J.; López-Arbelo, I.; García-Moreno, I.; Peña-Cabrera, E. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1048-1061

³³ Gómez-Durán, C. F. A.; Esnal, I.; Valois-Escamilla, I.; Urías-Benavides, A.; Bañuelos, J.; López-Arbelo, I.; García-Moreno, I.; Peña-Cabrera, E. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1048-1061.



Algunas aplicaciones representativas de los colorantes de BODIPY son los diodos orgánicos de emisión de luz,³⁴ aplicaciones en láseres,³⁵ sensores químicos,³⁶ geles fluorescentes,³⁷ sondas moleculares³⁸, biomarcadores fluorescentes³⁹ y sensores de iones.^{40,41, 42}

En el siguiente capítulo utilizaremos algunas de las reacciones que ya se expusieron aquí, como el acoplamiento de Liebeskind-Srogl y S_EAr . Además, se introducirá el concepto de “one pot” (en un solo paso), con el objetivo de optimizar los rendimientos de la secuencia completa. Se enfocará en las reacciones de la “química clic”, para la obtención de triazoles. Un conjunto de moléculas de BODIPY-triazol con prometedoras aplicaciones.

³⁴ Hepp, A.; Ulrich, G.; Schmechel, R.; Seggern, H. Ziesse, R. *Synth. Met.* **2004**, *146*, 11.

³⁵ (a) Mula, S.; Banerjee, M.; Chaudhuri, T.; Dasgupta, K.; Chattopadhyay, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2146, (b) Liras, M.; Bañuelos Prieto, J.; Pintado-Sierra, M.; López Arbeloa, F.; García-Moreno, I. Costela, A.; Infantes, L.; Sastre, R.; Amat-Guerra, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4183.

³⁶ (a) Ziesse, R.; Ulrich, G.; Harriman, A.; Alamiry, M. A. H.; Stewart, B.; Retailleau, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1359. (b) Lee, H. Y.; Bae, D. R.; Park, J. C.; Song, H.; Han, W. S. Jung, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1239.

³⁷ Camere, F.; Banardi, L.; Schmutz, M.; Ziesse, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4548.

³⁸ (a) Yamada, K.; Toyota, T.; Takakura, K.; Ishimru, M.; Sugawara, T. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 667. (b) Kálai, T.; Hideg, K. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 10352.

³⁹ Guseva, G. B.; Antina, E. V.; Berezin, M. B.; Pavelyev, R. S.; Kayumov, A. R.; Sharafutdinov, I.S.; Lisovskaya, S.A.; Lodochnikova, O.A.; Islamov, D. R.; Usachev, K. S.; Boichuk, S. V.; Nikitina, L. E. *J. Photochem. Photobiol. A.* **2020**, *401*, 112783.

⁴⁰ Biellmann, J. -F.; Tutar, A.; Goud, T. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *62*, 5084.

⁴¹ Pfeifer, D.; Russegger, A.; Klimant, I.; Borisov, SM. *Sens. Actuators B Chem.* **2020**, *304*, 127312.

⁴² Bilgic, A.; Cimen, A. *J. Mol. Liq.* **2020**, *312*, 113398.

CAPÍTULO II.

Síntesis One-pot de las reacciones de
acoplamiento cruzado Liebeskind
Srogl/Cicloadición azida-alquino catalizada
por cobre

LSCCR-CuAAC de Borodipirrometenos



2.1. INTRODUCCIÓN.

Actualmente, existe una creciente necesidad sobre la investigación de las células cancerosas y su interacción con biomoléculas. Debido a esto, se ha encontrado que el marcaje fluorescente es una herramienta muy poderosa, pues los fluoróforos pueden ser selectivos hacia determinadas biomoléculas. Uno de los fluoróforos para marcaje fluorescente es el BODIPY, por sus propiedades fisicoquímicas y su baja toxicidad.⁴³ Algunos derivados de BODIPY se han utilizado como marcadores fluorescentes en compuestos biológicos como DNA, RNA, lípidos y proteínas, entre otros.^{44, 45}

Por otro lado, los heterocíclicos están ampliamente distribuidos en la naturaleza, y se utilizan como fármacos. Es por esto la importancia de la búsqueda de nuevos métodos para la construcción de una unidad heterocíclica como puede ser los triazoles. En este sentido, los heterociclos de 1,2,4-triazoles han recibido una gran importancia ya que se encuentran en medicamentos, incluyendo antiinflamatorios, ansiolíticos, sedantes y agentes antimicrobianos, por ejemplo, algunos medicamentos con heterociclos de 1,2,4-triazoles son el fluconazol,⁴⁶ itraconazol⁴⁷ y voriconazol.⁴⁸

No obstante, los 1,2,3-triazoles han sido poco explorados, hasta hace unos años.

⁴³ Jiao, L.; Yu, C.; Uppal, T.; Liu, M.; Li, Y.; Zhou, Y.; Hao, E.; Hu, X.; Vicente, M. G. H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2517.

⁴⁴ Ehrenschwender, T.; Wagenknecht, H. A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2301.

⁴⁵ Karolin, J.; Johansson, L. B. A.; Strandberg, L.; Ny, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7801. b) Adhikari, S.; Banerjee, C.; Moscatelli, J.; Puchner, E.M. *J. Vis. Exp.* **2020**, *160*, e60950.

⁴⁶ Grant, S.M.; Clissold, S.P. *Drugs.* **1990**, *39*, 877.

⁴⁷ Haria, M.; Bryson, H.M. Goa, K.L. *Drugs.* **1996**, *51*, 585.

⁴⁸ Scott, L.J.; Simpson, D. *Drugs.* **2007**, *67*, 269.



El propósito es encontrar nuevas moléculas que contengan 1,2,3-triazoles y que además sean sencillas de sintetizar, a partir de compuestos de BODIPY para otorgarle la propiedad de fluorescencia.

Para la síntesis de 1,2,3-triazoles se utilizará la metodología de “química clic”, la cual se dio a conocer en 1999 por el Dr. Barry Sharpless. Las reacciones de la “química clic” se define como un grupo de reacciones que deben ser modulares, de amplio alcance, de alto rendimiento, y que sean estereoespecíficas.

En la literatura se encuentran algunos procedimientos utilizados para el acceso de BODIPY-triazol, sin embargo, implican varias etapas de reacción. En el presente trabajo, se describe la obtención de estos derivados, optimizando las condiciones de reacción por medio de un proceso “one-pot”.

2.2. ANTECEDENTES. HETEROCICLO DE 1,2,3-TRIAZOL.

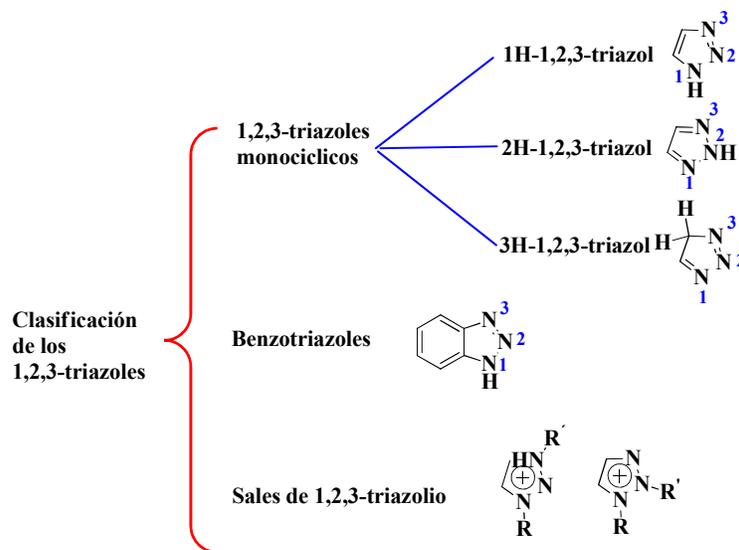
Los heterociclos 1,2,3-triazoles tienen un exceso de electrones π , están compuesto por 3 átomos de nitrógeno y dos átomos de carbono con dos enlaces dobles (Figura 9). Un nitrógeno es de tipo pirrol y los otros dos son de tipo piridina, confiriéndole carácter aromático. Adicionalmente, es un anillo de 6 π electrones deslocalizados alrededor del anillo.⁴⁹ Tiene un carácter aromático y una buena capacidad como aceptor de hidrógenos. Aparte, son muy estables tanto a degradaciones metabólicas y químicas, siendo bastante inerte a la hidrólisis, condiciones oxidantes y reductoras, incluso a altas temperaturas (Figura 9).⁵⁰

⁴⁹Ji ram, V.; Sethi, A.; Nath, M.; Patrap, R. *The chemistry of heterocycles*. 2017, Ed.1, 360.

⁵⁰Lauria, A.; Delisi, R.; Mingoia, F.; Terenzi, A.; Martorana, A.; Barone, G.; Almerico, A.M. *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 3289.



Los heterociclos de 1,2,3-triazoles se clasifican en tres grupos (Esquema 3), los 1,2,3-triazoles monocíclicos, benzotriazoles, y sales de 1,2,3-triazolio.



ESQUEMA 2. CLASIFICACIÓN DE LOS 1,2,3-TRIAZOLES.

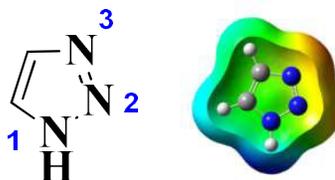


FIGURA 9. ESTRUCTURA DEL 1,2,3-TRIAZOL.

El mapa de potencial electrostático (Figura 9), representa el 1,2,3-triazol, esto permite observar cómo se distribuyen los electrones en la molécula y con esto predecir su reactividad. Enseguida se abordará porque el heterociclo de 1,2,3-triazol es considerado para la búsqueda de nuevos fármacos.



2.3. HETEROCICLO 1,2,3-TRIAZOL COMO UN BIOISÓSTERO DE AMIDAS.

En 1952 Friedman introdujo el concepto de “bioisótero”, término que acuñó a todos aquellos grupos o moléculas similares en algunas de sus propiedades físicas o químicas y con el mismo tipo de actividad biológica.⁵¹

El bioisótero de la amida, el 1,2,3-triazol ha atraído una gran atención en la búsqueda de nuevos fármacos.⁵² Su similitud entre la amida y el triazol se encuentra en la distancia de sus sustituyentes que es de 3.8-3.9Å para la amida y de 5.0-5.1Å para el 1,2,3-triazol, el momento dipolar (amida= 4 Debye, 1,2,3-triazol= 5 Debye), la capacidad aceptora de hidrógeno y la capacidad donadora de hidrógeno (Figura 10).

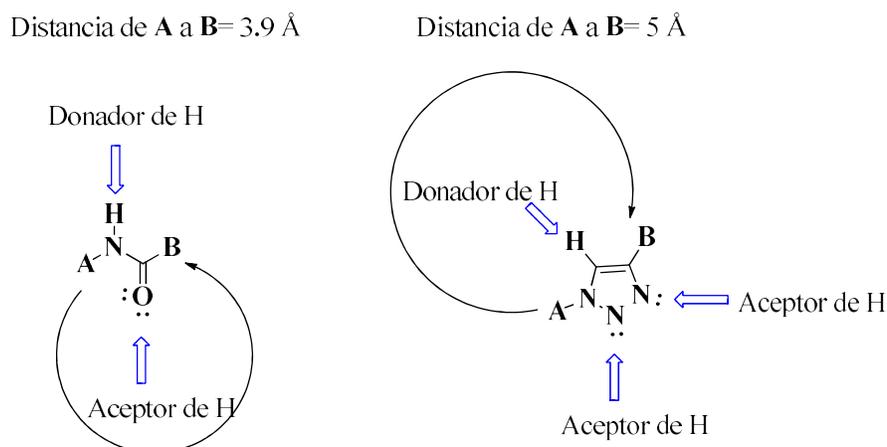


FIGURA 10. HIPÓTESIS DE CÓMO EL 1,2,3-TRIAZOL ACTÚA COMO UN BIOISÓSTERO DE AMIDAS.

⁵¹ Barillari, C.; Brown, N. *Bioisosteres in Medicinal Chemistry*. 2012, ISBN: 9783527654307, 15.

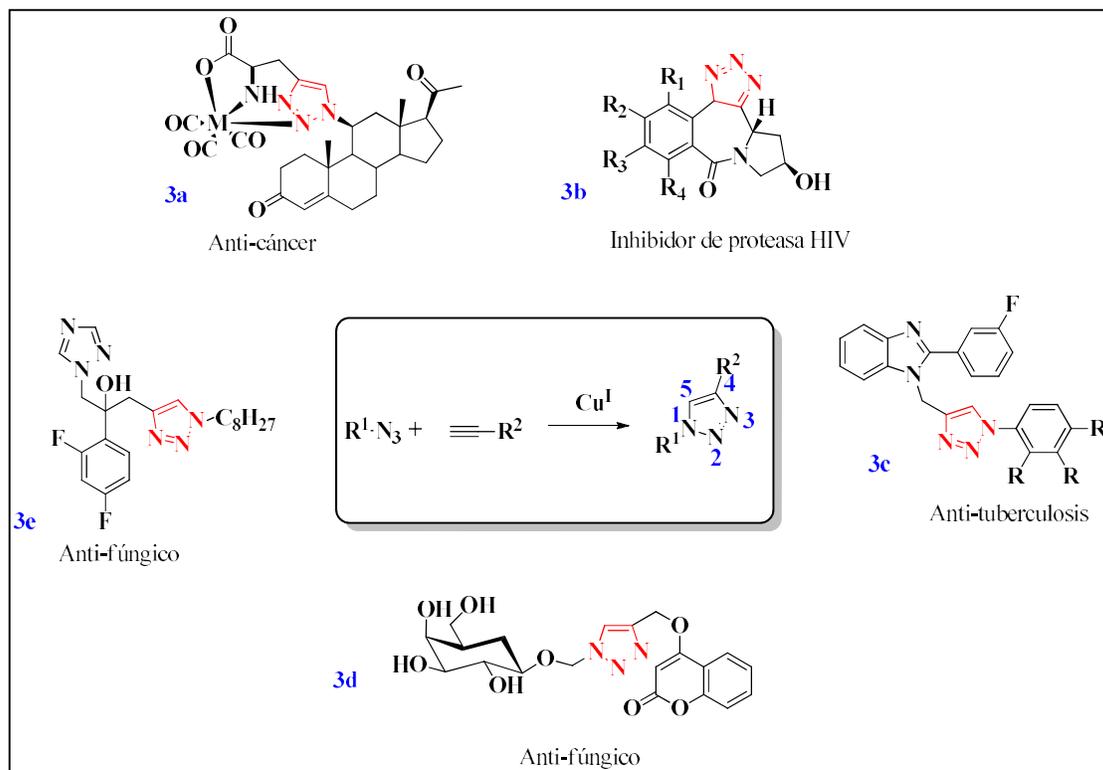
⁵² Hou J.; Liu, X.; Shen, J.; Zhao, G.; Wang, P.G. *Expert. Opin. Drug. Discov.* 2012, 7, 489.



A diferencia de las amidas, los 1,2,3-triazoles son resistentes a la hidrólisis, de modo que pueden actuar como enlaces rígidos. Los compuestos de 1,2,3-triazoles imitan las propiedades electrónicas de un enlace peptídico, sin la susceptibilidad de la hidrólisis (Figura 10). La actividad biológica de los 1,2,3-triazoles se le atribuye a la capacidad de actuar como bioisótero.

2.4. FÁRMACOS DE 1,2,3-TRIAZOL.

En la actualidad se encuentran algunos compuestos farmacéuticos con actividad anticancerígeno, derivados de 1,2,3-triazoles como son, la carboxiamidotriazol (CAI),⁵³ el antibiótico β -lactum tazobactam.⁵⁴ Sin embargo, son de difícil acceso sintético (Figura 11).



ESQUEMA 3. COMPUESTOS DE 1,2,3-TRIAZOLES CON ACTIVIDAD FARMACÉUTICA, SINTETIZADOS A TRAVÉS DE LAS REACCIONES DE QUÍMICA CLIC.

⁵³ Guo, L.; Ye, C.; Chen, W.; Ye, H.; Zheng, R.; Li, J.; Yang, H.; Yu, X.; Zhang, D. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, 325, 10.

⁵⁴ Yang, Y.; Rasmussen, B.A.; Shlaes, D.M. *Pharmacol. Ther.* **1999**, 83, 141. b) Suárez, C.; Gudiol, F. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*; **2009**, 27, 116.



A través de las reacciones de “química clic” se puede acceder con facilidad a distintos compuestos de 1,2,3-triazoles con actividad farmacéutica (Esquema 3).⁵⁵

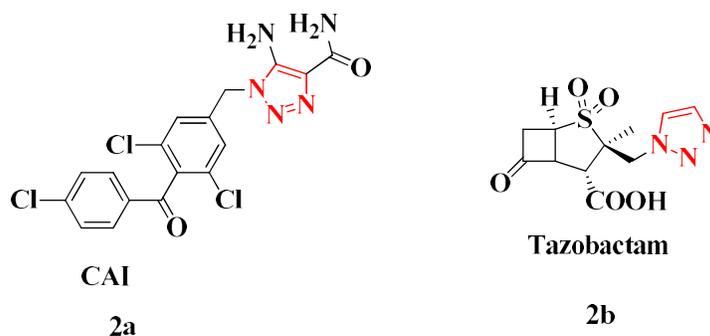


FIGURA 11. FÁRMACOS BASADOS EN EL NÚCLEO DE TRIAZOL

2.5. REACCIONES DE CICLOADICIÓN.

Como pudimos ver, se puede apreciar la importancia del heterociclo de 1,2,3-triazol para la búsqueda de compuestos farmacéuticos, debido a su comportamiento como bioisómero de las amidas. En este sentido, se presenta a continuación, la construcción de estas estructuras de 1,2,3-triazol. Inicialmente, Woodward y Hoffman en 1960, sentaron las bases de las reacciones concertadas, la palabra concertada significa que todos los cambios de enlace ocurren al mismo tiempo en un solo paso y sin intermediarios. Las reacciones que ocurren por medio de este proceso concertado son llamadas reacciones pericíclicas. Las reacciones pericíclicas pueden suceder solo si la simetría del OM (orbital molecular) de lo reactivo es la misma que la simetría del OM del producto. Es decir, que la simetría del orbital se conserva en una reacción concertada. Las reacciones de cicloadición son un tipo de reacciones pericíclicas.⁵⁶

⁵⁵ Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696.



Más tarde, Vollmer y Servis definen en 1970, las reacciones de cicloadición, como el proceso que ocurre con la formación de anillos entre dos sistemas π de electrones conjugados que implica la conversión neta de dos enlaces π en dos enlaces σ .^{56c} Asimismo, Kenichi Fukui introduce la definición de orbitales frontera para definir las reacciones pericíclicas. De acuerdo con Fukui solo se necesita considerar dos orbitales moleculares, llamados orbitales frontera. Estos orbitales frontera son el orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) y el orbital molecular no ocupado de menor energía (LUMO). Las cicloadiciones se controlan por la simetría de los orbitales de los reactivos, son estereoespecíficas con respecto a los sustituyentes.⁵⁶

Por otra parte, una de las reacciones de cicloadición más conocida es la *Reacción de Diels-Alder*.⁵⁷ Esta reacción, muestra un proceso pericíclico que tiene lugar entre un dieno (cuatro electrones π) y un dienófilo (2 electrones π) para generar como producto un ciclohexeno. La reacción de *Diels-Alder* es llamada cicloadición $[4\pi+2\pi]$. En la reacción de cicloadición $[4\pi+2\pi]$ participan 4 electrones π del dieno y 2 electrones π del dienófilo. Las reacciones de Diels-Alder en general suceden a temperatura ambiente o ligeramente por arriba, son estereoespecíficas con respecto al sustituyente, es decir, si el dienófilo tiene una estereoquímica *cis*, el producto será *cis*, por el contrario si el dienófilo tiene una estereoquímica *trans*, el producto que se observara será el *trans*, por ejemplo, la reacción entre el 1,3-butadieno y el maleato dietílico (*cis*) genera exclusivamente el ciclohexeno *cis*-disustituido, así como la reacción entre el 1,3-butadieno y el fumarato dietílico (*trans*) genera solo el producto *trans*- disustituido (Figura 12).^{56b}

⁵⁶ Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 1965, 395. b) McMurry. *Química Orgánica*. 2008, 7, 1186. c) Vollmer, J.J.; Servis, K.L. *J.Chem.Edu.* 1970, 47, 491.

⁵⁷ Carey, F. A.; Sundberg, R.J. *Advanced Organic Chemistry, Parte B*, 5 Ed. 2008, 839.

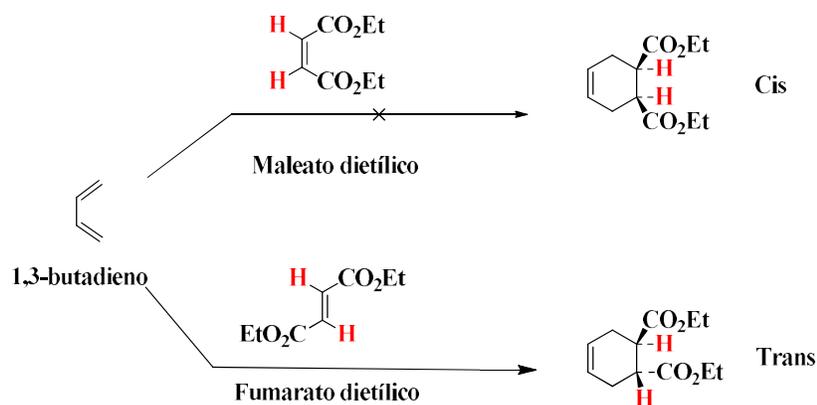


FIGURA 12. REACCIÓN DE DIELS-ALDER ENTRE EL 1,3-BUTADIENO Y EL MALEATO DIETÍLICO Y LA REACCIÓN ENTRE EL 1,3-BUTADIENO Y EL FUMARATO DIETÍLICO.

Otro aspecto, inherente en las reacciones de cicloadición es la geometría de los orbitales moleculares, la cual debe ser la correcta para que ocurra la formación de enlace, y estas pueden suceder de dos formas, suprafacial o antarafacial. De modo que, las cicloadiciones suprafaciales ocurren entre los lóbulos de la misma cara de un reactivo y los lóbulos en la misma cara del otro reactivo. Así mismo, las cicloadiciones antarafaciales tienen lugar entre los lóbulos en la misma cara de un reactivo y los lóbulos en las caras opuestas del otro reactivo.

Por otra parte, existe otro tipo de reacciones de cicloadición, las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar. Este tipo de reacciones son análogas a las reacciones de *Diels Alder*, sin embargo, en estas reacciones de cicloadición participa un fragmento 1,3 dipolar que tiene la deslocalización electrónica a lo largo de tres átomos y un dipolarófilo que puede ser un alqueno o alquino (Figura 13).⁵⁸

⁵⁸ Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 3, 565. b) Breugst, M.; Reissing, H.U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 12293.



Una característica de las moléculas 1,3-dipolares es que son isoelectrónicas con el anión alilo y tienen cuatro electrones en un sistema π que abarca el 1,3-dipolo, es decir, son isoelectrónicas porque tienen el mismo número de electrones en su estructura.

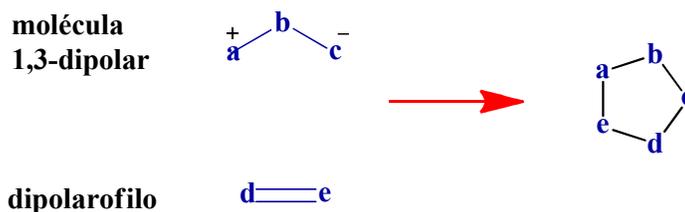


FIGURA 13. REACCIÓN DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR.

Ahora bien, las moléculas 1,3 dipolar son de dos tipos: el tipo alílico y las de tipo propargílico-alenílico (Figura 14). A continuación, se presentan las moléculas 1,3-dipolar más utilizadas: óxidos de nitrilo, azidas, diazoalcanos, nitronas e imidas de nitrilo (Figura 15).

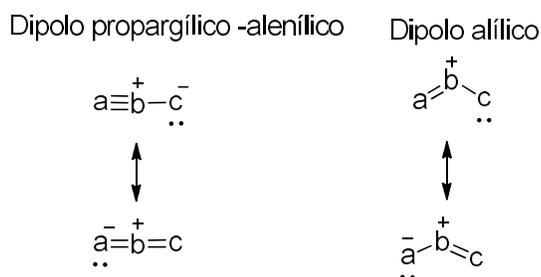


FIGURA 14. TIPOS DE DIPOLOS 1,3.

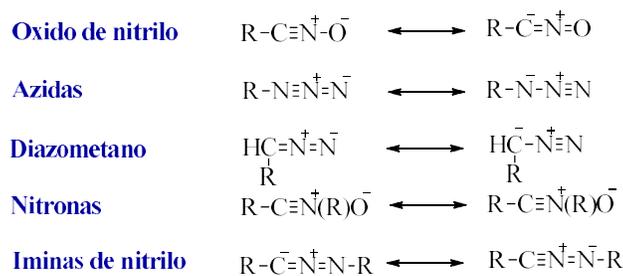


FIGURA 15. ALGUNOS EJEMPLOS DE DIPOLOS 1,3.



Cabe añadir, que las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar presentan una estereoquímica de adición *syn* estereoespecífica, lo que significa que el dipolo y el dipolarófilo se unen en el mismo lado del plano, y que, además, el dipolo y el dipolarófilo retienen la configuración *cis* o *trans* de los sustituyentes. Asimismo, tienen un estado de transición concertado, con geometría cíclica, que es controlado por los orbitales moleculares frontera de los reactivos.

En 1971, R. Sustman, los grupos de J. Bastide y K.N. Houk, clasificaron las reacciones de cicloadición 1,3 dipolares en tres tipos, esto con respecto a sus energías relativas de orbital molecular frontera entre el dipolo y el dipolarófilo (Figura 16).⁵⁹ En primer lugar, las reacciones de tipo I presentan una interacción dominante de OMF (orbitales moleculares frontera) entre el HOMO_{dipolo} con el LUMO_{dipolarófilo}. Segundo, las reacciones de tipo II, las energías de OMF son similares para el dipolo y el dipolarófilo, HOMO-LUMO son igual de importantes. Por último, las reacciones del tipo III, en las que la interacción dominante de OMF se presenta entre el LUMO_{dipolo} y el HOMO_{dipolarófilo} (Figura 16).⁶⁰

⁵⁹ Breugst, M.; Reissing, H.U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 12293.

⁶⁰ Kobayashi, S.; Jorgensen, K.A., *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*. **2001**, ISBN: 9783527600250, 211.

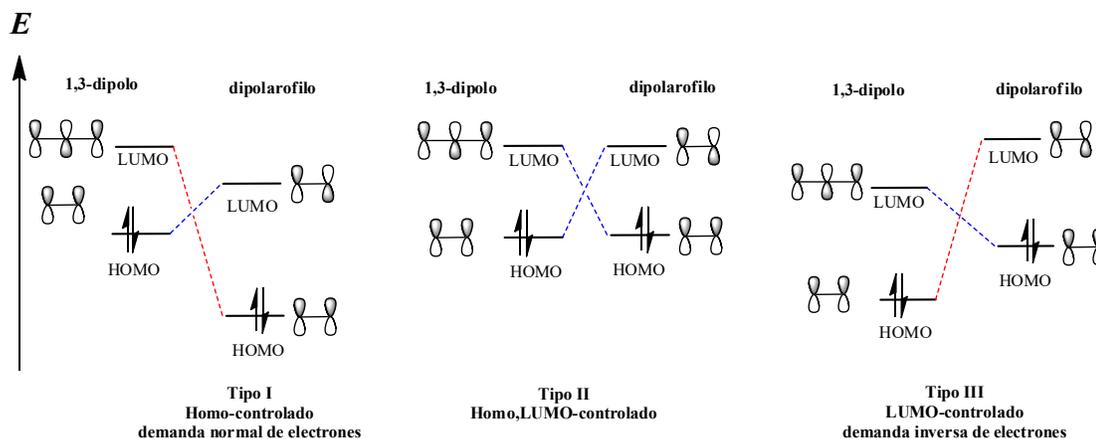


FIGURA 16. CLASIFICACIÓN DE LAS CICLOADICIONES (3+2) DE ACUERDO CON LA INTERACCIÓN DOMINANTE DE LOS ORBITALES MOLECULARES FRONTERA DEL 1,3-DIPOLO.

Otros aspectos por considerar en las reacciones de cicloadición 1-3, son la regioselectividad y diastereoselectividad. La regioselectividad es controlada por los efectos estéricos y electrónicos, sin embargo, la regioselectividad puede cambiar dependiendo de los grupos donadores o atractores de electrones presentes en el dipolarófilo.

Es decir, si el dipolarófilo es un alqueno deficiente en electrones, como un compuesto carbonílico α , β -insaturado es controlado por el $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}$ y el $\text{LUMO}_{\text{alqueno}}$. Por el contrario, si el alqueno es rico en electrones como un vinil éter, la energía del OMF (Orbital Molecular Frontera) en el alqueno sería más alta que la energía del OMF en el dipolarófilo, así que la interacción predominante sería el $\text{HOMO}_{\text{alqueno}}$ con el $\text{LUMO}_{\text{dipolarófilo}}$.

Los dipolarófilos del tipo alqueno pueden presentar la formación de diastereoisómeros, esto depende de la aproximación del dipolo 1,3 al alqueno y puede ser de manera endo o exo (Figura 17). Las cicloadiciones 1,3-dipolar son muy útiles para la construcción de anillos heterocíclicos de cinco miembros.

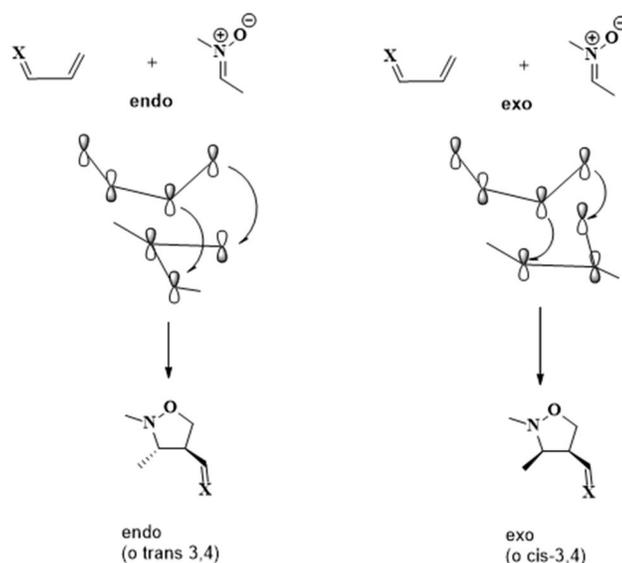


FIGURA 17. REPRESENTACIÓN DE LA FORMACIÓN DE LOS DIASTEREISÓMEROS DE MANERA ENDO O EXO.

Más adelante, se continuará revisando las reacciones de cicloadición 1,3. Sin embargo, se centrará en la transformación a triazoles.

2.6. CICLOADICIONES AZIDA-ALQUINO: TRANSFORMACIÓN A TRIAZOL.

La cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos fue descrita por Huisgen en 1963.⁶¹ La cicloadición de Huisgen es la reacción de un dipolarófilo con un compuesto 1,3-dipolar que conduce a la formación de homo- y heterociclos de 5 miembros. La cicloadición entre el azida (1,3-dipolo) y el alquino (dipolarófilo) forma un triazol con regioquímica 1,4 y 1,5 (Figura 18).

⁶¹ Huisgen, R. *Angew. Chem.* **1963**, 75, 604. b) Breugst, M.; Reissing, H.U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 12293.

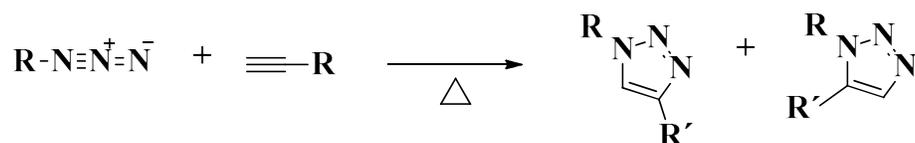
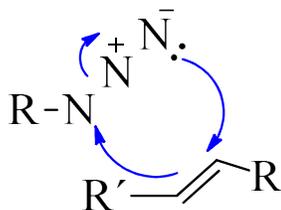


FIGURA 18. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR TÉRMICA ENTRE UNA AZIDA Y UN ALQUINO.

Debido a que la cicloadición de Huisgen es térmica entre alquinos y azidas, es decir, que requiere altas temperaturas y frecuentemente se obtienen mezclas de dos regioisómeros cuando se usa alquinos asimétricos, los investigadores han buscado una metodología para obtener solo un producto. Ahora bien, para entender cómo se forma un solo producto, en primer lugar, se presenta el mecanismo de Huisgen.

2.7. MECANISMO DE LA CICLOADICIÓN DE HUISGEN.

El mecanismo de la cicloadición de Huisgen involucra dos electrones del dipolarófilo y cuatro electrones del compuesto dipolar, es un proceso concertado, pericíclico y la adición es suprafacial. En lo que concierne a los orbitales HOMO y LUMO, deben tener cierta similitud para interactuar y, además, dependen de las energías relativas de los orbitales tanto del dipolarófilo como del dipolo.⁶²



ESQUEMA 4. MECANISMO DE REACCIÓN DE LA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR.

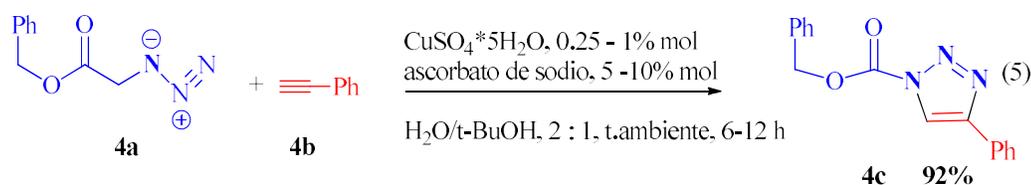
⁶² Breugst, M.; Reissing, H.U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 12300.



El mecanismo de reacción de la cicloadición 1,3-dipolar, consiste en una reacción concertada entre el 1,3-dipolo y el dipolarófilo, de forma asíncrona, y la simetría permitida es 4π a 2π , térmica de 6 electrones a través de un estado de transición aromático (Esquema 4).^{63, 64}

Cabe resaltar que, los triazoles son un grupo importante de compuestos heterocíclicos, son térmicamente estables y además tienen una amplia gama de aplicaciones biológicas.^{65, 66}

Recientemente, fue descubierta una modificación a la reacción de Huisgen con el uso de sales de cobre. La reacción fue descrita en 2001 por Tornøe y Meldal.⁶⁷ Sin embargo, al mismo tiempo, Sharpless independientemente trabajaba con la misma catálisis.⁶⁸ Las ventajas que presenta esta reacción son que disminuye el tiempo de reacción por lo que no es necesario el calentamiento. Además de que hay un completo control en la regioquímica, (ec 5).⁶⁹



⁶³ Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, 633. b) Breugst, M.; Reissing, H.U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 12293.

⁶⁴ Fireston, R. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2285.

⁶⁵ Lauria, A.; Delisi, R.; Mingoia, F.; Terenzi, A.; Martorana, A.; Barone, G.; Almerico, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3289.

⁶⁶ Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canónico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *Med. Res. Rev.* **2008**, 28, 278.

⁶⁷ Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2952.

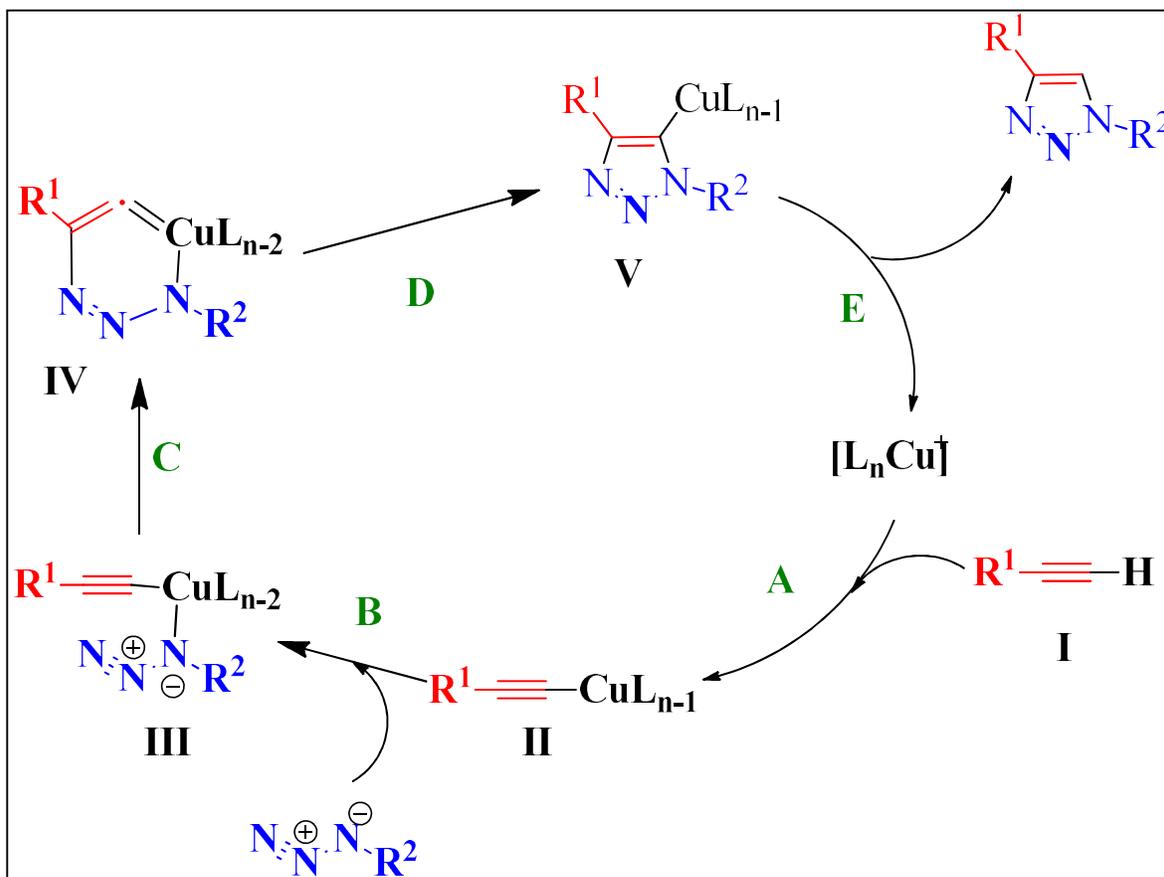
⁶⁸ Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int.* **2002**, 41, 2596.

⁶⁹ Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 211.



En el 2001, Sharpless introdujo el término de “química clic”,⁷⁰ el cual describe las reacciones con altos rendimientos, fácil de realizar y que son completamente estereoespecíficas.

El propone un mecanismo a través de un ciclo catalítico de Cu (I) (Esquema 5).



ESQUEMA 5. PROPUESTA DEL CICLO CATALÍTICO PARA LA CATÁLISIS CON Cu^{I} .⁶²

Dentro de este marco, es necesario revisar el ciclo catalítico con cobre para la formación de triazoles. Se realizaron varios cálculos teóricos de funcionales de la densidad, encontrando que el mecanismo concertado era desfavorable por cerca de 12-15 kcal.

⁷⁰ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.



Por lo que se propone un mecanismo paso a paso (de I a V). Para empezar, se comienza con la coordinación del alquino I con la especie de cobre (I), formando un acetiluro de Cu (I) II.

En segundo lugar, el azida reemplaza uno de los ligandos y se une al átomo de cobre a través del nitrógeno próximo al carbono, formando el intermediario III.

El paso de intercambio de ligandos es ligeramente exotérmico computacionalmente (0.7 y 2.0 kcal/mol cuando L es acetonitrilo y agua, respectivamente). Después de eso, el nitrógeno distal del azida en 3 ataca el carbono C₂ del acetiluro, formando el inusual metalacido de cobre (III) de seis miembros IV.

Este paso es endotérmico en 8.2 kcal/mol y la barrera calculada es de 14.9 kcal/mol, que es considerablemente más baja que la barrera para la reacción no catalizada. Por último, la protonólisis, con la formación del 1,2,3-triazol V.⁷¹

Cabe resaltar, que el mecanismo con cobre resulta tener un aumento en la velocidad de reacción, ya que baja las barreras de activación hasta 11 kcal/mol en comparación con las cicloadiciones concertadas. También, presenta la regioselectividad absoluta y exclusiva de los procesos catalizados por cobre (I). Por lo que, esta cicloadición catalizada por cobre I, exhibe un amplio alcance y proporciona productos de 1,2,3-triazol 1,4-disustituidos con excelentes rendimientos y regioselectividad casi perfecta.

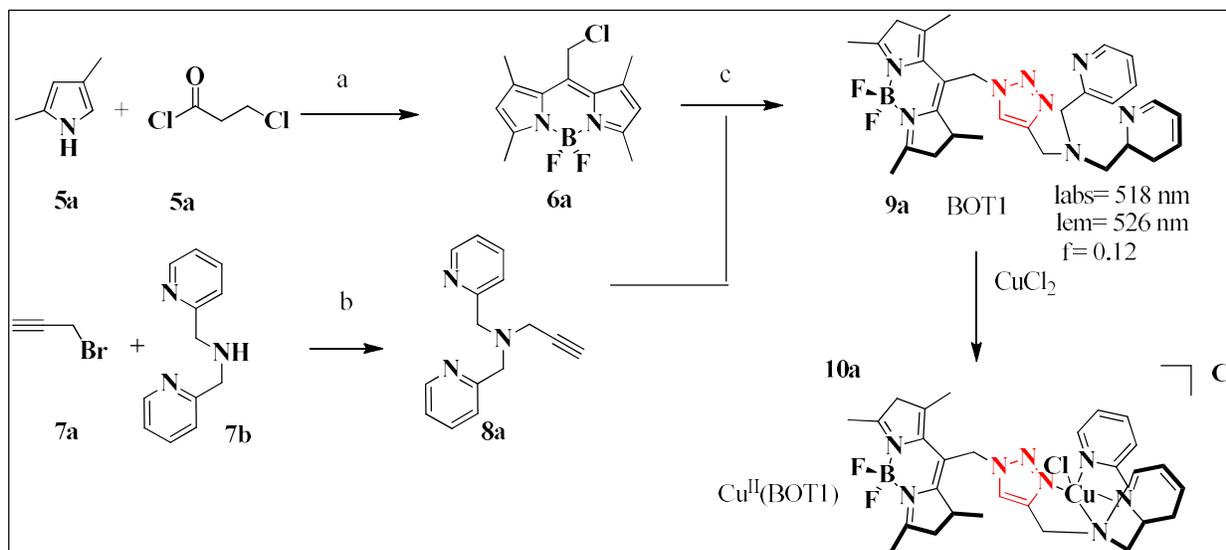
⁷¹ Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.V.; Noodleman, L.; Sharpless, K.B.; Fokin, V.V. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 211.



A partir de este proceso, para la formación de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos, se procede a investigar si hay en la literatura triazoles incorporados al BODIPY, con el fin de analizar la metodología que se utiliza.

2.8. HETEROCICLOS DE 1,2,3-TRIAZOL INCORPORADOS A COLORANTES DE BODIPY.

Stephen J. Lippard, et al., sintetizaron la primera sonda molecular para detectar HNO en muestras biológicas. Para su síntesis, utilizan yoduro de cobre (I), azida de sodio, en DMSO y agua. Sin embargo, su longitud de emisión (λ_{em}) es de 526 nm, muy lejos del cercano infrarrojo (Esquema 6).⁷²



(a) 1. O_2 , 2. NET_3 , 3. $BF_3 \cdot OEt_2$; (b) K_2CO_3 ; (c) NaN_3 , CuI , sodium ascorbate, $DMSO/H_2O$.

ESQUEMA 6. SÍNTESIS DE BODIPY-TRIAZOL 1 (BOT1).

⁷² Lippard, S.J.; Rosenthal, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5536.



De modo similar, Márquez, et al., llevaron a cabo la síntesis de triazoles marcados con BODIPY (ec. 6), obteniendo rendimientos desde un 68-85%. Sin embargo, en algunos de sus productos no hay un control total en los regioisómeros.⁷³ Igualmente, Pinaki Talukdar, et al., realizaron la síntesis de un azido-BODIPY que presenta un estado sin fluorescencia, debido a un proceso de transferencia de electrones fotoinducida (TEF) por parte del par solitario de electrones del nitrógeno del azida.

Este azido-BODIPY reacciona bajo las condiciones de la “química clic” para formar un triazol que se muestra altamente fluorescente, (Figura 19).⁷⁴ Sin embargo, sus derivados a pesar de ser fluorescentes tienen rendimientos cuánticos muy bajos.

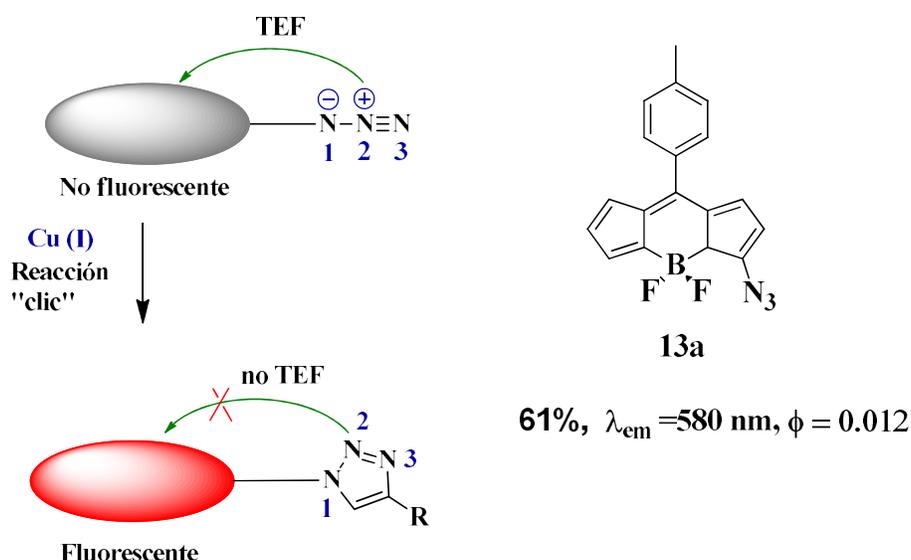


FIGURA 19. REACCIÓN DE QUÍMICA CLIC ENTRE 13A Y UNA SERIE DE ALQUINOS.

⁷³ Hansen, A. M.; Sewell, A.L.; Pedersen, R.H.; Long, De-L., Gadegaard, N.; Marquez, R.; *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 8527.

⁷⁴ Chauhan, D. P.; Saha, T.; Lahiri, M.; Talukdar, P. *Tetrahedron Let.*, **2014**, *55*, 244.



2.9. JUSTIFICACIÓN.

Los compuestos de heterociclos 1,2,3-triazoles son compuestos muy estables, resistentes a condiciones oxidantes y reductoras. Además, los 1,2,3-triazoles son bioisómeros de las amidas, ya que su estructura es similar a la de los enlaces peptídicos y son resistentes a la hidrólisis. Por lo que podría introducirse en sistemas biológicos con mayor probabilidad de éxito.

Los heterociclos de 1,2,3-triazoles se encuentran presentes en varios fármacos con actividad anticancerígena, originando de su estudio un efusivo interés. En la literatura se describe la manera de acceder a estos compuestos, a través de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, ya que son reacciones pericíclicas, es decir, concertadas y sin intermediarios.

De acuerdo con la revisión bibliográfica, en 2001 Sharpless (premio noble de química en 2001) introdujo las reacciones de la “química clic”, la cual nos permite acceder a los 1,2,3-triazol con mayor facilidad, disminuyendo el tiempo reacción, altos rendimientos y además son completamente estereoespecíficas. Se utilizan sales de cobre, por lo que su mecanismo se da por medio del ciclo catalítico del Cu I (cobre I). De esta manera, al utilizar la reacción de cicloadición catalizada por cobre, se asegura la obtención del regioisómero 1,4 disustituido del 1,2,3-triazol, y con altos rendimientos.

Por otro lado, se busca que estos compuestos tengan propiedades fluorescentes, por lo que en particular se utilizara el fluoróforo de BODIPY, debido a que se ha demostrado presenta reactividad ortogonal, permitiendo introducir grupos funcionales para la síntesis de los 1,2,3-triazoles. Además, sus propiedades de fluorescencia exhiben longitudes de onda de absorción y emisión entre 500 y 900nm, por el infrarrojo cercano, generando un mayor interés su síntesis.



En la literatura se puede encontrar BODIPYs con unidades de triazol, sin embargo, presentan bajos rendimientos cuánticos.

Por lo anterior, exhibe la necesidad de contribuir en la investigación de nuevas metodologías que nos permitan el acceso de forma eficiente a compuestos fluorescentes de BODIPY con unidades de 1,2,3-triazol.

Con este fin, se utilizará un proceso de “one pot” (en un solo paso), para optimizar los rendimientos de la reacción. Nos centraremos en demostrar que es posible la incorporación de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos al BODIPY por medio de la “química clic”, a través de un proceso “one pot”, y que además estos derivados presenten altos rendimientos químicos y cuánticos.

2.10. OBJETIVO GENERAL.

Establecer la metodología para la síntesis de nuevos 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos de BODIPY mediante las reacciones de “química clic” y en un proceso “one-pot”.

2.11. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

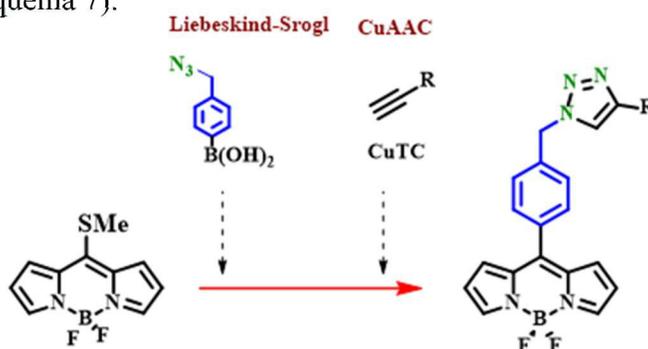
- Realizar un análisis sintético de la metodología para el acceso de los compuestos de bodipy-triazol.
- Establecer una metodología para la síntesis de BODIPY-triazol, utilizando las reacciones de la “química clic” en un proceso “one pot”.
- Realizar en un proceso “one pot” la síntesis de los bodipy-triazol, en una primera etapa se procede con un acoplamiento de Liebeskind-Srogl, y en una segunda etapa, las reacciones de la “química clic”.
- Preparar una familia de triazoles de BODIPY mediante la metodología de LSCCR-CuAAC.



- Medición de sus propiedades fotofísicas.

2.12. HIPÓTESIS.

La síntesis de BODIPY-triazol se logrará mediante las reacciones de acoplamiento cruzado Liebeskind-Srogl y las reacciones de cicloadición azida-alquino catalizadas por cobre, en un proceso “one pot” (Esquema 7).



ESQUEMA 7. SÍNTESIS “ONE-POT” DE BODIPY-TRIAZOL.

2.13. METODOLOGÍA. ANÁLISIS SINTÉTICO.

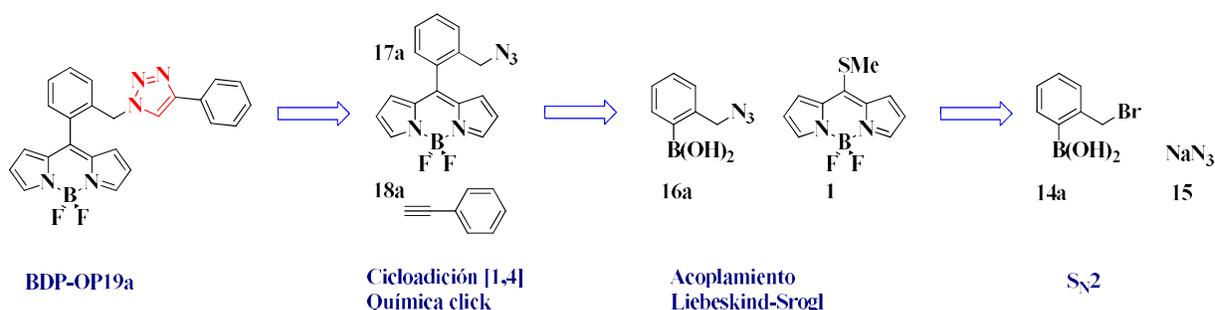
Con el fin de preparar compuestos de BODIPY-triazol, se iniciará a partir del azida de sodio **15**, y el orto(bromobencil) ácido borónico **14a**, a través de una reacción S_N2 . Dada la formación del azida del ácido borónico **16a**, se hará reaccionar con el 8-tiometil-BODIPY **1a** a través de un acoplamiento de Liebeskind-Srogl,⁷⁵ para producir el compuesto **17a**. Por consiguiente, para la reacción de cicloadición, el dipolo 1,3 se encuentra en el BODIPY, y el dipolarófilo será una serie de alquinos terminales, como el fenilacetileno **18a**. Por medio, de la “química clic” se obtendrá los *orto*-(benciltriazol)-bodipy **BDP-OP** (BODIPY- “one-pot”).

⁷⁵ a) Peña-Cabrera, E., Aguilar-Aguilar, A., Gonzalez-Dominguez, M., Lager, E., Zamudio-Vazquez, R., Godoy-Vargas, J., Villanueva-García, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3985.

b) Yang, H., Hao, L., Wittenberg, R., Egi, M., Huang, W., Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1132.

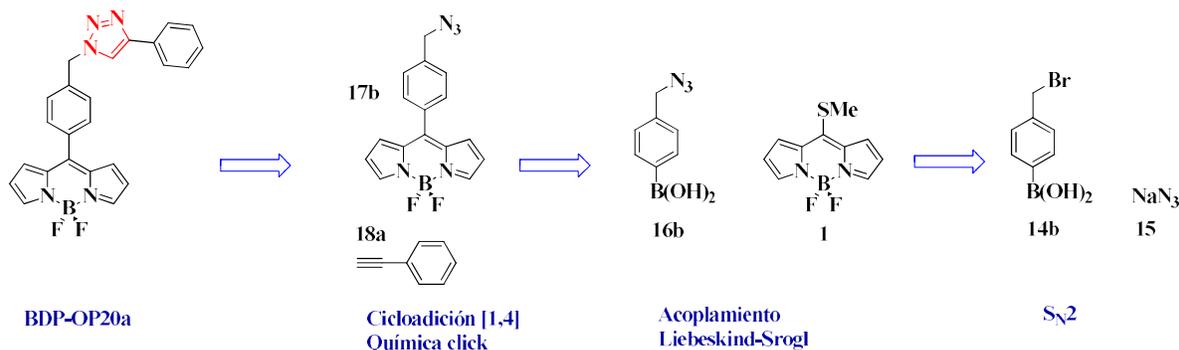


Estos compuestos de BODIPY-triazol se conseguirán en un proceso “one pot”, sin aislar intermediarios. El análisis sintético para la formación de los compuestos **BDP-OP**, se muestra en el Esquema 8. La familia de derivados de triazol que se proponen son **BDP-OP 19a**, **BDP-OP 19b**, **BDP-OP 19c**, **BDP-OP 19d** y **BDP-OP 19e**.



ESQUEMA 8. PROPUESTA DEL ANÁLISIS RETROSINTÉTICO PARA LOS *ortho*-TRIAZOL-BDP.

En paralelo, se propone, la formación de una familia de *para*-[(1-bencil-4-aryl)-triazol]-BODIPY **BDP-OP20a-e**, a partir del *para*-(bromobencil)-ácido borónico **14b**. La primera etapa es una reacción de S_N2 entre el bromuro de bencilo del ácido borónico **14b** y el azida de sodio **15**. Dada la formación del azida del ácido borónico **16b**, se hará reaccionar con el 8-metilBODIPY **1** a través de un acoplamiento de Liebeskind-Srogl, compuesto **17b**. La obtención de la cicloadiación [1,4] será mediante la “química clic”, la cual de acuerdo con lo reportado por Sharpless y colaboradores, la catálisis con CuI, solo da un regioisómero [1,4]. La cicloadiación se realizará entre el azida **17b** (1,3-dipolo) y entre el alquino terminal **18a** (dipolarófilo). Por consiguiente, se obtendrá la familia de compuestos *para* **BDP-OP** (Esquema 9).



ESQUEMA 9. PROPUESTA DEL ANÁLISIS RETROSINTÉTICO PARA LOS *para*-TRIAZOL-BDP.



2.14. RESULTADOS.

2.14.1. Reacción de cicloadición con la azida-BODIPY.

Se realizó un análisis de la reactividad del cobre con el *orto*(azido-bencil) bodipy **17a** en las reacciones de “química clic”. Estos experimentos se llevaron a cabo por la Dra. Mayra Rosario Martínez, con una serie de alquinos (Tabla 1).^{76, 77}

TABLA 1. EXPERIMENTOS INICIALES PARA EVALUAR LAS REACCIONES DE CuAAC EN EL BODIPY.

Entrada	Ar	Compuesto	Rendimiento, %	Tiempo, h
1		7	45	16.0
2		8	44	20.0
3		9	30	18.0
4		10	16	3.5
5		11	96	4.0

R= OAc

⁷⁶ Tesis Mayra Rosario Martínez. Carbohidratos: 1) Síntesis de híbridos mono (oligo) sacárido-BODIPY. 2) Síntesis de C-arilglicosidos. Director: Eduardo Peña Cabrera, Tesis de Doctorado en Química, Universidad de Guanajuato, Departamento de Química, **2015**.

⁷⁷ Lee, B.-Y.; Park, S. R.; Jeon, H. B.; Kim, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5105.



Los resultados preliminares fueron modestos, excepto para la entrada 5. A partir de estos resultados se comenzó a desarrollar el presente trabajo, con el fin de encontrar una metodología que incremente el rendimiento químico.

2.14.2. Reacciones “one-pot”.

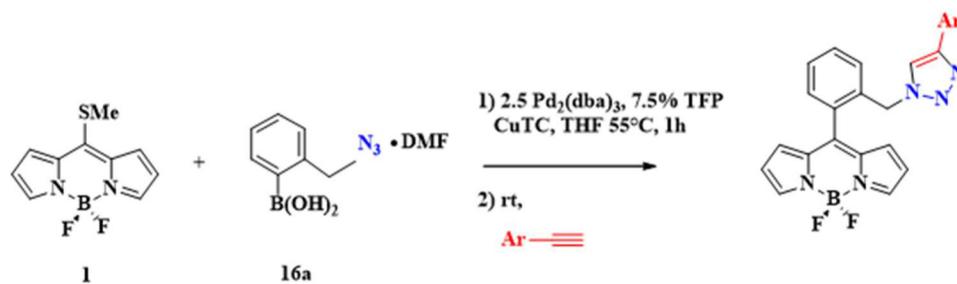
La reacción de cicloadición entre la azida-BODIPY y alquinos presentó rendimientos bajos, por lo que se diseñó una estrategia para aumentar estos rendimientos.

Posteriormente, se estudiaron las reacciones “one-pot”. Este proceso se caracteriza por aumentar la eficiencia de la reacción química, en la cual el reactivo se somete a varias etapas de reacción en un solo reactor. Esto permite el ahorro de purificaciones intermedias, tiempo y recursos. Otra gran ventaja es que incrementa el rendimiento químico.

Siguiendo por esta línea, se realizaron algunos experimentos utilizando este proceso “one pot”. En la Tabla 2 se describe el primer intento de una reacción “one-pot”. En la primera etapa se realizó un acoplamiento de Libeskind-Srogl entre el 8-tiometil-BODIPY **1a** y el ácido borónico del azida **16a**. Una vez completa la primera reacción, se continuó con la reacción de cicloadición, todo en el mismo reactor. Sin embargo, después de una hora, no se observa un aparente avance en la reacción, por lo que la reacción fue incompleta. Debido a que la reacción “one-pot” en su segunda etapa fue incompleta, se decide agregar 1 equivalente de CuTC, observando resultados favorables. Después de esto, se estableció en la metodología de la síntesis “one-pot”, añadir 1 equivalente de CuTC en la segunda etapa, junto con el alquino correspondiente. De esta manera, en la Tabla 2, se presenta los tiempos de reacción para diferentes alquinos, utilizando esta metodología.



TABLA 2. REACCIONES DE LSCCR-CUACC PARA LA FORMACIÓN DE LOS ORTO-BDP-OP.



Entrada	Equiv. CuTC	Resultado	alquino	Tiempo de reacción
1	---	Reacción incompleta		1
2	1	Reacción completa		3.5
3	1	Reacción completa		3.0
4	1	Reacción completa		6.0
5	1	Reacción completa		15
6	1	Reacción completa		3.5

Resumiendo, este proceso “*one pot*”, en la primera etapa se realiza un acoplamiento de Libeskind-Srogl, entre el BODIPY **1** y el ácido borónico **16a** para dar el producto intermediario **17a**. La última etapa se realiza mediante la “química clic”, una cicloadición catalizada con cobre. Se utilizó otro ácido borónico **16b** para observar las propiedades al tener al triazol en la posición -*orto* y -*para*. En la Figura 20 se muestran los intermediarios **17a** y **17b**, siendo estos los intermediarios 1,3-dipolar que reaccionan con una serie de alquinos (dipolarófilos) para la formación del triazol.



Todo este proceso para la formación de triazoles se realiza en una secuencia “*one-pot*”, por lo que los intermediarios no se aislaron para su caracterización (Figura 20).

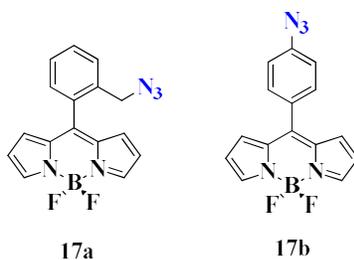
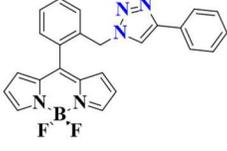
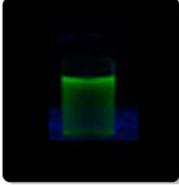
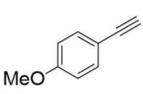
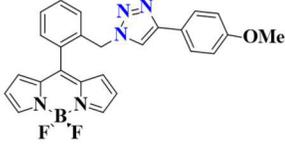
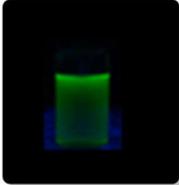
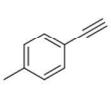
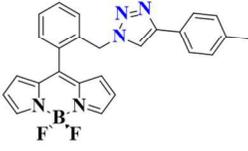
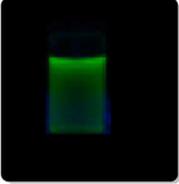
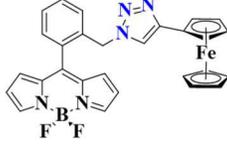
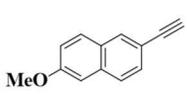
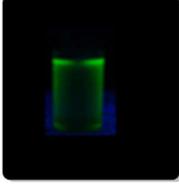


FIGURA 20. INTERMEDIARIOS DE LA SECUENCIA LSCCR.

En la Tabla 3, se presenta los resultados de la secuencia “*one-pot*” LSCCR-CuAAC con diferentes alquinos. Cabe resaltar, que los rendimientos aumentan considerablemente, así como disminuye su tiempo de reacción. El alquino del naftaleno no presentó un rendimiento alto, por lo que este es una excepción a la metodología.

TABLA 3. SECUENCIA LSCCR- CUAAC CON **17a** EN UN PROCESO “ONE POT”.

Entrada	Intermediario Liebeskind-Srogl	Alquino para la cicloadición 1,3-dipolar	Producto <i>one pot</i>	Rendimiento %	Tiempo	Fluorescencia en MeOH (365 nm)
1	 17a		 BDP-OP19a	81	3.5	
2	 17a		 BDP-OP19b	90	3.0	
3	 17a		 BDP-OP19c	73	6.0	
4	 17a		 BDP-OP19d	51	15	
5	 17a		 BDP-OP19e	60	3.5	

En los compuestos **BDP-OP19a, b, c** y **e** se aprecia su fluorescencia al ser irradiados con una lámpara UV-365 nm, se observa una coloración verde, aproximadamente en el rango de 500 nm. Sin embargo, el compuesto **BDP-OP19d** no presenta fluorescencia, este resultado se esperaba, ya que hay reportes de compuestos de BODIPY con ferroceno en los que la fluorescencia se “apaga”.

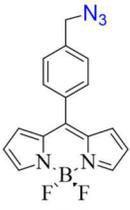
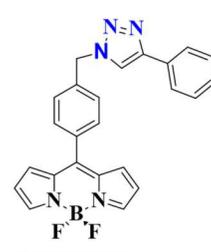
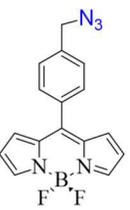
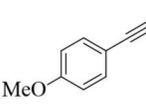
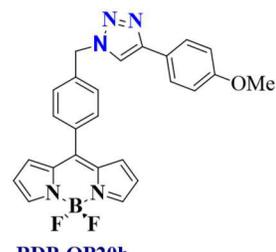
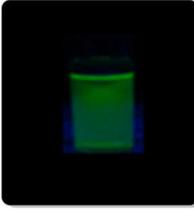
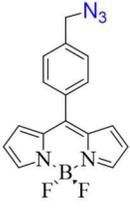
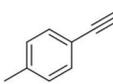
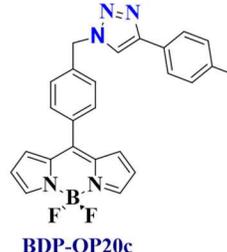
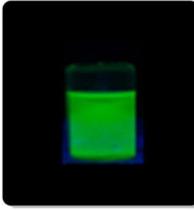
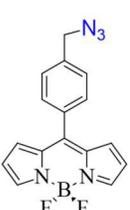
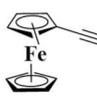
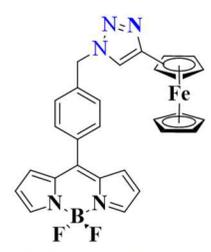
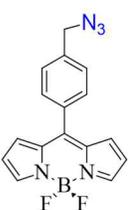
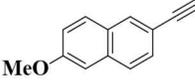
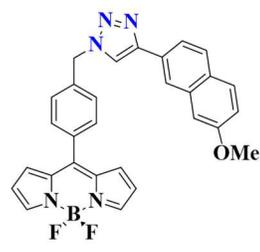
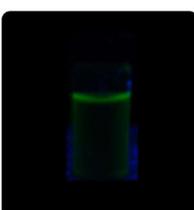


Este “abatimiento” de la fluorescencia por la presencia del ferroceno, puede ser debido al efecto de átomo pesado por parte del ferroceno, ocasionando la extinción de la fluorescencia mediante la transferencia de electrones triplete-triplete. Además, el ferroceno es un donador de electrones en el BODIPY, lo que ocasiona un proceso de transferencia de electrones fotoinducida y con esto la extinción de la fluorescencia. Si es cierto, en la presente tesis, se busca compuestos con altos rendimientos cuánticos, este resultado no es desfavorable, ya que se podría esperar que en la reducción del ferroceno se presente fluorescencia. Así mismo, este compuesto puede tener aplicaciones en celdas solares, sin embargo, se tendría que introducir un grupo aceptor de electrones para completar el sistema donador-espaciador π -aceptor.

En paralelo, se presenta la familia de compuestos BODIPY-1,2,3-triazol 1,4 disustituidos **BDP-OP20 a, b, c, d, e**, los cuales presentan rendimientos químicos aceptables, y se puede observar fluorescencia en metanol, aproximadamente en el rango de 500 nm, además, se aprecia la extinción parcial de la fluorescencia en los compuestos **BDP-OP20d** y **BDP-OP20e**. Esta baja fluorescencia puede ser a causa de la unidad de ferroceno presente, como en el compuesto **BDP-OP19d**.

La síntesis de estas familias de 1,2,3-triazol 1,4-disustituido bodipy se realizó en un proceso “one pot”, es decir en un paso, sin aislar intermediarios. Primero, se realizó la incorporación del azida al ácido borónico, de esta manera, mediante un acoplamiento de Liebeskind-Srogl se incorporó al BODIPY, obteniendo el dipolo 1,3. Seguido de una cicloadición catalizada con cobre para obtener el producto del triazol 1,4-disustituido.


TABLA 4. SECUENCIA LSCCR- CUAAC CON **17b** EN UN PROCESO “ONE POT”.

	Intermediario Liebeskind-Srogl	Alquino para la cicloadición 1,3-dipolar	Producto <i>one pot</i>	Rendimiento %	Tiempo	Fluorescencia en MeOH (365 nm)
6	 17b		 BDP-OP20a	66	3.5	
7	 17b		 BDP-OP20b	71	3.5	
8	 17b		 BDP-OP20c	74	10	
9	 17b		 BDP-OP20d	51	7	
10	 17b		 BDP-OP20e	47	1.0	



A continuación, se presenta la evidencia de los compuestos 1,2,3-triazol 1,4-disustituidos bodipy.

2.14.3. Elucidación estructural.

Desde 1951, se utiliza la técnica de espectroscopía de resonancia magnética nuclear RMN para determinar las estructuras de los compuestos orgánicos. Esta técnica estudia núcleos atómicos con número impar de protones, los átomos que se analizan son: ^1H , ^{13}C , ^{19}F y ^{31}P , entre otros, debido a que sus núcleos son magnéticamente activos, es decir, poseen un spin. En este contexto, después de realizar la síntesis y purificación de los compuestos de triazol-BODIPY, se efectuó la caracterización de cada derivado. En la Figura 21., se presentan los desplazamientos químicos en el espectro de ^1H -RMN para el compuesto **BDP-OP20e**. El rango de los desplazamientos químicos para el núcleo de ^1H , se encuentra entre 0-10 ppm. Este experimento de protón se realizó en un equipo de 500 MHz en cloroformo (CDCl_3). Los desplazamientos químicos correspondientes a **BDP-OP20e** se presentan en la Tabla 5.

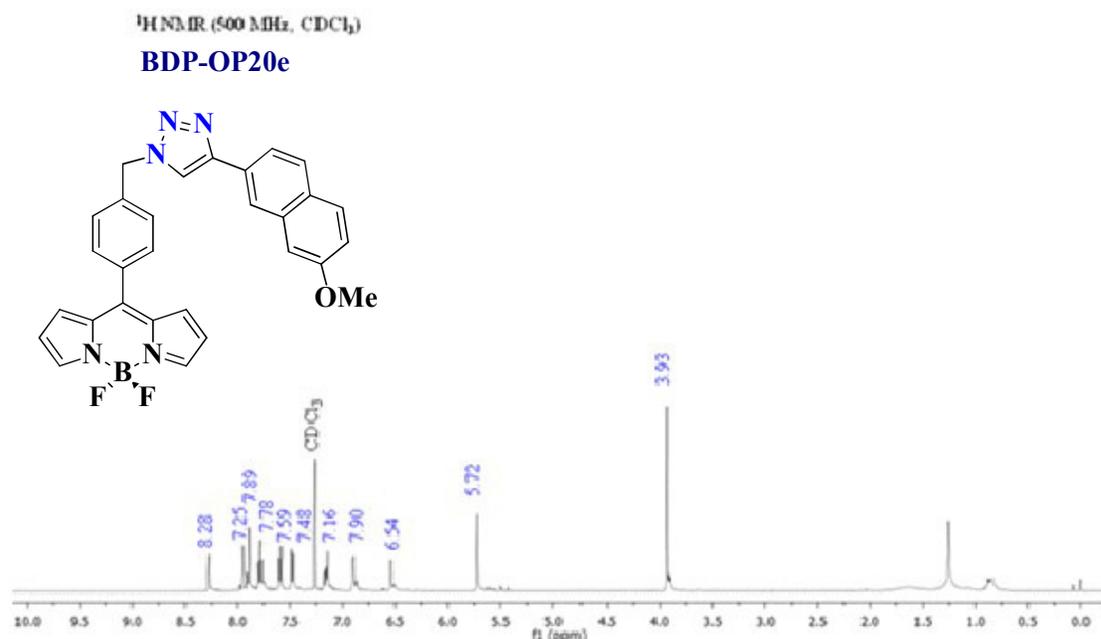


FIGURA 21. ESPECTRO DE ^1H RMN DEL COMPUESTO **BDP-OP20E** EN CDCl_3 . DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS EN ppm Y REFERENCIADO AL CLOROFORMO.

TABLA 5. VALORES DE DESPLAZAMIENTO QUÍMICO δ Y CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO J .

Valores de δ en ppm	Tipo de Hidrogeno	Valores de constante de acoplamiento J
8.28	Aromático	H-triazol
7.25	Aromático	$J = 14.8 \text{ Hz (H}_g\text{-H}_f\text{)}$
7.89	Aromático	$J = 10.8 \text{ Hz (H}_i\text{-H}_h\text{)}$
7.78	Aromático	$J = 8.5 \text{ Hz (H}_k\text{-H}_j\text{)}$
7.59	Aromático	$J = 8.0 \text{ Hz (H}_e\text{-H}_c\text{)}$
7.48	Aromático	$J = 8.0 \text{ Hz (H}_d\text{-H}_d\text{'})$
7.16	Aromático	$J = 12.9, \text{ (H}_c\text{-H}_a\text{)}$
6.90	Aromático	$J = 4.0 \text{ Hz (H}_b\text{-H}_a\text{)}$
6.54	Aromático	$J = 3.7 \text{ Hz (H}_d\text{-H}_c\text{)}$
5.72	Bencilo	$-\text{CH}_2$
3.93	Metoxi	$-\text{CH}_3$

Con el objeto de asignar los hidrógenos del compuesto **BDP-OP20e**, se presentan las constantes de acoplamiento para el espectro de ^1H y presenta 11 señales. Las señales correspondientes al núcleo del BODIPY, se observan a 6.54ppm (**H_a**) y 6.90ppm (**H_b**) y 7.16 (**H_c**), cada pico integra para dos hidrógenos, y con una constante de acoplamiento de 4Hz. De igual forma, se asignaron las señales para los hidrógenos del benceno con un desplazamiento a 7.48 (**H_d**) y 7.59(**H_e**) ppm, con una constante de acoplamiento de 8Hz. Posteriormente, se asignó la señal para el H del bencilo con un desplazamiento a 5.72ppm e integra para dos hidrógenos. Continuando con la asignación de hidrógenos, se encuentra a 8.28ppm el hidrógeno del triazol e integra para uno. Luego, se encuentran los hidrógenos del naftaleno, a los cuales se les asignaron las señales correspondientes a 7.25 ppm (**H_g** e **H_f**), 7.78 ppm (**H_j** e **H_i**), 7.89 ppm (**H_h** e **H_i**).



Por último, a campo bajo con un desplazamiento de 3.92ppm se encuentran los hidrógenos correspondientes al metoxi del naftaleno e integra para 3 hidrógenos (Tabla 5).

Para ejemplificar la interacción de los hidrógenos, se ilustra las constantes de acoplamiento asignadas a **BDP-OP20e** (Figura 22), asimismo, se presentan los tipos de hidrogeno, esto con el fin de tener una mejor apreciación en la asignación de los hidrógenos (Figura 23).

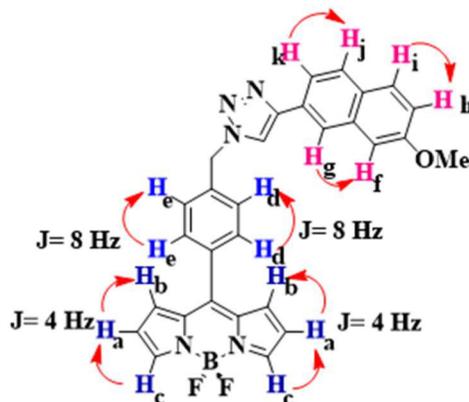


FIGURA 22. CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO ASIGNADAS AL COMPUESTO BDP-OP20E.

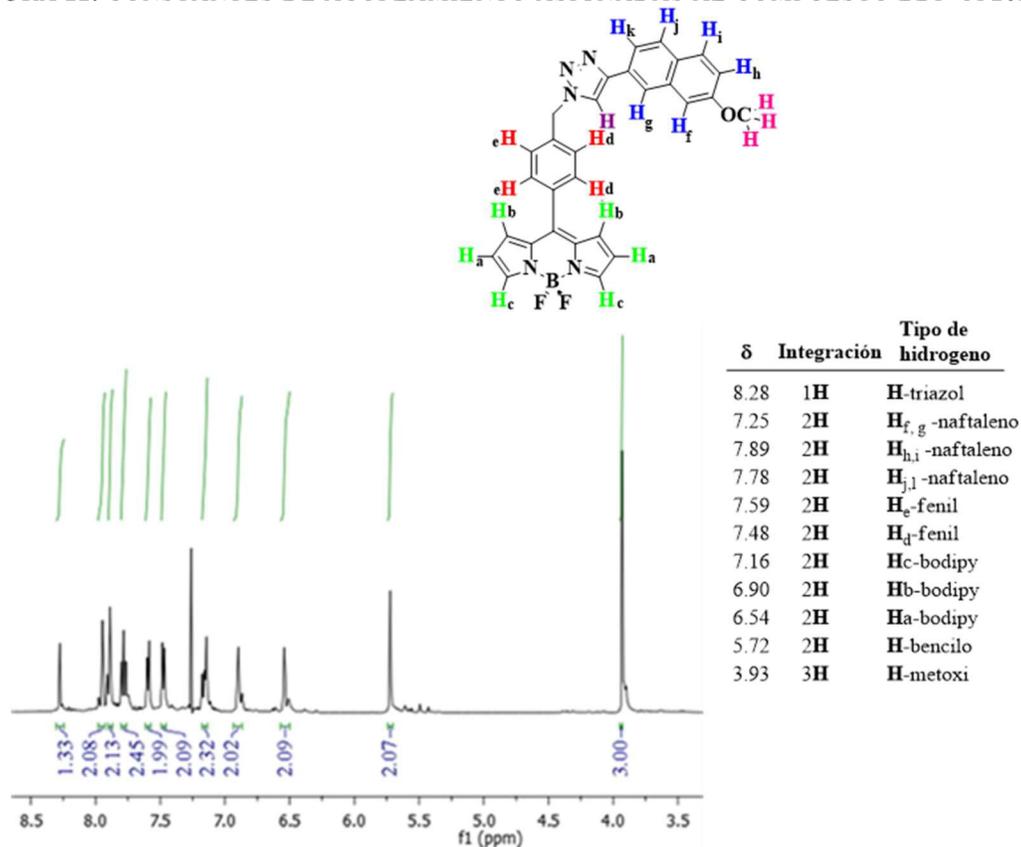


FIGURA 23. ESPECTRO DE ¹H-RMN PARA EL COMPUESTO BDP-OP20E CON INTEGRACIONES.



También, se realizó un experimento de dos dimensiones **COSY 2D H/H** (acrónimo en inglés, Correlation Spectroscopy bidimensional protón-protón). El espectro de COSY muestra los acoplamientos spin-spin en una molécula. Este espectro COSY, traza espectros de correlación homonuclear, es decir, de un solo núcleo, en este caso de ^1H . En el espectro bidimensional se presentan dos ejes de ^1H , uno en el eje horizontal (superior), y otro en el eje vertical (lado izquierdo), ambos iguales. La escala de los ejes es la misma que en espectro de protón ^1H -RMN, en ppm. El espectro de COSY tiene un grupo de picos que se encuentran en diagonal y otros que se encuentran fuera de la diagonal. Los protones que presentan acoplamiento son los picos que se encuentran fuera de la diagonal, ya que ocurre un acoplamiento entre el protón del eje F1 y el otro protón del eje F2. Ahora, se interpretan estos picos cruzados en el espectro COSY del compuesto **BDP-OP20e**. Se sabe que las señales de los hidrógenos **H_a** y **H_b** correspondientes al BODIPY aparecen a 6.54ppm y 6.90ppm, de este modo, se observa por medio de un paralelogramo en color rosa, como se correlacionan estos protones del BODIPY, lo que quiere decir que pertenecen a hidrógenos vecinales que están acoplados entre sí. Continuando con la interpretación, se puede ver los picos correspondientes al grupo fenil, a 7.48ppm **H_d** y a 7.59ppm **H_e**, estos hidrógenos se encuentran acoplados entre sí, y se representan por un paralelogramo azul (Figura 24).

Con el objeto de evidenciar esta correlación de los hidrógenos en el espectro COSY, se realizó una ampliación, en la que se observa a detalle la correlación de los hidrógenos **H_a** e **H_b** del BODIPY (Figura 25).

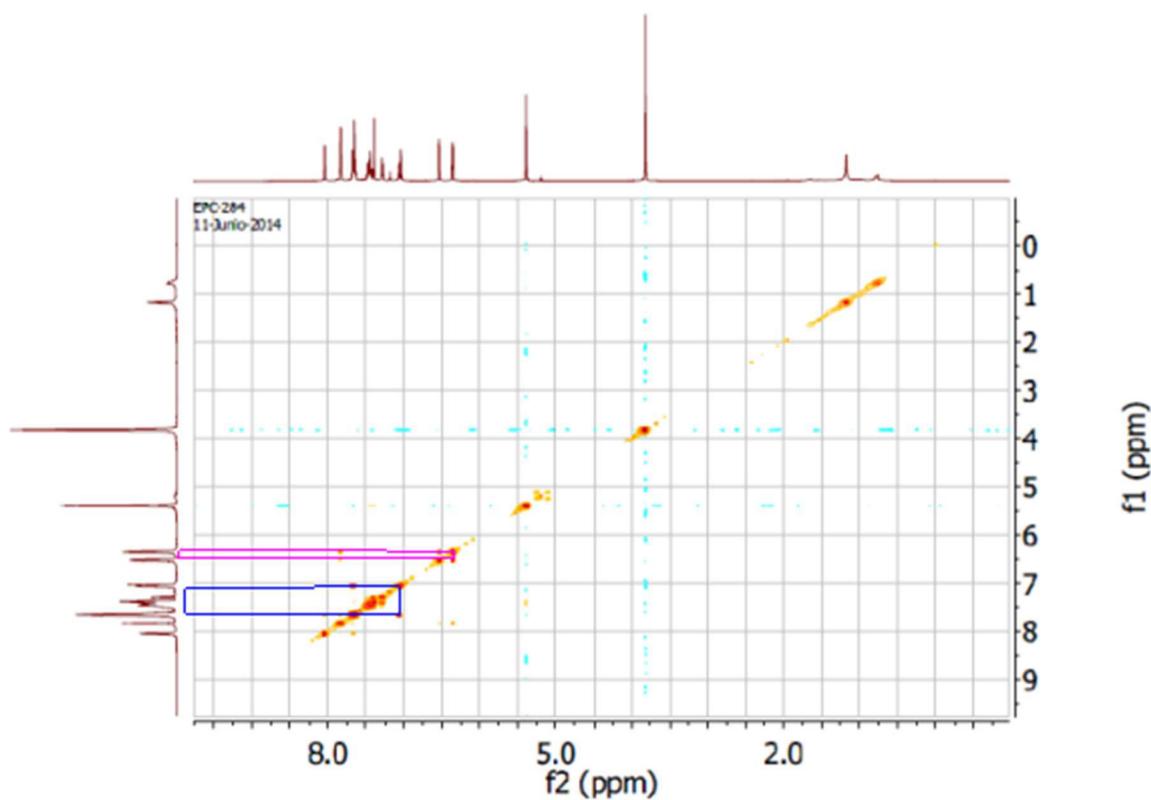


FIGURA 24. ESPECTRO DE COSY 2D H/H PARA EL COMPUESTO BDP-OP20e.

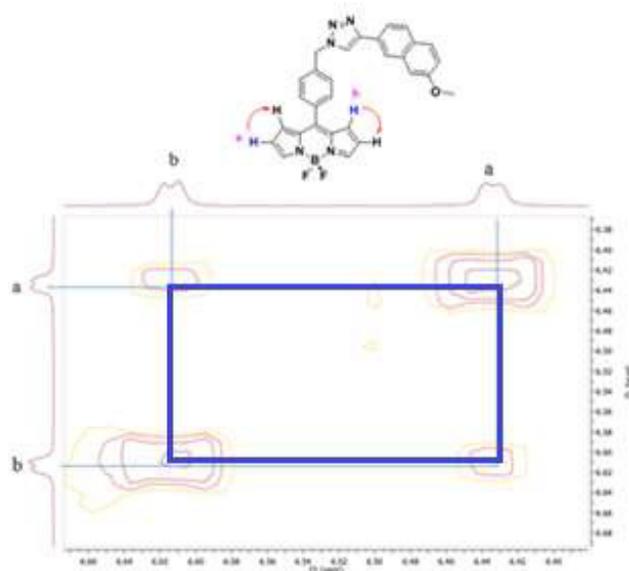


FIGURA 25. AMPLIACIÓN DEL ESPECTRO COSY/2D-RMN PARA EL ACOPLAMIENTO DE LOS HIDROGENOS VECINALES Ha Y Hb.



Con la intención de asignar los carbonos para el compuesto **BDP-OP20e** se realizó un experimento de ^{13}C , dept 90, dept 135. El experimento dept (distortionless enhancement by polarization transfer- mejora sin distorsión por transferencia de polarización) extrae tres subespectros de señales CH, CH₂ y CH₃. El dept-90 solo da picos de CH. El dept-135 da señales de todos los carbonos protonados, pero las señales CH y CH₃ son positivas, mientras que los picos CH₂ son negativos (Figura 26). Las señales de carbonos cuaternarios están ausentes en todos los espectros dept. Siendo así, el experimento dept-90 para el compuesto **BDP-OP20e** muestra todas las señales de los metinos (-CH) en la fase positiva (Figura 27). En segunda instancia, se realizó del experimento dept135, en este espectro se observa el metileno (-CH₂) a 51.80 ppm, y todos los metinos (-CH) en la parte positiva, y por último el metilo (-CH₃) a 55.33 ppm en la parte negativa del espectro (Figura 28).

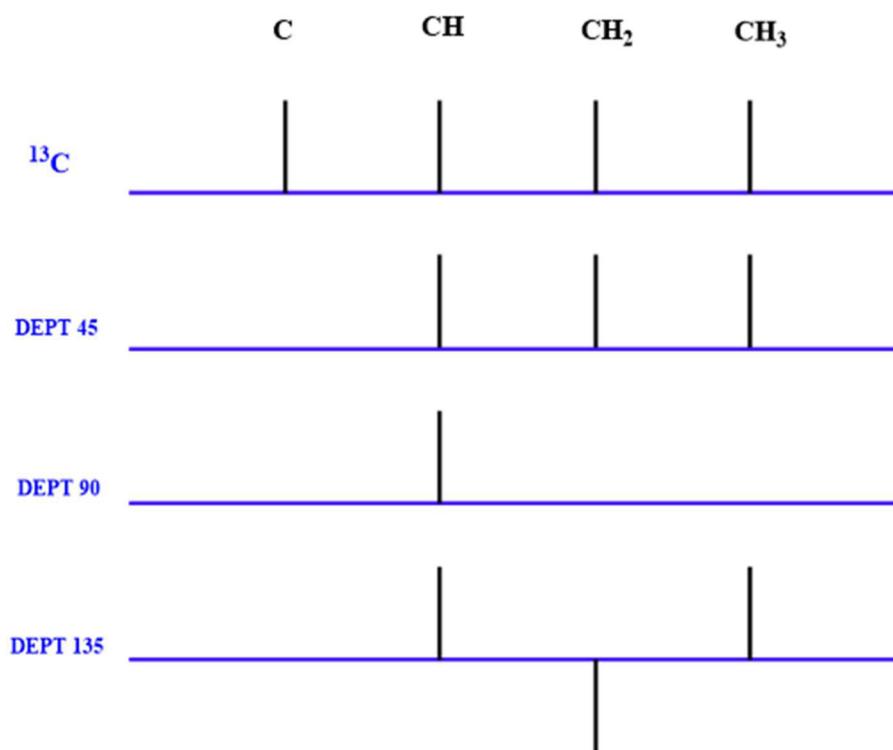


FIGURA 26. EJEMPLOS DE LAS SEÑALES EN LOS EXPERIMENTOS DE ^{13}C , DEPT-45, DEPT-90, DEPT-135.

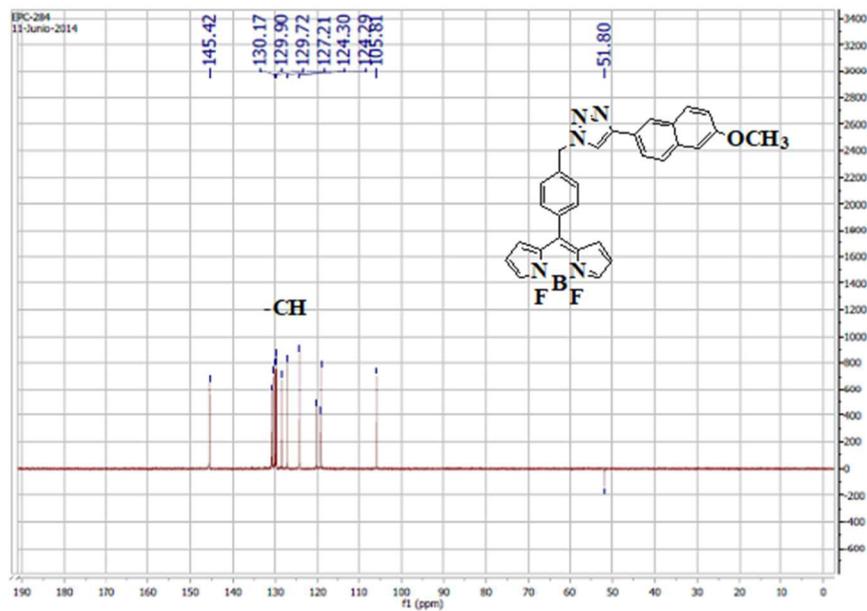


FIGURA 27. ESPECTRO DE RMN DEPT-90 PARA EL COMPUESTO BDP-OP20E.

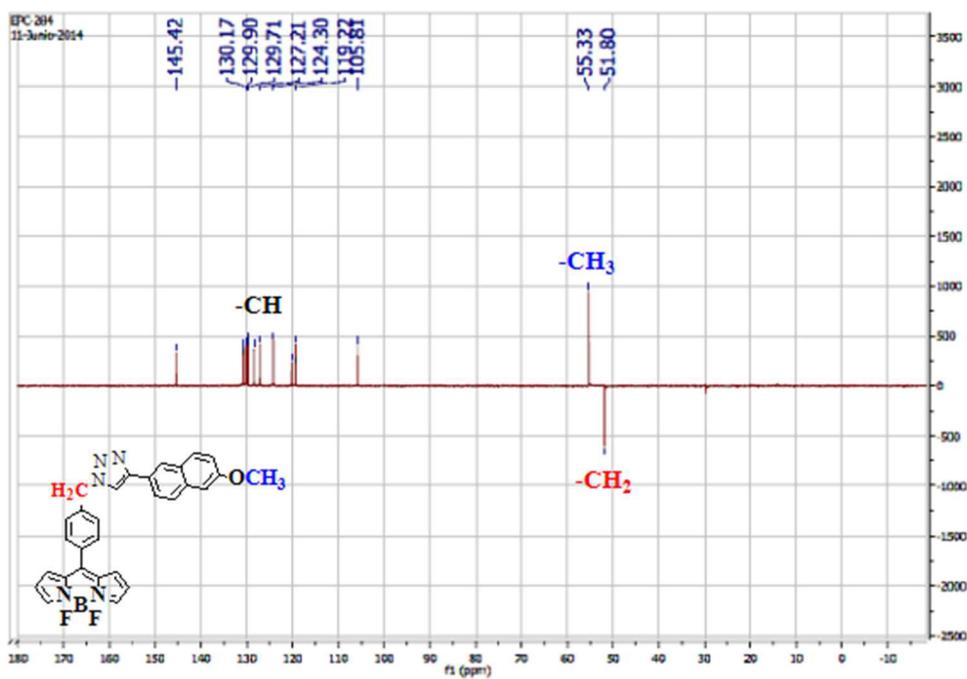


FIGURA 28. ESPECTRO DE RMN DEPT-135 PARA EL COMPUESTO BDP-OP20E.



2.15. CONCLUSIONES.

El objetivo fundamental de esta tesis fue establecer la metodología para la síntesis de nuevos compuestos de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos de BODIPY, a través de las reacciones de la “química clic” en un proceso “one pot”. Esto con el objetivo de obtener el regioisómero 1,4 exclusivamente.

Así pues, la aportación de este trabajo consiste en la obtención de nuevos compuestos de 1,2,3-triazol 1,4-disustituidos BODIPY, utilizando un proceso “one pot”. Es necesario resaltar, que la metodología para la obtención de BODIPY-triazoles fue a través de las reacciones de Liebeskind-Srogl y una cicloadición 1,3, catalizada por cobre (LSCCR-CuAAC). Los rendimientos químicos fueron de moderados a excelentes. Se demostró que es posible la síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituido en un proceso “one pot”. Se consiguió la optimización de la metodología para la obtención de BODIPY-triazoles, utilizando un proceso “one-pot”.

Se prepararon dos familias de BODIPPY-triazoles (**19a-e** y **20a-e**) mediante las reacciones de la “química clic” en un proceso “one pot”. Se llevó a cabo su completa caracterización, con la ayuda de diferentes experimentos de RMN, infrarrojo y puntos de fusión.

Además, se obtuvieron resultados muy interesantes con respecto a sus propiedades de fluorescencia. Esto se aprecia en los derivados **19a, b, c, e** y **20a, b, c, e**, ya que presentan fluorescencia en la región del espectro en verde aproximadamente a 500nm, sin embargo, los derivados **19d** y **20d**, no presentan fluorescencia, esto posiblemente debido al efecto del átomo pesado por parte del ferroceno lo que ocasiona la extinción de la fluorescencia mediante la transferencia de electrones triplete-triplete.



Otra posible respuesta, se encuentra en la literatura sobre los efectos que tiene el ferroceno en el BODIPY, donde se explica como el ferroceno es una unidad donadora de electrones, lo que ocasiona un proceso de transferencia de electrones fotoinducida y con esto la nula fluorescencia. Sin embargo, esto tendría que comprobarse por medio de estudios computacionales.

2.16. SECCIÓN EXPERIMENTAL.

SECCIÓN GENERAL.

Síntesis One-pot LSCCR-CuAAC de Borodipirrometenos

Se utilizó tetrahidrofurano anhidro (THF) como disolvente en las reacciones. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se determinaron en el espectrómetro Bruker 400 (400 MHz) y Bruker 500 (500 MHz), Varian Gemini 300 (300 MHz). Para ^1H y ^{13}C espectros se utilizó CDCl_3 , referenciado con respecto al TMS (0 ppm) y CDCl_3 (77.26 ppm). Los datos se presentan en el siguiente orden: desplazamiento químico en ppm, multiplicidad, br (ancho), s (singulete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), el sex (sexteto), m (multiplete), exch (intercambiable), app (aparente), constantes de acoplamiento J (Hz) e integración. Los espectros infrarrojos se tomaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FTIR 1600 en tabletas de bromuro de potasio (KBr). Los picos se informaron en (cm^{-1}) con intensidad relativa como sigue: s (fuerte, 67-100%), m (medio de 40-67%), y w (débil 20-40%) punto de fusión se determina en el aparato de Sistemas de Investigación Stanford EZ-Melt. El crudo de reacción se secó a vacío, se realizó la purificación del compuesto en columna cromatográfica en sílica-gel (58 Å).



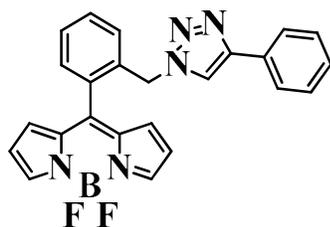
Materiales de partida.

El 8-tiometil-BODIPY y el 3,5-dimetil-8-tiometil-BODIPY **1** fueron preparados de acuerdo con los procedimientos reportados en la literatura.

Procedimiento típico (PT) para la reacción One-pot LSCCR-CuAAC.

Todas las reacciones se iniciaron en un tubo de Schlenk bajo atmósfera de N₂. Primero se realizó la secuencia LS, añadiendo el 8-tiometil-BODIPY (1.0 equiv.) con 2 mL de THF. Enseguida se adicionó el azida de ácido bórico (3 equiv.), y se purgó durante 5 min. Por último, se agregó el Pd₂dba₃ (2.5% mol), TFF (7.5% mol), CuTC (3 equiv.), y se dejó en agitación a 55 °C. Una vez terminado el material de partida se añadió el alquino (3 equiv.) y CuTC (1 equiv.), y se agitó a temperatura ambiente, monitoreando por CCF.

BDP-OP19a [2-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il) metil) fenil)-8-BODIPY].

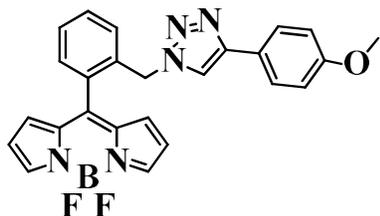


De acuerdo con el PT. SMe-BDP (19 mg, 0.078mmol, 1 equiv), ácido borónico (49.9 mg, 0.234mmol, 3 eq), fenilacetileno (15.9 mg, 0.156 mmol, 2 eq), Pd₂dba₃ (1.8 mg, 1.95x10⁻³ mmol, 2.5%) TFF (1.4 mg, 5.85x10⁻⁵ mmol, 7.5%), CuTC (44.6 mg, 0.234 mmol, 3.0 eq), CuTC (14.9 mg, 0.078 mmol, 1.0 eq), **BDP-OP19a** (27 mg, 0.063 mmol).

CCF (30% EtOAc/hexanos, R_f = 0.3); cristales naranjas; p.f. 170-172 °C; 3.5h, %R= 81%; IR (KBr, cm⁻¹): 3142 (w), 2919 (w), 1559 (s), 1412 (m), 1387 (s), 1257 (s), 1108 (s), 1075 (m), 1046 (m), 983 (m), 912 (w), 782 (w), 763 (w), 742 (w), 702 (s), 637 (w). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.93 (s, 2H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.53 (ddd, J = 23.1, 15.2, 7.5 Hz, 3H), 7.38 (dd, J = 14.2, 6.5 Hz, 4H), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 147.5, 145.5, 143.7, 135.3, 133.8, 132.3, 130.8, 130.6, 130.1, 129.8, 128.7, 128.4, 128.1, 125.6, 120.3, 119.3, 51.7.

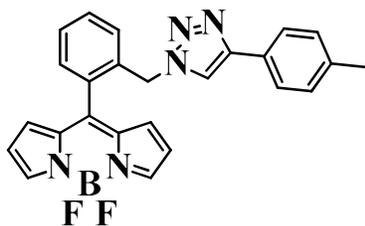


BDP-OP19b [2-((4-(metoxifenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) metil) fenil)-8-BODIPY].



De acuerdo con el PT. SMe-BDP (23.4 mg, 0.098 mmol, 1 eq), ácido borónico (63 mg, 0.295 mmol, 3 eq), 4-etinilanisol (26 mg, 0.196 mmol, 2 eq), Pd₂dba₃ (2.24 mg, 2.45x10⁻³ mmol, 2.5%), TFF (1.7 mg, 7.35 x10⁻³ mmol, 7.5%), CuTC (56.2 mg, 0.295 mmol, 3.0 eq), CuTC (18.68 mg, 0.098 mmol, 1.0 eq), **BDP-OP19b** (43 mg, 0.088 mmol). CCF (30% EtOAc/hexanos, R_f = 0.1); cristales naranjas; p.f. 180-182 °C; 3h, %R: 90%, IR (KBr, cm⁻¹): 3391 (w), 1555 (s), 1412 (w), 1387 (s), (s), 1355 (w), 1256 (s), 1223 (w), 1107 (s), 1078 (s), 984 (w), 780 (m), 743 (m), 411 (w). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.93 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.83 (s, 2H).; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ: 159.5, 147.3, 145.4, 143.7, 135.3, 133.9, 132.3, 130.9, 130.6, 130.1, 129.8, 128.4, 126.9, 122.9, 119.5, 119.3, 114.1, 55.3, 51.7.

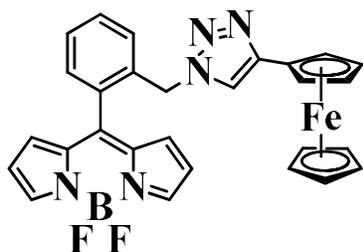
BDP-OP19c [2-(((p-tolil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) metil) fenil)-8-BODIPY].



De acuerdo con el PT. SMe-BDP (26 mg, 0.11 mmol, 1 eq), ácido borónico (70 mg, 0.33 mmol, 3 eq), 4-etiniltolueno (25.6 mg, 0.22 mmol, 2 eq), Pd₂dba₃ (2.4 mg, 2.75x10⁻³ mmol, 2.5%), TFF (1.8 mg, 8.25x10⁻³ mmol, 7.5%), CuTC (62.9 mg, 0.33 mmol, 3.0 eq), CuTC (20.9 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq), **BDP-OP19c** (30 mg, 0.068 mmol). CCF (30% EtOAc/hexanos, R_f = 0.2); cristales naranjas. p.f. 165-166 °C; 6h, %R=73%. IR (KBr, cm⁻¹): 3400 (w), 1558 (s), 1500 (w), 1412 (m), 1387 (s), 1355 (w), 1256 (s), 1220 (w), 1107 (s), 1075 (s), 983 (w), 780 (m), 742 (m), 410 (w). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (2H, d, J = 15.1 Hz), 7.58 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.54 (3H, d, J = 7.0 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.62 (2H, d, J = 3.8 Hz), 6.46 (2H, d, J = 3.7 Hz), 5.46 (2H, s), 2.36 (2H, s).; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ: 147.6, 145.4, 143.7, 138.0, 135.3, 133.9, 132.3, 130.8, 130.6, 130.1, 129.8, 129.4, 128.4, 127.4, 125.5, 119.9, 119.3, 77.4, 77.0, 76.7, 51.7, 21.3.

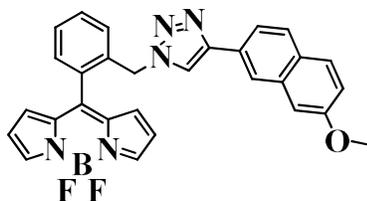


BDP-OP19d [4-((4-(4-metoxifenil)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) metil) fenil)-8-BODIPY].



De acuerdo con el PT. SMe-BDP (33.3 mg, 0.14 mmol, 1 eq), ácido borónico (87 mg, 0.41 mmol, 3 eq), etinilferroceno (59 mg, 0.28 mmol, 2 eq), Pd₂dba₃ (3.2 mg, 3.5x10⁻³ mmol, 2.5%), TFF (2.4 mg, 0.010 mmol, 7.5%), CuTC (80 mg, 0.42 mmol, 3.0 eq), CuTC (27 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq), **BDP-OP19d** (50 mg, 0.093 mmol). CCF (30%, EtOAc/hexanos, R_f = 0.2); sólido rojo; p.f. 224-226 °C; 15h, %R=51%. IR (KBr, cm⁻¹): 3094 (w), 1549 (s), 1479 (w), 1411 (m), 1387 (s), 1355 (w), 1259 (m), 1220 (w), 1158 (w), 1109 (s), 1078 (m), 981 (w), 913 (m), 736 (w), 413 (w). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (s, 2H), 7.76 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (2H, d, J = 11 Hz), 7.45 (2H, d, J = 10.2 Hz), 7.22 (s, 2H), 6.89 (2H, d, J = 6 Hz), 6.55 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.7 (s, 2H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 147.0, 145.6, 144.1, 135.5, 134.1, 132.3, 131.0, 130.8, 130.3, 129.6, 128.4, 119.5, 75.2, 69.6, 68.7, 66.7, 51.5.

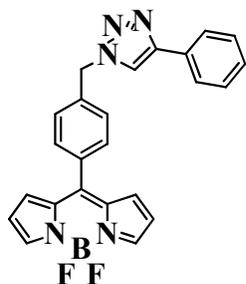
BDP-OP19e [2-((4-(7-metoxinaftalen-2-il)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) metil) fenil)-8-BODIPY].



De acuerdo con el PT. SMe-BDP (23.8 mg, 0.1 mmol, 1 eq), ácido borónico. (65 mg, 0.3 mmol, 3 eq), 2-etinil-6-metoxinaftaleno (36.4 mg, 0.2 mmol, 2 eq), Pd₂dba₃ (2.3 mg, 2.5x10⁻³ mmol, 2.5%), TFF (1.7 mg, 7.5x10⁻³ mmol, 7.5%), CuTC (57.2 mg, 0.3 mmol, 3.0 eq), CuTC (19 mg, 0.1 mmol, 1.0 eq), **BDP-OP19e** (34 mg, 0.067 mmol). CCF (30% EtOAc/hexanos, R_f=0.1); sólido rojo; p.f. 168-170 °C; 3.5h, %R=60%. IR (KBr, cm⁻¹): 3111 (w), 2926 (w), 1611 (w), 1554 (s), 1480 (w), 1411 (w), 1388 (s), 1259 (s), 1222 (m), 1162 (m), 1108 (m), 1068 (s), 984 (w), 912 (m), 735 (w), 414 (w). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.28 (s, 1H), 7.95 (s, J = 14.8 Hz, 1H), 7.89 (2H, d, J = 10.8 Hz), 7.78 (2H, t, J = 8.5 Hz), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 12.9, 4.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 5.72 (s, 2H), 3.93 (s, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 158.1, 147.8, 145.6, 143.8, 135.5, 134.4, 134.0, 132.5, 131.0, 130.7, 130.3, 130.0, 129.8, 129.0, 128.6, 127.3, 125.6, 124.4, 120.4, 119.5, 119.4, 112.2, 105.9, 55.5, 51.9.

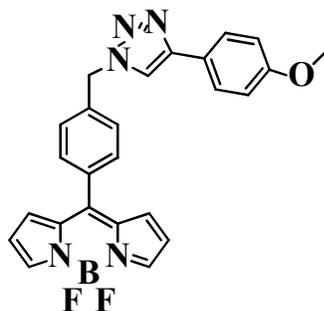


BDP-OP20a [4-((4-(*p*-tolil)-1*H*-1, 2, 3-triazol-1-il) metil) fenil)-8-BODIPY].



De acuerdo con el PT. SMe-BDP (23 mg, 0.095 mmol, 1 eq), ácido borónico (61 mg, 0.286 mmol, 3 eq), fenilacetileno (19.5 mg, 0.19 mmol, 2 eq), Pd₂dba₃ (2.2 mg, 2.4x10⁻³ mmol, 2.5%). TFF (1.6 mg, 7.1x10⁻³ mmol, 7.5%), CuTC (54.5 mg, 0.286 mmol, 3.0 eq), CuTC (18.2 mg, 0.095 mmol, 1.0 eq), **BDP-OP20a** (26.6 mg, 0.062 mmol). CCF (50% EtOAc/hexanes, R_f=0.4); cristales naranjas; p.f. 183-185°C; 3.5h, %R= 66%; IR (KBr, cm⁻¹): 3127 (w), 1574 (w), 1545 (s), 1482 (w), 1418 (m), 1387 (s), 1257 (s), 1112 (s), 1072 (s), 1045 (w), 982 (m), 913 (w), 767 (w), 736 (w), 697 (w). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.93-7.82 (m, 5H), 7.60-7.26 (m, 8H), 6.88 (dd, *J* = 5.5 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 148.8, 146.4, 144.8, 137.9, 135.1, 134.5 131.7, 131.4, 130.6, 130.0, 129.1, 128.6, 128.3, 128.0, 126.0, 120.0, 119.0, 116.4, 53.9.

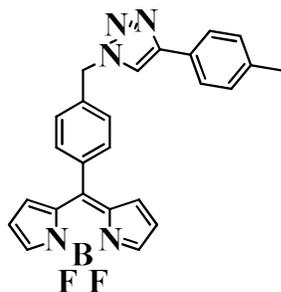
BDP-OP20b 2-((4-(*metoxifenil*)-1*H*-1, 2, 3-triazol-1-il) metil) fenil)-8-BODIPY (*20b*).



De acuerdo con el PT. SMe-BDP (52.6 mg, 0.22 mmol, 1 eq), ácido borónico. (139 mg, 0.66 mmol, 3 eq), 4-etinilanisol (58.15 mg, 0.44 mmol, 2 eq), Pd₂dba₃ (5.0 mg, 5.5x10⁻³ mmol, 2.5%), TFF (4.0 mg, 0.016 mmol, 7.5%), CuTC (126 mg, 0.66 mmol, 3.0 eq), CuTC (42 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq), **BDP-OP20b** (71 mg, 0.156 mmol). CCF (50% EtOAc/hexanos, R_f = 0.2); cristales naranjas; p.f. 174-176 °C; 3.5 h, %R=71%. IR (KBr, cm⁻¹): 3133 (w), 2956 (w), 2835 (w), 1733 (w), (s), 1616 (w), 1574 (s), 1544 (s), 1498 (m), 1414 (s), 1388 (s), 1354 (m), 1256 (s), 1111 (s), 1073 (s), 1044 (m), 981(m), 912(m), 836 (w), 782 (w), 734 (m), 532 (w). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.93 (s, 2H), 7.76 (d, *J* = 15 Hz, 3H), 7.57 (2H, d, *J* = 12.6 Hz), 7.44 (2H, d, *J* = 12.6 Hz), 6.97-6.87 (4H, m), 6.5 (2H, d, *J* = 4.5 Hz), 5.67 (2H, s), 3.84 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃), δ: 159.2, 148.6, 146.3, 144.6, 138.0, 135.0, 134.3, 131.6, 131.3, 128.0, 127.2, 123.2, 119.1, 118.9, 114.4, 55.5, 53.7.

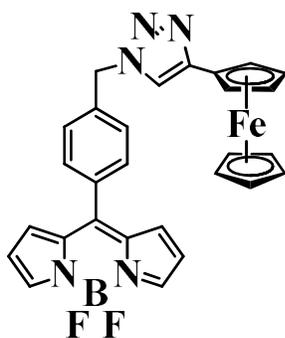


BDP-OP20c (4-((4-(*p*-tolil)-1*H*-1, 2, 3-triazol-1-il) metil) fenil)-8-BODIPY.



De acuerdo con el PT. SMe-BDP (23 mg, 0.096 mmol, 1 eq), ácido borónico (62 mg, 0.29 mmol, 3 eq), 4-etiniltolueno (22 mg, 0.19 mmol, 2 eq), Pd₂dba₃ (2 mg, 2.4x10⁻³ mmol, 2.5%), TFF (1.6 mg, 7.2x10⁻³ mmol, 7.5%), CuTC (55 mg, 0.288 mmol, 3.0 eq), CuTC (18 mg, 0.096 mmol, 1.0 eq), **BDP-OP20c** (31 mg, 0.071 mmol). CCF (50% EtOAc/hexanos, R_f = 0.3); cristales naranjas; p.f. 184-186 °C; 1h, %R=74%. IR (KBr, cm⁻¹): 3133 (w), 2956 (w), 2834 (w), 1734 (w), 1615 (w), 1573 (w), 1544 (s), 1498 (m), 1478 (w), 1415 (s), 1388 (s), 1354 (m), 1256 (s), 1111 (s), 1073 (s), 981 (m), 912 (m), 734 (m). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (2H, s), 7.77 (3H, dd, *J* = 2.1, *J* = 2.1 Hz), 7.59 (2H, dd, *J* = 9.9, *J* = 9.9 Hz), 7.49 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.37 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.18 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.62 (2H, d, *J* = 3.8 Hz), 6.46 (2H, d, *J* = 3.7 Hz), 5.46 (2H, s), 2.36 (2H, s).; ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 147.6, 145.4, 143.7, 138.0, 135.3, 133.9, 132.3, 130.8, 130.6, 130.1, 129.8, 129.4, 128.4, 127.4, 125.5, 119.9, 119.3, 77.4, 77.0, 76.7, 51.7, 21.3.

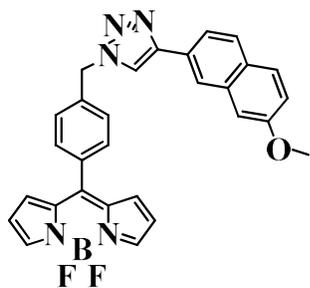
BDP-OP20d 4-((4-(ferrocene-2-il)-1*H*-1, 2, 3-triazol-1-il) metil) fenil)-8-BODIPY (20e).



De acuerdo con el PT. SMe-BDP (26.3 mg, 0.11 mmol, 1 eq), ácido borónico (70 mg, 0.33 mmol, 3 eq), etinilferroceno (41.4 mg, 0.22 mmol, 2 eq), Pd₂dba₃ (2.5 mg, 2.75x10⁻³ mmol, 2.5%), TFF (1.9 mg, 8.25x10⁻³ mmol, 7.5%), CuTC (62.9 mg, 0.33 mmol, 3.0 eq), CuTC (20.9 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq), **BDP-OP20d** (26 mg, 0.051 mmol). CCF (50% EtOAc/hexanos, R_f = 0.2); sólido rojo; p.f. 188-190 °C; 7h, %R=51%. IR (KBr, cm⁻¹): 3133 (w), 2933 (w), 1611 (w), 1574 (w), 1548 (s), 1412 (m), 1388 (s), 1260 (s), 1221 (s), 1163 (w), 1114 (m), 1076 (s), 981 (w), 910 (m), 736 (w), 474 (w). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.28 (s, 1H), 7.95 (2H, s), 7.90 (2H, d, *J* = 10.8 Hz), 7.78 (2H, t, *J* = 8.5 Hz), 7.59 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.48 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.16 (2H, dd, *J* = 12.9, *J* = 4.0 Hz), 6.90 (2H, t, *J* = 7.9 Hz), 6.54 (2H, d, *J* = 3.7 Hz), 5.72 (2H, s), 3.93 (3H, s). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.1, 148.8, 146.1, 144.5, 137.7, 134.8, 134.5, 134.2, 131.4, 131.2, 129.7, 129.0, 127.8, 127.4, 125.5, 124.5, 124.3, 119.6, 119.4, 118.7, 105.9, 55.3, 53.7.

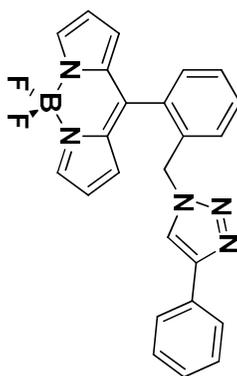


BDP-OP20e (4-((4-(7-metoxinaftalen-2-il)-1H-1, 2, 3-triazol-1-il) metil) fenil)-8-BODIPY.

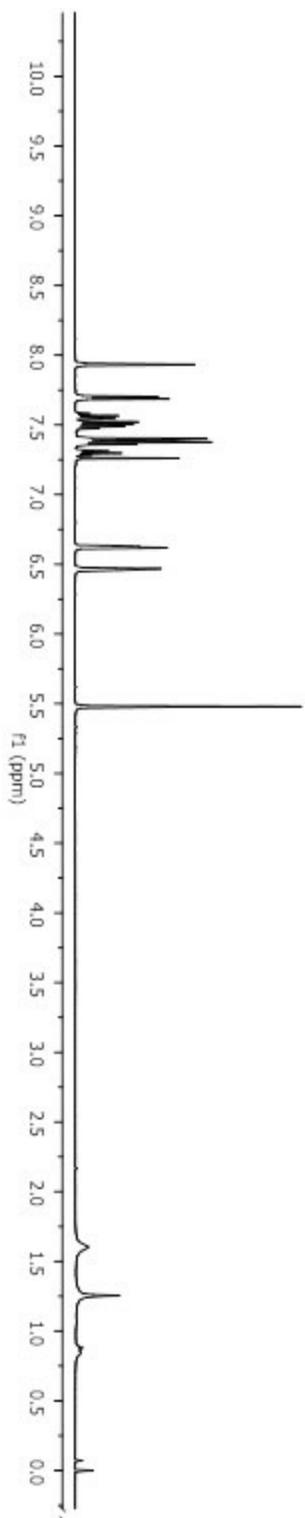


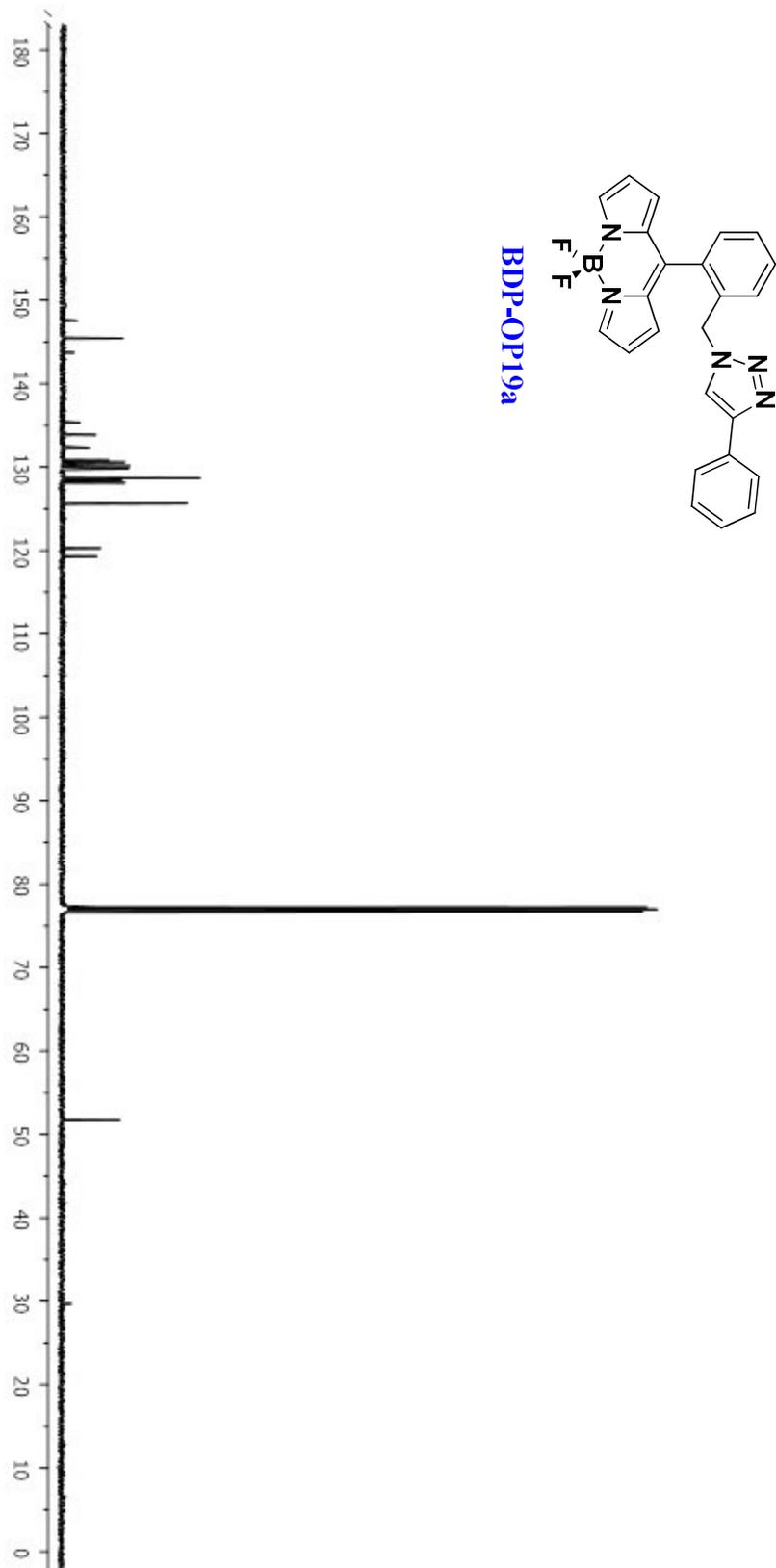
De acuerdo con el PT. SMe-BDP (26.3 mg, 0.11 mmol, 1 eq), ácido borónico (70 mg, 0.33mmol, 3 eq), 2-etinil-6-metoxinaftaleno (46.2 mg, 0.22mmol, 2 eq), Pd₂dba₃ (2.5 mg, 2.75x10⁻³ mmol, 2.5%), TFF (1.9 mg, 8.25x10⁻³ mmol, 7.5%), CuTC (66.9 mg, 0.33 mmol, 3.0 eq), CuTC (20.97 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq), **BDP-OP20e** (30 mg, 0.056 mmol). CCF (50% EtOAc/hexanos, R_f = 0.3, sólido rojo; p.f. 89-91 °C; 1h, %R=47%. IR (KBr, cm⁻¹): 3101 (w), 2925 (w), 1693 (w), 1574 (w), 1544 (s), 1413 (s), 1388 (s), 13545 (m), 1260 (s), 1224 (m), 1115 (s), 1078 (s), 980 (w), 911 (m), 732 (w), 644 (w), 620 (w), 500 (w). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.94 (3H, s), 7.88 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.58 (2H, d, J= 6.8 Hz), 7.52 (1H, s), 7.41 (2H, d, J= 6.8 Hz), 7.26 (1H, s), 7.15 (1H, s), 6.88 (2H, s), 6.54 (2H, s), 5.67 (2H, s), 5.67 (2H, s), 4.74 (2H, s), 4.31 (2H, s), 4.08 (5H, s). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ: 146.8, 145.5, 143.9, 135.4, 134.0, 132.2, 130.9, 130.6, 130.2, 129.4, 128.3, 119.3, 75.0, 69.5, 68.6, 66.6, 51.4.

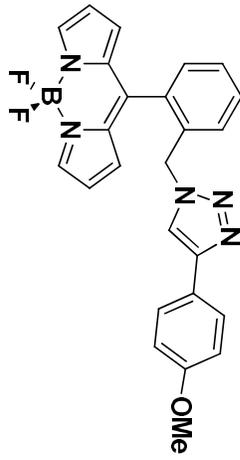
2.17. ANEXO. ESPECTROS DE RMN.



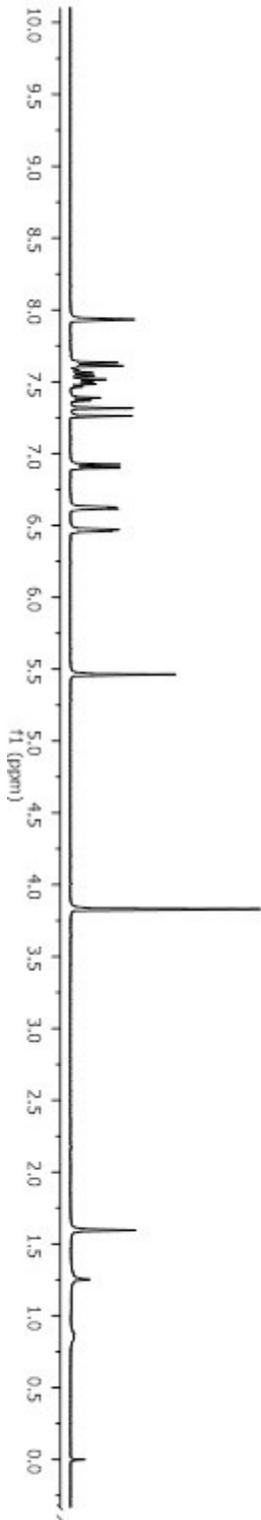
BDP-OP19a

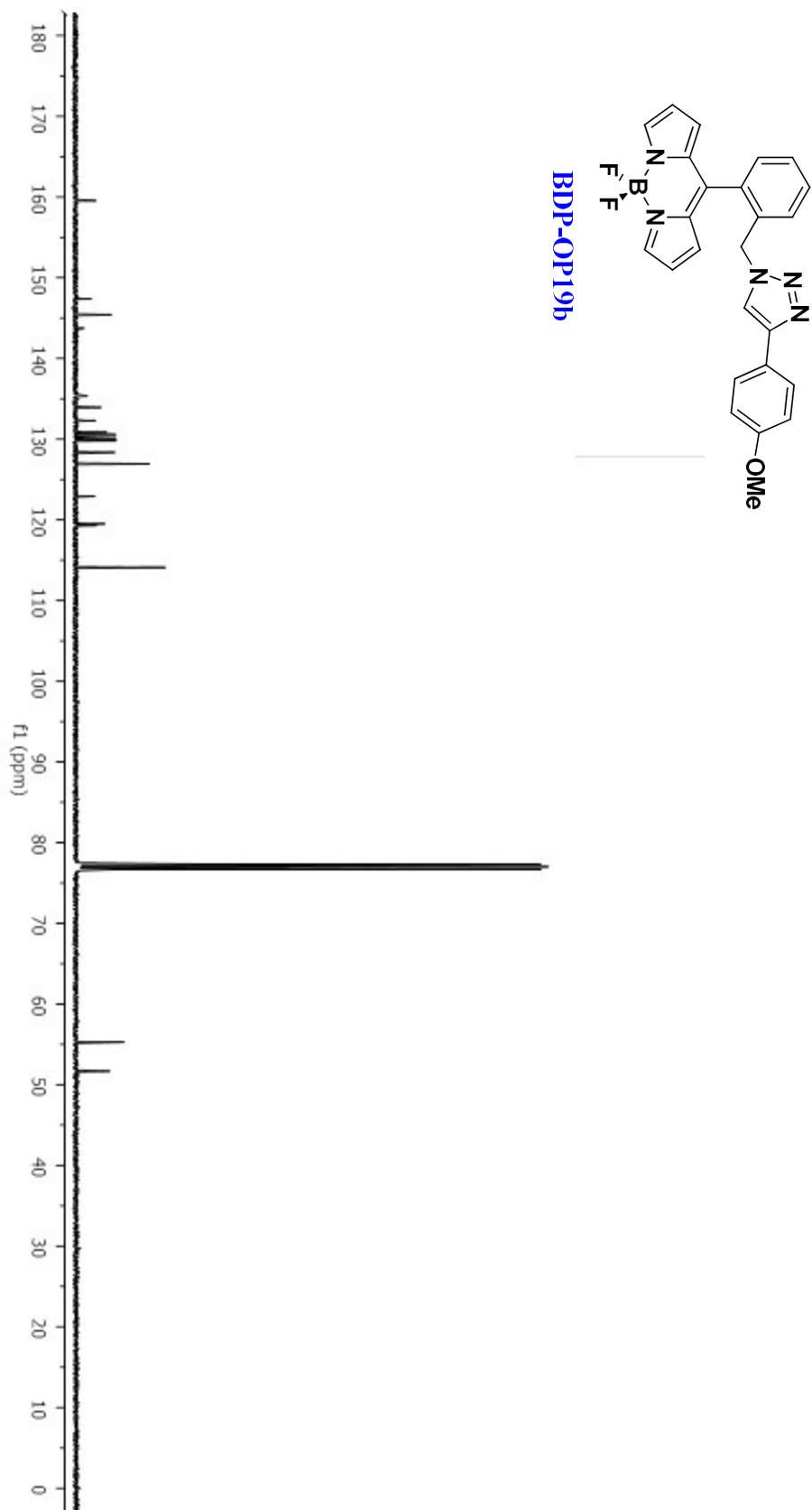


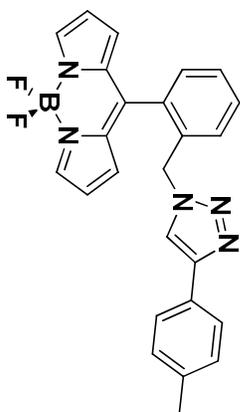




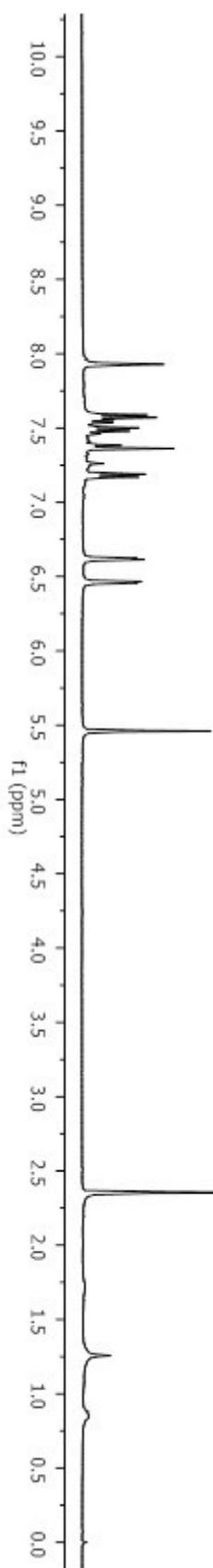
BDP-OP19b

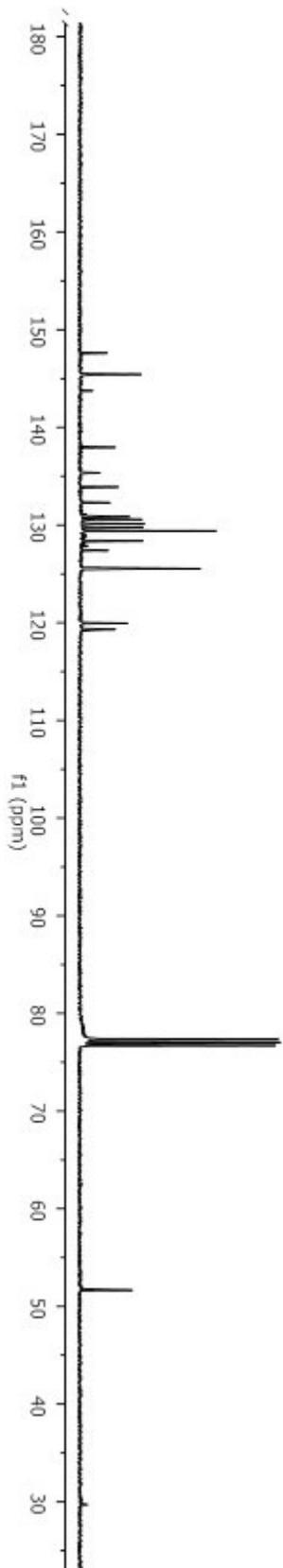
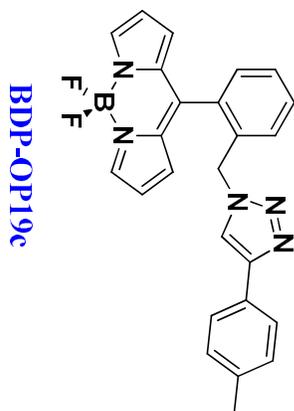


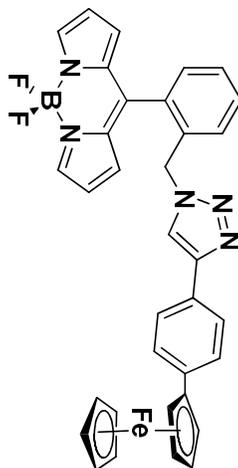




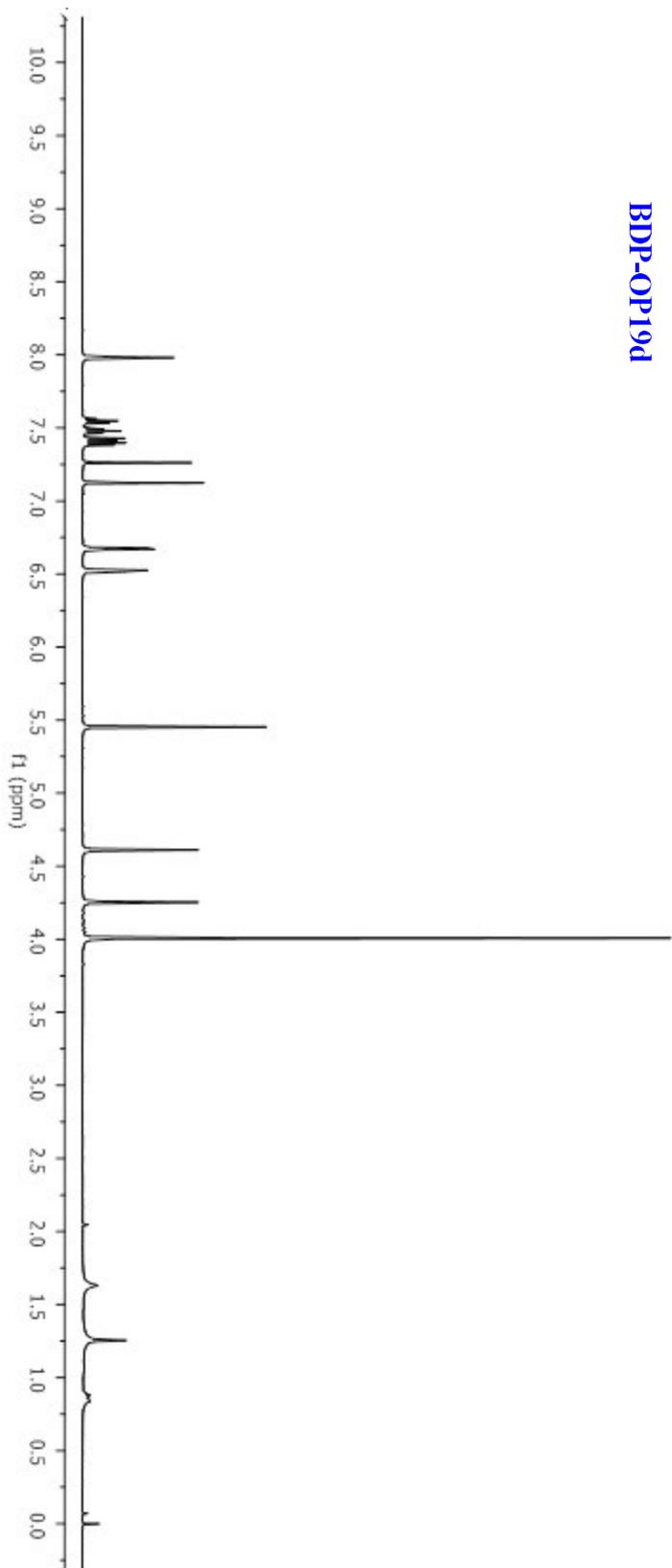
BDP-OP19c

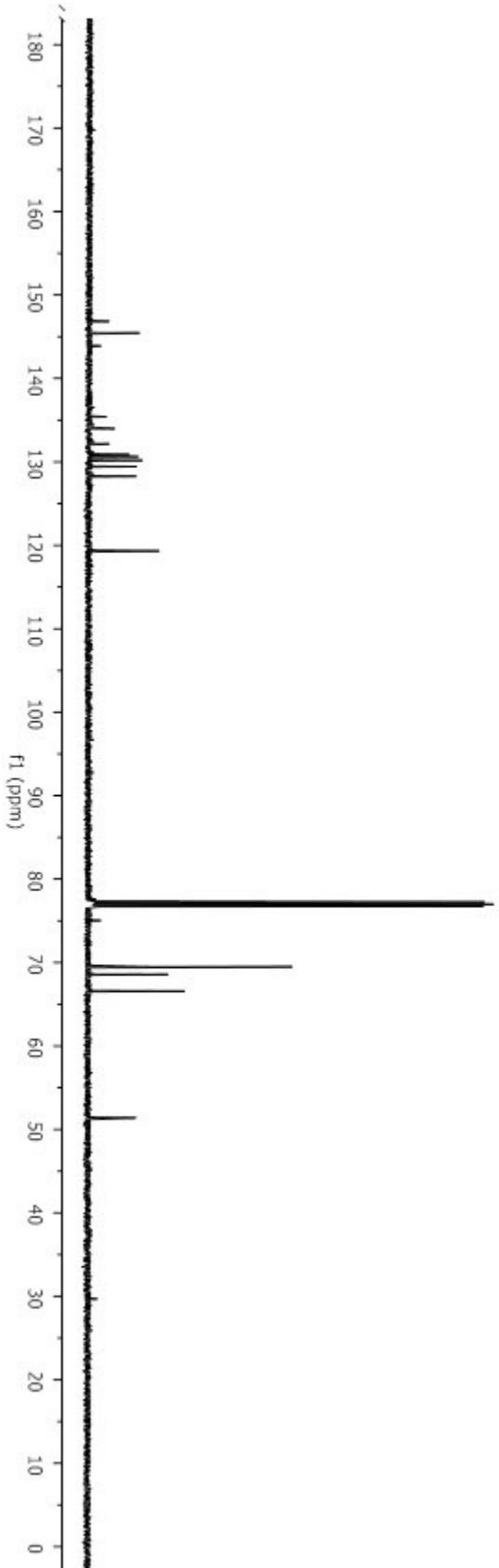
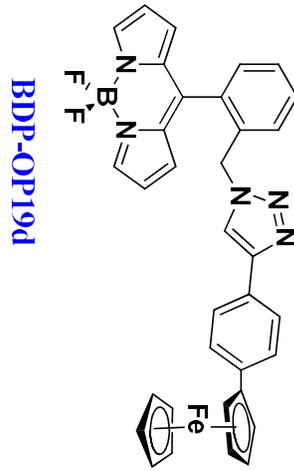


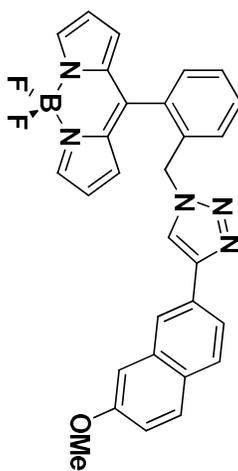




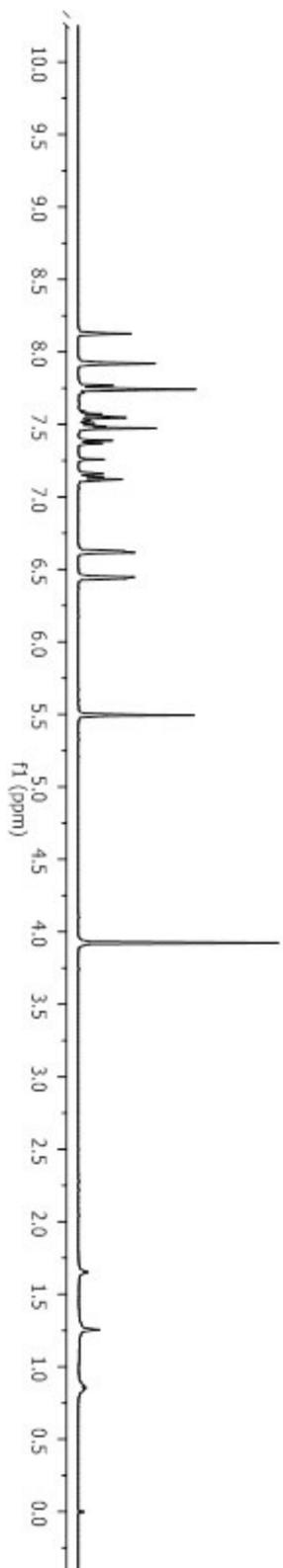
BDP-OP19d

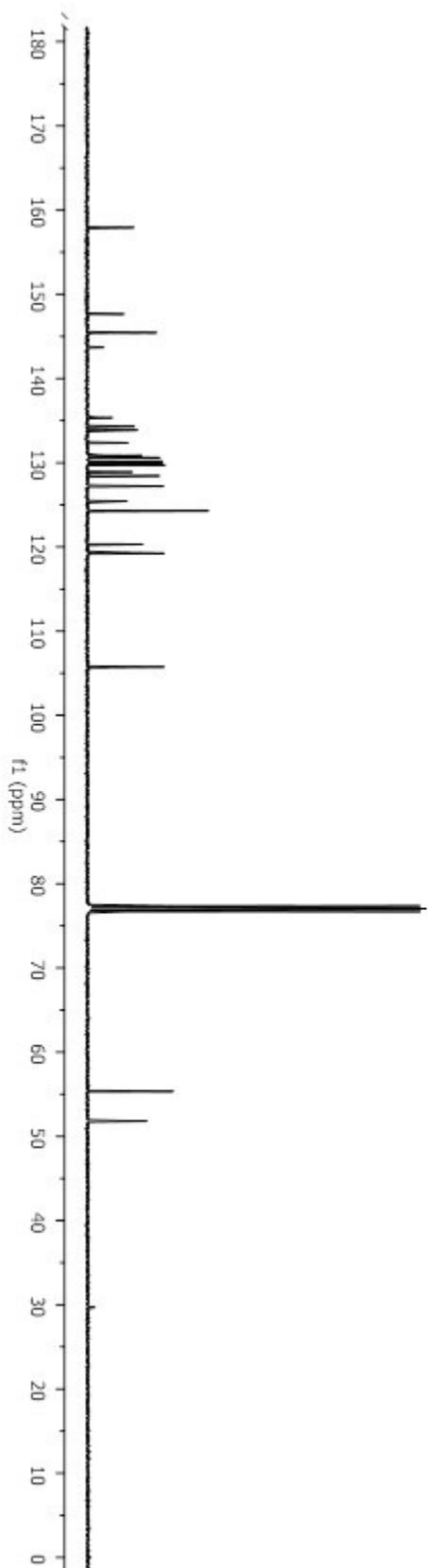
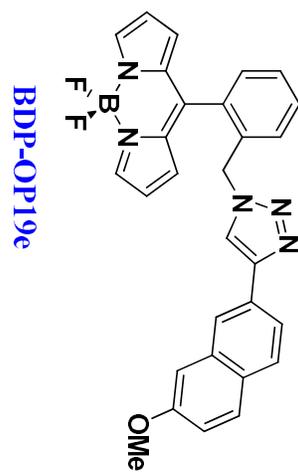


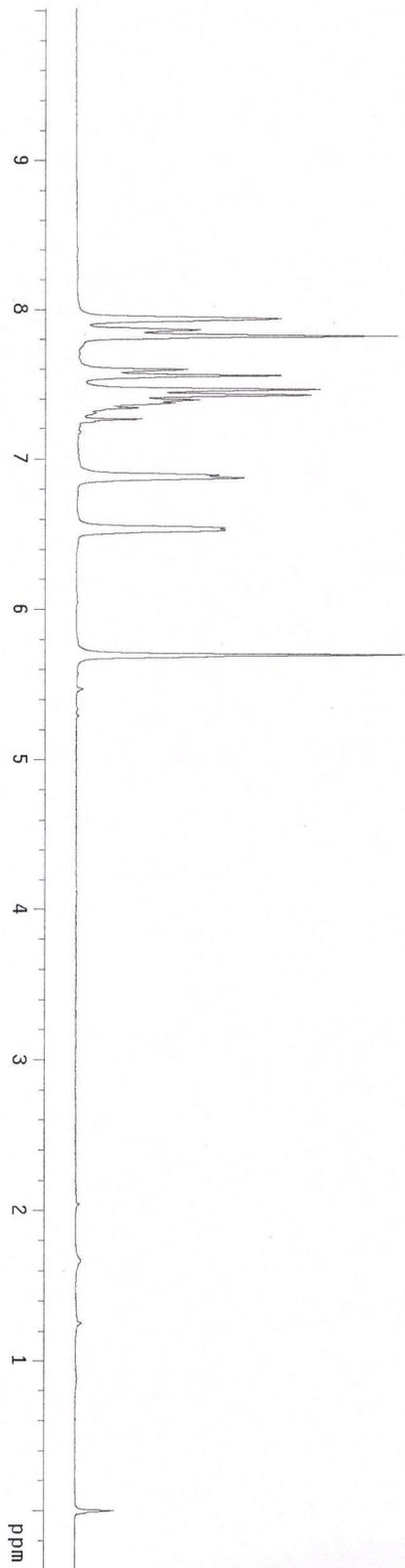
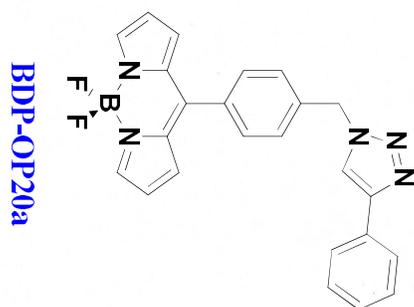


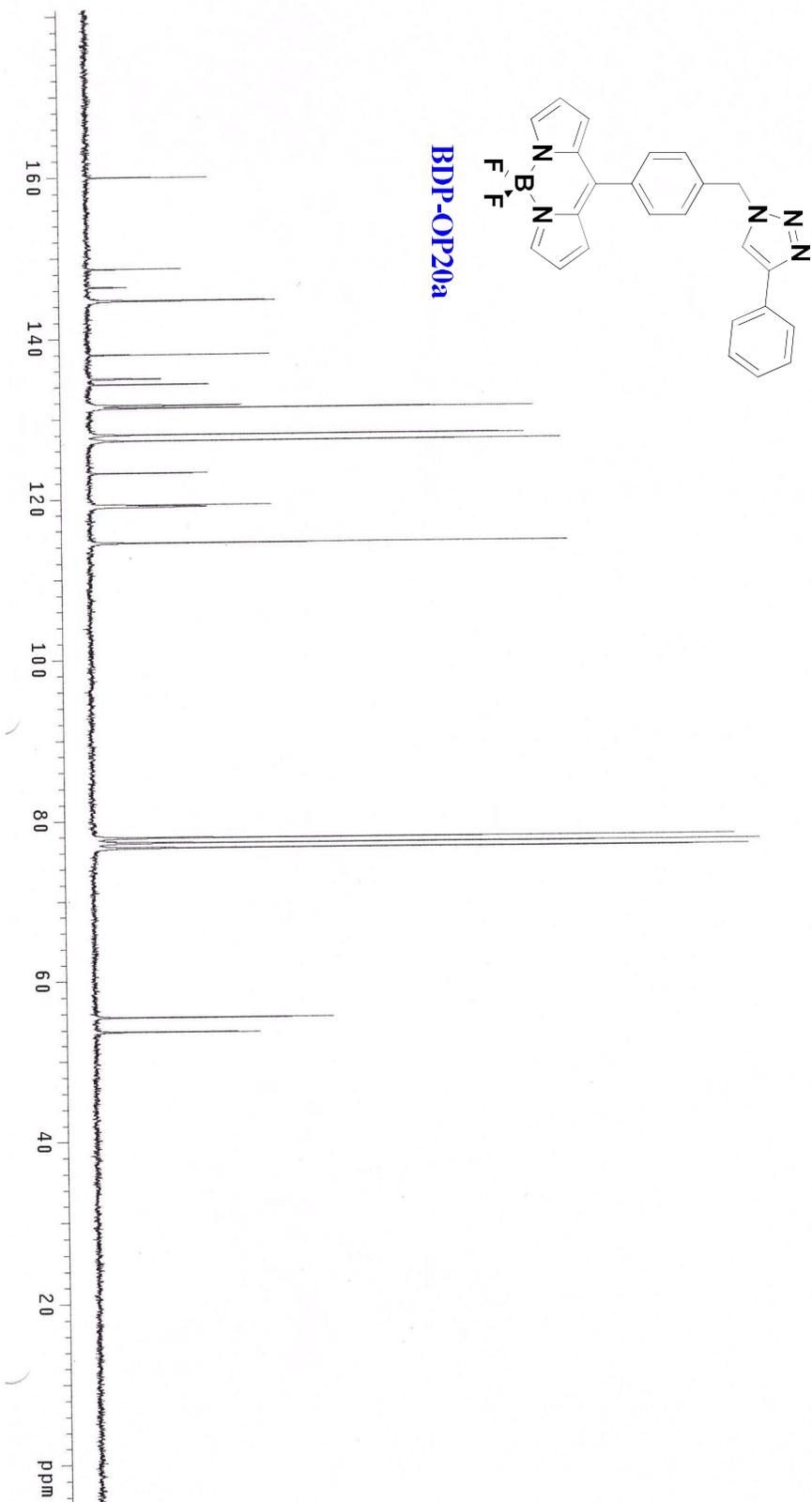


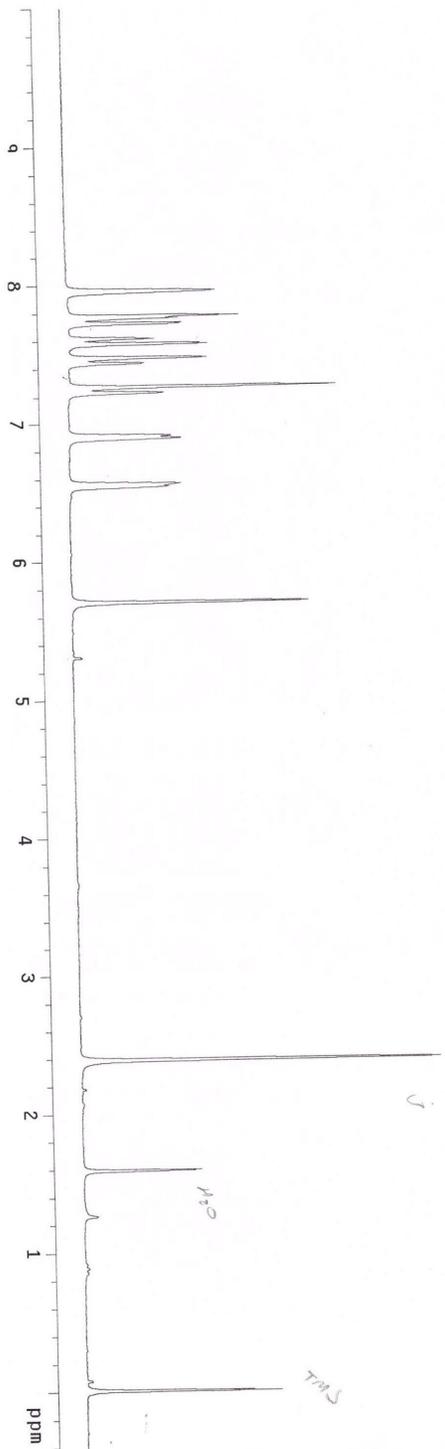
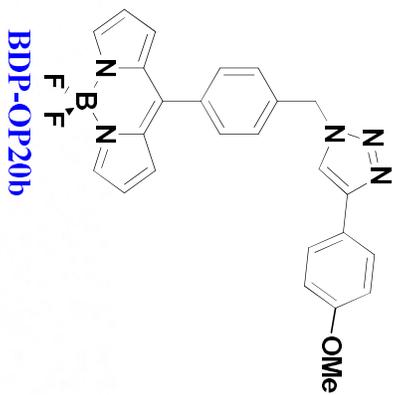
BDP-OP19e

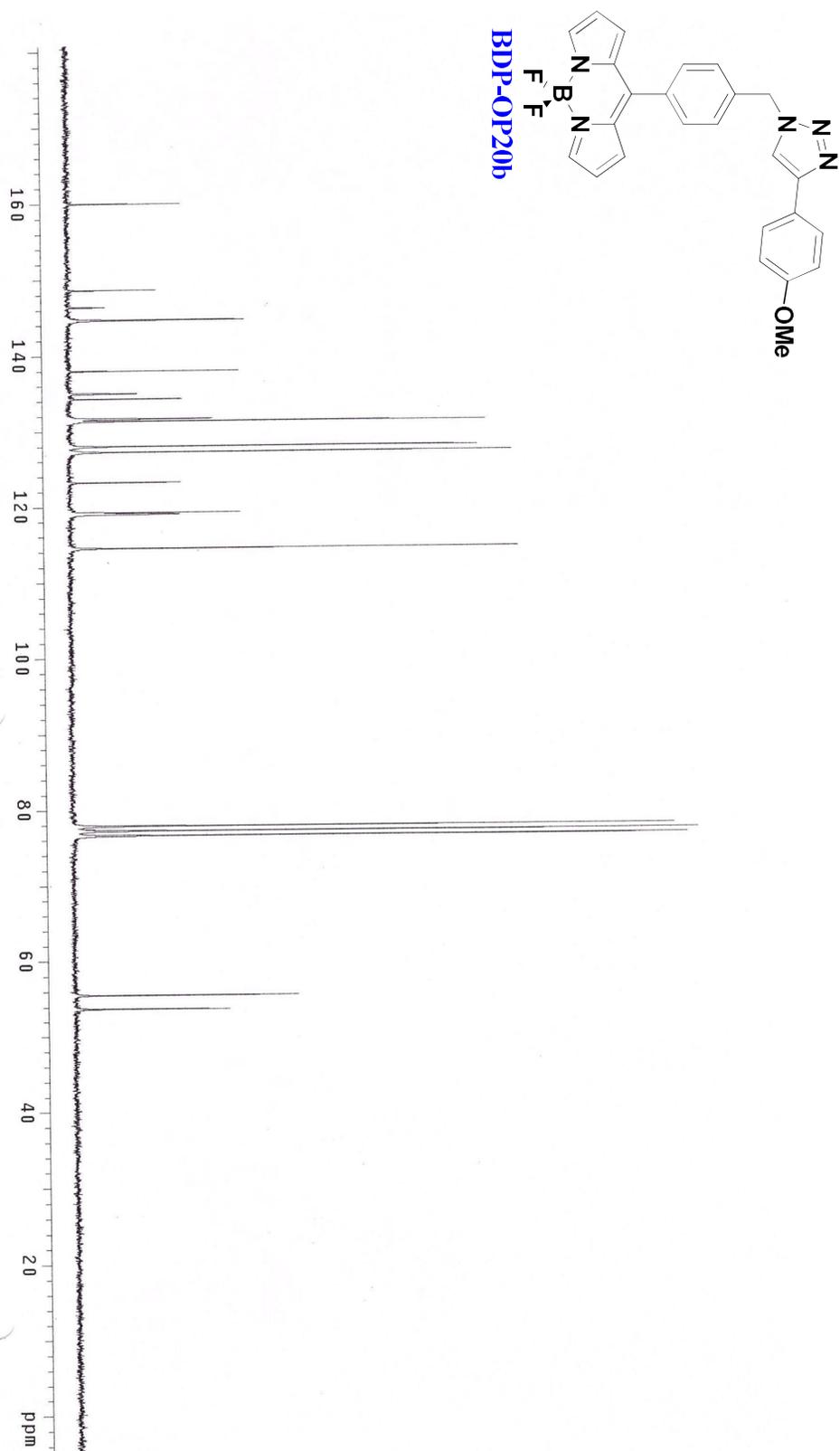


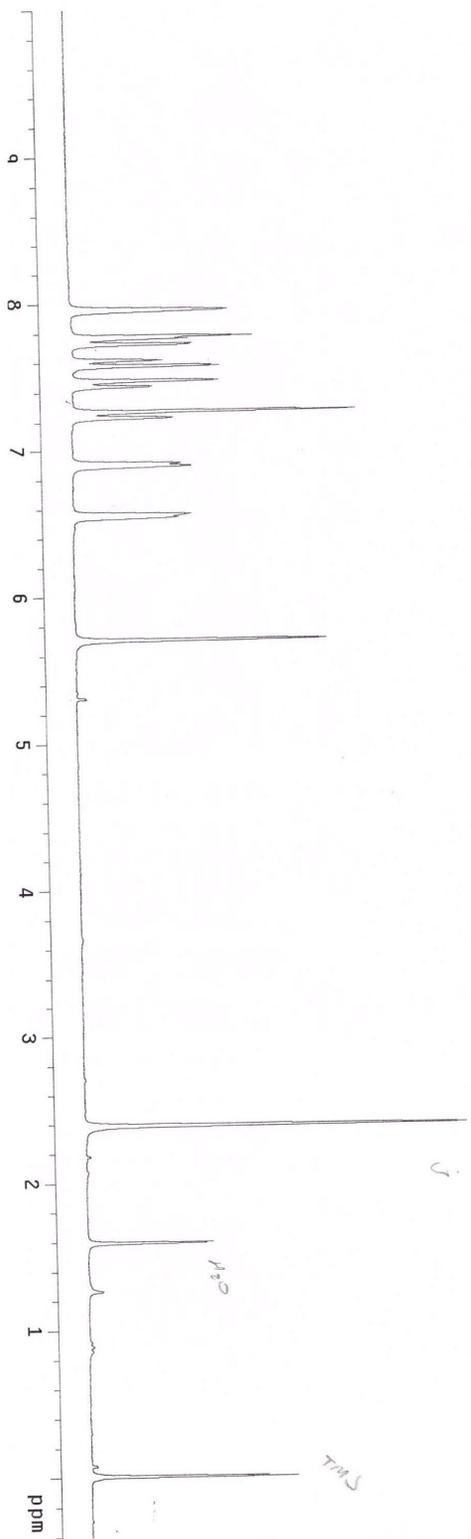
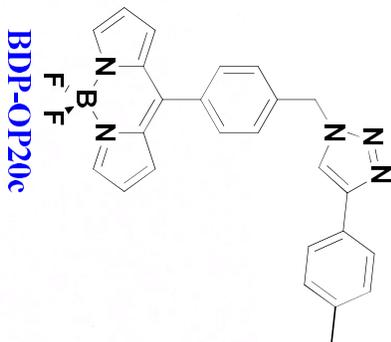


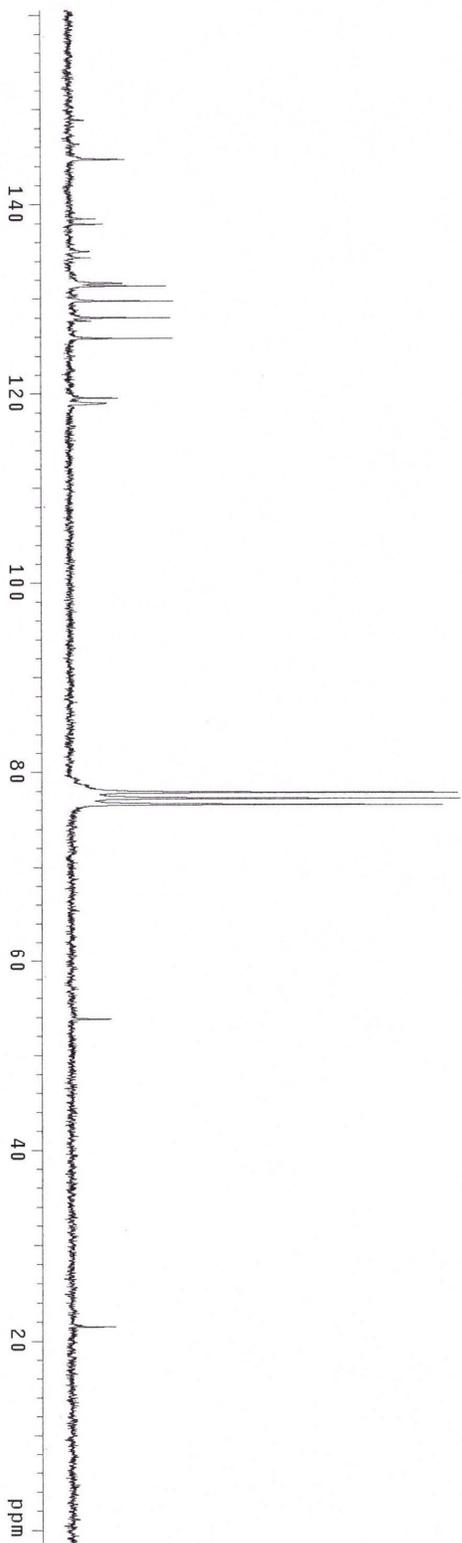
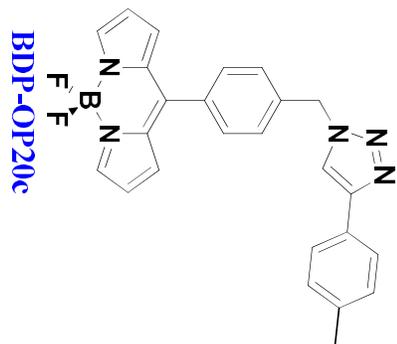


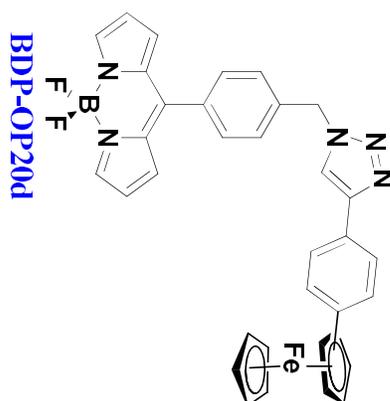




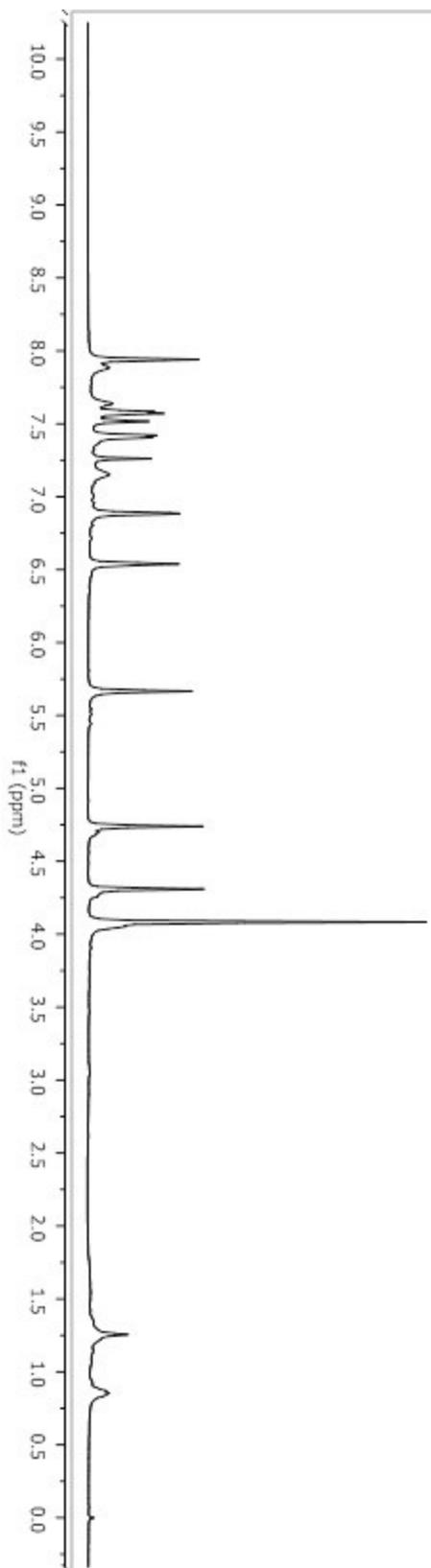


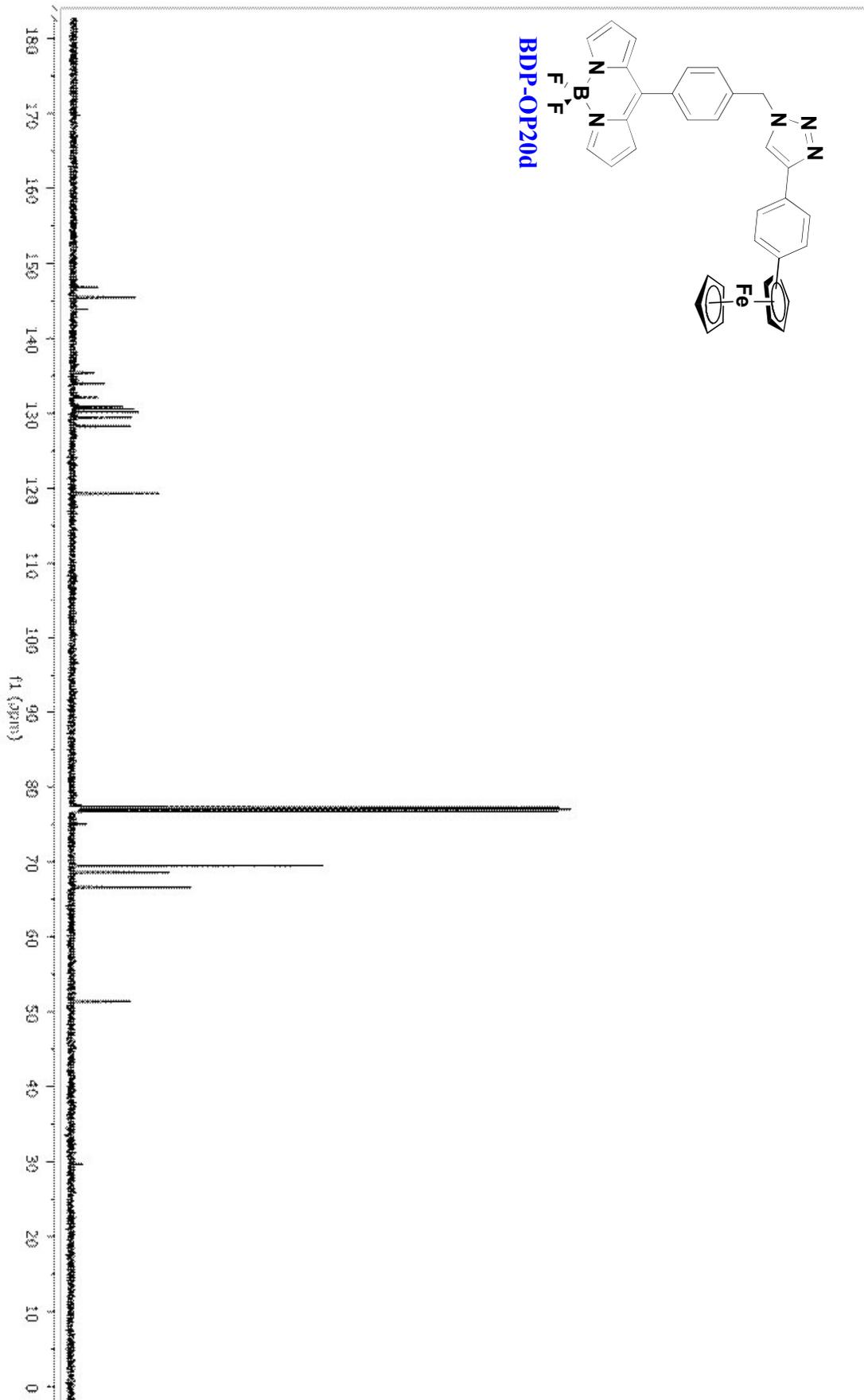


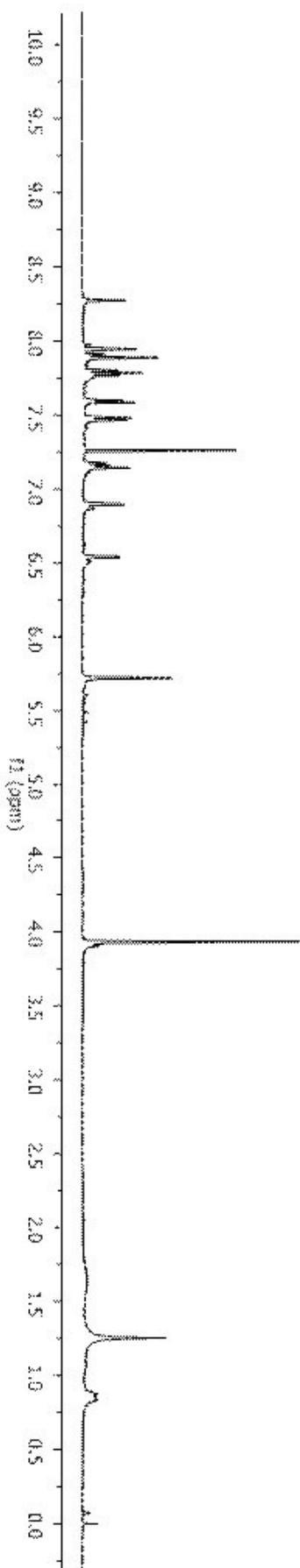
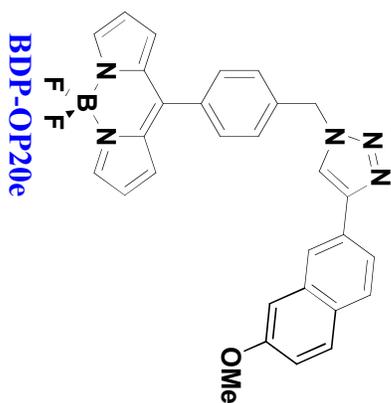


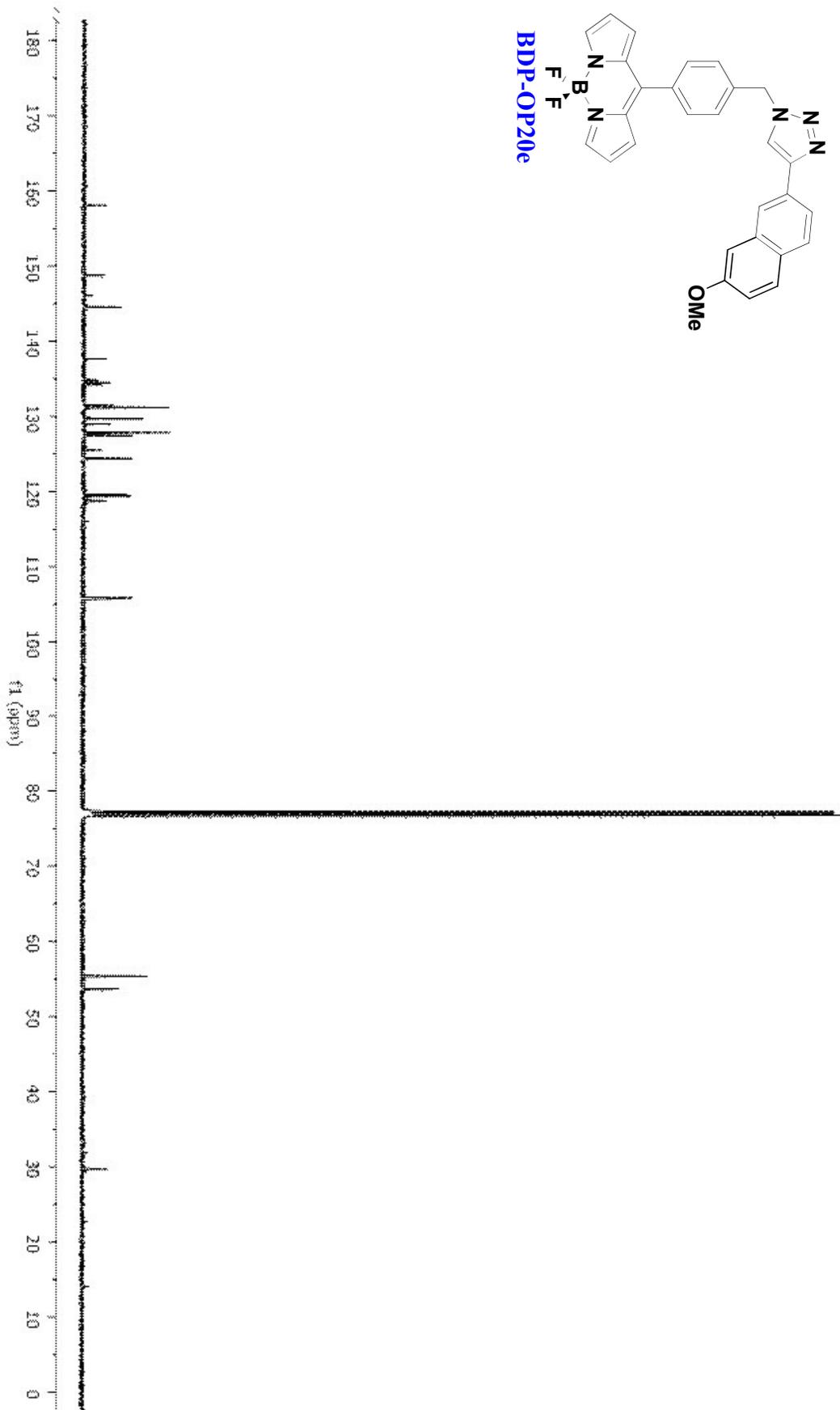


BDP-OP20d









CAPÍTULO III

**SÍNTESIS DE BODIPYs
SOLUBLES EN AGUA:**

SÍNTESIS DE BODIPY-PEG



3.1. INTRODUCCIÓN.

Muchos estudios han encontrado una asociación significativa entre los procesos biológicos de diferentes enfermedades y la técnica de imagenología molecular, ya que permite estudiar los procesos moleculares o celulares *in vivo*.⁷⁸

Cabe destacar la importancia de la técnica de imagenología molecular, ya que es aplicada en el diagnóstico de enfermedades como el cáncer, enfermedades neurológicas y enfermedades cardiovasculares.⁷⁹ Esta técnica utiliza sondas fluorescentes, y las características adecuadas para una sonda fluorescente en la bioimagenología *in vivo* es que deben presentar una absorción y emisión en el visible o en el cercano IR, así como deben de ser anfífilas, es decir, moléculas que posean un extremo hidrofílico (soluble en agua) y otro hidrófobo (rechaza el agua) y además, estas sondas fluorescentes deben tener altos rendimientos cuánticos.⁸⁰

En lo que se refiere al diseño de la sonda fluorescente, varias estrategias se han investigado para mejorar la solubilidad acuosa, utilizando cianina, fluoresceína, rodamina y colorantes de oxazina.⁸¹ Sin embargo, con fluoróforos de BODIPY existen pocas sondas fluorescentes exploradas.⁸² Además, muchos de estos derivados no han sido aplicados a la formación de imágenes debido a su solubilidad en medios acuosos y a su pobre absorción-emisión.

⁷⁸ Joshi, B. P.; Wang, T. D. *Cancers*. **2010**, *2*, 1251.

⁷⁹ Rao, J.; Dragulescu-Andrasi, A.; Yao, H. *Current opinion in biotechnology*. **2007**, *18*, 17.

⁸⁰ Kobayashi, H.; Ogawa, M.; Alford, R.; Choyke, P. L.; Urano, Y. *Chem Rev*. **2010**, *110*, 2620.

⁸¹ a) Peneva, K.; Mihov, G.; Nolde, F.; Rocha, S.; Hotta, J.; Braeckmans, K.; Hofkens, J.; Uji-i, H.; Herrmann, A.; Mullen, K. *Angew Chem Int. Ed Engl*. **2008**, *47*, 3372; b) Reddington, M. V. *Bioconjug Chem* **2007**, *18*, 2178; c) Wang, H.; Lu, Z.; Lord, S. J.; Moerner, W. E.; Twieg, R. J. *Tetrahedron Lett* **2007**, *48*, 3471.

⁸² (a) He, H.; Lo, P.-C.; Yeung, S.-L.; Fong, W.-P.; Ng, D. K. P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3097. (b) Luo, Y.; Prestwich, G. D. *Bioconjug. Chem.* **1999**, *10*, 755. (c) He, H.; Lo, P.-C.; Yeung, S.-L.; Fong, W.-P.; Ng, D. K. P. *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 4748.



En efecto, para la mayoría de las aplicaciones biológicas, es crucial la solubilidad en medios acuosos y resistencia a la formación de agregados no fluorescentes. Por consiguiente, en este trabajo se busca el diseño y síntesis de moléculas fluorescentes solubles en medios acuosos.

En nuestro enfoque se llevará a cabo la funcionalización de **1a**, **1b**, y **1c**, con una unidad de polietilenglicol con el fin de obtener una familia de compuestos solubles en agua. Además, se plantea una ruta de síntesis para obtener un derivado que emita hacia el rojo y sea soluble en medios acuosos.

3.2. ANTECEDENTES. PEGILACIÓN.

Con respecto a los grupos funcionales que otorgan solubilidad acuosa a la molécula, se encontraron las unidades de polietilenglicol. En este sentido, Davis y Abuchowsky en 1970, realizaron investigaciones sobre estas moléculas de polietilenglicol e introdujeron el concepto de PEGilación.⁸³ Este concepto consiste en un sistema para la liberación de fármacos a base de polímeros, para el tratamiento de enfermedades.

Dicho de otra manera, el concepto PEGilación se define como un proceso por el cual una o más cadenas de PEG (polietilenglicol) se añaden sobre una biomolécula, con el fin de mejorar la farmacocinética, farmacodinámica y propiedades inmunológicas de la molécula, se muestra un ejemplo de la simulación de una proteína unida a unidades de polietilenglicol (Figura 29).⁸⁴

⁸³ Knop, K.; Hoogenboom, R.; Fisher, D.; Schubert, U. S. *Angew. Chem. Int.* **2010**, *49*, 6288.

⁸⁴ Kim, J.H.; Park, K.; Nam, H. Y.; Lee, S.; Kim, K.; Kwon, I. C. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 1031.

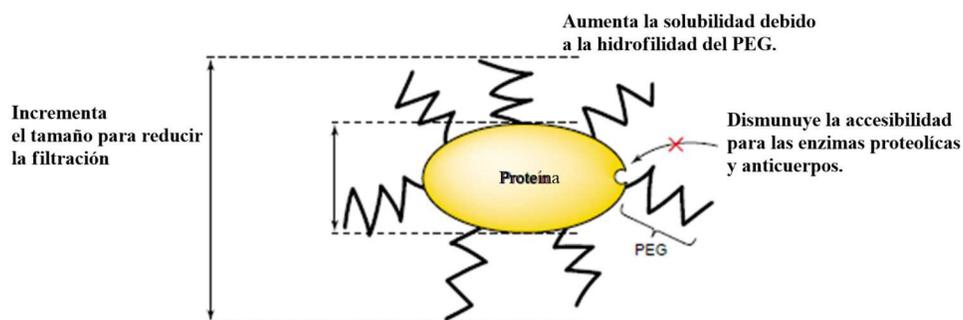


FIGURA 29. SIMULACIÓN DE UNA PROTEÍNA CONJUGADA CON UNIDADES DE PEG.

Ahora bien, en la literatura se ha encontrado diversas moléculas con unidades de PEG, esto con la finalidad de identificar enfermedades como el cáncer. Algunos de estos derivados PEG-conjugados son de porfirina,⁸⁵ benzoporfirinas,⁸⁶ ftalocianinas,⁸⁷ puntos cuánticos,⁸⁸,⁸⁹ nanopartículas,^{90,91,92} quelantes.⁹³

Asimismo, cabe destacar, que las sondas fluorescentes basadas en PEG, tienen numerosas ventajas con respecto a los derivados no pegilados:⁹⁴ A continuación, se presentan estas ventajas de los derivados pegilados:

⁸⁵ Batinic-Haberle, I.; Spasojevic, I.; Stevens, R. D.; Bondurant, B.; Okado-Matsumoto, A.; Fridovich, I.; Vujaskovic, Z.; Dewhirst, M. W. *Dalton Trans.*, **2006**, 4, 617.

⁸⁶ Zhang, J. X.; Hansen, C. B.; Allen, T. M.; Boey, A.; Boch, R. *J. Control. Release*. **2003**, 86, 323.

⁸⁷ Jiang, L.-L.; Dou, L.-F.; Li, B.L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5825.

⁸⁸ Gao, J.; Chen, K.; Xie, R.; Xie, J.; Yan, Y.; Cheng, Z.; Peng, X.; Chen, X. *Bioconjug. Chem.* **2010**, 21, 604.

⁸⁹ Ballou, B.; Lagerholm, B. C.; Ernst, L. A.; Bruchez, M. P.; Waggoner, A. S. *Bioconjug. Chem.* **2003**, 15, 79.

⁹⁰ Cheng, J.; Teply, B. A.; Sherifi, I.; Sung, J.; Luther, G.; Gu, F. X.; Levy-Nissenbaum, E.; Radovic-Moreno, A. F.; Langer, R.; Farokhzad, O. C. *Biomaterials*. **2007**, 28, 869.

⁹¹ Aktaş, Y.; Yemisci, M.; Andrieux, K.; Gürsoy, R. N.; Alonso, M. J.; Fernandez-Megia, E.; Novoa-Carballal, R.; Quiñoa, E.; Riguera, R.; Sargon, M. F.; Çelik.; Demir, A.S.; Hincal, A.A.; Dalkara, T.; Çapan, Y.; Couvreur, P. *Bioconjug. Chem.* **2005**, 16, 1503.

⁹² Lee, H.; Yu, M. K.; Park, S.; Moon, S.; Min, J. J.; Jeong, Y. Y.; Kang, H. W.; Jon, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12739.

⁹³ Wen, X.; Wu, Q. P.; Lu, Y.; Fan, Z.; Charnsangavej, C.; Wallace, S.; Chow, D.; Li, C. *Bioconjug. Chem.* **2001**, 12, 545.

⁹⁴ Sibrian-Vázquez, M.; Jensen, T. J.; Vicente, M. G. *J. Photoch. Photobio. B, Biol.* **2007**, 86, 9.

1. Resistencia a la proteólisis.
2. Aumento de la solubilidad.
3. Toxicidad reducida.
4. Aumento de la acumulación en el tumor.
5. Reducción de la unión no específica.

En este sentido, se busca el diseño y síntesis de un derivado peg-conjugado. De ahí, la propuesta de las unidades de peg conjugadas con BODIPY, cuyo fluoróforo es estudiado por excelencia en el grupo de investigación.

3.3. JUSTIFICACIÓN

Los derivados de BODIPY son los cromóforos por excelencia en los últimos años, debido a que permiten una amplia funcionalización. Las aplicaciones de estos han permitido extender la investigación en la biomedicina moderna.⁹⁵ Las características que deben cumplir como sonda fluorescente son: longitudes de onda de excitación y emisión cercanas al infrarrojo (600-800 nm), baja biotoxicidad, rendimientos cuánticos altos y solubilidad en agua.^{96,97,98}

La solubilidad en agua es básica para la investigación biomédica, como puede ser en terapia fotodinámica, marcaje celular y quimiosensores.^{99, 100, 101}

⁹⁵ Lavis, L. D.; Raines, R. T. *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3*, 142.

⁹⁶ Kobayashi, H.; Ogawa, M.; Alford, R.; Choyke, P. L.; Urano, Y. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2620.

⁹⁷ Qian, G.; Wang, Z. Y. *J. Chem. Asian.* **2010**, *5*, 1006.

⁹⁸ Stephens, D. J.; Allan, V. J. *Science*, **2003**, *300*, 82.

⁹⁹ Ziessel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A.; Alamiry, M. A.; Stewart, B.; Retailleau, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1359.

¹⁰⁰ Baruah, M.; Qin, W.; Vallee, R. A.; Beljonne, D.; Rohand, T.; Dehaen, W.; Boens, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4377.

¹⁰¹ Dodani, S. C.; He, Q.; Chang, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18020.



En la literatura se encuentran reportados algunos ejemplos de BODIPY solubles en agua, sin embargo, su preparación requiere de un gran número de pasos, además que su fluorescencia se restringe a la zona del verde (500 nm aproximadamente).

Es por eso, la importancia del diseño y síntesis de moléculas fluorescentes conjugadas con unidades de PEG, esto con el fin de proporcionar solubilidad en agua a la molécula, además, por medio de la funcionalización ortogonal del BODIPY, se podrá conducir a una emisión de fluorescencia hacia el cercano infrarrojo.

3.4. OBJETIVO GENERAL.

El estudio previo de los derivados PEG-conjugados permitió argumentar el uso de unidades de polietilenglicol, esto con el fin de obtener compuestos solubles en agua. Por lo que el objetivo general del presente trabajo es preparar una familia de BODIPYs solubles en agua mediante la funcionalización con derivados del polietilenglicol.

3.5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Elaborar un análisis de la metodología para la incorporación de unidades de PEG al BODIPY.
- Desarrollar la estrategia para la funcionalización de los derivados de BODIPY-peg hacia el cercano infrarrojo.
- Establecer la metodología para la síntesis de los derivados BODIPY-peg.
- Sintetizar una familia de BODIPYs solubles en agua mediante la funcionalización con derivados del polietilenglicol y con emisión en el cercano IR.



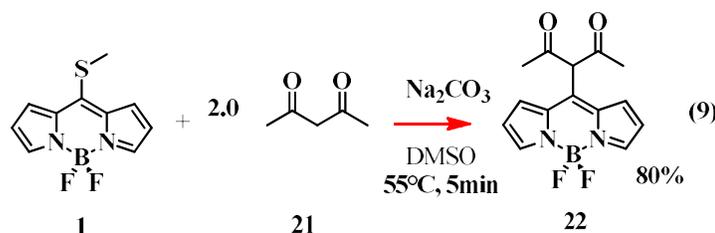
- Medición de sus propiedades fotofísicas en agua.

3.6. HIPÓTESIS

Se logrará un desplazamiento batocrómico hacia el cercano IR, mediante la funcionalización del núcleo de BODIPY con grupos funcionales que extiendan la conjugación, asimismo, la solubilidad en agua se introducirá mediante la presencia de unidades de polietilenglicol.

3.7. RESULTADOS

En nuestro grupo de investigación, la Dra. Paulina Elena Gonzales Navarro, inició la incorporación de metilenos activos al 8-tiometil-BODIPY **1**.¹⁰² A continuación, se describen las condiciones óptimas para llevar a cabo la desprotonación del hidrógeno ácido del acetyl acetona (acac.) utilizando Na_2CO_3 en DMSO, y posteriormente el desplazamiento del tiometil a través de una adición con el anión del acetyl acetona, ec. 9.

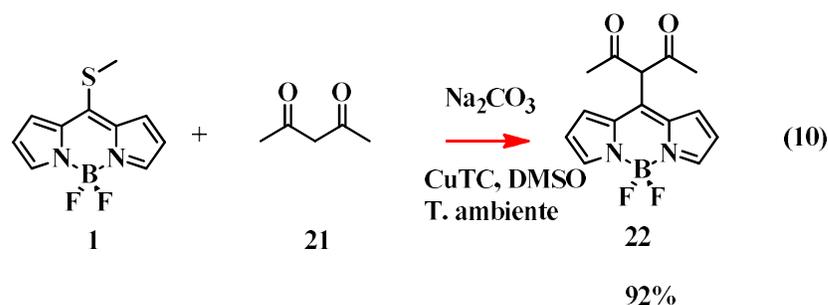


¹⁰² Paulina Elena Gonzales Navarro, "Incorporación del Ligando Acetonato a Derivados del Borondipirrometeno (DBP)", Director: Eduardo Peña Cabrera, Tesis de Licenciatura en Química, Universidad de Guanajuato, Facultad de Química, 2010.



Continuando con la investigación de la adición de metilenos activos al 8-tiometil-BODIPY, la Q.F.B. Brenda Daniela Gutiérrez Ramos¹⁰³ optimizó la metodología al ensayar con aditivos de Cu(I), ya que favorece la adición en el enlace C-S de **1**.

Además, se determinó, que la hidrólisis del producto final con un buffer de fosfatos a pH=7 se obtienen mejores rendimientos. Utilizó diferentes aditivos de Cu(I) como: CuI, CuCl, difenilfosfinato de cobre (I), CuTC (2-tiofeno-2-carboxilato de cobre), entre otros. Encontrando como mejor aditivo al CuTC. Las mejores condiciones de reacción para la adición de metilenos activos reportados por la Q.F.B. Gutiérrez R. B. D., se encuentran en la ec.10.

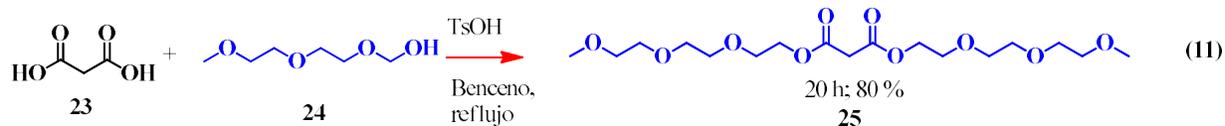


Resumiendo, la mejor metodología para adición de metilenos activos al BODIPY, es con Na_2CO_3 , CuTC en DMSO. Ahora bien, el objetivo de esta investigación es lograr la solubilidad del BODIPY en agua mediante la incorporación de unidades de polietilenglicol. En primer lugar, se realizó la síntesis de una unidad de polietilenglicol, mediante la metodología descrita por Krueger y colaboradores, incorporando dos unidades de glicol al ácido malónico, por medio de una esterificación con un alcohol que contiene dos unidades de glicol, (ec. 11).^{104,105}

¹⁰³ Brenda Daniela Gutiérrez Ramos, “Síntesis y Aplicaciones de Fluoróforos: A) Adición de metilenos activos a derivados del 8-tiometilBODIPY”, Director: Eduardo Peña Cabrera, Tesis de Licenciatura en Química, Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas, **2013**.

¹⁰⁴ Bosi, S.; Feruglio, L.; Milic, D.; Prato, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4741.

¹⁰⁵ Betz, P.; Krueger, A. *Chem. Phys. Chem.* **2012**, 13, 2578.



Se obtuvo con éxito el éster de glicol malónico **25**, el cual se comprobó con experimentos de ^1H y ^{13}C . En el espectro de protón (^1H) se puede observar a campos altos un singulete a 3.38 ppm e integra para 6H (hidrógenos), correspondiente a los protones del grupo MeO- “a”. El metileno del malonato “b” se encuentra a 3.45 ppm e integra para 2H. Los protones del metileno “c” unidos al grupo MeO- se encuentran entre 3.56-3.54 ppm e integran para 4 protones. Los protones para los metilenos de “d” están en la región de 3.73-3.66 ppm, integrando para 12 protones. En la región entre 3.65-3.64 ppm se encuentra un triplete para los metilenos de “e”, integrando para 4 protones. Por último, a campos bajos, se encuentran los metilenos de “f”, entre 4.31-4.29 ppm con 4H.

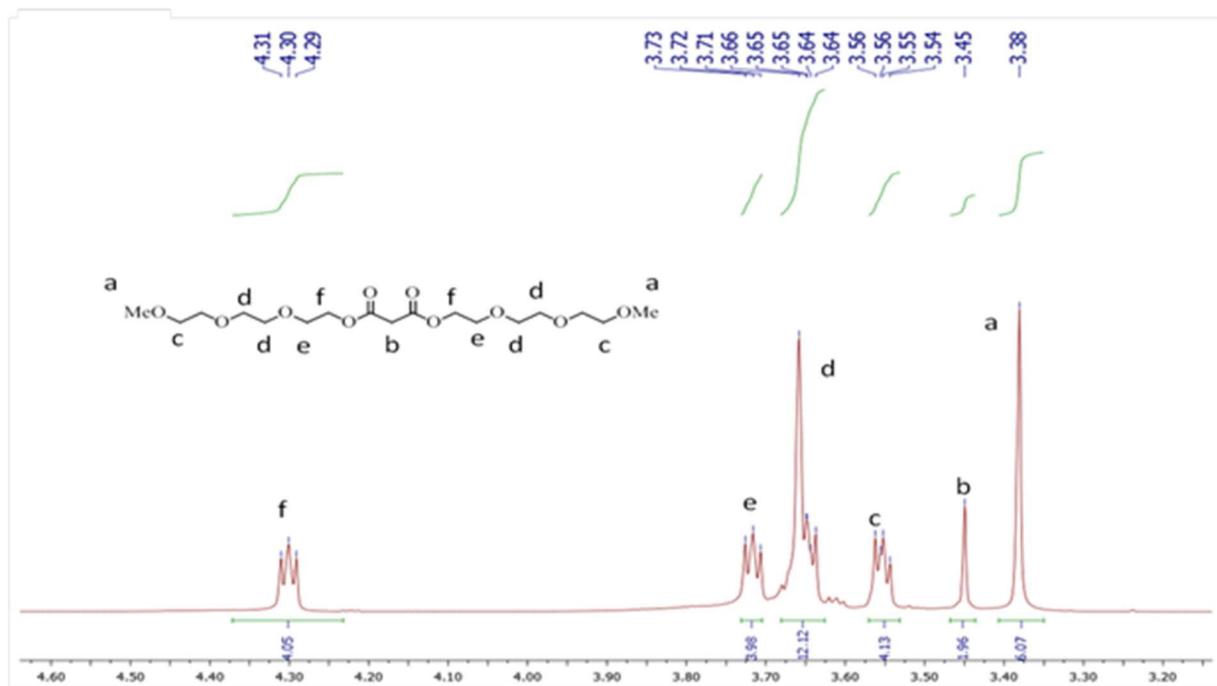
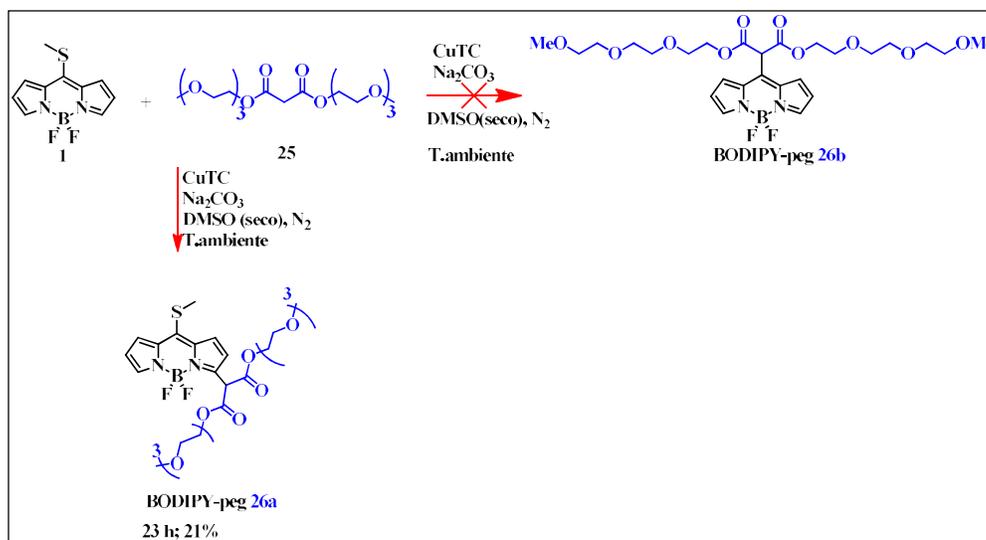


FIGURA 30. ESPECTRO DE ^1H PARA EL COMPUESTO 25.



En cuanto a la incorporación del éster de glicol malónico al 8-tiometilBODIPY se planteó empleando la metodología descrita por la QF.B. Brenda Gutiérrez.⁸⁴ Sin embargo, por ¹H-RMN no se observó la adición en la posición *meso*. El producto que se obtiene es la adición del éster de glicol malónico a la posición 3 del 8-tiometil-BODIPY (Esquema 10).



ESQUEMA 10. PEG-ILACIÓN DEL 8-TIOMETIL-BODIPY 1 POR MEDIO DE LA ADICIÓN DE 25.

El espectro de ¹H RMN del producto **BODIPY-peg 26a**, muestra la adición del éster malónico de glicol en la posición 3 del compuesto **1**. Este sería el primer ejemplo de adición por esta metodología. El espectro de protón muestra cinco señales en la zona aromática para el núcleo de BODIPY. El protón más desprotegido del núcleo del BODIPY es el “b”, debido a que se encuentra adyacente a un nitrógeno N, aparece a 7.73 ppm e integra para uno. El siguiente protón más desprotegido es para “a”-7.42 ppm, “c”-7.39 ppm, “d”-6.69 ppm, “e”-6.53 ppm. El protón correspondiente al metileno de la dicetona aparece en “f” -5.44 ppm e integra para uno. A campo alto se encuentran todas las señales para el éster de glicol dicetónico correspondiente a 30 protones (g, h, i, j, k). La evidencia determinante de la adición en la posición 3 del BODIPY **1**, fue la señal para el tiometil a 2.89 ppm e integra para tres protones.

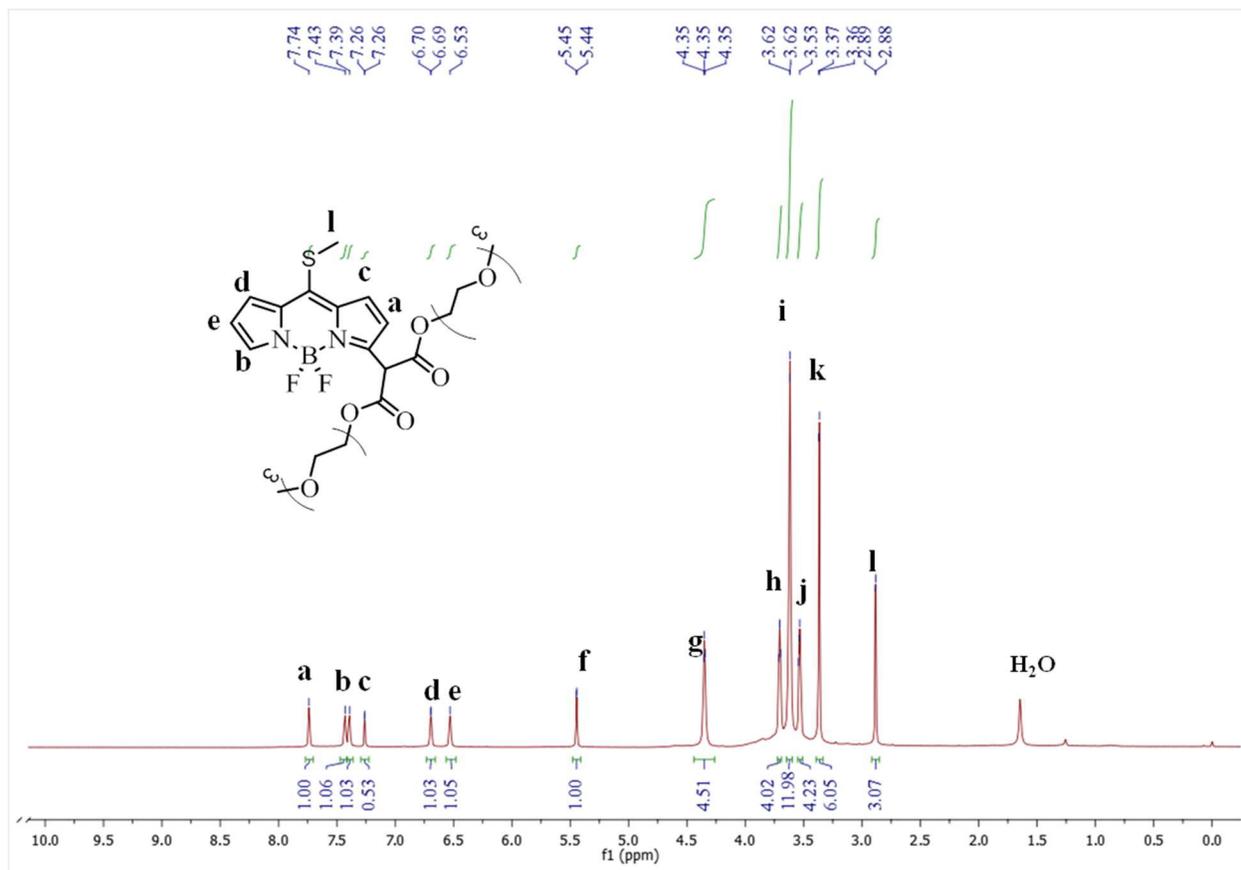
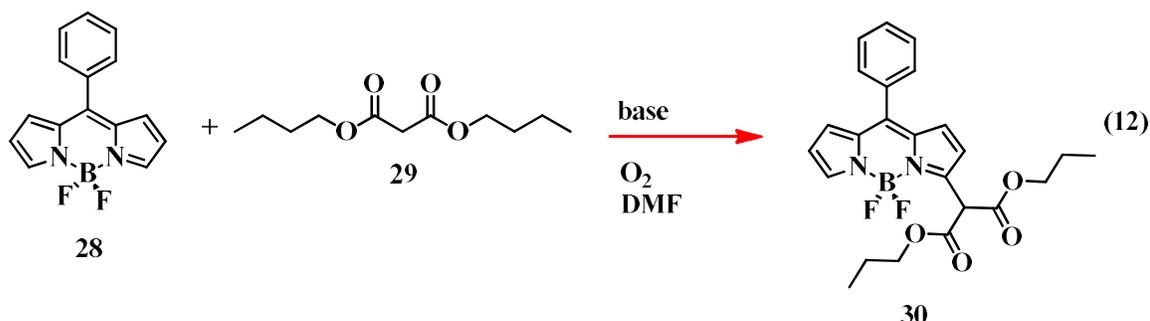


FIGURA 31. ESPECTRO DE ¹H-RMN PARA EL COMPUESTO BODIPY-PEG 26A.

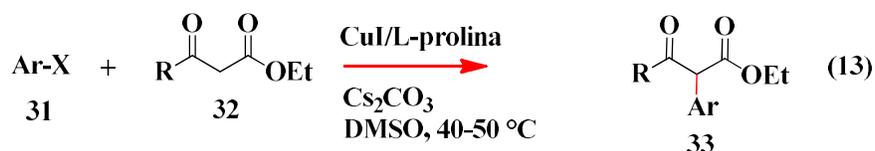


3.7.1. Análisis de la incorporación de peg al Bodipy.

En primer lugar, revisando en la literatura en 2010, Dehaen reportó la activación de la posición 3 del 8-fenil-BODIPY **28**. Esta activación es a través de una sustitución nucleofílica oxidativa de hidrogeno directa. El mecanismo que reporta para la oxidación es bajo atmósfera de O₂ y base en DMF (ec.12).¹⁰⁶



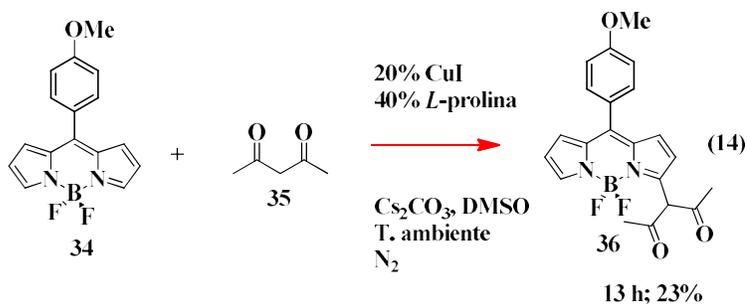
Por otro lado, Dawei Ma y colaboradores. reportaron la arilación de metilenos activos bajo la catálisis de CuI y *L*-prolina en presencia de Cs₂CO₃ a 40-50 °C (ec. 13).¹⁰⁷ Se emplearon estas condiciones de reacción para la activación en la posición 3 del BODIPY.



Con el objetivo de incorporar metilenos activos al 8-(4-metoxi) fenil-BODIPY (ec.14), se utilizaron las condiciones de reacción descritas anteriormente por Dawei Ma. Sin embargo, se llevó a cabo la reacción bajo atmósfera de N₂, esto para evitar la sustitución oxidativa de hidrogeno reportada por Dehaen.

¹⁰⁶ Leen, V.; Zaragoza G. V.; Deborggraeve, W. M.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1359.

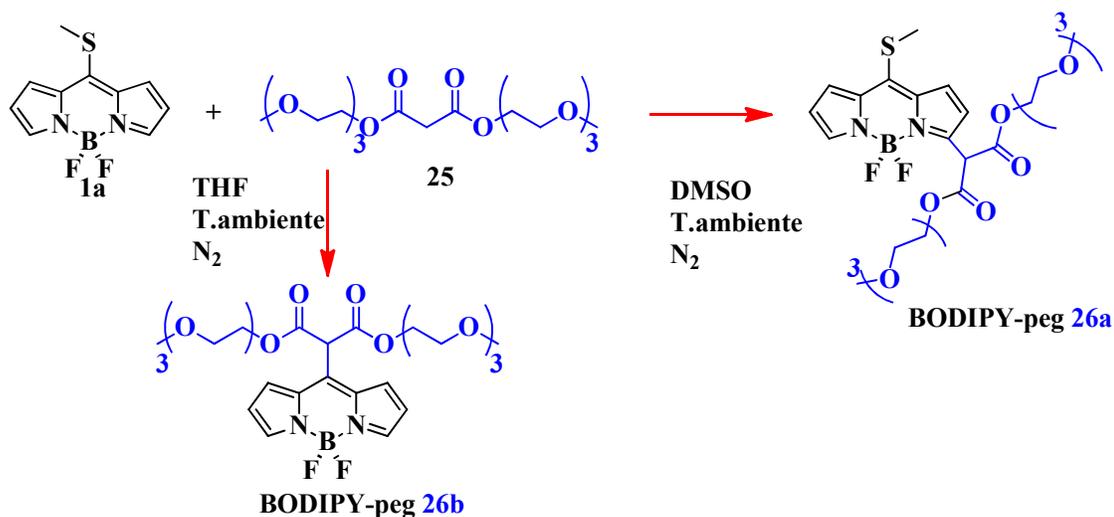
¹⁰⁷ Xie, X.; Cai, G.; Ma, D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4693.



Con estos resultados se comprueba que la activación en la posición 3, es posible bajo atmósfera de N_2 . Se continuó, con las condiciones de síntesis (Esquema 10), ya que se utilizan condiciones de reacción más accesibles. En la Tabla 6, se muestra un estudio de la reactividad del BODIPY **1** con el éster de glicol malónico **25**, se varían tres condiciones reacción, el disolvente (THF o DMSO), base (Na_2CO_3), y el catalizador (CuTC).

En resumen, el BODIPY **1** presenta distinta reactividad dependiendo del disolvente en el que se lleve a cabo la reacción. De acuerdo con los resultados obtenidos, la activación en la posición meso del 8-tiometilbodipy **1** se observa exclusivamente en THF, es necesario una base para la formación del anión, así como la presencia de CuTC para la activación del tiometil en la posición meso.

Por el contrario, la activación en la posición 3 del 8-tiometil-BODIPY **1** solo se observa en DMSO (dimetilsulfóxido), sin CuTC, el tiempo de reacción para todos los experimentos fue de 22h, y el rendimiento es alrededor de 50%.

TABLA 6. ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DEL 8-TIOMETIL-BODIPY **1a** CON **25**.

Entrada	Na ₂ CO ₃	CuTC	Solvente	Tiempo	%R	Conclusión
1	-----	-----	THF	22h	-----	No hay reacción se recupera el m.p
2	-----	-----	DMSO	22h	-----	No hay reacción se recupera el m.p
3	1.5 eq	-----	THF	22h	-----	No hay reacción se recupera el m.p
4	1.5 eq	-----	DMSO	22h	55%	Se termina 1a . Se observa la activación en la posición 3. Producto BODIPY-peg26a
5	-----	1.5 eq	THF	22h	-----	No termina 1a , se observa muy poco avance en la reacción
6	-----	1.5 eq	DMSO	22h	-----	No termina 1a , se observa muy poco avance en la reacción
7	-----	1.5 eq	THF	22h	50%	Se termina 1a . Se observa la activación en la posición 8. Producto BODIPY-peg26b
8	1.5 eq	1.5 eq	DMSO	22h	48%	Producto BODIPY.peg 26b , y trazas de BODIPY-peg26a

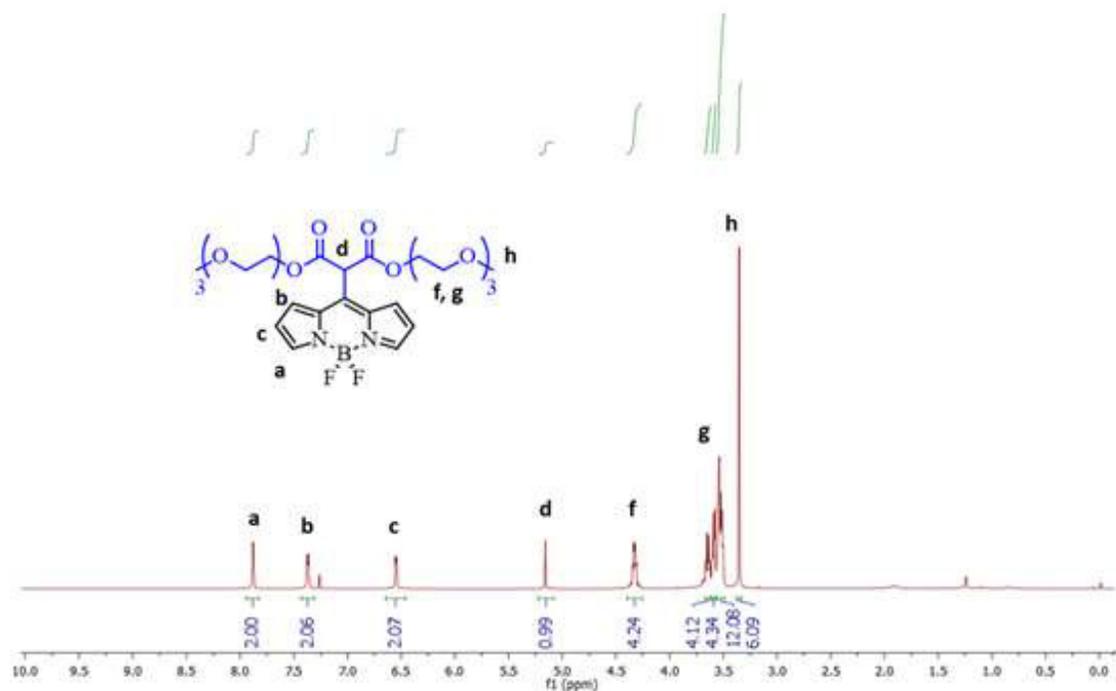


FIGURA 32. ESPECTRO DE ^1H -RMN PARA EL COMPUESTO BODIPY-PEG 26b.

En la Figura 32, se muestra el espectro de ^1H RMN de la activación en meso. En el espectro podemos observar tres señales para el núcleo de BODIPY (**a**, **b**, **c**) e integran para 6 protones, dando indicio que la adición no se dio en la posición 3. Además, no se observa la señal para el tiometil a 2.89 ppm, así mismo, se realizaron experimentos de ^{13}C , dept 135 y dept 90, para su asignación correcta del **BODIPY-PEG 26b**.

Continuando con la elucidación estructural, se realizaron experimentos de ^{13}C , en el que se observan las señales representativas para los C terciarios del núcleo de BODIPY, a campos bajos el más desprotegido se encuentra “**a**”-165.75 ppm, “**b**”-145 ppm, “**f**”-118 ppm.



Los carbonos cuaternarios para el núcleo del BODIPY son, “c”-136.6 ppm, “d”-135 ppm, “e”-130 ppm. Igualmente, se realizó un experimento de RMN-dept 135 para la asignación de los carbonos terciarios y cuaternarios del BODIPY (Figura 34).

Para la asignación del carbono metilénico del malonato, el dept 135 también ayudó, ya que muestra los metilenos $-CH_2$ en posición opuesta (arriba) y a los $-CH$, $-CH_3$ (abajo). De tal forma que a campo alto tenemos a 59 ppm y 53 ppm los carbonos para el metoxi y la dicetona. Un experimento de dept 135 ayudó a determinar el metino de la dicetona para “I” -53 ppm. Por consiguiente, el carbono “k”-59 ppm corresponde al grupo metoxi.

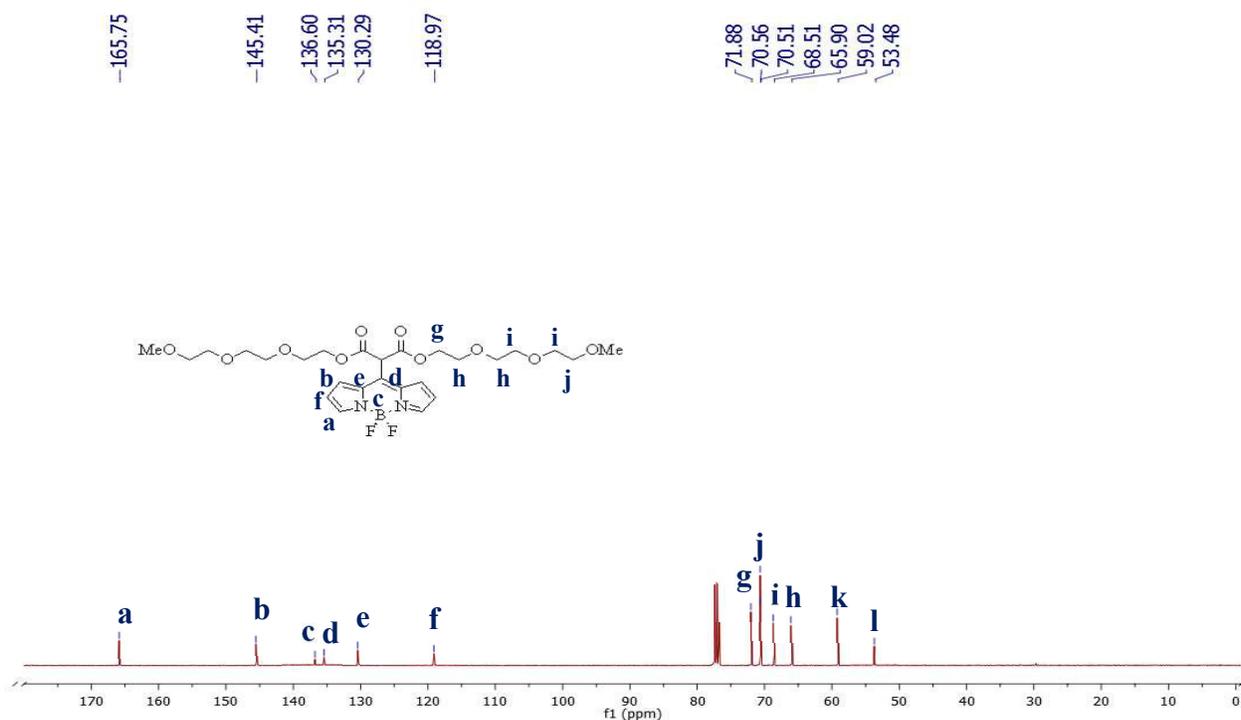


FIGURA 33. ESPECTRO DE ^{13}C PARA EL COMPUESTO BODIPY-PEG 26b.

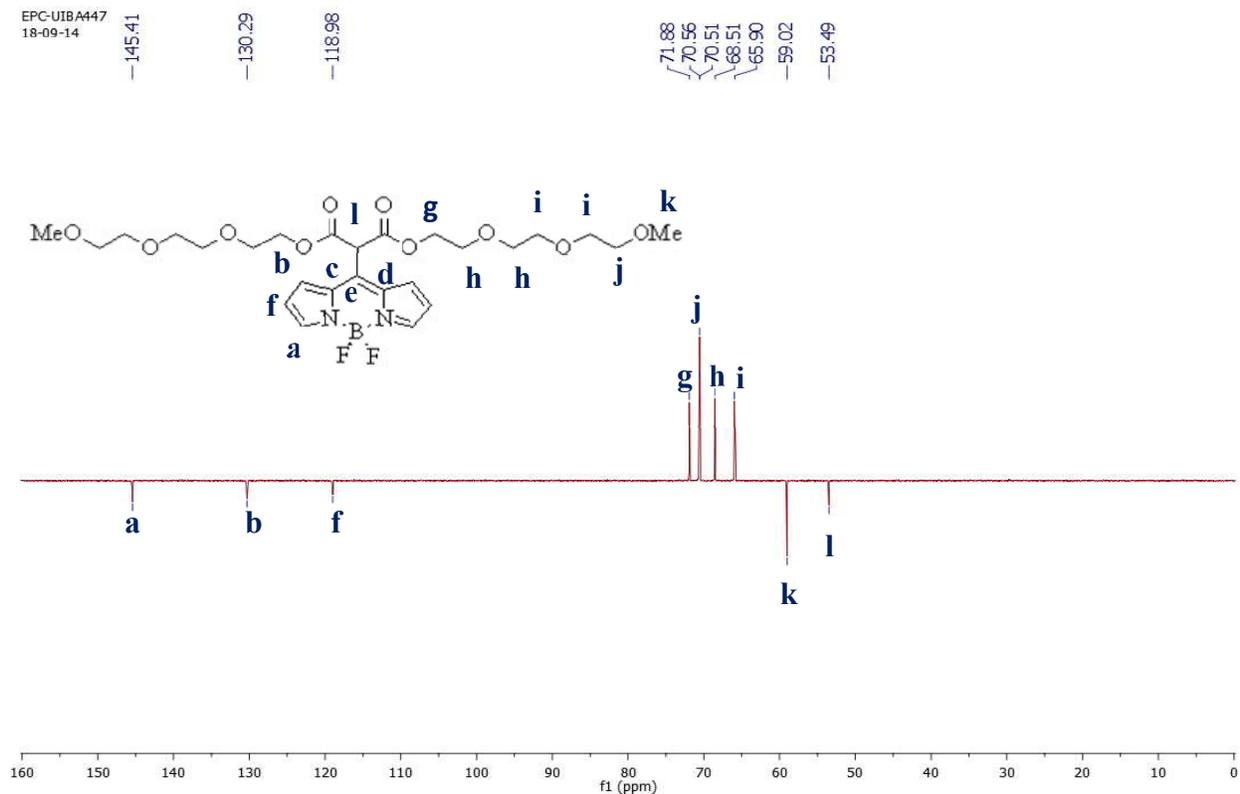
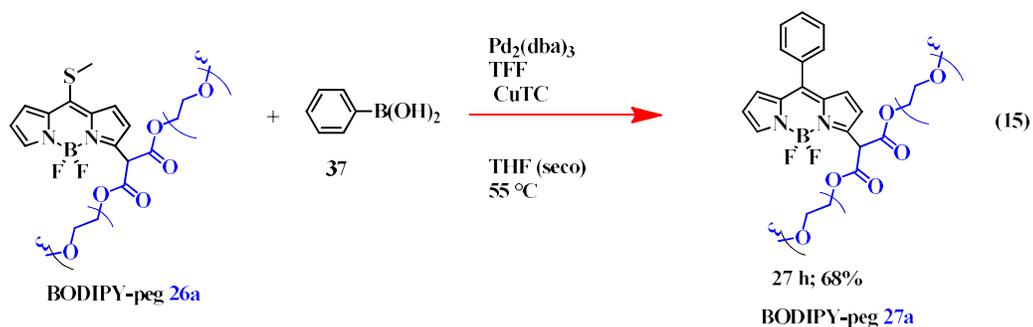


FIGURA 34. ESPECTRO DE DEPT 135 PARA EL COMPUESTO BODIPY-PEG 26b.

3.7.2. Reacción de acoplamiento de Liebeskind–Srogl.

Se procedió a realizar un acoplamiento de Liebeskind-Srogl para corroborar el producto de la activación en la posición 3 sobre el 8-tiometil-BODIPY. Se realizó el acoplamiento con el fenil ácido borónico, obteniendo el producto esperado con buenos rendimientos (ec. 15).





En la Figura 35, se muestra el espectro de ^1H RMN para el compuesto **BODIPY-peg** **27a**. En el espectro de ^1H -RMN, se observa en la zona aromática las señales para el núcleo de BODIPY (**-a, c, d, e, f**) con un total de 5 protones. También se observa la señal para el grupo fenilo e integra para 5 protones. Por último, a campo alto se encuentra las señales características para el éster de glicol malónico, que integra para 30 protones.

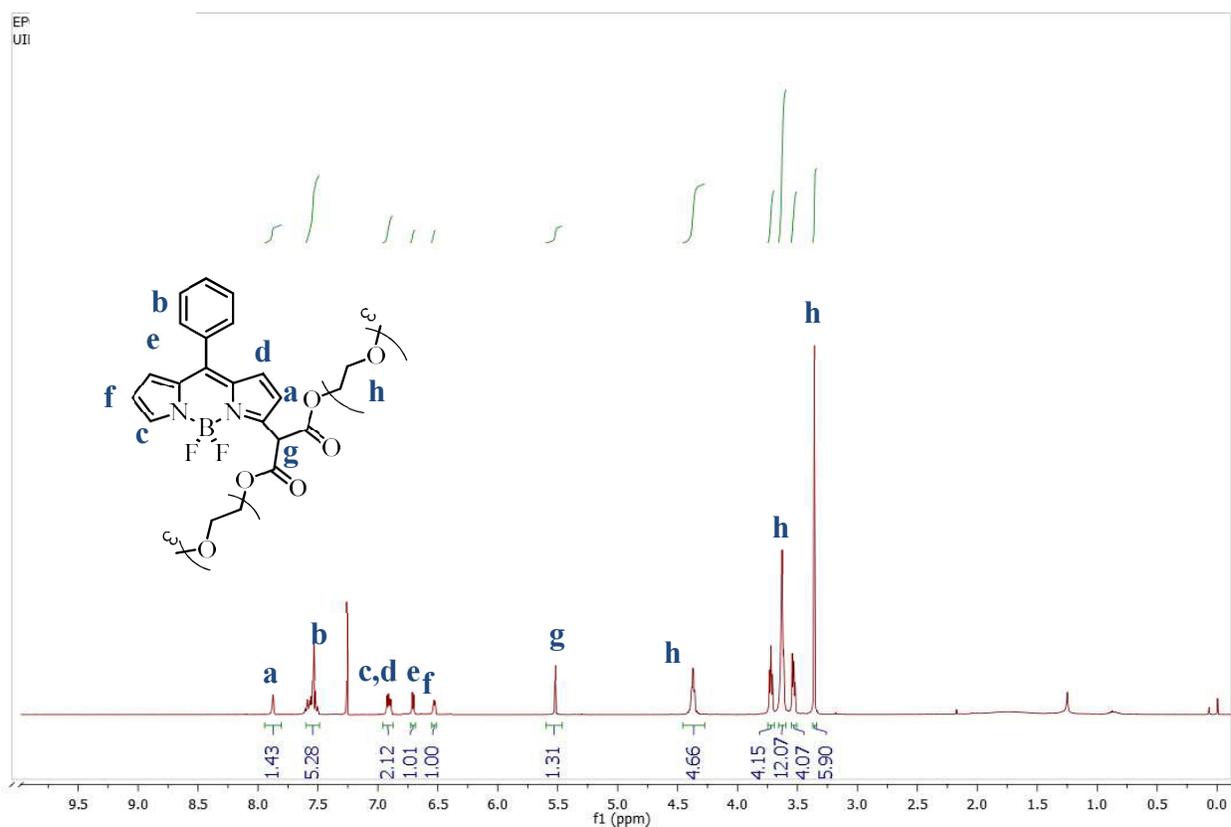
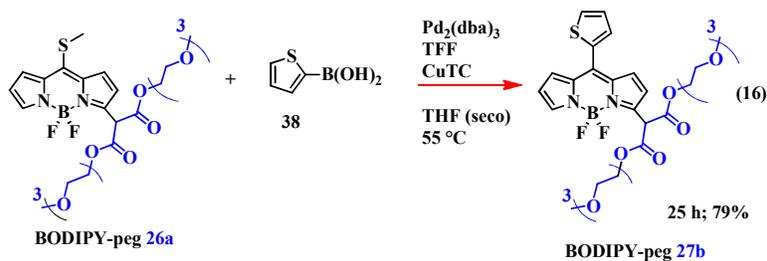


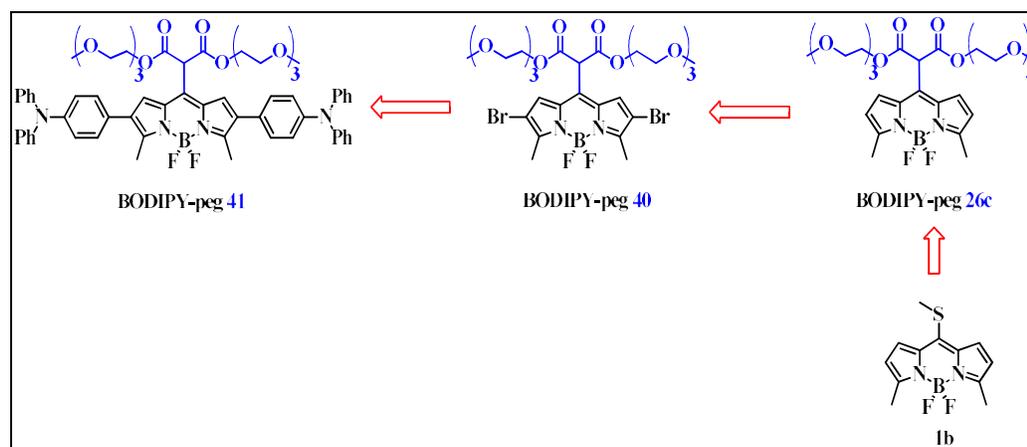
FIGURA 35. ESPECTRO DEL ACOPLAMIENTO DE LIEBESKIND-SROGL, **BODIPY-PEG 27a**.

Con el objetivo de realizar un derivado de BODIPY, soluble en agua y con emisión hacia el rojo, se planteó la incorporación del tiofeno al compuesto **BODIPY-peg 26a**, a través del acoplamiento de Libeskind-Srogl, (ec.16).



3.7.3. Activación de la posición meso del 3,5-dimetil-8-tiometil-BODIPY.

El objetivo de este proyecto es la síntesis de derivados que sean solubles en agua y que se desplacen hacia el rojo. Una de las propuestas sintéticas que se realizó, se presenta en el Esquema 11.



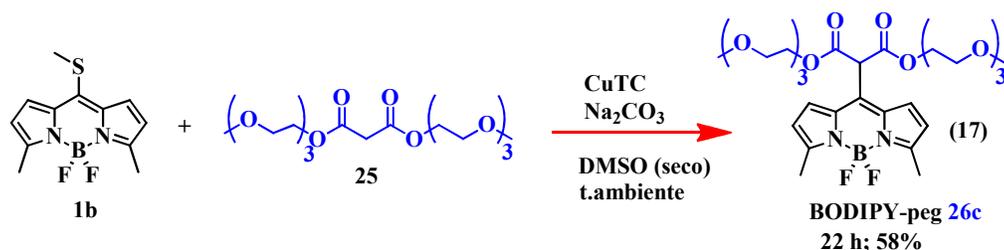
ESQUEMA 11. ANÁLISIS SINTÉTICO PARA LA FUNCIONALIZACIÓN DE **1b**.

Considerando, el diseño de un compuesto soluble en agua y con emisión hacia el rojo se propuso la reacción de adición con el éster de glicol malónico **25** a **1b**. Posteriormente se llevaría a cabo una reacción de halogenación con bromo en las posiciones 2 y 6, para dar **40**.



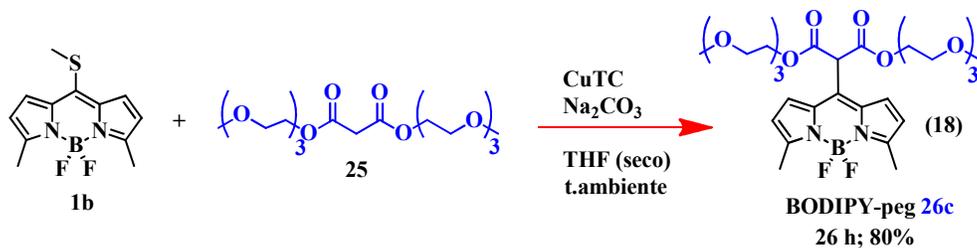
Por último, se pretende extender la conjugación a través de un acoplamiento de Suzuki, producto final **BODIPY-peg 41**.

De acuerdo, a esta ruta de síntesis se obtuvieron los siguientes resultados. En primera instancia, se obtuvo el producto **BODIPY-peg 26c** mediante la reacción de adición-eliminación de **25** a **1b** (ec.17).



En este caso encontramos, que solo se obtiene la activación en la posición *meso*, esto sucedió, porque las posiciones 3 y 5 se encuentran bloqueadas con metilos. El producto **BODIPY-peg 26c** se obtuvo por medio de una reacción de adición-eliminación en la posición *meso* de **1b**, utilizando como disolvente el DMSO (anhidro).

Se realizo está reacción en THF (ec.18), para observar alguna otra posible reactividad. Sin embargo, no se observó ninguna otra adición. Se obtuvieron mejores rendimientos en THF.





En la Figura 36, se muestra el espectro para el compuesto **BODIPY-peg 26c**. Se aprecia las señales características para el BODIPY (“-a”, “-b”). La señal para los metilos en la posición 3 y 5 “-h”. Las señales características de la adición en meso para el compuesto dicetónico.

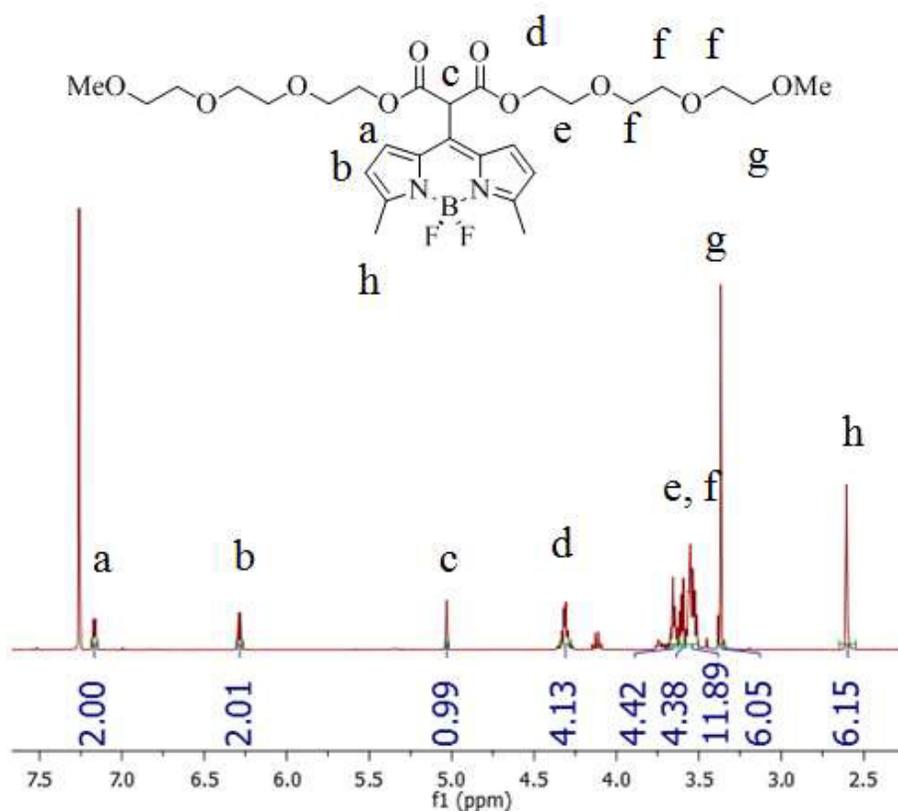
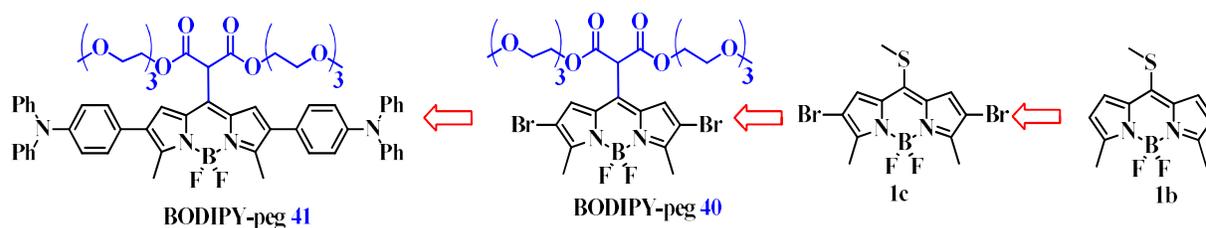


FIGURA 36. ESPECTRO DE ¹H-RMN PARA EL COMPUESTO BODIPY-PEG 26c.

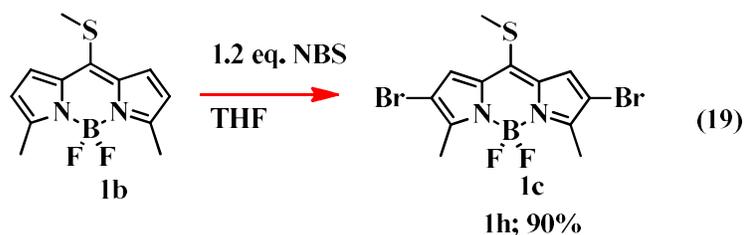
Para llevar a cabo la reacción de halogenación sobre **BODIPY-peg 26c**, se utilizó NBS (N-bromosuccinimida), sin embargo, hay reportes de reacciones colaterales sobre las halogenaciones de las 1,3-dicetonas con NBS. Por lo tanto, se planteó una nueva estrategia de síntesis, a partir de **1b** (Esquema 12).



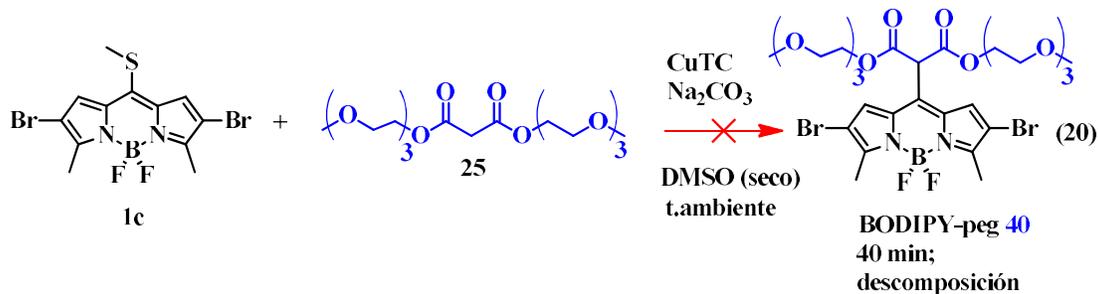
ESQUEMA 12. PROPUESTA SINTÉTICA PARA LA OBTENCIÓN DE BODIPY-PEG 41.

La nueva propuesta sintética plantea la halogenación de **1b** con NBS. Seguido de una reacción de adición-eliminación con el éster de glicol malónico. Por último, se plantea un acoplamiento de Suzuki, para desplazar la absorción y emisión del producto hacia el rojo.

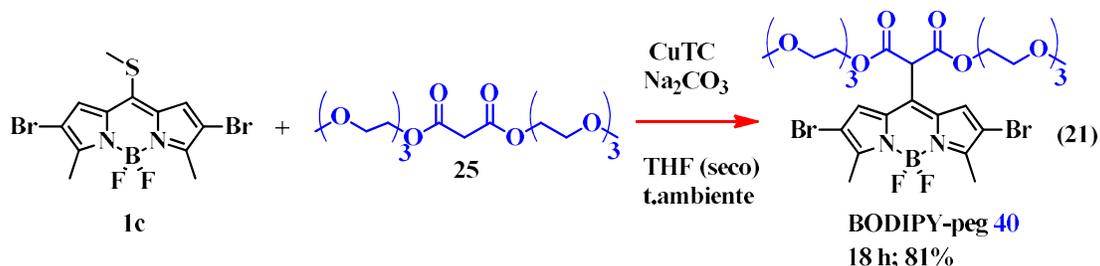
En primera instancia se realizó la síntesis del 2,6-dibromo-3,5-dimetil-8-tiometil-BODIPY **1c** (ec.19).¹⁰⁸ La halogenación del 3,5-dimetil-8-tiometil-BODIPY **1b** se realizó con NBS en THF.



Posteriormente se llevó a cabo la adición de **1c**, tanto en DMSO como en THF. La reacción de adición presentó descomposición en DMSO (ec. 20). Sin embargo, los mejores resultados fueron obtenidos en THF (ec.21).

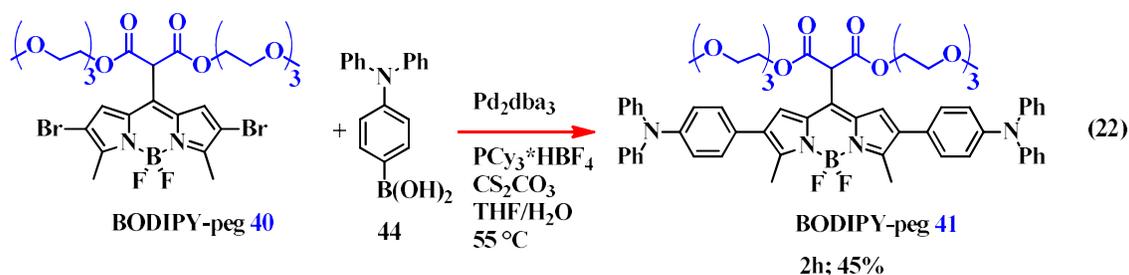


¹⁰⁸ Goud, T.V.; Tutar, A.; Biellmann, J.F.; *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5084.



La última etapa es una reacción acoplamiento de Suzuki, entre el compuesto **BODIPY-peg 40** y el ácido 4-(N-difenilamino)-fenil borónico **44**. Se escogió este ácido borónico, porque de acuerdo con los reportes por Peña y colaboradores,¹⁰⁹ el desarrollo de híbridos de poliarilaminas a través de un acoplamiento de Suzuki presenta propiedades útiles, con desplazamientos de absorción y emisión arriba de 500nm. De esta forma dirigimos el producto final hacia una emisión de longitud de onda cercana al rojo (700 nm).

El producto de Suzuki entre el compuesto **BODIPY-peg 40** y el ácido borónico **44** es **BODIPY-peg 41**, a las 2h termino la reacción con un rendimiento del 45%.



¹⁰⁹ Lager, E.; Jianzhao, L.; Aguilar, A.; Zhong, T. B.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2053.



3.7.4. Propiedades fotofísicas de los derivados de BODIPY-peg.

Procedimiento para la determinación del rendimiento cuántico.

- Evaluar la solubilidad de la muestra.
- Preparar una solución 1×10^{-6} de la muestra.
- Obtener el espectro de absorción de la muestra en el espectrofotómetro ultravioleta visible.
- Perkin Elmer Lambda 40; el cual proporcionará los datos de λ_{\max} de la muestra y la absorbancia a esa longitud de onda.
- Del espectro de absorción medir la $\lambda_{\text{excitación}}$ a la cual se excitará la muestra en el fluorímetro, y la absorbancia a esa longitud de onda.
- Obtención del espectro de fluorescencia en el espectrofotómetro de fluorescencia F-7000 Hitachi: el cual proporcionará los datos de $\lambda_{\text{emisión}}$ máxima y se calcula el área bajo la curva de la emisión máxima.
- La referencia se elige dependiendo de la $\lambda_{\text{excitación}}$ a la cual se excitará la muestra; por ejemplo, si la $\lambda_{\text{excitación}}$ es de 500 nm, entonces se escogerá un estándar que se encuentre en ese rango de emisión, como podría ser la fluoresceína, BODIPY padre (4,4-difluoro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indaceno).
- Obtener la absorbancia de la referencia.
- Obtención del espectro de fluorescencia de la referencia en el espectrofotómetro de fluorescencia F-7000 Hitachi: el cual proporcionara los datos de $\lambda_{\text{emisión}}$ máxima y se calcula el área bajo la curva de la emisión máxima.
- Consultar los índices de refracción del disolvente de la muestra y de la referencia.
- Cálculo del rendimiento cuántico.



Φ_x = Rendimiento cuántico de la muestra.

Φ_{st} = Rendimiento cuántico reportado de la referencia.

I_x = Espectro de fluorescencia integrado (area bajo la curva de la emisión máxima que se obtiene en el fluorímetro) de la muestra.

I_{st} = Espectro de fluorescencia integrado (area bajo la curva de la emisión máxima que se obtiene en el fluorímetro) de la referencia.

A_{st} = Absorbancia (area bajo la curva) a la λ de excitación de la referencia obtenida con el espectrofotómetro de UV-vis.

A_x = Absorbancia (area bajo la curva) a la λ de excitación de la muestra obtenida con el espectrofotómetro de UV-vis.

η_x = Índice de refracción del disolvente de la muestra.

η_{st} = Índice de refracción del disolvente de la referencia.

Tabla 7. CÁLCULO DEL RENDIMIENTO CUÁNTICO PARA LA FAMILIA BODIPY-PEG.

Entrada	BODIPY	λ_{em} (nm)	A_x	A_{st}	η_{st}^a	η_x^b	I_x	I_{st}	Φ_{st}	Φ_x
1	BODIPY-peg 26a	533	0.068	0.068	1.335	1.330	887.9	2119	0.87	0.36
2	BODIPY-peg 26b	525	0.088	0.088	1.335	1.330	849.1	2595	0.87	0.28
3	BODIPY-peg 26c	533	0.068	0.068	1.335	1.330	393	2119	0.87	0.16
4	BODIPY-peg 27a	520	0.079	0.070	1.335	1.330	182	2119	0.87	0.065
5	BODIPY-peg 27b	535	0.068	0.068	1.335	1.330	10.37	2119	0.87	0.004
6	BODIPY-peg 40	560	0.055	0.050	1.335	1.330	312.3	1676	0.87	0.15

^a El disolvente para la fluoresceína (estándar de referencia) es en sol. de NaOH 0,1 M, $\eta_{st}=1.335$.¹¹⁰

^b El disolvente para la muestra es en agua, $\eta_x=1.330$.

¹¹⁰ Grabolle, M.; Spieles, M.; Lesnyak, V.; Gaponik, N.; Eychmüller, A.; Resch-Genger, U.; *Analytical Chemistry*, **2009**, *81*, 6285.

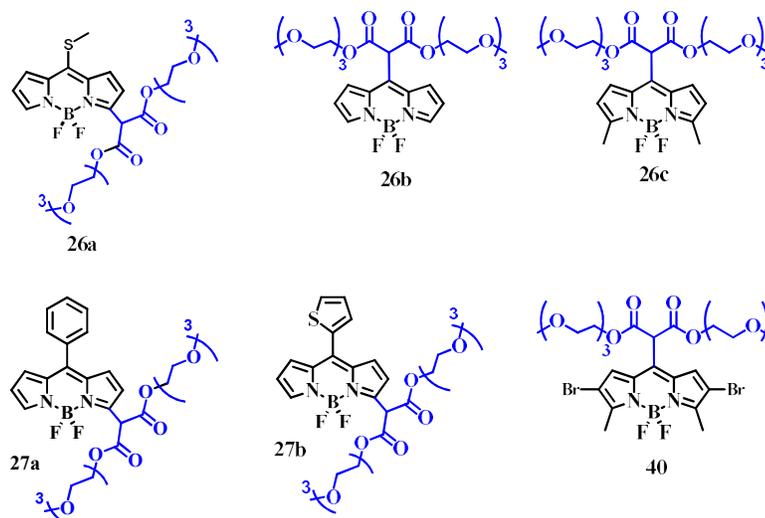


La familia de BODIPY-peg sintetizados, presentan λ_{em} entre 520-560 nm. El rendimiento cuántico más alto es para **BODIPY-peg26a** con $\Phi = 36\%$ y una $\lambda_{em} = 533$ nm. El compuesto **40** tiene un mayor desplazamiento batocrómico, debido a la presencia de los bromos.

Como se ve en la Tabla 7, los productos provenientes del acoplamiento de Liebeskind-Srogl, **27a** y **27b**, tienen los rendimientos cuánticos más bajos.¹¹¹

Los derivados con mayor probabilidad para ser utilizados en bioimagenología celular, son **26a** y **40**. El mayor desplazamiento de Stokes se presenta para **26c** (Tabla 8).

TABLA 8. PROPIEDADES FOTOFÍSICAS PARA LOS DERIVADOS BODIPY-PEG EN H₂O.



Entrada	BODIPY	λ_{abs}^a / nm	λ_{flu}^b / nm	$\Delta\bar{\nu}^c$ / cm ⁻¹	ϕ
1	26 ^a	523	533	10.2	0.36
2	26b	497	525	29.6	0.28
3	26c	489	533	48.0	0.16
4	27 ^a	503	520	17.6	0.065
5	27b	512	535	24.0	0.004
6	40	546	560	14.4	0.15

a) Máxima absorción. b) Máxima emisión de fluorescencia. c) Desplazamiento de Stokes.

¹¹¹ Wang, Y.-W.; Descalzo, A. B.; Shen, Z.; You, X.-Z.; Rurack, K. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2887.



Para finalizar, se presenta la gráfica de los espectros de absorción y emisión para los compuestos **26a**, **26b**, **26c**, **27a**, **27b**, y **40**. Las curvas punteadas representan los espectros de absorción y las curvas continuas representan los espectros de emisión.

Como se puede observar el compuesto **40** (línea morada) es el que presenta la mayor longitud de onda de emisión de fluorescencia a 546 nm.

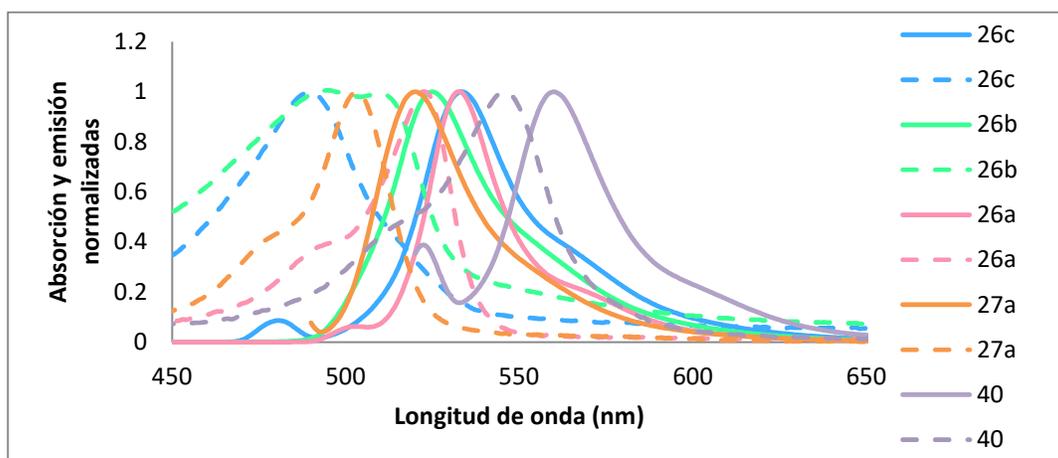


FIGURA 37. PERFILES DE ABSORCIÓN Y EMISIÓN NORMALIZADAS PARA LOS COLORANTES BODIPY-PEG (26A-C, 27A-B, 40) EN AGUA.

3.7.5. Análisis de resultados.

En el presente trabajo el objetivo general fue sintetizar derivados del BODIPY solubles en agua y con emisión hacia el rojo. En primera instancia, se abordó realizar una pegilación sobre el núcleo del BODIPY con el objetivo de proporcionar solubilidad en agua. En este sentido, se realizó un análisis de la metodología para la incorporación de metilenos activos al núcleo de BODIPY, encontrando las mejores condiciones de reacción.



En el transcurso de esta investigación se obtuvieron resultados interesantes, ya que la adición del éster malónico de glicol se puede adicionar en las posiciones 3 y 8 del BODIPY, dependiendo del disolvente en el que se lleve a cabo la reacción.

Es decir, en DMSO la adición se da en la posición 3 del 8-tiometilBODIPY **1a**, sin embargo, en el disolvente THF, la adición se da en la posición 8 o *meso*. De manera que, en este punto de la investigación, se había logrado obtener la pegilación del BODIPY **1a**.

A partir de estos resultados, se continua con la estrategia de síntesis, para inducir la emisión de fluorescencia hacia el rojo, a través de acoplamientos de Liebeskind-Srogl, introduciendo grupos arilo y hetero arilo sobre el derivado **26a**. Se obtuvieron los derivados **27a** con un rendimiento del 68% y una emisión de fluorescencia de 520 nm. Asimismo, se obtuvo el derivado **27b**, con un rendimiento del 79% y una emisión de fluorescencia de 535 nm.

Continuando con la búsqueda de un derivado con emisión hacia el rojo, la estrategia de síntesis se enfocó a partir de **26c**. Se realizó una halogenación con bromo en las posiciones 2 y 6 de **26c**, obteniendo el compuesto **40**, con un rendimiento del 81% y una emisión de fluorescencia a 560 nm, de este modo, se obtiene un derivado con un mayor desplazamiento hacia el rojo. Luego, se realizó un acoplamiento de Suzuki, con el fin de extender la conjugación y con esto lograr un desplazamiento mayor hacia el cercano IR. Se obtuvo el compuesto **BODIPY-peg 41**, con un rendimiento del 45%, sin embargo, no fue posible su caracterización. No obstante, queda abierta la ruta de síntesis para la obtención de los derivados BODIPY-peg por medio de esta metodología, continuando a partir del compuesto **40**.



3.8. CONCLUSIONES.

En esta investigación se logró realizar la síntesis de una nueva familia de BODIPYs solubles en agua mediante la funcionalización con un derivado del polietilenglicol **25**. Esto se consiguió, mediante la incorporación de un derivado del polietilenglicol **25**.

Se controló la regioquímica en la reacción de adición-eliminación, entre la unidad de glicol y **1a**, encontrando que de acuerdo con el disolvente que se utilice se favorecerá la activación de la posición 3 o en la posición 8. Se pudo llevar a cabo la activación en la posición 3 sin la presencia de oxígeno y sin CuTC.

Las mejores condiciones de reacción para la activación en la posición 3, son en DMSO, Na₂CO₃, bajo atmosfera de N₂. Para la activación en la posición 8 se prefiere, THF, CuTC, Na₂CO₃, bajo atmosfera de N₂.

Se pudo observar que la funcionalización del núcleo del BODIPY con grupos funcionales que extiendan la conjugación, y bromos causa un desplazamiento batocrómico en la emisión fluorescente.

Se determinaron sus propiedades fotofísicas en agua para los compuestos **26a**, **26b**, **26c**, **27a**, **27b**, y **40**. El compuesto BODIPY-peg **26a**, es el que presenta una mayor eficiencia cuántica. Sin embargo, el compuesto BODIPY-peg **40** tiene el mayor desplazamiento batocrómico.



3.9. SECCIÓN EXPERIMENTAL

Sección General. Pegilación de borondipirrometenos (BODIPY-peg)

Todas las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente; se utilizó tetrahidrofurano (THF) y dimetilsulfóxido (DMSO) como disolvente. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se determinaron en el espectrómetro Bruker 400 (400 MHz) y Bruker 500 (500 MHz). Para los espectros de ^1H y ^{13}C de RMN se utilizó D_2O y CDCl_3 referenciado con respecto al TMS (0 ppm), CDCl_3 (77,26 ppm), y D_2O (4.79 ppm). Los datos se presentan en el siguiente orden: desplazamiento químico en ppm, multiplicidad (br (ancho), s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), el sex (sexteto), m (multiplete), exch (intercambiable), app (aparente), constantes de acoplamiento, J (Hz) e integración. Los espectros infrarrojos se tomaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FTIR 1600 en el ATR de diamante. Los picos se informaron en (cm^{-1}) con intensidad relativa como sigue: s (fuerte, 67-100%), m (medio de 40-67%), y w (débil 20-40%).

Materiales de partida.

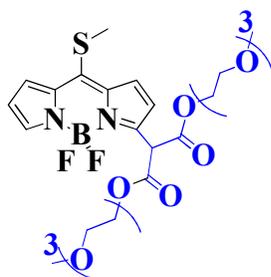
El 8-tiometil-BODIPY 1a y el 3,5-dimetil-8-tiometil-BODIPY 1b fue preparado de acuerdo con los procedimientos reportados en la literatura.¹¹² Todos los otros reactivos estaban disponibles comercialmente.

¹¹² Goud, T.V.; Tutar, A.; Biellmann, J.F.; *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5084.

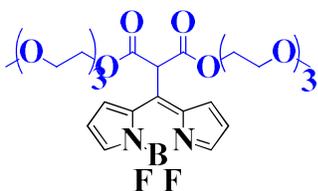


Procedimiento típico (TP) para la adición del éster de glicol malónico al 8-tiometil-BODIPY.

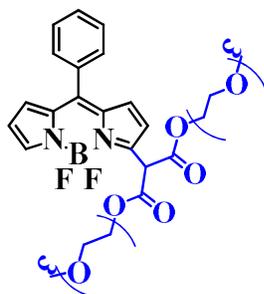
Todas las reacciones fueron iniciadas en atmosfera de N₂. En un tubo Schlenk previamente secado al vacío, purgando tres veces se adiciona el 8-tiometil-BODIPY (1.0 equiv.) con 2 mL de THF (seco) o DMSO (seco) y se purga por 5 min. Enseguida se adiciona CuTC (3 equiv.) y se deja agitando durante 2 min. Por último, se adiciona el Na₂CO₃ (2 equiv.), y se purga por 5 min. Enseguida se deja en agitación a temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, se recibe en un buffer de AcO⁻/AcOH a pH=4 (5 mL) y se extrae con AcOEt (5x5mL), se seca con sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se realizó para todos los compuestos una columna cromatografía en sílica gel (58 Å), con gradientes de AcOEt/Hex (50%, 80%), AcOEt, AcOEt/acetona (10%, 20%), Hexanos/acetona/CH₂Cl₂/EtOH (5:2:3:0.5). Se obtuvieron líquidos viscosos, fueron llevados a la bomba vacío durante 24 h.

**BODIPY-peg 26a.**

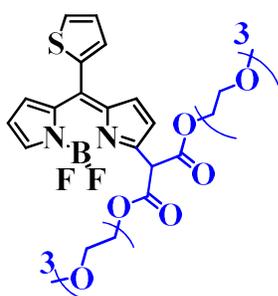
De acuerdo con el PT. SMe-BODIPY (10 mg, 0.042 mmol, 1.0 eq), **25** (14 mg, 0.63 mmol, 1.5 eq), Na₂CO₃ (6.7 mg, 0.063 mmol, 1.5 eq), DMSO (1.4 mL, 0.03M), **BODIPY-peg 26a** (14 mg, 0.022 mmol). TLC (AcOEt, R_f = 0.3); líquido viscoso verde; 22 h, %R= 55%; IR (KBr, cm⁻¹): 2874 (m), 1736 (s), 1570 (w), 1530 (s), 1401 (s), 1259 (s), 1086 (s), 1037 (w), 999 (w), 930 (w), 899 (w), 878 (w), 851 (w), 751 (m), 713 (m). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.74 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.45 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.74 – 3.67 (m, 4H), 3.62 (d, *J* = 1.5 Hz, 12H), 3.56 – 3.50 (m, 4H), 3.37 (s, 6H), 2.88 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 166.16, 165.77, 153.14, 148.00, 145.42, 141.35, 135.31, 134.15, 133.66, 130.31, 127.85, 127.75, 118.98, 118.11, 71.90, 71.87, 70.62, 70.57, 70.55, 70.53, 70.51, 68.62, 68.51, 65.90, 65.39, 59.04, 53.47, 51.94, 20.65. HRMS Calcd para C₂₇H₃₉BF₂N₂O₁₀S, M+nNa (MW 655.2284) encontrada: 655.2290 M+nNa.

BODIPY-peg 26b.

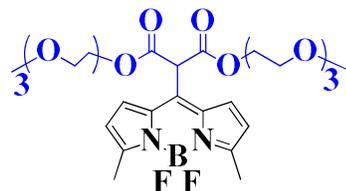
De acuerdo con el PT. SMe-BODIPY (50 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq), **25** (92.4 mg, 0.42 mmol, 2.0 eq), Na₂CO₃ (44.5 mg, 0.042 mmol, 2.0 eq), THF (3.5 mL, 0.06M), **BODIPY-peg 26b** (60 mg, 0.1 mmol). TLC (AcOEt, R_f = 0.35); líquido viscoso verde; 22 h, %R= 50%; IR (KBr, cm⁻¹): 2876 (m), 1736 (s), 1565 (s), 1451 (w), 1416 (m), 1395 (s), 1355 (m), 1259 (s), 1085 (s), 1040 (w), 965 (m), 851 (w), 779 (m), 710 (s). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.88 (s, 2H), 7.37 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 6.58 (dd, *J* = 22.6, 4.3 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.43 – 4.20 (m, 4H), 3.68 – 3.61 (m, 4H), 3.62 – 3.56 (m, 4H), 3.57 – 3.49 (m, 12H), 3.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 165.75, 145.41, 136.60, 135.31, 130.29, 118.97, 71.88, 70.56, 70.51, 68.51, 65.90, 59.02, 53.48. HRMS Calcd para C₂₆H₃₇BF₂N₂O₁₀, M+nNa (MW 609.2407) encontrada: 609.2406.

**BODIPY-peg 27a.**

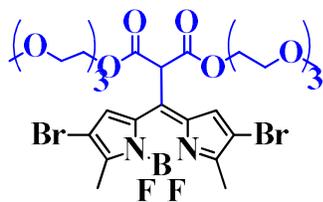
De acuerdo con el PT. SMe-BODIPY (21 mg, 0.03 mmol, 1.0 eq), **37** (11 mg, 0.09 mmol, 3.0 eq), Pd₂dba₃ (1 mg, 7.5x10⁻⁴ mmol, 2.5%), TFF (0.5 mg, 2.25x10⁻³ mmol, 7.5%), CuTC (17 mg, 0.09 mmol, 3.0 eq), **BODIPY-peg 27a** (10 mg, 0.02 mmol). TLC (AcOEt/Hex 30%, R_f = 0.3); líquido viscoso rojo; 27 h, %R= 68%; IR (KBr, cm⁻¹): 2874 (m), 1737 (s), 1578 (w), 1547 (s), 1430 (w), 1400 (s), 1352 (m), 1254 (s), 1112 (s), 1029 (w), 982 (m), 851 (w), 751 (m), 723 (s). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.88 (s, 1H), 7.62 – 7.47 (m, 4H), 6.91 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.60 – 4.14 (m, 4H), 3.71 (dd, *J* = 12.6, 7.7 Hz, 4H), 3.63 (q, *J* = 5.4 Hz, 12H), 3.56 – 3.49 (m, 4H), 3.36 (s, 6H).

BODIPY-peg 27b.

De acuerdo con el PT. SMe-BODIPY (12 mg, 0.019 mmol, 1.0 eq), **38** (7 mg, 0.057 mmol, 3.0 eq), Pd₂dba₃ (0.5 mg, 4.75x10⁻⁴ mmol, 2.5%), TFF (0.5 mg, 1.4x10⁻³ mmol, 7.5%), CuTC (11 mg, 0.057 mmol, 3.0 eq), **BODIPY-peg 27b** (10 mg, 0.015 mmol). Líquido viscoso rojo; 25 h, %R= 79%; TLC (AcOEt/Hex 50%, R_f = 0.2) IR (KBr, cm⁻¹): 2874 (m), 1737 (s), 1541 (s), 1422 (w), 1403 (s), 1351 (w), 1252 (s), 1114 (s), 1082 (s), 1034 (w), 973 (m), 851 (w), 760 (w), 731 (s). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.41 – 4.33 (m, 3H), 3.72 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.66 – 3.59 (m, 12H), 3.53 (m, 4H), 3.36 (s, 6H). HRMS Calcd para C₃₀H₃₉BF₂N₂O₁₀S, M+nNa (MW 691.2284) encontrada: 691.2293 M+nNa.

**BODIPY-peg 26c.**

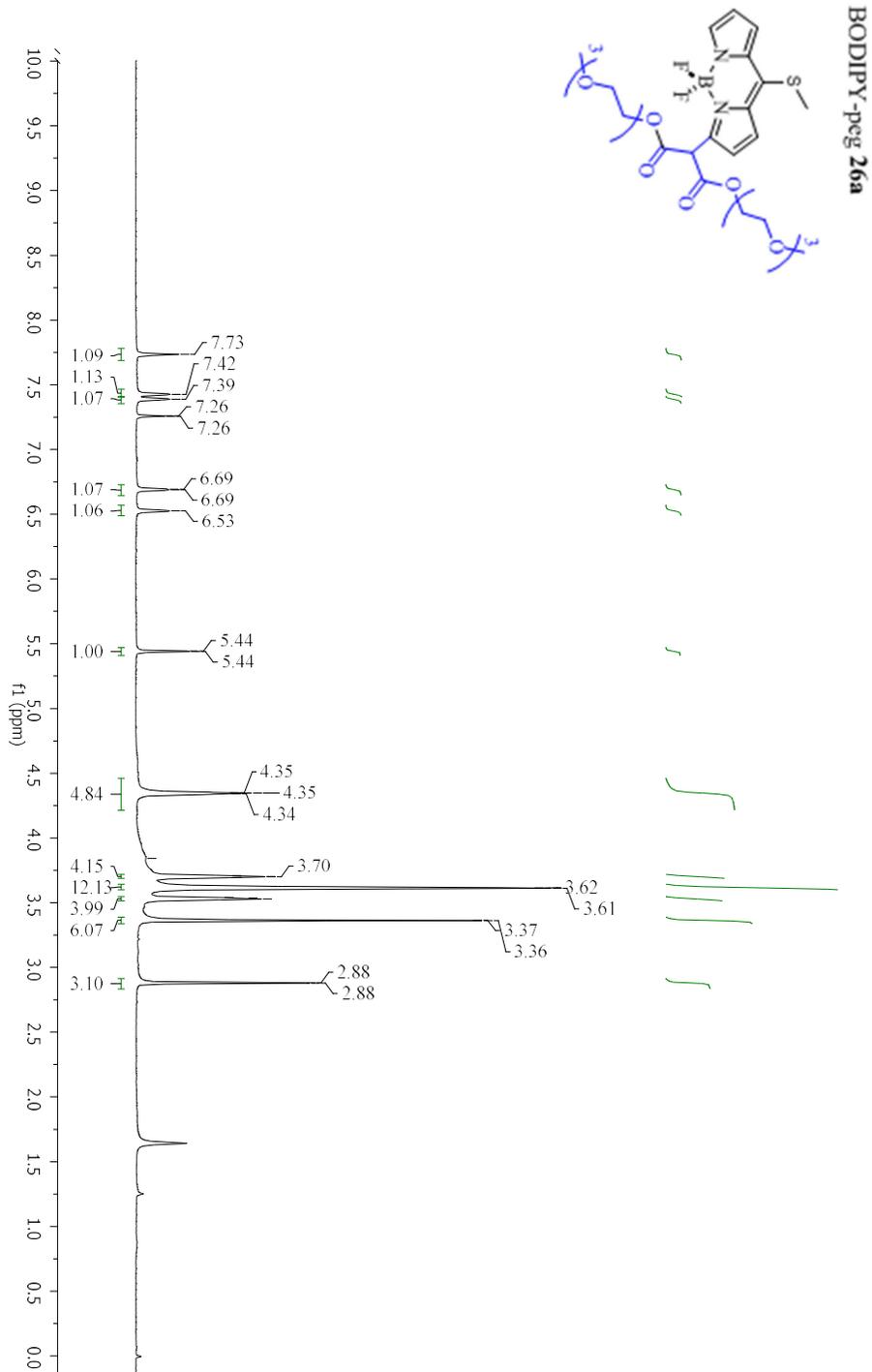
De acuerdo con el PT. SMe-BODIPY (30 mg, 0.113 mmol, 1.0 eq), **25** (50 mg, 0.226 mmol, 2.0 eq), Na₂CO₃ (43 mg, 0.226 mmol, 2.0 eq), CuTC (24 mg, 0.226 mmol, 2.0 eq), THF (, 0.03M), **BODIPY-peg 26c** (56 mg, 0.091 mmol). TLC (AcOEt, R_f = 0.2); líquido viscoso rojo; 26 h, %R= 80%; IR (KBr, cm⁻¹): 2923 (m), 1732 (s), 1573 (s), 1452 (w), 1242 (m), 1131 (s), 1099 (s), 1007 (m), 849 (w), 728 (m), 673 (w). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.17 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 6.29 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 4.43 – 4.20 (m, 4H), 3.69 – 3.62 (m, 4H), 3.62 – 3.58 (m, 4H), 3.57 – 3.50 (m, 12H), 3.37 (s, 6H), 2.78 – 2.42 (m, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 166.64, 166.40, 158.96, 134.80, 131.59, 128.99, 127.98, 120.07, 119.69, 77.16, 76.84, 72.01, 71.97, 70.69, 70.66, 70.61, 68.94, 68.64, 65.80, 64.70, 59.17, 59.15, 52.94, 41.37, 29.81, 15.11. HRMS Calcd para C₂₈H₄₁BF₂N₂O₁₀ M+nNa (MW 637.2720) encontrada: 637.2023 M+nNa.

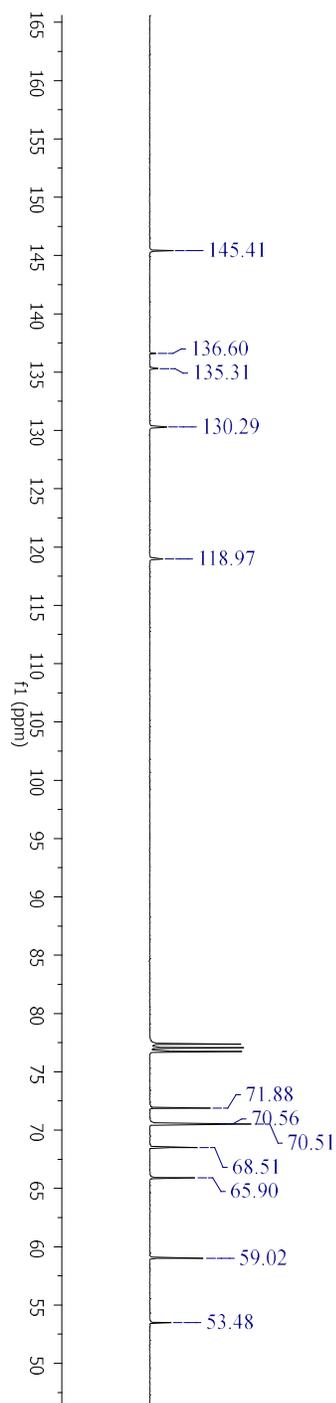
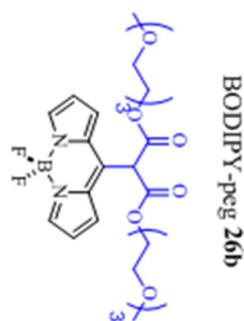
BODIPY-peg 40.

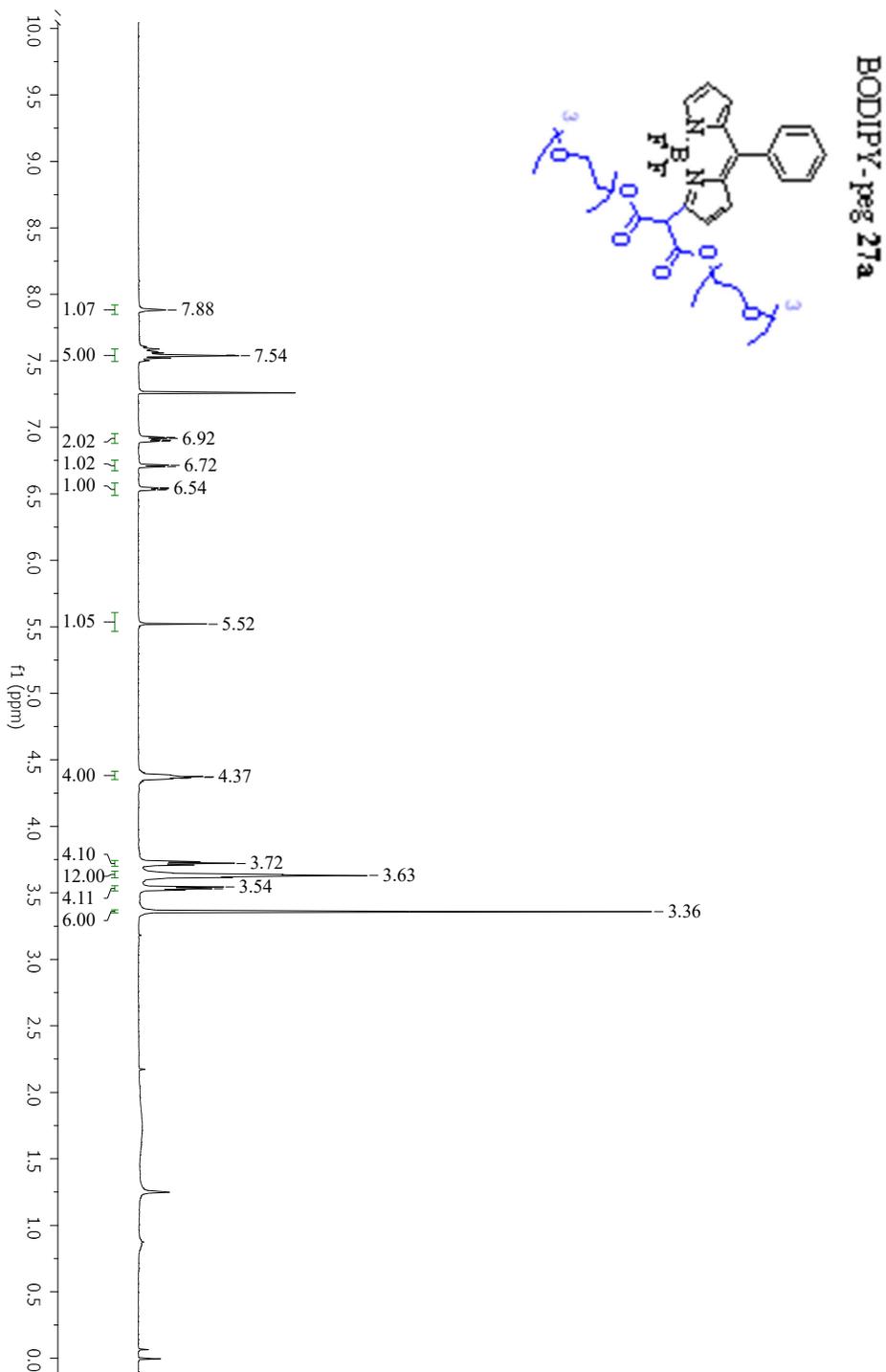
De acuerdo con el PT. SMe-BODIPY (69 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq), **25** (72 mg, 0.32 mmol, 2.0 eq), Na₂CO₃ (61 mg, 0.32 mmol, 2.0 eq), CuTC (4 mg, 0.32 mmol, 2.0 eq), THF (3.5 mL, 0.03M), **BODIPY-peg 40** (100 mg, 0.129 mmol). TLC (AcOEt, R_f= 0.1); líquido viscoso verde; 18 h, %R= 81%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.27 (s, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.47 – 4.20 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 3.69 – 3.53 (m, 21H), 3.37 (s, 6H), 2.60 (s, 6H). HRMS Calcd para C₂₈H₃₉BBr₂F₂N₂O₁₀, M+nNa (MW 771.1105) encontrada: 771.1111, M+nNa.



3.10. ANEXO. ESPECTROS DE RMN.

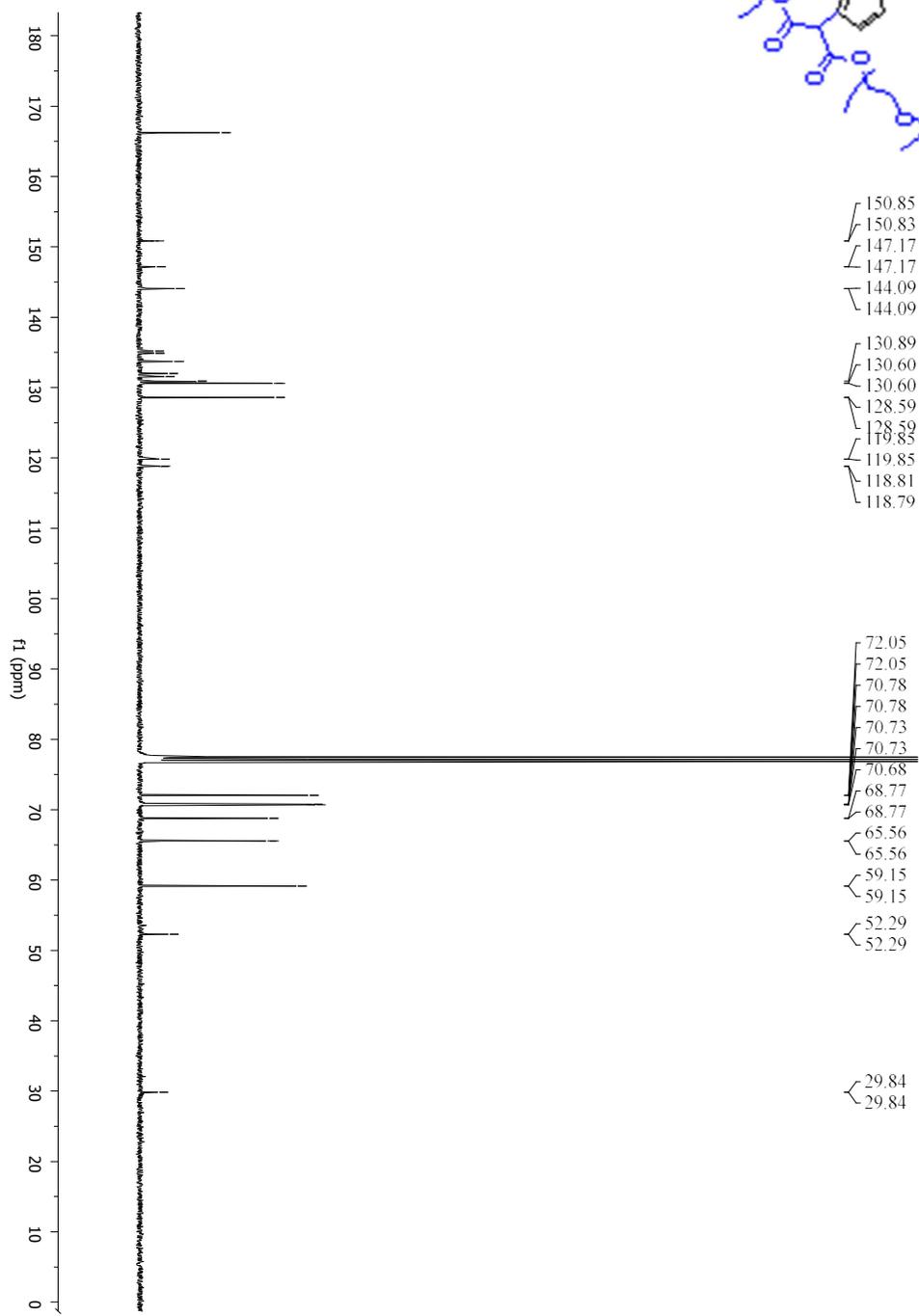
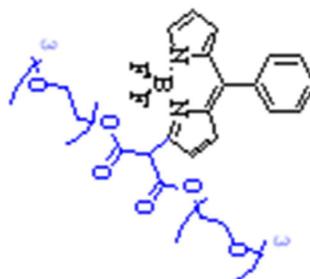


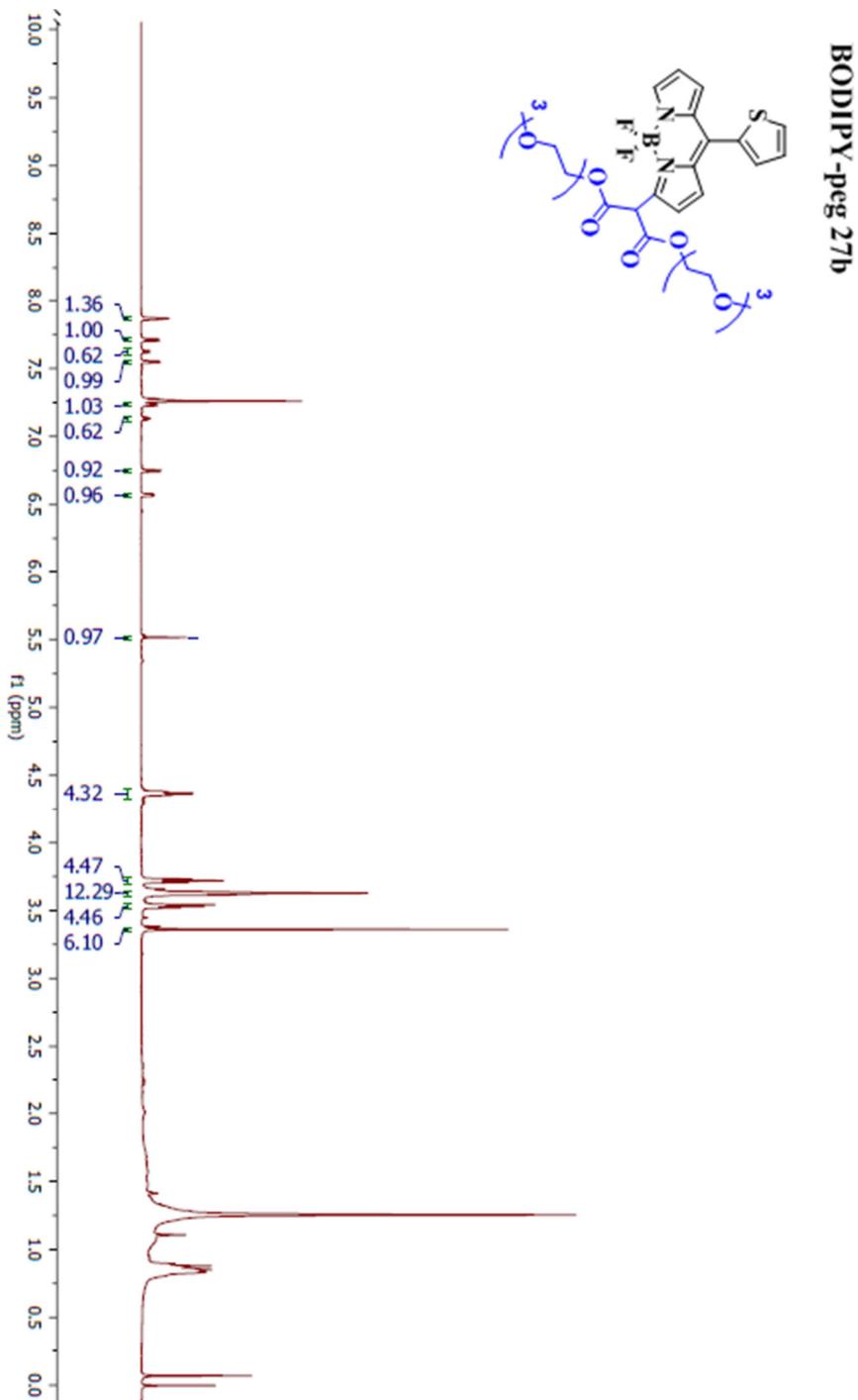






BODIPY-peg 27a







4. APÉNDICE.

A. Publicaciones durante la tesis.

1) 8-AminoBODIPYs: Cyanines or Hemicyanines? The Effect of the Coplanarity of the Amino Group on Their Optical Properties.

Osorio-Martínez, C. A.; Urías-Benavides, A.; Gómez-Durán, C. F. A.; Bañuelos, J.; Esnal, I.; López-Arbeloa, I.; Peña-Cabrera, E.; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5434.

2) Reaction of Amines with 8-MethylthioBODIPY. Dramatic Optical and Laser Response to Amine Substitution.

Esnal, I.; Urías-Benavides, A.; Gómez-Durán, C. F. A.; Osorio-Martínez, C. A.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Bañuelos, J.; Epelde, N.; López Arbeloa, I.; Hu, R.; Zhong Tang, B.; Peña-Cabrera, E. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2691.

3) Blue-to-orange color-tunable laser emission from tailored boron-dipyrrromethene dyes.

Esnal, I.; Valois-Escamilla, I.; Gómez-Durán CF.; Urías-Benavides A.; Betancourt-Mendiola ML.; López-Arbeloa, I.; Bañuelos, J.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Peña-Cabrera, E. *ChemPhysChem* **2013**, *14*, 4134.

4) Convenient Access to Carbohydrate–BODIPY Hybrids by Two Complementary Methods Involving One-Pot Assembly of “Clickable” BODIPY Dyes.

Martínez-Gonzalez, M. R.; Urías-Benavides, A.; Alvarado-Martínez, E.; López, J. C.; Gómez, A.M.; del Río, M.; García, I.; Costela, A.; Bañuelos, J.; Arbeloa, T.; López, A. I.; Peña-Cabrera, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 5659.

5) Near-IR Dyes a la Carte- Programmed Orthogonal. Functionalization of Rational Designed Building Blocks.

Gómez-Durán, C. F. A.; Esnal, I.; Valois-Escamilla, I.; Urías-Benavides, A.; Bañuelos, J.; López-Arbeloa, I.; García-Moreno, I.; Peña-Cabrera, E. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1048-1061.