

UNIVERSIDAD DE BURGOS

FACULTAD DE CIENCIAS

Departamento de Química

Área de Química Orgánica



TESIS DOCTORAL

*Síntesis y estudio de las propiedades de sistemas poliheterocíclicos
conjugados y BODIPYs α -sustituídos*

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Sandra Díaz Cabrera

Directores

Prof. Dr. Roberto Quesada Pato

Prof. Dra. María García Valverde

Burgos, 2022



El Dr. **Roberto Quesada Pato** y Dra. **María García Valverde**, Profesores Titulares adscritos al Área de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de Burgos,

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación incluido en la presente memoria, titulada "***Síntesis y estudio de las propiedades de sistemas poliheterocíclicos conjugados y BODIPYs α -sustituídos***", ha sido realizada en el Departamento de Química de la Universidad de Burgos, bajo su dirección, por la graduada Dña. **Sandra Díaz Cabrera** y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral, optando a la mención de "Doctor internacional".

Burgos, 10 de enero 2022.

Fdo.: Roberto Quesada Pato

Fdo.: María García Valverde

*Sé firme en tus actitudes y perseverante en tu ideal.
Pero sé paciente, no pretendiendo
que todo te llegue de inmediato.
Haz tiempo para todo, y todo lo que es tuyo,
vendrá a tus manos en el momento oportuno.*

“Alcanza tu sueño”, M. Gandhi.

AGRADECIMIENTOS

GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS

A549: células basales epiteliales de adenocarcinoma humano alveolar

Abs: absorbancia

AcOH: ácido acético

ADN (o DNA): ácido desoxirribonucleico

AFM: *Atomic Force Microscopy*

Agg.: agregado supramolecular

ARN (o RNA): ácido ribonucleico

B3LYP: *Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr*

Boc: *tert*-butiloxicarbonilo

BODIPY: 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno

cat.: catalítico

CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*

CuAAC: reacciones de cicloadición azida-alquino catalizadas por cobre

CV: *Cyclic Voltamperogram*

CVA: voltabsorciograma cíclico

CVF: voltafluorograma cíclico

DCM: diclorometano

DCVA y DCVF: voltabsorciograma o voltafluorogra cíclicos derivado

Dec.: decano

DEF: dietilformamida

DFT: *Density Functional Theory*

Dioxane/Diox./1,4-Diox.: 1,4-dioxano

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

DMA: dimetilacetamida

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfoxido

E: electrófilo

E° (V): potencial normal de reducción

EA: afinidad electrónica

EC₅₀: concentración efectiva de transportador necesaria para alcanzar un eflujo de los aniones encapsulados del 50%.

EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

E_G: energía del *band-gap* entre los niveles HOMO y LUMO

E_{pa}: potencial de pico anódico

E_{pc}: potencial de pico catódico

Equiv.: equivalentes químicos de un reactivo que se emplean para una reacción química

ESI: *Electrospray Ionization*

Et: etil

Et₂O: éter dietílico

Et₃N: trietilamina

EtOH: etanol

Fc⁺/Fc: par ferroceno/ferrocenio

FMO: *Frontier Molecular Orbitals*

FR: *Far Red*

FT-IR: *Fourier Transform Infrared* (espectroscopía de infrarrojo)

Hex.: hexano

HMBC: *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*

HMQC: *Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation*

HOMO: *Highest Occupied Molecular Orbital*

HOPG: *Highly Ordered Pyrolytic Graphite*

HPLC: *High-Performance Liquid Chromatography*

HRMS: *High Resolution Mass Spectrometry*

Int.: intensidad

IP: potencial de ionización

ISE: *Ion Selective Electrode*

J_{CF}^{TS}: constante de acoplamiento de RMN entre núcleos de carbono y flúor a través del espacio (TS: *through the space*)

LED: *Light Emitting Diode*

LiHDMS: bis(trimetilsilil)amida de litio

LSCC: acoplamientos de Liebeskind-Srogl

LSV: *Linear Sweep Voltammetry*

LUMO: *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*

MALDI-TOF: *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization and Time-Of-Flight*

max.: máximo

MCH: metilciclohexano

Me: metil

MeCN: acetonitrilo

MeOH: metanol

min.: mínimo

n: coeficiente Hill

ⁿBuLi: *n*-butil litio

NIR: *Near InfraRed*

NOESY: *Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy*

NSI: Nanospray Ionization (técnica utilizada en análisis de masas)

Nu: nucleófilo

ONSH: *Oxidative Nucleophilic Substitution of Hydrogen atoms*

Ph: fenil

POPC: 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfolina

QSAR: *Quantitative Structure-Activity Relationship*

RMN (o NMR): resonancia magnética nuclear

ROESY: *Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy*

S_EAr: sustitución electrófila aromática

SEC: *SpectroElectroChemistry*

S_NAr: sustitución nucleófila aromática

SNARF-1: tinte indicador de pH impermeable a las células.

t.a. o RT: temperatura ambiente (*Room Temperature*)

TBAF: fluoruro de *tetra*-N-butilamonio

^tBuOH: *tert*-butanol

TD-DFT: teoría del funcional de la densidad dependiente del tiempo

THF: tetrahidrofurano

TLC: *Thin-Layer Chromathography*

TMS: trimetilsilil

Tol.: tolueno

UBU: Universidad de Burgos

UV-visible: ultravioleta visible

v/v: proporción volumen/volumen en una mezcla de disolventes

vs: *versus*

Δ Abs o ΔI_f : variaciones de absorción UV-visible o de intensidad de emisión de fluorescencia

Δ : temperatura de reflujo

$\Delta\nu$: desplazamiento de Stokes (cm^{-1})

α_{agg} : grado de polimerización o agregación supramolecular

ϵ : coeficiente de absortividad molar ($\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)

ϕ_f : rendimiento cuántico de fluorescencia

λ : longitud de onda (nm), con λ_{abs} para absorción UV-visible y λ_{em} para emisión de fluorescencia

ν : número de onda (cm^{-1}), con ν_{abs} para absorción UV-visible y ν_{em} para emisión de fluorescencia

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	1
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN GENERAL.....	9
CHAPTER 1: ROSEOPHILIN DERIVATIVES	19
1.1. Background.....	21
1.2. Chapter aims.....	28
1.3. Discussion of results.....	29
1.3.1. Syntheses.....	29
1.3.1.1. Syntheses of pyrrolyl-furane platforms.....	29
1.3.1.2. Syntheses of roseophilin derivatives: prodigiosin-, tambjamine-like and tetraheterocyclic compounds.....	30
1.3.1.2.1. <i>Tambjamine-like compounds</i>	31
1.3.1.2.2. <i>Prodigiosin-like compounds</i>	32
1.3.1.2.3. <i>Tetraheterocyclic compounds</i>	36
1.3.2. Anion transport activity.....	38
1.4. Chapter overview.....	43
CAPÍTULO 2: COMPUESTOS TETRA(HETERO)ARÍLICOS	45
2.1. Antecedentes.....	47
2.2. Objetivos del capítulo.....	54
2.3. Discusión de resultados.....	55
2.3.1. Síntesis de α -(hetero)aril dipirrometenos.....	55
2.3.1.1. Síntesis de α -(hetero)aril dipirrometenos simétricos por el método A.....	56
Síntesis de los precursores sintéticos de los de α -(hetero)aril dipirrometenos.....	56
Síntesis de dipirrometenos simétricos α -funcionalizados por autocondensación de aldehídos pirrólicos en medio ácido.....	62
Extensión del uso de la reacción de autocondensación para la síntesis de compuestos tetra(hetero)cíclicos a partir de aldehídos de furano y tiofeno.....	64
2.3.1.2. Síntesis de α -(hetero)aril dipirrometenos simétricos por el método B.....	65
2.3.2. Propiedades fotofísicas.....	67
2.3.2. Actividad transportadora de aniones.....	76
2.3. Resumen del capítulo.....	79

CAPÍTULO 3: DERIVADOS BODIPY	83
3.1. Antecedentes.....	85
3.2. Objetivos del capítulo.	93
3.3. Reacciones de acoplamiento cruzado para la síntesis de BODIPYs simétricos α-sustituídos: procesos de prefuncionalización y postfuncionalización.....	94
3.3.1. Antecedentes: las reacciones de acoplamiento cruzado para la α-derivatización de BODIPYs y modulación de sus propiedades fotofísicas.	94
3.3.2. Discusión de resultados.....	96
3.3.2.1. Síntesis.....	96
3.3.2.1.1. Síntesis de BODIPYs por prefuncionalización: el uso de dipirrometenos derivatizados mediante reacciones de acoplamiento cruzado como precursores de BODIPYs.	97
3.3.2.1.2. Síntesis de BODIPYs por postfuncionalización empleando reacciones de acoplamiento cruzado.	105
3.3.2.2. Propiedades fotofísicas	108
3.3.2.3. Propiedades electroquímicas.....	116
3.4. La reacción de sustitución nucleófila aromática como una herramienta en la α-funcionalización de BODIPYs.....	131
3.4.1. Antecedentes: las reacciones de S_NAr para la α-derivatización de BODIPYs.	131
3.4.2. Discusión de resultados.	132
3.4.2.1. BODIPYs simétricos 3,5-disustituídos.....	132
3.4.2.1.1. Síntesis	132
3.4.2.1.2. Propiedades fotofísicas y anionofóricas de un BODIPY-click.....	137
Estudio fotofísico	137
Estudio de las propiedades anionofóricas	139
3.4.2.2. BODIPYs asimétricos 3,5-disustituídos.....	140
3.4.2.2.1. Síntesis	140
3.4.2.2.2. Propiedades fotofísicas	145
3.4.2.2.3. BODIPYs como etiquetas fluorescentes de anionóforos	150
3.5. Autoensamblaje supramolecular de BODIPYs α-funcionalizados simétricos.	156
3.5.1. Antecedentes: BODIPYs en procesos de agregación supramolecular.	156
3.5.2. Discusión de resultados.	160
3.5.2.1. Síntesis.....	160
3.5.2.2. Estudio de agregación supramolecular	162
3.6. Resumen del capítulo.	179

CONCLUSIONES	187
CONCLUSIONS	193
EXPERIMENTAL PART	199
V.1. General information.	201
V.2. Synthetic procedures and characterization.	203
Chapter 1. Roseophilin derivatives	203
V.2.1. Syntheses of pyrrolyl-furane platforms.	203
V.2.1.1. Synthesis of 5-bromo-3-methoxy-2-furaldehyde.	203
V.2.1.2. Synthesis of 5-(hetero)aryl-furan-2-carbaldehydes.	203
V.2.2. Synthesis of roseophilin derivatives: prodigiosin-, tambjamine-like and tetraheterocyclic compounds.	205
V.2.2.1. Tambjamine-like compounds.	205
V.2.2.2. Prodigiosin-like compounds.	205
V.2.2.3. Tetraheterocyclic compounds.	207
Chapter 2. Tetra(hetero)aryl compounds.	208
V.2.3. Syntheses of symmetric α -(hetero)aryl dipyrrometenes.	208
V.2.3.1. Synthetic precursors of α -(hetero)aryl dipyrrometenes.	208
V.2.3.1.1. Cross coupling reactions.	209
V.2.3.1.2. CuAAC reactions: 5-(1-aryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-methoxy-1H-pyrrole-2-carbaldehydes and azide precursors.	212
V.2.3.2. Syntheses of symmetric α -(hetero)aryl dipyrromethenes (methods A and B).	214
V.2.4. Extending the self-condensation reaction for the syntheses of different tetra(hetero)aryl compounds from furan or thiophene aldehydes.	217
V.2.4.1. From furan-2-carboxaldehydes.	217
V.2.4.2. From thienyl-2-carboxaldehydes.	217
Chapter 3. BODIPY derivatives	219
V.2.5. Cross-coupling reactions in the syntheses of symmetric α -substituted BODIPYS: pre- and postfunctionalization processes.	219
V.2.6. Nucleophilic aromatic substitution (S_NAr) as a tool in the α -functionalization of BODIPYS.	222
V.2.6.1. Symmetric 3,5-substituted BODIPYS.	222
V.2.6.2. Asymmetric 3,5-substituted BODIPYS.	224
V.2.7. Symmetric α -functionalized BODIPYS and their supramolecular self-assembly.	228

V.3. Anion transmembrane transport experiments.....	231
V.3.1. Preparation of POPC's vesicles.	231
V.3.2. Electrochemical transport assays.	232
V.4. Photophysical characterization	235
V.4.1. UV-visible and fluorescence spectroscopy studies	235
V.4.2. Calculation of quantum yield.	236
V.5. Spectroelectrochemical experiments.....	239
V.5.1. Devices and experimental conditions.	239
V.5.2. General description of spectroelectrochemical signals.....	240
V.6. Self-assembly experiments.....	242
V.6.1. UV-visible and photoluminescence experiments.	242
V.6.2. NMR experiments.	243
V.6.3. FT-IR experiments.	243
V.6.4. AFM.	243

Supplementary information (Memoria USB)

Contenido Memoria USB: se incluye una copia en formato .pdf de la memoria de la Tesis Doctoral y la "Supplementary Information", que contiene los espectros de la caracterización química de los compuestos (RMN monodimensional y bidimensional, así como masas de alta resolución), los datos de las estructuras cristalográficas (estructuras en estado sólido de los compuestos y tablas e información de los principales parámetros cristalográficos y del refinado de estas estructuras), tablas resumen de las principales propiedades fotofísicas de algunos compuestos y los resultados de todos los experimentos de transporte de aniones realizados para los diferentes compuestos de la memoria (gráficas de las trazas obtenidas para experimentos transporte de intercambio $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ y $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$, gráficas de los ajustes de Hill y tablas resumen con los principales parámetros de la actividad transportadora de algunos de los compuestos estudiados). Asimismo, se incluyen los archivos de salida .cif de todos los cristales obtenidos.

RESUMEN

La relevancia de los compuestos heterocíclicos en muchas áreas de la química orgánica y biológica hace que constituyan un campo de estudio central en la química moderna. Esta tesis doctoral se ha centrado en el desarrollo de distintas metodologías sintéticas para la obtención de derivados de poliheterocíclicos conjugados, que contienen unidades pirrol y furano en sus estructuras, y en el estudio de sus propiedades y aplicaciones en distintas áreas, como el transporte de aniones en membranas lipídicas o la preparación de fluoróforos.

Tomando como inspiración el producto natural roseofilina, en el primer capítulo de la memoria se detallan los resultados de la síntesis de compuestos que comparten este tipo de estructura, con el objetivo final de evaluar la actividad anionofórica de estos productos en modelos de vesículas lipídicas. Así, se determinó cómo influía en esta actividad la introducción de distintos anillos heterocíclicos en diferentes posiciones moleculares de estos compuestos. Adicionalmente, estos estudios se extendieron a compuestos con estructuras similares a otros alcaloides naturales, como las tambjamins.

Los capítulos dos y tres de esta memoria se han enfocado a la síntesis y el estudio de diferentes compuestos dipirrometénicos α -funcionalizados. Los dipirrometanos son sistemas cromofóricos complejos con interesantes propiedades, precursores de fluoróforos de tipo BODIPY (4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenos).

Así, en el segundo capítulo de la tesis se han descrito dos rutas sintéticas, basadas en la autocondensación de aldehídos pirrólicos, para la obtención de dipirrometenos α -sustituídos y simétricos. Los productos obtenidos demostraron tener buenas propiedades fotofísicas, modulables a través de la variación estructural de los compuestos, mediante la modificación de su estado de protonación y por efecto de la concentración o el disolvente. Además, se demostró la actividad anionofórica de algunos de ellos.

Por otro lado, el tercer capítulo de la memoria se ha orientado al desarrollo de nuevas metodologías para la obtención de *meso*-H BODIPYs 3,5-sustituídos. En primer lugar, se estudió la reacción de complejación de dipirrometenos α -prefuncionalizados para obtener BODIPYs con grupos de diferente naturaleza en las posiciones C3/C5. Paralelamente, se exploró el alcance de las reacciones de acoplamiento cruzado carbono-carbono y de sustitución nucleófila aromática (S_NAr) como métodos para la postfuncionalización de BODIPYs a través de la derivatización de un 3,5-dibromo BODIPY. De este modo, la utilización de reacciones de acoplamiento cruzado, permitió maximizar el rendimiento global para la obtención de los correspondientes BODIPYs respecto a las metodologías de prefuncionalización. Por otro lado, la combinación de las S_NAr con reacciones de cicloadición azida-alquino catalizadas por cobre (I) (CuAAC) facilitó la obtención de distintos regioisómeros de *click*-BODIPYs simétricos. Igualmente, mediante el uso de aminas como nucleófilos se aislaron amino-BODIPYs asimétricos, precursores de productos más complejos como tambjamina-BODIPYs.

En este capítulo también se exploraron algunas de las propiedades más destacables de los BODIPYs sintetizados. Además de las propiedades fotofísicas, coincidentes con las habituales de este tipo de fluoróforos; también se estudiaron las propiedades espectroelectroquímicas de dos α -aril BODIPYs, revelando su actividad redox y las diferencias debidas a la distinta naturaleza electrónica de los fluoróforos. Por último, se exploró la aplicación de algunos BODIPY como transportadores de aniones y, además, se prepararon y estudiaron derivados de este tipo generando un diseño especial enfocado a la construcción de polímeros supramoleculares mediante procesos de autoensamblaje supramolecular.

ABSTRACT

Heterocyclic compounds represent key players in modern chemistry because of their relevance in many areas of organic and biological chemistry. This PhD dissertation is focused on the development of different synthetic methodologies to obtain conjugated polyheterocyclic derivatives, which contain pyrrole and furan units in their structures, as well as studying their properties and applications in different areas, such as the anions transport across lipid membranes or the preparation of fluorophores.

Taking the natural product rosephilin as an inspiration, the first chapter of the dissertation details the results in the synthesis of compounds by mimicking this type of structure, with the final aim of evaluating the anionophore activity of these products in lipid vesicle models. Thus, it was determined the influence of the introduction of several heterocyclic rings at different molecular positions on their anionophoric activity. Additionally, these studies were extended to other compounds inspired by the structure of other alkaloids such as the tambjamines.

Chapters two and three of this dissertation have been focused on the synthesis and study of different α -functionalized dipyrromethenic compounds. Dipyrromethenes are complex chromophoric systems with interesting properties and precursors of BODIPY-type fluorophores (4,4-difluoro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indacenes).

Thereby, in the second chapter, two synthetic routes were designed, based on the self-condensation of pyrrolic aldehydes, to obtain α -substituted symmetric dipyrromethenes. The products obtained proved to have good photophysical properties, tunable through structural variations of the compounds, modifying their protonation state and by the effect of the concentration or the solvent. In addition, the anionophore activity of some of them was also demonstrated.

On the other hand, the third chapter of the report has been oriented to the development of new methodologies for obtaining 3,5-substituted meso-H BODIPYs. First, the complexation reaction of α -prefunctionalized dipyrromethenes was studied to obtain BODIPYs with groups of different nature in the C3/C5 positions. In addition, the scope of cross-coupling and nucleophilic aromatic substitution (S_NAr) reactions was explored as strategies for the post-functionalization of BODIPYs through the derivatization of a 3,5-dibromo BODIPY. Thus, the use of cross-coupling reactions allowed to maximize the overall yield of the corresponding BODIPYs with respect to the prefunctionalization methodologies. On the other hand, the combination of S_NAr with copper(I)-catalyzed azide alkyne cycloaddition (CuAAC) reactions facilitated the access to different regioisomers of symmetric click-BODIPYs. Likewise, by using amines as nucleophiles, asymmetric amino-BODIPYs, precursors of more complex products such as tambjamine-BODIPYs, were isolated too.

Some of the most important properties of synthesized BODIPYs were also explored in this chapter. In addition to the photophysical properties, similar to those that characterizing this type of fluorophores; the spectroelectrochemical properties of two α -aryl BODIPYs were also studied, study that revealed their redox activity and the differences due to the different electronic nature of the substituents on the fluorophores. Finally, the application of some of the BODIPY derivatives as anion transporters was explored and, besides, derivatives of this type were prepared and studied considering a special design focused on the construction of supramolecular polymers through supramolecular self-assembly processes.

INTRODUCCIÓN GENERAL

Los heterociclos representan una clase de compuestos orgánicos de gran interés por su amplio rango de aplicaciones, que abarcan desde la biología o la medicina hasta la nanotecnología.

Estos compuestos tienen un gran potencial biológico y están ampliamente distribuidos en la naturaleza (**Figura 0.1**). De hecho, los heterociclos forman parte del material que constituye los organismos vivos y son esenciales para la vida. Así, es posible encontrarlos en ácidos nucleicos, donde pirimidinas y purinas codifican la información genética del ADN y ARN; o en aminoácidos, como la prolina, la histidina o el triptófano esenciales para el buen funcionamiento de proteínas y enzimas.¹ Además, los heterociclos también están presentes en otras moléculas de interés biológico como azúcares, pigmentos, hemoproteínas, en algunas hormonas y neurotransmisores, así como en muchas vitaminas, coenzimas y alcaloides naturales.²

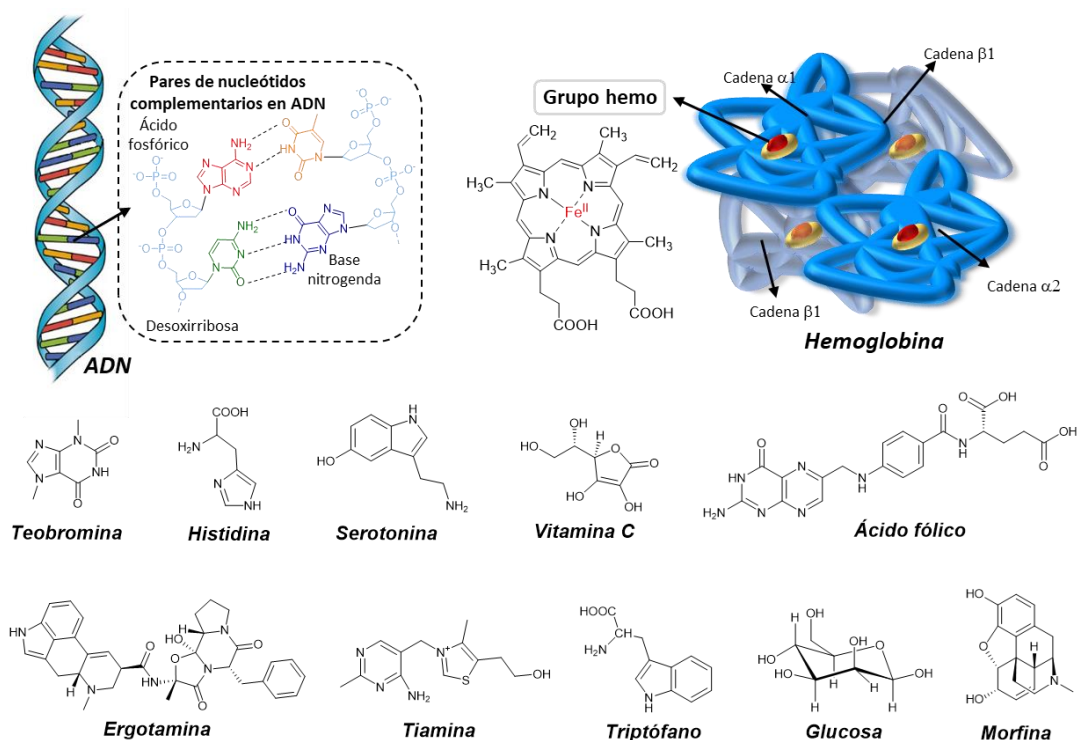


Figura 0.1. Algunos de los compuestos heterocíclicos presentes en la naturaleza y organismos vivos.

Los compuestos heterocíclicos y sus derivados son cruciales para la producción de algunos de los productos más comunes de la sociedad moderna, como fármacos, pesticidas, colorantes o plásticos;¹ y han sido indispensables para el desarrollo de diferentes aplicaciones de ciencia, industria y tecnología en los últimos años. Además, no solo presentan grandes posibilidades en química covalente, sino que también han tenido un papel clave en el desarrollo de la química supramolecular a lo largo de los años.³

¹ <https://www.britannica.com/science/heterocyclic-compound> (acceso Diciembre 2021)

²a) D. Hernández-Romero, O. García-Barradas, R. Colorado-Peralta, E. Sánchez-Pavón, *Revista Digital Universitaria*, **2018**, doi.org/10.22201/codeic.16076079e.2018.v19n4.a3; b) P. K. Sukla, A. Verma, P. Mishra, *New Perspective in Agriculture and Human health*, Bharti Publication, New Dehli, **2017**, ch. 17, pp. 100-126.

³ A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky, *Heterocycles in Life and Society*, John Wiley & Sons, Ltd, United Kingdom, **2011**, ch. 10, pp. 100-126.

Heterociclos aromáticos: la importancia del pirrol.

Entre los sistemas heterocíclicos existentes, los heterociclos aromáticos conforman una categoría especialmente relevante por su reactividad y propiedades intrínsecas, siendo el pirrol uno de los heterociclos aromáticos más estudiados y representativos debido a su gran recurrencia. Este heterociclo π -excedente tiene una gran predominancia en la naturaleza, siendo el principal componente de biomoléculas como la clorofila, hemoderivados, la vitamina B₁₂ o los pigmentos biliares.⁴ Igualmente, debido a su gran versatilidad sintética y fácil derivatización, el pirrol es un intermedio fundamental para la obtención de diferentes productos naturales de gran importancia biológica y de multitud de derivados heterocíclicos sintéticos en laboratorios.⁵ A nivel industrial, este heterociclo aromático y sus derivados se emplean habitualmente para la construcción de polímeros y compuestos macrocíclicos aromáticos de gran tamaño,⁶ pudiendo también desempeñar otras muchas funciones en la industria química.^{7,8,9,10}

Dentro de las aplicaciones más notables del pirrol, destaca su papel en el desarrollo de nuevos fármacos y agentes terapéuticos, donde es la base de un gran número de compuestos farmacológicamente activos (fungicidas, antibióticos, antiinflamatorios, antitumorales, etc.).^{11,12} En este ámbito, el pirrol y sus derivados han sido importantes en el desarrollo de sistemas artificiales para el transporte transmembrana de aniones, anionóforos, gracias a la buena capacidad de estos derivados heterocíclicos para facilitar la coordinación del anión y su transporte.

El pirrol en el desarrollo de anionóforos.

Los aniones son críticos para el buen funcionamiento celular. Así, defectos en el funcionamiento de los sistemas celulares de transporte transmembrana de estas sustancias provocan alteraciones en los gradientes iónicos y a menudo se asocian con el desarrollo de diferentes patologías y enfermedades.¹³ Por este motivo, el desarrollo de derivados artificiales

⁴ a) R. A. Jones, *Pyrroles: The synthesis and the physical and chemical aspects of the pyrrole ring*, Wiley-Interscience, **1990**, ch. 1, pp. 1-8; b) H. Nakano, S. Umio, K. Kariyone, K. Tanaka, T. Kishimoto, H. Noguchi, I. Ueda, H. Nakamura, T. Morimoto, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 737-740.

⁵ a) R. Chinchilla, C. Nájera, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667-2722; b) D. Mal, B. Shome, B. K. Dinda, *Heterocycles in Natural Product Synthesis* (Eds.: C. K. Majumdar, S. K. Chattopadhyay), Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, Germany, **2011**, ch. 6, 187-220.

⁶ a) C. Piliago, T. W. Holcombe, J. D. Douglas, C. H. Woo, P. M. Beaujuge, J. M. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7595-7597; b) A. R. Katritzky, P. Barczynski, G. Musumarra, D. Pisano, M. Szafran, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7-15.

⁷ A. Deronzier, J. C. Moutet, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *147*, 339-371

⁸ V. J. Gelling, M. M. Wiest, D. E. Tallman, G. P. Bierwagen, G. G. Wallace, *Prog. Org. Coat.* **2001**, *43*, 149-157.

⁹ Y. Zhu, A. Rabindranath, T. Beyerlein, B. Tieke, *Macromolecules* **2007**, *40*, 6981-6989.

¹⁰ V. Sreenivasan, *Developments in Applied Spectroscopy*, Springer, Chicago, **1971**, pp. 217-234

¹¹ F. Hartner Jr, A. Katritzky, C. Rees, E. Scriven, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Ed.: I. Shinkai), Pergamon, Oxford, **1996**, ch. 3, p. 4.

¹² a) V. Bhardwaj, D. Gumber, V. Abbot, S. Dhimana, P. Sharma, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 15233-15266; b) G. L. Petri, V. Spanò, R. Spatola, R. Holl, M. V. Raimondi, P. Barraja, A. Montalbano, *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *208*, 112783-112796.

¹³ Algunos ejemplos: a) D. M. Kullmann, S. G. Waxman, *J. Physiol.* **2010**, *588*, 1823-1827; b) R. D. Vaughan-Jones, K. W. Spitzer, P. Swietach, *J. Mol. Cell. Cardiol.* **2009**, *46*, 318-331; c) J. R. Casey, *Biochem. Cell Biol.* **2006**, *84*, 930-939; d) M. P. Anderson, R. J. Gregory, S. Thompson, D. W. Souza, S. Paul, R. C. Mulligan, A. E. Smith, M. J. Welsh, *Science* **1991**, *253*, 202-205.

capaces de transportar aniones a través de la membrana celular, reemplazando la función de los transportadores nativos defectuosos, ha supuesto y supone un gran reto para los químicos, ya que permitiría desarrollar nuevos tratamientos y terapias para paliar o revertir los efectos de estas enfermedades.

En la literatura es posible encontrar una gran variedad de compuestos capaces de facilitar el transporte de aniones,¹⁴ siendo los más empleados transportadores de aniones móviles, de pequeño tamaño y bajo peso molecular (anionóforos).

Inspirados por algunos de los receptores pirrólicos empleados para el reconocimiento de aniones a principios de siglo,¹⁵ algunos de los anionóforos móviles actuales conservan el pirrol como base de su estructura. Un ejemplo de esta tendencia son los calix[4]pirroles.¹⁶

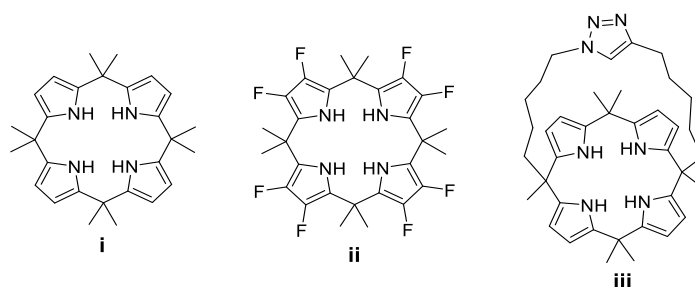


Figura 0.2. Ejemplos de calix[4]pirroles explorados por Gale *et al.* para el transporte de aniones cloruro.

En los últimos años, Gale *et al.* han estudiado la habilidad de algunos de estos derivados (**Figura 0.2**) para el transporte transmembrana de aniones cloruro en modelos de liposomas.^{17,18} En general, calix[4]pirroles sencillos, como el *meso*-octametilcalix[4]pirrol **i**, poseen capacidad para co-transportar aniones cloruro junto a cationes grandes y polarizables (simporte).¹⁹ Sin embargo, los mecanismos de transporte de los calix[4]pirroles pueden modificarse al aumentar la afinidad de los aniones hacia este tipo de transportadores mediante distintas estrategias, como la introducción de determinados grupos funcionales (por ejemplo, grupos atractores de electrones como en el caso del octafluoro-*meso*-octametilcalix[4]pirrol **ii**)²⁰ o de motivos dadores de enlace de hidrógeno (por ejemplo, 1,2,3-triazoles, como en el derivado **iii**)²¹ adicionales en la estructura del anionóforo; observándose distintos procesos de intercambio (antiporte) en estos casos.

La relativamente sencilla funcionalización del pirrol facilita su incorporación no solo a la estructura de anionóforos cíclicos, sino también a la de sistemas acíclicos muy diversos. Esto permite conseguir transportadores transmembrana pirrólicos con una gran variedad de tamaños, formas, estructuras y características electrónicas. Muchos de estos transportadores

¹⁴ B. A. McNally, W. M. Leevy, B. D. Smith, *Supramol. Chem.* **2007**, *19*, 29-37.

¹⁵ a) P. A. Gale, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 82-86; b) J. L. Sessler, S. Camiolo, P. A. Gale, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 17-55; c) P. A. Gale, R. Quesada, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 3219-3244.

¹⁶ J. L. Sessler, P. A. Gale, W. S. Cho, *Anion Receptor Chemistry*, RSC Publishing, Cambridge, **2006**, ch. 5.

¹⁷ P. A. Gale, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 216-226

¹⁸ P. A. Gale, J. T. Davis, R. Quesada, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2497-2519.

¹⁹ C. C. Tong, R. Quesada, J. L. Sessler, P. A. Gale, *Chem. Commun.* **2008**, 6321-6323.

²⁰ P. A. Gale, C. C. Tong, C. J. E. Haynes, O. Adeosun, D. E. Gross, E. Karnas, E. M. Sedenberg, R. Quesada, J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3240-3241.

²¹ a) M. G. Fisher, P. A. Gale, J. R. Hiscock, M. B. Hursthouse, M. E. Light, F. P. Schmidtchen, C. C. Tong, *Chem. Commun.* **2009**, 3017-3019; b) M. Yano, C. C. Tong, M. E. Light, F. P. Schmidtchen, P. A. Gale, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4356-4363.

de aniones acíclicos derivados del pirrol se basan en algunos de los productos naturales que tienen actividad anionofórica probada.²² Así, alcaloides pirrólicos naturales, como la prodigiosina o las tambjamins (Figura 0.3),²³ han servido de inspiración para la síntesis de nuevos derivados con marcada actividad transportadora y biológica.

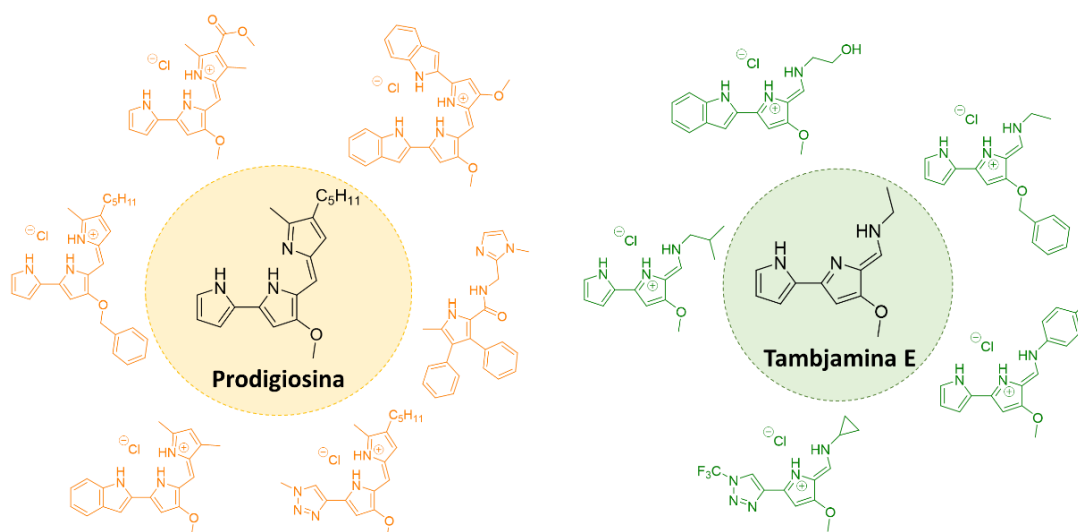


Figura 0.3. Alcaloides naturales utilizados como fuente de inspiración para el desarrollo de nuevos transportadores sintéticos (ejemplos reales de anionóforos dispuestos alrededor del producto natural en el basan su estructura).

La realización de distintas variaciones estructurales sobre estos productos naturales, por ejemplo, introduciendo otros anillos heterocíclicos o nuevos grupos funcionales y restos orgánicos en distintas posiciones de las moléculas; ha permitido obtener familias de nuevos transportadores de aniones y llevar a cabo diversos estudios sobre sus propiedades.^{18,24,25,26,27} De esta manera, estas investigaciones han permitido desarrollar derivados con una importante capacidad transportadora de aniones y, además, han perseguido estudiar la actividad biológica de estos anionóforos (por ejemplo, como antibacterianos,²⁸ anticancerígenos,^{29,30,31} para el tratamiento de fibrosis quística³²...). Los resultados obtenidos hasta el momento en esta área

²² a) **Prodigiosinas:** S. Ohkuma, T. Sato, M. Okamoto, H. Matsuya, K. Arai, T. Kataoka, K. Nagai, H. H. Wasserman, *Biochemistry* **1998**, *334*, 731-741; b) **Duramicina:** T. R. Sheth, R. M. Henderson, S. B. Hladky, A. W. Cuthbert, *Biochim. Biophys. Acta* **1992**, *1107*, 179-185; c) **Pamamicina:** E. J. Jeong, E. J. Kang, L. T. Sung, S. K. Hong, E. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14655-14662; K. Tanigaki, T. Sato, Y. Tanaka, T. Ochi, A. Nishikawa, K. Nagai, H. Kawashima, S. Ohkuma, *FEBS Lett.* **2002**, *524*, 37-42

²³ N. Busschaert, P. A. Gale, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1374-1382.

²⁴ J. T. Davis, O. Okunola, R. Quesada, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3843-3862.

²⁵ P. A. Gale, R. Pérez-Tomás, R. Quesada, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 801-2813.

²⁶ J. T. Davis, P. A. Gale, R. Quesada, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 6056-6086.

²⁷ a) P. A. Gale, M. E. Light, B. McNally, K. Navakhun, K. E. Sliwinski, B. D. Smith, *Chem. Commun.* **2005**, 3773-3775; b) P. A. Gale, J. Garric, M. E. Light, B. McNally, B. D. Smith, *Chem. Commun.* **2007**, 1736-1738.

²⁸ I. Carreira-Barral, C. Rumbo, M. Mielczarek, D. Alonso-Carrillo, E. Herran, M. Pastor, A. Del Pozo, M. García-Valverde, R. Quesada, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 10080-10083.

²⁹ J. L. Schwartz-Roberts, A. N. Shajahan, K. L. Cook, A. Warri, M. Abu-Asab, R. Clarke, *Mol. Cancer Ther.* **2013**, *12*, 448-459.

³⁰ V. A. Stamelos, N. Fisher, H. Bamrah, C. Voisey, J. C. Price, W. E. Farrell, C. W. Redman, A. Richardson, *PLoS ONE* **2016**, *11*, 1-20.

³¹ E. Hernando, V. Soto-Cerrato, S. Cortés-Arroyo, R. Pérez-Tomás, R. Quesada, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1771-1778.

³² M. Fiore, C. Cossu, V. Capurro, C. Picco, A. Ludovico, M. Mielczarek, I. Carreira-Barral, E. Caci, D. Baroni, R. Quesada, O. Moran, *Br. J. Pharmacol.* **2019**, *176*, 1764-1779.

indican que se trata de una investigación con grandes perspectivas futuras y que aún alberga un gran potencial de innovación.

Además de las aplicaciones anteriormente mencionadas, el pirrol también tiene una gran importancia para el desarrollo de colorantes y de derivados fluorescentes con importantes aplicaciones, entre las que destacan algunas en el campo biomédico.

El pirrol en el desarrollo de colorantes y compuestos fluorescentes de interés biomédico.

Los pigmentos pirrólicos tienen una gran predominancia en la naturaleza (**Figura 0.4**, arriba). De hecho, derivados tetrapirrólicos lineales como la biliverdina o la bilirrubina, con importantes funciones biológicas, conforman una de las clases más extendidas de pigmentos naturales que existen.³³ Igualmente, el pirrol, aunque en forma de uno de sus principales derivados: el indol, también se encuentra presente en la estructura de algunas melaninas, fundamentales para la protección de los organismos animales contra la radiación UV.³³

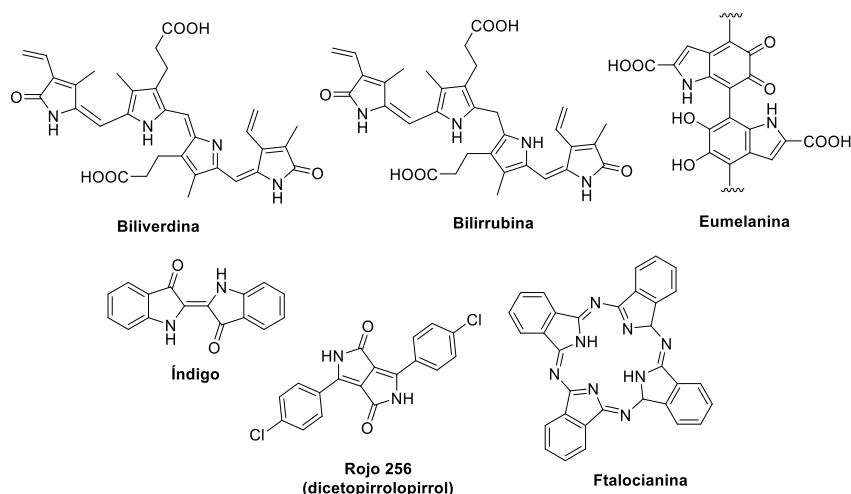


Figura 0.4. Pigmentos pirrólicos e indólicos presentes en la naturaleza (arriba) y generados por la industria (abajo).

Además de en el medio natural, colorantes derivados del pirrol y del indol, como el índigo, las ftalocianinas o los diceto-pirrol-pirroles (**Figura 0.4**, abajo); también están presentes en productos comunes de nuestra sociedad, lo que hace que se preparen habitualmente en la industria química con diferentes fines (coloración textil o polimérica, preparación de tintes, formulaciones de pinturas o plásticos, sondas colorimétricas...).^{33,34}

Muchos de los colorantes heterocíclicos que se conocen actualmente son capaces de brillar bajo la acción de la luz UV-visible (fotoluminiscencia), gracias a sus sistemas cromofóricos extendidos ricos en electrones π , lo que ha impulsado su aplicación en distintas áreas de la industria, la tecnología y las ciencias.³³ Entre los diferentes fluoróforos existentes, destacan

³³ A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky, *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*, John Wiley & Sons Ltd., United Kingdom, **2011**, ch. 9, pp. 209-231.

³⁴ S. S. Murphree, *Heterocyclic Dyes: Preparation, Properties and Applications*, Vol. 22 (Eds: G. Gribble, J. A. Joule), Elsevier, Oxford, **2011**, pp. 21-58.

colorantes dipirrometénicos como los 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenos (BODIPYs, **Figura 0.5**) por sus excelentes propiedades fotofísicas, versatilidad y aplicabilidad.³⁵

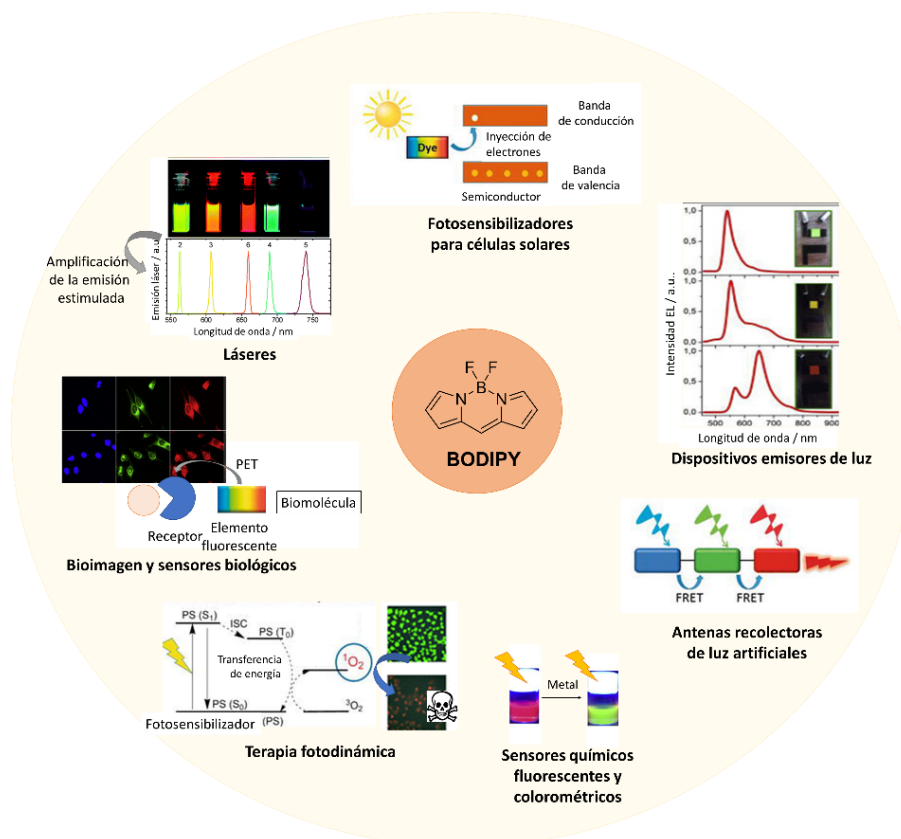


Figura 0.5. Estructura general BODIPY y algunas de sus principales aplicaciones.

Dentro de los distintos usos de los BODIPYs (**Figura 0.5**), uno de los principales campos de aplicación de estas sustancias es el biomédico, existiendo múltiples ejemplos de BODIPYs desarrollados para su uso en bioimagen, en terapia fotodinámica, como sondas biológicas, etc.^{36,37} Sin embargo, el desarrollo de estos compuestos está en continua evolución, encontrándose cada vez un mayor número de publicaciones que revelan la gran aplicabilidad de los BODIPYs también en otras áreas (por ejemplo, para la construcción de dispositivos fotovoltaicos o láseres, como catalizadores foto-redox o para la fabricación de dispositivos emisores de luz).³⁸ Este potencial de los BODIPYs para ser empleados en aplicaciones tan diversas se debe, en parte, a su versatilidad sintética, ya que el sistema cromofórico de estos productos puede someterse a una gran variedad de reacciones químicas, consiguiendo derivados con patrones de sustitución exhaustivos y muy diferentes.^{35,39,40,41} Además, durante

³⁵ a) A. Loudet, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891-4932; b) A. Loudet, K. Burgess, *Handbook of Porphyrin Science*, vol. 8 (Eds.: K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guirlard), World Scientific, Canada, **2010**, pp. 1-164.

³⁶ S. Cetindere, *Am. J. Biomed Sci. Res.* **2020**, *7*, 93-95.

³⁷ P. Kahur, K. Singh, *J. Mater. Chem. C* **2019**, *7*, 11361-11405.

³⁸ R. Sola-Llano, J. Bañuelos, *Introductory Chapter: BODIPY Dye, an All-in-One Molecular Scaffold for (Bio)Photonics, BODIPY Dyes - A Privilege Molecular Scaffold with Tunable Properties*, IntechOpen, **2018**. DOI: 10.5772/intechopen.82682.

³⁹ N. Boens, B. Verbelen, W. Dahan, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6577-6595.

⁴⁰ R. G. Clarke, M. J. Hall, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 128 (Eds.: E. F.V. Scriven, C. A. Ramsden), Elsevier - Science Direct, Cambridge, **2019**, pp. 181-261.

⁴¹ N. Boens, B. Verbelen, M. J. Ortiz, L. Jiao, W. Dahan, *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *399*, 213024-213109.

los últimos años se ha demostrado que la funcionalización de los BODIPYs permite modular racionalmente sus propiedades e, incluso, inducir ciertos fenómenos de interés.³⁵ Esto hace que cada vez se demande más una síntesis dirigida hacia productos dotados con las propiedades idóneas para la aplicación que se haya seleccionado, para lo que resulta fundamental una derivatización estructural “a medida” del núcleo BODIPY, frontera actual de esta investigación.

Aunque muchas de las propiedades finales de un BODIPY dependen esencialmente de la estructura electrónica del sistema cromofórico (ligada a la estructura química del compuesto), éstas también pueden verse alteradas por otros factores, como la existencia de fenómenos de autoasociación supramolecular. Actualmente, en la literatura hay descritos múltiples ejemplos de BODIPYs que son capaces de formar agregados y polímeros supramoleculares bajo diferentes condiciones.^{42,43} En estos materiales, las unidades BODIPY interactúan entre sí mediante interacciones no covalentes formando la especie supramolecular, lo que genera una nueva estructura electrónica y provoca que el agregado supramolecular presente unas propiedades a menudo superiores a las de la especie disociada. Así, persiguiendo aprovechar las ventajas de este tipo de sistemas, el estudio de los procesos de agregación supramolecular de BODIPYs y la búsqueda de posibles aplicaciones para estos sistemas en distintas áreas, son consideradas en este momento investigaciones de vanguardia muy prometedoras.

En definitiva, a lo largo de este epígrafe se ha podido mostrar la gran importancia que tienen los sistemas heterocíclicos. Así, centrados especialmente en el pirrol y sus derivados, motivos que serán protagonistas de la presente tesis, se han resaltado sus características y mostrado su gran aplicabilidad en diferentes ámbitos. Buscando contextualizar la investigación que se recoge en la presente tesis doctoral, se ha resumido la importancia que ha tenido este heterociclo en la producción de nuevos aniónóforos en los últimos años, destacando también el papel de los derivados pirrólicos para la producción de nuevos fluoróforos de gran relevancia, como los BODIPYs. Partiendo de estos antecedentes, la presente tesis doctoral tendrá como objetivo principal la síntesis de nuevos compuestos con base pirrólica: miméticos de prodigiosinas y las tambjamins inspirados en la estructura del alcaloide natural roseofilina, compuestos tetra(hetero)arílicos y derivados fluorescentes tipo BODIPY, para lo que se desarrollarán nuevos métodos sintéticos y se explorará el alcance de otros previamente descritos en la literatura. Asimismo, esta investigación también perseguirá estudiar las propiedades más destacadas de los compuestos preparados, tratando de encontrar la posible aplicación de éstos en diferentes campos.

⁴² S. Cherumukkil, B. Vedhanarayanan, G. Das, V. K. Praveen, A. Ajayaghosh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2018**, *91*, 100-120.

⁴³ B. Matarranz, G. Fernández, *Chem. Phys. Rev.* **2021**, *2*, 041304, 1-20.

CHAPTER 1: ROSEOPHILIN DERIVATIVES

1.1. Background.

Anion recognition chemistry is a well-established research area of host-guest chemistry. Notwithstanding the slow place in the beginnings of this field, anion recognition chemistry showed an exponential progress,^{16,17,44} due to the seminal works of Graft and Lehn⁴⁵ and of Schmidtchen,⁴⁶ during 90s. Over the years, a wide range of applications bound to anion recognition processes have been developed: sensors, responsive materials, organocatalysis, analytical anion-extractor systems...⁴⁷ In this regard, the design and synthesis of compounds capable to complex anions and mediate their transport across lipid bilayer membranes is one of the most a cutting-edge application in this area.

A vast diversity of new anion transporters has been published in the literature in the past 20 years.^{18,24,26} Many of these anionophores incorporate in their structures typical anion recognition motifs that are usually presented on natural transporters. Contrary to the extensive variety of cation transporters that can be found in nature,⁴⁸ only a few examples of natural products are able to act as transmembrane anion transporters.²² One of the most studied natural products with marked activity as transmembrane anion transports are the prodiginines.²³

Prodiginines are a family of natural alkaloids with a pyrrolyl-dipyrromethene skeleton (**Figure 1.1**) which are produced by microorganisms such as *Serratia*, *Pseudomonas Vibro* and *Sptreptomyces*.⁴⁹ These red-pigmented secondary metabolites can be isolated as protonated species or free-bases and, although protonated forms are usually more stable, both species can bind anions through hydrogen bonds and promote their transport across phospholipid membranes.

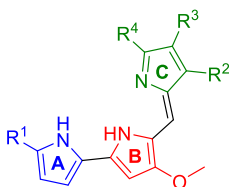


Figure 1.1. General structure of prodiginines.

In 2005, Davis and colleagues revealed the good activity of natural prodiginines and their synthetic analogues as chloride carriers. Besides, several experiments allowed them to conclude that these transporters could function preferentially as anion exchangers ($\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$) in addition to symporters (H^+/Cl^-) across lipid membranes.⁵⁰

Subsequent studies have delineated the relationships between the structure of prodiginines and their ionophoric activity. Davis *et al.* reported that changes in the substituents of the B Ring (**Figure 1.2.a**) have a direct influence in the pKa of these derivatives. In this way, the most basic

⁴⁴ P. A. Gale, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3746-3771.

⁴⁵ a) E. Graf, J.M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5022-5024; b) E. Graf, J. M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6403-6405.

⁴⁶ a) F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, 16, 720-721; b) F. P. Schmidtchen, *Chem. Ber.* **1980**, 113, 864-874; c) F. P. Schmidtchen, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 597-607; d) F. P. Schmidtchen, G. Muller, *Chem. Commun.* **1984**, 1115-1116.

⁴⁷ N. Busschaert, C. Caltagirone, W. Van Rossom, P. A. Gale, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 8038-8155.

⁴⁸ I. Alfonso, R. Quesada, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3009-3019.

⁴⁹ N. Darshan, H. K. Manonmani, *J. Food Sci. Technol.* **2015**, 52, 5393-5407.

⁵⁰ J. L. Seganish, J. T. Davis, *Chem. Commun.* **2005**, 5781-5783.

prodiginines (**Id** and **Ie**) demonstrated to have better activity as anionophores.⁵¹ Similarly, Thompson and co-workers established that variations on substituents at the C ring can also modify the activity of these compounds. For example, the introduction of esters (**Figure 1.2.b**), instead aliphatic chains, diminished the transport activity of prodiginines, with anion transport efficiency being governed by lipophilicity.⁵²

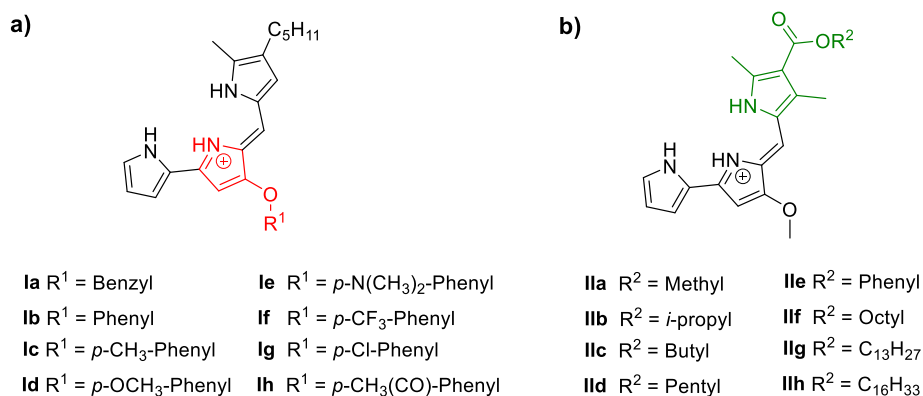


Figure 1.2. Structural modifications at B ring (**a**)⁵¹ and C ring (**b**)⁵² in prodiginines.

In a recent study, our group studied the influence of changes on the A ring of prodiginines (**Figure 1.3**).^{53,54} A series of prodiginine analogs bearing 1,2,3-triazole heterocycle at A ring were synthesized. These compounds were able to bind anions through hydrogen bonds similarly than conventional prodiginines, but their properties were found different. Aliphatic click-prodiginines presented a lower activity than other prodiginines with pyrrole or indole motifs at the A ring, as a consequence of the modification of the hydrogen bonding cleft. However, this structural characteristic allowed the click-prodiginines to have a significantly higher selectivity for the transport of chloride in chloride/nitrate exchange processes compared to chloride/bicarbonate exchanges.

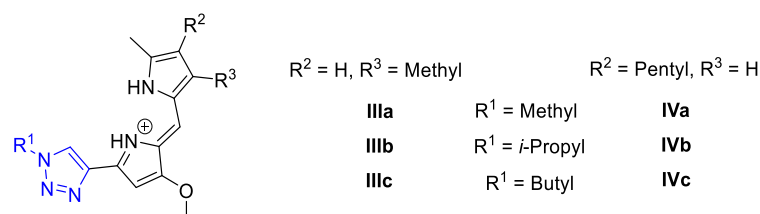


Figure 1.3. Structural modifications at A ring in click-prodiginines.^{53,54}

⁵¹ E. Marchal, S. Rastogi, A. Thompson, J. T. Davis, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7515-7522.

⁵² S. Rastogi, E. Marchal, I. Uddin, B. Groves, J. Colpitts, S. A. McFarland, J. T. Davis, A. Thompson, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3834-3845.

⁵³ E. Hernando, V. Capurro, C. Cossu, M. Fiore, M. García-Valverde, V. Soto-Cerrato, R- Pérez-Tomás, O. Morán, O. Zegarra-Morán, R. Quesada, *Sci Rep.* **2018**, *8*, 2608-2618

⁵⁴ E. Hernando Santa Cruz, PhD Thesis, Universidad de Burgos (Spain), **2017**.

Prodiginines have attracted great interest due to their applications in biomedical and industrial areas.^{49,55} Some examples of their potential uses include algicidal,⁵⁶ antimalarial,⁵⁷ antibacterial,⁵⁸ antiprotozoal,⁵⁹ as immunosuppressive agents,⁶⁰ insecticides⁶¹ or dyes.⁶²

In particular, prodiginines have demonstrated good activity against different human cancer cell lines.^{49,63} These products are able to inhibit cell cycle and induce apoptosis preferentially in cancer cells over normal cells.⁶⁴ However several mechanisms accounting for their toxicity have been proposed. For instance, DNA-damaging under oxidative conditions,⁶⁵ their ability to interfere with protein kinase C isozymes,⁶⁶ or their capacity to alter the intracellular pH because of their transmembrane anion transport activity.^{48,67} Obatoclax **V** is an example of synthetic prodiginine that was developed as anticancer agents in the clinic (**Figure 1.4**).^{29,30}

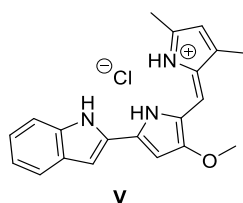


Figure 1.4. Obatoclax, **V**.

Recent studies have also demonstrated the promising activity of some prodiginines (compounds **VI** -natural prodigiosin- and **VII**, **Figure 1.5**) for the treatment of cystic fibrosis due to their excellent ability to promote anions through lipid membranes. The molecular basis of cystic fibrosis involves disfunction of the anion permeable transmembrane protein CFTR. These

⁵⁵ F. E. Sakai-Kawada, C. G. Ip, K. A. Hagiwara, J. D. Awaya, *Frontiers in Microbiology* **2019**, *10*, 1715-1723.

⁵⁶ H. Zhang, Y. Peng, S. Zhang, G. Cai, Y. Li, X. Yang, K. Yang, Z. Chen, J. Zhang, H. Wang, T. Zheng, W. Zheng, *Front. Microbiol.* **2016**, *7*, 602-612.

⁵⁷ H. S. Kim, M. Hayasi, Y. Shibata, Y. Wataya, T. Mitamura, T. Horii, K. Kawauchi, H. Hirata, S. Tsuboi, Y. Moirayama, *Biol. Pharm. Bull.* **1999**, *222*, 532-534.

⁵⁸ a) J. C. Lapenda, P. A. Silva, M.C. Vicalvi, K. X. F. R. Sena, S. C. Nascimento, *World J. Microbiol. Biotechnol.* **2015**, *31*, 399-406; b) H. Okamoto, Z. Sato, M. Sato, Y. Koiso, S. Iwasaki, M. Isaki, *Japanese J. Phytopathol.* **1998**, *64*, 294-298.

⁵⁹ P. Azambuja, D. Feder, E. S. Garcia, *Exp. Parasitol.* **2004**, *107*, 89-96.

⁶⁰ K. Kawauchi, K. Tobiume, S. Kaneko, K. Kaneshiro, S. Okamoto, E. Ueda, H. Kamata, Y. Moriyama, H. Hirata, *Biol. Pharm. Bull.* **2007**, *30*, 1792-1795.

⁶¹ R. K. Suryawanshi, C. D. Patil, H. P. Borase, C. P., Narkhede, B. K. Salunke, S. V. Patil, *Pestic. Biochem. Physiol.* **2015**, *123*, 49-55.

⁶² F. Alihosseini, K. S. Ju, J. Lango, B. D. Hammock, G. Sun, *Biotechnol. Prog.* **2008**, *24*, 742-747.

⁶³ Nisha, K. Kumar, V. Kumar, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 10899-10920.

⁶⁴ a) B. Montaner, S. Navarro, M. Piqué, M. Vilaseca, M. Martinell, E. Giralt, J. Gil, R. Pérez-Tomás, *Br. J. Pharmacol.* **2000**, *131*, 585-593; b) B. Montaner, R. Pérez-Tomás, *Life Sci.* **2001**, *68*, 2025-2026; c) C. Diaz-Ruiz, B. Montaner, R. Pérez-Tomás, *Histol. Histopathol.* **2001**, *16*, 415-421; d) C. Yamamoto, H. Takemoto, H. Kuno, D. Yamamoto, A. Tsubura, K. Kamata, H. Hirata, A. Yamamoto, H. Kano, T. Seki, K. Inoue, *Hepatology* **1999**, *30*, 894-902; e) D. Yamamoto, Y. Kiyozuka, Y. Uemura, C. Yamamoto, H. Takemoto, H. Hirata, K. Tanaka, K. Hioki, A. Tsubura, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2000**, *126*, 191-197.

⁶⁵ M. S. Melvin, D. C. Ferguson, N. Lindquist, R. A. Manderville, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6861-6869.

⁶⁶ a) B. M. Ramoneda, R. Pérez-Tomás, *Biochem. Pharmacol.* **2002**, *63*, 463-469; b) B. Montaner, R. Pérez-Tomás, *Toxicol. Lett.* **2002**, *129*, 93-98.

⁶⁷ a) R. A. Manderville, *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents* **2001**, *1*, 195-218; b) T. Sato, H. Konno, Y. Tanaka, T. Katoaka, K. Nagai, H. H. Wasserman, S. Ohkuma, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 21455-21462; c) T. Katoaka, M. Muroi, S. Ohkuma, T. Waritani, J. Magae, A. Takatsuki, S. Kondo, M. Yamasaki, K. Nagai, *FEBS Lett.* **1995**, *359*, 53-55.

natural product-mimetics could replace the defective anion transport activity of CFTR in cells with an efficiency rivalling that of the native transporter protein.³²

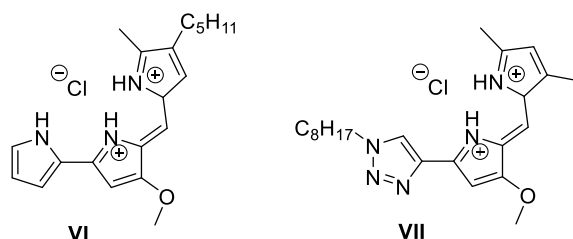


Figure 1.5. Prodiginines for cystic fibrosis treatment.³²

Dipyrrolyldipyrromethene **VIII** is another natural alkaloid related to prodigiosin (**Figure 1.6**). This tetraheterocyclic compound shares with prodiginines its dipyrromethene skeleton and it displays a symmetric structure with an extended π -conjugation. This natural product was first isolated from a mutant *Serratia Marcescens* and it has been detected in some mucus exuded by marine nudibranchs.⁶⁸ Dipyrrolyldipyrromethene displays interesting biological properties, such as antibacterial activity,⁶⁹ and it is an excellent anion carrier.⁷⁰

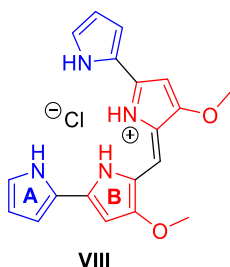


Figure 1.6. Natural product dipyrrolyldipyrromethene, **VIII**.

The outstanding anionophoric properties of this substance prompted the development of other symmetric tetraheterocyclic analogues in the recent years. These new species involved several variations in the A ring as well as modifications of the substituents of the B ring, and their anion transport activity was excellent.⁵⁴ Following this research line, the development and synthesis of other tetraheterocyclic compounds, and the study of their activities as anion carriers will be extensively discussed in this thesis (Chapter 1 and, in more detail, Chapter 2).

Another family of naturally occurring anion carriers are tambjamines. These marine alkaloids are close structural relatives to prodiginines, including a 4-methoxy bipyrrole core with an enamine substituent (**Figure 1.7**). Most tambjamines have been isolated from marine sources, such as nudibranchs, bryozoans and ascidians; and they are usually involved in their defence mechanisms against predators.^{23,71} As well as prodiginines, tambjamines present intriguing pharmacological properties, including antifungal, antimalarial and antimicrobial.⁷² These natural

⁶⁸ a) H. H. Wasserman, D. J. Friedland, D. A. Morrison, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 641–644; b) N. Lindquist and W. Fenical, *Experientia* **1991**, 47, 504-506.

⁶⁹ J. H. Sharp, M. K. Winson, J. S. Porter, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 659-673.

⁷⁰ B. Díaz de Greñu, P. Iglesias Hernández, M. Espona, D. Quiñonero, M. E. Light, T. Torroba, R. Pérez-Tomás, R. Quesada, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14074-14083.

⁷¹ B. Carté, D. J. Faulkner, *J. Chem. Ecol.* **1986**, 12, 795-804.

⁷² a) C. Holmström, S. Egan, A. Franks, S. McCloy, S. Kjelleberg, *FEMS Microbiol. Ecol.* **2002**, 41, 47-58; b) A. Franks, S. Egan, C. Holmström, S. James, H. Lappin-Scott, S. Kjelleberg, *Appl. Environ. Microbiol.* **2006**, 72, 6079-6087; c) D. M. Pinkertom, M. G. Banwell, M. J. Garson, N. Kumar, M. O. de Moraes, B. C. Cavalcanti, F. W. A. Barros, C. Pessoa, *Chem. Biodivers.* **2010**, 7, 1311-1324.

compounds also show potential as anticancer drug candidates, and it is likely that they share cytotoxic mechanisms with prodiginines.⁷³

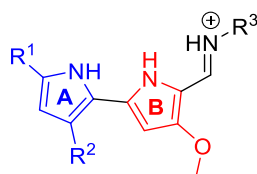


Figure 1.7. General structure of tambjamines.

Multiple studies about the use of tambjamines as anion transporters were reposted during the last decade. In 2012, our group led the first study that demonstrated these compounds promoted exchanges $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ and $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ in vesicle models.⁷⁴ More recently, it could be proved the relation between the great activity as anionophores of tambjamines and their biological activity in cancer therapy (**Figure 1.8**).³¹ The anionophoric activity of synthetic tambjamines promoted the acidification of cytosol and hyperpolarization of membrane in the cancer cells, which promoted differentiation and elimination of cancer stem cells.⁷⁵

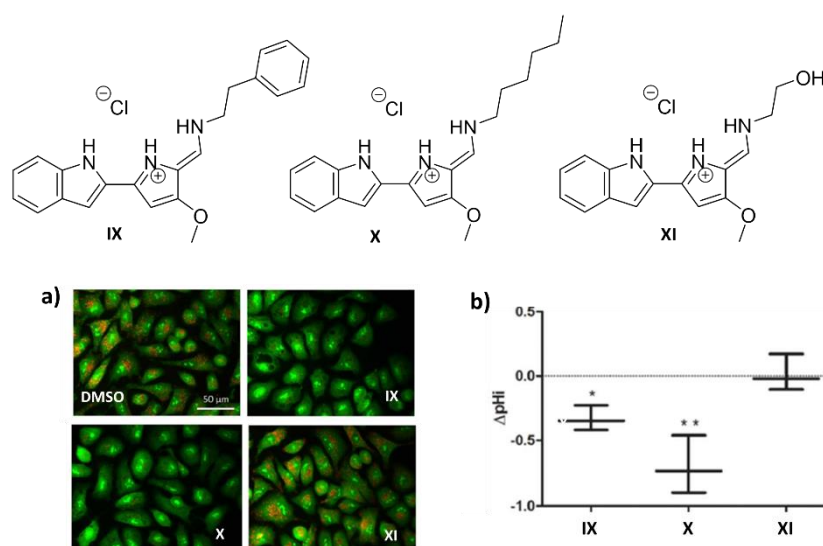


Figure 1.8. (a) Acridine orange staining on A549 cells with compounds **IX**, **X** and **XI** (10 μM). The quenching of the orange fluorescence due to basification of organelles observed with active carriers. (b) pHi measurements using SNARF-1 staining. A significant decrease in pHi is observed after treatment with active carriers (**IX** and **X**).⁷⁵

In 2019, a family of tambjamines derivatives equipped with a 7-aminoindole motif in their structures were reported as powerful antimicrobial agents against clinically relevant bacterial strains (Gram-positive bacteria, like *E. faecium* and *S. aureus*, and Gram-negative bacteria, such as *A. baumannii* and *K. pneumoniae*).²⁸ **Figure 1.9** shows the efficiency of one of these tambjamines in the grow inhibition of different bacterial strains.

⁷³ A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582-3603.

⁷⁴ P. Iglesias-Hernández, D. Moreno, A. Araujo-Javier, T. Torroba, R. Pérez-Tomás, R. Quesada, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1556-1558.

⁷⁵ V. Soto-Cerrato, P. Manuel-Manresa, E. Hernando, S. Calabuig-Fariñas, A. Martínez-Romero, V. Fernández-Dueñas, K. Sahlholm, T. Knopf, M. García-Valverde, A. M. Rodilla, E. Jantus-Lewintre, R. Farras, F. Ciruela, R. Pérez-Tomás, R. Quesada, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15892-15898.

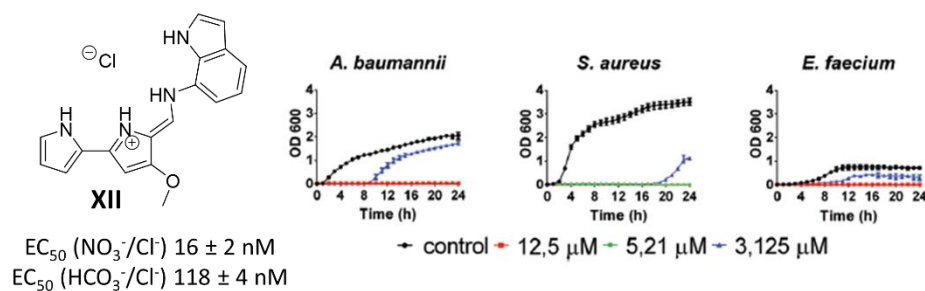


Figure 1.9. Grow curves of different bacterial strains in presence of the tambjamine **XII**.²⁸

Recent studies have also demonstrated the potential applications of these compounds, **XIII** and **XIV** in **Figure 1.10**, in novel therapeutic approaches for cystic fibrosis due to their excellent anionophoric activities and comparatively lower cytotoxicity to prodiginines.³²

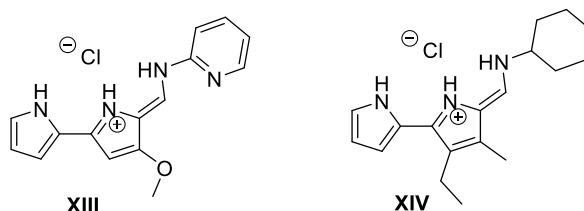


Figure 1.10. Tambjamins explored as candidates for the treatment of cystic fibrosis.

Tambjamins are also excellent models for understanding the parameters that govern anionophoric activity. Several studies have been done to explore the relationships between lipophilicity and structure with the anion transport activity of tambjamins. In 2012, a first study with a small data set of tambjamins bearing alkyl substituted enamines enabled to demonstrate that lipophilicity is a key descriptor determining the anionophoric activity of these compounds. Optimal values of this parameter were found for the studied family, and successfully used to design new members with optimal activity.⁷⁶ Considering this background, a QSAR study were developed by our group and co-workers. In this project, multiple compounds with bipyrrrole core were prepared by systematically varying the enamine substituent. The results revealed again the key role of lipophilicity for these compounds. Optimal values of lipophilicity were determined for the different families of the analysed tambjamins. On the other hand, subtle changes in the different substituent groups resulted in differences of anion transport efficiency that could not be explained just in terms of lipophilicity underscoring the importance of other interactions during the anion transport process.⁷⁷

Several years later, E. Hernando carried out a study to determine the effect of variations in the imine motif and at the A ring of the tambjamins' structure.⁵⁴ In this research different synthetic tambjamins analogues with pyrrole, 2-indole or 7-indole heterocycles at the A ring were prepared (**Figure 1.11**). These results demonstrated that 7-indole motif had the best activity in $\text{NO}_3^-/\text{Cl}^-$ exchange experiments, followed by 2-indole and pyrrole. Nonetheless, this situation varied when the external anion in the assay was bicarbonate. In this case, tambjamins with 2-indole and pyrrole showed a better anion coordination and activity than tambjamins with 7-indole, probably due to the geometry of the binding site.

⁷⁶ V. Saggiomo, S. Otto, I. Marqués, V. Félix, T. Torroba, R. Quesada, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 5274-5276.

⁷⁷ N. J. Knight, E. Hernando, C. J. E. Haynes, N. Busschaert, H. J. Clarke, K. Takimoto, M. García-Valverde, J. G. Frey, R. Quesada, P. Gale, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 1600-1608.

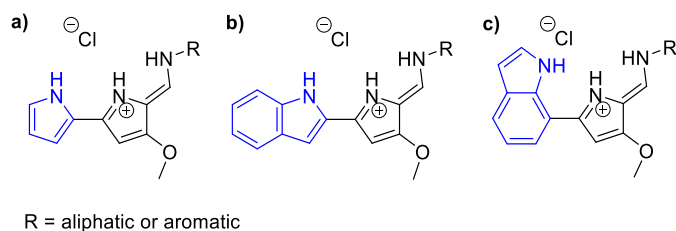


Figure 1.11. Structural modifications at A ring in tambjamines.⁵⁴

In 2020, our group reported a new type of derivatives named click-tambjamine, derived from the introduction of different aryl-1,2,3-triazoles at the A ring of the tambjamine's structure (**Figure 1.12**). These compounds allow the introduction of two substituents in the tambjamine-like structure in a straightforward manner. Moreover, these changes led to excellent anion transport activity. In fact, these activities surpassed those observed for tambjamine with 2-indole, 7-indole or pyrrole at the A ring.⁷⁸

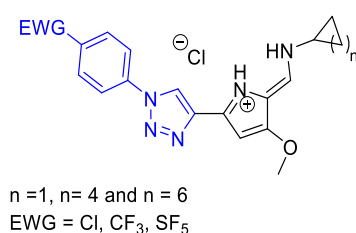


Figure 1.12. Click-tambjamine.⁷⁸

Roseophilin (**XV**) represents another group of natural alkaloids related to the prodiginine family.⁷⁹ This product was first isolated from a culture broth of *Streptomyces*. Its structure combines a strained macrocycle motif joined to an extended conjugated heterocycle core, responsible of the intense red colour of the compound. Although this product shares with their relatives the azafulvene structure, the methoxypyrrole ring of the prodiginines' backbone is replaced by a methoxyfuran in roseophilin skeleton (**Figure 1.13**).

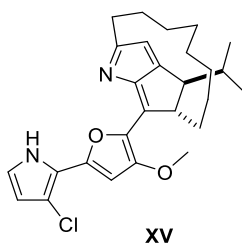


Figure 1.13. Structure of roseophilin, **XV**.

The biological activities displayed by this natural product has prompted multiple researcher groups to attempt its total synthesis.^{80,81,82} A wide range of synthetic methodologies have been published for the total synthesis of roseophilin. Most of these synthetic approximations share

⁷⁸ I. Carreira-Barral, M. Mielczarek, D. Alonso-Carrillo, V. Capurro, V. Soto-Cerrato, R. Pérez Tomás, E. Caci, M. García-Valverde, R. Quesada, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 3218-3221.

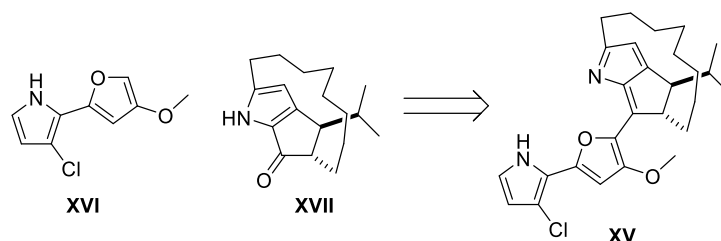
⁷⁹ Y. Hayakawa, K. Kawakami, H. Seto, K. Furihata, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2701-2704.

⁸⁰ J. H. Frederich, P. G. Harran, *J. Am. Chem.* **2013**, 135, 3788-3791.

⁸¹ a) D. L. Boger, J. J. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8515-8519; b) A. Fürstner, H. Weintritt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2817-2825; c) A. Fürstner, T. Gastner, H. Weintritt, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2361-2366; d) P. E. Harrington, M. A. Tius, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8509-8514.

⁸² X. Zhang, C. Zhang, X. Wang, G. Liang, *Org. Lett.* **2019**, 21, 3357-3360.

the idea of the condensation of the pyrrolyl-furane unit (**XVI**) with the keto pyrrole macrocyclic fragment (**XVII**) as shown in **Scheme 1.1**.⁸¹



Scheme 1.1. Typical retrosynthetic disconnection proposed for the total synthesis of roseophilin.⁸¹

The main biological application of roseophilin is related to its cytotoxicity against some cancer cell lines (human erythroid leukemia and human epidermoid carcinoma).^{73,82} Its mechanism of action is still-unknown but, in contrast to prodiginines, anticancer activity of roseophilin seems to be not associated to DNA-damage under oxidative conditions.⁸³

Despite the big efforts to find an effective total synthesis of this natural product and the different projects to study its biological activity, there is no previous reports about the syntheses of natural product-mimetics of **XV** and their transmembrane anion transport properties have never been tested neither.

1.2. Chapter aims.

This chapter of the thesis is focused on the design of roseophilin inspired derivatives including pyrrolyl-furane cores (prodiginosin-like, tambjamine-like and tetraheterocyclic compounds) and to explore their potential application as anion carriers (**Figure 1.14**).

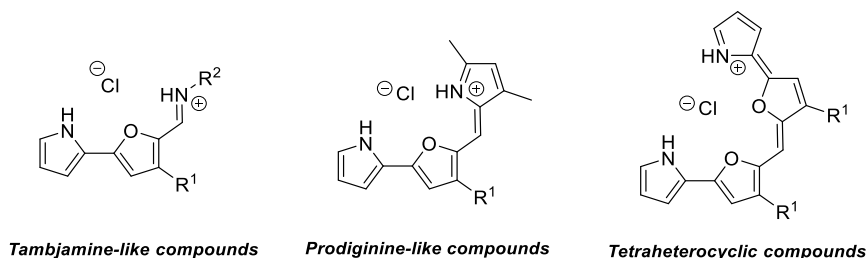


Figure 1.14. General structures of the natural product-mimetics in this chapter.

We envisaged the design and synthesis of pyrrolyl-furane platforms inspired by the core of roseophilin as precursors to prepare different natural product-mimetics. Subsequently, the anionophoric properties of these products will be evaluated to assess the effect of electronic factors and changes on the nature of the heterocycles in the core, in their anion transport activities.

⁸³ A. Fürstner, E. J. Grabowski, *ChemBioChem*, **2001**, 2, 706-709.

1.3. Discussion of results.

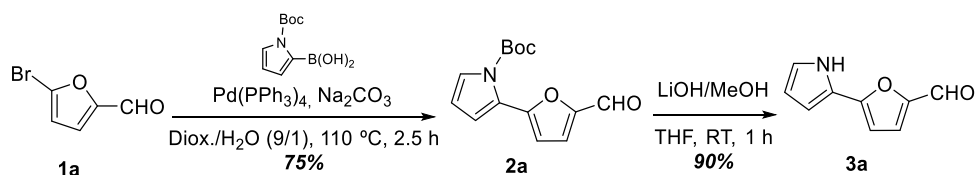
1.3.1. Syntheses.

The syntheses of the new roseophilin derivatives were divided in two different phases. First, the development of functionalized pyrrolyl-furane platforms, inspired by the natural product core. Then, the use of these platforms to prepare more complex structures inspired in other natural alkaloids, such as prodiginines or tambjamines, took place.

1.3.1.1. *Syntheses of pyrrolyl-furane platforms.*

Natural roseophilin (**XV**) presents high structural complexity and we decided to start preparing more simple analogues. In this way, two different strategies were followed to prepare platforms based on pyrrolyl-furane aldehydes.

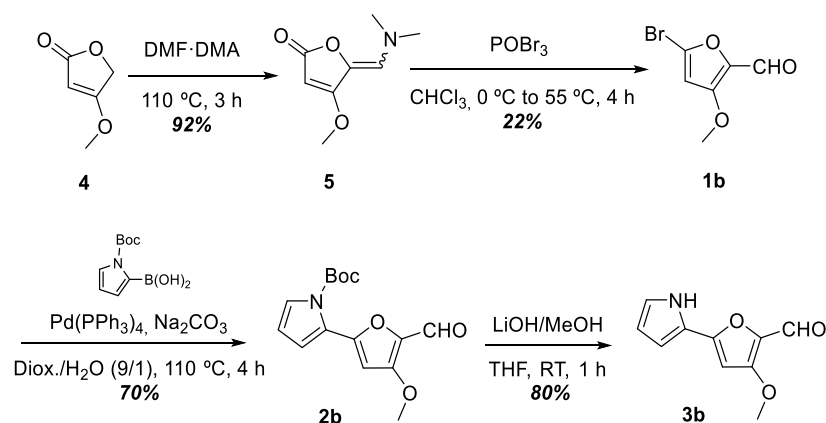
The first approach was based on using the commercial aldehyde **1a**, whose halogenated position allows an easy functionalization through cross-coupling reactions. Following this methodology, aldehyde **3a** was prepared according to the synthetic route described in **Scheme 1.2**. Suzuki-Miyaura reaction between **1a** and *N*-Boc-2-pyrroleboronic acid, using Pd(PPh₃)₄ as catalyst and Na₂CO₃ as base, was carried out to yield the *N*-Boc protected product **2a**. The Boc group were removed in basic media, using lithium hydroxide in methanol at room temperature, to obtain the pyrrolyl-furane aldehyde **3a** in an excellent yield.



Scheme 1.2. Synthesis of aldehyde **3a**.

The second strategy took as reference the synthetic route described by Challis *et al.* to prepare aldehyde **3b** (**Scheme 1.3**).⁸⁴ Reaction of furanone **4** with excess of dimethylformamide dimethyl acetal allowed to isolate enamine **5** in an excellent yield. Although the one-pot conversion of enamine **5** in product **1b** had been described by Challis and co-workers, we could not reproduce these results. For this reason, several trials were carried out to determine the optimal conditions to synthesize **1b**. The influence of different factors was evaluated in this process: solvent, equivalents of reagents, concentration, time and temperature. The best yield, very close that reported,⁸⁴ was obtained when the reaction was carried out under concentrated conditions, using chloroform as solvent, with an excess of phosphorous oxybromide (2.5 equiv. *versus* 1.0 equiv. of the enamine product), and at 55 °C for 4 hours. These conditions promoted a fast formation of **1b**, and minimized its decomposition, although with low yield.

⁸⁴ S. W. Haynes, P. K. Sydor, A. E. Stanley, L. Song, G. L. Challis, *Chem. Commun.* **2008**, 1865-1867.



Scheme 1.3. Synthesis of aldehyde **3b**.

Due to the instability of aldehyde **1b**, it had to be used freshly prepared in a Suzuki-Miyaura reaction with *N*-Boc-2-pyrroleboronic acid, using $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ as catalyst and Na_2CO_3 as base, to achieve product **2b**. Finally, base-promoted hydrolysis with lithium hydroxide was used to remove the Boc group and obtain pyrrolyl-furane aldehyde **3b**. The yields obtained for these last steps were similar to those reported in the bibliography.⁸⁴

1.3.1.2. Syntheses of roseophilin derivatives: prodigiosin-, tambjamine-like and tetraheterocyclic compounds.

Typically, syntheses of these compounds involve condensation reactions of aldehydes with amines and pyrroles. Bipyrrrole aldehydes have been the most employed building blocks for the preparation of these compounds, although other aldehydes based on indol-2-yl-pyrrole, indol-7-yl-pyrrole or 1,2,3-triazolyl-pyrrole skeletons had been also used (**Figure 1.15**).^{53,54,78}

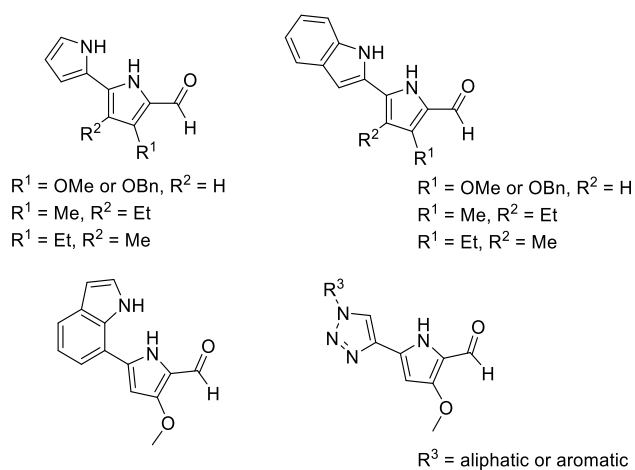


Figure 1.15. Typical heterocyclic aldehyde skeletons for the synthesis of natural product-mimetics.

Along the next sections, a detailed study about the synthesis and stability of different natural product-mimetics will be explored by using pyrrolyl-furane aldehydes **3a** and **3b** as precursors.

1.3.1.2.1. Tambjamine-like compounds.

Tambjamines are remarkably stable Schiff bases (imines). In general, all imines are synthesized by condensation of an amine and a carbonyl compound under mild acid conditions. Water elimination is the limiting step in this process due to its reversibility. Nonetheless, tambjamines present an important aromatic conjugation, which reduces the electrophilic character of imine carbon and minimizes their hydrolysis.

The first total synthesis of some natural tambjamines was described by Banwell and co-workers in 2007. These authors synthesize tambjamines by condensation of a bipyrrole aldehyde with a large excess of the corresponding amine in presence of a catalytic amount of acetic acid, using 1,2-dichloroethane as solvent and heating at 50 °C.⁸⁵ Successive attempts to synthesize tambjamine-like compounds, even with other heterocyclic aldehydes, followed a similar protocol of synthesis.^{28,31,74,75,77}

Inspired by this background, the syntheses of pyrrolyl-furane tambjamines from the aldehydes **3a** and **3b** were carried out following the reaction on **Table 1.1**. In this synthetic methodology, the corresponding carbaldehyde, **3a** or **3b**, was reacted with an excess of the chosen amine (aliphatic or aromatic) in presence of a catalytic amount of acetic acid to generate the tambjamine-like product. The conversion of this product to the corresponding hydrochloride salt was easily achieved, for the most part of the products, by washing with a hydrochloride acid solution.

Aliphatic tambjamines **8a** and **8b** were synthesized under the described methodology. However, only product **8b** could be successfully isolated because of the low stability of compound **8a**, which led to hydrolysis and hindered its purification and isolation.

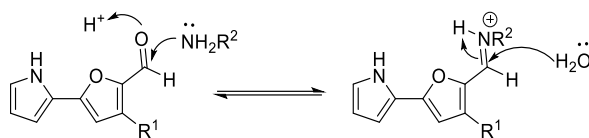
Table 1.1. Syntheses of pyrrolyl-furane tambjamines.

Entry	3	R ¹	6	R ²	t (h)	Tambjamine (7 or 8)	Yield (%) ^a
1	3a	H	6a		12	7a	80 ^b
2	3a	H	6b		24	8a	- ^c
3	3b	OCH ₃	6a		5	7b	- ^d
4	3b	OCH ₃	6b		6	8b	82

^aYield of the isolated tambjamine referred to carboxaldehyde **3**. ^bThe tambjamine **6a** was isolated as free-base product. ^cTambjamine **8a** could be synthesized, but not isolated due to its instability. ^dNo reaction was observed.

Methoxy group seems to play a crucial role in the stability of pyrrolyl-furane tambjamines to hydrolysis processes (**Scheme 1.4**). The presence of this donor group in pyrrolyl-furane tambjamines, such as **8b**, reduces the electrophilic character of imine carbon and the hydrolysis is hindered. On contrary, the absence of methoxy group, product **8a**, increases the reactivity of imine carbon towards water addition and thus reduces the stability of this product against hydrolysis.

⁸⁵ D. M. Pinkerton, M. G. Banwell, A. C. Willis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5127-5130.



Scheme 1.4. Tambjamines imine formation/hydrolysis equilibrium.

The presence of methoxy group in aldehyde precursors have also an influence in the kinetic of the reaction to synthesize tambjamine-like products. Methoxy group of aldehyde **3b** leads to a diminution in the electrophilicity (reactivity) of the carbonyl carbon, comparing with its homologous in aldehyde **3a**. On this basis, theoretically, the formation of imines should be achieved faster from aldehyde **3a** than from aldehyde **3b** in presence of the same nucleophile (an amine). Nevertheless, experimental results demonstrated that aliphatic tambjamines were obtained more quickly with aldehyde **3b**.

This experimental fact can be explained considering the equilibrium in the tambjamines formation (**Scheme 1.4**). The lower stability of tambjamine **8a** to hydrolysis promotes a displacement on the equilibrium formation of the tambjamine to the reagents. Therefore, the hydrolysis of the product competes with the imine formation and it slows down the global reaction rate to obtain the corresponding tambjamine, despite the good reactivity of the aldehyde **3a**. In contrast, the reaction with aldehyde **3b** leads to a more stable tambjamine, **8b**. The low hydrolysis of the product promotes a displacement of the equilibrium to the imine-product, which increases the global reaction rate to achieve tambjamine derivative even when aldehyde **3b** is less reactive than **3a**. On this account, although reactivity factors play an important role on the synthesis of aliphatic pyrrolyl-furane tambjamines, the stability of these products seems to be the limiting factor in the synthesis of this type of tambjamines.

Synthesis of aromatic tambjamines from aldehydes **3a** and **3b** were also attempted. In general, aromatic amines show lower nucleophilicity than aliphatic amines, so tambjamines formation with the former amines is usually more difficult. In this way, the good electrophilic nature of carbonylic carbon from aldehyde **3a**, allowed to synthesize the neutral tambjamine **7a** from 4-*tert*-butylaniline in good yield. However, this product could only be isolated as a neutral specie because its protonation could not be achieved, what is due to the participation of the lone pair of electrons of the imine nitrogen in the extended conjugation of the molecule, which reduces the basicity of this position. On the contrary, the lower reactivity of aldehyde **3b**, together with the poor nucleophilic character of the aromatic amine, avoided to yield the product **7b** successfully.

1.3.1.2.2. Prodigiosin-like compounds.

Despite early efforts,⁸⁶ the structure elucidation and the first total synthesis of prodigiosin was not reported until the 1960s by the groups of Rapaport and Wasserman.⁸⁷ Since then, different procedures to prepare prodiginine-like compounds have been described in literature.^{54,70,88} These procedures promote the acid-catalysed condensation of a pyrrole unit with the corresponding aldehyde precursor, which involved two steps: the protonation of the

⁸⁶ a) F. Wrede, O. Hettche, *Chem. Ber.* **1929**, *62*, 2678-2685; b) F. Wrede, A. Rothhaas, *Z. Physiol. Chem.* **1934**, *226*, 95.

⁸⁷ a) H. Rapoport, K. G. Holden, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 635-642; b) H. H. Wasserman, J. E. McKeon, L. Smith, P. Forgione, *J. Am. Soc. Chem.* **1960**, *82*, 506-507; c) H. H. Wasserman, J. E. McKeon, U. V. Santer, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1960**, *3*, 146-149.

⁸⁸ M. García-Valverde, I. Alfonso, D. Quiñonero, R. Quesada, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6538-6544.

heterocyclic aldehyde and the electrophilic aromatic substitution (S_EAr) over the 2-position of pyrrole unit.

Considering this background, a protocol to prepare prodiginines from pyrrolyl-furane aldehydes, **3a** and **3b**, was set. In this methodology, prodigiosine-like compounds, as hydrochloride salts, were prepared at room temperature by reaction between 2,4-dimethylpyrrole and the corresponding aldehyde (**3a** or **3b**) in methanol, using a solution of hydrochloric acid as catalyst (reaction in **Table 1.2**).

Table 1.2. Syntheses of pyrrolyl-furane prodiginosins.

Reaction scheme: **3a-b** + 2,4-dimethylpyrrole $\xrightarrow[\text{MeOH, RT, 5 h}]{\text{HCl 0.5 M (MeOH)}}$ **Prodiginosin (9a-b)** Cl^-

Entry	3	R^1	Prodiginosin (9)	Yield (%) ^a
1	3a	H	9a	- ^b
2	3b	OCH ₃	9b	70%

^aYield of the isolated prodiginine referred to the carboxaldehyde **3**. ^bProdiginosin **8a** could not be isolated and characterised due to its insolubility.

Despite the differences in the reactivity of aldehydes **3a** and **3b**, prodiginine-like products could be prepared after 5 hours of reaction for both precursors by using the reported procedure. Nevertheless, the great insolubility of compound **9a** hindered its purification and isolation, in contrast with the successful isolation of prodiginosin **9b**. In addition, following the same synthetic methodology, furanyl-pyrrolo prodiginosin **10** was also prepared for future comparison purposes (**Figure 1.16**).

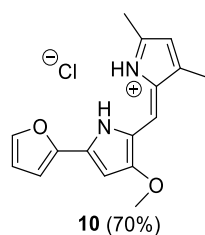


Figure 1.16. Furanyl-pyrrolo prodiginosin **10**.

Conformational analysis of prodiginosin-like product **9b**.

Based on previous conformational analyses of prodiginine-like compounds published by our group,^{54,65} possible conformers were proposed for prodiginosins **9b** and **10** (Figure 1.17).

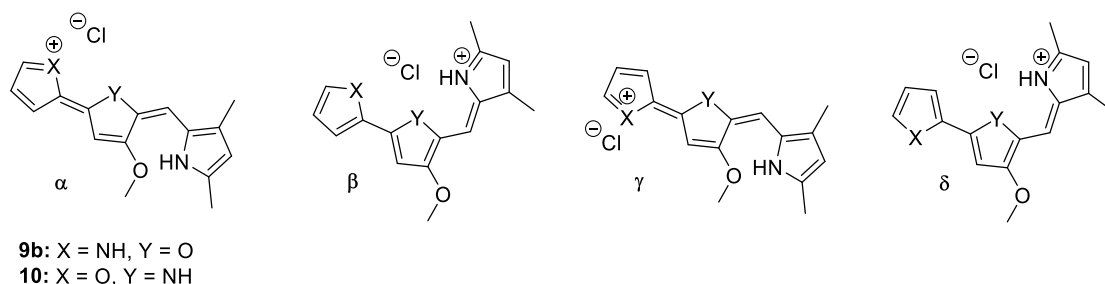


Figure 1.17. Conformers of prodiginosins **9b** and **10**.

A suitable crystal for single crystal X-ray diffraction of compound **9b** was obtained by crystallization by vapour diffusion of diethyl ether into a methanol solution of the compound at room temperature. Similarly, appropriate single crystals of prodiginosin **10** were obtained by slow diffusion of hexane into a solution of the compound in dichloromethane. The solid-state structures of these prodiginosines are shown in Figure 1.18.

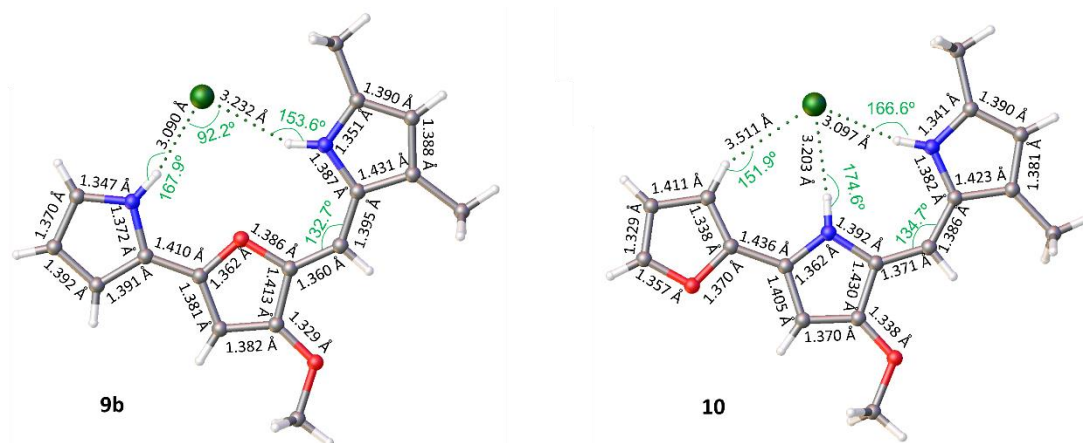


Figure 1.18. Solid-state structures of compounds **9b** (left) and **10** (right). Atoms: C, light gray; N, blue; O, red; Cl, dark green; H, white.

X-ray crystallographic analysis of compounds **9b** and **10** showed the expected planarity of the *tris*-heterocyclic system, reflecting their high conjugation. The *tris*-heterocycle skeleton of **9b** shows a β -conformation where *cis*-disposition is observed around methine bond. On contrary, prodiginosin **10** displays a δ conformation where the A ring is flipped away to minimize the electrostatic repulsions of the furane oxygen atom with the anion and favours its coordination. The NHs groups of pyrrole heterocycles are interacting in both molecules with the chloride anion through hydrogen bonds. Besides, in prodiginosin **10** an additional hydrogen bond is formed between the anion and a CH group of the furane at the A ring. The solid-state structures confirm that prodiginines **9b** and **10** are forming hydrogen bonding complexes with the anion chloride (stoichiometry is 1:1).

Distances of both NH...Cl hydrogen bonds are closer (3.09 and 3.23 Å) in **9b**, although hydrogen bond from the NH of the C ring is slightly longer than from the NH of the A ring (this difference is much less marked in other prodiginines-like compounds).^{54,70,88} In general, hydrogen bonds are quite directional and angles can be used as a measurement of their strength, because closer values to 180° are associated to stronger hydrogen bonds. In the case of **9b**, the values of the angles of NH...Cl hydrogen bonds (167.9° and 153.6°) and the length of

these non-covalent bonds can be related with a moderated strength of hydrogen bonds. Additionally, all the C-C bonds of the methine linker of **9b** also display similar distances, whose average is around 1.38 Å, and an angle of 132.7°. The high aromatic conjugation of the prodigiosin **9b** is also reflected on C(sp²)-C(sp²) distances. Thus, the C-C bond connecting the pyrrole of the B ring with furane (A ring) is shorter than typical values of these single bonds because it has a partial double bond character. All these data agree with the bibliographic measured values of others prodiginine-like compounds.⁸⁸

Something similar can be concluded for compound **10**. For this prodiginine, distances of both NH...Cl hydrogen bonds are similar (3.20 and 3.10 Å), although in this case the length of the hydrogen bond from the NH of the C ring is shorter than from the NH of the B ring. Furthermore, the CH...Cl interaction displays a long length of the bond (3.51 Å), which agree with the lower strength of this interaction. Regarding the values of the angles, the NH...Cl hydrogen bonds display angles of 174.6° and 166.6° and the CH...Cl hydrogen bond is 151.9°. The bonds around the methine group show similar distances around 1.75 Å and an angle of 134.7° in compound **10**, which reflects the greater aperture of this structure comparing with **9b**. As well as in prodigiosin **9b**, the distances C(sp²)-C(sp²) in compound **10** are intermediate between typical values of single and double bonds, which highlights the high aromatic conjugation of the system. All the data of the crystallographic structure of prodigiosin **10** evidence that it is similar to click-prodigiosins.⁵⁴

Several attempts to determine the relative conformation of prodigiosin **9b** in solution were also tried. NMR studies in deuterated chloroform (CDCl₃) were carried out.

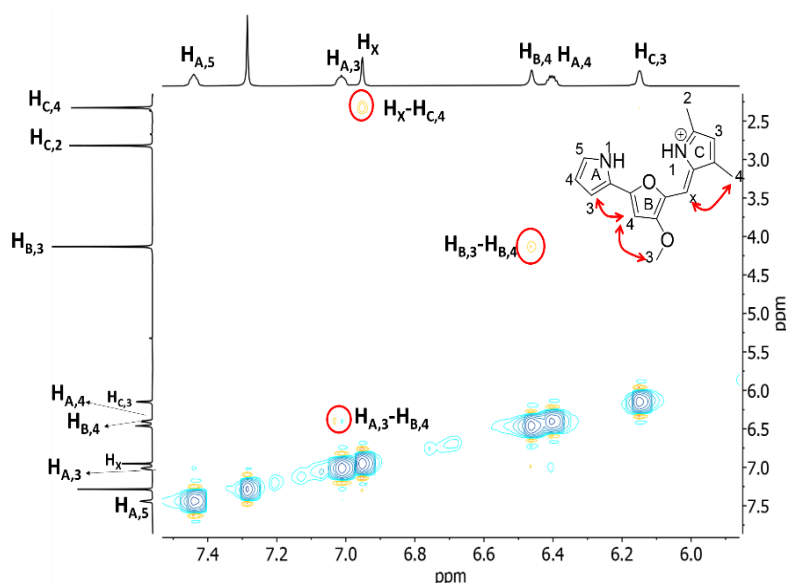


Figure 1.19. NOESY (300 MHz, CDCl₃) of compound **9b**.

NOESY spectra in CDCl₃ of **9b** (**Figure 1.19**) shows clear cross peaks between H_X-H_{C,4}, H_{B,3}-H_{B,4} and H_{A,3}-H_{B,4}. These results are indicative that hydrochloride salt of prodigiosin **9b** displays a preferred β conformation also in CDCl₃ solution.

1.3.1.2.3. Tetraheterocyclic compounds

Dipyrromethene derivatives will be extensively studied on the Chapter 2 of this thesis. A whole background of the synthetic methodologies to prepare this type of compounds will be detailed on this chapter.

A synthetic methodology to prepare symmetric tetraheterocyclic compounds was described by Thompson *et al.* in 2014.⁸⁹ These authors proposed the synthesis of dipyrromethene derivatives as hydrobromide salts from the self-condensation of 2-formylpyrroles under acidic conditions. Inspired by this report, the syntheses of symmetric tetraheterocyclic compounds from aldehydes **3a** and **3b**, were carried out as described in the reaction of **Table 1.3**. In this methodology, a methanolic solution of the corresponding aldehyde, **3a** or **3b**, was treated with a solution of hydrochloric acid at room temperature to yield the corresponding tetraheterocyclic compound as hydrochloride salt.

Table 1.3. Syntheses of tetraheterocyclic compounds.

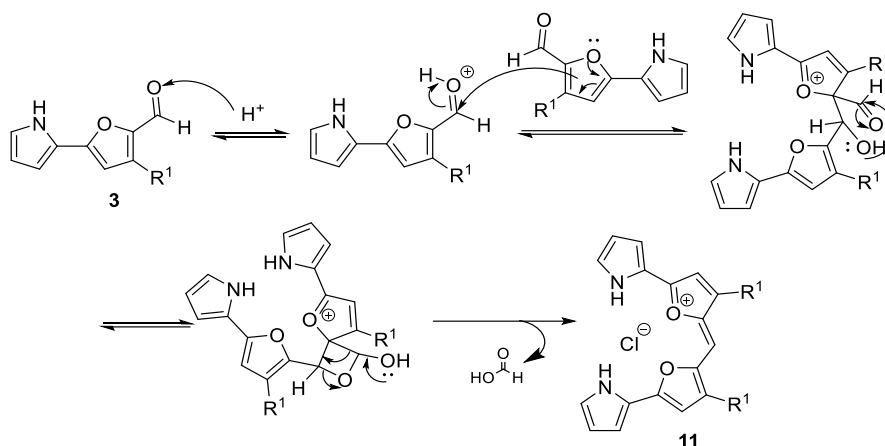
$\text{3a-b} \xrightarrow[\text{MeOH, RT, 1 h}]{\text{HCl 2 M (Et}_2\text{O)}} \text{Tetraheterocyclic compound (11a-b)}$

Entry	3	R ¹	Tetraheterocyclic compound (11)	Yield (%) ^a
1	3a	H	11a	- ^b
2	3b	OCH ₃	11b	64%

^aYield of the isolated tetraheterocyclic compound referred to carboxaldehyde **3**. ^bAsymmetric tetraheterocyclic compound **13a** was obtained instead the symmetric compound **11b**.

Condensation reactions were completed in only one hour for both aldehydes under the described conditions. Symmetric tetraheterocyclic compound **11b** was obtained from aldehyde **3b** in good yield and its formation could be easily explained through the proposed mechanism in **Scheme 1.5**. Firstly, the protonation at the carbonyl group takes place in order to increase its electrophilic character. Then, the S_EAr with a second aldehyde molecule happens and, after formic acid removal, condensation process is completed to yield the symmetric tetraheterocyclic derivative.

⁸⁹ K. A. R. Lund, A. Thompson, *Synlett*. **2014**, 25, 1142-1144.



Scheme 1.5. Proposed mechanism for the synthesis of traditional symmetric tetraheterocyclic compounds.

However, $^1\text{H-NMR}$ of the reaction mixture starting from aldehyde **3a** demonstrated that the symmetric tetraheterocyclic compound **11a** was not obtained. In contrast, the pattern of signals of the $^1\text{H-NMR}$ suggested the presence of an asymmetric tetraheterocyclic compound.

To explain this result, the study of Thompson *et al.* about the regioselectivity in the synthesis of dipyrromethenes from 2-formyl pyrroles was considered.⁹⁰ Aldehydes **3a** and **3b** present different nucleophilic positions (**Figure 1.20**). Nonetheless, the presence of the methoxy group, a strong donor group, in aldehyde **3b** increase the nucleophilic character (reactivity) of one of its nucleophilic positions in favour of the others. On the contrary, for aldehyde **3a** the difference of reactivity between the competing nucleophilic positions will be almost negligible, but the steric hindrance would favour the reaction through the other side. In this way, self-condensation reaction with aldehydes **3a** and **3b** will be controlled by two factors, the distribution of charge on the molecule and the steric hindrance.

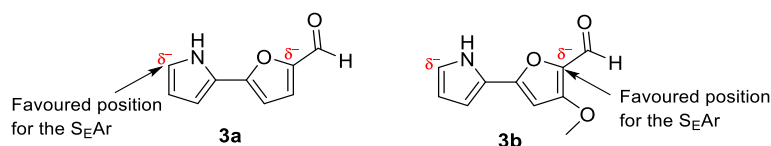
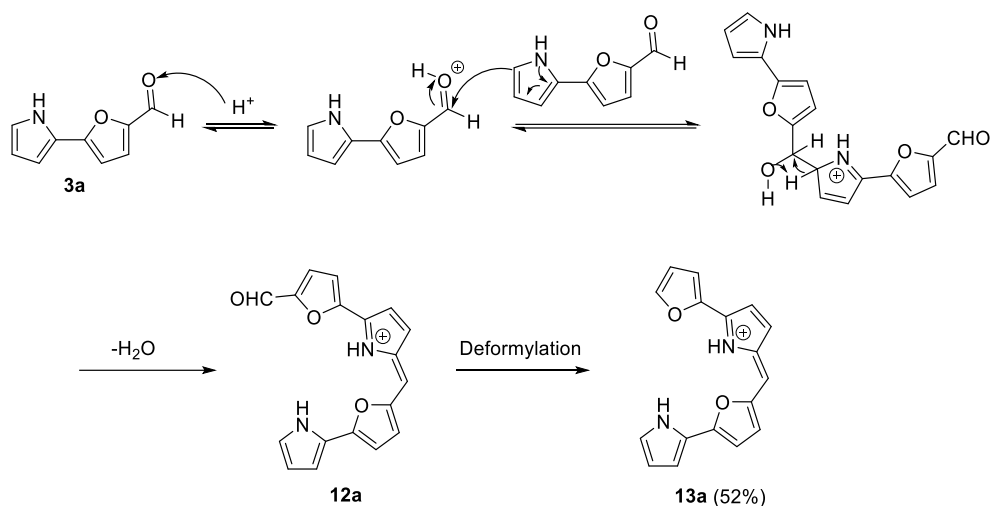


Figure 1.20. Selectivity observed for aldehydes **3a** and **3b** in $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ reactions.

This explanation could easily justify the formation of an asymmetric product from aldehyde **3a**, on contrast with the symmetric-one obtained from **3b**. Taking into account the mechanism proposed on **Scheme 1.5** and the studies of Thompson and co-workers, a mechanism have been proposed to explain the formation of an asymmetric tetraheterocyclic compound (**13a**) from the self-condensation of **3a** (**Scheme 1.6**).

⁹⁰ M. H. R. Beh, C. Figliola, K. L. A.R. Lund, A. K. Kajetanowicz, A. E. Johnsen, E. M. Aronitz, A. Thompson, *Can. J. Chem.* **2018**, *96*, 779-784.



Scheme 1.6. Proposed mechanism for the synthesis of product **13a** from aldehyde **3a**.

In the proposal mechanism of **Scheme 1.6**, after the protonation at the carbonilic group of **3a**, the S_EAr with a second aldehyde molecule happens, although in this case the nucleophile will be the C5 position of the pyrrole ring. Thus, after water removal and deformylation, asymmetric tetraheterocyclic derivative **13a** will be achieved.

1.3.2. Anion transport activity.

The transport assays were carried out in model phospholipid vesicles. These vesicles were made of 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (POPC) and they were prepared with a good control of size and composition. The activity as transmembrane anion carriers of compounds **8b**, **9b**, **10** and **11b** was tested using a chloride selective electrode, whereas compounds **7a** and **13a** were not tested due to the presence of impurities or because of solubility problems. The anion transport activity was studied for the chosen compounds in chloride/nitrate and, in some cases, chloride/bicarbonate exchange experiments. Full details of how preparing vesicles and performing the assays are described on the section “V.3. Anion transmembrane transport experiments.” of the experimental part of this thesis.

The anion transport activity of tambjamine-like compound **8b** at different concentrations in Cl^-/NO_3^- exchange experiments is shown in **Figure 1.21**. The results demonstrated that although measurable transport activity of **8b** can be detected its efficiency as anion carrier is quite low.

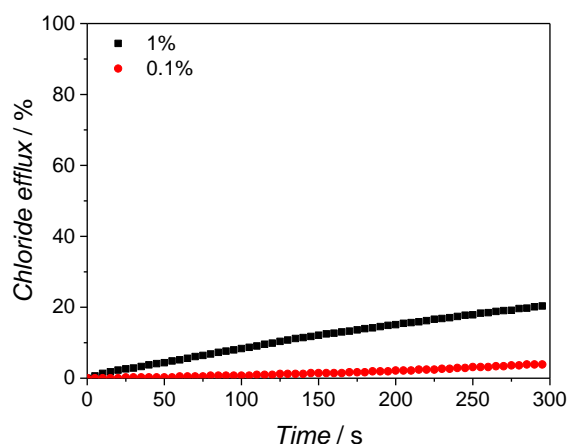


Figure 1.21. Chloride efflux promoted by **8b** (5 μM – 1 mol% and 0.5 μM - 0.1 mol% carrier to lipid concentration) in unilamellar POPC vesicles. The vesicles, which contained NaCl (489 mM NaCl and 5 mM phosphate buffer, pH 7.2), were immersed in NaNO_3 (489 mM NaNO_3 and 5 mM phosphate buffer, pH 7.2). Each trace represents an average of at least three different experiments.

Lipophilicity and electronic factors have an important influence in the anion transport properties of a carrier. Over the years, our group has carried out several studies to demonstrate and analyse the influence of these factors in anion transport activities of tambjamine-like compounds.^{54,74,76,77,78} In 2007, Hernando developed a study in which the influence in anion transport of tambjamines due to the variation of the heterocycles at A ring was examined.⁵⁴ Similarly, the study of the anionophoric properties of product **8b** could shed light about how the influence of variations at the B ring of the tambjamines' structure can affect to the anion transport activity of a carrier.

A comparison between the transport activity of compound **8b** and analogous tambjamine **VIII**, in which B and A rings are pyrrole heterocycles (**Figure 1.22**), revealed important differences in the anion transport activity.⁵⁴ Although EC_{50} value could not be calculated for **8b**, the addition of 1 mol% carrier to lipid concentration of **8b** to $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ exchange experiments scarcely promoted a 20% of chloride efflux, whereas 0.1 mol% of this compound showed results comparable to blank experiments (measurement of DMSO without carrier). In contrast, the tambjamine with a pyrrole at the B ring was found extremely active. In this case, the addition of just 0.0025 mol% of carrier promoted even more chloride efflux (above 20%) than the addition of 1 mol% of **8b** at the same $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ exchange experiments.⁵⁴ These results highlight the great influence of changes at the B ring in the anion transport properties of tambjamines. The loss of the central NH interaction, when furane replaces the pyrrole at B ring, causes drastic decrease in the anion transport activity due to a weaker interaction between the carrier and the chloride anion.

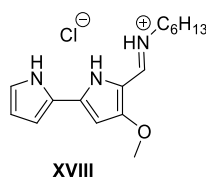


Figure 1.22. Bibliographic tambjamine **XVIII**, analogous to **8b**.^{54,78}

Anion transport activity was also evaluated for prodigiosin-like **9b**. **Figure 1.23** summarizes the anionophoric activity at different concentrations of this compound for $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ exchange experiments. Besides, Hill analysis of these data allows to calculate EC_{50} and n values for this prodigiosin at $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ assays (**Table 1.4**).

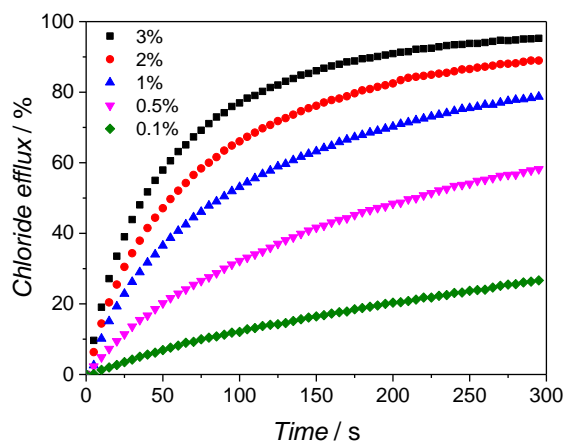


Figure 1.23. Chloride efflux promoted by **9b** (15 μM - 3%; 10 μM - 2%; 5 μM - 1%; 2.5 μM - 0.5%; 0.5 μM - 0.1% mol carrier to lipid concentration) in unilamellar POPC vesicles. The vesicles, which contained NaCl (489 mM NaCl and 5 mM phosphate buffer, pH 7.2), were immersed in NaNO_3 (489 mM NaNO_3 and 5 mM phosphate buffer, pH 7.2). Each trace represents an average of at least three different experiments.

Additionally, $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ exchange assays were also performed with different concentrations of prodigiosin **9b**. The results of these experiments are shown on **Figure 1.24**, although the low chloride efflux values obtained at the different concentrations of **9b** explored hindered the completion of the Hill analysis for $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ exchanges.

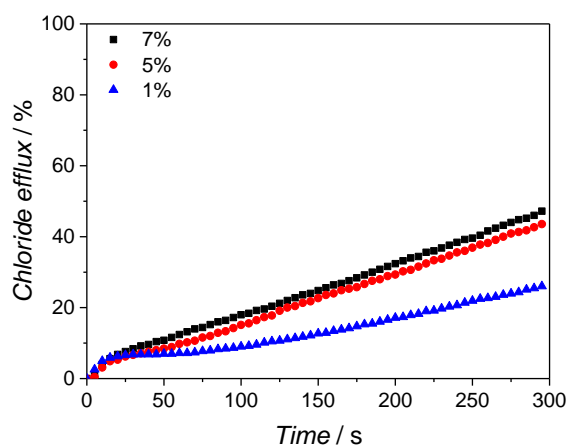


Figure 1.24. Chloride efflux promoted by **9b** (35 μM - 7%; 25 μM - 5% and 5 μM - 1% mol carrier to lipid concentration) in unilamellar POPC vesicles. The vesicles, which contained NaCl (451 mM NaCl and 20 mM phosphate buffer, pH 7.2), were immersed in Na_2SO_4 (150 mM Na_2SO_4 , 40 mM HCO_3^- and 20 mM phosphate buffer, pH 7.2). Each trace represents an average of at least three different experiments.

The anion transport activity of prodiginine **10** was also measured. **Figure 1.25** and **Figure 1.26** summarize the results of $\text{NO}_3^-/\text{Cl}^-$ and $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ exchange experiments, respectively, of prodiginosin **10**. The EC_{50} and n values for this compound are summed on **Table 1.4**.

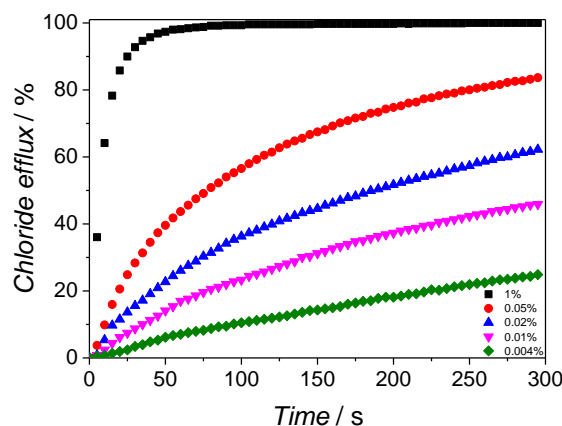


Figure 1.25. Chloride efflux promoted by **10** ($5\ \mu\text{M}$ - 1%; $0.25\ \mu\text{M}$ - 0.05%; $0.1\ \mu\text{M}$ - 0.02%; $0.05\ \mu\text{M}$ - 0.01%, $0.02\ \mu\text{M}$ - 0.004% mol carrier to lipid concentration) in unilamellar POPC vesicles. The vesicles, which contained NaCl (489 mM NaCl and 5 mM phosphate buffer, pH 7.2), were immersed in NaNO_3 (489 mM NaNO_3 and 5 mM phosphate buffer, pH 7.2). Each trace represents an average of at least three different experiments.

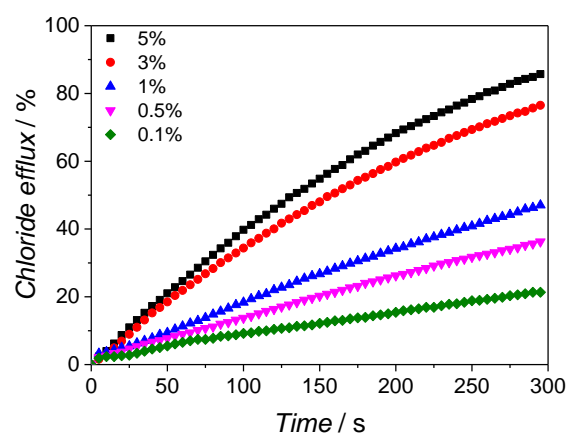


Figure 1.26. Chloride efflux promoted by **10** ($25\ \mu\text{M}$ - 5%, $15\ \mu\text{M}$ - 3%, $5\ \mu\text{M}$ - 1%, $1.5\ \mu\text{M}$ - 0.5%, $0.5\ \mu\text{M}$ - 0.1% mol carrier to lipid concentration) in unilamellar POPC vesicles. The vesicles, which contained NaCl (451 mM NaCl and 20 mM phosphate buffer, pH 7.2), were immersed in Na_2SO_4 (150 mM Na_2SO_4 , 40 mM HCO_3^- and 20 mM phosphate buffer, pH 7.2). Each trace represents an average of at least three different experiments.

Prodigiosins **9b** and **10** show a Hill parameter n around one, which is indicative of a lack in cooperativity or active self-assembled structure facilitating the transport. This value also agrees with a 1:1 stoichiometry, typical in prodigiosin-chloride complexes.

Table 1.4. Summary of the transport parameters of $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ and $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchanges for the prodigiosins **9b** and **10**.

Compound	EC_{50} (nM) $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$	Hill parameter, n $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$	EC_{50} (nM) $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$	Hill parameter, n $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$
9b	1513 ± 166	1.04 ± 0.10	- ^a	- ^a
10	59 ± 2	1.06 ± 0.04	4335 ± 755	0.84 ± 0.14

^aThese parameters cannot be determined due to the low data distribution.

Comparatively, anion activity of prodigiosin **9b** is much better than the tambjamine **8b**. Nevertheless, the anionophoric properties of **9b** are worse than in prodigiosin **9** and other prodigiosins previously described on literature, such as **IIIc**, **V** and **VI**.^{32,53,54}

On the $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ exchange experiments, the addition of 3 mol% carrier to lipid concentration of **9b** to the experiment scarcely promoted a 100% of chloride efflux, whereas the analogous prodigiosins of the literature, and compound **10**, can achieve these values with even less than 0.1 mol% carrier to lipid concentration. Anionophoric activity can be also compared quantitatively through the analysis of the EC_{50} values obtained by Hill analysis. The value of this parameter is two, or even three, orders of magnitude lower for prodigiosin **9b** than for literature prodigiosins. Besides, the prodigiosin **10** showed an anionophoric activity close to other reported prodiginines, such as click-prodiginines.

Additionally, the results of $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ exchange assays agree with the observed trend at $\text{NO}_3^-/\text{Cl}^-$ exchange assays: literature prodigiosins and compound **10** showed better activity than **9b**. Nonetheless, it is important to remark the loss of activity between $\text{NO}_3^-/\text{Cl}^-$ and $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ exchange experiments for a same compound. This difference could be explained because of the higher lipophilicity of nitrate compared to bicarbonate making the latter anion more difficult to extract into the lipid bilayer.

The variations in anion transport activity between compounds **9b**, **10** and the other prodigiosins can be explained when solid-state structures of prodigiosins are observed. Prodiginines with pyrrole, indole or 1,2,3-triazole at A ring present a flat β -conformation where all the hydrogen donor groups are directed to the anion. In this disposition, three strong directional hydrogen bonds are formed with the anion chloride (angles close to 180° and distances $\text{NH}\cdots\text{Cl}$ around 3.0-3.2 Å or $\text{CH}_{\text{triazole}}\cdots\text{Cl}$ around 3.4 Å).^{54,70,88} Compounds **9b** and **10** show different supramolecular anion interactions than the literature prodigiosins (**Figure 1.17**). Prodigiosin **10** shows a δ -conformation where the chloride is bonded to the carrier through two hydrogen bonds from the NH donor groups and a third from the CH of the furane ring, which is flipped away. This coordination mode is similar to the click-prodiginines and thus could explain the similarities in the anionophoric properties of **10** and click-prodigiosins. On the other hand, roseophilin-like compound **9b** presents only two NH groups that are involved in the anion coordination. Besides, in this product, the interactions are less directional and there could be electrostatic repulsion between the chloride anion and the oxygen of the furane ring, which could justify the lower anionophoric efficiency of **9b**. In addition, the structure is more open in product **10** than in product **9b** (the angle between the different donor groups in product **10** is 124.1° and the angle between the heteroatoms in **9b** is 112.9°), which could favor the anion complexation in **10**.

Anion transport activity was also evaluated for tetraheterocyclic compound **11b**. **Figure 1.27** summarizes the anion transport activity of this compound at 1% mol carrier to lipid at $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ exchange experiments. This result revealed the very low transport activity promoted by **11b** at the tested concentration, whose data were closer to the obtained with a DMSO blank.

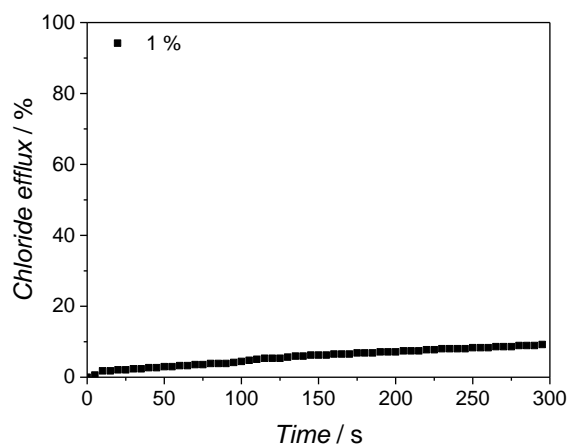


Figure 1.27. Chloride efflux promoted by **11b** (5 μ M - 1% mol carrier to lipid concentration) in unilamellar POPC vesicles. The vesicles, which contained NaCl (489 mM NaCl and 5 mM phosphate buffer, pH 7.2), were immersed in NaNO₃ (489 mM NaNO₃ and 5 mM phosphate buffer, pH 7.2). Each trace represents an average of at least three different experiments.

The low anion transport activity of **11b** contrasts with the extraordinary activity demonstrated by other tetraheterocyclic compounds previously described in literature, whereby the B ring is a pyrrole heterocycle.^{54,70} On comparison, compound **11b** lack two hydrogen bonds. Besides, the introduction of furane units in the core, whose donor nature is poorer than in pyrrole, slightly reduces the conjugation of the global system. This variation of the electronic nature could also influence the ability of peripheral pyrroles to form hydrogen bonds. In this way, the coordination with chloride anion of compound **11b** will be weaker than other tetraheterocyclic compounds which can form shorter hydrogen bonds and closely directional. This explanation could justify the poorer activity of tetraheterocyclic compound **11b** compared with the reference compounds.

1.4. Chapter overview.

In this chapter, a family of novel natural product-mimetics based on pyrrolyl-furane core has been synthesized and studied. To accomplish this objective, two different pyrrolyl-furane aldehydes were designed as minimalist roseophilin mimics, and the syntheses of these precursors were carried through successful cross-coupling reactions from the corresponding 5-bromo-furane-2-carbaldehyde.

The different substitution of the aldehyde precursors, with or without donor groups, had an important influence in their reactivity and in the stability of their products. Although the reactivity of aldehydes was crucial for the synthesis of tambjamine-like compounds, the stability of these products to hydrolysis was limiting for their preparation, especially in the case of aliphatic tambjamins. Thus, only the aliphatic tambjamine **8b**, with a methoxy donor group that diminishes the electrophilicity of imine carbon, could be isolated, despite the better reactivity of the aldehyde precursor **3a**. Similarly, aromatic tambjamins could only be isolated when a very reactive aldehyde precursor **3a** (without donor groups in its structure and better electrophilic character in its carbonylic carbon) was employed.

Prodigiosin-like compounds could be synthesized from aldehydes **3a** and **3b**, regardless of its different reactivity, but the poor solubility of the prodigiosin **9a** hindered its isolation and characterization. Additionally, an analogous prodigiosin, compound **10**, was also synthesized. The conformational study of prodigiosins **9b** and **10** through their solid-state structures revealed important differences. Although both prodigiosins showed a planar conformation with a *cis* disposition around the methine bond, their conformations and the anion interaction were different in both cases. Compound **9b** displayed a β -conformation where all the heterocycles are directed to the anion and the NH groups of the pyrrole units interact with the chloride anion. On contrary, compound **10** showed a δ -conformation where furane heterocycle is turned out, to minimize the electrostatic repulsions with the anion and to provide an additional hydrogen bond interaction, and the pyrrole rings are directed to the chloride and interact with it through hydrogen bonds.

The results in the synthesis of tetraheterocyclic compounds revealed differences when aldehydes **3a** or **3b** were employed. Symmetric compound **11b** was isolated from the self-condensation reaction of aldehyde **3b**, whereas asymmetric compound **13a** was isolated when aldehyde **3a** was used. This result is a clear consequence of the influence of reactivity and steric factors. In the case of product **11b**, self-condensation of aldehyde **3b** is controlled by reactivity factors and the reaction happens from the more nucleophilic position. By contrast, with aldehyde **3a**, steric factors direct the self-condensation due to the equality in the nucleophilic character of the different reactive positions.

The anionophoric activity of natural product-mimetics was tested in model phospholipid vesicles using ISE-based assays. The results demonstrated that the introduction of a furane heterocycle at the B ring of the natural product-mimetics is greatly detrimental in the anionophoric activity of the compounds, comparing with other derivatives with pyrrole heterocycles at the B ring. The suppression of one hydrogen bond interaction with the anion, together with electrostatic repulsions between the oxygen of furane at B ring and chloride, could easily explain these results. Besides, a comparative between the anionophoric properties of prodigiosins **9b** and **10** showed that the position of the furane in prodigiosin-like compounds was crucial for the anion transport activity.

CAPÍTULO 2: COMPUESTOS TETRA(HETERO)ARÍLICOS

2.1. Antecedentes.

Los oligopirroles lineales se encuentran de forma natural en los organismos vivos, donde tienen un papel clave en la biosíntesis de tetrapirroles cíclicos como porfirinas, clorofilas y corroles. Asimismo, diferentes oligopirroles lineales son generados como productos de degradación durante el metabolismo de estos productos cíclicos. Estas sustancias a menudo se excretan o se acumulan en tejidos y huesos sin desempeñar ninguna función clave. En otros casos son de vital importancia al actuar como fotosensibilizadores en la conversión de luz en energía o como transmisores de información óptica.⁹¹

Los productos naturales a menudo sirven de inspiración a los químicos sintéticos para diseñar nuevos compuestos imitando las estructuras privilegiadas de la naturaleza. Este es el caso de los dipirrometenos, presentes en multitud de productos naturales, cuya estructura ha sido ampliamente utilizada para la preparación de productos sintéticos en los últimos años. Estos compuestos planos y totalmente conjugados presentan en su estructura un anillo de pirrol unido a un azafulveno, generalmente, a través de la posición α del anillo de pirrol (2,2'-dipirrometenos, **Figura 2.1**).⁹²

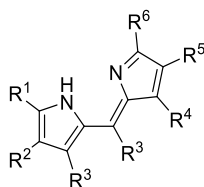


Figura 2.1. Estructura de un dipirrometano (2,2'-dipirrometano).

Los 2,2'-dipirrometenos representan la inmensa mayoría de estructuras de dipirrometano descritas en la literatura y se agrupan comúnmente bajo los términos genéricos de “dipirrinas” o “dipirrometenos”. En 1987, la IUPAC estableció una serie de normas para nombrar estas sustancias, recomendándose numerar las dipirrinas de acuerdo con lo mostrado en la **Figura 2.2**.⁹³ Sin embargo, a pesar de estas reglas, es habitual encontrar en la literatura la denominación de posiciones α (posiciones 1 y 9), β (posiciones 2, 3, 7 y 8) y *meso* (posición 5), de acuerdo con la terminología tradicional de pirroles y porfirinas.

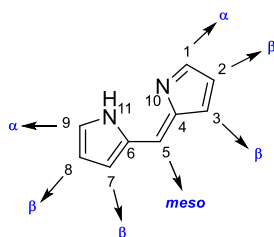


Figura 2.2. Numeración IUPAC para las dipirrinas (números en negro) y denominación tradicional (letras en azul).

⁹¹ H. Falk, *The chemistry of linear oligopyrroles and bile pigments*, Springer-Verlag Wien, New York, **1989**, pp. 20-39.

⁹² a) N. S. Lebedeva, G. B. Bukushina, *Russ. J. Gen. Chem.* **1999**, *69*, 1949-1955; b) E. V. Rumyantsev, G. B. Guseva, E. V. Antina, M. B. Berezin, V. B. Sheinin, A. I. V'Yugin, *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *76*, 141-147.

⁹³ H. B. F. Dixon, A. Cornish-Bowden, C. Liebecq, K. L. Loening, G. P. Moss, J. Reedijk, S. F. Velick, P. Venetianer, J. F. G. Vliegthart, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 779-832.

Los dipirrometenos fueron descritos por primera vez por Piloty en 1914,⁹⁴ y adquirieron una gran relevancia durante la primera mitad del siglo XX, cuando Fischer demostró su potencial como precursores para la síntesis de porfirinas.⁹⁵ Durante muchos años, las dificultades en la manipulación de los dipirrometenos relegaron su uso, pero actualmente han vuelto a ocupar un primer plano en la investigación química debido a sus interesantes propiedades fotofísicas⁹⁶ y ácido-base,⁹⁷ así como al gran rango de aplicaciones que poseen.^{54,98,99}

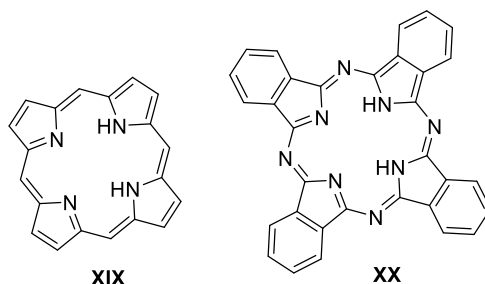


Figura 2.3. Estructura general de una porfirina (XIX) y de una ftalocianina (XX).

Además de su importante papel en la síntesis de ftalocianinas y porfirinas (**Figura 2.3**), la mayoría de las aplicaciones de las dipirrininas se asocian a sus complejos metálicos.^{100,101} Los dipirrometenos pueden actuar como ligandos monoaniónicos bidentados, lo que favorece su coordinación con una gran variedad de iones metálicos y ácidos de Lewis (**Figura 2.4**).^{98,99}

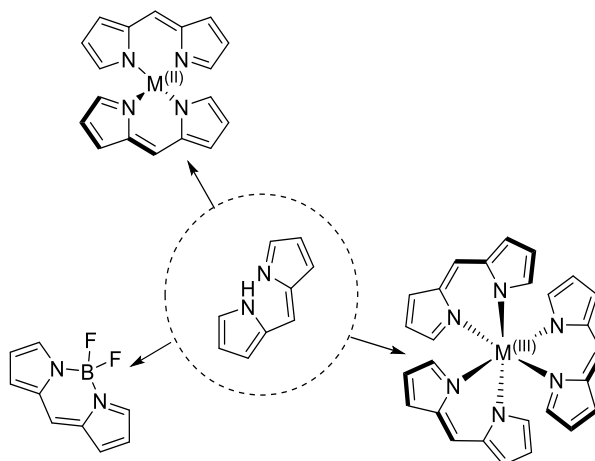


Figura 2.4. Complejos metálicos que pueden formarse a partir de un dipirrometeno: complejos bis(dipirrinato)metal (II), complejos tris(dipirrinato)metal (III) y BODIPYs.

⁹⁴ O. Piloty, J. Stock, E. Dormann, *Chem. Ber.* **1914**, *47*, 400-406.

⁹⁵ H. Fischer, H. Orth, *Die Chemie des Pyrrols*, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, **1937**.

⁹⁶ G. B. Guseva, E. V. Antina, M. B. Berezin, A. S. Semeikin, A. I. V'Yugin, *Russ. J. Gen. Chem.* **2002**, *72*, 126-130.

⁹⁷ G. B. Guseva, E. V. Rumyantsev, E. V. Antina, M. B. Berezin, A. I. V'Yugin, *Russ. J. Coord. Chem.* **2004**, *30*, 371-374.

⁹⁸ a) T. E. Wood, A. Thompson, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1831-1861; b) T. E. Wood, M. I. Uddin, A. Thompson, *Handbook of Porphyrin Science*, vol. 8 (Eds.: K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guillard), World Scientific, Canada, **2010**, pp. 235-291.

⁹⁹ R. S. Singh, R. P. Paitandi, R. K. Gupta, D. S. Pandey, *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *414*, 213269-213321.

¹⁰⁰ S. A. Baudron, H. Ruffin, M. W. Hosseini, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5906-5909.

¹⁰¹ T. Nabeshima, M. Yamamura, G. J. Richards, T. Nakamura, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2015**, *73*, 1111-1119.

Uno de los complejos de dipirrometeno más estudiados son los BODIPYs (**Figura 2.4**). Estos compuestos son muy apreciados debido a su estabilidad, propiedades ópticas, versatilidad sintética y fácil derivatización, lo que permite su uso en un gran número de aplicaciones (láser, fotosensibilizadores en células solares o terapias médicas, sondas fluorescentes biológicas...).³⁵ Sin embargo, además de los BODIPYs, existen otros complejos metálicos de dipirrometeno que presentan aplicaciones muy interesantes como agentes anticancerígenos,¹⁰² como pigmentos,¹⁰³ en la química de sensores,¹⁰⁴ como catalizadores,^{99,105} en la construcción de redes metalorgánicas (MOFs),¹⁰⁶ para procesos de transferencia de energía,¹⁰⁷ e incluso como antenas para la captación de luz solar y su empleo en la generación de energía.¹⁰⁸

Una aplicación más reciente de los dipirrometenos es su actividad como anionóforos.^{54,70} Se trata de especies que han demostrado una excelente capacidad para actuar como transportadores de aniones transmembrana en modelos de vesículas y en células.

Estas interesantes propiedades de las dipirrininas han impulsado el desarrollo de nuevos métodos para su síntesis. En general, la elección de las metodologías sintéticas depende de la simetría requerida en el producto, así como de la naturaleza y el número de sustituyentes, lo que a su vez determina la estabilidad y propiedades fisicoquímicas finales del dipirrometeno.⁹⁸ Los métodos más tradicionales se han orientado hacia la síntesis de dipirrometenos asimétricos con la posición *meso* libre, utilizando para ello reacciones de condensación de pirroles,¹⁰⁹ mientras que la mayoría de los métodos más recientes se han dirigido hacia la síntesis de dipirrometenos sustituidos en la posición *meso* a través de la oxidación de dipirrometanos.³⁵

Síntesis de dipirrininas por condensación de pirroles

Esta metodología fue desarrollada alrededor de 1930,⁹⁵ siendo la sustitución del producto final, así como la simetría de éste, el que define la estrategia de síntesis.⁹⁸

¹⁰² a) R. K. Gupta, R. Pandey, G. Sharma, R. Prasad, B. Koch, S. Srikrishna, P. Z. Li, Q. Xu, D. S. Pandey, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 3687-3698; b) R. K. Gupta, G. Sharma, R. Pandey, A. Kumar, B. Koch, P. Z. Li, Q. Xu, D. S. Pandey, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 13984-13996.

¹⁰³ A. Kamkaew, S. H. Lim, H.B. Lee, L. V. Kiew, L. Y. Chun, K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 77-88

¹⁰⁴ a) M. A. Filatov, A. Y. Lebedev, S. N. Mukhin, S. A. Vinogradov, A. V. Cheprakov, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9552-9554; b) Y. Ding, X. Li, T. Li, W. Zhu, Y. Xie, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5328-5338.

¹⁰⁵ a) E. T. Hennessy, T. A. Betley, *Science* **2013**, *340*, 591-595; b) E. R. King, E. T. Hennessy, T. A. Betley, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4917-4923.

¹⁰⁶ Algunos ejemplos: a) D. L. Murphy, M. R. Malachowski, C. F. Campana, S. M. Cohen, *Chem. Commun.* **2005**, *44*, 5506-5508; b) J. R. Stork, V. S. Thoi, S. M. Cohen, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 11213-11223; c) H. Ruffin, S. A. Baudron, D. Salazar-Mendoza, M. W. Hosseini, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2449-2453; d) A. Béziau, S. A. Baudron, G. Rogez, M. W. Hosseini, *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 2032-20393.

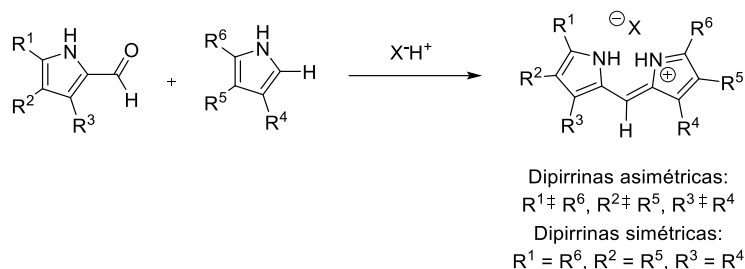
¹⁰⁷ J. H. Klein, T. L. Sunderland, C. Kaufmann, M. Holzapfel, A. Schmiedel, C. Lambert, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 16024-16030.

¹⁰⁸ L. Yu, K. Muthukumar, I. V. Sazanovich, C. Kirmaier, E. Hindin, J. R. Diers, P. D. Boyle, D. F. Bocian, D. Holten, J. S. Lindsey, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 6629-6647.

¹⁰⁹ C. Brückner, V. Karunaratne, J. R. Steven, D. Dolphin, *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 2182-2193.

Dipirrometenos asimétricos y simétricos con la posición meso libre

El método más común para sintetizar dipirrinas simétricas y asimétricas con la posición *meso* libre es la reacción de MacDonald, en una reacción análoga a la descrita para la obtención de porfirinas.¹¹⁰ Se trata de la condensación en medio ácido entre α -acilpirroles y α -H-pirroles (**Esquema 2.1**),¹¹¹ reacción que tiene lugar con un alto rendimiento en un solo paso. Aunque esta reacción se ha descrito con diferentes catalizadores, los más empleados son el ácido bromhídrico¹¹² y el oxiclورو de fósforo (V).¹¹³ Debido al empleo de un medio ácido, los dipirrometenos se obtienen como sales, generalmente más estables que los compuestos neutros.



Esquema 2.1. Síntesis de dipirrinas simétricas y asimétricas con la posición *meso* libre a través de la reacción de MacDonald.

Aunque la reacción de MacDonald es el método más común para la preparación de dipirrometenos con la posición *meso* libre; el empleo de α -H-pirroles con sustituyentes aceptores reduce notablemente el rendimiento de la reacción. La menor nucleofilia del α -H-pirrol favorece la reacción competitiva de autocondensación del α -acilpirrol, obteniéndose como subproducto la sal del dipirrometeno simétrico.⁹⁰ Para evitar esta reacción secundaria, a menudo se planifica la síntesis haciendo que, de los dos precursores de pirrol, el menos nucleofílico sea el que contenga en su estructura el grupo funcional carboxaldehído.³⁵

Los dipirrometenos simétricos con la posición *meso* libre también pueden ser preparados mediante la condensación de α -H-pirroles en presencia de ácido fórmico y un ácido fuerte mineral (ácido bromhídrico,⁹⁵ ácido clorhídrico,¹¹⁴ ácido perclórico⁹¹) o de una mezcla de ortoformiato y ácido trifluoroacético (**Esquema 2.2**).¹¹⁵ Esta metodología permite obtener las sales de dipirrometeno con altos rendimientos químicos mediante el empleo de temperaturas moderadas de reacción.

¹¹⁰ G. P. Arsenault, E. Bullock, E. S. F. MacDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4384-4389.

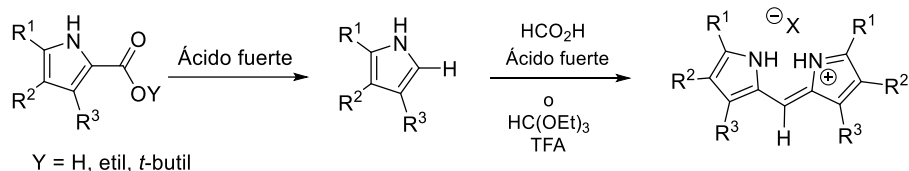
¹¹¹ J. B. Paine, D. Dolphin, *Can. J. Chem.* **1978**, 1710-1712.

¹¹² A. Al-Sheikh-Ali, K. S. Cameron, T. S. Cameron, K. N. Robertson, A. Thompson, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4773-4775.

¹¹³ a) C. W. Wan, A. Burghart, J. Chen, F. Bergström, L. B. A. Johansson, M. F. Wolford, T. G. Kim, M. R. Topp, R. M. Hochstrasser, K. Burgess, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4430-4441; b) V. Hornillos, E. Carrillo, L. Rivas, F. Amat-Guerri, A. U. Acuña, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6336-6339.

¹¹⁴ B. Tu, C. Q. Wang, J. S. Ma, *Org. Prep. Proced. Int.* **1999**, *31*, 349-352.

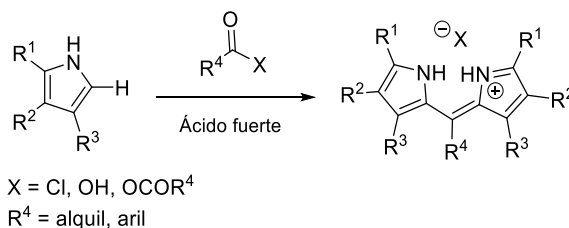
¹¹⁵ a) S. Datta, D. A. Lightner, *Monatsh. Chem.* **2008**, *139*, 1113-1117; b) H. Wang, M. Chen, L. Wang, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1439-1441



Esquema 2.2. Síntesis de dipirrometenos simétricos con la posición *meso* libre por condensación catalizada por ácido entre α -H-pirroles y ácido fórmico.

Dipirrometenos simétricos y asimétricos con la posición meso sustituida

La condensación en medio ácido de α -H-pirroles en presencia de un ácido carboxílico, un haluro de ácido o un anhídrido (**Esquema 2.3**), permite obtener con buenos rendimientos sales de dipirrometeno con la posición *meso* sustituida.¹¹⁶



Esquema 2.3. Síntesis de dipirrometenos con la posición *meso* sustituida por condensación de α -H-pirroles y derivados carboxílicos.

Síntesis de dipirrinas por oxidación de dipirrometanos

En los últimos años, la preparación de dipirrinas por oxidación de dipirrometanos se ha convertido en una de las metodologías más populares. Esta metodología permite preparar con gran éxito dipirrometenos con grupos arilo en la posición *meso*, aunque es menos efectiva cuando la posición *meso* está libre u ocupada con sustituyentes de tipo alifático. Además, los productos obtenidos por este método se aíslan como bases libres (dipirrinas desprotonadas) con elevados rendimientos.^{98,108}

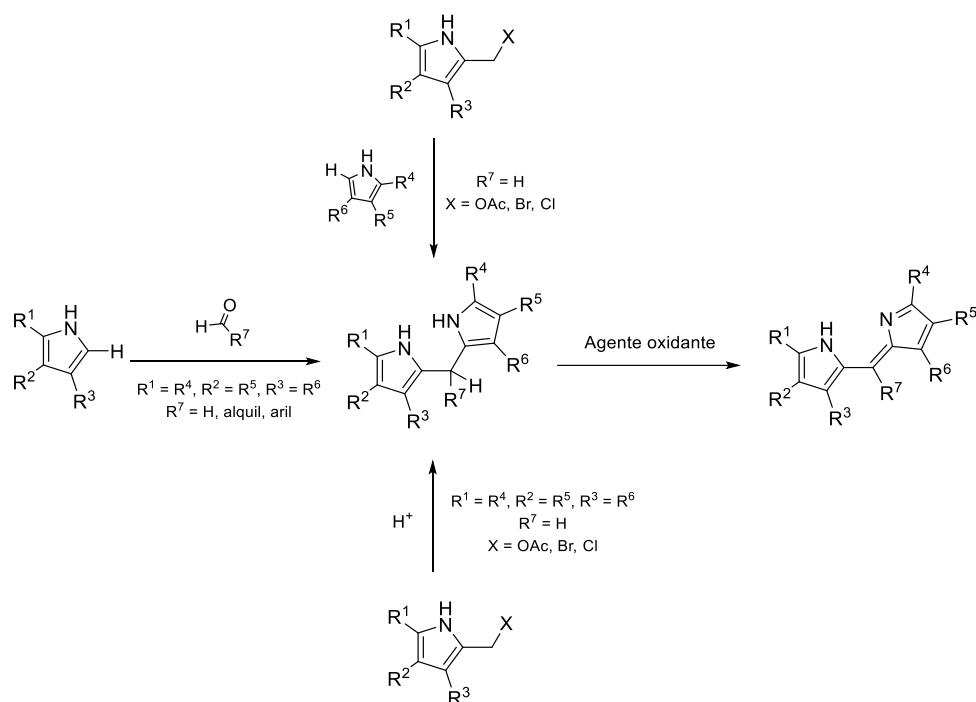
El **Esquema 2.4** resume las principales rutas para preparar dipirrinas mediante la transformación oxidativa de los correspondientes dipirrometanos, que pueden obtenerse de un modo similar a lo descrito previamente para la síntesis de dipirrinas, pero empleando como precursores del carbono *meso* reactivos con un menor estado de oxidación.⁹⁸

Los dipirrometanos simétricos pueden prepararse por reacción, a temperatura ambiente y en medio ácido (ácido de Lewis, como InCl_3 , o ácido mineral), entre un aldehído aromático y un exceso de equivalentes de un α -H-pirrol.¹¹⁷ Por otro lado, la síntesis de dipirrometanos simétricos con la posición *meso* libre puede llevarse a cabo por autocondensación del correspondiente pirrol α -sustituido, precursor del carbocatión, en medio ácido (por ejemplo, ácido *p*-toluensulfónico o montmorillonita).¹¹⁸ Igualmente, la condensación entre α -H-pirroles y pirroles precursores de carbocationes permite obtener *meso*-H-dipirrometanos asimétricos.¹¹¹

¹¹⁶ a) A. Treibs, M. Strell, I. Strell, D. Grimm, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 289; b) M. A. T. Rogers. *J. Chem. Soc.* **1943**, 590-596; c) S. Gabriel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *14*, 1138

¹¹⁷ J. K. Laha, S. Dhanalekshmi, M. Taniguchi, A. Ambrose, J. S. Lindsey, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 799-812.

¹¹⁸ a) G.W. Kenner, K.M. Smith, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1973**, *206*, 138-150; b) A. H. Jackson, R. K. Pandey, K. R. N. Rao, E. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 793-796.



Esquema 2.4. Rutas sintéticas disponibles para la preparación de dipirrinas a partir de dipirrometanos.

La transformación final de los dipirrometanos sintetizados en los correspondientes dipirrometenos se consigue mediante el empleo de diferentes agentes oxidantes, siendo los más populares el 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) y el *p*-cloroanilo.^{109,119} Esta metodología permite oxidar fácilmente dipirrometanos *meso*-aril funcionalizados, aunque presenta ciertas limitaciones con *meso*-alquil y *meso*-H dipirrometanos.¹²⁰

Síntesis de dipirrinas por autocondensación de α -acilpirroles

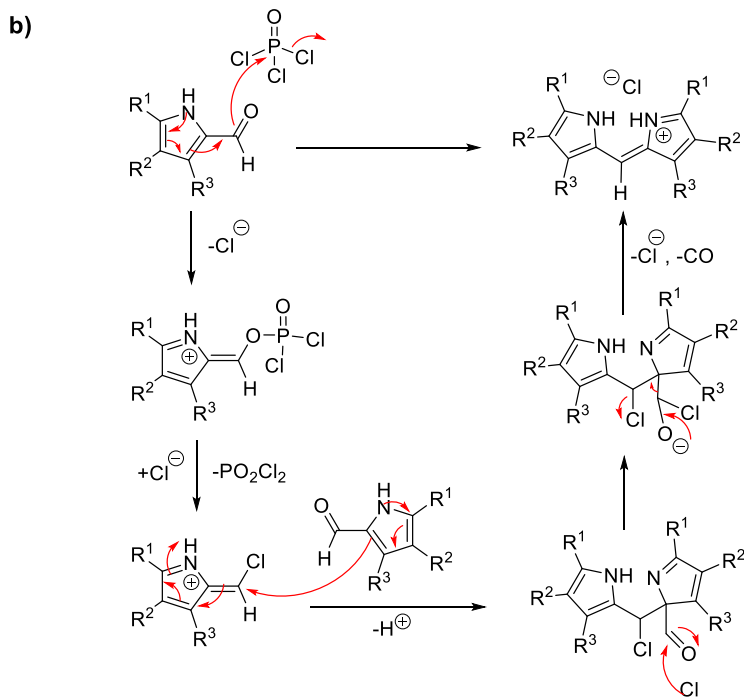
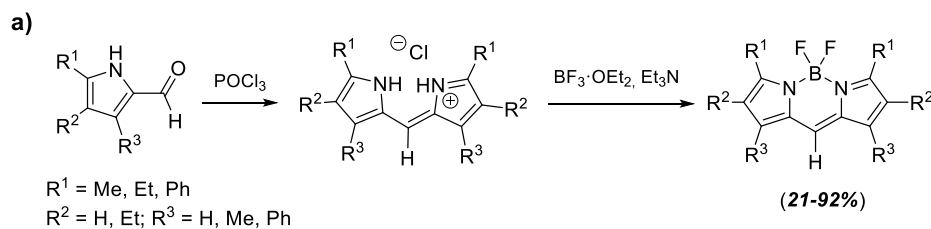
Durante los últimos años se han puesto a punto novedosas metodologías para la síntesis de dipirrometenos. Una de estas estrategias ha aprovechado la reacción secundaria de autocondensación de α -acilpirroles, a menudo detectada en el transcurso de la reacción MacDonald, lo que constituye un método sencillo para la obtención de dipirrometenos simétricos con la posición *meso* libre.

Así, en 2008 Burgess *et al.* describieron una nueva estrategia para generar BODIPYs en un proceso *one-pot* en dos etapas, reacción de autocondensación de α -acilpirroles en presencia de el oxiclورو de fósforo (V) seguida de adición de trifluoruro de boro eterato dando lugar al correspondiente BODIPY (**Esquema 2.5.a**).¹²¹ Según estos autores, el oxiclورو de fósforo tendría un papel clave en la reacción de autocondensación, planteando que pudiese actuar generando un análogo vinílico de tipo Vilsmeier-Haack sobre una molécula de α -acilpirrol, lo que favorecería el ataque nucleófilo de otra molécula de α -acilpirrol (**Esquema 2.5.b**).

¹¹⁹ R. W. Wagner, J. S. Lindsey, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9759-9760.

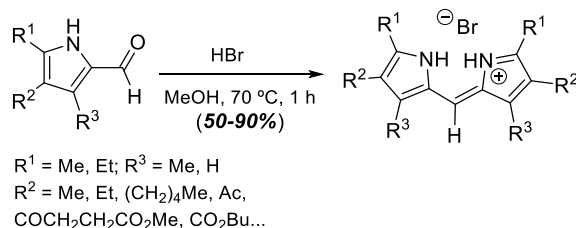
¹²⁰ L. Yu, K. Muthukumar, I. V. Sazanovich, C. Kirmaier, E. Hindin, J. R. Diers, P. D. Boyle, D. F. Bocian, D. Holten, J. S. Lindsey, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 6629-6647.

¹²¹ L. Wu, K. Burgess, *Chem. Commun.* **2008**, 4933-4935.



Esquema 2.5. (a) Ruta sintética descrita por Burguess *et al.* para la síntesis de BODIPYs a partir de α -acilpirroles. (b) Mecanismo de la reacción propuesto para la etapa de autocondensación.

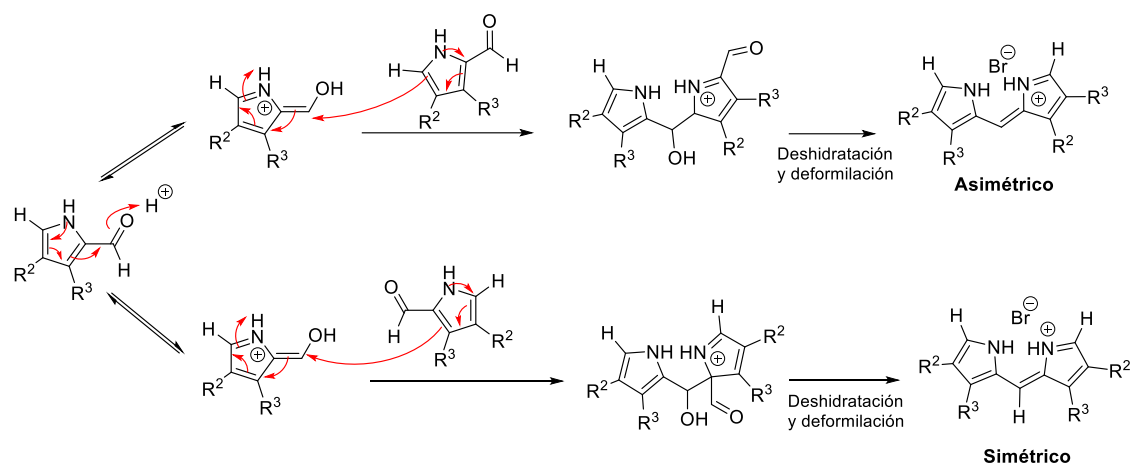
En 2014, el grupo de la profesora Thompson exploró la reacción de autocondensación de α -acilpirroles sustituidos para la síntesis de *meso*-H-dipirrininas simétricas (**Esquema 2.6**). Estos autores eligieron ácido bromhídrico como catalizador y optimizaron las condiciones de reacción para obtener de un modo efectivo sales simétricas de dipirrinio.⁸⁹



Esquema 2.6. Obtención de *meso*-H-dipirrometenos simétricos por autocondensación de α -acilpirroles en medio ácido.

Posteriormente, estos autores describieron un nuevo resultado al utilizar 1*H*-pirrol-2-carbaldehidos no sustituidos en su posición C5. En este caso se obtenían mezclas de dos regioisómeros, las dipirrininas simétricas esperadas y dipirrometenos asimétricos, al poder tener lugar la sustitución electrófila aromática en dos posiciones diferentes (**Esquema 2.7**).⁹⁰ Según el mecanismo propuesto, las dipirrininas simétricas se obtendrían cuando el carbono carbonílico de una de las moléculas de α -acilpirrol, previamente activado por el medio ácido, sufriera el ataque de otra molécula de pirrol a través de su C2. Sin embargo, las dipirrininas asimétricas se generarían

por el ataque desde la posición C5 de la segunda molécula de α -acilpirrol, reacción más favorecida al aumentar el tamaño de los sustituyentes en C3.



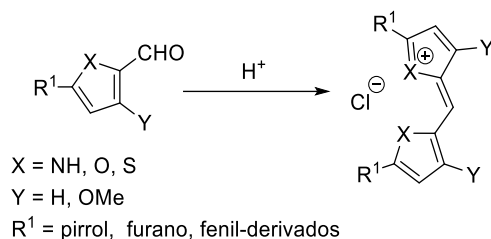
Esquema 2.7. Mecanismos de reacción propuestos en la formación de sales de dipirrinio *meso*-H, simétricas y asimétricas, a través de la autocondensación de 5-*H*-2-formilpirroles.

La reacción de autocondensación de α -acilpirroles es un método muy prometedor para la síntesis de *meso*-H-dipirrometenos simétricos, tal como se demuestra en los numerosos ejemplos que se encuentran en bibliografía.¹²² No obstante, el potencial sintético de esta reacción aún no ha sido estudiado en su totalidad ya que, aunque se ha revelado la importancia de los factores estéricos en la obtención de diferentes regioisómeros en la reacción de autocondensación de 5-*H*-2-formilpirroles, la influencia de factores electrónicos y de la naturaleza de los sustituyentes del pirrol aún no ha sido explorada. Asimismo, tampoco existen antecedentes en la literatura sobre el alcance de la reacción de autocondensación sobre otros aldehídos heterocíclicos, lo que podría abrir un nuevo campo de investigación en la síntesis de oligoheterociclos.

2.2. Objetivos del capítulo.

El principal objetivo de este capítulo es el estudio del alcance de la reacción de autocondensación en medio ácido, utilizando para ello diferentes 5-(hetero)aril-2-carbaldehídos heterocíclicos (**Esquema 2.8**). Esto permitirá desarrollar nuevas metodologías para la síntesis de compuestos tetra(hetero)arílicos simétricos, estudiar la versatilidad de la reacción de autocondensación y determinar la influencia de factores electrónicos sobre ella.

¹²² Algunos ejemplos: a) B. R. Groves, T. S. Cameron, A. Thompson, *Org. Bio. Chem.* **2017**, *15*, 7925-7935; b) J. Li, Q. Zhang, J. Yin, C. Yu, K. Cheng, Y. Wei, E. Hao, L. Jiao, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5696-5699; c) L. Cunha Dias de Rezende, M. Menezes Vaidergorn, J. C. Biazzotto Moraes, F. da Silva Emery, *J. Fluoresc.*, **2014**, *24*, 257-266; d) Z. Zang, D. Dolphin, *Chem. Commun.* **2009**, 6931-6933; e) E. V. Antina, L. A. Antina, G. B. Guseva, M. B. Berezin, A. I. V'yugin, A. S. Semeikin, A. A. Ksenofontov, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2014**, *59*, 578-586.



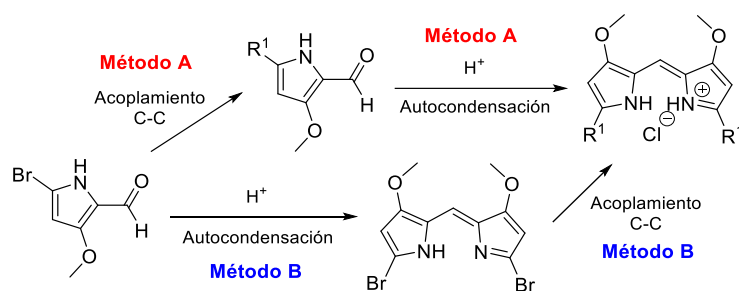
Esquema 2.8. Reacción de autocondensación con diferentes aldehídos heterocíclicos.

Para completar nuestro proyecto, se estudiarán las propiedades fotofísicas de los compuestos tetra(hetero)arílicos sintetizados, evaluando el efecto de diferentes factores, y se analizará su potencial como transportadores de aniones en modelos de vesículas lipídicas.

2.3. Discusión de resultados.

2.3.1. Síntesis de α -(hetero)aril dipirrometenos.

Para el estudio sintético de este capítulo se han ensayado dos rutas sintéticas (**Esquema 2.9**). En primer lugar, el estudio se centrará en optimizar la reacción de autocondensación de aldehídos pirrólicos en medio ácido, previamente descrita por el grupo de la profesora Thompson,⁸⁹ como método para la obtención de diferentes α -(hetero)aril dipirrometenos simétricos (**Método A**). La introducción de anillos arílicos y heteroarílicos, diferentemente sustituidos, en la posición C5 de los pirrol-2-carbaldehídos permitirá evaluar la influencia que pueden tener los factores electrónicos y estéricos en la reacción de autocondensación, lo que facilitará explorar el alcance de este método y su potencial para ser empleado con otro tipo de aldehídos heterocíclicos. Además, se exploró la autocondensación de un aldehído pirrólico bromado en su posición *alfa* para generar un dipirrometeno que pueda funcionalizarse a posteriori mediante reacciones de acoplamiento cruzado C-C, siendo ésta una ruta sintética alternativa para la obtención de los α -(hetero)aril dipirrometenos simétricos (**Método B**).

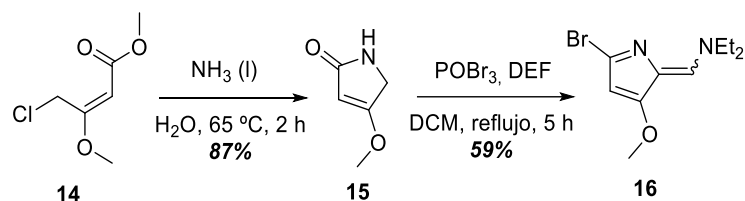


Esquema 2.9. Metodologías sintéticas exploradas para la obtención de α -(hetero)aril dipirrometenos simétricos.

Estas dos estrategias utilizan como reactivo de partida un pirrol bromado, sistema clave para la construcción de sistemas de dipirrometeno diferentemente sustituidos. Para la síntesis de este sistema se partió del (E)-4-cloro-3-metoxi-2-butenato de metilo **14**,¹²³ éster comercial (**Esquema 2.10**). Este éster al ser tratado con una disolución acuosa de amoníaco origina la γ -

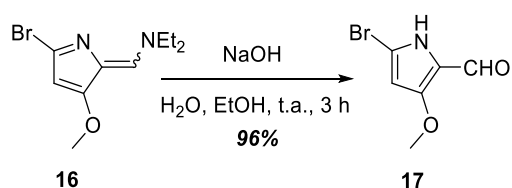
¹²³ a) L. Duc, J. F. McGarrity, T. Meul, A. Warm, *Synthesis* **1992**, *4*, 391-394; b) K. Daïri, Y. Yao, M. Faley, S. Tripathy, E. Rioux, X. Billot, D. Rabouin, G. Gonzalez, J. F. Lavallée, G. Attardo, *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 1051-1054; c) L. N. Aldrich, E. S. Dawson, C. W. Lindsley, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1048-1051.

lactama **15**, que al reaccionar con dietilformamida y oxibromuro de fósforo origina la bromo-enamina **16** en una reacción de Vilsmeier-Haack.



Esquema 2.10. Síntesis de la bromo-enamina **16**.

El producto **16** no solo abre la posibilidad de sintetizar nuevos aldehídos pirrólicos a través de reacciones de acoplamiento cruzado, sino que, además, permite obtener con excelente rendimiento el aldehído pirrólico bromado **17**, mediante un proceso de hidrólisis en medio básico a temperatura ambiente (**Esquema 2.11**).^{122b}



Esquema 2.11. Síntesis del aldehído pirrólico bromado **17** por hidrólisis básica de **16**.

2.3.1.1. Síntesis de α -(hetero)aril dipirrometenos simétricos por el método A.

Síntesis de los precursores sintéticos de los de α -(hetero)aril dipirrometenos.

Inicialmente se llevó a cabo la síntesis de una batería de 5-(hetero)aril-3-metoxi-2-carbaldehídos pirrólicos, para determinar el alcance de la reacción de autocondensación de aldehídos pirrólicos así como la influencia de factores electrónicos y estéricos en ésta. Para la obtención de estos precursores se emplearon reacciones de acoplamiento cruzado, de tipo Suzuki-Miyaura y Sonogashira, y cicloadiciones azida-alquino catalizadas por cobre (CuAAC).

A. Reacciones de acoplamiento cruzado C(sp²)-C(sp²).

El desarrollo de las reacciones de acoplamiento cruzado, catalizadas por metales de transición, ha supuesto una revolución en la formación de enlaces carbono-carbono durante las últimas décadas.¹²⁴ Estas nuevas metodologías sintéticas han cambiado los protocolos de preparación de muchos productos y, no solo son cruciales para la obtención de moléculas bioactivas o el desarrollo de medicinas y agroquímicos, sino que además tienen un papel clave para el desarrollo de nuevos materiales.¹²⁵ La capacidad de estas reacciones para generar compuestos de alta complejidad estructural de un modo eficiente y más ecológico, a partir de sustratos más económicos, accesibles y capaces de reaccionar en condiciones más suaves,¹²⁶ ha incrementado notablemente su popularidad.

¹²⁴ A. Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling reactions*, (Eds.: A. Meijere, F. Diederich) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2004**.

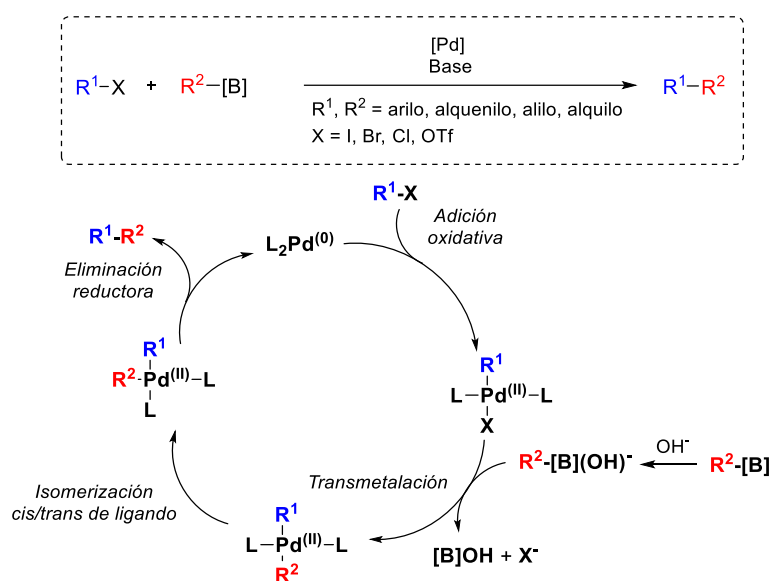
¹²⁵ A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722-6737.

¹²⁶ P. Prediger, A. V. Moro, C. W. Nogueira, L. Savegnago, P. H. Menezes, J. B. T. Rocha, G. Zeni, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786-3792.

Las grandes ventajas que ofrece esta química se han aprovechado para la síntesis de una batería de aldehídos pirrólicos diferentemente sustituidos, mediante el empleo de reacciones de Suzuki-Miyaura y Sonogashira, dos de los acoplamientos cruzados catalizados por paladio más estudiados.

Reacción de Suzuki-Miyaura

Las reacciones de Suzuki-Miyaura permiten formar enlaces C-C entre compuestos organoborados y electrófilos orgánicos (haluros o triflatos) a través de un proceso catalizado por paladio en presencia de una base (**Esquema 2.12**). El mecanismo de esta reacción, cuando se emplean bases acuosas, se inicia con la adición oxidativa de un haluro (o pseudohaluro) orgánico al catalizador de Pd(0), formando un halocomplejo de Pd(II) intermedio. Posteriormente, se produce un proceso de transmetalación con el organoborano y, tras una isomerización *cis/trans* del intermedio R¹-Pd(II)-R², los restos orgánicos se liberan en la eliminación reductora dando lugar al producto del acoplamiento cruzado, regenerando el catalizador.¹²⁷



Esquema 2.12. Reacción general de Suzuki-Miyaura y ciclo catalítico a través del cual transcurre.

Utilizando reacciones de acoplamientos cruzados Suzuki-Miyaura se sintetizaron una serie de aldehídos pirrólicos 5-aril sustituidos **19a-g** (**Tabla 2.1**). Estas reacciones se llevaron a cabo haciendo reaccionar el derivado halogenado **16** con los correspondientes ácidos borónicos **18a-g** (1.1 equiv.) en una mezcla 1,4-dioxano y agua (9:1, v/v) a 110 °C durante 16 h, en presencia del catalizador Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv) y de la base Na₂CO₃ (3.0 equiv). Además de la reacción de acoplamiento, en el medio de reacción tenía lugar la hidrólisis de la enamina lo que originaba el aldehído correspondiente. Dependiendo de la naturaleza del ácido borónico utilizado el resultado final es muy diferente.

Por lo general, en la reacción de Suzuki la etapa de adición oxidativa es la etapa limitante. Sin embargo, en la síntesis de los aldehídos pirrólicos **19a-g**, el derivado halogenado es común en todos los casos, por lo que la transmetalación será la etapa que condiciona el resultado de estas reacciones. Aunque las etapas de adición oxidativa y eliminación reductora han sido estudiadas

¹²⁷ a) A. R. Martin, Y. Yang, *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 221-230; b) V. Pardo Rodríguez, Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Madrid (España), **2012**; c) N. Miyaura, K. Yamada, H. Suginome, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 972-980.

extensamente y están bien establecidas,¹²⁸ la etapa de transmetalación de la reacción de Suzuki aún sigue siendo objeto de debate, probablemente debido a que ésta se ve muy influenciada por las condiciones de reacción.^{124,129} Una de las hipótesis más aceptadas sobre esta etapa, es la que propone que los aniones hidroxilo, formados por efecto de la base sobre el medio acuoso, reaccionan con el compuesto organoborado formando un anión borato mediante una reacción ácido-base.¹³⁰ La mayor reactividad de estos aniones favorece su inserción en el complejo de paladio R¹-Pd(II)-X durante el proceso de transmetalación.¹³¹ Además, Lima *et al.* estudiaron el papel que podrían tener la base y la naturaleza de los ácidos borónicos en las reacciones de Suzuki,¹³² observando que el empleo de un exceso de base originaba los aniones borato de forma extensiva para todo tipo de ácido borónico, independientemente de su pK_a.

Tabla 2.1. Síntesis de los aldehídos pirrólicos **18a-g** mediante acoplamientos cruzados de Suzuki-Miyaura.

BrC1=CC=C(NC1=O)C=CNEt2 + R1-B(OH)2 $\xrightarrow[\text{Dioxano/H}_2\text{O, 110 }^\circ\text{C, o/n}]{\text{Pd(PPh}_3)_4, \text{Na}_2\text{CO}_3}$ R1C1=CC=C(NC1=O)C=O

16 + **18a-g** → **Aldehído pirrólico (19a-g)**

Entrada	18	R ¹	Aldehído pirrólico (19)	Rendimiento (%) ^a
1	18a		19a	52
2	18b		19b	80
3	18c		19c	20
4	18d		19d	35
5	18e		19e	70
6	18f		19f	58
8	18g		19g	35

Las reacciones se realizaron a partir de 0.97-0.76 mmol (200-250 mg) de **16**. ^aRendimiento del aldehído pirrólico, tras la purificación, referido a **16**.

Teniendo en cuenta estos resultados, es posible justificar los resultados obtenidos en la síntesis de los aldehídos pirrólicos **19a-h** (Tabla 2.1). La presencia de grupos dadores de electrones en la posición *para* del ácido fenilborónico (Tabla 2.1, Entradas 2 y 5) aumenta notablemente la nucleofilia del carbono unido al boro, haciendo al anión borato más reactivo para el proceso de transmetalación, lo que explica los elevados rendimientos obtenidos en las reacciones de Suzuki que dan lugar a los productos **19b** y **19e**. En el caso de la síntesis del producto **19d** (Tabla 2.1, Entrada 4), a pesar de que la amina es un grupo muy activante, se obtuvo con un rendimiento bastante bajo en el acoplamiento cruzado, lo que se puede explicar si consideramos que la amina se encuentra como una sal de hidrocloreuro. Así, parte de la base adicionada para llevar a cabo la reacción de Suzuki se emplearía para neutralizar

¹²⁸ J. K. Stille, K. S. Y. Lau, *Acc. Chem. Res.*, **1977**, *10*, 434-442; b) A. Gillie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4933-4941.

¹²⁹ P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4704-4734.

¹³⁰ A. Pelter, K. Smith, H. C. Brown, *Borane Reagents*, Academic Press, New York, **1988**.

¹³¹ N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54-57.

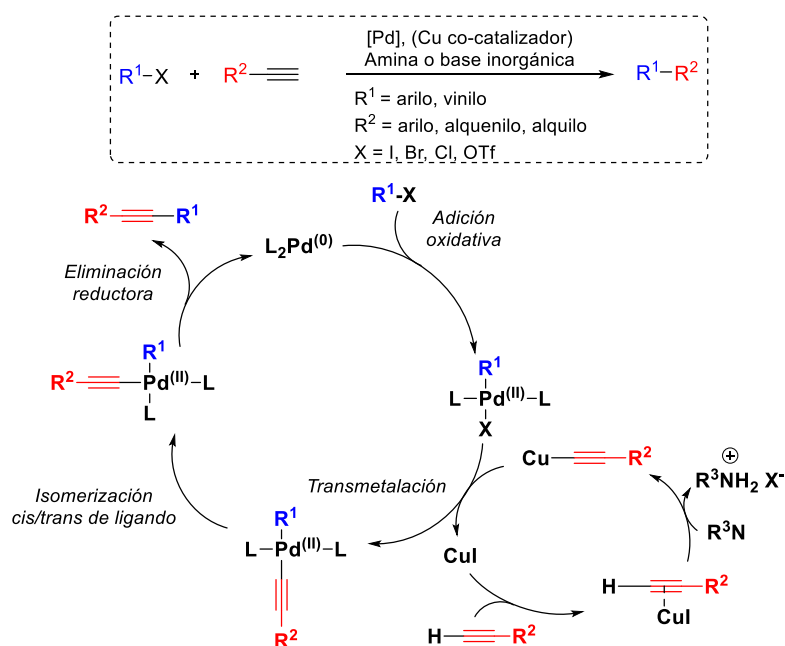
¹³² C. F. R. A. C. Lima, A. S. M. C. Rodrigues, V. L. M. Silva, A. M. S. Silva, L. M. N. B. F. Santos, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 1291-1302.

el clorhidrato de la amina, ralentizando la reacción de Suzuki al minimizar la formación del correspondiente anión borato, y disminuyendo así el rendimiento.

La naturaleza electrónica de los ácidos borónicos no solo influye en la cinética del proceso de transmetalación de las reacciones de Suzuki, sino también en reacciones competitivas, como la protodesboronación hidrolítica, más favorecida en aquellos derivados deficitarios en electrones con menores valores de pK_a .¹³³ La protodesboronación afectará a la estabilidad y disponibilidad del ácido borónico en el acoplamiento cruzado y, por tanto, influirá en el rendimiento de la reacción, como se observa en la síntesis del 5-(4-trifluorometilfenil)-1*H*-pirrol-2-carbaldehído **19c** (Tabla 2.1, Entrada 3).

Reacción de Sonogashira

La reacción de Sonogashira permite la formación de enlaces carbono-carbono entre el C(sp) terminal de un alquino y el C(sp²) de un haluro (o triflato) orgánico. El mecanismo para la reacción de Sonogashira, reacción co-catalizada por paladio y cobre, aún no está bien establecido, debido a la complejidad de analizar la acción combinada de ambos catalizadores. Sin embargo, generalmente se propone un mecanismo que consta de dos ciclos catalíticos convergentes (**Esquema 2.13**).¹³⁴



Esquema 2.13. Reacción general de Sonogashira y su ciclo catalítico.

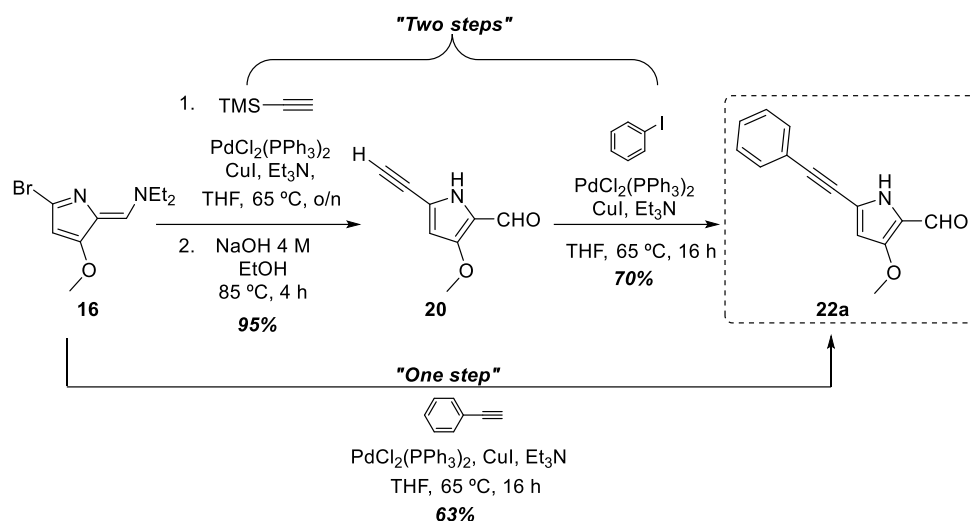
El “ciclo de paladio” se inicia con la adición oxidativa del haluro (o pseudohaluro) orgánico al catalizador de Pd(0) (etapa determinante de la velocidad de la reacción); a continuación, el haluro de Pd(II) intermedio sufre un proceso de transmetalación con el acetiluro de cobre, formado en el ciclo catalizado por el cobre. Finalmente, tras la isomerización *cis/trans* de ligandos, el producto del acoplamiento cruzado y el catalizador de paladio se liberan en la etapa de eliminación reductora. Como se observa, el “ciclo de paladio” presenta las características clásicas de los acoplamientos carbono-carbono, pero el mecanismo del “ciclo de cobre” aún no se conoce con exactitud. Una de las hipótesis más aceptadas postula que la base asiste a la

¹³³ H. G. Kuivila, J. F. Reuwer, J. A. Mangravite, *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 3081-3090.

¹³⁴ C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422-424.

formación de del acetiluro de cobre mediante la abstracción del protón acetilénico del alquino terminal, gracias a la ayuda del complejo π -alquino de cobre que hace que ese hidrógeno sea más ácido.¹³⁵

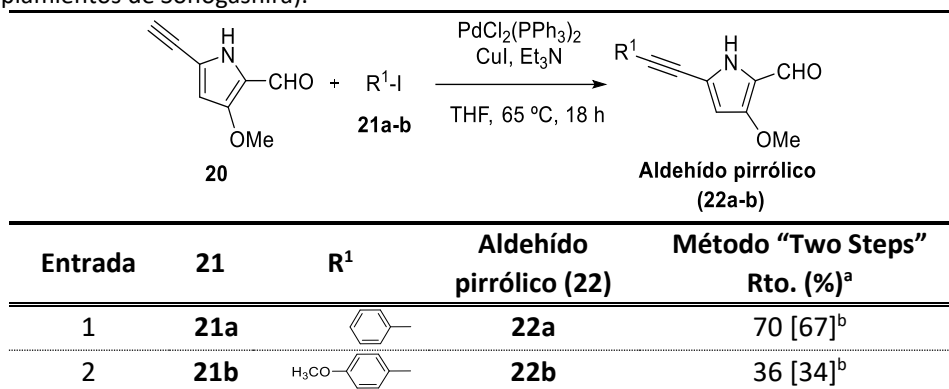
Para la síntesis del 3-metoxi-5-(fenil-etinil)-1H-pirrolo-2-carbaldehído **22a** se diseñaron dos estrategias sintéticas basadas en la reacción de Sonogashira (**Esquema 2.14**), empleando $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_4$ (0.02 equiv.) y CuI (0.04 equiv.) como catalizadores, trietilamina (1.5 equiv.) como base y tetrahidrofurano (THF) seco como disolvente. Ambas metodologías parten de la bromo-enamina **16**, pero mientras que la primera de ellas involucra dos acoplamientos cruzados (método *two steps*), la segunda solamente precisa de uno (método *one step*). Así, en el primer método se hace reaccionar **16** con trimetilsililacetileno (1.5 equiv.) para obtener, tras la desililación, el 5-etinil-3-metoxi-1H-pirrol-2-carbaldehído **20** que, en una segunda reacción de Sonogashira con iodobenceno (1.0 equiv), origina el aldehído **22a**. En la segunda estrategia, la reacción de acoplamiento entre el fenilacetileno y la bromo-enamina **16** origina el aldehído **22a** en una única etapa de síntesis.



Esquema 2.14. Estrategias diseñadas para la síntesis de **22a** a través de reacciones de Sonogashira.

Aunque ambos métodos originan **22a** con un rendimiento global similar, la mayor sencillez método *one step* lo convierte en el idóneo para la síntesis estos aldehídos pirrólicos. Sin embargo, el aldehído **22b** solo pudo sintetizarse la metodología en dos etapas, al no ser comercial el 4-metoxifenilacetileno, alquino necesario para la síntesis *one-step*. Cuando se comparan los rendimientos obtenidos para los aldehídos pirrólicos **22a-b** por el método *two steps*, se observa que el rendimiento global de **22a** es casi el doble del obtenido para **22b** (Tabla 2.2). Esto se debe a que la presencia del grupo metoxi en el derivado halogenado **21b** provoca un incremento de la densidad electrónica del sistema, lo que disminuye su reactividad en la etapa de adición oxidativa del ciclo catalítico y, por tanto, el rendimiento en la segunda etapa.

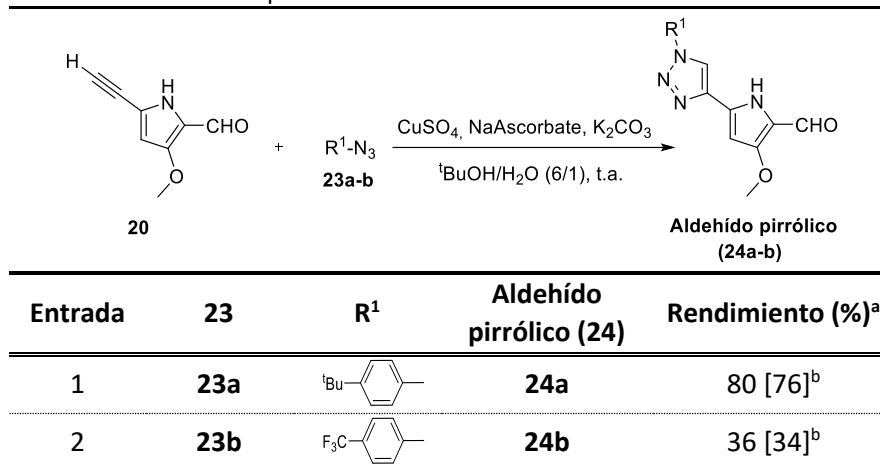
¹³⁵ R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874-922.

Tabla 2.2. Síntesis de los aldehídos pirrólicos **22a-b** mediante el método “two steps” (combinación de dos acoplamientos de Sonogashira).

En ambos casos la reacción se llevó a cabo utilizando de 1.8 mmol de **20**. ^aRendimiento del aldehído pirrólico, aislado tras la purificación, referido al **20**. ^bRendimiento global, considerando los dos pasos de reacción, a partir del derivado **16**.

B. Reacciones de CuAAC.

Además de las reacciones de acoplamiento cruzado anteriormente mencionadas, también se prepararon aldehídos pirrólicos que incluían en su estructura 1,2,3-triazoles, disustituidos en sus posiciones 1 y 4, mediante reacciones CuAAC. Empleando la metodología descrita en la literatura para este tipo de reacciones,⁷⁸ se prepararon los aldehídos pirrólicos **24a-b** haciendo reaccionar el alquino **20**, resultante de la reacción de Sonogashira entre la enamina **16** y el trimetilsililacetileno, con las correspondientes azidas aromáticas *para* sustituidas **23a-b** (Tabla 2.3).

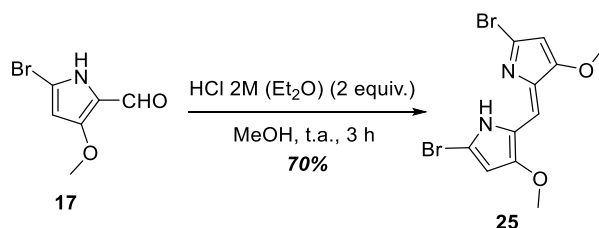
Tabla 2.3. Síntesis de los aldehídos pirrólicos **24a-b** mediante reacciones CuAAC.

Se utilizaron 9.8 y 11.5 mmol de **20**, para **24b** para la síntesis de **24a** y **25b**, respectivamente. ^aRendimiento del aldehído pirrólico **24** tras la purificación, referido a **20**. ^bRendimiento global de la obtención a partir del derivado **16**.

Síntesis de dipirrometenos simétricos α -funcionalizados por autocondensación de aldehídos pirrólicos en medio ácido.

Una vez obtenidos los 5-(hetero)aril-3-metoxi-2-carbaldehído pirroles, se procedió a estudiar la reacción de autocondensación con estos sistemas. Inicialmente se optimizaron las condiciones experimentales para llevar a cabo las reacciones de autocondensación, tomando como referencia las propuestas por Thompson y sus colaboradores.^{89,90}

Para realizar esta optimización se empleó el aldehído pirrólico **17** y, manteniendo el metanol como disolvente, se probaron diferentes condiciones de reacción variando la concentración de ácido clorhídrico, la temperatura y la atmósfera del medio de reacción. En las reacciones que, bajo atmósfera inerte, se emplearon temperaturas de reflujo y/o ácido clorhídrico concentrado (36 % v/v, 5 equiv.) se detectó una cinética de reacción rápida, pero los crudos mostraban la aparición de algunas impurezas. Además, cuando estas condiciones de reacción se replicaban en atmósfera oxidante (abierta, sin purgar con nitrógeno), se observaba la formación de multitud de impurezas en el crudo de reacción, lo que demostraba la importancia de llevar a cabo la reacción bajo atmósfera inerte. Así, los resultados más favorables se obtuvieron cuando la reacción de autocondensación se realizaba bajo atmósfera de nitrógeno, en un disolvente previamente desoxigenado, a temperatura ambiente y con un exceso de HCl 2M en éter dietílico (2 equiv.). Con estas condiciones de reacción, aunque la cinética se ralentizaba ligeramente respecto a la de otras pruebas, el crudo de reacción era más limpio y se alcanzaban rendimientos más elevados en la formación de **25** (**Esquema 2.15**).



Esquema 2.15. Reacción de autocondensación del aldehído pirrólico **17** empleando las condiciones experimentales óptimas.

Aunque con esta metodología sintética se obtienen los dipirrometenos como sales de hidrocloreto, el dipirrometeno dibromado **25** no pudo ser aislado puro en su forma protonada. Al tratar de protonar **25**, obtenido como neutro tras la purificación por columna cromatográfica del crudo de la reacción, se observa la aparición de nuevas impurezas, lo que indica una cierta inestabilidad de este dipirrometeno en medio ácido.

Una vez establecidas las condiciones experimentales más apropiadas para la reacción de autocondensación en medio ácido, se procedió a llevar a cabo dicha reacción con los diferentes aldehídos pirrólicos sintetizados (**Tabla 2.4**).

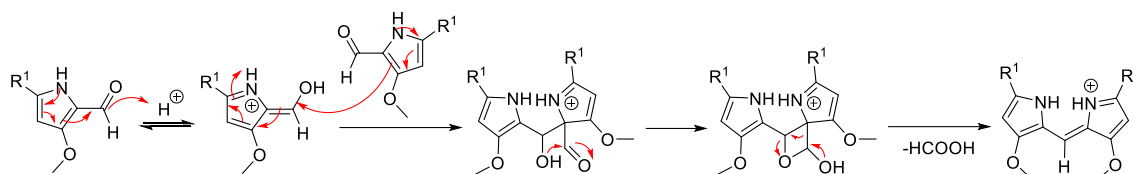
Tabla 2.4. Síntesis de los dipirrometenos **26a-g**, **27a-b** y **28a-b** por autocondensación en medio ácido de los correspondientes aldehídos pirrólicos.

Aldehído pirrólico (19a-g, 22a-b, 24a-b) $\xrightarrow[\text{MeOH, t.a.}]{\text{HCl 2M (Et}_2\text{O) (2 equiv.)}}$ Dipirrometeno (26a-g, 27a-b, 28a-b)

Entrada	Aldehído pirrólico (19, 22 y 24)	R ¹	Dipirrometeno (26, 27, 28)	Rendimiento (%) ^a
1	19a		26a	80 [42] ^b
2	19b		26b	100 [80] ^b
3	19c		26c	Trazas ^c
4	19d		26d	- ^d
5	19e		26e	- ^e
6	19f		26f	46 [27] ^b
7	19g		26g	42 [15] ^b
8	22a		27a	45 [30] ^b
9	22b		27b	64 [22] ^b
10	24a		28a	100 [76] ^b
11	24b		28b	92 [32] ^b

Los tiempos de reacción, cuando la carga de aldehído era de 0.02 mmol, variaron entre 2 y 5 horas (según el sustrato empleado), alargándose al emplear mayores cantidades de aldehído (con 0.06 mmol las reacciones se mantuvieron 16 horas). ^aRendimiento de la autocondensación, tras la purificación, referido al aldehído pirrólico. ^bRendimiento global calculado a partir de la bromo-enamina **16** (Método A). ^cLa conversión del aldehído **19c** es muy pequeña, incluso calentando a 65 °C. ^dSe recupera el aldehído de partida sin transformar. ^eLa reacción transcurre con una conversión completa, pero el producto **26e** no se caracteriza por su baja solubilidad.

Empleando como precursores de esta reacción los aldehídos pirrólicos **19**, se obtuvieron los dipirrometenos **26** con diferentes rendimientos. Los mejores resultados se alcanzaron al utilizar aldehídos pirrólicos con sustituyentes ricos en electrones, excepto para el 4-aminofenil derivado **20d**, que en el medio de reacción pasaría a sal de amonio y, por tanto, a ser un grupo desactivante. Estos resultados pueden explicarse a partir del mecanismo de la reacción propuesto por Thomson *et al.* y adaptado a nuestros sistemas (**Esquema 2.16**).⁹⁰ La presencia de grupos dadores de electrones incrementa la densidad de carga del sistema, favoreciendo la protonación del aldehído. Esta protonación favorece el ataque nucleófilo de una segunda molécula del pirrol-2-carbaldehído impulsando la reacción hacia la formación del dipirrometeno **26**. Por el contrario, la existencia de grupos extractores de carga en el sustituyente aromático en C5 del pirrol, como el 4-trifluorometilfenil derivado **19c**, disminuye la basicidad del oxígeno del aldehído, lo que dificulta la formación de la especie protonada y, por tanto, el ataque nucleófilo de la segunda molécula de pirrol-2-carbaldehído, lo que limita la formación del dipirrometeno. Los resultados obtenidos en la síntesis de los alquínil y triazolil derivados **27** y **28** se pueden explicar siguiendo el mismo razonamiento.

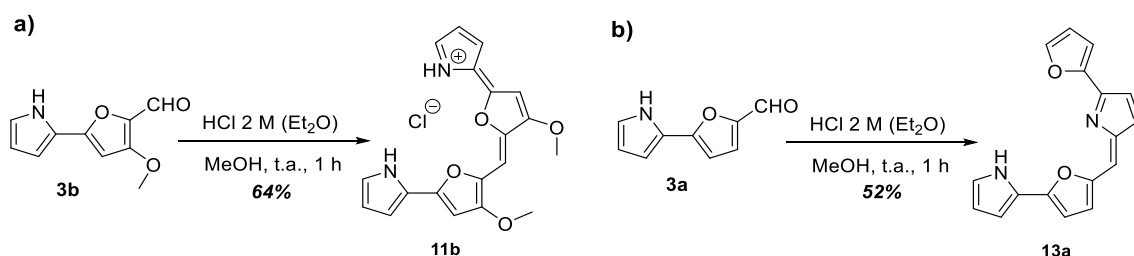


Esquema 2.16. Mecanismo propuesto para la autocondensación de 5-(hetero)aril-3-metoxi-2-carboxaldehydos pirrólicos en medio ácido.

Tras el análisis de estos resultados se puede concluir que, aunque la reacción de autocondensación en medio ácido con diferentes aldehídos pirrólicos permite sintetizar una gran variedad de dipirrometenos α -funcionalizados simétricos, ésta se ve condicionada por la reactividad del aldehído precursor, influida notablemente por su sustitución y naturaleza electrónica de ésta.

Extensión del uso de la reacción de autocondensación para la síntesis de compuestos tetra(hetero)cíclicos a partir de aldehídos de furano y tiofeno.

En el primer capítulo de esta tesis doctoral se estudió la reacción de autocondensación con los derivados de furfural **3a** y **3b** (Capítulo 1, sección “1.3.1.2.3. Tetraheterocyclic compounds”). Al llevar a cabo la reacción con estos aldehídos se observó que, aunque ésta tenía lugar, existían notables diferencias en los resultados obtenidos con cada uno de ellos, debido a la influencia de factores estéricos y electrónicos (**Esquema 2.17**). Así, cuando la reacción de autocondensación se llevaba a cabo con el 3-metoxi-5-(1*H*-pirrol-2-il)furan-2-carbaldehído **3b** se obtenía el compuesto tetraheterocíclico simétrico **11b**, mientras al utilizar el 5-(1*H*-pirrol-2-il)furan-2-carbaldehído **3a** se obtenía el sistema asimétrico **13a**.



Esquema 2.17. Autocondensación en medio ácido del aldehído **3b** (a) y **3a** (b).

Teniendo en cuenta este resultado decidimos explorar el alcance de la reacción de autocondensación con aldehídos heterocíclicos derivados del tiofeno. Además de los derivados comerciales **29a** y **29b**, se utilizaron los derivados **30a** y **30b**, sintetizados a partir de los primeros a través de reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura.

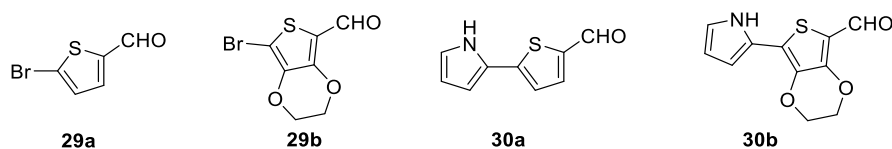


Figura 2.5. Derivados de tiofeno utilizados para explorar el alcance de la reacción de autocondensación.

Cuando la reacción de autocondensación se llevó a cabo con los aldehídos comerciales **29a** y **29b**, utilizando las condiciones experimentales optimizadas para los derivados de pirrol, se observó que ésta no evolucionaba y que los reactivos de partida se mantenían sin transformar. Asimismo, al utilizar los aldehídos **30a** y **30b**, más reactivos debido a la presencia de anillos pirrólicos periféricos, aunque se observaba una conversión completa de los reactivos de partida, no se obtuvieron resultados concluyentes, ya que en ambos casos los productos obtenidos eran muy insolubles.

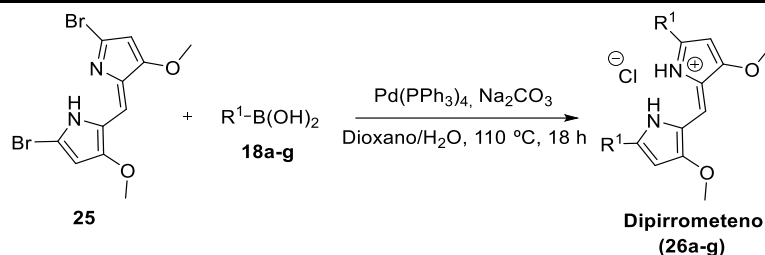
Estos resultados, a pesar de ser preliminares, indican que los aldehídos heterocíclicos más apropiados para llevar a cabo la reacción de autocondensación son los pirrólicos, especialmente aquellos con sustituyentes dadores de electrones. Igualmente, la reacción de autocondensación parece ser extensible a derivados de furfural.

2.3.1.2. Síntesis de α -(hetero)aril dipirrometenos simétricos por el método B.

La obtención del dipirrometeno dibromado **25**, mediante la reacción de autocondensación, abre la puerta al diseño de una nueva metodología sintética para la obtención de dipirrometenos α -funcionalizados simétricos, basada en la funcionalización de **25** a través de reacciones de acoplamiento cruzado.

Siguiendo esta estrategia, los dipirrometenos **26** se prepararon a través de acoplamientos cruzados de Suzuki-Miyaura dobles (**Tabla 2.5**), que se llevaron a cabo haciendo reaccionar **25** con los correspondientes ácidos borónicos (2.2 equiv.) en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (9/1) a 110 °C durante 18 horas, utilizando Pd(PPh₃)₄ como catalizador (0.2 equiv.) y Na₂CO₃ como base (8.0 equiv.).

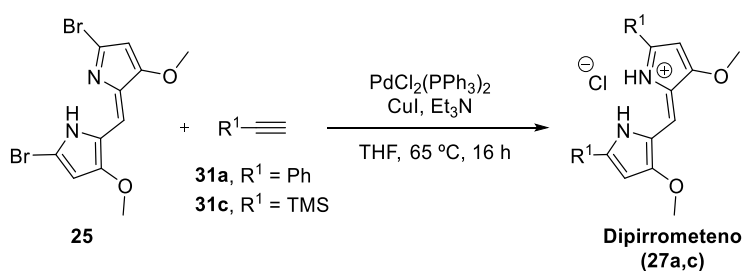
Los rendimientos obtenidos para esta serie de dipirrometenos fueron variables (**Tabla 2.5**), observándose la misma tendencia que en la síntesis de los pirrol-2-carbaldehídos **18a-g**. Como se comentó anteriormente, al trabajar con exceso de base, la reactividad de las especies organoboradas gobernará el proceso de transmetalación (etapa limitante en esta serie al emplearse el mismo derivado halogenado) y condicionará el rendimiento de la reacción de Suzuki (**Esquema 2.12**). Así, los acoplamientos de Suzuki-Miyaura de esta serie que transcurrieron con mayor rendimiento fueron aquellos que empleaban los ácidos borónicos más nucleófilos (dotados con grupos dadores de electrones sobre los anillos de fenilo periférico o con anillos heterocíclicos π -excedentes), al presentar una mayor reactividad como aniones borato e insertarse más fácilmente en el complejo R¹-Pd(II)-X durante el proceso de transmetalación. Es interesante destacar el hecho de que, a pesar del bajo rendimiento obtenido en la síntesis del trifluorometil derivado **26c**, por la reducida reactividad del ácido borónico precursor, dicho producto pudo ser aislado, a diferencia del resultado obtenido utilizando el método A.

Tabla 2.5. Síntesis de los dipirrometenos **26a-g** con acoplamientos cruzados de Suzuki-Miyaura.


Entrada	18	R ¹	Dipirrometeno (26)	Rendimiento (%) ^a
1	18a		26a	46 [31] ^b
2	18b		26b	80 [54] ^b
3	18c		26c	16 [11] ^b
4	18d		26d	- ^c
5	18e		26e	- ^d
6	18f		26f	70 [47] ^b
7	18g		26g	33 [22] ^b

Todas las reacciones se realizaron a partir de 0.03 mmol de **25**. ^aRendimiento de la reacción de Suzuki doble, tras el apropiado procedimiento de purificación, referido al derivado dibromado **25**. ^bRendimiento global a partir de la bromo-enamina **16**. ^cLa reacción se llevó a cabo variando ligeramente el procedimiento experimental de Suzuki: inicialmente, se neutralizó la sal de hidrocioruro del ácido borónico en THF, mediante su tratamiento con una disolución acuosa de Na₂CO₃ (16 equiv.), y, a continuación, en un proceso *one-pot*, se adicionó **25** junto al catalizador de paladio. Tras calentar a reflujo durante 18 horas, el producto **26d** se detectó en el crudo de reacción, pero no pudo ser purificado. ^dNo pudo ser aislado por su baja solubilidad.

Además de la reacción de Suzuki-Miyaura, se investigó el potencial de los acoplamientos cruzados de Sonogashira (**Esquema 2.18**). Estas reacciones se llevaron a cabo haciendo reaccionar el dipirrometeno dibromado **25** con el correspondiente alquino terminal (3.0 equiv.) durante 16 horas a 65 °C, utilizando PdCl₂(PPh₃)₂ (0.04 equiv.) y CuI (0.08 equiv) como catalizadores, trietilamina (5.0 equiv) como base y THF seco como disolvente.


Esquema 2.18. Acoplamientos de Sonogashira para la obtención de los dipirrometenos **27a,c**.

Sin embargo, la obtención de los dipirrometenos **27a** y **27c** no fue posible a través de esta metodología, lo que podría explicarse teniendo en cuenta la excelente capacidad para coordinar metales de los dipirrometenos.⁹⁸ En la literatura, existen numerosos ejemplos que describen la formación de complejos de Pd(II) con dipirrometenos mediante el uso de catalizadores de paladio similares al utilizado en nuestra metodología, como el Pd(AcO)₂,^{120,136} o el

¹³⁶ a) A. Béziau, S. A. Baudron, A. Fluck, M. W. Hosseini, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 14439-14448; b) H. Maeda, T. Nishimura, A. Tsujii, K. Takaishi, M. Uchiyama, A. Muranaka, *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 1078-1080.

$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})$.¹³⁷ No obstante, el hecho de que las reacciones de Suzuki-Miyaura, que utilizan **25** como reactivo precursor y utilizan $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ como catalizador, transcurriesen de un modo favorable, sugiere que **25** pudiese estar coordinándose preferentemente con el Cu(I) presente en yoduro de cobre, co-catalizador las reacciones de Sonogashira. Así, esta formación de complejos metálicos entre el ligando **25** y los catalizadores de la reacción dificultaría que el acoplamiento cruzado de Sonogashira tuviese lugar.

Estos resultados permiten concluir que, aunque esta nueva metodología sintética permite obtener toda clase de dipirrometenos a través de acoplamientos de tipo Suzuki-Miyaura, solventando en algunos casos las limitaciones que se observaban en el método A; este método no es compatible con la síntesis de dipirrometenos a través de reacciones de Sonogashira por la alta naturaleza coordinante de **25**.

2.3.2. Propiedades fotofísicas.

Debido a su complejo sistema cromofórico, los dipirrometenos α -sustituídos **25-28** y **VIII**¹³⁸ son unas sustancias fuertemente coloreadas y presentan unas propiedades fotofísicas muy interesantes. Los espectros de absorción UV-visible de las sales de hidrocloreto de los dipirrometenos **26-28** y **VIII** (Figura 2.6) presentan una banda de absorción principal, con elevados coeficientes de absorptividad molar ($\epsilon = 3\text{-}12 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), en la región del espectro electromagnético visible entre 400 y 650 nm, debida a las transiciones electrónicas entre sus bandas $\pi-\pi^*$. Asimismo, en todos los compuestos se observa un hombro, o banda secundaria de absorción, desplazado hipsocrómicamente e hipocrómicamente respecto a la banda principal.

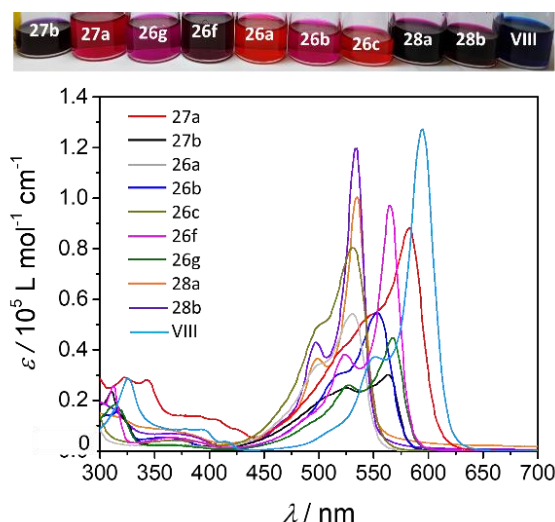


Figura 2.6. Arriba: fotografías tomadas con luz ambiente de las sales de hidrocloreto de los dipirrometenos **26-28** y **VIII** a la concentración de 1 mM en cloroformo. Abajo: espectros de absorción UV-visible los dipirrometenos **26-28** y **VIII** en cloroformo.

¹³⁷ a) A. Rago, C. Guérin, E. Framery, L. Jean-Gérard, C. Comby-Zerbino, P. Dugourd, B. Andrioletti, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2020**, 4409-4414; b) C. Eerdun, T. H. T. Nguyen, T. Okayama, S. Hisanaga, J. Setsune, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 5777-5786.

¹³⁸ Producto natural tetrapirrólico. Su estructura está incluida en el Capítulo 1 de esta tesis (sección "1.1. Background.")

Las características espectrales (posición, intensidad y forma de las bandas) de un compuesto vienen determinadas, principalmente, por su estructura electrónica y la geometría molecular.¹³⁹ Teniendo en cuenta esto, se quiso determinar la influencia que tenían diferentes variaciones en la estructura química de los dipirrometenos, que modifican la distribución electrónica molecular, en sus propiedades de absorción y emisión.

Efecto de las variaciones en la estructura química en la fotofísica de los dipirrometenos:

Para los dipirrometenos **25**,¹⁴⁰ **26-28** y **VIII** se puede observar como la sustitución con anillos aromáticos con diferente naturaleza electrónica, así como la introducción de grupos capaces de extender la conjugación, tienen un claro efecto en sus propiedades fotofísicas (**Tabla 2.6**).

El aumento de la conjugación en un dipirrometeno supone un cambio en la unidad cromofórica, lo que repercute en las características espectrales del compuesto (**Tabla 2.6, Figura 2.7.a**). De esta manera, el reemplazo de los bromos del dipirrometeno **25** por anillos arílicos, o heteroarílicos, conlleva un fuerte desplazamiento de los máximos de absorción hacia el rojo, como consecuencia de la extensión en la conjugación de la molécula.^{96,141} Asimismo, este desplazamiento batocrómico se ve aún más acentuado al introducir grupos alquino entre el núcleo de dipirrometeno y los grupos arilo periféricos (**Tabla 2.6, Figura 2.7.a**, compuestos **27a-b**), debido a un mayor incremento de la deslocalización electrónica.

La variación de los anillos aromáticos en *alfa* del núcleo de dipirrometeno provoca importantes variaciones en la estructura electrónica de los dipirrometenos y, por consiguiente, también afecta a sus propiedades fotofísicas (**Tabla 2.6, Figura 2.7.b**). Este efecto puede observarse al comparar los espectros de absorción de los compuestos **VIII**, **26a**, **26f** y **26g**. Cuando los anillos de fenilo en α del dipirrometeno (**26a**) se reemplazan por anillos π -excedentes heterocíclicos (como el furano (**26f**), el tiofeno (**26g**) o el pirrol (**VIII**)) unidos a través de su C2, se observa como el máximo de absorción de la banda principal se desplaza batocrómicamente (30-65 nm) como consecuencia de la conjugación extendida del sistema, especialmente marcada en el caso de **VIII**. Sin embargo, cuando se introducen grupos 1,2,3-triazoles, unidos a través de la posición 1 al dipirrometeno y sustituidos en 4 con grupos arilo *para*-funcionalizados (compuestos **29a,b**), la posición de las bandas permanece prácticamente invariable ya que se produce una conjugación cruzada entre el núcleo de dipirrometeno y los anillos heterocíclicos periféricos.

¹³⁹ a) W. Miao, E. Dai, W. Sheng, C. Yu, E. Hao, W. Liu, Y. Wei, L. Jiao, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6244-6247, b) E. Fernández Salvador, Tesis doctoral, Universidad Complutense de Madrid (España), **2001**.

¹⁴⁰ Este producto se encuentra como base libre (no pudo aislarse puro como especie protonada).

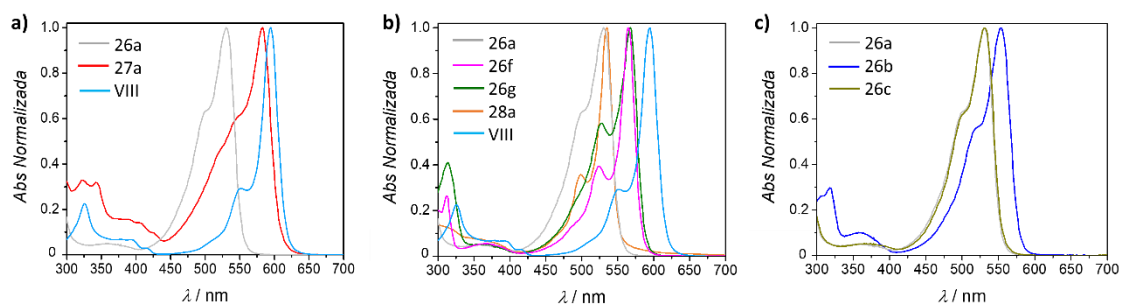
¹⁴¹ R. W. Guy, R. A. Jones, *Aust. J. Chem.* **1966**, *19*, 1871-1885.

Tabla 2.6. Espectroscopía de absorción de las sales de hidrocloreto de los dipirrometenos **26-29** en cloroformo.

Compuesto	$\lambda_{\text{abs}} / \text{nm}$ ($\epsilon / 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)
25^a	432 (0.405)
26a	530 (0.937), 499 (0.619), 363 (0.056)
26b	553 (0.547), 516 (0.299), 360 (0.055), 318 (0.163)
26c	531 (0.804), 500 (0.497), 372 (0.042)
26f	565 (0.610), 522 (0.345), 370 (0.044), 311 (0.201)
26g	568 (0.844), 527 (0.472), 380 (0.040), 314 (0.331)
27a	583 (0.883), 545 (0.529), 518 (0.390), 406 (0.125), 341 (0.281), 322 (0.291)
27b	563 (0.303), 524 (0.249), 311 (0.234)
VIII	595 (1.273), 550 (0.371), 417 (0.036), 394 (0.085), 325 (0.286)
28a	535 (0.864), 497 (0.338), 377 (0.066)
28b	534 (1.008), 496 (0.389), 463 (0.122), 375 (0.056), 311 (0.146)

Los espectros de absorción fueron adquiridos en un espectrofotómetro de UV-visible para disoluciones en cloroformo de los dipirrometenos **26-28** y **VIII** como sales de hidrocloreto. ^aEste compuesto se midió como base libre debido a que no fue posible aislarlo puro como especie protonada.

De igual manera, la variación de la naturaleza electrónica de los sustituyentes en *para* de los anillos de fenilo periféricos de los dipirrometenos también provoca variaciones en sus características espectrales. Al comparar los máximos de absorción en cloroformo de los α -arildipirrometenos **26a-c** (Tabla 2.6, Figura 2.7.c) se observa como la presencia de un grupo dador en la posición *para* de los anillos aromáticos periféricos, como en **26b** (553 nm), hace que el sistema presente mayor densidad electrónica y que aparezca un efecto batocrómico en sus bandas de absorción respecto al compuesto sin sustitución, **26a** (530 nm). Por el contrario, la presencia de grupos aceptores de electrones en la posición *para*, como en **26c** (531 nm), apenas supone variación en la posición de las bandas de absorción respecto a **26a**.

**Figura 2.7.** Superposición de los espectros de absorción UV-visible de los dipirrometenos **26a**, **27a** y **VIII** (a), **26a,f,g**, **28a** y **VIII** (b) y **26a-c** (c).

Las bandas de emisión de fluorescencia de las sales de hidrocloreto de los dipirrometenos **26-28** en cloroformo son, en todos los casos, un espejo de sus bandas principales de absorción. Las variaciones espectrales en emisión son semejantes a las detectadas en absorción al producirse cambios en la extensión de la conjugación o al variar la naturaleza electrónica de los grupos arilo en *alfa* de los dipirrometenos. Además, al contrario de lo que sucede con la absorbancia, la intensidad de emisión registrada para los compuestos de esta familia de dipirrometenos resultó ser, en general, bastante pobre (Figura 2.8).

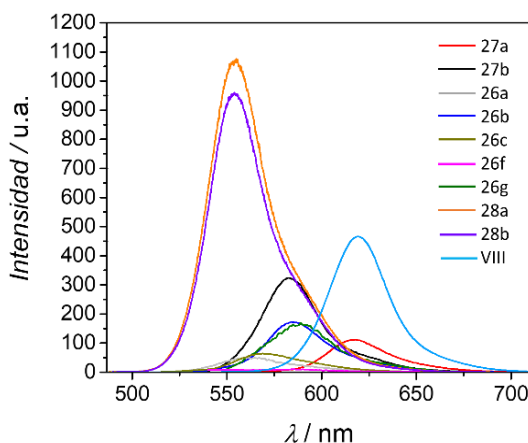


Figura 2.8. Espectros de emisión de fluorescencia de los dipirrometenos **26-28** en cloroformo a 10 μM (excepto **28a,b** y **28b,c** que se han medido a 30 μM).

Además de la estructura electrónica y la geometría molecular, el entorno en el que se encuentran los compuestos también tiene una gran influencia en sus propiedades fotofísicas y fotoquímicas. Efectos del disolvente, el pH, la concentración o la temperatura pueden variar las características espectrales de una molécula, ya que pueden modificar su comportamiento a nivel electrónico. Por este motivo, se quiso evaluar la influencia del microentorno en las propiedades de absorción y emisión de nuestra familia de dipirrometenos.

Efecto del estado de protonación en las propiedades fotofísicas de los dipirrometenos:

Los dipirrometenos son compuestos que pueden aislarse como sales (especie protonada) y como bases libres (especie neutra o desprotonada), aunque estas últimas suelen ser menos estables.¹⁴² Cada una de estas especies presenta unas características fotofísicas intrínsecas, lo que hace interesante extender nuestro estudio fotofísico para determinar las variaciones en los espectros de absorción y emisión resultantes de tener las especies protonadas o desprotonadas de los dipirrometenos.

Para los dipirrometenos **26-28**, el paso de las sales de hidrocloreuro a las especies neutras tuvo lugar mediante la adición de una base, trietilamina comercial (2.5 μL , 0.1% v/v), a la disolución en cloroformo del compuesto protonado (3 mL) de concentración 30 μM . Los espectros de absorción de los dipirrometenos protonados mostraban bandas más complejas y absorciones más intensas que los de las bases libres (**Figura 2.9**). El protón en los dipirrometenos protonados actúa como un grupo auxocromo, lo que provoca un incremento en la polarización del cromóforo y favorece su interacción con el disolvente. Este hecho, junto a un aumento en la simetría del sistema,¹⁴³ hace que los dipirrometenos protonados muestren bandas a mayores longitudes de onda (desplazadas batocrómicamente) que las especies neutras, similar a lo observado por Guseva *et al.* en su estudio con especies de dipirrometeno más sencillas.^{96,97} Por otro lado, las bandas en los espectros de emisión de los dipirrometenos en su forma protonada y neutra presentaban un comportamiento similar al observado en absorción (**Figura 2.9**): las bandas de las especies neutras aparecen desplazadas hipsocrómicamente respecto a las de las protonadas (excepto en el caso de **26c**). Asimismo, en la mayoría de los casos, los dipirrometenos presentaban una desactivación de su fluorescencia cuando se encontraban como bases libres.

¹⁴² H. Falk, A. Leodolter, *Monatsh. Chem.* **1978**, *109*, 883-897.

¹⁴³ R. W. Guy, R. A. Jones, *Aust. J. Chem.* **1965**, *18*, 363-371.

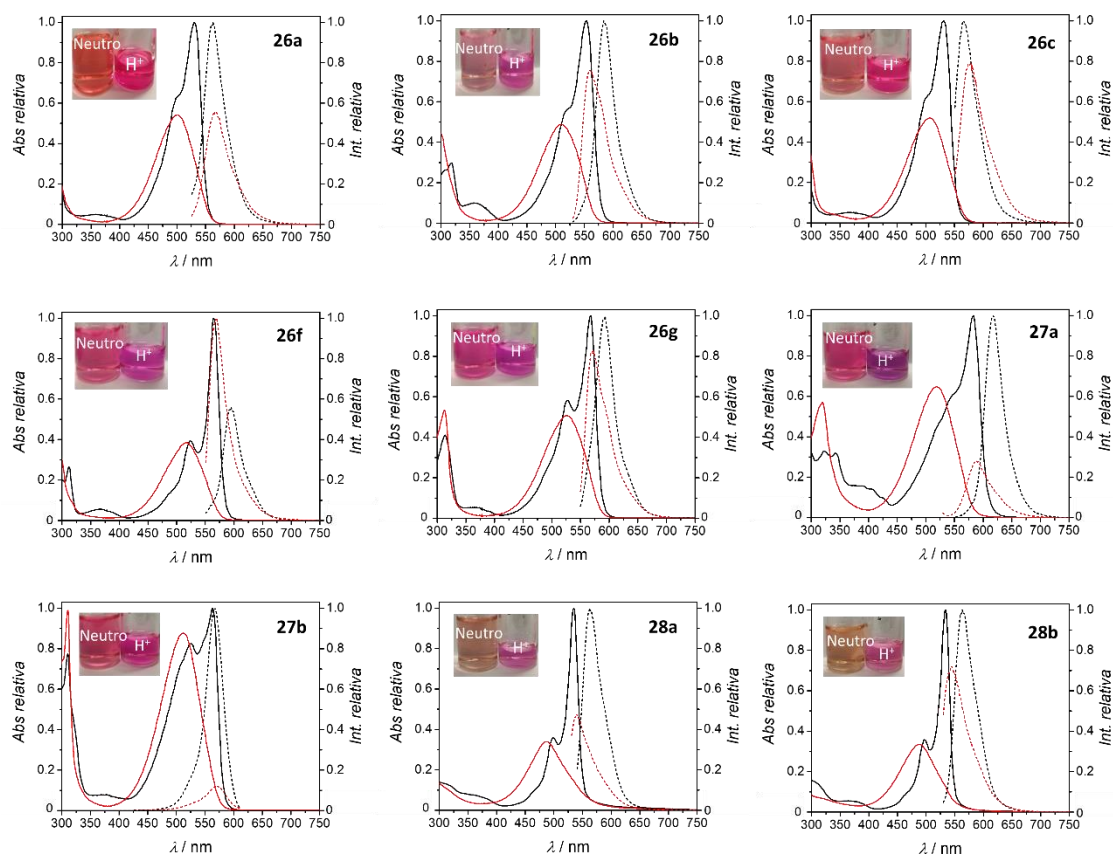


Figura 2.9. Espectros de absorción (línea sólida) y emisión de fluorescencia (línea discontinua) de los dipirrometenos **26-28** como especies protonadas (en negro) y desprotonadas (en rojo) en cloroformo a 30 μM . Las fotos fueron tomadas a luz ambiente en cloroformo a 30 μM y representan las formas neutras (imagen izquierda) y protonadas (imagen derecha) de los dipirrometenos.

La desprotonación de una sal de dipirrometeno en disolución no solo se alcanza al emplear una base. Guseva y sus colaboradores demostraron que el proceso de desprotonación de estos compuestos también puede ocurrir por las interacciones soluto-disolvente, la capacidad de asociación intermolecular entre cromóforos y la concentración. Para estudiar cómo afectan estos factores en los dipirrometenos **26-28**, se llevaron a cabo experimentos a concentración variable en cloroformo y de solvatocromismo.

Efecto de la concentración en las propiedades fotofísicas de los dipirrometenos:

Al analizar las variaciones en los espectros de absorción de los dipirrometenos **26-28** cuando su concentración era modificada se observó cómo, en un rango de entre 50 y 5 μM en cloroformo, era posible detectar el paso de las especies de dipirrometeno protonadas a las desprotonadas (**Figura 2.10**). Este proceso de desprotonación solvolítica se observa a través de un efecto hipsocrómico e hipocrómico de la banda principal de los dipirrometenos a medida que disminuye la concentración de dipirrometeno por dilución, consecuencia del paso de la especie protonada a la desprotonada.

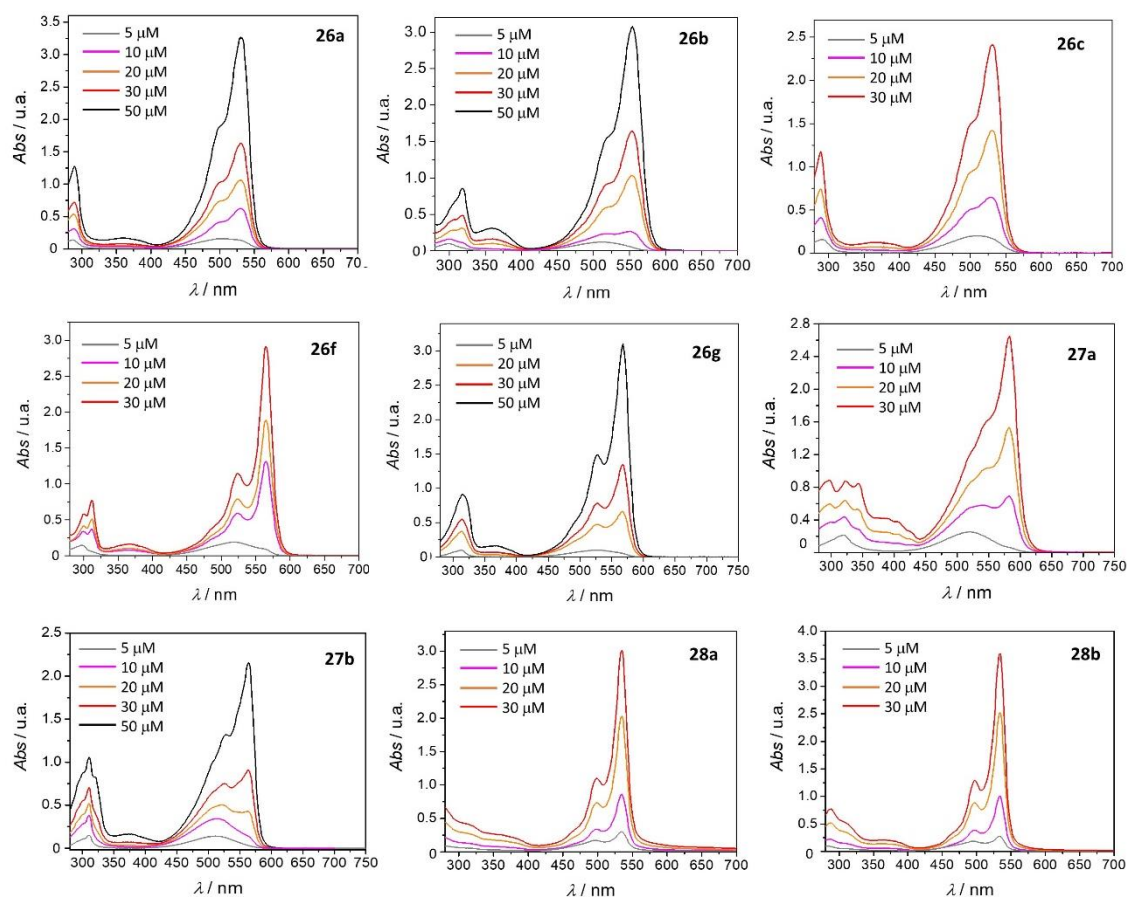


Figura 2.10. Espectros de absorción UV-visible a concentración variable en cloroformo de los compuestos **26a,b,c,f,g; 27a,b** y **28a,b**.

Guseva y sus colaboradores demostraron que la desprotonación solvólítica de sales de dipirrometeno se ve influida notablemente por la sustitución y naturaleza electrónica de los sustituyentes.^{96,97} En nuestro caso, mientras que para los dipirrometenos **27a** y **27b** la forma desprotonada se obtenía incluso a concentraciones intermedias; para los compuestos **28a** y **28b** resultaba necesario bajar la concentración por debajo del rango estudiado para obtener una desprotonación completa (**Figura 2.10**).

Efecto del disolvente en las propiedades fotofísicas de los dipirrometenos:

Diferentes estudios realizados por Guseva *et al.* revelaron que las sales de dipirrometeno son capaces de desprotonarse fácilmente en disolución cuando se emplean disolventes polares próticos, mientras que los disolventes apróticos desplazan el equilibrio hacia la forma iónica (protonada) del dipirrometeno por una menor solvatación.^{92,96,97}

Al estudiar el efecto del disolvente en la desprotonación de los dipirrometenos **26-28** (**Figura 2.11**, **Figura 2.12** y **Table 6** de la “Supplementary Information”) se observa cómo, al emplear disolventes polares con capacidad aceptora de protones (dimetilsulfóxido, DMSO) y disolventes polares próticos (metanol, MeOH), los espectros de absorción y emisión presentan patrones de bandas típicos de estados desprotonados, o de equilibrio de especies. Por el contrario, cuando se empleaban disolventes apolares, o polares apróticos, la disociación solvólítica no tenía lugar, observándose las bandas típicas del compuesto protonado.

El efecto de la interacción soluto-disolvente no solo influye en los procesos de protonación-desprotonación de los dipirrometenos, sino que también puede dar lugar a fenómenos de solvatocromismo debidos al efecto del disolvente en las energías de los estados electrónicos de las moléculas (**Figura 2.11** y **Figura 2.12**).

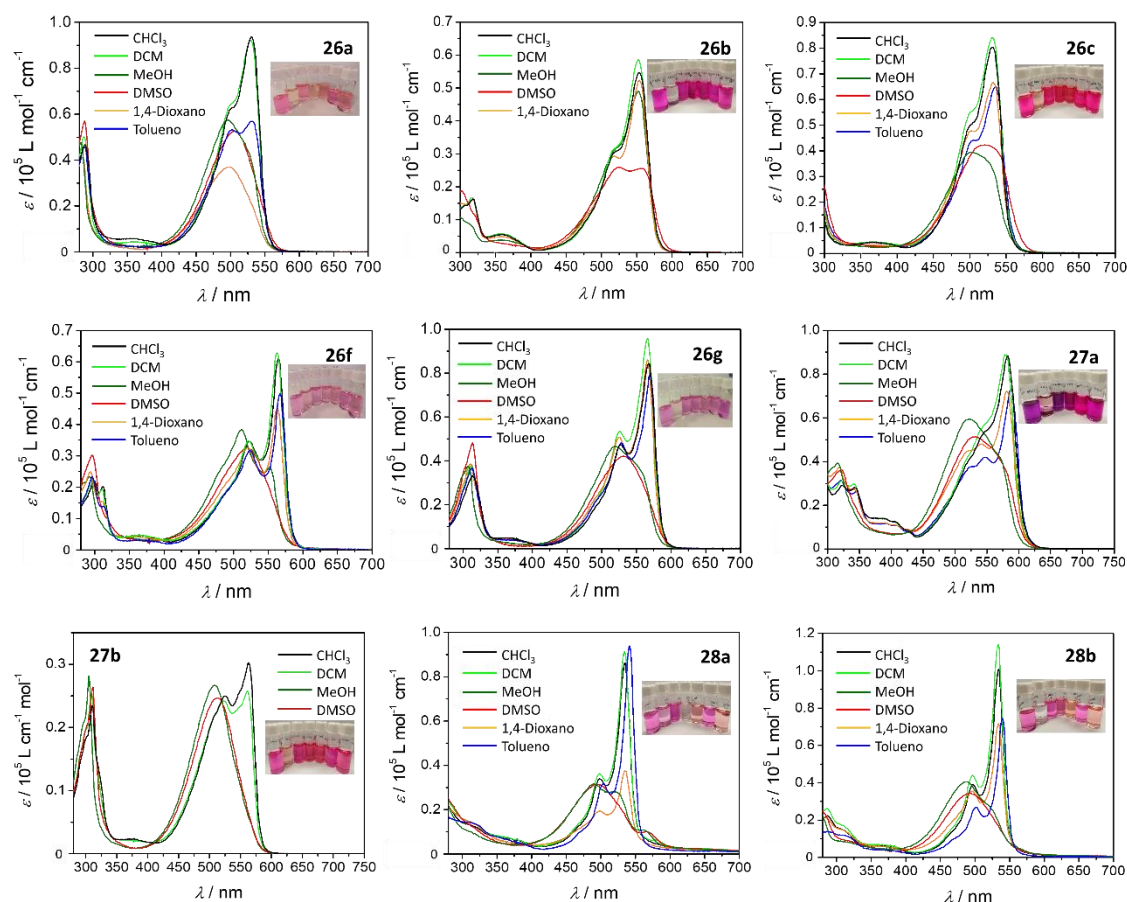


Figura 2.11. Espectros de absorción UV-visible del estudio de solvatocromismo de los dipirrometenos **26-28** (las fotos incluidas fueron tomadas a luz ambiente y de izquierda a derecha son: cloroformo, hexano, tolueno, dioxano, metanol, diclorometano -DCM- y DMSO).

En el caso de los dipirrometenos **27-28** se observa que los espectros de absorción y emisión son prácticamente independientes de la polaridad del disolvente, lo que indica que apenas existen variaciones en el momento dipolar o la polarizabilidad sobre los estados excitados de estas sustancias. No obstante, en tolueno es posible observar pequeños desplazamientos batocrómicos (3-10 nm) en las bandas de absorción de los dipirrometenos respecto a lo obtenido en cloroformo, diclorometano o 1,4-dioxano. Este desplazamiento batocrómico significa que el tolueno produce una ligera estabilización del estado excitado molecular (menos polar que el fundamental), lo que provoca que las bandas de absorción se desplacen hacia menores energías. Por otro lado, en los espectros de emisión se observa como el metanol, y en algunos casos el DMSO, provocan una fuerte desactivación de la fluorescencia (**26a**, **26g**, **27a**, **28a** y **28b**), lo que puede ser debido a la aparición de la especie desprotonada por disociación solvolutica. Mientras disolventes como el tolueno y el dioxano incrementan ligeramente la emisión de los dipirrometenos **26c**, **27a**, **27b**, **28a** y **28b**.

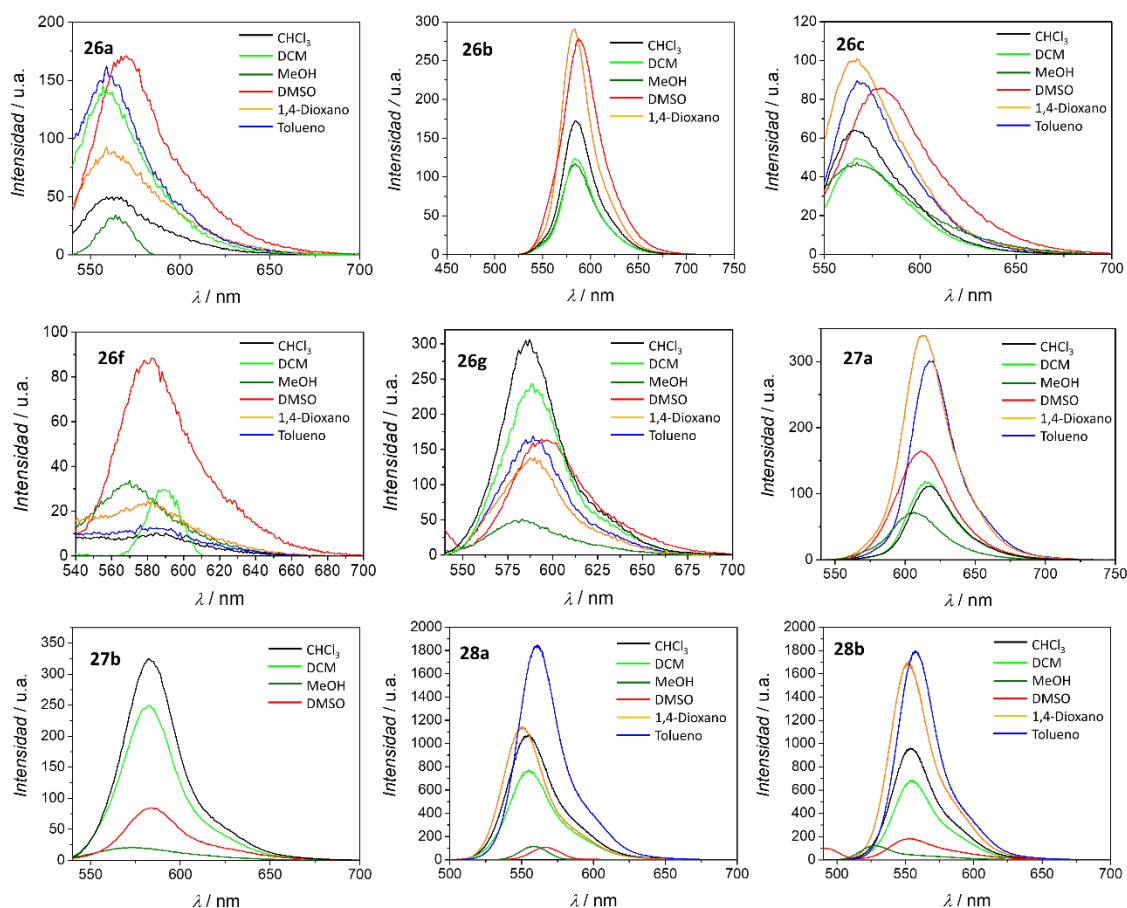


Figura 2.12. Espectros de emisión de fluorescencia del solvatocromismo de los dipirrometenos **26-28**.

En el caso de **25**, el estudio en diferentes disolventes se realizó empleando la base libre del dipirrometeno (Figura 2.13 y Table 7 de la “Supplementary Information”). Para este compuesto no se detectaron efectos apreciables de solvatocromismo, lo que indica que las interacciones soluto-disolvente no afectan a los estados electrónicos moleculares de **25** y que, por consiguiente, la emisión y la absorción son independientes de la polaridad del disolvente.

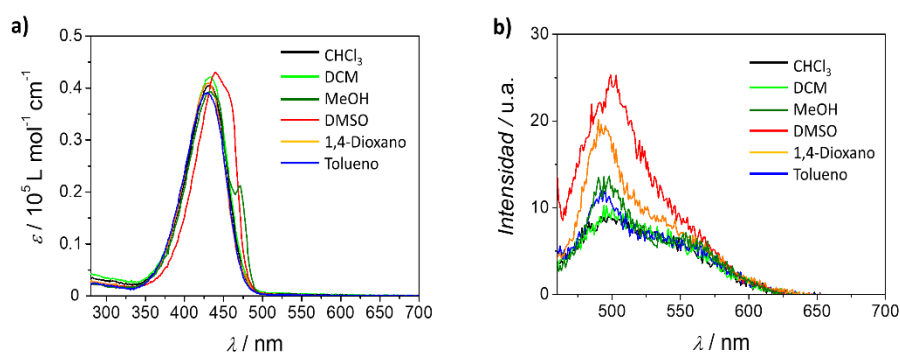


Figura 2.13. Espectros de absorción UV-visible (a) y emisión de fluorescencia (b) del estudio de solvatocromismo del dipirrometeno **25**.

Para finalizar nuestro estudio, se decidió investigar las propiedades fotofísicas del compuesto **11b** (sintetizado en el Capítulo 1, sección “1.3.1.2.3. Tetraheterocyclic compounds”) para compararla con las de los dipirrometenos **VIII** y **26f**. Esto permitió evaluar la influencia en las propiedades fotofísicas del reemplazo de los anillos de pirrol del núcleo de un dipirrometeno por furanos (**VIII** y **11b**), así como determinar el efecto que tiene sobre estas propiedades la posición de los anillos de pirrol y furano en la estructura del dipirrometeno (**11b** y **26f**).

Al estudiar los espectros de absorción UV-visible y de emisión de fluorescencia de **11b** en cloroformo (**Figura 2.15** y **Table 8** de la “Supplementary Information”) se pudo observar que presentaba bandas de absorción y emisión análogas a las de los dipirrometenos α -funcionalizados previamente estudiados, aunque éstas estaban fuertemente desplazadas batocrómicamente respecto a las de **VIII** y **26f** (**Figura 2.14.a-b**). El efecto hipsocrómico de las bandas de absorción y emisión de **26f** respecto a las de **VIII** puede justificarse analizando la diferente capacidad dadora de electrones del pirrol y el furano. Esta diferencia, hace que en **VIII** los anillos periféricos de pirrol cedan más densidad de carga al cromóforo y que, por consiguiente, sus bandas de absorción y emisión se desplacen hacia menores energías que las bandas de **26f**. Por el contrario, cuando los anillos de pirrol del núcleo central del compuesto (**VIII**) se reemplazan por furanos (**11b**), se observa un efecto batocrómico en las bandas de absorción debido al cambio de unidad cromofórica principal: de dipirrometeno a difuranometeno. Si revisamos la literatura, este desplazamiento batocrómico es habitual en los espectros de absorción electrónica de cromóforos que tienen como base estos anillos heterocíclicos, apareciendo incluso al comparar los espectros de absorción del pirrol y el furano,¹⁴⁴ como consecuencia de que las transiciones electrónicas del furano son, por lo general, menos energéticas que en el pirrol.¹⁴⁵

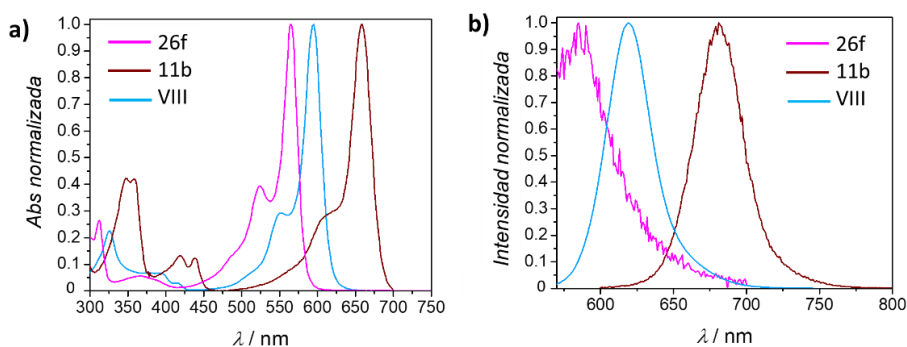


Figura 2.14. Espectros de absorción UV-visible (**a**) y emisión de fluorescencia (**b**) de los compuestos **26f**, **11b** y **VIII**.

El estudio de las propiedades de absorción de **11b** en diferentes disolventes (**Figura 2.15** y **Table 8** de la “Supplementary Information”) reveló que este compuesto tetraheterocíclico protonado, al igual que sus análogos dipirrometenos, también era capaz de sufrir procesos de desprotonación solvolítica en presencia de DMSO como disolvente, lo que se manifestaba como un efecto hipsocrómico e hipocrómico en las bandas de absorción. Igualmente, **11b** presentaba un marcado efecto de solvatocromismo en metanol, detectándose un desplazamiento hacia el azul de la banda principal (24-16 nm) respecto a lo observado en cloroformo y diclorometano.

¹⁴⁴ G. Horvath, A. I. Kiss, *Spectrochim. Acta A Mol. Spectrosc.* **1967**, *23*, 921-924.

¹⁴⁵ a) M. S. Oliveira, S. N. Costa, N. K. V. Monteiro, P. L. Neto, G. A. Magalhães Junior, I. C. N. Diógenes, R. S. Araújo, E. Longhinotti, *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**, *30*, 2367-2375; b) H. Nakano, T. Tsuneda, T. Hashimoto, K. Hirao, *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 2312-2320.

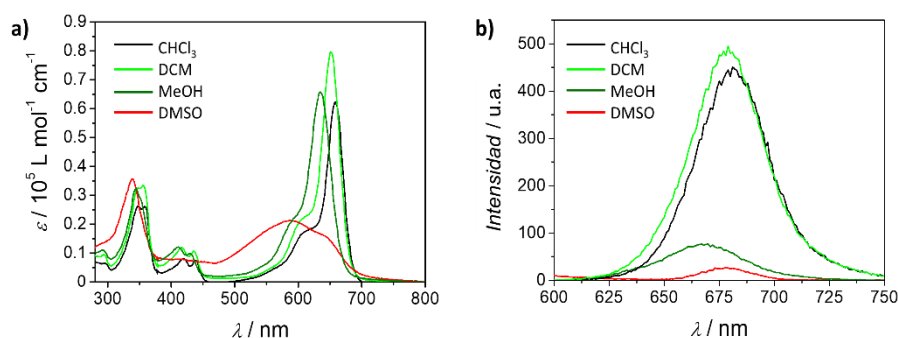


Figura 2.15. Espectros de absorción UV-visible (a) y emisión de fluorescencia (b) del estudio de solvatocromismo de **11b**.

A pesar de sus excelentes propiedades de absorción, al igual que los α -dipirrometenos simétricos estudiados previamente, **11b** presentaba una intensidad de emisión muy pobre, estando ésta aún más desactivada por solvatocromismo en metanol y DMSO (Figura 2.15).

2.3.2. Actividad transportadora de aniones.

A fin de explorar el potencial de los dipirrometenos y compuestos tetraheterocíclicos sintetizados en este capítulo como transportadores de aniones, sus propiedades anionofóricas se testaron en modelos de vesículas de fosfolípidos (POPC). La actividad como transportadores transmembrana de los productos **26-28** fue testada utilizando un electrodo selectivo de cloruro (excepto para los dipirrometenos **26c**, **27b** y **28a** cuya insolubilidad impidió cursar los experimentos) en experimentos de intercambio de Cl⁻/NO₃⁻ y, en algunos casos, de intercambio Cl⁻/HCO₃⁻. Todos los detalles a cerca de cómo se prepararon las vesículas y cómo se llevaron a cabo los ensayos se encuentran descritas en la sección “V.3. Anion transmembrane transport experiments.” de la parte experimental de esta tesis.

Los resultados del transporte de aniones promovido por estos dipirrometenos se muestran en las Figuras 2.16 a 2.20, así como en la Tabla 2.7. Los valores de EC₅₀ calculados para estos compuestos en experimentos de intercambio Cl⁻/NO₃⁻ demostraron que los compuestos **26a**, **26b**, **26f** y **26g** presentan una buena actividad anionofórica, siguiendo la potencia de los mismos el orden **26f**>**26b**>**26a**>**26g**. En cualquier caso, hay que señalar que estos valores de actividad son dos, o incluso tres, ordenes de magnitud inferiores a los observados para el dipirrometeno **VIII** descrito en la literatura. Esta gran diferencia en la actividad de transporte puede ser justificada debido a la pérdida de interacciones supramoleculares cruciales en la coordinación anión-transportador: en estos compuestos, al reemplazar los anillos periféricos de pirrol (**VIII**) por aril, tiofenil o furanil, se pierden dos de los cuatro enlaces de hidrógeno que intervienen en la coordinación del anión y, por consiguiente, la interacción transportador-cloruro será más débil.

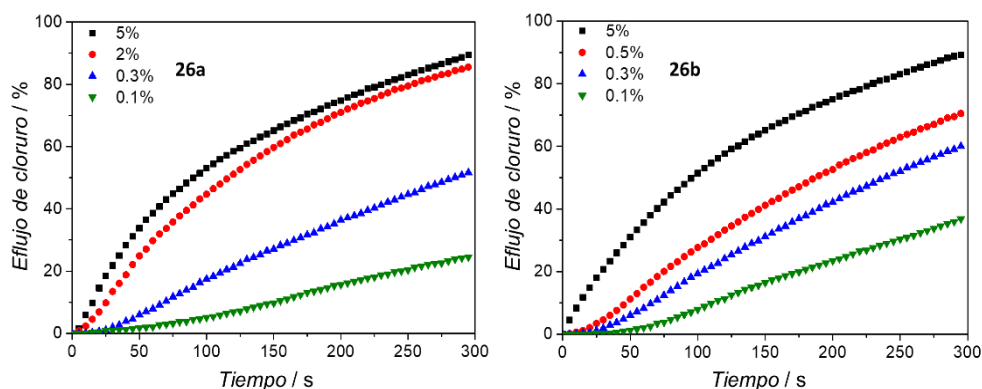


Figura 2.16. Eflujo de cloruro promovido por **26a** y **26b** (25 μM - 5%, 10 μM - 2%, 2.5 μM - 0.5%, 1.5 μM - 0.3% y 0.5 μM - 0.1% mol de transportador respecto a concentración de lípidos) en vesículas unilaminares de POPC. Las vesículas, cargadas con una disolución de NaCl (489 nM de NaCl y 5 mM de tampón fosfato a pH 7.2), se dispersaron en una disolución de NaNO₃ (489 mM de NaNO₃ y 5 mM de tampón fosfato, pH 7.2). Cada traza representa la media de al menos tres repeticiones.

Por otro lado, cuando las propiedades anionofóricas de estos compuestos se testaron en intercambios Cl⁻/HCO₃⁻ (**Figura 2.17** y **2.20**), se observó una caída notable en la actividad para ambos compuestos, debido a la disminución de lipofilia del anión bicarbonato respecto al de nitrato. Así, en estos experimentos apenas se alcanzó un 50% de eflujo de cloruro al añadir porcentajes de hasta el 8% de los transportadores en el caso de **26a** y **26b**, no pudiendo calcularse su EC₅₀ debido a una distribución poco homogénea de valores.

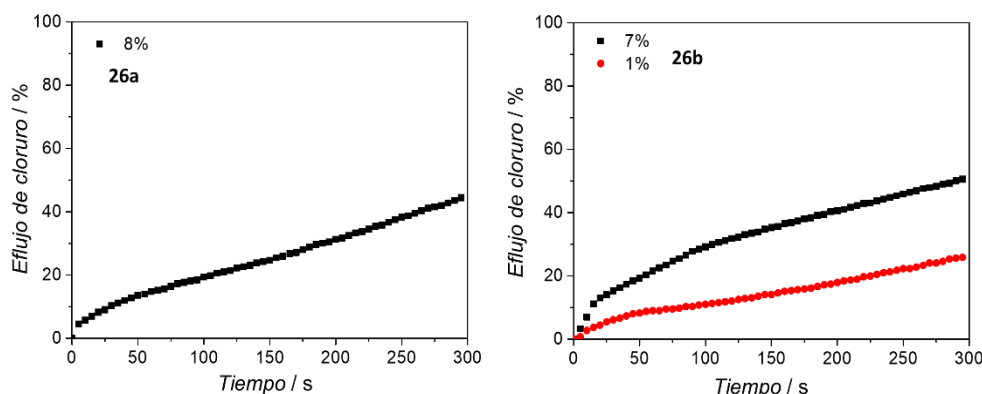


Figura 2.17. Eflujo de cloruro promovido por **26a** y **26b** (40 μM - 8%, 35 μM - 7% y 5 μM - 1% mol de transportador respecto a concentración de lípidos) en vesículas unilaminares de POPC. Las vesículas, cargadas con una disolución de NaCl (489 nM de NaCl y 5 mM de tampón fosfato a pH 7.2), se dispersaron en una disolución de Na₂SO₄ (150 mM de Na₂SO₄, 40 mM de HCO₃⁻ y 20 mM de tampón fosfato, pH 7.2). Cada traza representa la media de al menos tres repeticiones.

Tabla 2.7. Actividades de transporte, expresadas como EC₅₀ (nM), y parámetros Hill *n* para los intercambios Cl⁻/NO₃⁻ y Cl⁻/HCO₃⁻ con los dipirrometenos **26a,b,f,g** y el compuesto de la literatura **VIII**.

Compuesto	EC ₅₀ (nM) Cl ⁻ /NO ₃ ⁻	Parámetro Hill, <i>n</i> Cl ⁻ /NO ₃ ⁻	EC ₅₀ (nM) Cl ⁻ /HCO ₃ ⁻	Parámetro Hill, <i>n</i> Cl ⁻ /HCO ₃ ⁻	ALOGPs ^a
26a	1530±153	0.91±0.08	_ ^b	_ ^b	2.36
26b	920±101	0.77±0.09	_ ^b	_ ^b	2.38
26f	133±17	0.47±0.03	2472±719	0.52±0.11	2.13
26g	2243±122	1.22±0.08	_ ^b	_ ^b	2.30
VIII ⁵⁴	1±1	0.96±0.06	7±1	1.45±0.09	1.87

^aCalculado para la forma protonada con el software en línea ALOGPs 2.1 de Virtual Computational Chemistry Laboratory. ^bNo pudo ser calculado por pocas medidas a diferentes concentraciones debido a su baja actividad, o por una distribución poco homogénea de datos de eflujo de cloruro frente a la concentración.

En el caso de los dipirrometenos **26f** y **26g**, a pesar de su buena actividad transportadora observada en intercambios $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ (Figura 2.18), su potencia también se veía reducida para intercambios $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (Figura 2.19). En este sentido, para un 5% de concentración de transportador respecto a la de fosfolípidos, el compuesto **26g** apenas lograba promover un eflujo de cloruro del 50%, mientras que con el compuesto **26f** se alcanzaban valores cercanos al 90% (Tabla 2.7).

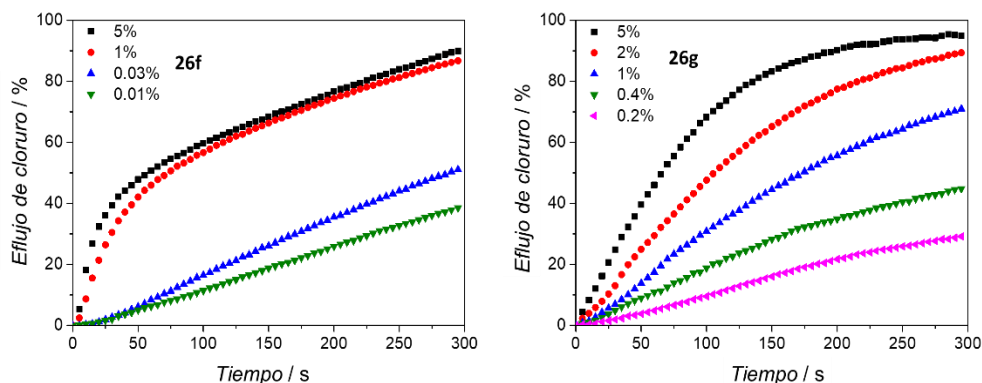


Figura 2.18. Eflujo de cloruro promovido por **26f** y **26g** (25 μM - 5%, 10 μM - 2%, 5 μM - 1%, 2 μM - 0.4%, 1 μM - 0.2%, 0.15 μM - 0.03% y 0.05 μM - 0.01% mol de transportador respecto a concentración de lípidos) en vesículas unilaminares de POPC. Las vesículas, cargadas con una disolución de NaCl (489 nM de NaCl y 5 mM de tampón fosfato a pH 7.2), se dispersaron en una disolución de NaNO_3 (489 mM de NaNO_3 y 5 mM de tampón fosfato, pH 7.2). Cada traza representa la media de al menos tres repeticiones.

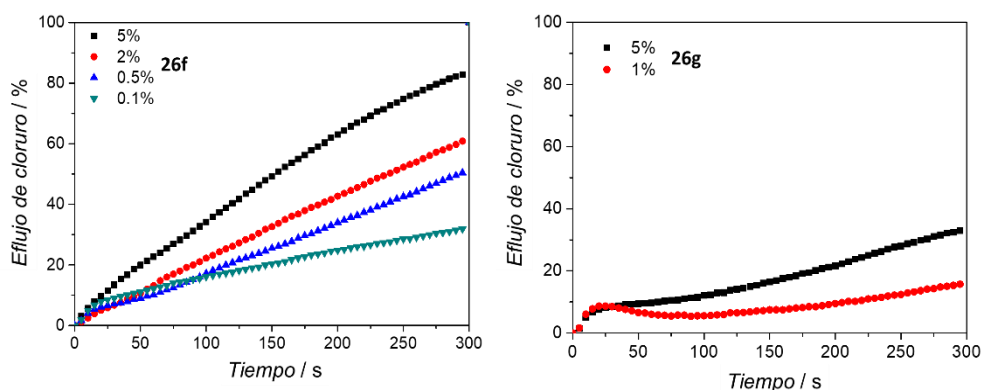


Figura 2.19. Eflujo de cloruro promovido por **26f** y **26g** (25 μM - 5%, 10 μM - 2%, 5 μM - 1%, 2.5 μM - 0.5%, 1 μM - 0.2% y 0.5 μM - 0.1%, mol de transportador respecto a concentración de lípidos) en vesículas unilaminares de POPC. Experimentos de intercambio $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$: las vesículas, cargadas con una disolución de NaCl (489 nM de NaCl y 5 mM de tampón fosfato a pH 7.2), se dispersaron en una disolución de Na_2SO_4 (150 mM de Na_2SO_4 , 40 mM de HCO_3^- y 20 mM de tampón fosfato, pH 7.2). Cada traza representa la media de al menos tres repeticiones.

Por último, también se evaluó la capacidad transportadora de aniones de los dipirrometenos con conjugación extendida **27a** y **28b**, cuyos resultados en los intercambios $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ se recogen en la Figura 2.20. No obstante, ambos compuestos demostraron una marcada inactividad como transportadores aniónicos. Estos resultados sorprenden ya que los anillos de 1,2,3-triazol

contienen un C-H polarizado que podría participar en la coordinación del anión como ocurre en el caso de los anillos de furano.

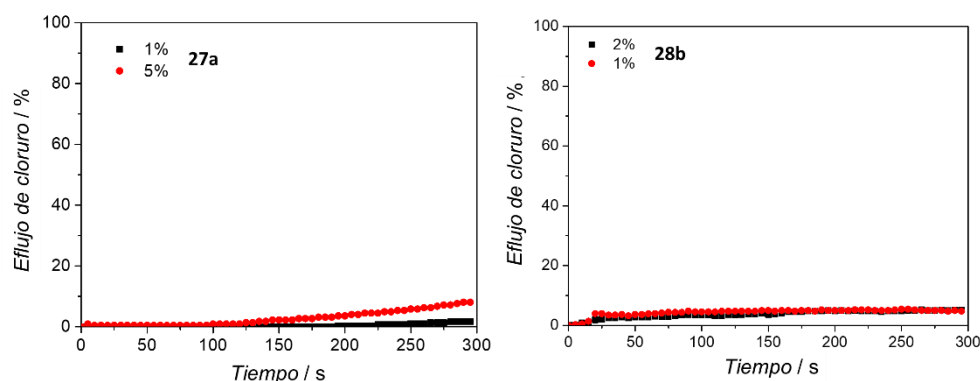
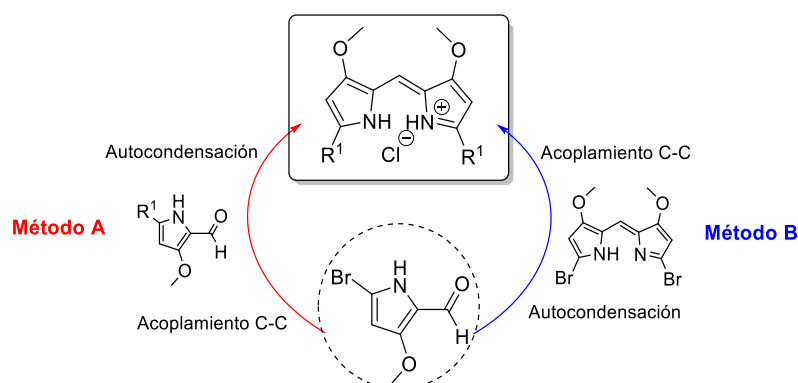


Figura 2.20. Eflujo de cloruro promovido por **27a** y **28b** (25 μM - 5%, 10 μM - 2% y 5 μM - 1 mol de transportador respecto a concentración de lípidos) en vesículas unilaminares de POPC. Las vesículas, cargadas con una disolución de NaCl (489 nM de NaCl y 5 mM de tampón fosfato a pH 7.2), se dispersaron en una disolución de NaNO₃ (489 mM de NaNO₃ y 5 mM de tampón fosfato, pH 7.2). Cada traza representa la media de al menos tres repeticiones.

2.3. Resumen del capítulo.

En el **estudio sintético** de este capítulo se han optimizado dos nuevas estrategias para la obtención de dipirrometenos α -funcionalizados simétricos (**Esquema 2.19**).



Esquema 2.19. Metodologías sintéticas exploradas para la obtención de α -(hetero)aril dipirrometenos simétricos.

La primera de estas rutas sintéticas (*método A*) se centró en reacción de autocondensación en medio ácido de aldehídos pirrólicos para la formación de dipirrometenos α -funcionalizados simétricos. La versatilidad de esta reacción se evaluó empleando aldehídos pirrólicos C5-sustituídos de distinta naturaleza electrónica como precursores, lo que permitió concluir que la reactividad del aldehído precursor era el factor limitante de la reacción autocondensación. Así, a pesar de que la autocondensación era compatible con multitud de sustratos, se veía desfavorecida, o incluso impedida, cuando los aldehídos presentaban grupos atractores de electrones en su estructura.

El desarrollo y estudio de la metodología A, permitió llevar a cabo un estudio en paralelo sobre la influencia de los factores electrónicos sobre reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura y Sonogashira, empleadas para la obtención de los aldehídos precursores de la reacción de autocondensación. Los resultados obtenidos en la síntesis de la familia de aldehídos

pirrólicos **19a-h** permitieron concluir que la transmetalación era la limitante en los acoplamientos de Suzuki llevados a cabo, estando especialmente favorecida cinéticamente al emplear ácidos borónicos más nucleófilos. Mientras, los resultados de las reacciones de Sonogashira (productos **22a-b**) reflejaron que los acoplamientos se veían más favorecidos cuando se llevaban a cabo con derivados halogenados de naturaleza pobre en electrones, ya que en este caso la etapa limitante era la adición oxidativa.

La segunda parte del estudio sintético de este capítulo se centró en el desarrollo de una ruta alternativa para la obtención de los α -(hetero)aril dipirrometenos simétricos (*método B*). Con esta estrategia se aprovecharon las posibilidades de la reacción de autocondensación de aldehídos pirrólicos para generar **25**, un dipirrometeno altamente versátil bromado en sus posiciones α , que podía funcionalizarse, mediante reacciones de acoplamiento cruzado, para dar lugar a los α -(hetero)aril dipirrometenos. De esta manera, aunque este método de síntesis resultó muy útil para la preparación de α -(hetero)aril dipirrometenos a través de reacciones de Suzuki-Miyaura (especialmente favorecidas al emplear ácidos borónicos más nucleófilos), no es compatible con acoplamientos de Sonogashira, debido a capacidad del dipirrometeno **25** para formar complejos metálicos de M(II).

En este capítulo también se llevó a cabo el estudio de las propiedades fotofísicas de los dipirrometenos **25-28**. Así, se observó que estos compuestos presentaban bandas de absorción con elevados coeficientes de absortividad molar en la región del espectro electromagnético visible entre 400 y 650 nm, mientras que sus emisiones resultaron ser poco intensas. El estudio fotofísico se realizó detalladamente para los compuestos **26-28**, analizando la influencia que podían tener diferentes factores en sus propiedades de absorción y emisión:

- *Efecto de las variaciones en la estructura química de los dipirrometenos*: la sustitución con anillos aromáticos con diferente naturaleza electrónica en la posición *alfa* de los dipirrometenos, así como la introducción de grupos capaces de extender la conjugación, tenían un claro efecto en sus propiedades fotofísicas, detectándose efectos batocrómicos al incrementar la conjugación del cromóforo o introducir grupos dadores de electrones.
- *Efecto de las variaciones en el microentorno de los compuestos*:
 - Variaciones en el estado de protonación: los dipirrometenos se desprotonaban en contacto con bases como la trietilamina. Los espectros de los dipirrometenos desprotonados revelaron la aparición de bandas más sencillas, menos intensas y desplazadas hipsocrómicamente respecto a las especies protonadas.
 - Variaciones de concentración y del disolvente: la desprotonación de los dipirrometenos también se producía por efecto de la dilución o de las interacciones soluto-disolvente (desprotonación solvolítica).
 - Variaciones del disolvente (solvatocromismo): los dipirrometenos estudiados no se ven especialmente afectados por efectos de solvatocromismo, sus propiedades de absorción y emisión son prácticamente independientes de la polaridad del disolvente.

Además del estudio fotofísico de los compuestos **25-28**, en este capítulo se evaluaron las propiedades de absorción y emisión de **11b**, estudio que a su vez permitió llevar a cabo una comparativa con los compuestos **VIII** y **26g** para determinar la influencia que tiene la variación de la posición de los anillos de furano y pirrol en este tipo de sistemas. El reemplazo de los anillos periféricos de pirrol (**VIII**) por furano (**26f**) producía un efecto hipsocrómico de las bandas de

absorción de **26f** respecto a las de **VIII**, debido a la diferente de la naturaleza dadora de los anillos de pirrol y furano. Igualmente, el cambio de los anillos de pirrol por furano en el núcleo central del compuesto producía un efecto batocrómico de **11b** respecto a **VIII**, debido a la modificación del sistema cromofórico.

Para finalizar el capítulo, se estudiaron las propiedades transportadoras de los dipirrometenos **26a-b,f-g**, **28a** y **29b** en intercambios $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ y $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. Los compuestos **26a-b,f-g** mostraron una buena actividad anionofórica, especialmente para **26b** y **26f**, mientras que los compuestos **27a** y **28b** resultaron ser inactivos. A pesar de los buenos valores de actividad de **26a-b,f-g**, su capacidad transportadora era mucho menor que la registrada para **VIII**, pudiendo deberse a la pérdida de dos grupos dadores de enlace de hidrógeno al reemplazar los anillos periféricos, lo que repercutirá en la fortaleza de la coordinación anión-transportador.

CAPÍTULO 3: DERIVADOS BODIPY

3.1. Antecedentes.

Los compuestos orgánicos fluorescentes, habitualmente conocidos como fluoróforos, son una herramienta extremadamente útil para el estudio de la materia y los seres vivos. Esto hace que el desarrollo de este tipo de sustancias esté en continua evolución, implicando la participación de múltiples áreas de la ciencia. Entre las innumerables clases de fluoróforos (**Figura 3.1**) que se conocen hoy en día (fluoresceínas, cianinas, rodaminas...), el interés por la familia de los difluoro-boraindacenos ha crecido exponencialmente en las últimas décadas, debido a su elevada versatilidad e interesantes propiedades físicoquímicas.^{35,146}

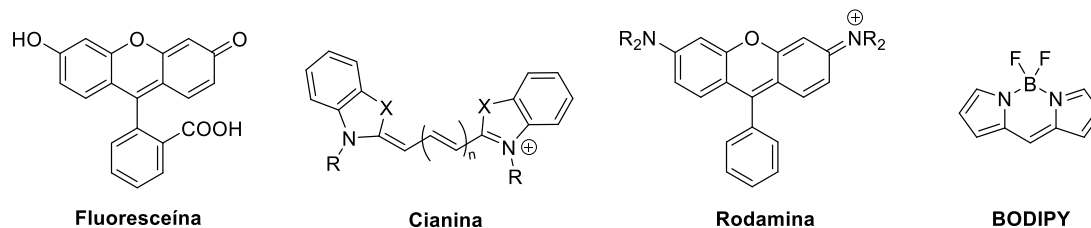


Figura 3.1. Estructura de algunos de los fluoróforos más conocidos.

Los BODIPYs fueron descritos por primera vez en 1968 por Treibs y Kreuzer,¹⁴⁷ y desde entonces su popularidad ha ido en aumento. Estos colorantes orgánicos surgen de la complejación de un ligando de dipirrometeno con un átomo disustituido de boro (generalmente un grupo BF_2) y presentan una estructura tricíclica rígida y plana, que evita la isomerización *cis/trans* del grupo metino y favorece la conjugación extendida de los electrones π a lo largo del sistema. Asimismo, los BODIPYs son compuestos zwitterionicos, formalmente neutros, en los que la carga se encuentra deslocalizada a lo largo de toda la estructura, haciendo que la molécula presente una naturaleza esencialmente apolar.¹⁴⁸

Existen diferentes aproximaciones aceptadas para la nomenclatura de los BODIPYs, siendo la más extendida la propuesta por la IUPAC en 1987, que se basa en la similitud existente entre la estructura del BODIPY y la del *s*-indaceno.⁹³ La numeración basada en este sistema se muestra en la **Figura 3.2** y es diferente a la empleada para los dipirrometenos, aunque el uso de los términos clásicos de α , β y *meso* es común para ambos tipos de moléculas.

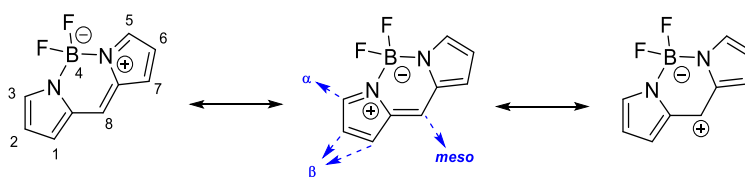


Figura 3.2. Numeración IUPAC para BODIPYs (números en negro) y denominación tradicional (letras en azul). Estructuras resonantes más habituales de un BODIPY.

Comparados con algunos fluoróforos clásicos, los BODIPYs presentan unas extraordinarias propiedades fotofísicas: elevadas absorptividades molares ($\epsilon > 8000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) en el rango del visible e IR-cercano, altos rendimientos cuánticos de fluorescencia ($\phi_f > 0.6$), intensas bandas de absorción y de emisión de fluorescencia, debidas a sus transiciones $\pi-\pi^*$, y pequeños

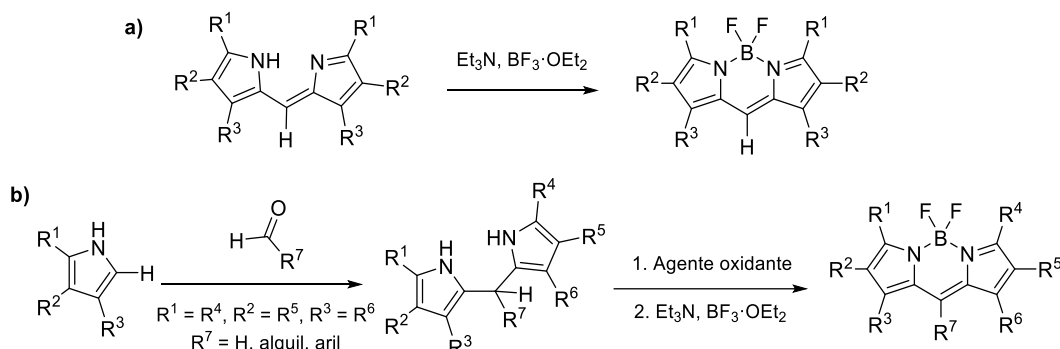
¹⁴⁶ G. Ulrich, R. Ziessel, A. Harriman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184-1201.

¹⁴⁷ A. Treibs, F. H. Kreuzer, *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208-223.

¹⁴⁸ J. S. Hayes, PhD Thesis, Louisiana State University (EEUU), **2014**.

deplazamientos de Stokes.¹⁴⁹ Además, estas propiedades espectroscópicas son, generalmente, independientes del pH y la polaridad del medio debido a la baja polarización de las moléculas de BODIPY, lo que hace que sean razonablemente estables en medios fisiológicos. De igual modo, los BODIPYs presentan buenas solubilidades en disolventes orgánicos, elevadas estabildades química, térmica y fotoquímica, unas propiedades redox modulables, una baja toxicidad y una naturaleza robusta.^{39,146}

La síntesis tradicional de BODIPYs (**Esquema 3.1.a**) se lleva a cabo mediante la reacción de complejación entre una dipirrina (que puede prepararse de acuerdo con los métodos descritos en el Capítulo 2, sección “2.1. Antecedentes.”) y trifluoruro de boro dietileterato en presencia de una base, que generalmente suele ser una amina terciaria como la trietilamina.¹⁴⁶ Sin embargo, en algunas ocasiones, se lleva a cabo la formación *in situ* del dipirrometeno y, a través de un proceso *one-pot*, se obtiene el correspondiente BODIPY (**Esquema 3.1.b**).¹⁵⁰ Esta estrategia sintética es habitual cuando las dipirrininas formadas no son especialmente estables o cuando se preparan BODIPYs *meso*-sustituídos por oxidación de dipirrininas.



Esquema 3.1. (a) Síntesis de BODIPYs por complejación con trifluoruro de boro en medio básico. (b) Síntesis de BODIPYs en un proceso *one-pot* sin aislar la dipirrina.

La estructura base de un BODIPY puede funcionalizarse *de novo*, mediante la introducción de los sustituyentes deseados en las especies pirrónicas precursoras, o a través de procesos de postfuncionalización en las diferentes posiciones del núcleo BODIPY (anillos de pirrol, posición *meso* o sustituyentes del átomo de boro). Esta postfuncionalización permite modular las características y propiedades del compuesto y puede realizarse a través de una gran variedad de reacciones químicas (**Figura 3.3**).³⁹

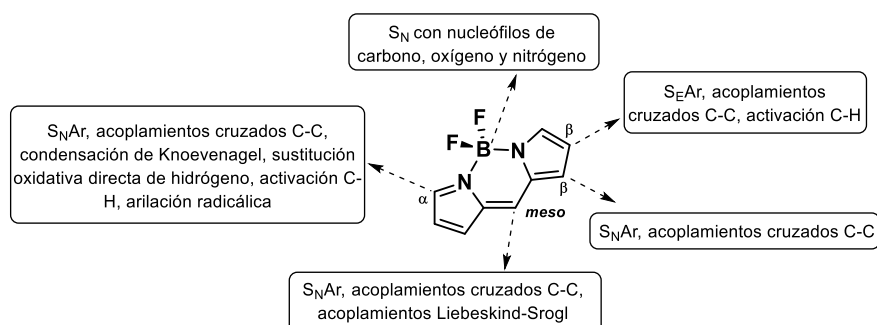


Figura 3.3. Resumen de los principales métodos de postfuncionalización de BODIPYs.

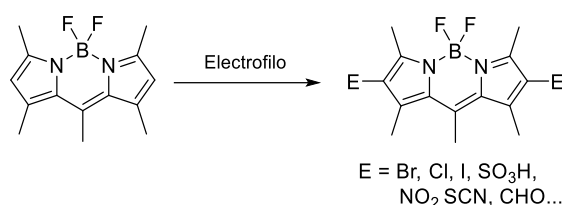
¹⁴⁹ R. P. Haugland, *The Molecular Probes® handbook. A guide to fluorescent probes and labeling technologies*, Invitrogen Corp., Carlsbad CA, **2005**, pp. 57-921.

¹⁵⁰ R. W. Wagner, J. S. Lindsey, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1373-1380.

Entre los numerosos métodos de síntesis que existen para llevar a cabo la postfuncionalización de la unidad base de los BODIPYs destacan especialmente los métodos más clásicos, que incluyen: reacciones de sustitución electrófila y nucleófila aromática, condensaciones de Knoevenagel, acoplamiento cruzados catalizados por metales de transición a partir de derivados halogenados y sulfurados, y sustituciones nucleófilas sobre el átomo de boro.

Reacciones de sustitución electrófila sobre BODIPYs.

Los BODIPYs son sistemas aromáticos ricos en electrones, lo que les convierte en reactivos apropiados para llevar a cabo reacciones de sustitución electrófila aromática (S_EAr). La S_EAr es una de las metodologías más extendidas para llevar a cabo procesos de postfuncionalización de BODIPYs.^{146,151} Además, debido a que las S_EAr son altamente regioselectivas, estando especialmente favorecidas sobre las posiciones C2 y C6 de BODIPYs, resultan una metodología muy apropiada para la postfuncionalización selectiva en estas posiciones de estos fluoróforos con electrófilos. Las S_EAr más comunes empleadas en la postfuncionalización de BODIPYs incluyen reacciones de sulfonación,¹⁵² nitración,¹⁵³ halogenación,¹⁵⁴ acetilación a través de condiciones de Vilsmeier-Haack¹⁵⁵ o tiocianación¹⁵⁶ (**Esquema 3.2**).



Esquema 3.2. Reacciones de S_EAr para la funcionalización de las posiciones C2/C6 de un BODIPY.

La derivatización mediante S_EAr de las posiciones C3/C5 de BODIPYs también se puede conseguir llevando a cabo una funcionalización previa sobre los dipirrometanos, sistemas con la reactividad característica de los pirroles; que tras su oxidación conducirán a la formación de los correspondientes fluoróforos de boro (**Esquema 3.3**).¹⁵⁷

¹⁵¹ R. Ziessel, G. Ulrich, A. Harriman, *New J. Chem.* **2007**, *31*, 496-501.

¹⁵² H. J. Worries, J. H. Koek, G. Lodder, J. Lugtenburg, R. Fokkens, O. Driessen, G.R. Mohn, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1985**, *104*, 288-291.

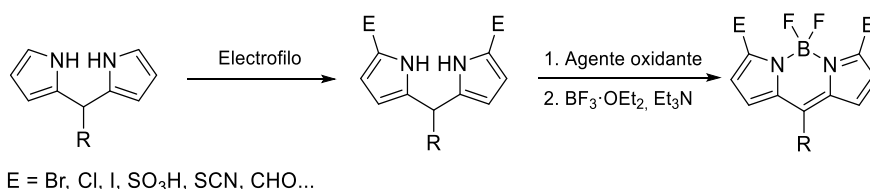
¹⁵³ M. Gupta, S. Mula, M. Tyagi, T. K. Ghanty, S. Murudkar, A. K. Ray, S. Chattopadhyay, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17766-17772.

¹⁵⁴ Algunos ejemplos: a) T. Yogo, Y. Urano, Y. Ishitsuka, F. Maniwa, T. Nagano, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12162-12166; b) G. Duran-Sampedro, A.R. Agarrabeitia, I. Garcia-Moreno, A. Costela, J. Bañuelos, T. Arbeloa, J. L. Chiara, M. J. Ortiz, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 6335-6350; c) L. Wang, J. Wang, A. Cui, C. Cai, Y. Wan, Q. Chen, M. He, W. Zhang, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 9219-9222.

¹⁵⁵ L. Jiao, C. Yu, J. Li, Z. Wang, M. Wu, E. Hao, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7525-7528.

¹⁵⁶ L. Cunha Dias de Rezende, S. M. Gil de Melo, S. Boodts, B. Verbelen, W. Dehaen, F. da Silva Emery, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 6031-6038.

¹⁵⁷ Algunos ejemplos: a) M. R. Rao, S. M. Mobin, M. Ravikanth, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1728-1734; b) C. Yu, L. Jiao, H. Yin, J. Zhou, W. Pang, Y. Wu, Z. Wang, G. Yang, E. Hao, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5460-5468.



Esquema 3.3. Reacción de S_EAr sobre un dipirrometano precursor para lograr la funcionalización de las posiciones C3/C5 del BODIPY con grupos electrófilos.

Los halo-BODIPYs sintetizados a partir de reacciones de S_EAr presentan un gran potencial para ser empleados como precursores en otros procesos de postfuncionalización de estos fluoróforos, siendo fundamentales para poder llevar a cabo de reacciones de acoplamiento cruzado o de sustitución nucleófila sobre los núcleos de BODIPY.

Reacciones de sustitución nucleófila aromática (S_NAr) sobre BODIPYs.

Los BODIPYs que presentan buenos grupos salientes en las posiciones C3/C5 pueden sufrir procesos de S_NAr fácilmente mediante el empleo de los nucleófilos apropiados. Igualmente, aunque es menos habitual, estas reacciones también pueden llevarse a cabo sobre las posiciones C1/C7 (estando las reacciones sobre estas posiciones menos favorecidas cuando existe sustitución en *meso*)¹⁵⁸ y C8 de los BODIPYs.¹⁵⁹

El uso de las S_NAr como método de postfuncionalización de BODIPYs fue descrito por primera vez por Dehaen *et al.*,¹⁶⁰ y desde entonces se ha convertido en un método muy versátil para la derivatización de BODIPYs (**Esquema 3.4**). Este tipo de reacciones son compatibles con una gran variedad de nucleófilos: de oxígeno (alcoholes arílicos y alquílicos, alcóxidos...),¹⁶¹ de nitrógeno (aminas, azidas, imidazoles y anillos N-heteroaromáticos, ftalimididas...),¹⁶² de carbono (heterociclos como el pirrol)¹⁶³ e incluso de calcógenos como selenio o telurio.¹⁶⁴

¹⁵⁸ V. Leen, D. Miscoria, S. Yin, A. Filarowski, J.M. Ngongo, M. Van der Auweraer, N. Boens, W. Dehaen, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8168-8176.

¹⁵⁹ Algunos ejemplos: a) T. Jiang, P. Zhang, C. Yu, J. Yin, L. Jiao, E. Dai, J. Wang, Y. Wei, X. Mu, E. Hao, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1952-1955; b) N. Zhao, S. Xuan, F.R. Fronczek, K.M. Smith, M.G.H. Vicente, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3880-3885.

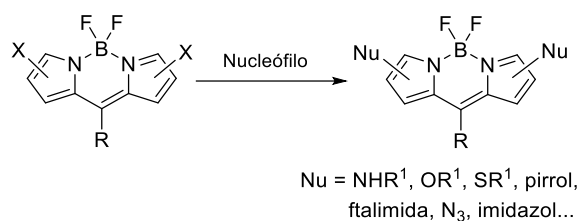
¹⁶⁰ T. Rohand, M. Baruah, W. Qin, N. Boens, W. Dehaen, *Chem. Commun.* **2006**, *3*, 266-268.

¹⁶¹ Algunos ejemplos: a) V. Leen, W. Qin, W. Yang, J. Cui, C. Xu, X. Tang, W. Liu, K. Robeyns, L. Van Meervelt, D. Beljonne, R. Lazzaroni, C. Tonnelé, N. Boens, W. Dehaen, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2016-2026; b) T. Rohand, M. Baruah, W. Qin, N. Boens, W. Dehaen, *Chem. Commun.* **2006**, 266-268.

¹⁶² Algunos ejemplos: a) T. Cao, D. Gong, L. Zheng, J. Wang, J. Qian, W. Liu, Y. Cao, K. Iqbal, W. Qin, A. Iqbal, *Analytica Chimica Acta* **2019**, *1078*, 168-175; b) E. Ganapathi, S. Madhu, T. Chatterjee, R. Gonnade, M. Ravikanth, *Dyes Pigm.* **2014**, *102*, 218-227; c) C. Zhao, Y. Zhang, X. Wang, J. Cao, *J. Photochem. Photobiol. A* **2013**, *264*, 41-47; d) T. Satoh, K. Fuji, Y. Kimura, and Y. Matano, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5274-5281

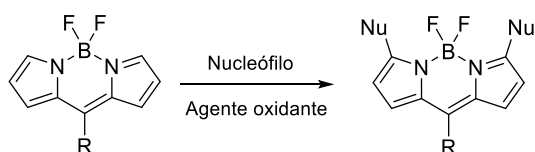
¹⁶³ A. Savoldelli, Q. Meng, R. Paolesse, F. R. Fronczek, K. M. Smith, M. G. H. Vicente, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6498-6507.

¹⁶⁴ E. Fron, E. Coutiño-Gonzalez, L. Pandey, M. Sliwa, M. Van der Auweraer, F. C. De Schryver, J. Thomas, Z. Dong, V. Leen, M. Smet, W. Dehaen, T. Vosch, *New J. Chem.* **2009**, *33*, 1490-1496.



Esquema 3.4. Reacción de S_NAr para la postfuncionalización de BODIPYs.

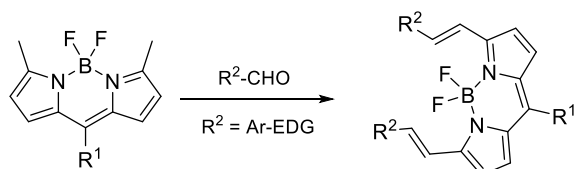
Más recientemente se han desarrollado reacciones de sustitución nucleófila oxidativas de hidrógeno (ONSH) para poder llevar a cabo reacciones de sustitución nucleófila sobre las posiciones C3/C5 de BODIPYs no sustituidos (**Esquema 3.5**).¹⁶⁵ Esta metodología supone el empleo de un agente oxidante junto a la especie nucleófila y permite obtener los BODIPYs 3- y 3,5-sustituidos.¹⁶⁶



Esquema 3.5. Reacción de ONSH para la funcionalización de las posiciones C3/C5 de un BODIPY.

Reacciones de condensación de Knoevenagel sobre BODIPYs.

Los BODIPYs que presentan sustituyentes metilo en sus posiciones α son fácilmente accesibles sintéticamente y abren la posibilidad de emplear reacciones de Knoevenagel para llevar a cabo la postfuncionalización del BODIPY en C3/C5. La acidez de los grupos metilo en estas posiciones permite llevar a cabo procesos de condensación en medio básico con diferentes aldehídos arílicos (**Esquema 3.6**). Así, esta metodología, descrita por primera vez por el grupo de Glossman,¹⁶⁷ permite transformar los sustituyentes metilo en grupos alquenilo y ha sido extensamente utilizada para la funcionalización de BODIPYs.¹⁶⁸



Esquema 3.6. Condensación de Knoevenagel en medio ácido para la postfuncionalización C3/C5 de un 3,5-dimetil BODIPY.

A pesar de que las reacciones de Knoevenagel más habituales se realizan sobre metilos en las posiciones *alfa* de los BODIPYs por su mayor reactividad, también es posible llevar a cabo estas condensaciones sobre grupos metilo situados en otras posiciones del núcleo de BODIPY.⁴¹

¹⁶⁵ M. Makosza K. Wojciechowski, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2631-2666.

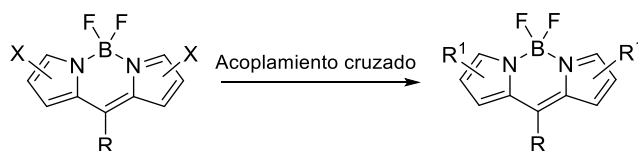
¹⁶⁶ Algunos ejemplos: a) M. Zhang, E. Hao, J. Zhou, C. Yu, G. Bai, F. Wang, L. Jiao, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2139-2145; b) R.I. Roacho, A. Metta-Magaña, E. Peña-Cabrera, K. Pannell, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 995-999.

¹⁶⁷ H. G. Knaus, T. Moshhammer, K. Friedrich, H. C. Kang, R. P. Haughland, H. Glossman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1992**, *89*, 3586-3590.

¹⁶⁸ Algunos ejemplos: a) Y. Zhang, K. Song, S. Tang, L. Ravelo, J. Cusido, C. Sun, H. F. Zhang, F. M. Raymo, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12741-12745; b) Y. Zhang, Z. Yang, X. Zheng, L. Yang, N. Song, L. Zhang, L. Chen, Z. Xie, *Dyes Pigm.* **2020**, *178*, 108348-108357.

Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

Las reacciones de acoplamiento cruzado carbono-carbono catalizadas por paladio son una de las herramientas más descritas en la literatura para llevar a cabo la pre- y postfuncionalización de BODIPYs en posiciones halogenadas, permitiendo introducir una gran diversidad de restos orgánicos. En la bibliografía es posible encontrar una gran variedad de ejemplos en los que se emplean acoplamientos de tipo Suzuki-Miyaura, Migita-Kosui-Stille, Mizoroki-Heck, Sonogashira y Buchwald-Hartwig para derivatizar este tipo de fluoróforos.^{40,41}

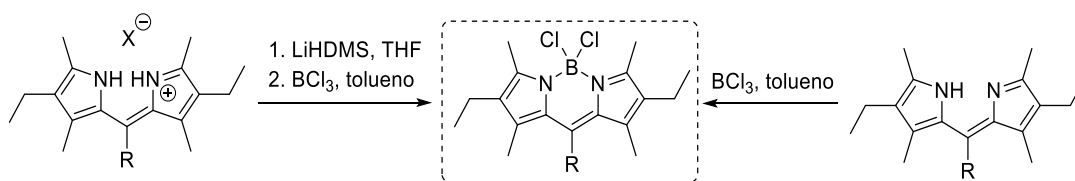


Esquema 3.7. Reacciones de acoplamiento cruzado para la postfuncionalización de BODIPYs.

Los acoplamientos cruzados son muy ventajosos, pero precisan del empleo de una plataforma BODIPY previamente funcionalizada con grupos halógeno o pseudohalógeno. A pesar de su gran extensión, este hecho supone una cierta limitación para la derivatización de BODIPYs a través de esta metodología, lo que ha puesto en marcha en los últimos años el desarrollo de nuevos métodos de síntesis como la postfuncionalización por activación C-H o la arilación radicalica.^{169,170}

Reacciones de sustitución sobre el centro de boro.

Entre las distintas estrategias que existen para derivatizar BODIPYs, una aproximación relativamente nueva se basa en el remplazo del clásico grupo quelante BF₂ por otros grupos BX₂. En esta línea, el grupo de la Thompson realizó un estudio pormenorizado con diferentes reactivos BX₃ con el objetivo de reemplazar los átomos de flúor por otros halógenos, logrando establecer diferentes metodologías para la síntesis de Cl-BODIPYs (**Esquema 3.8**).¹⁷¹ Este tipo de derivados, aunque a menudo presentan una estabilidad limitada, son unos intermedios muy valiosos para la síntesis de otros BODIPYs a través de reacciones de sustitución sobre el átomo de boro.



Esquema 3.8. Sustitución del grupo quelante del boro de BF₂ a BCl₂.

El reemplazo de los átomos de flúor del centro de boro de un BODIPY por ligandos de carbono es una de las aproximaciones más comunes dentro de este tipo de derivatizaciones. Existen dos estrategias sintéticas clásicas para la introducción de ligandos de carbono sobre el boro (**Esquema 3.9**). La primera de ellas fue desarrollada por Ulrich y Ziesel¹⁷² y se basa en el empleo

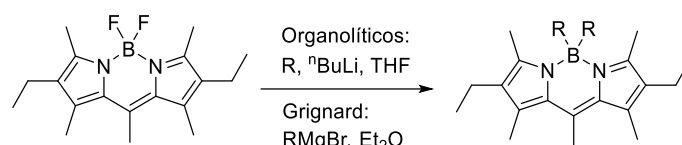
¹⁶⁹ a) B. Verbelen, V. Leen, L. Wang, N. Boens, W. Dehaen, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9129-9131; b) L. Wang, B. Verbelen, C. Tonnelle, D. Beljonne, R. Lazzaroni, V. Leen, W. Dehaen, N. Boens, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2013**, 12, 835-847.

¹⁷⁰ B. Verbelen, S. Boodts, J. Hofkens, N. Boens, W. Dehaen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 4612-4616.

¹⁷¹ L. Lundirgan, PhD Thesis, Dalhousie University (Canadá), **2017**.

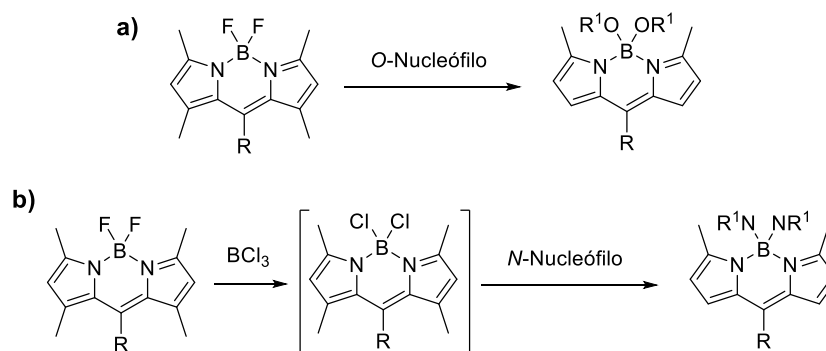
¹⁷² G. Ulrich, C. Goze, M. Guardigli, A. Roda, R. Ziessel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3694-3398.

de reactivos organolíticos para introducir grupos aril, etinil y etinilaril para generar *C*-BODIPYs altamente estables.¹⁷³ Por otro lado, la segunda estrategia, aplicada por primera vez por Ziesel,¹⁷⁴ se centra en el uso de reactivos de Grignard para sintetizar los *C*-BODIPYs.¹⁷⁵



Esquema 3.9. Sustitución del grupo quelante del boro de BF_2 a BR_2 .

El intercambio de los átomos de flúor del centro de boro de los BODIPYs se puede llevar a cabo mediante sustitución nucleófila, habitualmente empleando como catalizador un ácido de Lewis (**Esquema 3.10.a**). Siguiendo esta estrategia existen múltiples referencias en la literatura en las que se lleva a cabo un intercambio de ligando sobre el boro empleando nucleófilos de oxígeno, apareciendo ejemplos de sustituciones tanto intramoleculares¹⁷⁶ como intermoleculares.¹⁷⁷



Esquema 3.10. Sustitución del grupo quelante del boro de BF_2 a $\text{B}(\text{OR}^1)_2$ (**a**) o a $\text{B}(\text{NR}^1)_2$ (**b**).

Asimismo, mediante el uso de *Cl*-BODIPYs como intermedios sintéticos, se ha desarrollado en los últimos años una química para la funcionalización del átomo de boro con nucleófilos nitrogenados (**Esquema 3.10.b**), lo que ha permitido obtener diferentes *N,N,N,N*-BODIPYs y *N,N,O,O*-BODIPYs bajo catálisis ácida con ácidos de Lewis.¹⁷⁸

¹⁷³ a) C. Goze, G. Ulrich, R. Ziessel, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 313 – 322; b) C. Goze, G. Ulrich, R. Ziessel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4445 – 4448.

¹⁷⁴ C. Goze, G. Ulrich, L. J. Mallon, B.D. Allen, A. Harriman, R. Ziessel, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10231-10239.

¹⁷⁵ Algunos ejemplos: a) S. Goeb, R. Ziessel, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 737-740; b) T. Rousseau, A. Cravino, E. Ripaud, P. Leriche, S. Rihn, A. De Nicola, R. Ziessel, J. Roncali, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5082-5084.

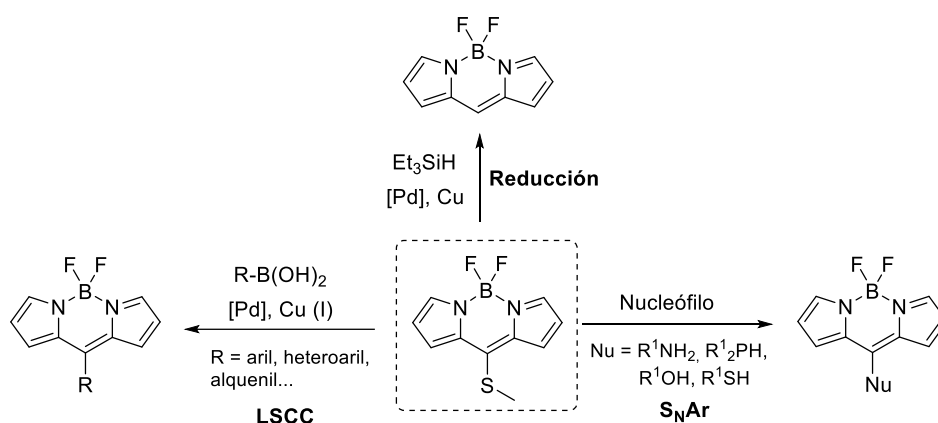
¹⁷⁶ H. Kim, A. Burghart, M. B. Welch, J. Reibenspies, K. Burgess, *Chem. Commun.* **1999**, 1889-1890.

¹⁷⁷ Algunos ejemplos: a) C. Tahtaoui, C. Thomas, F. Rohmer, P. Klotz, G. Duportail, Y. MQly, D. Bonnet, M. Hibert, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 269-272; b) L. Gartzia-Rivero, E.M. Sánchez-Carnerero, J. Jiménez, J. Bañuelos, F. Moreno, B.L. Maroto, I. López-Arbeloaa, S. de la Moya, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 11830-11839.

¹⁷⁸ Algunos ejemplos: a) C. Ray, L. Díaz-Casado, E. Avellanal-Zaballa, J. Bañuelos, L. Cerdán, I. García-Moreno, F. Moreno, B. L. Maroto, I. López-Arbeloa, S. de la Moya, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 9383-9390; b) G. Zhang, M. Wang, F.R. Fronczek, K. M. Smith, M. G. H. Vicente, *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 14493-14496.

Reacciones sobre grupos metiltilio y metil en la posición meso de BODIPYs.

Los 8-tiometil BODIPYs se obtienen mediante la condensación de pirroles en presencia de tiosfeno, seguida de la reacción de *S*-alquilación y posterior complejación con el derivado bromado.¹⁷⁹ Este tipo de BODIPY es un intermedio sintético muy valioso ya que permite llevar a cabo múltiples transformaciones y derivaciones a través de la posición *meso* (**Esquema 3.11**). Entre estas metodologías están: reacciones de S_NAr con diferentes nucleófilos,¹⁸⁰ acoplamientos de Liebeskind-Srogl (LSCC), en los que se hace reaccionar un tioéter heteroaromático π -deficiente con un ácido borónico en presencia de un catalizador metálico para obtener BODIPYs meso-funcionalizados; y reducciones con silanos para obtener BODIPYs con la posición *meso* libre.¹⁸¹



Esquema 3.11. Reacciones sobre grupos 8-tiometil de BODIPYs.

Por otro lado, los 8-metil BODIPYs también pueden funcionalizarse a través de condensaciones aldólicas con diferentes derivados carbonílicos.¹⁸² Además, debido a que esta posición es fácilmente desprotonable bajo condiciones suaves de reacción, también se ha estudiado su derivatización mediante otras reacciones de adición nucleófila.¹⁸³

La derivatización *de novo* junto a las reacciones de postfuncionalización van a permitir introducir fácilmente variaciones en la estructura química de los BODIPYs, lo que abre la puerta a una síntesis “a la carta” en la que las propiedades de los fluoróforos puedan ser moduladas y ajustadas de acuerdo con la aplicación buscada. Los BODIPYs se emplean en multitud de ramas de la ciencia (química orgánica, biología, medicina, nuevos materiales...) y entre sus aplicaciones

¹⁷⁹ T. V. Goud, A. Tutar, J. F. Biellmann, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5084-5091.

¹⁸⁰ Algunos ejemplos: a) I. Esnal, I. Valois-Escamilla, C. F. A. Gómez-Duraán, A. Urías-Benavides, M. L. Betancourt-Mendiola, I. López-Arbelo, J. Bañuelos, I. García-Moreno, A. Costela, E. Peña-Cabrera, *Chem. Phys. Chem.* **2013**, *14*, 4134-4142; b) I. J. Arroyo-Córdoba, R. Sola-Llano, N. Epelde-Elezcano, I. L. Arbelo, V. Martínez-Martínez, E. Peña-Cabrera, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10186-10196.

¹⁸¹ I. J. Arroyo, R. Hu, G. Merino, B. Z. Tang, E. Peña-Cabrera, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5719-5722.

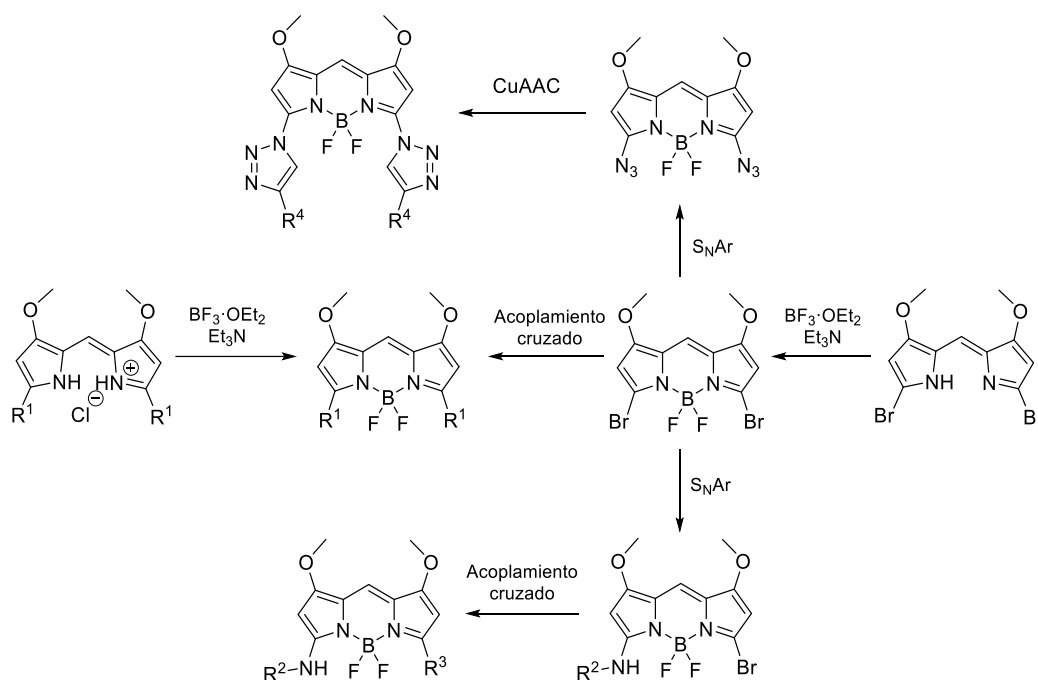
¹⁸² L. J. Patalag, J. A. Ulrichs, P. G. Jones, D. B. Werz, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2090-2093.

¹⁸³ E. Palao, S. de la Moya, A. R. Agarrabeitia, I. Esnal, J. Bañuelos, I. López-Arbelo, M. J. Ortiz, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4364-4367.

más punteras destaca su uso en catálisis,¹⁸⁴ en láseres orgánicos,¹⁸⁵ en biomedicina,^{37,186,187} como recolectores de luz,¹⁸⁸ así como para el desarrollo de dispositivos orgánicos emisores de luz¹⁸⁹ y de dispositivos fotovoltaicos.¹⁹⁰

3.2. Objetivos del capítulo.

El principal objetivo de este capítulo consiste en el desarrollo de distintas metodologías de síntesis para la obtención de *meso*-H BODIPYs con diferentes patrones de sustitución en sus posiciones C3/C5 (**Esquema 3.12**). Esta investigación permitirá explorar la reacción clásica de complejación de dipirrometenos que da lugar a BODIPYs, pudiendo determinar la influencia que tienen sobre ella diferentes factores electrónicos y estéricos. Además, abrirá la puerta para estudiar el alcance de algunos métodos clásicos de postfuncionalización, como las reacciones S_NAr y las de acoplamiento cruzado, para la derivatización en *alfa* de BODIPYs.



Esquema 3.12. Estrategias sintéticas de pre- y postfuncionalización exploradas en este capítulo para la obtención de *meso*-H BODIPYs α -funcionalizados.

¹⁸⁴ P. De Bonfils, L. Péault, P. Nun, V. Coeffard, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 1-17.

¹⁸⁵ a) A. Costela, I. García-Moreno, R. Sastre, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 4745-4763; b) A. J. C. Kuehne, M. C. Gather, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12823-12864; c) E. Avellanal-Zaballa, L. Gartzia-Rivero, J. Bañuelos, I. García-Moreno, A. R. Agarrabeitia, E. Peña-Cabrera, M. J. Ortiz, *Appl. Sci.* **2020**, *10*, 6206-6218.

¹⁸⁶ T. Kowada, H. Maeda, K. Kikuchi, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 4953-4972.

¹⁸⁷ C. S. Kue, S. Y. Ng, S. H. Voon, A. Kamkaew, L. Y. Chung, L. V. Kiewe, H. B. Lee, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2018**, *17*, 1691-1708.

¹⁸⁸ a) A. Arrigo, G. La Ganga, F. Nastasi, S. Serroni, A. Santoro, M. P. Santoni, M. Galletta, S. Campagna, F. Puntoriero, *Comptes Rendus Chimie* **2017**, *20*, 209-220; b) H. Yeo, K. Tanaka, Y. Chujo, *Macromolecules* **2013**, *46*, 2599-2605.

¹⁸⁹ Z. Liu, Z. Jiang, M. Yan, X. Wang, *Front. Chem.* **2019**, *7*, 712-743.

¹⁹⁰ H. Klfout, A. Stewart, M. Elkhalfa, H. He, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9*, 39873-39889.

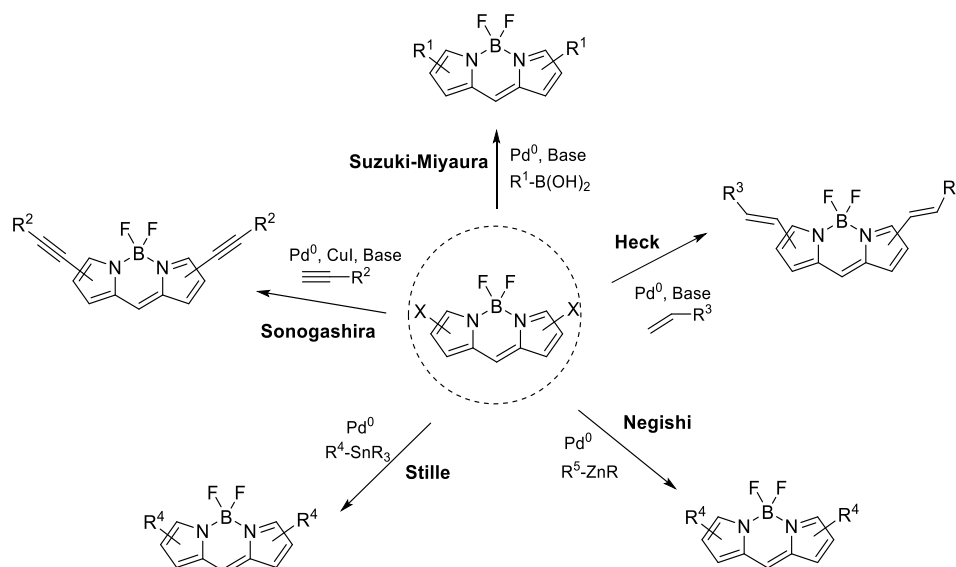
Un segundo objetivo de este capítulo será el estudio de las propiedades fotofísicas de los BODIPYs sintetizados, evaluando los efectos de las variaciones en la estructura química de estos fluoróforos y, de modo cualitativo y cuantitativo, los efectos de solvatocromismo. Igualmente, también se estudiarán las propiedades electroquímicas de algunos de los fluoróforos sintetizados mediante el empleo de la espectroelectroquímica.

Por último, en la búsqueda de aplicaciones de los BODIPYs sintetizados, se pondrán a prueba los métodos sintéticos desarrollados para la creación de transportadores de aniones fluorescentes, cuyas propiedades anionofóricas y fotofísicas serán evaluadas. Y, de igual manera, se estudiará el potencial para llevar a cabo procesos de agregación supramolecular de BODIPYs 3,5-disustituídos con una elevada conjugación electrónica.

3.3. Reacciones de acoplamiento cruzado para la síntesis de BODIPYs simétricos α -sustituídos: procesos de prefuncionalización y postfuncionalización.

3.3.1. Antecedentes: las reacciones de acoplamiento cruzado para la α -derivatización de BODIPYs y modulación de sus propiedades fotofísicas.

La presencia de grupos halógenos o pseudohalógenos en el núcleo base de un BODIPY facilita la construcción de estructuras más sofisticadas mediante el empleo de acoplamientos cruzados catalizados por metales de transición.¹⁹¹ Las reacciones de Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Negishi, Heck o Stille (**Esquema 3.13**) se han empleado habitualmente para introducir grupos etinilo, vinilo y (hetero)arilo sobre el núcleo de BODIPY,^{40,41,146} logrando extender la conjugación del cromóforo mediante un proceso de postfuncionalización y generando colorantes capaces de absorber y emitir luz en la región del rojo lejano (FR) e infrarrojo cercano (NIR), lo que es deseable para múltiples aplicaciones.¹⁹²



Esquema 3.13. Metodologías de acoplamiento cruzado empleadas para la postfuncionalización de halo-BODIPYs.

¹⁹¹ E. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley, New York, **2002**.

¹⁹² a) R. Weissleder, *Nat. Biotechnol.* **2001**, *19*, 316-317; (b) G. Qian, Z. Y. Wang, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1006-1029.

La extensión de la conjugación, obtenida al llevar a cabo reacciones de acoplamiento cruzado, se ve influida por el tipo de grupos introducidos y por la posición en la que éstos se introducen. En 2006, Dehaen *et al.* exploraron el alcance de diferentes reacciones de acoplamiento cruzado sobre un 3,5-dicloro BODIPY y analizaron cómo influía la variación de los sustituyentes en las propiedades fotofísicas del sistema.¹⁹³ Los mayores desplazamientos hacia el rojo de las bandas de absorción y emisión se obtenían para BODIPYs doblemente funcionalizados a través de reacciones de acoplamiento cruzado, frente a los productos monosustituídos. Asimismo, la introducción de grupos vinilo, a través de reacciones de Heck, generaba los colorantes con absorciones y emisiones más desplazadas batocrómicamente, seguidos de los derivados etinilarilo y los derivados arilo (**Figura 3.4, XXI-XXIV**). Años más tarde, Verbelen y sus colaboradores pusieron de manifiesto que la posición en la que se introducen los grupos a través de reacciones de acoplamiento carbono-carbono también tenía una gran influencia en las propiedades fotofísicas de los BODIPYs.¹⁹⁴ Los mayores efectos batocrómicos en absorción y emisión se alcanzaban cuando la derivatización se llevaba a cabo sobre posiciones C3/C5 (puntos finales de la ruta más efectiva de conjugación del fluoróforo), seguidos de los obtenidos por la funcionalización sobre las posiciones C2/C6 y las posiciones C1/C7 (**Figura 3.4, XXV-XXVII**). Por el contrario, cuando este tipo de funcionalización tenía lugar sobre la posición C8, el efecto era prácticamente inapreciable.

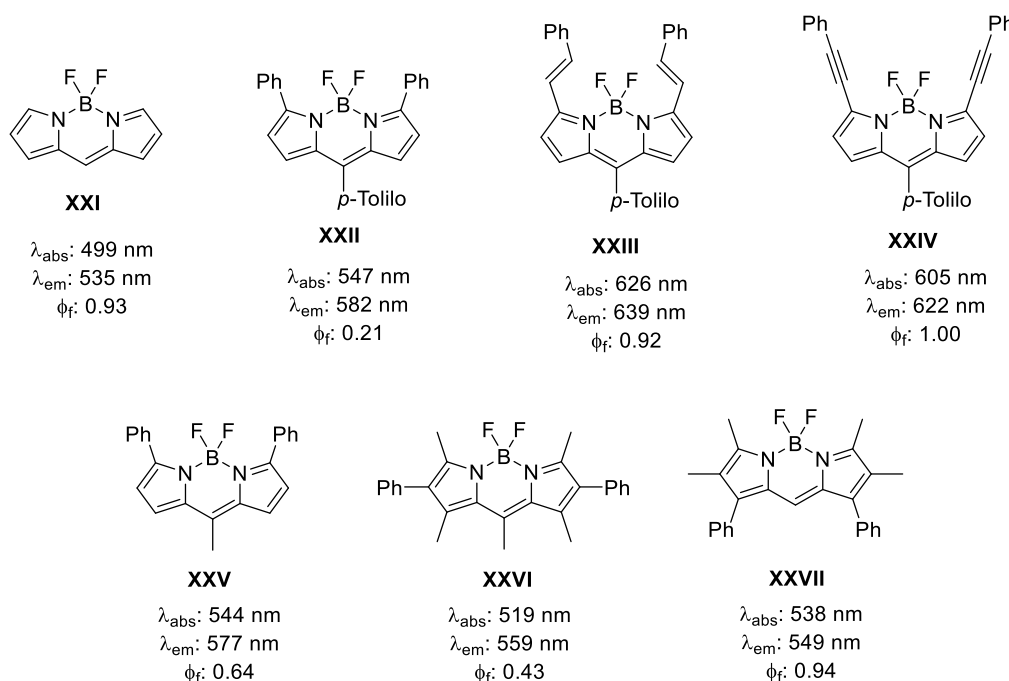


Figura 3.4. La influencia de la funcionalización en las propiedades fotofísicas de los BODIPYs. Características espectroscópicas (absorción y emisión de fluorescencia) de algunas estructuras básicas de BODIPYs en metanol **XXI-XXIV**,^{158,193} en etanol **XXV**¹⁸¹ y **XXVI**¹⁹⁵ y en diclorometano **XXVII**.¹⁹⁶

Las reacciones de acoplamiento cruzado son, por tanto, uno de los métodos más útiles para lograr una extensión de la conjugación π de los BODIPYs mediante postfuncionalización. Sin embargo, este tipo de reacciones suelen requerir del uso de condiciones ácidas o básicas y

¹⁹³ T. Rohand, W. Qin, N. Boens, W. Dehaen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4658-4663.

¹⁹⁴ B. Verbelem, PhD Thesis, Katholieke Universiteit Leuven (Bélgica), **2015**.

¹⁹⁵ J. Boyer, A. Haag, G. Sathyamoorthi, M. Soong, K. Thangaraj, T. Pavlopoulos, *Heteroat. Chem.* **1993**, *4*, 39-49.

¹⁹⁶ V. P. Yakubovskiy, M. P. Shandura, Y. P. Kovtun, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3237-3243.

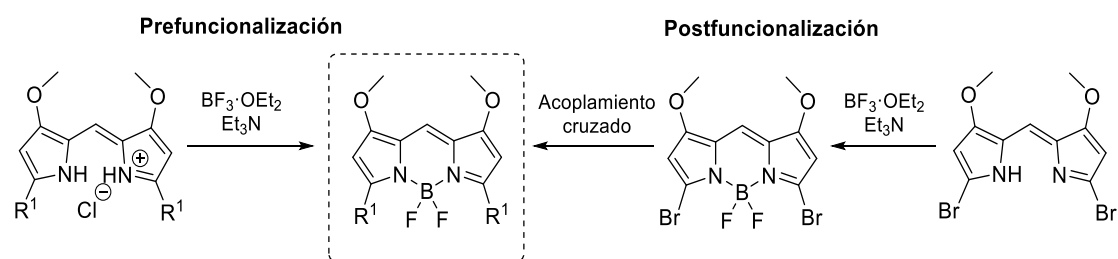
elevadas temperaturas de reacción, que a menudo provocan la descomposición parcial de los BODIPYs. Además, su quimioselectividad es difícil de controlar cuando se emplean derivados polihalogenados.³⁵ Estas limitaciones hacen que, habitualmente, se sintetizen este tipo de derivados BODIPYs mediante procesos de prefuncionalización, siendo los más descritos en literatura aquellos en los que las reacciones de acoplamiento cruzado se llevan a cabo sobre derivados halogenados de pirrol.¹⁹⁷

3.3.2. Discusión de resultados

3.3.2.1. Síntesis.

Teniendo en cuenta los antecedentes anteriormente expuestos, en este apartado se van a explorar dos estrategias sintéticas para la obtención de una familia de *meso*-H BODIPYs simétricos y funcionalizados en las posiciones C3/C5 con grupos (hetero)arilo y etinilo. Además, estos BODIPYs contarán en su estructura con grupos metoxi, fuertemente dadores de electrones y anclados directamente a las posiciones C1/C7 del núcleo del fluoróforo, lo que, junto a la extensión de la conjugación al funcionalizar las posiciones *alfa*, también podría contribuir a obtener BODIPYs con absorciones y emisiones fluorescentes más desplazadas hacia la región FR y NIR del espectro electromagnético.

Una primera estrategia estará enfocada en la síntesis de los BODIPYs objetivo mediante un proceso de prefuncionalización, basado en la realización de reacciones de complejación con boro a partir de los correspondientes dipirrometenos, previamente funcionalizados en *alfa* a través de reacciones de acoplamiento cruzado (la síntesis de estos derivados se detalla en el Capítulo 2).



Esquema 3.14. Metodologías sintéticas exploradas para la obtención de *meso*-H BODIPYs simétricos y α -funcionalizados.

La segunda estrategia sintética tendrá lugar por postfuncionalización de un BODIPY 3,5-dibromado, obtenido por complejación con boro de la correspondiente dipirrina dibromada, utilizando de nuevo reacciones de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura y Sonogashira.

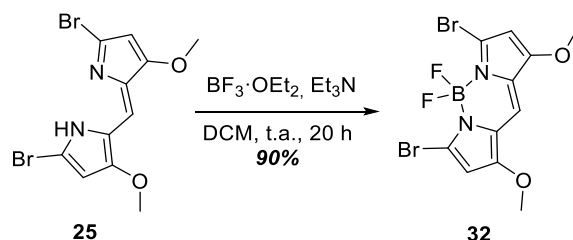
¹⁹⁷ a) A. Burghart, H. Kim, M. B. Welch, L. H. Thoresen, J. Reibenspies, K. Burgess, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7813-7819; b) P. H. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 261-265.

3.3.2.1.1. Síntesis de BODIPYs por prefuncionalización: el uso de dipirrometenos derivatizados mediante reacciones de acoplamiento cruzado como precursores de BODIPYs.

La metodología clásica para obtener BODIPYs radica en la formación de complejos dipirrometénicos de boro mediante la reacción de dipirinas con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en presencia de una base. Mediante un proceso de prefuncionalización sobre los pirroles o los dipirrometenos precursores, este método permite obtener *de novo* BODIPYs altamente funcionalizados.

Esta estrategia sintética se empleó para la obtención de una familia de *meso*-H BODIPYs simétricos, con diferente funcionalización en sus posiciones C3/C5, a partir de los dipirrometenos **26-28** obtenidos en el Capítulo 2. Para llevar a cabo estas reacciones, inicialmente se realizó una optimización de las condiciones experimentales de síntesis, tomando como punto de partida las descritas en la literatura y empeando como precursor el dipirrometeno **25** (previamente descrito en literatura bajo diferentes metodologías sintéticas a partir del aldehído **17**).^{122b,159a}

De acuerdo con lo descrito en la literatura, la síntesis de BODIPYs a partir de dipirrometenos requiere del empleo en exceso de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y trietilamina.¹⁴⁶ Así, inicialmente, se probó a llevar a cabo la reacción de **25** en diclorometano y a temperatura ambiente, empleando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (7.4 equiv.) y trietilamina (7.4 equiv.) en exceso respecto al dipirrometeno. Sin embargo, al emplear cantidades equivalentes del derivado de boro y base, la reacción no se completó tras 20 horas. Solo al añadir cantidades crecientes de estos dos reactivos a lo largo del tiempo se logró la conversión completa de **25** en el BODIPY **32**. En 2012, Thompson *et al.* optimizaron la metodología tradicional de síntesis de BODIPYs, a fin de hacerla extensible para la obtención de bis(BODIPY)s, demostrando la importancia de utilizar una base y de emplear $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en exceso respecto a ésta para que la reacción tuviese lugar.¹⁹⁸ Teniendo esto en cuenta, se probó a llevar a cabo la reacción de complejación con la dipirrina **25** empleando diferentes relaciones de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2/\text{Et}_3\text{N}$, lo que permitió obtener resultados más satisfactorios. Los mejores rendimientos se alcanzaron al llevar a cabo la reacción de **25**, a temperatura ambiente y durante 20 horas, con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (24.0 equiv.) y Et_3N (14.0 equiv.), empleando diclorometano anhidro como medio de reacción (**Esquema 3.15**). El uso de diclorometano anhidro resultó también crucial para lograr buenos rendimientos en la reacción de complejación ya que, como demostraron Thompson y su equipo,¹⁹⁹ el agua parece afectar a la reactividad del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, generándose complejos menos activos de $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ que descomponen dando lugar a los ácidos bórico y trifluorobórico que pueden afectar a la estabilidad del BODIPY formado.



Esquema 3.15. Síntesis del BODIPY **32**.

¹⁹⁸ T. Lundrigan, A. E. G. Baker, L. E. Longobardi, T. E. Wood, D. A. Smithen, S. M. Crawford, T. S. Cameron, A. Thompson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2158-2161.

¹⁹⁹ M. H. R. Beh, K. I. B. Douglas, K. T. E. House, A. C. Murphy, J. S. T. Sinclair, A. Thompson *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11473-11479.

Empleando estas condiciones optimizadas de síntesis se prepararon los BODIPYs **33-35** a partir de las correspondientes dipirrrinas (**Tabla 3.1**). Los rendimientos obtenidos para esta serie fueron entre bajos y moderados, dejando patente la sensibilidad de la reacción de complejación de dipirrometenos con boro a factores electrónicos y estéricos.

Tabla 3.1. Síntesis de los BODIPYs **33-35**, y el BODIPY **XXVIII** descrito en literatura,⁵⁴ por complejación con boro de los correspondientes dipirrometenos.

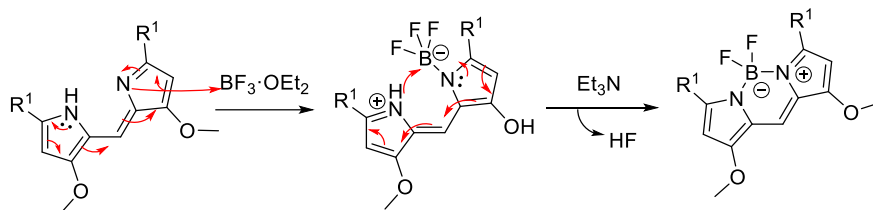
Dipirrometeno (26a-c,f-g, 27a, 28a-b) + $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2, \text{Et}_3\text{N}$ (DCM, t.a., 18 h) → BODIPY (33a-c,f-g, 34a, 35a-b)

Entrada	Dipirrometeno (26, 27, 28)	R ¹	BODIPY (33, 34, 35)	Rendimiento (%) ^a
1	26a		33a	25 [10] ^b
2	26b		33b	28 [22] ^b
3	26c		33c	Trazas
4	26f		33f	33 [14] ^b
5	26g		33g	28 [8] ^b
6	27a		34a	60 [18] ^b
7	28a		35a	- ^c
8	28b		35b	- ^c
9	VIII		XXVIII	34 ^d

Las reacciones se llevaron a cabo empleando 0.05-0.08 mmol (20-25 mg) de dipirrometeno. ^aRendimiento de la reacción de complejación, tras la purificación, referido al dipirrometeno. ^bRendimiento global del método de prefuncionalización, calculado a partir de la bromo-enamina **16** (teniendo en cuenta el método más favorable para la formación del dipirrometeno correspondiente). ^cLos productos deseados no se aislaron, los crudos de reacción mostraron una mezcla compleja de productos. ^dDescrito en la literatura,⁵⁴ procedimiento sintético similar al empleado para la serie de compuestos de las entradas 1 a 8.

La influencia de los factores electrónicos sobre la reacción de formación de BODIPYs se observa claramente al analizar los resultados obtenidos para los fenil derivados **33a-c**. La introducción de un grupo dador en **26b** mejora ligeramente el rendimiento en la complejación, mientras que al introducir un grupo extractor de carga, como el grupo trifluorometilo en **26c**, apenas se obtienen trazas del BODIPY correspondiente. Estos resultados pueden entenderse fácilmente si observamos el mecanismo propuesto para la reacción de complejación de dipirrometenos con $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y trietilamina, que toma como base el trabajo publicado por Marfin *et al.*²⁰⁰

²⁰⁰ E. V. Rumyantsev, Y. S. Marfin, *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 2682-2699.



Esquema 3.16. Mecanismo propuesto para la síntesis de BODIPYs a partir dipirrometenos empleando $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y trietilamina.

Teniendo en cuenta el mecanismo propuesto y los resultados obtenidos, se puede establecer que la naturaleza de los sustituyentes en posiciones *alfa* afecta notablemente el resultado de la reacción. Así, la incorporación de grupos dadores favorece la formación del BODIPY al incrementar la nucleofilia de los nitrógenos de los núcleos pirrólicos (Entradas 2,4 y 5, **Tabla 3.1**), mientras que la presencia de sustituyentes aceptores reduce la nucleofilia dificultando la complejación (Entrada 3, **Tabla 3.1**). De la misma forma, el sustituyente metoxi en las posiciones 1 y 7 del dipirrometeno favorecerá la formación del BODIPY.

Además de los factores electrónicos, otro aspecto que hay que tener en cuenta en la formación de los BODIPYs es el impedimento estérico. Para evaluar la influencia de los factores estéricos sobre la reacción de complejación de dipirrometenos con boro, inicialmente se llevó a cabo un cálculo teórico de las estructuras de los dipirrometenos neutros **25**, **26a** y **27a** mediante cálculos DFT (teoría del funcional de la densidad) utilizando el programa Gaussian09.²⁰¹ Las geometrías de estos sistemas fueron optimizadas a nivel B3LYP/6-31G** en fase gas (**Figura 3.5**).

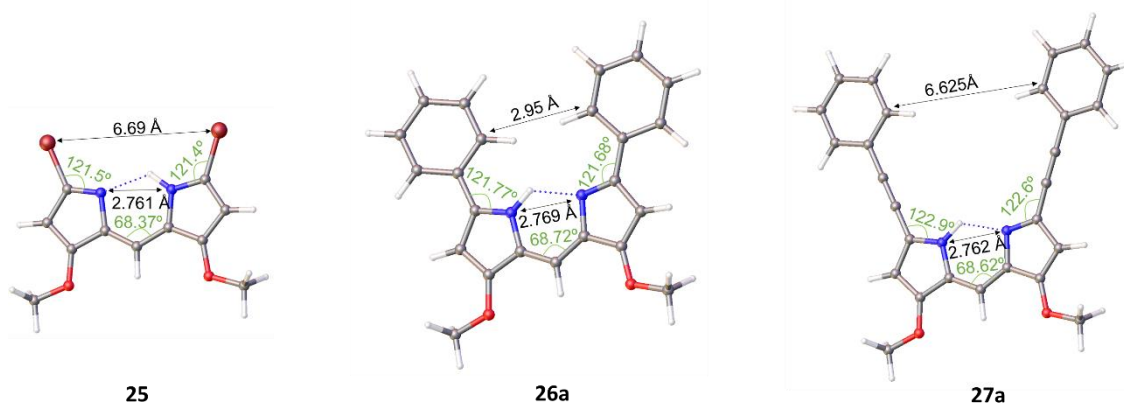


Figura 3.5. Estructuras optimizadas por DFT (B3LYP/6-31G**) para los dipirrometenos neutros **25**, **26a** y **27a**. Átomos: C, gris claro; H, blanco; Br, granate; N, azul; O, rojo.

²⁰¹ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09* (Gaussian, Inc., Wallingford CT), **2009**.

Así, cuando se comparan las distancias entre los nitrógenos del núcleo de dipirrometeno para los tres compuestos se observa que éstas son prácticamente idénticas en todos los casos, al igual que sucede con los ángulos alrededor del enlace metino de los núcleos de dipirrometeno. Sin embargo, existen grandes diferencias al comparar las distancias entre los sustituyentes periféricos de estas dipirrininas. Para los compuestos **26a** y **27a** las distancias entre los carbonos en *orto* de los dos anillos periféricos se duplican al pasar de un compuesto a otro y, al comparar las distancias entre los átomos de bromo del compuesto **25** se observa que ésta es incluso mayor a la existente entre los grupos *o*-CH_{fenil} de **27a**. Estas diferencias estructurales repercutirán directamente sobre los resultados de la reacción de complejación, ya que la coordinación del BF₃·OEt₂ se verá más favorecida en aquellos dipirrometenos que presenten un menor impedimento estérico (**25** y **27a**). Esto justificaría por qué los rendimientos de la reacción se ven notablemente incrementados para la obtención de los BODIPYs **32** y **34a**, frente al resto de los fluoróforos de la serie.

Por último, los BODIPYs **35a-b** no pudieron ser obtenidos y los crudos de reacción, resultantes de hacer reaccionar los dipirrometenos **28a-b** con BF₃·OEt₂, mostraron mezclas de productos muy complejas. Este resultado se puede explicar por la capacidad de los triazoles para coordinar ácidos de Lewis como el boro y metales.²⁰² Así, la presencia de 1,2,3-triazoles en los dipirrometenos, cercanos al centro de coordinación del boro de estos compuestos, podría proporcionar una posición adicional para la coordinación del boro, pudiendo éste coordinarse a los anillos de 1,2,3-triazol y pirrol vecinos, lo que explicaría la complejidad observada en los crudos de reacción de estos productos.

Determinación estructural: estudio conformacional en disolución y en estado sólido.

La caracterización estructural de BODIPYs a través de la espectroscopía de RMN no solo nos permitirá confirmar la obtención de los productos buscados, sino que, además, proporcionará información para el estudio de sus conformaciones en disolución.

Eligiendo como representante de la serie de BODIPYs sintetizados el compuesto **33f**, se llevó a cabo su caracterización estructural completa, mediante la realización de experimentos monodimensionales de ¹H, ¹³C y ¹⁹F de RMN y experimentos bidimensionales de COSY, HMQC y HMBC. El resultado de estos experimentos se recoge en la **Figura 3.6**.

Tal y como sucede con todos los *F*-BODIPYs, el espectro de ¹⁹F RMN de **33f** muestra una señal con multiplicidad cuadruplete donde la intensidad de las señales es 1:1:1:1, lo que se explica fácilmente si consideramos que el isótopo más abundante y activo en RMN del boro es el ¹¹B, cuyo espín nuclear es 3/2.

El espectro de ¹³C{¹H} RMN de **33f** muestra un triplete para la señal del C3 del anillo de furano, lo que revela la existencia de un acoplamiento ¹³C-¹⁹F a través del espacio. Este acoplamiento es indicativo de una relación espacial entre las diferentes subestructuras moleculares del fluoróforo, pudiendo explicarse por la interacción directa a través del espacio entre el par de electrones solitarios del orbital 2*p* del flúor y el orbital σ del CH(3c) del anillo de furano, funcionando el primero como un dador de electrones y el segundo como un aceptor.²⁰³

²⁰² a) W. Liao, Y. Chen, Y. Liu, H. Duan, J. L. Petersen, X. Shi, *Chem. Commun.* **2009**, 6436-6438; b) B. Schulze, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2522-257; c) B. C. Hughes, PhD Thesis, University of Tennessee (EEUU), **2015**.

²⁰³ F. B. Mallory, C. W. Mallory, *Coupling through space in organic chemistry*, Enciclopedia of Nuclear Magnetic Resonance, Wiley, New York, **1996**.

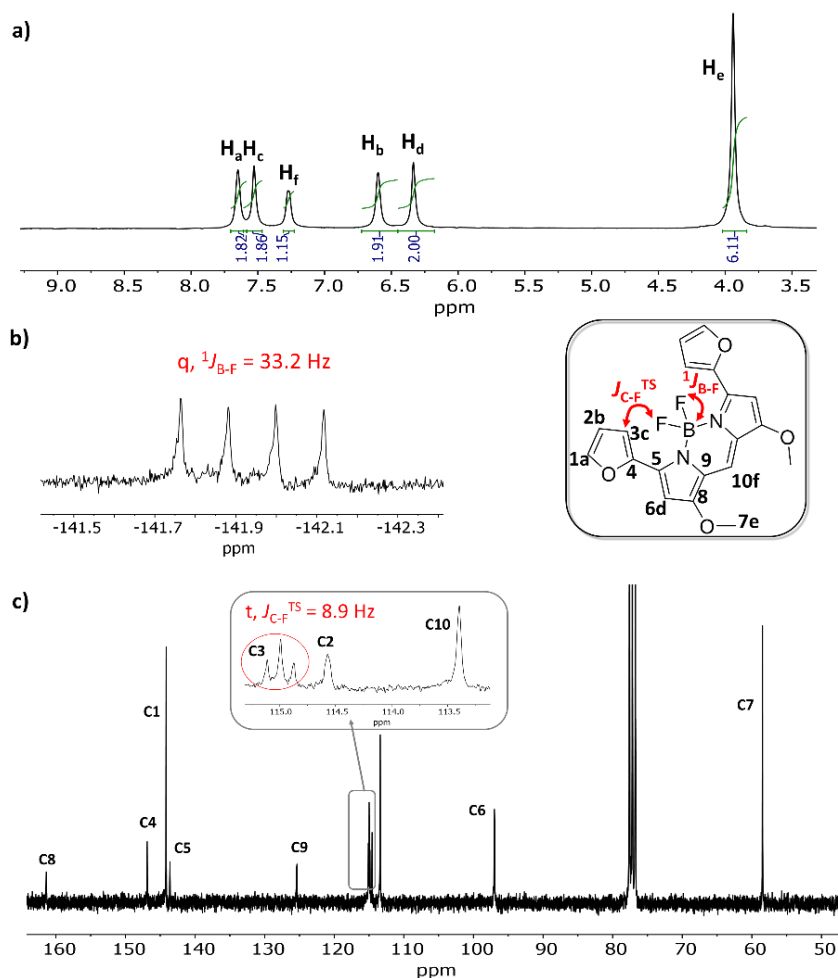


Figura 3.6. Espectros de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) (a), ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) (b) y ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) (c) del compuesto **33f**.

Los acoplamiento entre ^{13}C - ^{19}F que se encuentran próximos debido a la disposición geométrica molecular son un fenómeno muy conocido y estudiado²⁰⁴ y, en ocasiones, han sido utilizados como herramienta para estudiar las conformaciones moleculares de compuestos orgánicos,²⁰⁵ entre ellos BODIPYs^{206,207} y aza-BODIPYs.²⁰⁸ El número de señales observadas en los espectros de ^1H y ^{13}C de RMN del BODIPY **33f** revela que es un sistema simétrico, por lo que, al ser esencialmente plano, se pueden formular dos posibles conformaciones para este fluoróforo: *syn/syn* y *anti/anti* (**Figura 3.7**). Sin embargo, la existencia de un acoplamiento espín-espín a través del espacio entre el ^{13}C (C3) del furano periférico y el ^{19}F del núcleo del BODIPY, indica que existe una clara proximidad espacial entre estos dos grupos moleculares, lo que permite concluir que la conformación preferida de este BODIPY en cloroformo será la *anti*. Esta conformación,

²⁰⁴ a) R. H. Contreras, C. G. Giribet, M. A. Natiello, J. Pérez, I. D. Rae, J. A. Weigold, *Aust. J. Chem.* **1985**, *38*, 1779-1784; b) L. C. Hsee, D. J. Sardella, *Magn. Reson. Chem.* **1990**, *28*, 688-692; c) L. Shimoni, H. L. Carrell, J. P. Glusker, M. M. Coombs, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8162-8165.

²⁰⁵ Algunos ejemplos: a) F. R. Jerome, K. L. Servis, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5896-5908; b) P. Szczecinski, J. Zachara, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *447*, 241-249; c) T. Miyake, Y. Koyama, *Carbohydr. Res.* **1994**, *258*, 11-26; d) K. Matsubara, A. Oba, U. Yoshihiro, *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, 761-765.

²⁰⁶ a) J. Chen, J. Reibenspies, A. Derecskei-Kovacs, K. Burgess, *Chem. Commun.* **1999**, 2501-2502; b) X. Xie, Y. Yuan, R. Krüger, M. Bröring, *Magn. Reson. Chem.* **2009**, *47*, 1024-1030.

²⁰⁷ A. V. Afonin, I. A. Ushakov, D. V. Pavlov, O. V. Petrova, L. N. Sobenina, A. I. Mikhaleva, B. A. Trofimov, *J. Fluor. Chem.* **2013**, *145*, 51-57

²⁰⁸ Q. Bellier, F. Dalier, E. Jeanneau, O. Maury, C. Andraud, *New J. Chem.* **2012**, *36*, 768-773.

además, sería la más favorable al minimizar las repulsiones electroestáticas entre los heteroátomos del anillo de furano periféricos y los átomos de flúor del núcleo de BODIPY.

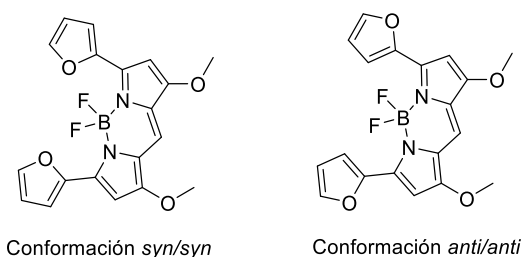


Figura 3.7. Conformaciones propuestas para el BODIPY simétrico **33f**.

Una vez estudiado este fenómeno para el compuesto **33f**, se procedió a analizar los espectros de ^{13}C RMN del resto de BODIPYs de la familia. Excepto para los compuestos **33b** y **34a**, los espectros de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ revelaron la presencia de una señal de carbono con multiplicidad de triplete. Esto demuestra que existe una interacción espacial entre los átomos de flúor y los grupos CH (en *orto* para los anillos de fenilo y en *beta* para los heterocíclicos) de los arilos periféricos, así como la preferencia por una conformación en disolución *anti/anti* también en el caso del compuesto **33g**. Las constantes de los acoplamientos entre ^{13}C - ^{19}F fueron analizadas para la serie de BODIPYs sintetizados, observándose los mayores valores para los BODIPYs **33f** ($J_{\text{CF}}^{\text{TS}} = 8.9 \text{ Hz}$)²⁰⁹ y **33g** ($J_{\text{CF}}^{\text{TS}} = 8.0 \text{ Hz}$), con anillos de furano y tiofeno periféricos respectivamente; y los más bajos para los fenil derivados, **33a** ($J_{\text{CF}}^{\text{TS}} = 3.8 \text{ Hz}$) y **33c** ($J_{\text{CF}}^{\text{TS}} = 3.9 \text{ Hz}$). Los valores registrados están de acuerdo con los resultados obtenidos para compuestos similares por Trofimov *et al.* Estos autores justificaban los menores valores de estas constantes de acoplamiento a través del espacio para BODIPYs que tenían fenilos periféricos debido a que estos anillos aromáticos tienen una mayor velocidad de rotación en disolución que los anillos heterocíclicos. Además, este tipo de fluoróforos también presentan una menor planaridad en su estructura, ya que los anillos fenílicos periféricos se disponen con mayores ángulos de torsión respecto al núcleo del fluoróforo que los anillos heterocíclicos por su mayor demanda estérica.^{206,207} Por otro lado, tal y como les sucedía a estos autores, no fue posible encontrar este tipo de interacciones espín-espín a través del espacio entre ^1H - ^{19}F para nuestros BODIPYs.

Con fines comparativos se llevó a cabo la caracterización y asignación completa, así como el análisis conformacional, para la dipirrina **26f**, precursora del BODIPY **33f**. El estudio se llevó a cabo mediante la realización de experimentos monodimensionales de ^1H y ^{13}C de RMN y experimentos bidimensionales de COSY, HMQC, HMBC. Este estudio de RMN aportó información sobre la estructura de la dipirrina ya que el número de señales observadas en los espectros de ^1H y ^{13}C de RMN indicaba que **26f**, como sucedía con el BODIPY **33f**, es un producto simétrico. Además de estos experimentos, se realizó un NOESY, que muestra las señales debidas a interacciones entre protones que están espacialmente próximos, para llevar a cabo el estudio conformacional de este compuesto. El NOESY del compuesto **26f** en cloroformo (**Figura 3.8.c**) reveló que no solo existen interacciones entre los protones colindantes del anillo de furano, sino que existe una fuerte interacción a través del espacio entre los protones Hc y Hg (NH), lo que permite concluir que la conformación más favorable en cloroformo para este compuesto es, al igual que sucedía en el BODIPY **33f**, aquella en la que los anillos periféricos de furano se

²⁰⁹ Ver "Glosario de abreviaturas": $J_{\text{CF}}^{\text{TS}}$ es la notación habitualmente empleada en la literatura para hablar de un acoplamiento a través del espacio (through the space, TS) entre un átomo de carbono y otro de flúor.

encuentran girados hacia el exterior (conformación *anti/anti*) minimizando las repulsiones electrostáticas.

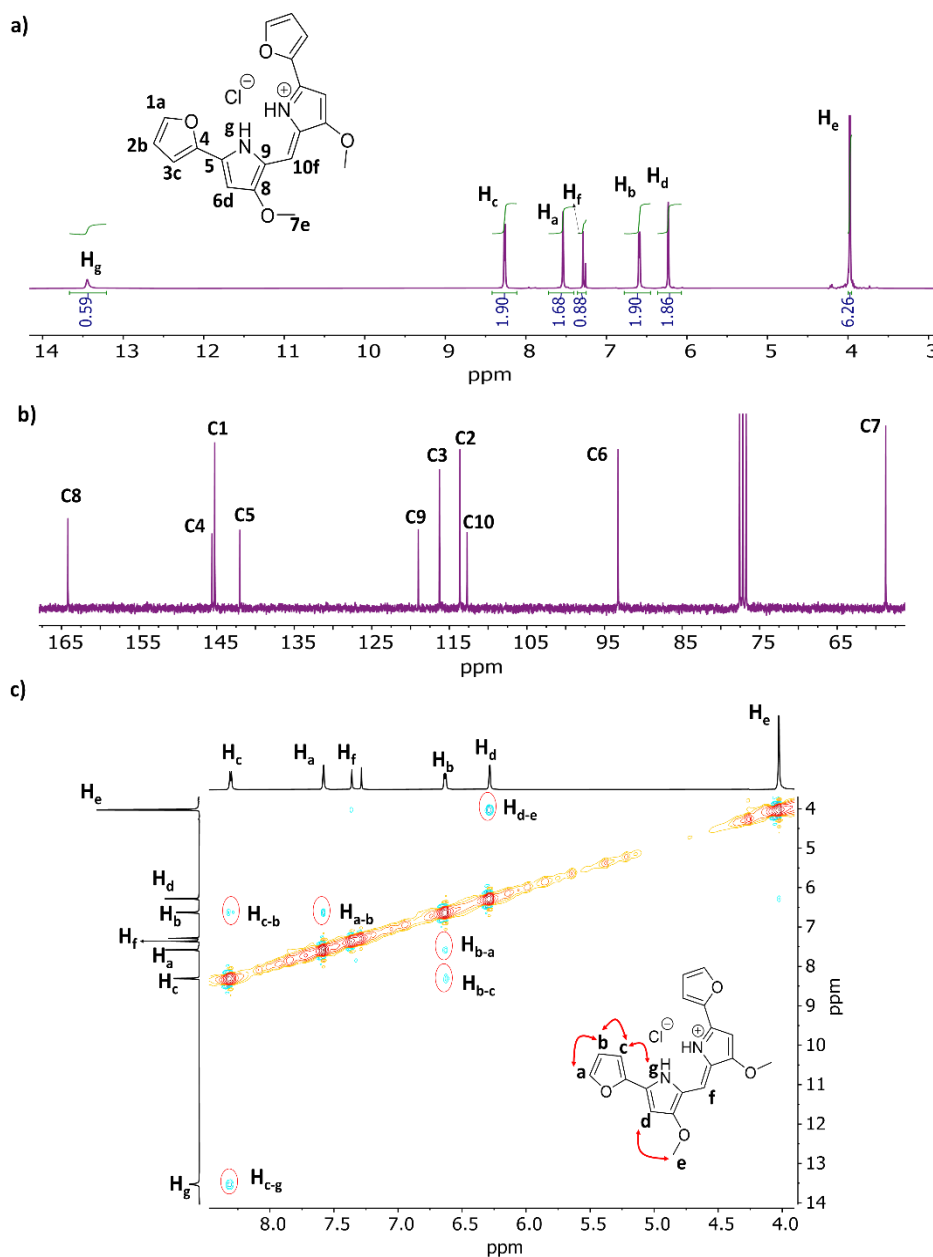


Figura 3.8. Espectros de ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) (a), ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) (b) y NOESY (CDCl_3) de **26f**.

La obtención de las estructuras de rayos X de algunos de los BODIPYs sintetizados ha permitido extender el estudio conformacional de estos compuestos también al estado sólido. Las estructuras en estado sólido de los compuestos **32**, **33a**, **34a** y **33g** (este compuesto muestra dos estructuras equiprobables en estado sólido, con conformaciones *anti/anti* y *syn/syn*) se obtuvieron mediante dirección de rayos X de monocristal. Los cristales de estos compuestos se consiguieron mediante evaporación lenta, a temperatura ambiente, a partir de las disoluciones en cloroformo de los correspondientes compuestos. Las estructuras obtenidas para estos compuestos se muestran en la **Figura 3.9**.

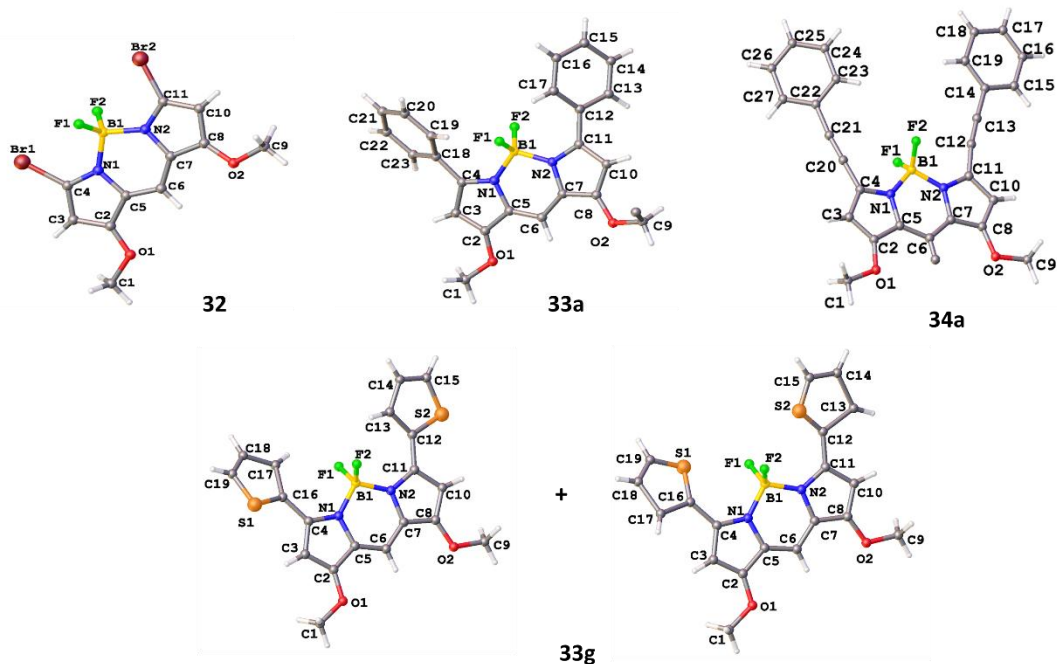


Figura 3.9. Estructuras en estado sólido de los BODIPYs **32**, **33a**, **34a** y **33g**. Átomos: C, gris claro; O, rojo; N, azul; B, amarillo; F, verde claro; Br, granate; H, blanco; S, naranja.

Las estructuras en estado sólido de estos compuestos revelan que, como es habitual para este tipo de fluoróforos,^{210,211} el núcleo base del BODIPY forma una estructura policíclica fusionada esencialmente plana, donde los átomos de flúor aparecen dispuestos en un plano perpendicular debido a la tendencia del boro a presentar una configuración tetraédrica (ángulos F-B-F alrededor de los 110°). Además, como se observa en la **Tabla 3.2**, todos los compuestos presentan unas distancias similares en el núcleo tricíclico de BODIPY: distancias medias de 1.56 Å para los enlaces B-F, propias de la deslocalización de carga positiva, y de 1.38 Å para los enlaces B-F; coincidiendo con el patrón típico observado para este tipo de sistemas.^{161a,211} No obstante, los compuestos **33a** y **33g** presentan ángulos del centro de coordinación N1-B1-N2 un poco más abiertos de lo habitual. Esta mayor apertura del ángulo puede deberse a un intento de minimizar las repulsiones estéricas moleculares, ya que en estos compuestos los anillos aromáticos periféricos están muy próximos entre sí y cerca del punto de coordinación del grupo BF₂. Asimismo, este hecho también podría justificar por qué los anillos aromáticos en *alfa* de **33a** y **33g** rompen la planaridad de la estructura y aparecen ligeramente girados, en direcciones opuestas, respecto al núcleo base del BODIPY. La magnitud del giro de los anillos aromáticos periféricos en estos BODIPYs puede evaluarse a través de los ángulos de torsión, más elevados en el caso de **33a** debido, probablemente, a la mayor demanda estérica de los anillos de fenilo frente a los de tiofeno.²⁰⁸ Estos ángulos de torsión también se midieron en el compuesto **34a**, resultando mucho más pequeños que para **33a** y **33h** por la mayor apertura del sistema, debido a la presencia de los grupos etinil intermedios.

²¹⁰ L. Jiao, W. Pang, J. Zhou, Y. Wei, X. Mu, G. Bai, E. Hao, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9988-9996.

²¹¹ L. Jiao, C. Yu, J. Wang, E. A. Briggs, N. A. Besley, D. Robinson, M. J. Ruedas-Rama, A. Orte, L. Croveto, E. M. Talavera, J. M. Álvarez-Pez, M. Van der Auweraer, N. Boens, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 89375-89388.

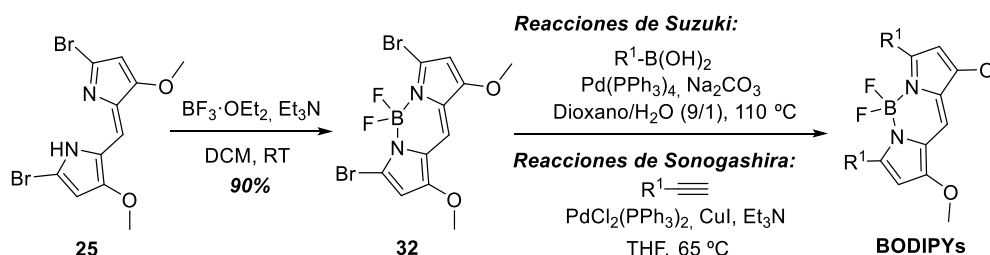
Tabla 3.2. Distancias y ángulos más relevantes de las estructuras en estado sólido de los BODIPYs **32**, **33a**, **34a** y **33g**.

Distancias y ángulos	32	33a	33g	34a
d (N1-B1) / Å	1.568	1.559	1.557	1.56
d (N2-B1) / Å	1.577	1.567	1.560	1.553
d (B1-F1) / Å	1.385	1.379	1.388	1.391
d (B1-F2) / Å	1.378	1.392	1.383	1.385
d (C4-N1) / Å	1.343	1.361	1.362	1.368
d (C11-N2) / Å	1.352	1.360	1.365	1.363
d (C _{Ar} -F) Å	-	2.990/3.203 (C19-F1/C19-F2)	2.860 (<i>anti</i>) (C17-F1)	4.376/4.300 (C23-F1/C23-F2)
d (C _{Ar} -F) Å	-	2.921/3.341 (C17-F1/C17-F2)	3.002 (<i>anti</i>) (C13-F2)	5.208/5.160 (C19-F1/C19-F2)
Ángulo (C4-N1-B1) / °	128.0	128.57	129.24	127.6
Ángulo (C11-N2-B1) / °	128.2	129.97	129.64	126.5
Ángulo (N1-B1-N2) / °	105.0	108.21	108.29	106.1
Ángulo (F1-B1-F2) / °	110.6	110.94	109.72	110.0
Á. Torsión (C _{Ar} -C _{qAr} -C4-N1) / °	-	53.56 (C19-C18-C4-N1)	29.33 (<i>anti</i>) (C17-C16-C4-N1)	-20.41 (C23-C22-C4-N1)
Á. Torsión (C _{Ar} -C _{qAr} -C11-N2) / °	-	-37.36 (C17-C12-C11-N2)	13.88 (<i>anti</i>) (C13-C12-C11-N2)	2.57 (C19-C14-C11-N2)

Por otro lado, se estudiaron las distancias entre los átomos de carbono en *orto*, de los anillos de tiofeno y fenilo periféricos, y los átomos de flúor del centro BF₂ en las estructuras en estado sólido de los compuestos **33a** y **33g** (en su conformación *anti*). Las reducidas distancias observadas entre estos grupos permiten entender por qué tienen lugar en disolución los acoplamientos espín-espín a través del espacio entre ¹³C y ¹⁹F.^{208,206}

3.3.2.1.2. Síntesis de BODIPYs por postfuncionalización empleando reacciones de acoplamiento cruzado.

La obtención de *meso*-H BODIPYs con funcionalización 3,5-(hetero)aril o etinilaril no solo es posible mediante la complejación directa de las correspondientes dipirinas, previamente funcionalizadas, sino que también puede conseguirse mediante la postfuncionalización. Una de las metodologías más habituales para sintetizar este tipo de derivados por postfuncionalización implica la realización de reacciones de acoplamiento cruzado carbono-carbono sobre BODIPYs halogenados. Así, a partir del 3,5-dihaloBODIPY **32** es posible llevar a cabo una rica derivatización del núcleo del fluoróforo empleando reacciones de Suzuki-Miyaura y Sonogashira (**Esquema 3.17**).

**Esquema 3.17.** Síntesis de BODIPYs α -sustituidos mediante postfuncionalización: reacciones de acoplamiento cruzado sobre el dihalo-BODIPY **32**.

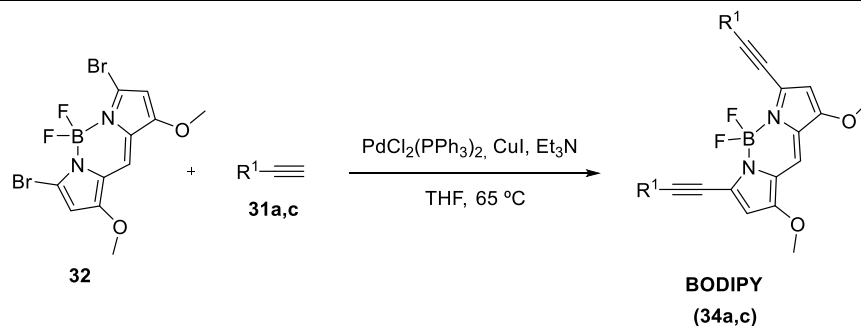
Los BODIPYs simétricos **33** se prepararon a través de reacciones de Suzuki-Miyaura en las dos posiciones halogenadas (**Tabla 3.4**). Estos acoplamientos se llevaron a cabo a 110 °C, haciendo reaccionar el BODIPY **32** con los correspondientes ácidos borónicos (2.2 equiv.) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (0.2 equiv.), como catalizador, y Na₂CO₃, como base (8.0 equiv). Al igual que en la síntesis de las dipirinas del Capítulo 2, los resultados obtenidos en la síntesis de esta familia de compuestos fueron variables, pudiendo explicarse si se tiene en cuenta que, cuando se emplea un exceso de base, la etapa de transmetalación será la limitante del proceso. Esta etapa del ciclo catalítico de la reacción de Suzuki se ve favorecida al emplear ácidos borónicos más nucleófilos, capaces de insertarse más rápidamente sobre el catalizador de paladio y minimizando la extensión de reacciones secundarias competitivas, como la protodeboronación. Considerando esto, los mejores rendimientos de la serie se obtuvieron al emplear ácidos borónicos de fenilo, sin sustituir (**18a**) o con sustituyentes dadores de electrones (**18b**) o de heterociclos (**18f-g**), mientras que los peores rendimientos se obtuvieron al emplear ácidos borónicos deficitarios en electrones (**18c**).

Tabla 3.3. Síntesis de los BODIPYs **33a-c,f-g** con acoplamientos cruzados de Suzuki-Miyaura.

Entrada	18	R ¹	BODIPY (33)	Rendimiento (%) ^a
1	18a		33a	45 [27] ^b
2	18b		33b	61 [37] ^b
3	18c		33c	15 [9] ^b
6	18f		33f	13 [8] ^b
7	18g		33g	27 [16] ^b

Todas las reacciones se realizaron a partir de 0.12 mmol de **25** en un tiempo de entre 3 y 4 horas. ^aRendimiento de la reacción de Suzuki doble, tras el apropiado procedimiento de purificación, referido al BODIPY **32**. ^bRendimiento global a partir de la bromo-enamina **16** (método de postfuncionalización).

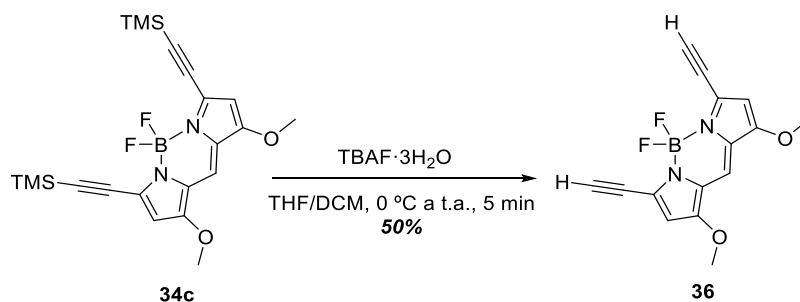
Los BODIPYs **34a** y **34c** se obtuvieron con buenos rendimientos mediante acoplamientos cruzados de tipo Sonogashira. Estas reacciones se llevaron a cabo a 65 °C bajo atmósfera inerte, empleando como reactivos de partida el BODIPY **32** y el correspondiente derivado acetilénico **31** (5.0 equiv.). Además, como catalizador de reacción se empleó una mezcla de PdCl₂(PPh₃)₂ (0.03 equiv.) y CuI (0.07 equiv.), y se utilizó trietilamina (14.3 equiv.) como base. La obtención de los compuestos **34a** y **34c** a partir del 3,5-dibromo BODIPY **32** con esta metodología sintética, contrariamente a lo que sucedía en la síntesis de los dipirrometenos **27a** y **27c** a partir del derivado dibromado **25** (Capítulo 2), parece respaldar nuestra teoría sobre la posible coordinación de la dipirrina **25** con alguno de los metales del sistema de catalizadores empleados en el acoplamiento. Esto explicaría la diferencia entre ambos resultados sintéticos ya que la coordinación con el sistema de catalizadores podría tener lugar sobre la dipirrina **25**, impidiendo que la reacción de Sonogashira tuviese lugar; pero no podría suceder en el derivado dibromado **32**, donde los grupos pirrólicos se encuentran ya coordinando el grupo BF₂ para formar el BODIPY.

Tabla 3.4. Síntesis de los BODIPYs **34a,c** con acoplamiento cruzado de Sonogashira.

Entrada	31	R ¹	BODIPY (34)	Rendimiento (%) ^a
1	31a		34a	45 [24] ^b
2	31c	TMS-	34c	60 [36] ^b

Todas las reacciones se llevaron a cabo a partir de 0.12 mmol de **25** en un tiempo de 4 horas. ^aRendimiento de la reacción de Sonogashira doble, tras el apropiado procedimiento de purificación, referido al BODIPY **32**. ^bRendimiento global a partir de la bromo-enamina **16** (método de postfuncionalización).

Mediante la desprotección de la posición acetilénica terminal del compuesto **34c**, protegida con el grupo trimetilsililacetileno (TMS), se logró aislar el BODIPY **36** (Esquema 3.18). Este compuesto presentaba una baja estabilidad a lo largo del tiempo, lo que se tuvo en cuenta al optimizar la reacción de desprotección, con el fin de minimizar su descomposición y maximizar el rendimiento de la misma. Las condiciones más apropiadas para llevar a cabo esta reacción implicaban llevarla a cabo bajo atmósfera inerte, emplear una elevada dilución (la concentración de **34c** fue de 1mM) y bajar la temperatura de reacción a 0 °C. Además, como agente desprotector se empleó TBAF·3H₂O (0.3 equiv.), que se adicionaba, previamente diluido en diclorometano, gota a gota sobre la disolución de **34c** y daba lugar inmediatamente al producto **36**, purificado a través de una columna cromatográfica rápida para eliminar las impurezas.

**Esquema 3.18.** Síntesis del BODIPY **36** por desprotección de **34c**.

La baja estabilidad del producto **36** también ha sido tomada en cuenta al emplearlo como reactivo de partida en otros epígrafes descritos en esta tesis. Las reacciones para la síntesis de derivados BODIPY a partir de **36** suponen su utilización inmediata tras su síntesis y purificación a fin de minimizar la cantidad de impurezas derivadas de su descomposición.

3.3.2.2. *Propiedades fotofísicas*

Los BODIPYs sintetizados se obtuvieron como sólidos de colores fuertes e irisados, que dan lugar a disoluciones muy coloreadas y emisiones fluorescentes brillantes (**Figura 3.10**).

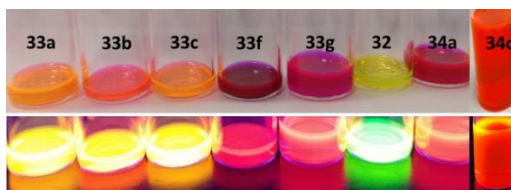


Figura 3.10. Fotografías tomadas con luz ambiente (arriba) y bajo irradiación UV-visible de 366 nm (abajo) de los BODIPYs **32**, **33** y **34** a 10 mM en cloroformo (**a**).

Los BODIPYs **32**, **33** y **34** presentaron las características espectrales típicas de este tipo de fluoróforos.²¹² Los espectros de absorción en cloroformo de estos compuestos presentan una banda principal intensa ($\epsilon = 0.7\text{-}2.9 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) y estrecha en la región del visible y FR (490-590 nm), correspondiente a la transición electrónica $S_0\text{-}S_1$, entre el estado fundamental y el primer estado excitado. Asimismo, salvo los compuestos **33a-c**, los espectros de absorción de los BODIPYs estudiados muestran un hombro, menos intenso y desplazado hipsocrómicamente respecto a la banda principal, debido a las vibraciones fuera del plano. Por último, es posible apreciar en los espectros de absorción de algunos de los compuestos una banda a menor longitud de onda (alrededor de los 300-350 nm) y menos intensa, asociada a transiciones electrónicas entre el estado fundamental (S_0) y estados excitados más energéticos (S_2 , S_3 , S_n).

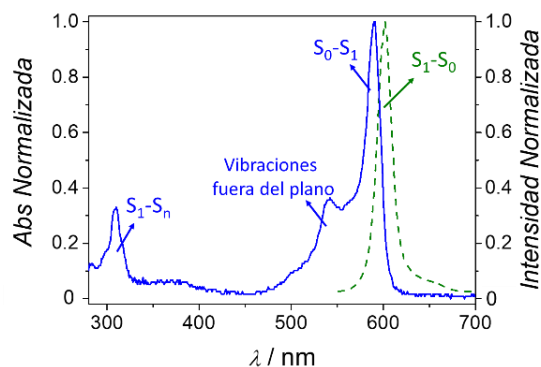


Figura 3.11. Disposición de bandas, y transiciones electrónicas responsables de las mismas, en los espectros de absorción UV-visible (línea sólida) y de emisión de fluorescencia (línea punteada) del BODIPY **33f**.

Contrariamente a lo observado para los dipirrometenos precursores (Capítulo 2, sección “2.3.2. Propiedades fotofísicas.”), los espectros de emisión de fluorescencia en cloroformo de los BODIPYs **32**, **33** y **34** presentan bandas muy intensas debidas a las transiciones $S_1\text{-}S_0$, que son imagen especular de las bandas de absorción $S_0\text{-}S_1$, lo que indica que las conformaciones de los estados fundamental y excitado de los compuestos son muy similares. Además, independientemente de que se excite al estado S_1 o S_2 , se observa que el proceso de emisión de fluorescencia siempre parte de S_1 , siguiendo la regla de Kasha.²¹³

²¹² S. Çetindere, *Photophysics of BODIPY Dyes: Recent Advances*, IntechOpen, **2020**. DOI: 10.5772/intechopen.92609

²¹³ J. C. Valle, J. Catalán, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2019**, *21*, 10061-10069.

Efecto de las variaciones estructurales en la fotofísica de BODIPYs:

Aunque la forma y distribución de las bandas en absorción y emisión de fluorescencia es comparable para todos los BODIPYs estudiados, la posición de estas, los desplazamientos de Stokes y los rendimientos cuánticos son ligeramente diferentes dependiendo de los grupos situados de las posiciones *alfa* de los BODIPYs y de su naturaleza electrónica, ya que suponen cambios a nivel de la estructura electrónica molecular del fluoróforo (**Figura 3.12**). El hecho de tener diferentes grupos en las posiciones C3/C5 del núcleo de BODIPY ofrece una oportunidad excelente de llevar a cabo un estudio para evaluar la relación existente entre estos cambios estructurales de los BODIPYs y sus propiedades fotofísicas.

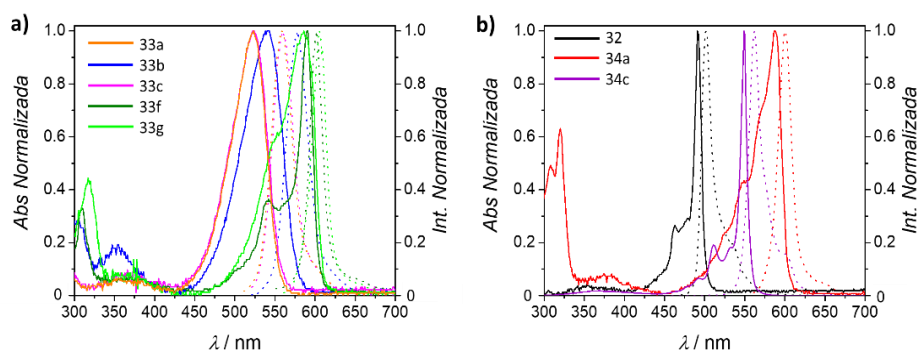


Figura 3.12. Espectros de absorción UV-visible (líneas sólidas) y de emisión de fluorescencia (líneas punteadas) de los BODIPYs **33a-c,f-g** (a) y **32** y **34a,c** (b), a 10 μM en cloroformo.

La introducción de grupos (hetero)aril y etinil(aril) en las posiciones C3/C5 del núcleo de BODIPY habitualmente promueve desplazamientos batocrómicos en las bandas de los espectros de absorción y emisión de fluorescencia de estos compuestos, debido a una extensión en la conjugación del sistema cromofórico.^{39, 194} Este efecto batocrómico se observa claramente en la serie de BODIPYs **32**, **33** y **34** (**Figura 3.12** y **Tabla 3.5**), viéndose más acentuado cuando los anillos periféricos son furano (**33f**) y tiofeno (**33g**), heterociclos que se unen a través de C2 al núcleo de BODIPY y favorecen una conjugación extendida del sistema gracias a su carácter π -excedente, o cuando son derivados fenílicos dotados con grupos dadores de electrones, como en el caso de **33b**. Asimismo, la introducción de grupos etinil y etinilaril en las posiciones C3/C5 permite extender aún más la conjugación del sistema,¹⁹³ promoviendo mayores desplazamientos batocrómicos de las bandas de absorción y emisión de fluorescencia de los BODIPYs, tal y como se observa en los espectros de los compuestos **34a** y **34c**. Por otro lado, se tomó como referencia el compuesto **33a** y se compararon sus propiedades fotofísicas con las de BODIPYs análogos descritos previamente en la literatura. Las propiedades fotofísicas de BODIPYs en los que las posiciones C1/C7 están libres (3,5-difenil BODIPY en diclorometano λ_{abs} 552 nm, λ_{em} 586 nm y ϕ_{F} 0.60)²¹⁴ o sustituidas por otros grupos (3,5-difenil-1,7-dimetil BODIPYs en 2-metiltetrahydrofurano λ_{abs} 547 nm, λ_{em} 588 nm y ϕ_{F} 0.92,²¹⁵ y 1,3,5,7-tetrafenil BODIPYs en cloroformo λ_{abs} 569 nm, λ_{em} 603 nm, ϕ_{F} 0.47)²¹⁶, permitieron observar una tendencia contraria a la esperada para el derivado **33a**. Así, la introducción de grupos dadores en las posiciones C1/C7 de un BODIPY parece promover un desplazamiento hipsocrómico de las bandas de

²¹⁴ V. P. Yakubovskiy, N. O. Didukh, Y. V. Zatsikha, Y. P. Kovtun, *Chem. Select* **2016**, *1*, 1462-1466.

²¹⁵ E. Bahaidarah, A. Harriman, P. Stachelek, S. Rihn, E. Heyerb, R. Ziesse, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2014**, *13*, 1397-1401.

²¹⁶ A. Y. Kritskaya, M. B. Berezin, E. V. Antina, A. I. Vyugin, *J. Fluoresc.* **2019**, *29*, 911-920.

emisión y absorción respecto a BODIPYs sin sustitución en estas posiciones o sustituidos con grupos metilo o fenilo.

Tabla 3.5. Espectroscopía de absorción y emisión de fluorescencia de los BODIPY **32**, **33** y **34** en cloroformo a 10 μM .

Compuesto	$\lambda_{\text{abs}} / \text{nm}$ ($\epsilon / 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{em}} / \text{nm}$	Desplazamiento Stokes ^a / nm	ϕ_{F} ^b
32	492 (2.886), 477 (0.945), 464 (0.870)	512 , 534	20	0.37
33a	522 (0.799), 368 (0.052)	562	40	0.71
33b	540 (0.929), 353 (0.162), 303 (0.272)	580	40	0.73
33c	523 (0.920), 373 (0.052)	563	40	0.95
33f	590 (1.232), 539 (0.432), 309 (0.438)	656, 606	16	0.48
33g	585 (0.688), 549 (0.409), 368 (0.060), 318 (0.329)	660, 609	24	0.56
34a	588 (0.926), 565 (0.596), 542 (0.346), 523 (0.203), 376 (0.069), 320 (0.606), 308 (0.478)	649, 605	17	0.94
34c	549 (2.314), 530 (0.300), 511 (0.341)	602, 560	11	0.50

Los espectros fueron registrados usando disoluciones 10 μM en cloroformo de los BODIPYs estudiados. En negrita aparecen los valores máximos de absorción y emisión, relativos a las transiciones S_0-S_1 (absorción) y S_1-S_0 (emisión de fluorescencia). En los espectros de emisión de fluorescencia se empleó como longitud de onda de excitación el valor de $\lambda_{\text{abs,máx}}$. El compuesto de la literatura **XXVIII** (anillos de pirrol periféricos) presenta en cloroformo $\lambda_{\text{abs,máx}}$ a 608 nm y $\lambda_{\text{em,máx}}$ a 624 nm, con un ϕ_{F} es de 0.54 (método relativo). ^aPara calcular el desplazamiento de Stokes se restaron las longitudes de onda máximas de absorción a las de emisión. ^bEl rendimiento cuántico se midió en un fluorímetro con esfera integradora (método absoluto) para disoluciones de los compuestos con una absorción inferior a 0.1 a.u., el error de estas medidas es de ± 0.02 .

Los BODIPYs generalmente poseen un desplazamiento de Stokes pequeño, de entre 5 y 15 nm.¹⁴⁹ Sin embargo, a través de la funcionalización del núcleo de BODIPY es posible lograr maximizar este parámetro, que se ve influido por las variaciones en la distribución de carga y en la geometría del sistema, ya que pueden influir en la relajación molecular del estado excitado al fundamental.²¹⁷ De esta manera, la introducción de grupos capaces de extender la conjugación en las posiciones C3/C5 de los BODIPYs, no solo provocará el desplazamiento hacia el FR o NIR anteriormente comentado, sino que además permitirá maximizar los valores de desplazamiento de Stokes. Para los BODIPYs **32**, **33** y **34** los desplazamientos de Stokes en cloroformo fueron variables. Los valores más elevados se observan para los compuestos **33a-c**, probablemente debido a una libre rotación de los anillos de fenilo periféricos, lo que minimiza la rigidez del sistema, y a la reorganización estructural desde el estado fundamental al excitado; mientras que para los compuestos **33f-g** se obtienen valores intermedios de este parámetro, seguramente porque los anillos heterocíclicos de furano y tiofeno tienen una menor rotación libre que los anillos de fenilo. De igual manera, la mayor rigidez estructural de los BODIPYs con grupos etinil(aril) permite explicar los bajos valores de desplazamientos de Stokes obtenidos para los compuestos **34a,c**.

Los rendimientos cuánticos obtenidos para los BODIPYs **32**, **33** y **34** en cloroformo fueron buenos ($0.37 < \phi_{\text{F}} < 0.95$), alcanzándose los valores más elevados en los compuestos **33c** y **34a**. Por el contrario, la fluorescencia menos efectiva se obtuvo para el BODIPY **32**, probablemente debido al efecto del átomo pesado provocado por los bromos.

²¹⁷ a) J. B. Chen, H. X. Zhang, X. F. Guo, H. Wang, H. S. Zhang, *Anal. Bioanal. Chem.* **2013**, *405*, 7447-7456; b) A. M. Bittel, A. M. Davis, L. Wang, M. A. Nederlof, J. O. Escobedo, R. M. Strongin, S. L. Gibbs, *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 4590-4602; c) X. Y. Zhu, H. W. Yao, Y. J. Fu, X. F. Guo, H. Wang, *Anal. Chim. Acta* **2019**, *1048*, 194-203.

Efecto del disolvente en las propiedades fotofísicas de los BODIPYs:

El microentorno en el que se encuentran un fluoróforo puede tener una gran influencia en sus propiedades fotofísicas y fotoquímicas. Así, el efecto de la interacción soluto-disolvente puede dar lugar a fenómenos de solvatocromismo debidos a cambios en momento dipolar del fluoróforo por interacción con el disolvente, lo que influye directamente en las energías de los estados electrónicos moleculares.

Aunque las propiedades espectroscópicas de los BODIPYs son bastante independientes de la polaridad y del pH, es posible observar pequeños cambios en los máximos de absorción y emisión de fluorescencia, así como en el desplazamiento de Stokes, para los BODIPYs **32**, **33** y **34** cuando se emplean diferentes disolventes al analizar sus propiedades fotofísicas.

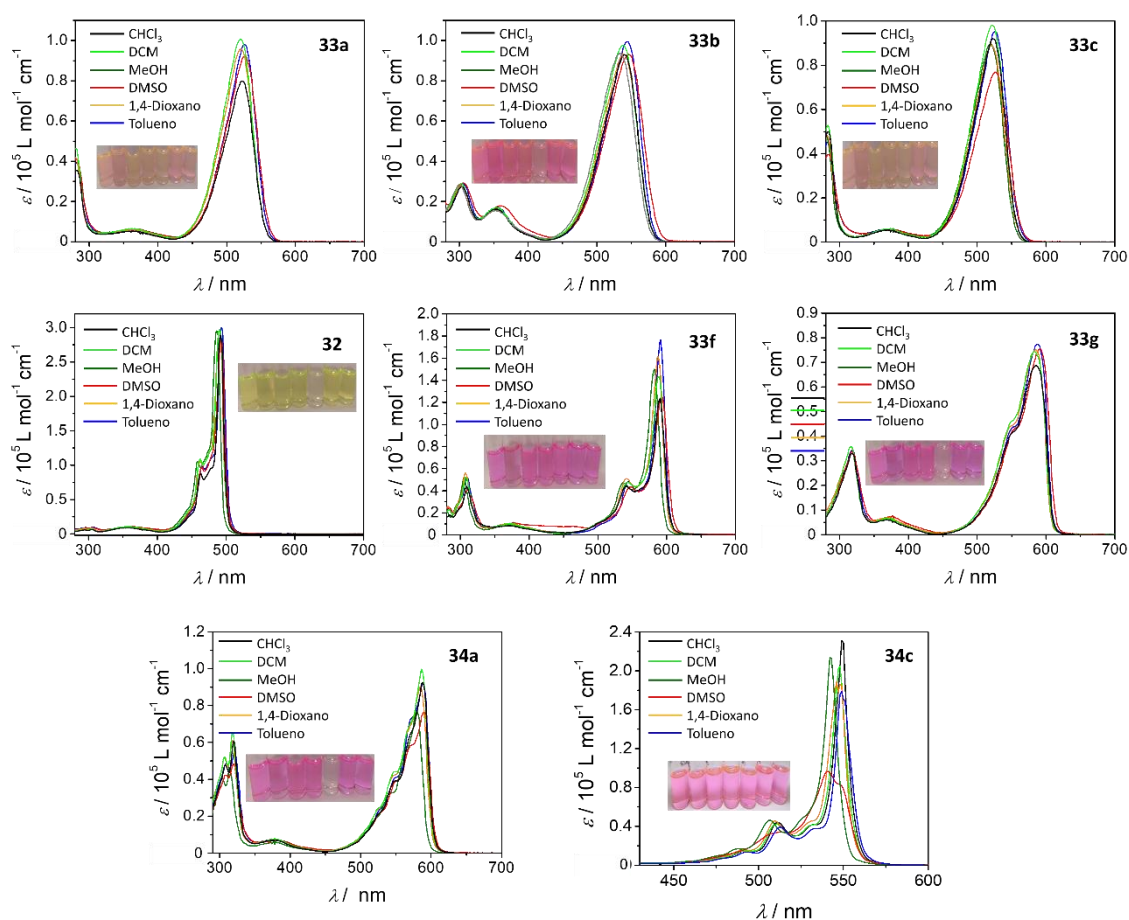


Figura 3.13. Espectros de absorción UV-visible del estudio de solvatocromismo de los BODIPYs **32**, **33** y **34**. Las fotografías fueron tomadas con luz ambiente y de izquierda a derecha son: diclorometano, DMSO, 1,4-dioxano, metanol, hexano (todos los compuestos son insolubles), tolueno y cloroformo (excepto para el BODIPY **34** que el orden es: diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano, DMSO, metanol, tolueno y hexano).

Las propiedades fotofísicas de la serie de BODIPYs estudiada se testaron en disolventes que presentan diferentes polaridades y carácter tanto prótico como aprótico: diclorometano, DMSO, 1,4-dioxano, metanol, hexano (todos los compuestos resultaron ser insolubles o prácticamente insolubles), tolueno y cloroformo. Para los BODIPYs **32**, **33** y **34**, los espectros de absorción y emisión de fluorescencia en los diferentes disolventes seleccionados se muestran en la **Figura 3.13** y la **Figura 3.14**.

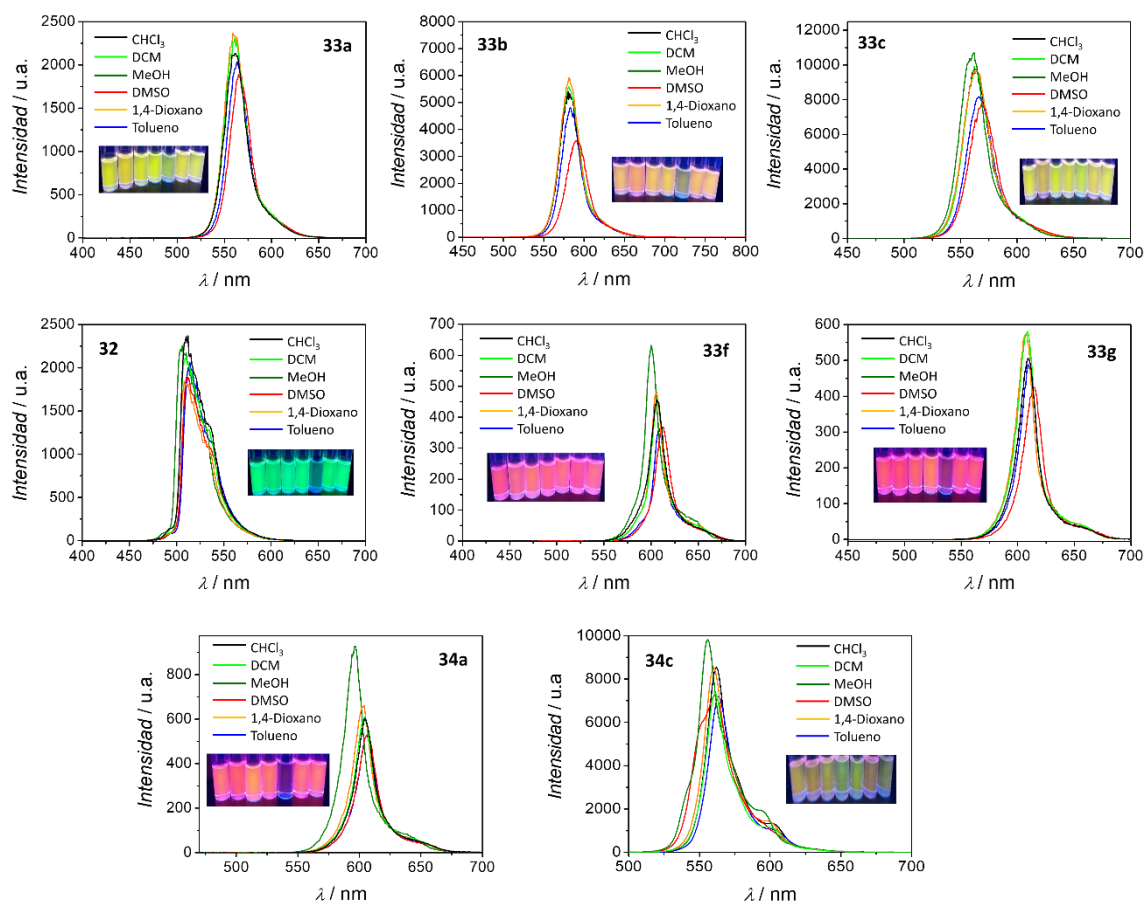


Figura 3.14. Espectros de emisión de fluorescencia del estudio de solvatochromismo de los BODIPYs **32**, **33** y **34**. Las fotografías fueron tomadas bajo irradiación UV-visible de 366 nm y de izquierda a derecha son: diclorometano, DMSO, 1,4-dioxano, metanol, hexano, tolueno y cloroformo (excepto para el BODIPY **35c** que el orden es: diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano, DMSO, metanol, tolueno y hexano).

Aunque no es posible observar a simple vista una correlación entre las propiedades del disolvente y los parámetros fotofísicos de la serie de BODIPYs estudiada (resumen de los principales parámetros fotofísicos de los BODIPYs **32**, **33** y **34** en la **Table 9** de la “Supplementary Information”), si es posible observar las variaciones espectroscópicas existentes entre los diferentes compuestos, debidas a cambios estructurales y efectos electrónicos, en cualquiera de los disolventes analizados, viéndose más o menos marcadas en algunos de ellos.

Para determinar cómo puede estar influyendo el disolvente en las características fotofísicas de los BODIPYs estudiados, es posible emplear modelos matemáticos que permiten establecer una relación entre los parámetros fotofísicos del fluoróforo y las distintas propiedades del disolvente. Aunque existen múltiples modelos, los más rigurosos son aquellos que emplean aproximaciones multiparamétricas y determinan los efectos del disolvente a través de un análisis de regresión lineal multivariante haciendo uso de escalas empíricas. Las escalas más habitualmente empleadas para evaluar los efectos de solvatochromismo en BODIPYs son las descritas por Kamlet y Taft, basadas en interacciones ácido-base a través de enlaces de hidrógeno;²¹⁸ y las descritas por Catalán *et al.*, basadas en interacciones no específicas soluto-disolvente.²¹⁹ Las primeras incluyen como parámetros la acidez (α), basicidad (β) y la polarizabilidad/polaridad del disolvente (π^*), mientras que las de Catalán incluyen la acidez (SA), basicidad (SB) y la polaridad, dividida en dipolaridad (SdP) y polarizabilidad (SP). La **Tabla 3.6** recopila los valores de estos parámetros para las escalas de Kamlet-Taft²²⁰ y de Catalán²²¹ para los disolventes empleados en este estudio.

Tabla 3.6. Parámetros de las escalas de Kamlet-Taft y Catalán para los disolventes empleados en el estudio de solvatochromismo.

Disolvente	Kamlet-Taft			Catalán			
	α	β	π^*	SP	SdP	SB	SA
Tolueno	0	0.11	0.54	0.782	0.284	0.128	0
Diclorometano	0.13	0.10	0.82	0.761	0.769	0.178	0.04
Cloroformo	0.20	0.10	0.58	0.783	0.614	0.071	0.047
1,4-dioxano	0	0.37	0.55	0.737	0.312	0.4444	0
Metanol	0.98	0.66	0.60	0.608	0.904	0.545	0.605
DMSO	0	0.76	1	0.830	1	0.647	0.072

Teniendo esto en cuenta, el efecto del disolvente sobre una propiedad fotofísica observable en un disolvente concreto (γ) puede determinarse matemáticamente a través de las regresiones lineales de mínimos cuadrados que se ajustan a las ecuaciones:²²²

$$\gamma = \gamma_0 + C_{\alpha}\alpha + C_{\beta}\beta + C_{\pi^*}\pi^* \quad \text{(Kamlet-Taft)} \quad \text{Ecuación 3.1.}$$

$$\gamma = \gamma_0 + C_{SA}SA + C_{SB}SB + C_{SdP}SdP + C_{SP}SP \quad \text{(Catalán)} \quad \text{Ecuación 3.2.}$$

En ellas, γ_0 representa la propiedad fisicoquímica de interés en fase gas, C_i son los coeficientes de regresión que describen la sensibilidad de la propiedad fotofísica y a los diferentes mecanismos de interacción soluto-disolvente, y $\{\alpha, \beta, \pi^*\}$ o $\{SA, SB, SdP, SP\}$ son los parámetros de disolvente independientes (índices) teniendo en cuenta diferentes tipos de interacciones soluto-disolvente.

²¹⁸ a) M. J. Kamlet, R. W. J. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 377-382; b) R. W. J. Taft, M. J. Kamlet, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2886-2894.

²¹⁹ J. Catalán, V. López, P. Pérez, R. Matin-Villamil, J. G. Rodríguez, *Ann. Liebigs* **1995**, 241-252.

²²⁰ Y. Marcus, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 409-416.

²²¹ J. Catalán, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 5951-5960.

²²² L. C. Dias de Rezende, M. Menezes Vaidergorn, J. C. Biazotto Moraes, F. da Silva Emery, *J. Fluoresc.* **2014**, *24*, 257-266.

Para analizar qué propiedades del disolvente son las que más influencia tienen sobre las características fotofísicas de los los BODIPYs **32**, **33** y **34**, se emplearon las aproximaciones matemáticas multiparamétricas. Las propiedades fotofísicas observables (y) analizadas para esta serie de compuestos fueron los máximos de absorción y emisión (relativos a las bandas S_0-S_1 y S_1-S_0 , respectivamente) y los desplazamientos de Stokes ($\Delta\nu$), todos ellos expresados en valores de número de ondas (cm^{-1}). Estos parámetros fotofísicos experimentales se ajustaron de acuerdo a las **Ecuaciones 3.1** y **3.2** de los modelos de Kamlet-Taft y Catalán, empleando los valores de sus escalas paramétricas (**Tabla 3.6**), a través de una regresión de mínimos cuadrados con el software Origin 2016. Los resultados obtenidos para modelos de tres (Kamlet-Taft) y cuatro descriptores (Catalán) se recogen en la **Tabla 3.7**.

Tabla 3.7. Regresiones lineales de acuerdo con las aproximaciones de Kamlet-Taft y Catalán.

Propiedad fotofísica (y)	Ajuste con Kamlet-Taft					Ajuste con Catalán					
	y_0	C_α	C_β	C_{π^*}	R^2	y_0	C_{SP}	C_{SdP}	C_{SB}	C_{SA}	R^2
32											
$\nu_{\text{abs}} / \text{cm}^{-1}$	20305.28	276.14	-30.96	28.27	0.84	21843.94	-2065.36	194.42	-30.9	-282.92	0.99
$\nu_{\text{em}} / \text{cm}^{-1}$	1959.72	160.41	117.96	-112.15	0.55	21717.79	-2975.87	220.56	180.42	-731.16	0.97
$\Delta\nu / \text{cm}^{-1}$	709.56	115.73	-148.92	140.43	0.52	126.15	910.51	-26.14	-211.32	448.24	0.82
33a											
$\nu_{\text{abs}} / \text{cm}^{-1}$	19196.19	500.64	-45.57	-136.17	0.3	22977.81	-5045.87	-63.86	-18.69	3632.71	0.99
$\nu_{\text{em}} / \text{cm}^{-1}$	17901.96	191.63	34.18	-196.17	0.25	20159.98	-306.03	-165.04	80.63	2664.18	0.99
$\Delta\nu / \text{cm}^{-1}$	1294.24	309	-79.76	60.0	0.6	2817.82	-1985.84	101.17	-99.32	968.53	0.99
33b											
$\nu_{\text{abs}} / \text{cm}^{-1}$	18553.46	1183.19	126.35	-256.08	0.55	20470.62	-2500.99	-207.23	-109.46	3052.94	0.89
$\nu_{\text{em}} / \text{cm}^{-1}$	17342.25	945.47	0.34	-348.52	0.78	18875.85	-2021.76	-309.02	-270.35	3367.49	0.98
$\Delta\nu / \text{cm}^{-1}$	1211.21	237.72	126.01	92.44	0.47	1594.77	-479.22	101.79	160.88	-314.55	0.75
33c											
$\nu_{\text{abs}} / \text{cm}^{-1}$	19169.49	170.01	-62.92	-59.96	0.26	20418.8	-1718.13	39.25	-31.61	-265.08	0.89
$\nu_{\text{em}} / \text{cm}^{-1}$	17724.16	191.72	-218.49	89.44	0.33	18833.38	-1442.49	108.76	-221.26	-231.19	0.95
$\Delta\nu / \text{cm}^{-1}$	1445.33	-21.71	155.57	-149.4	0.62	1585.42	-275.64	-69.51	189.65	-33.89	0.84
33f											
$\nu_{\text{abs}} / \text{cm}^{-1}$	17029.91	212.48	27.81	-129.57	0.77	18554.64	-2127.11	107.49	28.37	-316.74	0.99
$\nu_{\text{em}} / \text{cm}^{-1}$	16572.83	243.95	-81.95	-152.96	0.91	17780.87	-1685.02	57.7	-141.76	-105.73	0.99
$\Delta\nu / \text{cm}^{-1}$	457.08	-31.47	109.75	23.38	0.73	773.76	-442.09	49.78	170.13	-211	0.96
33g											
$\nu_{\text{abs}} / \text{cm}^{-1}$	17091.94	284.71	-175.55	-9.43	0.6	19376.58	-3041.53	105.56	-166.28	977.5	0.99
$\nu_{\text{em}} / \text{cm}^{-1}$	16579.91	-46.89	-84.79	-211.96	0.77	17728.5	-1610.72	-150.81	-44.74	1038.91	0.99
$\Delta\nu / \text{cm}^{-1}$	512.03	331.61	-90.75	202.53	0.82	1648.08	-1430.81	256.38	-121.53	-61.41	0.99
34a											
$\nu_{\text{abs}} / \text{cm}^{-1}$	17103.57	-64.89	-66.65	-79.68	0.49	18358.19	-1764.96	100.8	10.25	-715.03	0.99
$\nu_{\text{em}} / \text{cm}^{-1}$	16561.06	230.73	12.8	-80.06	0.92	1746.06	-1250.91	59.89	-25.12	2.64	0.99
$\Delta\nu / \text{cm}^{-1}$	542.51	-295.42	-79.46	0.38	0.98	889.12	-514.06	40.91	35.37	-717.67	0.99

34c											
$\nu_{\text{abs}} / \text{cm}^{-1}$	18128.98	33.78	353.65	89.66	0.99	17730.1	544.35	31.72	391.23	243.32	0.99
$\nu_{\text{em}} / \text{cm}^{-1}$	17881.79	206.18	-47.74	-108.35	0.97	18519.99	-894.61	25.77	-120.45	87.22	0.96
$\Delta\nu / \text{cm}^{-1}$	247.18	-172.39	401.39	198.01	0.99	-789.88	1438.97	5.94	511.69	156.11	0.99
Propiedad fotofísica (γ)	γ_0	C_α	C_β	C_{π^*}	R^2	γ_0	C_{SP}	C_{SDP}	C_{SB}	C_{SA}	R^2
	Ajuste con Kamlet-Taft					Ajuste con Catalán					

Los valores de R^2 son una medida estadística de la bondad del ajuste para modelos de regresión lineal. Este parámetro estadístico indica el porcentaje de la varianza en la variable dependiente que las variables independientes explican colectivamente, de tal manera que, cuanto mayor sea el valor de R^2 , mejor se ajustará el modelo de regresión a lo observado experimentalmente. Considerando esto, se puede observar cómo, para todos los parámetros fotofísicos evaluados, los mejores ajustes se consiguen con el modelo de cuatro descriptores de Catalán, mientras que empleando la aproximación de Kamlet-Taft se obtienen habitualmente modelos no estadísticamente válidos.

Mediante el análisis de las ecuaciones obtenidas al aplicar la aproximación de Catalán, es posible identificar la polarizabilidad y la acidez del disolvente como los parámetros del disolvente más influyentes sobre las propiedades espectroscópicas estudiadas para los BODIPYs **32**, **33** y **34**, aunque para algunos de estos fluoróforos se observaron ciertas particularidades.

Para el compuesto **32**, los grandes valores negativos de los coeficientes C_{SA} y, especialmente, de C_{SP} , explicarán los desplazamientos batocrómicos de los máximos de absorción y emisión cuando se incrementa la polarizabilidad o la acidez del disolvente. Contrariamente, el empleo de disolventes con mayor polarizabilidad o acidez repercutirá en la obtención de un menor desplazamiento de Stokes para este compuesto.

En cuanto al BODIPY **33a**, los mayores efectos de solvatocromismo en los espectros de absorción y en el desplazamiento de Stokes estarán regidos principalmente por la polarizabilidad del disolvente (como C_{SP} es grande y negativo, cuanto mayor sea la polarizabilidad del disolvente, mayor será el desplazamiento hacia el rojo observado para los máximos de las bandas de absorción y menor el desplazamiento de Stokes), mientras que en la emisión de fluorescencia estará mayoritariamente controlada por la acidez del disolvente (como C_{SA} es grande y positivo, cuanto mayor sea la acidez de un disolvente, mayor será el desplazamiento hipsocrómico del máximo de las bandas de emisión). Por otro lado, para el fluoróforo **33b**, los valores grandes y positivos de C_{SA} permiten explicar los desplazamientos hipsocrómicos de los máximos de absorción y emisión cuando se emplean disolventes con mayor acidez, aunque este efecto puede verse rebajado al emplear disolventes con elevada polarizabilidad, ya que el elevado valor negativo de C_{SP} puede promover desplazamientos hacia el rojo de los máximos de estas bandas. En cuanto al desplazamiento de Stokes, en este caso estará esencialmente regido por la polarizabilidad del disolvente y su acidez (para ambos casos se obtuvieron coeficientes con valores grandes y negativos), de manera que cuanto mayor sea la polarizabilidad y acidez de un disolvente menor será el desplazamiento de Stokes.

En los compuestos **33c**, **33f** y **33g** se observa como la polarizabilidad del disolvente es la principal propiedad responsable de los efectos de solvatocromismo sobre los máximos de absorción y emisión, y sobre el desplazamiento de Stokes. Los elevados valores negativos del coeficiente C_{SP} indican que cuanto mayor sea la polarizabilidad del disolvente mayores serán los desplazamientos batocrómicos observados. No obstante, la acidez y basicidad del disolvente también tendrán cierta influencia en el solvatocromismo de estos BODIPYs.

Por último, para el BODIPY **34a** la polarizabilidad es la mayor responsable de los efectos del disolvente sobre los máximos de absorción y emisión: disolventes con gran polarizabilidad promueven desplazamientos hacia el rojo de los máximos de absorción y emisión debido a los valores de C_{SP} grandes y negativos; mientras que la acidez será la característica del disolvente más influyente en el desplazamiento de Stokes (a mayor acidez del disolvente se observará un menor desplazamiento de Stokes). El BODIPY **34c** mostrará un comportamiento diferente al resto de compuestos de la serie. En el caso de este fluoróforo, aunque la polarizabilidad del disolvente será la propiedad dominante en los efectos de solvatocromismo, para los máximos de absorción y el desplazamiento de Stokes se observa un valor grande y positivo de C_{SP} , lo que implica que cuanto mayor sea la polarizabilidad de un disolvente mayores desplazamientos hacia el azul se observarán; mientras que en el caso de la emisión C_{SP} tendrá un valor grande y negativo que promoverá el efecto contrario (a mayor polarizabilidad del disolvente mayores desplazamientos hacia el rojo).

3.3.2.3. Propiedades electroquímicas

Los BODIPYs han atraído durante los últimos años la atención de los químicos, no solo por sus buenas propiedades ópticas, sino también por su potencial aplicación en procesos electroquímicos. Estos fluoróforos muestran habitualmente una química redox reversible en disolventes apróticos y excelentes estabildades frente a los procesos de oxidación y reducción.²²³ Además, sus propiedades redox pueden ser moduladas fácilmente mediante la sustitución de su núcleo base.²²⁴ De esta manera, comprender cómo afectan estas variaciones en las propiedades electroquímicas de este tipo de compuestos es de gran utilidad para diseñar sistemas más complejos que puedan emplearse como nuevos materiales con aplicación en procesos de transformación energética, como baterías de flujo redox o catalizadores conmutables.²²⁵

Persiguiendo este objetivo, en colaboración con el grupo del Profs. Heras y Colina de la Universidad de Burgos, se han realizado diferentes estudios espectroelectroquímicos para investigar en profundidad los procesos de transferencia de electrones y la química redox de los BODIPYs **33b** y **33c**, dotados con sustituyentes de diferente naturaleza electrónica en las posiciones C3/C5 del núcleo del fluoróforo. Así, a través de esta técnica, que combina la electroquímica y la espectroscopía, se podrán determinar no solo las propiedades electroquímicas de estos fluoróforos, analizando las diferencias existentes entre ambos; sino

²²³ H. Qui, J. J. Teesdale, R. C. Pupillo, J. Rosenthal, A. J. Bard, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13558-13566.

²²⁴ a) A. B. Neponmyashchii, A. J. Bard, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1844-1853; b) B. L. Thompson, Z. Heiden, *Redox Chemistry of BODIPY Dyes, BODIPY Dyes - A Privilege Molecular Scaffold with Tunable Properties*, (Ed. J. Bañuelos-Prieto, R. Sola Llano), IntechOpen, **2018**, DOI: 10.5772/intechopen.79704.

²²⁵ Ejemplos: a) N. Heiland, C. Cidarar, C. Rohr, M. Piescheck, J. Ahrens, M. Bröring, U. Schröder *ChemSusChem*. **2017**, *10*, 4215-4222, b) V. Blanco, D. A. Leigh, V. Marcos, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5341-5370.

también estudiar las variaciones en sus espectros de absorción y emisión de fluorescencia como consecuencia de los procesos de oxidación o reducción.

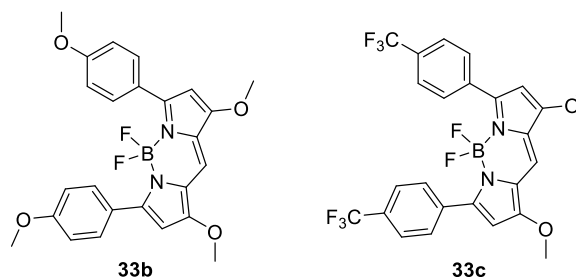


Figura 3.15. BODIPYs del estudio electroquímico.

Para iniciar este estudio, en primer lugar, se determinaron las propiedades fotofísicas de los BODIPYs **33b** y **33c**. En general, estas propiedades ya han sido descritas con detalle en el Capítulo 2, sección “3.3.2.2. Propiedades fotofísicas”, de la presente memoria; pero en este epígrafe, a fin de facilitar la interpretación de los experimentos electroquímicos, se incluyen las características espectrales de absorción y emisión de fluorescencia de los dos compuestos de estudio en acetonitrilo (**Figura 3.16** y **Tabla 3.8**).

Los espectros de absorción de los BODIPYs **33b** y **33c** (**Figura 3.16**), muestran bandas principales debidas a las transiciones electrónicas entre los estados S_0 - S_1 . Además, a menor longitud de onda, es posible observar también para ambos derivados un conjunto de bandas debidas a las transiciones electrónicas entre el estado fundamental (S_0) y otros niveles electrónicos más energéticos (S_2 , S_3 ... S_n). Por otro lado, los espectros de emisión de fluorescencia de estos BODIPYs muestran bandas espectrales que son imagen especular de las bandas principales de absorción y que se deben a la transición entre los estados electrónicos S_1 - S_0 de los compuestos.

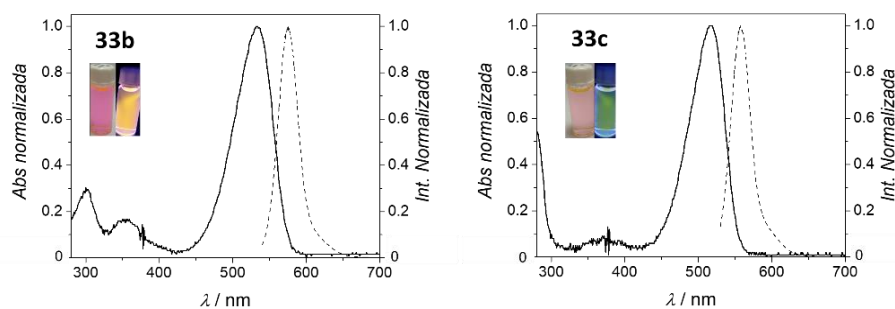


Figura 3.16. Espectros de absorción UV-visible (línea sólida) y emisión de fluorescencia (línea discontinua) de los BODIPYs **33b** y **33c** en acetonitrilo a 10 μ M. Las fotografías fueron tomadas con luz ambiente (izquierda) y bajo irradiación UV-visible de 366 nm (derecha).

Al igual que sucedía en cloroformo, sección “3.3.2.2. Propiedades fotofísicas”, las bandas de absorción y emisión de fluorescencia en acetonitrilo del compuesto **33b**, que presenta grupos fuertemente dadores de electrones en su estructura, aparecen desplazadas batocrómicamente respecto a las del derivado **33c**, que presenta grupos aceptores en su estructura. Además, en este disolvente ambos BODIPYs también presentan desplazamientos de Stokes superiores a lo habitualmente observado para este tipo de sistemas, como sucedía en otros disolventes analizados previamente. Por último, cabe indicar que el rendimiento cuántico de fluorescencia calculado para estos fluoróforos en acetonitrilo es muy elevado, siendo incluso superior al registrado en cloroformo.

Tabla 3.8. Espectroscopía de absorción y emisión de fluorescencia de los BODIPY **33b** y **33c** en acetonitrilo a 10 μM .

Compuesto	$\lambda_{\text{abs}} / \text{nm}$ ($\epsilon / 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{em}} / \text{nm}$	Desplazamiento de Stokes ^a / nm	ϕ_{F} ^b
33b	534 (0.937), 354 (0.117), 300 (0.219)	577	43	0.94
33c	518 (0.940), 371 (0.058)	558	40	0.88

Los espectros fueron registrados corresponden a disoluciones 10 μM en acetonitrilo de los BODIPYs estudiados. En negrita aparecen señalados los valores máximos de absorción y emisión son relativos a las transiciones S_0 - S_1 (absorción) y S_1 - S_0 (emisión de fluorescencia). En los espectros de emisión de fluorescencia se empleó como longitud de onda de excitación el valor de la $\lambda_{\text{abs,máx}}$. ^aPara calcular el desplazamiento de Stokes se restaron las longitudes de onda máximas de absorción a las de emisión. ^bEl rendimiento cuántico se midió en un fluorímetro con esfera integradora (método absoluto) para disoluciones de los compuestos con una absorción inferior a 0.1 a.u., el error de estas medidas es de ± 0.02 .

El estudio electroquímico de los BODIPYs **33b** y **33c** se llevó a cabo de un modo similar para ambos, únicamente variando el rango de potencial del barrido voltamperométrico. En este estudio se realizaron simultáneamente experimentos de voltamperometría cíclica y absorción molecular en el UV-visible o emisión fotoluminiscente para ambos compuestos. Estos experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con las condiciones de trabajo y el dispositivo experimental descrito en la sección “V.5. Spectroelectrochemical experiments.” de la parte experimental de esta tesis.

En primer lugar, se presenta el estudio electroquímico realizado para el BODIPY **33b**. Para el estudio electroquímico de este compuesto, los barridos voltamperométricos se realizaron empezando a un potencial donde la molécula no sufre ningún proceso de oxidación o reducción, +0.56 V respecto al par ferroceno/ferrocenio (Fc/Fc^+). El barrido se llevó a cabo en dirección anódica inicialmente, para visualizar primero el proceso de oxidación y posteriormente el de reducción. El voltamperograma cíclico (CV) de **33b** muestra dos procesos cuasi-reversibles, uno en la región anódica y otro en la región catódica (**Figura 3.17**). En la región anódica se observa la oxidación del BODIPY **33b** a +0.56 V y su posterior reducción a +0.46 V. Por otro lado, en la región catódica se observa la reducción de **33b** a -1.54 V y su posterior oxidación a -1.46 V. En general, los BODIPYs pueden sufrir procesos de oxidación y reducción a potenciales que dependen notablemente de tipo y grado de funcionalización. El proceso más probable, según se encuentra descrito en bibliografía, es el de reducción hasta la formación de un anión radical, que reversiblemente se oxida hasta recuperar la estructura original del BODIPY. Contrariamente, la oxidación de estas moléculas supone la electrogeneración de un catión radical, que al igual que ocurre en regiones catódicas, es susceptible de ser reducido reversiblemente.²²⁴ Teniendo esto en cuenta, el proceso observado en la **Figura 3.17**, cuyo potencial normal de reducción es +0.51 V, correspondería con la generación del catión radical del BODIPY **33b**, mientras que el proceso que presenta un potencial normal de reducción de -1.50 V correspondería con la formación del anión radical de dicho compuesto.

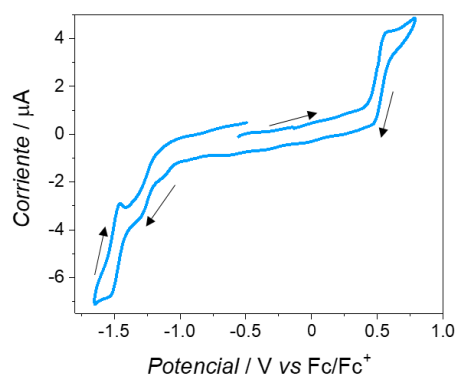


Figura 3.17. CV del BODIPY **33b** durante su oxidación y posterior reducción

Simultáneamente al registro de la variación de la intensidad de corriente durante el barrido de potencial se ha registrado la evolución de los espectros de absorción de este sistema, tomando como espectro de referencia el de la disolución al potencial inicial del barrido. En la **Figura 3.18** se muestra el mapa de contorno y los espectros de absorción registrados a lo largo del barrido de potencial mostrado en la **Figura 3.17**. Como se puede ver, durante el barrido anódico (entre -0.56 y +0.79 V) se observa la aparición de dos bandas a 390 y 600 nm. Paralelamente, se aprecia la disminución de absorbancia entre 500 y 580 nm, con una banda centrada en torno a 540 nm. Esta banda, donde las variaciones de absorbancia son negativas, está relacionada con la desaparición del BODIPY **33b** durante su oxidación y aparece poco definida debido a que la molécula absorbe gran cantidad de luz en ese rango de longitudes de onda. Esta banda de absorción coincide con los datos obtenidos por espectroscopía de absorción para este compuesto (**Tabla 3.8**). Por otro lado, las bandas que muestran una variación de absorbancia positiva están relacionadas con la formación de la forma oxidada del BODIPY **33b**, su catión radical. En cambio, en la región catódica, únicamente se observan variaciones negativas de absorbancia entre 500 y 580 nm debidas a la reducción de **33b**.

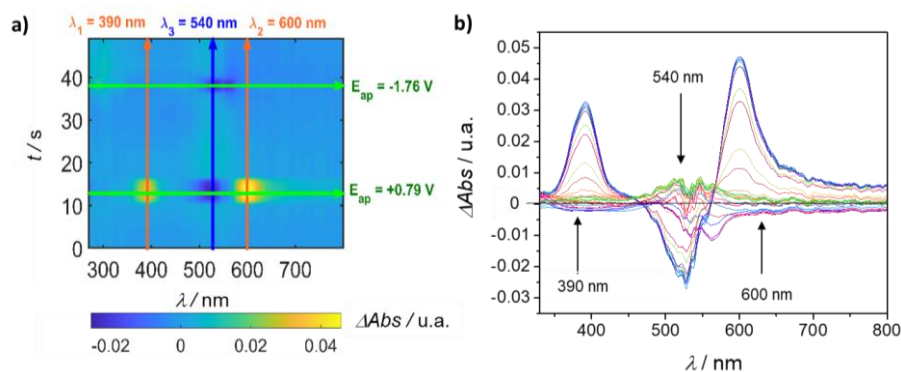


Figura 3.18. Evolución de los espectros de absorción durante la oxidación y reducción del BODIPY **33b**: (a) representación en mapa de contorno y (b) representación de los espectros a potenciales específicos

Una forma de estudiar y visualizar más claramente las variaciones de absorbancia a lo largo de todo el barrido de potencial consiste en representar los voltabsorciogramas cíclicos (CVA) a las longitudes de onda características de los procesos observados. En la **Figura 3.19** se muestran los CVA a las tres longitudes de onda indicadas: 390 nm y 600 nm, relativas a la formación del catión radical del BODIPY **33b**, y 540 nm, asociada al consumo del BODIPY **33b**. Como se puede observar en esta figura, en la región anódica, a 390 y 600 nm, se observa un aumento de absorbancia durante la oxidación de esta molécula, recuperándose el valor inicial tras su reducción posterior. Asimismo, a la longitud de onda característica del BODIPY **33b** (**Tabla 3.8**), el total solapamiento de la rama de oxidación y de reducción en esta región anódica de

potenciales es indicativo de que el experimento se ha realizado en condiciones de capa fina, donde la difusión de las especies desde y hacia la superficie electródica está limitada. Es decir, que la sonda de reflexión y la ventana de cuarzo situada sobre la sonda de reflexión está en el orden de unos pocos micrómetros. Por otro lado, en la región catódica, se puede ver como en las longitudes de onda de 390 y 600 nm no hay variaciones de absorbancia significativas, mientras que para la de 540 nm nuevamente se observa una disminución de absorbancia cuando la molécula se reduce hasta su anión radical, recuperando el valor inicial en el barrido de vuelta. Se puede comprobar, por tanto, que ambos procesos son reversibles químicamente, al recuperarse la molécula completamente, ya que no se observan cambios en la superficie electródica por adsorción de esta o de sus productos de oxidación o reducción, ni se aprecian procesos de degradación del catión radical en la zona anódica o del anión radical en la zona catódica.

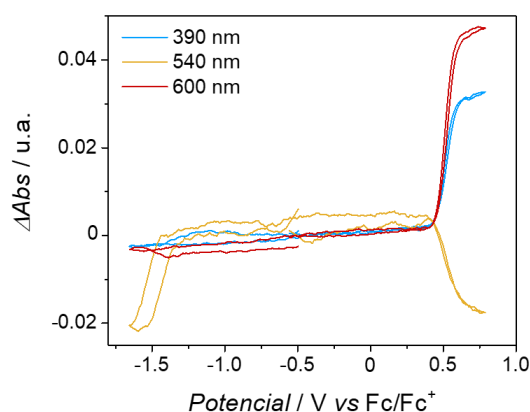


Figura 3.19. CVAs del BODIPY **33b** durante su oxidación y posterior reducción a 390, 600 y 540 nm.

La señal derivada de los voltabsorciogramas derivados mostrados en la **Figura 3.19** para las tres longitudes de onda características del BODIPY **33b**, los denominados voltabsorciogramas cíclicos derivados (DCVA), se muestran en la **Figura 3.20**. En la región anódica se observa para las tres longitudes de onda seleccionadas, al igual que en el voltamperograma (**Figura 3.17**), un proceso anódico donde un par de picos muestran la oxidación reversible de **33b** hasta su catión radical. El pico de oxidación aparece a un potencial en torno a +0.52 V para las tres longitudes de onda, mientras que el de reducción posterior aparece en torno a +0.51 V. Como se puede observar, este proceso presenta una separación de picos de aproximadamente 0.02 V, lo que indica que el proceso ha tenido lugar en capa fina con un agotamiento prácticamente total de la especie en la interfase electrodo/disolución. Por otra parte, la señal derivada de la absorbancia solamente muestra picos relacionados con el proceso en la región catódica en que se genera el anión radical del BODIPY **33b** para la longitud de onda de 540 nm. El DCVA presenta un pico de reducción a -1.54 V y su correspondiente pico de oxidación a -1.45 V. En este caso, la generación del anión radical muestra una separación de los potenciales de pico de aproximadamente 0.09 V, lo que indica que el proceso es cuasi-reversible.

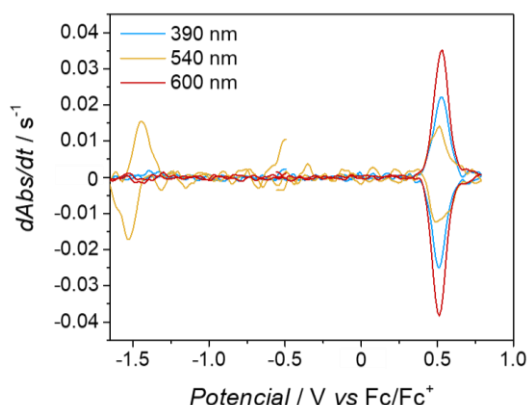


Figura 3.20. DCVAs del BODIPY **33b** durante su oxidación y posterior reducción a 390, 600 y 540 nm.

La espectroelectroquímica no solo permite estudiar y visualizar procesos de transferencia de electrones en la interfaz electrodo/disolución, sino que además permite determinar los parámetros electroquímicos característicos de un sistema.

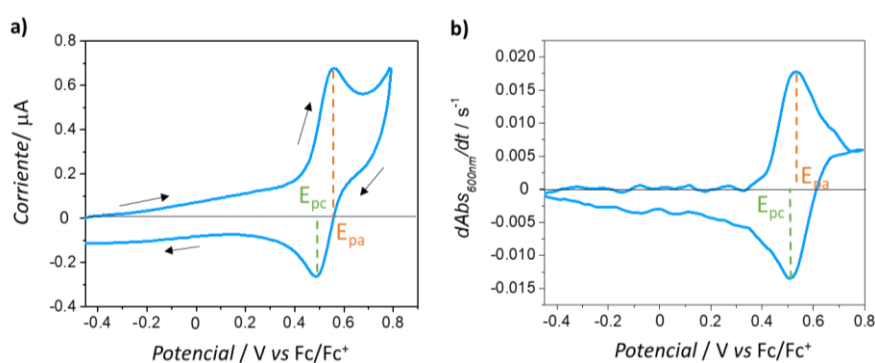


Figura 3.21. E_{pa} y E_{pc} en el CV **(a)** y en el DCVA a 600 nm **(b)**, durante el proceso de oxidación de **33b**.

Teniendo esto en cuenta, mediante los experimentos realizados con anterioridad, es posible determinar el potencial formal de reducción (E^0) de los procesos redox observados para **33b**. Así, a partir del CV (**Figura 3.17**) se podría calcular el potencial normal de reducción (E_{CV}^0) de este BODIPY, relativo al proceso redox reversible que se observa en torno a +0.51 V (**Figura 3.21.a**), como la media del potencial del pico anódico (E_{pa}) y el potencial del pico catódico (E_{pc}) empleando la **Ecuación 3.3**. Asimismo, dada la similitud entre la forma de las ondas del CV y de los DCVAs, también sería posible calcular el potencial normal de reducción de **33b** a partir de sus DCVAs (E_{DCVA}^0) de acuerdo con la **Ecuación 3.4** (**Figura 3.21.b**).

$$E_{CV}^0 (V) = \frac{E_{pa} + E_{pc}}{2} \quad \text{Ecuación 3.3.}$$

$$E_{DCVA, \lambda_x}^0 (V) = \frac{E_{pa} + E_{pc}}{2} \quad \text{Ecuación 3.4.}$$

En la **Tabla 3.9** se muestran los potenciales normales de reducción, calculados de acuerdo con lo descrito anteriormente, para la señal voltamperométrica (**Figura 3.17**) y para los DCVAs a las tres longitudes de onda características de este BODIPY **33b** (**Figura 3.20**). Como se puede comprobar, los valores son muy similares para un mismo proceso, independientemente del método por el que se haya calculado, lo que indica una perfecta correlación entre los datos electroquímicos y espectroscópicos.

Tabla 3.9. Potenciales normales de reducción de los procesos anódico y catódico para el BODIPY **33b**.

Proceso	$E_{CV}^{0'}/V^a$	$E_{DCVA, 390\text{ nm}}^{0'}/V^b$	$E_{DCVA, 600\text{ nm}}^{0'}/V^b$	$E_{DCVA, 540\text{ nm}}^{0'}/V^b$
Anódico	+0.523	+0.522	+0.523	+0.506
Catódico	-1.497			-1.492

^aSe calculó de acuerdo con la Ecuación 3.3. ^bSe calculó de acuerdo con Ecuación 3.4.

También se ha realizado un estudio de espectroelectroquímica fotoluminiscente del BODIPY **33b** excitando la molécula con un LED de 380 nm. Para este estudio se han medido simultáneamente las variaciones de la señal de emisión de fluorescencia durante un barrido cíclico de potencial. La señal electroquímica registrada es muy similar a la mostrada en la **Figura 3.17**, ya que las condiciones experimentales son idénticas a las utilizadas en el estudio de espectroelectroquímica de absorción en el UV-visible.

Para este BODIPY se observa, en general, una pérdida de intensidad de la emisión de fluorescencia tanto durante la oxidación como durante la reducción de esta molécula. En la **Figura 3.22** se representa gráficamente la evolución de los espectros de emisión a lo largo del barrido voltamperométrico. Como se puede comprobar, únicamente aparece una banda centrada en 596 nm, que disminuye durante la primera parte del experimento para recuperar después el valor inicial de emisión. Esta pérdida de emisión de fluorescencia es debida a la oxidación de **33b** en favor de la formación de su catión radical. Una vez se recupera la molécula en su estado inicial no hay variación de intensidad emitida hasta que se alcanza la zona en la que se reduce esta molécula, generándose el anión radical.

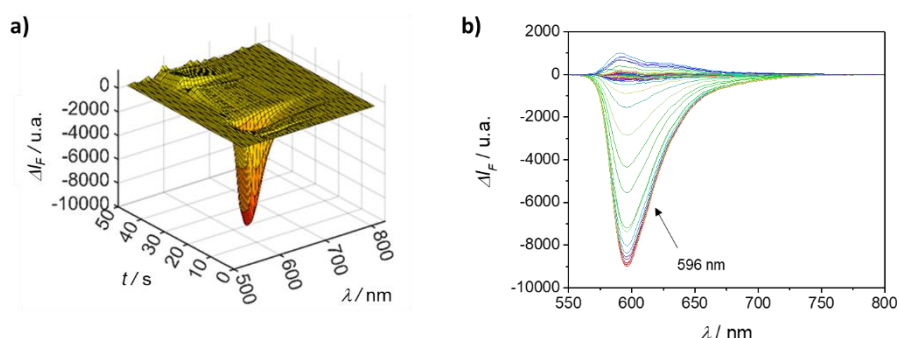


Figura 3.22. Evolución de los espectros de emisión de fluorescencia durante la oxidación y reducción del BODIPY **33b**: (a) representación en 3D y (b) representación de los espectros a potenciales específicos.

Para visualizar de una forma más sencilla estos cambios se puede representar la evolución de la intensidad emitida por este BODIPY a una longitud de onda característica, como se ha hecho anteriormente con los datos de absorbancia. En este caso, eligiendo la longitud de onda de 596 nm, se puede obtener el correspondiente voltafluorograma cíclico (CVF), mostrado en la **Figura 3.23.a**. En el CVF se puede ver claramente la desactivación de la emisión de fluorescencia a 596 nm, cuando se produce la electrogeneración del radical catión del BODIPY **33b** en la región anódica de potenciales, el cual desaparece cuando este producto de oxidación es consumido en el barrido de vuelta posterior. Asimismo, también se puede apreciar una ligera disminución de la señal fluorescente en la región catódica debido a la formación del anión radical, variación muy poco significativa comparada con la observada en la región anódica. Si se representa la señal derivada de la intensidad emitida respecto al tiempo a una longitud de onda determinada, voltafluorograma derivado cíclico (DCVF), es posible observar una señal muy similar a la señal electroquímica del voltamperograma cíclico, como se puede ver en la **Figura 3.23.b**. En esta figura aparece un pico de oxidación a +0.59 V y el correspondiente pico de reducción a +0.47 V, lo que refleja la reversibilidad del proceso de formación del catión radical. La principal diferencia

es la mayor definición de los picos de oxidación/reducción en la zona anódica, debido a la ausencia de corriente capacitiva en la señal espectroscópica, además de la ausencia de señal fluorescente en la región catódica.

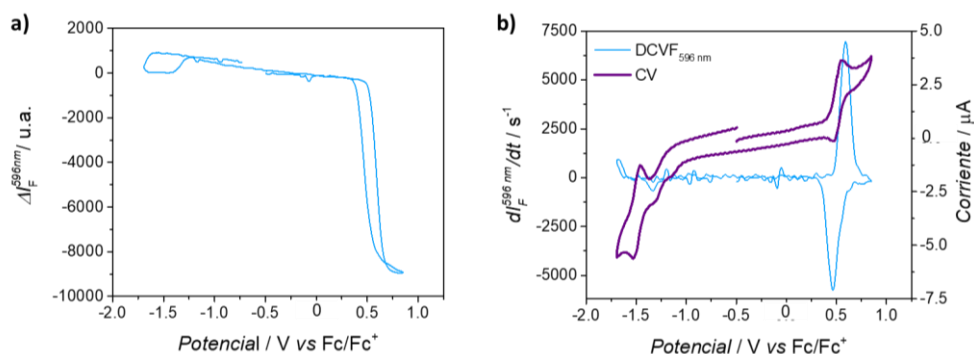


Figura 3.23. CVF (a) y DCVF comparado con el CV (b) del BODIPY **33b** durante su oxidación y posterior reducción a 596 nm.

Con un procedimiento similar al descrito para calcular el potencial normal de reducción con los espectros de absorción en el UV-visible, se puede calcular el potencial normal del proceso observado en la región anódica con los estudios electroquímicos de emisión de fluorescencia. La media del potencial de pico anódico y del potencial de pico catódico del proceso observado en torno a +0.50 V, es el potencial normal de reducción obtenido con los datos de emisión de fluorescencia ($E_{\text{DCVF}, 569 \text{ nm}}^0$) del BODIPY **33b**. Este parámetro tiene un valor de +0.53 V, muy similar a los valores calculados de los experimentos de electroquímica de absorción molecular en el UV-visible presentados en la **Tabla 3.9**.

Adicionalmente, a partir de los datos obtenidos a través de estos estudios electroquímicos, tanto de absorción como de emisión en el UV-visible, es posible calcular los valores del *band-gap* del BODIPY **33b**. En general, se puede considerar que, para una determinada molécula, el nivel energético del HOMO podría representar la energía necesaria para extraer un electrón de dicha molécula, correspondiendo con un proceso de oxidación; mientras que el nivel energético del LUMO puede considerarse como la energía necesaria para introducir un electrón en la molécula, lo que se relaciona con un proceso de reducción.²²⁶ En este sentido, la energía asociada al LUMO se puede asemejar a la afinidad electrónica (EA), y la energía del HOMO se puede asociar con el potencial de ionización (IP).²²⁷ Como ya se ha indicado anteriormente el par Fc/Fc⁺ se ha tomado como estándar interno y todos los potenciales están corregidos respecto a este par redox. Bajo la hipótesis de que la energía del par Fc/Fc⁺ en acetonitrilo está situado 4.8 eV por debajo de su nivel energético en el vacío,²²⁸ se puede calcular la energía de niveles HOMO y LUMO utilizando las relaciones empíricas propuestas por Bredas *et al.*²²⁹ De este modo, conociendo el potencial formal del proceso de reducción ($E_{\text{catódico}}^0$), se puede determinar la energía del LUMO empleando la **Ecuación 3.5**.²³⁰ Por otro lado, conociendo el potencial formal del proceso de oxidación ($E_{\text{anódico}}^0$), se puede calcular también la energía del HOMO según se indica en la **Ecuación 3.6**. Partiendo de estos valores, calculados a partir de

²²⁶ L. Leonat, G. Sbarcea, I. V. Branzoi, *U.P.B. Sci. Bull., Series B* **2013**, *75*, 111-118.

²²⁷ J. Bredas, *Mater. Horiz.* **2014**, *1*, 17-19.

²²⁸ J. Pommerehne, H. Vestweber, W. Guss, R. F. Mahrt, H. Bassler, M. Prorsch, J. Daub, *Advanced Materials* **1995**, *7*, 551-554.

²²⁹ J. L. Bredas, R. Silbey, D. S. Boudreaux, R. R. Chance, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6555-6559.

²³⁰ M. Lapkowski, P. Data, S. Golba, J. Soloducho, A. Nowakowska-oleksy, *Opt. Mater.* **2011**, *33*, 1445-1448.

resultados experimentales, es posible hacer una estimación del valor de la energía del *band-gap* (E_G) entre el HOMO y el LUMO (**Ecuación 3.7**).

$$E_{\text{LUMO}} \text{ (eV)} = EA = - (E_{\text{catódico}}^0 + 4.8) \quad \text{Ecuación 3.5.}$$

$$E_{\text{HOMO}} \text{ (eV)} = IP = - (E_{\text{anódico}}^0 + 4.8) \quad \text{Ecuación 3.6.}$$

$$E_G \text{ (eV)} = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) \quad \text{Ecuación 3.7.}$$

Tomando los valores de los potenciales formales calculados para **33b** (**Tabla 3.9**), se puede realizar una estimación electroquímica y espectroscópica de las energías del HOMO y el LUMO y de la energía del *band-gap* (**Tabla 3.10**). Para realizar estos cálculos se ha utilizado únicamente la señal derivada de la absorbancia a 540 nm, ya que es la única en la que se visualiza tanto el proceso de oxidación como el de reducción (**Figura 3.20**).

Tabla 3.10. Energía del HOMO, del LUMO y del *band-gap* para el BODIPY **33b**.

Procedimiento	$E_{\text{LUMO}}/ \text{eV}^a$	$E_{\text{HOMO}}/ \text{eV}^b$	E_G/ eV^c
Electroquímico (CV) ^d	-3.30	-5.32	2.02
Espectroscópico (DCVA _{540 nm}) ^e	-3.31	-5.31	2.00

^aCalculado según la **Ecuación 3.5**, ^bCalculado según la **Ecuación 3.6**, ^cCalculado según la **Ecuación 3.7**; ^dCalculado con el $E_{\text{CV, catódico}}^0$ y el $E_{\text{CV, anódico}}^0$ de la **Tabla 3.9**; ^eCalculado con el $E_{\text{DCVA, 540nm, catódico}}^0$ y el $E_{\text{DCVA, 540nm, anódico}}^0$ de la **Tabla 3.9**.

Como se puede observar, los valores calculados con los datos obtenidos a partir del CV y del DCVA a 540 nm son muy similares, lo que indica que ambas señales están relacionadas con el mismo proceso. Asimismo, cabe señalar que con los datos obtenidos en los experimentos de fotoluminiscencia de **33b** no fue posible realizar estos cálculos, ya que en ellos solo se visualiza el proceso de oxidación (**Figura 3.23.b**).

Una vez estudiadas las propiedades electroquímicas de **33b**, se realizó también el estudio electroquímico del BODIPY **33c**. La **Figura 3.24** muestra el CV correspondiente al experimento electroquímico de absorción molecular en el UV-visible de este compuesto. El BODIPY **33c** se oxida a potenciales más anódicos, en torno a +0.80 V, y se reduce a potenciales menos catódicos, en torno a -1.30 V, que el derivado **33b**.

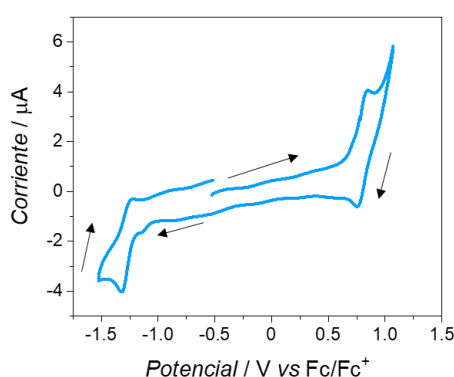


Figura 3.24. CV del BODIPY **33c** durante su oxidación y posterior reducción.

La evolución de los espectros de absorción a lo largo de este barrido muestra variaciones claramente diferentes para el BODIPY **33c** respecto al **33b**. En este caso, las bandas que evolucionan cambian en función de la región de potenciales seleccionada. De esta manera, en la región comprendida entre -0.53 V y +1.07 V, se puede ver como hay una disminución de la absorbancia a dos longitudes de onda, 527 y 285 nm, así como un aumento de los valores de absorbancia entre 320 y 460 nm (**Figura 3.25.a.**), procesos que son reversibles cuando el barrido se realiza en sentido contrario, desde +1.07 V hasta -0.53 V. Asimismo, entre -0.53 V y -1.52 V se observa una disminución mucho más acusada de absorbancia en 520 nm y 285 nm, mientras que ésta aumenta en 350 nm y 568 nm (**Figura 3.25.b.**). Esto revela que la formación del anión radical y del catión radical del BODIPY **33c** promueven cambios en el espectro de absorción claramente diferentes dependiendo del proceso, lo que indicaría que en el proceso de oxidación y reducción participan diferentes partes de la molécula. En ambos casos se puede observar cómo disminuyen dos bandas, una a 520 nm y otra en 285 nm, lo que implica que se está consumiendo el BODIPY **33c**. Por otro lado, cabe indicar que el anión radical tiene un espectro más definido con las dos bandas que emergen a 350 y 568 nm, mientras que el catión radical tiene un espectro de absorción no tan definido con una banda de absorción más intensa en torno a 320 nm.

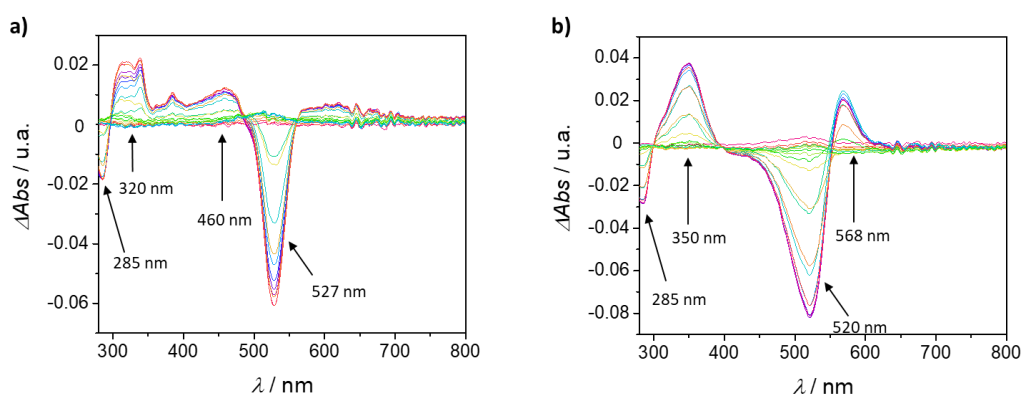


Figura 3.25. Evolución de los espectros de absorción del BODIPY **33c** entre -0.53 V y +1.07 V (**a**) y entre -1.52 V y -0.53 V (**b**).

La evolución de estas bandas de absorción a lo largo de todo el barrido de potencial llevado a cabo en este experimento se muestra en las **Figura 3.26**, donde se presentan los CVA a las longitudes de onda más características de **33c**. Como se puede ver los CVAs muestran como las longitudes de onda de 285 y 520-527 nm se relacionan exclusivamente con el consumo por oxidación o reducción de la molécula inicial, el BODIPY **33c**. Además, se observan diferencias significativas en las bandas con variaciones positivas de absorbancia. El CVA a 320 nm indica que en esta longitud de onda tanto el catión radical como el anión radical muestran variaciones de absorbancia asociadas a su generación (**Figura 3.26.a**). En cambio, los CVAs a 350 y 568 nm, únicamente están relacionados con la formación del anión radical, ya que las variaciones de absorbancia son visibles sólo en la región catódica de potenciales (**Figura 3.26.b**).

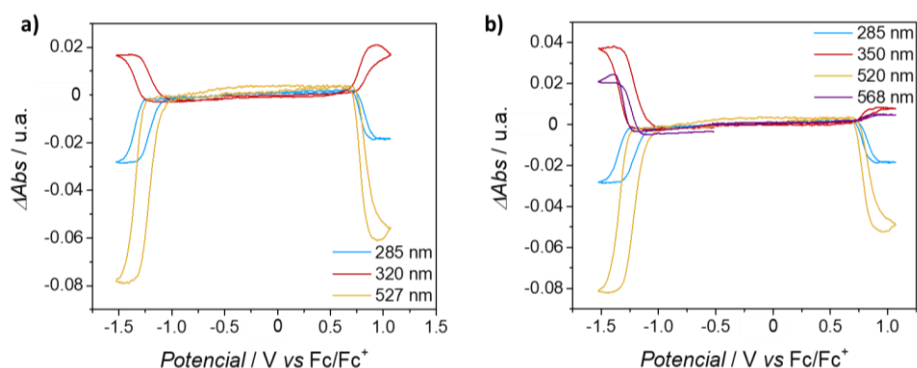


Figura 3.26. CVAs del BODIPY **33c** en las bandas de absorción observadas en la oxidación de la molécula **(a)** y en las bandas de absorción observadas durante la reducción de la molécula **(b)**.

Los DCVAs de las señales representadas en las **Figura 3.27**, muestran como la señal derivada de la absorbancia presenta muchas similitudes respecto al CV (**Figura 3.24**), tal y como se observó para el BODIPY **33b** (**Figura 3.17** y **Figura 3.20**). Así, los DCVAs de **33c** a 350 y 568 nm solo muestran el par de picos relativo al proceso de reducción en torno a -1.30 V (**Figura 3.27.a**, solo se muestra el de 350 nm ya que la señal de 568 es similar). Por otro lado, en la **Figura 3.27.b** se representan los DCVAs a dos longitudes de onda en las que se aprecian cambios tanto en la zona catódica, relacionada con la formación del anión radical, como en la zona anódica, relacionada con la formación del catión radical. Ambos son muy similares, a pesar de que el pico de 520 nm está relacionado con la desaparición o consumo de **33c**, mientras que el de 320 nm está relacionado con la generación del producto de oxidación o reducción. Este resultado parece indicar que lo que se visualiza en las diferentes longitudes de onda está relacionado únicamente con procesos redox de este BODIPY y que esos procesos son reversibles, no produciéndose en ningún caso la descomposición de esta molécula cuando se generan el anión o el catión radical. Finalmente, se debe resaltar que la formación del catión radical, que ocurre en torno a +0.80 V, es un proceso reversible, ya que existe una separación entre el pico anódico y catódico menor de 0.05 V. En cambio, la formación del anión radical, que tiene lugar en torno a -1.30 V, es un proceso cuasi-reversible, como refleja la separación entre el pico anódico y catódico de en torno a 0.11 V.

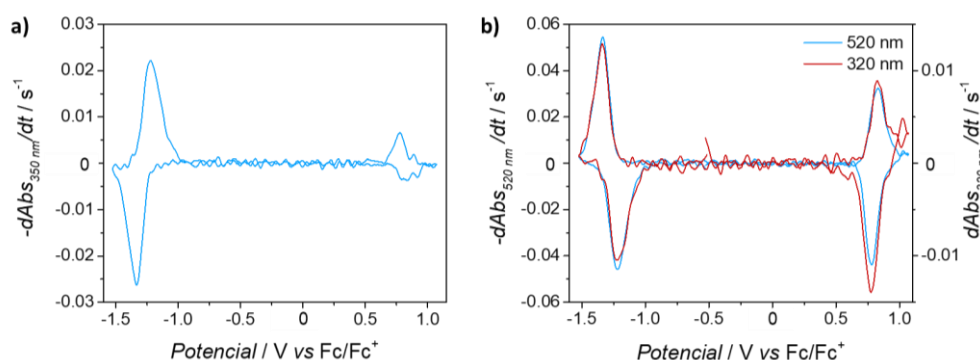


Figura 3.27. DCVAs del BODIPY **33c** a 350 nm **(a)** y 520 y 320 nm **(b)**.

En la **Tabla 3.11** se muestran los potenciales normales de reducción para la señal voltamperométrica (**Figura 3.24**) y para los DCVAs a las diferentes longitudes de onda características del BODIPY **33c**, calculados de acuerdo con las ecuaciones descritas anteriormente. Como ya se mostró para el BODIPY **33b**, se puede observar que los valores son muy similares para un mismo proceso, independientemente del método usado para calcularlo,

lo que pone de manifiesto la perfecta correlación existente entre los datos electroquímicos y absorciométricos.

Tabla 3.11. Potenciales normales de reducción de los procesos anódico y catódico para el BODIPY **33c**.

Proceso	$E_{CV}^{0'}$ / V ^a	$E_{DCVA, 285\text{ nm}}^{0'}$ / V ^b	$E_{DCVA, 250\text{ nm}}^{0'}$ / V ^b	$E_{DCVA, 320\text{ nm}}^{0'}$ / V ^b	$E_{DCVA, 350\text{ nm}}^{0'}$ / V ^b	$E_{DCVA, 568\text{ nm}}^{0'}$ / V ^b
Anódico	+0.80	+0.79	+0.81	+0.80		
Catódico	-1.27	-1.29	-1.28	-1.29	-1.28	-1.27

^aSe calculó de acuerdo con la Ecuación 3.3. ^bSe calculó de acuerdo con la Ecuación 3.4.

En los experimentos para estudiar las variaciones de emisión de fluorescencia de **33c** se ha utilizado un LED de 470 nm para llevar a cabo la excitación. El CV registrado para **33c** es muy similar al obtenido en los experimentos de espectroelectroquímica de absorción en el UV-visible, pudiendo observarse un proceso anódico en torno a +0.80 V y otro catódico en torno a -1.30 V. La evolución de los espectros de emisión muestra dos comportamientos claramente diferenciados para **33c** según estemos en la región anódica o en la región catódica del barrido de potencial. Así, en el rango de potenciales comprendido entre -0.53 y +1.07 V se puede observar una desactivación de la emisión de fluorescencia, debida a la formación del catión radical (**Figura 3.28.a**). Esa disminución presenta una banda principal centrada en 567 nm con un hombro desplazado batocrómicamente (alrededor de los 600 nm). En cambio, en la región catódica, donde se electro-genera el anión radical, se observa que la desactivación de la fluorescencia únicamente tiene lugar a 567 nm. Además, en una determinada región de potenciales, se observa un ligero aumento de fluorescencia a esa misma longitud de onda (**Figura 3.28.b**).

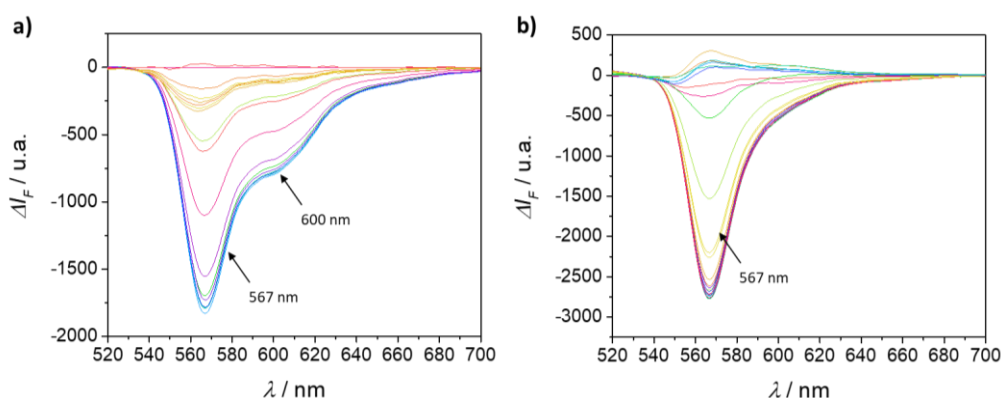


Figura 3.28. Evolución de los espectros de emisión de fluorescencia durante la oxidación (**a**) y la reducción (**b**) del BODIPY **33c**.

Representando los DCVFs a 567 nm y 600 nm, se observa que en ambos casos se produce la formación del catión radical y la del anión radical (**Figura 3.29**). Además, el par de picos observados para la longitud de onda de 600 nm, en torno a -1.30 V, está relacionado con la cola de la banda de emisión centrada en 567 nm (**Figura 3.28**). Si el proceso electroquímico fuera el mismo, la relación de intensidades entre el proceso anódico y catódico ($\frac{dI_F^{\text{reg. catódica}}}{dI_F^{\text{reg. anódica}}}$) debería guardar una relación similar. Para la longitud de onda de 567 nm esta relación alcanza un valor de 2.4, es decir, que la pérdida de radiación fluorescente durante la formación del anión radical es 2.4 veces mayor que durante la formación del catión radical. En cambio, para la longitud de onda de 600 nm (hombro observado en la **Figura 3.28.a**) esa relación está en torno a 1.2, lo que indica que la pérdida de radiación fluorescente es similar en ambos procesos redox.

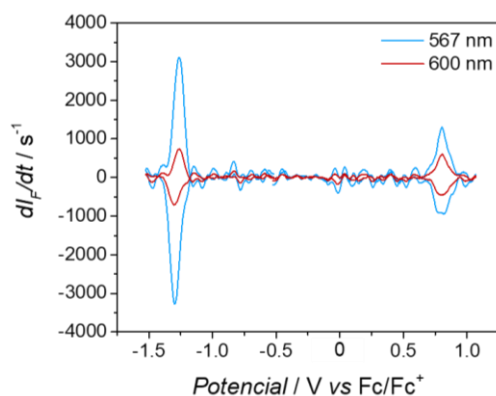


Figura 3.29. DCVFs a 567 nm y 600 nm del BODIPY 33c.

Para ambas longitudes de onda se calcularon los potenciales normales de reducción. Los valores de estos parámetros se encuentran resumidos en la **Tabla 3.12**, pudiendo observarse una total coincidencia entre todos estos valores, lo que permite corroborar, una vez más, la total correlación entre los datos voltamperométricos y los de emisión de fluorescencia registrados.

Tabla 3.12. Potenciales normales de reducción de los procesos anódico y catódico para el BODIPY 33c.

Proceso	E_{CV}^0 / V^a	$E_{DCVA, 567\text{ nm}}^0 / V^b$	$E_{DCVA, 600\text{ nm}}^0 / V^b$
Anódico	+0.80	+0.80	+0.80
Catódico	-1.28	-1.28	-1.28

^aSe calculó de acuerdo con la **Ecuación 3.3**. ^bSe calculó de acuerdo con la **Ecuación 3.4**.

Tomando como referencia lo explicado para **33b**, también fue posible realizar una estimación de la energía del HOMO, de la energía del LUMO y de la energía del *band-gap* para el BODIPY **33c** a partir de los datos voltamperométricos y espectroscópicos. Para estos cálculos de **33c**, se emplearon los resultados obtenidos en espectroelectroquímica de absorción UV-visible a dos longitudes de onda diferentes, 520 y 320 nm. Además, a diferencia del BODIPY **33b**, en este caso, fue posible realizar esta estimación con los datos registrados en fotoluminiscencia a las dos longitudes de onda de emisión (567 y 600 nm).

En la **Tabla 3.13** se muestra un resumen de los resultados calculados mediante las **Ecuaciones 3.5-3.7**, empleando los datos de potenciales normales de reducción de la **Tabla 3.11** y la **Tabla 3.12**. Como se puede comprobar, los valores obtenidos con cualquiera de las propuestas son muy similares, lo que sugiere que todas las señales hacen referencia al mismo proceso, el proceso de transferencia electrónica que tiene lugar durante la oxidación y reducción de este BODIPY.

Tabla 3.13. Energía del HOMO, del LUMO y del *band-gap* para el BODIPY 33c.

Procedimiento	E_{LUMO} / eV^a	E_{HOMO} / eV^b	E_G / eV^c
Electroquímico (CV) ^d	-3.53	-5.60	2.07
Espectroscópico (DCVA _{285 nm}) ^e	-3.51	-5.59	2.08
Espectroscópico (DCVA _{320 nm}) ^e	-3.51	-5.60	2.09
Espectroscópico (DCVA _{520 nm}) ^e	-3.52	-5.61	2.09
Espectroscópico (DCVF _{567 nm}) ^f	-3.52	-5.60	2.08
Espectroscópico (DCVF _{600 nm}) ^f	-3.52	-5.60	2.08

^aCalculado según la **Ecuación 3.5**, ^bCalculado según la **Ecuación 3.6**, ^cCalculado según la **Ecuación 3.7**; ^dCalculado con el $E_{CV, catódico}^0$ y el $E_{CV, anódico}^0$ de la **Tabla 3.11**; ^eCalculado con el $E_{DCVA, catódico}^0$ y el $E_{DCVA, anódico}^0$ a cada longitud de onda de la **Tabla 3.11**; ^fCalculado con el $E_{DCVF, catódico}^0$ y el $E_{DCVF, anódico}^0$ de la **Tabla 3.12**.

Para entender mejor estos resultados electroquímicos, se llevaron a cabo cálculos DFT y TD-DFT en Gaussian09.1.²⁰¹ En primer lugar, se calcularon los orbitales moleculares frontera (FMO) de los derivados **33b** y **33c** a través de cálculos DFT en fase gas. Para la determinación de los orbitales HOMO y LUMO de estos compuestos se emplearon como funcional y base la combinación B3LYP/6-31G**. Para ambos derivados se calcularon valores de energía de *band gap* similares y, aunque los valores teóricos diferían de los observados experimentalmente, se podía observar la misma tendencia.

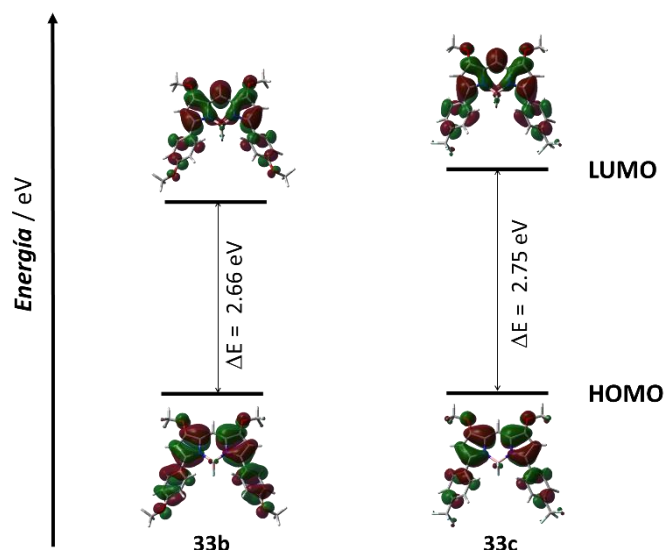


Figura 3.30. Resultado de los cálculos computacionales DFT de los orbitales frontera HOMO y LUMO de los BODIPYs **33b** y **33c**.

Asimismo, mediante cálculos TD-DFT (teoría del funcional de la densidad dependiente del tiempo), empleando distintos funcionales, se realizó la simulación de los espectros de UV-visible en acetonitrilo para determinar los orbitales involucrados en las diferentes transiciones electrónicas de estos BODIPYs. Este estudio permitió calcular de un modo más preciso, considerando los efectos del disolvente, las energías asociadas a cada transición electrónica de los BODIPYs estudiados. Los resultados de estos cálculos se recogen en la **Tabla 3.14**, observándose diferencias en función del funcional empleado.

Al estudiar los resultados de los cálculos TD-DFT, se puede observar cómo los valores teóricos de las longitudes de onda de excitación que más se ajustan a las obtenidas experimentalmente en absorción para **33b** empleando acetonitrilo, eran aquellos resultantes de realizar los cálculos con el funcional MPW1PW91 y la base 6-31G**, obteniéndose además buenos resultados al emplear los funcionales B2LYP y B3PW91 con la misma base. Igualmente, para **33c** los resultados teóricos más próximos a los experimentales también se obtuvieron con los funcionales B2LYP y B3PW91 y la base 6-31G**. Cuando se analizan los valores obtenidos teóricamente para los *band-gap* de estos BODIPYs, nuevamente, como también sucedía en los cálculos DFT realizados en fase gas, se observaron discrepancias entre los valores obtenidos experimentalmente a través de los experimentos espectroelectroquímicos y los valores obtenidos teóricamente. No obstante, a pesar de estas diferencias se podía observar que los valores teóricos seguían la misma tendencia que los experimentales. Además, cabe señalar que, tanto las diferencias obtenidas al emplear distintos funcionales en los cálculos TD-DFT, como las discrepancias

observadas entre los resultados teóricos y experimentales, son habituales en este tipo de estudios, como demuestran algunos trabajos en la literatura.^{227,231}

Tabla 3.14. Resultados de los cálculos computacionales TD-DFT en distintos funcionales para **33b** y **33c**.

Funcional	Base	Estado excitado	$\lambda_{\text{ex}} / \text{nm}$	f^{a}	Transición electrónica	Energía / eV
33b						
B3LYP	6-31G**	1	545	1.08	HOMO a LUMO	2.65
		2	382	0.02	HOMO-1 a LUMO	4.27
		3	379	0.51	HOMO-3 a LUMO	4.09
B3PW91	6-31G**	1	544	1.09	HOMO a LUMO	2.66
		2	383	0.02	HOMO-1 a LUMO	4.27
		3	379	0.52	HOMO-3 a LUMO	4.08
MPW1PW91	6-31G**	1	535	1.11	HOMO a LUMO	2.93
		2	370	0.18	HOMO-1 a LUMO	4.60
		3	363	0.58	HOMO-3 a LUMO	4.43
CAMB3LYP	6-31G**	1	518	1.16	HOMO a LUMO	4.73
		2	332	0.02	HOMO-1 a LUMO	6.68
		3	314	0.35	HOMO-3 a LUMO	6.56
B3PW91	ccpvtz	1	557	1.09	HOMO a LUMO	2.64
		2	385	0.01	HOMO-1 a LUMO	4.26
		3	381	0.55	HOMO-3 a LUMO	4.09
33c						
B3LYP	6-31G**	1	523	1.06	HOMO a LUMO	2.73
		2	394	0	HOMO-1 a LUMO	3.82
		3	374	0.12	HOMO-2 a LUMO	3.93
B3PW91	6-31G**	1	513	1.06	HOMO a LUMO	2.78
		2	393	0	HOMO-1 a LUMO	3.83
		3	374	0.13	HOMO-2 a LUMO	3.93
MPW1PW91	6-31G**	1	507	1.08	HOMO a LUMO	3.05
		2	380	0	HOMO-1 a LUMO	4.17
		3	361	0.14	HOMO-2 a LUMO	4.29
CAMB3LYP	6-31G**	1	497	1.11	HOMO a LUMO	4.88
		2	341	0	HOMO-1 a LUMO	6.25
		3	322	0.17	HOMO-2 a LUMO	6.42
B3PW91	ccpvtz	1	528	1.05	HOMO a LUMO	2.74
		2	396	0	HOMO-1 a LUMO	3.82
		3	376	0.13	HOMO-2 a LUMO	3.93

^aFuerza del oscilador. Proporcional a la intensidad de la transición electrónica observada

²³¹ U. Salzner, R. Baer, *J.Chem. Phys.* **2009**, *131*, 231101-231105.

3.4. La reacción de sustitución nucleófila aromática como una herramienta en la α -funcionalización de BODIPYs.

3.4.1. Antecedentes: las reacciones de S_NAr para la α -derivatización de BODIPYs.

Como se ha explicado con anterioridad, uno de los métodos sintéticos que permite modular las propiedades fotofísicas de los BODIPYs es la introducción de grupos que permitan extender la conjugación del sistema sobre el núcleo base de estos compuestos. Asimismo, la introducción directa de grupos dadores de electrones sobre esta plataforma también tiene un efecto significativo en las propiedades del fluoróforo. La funcionalización de las posiciones *alfa* de un BODIPY con nucleófilos puede lograrse fácilmente a través de la S_NAr del correspondiente 3,5-dihalo BODIPY. Dehaen *et al.* fueron pioneros en estudiar este tipo de reacciones de postfuncionalización, demostrando su compatibilidad con diferentes nucleófilos para la obtención de una familia de diferentes BODIPYs α -funcionalizados.¹⁶⁰ La popularidad de esta metodología de postfuncionalización ha crecido exponencialmente a lo largo de los años, existiendo una gran variedad de publicaciones en las que se emplean las reacciones de S_NAr para la síntesis de BODIPYs con aplicaciones muy diversas.^{40,41}

Además de la postfuncionalización, también es posible obtener BODIPYs dotados con grupos dadores de electrones en C3/C5 mediante prefuncionalización empleando los derivados halogenados adecuados. Teniendo esto en cuenta, dado que los pirroles son los principales precursores de los BODIPYs, llevar a cabo la prefuncionalización sobre estas especies permitiría obtener BODIPYs *de novo* con sustituyentes dadores de electrones directamente unidos sobre la plataforma cromofórica. Sin embargo, aunque en la literatura existen multitud de ejemplos de derivatización de halopirroles a través de diferentes reacciones de acoplamiento cruzado,¹⁹⁷ no existen ejemplos de reacciones de S_NAr sobre este tipo de derivados. La naturaleza π -excedente de estos compuestos heterocíclicos impide su funcionalización mediante S_NAr , excepto cuando están fuertemente activados con grupos aceptores de electrones. Asimismo, tampoco es posible obtener pirroles dotados con este tipo de grupos a través de las metodologías clásicas de condensación.

Una segunda estrategia para la obtención de BODIPYs con grupos dadores en su estructura por prefuncionalización, es la derivatización de las dipirrininas precursoras mediante reacciones de S_NAr . Hasta hace unos años no existían ejemplos en la literatura de este tipo de funcionalización, pero en 2016 Leushina *et al.* publicaron los primeros resultados que demostraban la viabilidad de la derivatización de α -dihalodipirrininas libres a través de S_NAr con diferentes nucleófilos. Las reacciones de S_NAr con estos sustratos transcurrían con muy buenos rendimientos, aunque precisaban de tiempos largos de reacción, y los resultados se veían influidos por la fortaleza del nucleófilo empleado y la naturaleza electrófila de la dipirrina empleada. Estos factores influían notablemente en la extensión de la sustitución y en el rendimiento de la reacción, por ejemplo: los productos de disustitución se obtenían únicamente en presencia de buenos nucleófilos como los tioles, mientras que con nucleófilos nitrogenados solo se obtenían las dipirrininas monosustituidas.²³² De un modo similar, Lijuan y sus colaboradores también demostraron la utilidad de las reacciones de S_NAr para funcionalizar halodipirrininas libres con pirroles.¹³⁹ En algunos casos, esta metodología de prefuncionalización

²³² E. Leushina, K. Tikhomirova, A. Permyakova, P. Ilin, M. Terenina, A. Anisimov, A. Khoroshutin, *Dyes Pigm.* **2016**, *129*, 149-155.

para la obtención de BODIPYs α -funcionalizados con nucleófilos ha demostrado ser incluso más efectiva que la postfuncionalización.²³³

3.4.2. Discusión de resultados.

3.4.2.1. BODIPYs simétricos 3,5-disustituídos.

3.4.2.1.1. *Síntesis*

A pesar de la gran popularidad que han alcanzado las reacciones de CuAAC en las últimas décadas, gracias a que combinan condiciones de reacción suaves con buenas regioselectividades y elevados rendimientos; existen pocas referencias en la literatura en las que se emplee esta metodología para la derivatización de BODIPYs. En la mayoría de estos casos, las reacciones click se llevan a cabo sobre grupos azida o triples enlaces contenidos en sustituyentes de las posiciones *meso* o *alfa* del fluoróforo, pero alejados de él.²³⁴ No obstante, también existen algunos ejemplos en los que las reacciones CuAAC se realizan directamente sobre grupos unidos directamente al núcleo del BODIPY en posiciones C3/C5, tanto grupos grupos etinilo²³⁵ como azida.²³⁶ Inspirados por estos antecedentes, se han puesto a punto dos metodologías de síntesis para la obtención de BODIPYs α -funcionalizados con 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos, unidos al núcleo del fluoróforo a través de sus posiciones 1 o 4.

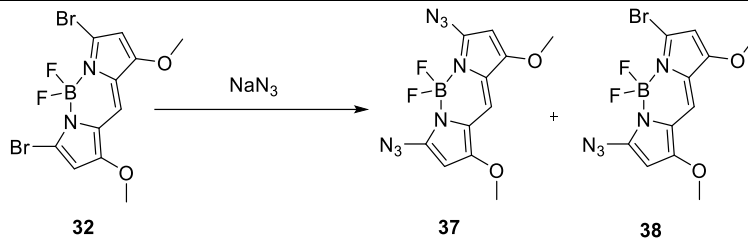
Para la obtención de derivados BODIPY simétricos con anillos de 1,2,3-triazol en *alfa*, unidos a través de su posición 1 al núcleo del fluoróforo; en primer lugar, se llevó a cabo la síntesis de la 3,5-diazida BODIPY **37** mediante la S_NAr de **32** con azida sódica. Las condiciones de reacción para la síntesis de **37** se optimizaron variando el disolvente, el tiempo de reacción, la temperatura y la cantidad de azida sódica empleada (**Tabla 3.15**).

²³³ E. A. Leushina, I. A. Usol'tsev, S. I. Bezzubov, A. A. Moiseeva, M. V. Terenina, A. V. Anisimov, I. V. Taydakovc, A. V. Khoroshutin, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 17093-17100.

²³⁴ Ejemplos: a) A. M. Hansen, A. L. Sewell, R. H. Pedersen, D. L. Long, N. Gadegaard, R. Marquez, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8527-8533; b) L. Li, J. Han, B. Nguyen, K. Burgess, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1963-1970; c) Z. Li, R. Bittman, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8376-8382; d) T. B. Gontijo, R. P. de Freitas, F. S. Emery, L. F. Pedrosa, J. B. Vieira Neto, B. C. Cavalcanti, C. Pessoa, A. King, F. de Moliner, M. Vendrell, E. N. da Silva Júnior, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *27*, 4446-4456; e) A. Eggenspiller, A. Takai, M. E. El-Khouly, K. Ohkubo, C. P. Gros, C. Bernhard, C. Goze, F. Denat, J. M. Barbe, S. Fukuzumi, *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 3889-3898.

²³⁵ a) Y. Zhang, Y. G. Gao, Y. D. Shi, L. Q. Tan, J. S. Yue, Z. L. Lu, *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 894-898; b) V. Leen, T. Leemans, N. Boens, W. Dehaen, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4386-4396.

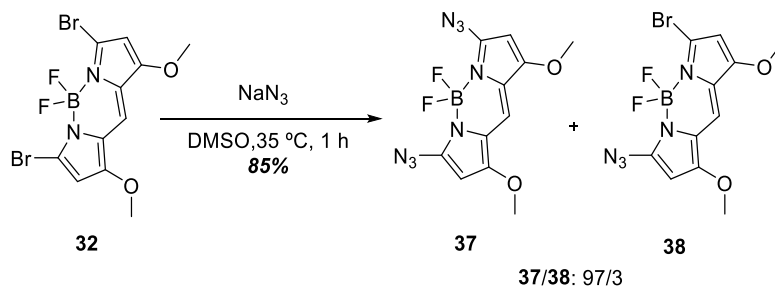
²³⁶ a) D. P. Chauhan, T. Saha, M. Lahiri, P. Talukdar, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 244-247; b) E. Ganapathi, S. Madhu, M. Ravikanth, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 664-671; c) J. C. Er, M. K. Tang, C. G. Chia, H. Liew, M. Vendrell, Y. T. Chang, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2168-2176.

Tabla 3.15. Condiciones de reacción para la optimización de la síntesis del BODIPY **37**.


Entrada	NaN ₃ (equiv.)	Disolvente	t / h	T / °C	37/38 ^a
1	10	Acetonitrilo	48	25	5/95
2	10	Acetonitrilo	48	35	60/40
3	10	Acetona/Agua (3/1)	24	25	40/60
4	10	Acetona/Agua (3/1)	24	35	70/30
5	10	Cloroformo	24	25	- ^b
6	10	DMSO-d ₆	1	25	90/10
7	20	DMSO-d ₆	1	25	93/7
8	10	DMSO-d ₆	1	35	97/3

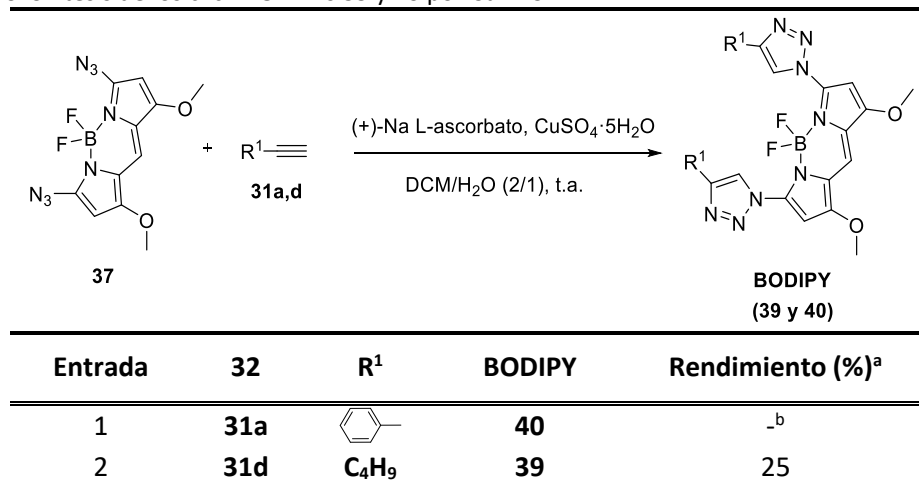
Las reacciones se llevaron a cabo partiendo de 0.12 mmol de **33**. La concentración en el medio de reacción para este reactivo fue de 0.012 M en todos los casos, excepto en las reacciones llevadas a cabo en DMSO-d₆ (elegido como medio de reacción para facilitar el seguimiento de las reacciones por RMN) en las que la concentración de **32** fue de 0.05 M. ^aLa relación entre los dos productos formados en la S_NAr se calculó mediante integración de las señales correspondientes en el ¹H-RMN del crudo de reacción. ^bLa reacción no tiene lugar.

Todas las reacciones de optimización recogidas en la **Tabla 3.15**, excepto la llevada a cabo en cloroformo, transcurrieron con una conversión del 100% respecto al BODIPY **32**. No obstante, los resultados obtenidos fueron diferentes en función de las condiciones empleadas, jugando el disolvente un papel clave en la selectividad de la reacción. A temperatura ambiente, y empleando acetonitrilo como disolvente de reacción, se obtiene de forma selectiva el BODIPY monosustituido **38**, que podría ser útil para la obtención de productos asimétricos. Por el contrario, al emplear este mismo disolvente e incrementar la temperatura ligeramente (35 °C), o al utilizar una mezcla de acetona y agua (3:1, v/v) como disolvente, aunque se consigue que la reacción evolucione más rápidamente, pero se obtiene mezcla de los productos mono- y disustituido. Por último, las conversiones más rápidas se obtienen al llevar a cabo la S_NAr aumentando ligeramente la concentración de **32**, empleando DMSO-d₆ como disolvente (elegido para facilitar el seguimiento de la reacción por RMN) y calentando a 35 °C (**Esquema 3.19**). Además, con estas condiciones de reacción se obtiene de un modo mayoritario (97/3), y con excelente rendimiento químico, el BODIPY disustituido **37**.

**Esquema 3.19.** Síntesis mediante S_NAr del BODIPYs **37**.

El BODIPY **37** resultó ser inestable con el tiempo, por lo que, inmediatamente después de su extracción del medio de reacción, se empleó como precursor de reacciones de CuAAC con alquinos de diferente naturaleza para obtener los BODIPYs click simétricos. Las reacciones de CuAAC, con el 1-hexino como alquino precursor, se probaron en diferentes medios de reacción: acetonitrilo/agua (1:1, v/v), tetrahidrofurano/agua (7:3 ó 1:1, v/v), *tert*-butanol/agua (1:1, v/v) y diclorometano/agua (2:1, v/v). Empleando mezclas de THF/agua la reacción de CuAAC se completaba transcurridas 24 horas a temperatura ambiente, pero se obtenía una mezcla compleja de productos difícil de separar. Por el contrario, en las reacciones en las que se empleaba como disolvente mezclas de acetonitrilo, o *tert*-butanol, con agua la reacción no tenía lugar. Las condiciones más apropiadas para la obtención del click-BODIPY **39** se alcanzaron al llevar a cabo la reacción del derivado **37** con 1-hexino en presencia de sulfato de cobre y ascorbato de sodio, empleando una mezcla de diclorometano y agua (2/1) como disolvente. No obstante, incluso en estas condiciones el rendimiento de la reacción resultó ser bastante bajo, debido a la descomposición de **37** con el tiempo y a la formación de una pequeña proporción del derivado α -monofuncionalizado con el grupo 1,2,3-triazol. Estas condiciones de reacción se emplearon también para la preparación del BODIPY **40**. Sin embargo, aunque fue detectada su formación en el crudo de reacción, su baja solubilidad impidió su aislamiento y caracterización.

Tabla 3.16. Síntesis de los click-BODIPYs **39** y **40** por CuAAC.



Todas las reacciones se realizaron a partir de 0.10 mmol de **37**, en un tiempo de 16 horas para **39** y de 3 días para **40**. ^aRendimiento de la reacción de CuAAC, tras el apropiado procedimiento de purificación, referido al BODIPY **37**. ^bEl compuesto obtenido era muy poco soluble por lo que no pudo ser aislado ni caracterizado.

La obtención del BODIPY **39** no solo se confirmó mediante las técnicas de RMN y masas, sino también a través de su estructura en estado sólido. Los cristales de **39** se obtuvieron por difusión lenta de hexano sobre una disolución en diclorometano del compuesto, y su estructura en estado sólido se determinó mediante difracción de rayos X de monocristal (**Figura 3.33**).

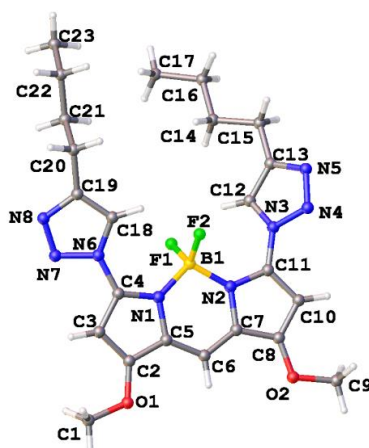


Figura 3.31. Estructura en estado sólido del BODIPY **39**. Átomos: C, gris claro; O, rojo; N, azul; B, amarillo; F, verde claro; H, blanco.

La estructura en estado sólido del BODIPY **39** muestra una disposición esencialmente plana del núcleo del colorante, donde los átomos de flúor se disponen perpendicularmente adoptando una disposición tetraédrica respecto al boro (ángulo F-B-F cercano a los 110°).^{210,211} Las distancias y ángulos del núcleo base del derivado **39** (Tabla 3.17) son similares a las observadas en los compuestos **32**, **33** y **34**, resumidas en la Tabla 3.2, y coherentes con descrito en la literatura para este tipo de fluoróforos.^{161a,211} Asimismo, tal y como sucedía para los compuestos **33a** y **33g**, el ángulo N1-B1-N2 es un poco mayor de lo habitual para este tipo de fluoróforos, lo que probablemente se deba a las repulsiones estéricas de los sustituyentes, pues los anillos de 1,2,3-triazol periféricos están relativamente próximos entre sí y cerca del punto de coordinación del grupo BF₂. Además, estos anillos periféricos de triazol rompen la planaridad de la estructura y aparecen ligeramente girados, en direcciones opuestas uno respecto al otro, respecto al núcleo del BODIPY, tal y como también sucedía en los compuestos **33a** y **33g**.

Tabla 3.17. Distancias y ángulos más relevantes de la estructura en estado sólido del BODIPY **39**.

Distancias y ángulos	39
d (N1-B1) / Å	1.561
d (N2-B1) / Å	1.552
d (B1-F1) / Å	1.385
d (B1-F2) / Å	1.390
d (C4-N1) / Å	1.356
d (C11-N2) / Å	1.358
d (C18-F1) / Å	2.163
d (C12-F2) / Å	2.322
Ángulo (C4-N1-B1) / °	130.8
Ángulo (C11-N2-B1) / °	128.8
Ángulo (N1-B1-N2) / °	107.2
Ángulo (F1-B1-F2) / °	109.6
Á. Torsión (C18-N6-C4-N1) / °	29.79
Á. Torsión (C12-N3-C11-N2) / °	47.49

Esta estructura de rayos X también permite realizar el estudio conformacional de **39** que, en estado sólido, adopta una conformación *anti/anti* (en la **Figura 3.32** se indican solo las dos conformaciones posibles para **39** teniendo en cuenta que, según los estudios de RMN, se trata de un compuesto simétrico). En esta disposición los anillos de 1,2,3-triazol periféricos, ligeramente girados respecto al plano del núcleo del BODIPY, están orientados en direcciones contrarias, lo que favorece la interacción intramolecular entre los grupos CH de los anillos de triazol periféricos y los átomos de flúor del centro BF₂ de la molécula.

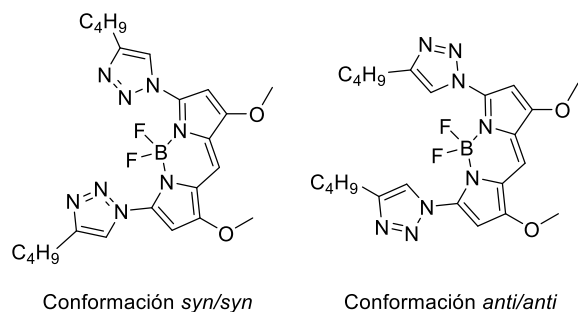
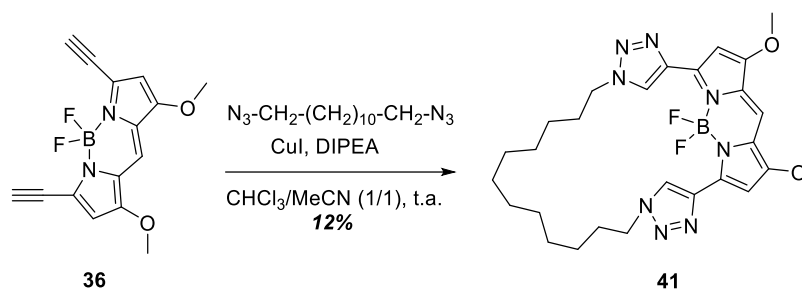


Figura 3.32. Conformaciones propuestas para el BODIPY **39**.

Con el objetivo de obtener derivados BODIPY con anillos de 1,2,3-triazol en *alfa*, unidos en este caso a través de su posición 4 al núcleo del fluoróforo; se tomó como reactivo de partida el BODIPY **36**, previamente sintetizado, como se ha descrito en este capítulo. Dada su gran inestabilidad, este sustrato se empleó inmediatamente tras su síntesis y purificación en la reacción de CuAAC (**Esquema 3.20**).



Esquema 3.20. Síntesis del BODIPYs **41**.

En este caso, el compuesto **36** se hizo reaccionar con una diazida en un medio de reacción polar y ligeramente concentrado, basado en las condiciones de reacción descritas por Li *et al.* para la síntesis de sistemas macrocíclicos mediante reacciones click,²³⁷ con el fin de obtener un derivado macrocíclico fluorescente. A pesar de que la reacción tuvo lugar en estas condiciones, se generaron numerosos subproductos, probablemente debido a la descomposición del BODIPY de partida, lo que hizo que el rendimiento obtenido fuera muy bajo, lo que limitó la caracterización completa del BODIPY macrocíclico **41**.

²³⁷ Y. Y. Zhu, G. T. Wang, Z. T. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3243-3250.

3.4.2.1.2. Propiedades fotofísicas y anionofóricas de un BODIPY-click

En este apartado se abordará el estudio de las propiedades fotofísicas y anionofóricas del BODIPY **39**, un derivado simétrico con anillos de 1,2,3-triazol en las posiciones *alfa* del fluoróforo. Con este estudio se podrá determinar cómo afecta a las propiedades fotofísicas, y a la capacidad transportadora de aniones de estos compuestos, la presencia de heterociclos de 1,2,3-triazol, frente otros anillos aromáticos, en las posiciones C3/C5 del BODIPY.

Estudio fotofísico

Al igual que los BODIPYs simétricos **32**, **33** y **34**, el compuesto **39** presentó una coloración brillante y las características espectrales típicas de este tipo de fluoróforos (Figura 3.33).²¹² Los espectros de absorción registrados en diferentes disolventes para el BODIPY **39** muestran una banda principal intensa ($\epsilon = 0.9\text{-}0.6 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) alrededor de los 500-520 nm, correspondiente a la transición electrónica $S_0\text{-}S_1$. Además, desplazado hipsocrómicamente y menos intenso, aparece un pequeño hombro debido a las vibraciones fuera del plano. A menor longitud de onda (alrededor de los 350 nm), también es posible observar una pequeña banda de absorción provocada por las transiciones electrónicas entre el estado fundamental (S_0) y estados excitados más energéticos (S_2 , S_3 , S_n). Por otro lado, en los espectros de emisión de fluorescencia de **39** en diferentes disolventes se observan bandas muy intensas debidas a las transiciones $S_1\text{-}S_0$, imagen especular de las bandas de absorción $S_0\text{-}S_1$.

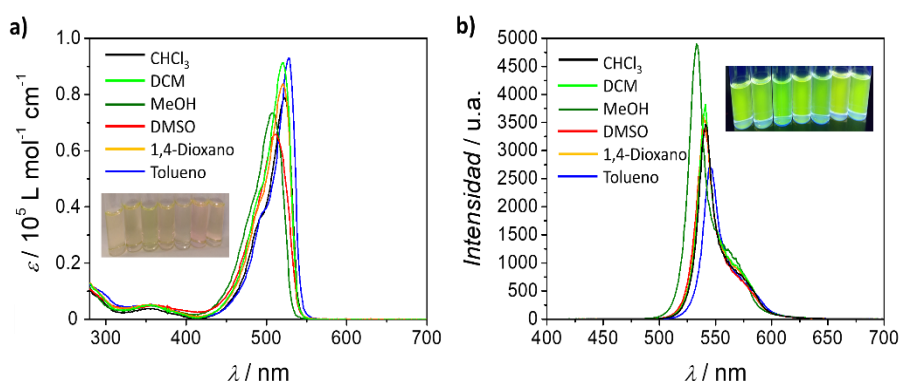


Figura 3.33. Espectros de absorción UV-visible (a) y de emisión de fluorescencia (b) del estudio de solvatocromismo del BODIPY **39**. Las fotografías fueron tomadas a luz ambiente (a) o bajo irradiación UV-visible de 366 nm (b) y de izquierda a derecha son: diclorometano, DMSO, 1,4-dioxano, metanol, hexano (insoluble), tolueno y cloroformo.

Efecto en las propiedades fotofísicas de las variaciones en la estructura química del fluoróforo:

La banda de absorción $S_0\text{-}S_1$ de **39** en cloroformo muestra un efecto batocrómico respecto a la del dihalo-BODIPY **32**, debido a la extensión de la conjugación del sistema y a la eliminación del efecto de átomo pesado. La banda principal de absorción de **39** muestra una longitud de onda similar a la observada para la del compuesto **33a** (dotado con anillos de fenilo en C3/C5), lo que es indicativo de que la introducción de grupos fenilo en las posiciones *alfa* del núcleo de BODIPY, sin sustitución o con grupos aceptores de electrones, promueve un comportamiento similar a la introducción de 1,2,3-triazoles en estas posiciones. En los derivados **33f** y **33g**, los anillos π -excedentes de furano y tiofeno, unidos a través de su C2 al BODIPY, facilitan la conjugación extendida del sistema, lo que provoca un efecto batocrómico en las bandas de absorción de estos compuestos respecto a **33a**. Por el contrario, la introducción de anillos de

1,2,3-triazol a través de N1 al núcleo de BODIPY, promoverá una conjugación cruzada en el sistema, lo que justifica por qué no se observa un efecto batocrómico en las bandas de absorción de **39** respecto a las del derivado **33a**.

En contraste con el derivado **33a**, que presentaba un desplazamiento de Stokes relativamente amplio (40 nm), el valor de este parámetro para el BODIPY **39** resultó ser más parecido al de BODIPYs simétricos con anillos heterocíclicos en C3/C5 (compuestos **34f-g**). Asimismo, el rendimiento cuántico de fluorescencia en cloroformo del BODIPY **41** ($\phi_f = 0.56$) también es similar al observado para los BODIPYs **33f** y **33g**.

Efecto del microentorno en las propiedades fotofísicas. Estudios de solvatocromismo:

Las interacciones soluto-disolvente pueden dar lugar a fenómenos de solvatocromismo. Estas interacciones pueden provocar a cambios en el momento dipolar del BODIPY, lo que influye en las energías de los estados electrónicos de las moléculas y, por consiguiente, puede tener una notable influencia en las propiedades fotofísicas del fluoróforo. Los parámetros fotofísicos del BODIPY **39**, determinados en diferentes disolventes, se resumen en la **Tabla 3.18**. Aunque no son muy marcados, es posible observar pequeños cambios en los valores de estos parámetros debidos a efectos de solvatocromismo.

Tabla 3.18. Resumen de los parámetros fotofísicos más importantes del BODIPY **39** en diferentes disolventes a 10 μ M.

Disolvente	$\lambda_{abs,m\acute{a}x}^a$ / nm	ϵ^b / 10^5 M ⁻¹ cm ⁻¹	$\lambda_{em,m\acute{a}x}^c$ / nm	Desplazamiento de Stokes ^d / nm
Tolueno	528	0.930	545	17
Diclorometano	521	0.913	541	20
Cloroformo	522	0.790	541	19
1,4-dioxano	521	0.838	539	18
Metanol	508	0.735	533	25
DMSO	511	0.658	541	30

^aSolo se indica la longitud de onda del máximo de absorción, correspondiente a la transición S_0-S_1 . ^bAbsorción molar a la longitud de onda del máximo de absorción. ^cLongitud de onda del máximo de emisión de fluorescencia, correspondiente a la transición S_1-S_0 . Los espectros de emisión de cada compuesto fueron registrados empleando como longitud de onda de excitación los valores correspondientes a $\lambda_{abs,m\acute{a}x}$ de cada disolvente. ^dPara calcular el desplazamiento de Stokes se restaron las longitudes de onda máximas de absorción a las de emisión.

Para analizar cuantitativamente qué propiedades del disolvente son las que más influencia tienen sobre las características fotofísicas del BODIPY **39**, se llevaron a cabo ajustes matemáticos basados en las aproximaciones descritas por Kamlet-Taft y Catalán (Capítulo 3, sección “3.3.2.2. Propiedades fotofísicas”). Las propiedades fotofísicas observables (γ) analizadas para este compuesto fueron los máximos de absorción y emisión (bandas S_0-S_1 y S_1-S_0 , respectivamente) y los desplazamientos de Stokes, expresados en números de ondas (cm^{-1}). Los valores experimentales de estos parámetros fotofísicos se ajustaron de acuerdo a las **Ecuaciones 3.1** y **3.2** de los modelos de Kamlet-Taft y Catalán,²²² empleando los valores de estas escalas de la **Tabla 3.6**,^{220,221} a través de una regresión de mínimos cuadrados con Origin 2016. Los resultados obtenidos para modelos de tres (Kamlet-Taft) y cuatro descriptores (Catalán) se recogen en la **Tabla 3.19**.

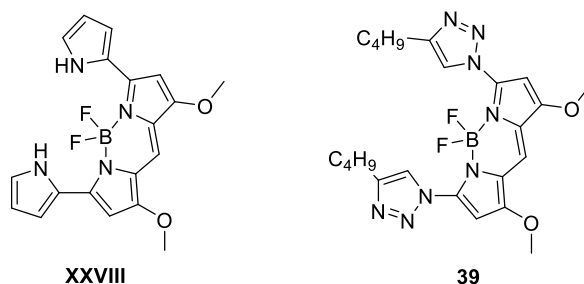
Tabla 3.19. Resultado de las regresiones lineales de acuerdo con las aproximaciones de Kamlet-Taft y Catalán para el BODIPY **39**.

Propiedad fotofísica (γ)	Ajuste con Kamlet-Taft					Ajuste con Catalán					
	γ_0	C_α	C_β	C_{π^*}	R^2	γ_0	C_{SP}	C_{SDP}	C_{SB}	C_{SA}	R^2
$\nu_{abs} / \text{cm}^{-1}$	18700.77	372.1	521.98	476.88	0.97	18970.38	-230.22	421.31	540.34	299.38	0.98
$\nu_{em} / \text{cm}^{-1}$	18456.83	250.8	164.97	-73.32	0.83	19870.64	-1986.85	185.29	150.63	-245.68	0.93
$\Delta\nu / \text{cm}^{-1}$	243,94	121.3	357.0	550.21	0.97	-900.26	1756.64	236.02	389.71	545.06	0.99

Como sucedía para los BODIPYs **32**, **33** y **34**, los mejores ajustes (mejores valores de R^2) para los parámetros evaluados se consiguieron con el modelo de cuatro descriptores de Catalán. Analizando las ecuaciones obtenidas con esta aproximación, es posible identificar la polarizabilidad y la acidez del disolvente como las dos propiedades del disolvente más influyentes sobre la posición de las bandas de emisión y el valor de los desplazamientos de Stokes del BODIPY **39**. Por el contrario, los cambios en la dipolaridad y la basicidad del disolvente serán los que más contribuirán en el efecto de solvatochromismo sobre la posición de los máximos de absorción.

Estudio de las propiedades anionofóricas

En 2017, Elsa *et al.* publicaron el estudio de las propiedades anionofóricas del BODIPY **XXVIII**.⁵⁴ En él demostraron que, pese a tener una capacidad transportadora mucho menos notable que su precursor dipirrometénico (**VIII**), este compuesto presentaba cierta actividad transportadora en intercambios $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ (EC_{50} $24.85 \pm 1.68 \mu\text{M}$). Empleando una concentración del 1% de este BODIPY se alcanzaban eflujos de cloruro de hasta un 20% en este tipo de experimentos, aumentando hasta valores cercanos al 60% cuando se empleaban concentraciones de $30 \mu\text{M}$ del transportador. Mientras, al incrementar la hidrofilia del anión de intercambio, pasando de nitrato a bicarbonato, su capacidad transportadora se reducía notablemente. Así, para una concentración del 4% del transportador, el eflujo promovido apenas alcanzaba el 20% en este tipo de intercambios.⁵⁴

**Figura 3.34.** Fluoróforos comparados en el estudio de las propiedades anionofóricas.

Conocidos estos resultados precedentes, se estudiaron las propiedades transportadoras para intercambios de $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ y $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ del BODIPY **39**. La actividad en estos intercambios fue testada en modelos de vesículas de POPC empleando un electrodo selectivo de cloruros, siguiendo el protocolo experimental descrito en la sección “V.3. Anion transmembrane transport experiments.” de la parte experimental de esta tesis. Los resultados obtenidos para estos experimentos se recogen en la **Figura 3.35**, donde se refleja la inactividad de este compuesto.

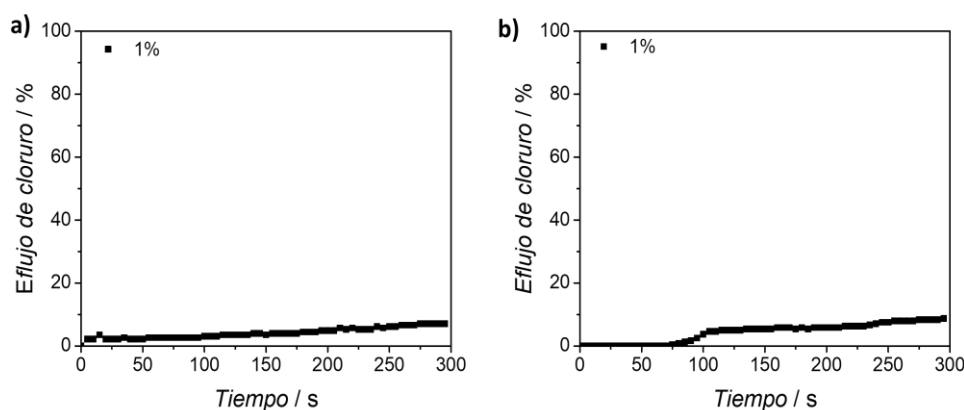


Figura 3.35. Eflujo de cloruro promovido por el BODIPY **39** ($5\ \mu\text{M}$ – 1% mol de transportador respecto a concentración de lípidos) en vesículas unilaminares de POPC. **a)** Experimentos de intercambio $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$: las vesículas, cargadas con una disolución de NaCl ($489\ \text{nM}$ de NaCl y $5\ \text{mM}$ de tampón fosfato a pH 7.2), se dispersaron en una disolución de NaNO_3 ($489\ \text{mM}$ de NaNO_3 y $5\ \text{mM}$ de tampón fosfato, pH 7.2). **b)** Experimentos de intercambio $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$: las vesículas, cargadas con una disolución de NaCl ($489\ \text{nM}$ de NaCl y $5\ \text{mM}$ de tampón fosfato a pH 7.2), se dispersaron en una disolución de Na_2SO_4 ($150\ \text{mM}$ de Na_2SO_4 , $40\ \text{mM}$ de HCO_3^- y $20\ \text{mM}$ de tampón fosfato, pH 7.2). Para ambos experimentos, cada traza representa la media de al menos tres repeticiones.

El BODIPY **39**, al igual que **XXVIII**, presenta dos grupos dadores de hidrógeno que facilitan la interacción supramolecular con el anión cloruro, los NH de los pirroles periféricos en **XXVII** y los CH del triazol en **39**. Como era previsible, la debilidad de los enlaces de hidrógeno desde los grupos CH en **39**, frente a los enlaces de hidrógeno promovidos por **XXVIII**, explicaría el porqué la capacidad transportadora de aniones de **39** es mucho más pobre (siendo éste prácticamente inactivo cuando se emplea a la concentración del 1% en los experimentos testados).

3.4.2.2. *BODIPYs asimétricos 3,5-disustituídos.*

3.4.2.2.1. *Síntesis*

A pesar de que existen pocos ejemplos en la literatura de reacciones de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ de 3,5-dihalo BODIPYs en los que se emplea azida sódica como nucleófilo, las publicaciones con otros nucleófilos nitrogenados son mucho más numerosas. De hecho, el uso de aminas como agentes nucleófilos para la derivatización del núcleo de BODIPY por $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ha sido extensamente estudiado en los últimos años, permitiendo generar fluoróforos con interesantes aplicaciones, especialmente en los campos de la biomedicina²³⁸ y de los sensores químicos.²³⁹ Dado el potencial de este tipo de derivados fluorescentes, en este apartado se ha diseñado una metodología sintética para la obtención de BODIPYs α -funcionalizados con grupos amino de diferente naturaleza a partir del 3,5-dihalo-1,7-dimetoxi BODIPY **32**, sustrato previamente explorado en reacciones de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ con pirroles por Jiao y sus colaboradores.^{122b}

En primer lugar, la reacción de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ se optimizó para el uso de aminas primarias alifáticas como agentes nucleófilos. Empleando acetonitrilo seco como disolvente de reacción, se hizo

²³⁸ Algunos ejemplos: a) C. Ripoll, C. Cheng, E. Garcia-Fernandez, J. Li, A. Orte, H. Do, L. Jiao, D. Robinson, L. Crovetto, J. A. González-Vera, E. M. Talavera, J. M. Álvarez-Pez, N. Boens, M. J. Ruedas- Rama, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2561-2571; b) J. Zhai, Y. Zhang, C. Yang, Y. Xu, Y. Qin, *Analyst* **2014**, 139, 52-54.

²³⁹ Algunos ejemplos: a) T. Cao, D. Gong, L. Zheng, J. Wang, J. Qian, W. Liu, Y. Cao, K. Iqbal, W. Qin, A. Iqbal, *Anal. Chim. Acta* **2019**, 1078, 168-175; b) A. Hafuka, R. Kando, K. Ohya, K. Yamada, S. Okabe, H. Satoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, 88, 447-454.

reaccionar un exceso de *n*-butilamina (2.5 equiv.) con el BODIPY **32** a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte, alcanzándose la conversión completa tras 16 horas y obteniéndose el BODIPY monosustituido **43a** con un excelente rendimiento (Tabla 3.20, Entrada 1).

Tabla 3.20. Síntesis de los amino-BODIPYs **43a-b** por S_NAr sobre del dihalo-BODIPY **32**.

Entrada	42 (equiv.)	R ¹	T / °C	BODIPY (43)	Rendimiento (%) ^a
1	42a (2.5)	C ₄ H ₉	25	43a	96
2	42b (5.0)		50	43b	40

Las reacciones se realizaron a partir de 0.12 mmol de **32**, con una concentración de 6 mM. ^aRendimiento de la reacción de S_NAr, tras el apropiado procedimiento de purificación, referido al BODIPY **32**.

Buscando la obtención del amino-BODIPY disustituido se probaron otras condiciones de reacción (Figura 3.36). Así, se llevó a cabo la S_NAr sobre **32** en acetonitrilo anhidro y a temperatura ambiente, añadiendo un mayor exceso de *n*-butilamina (5.0 equiv.) y empleando trietilamina (2.0 equiv.) como base. Sin embargo, en este caso tampoco se observó la formación del producto disustituido **44a**. Aplicando estas mismas condiciones de reacción y calentando a 50 °C durante 16 horas el resultado fue idéntico. Asimismo, cuando el BODIPY monosustituido **43a** se hacía reaccionar en acetonitrilo seco con un exceso de *n*-butilamina (2.5 equiv.), empleando trietilamina (2.0 equiv.) como nucleófilo para facilitar el desplazamiento del bromo, tanto a temperatura ambiente como calentando a 50 °C tampoco fue posible obtener el BODIPY disustituido **44a**, ni siquiera tras 48 horas de reacción.

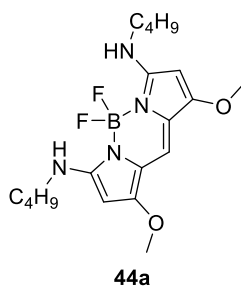


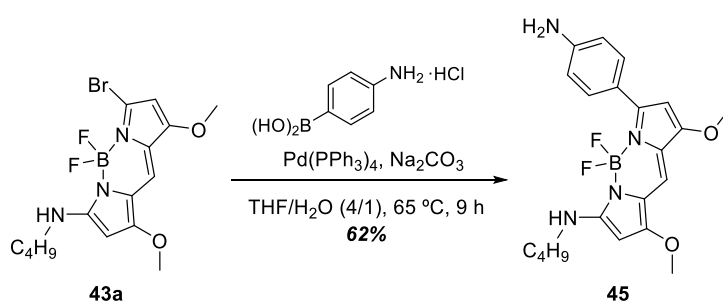
Figura 3.36. BODIPYs disustituido **44a**.

Las condiciones de síntesis para llevar a cabo la reacción de S_NAr sobre **32** con anilinas también fueron optimizadas. Para ello, se hizo reaccionar el BODIPY **32** con un exceso de 4-propilanilina (2.5 equiv.) bajo atmósfera inerte, en acetonitrilo anhidro y a temperatura ambiente. Tras 16 horas de reacción, aunque se observó la formación del producto de monosustitución **43b**, la conversión del reactivo de partida aún no era completa, por la menor reactividad de la amina aromática. Aplicando condiciones de reacción más energéticas, se probó a llevar a cabo la S_NAr del compuesto **32** con un mayor exceso de 4-propilanilina (5.0 equiv.), empleando acetonitrilo como disolvente y calentando a 50 °C. En este caso, se alcanzó la

conversión completa tras 16 horas de reacción y se obtuvo el amino-BODIPY **43b** con un 40% de rendimiento tras el proceso de purificación (Tabla 3.20, Entrada 2).

La síntesis de BODIPYs disustituídos con aminas de diferente naturaleza ha sido descrita en la literatura por algunos autores, empleando condiciones de reacción más energéticas. Por ejemplo, Boens y sus colaboradores lograron aislar, con un elevado rendimiento, el producto de disustitución de un 3,5-dicloro BODIPY empleando la amina como disolvente y nucleófilo, y calentando en microondas a 140 °C varias horas.²⁴⁰ Sin embargo, son numerosos los casos en los que solo se logra la monosustitución de 3,5-dihaloBODIPYs al emplear aminas de diferente naturaleza. En 2013, Denat *et al.* indicaban que solo uno de los grupos halógenos del 3,5-dihalo BODIPY suele participar en la reacción de S_NAr ya que, tras la sustitución del primero de ellos, la reacción sobre el segundo estará más desactivada, siendo necesario forzar mucho las condiciones experimentales para lograr esta segunda reacción.²⁴¹ Para nuestro sistema, la presencia de grupos metoxi en las posiciones C1/C7 del colorante provoca una cesión de carga al sistema, lo que disminuye aún más la reactividad de este precursor frente a las reacciones de S_NAr. Así, aunque la primera reacción de sustitución sobre **32** con una amina primaria se consigue fácilmente, el reemplazo del segundo bromo, desactivado tanto por la cesión de carga de los grupos metoxi como por la de la amina introducida en C3, se verá mucho más desfavorecido. No obstante, cuando se empleaba azida sódica como nucleófilo en la S_NAr de **32** si era posible, calentando moderadamente en acetonitrilo, obtener el producto de disustitución **37** (Tabla 3.15). Esta diferencia entre los resultados obtenidos en las reacciones de S_NAr de **32** con *n*-butilamina y azida sódica en acetonitrilo, se explica por la diferente reactividad de los agentes nucleófilos ya que las aminas primarias tienen una nucleofilia menor que las azidas.

La obtención de los BODIPYs monosustituídos **43a** y **43b** abre la puerta a la síntesis de derivados asimétricos, ya que el grupo halógeno libre puede funcionalizarse en un paso adicional de síntesis mediante acoplamientos cruzados generando fluoróforos de mayor complejidad estructural. Siguiendo esta idea, el BODIPY **43a** se hizo reaccionar con el hidrocloreto del ácido borónico 4-aminofenílico (1.2 equiv.) a 65 °C en una reacción de Suzuki-Miyaura, empleando una mezcla de tetrahidrofurano y agua (4/1) como disolvente, Pd(PPh₃)₄ (0.2 equiv.) como catalizador y carbonato sódico (8.0 equiv.) como base. Tras el apropiado proceso de purificación, se obtuvo el BODIPY asimétrico **45** con un buen rendimiento.



Esquema 3.21. Síntesis del BODIPY asimétrico **45** mediante una reacción de Suzuki-Miyaura.

²⁴⁰ W. Qin, V. Leen, W. Dehaen, J. Cui, C. Xu, X. Tang, W. Liu, T. Rohand, D. Beljonne, B. Van Averbeke, J. N. Clifford, K. Driesen, K. Binnemans, M. Van der Auweraer, N. Boens, *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 11731-11740.

²⁴¹ Y. A. Volkova, B. Brizet, P. D. Harvey, A. D. Averin, C. Goze, F. Denat, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4270-4279.

Para el compuesto **45** se obtuvieron cristales mediante la evaporación lenta de una disolución en cloroformo del compuesto, pudiendo determinarse su estructura en estado sólido mediante difracción de rayos X (**Figura 3.37**). La obtención de esta estructura permitió confirmar, junto con los experimentos de RMN y masas, la estructura del BODIPY asimétrico **45**.

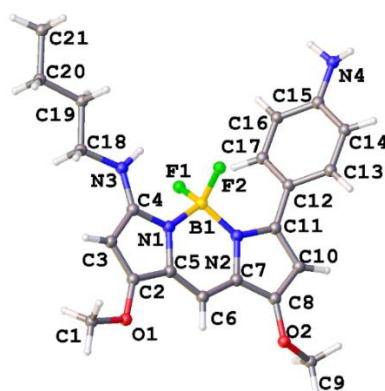


Figura 3.37. Estructura en estado sólido del BODIPY **45**. Átomos: C, gris claro; O, rojo; N, azul; B, amarillo; F, verde claro; H, blanco.

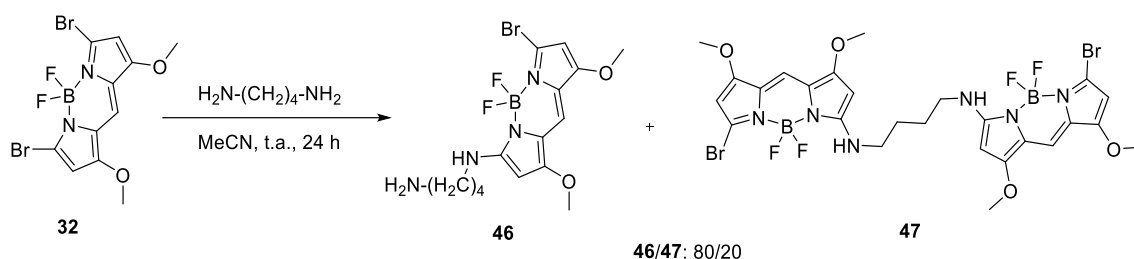
La estructura en estado sólido del **45** muestra el núcleo tricíclico del fluoróforo esencialmente plano, con los átomos de flúor del grupo BF₂ dispuestos perpendicularmente y ajustándose a una disposición tetraédrica con el boro (ángulo F-B-F próximo a los 110°).^{210,211} Las distancias y ángulos del núcleo del BODIPY **45**, resumidas en la **Tabla 3.21**, son similares a las observadas para este tipo de fluoróforos en la literatura.^{161a,211} Tal y como se observaba en el BODIPY **33a**, el ángulo N1-B1-N2 es un poco mayor de lo habitual para este tipo de derivados, intentando minimizar las repulsiones estéricas moleculares de los grupos periféricos situados en las posiciones *alfa* del BODIPY. Además, el anillo de fenilo rompe con la planaridad de la estructura, apareciendo ligeramente girados respecto al plano del núcleo del BODIPY. El ángulo diedro observado entre el anillo de fenilo periférico y el núcleo del fluoróforo es similar a los determinados para la estructura en estado sólido de **33a**. Asimismo, el anillo de fenilo del compuesto **45** está orientado hacia uno de los átomos de flúor del grupo BF₂, lo que podría ser indicativo de la existencia de una interacción entre los grupos CH de la posición *orto* del fenilo y uno de los átomos de flúor de la molécula.^{206,208}

Tabla 3.21. Distancias y ángulos más relevantes de la estructura en estado sólido del BODIPY **45**.

Distancias y ángulos	45
d (N1-B1) / Å	1.534
d (N2-B1) / Å	1.537
d (B1-F1) / Å	1.399
d (B1-F2) / Å	1.407
d (C4-N1) / Å	1.364
d (C11-N2) / Å	1.380
d (NH-F) Å	3.066/3.081
d (C17-F) Å	3.306/2.979
Ángulo (C4-N1-B1) / °	126.8
Ángulo (C11-N2-B1) / °	128.3
Ángulo (N1-B1-N2) / °	107.9
Ángulo (F1-B1-F2) / °	107.4
Á. Torsión (C17-C12-C11-N2) / °	-50.8

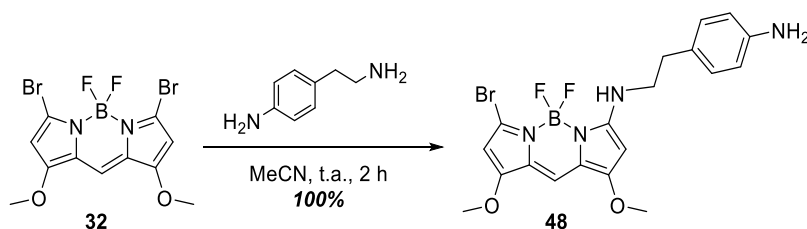
La funcionalización de BODIPYs mediante S_NAr con diaminas ofrecería la posibilidad de sintetizar derivados fluorescentes con grupos amina libres. Estos grupos podrían utilizarse como sensores de agentes químicos o para conjugar el fluoróforo con otros compuestos, como biomoléculas, generando sondas fluorescentes. El potencial que podrían tener estas sustancias nos animó a llevar a cabo el desarrollo de una metodología que permitiese obtener fácilmente este tipo de BODIPYs.

La primera aproximación sintética que se contempló implicaba el uso de la 1,4-butanodiamina como nucleófilo en la reacción de S_NAr con el BODIPY **32**. La reacción entre estos reactivos se realizó bajo atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente y en acetonitrilo seco, obteniéndose el BODIPY monosustituido **46** de manera mayoritaria. Sin embargo, en esta reacción se observó la formación del DYEmer **47** como subproducto (relación en 1H RMN de $CDCl_3$ de 80/20 entre **46** y **47**). Con el objetivo de eliminar la formación del producto secundario **47**, se probó a llevar a cabo la reacción de S_NAr en condiciones de mayor dilución, pasando de una concentración de **32** de 4 mM a 2mM en acetonitrilo anhidro, pero nuevamente se obtuvo la mezcla de BODIPYs.



Esquema 3.22. Síntesis del BODIPY asimétrico **46** y el DYEmer **47**.

La separación de los compuestos **46** y **47** no fue posible por recristalización en cloroformo ni a través de columna cromatográfica, obteniéndose solo una pequeña porción pura del DYEmer **47** mediante recristalización en cloroformo. Este resultado nos hizo buscar una estrategia diferente para la obtención de BODIPYs amino-terminales a partir del 3,5-dihalo BODIPY **32**, basada en la diferente reactividad de las aminas alifáticas y aromáticas. Así, combinando en un mismo sustrato aminas con diferente nucleofilia sería posible lograr la reacción de forma selectiva por la amina más nucleófila, es decir, por la amina alifática. Teniendo esto en cuenta, la S_NAr de **32** se llevó a cabo con la 4-(2-aminoetil)anilina, una diamina que combina en su estructura una amina aromática y una alifática. Bajo atmósfera inerte y empleando acetonitrilo seco como disolvente, se obtuvo el amino-BODIPY **48** como único producto de la reacción de sustitución (**Esquema 3.23**).



Esquema 3.23. Síntesis del amino-BODIPYs asimétrico **48** mediante S_NAr .

Este resultado demuestra que, gracias a la quimioselectividad, es posible llevar a cabo reacciones de S_NAr sobre un 3,5-dihalo BODIPY con excelentes rendimientos, empleando diaminas, o incluso poliaminas, que presenten diferente nucleofilia.

3.4.2.2.2. Propiedades fotofísicas

Los BODIPYs **43a-b**, **45**, **47** y **48** presentaron un intenso color y unas características espectrales que coinciden con las habitualmente observadas para de este tipo de colorantes (Figura 3.38).²¹² Los espectros de absorción registrados en cloroformo para esta serie de BODIPYs muestran una banda principal intensa ($\epsilon = 0.7\text{-}0.3 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) por encima del 470 nm, correspondiente a la transición electrónica $S_0\text{-}S_1$, apareciendo en algunos casos a menor longitud de onda un pequeño hombro asociado a las vibraciones fuera del plano. A mayores energías (alrededor de 300 nm) también se observa para algunos de los derivados pequeñas bandas de absorción debidas a las transiciones electrónicas entre el estado fundamental (S_0) y estados excitados más energéticos (S_2 , $S_3\text{...}$ S_n). Por otro lado, los espectros de emisión de fluorescencia de estos fluoróforos en cloroformo presentan bandas muy intensas, que son imagen especular de la banda de absorción $S_0\text{-}S_1$, debidas a las transiciones electrónicas entre $S_1\text{-}S_0$. Además, las bandas de emisión de algunos de los compuestos presentan un hombro debido a las vibraciones fuera del plano, como sucedía en absorción.

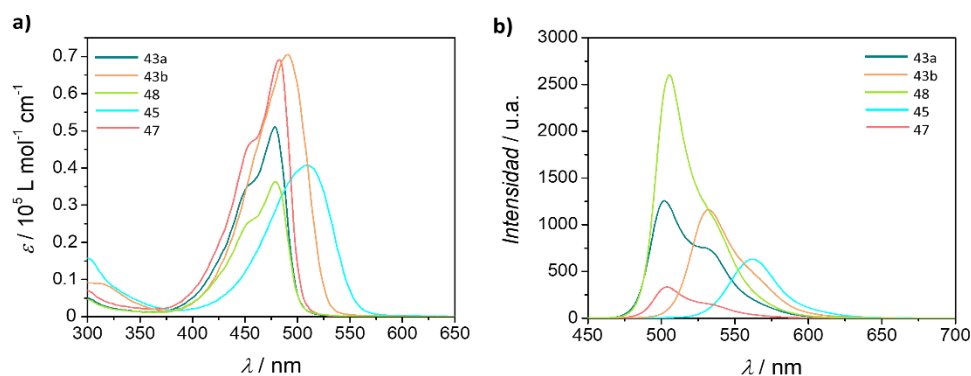


Figura 3.38. Espectros de absorción UV-visible (a) y de emisión de fluorescencia (b) de los BODIPYs **43a-b**, **45**, **47** y **48** a 10 μM en cloroformo.

Efecto en las propiedades fotofísicas de las variaciones en la estructura química del fluoróforo:

La presencia de sustituyentes dadores de electrones en un BODIPY, por lo general, induce fuertes desplazamientos batocrómicos de las bandas de absorción y emisión del colorante, debido a la extensión de la conjugación π del sistema.²⁴² Sin embargo, para los BODIPYs **43a-b**, **45**, **47** y **48** sus bandas de absorción están desplazadas hacia el azul respecto a las del fluoróforo dibromado **32** (Tabla 3.22). La comparación con los datos bibliográficos del 3-cloro-5-hidrazina BODIPY ($\lambda_{\text{abs}} = 478 \text{ nm}$, en 1,4-dioxano)²⁴³ o el 3-(2-aminoetil)amino-5-chloro BODIPY ($\lambda_{\text{abs}} = 471 \text{ nm}$, en una mezcla de acetonitrilo y agua (1:1, v/v)),^{239c} permite confirmar este comportamiento para BODIPYs monosustituídos en *alfa* con aminas. Este efecto, contrario a lo esperado, podría deberse a que el grupo amina de la posición C3 del BODIPY es capaz de formar enlaces de hidrógeno intramoleculares con los átomos de flúor del grupo BF_2 .²⁴⁴ Asimismo, aunque la presencia de grupos amina unidos al núcleo de BODIPY también debería provocar una desactivación de la fluorescencia y bajos valores de rendimiento cuántico, esto no se observa en los BODIPYs **43a-b**, **45**, **47** y **48**. La formación de los citados enlaces de hidrógeno intramoleculares aportaría una estabilidad extraordinaria al sistema, restringiendo los

²⁴² a) L. Li, B. Nguyen, K. Burgess, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3112-3116.

²⁴³ O. Dilek, S. L. Bane, *J. Fluoresc.* **2011**, *21*, 347-354.

²⁴⁴ L. Y. Zhang, J. C. Er, H. Jiang, X. Li, Z. F. Luo, T. Ramezani, Y. Feng, M. K. Tang, Y. T. Chang, M. Vendrell, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9093-9096.

movimientos de torsión del fluoróforo, lo que explicaría la buena emisión de fluorescencia que se observa para estos derivados.

Tabla 3.22. Espectroscopía de absorción y emisión de fluorescencia de los BODIPY **32**, **43a-b**, **45**, **47** y **48** en cloroformo a 10 μM .

Compuesto	$\lambda_{\text{abs}} / \text{nm}$ ($\epsilon / 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)	$\lambda_{\text{em,max}} / \text{nm}$	Desplazamiento de Stokes ^a / nm	$\phi_{\text{F}}^{\text{b}}$
32	492 (2.886), 477 (0.945), 464 (0.870)	512 , 534	20	0.37
43a	478 (0.510), 452 (0.350)	533, 502	24	0.58
43b	491 (0.705)	562, 532	41	0.53
45	511 (0.407)	562	51	0.80
47	483 (0.691), 455 (0.466)	534, 504	21	0.12
48	479 (0.363), 450 (0.259)	535, 504	25	0.68

Los espectros fueron registrados en espectrofotómetros de absorción y emisión para disoluciones 10 μM en cloroformo de los BODIPYs estudiados. En negrita aparecen los valores máximos de absorción y emisión, relativos a las transiciones S_0-S_1 (absorción) y S_1-S_0 (emisión de fluorescencia). En los espectros de emisión de fluorescencia se empleó como longitud de onda de excitación el valor de la $\lambda_{\text{abs,max}}$. ^aPara calcular el desplazamiento de Stokes se restaron las longitudes de onda máximas de absorción a las de emisión. ^bEl rendimiento cuántico se midió en un fluorímetro con esfera integradora (método absoluto) para disoluciones de los compuestos con una absorción inferior a 0.1 a.u., el error de estas medidas es de ± 0.02 .

Los 3-amino-5-halo BODIPYs formados con aminas aromáticas, como **43b**, permiten extender la conjugación del sistema, lo que justifica por qué este compuesto muestra bandas de absorción y emisión a mayor longitud de onda que los compuestos formados con aminas alifáticas, como **43a** o **48** (Figura 3.39.b). Por otro lado, el BODIPY asimétrico **45** presentará sus bandas de absorción y emisión desplazadas batocrómicamente respecto a las de su precursor **43a**, como consecuencia de la mayor extensión de la conjugación aromática alcanzada al introducir el grupo *p*-aminofenil. Sin embargo, las bandas de **45** se verán desplazadas hipsocrómicamente respecto a las de BODIPYs simétricos α -funcionalizados con anillos de fenilo *p*-sustituidos con grupos dadores de electrones, como el compuesto **33b** (Figura 3.39.a).

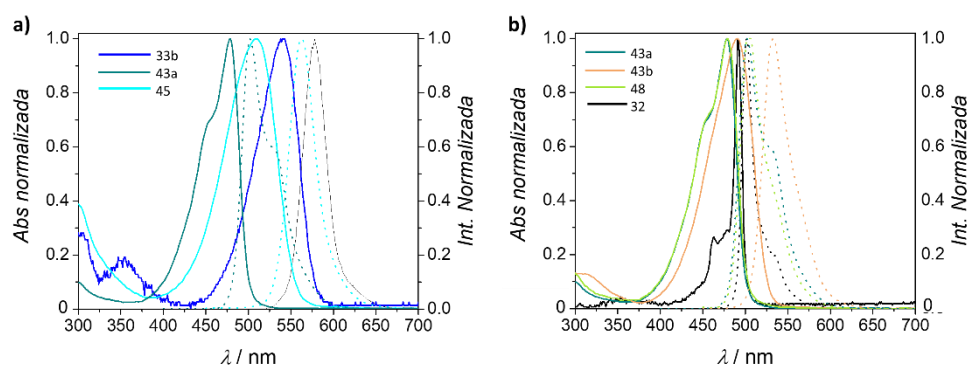


Figura 3.39. Espectros de absorción UV-visible (líneas sólidas) y de emisión de fluorescencia (líneas punteadas) de los BODIPYs **33b**, **43a** y **45** (a) y **32**, **43a**, **43b** y **48** (b), a 10 μM en cloroformo.

Los desplazamientos de Stokes y anchos de banda observados para los BODIPYs asimétricos **43a**, **43b**, **45** y **48** son ligeramente superiores al observado para el derivado simétrico **32**. Estas observaciones experimentales podrían explicarse por un aumento en el acoplamiento electrónico de fotones del sistema, lo que puede entenderse al representar las estructuras de

Lewis de un BODIPY (**Figura 3.40**).²⁴⁵ Los BODIPYs asimétricos con aminas en *alfa* presentan las estructuras de Lewis A y B, siendo B la forma más estable. Además, para estos sistemas es posible dibujar la estructura de Lewis C, que presentará mayor estabilidad y deslocalización de carga, en la que el nitrógeno de la amina actuará como donante de su par de electrones al sistema π conjugado del fluoróforo. Teniendo esto en cuenta, y considerando los trabajos previamente publicados para este tipo de sistemas,²⁴⁶ sería posible formular que el estado electrónico fundamental de los BODIPYs estudiados en este epígrafe se ajustará a las estructuras de Lewis A y B, mientras que su estado electrónico excitado se definirá mejor con la estructura C. Debido a esto, existirá una gran diferencia entre las longitudes de enlace del BODIPY entre su estado fundamental y excitado, estando el estado excitado del fluoróforo distorsionado, lo que explicaría el aumento en el acoplamiento electrónico de fotones del sistema.

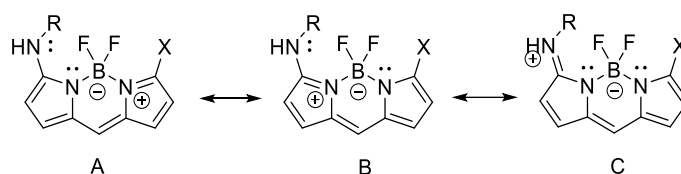


Figura 3.40. Estructuras de Lewis que contribuyen a la estructura real de los BODIPYs

Los rendimientos cuánticos obtenidos para los BODIPYs de esta serie fueron superiores al del BODIPY **32**, probablemente debido al efecto del átomo pesado, excepto para el DYEmer **47**. Como se ha recogido para otros ejemplos en la literatura,²⁴⁷ los DYEmers presentan habitualmente una eficiencia de fluorescencia baja, especialmente en disolventes polares, lo que puede deberse a la existencia de fenómenos de transferencia de carga intramoleculares en el estado excitado de este tipo de compuestos.

Efecto del microentorno en las propiedades fotofísicas: estudios de solvatocromismo:

Además de las variaciones en la geometría molecular y estructura de los compuestos, efectos del disolvente, la concentración o el pH también pueden tener una notable influencia en las propiedades fotofísicas de un compuesto. Las interacciones soluto-disolvente pueden dar lugar a fenómenos de solvatocromismo en BODIPYs que afectarán a sus características fotofísicas de absorción y emisión. Para los BODIPYs **43a-b**, **45**, **47** y **48** se llevó a cabo un estudio de solvatocromismo y los espectros de absorción y emisión de fluorescencia resultantes se muestran en la **Figura 3.41** y **Figura 3.42**.

²⁴⁵ (a) L. G. S. Brooker, G. H. Keyes, W. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 199-210. (b) L. G. S. Brooker, G. H. Keyes, R. H. Sprague, R. H. Van Dyke, E. Van Lare, G. Van Zandt, F. L. White, H. W. J. Cressman, S. G. Dent, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5332-5350.

²⁴⁶ W. Qin, V. Leen, T. Rohand, W. Dehaen, P. Dedecker, M. Van der Auweraer, K. Robeyns, L. Van Meervelt, D. Beljonne, B. Van Averbeke, J. N. Clifford, K. Driesen, K. Binnemans, N. Boens, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 439-447.

²⁴⁷ Algunos ejemplos: a) J. Ahrens, A. Scheja, R. Wicht, M. Bröring, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2864-2870; b) J. Ahrens, B. Haberlag, A. Scheja, M. Tamm, M. Bröring, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2901-2912; c) M. Bröring, R. Krüger, S. Link, C. Kleeberg, S. Köhler, X. Xie, B. Ventura, L. Flamigni, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2976-2983.

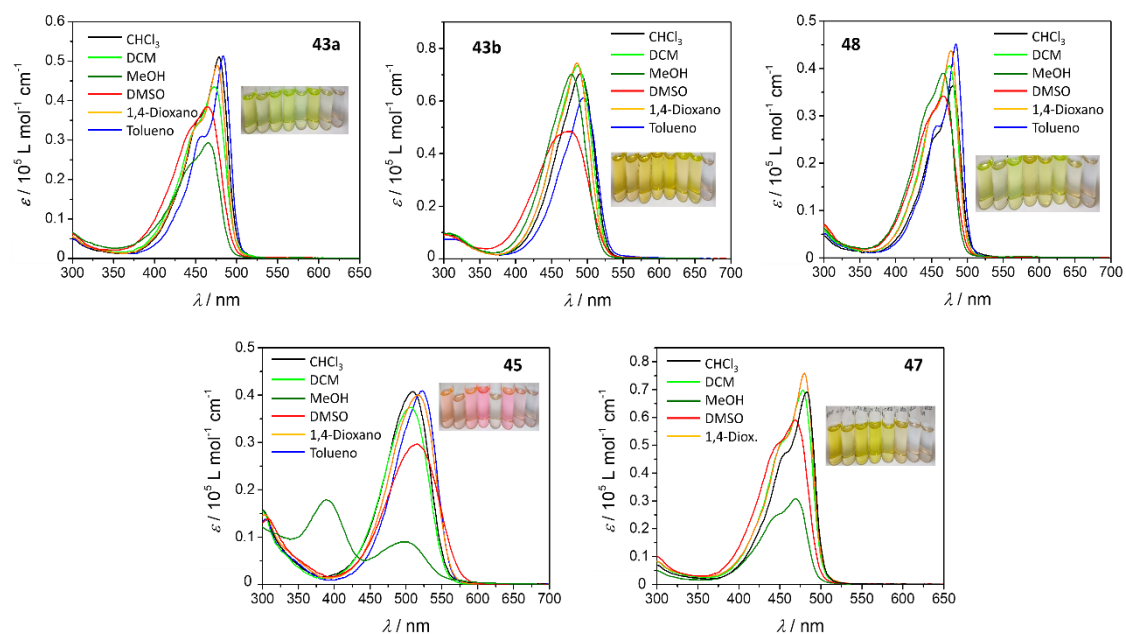


Figura 3.41. Espectros de absorción UV-visible del estudio de solvatocromismo de los BODIPYs **43a-b**, **45**, **47** y **48**. Las fotografías fueron tomadas con luz ambiente y de izquierda a derecha son: diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano (1,4-Diox.), DMSO, metanol, tolueno, hexano y agua (en hexano y agua todos compuestos son parcialmente solubles o insolubles).

Para este estudio se seleccionaron disolventes que presentan diferente naturaleza: diclorometano, DMSO, 1,4-dioxano, metanol, hexano, tolueno, cloroformo y agua, aunque en agua y hexano la mayoría de los compuestos resultaron ser insolubles.

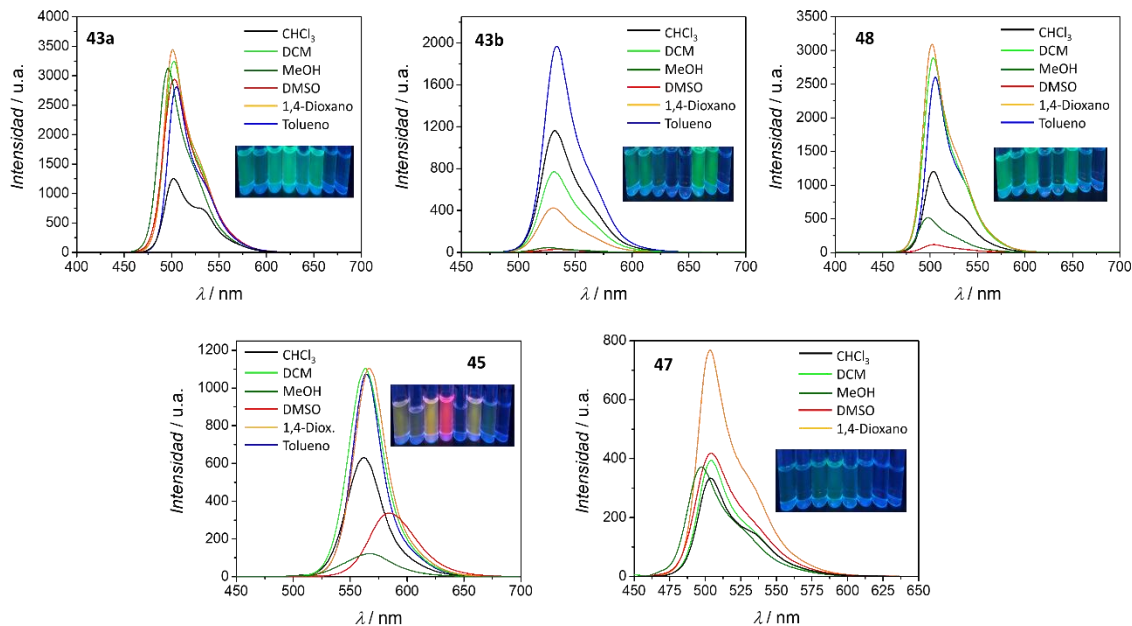


Figura 3.42. Espectros de emisión de fluorescencia del estudio de solvatocromismo de los BODIPYs **43a-b**, **45**, **47** y **48**. Las fotografías fueron tomadas bajo irradiación UV-visible de 366 nm y de izquierda a derecha son: diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano, DMSO, metanol, tolueno, hexano y agua (en hexano y agua todos compuestos son parcialmente solubles o insolubles).

Los parámetros fotofísicos más relevantes de los BODIPYs **43a-b**, **45**, **47** y **48** en diferentes disolventes se resumen en la **Table 10** de la “Supplementary Information”. Al contrario de lo que se observaba para los otros BODIPYs de esta tesis, las variaciones debidas a efectos de solvatocromismo para esta serie de compuestos son más notables, provocando esencialmente efectos hipso- o batocrómicos, pero también influyendo en la intensidad de las bandas de absorción y emisión de los fluoróforos.

Para determinar qué propiedades del disolvente son las que más influyen sobre las características fotofísicas de los BODIPYs estudiados, se realizaron ajustes matemáticos basados en las aproximaciones descritas por Kamlet-Taft y Catalán (Capítulo 3, sección “3.3.2.2. Propiedades fotofísicas”). Las propiedades fotofísicas observables (ν) analizadas fueron los máximos de absorción y emisión (bandas S_0-S_1 y S_1-S_0 , respectivamente) y los desplazamientos de Stokes, expresados en números de ondas (cm^{-1}). Los valores experimentales registrados para estos parámetros se ajustaron de acuerdo a las **Ecuaciones 3.1** y **3.2** de los modelos de Kamlet-Taft y Catalán,²²² a través de una regresión de mínimos cuadrados con Origin 2016. En la **Tabla 3.23** se encuentran resumidos los resultados obtenidos para modelos de tres (Kamlet-Taft) y cuatro descriptores (Catalán) derivados de este estudio.

Tabla 3.23. Resultado de las regresiones lineales de acuerdo con las aproximaciones de Kamlet-Taft y Catalán para los BODIPYs **43a-b**, **45**, **47** y **48**.

Propiedad fotofísica (ν)	Ajuste con Kamlet-Taft					Ajuste con Catalán					
	ν_0	C_α	C_β	C_{π^*}	R^2	ν_0	C_{SP}	C_{SDP}	C_{SB}	C_{SA}	R^2
43a											
$\nu_{abs} / \text{cm}^{-1}$	20152.34	415.22	421.57	1053.53	0.96	21636.54	-1657.98	895.68	596.54	-501.87	0.99
$\nu_{em} / \text{cm}^{-1}$	19899.29	251.46	90.41	-66.09	0.85	21216.13	-1836.06	163.47	63.63	-197.41	0.94
$\Delta\nu / \text{cm}^{-1}$	253.05	163.76	331.16	1119.63	0.99	420.41	178.08	732.21	532.92	-304.45	0.99
43b											
$\nu_{abs} / \text{cm}^{-1}$	19967.11	211.53	660.69	522.52	0.96	20783.02	-991.82	489.6	824.49	-249.62	0.99
$\nu_{em} / \text{cm}^{-1}$	18904.01	213.77	51.26	-225	0.82	20344.62	-2062.22	65.41	18.99	-244.04	0.96
$\Delta\nu / \text{cm}^{-1}$	1063.1	-2.24	609.43	747.53	0.99	438.39	1070.39	424.19	805.49	-5.57	0.99
45											
$\nu_{abs} / \text{cm}^{-1}$	18967.71	1907.59	-19.61	474.87	0.81	24385.36	-6796.36	307.36	-292.48	7185.31	0.99
$\nu_{em} / \text{cm}^{-1}$	18073.54	220.81	-708.37	-384.89	0.96	21153.99	-4184.79	-181.7	-777.1	1784.88	0.99
$\Delta\nu / \text{cm}^{-1}$	894.17	1686.78	688.76	859.77	0.98	3231.37	-2611.68	489.06	484.62	1420.42	0.99
47											
$\nu_{abs} / \text{cm}^{-1}$	20221.99	321.59	544.54	700.5	0.98	21252.64	-1300.61	703.04	720	-267.34	0.99
$\nu_{em} / \text{cm}^{-1}$	19895.46	189.33	113.49	-131.36	0.97	20099.35	-301.81	-66.42	55.19	321.39	0.99
$\Delta\nu / \text{cm}^{-1}$	326.53	132.25	431.05	831.87	0.99	1153.28	-998.89	769.46	664.81	-598.73	0.99
48											
$\nu_{abs} / \text{cm}^{-1}$	20254.32	414.28	400.57	826.92	0.97	21452.65	-1343.68	712.68	518.89	-246.35	0.99
$\nu_{em} / \text{cm}^{-1}$	19878.56	192.54	98.38	-89.08	0.84	21000.69	-1571.06	95.4	95.79	-170.54	0.99
$\Delta\nu / \text{cm}^{-1}$	375.75	221.74	302.19	915.99	0.98	451.96	227.37	617.28	423.11	-75.8	0.99

Como sucedía para los BODIPYs estudiados en los epígrafes previos, los mejores ajustes para los parámetros evaluados se consiguieron con el modelo de cuatro descriptores de Catalán. Analizando las ecuaciones obtenidas con esta aproximación, es posible identificar la polarizabilidad como la propiedad del disolvente más influyente sobre la posición de las bandas de absorción y emisión, así como sobre del desplazamiento de Stokes, de los BODIPYs estudiados, tal y como ocurre con fluoróforos análogos en la literatura.²⁴⁸

Por lo general, todos los compuestos presentaron elevados valores negativos del coeficiente de polarizabilidad (C_{SP}) en los ajustes matemáticos con el modelo de Catalán. Esto implica que, cuanto mayor sea la polarizabilidad de un disolvente, mayor desplazamiento batocrómico se observará en los máximos de emisión y absorción para los compuestos de esta serie. Es decir, cuanto mayor sea la polarizabilidad, mayor será la separación de cargas en el disolvente y mejor será la solvatación del BODIPY, estabilizándose el estado fundamental del compuesto disminuyendo la energía entre las transiciones electrónicas. Asimismo, en algunos compuestos, como los BODIPYs **45** y **47**, se observa como la acidez del disolvente también influye notablemente en los efectos solvatocrómicos de las bandas de absorción y emisión. Dado el elevado valor positivo obtenido para coeficiente de este parámetro (C_{SA}) en estos derivados, el efecto solvatocrómico será el opuesto al observado con la polarizabilidad ya que, cuanto más ácido sea el disolvente empleado, mayores desplazamientos hipsocrómicos se observarán.

En cuanto a los desplazamientos de Stokes, existen más diferencias entre los BODIPYs analizados. Aunque muchos de los compuestos presentan el coeficiente de polarizabilidad con grandes valores negativos, lo que supone que a cuanto mayor sea la polarizabilidad mayor desplazamiento de Stokes habrá; otros compuestos presentan valores positivos de este parámetro (o de la dipolarizabilidad), lo que se asocia con el comportamiento opuesto.

3.4.2.2.3. BODIPYs como etiquetas fluorescentes de anionóforos

La síntesis de anionóforos con propiedades fluorescentes permite monitorizar la localización espacio-temporal y la distribución de estas sustancias en células. Para desarrollar este tipo de transportadores de aniones existen diferentes estrategias. La primera de ellas consiste en la funcionalización del transportador con grupos o compuestos que actuarán como etiquetas fluorescentes permitiendo la visualización intracelular del anionóforo. En esta línea, Gale *et al.* llevaron a cabo la funcionalización de (tio)ureas con naftalimidias para estudiar su localización intracelular usando imágenes de microscopia de fluorescencia.²⁴⁹ Persiguiendo el mismo objetivo, Rotger y sus colaboradores llevaron a cabo la funcionalización de escuaramidas con BODIPYs y derivados de fluoresceína para estudiar la internalización celular de estos anionóforos.²⁵⁰ En esta línea, se sintetizaron los BODIPYs **XXVIII** y **XXIX**, a partir de la estructura de un compuesto tetraheterocíclico y una prodigiosina, respectivamente, con el fin de

²⁴⁸ a) K. Zlatić, H. Ben El Ayouchia, H. Anane, B. Mihaljević, N. Basarića, T. Rohandb, *J. Photochem. Photobiol. A* **2020**, *388*, 112206-112214; b) W. Qin, V. Leen, W. Dehaen, J. Cui, C. Xu, X. Tang, W. Liu, T. Rohand, D. Beljonne, B. Van Averbeke, J. N. Clifford, K. Driesen, K. Binnemans, M. Van der Auweraer, N. Boens, *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 1731-11740.

²⁴⁹ S.N. Berry, V. Soto-Cerrato, E. N. W. Howe, H.J. Clarke, I. Mistry, A. Tavassoli, Y.-T. Chang, R. Pérez-Tomás, P.A. Gale, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 5069-5077.

²⁵⁰ A. Sampedro, R. Villalonga-Planells, M. Vega, G. Ramis, S. Fernández de Mattos, P. Villalonga, A. Costa, C. Rotger, *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25*, 1537-1546.

emplearlos como anionóforos (**Figura 3.44**). Sin embargo, sus propiedades anionofóricas resultaron ser bastante pobres.^{54,70}

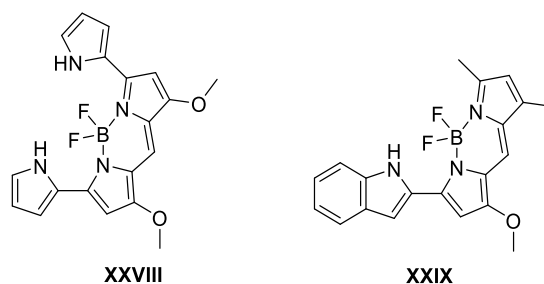
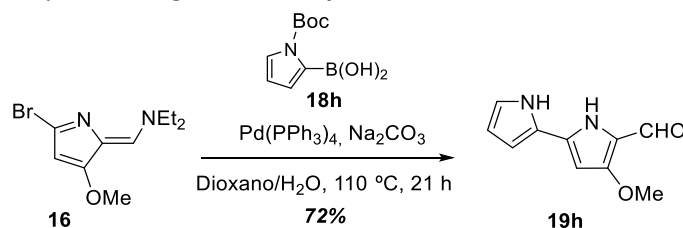


Figura 3.43. Fluoróforos probados como transportadores de aniones en la literatura.

La preparación de anionóforos miméticos de productos naturales, como tambjamins o prodigininas, equipados con etiquetas fluorescentes en su estructura para facilitar su seguimiento intracelular es una línea de investigación muy atractiva. Persiguiendo este objetivo, este apartado se ha centrado en la síntesis de una tambjamina-BODIPY, cuyas propiedades fotofísicas y anionofóricas serán estudiadas.

Síntesis

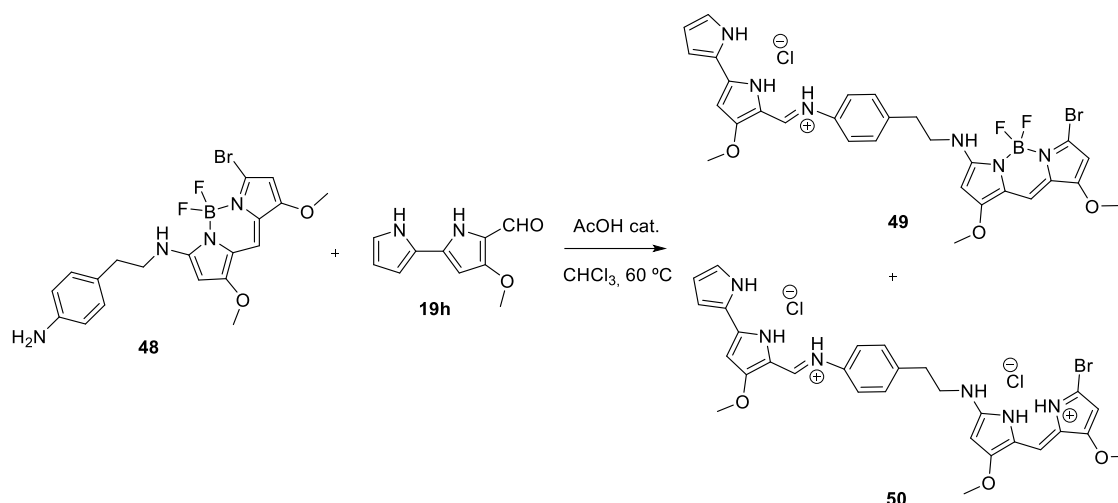
Para la síntesis de la tambjamina-BODIPY **49** se empleó como precursor el derivado **19h**, cuya preparación se llevó a cabo siguiendo el mismo protocolo experimental que se empleó para la preparación de los aldehídos de la **Tabla 2.1**. El aldehído bipirrólico **19h** se obtuvo a través de la reacción de Suzuki-Miyaura recogida en el **Esquema 3.24**, con un rendimiento del 72%.



Esquema 3.24. Síntesis del aldehído **19h** a través de un acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura.

La reacción entre el BODIPY **48** (1.5 equiv.) y el aldehído **19h** se llevó a cabo en medio ácido, empleando ácido acético glacial (2.0 equiv.), a 60 °C y bajo atmósfera inerte, lográndose la conversión completa de **19h** tras 20 horas. El espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción en CDCl₃ reveló la presencia de dos productos de reacción, junto a trazas de **48**. Además, el espectro de ¹⁹F-RMN del crudo de reacción mostraba que solo uno de los productos formados estaba coordinado con el grupo BF₂. Teniendo esto en cuenta, y considerando la baja estabilidad de los BODIPYs en medio ácido,²⁵¹ se planteó que los productos obtenidos fuesen la tambjamina-BODIPY **49** y el dipirrometeno-tambjamina **50** (en ¹H-RMN en CDCl₃ se encontraban en una relación **49/50** de 70/30). Para eliminar el exceso del precursor **48** y obtener la sal de hidrocloreto de los productos tambjamina, el crudo de reacción se lavó con ácido clorhídrico 1 M, observándose que la proporción entre ambos productos cambiaba, enriqueciéndose en el producto **50**.

²⁵¹ E. V. Rumyantsev, S. N. Aleshin, A. Desoki, Y. S. Marfin, E. V. Antina, *Russ. J. Inorg. Chem.* **2013**, *58*, 596-601.



Esquema 3.25. Síntesis de las tambjamins **49** y **50**.

Con el objetivo de separar ambos productos, sin promover una mayor hidrólisis del grupo BF_2 del BODIPY-tambjamina **49**, se llevó a cabo la purificación a través de una recrystalización en cloroformo y éter dietílico. Sin embargo, solo pudo aislarse una pequeña proporción de **49** de la mezcla, siendo imposible aislar **50** como producto puro.

Propiedades fotofísicas

Los principales parámetros fotofísicos de la tambjamina-BODIPY **49** se midieron en diferentes disolventes. Este compuesto presenta un intenso color amarillo en disolución, aunque contrariamente a lo esperado, su emisión de fluorescencia no es muy notable. Las características espectrales de **49** coinciden con las habitualmente encontradas para BODIPYs,²¹² aunque en algunos disolventes se observó una mayor complejidad espectral debido a la existencia del sistema tambjamina y sus propiedades ácido-base. En la mayoría de los espectros de absorción registrados para este compuesto se observa una banda principal intensa ($\epsilon = 0.9\text{-}0.6 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$), correspondiente a la transición electrónica $S_0\text{-}S_1$ del compuesto, que se centra alrededor de los 470 nm y se ve desplazada batocrómicamente en algunos disolventes. Además, en todos los disolventes se observó una banda adyacente a la banda principal, y desplazada hipsocrómicamente respecto a ella, que podría deberse a las vibraciones fuera del plano del cromóforo BODIPY o a las transiciones electrónicas $\pi\text{-}\pi$ del cromóforo tambjamina presente en el compuesto. Asimismo, alrededor de los 350 nm también aparece una pequeña banda de absorción debida a las transiciones electrónicas entre el estado fundamental (S_0) y estados excitados más energéticos ($S_2, S_3\text{...} S_n$).

Como se ha demostrado con anterioridad en esta tesis, la desprotonación de sales de hidrocloreuro de compuestos orgánicos, como los dipirrometenos, puede ocurrir en disolución por efectos de las interacciones soluto-disolvente. Al igual que los dipirrometenos, las tambjamins también presentan propiedades ácido base y, aunque suelen presentarse en forma de sales por su mayor estabilidad, también es posible aislar tambjamins en su forma neutra. En este sentido, no sería extraño que este tipo de derivados pudiesen sufrir desprotonaciones solvolíticas en presencia de ciertos disolventes polares. Así, para la tambjamina-BODIPY **49**, la aparición de una nueva banda alrededor de los 400 nm, desplazada hipsocrómicamente respecto a la de la transición electrónica $S_0\text{-}S_1$, en metanol y en DMSO refleja un cambio en el

cromóforo del sistema, lo que podría deberse a la desprotonación del grupo tambjamina del compuesto por efecto del disolvente.

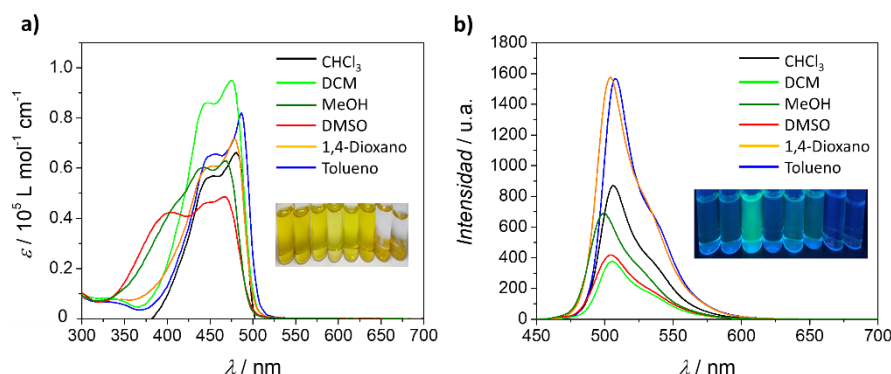


Figura 3.44. Espectros de absorción UV-visible (**a**) y de emisión de fluorescencia (**b**) del estudio de solvatocromismo del BODIPY **49**. Las fotografías fueron tomadas a luz ambiente (**a**) y bajo irradiación UV-visible de 366 nm (**b**), y de izquierda a derecha son: diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano, DMSO, metanol, tolueno, hexano (insoluble) y agua (insoluble).

Los espectros de emisión de fluorescencia de **49** muestran bandas con una intensidad variable en función del disolvente empleado. Estas bandas de emisión son imagen especular de la banda de absorción S_0-S_1 , y se asocian con las transiciones electrónicas entre S_1-S_0 . Además, como ocurría en los espectros de absorción, se observa un hombro a menores energías debido probablemente a las vibraciones fuera del plano.

Por otro lado, cabe señalar que los desplazamientos de Stokes para la tambjamina-BODIPY **49** presentan los valores más grandes de la serie de BODIPYs sintetizados en este trabajo. La obtención de estos grandes desplazamientos de Stokes podría deberse, como en el caso de los BODIPYs asimétricos **43a-b**, **45**, **47** y **48**, a un aumento en el acoplamiento electrónico de fotones del sistema.

Tabla 3.24. Resumen de los parámetros fotofísicos más importantes del BODIPY **49** en diferentes disolventes a 10 μ M.

Disolvente	λ_{abs}^a / nm (ϵ^b / 10^5 M $^{-1}$ cm $^{-1}$)	λ_{em}^c / nm	Desplazamiento de Stokes / nm
Tolueno	487 (0.819), 451 (0.651)	508, 540	53
Diclorometano	475 (0.948), 445 (0.86)	505, 534	59
Cloroformo	480 (0.661), 453 (0.568)	506, 537	57
1,4-dioxano	478 (0.717), 453 (0.608)	503, 534	56
Metanol	468 (0.629), 439 (0.599), 407 (0.445)	499, 529	61
DMSO	467 (0.486), 442 (0.457), 403 (0.424)	504, 534	67

^aEn negrita se indica la longitud de onda del máximo de absorción, correspondiente a la transición S_0-S_1 . ^bAbsorción molar a la longitud de onda del máximo de absorción. ^cEn negrita se indica la longitud de onda del máximo de emisión de fluorescencia, correspondiente a la transición S_1-S_0 . Los espectros de emisión de cada compuesto fueron registrados empleando como longitud de onda de excitación los valores correspondientes a $\lambda_{\text{abs,máx}}$ de cada disolvente. ^dPara calcular el desplazamiento de Stokes se restaron las longitudes de onda máximas de absorción a las de emisión.

Para determinar cuantitativamente qué propiedades del disolvente son las que más influyen sobre las características fotofísicas de este derivado BODIPY, se llevaron a cabo ajustes matemáticos de acuerdo con los modelos de Kamlet-Taft y Catalán (Capítulo 3, sección “3.3.2.2. Propiedades fotofísicas”). Las propiedades fotofísicas observables (ν) analizadas para el compuesto **49** fueron los máximos de absorción y emisión (bandas S_0-S_1 y S_1-S_0 , respectivamente) y los desplazamientos de Stokes, expresados en números de ondas (cm^{-1}). Los valores experimentales de estos parámetros se ajustaron de acuerdo a las **Ecuaciones 3.1 y 3.2** de los modelos de Kamlet-Taft y Catalán mediante de una regresión de mínimos cuadrados con Origin 2016.²²² La **Tabla 3.25** resume los resultados obtenidos en los modelos de tres (Kamlet-Taft) y cuatro descriptores (Catalán) para el BODIPY **49**.

Tabla 3.25. Resultado de las regresiones lineales de acuerdo con las aproximaciones de Kamlet-Taft y Catalán para el BODIPY **49**.

Propiedad fotofísica (ν)	Kamlet-Taft					Catalán					
	ν_0	C_α	C_β	C_{π^*}	R^2	ν_0	C_{SP}	C_{SDP}	C_{SB}	C_{SA}	R^2
$\nu_{abs} / \text{cm}^{-1}$	20087,72	392,97	463,5	1004,07	0,93	22096,67	-2420,34	953,18	666,26	-795,31	0,99
$\nu_{em} / \text{cm}^{-1}$	19759,8	175,97	218,62	-57,84	0,82	20997,39	-1745,48	155,89	244,5	-279,62	0,97
$\Delta\nu / \text{cm}^{-1}$	327,91	216,99	244,87	1071,9	0,96	1099,28	-674,85	797,28	421,76	-515,68	0,99

Como sucedía para los BODIPYs estudiados en los epígrafes previos, los mejores ajustes (mejores R^2) para los parámetros evaluados se consiguen con el modelo de cuatro descriptores de Catalán. Analizando las ecuaciones obtenidas con esta aproximación, es posible identificar la polarizabilidad como la propiedad del disolvente más influyente sobre la posición de los máximos de las bandas de absorción y emisión, mientras que la polarizabilidad y la dipolaridad son las que más efecto provocan sobre el desplazamiento de Stokes.²⁴⁸ Los grandes valores negativos obtenidos para los coeficientes de polarizabilidad (C_{SP}) en las ecuaciones calculadas para los máximos de absorción y emisión, indican que los disolventes con mayor polarizabilidad promoverán mayores efectos batocrómicos sobre estas bandas. Esto significa que los disolventes más polares solvatarán mejor el BODIPY **49**, estabilizando su estado fundamental y disminuyendo las energías entre sus transiciones electrónicas. Por el contrario, el efecto del disolvente sobre el desplazamiento de Stokes se ve dirigido por la polarizabilidad y la dipolaridad. Los coeficientes de estas propiedades (C_{SP} y C_{SDP}) presentan valores similares y signos opuestos, lo que significa que, disolventes con elevada polarizabilidad promoverán mayores desplazamientos de Stokes, mientras que cuanto mayor sea la dipolaridad del disolvente menor será el valor de este parámetro fotofísico.

Propiedades anionofóricas

Las propiedades anionofóricas para intercambios $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ de la tambjamina-BODIPY **49** fueron testadas en un ISE (**Figura 3.45**), empleando modelos de vesículas de POPC y siguiendo los protocolos experimentales descritos en la sección “V.3. Anion transmembrane transport experiments.” de la parte experimental de esta tesis.

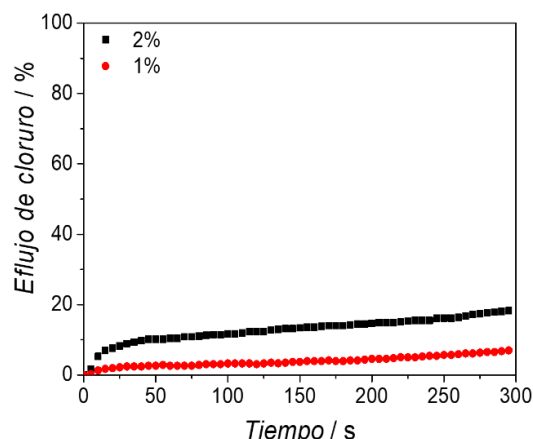


Figura 3.45. Eflujo de cloruro promovido por el BODIPY **49** ($10 \mu\text{M}$ – 2%, $5 \mu\text{M}$ – 1% mol de transportador respecto a concentración de lípidos) en vesículas unilaminares de POPC. Las vesículas, cargadas con una disolución de NaCl (489 nM de NaCl y 5 mM de tampón fosfato a pH 7.2), se dispersaron en una disolución de NaNO_3 (489 mM de NaNO_3 y 5 mM de tampón fosfato, pH 7.2). Cada traza representa la media de al menos tres repeticiones.

Los resultados obtenidos revelaron la baja actividad anionofórica del compuesto **49**. Este fue un resultado inesperado, ya que otras tambjamins derivadas de anilinas, como **XXX**, **XXXI** o **XXXII**, mostraban una actividad excelente con eflujos de cloruro por encima del 80% utilizando 0.05% de concentración de compuesto respecto a los fosfolípidos utilizados.⁷⁷ Por el contrario, el compuesto **49** apenas permite alcanzar un 20% de eflujo de cloruro al añadirlo en una concentración de $10 \mu\text{M}$.

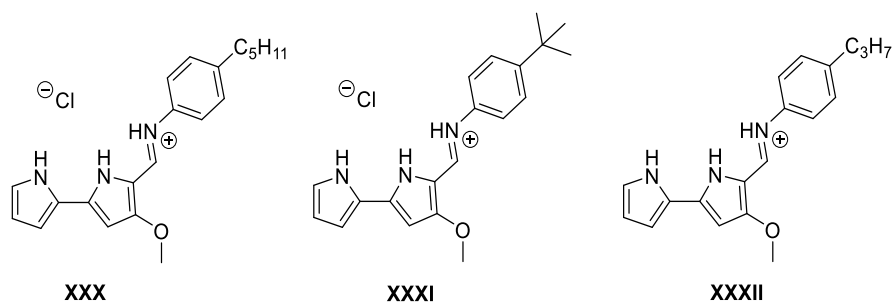


Figura 3.46. Tambjamins derivadas de anilinas descritas en la literatura.⁷⁷

Esta gran diferencia en la capacidad anionofórica de la tambjamina-BODIPY **49**, respecto a algunos derivados similares descritos en la literatura, parece indicar que el fragmento BODIPY del compuesto limita su capacidad para coordinar y transportar aniones. El mayor tamaño de este anionóforo, frente a otras tambjamins derivadas de anilinas descritas en la literatura, podría estar limitando su paso a través de la membrana lipídica, lo que minimizaría su capacidad transportadora de aniones. Además, la flexibilidad de la estructura podría promover un proceso de plegado molecular, acercando el fragmento BODIPY a la zona de coordinación de la tambjamina, lo que también explicaría la baja actividad del transportador **49**.

3.5. Autoensamblaje supramolecular de BODIPYs α -funcionalizados simétricos.

3.5.1. Antecedentes: BODIPYs en procesos de agregación supramolecular.

Una de las ramas del conocimiento más relevantes e interdisciplinarias de la química supramolecular es la que estudia los denominados procesos de autoensamblaje. Este tipo de procesos se basan en el reconocimiento dirigido, espontáneo y reversible de una o varias especies que forman agregados de mayor tamaño y complejidad a través de interacciones no covalentes.²⁵²

Los polímeros supramoleculares son un tipo de agregados en los que distintas unidades (habitualmente conocidas como monómeros), unidas entre sí a través de interacciones no covalentes reversibles y altamente direccionales, construyen estructuras dinámicas con alto nivel de organización y complejidad.²⁵³ En contraste con los polímeros covalentes, el carácter dinámico de los polímeros supramoleculares hace que estos materiales presenten algunas propiedades especiales, como la auto-reparación o la capacidad de responder a estímulos.²⁵⁴ Así, estas sustancias suponen una prometedora adición a los materiales poliméricos convencionales, permitiendo generar nuevos materiales inteligentes, altamente adaptables y fácilmente reciclables, con gran potencial para múltiples aplicaciones.²⁵⁵

Las características y propiedades finales de un polímero supramolecular vienen dadas por la naturaleza de los monómeros constituyentes y el mecanismo de agregación que gobierna su formación. La polimerización supramolecular puede definirse como la suma de múltiples equilibrios químicos en los que se produce la unión sucesiva de monómeros a la cadena polimérica del agregado. Este proceso puede clasificarse, esencialmente, de acuerdo con tres tipos de mecanismos de crecimiento diferentes: de anillo-cadena, isodésmico o (anti-)cooperativo.²⁵⁶ El mecanismo de anillo-cadena es poco usual y suele limitarse a procesos de agregación supramolecular con monómeros ditópicos, mientras que son mucho más numerosos los ejemplos de polimerizaciones supramoleculares que siguen los mecanismos isodésmico y cooperativo (**Figura 3.47**). De esta manera, si los monómeros se añaden a la cadena de crecimiento del polímero supramolecular con la misma constante de asociación, independientemente del tamaño del agregado, el mecanismo de agregación será isodésmico, generándose polímeros con mayor polidispersidad y bajo grado de agregación.^{256,257} Por el contrario, cuando en la polimerización supramolecular se forma inicialmente un pequeño núcleo de agregación termodinámicamente desfavorable (K_n) y seguidamente tiene lugar un proceso de elongación, que presenta una constante de asociación diferente (K_e), el mecanismo de

²⁵² J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, John Wiley & Sons, Inc., **2000**.

²⁵³ F. Aparicio, F. García, L. Sánchez, *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, Ed. M. Peterca, John Wiley & Sons, Inc., **2012**.

²⁵⁴ a) T. Aida, E. W. Meijer, S. I. Stupp, *Science* **2012**, *335*, 813-817; b) D. van der Zwaag, T. F. A. de Greef, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8334-8336; c) D. B. Amabilino, D. K. Smith, J. W. Steed, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 2404-2420.

²⁵⁵ Algunos ejemplos: a) A. Vidyasagar, K. Handore, K. M. Sureshan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8021-8024; b) F. Aparicio, E. Matesanz, L. Sanchez, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5757-5759; c) A. T. Haedler, K. Kreger, A. Issac, B. Wittmann, M. Kivala, N. Hammer, J. Köhler, H. W. Schmidt, R. Hildner, *Nature* **2015**, *523*, 196-200; d) B. Rybtchinski, *ACS Nano* **2011**, *5*, 6791-6818; e) L. Sánchez, *An. Quím.* **2020**, *116*, 146-153.

²⁵⁶ T. F. A. de Greef, M. M. J. Smulders, M. Wolffs, A. P. H. J. Schenning, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5687-5754.

²⁵⁷ R. B. Martin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3043-3064.

polimerización será cooperativo, dando lugar a materiales con mayor grado de polimerización y menor polidispersidad.²⁵⁸ Asimismo, cuando en este proceso de dos etapas la etapa de nucleación está más favorecida que la elongación, el mecanismo será anticooperativo.

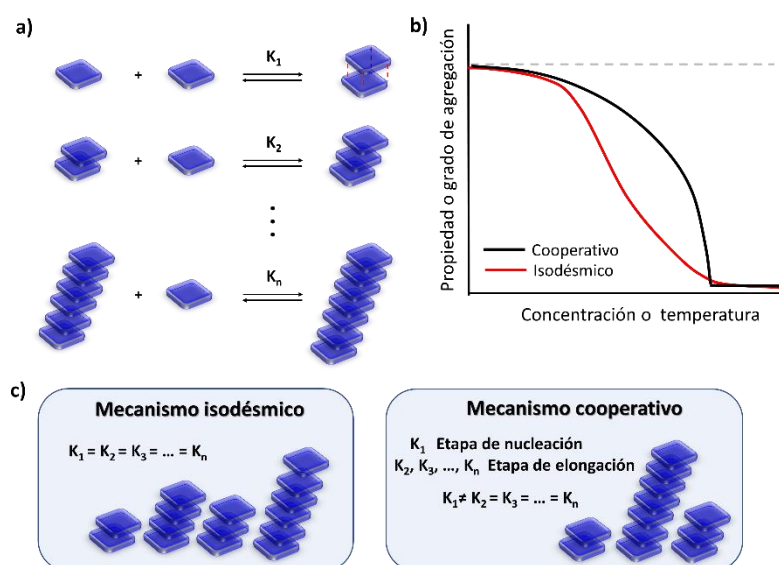


Figura 3.47. (a) Esquema de los equilibrios químicos que se producen durante una polimerización supramolecular; (b) representación gráfica de la variación de una propiedad intrínseca molecular (o del grado de agregación) frente a la concentración o la temperatura habitualmente empleada para identificar los mecanismos isodésmico y cooperativo, y (c) esquema de las principales características de los mecanismos de polimerización supramolecular isodésmico y cooperativo, así como de los polímeros supramoleculares obtenidos en cada caso (polidispersidad y grado de polimerización).

La formación de la mayoría de los polímeros supramoleculares descritos en la literatura está controlada termodinámicamente, siguiendo los mecanismos clásicos de agregación isodésmico o cooperativo. En estos casos, el autoensamblaje de las unidades monoméricas genera únicamente un tipo de estructura supramolecular, estando su formación controlada por factores como la concentración, la temperatura o la naturaleza del disolvente. Sin embargo, cada vez es más habitual encontrar ejemplos de polimerizaciones supramoleculares más complejas en las que es posible detectar la formación de diferentes tipos de agregados supramoleculares durante la agregación (*pathway complexity*, **Figura 3.48**), siendo fundamental considerar las contribuciones cinéticas al analizar los procesos de autoensamblaje.²⁵⁹

²⁵⁸ M. M. J. Smulders, M. M.L. Nieuwenhuizen, T. F. A. de Greef, P. van der Schoot, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 362-367.

²⁵⁹ a) A. Lohr, M. Lysetska, F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5071-5074; b) K. Jyothish, M. Hariharan, D. Ramaiah, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5944-5951; b) A. Lohr, F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1232-1236.

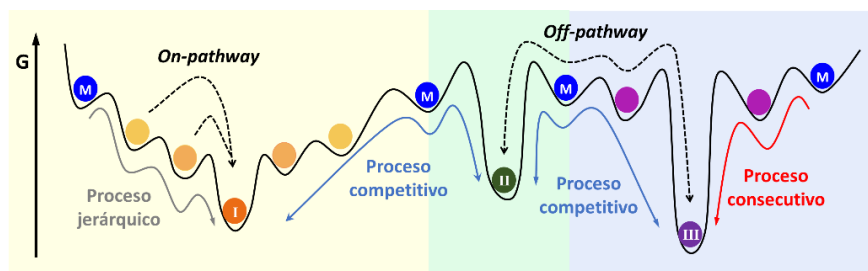


Figura 3.48. Perfiles energéticos ilustrando algunas de las diferentes posibilidades de *pathway complexity* que pueden tener lugar durante una polimerización supramolecular.

La gran versatilidad que ofrece la química orgánica ha permitido que en los últimos años se hayan desarrollado polímeros supramoleculares muy diversos a partir de diferentes tipos de monómeros. En este sentido, derivados de BODIPYs y aza-BODIPYs han sido explorados más recientemente dada su buena capacidad para autoasociarse y generar estructuras complejas con potencial para desarrollar nuevos materiales con propiedades fácilmente modulables a través de variaciones estructurales y de la agregación supramolecular.

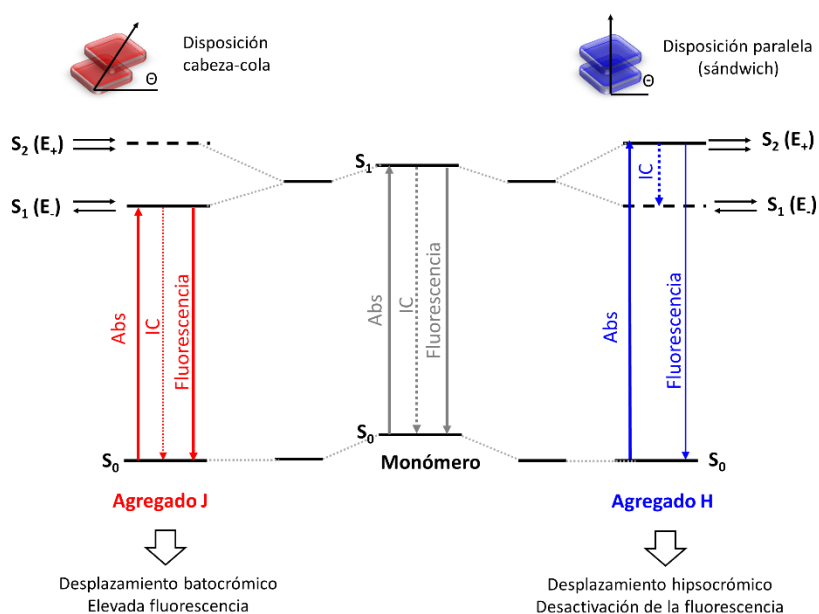


Figura 3.49. Diagrama esquemático de la geometría de agregados tipo J y H, y de las bandas excitónicas formadas para estos agregados según el modelo molecular de acoplamiento excitónico de Kasha.

Los derivados BODIPYs más sencillos tienden habitualmente a autoensamblarse como dímeros mediante el apilamiento de su núcleo dipirrometénico. No obstante, una adecuada funcionalización periférica del núcleo del fluoróforo, también posibilita la obtención de agregados supramoleculares de mayor tamaño en los que se combina la acción de diferentes interacciones supramoleculares. Estos agregados supramoleculares de BODIPYs, en función de la geometría, pueden ser de tipo H²⁶⁰ o J²⁶¹ (**Figura 3.49**). En un agregado de tipo J los

²⁶⁰ Algunos ejemplos de los primeros agregados H de BODIPYs: a) L. Yang, G. Fan, X. Ren, L. Zhao, J. Wang, Z. Chen, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 9167-9172; b) H. Liu, J. Mack, Q. Guo, H. Lu, N. Kobayashi, Z. Shen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12092-12094; c) Y. Tokoro, A. Nagai, Y. Chujo, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3451-3454.

²⁶¹ Algunos ejemplos de los primeros agregados J de BODIPYs: a) S. Choi, J. Bouffard, Y. Kim, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 751-755; b) T. T. Vu, M. Dvorko, E. Y. Schmidt, J.-F. Audibert, P. Retailleau, B. A. Trofimov, R. B. Pansu, G. Clavier, R. Méallet-Renault, *J. Phys. Chem. C* **2013**, *117*, 5373-5385; c) G. Fan, Y. X. Lin, L. Yang,

monómeros se distribuirán cabeza-cola a lo largo del agregado, estando sus momentos de transición dipolares alineados de modo coplanar e inclinados con un cierto ángulo a lo largo del eje longitudinal del agregado.²⁶² Mientras, en los agregados de tipo H, los monómeros se apilarán paralelamente en forma de sándwich, lo que provocará que los momentos dipolares de transición estén alineados en paralelo, aunque perpendiculares a la línea que une los centros de los monómeros.²⁶³ Estas diferencias en el apilamiento de las unidades monoméricas dentro del agregado suponen que la interacción entre los momentos dipolares de los monómeros sea diferente para cada tipo de agregado y, por tanto, conducirá a que agregados H y J presenten niveles y transiciones excitónicas diferentes (**Figura 3.49**), lo que se puede explicar de acuerdo con el modelo molecular de acoplamiento excitónico de Kasha.²⁶⁴ Así, debido a su distinta estructura excitónica, ambos agregados también presentarán propiedades fotofísicas diferentes. Mientras que los agregados J tendrán bandas de absorción estrechas y desplazadas batocrómicamente respecto a las del monómero, así como bandas de fluorescencia casi resonantes (pequeños desplazamientos de Stokes) y con mayor intensidad que las del monómero; los agregados H presentarán bandas de absorción desplazadas hipsocrómicamente respecto a las del monómero y una menor fluorescencia que éste.

En la literatura existen múltiples publicaciones que estudian las propiedades y aplicaciones de agregados supramoleculares H y J basados en BODIPYs, a menudo empleados para generar *cassettes* de transferencia de energía, emisores de luz o cristales líquidos, así como para aplicaciones médicas y biológicas (como agentes para bioimagen, transporte de fármacos o para terapia fotodinámica).^{42,43,265} Sin embargo, existen menos ejemplos en los que se estudia cómo tiene lugar la polimerización supramolecular de estas sustancias, cuyo conocimiento permitirá desarrollar nuevos materiales funcionales basados en este tipo de fluoróforos de un modo más racional de acuerdo con la aplicación deseada.

Persiguiendo este objetivo, el grupo del Prof. Fernández de la Universidad de Münster ha diseñado a lo largo de los últimos años diferentes derivados BODIPY para estudiar su polimerización supramolecular, determinando cómo afecta la presencia de distintas interacciones no covalentes al modo de agregación de estas sustancias. En esta línea, tras estudiar la polimerización supramolecular de BODIPYs lineales hidrofóbicos²⁶⁶ y anfifílicos,²⁶⁷ decidieron estudiar cómo afectaba a la agregación de estas sustancias la introducción de grupos éster y amida en las cadenas periféricas de este tipo de colorantes (**Figura 3.50**).²⁶⁸ En este estudio, los autores describían la formación de agregados tipo H para esos dos BODIPYs hidrofóbicos, aunque observaban mecanismos de agregación distintos para cada uno de ellos. Mientras que el BODIPY **XXXIV** presentaba un mecanismo de polimerización supramolecular

F. P. Gao, Y. X. Zhao, Z. Y. Qiao, Q. Zhao, Y. S. Fan, Z. Chen, H. Wang, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 12447-12450; d) F. Camerel, L. Bonardi, M. Schmutz, R. Ziessel, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4548-4549.

²⁶² a) F. Würthner, T. E. Kaiser, C. R. Saha-Möller, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 3376-3410.

²⁶³ a) H. Yao, T. Enseki, *J. Photochem. Photobiol. A* **2013**, 271, 124-129; b) M. Kaya, K. Meral, Y. Onganer, *J. Mol. Struct.* **2015**, 1083, 101-105.

²⁶⁴ a) M. Kasha, H. R. Rawls, M. A. El-Bayoumi, *Pure Appl. Chem.* **1965**, 11, 371-392; b) A. S. Davydov *Theory of Molecular Excitons*, Plenum Press, New York, **1971**.

²⁶⁵ a) A. V. Solomonov, Y. S. Marfin, E. V. Rumyantsev, *Dyes Pigm.* **2019**, 162, 517-542.

²⁶⁶ A. Florian, M. J. Mayoral, V. Stepanenko, G. Fernández, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 14957-14961.

²⁶⁷ N. K. Allampally, A. Florian, M. J. Mayoral, C. Rest, V. Stepanenko, G. Fernández, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 10669-10678.

²⁶⁸ A. Rödle, B. Ritschel, C. Mück-Lichtenfeld, V. Stepanenko, G. Fernández, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 15772-15777.

isodésmico, donde los monómeros se asociaban paralelamente a lo largo del agregado mediante interacciones π - π . En el caso del BODIPY **XXXIII**, la presencia de enlaces de hidrógeno adicionales en el agregado, debidos a la presencia de grupos amida, lograba inducir cooperatividad en su polimerización supramolecular.

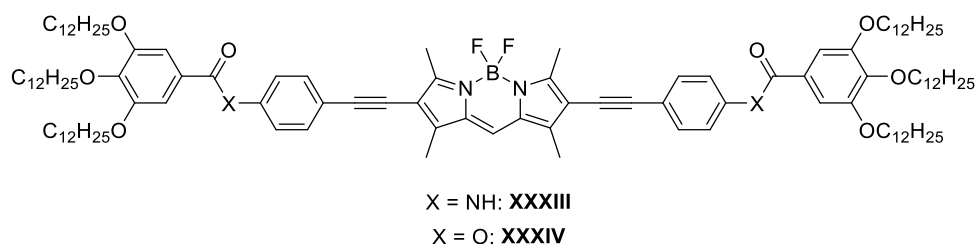


Figura 3.50. Estructuras de los BODIPYs **XXXIII** y **XXXIV** empleados en el estudio de polimerización supramolecular realizado por el grupo de G. Fernández *et al.*

Para esta parte de la tesis decidimos realizar una colaboración con el grupo del Prof. Fernández, con el objetivo de estudiar la polimerización supramolecular de BODIPYs hidrofóbicos con estructura angular, ya que en la literatura existen pocos ejemplos de estudios de agregación supramolecular con este tipo de derivados no lineales.²⁶⁹ Los BODIPYs estudiados se funcionalizarán en sus posiciones *alfa* con cadenas periféricas análogas a las de los derivados **XXIII** y **XXXIV**, lo que permitirá investigar el efecto que tiene en la polimerización supramolecular de BODIPYs la variación en la geometría de los monómeros. Asimismo, este estudio buscará la obtención de agregados de tipo J, más habitualmente observados en BODIPYs funcionalizados en sus posiciones C3/C5, cuyas propiedades fotofísicas son más remarcables y ofrecen mejores oportunidades de aplicación.

3.5.2. Discusión de resultados.

3.5.2.1. Síntesis

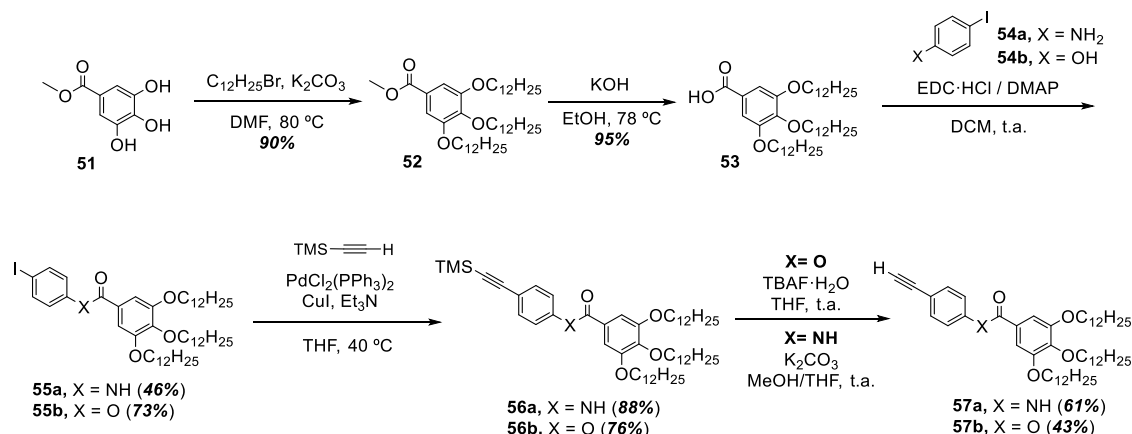
Las metodologías de postfuncionalización, desarrolladas en esta tesis para la obtención de BODIPYs diferentemente sustituidos, se han empleado en esta sección para la síntesis de dos BODIPYs simétricos α -funcionalizados con capacidad para construir agregados supramoleculares gracias a su diseño periférico. Para la preparación de estos compuestos se han probado dos rutas sintéticas diferentes, empleando como precursores el 3,5-dibromo BODIPY **32** o el 3,5-dietinil BODIPY **36**, preparados anteriormente en esta tesis, junto a los iodofenil derivados **55** o los etinilfenil derivados **57**.

Los derivados **55** y **57**, dotados con largas cadenas alquílicas de dodecilo para mejorar la solubilidad de los productos finales, se han sintetizado de acuerdo con la ruta sintética del **Esquema 3.26**, previamente descrita en la literatura.^{270,268} Para ello, se partió del reactivo comercial 3,4,5-trihidroxibenzoato de metilo **51**, formando en una primera etapa el 3,4,5-tris(dodeciloxi)benzoato **52** a través de reacciones de sustitución nucleófila sobre el bromuro de

²⁶⁹ a) J. H. Olivier, J. Widmaier, R. Ziessel, *Chem. Commun.* **2011**, 17, 11709-11714; b) Z. Chen, Y. Liu, W. Wagner, V. Stepanenko, X. Ren, S. Ogi, F. Würthner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 5729-5733; c) H. Wang, Y. Zhang, Y. Chen, H. Pan, X. Ren, Z. Chen, *Angew. Chem.* **2020**, 132, 5223-5230.

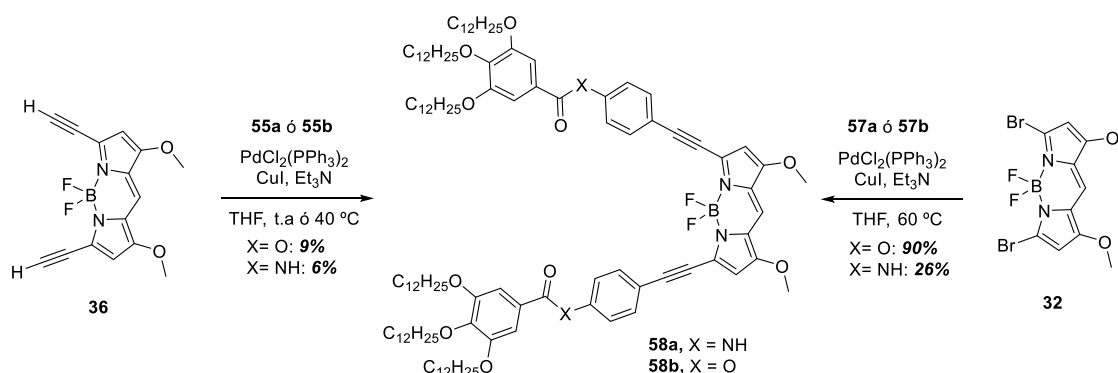
²⁷⁰ F. Wang, M. A. J. Gillissen, P. J. M. Stals, Anja R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 11761-11770.

n-dodecilo. La hidrólisis del éster originó el derivado del ácido benzoico **53** que, en reacciones de esterificación o amidación con 4-iodofenol o 4-iodoanilina, respectivamente, y en presencia de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP), dieron lugar a los iodofenil derivados **55** con buenos rendimientos químicos. La conversión de estos derivados halogenados en los correspondientes etinilfenil derivados **57** se consiguió tras dos etapas de síntesis. La primera, la introducción de trimetilsililacetileno sobre la posición halogenada a través de la reacción de Sonogashira; y la segunda, la eliminación del grupo protector del alquino terminal. En el caso del compuesto **56b**, el grupo trimetilsililo se eliminó en presencia de sales de flúor, evitando el uso de base para evitar la hidrólisis del éster; mientras que para el compuesto **56a** se empleó carbonato potásico.



Esquema 3.26. Síntesis los precursores **55a-b** y **57a-b**.

Una vez obtenidos los derivados **55** y **57** se llevó a cabo la síntesis de los BODIPYs **58a** y **58b** mediante las rutas sintéticas que se recogen en el **Esquema 3.27**. La primera estrategia de síntesis parte del 3,5-dietinil BODIPY **36** como precursor de la reacción de Sonogashira. Este producto se hizo reaccionar con el correspondiente derivado **55**, empleando como sistema de catalizadores una combinación de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ y CuI y trietilamina como base. Sin embargo, la baja estabilidad de **36** hizo que estas reacciones transcurriesen con un rendimiento extremadamente bajo para la obtención de los productos **58a** y **58b**.



Esquema 3.27. Síntesis de los BODIPYs **58a** y **58b** a partir de los precursores **32** y **36**.

Con el fin de mejorar el rendimiento para la obtención de los productos finales, se probó una segunda metodología sintética, tomando como reactivo de partida el 3,5-dibromo BODIPY **32**. La reacción de Sonogashira de este BODIPY con el correspondiente derivado **57** se llevó a cabo a 60 °C y bajo atmósfera inerte, empleando $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ y CuI como sistema de catalizadores y trietilamina como base, lo que permitió obtener los productos **58a** y **58b** con mejor rendimiento (**Esquema 3.27**).

3.5.2.2. *Estudio de agregación supramolecular*

Para estudiar la agregación supramolecular del BODIPY **58a**, en primer lugar, se llevaron a cabo estudios de absorción UV-visible y de emisión de fluorescencia dependientes del disolvente, para lo que se escogieron disolventes de diferente naturaleza (**Figura 3.51**).

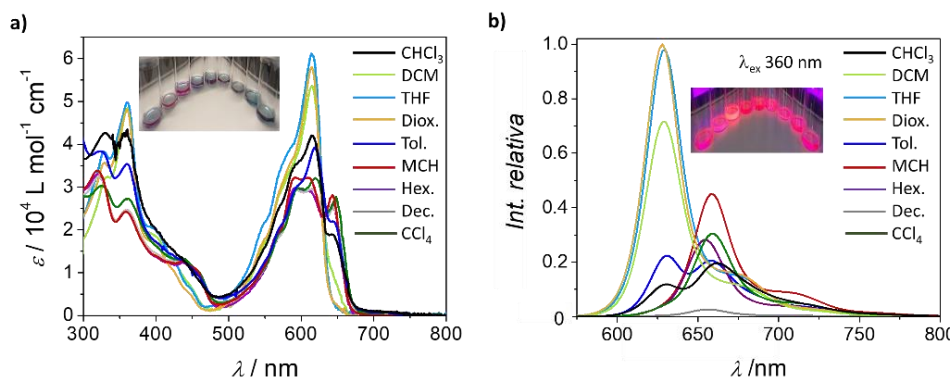


Figura 3.51. Espectros de absorción UV-visible (**a**) y de emisión de fluorescencia (**b**) del estudio de solvatocromismo del BODIPY **58a** a 10 μM . Las fotografías fueron tomadas a luz ambiental (**a**) y bajo irradiación UV-visible de 366 nm (**b**), de izquierda a derecha: diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano (Diox.), cloroformo, tolueno (Tol.), hexano (Hex.), metilciclohexano (MCH), tetracloruro de carbono y decano (Dec.).

Los espectros de absorción UV-visible registrados a la concentración de 10 μM en diclorometano, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, disolventes que habitualmente favorecen la desagregación, muestran una banda principal (transición S_0-S_1) cuyo máximo se encuentra alrededor de los 615 nm, además de bandas vibracionales a menor longitud de onda y otras bandas de absorción por debajo de los 500 nm debidas a transiciones electrónicas más energéticas (transiciones S_0-S_n) de **58a** en su forma monomérica. Por otro lado, en los espectros de absorción registrados para este compuesto en disolventes como metilciclohexano, decano, tetracloruro de carbono o hexano, que habitualmente favorecen la agregación, se puede apreciar como la banda principal de absorción cambia respecto a la especie monomérica. En este caso, se observa una banda con dos picos máximos de absorción, a 590 y 611 nm, y, además, aparece un hombro desplazado batocrómicamente alrededor de los 645 nm, cambios que podrían ser indicativos de la formación de una especie agregada (Agg. I). Igualmente, cuando se observan los espectros de absorción registrados en cloroformo y tolueno para **58a** a 10 μM , se puede observar como la banda principal de la especie monomérica se desplaza ligeramente hacia el rojo (máximo en 615-620 nm, según el disolvente observado) y aparece un nuevo hombro alrededor de los 645 nm, bandas con características intermedias entre el estado monomérico y Agg. I, lo que podría indicar que se trata de una segunda especie de agregación (Agg. II), intermedia entre el estado monomérico y Agg. I.

Paralelamente, se analizaron también los espectros de emisión de fluorescencia registrados para **58a** a 10 μM en diferentes disolventes. En los espectros de emisión de este BODIPY en disolventes desagregantes (1,4-dioxano o tetrahidrofurano) se observa una única banda de emisión de fluorescencia, cuyo máximo se encuentra en 630 nm, debida a la transición electrónica S_1-S_0 de la especie monomérica. Contrariamente, en disolventes que favorecen la agregación (metilciclohexano, hexano o decano), solo se observa una banda de emisión de fluorescencia alrededor de 658 nm, lo que podría ser debido a la formación de un agregado supramolecular (Agg. I). Asimismo, en disolventes como cloroformo y tolueno, los espectros de emisión muestran bandas diferentes a las de la especie monomérica, con una banda principal a

630 nm y otra más intensa alrededor de 658-662 nm, lo que podría asociarse a la formación de un segundo agregado supramolecular (Agg. II).

Estos resultados iniciales parecen indicar que **58a** no solo es capaz de agregar en disolución, sino que además genera agregados supramoleculares diferentes (Agg. I y Agg. II) en función del disolvente empleado (**Figura 3.52**). Esto sugiere que el BODIPY **58a** presenta una polimerización supramolecular diferente a la de su análogo lineal **XXXIII** bajo las mismas condiciones experimentales.²⁶⁸ De igual manera, cabe señalar que los dos tipos de agregados formados por el BODIPY **58a** parecen ser de tipo J, contrariamente a lo que G. Fernández *et al.* observaban para **XXXIII**,²⁶⁸ ya que tanto las bandas de emisión de fluorescencia como de absorción UV-visible muestran un fuerte desplazamiento hacia el rojo respecto a las de la especie monomérica, característica típica de este tipo de agregados supramoleculares.

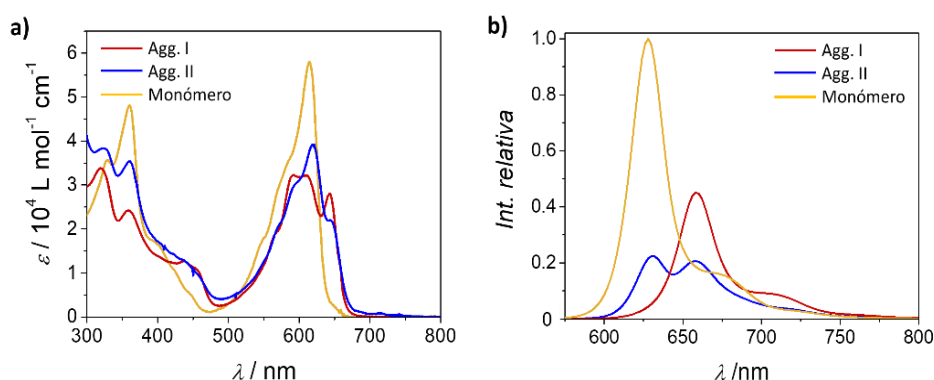


Figura 3.52. Espectros de absorción UV-visible (**a**) y de emisión de fluorescencia (**b**) de las diferentes especies que se observan durante la agregación del BODIPY **58a**.

Por lo general, el mayor grado de agregación de una muestra se alcanza en estado sólido. Así, para determinar la forma y posición de las bandas del agregado total se midieron los espectros de absorción UV-visible y de emisión de fluorescencia del BODIPY **58a** como *thin film* (**Figura 3.53**). El espectro de absorción de **58a** en estas condiciones muestra una banda principal de absorción a 658 nm y un hombro desplazado hipsocrómicamente (606 nm), mientras que el espectro de emisión de fluorescencia presenta una única banda cuyo máximo se encuentra a 672 nm. Estos espectros, por tanto, muestran bandas de absorción y emisión similares a las observadas en disolución para la especie Agg. I, aunque ligeramente más desplazadas hacia el rojo por la mayor agregación que se consigue en estado sólido, lo que indica que el estado Agg. I es la especie más agregada que puede observarse en disolución para el BODIPY estudiado. Asimismo, este fuerte desplazamiento batocrómico de las bandas de absorción y emisión del estado sólido del BODIPY **58a** respecto a las de la especie molecularmente disuelta, respalda la teoría sobre la capacidad para formar agregados tipo J de este BODIPY.

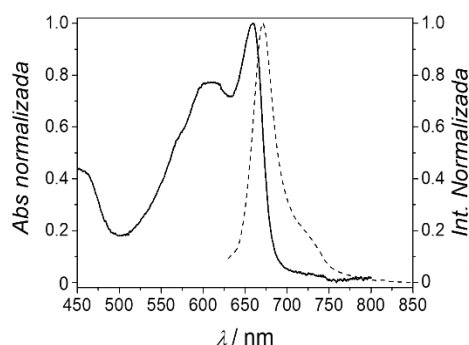


Figura 3.53. Espectros de absorción UV-visible (línea sólida) y de emisión de fluorescencia (línea discontinua) del BODIPY **58a** en *thin film*.

Para confirmar la formación de los diferentes agregados supramoleculares observados con anterioridad, así como para estudiar el mecanismo de polimerización supramolecular de su formación, se llevaron a cabo algunos experimentos adicionales.

En primer lugar, se realizaron estudios de absorción UV-visible y emisión de fluorescencia a diferentes temperaturas. Para ello, se calentó de 20 a 90 °C una muestra 5 μM de **58a** en metilciclohexano, disolvente en el que se observaba una de las especies agregadas (Agg. I), y se midieron los espectros de absorción y emisión a estas dos temperaturas extremo. Este experimento nos permitió detectar los cambios espectroscópicos en absorción y emisión de fluorescencia debidos a la desagregación de la muestra por efecto de la temperatura. Así, al analizar los espectros registrados (**Figura 3.54**) se pudo observar una clara evolución en las bandas de absorción UV-visible, y en las de emisión de fluorescencia, desde las de la especie Agg. I (20 °C) a las de la especie Agg. II (90 °C). Este resultado sugiere que no es posible conseguir una desagregación completa por efecto de la temperatura desde la especie Agg. I al monómero, sino que esta especie se queda atrapada en un estado de agregación intermedio (Agg. II) durante la desagregación. Asimismo, con este experimento también se comprobó que, una vez había tenido lugar la transformación del Agg. I al Agg. II por efecto de la temperatura, el autoensamblaje de **58a** resultaba ser reversible, pudiendo obtenerse de nuevo la especie Agg. I al volver enfriar la muestra desde 90 °C, donde se observa la especie Agg. II, a 20 °C.

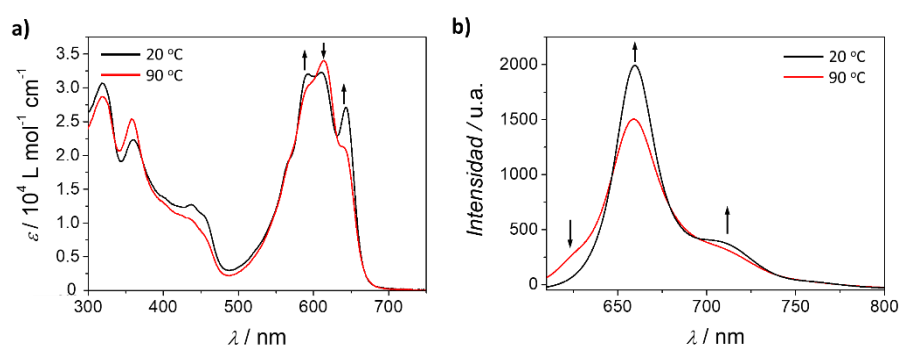


Figura 3.54. Espectros de absorción UV-visible (**a**) y de emisión de fluorescencia (**b**) del estudio a diferentes temperaturas del BODIPY **58a** a 5 μM en MCH.

Del mismo modo, este mismo experimento se llevó a cabo con una muestra 10 μM de **58a** en tolueno (**Figura 3.55**), disolvente en el que se observaba la especie Agg. II. En este caso, al analizar los espectros de absorción UV-visible y emisión de fluorescencia se pudo observar una evolución de las bandas desde las de la especie intermedia de agregación (Agg. II) a 20 °C hasta las del estado monomérico a 90 °C.

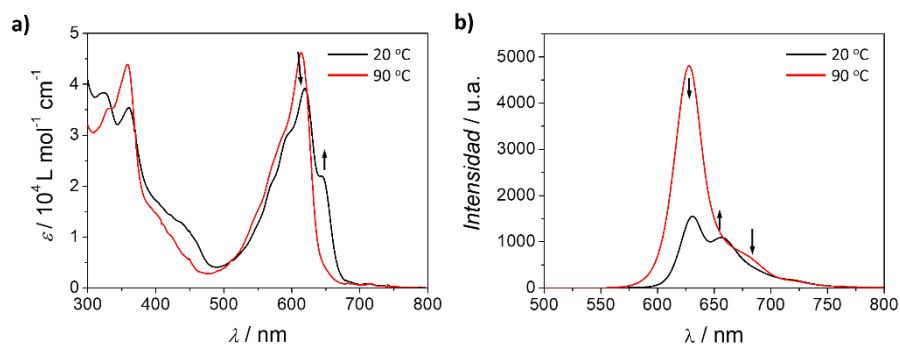


Figura 3.55. Espectros de absorción UV-visible **(a)** y de emisión de fluorescencia **(b)** del estudio a diferentes temperaturas del BODIPY **58a** a 10 μM en tolueno.

Una vez analizados los cambios espectroscópicos de **58a** debidos a cambios en la temperatura, se procedió a realizar experimentos a temperatura variable en UV-visible (VT-UV-visible) en MCH con el objetivo de estudiar con más detalle la agregación supramolecular de la especie Agg. I. En este caso, se registraron diferentes curvas de enfriamiento entre 363 y 293 K, a la velocidad de 1 K/min, para diferentes concentraciones del BODIPY **58a**, monitorizando los cambios de absorción de la muestra a una determinada longitud de onda frente a la variación de la temperatura. Por lo general, la forma de estas curvas de enfriamiento ofrece información sobre el mecanismo de agregación supramolecular que sigue la polimerización de las especies estudiadas. Así, en un mecanismo isodésmico éstas suelen presentar una forma sigmoidea, mientras que las de un mecanismo cooperativo presentan un tramo recto de pendiente cero (etapa de nucleación) seguido de una curva hiperbólica (etapa de elongación). Sin embargo, las curvas de enfriamiento obtenidas para **58a** en MCH, representadas como grado de agregación (α_{agg} , calculado según la **Equation V.9**) frente a la temperatura, son prácticamente rectas (**Figura 3.56**), lo que sugiere que en estas condiciones experimentales no se está monitorizando el proceso de polimerización completo. Este resultado es consecuente con lo observado en experimentos anteriores ya que parece que en MCH tiene lugar la evolución de la especie Agg. I a la especie Agg. II, pero que no se consigue obtener la especie monomérica durante la desagregación. Asimismo, la diferencia entre estos resultados y los obtenidos por Fernández *et al.* para el BODIPY lineal **XXXIII**,²⁶⁸ pone de manifiesto que la variación en la geometría de las especies monoméricas parece influir en su modo de autoensamblaje, formándose agregados supramoleculares diferentes y siguiendo también diferentes mecanismos de polimerización supramolecular bajo las mismas condiciones experimentales.

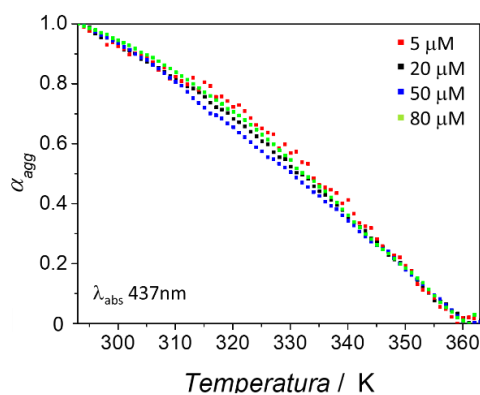


Figura 3.56. Curvas de enfriamiento (α_{agg} vs temperatura) obtenidas al monitorizar la absorbancia de **58a** a 437 nm frente a la temperatura para diferentes concentraciones (5 a 80 μM)

Ante estos resultados, y persiguiendo obtener más información sobre el proceso de agregación supramolecular de Agg. I, se realizaron estudios en UV-visible a concentración variable (VC-UV-visible) con el BODIPY **58a**. En estos experimentos se midieron espectros de absorción a 20 °C para diferentes concentraciones del BODIPY estudiado en MCH (**Figura 3.57.a**) y, seguidamente, se representaron los valores de los coeficientes de absorptividad molar, a la longitud de onda de 610 nm, frente a la concentración (**Figura 3.57.b**). Los espectros de absorción registrados a diferentes concentraciones de **58a** en MCH apenas muestran cambios en las bandas, lo que refleja que solo es posible observar el estado Agg. I en estas condiciones experimentales y que no es posible monitorizar la evolución de este agregado al estado monomérico ni al agregado intermedio (Agg. II). Este resultado se refleja también en la curva de agregación obtenida, ya que en ella no es posible reconocer ninguna de las formas típicas de mecanismos de polimerización isodésmico o cooperativo, lo que sugiere que solamente se puede observar una pequeña parte del proceso de agregación bajo las condiciones experimentales testadas.

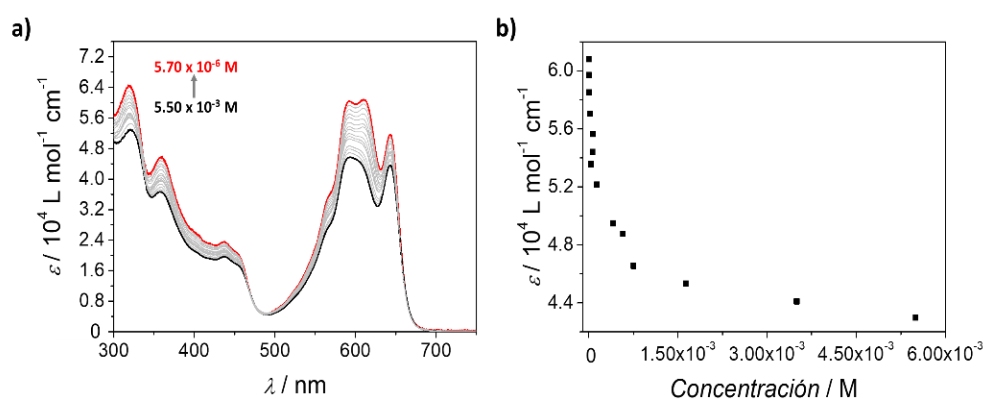


Figura 3.57. Espectros de absorción UV-visible de **58a** a diferentes concentraciones en MCH (**a**) y curva de agregación supramolecular (ϵ vs concentración) debida a variaciones de concentración (**b**).

Dado que los experimentos a temperatura y concentración variable en MCH no permitieron obtener información sobre el proceso de polimerización supramolecular de Agg. I, se decidió llevar a cabo experimentos de acuerdo con el modelo dependiente del disolvente descrito por Greef, Meijer y sus colaboradores para estudiar procesos de polimerización supramolecular.²⁷¹ En este modelo, la formación de un polímero supramolecular se describe en función de la relación entre un “buen” disolvente, aquel en el sistema que se encuentra molecularmente disuelto, y un “mal” disolvente, en el que se favorece el autoensamblaje supramolecular.

En primer lugar, se realizó un experimento de desagregación a 20 °C empleando como par de disolventes el dioxano y el metilciclohexano, que impide y favorece la agregación respectivamente, para estudiar la polimerización supramolecular del Agg. I (**Figura 3.58**). En este experimento, el espectro de UV-visible obtenido para **58a** en MCH a la concentración de 50 μM muestra las bandas previamente descritas para el Agg. I, mientras que en dioxano las bandas de absorción son las de la especie molecularmente disuelta. La adición de pequeñas cantidades de dioxano sobre una disolución de **58a** en MCH, manteniendo constante la concentración total (50 μM), promueve la transformación de las bandas de absorción desde las de la especie Agg. I hasta las del monómero (**Figura 3.58.a**), lo que implica la disociación del agregado formado en MCH al ir aumentando la proporción de dioxano. La representación del grado de agregación (α_{agg} , calculado según la **Equation V.9**) a 643 nm en función de la fracción en volumen de 1,4-dioxano,

²⁷¹ P. A. Korevaar, C. Schaefer, T. F. A. de Greef, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13482-13491.

permite obtener la curva de desnaturalización del proceso (**Figura 3.58.b**). Sin embargo, esta curva nuevamente estaba incompleta y solo mostraba una parte del proceso de agregación, impidiendo determinar el mecanismo de polimerización supramolecular que tiene lugar.

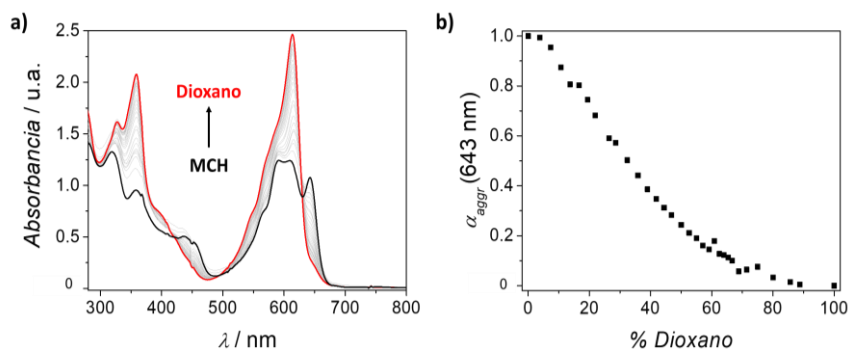


Figura 3.58. Espectros de absorción UV-visible de **58a** a 50 μM (**a**) obtenidos para mezclas de MCH y 1,4-dioxano y su curva de desnaturalización (**b**), representada como variaciones del grado de agregación (α_{agg}) frente a la fracción en volumen de 1,4-dioxano.

Puesto que el experimento de desagregación anterior no permitía estudiar el proceso completo de la polimerización supramolecular del Agg. I de **58a**, se decidió llevar a cabo el estudio de esta polimerización supramolecular en dos procesos diferenciados. En primer lugar, el paso de Agg. I a Agg. II y, posteriormente, la desagregación de Agg. II hasta la especie molecularmente disuelta del BODIPY.

Para llevar a cabo el estudio de estos dos procesos de autoensamblaje se realizaron experimentos desagregación de **58a** a 20 $^{\circ}\text{C}$ utilizando distintos disolventes (**Figura 3.59**). Para estudiar el primero de los procesos de polimerización se escogieron como disolvente “bueno” el cloroformo y como “malo” el MCH. En este caso, mediante la adición sucesiva de pequeñas alícuotas de cloroformo sobre una disolución del BODIPY **58a** en MCH, manteniendo constante la concentración total del compuesto (50 μM), las bandas de absorción UV-visible de la especie Agg. I se transforman progresivamente en las de la especie Agg. II (**Figura 3.59.a**), produciéndose la evolución de uno de los agregados al otro a medida que aumenta el porcentaje de cloroformo en la mezcla. Algo similar sucedía al llevar a cabo el estudio de desagregación de **58a** empleando como disolvente “bueno” el 1,4-dioxano y como “malo” el cloroformo. En este caso, se observa la evolución de las bandas de absorción UV-visible desde las de la especie de agregación intermedia (Agg. II) hasta las del estado monomérico del BODIPY a medida que se incrementa la proporción de 1,4-dioxano, manteniendo constante la concentración total de 50 μM (**Figura 3.59.c**). Pese a la observación de estos cambios espectrales, cuando se representaron las curvas de desnaturalización de ambos procesos a 610 nm y 643 nm (**Figura 3.59.b** y **Figura 3.59.d**), respectivamente, nuevamente se observaban tendencias bastante lineales, debido a la pérdida de información del inicio y del final del proceso de la polimerización supramolecular de **58a**.

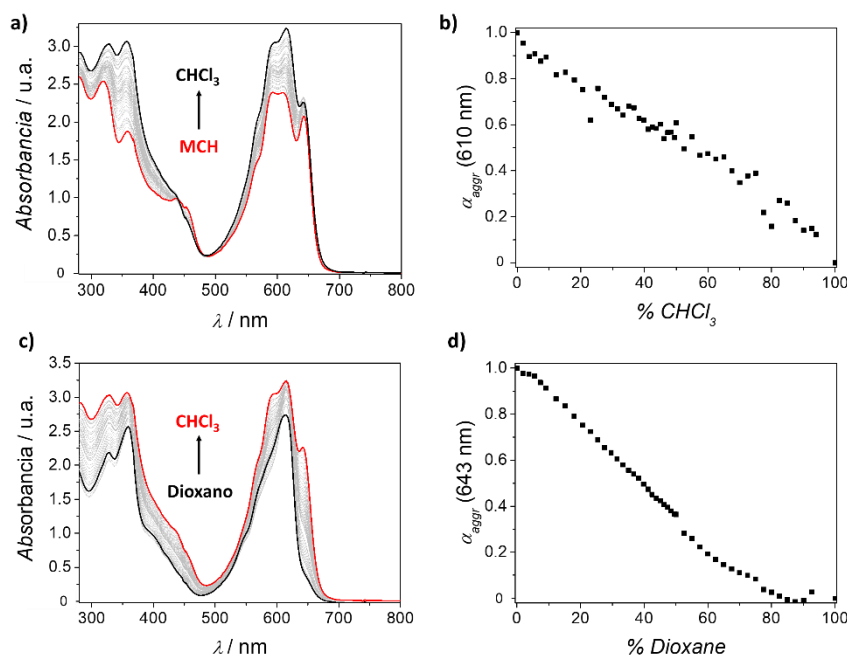


Figura 3.59. Espectros de absorción UV-visible de **58a** a 50 μ M obtenidos en mezclas de MCH y cloroformo (a) y cloroformo y 1,4-dioxano (c). Representación de la variación del grado de agregación (α_{agg}) frente a la fracción en volumen de cloroformo (b) y 1,4-dioxano (d).

Los experimentos de ¹H-RMN a temperatura o concentración variable (VT o VC-RMN) son de gran utilidad para evaluar si existe agregación supramolecular en un sistema. Igualmente, estos estudios también permiten determinar el tipo de interacciones supramoleculares que intervienen en el autoensamblaje de las unidades monoméricas dentro del agregado. El apantallamiento o desapantallamiento de las señales de ¹H-RMN, así como los cambios en su forma, cuando se llevan a cabo cambios de temperatura o concentración son claros indicativos de la formación de un agregado supramolecular. Estas variaciones de RMN son consecuencia del efecto que tienen las interacciones supramoleculares entre distintas partes o grupos funcionales de las unidades monoméricas dentro del agregado, ya éstas producen variaciones en la densidad electrónica alrededor de los núcleos y, por tanto, éstos perciben diferente el campo magnético aplicado durante la RMN, produciéndose cambios en la posición de las señales y pudiendo variar también sus tiempos de relajación.

Teniendo esto en cuenta, para el BODIPY **58a** se realizó inicialmente un estudio de VT-RMN en MCH-d₁₄ a 30 mM, registrando espectros de ¹H-RMN cada 5 °C entre las temperaturas de 10 y 90 °C (Figura 3.60.a.). En este experimento, al aumentar la temperatura y promover la desagregación de la especie Agg. I, se observa el desapantallamiento y estrechamiento de las señales correspondientes a los protones de los anillos aromáticos de fenilo y pirrol (marcados con puntos verdes, morados, azules y grises en la figura) del BODIPY estudiado, lo que sugiere que durante el autoensamblaje supramolecular tienen lugar interacciones π - π entre estos los anillos aromáticos del sistema. Por otro lado, la señal correspondiente a los protones NH de los grupos amida (marcados con un punto rojo en la figura) apenas se ve desplazada al llevar a cabo el proceso de desagregación por calentamiento. En este caso, la señal de los grupos NH únicamente sufre un ligero estrechamiento a medida que se produce la desagregación, lo que parece indicar que el grupo amida quizás no esté participando en la agregación supramolecular de la especie Agg. I y que las interacciones π - π son las fuerzas dominantes de este proceso, al contrario de lo que sucedía en el BODIPY lineal **XXXIII**.²⁶⁶

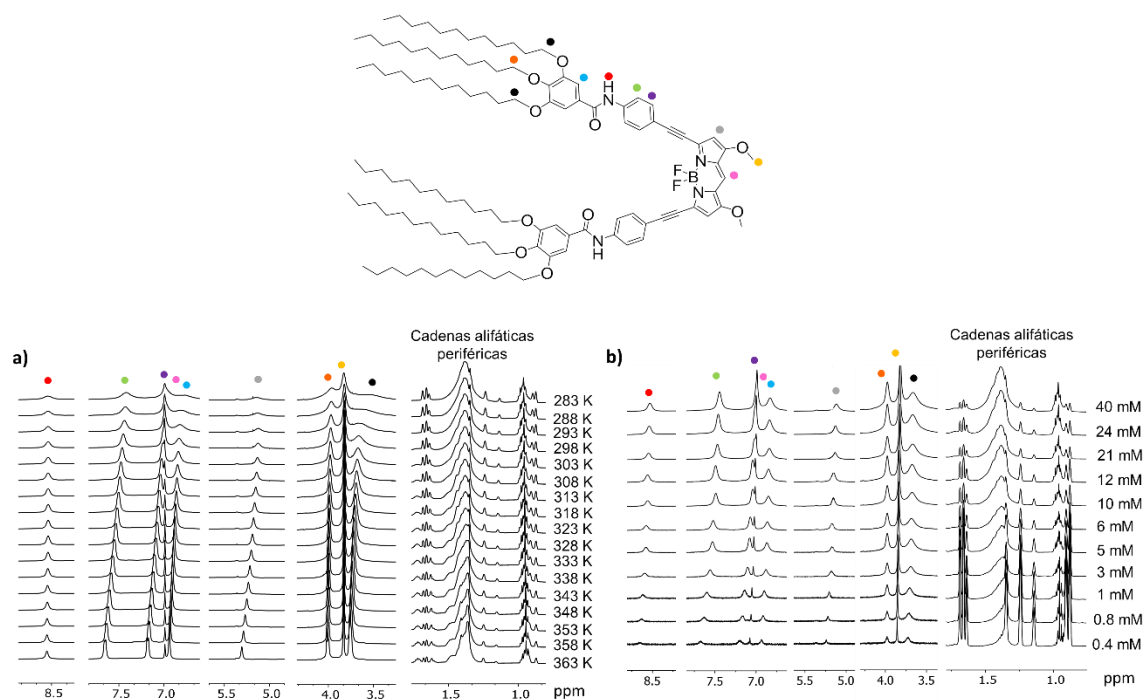


Figura 3.60. Estudios de temperatura **(a)** y concentración **(b)** variable de ^1H -RMN de **58a** (MCH- d_{14} , 500 MHz). El estudio a temperatura variable (VT-RMN) se realizó a la concentración de 30 mM del BODIPY **58a**, registrando espectros de RMN cada 5 K en el intervalo de temperaturas entre 283 K y 363 K. En el estudio a concentración variable (VC-RMN) se registraron espectros a diferentes concentraciones del BODIPY **58a**, comprendidas en el rango entre 40 y 0.4 mM, a una temperatura fija de 299 K.

Con el fin de confirmar estos resultados, adicionalmente se llevó a cabo un estudio de VC-RMN en MCH- d_{14} a 25 °C (**Figura 3.60.b.**), midiendo distintos espectros de RMN en un intervalo de concentraciones (desde 40 mM a 0.4 mM). Aunque menos notable que en VT-RMN, en este experimento también era posible observar un ligero desapantallamiento de las señales de los protones aromáticos del sistema (marcados con puntos verdes, morados, azules y grises en la figura) al disminuir la concentración (desagregación de la especie Agg. I). Sin embargo, de nuevo, la señal correspondiente a los protones del grupo NH de las amidas (marcados con un punto rojo en la figura) apenas sufría variaciones frente a la concentración. De hecho, solo era posible observar un leve desapantallamiento de esta señal al disminuir la concentración, resultado contrario al apantallamiento que cabría esperar si estos grupos estuviesen participando en la agregación supramolecular mediante la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares.

Cabe señalar que, para ambos experimentos de RMN (**Figura 3.60.a** y **Figura 3.60.b**), también se observó el ensanchamiento y un pequeño desplazamiento hacia campos bajos de las señales correspondientes a los protones de los grupos $-\text{CH}_2\text{-O}-$ de las cadenas alifáticas periféricas (marcados con puntos naranjas y negros en las figuras) de **58a** a medida que se produce la desagregación de la muestra, tanto por calentamiento como por dilución. El efecto que se observa en estas señales de RMN puede explicarse si se considera que las interacciones supramoleculares π - π entre los grupos aromáticos se encuentran cerca de estos grupos, lo que tendría cierto efecto en la densidad electrónica de los mismos y provoca su desapantallamiento al producirse la desagregación.

Mediante un experimento de ROESY en RMN (**Figura 3.61**), análogo al NOESY aunque más efectivo para sistemas con un mayor peso molecular, se determinaron las interacciones que existen entre protones de diferentes moléculas en el Agg. I a través del espacio, pudiendo observarse también algunas de estas interacciones a nivel intramolecular.

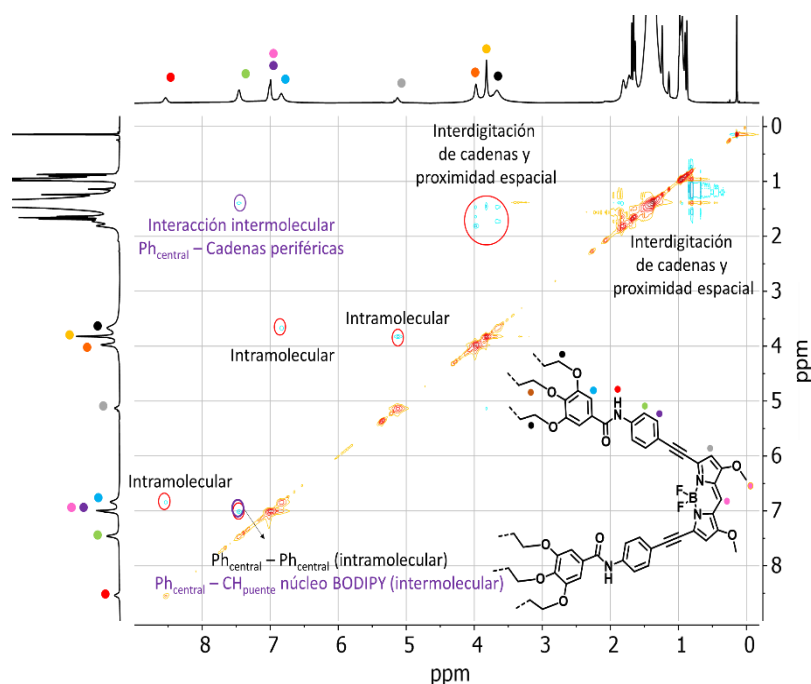


Figura 3.61. Experimento ROESY (500 MHz, MCH-d₁₄, 299K) de **58a**.

Los resultados de este experimento revelaron, en primer lugar, que existe una correlación entre las señales correspondientes a los protones de los grupos $-\text{CH}_2-\text{O}-$ de las cadenas alquílicas periféricas (señales marcadas en naranja y negro en la figura) y el resto de los protones de estas cadenas, lo que puede deberse a la proximidad espacial entre estos grupos y a su posible empaquetamiento en el agregado. Igualmente, también se observaron dos señales de ROESY con el protón del anillo de fenilo central (marcado en verde en la figura): la primera de ellas con las cadenas alifáticas periféricas y la segunda con el metino puente del núcleo BODIPY (marcado en rosa en la figura). No obstante, esta última señal de cruce no es del todo clara, ya que en las condiciones experimentales evaluadas se encuentran solapadas dos señales (marcadas en morada y rosa) y el punto de cruce también podría deberse a la señal de correlación entre los dos protones del anillo fenilo central (señales verde y morada en la figura). Estos resultados del ROESY podrían justificarse si el núcleo BODIPY de una molécula estuviese interaccionando con los anillos aromáticos laterales de otra de las moléculas en el agregado supramolecular, lo que supondría que las unidades monoméricas se encontrasen apiladas unas sobre otras y ligeramente giradas y desplazadas entre sí para favorecer las interacciones intermoleculares indicadas.

En definitiva, los resultados de los estudios de RMN apuntan a que el autoensablaje de **58a** en MCH para generar la especie Agg. I únicamente tiene lugar mediante las interacciones $\pi-\pi$ de sus grupos aromáticos, ya que parece que los grupos amida no están participando en la agregación supramolecular o que, en caso de estar formando enlaces de hidrógeno intermoleculares, estos no son muy fuertes o se producen de un modo poco convencional. Este resultado es inusual, puesto que, al emplear monómeros con este tipo de grupos funcionales, como en el caso del BODIPY **XXXIII** estudiado por Fernández *et al.*,²⁶⁸ los grupos amida participan activamente en la agregación supramolecular y la dirigen mediante la formación de enlaces de hidrógeno entre los grupos $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ de distintas moléculas.

Dado que las amidas presentan bandas diferentes en FT-IR en función de si se encuentran formando enlaces de hidrógeno con otros grupos o no,²⁷² el estudio de los espectros FT-IR es de gran utilidad para determinar si estos grupos funcionales están participando en la agregación supramolecular de una muestra. Así, con el objetivo de analizar la formación de enlaces de hidrógeno de **58a**, se midieron sus espectros de infrarrojo (FT-IR) en diferentes disolventes a la concentración de 1 mM y en *thinfilm*.

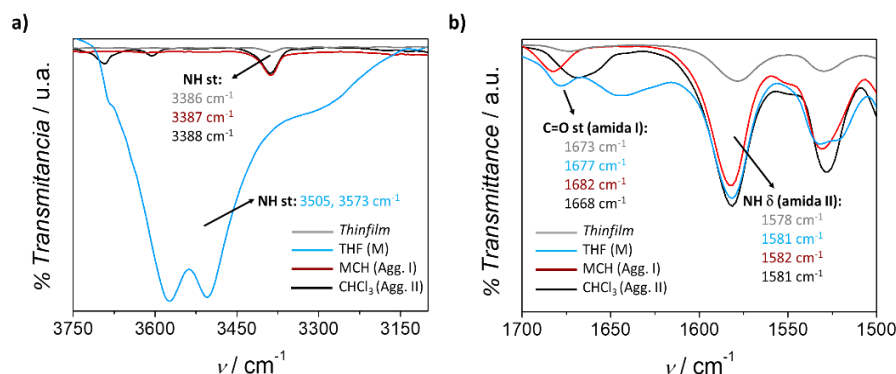


Figura 3.62. Espectros FT-IR de **58a** a 1 mM en estado sólido (*thinfilm*), THF (monómero, M), MCH (Agg. I) y cloroformo (Agg. II). Ampliaciones de las regiones de las bandas de tensión NH de la amida (**a**) y de las de deformación Amida I y Amida II (**b**).

El espectro FT-IR de **58a** en THF muestra la banda de tensión NH del compuesto alrededor de los 3500 cm^{-1} (**Figura 3.62.a**). Este valor coincide con los habitualmente observados para amidas libres, resultado esperable ya que en este disolvente se encuentra la especie molecularmente disuelta.²⁷² Por el contrario, las bandas de tensión NH aparecen alrededor de los 3340 cm^{-1} en los espectros medidos en estado sólido, en disolución de MCH (Agg. I) y también en cloroformo (Agg. II) (**Figura 3.62.a**). Las frecuencias de estas bandas aparecen notablemente rebajadas respecto a los valores teóricos de amida libre y cercanos a los valores descritos para estas bandas cuando existen enlaces de hidrógeno ($3100\text{--}2250\text{ cm}^{-1}$),²⁷² aunque están ligeramente por encima de ellos. Así, estos resultados FT-IR parecen indicar que durante la agregación supramolecular de **58a** las amidas contribuyen en el autoensamblaje molecular mediante la formación de enlaces de hidrógeno; sin embargo, los valores obtenidos para las bandas de tensión NH apuntan a que estas interacciones son bastante débiles, contrariamente a lo que observaban con **XXXIII**.²⁶⁶ Este hecho podría justificarse si existiese una amplia distancia intermolecular en el agregado o si los grupos aceptores del enlace de hidrógeno tuviesen un carácter más débil. De igual modo, cuando se analizan los valores de las bandas de tensión C=O (amida I) en estas condiciones experimentales (**Figura 3.62.b**), se observa que éstos son ligeramente superiores a los tabulados teóricamente para amidas que forman enlaces de hidrógeno. Esto podría deberse a que los grupos carbonilo de las amidas no sean los aceptores de los enlaces de hidrógeno intermoleculares formados durante la agregación, lo que sería consecuente con la teoría de la formación de enlaces de hidrógeno más débiles que anteriormente se mencionaba.

Para determinar cómo podría tener lugar el autoensamblaje de los monómeros de **58a** en Agg. I se llevaron a cabo cálculos computacionales DFT utilizando el programa Gaussian09.1.²⁰¹ Inicialmente se trató de realizar una optimización sobre **58a**, pero su gran tamaño provocaba que el tiempo de cálculo fuese muy largo. Por ello, se probó a reducir la longitud de las cadenas alquílicas periféricas, primero a C8 y luego a C4. Puesto que los resultados obtenidos fueron muy

²⁷² E. Pretsch, P. Bühlmann, M. Badertscher, *Structure Determination of Organic Compounds Tables of Spectral Data*, Springer-Verlag, **2020**, pp. 357-358.

similares en ambos casos, finalmente los cálculos se llevaron a cabo sobre el sistema análogo a **58a** que presentaba cadenas periféricas de *n*-butilo (**58a-C4**). Una vez ajustado el sistema, se optimizaron las geometrías de sus tres conformaciones límite al nivel B3LYP/6-31G** (**Figura 3.63**). Aunque la diferencia de energía entre las distintas conformaciones límite es bastante pequeña, la conversión entre las conformaciones simétricas (*syn/syn* y *anti/anti*) y la asimétrica (*syn/anti*) no es posible al estar el giro restringido por impedimento estérico.

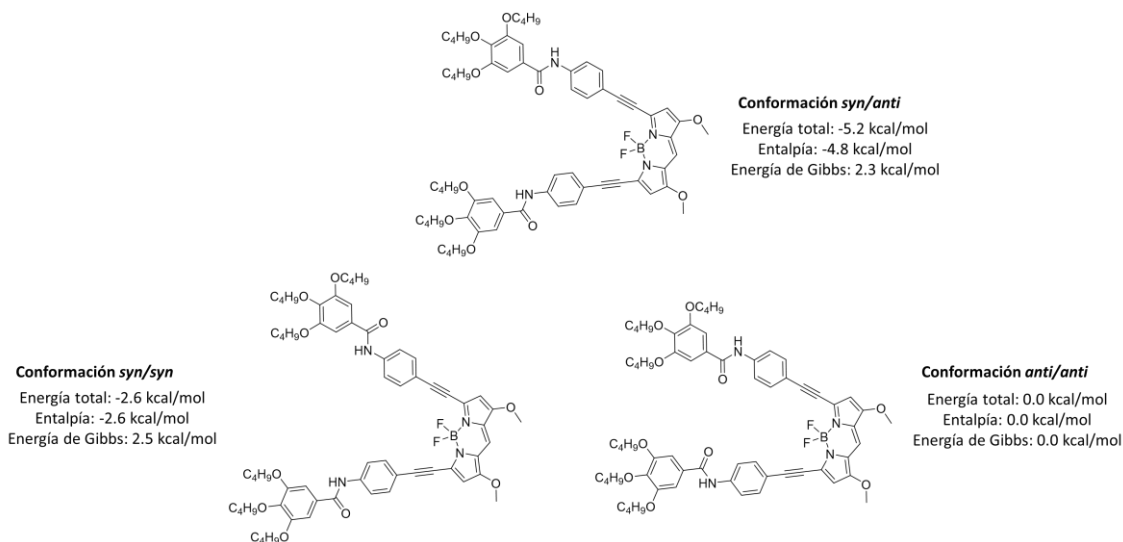


Figura 3.63. Conformaciones límite calculadas por DFT-B3LYP/6-31G** para **58a-C4** en el que se recortaron las cadenas alifáticas.

Tras optimizar las conformaciones límite del BODIPY, se tomó como punto de partida para los siguientes estudios la conformación con menor energía libre de Gibbs. De esta manera, a partir de la conformación simétrica *anti/anti* de **58a-C4** se llevaron a cabo cálculos DFT para estudiar un modelo simplificado de agregación tipo dímero, lo que permitiría predecir teóricamente la distancia que existe entre las moléculas en el agregado, así como las interacciones más favorables que tienen lugar entre ellas. El modelo recogido en la **Figura 3.64** permite explicar los resultados obtenidos en los estudios de RMN y FT-IR para la especie Agg. I. Según este modelo teórico de dímero, las moléculas de **58a-C4** se apilarían en el agregado giradas unas sobre las otras favoreciendo las interacciones intermoleculares π - π entre los distintos anillos aromáticos de las unidades monoméricas (el núcleo del BODIPY de la primera molécula interacciona con los anillos fenilo de las cadenas laterales en *alfa* de la segunda molécula). Asimismo, en esta disposición, también tendría lugar la formación de enlaces de hidrógeno entre los grupos NH de la amida de una de las moléculas y uno de los átomos de flúor del centro BF₂ de una segunda molécula. La distancia entre el grupo NH y el F de ambas moléculas en el modelo de dímero teórico es de 2.92 Å ($d(\text{NH}\cdots\text{F}) = 2.02$ Å) y el ángulo entre estos átomos es de 148°, valores apropiados, de acuerdo con el criterio establecido por Dunitz y Taylor, para la formación de enlaces de hidrógeno entre grupos NH y flúor como átomo aceptor, cuya naturaleza sería más débil que la de un enlace de hidrógeno convencional.²⁷³

²⁷³ J. D. Dunitz, R. Taylor, *Chem Eur J*, **1997**, *3*, 89-98.

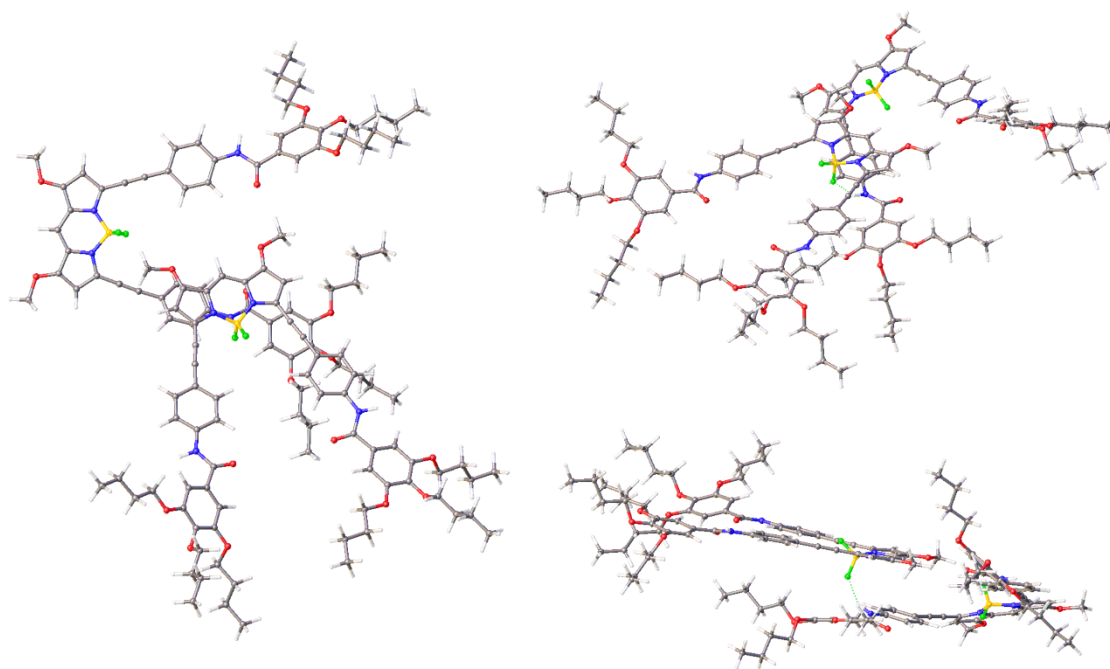


Figura 3.64. Conformación optimizada para un dímero de **58a-C4** mostrada en diferentes perspectivas. Átomos: C, gris claro; O, rojo; N, azul; B, amarillo; F, verde claro.

Una vez conocidos algunos detalles sobre la capacidad de **58a** para generar agregados supramoleculares, así como sobre el modo de agregación de la especie Agg. I en MCH, se realizaron estudios para determinar la morfología y tamaño de los agregados formados a partir de **58a** mediante el uso de microscopía de fuerza atómica (AFM). Centrados nuevamente en el estudio de la especie Agg. I, formada en MCH, se registraron distintas imágenes de AFM en este disolvente. Las muestras de AFM medidas se prepararon por *spin-coating*, depositando una pequeña alícuota de una disolución 50 μM de **58a** en MCH, y utilizando como soporte HOPG (Highly Ordered Pyrolytic Graphite). En la **Figura 3.65**, se recogen algunas de las imágenes registradas por AFM para estas muestras. En ellas se pueden observar agregados bastante amorfos y de pequeño tamaño, encontrándose su longitud en el orden de los micrómetros y su altura alrededor de los 3 nm. Además, aunque la mayoría de los agrupamientos observados en las imágenes son de buen tamaño, también existen agrupaciones pequeñas, lo que podría indicar que existe bastante polidispersidad. Estos resultados revelan nuevamente las diferencias que existen entre los agregados formados por el BODIPY lineal **XXXIII** frente a los de nuestro BODIPY angular **58a**, ya que el derivado lineal generaba estructuras de tipo fibrilares.²⁶⁸

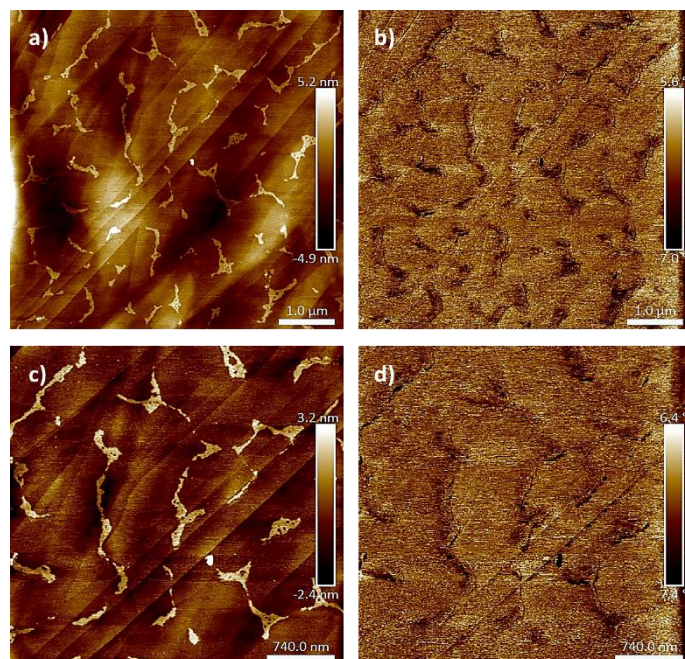


Figura 3.65. Imágenes AFM, de altura ((a) y (c)) y fase ((b) y (d)), de los agregados formados por **58a** en MCH (Agg. I). Las imágenes (c) y (d) corresponden a una mayor ampliación.

Con el objetivo de analizar si las diferencias entre la agregación supramolecular de un BODIPY lineal y otro angular también aparecen en sistemas con otros grupos funcionales, se llevó a cabo el estudio preliminar de la polimerización supramolecular del BODIPY **58b**. Para ello, en primer lugar, se realizaron estudios de absorción UV-visible y de emisión de fluorescencia dependientes del disolvente para este BODIPY (**Figura 3.66**), empleando disolventes con diferente naturaleza.

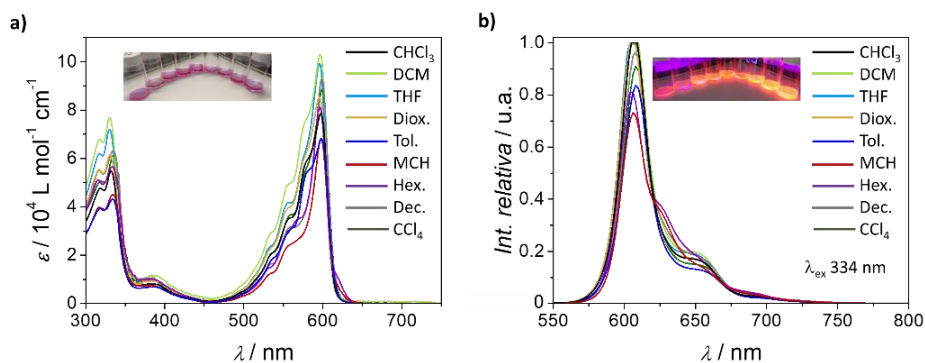


Figura 3.66. Espectros de absorción UV-visible (a) y de emisión de fluorescencia (b) del estudio de solvatochromismo del BODIPY **58b** a 10 μM . Las fotografías fueron tomadas con luz ambiente (a) y bajo irradiación UV-visible de 366 nm (b), de izquierda a derecha: DCM, THF, Diox., CHCl_3 , Tol., Hex., MCH, CCl_4 y Dec..

Analizando los resultados de estos experimentos es posible observar dos tendencias diferentes según si se utilizan disolventes que favorecen o desfavorecen la agregación supramolecular. Los espectros de absorción UV-visible registrados a la concentración de 10 μM para **58b** en disolventes que habitualmente favorecen la desagregación (DCM, THF, cloroformo...), muestran el máximo de su banda principal (transición electrónica S_0-S_1) alrededor de los 595 nm, apareciendo una estructura vibracional a menores longitudes de onda. Además, en estas condiciones también es posible observar otras bandas de absorción por debajo de los 500 nm debidas a las transiciones electrónicas S_0-S_n de **58b** en su estado monomérico. El espectro de emisión en estos disolventes muestra una banda principal, debida a la transición

electrónica S_1-S_0 , que es imagen especular de la banda obtenida en absorción y cuyo su máximo aparece a 605 nm, igualmente, también es posible observar un pequeño hombro de menor intensidad desplazado batocrómicamente (alrededor de 650 nm). Por otro lado, al emplear disolventes como el MCH y el hexano, que habitualmente favorecen la agregación, es posible observar ciertos cambios en las bandas de absorción UV-visible y emisión de fluorescencia, lo que sugiere que en estos disolventes tiene lugar una agregación supramolecular. En estas condiciones experimentales, los espectros de absorción muestran una banda principal alrededor de los 599 nm y la estructura vibracional, que aparece a menor longitud de onda, se simplifica respecto a la observada para la especie monomérica. Asimismo, en emisión de fluorescencia se observa cómo, pese a existir poca variación en el máximo de la banda (alrededor de los 608 nm), la forma de la banda cambia respecto a la de la especie monomérica.

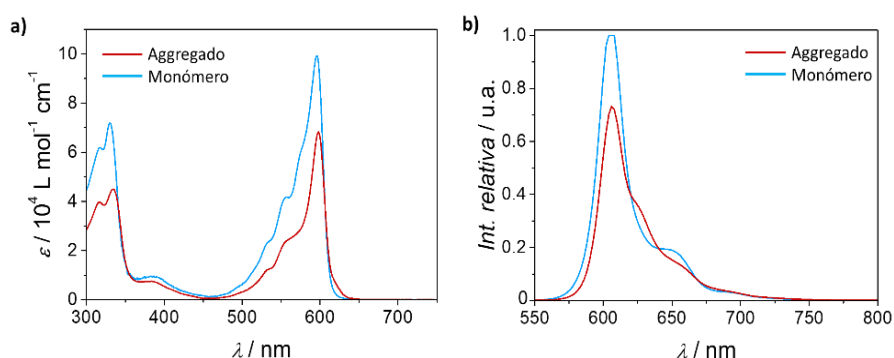


Figura 3.67. Espectros de absorción UV-visible **(a)** y de emisión de fluorescencia **(b)** de las diferentes especies que se observan durante la agregación del BODIPY **58b**.

Para determinar la forma y posición de las bandas de absorción y emisión de fluorescencia del estado de mayor agregación supramolecular se midieron los espectros de absorción UV-visible y de emisión del BODIPY **58b** en *thin film* (**Figura 3.68**). Los espectros de absorción y emisión obtenidos muestran que las bandas correspondientes al estado sólido son diferentes a las observadas para el estado agregado en disolución, lo que sugiere que en disolución no se consigue obtener una especie totalmente agregada. En estado sólido, el máximo de la banda de absorción aparece a 613 nm, presentando un intenso hombro desplazado hipsocrómicamente (571 nm); mientras que la banda de emisión, imagen especular de la observada en absorción, muestra su máximo a 712 nm. Comparativamente, la especie monomérica presentaba su máximo de absorción a 595 nm y su máximo de emisión de fluorescencia a 605 nm. El gran desplazamiento batocrómico que se observa para las bandas de absorción y emisión obtenidas para **58b** en *thin film* respecto a las de la especie monomérica parece indicar que este BODIPY, como sucedía con **58a**, forma agregados de tipo J, contrariamente a lo que sucedía con el BODIPY lineal **XXXIV** que formaba agregados tipo H.

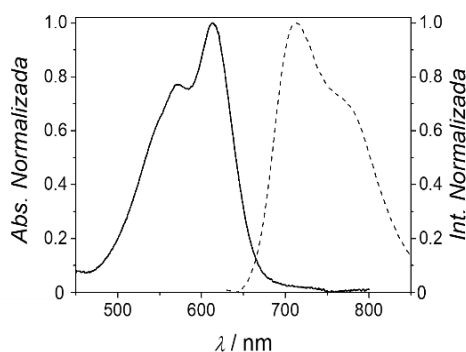


Figura 3.68. Espectros de absorción UV-visible (línea sólida) y de emisión de fluorescencia (línea discontinua) del BODIPY **58b** en *thinfilm*.

Persiguiendo estudiar el mecanismo de polimerización supramolecular de la formación del agregado supramolecular de **58b**, se llevaron a cabo experimentos VT-UV-visible. Inicialmente, se procedió a calentar desde 20 a 90 °C una muestra 10 μM de **58b** en MCH, disolvente en el que se observaba la especie agregada en disolución, midiéndose los espectros de absorción y emisión a estas dos temperaturas. Sin embargo, a esta concentración parecía que la agregación en la muestra era limitada por lo que se repitió el experimento aumentando la concentración de **58b** hasta 20 μM, cuyos espectros de absorción y emisión de fluorescencia compartían más semejanzas con los del agregado total registrados en estado sólido. Este experimento permitió identificar los cambios espectroscópicos en absorción y emisión de fluorescencia debidos a la desagregación de la muestra por efecto de la temperatura. De esta manera, al analizar los espectros registrados (**Figura 3.69**) se pudo observar una clara evolución en las bandas de absorción UV-visible, y en las de emisión de fluorescencia, desde las de la especie agregada (20 °C) al estado monomérico (90 °C). Asimismo, con este experimento también comprobó que, una vez había tenido lugar la transformación del agregado al monómero por efecto de la temperatura, el proceso de autoensamblaje de **58b** resultaba ser reversible, pudiendo obtenerse de nuevo la especie agregada al volver enfriar la muestra desde 90 °C a 20 °C.

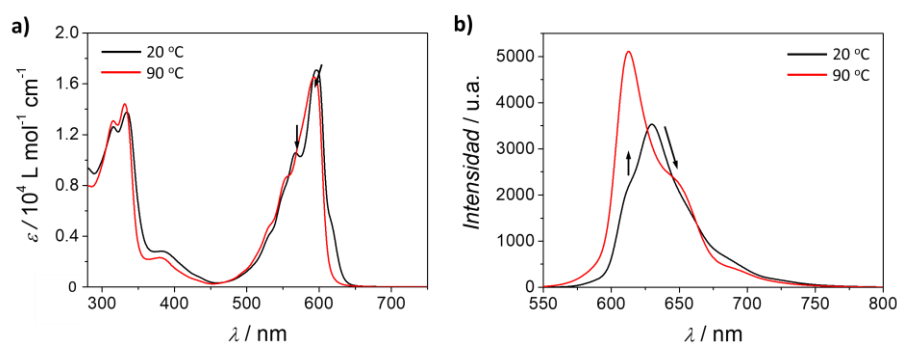


Figura 3.69. Espectros de absorción UV-visible (**a**) y de emisión de fluorescencia (**b**) del estudio a diferentes temperaturas del BODIPY **58b** a 20 μM en MCH.

Una vez estudiados los cambios espectroscópicos de **58b** al realizar variaciones de temperatura, se realizaron experimentos a temperatura variable en UV-visible (VT-UV-visible) en MCH para de estudiar el mecanismo de polimerización supramolecular del BODIPY. Con este fin, se midieron diferentes curvas de enfriamiento entre 283 y 363 K, a la velocidad de 1 K/min, para diferentes concentraciones del BODIPY **58b**, en las que se registraban los cambios de absorción de la muestra a una determinada longitud de onda (620 nm) frente a la variación de la temperatura. Como se comentó con anterioridad, la forma de estas curvas de enfriamiento permitiría identificar qué tipo de mecanismos de agregación tiene lugar. Sin embargo, las curvas

obtenidas en estos experimentos (**Figura 3. 70**), representadas como grado de agregación (α_{agg} , calculado según la **Equation V.9**) frente a la temperatura, están incompletas y no muestran el final del proceso de agregación, lo que impide identificar el mecanismo de polimerización supramolecular que tiene lugar durante la agregación de **58b**. Este resultado es consecuente con lo que se ha observado con anterioridad, ya que las medidas realizadas en *thin film* para **58b** revelaban que no era posible alcanzar un estado de agregación total en disolución.

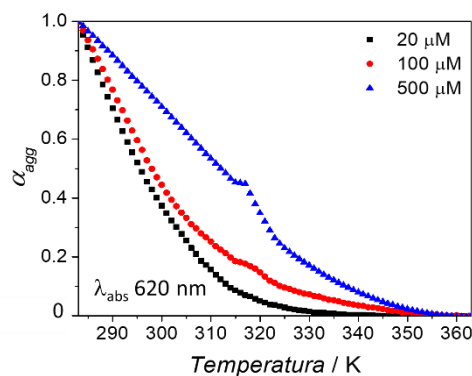


Figura 3. 70. Curvas de enfriamiento (α_{agg} vs temperatura) obtenidas al monitorizar la absorbancia de **58b** a 620 nm frente a la temperatura para diferentes concentraciones (20 a 500 μ M)

Seguidamente, se realizó un experimento de ^1H -RMN a temperatura variable para evaluar la agregación supramolecular del sistema, buscando, a su vez, determinar qué zonas de la molécula interactúan entre sí y cuáles son las fuerzas supramoleculares que participan en el autoensamblaje de las unidades monoméricas dentro del agregado. El experimento VT-RMN de **58b** se realizó en MCH-d_{14} a 30 mM, midiendo espectros de RMN cada 5 $^{\circ}\text{C}$ entre las temperaturas de 10 y 90 $^{\circ}\text{C}$ (**Figura 3.71**). En este experimento, se observa como las señales de los protones de las cadenas laterales periféricas apenas sufren cambios al variar la temperatura. Sin embargo, al disminuir la temperatura (pasando del estado monomérico al agregado) el resto de las señales, excepto la de uno de los protones aromáticos del anillo fenilo central (coloreada en morado), sufren ensanchamiento y apantallamiento debido a la agregación de **58b**, como también sucedía para el derivado lineal **XXXIV**.²⁶⁶ Este desplazamiento de las señales de ^1H -RMN hacia campos altos cuando se produce el autoensamblaje supramolecular revela la existencia de interacciones π - π entre las moléculas en el estado agregado, estando especialmente involucrados en estas interacciones el núcleo del BODIPY y los anillos aromáticos de fenilo centrales de las posiciones *alfa*, pues las señales de protón relativas a estas regiones moleculares son las que más afectadas se ven en el estudio de RMN. Asimismo, cabe señalar que el hecho de que uno de los protones del anillo fenilo central (coloreado en morado) se esté desapantallando podría suponer que este protón aromático se encuentre fuera de las interacciones π - π convencionales, pudiendo estar interactuando en el agregado con algún grupo de otra molécula capaz de retirarle densidad electrónica (como, por ejemplo, un flúor del grupo BF_2 del núcleo BODIPY).

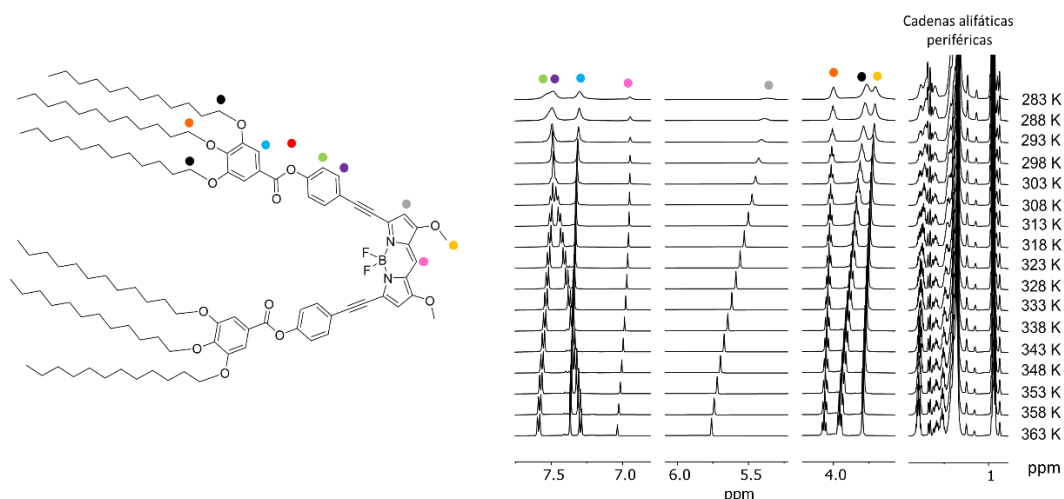


Figura 3.71. Estudio VT-RMN de **58b** (MCH-d₁₄, 500 MHz) realizado a la concentración de 30 mM del BODIPY **58b**, registrando espectros de RMN cada 5 K en el intervalo de temperaturas entre 283 K y 363 K.

Sorprendentemente, durante el estudio de agregación supramolecular de **58b** se observó que este compuesto, pese a su menor tendencia para agregar que **58a** y **XXXIV**, era capaz de formar geles fuertemente coloreados y con emisión fluorescente (emisión roja-naranja) en MCH y decano a alta concentración (alrededor de 25 mM). Sin embargo, esta gelificación no tenía lugar en disolventes como tetracloruro de carbono y tolueno, ni tampoco en disolventes desagregantes como el diclorometano, aunque se incrementase significativamente la concentración. Esta gelificación se debe a que durante el proceso de agregación supramolecular se produce la inmovilización de parte del disolvente en el entramado del agregado, lo que permite generar un material con mayor viscosidad. Los geles formados a partir de sistemas π , como BODIPYs, tienen un gran potencial ya que, debido a su extensa deslocalización de electrones π , pueden ofrecer interesantes propiedades electrónicas muy útiles para aplicaciones de transferencia electrónica,²⁷⁴ lo que podría suponer un campo de aplicación para **58b**.

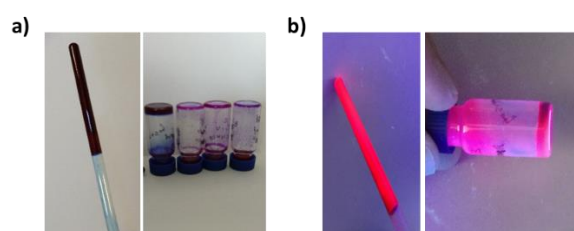


Figura 3.72. (a) Fotografías tomadas con luz ambiente para **58b** en MCH-d₁₄ (24 mM) y decano (27 mM) donde forma geles, y en CCl₄ (50 mM), tolueno (50 mM) y DCM (50 mM) donde no forma geles. **(b)** Fotografías tomadas a irradiación UV-visible de 366 nm para los geles de **58b** en MCH-d₁₄ (24 mM) y en decano (27 mM).

Para determinar la morfología y tamaño de los agregados formados por **58b** se realizaron estudios de AFM. Las muestras de AFM medidas se prepararon por *spin-coating*, depositando una pequeña alícuota de una disolución 10 μ M de **58b** en MCH, y utilizando como soporte HOPG (Highly Ordered Pyrolytic Graphite). En la **Figura 3.73**, se recogen algunas de las imágenes registradas por AFM para este compuesto. En ellas, se observan asociaciones entre entidades globulares de pequeño tamaño, la longitud de esas asociaciones es de 100-150 nm y su altura está por debajo de los 1.8 nm. Estos resultados contrastan con las estructuras fibrilares observadas para el BODIPY lineal **XXXIV**, estudiado por el grupo de Fernández,²⁶⁶ lo que

²⁷⁴ S. S. Babu, V. K. Praveen, A. Ajayaghosh, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1973–2129.

nuevamente denota diferencias en la agregación supramolecular entre nuestro BODIPY de geometría angular y el de geometría lineal.

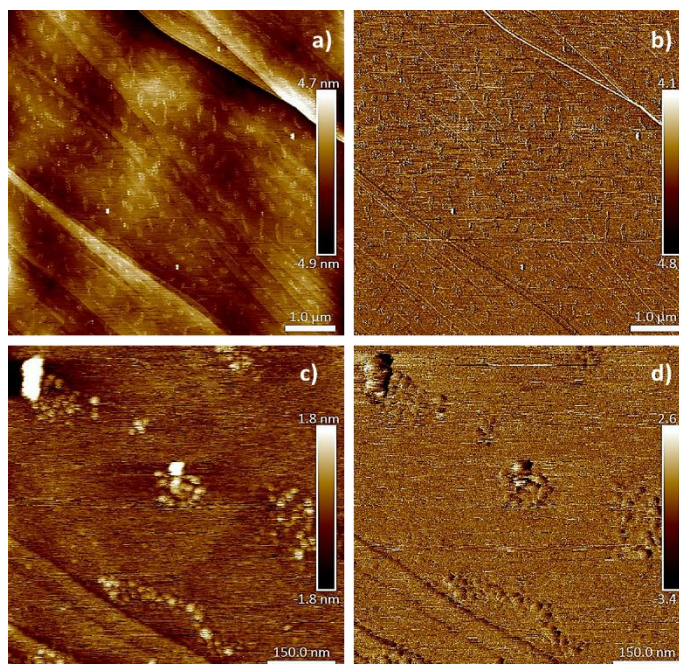


Figura 3.73. Imágenes AFM, de altura ((a) y (c)) y fase ((b) y (d)), de los agregados formados por **58b** en MCH. Las imágenes (c) y (d) corresponden a una mayor ampliación.

En definitiva, el estudio de la agregación supramolecular realizado para los BODIPYs **58a-b**, pese a ser aún preliminar, permite concluir que la geometría del monómero empleado parece afectar al proceso de polimerización supramolecular, observándose diferencias notables entre la agregación de los derivados lineales **XXXIII** y **XXXIV**, descritos por Fernández *et al.* y los BODIPY angulares **58a** y **58b** objeto de este estudio.

3.6. Resumen del capítulo.

En este capítulo, centrado en la síntesis de BODIPYs, sus propiedades y aplicaciones, se han explorado tres líneas de investigación diferentes con el fin de alcanzar los objetivos de trabajo propuestos.

La **primera línea de investigación** se ha centrado en el desarrollo de métodos sintéticos para la obtención de BODIPYs α -funcionalizados con grupos (hetero)arilo y etinil(arilo) mediante el empleo de reacciones de acoplamiento cruzado carbono-carbono, y el estudio de las propiedades fotofísicas y electroquímicas de estos derivados.

Las **metodologías de síntesis** desarrolladas en esta línea se han basado en dos aproximaciones diferentes: la pre- y la postfuncionalización (**Figura 3.74**).

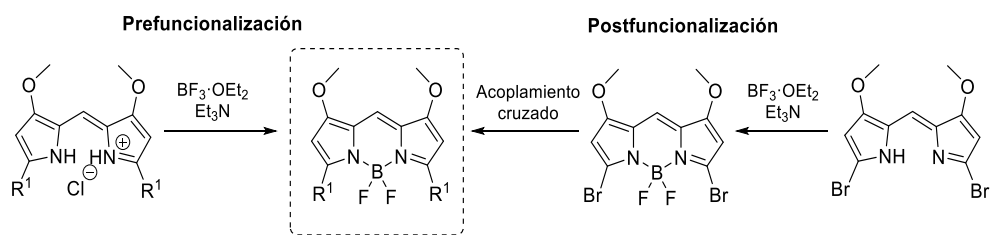


Figura 3.74. Metodologías de pre- y postfuncionalización exploradas para la obtención de BODIPYs simétricos α -funcionalizados.

La prefuncionalización se ha centrado en la síntesis de BODIPYs α -funcionalizados a partir de los correspondientes dipirrometenos, previamente preparados mediante reacciones de Suzuki-Miyaura y Sonogashira. La complejación de los dipirrometenos con trifluoruro de boroeterato, en presencia de trietilamina y en un medio anhidro, conducía a la formación de los BODIPYs buscados. Los rendimientos obtenidos con esta metodología fueron, en general, bastante bajos. No obstante, se observó como los factores electrónicos y estéricos tenían gran influencia en esta reacción de complejación, obteniéndose los BODIPYs con mejores rendimientos cuando existían grupos dadores de electrones en los anillos periféricos de los dipirrometenos precursores o cuando éstos tenían una estructura más abierta.

Por otro lado, las metodologías de postfuncionalización se basaron en el empleo del BODIPY **32** como precursor. Así, mediante la realización de acoplamientos de Suzuki-Miyaura y Sonogashira sobre este precursor se sintetizó una serie BODIPYs, alcanzándose rendimientos globales más elevados para este método que para la prefuncionalización. Los rendimientos de las reacciones de acoplamiento se veían notablemente influidos por la naturaleza y reactividad del ácido borónico empleado, viéndose favorecidos cuando estos reactivos presentaban una mayor nucleofilia. Asimismo, cabe señalar que la postfuncionalización con reacciones de Sonogashira del BODIPY **32**, al contrario de lo que sucedía en la síntesis de dipirrometenos mediante reacciones de Sonogashira sobre **25**, pudo conseguirse con alquinos de diferente naturaleza y alcanzándose elevados rendimientos.

Se realizó un **estudio conformacional** de los BODIPYs sintetizados por estas metodologías sintéticas en disolución mediante RMN y en estado sólido. En disolución, la mayoría de estos derivados mostraban interacciones a través del espacio entre los grupos CH de sus anillos aromáticos en *alfa* y los átomos de flúor del núcleo BF_2 del fluoróforo, lo que indicaba que, compuestos con anillos heterocíclicos periféricos, adoptaban de forma preferente una conformación *anti/anti*. Por otro lado, las estructuras en estado sólido de estos BODIPYs permitieron concluir que éstos presentaban una estructura similar a la de BODIPYs análogos descritos en la literatura: el núcleo pseudo-indacénico esencialmente plano y con los átomos de flúor perpendiculares, adoptando una disposición tetraédrica con el boro. Igualmente, en estas estructuras se observaba como los anillos aromáticos periféricos se encontraban parcialmente rotados, disponiéndose fuera del plano del núcleo del BODIPY para minimizar las repulsiones estéricas.

Por otro lado, se estudiaron las **propiedades fotofísicas** de los BODIPYs sintetizados, pudiendo observarse que estos compuestos presentaban las características espectrales típicas de este tipo de fluoróforos. Además, se realizó un estudio para evaluar el *efecto de las variaciones estructurales* en la fotofísica de los BODIPYs sintetizados. La introducción de grupos (hetero)aril y etinil(aril) en las posiciones *alfa* de estos fluoróforos produce fuertes desplazamientos batocrómicos en las bandas de absorción y emisión de fluorescencia respecto a las del dibromo-BODIPY **32**, así como un aumento en el desplazamiento de Stokes, debido a la

extensión de la conjugación del sistema cromofórico. No obstante, este efecto batocrómico es menos notable para los BODIPYs de la serie estudiada que para otros análogos descritos en la literatura con diferente sustitución en las posiciones C1/C7, lo que sugería que la presencia de grupos dadores de electrones en estas posiciones del núcleo del cromóforo podría promover un cierto desplazamiento hipsocrómico de las bandas de emisión y absorción del fluoróforo. En este punto, también se llevaron a cabo estudios cuantitativos, de acuerdo con los modelos de Kamlet-Taft y Catalán, para determinar matemáticamente el *efecto del disolvente* sobre las propiedades fotofísicas de estos compuestos. Los resultados revelaron que el modelo matemático más apropiado para estos estudios era el de Catalán. Además, la polarizabilidad y la acidez del disolvente eran los parámetros que mayor influencia tenían en las propiedades espectroscópicas de absorción y emisión de la serie de BODIPYs estudiada.

Los BODIPYs suelen presentar interesantes propiedades redox, por lo que en esta investigación decidimos realizar adicionalmente un **estudio electroquímico** para estudiar los procesos de transferencia de electrones y la química redox de dos de los BODIPYs sintetizados, uno de ellos dotado con sustituyentes dadores de electrones sobre los anillos aromáticos periféricos (**33b**) y otro con sustituyentes aceptores de electrones en estas posiciones (**33c**). Para el BODIPY **33b** se observó un CV con dos procesos cuasi-reversibles, uno en la región anódica (oxidación a -0.56 V y reducción a +0.46 V) y otro en la catódica (reducción a -1.54 V y oxidación a -1.46 V), generándose una especie anión radical en la reducción y un catión radical en la oxidación. Mientras, para el BODIPY **33c** la oxidación, de carácter reversible, tenía lugar a potenciales más anódicos (alrededor de +0.80 V) que en el caso de **33b**, mientras que la reducción, cuasi-irreversible, ocurría a potenciales menos catódicos (alrededor de -1.30 V). La evolución de los espectros de absorción y emisión a lo largo del barrido electroquímico también mostraba diferencias entre el comportamiento de los BODIPYs estudiados, aunque en ambos casos las variaciones espectroscópicas se debían a la formación/desaparición de las especies de anión y catión radical frente a la especie BODIPY. Por otro lado, los valores de los potenciales normales de reducción y los *band-gap*, calculados para **33b** y **33c** a partir de los procesos anódico y catódico, también son distintos para ambos compuestos, lo que pone de manifiesto que la electroquímica de ambos BODIPYs es diferente. Asimismo, la similitud entre los valores de los potenciales normales de reducción calculados para estos sistemas con un mismo proceso, independientemente del método empleado para realizar el cálculo, indica que existe una buena correlación entre los datos voltamperométricos y los de absorción UV-visible y de emisión de fluorescencia.

La **segunda línea de investigación** explorada en este capítulo de la tesis se centró más en el estudio de las reacciones de S_NAr como herramientas para la α -funcionalización de BODIPYs y la determinación de sus propiedades fotofísicas y anionofóricas.

En una **primera aproximación sintética** se exploraron las reacciones de S_NAr para la producción de BODIPYs 3,5-funcionalizados simétricos (**Figura 3.75**). Para ello, se pusieron a punto dos rutas sintéticas para generar BODIPYs α -funcionalizados con 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos (BODIPYs-click), unidos al núcleo del fluoróforo a través de sus posiciones 1 ó 4. Para obtener los primeros productos, inicialmente se puso a punto la síntesis de la 3,5-diazida BODIPY **37**, preparada por S_NAr de **32** con azida sódica, y posteriormente se evaluó el papel de este precursor en distintas reacciones de CuAAC. Tras la optimización de estas reacciones, se pudo determinar que la baja estabilidad de la diazida **37** mermaba notablemente el rendimiento para obtener los BODIPYs-click, que presentaban anillos de 1,2,3-triazol 1,4-disustituidos y estaban unidos al fluoróforo a partir de su posición 1. En una segunda estrategia sintética, se

quiso probar el potencial del 3,5-dietinil BODIPY **36** para la obtención de los otros regioisómeros de BODIPY con 1,2,3-triazoles en *alfa*. En esta ocasión se hizo reaccionar **36** con una diazida simétrica alquílica, persiguiendo generar un BODIPY-click macrocíclico. Sin embargo, la gran inestabilidad del precursor **36** mermó las posibilidades de esta ruta.

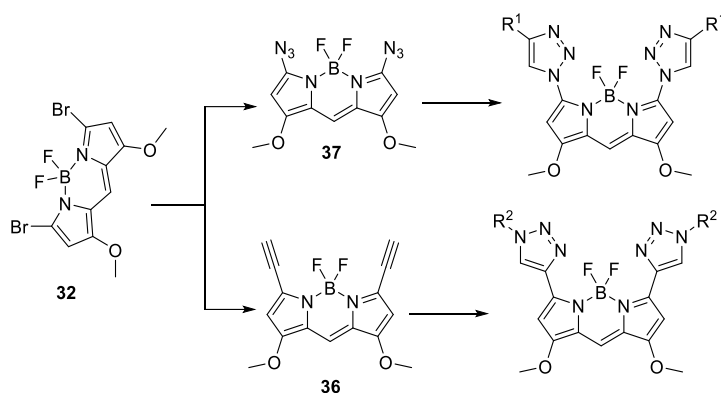


Figura 3.75. Rutas sintéticas exploradas para la obtención de BODIPYs-click.

La estructura de rayos X del BODIPYs-click **39** permitió determinar la *conformación espacial* predilecta en estado sólido para este tipo de derivados. Como sucedía para otros BODIPYs con anillos heterocíclicos periféricos en disolución (**33f** o **33g**), el derivado **39** adoptaba una conformación *anti/anti* preferente en estado sólido, donde los anillos en *alfa* de triazol aparecían girados respecto al plano del núcleo BODIPY, favoreciendo la interacción intramolecular de los grupos CH del triazol con los átomos de flúor del centro BF₂.

Tras realizar el estudio sintético y conformacional, también se estudiaron las *propiedades fotofísicas* de **39**. Este derivado presentaba las características espectroscópicas habitualmente observadas para BODIPYs y mostraba un fuerte desplazamiento batocrómico de las bandas de absorción y emisión respecto a las del dihalo-BODIPY **32**, al igual que un incremento en el desplazamiento de Stokes, debido al aumento en la conjugación del cromóforo. Por otro lado, el estudio mediante los modelos matemáticos de Kamlet-Taft y Catalán permitió determinar que los efectos de solvatocromismo sobre este derivado venían gobernados por la polarizabilidad y la acidez del disolvente para los desplazamientos de Stokes y en la emisión de fluorescencia de este fluoróforo, mientras que la dipolaridad y la basicidad afectaban más a la posición de los máximos de absorción. Además de estudiar sus propiedades fotofísicas, también se evaluaron las *propiedades anionofóricas* de **39**, con el fin de compararlas con las BODIPY tetrapirrólico **VIII** descrito en la literatura. Sin embargo, la menor fortaleza de los grupos CH de los 1,2,3-triazoles para generar enlaces de hidrógeno y coordinar aniones, provocaba que **39** fuese un transportador de aniones más pobre que **VIII**.

Un *segundo estudio sintético* se centró en testar otros agentes nucleófilos, como las aminas, en reacciones de S_NAr con **32** para la producción de BODIPYs α -funcionalizados asimétricos (**Figura 3.76**).

Una vez optimizadas las condiciones de estas reacciones, el resultado de emplear aminas primarias alifáticas y aromáticas era la obtención de los productos de monosustitución de **32**. La presencia de grupos fuertemente dadores en las posiciones C1/C7 del 3,5-dihalo BODIPY **32** provoca una cesión de carga hacia el sistema que rebaja la reactividad del precursor frente a reacciones de S_NAr. Así, aunque la primera reacción de sustitución puede tener lugar, la segunda estará desfavorecida al disminuir la reactividad de la segunda posición reactiva cuando se introduce el primer nucleófilo, pudiendo tener lugar la segunda sustitución únicamente cuando

se emplean agentes nucleófilos más fuertes. Pese a lo inconveniente de este resultado, pudimos demostrar que la obtención de los productos de monosustitución tiene un gran potencial para generar BODIPYs α -funcionalizados asimétricos mediante la realización de reacciones posteriores de acoplamiento cruzado sobre el producto de monosustitución.

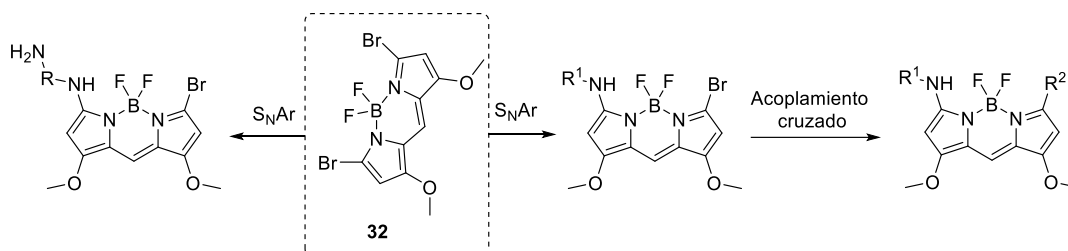


Figura 3.76. Reacciones de S_NAr exploradas para la síntesis de BODIPYs 3,5-funcionalizados asimétricos.

Para completar el estudio sintético de esta sección, se pusieron a punto otras metodologías sintéticas para llevar a cabo reacciones de S_NAr con diaminas, lo que ofrecería la posibilidad de preparar fluoróforos con restos amino-terminales de gran versatilidad. Tras una primera prueba en la que se hizo reaccionar **32** con una diamina simétrica, se observó que, pese a variar las condiciones experimentales, se obtuvo una mezcla entre el BODIPY amino-terminal y el DYEmer. Así, se demostró que la combinación en un mismo sustrato de aminas con diferentes nucleofilias era la opción más práctica para generar este tipo de BODIPYs con grupos amino terminales con un excelente rendimiento.

Los α -amino BODIPYs sintetizados a partir de estas metodologías sintéticas fueron *caracterizados química y fotofísicamente*. Sus características espectroscópicas, de nuevo, coincidían con las descritas habitualmente para este tipo de fluoróforos. Asimismo, la introducción de aminas en las posiciones *alfa* de los BODIPYs, grupos dadores de electrones, provocaba un desplazamiento hipsocrómico de las bandas de absorción y emisión de fluorescencia respecto a las de **32**. No obstante, este efecto era menos notable en aquellos BODIPYs preparados a partir de aminas aromáticas y en BODIPYs α -funcionalizados asimétricos con anillos (hetero)arílicos en la segunda posición halogenada. El rendimiento cuántico de fluorescencia de los 3-amino-5-bromo BODIPYs presentaba valores relativamente altos, gracias a la rigidez que aportan los enlaces de hidrógeno intramoleculares que pueden tener lugar entre los grupos NH de las aminas y los átomos de flúor del grupo BF_2 en el sistema. Asimismo, los mayores desplazamientos de Stokes y anchos de bandas que se observan para los derivados BODIPY-amina se justifican por el acoplamiento electrónico de fotones del sistema. Por último, el estudio del efecto del disolvente en las propiedades fotofísicas de estos derivados reveló que, como ocurría para otros compuestos análogos en la literatura, las características espectrales de estos BODIPYs se ven influidas de un modo mayoritario por la polarizabilidad del disolvente.

Para acabar esta sección, y aprovechando el bagaje sintético previamente explorado, se diseñó y sintetizó el *BODIPY-tambjamina 49*, con el fin de realizar una primera aproximación a la síntesis de anionóforos basados en productos naturales y equipados con un marcador fluorescente. Sin embargo, se encontraron diferentes problemas a lo largo de este estudio. En primer lugar, la síntesis de **49** requería el empleo de medio ácido, lo que resultó ser poco compatible con la conservación del grupo BF_2 del BODIPY y mermó el rendimiento de la reacción. Por otro lado, tanto la fluorescencia como la capacidad transportadora de aniones de **49** resultaron ser bastante bajas, aspectos que resultarían inconvenientes para la aplicación buscada. A pesar de estos resultados negativos, en futuros estudios podrían plantearse otros diseños en base a **49** en los que, por ejemplo, se introdujesen nuevas funcionalidades a través

realizados en AFM permitieron obtener información sobre el tamaño y morfología del Agg.I, así como sobre el grado de polidispersidad de esta especie supramolecular.

Contrariamente, el estudio preliminar de la agregación supramolecular del BODIPY **58b** revelaba que este derivado generaba un único tipo de agregado supramolecular. Además, los resultados sugerían que en disolución no se conseguía obtener la especie totalmente agregada de este BODIPY. Los estudios de VT-UV-visible apoyaban esta teoría ya que, al incrementar la temperatura se lograba la desagregación de la muestra, pero en las curvas de enfriamiento no se observaba el plató al no alcanzarse el estado totalmente agregado de **58b**. Como sucedía para **58a**, los resultados del experimento VT-¹H-RMN permitieron obtener información sobre las interacciones supramoleculares que participan en el autoensamblaje de **58b** y el modo en que las unidades monoméricas podrían estar asociándose dentro del agregado. En este caso, el apantallamiento de las señales de ¹H-RMN al agregar parece ser indicativo de la existencia de interacciones π - π entre el núcleo del BODIPY y los anillos aromáticos de fenilo centrales de las posiciones *alfa* de las unidades monoméricas en el agregado. Por último, el estudio de AFM de este compuesto reveló que la morfología de los agregados formados por **58b** es diferente a la de la especie Agg. I de **58a** y también a lo observado para el derivado lineal **XXXIV**, observándose la formación de pequeñas asociaciones globulares. Igualmente, cabe señalar que, pese a su menor capacidad de agregación, **58b** era capaz de generar geles a elevada concentración en MCH y decano, lo que abre un gran campo de aplicación para este derivado.

Pese a su carácter preliminar, estos estudios de agregación supramolecular de **58a** y **58b** permiten concluir que la geometría del monómero empleado afecta notablemente al proceso de polimerización supramolecular, observándose diferencias notables entre la agregación de los derivados lineales **XXXIII** y **XXXIV** descritos por Fernández *et al.* y los BODIPY angulares **58a** y **58b**.

CONCLUSIONES

Conclusiones del capítulo 1:

Es posible preparar distintos compuestos conteniendo núcleos pirrolil-furano inspirados en el compuesto natural roseofilina. La sustitución en la posición C3 del anillo de furano de estos derivados influye notablemente en su reactividad y en la estabilidad de los productos obtenidos.

La introducción de anillos de furano en estas estructuras, en lugar de núcleos pirrol o indol, heterociclos incluidos en la estructura de muchos compuestos tipo tambjamina y prodigiosina; hace que estos compuestos no presenten buenas propiedades como anionóforos.

Conclusiones del capítulo 2:

Las reacciones de autocondensación de 5-(hetero)aril-2-carbaldehídos pirrólicos, preparados a partir del correspondiente aldehído pirrólico bromado mediante acoplamiento cruzado, constituye una metodología sintética apropiada para la obtención de dipirrometenos α -funcionalizados simétricos. Alternativamente, el acceso a estos sistemas puede realizarse a partir de un dipirrometeno α -dibromado, obtenido por autocondensación del aldehído pirrólico bromado precursor, mediante reacciones de acoplamiento cruzado. Estas estrategias constituyen una herramienta versátil para acceder a una variedad importante de este tipo de sistemas tetra(hetero)arílicos.

El estudio las propiedades fotofísicas de estos compuestos revela que, aunque estos compuestos presentan absorciones muy intensas, son débilmente fluorescentes. Asimismo, se ha demostrado que las características espectroscópicas de los dipirrometenos podían modularse racionalmente mediante variaciones estructurales de los compuestos, al modificar su estado de protonación, y por efecto de la concentración o el disolvente.

Las propiedades anionofóricas de estos derivados fueron testadas en modelos de vesículas de fosfolípidos, revelando que la actividad de algunos de estos anionóforos era buena, aunque en todos los casos muy inferior a la observada para derivados tetra(hetero)arílicos descritos en la literatura que únicamente contienen anillos pirrólicos en su estructura.

Conclusiones del capítulo 3:

Se ha demostrado la utilidad del α -dibromo BODIPY para la obtención de *meso*-H BODIPYs α -funcionalizados:

- i. Se demostró que las reacciones de acoplamiento carbono de Suzuki-Miyaura y Sonogashira son herramientas versátiles para la postfuncionalización simétrica de BODIPYs en *alfa* con buenos rendimientos, pudiendo además determinarse la influencia de los factores electrónicos en la reactividad de los ácidos borónicos de las reacciones de Suzuki.
- ii. Se desarrollaron metodologías de S_NAr para la obtención de dos familias de BODIPYs:
 - *Click-BODIPYs*: una primera metodología se basó en la síntesis de una 3,5-diazida BODIPY, posteriormente empleada como precursor en reacciones de CuAAC para obtener BODIPYs simétricos con anillos de 1,2,3-triazol 1,4-disustituidos en *alfa*, unidos al fluoróforo por su posición 1. En una segunda aproximación se empleó un 3,5-dietinil BODIPY como precursor de la CuAAC, obteniéndose un BODIPYs-click macrocíclico donde los anillos de triazol se unían a través de su posición 4 al fluoróforo.

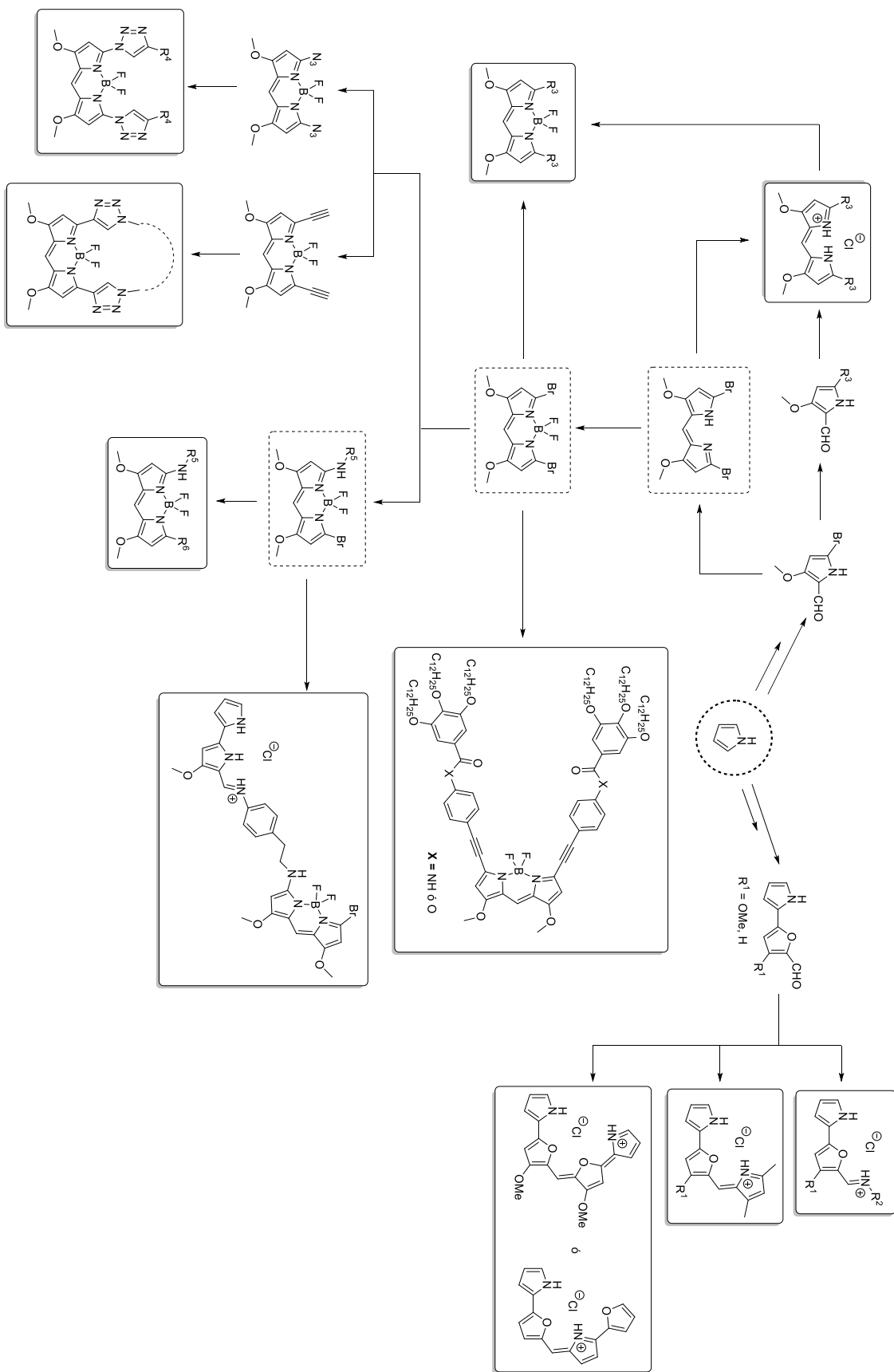
- *Amino-BODIPYs*: en las reacciones de S_NAr también se emplearon aminas como agentes nucleófilos, logrando obtenerse únicamente amino-BODIPYs monosustituídos dada la baja reactividad del dibromo-BODIPY. La obtención de los productos de monosustitución abrió la puerta a la síntesis de BODIPYs asimétricos, que podían prepararse fácilmente mediante la realización de reacciones de acoplamiento cruzado a partir del correspondiente 3-amino-5-bromo BODIPY. Del mismo modo, también se optimizó la síntesis de BODIPYs con grupos amino terminales, para lo que se emplearon como nucleófilos diaminas con grupos aminas diferentemente reactivos.

El estudio de las propiedades fotofísicas de las series de BODIPYs preparadas permitió demostrar que estos compuestos presentan las características espectroscópicas típicas de este tipo de fluoróforos. Estas propiedades fotofísicas se ven influenciadas tanto por variaciones en la estructura de los fluoróforos como por el efecto de las propiedades del disolvente, factor que se evaluó cuantitativamente mediante modelos matemáticos (Kamlet-Taft y Catalán).

Por otro lado, se estudiaron mediante técnicas de espectroelectroquímica dos derivados α -diaril BODIPYs con sustituyentes con diferente naturaleza electrónica. Los dos BODIPYs estudiados presentaron una química redox activa, aunque mostraron procesos diferentes durante su oxidación y reducción: el BODIPY dotado con grupos aceptores de electrones en su estructura presentaba una oxidación a potenciales más anódicos y de carácter más reversible que en el caso del BODIPY con grupos dadores, mientras que la reducción resultó ser casi irreversible para ambos derivados apareciendo a potenciales menos catódicos en el caso del BODIPY con menor densidad electrónica en su estructura. Adicionalmente, mediante distintos cálculos computacionales también se calcularon los valores de los potenciales normales de reducción y los *band-gap* para ambos compuestos, observándose una gran coherencia y correlación entre los resultados teóricos y experimentales.

Las propiedades anionofóricas de los sistemas BODIPY estudiados son pobres, aunque la metodología desarrollada es apta para equipar anionóforos con este tipo de etiqueta fluorescente.

Por último, se prepararon dos BODIPYs α -funcionalizados simétricos, con una extensa superficie π y funcionalización con grupos amida o éster, para estudiar sus procesos de autoensamblaje supramolecular. En este estudio se pudo observar cómo la naturaleza angular de estos sistemas hace que presenten una agregación supramolecular diferente a sus análogos lineales descritos en la literatura. Además, también se pudo demostrar cómo la inclusión de una funcionalización tipo amida o éster también influye de forma notable en la polimerización supramolecular de estos compuestos.



CONCLUSIONS

Conclusions of chapter 1:

It is possible to prepare different compounds containing pyrrolyl-furan core inspired by the natural compound rosephilin. The substitution at the C3 position of the furan ring of these derivatives has a significant influence on the reactivity and the stability of the obtained products.

The introduction of furan rings in these structures, replacing the pyrrole or indole, heterocycles found in the structure of many tambjamine and prodigiosin-like compounds diminished their anionophoric properties to a great extent.

Conclusions of chapter 2:

Self-condensation reactions of pyrrole 5-(hetero)aryl-2-carbaldehydes, prepared from the corresponding brominated pyrrole-aldehyde by cross-coupling, constitute a suitable synthetic methodology to obtain symmetrical α -functionalized dipyrromethenes. Alternatively, these systems can be accessed from the α -dibrominated dipyrromethene, obtained by the autocondensation of a brominated pyrrole-aldehyde using as precursor, via cross-coupling reactions. These strategies constitute a versatile tool to access an important variety of this type of tetra(hetero)aryl systems.

The study of photophysical properties of these compounds reveals that, although these compounds show very intense absorptions, they are weakly fluorescent. It has also been shown that the spectroscopic characteristics of dipyrromethenes could be rationally modulated by means of structural variations of the compounds, by changing their protonation state as well as by concentration or solvent effects.

The anionophoric properties of these derivatives were tested in model phospholipid vesicle models, revealing that the activity of some of these anionophores was good, albeit in all cases much lower than that observed for the benchmark tetraheterocyclic derivative containing only pyrrole rings in its structure.

Conclusions of chapter 3:

The usefulness of an α -dibromo BODIPY for obtaining α -functionalized *meso*-H BODIPYs has been demonstrated in this section:

- i. The Suzuki-Miyaura and Sonogashira cross-coupling reactions were shown to be versatile tools for the symmetric post-functionalization of BODIPYs in their α -position with good yields. The influence of electronic factors on the reactivity of the boronic acids in the Suzuki reactions could be determined.
- ii. S_NAr methodologies were developed to obtain two families of BODIPYs:
 - *Click-BODIPYs*: a first methodology was based on the synthesis of a 3,5-diazide BODIPY, which was subsequently employed as precursor in CuAAC reactions to obtain symmetric α -disubstituted BODIPYs with 1,4-disubstituted rings of 1,2,3-triazole, linked to the fluorophore by its 1-position. In a second approach, a 3,5-diethynyl BODIPY was used as a CuAAC precursor, yielding macrocyclic BODIPYs-click where triazole rings were linked through their 4-position to the fluorophore.

- *Amino-BODIPYs*: amines were also used as nucleophilic reagents in S_NAr reactions, obtaining only monosubstituted amino-BODIPYs due to the low reactivity of the dibromo-BODIPY precursor. Monosubstitution products allow to synthesize asymmetric BODIPYs, which could be easily prepared by performing cross-coupling reactions from the corresponding 3-amino-5-bromo BODIPY. Similarly, the synthesis of BODIPYs with amino-terminal groups was also optimized, for which diamines with differentially reactive amine groups were used as nucleophiles.

The study of photophysical properties of the prepared BODIPYs derivatives showed that these compounds exhibit the typical spectroscopic characteristics of these fluorophores. Their photophysical properties were influenced by variations in the structure of the fluorophores and by the effect of the solvent properties, factor that was quantitatively evaluated with mathematical models (Kamlet-Taft and Catalán).

Two α -diaryl BODIPYs derivatives, with substituents of different electronic nature, were studied by spectroelectrochemical techniques. Both BODIPYs showed an active redox chemistry, although they displayed different processes during their oxidation and reduction processes: the BODIPY with electron-acceptor groups in its structure showed a more anodic and reversible oxidation potential than the BODIPY with electron-donor groups in its structure. For both compounds, the reduction was almost reversible, but appearing at less cathodic potentials in the case of the BODIPY with a lower electron density. Additionally, different computational calculations were carried to determine the values of the normal reduction potentials and the *band-gap* of both compounds. The calculated results showed the coherence and correlation between the theoretical and experimental values.

The anionophoric properties of the studied BODIPY systems were poor. However, the methodology developed is suitable to build anionophores including this type of fluorescent label.

Finally, two symmetric α -functionalized BODIPYs, with an extended surface area and bearing with amide or ester groups, were prepared to study their supramolecular self-assembly processes. The study revealed that the angular nature of these systems results in a different supramolecular aggregation compared to their linear analogues described in the literature. In addition, it was also possible to demonstrate how the inclusion of an amide or ester functionalisation also has a significant influence on the supramolecular polymerization of these compounds.

EXPERIMENTAL PART

V.1. General information.

All reactions involving air sensitive compounds were carried out under a nitrogen atmosphere (99.99%). Oxygen was evacuated and purged with nitrogen and deoxygenation processes were carried out by bubbling with a continuous nitrogen flow.

Starting reagents and solvents.

Starting materials and solvents were obtained from commercial suppliers (Sigma Aldrich, Apollo, TCI, Alfa Aesar, Fluorochem, VWR...) and used without further purification. Dry solvents were bought and used directly (dichloromethane or acetonitrile) or dried by standard methods from commercial solvents (tetrahydrofuran). For spectroscopic measurements (absorbance and fluorescence) HPLC grade solvents were used.

Chromatography.

TLC analysis was performed on aluminium-backed plates coated with silica gel 60 with F254 indicator or plastic TLC plates coated with aluminium oxide 60 neutral with F254 indicator; the plates were visualized under 254 or 366 nm light, and/or by staining with phosphomolybdic acid (10%) in ethanol and subsequent heating. Flash column chromatography was carried out in silica gel 60, 230–350 mesh ASTM; or aluminium oxide 90 activated, neutral, -60 mesh powder, Brockman grade I, 58 Å.

Instrumental techniques.

Nuclear Magnetic Resonance:

NMR spectra were recorded on a Varian Mercury-Plus 300 MHz, Varian Inova-400 MHz, Bruker BVT3000 300 MHz. Just for **58a-b** were used Bruker Advance II 400 MHz, Agilent DD2 500 MHz or Agilent DD2 600 MHz spectrometers. Chemical shifts for ^1H NMR are reported in parts per million (ppm) using the residual solvent peak as reference. ^{13}C NMR spectra were recorded in the previously mentioned equipment using broadband proton decoupling. Chemical shifts for ^{13}C NMR are reported in ppm using the residual solvent peak as reference, multiplicities were determined by DEPT 135 experiments. Chemical shifts for ^{19}F are reported in ppm. Coupling constants are reported in Hz and splitting pattern abbreviations are: s = singlet, d = doublet; dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets, ddd = doublet of doublets of doublets, t = triplet, td = triplet of doublets, q = quartet, br = broad, m = multiplet. Bidimensional experiments (COSY, HMQC, HMBC and NOESY) were carried out in some cases to help in assignment of signals and determinate conformations.

Mass spectrometry:

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded using different mass spectrometers and techniques: Agilent 6545 Q-TOF using ESI(+), and Orbitrap LTQ XL using NSI-ESI(+) for **58a**. Results are reported as m/z (relative intensity).

X-Ray Diffraction:

Single Crystal X Ray Diffractometer Bruker D8 VENTURE Dual-source configuration. The solution and refinement of the structures were carried out with WinGX and/or OLEX2.²⁷⁵ Figures, tables and final files were generated with OLEX2. The .cif files, which show the information related to the methods and programs used in solution and refinement, and complementary material for each crystal structure are included in "Supplementary information" file.

Melting points:

Gallenkamp Melting Point Apparatus combined with a calibrated thermometer (0-250 °C, 1 °C). For the measurements not sealed capillaries were used. The values are not corrected.

UV-visible absorbance:

UV-visible spectra were recorded in HITACHI U-3900 UV-visible spectrophotometer. In case of **58a-b** JASCO V-770-ST UV-visible/NIR or V-750-ST UV-visible spectrophotometers were used.

Fluorescence:

Fluorescence emission spectra were recorded using a HITACHI F-7000 Fluorescence spectrofluorometer (equipped with stirrer). In the case of **58a-b** a JASCO FP-8500-Spectrofluorometer was used. Quantum yields, calculated by absolute method, were determined using Edimburgh Instruments FLS980 spectrometer with sphere as sample holder and REDPMT as detector.

FT-IR experiments:

FT-IR spectra of **58a-b** were registered in solution or thinfilm using a FT-IR-4600LE Fourier-Transform Infrared Spectrometer JASCO.

AFM images:

Images of **58a-b** were recorded using an AFM MultiMode 8-HR Bruker equipment.

Chloride Selective Electrode measurements:

Chloride concentration in transport experiments was recorded using a HACH console MM340 and a Chloride Selective Electrode 96 52 C HACH.

pH measurements:

HACH pHmeter 50 14 T.

Absorption and photoluminescence spectroelectrochemistry measurements:

UV-visible SPELEC (Metrohm-DropSens), which combines a potentiostat and a UV-Visible light source and spectrometer, were used to register the electrochemical signals together with the absorbometric signals. UV-visible bifurcated reflection probe (DRP-RPROBE, Metrohm-DropSens) was used to send the electromagnetic radiation from the light source to the solution adjacent to the working electrode and to collect the transmitted light from the sample to the spectrometer. For the photoluminescence measurements, a customized SPLEC equipment, with a LED diode to excite, was used instead de UV-visible source.

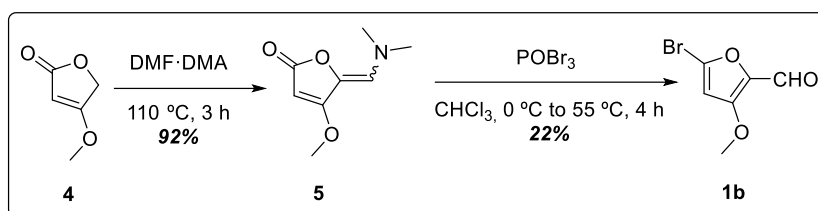
²⁷⁵ WinGX, MS-Windows: L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837-838; OLEX2: O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339-341.

V.2. Synthetic procedures and characterization.

Chapter 1. Roseophilin derivatives

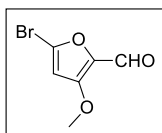
V.2.1. Syntheses of pyrrolyl-furan platforms.

V.2.1.1. Synthesis of 5-bromo-3-methoxy-2-furaldehyde.



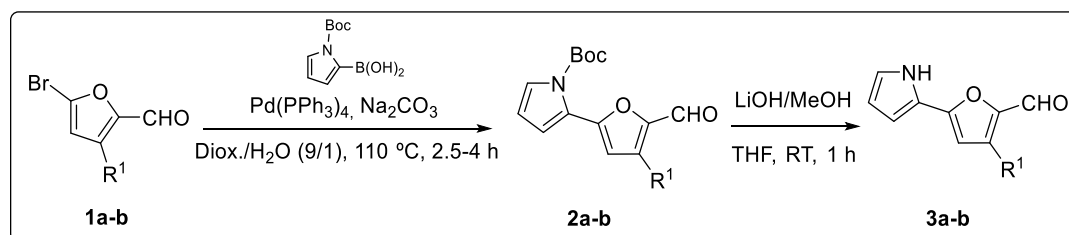
Compound **5** was prepared according to previously reported synthetic procedure and showed identical spectroscopic properties to that reported therein.⁸⁴ In a second step, a solution of phosphorous oxybromide (8.43 g, 29.3 mmol, 2.5 equiv.) in chloroform (10 mL) was added to **5** (2.00 g, 11.6 mmol, 1.0 equiv.) in chloroform (4 mL) at 0 °C. The mixture was stirred during 10 min at 0 °C and then it was heated 4 hours at 55 °C. On completion of the reaction, it was quenched with water and the organic layer was separated. The aqueous layer was adjusted to pH 14 with NaOH 2M and extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and evaporated to dryness. The residue was purified by column chromatography in silica gel using a mixture of ethyl acetate and hexane (8:2, v/v) as eluent to afford aldehyde (**1b**) as an instable solid in low yield (22%).

5-Bromo-3-methoxy-furan-2-carbaldehyde (**1b**)



Dark brown solid (22%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.48 (1H, s), 6.40 (1H, s), 3.95 (3H, s). Data matches that previously reported for this compound.⁸⁴

V.1.1.2. Synthesis of 5-(hetero)aryl-furan-2-carbaldehydes.



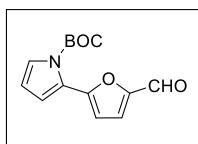
Preparation of aldehydes **3a** and **3b** involved two different synthetic steps that are a Suzuki-Miyaura cross-coupling, from **1a-b**, followed by a Boc-removal reaction.

For the first step, in a Schlenk flask the corresponding 5-bromo-2-furaldehyde (**1a-b**, scale: 11.1-7.8 mmol, 1.0 equiv.), *N*-Boc-pyrrole-2-boronic acid (1.1 equiv.) and Pd(PPh₃)₄ (0.1 equiv.) were subjected to three vacuum/nitrogen cycles. A deoxygenated mixture of 1,4-dioxane and water (9:1, v/v) was added to the Schlenk under inert atmosphere, followed by Na₂CO₃ (3.0 equiv.). The mixture was heated at 110 °C until the total consumption of the starting material. On complete the reaction, it was cooled, quenched with water and neutralized with HCl (38%)

to pH 7. The crude was extracted with ethyl acetate and the combined organic phases were dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The residue was purified by the appropriate procedure to obtain the corresponding product **2** in good yields (**General Suzuki-Miyaura cross-coupling protocol**).

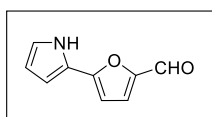
On the second step, to isolate the free-Boc product, the corresponding product **2** (4.2-2.4 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in tetrahydrofuran (0.2 g/mL) and a suspension of lithium hydroxide (10.0 equiv.) in methanol (0.2 g/mL) was added dropwise under nitrogen. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After this time, the solvent was removed and the resulting solid was re-dissolved in chloroform and washed with water. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated to dryness. The residue was purified by column chromatography in silica gel using a mixture of hexane and ethyl acetate as eluent to afford the corresponding aldehyde (**3a** or **3b**) in excellent yields (**General protocol for Boc-removal in pyrroles**).

5-(*N*-tert-Butoxycarbonyl-pyrrol-2-yl)-furan-2-carbaldehyde (**2a**)



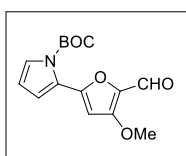
Purification by column chromatography on Al₂O₃ using a mixture of hexane and ethyl acetate (5:1, v/v) as eluent. Dark orange oil (75%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.49 (1H, s), 7.31 (1H, dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz), 7.19 (1H, d, *J* = 3.7 Hz), 6.68 (1H, d, *J* = 3.7 Hz), 6.56 (1H, dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz), 6.15 (1H, t, *J* = 3.3 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.8 (CH), 152.4 (Cq), 151.4 (Cq), 148.2 (Cq), 124.7 (CH), 123.2 (CH), 122.9 (Cq), 117.9 (CH), 111.3 (CH), 110.9 (CH), 84.4 (Cq), 27.4 (CH₃).

5-(1*H*-Pyrrol-2-yl)-furan-2-carbaldehyde (**3a**)



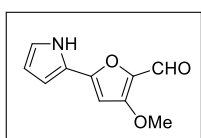
Purification by column chromatography in silica gel using a mixture of hexane and ethyl acetate (1:1, v/v) as eluent. Dark orange solid (90%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.50 (1H, s), 6.21 (1H, br s), 7.28 (1H, d, *J* = 3.8 Hz), 6.93 (1H, td, *J* = 2.7, 1.4 Hz), 6.69 (1H, ddd, *J* = 3.8, 2.7, 1.4 Hz), 6.53 (1H, d, *J* = 3.8 Hz), 6.31 (1H, dt, *J* = 3.6, 2.6 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 176.2 (CH), 154.2 (Cq), 150.5 (Cq), 122.1 (Cq), 121.3 (CH), 110.9 (CH), 110.2 (CH), 110.1 (CH), 105.1 (CH); HRMS (ESI) *m/z*: calcd. for C₉H₈NO₂ [M+H]⁺ 162.0555; found 162.0553; m.p. 122-124 °C.

5-(*N*-tert-Butoxycarbonyl-pyrrol-2-yl)-3-methoxy-furan-2-carbaldehyde (**2b**)



Purification by column chromatography on Al₂O₃ using a mixture of hexane and ethyl acetate (1:1, v/v) as eluent. Brown-green oil (70%). ¹H NMR (300 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm) 9.57 (1H, s), 7.48 (1H, dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz), 6.86 (1H, s), 6.71 (1H, dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz), 6.33 (1H, t, *J* = 3.4 Hz), 4.02 (3H, s), 1.51 (9H, s); ¹³C NMR (75 MHz, Acetone-d₆) δ (ppm) 172.6 (CH), 152.3 (Cq), 149.2 (Cq), 137.3 (Cq), 126.1 (CH), 124.1 (Cq), 119.0 (CH), 112.0 (CH), 101.5 (CH), 85.5 (Cq), 59.7 (CH₃), 27.7 (CH₃).

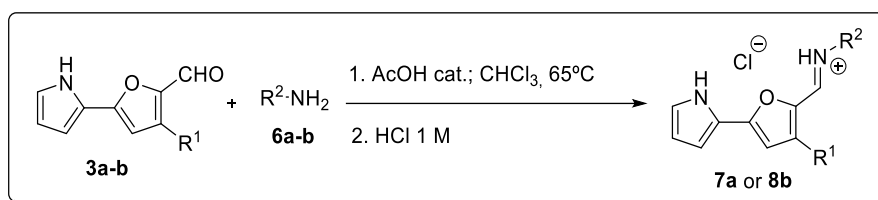
3-Methoxy-5-(1*H*-pyrrol-2-yl)-furan-2-carbaldehyde (**3b**)



Purification by column chromatography in silica gel using a mixture of hexane and ethyl acetate (1:1, v/v) as eluent. Dark green solid (80%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.44 (1H, s), 6.93 (1H, br s), 6.69 (1H, br s), 6.33 (1H, s), 6.30 (1H, br s), 3.96 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.3 (CH), 162.4 (Cq), 153.9 (Cq), 135.6 (Cq), 122.1 (CH), 121.9 (Cq), 110.9 (CH), 110.9 (CH), 93.6 (CH), 59.1 (CH₃); HRMS (ESI) *m/z*: calcd. for C₁₀H₉NO₃ [M]⁺ 191.0582; found 191.0564; m.p. 135-137 °C.

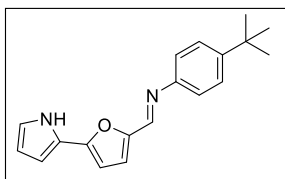
V.2.2. Synthesis of roseophilin derivatives: prodigiosin-, tambjamine-like and tetraheterocyclic compounds.

V.2.2.1. Tambjamine-like compounds.



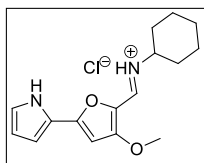
In a round bottom flask, the corresponding commercial amine (2.0 equiv.) was added to a solution of the corresponding furane-aldehyde (**3a-b**, scale: 0.8-0.6 mmol, 1.0 equiv.) in chloroform (10 mL). Then, acetic acid (100 μ L) was added and the reaction mixture was stirred at 65 $^{\circ}$ C until the starting material was consumed. Once the reaction had finished, the solvent was evaporated under reduced pressure and the crude was washed with HCl 1 M. The organic fractions were collected and dried over Na_2SO_4 . After evaporating to dryness, the residue was purified following different methods to obtain the corresponding tambjamine-like product (**7a** and **8b**) in good yields.

N-((5-(1*H*-Pyrrol-2-yl)furan-2-yl)methylene)-(4-*tert*-butyl)phenylamine (**7a**)



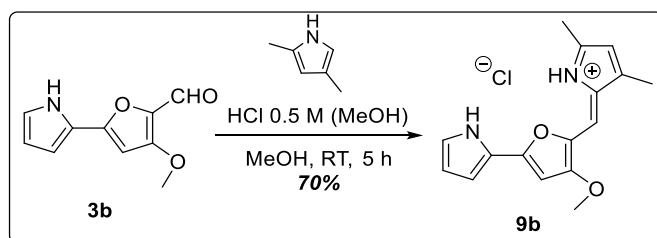
Purification by precipitation in a mixture of hexane and chloroform. Dark red solid (80%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 12.45 (1H, br s), 8.39 (1H, br s), 7.78-7.58 (2H, m), 7.41-7.26 (2H, m), 7.21 (1H, s), 6.79 (1H, br s), 6.50 (1H, br s), 6.30 (1H, br s), 1.24 (9H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.7 (Cq), 151.9 (Cq), 141.7 (Cq), 137.2 (CH), 135.7 (CH), 134.9 (Cq), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 121.3 (Cq), 119.1 (CH), 115.2 (CH), 112.1 (CH), 109.1 (CH), 34.7 (Cq), 31.1 (CH₃); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293.16538, found 293.16548; **m.p.** 155 $^{\circ}$ C (dec.). The protonated form appears in traces and it can be observed in the NMR spectra, only the signals of the free-base product has been dated.

(*E*)-*N*-((3-Methoxy-5-(1*H*-pyrrol-2-yl)furan-2-yl)methylene)cyclohexanaminium chloride (**8b**)



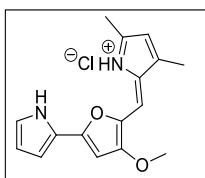
No purification process was necessary. Black solid (82%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 12.41 (1H, br s), 11.58 (1H, br s), 7.49 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 7.20-7.12 (1H, m), 6.82-6.75 (1H, m), 6.35-6.30 (1H, m), 6.27-6.20 (1H, m), 4.00 (3H, s), 3.57-3.34 (1H, m), 2.09-2.00 (2H, m), 1.9-1.6 (7H, m), 1.35-1.15 (5H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.5 (Cq), 160.2 (Cq), 137.7 (CH), 127.9 (Cq), 126.6 (CH), 121.2 (Cq), 114.5 (CH), 111.6 (CH), 93.0 (CH), 60.7 (CH₃), 59.8 (CH), 32.9 (CH₂), 24.9 (CH₂), 24.7 (CH₂); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 273.1598, found 273.1596; **m.p.** 87-89 $^{\circ}$ C.

V.2.2.2. Prodigiosin-like compounds.



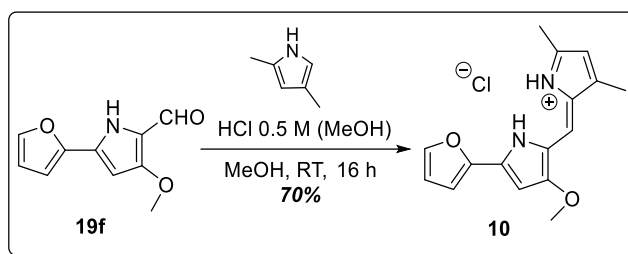
2,4-dimethyl-pyrrole (0.1 μ L, 1 mmol, 2.0 equiv.) was added to a deoxygenated solution of aldehyde **3b** (0.10 g, 0.5 mmol, 1.0 equiv.) in methanol (5 mL) under nitrogen. Then, HCl in methanol (0.5 M, 1.97 mL, 1 mmol, 2.0 equiv.) was added dropwise to the mixture. The reaction was stirred during under nitrogen at room temperature for 5 hours. After this time, the crude was concentrated to dryness and, then, the residue was purified by precipitation in a mixture of dichloromethane and diethyl ether. The resulting dark-green precipitate was filtered off in a plate to give the prodiginine-like product **9b** in high yield (70%).

(Z)-2-((3-Methoxy-5-(1*H*-pyrrol-2-yl)furan-2-yl)methylene)-3,5-dimethyl-2*H*-pyrrol-1-ium chloride (9b**)**



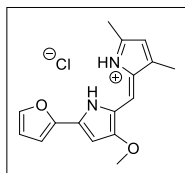
Dark green solid (70%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 14.26 (1H, br s), 12.72 (1H, br s), 7.45-7.40 (1H, m), 7.02-6.97 (1H, m), 6.92 (1H, s), 6.44 (1H, br s), 6.42-6.35 (1H, m), 6.14-6.11 (1H, m), 4.11 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.30 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 168.3 (Cq), 164.0 (Cq), 154.9 (Cq), 142.9 (Cq), 136.5 (Cq), 130.1 (CH), 126.2 (Cq), 120.9 (Cq), 118.9 (CH), 117.3 (CH), 113.1 (CH), 111.0 (CH), 95.0 (CH), 60.1 (CH_3), 15.4 (CH_3), 12.1 (CH_3); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ [M] $^+$

269.1285, found 269.1285; **m.p.** 184-186 $^\circ\text{C}$.



In a Schlenk flask a solution of aldehyde **19f** (0.30 g, 1.57 mmol, 1.0 equiv.)²⁷⁶ in degassed methanol (25 mL) were deoxygenated with several vacuum/nitrogen cycles. Then, 2,4-dimethylpyrrole (0.32 mL, 3.14 mmol, 2.0 equiv.) was added to the system with a syringe through septum and, subsequently, HCl in methanol (0.5 M, 6.3 mL, 3.14 mmol, 2.0 equiv.) was added dropwise to the mixture. The resulting orange solution was stirred under nitrogen at room temperature for 16 hours. After this time, methanol was removed by rotary evaporation and the crude was recrystallized in a mixture of dichloromethane and hexane (1:1, v/v). The resulting crystalline purple solid was filtrated *in vacuo* and washed with hexane to afford the prodiginine-like product **10** in high yield (70%).

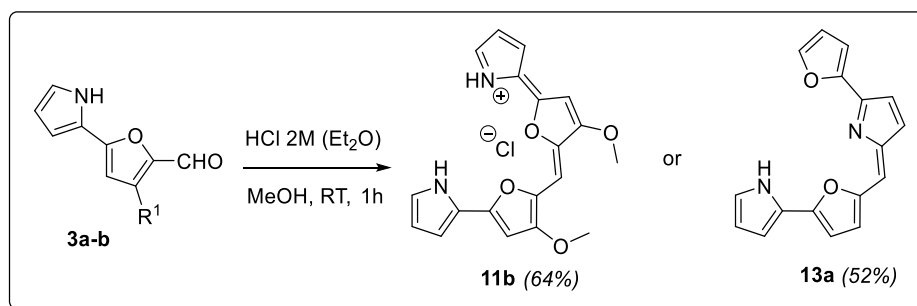
(Z)-2-((5-(furan-2-yl)-3-methoxy-1*H*-pyrrol-2-yl)methylene)-3,5-dimethyl-2*H*-pyrrol-1-ium chloride (10**)**



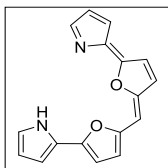
Dark-purple solid (70%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.78 (1H, br s), 13.23 (1H, br s), 8.41 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 7.15 (1H, s), 6.60 (1H, dd, $J = 3.7, 1.7$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 6.07 (1H, s), 3.99 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.29 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.3 (Cq), 152.9 (Cq), 145.7 (CH), 145.2 (Cq), 144.0 (Cq), 143.8 (Cq), 126.4 (Cq), 119.5 (Cq), 117.5 (CH), 116.7 (CH), 116.3 (CH), 113.8 (CH), 93.3 (CH), 58.9 (CH_3), 14.4 (CH_3), 12.1 (CH_3); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$

[M] $^+$ 269.1285, found 269.1289; **m.p.** 180-182 $^\circ\text{C}$ (dec).

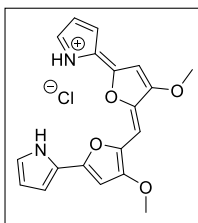
²⁷⁶ The preparation of pyrrole aldehyde **19f** is described on the next section of the epigraph.

V.2.2.3. Tetraheterocyclic compounds.

Syntheses of tetraheterocyclic compounds were carried out by modification of previously reported procedures.^{54,89} In a round bottom flask, the corresponding furan aldehyde (**3a-b**, scale: 0.15-0.30 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in methanol (5 mL). After deoxygenating this solution, HCl in diethylether (2.0 M, 2.0 equiv.) was added dropwise. The reaction was stirred at room temperature and monitored by TLC to detect the starting material consumption. On completion of the reaction, the solvent was evaporated under reduced pressure and purified by the appropriated procedure to afford the corresponding tetraheterocyclic derivative (**11b** or **13a**) in good yield.

2-(5-((Z)-((Z)-5-(2H-pyrrol-2-ylidene)furan-2(5H)-ylidene)methyl)furan-2-yl)-1H-pyrrole (13a)

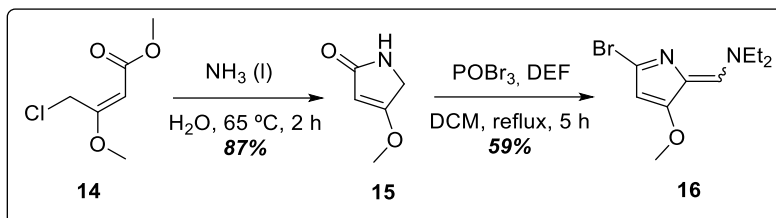
Purification by washing with diethyl ether. Dark blue solid (52%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.18 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 7.46 - 7.38 (2H, m), 7.33 (1H, d, *J* = 3.1 Hz), 7.29 (1H, d, *J* = 3.1 Hz), 7.24 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 7.22 (1H, d, *J* = 4.5 Hz), 6.76 (1H, d, *J* = 3.1 Hz); 6.55 - 6.47 (1H, m), 5.57 (1H, s); **m.p.** >250 °C (dec.)

(Z)-2-((Z)-4-Methoxy-5-((3-methoxy-5-(1H-pyrrol-2-yl)furan-2-yl)methylene)furan-2(5H)-ylidene)-2H-pyrrol-1-ium chloride (11b)

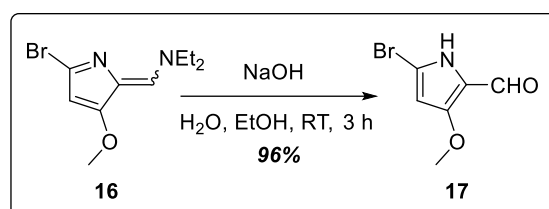
Purification by washing with diethyl ether. Dark green solid (64%). Chloride salt product: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 11.78 (2H, s), 7.26 (2H, br s), 6.87 (2H, d, *J* = 3.6 Hz), 6.63 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.36 (2H, dd, *J* = 3.6 Hz), 3.89 (6H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 169.3 (Cq), 163.7 (Cq), 136.8 (Cq), 129.5 (CH), 123.1 (Cq), 117.9 (CH), 114.0 (CH), 105.3 (CH), 96.6 (CH), 61.0 (CH₃); **HRMS (ESI)** *m/z*: calcd. for C₁₉H₁₇N₂O₄ [M]⁺ 337.1188, found 337.1183; **m.p.** 170-173 °C (dec.).

Free-base product: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7.33 (2H, br s), 7.08 (2H, br s), 6.84 (1H, s), 6.80 (2H, br s), 6.46 (2H, br s), 4.04 (6H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 169.2 (Cq), 163.6 (Cq), 136.8 (Cq), 129.5 (CH), 123.1 (Cq), 117.8 (CH), 113.9 (CH), 105.2 (CH), 96.6 (CH), 61.0 (CH₃).

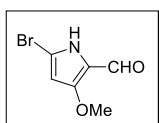
Chapter 2. Tetra(hetero)aryl compounds.

V.2.3. Syntheses of symmetric α -(hetero)aryl dipyrrometenes.V.2.3.1. Synthetic precursors of α -(hetero)aryl dipyrrometenes.

Products **15** and **16** were prepared according to previously reported synthetic procedures and showed identical spectroscopic properties to that reported therein.¹²³



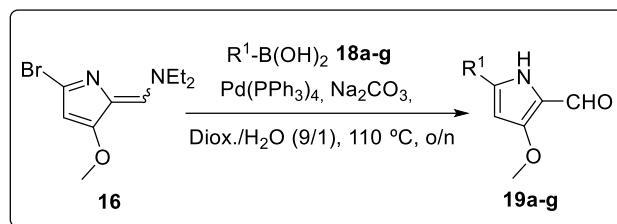
Hydrolysis of azafulvene **16** was carried out in a round bottom flask following the synthetic procedure described previously in literature.^{122b} To a solution of **16** (2.5 g, 9.6 mmol, 1 equiv.) in ethanol (20 mL) was added an aqueous solution of NaOH (4 M, 96.0 mmol, 24 mL, 10 equiv.) and the mixture was stirred at 85 °C for 3 hours. On completion the reaction, the crude was concentrated under reduced pressure and the residue was re-dissolved in water. After neutralization to pH 1-2 with HCl 36% (v/v), the mixture was extracted with dichloromethane. The combine organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to obtain pyrrole aldehyde **17** as a pale brown solid in an excellent yield (96%).

5-Bromo-3-methoxy-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (17)

Pale brown solid (96%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.43 (1H, br s), 9.36 (1H, s), 5.91 (1H, s), 3.85 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 192.9 (CH), 177.1 (Cq), 139.3 (Cq), 130.7 (Cq), 117.7 (CH), 77.2 (CH₃); HRMS (ESI) m/z: calcd. for C₆H₇BrNO₂ [M+H]⁺ 203.9660, found 203.9656; m.p. 144-146 °C. Product **17** was previously described on literature and its spectroscopic properties are identical to that reported therein.^{122b}

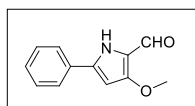
V.2.3.1.1. Cross coupling reactions.

A. Suzuki-Miyaura reactions: 3-Methoxy-5-aryl-1H-pyrrole-2-carbaldehydes.



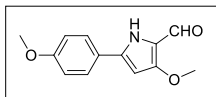
3-Methoxy-5-(hetero)aryl-1H-pyrrole-2-carbaldehydes were prepared in moderate to good yields with Suzuki-Miyaura cross-couplings by using **16** (0.97-0.76 mmol) as starting material. All the aryl boronic acids were commercial, except **18e** which was prepared by an acylation reaction.²⁷⁷ Standard protocol of Suzuki reaction was carried out in these syntheses (described previously in section “V.1.1.2. Synthesis of 5-(hetero)aryl-furan-2-carbaldehydes.” of experimental part).

3-Methoxy-5-phenyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (19a)



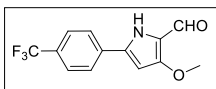
Purification by precipitation in a mixture of dichloromethane and hexane. Brown solid (52%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.60 (1H, br s), 9.53 (1H, s), 7.77 (2H, d, *J* = 7.1 Hz), 7.45-7.30 (3H, m), 6.17 (1H, s), 3.89 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.6 (Cq), 159.6 (Cq), 139.9 (Cq), 130.6 (Cq), 128.9 (CH), 128.9 (CH), 125.6 (CH), 119.7 (Cq), 93.1 (CH), 57.9 (CH₃); HRMS (ESI) *m/z*: calcd. for C₈H₁₂NO₂ [M+H]⁺ 202.0868, found 202.0860; *m.p.* 125-127 °C.

3-Methoxy-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (19b)



Purification by column chromatography in silica gel using a mixture of hexane and ethyl acetate (1:1, v/v) as eluent. Dark pink solid (80%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.15 (1H, br s), 9.50 (1H, s), 7.62 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.08 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.83 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.1 (CH), 160.3 (Cq), 159.7 (Cq), 139.9 (Cq), 127.0 (CH), 123.4 (Cq), 119.4 (Cq), 114.5 (CH), 92.5 (CH), 58.0 (CH₃), 55.5 (CH₃); HRMS (ESI) *m/z*: calcd. for C₁₃H₁₄NO₃ [M+H]⁺ 232.0974, found 232.0966; *m.p.* 136-138 °C.

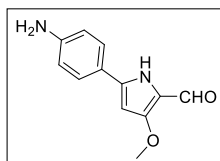
3-Methoxy-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (19c)



Purification by column chromatography in silica gel using a mixture of hexane and ethyl acetate (2:1, v/v) as eluent. Pale orange solid (20%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 9.45 (1H, s), 7.93 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.72 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 6.53 (1H, s), 3.95 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 176.3 (CH), 139.1 (Cq), 135.9 (Cq), 135.9 (Cq), 131.1 (q, ²*J* = 32.4 Hz, Cq), 127.1 (CH), 125.9 (q, ³*J* = 3.8 Hz, CH), 125.6 (q, ¹*J* = 271 Hz, Cq), 121.4 (Cq), 95.3 (CH), 58.7 (CH₃); HRMS (ESI) *m/z*: calcd. for C₁₃H₁₁F₃NO₂ [M+H]⁺ 270.0741, found 270.0742; *m.p.* 201-203 °C.

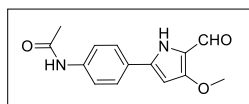
²⁷⁷ Acylation was carried out following this protocol: a solution of acetic anhydride (1.6 mmol, 0.15 mL) in dichloromethane (3 mL) was added dropwise to a mixture of 4-aminophenylboronic acid hydrochloride (1.4 mmol, 0.25 g) and triethylamine (3.0 mmol, 0.42 mL) in dichloromethane (3 mL) at 0 °C. After stirring for 30 min, the reaction was heated to room temperature and stirred for additional 4 hours. Then, the crude was filtered off and the precipitate was washed with dichloromethane to afford the product **18e** as a white solid (75%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 7.60 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.41 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 2.01 (3H, s). ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 170.4 (Cq), 140.2 (Cq), 134.2 (CH), 118.6 (Cq), 118.5 (CH), 22.5 (CH₃); HRMS (ESI) *m/z*: calcd. for C₈H₁₁BNO₃ [M+H]⁺ 180.0832, found 180.0831; *m.p.* 225-227 °C.

5-(4-aminophenyl)-3-methoxy-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (19d)



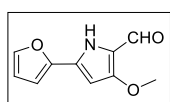
Purification by column chromatography in silica gel using a mixture of hexane and ethyl acetate (2:1, v/v) as eluent. Dark orange solid (35%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.45 (1H, s), 7.41 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.70 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.04 (1H, s), 3.90 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.7 (CH), 159.4 (Cq), 147.4 (Cq), 126.6 (CH), 120.7 (Cq), 118.8 (Cq), 115.2 (CH), 109.9 (Cq), 91.8 (CH), 57.9 (CH₃); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 217.0972, found 217.0973; **m.p.** 115-117 °C.

4-((5-Formyl-4-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)phenyl)acetamide (19e)



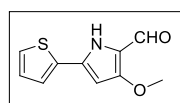
Purification by column chromatography in silica gel using a mixture of ethyl acetate and hexane (2:1, v/v) as eluent. Pale brown solid (70%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.74 (1H, br s), 10.10 (1H, s), 9.41 (1H, s), 7.83 (2H, s), 7.64 (2H, s), 6.48 (1H, s), 3.86 (3H, s), 2.06 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 173.1 (CH), 168.5 (Cq), 158.5 (Cq), 139.6 (Cq), 138.4 (Cq), 126.2 (CH), 125.3 (Cq), 118.9 (CH), 118.8 (Cq), 93.1 (CH), 57.9 (CH₃), 24.1 (CH₃); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 258.1004, found 258.0997; **m.p.** 244-246 °C.

5-(Furan-2-yl)-3-methoxy-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (19f)



Purification by column chromatography in silica gel using a mixture of hexane and ethyl acetate (2:1, v/v) as eluent. Brown solid (58%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 10.51 (1H, br s), 9.52 (1H, s), 7.44 (1H, dd, $J = 1.7, 0.7$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.47 (1H, dd, $J = 3.5, 1.8$ Hz, 1H), 6.11 (1H, s), 3.89 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.5 (CH), 159.3 (Cq), 146.4 (Cq), 143.0 (CH), 131.0 (Cq), 119.0 (Cq), 112.2 (CH), 108.3 (CH), 92.2 (CH), 58.1 (CH₃); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 192.0660, found 192.0658; **m.p.** 140-142 °C.

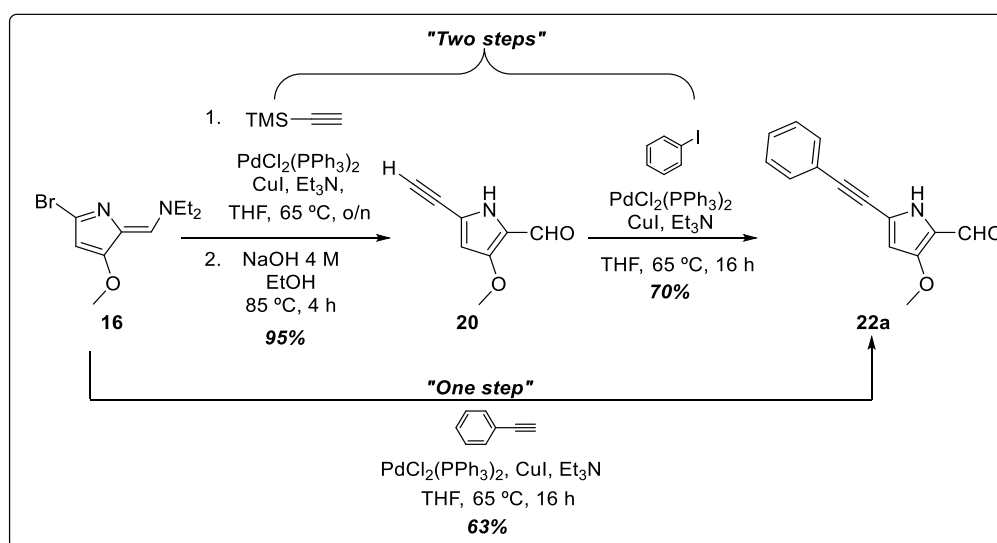
3-Methoxy-5-(thien-2-yl)-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (19g)



Purification by precipitation in a mixture of hexane and ethyl acetate. Brown solid (35%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 10.14 (1H, s), 9.52 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.12-7.05 (1H, m), 6.07 (1H, s), 3.91 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.3 (CH), 134.2 (Cq), 134.1 (Cq), 128.3 (CH), 126.0 (CH), 125.1 (CH), 119.14 (Cq), 110.0 (Cq), 93.5 (CH), 58.0 (CH₃); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 208.0432, found 208.0430; **m.p.** 150-152 °C.

B. Sonogashira reactions: 3-methoxy-5-(arylethynyl)-1H-pyrrole-2-carbaldehydes.

Two synthetic approximations were development to prepare pyrrole aldehyde **22a**:

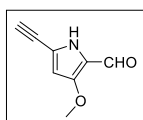


i. One-step method:

Phenylacetylene (0.13 mL, 1.15 mmol, 1.5 equiv.) was added to dropwise at 0 °C to a deoxygenated solution of **16** (0.2 g, 0.77 mmol, 1.0 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (11 mg, 0.015 mmol, 0.02 equiv.) and CuI (9.1 mg, 0.03 mmol, 0.04 equiv.) in tetrahydrofuran (2 mL) and triethylamine (161 μL, 1.15 mmol, 1.5 equiv.). After the addition of alkyne derivative, the reaction was heated 65 °C and stirred overnight. When Sonogashira coupling was concluded, the crude was filtered off through celite and the plate was washed thoroughly with tetrahydrofuran. Solvent was concentrated to dryness and the crude was purified by column chromatography in silica gel using a mixture of hexane and ethyl acetate (2:1, v/v) as eluent to afford **22a** (63%).

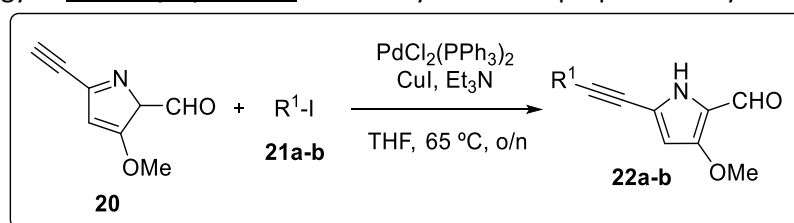
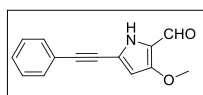
ii. Two-step method:

Product **16** (12.0 g, 46.3 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.65 g, 0.94 mmol, 0.02 equiv.) and CuI (0.36 g, 1.91 mmol, 0.04 equiv.) was purged with nitrogen in a Schlenk tube (several vacuum/nitrogen cycles). Then, deoxygenated dry tetrahydrofuran (25 mL) and triethylamine (9.6 g, 69 mmol, 1.5 equiv.) were added to the tube under nitrogen. Over this mixture, trimethylsilylacetylene (9.6 mL, 69 mmol, 1.5 equiv.) was incorporated dropwise at 0 °C. The reaction was heated at reflux and it was stirred at this temperature overnight under nitrogen. Then, the residue was re-dissolved in a mixture of ethanol (50 mL) and NaOH 4 M in water (116 mL). The mixture was stirred at 85 °C for 4 hours. After this time, the reaction was cooled, quenched with water and neutralized with HCl 36% (v/v) to pH 2. The solution was extracted with ethyl acetate and, subsequently, the organic layers were combined and dried over Na₂SO₄. After evaporating to dryness, the crude was purified by column chromatography in silica gel (using a gradient of dichloromethane and ethyl acetate as eluent) to obtain **20** with excellent yield (95%). Subsequently, second Sonogashira reaction was carried out. This reaction was performed by following the same protocol described on “one-step method” and product **20** (1.8 mmol, 1.5 equiv.) and phenylacetylene were employed as starting materials to afford **22a** (70%).

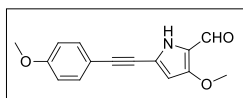
5-ethynyl-3-methoxy-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (20)

Dark brown solid (95%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.21 (1H, br s), 9.40 (1H, s), 6.26 (1H, d, *J* = 3.0 Hz), 4.50 (1H, s), 3.78 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 174.4 (CH), 156.2 (Cq), 119.0 (Cq), 118.0 (Cq), 100.9 (CH), 84.8 (Cq), 75.7 (CH), 58.2 (CH₃); HRMS (ESI) *m/z*: calcd. for C₈H₈NO₂ [M+H]⁺ 150.0550, found 150.0546; **m.p.** 120 °C (dec.).

The strategy of two-step syntheses was finally chosen to prepare aldehydes **22a-b**:

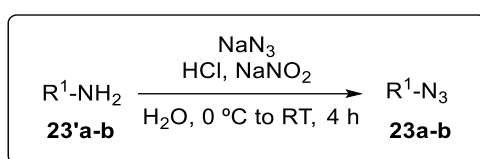
**3-Methoxy-5-(phenylethynyl)-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (22a)**

Purification by column chromatography in silica gel using a mixture of hexane and ethyl acetate (4:1, v/v) as eluent. Brown solid (70%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.94 (1H, br s), 9.57 (1H, s), 7.53-7.45 (2H, m), 7.36-7.27 (3H, m), 6.04 (1H, s), 3.80 (3H, s); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 175.0 (CH), 157.7 (Cq), 131.6 (CH), 128.9 (CH), 128.3 (CH), 121.9 (Cq), 120.8 (Cq), 119.6 (Cq), 99.8 (CH), 93.9 (Cq), 80.9 (Cq), 57.9 (CH₃); HRMS (ESI) *m/z*: calcd. for C₁₄H₁₂NO₂ [M+H]⁺ 226.0868, found 226.0865; **m.p.** 129-131 °C.

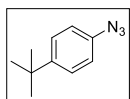
3-Methoxy-5-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (22b)

Purification by column chromatography in silica gel using a mixture of hexane and ethyl acetate (2:1, v/v) as eluent. Greenish grey solid (36%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.51 (1H, s), 9.38 (1H, br s), 7.44 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.07 (1H, s), 3.87 (3H, s), 3.83 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.9 (CH), 160.4 (Cq), 157.2 (Cq), 133.3 (CH), 120.4 (Cq), 119.4 (Cq), 114.3 (CH), 113.9 (Cq), 100.1 (CH), 94.3 (Cq), 79.4 (Cq), 58.2 (CH_3), 55.5 (CH_3); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 256.0974, found 256.0974; **m.p.** 165-167 °C.

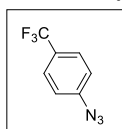
V.2.3.1.2. CuAAC reactions: 5-(1-aryl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-methoxy-1H-pyrrole-2-carbaldehydes and azide precursors.

A. Azide synthesis

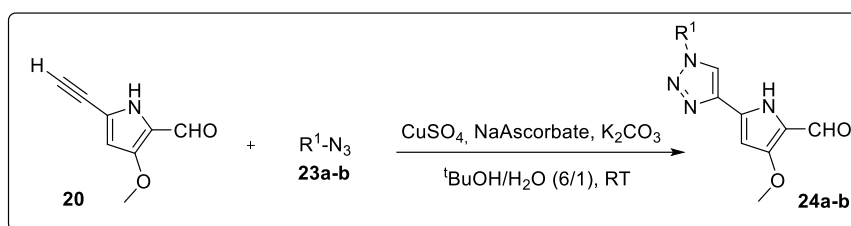
The corresponding aniline (**23'a-b**, 13.0 mmol, 1.0 equiv.) was mixed with a concentrated HCl aqueous solution (20 mL) and the obtained mixture was stirred vigorously at 0 °C for 15 min. To this suspension was added a solution of sodium nitrite (1.5 equiv.) in water (15 mL) dropwise. The mixture was stirred at 0 °C for an additional 30 min. After this time, a solution of sodium azide (2.0 equiv.) in water (15 mL) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred vigorously three hours at room and when the reaction was completed it was extracted with ethyl acetate. The extracts were combined, washed with water, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to dryness. Products **23a-b** were isolated in good yields.

1-azido-4-(tert-butyl)benzene (23a)

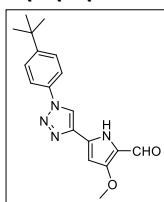
Yellow liquid (74%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.43-7.35 (2H, m), 7.02-6.95 (2H, m), 1.33 (9H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 148.1 (Cq), 137.2 (Cq), 126.8 (CH), 118.7 (CH), 34.6 (Cq), 31.5 (CH_3). No satisfactory HRMS (ESI) analysis.

1-azido-4-(trifluoromethyl)benzene (23b)

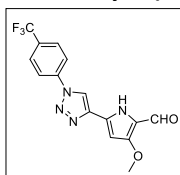
Yellow liquid (43%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.62-7.54 (2H, m), 7.09-7.01 (2H, m). This product was previously described on literature and it showed identical spectroscopic properties to that reported therein.⁷⁸

B. CuAAC reaction

Aldehyde **20** (9.8 mmol, 1.0 equiv.) and the corresponding azide (**23a-b**, 1.0 equiv.) were dissolved partially in *tert*-butanol (20 mL) in a Schlenk tube. To this suspension were added a solution of (+)-sodium L-ascorbate (0.2 equiv.) in water (10 mL) and a solution of $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.1 equiv.) in water (10 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature until the total consumption of the starting material. Once the reaction was finished, it was poured into water and the precipitate was filtered out. The plate was washed with water, diethyl ether and air-dried to give the corresponding aldehyde (**24a-b**) in moderate to good yields.

5-(1-(4-(*tert*-butyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-methoxy-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (24a)

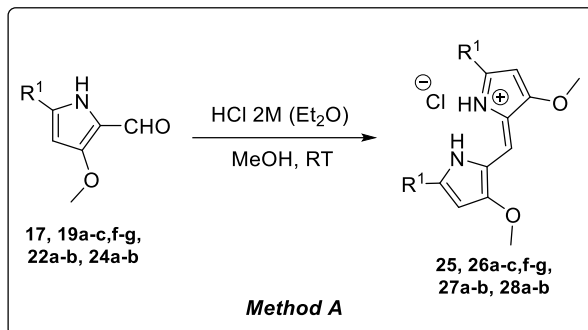
Brown solid (80%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 12.08 (1H, s), 9.47 (1H, s), 9.09 (1H, s), 7.81-7.73 (2H, m), 7.70-7.61 (2H, m), 6.53 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 3.89 (3H, s), 1.34 (9H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 173.9 (CH), 157.8 (Cq), 151.8 (Cq), 140.2 (Cq), 134.0 (Cq), 129.4 (Cq), 126.9 (CH), 120.1 (CH), 119.9 (CH), 118.7 (Cq), 93.7 (CH), 58.1 (CH_3), 34.6 (Cq), 31.0 (CH_3); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325.1659, found 325.1644; **m.p.** 190 °C (dec.).

3-methoxy-5-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-1H-pyrrole-2-carbaldehyde (24b)

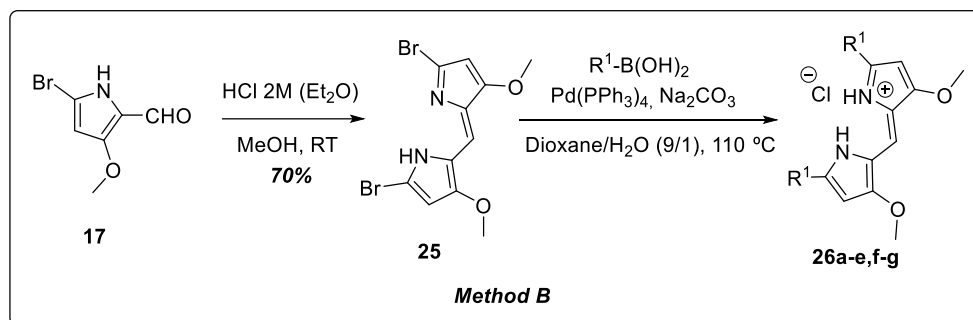
Brown solid (36%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 12.13 (1H, s), 9.48 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.18-7.98 (4H, m), 6.55 (1H, s), 3.90 (3H, s). This product was previously described on literature and it showed identical spectroscopic properties to that reported therein.⁷⁸

V.2.3.2. *Syntheses of symmetric α -(hetero)aryl dipyrromethenes (methods A and B).*

Two different methodologies were developed to synthesize symmetric α -(hetero)aryl dipyrromethenes:

Method A.

To a deoxygenated solution of the corresponding pyrrole aldehyde (0.02 mmol, 1.0 equiv.)²⁷⁸ in methanol (5 mL) was added HCl 2M in diethylether (2.0 equiv.) under nitrogen gas. The mixture was stirred at room temperature and monitored by TLC until the total consumption of the starting materials. On completion of the reaction, the solvent was evaporated to dryness and the residue was purified by the appropriate procedure to afford the corresponding dipyrromethene as a chloride salt (**25-28**).²⁷⁹

Method B.

This methodology includes two reactions: self-condensation of **17** (2.0 g, 9.8 mmol, 1 equiv.) in acid media and Suzuki cross-coupling from **25**. Self-condensation reaction was performed through the procedure described on Method A to achieve **25** as a free-base (70%).

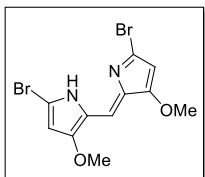
Suzuki-Miyaura cross coupling (*standard protocol for double Suzuki-Miyaura reactions*): in a Schlenk flask, dipyrromethene **25** (0.10 g, 0.28 mmol, 1.0 equiv.), the corresponding boronic acid (**18a-e, f-g**, 2.2 equiv.) and Pd(PPh₃)₄ (0.2 equiv.) were purged with nitrogen (several vacuum/nitrogen cycles). To the Schlenk tube was added a deoxygenated mixture of 1,4-dioxane and water (2.5 mL, 9:1, (v/v)) under nitrogen, followed by Na₂CO₃ (8.0 mmol). The reaction was heated at 110 °C overnight under nitrogen. On conclude the reaction, it was quenched with water and neutralized with HCl 36% (v/v) to pH 7. The crude was extracted with ethyl acetate and the combined organic fractions were collected, dried over Na₂SO₄ and concentrated to

²⁷⁸ Except in the case of **24a-b** where 0.06 mmol of pyrrole aldehyde were used.

²⁷⁹ Except in the case of dibromodipyrromethene **25**.

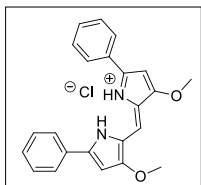
dryness. The residue was purified by the appropriated procedure and the result was washed with HCl 1M to yield the corresponding dipyrromethene as a chloride salt (**26a-c,f-g**).

(Z)-5-Bromo-2-((5-bromo-3-methoxy-2H-pyrrol-2-ylidene)methyl)-3-methoxy-1H-pyrrole (25)



Method A: after washing with NaOH 1M solution, purification was carried out by column chromatography in silica gel using chloroform as eluent. Orange solid (neutral dipyrromethene, 70%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.48 (1H, br s), 6.74 (1H, s), 6.06 (2H, s), 3.81 (6H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 161.3 (Cq), 127.8 (Cq), 126.3 (Cq), 112.8 (CH), 99.8 (CH), 58.7 (CH); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 360.9187, found 360.9187; **m.p.** 144-146 °C.

(Z)-3-Methoxy-2-((3-methoxy-5-phenyl-1H-pyrrol-2-yl)methylene)-5-phenyl-2H-pyrrol-1-ium chloride (26a)

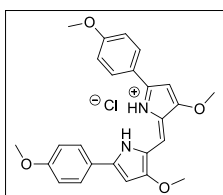


Method A: purification by precipitation in a mixture of dichloromethane and hexane. Garnet red solid (86%)

Method B: purification by column chromatography in silica gel using chloroform as eluent and then washing with HCl 1M. Garnet red solid (46%, only for the Suzuki cross-coupling).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.77 (2H, br s), 8.31 (4H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.62-7.38 (7H, m), 6.28 (2H, s), 4.03 (6H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 164.9 (Cq), 152.7 (Cq), 130.9 (CH), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 119.1 (Cq), 113.9 (CH), 94.2 (CH), 58.8 (CH₃); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 357.1598, found 357.1599; **m.p.** 137-139 °C.

(Z)-3-Methoxy-2-((3-methoxy-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrol-2-yl)methylene)-5-(4-methoxyphenyl)-2H-pyrrol-1-ium chloride (26b)

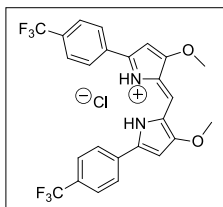


Method A: purification was not necessary in this case. Dark purple solid (100%).

Method B: purification by column chromatography in silica gel using dichloromethane as eluent and then washing with HCl 1M. Dark purple solid (80%, only for the Suzuki cross-coupling).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.44 (2H, br s), 8.3 (4H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.34 (1H, s), 7.01 (4H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.18 (2H, s), 4.02 (6H, s), 3.86 (6H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 164.7 (Cq), 162.0 (Cq), 152.2 (Cq), 130.2 (CH), 122.1 (Cq), 118.8 (Cq), 114.6 (CH), 112.7 (CH), 93.6 (CH), 58.8 (CH₃), 55.6 (CH₃); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ 417.1801, found 417.1810; **m.p.** 163-165 °C.

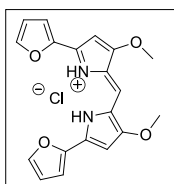
(Z)-3-Methoxy-2-((3-methoxy-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-pyrrol-2-yl)methylene)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2H-pyrrol-1-ium chloride (26c)



Method B: purification by column chromatography in silica gel using dichloromethane as eluent and then washing with HCl 1M. Dark garnet solid (16%, only for the Suzuki cross-coupling).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.84 (2H, br s), 8.41 (4H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.72 (4H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.45 (1H, s), 6.34 (2H, s), 4.05 (6H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 160.6 (Cq), 146.8 (Cq), 127.5 (q, $^2J = 32.4$ Hz, Cq), 127.4 (Cq), 123.8 (CH), 121.1 (q, $^3J = 3.7$ Hz, CH), 118.9 (q, $^1J = 272.5$ Hz, Cq), 115.1 (Cq), 110.6 (CH), 90.1 (CH), 54.1 (CH₃); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 493.1345, found 493.1351, **m.p.** 172-174 °C.

(Z)-5-(Furan-2-yl)-2-((5-(furan-2-yl)-3-methoxy-1H-pyrrol-2-yl)methylene)-3-methoxy-2H-pyrrol-1-ium chloride (26f)

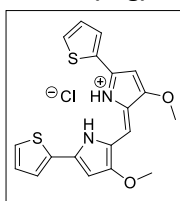


Method A: purification by column chromatography in silica gel using a mixture of dichloromethane and ethyl acetate (20:4, v/v) as eluent and then washing with HCl 1M. Dark magenta solid (46%).

Method B: purification by column chromatography in silica gel using a mixture of hexane and ethyl acetate (2:1, v/v) as eluent and then washing with HCl 1M. Dark magenta solid (70%, only for the Suzuki cross-coupling).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.45 (2H, br s), 8.26 (2H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.29 (1H, s), 6.59 (2H, dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz), 6.23 (2H, s), 3.98 (6H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 164.2 (Cq), 145.6 (Cq), 145.3 (CH), 142.0 (Cq), 119.0 (Cq), 116.3 (CH), 113.6 (CH), 112.7 (CH), 93.3 (CH), 58.7 (CH₃); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ 337.1183, found 337.1188; **m.p.** 190-192 °C.

(Z)-3-Methoxy-2-((3-methoxy-5-(thien-2-yl)-1H-pyrrol-2-yl)methylene)-5-(thien-2-yl)-2H-pyrrol-1-ium chloride (26g)

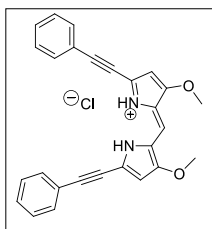


Method A: purification by column chromatography in a mixture of dichloromethane and ethyl acetate (20:4, v/v) as eluent and then washing with HCl 1M. Dark violet solid (42%).

Method B: purification by column chromatography in a mixture of hexane and ethyl acetate (2:1, v/v) as eluent and then washing with HCl 1M. Dark violet solid (33%, only for the Suzuki cross-coupling).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.68 (2H, br s), 8.80 (2H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.24-7.16 (2H, m), 6.11 (2H, s), 4.00 (6H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 164.5 (Cq), 146.1 (Cq), 132.7 (Cq), 132.0 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 119.0 (Cq), 112.6 (CH), 94.5 (CH), 58.8 (CH₃); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}]^+$ 369.0726, found 369.0731; **m.p.** 185-187 °C.

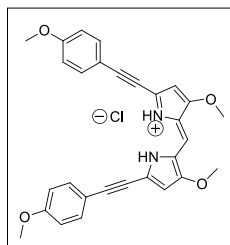
(Z)-3-Methoxy-2-((3-methoxy-5-(phenylethynyl)-1H-pyrrol-2-yl)methylene)-5-(phenylethynyl)-2H-pyrrol-1-ium chloride (27a)



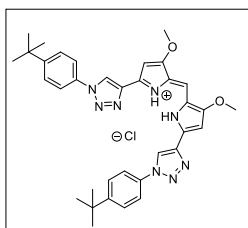
Method A: purification by column chromatography in silica gel using dichloromethane as eluent and then washing with HCl 1M. Dark violet solid (45%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 14.23 (2H, br s), 7.73 (4H, dd, $J = 7.3, 2.4$ Hz), 7.49-7.32 (6H, m), 7.31 (1H, s), 6.06 (2H, s), 3.98 (6H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 164.2 (Cq), 134.4 (CH), 132.8 (CH), 130.1 (CH), 128.6 (CH), 121.6 (Cq), 120.2 (Cq), 114.1 (Cq), 102.7 (Cq), 99.4 (CH), 99.1 (Cq), 58.9 (CH₃); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.1598, found 406.1603, **m.p.** > 250 °C (dec.).

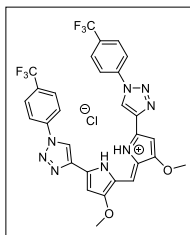
(Z)-3-Methoxy-2-((3-methoxy-5-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrrol-2-yl)methylene)-5-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-2H-pyrrol-1-ium chloride (27b)



Method A: purification by column chromatography in silica gel using dichloromethane as eluent and then washing with HCl 1M. Dark purple solid (64%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 14.00 (2H, br s), 7.67 (4H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.25 (1H, s), 6.89 (4H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.01 (2H, d, $J = 1.7$ Hz), 3.96 (6H, s), 3.84 (6H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.9 (Cq), 161.1 (Cq), 134.5 (CH), 133.3 (Cq), 120.0 (Cq), 114.4 (CH), 113.8 (Cq), 113.3 (CH), 103.3 (Cq), 99.2 (CH), 81.4 (Cq), 58.8 (CH₃), 55.5 (CH₃); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}]^+$ 465.1809, found 465.1815; **m.p.** >250 °C (dec.).

(Z)-5-(1-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2-((5-(1-(4-(*tert*-butyl)phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-3-methoxy-1*H*-pyrrol-2-yl)methylene)-3-methoxy-2*H*-pyrrol-1-ium chloride (28a**)**

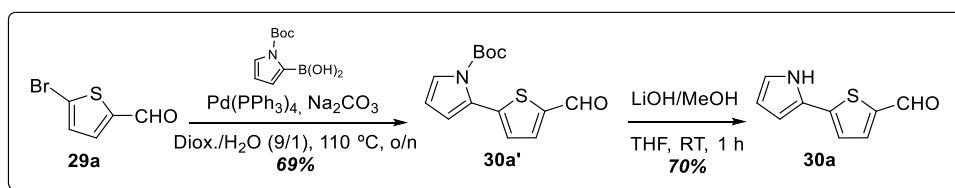
Method A. Dark purple solid (100%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.36 (2H, br s), 10.10 (2H, br s), 7.82 (4H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.58 (4H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.53 (1H, s), 6.79 (2H, s), 4.09 (6H, s), 1.39 (18H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 164.9 (Cq), 152.6 (Cq), 143.8 (Cq), 134.3 (Cq), 132.2 (CH), 126.9 (CH), 120.5 (CH), 118.8 (Cq), 114.4 (CH), 100.1 (Cq), 94.9 (CH), 59.1 (CH₃), 34.9 (Cq), 31.4 (CH₃); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 603.3192, found 603.3195; **m.p.** >250 °C (dec.).

(Z)-3-Methoxy-2-((3-methoxy-5-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-1*H*-pyrrol-2-yl)methylene)-5-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-2*H*-pyrrol-1-ium (28b**)**

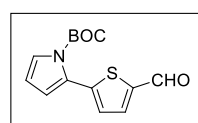
Method A: purification by precipitation in a mixture of hexane and chloroform. Dark purple solid (92%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 13.25 (2H, br s), 10.331 (2H, br s), 8.07 (4H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.85 (4H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.54 (1H, s), 6.77 (2H, s), 4.10 (6H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.2 (Cq), 143.4 (Cq), 140.1 (Cq, $^3J = 3.4$ Hz), 139.0 (Cq), 131.2 (Cq, $^2J = 33.8$ Hz), 127.5 (CH), 123.8 (CH), 123.5 (Cq, $^1J = 272.0$ Hz), 120.7 (CH), 119.1 (Cq), 114.9 (CH), 95.2 (CH), 59.2 (CH₃); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -62.7; **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 627.1692, found 627.1698; **m.p.** 115 °C (dec.).

V.2.4. Extending the self-condensation reaction for the syntheses of different tetra(hetero)aryl compounds from furan or thiophene aldehydes.**V.2.4.1. From furan-2-carboxaldehydes.**

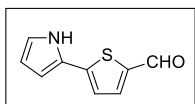
Synthetic details for the preparation of furan-2-carbaldehyde derivatives and their tetra(hetero)cyclic compounds were described in section "V.2.2.3. Tetraheterocyclic compounds." of experimental part.

V.2.4.2. From thienyl-2-carboxaldehydes.

Preparation of aldehyde **30a** were subjected to a two-steps synthesis: first a Suzuki-Miyaura cross-coupling from the **29a** (2.6 mmol) and then Boc-deprotection (**30a'** en 1.8 mmol). These syntheses followed the general procedures for Suzuki coupling and pyrrole Boc-deprotection described in section "V.1.1.2. Synthesis of 5-(hetero)aryl-furan-2-carbaldehydes." of experimental part.

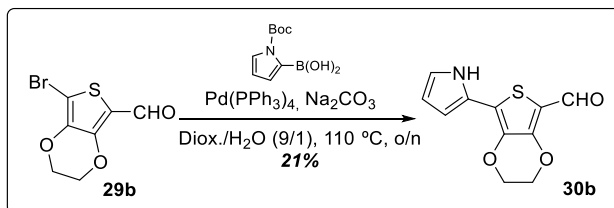
5-(*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-pyrrol-2-yl)-thienyl-2-carbaldehyde (30a'**)**

Purification by column chromatography in silica gel using a mixture of hexane and ethyl acetate (3:1, v/v) as eluent. Orange solid (69%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.77 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.36 (1H, dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz), 6.15 (1H, t, $J = 3.4$ Hz), 1.40 (3H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 182.5 (CH), 148.3 (Cq), 144.5 (Cq), 142.3 (Cq), 135.9 (CH), 128.2 (CH), 125.8 (Cq), 124.4 (CH), 117.7 (CH), 110.8 (CH), 84.3 (Cq), 27.4 (CH₃).

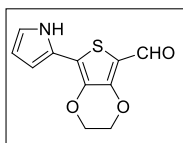
5-(1H-Pyrrol-2-yl)-thienyl-2-carbaldehyde (30a)

Purification by column chromatography in silica gel using a mixture of hexane and ethyl acetate (2:1, v/v) as eluent. Yellow-green solid (70%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.82 (1H, s), 8.91 (1H, br s), 7.66 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.96-6.89 (1H, m), 6.66-6.62 (1H, m), 6.35-6.29 (1H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 182.7 (CH), 146.6 (Cq), 139.7 (Cq), 138.3 (CH), 125.8 (Cq), 121.4 (CH), 121.3 (CH), 111.1 (CH), 110.0 (CH); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_9\text{H}_8\text{NSO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 178.0326, found 178.0325; **m.p.** 135-137 °C.

Aldehyde **30b** was prepared from Suzuki-Miyaura cross-coupling from the **29a** (2.6 mmol). Synthetic procedure is described in section “V.1.1.2. Synthesis of 5-(hetero)aryl-furan-2-carbaldehydes.” of experimental part.



Synthesis of **30b** was carried out with Suzuki-Miyaura reaction from **29b** (1 mmol), respectively. The previously described procedure of Suzuki cross-coupling (section “V.1.1.2. Synthesis of 5-(hetero)aryl-furan-2-carbaldehydes.” of experimental part) was applied.

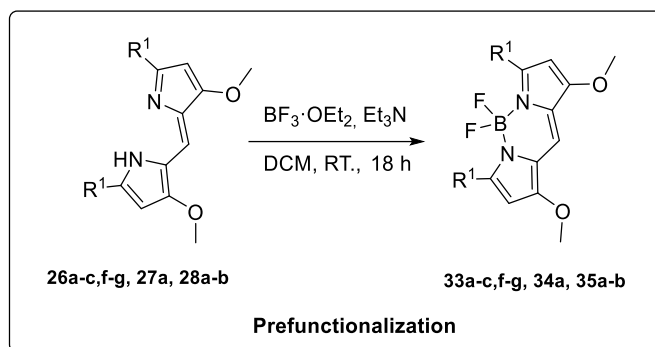
7-(1H-Pyrrol-2-yl)-2,3-dihydrothieno[3,4-b][1,4]dioxine-5-carbaldehyde (30b)

Purification by column chromatography in silica gel using a mixture of hexane and ethyl acetate (4:1, v/v) as eluent. Brown-green solid (21%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.85 (1H, s), 9.27 (1H, br s), 6.91 (1H, td, $J = 2.6, 1.4$ Hz), 6.58 (1H, ddd, $J = 3.8, 2.6, 1.4$ Hz), 6.28 (1H, dt, $J = 3.8, 2.6$ Hz), 4.42 (4H, s); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 179.0 (CH), 148.7 (Cq), 134.6 (Cq), 124.4 (Cq), 122.6 (Cq), 120.3 (CH), 113.3 (Cq), 110.2 (CH), 108.8 (CH), 65.3 (CH_2), 64.9 (CH_2); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236.0381, found 236.0381; **m.p.** 154-156 °C.

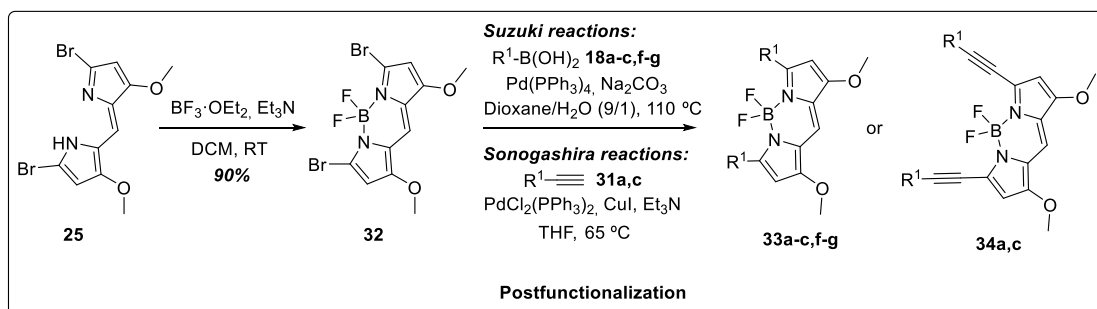
Chapter 3. BODIPY derivatives

V.2.5. Cross-coupling reactions in the syntheses of symmetric α -substituted BODIPYS: pre- and postfunctionalization processes.

Two different protocols were developed for the synthesis of symmetric α -substituted BODIPYs by using dipyrromethenes as precursors.



Prefunctionalization. To a deoxygenated solution of the corresponding neutral dipyrromethene (0.04-0.08 mmol, 1.0 equiv.) in dry dichloromethane (4 mL) was added trimethylamine (14.0 equiv.) at 0 °C under inert atmosphere. The mixture was stirred at this temperature during 30 min in darkness. After this time, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (24.0 equiv.) was added dropwise at 0 °C under nitrogen gas. The reaction was stirred overnight at room temperature in darkness. Once the reaction had finished, the crude was washed with HCl 1M and water and the organic fraction was dried over Na_2SO_4 . After evaporated to dryness, the residue was purified by column chromatography in silica gel using dichloromethane as eluent, unless other specification, to yield the corresponding BODIPY product.

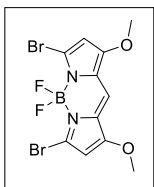


Postfunctionalization. This methodology involved two reactions. First, the conversion of dipyrromethene **25** in BODIPY **32** by boron complexation, and secondly the cross-coupling reaction (Suzuki or Sonogashira). The BODIPY precursor 3,5-dibromo-4,4-difluoro-1,7-dimethoxy-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (**32**) was prepared accordingly to the synthetic procedure described on "Prefunctionalization". The protocol for the cross-coupling reactions is described below:

Suzuki reactions (double Suzuki cross-coupling): In a Schlenk flask the BODIPY **32** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.), the corresponding boronic acid (2.2 equiv.) and Pd(PPh₃)₄ (0.2 equiv.) were subjected to three vacuum/nitrogen cycles. Then, a deoxygenated mixture of 1,4-dioxane and water (2.5 ml, 9/1, v/v) was added to the Schlenk under nitrogen gas, followed by Na₂CO₃ (8.0 equiv.). The reaction was heated at 110 °C and monitored by TLC until the total consumption of the starting materials. On completion of the reaction, the crude was quenched with water and extracted with chloroform. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography in silica gel using a mixture of hexane and dichloromethane (1:1, v/v) to afford the corresponding BODIPY product.

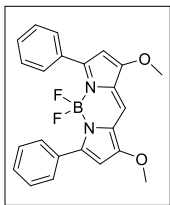
Sonogashira reactions (double Sonogashira cross-coupling): BODIPY **32** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.03 equiv.) and CuI (0.07 equiv.) were charged in a Schlenk tube. After three vacuum-nitrogen cycles, deoxygenated dry tetrahydrofuran (4 mL) and triethylamine (14.3 equiv.) were incorporated to mixture. Over this solution, the corresponding alkyne (5.0 equiv.) were added dropwise at 0 °C. Then, the reaction was stirred at 65 °C and monitored by TLC until the total consumption of the starting materials. On completion of the reaction, the crude was filtered off over celite and the plate was washed thoroughly with tetrahydrofuran. After concentration to dryness, the residue was purified by column chromatography in silica gel using mixtures of hexane and dichloromethane as eluent to afford the corresponding BODIPY product.²⁸⁰

3,5-Dibromo-4,4-difluoro-1,7-dimethoxy-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (**32**)



Purification by precipitation with dichloromethane and acetonitrile. Dark metallic pink solid (90%, prefunctionalization). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.28 (1H, s), 6.41 (2H, s), 3.92 (6H, s); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 162.4 (Cq), 129.7 (Cq), 123.2 (Cq), 115.4 (CH), 103.1 (CH), 59.3 (CH₃); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) -140.4 (q, ¹J_{F-B} = 29.1 Hz); HRMS (ESI) m/z: calcd. for C₁₁H₉BBr₂F₂N₂O₂Na [M+Na]⁺ 430.8989, found 430.8990, m.p. 212 °C (dec.).

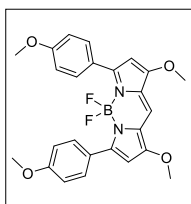
4,4-Difluoro-1,7-dimethoxy-3,5-diphenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (**33a**)



Metallic red-green solid. Prefunctionalization (23%) and postfunctionalization (45%, only for cross-coupling reaction).

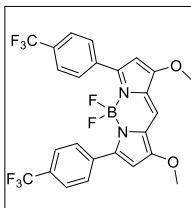
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.87-7.77 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.44-7.34 (m, 6H), 5.95 (s, 2H), 3.94 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162.2 (Cq), 156.3 (Cq), 133.2 (Cq), 129.4 (CH), 129.3 (CH), 129.3 (t, J_{C-F}^{TS} = 3.8 Hz, CH), 124.7 (Cq), 117.6 (CH), 99.4 (CH), 58.5 (CH₃); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -130.0 (q, ¹J_{F-B} = 32.5 Hz); HRMS (ESI) m/z: calcd. for C₂₃H₂₀BF₂N₂O₂ [M+H]⁺ 405.1585, found 405.1587, m.p. 193-195 °C.

²⁸⁰ When trimethylsilylacetylene is used in Sonogashira reaction, TMS-removal was carried out with fluoride salts: a solution of the TMS-protected derivative (0.4 g, 0.9 mmol) in dichloromethane (400 mL) was deoxygenated under nitrogen at 0 °C during 15 min. To this mixture was added dropwise a solution of TBAF·3H₂O (0.1 g, 0.3 mmol) in dichloromethane (1mL). The reaction was monitored by TLC and, when the starting materials were consumed, the solvent was removed on rotary evaporator. The crude was purified by a short-column chromatography in silica gel using dichloromethane as eluent to obtain the product as an instable solid in good yield (50%).

4,4-Difluoro-1,7-dimethoxy-3,5-bis(4-methoxyphenyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (33b)

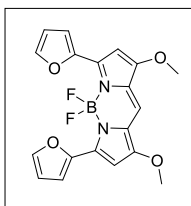
Dark golden purple-green solid. Prefunctionalization (25%) and postfunctionalization (61%, only for cross-coupling reaction).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.81 (d, 4H, $J = 8.4$ Hz), 7.38 (s, 1H), 6.92 (d, 4H, $J = 8.4$ Hz), 5.93 (s, 2H), 3.93 (s, 6H), 3.83 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.9 (Cq), 160.6 (Cq), 155.7 (Cq), 130.9 (CH), 125.7 (Cq), 124.5 (Cq), 116.7 (CH), 114.2 (CH), 99.0 (CH), 58.1 (CH_3), 55.4 (CH_3); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -130.2 (q, $^1J_{\text{F-B}} = 33.2$ Hz); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 487.1617, found 487.1616; **m.p.** 206-208 °C.

4,4-Difluoro-1,7-dimethoxy-3,5-bis(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (33c)

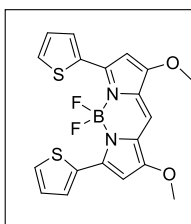
Dark golden red solid. Prefunctionalization (65%) and postfunctionalization (15%, only for cross-coupling reaction).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.92 (d, 4H, $J = 8.2$ Hz), 7.65 (d, 4H, $J = 8.2$ Hz), 7.53 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 3.96 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.7 (Cq), 154.8 (Cq), 136.3 (Cq), 131.2 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32.6$ Hz, Cq), 129.5 (t, $J_{\text{CF}^{\text{TS}}} = 3.9$ Hz, CH), 129.5 (CH), 125.3 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz, CH), 124.2 (q, $^1J_{\text{CF}} = 272.3$ Hz, Cq), 118.6 (CH), 99.8 (CH), 58.7 (CH_3); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 62.81, -129.5 (q, $^1J_{\text{F-B}} = 29.4$ Hz); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{BF}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 563.1153, found 563.1154; **m.p.** 212-214 °C.

4,4-Difluoro-3,5-di(furan-2-yl)-1,7-dimethoxy-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (33f)

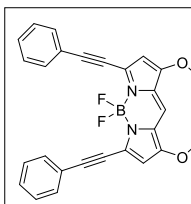
Dark metallic purple solid. Prefunctionalization (58%) and postfunctionalization (13%, only for cross-coupling reaction).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.72-7.60 (m, 2H), 7.58-7.46 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.66-6.54 (m, 2H), 6.34 (s, 2H), 3.94 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.4 (Cq), 146.9 (Cq), 144.2 (CH), 143.6 (Cq), 125.4 (Cq), 115.1 (CH), 114.9 (CH), 114.9 (t, $J_{\text{CF}^{\text{TS}}} = 8.9$ Hz, CH), 96.9 (CH), 58.5 (CH_3); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -141.9 (q, $^1J_{\text{F-B}} = 33.2$ Hz); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 407.0991, found 407.0988; **m.p.** >250 °C (dec.).

4,4-Difluoro-1,7-dimethoxy-3,5-di(thien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (33g)

Dark metallic green-blue solid. Prefunctionalization (28%) and postfunctionalization (27%, only for cross-coupling reaction).

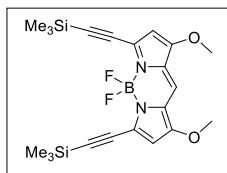
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.22-8.07 (m, 2H), 7.50-7.36 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.22-7.09 (m, 2H), 6.14 (s, 2H), 3.94 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.4 (Cq), 147.6 (Cq), 134.7 (Cq), 130.8 (t, $J_{\text{CF}^{\text{TS}}} = 8.0$ Hz, CH), 129.0 (CH), 128.3 (CH), 125.3 (Cq), 114.8 (CH), 98.9 (CH), 58.5 (CH_3); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -135.9 (q, $^1J_{\text{F-B}} = 33.9$ Hz); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 439.0534, found 439.0530; **m.p.** >250 °C (dec.).

4,4-Difluoro-1,7-dimethoxy-3,5-bis(phenylethynyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (34a)

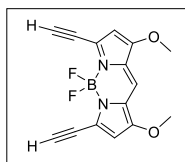
Prefunctionalization: precipitation with acetonitrile and chloroform. Gold purple solid (96%).

Postfunctionalization: purification by column chromatography in silica gel using a mixture of dichloromethane and hexane (1:1, v/v) as eluent. Gold purple solid (40%, only for cross-coupling reaction).

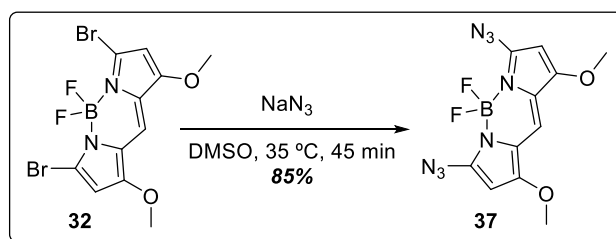
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.71-7.63 (m, 4H), 7.42-7.34 (m, 6H), 7.23 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.91 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.9 (Cq), 135.4 (Cq), 132.4 (CH), 129.5 (CH), 128.5 (CH), 126.1 (Cq), 122.5 (Cq), 115.4 (CH), 101.9 (CH), 101.5 (Cq), 83.4 (Cq), 58.6 (CH_3); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -143.9 (q, $^1J_{\text{F-B}} = 28.3$ Hz); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 475.1405, found 475.1405; **m.p.** 233-235 °C.

4,4-Difluoro-1,7-dimethoxy-3,5-bis((trimethylsilyl)ethynyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (34c)

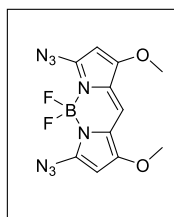
Postfunctionalization: purification by column chromatography in silica gel using a mixture of dichloromethane and hexane (1:5, v/v) as eluent. Metallic garnet-green solid (60%, only for cross-coupling reaction). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.17 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 0.30 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 161.9 (Cq), 135.2 (Cq), 125.7 (Cq), 116.2 (CH), 108.6 (Cq), 101.9 (CH), 97.2 (Cq), 58.6 (CH₃), -0.4 (CH₃); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -144.2 (q, $^1J_{\text{F-B}} = 27.7$ Hz); **HRMS (ESI)** m/z: calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445.1750, found 445.1755; **m.p.** > 250 °C (dec.).

4,4-Difluoro-3,5-diethynyl-1,7-dimethoxy-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (36)

Instable metallic golden-brown solid (50%, only for TMS-removal reaction). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.30 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 5.12 (s, 1H), 3.91 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.3 (Cq), 134.3 (Cq), 124.5 (Cq), 116.5 (CH), 103.7 (CH), 92.7 (CH), 76.2 (Cq), 59.2 (CH₃); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -140.2 (q, $^1J_{\text{F-B}} = 29.2$ Hz); **HRMS (ESI)** m/z: calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BF}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301.0959, found 301.0959.

V.2.6. Nucleophilic aromatic substitution ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) as a tool in the α -functionalization of BODIPYS.**V.2.6.1. Symmetric 3,5-substituted BODIPYS.****A. Azide synthesis**

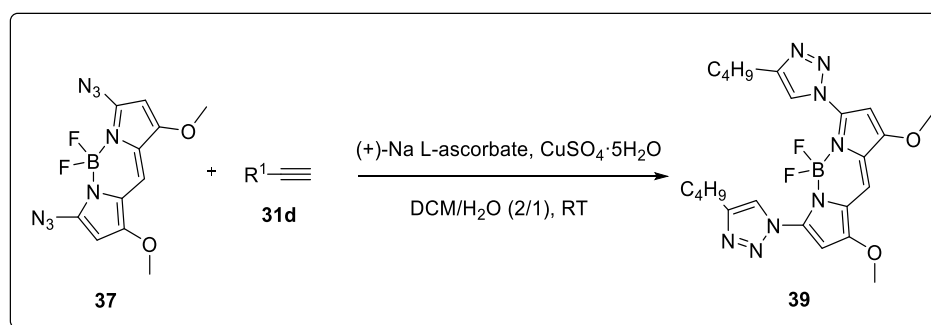
To synthesize **37** a $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ was carried out. BODIPY **32** (0.05 g, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) was solved in DMSO-d_6 (1.5 mL) and stirred in darkness. Sodium azide (0.08 g, 1.20 mmol, 10.0 equiv.) was added and the mixture was stirred at 35 °C for 45 min. After this time, the reaction was quenched with water to neutralize the excess of sodium azide and a metallic grey precipitate appeared on the round bottom flask. After the filtration of this precipitate, the BODIPY **37** was isolated as a metallic grey solid (85%).²⁸¹

3,5-Diazido-4,4-difluoro-1,7-dimethoxy-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (37)

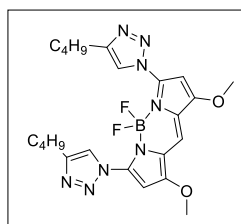
Metallic grey solid (85%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7.12 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 3.91 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 161.2 (Cq), 146.8 (Cq), 118.9 (Cq), 113.3 (CH), 87.84 (CH), 59.1 (CH₃); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -138.8 (q, $^1J_{\text{F-B}} = 30.2$ Hz); no HRMS (ESI) could be acquired due to the high instability of the compound. Some impurities are observed in the $^{13}\text{C NMR}$ because of the gradual decomposition of the product.

²⁸¹ Product **37** is very instable. The sample was contaminated with some traces of monoazide-BODIPY **38**.

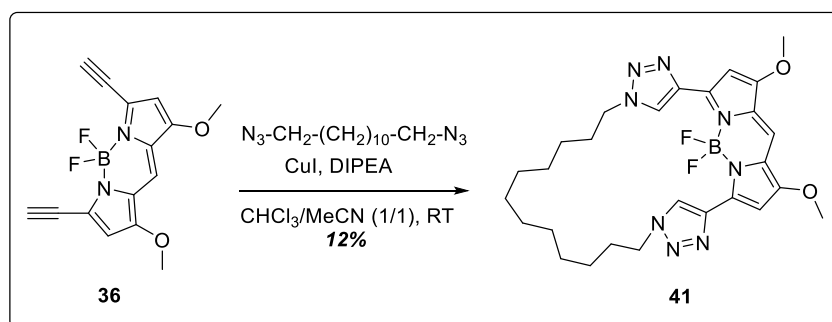
B. Click reactions



To a solution of freshly prepared BODIPY **37** (0.04 g, 0.19 mmol) in a mixture dichloromethane and water (10 mL, 2:1, v/v) was added alkyne **31d** (70 μ L, 0.59 mmol, 5.0 equiv.) in darkness. Then, (+)-sodium L-ascorbate (0.07 g, 0.35 mmol, 3.0 equiv.) and $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.05 g, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) was incorporated to the mixture. The reaction was stirred at 35 $^\circ\text{C}$ in darkness until the total consumption of the starting material. Once the reaction was finished, it was dissolved in dichloromethane and extracted with water to remove salts. The organic layers were combined, dried over Na_2SO_4 and concentrated on rotary evaporator. The residue was purified by column chromatography in silica gel using a mixture of dichloromethane and ethyl acetate (200:5, v/v) as eluent to afford the product **39** as a metallic garnet-purple solid (25%).

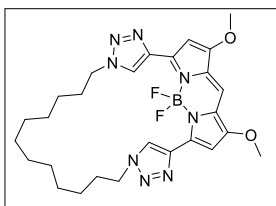
4,4-Difluoro-1,7-dimethoxy-3,5-bis(4-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (**39**)

Metallic garnet-purple solid (25%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.48 (br s, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.49 (s, 2H), 3.94 (s, 6H), 2.97-2.69 (m, 4H), 1.87-1.58 (m, 4H), 1.52-1.32 (m, 4H), 0.96 (t, $J = 6.3$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.2 (Cq), 149.5 (Cq), 145.4 (Cq), 122.9 (CH), 121.3 (Cq), 118.6 (CH), 93.4 (CH), 59.0 (CH_3), 31.2 (CH_2), 25.3 (CH_2), 22.2 (CH_2), 13.9 (CH_3); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -132.9 (q, $^1J_{\text{F-B}} = 34.0$ Hz); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{BF}_2\text{N}_8\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 499.2552, found 499.2557; **m.p.** 190-192 $^\circ\text{C}$.



Other alternative to synthesize click-BODIPYs was the use of **36** as starting material. Methodology for click reaction was briefly modified in this case: freshly prepared BODIPY **36** (0.02g, 56 μ mol, 1.0 equiv.), dodecyldiazide (0.01 g, 56 μ mol, 1.0 equiv.), CuI (0.2 mg, 1.12 μ mol, 0.02 equiv.) and diisopropylethylamine (0.02 mL, 0.11 mmol, 2.0 equiv.) was charged in a round bottom flask. A mixture of chloroform and acetonitrile (5 mL, 1:1, v/v) was added to the flask and the suspension was stirred at room temperature for 24 h. After this time, the crude was filtered off through celite and the solvent was evaporated in rotary evaporator. The residue was purified by column chromatography in silica gel using dichloromethane as eluent to afford the product **41** as a metallic pink solid (12%).

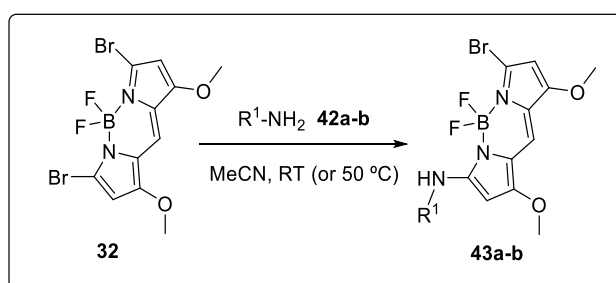
(1⁴Z,2³E,3⁴Z)-2⁵,2⁵-difluoro-2¹,2⁹-dimethoxy-1¹H,2⁵H,3¹H-2⁴λ⁴,2⁵λ⁴-2(3,7)-4λ⁴-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinina-1,3(4,1)-diazaborylacyclopentadecaphane (41)



Metallic pink solid (12%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.46 (2H, s), 7.44 (1H, s), 6.79 (2H, s), 4.47 (4H, t, *J* = 7.3 Hz), 4.01 (6H, s), 2.02 (4H, quin, *J* = 7.3 Hz), 1.54-1.30 (16H, m); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -140.4 (q, ¹*J*_{F-B} = 34.4 Hz); HRMS (ESI) *m/z*: calcd. for C₂₇H₃₆BF₂N₈O₂ [M+H]⁺ 553.3022, found 552.3051.

V.2.6.2. Asymmetric 3,5-substituted BODIPYs.

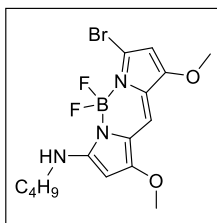
Asymmetric 3,5-substituted BODIPYs can be prepared from **32** by combination of S_NAr with cross-coupling reactions. The use of amines as nucleophiles in S_NAr allow to obtain mono-functionalized BODIPYs, which present a free-bromine position easily derivatized by cross-coupling reactions.



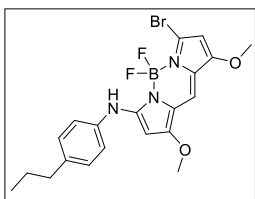
A. S_NAr with amines of dibromo-BODIPY 32

To a deoxygenated solution of **32** (scale: 0.12 mmol, 1.0 equiv.) in dry acetonitrile (20 mL) was added the corresponding amine (alkyl amine: 2.5 equiv. and aryl amine: 5.0 equiv.) under nitrogen atmosphere. The mixture was stirred overnight, at room temperature (with alkyl amines) or at 50 °C (with aryl amines), in darkness. On completion the reaction, the crude was washed with water, dried over Na₂SO₄ and concentrated on rotary evaporator. Purification was carried out by the appropriate procedure to give the corresponding product in moderate to high yields.

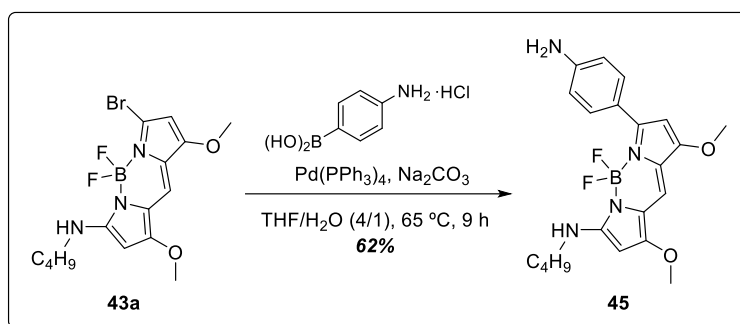
5-Bromo-3-butylamine-4,4-difluoro-1,7-dimethoxy-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (43a)



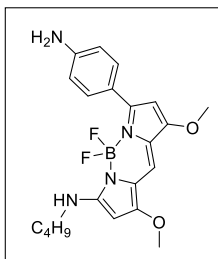
Orange solid (96%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 6.77 (1H, s), 6.07 (1H, t, *J* = 6.7 Hz), 5.93 (1H, s), 5.30 (1H, s), 3.88 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.30 (2H, q, *J* = 6.7 Hz), 1.70-1.56 (2H, m), 1.50-1.35 1.43 (2H, m), 0.96 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.4 (Cq), 160.3 (Cq), 153.3 (Cq), 124.3 (Cq), 118.9 (Cq), 111.4 (Cq), 106.4 (CH), 100.8 (CH), 84.9 (CH), 58.6 (CH₃), 58.3 (CH₃), 44.3 (CH₂), 31.8 (CH₂), 19.8 (CH₂), 13.7 (CH₃); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -143.9 (q, ¹*J*_{F-B} = 34.1 Hz); HRMS (ESI) *m/z*: calcd. for C₁₅H₁₉BBrF₂N₃O₂Na [M+Na]⁺ 424.0619, found 424.0618; *m.p.* 165 °C (dec.).

5-Bromo-4,4-difluoro-3-((4-propylaniline)-1,7-dimethoxy-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (43b)

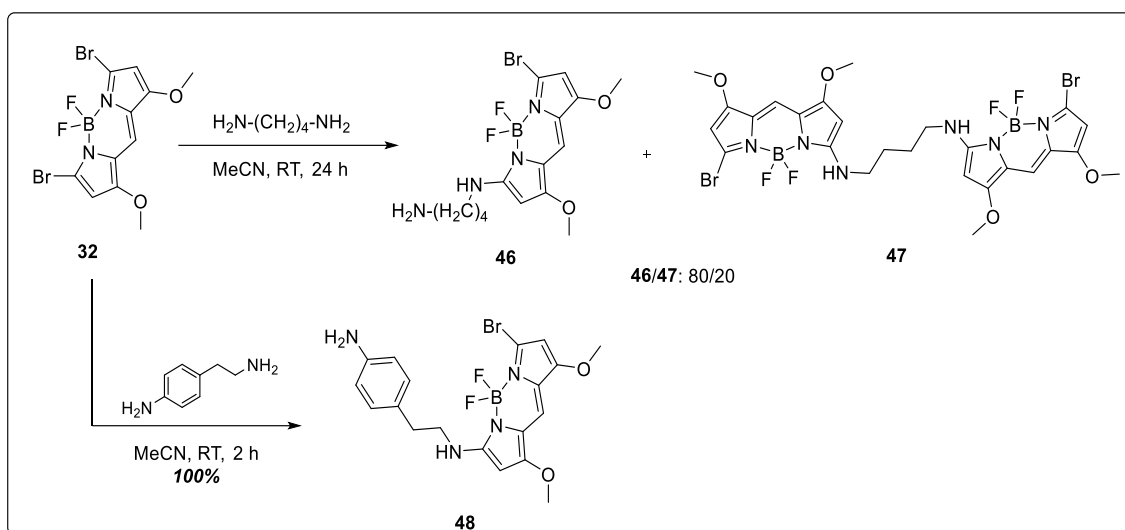
Purification by column chromatography in silica gel using a mixture of hexane and ethyl acetate (4:1, v/v) as eluent and then washed with hexane. Red solid (40%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9.53 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.66 (1H, s), 5.66 (1H, s), 3.88 (3H, s), 3.78 (3H, s), 2.57 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.74-1.55 (2H, m, $J = 7.4$ Hz), 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 165.3 (Cq), 158.2 (Cq), 152.9 (Cq), 152.8 (Cq), 140.1 (Cq), 135.6 (Cq), 129.0 (CH), 124.4 (CH), 117.9 (Cq), 110.9 (Cq), 105.1 (CH), 101.2 (CH), 88.2 (CH), 59.2 (CH₃), 58.3 (CH₃), 36.7 (CH₂), 23.9 (CH₂), 13.7 (CH₃); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) -139.88 (q, $^1J_{\text{F-B}} = 32.7$ Hz); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for C₂₀H₂₁BBrF₂N₃O₂Na [M+Na]⁺ 486.0775, found 486.0772; **m.p.** 156 °C (dec.).

**B. Asymmetric double functionalization of 32: derivatization of 43a with Suzuki-Miyaura cross-coupling**

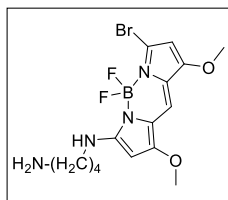
In a Schlenk flask, 4-aminophenylboronic acid hydrochloride (scale: 0.12 mmol, 1.0 equiv.) and Na₂CO₃ (8 equiv.) were dissolved in a deoxygenated mixture of dioxane and water (2.5 mL, 5:1, v/v) and stirred under nitrogen for 1 hour. BODIPY **43a** (1.0 equiv.) and Pd(PPh₃)₄ (0.2 equiv.) were incorporated to the mixture. The reaction was stirred at reflux under nitrogen for 8 hours. On completion of the reaction, the crude was quenched with water and extracted with chloroform. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated to dryness. The residue was purified by column chromatography in silica gel using a mixture of hexane and ethyl acetate (3:2, v/v) as eluent to afford the product **45** in good yield (62%).

5-(4-Aminophenyl)-3-butylamine-4,4-difluoro-1,7-dimethoxy-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (45)

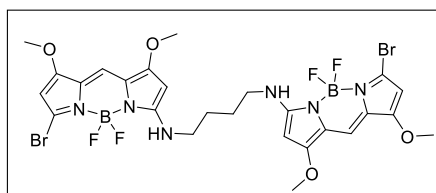
Red-green solid (62%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.65 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.94 (1H, s), 6.72 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.01 (1H, br s), 5.95 (1H, s), 5.27 (1H, s), 3.90 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.26 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 1.70 – 1.52 (2H, m), 1.48 – 1.35 (2H, m), 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.4 (Cq), 159.0 (Cq), 155.1 (Cq), 146.1 (Cq), 144.9 (Cq), 144.9 (Cq), 129.9 (CH), 124.9 (Cq), 122.9 (Cq), 119.4 (Cq), 114.5 (CH), 107.8 (CH), 97.7 (CH), 84.1 (CH), 58.4 (CH₃), 57.9 (CH₃), 44.1 (CH₂), 31.9 (CH₂), 19.8 (CH₂), 13.7 (CH₃); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -138.8 (q, $^1J_{\text{F-B}} = 31.3$ Hz); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for C₂₁H₂₅BF₂N₄O₂ [M]⁺ 414.2039, found 414.2053; **m.p.** 154-156 °C.

C. *S_NAr* of dibromo-BODIPY **32** with diamines

To a deoxygenated solution of **32** (0.05 g, 0.12 mmol) in dry acetonitrile (35 mL) was added the corresponding diamine (0.3 mmol, 2.5 equiv.) under nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at room temperature in dark conditions until the total consumption of the starting material.²⁸² Then, the crude was washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated on rotary evaporator. The residue was purified by using the appropriate method, if it was necessary, to afford the corresponding product.

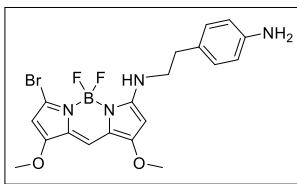
***N*-(5-Bromo-4,4-difluoro-1,7-dimethoxy-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene)butane-1,4-diamine (**46**)**

Obtained as a mixture 80/20 of amine-free product and DYEmer (ratio determined from the ^1H NMR spectra in CDCl_3). Dark yellow solid (72%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.72 (1H, s), 5.90 (1H, s), 5.28 (1H, s), 3.85 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.29 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.72 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.83-1.62 (2H, m), 1.60-1.41 (2H, m); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 165.7 (Cq), 160.3 (Cq), 151.1 (Cq), 125.3 (Cq), 118.0 (Cq), 110.8 (Cq), 106.1 (CH), 100.8 (CH), 83.6 (CH), 58.7 (CH₃), 58.3 (CH₃), 44.6 (CH₂), 41.4 (CH₂), 31.6 (CH₂), 27.5 (CH₂); ^{19}F NMR (CDCl_3 , 282 MHz) δ (ppm) -143.9 (q, $^1J_{\text{F-B}} = 33.5$ Hz).

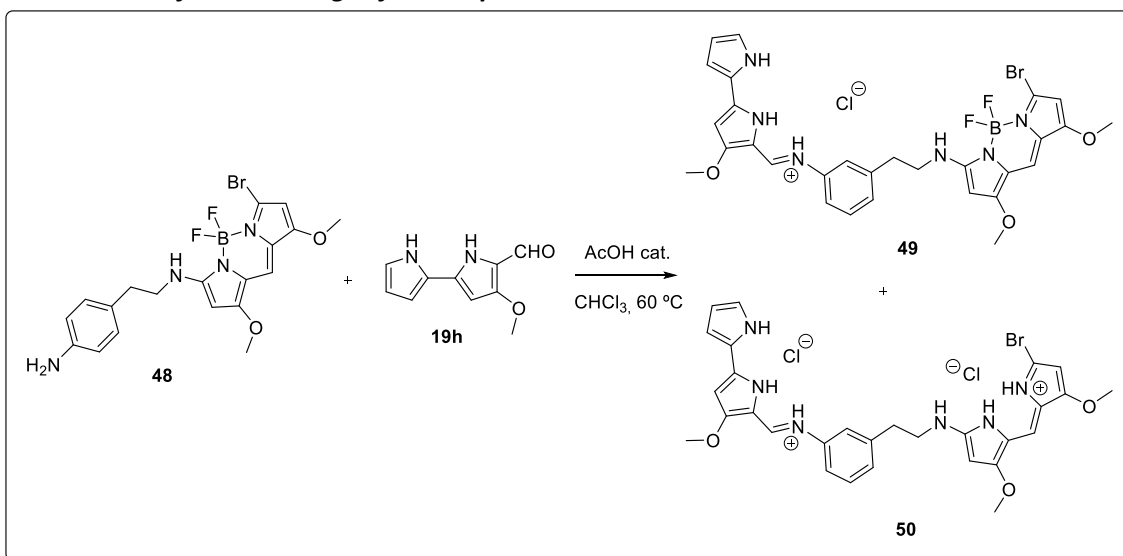
***N*¹,*N*⁴-Bis(7-bromo-5,5-difluoro-1,9-dimethoxy-5*H*-5*λ*⁴,6*λ*⁴-dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinin-3-yl)butane-1,4-diamine (DYEmer, **47**)**

Purification with hot chloroform. Dark yellow solid (13%). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ (ppm) 7.92 (2H, br s), 6.36 (2H, s), 6.12 (2H, s), 5.96 (2H, s), 3.91 (6H, s), 3.74 (6H, s), 3.44 (4H, s), 1.62 (4H, s); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ (ppm) 165.6 (Cq), 165.6 (Cq), 160.5 (Cq), 151.4 (Cq), 125.0 (Cq), 117.5 (Cq), 108.6 (Cq), 102.9 (CH), 100.9 (CH), 87.5 (CH), 59.1 (CH₃), 58.2 (CH₃), 43.5 (CH₂), 26.6 (CH₂); ^{19}F NMR (DMSO- d_6 , 282 MHz) δ (ppm) -140.5 (q, $^1J_{\text{F-B}} = 32.5$ Hz); HRMS (ESI) m/z : calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{B}_2\text{Br}_2\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_4$ [$\text{M}]^+$ 744,0661, found 744.0699; **m.p.** >250 °C (dec.).

²⁸² With symmetric diamines the reaction was stirred overnight, whereas with asymmetric diamines the reaction time is around 4 hours.

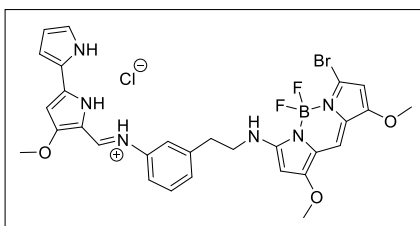
5-Bromo-3-(2-(4-aminophenyl)ethylamine)-4,4-difluoro-1,7-dimethoxy-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (48)

Orange solid (100%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6.98 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.75 (1H, s), 6.63 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.17 (br s, 1H), 5.92 (1H, s), 5.10 (1H, s), 3.83 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.46 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 2.80 (2H, t, $J = 7.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.2 (Cq), 160.2 (Cq), 153.3 (Cq), 145.3 (Cq), 129.7 (CH), 127.3 (Cq), 124.2 (Cq), 118.9 (Cq), 115.5 (CH), 111.7 (Cq), 106.5 (CH), 100.8 (CH), 84.9 (CH), 58.4 (CH_3), 58.2 (CH_3), 46.5 (CH_2), 35.7 (CH_2); $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -144.0 (q, $^1J_{\text{F-B}} = 33.4$ Hz); **HRMS (ESI)** m/z : calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BBrF}_2\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 465.0908, found 465.0903; **m.p.** 190 °C (dec.).

D. BODIPYs as fluorescent tags of anionophores.

To a deoxygenated solution of **19h** (0.05 g, 0.26 mmol) and BODIPY **48** (0.19 g, 0.39 mmol, 1.5 equiv.) in chloroform (10 mL) was added acetic acid (100 μL) under nitrogen. The mixture was stirred overnight at 60 °C in dark conditions. On completion the reaction, the crude was washed with a solution of HCl 1 M. The organic fractions were collected and dried in the rotary evaporator. At this point, the residue was analysed by NMR and different products were identified: amino-BODIPY, tambjamina-BODIPY **49** and tambjamine-dipyrrromethene **50**. A part of product **49** could be isolated by several precipitations in hot chloroform and diethyl ether, whereas tambjamine-dipyrrromethene **50** could not be isolated as a pure compound (mixtures of 60/40 of 49/50 were achieved).

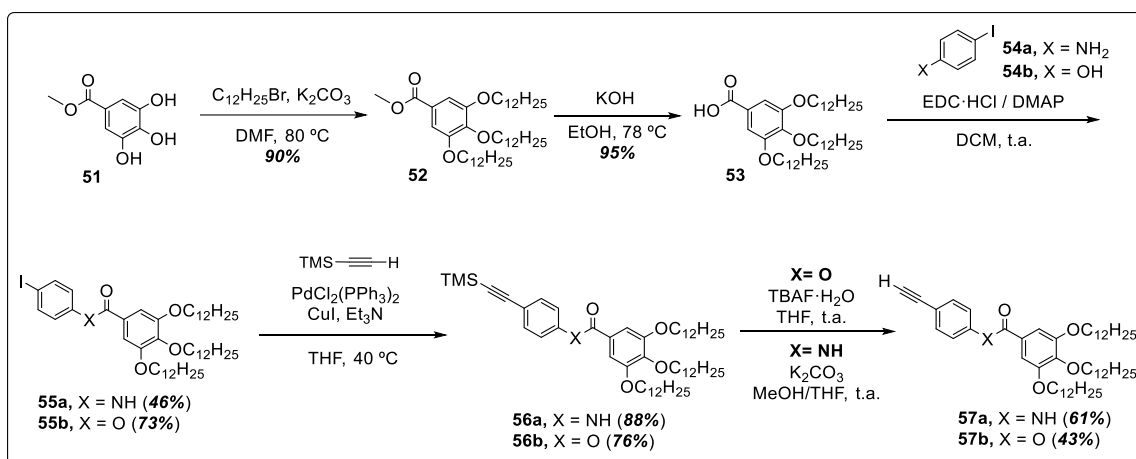
(E)-7-Bromo-5,5-difluoro-1,9-dimethoxy-N-((4-((4-methoxy-1H,1'H-[2,2'-bipyrrrol]-5-yl)methyleneaminophenethyl-5H-5λ⁴,6λ⁴-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-3-amine (49)



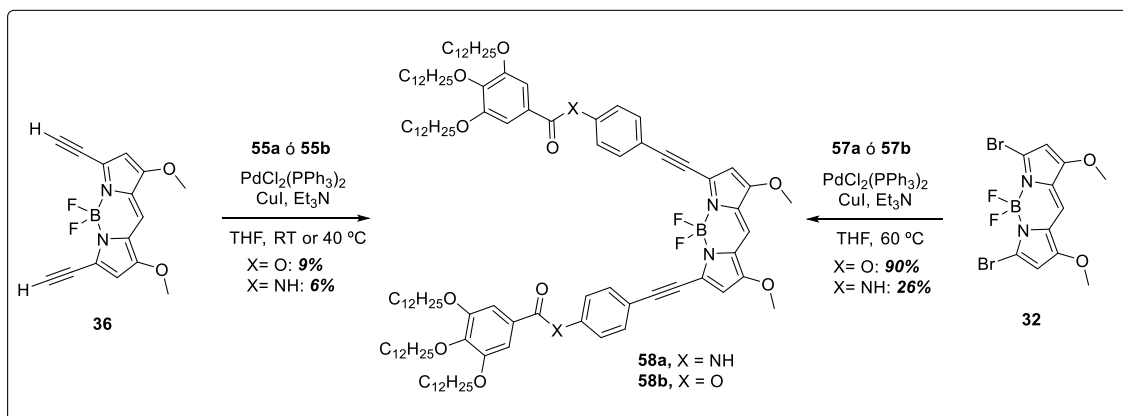
Brown solid. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 13.13 (1H, br s), 12.43 (1H, d, *J* = 14.3 Hz), 12.02 (1H, br s), 8.27 (1H, d, *J* = 14.3 Hz), 7.99 - 7.80 (1H, m), 7.55 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.35 (2H, *J* = 8.7 Hz), 7.24 (2H, br s), 6.59 (1H, s), 6.47 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.12 (1H, s), 5.87 (1H, s), 4.01 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.65 - 3.48 (2H, m), 3.04 - 2.81 (2H, m); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 165.4 (Cq), 165.3 (Cq), 160.5 (Cq), 151.4 (Cq), 143.6 (Cq), 137.1 (Cq), 136.1 (Cq), 132.2 (CH), 130.4 (CH), 125.1 (CH), 124.9 (Cq), 122.1 (Cq), 117.5 (Cq), 117.3 (CH), 112.7 (CH), 111.1 (CH), 108.7 (Cq), 102.9 (CH), 100.9 (CH), 92.5 (CH), 90.6 (Cq), 87.6 (CH), 59.1 (CH₃), 58.9 (CH₃), 58.2 (CH₃), 45.5 (CH₂), 35.4 (CH₂); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) -140.5 (q, ¹*J*_{F-B} = 31.0 Hz); HRMS (ESI) *m/z*: calcd. for C₂₉H₂₉BBrF₂N₆O₃ [M]⁺ 637.1545, found 637.1547; *m.p.* >250 °C (dec.).

V.2.7. Symmetric α-functionalized BODIPYs and their supramolecular self-assembly.

Intermediate products **52**, **53**, **55a-b**, **56a-b** and **57a-b** were prepared according to previously reported synthetic procedures and showed identical spectroscopic properties to that reported therein.^{268,270}



To prepare the final products two different synthetic approximations were carried out:

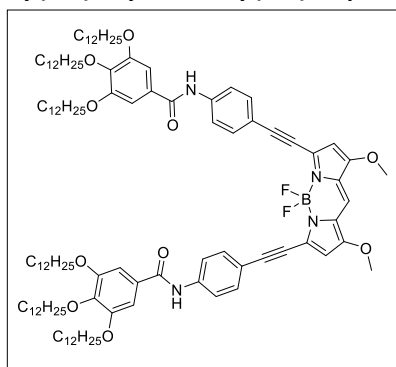


From dialkyne-BODIPY 36: iodo derivative **55a** (390.0 mg, 0.44 mmol, 2.3 equiv.), PdCl₂(PPh₃)₂ (4.0 mg, 5.9 μmol) and CuI (3.0 mg, 13.9 μmol) were weighed in a Schlenk tube. After several argon-vacuum-cycles, dry and degassed THF (5 ml) and triethylamine (0.4 ml, 2.9 mmol) were added to the Schlenk under argon atmosphere. A solution of **36** (60.0 mg, 0.19 mmol) in dry THF (5 ml) was added to the deoxygenated mixture and the reaction was stirred at 40 °C or room temperature. The reaction was monitored by TLC and on completion the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography in silica gel using a mixture of dichloromethane and ethyl acetate (10:1, v/v) as eluent to afford the **58a** (6%). For product **58b** the synthetic procedure is the same, but **55b** (380.0 mg, 0.44 mmol) is used as reagent and the reaction was stirred at room temperature until completion. Purification was carried out by column chromatography in silica gel using a mixture of dichloromethane and pentane (2:1, v/v) as eluent to afford the product **58b** (9%).

From dibromo-BODIPY 32: BODIPY **32** (63.0 mg, 0.15 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (5.0 mg, 7.6 μmol) and CuI (0.9 mg, 4.6 μmol) were weighed in a Schlenk tube. After several argon-vacuum-cycles, dry and degassed THF (2 ml) and triethylamine (0.3 ml, 2.2 mmol) were added to the Schlenk under argon atmosphere. A solution of **57a** (260.0 mg, 0.34 mmol, 2.2 equiv.) in dry THF (4 ml) was added to the deoxygenated mixture and the reaction was stirred at 60 °C. The reaction was monitored by TLC and on completion the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography in silica gel using a mixture of pentane and ethyl acetate (10:1, v/v) as eluent to afford the product **58a** (26%).

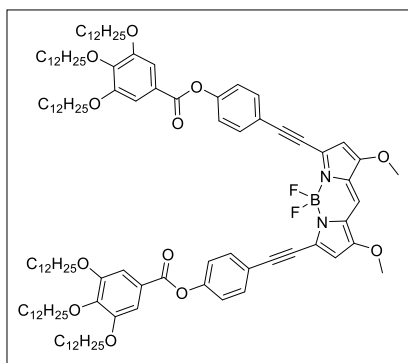
Synthetic protocol to prepare **58b** is the same, although dibromo-BODIPY (43.0 mg, 0.10 mmol) was reacted with **57b** (246.0 mg, 0.32 mmol, 3.0 equiv.) in this Sonogashira coupling. In this case, the purification was carried out by column chromatography in silica gel using a mixture pentane and dichloromethane DCM (2:1, v/v) as eluent to afford the product **58b** (90%)

***N,N'*-(((5,5-Difluoro-1,9-dimethoxy-5*H*-4λ⁴,5λ⁴-dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinine-3,7-diyl)bis(ethyne-2,1-diyl)bis(4,1-phenylene)bis(3,4,5-tris(dodecyloxy)benzamide) (**58a**)**



¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) 8.82 (2H, s), 7.79 (4H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.29 (4H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.03 (1H, s), 6.90 (4H, s), 5.52 (2H, s), 3.97 (4H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.80 (6H, s), 3.71 (8H, t, *J* = 6.6 Hz), 1.82-1.72 (6H, m), 1.72-1.62 (8H, m), 1.57-1.47 (6H, m), 1.42-1.25 (100 H, m), 0.94-0.84 (18H, m); ¹³C NMR (126 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) 165.8 (Cq, C=O), 161.9 (Cq), 152.9 (Cq), 140.9 (Cq), 140.9 (Cq), 134.6 (Cq), 133.1 (CH), 132.8 (Cq), 125.7 (Cq), 120.1 (CH), 116.6 (Cq), 114.4 (CH), 105.4 (CHPh), 102.8 (Cq), 101.1 (CH), 83.3 (Cq), 73.4 (CH₂), 69.2 (CH₂), 58.6 (CH₃), 32.4 (CH₂), 32.4 (CH₂), 30.9 (CH₂), 30.3 (CH₂), 30.3 (CH₂), 30.3 (CH₂), 30.2 (CH₂), 30.2 (CH₂), 30.1 (CH₂), 30.1 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.6 (CH₂), 23.2 (CH₂), 23.1 (CH₂), 14.35 (CH₃), 14.33 (CH₃); ¹⁹F NMR (470 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm) -136.90 (br s); HRMS (NSI) *m/z*: calcd. for C₁₁₃H₁₇₃N₄O₁₀BF₂Na [M+Na]⁺ 1818.3110; found 1818.3209.

((5,5-Difluoro-1,9-dimethoxy-5H-4 λ^4 ,5 λ^4 -dipyrrolo[1,2-*c*:2',1'-*f*][1,3,2]diazaborinine-3,7-diyl)bis(ethyne-2,1-diyl)bis(4,1-phenylene)bis(3,4,5-tris(dodecyloxy)benzoate (58b)



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 7.72 (4H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.40 (4H, s), 7.29 (1H, s), 7.28 (4H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.13 (2H, s), 4.12-3.99 (12H, m), 3.95 (6H, s), 1.88-1.23 (60H, m), 0.95-0.84 (18H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) 165.1 (Cq), 162.7 (Cq), 153.6 (Cq), 152.7 (Cq), 143.6 (Cq), 135.5 (Cq), 133.9 (CH), 126.6 (Cq), 124.1 (Cq), 122.9 (CH), 120.2 (Cq), 115.9 (CH), 108.9 (CH), 102.7 (CH), 100.9 (Cq), 83.8 (Cq), 74.1 (CH₂), 69.8 (CH₂), 59.3 (CH₃), 32.6 (CH₂), 32.5 (CH₂), 30.9 (CH₂), 30.3 (CH₂), 30.3 (CH₂), 30.2 (CH₂), 30.2 (CH₂), 30.2 (CH₂), 30.0 (CH₂), 30.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.9 (CH₂), 26.7 (CH₂), 26.7 (CH₂), 23.3 (CH₂), 23.3 (CH₂), 14.5 (CH₃); $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm) -143.24 (q, $J =$

28.3 Hz); no satisfactory HRMS was obtained.

V.3. Anion transmembrane transport experiments.

V.3.1. Preparation of POPC's vesicles.

Typical literature procedure was followed to prepare the vesicles used in the transport studies.²⁸³ The vesicles used in this thesis were prepared with POPC (1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine). POPC for transport experiments was supplied by Sigma Aldrich. POPC (20 mg/mL = 26.32 mM) stock solutions were prepared in chloroform and was kept in the freezer.

For preparing POPC vesicles, 3 mL of the POPC solution was added to a round bottom flask. The solvent was evaporated using a rotary evaporator (25 °C) and dried overnight under high-vacuum. On the next day, the lipid film was rehydrated with 1 mL of the required internal solution of NaCl corresponding to each assay, followed by vortexing to take off the lipid film from the glass. At this stage, the lipid suspension was composed of multilamellar vesicles with different sizes, so it was exposed to seven freeze-thaw cycles (freeze by introducing the flask in a Dewar with liquid nitrogen, and then melting into warm water). After this process, the lipid solution was made of unilamellar vesicles with different sizes. To standardize the size of the vesicles, the lipid suspension was extruded twenty-nine times through 100 or 200 nm polycarbonate nucleopore membrane using a LiposoFast Basic extruder (Avestin, Inc.). The next step was removing the non-encapsulated rehydrating solution. For this propose, the lipid suspension was introduced in a dialysis membrane and the packet was dialysed into the external required solution (2 x 500 mL) around 1.5 hours (45 min with each dialysis solution of 500 mL). At the end, the dialysed suspension of vesicles was trespassed to a volumetric flask of 10 mL where it was diluted with the external solution to obtain a known-concentration lipid solution (7.89 mM for 3 mL of POPC).

$$M(\text{POPC}) = 3 \text{ mL} \cdot \frac{20 \text{ mg POPC}}{1 \text{ mL}} \cdot \frac{1 \text{ mmol POPC}}{760 \text{ mg POPC}} \cdot \frac{1}{10 \text{ mL}} = 7.89 \text{ mM}$$

Once the vesicles are prepared, the ISE experiments could be performed. Starting from 3 mL of POPC stock solution, each experiment of 5 mL with 0.5 mM of POPC contains 317 μL of the 7.89 mM POPC solution. In this way, for $\text{NO}_3^-/\text{Cl}^-$ exchange assays: 317 μL of the 7.89 mM POPC solution and 4683 μL of extravascular solution; and for $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ exchange assays: 317 μL of the 7.89 mM POPC solution, 400 μL of HCO_3^- solution and 4283 μL of extravascular solution.

$$C_1 \cdot V_1 = C_2 \cdot V_2 \rightarrow 7.89 \text{ mM} \cdot V_1 = 0.5 \text{ mM} \cdot 5 \text{ mL} \rightarrow V_1 = 317 \mu\text{L}$$

In each experiment, the carrier concentration could be expressed in molarity or as a function of the POPC amount (mol%). For example, in a typical assay (5 mL, 0.5 mM of POPC) if 2.5 μL of a carrier with 10 mM concentration were added, then 1 mol% of carrier (or 0.005 mM) were presented in the assay.

$$C_1 \cdot V_1 = C_2 \cdot V_2 \rightarrow C_1 \cdot 5000 \mu\text{L} = 0.5 \text{ mM} \cdot 2.5 \mu\text{L} \rightarrow C_1 = 5 \mu\text{M} \text{ (carrier at the experiment)}$$

$$\text{mol\%} = \frac{C_{\text{carrier}}}{C_{\text{POPC}}} \cdot 100 = \frac{0.005 \text{ mM}}{0.5 \text{ mM}} = 1 \% \text{ (carrier at the experiment)}$$

²⁸³ R. C. MacDonald, R. I. MacDonald, B. P. M. Menco, K. Takeshita, N. K. Subbarao, L. R. Hu, *Biochim. Biophys. Acta*, **1991**, 1061, 297–303.

V.3.2. Electrochemical transport assays.

These experiments are performed in POPC vesicle models and allow to quantify the ion concentration in a solution sample. In this thesis, experiments with ISE are focused on determining the chloride concentration and POPC vesicles were prepared according to the procedure previously described. Besides, the composition of intra- and extravesicular solutions were indicated below in the details of each type of experiment.

Before measurements, calibration of chloride selective electrode was required. This calibration was carried out with standards of NaCl with different concentrations to cover all the measurement range (1 mM, 0.5 mM, 0.1 mM, 50 μ M and 5 μ M) and using the appropriate extravesicular solution as a function of the future experiment ($\text{NO}_3^-/\text{Cl}^-$ or $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ exchange).

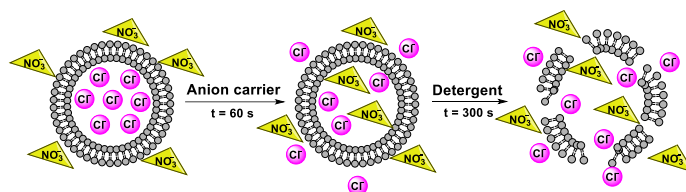
All ISE experiments were done using a total volume of 5000 μ L. The experiment time was of 6 minutes and the temperature was among 20-25 $^\circ\text{C}$. In each experiment, vesicles solution was suspended in the external buffer to give a final lipid concentration of 0.5 mM POPC. Then, a 5 or 10 mM stock solution of each anion carrier was prepared in DMSO. At a specific time (variable as a function of the experiment), an aliquot of the corresponding anionophore in DMSO was added to the experiment (this aliquot was never higher than 20 μ L to avoid influence of dilution and solvent). The chloride efflux out of the vesicles was monitored over time, using a chloride selective electrode. At $t = 300$ s of the experiment, a 20 μ L aliquot of Triton X-10% (v/v) (detergent) was added to the experiment to lyse the vesicles and release all chloride anions.

Two different types of electrochemical experiments can be done to study the chloride transmembrane transport for the compounds of this thesis. The experimental details of these experiments are summarized below:

A. $\text{NO}_3^-/\text{Cl}^-$ exchanges.

Solutions for $\text{NO}_3^-/\text{Cl}^-$ exchange experiments:

- Intravesicular solution: 489 mM NaCl, 500 mM, NaH_2PO_4 5 mM, pH 7.2.
- Extravesicular solution: 489 mM NaNO_3 , 500 mM, NaH_2PO_4 5 mM, pH 7.2.



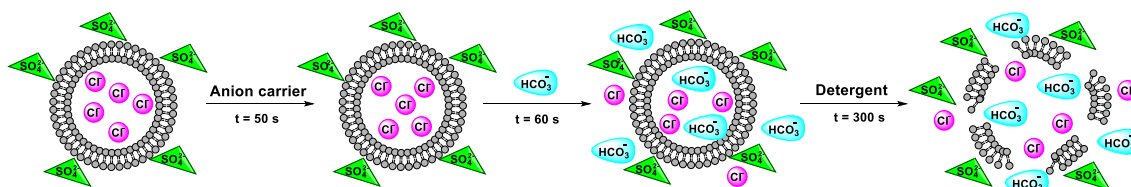
Procedure:

At $t = 0$ s only vesicles with buffer are at the experiment. After 60 s the carrier was added to the experiment and its activity was registered with the chloride selective electrode. Finally, at $t = 300$ s an aliquot of detergent was added to lyse the vesicles and promote the total efflux of the chloride contained inside the phospholipid vesicles.

B. $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ exchanges.

Solutions for $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ exchange experiments:

- Intravesicular solution: 451 mM NaCl, 500 mM, NaH_2PO_4 20 mM, pH 7.2.
- Extravesicular solution: 150 mM Na_2SO_4 , 500 mM, NaH_2PO_4 20 mM, pH 7.2.
- HCO_3^- solution: 40 mM HCO_3^- , 150 mM Na_2SO_4 , NaH_2PO_4 20 mM, pH 7.2.



Procedure:

At $t = 0$ s only vesicles with buffer are at the experiment. After 50 s the carrier was added and 10 s later ($t = 60$ s) HCO_3^- was incorporated to the experiment. The activity of the carrier was measured with the chloride electrode and at $t = 300$ s an aliquot of detergent was added to the experiment to lyse the vesicles and promote the total efflux of chloride contained inside the phospholipid vesicles.

Data treatment: Hill plot

Transport assays registered data of the chloride efflux over time at a fixed concentration of the carrier. To calculate the chloride efflux value as a percentage, the value of chloride efflux at $t = 300$ s (when detergent was added to the experiment) was considered as 100 % and the rest of dates were calculated as a function of it. Graphical representations of chloride efflux (%) data, for each concentration of the carrier, over time (**Figure V.1**) were carried out. These graphs show hyperbolic curves where the maximum chloride efflux promoted by a carrier can be easily visualized.

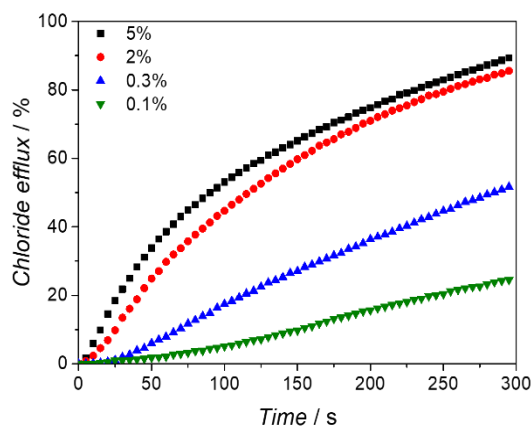


Figure V.1. Example of graphical representation of chloride efflux (%) over time for different carrier concentrations tested.

The quantification of the transport process was carried out by Hill analysis due to it allows to relate the binding of the anion to the carrier as a function of the anion concentration. The Hill analysis is based on **Equation V.1**.

$$y = V_{\max} \cdot \frac{x^n}{k^n + x^n} \rightarrow \% \text{ Chloride efflux} = 100 \cdot \frac{[\text{Cl}^-]^n}{(\text{EC}_{50})^n + [\text{Cl}^-]^n} \quad \text{Equation V.1.}$$

Where:

- y chloride efflux at 300 s (%)
- x anion carrier concentration (mM, nM or mol% lipid carrier)
- V_{\max} maximum chloride efflux (100%)
- n Hill coefficient
- k anion carrier concentration needed to achieve $V_{\max}/2$ (EC_{50})

Hill equation parameters offer information about the efficiency of the anion-carrier binding and about the cooperativity of the process. In this way, EC_{50} parameter is the effective anion

carrier concentration needed to achieve 50% efflux of the total chloride encapsulated under a defined set of conditions. This parameter provides useful information about anion transport efficiency of a carrier, high values of this parameter are associated to poorer anion transport activities on contrary than low values of EC_{50} . On other hand, *Hill coefficient* (n) is commonly used to determine the number of anions that are binding to the carrier. Besides, this parameter is a measure of the cooperativity in a binding process: non-cooperativity processes can be recognized when the value of this coefficient is close to the unit, whereas values greater than one indicate the existence of cooperativity.

To perform Hill analysis, the values of chloride efflux (%) at $t = 300$ s, obtained at the different concentrations of carrier in each transport experiment, were collected and plotted against the concentrations of the carrier (**Figure V.2**). Then, the dataset was adjusted with a Hill equation, where V_{max} value was fixed to 100, with OriginPro 2016. Hill equation was obtained automatically and the values of EC_{50} (k), n and their standard errors were directly tabulated by the software.

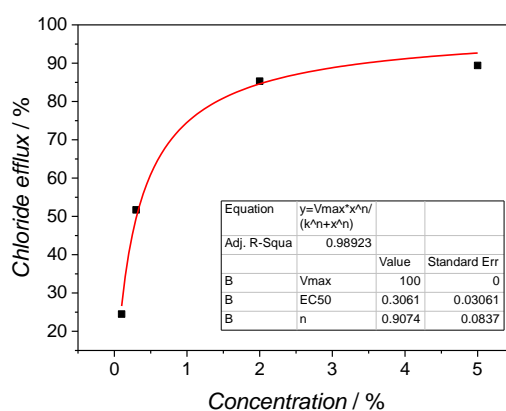


Figure V.2. Example of Hill plot.

Hill analysis could not be carried out for all the compounds in this thesis. In some cases, the low activity of the carrier hindered a good data distribution of chloride efflux (%) over the concentrations so Hill adjustment cannot be performed. In other cases, the carrier showed solubility problems and only one slow concentration could be tested.

V.4. Photophysical characterization

V.4.1. UV-visible and fluorescence spectroscopy studies

Spectroscopic properties of dipyrromethenes (Chapter 2) and BODIPYs (Chapter 3) of this thesis were tested in solution by using solvents with HPLC quality. Different solvents were chosen due to their different polarities and acid/basic properties to analyse the solvatochromic behaviour of the compounds. The selected solvents were chloroform, dichloromethane, methanol, acetonitrile, hexane, dimethyl sulfoxide, toluene, water and 1,4-dioxane. For BODIPYs **58a-b** methylcyclohexane, tetrahydrofuran and carbon tetrachloride were also used.

All samples were freshly prepared in concentrations of 10 μM (except in case of dipyrromethenes **26b**, **26c**, **27a**, **27b** which concentration was 30 μM) in each different solvent. These solutions were prepared from freshly prepared stock solutions of 10 mM in chloroform. After removing the chloroform from the aliquot, the corresponding volume of each solvent was added to prepare the solutions of 10 or 30 μM .

Absorbance and fluorescent emission measurements for these compounds were carried out at room temperature (25 $^{\circ}\text{C}$) or 20 $^{\circ}\text{C}$, unless other specification, in 1 cm path-length quartz cuvettes (Hellma Analytics High Precision Cell).

The UV-visible spectra were recorded in the continuous mode with a wavelength increment of 1 nm, a scan speed of 1200 nm/min, a response time of 4 s and a bandwidth of 1 nm. The photoluminescence spectra were recorded in continuous mode with a wavelength increment of 1 nm, a scan speed of 1200 nm/min and a response time of 0.002 s. Besides, fluorescence measurements of dipyrromethenes were recorded with excitation slits of 10 nm and emission slits of 20 nm, whereas BODIPYs fluorescence emission spectra were registered with excitation slits of 10 nm and emission slits of 5 or 2.5 nm (for BODIPYs **58a-b** these slits were of 10 nm in both cases). All fluorescence spectra were measured at the $\lambda_{\text{abs,max}}$ of the corresponding compound.

For absorbance measurements of the compounds, a blank of the solvent was measured to correct the baseline of the absorbance spectra in samples. Generally, absorbance spectra have been plotted as absorbance (a.u.) *versus* wavelength (nm). In this thesis absorbance spectra are, in some cases, showed as a function of molar extinction coefficient ($\text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) *versus* the wavelength (nm). To transform the absorbance data to molar extinction coefficients the Lambert-Beer law was employed (**Equation V.2**).

$$\text{Abs} = \varepsilon \cdot l \cdot c \rightarrow \varepsilon = \frac{\text{Abs}}{l \cdot c} \quad \text{Equation V.2}$$

Where:

- Abs Absorbance values (a.u.)
- ε Molar extinction coefficients ($\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)
- l Optical pathway of the cuvette (cm)
- c Concentration (M or $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)

Absorbance spectra, and fluorescence spectra also, have been plotted as normalized absorbance (or fluorescence), or relative fluorescence intensity, over the wavelength (nm). The transformation of the absorbance, or fluorescence, data to normalized or relative data was carried out by following the **Equation V.3**. and **Equation V.4**, respectively.

$$X_{\text{normalized}} = \frac{X - X_{\text{min}}}{X_{\text{max}} - X_{\text{min}}} \quad \text{Equation V.3.}$$

$$X_{\text{rel}} = \frac{X - X_{\text{abs, min}}}{X_{\text{abs, max}} - X_{\text{abs, min}}} \quad \text{Equation V.4.}$$

Where:

$X_{\text{normalized}}$	Normalized value of the spectroscopic property (absorbance or fluorescence intensity)
X_{rel}	Relative value of the spectroscopic property (absorbance or fluorescence intensity)
X	Value of the spectroscopic property (absorbance or fluorescence intensity) on each wavelength of the experiment
X_{max}	Maximum value of the spectroscopic property (absorbance or fluorescence intensity) in one single experiment
X_{min}	Minimum value of the spectroscopic property (absorbance or fluorescence intensity) in one single experiment
$X_{\text{abs, max}}$	Maximum value of the spectroscopic property (absorbance or fluorescence intensity) in one a set of experiments
$X_{\text{abs, min}}$	Minimum value of the spectroscopic property (absorbance or fluorescence intensity) in one a set of experiments

Stokes shift is the difference between positions of the band maxima of the absorption and emission spectra in energy units. The value of this parameter was calculated with the **Equation 4.5.** for the different BODIPYs in this thesis.

$$\text{Stokes shift (cm}^{-1}\text{)} = \frac{1}{\lambda_{\text{em, max}}} - \frac{1}{\lambda_{\text{abs, max}}} \cdot 10^7 \quad \text{Equation V.5.}$$

Where:

$\lambda_{\text{em, max}}$	Wavelength at the maximum value of fluorescence intensity (nm)
$\lambda_{\text{abs, max}}$	Wavelength at the maximum value of absorbance (nm)

V.4.2. Calculation of quantum yield.

The fluorescence quantum yield (ϕ_f) is the ratio of photons absorbed to photons emitted through fluorescence. Quantum yield gives the probability of the excited state being deactivated by fluorescence rather than by another non-radiative mechanism. There are different methods for the measurement of the fluorescence quantum yield:

Absolute method:

Absolute quantum yields for BODIPYs were obtained in chloroform (and in acetonitrile for **33a** and **33b**) using a spectrofluorometer with sphere detector (technical information about the instrument was detailed previously). Quantum yield values were determined at room temperature (25 °C) in quartz glass cells of 1 cm path-length (Hellma Analytics High Precision Cell).

In this method, the fluorescence emission spectrum of the solvent (blank) was measured at the corresponding $\lambda_{\text{abs, max}}$. Then, the solution of the compound, with absorbance below 0.1 at the excitation wavelength ($\lambda_{\text{abs, max}}$), was prepared and its fluorescence emission spectrum was measured using the same parameters than for the reference. After combined the two scans (blank and sample) into one graph, the software allow to calculate the quantum yield automatically (steps for the calculation are detailed in **Figure V.3**): first it matches the dispersions and then integrates the difference of the emission between the blank and the sample to determine the value of the quantum yield. The estimated error with this method is around $\pm 2\%$.

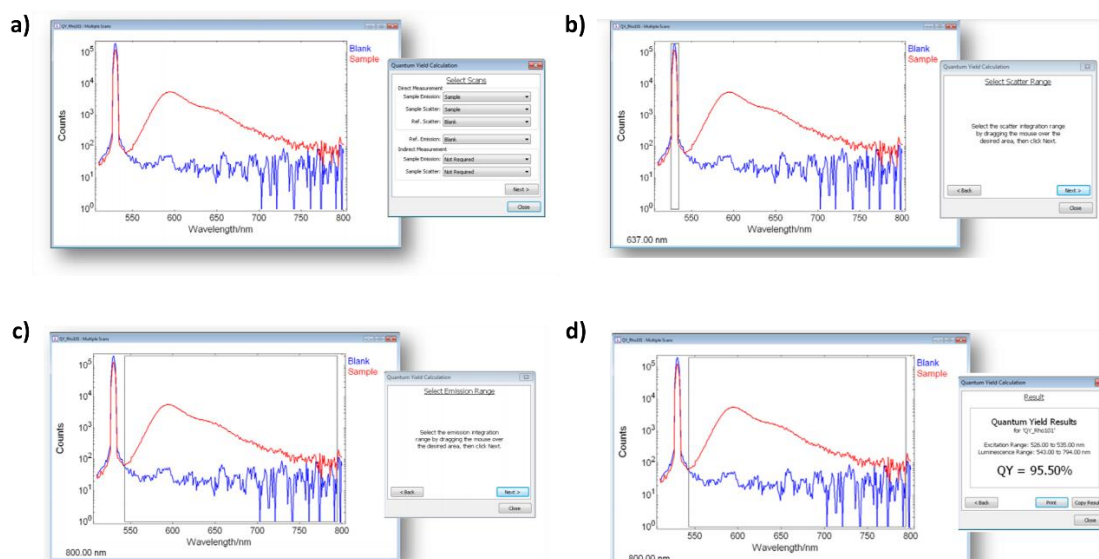


Figure V.3. Quantum Yield Wizard steps to calculate the absolute quantum yield of one compound with Edinburgh Instruments (Spectrofluorometer FLS980). Steps: **a)** select the data of the different scans, **b)** select the scatter integration range (Rayleigh scattering of the solvent), **c)** select the emission integration range (fluorescent emission band of the compound) and **d)** automatically determine the quantum yield.²⁸⁴

Relative method:

Quantum yields for BODIPYs **58a-b** were determined in different solvents by using a spectrofluorometer and rhodamine 101. Quantum yield were measured at 20 °C in 1 cm path-length quartz cuvettes (Hellma Analytics High Precision Cell).

The procedure to measure relative quantum yields consisted on measuring the fluorescence emission spectra of rhodamine 101 and the compound in solution. First, absorbance of both solutions was previously adjusted to values below 0.1 at the excitation wavelength ($\lambda_{\text{abs,max}}$) and then their emission spectra were recorded at a selected wavelength ($\lambda = 525$ nm, far from the Rayleigh). The compounds spectra were measured in chloroform and rhodamine 101 spectra were recorded using the solvent in which its quantum yield is tabulated in literature (methanol).

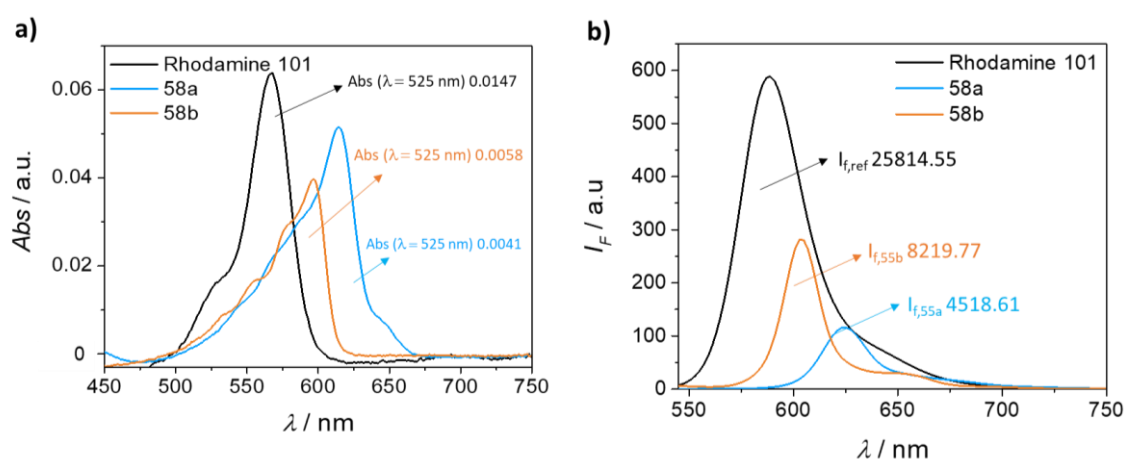


Figure V.4. Absorption UV-visible **(a)** and fluorescence emission **(b)** spectra of standard rhodamine 101 (in methanol) and BODIPYs **58a-b** (in chloroform).

²⁸⁴ Edinburgh Instruments, FLS980 Series Reference Guide of “Integrating Sphere for Measurements of Fluorescence Quantum Yields and Spectral Reflectance”, **2016**, United Kingdom.

The fluorescence emission spectra of standard and compound were plotted and combined with OriginPro 2016. The graph will show that the emission curve of the compound will be totally included below the fluorescence curve of the standard. OriginPro 2016 allow to calculate the areas under the fluorescence curves. Thus, the value of the quantum yield was calculated by using **Equation V.6**, considering the tabulated values for refraction index of the chosen solvents and the quantum yield of the fluorescent standard (rhodamine 101). The estimated error for this method is around $\pm 1\%$.

$$\Phi_F = \Phi_{\text{ref}} \cdot \frac{I_f}{I_{f,\text{ref}}} \cdot \frac{\text{Abs}_{\text{ref}}}{\text{Abs}} \cdot \left(\frac{\eta}{\eta_{\text{ref}}} \right)^2 \quad \text{Equation V.6.}$$

Where:

- Φ_F calculated quantum yield
- Φ_{ref} quantum yield of the fluorescent standard tabulated in literature (in methanol is 1.0)²⁸⁵
- $I_{f,\text{ref}}$ area under the fluorescence curve of the standard at the selected wavelength e in methanol
- I_f area under the fluorescence curve of each compound in the desired solvent (chloroform)
- Abs_{ref} absorbance of the fluorescent standard (in methanol) at the selected wavelength
- Abs absorbance of each compound (in the desired solvent) at the selected wavelength
- η_{ref} refraction index of methanol (at 20 °C 1.328)²⁸⁶
- η refraction index of the desired solvent (for chloroform at 20 °C is 1.445)²⁸⁷

²⁸⁵ A. M. Brouwer, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 2213–2228.

²⁸⁶ J. Ortega, *J. Chem. Eng. Data* **1982**, *27*, 312-317.

²⁸⁷ S. Kedenburg, M. Vieweg, T. Gissibl, H. Giessen, *Opt. Mat. Express* **2012**, *2*, 1588-1611.

V.5. Spectroelectrochemical experiments.

V.5.1. Devices and experimental conditions.

Absorption spectroelectrochemistry measurements were performed using a UV-visible SPELEC equipment (Metrohm-DropSens) controlled by the software Dropview-SPELEC (Metrohm-DropSens). This device combines a potentiostat, which registers the electrochemical signals, and a UV-Visible light source and a spectrometer, which allows us to register the absorptometric signals. Photoluminescence spectroelectrochemistry measurements were carried out using a customized SPELEC equipment in which LED diode was used to excite the chemical system instead of the UV-visible light source. Experiments related to the BODIPY **33b** were carried out with a 380 nm LED diode, while experiments related to the BODIPY **33c** were performed with a 470 nm LED diode. A UV-visible bifurcated reflection probe (DRP-RPROBE, Metrohm-DropSens) was used to send the electromagnetic radiation from the light source to the solution adjacent to the working electrode and to collect the transmitted or emitted light from the sample to the spectrometer.

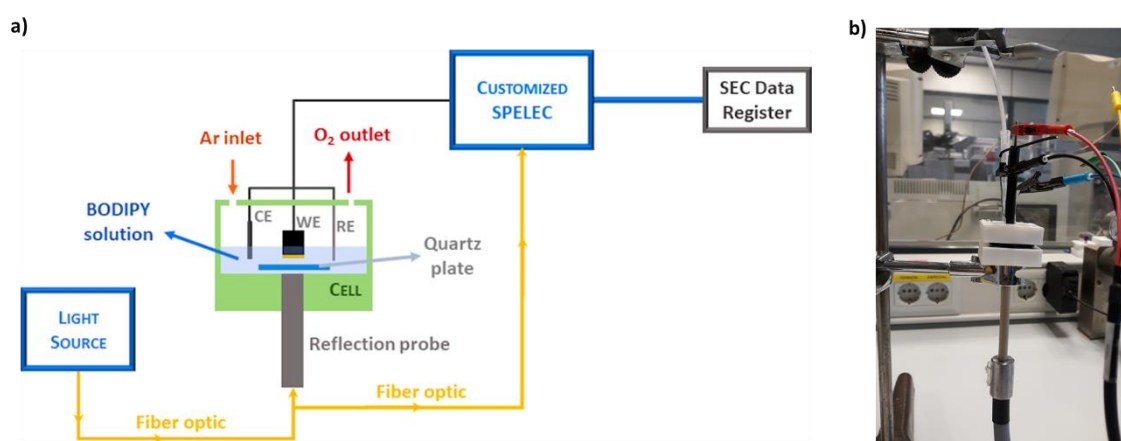


Figure V.5. Schematic representation (a) and real picture (b) of the working devices and the spectroelectrochemical cell used for the spectroelectrochemical studies.

All experiments were carried out using a three-electrode spectroelectrochemical cell. A 3-mm diameter disc gold was used as working electrode (WE), a platinum-wire as auxiliary electrode (counter electrode, CE), and a silver wire as pseudo-reference electrode (RE). Potentials of the experiments were referred to the redox pair ferrocene/ferrocenium (Fc/Fc^+) taken as internal standard. A quartz plate was placed on the reflection probe, between the probe and the working electrode, to minimize the contribution of the bulk solution to the absorbance. This set-up allowed working in conditions close to the thinfilm, where the electrolysis of the molecule present in solution was nearly complete.

Spectroelectrochemistry experiments were performed at room temperature (25 °C) by using dry acetonitrile solutions of the BODIPY **33b** 10^{-4} M or BODIPY **33c** 10^{-4} M in the presence of $[\text{nBu}_4\text{N}][\text{PF}_6]$ 0.1 M as supporting electrolyte. For all the experiments, oxygen was removed from the solution by bubbling argon for 5-10 minutes and keeping a stream of argon saturated in dry acetonitrile over the sample throughout the experiment.

The UV-Visible absorption spectroelectrochemistry experiments and the photoluminescence spectroelectrochemistry experiments consisted of a CV and the simultaneous recording of all spectral changes in the UV-Visible region due to absorption or emission of electromagnetic

radiation. For BODIPY **33b** the CVs were recorded between +0.79 V and -1.76 V starting and finishing the potential scan at +0.56 V. For BODIPY **33c** the CVs were recorded between +1.04 V and -1.56 V starting and finishing the potential scan at 0 V. All experiments were performed in a clockwise direction at a scan rate of $0.10 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$. Spectrum of the sample at the starting potential is taken as reference. Therefore, absorbance (or intensity of fluorescence) are plotted as increment of the optical property respect to this reference spectrum.

V.5.2. General description of spectroelectrochemical signals.

To better understand the signals registered during a spectroelectrochemistry experiment and to show the information that can be obtained from them, the oxidation of the BODIPY **33b** molecule will be shown next. **Figure V.6** shows the CV registered during electrochemical oxidation of BODIPY **33b** molecule, where a single pair of peak evolves around +0.54 V. The anodic peak at +0.56 V (E_{pa}) indicates that the molecule is being oxidized, while, when the potential is reversed a cathodic peak at +0.48 V (E_{pc}) related to the reduction of the BODIPY previously oxidized.

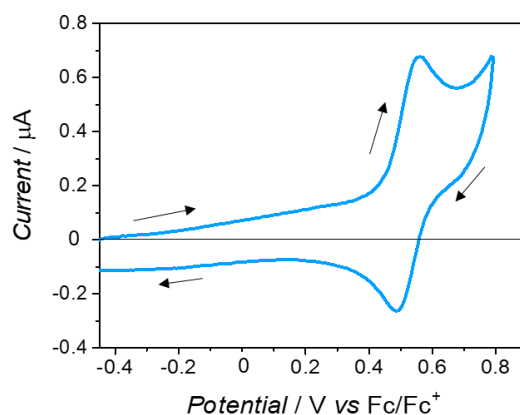


Figure V.6. CV during the oxidation of **33b**.

Simultaneously to the CV the evolution of the absorption spectra with the potential applied is registered, as shown in **Figure V.7.a**. A better visualisation of the evolution of the spectra during oxidation and subsequent reduction of **33b** is shown in **Figure V.7.b**. It is observed that there are two absorption bands that increase in intensity at 390 and 600 nm, which are related to the oxidation product electrogenerated at the electrode/solution interface. Subsequently, this compound is reduced as shown in **Figure V.7.a**. by the decreasing of these two bands until the end of the experiment. Simultaneously, a third absorption band decreased peaking at 540 nm. This band is related to the consumption of the **33b** in the electrode/solution interface due to its oxidation.

By selecting the absorbance values at the maximum of the three absorption bands and plotting them against the applied potential, we obtain the so-called CVA (**Figure V.7.c**). The CVAs at 390 and 600 nm show an increase of absorbance around +0.443 V, potential at which the current intensity starts to increase in **Figure V.6.**, due to the oxidation of **33b**. The absorbance increased until the vertex potential (+0.79 V) is applied. In the backward scan, the absorbance continues to increase until a potential of +0.59 V is applied since it is already in a potential region where **33b** is still being oxidised. From +0.59 V until the experiment ends, the absorbance decreases due to the reduction of the oxidation product of **33b** and its consequent

disappearance from the electrode/solution interface. A process very similar is observed for the CVA at 540 nm, but with negative values of absorbance related to the consumption of **33b** at the electrode surface due to its oxidation.

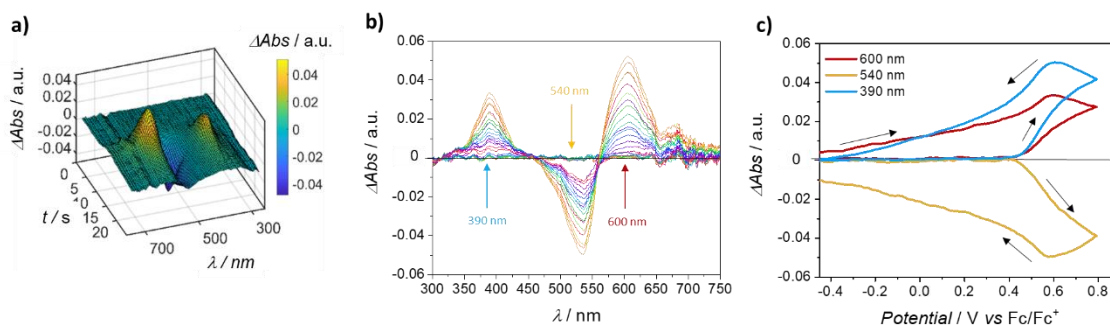


Figure V.7. Evolution with time of absorption spectra **(a)** and the changes in absorption bands **(b)** during the oxidation of **33b**. **(c)** CVA of **33b** at the changing absorption wavelengths (390, 540 and 600 nm).

The derivative of the absorbance with respect to time over the whole applied potential scan is called the DCVA. **Figure V.8.a.** and **V.5.b** show the DCVA at the three wavelengths selected in **Figure V.7.c**. **Figure V.8.a.** plot the DCVAs at the two wavelengths that increase during these experiment (390 and 600 nm) and the CV registered, while **Figure V.8.b.** depicted the DCVA at the wavelength that decreases during this SEC experiment (540 nm). As can be seen there is a very high similarity between the four signals, indicating that all of them are related to the same electrochemical process.

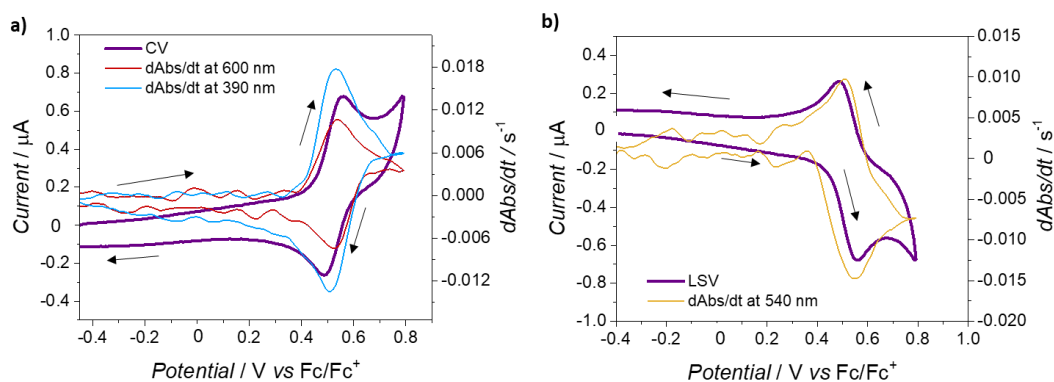


Figure V.8. Comparison of DCVA at 390 and 600 nm and CV **(a)** and comparison of DCVA at 540 nm and CV **(b)**, during **33b** oxidation. In graph **(b)** the LSV is the negative CV to better compare it with the DCVA.

V.6. Self-assembly experiments.

V.6.1. UV-visible and photoluminescence experiments.

Solvatochromic experiments and quantum yield determination (relative method) of compounds **58a** and **58b** were carried out according to the previously described procedures using 1 cm path-length quartz cuvettes (Hellma Analytics High Precision Cell). JASCO V-770-ST UV-visible/NIR or V-750-ST UV-visible spectrophotometers and JASCO FP-8500-spectrofluorometer were used for these experiments. Besides, for solid-state measurements of these compounds in UV-visible and photoluminescence a few drops of the sample solution were carefully deposited and dried on the surface of the cuvette to achieve a homogeneous thinfilm of the compound. Solid-state measurements were performed in 1 mm path-length quartz cuvettes (Hellma Analytics High Precision Cell).

VT-UV-visible experiments

All measurements were performed in 1 cm path-length quartz cuvettes (Hellma Analytics High Precision Cell). Thermal experiments were carried out in JASCO V-770-ST UV-visible/NIR or V-750-ST UV-visible spectrophotometers at constant heating rates of 1.0 K min⁻¹ from 363 to 283 K. These experiments were done at different concentrations of each compound in methylcyclohexane. Cooling curves for compound **58a** were monitored during the experiments at 437 nm, whereas for **58b** the wavelength was 620 nm. The aggregation curves were obtained by plotting the α_{agg} (degree of aggregation) at the chosen wavelength as a function of the temperature. The α_{agg} values were calculated by using **Equation V.9**.

$$\alpha_{\text{agg}} = \frac{\varepsilon - \varepsilon_{\text{agg}}}{\varepsilon_{\text{m}} - \varepsilon_{\text{agg}}} \quad \text{Equation V.9.}$$

Where:

- α_{agg} degree of aggregation
- ε molar absorption at the chosen wavelength at each point
- ε_{agg} molar absorption at the chosen wavelength for the most aggregate state of the sample
- ε_{m} molar absorption at the chosen wavelength for the most desaggregate state or at monomer state

VC-UV-visible experiments

All the measurements were performed at room temperature (25 °C) in JASCO V-770-ST UV-visible/NIR or V-750-ST UV-visible spectrophotometers. UV-visible spectra of BODIPY **55a** were measured in methylcyclohexane at different concentrations (from 5.5 mM to 2.4 μM) to monitor the desaggregation of the sample. The results of molar absorption were plotted against concentration at the wavelength of 610 nm to observe graphically the process. Quartz cuvettes of 1 cm, 1 mm or 0.1 mm (Hellma Analytics High Precision Cell) were used for the measurements at the different concentrations tested in the experiment.

Unfolding experiments

All the measurements were performed in 1 cm path-length quartz cuvette (Hellma Analytics High Precision Cell) in JASCO V-770-ST UV-visible/NIR or V-750-ST UV-visible spectrophotometers at room temperature (25 °C).

Unfolding experiments were developed for the solvent denaturation model of Meijer *et al.*,²⁷¹ which considers the supramolecular polymerization as a function of the relation between a “good” solvent, in which the less aggregate state -that is usually the dissociated monomer- is predominant, and a “bad” solvent, in which the aggregation process is favoured. For BODIPY **58a**

three different experiments were carried out to study the aggregation mechanism of the observed aggregates: methylcyclohexane (“bad” solvent) to chloroform (“good” solvent), methylcyclohexane (“bad” solvent) to 1,4-dioxane (“good” solvent) and chloroform (“bad” solvent) to 1,4-dioxane (“good” solvent).

In unfolding experiments, solutions of **58a** in the “bad” solvent and in the “good” solvent were mixed successively in different ratios, keeping constant the total concentration of the compound. UV-visible spectra were measured for the different ratios of the mixture and, finally, the aggregation curve was obtained by plotting the α_{agg} (calculated with **Equation V.9.**) at the chosen wavelength *versus* the molar fraction of the good solvent.

V.6.2. NMR experiments.

VT-NMR experiments

All VT-NMR experiments were carried out on Agilent DD2 500 MHz spectrometer. The experiments were realized at different temperatures (from 363 to 283 K) in MCH-d₁₄, with a fixed concentration of 30 mM for each compound.

VC-NMR experiments

All VC-NMR experiments were carried out on Agilent DD2 500 MHz spectrometer. The experiments were realized at different concentrations of the compounds (from 40 mM to 0.4 mM in case of **58a**, and from 43 mM to 0.3 mM in case of **58b**), in MCH-d₁₄ and at room temperature (25 °C).

V.6.3. FT-IR experiments.

Solution and solid-state measurements were carried out using a JASCO-FT-IR-6800 and a CaF₂ cell with a path length of 0.1 mm. For solid-state measurements a few drops of the sample were carefully deposited and dried on the surface of the cuvette to achieve a thinfilm of the compound.

V.6.4. AFM.

AFM images were recoded under ambient conditions using a MultiMode 8HR SPM from Bruker operating in tapping mode in air. Silicon cantilevers with a resonance frequency of 300 kHz were used. Different volumes of solutions of **58a** (5·10⁻⁵ M) and **58b** (1·10⁻⁴ M) in chloroform or methylcyclohexane were spin-coated onto HOPG surfaces before the measurements.



UNIVERSIDAD
DE BURGOS

TESIS DOCTORAL

*Síntesis y estudio de las propiedades de sistemas
poliheterocíclicos conjugados y BODIPYs α -sustituidos*

Sandra Díaz Cabrera

Burgos, 2022